

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：33804

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H06239

研究課題名（和文）大規模レジストリによる終末期がん患者の重大症状に対する薬物療法のエビデンス創出

研究課題名（英文）Real-world registry studies to develop clinical evidence for difficult symptoms in patients with far-advanced cancer

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） 19,100,000円

研究成果の概要（和文）：終末期がん患者においては、終末期せん妄、難治性疼痛、嘔気嘔吐といった難治性の苦痛が生じるが、これらの終末期がん患者の重大症状に対する薬物療法についての内的/外的妥当性に優れた質の高いエビデンスは乏しい。本研究では、研究期間中に終末期せん妄に対する抗精神病薬、嘔気嘔吐に対するオランザピン、オピオイド誘発性便秘症に対するナルデメジン治療について、実臨床のセッティングで有効性と安全性を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、実施可能性や倫理的な観点からランダム化比較試験の実施が困難な終末期がん患者の重大症状に関する薬物療法のエビデンスを創出する試みである。本研究の成果は診療ガイドライン等への反映を通じ患者の終末期ケアの質の向上に貢献するものとなると共に、本研究を通じて国内の緩和ケア施設のネットワーク構築および多施設共同によるレジストリ研究の実施基盤が形成され、今後のこの分野でのエビデンス創出基盤が整備されたと言える。

研究成果の概要（英文）：Far-advanced or terminally-ill cancer patients frequently experience difficult symptoms including terminal delirium, refractory pain, nausea and vomiting. However, high-quality clinical evidence for these symptoms are scarce. In this real-world registry study, we indicated safety and effectiveness of the following pharmacological interventions for vulnerable patients with advanced cancer who received palliative care through inpatient palliative care teams, palliative care units, or psycho-oncology services: anti-psychotics administration for terminal delirium; olanzapine for nausea and vomiting; and naldemedine for opioid-induced constipation.

研究分野：緩和医療

キーワード：レジストリ研究 終末期がん患者 症状緩和

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

緩和ケアは、身体的・精神的・社会的・スピリチュアルな苦痛に対応し、患者および家族の QOL を向上させることを目標とするアプローチである。終末期がん患者においては、終末期せん妄、難治性疼痛、嘔気嘔吐といった難治性の苦痛が生じるが、これらの終末期がん患者の重大症状に対する薬物療法についての内的/外的妥当性に優れた質の高いエビデンスは乏しい。

理由の1つとして、緩和ケアの対象となる終末期患者ではランダム化比較試験の実施が困難であることが挙げられる。すなわち、高度の苦痛を有する患者に対してプラセボ投与を含む実験的治療を実施することには倫理的問題を内包し、患者・家族のみならず医療者の心理的抵抗感も大きい、全身状態が不良で意識障害を伴う患者が多く研究参加への同意取得が困難、状態が急激に悪化するため脱落が多く試験を完遂できないなど、実施可能性・倫理的な観点から困難性が高い。一方、脆弱性の高い患者を対象とする緩和ケア領域においては、ランダム化比較試験もパーフェクトな方法ではない。すなわち、これまでに緩和ケア領域で実施されたランダム化比較試験では、高齢者、予後が短い患者、意識障害・臓器障害を有する患者などが対象から除外されてきた。結果的にほとんどの終末期患者はランダム化比較試験の対象とならず、外的妥当性の低い結果であったため臨床実践を変えるには至っていない現実がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、緩和ケアの実臨床を反映するデータに基づいて緩和薬物治療の有効性・安全性を明らかにすることである。ランダム化比較試験が実施できない領域における質の高いエビデンスを創出する方法論を確立することを副次的な目的とする。研究期間中に、下記のレジストリ研究を実施し研究を行った。

- 1) 終末期せん妄に対する抗精神病薬の有効性・安全性の検討
- 2) 嘔気嘔吐に対するオランザピンの有効性・安全性の検討
- 3) オピオイド誘発性便秘症に対するナデメジンの有効性・安全性の検討

3. 研究の方法

国内のホスピス・緩和ケア病棟 15 施設、緩和ケアチーム 15 施設、リエゾン精神医学グループ 10 施設の協力を得て、レジストリ研究を実施した。症例登録はオンライン上に設置した Electronic Data Capture System を用いて、各施設から当該治療を行う症例を連続的に登録した。

4. 研究成果

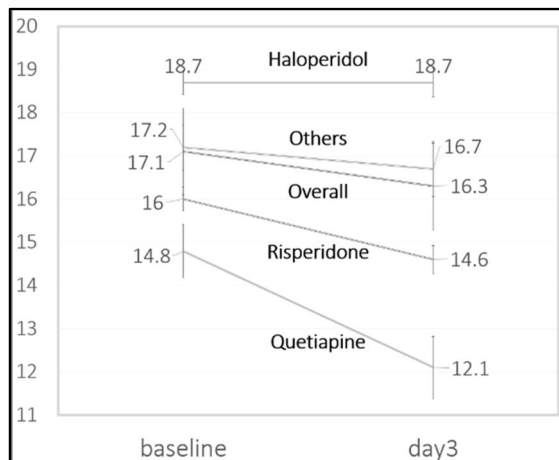
2020 年 3 月までにせん妄、嘔気嘔吐、オピオイド関連有害事象に関するレジストリ研究を行った。個々の成果について以下に示す。

1) せん妄のレジストリ研究：

せん妄 (DSM-5 により診断) を発症し抗精神病薬による治療を受けた 811 名のデータ解析を行った。せん妄重症度は Delirium Rating Scale R-98 (DRS) を使用し、治療開始時と day3 に評価された。有害事象は CTCAE ver 4.0 を使用し、治療開始時、day 3 および day 7 に評価された。いずれの評価も担当医・サイコオンコロジストが実施した。対象治療として、クエチアピン、リスペリドン、ハロペリドール、およびその他の抗精神病薬 (トラゾドン、ペロスピロン、アリピプラゾール、オランザピン、クロルプロマジン、レボメプロマジン) とした。薬剤の種類、投与量、投与経路については臨床上の判断で決定された。主解析は、一般化推定方程式 (Generalized estimating equation GEE) を用いて、治療開始時と day 3 の DRS スコアを算出した。GEE モデルでは、交絡因子として年齢、性別、原発巣、performance status、臨床的な予後予測、せん妄の原因、時点を補正した。

患者の平均年齢は 71.7 ± 11.4 歳、男性が 61.3%、主たる原発巣は肺 (23.1%)、消化管 (23.9%)、肝胆道系 (7.3%) であった。抗精神病薬治療を実施する前後の DRS スコアは図に示す通りであり、全集団において統計学的に有意なスコアの低下を認めた。この傾向は薬剤種別ではクエチアピンにのみ有意な変化が認められた。

安全性に関しては、過鎮静 (8.5%)、錐体外路症状 (9.5%) が主たる有害事象として観察されたが、重篤な有害事象は 3 例のみに認められた (めまい、低血圧、血球減少が各 1 例ずつ)。以上より、終末期がん患者におけるせん妄に対



して抗精神病薬は統計学的に有意にせん妄重症度を低下させるが、その効果量は小さい、脆弱な集団においても少量・短期間の使用であれば安全性が高いことを明らかにした。

2) 嘔気嘔吐のレジストリ研究:

国内の緩和ケアチーム 13 施設において、悪心嘔吐に対しオランザピンによる治療を受けた進行がん患者を連続的に登録した。治療開始時と比べ 48 時間後の悪心 NRS が 2 以上低下したものを有効と判断した。安全性は観察期間中の有害事象を CTCAE v4 で評価した。

101 例を解析対象とした。平均年齢 58 ± 16 歳、男性 48%、PS=0-2 が 57% であった。悪心嘔吐の原因はオピオイド 47 例、化学療法関連 36 例、胃排出遅延 19 例、消化管閉塞 8 例などであった。オランザピンの使用ラインは、1st 43 例、2nd 35 例、3rd 以降 23 例、使用量は 76 例で 2.5mg/日であった。

治療前後の NRS が評価可能であった 85 例において、悪心 NRS は 6.1 ± 2.2

1.8 ± 2.0 に低下した (p < 0.001)、NRS 2 以上の低下を認めた有効例は 72 例 (84%) であった。主観的症状緩和

スコアでも 73 例で中等度以上の改善を認めた。主な有害事象は過鎮静 (20 例)、錐体外路症状 (1 例) であった。Grade 3 以上の有害事象が 5 例に認められたが、オランザピンとの因果関係は否定的であった

以上より、緩和ケア介入中の進行がん患者の悪心嘔吐に対して、オランザピンは安全かつ有効に使用可能であることが示された。

オランザピン投与前 (T0)悪心NRS	6.1±2.2
オランザピン投与48時間後 (T1)悪心NRS	1.8±2.0†
オランザピン投与後48時間 (T1)の悪心嘔吐NRS	
≤3	69(81.2%)
≤2	58(68.2%)
≤1	47(55.3%)
=0	30 (35.3%)
オランザピン開始前 (T0)と48時間後 (T1) NRSの減少	
≥1	78 (90.6%)
≥2	72(84.7%)
≥3	60 (70.6%)
* T0またはT1が欠損値であった16例は検討に含めず	
† p<0.001	

3) オピオイド関連有害事象 (オピオイド誘発性便秘症) のレジストリ研究:

国内 14 の緩和ケアチームおよび緩和ケア病棟で症例登録を行った。

ナルデメジン開始後 7 日間の観察を行い、初回投与から 24 時間以内の自然排便を主要評価項目、7 日間に認められた有害事象を CTCAE v4 で評価した。

204 名が登録され、平均年齢は 63 ± 14 歳、50.5% が男性であった。主な原発巣は、肺 (23.5%)、消化管 (13.7%)、泌尿器系 (9.3%) であった。オキシコドンが最も頻繁に処方されたオピオイドであり (56.4%)、使用量の中央値 (経口モルヒネ換算) は 30 mg/日であった。すべての患者がナルデメジン 0.2mg の経口投与を受け、90.2% の患者が 7 日間の観察を完遂した。腫瘍評価項目である初回投与から 24 時間以内の自然排便を認めたのは 146 名 (71.6%、95%信頼区間 65.4-77.8%) であった。主な有害事象は下痢 (CTCAE grade 1-2 が 35 例、grade 3 が 1 例) と腹痛 (CTCAE grade 1-2 が 10 例、grade 3 が 1 例) であった。消化管穿孔などの重篤な有害使用は認められなかった。

以上より、ナルデメジンは緩和ケアを受けている進行がん患者に見られるオピオイド誘発性便秘症に対して有効かつ安全であることが示された。

SBM within 24 hours, n(%) [95% CI]	146 (71.6) [65.4-77.8]
SBM within 7 days, n(%)	
≥ 5	106 (52.0)
3-4	63 (30.9)
≤ 2	33 (16.2)
Change in the frequency of SBM within 7 days, n(%)	
2 grade improvement	43 (21.1)
1 grade improvement	85 (41.7)
No change	64 (31.4)
1 grade deterioration	6 (2.9)
2 grade deterioration	4 (2.0)
Adeverse event, n(%)	
Diarrhea	Grade 1-2 35 (17.2) Grade ≥=3 1 (0.5)
Abdominal pain	10 (4.9) 1 (0.5)

本研究を通じて、国内の緩和ケア施設のネットワーク構築および多施設共同によるレジストリ研究の実施基盤が形成された。具体的な学術的成果として、上記の通り難治性症状に関する終末期がん患者のような脆弱な集団における実臨床 (リアル・ワールド) での薬物療法の安全性・有効性についての報告を行うことができた。

5. 主な発表論文等

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

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Masaki Shimizu, Takaomi Kessoku, Hiroto Ishiki, Tetsuya Matsuura, Yusuke Hiratsuka, Yoshinobu Matsuda, Takaaki Hasegawa, Kengo Imai, Isseki Maeda, Shunsuke Oyamada, Eriko Satomi
2. 発表標題 Naldemedine for opioid-induced constipation in patients receiving palliative care: A real-world registry study (Phase-R OIC Study).
3. 学会等名 ASCO 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 里見絵理子、木内大佑、西島薫、松田能宣、所昭宏、田上恵太、松本禎久、内藤明美、森田達也、前田一石、岩瀬哲
2. 発表標題 進行がん患者の悪心嘔吐に対するオランザピンの有効性・安全性の検討：多施設前向きレジストリ研究（Phase-R悪心嘔吐研究）
3. 学会等名 第23回日本緩和医療学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 結束貴臣、清水正樹、前田一石、松田能宣、木澤義之
2. 発表標題 オピオイド誘発性便秘症に対するナルデメジンの有効性の予測因子の検討：Phase-R OIC研究
3. 学会等名 第4回がんサポーターケア学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田一石
2. 発表標題 リアルワールドでのせん妄治療：多施設前向き観察研究を実施して
3. 学会等名 第24回日本緩和医療学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaki Shimizu, Takaomi Kessoku, Hiroto Ishiki, Tetsuya Matsuura, Yusuke Hiratsuka, Yoshinobu Matsuda, Takaaki Hasegawa, Kengo Imai, Isseki Maeda, Shunsuke Oyamada, Eriko Satomi
2. 発表標題 Naldemedine for opioid-induced constipation in patients receiving palliative care: A real-world registry study (Phase-R OIC Study)
3. 学会等名 ASCO 2019 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田一石、森田達也、小山田隼佑、小川朝生、吉内一浩、岩瀬哲
2. 発表標題 進行がん患者のせん妄に対する抗精神病薬の有効性・安全性の検討：全国大規模多施設レジストリ研究
3. 学会等名 第23回日本緩和医療学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前田一石
2. 発表標題 Up-to-date in Important palliative and end-of-life care issues: prognostication, difficult symptoms, and palliative sedation
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018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
研究協力者	清水 正樹 (Shimizu Masaki)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	結束 貴臣 (Kessoku Takaomi)		
研究協力者	奥山 徹 (Okuyama Toru)		
研究協力者	松田 能宣 (Matsuda Yoshinobu)		
研究協力者	里見 恵理子 (Satomi Eriko)		
研究協力者	羽多野 裕 (Hatano Yutaka)		