

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2019～2021  
課題番号：19K09082  
研究課題名(和文) 臨床症状追跡アプリと情報プラットフォームによる新しい乳癌患者マネジメント法の確立  
  
研究課題名(英文) System Establishment to Collect Patient-Reported Outcomes from Breast Cancer Patients using the LINE Application and Feasibility Study  
  
研究代表者  
関 朋子 (SEKI, Tomoko)  
  
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教  
  
研究者番号：70528900  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：SNSの一つである“LINE”を用いてPatient Reported Outcomes (PROs)収集を行い、乳癌患者の症状を把握する観察研究を実施した。本研究では乳癌の初発手術症例および再発症例を対象に、患者自身が臨床症状やQOLを継続的に記録することで、LINEを用いたePROsの有用性について評価することを目的としている。本研究には73名の患者が登録され、年齢の中央値は47.5歳、観察期間中央値435日における総レポート数は16,417件、有症状レポート数は4760件であった。本研究ではIoTを用いてPROsを蓄積・検討することで、効率的かつ緻密な症状の拾い上げが可能であった。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、LINEを用いたePROsの取得システムの使用により幅広い年齢層の乳がん患者から毎日の副作用に関する情報を収集することが可能であることが明らかとなり、今後、抗がん剤による重篤な副作用を未然に把握するなど、より安全・安心な新しい形の医療を提供できる可能性が考えられた。また本システムでは60歳を超える患者も良好な利用・継続が可能であり、日常的に使用するツールを基盤としてシステム構築を行うことで、PROs収集における良好なコンプライアンスが得られることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Patient-reported outcomes (PROs) in oncology is essential for assessing patient symptoms. A feasibility study was conducted on breast cancer patients by building a PRO data collection system based on LINE, one of the most popular social network service application in Japan. Seventy-three patients were enrolled. The median observation period was 435 days, and the total number of PROs collected was 16,417, with a mean of 224.9 reports per patient. Analyzing the results by age group, the number of responses from those aged 60 and above was equal to or higher than that of the younger age group. These results suggested that the design of the system, based on an application used daily, instead of using specifically prepared applications for collecting ePROs, was the reason for the favorable acceptance from patients and the satisfactory response rate from all age groups, including the elderly.

研究分野：乳腺診療

キーワード：PROs ePROs 乳癌

## 1. 研究開始当初の背景

身体の異常を症状として自覚することで医療機関を受診してこれを医師に訴え、診断・治療というプロセスを経ることは、今も昔も変わらない医療システムの基本である。しかし、テクノロジーの発達により、逆に医療者側から能動的に患者の状態を把握し、受診や治療を積極的に即す新たな医療形態が提唱され始めている。Patient reported outcomes (PROs)は一定の形式に則り、患者が現在の自分のQOLや症状を評価し報告するものであるが、このPROsをインターネットによるウェブベースで追跡するSymptom Tracking and Reporting System (STAR)を患者ケアに用いる臨床試験が注目されている。近年Memorial Sloan Kettering Cancer Centerにおいて、肺がん・乳がんなど複数の癌腫の転移性病変に対して、抗がん剤治療を受けた患者の無作為比較試験の結果が報告された。これによると、インターネットを通じたウェブベースでPROsを追跡するSTARを患者ケアに用いた群と、用いなかった群と比較したところ、STAR群において統計学的に有意なQOLの改善と全生存率の延長が認められた。

従来PROsデータ収集方法は、紙媒体を用いた記録が主であったため、医療者によるインタビューや患者による質問票への記載などに時間と労力がかかり、また来院日以外の症状確認には不向きであった。そのためIoT技術の進化と平行して、このPROsデータ収集方法は利便性・簡便性を兼ね備えたパソコン・タブレット端末やスマートフォンなどの電子媒体を利用したePROsの開発が進んでいる。紙媒体と比較してePROsは患者のコンプライアンスが良い傾向があり、データの正確性に優れ、またリアルタイムに医療者が確認可能であることから、その有用性が認識されはじめています。その一例として、乳癌臨床試験で頻用されるQOL指標であるEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30)やFunctional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B)のデータ収集法として、ePROsと紙媒体による方法がすでに比較検討され、両者は同等の信頼性を有しているとの報告がなされている。一方でデジタル機器の扱いに不慣れた高齢者にとっては、ePROs専用アプリケーションの操作習得は容易ではなく、コンプライアンスに支障をきたす可能性がある。また、どのような目的でPROsを収集するかなど、用途によってはシステムの大規模なカスタマイズが必要となるため、大きな初期費用も導入のハードルとなるため、アプリケーションに限られるといった問題も解決する必要がある。

我々は、慶應義塾大学医療政策・管理学教室の宮田裕章教授との共同研究において、スマートフォンアプリベースのSTARを日立製作所ヘルスケアビジネスユニットに委託する形で開発を行った。このシステムでは、乳がん患者が医療機関において診断・手術を施行されると、IDおよびパスワードが患者に発行され、患者がこれを閲覧することが可能である。さらに本システムは、SNSアプリである「LINE」へ簡単な質問に定期的に答えることで、PROsを蓄積可能な、いわば情報プラットフォームとして設計された。

PROsに関しては、2009年に米国FDAによりPROs調査のガイダンスが発表され、その際にPROsは「被験者の症状やQOLに関して、自分自身で判定し、その結果に医者をはじめ他のが一切介入しないという評価方法」と定義された。これは従来から乖離が指摘されていた医療者による症状評価を廃して、患者の自覚症状をありのままに評価することの重要性が認識された結果である。近年の乳癌診療の進歩に伴い生存期間の著しい延長が達成され、それに伴って医療安全の確保やquality of life (QOL)の維持が治療効果と同等もしくはそれ以上の関心を持たれているが、PROs評価はその有力な手段の一つとして認識されている。

## 2. 研究の目的

このような背景から、我々は特別にPROs収集用に開発されたソフトウェアを用いるのではなく、LINEという普段から頻用し操作に親しみのあるアプリをクライアントとしてePROsを収集するシステム開発を行った。LINEは、国内月間9,000万人以上(2021年12月時点)が使用しているSNSアプリであり、幅広い年代の人々がLINEを通じて日常的にコミュニケーションを行っているため、特別な操作の習熟の必要がなく、またアプリを起動する頻度も高いと考えられた。

システム概要としては、LINE-APIを利用して定期的に患者のクライアントアプリへ質問を送信し、回答を蓄積するサーバーと、質問や回答の種類などの各種設定や患者管理を行う設定ダッシュボードから構成されている。全ての通信は暗号化されて行われ、慶應義塾大学殿町キャンパスのサーバーにデータの蓄積がなされる。このサーバーへは管理権限を持つ一部の管理者・研究者のみがアクセス可能である。設定ダッシュボードでは、質問および回答を自由に設定可能であり、また個々の患者にどのような質問をどのようなタイミングで送信するかもクリック操作のみで簡単に設定可能である。

今回の検討では、乳癌患者の治療薬に対する副作用・症状をPROsにて収集することを目的としたため、これらの質問・回答はPatient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)に準拠した形式で設定を行った。癌治



図1 LINE をクライアントアプリとして、シンプルなタップ操作で回答を行うことで、がん薬物療法に関する副作用重症度の国際的指標に準拠した形式で評価。

療における症候性有害事象 (adverse event: AE)は、米国国立癌研究所 (National Cancer Institute: NCI) の Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) を基準として評価されることが一般的である。PROs をこの国際的な基準を利用して評価する方法として、従来の CTCAE の評価基準に対して PROs の要素を導入した PRO-CTCAE と呼ばれるシステムが開発された。PRO-CTCAE では、CTCAE にある 790 項目の症状から、患者による主観的評価が可能な 78 症状を抽出し、程度・頻度・日常生活への影響を評価するツールで構成されている。本邦では、東北大学・東京大学・日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG) による共同研究が行われ、日本語版 PRO-CTCAE が公開されている。収集した PROs を検討するためには、各々の研究者・評価者が思いついた質問・回答を使用するのではなく、適切な基準によって評価されるべきであるが、この PRO-CTCAE の確立により、癌の臨床研究において信頼性を担保可能な適切な方法によって PROs を測定することが可能となり、今回我々もこの基準を利用して臨床試験を遂行した。

### 3. 研究の方法

我々はこの LINE を用いた ePROs の取得システムを、乳癌患者でかつ化学療法もしくは内分泌療法のどちらかの薬物療法が行われている患者に対して提供し、利用の継続性や、良好に PROs が取得可能であるかどうかを検討するための、フェジビリティ試験を遂行した。試験参加者の LINE に定期的に送られる症状の種類は、患者の状況別に選定された。例えば、術後補助療法として内分泌治療を行っている患者には、「痛み」「関節痛」「便秘」「下痢」「ほてり」「発汗」「倦怠感」「しびれ」「不安」「不眠」という 10 項目の質問が、定期的に送信されるように設定された。(図 1) これに対して、患者はあらかじめ用意された回答を LINE アプリ上でタップ操作により選ぶことで、毎日の症状を PROs として報告を行っていただいた。どの内容の症状をどのタイミングで患者 LINE に送信するかは、あたかもどの音色(症状)をどのようなタイミングで鳴らすかを設定するのに似ているため、我々はこの設定を「楽譜」と呼んでおり、状況別にこの楽譜を用意して管理を行っている。今回は、術後補助化学療法を遂行中の患者の楽譜、術後補助内分泌療法を遂行中の患者の楽譜、さらに進行再発乳癌に対する治療を遂行中の患者の楽譜という 3 種類を用意して患者ごとに適用を行った。楽譜の作成は設定ダッシュボードから繰り返しの期間の長さ(例えば 3 週間に 1 度投与する抗癌剤を対象とする場合は 21 日間)を決めて、何日目にもどの症状の質問を LINE に送信するかを設定することで簡単に行うことができる。1 日に複数の質問を送ることも可能である。回答された PROs の内容は慶應義塾大学殿町キャンパスのサーバーに蓄積され、リアルタイムに確認を行うことが可能であるが、今回はフェジビリティ研究であるため、研究期間終了後に解析を施行した。

### 4. 研究成果

本研究は慶應義塾大学病院と帝京大学病院の 2 施設による共同研究として遂行された。2018 年 6 月から 2020 年 10 月までに術後補助化学療法、術後内分泌療法、および転移性乳癌に対して治療を施行された乳癌患者 73 名を対象として解析が行われた。患者年齢の中央値は 47.5 歳(34-68 歳)であり、観察期間の中央値は 435 日間(84-656 日間)であった。73 名中 16 名は術後補助化学療法が遂行され、そのうち 15 名は化学療法後に補助内分泌療法へ移行し、移行後も PROs の報告を行っていただいた。これら 15 名を含め、術後補助内分泌療法を遂行中に PROs の報告を行った人数は 65 名であり、進行再発乳癌に対する治療遂行中に PROs 報告を行った人数は 7 名であった。

73 名の患者から収集された PRO の総数は 16,417 件であり、そのうちの 4760 件(29.0%)が有症状の報告であった。また観察期間中の患者一人あたりの平均報告数は 224.9 件であり、平均の有症状報告は 65.2 件であった。化学療法は受けず、術後補助内分泌療法を遂行した患者は、週に 2.5 件の質問を受け取るが、これに対して中央値で 2.387 件の回答が確認されており、回答率は 95.5%であった。これは PROs 報告を専用アプリにより行う先行研究の回答率が 68-75%であることを考慮すると、良好なコンプライアンスであると考えられた。

年齢別に回答数を検討したところ、観察期間の中央値は各年齢で同等もしくは、65 歳以上の患者では短い傾向にあるが、回答数の中央値は 60 歳以上では 376 件(149-554 件)、49 歳以下では 184 件(54-803 件)であり、むしろ IoT 技術に親和性が低いと考えられる高齢者で積極的に PROs

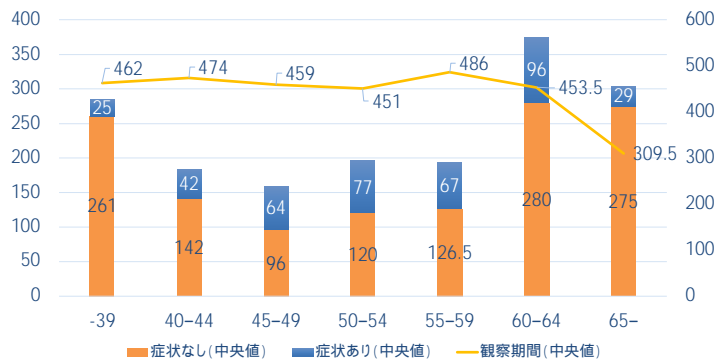


図2 年齢別の観察期間とレポート数

として、術後補助化学療法としてドセタキセルを3週間に1回投与された患者から PROs として取得した 10 種類の症状について投与 1 コース目と 4 コース目の症状の変化を記録したものを提示する。(図 3) PRO-CTCAE システムは、症状の頻度と重症度の両方を記録するように設計されているが、重症度のみを記載している。この患者ではグレード 3 の痛みが 1 コース目で頻回に認められているが、4 コース目にはグレード 1 または 2 に改善されている。恐らく、痛み止め等の症状を緩和する薬剤が奏効していると考えられる。一方で、しびれの症状は 1 コース目ではほとんど認められていないが、4 コース目でグレード 3 または 4 へ顕著な増悪が認められる。タキサン系薬剤特有の末梢神経障害が投与を重ねるに従って増悪することが臨床ではよく認められるが、これを反映した結果であると考えられる。その他の副作用は、便秘を除いてほとんど認められなかった。本研究は介入試験ではないため、レトロスペクティブにはあるが、このように一人の患者の症状を追跡し、副作用情報を時系列で詳細に分析することが可能であった。

高齢者は電子機器の操作に不慣れであると想定されたが、予想に反して若年層と同数もしくはそれ以上に LINE を用いて PROs の回答を行っていることが年齢別の解析から明らかになった。ePROs 収集を行うための専用アプリをすべての患者が日常的に使いこなすことは難しいと考えられるが、患者が日常的に使用している LINE アプリ上で質問に回答できるシステムを構築したことで、良好な回答率を達成したと考えられる。被験者の最高齢は 68 歳であるが、2020 年の日本の総務省の統計によると、60 代のスマートフォン所有率は 67.4%と報告されており、この数値は年々増加している。そのため、デジタル機器を使いこなす高齢者が増えれば、高い再現性を期待することができる。ただし、考慮されるべきバイアスとして、本研究の参加者がスマートフォンを所有し、LINE アプリを含む SNS の利用を行っている乳癌患者を対象としたことが挙げられ、情報技術への理解が浅い患者では、回答率が下がる可能性がある。また、今回は日本で最も利用されている SNS アプリである LINE を使用したが、国によって SNS やメッセージングアプリのシェアが異なるため、本研究の結果を普遍化することは難しい。しかし今回の結果から、その国の国民がよく使うアプリをベースに PROs 報告システムを構築することで、回答率の向上に寄与する可能性があることが示唆される。

症状	痛み		しびれ		食欲減退		便秘		下痢		吐き気		嘔吐		疲労		発熱		四肢浮腫		
	1	4	1	4	1	4	1	4	1	4	1	4	1	4	1	4	1	4	1	4	
クール																					
Day 1																					
Day 2																					
Day 3																					
Day 4																					
Day 5																					
Day 6																					
Day 7																					
Day 8																					
Day 9																					
Day 10																					
Day 11																					
Day 12																					
Day 13																					
Day 14																					
Day 15																					
Day 16																					
Day 17																					
Day 18																					
Day 19																					
Day 20																					
Day 21																					

○ : Grade0 ● : Grade1 ● : Grade2 ● : Grade3

図3 一人の患者の PROs の推移。術後補助化学療法としてドセタキセルを投与された患者の 1クール目と 4クール目の PROs データの比較

本システムのリアルタイムモニタリング技術を用いて、重篤な副作用を引き起こす可能性がある治療を受ける患者に適用することで、医療安全や QOL の改善を見込むことができる。Baschらは、乳癌を含む進行癌に対する化学療法を受けた患者の PROs をリアルタイムモニタリングし、変化に対する介入を行う前向きな臨床試験を遂行した。計 766 名の患者を、ウェブベースで PRO モニタリングを行う PRO 群と、従来のケアを行う通常ケア群に無作為に割り付け、特定の有害事象が発生した場合に医師が介入することで、患者 QOL が向上し、癌化学療法の期間と全生存期間が延長することが報

告されている

告されている。今回の LINE を用いた PROs 収集システムは、一人の患者の PRO を詳細に追跡できることが示されており、今後このシステムを前向き介入研究に適用し、有害症状や QOL の評価だけでなく、全生存率や化学療法レジメンの relative dose intensity などの評価にも活用することが可能になると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1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 綿貫瑠璃奈、永山愛子、林田哲、北川雄光	4. 巻 27(1)
2. 論文標題 がん診療におけるpatient-reported outcomeの現状と展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 108-113
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 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 Hayashida Tetsu, Nagayama Aiko, Seki Tomoko, Takahashi Maiko, Matsumoto Akiko, Kubota Anna, Jinno Hiromitsu, Miyata Hiroaki, Kitagawa Yuko	4. 巻 113
2. 論文標題 Feasibility study on collecting patient reported outcomes from breast cancer patients using the LINE ePRO system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1722 ~ 1730
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15329	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0件

〔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	高橋 麻衣子  (Takahashi Maiko)  (50348661)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教   (32612)	
研究分担者	林田 哲  (Tetsu Hayashida)  (80327543)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師   (32612)	

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