

INVITED REVIEW ARTICLE

進行肺がん治療における「早期からの緩和ケア」の意義

井上 彰¹

The Role of “Early Palliative Care” in Treatments of Advanced Lung Cancer

Akira Inoue¹

¹Department of Palliative Medicine, Tohoku University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — “Early palliative care,” which was the forerunner of evidence for advanced lung cancer, has been shown to maintain the patient quality of life and prolong the survival through a wide range of approaches, not limited to coping with pain symptoms and mental care. Appropriate recognition of the condition and confirmation of treatment goals will prevent the continuation of useless anticancer treatment and provide sufficient preparation for the end of life, as advanced-care planning is also an important part of this approach. Oncologists must be able to anticipate the clinical course of patients without being fixated on anticancer treatments with little evidence, and some prognostic indicators are also useful to this end. Communication skills that do not invade the patient are also required, and collaboration with palliative care specialists provides useful support. Oncologists need to respect the values of patients and provide them and their families with treatment that is truly beneficial.

(JLCC. 2020;60:936-941)

KEY WORDS — Early palliative care, SHARE, Advance care planning, Palliative prognostic score

Corresponding author: Akira Inoue.

要旨 — 進行肺がんがエビデンスの先駆けとなった「早期からの緩和ケア」は、苦痛症状への対処や精神的ケアにとどまらず、多岐にわたるアプローチで患者のQOLを保ち、延命効果にもつながることが示されている。適切な病状認識と治療目標の確認により、無益な抗がん治療の継続が避けられ、終末期に向けた準備が余裕をもって行われる（アドバンス・ケア・プランニングもその一環として重要である）。がん治療医は、エビデンスに乏しい抗がん治療に執着せず、患者の臨床経過を先読みする

スキルが求められ、いくつかの予後予測指標も有用である。患者に侵襲を与えないコミュニケーションスキルも必要とされるが、それを補う意味でも緩和ケア専門家との連携は有用である。がん治療医には、患者の価値観を尊重し、患者・家族にとって真に有益な治療を提供する姿勢が求められる。

索引用語 — 早期からの緩和ケア, SHARE, アドバンス・ケア・プランニング, Palliative prognostic score

1. はじめに

近年「がん治療と緩和ケアの統合」は世界共通の課題とされており、我が国の「がん対策推進基本計画」においても、「がんと診断された時からの緩和ケア」が重点項目の1つに挙げられている。^{1,2} 緩和ケアは、その起源である「ホスピスケア」と混同され、「終末期患者の看取りのケア」と誤解されることが、一般人のみならず医療者にも数多く見受けられるが、世界保健機関（WHO）が緩

和ケアの定義を示した2002年時点で、「『早期から』様々な辛さに対処することで、患者と家族の生活の質（quality of life；QOL）を改善するアプローチ」であることが明記されている。後述のとおり、進行肺がんは「早期からの緩和ケア（early palliative care；EPC）」のエビデンスの先駆けでもあるので、進行肺がん患者の治療医には、緩和ケアの有用性とその意義を十分に理解し、患者とその家族に穏やかな療養生活を提供する役目を積極的に担っていただきたい。

¹東北大学大学院医学系研究科緩和医療学分野。

論文責任者：井上 彰。

Table 1. Usefulness of EPC Proven in Patients with Advanced Lung cancer^{1,4}

	EPC group	Standard group	p value
QOL (TOI)	59.0 ± 11.6	53.0 ± 11.5	0.009
Incidence rate of depression (HADS-D)	16%	38%	0.01
Overall survival (median)	11.6 months	8.9 months	0.02
Rate of chemotherapy in EOL	70.1%	52.5%	0.05
Period of receiving hospice care* (median)	24.0 days	9.5 days	0.02

EPC: early palliative care, QOL: quality of life, TOI: trial outcome index[†], HADS-D: hospital anxiety and depression scale-depression, EOL: end-of-life (within 60 days from the date of death, *including care at home and in nursing homes in addition to the palliative care unit.

[†]The sum of the lung cancer subscale, physical well-being subscale, and functional well-being subscale among the components of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) scale.

Table 2. Key Recommendations Regarding Patient-Clinician Communication⁹

1. Core communication skills
2. Discussing goals of care and the prognosis
3. Discussing treatment options and clinical trials
4. Discussing end-of-life care
5. Using communication to facilitate family involvement in care
6. Communicating effectively when there are barriers to communication
7. Discussing cost of care
8. Meeting the needs of underserved populations
9. Clinician training in communication skills

2. 進行肺がん治療における EPC のエビデンス

米国マサチューセッツ総合病院の Temel らは、進行非小細胞肺がん (NSCLC) と「診断された」未治療の患者を緩和ケア介入群と標準治療群に無作為割付し、両群患者の臨床経過を複数の評価項目で比較検討した。緩和ケア介入群では、各種専門家からなる緩和ケアチームが最低でも月 1 回介入し、標準治療群においては患者の希望に応じて同様の緩和ケアが受けられる体制をとった (しかし、同群で試験開始から 12 週間以内に緩和ケア介入を依頼された患者はわずか 14% であった)。その結果、主要評価項目であった 12 週間後の QOL は緩和ケア群で有意に良好で、同群では治療中に抑うつを発症した患者の割合も明らかに少なかった。さらに驚くべきは、緩和ケア群では有意な生存期間の延長効果まで示されたことであった。³ ちなみに、抗がん剤の使用レジメン数は両群間に差がなく、一方で死亡 60 日以内での (無益と考えられる) 化学療法の施行率は緩和ケア群で有意に少ない結果も示された (Table 1)。⁴ 本研究に対しては、単施設で実施されたことによる限界点も指摘されたが、その後も複数の介入研究で進行がん患者に対する EPC の有用性が示されたことから、米国臨床腫瘍学会 (American Society

of Clinical Oncology : ASCO) では「がん治療と緩和ケアの統合」を同会のガイドラインにおいて推奨するに至った。¹⁵

診断時から骨転移などの影響で強い疼痛に悩む患者はおり、悪心・嘔吐などがん治療によって生じる苦痛症状への対処 (支持療法) も含め「症状マネジメント」に難渋する際は、各施設における緩和ケアの専門家に速やかに相談すべきである。また、生命の維持に不可欠な呼吸の困難感を自覚しつつ、いずれは死に至る過程を意識せざるを得ない進行肺がん患者では、高頻度に抑うつを認めることも知られている。⁶ 抑うつの合併は、患者の QOL を著しく損ねるほか、適切な治療の継続や周囲との関わりが妨げられることから生命予後にも悪影響を及ぼすため、早期に専門的な介入が必要とされる。適応障害、うつ病の診断には米国精神医学会の診断基準である DSM-5 を使用するのが原則だが、簡便なスクリーニングには 2 質問法が有用であり、①ここ 1 カ月、気分が落ち込んだり憂うつな気分になったか?、②ここ 1 カ月、何をしても楽しくないと感じるか?、のどちらかが「はい」であれば、感度 97% (特異度 67%) で抑うつが疑われる。⁷

しかし注目すべきは、上記研究において EPC が担った役割は、一般的に緩和ケアとしてイメージされる「疼痛など苦痛症状のマネジメント」や「精神的ケア」のみでなく、「疾患に関する理解の支援」、「アドバンス・ケア・プランニングの支援」、「治療選択の支援」など多様であったことである。⁸ それ以前に、専門的緩和ケアチームが介入初期に最も時間を割いたのは「ラポール形成」であり、患者の訴えに耳を傾け、価値観について十分理解することに注力し、それらを前提として以下に示す様々な介入が効果的に行われた。ラポール形成は当然ながら治療医にとっても重要であり、ASCO は、がん治療医と患者とのコミュニケーションに関するガイドラインにおいて、Table 2 に示すような事柄を患者・家族と率直に話し合える関係性を構築すべきとしている。⁹ それらの全てが

Table 3. Conceptual Communication Skills Model: SHARE¹²

S	Establishing a supportive environment for interview (e.g. greeting the patient cordially, looking the patient in the eye)
H	Considering how to deliver bad news (e.g. ease them into bad news, check to see if you're talking too quickly)
A	Discussing additional information that patient would like to know (e.g. answering patients' questions fully, explaining the option of a second opinion)
RE	Providing reassurance and addressing patients' emotions with empathic responses (e.g. remaining silent out of concern for patients' feelings, accepting patients' expressions of emotion)

EPCの要素とも密接に絡んでいることを以下に示す。

3. 正しい現状認識と適切な目標設定の重要性

多くのがん患者は自身の治療経過を楽観的に考えがちで、予後についても主治医の認識と大きく乖離しているとの報告が多い(たとえば、Weeksらの研究では、化学療法中の進行肺がん患者の半数以上が「化学療法で自身のがんが治る」と誤認していた)¹⁰。分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤の進歩により、進行肺がんでも治癒に近いような長期生存が得られる事例も散見されるが、それらのキードラッグの多くは初回治療で用いられることから、二次治療以後は従来どおり「治らない」病態である可能性が極めて高いと言える。そこで治療医がとるべき態度は、患者の心情に十分配慮しつつも、その先の見通しについて具体的に言及し、終末期に備えることの重要性を伝えることである。既報によれば、予後伝えられた患者は、より現実的な見通しを持ち、終末期に過剰な延命治療を求めない割合が高くなる一方で、精神的な痛手を被ったり、主治医との関係性が悪くなったりはしないとされている¹¹。とはいえ、「治療が困難であること」や「余命」のような「悪い知らせ」を伝える際には、先述のとおり相応のコミュニケーションスキルを要するのは当然であり、我が国で開発されたSHARE (Table 3)についても、治療医がトレーニングを受けることが患者と治療医双方にとって有益と証明されている(日本人患者においては特にREの要素が重要とされている)¹²。

上記の事柄は、近年国際的に浸透しつつあるアドバンス・ケア・プランニング(advance care planning; ACP)に重なる点も多い。ACPは、従来終末期の患者に、(主に医療者側の要望で)患者・家族に確認されていた「延命措置の差し控え(do not attempt resuscitate; DNAR)」や、以前に米国を中心に広まっていた「(急変時に対する)書面による事前指示(advance directive)」からさらに進歩した概念であり、終末期における治療方針について患者の意向を家族と医療者が一体になって話し合うプロセスを重視する¹³。具体的には、患者・家族の「病状認識を確認」し、「療養生活での不安や疑問、大

切にしたいこと」、「治療の選好」を尋ね、最善の選択を支援し、終末期に自身で判断ができなくなった際の「代理意志決定者を選定」する。そのような話し合いが十分持たれた患者・家族と、そうでなかった場合とでは、終末期の無益な抗がん治療の施行率や緩和ケア施設の利用率に明らかな差があることも示されているため、国も研修会などを通じてその普及に努める方針を明確にしている¹⁴。ただし、患者側の心情に配慮した適切なコミュニケーションスキルを用いての話し合いでないと、単に患者側に精神的負担をかけるだけになってしまうおそれもあるため、不慣れな場合には各施設における緩和ケア専門家(緩和ケア医、認定看護師など)と連携して行うことが望ましい。がん患者の全身状態はFigure 1に示すように死亡する1~2カ月前から急激に悪化することが知られており、その時期になってようやくACPを始めても十分な準備は整えられない¹⁵。Huiらがまとめた緩和ケア医による国際的なコンセンサスによると、緩和ケア専門家への紹介時期は「患者の余命が1年未満と判断されたら速やかに」とされているが、その時期はACPを開始するのに適当とされる時期と一致する¹⁶。がん治療医には、常に患者の治療経過を先読みするスキルが求められる。予後予測もその一環であり、中短期(1~数カ月)の予後予測にはpalliative prognostic score (Table 4)、短期(1カ月未満)の指標にはpalliative prognostic indexが有用とされている^{17,18}。

4. 無益な抗がん治療を勧めないことの重要性

複数の標準療法に耐性となった進行がん患者に対して、さらに化学療法を行うことの有用性を示したエビデンスは極めて乏しい。米国MDアンダーソンがんセンターにおける1993~2000年(初回プラチナ併用療法に続く2次ドセタキセルまでが標準療法とされた時期)のNSCLC患者を対象としたレトロスペクティブ研究では、3次化学療法および4次化学療法の奏効率はそれぞれ2.3%、0%とほとんど効果がなく、それらの治療を開始してからの生存期間中央値は4カ月であったとされている¹⁹。肺がんの有効な薬剤が増えてきた現代においても、標準療法を終えた後の状況は以前と同様であり、特

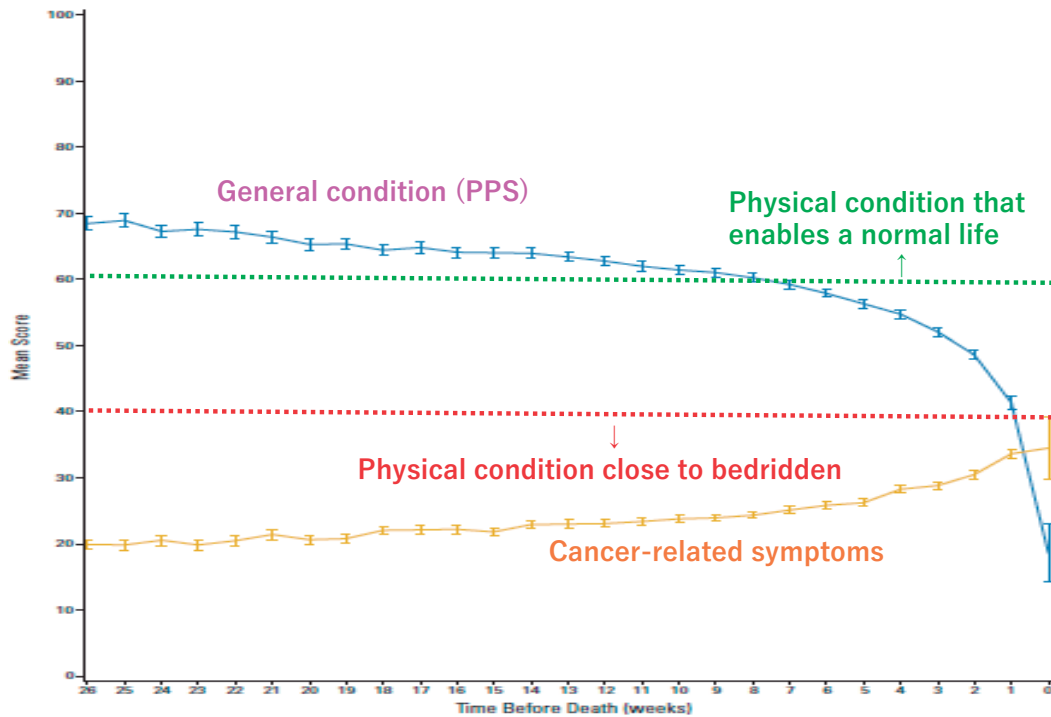


Figure 1. Illness trajectory of cancer patients near end-of-life. The vertical axis is the patient’s general condition (palliative prognostic scale; PPS) and cancer-related symptoms (total symptom distress score; TSDS), and the horizontal axis is the number of weeks, from 26 weeks before the patient’s death to the time of death. The PPS deteriorates sharply from eight weeks before death, while the TSDS, which continues to worsen slowly, becomes particularly severe starting at four weeks before death.

Table 4. Palliative Prognostic Score¹⁷

Variables	Score	
Clinical prediction of survival (weeks)	1-2	8.5
	3-4	6.0
	5-6	4.5
	7-10	2.5
	11-12	2.0
	>12	0
Anorexia	Yes	1.5
Karnofsky performance status	10-20	2.5
Dyspnea	Yes	1.0
White blood cell count (cell/mm ³)	>11000	1.5
	8501-11000	0.5
	≤8500	0
Lymphocyte percentage	0-11.9	2.5
	12.0-19.9	1.0
	≥20.0	0
Risk groups	Total score	
A: 30-day survival probability >70%	0-5.5	
B: 30-day survival probability 30-70%	5.6-11.0	
C: 30-day survival probability <30%	11.1-17.5	

に全身状態不良例 (performance status 3 以上) に対する抗がん治療にはデメリットしかない。²⁰ ただ現実には、

そのような無益な治療が国内外を問わず蔓延しており、ASCO は、がん治療の質の向上と無益な医療費の削減を目的とした「Choosing Wisely Campaign」における5つの優先課題の筆頭に「(臨床試験への参加を除き) 進行期の固形がん患者に対して、治療効果が期待できない抗がん治療を止めること」を挙げている。²¹

先述のように「治療の目的」を患者と共有することで、QOLの維持や延命効果が示されていない治療に意義があるか否かは自ずと明らかになるだろう。患者が心情的に治療の中止を受け入れられない場合はあるが、その際にも「あなたにとってこの治療が有効かはわからないが、少なからず副作用 (有害事象) は生じること」、「抗がん治療を行わずに緩和ケアに専念した方が結果的に良い場合 (治療ラインが進むほど) 多いこと」は明確に伝える必要がある。治療医が抗がん治療のみに執着して緩和ケアへの意識が疎かだと、患者自身も「抗がん治療の中止 = 治療の失敗」と考え、緩和ケアに対してネガティブな印象を持ち、結果的にホスピスや在宅緩和ケアを含めた専門的緩和ケアへの適切な移行が妨げられる。一方、抗がん治療を行わなければ専門病院への通院の必要性はなくなり、我が国のがん患者の多くが望むとされる在宅

療養へとスムーズに移行できる。²² その調整においても、緩和ケア専門家が適切に介入して「治療選択の支援」を行うことは有用である（現実には、介護保険などの医療制度や在宅療養のメリットを全く治療医から知らされていない患者が極めて多い）。

5. おわりに

本稿においては、一般的に「緩和ケア」の主体と考えられている疼痛や呼吸困難に対する症状マネジメントや、終末期ケアにおいて重要なせん妄への対策、輸液の管理などについてはあえて触れなかった。それらも重要なスキルであることは間違いなく、機会があれば短期間でも緩和ケアの専門施設で研修して身に着けることを強く推奨する。ただ、専門的緩和ケアを「早期から」組み入れることの大きな意義は、客観的な現状認識をふまえた適切な治療選択と ACP にあり、それらによって患者、家族は残された時間を有意義に過ごすことが可能となる。肺がん治療医には、緩和ケア専門家と積極的に連携して、患者にとって真に有益な治療を提供する姿勢が求められる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：井上 彰 [日当・講演料] アストラゼネカ、イーライリリー、中外製薬、ベーリンガーインゲルハイム、ファイザー、MSD、第一三共 [奨学（奨励）寄附金などの総額] 中外製薬

REFERENCES

1. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017; 35:96-112.
2. がん対策推進基本計画（厚生労働省ホームページ）. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000183313.html>（アクセス確認日 2020/9/1）.
3. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:733-742.
4. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Muzikansky A, Lennes IT, Heist RS, 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*. 2012;30:394-400.
5. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leigh N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1721-1730.
6. Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol*. 2000;18:893-903.
7. Arroll B, Khin N, Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ*. 2003;327:1144-1146.
8. Hoerger M, Greer JA, Jackson VA, Park ER, Pirl WF, El-Jawahri A, et al. Defining the elements of early palliative care that are associated with patient-reported outcomes and the delivery of end-of-life care. *J Clin Oncol*. 2018;36:1096-1102.
9. Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, Berry DL, Bohlke K, Epstein RM, et al. Patient-clinician communication: American Society of Clinical Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35:3618-3632.
10. 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.
11. Enzinger AC, Zhang B, Schrag D, Prigerson HG. Outcomes of prognostic disclosure: associations with prognostic understanding, distress, and relationship with physician among patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:3809-3816.
12. Fujimori M, Shirai Y, Asai M, Kubota K, Katsumata N, Uchitomi Y. Effect of communication skills training program for oncologists based on patient preferences for communication when receiving bad news: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:2166-2172.
13. Sudore RL, Fried TR. Redefining the "planning" in advance care planning: preparing for end-of-life decision making. *Ann Intern Med*. 2010;153:256-261.
14. 平成 28 年度厚生労働省委託事業。人生の最終段階における医療体制整備事業（ウェブ閲覧）。<https://square.umi.n.ac.jp/endoflife/shiryo/shiryo.html>（アクセス確認日 2017/1/21）.
15. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, Howell D, Dudgeon D, Atzema C, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol*. 2011;29:1151-1158.
16. Hui D, Mori M, Watanabe SM, Caraceni A, Strasser F, Saarto T, et al. Referral criteria for outpatient specialty palliative cancer care: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2016;17:e552-e559.
17. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, et al. Successful validation of the Palliative Prognostic Score in terminally ill cancer patients. Italian multicenter study group on palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17:240-247.
18. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The palliative prognostic index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 1999;7:128-133.
19. Massarelli E, Andre F, Liu DD, Lee JJ, Wolf M, Fandi A, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;39:55-61.
20. Hiramoto S, Tamaki T, Nagashima K, Hori T, Kikuchi A, Yoshioka A, et al. Prognostic factors in patients who received end-of-life chemotherapy for advanced cancer. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:454-459.
21. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW,

Ganz PA, Mulvey TM, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30:1715-1724.

22. Kinoshita H, Maeda I, Morita T, Miyashita M, Yamagishi A, Shirahige Y, et al. Place of death and the differences in patient quality of death and dying and caregiver burden. *J Clin Oncol*. 2014;33:357-363.