

持続的な深い鎮静が進行がん患者の生命予後に与える影響：

傾向スコアによる重み付けを用いたコホート研究

【背景】

死亡前の持続的な深い鎮静（Continuous deep sedation; CDS）は緩和的鎮静のひとつであるが、生命予後を縮めるかどうかという点がこれまで大きな論争的となってきた。システマティックレビューでは、鎮静をした患者とそうでない患者との間に生命予後の違いはないと同定された。しかしながら先行研究には多くの限界（鎮静の定義が異なる、限られた施設の患者が対象である、予後因子が適正化されていない、輸液の影響を考慮していない、等）があった。そこで本研究では、多施設にわたるコホート研究からのデータを用いて、傾向スコアによる重みづけによる解析を行って潜在的な交絡因子を調整し、CDSの生命予後への影響を調べることを目的とする。また輸液量の違いによる生命予後への影響も調べる。

【方法】

<デザイン>コホート研究

データベース：J-Proval study（Japan Prognostic Scores Validation Study）

緩和ケアにおける予後予測指標を調査する大規模な多施設にわたるコホート研究

<対象>日本全国の計 58 施設（緩和ケア病棟 19、緩和ケアチーム 16、在宅施設 23）において緩和ケアサービスを受けている 20 歳以上の成人の局所進行がんおよび転移がんの患者 2426 名

<期間>2012 年 9 月 3 日から 2014 年 4 月 30 日

緩和ケア病棟入院時、緩和ケアチームへの紹介時、在宅サービス開始時に登録し、死亡もしくは登録 180 日後まで追跡した

<目的>主要目的：進行がん患者への CDS 投与と CDS 非投与の死亡リスク

副次目的：CDS 投与中の輸液量 1L/日未満と 1L/日以上での死亡リスク

<アウトカム>登録後 180 日以内の全死亡

<統計解析>傾向スコアによる重みづけ（the propensity score-weighting method）：

「傾向スコア」とは、潜在的な交絡要因となる様々な共変数をロジスティック回帰分析で計算した予測確率。一言でいうと、ある治療を割り当てられる確率。同じ「傾向スコア」の得点の患者同士を比較することで、疑似的に観察研究のデータを無作為化割り付け試験のように解析することができる。「重みづけ」は、傾向スコアの逆数を重みづけとして、各種多変量モデルを推定する解析法。本論文では、年齢、性別、原発部位、転移の有無、PS、認知機能、1 カ月以内の化学療法、呼吸困難、倦怠感、せん妄、移乗能力、胸水、療養場所といった独立変数からロジスティック回帰分析を行い、各症例の治療の受けやすさ（傾向スコア）を算出し、その逆数（治療を受けなかった群は $[(1-\text{傾向スコア})^{-1}]$ ）で症例の重みづけを行っている。

【結果】

データ欠損のある患者および 180 日以上生存した患者を除外した 1827 名を解析した⇒Table, Figure1, Figure2

【考察】

- ・死亡直前の進行がん患者に対する CDS は生命予後に影響しない。
- ・死亡直前の進行がん患者に対する輸液量の違いは生命予後に影響しない。

<意義>

「鎮静で生命予後が変わるかどうか」を調べるにあたり、無作為化比較試験をおこなうことは非倫理的であり実行可能性に乏しい。本研究は、傾向スコアを用いることで、この問題に対して現時点で最も質の高いエビデンスを与える研究のひとつとなる。

<限界>

- ・本研究で測定されていない背景因子が結果に影響を及ぼしている可能性は否定できない。
- ・本研究の結果は、がんでない患者、緩和ケア介入を受けなかった患者には一般化できない

	Unweighted comparison			Propensity score-weighted comparison†		
	No CDS (n/1558)	CDS (n/205)	p-value	No-CDS	CDS	p-value
Age (years)						
Mean (SD)	70.3 (12.5)	64.4 (12.0)	<0.0001	69.5 (12.4)	68.6 (12.1)	0.26
Median (IQR)	72 (63-80)	65 (57-72)	<0.0001	71 (62-79)	71 (62-78)	0.90
Sex			0.49			0.51
Male	915 (59%)	164 (80%)		921 (59%)	166 (80%)	
Female	643 (41%)	105 (51%)		637 (41%)	105 (51%)	
Primary cancer site			0.55			0.58
Lung	332 (21%)	65 (31%)		339 (22%)	56 (27%)	
Gastrointestinal	420 (27%)	79 (39%)		425 (27%)	74 (36%)	
Liver, pancreas, biliary system	32 (2%)	50 (25%)		32 (2%)	62 (30%)	
Breast	27 (2%)	8 (4%)		27 (2%)	12 (6%)	
Gynaecological	47 (3%)	17 (8%)		49 (3%)	16 (8%)	
Urological	57 (4%)	38 (19%)		57 (4%)	14 (7%)	
Others	238 (15%)	32 (16%)		213 (14%)	37 (18%)	
Any metastasis	1248 (80%)	236 (88%)	0.0031	1265 (81%)	223 (82%)	0.68
ECOG performance status			0.00057			0.71
0-2	332 (21%)	71 (35%)		342 (22%)	54 (26%)	
3	580 (37%)	120 (59%)		598 (38%)	103 (50%)	
4	646 (42%)	78 (38%)		618 (39%)	113 (54%)	
Normal abbreviated mental test score (4 or higher)	1085 (70%)	221 (82%)	<0.0001	1111 (71%)	251 (76%)	0.74
Chemotherapy within 1 month	278 (18%)	72 (27%)	0.00059	298 (19%)	52 (25%)	0.58
Symptoms						
Dyspnoea	452 (29%)	90 (44%)	0.54	457 (29%)	87 (42%)	0.95
Fatigue	1195 (77%)	189 (92%)	0.021	1180 (76%)	205 (100%)	0.57
Delirium	400 (26%)	48 (23%)	0.0058	382 (25%)	68 (33%)	0.84
Inability to transfer	997 (64%)	142 (69%)	0.00046	971 (62%)	169 (81%)	0.99
Pleural effusion	246 (16%)	57 (28%)	0.028	258 (17%)	42 (20%)	0.66
Artificial hydration before death			0.14			NA
None	646 (42%)	102 (50%)		NA	NA	
<1 l/day	789 (51%)	149 (73%)		NA	NA	
>1 l/day	143 (9%)	38 (19%)		NA	NA	
Place of care			0.098			0.82
Hospital	512 (33%)	106 (52%)		528 (34%)	96 (46%)	
Palliative care unit	643 (41%)	103 (50%)		649 (42%)	111 (53%)	
Home	363 (23%)	60 (29%)		362 (23%)	64 (31%)	

Data are mean (SD) or n (%), unless otherwise specified, and compared by the unpaired t test or χ^2 test as appropriate. All characteristics were recorded at enrollment, apart from artificial hydration before death. CDS, continuous deep sedation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NA, not applicable (parameter variable not entered into the propensity model). †Weighted by the new probability of treatment weighting estimation to balance patient characteristics.

Table. Unweighted and weighted patient characteristics according to whether or not they received CDS

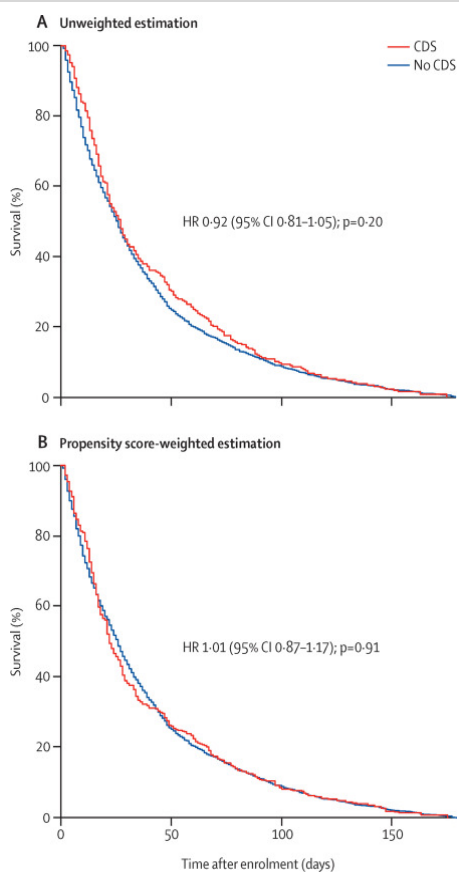


Figure 1. Kaplan-Meier plots of survival in patients with and without CDS (A) Unweighted estimation. (B) Propensity score-weighted estimation. CDS=continuous deep sedation.

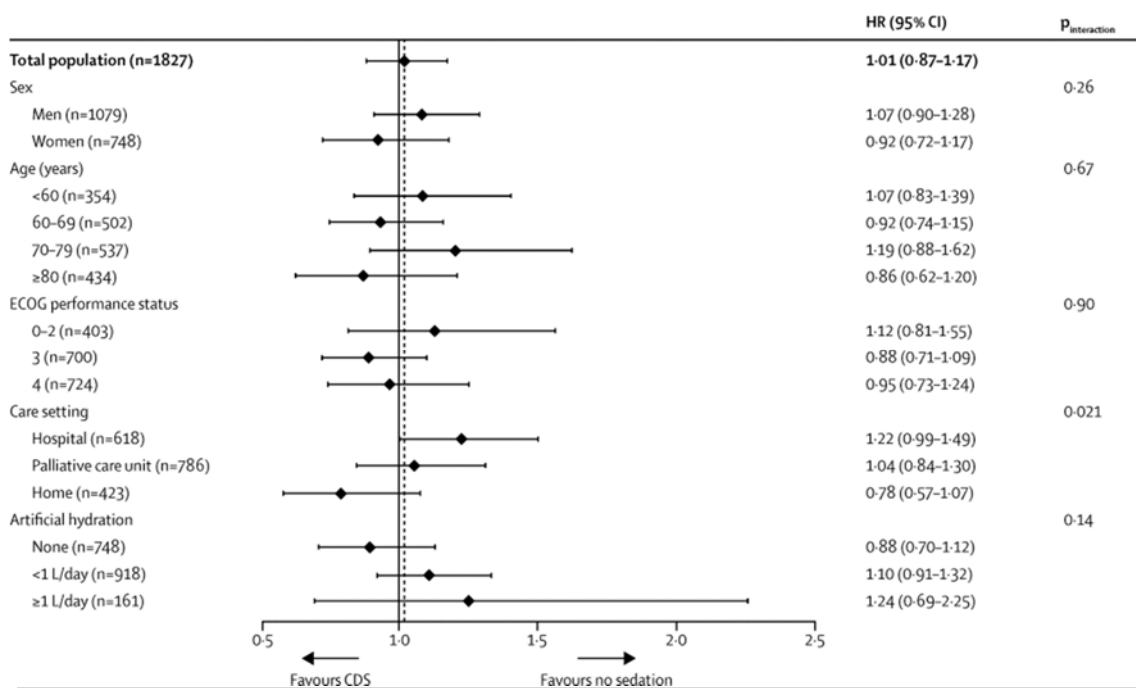


Figure 2. Weighted subgroup analysis of survival in patients with and without CDS. Hazard ratios were calculated by weighted Cox's proportional hazard models after being stratified into subgroups. Datapoints show point estimation and error bars show 95% CI. CDS=continuous deep sedation.