

公益財団法人 在宅医療助成 勇美記念財団
2015 年度（後期） 一般公募「在宅医療研究への助成」完了報告書

自宅で最期まで過ごしたいという終末期患者に対する
苦痛緩和のための鎮静についての検討

申請者 : 木内 大佑
所属機関 : 国立がん研究センター中央病院 緩和医療科
提出年月日 : 2017 年 3 月 30 日

I. 研究の背景と目的

持続的深い鎮静は治療抵抗性の苦痛に対してしばしば行われ、国際的にもガイドラインが整備されている¹⁻⁸。しかし、死亡まで持続的深い鎮静を行うことは、患者の人間らしさをなくするものであるという意見や、生命予後を短縮する可能性がある場合（生命予後が週・月の単位の場合や、精神的苦痛に対する場合）は積極的安楽死との倫理的区別が難しくなるという意見がある⁹⁻¹⁸。持続的深い鎮静の倫理的根拠は、相応性（proportionality）であるが、どのような状態をもってして、鎮静を実施することが相応的に妥当であるかは文化や個人によっても異なる。

1990年代の鎮静についての国際的議論を得て各国で palliative sedation の概念が提案され、鎮静のガイドラインが整備されたが、この数年特にオランダからの報告を受けて、持続的な深い鎮静と安楽死（slow euthanasia）との関係について再び国際的な議論になっている。オランダからの報告によると、持続的深い鎮静の行われる頻度は、2001年 5.6%から、2005年 7.1%、2010年には 12.3%と年々増加している。また持続的深い鎮静を実施した医師の 15%は、安楽死を意図しており、40%は患者の生命予後を短縮したと考えていることが報告された。また、患者の同意が必ずしも得られていないことや、鎮静の標的症候がせん妄や呼吸困難ではなく疼痛や精神的苦痛であること、緩和ケア専門家にコンサルテーションされていないことも指摘され^{16,23}、これをきっかけに再び鎮静に関する議論が巻き起こっている。

我が国でも、がん終末期の限られた予後のなかで、緩和困難な苦痛症状を抱えながら、自宅で最期まで過ごしたいという患者や家族の希望に応えるために、在宅でもしばしば持続的な深い鎮静が行われている。しかし鎮静実施の実態や、鎮静に関わる医師の意見や問題意識は明らかでない。

本研究の目的は、我が国の在宅環境における持続的深い鎮静実施の実態および、在宅医の鎮静に対する考えとそれに関連する要因を明らかにすることである。

II. 方法

1. 研究対象

1.1 対象

日本在宅医学会専門医 219名

1.2 適格基準

①平成 28 年 4 月 1 日時点で日本在宅医学会の認定専門医

②研究の説明を受け、任意で質問票に回答・返送した医師。調査時点で日本在宅医学会が取得している名簿をもとに、質問紙を送付する

2. 調査項目

2.1 調査項目

文献^{16-17,22-27}と、研究者間の討議により作成した。死亡まで診療する患者数のうち、持続的深い鎮静を行う割合、持続的な深い鎮静に対する全般的な考え、持続的な深い鎮静を行う適応についての考え、この1年間のうちもっとも最近持続的深い鎮静を行った患者1名の状態、医師の考える望ましい死に対する意見、鎮静に関わることへの精神的負担、在宅医の背景についての項目などについて調査する。

2.2 在宅医の背景

年齢、性別、医師免許取得後の臨床経験年数、がん診療に従事している年数、主に在宅ケアに従事している年数、主な勤務形態（緩和ケア病棟、緩和ケアチーム、在宅）、勤務している医療機関、宗教、価値観について質問する。

2.3 持続的深い鎮静の実態

1年間に診療するがん患者数、死亡まで診療するがん患者数、死亡するがん患者数のうち持続的な深い鎮静を行う患者数、持続的な深い鎮静を行う際に使用する薬剤を質問する。先行研究²²と同じ質問を用いて、予後6か月以内と予測されるがん患者に対する持続的深い鎮静の経験について尋ねる。

2.4 持続的深い鎮静を行うことについての意見

鎮静を行うことの適切さ、鎮静状態で最期を迎えることの意義、鎮静を行うことの実況に応じた適切さ、に関する質問項目について1：全くそう思わない～6：とても思う、の6件法で尋ねる。先行研究²²と同じ質問を用いて、持続的深い鎮静を行うことについての在宅医の意見を尋ねる。

2.5 直近で持続的深い鎮静を行った症例に関する調査

もっとも最近、持続的深い鎮静を行ったがん患者1例について、使用した薬剤、鎮静の影響で生命予後が短くなったと思うか、鎮静の対象となった症状、鎮静を行う前後での患者の経口摂取・補液の有無、鎮静を行う前の患者のコミュニケーション能力、ガイドライン使用の有無、医療者間でのカンファレンスの有無、鎮静を開始した時点で予測された患者の予後、意思決定過程、鎮静を開始した時の意図、鎮静を行った期間、鎮静に関する意見の不一致の有無、症状緩和の程度、家族の満足、について尋ねる。

2.6 在宅医の考える終末期患者の望ましい最期

先行研究²³に基づき、医師の考える終末期がん患者の「望ましい死」に関する意見を1：全く重要ではない～7：不可欠である、の7件法で尋ねる。

2.7 鎮静に関する医師の負担感

先行研究²⁶に基づき、鎮静に関する精神的負担について尋ねる。

2.8 VSED (Voluntarily Stopping Eating and Drinking)の経験

患者が自分の死期を早めるために自発的に飲食を止めて死を迎える VSED について、VSED の知識、経験の有無、VSED に伴う苦痛に対する鎮静の実施に関する態度について尋ねる。

3. 調査方法

2016 年 8 月に日本在宅医学会専門医 219 名に郵送による質問紙調査を行う。回収率増加のため、1 ヶ月毎に全数督促を 2 回行う。調査は連結不可能匿名化で行う。

4. 研究期間

2016 年 4 月 1 日～2018 年 12 月 31 日（調査実施は 2016 年 8 月～10 月）

5. 倫理的事項

調査票の発送・回収は学会事務局、または、学会事務局から委託された研究者が実施する。研究者が行う場合には、調査票の発送のための個人情報には研究者と発送業務を実施するものに限定し、その保管に全責任を負う。発送と回収が終了次第、全ての個人情報は破棄する。

収集した調査票については、研究責任者・研究協力者が利用するコンピューターに保存される。

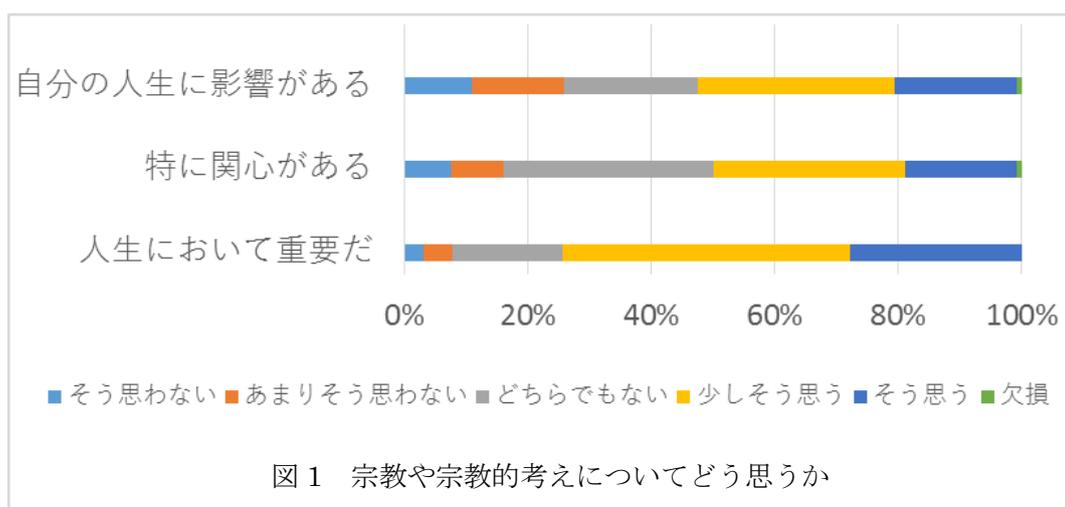
III. 結果

①回答者背景

日本在宅医学会登録専門医 219 名に調査用紙を送付し 141 名 (64.4%) より回収、有効回答 131 名 (59.8%) を解析対象とした。回答者背景は表 1 の通りであった。特定の信仰を持たない在宅医が 76% を占めたが、宗教や宗教的考えに対しては図 1 のように特別であると感じる在宅医が多かった。

表 1 回答者背景

年齢	47歳(30-74歳)
性別	男性95(73%) 女性36(27%)
臨床経験	21年(7-48年)
がん診療従事	14年(0-38年)
在宅医療従事	10年(2-30年)
勤務形態	在宅129(99%) うち診療所114(87%)
信仰/人生観	いずれもなし74(57%) 人道主義や実存主義25(19%) 仏教18(14%) プロテスタント6(4.6%) そのほかの宗教7(5.3%)



②がん患者に対する持続的な深い鎮静の実態

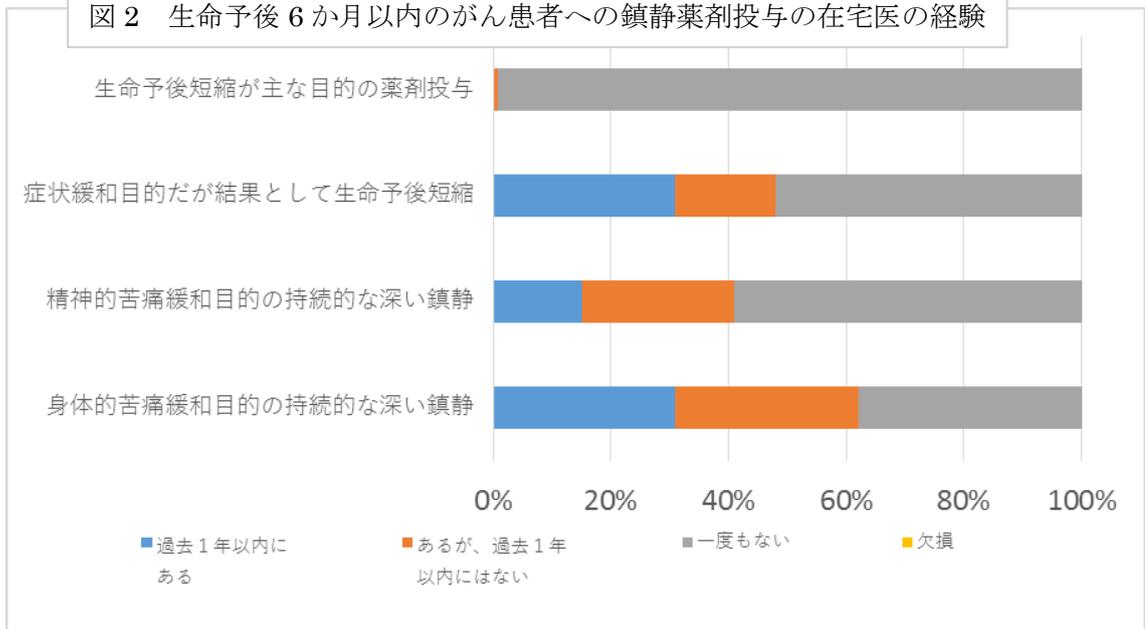
中止する時期をあらかじめ定めずに、死亡まで継続してコミュニケーションが全く取れないような深い意識の低下を維持する鎮静を「持続的な深い鎮静」とし、在宅での実態について表 2 にまとめた。死亡まで診療するがん患者のうち持続的な深い鎮静を行う患者は在宅医一人あたり年間平均値 2.1 人 (±4.5 人) 中央値 0 人 (0-40) であった。使用薬剤ではミダゾラム注、ジアゼパムやプロマゼパム坐薬などが用いられることが多かった。

図 2 は予後が 6 か月以内と予測されるがん患者に対して次のような治療を行った経験の有無を示している。身体的苦痛を緩和することを目的として持続的な深い鎮静を行ったことがある在宅医は 62%、患者の症状緩和を目的としているが結果として患者の生命予後を短縮する可能性があることを予測して薬剤投与したことがある在宅医は 48%であった。

表 2 在宅における持続的な深い鎮静の実態

診療するがん患者数	52人(±81)/年
うち死亡まで診る	34人(±62)/年
うち持続的な深い鎮静を行う	2.1人(±4.5)/年
使用する薬剤%	
ミダゾラム	60%(±39)
フェノバル 注	1.3%(±4.4)
坐薬	3.6%(±13)
その他坐薬(ジアゼパム,プロマゼパム等)	33%(±35)
フェノバル注を使用する理由	
浅い鎮静を得られる	3
慣れている	3
保険適応がある	2
安価	1
ミダゾラム効果不良例	1

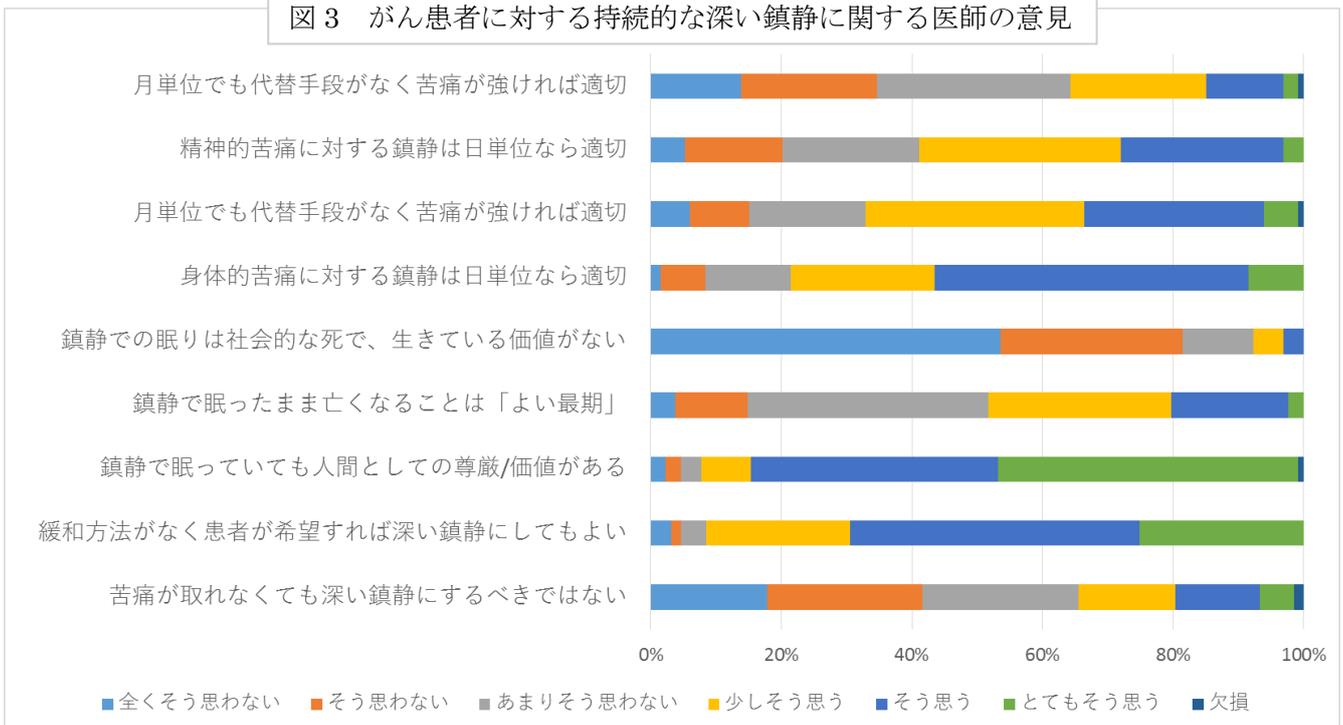
図2 生命予後6か月以内のがん患者への鎮静薬剤投与の在宅医の経験



③がん患者に対する持続的な深い鎮静に関する在宅医の意見

死が差し迫っている（余命数日）の患者に対し、完全に眠っている状態にすることの適切さについては、「苦痛が完全には取れなかったとしても、意識が完全になくなる方法はとるべきではない」に少しそう思う～とてもそう思うと肯定した医師は図3のように

図3 がん患者に対する持続的な深い鎮静に関する医師の意見

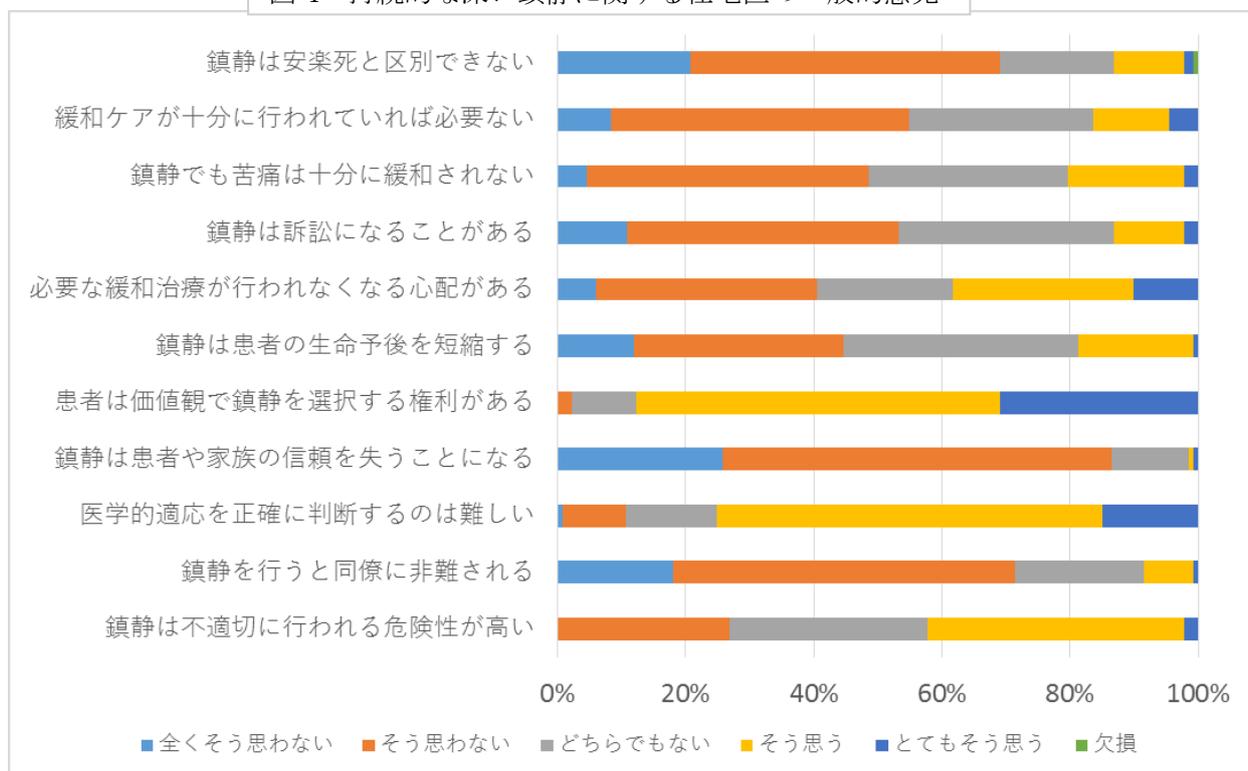


33.3%だったが、「他に苦痛を緩和する方法がなく、患者が完全な苦痛の緩和を希望するならば、意識が完全になくなる方法をとってもよい」に肯定した在宅医は 91%にのぼった。同様の患者に鎮静薬によって完全に眠った状態で最期を迎えることの意義については 91.6%が肯定したが、よい最期であるとしたのは 48.3%にとどまった。また 7.7%の人は余命数日のがん患者における鎮静による昏睡状態は社会的な死であり生きていることに価値がないと感じていた。

死亡まで継続して完全に眠っている状態にすることの適切さについて、身体的苦痛かつ日単位の余命なら 78.4%が、月単位でもほかに苦痛を緩和する手段がなく強い症状であれば 67.3%が適切と答えた。身体的な苦痛がない精神的な苦痛である場合（生きている意味がないなど）は、日単位なら 69.1%が、月単位でも代替手段なく強い症状の場合は 35.3%が適切と答えた。

持続的な深い鎮静に関する一般的意見の項目では図 4 のように「鎮静の医学的適応を正確に判断することは難しい」をそう思う～とてもそう思うと肯定した在宅医が 75%、「鎮静は不適切に行われる危険性が高い」が 42.3%、「鎮静が一般的な治療になると、必要な緩和治療を行う努力がなされなくなる心配がある」が 38%となった。

図 4 持続的な深い鎮静に関する在宅医の一般的意見



④直近で持続的な鎮静を行った症例 1 例について

最初に使用した薬剤はミダゾラム (58%)、ベンゾジアゼピン系坐薬 (26%) が多く使われていた (表 3-1)。生命予後が持続的な深い鎮静によって短くなったと思う医師は 24%、なっていないと思う医師は 76%であった。鎮静の対象となった症状 (複数回答可) は呼吸困難 (n=45)、疼痛 (40) せん妄 (33) の順に多かったが、身体症状を伴わない精神的苦痛でも 12 例みられた。

持続的な深い鎮静を行う前後での患者の経口摂取と補液の実施状況 (補液は 1 日 500ml 以上のものとする) は鎮静前後で補液あり 26→27%、補液なし 71→73%とあまり変わらなかった (表 3-2)。鎮静を行う直前の患者のコミュニケーション能力はコミュニケーション可能 85%、不可能 15%であった。鎮静開始時「苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン」を使用したのは 47%であった。

開始時に医療者間でカンファレンスを行ったのは 64%であった (表 3-3)。開始時の予測予後は 1 週間以内が 81.2%、1-2 週間が 12%、2-4 週間が 7.1%であった。持続的な深い鎮静を行ったときの意思決定過程について、鎮静前の患者の意思決定能力ありとしたのは 51%だったが、鎮静についての患者との相談は 31%で行っていなかった。家族との相談は 99%で行われて

表 3-1 直近で鎮静を行った 1 例について

鎮静開始時に使用した薬	
ミダゾラム 49 (58%)	ベンゾジアゼピン系坐薬 22 (26%)
オピオイド単独 8 (9.4%)	フェノバルル坐薬 3 (3.5%)
抗精神病薬単独 3 (3.5%)	
予後は鎮静で短くなったか	
なっていない 65 (76%)	1-2日短くなった 15 (17%)
3-6日短くなった 2 (2.3%)	1-2週間短くなった 4 (4.7%)
鎮静の対象となった症状は	
呼吸困難 45	疼痛 40
せん妄 33	悪心嘔吐 8
その他の身体症状 14	身体症状を伴わない精神的苦痛 12

表 3-2 直近で鎮静を行った 1 例について

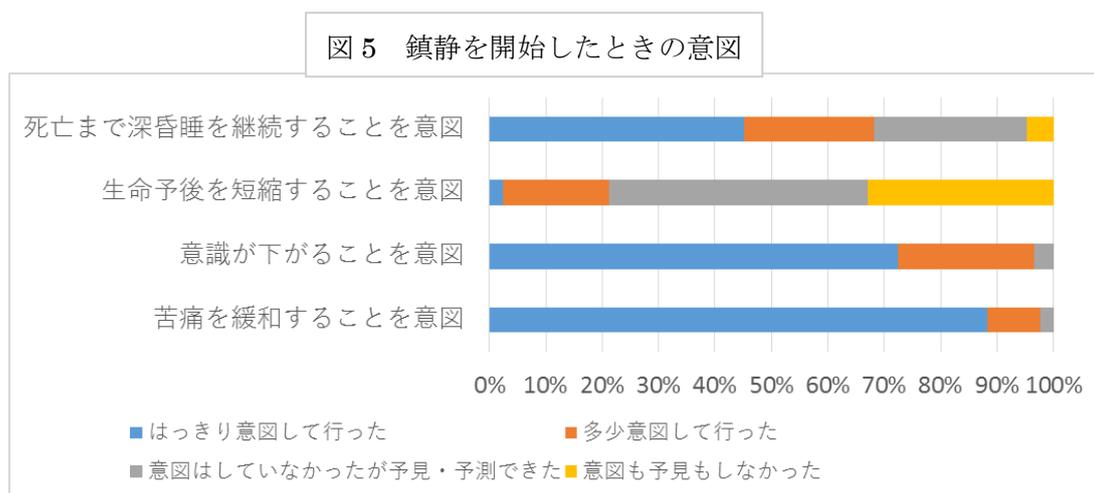
鎮静前	鎮静後
経口摂取が数割以上 2.4%	
数口以下かつ補液あり 26%	補液あり 27%
数口以下かつ補液なし 71%	補液なし 73%
直前のコミュニケーション能力	
自発的かつ複雑 9 (11%)	自発的かつ単純 24 (28%)
自発的だがつじつまがあわないor促したときのみ 39 (46%)	
全くできない 13 (15%)	
「苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン」使用	
した 40 (47%)	しなかった 46 (53%)

表 3-3 直近で鎮静を行った 1 例について

開始時の医療者間カンファレンス	
あり 54 (64%)	なし 31 (36%)
開始時の予測予後	
1日以下 1 (1.2%)	1-2日 27 (32%)
3-6日 41 (48%)	1-2週間 10 (12%)
2-4週間 6 (7.1%)	
鎮静開始時の意思決定能力	
あり 44 (51%)	せん妄や認知症のためなし 42 (49%)
患者と相談したか	
何回か 47 (55%)	直前のみ 12 (14%)
なし 27 (31%)	
家族と相談したか	
した 84 (99%)	家族はいなかった 1 (1.2%)

いた。

鎮静を開始した時の意図としては苦痛を緩和することを意図して行ったのは(はっきり意図した～多少意図した) 97.3%、意識が下がることを意図して行ったのは 96%、死亡まで新昏睡を継続することを意図して行ったのは 68%であった。生命予後を短縮することを意図して行ったのは 21.4%だった (図 5)



鎮静を行った期間は 1 週間以下が 89%であった。鎮静を開始するときに関わる人の間で意見の不一致があったかについてはなかったと答える人が n=72 と多数を占めた。医師からみて鎮静によって患者の症状は全症例で緩和されていて、93%の家族が鎮静を行った経過に満足していた。

表 3-4 もっとも最近鎮静を行った 1 例について

鎮静を行った期間

24時間未満 14(16%) 1-2日 32(37%) 3-6日 31(36%)
1-2週間 4(4.7%) 2週間以上 5(5.8%)

開始時の意見不一致

なし 72 医師同士 2 看護師同士 1 家族同士 1
医師--看護師 2 医師看護師--患者家族 0 患者--家族 1

鎮静で症状は緩和したか

完全に緩和された 50(58%) 少し緩和された 36(42%)

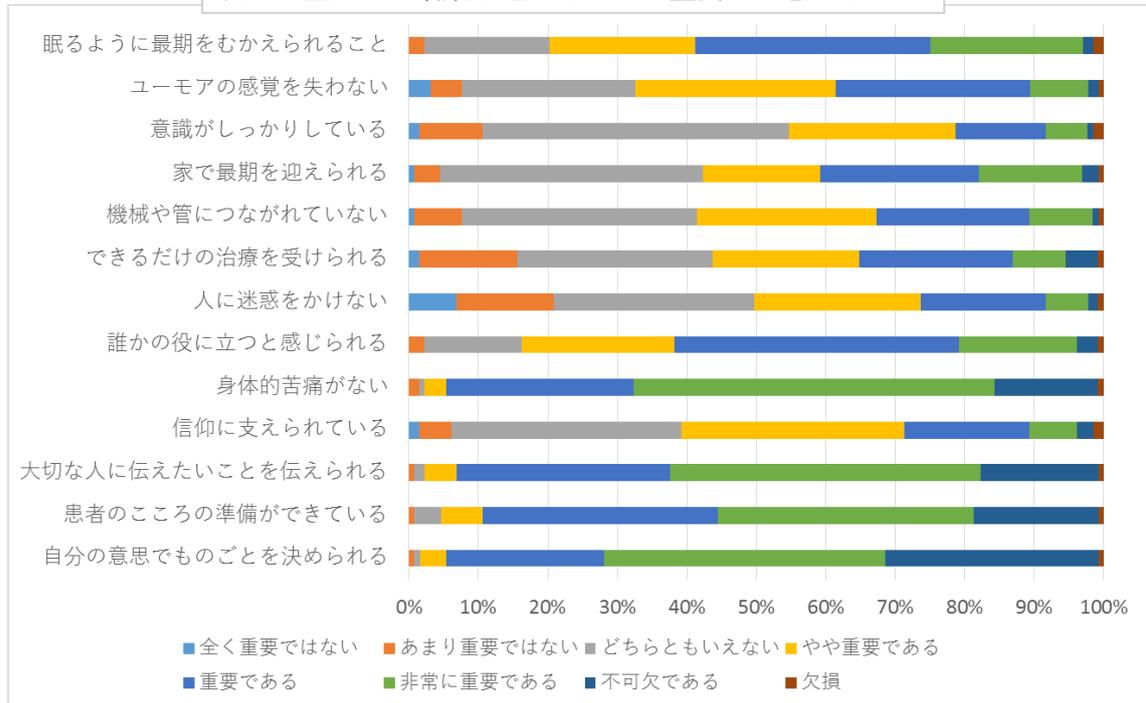
家族は鎮静の経過に満足したか

していた 79(93%) していなかった 6(7.1%)

⑤終末期患者が望ましい最期を迎えるために医師が重要だと感じること

やや重要である～不可欠であると答えたのは「自分の意思でものごとを決められる」 98.8%、「大切な人に伝えたいことを伝えられている」 97.6%、「身体的苦痛がない」 97.1%、「患者のこころの準備ができていいる」 95.1%、「誰かの役に立つと感じられる」 83.1%、「眠るように最期を迎えられること」 78.5%の順に多く見られた (図 6)。

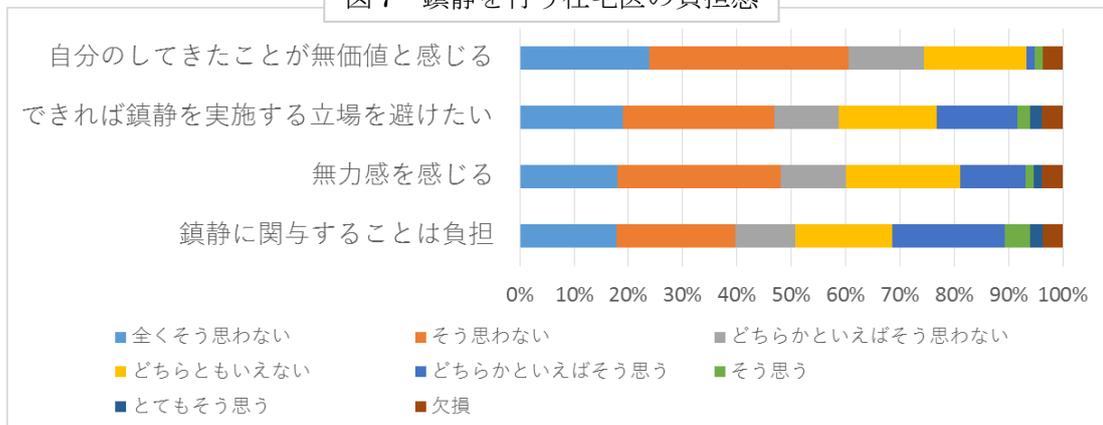
図6 望ましい最期を迎えるために重要だと感じること



⑥鎮静を行う在宅医の負担感

鎮静に関する負担のために仕事をやめたいと思ったことがあるかという質問に、全くない58名(44%)、ほとんどない53名(41%)、ときどきある10名(7.6%)、しばしばある5名(3.8%)つねにある0名(0%)と、全くない以外を選択した在宅医が68名(52.4%)と過半数みられた。鎮静に関与することは負担であるという質問に肯定(どちらかといえばそう思う~とてもそう思う)したのは27.9%、受け持ちの患者が鎮静を受けるとき無力感を感じるのは15%、できれば鎮静を実施する立場になることは避けたいとするのが19.6%、鎮静を行うとき自分のしてきたことに価値がなかった気持ちになるのが3%であった(図7)。

図7 鎮静を行う在宅医の負担感



⑦VSED (Voluntarily Stopping Eating and Drinking) について

VSED は、「終末期患者が、(消化管閉塞や悪液質など経口摂取不能な病態でないにもかかわらず)、自分で水分や栄養を摂取することをやめて死亡すること」と定義した。VSED を知っていたのは 55 名 (42.0%)、VSED を試みた患者を経験したことがあるのは 43 名 (32.8%)、VSED に伴う空腹感や倦怠感などの強い苦痛があつて患者、家族が同意した場合、持続的な深い鎮静の適応があると考えたのは 18 名 (13.7%) であつた。

表 4 VSED

VSEDについて

よく知っている 9(6.9%) 聞いたことがある 46(35%)
知らない 75(57%)

試みた患者を経験

なし 87(66%) 1~5名ある 38(29%)
6~9名ある 1(0.8%) 10名以上ある 4(3.1%)

VSEDの苦痛は鎮静の適応か

完全に適用できない 8(6.1%) 適用できない 25(19%)
どちらともいえない 77(59%)
適用できる 18(14%) 完全に適用できる 0(0%)

IV考察

持続的な深い鎮静の頻度に関して、今回の研究では鎮静を行ったことがある在宅医が 62%で、死亡まで診療するがん患者のうち持続的な深い鎮静を行う患者は 6.1%であつた。オランダの報告では持続的な深い鎮静の行われる頻度は 12.3%であつた。我が国の鎮静頻度の背景に、第一に苦痛症状が強かったり合併症を併発していたりする症例では、家族が入院管理を希望しやすく、そのまま看取りまで行われている、という可能性がある。これらの症例は鎮静に至りやすく、一方で在宅での看取りが可能と判断されたり家族が希望したりする症例は、鎮静を要さない症例が多くなりやすい可能性がある。終末期せん妄など一部の症状の有病率、重症度が在宅と入院で異なり、鎮静の必要性が違う可能性もある。また在宅専門医でも鎮静の医学的適応を正確に判断することは難しいと答えた医師が 75%いて、在宅での鎮静の難しさを表していると考えられた。

鎮静の意思決定過程に関して、オランダの報告では患者の同意が必ずしも得られていないことや、鎮静の標的症狀がせん妄や呼吸困難ではなく疼痛や精神的苦痛であること、緩和ケア専門家にコンサルテーションされていないことを指摘されていた。今回の研究でも直近で持続的な深い鎮静を行った一例に関する質問で、患者と相談した医師は 69%にとどまり、鎮静の対象となつた症状は疼痛が 40 例、精神的苦痛が 12 例にのぼつた。また「苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン」の使用は 47%で、鎮静開始時に医療者間でのカンファレンスを行った医師は 64%であつた。この背景には、第一にがん終末期の意思決定における我が国の国民性の表れがあると考えられる。積極的治療中止、療養場所選択、Do Not Attempt Resuscitationなどを巡る意思決定の際に、患者の意思確認を行わず医療者-家族優先で曖昧な Advanced Care Planning のまま、病

院から在宅に依頼されている可能性がある。積極的治療中止が遅れば遅れるほど、療養の中心を在宅へ移行してからの時間が短く、紹介からほどなくして看取りを迎える症例もある。こうなると鎮静直前の意思確認にならざるをえず、本研究でもこの時点では患者の 49%が意思決定能力を失っているという結果であり、患者への意思確認は難しい状況になってしまっている。さらに、医療過疎地域であったり、夜間急に強い症状が出たりすれば、本人や家族や訪問看護ステーションや紹介病院と相談する間もなく、往診医が単独で鎮静を選択せざるをえないこともあるのではないかとと思われる。

鎮静における死生観に関しても様々な意見があった。生命予後 6 か月以内のがん患者への鎮静薬剤投与の経験について、症状緩和を目的としつつ生命予後を短縮する可能性があることを予測して投与したことがある医師は 41%であり、オランダの報告の 40%とほぼ同等であった。安楽死については本研究で在宅医の 12.5%が鎮静は安楽死と区別できないとし、オランダの報告では鎮静を実施した医師の 15%が安楽死を意図していた。鎮静薬によって昏睡状態で最期を迎えることに関して、人間としての尊厳や価値があると 91.6%が答えたが、51.8%が「よい最期とは思わない」とし、7.7%が「社会的な死であり生きていることに価値がない」とした。一方で「眠るように最期を迎えられること」が望ましい最期を迎えるために重要であると 78.5%が答えた。

鎮静を巡る問題は在宅医の負担にもつながっており、52.4%が鎮静に関する負担で仕事をやめたいと思ったことがあった。多忙な臨床の現場で、症例ごとに最善を尽くし、苦渋の選択の末に持続的な深い鎮静を行ったり行わなかったりする在宅医の実態や苦悩が明らかになった。

V. 今後の研究の展望

本研究を、12 年前に行われた鎮静の実態調査や、今回同時並行で行っている「苦痛緩和のための鎮静の実態と鎮静に対する緩和ケア医の考え方に関する調査」や、これまでの遺族調査、患者調査（ネット調査）とあわせて比較解析を行う。これらにより、「鎮静に関わる医師の負担とその関連要因」「緩和ケア医と在宅医の鎮静に関する意見と実践の違い」「日本における自発的餓死の実態」「緩和ケア医、在宅医、患者（ネット調査）、遺族の鎮静に対する考えの比較」などを分析する予定である。

同様の形式で訪問看護ステーションを対象に調査研究を行い、これらをあわせて鎮静ガイドラインに反映させたり、一般や医療現場で使いやすいような説明冊子や web page を作成したりすることで、我が国の鎮静に関する議論や理解が深まっていくよう働きかけたいと考えている。

VI. 謝辞

本研究は公益財団法人 在宅医療助成 勇美記念財団の助成により実施した。

VII. 感想

当初はがん患者に対する持続的な深い鎮静についての在宅での実態調査のみにとどまる構想であった。それが財団からの助成を基に縁あって日本在宅医学会、日本緩和医療学会と連携しあって、鎮静に関する意見や具体的な判断や心理的負担、緩和専門医や過去の研究との比較など、多岐にわたる視点をもった調査研究に発展させることができた。

今回の調査報告で反映させることはできなかったが、調査用紙の自由記載欄を通じて、在宅の先生方の多大な努力や苦悩、強い意思と将来への展望などを学ばせて頂くことができた。なにものにも代えがたい経験と感じている。ゆくゆくは訪問看護師はじめ多職種、家族や患者本人の意見も反映できればと身が引き締まる思いであった。

本研究を実施するにあたり、助成して下さった在宅医療助成勇美記念財団の関係者の皆様、及び研究に協力頂いた皆様に心より御礼申し上げます。

VIII. 参考文献

1. Cherny NI; ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii143-52
2. Cherny NI, Radbruch L; Board of the European Association for Palliative Care. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med.* 2009 Oct;23(7):581-93.
3. Kirk TW, Mahon MM; Palliative Sedation Task Force of the National Hospice and Palliative Care Organization Ethics Committee. National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO) position statement and commentary on the use of palliative sedation in imminently dying terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage.* 2010 May;39(5):914-23
4. Verkerk M, van Wijlick E, Legemaate J, de Graeff A. A national guideline for palliative sedation in the Netherlands. *J Pain Symptom Manage.* 2007 Dec;34(6):666-70
5. Morita T1, Bito S, Kurihara Y, Uchitomi Y. Development of a clinical guideline for palliative sedation therapy using the Delphi method. *J Palliat Med.* 2005 Aug;8(4):716-29.
6. Dean MM, Cellarius V, Henry B, Oneschuk D, Librach Canadian Society Of Palliative Care Physicians Taskforce SL. Framework for continuous palliative sedation therapy in Canada. *J Palliat Med.* 2012 Aug;15(8):870-9.
7. Schildmann EK, Schildmann J, Kiesewetter I. Medication and monitoring in palliative sedation therapy: a systematic review and quality assessment of

published guidelines. *J Pain Symptom Manage*. 2015 Apr;49(4):734-46

8. Schildmann E, Schildmann J. Palliative sedation therapy: a systematic literature review and critical appraisal of available guidance on indication and decision making. *J Palliat Med*. 2014 May;17(5):601-11.
9. Claessens P, Menten J, Schotsmans P, Broeckaert B. Palliative sedation: a review of the research literature. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Sep;36(3):310-33.
10. Anquetin L, Rietjens J, van der Heide A, et, al. Physicians' experiences and perspectives regarding the use of continuous sedation until death for cancer patients in the context of psychological and existential suffering at the end of life. *Psychooncology*. 2014 May;23(5):539-46
11. Papavasiliou EE, Payne S, Brearley S; EUROIMPACT. Current debates on end-of-life sedation: an international expert elicitation study. *Support Care Cancer*. 2014 Aug;22(8):2141-9.
12. Rys S, Deschepper R, Mortier F, et, al. The moral difference or equivalence between continuous sedation until death and physician-assisted death: word games or war games?: a qualitative content analysis of opinion pieces in the indexed medical and nursing literature. *J Bioeth Inq*. 2012 Jun;9(2):171-83.
13. Rys S, Mortier F, Deliens L, et, al. Continuous sedation until death: moral justifications of physicians and nurses--a content analysis of opinion pieces. *Med Health Care Philos*. 2013 Aug;16(3):533-42
14. ten Have H, Welie JV. Palliative sedation versus euthanasia: an ethical assessment. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Jan;47(1):123-36.
15. Materstvedt LJ, Bosshard G. Deep and continuous palliative sedation (terminal sedation): clinical-ethical and philosophical aspects. *Lancet Oncol*. 2009 Jun;10(6):622-7.
16. Swart SJ, Brinkkemper T, Rietjens JA, et, al. Physicians' and nurses' experiences with continuous palliative sedation in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 26;170(14):1271-4.
17. Seymour J, Rietjens J, Bruinsma S, et, al.; UNBIASED consortium. Using continuous sedation until death for cancer patients: a qualitative interview study of physicians' and nurses' practice in three European countries. *Palliat Med*. 2015 Jan;29(1):48-59.
18. Bruinsma SM, Brown J, van der Heide A, et, al.; UNBIASED. Making sense of continuous sedation in end-of-life care for cancer patients: an interview study with bereaved relatives in three European countries. *Support Care Cancer*. 2014 Dec;22(12):3243-52.

19. Morita T, Ikenaga M, Adachi I, et, al.; Japan Pain, Rehabilitation, Palliative Medicine, and Psycho-Oncology Study Group. Family experience with palliative sedation therapy for terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Dec;28(6):557-65.
20. Morita T, Hirai K, Okazaki Y. Preferences for palliative sedation therapy in the Japanese general population. *J Palliat Med*. 2002 Jun;5(3):375-85.
21. Onwuteaka-Philipsen BD, Brinkman-Stoppelenburg A, Penning C, et, al. Trends in end-of-life practices before and after the enactment of the euthanasia law in the Netherlands from 1990 to 2010: a repeated cross-sectional survey. *Lancet*. 2012 Sep 8;380(9845):908-15.
22. Morita T, Akechi T, Sugawara Y, et, al. Practices and attitudes of Japanese oncologists and palliative care physicians concerning terminal sedation: a nationwide survey. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):758-64.
23. Miyashita M, Morita T, Sato K, et, al. Good death inventory: a measure for evaluating good death from the bereaved family member's perspective. *J Pain Symptom Manage*. 2008 May;35(5):486-98.
24. Morita T, Miyashita M, Kimura R, et, al.. Emotional burden of nurses in palliative sedation therapy. *Palliat Med*. 2004 Sep;18(6):550-7.
25. Nakazawa Y, Miyashita M, Morita T, et al. The palliative care knowledge test: reliability and validity of an instrument to measure palliative care knowledge among health professionals. *Palliat Med*. 2009 Dec;23(8):754-66.
26. Higashiguchi K, Morikawa Y, Miura K, et, al. The development of the Japanese version of the Maslach Burnout Inventory and the examination of the factor structure. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 1998 Jul;53(2):447-55.
27. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *J Occup Behav* 1981; 2: 99-113.