

笹川記念保健協力財団 研究助成

助成番号：2017A-002

(西暦) 2018年2月13日

公益財団法人 笹川記念保健協力財団

会長 喜多悦子 殿

2017年度ホスピス緩和ケアに関する研究助成

研 究 報 告 書

標記について、下記の通り研究報告書を添付し提出いたします。

記

研究課題

腹部膨満感の評価尺度の開発と評価尺度を用いた効果の検証に関する研究

所属機関・職名 社会福祉法人 聖隷三方原病院 ・ 医長

氏名 横道 直佑

I 研究の目的

本研究の目的は、腹部膨満感を評価するための国際的に標準的な指標である ESAS-AM (Edmonton Symptom Assessment System, ascites module)¹ の日本語版の信頼性、妥当性を検証することである。これにより、腹部膨満感を評価するための国際的に標準的な指標を確立することができる。

腹水による腹部膨満感のがん患者に高頻度に見られる。症状緩和の方法は多様であり、利尿剤、腹水穿刺排液、オピオイド、腹水濾過濃縮再静注法 (Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy; CART)、デンプーシャント、肝静脈腹腔シャントなどがある。しかしながら、いずれの治療法も有効性に関するエビデンスがほとんどない。

主な理由の一つに「腹部膨満感を評価する指標」がないことがあげられる。本研究において、腹部膨満感を評価するための信頼性・妥当性の確認された指標である ESAS-AM 日本語版が作成されれば、腹部膨満感を評価するための国際的に標準的な指標を確立することができる。これにより、臨床、臨床研究で確立した評価方法を得ることができる。

ESAS-AM とは、Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) の下位モジュールである。ESAS はもともと 1991 年に Bruera が開発した自記式症状評価票であり、世界各国版が作成され、臨床、臨床試験など幅広く使用されている。助成者は、ESAS 日本語版の信頼性と妥当性を確認した経験がある。²

本研究ではさらに、開発された評価尺度を用いて、効果の検証を行う。悪性腹水を有する患者 20 名を、ランダムに腹水穿刺群または CART 群(各群 10 名)に割り当て、治療前後で ESAS-AM などを測定する。これによって、さらにこの次に、腹水排液と CART の効果を比較するためのランダム化比較試験を計画するための基礎データを得ることができる。すなわち、サンプルサイズ計算などを行うことができる。

1) Easson AM. The ability of existing questionnaires to measure symptom change after paracentesis for symptomatic ascites. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2348-57.

2) Yokomichi N, Morita T. Validation of the Japanese Version of Edmonton Symptom Assessment System-Revised. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50:718-23

II 研究の内容・実施経過

1. 尺度の信頼性・妥当性の検証

尺度開発のガイドラインである COSMIN ガイドラインにしたがって実施する。研究参加施設に通院または入院している患者 100 名を対象とする。

患者の選択基準は以下の通りである。

適格基準：以下のすべてを満たす患者を対象とする。

1 がんの診断が臨床的もしくは組織学的に確認されている患者； 2 研究に参加する医療機関を受診している患者； 3 20 歳以上の患者； 4 日本語の読み書きが可能である患者

除外基準：以下のいずれかを満たす場合除外する。

1 明らかな意識障害のある患者； 2 痛みなどの身体症状が重篤で、担当医が研究の参加に妥当でないと判断した患者； 3 精神症状が重篤で、担当医または調査担当者が研究の参加に妥当でないと判断した患者

調査項目は以下とする。

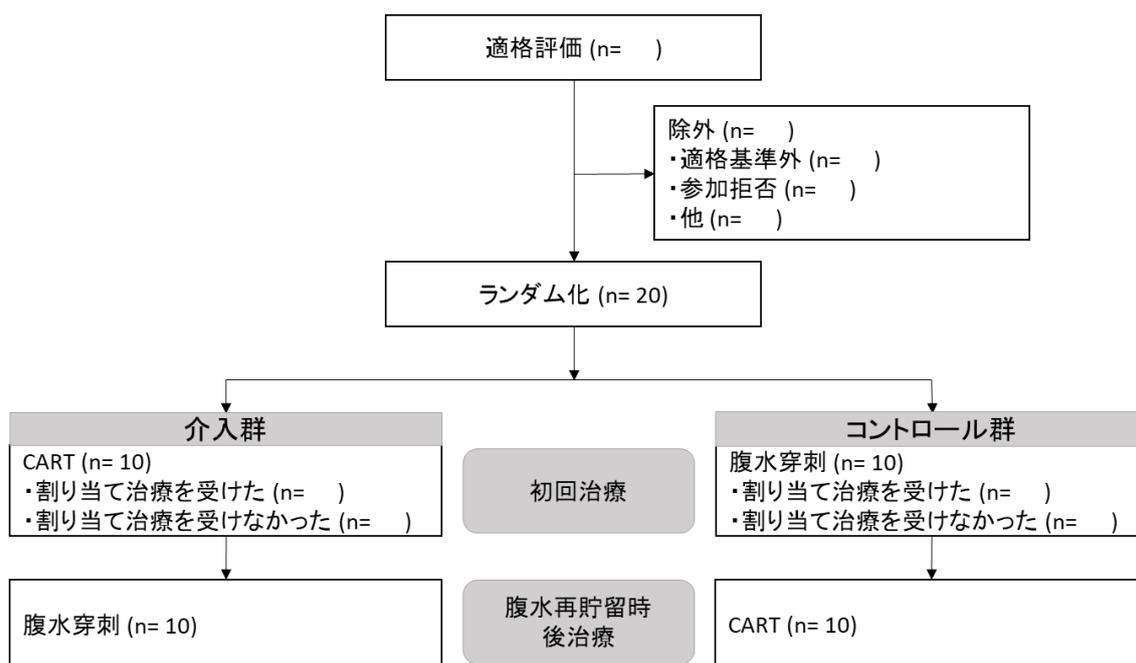
- 1 Edmonton Symptom Assessment System, ascites module (ESAS-AM)
- 2 M.D.Anderson Symptom Inventory(MDASI) 日本語版
- 3 European Organization for Research and Treatment for Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C-30)
- 4 EORTC Core Quality of Life Questionnaire pancreatic cancer module (QLQ-PAN26)
- 5 客観的な指標（がん性腹膜炎の有無、腹水の量、Performance status など）

解析としては、以下を行う。

1 項目分析（欠損値解析、記述統計量の算出）； 2 信頼性（test-retest 法による再現性、内的整合性(internal consistency)）； 3 妥当性（併存的妥当性、構成概念妥当性）

2. 効果の検証

信頼性・妥当性の確認された ESAS-AM を使用して、少人数のランダム化比較試験を行う。将来行うランダム化比較試験のパイロット試験として行う。



悪性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注法（Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy； CART）の有効性と安全性を腹水穿刺単独と比較するための Fast-track ランダム化比較試験の実施可能性を評価することを目的とする。

※ Fast-track ランダム化比較試験

コントロール群にも後治療として介入治療を行うランダム化比較試験。¹従来のランダム化比較試験は、コントロール群に割り当てられることに対して担当医や患者が抵抗を感じる事が多く、実施可能性に難があった。Fast-track 試験は介入治療を両群に行うため担当医や患者の抵抗が少なく、実施可能性が上がる事が期待される。近年特に緩和ケア領域の研究で用いられている。²

[エンドポイント]

1. 主要評価項目(Primary endpoint)

・参加者 20 名中、次の腹水穿刺までの時間のデータを取得できた割合

2. 副次的評価項目(Secondary endpoints)

1) 腹水再貯留までの時間

1-1) 次の腹水穿刺までの時間 Time to next paracentesis

プロトコル治療開始日(day1)を起算日とした、次の腹水穿刺日までの期間。

- ・追跡不能例では、腹水穿刺無施行が確認された最終日をもって打ち切りとする。
- ・死亡例では、死亡日をもって打ち切りとする。

1-2) 腹水穿刺無施行期間 Paracentesis-free survival

プロトコール治療開始日(day1)を起算日とした、次の腹水穿刺日または死亡日のうち早い方までの期間。

- ・追跡不能例では、腹水穿刺無施行が確認された最終日をもって打ち切りとする。

1-3) 腹部膨満感無増悪期間 Abdominal distention relapse-free period

プロトコール治療開始日(day1)を起算日とした、腹部膨満感 NRS が治療前のスコア以上になる日か次の腹水穿刺日のうち早い方までの期間。

- ・追跡不能例では、腹部膨満感 NRS が治療前未満であることが確認された最終日をもって打ち切りとする
- ・死亡例では、死亡日をもって打ち切りとする。

1-4) 腹囲無増悪期間 Abdominal circumference rebound-free period

プロトコール治療開始日(day1)を起算日とした、腹囲が治療前の値以上になる日か次の腹水穿刺日のうち早い方までの期間。

- ・追跡不能例では、腹囲が治療前の値未満であることが確認された最終日をもって打ち切りとする。
- ・死亡例では、死亡日をもって打ち切りとする。

1-5) 腹水穿刺無希望期間 Paracentesis request-free period

プロトコール治療開始日(day1)を起算日とした、患者が「腹水を抜いてほしいですか」という質問に初めて「はい」と答えた日か次の腹水穿刺日のうち早い方までの期間。

- ・追跡不能例では、同じ質問に「いいえ」と答えたことが確認された最終日をもって打ち切りとする。
- ・死亡例では、死亡日をもって打ち切りとする。

2) 症状の強さの変化

全登録例のうち、エドモントン症状評価システム腹水版 (Edmonton Symptom Assessment Scale – Ascites Modification: ESAS-AM)の各症状の day1、day2、day4、day6、day8 における経時的変化を症状の強さの変化とする。

3) 有害事象発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAE v4.0 による観察期間中最悪の Grade の頻度を群別に求める。因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断されるものに限る。

[対象]

1) 適格基準

1. 20 歳以上である
2. 転移性または局所進行がんと病理組織学的または臨床的に診断されている
3. 推定予後が 14 日以上である

4. 聖隷三方原病院のホスピス病棟に入院し緩和ケアを受けている
5. 悪性腹水による腹部膨満感などの苦痛症状緩和のため、3 週間以内に腹水穿刺を行っており、繰り返し腹水穿刺を行う必要がある
6. 化学療法に耐性である、または化学療法に対する忍容性がない
7. 日本語を理解でき、流暢に会話可能である
8. 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

2) 除外基準

1. 登録前 28 日以内に、化学療法、免疫療法、ホルモン療法、腹部への放射線治療を行っている
2. 全身または腹腔内に活動性の感染症を有する
3. 登録時に 38℃以上の発熱を有する
4. 登録時に収縮期血圧が 80mmHg 以下である
5. 登録前 7 日以内の最新の検査値が、以下のいずれかである
 - ①ヘモグロビン 6mg/dl 未満
 - ②クレアチニン 2.0ug/dl 以上
 - ③総ビリルビン 5.0mg/dl 以上
6. 肝性脳症の既往がある
7. 明らかな認知機能障害を有する
8. 静脈ルートを確保できない
9. その他、主治医が臨床試験実施に不適格と判断した場合

[治療]

本試験では以下のいずれかの試験治療にランダムに割り当てられる。血性腹水と血清総蛋白で割付調整を行う。いずれの群も、後治療として腹水再貯留時にもう一方の治療を受ける。

- 1) CART
- 2) 腹水穿刺

[予定登録数]

20 名

III 研究の成果

1. 尺度の信頼性・妥当性の検討

292名を解析した。患者背景を Table 1 に示す。

ESAS-AM のクロンバック α は 0.89 であった。Test-retest 法における級内相関係数は、0.93 であった。以上より ESAS-AM 日本語版の信頼性が確認された。

ESAS-AM 合計点は、MDASI 合計点や、QLQ-PAN26 の腹痛/腹水サブスケールと相関があった (pearson 相関係数: 0.44-0.81)。QLQ-C30 の global health status/quality of life や functional subscales とも相関した (-0.40 - -0.61)。以上より ESAS-AM 日本語版の併存的妥当性が確認された。(Table 2)

ESAS-AM 合計点は、腹水を有する患者 20 名では、腹水のない患者に比べて有意に高かった ($p=0.018$)。ESAS-AM 日本語版の構成概念妥当性が確認された。(Figure 1)

以上より、ESAS-AM 日本語版は、悪性腹水を有する患者の症状を測定するための、信頼性と妥当性のあるツールであることが分かった。今後、臨床や研究で用いることができる。

上記の結果は 2018 年 2 月現在、論文を海外の緩和ケア主要誌に投稿中である。

Table 1. Patient Characteristics (N=292)

Characteristics	N	%
Age, years, mean (SD)	65 (12)	
Sex		
Female	104	36
Male	188	64
Primary tumor site		
Lung	77	26
Liver/biliary tract/pancreas	74	25
Esophagus, stomach, colon, and rectum	48	16
Breast	24	8
Kidney, bladder, and prostate	15	5
Head and neck	14	5
Ovary and uterus	9	3
Other	31	11
Stage		
I/II/III	85	29
IV (metastatic)/recurrent	193	66
ECOG performance status		
0	110	38
1	95	33

2	41	14
3	33	11
4	9	3
Treatment location		
Inpatient	226	77
Outpatient	66	23
Current anticancer treatment		
Chemotherapy	132	45
Radiation	17	6
Education level		
High school or lower	162	55
University or higher	122	42
MMSE, mean (SD)	27 (2.8)	
Symptomatic ascites		
Present	21	7
Absent	269	91

Some data do not add up to 100% because of missing values.

Abbreviations: SD, standard deviation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; MMSE, Mini-Mental State Examination

Table 2. Concurrent validity of the Japanese version of the ESAS:AM

ESAS:AM score	Pearson Correlation Coefficients ^a								
	MDA SI, total score	EORTC QLQ-C30						EORTC QLQ-PAN26	
		Global health status/QoL subscale	Physical Functioning subscale	Role Functioning subscale	Emotional Functioning subscale	Cognitive Functioning subscale	Social Functioning subscale	Abdominal pain subscale	Ascites subscale
Total score	0.81	-0.51	-0.61	-0.57	-0.54	-0.56	-0.40	0.50	0.44
Abdominal	0.58	-0.29	-0.40		-0.36	-0.39	-0.33	0.58	0.70

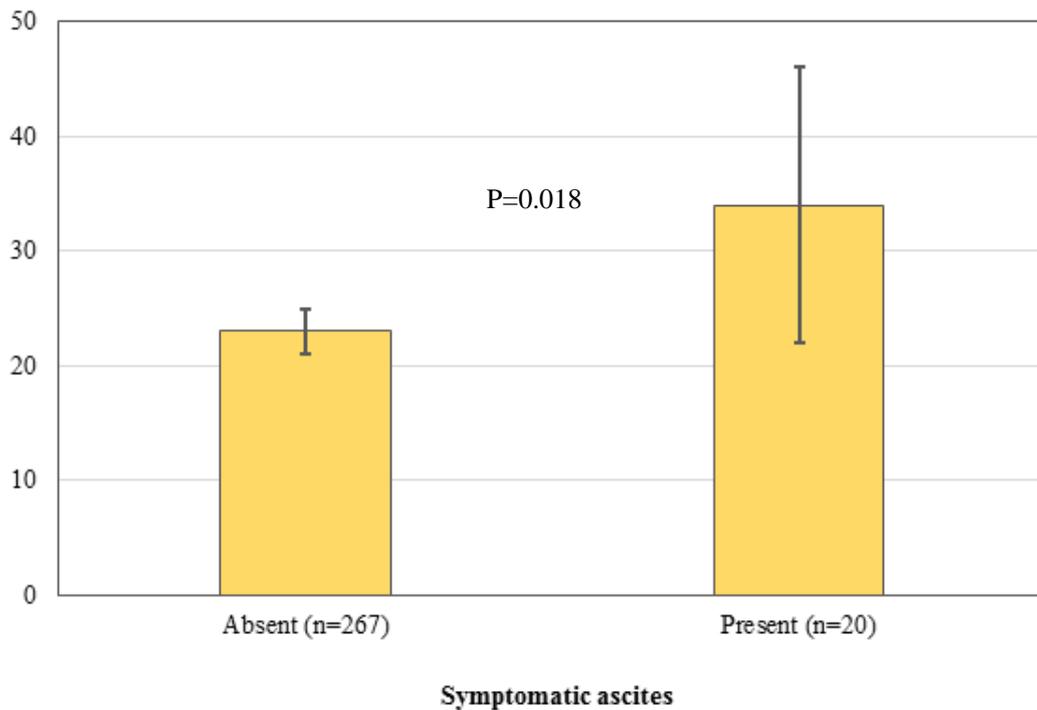
distention				41					
n item									
Mobility	0.66	-0.40	-0.68	-0.60	-	-0.47	-0.39	0.45	0.42
item					0.4				
					0				

^a : All P-values were <0.001.

Abbreviations: ESAS:AM, Edmonton Symptom Assessment System: Ascites Modification; MDASI, M.D. Anderson Symptom Inventory; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-PAN26, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, 26-item pancreatic cancer module; QoL, quality of life.

Figure 1. The total scores of the ESAS:AM in cancer patients with and without symptomatic ascites

ESAS:AM total



The total score of 11 items of the ESAS:AM ranges from 0 to 110, with a higher score representing a higher symptom burden.

Abbreviation: ESAS:AM, Edmonton Symptom Assessment System: Ascites Modification

2. 効果の検証

2018年2月より試験を開始し、現在、症例の登録を行っている。

IV 今後の課題

ESAS-AM 日本語版の信頼性・妥当性を検証できた。今後、腹部膨満感など日常臨床における腹水による苦痛症状の評価や、悪性腹水治療の研究に、ESAS-AM を用いることができる。

悪性腹水の治療に関するエビデンスは乏しく、標準治療は定まっていない。国際的に標準的な指標を用いて有効性を検証する、質の高い比較試験が求められている。今後、ESAS-AM 日本語版がその指標のひとつになりえる。

近年、悪性腹水に対する効果が期待されている治療に CART がある。今回、CART の効果を検証するための RCT のパイロット試験として、ESAS-AM を用いて小規模な RCT を行っている。まずはこの試験を完遂させ、得られた結果から適切なエンドポイントやサンプルサイズを導き、次の RCT につなげる必要がある。

V 研究の成果等の公表予定

尺度の信頼性・妥当性の検証の結果は 2018 年 2 月現在、論文を *Journal of Pain and Symptom Management* に投稿中である。

また、効果の検証は、試験が終了したのちに国内外の学会で発表し、論文を国際誌に投稿する予定である。