

1. 全身化学療法後 30 日以内の死亡率

岩手医科大学薬学部 臨床薬剤学講座
岩手医科大学附属病院 薬剤部 佐藤 淳也

Wallington M, Saxon EB, Bomb M, Smittenaar R, Wickenden M, McPhail S, Rashbass J, Chao D, Dewar J, Talbot D, Peake M, Perren T, Wilson C, Dodwell D. 30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England: a population-based, observational study. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1203-16.

【目的】

化学療法施行後 30 日以内の死亡率は、治療意思決定や重篤な副作用管理の適正に関する指標となる。そこで、乳癌と肺癌患者の 30 日以内の死亡率とそれに影響する要因を検討した。

【方法】

イギリスにおける 2014 年の 1 年間の保険診療データから、24 歳以上の治療的あるいは緩和的化学療法が施行された乳癌患者 23,228 名（年齢中央値;54 歳および 61 歳）と非小細胞肺癌患者 9,634 名（年齢中央値;67 歳および 68 歳）について、化学療法施行後 30 日以内の死亡率を解析した。

【結果】

化学療法施行後 30 日以内の死亡率は、乳癌および肺癌において、それぞれ 3% および 9% であった。化学療法の目的別には、緩和的化学療法は、治療的化学療法に比べ死亡率は、低頻度であった（乳癌; <1% vs 8%, 肺癌; 3% vs 10%）。また、治療的化学療法では、患者の年齢と共に死亡率は増加した（乳癌; オッズ比 (OR) = 1.085 [99%CI:1.040-1.132]、肺癌; OR=1.045[1.013-1.079]）。乳癌の緩和的化学療法、肺癌の治療的および緩和的化学療法が初回治療の患者は、それ以外の患者に比べ死亡率が高かった (OR=2.326 [1.634-3.312], OR=3.371 [1.554-7.316], OR=2.667 [2.109-3.373])。Performance status 不良 (PS=2-4) の患者においては、乳癌の治療的、緩和的化学療法および肺癌の緩和的化学療法の死亡率が高かった (OR=6.057 [1.333-27.513], OR=6.241 [4.180-9.319], OR=3.384 [2.276-5.032])。

【結論】

今回の調査で得られた化学療法施行後 30 日以内の死亡率やそれに影響を及ぼす因子は、医師と患者

が治療のリスクとベネフィットを予測する有益な情報になる。また、この死亡率が高い病院は、治療遂行決定手順のチェックが望まれる。

【コメント】

2010 年 Temel JS らは早期緩和ケアによる生存期間の延長を報告した (*N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):733-42.)。その一因として、早期緩和ケアが終末期の治療選択決定の支援を行った結果、死亡 2 カ月以内の化学療法実施率を低下させたことを挙げている (非介入群 50% vs 介入群 9.4%, *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2319-26.)。患者は、病勢の進行と共に化学療法への過剰な期待を抱くことが少なくない。今回の調査結果が、高齢者や PS 不良例における化学療法関連死のリスクの理解や意思決定支援に活用されることが期待される。

2. がん緩和ケア外来への紹介基準に関する国際コンセンサス

東北大学大学院医学系研究科
地域保健学分野 青山 真帆

Hui D, Mori M, Watanabe SM, Caraceni A, Strasser F, Saarto T, Cherny N, Glare P, Kaasa S, Bruera E. Referral criteria for outpatient specialty palliative cancer care: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):e552-e559.

【目的】

緩和ケア専門外来は患者アウトカムを向上することが明らかになっているが、適格者や紹介のタイミングについてのコンセンサスはない。がん緩和ケア外来の紹介基準に関するコンセンサスを構築することを目的とした。

【方法】

北米、アジア・オーストラリア、ヨーロッパから、計 60 名の緩和ケア専門家によって、進行がん患者を、他職種緩和ケアチームのある第二次または第三次医療病院において、緩和ケア専門外来へ紹介する際の基準についてのデルファイを行った。システムレビューにより抽出した、ニーズに関する 39 の項目とタイミングに関する 20 の項目について 3 回のデルファイを行い、70% 以上の同意でコンセンサスを得られたものとした。

【結果】

紹介に関して、コンセンサスが得られた主要な 11

の基準は；(1) 重篤な身体症状、(2) 重篤な精神症状、(3) 自殺ほう助の希望、(4) スピリチュアルまたは実存的危機状態、(5) 意思決定支援やアドバンスド・ケアに対する援助の必要、(6) 患者が紹介を希望する場合、(7) せん妄、(8) 脊髄圧迫、(9) 脳・軟髄膜転移、(10) 進行がん診断後3カ月以内で予後1年未満、(11) セカンドラインの治療後もがんが進行している場合、であった。このほかに、緩和ケア専門外来への紹介基準について、36の副次的な項目についてもコンセンサスに達した。

【結論】

本研究でコンセンサスが得られた基準の有効性が実証されれば、専門緩和ケア外来へ紹介するのに適している患者を同定するためのガイドラインを作成できる可能性がある。

【コメント】

Temel (2010) や Zimmermann (2014) らの研究を代表とし、近年「早期からの緩和ケア」の効果が実証されている。しかしながら、具体的にどのような患者をどのような時期に紹介したらよいのかという基準はなく、臨床でそれぞれの医師の判断に委ねられていることがほとんどというのが現状だと考えられる。本研究が提示した、緩和ケア専門外来の紹介基準により、より多くの患者が「早期からの緩和ケア」の恩恵を受けられることを期待する。

3. 緩和ケアと患者アウトカムおよび介護者アウトカムの関係: システマティックレビュー

東北大学大学院医学系研究科
保健学専攻緩和ケア看護学 清水 陽一

Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, Dionne-Odom JN, Ernecoff NC, Hanmer J, Hoydich ZP, Ikejiani DZ, Klein-Fedyshin M, Zimmermann C, Morton SC, Arnold RM, Heller L, Schenker Y. Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2016 Nov 22;316(20):2104-2114.

【目的】

根治不能な病気を有する患者とその家族の Quality of Life (QOL)、症状、生存期間などのアウトカムに対する緩和ケアの影響を明らかにするためにシステマティックレビューとメタアナリシスを行った。

【方法】

2016年7月22日までに投稿された、「根治不能な病気を有する成人患者を対象とした緩和ケア介入のランダム化比較試験」を、MEDLINE、EMBASE、CINAHL、Cochrane Library's CENTRALにて検索した。

【結果】

43試験で、総数で12,731名の患者と2,479名の介護者のデータが同定された。メタアナリシスの結果、1～3カ月のフォローアップの時点で、緩和ケア介入群において、患者のQOL (SMD (標準化平均差) = 0.46、95%信頼区間: 0.08-0.83)、症状 (SMD = -0.66、95%信頼区間: -1.25 - -0.07) に、より大きな改善がみられた。生存期間に有意差はなかった。緩和ケア介入は、一貫して、アドバンスドケアプランニング (ACP)、および患者と介護者の満足度を改善し、医療の利用を減少させるという結果となった。一方で、介護者のアウトカムについては結果が一貫していなかった。その理由としては、今回同定された試験の多くは介護者を対象とした介入ではなく、また介護者を対象とした介入でも、方法やタイプが様々でばらばらであったことが関係していると考えられる。

【結論】

緩和ケア介入は、患者のQOLと症状の改善に影響するが、介護者へのアウトカムについて結果が一貫しておらず今後の検討が必要である。

【コメント】

緩和ケア介入による患者のQOLの向上や症状の改善についてはメタアナリシスでも有意な結果となっており、医療現場において緩和ケア介入を積極的に取り入れていく必要がある。一方で、介護者への効果については結果が一貫しておらず、それは介護者を対象とした介入でないことが多いこと、介入方法がばらばらであることなどが影響していると思われる、今後は介護者アウトカムの改善を目的とした介入についての検討が必要である。

4. 進行がん患者においてメチルナルトレキソンは生存を延長させる

名古屋大学病院 薬剤部 宮崎 雅之

Janku F, Johnson LK, Karp DD, Atkins JT, Singleton PA, Moss J. Treatment with methylalantrexone is associated with increased survival in patients with advanced cancer. Ann Oncol. 2016 Nov;27(11):2032-2038.

【目的】

末梢性の μ オピオイド受容体拮抗薬であるメチルナルトレキソン (MNTX) は、オピオイド誘発性便秘 (OIC) の治療薬として FDA にて承認されている。近年、基礎研究および臨床研究において、MNTX が腫瘍増殖を抑制する可能性が指摘されており、 μ オピオイド受容体が抗がん治療の標的となる可能性がある。本研究では臨床用量の MNTX が生存延長に寄与するかを検討した。

【方法】

既存の緩下剤の効果不良な OIC を発現した終末期の進行がん患者に対して、MNTX の緩下効果を検討した 2 つの無作為化プラセボ対照比較試験 (NCT00401362, NCT00672477) のデータを抽出し、全生存期間 (OS) を解析した。MNTX の投与は、いずれも皮下注 (0.15 ~ 0.3mg/kg または 8 ~ 12mg) で行われた。

【結果】

229 人の進行がん患者が MNTX (117 人, 51%) またはプラセボ (112 人, 49%) に割り付けられた。患者背景およびがん腫などは両群間に有意な差はなかった。MNTX は、プラセボと比較して OS の有意な延長が認められた [MNTX; OS 中央値 76 日, 95% CI: 43-109, プラセボ; 56 日, 95% CI: 43-69, $P=0.033$]。MNTX 投与 117 名のうち治療反応 (初回投与 4 時間以内に排便あり) が認められた 72 人では、治療反応が認められなかった 45 人に比べて OS の延長が認められた [治療反応あり; OS 中央値 118 日, 95% CI: 46-190, vs 治療反応なし; 58 日, 95% CI: 27-113, $P=0.001$]。多変量解析では、治療反応 [ハザード比 (HR) : 0.47, 95% CI: 0.29-0.76, $P=0.002$] および血清アルブミン 3.5g/dl 以上 (HR: 0.46, 95% CI: 0.30-0.69, $P<0.001$) が OS の延長に寄与するそれぞれ独立した因子となった。一方がん以外の進行疾患 134 人においては MNTX とプラセボとの間で OS に差は認められなかった ($P=0.88$)。

【結論】

2 つの無作為化比較試験の事後解析では、MNTX の投与さらに MNTX への治療反応が OS の延長と関連していることが示された。これは μ オピオイド受容体がんの進行に重要な役割を果たしていると考えられる基礎研究を支持する結果となった。

【コメント】

本研究は過去の 2 試験の後方視的研究であること、強オピオイドの種類や用量についての検討がなされていないなどの限界はあるが、MNTX の治療反応が OS の延長に寄与する可能性を示した。

MNTX は、既存の緩下剤に抵抗性を示す患者の過半数に OIC の緩和が期待できる有効な緩下剤である。本邦でも経口 OIC 治療薬として、Naldemedine の上市が準備されており、今後使用される可能性がある。末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬は、血液脳関門を通らないため、中枢性の μ オピオイド受容体を拮抗しないという点でナロキソンと異なる。がん患者の副作用緩和のみならず、治療効果まで期待できるとすれば有効な薬剤となろう。