

2021年3月10日

2020年度 公益財団法人日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団

## 調査・研究報告書

調査・研究課題:

緩和ケア領域のランダム化比較試験に対するがん患者・家族の意向に関する大規模調査:がん患者・家族の視点から実現可能なランダム化比較試験について明らかにする

所属機関・職

がん・感染症センター都立駒込病院 緩和ケア科 医長

調査・研究代表者氏名

鈴木梢

## I. 調査・研究の目的・方法

### 1. 目的

ランダム化比較試験(RCT)は、エビデンスレベルが高く、エビデンスに基づいた医療を行うために重要な役割を果たしており、緩和ケア領域でもケアの質を高めるために質の高い RCT が必要である。しかし緩和ケア領域の臨床研究では国際的に質の高い RCT が少ないことが報告されている。特に呼吸困難についての RCT は報告が少なく、規模も小さいものがほとんどである。日本でも人数が集まらず終了となった RCT も存在する。したがって現在、国際的に緩和ケア領域、特にがん患者の呼吸困難への有効な介入についてのエビデンスは乏しく、質の高い臨床試験の実施が求められている。

緩和ケア領域の RCT が難しい理由として、患者の脆弱性や医療者側のバリアがあげられる。身体的な苦痛をもつ患者に対して研究について話を切り出すことに躊躇してしまうことや、研究に参加するには脆弱すぎるという医療者側の配慮が働くと考えられる。また、家族も研究参加のゲートキーパーとされており、特に全般的な意思決定が家族中心に行われる本邦において、その傾向は高い可能性がある。

一方で、海外から報告された緩和ケアの研究に関するがん患者と家族の態度についてのシステマティックレビューでは、がん患者や家族は症状緩和治療の臨床試験に興味を持っており、終末期の患者であっても研究に参加することで自己効力感の向上といった利益を得ることが報告されている。進行がん患者という理由で研究参加の資格を与えないことへの倫理的な問題も指摘されている。しかし、文化的背景や国民性が違う本邦で、欧米におけるこれらの結果をそのまま当てはめられるかは議論の余地がある。

本調査は、本邦におけるがん患者及び患者家族の、緩和ケア領域の RCT 参加の促進因子と抑制因子、患者・家族の意向の差異、RCT に対する国内外の考え方の違いを明らかにすることを目的として実施した。

### 2. 方法

#### 対象者及び調査方法

調査会社(MACROMILL、東京都)を利用して、がん患者およびがん患者と同居する親族を対象とした全国横断的なウェブ調査を実施した。本調査の対象者は、(a)現在がんで病院に通院している 18 歳以上の患者、(b)現在がんで病院に通院している 18 歳以上のがん患者と同居している 18 歳以上の親族とした。がん患者と親族はマッチングペアとはしなかった。オンライン調査は 2020 年 9 月 25 日から 26 日にかけて行われ、MACROMILL に登録している回答者のうち、対象条件を満たす人が任意でアンケートに回答した。

本調査は都立駒込病院の倫理委員会で承認されており、アンケートの回答をもって参加の同意とした。また、回答したくない場合にはいつでも調査を中断できることも記

載した。

## II. 調査・研究の内容・実施経過

### 1. 調査項目

質問紙はフォーカスグループでのディスカッションを行いながら 2008 年の White による進行がん患者、家族に対する RCT に関する調査を元に作成した。本調査では病状による臨床試験参加への意向の違いについても明らかとするため、2 つのシナリオを設定して調査を行った。一つ目は外来抗がん治療中に呼吸困難が生じている場合、2 つ目は予後 1~2 週間の終末期で入院中での呼吸困難を有する場合である。アンケートは、がん患者とその家族それぞれ 4 名を対象に試験的に実施し、項目の内容、わかりやすさ、形式についてパイロット試験を行った。また、質問内容がわかりやすく、不安を与えないことを確認した。そのフィードバックを受けて、若干の修正を行った。主に以下の項目についてがん患者及び家族へ質問を行った。

- (1) 呼吸困難の臨床試験への参加の意向
- (2) 利他的、症状緩和、金銭の負担など、試験に参加するかどうか検討するうえで重要な項目ごとの呼吸困難の臨床試験への参加意欲
- (3) 追加の外来受診や電話でのアンケート、インターネット調査など呼吸困難に関する臨床試験で許容できる負担頻度
- (4) 単回投与試験、運動負荷試験、自己評価書の記入などの研究方法による呼吸困難の臨床試験への参加意欲
- (5) 教育プログラム、アロマセラピー、内服薬など、侵襲性別の呼吸困難の無作為化臨床試験への参加意向

### 2. 統計解析方法

主に各項目について記述統計及び群間差の比較では Mann-Whitney U 検定を行った。すべての統計解析は、R(The R Foundation for Statistical Computing)のグラフィカルユーザーインターフェースである EZR(自治医科大学埼玉医療センター)を用いて行った。

## III. 調査・研究の成果

患者 206 名、患者家族 206 名から回答を得た。

### ● 呼吸困難の臨床試験への参加の意向

呼吸困難の臨床試験について参加したい・非常に参加したいと回答した患者は 47 名(23%)参加してほしい、非常に参加してほしいと回答した家族は 48 名(23%)、わからないが患者 76 名(37%)、家族 93 名(45%)、参加したくない、非常に参加したくないと回答した患者は 83 名(40%)、参加してほしくない、非常に参加してほしくないと回答した家族は 65 名(32%)だった。患者及び家族群の回答に有意差を認めなかつ

た。

参加へ前向きな姿勢と患者背景との多変量解析では、過去の臨床試験参加が患者、家族ともに独立した関連因子として抽出された。

#### ● 呼吸困難の臨床試験への参加の意向へ影響する項目(図 1)

外来通院中、臨床試験へ非常に参加したいあるいは参加したいといった前向きな回答が比較的多かった項目は、患者・家族共に、短く簡便な試験、医師が勧めていること、症状緩和につながる可能性のある試験であった。参加したくないが多かったのは、経済的な負担、プラセボ試験、患者と家族の意見の不一致、複雑な試験、二重盲検試験であった。半数近くの家族は利他的な視点で治験に参加することに抵抗感を持っていた。

終末期では、臨床試験参加へ前向きな回答が比較的多かった項目は患者・家族共に短く簡便な試験、患者のみ医師が勧めていること、症状緩和につながる可能性のある試験であった。参加へ消極的な回答が多かった項目は、患者家族共にプラセボ試験、患者家族の意向が一致していない試験、二重盲検試験、複雑な試験であった。

患者家族の意向の違いを Mann-Whitney 検定したところ、外来通院中では利他性、ギフトカード、患者・家族の意見の不一致で有意差を認め、参加したくないと回答する割合が患者よりも家族が多かった。終末期患者では 11 項目中 9 項目で有意差を認め、家族が患者よりも参加したくないと回答している割合が高かった。

#### ● 呼吸困難に関する臨床試験で許容できる負担頻度(図 2)

外来中、週 1 回以下であれば許容できるという回答の割合が高かったのは、短い電話での質問、短いインターネット調査であった。グループディスカッションは、短時間であっても一度も許容できないという回答が多かった。

終末期では、短い対面での質問、短い質問用紙、短いタブレット調査について週 1 回以下の負担を許容すると回答した割合が高かった。一方、一度も許容できないという回答が多かったのはタブレットでの詳細なアンケート、追加の注射であった。

外来期と終末期で比較したところ、9 項目中 6 項目で終末期に許容できる負担頻度が有意に増加していた。

家族の回答も患者とほぼ同様の傾向だが、外来と終末期で許容できる負担頻度に差を認めず、全体的に家族のほうが許容できる負担頻度は低い傾向があった。

#### ● 研究方法による呼吸困難の臨床試験への参加意欲(図 3)

外来通院中、参加意欲が高かったのは、長さに関わらず評価シートの記載であった。一方、参加意欲が低かったのは定期的な薬剤投与、持続注射、負荷試験、代理評価が必要な試験だった。終末期において、参加意欲が高かったのは単回投与、短い評価表の記入、参加意欲が低かったのは定期的な薬剤投与、持続注射、複数の評価表の記入であった。

外来時と終末期との比較で、薬剤の定期投与、持続注射は有意に終末期のほうが参加したいと回答する割合が高かった。

家族の回答も患者と同様の傾向があるが、特に終末期で消極的な傾向があった。

#### ● 侵襲性別の呼吸困難の無作為化臨床試験への参加意向(図4)

外来通院中、参加意欲が高かったのは、アロマセラピーや東洋医学、副作用の少ない内服薬であった。参加に消極的な回答が多かったのは予想される副作用がいくつかある内服薬及び注射剤であった。終末期で参加意欲が高かったのは、アロマセラピーや東洋医学であった。参加したくないという回答が多かったのは予想される副作用がいくつかある注射剤であった。

外来時と終末期との比較で有意差を認めたものはなかった。

家族の回答は患者と同様の傾向ではあるが、特に終末期で試験参加に消極的な傾向があった。

#### IV. 今後の課題

本調査は、本邦における呼吸困難試験への患者の意向、また患者と家族の意向の違いを明らかにした最初の調査である。

まず、呼吸困難の臨床試験参加に前向きな患者家族は少なく、症状緩和につながることや簡便であることがより重要視されていることがわかった。したがって試験デザインを考える際にはそういった観点を考慮しながらデザインすることが試験完了につながると考えられる。医師の勧めが研究参加意欲に影響するという結果から、医師から具体的に説明を受け、納得できることで参加を希望する可能性がある。

次に、患者の意向と家族の意向が異なる場合には臨床試験参加へ消極的になるという結果から、患者とともに家族にも十分に臨床試験について説明し、理解を得る必要があると考えられる。特に患者の意向が確認できない可能性のある終末期では、家族はより試験参加へ消極的になっており、事前同意などを用いてあらかじめ患者本人の意向を確認しておくことで家族の抵抗感が低下し、終末期の臨床試験実施可能性を高められる可能性がある。

3番目に、終末期のほうが外来時よりも臨床試験に伴う負担や試験デザイン、介入内容への許容範囲が広がることがわかった。患者にとって、終末期という病状より、外来か入院中かということが臨床試験参加への意欲に影響していることが示唆された。脆弱性を理由として終末期患者の臨床試験参加へ医療者が躊躇することが報告されているが、本調査の結果からは終末期という理由だけで患者が臨床試験参加を希望していないと判断するのは注意が必要であることを示している。また外来患者を対象とする臨床試験の場合には電話での簡単な調査など、通院負担ができるだけ生じないデザインにする必要がある。

最後に、介入内容としては海外の結果と同様、副作用がなく、侵襲の少ない試験のほうが好まれる傾向であることがわかった。試験デザインを考える際にはできるだ

け侵襲の少ないデザインを考える必要がある。さらに、呼吸困難への薬物介入への有効性を評価する試験は、定期投与や持続投与よりも、一回投与のデザインでより実施可能性が高まると考えられる。また、西洋医学とアロマセラピーや東洋医学などを組み合わせた統合医療についてはまだエビデンスが乏しいが、本調査の結果からは患者や家族にとっての試験参加へのハードルは低いことがわかった。補完代替医療は一定のがん患者が行っていることが報告されており、慣れ親しんでいることが要因と考えられる。

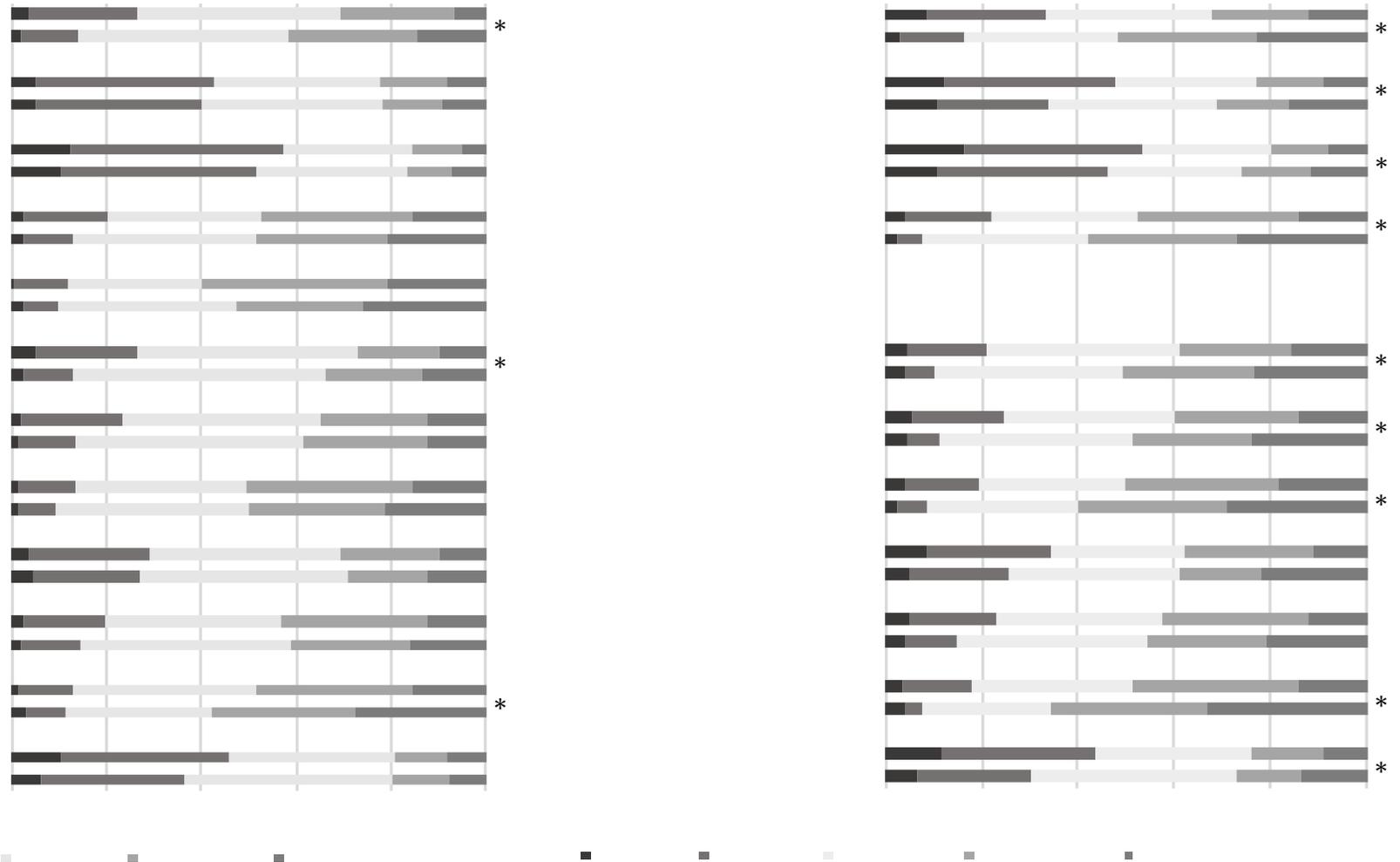
本調査の限界として、がん患者やその家族へのインターネットによるアンケート調査である点が挙げられる。回答率がわからないこと、海外の同様の調査と比較すると全身状態が維持された人が多く、特に終末期の質問は仮定の質問となったことで現実味を持った回答ができていない可能性がある。また、調査項目は先行文献を踏襲したものの、妥当性を検証したものではない。さらに、日本人対象としたアンケートのため、他の国では異なった結果となる可能性がある。

いくつかの限界はあるものの、本調査を参考としてできるだけ患者の負担が少なく実現可能な呼吸困難に対する臨床試験を計画し、実施していくことが次の課題である。

#### **V. 調査・研究の成果等公表予定(学会・雑誌など)**

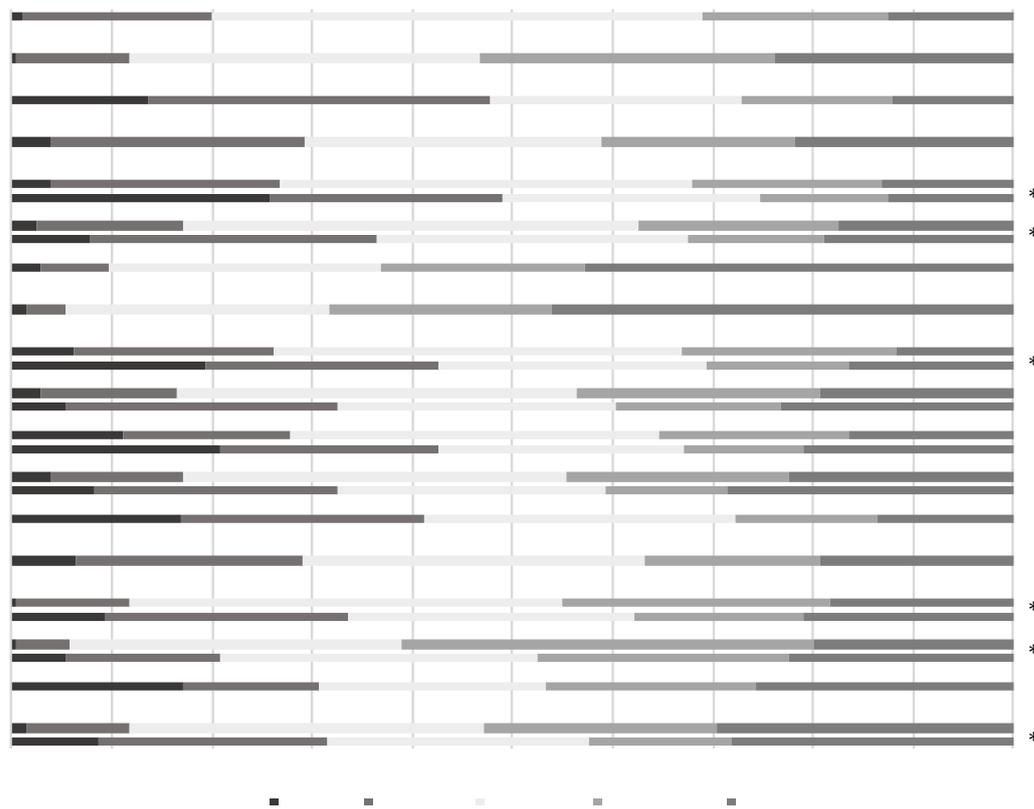
2021年度緩和医療学会へ抄録投稿中。また、海外雑誌への投稿準備中である。

図1 呼吸困難の臨床試験への参加の意向へ影響する項目



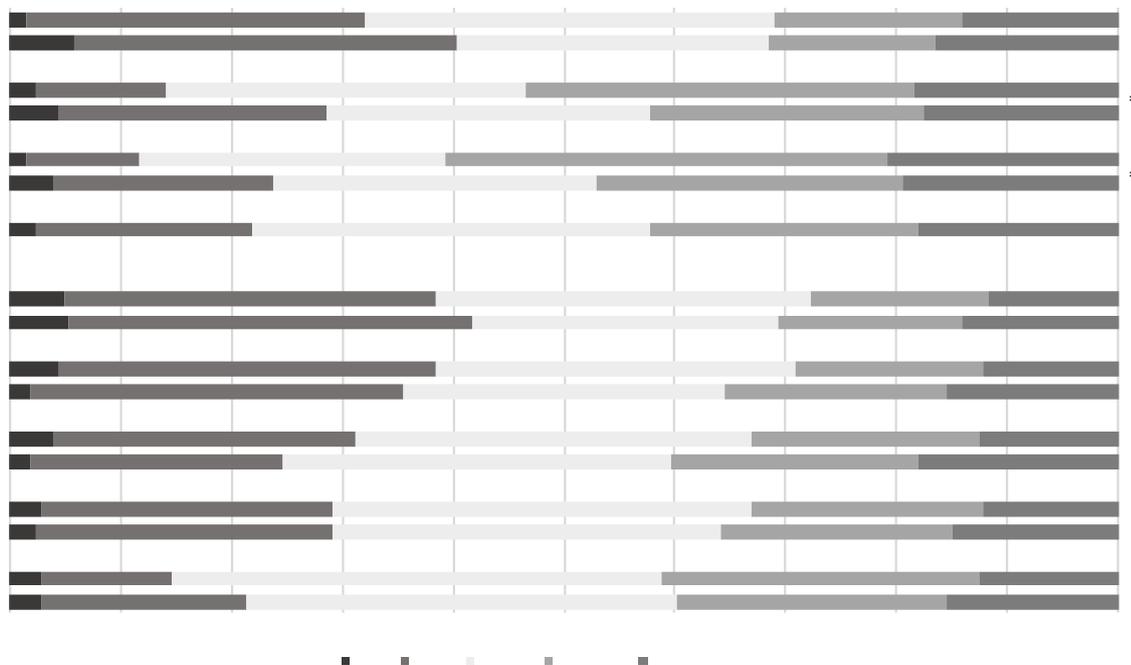
\* 患者・家族の回答の Mann-Whitney 検定で有意差あり

図 2 呼吸困難に関する臨床試験で許容できる負担頻度(患者群)



\* 外来セッティング、終末期入院セッティングの Mann-Whitney 検定での比較で有意差あり

図 3 研究方法による呼吸困難の臨床試験への参加意欲(患者群)



\* 外来セッティング、終末期入院セッティングの Mann-Whitney 検定での比較で有意差あり

図 4 侵襲性別の呼吸困難の無作為化臨床試験への参加意向(患者群)

