

進行がん患者に対する診療ガイドライン  
を参照した輸液療法の影響に関する  
観察研究

2013

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

山口 崇

筑波大学

博士（医学）学位論文

進行がん患者に対する診療ガイドライン  
を参照した輸液療法の影響に関する  
観察研究

2013

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

山口 崇

# 目次

第 I 章	背景	1
I-A	進行がん患者の経口摂取不良と輸液療法	2
I-B	終末期がん患者に対する輸液量と症状への影響	3
I-C	終末期がん患者の輸液療法に関するガイドラインの作成	5
I-D	研究の目的	7
第 II 章	対象と方法	9
II-A	研究デザインと対象	10
II-B	評価項目	11
II-C	輸液療法	16
II-D	統計解析	17
II-E	倫理的配慮	18
第 III 章	結果	20
III-A	患者背景情報	21
III-B	実施された輸液療法の内容	21
III-C	全般的 QOL と全般的な苦痛、各身体症状の経時的変化	22
III-D	体液貯留徴候の経時的変化	22
III-E	満足度と有用性	22
III-F	診療ガイドラインに基づく輸液療法における輸液量と全般的 QOL・全般的な苦痛・身体症状の強度・体液貯留徴候の関係	23
III-G	診療ガイドラインに基づく輸液療法の輸液量と死亡前の気道分泌・せん妄の関係	24
第 IV 章	考察	25
IV-A	診療ガイドラインを参照した輸液療法の全般的な QOL への影響	26
IV-B	診療ガイドラインを参照した輸液療法の体液貯留徴候への影響	27
IV-C	診療ガイドラインを参照した輸液療法の各種症状への影響	28
IV-D	本研究の限界と課題	30
第 V 章	結語	33
第 VI 章	謝辞	35
第 VII 章	参考文献	39

第Ⅷ章	図表	-----	45
(付)	質問票	-----	61
(付)	同意書	-----	68
(付)	参考論文	-----	72

# 第 I 章

## 背景

## 第 I 章 背景

### I - A 進行がん患者の経口摂取不良と輸液療法

がん患者では、多くの場合その病状が進行するに従って経口摂取の低下がみられる<sup>1-3</sup>。がん患者における経口摂取の低下は、悪液質（食欲不振）・嘔気・便秘・嚥下障害・抑うつ・認知機能障害など終末期に出現する種々の症状が原因となることが多い<sup>4-6</sup>。進行がん患者における経口摂取の低下は脱水につながる可能性がある。脱水は、口渇・倦怠感・嘔気などの症状につながるのみならず<sup>7</sup>、進行がん患者の症状緩和に使用されるオピオイドやその代謝物の蓄積につながり<sup>8,9</sup>、いくつかの観察研究ではオピオイドの蓄積症状である鎮静・せん妄・ミオクローヌスなどの苦痛症状を引き起こす可能性が示唆されている<sup>10-12</sup>。経口摂取低下に伴う脱水に対する対処として人工的水分・栄養補給が行われ、人工的水分・栄養補給の最も一般的な方法として臨床現場では輸液療法が行われる。しかしながら、前述のとおり脱水に伴う苦痛の増強がある一方で、終末期がん患者に対する不適切な輸液療法に伴う四肢の浮腫・腹水・胸水の増強や心不全症状の出現など体液過剰での苦痛増強も報告されている<sup>13</sup>。このような背景から、終末期がん患者の脱水の予防・改善を意図して輸液療法を行うべきか、に関しては国際的に議論が続いている<sup>14-22</sup>。実際、終末期がん患者に対する輸液療法の施行率やその方法に関しては、本邦からの報告を含めて複数の研究で医師・施設により大きく差があることが報告されている<sup>23,24</sup>。これら終末期がん患者に対する輸液療法施行に関する不均一性の原因の一つ

として、実証研究の不足が指摘されている<sup>25</sup>。すなわち、終末期がん患者において輸液療法が及ぼす利益および不利益に関する研究は複数存在するにもかかわらず、その内容は、対象が少数に限られている、観察期間が短い、症状評価方法に信頼性・妥当性が乏しい、QOL評価が含まれていない、など様々な重大な限界を含んだ研究が多く、研究結果を一般化することが難しいという現状にある<sup>13,26-32</sup>。

このような終末期がん患者に対する輸液療法施行の不均一は、不適切な輸液不足による脱水関連の症状や輸液過剰による医原性の体液貯留関連の症状をもたらしている可能性があり、終末期医療における大きな問題の一つと考えられている。

### **I-B 終末期がん患者に対する輸液量と症状への影響**

2002年に 厚生労働省がん研究助成金研究「終末期がん患者に対する支持療法の適応に関する研究」班 Japan Palliative Oncology Study Group (J-POSグループ) が組織され、I-Aで述べたような背景から、その分担研究としてわれわれのグループでは終末期がん患者に対する輸液療法に関する研究として、本邦における終末期がん患者に対する輸液量の脱水並びに体液貯留に関連する症状への影響を調査することを目的とした多施設共同観察研究を行った<sup>33</sup>。

この研究は全国37施設（がん治療施設 14施設、緩和ケア病棟 19施設、在宅診療施設 4施設）で行われたコホート研究で、対象は予後3か月以下と推定される成人の腹部原発



悪性腫瘍患者とした。除外基準は肝硬変・腎不全・ネフローゼ症候群・タンパク漏出性胃腸症・副腎不全・甲状腺機能異常などの合併症、試験登録前3週間以内における抗がん治療の施行・継続、コミュニケーション障害（認知機能障害・失語・構音障害など）、および経腸栄養施行中、とした。研究中に施行された輸液療法は、適応・輸液量・輸液の内容に関して各施設で行われている通常診療に従って担当医師の判断で決定・調整された。この研究では、死亡3週間前と1週間前のいずれの時点でも1000ml/日以上輸液が施行されていた症例を輸液施行群、それ以外を輸液非施行群と分類し、死亡前3週間での粘膜の脱水所見・四肢の浮腫・腹水・胸水の変化と死前喘鳴・過活動性せん妄・ミオクロヌスの出現頻度を両群で比較した。

研究期間中、498例が適格基準を満たしたが、3週間以内の死亡・除外基準への抵触などで272例が除外され、最終的に226例が解析対象となった。輸液施行群は59例、輸液非施行群は167例で、両群に年齢・性別・全身状態 (ECOG PS)に差がなかったが、原発巣・死亡3週間前および1週間前の経口水分摂取量は両群で有意な差が見られた。両群とも死亡時期に近づくに従い、脱水は悪化する傾向が見られたが、輸液非施行群で有意に粘膜の脱水所見が悪化する症例が多かった(輸液非施行群 35% vs輸液施行群 14%;  $P=0.0020$ )。四肢の浮腫に関しても両群とも死亡時期が近づくに従い悪化する傾向が見られたが、輸液施行群で有意に四肢の浮腫が悪化する症例が多かった(輸液施行群44% vs輸液非施行群 29%;  $P=0.039$ )。腹水および胸水に関しては、輸液施行群では死亡時期が近づくに

従い悪化する傾向が見られたが、輸液非施行群では明らかな変化は見られず、輸液施行群でいずれの症状も悪化する症例が有意に多かった（腹水：輸液施行群 29% vs輸液非施行群 8.4%;  $P < 0.001$ 、胸水：輸液施行群 15% vs輸液非施行群 5.4%;  $P = 0.016$ ）。死前喘鳴、過活動性せん妄およびミオクロヌスは両群で有意な差は見られなかった。

この研究の結果から、終末期がん患者に対して標準化されないまま個々の医師の判断で輸液療法が施行されている状況では、輸液量が多い場合、粘膜の脱水所見の悪化を緩和する可能性があるが、輸液過剰に伴う体液貯留関連症状の増悪をもたらす危険性が高いことが示唆された。研究の限界として、対象が腹部悪性腫瘍患者に限定されているなどの点があげられるが、この研究結果により、本邦においてある一定の頻度で、輸液療法に関連して医原性に、終末期がん患者が苦痛の増強を被っている現状が示唆された。

また、この研究を通じて、終末期がん患者に対する輸液療法に関する信頼性・妥当性が確認された評価ツールを使用した多施設共同観察研究が実施可能であることを示すことができた。

### **I-C 終末期がん患者の輸液療法に関する診療ガイドラインの作成**

これまで述べてきたように、終末期がん患者では標準化されていない輸液療法により、不必要な輸液過剰あるいは輸液不足に伴う苦痛を被っていた。また、終末期がん患者における輸液療法の選択には画一的な対応ではなく患者の身体状況を踏まえて選択する

必要があるのみならず、輸液療法に関する意思決定には患者および家族の価値観を含めて知識・経験・文化的背景・社会的背景などが大きく影響を与えることが複数の研究で示されている<sup>34-39</sup>。したがって、終末期がん患者に対する輸液治療に関する意思決定を行うに際して、患者および家族の価値観など身体状況以外も踏まえて対応することが重要であり、輸液治療の利益・不利益のバランスを総合的に評価する必要がある。このような複雑な治療選択を行っていくに当たり、有用な情報を提供し、より標準的な治療方針を明確にするために、終末期がん患者の輸液療法に関する診療ガイドラインを作成することは患者及び家族にとって利益をもたらすものと考えられる。2006年に日本緩和医療学会によって「終末期癌患者に対する輸液療法のガイドライン (第1版)」が作成された<sup>40,41</sup>。

この診療ガイドラインは、Minds診療ガイドライン作成の手引きに従い作成された<sup>42</sup>。32名の多職種の特任家（緩和ケア医 6名、外科医 6名、麻酔科医 4名、腫瘍内科医 3名、在宅医 2名、看護師 5名、ソーシャルワーカー 1名、生命倫理学者 2名、法律家 1名、疫学者 2名）からなる作成委員が組織された。日本緩和医療学会員からのサーベイランスから得られた臨床疑問案とそれに対応する系統的文献検索を経て、診療ガイドライン原案が作成された。その後3回のデルファイ法による検討<sup>43</sup>、外部委員・患者遺族代表による評価を経て、最終稿として123項目に関する推奨・記述が作成された。

この診療ガイドラインの推奨は、全般的な推奨（「患者・家族の価値観、意向、個別性の尊重」「評価」「利益と不利益のバランスの最大化」「人工的な水分・栄養補給以外のケア・治療の重要性」「医学的推奨の要約」）と各臨床疑問に対する推奨（「身体的苦痛・生命予後」「精神面・生活への影響」「倫理的問題」）から構成され、全般的な生活の質（Quality of Life (QOL)）・満足度・身体症状・予後・全身状態・倫理的側面など包括的に評価を行い、加えて治療開始後も定期的に評価を継続し、状態に合わせて適宜輸液療法を適正化する事を推奨している。

表 1に、身体的苦痛に対する主な推奨項目を例示する。

#### **I-D 研究の目的**

これまで述べてきたとおり、終末期がん患者では輸液過剰および輸液不足いずれの影響も受けやすく、不適切な輸液療法に伴う苦痛の増強という不利益を被る危険性が高い患者群であるといえる。そのため、終末期がん患者に対して、輸液過剰に伴う不利益を最小限とし、輸液療法の本来の目的である脱水による苦痛を可能な限り回避するという利益を最大限にもたらすことを目的に、「終末期癌患者の輸液療法に関するガイドライン」が作成された。この診療ガイドラインは、日本緩和医療学会会員全員に無償で配布されたのみならず、非学会員でも自由に参照できるように日本緩和医療学会のホームページ上で一般に対して公開され、広く対象となる終末期がん患者に対する診療へ反映される

ように働きかけられた。しかしながらこれまでのところ、実臨床において終末期がん患者に対して診療ガイドラインに基づく輸液療法のが妥当性（患者への利益につながり、不利益の軽減につながっているかなど）に関しては検証されていなかった。このようなことから、「終末期癌患者の輸液療法に関するガイドライン」の妥当性を検証するために、診療ガイドラインに基づいて行われる輸液療法が、患者に与える影響を明らかにすることが必要であると考えられた。

今回我々の研究の主要な目的は、診療ガイドラインを参照した輸液療法が提供されている進行がん患者における、患者による主観的な全般的 QOL・医療者評価による全般的苦痛の程度・各種身体・精神症状・体液貯留徴候の継時的な変化を明らかにすることである。我々の研究の副次的な目的は、診療ガイドラインを参照した輸液療法が提供されている進行がん患者における、1) 輸液療法に対する患者の満足感および患者が感じる輸液療法の有用性、2) 輸液量が全般的 QOL・全般的な苦痛・各種症状・体液貯留徴候へ与える影響、を明らかにすることである。

## 第Ⅱ章

### 方法と対象

## 第Ⅱ章 方法と対象

### Ⅱ－A 研究デザインと対象

本研究は、日本国内の54施設（がん治療施設 30施設、緩和ケア病棟 22施設、在宅診療施設 2施設）で行われた多施設共同の前向きコホート研究である。参加施設は先行の終末期がん患者に対する輸液量の脱水並びに体液貯留に関連する症状への影響を調査することを目的とした多施設共同観察研究の参加施設に加え<sup>33</sup>、国内で最大規模の緩和ケア従事者参加メーリングリスト（390名の緩和ケア従事医療者が参加）であるPRPPで参加を呼びかけ参加希望があった施設とした。対象は、参加施設で診療を受けている進行がん患者である。適格基準は、1) 20歳以上、2) 病理学的もしくは臨床的に治癒困難と診断された腹部原発悪性腫瘍、3) 重度の経口摂取量低下（摂取熱量 100 kcal/日以下かつ摂取水分量100 ml/日以下）、および 4) 参加施設で経過観察可能、をすべて満たす症例とした。除外基準は以下の8項目とした：1) 原発巣が肝臓がん・前立腺がんまたは食道がんの症例、2) 原疾患と関連しない腎不全（Cr > 2 mg/dl）、心不全（NYHA 基準Ⅲ度以上）または、肝不全（総ビリルビン > 2mg/dl）を合併している症例、3) 肝硬変、ネフローゼ症候群、または、タンパク漏出性胃腸症を合併している症例、4) 腹水緩和のための腹腔-静脈シャント施行症例、5) 介入が必要な甲状腺機能低下症、副腎不全、または、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を合併している症例、6) 認知機能障害を有する症例、7) 研究参加前2週間以内に抗がん治療（外科治療・放射線治療・化学療法）

を受けた症例、8) 経腸栄養の投与を受けている症例。対象患者は2006年10月から2008年10月までの期間に各参加施設で研究に登録され、登録された症例は2009年6月まで観察継続された。

## II-B 評価項目 ((付) 質問票)

### (1) 全般的 QOL

患者評価による全般的QOLは、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-C30 (EORTC-QLQ-C30) のItem 30を使用して評価した。EORTC-QLQ-C30は、国際的に最も頻要されているがん領域のQOL質問票で患者による自記式の評価表である<sup>44</sup>。EORTC-QLQ-C30の質問の一つであるItem 30は、「この一週間、あなたの全体的な生活の質はどの程度だったでしょうか。」の質問に対して、1(とても悪い) から 7(とてもよい) の7段階Likert scaleで評価する項目であり、全般的なQOLを評価する単独項目である。EORTC-QLQ-C30は、すでに日本語版の信頼性・妥当性も検討されており、本邦においても使用可能な質問票である<sup>45</sup>。

### (2) 全般的な苦痛

本研究の対象患者は進行がん患者であるため、研究の進行にあわせて病状も進行する危険性は高く、それに伴って患者自身の客観的自己評価が困難になる事が予測される。



そのため、客観的自己評価が難しい認知症患者における苦痛の度合いを量的に（代理評価者が）測定する評価ツールとして妥当性が確認されているthe Discomfort Scaleを用いて、患者評価による全般的QOL評価の代替評価手段として、医療者評価による全般的な患者の苦痛を評価した<sup>46</sup>。The Discomfort scaleは輸液治療中止後の苦痛の評価に用いられ、輸液治療に関連する苦痛評価に関して十分な感度が確認されているThe Discomfort Scaleは、9つ項目（不快な音を伴う呼吸、不快を示す声、満足した表情、悲しげな表情、おびえた表情、しかめ面、リラックスした姿勢、緊張した姿勢、落ち着かない動き）に関して、それぞれ0（なし）から3（強度）までの4段階のLikert scaleで評価し、点数を合計するものである。合計点は0点（苦痛は確認されない）から27点（高度の苦痛が認められる）で評価される。The Discomfort Scaleの日本語版の妥当性に関しては、研究グループ内でdouble-back translationを行い、合計得点の級内相関係数が0.97 (N = 30)である事が確認されている（森田達也 unpublished data）。本研究では、各施設の研究分担がThe Discomfort Scaleを評価した。

### (3) 身体症状

8つの身体症状（疼痛・呼吸困難・嘔気・嘔吐・眠気・倦怠感・口渇・腹部膨満）に関しては、M.D. Anderson症状評価表で評価した<sup>47</sup>。M.DAnderson症状評価表は患者自己評価による自記式質問票であり、各症状とも、「(症状は) この1週間で平均してどのくら

いの強さでしたか？」に対する回答を、0(まったくなかった) から 10(これ以上考えられないほどひどかった)の11段階のNumerical rating scaleで評価する。

M.D. Anderson症状評価表は日本語版の信頼性および妥当性が確認されており、本邦でも使用可能である<sup>48</sup>。

#### (4) 体液貯留所見

##### a) 四肢の浮腫・腹水・胸水

先行研究と同様に<sup>33</sup>、四肢の浮腫に関しては、0(浮腫なし)、1(足もしくは手のみ)、2(下腿もしくは前腕まで)、3(大腿もしくは上腕まで)、4(全身性の浮腫)の5段階で、腹水と胸水はそれぞれ0(なし)、1(無症状性)、2(有症状性)の3段階で各施設の研究分担医師が評価した。

##### b) 気道分泌

先行研究と同様に<sup>33,49</sup>、Backの評価尺度を用いて各施設の研究分担医師が評価した<sup>50</sup>。Backの評価尺度は、0(聴取しない)、1(患者のそばに居れば聴取できる)、2(静かな部屋でベッドのそばでしっかり聞き取れる)、3(静かな部屋で6m離れて(あるいは、部屋の入り口で)聞き取れる)、の4段階で医療者が評価する尺度である。本研究では、Backの評価尺度で2点以上もしくは抗コリン薬の使用や吸引を必要とする場合を“気道分泌あり”とした。

## (5) せん妄

せん妄症状の評価に関しては、the Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)、Agitation Distress Scale (ADS)、Communication Capacity Scale (CCS)を死亡後に後向きに各施設の研究分担医師が評価した。MDASは10項目（意識障害・見当識障害・短期記憶障害・順唱と逆唱の障害・注意障害・思考障害・知覚障害・妄想・精神運動抑制もしくは興奮・睡眠覚醒リズムの障害）をそれぞれ4段階で医療者が評価し、合計点（0-30点）で評価する<sup>52</sup>。MDASは、日本語版の妥当性も確認されている<sup>51</sup>。ADSは終末期がん患者の活動性せん妄の評価のために本邦で開発されたツールで、運動不安の頻度・運動不安の範囲・運動不安の内容・精神不安・幻覚・妄想・睡眠の6項目を医療者が評価する<sup>53</sup>。CSSは終末期がん患者のコミュニケーション能力を評価するツールで、主に低活動性せん妄の評価を目的に開発された。意識水準・Open-ended Questionに対する回答・Closed-ended Questionに対する回答・自発的なコミュニケーション・自発的な運動の5項目を医療者が評価する<sup>52,53</sup>。

本研究では、先行研究と同様に以下のように各項目を評価した<sup>54</sup>。コミュニケーション能力に関しては、MDASのItem1とCCSのItem 3および4の合計点で評価し、数値が高いほどコミュニケーション能力が保たれているとした。興奮の度合いは、ADSのItem 1-4の合計点（範囲: 0-12）で評価し、数値が高いほど興奮の度合いが強いとした。過活動

性せん妄はMDASのItem 9（精神運動抑制もしくは興奮）を0（なし）から 3（重度）の4段階で評価し、2以上の場合に“過活動性せん妄あり”とした。

## (6) 満足度・有用性

### a) 満足度

終末期がん患者の輸液療法に関する満足度を評価するために開発され妥当性が確認されている満足度尺度で評価した<sup>55</sup>。満足度尺度は、12の項目に関して、0（とても不満）から 5（とても満足）で評価するもので、各項目は、輸液療法に関する説明・生活への影響・全体的効果の3つの下位尺度に分類される。本研究では解釈がしやすいように、全般的な満足度としてすべての数値を合計した点数、および各下位尺度の合計点が0-100点になるように調整した。

### b) 有用性

患者が感じる輸液療法の有用性は、先行の輸液療法に関する無作為化比較試験で使用されていた尺度を使用した<sup>56</sup>。この尺度は、「点滴は身体を良い状態に保つことに役立っていますか？」の質問に対して、1（まったく役に立っていない）から 7（とても役に立っている）の7段階のLikert scaleで評価する。

## (7) 患者背景情報

患者背景情報として、年齢・性別・原発巣・転移巣（肺・肝臓・胸膜播種・腹膜播種・脳・骨）・経口摂取低下の理由・ECOG performance scale・診療録より医療者が情報を得て記録した。

## II-C 輸液療法

輸液療法は「終末期癌患者に対する輸液療法に関するガイドライン」の推奨に基づいて行われた<sup>41</sup>。このガイドラインは、全般的な推奨（「患者・家族の価値観、意向、個別性の尊重」「評価」「利益と不利益のバランスの最大化」「人工的な水分・栄養補給以外のケア・治療の重要性」「医学的推奨の要約」）と各臨床疑問に対する推奨（「身体的苦痛・生命予後」「精神面・生活への影響」「倫理的問題」）から構成され、123項目に関する推奨・記述が含まれている。このガイドラインは様々な臨床状況に対する輸液療法の推奨を含んでおり、一つの臨床状況に対して異なる側面化は相反する推奨項目を生じることがあり、その際には全般的な推奨を参考にしながら、輸液治療の方法を選択することを推奨している。したがって、その治療選択は極めて複雑でありかつ多様であるため、行われている輸液療法がガイドランを遵守しているかを厳密にモニタリングすることは現実的には不可能と判断した。そこで、代替法として、全参加施設の研究分担者が参加する研究グループミーティングを開始時および研究継続中毎年開催（各3時間を合計4回開催）し、その際に診療ガイドラインの全般的な推奨を再確認するとともに、主な臨床状況におけるガイドライン

を参照した輸液療法の選択の例示を行うことで、ガイドラインの遵守を促進した。さらに、研究グループミーティングの議事録を各参加施設の研究分担者に送付するとともに、そこでも診療ガイドラインの全般的な推奨を記載しガイドラインの遵守を促した。

輸液療法に関しては、投与量・投与経路・高カロリー輸液の有無、に関して記録した。

## II-D 統計解析

### a) 診療ガイドラインに基づく輸液療法の QOL および身体症状への影響

本研究の主要評価項目は、全般的 QOL と全般的な苦痛である。全般的 QOL、全般的な苦痛、身体症状、体液貯留徴候、満足度、有用性、および輸液療法に関する項目、は第1週から第4週までは毎週、第6週から第12週までは2週毎に評価し、試験開始後12週までに死亡した症例はその時点までを評価期間とした。

気道分泌・せん妄に関しては、死亡直前に出現し問題になる症状であるため、死亡前48時間を評価点とした。しかしながら、前向きに死亡時期を予測することはできないため、気道分泌・せん妄の評価に関しては、死亡後72時間以内に、死亡前48時間に関して後方視的に評価した。

全般的QOL、全般的な苦痛および身体症状の経時的変化を示すため、各症例ごとに評価時点の数値をその前の評価時点の数値を差し引いた値を測定し、箱ひげ図で表した。箱ひげ図は、中央値を表す中心線、第1四分位点と第3分位点の分布を示す長方形(箱)、

第1四分位点と第3分位点の差の1.5倍を超えない範囲で最も外れている値までの距離が横線（ひげ）、で表される<sup>57</sup>。

体液貯留徴候に関しては、試験開始後1週の数値が試験開始時点の数値より減少していれば“改善”、増加していれば“悪化”、変化がなければ“不変”とした。

#### b) 輸液量と QOL および症状との関連

輸液量と各評価項目との関連を探索するために、試験開始時から試験開始後1週間に投与された輸液量により、大量輸液群（1000ml/日以上）と少量輸液群（1000ml/日未満）の2群に分類した。この分類は、実際の登録症例における輸液量の分布を元に決定したが、他の分類（1.2L/日以上 vs 1.2L/日未満、1.5L/日以上 vs 1.5 L/日未満）でも同様に探索的に検定したが、同様の結果が得られた。

次に、各群における、試験開始1週間後の全般的 QOL・全般的な苦痛・身体症状・体液貯留徴候を比較した。また、1週目における満足度と有用性を各群で比較した。さらに、死亡48時間前の気道分泌とせん妄に関しても、2群間で比較した。

単変量解析は、連続変数に関しては t 検定を、カテゴリー変数に関してはカイ2乗検定もしくはフィッシャーの正確確率検定を行った。群間比較に関しては、交絡因子の影響を除外するため、年齢・性別・原発巣・肺転移・肝転移・胸膜播種・腹膜播種・経口摂取低下の理由、を共変数として、線形回帰モデルもしくは2項ロジスティック回帰モデルで補正した。

統計解析の際、欠損値はそのまま個別欠損として扱い解析から除外した。すべての統計解析は SPSS for Windows Ver 19.0 日本語版（日本 IBM 社）を使用して行った。

## II-E 倫理的配慮

本研究は各研究実施施設の倫理委員会で審議され承認を得て実施された。また、ヘルシンキ宣言を遵守し、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に基づき実施された。また、参加者に対して各施設の研究分担医師が口頭および書面で説明を行った上で、文書同意を得て実施された。



## 第三章

### 結果

## 第Ⅲ章 結果

### Ⅲ-A 患者背景情報

最終的に基準に適合した161例が参加した。参加者の平均年齢は71.4±10.5 歳、男性が55.9%、主な原発巣は胃・大腸・膵臓であった。参加者の ECOG Performance status (PS) は3および4合わせて85.7%を占めた。参加者の生存期間の中央値は20日（範囲 1-84日）であった。経口摂取低下の理由は、消化管閉塞 47.7%、病状進行に伴う経口摂取低下 45.3%であった。試験開始時の背景情報は表 2に示した。大量輸液群（85例）と少量輸液群（76例）の背景情報の比較では、年齢・性別・原発巣・ECOG PS は両群で有意差を認めなかったが、肝転移が少量輸液群で有意に多かった。経口摂取低下の理由では、大量輸液群で消化管閉塞が、少量輸液群で病状進行に伴う経口摂取低下が有意に多かった。また、両群で開始時の評価項目の測定値に有意な差は認めなかった。

### Ⅲ-B 実施された輸液療法の内容

試験開始時に投与されていた輸液量の平均は912.3±494 ml/日であった。28例が1500ml/日以上輸液投与を受けていたが、そのうち23例（82.1%）は消化管閉塞を合併していた。体液過剰徴候を有するにも関わらず、1000ml/日以上輸液投与を受けていた19例の内、11例（58%）が消化管閉塞を合併していた。高カロリー輸液を投与されていたのは42例いたが、そのうち32例（76.2%）が消化管閉塞を合併していた。輸液の投

与経路は、末梢静脈経路 82例 (50.9%)、中心静脈経路 61例 (37.9%)、皮下経路 18例 (11.2%) であった。

### Ⅲ－C 全般的 QOL と全般的な苦痛、各身体症状の経時的変化

12週の観察期間を通じて、全般的 QOL の中央値は安定して経過した。また、全般的な苦痛の中央値も安定して経過した。(図1)

各身体症状に関しては、疼痛・呼吸困難・嘔気・眠気・倦怠感・腹部膨満の6つの症状強度の中央値は12週の観察期間を通じて安定して経過した。一方で、嘔吐・口渇は、試験開始後1週目および2週目に症状の変動がみられたが、その後は安定して経過した。

(図2)

### Ⅲ－D 体液貯留徴候の経時的変化

136例が試験開始後1週後の時点で体液貯留徴候の変化に関して評価可能であった。それぞれ、98.5 %、97 %、86.7 %の症例で胸水・腹水・四肢の浮腫は「改善」もしくは「変化なし」であった。(表 3)

### Ⅲ－E 満足度と有用性

101例が試験開始1週間後の時点で満足度および有用性が自記式で評価できた。満足度

尺度で測定された全般的な満足度、情報提供に関する満足度、生活への影響に関する満足度、治療効果に関する満足度の平均値はそれぞれ76.4、77.1、62.4、78.2であった（全て範囲は0-100、数値が高いほど高い満足度を示す）。また、試験開始1週間後の時点における、患者が感じる輸液療法の有用性の平均値は5.43であった（範囲は0-7、数値が高いほど高い有用性を感じている事を示す）。（表 4）

### III-F 診療ガイドラインに基づく輸液療法における輸液量と全般的 QOL・全般的な苦痛・身体症状の強度・体液貯留徴候の関係

151例で試験開始1週間後の時点における各評価項目の変化と輸液量との関係进行评估可能であった（表 5）。試験開始1週間後の時点の全般的 QOL、全般的な苦痛の変化に関しては、両群で有意差を認めなかった。各身体症状のなかで、口渇は大量輸液群において少量輸液群と比較して有意に症状強度が低下していた（ $-0.39 \pm 2.45$  vs  $0.68 \pm 1.89$ ;  $P = 0.018$ ）。その他の身体症状強度の変化は両群で有意な差を認めなかった。

体液貯留徴候の変化に関しては136例が試験開始後1週後の時点で評価可能であったが、大量輸液群・少量輸液群それぞれにおいて“改善”もしくは“不変”であった症例は、胸水 98.7 % vs 98.2 % ( $P = 0.682$ )、腹水 95.1 % vs 100 % ( $P = 0.219$ )、四肢の浮腫 86.3 % vs 87.5 % ( $P = 0.756$ )、といずれも両群に有意差を認めなかった。（表 3）

### Ⅲ-G 診療ガイドラインに基づく輸液療法の輸液量と死亡前の気道分泌・せん妄の関係

輸液量と死亡前48時間の気道分泌の有無、せん妄の関係を表 6に示す。死亡前48時間以内に気道分泌の発生頻度は大量輸液群・少量輸液群でそれぞれ、51.3%、34.7%と大量輸液群で頻度が高い傾向であったが、統計学的有意なさはなかった。コミュニケーション能力および興奮の度合いに関しては、両群で有意な差は認めなかったが、過活動性せん妄の発生頻度は大量輸液群・少量輸液群でそれぞれ、5.3%、17.3%と少量輸液群で有意に頻度が高かった (P=0.009)。ただし、少量輸液群で過活動性せん妄を発症した症例13例のうち8例 (61.5%)は一つ以上の体液貯留徴候を認めていた。

## 第IV章

### 考察

## 第IV章 考察

本研究は、我々が調べた限りにおいて、進行がん患者に対する診療ガイドラインを参照した輸液療法の影響を調査したはじめての研究である。本研究から、以下の3点に関する重要な結果が示唆された。

### IV-A 診療ガイドラインを参照した輸液療法の全般的な QOL への影響

第 I 章で述べたとおり、これまでのところ、QOLを評価項目とした進行がん患者に対する輸液療法の効果を検討した先行研究は行われてこなかった。進行がん患者もその対象となる緩和ケアは、「生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、痛みやその他の身体的問題、心理社会的問題、スピリチュアルな問題を早期に発見し、的確なアセスメントと対処（治療・処置）を行うことによって、苦しみを予防し、和らげることで、クオリティ・オブ・ライフ(QOL)を改善するアプローチである」と定義されており、QOLの向上がその重要な目的である事を明確に示している<sup>58,59</sup>。したがって、緩和ケアの一環として行われるはずの輸液療法も当然QOLの維持・向上を目的とすべきである。そのようなことから、本研究ではQOLを主要評価項目とし診療ガイドラインを参照した輸液療法の影響を検証した。研究の結果としては、ガイドラインを参照した輸液療法を受けた患者は12週にわたってQOLおよびその代替指標となる全般的な苦痛のいずれも悪化させることなく経過した事が示された。QOLは身体面・心理社

会面・機能面などさまざまな側面から構成されており<sup>60-62</sup>、もちろん輸液の影響のみに規定されるものではない。しかしながら、これまで複数の先行研究から、一般にがん患者では終末期が近づくに従い、特に死亡前4週間の期間のQOLは進行性に低下する事が報告されている<sup>63-65</sup>。本研究の参加症例の生存期間の中央値は20日であり、進行性にQOLが低下していくことが予測される集団であると言える。しかしながら、本研究の参加症例では、試験参加後の生存中の観察期間中、また観察終了時点での生存例に関しては観察期間の12週にわたりQOL評価は悪化しなかったことが観察された。さらに、診療ガイドラインを参照した輸液療法を受けた患者では、輸液療法に対する満足度や患者自身が感じる輸液療法の有用性が輸液量の過多に関わらず高い事も示された。このことから、診療ガイドラインを参照した輸液療法は進行がん患者のQOL維持に寄与する可能性が示唆されると考えられる。

#### **IV-B 診療ガイドラインを参照した輸液療法の体液貯留徴候への影響**

第I章I-Bで述べたとおり、診療ガイドラインが作成される以前に行った我々の先行研究では施設および医師それぞれの判断に基づく輸液療法の場合、輸液量が1000ml/日以上投与された場合に体液貯留徴候が悪化する事が報告された<sup>33</sup>。しかしながら、本研究では診療ガイドラインに基づいた輸液療法が行われた場合、大量輸液群（1000ml/日以上）、少量輸液群（1000ml/日未満）に関わらず、95%以上の症例で胸水・腹水、約



90 %の症例で四肢の浮腫を悪化させない事が示された。「終末期癌患者に対する輸液療法に関するガイドライン」では、輸液量を減らす推奨のみならず、例えば、月単位の予後が見込まれ比較的全身状態がよい(ECOG PS 0-2)が、消化管閉塞のために経口摂取が行えない症例では1000-1500ml/日の輸液を行う事を推奨している<sup>40,41</sup>。この推奨は、これまでの研究結果から、これらの症例では、体液貯留徴候が見られなければ、十分な輸液投与から得られるメリットがデメリットを上回る事と考えられるためである<sup>57,66</sup>。実際、本研究における大量輸液群では、少量輸液群と比較して、経口摂取低下理由として消化管閉塞が有意に多く、輸液量が多い症例は、上にあげた全身状態の条件を満たしていた患者群であった事が推察される。この事から、診療ガイドラインを参照した輸液療法では、その他の体液貯留徴候や患者の価値観などを総合的に評価し、輸液の投与量等を決定することが推奨されているが、適切に患者の状態を評価し診療ガイドラインを参照しながら輸液量を決定されることにより、輸液過剰および輸液不足による苦痛の増強は回避できる可能性が示唆された。

#### IV-C 診療ガイドラインを参照した輸液療法の各種症状への影響

第 I 章で述べたとおり、これまでの先行研究で終末期がん患者に対する輸液療法が輸液過剰または輸液不足による様々な症状の悪化に関連している可能性が報告されてきた<sup>7,10-12,33</sup>。本研究では、診療ガイドラインを参照した輸液療法が行われた場合、大量輸

液群では有意に口渇を減少させたが、死亡前の気道分泌が統計学的有意ではないが増加する傾向を示した。一方で、少量輸液群では、過活動性せん妄の発症頻度が有意に高かった。

口渇に対する輸液療法の有効性は、以前のいくつかの先行研究では否定的であった<sup>29,67</sup>。これらの先行研究では、平均生存期間が4-10日と非常に短い予後の患者が対象となっていたが、本研究では対象患者は生存期間の中央値 20日とより長い予後の患者群が対象となっていたので、その影響があった可能性がある。したがって、より長い予後が予測される進行がん患者では輸液療法が口渇を緩和させる可能性が示唆された。

気道分泌に関しては、今回の研究でも先行研究と同様の結果であった<sup>33</sup>。したがって、気道分泌が出現した場合は輸液量の減量を検討すべきであることが示唆された。

せん妄に関しては、いくつかの先行観察研究で脱水とせん妄の関連が報告されていたが<sup>11,12</sup>、本研究でも大量輸液群と比較して、少量輸液群で死亡前に過活動性せん妄が有意に多く発症することが示された。一方で、いくつかの先行介入研究では、終末期がん患者に対する輸液療法のせん妄症状に対する有効性を示すことはできていない<sup>33,56,67</sup>。

これらのことから、過活動性せん妄が出現した場合、脱水以外のその他のせん妄の回復可能な原因が制御できている場合に限って、せん妄の緩和を意図して輸液を行ってもよいかもわからない。

その他の身体症状の程度は輸液量の違いによる差が見られなかった。

#### IV-D 本研究の限界と課題

本研究ではいくつかの限界が存在する。一つ目の限界は、本研究の研究デザインが介入研究ではないことである。無作為化比較試験が輸液療法の効果を明らかにするためには最も適切な研究デザインである。しかしながら、診療ガイドラインが作成されている状況で、ガイドラインに従わない輸液療法を施行する群をコントロールとして設けることは倫理的に適切ではないと我々は考えた。したがって、前向きのコホート研究という研究デザインが診療ガイドラインを参照した輸液療法の妥当性を検討するのに実施可能性が高い適切な研究方法であったと考えている。二つ目の限界は、ガイドラインの遵守に関するモニタリングを行わなかったことである。輸液治療の選択に関してガイドラインの遵守は本研究にとって非常に重要である。しかしながら、ガイドラインの推奨は多方面にわたる包括的なものであるとともに、輸液の選択に際して患者・家族の希望・価値観を考慮することを推奨している。そのため、一つの身体状況においても2つ以上の推奨される治療選択が生じる可能性があり、さらにそのいくつかは逆方向の推奨となる可能性もある。したがって、厳密なガイドライン遵守のモニタリングは困難だと判断した。その代わりに、毎年の研究グループミーティングで全般的なガイドライン推奨を確認することでガイドライン遵守を励行した。結果として、1500 ml/日以上輸液や高カロリー輸液が行われていた症例のほとんどは消化管閉塞症例であるなど、断片的に確

認できる情報からはガイドラインの遵守状況は確認できたと判断した。また、輸液療法への満足度が高かったことも、患者・家族の希望・価値観を考慮して輸液治療選択を行うという全般的推奨を遵守できていることの一つの表れではないかと考えた。三つ目は、参加施設の選定においても、先行研究参加の施設とメーリングリストでの参加希望があった施設から選定されているため、施設選定の段階で選択バイアスが生じているの可能性がある。さらに、研究期間の長さにおよび参加施設数に比較して症例数が少なく、一施設当たりの症例数が少ないため選択バイアスの存在が否定できないことである。今回の研究ではリクルート症例数の確認を行っていなかったため、リクルート症例の内どの程度の割合で研究に参加したのかが把握できておらず、今後の研究ではリクルート症例数および参加症例数をそれぞれ把握することが望まれる。四つ目は、研究期間中の死亡例はその後の期間の解析では欠損値として扱われるため、本研究からは死亡前数日のQOLの低下や症状の悪化を十分に反映できていない可能性があることである。これにより見かけ上QOLの低下や症状の悪化が少なく見積もられている可能性がある。五つ目は、本研究では対象を腹部原発悪性腫瘍患者に限ったため、他の原発巣患者に対して本研究の結果を外挿できない可能性があることである。したがって、今後、同様の研究を他の原発巣患者を含む患者群に対して行うことが望ましい。六つ目は、輸液療法の施行に関しては文化的な背景が大きく影響することが報告されており<sup>38,39,68</sup>、この診療ガイドラインの推奨やこの研究の結果を諸外国での臨床に直接外挿できないと考えられること

である。

# 第V章

## 結語

## 第V章 結語

終末期癌患者の輸液療法に関するガイドラインを参照した輸液療法は、進行がん患者において、全般的な苦痛や身体症状の強度、体液貯留徴候を悪化させることなく、全般的なQOLを維持することに寄与する可能性があることが示唆された。また、診療ガイドラインを参照した輸液療法を受けていた患者では、輸液療法に対する患者の満足度と有用性の実感が高かった。口渇・気道分泌・過活動性せん妄が出現した際は、包括的な評価に基づき診療ガイドラインを参照しながら輸液療法の調整を検討すべきである。今後は、腹部原発悪性腫瘍以外の患者における診療ガイドラインを参照した輸液療法の有用性を検証する研究が望まれる。

## 第VI章

## 謝 辭



## 第VI章 謝辞

本研究は、「厚生労働省科学研究費補助金 第3次対がん総合研究事業 QOL向上のための各種患者支援プログラムの開発研究班」の一部として行われた。

本研究の遂行するあたり、指導教官である筑波大学大学院人間総合科学研究科精神病態医学 朝田隆教授をはじめ、研究班主任研究者の岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学内富庸介教授、聖隷三方原病院緩和支援治療科森田達也先生、神戸大学大学院医学研究科先端緩和医療学木澤義之教授のご指導を賜った。

また、論文作成にあたり、副指導教官である、筑波大学大学院人間総合科学研究科地域医療教育学前野貴美講師、高屋敷明由美講師よりご指導を賜った。

本研究は以下の参加施設および研究分担者の協力の下でおこなわれた（敬称略）。

淀川キリスト教病院 池永 昌之、聖路加国際病院 林 章敏

聖フランシスコ病院 加藤 周子、筑波メディカルセンター病院 志真 泰夫

岡部医院 岡部 健、 県立広島病院 小原 弘之

川崎社会保険病院 松原 龍弘、国立がんセンター東病院 木下 寛也

東北大学医学部附属病院島田 哲、日本赤十字社医療センター 佐藤 拓道

国立病院呉医療センター砂田 祥司、国立療養所東京病院 永井 英明

聖隷三方原病院 井上 聡、 宮城県立がんセンター 小笠原 鉄郎

天使病院	中島 信久、恵佑会札幌病院	瀧川 千鶴子
静岡県立静岡がんセンター大坂 巖、	聖隷佐倉市民病院	関谷 雄一
千葉県がんセンター 坂下 美彦、	福井県済生会病院	谷 一彦
藤田保健衛生大学 東口 高志、	静岡県立総合病院	須賀 昭彦
栄光病院 田實 武弥、	社会保険神戸中央病院	新城 拓也
宍戸内科医院 宍戸 英樹、	埼玉医科大学	奈良林 至
要町病院 吉澤 明孝、	国立霧ヶ浦医療センター	田村 洋一郎
水戸赤十字病院 富岡 真一郎、	大阪赤十字病院	圓尾 隆典
大阪府立成人病センター目黒 則男、	筑波大学附属病院	木澤 義之
北里研究所病院 浅沼 史樹、	市立豊中病院	林 昇甫
聖隷浜松病院 中山 理、	国立国際医療センター	有賀 悦子
国際医療福祉大学附属三田病院 太田 恵一朗、海南病院		大橋 洋平
市立秋田総合病院 橋爪 隆弘、	信愛病院	金井 良晃
利根中央病院 原 敬、	みやぎ県南中核病院	蒲生 真紀夫
国立病院機構山陽病院 片山 英樹、	札幌南青洲病院	田巻知宏
滋賀県立成人病センター塩谷 智裕、	国保中央病院	四宮 敏章
藤井政雄記念病院 足立 誠司、	村上総合病院	林 達彦
新潟県厚生連豊栄病院 齋藤 義之、	岩手県立北上病院	星野 彰

済生会若草病院	戸倉 夏木、聖マリアンナ医科大学	鈴木 直
東京大学医学部附属病院	岩瀬 哲、三菱京都病院	吉岡 亮
愛生会山科病院	荒金英樹、東芝病院	茅根 義和
東海大学医学部	青木 琢也	

## 第Ⅶ章

### 参考文献

## 第Ⅶ章 参考文献

1. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, et al. Trajectory of Performance Status and Symptom Scores for Patients With Cancer During the Last Six Months of Life. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:1151-8.
2. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A. Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. *Journal of Pain and Symptom Management* 2007;34:94-104.
3. がん末期医療に関するケアのマニュアル改訂委員会（編） 厚日監. がん緩和ケアに関するマニュアル: がん末期医療に関するケアのマニュアル改訂第2版. In. さいたま市: (財) 日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団; 2005:4-6.
4. Bruera E, Miller L, McCallion J, Macmillan K, Krefting L, Hanson J. Cognitive failure in patients with terminal cancer: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:192-5.
5. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, Portenoy RK. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:83-93.
6. Dy SM, Lorenz KA, Naeim A, Sanati H, Walling A, Asch SM. Evidence-Based Recommendations for Cancer Fatigue, Anorexia, Depression, and Dyspnea. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:3886-95.
7. Burge FI. Dehydration symptoms of palliative care cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:454-64.
8. Peterson GM, Randall CT, Paterson J. Plasma levels of morphine and morphine glucuronides in the treatment of cancer pain: relationship to renal function and route of administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:121-4.
9. Sear JW, Hand CW, Moore RA, McQuay HJ. Studies on morphine disposition: influence of renal failure on the kinetics of morphine and its metabolites. *Br J Anaesth* 1989;62:28-32.
10. Lawlor PG. Delirium and dehydration: some fluid for thought? *Support Care Cancer* 2002;10:445-54.
11. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000;160:786-94.
12. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:997-1006.

13. Andrews M, Bell ER, Smith SA, Tischler JF, Veglia JM. Dehydration in terminally ill patients. Is it appropriate palliative care? *Postgrad Med* 1993;93:201-3, 6-8.
14. Chadfield-Mohr SM, Byatt CM. Dehydration in the terminally ill--iatrogenic insult or natural process? *Postgrad Med J* 1997;73:476-80.
15. Critchlow J, Bauer-Wu SM. Dehydration in terminally ill patients. Perceptions of long-term care nurses. *J Gerontol Nurs* 2002;28:31-9; quiz 48-9.
16. Dev R, Dalal S, Bruera E. Is there a role for parenteral nutrition or hydration at the end of life? *Curr Opin Support Palliat Care* 2012;6:365-70.
17. McAulay D. Dehydration in the terminally ill patient. *Nurs Stand* 2001;16:33-7.
18. Sarhill N, Walsh D, Nelson K, Davis M. Evaluation and treatment of cancer-related fluid deficits: volume depletion and dehydration. *Support Care Cancer* 2001;9:408-19.
19. Billings JA. Comfort measures for the terminally ill. Is dehydration painful? *J Am Geriatr Soc* 1985;33:808-10.
20. Dunphy K, Finlay I, Rathbone G, Gilbert J, Hicks F. Rehydration in palliative and terminal care: if not--why not? *Palliat Med* 1995;9:221-8.
21. Fainsinger R, Bruera E. The management of dehydration in terminally ill patients. *J Palliat Care* 1994;10:55-9.
22. McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA* 1994;272:1263-6.
23. Bruera E, Belzile M, Watanabe S, Fainsinger RL. Volume of hydration in terminal cancer patients. *Support Care Cancer* 1996;4:147-50.
24. Morita T, Shima, Y, Adachi I. Attitudes of Japanese Physicians Toward Terminal Dehydration: A Nationwide Survey. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:4699-704.
25. Marin PP, Bayer AJ, Tomlinson A, Pathy MS. Attitudes of hospital doctors in Wales to use of intravenous fluids and antibiotics in the terminally ill. *Postgrad Med J* 1989;65:650-2.
26. Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, Watanabe S, Suarez-Almazor M. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:287-91.
27. Bruera E, Legris MA, Kuehn N, Miller MJ. Hypodermoclysis for the administration of fluids and narcotic analgesics in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:218-20.
28. Bruera E, Pruvost M, Schoeller T, Montejo G, Watanabe S. Proctoclysis for hydration of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:216-9.
29. Musgrave CF, Bartal N, Opstad J. The sensation of thirst in dying patients

- receiving i.v. hydration. *J Palliat Care* 1995;11:17-21.
30. Ellershaw JE, Sutcliffe JM, Saunders CM. Dehydration and the dying patient. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:192-7.
  31. Fainsinger RL, MacEachern T, Miller MJ, et al. The use of hypodermoclysis for rehydration in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:298-302.
  32. Viola RA, Wells GA, Peterson J. The effects of fluid status and fluid therapy on the dying: a systematic review. *J Palliat Care* 1997;13:41-52.
  33. Morita TH, I. Yoshimi, M. et al. Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. *Annals of Oncology* 2005;16:640-7.
  34. Chiu TY, Hu WY, Chuang RB, Chen CY. Nutrition and hydration for terminal cancer patients in Taiwan. *Support Care Cancer* 2002;10:630-6.
  35. Chiu TY, Hu WY, Chuang RB, Cheng YR, Chen CY, Wakai S. Terminal cancer patients' wishes and influencing factors toward the provision of artificial nutrition and hydration in Taiwan. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:206-14.
  36. Ke LS, Chiu TY, Lo SS, Hu WY. Knowledge, attitudes, and behavioral intentions of nurses toward providing artificial nutrition and hydration for terminal cancer patients in Taiwan. *Cancer Nurs* 2008;31:67-76.
  37. Brown D, Roberts JA, Elkins TE, Larson D, Hopkins M. Hard choices: the gynecologic cancer patient's end-of-life preferences. *Gynecol Oncol* 1994;55:355-62.
  38. Musgrave CF, Bartal N, Opstad J. Intravenous hydration for terminal patients: what are the attitudes of Israeli terminal patients, their families, and their health professionals? *J Pain Symptom Manage* 1996;12:47-51.
  39. Oh D-Y, Kim J-E, Lee C-H, et al. Discrepancies among patients, family members, and physicians in Korea in terms of values regarding the withholding of treatment from patients with terminal malignancies. *Cancer* 2004;100:1961-6.
  40. 厚生労働科学研究「第3次癌総合戦略研究事業」QOL向上のための各種患者支援プログラムの開発研究」班. 終末期癌患者に対する輸液治療のガイドライン 第1版: 日本緩和医療学会; 2006.
  41. Morita T, Bito S, Koyama H, Uchitomi Y, Adachi I. Development of a national clinical guideline for artificial hydration therapy for terminally ill patients with cancer. *J Palliat Med* 2007;10:770-80.
  42. 診療ガイドライン作成の手順 ver.4.3. 2001. (Accessed at <http://minds.jcqh.or.jp/st/svc115.aspx>.)
  43. Fitch K BS, Aguilar MD, et al. The Rand/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica. CA: RAND; 2001.

44. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
45. Kobayashi K, Takeda F, Teramukai S, et al. A cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) for Japanese with lung cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:810-5.
46. Pasma HR, Onwuteaka-Philipsen BD, Kriegsman DM, Ooms ME, Ribbe MW, van der Wal G. Discomfort in nursing home patients with severe dementia in whom artificial nutrition and hydration is forgone. *Arch Intern Med* 2005;165:1729-35.
47. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000;89:1634-46.
48. Okuyama T, Wang X, Akechi T, et al. Japanese version of the M.D. Anderson Symptom Inventory: A validation study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003;26:1093-104.
49. Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, et al. Incidence and underlying etiologies of bronchial secretion in terminally ill cancer patients: a multicenter, prospective, observational study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004;27:533-9.
50. Back IN, Jenkins K, Blower A, Beckhelling J. A study comparing hyoscine hydrobromide and glycopyrrolate in the treatment of death rattle. *Palliative Medicine* 2001;15:329-36.
51. Matsuoka Y, Miyake Y, Arakaki H, Tanaka K, Saeki T, Yamawaki S. Clinical utility and validation of the Japanese version of Memorial Delirium Assessment Scale in a psychogeriatric inpatient setting. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:36-40.
52. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:128-37.
53. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S, Oka K. Communication Capacity Scale and Agitation Distress Scale to measure the severity of delirium in terminally ill cancer patients: a validation study. *Palliat Med* 2001;15:197-206.
54. Morita T, Tei Y, Inoue S. Agitated terminal delirium and association with partial opioid substitution and hydration. *J Palliat Med* 2003;6:557-63.
55. Morita T, Adachi I. Satisfaction with rehydration therapy for terminally ill cancer patients: concept construction, scale development, and identification of contributing factors. *Supportive Care in Cancer* 2002;10:44-50.
56. Bruera E, Sala R, Rico MA, et al. Effects of Parenteral Hydration in Terminally Ill Cancer Patients: A Preliminary Study. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:2366-71.
57. Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, et al. Quality of life and length of survival in



- advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002;21:281-8.
58. WHO Definition of Palliative Care. 2002. (Accessed 31. Aug, 2013, at <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.)
59. ホスピス緩和ケアの歴史と定義. (Accessed 31. Aug, 2013, at <http://www.hpcj.org/what/definition.html>.)
60. Kong SX, Gandhi SK. Methodologic assessments of quality of life measures in clinical trials. *Ann Pharmacother* 1997;31:830-6.
61. Schumacher M, Olschewski M, Schulgen G. Assessment of quality of life in clinical trials. *Stat Med* 1991;10:1915-30.
62. Velikova G, Stark D, Selby P. Quality of life instruments in oncology. *Eur J Cancer* 1999;35:1571-80.
63. Diehr P, Lafferty WE, Patrick DL, Downey L, Devlin SM, Standish LJ. Quality of life at the end of life. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007;5:51.
64. Price MA, Bell ML, Sommeijer DW, et al. Physical symptoms, coping styles and quality of life in recurrent ovarian cancer: A prospective population-based study over the last year of life. *Gynecologic Oncology* 2013;130:162-8.
65. Giesinger JM, Wintner LM, Oberguggenberger AS, et al. Quality of life trajectory in patients with advanced cancer during the last year of life. *J Palliat Med* 2011;14:904-12.
66. King LA, Carson LF, Konstantinides N, et al. Outcome assessment of home parenteral nutrition in patients with gynecologic malignancies: what have we learned in a decade of experience? *Gynecol Oncol* 1993;51:377-82.
67. Cerchietti L, Navigante A, Sauri A, Palazzo F. Hypodermoclysis for control of dehydration in terminal-stage cancer. *Int J Palliat Nurs* 2000;6:370-4.
68. Chiu T. Terminal cancer patients' wishes and influencing factors toward the provision of artificial nutrition and hydration in Taiwan. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004;27:206-14.

## 第Ⅷ章

### 图 表

表 1. 「終末期癌患者に対する輸液療法のガイドライン（第1版）」における推奨項目（抜粋）

(1) 輸液は総合的 QOL 指標を改善するか？

推奨 R010: 生命予後が 1-2 か月と考えられる、癌性腹膜炎による消化管閉塞のために経口的に水分摂取ができないが、Performance Status が 0-2 の終末期癌患者に対して、総合的 QOL 指標の改善を目的として、

- ・ 1000-1500ml/日（400-600 kcal/日、窒素 0g/日）の維持輸液を行う【C】
- ・ 1500ml/日（1000 kcal/日、窒素 5g/日）の高カロリー輸液を行う【C】
- ・ 2000ml/日（800 kcal/日、窒素 0g/日）の維持輸液を行う【D】
- ・ 2000ml/日（1600 kcal/日、窒素 10g/日）の高カロリー輸液を行う

推奨 R011: 生命予後が 1-2 週間以下と考えられる、癌性腹膜炎による消化管閉塞のために経口的に水分摂取ができず、Performance Status が 3-4 の終末期癌患者に対して、総合的 QOL 指標の改善を目的として、

- ・ 1000-1500ml/日（400-600 kcal/日、窒素 0g/日）の維持輸液を行う【D】
- ・ 1000-2000ml/日（800-1600 kcal/日、窒素 5-10g/日）の高カロリー輸液を行う【E】

推奨 R12: 生命予後が 1-2 週間以下と考えられる、消化管閉塞以外の原因（悪液質や全身衰弱など）のために経口的に水分摂取ができず、Performance Status が 3-4 の終末期癌患者に対して、総合的 QOL 指標の改善を目的として、

- ・ 1000-1500ml/日（400-600 kcal/日、窒素 0g/日）の維持輸液を行う【E】
- ・ 1000-2000ml/日（800-1600 kcal/日、窒素 5-10g/日）の高カロリー輸液を行う【E】

(2) 輸液は腹水を悪化するか？輸液の減量は腹水を軽減するか？

推奨 R020: 生命予後が 1-2 か月と考えられ、経口的に水分摂取が 500ml/日程度可能な終末期癌患者において、癌性腹水による苦痛がある場合、腹水による苦痛を悪化させないことを目的として、

- ・ 輸液を行わない【B】
- ・ 輸液量を 500-1000ml/日以下とする【C】

推奨 R021: 生命予後が 1-2 か月と考えられ、経口的な水分摂取できない終末期癌患者において、癌性腹水による苦痛がある場合、腹水による苦痛を悪化させないことを目的として、

- ・ 輸液量を嘔吐量+00-1000ml/日以下とする【C】

推奨 R022: 生命予後が 1-2 か月と考えられ、経口的な水分摂取できず 2000ml/日の輸液を受けている終末期癌患者において、癌性腹水による苦痛が増悪する場合、腹水による苦痛を悪化させないことを目的として、

- ・ 輸液量を 1000ml/日以下に減量する【C】

(3) 輸液は嘔気嘔吐を改善するか？輸液の減量は嘔気嘔吐を改善するか？

推奨 R030: 生命予後が 1-2 か月と考えられる、癌性腹膜炎による消化管閉塞のために経口的に水分摂取ができない終末期癌患者において、体液貯留症状がない場合、嘔気嘔吐の緩和を目的として、

- ・ 薬物療法と組み合わせて、1000ml/日の輸液を行う【B】
- ・ 輸液を行わずに、薬物療法を行う【D】
- ・ 薬物療法を行わずに、2000ml/日の輸液を行う【E】

推奨 R031: 生命予後が 1-2 か月と考えられる、癌性腹膜炎による消化管閉塞のために経口的に水分摂取が

できない終末期癌患者において、腹水・浮腫による苦痛がある場合、嘔気嘔吐の緩和を目的として、

- ・薬物療法と組み合わせて、1000ml/日の輸液を行う【B】
- ・輸液を行わずに、薬物療法を行う【C】
- ・薬物療法を行わずに、2000ml/日の輸液を行う【E】

推奨 R032: 生命予後が 1-2 週間以下と考えられる、終末期癌患者に対して、嘔気嘔吐の緩和を目的として、

- ・輸液を行わずに、薬物療法を行う【B】
- ・薬物療法と組み合わせて、500-1000ml/日の輸液を行う【D】
- ・薬物療法を行わずに、2000ml/日の輸液を行う【E】

推奨 R033: 生命予後が 1-2 か月と考えられ、癌性腹膜炎による消化管閉塞のために経口的に水分摂取ができず 2500ml/日のゆえきを受け、経鼻胃管から 1000ml/日の腸管内容を排液されている終末期癌患者において、腸管内容の排液量を減少させることにより胃管を抜去することを目的として、

- ・輸液を 1000-1500ml/日程度に漸減し、薬物療法を併用する【B】

(4) 輸液は口渇を改善するか？

推奨 R040: 生命予後が 1-2 か月と考えられる、癌性腹膜炎による消化管閉塞のために経口的に水分摂取ができない終末期癌患者において、体液貯留症状がない場合、口渇の緩和を目的として、

- ・輸液治療に加えて口腔ケアなどの看護ケアを行う【B】
- ・1000-1500ml/日の輸液を行う【C】

推奨 R041: 生命予後が 1-2 週間以下と考えられる、経口的に水分摂取が可能な終末期癌患者において、体液貯留症状がない場合、口渇の緩和を目的として、

- ・口腔ケアなどの看護ケアを行う【B】
- ・500-1000ml/日の輸液を行う【D】

推奨 R041: 生命予後が 1-2 週間以下と考えられる、癌性腹膜炎による消化管閉塞のために経口的な水分摂取がほとんどできない終末期癌患者において、腹水・浮腫など苦痛な体液貯留症状がある場合、口渇の緩和を目的として、

- ・口腔ケアなどの看護ケアを行う【B】
- ・500-1000ml/日の輸液を行う【D】
- ・輸液量を 1000ml/日から 2000ml/日に増量する【E】

(5) 輸液は胸水を悪化するか？輸液の減量は胸水を軽減するか？

推奨 R050: 生命予後が 1-2 か月と考えられる、経口的に水分摂取可能な、胸水による苦痛がある終末期癌患者において、胸水による苦痛を悪化させないことを目的として、

- ・輸液を行わない【B】
- ・輸液量を 500-1000ml/日以下とする【C】

推奨 R051: 生命予後が 1-2 か月と考えられる、経口的に水分摂取可能だが 2000ml/日の輸液を受けており、胸水による苦痛が増悪している終末期癌患者において、胸水による苦痛を悪化させないことを目的として、

- ・輸液量を 500-1000ml/日以下に減量・中止する【B】

(6) 輸液は気道分泌を悪化させるか？輸液の減量は気道分泌を改善するか？

推奨 R060: 生命予後が数日と考えられる終末期癌患者に気道分泌による苦痛を認めた場合、気道分泌によ

る苦痛の緩和を目的として、

- ・気道分泌に対する薬物療法やケアを行う【B】
- ・輸液量を 500ml/日以下に減量または中止する【B】

(7) 輸液はせん妄（急性の認知障害）を改善するか？

推奨 R070: 苦痛が十分に緩和されている終末期癌患者において、脱水とモルヒネによるせん妄が生じた場合、せん妄を改善するために、

- ・輸液とオピオイドローテーションを行う【B】

推奨 R071: 苦痛が十分に緩和されている終末期癌患者において、脱水以外の原因の特定できないせん妄が生じた場合、せん妄を改善するために、

- ・1000ml/日の輸液を行う【B】

推奨 R072: 生命予後が 1-2 週間以下と考えられる、胸水・浮腫による苦痛がある終末期癌患者において、多発肺転移による低酸素血症によるせん妄が生じた場合、せん妄を改善するために、

- ・1000ml/日の輸液を行う【E】

推奨 R073: 生命予後が 1-2 週間以下と考えられる、胸水・浮腫による苦痛がある終末期癌患者において、多発肝転移による肝不全によるせん妄が生じた場合、せん妄を改善するために、

- ・1000ml/日の輸液を行う【E】

(8) 輸液は倦怠感を改善させるか？

推奨 R080: 生命予後が 1-2 か月と考えられる、癌性腹膜炎による消化管閉塞のために経口的に水分摂取ができないが、Performance Status が 0-2 の終末期癌患者に対して、倦怠感の改善を目的として、

- ・1000-2000ml/日の輸液を行う【B】

推奨 R081: 生命予後が 1-2 週間以下と考えられる、Performance Status が 3-4 の終末期癌患者に対して、倦怠感の改善を目的として、

- ・1000-1500ml/日の輸液を行う【E】

(9) 輸液は浮腫を悪化させるか？輸液の減量は浮腫を改善するか？

推奨 R090: 体液貯留症状のない終末期癌患者において、浮腫による苦痛を悪化支えないことを目的として、

- ・輸液量を 1000ml/日以下とする【B】

推奨 R091: 浮腫を苦痛としている終末期癌患者において、浮腫による苦痛を緩和することを目的として、

- ・輸液量を 1000ml/日以下とする【C】

推奨 R092: リンパ浮腫・静脈閉塞による浮腫の改善を目的として輸液量を調整するこちらについては推奨を記載する十分な根拠と合意がない

推奨度

- A: 行うことを強く推奨する
- B: 行うことを推奨する
- C: 行うことを推奨しうる
- D: 行うのは、患者の意向を十分に検討し、かつ、効果が十分に評価される場合に限ることを推奨する
- E: 行わないことを推奨する

表 2. 患者背景情報

	全患者 (n = 161) [n(%)]	大量輸液群 (n = 85) [n(%)]	少量輸液群 (n = 76) [n(%)]	P-value
年齢(平均 ± SD)	71.4 ± 10.5	69.9 ± 10.6	73.0 ± 10.3	0.065
性別 (男性, %)	90 (55.9)	51 (60.0)	39 (51.3)	0.340
原発巣				0.573
胃	48 (29.8)	28 (32.9)	20 (26.3)	
大腸・直腸	46 (28.5)	20 (23.5)	26 (34.2)	
膵臓	25 (15.5)	14 (16.5)	11 (14.5)	
胆嚢・胆管	13 (8.1)	9 (10.6)	4 (5.3)	
子宮・卵巣	12 (7.4)	5 (5.9)	7 (9.2)	
腎・尿路	10 (6.2)	4 (4.7)	6 (7.9)	
その他	7 (4.3)	5 (6.0)	2 (2.6)	
転移巣				
肺	44 (27.3)	24 (28.2)	20 (26.3)	0.860
肝臓	67 (41.6)	28 (32.9)	39 (51.3)	0.025
胸膜播種	24 (14.9)	13 (15.3)	11 (14.5)	1.000
腹膜播種	95 (59.0)	56 (65.9)	39 (51.3)	0.077
脳	3 (1.9)	2 (2.4)	1 (1.3)	1.000
骨	29 (18)	18 (21.2)	11 (14.5)	0.309
経口摂取低下の理由				0.019
病状進行による経口摂取低下	73 (45.3)	30 (35.3)	43 (56.6)	
消化管閉塞	77 (47.7)	49 (57.7)	28 (36.8)	
嚥下障害	8 (5.0)	3 (3.5)	5 (6.6)	
その他	3 (1.9)	3 (3.5)	0 (0)	
ECOG Performance scale				0.524
0 - 1	6 (3.7)	3 (3.5)	3 (4.1)	
2	15 (9.3)	9 (10.6)	6 (8.1)	
3	53 (32.9)	32(37.6)	21 (28.4)	
4	85 (52.8)	41 (48.2)	44 (59.5)	
試験開始時の輸液量 (ml/日)				
～500	58 (36.0)			
501～1000	53 (32.9)			
1001～1500	32 (19.9)			
1501～	18 (11.2)			

表 2.患者背景情報 (続き)

全般的QoL <sup>a</sup> (平均 ± SD)	3.43 ± 1.40	3.60 ± 1.44	3.17 ± 1.31	0.091
Discomfort scale <sup>b</sup> (平均 ± SD)	7.33 ± 3.13	7.61 ± 3.49	7.01 ± 2.65	0.227
身体症状 <sup>c</sup> (平均 ± SD)				
疼痛	3.24 ± 2.74	3.42 ± 2.74	2.96 ± 2.73	0.348
呼吸困難	2.46 ± 2.80	2.23 ± 2.60	2.81 ± 3.07	0.251
嘔気	2.64 ± 2.99	2.72 ± 2.83	2.52 ± 3.23	0.712
嘔吐	2.05 ± 3.01	1.90 ± 2.88	2.27 ± 3.22	0.489
眠気	3.75 ± 2.67	3.76 ± 2.74	3.75 ± 2.58	0.989
倦怠感	4.67 ± 2.94	4.69 ± 2.85	4.63 ± 3.11	0.913
口渇	4.87 ± 2.86	4.67 ± 2.53	5.17 ± 3.29	0.324
腹部膨満	3.36 ± 3.23	3.51 ± 3.13	3.13 ± 3.40	0.516
体液貯留徴候				
胸水				0.696
0(なし)	128 (79.5)	69 (81.2)	59 (77.6)	
1(無症候性)	23 (14.3)	12 (14.1)	11 (14.5)	
2(症候性)	10 (6.2)	4 (4.7)	6 (7.9)	
腹水				0.166
0(なし)	94 (58.4)	51 (60.0)	43 (56.6)	
1(無症候性)	32 (19.9)	20 (23.5)	12 (15.8)	
2(症候性)	35 (21.7)	14 (16.5)	21 (27.6)	
四肢の浮腫				0.312
0(なし)	83 (51.6)	49 (57.6)	34 (44.7)	
1(手および足)	36 (22.4)	15 (17.6)	21 (27.6)	
2(前腕および下腿)	24 (14.9)	13 (15.3)	11 (14.5)	
3(上腕および大腿)	11 (6.8)	6 (7.1)	5 (6.6)	
4(全身性)	7 (4.3)	2 (2.4)	5 (6.6)	

SD は標準偏差 (standard deviation)

<sup>a</sup>全般的QoLは 1 から 7 の範囲、数値が高い方が高いQoLを示す

<sup>b</sup>Discomfort scale は 0 から 27 の範囲、数値が高い方が強い苦痛を示す

<sup>c</sup>身体症状の強度は全て 0 から 10 の範囲、数値が高い方が強い症状を示す

表 3. 体液貯留徴候の経時的变化

	全患者 (n = 136)	大量輸液群 (n = 80)	少量輸液群 (n = 56)	P-value*
胸水 <sup>a</sup> [n (%)]				0.682
改善	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0)	
変化なし	133 (97.8)	78 (97.4)	55 (98.2)	
悪化	2 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.8)	
腹水 <sup>a</sup> [n (%)]				0.219
改善	6 (4.4)	3 (3.8)	3 (5.4)	
変化なし	126 (92.6)	73 (91.3)	53 (94.6)	
悪化	4 (2.9)	4 (5.0)	0 (0)	
四肢の浮腫 <sup>a</sup> [n (%)]				0.756
改善	7 (5.1)	5 (6.3)	2 (3.6)	
変化なし	111 (81.6)	64 (80.0)	47 (83.9)	
悪化	18 (13.2)	11 (13.8)	7 (12.5)	

\* 交絡因子を2項ロジスティック回帰モデルで補正して解析.

<sup>a</sup> “改善”は前の評価時点よりも数字が1以上低下、“悪化”は前の評価時点よりも数字が1点以上上昇したものの



表 4. 輸液療法に対する満足度と患者が感じる輸液療法の有用性

	全患者 (n=101)	大量輸液群 (n=65)	少量輸液群 (n = 36)	P-value*
全般的な満足度 <sup>a</sup> (平均±SD)	76.4±16.3	76.3±16.2	76.7±16.9	0.834
情報提供の下位尺度 <sup>a</sup> (平均±SD)	77.1±15.5	76.2±14.8	78.8±16.7	0.176
生活への影響の下位尺度 <sup>a</sup> (平均±SD)	62.4±22.7	60.3±23.9	66.3±19.9	0.311
治療効果の下位尺度 <sup>a</sup> (平均±SD)	78.2±17.8	76.9±17.4	80.7±18.6	0.186
患者が感じる有用性 <sup>b</sup> (平均±SD)	5.43±1.34	5.46±1.31	5.37±1.40	0.730

SD は標準偏差 (standard deviation)

\* 交絡因子を線形回帰モデルで補正して解析

<sup>a</sup>数値が高い方が高い満足度を示す (範囲: 0-100)

<sup>b</sup>数値が高い方が高い有用性を感じている事を示す(範囲: 1-7).

表 5. 輸液量の違いによる試験開始 1 週間後における QOL、苦痛、身体症状の変化の比較

	大量輸液群 (n = 85) [平均±SD]	少量輸液群 (n = 76) [平均±SD]	P-value*
全般的QoL <sup>a</sup>	0.51 ± 1.58	0.97 ± 1.57	0.135
Discomfort scale <sup>b</sup>	-0.10 ± 2.30	0.44 ± 2.41	0.282
身体症状 <sup>c</sup>			
疼痛	-1.00 ± 2.94	-0.63 ± 2.12	0.468
呼吸困難	-0.25 ± 2.03	-0.73 ± 2.34	0.745
嘔気	-0.56 ± 2.33	-0.76 ± 2.87	0.423
嘔吐	1.42 ± 3.63	1.11 ± 3.92	0.579
眠気	-1.94 ± 3.80	-1.89 ± 3.53	0.910
倦怠感	-0.53 ± 2.63	-0.76 ± 2.48	0.481
口渇	-0.39 ± 2.45	0.68 ± 1.89	0.018
腹部膨満	-0.45 ± 2.08	-0.16 ± 2.3	0.714

全ての数値は、試験開始時の数値と試験開始 1 週間後の差を示す

SD は標準偏差 (standard deviation)

\* 交絡因子を線形回帰モデルで補正して解析

<sup>a</sup> 全般的QoLの数値の範囲は -7 から 7

<sup>b</sup> Discomfort scaleの数値の範囲は-27 から 27.

<sup>c</sup> 各身体症状の数値の範囲は -10 から 10.

表 6. 輸液量の違いによる死亡前の気道分泌とせん妄の比較

	大量輸液群 (n = 76)	少量輸液群 (n = 75)	P-value*
気道分泌 <sup>a</sup> [n (%)]	39 (51.3)	26 (34.7)	0.073
コミュニケーション能力 <sup>b</sup> (平均 ± SD)	3.84 ± 3.41	4.51 ± 2.93	0.125
興奮の度合い <sup>c</sup> (平均 ± SD)	1.36 ± 2.17	2.36 ± 2.69	0.025
過活動性せん妄 <sup>d</sup> [n (%)]	4 (5.3)	13 (17.3)	0.009

SD は標準偏差 (standard deviation)

\*交絡因子を線形回帰モデル (コミュニケーション能力、興奮の度合い) および 2 項ロジスティック回帰モデル (気道分泌、過活動性せん妄) で補正して解析

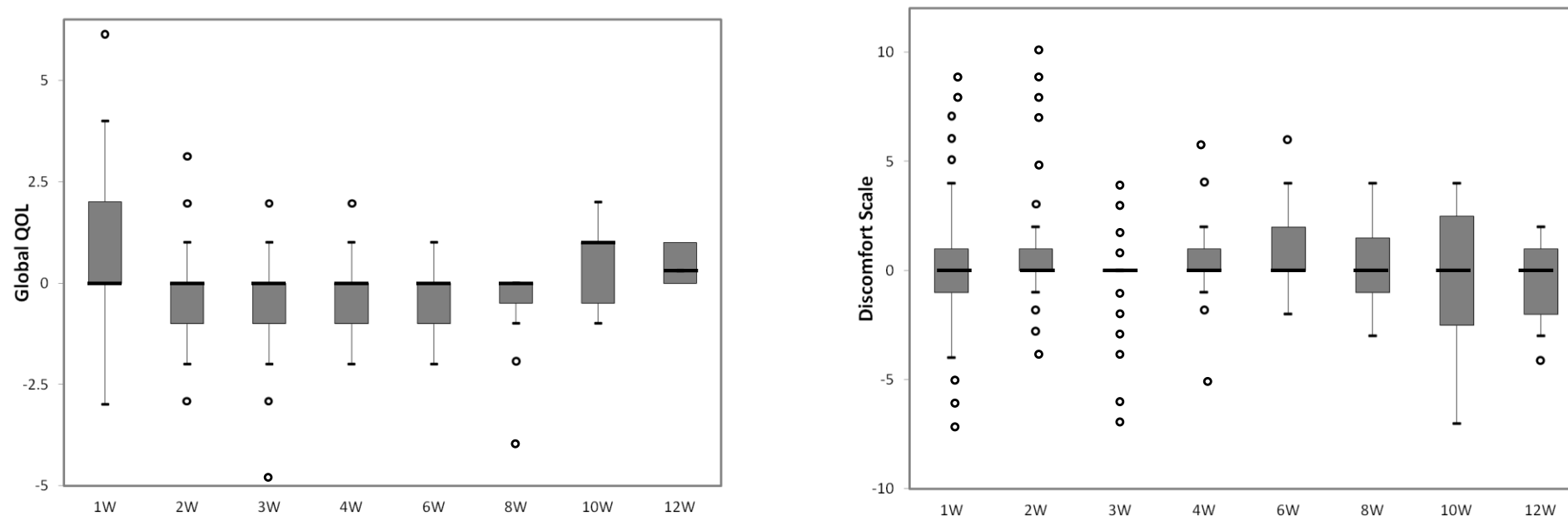
<sup>a</sup>Back の評価尺度で 2 点以上もしくは抗コリン薬の使用や吸引を必要とする場合を気道分泌ありとする

<sup>b</sup>MDAS の Item 1 と CCS の Item 3 および 4 の合計点で評価、数値が高い方はコミュニケーション能力が保たれている

<sup>c</sup>ADS の Item 1-4 の合計点で評価 (範囲: 0-12)、数値が高いほど興奮の度合いが強い

<sup>d</sup>MDAS の Item 9 で 2 もしくは 3 の場合に過活動性せん妄ありとする

図 1. 患者評価による全般的 QoL と医療者評価による全般的な苦痛の経時的変化



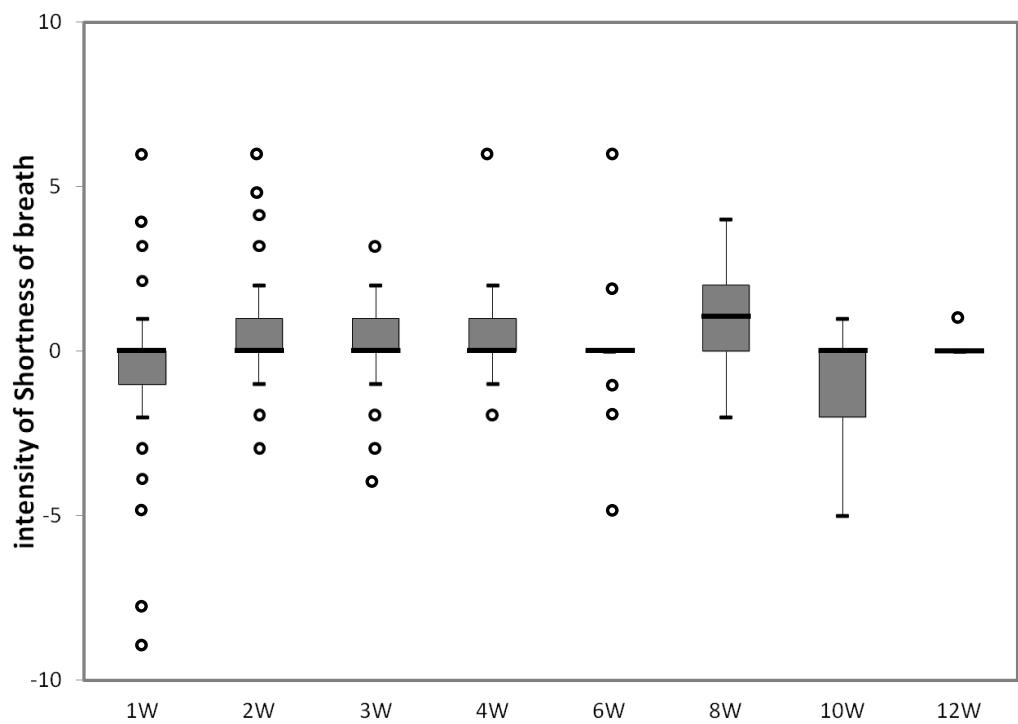
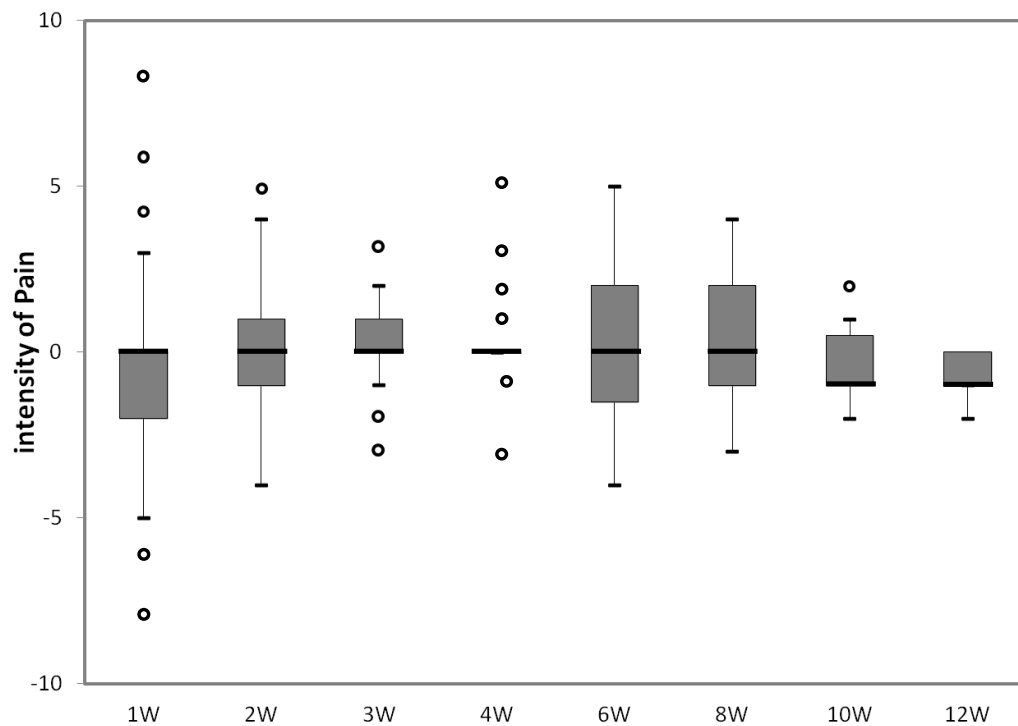
週	1	2	3	4	6	8	10	12
患者数	137	100	65	46	25	17	12	7

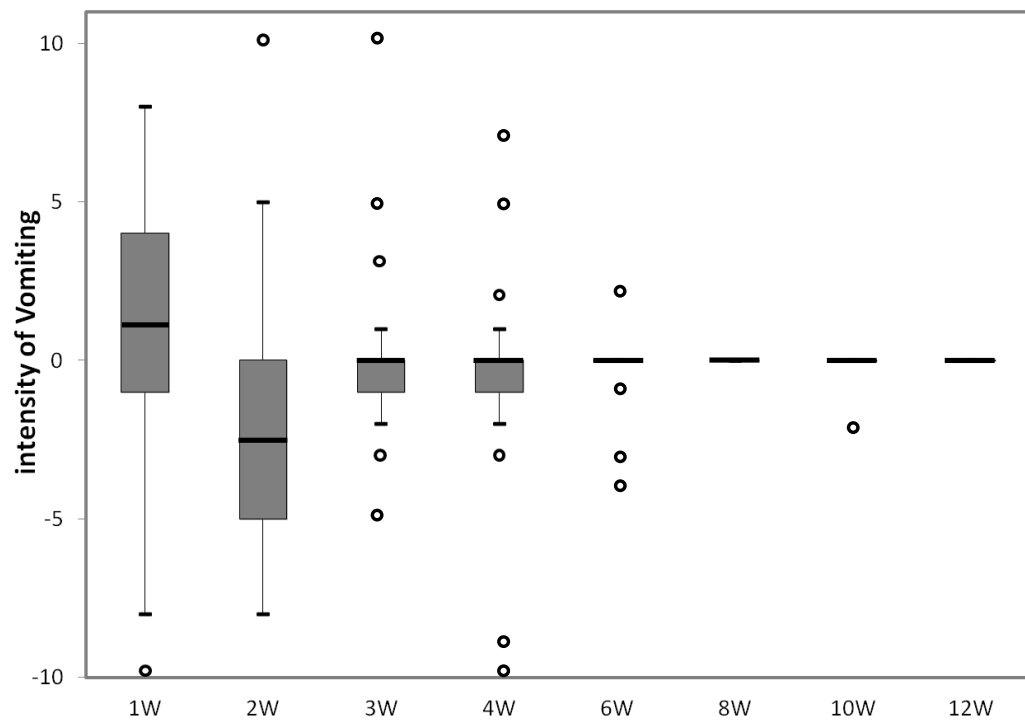
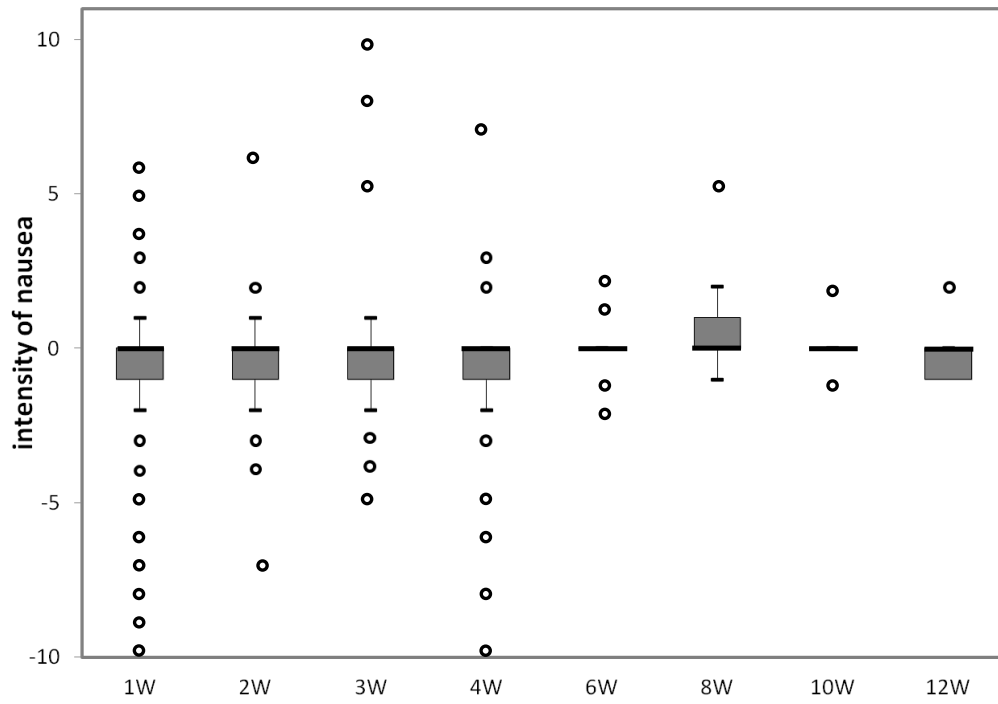
中央線は中央値、四角（箱）の端線は第 1 四分位と第 3 四分位をそれぞれ示す

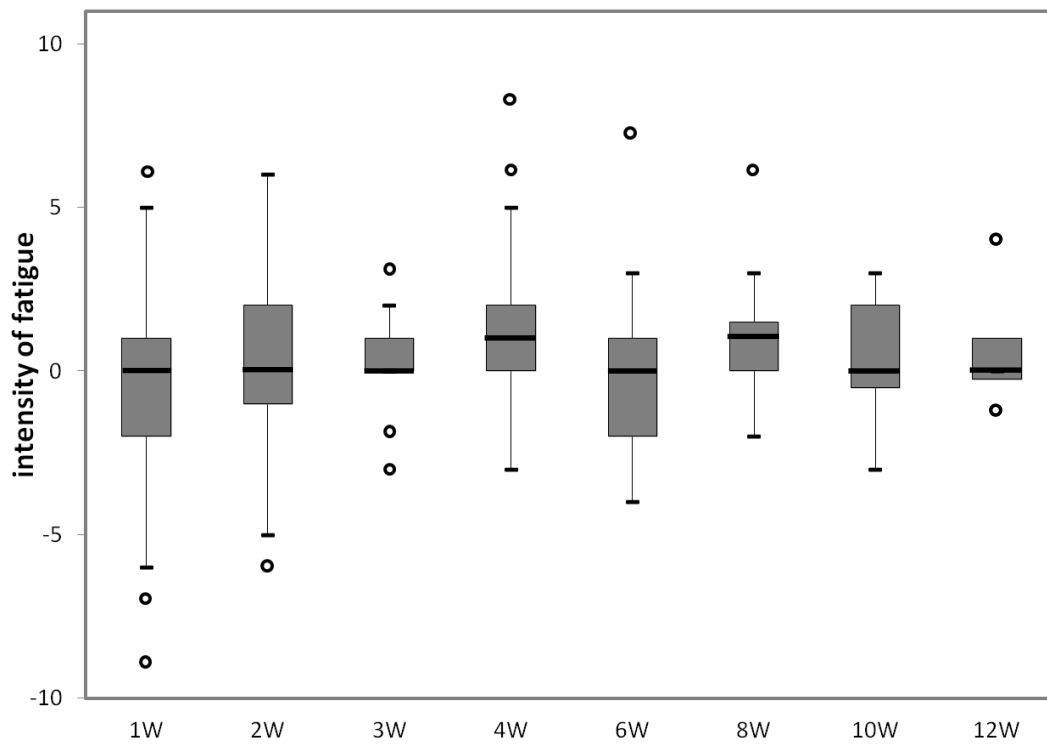
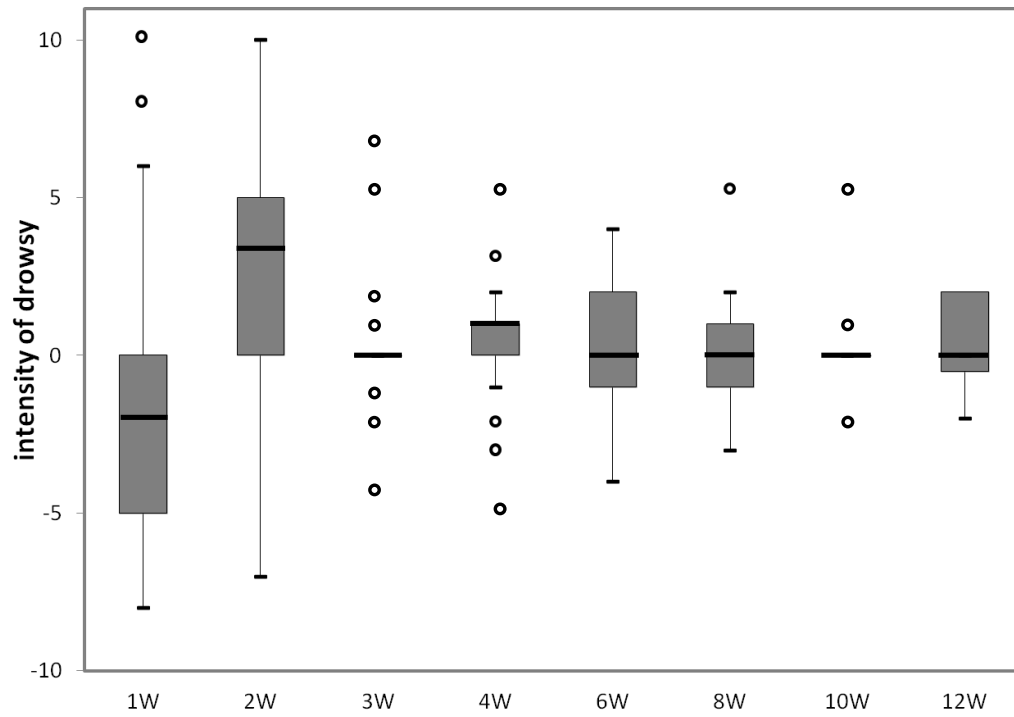
縦線（ひげ）は第 1 および第 3 四分位値の 1.5 倍を超えない範囲で最も近い値の範囲を示す

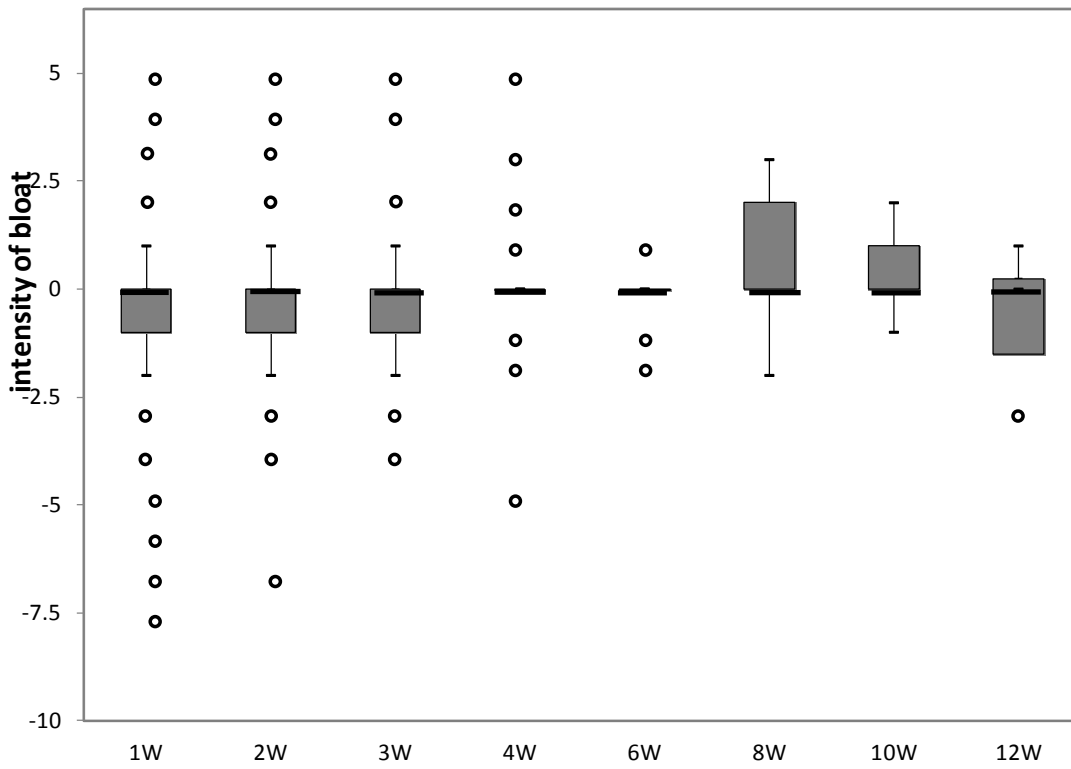
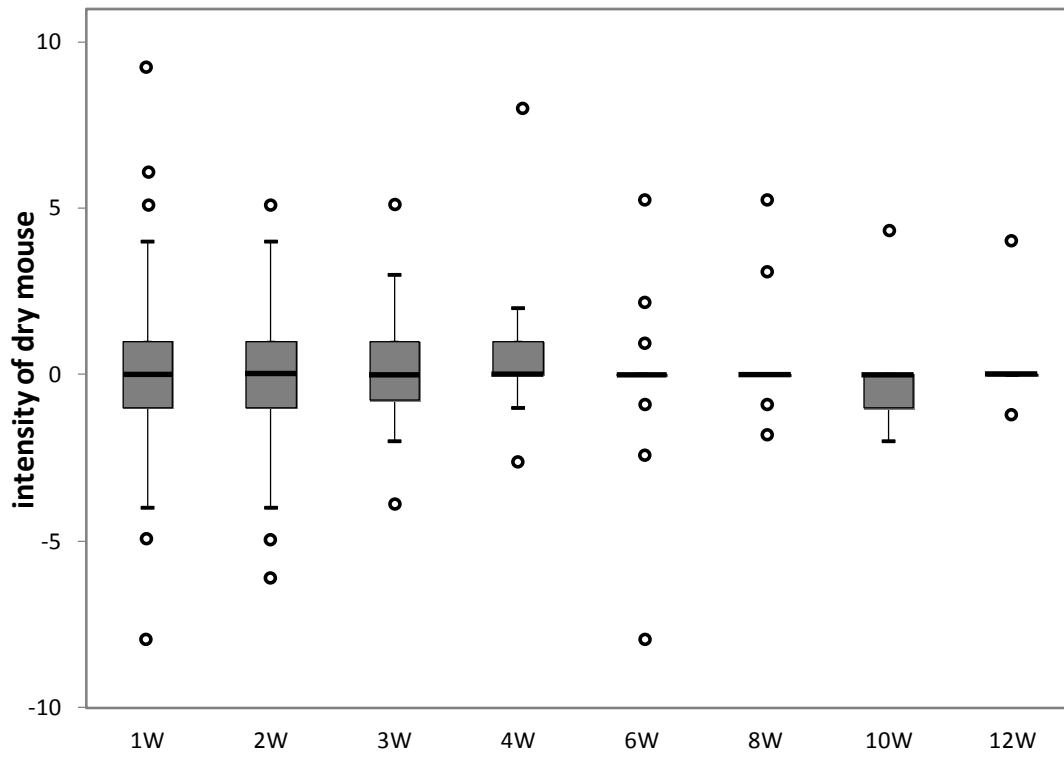
円は外れ値を示す

図 2. 各身体症状強度の経時的変化











週	1	2	3	4	6	8	10	12
患者数	105	73	40	29	17	11	9	6

中央線は中央値、四角（箱）の端線は第1四分位と第3四分位をそれぞれ示す

縦線（ひげ）は第1および第3四分位値の1.5倍を超えない範囲で最も近い値の範囲を示す

円は外れ値を示す

# 質問票

— 症状評価票 —

◆からだの症状 この1週間で、平均してどれくらいの強さでしたか？

		全 く な か っ た									こ れ 以 上 考 え ら れ な い ほ ど ひ ど か っ た
痛み	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
息切れ（息苦しさ）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
吐き気	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
嘔吐	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
眠気（うとうとした感じ）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
だるさ（つかれ）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
口の渇き	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
おなかの張り	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
手足のむくみによる苦痛	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

◆この1週間、あなたの全体的な生活内容は質的にどの程度だったでしょうか

	と と も 悪 い										と と も よ い
	1	2	3	4	5	6	7				

◆点滴はからだをよい状態に保つことに役に立っていますか

	ま っ た く 役 に 立 っ て な い										と と も 役 に 立 っ て い る
	1	2	3	4	5	6	7				

## 満足度評価票

この調査票は、患者さんの、点滴治療に関する満足度をお聞きするものです。

ここで「点滴」といいますのは、水分や栄養を補うための点滴を指します。病気自体を治療するお薬や、症状を和らげるための注射は含みません。

以下の項目のそれぞれの満足度について、今のお気持ちにもっとも近いものをひとつだけ選んで、番号に○をつけて下さい。

	全くそう 思わない	そう 思わない	ややそう 思わない	やや そう思う	とても そう思う	
・点滴の利点と副作用について						
医師や看護師の説明は十分だった・・・・・・・・・・	0	1	2	3	4	5
・点滴治療について、医師や看護師に、						
自分の希望を十分伝えることができている・・・・	0	1	2	3	4	5
・点滴に関する心配ごとに						
医師や看護師はていねいに対応している・・・・	0	1	2	3	4	5
・点滴治療について						
医師や看護師とよく相談することができた・・・・	0	1	2	3	4	5
・動くときに						
点滴による不都合を感じる・・・・・・・・・・	0	1	2	3	4	5
・点滴をすることで						
生活上の不便を感じる・・・・・・・・・・	0	1	2	3	4	5
・夜、ねむるときに						
点滴による不都合がある・・・・・・・・・・	0	1	2	3	4	5
・家族やお見舞いの人と過ごすときに						
点滴による不都合がある・・・・・・・・・・	0	1	2	3	4	5
・点滴をしているために						
からだがらくになっている・・・・・・・・・・	0	1	2	3	4	5
・点滴をしていることが						
からだによい影響を与えている・・・・・・・・・・	0	1	2	3	4	5
・点滴をしていることは						
苦痛を和らげるのに役立っている・・・・・・・・	0	1	2	3	4	5
・点滴をしている効果がある・・・・・・・・・・	0	1	2	3	4	5
	とても 不満足	不満足	やや 不満足	やや 満足	満足	とても 満足
・総じて、今の、点滴の治療に関して						
どの程度満足していらっしゃいますか・・・・	0	1	2	3	4	5

【医療者記入調査票】(1/4) ■患者背景: 観察開始日に記入してください

観察開始日: 年 月 日

病院		
診療科		1.内科 2.呼吸器科 3.消化器科 4.外科 5.整形外科 6.形成外科 7.脳神経外科
イニシャル	氏・名	8.泌尿器科 9.婦人科 10.耳鼻咽喉科 11.放射線科 12.麻酔科 13.化学療法・腫瘍内科
年齢	才	14.緩和ケア科・ホスピス 15.在宅 16.他
性別		1:男性 2:女性
原疾患		1:胃 2:結腸 3直腸 4:膵臓 5:胆管・胆嚢 6:小腸 7:腹膜 8:腎臓 9:膀胱
転移部位(画像または理学所見)		10:卵巣 11:子宮 12:不明 13:他( )
肺		0:なし 1:あり
胸膜		0:なし 1:あり
肝臓		0:なし 1:あり
腹膜		0:なし 1:あり
脳		0:なし 1:あり
骨		0:なし 1:あり
経口摂取低下の理由		1:消化管閉塞(胃十二指腸) 2:小腸 3:大腸 4:嚥下障害 5:悪液質 6:他( )
経口摂取が不可能になった日		1:参加施設での観察期間中 2:前医:転院( )日前【必ず記入してください】
体重		1:<40kg 2:40-50kg 3:50-60kg 4:>60kg 推定可
予後因子		
臨床的な予後の見込み		1:1-2週以下 2:3-4週 3:5-6週 4:7-10週 5:11-12週 6:>12週
呼吸困難		0:なし 1:あり(労作時のみ) 2:あり(安静時)
せん妄		0:なし 1:あり(薬物や環境要因のみによるものを除く)
Palliative Performance scale(3群)		1:終日臥床しており経口摂取は数口以下 2:ほとんど座っているか横になっている または 終日臥床しているが食事は取れる 3:ほとんどおきて生活している
Karnofsky Performance scale(10-20)		0:30以上 1:20(入院が必要・重症・精力的な治療が必要)または10(危篤状態)
血液検査		1週間以内のデータがある場合に記入
白血球数		0:<=8500 1:8501-11000 2:>11000
リンパ球数%		0:>20% 1:12-19.9% 2:0-11.9%
総蛋白		mg/dL
アルブミン		mg/dL
BUN		mg/dL
クレアチニン		mg/dL
ナトリウム		mEq/L
カリウム		mEq/L

【医療者記入調査票】(2/4) ■症状評価:前向きに記入してください

	登録時	1週後	2	3	4	6	8	10	12	
輸液治療: 総輸液量										ml/日 100mL単位で記録してください
輸液の種類										1:高カロリー輸液 2:維持輸液 3:薬物投与
投与方法										1:24時間持続 2:日中間欠投与 3:夜間間欠投与
投与経路										1:中心静脈 2:末梢静脈 3:皮下
体外喪失量: 嘔吐量										mL/週(その週の合計量) 推定可
体液ドレナージ										mL/週(その週の合計量) 胸水・腹水・消化液・ドレーンなど 推定可
PS (ECOG)										0-4
胸水										0: 理学的に認めず 1: 理学的に認めるが、胸水による呼吸困難はない 2: 理学的に認め、胸水による呼吸困難がある
腹水										0: 腹部の膨隆はない 1: 腹部は膨隆するが柔らかく緊満なく、かつ、腹満の症状はない 2: 腹部は膨隆し緊満している、または、腹満の症状がある
浮腫										0: なし 1: 足背・手背 2: 下腿・前腕 3: 大腿・上腕 4: 体幹
Discomfort scale	なるべく同一の評価者が、処置後などから時間をあけて、その日の日中の平均的状態を示していると考えられる時間帯に測定する									
不快な音を伴う呼吸										【 評 価 基 準 】 次ページ 脚注を参照 吸気時または呼気時に不快な音が聞こえる。呼吸がきつそうに、努力がいるように、体力を消耗させるようにみえる。呼吸音があらく、おおきく、あえぐようである。呼吸困難であるか、酸素を維持するためには呼吸努力が必要である。ときおり呼吸促進になったり、過呼吸がみられる。
不快を示す声										つらそうな、不快そうな声や音。のどの奥から出るつぶやき締けるように押し殺した低い声。あきらかに不快な音をとまなう単調な低い、高さの変わる音。通常の会話より早いか、うめいたりうなったりするように引き伸ばして話す。うめくように同じ言葉を繰り返す。苦痛や痛みをはっきり訴える
満足した表情										おだやかで快適な表情。平静で、落ち着き、おだやか。あごの力が抜ケリラックスした表情。全体として平静に見える。
悲しげな表情										思い悩んだ表情。傷つき、不安な、途方に暮れた、孤独な表情。つらそうな表情。落胆し、目には活気がない。涙を浮かべている。泣いている。
おびえた表情										こわがり、何かを心配している表情。狼狽、恐怖、困っている表情。目を見開いて何かを訴えるようなびくびくした表情。
しかめ面										緊張した表情。いかめしい、顔をしかめた表情。眉を寄せ、額にしわを浮かべた不快そうな表情。口をへへの字にした表情
リラックスした姿勢										くつろいだ姿勢。楽そうな姿勢で、抱えたり手足を伸ばしたりが楽にできる。筋肉の硬さが普通で、関節も抵抗はない。くつろいで、ゆったりと、のんびりしている。「ただ時間を過ごしているように」何気なく見える
緊張した姿勢										四肢が緊張している。手を硬く握り締める、手をよじらせる、ひざを強く引きよせる。緊張して、ガチガチになっている。
落ち着かない動き							- 65 -			我慢できなそうに落ち着かない動き。もがいたり、もじもじする。痛い場所から逃げようとしている。からだのどこかを無理に触ったり、ひっぱったり、こすりつけたりする。

【医療者記入調査票】(3/4) ■死亡前48時間の症状:死亡後72時間以内に記入してください

		48時間で最も悪いときの状態を記入
胸水		0: 理学的に認めず 1: 理学的に認めるが、胸水による呼吸困難はない 2: 理学的に認め、胸水による呼吸困難がある
腹水		1: 胃 2: 結腸 3直腸 4: 脾臓 5: 胆管・胆嚢 6: 小腸 7: 腹膜 8: 腎臓 9: 膀胱 1: 腹部は膨隆しているが、柔らかく緊満しておらず、かつ、腹満の症状はない 2: 腹部は膨隆しており、緊満している、または、腹満の症状がある
浮腫		0: なし 1: 足背・手背に限局 2: 下腿・前腕まで 3: 大腿・上腕まで 4: 体幹にいたる浮腫
気道分泌		0: 聴取できない 1: 患者の非常にそば(のどもと)でのみかろうじて聞き取れる 2: 静かな部屋のベッドの足元で明らかに聞き取れる 3: 静かな部屋で約6m離れて(あるいは、部屋の入り口で)聞き取れる
サクション回数 口腔内		0: なし 1: 1~2回 2: 3~5回 3: 6~10回 4: 11回以上
サクション回数 気管内		0: なし 1: 1~2回 2: 3~5回 3: 6~10回 4: 11回以上
吸引に伴う患者の苦痛な反応		0: なし 1: 軽度(顔をしかめるが首や手を動かすことはない) 2: 重度(首や手を動かし、いやがる)
Discomfort Scale		なるべく同一の評価者が、処置後などから時間をあけて、その日の日中の平均的状态を示していると考えられる時間帯に測定する
不快な音を伴う呼吸		吸気時または呼気時に不快な音がきこえる。呼吸がきつそうに、努力がいるように、体力を消耗させるようにみえる。呼吸音があらく、おおきく、あえぐようである。呼吸困難であるか、酸素を維持するためには呼吸努力が必要である。ときおり呼吸促進になったり、過呼吸がみられる。
不快を示す声		つらそうな、不快そうな声や音。のどの奥から出るつぶやき続けるように押し殺した低い声。あきらかに不快な音をともなう単調な低い、高さの変わる音。通常の会話より早いか、うめいたりうなったりするように引き伸ばして話す。うめくように同じ言葉を繰り返す。苦痛や痛みをはっきり訴える
満足した表情		おだやかで快適な表情。平静で、落ち着き、おだやか。あごの力が抜けリラックスした表情。全体として平静に見える。
悲しげな表情		思い悩んだ表情。傷つき、不安な、途方に暮れた、孤独な表情。つらそうな表情。落胆し、目には活気がない。涙を浮かべている。泣いている。
おびえた表情		こわがり、何かを心配している表情。狼狽、恐怖、困っている表情。目を見開いて何かを訴えるようなびくびくした表情。
しかめ面		緊張した表情。いかめしい、顔をしかめた表情。眉を寄せ、額にこしわを浮かべた不快そうな表情。口をへの字にした表情
リラックスした姿勢		くつろいだ姿勢。楽そうな姿勢で、抱えたり手足を伸ばしたりが楽にできる。筋肉の硬さが普通で、関節も抵抗はない。くつろいで、ゆったりとのんびりしている。「ただ時間を過ごしているように」何気なく見える
緊張した姿勢		四肢が緊張している。手を硬く握り締める、手をよじらせる、ひざを強く引きよせる。緊張して、ガチガチになっている。
落ち着かない動き		我慢できなそうに落ち着かない動き。もがいたり、もじもじする。痛い場所から逃げようとしている。からだのどこかを無理に触ったり、ひっぱたり、こすりつけたりする。
【Discomfort Scale評価基準】5分間に・・・ 0(なし): 認めない。 1(軽度): 中程度以下で、1分以下が1回。 2(中程度): 1)強いが、1分以下が1回。2)中程度以下だが、1分以上が1回。3)中程度以下、1分以下が2回。 3(強度): 1)3回以上、2)強度が2回、3)1分以上続くのが2回、3)強く1分以上続くのが1回。		

■全ての記入が終了した後、主たる受け持ちである医師と、主たる受け持ちである看護師の署名をしてください

主治医:

看護師:

【医療者記入調査票】(4/4) ■死亡前:死亡後72時間以内に記入してください

		死亡前3日間の最も良い状態
コミュニケーション1		「今、痛みはありますか?」といったclosed-ended question(こ… 0:言葉ではっきりと適切に答えられる 1:胃 2:結腸 3直腸 4:膵臓 5:胆管・胆嚢 6:小腸 7:腹膜 8:腎臓 9:膀胱 2:(言葉、またはしぐさのいずれによっても)曖昧に、または、不適切にしか答えられない 3:(言葉、またはしぐさのいずれによっても)全く答えられない
自発的なコミュニケーション		0:自発的に、意味明瞭な複雑な表現をする 1:自発的に、意味明瞭な表現をするが、単純な内容。少数の単語からなる短文(例「水がのみたい」「痛い」)に限られる 2:自発的に表現をするがややつじつま合わない。または、促せば意味のある表現をするが自分からは話さない 3:自発的に表現をするが、明らかにつじつま合わない。または、自分からは話さず促しても意味のある表現ができない
意識障害(MDAS)		0(なし):患者はいわれなくても周囲の状況を十分に把握しており適切なやり取りができる 1(軽度):周囲の状況のうちいくつか把握していない点がある、または、自然には検者と適切なやり取りができない 強い刺激を与えると完全に覚醒し、適切なやり取りができる。面接は長引くが、ひどく中断することはない 2(中程度):周囲の状況のうちいくつか、あるいは、全く把握していない、または、自発的には検者と適切なやり取りできない 強い刺激を与えても完全に覚醒せず、適切なやり取りができない。面接は長引くが、ひどく中断することはない 3(重度):患者は周囲の状況を全く把握していない。検者との自発的なやり取りはない 最大の強い刺激を与えても面接は困難、不可能である
	死亡前1週間の最も悪い状態	
精神運動興奮(MDAS)		0:興奮はない 1(軽度の興奮):かろうじて気づく程度か、単にじっとしていられないように見える興奮 2(中程度の興奮):興奮が明らかに存在し、患者は絶えず動いている 3(重度の興奮):患者は絶えず動き、刺激に対して過度に反応し、監視や抑制を必要とする
睡眠		0:薬物を用いずに、十分な睡眠を得ることができる。 1:薬物を用いれば、十分な睡眠を得ることができる。 2:睡眠は、ある程度維持できるが、不十分である。 3:ほとんど、あるいは、全く睡眠できない
不隠の範囲		0:不隠はない 1:手、足にかざられた不適切な・落ち着いたのいないからだの動きがあるが、臥床した状態にとどまっておきあがろうとはしない 2:ベッドの上に起き上がろうとするが、ベッドの外に出ることはない 3:ベッドの外に出してしまう
不隠の内容		0(なし):不隠はない 1(軽度):点滴・カニューラ・ナースコールをいじる、衣服・布団をつまむなど 2(中程度):点滴・カニューラを抜去する、明かな目的なくナースコールを押す、衣服・布団を脱ぐなど 3(強度):ベッド柵を乗り越える、徘徊する、物を投げる、放尿するなど
不隠の頻度		0:不隠はない 1:時に(1時間に数回程度) 2:しばしば(10分間に数回程度) 3:たえず
精神不安		精神不安:不適切な、過剰な、苦痛を伴う、不安・怒り・泣き叫ぶといった情動の表現 0:気分は穏やかで安定している 1:精神不安があるが、必要に応じてそば67いればなだめることができる 2:精神不安があり、常にそばにいないとなだめることができない 3:精神不安があり、非薬物的な方法ではなだめることができない



# 同意書

## 【同意書】

### 輸液治療が患者さまの症状にもたらす影響についての調査 (趣旨説明書)

#### 【調査の目的】

この調査は、患者さまの受けていらっしゃる点滴治療が、症状にどのように関係しているかを知ることが目的です。

#### 【調査の方法】

患者さまには特別の負担はかかりません。患者さまが受けられる治療は、入院されている病院におきまして、通常行われている医療です。

患者さまの症状を詳しく知るために、週に1回程度、別紙の「症状評価票」にしたがって、10程度の症状についてうかがいます。また、1週間前後に1回のみ点滴治療についての満足度をお尋ねする15問程度のアンケートにご回答いただきたくお願いします。

このほかに、担当医師が、通常の診察の結果の医学的情報(検査結果など)を調査用紙に記入し、集計致します。

#### 【調査による期待されること】

この調査は、将来の治療の向上を想定した調査ですので、直ちに患者さんに還元されることは少ないと思われます。しかし、よりこまかく患者さまの症状を教えていただくことによって、現在お受けになっている点滴治療を含めていろいろな治療を見直し、さらに患者さまの状態にあった治療をすすめるきっかけになると思われます。

#### 【調査による副作用】

この調査では、調査のための特別の検査や治療は行わないので、調査による副作用は生じないと考えられます。

#### 【プライバシーの保護】

この調査で得られた情報については、秘密が守られます。

あなたの名前や、個人が特定できるような情報が公開されることはありません。

#### 【同意しなくても不利益を受けないこと】

この調査に参加するかどうかはあなたの自由です。たとえ、参加しない場合でも、今後の治療には一切影響はありません。

#### 【同意したあと、いつでもこれを撤回できること】

この調査に参加する同意をしたあとでも、同意を撤回することができます。

#### 【人権保護】

この調査は、あなたが入院されている病院の倫理委員会において慎重に検討した結果、方法が適

切で、患者さんの人権が守られていることが確認されたものです。

以上、担当者からの説明の内容を列記しました。分かりにくかった点や、疑問な点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ね下さい。

わたしは、このたび、「**輸液治療が症状にもたらす影響についての調査**」に参加するにあたり、別紙の説明文書に記載された項目について、説明を受け、了承しましたので、その実施を承諾します。

平成 年 月 日

氏名

上記患者の調査への参加は、私が説明し、了解されたことを確認します。

平成 年 月 日

担当者

## 参考論文

参考論文については学術雑誌掲載論文から構成されていますが、著作権者(出版社、学会等)の許諾を得ていないため、筑波大学では電子化・公開しておりません。

なお、電子ジャーナルとして出版社から公開されていますので、契約している場合は全文を読むことができます。詳しくは下記のリンク先をご覧ください。

[10.1016/j.jpainsymman.2011.06.028](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.06.028)