

2022 年 1 月 28 日

2021 年度聖路加国際大学大学院看護学研究科
修士論文

慢性閉塞性肺疾患療養者を対象としたアドバンス・ケア・プランニングの有効性
： システマティックレビューとメタアナリシス

**Effectiveness of Advance Care Planning for People with
Chronic Obstructive Pulmonary Disease
: A Systematic Review and Meta-Analysis**

19MN307

氏名 南 零子

要旨

【目的】

本研究の目的は、18歳以上の慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）の療養者を対象とし、将来の医療に関する個人の価値観と希望、人生の目標に関する話し合いを含むアドバンスケアプランニング（以下 ACP）を行うことが、ACP を含まない通常のケアと比較して、事前指示書の作成割合、および事前指示書の通りにケアが行われる割合（プライマリアウトカム）、不安、生活の質（以下 QOL）、終末期医療に対する医師・看護師との話し合い、およびコミュニケーションの質（セカンダリアウトカム）に関して有効か、システマティックレビューとメタアナリシスにより検討した。

【研究方法】

PRISMA に従い文献レビューを行った。検索に用いたデータベースは、CENTRAL, PubMed, CINAHL Plus with Full Text, Embase, PsycInfo で、全ての種類のランダム化比較試験（RCTs）を収集した。文献スクリーニングは、2 人ペアで独立して行った。データ抽出は Cochrane template を使用した。リスクオブバイアスは RoB ツールを基に評価した。各研究の効果推定値は、質的・量的統合により有効性を示し、統合には Review Manager 5 ver. 5.3 (The Nordic Cochrane Center) を使用した (PROSPERO; CRD42021219649)。

【結果】

2,970 文献が検索され、4 文献、計 918 人が採択された。研究デザインは RCT1 件、Cluster RCT3 件、全て参加者数 400 例未満の小規模試験であり、2 群間比較試験によって行われていた。研究実施国は、アメリカ合衆国、オーストラリア各 1 件、オランダ 2 件であった。参加者の病期は GOLD ステージⅢ以上の重症者であった。平均年齢は 65.7～74 歳で、性別は 2 研究で男性が過半数を占めていた。介入期間は 55 分から 12 ヶ月と幅があり、介入場所は自宅・外来・入院と多様であった。また、ランダム化生成、隠蔽化、盲検化およびアウトカム報告に関するバイアスリスクを認めた。メタアナリシスの結果、事前指示書の作成割合 (Risk Ratio (以下: RR) = 1.29, 95%CI = 1.04 to 1.59, $p = .02$, $I^2 = 0\%$)、終末期医療に対する話し合いを行った者の割合 (RR = 1.55, 95%CI = 1.02 to 2.37, $p = .04$, $I^2 = 65\%$) は有意に介入群に高かった。不安および QOL は両群に差を認めず、また 2 研究が COPD 療養者と医療職者とのコミュニケーションの質の改善を報告していたが、統合に必要なデータを入手することができなかった。事前指示書の通りにケアが行われる割合を報告した研究はなかった。

【結論】

COPD 療養者への ACP は、終末期にある療養者の事前指示書作成および医師・看護師との対話を促進する可能性が示唆された。しかし、これらの結果はバイアスリスクおよび小規模試験に基づくため、エビデンスの確証は限定的である。

目次

| | |
|--------------------------------------|----|
| 第1章 序論..... | 1 |
| I. はじめに | 1 |
| II. 研究目的 | 2 |
| III. 研究意義 | 3 |
| IV. 用語の操作的定義 | 3 |
| 1. Advance care planning | 3 |
| 2. 事前指示書..... | 3 |
| 3. 不安..... | 4 |
| 4. 医療職者とのコミュニケーションの質..... | 4 |
| 第2章 文献検討..... | 5 |
| I. 慢性閉塞性肺疾患の臨床経過 | 5 |
| II. COPD 療養者に対する ACP | 6 |
| III. 文献検討のまとめ | 10 |
| 第3章 研究方法..... | 11 |
| I. 研究方法 | 11 |
| II. 文献の収集 | 11 |
| 1. 文献の種類..... | 11 |
| 2. 適格性基準..... | 11 |
| 3. 除外基準..... | 11 |
| 4. アウトカム指標 | 12 |
| 5. データベースの選択 | 12 |
| 6. 検索式およびキーワード..... | 12 |
| 7. 文献のスクリーニング方法..... | 12 |
| 8. データの抽出..... | 18 |
| 9. スクリーニング・データ抽出・リスクオブバイアスの担当者..... | 18 |
| 10. 欠落データの取り扱い..... | 18 |
| 11. RCT の質の評価 | 18 |
| 12. 結果の統合..... | 18 |
| 1) 介入効果の評価およびユニットオブアナリシスエラーについて..... | 19 |
| 2) 統計学的異質性の評価..... | 19 |

| | |
|--|----|
| 13. 報告バイアスの評価 | 19 |
| 14. サブグループ解析および異質性の評価 | 19 |
| 15. 感度分析 | 19 |
| 第4章 結果 | 21 |
| I. 文献検索結果 | 21 |
| 1. スクリーニング結果の概説 | 21 |
| 2. 除外した研究 | 21 |
| 3. 現在進行中の研究 | 21 |
| II. 採択文献の特性 | 24 |
| 1. 採択文献の研究実施国および研究方法 | 24 |
| 2. 研究対象の募集方法 | 24 |
| 3. 採択文献の研究目的 | 24 |
| 4. 介入期間および介入場所 | 25 |
| 5. アウトカム指標および評価時期 | 25 |
| 6. 採択文献の患者特性 | 26 |
| 7. 介入群の介入内容 | 26 |
| 8. 対照群の介入内容 | 27 |
| 9. 採択文献のリスクオブバイアス | 28 |
| 1) 選択バイアス | 28 |
| 2) 施行バイアス | 29 |
| 3) 検出バイアス | 29 |
| 4) 症例減少バイアス | 29 |
| 5) 報告バイアス | 30 |
| 6) その他のバイアス | 30 |
| 10. 報告バイアスの視覚的および統計学的評価 | 30 |
| III. 介入効果 | 32 |
| 1. 量的統合を行ったアウトカム | 32 |
| 2. プライマリアウトカム | 32 |
| 1) 事前指示書の作成割合 | 32 |
| 2) 事前指示書と実際に行われたケア内容の一致割合 | 33 |
| 3. セカンダリアウトカム | 33 |
| 1) 医療職者と終末期の医療ケアに対する話し合いを行った者の割合 | 33 |
| 2) 不安 | 34 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| 3) QOL | 34 |
| 4) 医療職者とのコミュニケーションの質 | 36 |
| IV. エビデンスの総体の統合 | 36 |
| V. サブグループ解析 | 36 |
| VI. その他のアウトカムの質的統合 | 39 |
| 1. ACP における対話の促進 | 39 |
| 2. 代理意思決定者の選定 | 39 |
| 3. QOL への影響 | 39 |
| 4. 心理的影響 | 40 |
| 5. 医療利用への影響 | 40 |
| 6. 死亡率 | 40 |
| 第 5 章 考察 | 41 |
| 1. 採択文献の特性 | 41 |
| 2. 参加者の特性 | 41 |
| 3. RCT のリスクオブバイアス | 42 |
| 1) 選択バイアス | 42 |
| 2) 施行バイアス | 43 |
| 3) 検出バイアス | 43 |
| 4) 症例減少バイアス | 44 |
| 5) 報告バイアス | 44 |
| 6) RCT のリスクオブバイアスのまとめ | 45 |
| 4. 介入の特性 | 45 |
| 1) 文書を用いたコミュニケーションの促進 | 45 |
| 2) 介入職種が ACP の選択肢に及ぼす影響 | 46 |
| 5. メタアナリシスの考察 | 47 |
| 1) 事前指示書作成割合 | 47 |
| 2) 事前指示書と実際に行われたケア内容の一致割合 | 48 |
| 3) 医療職者と終末期ケアに対する話し合いを行った者の割合 | 48 |
| 4) 不安 | 49 |
| 5) QOL | 49 |
| 6) 医療職者とのコミュニケーションの質 | 50 |
| 6. 本邦への結果の適応の可能性 | 50 |
| 7. 研究の限界と今後の課題 | 52 |

| | |
|---------------|----|
| 第 6 章 結論..... | 54 |
| 引用文献..... | 55 |

第1章 序論

I. はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 以下COPD)は、肺の炎症から全身に影響を及ぼす全身性炎症疾患と言われている (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD], 2020). 世界各国における有病率は10%前後で (Buist et al., 2007; Menezes et al., 2005), 2019年には世界的な死亡原因の第3位となった (World Health Organization [WHO], 2019). しかし、国際的に過小診断 (Fukuchi et al., 2004; Quach et al., 2015)や、過小評価 (Quach et al., 2015)が問題視されており、先進国ではCOPDに対するマネジメント戦略が進んでいる (GOLD, 2020). 一方で、発展途上国における有病率の上昇も課題となっている. COPDの世界的な死亡数の8割は世界の低中所得国で発生しており、発展途上国における罹患率および死亡率の増加が懸念されている.

COPDの一般的経過は、慢性的気流制限の進行とともに全身状態が徐々に低下し、症状の増加や急性増悪が発症する特徴がある (GOLD, 2020). また、臨床経過に影響を及ぼす要因に、増悪の頻度や入院回数 (Soler et al., 2005), 全身の併存症、肺がんなどの合併症があり (Rabe et al., 2007), これらは死亡リスクと関連するため重要である. 他方、COPDの一連の経過は個人によっても異なり、予後予測の推定が困難で、終末期への移行点を判断することが難しい (Curtis, 2008). そのため、重症化によって急速に致命的な状況に陥った場合は、本人・家族が冷静に治療方針を決定することは難しく、事前の意思表示がなければ終末期に望まない治療を受ける可能性が高いと考えられる. したがって、COPDの終末期は、患者の生活の質 (Quality Of Life: 以下QOL)を向上するうえで個人の意向を尊重したケアが必要であり (Janssen et al., 2012), 患者の意向を反映するアドバンス・ケア・プランニング (Advance Care Planning: 以下ACP)を早期から開始することが重要である.

ACPとは、Sudore et al. (2017)による国際的デルファイパネルにおいて、「あらゆる成人に対し、個人の価値観や希望、人生の目標を理解し、共有するために、支援をするプロセスである」と定義づけられている. その具体的内容には、治療の選択、事前指示書の作成、文書化、医療職者との話し合い、代理人の選定などがあり、討議内容には、心肺蘇生法の実施、人工呼吸器の使用、人工栄養または点滴などによる人口補液の実施やコンフォートケアなどに関する希望が含まれている (National Institutes of Health [NIH], 2018).

Detering et al. (2010)は、呼吸器疾患患者に対するACPの介入が、終末期ケアおよび患者・家族の満足度を改善し、家族のストレス、不安、抑うつを軽減させる効果があると報

告している。その一方で、肺がんとCOPDを比較したSUPPORT study (2000)では、COPD療養者が事前に快適なケアを希望していたにも関わらず、がん患者よりも人工呼吸器の装着、経管栄養、心肺蘇生を実施される割合が高かったとしている。さらに、多くの医療職者がCOPD療養者にACPを行っておらず、診断と治療の議論は行われているものの、死や終末期に関して話し合いを行うことは少ない (Meehan et al., 2019)。Schroedl et al. (2014)は、緩和ケア診療科を初めて受診するCOPD療養者の病期がGOLDステージのⅢ期からⅣ期が最も多いとした上で、この時点で終末期の希望を文書化した者はおらず、患者の多くが併存疾患を抱え症状の負担があったことを報告した。加えて、Duenk et al. (2017)は、多くの医師がCOPDには緩和ケアおよびACPが重要であると認識しているが、緩和ケアへの移行期を特定する基準のコンセンサスがないとしている。最近のMeehan et al. (2020)のスコopingレビューでは、ACP介入の障壁となるものを示し、開始のタイミングとして、頻回な入院、活動能力の低下、酸素療法の開始などがあり、医療従事者は終末期に向けたACPを導入する計画を立てることが可能であるとした。GOLDガイドラインには、「終末期ケアには患者・家族と将来の希望に関する話し合いを持つことも含まれるべきであり、ACPは終末期の不安を軽減するためにも重要である」と提言されているが、明確な基準を示す内容は示されておらず、ACPの実践が医療職者間では個人レベルの実施に限定されていると考えられる。COPDの疾患の軌跡の中で個人にとって最善と思われる時期からACPを開始することは、本人の意思が尊重された医療ケアの選択、緩和ケアによる苦痛症状の軽減、QOLの改善、期待する効果が十分に得られない治療の回避および医療費負担の軽減など様々な有効性が期待でき、また、十分な話し合いによって意思決定を支援するACPは、病院に限らず施設や自宅など様々な場所で実施されるものであるため重要である。先行研究では、COPD患者に対するACPによって生じる様々な障壁や介入のタイミング、実施状況などの報告はあるが、ACP後の事前指示書の作成割合、また実際にその通りにケアが行われたのかに関する有効性を評価する必要がある。

そこで、本研究ではCOPD療養者に対するACPを行ったランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trials: 以下RCTs)を対象にしたシステマティックレビューとメタアナリシスを行い、その有効性について示すこととする。

II. 研究目的

本システマティックレビューの目的は、COPDⅠ-Ⅳ期の18歳以上の療養者に対し、将来の医療に関する個人の価値観と希望、人生の目標に関する話し合いを含むACPを行うことが、ACPを行わない通常のケアと比較して、事前指示書の作成と実際に行われたケアとの一致 (プライマリアウトカム)、不安、QOL、医療職者と終末期の医療ケアに対する話し合

いを行った者の割合、医療職者とのコミュニケーションの質（セカンダリアウトカム）についての有効性を示すことである。

臨床的疑問は、「COPD の 18 歳以上の療養者に対し、将来の医療に関する個人の価値観と希望、人生の目標に関する話し合いを含む ACP の介入は、通常のケアと比較し、事前指示書の作成割合および実際に行われたケアとの一致割合、不安、QOL、医療者と終末期医療ケアに関する話し合いを行った者の割合、医療者とのコミュニケーションの質の向上に有効か」とした。

Ⅲ. 研究意義

本研究で、COPD 療養者に対する ACP の有効性を示すことは、これまでに評価されていない科学的効果を明らかにし、ACP が COPD 療養者の終末期に必要な介入の一つとして、本人や医療職者に広く知られるためのガイドライン作成の一助となる可能性がある。これにより多くの医療職者と COPD 療養者・家族の間で、終末期に受けたい医療ケアに関する話し合いを促進し、個人の希望が尊重されたケアにつながると期待できる。

Ⅳ. 用語の操作的定義

1. Advance care planning (ACP)

ACP とは、「医療専門職者が意思決定能力のある成人に対し、将来の医療に関する個人の価値観、希望、人生の目標に関する話し合いを共有し支援するプロセスである。このプロセスには、本人が自分で意思決定できなくなった場合に、医療上の意思決定を行うための別の信頼できる人を選択し、準備することが含まれる場合がある。話し合われた内容は文書化されており、必要時に見直されている。」と定義する (Sudore et al., 2017)。

2. 事前指示書

事前指示書 (Advance Directives: 以下 AD) とは、終末期に希望する医療ケアについて、事前に意思決定事項を記述した文書であり、各国の法律上の規定に従った記載は法的拘束力をもつ。事前指示書の内容には、人工透析や人工呼吸器の使用、呼吸や心拍が停止した場合の蘇生の希望、経管栄養、臓器や組織の提供の希望、緩和ケアに関するもの等がある。また、本人の意思決定能力が無くなった場合に、信頼できる代理意思決定者を指定する内容も含まれる (NIH, 2018)。

3. 不安

採択した文献の定義に基づき、治療を受けている療養者の不安を測定するための信頼できる尺度である the Hospital Anxiety and Depression Scale (以下 HADS) を使用して評価した。HADS は不安や抑うつの情動障害を評価する有効な尺度である (Zigmond & Snaith, 1983)。質問票は、不安に対する 7 つの質問と、抑うつに対する 7 つの質問で構成され、各サブスケールの合計得点は 0 点 (最適) から 21 点 (最悪) の範囲である。不安のスコアが 8 以上であれば、特異度が 0.78、感度が 0.9 のカットオフスコアが設定されている。また、スコアが 1.5 ポイント変化した場合、臨床的に意義がある (Stern, 2014)。

4. 医療者とのコミュニケーションの質

本研究では the Quality of Communication Questionnaire (以下 QOC) の尺度を用いて医療職者とのコミュニケーションの質を評価した文献を採択した。QOC は、「一般的なコミュニケーション能力」と「終末期医療に関するコミュニケーション」の 2 つを評価する尺度で、医師とのコミュニケーションの全体的な質、予後や療養者が希望する治療、療養者の価値観を尊重するなど医師の認識を評価する項目で構成される。本スケールは、スコアが高いほどコミュニケーションが良好であることを示す (Engelberg et al., 2006)。

第2章 文献検討

I. 慢性閉塞性肺疾患の臨床経過

WHO (2019)による調査では、COPDは2019年に323万人の命を奪い、世界的な死亡原因の第3位となった。わが国における死者数は2017年に18,523人で(厚生労働省, 2017)、これまでの最高値を記録しており、その半数以上は80歳代が占めている(厚生労働省, 2015)。COPDの有病率は、世界的な横断的疫学調査によって10%前後であることがわかっている(Buist et al., 2007; Menezes et al., 2005)。一方で、本邦の大規模な疫学調査のNICE study(2004)では、日本人の有病率は8.6%(約530万人)と推測されている。しかし実際にCOPDの診断を受けている患者は約50万人に過ぎず(Fukuchi et al., 2004)、多数の潜在患者の存在が推定されている。さらに、COPDの疾患認知度は3割以下という報告があり、認知度の低さも問題となっている(GOLD日本委員会, 2019)。

COPDの病期は気流閉塞の障害の程度によって、GOLD1期(軽度)、2期(中等度)、3期(高度)および4期(きわめて高度)に分類される。また患者の病態や重症度を把握するためには、GOLD分類に加え自覚症状や重症化のリスクを含めた総合的評価を行うことが推奨されている(GOLD, 2020)。

COPDの症状は、息切れ、慢性の咳、慢性の痰、喘鳴、体重減少、食欲不振、不安、うつ、活動の制限、体力低下、口腔内の乾燥、痛み、睡眠障害、経済的影響等がある。また症状の出現は患者によって様々であり、これらの多彩な症状は身体的、精神的、社会的に高い負担が生じる(日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会, 2018)。

治療は薬物療法と非薬物療法を行う。薬物療法は長時間作用性抗コリン薬(LAMA)、あるいは長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)の単剤、不十分な場合はその併用とし、喘息の合併には吸入ステロイド薬を使用する。非薬物療法は禁煙、感染予防、呼吸リハビリテーション、セルフマネジメント教育、栄養管理、酸素療法、換気補助療法などがあり、薬物療法と並行して行う(日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会, 2018)。

COPDの臨床経過の初期の特徴は、無症状、無自覚であることが多い(日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会, 2018)。患者は、病期の進行に伴う労作時の呼吸困難(Celli et al., 1986)や日常生活の制限(Waschki et al., 2011)などの自覚症状を契機に医療機関へ受診するが、この時点ですでにGOLD2期以上であることが多い(日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会, 2018)。一般的に、症状は進行性で年単位に悪化し、のちに、全身性炎症(Gan et al., 2004)、栄養障害(吉川, 2012)、骨格筋機能障害(Seymour et al., 2010)、心血管疾患(Portegies et al., 2016; Rutten et al., 2005)、不安や抑うつ(Kunik et al., 2005)等の全身の併存症と、さらには、喘息(Nakawah et

al., 2013), 肺線維症 (Papaioannou et al., 2016), 肺がん (Tockman, 1987)などの肺合併症を引き起こし、これらの多彩な全身の併存症は QOL や予後に影響を及ぼすことが知られている (Rabe et al., 2007). 終末期ケアへの移行のタイミングにおいては、1日の総歩数がCOPDの予後関連因子との関与を示していることから、身体活動レベルの低さがCOPD全死亡の最大の危険因子とされている (Waschki et al., 2011). しかしながら、COPDの一連の経過は非定型的であり、患者によって疾患の経過が異なるために、これらの複雑な背景は医療職者によって開始されるべき終末期ケア介入のタイミングを苦慮させている (津田, 2017).

II. COPD 療養者に対する ACP

ACP とは、将来、個人の判断能力が不十分になった時に、本人の終末期に受けたい医療ケアに関する意思が十分に尊重されるよう、意思決定能力があるうちに医療職者や家族と十分な話し合いを重ね、事前に医療ケアに関する計画を立てることである (Sudore et al., 2017). ACP は今日まで、主に欧米諸国で先進的な取り組みが進められてきたが、同じく日本においてもその重要性は高まりつつあり、様々な調査や取り組みが進められている。そこで、ACP の普及と実践にあたり、わが国と海外では異なる認識があることを十分に理解しておく必要がある。

ACP は事前指示書、すなわち、リビング・ウィルの発展によって誕生した。終末期の意思決定における事前指示書の始まりは、米国において 1976 年に終末期の延命治療に対する拒否権を求めた事例で、「尊厳を持って死ぬ権利」が容認され (In re Quinlan, 1976), その後リビング・ウィル法が制定されたことが始まりである。その後、本人が記載された内容を説明できなくなった時に、法に基づいた実施ができなくなるという欠点が明らかになり、1980 年代には、事前に代理人を指名できる持続的委任権法 (Durable Power Attorney for Health Care) が制定され、本人の意思を代弁する代理人を事前に指名することが可能になった。さらに、1990 年代には連邦法である患者自己決定権法 (Patient Self-Determination Act) が整備され、事前指示に関わる法制化の流れに伴い、終末期に本人の意向が反映されることへの期待は高まっていったとされる (Sabatino, 2010). しかしながら、事前指示書の効果を検証した大規模研究の The SUPPORT study (1995) では、被験者が事前に意思表示をしたのにも関わらず、患者の半数が終末期に心肺蘇生や人工呼吸器など望まない治療を受けていたことが明らかになった。この結果の背景には、事前指示の文書化への難しさ、代理人の負担、本人が死について語ることの否定的感情、医師による医学的判断により実効性が低くなることなどがあった (足立, 2019). 事前指示の失敗の背景が明らかになったことで、課題が可視化されただけでなく、患者本人の意思決定が尊重さ

れるためには、より適切な方法が必要であることが再認識されたのではないかと考える。そして、次に誕生したのが ACP である。ACP は患者の意思決定を単に文書化することではなく、話し合いを踏まえて、理解や表明を含む、構造化されたプロセスであると述べられている (Emanuel, 1995)。

一方、わが国における ACP に対する取組みは、法律ではなく政策的位置づけにある。厚生労働省 (2018) は、これまでの英米諸国の ACP の概念を踏まえつつ、国内の現状に即した地域包括ケア構築の必要性などを含めた内容の「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」を公開している。本政策は、高齢化に備え、当時の厚生省 (1987) が「末期医療に関するケアの在り方の検討会」を設置したことから始まり、仕組みづくりのための継続的検討がなされている。しかしながら、最近の国民意識調査 (2018) では、半数以上が終末期ケアに対する話し合いを持っていないことが明らかになっており、このことは国民の中に ACP の概念が十分に浸透していない現状課題が浮き彫りになったと考える。

わが国の意思決定に関わる法律には、2000 年に制定された成年後見制度がある。本制度は、認知症、知的障害、精神障害などにより判断能力が不十分である者につき、本人の権利を守るため、同意権や代理権などを成年後見人に付与し、代弁的に支援する制度である。成年後見制度は、成年被後見人の自己の意思決定を尊重する義務と、もう 1 つの客観的に本人にとって最適な配慮をしなければならないとする身上配慮義務がある。この両者間で生じる不一致を解決することが重要であるとされ、本人の客観的な状況把握から、本人にとっての適切な配慮がどのようなものかを判断し、本人と一緒に自己決定を支援することが成年後見人としての職務であるとされている (平田, 2019)。また、2016 年に成年後見制度の利用促進に関する法律が制定され、2020 年の利用者数は 23 万人、5 年で 1.2 倍に増加した。その主な申立て動機には、財産管理、身上監護、介護保険契約等があることが調査により明らかになった (厚労省, 2021)。

医療に関わる代理意思決定において、後見人が本人の意思を十分に尊重した自己決定支援ができるようにするためには、専門職らが本人にとってより良い判断がどのようなものか適切な客観的視点をもちながら支援していくことが重要であると考えられる。また、弁識が不十分である者につき、本制度は米国の持続委任状に代わる制度になりうるものであると考えられ、今後も重要な役割が期待されると考えられる。

また終末期の意思決定においては尊厳死に関する議論も重要となっている。米国における尊厳死とは、(1) 患者の意思による延命治療の差し控え・中止、(2) 延命治療の差し控え・中止が家族の適切な代理判断で決定される場合や、(3) 自殺幇助などの内容で用いられている (箕岡, 2019)。対して本邦の現状としては、過去の積極的安楽死 (東海大学事

件，1995），生命維持治療の差し控え・中止（射水市民病院事件，2006）などの終末期医療に関する判例があり，これらは尊厳死や安楽死の議論を高め，国内の終末期医療ケアの決定プロセスに関する指針作成を促進するきっかけになった．また，社会保障制度改革推進法（2012）の改革内容には，終末期医療ケアには個人の意思を尊重することの重要性が明確に示されるようになり，国民全体でACPの議論を深めることや，普及啓発の推進，適切な人材育成を推進している段階であり（厚生労働省，2017），国民が尊厳ある最期を過ごすための様々な整備が前向きに図られているのではないかと考える．終末期意思決定に関する先行研究において，ICUに従事する医師を対象とした蘇生指示に関する調査（2017）では，患者・家族との話し合いに参加するのは医師のみであり，心肺蘇生の実施の決定に関する話し合いには患者本人が参加することが少なく，さらに，その話し合いの過程が記載されていないことが報告されている．また，早坂ら（2017）は，大多数の人が事前指示書を作成しておらず，事前指示書の不備が患者の意思を尊重できない要因の一つであると報告した．このように，ACPの推進が図られている一方で，十分に実践できていない現状が課題として明らかになっている．

COPD療養者とその家族の意思決定に関する認識について，Fuseya et al.（2019）の研究では，COPD患者を担当する医師の約半数が終末期ケアに関する詳細な情報を患者に伝えていると考えていても，医師から伝えられたことを認識している患者は約2割にも満たない程度であったことを報告した．Cicak et al.（2020）は，併存症を有する重症COPD患者の大多数が，医療職者と終末期の医療ケアについて話し合いを持つことを希望しているのにも関わらず，実際には話し合いが行われていないことを報告している．またTavares et al.（2020）の質的研究では，患者は専門医と緩和ケアに関する話し合いや，治療やケアに関する情報を求めているが，それ以前に病気に関連した情報不足があることを述べた．その結果，患者は話し合いを先延ばしにし，病状が著しく悪化してから，あるいは医師が話し始めるのを待っているということがわかった．いくつかの研究では，終末期の医療に関わる意思決定において，患者自身は侵襲的な治療を好むかどうかの意思決定が行えず（Fuseya et al.，2019），また過半数の家族が本人の意向を把握しておらず，家族は延命治療を受けさせようとする意志が強い（Chen et al.，2018）という結果が報告されている．さらに，多くの医療職者が終末期の医療ケアに関する会話を始めることができない背景には，疾患の不確実性以外には，医療職者にとって患者の希望を奪うのではないかという懸念があると考えられるが，Bove et al.（2019）は，患者は担当医や看護師との信頼関係が今後の治療や終末期の判断に関する問題を自然に話し合うことを可能にし，またACPにおける対話が不安であると訴えた参加者はいなかったことを報告している．

他方、COPD 療養者に対する ACP の実践において、ACP を実施する医療職者には家庭医、呼吸器専門医、看護師 (Ecenarro et al., 2018; Meehan et al., 2019)、緩和ケア専門医 (Meehan et al., 2019) などがあり、重要な役割が期待されている。Curtis (2008) は、重度の COPD 患者の多くが終末期に必要な緩和ケアが受けられていないことを指摘し、その理由には医師・患者間のコミュニケーション不足や、臨床経過の予後予測の不確実性をあげ、COPD 患者に対する ACP 実践の重要性を論じている。

Smith et al. (2014) による呼吸器専門医を対象とした意識調査では、大多数の医師が ACP の重要性を認識し、ACP は患者の終末期ケアに対する満足度を向上させ、無駄な治療を減少させる可能性を示した。また最近の Jabbarian et al. (2018) のレビューでは、ほとんどの患者に対し ACP が実施されていないが、患者と医療職者のその多くが ACP の必要性を認識していた。また、医療職者は ACP を開始することへの躊躇いがあり、ACP を導入するためにはトリガーポイントの特定や実践するためのトレーニングの必要性があることを述べている。他方、実際の ACP の実施率は、Meehan et al. (2019) の研究では 23% で、Gasper et al. (2014) の調査では約半数の医師が患者と終末期ケアに関する討議を行なったと言う報告があり、現状では、終末期に関する話し合いの頻度は改善傾向にあるものの、実施率は未だ低く偏りがあり、十分に確立されていないと考える。また、ACP には終末期患者の意向を反映した AD の作成も含まれるが、医師・患者間で作成に向けた議論はなされておらず (Ecenarro et al., 2018)、電子カルテ内に AD の文書化されたものは少ないことが報告されている (Hayek et al., 2014; Schroedl et al., 2014)。実際の文書化の内容には、症状、社会的問題、心理的問題、ACP の内容などが含まれていた (Schroedl et al., 2014)。また医師と終末期 COPD 療養者間における議論の内容は、主に診断や治療 (Meehan et al., 2019)、病状の経過 (Ecenarro et al., 2018) が多く、死や終末期について議論されることは少ない (Downey et al., 2013; Janssen et al., 2011; Meehan et al., 2019)。このような背景には、複数の研究で、医師・患者間のコミュニケーションの問題を指摘しており、障壁になる要因には、プロトコルの欠如、トレーニング不足、患者が話し合う準備ができていない (Ecenarro et al., 2018; Gasper et al., 2014)、COPD 終末期の定義の欠如、患者のケアに対する希望の経年変化、患者の希望を打ち砕くことへの懸念、家族によるサポートの欠如 (Ecenarro et al., 2018)、病気の予後予測の難しさ (Ecenarro et al., 2018; Gasper et al., 2014; Smith et al., 2014)、職場組織のサポート不足や時間不足 (Gasper et al., 2014) 等が挙げられている。

Ⅲ. 文献検討のまとめ

ACP は終末期にある患者の意思決定を尊重するために、医療職者や代理人を含めて共に話し合いを踏まえて支援する構造化されたプロセスである。COPD の経年変化は個人によって異なり、繰り返される増悪や併存症などの影響から予期せぬ急変を起こすことがある。よって、病期と重症度を併せたアセスメントに加え、頻回な入院、活動能力の低下、酸素療法の開始など、ACP の開始に適していると言われる時期に介入することが大切であると考えられる。ところが、多くの医療職者がその必要性を認識しながらも、疾患の不確実性や患者本人の心情への配慮、基準の欠如などを理由に実践できていない現状がある。

しかし、ACP を実践することは、終末期医療ケアを受ける患者や家族の満足感、不安や抑うつなどの心理的効果が先行研究により示されているが、現在のところ 18 歳以上の COPD 療養者に対し、将来の医療に関する個人の価値観と希望、人生の目標に関する話し合いを含む ACP を行うことが、ACP を実施した結果の有効性を、定量的・定性的に示した系統的レビューを行なった研究は見当たらない。

そこで、本研究では事前指示書の作成割合と実際に行われたケアの一致割合、不安、QOL、医療職者と終末期の医療ケアに対する話し合いを行った者の割合、医療職者とのコミュニケーションの質に関する有効性を検討する。また、本研究で、ACP の有効性を示すことは、これまでに評価されていない科学的効果を明らかにし、COPD 療養者に対する ACP 実施の重要性が療養者や医療職者間で広く認識される一助となる可能性がある。これにより多くの療養者本人が終末期に受けたい医療ケアに関する話し合いに参加し、個人の希望が尊重されたケアがあらゆる場所で実践されることが期待できる。

第3章 研究方法

I. 研究方法

本研究では、COPDの診断を受けた病期Ⅰ期からⅣ期の18歳以上の療養者に対するACPの有効性について、臨床的疑問に基づいて、文献を網羅的に調査し、バイアスリスクを評価しながらシステマティックレビューを行った。

研究方法は、Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version6に従い実施し、レビューの各項目における内容の質評価には the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Statement (以下PRISMA)チェックリストを用いて評価した。なお、レビューのプロトコルは、透明性の確保、重複研究の回避、および報告バイアスの機会を減らすためPROSPEROに登録した(CRD42021219649)。

II. 文献の収集

1. 文献の種類

COPDの臨床診断を受けている18歳以上の療養者に対し、ACPの実践と、ACPを含まない通常のケアを比較したRCTsを対象とした。すべての種類のRCTs、クラスターRCTs、クロスオーバーRCTs、および準RCTsによる研究を収集した。

2. 適格性基準

参加者はCOPDの臨床診断を受けたGOLDステージⅠ～Ⅳの18歳以上の療養者とし、将来の医療ケアに関する個人の価値観、希望、人生の目標について、次に示す1)～5)に該当する項目が実施されている研究を対象とした。1) 本人および代理意思決定者が医療職者と話し合いを行っている、2) 治療の選択を行なっている、3) 事前指示書の作成を行なっている、4) 文書化およびカルテの記載を行なっている、5) 代理人の選定を行なっている。その他、COPD以外の様々な診断の被験者が含まれたRCTでは、COPDと診断された参加者が過半数を占めた研究を採択した。なお、各国においてACPに関わる政策や法制度の内容は様々であるため、上記の1)～5)のすべての内容が含まれない場合、文献採択の可否は査読者間の合議の上で判定した。

3. 除外基準

次に示す1)～4)の項目が1つでも該当する研究は除外した。1) 研究参加者の年齢が18歳未満である、2) 介入に将来の医療ケアに関する個人の価値観、希望、人生の目標について、医療職者との話し合い、治療の選択、事前指示書の作成、文書化およびカルテの

記載、代理人の選定などの構造化された ACP が含まれていない、3) 質的研究、観察研究、Non- RCTs、アウトカムデータが不明確である研究、4) COPD の診断を受けた参加者の割合が半数以下の研究とした。

4. アウトカム指標

プライマリアウトカムを、事前指示書の作成割合および事前指示書と実際に行われたケア内容の一致割合とし、セカンダリアウトカムを、話し合いを行った者の割合、不安、QOL および医療職者とのコミュニケーションの質とした。介入終了後に測定されたアウトカムデータの追跡ポイントに関しては、全ての期間で測定されたデータを収集し評価した。

5. データベースの選択

検索に用いるデータベースは Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (表 1)、PubMed (表 2)、CINAHL Plus with Full Text (表 3)、Embase (表 4)、PsycInfo (表 5) とした。Gray literature search は、Clinical trials.gov, WHO, ICTRP, Web of Science, Google Scholar, インターネットサーチ, ハンドサーチなども実施した。

6. 検索式およびキーワード

「Chronic Obstructive Pulmonary Disease」, 「Advance Care Planning」で検索式を作成し各データベースの収録開始日から検索した (表 1, 2, 3, 4)。キーワードの設定に関しては、本研究計画書作成段階の 2020 年 12 月時点で試験的な検索を実施したところ、対象文献が少数で介入効果のエンドポイントも一定ではなかったため、各文献の介入効果を幅広く収集して評価するために、前述の参加者 (Participants) と介入 (Intervention) の内容に基づいたキーワードを設定した。また、言語、出版日、出版形態などの検索に制限は設けず、文献検索の開始は、本研究計画書の審査修了後の 2020 年 12 月中に行った。

7. 文献のスクリーニング方法

一次スクリーニングでは、検索した全文献を文献管理ソフト (Rayyan) で管理し、重複文献は削除した。その後、適格・除外基準に基づき、タイトルと抄録を精査し、明らかに無関係な文献を削除した。また、適格基準を満たす可能性がある文献を選定した。二次スクリーニングでは、全文を精読し、研究の組み入れに関する最終決定を行った。

表 1.

検索式 (Cochrane Central Register of Controlled Trials : CENTRAL)

- #1 (advance care planning): ti, ab, kw
- #2 MeSH descriptor: [Advance Care Planning] explode all trees
- #3 (decision making): ti, ab, kw
- #4 MeSH descriptor: [Decision Making] explode all trees
- #5 (patient advocacy): ti, ab, kw
- #6 MeSH descriptor: [Patient Advocacy] explode all trees
- #7 (Personal Autonomy): ti, ab, kw
- #8 MeSH descriptor: [Personal Autonomy] explode all trees
- #9 (Advance Directives): ti, ab, kw
- #10 MeSH descriptor: [Advance Directives] explode all trees
- #11 (living will): ti, ab, kw
- #12 MeSH descriptor: [Living Wills] explode all trees
- #13 (shared decision making): ti, ab, kw
- #14 MeSH descriptor: [Decision Making, Shared] explode all trees
- #15 (SDM): ti, ab, kw
- #16 (withhold): ti, ab, kw
- #17 (withdrawn): ti, ab, kw
- #18 (forgo): ti, ab, kw
- #19 (death with dignity): ti, ab, kw
- #20 (death dignity): ti, ab, kw
- #21 (assisted suicide): ti, ab, kw
- #22 MeSH descriptor: [Suicide, Assisted] explode all trees
- #23 (preference): ti, ab, kw
- #24 (respectful death): ti, ab, kw
- #25 MeSH descriptor: [Right to Die] explode all trees
- #26 MeSH descriptor: [Euthanasia] explode all trees
- #27 or/ #1-26
- #28 (COPD): ti, ab, kw
- #29 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees
- #30 ("chronic obstructive airway disease"): ti, ab, kw
- #31 ("chronic obstructive lung disease"): ti, ab, kw
- #32 (Airflow Obstruction, Chronic): ti, ab, kw
- #33 (Airflow Obstructions, Chronic): ti, ab, kw
- #34 (Chronic Airflow Obstructions): ti, ab, kw
- #35 (Chronic Airflow Obstruction): ti, ab, kw
- #36 MeSH descriptor: [Lung Diseases, Obstructive] explode all trees
- #37 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees
- #38 or/#28-37
- #39 #27 and #38

表 2.

PubMed

- #1 advance care planning [MeSH Major Topic]
- #2 Decision Making [MeSH Major Topic]
- #3 Patient Advocacy [MeSH Major Topic]
- #4 Personal Autonomy [MeSH Major Topic]
- #5 Advance Directives [MeSH Major Topic]
- #6 living will [MeSH Terms]
- #7 shared decision making [MeSH Terms]
- #8 SDM [tiab]
- #9 withhold
- #10 withdrawn
- #11 forgo
- #12 death with dignity
- #13 death dignity
- #14 assisted suicide
- #15 preference [tiab]
- #16 respectful death
- #17 Euthanasia
- #18 OR/ #1-17
- #19 Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [MeSH Terms]
- #20 COPD [Title/Abstract]
- #21 "Chronic Obstructive Airway Disease"
- #22 "Chronic Obstructive Lung Disease"
- #23 "Airflow Obstruction, Chronic"
- #24 "Airflow Obstructions, Chronic"
- #25 "Chronic Airflow Obstructions"
- #26 "Chronic Airflow Obstruction"
- #27 Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- #28 OR/ #19-27
- #29 randomized controlled trial [pt]
- #30 controlled clinical trial [pt]
- #31 randomized [tiab]
- #32 placebo [tiab]
- #32 drug therapy [sh]
- #33 randomly [tiab]
- #34 trial [tiab]
- #35 groups [tiab]
- #36 OR/ #29-35
- #37 animals [mh] NOT
- #38 humans [mh]
- #39 #37 AND #38
- #40 #18 AND #28 NOT #39

表 3.

CINAHL Plus with Full Text

S50 S18 AND S27 AND S49
 S49 (S48) NOT ((S46) NOT MH (human))
 S48 OR/ S28-42
 S47 (S43 OR S44 OR S45) NOT MH (human)
 S46 OR/ S43-45
 S45 TI (animal model*)
 S44 MH (animal studies)
 S43 MH animals+
 S42 AB (cluster W3 RCT)
 S41 MH (crossover design) OR MH (comparative studies)
 S40 AB (control W5 group)
 S39 PT (randomized controlled trial)_
 S38 MH (placebos)
 S37 MH (sample size) AND AB ((assigned OR allocated OR control))
 S36 TI (trial)_
 S35 AB (random*)
 S34 TI (randomised OR randomized)
 S33 MH cluster sample
 S32 MH pretest-posttest design
 S31 (MH "Random Assignment") OR "random assignment"
 S30 (MH "Single-Blind Studies") OR "single-blind studies"
 S29 (MH "Double-Blind Studies") OR "double-blind studies"
 S28 (MH "Randomized Controlled Trials+") OR "randomized controlled trials"
 S27 OR/ S19-26
 S26 (MH "Lung Diseases, Obstructive+") OR "Lung Diseases, Obstructive"
 S25 ""Chronic Airflow Obstruction""
 S24 ""Chronic Airflow Obstructions""
 S23 ""Airflow Obstructions, Chronic""
 S22 ""Airflow Obstruction, Chronic""
 S21 ""Chronic Obstructive Lung Disease""
 S20 ""Chronic Obstructive Airway Disease""
 S19 (MH "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive+") OR "COPD"
 S18 OR/ S1-17
 S17 (MH "Euthanasia+") OR "Euthanasia"
 S16 "respectful death"
 S15 TI preference OR AB preference
 S14 (MH "Suicide, Assisted") OR "assisted suicide"
 S13 ""death dignity""
 S12 (MH "Right to Die") OR ""death with dignity""
 S11 "forgo"
 S10 "withdrawn"
 S9 "withhold"
 S8 TI SDM OR AB SDM
 S7 (MH "Decision Making, Shared") OR "shared decision making"
 S6 (MH "Living Wills") OR "living will"
 S5 (MH "Advance Directives+") OR "Advance Directives"
 S4 "Personal Autonomy"
 S3 (MH "Patient Advocacy") OR "patient advocacy"
 S2 (MH "Decision Making+") OR "decision making"
 S1 (MH "Advance Care Planning") OR "advance care planning"

表 4.

Embase

| | |
|--|--|
| #1 'advance care planning'/exp | #47 'chronic obstructive bronchopulmonary disease':ti,ab |
| #2 'advance care planning':ti,ab | #48 'chronic obstructive lung disease':ti,ab |
| #3 'decision making'/exp | #49 'chronic obstructive lung disorder':ti,ab |
| #4 'career choice':ti,ab | #50 'chronic obstructive pulmonary disease':ti,ab |
| #5 'choice behavior':ti,ab | #51 'chronic obstructive pulmonary disorder':ti,ab |
| #6 'choice behaviour':ti,ab | #52 'chronic obstructive respiratory disease':ti,ab |
| #7 'choice making':ti,ab | #53 'copd':ti,ab |
| #8 'decision making':ti,ab | #54 'lung chronic obstructive disease':ti,ab |
| #9 'decision process':ti,ab | #55 'lung disease, chronic obstructive':ti,ab |
| #10 'judgement':ti,ab | #56 'lung diseases, obstructive':ti,ab |
| #11 'judgment':ti,ab | #57 'obstructive lung disease':ti,ab |
| #12 'patient advocacy'/exp | #58 'obstructive lung disease, chronic':ti,ab |
| #13 'patient advocacy':ti,ab | #59 'obstructive lung diseases':ti,ab |
| #14 'personal autonomy'/exp | #60 'obstructive pulmonary disease':ti,ab |
| #15 'personal autonomy':ti,ab | #61 'obstructive respiratory disease':ti,ab |
| #16 'living will'/exp | #62 'obstructive respiratory tract disease':ti,ab |
| #17 'advance directive':ti,ab | #63 'pulmonary disease, chronic obstructive':ti,ab |
| #18 'advance directive adherence':ti,ab | #64 'pulmonary disorder, chronic obstructive':ti,ab |
| #19 'advance directives':ti,ab | #65 'chronic obstructive airway disease':ti,ab |
| #20 'advance health care directive':ti,ab | #66 'airflow obstruction chronic':ti,ab |
| #21 'advance healthcare directive':ti,ab | #67 'airflow obstructions chronic':ti,ab |
| #22 'living will':ti,ab | #68 'chronic airflow obstructions':ti,ab |
| #23 'living wills':ti,ab | #69 OR/ #43-68 |
| #24 'shared decision making'/exp | #70 'crossover procedure':de |
| #25 'decision making, shared':ti,ab | #71 'double-blind procedure':de |
| #26 'shared decision making':ti,ab | #72 'randomized controlled trial':de |
| #27 sdm:ti,ab | #73 'single-blind procedure':de |
| #28 withhold:ti,ab | #74 random*:de,ab,ti |
| #29 withdrawn:ti,ab | #75 factorial*:de,ab,ti |
| #30 forgo:ti,ab | #76 crossover*:de,ab,ti |
| #31 'death with dignity':ti,ab | #77 ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) |
| #32 'death dignity':ti,ab | #78 placebo*:de,ab,ti |
| #33 'assisted suicide'/exp | #79 ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) |
| #34 'assisted suicide':ti,ab | #80 ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) |
| #35 'suicide, assisted':ti,ab | #81 assign*:de,ab,ti OR |
| #36 'preference'/exp | #82 allocat*:de,ab,ti |
| #37 'respectful death':ti,ab | #83 volunteer*:de,ab,ti |
| #38 'right to die'/exp | #84 OR/ #70-83 |
| #39 'right to die':ti,ab | #85 #42 AND #69 AND #84 |
| #40 'euthanasia'/exp | |
| #41 'euthanasia':ti,ab | |
| #42 OR/ #1-41 | |
| #43 'chronic obstructive lung disease'/exp | |
| #44 'chronic airflow obstruction':ti,ab | |
| #45 'chronic airway obstruction':ti,ab | |
| #46 'chronic obstructive bronchitis':ti,ab | |

表 5.

PsycInfo

| | |
|---|--|
| S43 S29 AND S41 AND S42 | S24 TI respectful death OR AB respectful death |
| S42 (((DE "Treatment Effectiveness Evaluation") | S23 DE "Respect" |
| OR (DE "Treatment Outcomes" OR DE | S22 TI preference OR AB preference |
| "Psychotherapeutic Outcomes" OR DE | S21 TI assisted suicide OR AB assisted suicide |
| "Side Effects (Treatment)" OR DE "Treatment | S20 DE "Assisted Suicide" |
| Compliance" OR DE "Treatment Duration" | S19 TI death dignity OR AB death dignity |
| OR DE "Treatment Refusal" OR DE | S18 TI death with dignity OR AB death with |
| "Treatment Termination" OR DE | dignity |
| "Treatment Withholding")) OR (DE "Placebo")) | S17 DE "Dignity" |
| OR (DE "Followup Studies") OR placebo* OR | S16 TI forgo OR AB forgo |
| random* OR "comparative stud*" OR clinical | S15 DE "Abandonment" |
| N3 trial* OR research N3 design OR | S14 TI withdrawn OR AB withdrawn |
| evaluat* N3 Stud* OR prospectiv* N3 stud* OR | S13 TI withhold OR AB withhold |
| ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) N3 | S12 TI SDM OR AB SDM |
| (blind* OR mask*)) | S11 TI shared decision making OR AB shared |
| S41 OR/ S30-40 | decision making |
| S40 TI Chronic Obstructive Pulmonary Disease | S10 TI living will OR AB living will |
| OR AB Chronic Obstructive Pulmonary | S9 TI Advance Directives OR AB Advance |
| Disease" | Directives |
| S39 TI Pulmonary Disease, Chronic Obstructive | S8 DE "Advance Directives" |
| OR AB Pulmonary Disease, Chronic | S7 TI Personal Autonomy OR AB Personal |
| Obstructive | Autonomy |
| S38 TI Lung Diseases, Obstructive OR AB Lung | S6 DE "Autonomy" OR DE "Autonomy |
| Diseases, Obstructive | (Government)" OR DE "Empowerment" OR DE |
| S37 TI Chronic Airflow Obstruction OR AB | "Independence (Personality)" |
| Chronic Airflow Obstruction | S5 TI patient advocacy OR AB patient advocacy |
| S36 TI Chronic Airflow Obstructions OR AB | S4 DE "Advocacy" OR DE "Community |
| Chronic Airflow Obstructions | Advocacy" OR DE "Self-Advocacy" |
| S35 TI Airflow Obstructions, Chronic OR AB | S3 TI decision making OR AB decision making |
| Airflow Obstructions, Chronic | S2 DE "Decision Making" OR DE "Choice |
| S34 TI Airflow Obstruction, Chronic OR AB | Behavior" OR DE "Group Decision Making" OR |
| Airflow Obstruction, Chronic | DE "Management Decision Making" |
| S33 TI Chronic Obstructive Lung Disease OR | S1 TI advance care planning OR AB advance |
| AB Chronic Obstructive Lung Disease | care planning |
| S32 TI Chronic Obstructive Airway Disease OR | |
| AB Chronic Obstructive Airway Disease | |
| S31 TI COPD OR AB COPD | |
| S30 DE "Chronic Obstructive Pulmonary | |
| Disease" OR DE "Bronchial Disorders" | |
| OR DE "Pulmonary Emphysema" | |
| S29 OR/ S1-28 | |
| S28 TI Euthanasia OR AB Euthanasia | |
| S27 DE "Euthanasia" | |
| S26 TI right to die OR AB right to die | |
| S25 DE "Client Rights" OR DE "Right to | |
| Treatment" | |

8. データの抽出

Cochrane template を使用し、著者および協力者が独立して各データの抽出作業を行った。データ抽出項目は、著者名、研究方法、研究の日付と期間、研究参加者数およびベースラインデータ、場所と設定、介入の具体的な詳細と特徴、通常のケアの詳細、アウトカムの測定タイミング、数値結果、有害事象、未報告などであった。また、データ抽出フォームは Google ドライブで複数の協力者によるデータ入力、データ共有と管理を行った。

9. スクリーニング・データ抽出・リスクオブバイアスの担当者

全てのスクリーニング、データ抽出、リスクオブバイアスの評価は、著者および本学の著者と同じ研究室に在籍するシステマティックレビュー経験のある修士課程大学院生の協力者 2 名がそれぞれ独立して行い、査読者間で判定に相違が生じた場合はコンセンサスが得られるまで合議の上最終判定を行った。

10. 欠落データの取り扱い

研究の無作為化情報、統計量、治療企図解析（ITT 解析）などの欠落データがある場合、電子メールを用いて論文著者に問い合わせた。

11. RCT の質の評価

個々の RCT のリスクオブバイアスの評価はコクランレビューの RoB ツールを用いて実施した。項目は、1) 無作為化プロセスに起因するバイアス、2) 意図した介入からの逸脱に起因するバイアス、3) 結果データの欠測アウトカムによるバイアス、4) アウトカムの測定におけるバイアスおよび 5) 報告する結果の選択におけるバイアスを評価した。最終的な評価は、「バイアスリスクが低い」、「バイアスリスクが不明」、「バイアスリスクが高い」の 3 段階で評価した。また、査読者間で意見の相違が発生した場合は、合議の上最終的な評価を行った (Higgins et al., 2020)。

12. 結果の統合

得られた効果量の統合には Review Manager 5 ver. 5.3 (The Nordic Cochrane Center) を用いた。研究の異質性によってランダム効果モデル、または固定効果モデルを採用し、効果推定量を 95%信頼区間 (confidence-interval: CI) と共に示し、結果はフォレストプロットで図示した。さらに、GRADE (Grading of Recommendations Assessment,

Development and Evaluation: 以下 GRADE) システムを用い、各研究から得られた効果サイズの推定の質を評価後、結果要約 (Summary of Findings: 以下 SoF) テーブルを作成し本システマティックレビューの主な結果を提示した。

1) 介入効果の評価およびユニットオブアナリシスエラーについて

二値アウトカムはリスク比 (Risk Ratio: 以下 RR) を、連続値は測定尺度の種類に応じて平均差 (Mean Difference: 以下 MD) または標準化平均差 (Standardised Mean-Difference: 以下 SMD) を用いた。効果指標は一定の分布に従うが正規分布に従う場合には、ばらつきの指標として標準偏差 (Standard Deviation: 以下 SD) または標準誤差 (Standard Error: 以下 SE) を用いた。可能な限りメタアナリシスに要するデータを入手し、標準誤差や信頼区間等の適切な統計指標に変換して測定した。

ユニットオブアナリシスエラーが生じる可能性のある臨床試験の効果推定値の分析は、クラスター RCTs ではクラスター内相関係数 (Intraclass Correlation Coefficients: 以下 ICC) を利用し、有効なサンプルサイズまで小さくして評価した。

2) 統計学的異質性の評価

統計的な異質性を特定するために Q 検定および I^2 検定を実施した。 I^2 値の異質性は、0-40% (重要でない異質性)、30-60% (中等度の異質性)、50-90% (相当な異質性)、75-100% (重大な異質性) の範囲で評価した。また、結果はフォレストプロットを用いて目視での評価を実施することとした (Higgins et al., 2020)。

13. 報告バイアスの評価

各研究のアウトカムにおける非報告や過小報告のバイアスについては、ファンネルプロットを用いた目視での評価に加え Egger テストを実施し、 P 値 < 0.1 を評価基準とし総合的に判断した。収集した研究数が 10 件以下の場合、またはサンプルサイズの似た研究しか見つからなかった場合は検定の未実施を考慮した。

14. サブグループ解析および異質性の評価

介入効果が性別、年齢階級別、病期によって異なるかを評価するためにサブグループ解析を予定した。また、研究の異質性が高い場合もサブグループ解析を行い、異質性が高い要因について探索し評価した。有害事象については、記述的手法を用いて収集し評価したものをまとめることを予定した。

15. 感度分析

報告されたデータの欠損値が多い研究，盲検化と非盲検化，バイアスリスクの種類(高い，低い，不明)などを考慮して感度分析を行い，得られた効果量に変化がないか検討し，効果推定量の頑健性を評価した．また，異質性が高い研究に関しても，感度分析によってどの部分集団で結果が変化するかを検討するサブグループ解析を実施した．

第4章 結果

I. 文献検索結果

1. スクリーニング結果の概説

各データベース、ハンドサーチおよびインターネット検索の結果、2,970 件が検索された。そのうち重複文献 302 件を除外した。一次スクリーニングの選定基準を満たした論文 59 件のうち 4 件が ACP による介入効果を報告していた。二次スクリーニングの結果、最終的に 4 文献が量的統合と質的統合に採択された (図 1)。

2. 除外した研究

一次スクリーニングの選定基準を満たした 59 件のうち計 55 件を除外した。28 文献 Non RCT (Berman, 2011; Carlucci et al., 2016; Claessens et al., 2000; Conroy, 2011; Davidson & Currow, 2010; Dean, 2007; Downey et al., 2013; Freeland & Wu, 2019; Fried et al., 2012; Gott et al., 2009; Hayek et al., 2014; Houben et al., 2017; Janssen et al., 2011; Janssen et al., 2012; Janssen et al., 2013; Jordan et al., 2014; Lavesen et al., 2018; McDermott, 2019; Norris et al., 2005; Pesut et al., 2017; Poon et al., 2013; Rabow et al., 2003; Reinke et al., 2011; Reinke et al., 2011; Reinke et al., 2015; Stephens et al., 2018; Sutherland et al., 2012; Wilson et al., 2005), 9 文献 Protocol (Braun & DeBakey, 2009; Dwinger et al., 2013; Graney et al., 2019; Houben et al., 2014; Mor et al., 2017; Siouta et al., 2019; Steurer-Stey et al., 2014; Utens et al., 2013; Venohr et al., 2006), 3 文献が重複 (Boland et al., 2014; Houben et al., 2019; Reinke et al., 2017), 異なる介入内容が 3 文献 (Boland et al., 2014; Kennedy et al., 2013; Santiago et al., 2019), 4 文献が COPD Participants の割合 50%以下 (Nedjat-Haiem et al., 2017; Neergaard et al., 2019; Pitkälä, 2017; Radwany et al., 2014)であったため除外した (図 1)。

3. 試験進行中の研究

2020 年 12 月から 2021 年 10 月まで検索を実施した結果、ongoing study は 8 件あった (NCT02100566; ISRCTN12995230; NCT03915743; NCT03577002; NCT04283994; NCT04281784; NCT03516994; NCT02713347)。また、抽出した 8 研究に関して、Clinical trials.gov および ISRCTN registry のデータベースから詳細について確認を行った (図 1)。

☒ 1.

PRISMA flow diagram

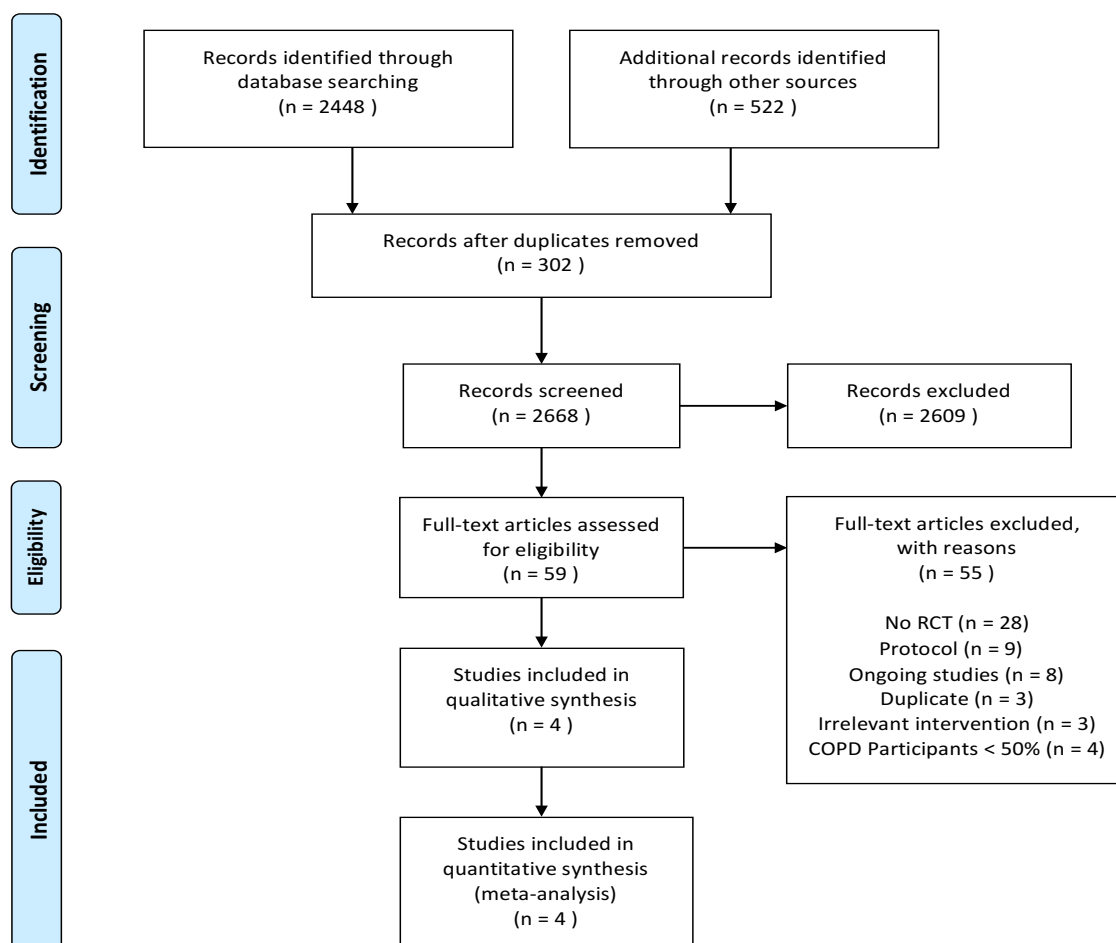


表 6. 抽出文献一覧

| 著者 (年) 実施国 | 方法 | 目的 | 介入 期間 | 追跡 期間 | 介入 場所 | 患者属性 | 介入内容 |
|---|----------------|---|--|----------|-----------------|---|---|
| Au et al. (2012) USA | Cluster RCT | 医師と療養者の、終末期医療の希望の話し合いに関する、コミュニケーションの内容と質を改善するか検討 | Not reported | 2W | 外来 | 介入群 n = 194; M = 98%; mean age = 69.4y.o Prebronchodilato FEV1 % predicted 45.7 (18.3) Postbronchodilator FEV1 % predicted 48.6 (19.5) 対照群 n = 182; M = 96%; mean age = 69.4y.o Prebronchodilato FEV1 % predicted 48.5(20.7) Postbronchodilator FEV1 % predicted 51.7 (21.1) | 介入群 医師と療養者は、外来診療時に終末期コミュニケーションを促進するための、個別化したフィードバックフォームを使用した。 対照群 質問紙への回答および通常の外来診療のみ実施した。 |
| Duenk et al. (2017) the Netherlands | Cluster RCT | 緩和ケアチームが、進 行した COPD 療養者の well-being に対する積極 的な緩和ケアの効果と、 ACP の実施割合を評価 | 月 1 回 12ヶ月間 | 24W | 入院中 外来 電話 | 介入群 n = 90; M = 51%; mean age = 68.67y.o Predicted FEV1 (%) 40.79 (16.09) 対照群 n = 138; M = 46%; mean age = 68.45y.o Predicted FEV1 (%) 43.70 (20.55) | 介入群 学際的緩和ケアチームが研修を受け、緩和ケア及び ACP を提供した。心肺蘇生、集中治療室の利用、緩和ケア、鎮静、抗菌薬、終末期の療養環境などの選択を支援した。 対照群 U.C |
| Sinclair et al. (2017; 2020) Australia | RCT | 看護師による体系的な ACP の介入が、進行性 の呼吸器疾患患者の ACP の実施率を向上さ せるか評価 | 都市部; 平均 55 分 農村部; 平均 25 分 | 24W | 外来 自宅 電話 | 介入群 n = 106; M = 63%; mean age = 74y.o 対照群 n = 43; M = 63%; mean age = 71y.o 介入群/対照群 Severe disease on spirometry (FEV1 <25% predicted) | 介入群 看護師のファシリテーターと疾患や予後について話し合い、将来の医療ケアに関する目標や価値観について考え、最愛の人や医師とそれらについて話し合い、SDM を任命し、将来の治療の希望を AD として正式に文書化した。 対照群 標準的医療および看護ケアを実施した。 |
| Houben et al. (2019) the Netherlands | Cluster RCT | 看護師主導の ACP が、 COPD 療養者と医師の 終末期コミュニケーションの質を改善するか評価 | 90 分 | 24W | 自宅 | 介入群 n = 89; M = 49%; mean age = 65.7y.o FEV1 (% predicted) 43.5 (16.9) 対照群 n = 76; M = 58%; mean age = 69.5y.o FEV1 (% predicted) 43.1 (14.5) | 介入群 呼吸器専門看護師が、退院後 4 週間以内に療養者と最愛の人の同席のもと、自宅環境で ACP を実践した。内容はケアの目標、心肺蘇生法、非侵襲的陽圧換気法、機械的換気法の希望、終末期ケアに関する質問などをフィードバックフォームに記入した。 対照群 U.C |

M: male; y.o: years old; FEV: forced expiratory volume; SDM: shared decision maker; W: weeks; U.C: usual care.

II. 採択文献の特性

1. 採択文献の研究実施国および研究方法

研究実施国には、アメリカ合衆国 (Au et al., 2012), オーストラリア各 1 件 (Sinclair et al., 2017), オランダ 2 件 (Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019) があつた。研究デザインは RCT 1 件 (Sinclair et al., 2017), Cluster RCT 3 件 (Au et al., 2012; Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019) であつた。各研究の参加者数は 400 例未満の小規模試験であり、いずれも 2 群間比較試験で行われていた (表 6)。

2. 研究対象の募集方法

Au et al. (2012) は、退役軍人施設の COPD 療養者を担当するプライマリーケアおよび呼吸器専門医師らを特定し、臨床医ごとに COPD 療養者の割り付けを行っていた。Duenk et al. (2017) は、緩和ケアチームを設置する 3 つの総合病院から、COPD の急性増悪で入院した予後不良の療養者を募集した。Sinclair et al. (2017) は、大都市圏にある三次医療を提供する病院の呼吸器科、人口約 3 万人の農村部にあるクリニック (General practice : 以下 GP), 居住型高齢者ケア施設、および地域病院から COPD の診断を受けた者を募集した。また Sinclair et al. (2017) は、アームのデザインにおいて、ランダム割り付けを行った介入群と対照群に加え、ACP を希望する者は介入群に、または希望しないと表明した者は対照群に含めて 4 群の臨床試験を行っていた。なお、本研究のアウトカム統合にはランダム割り付けを実施した群のデータのみを分析対象とした。他方、Houben et al. (2019) は大学病院と 2 つの総合病院から COPD 増悪のため入院していた療養者を募集した。

すべての研究が医療機関から参加者を募集しており (Au et al., 2012; Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017), 1 研究は高齢者ケア施設からも募集を行っていた (Sinclair et al., 2017)。また参加者の基準は、Au et al. (2012) は GOLD の基準に従い COPD の診断を受けている者を対象とし、他 3 研究は COPD が進行した状態にある者を対象としていた (Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017)。

3. 採択文献の研究目的

COPD 療養者と医療職者間の終末期コミュニケーションに関する質を評価した研究 2 件 (Au et al., 2012; Houben et al., 2019), および事前指示書作成割合と医療職者との話し合いを行った者の割合を評価した研究 2 件 (Duenk et al., 2017; Sinclair et al.,

2017)があった (表 6).

4. 介入期間および介入場所

介入時間または期間が不明である研究 1 件 (Au et al., 2012), 回数と期間の報告を行った研究 1 件 (Duenk et al., 2017), 1 回の ACP に要した平均時間を報告した研究 2 件 (Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017)があった.

ACP 介入場所は, 外来 (Au et al., 2012; Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017), 自宅 (Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017), 電話 (Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017)を用いて行われていた (表 6).

5. アウトカム指標および評価時期

Au et al. (2012)は, ベースラインと 2 週間後に, 1) QOC Questionnaire, 2) 患者が医師または代理意思決定者と終末期医療ケアの希望について話し合った者の割合を測定した.

Duenk et al. (2017)は, ベースライン, 3, 6, 9, 12 ヶ月後に, 1) St George-Respiratory Questionnaire (SGRQ), 2) McGill Quality of Life Questionnaire (以下 MQOL), 3) HADS を測定していた. また 12 ヶ月後に, 1) 重症化による入院件数と入院日数, 2) ACP の選択を行った者の割合, 3) 死亡率を評価していた.

Sinclair et al. (2017)は, 3 ヶ月後と 6 ヶ月後に, 1) 意思決定を共有する最愛の人と話し合いを行うことを検討した者の割合, 2) 医師と話し合いを行うことを検討した者の割合, 3) 事前指示書を完成することを検討した者の割合, 4) 代理意思決定者を選定することを検討した者の割合, 5) 最愛の人と話し合いを行った者の割合, 6) 医師と話し合いを行った者の割合, 7) 事前指示書を完成させた者の割合, 8) 代理意思決定者を決定した者の割合, 9) EuroQol 5dimensions 5-level (以下 EQ-5D-5L), 10) 医療ケアに対する満足度を測定した. また, 12 ヶ月後には, 1) 入院在院日数, 2) 入院件数, 3) 救急外来受診者数, 4) 外来受診件数, 5) 在宅訪問件数, 6) 急性期病院入院日数, 7) 急性期病院入院件数, 8) 緩和ケアまたはホスピス病院の入院日数, 9) 緩和ケアまたはホスピスの入院件数, 10) Mortality を測定した.

また Houben et al. (2019)は, 6 ヶ月後の 1) HADS, 2) QOC Questionnaire, 3) 医療従事者と話し合いを行った者の割合, 4) 最愛の人の Quality of death and dying を測定した.

6. 採択文献の患者特性

参加者の COPD ステージは、GOLD 分類Ⅲ期以上の高度の気流閉塞がある状態で、重症度が高かった。その他、Au et al. (2012)は参加者の併存疾患が、高血圧症（介入群；68.9% vs 対照群；55.5%）、肺炎（介入群；43.3% vs 対照群；44.5%）、抑うつ（介入群；37.8% vs 対照群；37.2%）の順に多かったことを報告した。また Duenk et al. (2017)も、悪性腫瘍、肺性心、心不全、糖尿病、腎不全などの併存疾患有病率（介入群；26.7% vs 対照群；24.6%）を報告していた。Sinclair et al. (2017)は長期酸素療法割合（介入群；35% vs 対照群；35%）、息切れスケールが高い者が約半数を占め（介入群；49% vs 対照群；51%）、Houben et al. (2019)は長期酸素療法を行っている者の割合が約4割を占めていた（介入群；40.4% vs 対照群；40.8%）。

性別について、男性が9割以上を占めていた研究1件（Au et al., 2012）、6割が1件（Sinclair et al., 2017）、4割が1件（Houben et al., 2019）、男女比が同等1件（Duenk et al., 2017）があった。平均年齢の範囲は、65.7歳から74歳であった。うち65歳以上が3研究（Au et al., 2012; Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019）あり、Sinclair et al. (2017)は70歳を超えていた（表6）。その他、3研究は参加者の既婚率を報告しており、Au et al. (2012)は半数程度、ほか2研究は過半数が既婚者であった（Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017）。他方、学歴は2研究では高校卒業以上が半数以上（Au et al., 2012; Houben et al., 2019）、一方 Sinclair et al. (2017)は全体的に初等教育から中等教育の水準であった。また、Duenk et al. (2017)は初等教育から大学教育課程まで様々であった。

7. 介入群の介入内容

ACP を実践した職種には、看護師（Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017）、呼吸器専門医師（Au et al., 2012）、学際的緩和ケアチーム（Duenk et al., 2017）があった。4 研究中 3 研究は看護師が介入しており、うち 2 研究（Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017）は看護師主導型の介入であった。

Au et al. (2012)は、COPD 療養者が希望しているケアに対する医師の認識、ACP に関わるコミュニケーションの希望、終末期ケアに関わるコミュニケーションにおいて生じる療養者側の障壁と促進要因、心肺蘇生と人工呼吸器の希望、気流制限の重症度などを自己申告による回答内容を基に1ページのフィードバックフォームを作成した。外来診療の際は、完成したフィードバックフォームを用いてACPに関わるコミュニケーションを促進した。これらの介入にはファシリテーターが参加しているが、その詳細に関する記載は

なかった。

Duenk et al. (2017)は、緩和ケアチームが次に示す内容の研修を受けて ACP を実施した。(1) 将来のケアプランや終末期における患者や家族とのコミュニケーションの取り方、(2) 患者に合わせた事前の緩和ケアプランの作成方法、(3) 疾患の経過や終末期などをどのように事前に予測するか、(4) 呼吸器専門医や GP へのケアの移行をどのように調整するか、(5) 呼吸器専門医と協力して緩和ケア計画をどのように実行するかに関する研修を受けた。また話し合われた内容の具体的な評価項目に、(1) 蘇生しない方針、(2) 集中治療室の利用、(3) 緩和的治療、(4) 抗生物質による感染症の治療、および (5) 最期を迎える場所等をアウトカム指標として挙げていた。

Sinclair et al. (2017)は、看護師ファシリテーターが COPD 療養者と病気や予後に関する話し合いをもち、将来受きたい医療ケアの目標や価値観について考えた上で、意思決定を共有する最愛の人や医師と話し合い、代理意思決定者を選定し、公的な事前指示書の文書化を進めた。また ACP の話し合いは、1) 本人・介護者の病状理解を促進、2) 予後に関する適切な情報提供、3) 豊かに生きることについての本人・介護者の視点を引き出す、4) 将来受ける可能性のある医療について本人・介護者の理解を促進、5) ケアの価値観と目標、文化的・精神的信念、将来受ける医療に対する希望、無益な医療についての理解を促進する内容等が含まれていた。

さらに、Houben et al. (2019)は、研修を受けた呼吸器専門看護師が、参加者の退院後 4 週間以内に、本人の意思決定を共有する最愛の人が立ち会いのもと、自宅環境で ACP を実施した。その後、療養者の終末期医療ケアに対する希望や質問、懸念事項などをフィードバックフォームに記入し、呼吸器専門医師や GP に情報提供を行った。また参加者に the Netherlands Lung Foundation が作成した COPD における緩和ケアに関するパンフレットを渡していた (表 6)。

8. 対照群の介入内容

Au et al. (2012)の対照群は、1) QOC Questionnaire, (2) the Preferences for Dying and Death Questionnaire, (3) the St. George Respiratory Questionnaire, (4) 終末期医療ケアに対する希望と患者の障壁と促進する要因に関する質問紙、(5) 生命維持治療に関する希望、(6) 社会的・人口統計学的情報に関する質問紙へ回答したが、医師と患者はそれらの回答内容を用いたフィードバックは受けずに通常の外来診療を受診した。

Sinclair et al. (2017)の研究は、対照群は研究に参加する病院、GP および住宅型高齢者ケア施設が実施するエビデンスに基づく標準的な医療および看護ケアが提供された。

その他の研究の対照群は、通常のケアを受けた (Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019) (表 6).

9. 採択文献のリスクオブバイアス

1) 選択バイアス

ランダム化生成におけるバイアスリスクについて、Au et al. (2012)は層化抽出法を用い、参加者のベースラインのコミュニケーションの質、年齢、喫煙歴、FEV₁等の因子について調整を行っていた。参加者のベースラインバランスでは、両群の標本サイズの不均衡は認めなかったものの、高血圧症を併存している割合が介入群で有意に高かった (介入群; 68.9% vs 対照群; 55.5%; $p = 0.01$)。しかし、ランダム化生成プロセスの問題が反映していると思われるほどの不自然なインバランスは認めなかった。またランダム化生成における隠蔽化は有りと記載されていたが、隠蔽化を遵守した方法が不明であった。よって Au et al. (2012)の選択バイアスリスクは低いと判定した。

Duenk et al. (2017)の研究は、施設ごとのクラスターを計画したが、オランダ国内に介入実施者である緩和ケアチームが設置されている施設数が少ないため、施設の組み入れが特定できる状態であった。よってランダム化生成および隠蔽化に対し、高いバイアスリスクが生じていた。また両群のベースラインバランスでは、介入群は対照群と比較し GOLDⅢ以上の割合 (介入群; 75% vs 対照群; 60%) と、息切れスケールで最も高いグレード (息切れが強く外出できない、更衣でも息切れがする)を示した者が多く (介入群; 70.0% vs 対照群; 51.5%), 2群間で重症度のインバランスが生じていた。一方標本サイズは、介入群の方が少ないものの (介入群; 90 vs 対照群; 138), ランダム化生成プロセスにおける減少率 (介入群; 25% vs 対照群; 34%)から、ランダム化生成の問題が標本サイズのバランスに与えた影響は少なかった。

Sinclair et al. (2017)は、ランダム化生成にブロックランダム化を採用し、また割り付け順序も不透明な封筒を用いた隠蔽化が遵守されていた。また参加者のベースラインバランスの不均衡は認められず、バイアスリスクが低かった。

最後に Houben et al. (2019)は、クラスターサンプリング法を採用し、割り付け順序は不透明な封筒を用いて隠蔽化されていた。しかしながら、介入群は対照群と比較し、在宅非侵襲的陽圧換気療法、ACP 未経験者、心肺蘇生法と人工呼吸器使用を希望する者の割合が高く、両群のベースラインのインバランスが生じていた。一方、両群の標本サイズの不均衡はなかった。以上のことから、隠蔽化は遵守されたが、ランダム化生成の方法による限界として参加者特性のインバランスが生じていた可能性があり、バイアス

リスクは不明であった。

4 研究の選択バイアスリスクの概観は、低い研究 2 件 (Au et al., 2012; Sinclair et al., 2017), 不明である研究 1 件 (Houben et al., 2019), 高い研究 1 件 (Duenk et al., 2017) であり、クラスター RCT を実施した研究でバイアスリスクが認められていた (図 2, 3)。

2) 施行バイアス

Au et al. (2012) と Houben et al. (2019) は、被験者と介入医に対し盲検化を行った記載がないためバイアスリスクが不明であった。また、Duenk et al. (2017) も、被験者のみの単盲検であり、介入医は盲検化されていないためバイアスリスクが不明であった。一方 Sinclair et al. (2017) は、介入後は非盲検で実施したという記載があるため高いバイアスリスクが認められた。よって、施行バイアスリスクの概観は、不明である研究 3 件 (Au et al., 2012; Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019), 高い研究 1 件 (Sinclair et al., 2017) であった (図 2, 3)。

3) 検出バイアス

4 研究のアウトカム指標には、コミュニケーションの質 (Au et al., 2012; Houben et al., 2019), 健康関連 QOL (Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017), ACP の実施割合 (Au et al., 2012; Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017) などがあり、被験者の主観的評価および研究スタッフによる客観的評価が含まれていた。これらのアウトカム指標に関する検出バイアスリスクは、1 研究のみが研究者およびアウトカム評価者の盲検化を実施したが (Au et al., 2012), その他 3 研究はアウトカム評価者の盲検化に関する記載がなかったため (Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017) バイアスリスクは不明であった。結果、検出バイアスリスクの概観は、低い研究 1 件 (Au et al., 2012), 不明である研究 3 件 (Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017) であった (図 2, 3)。

4) 症例減少バイアス

症例減少バイアスについて、各研究のフォローアップ期間の脱落率は、介入群; 15% vs 対照群; 22% (Au et al., 2012), 介入群; 26% vs 対照群; 30% (Duenk et al., 2017), 介入群; 39% vs 対照群; 37% (Sinclair et al., 2017), 介入群; 22% vs 対照群; 26% (Houben et al., 2019) で、全体の脱落率は 20% を超えており、とりわけ Sinclair et al.

(2017)は脱落率 40%の高いバイアスリスクを認めた。一方で両群間の脱落率は不自然な差を認めなかった。また、これらの症例減少が生じた理由には、死亡が共通し (Au et al., 2012; Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017; Houben et al., 2019), 次いで未回答 (Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017)が多かった。その他には、患者と医師の関係変化、研究参加の継続拒否、連絡が取れなかった、参加者の外来受診がなかった (Au et al., 2012)や、質問紙の記入漏れ (Duenk et al., 2017), 脱落理由記載なし (Houben et al., 2019)など様々な要因が報告されていたが、すべての減少率および減少理由は両群間で不自然な差を認めず、介入効果の群間差に影響を及ぼした可能性は低いと判断した。他方、すべての研究では ITT 解析が実施されていたため、不完全アウトカムデータも含め適切な統計学的評価が実施されていた。これらの結果から、バイアスリスクが低い研究 3 件 (Au et al., 2012; Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019), 高い研究 1 件 (Sinclair et al., 2017)であった (図 2, 3)。

5) 報告バイアス

採択した 4 研究は全てプロトコルを刊行していた。アウトカム報告に関して、Sinclair et al. (2017)が、データアクセスの問題で医療費分析の結果を報告できなかったと記載があるため、バイアスのリスクは不明であると判断した。結果、バイアスリスクが低い研究 3 件 (Au et al., 2012; Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019), 不明である研究 1 件 (Sinclair et al., 2017; 2020)であった (図 2, 3)。

6) その他のバイアス

その他のバイアスでは、全ての研究は 2 施設以上で介入が実施されており、多変量解析に関する記載があり、また利益相反はないため、バイアスリスクに影響する事項はなかった。しかし、Au et al. (2012)の研究ではサンプルサイズの計算に関する記載がなかったため、バイアスリスクが不明であると判断した。結果、バイアスリスクが低い研究 3 件 (Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017), 不明である研究 1 件 (Au et al., 2012)があった (図 2, 3)。

10. 報告バイアスの視覚的および統計学的評価

評価する研究は 4 文献と少ないため、結果の過小評価リスクを考慮し統計学的評価は実施しなかった。

図 2.

システマティックレビューに含まれた研究全体のリスクオブバイアス

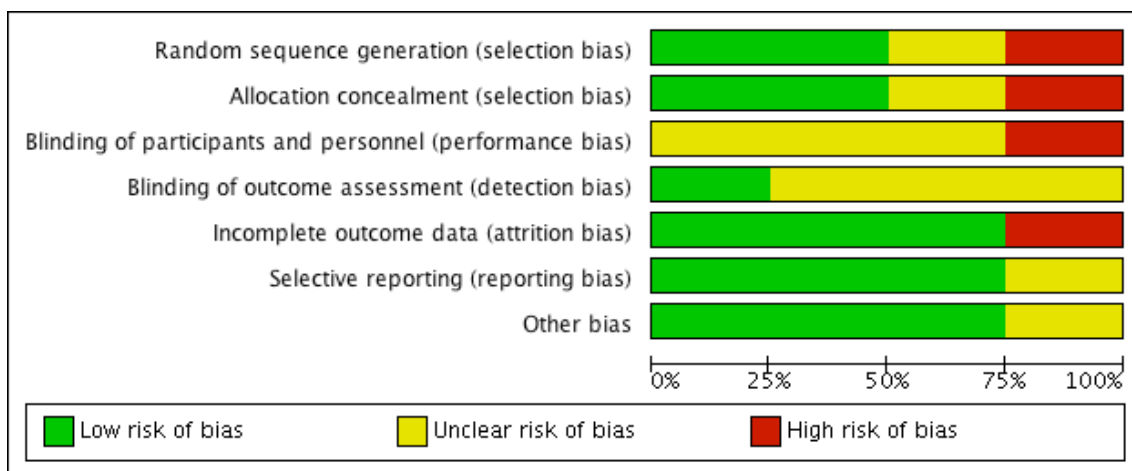


図 3.

各研究のリスクオブバイアス判定

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|---------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Au 2013 | + | ? | ? | + | + | + | ? |
| Duenk 2017 | - | - | ? | ? | + | + | + |
| Houben 2019 | ? | + | ? | ? | + | + | + |
| Sinclair 2017; 2020 | + | + | - | ? | - | ? | + |

Ⅲ. 介入効果

1. 量的統合を行ったアウトカム

本研究では，事前指示書の作成割合，医療職者と終末期の医療ケアに対する話し合いを行った者の割合，不安およびQOLの4つのアウトカムの量的統合を行った（表7）。

表7. メタアナリシスに含まれたアウトカム指標

| アウトカム指標 | 研究数 | 参加者数 | ICC 調整後 参加者数 | 研究 |
|--------------------------------|-----|-----------|-----------------|--|
| 事前指示書作成割合 | 2 | 273 | 212 | Sinclair et al. (2017) Duenk et al. (2017) |
| 医療職者と終末期医療ケアに 対する話し合いを行った割合 | 3 | 558 | 558 | Au et al. (2012) Sinclair et al. (2017) Houben et al. (2019) |
| 不安 | 2 | 292 | 292 | Duenk et al. (2017) Houben et al. (2019) |
| QOL (3M / 6M) | 2 | 196 / 182 | 196 / 182 | Sinclair et al. (2017) Duenk et al. (2017) |

2. プライマリアウトカム

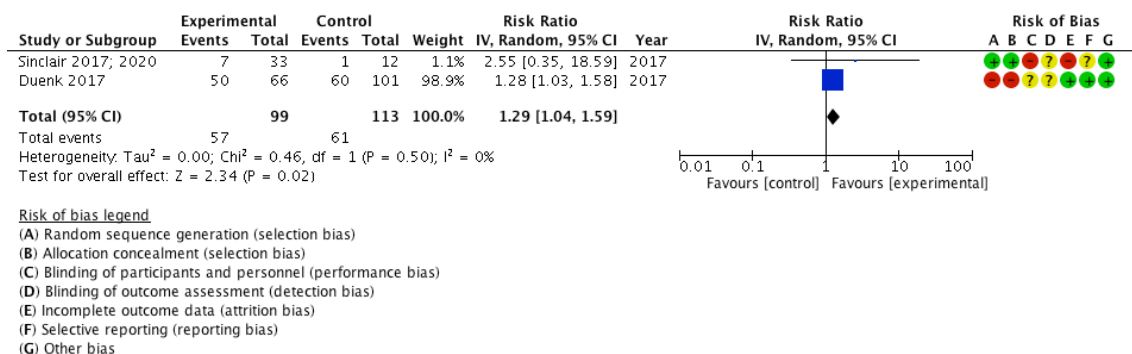
1) 事前指示書の作成割合

Duenk et al. (2017)は，12ヶ月後の事前指示書作成割合について，介入群と対照群を比較し（76.7% vs 59.4%， $p = .003$ ）と報告した。得られたデータは，cluster RCTのデザイン効果を調整後の参加者数を解析した（ICC = 0.01，両群各3施設）。一方Sinclair et al. (2017)の事前指示書作成割合は，介入群と対照群を比較し，3ヶ月後（16% vs 15%），6ヶ月後（21% vs 8%）であった。

2研究（Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017）の計212人のデータを統合した結果，ランダム効果モデルを使用したリスク比は，RR = 1.29（95%CI = 1.04 to 1.59， $p = .02$ ， $I^2 = 0\%$ ）であった（図4）。

図4.

事前指示書作成：ACP介入 vs 通常のケアまたは標準的医療および看護ケア介入群。



2) 事前指示書と実際に行われたケア内容の一致割合

事前指示書と実際に行われたケア内容の一致割合の結果を報告した研究はなかった。

3. セカンダリアウトカム

1) 医療職者と終末期の医療ケアに対する話し合いを行った者の割合

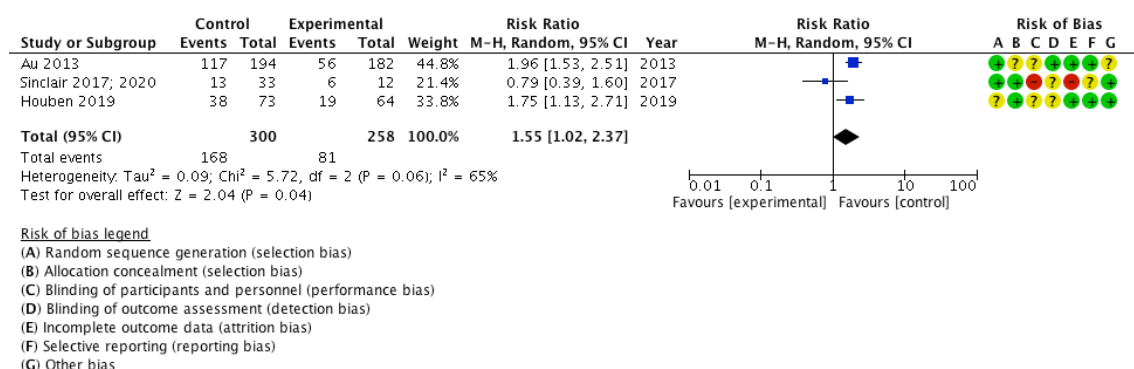
3 研究が医療職者と終末期の医療に関する話し合いを行った者の割合を報告していた (Au et al., 2012; Houben et al., 2017; Sinclair et al., 2017). Au et al. (2012) は, 2 週間後の介入群の話し合いを行った者の割合が有意に増加したことを報告した (60.3% vs 30.8%, $p < .001$). Sinclair et al. (2017) の話し合いを行った者の割合は, ACP 介入群と対照群を比較し, 3 ヶ月後 (35% vs 38%), 6 ヶ月後 (39% vs 50%) であった. 一方 Houben et al. (2019) は 6 ヶ月後 (52.1% vs 29.7%), $p = .003$) であった. 2 研究 (Au et al., 2012; Houben et al., 2019) では, 介入群の話し合いを行った者の割合が改善していたが, 1 研究は通常ケア群の方が話し合いの割合が多かったことを示していた.

3 研究 (Au et al., 2012; Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017) の計 558 人のデータを統合した結果, ランダム効果モデルを使用したリスク比は, $RR = 1.55$ (95%CI = 1.02 to 2.37, $p = .04$, $I^2 = 65\%$) であった (図 5).

図 5.

医療職者と終末期の医療ケアに対する話し合いを行った者の割合

: ACP 介入群 vs 通常のケアまたは標準的医療および看護ケア介入群.



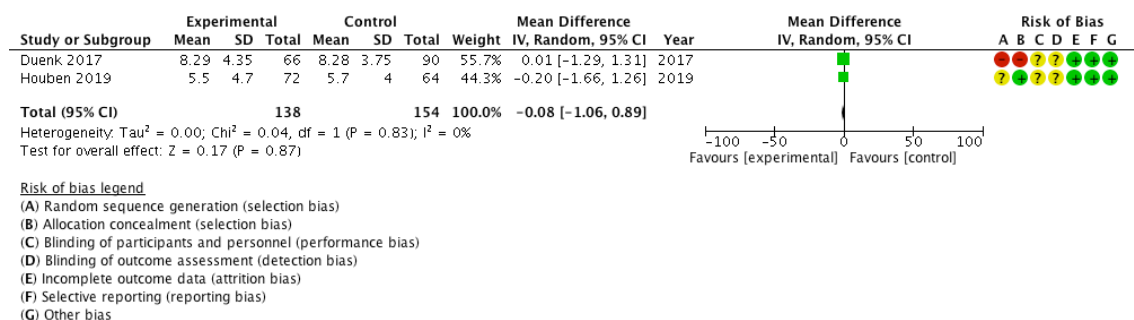
2) 不安

2 研究が不安に関する結果を報告していた。Duenk et al. (2017)による HADS anxiety の平均値 (SD)は, 3 ヶ月後 (8.5 (4.0) vs 8.5 (3.8), $p = .83$), 6 ヶ月後 (8.3 (4.4) vs 8.3 (3.8), $p = .98$), 9 ヶ月後 (7.5 (4.29) vs 8.5 (3.8), $p = .41$), 12 ヶ月後 (8.4 (4.3) vs 9.0 (3.8), $p = .88$)であった。このように, 報告された HADS anxiety の平均値は, 主にカットオフ値の 8 を上回っていた。一方で, Houben et al. (2019)の HADS anxiety の平均値 (SD)は, 6 ヶ月後 (5.5 (4.7) vs 5.7 (4.0), $p = .33$)であった。介入群の不安はベースラインから減少していたことが報告されていた (-1.1points, 95%CI -1.99 to -0.23, $p = .01$)。

6 ヶ月後の HADS anxiety を測定した 2 研究 (Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019) の計 292 人のデータを統合した結果, ランダム効果モデルを使用した平均差は, MD = -0.08 (95%CI -1.06 to 0.89, $p = .87$, $I^2 = 0\%$)であった (図 6)。

図 6.

HADS anxiety (6 ヶ月) : ACP 介入群 vs 通常のケア群.



3) QOL

2 研究が QOL に対する効果を報告していた。Sinclair et al. (2017)は, EQ-5D-5L スコアを用いて介入群と対照群を比較した平均値 (SD)は, 3 ヶ月後 (0.5 (0.3) vs 0.4 (0.3)), 6 ヶ月後 (0.5 (0.3) vs 0.4 (0.3))であった。また, 全群のスコアは時間経過とともに各フォローアップ時点で 0.06 ポイント ($p < .001$) の改善を見せたことを報告していた。他方, 介入を受けることを強く希望した prefer-ACP 群では, 他の全ての群と比較し各フォローアップ期間において EQ-5D 指数スコアが有意に低かった ($P = .014$)。

一方 Duenk et al. (2017) の McGill score を用いた平均値 (SD) の結果は、3 ヶ月後 (5.1 (1.6) vs 5.4 (1.7)), 6 ヶ月後 (5.0 (1.5) vs 5.2 (1.6)) であった。

2 研究 (Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017) の 3 ヶ月後の計 196 人のデータを統合した。結果、標準化平均差は、SMD = 0.03 (95%CI -0.41 to 0.47, $p = .88$, $I^2 = 48\%$) であった (図 7)。また 6 ヶ月後の計 182 人データを統合した標準化平均差は、SMD = 0.07 (95%CI -0.32 to 0.47, $p = .72$, $I^2 = 36\%$) であった (図 8)。なお、これらの効果量の統合にはランダム効果モデルを使用したメタアナリシスを実施した。

図 7.

QOL (3 ヶ月) : ACP 介入群 vs 通常のケアまたは標準的医療および看護ケア介入群.

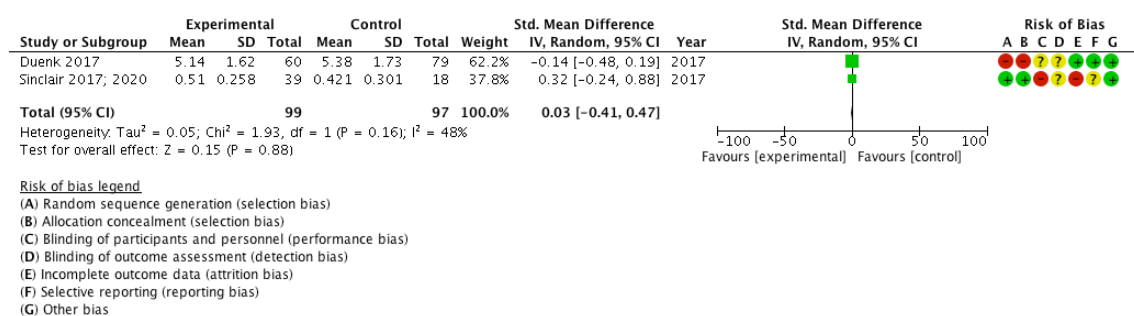
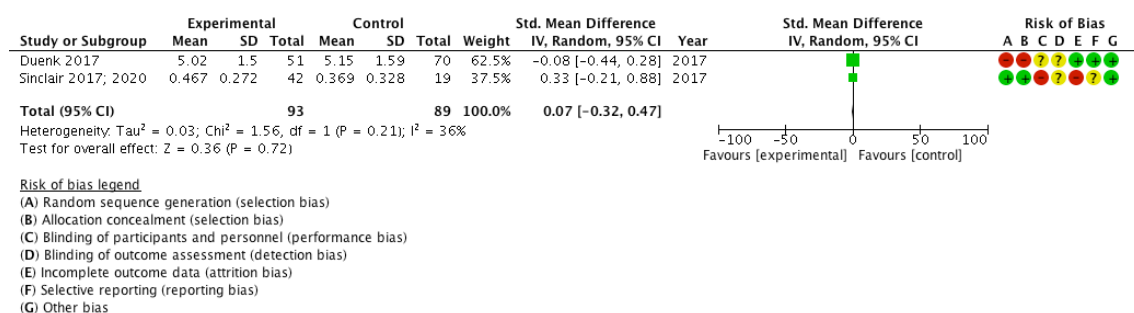


図 8.

QOL (6 ヶ月) : ACP 介入群 vs 通常のケアまたは標準的医療および看護ケア介入群.



4) 医療職者とのコミュニケーションの質

2 研究が COPD 療養者と医療職者とのコミュニケーションの質を評価した。Au et al. (2012) は、介入群と対照群を比較した 2 週間後のスコアの平均値は (34.0, 95%CI 28.5 to 39.4 vs 25.5, 95%CI 20.4 to 30.5) であった。また、QOC スケールの 7 項目の平均値を個別に評価し、介入群は対照群と比較し、病気の状態が悪化することについて話すこと (47.0, 95%CI 41.2 to 52.7 vs 34.2, 95%CI 29.4 to 39.0, $p = .001$)、霊的・宗教的な信念について尋ねること (18.0, 95%CI 12.5 to 23.5 vs 8.5, 95%CI 3.1 to 13.9, $p = .02$) の 2 項目が有意に改善していた。一方、Houben et al. (2019) の 6 ヶ月後の平均値 (SD) は (2.3 (2.6) vs 0.3 (1.9), $p < .001$) であった。

本研究では、Au et al. (2012) の SD のデータについて、著者への連絡を試みたが入手できなかった。したがって、本アウトカムはメタアナリシスによる定量的評価を実施できなかった。

IV. エビデンスの総体の統合

GRADE によるエビデンス総体の評価では、COPD 療養者に対し ACP を実施した場合、ACP を含まない標準的医療ケアのみを受ける群と比較し、事前指示書作成割合の向上、医療職者と終末期の医療ケアに対する話し合いの増加および QOL 向上におけるエビデンスの強さは低く、不安の軽減においては中等度であると判定された (表 8)。

V. サブグループ解析

性別、年齢階級別、病期 (重症度)、各研究のリスクオブバイアスおよび研究間の異質性で評価を実施する予定であったが、統計解析を行うための十分なデータが得られなかったため実施しなかった。

また、ACP の介入によって、研究参加者に対し有害事象が発生したという報告はなかった。

表 8.
Summary of Findings: COPD 療養者に対する ACP 介入群と通常のケアとの比較


患者または集団: COPD の臨床診断を受けた 18 歳以上の療養者

セッティング: 入院, 外来, 自宅

介入: ACP

比較: 通常のケア

| アウトカム 参加者数 期間 (研究数) | 相対効果 (95% CI) | 予想される絶対効果 (95% CI) | | | 確証性 | コメント |
|--|---------------------------|--|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---|
| | | 対照群 | 介入群 | 差異 | | |
| 1) 事前指示書作成割合 フォローアップ: 6 to 12M 参加者数: 212 人 (2 RCT) | RR 1.29 (1.04 to 1.59) | 54.0% | 69.6% (56.1 to 85.8) | 15.7% more (2.2 more to 31.8 more) | ⊕⊕○○ 低 ^{a, b} | $p = .02$, $I^2 = 0\%$ |
| 2) 医療職者と話し合い を行った者の割合 フォローアップ: 2W to 12M 参加者数: 558 人 (3 RCT) | RR 1.55 (1.02 to 2.37) | 31.4% | 48.7% (32 to 74.4) | 17.3% more (0.6 more to 43 more) | ⊕⊕○○ 低 ^{b, c} | $p = .04$, $I^2 = 65\%$ Sinclair et al. (2017) のみ, 対照群に話し合いを行なった者の 割合が向上していた. |
| 3) 不安 HADS-anxiety フォローアップ: 6M 参加者数: 292 人 (2 RCT) | – | ACP 群の不安のスコアは, 通常ケア群に比べ, 平均 0.08 低かった (1.06 to 0.89 lower) | | | ⊕⊕⊕○ 中 ^a | MD = -0.08 (95%CI -1.06 to 0.89, $p = .87$, $I^2 = 0\%$) |
| 4) QOL (3M) EQ-5D-5L, McGill score フォローアップ: 3M 参加者数: 196 (2 RCT) | – | ACP 群の 3 ヶ月後の QOL のスコアは, 通常ケア群に比べ, 平均 0.03 (SDs) 高かった (0.41 to 0.47 lower) | | | ⊕⊕○○ 低 ^{a, b} | SMD = 0.03 (95%CI -0.41 to 0.47, $p = .88$, $I^2 = 48\%$) |

| | | |
|--|--|--|
| 5) QOL (6M) EQ-5D-5L, McGill score フォローアップ: 6M 参加者数: 196 (2 RCT) | <p>ACP 群の 6 ヶ月後の QOL のスコアは、通常ケア群に比べ、平均 0.07 (SDs) 高かった</p> <p>(0.32 to 0.47 lower)</p> |  <p>SMD = 0.07 (95%CI -0.32 to 0.47, $p = .72$, $I^2 = 36\%$)</p> |
| <p>*介入群のリスク（と 95%信頼区間）は比較対照群における想定リスクと介入の相対効果（とその 95% CI）に基づいています。</p> <p>COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ACP: advance care planning; W: weeks; M: months; HADS: the Hospital Anxiety and Depression Scale; EQ-5D-5L: EuroQol 5dimensions 5-level; McGill score: McGill Quality of Life Questionnaire; CI: 信頼区間; RR: リスク比; SDs: standard diviations</p> | | |
| <p>GRADE Working Group grades of evidence</p> <p>High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.</p> <p>Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.</p> <p>Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.</p> <p>Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p> | | |
| <p>^a 選択バイアスリスクが高くベースラインの不均衡があるため、評価を 1 段下げた。</p> <p>^b 施行バイアスリスク、症例減少バイアスリスクが高いため、評価を 1 段下げた。</p> <p>^c 治療効果のばらつきがあり非一貫性を認めたため、評価を 1 段下げた。</p> | | |

VI. その他のアウトカムの質的統合

1. ACP における対話の促進

ACP のコミュニケーションを促進するためのフィードバックフォームを外来診療で使った Au et al. (2012) の研究は、介入群の過半数が医師との話し合いを希望していた。また、介入群は対照群と比較し、代理意思決定者と話し合いを行った者の割合が有意に増加していた (86.2%, 95%CI 74.3 to 98.1 vs 75.2%, 95%CI 58.5 to 91.9, $p < .01$)。また、ACP 介入群への参加を希望する者、対照群への参加を希望する者、両群への無作為割り付けを含めた 4 群間比較を行った Sinclair et al. (2017) は、意思決定を共有する最愛の人との対話を検討または実際に対話を行った者の割合が、ACP 介入を強く希望する群に高い割合を示したが、その一方で無作為に割り付けられたグループでは、介入群は対照群と比較し対話を行った割合が低かった。

2. 代理意思決定者の選定

代理意思決定者を決定した者の割合は、ACP を希望した群と希望しなかった群を比較し、3 ヶ月 (29% vs 8%), 6 ヶ月 (44% vs 8%) であった。一方で無作為割り付けられた介入群と対照群を比較すると、3 ヶ月 (11% vs 8%), 6 ヶ月 (9% vs 8%) であった。全体を概観すると、ACP 介入群で代理意思決定者を選定した割合が高かった (Sinclair et al., 2017)。

3. QOL への影響

緩和ケアチームが重症の COPD 療養者に積極的緩和ケアおよび ACP を実施した研究では、疾患特異尺度 SGRQ を用いて QOL を評価していた。その結果 SGRQ total score の平均値 (SD) は、ベースライン ($n = 90$, 69.00 (13.37) vs $n = 138$, 67.50 (15.15)), 3 ヶ月 ($n = 62$, 67.16 (12.20) vs $n = 88$, 67.70 (12.05), $p = .70$), 6 ヶ月 ($n = 55$, 64.34 (12.09) vs $n = 70$, 65.86 (13.11), $p = .36$), 9 ヶ月 ($n = 53$, 65.06 (11.34) vs $n = 69$, 67.79 (11.90), $p = .07$), 12 ヶ月 ($n = 45$, 66.12 (13.14) vs $n = 63$, 67.00 (12.48), $p = .54$) の統計学的な効果は示されなかった (Duenk et al., 2017)。しかし、社会的・心理的影響を評価した SGRQ impact に関しては、6 ヶ月後の症状が有意に軽減していた ($n = 63$, 52.43 (16.21) vs $n = 85$, 58.02 (18.73), $p = .04$) (Duenk et al., 2017)。

他方 Houben et al. (2019) は追跡期間中に死亡した研究参加者の最愛の人に対し、quality of death and dying スケールを用いた評価を行っていたが、両群間の有意差はなかった (80.01 (8.57) vs 74.71 (11.51), $p = .17$)。

4. 心理的影響

呼吸器専門看護師が体系的 ACP を実施した研究の介入群と対照群では、6 ヶ月後のうつ症状の有意な変化は示されなかった (6.4 (4.7) vs 6.3 (3.9), 95%CI -0.82 to 1.32, $p = .65$). 加えて意思決定を共有した最愛の人のうつにも効果は認めなかった (3.6 (3.6) vs 4.8 (4.7), 95%CI -1.41 to 0.39, $p = .27$). しかしその一方で、最愛の人における不安は有意に減少していた (5.2 (3.6) vs 6.7 (4.8), 95%CI -2.33 to -0.18, $p = .02$) (Houben et al., 2019).

他方, Sinclair et al. (2017) は医療ケアに対する満足度を評価し、3 ヶ月および 6 ヶ月の結果において両群に差は認めなかったことを報告していた ($p = .93$).

5. 医療利用への影響

医療利用率に関して、急性憎悪による入院件数 ($n = 90$, 1.72 (1.76) vs $n = 135$, 1.65 (2.00), $p = .62$) (Duenk et al., 2017), 入院件数 (3.00 (2.14) vs 2.31 (1.44), $p = .31$) および急性期病院入院件数 (2.39 (2.06) vs 1.77 (1.42), $p = .29$) (Sinclair et al., 2017) は両群の差を認めなかった.

また急性憎悪による入院日数 ($n = 62$, 20.27 (18.12) vs $n = 91$, 17.57 (14.27), $p = .57$) (Duenk et al., 2017), 入院日数 (13.3 (11.5) vs 13.6 (14.7), $p = .60$) (Sinclair et al., 2017) の影響は示されなかった. 一方で、急性期病院の入院平均日数が介入群は有意に少ないことが示されていた (7.76 (8.48) vs 11.5 (15.7), $p < .001$).

他方, Sinclair et al. (2017) は、救急外来受診者数 (1.73 (1.38) vs 1.23 (1.01), $p = .26$), 在宅訪問件数 (17.2 (20.6) vs 15.6 (19.4), $p = .20$), 緩和ケアまたはホスピスの入院件数 (0.61 (0.80) vs 0.54 (0.88), $p = .88$) の両群の差は認めなかったが、外来受診件数が少なく (7.51 (8.04) vs 13.6 (14.6), $p < .001$), 緩和ケアまたはホスピス病院の入院日数が多かった (5.54 (9.16) vs 2.08 (3.86), $p < .001$).

6. 死亡率

4 研究の追跡期間中の両群の死亡率は、0.02% vs 0.01% (Au et al., 2012), 0.1% vs 0.1% (Duenk et al., 2017), 0.2% vs 0.2% (Sinclair et al., 2017), 0.2% vs 0.4% (Houben et al., 2019) であった. Duenk et al. (2017) は、両群間の死亡率の差が無かったこと (hazard ratio 0.74, 95%CI 0.34 to 1.62, $p = .45$), また Sinclair et al. (2017) は介入群と死亡率の関連性は示されなかったことを報告していた.

第5章 考察

1. 採択文献の特性

本研究は、COPD 療養者への ACP が、事前指示書の作成、医療職者との終末期ケアに関する話し合い、不安、QOL および医療職者とのコミュニケーションの質の向上に有効かシステマティックレビューとメタアナリシスにより検討した。2,970 文献が検索され、最終的に 4 文献を採択した。量的統合に 4 文献、質的統合には 4 文献を用いた。

文献スクリーニングでは、検索キーワードに「Chronic Obstructive Pulmonary Disease」と「Advance Care Planning」を用い網羅的な検索を実施した。結果、一次スクリーニングされた文献は 59 件あり、二次スクリーニングでは 55 件を除外した。しかし、二次スクリーニングで除外された文献の中には、Protocol 9 件と、現在進行中の論文 8 件があることを確認した。したがって、今回採択された研究は 4 文献と少ない結果ではあったが、今後も新たな研究が出版される可能性があり、継続的な文献収集が必要であると考えられた。

採択文献の研究実施国は、アメリカ合衆国 1 件 (Au et al., 2012)、オランダ 2 件 (Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019)、オーストラリア 1 件 (Sinclair et al., 2017) があり、いくつかの異なる国で実施されていたことがわかった。Meehan et al. (2020) の先行研究では、研究実施国にはアメリカ合衆国が最も多く、その他オランダやオーストラリアがあり、この点は本研究結果と一致した。他方、心不全や血液透析に対する ACP の効果を見たシステマティックレビューでも、RCT は主にアメリカ合衆国で実施されていた (Lim et al., 2016; Nishikawa et al., 2020)。ACP の RCT による研究は主にアメリカ合衆国で行われており、またアジア諸国からの報告はなく、限定された地域の臨床試験であることが示された。

2. 参加者の特性

参加者の重症度は、GOLD ステージⅢ期以上の高度の気流閉塞がある状態であった (表 6)。先行研究においても参加者の病期は GOLD ステージⅢ以上であり (Schroedl et al., 2014; Scoy et al., 2016)、本結果と一致していた。ACP の介入を受けた参加者は全体的に severe 以上である傾向が示された。また、参加者の約 3 割以上が併存疾患を有し (Au et al., 2012; Duenk et al., 2017)、約 4 割は長期酸素療法 (Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017)、また約半数は息切れの症状が強い状態である者 (Sinclair et al., 2017) であった。

性別について、3 研究の男女比バランスの偏りは小さかった (Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017; Houben et al., 2019). COPD 療養者に対する事前指示書作成率を評価した先行研究では、男女比が同等な割合であったことが示されており (Schroedl et al., 2014; Stephens et al., 2018), 本研究結果と類似していた. 一方、採択文献のうち 1 研究のみが男性割合が 9 割以上を占めたが (Au et al., 2012), その理由は退役軍人省施設という男性割合が多い施設の特徴が、男女比バランスの偏りに影響を与えた可能性があると考えられた. この結果から、対象施設の選定によって、男女比のインバランスが生じる可能性が懸念された. 近年は、女性の過小診断や高い発症リスクなどが明らかにされており (Aryal et al., 2014), 適切な男女比を反映させた標本から、ACP が及ぼす影響を明らかにしていくことが重要であると考えられた.

次に参加者の平均年齢の範囲は、65.7 歳 (Houben et al., 2019) から 74 歳 (Sinclair et al., 2017) であり、大多数が高齢者であった. 先行研究において、ACP の介入を受けた COPD 療養者の平均年齢は 66.8 歳 (Scoy et al., 2016), 70 歳 (Schroedl et al., 2014) という報告があり、本研究結果と同様であった. これらの結果から、参加者が高齢であるという要因は、ACP を開始するタイミングの一つとして考えることができると示唆された.

参加者の学歴は、主に高校卒業以上が 2 研究 (Au et al., 2012; Houben et al., 2019), 中等教育から低めの水準が 1 研究 (Sinclair et al., 2017), 主に高等教育未満 1 研究 (Duenk et al., 2017) があり、参加者の全体的な教育水準は高等教育未満が多かった. COPD ステージ 3 以上を対象に ACP を介入した先行研究では、主に高等教育未満 (Scoy et al., 2016) という報告があり、本研究の主な教育水準の結果と類似していた.

また婚姻に関する結果では、研究参加者が婚姻または事実婚関係にある者が半数以上であった (Au et al., 2012; Sinclair et al., 2017; Houben et al., 2019). 先行研究では過半数が婚姻関係にあり (Scoy et al., 2016), 本研究結果と共通していた.

3. RCT のリスクオブバイアス

1) 選択バイアス

ランダム化生成のプロセスにおいて生じたバイアスリスクについて、バイアスリスクが高い研究 1 件 (Duenk et al., 2017), バイアスリスクが低い研究 1 件 (Sinclair et al., 2017), バイアスリスクが不明である研究 2 件 (Au et al., 2012; Houben et al., 2019) があった. 高いバイアスリスクを認めた Duenk et al. (2017) の研究は、オランダ

国内に ACP 介入実施者である緩和ケアチームを設置する施設数が少ないため、施設クラスターのランダム化が困難となり、ランダム化生成および隠蔽化の限界が生じていたと考えられた。また、介入群は対照群よりも重症者の割合が多く、2 群間の重症度にインバランスを認めたが、これは施設クラスタリングによって生じたバイアスの可能性があると考えられた。

他方、バイアスリスクが不明であった 2 研究のうち、Au et al. (2012) は層化抽出法において割り付けの隠蔽化に関する詳細な記載がなかったために、バイアスリスクが不明であると考えた。一方 Houben et al. (2019) は、クラスターサンプリング法を採用し、隠蔽化は遵守された。しかしながら、介入群は対照群と比較し、在宅非侵襲的陽圧換気療法、ACP 未経験者、心肺蘇生法と人工呼吸器使用を希望する者の割合が高かった。クラスターサンプリングは母集団の単位がクラスターであるために、同じクラスターに属する参加者は類似した特性を持ちやすく標本に不均衡が生じる可能性が起こりうる。つまり、両群の背景因子に偏りが生じたことは、クラスターサンプリングの組み入れバイアスが要因である可能性があり、このことは研究結果に対する妥当な評価において懸念すべき問題であると考ええる。

2) 施行バイアス

参加者と介入実施者の盲検化に関するバイアスについて、Sinclair et al. (2017) は非盲検化によるバイアスリスクが高かった。その他、被験者のみ盲検化した (Duenk et al., 2017)、または盲検化に関する記載がない Au et al. (2012) と Houben et al. (2019) の 3 研究はバイアスリスクが不明であると判定した。今回得られた結果は、二重盲検のバイアスリスクがある。盲検化のバイアスリスクは、被験者および介入実施者がどちらの群に割り付けられたかを知ることにより、介入内容やアウトカム評価に影響を与える可能性があり (丹後, 2016)、適切な盲検化のプロセスと実施は RCT によって得られた効果指標を支持する上で重要となる。本研究における ACP は、終末期医療に関わる対話の促進と自己決定であるため、プロセスには被験者個々の背景要因が反映される。介入群においては心理的負担感が、対照群においては ACP 支援を受けられない不安など、アウトカム評価に影響を及ぼす様々な要因が生じた可能性がある。つまり、ACP の RCT においては、支援者、参加者の両者ともに介入の盲検化を行うことは困難であると考ええる。

3) 検出バイアス

アウトカム指標に関する検出バイアスリスクは、Houben et al. (2019)、Duenk et al.

(2017), Sinclair et al. (2017)でアウトカム評価者の盲検化について記載がなかったためバイアスリスクが不明であった。これら3研究のアウトカム指標には、コミュニケーションの質 (Houben et al., 2019), 健康関連 QOL (Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017), ACP の実施割合 (Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017) などがあり、被験者の主観的評価および研究スタッフによる客観的評価が含まれていた。よって、被験者または研究関係者らに対する非盲検は、これらのアウトカム評価に対し影響を与えた可能性が考えられた。アウトカム評価者の盲検化に関する問題は、前述した施行バイアスリスクと同様の理由で、ACP の介入における盲検化の限界が考えられた。ACP 介入の盲検化に関する問題に対して、RCT 手法における盲検化を厳密に遵守していく方法には限界があるため、どのように ACP を実践するかの基準を明確に示し、アウトカム評価者に与え得るリスクを低減させることが、ACP 実践の効果量をより適切に推定する上で重要な部分であると考えられた。

4) 症例減少バイアス

症例減少バイアスは、1 研究のみ高い減少率を認め、バイアスリスクが高いと判定した (Sinclair et al., 2017)。また、フォローアップ期間中の脱落率においては、両群間で不自然な差は認めなかった。症例減少が生じた理由には、4 研究で「死亡」が共通しており、次いで「未回答」 (Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017)が多かった。その他には、「患者と医師の関係変化」、「研究参加の継続拒否」、「連絡が取れなかった」、「参加者の外来受診がなかった」 (Au et al., 2012)や、「質問紙の記入漏れ」 (Duenk et al., 2017), 「脱落理由記載なし」 (Houben et al., 2019)など様々な要因が報告されていたが、すべての減少率および減少理由は両群間で差は認めず、介入効果の群間差に影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。すべての研究では ITT 解析が実施されていた (Au et al., 2012; Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017)。

5) 報告バイアス

報告バイアスについて、3 研究 (Au et al., 2012; Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019)は、プロトコルが公開されており、それを遵守していたため、バイアスリスクは低いと考えた。一方、Sinclair et al. (2017)は、プライマリアウトカム指標として計画した医療費効果の分析が、データアクセスの問題により報告できないとしていた。これは意図した未報告ではないこと、さらには本研究結果の解釈に重大な影響を及ぼす

ほどのバイアスとは考えにくかった。さらに、その他のアウトカム指標は全て報告されていた。そのため、Sinclair et al. (2017)の報告バイアスリスクは不明と判断した。本結果の報告に関わる重大なバイアスリスクは認めなかったと考えられた。

6) RCT のリスクオブバイアスのまとめ

本研究におけるバイアスリスクの結果は、COPD 療養者に対する ACP の介入を RCT によって検証した研究は、ランダム化生成と組入れの隠蔽化、および臨床試験中の被験者と研究者関係者に対する盲検化に関し明らかなバイアスリスクが発生することが考えられた。また、これらのバイアスリスクが、ACP 介入自体の複雑性に起因しており、それによって個々の研究の RCT 手法および、本研究で得られたエビデンスの質に影響を及ぼす可能性があることが示唆された。

4. 介入の特性

1) 文書を用いたコミュニケーションの促進

Au et al. (2012)と Houben et al. (2019)は、終末期医療ケアにおける会話を促進するためのフィードバックフォームを事前に作成し、文書化することが、COPD 療養者・医師間のコミュニケーションの質を改善するか評価していた。2 研究で作成したフィードバックフォームの内容は、1) 医師との終末期コミュニケーションに関する希望、2) 将来受けたいケアに関する希望、3) 生命維持治療に関する希望に関する質問で構成されており、内容は類似していた。しかしながら、2 研究における介入内容にはいくつかの課題があった。1 点目は、Au et al. (2012)は ACP を促進するファシリテーターの介入内容、介入回数や期間などが記載されていなかったため、具体的な介入者は不明確であった。2 点目は、2 研究の介入実施者、介入場所は異なる設定であった。3 点目は、両研究のエンドポイント測定時期は、2 週間後 (Au et al., 2012)と、6 ヶ月後 (Houben et al., 2019)で分かれていた。このように、両研究を比較すると、文書化の内容は同じでも、介入職種、介入場所や期間などのプロセスが様々で異なっている。これらの結果は QOC スコアの統計学的有意差を示し、ACP に関する内容を反映した文書を対話に用いることが、療養者と医師のコミュニケーションの質を改善する可能性があることを示した。その一方で、ACP の支援内容には臨床的異質性が生じるため、2 研究の結果を比較して解釈する上で、具体的な介入内容について十分な情報が得られなければ、結果が示す影響の強さや質については慎重に検討する必要があると考えた。

2) 介入職種が ACP の選択肢に及ぼす影響

他方、専門性が高い医療職者が療養者の ACP を促進し、終末期医療ケアに関する対話や文書化の改善を検証した研究が 2 件あった (Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017). Duenk et al. (2017)の研究では、予後不良と判断された COPD 療養者に対し、学際的な緩和ケアチームが ACP を提供した. 一方 Sinclair et al. (2017)は、死亡のハイリスク群に該当する COPD 療養者に対し、豊富な経験を有する看護師 (senior nurse) が、体系的な ACP を提供した. これら 2 研究のアウトカム指標は、Sinclair et al. (2017)は事前指示の文書化、SDM の任命、療養者にとって重要な人物との生命維持治療に関する話し合いを行った者の割合の 3 点を評価したのに対し、Duenk et al. (2017)は、文書化や話し合い、蘇生しない方針、集中治療室の利用、緩和的治療、抗生物質による感染症の治療および最期を迎える場所の希望等より多くの項目を文書化のアウトカム指標に挙げていた. このように Duenk et al. (2017)は、医療ケアだけでなく療養場所などの精神的・社会的支援に関わる内容も含まれており、より多くの選択肢が文書化の指標に挙げられていた. このことは、医療専門職で構成された多職種介入による影響が要因の一つであると考えられ、学際的緩和ケアチームの介入によって医療ケアの選択肢の幅がより広がる可能性が示唆された. 一方で Sinclair et al. (2017)による ACP の対話は、病状理解の促進、予後に関わる適切な情報提供、豊かに生きることの視点、本人の価値観と信念を理解することを促進する内容等が含まれていた. このことは、将来受けたい医療ケアを決定し事前指示書を作成する前の対話において、より個別化した支援プロセスを経ている可能性が考えられた. 2 研究を比較し、ACP を実施した介入職種によって評価項目や介入内容が様々であることが明らかになった.

その他、介入を行った場所には、医療施設が最も多く (Au et al., 2012; Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017)、次いで自宅であった (Sinclair et al., 2017; Houben et al., 2019). また、介入期間と介入回数が不明 (Au et al., 2012)、月 1 回 12 ヶ月間 (Duenk et al., 2017)、平均時間 55 分 (都市部)から 25 分 (農村部) (Sinclair et al., 2017)、平均時間 90 分 (Houben et al., 2019)で、報告内容にばらつきを認めた. 先行研究 (Nishikawa et al., 2020)では、ACP の介入は主に医療施設で行われ、介入時間は 6 分間のビデオ提供 (El-Jawahri et al., 2016)や平均時間 60 分から 90 分 (Kirchhoff et al., 2012)など幅があった.

他方、Sinclair et al. (2017)は、介入は療養者の要望に応じて、都市部は主に外来、農村部では在宅で行われ、在宅での ACP は外来と比較し 1 回の介入時間が短く、しかし

回数は多かったことを報告した。研究参加者の進行した病状を踏まえると、療養者にとって外来通院自体は負担であるため、医療専門職が在宅で ACP を提供することは移動における負担軽減の観点から意義があると考えられた。加えてオーストラリアの国土は日本の約 20 倍の面積を有しており（外務省，2021），この地理的な条件は農村部における在宅介入率の高さに関連していることが考えられた。また介入回数に関しては，ACP は療養者のニーズに応じて柔軟に検討し更新していくことが必要であり（Sudore et al., 2017），療養者の反応に応じた回数の増加は必要であると考えた。しかしながら，実施回数や介入時間の違いは述べられているものの，療養者個々に及ぼした影響の詳細までは示されておらず，介入回数や介入時間の違いが ACP の話し合いと意思決定に与えた影響や関連性は不明瞭であると考えた。

5. メタアナリシスの考察

1) 事前指示書作成割合

2 研究（Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017）のメタアナリシスを行なった結果，COPD 療養者に対する ACP は，標準的医療ケアのみを受ける群と比較し，事前指示書作成割合が向上する可能性が示された（RR = 1.29, 95%CI = 1.04 to 1.59, $p = .02$, $I^2 = 0\%$ ）。しかしながら，本メタアナリシスの結果は，統合した文献においてランダム化生成，隠蔽化，盲検化およびアウトカム報告に対するバイアスリスクがあり，さらに小規模試験に基づいているため，エビデンスの質は限定的である。

Duenk et al. (2017) は，緩和ケアチームが外来で定期的に ACP を提供した群に，事前指示書作成割合が高かった。先行研究でも，COPD 療養者が緩和ケア外来の受診開始後，2 年間で事前指示書作成割合が 0% から 61% に上昇したことを報告しており（Schroedl et al., 2014），緩和ケア科による ACP の持続的な介入が事前指示書作成の促進に効果を示す可能性が示唆された。一方 Sinclair et al. (2017) は，重症患者とのコミュニケーションに豊富な経験を有する看護師が体系的な ACP を主導した結果，事前指示書作成割合に改善を示した。先行研究でも看護師主導の構造化された ACP の介入は，事前指示書作成に対し効果があると報告されており（Chan et al., 2018），類似した結果が示されている。このように，学際的な緩和ケアチーム（Duenk et al., 2017）または豊富な経験を有する看護師（Sinclair et al., 2017）が提供した ACP は，いずれも事前指示書作成に効果がある可能性が示された。また Duenk et al. (2017) の学際的緩和ケアチームは，将来の医療ケアや療養場所の希望等の，より幅広い選択肢が文書化の内容に挙げられたのに対し，Sinclair et al. (2017) の看護師による体系的な ACP は，終末期にある COPD

療養者の理解、ACP の促進に必要な情報提供、希望や価値観の共有、将来受ける可能性のある医療の理解の促進等を行い、より細やかで深いプロセスを経た文書化の促進であった。よって、2 研究は ACP という共通概念を用いているが、具体的なアウトカム指標やプロセスは異なるため、メタアナリシスによって得られた結果の解釈には、介入職種の違いが及ぼしたこれらの影響を十分に考慮する必要があると考える。

2) 事前指示書と実際に行われたケア内容の一致割合

本研究では、抽出された文献内において、事前指示書と実際に行われたケア内容の一致割合をアウトカムとした報告がなかったため評価できなかった。

3) 医療職者と終末期ケアに対する話し合いを行った者の割合

3 研究 (Au et al., 2012; Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017) のメタアナリシスを行なった結果、COPD 療養者に ACP を介入することは、通常の外来診療 (Au et al., 2012) または標準的ケア (Houben et al., 2019; Sinclair et al., 2017) と比較し、医療職者と終末期ケアに対する話し合いを促進する可能性があることが示された ($RR = 1.55$, $95\%CI = 1.02 \text{ to } 2.37$, $p = 0.04$, $I^2 = 65\%$)。本結果は異質性が 60% を超えたため、相当な異質性があると判定した。この異質性の要因には、Sinclair et al. (2017) のみ対照群で効果が高かったことが影響したと考える。また、本メタアナリシスの結果は、ランダム化生成、隠蔽化、盲検化およびアウトカム報告に対するバイアスリスクが認められており、さらに小規模試験に基づいているため、エビデンスの質は限定的である。また、介入期間、介入場所、フォローアップ期間等も様々であり、継続的な効果は不明である。

ACP の介入が対話に与える影響については、Houben et al. (2014) の研究においても話し合いが促進されたことが報告されており、本結果と類似している。メタアナリシスを行った 2 文献は、1) 医師との終末期コミュニケーションに関する希望、2) 将来受けたいケアに関する希望、3) 生命維持治療に関する希望に関する質問で構成されたフィードバックフォームを作成した (Au et al., 2012; Houben et al., 2019)。加えて、Sinclair et al. (2017) は体系的な ACP を提供し、参加者の将来の医療ケアの希望について正式な AD としての文書化を促進した。3 研究はいずれも参加者の希望を文書化した介入内容が共通していた。これらの共通点から、文書化の促進と ACP の対話に関連する可能性が示唆された。

4) 不安

2 研究 (Duenk et al., 2017; Houben et al., 2019) についてメタアナリシスを実施した結果、COPD 療養者に対する ACP の介入は、標準的なケアを受ける対照群と比較を行っても、不安に有効であるという結果は示されなかった ($MD = -0.08$, $95\%CI = -1.06$ to 0.89 , $p = .87$, $I^2 = 0\%$). ACP の実践が進行がん患者に心理的苦痛を及ぼす影響について RCT による評価を実施した先行研究では、介入群は対照群と比較し不安感に有意な効果は見られず、しかしながら介入群において僅かな不安感の改善を示したことを報告している (Green et al., 2015). 本研究結果においても不安感の改善は見られず、この点は一致した. 不安の評価に含まれた 2 文献は、ランダム化生成および隠蔽化、盲検化のバイアスリスクがあり、効果推定値は小規模試験に基づいているため、エビデンスの質は限定的である.

5) QOL

QOL について、2 研究 (Duenk et al., 2017; Sinclair et al., 2017) の 3 ヶ月後と 6 ヶ月後の QOL のメタアナリシスを実施した結果、ACP は QOL に有効ではなかった. また本結果は統合した結果は、ランダム化生成、隠蔽化、盲検化および選択的アウトカム報告にバイアスリスクがあり、さらに小規模試験に基づいているため、エビデンスの質は限定的である.

先行研究では ACP の介入が QOL に対し効果を示した結果がある (Detering et al., 2010) 一方で、介入群の方が対照群と比較し QOL 指数が低い結果を示した結果も報告されている (Skorstengaard et al., 2019). 本研究で採択した 2 研究では、QOL 指標に the McGill Quality of Life Questionnaire (Duenk et al., 2017) と EQ-5D-5L (Sinclair et al., 2017) を使用していた. ACP がこれらの QOL スコアに効果を示さなかった要因について、Sinclair (2017) の研究では、参加者は死亡のハイリスク群に該当する COPD が進行した状態であり、EQ-5D-5L スコアがベースラインにおいてすでに症状負担が中程度あることを示しており、さらに時間経過とともに症状負担が増加していったことが背景にあったと考えられる. これは 呼吸器疾患では呼吸困難など症状負担が大きいことを示した先行研究結果と一致している (Skorstengaard et al., 2019). また Duenk et al. (2017) の研究においても、参加者は予後不良の状態であったこと、死亡数が多かったこと、GP との連携不足、参加者の経済的状況が不安定なこと、進行した療養者が質問票への記入に困難さを感じることなどが QOL スコアに及ぼした影響が大きかったことが考え

られた。統合した2研究は、いずれもQOLの効果を示しておらず、その背景要因からは身体的・精神的・社会的負担がQOLの低下に起因していることが考えられた。しかしながら、これらの身体的・社会的状況の背景が、実際にQOLの結果に交絡する因子として影響があるのか、本研究結果では明らかにすることができず、その関連性についてはさらなる調査が必要であると考えた。また、QOL指標に関しては研究によって効果が異なり、未だACPの影響は十分に明らかにされていないため、今後は質の高い研究によって新たな影響を示す可能性があると考ええる。

6) 医療職者とのコミュニケーションの質

コミュニケーションの質に関するメタアナリシスは、著者に問い合わせたが入手することができなかったため評価できなかった。2研究 (Au et al., 2012; Houben et al., 2019)は、フィードバックフォームを用いた介入群で、より質の高いコミュニケーションが行われる可能性があることが示された。前述した通り、Curtis. (2008)はCOPD療養者に必要とされる緩和ケアが提供されていない要因には、医師・患者間のコミュニケーション不足があるとし、話し合いのプロセスを重要視するACPの必要性を論じている。

本研究で採択した2研究の結果からは、ACPに必要なコミュニケーションを促進するためのフィードバックフォームの存在は、終末期コミュニケーションの質の改善に影響を及ぼす可能性が示唆された。最近の研究では、進行性がん患者の予後や終末期ケアについて話し合う際に、看護師が介入する質問リスト用紙を用いたコミュニケーション支援プログラムが、予後、終末期のケア、将来のケアの選択肢などの議論において有効であることが示されている (Walczak et al., 2017)。本研究では、有効性を評価することができなかったが、先行研究の知見から、療養者と医療者間のコミュニケーションの質の改善は重要であり、ACP介入が医療者とのコミュニケーションにおける影響の検証を行うためには、さらなる研究が必要であると考えた。

6. 本邦への結果の適応の可能性

わが国におけるCOPDは、死亡順位は男女ともに下げているものの（日本呼吸器学会COPDガイドライン作成委員会, 2019）、過小評価および過小診断によって、潜在的患者数530万人と推定されている (Fukuchi et al., 2004)。加えて、COPDの進行とともに発症する急性増悪 (Soler et al., 2005)や全身の併存症 (Rabe et al., 2007)等は、急速に重症化を引き起こす要因であり、死亡リスクに影響を与えるため重要である。さらにCOPDの臨床経過は個々人で異なる特徴があり (Curtis, 2008)、この個別的な臨床経過は

疾患の予後予測を困難にする。COPD ガイドラインでは、これらの問題に言及し、終末期に本人が望まない医療を受けることを避けるためにも ACP を早期に開始することを推奨している（GOLD, 2020; 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会, 2019）。本研究では、COPD 療養者に ACP を実施することが、事前指示書作成割合および終末期ケアの話し合いを行った者の割合を改善する可能性が示された。また事前指示書作成では、GOLD ステージⅢ以上の予後不良の参加者に、ACP を熟知した学際的緩和ケアチームや専門性の高い看護師が、外来や自宅を利用しながら体系的な ACP を実施することが文書化を促進するために重要であることが示唆された。

一方、本邦における COPD を対象とした ACP に関する知見は、十分な評価が得られていないのが現状である。Fuseya et al. (2019)による COPD 療養者の終末期意思決定に関する調査では、医師が提供する終末期医療ケア情報を認識している患者は2割を下回り、医師と患者間には認識の齟齬が生じていることが示された。このような認識の問題背景には、多くの国民が ACP を認知していないことが一つの要因としてある。また、国民だけでなく医療職においても、ACP は広く認知されていないことが報告されており（厚労省, 2018）、普及率が低いという課題が明らかになっている。

しかしながら、終末期に ACP を実施しないことは、望まない医療を受け、必要な緩和ケアが実施されず、個人の尊厳が十分に守られない可能性が生じる。よって、学際的な医療チームによる包括的な支援によってあらゆる可能性の選択肢を提供することや（Duenk et al., 2017）、看護師主導のより個別化した ACP の提供（Sinclair et al., 2017）などは、終末期医療ケアを受ける療養者にとって重要であると考えられる。このような ACP の促進のためには、医師や看護師などが医療施設や地域で実際に ACP を促進していくことが必要であり、医療職だけでなく参加者双方の認識を高めるためにも重要であると考えられる。さらに、専門職の実践を支える上で、ACP を行うためのシステムの構築や教育の普及等も重要な課題であると考えられる。

現在、終末期の医療ケアの意思表示に関する書面は、多くの医療施設で Do Not Attempt Resuscitation（以下：DNAR）の書式を使用している。しかし、その同意書は心停止が見られた際に心肺蘇生を実施しないことだけを意味している（日本集中治療医学会倫理委員会, 2017）。よって、患者の希望や価値観を基に個人の意思を尊重した医療ケアを決定するためには、既存の DNAR の書式では終末期の意思決定に必要な内容が十分に検討されたものとは言えない。米国には患者の価値観や希望を尊重した終末期医療ケアの事前指示書に Physician Orders for Life-Sustaining Treatment（以下：POLST）があり、記載している者の過半数は緩和ケアを希望している。しかし、急性期医療施設では POLST に記載さ

れた療養者の希望と、実際に受けた医療ケア内容に不一致があることも報告されている (Vranas et al., 2021). このように、ACP 先進国で利用されている事前指示書にも課題はあるものの、療養者の意思を尊重した医療ケアを行うためのこのような書式を参考にし導入することがわが国でも可能なのか、またはヘルスケア倫理に基づく意思決定支援へと繋がる内容となるように十分に検討を重ねつつ、既存の DNAR の書式をより豊かな内容の書式へと醸成させていくことが可能なのか、さらなる議論を重ねていく必要があると考える。

また、先述した通り ACP を開始し文書化するタイミングについては様々な議論があるが、本人が重篤でない時期に、思い描く終末期に自身が受けたい医療ケアとはどのようなのか明確に文書化しておくことは、本人が重篤化して意思決定能力が低下した時に、意思決定に関わる医療従事者や代理意思決定者が個人の意思を尊重した医療ケアが何かを考慮する上で目安になると考える。このことから ACP を実施した結果として本人の意向を文書化することは非常に重要であると言える。

以上のことから、わが国において ACP による文書化や話し合いを促進するためには、ACP の概念をより広く普及させること、事前指示の書面の法制化に関する議論に加え、本人の価値観を基にその意向が十分に反映された書面を整備していくこと、またその内容が適切に担保されること、ACP に関する話し合いを持つことができるシステムの構築や整備などが必要である。また海外の ACP の方法をそのままわが国で実践するのではなく、わが国の文化や価値観が十分に理解され、共有できるものとして普及するよう、議論を重ねていく必要があると考える。

7. 研究の限界と今後の課題

COPD 療養者に対する ACP の効果を RCT により評価した研究は 4 文献と少数で、全ての研究は小規模試験で行われていた。さらに、採択した 4 研究の介入内容、介入期間、介入場所などは様々であり臨床的異質性を認めた。得られたデータのメタアナリシスでは、事前指示書作成と、医療職者と終末期ケアに対する話し合いを行った者の割合において有意な効果が示されたが、抽出文献の RCT の種類と ACP の介入内容は様々であり、加えて、バイアスリスクにはランダム化生成と隠蔽化に関するもの、盲検化に関するもの、小規模試験に基づく問題なども認めた。今後大規模 RCT が刊行された場合、本研究で示された研究結果が変わる可能性がある。したがって、本研究のメタアナリシスによって得られた効果推定値の考量においては、エビデンスの確証は限定的であると解釈する必要がある。今後は、ACP が事前指示書と対話の促進に与える効果について、より信頼性の高

い結果を明示するために、優れた質のデザインによる研究が必要である。加えてより詳細な介入プロセスの明示化、ACP 文書化への個別性の反映、ACP 介入者の教育プログラムの構築、現場で開始できるシステムの構築等も今後の課題として重要であるとする。

他方、ACP によって療養者が事前に希望した内容が実際の終末期医療ケア内容に反映された、または医療職者と療養者間におけるコミュニケーションの質が改善を示したかのアウトカム指標は、論文著者から必要なデータを入手することができなかったため本研究で明らかにすることはできなかった。しかしながら、ACP が、実際の医療ケア (The SUPPORT Principal Investigators., 1995) やコミュニケーションの質 (Curtis, 2008) に対して与える影響を明らかにしていくことが重要であるため、適切にデザインされた研究によってこれらの課題を検証していく必要がある。また、英語と日本語以外で書かれた文献は検討していない点が、本研究の限界である。

第6章 結論

本研究では、COPD療養者へのACPが、事前指示書の作成、事前指示書と実際に行われたケアの一致割合、医療職者との終末期ケアに関する話し合い、不安、QOLおよび医療職者とのコミュニケーションの質の向上に有効かシステマティックレビューとメタアナリシスにより、統計学的効果およびエビデンスの質の評価を実施した。4文献が採択され（介入群：479名、対照群：439）、量的統合は4文献、質的統合には4文献が含まれた。結果、事前指示書作成（RR = 1.29, 95%CI = 1.04 to 1.59, $p = 0.02$, $I^2 = 0\%$ ）、および医療職者との終末期ケアに関する話し合い（RR = 1.55 (95%CI = 1.02 to 2.37, $p = 0.04$, $I^2 = 65\%$))において有効性が示された。しかし、不安（MD = -0.08, 95%CI -1.06 to 0.89, $p = .87$, $I^2 = 0\%$ ）、QOL3ヶ月（SMD = 0.03, 95%CI -0.41 to 0.47, $p = .88$, $I^2 = 48\%$ ）と6ヶ月（SMD = 0.07, 95%CI -0.32 to 0.47, $p = .72$, $I^2 = 36\%$ ）では効果が示されなかった。さらに事前指示書と実際に行われたケアの一致割合および医療職者とのコミュニケーションの質の向上については、必要なデータを入手することができなかったために評価することができなかった。これらの結果は、研究数が少数であること、介入内容や介入期間は様々であること、またランダム化生成・隠蔽化・盲検化に関するバイアスリスクや小規模試験に基づくため、得られた効果推定値の考量においてエビデンスの確証は限定的である。

しかしながら、COPD療養者が医療職者の支援により適切な話し合いのプロセスを経て、終末期に個人の意向が反映された医療ケアを受け、尊厳ある最期を過ごすためにACPを促進することは重要であると考ええる。

以上のことから、今後はより質の高いRCTによるエビデンスの蓄積により、ACPの有効性を継続して評価していく必要がある。また複雑なACPの介入効果の評価は、本人の個別的な経験に対する解釈を深めていくことも重要であり、質的研究法などを用いた知見の集積も必要であると考ええる。