

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：32644
 研究種目：基盤研究(C)（一般）
 研究期間：2017～2020
 課題番号：17K12265
 研究課題名（和文）分子標的治療を受ける進行がん患者へのセルフマネジメント教育プログラムの構築と検証
 研究課題名（英文）Development and verification of a self-management education program for patients with advanced cancer receiving molecular-targeted therapy
 研究代表者
 庄村 雅子（SHOMURA, Masako）
 東海大学・医学部・教授
 研究者番号：40287115
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：進行肝細胞癌で、分子標的薬レンバチニブによる治療を受ける患者60例を対象に、プログラムに基づくセルフマネジメント教育を外来看護師が実施した。アウトカムの投薬期間中央値は7.8ヶ月、生存期間中央値は10.0ヶ月、有効性は、DCR65%であった。治療開始後3か月目のHRQOLは、セルフマネジメント支援を行っても、3つの機能的サブスケールで低下傾向が示された。進行HCCの分子標的薬は6種類に増え、今後は新薬に対応した症状マネジメント内容の改定、6か月間介入しない群を設け、介入群と比較すること、及び症例数を増やし治療によらず介入が良好なアウトカムをもたらすことを実証することが課題となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
 肝細胞癌は肝疾患・がん対策基本法で国策として取り組まれ、早期発見によっても生存率は依然低い難治ながんである。現在進行肝がん患者に適応できる分子標的治療は6種類で、全て外来で行われ患者が自身で症状を観察し適切な対処を講じることが求められる。本研究が検証したセルフマネジメント教育プログラムは、患者が自身で症状に上手く対処でき、生活の質や生存期間などのアウトカムを改善する上で非常に重要な位置を占める。

研究成果の概要（英文）： In 60 patients with advanced hepatocellular carcinoma who were treated with the molecularly targeted drug lenvatinib, a program-based self-management education was provided by outpatient nurses. The median treatment duration was 7.8 months, the median overall survival was 10.0 months, and the disease control rate was 65%. HRQOL, which was the third month after the start of treatment, showed a downward trend on three functional subscales even with self-management support.
 The number of molecularly targeted therapies of advanced HCC has increased to six, and in the future, it has become a challenge to revise the symptom management contents corresponding to the new drug, to set up a group that does not intervene for 6 months, to compare it with the intervention group, and to increase the number of cases and demonstrate that interventions can result in a good outcome regardless of treatment.

研究分野：がん看護学

キーワード：肝細胞がん 進行がん 分子標的治療 セルフマネジメント

1. 研究開始当初の背景

進行がんに対する分子標的治療は、薬剤ごと多彩な有害事象を呈する一方で、安全性の確立や症状マネジメントが進歩し、患者の現病進行のない生存期間(**Progression Free Survival; PFS**) や全生存期間(**Overall survival; OS**) の延長(**Thierry et al.,2020**) および生活の質(**Quality Of Life; QOL**) の向上(**Thierry et al.,2021**) への寄与が報告されている。進行がんで分子標的治療を受ける患者は、がん治療の双方の症状を抱えケアニーズが高く、急速な治療法略の開発により患者数は増し、セルフマネジメント教育の確立が急がれる。セルフマネジメント(**安酸, 2011**) とは、患者が自分の病気や治療に関する正しい知識・技術をもち、その人に固有の症状に自分自身でうまく対処していく能力を育む考え方で、患者教育において注目され成果を挙げている。セルフマネジメント教育は、糖尿病や心臓病などの患者を対象とした国内外の研究において、医療者と患者とのパートナーシップの構築、患者への正しい情報提供、疾病受容の促進、療養に対する自信や自己効力感の向上などの成果が報告されている。がん患者にも特定の症状を持つ患者や化学療法(**Hanai et al,2016**) を受ける患者を中心にセルフマネジメントの介入研究が実施されはじめているが、分子標的治療を受けているがん患者のセルフマネジメントに関する介入研究は、国内外において **Feasibility study** を含み近年散見され始めているにすぎない。

分子標的薬は、標的をがん遺伝子から免疫系にまで発展させ(免疫チェックポイント抗体など)薬理作用や有害事象、療養生活上の注意点などはますます多様化し、この治療の急速な普及に伴い患者教育も拡張に向けた転換点にあるが、患者教育に有用なセルフマネジメント教育にはほとんど取り組まれていない。

本研究では、先行研究の肝がん用のセルフマネジメント教育方略を、分子標的治療を受ける進行がん患者に応用し、包括的でニーズの高い患者教育ツールを紙面と画像により作成し、並行して分子標的治療を受ける進行がん患者に対する患者教育を実施できる看護師を育成する。専門的知識を持つ複数の看護師や他職種との協働により集団および個別の患者教育を実施し、より実行可能で普及しやすいセルフマネジメント教育プログラムを構築する。プログラムの評価は、進行がん患者のセルフマネジメント教育に関する文献レビューと、介入する看護師間のアクションリサーチ、および教育を受ける患者に対する情報量、自己効力感、**QOL** を量的尺度と質的手法との双方を用い綿密に行う。

2. 研究の目的

本研究では、分子標的治療を受ける進行がん患者のセルフマネジメント教育プログラムを開発し、比較試験により有効性を検証して、広く普及可能なように標準化することを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 分子標的治療を受ける進行がん患者に対するセルフマネジメント教育プログラムの試作
専門職と外来患者を対象にした実態調査と包括的文献レビューにより患者用テキストを試作し、肝専門医・看護師・患者と用語や内容の確認を行う。薬剤・レジメンごとの患者用資料・記録用冊子は業者のテキストを活用する。
患者10名程度に実際に、試作版患者用テキストと業者の資料とを用いて外来看護師・門前薬局薬剤師が支援を行い、内容と方法の適切性を含む実行可能性の検討を行う。
- (2) 看護師・薬剤師のトレーニングプログラムの試作
看護師・薬剤師用問診表と有害事象のグレード採点シートを試作する。
看護師・薬剤師が統一した患者支援ができるよう勉強会をもつ。
アクションリサーチにより看護師・薬剤師からプログラムの実施しやすさ、改善点や有効性などの記述データを得て改善する。
- (3) 分子標的治療を受ける進行がん患者に対するセルフマネジメント教育プログラムの検証
研究協力者らの施設において、患者用、スタッフ用「分子標的治療を受ける進行がん患者に対するセルフマネジメント教育プログラム」を使用し、アウトカムの検討を行う。
アウトカムは、抗腫瘍効果(m-RECIST評価)、投薬期間、OS、有害事象発現状況、自己効力感(SEAC)、健康関連QOL(EORTC-QLQ-C30、EORTCのがん種特異な尺度)、必要な肝の情報量の質問紙(独自に作成した4段階)などとする。

4. 研究成果

- (1) 分子標的治療を受ける進行がん患者に対するセルフマネジメント教育プログラムと看護師・薬剤師のトレーニングプログラムの試作

本研究では、分子標的治療を受ける進行がん患者に対するセルフマネジメント教育の患者用テキストが完成し、実際に看護師・薬剤師が患者教育を行う段階で課題が挙がった。同じ患者用

テキストを用いても、すべての看護師・薬剤師が同じ質のセルフマネジメント教育を提供できないことが明らかとなり、本プログラムを用いて患者にセルフマネジメントプログラムを提供するスタッフ用トレーニングプログラムの作成を行った。

作成した看護師・薬剤師用トレーニングプログラムを用い、患者役に教育を行うロールプレイを行い、内容や方法の検討を行った。

(2) 分子標的治療を受ける進行がん患者に対するセルフマネジメント教育プログラムの検証

本研究では、進行肝細胞癌で、分子標的薬レンバチニブによる治療を受ける患者 60 例を対象に、2018 年 4 月 - 2020 年 9 月の期間、全例にプログラムに基づく教育を外来看護師が実施し、薬剤師が有害事象への対処を中心に受診までの中間の時期にテレフォンプォローアップを行った。

対象患者 60 例のベースライン特性は、男性 48 例(80%)、年齢 75 歳以上 26 例(43%)、HCV20 例(33%)、Child - Pugh スコア 5 点 35 例(58%)、mALBI grade: 1/2a/2b/3: 22/12/23/3、TNM stage IV: 35 例(58%)、BCLCstage: B1/B2/C: 4/25/31、AFP100ng/dL 超: 27 例(40%)であった。アウトカムの投薬期間中央値は 7.8 ヶ月、生存期間中央値は 10.0 ヶ月であった。60 例の有効性は、CR/PR/SD/PD: 0/19/20/21 で、DCR65%であった。

治療開始から 3 か月目(n=51)の有害事象は全グレードで発現の多かった順に、倦怠感 35 例(69%)、甲状腺機能低下 32 例(63%)、蛋白尿・低 albumin 各 31 例(61%)、高血圧 30 例(59%)が挙げられた。減量開始 33 例、3 か月未満の中止は 13 例であった。HRQOL の機能的ドメインのうち全般的健康感(GH)、身体機能(PF)、役割機能において、3 ヶ月間に有意な低下を認めた。BL 特性と有害事象、HRQOL の機能的ドメインを独立変数とし、多重ロジスティック解析を行った。Disease Control は、PF>70 点(p=0.04)および情緒機能>70(p=0.01)で有効性が高かった。投薬期間は、有害事象の倦怠感有[HR2.33, 95%CI: 1.16-4.70]で短く、GH>70[HR0.47, 95%CI: 0.20-0.99]で長いことが示唆された。OS は、DCP 高値[HR1.99, 95%CI: 1.03-3.86]及び有害事象の味覚異常有[HR3.11, 95%CI: 1.43-6.77]と嘔気・嘔吐有[HR7.35, 95%CI: 1.94-27.92]で不良である可能性が示唆された。

レンバチニブ治療を受ける HCC 患者の HRQOL は BL から 3 か月間に有意な低下を示した。投薬期間や OS の寄与因子である、倦怠感や味覚異常、嘔気・嘔吐などの有害事象には BL からの HRQOL と症状の評価及び薬の予防投与などの対策を講じる必要がある。レンバチニブの有効性を高め、HRQOL を維持するためには投与初期からの有害事象マネジメントを含む教育介入が重要である。また、アウトカムにポジティブに寄与する有害事象もあることを理解することも重要である。

以上から治療開始後 3 か月目の HRQOL は、セルフマネジメント支援を行っても、GH、PF、役割機能の 3 つのサブスケールで低下傾向が示された。6 か月目までのその他のアウトカムに関するデータは現在解析中である。免疫チェックポイント阻害薬を含め、2020 年 10 月までに進行 HCC に適用できる分子標的薬は 6 種類に増えた。今後は新薬に対応した症状マネジメント内容の改定、6 か月間介入しない群を設け、ランダム化比較試験によって教育プログラムの介入群と比較すること、及び症例数を増やし多様化する治療によっても介入による同様の良好なアウトカムが得られることを実証していくことが課題となった。

<引用文献>

1. Thierry A, Kai-Keen S, Tae WK., et al; Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High advanced colorectal cancer, The New England Journal of Medicine, 2020: 383, 2207-2218
2. Thierry A, Mayur A, Josephine MN., et al: Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label randomized, phase 3 trial, Lancet Oncology, 2021: 22(5)665-677
3. 安酸史子: 糖尿病患者のセルフマネジメント教育: エンパワメントと自己効力, メディカ出版, 2020
4. Hanai A, Ishiguro H, Sozu T., et al; Effects of a self-management program on antiemetic-induced constipation during chemotherapy among breast cancer patients: a randomized controlled clinical trial, Breast Cancer Res Treat, 2016 ;155,99-107

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ogushi K, Chuma M, Uojima H, Hidaka H, Numata K, Kobayashi S, Hirose S, Hattori N, Fujikawa T, Nakazawa T, Wada N, Iwasaki S, Fukushima T, Sano Y, Ueno M, Kawano K, Tsuruya K, Shomura Masako, Watanabe T, Matsunaga K, Kunishi Y, Saigusa Y, Irie K, Iwabuchi S, Kako M, Morimoto M, Kagawa T, Tanaka K, and Maeda S.	4. 巻 Volume 13
2. 論文標題 Safety and Efficacy of Lenvatinib Treatment in Child-Pugh A and B Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Clinical Practice: A Multicenter Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 385 ~ 396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/CEG.S256691	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masako Shomura, Haruka Okabe, Emi Sato, Kota Fukai, Koichi Shiraishi, Shunji Hirose, Kota Tsuruya, Yoshitaka Arase, Kazuya Anzai, and Tatehiro Kagawa	4. 巻 12
2. 論文標題 Hypothyroidism is a Predictive Factor for Better Clinical Outcomes in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Undergoing Lenvatinib Therapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3078-3091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12113078.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 庄村雅子、加川建弘、岡部春香、白石光一、広瀬俊治、鶴谷康太、安齋和也、峯徹哉	4. 巻 Suppl.1
2. 論文標題 ソラフェニブ治療を受けている進行肝がん患者のSelf-Efficacy, Health-related Quality of Life, 身体活動及びBMIの縦断的变化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Liver Cancer Journal	6. 最初と最後の頁 34-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 庄村雅子、加川建弘、岡部春香、白石光一、広瀬俊治、鶴谷康太、安齋和也、峯徹哉	4. 巻 59巻Suppl.(1)
2. 論文標題 ソラフェニブの有効性や予後を予測する健康関連QOLを含めた肝細胞癌患者特性の検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 肝臓	6. 最初と最後の頁 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 庄村雅子、岡部春香、佐藤えみ、白石光一、広瀬俊治、鶴谷康太、荒瀬吉孝、安斎和也、加川建弘
2. 発表標題 レンパチニブ 治療を受ける進行肝がん患者のHRQOLを含めた臨床経過予測因子の検討
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masako Shomura, Haruka Okabe, Sachiko Mori, Hiromi Moriya, Naho Yaguchi
2. 発表標題 Health-related quality of life factors are predictive of clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing lenvatinib therapy
3. 学会等名 2020 Oncology Nursing Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 庄村雅子、岡部春香、佐藤えみ、白石光一、広瀬俊治、鶴谷康太、荒瀬吉孝、安斎和也、加川建弘
2. 発表標題 レンパチニブ治療を受ける進行肝がん患者の臨床経過予測におけるHRQOLの意義
3. 学会等名 第23回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masako Shomura, Haruka Okabe, Emi Sato, Koichi Shiraishi, Shunji Hirose, Kota Tsuruya, Yoshitaka Arase, Kazuya Anzai, Tatehiro Kagawa
2. 発表標題 Hypothyroidism as a predictive factor for good clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing lenvatinib therapy
3. 学会等名 AASLD Liver Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masako Shomura, Haruka Okabe, Sachiko Mori, Hiromi Moriya, Naho Yaguchi, Hiromi Jono
2. 発表標題 Changes in HRQOL and predictors of clinical course in patients with advanced liver cancer treated using lenvatinib
3. 学会等名 International Conference on Cancer Nursing (ICCN) 2021 virtual (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 庄村雅子、岡部春香、白石光一、広瀬俊治、鶴谷康太、荒瀬吉孝、安斎和也、峯徹哉、加川建弘
2. 発表標題 レンパチニブ 治療を受けている進行肝細胞がん患者の健康関連QOL, Self-efficacy及び身体活動の縦断的变化の解析
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 庄村雅子、岡部春香、矢口菜穂、森祥子、森屋宏美
2. 発表標題 分子標的治療中のアルコール依存症をもつ肝細胞がん患者の両立支援
3. 学会等名 第26回日本産業精神保健学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 庄村雅子、岡部春香、森祥子、森屋宏美、矢口菜穂、城生弘美
2. 発表標題 進行肝がん患者におけるレンパチニブのHRQOLの変化と臨床経過の予測因子
3. 学会等名 第34回日本がん看護学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高比良祥子、庄村 雅子、堂下陽子
2. 発表標題 療養中の肝疾患患者に対する外来看護支援内容
3. 学会等名 第45回日本看護研究学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 庄村雅子、岡部春香、白石光一、広瀬俊治、鶴谷康太、荒瀬吉孝、安齋和也、加川建弘
2. 発表標題 レンパチニブ治療を受ける進行肝がん患者のHRQOL含めた臨床経過の予測因子
3. 学会等名 第21回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 庄村雅子、加川建弘、岡部春香、白石光一、広瀬俊治、鶴谷康太、荒瀬吉孝、安齋和也
2. 発表標題 切除不能進行肝細胞がん患者に対するレンパチニブ初期使用経験
3. 学会等名 第19回日本肝がん分子標的研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡部春香、庄村雅子
2. 発表標題 レンパチニブ治療を受ける進行肝細胞がん患者のセルフケア支援による健康関連QOL、Self-efficacyおよび身体活動量の変化
3. 学会等名 第33回日本がん看護学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 庄村雅子
2. 発表標題 ソラフェニブ治療を受けている肝がん患者の自己効力感、健康関連Quality of life、身体活動及びBMIの縦断的变化
3. 学会等名 日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 庄村雅子
2. 発表標題 ソラフェニブ治療を受けている肝がん患者の自己効力感、健康関連Quality of life及び身体活動の縦断的变化
3. 学会等名 日本看護科学学会
4. 発表年 2017年

〔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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関