

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03023

研究課題名（和文）がん終末期における倦怠感治療の標準化へ向けた研究

研究課題名（英文）Study for the standardization of the fatigue treatment in end-of-life stage cancer patients

研究代表者

宮崎 貴久子（Miyazaki, Kikuko）

京都大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：70464229

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,200,000円

研究成果の概要（和文）：がん終末期の患者の倦怠感の治療法を標準化へ向けた研究を、次の3つのステップを経て行った。まず、進行がんの終末期患者にステロイドの投与が倦怠感とQOLに及ぼす影響を多施設共同プラセボ対照二重盲検ランダム化臨床試験で、1日4mgのベタメタゾン経口投与の有効性を評価した（投稿中）。次に、エビデンス総体の検討を、システマティックレビューし、該当先行研究の結果をまとめた（投稿準備中）。最後に、2名の患者代表を含めた専門家パネル会議で、がん終末期患者さんの倦怠感の治療に資する推奨事項作成に取り組んでいる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

倦怠感、痛みや呼吸困難と並んで、がん終末期患者のQOLに影響を与える不快な症状である。緩和ケア臨床医師の経験則に基づいて倦怠感治療がされてきたが、標準化はされていない。そこで倦怠感治療の標準化へ向けた研究を実施した。

研究方法として2つの意義をあげる。まず、臨床研究で倦怠感治療の根拠を検証する（つくる）だけでなく、先行研究を整理してまとめ（つたえ）、臨床でつかってもらえる提言までも研究計画に組み込んだ研究であった。つぎに、いわゆる社会的弱者と言われている参加者に協力を得るために、今までにない倫理的に配慮した登録システムを構築したことである。

研究成果の概要（英文）：Along with pain and dyspnea, fatigue is an unpleasant symptom that affects the quality of life of terminally ill cancer patients. However, no standardized treatment for fatigue exists. Therefore, we conducted a study to standardize the treatment of fatigue in terminally ill cancer patients through the following three steps.

First, a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial assessing the effects of corticosteroid administration on fatigue and quality of life in patients with advanced cancer evaluated the efficacy of oral betamethasone, at a dose of 4 mg daily. Next, a systematic review was conducted. As the final step, along with two patients, a panel of experts is working to develop recommendations for standardizing the treatment of fatigue in terminally ill cancer patients.

研究分野：医療社会学

キーワード：がん終末期 倦怠感治療 標準治療 RCT ステロイド システマティックレビュー QOL エビデンス総体

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がん終末期患者の不快感の一つとして、疼痛や呼吸困難感と共に、倦怠感がある。倦怠感とは、がん終末期患者に最もみしばしばれる身体症状で、患者の66～100%に認められる<sup>1-4)</sup>。

米国のYennurajalinghamらは、dexamethasone(ステロイド)8mg/日の治療で倦怠感が有意に改善されたと報告した<sup>5)</sup>。欧州ではPaulsenらがmethylprednisolone(ステロイド)の32mg/日が倦怠感や食欲不振の改善に有効であったと報告している<sup>6)</sup>。しかし我が国では、欧米に比べて体格が小さいアジア人にとって、ステロイド投与の益と害の拮抗を考慮して医師が受容できる投与量<sup>7)</sup>の臨床的な有用性は検証されていない。投与量や時期など、緩和ケア医師の経験則に基づいて治療が実施されており、がん終末期患者の倦怠感治療の標準化はされていない<sup>8)</sup>。

### 2. 研究の目的

本研究では、順次3つの課題から、がん終末期の倦怠感治療の標準化を目指した。

(1) 進行がんで倦怠感があるECOG PS2と3の終末期患者に対するステロイド(ベタメタゾン4mg/日)経口投与による倦怠感改善の有効性を評価する。

(2) 倦怠感治療のエビデンス総体(body of evidence)を疫学・統計学の観点から検討する。

(3) がん終末期患者への倦怠感治療に資する提言をまとめる。

### 3. 研究の方法

#### (1) 臨床試験

研究デザインは、多施設共同プラセボ対照二重盲検ランダム化試験である。

参加者は、進行がんで倦怠感がある、ECOG PS2と3の終末期患者で、がんの完治を目指す手術等が不可能なステージと診断されていて、完治を目指す治療よりQOLの維持・向上を目指す緩和医療を優先する方針が決定されているものである。研究参加の説明をするには、終末期患者への倫理的配慮をより厳密にするために設置された登録の可否を検討する「(がん臨床医師、生命倫理学者、患者経験者からなる)独立登録監査委員会」の承認を得なくてはならない。研究の同意には家族の同意も必要である。

割付は、割付責任者によって作成された割付表作成仕様書に基づいた可変ブロックランダム化を用い、その割付表が割付責任者に秘匿されることによって盲検化が保たれた。

介入は、ステロイド群にはベタメタゾン2mgを朝昼2回経口投与し、プラセボ群にはプラセボカプセルを朝昼2回経口投与した。登録後7日まで観察・評価して、死亡まで追跡して転帰調査した。本試験の試験薬作製に関しては、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課の担当官の指導を得て実施した。

主要評価項目は、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 palliative (EORTC QLQ-C15-PAL)日本語版<sup>9)</sup>の倦怠感のドメインとした。副次評価項目は、倦怠感に関するnumeric rating scale (NRS)、EORTC QLQ-C15-PALのQOLスコア、生存期間で、安全評価項目は、有害事象とした。

(臨床試験登録は、UMIN000011913)

(研究計画書の詳細は、[http://hi.med.kyoto-u.ac.jp/HP\\_PASQoI\\_Protocol\\_0715.pdf](http://hi.med.kyoto-u.ac.jp/HP_PASQoI_Protocol_0715.pdf)を参照)

#### (2) 倦怠感治療のエビデンス総体

研究デザインは、システマティックレビュー

がん終末期患者の倦怠感治療にステロイドは有効かという臨床上の疑問に関して、Medline, Embase, CENTRAL(Cochrane central register of controlled trials)で文献検索をした。除外基準はランダム化比較試験ではない単群試験とした。

倦怠感へのステロイド治療の有効性、および有害事象に関するメタ解析をした。

#### (3) 倦怠感治療に関する提言

患者代表2名を含んだ関係する専門家によるパネル会議を行った。

上記(2)を踏まえて、診療ガイドライン作成方法に準拠して、Evidence-to-Decision(EtD) frameworksを活用した。

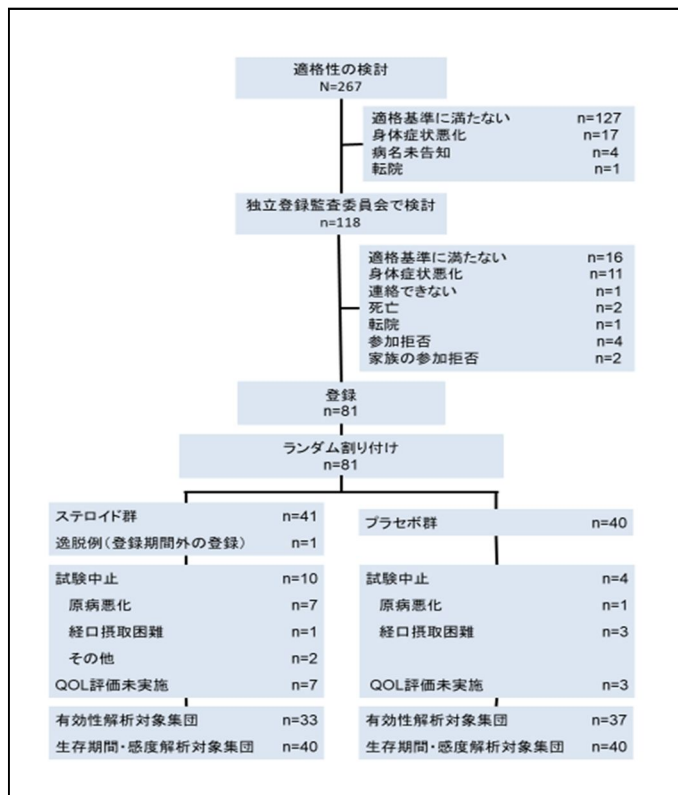
### 4. 研究成果

#### (1) 臨床試験

協力施設は23施設で、適格性の検討を267症例に行い、研究の説明をするために独立登録監査委員会へ118症例申請され、登録に至ったのは81例となり、ステロイド群41症例、プラセボ群40症例となった。有効性解析対象集団として、ステロイド群33例、プラセボ群37例であった。生存期間・感度解析対象集団は、それぞれに40例であった(図・フロー参照)。がん終末期患者の協力を得る症例登録は当初の予定通りには進まず、登録開始から4年7か月で登録終了とした。

データ検討会、試験薬の盲検レビュー等の手順を進め、解析計画作成後にデータ固定宣言をして、開鍵した。解析結果は、現在論文投稿中である。

図 . フロー



(2) 倦怠感治療のエビデンス総体 Medline、Embase、CENTRAL において 8716 編、ハンドリサーチ 12 編が抽出され、1 次スクリーニングで 101 編の論文が、2 次スクリーニングで 13 編の論文が抽出された。メタ解析の結果について現在論文執筆中である。

(3) 倦怠感治療に関する提言  
パネラーとして、サイコオンコロジスト、がん治療(外科)医師、看護師、薬剤師、在宅医療医師、診療ガイドライ作成の専門家、患者代表 2 人、緩和医療医師 2 人の計 10 人から協力を得た。

1 回目のパネル会議では、臨床的疑問(クリニカル・クエスチョン)と主観的感覚とされる倦怠感の定義について議論した。その後上記 2 つの研究課題の結果を踏まえて、EtD frameworks の、この問題は優先事項か? 予想される望ましい効果はどの程度のものか? 予想される望ましくない効果はどの程度の

ものか? 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何か? 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性あるいはばらつきがあるか? 望ましい効果は望ましくない効果を上回るか? 正味の益は増分費用にみあうか? 介入/選択肢は主要な利害関係者に受け入れられるか? 介入は実行可能か? という各設問について協議を重ねた。がん終末期の倦怠感治療の標準化へ向けて、推奨に資する提言に至る経過を公表すべく、検討している。

#### 引用文献

- 1) Efficace F, Biganzoli L, Piccart M, Coens C, Van Steen K, Cufer T, et al. Baseline health-related quality-of-life data as prognostic factors in a phase III multicenter study of women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40: 1021-1030. doi:[10.1016/j.ejca.2004.01.014](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.01.014).
- 2) Walsh D, Rybicki L. Symptom clustering in advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2006;14: 831-836. doi:[10.1007/s00520-005-0899-z](https://doi.org/10.1007/s00520-005-0899-z).
- 3) Lundh Hagelin C, Seiger A, Fürst CJ. Quality of life in terminal care--with special reference to age, gender and marital status. *Support Care Cancer*. 2006;14: 320-328. doi:[10.1007/s00520-005-0886-4](https://doi.org/10.1007/s00520-005-0886-4).
- 4) Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptom of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer*. 2000;8: 175-179. doi:[10.1007/s005200050281](https://doi.org/10.1007/s005200050281).
- 5) Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J, Phan AT, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31: 3076-3082. doi:[10.1200/JCO.2012.44.4661](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.4661).
- 6) Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, Aass N, Albert E, Fayers P, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 2014;32: 3221-3228. doi:[10.1200/JCO.2013.54.3926](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.3926).
- 7) Matsuo N, Morita T, Iwase S. Physician-reported corticosteroid therapy practices in certified palliative care units in Japan: a nationwide survey. *J Palliat Med*. 2012;15: 1011-6; quiz 117. doi:[10.1089/jpm.2011.0534](https://doi.org/10.1089/jpm.2011.0534).
- 8) Peuckmann V, Elsner F, Krumm N, Trottenberg P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*.

2010;11: CD006788. doi:[10.1002/14651858.CD006788.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006788.pub2).

9) Miyazaki K, Suzukamo Y, Shimosuma K, Nakayama T. Verification of the psychometric properties of the Japanese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 palliative (EORTCQLQ-C15-PAL). Qual Life Res. 2012;21: 335-340. doi:[10.1007/s11136-011-9939-y](https://doi.org/10.1007/s11136-011-9939-y).

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 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hinata M, Miyazaki K, Okada H, Nakayama T.	4. 巻 19(1)
2. 論文標題 Mindset modification of community pharmacists in a collaborative relationship between a major hospital and neighboring community pharmacies: a qualitative study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Health Serv Res.	6. 最初と最後の頁 487
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12913-019-4253-4.	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 Hinata M, Miyazaki K, Kanazawa N, Kito K, Kiyoto S, Konda M, Kuriyama A, Mori H, Nakaoka S, Okumura A, Tokumasu H, Nakayama	4. 巻 12;18(1):
2. 論文標題 Trends in descriptions of palliative care in the cancer clinical practice guidelines before and after enactment of the Cancer Control Act (2007): content analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Palliat Care	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） 10.1186/s12904-019-0391-z.	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5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kikuko Miyazaki, Yoshimi Suzukamo, Masayuki Ikenaga, Shozo Ohsumi, Mari Saito, Kojiro Shimozuma, Takeo Nakayama.
2. 発表標題 A Study about Palliative Care's Practical Use in Clinical Practice in EORTC QLQ-C15-PAL : An Investigation into Minimally Important Difference (MID).
3. 学会等名 The 25th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎貴久子、鈴鴨よしみ、堀松高博、中山健夫
2. 発表標題 がん終末期における倦怠感治療の標準化：臨床試験からエビデンス総体へ向けた研究経過報告
3. 学会等名 日本臨床知識学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎貴久子
2. 発表標題 QOL評価の活用方法：Minimally Important Difference (MID) の観点から
3. 学会等名 日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kikuko Miyazaki, Tatsuto Nishigori, Nobuichiro Tamura, Rika Hayashida, Shinichi Noto, Yoshimi Suzukamo.
2. 発表標題 Issues in implementing QOL assessment research
3. 学会等名 International Society for Quality of Life (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮崎貴久子
2. 発表標題 Quality of Life (QOL)調査 臨床における最小重要差 (MID)
3. 学会等名 日本薬剤疫学会学術総会 (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 分担者	堀松 高博  (Horimatsu Takahiro)  (40511829)	京都大学・医学研究科・特定講師    (14301)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	鈴鴨 よしみ  (Suzukamo Yoshimi)  (60362472)	東北大学・医学系研究科・准教授    (11301)	
研究分担者	中山 健夫  (Nakayama Takeo)  (70217933)	京都大学・医学研究科・教授    (14301)	

	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	池永 昌之  (Ikenaga Masayuki)		
研究協力者	佐藤 俊哉  (Sato Tosiya)		
研究協力者	上嶋 健治  (Ueshima Kenji)		
研究協力者	栗山 明  (Kuriyama Akira)		
研究協力者	川村 孝  (Kawamura Takashi)		

6. 研究組織（つづき）

	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	縄田 修一  (Nwata Shuichi)		
研究協力者	笠井 宏委  (Kasai Hiroi)		
研究協力者	松崎 慶一  (Matsuzaki Kiichi)		
研究協力者	榎原 佳宏  (Kuwabara Yoshihiro)		
研究協力者	日向 美羽  (Hinata Miwa)		

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