

氏名 (生年月日) ^{こやま} 小山 ^{ななこ} 菜々子 (1992年12月14日)

学位の種類 博士 (薬学)

学位記番号 論博薬 第226号

学位授与の日付 2024年3月16日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 終末期がん患者における患者報告アウトカムに基づく症状評価を
活用した予後予測因子の検討と症状クラスターの特定に関する研究

論文審査委員 (主査) 教授 村木 優一

(副査) 教授 栄田 敏之

(副査) 教授 西口 工司

論文内容の要旨

序章

がん患者は予後1ヶ月になると、痛みだけでなく身体的・心理的な苦痛症状が出現し、生命予後が短くなるにつれ症状の程度が増強することが報告されている。終末期がん患者の Quality of Life (QOL) を向上させることは薬剤師を含む緩和医療に携わる医療者の使命であり、苦痛緩和を目的として患者の症状に応じた薬物療法が用いられる。一方で患者の意向を反映した治療を選択するためには、患者が訴える苦痛症状の正確な評価や予後予測が重要となる。「患者中心の医療」の考え方が広まる中、臨床評価において患者の主観的評価による患者報告アウトカム (Patient-reported outcome, PRO) が近年重要視されるようになり、がん患者の診療に PRO を導入した総合的な判断が期待されている。

そこで本研究では、終末期がん患者における苦痛緩和の質向上に貢献することを目的として、PRO を活用した症状評価と予後予測の臨床的有用性を明らかにするために、以下の検討を行った。まず、各種症状に対する PRO と医療者による評価値 (Clinician-reported outcome, ClinRO) の差異を比較した。次に、PRO の予後予測因子としての有用性を評価した。さらに、PRO の項目間の関連性を見出し、複数の症状が同時に生じる症状クラスターを特定するとともに予後予測能を評価した。

第1章 終末期がん患者の症状に対する患者自己評価と医療者評価の比較

一般がん患者の症状評価には、患者による自己評価と医療者による評価の間に差異があることが近年報告されている。しかし、緩和ケアを受ける終末期がん患者における検討は未だ不十分である。そこで、終末期がん患者の様々な症状に対する PRO と ClinRO との関係性を

評価し、PRO に基づく症状評価の有用性を検討した。東住吉森本病院（大阪）において緩和ケア病棟の入院がん患者を対象とした前向き観察研究を実施し、研究期間中に同意が得られた患者 130 名を解析対象とした。患者は EORTC QLQ-C15-PAL (QLQ-C15-PAL) の QOL 質問票に回答し、医療者は STAS-J 症状版を用いて患者の症状を評価することで、各種症状の PRO と ClinRO を測定し、それぞれの差異を比較した。

入院時の各スコアの平均値は患者と医療者のいずれも倦怠感で最も高く、次に食欲不振、痛みであった。患者と医療者の評価値の間には、痛みでは高い相関、食欲不振で中程度の相関、倦怠感で弱い相関があった。評価の完全な一致率は 15.4% (倦怠感) から 57.7% (嘔気嘔吐) に分布し、特に倦怠感では医療者が 55.9~71.6%の患者に対して過小評価していた。各症状における完全な一致率と QLQ-C15-PAL スコア平均の間に有意な負の相関があり、症状の程度が強い項目ほど一致率が低かった。

本章の検討により、終末期がん患者の多くが倦怠感などの主観的な症状を強く訴えており、医療者評価との間で有意な相関があるものの、全般に医療者が過小評価する傾向が示された。苦痛症状を正確に把握するためには、医療者は PRO を加味して総合的な判断を行う必要性が示された。

第 2 章 終末期がん患者における患者自己評価スコアと炎症マーカーを用いた予後予測因子の検討

がん患者の予後予測では、検査値などの客観的指標や患者の主観的症状を多角的に評価することが重要である。しかし、PRO を用いた症状評価の予後予測に対する利用価値は未知である。また、炎症マーカーはがん悪液質を反映する予後予測因子として知られるが、終末期の予後予測については十分には明らかでない。そこで本章では、終末期がん患者の PRO と炎症マーカーを用いた予後予測の妥当性を評価し、予後予測のための各因子における最適なカットオフ値を算出した。調査対象は、前章と同じ患者 130 名とし、PRO は QLQ-C15-PAL スコアを用い、炎症マーカーは C 反応性蛋白 (CRP)、血清アルブミン (Alb)、好中球・リンパ球比 (NLR) の値を電子カルテから収集した。

入院時の各値と生存期間との関係を回帰分析により検討したところ、有意な影響因子として PRO の呼吸困難と倦怠感のスコア値が高いほど、また CRP、NLR が高値、Alb が低値であるほど予後不良になることが示された。さらに、各因子の予後 3 週未満を予測するカットオフ値は、66.67 (呼吸困難)、66.67 (倦怠感)、3.0 mg/dL (CRP)、2.5 g/dL (Alb) および 8.2 (NLR) と推定された。

本章の検討により、終末期がん患者の患者自己評価スコアや炎症マーカーが有用な予後予測因子であることが示され、得られたカットオフ値は短期的な予後予測の一助となることが期待される。

第3章 終末期がん患者の患者自己評価を用いた症状クラスターの特定と予後予測能の評価

第1, 2章ではPROを用いた症状評価と予後予測について、単一の症状ごとに検討を行った。一方で進行がん患者には2つ以上の相互に関連し合う症状が同時に現れることが多く、「症状クラスター」とよばれる。また、医療者が患者の身体的機能を総合的に評価する緩和医療行動スケール(PPS)は、終末期がん患者の予後予測因子となることが知られている。そこで、PROを用いて終末期がん患者の症状クラスターを明らかにし、PPSを含めて症状クラスターと生存期間との関連性を評価した。

前章までと同じ患者130名を対象とし、QLQ-C15-PALスコアを用い、クラスター評価のために主成分分析による解析を行った結果、3つの症状クラスター(1:痛み, 不眠, 感情的機能, 2:呼吸困難, 食欲不振, 倦怠感, 嘔気, 3:身体的機能項目で構成)が得られた。各症状クラスターの有無とPPSについて生存期間との関係性を評価したところ、クラスター2およびPPSで有意な関係性があり、クラスター2を有する患者は、有さない患者と比べて死亡リスクが2倍高かった。

本章の検討により、PROに基づいた症状クラスターを特定し、呼吸困難, 食欲不振, 倦怠感, 嘔気のクラスターを有する患者では予後不良となることが示された。終末期がん患者の包括的な症状管理と予後予測には、個々の症状の発現だけでなく症状クラスターを考慮することが重要である。

総括

本研究ではまず、終末期がん患者におけるPROとClinROとの比較から、倦怠感をはじめとする主観的症状全般に医療者が過小評価する傾向があることを示し、PROを症状評価に活用する臨床的有用性を示した。次に、終末期がん患者の予後予測には、PROに基づく呼吸困難と倦怠感の症状スコア値が炎症マーカーとともに有用な予後予測因子となることを示し、各因子のカットオフ値を推定できた。さらに、PROに基づいて終末期がん患者の3つの症状クラスターを特定し、呼吸困難や倦怠感を含むクラスターを有する患者では予後不良となることを示し、包括的な症状管理と予後予測のために症状クラスターを考慮することの重要性が示唆された。本研究は単施設の緩和ケア病棟の入院がん患者に対して行った結果であり、本結果の外的妥当性は限界があるため、今後の検証が望まれる。

本研究の結果は、終末期がん患者の最適な症状マネジメントを実践するためにPROを活用して症状を把握することの重要性を示唆しており、患者中心の個別化緩和医療の推進に寄与すると考える。

審査の結果の要旨

《緒言》

がん患者は予後1ヶ月になると、痛みだけでなく身体的・心理的な苦痛症状が出現し、生命予後が短くなるにつれ症状の程度が増強することが報告されている。終末期がん患者の Quality of Life (QOL) を向上させることは薬剤師を含む緩和医療に携わる医療者の使命であり、患者の意向を反映した治療を選択するためには、患者が訴える苦痛症状の正確な評価や予後予測が重要となる。「患者中心の医療」の考え方が広まる中、臨床評価において患者の主観的評価による患者報告アウトカム (Patient-reported outcome, PRO) が近年重要視されるようになり、がん患者の診療に PRO を導入した総合的な判断が期待されている。

本研究では、終末期がん患者における PRO を活用した症状評価と予後予測の臨床的有用性を明らかにすることを目的として、緩和ケア病棟の入院がん患者に対して前向き観察研究を行い、苦痛症状に対する PRO と医療者による評価値 (Clinician-reported outcome, ClinRO) の比較、PRO の予後予測因子としての有用性評価、および PRO の項目間の関連性に基づく症状クラスターの特定制と予後予測能の評価を行った。

《審査結果》

1. 終末期がん患者の症状に対する患者自己評価と医療者評価の比較

緩和ケアを受ける終末期がん患者における様々な症状に対する PRO と ClinRO の差異を評価し、PRO に基づく症状評価の有用性を検討した。その結果、終末期がん患者の多くが倦怠感などの主観的な症状を強く訴えており、医療者評価との間で有意な相関があるものの、全般に医療者が過小評価する傾向を明らかにした。そのため、苦痛症状を正確に把握する上で、医療者は PRO を加味して総合的な判断を行うことの必要性を示す有益な知見を提示できた。

2. 終末期がん患者における患者自己評価スコアと炎症マーカーを用いた予後予測因子の検討

終末期がん患者の PRO と炎症マーカーを用いた予後予測の妥当性を評価し、予後予測のための各因子における最適なカットオフ値を求めた。その結果、有意な影響因子として PRO の呼吸困難と倦怠感のスコア値が高いほど、また CRP, NLR が高値、Alb が低値であるほど予後不良になることを明らかにし、各因子の予後3週未満を予測するカットオフ値を推定した。これより、終末期がん患者の短期的な予後予測を行うために有用となる新たな知見を提示できた。

3. 終末期がん患者の患者自己評価を用いた症状クラスターの特定制と予後予測能の評価

進行がん患者には複数の関連し合う症状が同時に現れる「症状クラスター」が問題となる。そこで、PRO を用いて終末期がん患者の症状クラスターを明らかにし、症状クラスターと生存期間との関連性を評価した。その結果、3つの症状クラスターを特定し、呼吸困難、食欲不

振, 倦怠感, 嘔気から成るクラスターを有する患者で死亡リスクが高いことを明らかにした。そのため, 終末期がん患者の包括的な症状管理と予後予測には, 個々の症状の発現だけでなく症状クラスターが重要であることを根拠づける有用な情報を提供した。

《審査の結論》

以上, 申請者は, 終末期がん患者における PRO と ClinRO との比較から, 医療者が過小評価する傾向があることを示し, PRO を症状評価に活用する臨床的有用性を示した。次に, 終末期がん患者の予後予測には, PRO に基づく呼吸困難と倦怠感の症状スコア値が炎症マーカーとともに有用な予後予測因子となり得ることを明らかにし, 各因子のカットオフ値を推定した。さらに, PRO に基づいて終末期がん患者の症状クラスターを特定し, 呼吸困難や倦怠感を含むクラスターを有する患者では予後不良となることを明らかにし, 症状クラスターを考慮することの重要性を示した。

本研究は単施設の緩和ケア病棟の入院がん患者に対して行った結果であり, 本結果の外的妥当性は限界があるため, 今後の検証が望まれるものの, これらの研究成果は, 終末期がん患者における自己評価による症状評価の有用性を客観的なエビデンスとともに明らかにした重要な知見であり, 患者中心の個別化緩和医療の推進に寄与するものである。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果, 本論文は博士(薬学)の学位論文としての価値を有するものと判断する。