

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：武永 智

専攻分野：未来がん医療プロフェッショナル養成コース

指導教授：鈴木 直

主論文の題目：

**Prospective Analysis of Patient-reported Outcomes and Physician-reported Outcomes with Gynecologic Cancer Chemotherapy**

(婦人科癌化学療法後の患者による主観的評価と医師による客観的評価の前向き調査解析)

共著者：

Shiho Kuji, Ken-ichiro Tanabe, Ryo Kanamori, Haruka Imai, Jun Takeuchi, Haruhiro Kondo, Tatsuru Ohara, Tsuguo Iwatani, Nao Suzuki

緒言

プラチナ製剤とタキサン系薬剤による化学療法は、婦人科癌疾患に対して良好な奏効を示すことから、婦人科癌領域における標準治療で用いられる key drug となっている。一方で、「末梢神経障害」等の有害事象の発現と持続が、未だ避けられない課題である。

画像や数値として表されない有害事象の場合、治療の延期、減量、中止など、その判断が医師の主観的評価に委ねられることが多い。患者自身の主観評価である Patient Reported Outcome (PRO) を加味した医療が望まれるところではあるが、関連報告は少ない。Basch 等は、化学療法後の有害事象への評価を経時的に比較した結果、医師の評価は患者の自己評価と比べ過小評価になると指摘した。そして、一定の有害事象が生じた場合、医師が PRO を参考に症状をモニタリングすることで、患者の QOL が向上し生存期間の延長につながったと報告しており、PRO の重要性は増している。

近年、PRO の情報収集の手段として、紙媒体 paper PRO (p-PRO) に代わり、データ精度や信頼性に優れた electronic PRO (e-PRO) が利用されるようになった。患者は外来受診時だけでなく自宅等でリアルタイムに症状を入力でき、医師は患者の症状や状況をリアルタイムに把握でき、かつフィードバックが可能となる。現在、FDA (Food and Drug Administration) は e-PRO の利用を推奨しているが、婦人科癌患者への化学療法施行時に PRO による有害事象の評価を実施している報告は少なく、とりわけ e-PRO を採用した報告は無い。

そこで本研究では、患者の QOL 向上を志向して、婦人科癌化学療法を受ける患者による主観的評価 (PRO-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)) を e-PRO の手法を用いて収集し、医師による客観的評価 (NCI (National Cancer Institute)-CTCAE) と比較し、双方の乖離の有無を前向きに検証した。さらに患者の PRO の変化を追跡し、詳細な状況推移の把握を試みた。

## 方法・対象

2021 年 7 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日の間に、聖マリアンナ医科大学病院産婦人科を受診した婦人科癌患者に主旨を説明し、書面による同意が得られた患者を対象とした。

化学療法前後 (化学療法実施毎時および実施 2 週後) に、医師は問診によって NCI-CTCAE を評価し、患者は自身の状況を PRO-CTCAE に記録した。患者は受診時に加え、自身の状況を e-PRO 経由で週毎に回答した。有害事象の中でもより主観的に評価される、「関節痛」、「末梢神経障害」、「悪心」、「味覚障害」、「便秘」、「不眠症」、「疲労・倦怠感」、「四肢浮腫」、「集中力障害」を調査項目とした。

解析方法は以下とした ; 1) 各時点における要約統計量 (最小二乗平均 (LSM : least square means)) と 95% CI (confidence interval)) を算出し、クロス表から  $\kappa$  係数を求め、0.20 以下を乖離が強いとみなし

た、2) Kaplan-Meier 法により累積イベント発生率を経時的に算出し、log-rank 検定を行い、 $p < 0.05$  以下を有意差ありとした。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 5216 号）の承認を得たものである。

## 結果

50 名（ $53.1 \pm 9.55$  歳）の婦人科癌患者に対して解析が行われた。その結果、「末梢神経障害」以外の項目では、いずれの時点の grade も PRO-CTCAE が NCI-CTCAE に比べ高い値で推移した。「関節痛」、「便秘」、「不眠症」、「疲労・倦怠感」、「四肢浮腫」、および「集中力障害」では、項目全体の  $\kappa$  係数値がすべて 0.20 以下で、両者に明らかな乖離を認めた。また「悪心」、「味覚障害」、「末梢神経障害」の  $\kappa$  係数はそれぞれ 0.257、0.319、0.356 であった。

Grade 2 以上の累積イベント発生率で解析すると、「悪心」、「末梢神経障害」以外で  $p < 0.001$  であり、PRO-CTCAE と NCI-CTCAE の間に有意差が認められた。

患者自身の症状を週毎に追跡した結果、「不眠症」および「四肢浮腫」以外の項目で、1 コース目の化学療法施行 1 週後に有意な悪化を認めた。化学療法施行 2 週後の外来受診日では、1 週後と比べ症状はいずれも軽減していた。

## 考察

本研究において化学療法による有害事象を e-PRO を用いて評価した結果、多くの項目で医師が過小評価していることが明らかになった。以上より、医師は患者自身の主観評価により重点をおいて治療にフィードバックすべきと考えられた。e-PRO を用いることで、受診日以外の患者の状況の変化と症状悪化のピーク時期を初めて明らかにでき、リアルタイムに患者状況を理解する重要性を示せた。e-PRO による評価は、真に

適した化学療法や支持療法の患者への提供につながる事が明らかになった。