

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月30日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22790488

研究課題名（和文） がん医療における患者参加型の有害事象報告の有用性に関する研究

研究課題名（英文） Evaluation of an patient participation adverse symptom event reporting in clinical oncology

研究代表者 黒田 佑次郎 (KURODA YUJIROU)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：50538783

研究成果の概要（和文）：

本研究課題では、Patient Reported Outcome（PRO：邦訳では「患者報告アウトカム」）という概念に着目し、従来用いられてきた医療者による臨床評価（医療者評価）との関係性を、尺度開発と調査研究を通じて、量的および質的に検討をした。その結果、医療者評価の特徴として、介入することによって症状のコントロールが可能な症状（疼痛、嘔気、嘔吐、不眠等）に関して、症状の程度を高く見積もる傾向にある一方で、コントロールが困難な症状（食欲不振、呼吸困難、倦怠感）に関して、症状を低く見積もる傾向が認められた。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the relationship of Patient Reported Outcome (PRO) and Clinician Reported Outcome (CRO) by developing Pain and Fatigue item bank within Patient Reported Outcome Measuring Information System (PROMIS), and testing feasibility qualitative and quantitative analysis. The qualitative result indicated that Japanese version of PROMIS Fatigue and Pain item banks are feasible within Japanese population. By contrasting PRO and CRO quantitatively, we found CRO tend to underestimated unobservable and irreversible (symptom that hard to control) symptoms, such as anorexia, short of breath, and fatigue.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医薬薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：バイオエシックス

1. 研究開始当初の背景

病気に対する当たりし治療や診断・予防の方法は、その安全性と有効性が確認されてはじめて標準治療（科学的根拠に基づいた観点で、現在利用できる最良の治療）となる。既

存の治療法や診断よりも有効であると期待される新薬や治療法・診断方法は、安全に実施できるのか、また期待された通りの効果が得られるのかと、患者の協力を得て科学的に検証するのが臨床試験である（がん対策情報

センター)。近年、臨床試験という営みにおいて、Patient Reported Outcome (PRO: 邦訳では「患者報告アウトカム」という概念が広まりつつあり、「新しい治療法の評価」に大きな役割を担う概念として重要視されている。PROとは、医師が判定する従来の臨床評価(CRO)に対し、医師の判断を介さず、患者自身により直接新薬や治療法の有効性あるいは有用性を評価するという考え方である。

PROという用語が医学誌に登場したのは2001年と比較的新しく、その定義は「面接もしくは自己記入式質問票または生活・健康状態・治療についての日誌などのデータ収集ツールを介して患者または被験者から直接得られる情報」である。

従来、治療法の臨床評価は「生理学的アウトカム」や「医療者が評価したアウトカム(CRO)」が信頼性の高い客観的指標として多くの臨床試験で用いられてきた。PROは、それらのアウトカムとは一線を画す指標だと考えられている。

表 1. 臨床評価の情報源ごとの分類

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• 生理学的アウトカム (ヘモグロビンや呼吸器機能など)• 医療者が評価したアウトカム (CRO)• 患者報告アウトカム (PRO)• 介護者が評価したアウトカム |
|--|

PROが重要視されるに至った経緯として、以下の三つが考えられる。まず、近年の医学研究では、患者を含むすべての利害関係者の視点を含む学際的アプローチが社会的に望まれていること。つぎに、米国の Food and Drug Administration(FDA)は、医療者の解釈を介さず、患者による直接的な患者の報告である PRO を医薬品・医療機器の開発に用いるガイダンスを策定したこと。そして PRO は CRO やその他の生理学的アウトカムに比べて、有意に多くの副作用と症状に関する情報を得られることを複数の研究が示している (Bruner,1995; Fromme, 2004; Parliament,1985; Schandig, 2008; Sloan, 2002)。

一方で、日本における PRO の理解は、輸入された概念であることから、その重要性が認識されているものの、その理論的背景が、医療に関わる利害関係者 (医療者、患者、政策決定者等) に十分に共有されていない可能性がある。

2. 研究の目的

本研究課題では、PROという概念に着目し、従来用いられてきた医療者評価である CRO との関係性を、尺度開発と調査研究を通じて、量的および質的に検討をした。

(1) 患者が自身の健康状態を報告するツールである Patient Reported Outcome Measuring Information System(PROMIS)の日本語版を作成すると同時にその有効性を患者の視点から質的に検討を行う。PROMIS は米国の National Institute of Health(NIH)を中心とした研究グループにより開発され、項目反応理論のモデルを用いたものである。

(2) 医学的検査所見や他覚的所見にもとづき医師や専門家によって把握される「客観的指標 (CRO)」と、本人の意識や訴えによって表される「主観的指標 (PRO)」それぞれの特性と役割を検討する。

3. 研究の方法

(1) PROMIS は複数のドメインによって構成されているため、本研究では Pain Behavior item bank(39項目), Pain Interference item bank(41項目), Fatigue item bank(95項目)を対象とした。PROMIS 日本語版の作成にあたっては、原著者により日本語作成に関する許可を得た後、国際学会である International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) のガイドラインに基づいて日本語への翻訳を行った。すなわち、①日本語を母国語とする2名の翻訳家が各項目の日本語訳を行う (順翻訳)、②日本語訳を1つの翻訳に統一し翻訳の質の評価を行い暫定版を作成する (翻訳の一致)、③暫定版を逆翻訳し、原文と逆翻訳を比較し、概念の相違がないかを確認する (翻訳暫定版の作成)、そして④言語的妥当性を、日本語版が対象者に適切に理解されるかを面接調査で調べる。面接は一般市民であり、ひとつの項目について5名以上からの回答を得る。

(2) がん医療で頻繁に認められる症状8項目を先行研究をもとに選択し (疼痛、食欲不振、嘔気、嘔吐、便秘、呼吸困難、倦怠感、不眠)、医療者と患者が独立して、それぞれの症状について評価を行った。質問紙はBaschら (2008)を参照して作成し、選択肢は四段階評価とした。得られた回答について、“まったくない”と“少しある”を「なしまたは軽度の症状群」とし、“多い”と“とても多い”を「中等度以上の症状有り群」の2群に分け、それぞれの頻度について χ^2 検定を行った。

4. 研究成果

(1) PROMIS 日本語版作成について、原著者より許可を得た。その後、日本語版 PROMIS のワーキンググループを組織し、翻訳の方針と調査計画についてディスカッションを行った。順翻訳は、日本語を母国語とする2名の翻訳家が日本語訳し、ワーキンググループ

にて、日本語訳を1つの翻訳に統一し、翻訳の質の評価を行った（翻訳暫定版の作成）。その結果、原文と日本語訳が概念的に一致せず、暫定版の段階で訳を決定できない項目が10項目抽出された。これらに関しては、複数の訳を用意して面接調査で評価することとした。調査対象となった10名の内訳は、男性3名、女性7名であり、年齢は34～85歳であった。質的分析の結果、全体的な印象として、質問文が「能動態」と「受動態」によって、回答者の答えやすさが変わることが示された。つまり、「○○の症状によりどの程度ふだんの生活が妨げられましたか（受動態）」のほうが、主体が回答をする患者となるため、受け入れやすいことが考えられる。また、頻度（Frequency）に関する回答は客観的に数えることができるが、程度（Severity）は主観的な側面も含まれるため、回答しにくいといった反応が得られた。日本語版 PROMIS の Pain Behavior item bank, Pain Interference item bank, Fatigue item bank の翻訳暫定版を作成、10名に対する面接調査を行い、問題点とその課題を抽出した。今後、さらに面接調査を継続し、言語的妥当性の検証を進めていく必要がある。

(2) 有効回答数は、CRO が 217 名（平均年齢 ±SD=62.0±13.7）であり、PRO が 54 名（平均年齢 ±SD=65.2±12.85）であった。各症状に対する CRO と PRO それぞれにおいて、「中等度以上の症状群（回答が“多い”または“とても多い”）」の割合を算出した（表 1）。その結果、医療者評価でもっとも多かったのは、疼痛（80%）であり、嘔吐（65%）と嘔気（58%）と次いだ。患者評価では、もっとも多かったのは、倦怠感（56%）であり、食欲不振（54%）、便秘（47%）と次いだ。χ² 検定の結果、回答の頻度に偏りが認められたのは、疼痛、食欲不振、嘔気、嘔吐、便秘であった。

表 1. 各症状に対する医療者評価と患者評価ごとの「中等度以上の症状群」の割合

症状	CRO	PRO
疼痛	80%	45%
食欲不振	30%	54%
嘔気	58%	33%
嘔吐	65%	33%
便秘	15%	47%
呼吸機困難	30%	40%
倦怠感	43%	56%
不眠	40%	30%

PRO に対し CRO で「中等度以上の症状群」の割合が多かったのは、“疼痛”“嘔気”“嘔吐”“不眠”であった。一方で、CRO に対し PRO で「中等度以上の症状群」の割合が多か

ったのは、“食欲不振”“便秘”“呼吸困難”“倦怠感”であった。

CRO の特徴として、介入することによって症状のコントロールが可能な症状（疼痛、嘔気、嘔吐、不眠等）に関して、症状の程度を高く見積もる傾向にある一方で、コントロールが困難な症状（食欲不振、呼吸困難、倦怠感）に関して、症状を低く見積もる傾向が認められた。

本研究は、患者評価である PRO と医療者評価である CRO の特性を検討しており、今後 PRO 概念が日本に広まるなかで極めて重要な研究成果である。今後さらに症例を集積し、仔細に検討をしていきたい。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 7 件）

①黒田佑次郎、岩瀬 哲、岩満優美、山本大悟、梅田 恵、川口 崇、坂田尚子、倉田博史、佐倉 統、南雲 吉則、中川恵一 乳がん患者の更年期症状と QOL の関係について 総合病院精神医学 22(1):27-34, 2010.

②黒田佑次郎、岩満優美、轟慶子、石黒理加、延藤麻子、松原芽衣、岡崎賀美、山田祐司、宮岡等 緩和ケア病棟に対する認識調査-入院患者とその家族の視点の検討- Palliative Care Research 7(1):306-313, 2012.

③Fukui M, Iwase S, Sakata N, Kuroda Y, Yoshiuchi K, Nakagawa K, Quinn K, Hudson P: Effectiveness of using clinical guidelines for conducting palliative care family meetings in Japan. Supportive Care in Cancer. in press.

④ Yamamoto D, Iwase S, Yoshida H, Kuroda Y, Yamamoto C, Kitamura K, Odagiri H, Nagumo Y. Efficacy of meloxicam in combination with preoperative chemotherapy for breast cancer - Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 02-1 trial. Anticancer Res. 2011 Oct;31(10):3567-71.

⑤ Iwase S, Yamamoto D, Kuroda Y, Kawaguchi T, Kitamura K, Odagiri H, Teramoto S, Akazawa K, Nagumo Y. Phase II trial of preoperative chemotherapy for breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 trial. Anticancer Res. 2011 Apr;31(4):1483-7.

⑥ Yamamoto D, Yamamoto C, Iwase S, Kuroda Y, Odagiri H, Nagumo Y: Efficacy of vitamin E treatment for hand-foot syndrome in patients receiving

capecitabine. Breast care 5:415-416, 2010.

⑦ Yamamoto D, Iwase S, Yoshida H, Kuroda Y, Yamamoto C, Kitamura K, Odagiri H, Nagumo Y: Efficacy of S-1 in patients with capecitabine-resistant breast cancer-Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 04-1 trial. Anticancer Research. 30(9):3827-31, 2010.

[学会発表] (計 20 件)

① Kuroda Y: The impact of menopausal symptoms on quality of life among breast cancer patients. 20th Anniversary Meeting of Korean Psychosomatic Society (Seoul) 2012.6.15

② 黒田佑次郎 平成 23 年度総合病院精神医学会最優秀論文賞 (金子賞) 受賞講演 乳がん患者の更年期症状と QOL の関係について 第 24 回総合病院精神医学会 (福岡) 2011.11.25

③ Kuroda Y, Nakagawa K, Iwamitsu Y, Kotani M, Kitazawa Y, Yamada Y, Miyashita M, Sakura O: Attitude of medical recipients (patients) and medical providers (nurses and doctors) toward life and death. 19th Annual Conference of International Society for Quality of Life Research. 2012.10.24-26. Budapest, Hungary.

④ Kuroda Y, Sakata N, Sakura O, Muto K, Iwase S, Nakagawa K. A relationship between perceived self-efficacy and health-related quality of life in breast cancer patients. 41st EABCT Annual Congress. Reykjavik, Iceland (August 2011)

⑤ Kuroda Y, Iwase S, Fukui M, Kaizu M, Saklata N, Kanai Y, Nakagawa K. Efficacy and feasibility study on the use of Patient Reported Outcome by palliative care teams in Japan. IPOS 13th World Congress. Antalya, Turkey (October 2011)

⑥ Kuroda Y, Iwase S, Kawaguchi T, Sakata N, Yamaguchi T, Muto K, Sakura O, Nagumo Y, Nakagawa K. Trait Anxiety: A predictor of psychological distress and poor health-related quality of life in breast cancer patients. 12th world congress of psychooncology. 2010. Quebec, Canada.

⑦ Yamamoto D, Iwase S, Kuroda Y, Odagiri H, Kitamura K, Nagumo Y. A randomized phase II trial of capecitabine vs TS-1 as first-line treatment in unresectable or recurrent breast cancer patients. American Society of Clinical Oncology 2010 annual meeting. 2010. Chicago, U.S.

⑧ Hangai S, Kogure Y, Kuroda Y, Iwase S. Active hexose-correlated compound reduces the side effects of adjuvant luteinizing hormone-releasing hormone therapy for breast cancer: an exploratory research. 18th International Congress on Nutrition and Integrative Medicine. 2010. Hokkaido, Japan.

⑨ Kogure Y, Hangai S, Kuroda Y, Iwase S. Exploratory clinical research on active hexose-correlated compound: effect of active hexose-correlated compound on patients with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. 18th International Congress on Nutrition and Integrative Medicine. 2010. Hokkaido, Japan.

⑩ Yamamoto D, Iwase S, Kuroda Y, Odagiri H, Kitamura K, Nagumo Y: TS-1 in patients with capecitabine-resistant breast cancer. American Society of Clinical Oncology 2009 annual meeting. 2009. Orland, U.S.

⑪ 有吉恵介, 黒田佑次郎, 岩瀬哲: 乳癌患者の経済的困窮と健康関連 QOL の関係について. 第 19 回日本乳癌学会. 2011. 仙台.

⑫ 黒田佑次郎, 中川恵一, 岩瀬優美, 小谷みどり, 北沢裕, 佐倉統 「がん医療および終末期医療に関する意識調査ーがん医療をうける患者の観点ー」 第 25 回総合病院精神医学会 東京, 2012.11.30

⑬ 中川恵一, 黒田佑次郎, 北沢裕, 小谷みどり, 宮下光令, 一ノ瀬正樹 「がん医療に携わる当事者の死生観研究ー患者医師看護師の三者比較の観点からー」 第 17 回緩和医療学会学術大会 神戸, 2012/7

⑭ 黒田佑次郎, 岩瀬哲, 福井三恵子, 海津未希子, 坂田尚子, 金井良晃, 中川恵一 「緩和医療における PRO の有用性に関する研究」 『第 16 回日本緩和医療学会学術大会』 札幌, 2011/7

⑮ 黒田佑次郎, 岩瀬哲, 佐倉統, 武藤香織, 坂田尚子, 中川恵一, 南雲吉則 「乳癌患者の自己効力感と健康関連 QOL との関係について」 『第 19 回日本乳癌学会学術総会』 仙台, 2011/7

⑯ 飯岡由紀子, 梅田恵, 黒田佑次郎: ホルモン治療中の乳がん女性の困難と対処の構造化. 第 25 回日本がん看護学会学術集会. 2011/2. 神戸.

⑰ 黒田佑次郎, 岩瀬哲, 川口崇, 坂田尚子, 福井三恵子, 佐倉統, 武藤香織, 南雲吉則, 中川恵一: 転移性乳がん患者の心理的要因が健康関連 QOL に与える影響について. 第 15 回日本緩和医療学会学術大会. 2010. 東京.

⑱ 坂田尚子, 黒田佑次郎, 川口崇, 岩瀬哲, 福井三恵子, 中川恵一: 緩和医療における心理士の役割に関する探索的研究. 第 15 回日本緩和医療学会学術大会. 2010. 東京.

⑭福井三恵子, 岩瀬哲, 坂田尚子, 黒田佑次郎, 中川恵一: 質問票の導入によるがん患者の家族面談の介入効果: 第 15 回日本緩和医療学会学術大会. 2010. 東京.

⑮黒田佑次郎, 岩瀬哲, 川口崇, 佐倉統, 武藤香織, 坂田尚子, 梅田恵, 南雲吉則: 乳がん患者の特性不安が治療のプロセスにおける健康関連QOLに与える影響について. 第 18 回日本乳癌学会学術総会. 2010. 北海道.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒田 佑次郎 (KURODA YUJIRO)

東京大学・医学部附属病院緩和ケア診療部・特任助教

研究者番号: 50538783