

進行がん患者における終末期がん薬物療法の 画像診断による中止と予後の関連

腫瘍内科・緩和ケア内科 平本 秀二, 菊地 綾子, 吉岡 亮
呼吸器外科 堀 哲雄
大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 統計数理研究所 長島 健悟

終末期がん薬物療法の臨床的意義はよくわかっていない。がん患者における電子カルテ情報から 2011 年 8 月から 2016 年 8 月に死亡した患者を後方視的に調査した。

主要評価項目は最終的な薬物投与時における予後因子解析で、副次評価項目は終末期症状や終末期治療との関連を調べることである。300 例あり最終薬物投与から 14 日以内死亡が 16 (5.3%) 例、30 日以内死亡が 50 (16.7%) 例であった。30 日以内死亡における多変量解析にて ECOG-PS, GPS1, GPS2 と画像診断による中止判断が有意な予後因子として上がった。30 日以内死亡群において悪心・嘔吐と平均輸液量が有意に多かった。

画像診断によるがん薬物療法の中止判断は終末期がん薬物療法における有意な予後因子であり、終末期がん薬物療法を継続するかどうかの臨床的な決定に有用である可能性がある。

keywords : 進行がん患者, 終末期がん薬物療法, 画像診断

1. 緒 言

終末期がん患者に対する積極的な抗がん治療の臨床的な有益性はよくわかっておらず、適切な治療終了のタイミングについて調査されてきた。Earle らは予後 1 カ月の進行がん患者に対する積極的で侵襲的な抗がん剤の継続が救急救命センター来院や入院, ICU 入院などを増加させると報告した¹⁾。

この報告の以後、最終的な薬物投与から 14 日以内あるいは 30 日以内に患者が死亡したものを End-of-life chemotherapy (終末期がん薬物療法) と定義されるようになった。近年の報告では、最終薬物投与ら 14 日以内に死亡、あるいは 30 日以内に死亡した比率はそれぞれ 3.0 ~ 11.6% and 6.3 ~ 18.8% と報告^{1~4)}されている。

Kao らは年齢、がん腫、腫瘍の化学療法への感受性などが終末期がん薬物療法を患者が死亡する数週まで継続する予測因子であると報告した³⁾。Petra らは乳がん、血液腫瘍、婦人科腫瘍は他の原発部位の患者と比較し終末期がん

薬物療法が施行される確率が 2.5 倍もあると報告した⁴⁾。

平本らの先行研究では 30 日以内に死亡した患者では有意に Eastern Oncology Group Performance Scale (ECOG-PS) や血清 C-reactive protein (CRP) 値、血清 Albumin (ALB) 値などの血液検査による炎症データの悪化と関連していると報告された⁵⁾。

全身状態が良い場合でも最後の 2 カ月間でがん薬物療法を行わないことは、より長い生存と強く関連したとする報告⁶⁾もあり、抗がん剤投与中に腫瘍が増悪し、それ以降に有効性が確認されているがん薬物療法がない場合には全身状態に関係なく積極的に治療中止を考慮する必要があるといえる。

しかし実際の臨床では、明らかな有効性を示す根拠が示されていない場合でもがん薬物療法が継続されていることも多く、がん終末期に積極的な抗がん治療をどこまで継続するかを決定するための根拠はいまだ不十分である。がん薬物療法が有効であるかどうかを判断する客観的指標としては画像診断がその中心である⁷⁾が先

行研究⁵⁾ではそれらを予後因子としては加えておらず、ゆえにわれわれはがん薬物療法の中止理由として画像診断による中止決定を含めた予後因子研究を行うこととした。

2. 方 法

2011年8月から2016年8月において電子カルテによる後方視的調査において20歳以上で、局所あるいは転移性がんと診断され少なくとも1回以上のがん薬物療法を施行され、腫瘍内科・緩和ケア内科において死亡した患者を対象とした。分子標的薬はがん薬物療法に含めたが、内分泌療法単独治療は対象から除外した。

主要評価項目は最終薬物投与時における予後因子解析で、副次評価項目は終末期症状や終末期治療との関連を調べることである。それぞれ患者を最終がん薬物療法後30日あるいは14日以内に死亡した群を早期死亡群とし、それ以外を非早期死亡群として分類した。

予後因子として年齢、性別、原発部位、臨床病期、組織所見、合併症個数、最終薬物投与時のEastern Cooperative Oncology Group Performance Status (以下 ECOG-PS)、最終レジメンにおいて殺細胞性抗がん剤を2種以上使用、がん薬物療法ライン数、画像診断によるがん薬物療法中止、最終薬物投与時の血清CRP値と血清アルブミン値から構成されるGlasgow Prognostic Score (GPS)¹¹⁾について集積した。

最終レジメンについては分子標的薬単剤、殺細胞性抗がん剤1種類(±分子標的薬)と殺細胞性抗がん剤2種類以上(±分子標的薬)に分類し検討した。がん薬物療法の中止理由はカルテに記載より抽出し、画像診断による中止、血液検査や診察所見など臨床診断による中止、がん薬物療法の副作用による中止、全身状態(ECOG-PS)の悪化による中止、患者希望、治療完遂、他に分類した。

画像診断による中止判断に関して、基本的にはRECISTv1.1¹⁷⁾に準じたが、進行の判断をRECISTの範囲において、医療者間のカンファ

レンスにより治療継続あるいは中止の判断がなされ、次期画像評価を早めたりして最終的に画像で進行とした症例を含めた。有害事象はCTCAE v4.0に準じた。全身状態(PS)の悪化は明らかな進行や有害事象によるものは含めなかった。それぞれの因子について単変量解析、多変量解析にて分析した。

がん性疼痛、せん妄、悪心・嘔吐、倦怠感、呼吸困難感などの終末期症状は担当医師がそれぞれ日常臨床の範囲内で評価し、担当医のカルテの記載をもとに集計した。せん妄の診断はConfusion Assessment Method⁹⁾を使用した。終末期症状は死亡日から遡って3日以内に認められた症状をカルテベースで検索し有症率を解析した。その他の評価スケールはNumerical Rating Scale (以下 NRS)、あるいはSupport Team Assessment Schedule 日本語版(以下 STAS-J)を使用した。持続的な深い鎮静は苦痛緩和において耐え難く治療に不応性の苦痛症状に対して使用した¹⁰⁾。オピオイドは経口モルヒネ換算量で記述した。

統計解析についてはロジスティック回帰モデルを用い、これらのリスク因子について長期入院をイベントとしたオッズ比を求めた。最初に単変量解析を行い、のちにすべての因子を用いて多変量解析を行った。

すべての因子解析に用いた項目は単変量解析、多変量解析前に設定していた。終末期症状と終末期治療それぞれの項目について連続変数については t 検定、離散変数についてはカイ二乗検定を用いて比較した。統計解析ソフトはSAS version 9.2 software (SAS Institute, Cary, NS)を使用した。

3. 結 果

当院にて死亡した患者は510症例あり、そのうち171例ががん薬物療法を行っておらず除外し、39例はがん薬物療法に関する詳細情報がなく除外した。対象となる患者は300症例あり、14日以内死亡群は16症例(5.3%)、30日以内死亡群は50症例(16.7%)であった患者背景を

表 1 に示す。

最終薬物投与時の予後因子解析では 30 日以内死亡で単変量解析では臨床病期(オッズ比 2.482 p 値 0.018), ECOG-PS(オッズ比 3.163, p 値 0.001)と画像診断によるがん薬物療法中止(オッズ比 0.066, p 値 0.001)と GPS2(オッズ比 2.933, p 値 0.001)が有意な予後因子であったが, 多変量解析では ECOG-PS(オッズ比 2.694, p 値 0.006)とがん薬物療法中止理由(オッズ比 0.0112, p 値 0.007), GPS1(オッズ比 3.134, p 値 0.018)と GPS2(オッズ比 3.546, p 値 0.003)が有意な予後因子であった(表 2)。

14 日以内死亡で単変量解析では ECOG-PS(オッズ比 3.911, p 値 0.026)と GPS2(オッズ比 1.196, p 値 0.021)と有意な予後因子であったが, 多変量解析では有意な予後因子はなかった(表 3)。

画像診断によるがん薬物療法中止とそれ以外に層別化し Kaplan-Meier 曲線を用いて比較した(図 1)。画像診断によるがん薬物療法中止では最終薬物投与からの全生存期間中央値 143 (95%信頼区間: 106 ~ 161)日, それ以外の理由では 78 (95%信頼区間: 58 ~ 91)日と画像診断によるがん薬物療法中止において有意(P 値 0.0013)に生存期間が長かった。

終末期症状と終末期治療において 30 日以内死亡群では悪心・嘔吐の有病率(16.0%)が多く, 平均輸液量(0.43L/日)が多かった(表 4)。14 日以内死亡群では悪心・嘔吐の有病率(25.0%)が多く, 平均輸液量(0.50L/日)が多く, オピオイド使用量(20.6mg/日)が少なかった(表 5)。

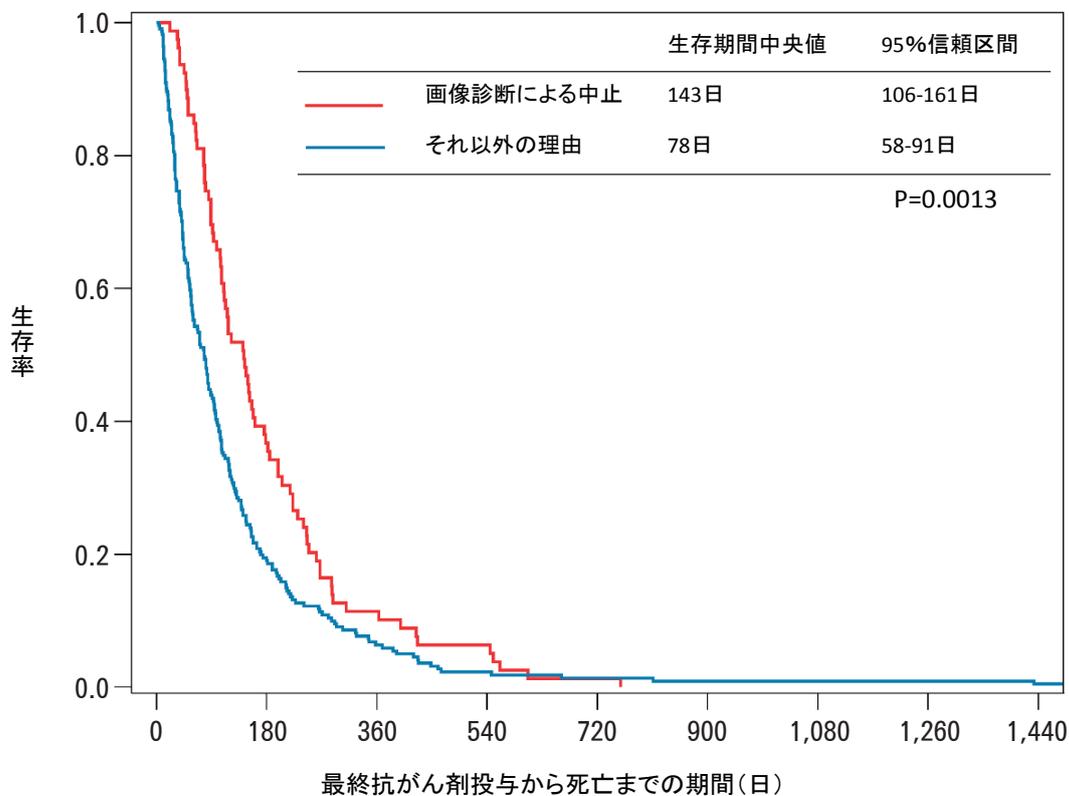


図 1. 最終抗がん剤投与から死亡までの生存率比較 (Kaplan・マイヤー曲線)

表 1. 患者背景

	全患者 N=300	14日以内死亡 N=16	P 値	30日以内死亡 N=50	P 値
原発部位			0.969		0.827
胃食道がん	82	6		17	
胆道膵がん	60	3		11	
大腸がん	53	3		8	
肺がん	41	2		7	
乳がん	11	0		2	
泌尿器婦人科がん	18	1		2	
肝細胞がん	5	0		0	
他	30	1		3	
年齢中央値	71	64	0.008	66.5	0.002
性別			0.103		0.523
男	186	13		33	
女	114	3		17	
臨床病期 (UICC-7)			0.457		0.039
II-III	14	1		2	
IV	187	12		39	
再発	99	3		9	
組織			0.705		0.134
腺がん	138	7		21	
扁平上皮がん	41	3		7	
未分化がん	27	3		8	
小細胞がん, 神経内分泌がん	20	1		2	
他	34	1		2	
不明	40	1		10	
合併症					
心臓・腎臓疾患	32	0	0.155	1	0.030
呼吸器疾患	19	1	0.989	4	0.596
代謝疾患	50	1	0.251	8	0.890
神経精神疾患	48	0	0.073	4	0.090
他	14	1	0.758	4	0.221
合併症数 ≥ 2	34	1	0.510	3	0.193
がん薬物療法					
殺細胞性抗がん剤数(最終レジメン) ≥ 2	63	7	0.094	14	0.714
がん薬物療法治療ライン数 ≥ 2	182	8	0.369	26	0.169
最終薬物投与時 ECOG-PS			0.014		<0.001
0-1	144	3		13	
2-4	118	13		37	
がん薬物療法中止理由			0.022		<0.001
画像診断による中止	79	0		1	
臨床診断による中止	55	1		7	
有害事象による中止	38	3		6	
PS低下による中止	41	4		10	
患者希望による中止	13	0		1	
治療完遂	7	0		0	
他	67	8		25	
最終薬物投与時 血液検査					
Median CRP level	0.92	5.4	0.001	4.0	<0.001
Median ALB level	3.30	2.6	0.004	2.9	<0.001
Glasgow Prognostic Score (GPS)			0.037		<0.001
GPS 0	76	0		4	
GPS 1	68	4		13	
GPS 2	103	10		28	
GPS unknown	53	2		5	

表 2. 終末期がん薬物療法における予後因子解析 (30 日以内に死亡)

		単変量解析			多変量解析				
		オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値		
年齢	≥71/<71	0.544	0.293	1.011	0.054	0.504	0.244	1.042	0.064
性別	男/女	1.207	0.640	2.276	0.562	0.996	0.487	2.036	0.991
原発部位	胃食道,胆道膵/他	1.466	0.797	2.695	0.218	1.325	0.671	2.618	0.417
臨床病期	II-VI/再発	2.482	1.167	5.280	0.018	1.783	0.780	4.073	0.170
組織所見	未分化,神経内分泌/他	1.495	0.691	3.233	0.307	1.563	0.611	3.995	0.351
合併症個数	≥2/0-1	0.523	0.163	1.679	0.276	0.809	0.227	2.886	0.744
最終薬物投与時 ECOG-PS	2-4/0-1	3.163	1.614	6.197	0.001	2.694	1.324	5.480	0.006
殺細胞性抗がん剤数(最終レジメン)	≥2/0-1	1.148	0.584	2.256	0.689	0.909	0.416	1.984	0.811
がん薬物療法治療ライン数	≥2/0-1	0.648	0.352	1.191	0.162	0.664	0.323	1.368	0.267
がん薬物療法中止理由	画像評価による進行/他	0.066	0.013	0.347	0.001	0.112	0.023	0.555	0.007
Glasgow Prognostic Score (GPS)	GPS1/GPS0	1.242	0.620	2.488	0.541	3.134	1.214	8.130	0.018
	GPS2/GPS0	2.933	1.580	5.435	0.001	3.546	1.522	8.264	0.003

表 3. 終末期がん薬物療法における予後因子解析 (14 日以内に死亡)

		単変量解析			多変量解析				
		オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値		
年齢	≥71/<71	0.331	0.109	0.999	0.050	0.334	0.110	1.012	0.053
性別	男/女	2.463	0.738	8.216	0.143	2.228	0.688	7.210	0.181
原発部位	胃食道,胆道膵/他	1.400	0.521	3.759	0.505	1.238	0.455	3.367	0.676
臨床病期	II-VI/再発	1.986	0.594	6.638	0.265	1.248	0.365	4.267	0.724
組織所見	未分化,神経内分泌/他	2.020	0.649	6.288	0.225	1.840	0.516	6.566	0.348
合併症個数	≥2/0-1	0.740	0.130	4.212	0.734	1.284	0.220	7.488	0.781
最終薬物投与時 ECOG-PS	2-4/0-1	3.911	1.175	13.021	0.026	2.815	0.926	8.556	0.068
殺細胞性抗がん剤数(最終レジメン)	≥2/0-1	2.357	0.868	6.403	0.093	1.912	0.652	5.604	0.238
がん薬物療法治療ライン数	≥2/0-1	0.629	0.235	1.682	0.356	0.711	0.242	2.087	0.534
がん薬物療法中止理由	画像評価による進行/他	0.078	0.005	1.342	0.079	0.151	0.013	1.751	0.131
Glasgow Prognostic Score (GPS)	GPS1/GPS0	1.208	0.394	3.704	0.741	3.257	0.737	14.491	0.119
	GPS2/GPS0	3.289	1.196	9.091	0.021	3.704	0.979	14.085	0.054

表 4. 終末期がん薬物療法と終末期症状, 終末期治療との関連 (30 日以内に死亡)

	がん性疼痛	せん妄	悪心・嘔吐	倦怠感	呼吸困難感
早期死亡群	20.0%	28.0%	16.0%	44.0%	26.0%
非早期死亡群	31.2%	29.2%	6.8%	35.6%	20.4%
P値	0.112	0.864	0.032	0.261	0.378
	平均輸液量 (L/日)	持続的鎮静	平均オピオイド※ 投与量(mg/日)		
早期死亡群	0.43	26.0%	46.9		
非早期死亡群	0.18	27.6%	41.1		
P値	<0.001	0.817	0.639		

※経口モルヒネ換算

表 5. 終末期がん薬物療法と終末期症状, 終末期治療との関連 (14 日以内に死亡)

	がん性疼痛	せん妄	悪心・嘔吐	倦怠感	呼吸困難感
早期死亡群	18.8%	29.9%	25.0%	50.0%	12.5%
非早期死亡群	29.9%	12.5%	7.4%	36.3%	21.8%
P値	0.339	0.135	0.013	0.268	0.375
	平均輸液量 (L/日)	持続的鎮静	平均オピオイド※ 投与量(mg/日)		
早期死亡群	0.50	31.3%	20.6		
非早期死亡群	0.20	27.1%	43.3		
P値	0.038	0.718	0.001		

※経口モルヒネ換算

4. 考 察

本研究では結果的に最終がん薬物療法投与時における多変量解析の有意な予後因子は、ECOG-PS, GPS と中止理由(画像評価)であった。緩和がん薬物療法は進行がん患者のクオリティオブライフ(QOL)を改善させるために使用される。しかしながら過去の研究ではPSなどの全身状態が不良の患者ではQOLを改善しないだろうと報告された¹¹⁾。

われわれの研究でも ECOG-PS 不良の症例におけるがん薬物療法の投与は慎重に行うべきであると示唆される。同時に GPS は以前より非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、膵がんそして食道がん患者の予後因子として知られており^{8, 12~17)}、これらが終末期のがん薬物療法の投与決断においても重要であることが明らかとなった。GPS は全身の炎症を反映しており、積極的がん薬物療法を受ける患者の予後に影響することは受け入れやすい。

画像診断によるがん薬物療法中止については予後が良いという結果であったが、中止理由において画像診断により中止の判断が行えなかった症例は予後が悪く、これらを察知してより早期に中止できれば患者の抗がん剤の侵襲による負担を改善させるとともに予後、QOL を含めた患者のアウトカムを改善させる可能性がある。

また画像診断により抗がん剤が奏功しておらず有効な薬剤が他にない場合には漫然と有効性のない抗がん剤を投与することないように注意が必要である。またこの結果は、治療医から患者に対して積極的抗がん治療の中止について説明する際の重要な追加情報となりうる。

中止理由が画像診断によらない場合には有効な薬剤を使用した上での中止か、奏功が得られない中での中止かによって大きく状況が異なると思われる。奏功を加味した今後の研究課題である。PS や CRP, ALB などの血液検査データに加えて画像診断は積極的な抗がん治療の中止を判断する際の重要な因子であり抗がん薬物の

投与終了や緩和専門介入を紹介するタイミングを決定するのに役立つと考えられる。

抗がん薬物最終投与から 14 日以内死亡群、30 日以内死亡群ともに終末期の悪心・嘔吐の有病率が多いが、これはがん薬物療法の副作用の影響が考えられる。また早期死亡群で輸液が多いのは急激な QOL の低下に伴うものに多く見られるためである。これらの状態が悪い患者ではやはり抗がん薬物の投与を慎重にする必要がある。

本研究の限界は第 1 に本研究では死亡退院のみの考察で生存例や軽快退院が含まれていないことである。本研究ではこれらを含めた情報を追跡することは困難であった。第 2 に近年日本でも承認された免疫チェックポイント阻害薬やチロシンキナーゼ阻害薬などの分子標的薬が本研究でも少なからず含まれるが、これらは予後不良患者に対する推奨が従来の殺細胞性抗がん剤と違うため¹⁸⁾終末期がん薬物療法への影響も分類して解析する必要があるかもしれない。

5. 結 語

画像診断によるがん薬物療法の中止判断は終末期がん薬物療法における有意な予後因子であり、終末期がん薬物療法を継続するかどうかの臨床的な決定に有用である可能性がある。これらの終末期がん薬物療法におけるさらなる研究が必要である。

文 献

- 1) Earle CC, Neville BA, Lndrum MB, et al. : Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol* **22**(2): 315-21, 2004.
- 2) Näppä U, Lindqvist O, Rasmussen BH, et al. : Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann Oncol* **22**(11): 2375-2380, 2011.
- 3) Kao S, Shafiq J, Vardy J, et al. : Use of chemotherapy at end of life in oncology patients. *Ann Oncol* **20**(9): 1555-1559, 2009.

- 4) Grendarova P, Sinnarajah A, Trotter T, et al. : Variations in intensity of end-of-life cancer therapy by cancer type at a Canadian tertiary cancer centre between 2003 and 2010. *Support Care Cancer* **23**(10): 3059-3067, 2015.
- 5) Hiramoto S, Tamaki T, Nagashima K, et al. : Prognostic factors in patients who received end-of-life chemotherapy for advanced cancer. *Int J Clin Oncol* **24**(4): 454-459, 2019.
- 6) Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, et al. : Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **30**(4): 394-400, 2012.
- 7) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. : New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* **45**(2): 228-47, 2009.
- 8) Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. : Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* **89**(6): 1028-30, 2003.
- 9) Inouye SK, an Dyck CH, Alessi CA, et al. : Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* **113**(12): 941-948, 1990.
- 10) Morita T, Bito S, Kurihara Y, et al. : Development of a clinical guideline for palliative sedation therapy using the Delphi method. *J Palliat Med* **8**(4): 716-729, 2005.
- 11) Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, et al. : Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol* **1**(6): 778-784, 2015.
- 12) Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, et al. : Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. *Surg Today* **40**(5): 440-443, 2010.
- 13) Maeda K, Shibutani M, Otani H, et al. : Low nutritional prognostic index correlates with poor survival in patients with stage IV colorectal cancer following palliative resection of the primary tumor. *World J Surg* **38**(5): 1217-1222, 2014.
- 14) Kanda M, Fujii T, Kodera Y, et al. : Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg* **98**(2): 268-74, 2011.
- 15) Masaichi O, Naoshi K, Go M, et al. : Glasgow Prognostic Score as a Prognostic Clinical Marker in T4 Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res* **35**(9): 4897-4901, 2015.
- 16) Okuno T, Wakabayashi M, Kato K, et al. : Esophageal stenosis and the Glasgow Prognostic Score as independent factors of poor prognosis for patients with locally advanced unresectable esophageal cancer treated with chemoradiotherapy (exploratory analysis of JCOG0303). *Int J Clin Oncol* **22**(6): 1042-1049, 2017.
- 17) Hiramoto S, Kato K, Shoji H, et al. : A retrospective analysis of 5-fluorouracil plus cisplatin as first-line chemotherapy in the recent treatment strategy for patients with metastatic or recurrent esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* **23**(3): 466-472, 2018.
- 18) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. : First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* **27**(9): 1394-1400, 2009.