

氏名	新井 由季
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 463 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 19 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	緩和ケア領域における予後予測因子の検討
論文審査委員	(委員長) 教授 仲澤 聖 則 (委員) 教授 今野 良 教授 鈴木 光明 教授 長谷川 剛 准教授 西野 宏

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

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

末期がん患者や家族、医療従事者にとって、予後予測は治療方針の決定、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。

がん患者では末期に急激に日常生活動作(Activities of Daily Living : ADL)が低下することが知られており、がん患者の予後予測に利用されている。Palliative Prognostic Index(PPI)は ADL を示す Palliative Performance Scale (PPS)に 4 症状を加えた予後予測の指標であり、4 を超えた場合は予後 6 週間未満、6 を超えた場合は予後 3 週間未満を予測する。

PPI は入院時などの一時的な評価に用いられており、その変化の予後への影響については今まで検討されていない。がんの illness trajectory からすると、終末期の ADL の変化は大きく、PPI の経時変化は予後予測に有用であると推測される。そこで PPI の経時変化について予後予測への応用を検討した。PPI の他に予後予測因子の候補として、また調整すべき要素として性別、年齢、体格指数 (Body mass index : BMI)、バイタルサインについてもあわせて検討を行った。

#### 血液検査による予後予測

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が、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見られるようになってきたが、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。原発部位は緩和ケア領域において予後を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。

### 2 研究方法

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

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 日までに末期がんのため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。緩和ケア病棟入院時の PPI, 5-7 日後の 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。性別, 年齢, BMI, 体温, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍, PPI,  $\Delta$ PPI と予後 3 週間の関連について, 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。また, 初回 PPI により分けた 3 群でサブ解析を行った。

#### 血液検査による予後予測

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を用いた。先行研究の因子に加え, 原発部位, 血液検査による予後 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。

### 3 研究成果

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

全症例 456 例のうち, 82 例が 5 日以内に退院し  $\Delta$ PPI の算出が不能であるため除外され, 最終解析対象は 374 症例となった。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  $\Delta$ PPI は有意に高値となった。単変量解析において, 体温, 脈拍, 初回 PPI,  $\Delta$ PPI が 3 週間以内の死亡に有意に関連していた。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 からの 3 週間以内の死亡を予測する Receiver operating characteristics 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% となった。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)]

#### 血液検査による予後予測

先行研究同様, 対象となる 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。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。

### 4 考察

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

PPI に加え,  $\Delta$ PPI は 3 週間以内の死亡に関与していた。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, 初回 PPI に比較し 1 週間後の PPI が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。感度, 特異度は PPI の既報に比較し必

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られる。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るため、PPI の初期値にかかわらず PPI の変化を見る意義は大きい。

#### 血液検査による予後予測

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。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血液検査項目は WBC、Alb、AST であり、既報の項目に一致した。WBC 増多は Palliative Prognostic Score 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。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。Alb 低下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る。AST 上昇は肝機能障害を反映すると考えられ、肝細胞がん、大腸がんにおいて予後不良因子であると報告されている。

## 5 結論

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

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。

#### 血液検査による予後予測

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。

## 論文審査の結果の要旨

末期がん患者の予後予測は、患者や家族、および医療従事者にとって治療方針の決定、療養場所の選択、家族の限られた時間の有効な過ごし方の活用、緩和ケア病棟の適切な運用などの観点から、非常に重要である。

本研究では、自治医科大学附属病院緩和ケア病棟に初回入院した 456 例の内、指標が解析可能であった 374 症例を対象として、1) Palliative Prognostic Index 経時変化の予後予測への応用と、2) 血液検査による予後予測を、分析した二つの内容から成っている。

Palliative Prognostic Index は Palliative Performance Scale に 4 症状を加えた予後予測の指標であるが、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おいても、経時的な変化という概念は含まれていない。末期がん患者では病状の進行により Activities of Daily Living : ADL の低下が経験されるので、PPI の変化が予後に影響する可能性があるとの仮説下に、本研究では Palliative Prognostic Index の 1 週間での変化率 ( $\Delta$  P P I) を世界に先駆けて報告した。

初回 PPI が高値であるほど 3 週間以内の死亡が有意に多く、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という結果となった。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。

$\Delta\text{PPI} > 0$  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%となり、 $\Delta\text{PPI} \leq 0$ ,  $\Delta\text{PPI} > 0$  の 2 群による Kaplan-Meier 生存曲線において、Log-rank test では  $p < 0.01$  で有意差が認められた。

血液検査の予後予測への応用についても検討が行われた。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),  $\Delta\text{PPI}$ (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)などが、3 週間以内の死亡と有意に関連があった。WBC と免疫や感染、Alb と悪液質、AST 上昇と肝機能障害、など関連の考察が行われた。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  $\Delta\text{PPI}$  のみであった。

論文内で指摘された語句の曖昧さや、変化率のグラフ追加の必要性などが修正された結果、 $\Delta\text{PPI}$  を予後予測の指標として Journal of Pain and Symptom Management に報告された本研究は、審査員全員により学位論文に値するものと判定された。

## 最終試験の結果の要旨

緩和ケア病棟の実情、illness trajectory の定義と日本での意味付け、Palliative Prognostic Index の因子の多重性、 $\Delta\text{PPI}$  の数値の扱い、など、多様な質問に対して、申請者は十分な知識を持って概ね適切に返答できた。

申請者は博士の学位に相応しいと、審査員の全員一致によって判定された。