

主論文の要旨

**The prognostic factors and trajectory of HRQOL
in patients with pancreatic cancer who received
psychiatric intervention**

〔 精神医学的介入を受けた膵癌患者のHRQOLの経時的変化と
予後因子 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：後藤 秀実 教授)

杉本 啓之

【緒言】

膵癌は診断時に切除不能であることが多く、様々な治療の試みにも関わらず依然として予後不良な疾患である。疼痛や食思不振などコントロール困難な症状を合併するため、患者の受ける精神的苦痛は強く、精神的苦痛の軽減は予後の延長とともに重要な診療目標となる。癌診断早期の精神医学的介入が患者の QOL の向上や、精神的苦痛の予防に有用であるとの報告もあり、当科では診断早期からの精神科医師による介入を行ってきた。また、患者の症状を適切に評価することは治療方針決定に有用であるだけでなく、健康関連 QOL(Health related quality of life: HRQOL)の尺度が、癌患者における独立した予後予測因子であることも報告されている。

本研究では、精神科的リエゾン介入を行った膵癌患者における、HRQOL の経時的変化、HRQOL 各尺度と予後との関連について前向きに検討を行った。

【対象及び方法】

2011 年 11 月から 2014 年 10 月までに精査、加療目的に入院し、精神科的リエゾン介入を行った膵癌患者のうち、本研究に対して書面による同意を得た患者 108 名を対象とした。適格基準は外科的切除また EUS-FNA(EUS guided fine needle aspiration: 超音波内視鏡下穿刺吸引)にて組織学的に膵癌の確定診断を得た前治療を有さない成人患者とし、認知症や意識障害により質問紙への回答が不可能である患者は除外した。精神科的リエゾン介入は、精神科専門医による支持精神療法にて行い、患者希望による中断、患者死亡および他院転院時まで継続した。必要と判断された患者には、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠導入剤などの投与を行った。QOL 評価には、膵癌患者における身体的、精神的、社会的機能を評価することを目的に European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)により作成された core Quality of Life Questionnaire(QLQ-C30) version3 を用い、初期治療開始前および治療開始後は 1 ヶ月毎に評価を行った。治療開始前(baseline)、治療開始後 1、3、6 ヶ月および死亡 3 ヶ月以内の HRQOL の変化および、baseline HRQOL の生命予後との関連について検討した。

【結果】

精神科的リエゾン介入を行った 108 例の内訳は男性 60 例、女性 48 例、膵癌診断時の年齢中央値は 66(36-85)歳。Performance status(PS)は 100 例(92.5%)が 0-1 と良好な例が多く含まれていた。病期は 54 例(50%)が UICC stageIV、42 例が stageIII、12 例が 0-II B であった。初期治療としては根治的外科的切除が 29 例に、borderline resectable という診断のもと術前化学放射線療法を 11 例に、遠隔転移陽性例には全身化学療法(GEM ベースレジメン 55 例、S1 単剤 5 例、FOLFIRINOX6 例)を 66 例に導入し、2 例が支持療法のみであった。検討時点において 65 名が死亡、37 名が生存、転院後予後不明 5 例で、観察期間中央値は 320(28-1188)日、1 年生存率は 46.2%であった。生存 37 例中 31 例(83.7%)が精神科的リエゾン介入を継続しており、死亡 65 例

中の 53 例(81.5%)が患者死亡または終末期医療目的の他院転院時まで継続されていた。患者希望による中断は生存、死亡例を合わせて 8 例で認めた(Table1)。各時期における QLQ-C30 各尺度の比較では、治療開始 1、3、6 ヶ月後の physical functioning(PF)が baseline に比し有意に低下し、global health status(GHS)、role functioning(RF)、emotional functioning(EF)、social functioning(SF)の 4 尺度では有意差を認めないものの、改善傾向を示した。症状尺度では fatigue が治療 1、3 ヶ月後において baseline に比し有意に増悪し、dyspnea と constipation が治療 3 ヶ月後に baseline に比べ有意に増悪していた(Table2)。35 例の患者から得られた死亡 3 ヶ月以内のスコアでは、GHS、fatigue、appetite loss に高度の障害を認め、baseline との比較では、この 3 尺度に加え PF、cognitive functioning(CF)、pain、dyspnea、diarrhea を合わせた 8 尺度で有意な増悪を認めた。EF、SF および insomnia の各尺度は baseline と比較しほぼ不変であった(Table3)。

臨床的情報についての単変量解析の結果、PS 不良例および病期が進行している患者の予後が不良であり、年齢、性別、腫瘍局在は有意な因子では無かった。Baseline の QLQ-C30 各尺度についての単変量解析の結果は、GHS、fatigue、nausea and vomiting、pain、appetite loss の 5 尺度が有意な予後因子であった(Table4)。多変量解析では PS と病期が有意な予後因子となり、QLQ-C30 の尺度を加えて多変量解析を行った結果、pain が PS2、stageIV とともに有意な予後予測因子であった(Table5)。

【考察】

今回の検討では、HRQOL 各尺度の経時的変化は、(1)治療開始後に baseline よりも良い状態を維持するもの(GHS、RF、EF、SF、pain、constipation)、(2)baseline から変化しないもの(CF、insomnia、financial difficulties)、(3)治療開始後に増悪するもの(PF、fatigue、nausea and vomiting、dyspnea、appetite loss、diarrhea)の 3 つに分類され、(3)グループでは、6 ヶ月後の評価結果は baseline よりは増悪しているものの、1、3 ヶ月時点に比べ改善傾向を認めており、術侵襲や化学療法による影響が疑われた。また、GHS、PF、RF、CF、fatigue、pain、dyspnea、appetite loss、diarrhea が baseline に比べて有意に増悪していた。本検討では全体の 71.4%と多くの症例が死亡前 3 ヶ月時点で化学療法を継続していたため、症状尺度の増悪には化学療法の影響も考えられ、病状進行時の QOL 維持には抗腫瘍療法の中止も考慮されうる。治療開始後 6 ヶ月時点において PF が baseline に比し有意に増悪しているにも関わらず、他の多くの尺度で有意な低下を認めていなかった点、死亡 3 ヶ月以内において EF や insomnia の尺度が維持されていた点については、早期からの精神科的リエゾン介入の効果が考えられるが、本研究がランダム化比較試験(RCT)ではないため、精神科的リエゾン介入による HRQOL の維持効果について確証的な証左を得ることは困難である。

複数の癌腫における RCT を基にした HRQOL の meta-analysis では、PF、pain、appetite loss の 3 尺度が年齢、性別、遠隔転移に加えて有意な予後因子であったが、PS は有意な因子では無かったとし、自己記入式質問紙で得られる身体評価は、医療

者の評価する PS よりも予後予測に有用な情報であると報告している。膵癌患者を対象にした検討では、遠隔転移陽性膵癌 342 例を対象に行われた RCT にて、PF、constipation、dyspnea が treatment arm、年齢 (≥ 65 歳)、血清アルブミン低値、肝転移とともに有意な予後因子と認められた。全病期の膵癌を対象とした本検討では、症状尺度の pain が PS、病期とともに有意な予後因子であったが、他の検討とは異なり GHS、PF は有意な予後因子ではなかった。本検討では NSAIDs や opioid を用いて積極的に除痛を図り、精神的苦痛の軽減を目的とした精神科的介入を行ったにも関わらず、治療開始後も pain 尺度の改善は乏しく、死亡 3 ヶ月以内においては baseline に比し有意に増悪しており、膵癌患者における疼痛治療の難しさが明らかとなった。

【結語】

膵癌患者を対象とし、早期からの精神科的リエゾン介入を行った今回の前向き検討では、HRQOL は治療開始半年後まで比較的保たれており、PF は予後予測因子とはならず、臨床経過を通じてコントロールが困難な pain の baseline score が有意な予後予測因子であった。疼痛の改善と生命予後との関連については更なる検討を要する。