

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

2023 年度

小山 菜々子

## 論文目録

本学位論文は、以下の論文に掲載された内容をまとめたものである。なお、論文の転載については出版社より許可を得ている。

1. Chikako Matsumura, Nanako Koyama, Morito Sako, Hideo Kurosawa, Takehisa Nomura, Yuki Eguchi, Kazuki Ohba, Yoshitaka Yano. Comparison of patient self-reported quality of life and health care professional-assessed symptoms in terminally ill patients with cancer. *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, **2021**, 38(3), 283–290. [第1章]
2. Nanako Koyama, Chikako Matsumura, Yoshihiro Shitashimizu, Morito Sako, Hideo Kurosawa, Takehisa Nomura, Yuki Eguchi, Kazuki Ohba, Yoshitaka Yano. The role of EORTC QLQ-C15-PAL scores and inflammatory biomarkers in predicting survival in terminally ill patients with cancer. *BMC Cancer*, **2021**, 21(1), 304. [第2章]
3. Nanako Koyama, Chikako Matsumura, Yuuna Tahara, Morito Sako, Hideo Kurosawa, Takehisa Nomura, Yuki Eguchi, Kazuki Ohba, Yoshitaka Yano. Symptom clusters and their influence on prognosis using EORTC QLQ-C15-PAL scores in terminally ill patients with cancer. *Supportive Care in Cancer*, **2022**, 30(1), 135–143. [第3章]

# 目次

## 略語一覧

序論 .....	1
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との比較.....	4
1. 緒言.....	4
2. 方法.....	5
2.1 対象と方法 .....	5
2.2 調査項目 .....	5
2.3 評価項目 .....	7
2.4 統計解析.....	7
3. 結果.....	8
3.1 患者背景.....	8
3.2 患者と医療者による評価値の経時的変化.....	11
3.3 患者と医療者間の評価値の関係性.....	13
3.4 患者と医療者間の評価値の一致率.....	16
3.5 各症状に対する患者・医療者間の評価の一致率と患者自己評価の関係性.....	20
4. 考察.....	22
5. 小括.....	24
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	
.....	25
1. 緒言.....	25
2. 方法.....	26
2.1 対象と方法 .....	26
2.2 調査項目 .....	26
2.3 評価項目 .....	27
2.4 統計解析.....	27
3. 結果.....	28
3.1 患者背景.....	28
3.2 生存期間に影響する因子の同定 .....	29
3.3 生存期間に影響する因子のカットオフ値算出 .....	31
3.4 カットオフ値による生存時間解析.....	32
3.5 QLQ-C15-PAL と炎症マーカーの関連性 .....	33
4. 考察.....	35
5. 小括.....	37

第3章 終末期がん患者の患者自己評価スコアを用いた症状クラスターの特定と予後予測能の評価	38
1. 緒言	38
2. 方法	39
2.1 対象と方法	39
2.2 調査項目	39
2.3 評価項目	40
2.4 統計解析	40
3. 結果	41
3.1 患者背景	41
3.2 症状クラスターの特定	43
3.3 症状クラスターの存在と生存期間の関連性	45
4. 考察	48
5. 小括	50
総括	51
謝辞	53
引用文献	54
付録	63

## 略語一覽

Alb	: Albumin
AP	: Appetite loss (used in QLQ-C15-PAL)
AUC	: Area under ROC curve
CO	: Constipation (used in QLQ-C15-PAL)
ClinRO	: Clinician-reported outcome
CRP	: C-reactive protein
DY	: Dyspnea (used in QLQ-C15-PAL)
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EF	: Emotional functioning (used in QLQ-C15-PAL)
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESAS	: Edmonton Symptom Assessment System
FA	: Fatigue (used in QLQ-C15-PAL)
HR	: Hazard ratio
mGPS	: modified Glasgow Prognostic Score
NLR	: Neutrophil-lymphocyte ratio
NV	: Nausea and vomiting (used in QLQ-C15-PAL)
PA	: Pain (used in QLQ-C15-PAL)
PaP Score	: Palliative Prognostic Score
PCT	: Palliative Care Team
PF	: Physical functioning (used in QLQ-C15-PAL)
PPI	: Palliative Prognostic Index
PPS	: Palliative Performance Scale
PRO	: Patient-reported outcome
PS	: Performance Status
QLQ-C15-PAL	: Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative
QLQ-C30	: Quality of Life Questionnaire Core 30
QOL	: Quality of Life
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SL	: Insomnia (used in QLQ-C15-PAL)
STAS	: Support Team Assessment Schedule
TLC	: Total peripheral lymphocyte count

## 序論

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ほど症状の程度や重症度が増強することが報告されている<sup>1)</sup>。そのため、終末期がん患者における緩和ケアの目的は、患者の身体的苦痛の軽減のみならず精神的苦痛を和らげ、Quality of Life (QOL:生活・生命の質)を改善することである<sup>2)</sup>。薬剤師も含めた緩和医療に携わる医療者が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。

患者におけるQOLの改善は緩和ケアの最も重要なアウトカムである。がん治療の効果が見込めなくなった終末期患者には、残された時間を最期まで苦痛なく心穏やかに過ごせるようにすることを優先し、QOLの向上を図る必要がある。「患者中心の医療」の実現を目指す現代の医療においては、患者の主観的評価を臨床評価指標として積極的に取り入れるため、患者報告アウトカム (Patient-reported outcome, PRO) が重要視されるようになってきている<sup>3,4)</sup>。PROとは、「患者の回答について、臨床医や他の誰の解釈も介さず、患者から直接得られる患者の健康状態に関するすべての報告」と定義される<sup>5)</sup>。PROにはQOL、症状スケール、患者満足度などが含まれ、これらについて患者が自ら評価し、報告したものを意味する。このPROに基づく評価尺度の代表的なものとして、患者自記式調査票 (以下、QOL質問票) がある。QOL質問票は、健康状態や疾患の症状が日常生活に及ぼす影響を定量的に測定することが可能であり、患者の苦痛評価に有用である。

がん医療・緩和ケアの領域で用いられるQOL質問票には、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)<sup>6)</sup>をはじめ、その短縮版であるEORTC Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative Care (QLQ-C15-PAL)<sup>7)</sup>がよく知られる。一方、PROの評価ツールはQOL質問票だけでなく、個々の症状や有害事象を評価するものなど様々な種類が開発されており、欧米を中心に多くの臨床試験で用いられている<sup>8)</sup>。2017年には、がん化学療法を施行した患者において、PROを用いて症状をモニタリングした群は標準的ケア群と比べて生存期間が有意に延長したことが報告された<sup>9)</sup>。これ以降、がん患者の日常的ケアにPROを取り入れることによる質の高いがん治療と緩和ケアの実践への期待が高まっている。しかしながら、PROを日常診療で用いるための体系的方法は確立されておらず、PROは臨床現場において十分に普及していない<sup>10)</sup>。そのため、がん患者の治療選択や症状マネジメントに対してPROを活用することは、緩和ケアにおける重要な検討課題である。

進行がん患者にみられる身体症状のうち、痛み、倦怠感、および食欲不振は特にQOLの低下に影響するため、QOLの3大影響因子と言われている<sup>11)</sup>。また、予後1ヶ月以上のがん患者では痛みの

出現頻度が最も高いのに対し、予後1ヶ月未満になると倦怠感、食欲不振、呼吸困難などの症状が痛みよりも高頻度に現れるようになり次第に増強する<sup>1,12)</sup>。つまり、患者の生命予後が短くなるほど症状の緩和をより重点的に行う必要がある。症状マネジメントにおいて重要なことは苦痛症状を正確に評価することであるが、終末期に現れる症状の程度は個人差が大きく、また苦痛症状の多くは主観的症狀であるため、医療現場においてしばしば難渋する。症状の評価方法には、先述したPROに対し、医療者が評価した医療者報告アウトカム (Clinician-reported outcome, ClinRO) がある<sup>9)</sup>。しかし、Baschら<sup>13)</sup>は、がん化学療法の実行患者における痛みや倦怠感といった主観的症狀を医療者は過小評価する傾向があることを報告しており、PROとClinROの間に生じる乖離が問題視されている。したがって、医療者による評価には限界があり、医療者は自身の評価と患者本人の評価との乖離を十分に認識しておく必要がある。しかしながら、がん終末期における様々な苦痛症状に関するPROとClinROの差異はほとんど報告がなく、検討が不十分である。

予後数ヶ月以内の終末期患者では、患者の意向に沿った目標設定や、治療選択、あるいは療養場所の選定をする意思決定過程において予後の見通しが非常に重要な情報となる。治療選択の場面では、例えばコルチコステロイド (以下、ステロイド) はがん関連倦怠感を緩和するためによく使われる薬剤であるが<sup>14-16)</sup>、標準的治療法は未だ確立されていない。筆者らは以前に、終末期がん患者を対象とした後ろ向き調査で生存期間が3週間より短くなるとステロイドの倦怠感軽減効果が減少することを明らかにした<sup>17)</sup>。先行研究においても、終末期がん患者の倦怠感に対するステロイドの有効性は明確には証明されておらず、全身状態が悪化した患者では効きにくいことが報告されており<sup>18,19)</sup>、終末期がん患者における緩和治療の効果は生命予後と密接に関係している。これより、治療の適応を判断するうえで予後は重要な因子であり、QOLの質向上において予後予測が重要だといえる。

がん患者の予後予測において、医師の臨床経験に基づく予測は実際の予後より長くなる傾向があり<sup>20)</sup>、それを補完するべく様々な予後予測因子が検討されている。終末期がん患者の予後予測を行うために、Palliative Prognostic Index (PPI)<sup>21)</sup> や Palliative Prognostic (PaP) Score<sup>22)</sup> といった予後予測ツールが広く知られる。これらの予後予測ツールは、食欲不振、呼吸困難、浮腫、せん妄などの予後予測因子の有無や臨床的な予後予測をもとに評価するため、症状の重症度が考慮されない、あるいは医療者の主観が影響する側面があり、より簡便で精度の高い予後予測指標が求められている<sup>23)</sup>。一方、C反応性蛋白 (CRP) をはじめとする炎症マーカーが進行がん患者の独立した予後予測因子であることが数多くの研究で示されており<sup>24,25)</sup>、カットオフ値を用いた評価は客観性に優れている。さらに近年、PROに基づく症状スコア値についても生命予後と有意な関係があることが報告され<sup>26-30)</sup>、がん患者の予後予測におけるQOL評価の意義が注目されている。しかしながら、PROを用いた予後予測の臨床的有用性についての報告は依然として少なく、さらなる検討が必要である。

これまで、がん関連症状に関する研究の多くは、単一の症状に焦点を当てて、症状評価や治療方法、あるいは生命予後への影響を検討するものであった。しかしながら、進行がん患者が経験する様々な苦痛症状は、症状どうしが互いに影響し合って引き起こされたり反応を受けたりすることが報告されている<sup>31)</sup>。2001年にDoddらは、2つ以上の相互に関係し同時に現れる症状を“症状クラスター”と定義した<sup>32)</sup>。近年では、がん患者の症状クラスターを対象とした症状評価や治療効果に関する研究も増えている<sup>33)</sup>。2014年のDongらのレビュー<sup>33)</sup>によると、進行がん患者の典型的な症状クラスターには、不安-抑うつ、嘔気-嘔吐、嘔気-食欲不振、倦怠感-呼吸困難-眠気-痛みの4つが示されている。また、進行がん患者におけるステロイドの症状緩和効果と症状クラスターとの関係を調べた研究<sup>34)</sup>では、倦怠感-食欲不振/悪液質-抑うつ症状クラスターに対して、デキサメタゾン群はプラセボ群よりも有意な改善がみられたことが示された。このように、がん患者に現れる複数の症状は症状クラスターを特定し、同時に治療する必要性が報告されている一方で、終末期がん患者においては検討が乏しい<sup>33)</sup>。したがって、PROを用いて終末期がん患者の症状クラスターの種類や、症状クラスターと生命予後の関連性を明らかにすることで、より正確な症状評価とそれに基づいた予後予測や治療方針の決定に役立つと考えられる。

以上の背景をふまえて本研究では、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。まず第1章において、終末期がん患者の各種症状に対するPROとClinROの差異を評価した。次に、第2章においてPROと炎症マーカーを用いた予後予測の妥当性評価と予後予測のための各因子の最適カットオフ値を求めた。さらに第3章において、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との比較

## 1. 緒言

がんの進行や治療に伴う苦痛症状は患者の QOL を著しく低下させる<sup>35)</sup>。特に亡くなる前の1ヶ月は痛みや倦怠感、食欲不振をはじめとする苦痛症状が出現しその程度も増強する<sup>1,36)</sup>。したがって、終末期がん患者の QOL を可能な限り改善し、緩和ケアのサポートを強化するためには、苦痛症状を正確に評価することが必要である。

臨床評価としては、PRO が患者からの直接的な回答であるのに対し、医療者が評価したものは医療者報告アウトカム (ClinRO) と総称される。緩和領域でよく用いられる ClinRO の評価ツールには、Support Team Assessment Schedule (STAS) がある。2004年には日本語版 (STAS-J) の信頼性と妥当性が検証されている<sup>37)</sup>。この STAS-J で評価されたものも含め、代理評価である ClinRO と PRO との間には大きな乖離があることが問題視されている。先行研究にて、がん化学療法を施行した患者の倦怠感や食欲不振といった副作用は、医療者が過小評価する傾向にあることが報告されている<sup>13)</sup>。終末期がん患者を対象としたいくつかの報告では、がん関連倦怠感や痛みについて医療者による過小評価がみられたという報告もある<sup>38,39)</sup>。しかしながら、緩和ケアを受ける終末期がん患者が経験するさまざまな苦痛症状に対して、医療者が適切に評価しているかどうかを包括的に調べた報告はこれまでほとんどない。このため、終末期がん患者の各症状に対する PRO と ClinRO の差異を比較し、PRO の臨床的有用性を明らかにする必要がある。

がん患者のための QOL 質問票は全般的または疾患特異的なものが数多くある。その中でも、EORTC QLQ-C15-PAL (QLQ-C15-PAL) は緩和ケアを受けるがん患者に適用できる QOL 質問票である<sup>7,40)</sup>。QLQ-C15-PAL は、がん患者に対して世界的に広く用いられている EORTC QLQ-C30 (QLQ-C30) の短縮版であり、患者の回答にかかる負担を考慮して 30 項目から 15 項目に減らした項目数で、身体的・感情的機能や QOL、種々の身体症状に関する PRO を評価することができる<sup>7,40)</sup>。

また、身体的機能は QOL の重要な構成要素であり、臨床現場では医療者が Performance Status (PS) の評価ツールを用いて客観的に評価することが一般的である<sup>41)</sup>。緩和ケア領域では、緩和医療行動スケール (Palliative Performance Scale, PPS) といわれる、起居、活動と症状、セルフケア (ADL)、経口摂取、意識レベルの 5 つのパラメータを組み合わせた評価がよく使われる<sup>42)</sup>。Seow らは、PPS のスコア平均は患者が亡くなる半年前から急激に低下することを報告した<sup>1)</sup>。一方で、患者自己報告による PS の評価方法としては、QOL 質問票における身体的機能スケールが用いられる。Laird らは進行がん患者において患者が報告した QLQ-C30 の身体的機能スケールと医療者が評価した ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) PS の間に強い負の相関があり、これらは類似の身体的機能を表している

と報告した<sup>43)</sup>。しかしながら、終末期患者における患者と医療者の間の PS に対する評価値の関係性は明らかにされていない。

そこで、本研究では緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者において、各症状に対する患者と医療者の間の評価値の差異を検討することを目的とし、PRO の評価には QLQ-C15-PAL を用い、ClinRO の評価には STAS-J と PPS を用いてそれぞれの関係性を評価した。

## 2. 方法

### 2.1 対象と方法

2018年6月から2019年12月の期間に、医療法人橋会東住吉森本病院（以下、東住吉森本病院）の緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者を対象に前向き観察研究を実施した。患者の選択基準は、本人から研究参加への同意が得られた患者および QOL 質問票に回答できた患者とした。除外基準は、意識障害や認知機能低下があり QOL 質問票に答えられない患者とした。本研究に参加したすべての患者は研究期間中に死亡または退院するまでの経過を追跡した。

本研究はヘルシンキ宣言に則り、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、京都薬科大学 (No.19-18-02) と東住吉森本病院 (2018年5月) の倫理委員会による審査・承認のもとに実施した。本研究は前向き観察研究であり、診療の一環として得られる患者データを使用し、研究目的のための特別な治療や処置は伴わないものである。同意取得に関しては、あらかじめ大学と病院の審査・承認を得た説明同意文書を用いて医師が説明し、患者本人からの口頭による同意を取得した。またその旨を同意記録書に記載して当該患者の電子カルテ内に保存した。

### 2.2 調査項目

#### 2.2.1 データ収集

症状の評価尺度には、患者は EORTC QLQ-C15-PAL (以下、QLQ-C15-PAL) の日本語版<sup>40,44)</sup> の QOL 質問票を、医療者は STAS-J 症状版 (以下、STAS-J) をそれぞれ用いて評価し、その評価結果を収集した。また、患者背景として、年齢、性別、がん種、転移の有無、入院時 PPS に関するデータを電子カルテより収集した。なお、PPS の評価方法については付録に添付した (付録 1)。

#### 2.2.2 QOL 評価方法

患者は QLQ-C15-PAL を、医療者 (看護師) は STAS-J をそれぞれ用いて、入院時、1週間後、2週間後に各種症状について評価した。症状評価に際しての手順は、緩和ケア病棟入院時に研究参加への同意を取得後、まず患者自身が QLQ-C15-PAL の質問票に回答した。そのあとに、看護師が STAS-J を

用いて22の症状(痛み, しびれ, 全身倦怠感, 呼吸困難, せき, たん, 嘔気, 嘔吐, 腹満, 口喝, 食欲不振, 便秘, 下痢, 尿閉, 失禁, 発熱, 眠気, 不眠, 抑うつ, せん妄, 不安, 浮腫)について評価を行った。続いて1週間後, 2週間後にも患者と看護師それぞれが症状の評価を行った(ただし, 患者がQLQ-C15-PALに回答できる場合に限る)。

QLQ-C15-PALは10のスケールについて患者に問う15項目の質問票である。評価項目の詳細を表1-1にまとめた。患者はこの1週間における2つの機能面(身体的機能, 感情的機能)と7つの症状(呼吸困難, 痛み, 不眠, 食欲不振, 倦怠感, 便秘, 嘔気嘔吐)について, 1:まったくくない, 2:少しある, 3:多い, 4:とても多い, のいずれかを選び, QOLについては, 1:とても悪い~7:とてもよい, の7段階から選ぶものである。患者が回答した15項目の各スコア(生スコア)は, 規定の換算式<sup>7,45)</sup>に従って0-100点に換算し, 2つの機能面・7つの症状・QOLの計10スケールのスコア値を得た。スコア換算方法は付録に添付した(付録2)。換算スコアは, 機能面およびQOLに関してはスコアが高いほど良好であり, 症状に関してはスコアが低いほど良好であることを示す。

表 1-1. EORTC QLQ-C15-PAL の評価項目

スケール	評価内容	質問項目
機能スケール	身体的機能	Q1 : 屋外の短い距離を歩くことに支障がありますか。
		Q2 : 一日中ベッドやイスで過ごさなければなりませんか。
		Q3 : 食べること, 衣類を着ること, 顔や体を洗うこと, 便所に行くことに人の手を借りる必要はありますか。
	感情的機能	Q13 : 緊張した気分でしたか。 Q14 : 落ち込んだ気分でしたか。
症状スケール	呼吸困難	Q4 : 息切れがありましたか。
	痛み	Q5 : 痛みがありましたか。 Q12 : 痛みがあなたの日々の活動のさまたげになりましたか。
		不眠
	倦怠感	Q7 : 体力が弱くなったと感じましたか。 Q11 : 疲れていましたか。
		食欲不振
	嘔気嘔吐	Q9 : 吐き気がありましたか。
	便秘	Q10 : 便秘がありましたか。
全般的 QOL	QOL	Q15 : この一週間, あなたの全体的な生活の質はどの程度だったでしょうか。

Q1~Q15 : QLQ-C15-PAL の質問番号を表す。

K. Miyazaki, et al., *Qual. Life Res.*, 2012, 21(2), 335-340. より改変して作成<sup>40)</sup>

STAS-Jは医療者が22の症状について、0：なし、1：ときどき、2：中程度、3：しばしば、4：持続的の5段階で評価するものである。スコアが高いほど現在の症状マネジメントに問題があることを意味する。実際に用いた評価シートを付録に添付した(付録3)。

### 2.3 評価項目

患者と医療者間の症状評価の相関性、患者と医療者間の症状評価の一致率、および患者と医療者間の一致率と QLQ-C15-PAL スコアの関係を評価した。本研究では、QLQ-C15-PAL の症状スケールに含まれる呼吸困難、痛み、不眠、食欲不振、倦怠感、便秘、嘔気嘔吐の7つに着目して検討した。22ある STAS-J の評価項目の中にはこれら7つの症状も含まれており、患者と医療者それぞれが同一症状を評価した値について、その関係性を調べた。また、PSに関する評価として、QLQ-C15-PAL の身体的機能のスコア値(Q1-Q3)と PPS を用いて患者と医療者間の評価値の関係性を評価した。

### 2.4 統計解析

QLQ-C15-PAL スコアと STAS-J スコアおよび PPS の相関性はスピアマン相関係数で評価した。QLQ-C15-PAL は10スケールの換算スコアを、STAS-J は上記で述べた7つの症状のスコアを用いた。スピアマン相関係数は、 $<0.3$ :弱い相関、 $0.3-0.5$ :中程度の相関、 $>0.5$ :高い相関があることを表す<sup>46)</sup>。

7つの症状における QLQ-C15-PAL スコアと STAS-J スコアの一致の程度を評価した。ここで、“exact agreement (完全な一致)”とは、同一症状に対する QLQ-C15-PAL の生スコア(換算なし)と STAS-J スコアが一致した割合と定義した。すなわち、「QLQ-C15-PAL vs STAS-J」のスコアの組み合わせが、「1 vs 0」、「2 vs 1」、「3 vs 2 または 3」、「4 vs 4」のいずれかである場合に“exact agreement”とした<sup>47)</sup>。そのほか、各症状の評価値が一致しなかった場合(1ポイントから3ポイントのズレ)についても同様に割合を算出し、結果をまとめた。さらに、各症状における完全な一致率(exact agreement)と QLQ-C15-PAL スコア平均の間の関係を線形回帰分析により評価した。

また、入院時の PPS によって患者を  $\geq 70$ 、 $40-60$ 、 $\leq 30$  の3群に分け<sup>48)</sup>、QLQ-C15-PAL の身体的機能スコア値について Steel-Dwass 法を用いて群間比較を行った。統計解析には Bell Curve for Excel 2.15<sup>®</sup> を用い、 $p < 0.05$  または  $< 0.01$  で統計学的に有意であるとした。

### 3. 結果

#### 3.1 患者背景

研究期間中に緩和ケア病棟に入院した患者は214名であり、このうち本人から同意が得られた130名を調査対象としてデータ収集・解析を行った。除外した84名の内訳は、QOL質問票に答えられなかった患者75名(全身状態の悪化:33名, 傾眠などの意識障害:29名, 認知機能低下:9名, 不安神経症:4名), 参加を拒否した患者6名, 2日程度の短期間の入院であった患者3名であった。患者選択のフロー図を以下に示す(図1-1)。

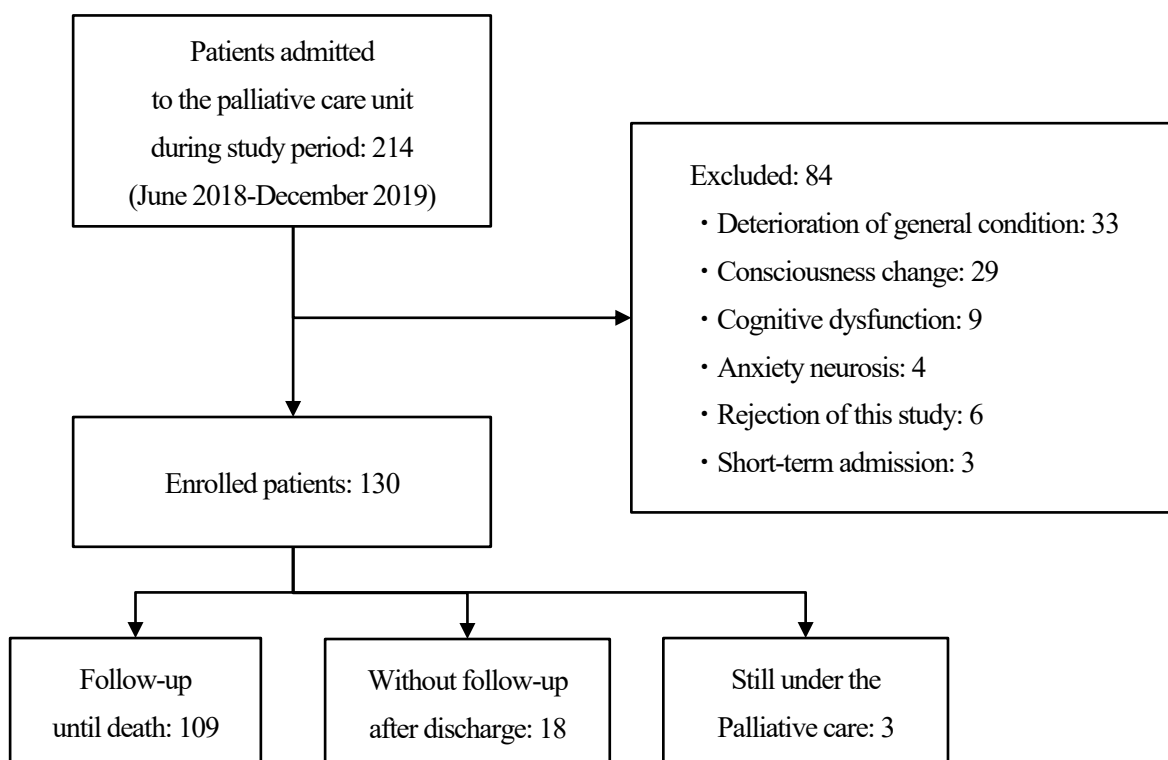


図1-1. 患者選択のフロー図

N. Koyama et al., *BMC Cancer*, 2021, 21(1), 304. の内容をもとに作成

対象患者130名の患者背景を表1-2に示した。年齢中央値は74歳、がん種は肺癌31名(23.8%)と最多であった。がんの転移部位は、延べ数で肝臓54名(41.5%), 肺52名(40.0%)が高い割合を占めた。患者の79.2%はPPS60以下であった。研究期間終了時には、対象患者のうち109名の死亡が確認され、残り18名は退院後の転帰が不明であり、3名は入院中であった。

表 1-2. 患者背景

	Number (%)
Total Number of Patients	130
Age, years (median, range)	74 (32–97)
Sex (Male / Female)	71 (54.6) / 59 (45.4)
Primary Cancer Site	
Lung	31 (23.8)
Gastrointestinal	
Colon / Pancreas / Stomach / Esophagus	26 (20.0) / 12 (9.2) / 7 (5.4) / 5 (3.8)
Liver	7 (5.4)
Breast	5 (3.8)
Ovary	4 (3.1)
Uterine	4 (3.1)
Prostate	3 (2.3)
Other	26 (20.0)
Metastasis	
No / Yes	16 (12.3) / 114 (87.7)
Yes (total number)	
Liver / Lung / Bone / Brain	54 (41.5) / 52 (40.0) / 40 (30.8) / 14 (10.8)
PPS	
≥ 70	20 (15.4)
40–60	74 (56.9)
≤ 30	29 (22.3)
Unknown	7 (5.4)
Survival, days (median, range) n = 109	18 (2–193)
Inflammatory Biomarkers (median, range) n = 126	
CRP (mg/dL)	3.9 (<0.1–32.1)
Alb (g/dL)	2.6 (1.2–3.9)
NLR (n = 122)	7.6 (0.6–187)

Alb = albumin, CRP = C-reactive protein, NLR = neutrophil-lymphocyte ratio, PPS = Palliative Performance Scale

N. Koyama et al., *BMC Cancer*, 2021, 21(1), 304. Table 1 より一部改変して引用

表 1-3 および図 1-2 には, STAS-J で評価された 22 項目について, 入院時における症状の出現患者数および出現頻度を示した. 倦怠感症状は 130 名中 107 名 (82.3%) と最多であり, 出現頻度が最も高かった. 続いて痛み 79 名 (60.8%), 食欲不振 78 名 (60.0%) の順に多かった.

**表 1-3.** 入院時における STAS-J で評価された 22 の症状の出現患者数

Number of symptoms in STAS-J <sup>a</sup> , n = 130	(Number of patients)
Fatigue	107
Pain	79
Appetite loss (n = 125)	78
Anxiety	61
Drowsiness	51
Edema	46
Dry mouth	41
Dyspnea	39
Abdominal bloating	39
Constipation (n= 128)	39
Insomnia	34
Numbness	24
Coughing	21
Depression (n = 129)	21
Nausea	19
Expectoration	17
Diarrhea (n = 128)	15
Incontinence (n = 116)	15
Fever	13
Vomiting	7
Delirium	4
Urinary retention (n = 114)	3

Number of symptoms : STAS-J スコアが 1-4 の患者数 (スコア 0 は症状なしとした)

<sup>a</sup> STAS-J: Support Team Assessment Schedule Japanese version

C. Matsumura, N. Koyama et al., *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, 2021, 38(3), 283–290. Table 1 より引用

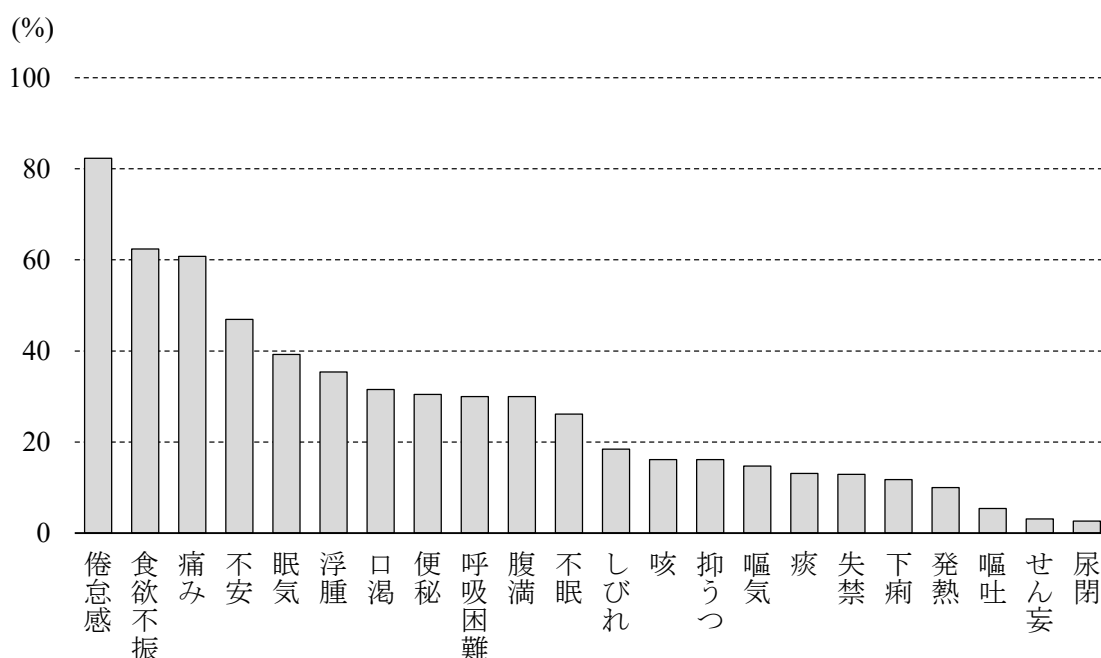


図 1-2. 入院時における STAS-J で評価された 22 の症状の出現頻度 (n = 125–130)  
 STAS-J スコアが 1–4 の患者数 (スコア 0 は症状なしとした) を評価された患者総数で除した割合を示す。  
 STAS-J = Support Team Assessment Schedule Japanese version

C. Matsumura, N. Koyama et al., *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, 2021, 38(3), 283–290. Table 1 より改変して作成

### 3.2 患者と医療者による評価値の経時的変化

QLQ-C15-PAL の各スケールのスコアおよび STAS-J の 7 つの症状スコアについて、入院時、1 週間後、2 週間後の値を表 1-4 にまとめた。対象患者の数は入院時の 130 名から 1 週間後には 66 名、2 週間後には 35 名へと減少した。

患者が報告した QLQ-C15-PAL スコアについて、QOL の平均±SD は入院時 38.7±27.1 から 1 週間後 51.0±27.1 へ増加し、改善がみられた。身体的機能のスコア値 (患者が PS を自己評価したものを表している) はいずれの時点においても精神的機能よりスコア平均が低かった。また、QLQ-C15-PAL の症状スコア値の中で入院時のスコア平均が高かったのは倦怠感 (63.8±29.7) であり、食欲不振 (57.7±38.4)、痛み (47.3±34.0)、不眠 (40.0±36.0)、呼吸困難 (39.5±34.4)、便秘 (37.0±35.3)、嘔気嘔吐 (18.7±29.6) と続いた。入院 1 週間後にはすべての症状のスコア平均が低下していた。

また、医療者が評価した STAS-J スコアについては、7 つの症状の中でスコア平均が最も高かったのは倦怠感 (1.2±0.84) であり、食欲不振 (1.0±0.98)、痛み (0.9±0.95) と続いた。入院 1 週間後には QLQ-C15-PAL と同様、STAS-J においても 7 つすべての症状のスコア平均が低下していた。



表 1-4. 入院時, 1 週間後, 2 週間後における QLQ-C15-PAL の換算スコアおよび7つの症状の STAS-J スコア

	No. of patients	Time of hospitalization	No. of patients	1 week	No. of patients	2 week
QLQ-C15-PAL <sup>a</sup>						
Quality of life	124	38.7 ± 27.1	65	51.0 ± 27.1	35	50.5 ± 25.1
Physical Functioning	125	37.0 ± 25.1	65	34.7 ± 25.7	35	31.6 ± 23.3
Emotional Functioning	129	63.2 ± 28.3	66	71.6 ± 23.6	35	71.4 ± 24.5
Dyspnea	130	39.5 ± 34.4	66	29.8 ± 34.2	35	21.9 ± 24.2
Pain	129	47.3 ± 34.0	65	40.8 ± 31.0	35	35.7 ± 28.0
Insomnia	130	40.0 ± 36.0	66	32.8 ± 30.1	35	30.5 ± 27.3
Appetite loss	130	57.7 ± 38.4	66	47.0 ± 37.0	35	44.8 ± 32.3
Constipation	128	37.0 ± 35.3	66	30.8 ± 30.0	35	29.5 ± 30.0
Fatigue	129	63.8 ± 29.7	65	51.1 ± 28.0	35	54.3 ± 24.5
Nausea and vomiting	130	18.7 ± 29.6	66	12.4 ± 25.9	35	14.8 ± 29.4
STAS-J <sup>b</sup>						
Dyspnea	130	0.4 ± 0.78	66	0.3 ± 0.65	35	0.3 ± 0.52
Pain	130	0.9 ± 0.95	66	0.7 ± 0.73	35	0.5 ± 0.70
Insomnia	130	0.3 ± 0.60	66	0.3 ± 0.60	35	0.4 ± 0.60
Appetite loss	125	1.0 ± 0.98	64	0.8 ± 0.94	34	0.9 ± 1.12
Constipation	128	0.4 ± 0.73	66	0.3 ± 0.60	35	0.3 ± 0.68
Fatigue	130	1.2 ± 0.84	66	1.0 ± 0.74	35	1.0 ± 1.01
Nausea and vomiting	130	0.2 ± 0.50	66	0.1 ± 0.37	35	0.2 ± 0.72

The values are given as mean ± standard Deviation. <sup>a</sup> QLQ-C15-PAL: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative Care. In QLQ-C15-PAL, the patients rated their symptoms on a 4-point scale (1 = not at all, 2 = a little, 3 = quite a bit, 4 = very much) for 2 functional domains and 7 symptom domains, and a 7-point scale (1 = very poor, 7 = excellent) for overall QOL. All the scaled scores were linearly transformed such that they ranged from 0 to 100. <sup>b</sup> STAS-J: Support Team Assessment Schedule Japanese version. In the STAS-J scoring, the healthcare professionals rated the patients' symptoms on a 5-point scale (0 = none, 1 = sometimes, 2 = moderate, 3 = frequent, 4 = severe).

C. Matsumura, N. Koyama et al., *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, 2021, 38(3), 283–290. Table 2 より引用

### 3.3 患者と医療者間の評価値の関係性

#### 3.3.1 各症状に対する患者自己評価と医療者評価の関係性

表 1-5 に、QLQ-C15-PAL と STAS-J および PPS のスコア間のスピアマン相関係数を示した。身体的機能 (患者の PS 評価) のスコア値は、PPS との間に弱い相関 (スピアマン相関係数 :  $\rho = 0.237$ ) があつた。入院時における 7 つの症状に対する QLQ-C15-PAL スコアと STAS-J スコアの関係性は、痛み ( $\rho = 0.508$ ) について高い相関があり、食欲不振 ( $\rho = 0.469$ )、呼吸困難 ( $\rho = 0.421$ )、便秘 ( $\rho = 0.348$ ) について中程度の相関があり、倦怠感 ( $\rho = 0.285$ )、嘔気嘔吐 ( $\rho = 0.277$ )、および不眠 ( $\rho = 0.208$ ) について弱い相関があつた。それぞれ統計学的に有意な正の相関があることが示された。

表 1-5. QLQ-C15-PAL と STAS-J と PPS のスコア間のスピアマン相関係数

STAS-J and PPS	QLQ-C15-PAL <sup>a</sup> scores									
	QOL	PF	EF	DY	PA	SL	AP	CO	FA	NV
Time of hospitalization	(n = 118 – 130)									
PPS <sup>b</sup>	0.172	0.237**	0.034	0.050	0.030	0.031	-0.054	0.096	-0.177	0.105
Dyspnea	0.061	0.097	-0.066	0.421**	0.060	0.163	0.026	0.043	0.234	0.029
Pain	-0.068	-0.054	-0.112	-0.032	0.508**	0.208*	0.052	0.137	0.065	0.084
Insomnia	-0.009	0.034	-0.030	-0.078	0.079	0.208*	-0.167	0.031	-0.122	0.085
Appetite Loss	-0.046	-0.048	-0.050	0.129	-0.030	-0.045	0.469**	0.071	0.163	0.210*
Constipation	-0.076	0.164	0.085	-0.144	-0.005	-0.092	0.042	0.348**	0.026	0.012
Fatigue	-0.293**	-0.251**	-0.171	0.255**	0.174*	0.211*	0.273**	-0.124	0.285**	0.197*
Nausea and Vomiting	-0.218*	-0.187*	-0.008	0.079	-0.020	-0.017	0.223*	0.104	0.130	0.277**
After 1- week	(n = 63 – 66)									
Dyspnea	-0.097	-0.077	-0.048	0.249*	-0.026	-0.030	0.052	0.240	0.158	-0.136
Pain	0.000	-0.003	-0.069	0.107	0.429**	0.366**	0.056	-0.015	0.193	-0.157
Insomnia	-0.280*	-0.036	-0.231	0.103	0.326**	0.192	0.011	-0.001	0.234	0.112
Appetite Loss	-0.247	-0.083	-0.347**	0.031	0.177	0.106	0.422**	-0.045	0.336**	0.130
Constipation	0.034	0.009	-0.140	-0.161	-0.158	-0.232	0.153	0.182	0.071	0.017
Fatigue	-0.162	-0.054	-0.285*	0.195	0.161	0.199	0.307*	0.016	0.278*	0.123
Nausea and Vomiting	-0.075	0.056	0.029	-0.039	0.114	-0.024	0.273*	0.239	0.207	0.549**

Spearman's rank correlation coefficient: <0.30 (weak), 0.30-0.50 (moderate), >0.5 (high), \*p < .05, \*\*p < .01

<sup>a</sup> QLQ-C15-PAL: EORTC QLQ-C15-PAL (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative Care). In QLQ-C15-PAL, PF (physical functioning), EF (emotional functioning), DY (dyspnea), PA (pain), SL (insomnia), AP (appetite loss), CO (constipation), FA (fatigue) and NV (nausea and vomiting) were transformed from 0 to 100. <sup>b</sup> PPS: Palliative Performance Scale. Number of patients were different because there were missing values for some scores.

C. Matsumura, N. Koyama et al., *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, 2021, 38(3), 283–290. Table 3 より引用

### 3.3.2 身体的機能に対する患者自己評価と医療者評価の関係性

入院時の PPS で分けた 3 群間における QLQ-C15-PAL の身体的機能スコアを図 1-3 に示した。PPS  $\geq 70$ ,  $40 < \text{PPS} < 60$ ,  $\text{PPS} \leq 30$  のそれぞれにおいて、身体的機能スコア値の中央値は 33.3, 26.7, 26.7 となり、3 群間での有意差はみられなかった。

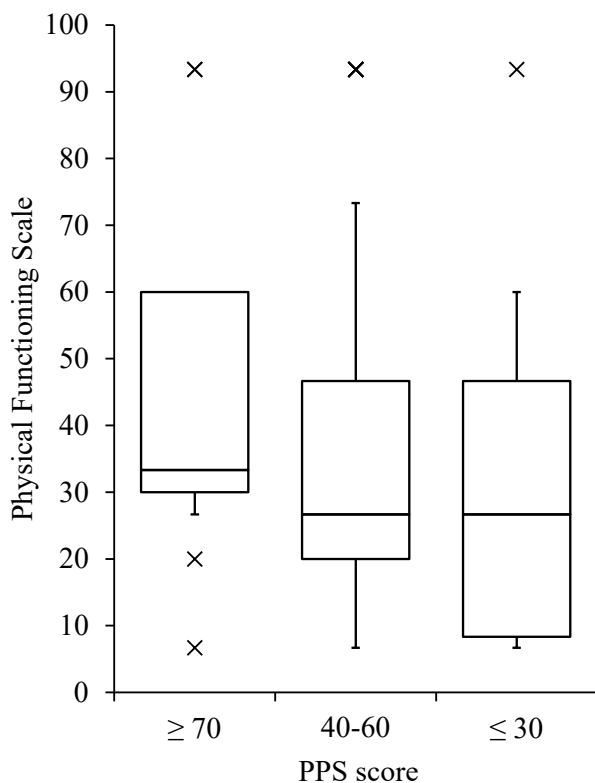


図 1-3. 入院時 PPS で分けた各群における身体的機能スコア値 (QLQ-C15-PAL) の箱ひげ図 ; PPS  $\geq 70$  (n = 19),  $40 < \text{PPS} < 60$  (n = 73),  $\text{PPS} \leq 30$  (n = 26)

Symbols in the box plot show 25%, 50% (median), 75% quartiles with 95% range (whiskers), and data outside the 95% range (cross). PPS = Palliative Performance Scale.

C. Matsumura, N. Koyama et al., *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, 2021, 38(3), 283–290. Figure 2 より引用

### 3.4 患者と医療者間の評価値の一致率

7つの症状に対する QLQ-C15-PAL の生スコア (換算なし, 9項目) と STAS-J スコアについて, “exact agreement” の定義<sup>47)</sup>に基づいてスコア間の一致の程度を検討した. 入院時, 1週間後および2週間後における QLQ-C15-PAL と STAS-J の一致率を表 1-6-1, 表 1-6-2, 表 1-6-3 にそれぞれまとめた. exact agreement の割合は, 入院時は 15.4%から 57.7%, 1週間後は 26.2%から 71.2%, 2週間後は 17.1%から 71.4%の範囲であった. 不眠と便秘を除く 5つの症状については入院時よりも1週間後の一致率の方が高かった. 入院時と比べて, 1週間後の各症状における一致率の変化は, 39.2% から 51.5%へ (呼吸困難), 37.7% から 42.4%へ (痛み: Q5), 36.4%から 40.0%へ (痛み: Q12), 25.6%から 31.3%へ (食欲不振), 15.4%から 26.2%へ (倦怠感: Q7), 26.4%から 42.4%へ (倦怠感: Q11), 57.7%から 71.2%へ (嘔気嘔吐) とそれぞれ増加した.

評価が一致しなかったケースの多くは, すべての症状において医療者が評価した STAS-J スコアよりも患者が評価した QLQ-C15-PAL スコアの方が高かった. +2 ポイントの差を持った不一致は, 入院時には 9.2%から 28.5%, 1週間後は 9.1%から 24.6%, 2週間後は 5.7%から 17.6%の範囲であった. +3 ポイントの差を持った不一致は, 入院時には 2.3%から 8.5%, 1週間後は 0%から 6.2%, 2週間後は 0%から 11.4%の範囲であった.

表 1-6-1. 7つの症状に対する QLQ-C15-PAL の生スコア (換算なし) と STAS-J スコアとの間の評価の一致率 (入院時)

C15-PAL - STAS-J	Patients No.	Healthcare professionals-graded (higher)			Exact agreement	Patient-graded (higher)		
		-3	-2	-1	0	1	2	3
Dyspnea	130	1 (0.8%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)	51 (39.2%)	49 (37.7%)	19 (14.6%)	7 (5.4%)
Pain (Q5)	130	0 (0.0%)	1 (0.8%)	14 (10.8%)	49 (37.7%)	51 (39.2%)	12 (9.2%)	3 (2.3%)
Pain (Q12)	129	0 (0.0%)	2 (1.6%)	13 (10.1%)	47 (36.4%)	47 (36.4%)	13 (10.1%)	7 (5.4%)
Insomnia	130	0 (0.0%)	2 (1.5%)	8 (6.2%)	45 (34.6%)	36 (27.7%)	28 (21.5%)	11 (8.5%)
Appetite Loss	125	0 (0.0%)	2 (1.6%)	11 (8.8%)	32 (25.6%)	50 (40.0%)	23 (18.4%)	7 (5.6%)
Constipation	126	0 (0.0%)	2 (1.6%)	7 (5.6%)	51 (40.5%)	42 (33.3%)	15 (11.9%)	9 (7.1%)
Fatigue (Q7)	130	0 (0.0%)	1 (0.8%)	16 (12.3%)	20 (15.4%)	50 (38.5%)	37 (28.5%)	6 (4.6%)
Fatigue (Q11)	129	0 (0.0%)	3 (2.3%)	20 (15.5%)	34 (26.4%)	50 (38.8%)	18 (14.0%)	4 (3.1%)
Nausea and Vomiting	130	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (4.6%)	75 (57.7%)	28 (21.5%)	13 (10.0%)	8 (6.2%)

Each of the following pairs were considered to be identical responses: QLQ-C15-PAL score 1 vs. STAS-J score 0; QLQ-C15-PAL score 2 vs. STAS-J score 1; QLQ-C15-PAL score 3 vs. STAS-J score 2 and 3; QLQ-C15-PAL score 4 vs. STAS-J score 4. QLQ-C15-PAL: EORTC QLQ-C15-PAL (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative Care), STAS-J (Support Team Assessment Schedule Japanese version).

<sup>a</sup> C15-PAL: EORTC QLQ-C15-PAL. In QLQ-C15-PAL, the patients rated their symptoms on a 4-point scale (1 = not at all, 2 = a little, 3 = quite a bit, 4 = very much). Scores on the following questions were provided, Q5) "Have you had pain?", Q7) "Have you felt weak?", Q11) "Were you tired?" and Q12) "Did pain interfere with your daily activities?"

<sup>b</sup> In the STAS-J scoring, the health care professionals rated the patients' symptoms on 5 categories: (0 = none, 1 = sometimes, 2 = moderate, 3 = frequent, 4 = severe).

表 1-6-2. 7つの症状に対する QLQ-C15-PAL の生スコア (換算なし) と STAS-J スコアとの間の評価の一致率 (入院1週間後)

C15-PAL - STAS-J		Healthcare professionals-graded (higher)			Exact agreement	Patient-graded (higher)		
		-3	-2	-1		0	1	2
After 1 week	Patients No.							
Dyspnea	66	0 (0.0%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	34 (51.5%)	14 (21.2%)	10 (15.2%)	4 (6.1%)
Pain (Q5)	66	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (9.1%)	28 (42.4%)	23 (34.8%)	6 (9.1%)	3 (4.5%)
Pain (Q12)	65	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (18.5%)	26 (40.0%)	17 (26.2%)	6 (9.2%)	4 (6.2%)
Insomnia	66	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (7.6%)	22 (33.3%)	27 (40.9%)	11 (16.7%)	1 (1.5%)
Appetite Loss	64	0 (0.0%)	2 (3.1%)	6 (9.4%)	20 (31.3%)	26 (40.6%)	8 (12.5%)	2 (3.1%)
Constipation	66	0 (0.0%)	1 (1.5%)	4 (6.1%)	25 (37.9%)	26 (39.4%)	7 (10.6%)	2 (3.0%)
Fatigue (Q7)	65	0 (0.0%)	2 (3.1%)	8 (12.3%)	17 (26.2%)	19 (29.2%)	16 (24.6%)	3 (4.6%)
Fatigue (Q11)	66	0 (0.0%)	1 (1.5%)	12 (18.2%)	28 (42.4%)	18 (27.3%)	7 (10.6%)	0 (0.0%)
Nausea and Vomiting	66	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	47 (71.2%)	11 (16.7%)	6 (9.1%)	1 (1.5%)

Each of the following pairs were considered to be identical responses: QLQ-C15-PAL score 1 vs. STAS-J score 0; QLQ-C15-PAL score 2 vs. STAS-J score 1; QLQ-C15-PAL score 3 vs. STAS-J score 2 and 3; QLQ-C15-PAL score 4 vs. STAS-J score 4. QLQ-C15-PAL: EORTC QLQ-C15-PAL (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative Care), STAS-J (Support Team Assessment Schedule Japanese version).

<sup>a</sup> C15-PAL: EORTC QLQ-C15-PAL. In QLQ-C15-PAL, the patients rated their symptoms on a 4-point scale (1 = not at all, 2 = a little, 3 = quite a bit, 4 = very much). Scores on the following questions were provided, Q5) "Have you had pain?", Q7) "Have you felt weak?", Q11) "Were you tired?" and Q12) "Did pain interfere with your daily activities?"

<sup>b</sup> In the STAS-J scoring, the health care professionals rated the patients' symptoms on 5 categories: (0 = none, 1 = sometimes, 2 = moderate, 3 = frequent, 4 = severe).

表 1-6-3. 7つの症状に対する QLQ-C15-PAL の生スコア (換算なし) と STAS-J スコアとの間の評価の一致率 (入院2週間後)

C15-PAL - STAS-J		Healthcare professionals-graded (higher)			Exact agreement	Patient-graded (higher)		
		-3	-2	-1		0	1	2
After 2 week	Patients No.							
Dyspnea	35	0 (0.0%)	1 (2.9%)	2 (5.7%)	18 (51.4%)	11 (31.4%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)
Pain (Q5)	35	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (14.3%)	14 (40.0%)	13 (37.1%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)
Pain (Q12)	35	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (11.4%)	11 (31.4%)	14 (40.0%)	5 (14.3%)	1 (2.9%)
Insomnia	35	0 (0.0%)	1 (2.9%)	2 (5.7%)	12 (34.3%)	17 (48.6%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)
Appetite Loss	34	0 (0.0%)	1 (2.9%)	3 (8.8%)	11 (32.4%)	13 (38.2%)	6 (17.6%)	0 (0.0%)
Constipation	35	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (8.6%)	14 (40.0%)	14 (40.0%)	3 (8.6%)	1 (2.9%)
Fatigue (Q7)	35	1 (2.9%)	0 (0.0%)	4 (11.4%)	6 (17.1%)	14 (40.0%)	6 (17.1%)	4 (11.4%)
Fatigue (Q11)	35	0 (0.0%)	1 (2.9%)	7 (20.0%)	7 (20.0%)	15 (42.9%)	4 (11.4%)	1 (2.9%)
Nausea and Vomiting	35	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	25 (71.4%)	7 (20.0%)	2 (5.7%)	1 (2.9%)

Each of the following pairs were considered to be identical responses: QLQ-C15-PAL score 1 vs. STAS-J score 0; QLQ-C15-PAL score 2 vs. STAS-J score 1; QLQ-C15-PAL score 3 vs. STAS-J score 2 and 3; QLQ-C15-PAL score 4 vs. STAS-J score 4. QLQ-C15-PAL: EORTC QLQ-C15-PAL (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative Care), STAS-J (Support Team Assessment Schedule Japanese version).

<sup>a</sup> C15-PAL: EORTC QLQ-C15-PAL. In QLQ-C15-PAL, the patients rated their symptoms on a 4-point scale (1 = not at all, 2 = a little, 3 = quite a bit, 4 = very much). Scores on the following questions were provided, Q5) "Have you had pain?", Q7) "Have you felt weak?", Q11) "Were you tired?" and Q12) "Did pain interfere with your daily activities?"

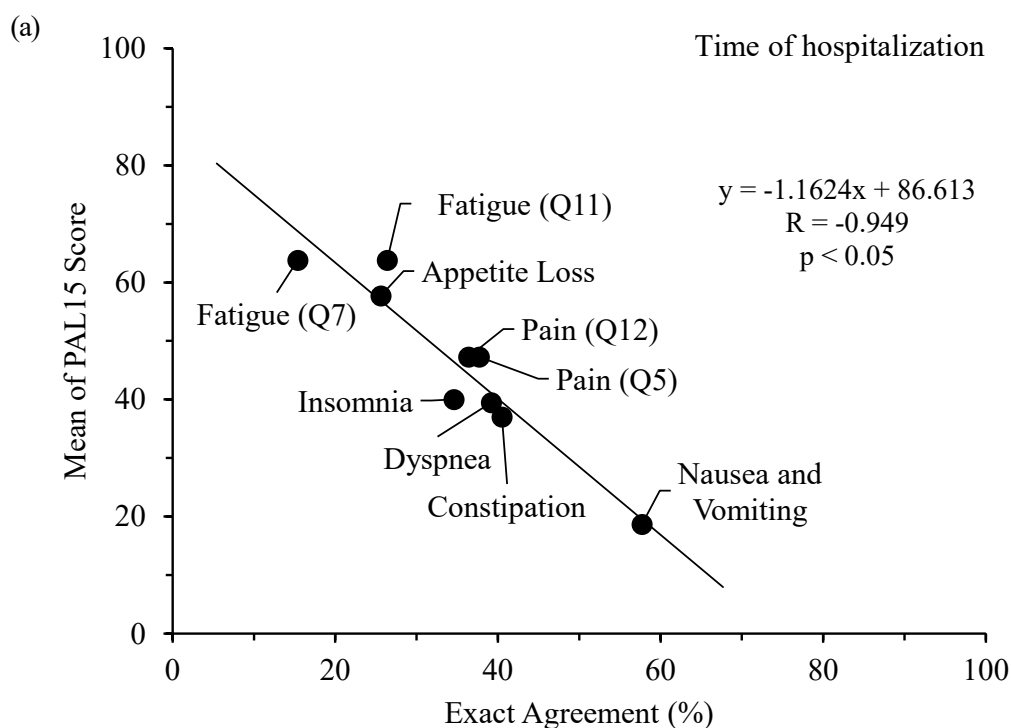
<sup>b</sup> In the STAS-J scoring, the health care professionals rated the patients' symptoms on 5 categories: (0 = none, 1 = sometimes, 2 = moderate, 3 = frequent, 4 = severe).



### 3.5 各症状に対する患者・医療者間の評価の一致率と患者自己評価の関係性

7つの症状に対する評価の完全な一致率 (exact agreement) と QLQ-C15-PAL の換算スコア平均との間の関係性を図 1-4 に示した。入院時におけるデータについて線形回帰分析を行った結果、有意な負の相関が示された ( $R = -0.949$ ,  $p < 0.05$ )。7つの症状の中で、倦怠感症状についての一致率が最も低く (15.4%), QLQ-C15-PAL スコア (Q7: 体力が弱くなったと感じましたか) が最も高かった。一方、嘔気嘔吐についての一致率が最も高く (57.7%), QLQ-C15-PAL スコアが最も低かった。

1週間後と2週間後に得られたデータにおける線形回帰分析の結果も入院時と同様に、一致率と QLQ-C15-PAL スコアの間には有意な負の相関がみられた (1週間後:  $R = -0.800$ ,  $p < 0.05$ , 2週間後:  $R = -0.929$ ,  $p < 0.05$ )。また、QLQ-C15-PAL のスコア値が高かった倦怠感や食欲不振については一致率が低く、スコア値が低かった嘔気嘔吐については一致率が高いという結果が得られた。



次項に続く

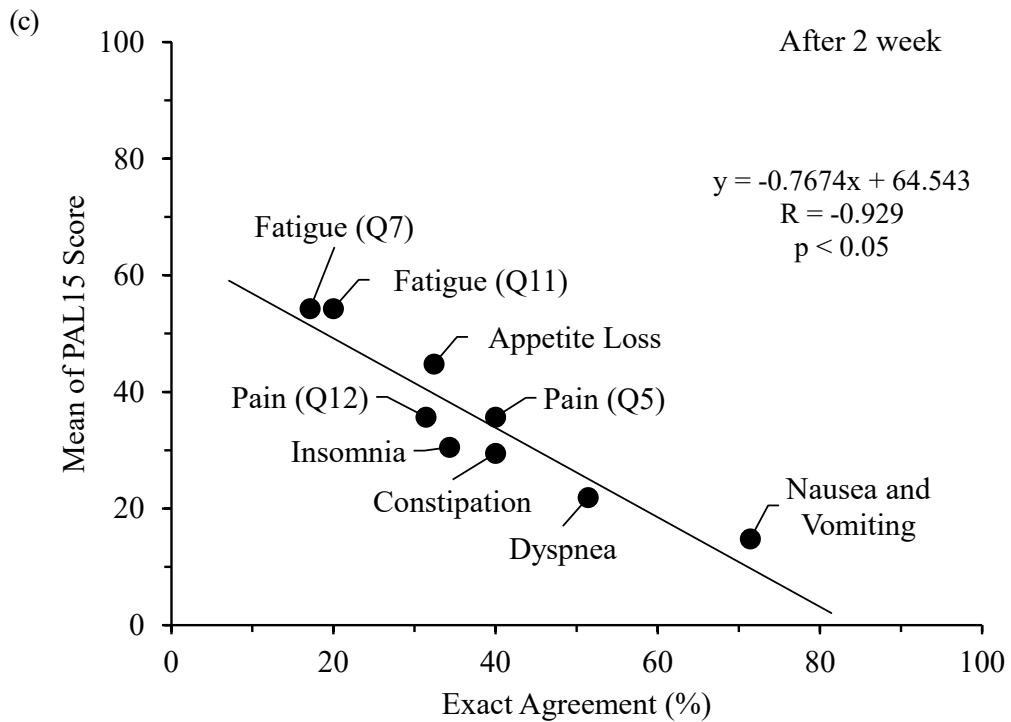
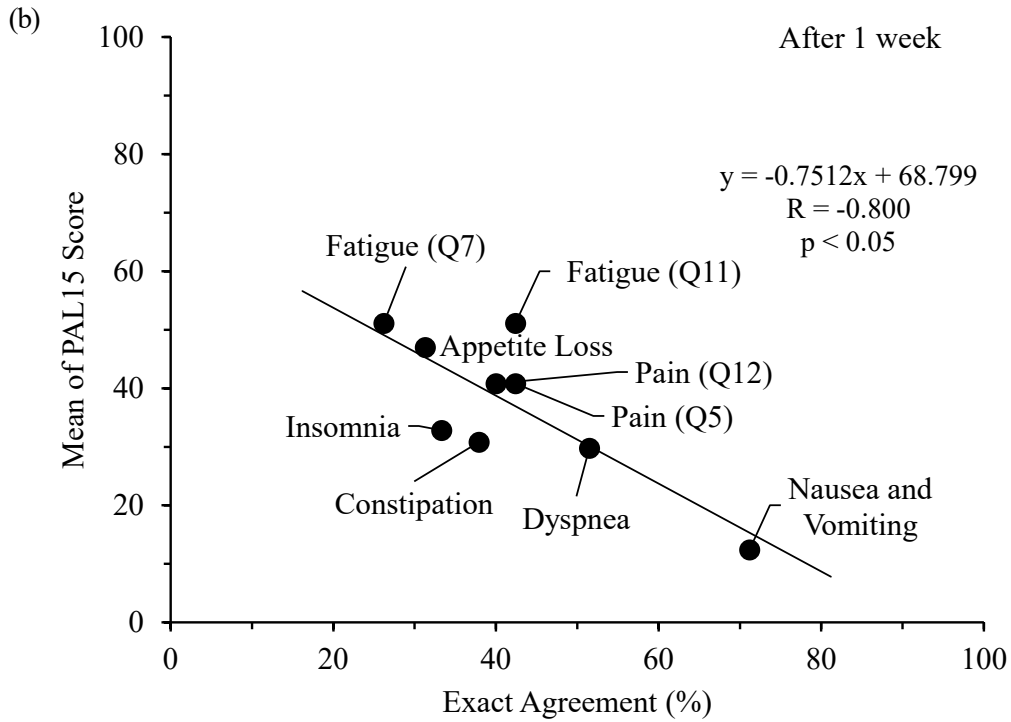


図 1-4. 7つの症状に対する QLQ-C15-PAL と STAS-J の完全な一致率と QLQ-C15-PAL スコア平均との間の線形回帰； (a) 入院時 (n = 125–130), (b) 1週間後 (n = 64–66), (c) 2週間後 (n = 34–35)

PAL15: EORTC QLQ-C15-PAL. Scores on the following questions were provided, Q5) “Have you had pain?”, Q7) “Have you felt weak?”, Q11) “Were you tired?” and Q12) “Did pain interfere with your daily activities?”

C. Matsumura, N. Koyama et al., *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, 2021, 38(3), 283–290. Figure 1 より改変して引用

## 4. 考察

本研究の主目的は、緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者における、苦痛症状に対する患者自己評価 (QLQ-C15-PAL) と医療者評価 (STAS-J) の評価値の関係性を検討することであった。本結果より、終末期がん患者の多くが倦怠感や食欲不振といった主観的症状を強く訴えており、これらの症状に対する評価は患者と医療者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あることが示された。

呼吸困難、痛み、不眠、食欲不振、倦怠感、便秘、嘔気嘔吐の7つの症状について、入院時における評価は弱～中程度の相関を示した。QLQ-C15-PALの生スコアとSTAS-Jスコアの一致率については、嘔吐や便秘といった客観的に評価しうる症状は、倦怠感や食欲不振、痛みといった主観的な症状よりも一致率が高い傾向があった。さらに、7つの症状それぞれにおける一致率とQLQ-C15-PALの換算スコアの平均値との間には有意な負の相関があり、QLQ-C15-PALスコアが高いほど(症状の程度が重いほど)一致率が低くなることが示された。これより、主観的な症状(倦怠感、食欲不振、痛みなど)は緩和ケア病棟入院時に高頻度で出現しており、かつ症状の程度も重度であるが、一方でこれらの苦痛症状に対して患者が報告した評価値と医療者による評価の一致は難しいことが示唆された。

入院時にQLQ-C15-PALの換算スコア平均値が最も高かったのは倦怠感症状(63.8±29.7)であった。同じく、STAS-Jにおいても倦怠感症状のスコア平均値が最も高く、また対象患者130名のうち107名(82.3%)に症状ありと医療者が評価していた。医療者は緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者に倦怠感が強く出現していることを認識できていた。しかしながら、倦怠感症状におけるQLQ-C15-PALとSTAS-Jの間の相関は弱かった。それに加え、一致率は15.4%(Q7)から26.4%(Q11)と低く、患者の方が高いスコアを報告していた割合が55.9%(Q11)から71.6%(Q7)にも上った。これより、患者は医療者が評価するよりも高い重症度で倦怠感を訴える傾向にあることが示唆された。これは医療者が、がん関連倦怠感を過小評価する傾向にあることを示した以前の報告<sup>39)</sup>と同様の結果である。すなわち、医療者は症状の有無を適切に評価できているものの、症状の程度については過小評価する傾向にあると考えられる。したがって、STAS-Jによる医療者評価だけでなくQLQ-C15-PALのようなPROの評価値を加味することは有用であり、苦痛緩和における必要不可欠なアプローチであると示唆される。

入院1週間後では、患者と医療者間の評価値の一致率は入院時よりも上昇傾向にあった。これは患者の病状進行や死亡により対象患者数が入院時の半分に減少しており、患者背景の違いが影響している可能性があるため慎重に検討する必要がある。しかしながら、入院1週間後の一致率が入院時よりも高かったのは、医療者が患者の症状を適切に評価したことと、最適な治療やケアにより患者の症状が良くなったことで、互いの評価の一致率が高くなったことが推察される。表1-4より、入院1週間

後の QLQ-C15-PAL スコアは QOL が上昇し ( $38.7 \pm 27.1 \rightarrow 51.0 \pm 27.1$ ), 感情的機能も上昇 ( $63.2 \pm 28.3 \rightarrow 71.6 \pm 23.6$ ) しており, 各症状についても改善している. すなわち, 医療者は患者の入院中に適切に介入したことにより, PRO である QLQ-C15-PAL スコアが QOL や感情面において上昇し, 症状の程度が低下し, その結果として医療者と患者の評価値の一致率も上昇したことが考えられる.

一方で, 入院時における QLQ-C15-PAL の感情的機能スコアは  $63.2 \pm 28.3$  であったのに対し, 身体的機能スコアは  $37.0 \pm 25.1$  であった. 機能スケールのスコアは, スコアが高いほど (特に 60 以上で) 良好であることを意味しており, 終末期がん患者においては, 感情的機能よりも身体的機能の低下が著しかった. 本研究では, PS に対する患者と医療者の評価値の関係についても検討した (図 1-3, 表 1-5). その結果, QLQ-C15-PAL の身体的機能スコアと PPS との間の相関係数は低く, 弱い相関 ( $\rho = 0.237, p < 0.001$ ) が示された. これは患者と医療者間で PS の評価に有意な相関があることを報告した先行研究<sup>27)</sup>とは異なる結果であった. 対象患者の約 80% が PPS  $\leq 60$  であり, 移行期または死亡直前期にあったと考えられた. 以前の研究では, PPS は予後 1 ヶ月頃から急激に低下することが報告されている. したがって, 本研究の対象患者は生存期間中央値が 18 日と短かったため, 図 1-3 において PPS の 3 群間に身体的機能スコアの有意差がみられなかった可能性がある. また, PPS の低下の程度に比べて身体的機能スコアの低下は小さい傾向があったことから, 患者は PS に対して医療者が評価するよりも過大評価した可能性が示唆される.

本研究にはいくつかの限界点があった. 第一に, 単施設の緩和ケア病棟で実施しており多施設共同研究ではなかったため, 本結果の外的妥当性については慎重に判断する必要がある. 対象患者のがん種は本邦の部位別がん種死亡数の統計 (国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」) に準じており, 一般的な終末期がん患者の患者集団であったと考えられる. ただし, 頭頸部がんなどほとんど症例がなかったがん種もあり, これは研究実施施設が 300 床規模の中病院のため希少ながん種の患者の入院が少なかった可能性がある. また, 本施設には放射線の設定がなく, 姑息的放射線療法を行うことを希望した患者は入院しなかったため, 症状緩和のために放射線を使用する患者においては本研究の結果と異なる可能性がある. 2 つ目は, QLQ-C15-PAL と STAS-J はもともと個別に開発されたものであるため, 双方のスコアを正確に比較することは難しいかもしれないという点である. しかし, これらの評価ツールは呼吸困難や痛み, 不眠, 食欲不振, 便秘, 倦怠感, 嘔気嘔吐といった同一の症状を評価しており, 緩和ケアの臨床現場で広く使われているため, 今回私たちはこの 2 つの評価ツールを用いた. 3 つ目は, PRO や ClinRO に影響を与え得る交絡因子について検討していない点である. PRO には年齢やがん種, 病態などの背景因子のほか, 緩和ケアの内容や使用薬剤も関係すると思われるが, 本研究では PRO を最優先評価項目としたため, これらの因子については検討していない. また, ClinRO の交絡因子には医療者の経験年数や評価に要した時間が考えられる. さらに, PRO と ClinRO の関係に対する交絡因子には, 評価ツールの種類以外にも症

状を評価したタイミングが考えられるが、患者と医療者は同じ日にそれぞれの評価内容を見ずに評価を行うことで互いの評価に影響を与えないよう配慮した。こうした限界点を克服するため、より多くの患者を対象とし、交絡因子を考慮したうえでのさらなる研究が必要であり、患者と医療者が同じ評価基準で評価できる他の評価ツールを用いた検証も望まれる。

## 5. 小括

緩和ケア病棟に入院したがん患者の症状評価における患者自己評価 (QLQ-C15-PAL) と医療者評価 (STAS-J) の間の関係性を検討した。終末期がん患者の多くが倦怠感などの主観的症状を強く訴えており、各症状に対する評価は患者と医療者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あることが示された。本研究より、終末期がん患者の苦痛症状を正確に把握するためには、医療者評価だけでなく患者自身の評価、すなわち PRO を加味する重要性が示唆される。

## 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

### 1. 緒言

予後数ヶ月以内の終末期がん患者では、患者・家族の意向に沿った目標設定や、治療選択、あるいは療養場所の選定をする意思決定プロセスにおいて、予後の見通しは非常に重要な情報である。がん関連倦怠感に対するステロイドの症状軽減効果は生命予後が短くなるほど減弱するなど<sup>17)</sup>、終末期がん患者に対する緩和治療の効果は生命予後と密接に関係している。すなわち、症状を軽減するための治療が適応可能か判断するうえでも予後は重要な因子であり、生命予後を正しく予測する必要がある。

がん患者の予後は、組織学的悪性度や病期分類のほか、症状や検査値を含むさまざまな因子により規定されることが明らかにされている<sup>23,49)</sup>。がんによる苦痛症状の多くは予後が短くなるほど重症化しやすく<sup>1)</sup>、PSの悪化や呼吸困難、せん妄、がん悪液質といった症状が顕著となる<sup>50,51)</sup>。したがって、検査値などの客観的な情報だけでなく、患者の症状に関する主観的な情報を含めて多角的に評価することが生命予後を予測するうえで重要な役割を持つ。

第1章では、終末期がん患者の症状について、患者自己評価 (QLQ-C15-PAL) と医療者評価 (STAS-J) との間に差異があることを示し、苦痛症状を正確に評価するために PRO が重要であることを示した。症状や機能面に関する PRO は、進行がん患者の生存期間と有意に関連することが近年報告されており<sup>26-30,52)</sup>、予後予測のための有用性が注目されている。Lee らの報告では、QLQ-C15-PAL スコアがホスピスの終末期がん患者における独立した予後予測因子であったと示されている<sup>27)</sup>。しかしながら、依然として QLQ-C15-PAL による予後予測の妥当性や至適カットオフ値に関する報告は乏しく、がん治療や緩和ケアの臨床現場に適用するためにはさらなる検討が必要である。

終末期がん患者の多くが経験する症状は、体重減少や骨格筋減少、倦怠感、食欲不振を主徴とする“がん悪液質”に関連していることが知られる<sup>53,54)</sup>。がん悪液質は、がんと宿主との相互作用に起因する代謝障害症候群であり、その病態生理は全身性炎症反応を核とする<sup>55)</sup>。がん患者における全身性炎症反応の存在は、C 反応性蛋白 (CRP) の上昇<sup>24,25)</sup> や血清アルブミン (Alb) 値の低下<sup>56,57)</sup>、さらには好中球・リンパ球比 (neutrophil-lymphocyte ratio : NLR) の上昇<sup>58-60)</sup> によって裏付けられている。これらの炎症マーカー (CRP, Alb, NLR) は、様々ながん種において信頼性のある予後予測因子であることが多くの研究で示されている<sup>61)</sup>。さらに、modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) は CRP (>1.0 mg/dL) と Alb (<3.5 g/dL) を組み合わせて炎症を評価する指標であり<sup>62)</sup>、予後予測ツールとしての有

用性が確立されている<sup>61-63)</sup>。しかしながら、緩和ケア領域では患者の79.6%がCRP  $\geq$  1.0mg/dLであったという報告もあり<sup>24)</sup>、終末期がん患者により適したカットオフ値を検討する必要がある。

そこで、本研究では終末期がん患者における不快感や不適切な治療を回避するために、苦痛症状の患者自己評価 (QLQ-C15-PAL) および炎症マーカーCRP, Alb, NLR を用いた予後予測の妥当性について検討することを目的とした。

## 2. 方法

### 2.1 対象と方法

前章と同一の前向き観察研究における調査データを使用した。2018年6月から2019年12月の研究期間中に東住吉森本病院の緩和ケア病棟に入院したがん患者のうち、本人から同意が得られた130名を調査対象とした (患者の選択基準および除外基準については第1章, p.5 参照)。

本研究はヘルシンキ宣言に則り、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、京都薬科大学 (No.19-18-02) と東住吉森本病院 (2018年5月) の倫理委員会による審査・承認のもとに実施した。

### 2.2 調査項目

#### 2.2.1 データ収集

患者背景として、年齢、性別、がん種、がんの転移部位、入院時 Palliative Performance Scale (PPS)、入院時の炎症マーカー (CRP, Alb) に関するデータを電子カルテから抽出した。また炎症マーカーであるNLRは好中球数を総リンパ球数で除して算出した<sup>64)</sup>。さらに、mGPSはCRP値とAlb値を用いて以下のように分類した；mGPS = 0 (CRP  $\leq$  1.0 mg/dL), mGPS = 1 (CRP > 1.0 mg/dL かつ Alb  $\geq$  3.5 g/dL), mGPS = 2 (CRP > 1.0 mg/dL かつ Alb < 3.5 g/dL)<sup>62)</sup>。

#### 2.2.2 QOL 評価方法

患者のQOLおよび症状に関する評価にはQLQ-C15-PALを用い、患者本人が回答した。本研究では入院時の評価結果を用いた。QLQ-C15-PALは10のスケールについて患者に問う15項目の質問票であり、その内容および回答方法は、第1章 (p.5-6) に記載した。患者はこの1週間における2つの機能面 (身体的機能、感情的機能) と7つの症状 (呼吸困難、痛み、不眠、食欲不振、倦怠感、便秘、嘔気嘔吐) およびQOLについて回答し、得られた15項目の各スコア (生スコア) は、規定の換算式<sup>7,45)</sup>に従って0-100点に換算し、10スケールのスコア値を得た (スコア換算方法は付録参照、付録

2). 換算スコアは、機能面および QOL に関してはスコアが高いほど良好であり、症状に関してはスコアが低いほど良好であることを示す。

### 2.3 評価項目

QLQ-C15-PAL スコアと炎症マーカーCRP, Alb, NLR の生存期間に対する影響を評価した。また、至適カットオフ値を算出して予後予測因子としての有用性を評価した。さらに、QLQ-C15-PAL スコアと炎症マーカーの間の関連性を評価した。

### 2.4 統計解析

QLQ-C15-PAL スコアは換算された 10 のスコア値 (換算スコア) を用いた。生存期間の定義は、緩和ケア病棟に入院した日から死亡日までの期間とした。研究期間中に退院した、あるいは研究期間終了時に入院中であったために生存期間がわからなかった患者は、途中打ち切りとみなした。

QLQ-C15-PAL スコアと炎症マーカーCRP, Alb, NLR の生存期間に対する影響は COX 比例ハザードモデルで評価した。はじめに QLQ-C15-PAL スコアと炎症マーカーそれぞれについて単変量 COX 回帰分析を行った。さらに、単変量解析において有意であった変数のみを用いて多変量解析を行った。欠損データは除いて解析した。

続いて、QLQ-C15-PAL スコアと炎症マーカーのうち単変量 COX 回帰分析で抽出された変数について、ROC 曲線 (receiver operating characteristic curve) を用いて予後 3 週間未満 (21 日未満) を予測するカットオフ値を算出した。ここで、予後 3 週間とした理由は、終末期がん患者の治療やケアについて意思決定をする際に重要な時期となることから設定した<sup>2)</sup>。各カットオフ値により患者を 2 群に分け、生存曲線の描画にはカプランマイヤー法、2 群間の生存期間の比較にはログランク検定を用い、予後予測因子としての有用性を評価した。また、QLQ-C15-PAL スコアと炎症マーカーの関連性はスピアマン相関係数で評価した。スピアマン相関係数は、 $< 0.3$  : 弱い相関,  $0.3-0.5$  : 中程度の相関,  $> 0.5$  : 高い相関があることを表す<sup>46)</sup>。統計解析には Bell Curve for Excel 2.15<sup>®</sup>を用い、 $p < 0.05$  で統計学的に有意であるとした。



### 3. 結果

#### 3.1 患者背景

研究期間中に緩和ケア病棟に入院した 214 名のうち、除外基準に該当した 84 名を除いて 130 名を対象とし、データ収集と解析を行った。患者の除外理由および解析対象患者の背景の詳細は第 1 章の結果 (p. 8-9, 図 1-1, 表 1-2) に示している。

対象患者の生存期間は中央値 18 日で、患者の半数以上が 3 週間未満であった。入院時の QLQ-C15-PAL スコアは、症状スケールのうち倦怠感と食欲不振のスコア中央値が最も高く 66.7 であった (図 2-1)。また、入院時の炎症マーカーは、ほとんどの対象患者において CRP 高値 (> 1.0 mg/dL, 105/126; 83.3%) および Alb 低値 (< 3.5 g/dL, 115/126; 91.3%) を示し、約 80%は mGPS 2 に分類され (98/126; 77.8%), 炎症反応の亢進がみられた (p. 9, 表 1-2)。

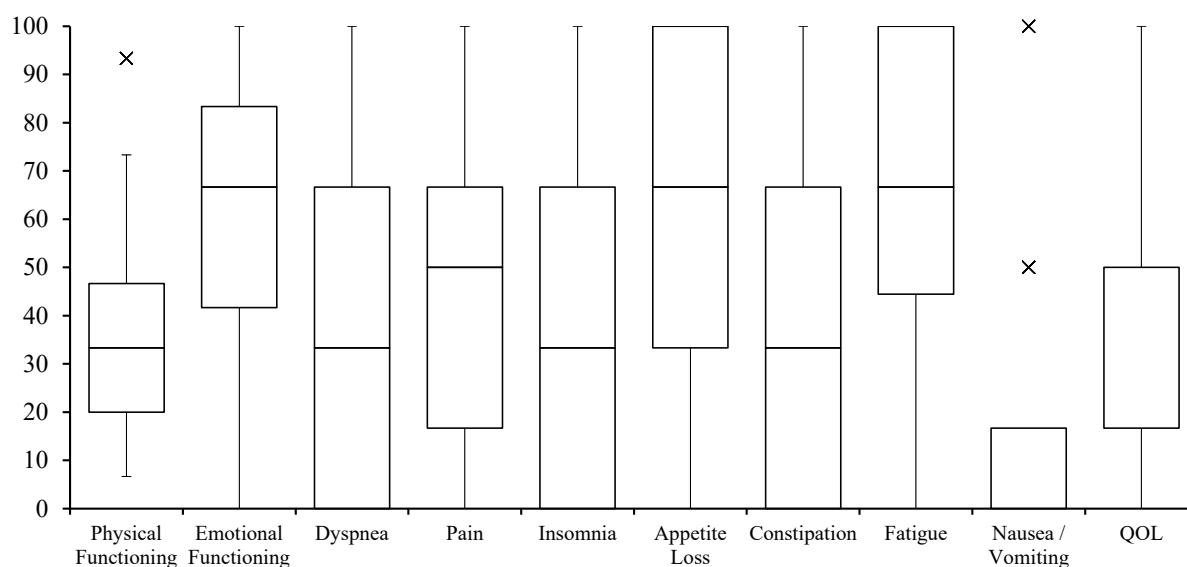


図 2-1. 入院時における QLQ-C15-PAL スコア値の箱ひげ図

; Physical Functioning (n = 125), Emotional Functioning (n = 129), Dyspnea (n = 130), Pain (n = 129), Insomnia (n = 130), Appetite Loss (n = 130), Constipation (n = 128), Fatigue (n = 129), Nausea / Vomiting (n = 130), QOL (n = 124)

In the QLQ-C15-PAL, patients rated their symptoms using a 4-point scale (1 = not at all, 2 = a little, 3 = quite a bit, 4 = very much) for two functional domains and 7 symptom domains, and a 7-point scale (range: 1 = very poor to 7 = excellent) for overall QOL. All scale scores were linearly transformed, and the resultant scores ranged from 0 to 100. Symbols in the box plot show 25%, 50% (median), 75% quartiles with 95% range (whiskers), and data outside the 95% range (cross).

N. Koyama et al., *BMC Cancer*, 2021, 21(1), 304. Table 1 をもとに作成

### 3.2 生存期間に影響する因子の同定

QLQ-C15-PAL スコアと炎症マーカーCRP, Alb, NLR の生存期間に対する影響について, COX 比例ハザードモデル分析の結果を表 2-1 に示す. 単変量解析では, QLQ-C15-PAL の呼吸困難および倦怠感のスコア値と 3 種の各炎症マーカーが生存期間に対する有意な影響因子であった (すべて  $p < 0.01$ ). 呼吸困難と倦怠感の症状スコア値が高いほど, また CRP, NLR が高値, Alb が低値であるほど生存期間が短くなること (予後不良) が示された. さらに, これらの変数を用いて多変量解析を行った結果, 呼吸困難と倦怠感の症状スコア値, Alb, および NLR が有意であった.

表 2-1. COX 比例ハザード分析による生存期間に対する影響因子の検討

variables	Univariate analysis						Multivariate analysis (n = 112)				
	n	estimates	S.E.	HR	95% CI	p	estimates	S.E.	HR	95% CI	p
QLQ-C15-PAL											
Physical Functioning	125	-0.001	0.004	0.999	0.991–1.006	.738					
Emotional Functioning	129	0.001	0.003	1.001	0.994–1.008	.809					
Dyspnea	130	0.010	0.003	1.010	1.005–1.016	<.001**	0.012	0.003	1.012	1.005–1.019	<.001**
Pain	129	-0.0004	0.003	1.000	0.994–1.005	.878					
Insomnia	130	0.001	0.003	1.001	0.996–1.006	.608					
Appetite Loss	130	0.005	0.003	1.005	1.000–1.010	.073					
Constipation	128	0.0003	0.003	1.000	0.995–1.006	.922					
Fatigue	129	0.011	0.003	1.011	1.004–1.017	.002**	0.009	0.004	1.009	1.001–1.016	.024*
Nausea/Vomiting	130	0.002	0.003	1.002	0.995–1.008	.597					
QOL	124	-0.007	0.004	0.993	0.986–1.000	.055					
Inflammatory Biomarkers											
CRP	126	0.049	0.014	1.050	1.022–1.079	<.001**					
Alb	126	-0.465	0.171	0.628	0.449–0.878	.007**	-0.457	0.180	0.633	0.445–0.902	.011*
NLR	122	0.017	0.003	1.017	1.012–1.023	<.001**	0.015	0.003	1.015	1.009–1.021	<.001**

\*p < .05, \*\*p < .01; estimates = regression coefficients, S.E.: Standard errors of estimates; all QLQ-C15-PAL scale scores were linearly transformed, and the resultant scores ranged from 0 to 100. Alb = albumin, CI = confidence interval, CRP = C-reactive protein, HR = hazard ratio, NLR = neutrophil-lymphocyte ratio, QLQ-C15-PAL = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative Care, QOL = quality of life

N. Koyama et al., *BMC Cancer*, 2021, 21(1), 304. Table 2 より引用

### 3.3 生存期間に影響する因子のカットオフ値算出

単変量 COX 回帰分析で抽出された 5 因子 (呼吸困難・倦怠感の QLQ-C15-PAL スコア, CRP, Alb, NLR) について ROC 解析を行った結果を表 2-2 に示す. 予後 3 週間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), 8.2(NLR) と推定された. ここで, QLQ-C15-PAL の換算スコアが 66.67 より大きいことは, 呼吸困難では生スコアが 3 以上, 倦怠感については 2 項目 (Q7 と Q11) の生スコア合計が 6 以上であることを意味する. ROC 曲線下面積 (Area under ROC curve : AUC) は 0.6–0.7 の範囲であり, Alb を除くすべての項目において統計学的に有意であった. また, 感度と特異度は 0.5–0.7 の範囲であった.

**表 2-2.** 生存期間に対する各影響因子における予後 3 週間未満を予測する推定カットオフ値

Indicators	n <sup>a</sup>	Cut-off	Sensitivity	Specificity	AUC	95% CI	p <sup>b</sup>
Dyspnea	109	66.67	0.508	0.729	0.661	0.560–0.761	.002**
Fatigue	108	66.67	0.683	0.542	0.691	0.593–0.789	<.001**
CRP (mg/dL)	106	3.0	0.678	0.489	0.612	0.504–0.720	.043*
Alb (g/dL)	106	2.5	0.593	0.638	0.604	0.496–0.713	.060
NLR	102	8.2	0.667	0.644	0.699	0.598–0.801	<.001**

\*p < .05, \*\*p < .01; <sup>a</sup> Number of patients whose survival time data were available. <sup>b</sup> p value derived according to the receiver operating characteristic curve analysis. All QLQ-C15-PAL scale scores were linearly transformed, and the resultant scores ranged from 0 to 100. Alb = albumin, AUC = area under the curve, CI = confidence interval, CRP = C-reactive protein, NLR = neutrophil-lymphocyte ratio, QLQ-C15-PAL = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative Care

N. Koyama et al., *BMC Cancer*, 2021, 21(1), 304. Table 3 より引用

### 3.4 カットオフ値による生存時間解析

呼吸困難・倦怠感のQLQ-C15-PAL スコア, CRP, Alb, NLR の5 因子について ROC 解析で求めた各カットオフ値を用いて患者を2 群に分けたときの生存曲線を図 2-2 に示す. カットオフ値の前後で生存期間を比較した結果, すべての項目で有意差がみられた.

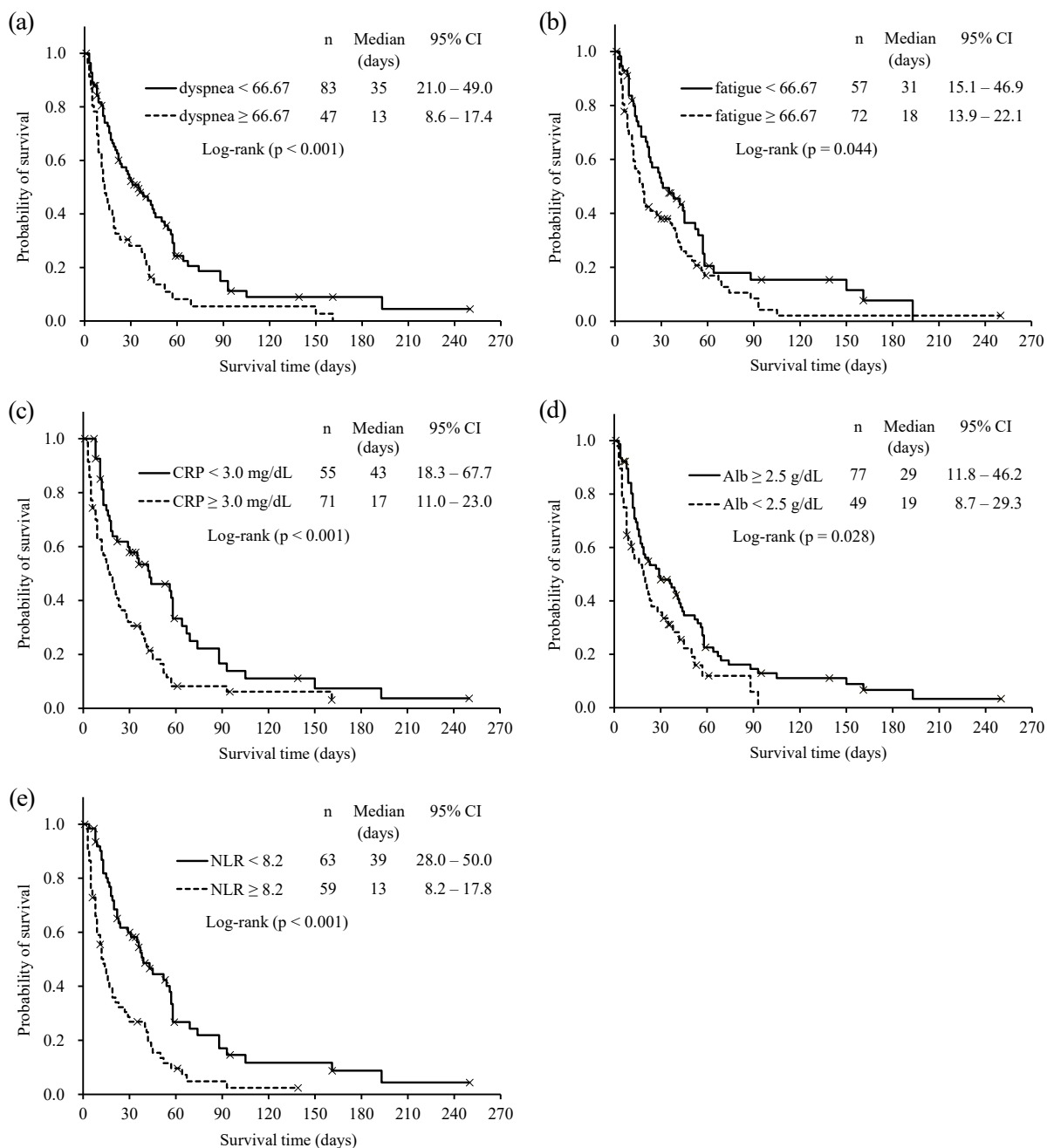


図 2-2. 各カットオフ値による生存時間解析 ; (a) 呼吸困難, (b) 倦怠感のQLQ-C15-PAL スコア, (c) C 反応性蛋白 (CRP), (d) 血清アルブミン (Alb), (e) 好中球・リンパ球比 (NLR).

The inserted numbers represent the number of patients (n), median of the survival day in each group, and a 95% confidence interval.

### 3.5 QLQ-C15-PAL と炎症マーカーの関連性

QLQ-C15-PAL スコアと炎症マーカーCRP, Alb, NLR の間のスピアマン相関係数を表 2-3 に示す. QLQ-C15-PAL スコアの各項目と炎症マーカーの間の相関は全体的に弱く ( $-0.3 < \text{相関係数} < 0.3$ ), 臨床的に意味のある関連性はみられなかった. 一方, ほとんどの QLQ-C15-PAL スコアの項目間や, それぞれの炎症マーカーの間には有意な関連性がみられた.

表 2-3. 入院時における QLQ-C15-PAL スコアと炎症マーカーの間のスピアマン相関係数 (n = 116–130)

	QLQ-C15-PAL										Inflammatory Biomarkers		
	PF	EF	DY	PA	SL	AP	CO	FA	NV	QOL	CRP	Alb	NLR
QLQ-C15-PAL													
PF	1												
EF	0.169	1											
DY	-0.051	-0.218*	1										
PA	-0.147	-0.461**	0.109	1									
SL	0.074	-0.336**	0.283**	0.464**	1								
AP	-0.109	-0.251**	0.273**	0.225*	0.184*	1							
CO	-0.129	-0.138	0.023	0.216*	0.103	0.181*	1						
FA	-0.123	-0.403**	0.374**	0.354**	0.362**	0.465**	0.220*	1					
NV	0.023	-0.247**	0.256**	0.243**	0.371**	0.381**	0.122	0.232**	1				
QOL	0.148	0.254**	-0.087	-0.233**	-0.249**	-0.255**	0.012	-0.387**	-0.165	1			
Inflammatory Biomarkers													
CRP	-0.065	0.178*	0.160	-0.022	-0.012	0.140	-0.288**	0.049	0.023	-0.018	1		
Alb	0.203*	-0.058	-0.060	0.154	0.055	-0.039	0.086	-0.033	0.098	-0.076	-0.405**	1	
NLR	-0.089	0.144	0.091	-0.039	0.042	0.011	-0.196*	0.013	-0.025	-0.023	0.502**	-0.273**	1

Spearman's rank correlation coefficient: <0.30 (weak), 0.30-0.50 (moderate), >0.5 (high), \*p < .05, \*\*p < .01

QLQ-C15-PAL: EORTC QLQ-C15-PAL (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative Care). In QLQ-C15-PAL, PF (physical functioning), EF (emotional functioning), DY (dyspnea), PA (pain), SL (insomnia), AP (appetite loss), CO (constipation), FA (fatigue) and NV (nausea and vomiting) were transformed from 0 to 100. Number of patients were different because there were missing values for some scores.

## 4. 考察

本研究では、終末期がん患者における QLQ-C15-PAL スコアと炎症マーカーCRP, Alb, NLR を用いた予後予測について検討した結果、呼吸困難と倦怠感の症状スコア値および各炎症マーカーは独立した短期予後の予測因子になり得ることが示された。さらに、予後予測のための症状スコア値と炎症マーカーに対する最適なカットオフ値を算出した。

症状スコア値については、これまでの報告<sup>26,28,29)</sup>では QLQ-C30 のスコア値が生存期間と関連していることが示されていたが、QLQ-C15-PAL に関する同様の報告はほとんどなかった。Lee らによるホスピスの終末期がん患者を対象にした後ろ向き調査では、QLQ-C15-PAL スコアと生存期間には有意な関係があり、QOL, 身体機能, 感情機能, 倦怠感, 嘔気嘔吐, 食欲不振, 便秘のスコア値が独立した予後予測因子になり得ることが示された<sup>27)</sup>。一方、本研究の結果は、QLQ-C15-PAL の呼吸困難と倦怠感の症状スコア値のみが抽出された。本研究においては、PPS ≤ 60 の患者が 79.2%を占め、生存期間中央値は 18 日と短かったことから、全身状態がより不良である患者を対象としていた。したがって、QLQ-C15-PAL の呼吸困難と倦怠感の症状スコア値は予後が極めて短い患者の予後予測因子となる可能性が考えられる。

QLQ-C30 をはじめとする PRO の測定値をがん患者の予後予測因子として報告した先行研究は多くあるが<sup>26-30)</sup>、そのカットオフ値についての検討は不十分である。本研究では、QLQ-C15-PAL の呼吸困難と倦怠感のスコア値に関して、さらに予後 3 週間未満かどうかを判別するカットオフ値を算出し、呼吸困難は 66.67(感度：50.8%, 特異度：72.9%), 倦怠感も同じく 66.67(感度：68.3%, 特異度：54.2%) と算出できた。この 66.67 という症状スコア値について、QLQ-C30 を用いて進行がん患者の倦怠感症状を評価した先行研究では、重度の倦怠感とみなされるカットオフ値が 66.67 以上であったと報告されている<sup>65)</sup>。一方、本研究の場合は QLQ-C15-PAL であるが、このカットオフ値に基づくと対象患者の半数以上が重度の倦怠感を呈していた。これより、QLQ-C15-PAL のスコア値 66.67 とは呼吸困難や倦怠感の症状の程度が重度に達する点と考えられ、これは多くの終末期がん患者が経験し得るものであり<sup>1)</sup>、短期予後の予測因子となることが示唆される。

炎症マーカーに関しては、CRP, Alb, NLR はがん患者の予後因子であることが知られており<sup>24,25,56-60)</sup>、本研究においても COX 回帰分析で確認された(表 2-1)。また、QLQ-C15-PAL と同様、カットオフ値を求めると、CRP は 3.0 mg/dL, Alb は 2.5 g/dL となった(表 2-2)。このカットオフ値は、mGPS 2 に該当する基準 (CRP > 1.0 mg/dL かつ Alb < 3.5 g/dL) を考慮すると、CRP はより高く、Alb はより低い値であることを示唆している。さらに、本研究の対象患者の約 80%は CRP > 1.0 mg/dL で、70%以上 (126 名中 98 名：77.8%) が mGPS 2 に分類された。これは緩和ケア領域における以前の報告<sup>24,66)</sup> と一貫した結果であり、多くの終末期がん患者が慢性炎症のリスクにさらされていると考え



られる。また、がん悪液質では、がん細胞に由来する炎症性サイトカインが肝臓に作用することで CRP の産生が増加し蛋白代謝が亢進する<sup>55)</sup>。Alb 値は体内の貯蔵蛋白を反映しているため<sup>67)</sup>、全身性炎症反応の存在下で減少する<sup>67,68)</sup>。以上より、終末期がん患者の短期の予後予測には、従来の mGPS 基準よりも高い CRP 値と低い Alb 値が至適カットオフ値となる可能性がある。

NLR は好中球数とリンパ球数に基づいており、NLR が高いほど炎症が亢進していることを表す<sup>64)</sup>。Templeton らによるシステマティックレビューでは、予後予測に適した NLR のカットオフ値は 4 と報告されている<sup>60)</sup>。一方で、本研究における NLR のカットオフ値は 8.2 となり患者の約 80% (122 名中 98 名 : 80.3%) が NLR > 4 であった。Nakamura らの予後 4 週間以内のがん患者を対象とした後ろ向き調査では、NLR のカットオフ値 9.21 と報告されており<sup>59)</sup>、本研究の結果もこれと類似するものであった。このことから、終末期がん患者においては炎症反応が亢進していることが示唆される。全身性炎症の影響を受けるバイオマーカーは数多く存在するが、その中でも特に生命予後との関連性について強いエビデンスがある CRP、Alb、および NLR に絞って今回検討を行った。さらに、炎症に関わるすべてのバイオマーカーを測定することは実質的には難しい。したがって、本研究では単変量解析の結果を採用し、有意であった変数それぞれのカットオフ値を求めた。本結果は、CRP、Alb および NLR を用いた全身性炎症の評価が終末期がん患者の予後予測に有用であることを示唆している。

抽出された予後予測因子のうち、呼吸困難と倦怠感の QLQ-C15-PAL スコアにおける感度・特異度は CRP、Alb、NLR の炎症マーカーのそれに匹敵するものであった。QLQ-C15-PAL のような PRO の測定値は患者自身が直接評価しうるものであり、血液検査データが得られない場合にも適応できる。患者の死が近いとき、特に予後 1 ヶ月の時期には全身状態が急激に悪化するため<sup>7)</sup>、簡便でかつ、いつでも利用可能な予後予測の方法が望まれる。したがって、3 週間の短期予後を予測するための予後予測因子としては PRO の測定値がバイオマーカーよりも適している可能性がある。これより、終末期がん患者においては炎症マーカーの測定値と合わせて QLQ-C15-PAL スコアを注意深く評価していく必要があると考える。

QLQ-C15-PAL スコアと各炎症マーカーの相関をみたところ、相関係数が 0.3 未満となり明らかな関連性はみられなかった (表 2-3)。先行研究にて、進行がん患者の CRP 値は QLQ-C30 の複数のスコア値と有意な相関が認められたと報告されている<sup>69)</sup>。しかし、この先行研究においても同様に相関係数は全般的に低く (0.3 未満)、著者らはがん患者の症状と炎症の間の関連性を検出することは困難であるという見方も示している。終末期がん患者の症状は、全身性炎症反応を起因とするがん悪液質と深く関連していることが知られているが<sup>53,54)</sup>、本研究の結果は、PRO の症状スコア値と炎症マーカーをそれぞれ個別に評価することが重要であることを示唆している。

本研究にはいくつか限界点がある。1 つ目に単施設での調査であり外的妥当性を確認できるほどサンプルサイズが大きくなかった。研究対象となった患者集団の特徴については第 1 章の考察 (p.23,

研究限界の1つ目)に記載した通りである。2つ目に、炎症状態に影響を与え得るさまざまな要因(例えば、抗炎症薬などの併用薬や栄養状態、がん種、感染の存在など)について詳細を検討できなかった。3つ目に、がん悪液質の分類やがんの病期、年齢、併存疾患といった生存期間に関連する可能性のある交絡因子を評価できなかった。最後に、QOL 質問票に回答できなかった患者を除外したため、認知機能障害や意識障害のある患者においては本研究の結果と異なる可能性がある。こうした限界点を克服するため、対象患者数を増やし、生存期間に影響する他の因子を考慮したうえでのさらなる研究が必要である。

## 5. 小括

終末期がん患者において QLQ-C15-PAL スコアと炎症マーカーCRP、Alb、NLR を用いた予後予測の妥当性について検討した結果、呼吸困難と倦怠感の症状スコア値および各炎症マーカーは有用な予後予測因子となり得ることが示され、予後予測のための各因子のカットオフ値を推定できた。本結果より、炎症マーカーのような客観的指標だけでなく PRO に基づく症状スコア値が終末期がん患者における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スコアを用いた症状クラスターの特定と予後予測能の評価

#### 1. 緒言

多くの終末期がん患者は生命予後が短くなるほど様々な苦痛症状を経験し、症状の程度も増強するため<sup>1)</sup>、個々の症状に応じた重点的な苦痛緩和が必要である。これまで、がん関連症状に関する緩和ケア領域の研究の多くは単一の症状に焦点を当ててきた。しかしながら近年では、“症状クラスター”の考え方の普及と臨床現場への応用が提唱されている<sup>70)</sup>。

症状クラスターとは、2つ以上の相互に関連し合う症状が同時に発現しており、他の症状クラスターとは独立している状態と定義される<sup>33,71)</sup>。すなわち、進行がん患者が経験する多様な苦痛症状の間にみられる関連性は、症状クラスターと呼ばれる。Dongらは進行がん患者の典型的な症状クラスターとして以下の4つを示している：不安－抑うつ、嘔気－嘔吐、嘔気－食欲不振、倦怠感－呼吸困難－眠気－痛み。しかしながら、このレビューでは終末期がん患者を対象とした研究はほとんど含まれていない<sup>33)</sup>。

また、緩和ケア領域におけるPROの評価ツールとしてEdmonton Symptom Assessment System (ESAS)がよく用いられているが、QLQ-C15-PALのようなQOL質問票も有用である<sup>7,40)</sup>。GaneshらはQLQ-C15-PALを用いて症状クラスターを調査したが、この研究における対象患者は放射線療法を受けている患者に限定されていた<sup>72)</sup>。したがって、QLQ-C15-PALといった緩和ケアに特化した評価ツールを用いて終末期がん患者の症状クラスターを明らかにすることは重要な検討課題である。

がん終末期には治療方針や患者個々の意思決定を行うために正確な予後予測が重要になる<sup>23)</sup>。Palliative Prognostic Index (PPI)は短期的な予後(週単位)を予測する指標として代表的なツールの1つである<sup>21)</sup>。PPIの評価項目は、PPS、経口摂取量の減少、浮腫・安静時呼吸困難・せん妄の有無から構成される。これらの評価項目にあるせん妄や呼吸困難といった個々の苦痛症状は、がん患者の独立した予後予測因子であることが報告されている<sup>73)</sup>。しかしながら、これらの症状は主観的な因子であり、医療者が患者の症状を正確に評価できなければPPIのような予後予測ツールを利用することはしばしば困難である。

第1章では終末期がん患者の症状に対する患者自己評価(QLQ-C15-PAL)と医療者評価を比較検討した結果、倦怠感などの主観的な症状を医療者が過小評価する傾向が示された。続いて第2章では、QLQ-C15-PALスコアの呼吸困難と倦怠感が有用な予後予測因子となり得ることを示した。これらの研究を通して、QLQ-C15-PALの項目間には有意な関連性があることが確認されており(p.33-34, 表

2-3), これはある患者で各項目が独立してスコアリングされているのではなく, 類似した挙動を示す項目があることを意味している. これより, 本研究においてはこれが症状クラスターであると仮定し, その詳細を明らかにする必要があると考えた.

そこで, 本研究では, QLQ-C15-PAL を用いて終末期がん患者の症状クラスターを特定し, さらに症状クラスターと生存期間との関連性について評価することを目的とした.

## 2. 方法

### 2.1 対象と方法

本研究は第1章・第2章と同一の前向き観察研究における調査データを使用した2次分析である. 2018年6月から2019年12月の研究期間中に東住吉森本病院の緩和ケア病棟に入院したがん患者のうち, 本人から同意が得られた130名を調査対象とした (患者の選択基準および除外基準については第1章, p.5 参照).

本研究はヘルシンキ宣言に則り, 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し, 京都薬科大学 (No.19-18-02) と東住吉森本病院 (2018年5月) の倫理委員会による審査・承認のもとに実施した.

### 2.2 調査項目

#### 2.2.1 データ収集

1次分析で収集したデータのうち, 入院時のベースラインデータのみ抽出し, この2次分析に用いた. QLQ-C15-PAL スコア, および患者背景として年齢, 性別, PPS, がん種, 転移の有無, 炎症バイオマーカー (CRP, Alb) に関するデータを使用した. また, 対象患者が研究期間中に死亡または退院するまで追跡し, 生存時間データを得た.

#### 2.2.2 QLQ-C15-PAL スコア

QLQ-C15-PAL のスコアリング方法については前述のとおりである (第1章, p.5-6). 本研究では, QLQ-C15-PAL の質問項目15項目のうち, QOLを除く14項目の生スコア, すなわち2つの機能面 [身体的機能 (3項目), 感情的機能 (2項目)] と7つの症状 [呼吸困難 (1項目), 痛み (2項目), 不眠 (1項目), 食欲不振 (1項目), 倦怠感 (2項目), 便秘 (1項目), 嘔気嘔吐 (1項目)] について患者が回答した4段階評価スコア (1:まったくない, 2:少しある, 3:多い, 4:とても多い) を用いた.

### 2.2.3 PPS のカテゴリ分類

入院時の PPS スコアより、対象患者を PPS $\geq$ 70, 40–60, PPS $\leq$ 30 の 3 群に分けた。この PPS のカットオフ値は先行研究に基づいており<sup>48)</sup>、終末期がん患者における生存曲線と明確に関係することが報告されている。

## 2.3 評価項目

QLQ-C15-PAL で得られる 2 つの機能面 (5 項目) と 7 つの症状 (9 項目) の各種評価スコアに対し症状クラスターの存在を検討した。また症状クラスターの有無および PPS の分類と生存期間との関連性を評価した。

## 2.4 統計解析

記述的統計により、QLQ-C15-PAL スコアに基づく 2 つの機能面 (5 項目) と 7 つの症状 (9 項目) の有症率と重症度を要約した。症状クラスターを特定し、機能面や症状の間にある相互関係を調べるために、緩和ケア病棟入院時に評価した 14 項目の QLQ-C15-PAL スコアについてバリマックス回転法による主成分分析を行った。主成分分析では多数個の変数をいくつかのブロックに分けて縮約することができ、得られたブロックを主成分という<sup>74)</sup>。がん患者の症状クラスターについての統計解析に関する報告はいくつかある<sup>72,75)</sup>。本研究における主成分抽出の条件は、先行研究で用いられた解析方法に従い、固有値が 0.8 以上であること、および全分散に占める割合 (累積寄与率) が 10%以上であり少なくとも 2 つ以上の症状を含む場合に統計学的に有意な主成分であるとした<sup>75)</sup>。主成分に対する各因子の影響度の評価には主成分分析で得られた因子負荷量を用いた。さらに、抽出された成分 (症状クラスター) の内的一貫性と信頼性はクロンバックの  $\alpha$  係数を用いて評価した (< 0.5, 不可;  $\geq$  0.5, 不良;  $\geq$  0.6, 疑わしい;  $\geq$  0.7, 容認できる;  $\geq$  0.8, 良好;  $\geq$  0.9, 優れた内的一貫性)<sup>76)</sup>。

症状クラスターの特定には、前述した主成分分析に加え、階層的クラスター分析を行った。クラスター分析も主成分分析と同様に多数の変数を分類する方法であり、双方を用いてがん患者の症状クラスターを分類した先行研究ではこれらの解析方法の間で結果が一貫していたと報告されている<sup>77)</sup>。クラスター化の手法にはウォード法を用い、クラスタリングの結果は樹形図で表した。

主成分分析の結果に基づき、特定された症状クラスターの存在が予後予測因子となり得るかどうかを検討した。まず、2 つの機能面と 7 つの症状に関する各項目のスコアを 2 値変数に変換し、スコアが 2, 3, 4 の場合は“症状あり”, スコアが 1 の場合は“症状なし”とした。次に、個々の患者において、各症状クラスターに含まれる項目のうち半数以上の項目が“症状あり”であればその患者は症状クラスターを有していると定義し、そうでない場合は症状クラスターを持たないと定義した<sup>78)</sup>。生存期間の定義は、緩和ケア病棟に入院した日から死亡日までの日数とした。ただし、研究期間中に退

院した、あるいは研究期間終了時に入院中であったために生存期間がわからなかった患者は、途中打ち切りとみなした。生存時間データの解析には COX 比例ハザードモデルを用い、各症状クラスターと PPS 分類が生存曲線に対する有意な影響因子であるかどうか評価した。また、生存曲線の描画には Kaplan-Meier 法、生存期間の群間比較にはログランク検定を用い、症状クラスターの有無および PPS の生存期間に対する影響度を評価した。

各種統計解析には、SPSS Statistics for Windows (version 22.0; IBM, Armonk, NY) と Bell Curve<sup>®</sup> for Excel Version 2.15 (Social Survey Research Information Co., Tokyo, Japan) を用い、 $p < 0.05$  で統計学的に有意であるとした。欠損データは解析から除外した。

### 3. 結果

#### 3.1 患者背景

対象患者 130 名の患者背景は、第 1 章の結果に示しているため (p. 9, 表 1-2)、ここでは割愛する。研究期間終了時には、患者 109 名の死亡が確認され、21 名は途中打ち切りとなった。表 3-1 には、QLQ-C15-PAL スコアの QOL を除く 14 項目について、各項目のスコア別患者数を示した。嘔気 (Q9) 以外の各項目のスコア平均は、2(少しある) から 3(多い) の範囲であった。すべての項目のうち 4(とても多い) の割合が最も高かったのは倦怠感 (Q7) の 44.6%であり、次いで 2 番目に高かったのは身体的機能 (Q2) の 44.4%であった。

表 3-1. 入院時における QLQ-C15-PAL スコアの概要

QLQ-C15-PAL	Not at all (1)		A little (2)		Quite a bit (3)		Very much (4)		Mean±SD	Total (N)
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Q1: short walk	22	17.3	37	29.1	20	15.7	48	37.8	2.7±1.14	127
Q2: in bed	16	12.7	20	15.9	34	27	56	44.4	3.0±1.05	126
Q3: need help	34	26.8	27	21.3	23	18.1	43	33.9	2.6±1.21	127
Q4: dyspnea	41	31.5	42	32.3	29	22.3	18	13.8	2.2±1.03	130
Q5: pain	32	24.6	42	32.3	30	23.1	26	20	2.4±1.06	130
Q6: insomnia	46	35.4	31	23.8	34	26.2	19	14.6	2.2±1.08	130
Q7: felt weak	11	8.5	22	16.9	39	30	58	44.6	3.1±0.97	130
Q8: appetite loss	25	19.2	33	25.4	24	18.5	48	36.9	2.7±1.15	130
Q9: nausea	71	54.6	32	24.6	16	12.3	11	8.5	1.7±0.97	130
Q10: been constipated	46	35.9	41	32	22	17.2	19	14.8	2.1±1.06	128
Q11: been tired	16	12.4	46	35.7	26	20.2	41	31.8	2.7±1.04	129
Q12: pain interference	31	24	40	31	27	20.9	31	24	2.4±1.10	129
Q13: felt tense	55	42.6	33	25.6	29	22.5	12	9.3	2.0±1.01	129
Q14: felt depressed	35	27.1	40	31	34	26.4	20	15.5	2.3±1.03	129

N: Number of patients who claimed each symptom score. Mean, SD: arithmetic mean and standard deviation. Total (N): The total number of patients from whom symptom data was obtained. These are not necessarily the same because of missing data. QLQ-C15-PAL: EORTC QLQ-C15-PAL (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative Care)

N. Koyama et al., *Supportive Care in Cancer*, 2022, 30(1), 135–143. Table 2 より引用

### 3.2 症状クラスターの特定

QLQ-C15-PAL スコアの主成分分析の結果を表 3-2 に示した。主成分分析の結果より 3 つの症状クラスターが得られた。3 つの症状クラスターはそれぞれ、クラスター1：痛み (Q5, Q12) の 2 項目, 感情的機能 (Q13, Q14) の 2 項目, 不眠 (Q6) , クラスター2：倦怠感 (Q7, Q11) の 2 項目, 呼吸困難 (Q4), 食欲不振 (Q8), 嘔気 (Q9) , クラスター3：身体的機能 (Q1, Q2, Q3) の 3 項目で構成されていた。その他のクラスターとして便秘 (Q10) が抽出されたが、これは単一項目からなるクラスターであり、症状クラスターの定義を満たさないことから除外した。

方法に記載した定義にしたがって症状クラスターの有無を調べたところ、クラスター1 を有する患者は 129 名中 92 名 (71.3%)、クラスター2 を有する患者は 129 名中 109 名 (84.5%)、クラスター3 を有する患者は 125 名中 108 名 (86.4%) であった。クラスター1~3 はそれぞれ、Total variance(全分散) に占める割合は、20.0%、17.1%、16.9%であった。また、クロンバックの $\alpha$ 値は 0.79, 0.72, 0.82 であり、“容認できる”値を示した。クラスター1~3 のうち、クラスターを 1 つも持たない患者は 4 名、1 つのみ有する患者は 14 名、2 つ有する患者は 41 名、3 つとも有する患者は 71 名であった。

さらに、QLQ-C15-PAL スコアに対して階層的クラスター分析を行い、得られた樹形図を図 3-1 に示した。クラスター数を 4 と指定して分類すると (図 3-1, 点線で分割), それぞれの症状クラスターの構成は主成分分析の結果で得られたクラスター1, 2, 3 と同じであり、もうひとつのクラスターは便秘 (Q10) 単一項目であった。症状クラスター内の項目間の類似性は、同じ症状に関して複数項目で評価した身体的機能 (Q1-Q3), 倦怠感 (Q7, Q11), 痛み (Q5, Q12), 感情的機能 (Q13, Q14) ではそれぞれ類似性が高いことが示された。また、異なる症状の項目間では、クラスター1 における痛みと不眠, クラスター2 における食欲不振と嘔気の間類似性が最も高く、続いて呼吸困難と倦怠感の間で高かった。本結果で症状クラスターに含まれなかった便秘は、クラスター2 との距離が比較的近かった。



表 3-2. 入院時の QLQ-C15-PAL スコアに主成分分析を適用した結果特定された症状クラスター

Items	N (%) of patients	Inter-factor correlations	Cronbach's alpha values	% of variance
Cluster 1 (n = 129)	92 (71.3)		0.792	20.0
Q12: pain interference		0.869		
Q5: pain		0.838		
Q13: felt tense		0.669		
Q6: insomnia		0.591		
Q14: felt depressed		0.516		
Cluster 2 (n = 129)	109 (84.5)		0.721	17.1
Q4: dyspnea		0.710		
Q8: appetite loss		0.669		
Q9: nausea		0.630		
Q7: felt weak		0.614		
Q11: been tired		0.567		
Cluster 3 (n = 125)	108 (86.4)		0.820	16.9
Q1: short walk		0.856		
Q2: in bed		0.837		
Q3: need help		0.829		

N. Koyama et al., *Supportive Care in Cancer*, 2022, 30(1), 135–143. Table 3 より引用

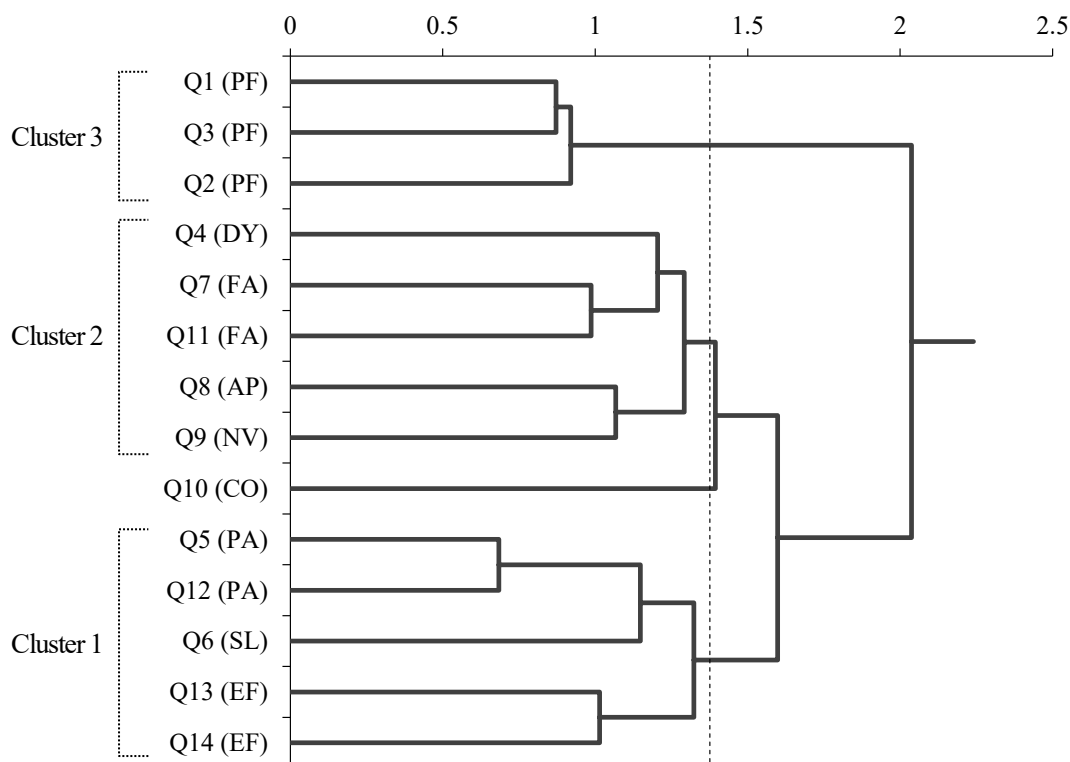


図 3-1. QLQ-C15-PAL スコアに階層的クラスター分析を適用した結果得られた樹形図 (n=123)  
 横軸は項目間の距離 (類似度) を意味する. 図中の点線はクラスター数を 4 と指定したときの閾値であり, 得られたクラスター分類を左側に示した (クラスター分類名は表 3-2 に基づく).  
 In QLQ-C15-PAL, PF (physical functioning), EF (emotional functioning), DY (dyspnea), PA (pain), SL (insomnia), AP (appetite loss), CO (constipation), FA (fatigue) and NV (nausea and vomiting)

N. Koyama et al., *Supportive Care in Cancer*, 2022, 30(1), 135–143. のデータをもとに作成

### 3.3 症状クラスターの存在と生存期間の関連性

症状クラスターの有無と PPS を用いて単変量および多変量の COX 比例ハザードモデル分析を行った結果を表 3-3 に示した. 3 つのクラスターのうち, クラスター 2 は単変量解析と多変量解析のいずれにおいても死亡リスクの増加と有意に関連していた (それぞれ  $p=0.018$ ,  $p=0.023$ ). 多変量解析におけるハザード比とその 95%信頼区間より, クラスター 2 を有する患者は, 持たない患者と比べて死亡リスクが 2 倍になることが明らかになった. さらに, PPS 不良 ( $\leq 30$ ) は死亡リスクの増加と有意に関連していた.

図 3-2 は Kaplan-Meier 法による生存曲線を描き, 生存期間に対する各症状クラスターの有無と PPS の関連性を評価した. ログランク検定の結果, クラスター 2 ( $p=0.016$ ) と PPS ( $p<0.001$ ) においてはそれぞれ統計学的な有意差が示された. クラスター 1 とクラスター 3 については, その症状クラスターの有無によって生存曲線に有意差はなかったものの, クラスターを有する患者では持たない患者と比べて, いずれも生存期間の中央値が短い傾向にあった.

表 3-3. COX 比例ハザード分析による PPS と症状クラスターの生存期間に対する関連性の評価

variables	Univariate analysis (n = 130)						Multivariate analysis (n = 117)				
	n	estimates	S.E.	HR	95% CI	p	estimates	S.E.	HR	95% CI	p
PPS											
≥ 70	20	0	—	1	Reference		0	—	1	Reference	
40–60	74	0.329	0.290	1.389	0.787–2.452	0.257					
≤ 30	29	1.192	0.328	3.292	1.729–6.267	<.001**	0.986	0.246	2.679	1.653–4.343	<.001**
Cluster 1											
No	37	0	—	1	Reference						
Yes	92	0.007	0.222	1.007	0.652–1.557	.974					
Cluster 2											
No	20	0	—	1	Reference		0	—	1	Reference	
Yes	109	0.703	0.297	2.019	1.129–3.611	.018*	0.731	0.322	2.077	1.104–3.907	.023*
Cluster 3											
No	17	0	—	1	Reference						
Yes	108	0.324	0.290	1.382	0.784–2.438	.264					

PPS: Palliative Performance Scale. Cluster 1: pain (pain and pain interference), insomnia, emotional functioning (felt tense and felt depressed). Cluster 2: dyspnea, appetite loss, fatigue (felt weak and tired), and nausea. Cluster 3: physical functioning (short walk, in bed, and need help)

\*p < 0.05, \*\*p < 0.01; estimates = regression coefficients, S.E.: standard errors of estimates, HR (95% CI): hazard ratio and 95% confidence interval

N. Koyama et al., *Supportive Care in Cancer*, 2022, 30(1), 135–143. Table 4 より引用

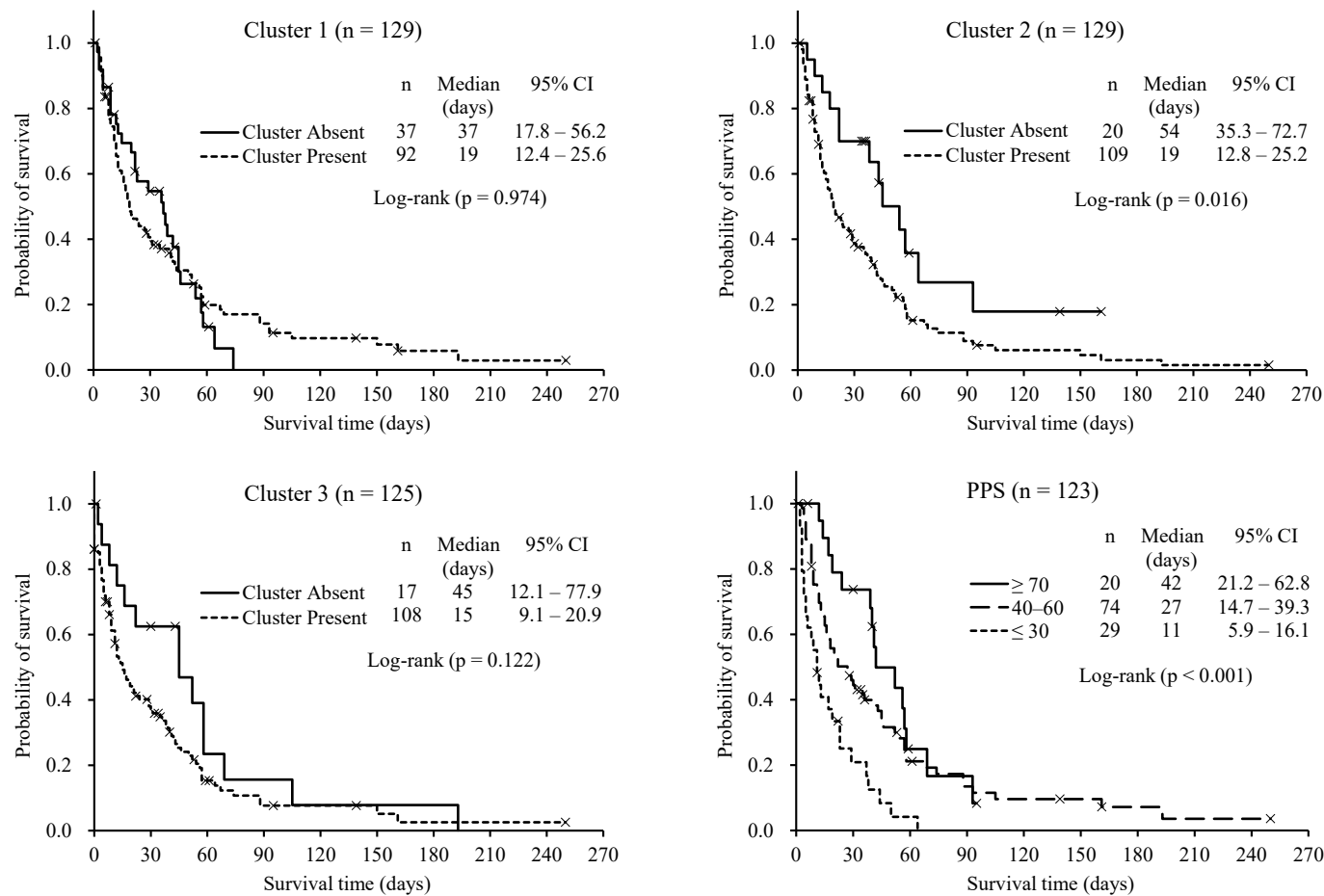


図 3-2. 症状クラスターの有無 (クラスター1, 2, 3) および PPS の生存期間との関係

The inserted numbers represent the number of patients (n), median survival time in each group, and 95% confidence interval (CI). Cluster 1: pain (pain and pain interference), insomnia, emotional functioning (felt tense and felt depressed). Cluster 2: dyspnea, appetite loss, fatigue (felt weak and been tired), and nausea. Cluster 3: physical functioning (short walk, in bed, and need help)

N. Koyama et al., *Supportive Care in Cancer*, 2022, 30(1), 135–143. Fig. 1 より引用

## 4. 考察

本研究は、緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者において、患者が報告した QOL 評価ツールを用いて症状クラスターの存在を調査した結果、大きく 3 つの症状クラスターが得られた。それぞれのクラスターの構成要素は次のとおりであった；クラスター1 は痛み (pain, pain interference), 不眠, 感情的機能 (felt tense, felt depressed), クラスター2 は呼吸困難, 食欲不振, 倦怠感 (felt weak, been tired), 嘔気, クラスター3 は身体的機能 (short walk, in bed, need help).

クラスター1 に分類された症状にはいくつかの共通メカニズムがあるといわれている。不眠と痛みの関係は神経学的, 代謝的, およびその他の生化学的要因を含む生理学的領域として表される。さらに, 心理的領域には感情的あるいは気分や精神障害などの感情的要因を含んでおり, これらは不眠および痛みの両方によって引き起こされたり, 反応を受けたりする<sup>79)</sup>。言い換えると, 不眠や変化する痛みの反応は, 抑うつなどの感情機能の低下につながると考えられている。Jiménez らは, 進行がん患者の心理学的領域のひとつである不眠, 抑うつ, 不安などの神経心理学的な症状クラスターを特定し, これらの症状を同時に治療する必要があると報告した<sup>80)</sup>。本研究の結果は, 痛み (Q5, Q12), 不眠 (Q6), 感情的機能 (Q13, Q14) が終末期がん患者の“痛み-神経心理学的クラスター”として要約されることを示唆している。

クラスター2 に分類された症状は, 呼吸困難を除いてがん悪液質患者に特徴的である<sup>53,54)</sup>。いくつかの研究では, 終末期にはがん悪液質に関連した慢性的な全身性炎症によって CRP 値が次第に上昇することが報告されている<sup>24,25)</sup>。また Laird らは, CRP 値の上昇はがん患者の痛みや不安, 呼吸困難, 倦怠感と関係していると報告した<sup>69,81)</sup>。本研究の対象患者の多くは高い CRP 値を有していたため (中央値: 3.9mg/dL), 痛みを除く呼吸困難, 食欲不振, 倦怠感は同じ症状クラスターに属していると考えられる。本研究で得られたこの症状クラスターの組み合わせは先行研究と一致しており, Cheung らは外来通院中の進行がん患者を対象に, ESAS の評価スコアを用いて倦怠感, 呼吸困難, 眠気, 嘔気, 食欲不振からなる症状クラスターを報告している<sup>82)</sup>。さらに, 先行研究と同様に<sup>33,75)</sup>, 嘔気と食欲不振は消化器系クラスターとして同じ症状クラスターに含まれることを示した。これらのことから, 呼吸困難 (Q4), 食欲不振 (Q8), 倦怠感 (Q7, Q11), 嘔気 (Q9) は終末期がん患者においても“呼吸困難-倦怠感-消化器系クラスター”と要約できることが示唆される。

我々の知る限りでは, 本研究は終末期がん患者を対象として苦痛症状の症状クラスターを調査した数少ない研究の 1 つである。がん終末期の他の患者集団においても本研究で特定された症状クラスターと同様の結果が得られるかどうかは一概には言えない。これは, 症状クラスターは, 使用する症状評価ツールや対象患者における症状の有症率, 患者背景といった調査方法によって影響を受けうるということが報告されているからである<sup>78)</sup>。本研究では QLQ-C15-PAL を用いて症状クラスターを特定し, 対

象患者におけるクラスター1~3の発現率は70%以上であることが明らかになった。さらに、それぞれのクラスターの全分散に占める割合は16.9~20.0%であり、クラスター間に相違はほとんどなかった。したがって、緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者は、本研究で特定された3つの症状クラスターのいずれかを有している可能性が考えられる。より効果的な症状緩和を行っていくためには、症状クラスターに対するアプローチが重要と考えられるため、終末期がん患者における症状クラスターのさらなる検証が必要である。

本研究では生存期間と主成分分析を用いて分類した症状クラスター間の関係性を評価した(図3-2)。3つの症状クラスターうち、クラスター2(呼吸困難、食欲不振、倦怠感、嘔気)は有意な予後予測因子であった。また、このクラスター2の存在によって短期予後(3週間未満)の患者における死亡リスクが約2倍になることが示された。先行研究では呼吸困難、食欲不振、倦怠感の症状それぞれが緩和ケアを受けている患者の独立した予後予測因子であることが報告されている<sup>73,83)</sup>。したがって、これらの症状が同時に発現している患者では死亡リスクが増大すると考えられる。本研究の結果は、終末期がん患者の予後予測を行ううえで、個々の症状の発現だけでなく症状クラスターの発現についても把握することが重要であると示唆される。

本研究の結果と同様に、Tsaiらの先行研究において、症状クラスターの存在が緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者の生存期間と関係していることが報告されている<sup>84)</sup>。この先行研究では“Symptom Reporting Form”という独自の評価スケールを用いており、倦怠感、食欲不振、呼吸困難、味覚異常、言語障害といった15の症状を入院時に評価した。その結果、5つの症状クラスター(エネルギー欠乏、摂食不良、自律神経障害、気道消化障害、複雑性疼痛)を特定した。本研究ではQLQ-C15-PALによる2つの機能面と7つの症状の評価スコアを用いて3つの症状クラスターを特定し、症状クラスターと生存期間との関係性を評価した。これら2つの研究は異なる評価ツールを用いて症状クラスターを調査し、類似の結果を示した。このことから、本研究で得られた知見はQLQ-C15-PALスコアが終末期がん患者の生存に影響を与える症状クラスターを評価するためにも有用であることを明らかにした。

PPSは医療者が患者の全身状態を評価するツールとして広く用いられ、進行がん患者の予後予測因子としてよく知られている<sup>85)</sup>。Leeらは、終末期がん患者においてQLQ-C15-PALの身体的機能スコア(全身状態を患者が自己評価したもの)とPPSの両方が生存期間と有意な関連性を示すことを報告した<sup>27)</sup>。これをふまえ、本研究ではQLQ-C15-PALに基づく症状クラスターに加え、PPSについても生存期間との関連性を検討した。その結果、PPSは有意な予後予測因子であることが示されたが、一方でQLQ-C15-PALの身体的機能(クラスター3)は生存期間に対する有意な因子ではなかった。したがって、緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者においては、全身状態を患者が自己評価したもの

(QLQ-C15-PAL の身体的機能スコア) よりも、医療者が評価したもの (PPS) の方が予後予測因子としてより優れている可能性が示唆される。

本研究にはいくつかの限界点がある。まず、本研究は単一施設の緩和ケア病棟において実施した点である。2つ目に、サンプルサイズは外的妥当性を保証するのに十分な大きさではなかった点である。なお、研究対象となった患者集団の特徴については第 1 章の考察 (p.23, 研究限界の 1 つ目) に記載した通りである。3 つ目に、緩和ケア病棟の入院時に QLQ-C15-PAL を回答できない患者は研究対象から除外した点である。これにより、本結果は認知機能障害や意識障害のある患者には当てはまらない可能性があり、選択バイアスや終末期がん患者における実際の症状クラスターの不正確な分類になっている恐れがある。4 つ目に、QLQ-C15-PAL による評価は 14 項目のみに限られており、本研究で特定された症状クラスターは、他の症状評価ツールや終末期の患者集団と比べて単純化されすぎている可能性がある。最後に、この 2 次分析では入院時においてのみ症状クラスターを調査したため、縦断的調査を実施していない点である。こうした限界点を克服するため、より多くの患者を対象とした研究が必要であること、また QLQ-C15-PAL 以外の PRO の評価ツールを用いて終末期がん患者の症状クラスターとその予後予測の精度を検証していくことも重要であると考えられる。

## 5. 小括

本研究では、緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者の患者自己評価に基づいて症状クラスターを調査した。主成分分析を用いた結果、QLQ-C15-PAL スコアから 3 つの症状クラスターが特定され、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。本結果より、終末期がん患者の包括的な症状管理と予後予測のためには、個々の症状の発現だけでなく症状クラスターを十分に考慮することが重要であると示唆される。本結果は医療者による終末期がん患者の意思決定支援に役立つものと考えられる。

## 総括

予後1ヶ月未満の終末期がん患者には痛み、倦怠感、食欲不振などのさまざまな苦痛症状が高頻度に出現し、症状の程度も増強する。そのため薬剤師を含む医療者が患者の意向を反映した緩和医療を提供するためには、予後予測や患者が訴える苦痛症状を正確に評価することが重要となる。臨床評価指標として患者の主観的評価であるPROが重要視されるようになってきたが、医療現場における普及は未だ限定的である。そこで本研究では、終末期がん患者のPROを活用した症状評価と予後予測の臨床的有用性を検討した。

一般的にがん患者の症状評価において患者自己評価と医療者評価の間に差異があることが報告されているが、がん終末期の様々な症状については明らかでない。そこで緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者の症状に対する患者自己評価(QLQ-C15-PAL)と医療者評価(STAS-J)の関係性を検討した。終末期がん患者の多くが倦怠感や食欲不振といった主観的症狀を強く訴えており、これらの症状に対する評価は患者と医療者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あることが示された。終末期がん患者の苦痛症状を正確に把握するためには、医療者評価だけでなく患者自己評価、すなわちPROを加味する必要性が示唆された。

がん患者の予後予測では、炎症マーカーのような客観的指標と比べてPROの利用価値は未知である。そこで、緩和ケア病棟に入院したがん患者のQLQ-C15-PALスコアと炎症マーカー(CRP, Alb, NLR)を用いた予後予測の妥当性を評価した結果、生存期間に対する有意な影響因子として呼吸困難と倦怠感の症状スコア値と各炎症マーカーが抽出された。またこれら5つの因子について予後3週間を予測するカットオフ値を選定し、各カットオフ値で分けた2群間の生存期間はいずれも有意差があった。これより終末期がん患者におけるPROに基づく呼吸困難と倦怠感の症状スコア値は炎症マーカーとともに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予後の患者ケアに有用となることが期待される。

一方で、進行がん患者の多くは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知られており、「症状クラスター」とよばれる。PROを用いて終末期がん患者の症状クラスターを特定するとともに予後予測のための有用性を検討した。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)が得られ、クラスター2の存在およびPPSは生存期間と有意に関連していた。PROに基づいて症状クラスターを特定でき、呼吸困難, 食欲不振, 倦怠感, 嘔気の症状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の重要性が示唆された。



本研究では、終末期がん患者の倦怠感をはじめとする主観的症状を医療者は過小評価する傾向があり、PRO を症状評価に活用する臨床的有用性が示唆された。続いて、終末期がん患者の予後予測には、炎症マーカーとともに PRO に基づく呼吸困難と倦怠感の症状スコア値が有用な予後予測因子であることが示され、予後予測のためのカットオフ値を推定できた。さらに各種症状は大きく3つのクラスターに分類され、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であり、終末期がん患者の包括的な症状管理と予後予測のためには PRO を用いて症状クラスターを評価することが重要であることを示した。なお、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については限界があるため、今後の検証が望まれる。

本研究の結果は、終末期がん患者の苦痛緩和において、臨床現場の医療者が医療者自身の評価や検査値といった客観的指標だけでなく PRO を取り入れて正確に症状を把握することで、適切な症状評価や予後予測が可能になることを示唆している。これからの薬剤師は、医療者として自ら患者の状態を把握し、個別対応を行う能力が必要とされる中、終末期がん患者の生命予後を考慮して最適な症状マネジメントを実践するために患者の声に耳を傾け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。

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、終始御懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました(前)京都薬科大学臨床薬学教育研究センター 矢野 義孝教授に深甚なる感謝の意を表します。また、研究室への配属当初から研究を進めるにあたり終始懇切丁寧なご指導とご鞭撻を賜りました(前)京都薬科大学臨床薬学教育研究センター 松村 千佳子講師に衷心より感謝の意を表します。

本研究の実施に先駆け、学部5年次の医大研修プログラムにおいて臨床研究のご指導とご鞭撻を賜りました滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長 寺田 智祐先生(現、京都大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長)に厚くお礼申し上げます。また、本研究の実施にご尽力いただきました滋賀医科大学医学部附属病院 教授・腫瘍内科長 醍醐 弥太郎先生、滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部 森井 博朗主任、長谷川 千晶先生、平 大樹客員助教(現、京都大学医学部附属病院薬剤部講師)に深く感謝申し上げます。

大学院における本研究の実施にあたり、終始ご尽力いただきました医療法人橘会東住吉森本病院緩和ケア科 大場 一輝部長、ならびに多大なるご協力とご助言をいただきました医療法人橘会東住吉森本病院 緩和ケア病棟 江口 由紀看護師長(現、医療法人橘会東住吉森本病院 看護部 副看護部長)をはじめとする緩和ケア病棟の看護師のみなさまに深く感謝申し上げます。また本研究の実施に終始ご尽力いただくとともに、臨床研究の機会を与えていただきました医療法人橘会東住吉森本病院 薬剤科 野村 剛久科長(現、医療法人橘会東住吉森本病院 薬剤部 部長)、佐古 守人主任(現、同 薬剤部臨床薬剤科 科長)、黒沢 秀夫主任(現、同 薬剤部薬剤科 科長)に深く感謝申し上げます。そして本研究にご理解とご協力をいただきました医療法人橘会東住吉森本病院 薬剤科(現、同 薬剤部)のみなさまに深く感謝申し上げます。

本論文の作成にあたり、ご助言ならびにご指導とご高閲を賜りました、京都薬科大学臨床薬剤疫学分野 村木 優一教授、薬物動態学分野 栄田 敏之教授、臨床薬学分野 西口 工司教授に深く感謝申し上げます。

本研究に際し、ご協力をいただきました京都薬科大学臨床薬学教育研究センター卒業生の山崎 遥さん、小堀 鈴音さん、下清水 義博さん、水野 友貴さん、田原 侑奈さん、奥野 華帆さんに深く感謝申し上げます。また本研究の活動にご理解をいただき、ご支援をいただきました淀川キリスト教病院薬剤部 松村 友和部長に深く感謝申し上げます。

そして研究室配属当初から研究活動を多岐にわたりご支援いただきました京都薬科大学臨床薬学教育研究センターの先生方および事務職員のみなさまに深謝いたします。

最後に、本研究の趣旨に賛同し、ご協力いただきました患者の皆様にご心より感謝申し上げます。

## 引用文献

1. Hsien Seow, Lisa Barbera, Rinku Sutradhar, Doris Howell, Deborah Dudgeon, Clare Atzema, Ying Liu, Amna Husain, Jonathan Sussman, Craig Earle. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J. Clin. Oncol.*, **2011**, 29(9), 1151–1158.
2. Cecilia Sepúlveda, Amanda Marlin, Tokuo Yoshida, Andreas Ullrich. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J. Pain Symptom Manage.*, **2002**, 24(2), 91–96.
3. I J Higginson, A J Carr. Measuring quality of life: Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ*, **2001**, 322(7297), 1297–1300.
4. Molla Donaldson. Using patient-reported outcomes in clinical oncology practice: benefits, challenges and next steps. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes. Res.*, **2006**, 6(1), 87–95.
5. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. **2009**.  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims> (Accessed 5 Aug 2019)
6. Andrew Garratt, Louise Schmidt, Anne Mackintosh, Ray Fitzpatrick. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ*, **2002**, 324(7351), 1417–1419.
7. Mogens Groenvold, Morten A. Petersen, Neil K. Aaronson, Juan I. Arraras, Jane M. Blazeby, Andrew Bottomley, Peter M. Fayers, Alexander de Graeff, Eva Hammerlid, Stein Kaasa, Mirjam A. G. Sprangers, Jakob B. Bjorner. EORTC QLQ-C15-PAL: the new standard in the assessment of health-related quality of life in advanced cancer? *Palliat. Med.*, **2006**, 20(2), 59–61.
8. Johannes M Giesinger, Fabio Efficace, Neil Aaronson, Melanie Calvert, Derek Kyte, Francesco Cottone, David Cella, Eva-Maria Gamper. Past and Current Practice of Patient-Reported Outcome Measurement in Randomized Cancer Clinical Trials: A Systematic Review. *Value in Health*, **2021**, 24(4), 585–591.
9. Ethan Basch, Allison M. Deal, Amylou C. Dueck, Howard I. Scher, Mark G. Kris, Clifford Hudis, Deborah Schrag. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA*, **2017**, 318(2), 197–198.
10. Simon Noah Etkind, Barbara A. Daveson, Wingfai Kwok, Jana Witt, Claudia Bausewein, Irene J. Higginson, Fliss E. M. Murtagh. Capture, transfer, and feedback of patient-centered outcomes data in palliative care populations: does it make a difference? A systematic review. *J. Pain Symptom Manage.*, **2015**, 49(3), 611–624.

11. Jordanka Kirkova, Mellar P. Davis, Declan Walsh, Eoin Tiernan, Norma O'Leary, Susan B. LeGrand, Ruth L. Lagman, K. Mitchell Russell. Cancer symptom assessment instruments: a systematic review. *J. Clin. Oncol.*, **2006**, 24(9), 1459–1473.
12. 淀川キリスト教病院ホスピス編. 緩和ケアマニュアル第5版. 最新医学社, **2008**.
13. Ethan Basch. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N. Engl. J. Med.*, **2010**, 362(10), 865–869.
14. Naoki Matsuo, Tatsuya Morita, Satoru Iwase. Efficacy and undesirable effects of corticosteroid therapy experienced by palliative care specialists in Japan: a nationwide survey. *J. Palliat. Med.*, **2011**, 14(7), 840–845.
15. Vera Peuckmann, Frank Elsner, Norbert Krumm, Peter Trottenberg, Lukas Radbruch. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2010**, (11), CD006788.
16. Jennifer M. Hinkel. NCCN survey identifies cancer-related fatigue as an area of need for education. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, **2009**, 6(6), 528–535; quiz 534–535.
17. Nanako Koyama, Chikako Matsumura, Hiroaki Morii, Chiaki Hasegawa, Daiki Hira, Yataro Daigo, Tomohiro Terada, Yoshitaka Yano. Investigation of Optimal Time for Starting Betamethasone Using Fatigue Scores and Prognostic Nutritional Index in Terminally Ill Patients With Cancer-Related Fatigue. *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, **2017**, 34, 449–455.
18. Naoki Matsuo, Tatsuya Morita, Yoshinobu Matsuda, Kenichiro Okamoto, Yoshihisa Matsumoto, Keisuke Kaneishi, Takuya Odagiri, Hiroki Sakurai, Hideki Katayama, Ichiro Mori, Hirohide Yamada, Hiroaki Watanabe, Taro Yokoyama, Takashi Yamaguchi, Tomohiro Nishi, Akemi Shirado, Shuji Hiramoto, Toshio Watanabe, Hiroyuki Kohara, Satofumi Shimoyama, Etsuko Aruga, Mika Baba, Koki Sumita, Satoru Iwase. Predictors of Responses to Corticosteroids for Cancer-Related Fatigue in Advanced Cancer Patients: A Multicenter, Prospective, Observational Study. *J. Pain Symptom Manage.*, **2016**, 52(1), 64–72.
19. 池永昌之, 恒藤暁, 前野宏, 宮地ますみ, 柏木哲夫. 緩和医療における全身倦怠感と食欲不振に対するステロイドの有効性と副作用. *ターミナルケア*, **1997**, 7(2), 162–168.
20. Nicholas A. Christakis, Elizabeth B. Lamont. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *BMJ*, **2000**, 320(7233), 469–472.
21. Tatsuya Morita, Junichi Tsunoda, Satoshi Inoue, Satoshi Chihara. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support. Care Cancer*, **1999**, 7(3), 128–133.
22. Marco Pirovano, Marco Maltoni, Oriana Nanni, Mauro Marinari, Monica Indelli, Giovanni Zaninetta, Vincenzo Petrella, Sandro Barni, Ernesto Zecca, Emanuela Scarpi, Roberto Labianca, Dino Amadori, Gino

- Luporini. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. *J. Pain Symptom Manage.*, **1999**, 17(4), 231–239.
23. David Hui, Carlos Eduardo Paiva, Egidio G. Del Fabbro, Christopher Steer, Jane Naberhuis, Marianne van de Wetering, Paz Fernández-Ortega, Tatsuya Morita, Sang-Yeon Suh, Eduardo Bruera, Masanori Mori. Prognostication in advanced cancer: update and directions for future research. *Support. Care Cancer*, **2019**, 27(6), 1973–1984.
  24. Koji Amano, Isseki Maeda, Tatsuya Morita, Tomofumi Miura, Satoshi Inoue, Masayuki Ikenaga, Yoshihisa Matsumoto, Mika Baba, Ryuichi Sekine, Takashi Yamaguchi, Takeshi Hirohashi, Tsukasa Tajima, Ryohei Tatara, Hiroaki Watanabe, Hiroyuki Otani, Chizuko Takigawa, Yoshinobu Matsuda, Hiroka Nagaoka, Masanori Mori, Hiroya Kinoshita. Clinical implications of C-reactive protein as a prognostic marker in advanced cancer patients in palliative care settings. *J. Pain Symptom Manage.*, **2016**, 51(5), 860–867.
  25. Fade Aziz Mahmoud, Nilo I Rivera. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr. Oncol. Rep.*, **2002**, 4(3), 250–255.
  26. Chantal Quinten, Francesca Martinelli, Corneel Coens, Mirjam A. G. Sprangers, Jolie Ringash, Carolyn Gotay, Kristin Bjordal, Eva Greimel, Bryce B. Reeve, John Maringwa, Divine E. Ediebah, Efstathios Zikos, Madeleine T. King, David Osoba, Martin J. Taphoorn, Henning Flechtner, Joseph Schmucker-Von Koch, Joachim Weis, Andrew Bottomley, Patient Reported Outcomes and Behavioral Evidence (PROBE) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Clinical Groups. A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer*, **2014**, 120(2), 302–311.
  27. Yong Joo Lee, Sang-Yeon Suh, Youn Seon Choi, Jae Yong Shim, Ah-Ram Seo, Sung-Eun Choi, Hong-Yup Ahn, Eunji Yim. EORTC QLQ-C15-PAL quality of life score as a prognostic indicator of survival in patients with far advanced cancer. *Support. Care Cancer*, **2014**, 22(7), 1941–1948.
  28. Chantal Quinten, Corneel Coens, Murielle Mauer, Sylvie Comte, Mirjam A. G. Sprangers, Charles Cleeland, David Osoba, Kristin Bjordal, Andrew Bottomley, EORTC Clinical Groups. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol.*, **2009**, 10(9), 865–871.
  29. Donald P. Braun, Digant Gupta, Edgar D. Staren. Predicting survival in prostate cancer: the role of quality of life assessment. *Support. Care Cancer*, **2012**, 20(6), 1267–1274.
  30. Justyna Mierzynska, Claire Piccinin, Madeline Pe, Francesca Martinelli, Carolyn Gotay, Corneel Coens, Murielle Mauer, Alexander Eggermont, Mogens Groenvold, Kristin Bjordal, Jaap Reijneveld, Galina

- Velikova, Andrew Bottomley. Prognostic value of patient-reported outcomes from international randomised clinical trials on cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.*, **2019**, 20(12), e685–698.
31. Christine Miaskowski. Symptom clusters: establishing the link between clinical practice and symptom management research. *Support. Care Cancer*, **2006**, 14(8), 792–794.
  32. M J Dodd, C Miaskowski, S M Paul. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncol. Nurs. Forum.*, **2001**, 28(3), 465–470.
  33. Skye Tian Dong, Phyllis N Butow, Daniel S J Costa, Melanie R Lovell, Meera Agar. Symptom clusters in patients with advanced cancer: a systematic review of observational studies. *J. Pain Symptom Manage.*, **2014**, 48(3), 411–450.
  34. Sriram Yennurajalingam, Janet L Williams, Gary Chisholm, Eduardo Bruera. Effects of Dexamethasone and Placebo on Symptom Clusters in Advanced Cancer Patients: A Preliminary Report. *Oncologist*, **2016**, 21(3), 384–390.
  35. Gemma Cramarossa, Edward Chow, Liying Zhang, Gillian Bedard, Liang Zeng, Arjun Sahgal, Vassilios Vassiliou, Takefumi Satoh, Palmira Foro, Brigitte B Y Ma, Wei-Chu Chie, Emily Chen, Henry Lam, Andrew Bottomley. Predictive factors for overall quality of life in patients with advanced cancer. *Support. Care Cancer*, **2013**, 21(6), 1709–1716.
  36. R. K. Portenoy, H. T. Thaler, A. B. Kornblith, J. M. Lepore, H. Friedlander-Klar, N. Coyle, T. Smart-Curley, N. Kemeny, L. Norton, W. Hoskins, H. Scher. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual. Life Res.*, **1994**, 3(3), 183–189.
  37. Mitsunori Miyashita, Kazuko Matoba, Tomoyo Sasahara, Yoshiyuki Kizawa, Misae Maruguchi, Mayumi Abe, Masako Kawa, Yasuo Shima. Reliability and validity of the Japanese version of the Support Team Assessment Schedule (STAS-J). *Palliat. Support. Care*, **2004**, 2(4), 379–385
  38. Marin Golčić, Renata Dobrila-Dintinjana, Goran Golčić, Ira Pavlović-Ružić, Lidija Gović-Golčić. Do physicians underestimate pain in terminal cancer patients? A prospective study in a hospice setting. *Clin. J. Pain*, **2018**, 34(12), 1159–1163.
  39. Satoru Iwase, Takashi Kawaguchi, Akihiro Tokoro, Kimito Yamada, Yoshiaki Kanai, Yoshinobu Matsuda, Yuko Kashiwaya, Kae Okuma, Shuji Inada, Keisuke Ariyoshi, Tempei Miyaji, Kanako Azuma, Hiroto Ishiki, Sakae Unezaki, Takuhiro Yamaguchi. Assessment of cancer-related fatigue, pain, and quality of life in cancer patients at palliative care team referral: A multicenter observational study (JORTC PAL-09). *PLoS One*, **2015**, 10(8), e0134022.
  40. Kikuko Miyazaki, Yoshimi Suzukamo, Kojiro Shimosuma, Takeo Nakayama. Verification of the psychometric properties of the Japanese version of the European Organization for Research and Treatment of

- Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 palliative (EORTCQLQ-C15-PAL). *Qual. Life Res.*, **2012**, 21(2), 335–340.
41. G. Buccheri, D. Ferrigno, M. Tamburini. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur. J. Cancer*, **1996**, 32A(7), 1135–1141.
  42. Kiran Virik, Paul Glare. Validation of the palliative performance scale for inpatients admitted to a palliative care unit in Sydney, Australia. *J. Pain Symptom Manage.*, **2002**, 23(6), 455–457.
  43. Barry J. A. Laird, Marie Fallon, Marianne J. Hjermstad, Sharon Tuck, Stein Kaasa, Pål Klepstad, Donald C. McMillan. Quality of life in patients with advanced cancer: Differential association with performance status and systemic inflammatory response. *J. Clin. Oncol.*, **2016**, 34(23), 2769–2775.
  44. Mitsunori Miyashita, Makoto Wada, Tatsuya Morita, Mayumi Ishida, Hideki Onishi, Yasutsuna Sasaki, Masaru Narabayashi, Tomomi Wada, Mei Matsubara, Chizuko Takigawa, Takuya Shinjo, Akihiko Suga, Satoshi Inoue, Masayuki Ikenaga, Hiroyuki Kohara, Satoru Tsuneto, Yasuo Shima. Independent validation of the Japanese version of the EORTC QLQ-C15-PAL for patients with advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage.*, **2015**, 49(5), 953–959.
  45. Mogens Groenvold, Morten Aa Petersen, Neil K. Aaronson, Juan I. Arraras, Jane M. Blazeby, Andrew Bottomley, Peter M. Fayers, Alexander de Graeff, Eva Hammerlid, Stein Kaasa, Mirjam A. G. Sprangers, Jakob B. Bjorner, EORTC Quality of Life Group. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *Eur. J. Cancer*, **2006**, 42(1), 55–64.
  46. Jacob Cohen. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Lawrence Earlbaum Associates, **1988**.
  47. Chantal Quinten, John Maringwa, Carolyn C. Gotay, Francesca Martinelli, Corneel Coens, Bryce B. Reeve, Henning Flechtner, Eva Greimel, Madeleine King, David Osoba, Charles Cleeland, Jolie Ringash, Joseph Schmucker-Von Koch, Martin J. B. Taphoorn, Joachim Weis, Andrew Bottomley. Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. *J. National Cancer Institute*, **2011**, 103(24), 1851–1858.
  48. Francis Lau, Vincent Maida, Michael Downing, Mary Lesperance, Nicholas Karlson, Craig Kuziemsky. Use of the Palliative Performance Scale (PPS) for end-of-life prognostication in a palliative medicine consultation service. *J. Pain Symptom Manage.*, **2009**, 37(6), 965–972.
  49. Paul A. Glare, Christian T Sinclair. Palliative medicine review: prognostication. *J. Palliat. Med.*, **2008**, 11(1), 84–103.

50. Marco Malton, Augusto Caraceni, Cinzia Brunelli, Bert Broeckaert, Nicholas Christakis, Steffen Eychmueller, Paul Glare, Maria Nabal, Antonio Viganò, Philip Larkin, Franco De Conno, Geoffrey Hanks, Stein Kaasa, Steering Committee of the European Association for Palliative Care. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations--a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J. Clin. Oncol.*, **2005**, 23(25), 6240–6248.
51. Marija Trajkovic-Vidakovic, Alexander de Graeff, Emile E Voest, Saskia C. C. M. Teunissen. Symptoms tell it all: a systematic review of the value of symptom assessment to predict survival in advanced cancer patients. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **2012**, 84(1), 130–148.
52. Atul Batra, Lin Yang, Devon J. Boyne, Andrew Harper, Winson Y. Cheung, Colleen A. Cuthbert. Associations between baseline symptom burden as assessed by patient-reported outcomes and overall survival of patients with metastatic cancer. *Support. Care Cancer*, **2020**, July 16. doi:10.1007/s00520-020-05623-6. Online ahead of print.
53. Kenneth Fearon, Florian Strasser, Stefan D. Anker, Ingvar Bosaeus, Eduardo Bruera, Robin L. Fainsinger, Aminah Jatoi, Charles Loprinzi, Neil MacDonald, Giovanni Mantovani, Mellar Davis, Maurizio Muscaritoli, Faith Ottery, Lukas Radbruch, Paula Ravasco, Declan Walsh, Andrew Wilcock, Stein Kaasa, Vickie E. Baracos. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.*, **2011**, 12(5), 489–495.
54. Patrizia Mondello, Michael Mian, Carmela Aloisi, Fausto Famà, Stefania Mondello, Vincenzo Pitini. Cancer cachexia syndrome: pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options. *Nutr. Cancer*, **2015**, 67(1), 12–26.
55. Tomoyoshi Aoyagi, Krista P. Terracina, Ali Raza, Hisahiro Matsubara, Kazuaki Takabe. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J. Gastrointest. Oncol.*, **2015**, 7(4), 17–29.
56. V. Asher, J. Lee, A. Bali. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. *Med. Oncol.*, **2012**, 29(3), 2005–2009.
57. Jaime Feliu, Ana María Jiménez-Gordo, Rosario Madero, José Ramón Rodríguez-Aizcorbe, Enrique Espinosa, Javier Castro, Jesús Domingo Acedo, Beatriz Martínez, Alberto Alonso-Babarro, Raquel Molina, Juan Carlos Cámara, María Luisa García-Paredes, Manuel González-Barón. Development and validation of a prognostic nomogram for terminally ill cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, **2011**, 103(21), 1613–1620.
58. Li-Xiang Zhang, Zhi-Jian Wei, A-Man Xu, Jian Hua Zang. Can the neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio be beneficial in predicting lymph node metastasis and promising prognostic markers of gastric cancer patients? Tumor marker retrospective study. *Int. J. Surg.*, **2018**, 56, 320–327.
59. Yoichi Nakamura, Ryohei Watanabe, Miwa Katagiri, Yoshihisa Saida, Natsuya Katada, Manabu Watanabe, Yasushi Okamoto, Koji Asai, Toshiyuki Enomoto, Takaharu Kiribayashi, Shinya Kusachi.



- Neutrophil/lymphocyte ratio has a prognostic value for patients with terminal cancer. *World J. Surg. Oncol.*, **2016**, 14, 148.
60. Arnoud J. Templeton, Mairéad G. McNamara, Boštjan Šeruga, Francisco E. Vera-Badillo, Priya Aneja, Alberto Ocaña, Raya Leibowitz-Amit, Guru Sonpavde, Jennifer J. Knox, Ben Tran, Ian F. Tannock, Eitan Amir. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl. Cancer Inst.*, **2014**, 106(6), dju124.
  61. Ross D. Dolan, Stephen T. McSorley, Paul G. Horgan, Barry Laird, Donald C. McMillan. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **2017**, 116, 134–146.
  62. Donald C. McMillan. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat. Rev.*, **2013**, 39(5), 534–540.
  63. Michael J. Proctor, David S. Morrison, Dinesh Talwar, Steven M. Balmer, Denis S. O'Reilly, Alan K. Foulis, P. G. Horgan, Donald C. McMillan. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br. J. Cancer*, **2011**, 104(4), 726–734.
  64. Graeme J. K. Guthrie, Kellie A. Charles, Campbell S. D. Roxburgh, Paul G. Horgan, Donald C. McMillan, Stephen J. Clarke. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **2013**, 88(1), 218–230.
  65. Ollie Minton, Florian Strasser, Lukas Radbruch, Patrick Stone. Identification of factors associated with fatigue in advanced cancer: a subset analysis of the European palliative care research collaborative computerized symptom assessment data set. *J. Pain Symptom Manage.*, **2012**, 43(2), 226–235.
  66. Tomofumi Miura, Yoshihisa Matsumoto, Takashi Hama, Koji Amano, Yo Tei, Ayako Kikuchi, Akihiko Suga, Takayuki Hisanaga, Tatsuhiko Ishihara, Mutsumi Abe, Keisuke Kaneishi, Shohei Kawagoe, Toshiyuki Kuriyama, Takashi Maeda, Ichiro Mori, Nobuhisa Nakajima, Tomohiro Nishi, Hiroki Sakurai, Tatsuya Morita, Hiroya Kinoshita. Glasgow prognostic score predicts prognosis for cancer patients in palliative settings: a subanalysis of the Japan-prognostic assessment tools validation (J-ProVal) study. *Support. Care Cancer*, **2015**, 23(11), 3149–3156.
  67. Ulrich Keller. Nutritional laboratory markers in malnutrition. *J. Clin. Med.*, **2019**, 8(6), 775.
  68. Sonia Cabrerizo, Daniel Cuadras, Fernando Gomez-Busto, Iñaki Artaza-Artabe, Fernando Marín-Ciancas, Vincenzo Malafarina. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. *Maturitas*, **2015**, 81(1), 17–27.
  69. Barry J. Laird, Donald C. McMillan, Peter Fayers, Kenneth Fearon, Stein Kaasa, Marie T. Fallon, Pål

- Klepstad. The Systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptom in advanced cancer. *Oncologist*, **2013**, 18(9), 1050–1055.
70. A E Bennion, A Molassiotis. Qualitative research into the symptom experiences of adult cancer patients after treatments: a systematic review and meta-synthesis. *Support. Care Cancer*, **2013**, 21(1), 9–25.
  71. Hee-Ju Kim, Deborah B McGuire, Lorraine Tulman, Andrea M Barsevick. Symptom clusters: concept analysis and clinical implications for cancer nursing. *Cancer Nurs.*, **2005**, 28(4), 270–284.
  72. Vithusha Ganesh, Liying Zhang, Bo Angela Wan, Leah Drost, May Tsao, Elizabeth Barnes, Carlo DeAngelis, Hans Chung, Patrick Diaz, Edward Chow. Symptom clusters using the EORTC QLQ-C15-PAL in palliative radiotherapy. *Ann. Palliat. Med.*, **2018**, 7(2), 192–204.
  73. Saskia C Teunissen, Alexander de Graeff, Hanneke C de Haes, Emile E Voest. Prognostic significance of symptoms of hospitalised advanced cancer patients. *Eur. J. Cancer*, **2006**, 42(15), 2510–2516.
  74. Helen M Skerman, Patsy M Yates, Diana Battistutta. Multivariate methods to identify cancer-related symptom clusters. *Res. Nurs. Health*, **2009**, 32(3), 345–360.
  75. Erin McKenzie, Liying Zhang, Pearl Zaki, Stephanie Chan, Vithusha Ganesh, Yasmeen Razvi, May Tsao, Elizabeth Barnes, Matthew K Hwang, Carlo DeAngelis, Edward Chow. Re-analysis of symptom clusters in advanced cancer patients attending a palliative outpatient radiotherapy clinic. *Ann. Palliat. Med.*, **2019**, 8(2), 140–149.
  76. Hans Prakash Sathasivam, Sumairi Ismail, Abdul Rahim Ahmad, Nor Nazaliza Basri, Hartinie Muhamad, Nur Fazilah Mohd Tahir, Chee Lynn Saw, Nurshaline Hj Kipli, Shin Hin Lau. Trigeminal neuralgia: a retrospective multicentre study of 320 Asian patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, **2017**, 123(1), 51–57.
  77. Skye T Dong, Daniel S J Costa, Phyllis N Butow, Melanie R Lovell, Meera Agar, Galina Velikova, Paulos Teckle, Allison Tong, Niall C Tebbutt, Stephen J Clarke, Kim van der Hoek, Madeleine T King, Peter M Fayers. Symptom Clusters in Advanced Cancer Patients: An Empirical Comparison of Statistical Methods and the Impact on Quality of Life. *J. Pain Symptom Manage.*, **2016**, 51(1): 88–98.
  78. Aynur Aktas, Declan Walsh, Lisa Rybicki. Symptom clusters and prognosis in advanced cancer. *Support. Care Cancer*, **2012**, 20(11), 2837–2843.
  79. Kathy P Parker, Laura P Kimble, Sandra B Dunbar, Patricia C Clark. Symptom interactions as mechanisms underlying symptom pairs and clusters. *J. Nurs. Scholarsh.*, **2005**, 37(3), 209–215.
  80. Ana Jiménez, Rosario Madero, Alberto Alonso, Virginia Martínez-Marín, Yolanda Vilches, Beatriz Martínez, Marta Feliu, Leyre Díaz, Enrique Espinosa, Jaime Feliu. Symptom clusters in advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage.*, **2011**, 42(1), 24–31.

81. Robert F. DeVellis. *Scale development: theory and applications*, 4th ed. Sage, **2012**.
82. Winson Y Cheung, Lisa W Le, Camilla Zimmermann. Symptom clusters in patients with advanced cancers. *Support. Care Cancer*, **2009**, 17(9), 1223–1230.
83. Declan Walsh, Lisa Rybicki, Kristine A Nelson, Sinead Donnelly. Symptoms and prognosis in advanced cancer. *Support. Care Cancer*, **2002**, 10(5), 385–388.
84. Jaw-Shiun Tsai, Chih-Hsun Wu, Tai-Yuan Chiu, Ching-Yu Chen. Significance of symptom clustering in palliative care of advanced cancer patients. *J. Pain Symptom Manage.*, **2010**, 39(4), 655–662.
85. Dawon Baik, David Russell, Lizyka Jordan, Frances Dooley, Kathryn H Bowles, Ruth M Masterson Creber. Using the Palliative Performance Scale to Estimate Survival for Patients at the End of Life: A Systematic Review of the Literature. *J. Palliat. Med.*, **2018**, 21(11), 1651–1661.

## 付録

付録1. 緩和医療行動スケール (Palliative Performance Scale, PPS) の評価方法

付録2. EORTC QLQ-C15-PAL (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative) のスコア換算表

付録3. STAS-J 症状版 (Support Team Assessment Schedule Japanese version) の評価シート

付録 1. 緩和医療行動スケール (Palliative Performance Scale, PPS) の評価方法

	起居	活動と症状	ADL	経口摂取	意識レベル	
100	100%起居している	正常の活動が可能 症状なし	自立	正常	清明	
90		正常の活動が可能 いくらかの症状がある				
80		いくらかの症状はあるが、 努力すれば正常の活動が可能				
70	ほとんど起居している	何らかの症状があり 通常の仕事や業務が困難	時に介助	正常 または 減少	清明 または 混乱	
60		明らかな症状があり 趣味や家事を行うことが困難				
50	ほとんど座位か 横たわっている	著明な症状があり どんな仕事もすることが困難	しばしば介助	減少	清明 または 混乱 または 傾眠	
40	ほとんど臥床		ほとんど介助			
30	常に臥床		全介助			減少
20						数口以下
10						マウスケア のみ

項目は、左側 (起居) から右側に、優先度が高い順に並べられている。左から順にみて、患者にもっともあてはまるレベルを決定する。

Anderson F, et al. Palliative performance scale (PPS): a new tool. *J. Palliat. Care*, 1996, 12, 5-11. より作成

付録 2. EORTC QLQ-C15-PAL (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative) のスコア換算表

機能スケール					症状スケール					全般的 QOL	
身体的機能 (PF)		感情的機能 (EF)			呼吸困難 (DY) <sup>a</sup>		痛み (PA) <sup>b</sup>			QOL	
Q1-3 合計	PF スコア	Q13	Q14	EF スコア	Q4	DY スコア	Q5	Q12	PA スコア	Q15	スコア
0	0	1	1	100	1	0	1	1	0	1	0
1	6.7	1	2	83.3	2	16.7	1	2	22.2	2	16.7
2	13.3	1	3	66.7	3	50	1	3	33.3	3	33.3
3	20	1	4	50	4	100	1	4	55.6	4	50
4	26.7	2	1	83.3			2	1	22.2	5	66.7
5	33.3	2	2	66.7			2	2	33.3	6	83.3
6	46.7	2	3	50			2	3	55.6	7	100
7	60	2	4	41.7			2	4	66.7		
8	73.3	3	1	66.7			3	1	33.3		
9	93.3	3	2	50			3	2	44.4		
		3	3	41.7			3	3	66.7		
		3	4	16.7			3	4	88.9		
		4	1	50			4	1	44.4		
		4	2	41.7			4	2	66.7		
		4	3	16.7			4	3	88.9		
		4	4	0			4	4	100		

EORTC QLQ-C15-PAL の各評価項目における生スコアと換算スコアの対応をまとめたスコアリングのアルゴリズムである。Q1～Q15 は質問番号とそのスコア (生スコア)、各項目の右列は換算後のスコアを表している。機能面・QOL はスコアが高いほど良好であり、症状はスコアが低いほど良好であることを示す。

<sup>a</sup> 呼吸困難：単一項目からなる不眠 (Q6)、食欲不振 (Q8)、嘔気嘔吐 (Q9)、便秘 (Q10) についても同様に対応する。

<sup>b</sup> 痛み：2 項目からなる倦怠感 (Q7 と Q11) についても同様に対応する。

M. Groenvold, et al., Addendum to the EORTC QLQ-C30 Scoring manual: Scoring of the EORTC QLQ-C15-PAL. (2006) より改変して作成

付録3. STAS-J 症状版 (Support Team Assessment Schedule Japanese version) の評価シート

## STAS-J 症状版

### 症状が患者に及ぼす影響

0= なし

1= 時折、断続的。患者は今以上の治療を必要としない。(現在の治療に満足している、介入不要)

2= 中等度。時に悪い日もあり、日常生活動作に支障をきたすことがある。(薬の調節や何らかの処置が必要だがひどい症状ではない)

3= しばしばひどい症状があり、日常生活動作や集中力に著しく支障をきたす。(重度、しばしば)

4= ひどい症状が持続的にある。(重度、持続的)

\* 評価不能

疼痛	0	1	2	3	4	*
しびれ	0	1	2	3	4	*
全身倦怠感	0	1	2	3	4	*
呼吸困難	0	1	2	3	4	*
せき	0	1	2	3	4	*
たん	0	1	2	3	4	*
嘔気	0	1	2	3	4	*
嘔吐	0	1	2	3	4	*
腹満	0	1	2	3	4	*
口渇	0	1	2	3	4	*
食欲不振	0	1	2	3	4	*
便秘	0	1	2	3	4	*
下痢	0	1	2	3	4	*
尿閉	0	1	2	3	4	*
失禁	0	1	2	3	4	*
発熱	0	1	2	3	4	*
ねむけ	0	1	2	3	4	*
不眠	0	1	2	3	4	*
抑うつ	0	1	2	3	4	*
せん妄	0	1	2	3	4	*
不安	0	1	2	3	4	*
浮腫	0	1	2	3	4	*
その他( )	0	1	2	3	4	*