

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10546

研究課題名(和文) 早期から終末期における緩和ケアの質向上をめざした薬学的支援方法の確立

研究課題名(英文) Best pharmacist support for improving palliative care from early to end of life

研究代表者

松村 千佳子 (Chikako, Matsumura)

京都薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：00549305

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：早期から終末期にいたるまで身体的苦痛を緩和することで患者満足度および患者QOLを高めるための最適な薬学的支援方法を確立した。外来がん疼痛患者における患者報告アウトカムの全般的QOLスコアは、1日の最大の痛みスコア値と有意に相関し最大の痛みスコア値の緩和が患者QOLを向上することが示された。また終末期がん患者における患者報告アウトカムと医療者による症状評価値との一致度を調査した結果、倦怠感をはじめとする主観的症状全般において医療従事者が過小評価する傾向があることが示され、患者報告アウトカムを組み合わせた症状評価が重要であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん疼痛患者における適切な薬学的支援方法については未だ明確になっておらず、患者は十分なケアを享受できていないのが現状である。そこで外来がん疼痛患者の包括的な緩和ケア方法を構築すること、また終末期がん患者の症状評価における支援方法を確立させることは非常に重要である。本研究成果である、がん疼痛患者における最適な薬学的支援方法および終末期がん患者の患者報告アウトカムを加味した症状評価は緩和ケアの質の向上に貢献することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Best pharmacist support was established to improve patient satisfaction and patient quality of life (QOL) by relieving physical pain from early to end of life. The overall QOL score of patient-reported outcomes in outpatients with cancer pain was significantly correlated with the daily maximum pain score, indicating that relief of the maximum pain improves patient QOL. In addition, our result that the agreement between patient-reported outcomes scores and symptom ratings scores by health care providers in terminal cancer patients indicated that health care providers tended to underestimate overall subjective distress symptoms, including fatigue. The results indicate the importance of symptom ratings in consideration with patient-reported outcomes.

研究分野：医療薬学

キーワード：緩和医療 QOL がん疼痛 薬剤師外来

1．研究開始当初の背景

早期からの緩和ケアは、患者の QOL 向上や精神面においての有意な改善だけでなく生存期間の延長に寄与することが報告されている (Temel JS, et al. *N Engl J Med.* 2010)。その中で多職種による包括的な治療介入が必要とされており、申請者らは早期からの薬学的支援方法として、外来がん疼痛患者に医師の診察前に疼痛評価や副作用マネジメントを継続的に実施することで良好な疼痛コントロールが得られることを明らかにしてきた (Matsumura C, et al. *Biol Pharm Bull.* 2018)。最近、医療者による疼痛評価や副作用評価の不正確さが報告されており、がん患者の症状評価に患者報告アウトカムを取り入れることが推奨されるようになってきた (Thomas M, et al. *Support Care Cancer.* 2016)。しかし、緩和ケアの質を向上するための緩和ケア介入時の患者報告アウトカムの利用方法についてはいまだ明らかにされていない。

一方、終末期がん患者はがんにより惹起される全身性炎症反応を基にした「がん悪液質」の状態にあり、食欲不振や全身倦怠感などの身体症状が高頻度で出現する。倦怠感を主要評価項目とした最初のランダム化比較試験においてステロイドが倦怠感症状を軽減することは報告されたが、長期使用の効果については検証されていない (Yennurajalingam S et al. *J Clin Oncol.* 2013)。また、生命予後 2 週間未満の患者ではステロイドの効果は不十分であったとの報告 (池永ら. ターミナルケア. 1997) があり、申請者らもステロイド投与中の倦怠感軽減率は生存期間に依存し、特に予後 2 週間未満において急激に軽減率が低下することを報告した (Matsumura C, et al. *Am J Hosp Palliat Care.* 2017)。しかし、効果判定や副作用の経時的な評価についての検討は十分ではなく、個々の患者に応じた安全かつ効果的なステロイド療法の構築には至っていない。

そこで本研究では、早期から終末期にいたるまでの包括的な緩和医療を実践することにより、痛みや倦怠感といった身体的苦痛症状の緩和をめざした最適な薬学的支援方法の確立をめざした。

2．研究の目的

外来がん疼痛患者および終末期がん患者において患者報告アウトカムを組み合わせた薬学的支援方法の検討に取り組むことを目的とした。

3．研究の方法

1) 外来がん疼痛患者における患者報告アウトカムを組み合わせた薬学的支援方法の検討

外来にてオピオイドによる治療を開始し本研究に同意が得られた患者を対象とした。対象患者は診察前薬剤師面談の実施前に QOL 評価法 [EORTC QLQ-C15-PAL (以後、QLQ-C15-PAL)] の日本語版を用いたアンケート調査にスコア値を記入した。その後、薬剤師は患者との面談時に 1 日の痛み強度を 11 段階による NRS (Numerical Rating Scale) 評価および持続痛と突出痛の有無によって分類した 4 種の痛みのパターンについて確認した。患者の性別、年齢、performance status (PS)、がん種、オピオイド鎮痛薬の種類、オピオイド鎮痛薬の定時鎮痛薬の投与量、突出痛のためのレスキュー薬の投与量、および併用された鎮痛薬などのその他のデータについては電子カルテから抽出した。

NRS および QLQ-C15-PAL の各スコア値は平均値および標準偏差 (SD) で示した。NRS スコア値と QLQ-C15-PAL スコアの間の相関性は、各患者で得られたデータ数のばらつきによる影響をなくすため、1 回目介入時の薬剤師面談時のデータのみについてスピアマンの順位相関係

数 (ρ) を用いて評価した。このとき、相関係数については < 0.30 の場合には「弱い相関」、 $0.30 \sim 0.50$ では「中程度の相関」、 > 0.5 では「強い相関」があると表現した。

次に最大、平均、最小の各痛みの強さ (worst pain, average pain, least pain) に関するそれぞれの NRS スコア値と QLQ-C15-PAL で得られた痛みに関するスコア値 (PA) との関係をプロットし、さらにこのとき痛みの 4 種のパターン別に記号を区別した。データは Microsoft Excel を使用して集計し、統計解析には Bell Curve (Social Survey Research Information Co., Ltd.) を使用した。統計的評価の際の有意水準は 0.05 または 0.01 とした。

2) 終末期がん患者における患者報告アウトカムを活用した生命予後の予測と症状評価に関する研究

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。患者背景は、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、NLR) に関するデータを電子カルテから抽出した。患者は QLQ-C15-PAL を医療者 (看護師) は STAS-J 症状版をそれぞれ用いて、入院時、1 週間後に各種症状について評価した。

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。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。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 Kaplan-Meier 法、2 群間の生存期間の比較には Log-Rank 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 STAS-J スコアの相関性はスピアマン相関係数で評価した。

4. 研究成果

1) 外来がん疼痛患者における患者報告アウトカムを組み合わせた薬学的支援方法の検討

外来がん疼痛患者への薬剤師面談において、従来の NRS と痛みのパターンの聞き取りに加えて QLQ-C15-PAL の自己記入アンケートの計 3 種類を用いて患者状態の確認を行った。同時に取得したそれぞれのデータを比較し関係性を調査することで、最大の痛みスコア (NRS) が QLQ-C15-PAL の全般的 QOL、身体的 (PF) および感情的機能 (EF) に相関した。また QLQ-C15-PAL の PA が 40 未満の場合と 60 より高い場合の痛みのパターンと最大の痛みスコア (NRS) の傾向より、突出痛の頻度と強度が PA に影響を与える可能性が示唆された。

痛みに関する評価項目である持続痛と突出痛の有無を考慮した痛みのパターン、NRS と QOL を評価する QLQ-C15-PAL の PA の関連についても調査した。その結果、PA が 40 未満の場合と 60 より高い場合で、痛みのパターンと最大の NRS に異なる傾向が示された。

これらの NRS や痛みのパターン、QLQ-C15-PAL を用いた QOL の確認といった様々な評価方法を組み合わせて用いることにより、患者状態の詳細な把握が可能になり、よりよい疼痛マネジメントにつながる事が示唆された。

2) 終末期がん患者における患者報告アウトカムを活用した生命予後の予測と症状評価に関する研究

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 の予後予測能を検討した結果、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予後予

測因子として有用であることが示された。この結果より、全身性炎症に対する客観的な評価指標だけでなく、患者報告アウトカムを注意深く評価することで終末期がん患者における短期の予後予測の一助となることが示された。

また、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結果、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。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も加味する必要性が示唆された。

以上本研究では、医療施設において薬剤師が中心となり早期から終末期にいたるまでの包括的な緩和医療を実践した。その結果を収集・解析することで、外来がん疼痛患者および終末期がん患者において患者報告アウトカムを組み合わせた薬学的支援方法の検討を行い、痛みや倦怠感といった身体的苦痛症状の緩和のための臨床的知見を得ることができた。

これらの結果は、緩和医療の質の向上をめざした最適な薬学的支援方法の確立の一助となると考える。

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 3件）

1. 著者名 Matsumura Chikako, Yamada Masami, Jimaru Yumi, Ueno Rie, Takahashi Kazushige, Yano Yoshitaka	4. 巻 44
2. 論文標題 Relationship between Pain Scores and EORTC QLQ-C15-PAL Scores in Outpatients with Cancer Pain Receiving Opioid Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 357 ~ 362
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b20-00626	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 Matsumura Chikako, Koyama Nanako, Sako Morito, Kurosawa Hideo, Nomura Takehisa, Eguchi Yuki, Ohba Kazuki, Yano Yoshitaka	4. 巻 38
2. 論文標題 Comparison of Patient Self-Reported Quality of Life and Health Care Professional-Assessed Symptoms in Terminally ill Patients With Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Hospice and Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 283 ~ 290
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1049909120944157	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 Koyama Nanako, Matsumura Chikako, Shitashimizu Yoshihiro, Sako Morito, Kurosawa Hideo, Nomura Takehisa, Eguchi Yuki, Ohba Kazuki, Yano Yoshitaka	4. 巻 21
2. 論文標題 The role of EORTC QLQ-C15-PAL scores and inflammatory biomarkers in predicting survival in terminally ill patients with cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 304
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-021-08049-3	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 Koyama Nanako, Matsumura Chikako, Tahara Yuuna, Sako Morito, Kurosawa Hideo, Nomura Takehisa, Eguchi Yuki, Ohba Kazuki, Yano Yoshitaka	4. 巻 30
2. 論文標題 Symptom clusters and their influence on prognosis using EORTC QLQ-C15-PAL scores in terminally ill patients with cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 135 ~ 143
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00520-021-06380-w	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Matsumura Chikako
2. 発表標題 Role of symptoms cluster using EORTC QLQ-C15-PAL scores and inflammatory biomarkers in predicting survival in terminally ill patients with cancer
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小山菜々子
2. 発表標題 終末期がん患者における苦痛症状と血液検査値の関連性評価および予後予測因子としての有用性に関する検討
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下清水義博
2. 発表標題 終末期がん患者における各種予後予測ツールの有用性の検討
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松村千佳子
2. 発表標題 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報告（EORTC QLQ-C15-PAL）と医療者評価（STAS-J）の関係性の検討
3. 学会等名 緩和・支持・心のケア 合同学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山菜々子, 松村千佳子, 佐古守人, 黒沢秀夫, 野村剛久, 江口由紀, 矢野義孝, 大場一輝
2. 発表標題 終末期がん患者の血液検査値と苦痛症状および予後との関連性についての検討
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019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
研究分担者	矢野 義孝 (Yano Yoshitaka) (60437241)	京都薬科大学・薬学部・教授 (34306)	

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
---------	---------