

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04149

研究課題名（和文）がん悪液質による食欲不振・倦怠感に対する薬物療法の複合的研究

研究課題名（英文）Combined study of drug therapy for appetite loss and fatigue due to cancer cachexia

研究代表者

井上 彰（Inoue, Akira）

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70361087

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,700,000円

研究成果の概要（和文）：「異なる用法用量のステロイド療法を比較する前向き介入研究」を多施設共同研究グループで実施した（UMIN000022448）。COVID-19感染拡大の影響で進捗が遅れたが、今年度中に試験完遂予定であり、わが国初の食欲不振に対するステロイド治療のエビデンスが確立される。他方、全国的な大規模レジストリ研究によって、終末期がん患者が「食べられなくなるまでの期間」「動けなくなるまでの期間」を予測できる因子が同定され、さらに調査研究においては、食欲不振を含む苦痛症状に対して、患者個々の到達目標を設定して対処することで高いQOLが得られることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行がんの悪液質により生じる食欲不振・倦怠感への薬物療法については現在に至るまでも信頼に足るエビデンスが乏しい状況が続いており、前向き研究による質の高いエビデンスが求められている。本研究では、質の高い多施設共同研究によって食欲不振に用いるためのステロイドの適切な用法用量のエビデンスが得られ、上記症状を呈するがん患者への薬物療法の質を向上させた点で重要である。さらに大規模観察研究や調査研究で得られた「患者に残された機能の予後予測指標」や「QOLを高める個別化した症状緩和」も、医療現場において適切な緩和ケアを提供するために重要な知見であり、社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）："Prospective intervention study comparing different dosages of steroid therapy" was conducted in a multicenter collaborative study group (UMIN000022448). Although progress was delayed due to the spread of COVID-19 infection, the trial is scheduled to be completed by the end of this year, and evidence of steroid treatment for anorexia will be established for the first time in Japan.

On the other hand, large-scale nationwide registry studies have identified factors that can predict "time to incapacity" and "time to immobility" in end-of-life cancer patients, and research studies include loss of appetite. It was shown that high QOL can be obtained by setting individual goals for each patient and coping with them.

研究分野：緩和医療学

キーワード：緩和医療

1. 研究開始当初の背景

がんは我が国最大の死因であり、高齢化社会の進行に伴い罹患者数も増加の一途である。治癒不可能となった進行がんでは、疾患の増悪に伴い多くの症状が患者を苦しめるが、悪液質から生じる食欲不振や倦怠感は、患者の生活の質 (quality of life, QOL) を低下させる主たる要因となっている。医療者は食欲増進作用のあるステロイドなどの薬物療法を試みることが多いが、それらの適切な用法用量についての科学的根拠は極めて乏しく、標準的治療法も確立していない。上記症状に対して実臨床で行われている薬物療法の実態を把握しつつ、エビデンスに基づいた治療体系を構築することが急務となっている。さらに、食欲不振や倦怠感に関しては、患者のみならず介護者もその対応に悩み、時に患者を思うあまりに無理に食事や運動を勧めて、それが患者のストレスを増強させるという悪循環を生み出している。それら患者・家族の意識や行動に関しても、科学的な根拠に基づいて適切な対応策を見出す必要がある。

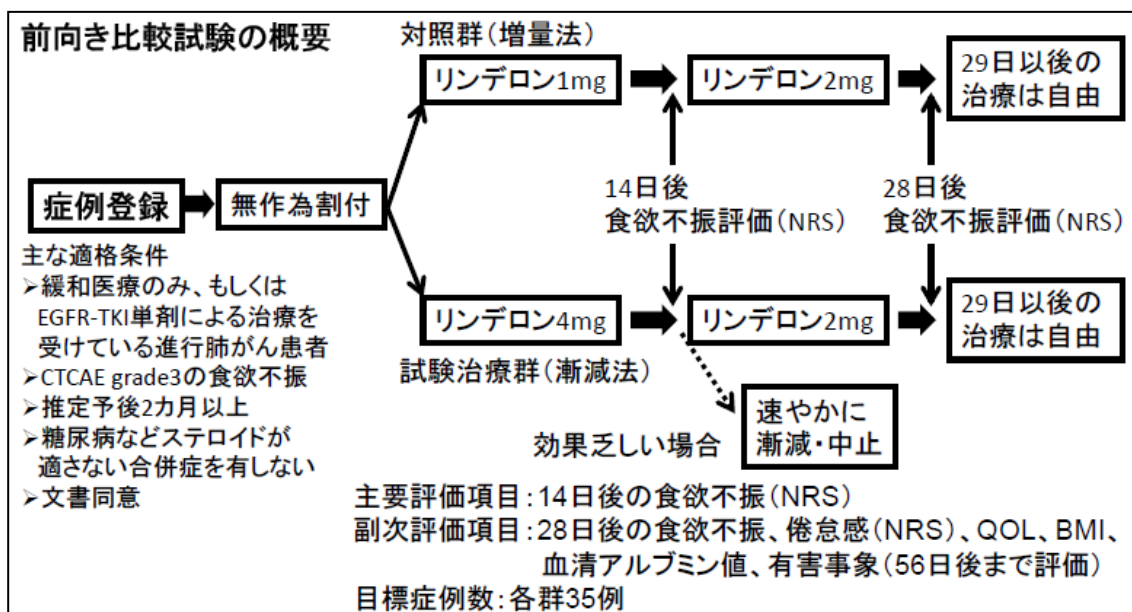
2. 研究の目的

- (1) 食欲低下・倦怠感に対するステロイドの至適な用法用量を比較試験によって明らかにする。
- (2) 全国的なレジストリ研究 (後述) で食欲低下・倦怠感に有益と思われる薬剤を抽出する。
同研究内では、食欲低下・倦怠感に関連した付随研究も行う。
- (3) 食欲低下・倦怠感が患者・介護者の心理におよぼす影響を調査し、臨床現場において医療者側が対処すべき課題を抽出する。

3. 研究の方法

(1) 異なる用法用量のステロイド療法を比較検討する前向き介入臨床試験の実施

下記概要のごとく、各ステロイド療法の有効性および安全性を検討する前向き介入研究の実施計画書 (プロトコール) を作成し、肺がん臨床研究で実績のある多施設共同研究グループ (北東日本研究機構) において、一定条件を満たす食欲不振を有する進行肺がん患者を対象とした比較試験を行う。



- (2) 全国の緩和ケア病棟に入院した進行がん患者を前向きに登録し、その治療実態を調査する多施設共同研究 (EASED) において、食欲低下・倦怠感に有益と思われる薬剤を抽出する。加えて、食欲低下・倦怠感に関連して「食べられなくなる期間」「動けなくなるまでの期間」を予測する因子を解析し、介護者への適切な説明と療養支援の向上につなげる。
- (3) 食欲不振や倦怠感を有するがん患者に対して、それらの症状緩和の達成度が患者の QOL におよぼす影響を解析し、今後の療養支援の向上につなげる。

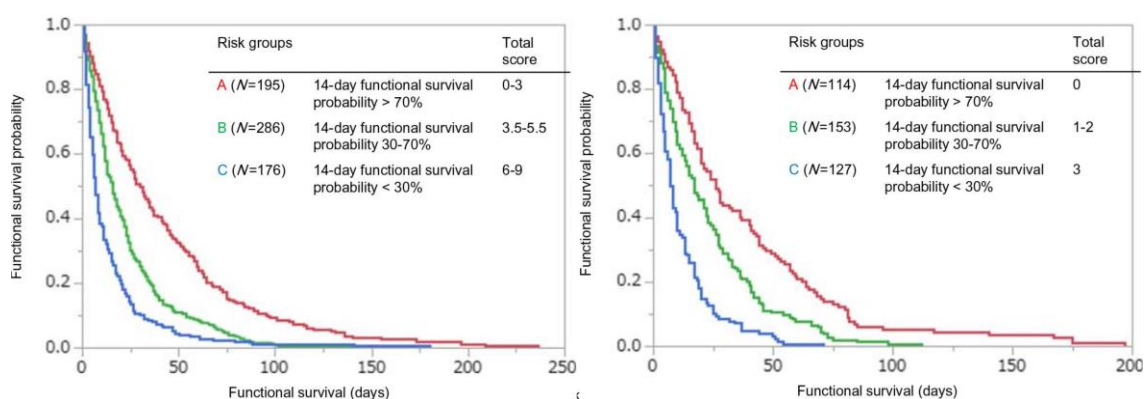
4. 研究成果

(1) 異なる用法用量のステロイド療法を比較検討する前向き介入臨床試験

本試験は予定どおり研究計画書の作成と各参加施設における倫理委員会承認を経て開始された (臨床試験登録番号: UMIN000022448) が、患者登録の増加を見込んだ期間後半において COVID-19 感染拡大により参加施設のがん治療にも影響が及び、症例集積に遅れを生じてしまった。ただ、2021 年 5 月時点で目標症例数まで残り 20 例弱まで来ていることから、同年度中の試験完遂を目指している。データ解析後には各種学会での報告を経て論文化を行い、わが国において初の食欲不振に対するステロイド治療のエビデンスが確立される。

(2) 「食べられなくなる期間」「動けなくなるまでの期間」の予測因子解析

先述の EASED 研究に登録された 1896 名のうち本解析の対象となった 891 名、508 名において、いくつかのリスク因子から算出されるスコアに応じて、高い確率で上記機能の予後予測が可能となる指標が示された (下図左が「食べられなくなる期間」、右が「歩けなくなる期間」の機能的生存曲線)。



本指標に従うと、例えば IPOS(Integrated Palliative care Outcome Scale)3 に相当する食欲不振 (スコア 2)、Palliative Performance Scale⁴⁰ 以下の全身状態 (同 1)、白血球数 9000/ μ L 以上 (同 1)、血中乳酸脱水素酵素 300U/L 以上 (同 1)、血中尿素窒素 20mg/dL 以上 (同 1) の患者が 14 日後も食べられる確率は 30%未満となり、このような知見は患者の希望に沿うべく治療やケアに携わっている医療者や介護者にとって極めて重要である。

なお、同研究の実施期間においては、ステロイド以外に食欲不振、倦怠感の改善に有用とみなされる薬剤は抽出できなかった。この間に開発が進み 2021 年から使用可能となったアナモレリンは、食欲を司るホルモンであるグレリン様に作用し、肺がんを含む進行がん患者の食欲増進をもたらす結果が示されているため、今後は同剤とステロイドの適切な使用により、がん患者の食欲不振への対策が向上することが期待される。

(3) 食欲不振・倦怠感を有するがん患者における症状緩和の達成度と QOL との関連性

進行がん患者 140 名を対象とした前向き観察研究の結果から、上記 2 症状を含む複数の症

状について「患者個別の治療目標」を設定いただき、それらが達成した群ではそうでない群に比べて有意に高いQOL（FACT-G スコアにて評価）を示すことが示唆された（下表）

Symptom	FACT-G total score			
	Achieving PSG Mean (SE ^c)	Not achieving PSG Mean (SE)	Different in means (95% CI ^d)	p
Pain	64.6 (2.4)	58.9 (1.6)	5.7 (-0.2, 10.7)	0.04
Tiredness	65.0 (2.3)	58.6 (1.6)	6.4 (1.0, 11.8)	0.02
Drowsiness	61.8 (2.1)	60.0 (1.7)	1.8 (-3.5, 7.1)	0.50
Nausea	61.7 (1.5)	57.3 (3.0)	4.4 (-2.6, 11.3)	0.22
Lack of appetite	63.4 (1.8)	57.1 (1.9)	6.3 (0.9, 11.6)	0.02
Shortness of breath	63.0 (1.8)	57.5 (1.9)	5.5 (0.1, 10.8)	0.04

本研究によって、食欲不振、倦怠感などの症状については、一律に「11段階評価（0が症状なし、10が最悪）の○を目指す」のが正解ではなく、患者毎に希望する目標を確認するきめ細かい対応が必要であることが科学的にも示され、今後の療養支援に有用な知見となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mori Masanori, Fujimori Maiko, Vliet Liesbeth M., Yamaguchi Takuhiro, Shimizu Chikako, Kinoshita Takayuki, Morishita Kawahara Miki, Inoue Akira, Inoguchi Hironobu, Matsuoka Yutaka, Bruera Eduardo, Morita Tatsuya, Uchitomi Yosuke	4. 巻 125
2. 論文標題 Explicit prognostic disclosure to Asian women with breast cancer: A randomized, scripted video vignette study (J SUPPORT1601)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer	6. 最初と最後の頁 3320 ~ 3329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cncr.32327	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 Matsuoka Hiromichi, Tagami Keita, Ariyoshi Keisuke, Oyama Shunsuke, Kizawa Yoshiyuki, Inoue Akira, Koyama Atsuko	4. 巻 49
2. 論文標題 Attitude of Japanese palliative care specialists towards adjuvant analgesics cancer-related neuropathic pain refractory to opioid therapy: a nationwide cross-sectional survey	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 486 ~ 490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz002	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 Hiramoto S, Tamaki T, Nagashima K, Hori T, Kikuchi A, Yoshioka A, Inoue A.	4. 巻 24
2. 論文標題 Prognostic factors in patients who received end-of-life chemotherapy for advanced cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 454 ~ 459
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 Hosomi Yukio, Morita Satoshi, Sugawara Shunichi, Kato Terufumi, Fukuhara Tatsuro, Gemma Akihiko, Takahashi Kazuhisa, Fujita Yuka, Harada Toshiyuki, Minato Koichi, Takamura Kei, Hagiwara Koichi, Kobayashi Kunihiro, Nukiwa Toshihiro, Inoue Akira, for the North-East Japan Study Group	4. 巻 38
2. 論文標題 Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 115 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/JCO.19.01488	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 Tsukita Yoko, Fujino Naoya, Miyauchi Eisaku, Saito Ryoko, Fujishima Fumiyoshi, Itakura Koji, Kyogoku Yorihiro, Okutomo Koji, Yamada Mitsuhiro, Okazaki Tatsuma, Sugiura Hisatoshi, Inoue Akira, Okada Yoshinori, Ichinose Masakazu	4. 巻 18
2. 論文標題 Axl kinase drives immune checkpoint and chemokine signalling pathways in lung adenocarcinomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cancer	6. 最初と最後の頁 24 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12943-019-0953-y	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 Tsukita Yoko, Inoue Akira, Sugawara Shunichi, Kuyama Shoichi, Nakagawa Taku, Harada Daijiro, Tanaka Hisashi, Watanabe Kana, Mori Yoshiaki, Harada Toshiyuki, Hino Toshihiko, Fujii Masanori, Ichinose Masakazu	4. 巻 139
2. 論文標題 Phase II study of S-1 in patients with previously-treated invasive thymoma and thymic carcinoma: North Japan lung cancer study group trial 1203	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 89 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2019.10.016	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 Sekine Ikuo, Shintani Yasushi, Shukuya Takehito, Takayama Koichi, Inoue Akira, Okamoto Isamu, Kiura Katsuyuki, Takahashi Kazuhisa, Dosaka Akita Hiroto, Takiguchi Yuichi, Miyaoka Etsuo, Okumura Meinoshin, Yoshino Ichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 A Japanese lung cancer registry study on demographics and treatment modalities in medically treated patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14368	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 Hiratsuka Yusuke, Tagami Keita, Inoue Akira	4. 巻 22
2. 論文標題 Refractory Chest Pain Induced by Implantable Cardioverter-Defibrillator in a Patient with Advanced Cancer: What Is the Best Timing for Deactivation of an ICD?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 745 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jpm.2019.0126	査読の有無 無
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 Tagami Keita, Kawaguchi Takashi, Miura Tomofumi, Yamaguchi Takuhiro, Matsumoto Yoshihisa, Watanabe Yuki Sumazaki, Uehara Yuko, Okizaki Ayumi, Inoue Akira, Morita Tatsuya, Kinoshita Hiroya	4. 巻 28
2. 論文標題 The association between health-related quality of life and achievement of personalized symptom goal	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 4737 ~ 4743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-020-05316-0	査読の有無 無
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 Hiratsuka Yusuke, Yamaguchi Takuhiro, Maeda Isseki, Morita Tatsuya, Mori Masanori, Yokomichi Naosuke, Hiramoto Shuji, Matsuda Yosuke, Kohara Hiroyuki, Suzuki Kozue, Tagami Keita, Yamaguchi Takashi, Inoue Akira	4. 巻 28
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 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 6067 ~ 6074
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 無
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 Igawa Satoshi, Naoki Katsuhiko, Shintani Yasushi, Sekine Ikuo, Shukuya Takehito, Takayama Koichi, Inoue Akira, Okamoto Isamu, Kiura Katsuyuki, Takahashi Kazuhisa, Yamamoto Nobuyuki, Takiguchi Yuichi, Miyaoka Etsuo, Okumura Meinoshin, Yoshino Ichiro	4. 巻 146
2. 論文標題 Survival and prognostic factors in elderly patients receiving second-line chemotherapy for relapsed small-cell lung cancer: Results from the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 160 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2020.05.038	査読の有無 無
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 Kobayashi Keigo, Soejima Kenzo, Fukunaga Koichi, Shintani Yasushi, Sekine Ikuo, Shukuya Takehito, Takayama Koichi, Inoue Akira, Okamoto Isamu, Kiura Katsuyuki, Takahashi Kazuhisa, Yamamoto Nobuyuki, Takiguchi Yuichi, Miyaoka Etsuo, Okumura Meinoshin, Yoshino Ichiro	4. 巻 146
2. 論文標題 Key prognostic factors for EGFR-mutated non-adenocarcinoma lung cancer patients in the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 236 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2020.06.015	査読の有無 無
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 Tagami Keita, Matsuoka Hiromichi, Ariyoshi Keisuke, Oyamada Shunsuke, Hiratsuka Yusuke, Kizawa Yoshiyuki, Koyama Atsuko, Inoue Akira	4. 巻 50
2. 論文標題 The current clinical use of adjuvant analgesics for refractory cancer pain in Japan: a nationwide cross-sectional survey	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1434 ~ 1441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa147	査読の有無 無
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 Hiratsuka Yusuke, Suh Sang-Yeon, Maeda Isseki, Morita Tatsuya, Mori Masanori, Ito Satoko, Nishi Tomohiro, Hisanaga Takayuki, Iriyama Tetsuji, Kaneishi Keisuke, Ikari Tomoo, Tagami Keita, Inoue Akira	4. 巻 29
2. 論文標題 Factors influencing spiritual well-being in terminally ill cancer inpatients in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 2795 ~ 2802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-020-05802-5	査読の有無 無
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 Tagami Keita, Yoshizumi Masaru, Inoue Akira, Matoba Motohiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Effectiveness of gabapentinoids for cancer-related rectal and vesical tenesmus: Report of four cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Indian Journal of Palliative Care	6. 最初と最後の頁 381 ~ 381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/IJPC.IJPC_203_19	査読の有無 無
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 Miyagi Taeko, Miyata Satoshi, Tagami Keita, Hiratsuka Yusuke, Sato Mamiko, Takeda Ikuo, Kohata Katsura, Satake Noriaki, Shimokawa Hiroaki, Inoue Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 Prognostic model for patients with advanced cancer using a combination of routine blood test values	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-020-05937-5	査読の有無 無
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 Hiratsuka Yusuke, Oishi Takayuki, Miyashita Mitsunori, Morita Tatsuya, Mack Jennifer W., Takahashi Masahiro, Shiota Hidekazu, Otsuka Kazunori, Ishioka Chikashi, Inoue Akira	4. 巻 10
2. 論文標題 Patients' understanding of communication about palliative care and health condition in Japanese patients with unresectable or recurrent cancer: a cross-sectional survey	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Palliative Medicine	6. 最初と最後の頁 2650 ~ 2661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/apm-20-2045	査読の有無 無
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 Ikari Tomoo, Hiratsuka Yusuke, Yamaguchi Takuhiro, Maeda Isseki, Mori Masanori, Uneno Yu, Taniyama Tomohiko, Matsuda Yosuke, Oya Kiyofumi, Tagami Keita, Inoue Akira	4. 巻 10
2. 論文標題 "3 Day Surprise Question" to predict prognosis of advanced cancer patients with impending death: Multicenter prospective observational study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 1018 ~ 1026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3689	査読の有無 無
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 Hiramoto Shuji, Taniyama Tomohiko, Kikuchi Ayako, Hori Tetsuo, Yoshioka Akira, Inoue Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of molecular targeting agents and immune-checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer who are near the end of life	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Palliative and Supportive Care	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S147895152100002X	査読の有無 無
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1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 平塚裕介
2. 発表標題 緩和ケア病棟入院中の進行がん患者における機能的予後予測指標の開発
3. 学会等名 日本緩和医療学会
4. 発表年 2020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	森田 達也 (Morita Tatsuya) (70513000)	聖隷クリストファー大学・看護学研究科・臨床教授 (33804)	
研究 分担者	宮下 光令 (Miyashita Mitsunori) (90301142)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	

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