The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	緩和ケアにおける意思決定に資する新たな疼痛治療選択肢の提案と予後予測法の開発
Author(s)	仁木, 一順
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72340
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　仁木　一順　）	
論文題名	緩和ケアにおける意思決定に資する新たな疼痛治療選択肢の提案と予後予測法の開発

論文内容の要旨

終末期がん患者の多くは、がんが進行して末期に向かうにつれ、全身倦怠感、食欲不振、疼痛などの様々な身体症状や精神症状を経験する。質の高い緩和ケアを実践するためには、がん進行におけるあらゆる段階で、医学的妥当性と患者とその家族の希望を基にした判断、すなわち“意思決定”が患者・家族、医療者に求められる。そのため、生命予後を踏まえた上で治療方針を決定し、種々の症状に対する治療薬を適切に選択することが極めて重要となる。

がんが進行する過程で、疼痛はがん患者の半数以上が経験するといわれ、化学療法中の患者の59%に、進行がん・転移のある患者・終末期患者の64%に認められたとの報告もある。従って、疼痛コントロールはがん患者のQuality of Lifeの維持・向上に重要であり、種々の鎮痛薬を疼痛の程度や患者状態に応じて使い分ける必要がある。鎮痛薬の内、アセトアミノフェン（APAP）は、非オピオイド鎮痛薬としてWHO除痛ラダーの第1段階に位置し世界的に汎用されている。APAPの静注剤（IV APAP）は、その最高血中濃度到達時間が速い（15分）という特徴があり、これは一般的に用いられるオピオイドレスキュー薬よりも速いため、がん患者の疼痛に対してIV APAPのレスキュー使用（突出痛に対する薬剤使用）が効果的ではないかと考えられるが、現在、本剤にその適応はない。そこで、第1章では、緩和ケアにおける新たな疼痛治療選択肢の提案を目指し、がん患者の疼痛に対するIV APAPレスキュー投与の有効性を検討した。市立芦屋病院においてがん性疼痛緩和目的でIV APAPを投与された患者50名を対象とした後方視的観察研究を行ったところ、IV APAPが有効だった患者は38名（76%）であった。また、IV APAP有効群では、男性割合、オピオイド使用人数割合、1日当たりの経口モルヒネ換算オピオイド量（MEDD）が有意に少なかった［IV APAP有効群 vs. IV APAP無効群；男性割合：36.8% vs. 75.0%, p = 0.02、オピオイド使用人数割合：57.9% vs. 91.7%, p = 0.03、MEDD（median［IQR］）：10.0［0.0 - 60.0］mg/day vs. 102.5［43.8 - 247.5］mg/day, p < 0.01］。次に、単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、性別、MEDDが有意に鎮痛効果に関与する因子として抽出された（性別：odds ratio［OR］= 5.40, p = 0.04, MEDD：OR = 0.99, p = 0.01）。また、鎮痛効果が得られるMEDDのカットオフ値をReceiver Operating Characteristic（ROC）曲線によって推定したところ、MEDDが45 mg/day以上のオピオイドを使用している患者では、IV APAPの鎮痛効果が出にくいと考えられた。以上の結果から、我々は、IV APAPのレスキュー投与が鎮痛効果を示し、その効果には性別とMEDDが有意に関与することを示唆した。さらに、前向き試験による検証が必要ではあるが、IV APAPの鎮痛効果が期待できないと予想されるMEDDの基準が45 mg/日以上であると提示し、がん患者の状態に応じた適切な疼痛治療薬の選択に貢献しうる新たな知見を示した。

また、終末期では、疼痛などの身体的症状のみでなく、精神的・社会的問題も発生することがあるため、意思決定を行う際には、多種多様な観点からの情報を集めて総合的に判断することが重要であり、その情報の1つが生命予後に関する情報である。現存する主な予後予測法は、予測可能期間が短くても予後3週間であるが、患者およびその家族の中には、より短期の予後を知りたいと希望する方が少なからずいる。また、現存の予測法の多くは、医療者の主観的評価を必要とし、結果がその経験に左右される不確実性をはらんでいるため、より短期の予後を客観的かつ簡便に予測できる手法の開発が現在求められている。そこで第2章では、客観的な指標として臨床検査値を用い、時系列データの急激な変化から異常の兆候を早期に検知できる手法である変化点検出法を応用することで新たな予後予測法の開発を試みた。大阪大学医学部附属病院を死亡退院した患者121名について、死亡2週間前に変化点が検出される検査項目を後方視的調査によって検討した結果、白血球（WBC）、血小板（PLT）、C反応性タンパク質（CRP）、血液尿素窒素（BUN）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、乳酸脱水素酵素（LDH）が抽出された。そして、それら全項目あるいは5項目を組み合わせた予測法（以降、WPCBAL score［全項目の組合せ］、WPBAL score［5項目の組合せ］）の予測能を、既存の客観的予後予測法であるGlasgow Prognostic Score（GPS）と比較した結果、WPCBAL scoreとWPBAL scoreの感度はGPSよりも高かった（WPCBAL score, WPBAL score vs. GPS；感度：0.88, 0.91 vs. 0.68）。これにより我々は、臨床検査値を用いることで予後2週間を客観的に予測できる新たな手法を開発できる可能性を示唆した。

一方、この予測法を使うには、臨床検査値を得るための血液検査が必須であるが、一般的に居宅やホスピスなどで

は採血が容易ではないため、我々はまず、血液検査を日常的に実施している急性期病院において予後予測に有用となる検査項目の絞り込みを行った。しかし、この検討の対象は全員ががん患者ではあったものの、化学療法中などその時点において終末期に特化した集団であるとはいえなかった。そこで第3章では、研究対象を緩和ケア病棟に入院しているがん患者に限定することで、WPCBAL scoreの終末期がん患者に対する有用性を検証した。市立芦屋病院緩和ケア病棟に入院したがん患者128名を後方視的に調査し、予後2週間あるいは3週間のWPCBAL scoreの予測能をGPSと比較した結果、予後2週間および予後3週間についてのWPCBAL scoreはいずれもGPSよりも高いROC曲線下面積（AUROC）、正確度を示した（WPCBAL score vs. GPS;［予後2週間］AUROC: 0.749 vs. 0.657, 正確度: 0.711 vs. 0.656、［予後3週間］AUROC: 0.754 vs. 0.657, 正確度: 0.688 vs. 0.656）。従って、我々はWPCBAL scoreが終末期がん患者に対して予後2週間あるいは3週間を客観的に予測できる方法となりうる可能性を示唆した。これらの結果から、我々は終末期の意思決定時に必要とされる生命予後情報を簡便に入手できる新しい手法の考案に成功した。

しかしながら、本研究で得られた知見はすぐに臨床応用するにはエビデンスレベルが十分であるとはいえないため、今後、多施設共同前向き試験などによって検証する必要がある。そこで我々は現在、がん突出痛への対策について治療薬選択の観点からのみならず、突出痛の出現原因そのものの解明を目指した多施設共同前向き試験を実施するとともに、多施設国際共同研究を予定したWPCBAL scoreの最適化を進めている。これらにより、緩和ケアの充実化に資するエビデンスを創出していきたいと考える。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　仁木　一順　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教授	上島　悦子
	副 査　教授	高木　達也
	副 査　教授	辻川　和丈

論文審査の結果の要旨

申請者は、緩和ケアにおける意思決定に資する新たな疼痛治療選択肢の提案と予後予測法の開発に向けて、以下の3篇の研究を行った。

１）　緩和ケアにおける意思決定に資する新たな疼痛治療選択肢の提案

WHOの段階疼痛ラダーの第1段階のアセトアミノフェン注射薬（以下IV APAP）について、単変量ロジスティック回帰分析、並びに、多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、有意に鎮痛効果に関与する因子として性別、1日当たりの経口モルヒネ換算オピオイド投与量（morphine equivalent dairy dose: MEDD）を抽出した。鎮痛効果が得られるMEDDのカットオフ値が45 mg/dayであることを明らかにした。

２）がん患者における臨床検査値の変化点に基づいた客観的な短期予後予測法の考案

大学病院を死亡退院した患者の臨床検査値から、変化点検出法を用いて短期予後の客観的予測法の開発を試みた結果、WBC、PLT、CRP、BUN、AST、LDHを組合せた予測法（WPCBAL score、WPBAL score）が、予後2週間を予測できる客観的な予測法になりうる可能性を示唆した。

３）　終末期がん患者に対するその予測法（WPCBAL score）

緩和ケア病棟に入院しているがん患者に限定することで、WPCBAL scoreの終末期がん患者に対する有用性を検証した。WPCBAL score、GPSの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、AUROC、正確度を比較した。その結果、予後3週間、予後2週間の予測とも、WPCBAL scoreは、GPSよりも高いAUROC、特異度、陽性的中率、正確度との比較から、WPCBAL scoreの有用性を示した。

以上、終末期の意思決定時に求められる生命予後情報を簡便に入手できる新しい手法を考案したことにより、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。