

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：33804

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2019

課題番号：16K15560

研究課題名（和文）集団学習アルゴリズムを用いた終末期せん妄の発症予測モデルの開発

研究課題名（英文）Predictive factors for incidence of terminal delirium in patients with cancer admitted to inpatient palliative care units

研究代表者

前田 一石（Maeda, Isseki）

聖隷クリストファー大学・看護学研究科・臨床講師

研究者番号：70706639

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：終末期せん妄は50-80%の終末期患者に認められ、約半数が治療反応性であるが、治療抵抗性のものでは最終的に持続的な鎮静を要するものもある。本研究では、終末期がん患者の臨床データを経時的に取得し、リスク因子、アウトカムに関するデータを収集し、終末期せん妄の発症予測モデルの確立を行った。1896例の終末期がん患者のデータが収集され、そのうち過活動せん妄を発症したものの割合は31.9%であった。患者背景、症状、治療の変数を用いてRandom Forest法を行ったところ、年齢、オピオイド使用量、輸液量、疼痛が過活動せん妄の発症予測モデルを構成する因子として同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はこれまで大規模なデータが得られなかった終末期せん妄に関して、緩和ケア病棟に入院した後の経時的な変化を含むデータを得て、終末期の過活動せん妄の発症危険因子の分析を行った研究である。本研究により、終末期に苦痛の多い過活動せん妄を発症する患者の予測が可能となり、同じようなリスクを有する患者のケアの質が向上するものと思われる。また経時的に測定された症状、治療、アウトカムデータを用いて、Random Forest法を適応し、臨床的な適応可能性の高い結果が得られることも示された。

研究成果の概要（英文）：Delirium is a distressing symptom frequently occurred in terminally-ill patients. The prevalence of this condition is reported to be 50-80%; patients with delirium often need palliative sedation therapy. In this study, we obtained day-to-day clinical data of terminally-ill cancer patients who admitted to inpatient palliative care unit and tried to develop predictive models for identifying patients who develop hyper-active delirium in final days of their life. Data from 1896 patients were obtained. Hyper-active delirium in the terminal phase was observed in 31.9%. Random forest method was employed using patient characteristics, symptoms, medical treatment during the end-of-lie phase as exploratory variables. Patient age, opioid consumption, hydration volume, and pain severity were detected as predictive variables for the occurrence of hyperactive delirium in terminal phase.

研究分野：緩和医療

キーワード：終末期せん妄 予測因子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

終末期せん妄は 50-80% の終末期患者に認められ、約半数が治療反応性であるが、治療抵抗性のものでは最終的に持続的な鎮静を要するものもある。治療反応性のせん妄と治療抵抗性のせん妄では治療戦略が全く変わってくるため、両者の区別は極めて重要である。すなわち、治療反応性のせん妄に対しては予防～治療に重点を置いたアプローチ、治療抵抗性のせん妄に対しては患者・家族への情報提供と時機を逸せず適切に鎮静を実施する体制を取ることが、患者・家族の苦痛を最小化するために必要となる。

現在の知見では「who: 誰がせん妄を発症するか」「what: せん妄は治療反応性であるか」のどちらも予想することが出来ない。すなわち、準備因子(高齢・認知機能障害など背景因子として存在するもの)、誘発因子(環境の変化、身体拘束など先行する要因となるもの)、直接因子(オピオイド等の薬剤、脱水、感染症、肝腎不全など発症の引き金となるもの)が累積的に関与してせん妄を引き起こすと考えられているが、個々のリスク因子がせん妄発症・治療反応性に及ぼす影響の大きさについてはほとんど知見が無い。

2. 研究の目的

本研究では、終末期がん患者の臨床データを経時的に取得し、リスク因子、アウトカム(せん妄の発症、治療抵抗性のせん妄の発症、鎮静の有無)に関するデータを収集する。得られたデータに集団学習アルゴリズム(Random Forest 法)を適用して、(1)終末期せん妄の発症予測モデル、(2)最終的に鎮静を要する治療抵抗性のせん妄の発症予測モデルを作成することを目的とする。

3. 研究の方法

ホスピス・緩和ケア病棟に入院している終末期患者に関して、観察開始時～死亡までの経時的な臨床データを記録した。得られた時系列データに対し Random Forest を適用して精度の高い予測モデルを作成する。すなわち、Bootstrap 法により数百回～数千回のデータ抽出を行い、それぞれのデータで得られた決定木を統合して最適な治療反応性/抵抗性せん妄の発症予測モデルを得る。モデルの妥当性はブートストラップ法による cross-validation に加え、観察時期をずらした validation cohort の構築により確認する。

デザイン: 多施設前向きコホート研究

適格基準: 進行・再発がんのためホスピス・緩和ケア病棟に入院中の 20 歳以上の患者
予後 3 週以内と考えられる患者 (Palliative Performance Scale: PPS を用いて診断)

除外基準: 登録時にすでにせん妄を発症している患者

持続的な深い鎮静を受けている患者

観察期間: PPS のカットオフにより観察を開始してから患者死亡まで

データ収集の方法: web 上に設置した EDC (electric data capture) システムを利用してデータを収集する。

患者背景: 年齢、性別、原発巣、転移部位、器質性脳疾患、認知症、糖尿病

全身状態: 体温、脈拍、血圧、Performance status、食事量、疼痛、呼吸困難、浮腫、

チアノーゼ、血液検査

危険因子: 脱水、感染症、低酸素血症、肝不全、腎不全、電解質異常

共治療: 輸液量、オピオイド、ステロイド、ベンゾジアゼピン系薬、抗精神病薬の使用

せん妄重症度: Richmond Agitation-Sedation Scale、DRS-R98、

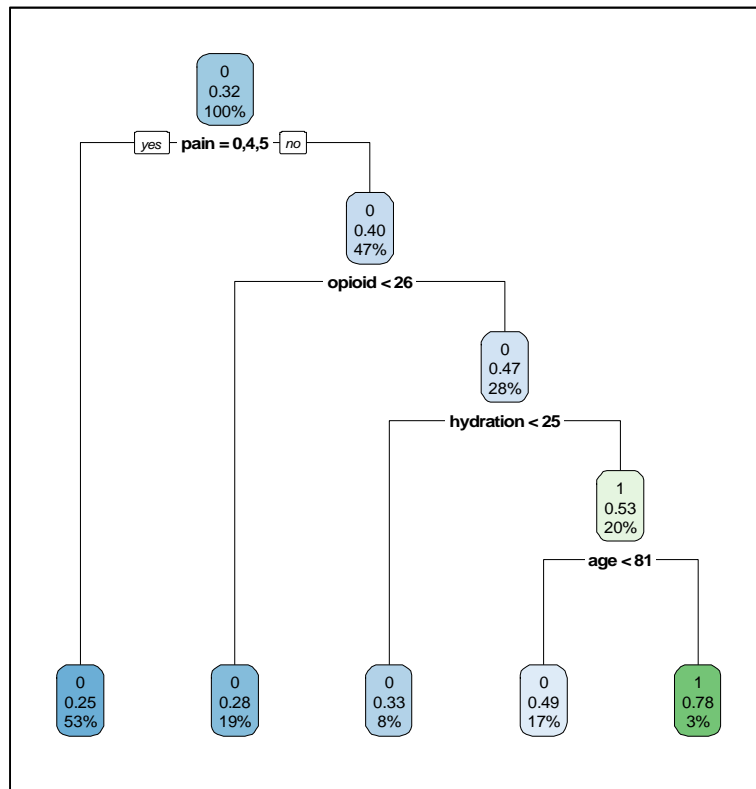
(初回のみ) Delirium Motor Subtype Scale

せん妄治療・鎮静: 使用薬剤・用量、(鎮静のみ) 実施理由

4. 研究成果

2020 年 3 月までに、多施設からなる終末期コホート研究の一環として、患者基本情報、併存疾患、がんおよび転移巣の進展度、使用薬剤、終末期せん妄の発症、持続鎮静の要否に関する情報の取得を行った。全症例の観察期間が満了し 1896 人の終末期がん患者の臨床データが得られた。その中で、Palliative Performance Scale (PPS) 20 点以下で定義される、死亡直前期の経時測定データが得られた 1396 人を対象に終末期せん妄の発症率、予測因子の検討を行った。使用された変数はアウトカム変数として過活動せん妄の発症 (DSM-5 で診断) 患者の年齢、性別、遠隔転移の有無、脳手にの有無、疼痛 (integrated palliative care outcome scale で分類)、呼吸困難 (同)、オピオイド使用量 (経口モルヒネ換算)、ステロイド使用量 (ベタメタゾン換算)、および輸液量 (連続数) である。当該集団において、終末期過活動せん妄を発症したものの割合は 31.9% (n=445) であった。背景因子として、年齢、転移巣の有無、PPS=20 点となった時点での予測生存期間はいずれも過活動せん妄の発症と関連しなかった。一方、入院後 1 週時点でのオ

ピオイド使用量(経口モルヒネ換算)は、過活動せん妄発症群で有意に多かった(89 vs 67 mg/day, $p=0.003$)。Random Forest 法を用いて、終末期過活動せん妄の発症に影響を与える因子を調べたところ、Mean Decrease Gini の大きい順に、年齢(117.6) オピオイド使用量(98.7) 原発巣(71.3) 輸液量(67.7)であった。Recursive Partitioning Trees を右図に示す。図に示す因子によって、終末期過活動せん妄の発症率が低い群から高い群まで 5 グループに分類できた。選ばれた予測因子である、疼痛、オピオイド使用量、輸液量、年齢はいずれも臨床的に妥当な項目であった。



本研究によりこれまで大規模データが得られなかったがん終末期患者の死亡直前期における過活動せん妄の発症率、発症の予測因子が明らかとなった。また経時的に測定された症状、治療、アウトカムデータを用いて、Random Forest 法を適応し、臨床的な適応可能性の高い結果が得られることも示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名 Hiratsuka Y, Yamaguchi T, Maeda I, Morita T, Mori M, Yokomichi N, Hiramoto S, Matsuda Y, Kohara H, Suzuki K, Tagami K, Yamaguchi T, Inoue A. | 4. 巻 Epub ahead of print |
| 2. 論文標題 The Functional Palliative Prognostic Index: a scoring system for functional prognostication of patients with advanced cancer. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Support Care Cancer | 6. 最初と最後の頁 Epub |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00520-020-05408-x | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 Mori I, Maeda I, Morita T, Inoue S, Ikenaga M, Sekine R, Yamaguchi T, Hirohashi T, Tajima T, Watanabe H. | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 Association Between Heart Rate and Reversibility of the Symptom, Refractoriness to Palliative Treatment, and Survival in Dyspneic Cancer Patients | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Pain Symptom Manage. | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpainsymman.2020.02.011. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|------------------------|
| 1. 著者名 Imai K, Morita T, Akechi T, Baba M, Yamaguchi T, Sumi H, Tashiro S, Aita K, Shimizu T, Hamano J, Sekimoto G, Maeda I, Shinjo T, Nagayama J, Hayashi E, Hisayama Y, Inaba K, Abo H, Suga A, Ikenaga M. | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 The Principles of Revised Clinical Guidelines about Palliative Sedation Therapy of the Japanese Society for Palliative Medicine. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Palliat Med. | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/jpm.2019.0626. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 小川 朝生 (Ogawa Asao) (10466196) | 国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・分野長 (82606) | |
| 研究分担者 | 森 雅紀 (Mori Masanori) (10771868) | 聖隷クリストファー大学・看護学研究科・臨床講師 (33804) | |
| 研究分担者 | 羽多野 裕 (Hatano Yutaka) (30516034) | 京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員講師 (24303) | |