

表 題 緩和ケア領域における予後予測因子の検討

論 文 の 区 分 博士課程

著 者 名 新井 由季

担当指導教員氏名 丹波 嘉一郎 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科  
地域医療学系専攻  
腫瘍医学専攻分野  
緩和医療学専攻科

2014年1月10日申請の学位論文



## 目次

### 本文

#### 1. はじめに

2 ページ

#### 2. Palliative Prognostic Index 経時変化の予後予測への応用

7 ページ

#### 3. 血液検査による予後予測

18 ページ

#### 4. おわりに

28 ページ

### 文献

30 ページ



## 1. はじめに

末期がん患者やその家族の多くが予後についての情報を求めている<sup>1)2)</sup>。正確な予後が分かれば、患者は仕事や家族に関して身辺整理をするなど、死に際での準備をすることができる。また、医療従事者は患者の予後に応じて治療の開始や継続、臨床試験への参加の是非、緩和ケアの比重、療養場所の選択の決定をすることができる。このように、予後予測は患者や家族、医療従事者にとって治療方針の決定、療養場所の選択、医療資源、社会資源の有効活用のために重要である<sup>3)</sup>。しかし、医師による予後予測はその多くが楽観的過ぎると報告されている<sup>4)5)6)</sup>。予後予測が不正確で楽観的過ぎれば、不要な治療を招き、家族は時間の喪失を味わうことになる。逆に短く見積もり過ぎれば最期の時がいっつ訪れるのか患者、家族への緊張を長期に強いることとなり、予測をした医療者側との信頼関係が揺らぎかねない。このため客観的で正確な予後予測が必要である。

緩和ケアチームの普及などわが国でも緩和ケアは普及しつつあるものの、わが国のホスピス・緩和ケア病棟の病床数は必ずしも十分ではない<sup>7)</sup>。その受け皿となっているのが一般病棟と在宅療養である。多くの病院では診断群別包括評価(Diagnosis Procedure Combination : DPC)の導入などにより在院日数の短縮



化が求められている<sup>8)</sup>。在宅医療への移行，一般病棟，緩和ケア病棟の入退院を適切な時期に行うためには，患者，家族に，今後の経過や予後について理解してもらう必要があり，ここでも正確な予後予測が求められている。

日常生活動作(Activities of Daily Living：ADL)を縦軸に，時間を横軸に病の軌跡を表す *illness trajectory* は疾患によって異なり，がん患者では末期に急激に ADL が低下することが知られている(図 1)<sup>9)10)11)</sup>。このため，ADL ががん患者の予後予測に利用されるようになってきた。これらの *illness trajectory* についての報告ではがん患者は死亡の数カ月前から ADL が低下するとされ，死亡 1 カ月前で評価が終わっている<sup>9)10)11)</sup>。臨床において，死亡の 1 カ月前の時点から更に ADL が低下することが経験され，この期間の検討が重要と考える。

1985 年, Evans らが ADL の指標である Karnofsky index による予後予測が，医療者による予測よりも正確であったと報告<sup>6)</sup>したのを始めとして，ADL，症状，原発部位，バイタルサインなどによる予後予測が検討されてきた<sup>12)</sup>。複数の著者により異なる対象や療養場所で独立した研究がなされた予後予測の指標は Palliative Performance Scale (PPS)(表 1)<sup>13)</sup>，Palliative Prognostic Score (PaP)<sup>14)</sup>である<sup>12)</sup>。PPS は予後 1 週間から 6 カ月の予測ができ，疾患，療養場所を問わずに使用できる<sup>12)13)15-18)</sup>。PaP は血液検査項目を含み，30 日生存の可



能性が評価できるが、報告により評価が異なる<sup>12)14)19)</sup>。また、PaPには医師による予後予測が含まれており、前述のように不正確となりうるため問題である。森田らによる Palliative Prognostic Index(PPI)は PPS に 4 つの症状を加えた予後予測の指標である<sup>20)</sup>(表 2)。PPI が 4 を超えた場合の予後は、感度 80%、特異度 77%で 6 週間未満、6 を超えた場合は感度 80%、特異度 85%で 3 週間未満と報告されている<sup>20)</sup>。PPS に含まれる ADL、経口摂取をさらに評価に加えていることで多重性の問題を抱えるが、医師による予後予測より優れるとの報告もあり<sup>21)</sup>、海外での追試でもその正確さが確認されている<sup>12)22)</sup>。

PPI は入院時などの一時的な評価であり、他の予後予測の指標にも経時的な変化という概念は含まれていない。臨床的に、末期がん患者では病状の進行により ADL の低下が経験される。さらに illness trajectory の視点からみても、PPI の変化が予後に影響する可能性がある。ところが、今までそういった報告はないため、今回我々は PPI の経時変化の予後予測への応用を検討した。

バイタルサインは Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)に含まれ、集中治療室での予後予測に用いられるが<sup>23)</sup>、進行がん患者においても予後予測の指標となりうる<sup>24-29)</sup>。したがって、緩和ケア病棟に入院している患者においても、バイタルサインが予後予測因子として有用か PPI



とともに検討した。

PPI は血液検査など侵襲的検査を必要としない点でも優れている。しかし、緩和ケア病棟入院時にも血液検査をすることは一般的となっている。予後予測の発展の中で、血液検査と予後が関係するという報告が散見されるようになってきた<sup>5)14)19)28)30-38)</sup>。しかし、血液検査の予後予測への利用は浸透しているとは言えない。このため、PPI、PPI の経時変化に加え、血液検査の予後予測への応用についても検討を行った。

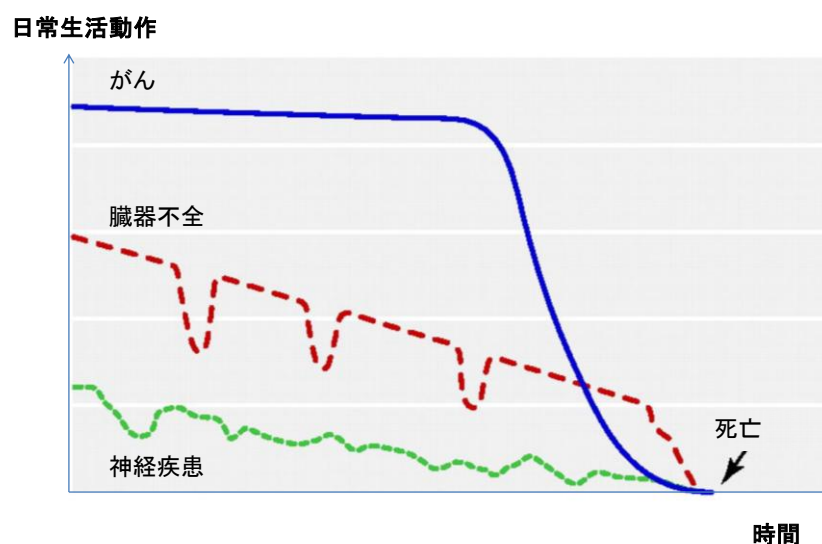


図 1 illness trajectory(文献 9 より改変)



表 1 Palliative Performance Scale

%	起居	活動と症状	ADL	経口摂取	意識レベル
100	100%起居 している	正常の活動・仕事が可能 症状無し	自立	正常	清明
90		正常の活動が可能 いくらかの症状がある			
80		いくらかの症状はあるが 努力すれば正常の活動が可能			
70	ほとんど 起居 している	何らかの症状があり 通常の仕事や業務が困難	時に 介助	正常または 減少	清明 または 混乱
60		明らかな症状があり 趣味や家事を行うことが 困難			
50	ほとんど座 位か臥床	著明な症状があり どんな仕事もすることが 困難	しばしば 介助		清明 または 混乱 または 傾眠
40	ほとんど 臥床		ほとんど 介助		
30	常に臥床		全介助		
20				マウスケア のみ	
10					

表 2 Palliative Prognostic Index<sup>20)</sup>

	10-20	4.0
Palliative performance scale	30-50	2.5
	≥60	0
経口摂取*	著明に減少(数口以下)	2.5
	中程度減少	1.0
	正常	0
浮腫	あり	1.0
安静時の呼吸困難	あり	3.5
せん妄	あり**	4.0

\*: 高カロリー輸液を受けている場合は「正常」

\*\* : 薬物が単独の原因となっているもの、臓器傷害に伴わないものは除外



## 2. Palliative Prognostic Index 経時変化の予後予測への応用

### i) 目的

末期がん患者が緩和ケア病棟に入院した際の性別，年齢，体格指数(Body mass index: BMI)，バイタルサイン，入院時の PPI，入院時の PPI と 1 週間後の PPI の差が予後 3 週間の予測に有用か検討する。

### ii) 方法

研究デザインは後向きコホート研究である。2007 年 5 月 1 日より 2010 年 7 月 31 日までに自治医科大学附属病院緩和ケア病棟に初回入院し，入院期間が 6 日間以上であった全症例を対象とした。全症例が末期がん患者であり，がんの治療を目的とする加療はなされないが，疼痛緩和目的の放射線療法を含めた，緩和を目的とする治療が行われた。

研究担当者が電子カルテより，緩和ケア病棟入院時の性別，年齢，BMI，体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，PPI，入院 5-7 日後の PPI，緩和ケア病棟在院日数を取得した。死亡日の PPI 算出は避けたため，入院 5 日以内に退院した患者は除外された。5-7 日後の PPI と入院時の PPI の差を日数で除し，7 をかけて PPI の 1 週間あたりの変化( $\Delta$  PPI)を算出した。

対象集団の特徴を示すために，既報に基づき，初回 PPI により 3 群( $PPI \leq 4$ ,



4 < PPI ≤ 6, PPI > 6)に分け<sup>20)</sup>、連続変数については正規分布に従わないため中央値を、状態変数については百分率を示した。3 群の差については Kruskal-Wallis test により分析した。また、3 群の Kaplan-Meier 生存曲線を示し、Log-rank test を行った。それぞれの因子による予後 3 週間の予測について、Cox ハザード分析により単変量解析、強制投入法による多変量解析を行った。結果はハザード比、95%信頼区間で示した。サブ解析は初回 PPI により分けた 3 群で行った。全ての解析には PASW® Statistics software program, ver. 17.0 (IBM Corporation, Chicago, USA)を用い、 $p < 0.05$  をもって有意と判断した。解析データは個人情報に配慮して収集し、研究のプロトコールは自治医科大学附属病院の臨床研究倫理審査委員会 A において承認を得た(受付番号: 臨 A10-51 号)。

### iii)結果

2007 年 5 月 1 日より 2010 年 7 月 31 日までに自治医科大学附属病院緩和ケア病棟に初回入院したのは 456 例であった。うち 82 例が 5 日以内に退院し ΔPPI の算出が不能であるため除外された。このため、最終的には解析対象は 374 症例となった。初回 PPI により群別された対象集団の特徴を表 3 に示す。緩和



ケア病棟に入院後 147 症例(39.3 %)が 3 週間以内に死亡した。初回 PPI が高値であるほど 3 週間以内の死亡が有意に増加した。初回 PPI が高値である群では低値の群に比べて脈拍，初回 PPI， $\Delta$ PPI が有意に増加し，在院日数は有意に減少した。初回 PPI による 3 群における  $\Delta$ PPI を図 2 に示す。初回 PPI による 3 群での Kaplan-Meier 生存曲線は図 3 のようになり，Log-rank test では  $p < 0.01$  でそれぞれの群に有意差を認めた。



表 3 初回 PPI により群別した対象集団の特徴

初回 PPI	全症例 (n=374)	≤ 4 (n=223)	4 < · ≤ 6 (n=75)	> 6 (n=76)	P 値	例数
性別					0.33	374
男性	208 (55.6 %)	131 (58.7 %)	39 (52.0 %)	38 (50.0 %)		
女性	166 (44.4 %)	92 (41.3 %)	36 (48.0 %)	38 (50.0 %)		
年齢 (歳)	64 (56-71)	64 (56-71)	63 (55-70)	64 (59-73)	0.27	374
原発部位					0.55	374
乳腺	22 (5.9%)	13 (5.9%)	4 (5.3%)	5 (6.5%)		
消化管	141 (37.7%)	94 (42.2%)	30 (40.0%)	17 (22.4%)		
肝胆膵	60 (16.0%)	42 (18.9%)	11 (14.7%)	7 (9.1%)		
呼吸器	50 (13.4%)	22 (9.9%)	6 (8.0%)	22 (28.6%)		
泌尿器	17 (4.5%)	9 (4.1%)	2 (2.7%)	6 (7.8%)		
女性器	34 (9.1%)	12 (5.4%)	12 (16.0%)	10 (13.0%)		
頭頸部	22 (5.9%)	12 (5.4%)	6 (8.0%)	4 (5.2%)		
その他	28 (7.5%)	19 (8.6%)	4 (5.3%)	5 (6.5%)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.1 (17.8-23.1)	20.0 (17.8-22.9)	20.0 (17.7-23.6)	20.6 (18.0-23.4)	0.78	351
体温(°C)	36.7(36.4-37.0)	36.7 (36.4-36.9)	36.7 (36.5-37.1)	36.7 (36.4-37.1)	0.72	374
収縮期血圧 (mmHg)	118 (108-131)	118 (108-131)	118 (104-132)	120 (110-130)	0.83	373
拡張期血圧 (mmHg)	70 (62-80)	70 (64-80)	72 (60-81)	72 (64-78)	0.63	370
脈拍(/分)	81 (72-92)	72 (78-88)	84 (72-96)	90 (77-106)	<0.01	372
Δ PPI(/週)	0.0 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-2.5)	0.0 (0.0-4.0)	1.3 (0.0-4.9)	0.04	374
在院日数(日)	22 (12-36)	27 (15-43)	19 (13-31)	13 (8-25)	<0.01	374
3 週間以内の 死亡	147 (39.3 %)	59 (26.5 %)	38 (50.7 %)	50 (65.8 %)	<0.01	374

数値は中央値 (第 1 四分位数-第 3 四分位数)または実数 (%)にて示した。



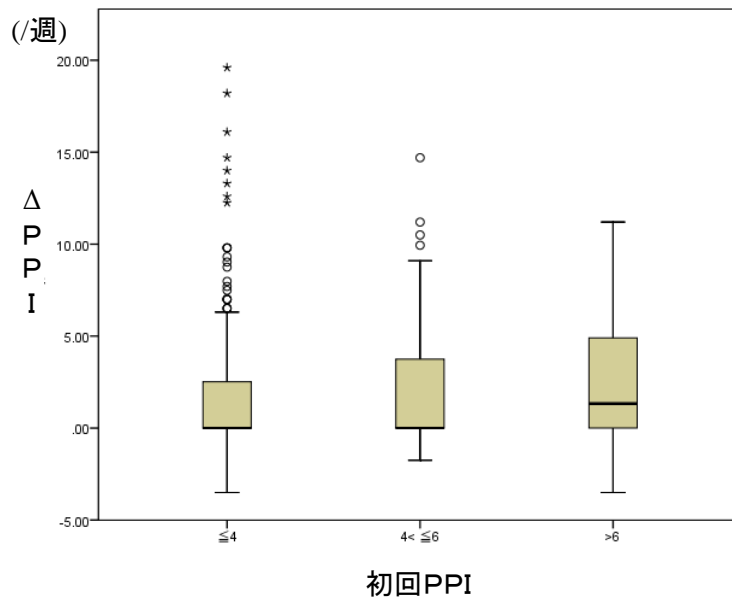
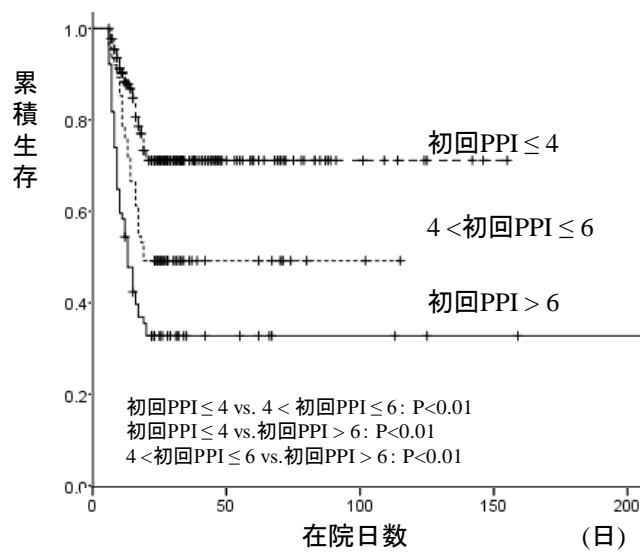


図 2 初回 PPI による 3 群における  $\Delta$  PPI



例数					
初回PPI ≤ 4	223	37	9	1	0
4 < 初回PPI ≤ 6	75	9	2	0	0
初回PPI > 6	76	8	4	2	1

図 3 初回 PPI による 3 群における Kaplan-Meier 生存曲線



単変量解析において、体温(低下)、脈拍(頻拍)、初回 PPI、 $\Delta$  PPI が 3 週間以内の死亡に有意に関連していた(表 4)。多変量解析においては初回 PPI (ハザード比 1.30, 95%信頼区間 1.22-1.39)、 $\Delta$  PPI (ハザード比 1.30, 95%信頼区間 1.25-1.36)が 3 週間以内の死亡に有意に関連していた。

$\Delta$  PPI による 3 週間以内の死亡予測の Receiver operating characteristics (ROC) curve を図 4 に示す。ROC curve により  $\Delta$  PPI の cut-off 値を求めると、 $\Delta$  PPI > 0 が適切と考えられた。 $\Delta$  PPI > 0 による予後 3 週間の死亡予測を行うと感度 73.5%、特異度 75.3%、陽性反応的中度 65.9%、陰性反応的中度 81.4% となった。 $\Delta$  PPI  $\leq$  0、 $\Delta$  PPI > 0 の 2 群による Kaplan-Meier 生存曲線を図 5 に示す。Log-rank test では  $p < 0.01$  で有意差を認めた。

サブ解析においては、 $\Delta$  PPI は初回 PPI がいずれの群においても 3 週間以内の死亡に有意に関連していた。[初回 PPI  $\leq$  4 (ハザード比 1.36, 95%信頼区間 1.27-1.46),  $4 <$  初回 PPI  $\leq$  6 (ハザード比 1.46, 95%信頼区間 1.28-1.67), 初回 PPI > 6 (ハザード比 1.40, 95%信頼区間 1.24-1.57)]



表 4 3 週間以内の死亡に対する単変量及び多変量解析

	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95% 信頼区間	P 値	ハザード比	95% 信頼区間	P 値
性別	1.26	0.91-1.75	0.17	1.21	0.83-1.78	0.32
年齢 (歳)	1.01	0.99-1.02	0.24	0.99	0.98-1.01	0.43
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.98	0.94-1.02	0.25	0.97	0.92-1.01	0.12
体温 (°C)	0.75	0.56-1.00	0.05	0.72	0.51-1.01	0.06
収縮期血圧 (mmHg)	1.00	0.99-1.01	0.83	1.00	0.99-1.01	0.93
拡張期血圧 (mmHg)	1.00	0.99-1.02	0.60	1.00	0.98-1.02	0.91
脈拍 (/分)	1.01	1.00-1.02	0.01	1.01	1.00-1.02	0.21
初回 PPI	1.24	1.17-1.31	<0.01	1.30	1.22-1.39	<0.01
Δ PPI (/週)	1.26	1.21-1.30	<0.01	1.30	1.25-1.36	<0.01

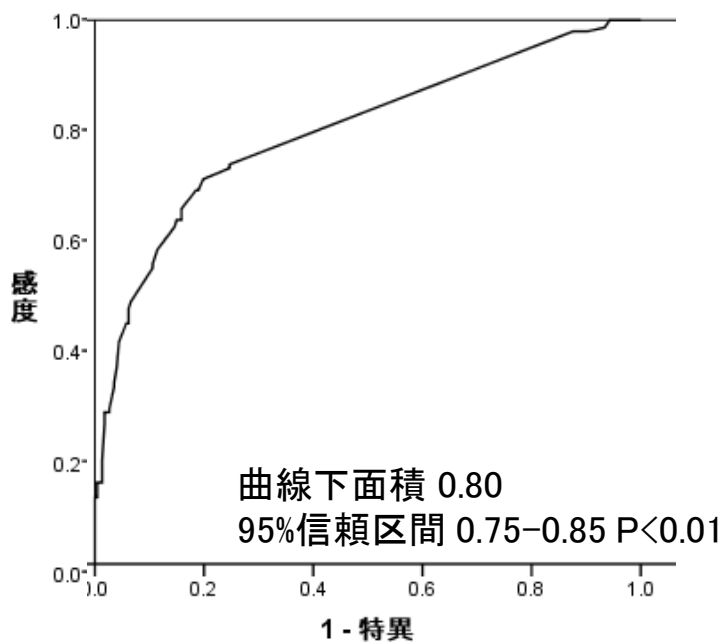


図 4 Δ PPI による 3 週間以内の死亡予測の ROC curve



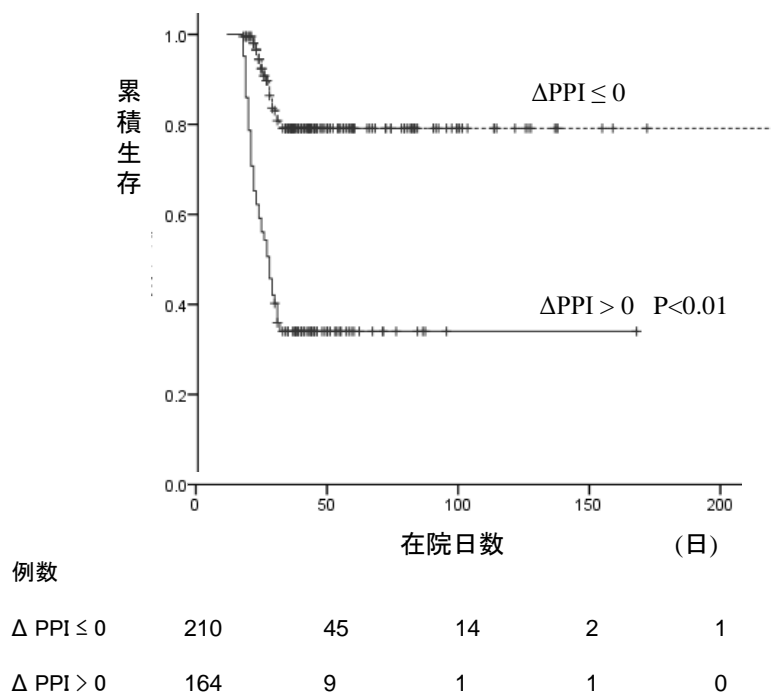


図 5  $\Delta PPI$  による 2 群における Kaplan-Meier 生存曲線

#### iv) 考察

従来の研究にて報告されているとおり，本研究においても初回 PPI は末期がん患者において，3 週間以内の死亡と有意に関連していた(表 4)。 $\Delta PPI$  もまた，独立して 3 週間以内の死亡と有意に関連していた。 $\Delta PPI$  の算出には入院時の PPI とその 1 週間後の PPI のみを要し，容易に求めることができる。 $\Delta PPI$  は血液検査や，医師の予測は要さず，簡便で客観的な指標として臨床の場において有用であることが本研究により示された。



PPI を含めた予後予測スコアは通常緩和ケア病棟入院時などの一時点しか評価しない。森田らは PPI を 3 週間ごとに評価していたが、その変化については検討していなかった<sup>20)</sup>。予後予測スコアの経時変化を検討した研究はわずかにある<sup>39-42)</sup>。Bennett らは入院時の Modified Barthel Index は予後に関与しているが、週ごとの変化の方がより関与が強いと報告している<sup>39)</sup>。Modified Barthel Index は ADL を示し最高値は 100 であるが、1 週間で 10 以上低下した場合その半数が 2 週間以内に死亡し、4 分の 3 が 3 週間以内に死亡した。Godfrey らも Barthel Index を用いて同様の報告をしている<sup>40)</sup>。緩和ケア患者において、PPS の低下が予後に関連し、その程度が大きければより予後は悪くなるという報告もある<sup>41-42)</sup>。これまでのところ、PPI の変化については検討されていないが、これらの研究をもとに PPI の変化が予後に関係する可能性があると考えて今回の研究にいたった。

緩和ケア病棟に入院し 3 週間以内に死亡した場合、短期入院であったとみなされる<sup>43)</sup>。こういった患者に適切な緩和ケアを行う上で、短期の予後予測が重要となる。適切な緩和医療がなされれば、短期入院においてもよい生活の質を保つことができ、穏やかな死を迎えることができる<sup>43)</sup>。PPI によって予後 6 週間の予測も可能であるが、前述の理由から今回は 3 週間の予後予測に着目した。



予後 3 週間の死亡予測における  $\Delta$  PPI の cut-off 値は  $\Delta$  PPI > 0 が適切と考えられた。これは初回 PPI に比較し 1 週間後の PPI が例えわずかでも増悪していれば 3 週間以内の死亡の危険があるということを意味する。 $\Delta$  PPI の感度、特異度は PPI の既報<sup>20)</sup>に比較し必ずしも高いとは言えず、 $\Delta$  PPI 単独ではなく PPI と合わせて評価していく必要があると考える。

入院時の Modified Barthel Index からその後のスコアの変化を予測することは難しいとの報告があるが<sup>39)</sup>、Downing らは緩和ケア病棟入院時の PPS が低いほどその後の急激な PPS の低下が起こりやすいとしている<sup>40)</sup>。後者と同様に、今回の研究では初回 PPI が高値であるほど  $\Delta$  PPI は有意に高値となった(表 3)。サブ解析において、 $\Delta$  PPI は初回 PPI がいずれの群でも 3 週間以内の死亡と有意に関連していた。PPI の初期値にかかわらず PPI の変化を見ることは有用であると言える。

この研究の強みは十分な数の症例を連続して検討できた点である。しかし、一つの緩和ケア病棟で行われているため、一般化するためには外来患者を含めた多施設研究が必要である。また、研究は後向きに行われているため、前向き研究が待たれる。



v)結論

緩和ケア領域における末期がん患者の予後予測において、従来の PPI に加え、  
 $\Delta$  PPI を検討することで精度が高まる可能性がある。



### 3. 血液検査による予後予測

#### i) 目的

緩和ケア領域における予後予測の発展の中で、血液検査と予後が関係するという報告<sup>5)14)19)28)30-38)</sup>が見られるが、血液検査の予後予測への利用は浸透していない。このため、血液検査の予後予測への応用についても検討を行った。原発部位は緩和ケア領域において予後と関係するという報告が見られ、疾患特異的な血液検査項目の変化がありえる。先行研究で検討した因子、血液検査に原発部位を調整因子として加え検討を行った。

末期がん患者が緩和ケア病棟に入院した際の年齢、性別、BMI、バイタルサイン、入院時のPPI、 $\Delta$ PPI、原発部位、血液検査が3週間以内の死亡の予測に有用か検討する。

#### ii) 方法

研究デザインは後向きコホート研究である。対象は先行研究と同じ症例であり、2007年5月1日より2010年7月31日までに自治医科大学附属病院緩和ケア病棟に初回入院し、入院期間が6日間以上であった全症例である。2.の研究の因子に加え、電子カルテより原発部位、血液検査項目を取得した。原発部位



は乳腺，消化管，肝胆膵，呼吸器，泌尿器，女性器，頭頸部，その他の 8 部位に分け，重複がん患者では生命予後を規定したがんの原発部位とした。血液検査項目は緩和ケア病棟入院時に一般的に施行される，白血球(White blood cell : WBC)，Hemoglobin (Hb)，血小板(Platelet : Plt)，リンパ球割合(Lymphocyte percentage : Lym)，Albumin (Alb)，総ビリルビン(Total bilirubin : Tbil)，アスパラギン酸アミノ基転移酵素(Aspartate aminotransferase : AST)，アラニンアミノ基転移酵素(Alanine aminotransferase : ALT)，乳酸脱水素酵素(Lactate dehydrogenase : LDH)，Alkaline phosphatase (ALP)，Blood urea nitrogen (BUN)，Creatinine (Cr)，ナトリウム(Na)，カリウム(K)，クロール(Cl)，補正 calcium (補正 Ca ;  $\text{Alb} \geq 4 \text{ g/dl}$  の症例では血中 calcium 濃度， $\text{Alb} < 4 \text{ g/dl}$  の症例では血中 calcium 濃度  $+4 - \text{Alb}$ )，C 反応性蛋白(C-reactive protein : CRP)を用いた。

先行研究と同様に初回 PPI により 3 群( $\text{PPI} \leq 4$ ， $4 < \text{PPI} \leq 6$ ， $\text{PPI} > 6$ )に分け，連続変数については正規分布に従わないため中央値を，状態変数については百分率を示した。3 群の差については Kruskal-Wallis test により分析した。それぞれの因子による予後 3 週間の予測について，Cox ハザード分析により単変量解析を行った。単変量解析で  $p < 0.2$  となった因子に年齢，性別を調整因子



として加え、強制投入法による多変量解析を行った。結果はハザード比、95%信頼区間で示した。サブ解析は初回 PPI により分けた 3 群において同様の解析を行った。全ての解析には PASW® Statistics software program, ver. 17.0 (IBM Corporation, Chicago, USA)を用い、 $p < 0.05$  をもって有意と判断した。解析データは個人情報に配慮して収集し、研究のプロトコールは自治医科大学附属病院の臨床研究倫理審査委員会 A において承認を得た(受付番号: 臨 A10-51 号)。

### iii)結果

先行研究同様、2007 年 5 月 1 日より 2010 年 7 月 31 日までに自治医科大学附属病院緩和ケア病棟に初回入院した 456 例のうち、6 日以上入院した 374 症例に対する解析を行った。初回 PPI により群別された対象集団における血液検査項目の特徴を表 5 に示す。3 群の間で WBC, Lym, Alb, Tbil, BUN, CRP に有意差を認めた。

3 週間以内の死亡に対する Cox 比例ハザード分析の結果について表 6 に示す。単変量解析で 3 週間以内の死亡に有意に関連していたのは体温(低下)、脈拍(頻拍)、初回 PPI,  $\Delta$  PPI, WBC, Lym, Plt, Alb, Tbil, AST, ALP, LDH, BUN, Na, 補正 Ca, CRP であった。 $p < 0.2$  の因子に年齢、性別を加えて行った多変



量解析では初回 PPI(ハザード比 1.22, 95%信頼区間 1.10-1.34),  $\Delta$  PPI(ハザード比 1.36, 95%信頼区間 1.26-1.47), WBC(ハザード比 1.00, 95%信頼区間 1.00-1.00), Alb(ハザード比 0.54, 95%信頼区間 0.33-0.88), AST(ハザード比 1.01, 95%信頼区間 1.00-1.02)が 3 週間以内の死亡に有意に関連していた。

サブ解析では, 初回 PPI が $\leq 4$  の群で  $\Delta$  PPI (ハザード比 1.42, 95%信頼区間 1.25-1.27), WBC (ハザード比 1.00, 95%信頼区間 1.00-1.00),  $4 < \cdot \leq 6$  の群で  $\Delta$  PPI (ハザード比 1.43, 95%信頼区間 1.23-1.66), 補正 Ca (ハザード比 2.69, 95%信頼区間 1.08-6.68) ,  $> 6$  の群で BMI (ハザード比 0.88, 95%信頼区間 0.79-0.98),  $\Delta$  PPI (ハザード比 1.36, 95%信頼区間 1.19-1.55)がそれぞれ多変量解析で有意となった。



表 5 初回 PPI により群別した血液検査項目の特徴

初回 PPI	全症例 (n=374)	≤ 4 (n=223)	4 < - ≤ 6 (n=75)	> 6 (n=76)	P 値	例数
血液検査						
WBC ( $\mu$ l)	9250 (6300-12825)	8800 (6000-11900)	9650 (7050-15675)	10000 (7000-14500)	0.02	362
Hb (g/dl)	9.9 (8.4-11.6)	10.1 (8.6-11.6)	9.2 (8.0-11.6)	10.0 (8.4-11.6)	0.30	362
Lym (%)	8.4 (5.2-12.8)	9.1 (6.0-14.1)	6.9 (3.7-10.6)	8.0 (4.3-12.0)	<0.01	340
Plt( $\times 10^4/\mu$ l)	26.1 (17.3-36.6)	26.5 (18.3-36.0)	25.9 (16.4-36.4)	22.8 (12.9-39.5)	0.40	362
Alb (g/dl)	2.6 (2.1-3.0)	2.7 (2.2-3.1)	2.4 (1.9-2.8)	2.4 (1.9-2.9)	<0.01	357
Tbil (mg/dl)	0.7 (0.5-1.2)	0.6 (0.5-1.1)	0.9 (0.5-1.8)	0.6 (0.4-1.1)	<0.01	345
AST (IU/l)	29 (18-61)	30 (18-65)	32 (19-80)	26 (18-48)	0.22	362
ALT (IU/l)	20 (12-44)	22 (12-47)	22 (12-59)	18 (10-34)	0.17	362
ALP (IU/l)	469 (286-1124)	466 (285-1215)	635 (293-1272)	377 (284-646)	0.08	316
LDH (IU/l)	304 (206-503)	280 (198-470)	338 (224-540)	311 (222-536)	0.25	335
BUN (mg/dl)	18 (12-25)	16 (12-21)	21 (13-29)	20 (15-30)	<0.01	364
Cr (mg/dl)	0.63 (0.46-0.84)	0.61 (0.46-0.84)	0.68 (0.50-0.98)	0.63 (0.43-0.83)	0.11	366
Na (mEq/l)	134 (131-138)	135 (132-137)	134 (131-138)	134 (131-138)	0.79	366
K (mEq/l)	4.3 (4.0-4.7)	4.3 (4.0-4.6)	4.3 (3.9-4.8)	4.5 (3.9-4.8)	0.49	366
Cl (mEq/l)	99 (95-102)	99 (95-102)	99 (95-101)	99 (94-103)	0.64	363
補正 Ca (mEq/l)	9.7 (9.3-10.1)	9.6 (9.2-10.1)	9.7 (9.3- 10.1)	9.8 (9.3-10.3)	0.10	294
CRP (mg/dl)	4.8 (2.0-10.0)	4.2 (1.6-8.3)	6.5 (2.5-12.2)	7.7 (2.4-12.0)	<0.01	310

数値は中央値 (第 1 四分位数-第 3 四分位数)にて示した。



表 6-1 3 週間以内の死亡に対する Cox 比例ハザード分析

	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95%信頼区間	P 値	ハザード比	95%信頼区間	P 値
性別	1.26	0.91-1.75	0.17	0.89	0.49-1.61	0.70
年齢 (歳)	1.01	0.99-1.02	0.24	0.98	0.95-1.01	0.10
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.98	0.94-1.02	0.25			
体温 (°C)	0.75	0.56-1.00	0.05	1.19	0.70-2.02	0.53
収縮期血圧 (mmHg)	1.00	0.99-1.01	0.83			
拡張期血圧 (mmHg)	1.00	0.99-1.02	0.60			
脈拍 (/分)	1.01	1.00-1.02	0.01	1.01	0.99-1.02	0.51
初回 PPI	1.24	1.17-1.31	<0.01	1.22	1.10-1.34	<0.01
Δ PPI (/週)	1.26	1.21-1.30	<0.01	1.36	1.26-1.47	<0.01
原発部位			0.07			0.62



表 6-2 3 週間以内の死亡に対する Cox 比例ハザード分析

	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95%信頼区間	P 値	ハザード比	95%信頼区間	P 値
血液検査						
WBC (/ $\mu$ l)	1.00	1.00-1.00	<0.01	1.00	1.00-1.00	0.02
Hb (g/dl)	1.02	0.95-1.11	0.57			
Lym (%)	0.96	0.94-0.99	<0.01	1.01	0.97-1.05	0.63
Plt( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	0.98	0.97-0.99	<0.01	0.98	0.96-1.00	0.09
Alb (g/dl)	0.68	0.54-0.86	<0.01	0.54	0.33-0.88	0.01
Tbil (mg/dl)	1.06	1.02-1.09	<0.01	1.07	0.99-1.16	0.11
AST (IU/l)	1.00	1.00-1.01	<0.01	1.01	1.00-1.02	<0.01
ALT (IU/l)	1.00	1.00-1.00	0.18	1.00	0.99-1.00	0.25
ALP (IU/l)	1.00	1.00-1.00	0.03	1.00	1.00-1.00	0.25
LDH (IU/l)	1.00	1.00-1.00	<0.01	1.00	1.00-1.00	0.91
BUN (mg/dl)	1.03	1.02-1.04	<0.01	1.02	1.00-1.04	0.12
Cr (mg/dl)	1.02	0.77-1.35	0.91			
Na (mEq/l)	0.96	0.92-0.99	0.02	1.08	0.99-1.18	0.09
K (mEq/l)	1.16	0.90-1.50	0.25			
Cl (mEq/l)	0.97	0.94-1.00	0.06	0.95	0.88-1.02	0.15
補正 Ca (mEq/l)	1.49	1.18-1.87	<0.01	1.29	0.92-1.80	0.14
CRP (mg/dl)	1.02	1.00-1.05	0.05	0.95	0.90-1.01	0.08



#### iv) 考察

先行研究より検討する因子を増やしたが、同様に初回 PPI,  $\Delta$ PPI は 3 週間以内の死亡と関連していた。

緩和ケア領域において、疾患を限定せず検討し、予後に関係すると報告がある血液検査項目は WBC<sup>5)14)33)36)</sup>, Lym<sup>14)27)30)36)</sup>, 好中球<sup>27)</sup>, Hb<sup>19)25)26)35)</sup>, Plt<sup>27)34)35)</sup>, Alb<sup>27)30)35)38)</sup>, Tbil<sup>33)</sup>, AST<sup>25)27)</sup>, ALP<sup>27)35)</sup>, LDH<sup>5)30)33)35)</sup>, BUN<sup>26-28)34)</sup>, Cr<sup>33)</sup>, CRP<sup>27)31)</sup>, CRP $\times$ vitB12<sup>32)</sup>, Na<sup>37)</sup>, Mg<sup>37)</sup>, Ca<sup>37)38)</sup>である。今回の検討で 3 週間以内の死亡に関連するとして抽出されたのは WBC, Alb, AST であり、既報で報告された項目に一致した。

WBC 増多は前述の予後予測スコア, PaP の要素の一つであり、予後予測に用いられる血液検査項目として以前より確立されている<sup>14)</sup>。WBC は免疫において重要な役割を果たしており、がんの進行による免疫システムの破綻が示唆される<sup>36)</sup>。そのための易感染性により起こる感染、がんに対する免疫反応などを総じて予後に関連したと考えられる。ただし、今回統計上有意となっているがハザード比、95%信頼区間の値から臨床上の意義は大きいとは言えない。

Vigano らは末期がん患者において、予後 2 カ月未満と Alb 低下は関連しており、予後がそれ以上ある患者では免疫低下や体重減少の方が関連は強いとして



いる<sup>30)</sup>。Gwilliam らの検討においても Alb 低下は予後 2 カ月の予測因子の一つに挙げられている<sup>27)</sup>。Alb は悪液質に関係することから予後に関係すると考えられており<sup>35)</sup>、本研究により 3 週間以内の死亡のリスクであることが示された。

AST 上昇は肝機能障害を反映すると考えられ、肝細胞がん<sup>53)</sup>、大腸がん<sup>54)</sup>において予後不良因子であると報告されており、本研究では比較的大腸がんの症例が多かったことが影響した可能性もある。AST が原発部位により異なるか Kruskal-Wallis 検定を行うと、 $p < 0.01$  で有意差を認め、乳腺、消化器、肝胆膵にて AST は高値となっていた。乳癌と AST 上昇についての報告は今までにないが、肝転移を反映している可能性もあり、今後の検討を要する。

原発部位による検討では、肝がん<sup>25)26)</sup>、肺がん<sup>15)18)30-31)35)44)48)49)</sup>は予後が悪く、大腸がん<sup>5)18)</sup>、乳がん<sup>5)15)18)30)44)50)</sup>、泌尿器がん<sup>15)18)44)</sup>は他の部位より予後がいいとする報告もあるが、今回の多変量解析において原発部位は既報<sup>17)29)</sup>と同様に予後に影響を認めなかった。緩和ケア病棟に入院の適応となる段階では、原発部位による予後の差は大きくないと言える。

初回 PPI で群別化したサブ解析において、全ての群で有意となった予後因子は  $\Delta$  PPI のみであった。初回 PPI が中間の群において、補正 Ca 高値が 3 週間以内の死亡に関連していた。補正 Ca 高値は骨転移、傍腫瘍症候群としての異所



性 PTH 産生などを反映していると考えられる<sup>37)</sup>。初回 PPI が高値の群で BMI 低値が 3 週間以内の死亡に関係しており、悪液質の進行を示していると考えられる。サブ解析においてはそれぞれの症例数が少なくなるため、症例を集積しての解析が待たれる。

この研究の強みは十分な数の症例を連続して検討できた点である。しかし、多因子を検討しているためさらに症例数を増やして検討することが望ましい。また、一つの緩和ケア病棟で行われているため、一般化するためには多施設研究が必要である。研究は後向きに行われているため、前向き研究が今後期待される。

#### v) 結論

緩和ケア領域における末期がん患者の予後予測において、WBC, Alb, AST が 3 週間以内の死亡に関連することが判明した。PPI,  $\Delta$  PPI に加えて判断することでより正確な予後予測ができる可能性がある。



#### 4.おわりに

わが国では 1970 年代にホスピスが紹介され、その必要性が叫ばれ始め、1981 年にわが国で第 1 号のホスピスが聖隷三方原病院に誕生した。1990 年にホスピス・緩和ケアが医療保険の診療項目として正式に制度化され、緩和ケア病棟入院料という診療報酬項目が新設された。診療報酬の増加とともに緩和ケア病棟数、病床数ともに増加し、1990 年に 5 病棟(117 床)であった緩和ケア病棟は 2013 年 5 月には 280 病棟(5636 床)となった<sup>51)</sup>。しかし、がんの死亡数と罹患数は人口の高齢化を主な要因として、ともに増加し続けている<sup>52)</sup>。この中で、緩和ケア病棟の数は地域によってはいまだ十分とは言えず、症状緩和や在宅療養の支援、終末期患者のケアなど期待される役割を必ずしも果たせていない<sup>7)</sup>。

末期がん患者の予後予測の精度を高めることで、患者、家族の限られた時間の有効な過ごし方を探り、緩和ケア病棟の適切な運用に結び付けることができると考えた。今回は緩和ケア病棟に入院している患者を対象としており、初回 PPI,  $\Delta$  PPI が低値で低 Alb 血症など予後不良因子がなければ予後 3 週間以上が期待できるため、希望する患者においては、積極的な在宅療養の支援を行うことができる。また、最期は自宅で過ごしたいと希望する患者、家族も少なからず臨床において経験する。そうした希望がある場合、PPI,  $\Delta$  PPI が高値で予後



3週間未満と判断できれば、迅速な対応が可能となる。

PPI は外来患者に対しても広く用いられている指標である<sup>22)</sup>。本研究においては外来患者を対象としていないため評価が不能であるが、 $\Delta$ PPI もまた、外来患者の療養場所の決定についても応用できる可能性があり、今後多施設での外来、入院双方の患者を対象としての検討が待たれる。



## 文献

1. Kirk P, Kirk I, Kristjanson LJ. What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study. *BMJ*. 2004;328(7452):1343.
2. Adams E, Boulton M, Watson E. The information needs of partners and family members of cancer patients: a systematic literature review. *Patient Educ Couns*. 2009;77(2):179-186.
3. Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, McNeilly M, Grambow S, Parker J, Tulsky JA. Preparing for the end of life: preferences of patients, families, physicians, and other care providers. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Sep;22(3):727-37.
4. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, Christakis N. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ* 2003;327(7408):195-198.
5. Gripp S, Moeller S, Bölke E, Schmitt G, Matuschek C, Asgari S, Asgharzadeh F, Roth S, Budach W, Franz M, Willers R. Survival prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates,



- laboratory tests, and self-rated anxiety and depression. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3313-3320.
6. Evans C, McCarthy M. Prognostic uncertainty in terminal care: can the Karnofsky index help? *Lancet*. 1985;1(8439):1204-1206.
  7. 金子 和彦, 遠藤 俊江. 【がん対策基本法の前と後-何が変わり, 何がかわらないか】 がん対策基本法後に緩和ケア病棟はどう変わったか 当院緩和ケア病棟の経験から. *緩和ケア*. 2010;20(1):28-31
  8. Wang K, Li P, Chen L, Kato K, Kobayashi M, Yamauchi K. J Med Syst. Impact of the Japanese diagnosis procedure combination-based payment system in Japan. *J Med Syst*. 2010;34(1):95-100.
  9. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ*. 2005;330(7498):1007-1011.
  10. Lunney JR, Lynn J, Foley DJ, Lipson S, Guralnik JM. Patterns of functional decline at the end of life. *JAMA*. 2003;289(18):2387-2392.
  11. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1173-1180.
  12. Lau F, Cloutier-Fisher D, Kuziemy C et al. A systematic review of



- prognostic tools for estimating survival time in palliative care. *J Palliat Care*. 2007;23(2):93-112. Review.
13. Anderson F, Downing GM, Hill J, Casorso L, Lerch N. Palliative performance scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care*. 1996;12(1):5-11.
  14. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, Monti M, Arnoldi E, Piva L, Ravaioli A, Cruciani G, Labianca R, Amadori D. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 1999 ;17(4):240-247.
  15. Lau F, Downing M, Lesperance M, Karlson N, Kuziemy C, Yang J. Using the Palliative Performance Scale to provide meaningful survival estimates. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(1):134-144.
  16. Downing M, Lau F, Lesperance M, Karlson N, Shaw J, Kuziemy C, Bernard S, Hanson L, Olajide L, Head B, Ritchie C, Harrold J, Casarett D. Meta-analysis of survival prediction with Palliative Performance Scale. *J Palliat Care*. 2007;23(4):245-252; discussion 252-254.
  17. Lau F, Downing GM, Lesperance M, Shaw J, Kuziemy C. Use of



- Palliative Performance Scale in end-of-life prognostication. *J Palliat Med.* 2006;9(5):1066-1075.
18. Lau F, Maida V, Downing M, Lesperance M, Karlson N, Kuziemy C.  
Use of the Palliative Performance Scale (PPS) for end-of-life prognostication in a palliative medicine consultation service. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(6):965-972.
  19. Kurashima AY, Latorre Mdo R, Camargo B. A palliative prognostic score for terminally ill children and adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(6):1167-1171.
  20. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer.* 1999;7(3):128-133.
  21. Yoong J, Atkin N, Le B. Use of the palliative prognostic index in a palliative care consultation service in Melbourne, Australia. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(1):e2-4.
  22. Stone CA, Tiernan E, Dooley BA. Prospective validation of the palliative prognostic index in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage.*



2008;35(6):617-622.

23. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006 ;34(5):1297-1310.

24. Elsayem A, Mori M, Parsons HA, Munsell MF, Hui D, Delgado-Guay MO, Paraskevopoulos T, Fadul NA, Bruera E. Predictors of inpatient mortality in an acute palliative care unit at a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer.* 2010;18(1):67-76.

25. Chiang JK, Cheng YH, Koo M, Kao YH, Chen CY. A computer-assisted model for predicting probability of dying within 7 days of hospice admission in patients with terminal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(5):449-455.

26. Kao YH, Chen CN, Chiang JK, Chen SS, Huang WW. Predicting factors in the last week of survival in elderly patients with terminal cancer: a prospective study in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(3):231-239.



27. Gwilliam B, Keeley V, Todd C, Gittins M, Roberts C, Kelly L, Barclay S, Stone PC. Development of prognosis in palliative care study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;25:343.
28. Chiang JK, Lai NS, Wang MH, Chen SC, Kao YH. A proposed prognostic 7-day survival formula for patients with terminal cancer. *BMC Public Health*. 2009;9:365.
29. Mercadante S, Valle A, Porzio G, Aielli F, Adile C, Casuccio A. Prognostic factors of survival in patients with advanced cancer admitted to home care. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(1):56-62
30. Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):861-868.
31. Stone P, Kelly L, Head R, White S. Development and validation of a prognostic scale for use in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 2008;22(6):711-717.
32. Geissbühler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B12



- levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five years. *J Pain Symptom Manage.* 2000 ;20(2):93-103.
33. Suh SY, Choi YS, Shim JY, Kim YS, Yeom CH, Kim D, Park SA, Kim S, Seo JY, Kim SH, Kim D, Choi SE, Ahn HY. Construction of a new, objective prognostic score for terminally ill cancer patients: a multicenter study. *Support Care Cancer.* 2010;18(2):151-157.
34. Ohde S, Hayashi A, Takahashi O, Yamakawa S, Nakamura M, Osawa A, Shapiro ML, Deshpande GA, Tokuda Y, Omata F, Ishida Y, Soejima K, Hinohara S, Fukui T. A 2-week prognostic prediction model for terminal cancer patients in a palliative care unit at a Japanese general hospital. *Palliat Med.* 2011;25(2):170-176.
35. Hauser CA, Stockler MR, Tattersall MH. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2006;14(10):999-1011.
36. Hyodo I, Morita T, Adachi I, Shima Y, Yoshizawa A, Hiraga K. Development of a predicting tool for survival of terminally ill cancer



- patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(5):442-448.
37. Alsirafy SA, Sroor MY, Al-Shahri MZ. Predictive impact of electrolyte abnormalities on the admission outcome and survival of palliative care cancer referrals. *J Palliat Med.* 2009;12(2):177-180.
38. Penel N, Dewas S, Hoffman A, Adenis A. Cancer-associated hypercalcemia: validation of a bedside prognostic score. *Support Care Cancer.* 2009;17 (8):1133-1135
39. Bennett M, Ryall N. Using the modified Barthel index to estimate survival in cancer patients in hospice: observational study. *BMJ.* 2000;321(7273):1381-1382.
40. Godfrey J, Poole L. An audit of the use of the Barthel Index in palliative care. *Int J Palliat Nurs.* 2007;13(11):543-548.
41. Downing GM, Lesperance M, Lau F, Yang J. Survival implications of sudden functional decline as a sentinel event using the palliative performance scale. *J Palliat Med.* 2010 May;13(5):549-57.
42. Chan EY, Wu HY, Chan YH. Revisiting the Palliative Performance Scale: change in scores during disease trajectory predicts survival. *Palliat Med.*



2013;27(4):367-74.

43. Leung KK, Tsai JS, Cheng SY, Liu WJ, Chiu TY, Wu CH, Chen CY. Can a good death and quality of life be achieved for patients with terminal cancer in a palliative care unit? *J Palliat Med.* 2010;13(12):1433-1438.

44. Chow E, Fung K, Panzarella T, Bezjak A, Danjoux C, Tannock I. A predictive model for survival in metastatic cancer patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(5):1291-302.

45. 長島 誠. 【がん治療最前線 米国癌学会(ASCO)のトピックスを中心に】 腫瘍内科・緩和ケアなど 緩和ケア・がん性疼痛治療の進歩(Q&A/特集). *がん治療レクチャー* 2010;1(1):229-234

46. Attali P, Prod'Homme S, Pelletier G, Papoz L, Ink O, Buffet C, Etienne JP. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. Attempts for the selection of patients with prolonged survival. *Cancer.* 1987;59(12):2108-2111.

47. Graf W, Bergström R, Pählman L, Glimelius B. Appraisal of a model for prediction of prognosis in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer.*



1994;30A(4):453-457.

48. Allard P, Dionne A, Potvin D. Factors associated with length of survival among 1081 terminally ill cancer patients. *J Palliat Care*. 1995;11(3):20-24.

49. Vigano A, Donaldson N, Higginson IJ, Bruera E, Mahmud S, Suarez-Almazor M. Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter study. *Cancer*. 2004;101(5):1090-1098.

50. Chow E, Abdoell M, Panzarella T, Harris K, Bezjak A, Warde P, Tannock I. Predictive model for survival in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(36):5863-5869.

51. 日本ホスピス緩和ケア協会ホームページ Available from:  
[http://www.hpcj.org/what/pcu\\_sii.html](http://www.hpcj.org/what/pcu_sii.html)

52. 国立がんセンターがん対策情報センターホームページ Available from:  
<http://ganjoho.jp/professional/statistics>