



Comparison of Symptom Severity and Progression in Advanced Cancer Patients Among Different Care Settings: A Secondary Analysis

白石，龍人

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2023-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8753号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100489978>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Comparison of Symptom Severity and Progression in Advanced Cancer Patients Among Different Care Settings: A Secondary Analysis

異なるケア環境の間で進行がん患者における症状の重症度と進行度の比較：2次解析

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

先端緩和医療学

(指導教員：南 博信 教授)

白石 龍人

背景

どのようなケア環境においても、死の直前の症状管理は患者とその家族にとって重要である。緩和ケアは、特に終末期において、緩和ケア病棟（Palliative Care Unit: PCU）や在宅での患者とその家族の症状コントロール、満足度、心理的サポートを改善する。

現在、世界の患者の半数以上が自宅で最期を迎えることを希望しており、病院よりも自宅で最期を迎える方が Quality of life (QOL) が高いとされている。厚生労働省によると、日本では、約 70% の国民が自宅での死を望んでいるが、実際には 16% しか自宅で亡くなっていない。木澤らの研究によると、進行がん患者が終末期に自宅で過ごすことの障壁には、病気の進行に対する不安、治療や病状に関する医師の不十分な説明などとともに、不十分な症状管理などが挙げられている。

PCU と在宅での症状の変化を比較した研究は Eagar らによる 1 件のみであり、PCU で緩和ケアを受けている患者は、在宅の患者と比較して、重篤な症状を合併しない可能性が 3.7 倍高いことが報告されている。また、在宅で緩和ケアを受けている患者は、全体的に症状緩和が不十分であり、倦怠感や呼吸困難が悪化していた。しかし、その研究では、病期や推定予後など症状の重症度に関連する患者背景を調整していないこと、その研究での症状の変化はケアの開始から終了までの期間における重篤な症状の数の変化として定義されており症状緩和の程度という点では患者の個別な症状の変化が評価されていない可能性があること、などいくつかの限界があった。

本研究の主要な目的は、進行がん患者において、PCU に入院した患者と在宅療養を行った患者との間で、介入時から死亡 3 日前までに症状が悪化した患者の割合を比較することである。また、患者が専門的緩和ケアを受けている期間中の症状悪化に関連する因子を探索することを副次目的とした。

方法

緩和ケアを受けている進行がん患者を対象とした 2 つの多施設前向きコホート研究 (East Asian collaborative cross-cultural Study to Elucidate the Dying process [EASED] study 研究 (PCU) および Come Home study 研究 (在宅) を利用した二次解析を行った。EASED 研究は、2017 年 1 月から 12 月の期間に国内 23 の PCU で実施された。Come Home 研究は、2017 年 7 月から 12 月の期間に国内 45 の在宅緩和ケアサービスで実施された。

症状の重症度は、Integrated Palliative Care Outcome Scale (IPOS) スタッフ版 (日本語版) を用いて、疼痛、呼吸困難、倦怠感、口渴、眠気を評価した。また、呼吸困難 (IPOS) は介入時にしか評価されなかったため、症状緩和の程度を比較するには不十分であると考えられたため、呼吸困難の評価には、Palliative Prognostic Index (PPI) の呼吸困難下位尺度も使用した。症状の重症度に影響する可能性のある背景因子を調整するために、病期、推定予後 ([Prognosis in Palliative Care Study predictor models-A: PiPS-A])、症状、治療内容 (オピオイド投与量 [経口モルヒネ換算 oral morphine equivalent: OME]) などのデ

ータも収集した。

介入時から死亡 3 日前までの症状の変化を、安定、改善、悪化（それぞれ、変化なし、1 ポイント以上改善、1 ポイント以上悪化）と定義した。

まず記述統計を行った。介入時から死亡 3 日前までの症状の変化は、カイ二乗検定を用いて PCU 群と在宅群で比較した。次に、多重代入法を適用し、多変量ロジスティック回帰分析を用いて専門的緩和ケアを受けている期間中の症状悪化に関する因子を探査した。

結果

期間中に合計 2998 名が登録された (PCU 1896 名、在宅 1102 名)。その内、死亡日が不明のため 121 名が除外された (PCU 6 名、在宅 115 名)。最終的に 2877 名 (PCU 1890 名、在宅 987 名) が解析対象となった。平均年齢は 72.5 歳 (95%信頼区間、72.1-73.0、群間差なし) で、52.7% が男性であった (PCU 50.8% vs. 在宅 56.4% ; p=0.004)。がんの原発部位は、消化管・肝胆道系および膵臓 (48.0%) が最も多く、次いで肺 (17.3%) であった (群間差なし)。約 80% の患者は PiPS-A で、日または週単位の予後と推定された (PCU 85.4% vs. 在宅 73.0% ; p<0.001)。

介入時および死亡 3 日前に症状強度が高かった患者の割合の比較

介入時、在宅群よりも PCU 群で有意に強度が高かった患者の割合が多かった症状は、呼吸困難、口渴、眠気であったが、PCU 群よりも在宅群で有意に強度が高かった患者の割合が多かった症状はなかった。死亡 3 日前の時点で、在宅群よりも PCU 群で有意に強度が高かった患者の割合が多かった症状は、呼吸困難と倦怠感であったのに対し、疼痛は在宅群で PCU 群よりも有意に強度が高かった患者の割合が多かった症状であった。

死亡 1 週間前にオピオイドを投与された患者の割合 ($OME \geq 60\text{mg}/\text{日}$) は、在宅群よりも PCU 群で有意に多かった (24.1% vs. 18.2% ; p<0.001)。

介入時から死亡 3 日前までの症状の変化

在宅群では、PCU 群に比べて、疼痛 (17.1% vs. 3.8% ; p<0.001) と眠気 (32.6% vs. 22.2% ; p<0.001) が悪化した患者の割合が有意に多かった。呼吸困難 (14.8% vs. 16.0% ; p=0.095)、倦怠感 (26.8% vs. 22.8% ; p=0.365)、口渴 (22.6% vs. 18.6% ; p=0.235) が悪化した患者の割合は、在宅群と PCU 群で有意差は認められなかった。

多変量ロジスティック回帰分析による症状悪化と関連する因子の検討

多変量ロジスティック回帰分析による調整モデルでは、5 つの症状 (疼痛、呼吸困難、倦怠感、口渴、眠気) が悪化した患者の割合は、在宅群と PCU 群で差はなかった。

呼吸困難の悪化と有意な正の関連を示した因子は、介入時の原発性肺がん (オッズ比 [odds ratio: OR] 1.48 ; p = 0.020)、介入時の肺転移 (OR 1.41 ; p < 0.001)、介入時の胸水貯留 (OR 1.30 ; p = 0.046) であった。

さらに、倦怠感の悪化と有意な負の関連を示した因子は、介入時の PiPS-A で週単位の予後を予測 (OR 0.72 ; p = 0.014) および介入時の PiPS-A で日単位の予後を予測 (OR 0.51 ;

$p = 0.002$) であった。眠気の悪化については、介入時の PiPS-A で日単位の予後を予測 (OR 0.66; $p = 0.038$) のみが有意な負の関連因子であった。

しかし、疼痛の悪化や口渴の悪化については、有意な関連因子はみられなかった。

考察

本研究の最も重要な知見は、病期、推定予後、症状、治療法などの患者背景を調整した後、5つの症状（疼痛、呼吸困難、倦怠感、口渴、眠気）が悪化した患者の割合は、PCU群と在宅群で有意差がなかったことである。

第2の重要な所見は、すべての症状が悪化した患者の割合は PCU 群と在宅群で有意差がなかったにも関わらず、死亡 1 週間前のオピオイド投与量 ($OME \geq 60\text{mg}/\text{日}$) は、在宅群よりも PCU 群で有意に多かったことである。PCU と在宅緩和ケアとの間でオピオイド投与量を直接比較した研究は見つからなかったが、異なるケア環境におけるオピオイド投与量を比較した研究はいくつかあった。ある研究では、PCU に入院した患者は、腫瘍病棟に入院した患者よりもオピオイド投与量が多かった。別の研究では、在宅で緩和ケアを受けている患者は、最期の 2 週間に安定した量のオピオイドを投与されていた。PCU では在宅よりも症状を頻繁に評価する傾向があり、その結果、より高用量のオピオイドが使用されることを示しているのかもしれない。また、医師が PCU 患者の治療に介入する際の閾値が在宅患者とは異なることを示しているのかもしれない。医師のオピオイド処方行動に関するインタビュー調査など、さらなる研究が必要である。

臨床的意義

本研究の結果は、在宅緩和ケアを開始する際に、「症状管理が不十分であることを恐れる」という既知の障壁について、患者、その家族、医療従事者が再考するきっかけになると考えられる。

結論

病期、推定予後、症状、治療法などの患者背景を調整した後、疼痛、呼吸困難、倦怠感、口渴、眠気が悪化した患者の割合は、在宅で緩和ケアを受けている進行がん患者と PCU で緩和ケアを受けている進行がん患者との間に有意差はなかった。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第3324号	氏名	白石 龍人
論文題目 Title of Dissertation	Comparison of Symptom Severity and Progression in Advanced Cancer Patients Among Different Care Settings: A Secondary Analysis. 異なるケア環境の間で進行がん患者における症状の重症度と進行度の比較：2次解析		
審査委員 Examiner	主査　岡山 雅之 Chief Examiner 副査　宇田 健一 Vice-examiner 副査　酒井 忠一 Vice-examiner		
	(要旨は1,000字～2,000字程度)		

背景：どのようなケア環境においても、死後の直前の症状管理は患者とその家族にとって重要である。緩和ケアは、特に終末期において、緩和ケア病棟（Palliative Care Unit: 以下、PCU）や在宅での患者とその家族の症状コントロール、満足度、心理的サポートを改善することを目的としている。厚生労働省によると、日本では約70%の国民が自宅での死を望んでいるが、実際には16%しか自宅で亡くなっていない。進行がん患者が終末期に自宅で過ごすことの障壁として、病気の進行に対する不安、治療や病状に関する医師の不十分な説明などとともに、不十分な病状管理などが報告されている。すでに緩和ケアをPCUで受けた患者と在宅で受けた患者の比較は行われおり、自宅で治療すると症状がより顕著に悪化することが示されています。しかし、先行研究では、症状の変化はケアの開始から終了までの期間における重篤な症状の数の変化と定義されており症状緩和の程度という視点では患者の個別な症状の変化が評価されていない可能性があることなどいくつかの限界があった。

目的：この研究の目的は、進行がん患者において、PCUに入院した患者と在宅療養を行った患者との間で、介入時から死亡3日前までに症状が悪化した患者の割合（有病率）を比較し、関連要因を明らかにすることである。

方法：PCUまたは在宅で緩和ケアを受けている進行がん患者を対象とした2つの多施設前向きコホート研究（East Asian collaborative cross-cultural Study to Elucidate the Dying process [EASED] study: 2017年1月から12月の期間に国内23のPCUで実施およびCome Home study: 2017年7月から12月の期間に国内45の在宅緩和ケアサービスで実施）の二次解析を実施した。症状の重症度は、Integrated Palliative Care Outcome Scale スタッフ版（日本語版）を用いて、疼痛、呼吸困難、倦怠感、口渴、眠気を評価した。介入時から死亡3日前までの症状の変化を、安定、改善、悪化と定義し、記述統計を行った後に、この症状の変化についてカイ二乗検定を用いてPCU群と在宅群で比較した。次に、多重代入法を適用し、多変量ロジスティック回帰分析を用いて緩和ケアを受けている期間中の症状悪化に関連する因子を探査した。

結果：2,998人の登録患者のうち、2,877人が分析されました。このうち、1890人の患者がPCUで緩和ケアを受け、987人が自宅で緩和ケアを受けた。平均年齢は72.5歳（95%信頼区間、72.1–73.0歳、群間差なし）で、52.7%が男性であった（PCU群50.8%vs. 在宅56.4%； $p=0.004$ ）。がんの原発部位は消化管・肝胆道系および脾臓（48.0%）が最も多く、次いで肺（17.3%）であった（群間差なし）。約80%の患者は推定予後（Prognosis in

Palliative Care Study predictor models-A: PiPS-A) で、日または週単位の予後と推定された (PCU 群 85.4%vs. 在宅 73.0% ; p<0.001)。介入時から死亡 3 日前までの症状の変化について、在宅群では、PCU 群に比べて、疼痛 (17.1% vs 3.8%; p < 0.001) と眠気 (32.6%vs 22.2%; p < 0.001) が悪化した患者の割合が有意に多かった。呼吸困難 (14.8% vs. 16.0%; p=0.095)、倦怠感 (26.8%vs. 22.8%; p=0.365)、および口渴 (22.6%vs.18.6%; p=0.235) が悪化した患者の割合は、PCU 群と在宅群とで有意差は認めなかった。多変量ロジスティック回帰分析による症状悪化と関連する因子の検討について、多変量ロジスティック回帰分析による調整モデルでは、5 つの症状 (疼痛、呼吸困難、倦怠感、口渴、眠気) が悪化した患者の割合は PCU 群と在宅群とで有意差は認めなかった。

考 察：本研究の最も重要な知見は、病気、推定予後、症状、治療法などの患者背景を調整した後、5 つの症状 (疼痛、呼吸困難、倦怠感、口渴、眠気) が悪化した患者の割合は PCU 群と在宅群で有意差がなかったことである。本研究の結果は、在宅緩和ケアを開始する際に、「症状管理が不十分であることを恐れる」という既知の障害について、患者と、その家族、医療従事者が再考するきっかけになると考える。

結 論：病気、推定予後、症状、治療法などの患者背景を調整した後、疼痛、呼吸困難、倦怠感、口渴、眠気が悪化した患者の割合は、在宅で緩和ケアを受けている進行がん患者と PCU で緩和ケアを受けている進行がん患者との間に有意差はなかった。

本研究は緩和ケアについて緩和ケア病棟と在宅診療における診療の質を比較したものであり、在宅診療における緩和ケアを推進するにあたり重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。