せん妄を合併した終末期がん患者の身体的苦痛の実態調査 と有望な症状緩和治療の探索に関する研究

名古屋市立大学大学院 医学研究科
精神・認知・行動医学分野 助教 長谷川貴昭

名古屋市立大学大学院 医学研究科
精神・認知・行動医学分野 教授 明智龍男
聖隷三方原病院

緩和支持治療科 部長 森 雅紀
甲南医療センター

緩和ケア内科 部長 山口 崇
聖隷三方原病院

ホスピス科 部長 今井 堅吾
国立病院機構近畿中央呼吸器センター
心療内科 医長 松田 能宣

1. 研究の背景・目的

がん患者の疼痛や呼吸困難などの症状は発症率が高く、キードラッグの医療用麻薬・オピオイドが普及した現在も約 50%の終末期患者の症状緩和は不良で、生活の質を低下させる。症状緩和が不良となる主因の一つが併存するせん妄で、終末期の臓器不全のみならず、オピオイドの副作用としても発症し、オピオイド使用の障壁となる。元より、せん妄を合併した患者のがん疼痛や呼吸困難の最適な症状緩和指針は確立されていない。申請者らは症状緩和に関するガイドライン策定や臨床研究を通して終末期がん患者の苦痛緩和に資する活動を継続してきた。また、約 2,000 名を対象とした終末期がん患者対象の多施設コホート研究により、難治性症状の最適な治療開発に資するデータセットが構築されている[1]。本研究は、①せん妄を合併した終末期がん患者の苦痛(がん疼痛・呼吸困難)の実態を明らかにすることと、②せん妄を合併したがん疼痛・呼吸困難に対するオピオイドと抗精神病薬の併用療法の効果と安全性を予備的に検討することが目的とした。

2. 研究の対象ならびに方法

「緩和ケア病棟における医療の実態を明らかにする多施設共同研究 East-Asian cross-cultural collaborative Study to Elucidate the Dying process (EASED)」の二次解析として行った。EASED 研究は、日本・韓国・台湾の多施設国際共同の前向き観察研究で、終末期医療の実態の3国間の差異を探索し、終末期がん患者の死亡直前期の諸症状の変化や治療の効果を明らかにする多目的コホート研究である (UMIN 000025457)。今回の研究では国内 23 のホスピス緩和ケア病棟の入棟時 (T1)、死亡直前期 (T2, Palliative Performance Scale (PPS) が 20 未満に低下する時点) におけるせん妄およびその活動水準、身体症状 (疼痛、呼吸困難を Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS) スタッフ版で評価) の網羅的なデータセットから横断的ならびに縦断的な解析を行った。

3. 研究結果

(1) ホスピス入棟時 (T1) および死亡直前期 (T2, PPS が 20 未満に低下する時点) の終末期がん患者におけるせん妄の活動水準と身体症状の強さ

T1 時点で 1,896 人、T2 時点で 1,396 人の有効データが得られ、各時点でせん妄のない患者を参照とすると、過活動型せん妄を有する患者において中等度以上の強さの疼痛 (IPOS $\geq$ 2) を有する患者の割合が両時点で有意に高く (オッズ比, 95% 信頼区間: 1.49, 1.15-1.92 及び 1.71, 1.26-2.32)、呼吸困難 (IPOS $\geq$ 2) においても同じ傾向であった (オッズ比, 95% 信頼区間: 1.54, 1.16-2.06 及び 1.88, 1.39-2.55)。しかし、低活動型せん妄を有する患者においては、そのような傾向は認められなかった。

(2) 死亡直前期 (T2, PPS が 20 未満に低下する時点) の終末期せん妄を合併した疼痛に対する薬物治療方略と T2 時点から 24 時間の症状の経過

T2 時点で終末期せん妄と中等度以上の強さの疼痛 (IPOS $\geq$ 2) を有するがん患者 137 人が対象となった (生存期間中央値 3 日)。32 人 (23%) の患者のみオピオイドの導入あるいは増量が行われ、94 人 (69%) の患者においては抗精神病薬が定期投与されていた。しかし、76 人 (55%) の患者においては専門的な症状緩和治療やケアの実践に関わらず、T2 時点から 24 時間後の時点まで中等度以上の強さの疼痛 (IPOS $\geq$ 2) が持続していた。

(3) 死亡直前期 (T2, PPS が 20 未満に低下する時点) の終末期せん妄を合併した呼吸困難に対する薬物治療方略と T2 時点から 24 時間の症状の経過

T2 時点で終末期せん妄と中等度以上の強さの呼吸困難 (IPOS $\geq$ 2) を有するがん患者 141

人が対象となった(生存期間中央値 4 日)。31 人(22%)の患者のみオピオイドの導入あるいは増量が行われ、92 人(65%)の患者においては抗精神病薬が定期投与されていた。しかし、77 人(55%)の患者においては専門的な症状緩和治療やケアの実践に関わらず、T2 時点から 24 時間後の時点まで中等度以上の強さの呼吸困難(IPOS $\geq$ 2)が持続していた。

4. 考察

本研究は、進行がん患者における終末期せん妄を合併した身体症状という、終末期の複合的な苦痛についての実態調査を行い、その関連因子について検討を行った。

まず、疼痛や呼吸困難の症状の強さはせん妄の活動水準、中でも過活動型せん妄と有意に関連することがわかった。これは、中等度以上の強さの身体的苦痛(疼痛あるいは呼吸困難)を有する終末期がん患者における、せん妄のスクリーニング、特に活動水準の評価の重要性を明らかにした。また、背景には過活動型せん妄によって患者が身体症状を苦痛と捉える閾値が低下すること[2]、せん妄により身体症状の悪化を起こしうる不穏な活動によって症状が悪化しうること、あるいは共通の要因(オピオイドの投与)などが複合的に関与し[3]、負の連鎖を起こしていることが示唆された。医療者の複合的な苦痛の捉え方(過活動型せん妄があると身体症状が強いと評価する傾向)も本結果に影響を与えていたのかもしれない。

続いて、死亡直前期の終末期せん妄を合併した疼痛および呼吸困難に対する薬物治療方略に関しては、大部分の国内の緩和ケアの専門家がオピオイドのさらなる増量あるいは新規導入を控えるということが主要な実践と考えられた。これは、まさに治療抵抗性の苦痛と捉えた(治療抵抗性が確実と判断した)時点(T2)での専門家の思考を観察した結果とも考えられた。また、余命が非常に切迫している(生存期間中央値が 3-4 日)にも関わらず、翌日までも半数以上の患者において中等度以上の苦痛(疼痛あるいは呼吸困難)が持続しているという状況からも、オピオイド、抗精神病薬のみではなく、鎮静薬の必要性についても事前に話し合ったり、患者や家族の価値観に照らし合わせながら相応性について継続的に検討したりする必要があることがわかった。また、疼痛あるいは呼吸困難といった単一の症状としてアルゴリズムを考慮するのみではなく[4-6]、複合的な苦痛(せん妄を合併した身体症状)に対してシームレスに症状緩和薬を使用するといったことも一つの選択肢になりうることが示唆された。ただし、これらは二次解析から得られたという知見という性質上、よりエビデンスレベルの高い研究手法によって確認される必要がある。

5. 文献

1. M. Mori, T. Yamaguchi, I. Maeda, et al., “Diagnostic Models for Impending Death in Terminally Ill Cancer Patients: A Multicenter Cohort Study,” *Cancer Medicine* 10, no. 22 (2021): 7988–7995, <https://doi.org/10.1002/cam4.4314>.
2. Mercadante S, Adile C, Aielli F, et al. Personalized goal for dyspnea and clinical response in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2019;57(1):79–85; doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.10.492
3. Gaudreau JD, Gagnon P, Roy MA, et al. Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;109(11):2365–2373; doi: 10.1002/cncr.22665.
4. Mori M, Yamaguchi T, Suzuki K, et al. Japanese Dyspnea Relief Investigators. The feasibility and effects of a pharmacological treatment algorithm for cancer patients with terminal dyspnea: A multicenter cohort study. *Cancer Med* 2023; 12(5):5397–5408; doi: 10.1002/cam4.5362
5. Tagami K, Chiu SW, Kosugi K, et al. Cancer pain management in patients receiving inpatient specialized palliative care services. *J Pain Symptom Manage* 2024;67(1): 27–38. e1; doi: 10.1016/j.jpainsymman.2023.09.015 25.
6. Imai K, Morita T, Mori M, et al. Visualizing how to use antipsychotics for agitated delirium in the last days of life. *J Pain Symptom Manage* 2023;65(6):479–489; doi: 10.1016/j.jpainsymman.2023.01.004

6. 論文発表

1. Hasegawa T, Mori M, Yamaguchi T, et al. Delirium Motor Subtypes and Severity of Physical Symptoms in Patients with Advanced Cancer in Inpatient Hospice/Palliative Care Units: A Multicenter Prospective Cohort Study. *J Palliat Med*. 2025;28(4):437–445. doi:10.1089/jpm.2024.0348
2. Hasegawa T, Mori M, Yamaguchi T, et al. Pharmacological Strategies for Providing Patients With Delirium Relief From Terminal Dyspnea: A Secondary Data Analysis. *Cancer Med*. 2025;14(3):e70677. doi:10.1002/cam4.70677
3. Hasegawa T, Mori M, Yamaguchi T, et al. Pharmacological strategies for pain relief in patients with terminal delirium: A secondary data analysis. [under review]