

ORIGINAL ARTICLE

進行非小細胞肺癌の生命予後および化学療法目標に対する患者の誤認識と終末期の転帰との関連

中野喜久雄¹・吉田 敬¹・北原良洋¹・荒木佑亮¹

Relationship Between Misunderstandings Regarding the Prognosis and Goals of Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small-cell Lung Cancer and End-of-life Outcomes

Kikuo Nakano¹; Takashi Yoshida¹; Yoshihiro Kitahara¹; Yuhsuke Araki¹

¹Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kure Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Objectives.** This study aimed to explore the perceptions of the prognosis and goals of chemotherapy and to evaluate the differences in end-of-life outcomes between advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with accurate perceptions and those with inaccurate perceptions. **Methods.** This was a longitudinal cohort study. A questionnaire regarding curability and eliminating all cancer was administered to 36 patients with advanced NSCLC who received at least first-line chemotherapy. The outcomes, including chemotherapy use and location of death, were also longitudinally assessed according to accurate or inaccurate perceptions of the prognosis and goals of chemotherapy. **Results.** The patients' perceptions were assessed at a median of 17.7 months from the initiation of chemotherapy. Fifty-six percent of the patients reported that their cancer was incurable. Only 38% of the patients answered in concordance with the perceptions that their cancer was not curable and that the goal of chemotherapy was not to eliminate all of their cancer. Among the 19 patients who died during follow-up, the median number of days between the last dose of chemotherapy and death and the overall survival did not differ significantly between the patients with accurate perceptions and those with inaccurate perceptions. The patients with accurate perceptions were more likely to discuss their wishes for chemotherapy discontinuation with a physician (64% versus 38%) compared with those with inaccurate perceptions. Moreover, the patients with accurate perceptions were more likely to die in a palliative care unit (31% versus 0%, $P = 0.055$) than those with inaccurate perceptions. **Conclusions.** Many patients with advanced NSCLC may misunderstand their prognosis and the goals of chemotherapy, which leads to inappropriate decision-making regarding end-of-life care.

(JLCC. 2013;53:745-750)

KEY WORDS — Patients' perceptions, Prognosis, End-of-life care decisions, Chemotherapy, Advanced non-small-cell lung cancer

Reprints: Kikuo Nakano, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kure Medical Center, 3-1 Aoyama-cho, Kure, Hiroshima 737-0023, Japan (e-mail: knakano@kure-nh.go.jp).

Received June 18, 2013; accepted August 20, 2013.

要旨 — **目的.** 進行非小細胞肺癌の生命予後および化学療法目標に対する患者認識の実態と、終末期の転帰との関連を調査した。**対象と方法.** 進行非小細胞肺癌で一次治療以上の化学療法を施行した36例。方法は、癌の治癒と化学療法による癌の完全除去についての患者認識をアンケート調査し、さらに正確あるいは不正確な認識による終末期の転帰の差を前向きに研究した。**結果.** 化

学療法開始日から調査時までの中央値は17.7ヶ月であった。癌が治癒しないと認識した患者は56%で、癌の治癒と化学療法による癌の完全除去について正確に認識が一致した患者は38%だけであった。調査後に死亡した19例のうち、認識が正確な群(正確群)11例と不正確な群(不正確群)8例との間で、化学療法中止から死亡までの期間と生存期間に差がなかった。化学療法中止を医

¹国立病院機構呉医療センター呼吸器内科。

別刷請求先: 中野喜久雄, 国立病院機構呉医療センター呼吸器内科, 〒737-0023 広島県呉市青山町3-1 (e-mail: knakano@kure-

nh.go.jp).

受付日: 2013年6月18日, 採択日: 2013年8月20日。

が患者に直接説明した例は正確群で64%と、不正確群の38%に対して多い傾向であった。看取り場所の緩和ホスピス例は、正確群が不正確群に比べて多い傾向であった(31% versus 0%, $P=0.055$)。結論、多くの進行非小細胞肺癌患者が生命予後と化学療法の目標について誤認識し

ており、それが不適正な終末期治療選択に繋がると考えられる。

索引用語——患者認識、予後、終末期治療選択、化学療法、進行非小細胞肺癌

はじめに

進行非小細胞肺癌の化学療法の効果は近年改善されているが、それによる治癒はなく延命効果は数ヶ月である。¹ この化学療法の目標は緩和治療であるが、実地臨床では多くの患者が終末期まで化学療法を継続し、終末期治療の質の低下が指摘されている。^{2,4}

終末期の治療選択では、生命予後や治療目標についての患者の正確な認識が重要である。⁵ 非小細胞肺癌患者は、化学療法による延命効果が3ヶ月であれば化学療法を受けないが、もし生活の質が改善されるなら受けるとの報告がある。⁶ また生命予後の認識が正確な患者は、終末期までの化学療法の継続が少なく、寿命も長い。⁷ 一方、不十分な病態認識と過大な生命予後を期待する患者は終末期の延命治療、^{8,9} 心肺蘇生、¹⁰ 第I相試験¹¹ などを受けやすい。

この治療選択の際に最も尊重すべきことは患者の意向であるが、⁹ これは経過とともに動揺するため、繰り返しの対話が必要である。¹² しかし患者の希望を失わずに、正確な生命予後を伝えて適正な患者意向を引き出す最善の対話法は、未だ確立されていない。^{13,14} また、進行癌の化学療法による治癒を3分の1以上の患者が信じ、¹⁵ さらに最近の米国の非小細胞肺癌での大規模な調査では、¹⁶ 約7割の患者が化学療法による治癒を期待し、依然高い誤認識率が指摘されている。

これに関して我が国での実態調査はなく、今回、非小細胞肺癌患者に対して生命予後と化学療法の目標についての認識をアンケート調査し、実際の転帰との関連を前向きに研究した。

対象と方法

対象は、進行再発非小細胞肺癌で一次治療以上の化学療法を施行した患者とした。方法は、Temelら⁷とWeeksら⁸の報告に基づく内容の患者認識度について、2011年8月から同年12月までの間で留置方式のアンケート調査とした。その内容は、1) 癌が治癒するか否か、2) 化学療法の目標として、延命、生活の質が良いこと、癌を完全に取り除くこと、のそれぞれに対してはいといいえで答え、さらに、3) 終末期の治療意向として、緩和治療

か延命治療かのどちらかを優先するか、の質問である(Table 1)。さらにアンケート調査後2012年10月の時点で死亡した19例を、癌が治癒しない、および化学療法によって癌を完全除去できないの2つの認識が一致した例の正確群と、それ以外の不正確群とに分け、終末期の転帰の違いを比較した。

本研究での一次治療の化学療法は、病理組織あるいは細胞診で確定診断され、performance status (PS) が0~2の患者に対して口頭と文書で説明し、同意が得られた例に施行された。なお当院の緩和病棟は19床を有し、独立した診療科体制である。

2群間の比較は χ^2 独立性検定とMann-Whitney U検定を用い、生存期間は化学療法開始日を起点としてKaplan-Meier法で算出した。

Table 1. Questionnaire

	Date	ID
1) 今の病気の程度をどれくらいだと思っていますか？(いずれかに○をして下さい)		
1. 比較的健康である。		
2. 重症ではあるが、終末期ではない。		
3. 重症であり終末期である。		
4. わからない。		
2) 今の病気は治ると思いますか？(いずれかに○をして下さい)		
1. はい	2. いいえ	3. わからない
3) 今受けている治療の目標を、あなたはどこに置いていますか？(A, B, Cいずれにおいても1か2か3のどれかに○をして下さい)		
A. 寿命を延長させる		
1. はい	2. いいえ	3. わからない
B. 気持ちの良い生活を送る		
1. はい	2. いいえ	3. わからない
C. からだの中から全ての癌を取り除く		
1. はい	2. いいえ	3. わからない
4) 今後の治療も含め、治療に対するあなたの率直な気持ちは以下のどちらですか？(どちらかに○をして下さい)		
1. 少々つらくても延命できる治療をいつまでも継続したい。		
2. 痛みや、つらさを少なくする治療を優先したい。		

Table 2. Patient Characteristics

	No. of patients (%) n = 36
Age median/range (years)	68.5/34-84
Sex male	25 (69)
WHO performance status 0/1/2	12/17/7 (33/47/19)
Histology	
adenocarcinoma	30 (83)
squamous cell carcinoma	6 (17)
Prior treatment	
lung surgery	5 (14)
chemoradiotherapy	5 (14)
No. of chemotherapy regimens	
median/range	4.0/2.0-10.0
Duration between start of chemotherapy and questionnaire	
median/range (months)	17.7/2.0-104.0
No. of patients with EGFR-TKI (%)	8 (22)
Screening for adjustment disorders and/or major depression	12 (33)

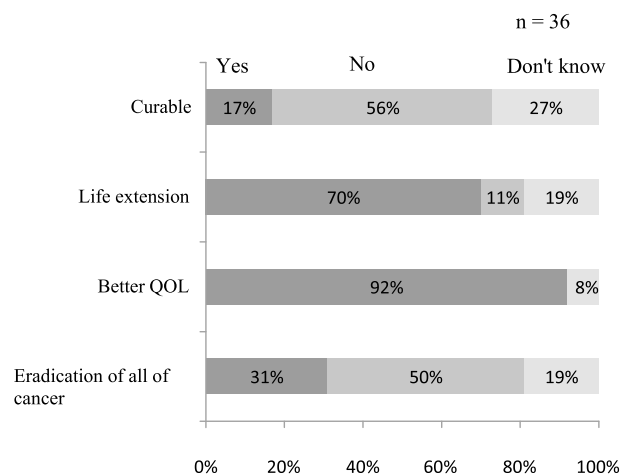


Figure 1. Perceptions of the prognosis and goals of chemotherapy.

結果

アンケート調査時の患者背景は Table 2 に示す如く、年齢中央値が 68.5 歳、男性例が 69% で、PS 0~1 例が 80% を占めた。腺癌が 83% で、前治療として化学放射線療法例と手術例がそれぞれ 5 例あった。また化学療法の治療回数中央値は四次で、化学療法開始日からアンケート調査時までの日数の中央値は 17.7 ヶ月、epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) 投与例は 22% であった。うつ病と適応障害に対するスクリーニング検査陽性例は 12 例 33% であった。

アンケート結果を Figure 1 に示す。癌が治癒すると思

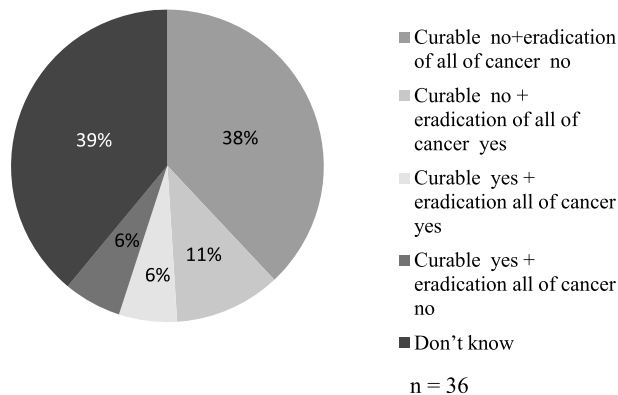


Figure 2. Concordance between the perceptions of the prognosis and goals of chemotherapy.

う 17%、治癒しないと思う 56%、わからない 27% であった。化学療法の目標として、延命が 70%、気持ちの良い生活を送るが 92% を占め、また化学療法によって癌を完全除去できるが 31%、できないが 50% であった。さらに Figure 2 に示す如く、癌の治癒および化学療法による癌の完全除去に対する正確な認識の一致をした例は 38% で、残り 62% が不一致、不正確ないしわからないであった。

アンケート調査時から観察期間中央値 11.7 ヶ月時点での転帰は、癌死 19 例 53%、治療関連死 1 例 3%、化学療法終了 3 例 8%、化学療法継続中 13 例 36% であった。この死亡例のうち認識度が判明していた 19 例について、正確あるいは不正確な認識の 2 群（以下、正確群、不正確群）に分けた背景因子を Table 3 に示す。年齢中央値は正確群が 65.0 歳と、不正確群の 72.0 歳に比べ若い傾向であった。組織型、化学療法の投与量と期間ならびに化学療法中止時の PS については差がなく、また化学療法中止から死亡までの期間と生存期間についても両群間に有意差はなかった。化学療法中止について医師が直接患者に説明した例は正確群で 64% と、不正確群の 38% に対し多い傾向であった。なお患者へ説明した担当医 a と担当医 b の割合は両群で差がなかった。アンケート調査時から死亡までの期間中央値は正確群 7.0 ヶ月、不正確群 6.0 ヶ月であった。調査時での終末期の治療意向として、緩和治療よりも延命治療を優先する例は正確群で 36% と、不正確群の 13% に対して多い傾向であった。

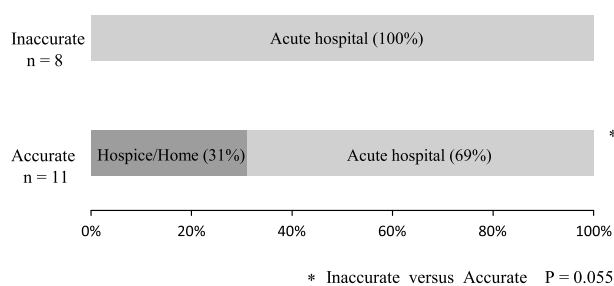
看取り場所を Figure 3 に示す。正確群では緩和ホスピスないし在宅が 4 例 31% と、不正確群のないに比べて多い傾向であった (P=0.055)。

考察

本研究での進行非小細胞肺癌患者に対するアンケートで、癌が治癒すると思う患者は 17% で、わからないの

Table 3. Patient Characteristics According to the Perceptions of the Prognosis and Goals of Chemotherapy

	No. of patients (%)		P
	Inaccurate n=8	Accurate n=11	
Age median/range (years)	72.0/57-84	65.0/62-74	0.057
Sex male	7 (88)	8 (73)	0.435
Histology			
adenocarcinoma	7 (88)	7 (64)	0.243
squamous cell carcinoma	1 (12)	4 (36)	
No. of regimens			
median/range	4.0/3-7	5.0/1-9	1.000
No. of cycles			
median/range	11.0/7-21	11.0/1-25	0.771
No. of patients with EGFR-TKI	2 (25)	3 (27)	0.912
Discussion about discontinuing chemotherapy			
patient	3 (38)	7 (64)	0.260
only family	5 (63)	4 (36)	
attending physician a/b	3 (38)/5 (63)	3 (27)/8 (73)	0.636
Performance status at termination of last chemotherapy			
0-2/3-4	3/5 (38/63)	4/7 (36/64)	0.960
Duration between start and termination of chemotherapy			
median/range (months)	13.5/8.5-44.6	16.0/4.9-38.8	0.804
Duration between questionnaire and death			
median/range (months)	6.0/1.8-13.3	7.0/2.5-12.8	0.869
Preference of end-of-life care			
life extension/palliative care	1/7 (13/88)	4/7 (36/64)	0.338
Duration between last dose for final chemotherapy regimen and death			
median/range (days)	70.5/3-547	56.0/16-411	0.836
Overall survival			
median/95% confidence interval (months)	16.3/13.4-19.1	18.9/11.5-26.1	0.752
Cause of death			
cancer/adverse drug reaction	7/1 (88/13)	11/0 (100/0)	0.228

**Figure 3.** Location of death according to the perceptions of the prognosis and goals of chemotherapy.

27% と合わせて半数近くが生命予後について正確に認識できていなかった。さらに、癌が治癒しないことと、化学療法によって癌を完全除去できないことの正確な認識が両方一致した患者は38%と、Temelら⁷の30%と同様の結果であった。ただ今回、化学療法によって癌を完全に除去できると思う患者は31%と、最近の全米的な調査結果¹⁶に比べて低かった。今回、化学療法の目標に対する質問内容が二者択一であり、また留置方式のアン

ケートのため、治癒や癌を完全除去するという言葉の意味を患者が十分に理解できなかった可能性もある。Weeksらの報告と同様に、化学療法による治癒の可能性について多段階に分けた質問と面接方式であれば、さらに高い誤認識率になったと考える。欧米人に比べてアジア人では高い誤認識率が指摘され、¹⁶ 今回の結果と合わせ、我が国での大規模な実態調査が必要である。

患者の認識が不正確になる理由としていくつか挙げられる。Gattellariらの報告では、¹⁷ 進行癌患者に対して病気が治癒しないこと、化学療法が緩和目的であることを伝えた割合が、それぞれ84.7%、74.6%と多かった一方で、生命予後については57.6%しか伝えていない。この医者による不十分な情報提供の原因は、医者の未熟な対話術、患者への思いやり、時間のなさなどが考えられている。¹³ さらに患者と医者がお互い生命予後の情報を意識的に先送りする、いわゆる collusion も重要と指摘されている。^{18,19} これは、小細胞肺癌の一次治療の化学療法による著明な縮小効果が患者へ楽観的な回復を錯覚させ、そのため患者と医者とは bad news や生命予後の代

わりに化学療法継続の内容だけの対話に意識的に終始し、曖昧な予後認識となる心理的要因である。¹⁸ 本研究では、化学療法開始時の生命予後を含めた説明内容の詳細は不明であるが、アンケート調査時のレジメン中央値が四次治療と、ある程度の治療効果が得られた例が多く、collusionの影響も考えられる。

The Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments (SUPPORT) 研究によると、患者自身の生命予後について担当医に比べ過大評価する患者は、終末期に化学療法を含めた延命治療を受けやすく、しかし、それにより生存期間は延長しない。⁸ 本研究では緩和病棟での看取り例が不正確群に比べ正確群で多い傾向であり (P=0.055)、病態や治療目標の正確な認識が終末期の治療選択に影響することを裏付けた。一方、今回化学療法中止から死亡までの期間は両群とも2ヶ月前後であり、有意差はなかった。

Temelらは、⁷ 生命予後に対して正確な認識を維持できた患者は、終末期まで化学療法を継続する割合が9.4%と、不正確な認識の患者の50%に比べて少なかったと報告している。しかしこの報告で、化学療法によって癌が完全除去できるという誤認識は終末期まで持続し、化学療法の継続期間と関連していない。今回、癌の治療だけでなく、化学療法による癌の完全除去についての認識が正確であった場合を正確群と定めたため、化学療法の継続期間に差が出なかった可能性もある。今後、化学療法目標に対する認識だけに絞った検討が必要である。

終末期治療に対する適正な患者意向は、患者との率直な対話によって得られる。^{5,20} Mackらの報告によると、²¹ 病態を正確に認識している進行癌患者は、誤認識した患者に比べ、終末期治療について医者との対話率ならびに緩和ホスピス受診率が高く、また患者自身の意向どおりの治療を受けた割合も高い。今回、終末期に化学療法中止について医者が患者に直接説明できた例は正確群で64%と、不正確群の38%に対して多い傾向であった。一般に、化学療法を中止するという医者の精神的な負い目が率直な対話を妨げると指摘されている。²² 今回、患者の正確な認識が医者の精神的要因を軽減して率直な対話を引き出し、不正確な場合に比べ患者に対する説明が容易であったと考える。ただ終末期に延命治療あるいは緩和治療のどちらを優先するかの患者意向は、たとえ初めに生命予後を正確に認識していても、病態進行のためわずかな精神的不安や身体的辛さによって、どちらの意向にも容易に変わると指摘されている。²³ 今回、死亡前の6ヶ月ないし7ヶ月時点のアンケート調査では、終末期の延命治療の優先例が正確群で36%と不正確群の13%に比べて多い傾向の一方で、実際の緩和病棟での看取り例は正確群で多い傾向であった。この理由は、

終末期の病態変化の検討がなく、またアンケート後の特別な介入もなく不明だが、終末期治療に対する患者意向の動揺を示唆する結果である。今後は病勢の進行毎に、適正な患者意向を引き出すための対話法の確立が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:4617-4625.
2. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol*. 2004;22:315-321.
3. Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, Weeks JC, Ayanian JZ. Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality-of-care issue? *J Clin Oncol*. 2008;26:3860-3866.
4. Nakano K, Yoshida T, Furutama J, Sunada S. Quality of end-of-life care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer in general wards and palliative care units in Japan. *Support Care Cancer*. 2012;20:883-888.
5. Smith TJ, Longo DL. Talking with patients about dying. *N Engl J Med*. 2012;367:1651-1652.
6. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ*. 1998;317:771-775.
7. Temel JS, Greer JA, Admane S, Gallagher ER, Jackson VA, Lynch TJ, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol*. 2011;29:2319-2326.
8. Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D, et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *JAMA*. 1998;279:1709-1714.
9. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med*. 2002;346:1061-1066.
10. Haidet P, Hamel MB, Davis RB, Wenger N, Reding D, Kussin PS, et al. Outcomes, preferences for resuscitation, and physician-patient communication among patients with metastatic colorectal cancer. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Am J Med*. 1998;105:222-229.
11. Meropol NJ, Weinfurt KP, Burnett CB, Balshem A, Benson AB 3rd, Castel L, et al. Perceptions of patients and physicians regarding phase I cancer clinical trials: implications for physician-patient communication. *J Clin Oncol*. 2003;21:2589-2596.
12. Butow PN, Maclean M, Dunn SM, Tattersall MH, Boyer

- MJ. The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support. *Ann Oncol.* 1997;8:857-863.
13. Kiely BE, Stockler MR, Tattersall MH. Thinking and talking about life expectancy in incurable cancer. *Semin Oncol.* 2011;38:380-385.
 14. Kadakia KC, Moynihan TJ, Smith TJ, Loprinzi CL. Palliative communications: addressing chemotherapy in patients with advanced cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 3):29-32.
 15. Smith TJ, Dow LA, Virago EA, Khatcheressian J, Matsuyama R, Lyckholm LJ. A pilot trial of decision aids to give truthful prognostic and treatment information to chemotherapy patients with advanced cancer. *J Support Oncol.* 2011;9:79-86.
 16. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL, et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:1616-1625.
 17. Gattellari M, Voigt KJ, Butow PN, Tattersall MH. When the treatment goal is not cure: are cancer patients equipped to make informed decisions? *J Clin Oncol.* 2002;20:503-513.
 18. The AM, Hak T, Koëter G, van Der Wal G. Collusion in doctor-patient communication about imminent death: an ethnographic study. *BMJ.* 2000;321:1376-1381.
 19. Helft PR. Necessary collusion: prognostic communication with advanced cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:3146-3150.
 20. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wollins DS, et al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:755-760.
 21. Mack JW, Weeks JC, Wright AA, Block SD, Prigerson HG. End-of-life discussions, goal attainment, and distress at the end of life: predictors and outcomes of receipt of care consistent with preferences. *J Clin Oncol.* 2010;28:1203-1208.
 22. Harrington SE, Smith TJ. The role of chemotherapy at the end of life: "when is enough, enough?". *JAMA.* 2008;299:2667-2678.
 23. Fried TR, O'Leary J, Van Ness P, Fraenkel L. Inconsistency over time in the preferences of older persons with advanced illness for life-sustaining treatment. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1007-1014.