

## 論文内容の要旨

論文題目： 全国の緩和ケア病棟で提供された終末期がん医療の実態と  
遺族による緩和ケアの構造・プロセス、アウトカム評価  
への影響：多施設診療記録調査

指導教員： 数間 恵子 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成19年 4月 進学

博士後期課程

申請者名： 佐藤 一樹

### 1. 目的

本研究の目的は、以下の4つとした。

- 1) 全国の緩和ケア病棟で提供された終末期がん医療の実態を記述する。
- 2) 緩和ケア病棟で提供された終末期がん医療と患者背景との関連を探索し、ケア提供の要因や背景構造を分析する。
- 3) 全国の緩和ケア病棟で提供された終末期がん医療の施設間差の実態とその要因を明らかにする。
- 4) 緩和ケア病棟で提供された終末期がん医療と遺族による緩和ケアの構造・プロセス評価、アウトカム評価との関連を検討する。

## 2. 方法

2007年に実施された緩和ケアの質を評価する遺族対象の大規模質問紙調査 J-HOPE study の対象者のうち、緩和ケア病棟で死亡した患者を対象に、死亡前に提供された医療を診療記録から調査した。

### 2-1. 対象

対象施設は、J-HOPE study の質問紙調査に参加した緩和ケア病棟 100 施設のうち、診療記録調査への参加に同意した 37 施設とした。対象者は、J-HOPE study の対象となった緩和ケア病棟で死亡したがん患者のうち、緩和ケア病棟の在棟日数が 3 日以上であった患者とした。

### 2-2. 調査手順

J-HOPE study の質問紙調査時に、遺族に対して診療記録調査の情報を開示し、調査拒否の意思確認を行ったのちに診療記録調査を実施した。診療記録調査は、各施設の医療者、または、事務局から派遣された調査員が各施設内で診療記録を閲覧し、専用の診療記録調査票に転記して行った。

### 2-3. 測定項目

診療記録調査では、先行研究をもとに選定し、輸液療法、鎮痛薬、鎮静、患者背景を調べた。診療記録調査での信頼性の劣る症状コミュニケーション、薬剤の使用目的は含めなかった。調査時点は「死亡 2 週間前」「1 週間前」「48 時間以内」の 3 時点で調査した。

質問紙調査から、緩和ケアの構造・プロセス評価として遺族によりホスピス・緩和ケアの構造とプロセスを測定する評価尺度である Care Evaluation Scale (CES) の短縮版と、緩和ケアのアウトカム評価として遺族により終末期がん患者の QOL を測定する評価尺度である Good Death Inventory (GDI) の短縮版のデータを用いた。

#### 2-4. 解析

全国の緩和ケア病棟で提供された終末期がん医療の実態の記述を行った。患者背景との関連は、ロジスティック回帰分析により行った。施設間差の記述では、提供された終末期がん医療を目的変数、患者背景と施設を説明変数、施設を変量効果としたロジスティック混合効果モデルにより分析し、施設効果の分散成分の推定値を施設間差の指標として用いた。また、終末期がん医療の提供を予測するモデルとして、患者背景、患者背景＋施設、施設の 3 通りのモデルを作成して適合度を分析した。遺族による緩和ケアの構造・プロセス、アウトカム評価との関連は、遺族による評価を目的変数、提供された終末期がん医療のそれぞれの項目、患者背景の影響、遺族背景、施設を説明変数、施設を変量効果とした混合効果モデルにより分析した。患者背景の影響は、施設間差の記述の際に用いたロジスティック混合効果モデルから算出した propensity score から生成した変数を用いた。関連要因の分析では効果量を算出し、Cohen による基準で小さな効果量以上を認めた関連のみを考察した。

#### 2-5. 倫理的配慮

疫学研究の倫理指針に則って研究を遂行した。東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会と各施設の施設内倫理委員会または病院長の承認を得て行った。

### 3. 結果

#### 3-1. 応諾状況

緩和ケア病棟 37 施設で死亡したがん患者 2802 名の診療記録を調査した(実施割合 99%)。調査対象者数は、死亡 2 週間前で 1885 名(67%)、死亡 1 週間前で 2352 名(84%)、死亡前 48 時間以内で 2802 名(100%)であった。

#### 3-2. 患者背景(表 1)

男性が 55%名(1551)、平均年齢が 70 歳(±標準偏差 12 歳)、がん原発部位は、肺が 23% (644 名)、肝臓・胆道・膵臓が 17% (476 名)、胃・食道が 17% (472 名)の順であった。緩和ケア病棟の入院はほとんどが初回入院で(91%、2541 名)、緩和ケア病棟の在棟日数は中央値 24 日[四分位範囲 12-49 日]であった。

#### 3-3. 緩和ケア病棟で提供された終末期がん医療の実態

##### 1) 輸液療法(表 2)

死亡 2 週間前、1 週間前の輸液療法の実態については表 2 を参照。

死亡前 48 時間以内では、輸液療法の実施割合は 67% (1881 名)で、1000ml/日以上の輸液療法は 16% (291 名)であった。高カロリー輸液は 7.1% (199 名)であった。

##### 2) 強オピオイド鎮痛薬 (表 3)

死亡 2 週間前、1 週間前の強オピオイド鎮痛薬の実態については表 3 を参照。

死亡前 48 時間以内では、強オピオイド鎮痛薬は 80% (2239 名)に使用された。強オピオイド鎮

痛薬を使用した患者のうち、モルヒネは 70% (1577 名)、フェンタニルは 40% (902 名)、経口薬は 5.1% (114 名)、注射薬は 74% (1663 名)、貼付薬は 32% (707 名)であった。

### 3) 鎮静(表 4)

死亡前 1 週間以内に、26% (730 名)のがん患者に鎮静が実施されたと判断できた。鎮静期間の中央値は 3 日間で、鎮静開始時に患者・家族の鎮静に対する意向を診療記録に記載していた割合は、患者 48% (350 名)、家族 82% (597 名)であった。

#### 3-4. 緩和ケア病棟で提供された終末期がん医療の施設間差の実態とその要因(表 5、表 6)

緩和ケア病棟で提供される終末期がん医療の施設間差は、全体として、死亡 2 週間前から死亡前 48 時間以内にかけて経時的に増加した。特に、死亡前 48 時間以内の輸液療法、高カロリー輸液、死亡前 48 時間以内の強オピオイド鎮痛薬の注射薬や貼付薬、鎮静の実施と患者・家族の意向のアセスメントで施設間差が大きかった。

緩和ケア病棟で提供される終末期がん医療の要因は、AIC で患者背景モデルと施設モデルを比較した結果、全体として死亡 2 週間前、1 週間前では患者背景モデルの方があてはまりが良く、死亡前 48 時間以内では施設モデルの方があてはまりの良い項目が多かった。

#### 3-4. 緩和ケア病棟で提供された終末期がん医療の、遺族による緩和ケアの構造・プロセス評価、

##### アウトカム評価への影響

遺族による緩和ケアの構造・プロセス、アウトカム評価と輸液療法、強オピオイド鎮痛薬、鎮静はいくつかの項目で有意な関連をみとめたが、小さな効果量以上の関連はほとんど示さなかった。

## 4. 考察

### 1) 輸液療法について

本研究から、日本の緩和ケア病棟で終末期がん患者に提供された輸液療法の実態が明らかとなった。緩和ケア病棟での輸液療法は概ねガイドラインで推奨されている治療に準じていたが、高カロリー輸液の実施についてガイドラインでの推奨より過剰であった可能性があった。

死亡直前の輸液療法や死亡前2週間以内の高カロリー輸液の実施には施設間差がみられ、施設間差には患者背景以外の要因の影響が大きかった。医療者の輸液療法に対する態度・好みではなく、がん患者やその家族に輸液療法のメリット・デメリットを説明し、輸液療法に対する意向や輸液療法による副作用の可能性をアセスメントした上で、輸液療法の有無を決定することが望まれる。

### 2) 強オピオイド鎮痛薬について

本研究から、日本の緩和ケア病棟で死亡前に提供された強オピオイド鎮痛薬の実態が明らかとなった。がん性疼痛治療のガイドラインと比較し、緩和ケア病棟では、経口薬や経直腸薬の使用が少なく、また、死亡直前の強オピオイド鎮痛薬の使用に際してモルヒネとフェンタニルを併用した使用がみられた。経口薬と経直腸薬については、ガイドライン公表当時は貼付薬の国内販売がなく、現在のがん性疼痛治療の状況と異なっているため、ガイドラインの更新が望まれる。また、死亡直前の強オピオイド鎮痛薬の投与方法については、注射薬や貼付薬の使用は施設間差の大きかった項目でもあり、施設間差には患者背景以外の要因の影響が大きかった。特に死亡直前での強オピオイド鎮痛薬の種類や剤形の使用方法について、その詳細な要因と効果を検証することが今後の終末期がん医療の質向上のために必要と考えられる。

### 3) 鎮静について

本研究から、日本の緩和ケア病棟で死亡前に提供された鎮静の実態が明らかとなった。緩和ケア病棟での鎮静は、使用薬剤や鎮静期間はガイドラインで推奨された治療に準じていたが、鎮静開始時の患者の鎮静に対する意向のアセスメントが不十分であった可能性が示された。

緩和ケア病棟での鎮静の実施には施設間差がみられ、施設間差には患者背景以外の要因の影響が大きいことが示された。ガイドラインで推奨される通り、まずは鎮静以外の方法で十分な苦痛の緩和をはかり、その上で症状緩和が不十分である場合には鎮静を積極的に考慮し、患者・家族とよく話し合ったうえで鎮静を行っていくような、ガイドラインで推奨されたステップで鎮静を個別的に実施していく必要性が示された。

### 4) 遺族による緩和ケアの構造・プロセス、アウトカム評価への影響について

遺族による緩和ケアの構造・プロセス評価、アウトカム評価は、輸液療法、鎮痛薬、鎮静の実施の有無と臨床的に意味ある大きさの関連はほとんど認めなかった。理想的な質指標はアウトカムに影響するプロセスであるが、輸液療法、強オピオイド鎮痛薬、鎮静は、アウトカムに影響する質指標にはならないことが示された。

## 5. 結論

本研究は、緩和ケア病棟で提供された終末期がん医療の実態、患者背景との関連、施設間差とその要因、遺族による緩和ケアの構造・プロセス評価、アウトカム評価との関連の検討を目的に、全国の緩和ケア病棟 37 施設の死亡がん患者 2802 名を対象に診療記録調査を実施し、以下を示した。

死亡前 2 週間以内の輸液療法、鎮痛薬、鎮静の実態が明らかとなり、概ねガイドラインで推奨される治療に準じていた。輸液療法、高カロリー輸液、強オピオイド鎮痛薬の注射薬や貼付薬、鎮静の実施に施設間差がみられ、その要因として患者背景以外の施設の影響が大きいことが示唆された。また、遺族による緩和ケアの評価は、輸液療法、鎮痛薬、鎮静の実施と臨床的に意味ある大きさの関連はほとんど認めなかった。



表1. 患者背景

	n	%		n	%
性別			専門的緩和ケアの診療日数 <sup>1)</sup>		
男性	1551	55.4%	中央値 [四分位範囲]	45	[23-89]
女性	1251	44.6%	緩和ケア病棟入院回数		
年齢			1回	2541	90.7%
平均(±標準偏差)	70.4	(±	2回	170	6.1%
婚姻状況			3回以上	55	2.0%
未婚	150	5.4%	緩和ケア病棟入院経路		
既婚	1882	67.2%	院内からの転棟	1001	35.7%
離婚	139	5.0%	自宅または他院からの入院	1766	63.0%
死別	579	20.7%	最終入院日数		
がん原発部位			中央値 [四分位範囲]	34	[17-65]
肺	644	23.0%	緩和ケア病棟在棟日数		
肝臓・胆道・膵臓	476	17.0%	中央値 [四分位範囲]	24	[12-49]
胃・食道	472	16.8%	食事摂取		
結腸・直腸	369	13.2%	(死亡2週間前)		
頭頸部	160	5.7%	なし～数口以下	777	41.2%
子宮・卵巣	154	5.5%	減少	633	33.6%
乳線	145	5.2%	良好	458	24.3%
腎・膀胱	111	4.0%	(死亡1週間前)		
その他	271	9.7%	なし～数口以下	1357	57.7%
がん罹病期間(月)			減少	684	29.1%
中央値 [四分位範囲]	15.6	[7.0-	良好	267	11.4%
がん治療歴			(死亡前48時間以内)		
手術	1400	50.0%	なし～数口以下	2600	92.8%
放射線治療	1713	61.1%	減少	180	6.4%
化学療法	991	35.4%	良好	22	0.8%

1) 緩和ケア病棟の主治医に限らず、緩和ケアを専門とする医師の初診から死亡までの期間

表2. 死亡前2週間での栄養/輸液療法の実施状況

	死亡2週間前		死亡1週間前		死亡前48時間以内	
	n	%	n	%	n	%
輸液療法						
あり	1047	55.5%	1438	61.1%	1881	67.1%
投与経路 <sup>1)</sup>						
末梢静脈	606	57.9%	865	60.2%	1202	63.9%
中心静脈	434	41.5%	554	38.5%	634	33.7%
皮下	3	0.3%	11	0.8%	11	0.6%
輸液量(ml/日) <sup>1)</sup>						
中央値 [四分位範囲]	600	[500-1000]	500	[400-1000]	500	[250-700]
500ml/日未満	254	24.4%	394	27.6%	690	38.2%
500-1000ml/日	466	44.7%	650	45.5%	825	45.7%
1000ml/日以上	323	31.0%	385	26.9%	291	16.1%
高カロリー輸液						
あり	211	11.2%	226	9.6%	199	7.1%
経管栄養療法						
あり	56	3.0%	61	2.6%	38	1.4%

1) 輸液療法の投与経路・輸液量は、輸液療法を実施した患者に対して中央値、四分位範囲を算出した

表 3. 死亡前 2 週間での鎮痛薬の使用状況

	死亡2週間前		死亡1週間前		死亡前48時間以内	
	n	%	n	%	n	%
<b>強オピオイド鎮痛薬</b>						
あり	1276	67.7%	1683	71.6%	2239	79.9%
投与量(mg/日) <sup>1, 2)</sup>						
中央値 [四分位範囲]	75 [30-180]		80 [30-180]		90 [39-200]	
30mg/日未満	102	17.9%	146	17.3%	242	15.7%
30-60mg/日	104	18.3%	157	18.6%	297	19.3%
60-120mg/日	121	21.3%	196	23.3%	385	25.0%
120-240mg/日	101	17.8%	141	16.7%	302	19.6%
240-480mg/日	72	12.7%	104	12.3%	161	10.4%
480mg/日以上	69	12.1%	99	11.7%	156	10.1%
種類(重複あり) <sup>1)</sup>						
モルヒネ	572	44.8%	848	50.4%	1557	69.5%
オキシコドン	230	18.0%	234	13.9%	101	4.5%
フェンタニル	604	47.3%	777	46.2%	902	40.3%
投与量(mg/日) <sup>2, 3)</sup>						
モルヒネ						
中央値 [四分位範囲]	90 [36-230]		90 [36-216]		90 [36-185]	
オキシコドン						
中央値 [四分位範囲]	30 [23-90]		30 [15-68]		45 [23-90]	
フェンタニル						
中央値 [四分位範囲]	100 [60-180]		120 [60-180]		90 [50-180]	
種類の併用 <sup>1)</sup>						
モルヒネ+オキシコドン	11	0.9%	13	0.8%	23	1.0%
モルヒネ+フェンタニル	102	8.0%	144	8.6%	261	11.7%
オキシコドン+フェンタニル	16	1.3%	18	1.1%	17	0.8%
剤形(重複あり) <sup>1)</sup>						
経口薬	324	25.4%	320	19.0%	114	5.1%
経直腸薬	25	2.0%	27	1.6%	55	2.5%
注射薬	522	40.9%	843	50.1%	1663	74.3%
貼付薬	528	41.4%	660	39.2%	707	31.6%
<b>ブプレノルフィン</b>						
あり	9	0.4%	9	0.4%	14	0.5%
<b>ベンタゾシン</b>						
あり	10	0.4%	10	0.4%	13	0.5%
<b>非オピオイド鎮痛薬</b>						
あり	1315	55.9%	1315	55.9%	1264	45.1%

1) 強オピオイド鎮痛薬の投与量・種類・剤形は、強オピオイドを使用した患者に対して中央値、四分位範囲、割合を算出した

2) 強オピオイド鎮痛薬は等力価表に基づき経口モルヒネに換算して算出した

3) 強オピオイド鎮痛薬の薬剤種類別の投与量は、各薬剤を使用した患者に対して中央値、四分位範囲、割合を算出した

表 4. 死亡前 1 週間での鎮静の実施状況

	死亡1週間前		死亡前48時間以内	
	n	%	n	%
鎮静の可能性が高いと判断できる薬剤の使用状況				
ミダゾラム				
>10mg/日	209	8.9%	512	18.3%
レボメプロマジン				
>25 mg/日	4	0.2%	7	0.2%
フェノバルビタール				
>300 mg/日	18	0.8%	106	3.8%
ハロペリドール				
>20 mg/日	11	0.5%	40	1.4%
上記のいずれかの基準を満たす薬剤の使用				
あり…①	230	9.8%	629	22.4%
診療記録での鎮静の確認				
上記①の薬剤使用について				
明らかに鎮静でない	83	3.5%	57	2.0%
上記①以外の薬剤使用について				
明らかに鎮静と記載	-		132	4.7%
本調査の定義での鎮静の実施				
あり	148	6.3%	705	25.2%
死亡1週間前、死亡前48時間以内のいずれかでの鎮静の実施				
鎮静あり	730	26.1%		
鎮静期間(日) <sup>1)</sup>				
中央値 [四分位範囲]	3	[2-6]		
1-2日	258	35.3%		
3-7日	315	43.2%		
8-14日	72	9.9%		
15日以上	68	9.3%		
患者・家族の鎮静の意向の診療記録への記載 <sup>1)</sup>				
患者の意向	350	47.9%		
家族の意向	597	81.8%		

1) 鎮静期間と患者・家族の鎮静に対する意向の診療記録への記載は、死亡1週間前、死亡前48時間以内のいずれかで鎮静を実施した患者に対して割合を算出した

表 5. 終末期がん医療提供の施設間差の指標

	施設効果の分散成分		施設効果の分散成分		施設効果の分散成分	
	推定値	標準誤差	推定値	標準誤差	推定値	標準誤差
	(死亡2週間前)		(死亡1週間前)		(死亡前48時間以内)	
輸液療法	0.88	0.25	1.08	0.29	1.70	0.44
輸液療法の投与経路	0.62	0.20	0.60	0.19	0.65	0.19
高カロリー輸液	1.59	0.50	1.73	0.52	2.25	0.67
強オピオイド鎮痛薬	0.22	0.08	0.26	0.09	0.68	0.19
強オピオイド鎮痛薬の種類						
モルヒネ	0.44	0.14	0.64	0.18	0.86	0.23
オキシコドン	0.23	0.11	0.43	0.17	-	
フェンタニル	0.47	0.15	0.57	0.17	0.82	0.22
強オピオイド鎮痛薬の剤形						
経口薬	0.26	0.11	0.21	0.10	0.63	0.25
注射薬	0.92	0.27	0.94	0.27	1.45	0.40
貼付薬	0.83	0.25	0.97	0.27	1.73	0.47
非オピオイド鎮痛薬	0.75	0.22	0.68	0.20	0.94	0.26
	(死亡前1週間以内)					
鎮静	1.58	0.42				
患者の鎮静に対する意向の記載	1.56	0.51				
家族の鎮静に対する意向の記載	1.96	0.68				

終末期がん医療の提供の施設間差の指標として、目的変数を終末期がん医療のそれぞれの有無、説明変数を患者背景と施設とし、施設を変量効果としたロジスティックモデルでの施設効果の分散成分の推定値を用いた死亡前48時間以内のオキシコドンは、モデルが収束しなかったため分散を推定できなかった

表 6. 終末期がん医療提供を予測する3つのモデルの適合度

		患者背景モデル				患者背景+施設モデル				施設モデル
		Hosmer-Lemeshow 検定				Hosmer-Lemeshow 検定				
		$\chi^2$	df	p	AIC	$\chi^2$	df	p	AIC	AIC
輸液療法	死亡2週間前	19.6	13	0.11	2118	11.8	13	0.55	1955	2331
	死亡1週間前	4.5	12	0.97	2567	11.4	13	0.58	2298	2766
	死亡前48時間以内	3.4	7	0.85	3333	15.3	13	0.29	2783	2864
輸液療法の 投与経路	死亡2週間前	17.0	13	0.20	1257	14.1	13	0.37	1199	1322
	死亡1週間前	9.3	12	0.67	1669	12.2	13	0.51	1582	1782
	死亡前48時間以内	23.0	12	0.03	2135	18.8	13	0.13	2000	2193
高カロリー輸液	死亡2週間前	9.0	10	0.53	1024	17.9	13	0.16	897	1099
	死亡1週間前	15.3	11	0.17	1227	14.5	13	0.34	1047	1225
	死亡前48時間以内	3.2	7	0.86	1277	16.2	13	0.24	1018	1077
強オピオイド鎮痛薬	死亡2週間前	21.1	13	0.07	2073	26.3	13	0.02	2046	2307
	死亡1週間前	15.2	13	0.30	2450	15.2	13	0.29	2402	2725
	死亡前48時間以内	8.9	13	0.78	2560	20.1	13	0.09	2389	2586
強オピオイド鎮痛薬の種類										
モルヒネ	死亡2週間前	12.3	13	0.51	2067	15.9	13	0.25	1996	2175
	死亡1週間前	10.1	13	0.69	2761	21.1	13	0.07	2604	2835
	死亡前48時間以内	13.6	11	0.26	3568	14.6	13	0.33	3248	3442
オキシコドン	死亡2週間前	16.7	13	0.21	1219	15.7	13	0.26	1210	1374
	死亡1週間前	6.7	13	0.92	1309	10.4	13	0.66	1284	1467
	死亡前48時間以内	-	-	-	-	-	-	-	-	-
フェンタニル	死亡2週間前	12.6	12	0.40	2180	16.8	13	0.21	2107	2208
	死亡1週間前	11.8	12	0.46	2731	24.9	13	0.02	2611	2758
	死亡前48時間以内	15.5	11	0.16	3255	10.6	13	0.65	3013	3144
強オピオイド鎮痛薬の剤形										
経口薬	死亡2週間前	12.6	13	0.48	1193	20.5	13	0.08	1181	1388
	死亡1週間前	16.4	13	0.23	1316	16.4	13	0.23	1307	1597
	死亡前48時間以内	18.4	13	0.14	830	17.5	13	0.18	805	839
注射薬	死亡2週間前	7.7	10	0.66	1517	10.8	13	0.63	1395	1539
	死亡1週間前	4.8	9	0.85	2069	16.5	13	0.22	1895	2075
	死亡前48時間以内	10.2	6	0.12	2416	7.6	13	0.87	2109	2152
貼付薬	死亡2週間前	6.5	10	0.78	1608	18.2	13	0.15	1507	1541
	死亡1週間前	10.6	9	0.31	2091	18.8	13	0.13	1916	1975
	死亡前48時間以内	15.7	9	0.07	2573	19.0	13	0.12	2211	2287
非オピオイド鎮痛薬	死亡2週間前	5.1	12	0.95	2322	13.1	13	0.44	2183	2334
	死亡1週間前	9.6	12	0.65	2939	18.3	13	0.15	2774	2962
	死亡前48時間以内	12.2	7	0.09	3642	13.1	13	0.44	3321	3420
鎮静	死亡前1週間以内	10.8	10	0.37	2965	11.6	13	0.56	2524	2677
患者の鎮静に対する意向の記載		30.7	12	0.002	931	19.3	13	0.12	800	797
家族の鎮静に対する意向の記載		1.8	7	0.97	634	13.5	13	0.41	547	519

患者背景モデル : 目的変数を終末期がん医療のそれぞれの有無、説明変数を患者背景としたロジスティックモデルから算出したpropensity scoreを予測実施率として用いた

患者背景+施設モデル: 目的変数を終末期がん医療のそれぞれの有無、説明変数を患者背景と施設(変量効果)としたロジスティックモデルから算出したpropensity scoreを予測実施率として用いた

施設モデル : 終末期がん医療のそれぞれの施設別の実施割合をそのまま予測実施率として用いた

AIC(赤池情報量基準): モデルの適合度の指標、AICが小さいほど良いモデルであると解釈する