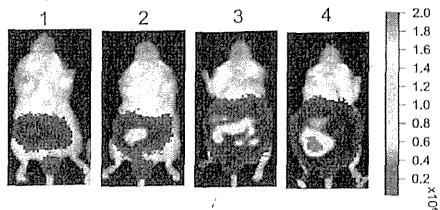


腹膜播種腹痛モデルの作製

- ・ 使用動物: C.B17/Icr-scidマウス
- ・ 移植細胞: 60As6Luc (1x10<sup>6</sup> cell, i.p.)

(Weeks)



-評価方法-

0.02g の von Frey フィラメントを用いて腹部に刺激を加えた時の逃避行動の強度を以下のスコアによって評価し、10回刺激した際の合計を nociceptive score とした。  
(Kawabata, et al. Br J Pharmacol 2006;148:54-60)

- 0: 無反応
- 1: 素早い逃避行動
- 2: 強い腹部の収縮や体動

- ・ Morphine 3 mg·kg<sup>-1</sup> (肺炎疼痛モデルの腹痛を抑制)
- 薬物処置
- ・ Morphine 5 mg·kg<sup>-1</sup> (高用量)
- ・ Lidocaine 0.4 mg·kg<sup>-1</sup> (抗不整脈作用発現の1/2用量)

モルヒネ抵抗性腹痛に対するリドカインの併用効果

Von Frey test

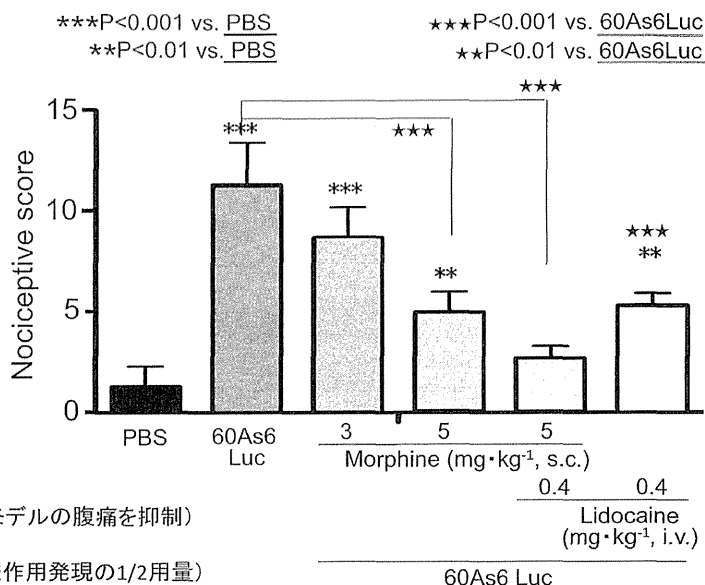
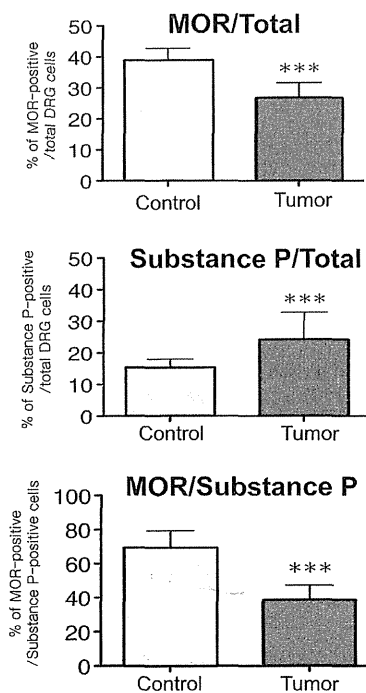
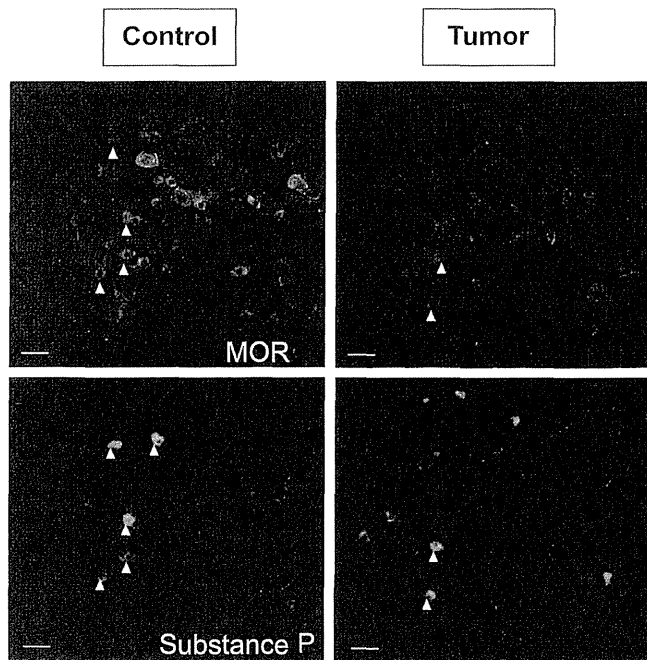


図 6 腹膜播種マウスの痛覚過敏反応に対するモルヒネおよびリドカインの効果



(Suzuki M, et al. Anesthesiology 2012;117: 847-56.)

対照群では約 70 % の SP 陽性細胞上に MOR が発現しているのに対し、腹膜播種群では、MOR 陽性の SP 陽性細胞数が SP 陽性細胞全体の約 40 % にまで減少していることが明らかとなった。

図 7 腹膜播種マウスの脊髄後根神経節における substance P および MOR の変化

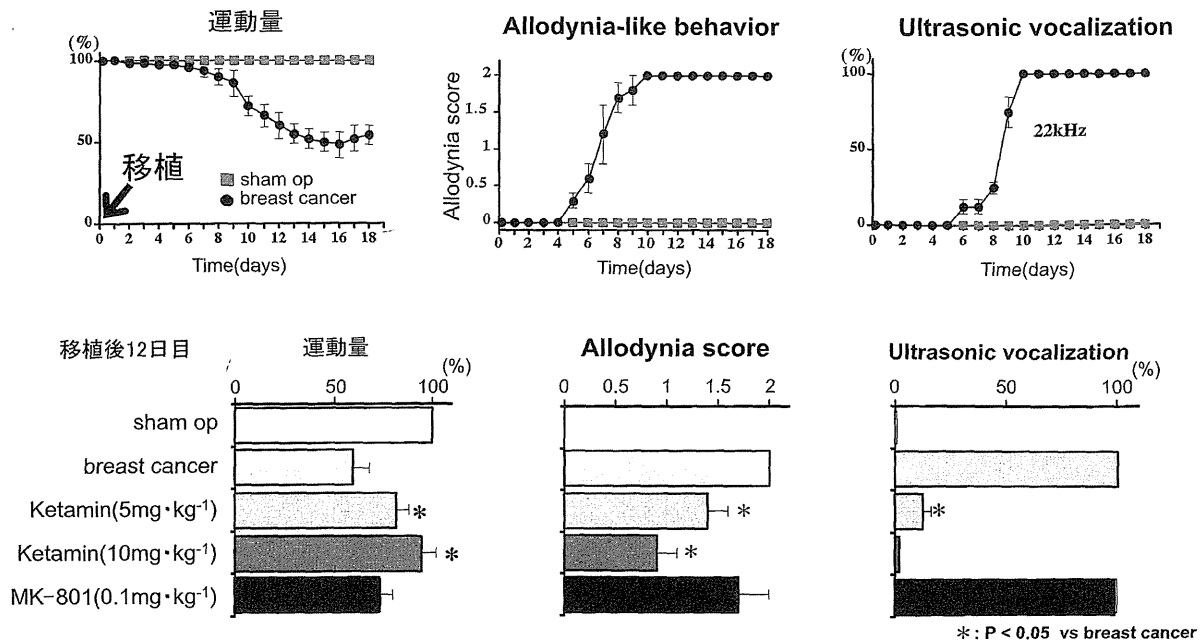


図 8 ラット乳がん脊椎骨転移動作時痛モデルの開発とケタミンの鎮痛効果

。ん性腹膜炎マウスモデルを構築し、また、モルヒネが効きにくいことも合わせて証明した。今後はさらに詳細な解析を行い、リドカインを含めたがん性腹膜炎に奏効する薬物の検索を臨床試験のプロトコールを作成し順次行っていく予定である。

がんの骨転移の動作時痛もオピオイドの効かない痛みとして知られる。筆者らは骨転移動作時に対し鎮痛補助薬であるケタミンが奏効するかについて、まずがんの骨転移モデルを作製し、ケタミンの効果および作用機序を明らかにするための検討を行った。

脊椎骨転移痛モデルは、Fischer 344 female rat を麻酔下に開腹し、第 6 腰椎の前面を剥離して約 2 mm の深さの骨孔を作製し、ラット乳がん細胞 CRL-1666 を注入し作製した。行動薬理的に種々の評価法を用いて痛みを評価した。

評価項目として、BBB locomotor rating scale, limb-use abnormality, guarding behavior, von Frey test, paintbrush touch test (allodynia score), ラット運動量の変化, rearing time の持続時間と 22 kHz 超音波の発声の有無を測定した。ケタミンの鎮痛効果は、乳がん細胞注入後 10 日目にケタミンを腹腔内に投与して解析した。

乳がん細胞注入後 14 日目から BBB locomotor

rating scale は低下し 18 日目には麻痺が出現した。limb-use abnormality は、注入後 7 日目より見られ 10 日目には score が 3 となった。guarding behavior は症状が両側のため評価は困難であった。von Frey test と paintbrush touch test (allodynia score) は注入後 10 日目より有意に痛覚閾値の低下と allodynia 症状が見られた (図 8)。von Frey test と paintbrush touch test では、腹腔内に投与した低用量ケタミンにより改善が見られたが、N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartic acid: NMDA) 受容体阻害薬の MK-801 では鎮痛効果は有意ではなかった。ケタミンの limb-use abnormality に対する効果は、症状が両側のため評価が困難であった。ラット運動量は、乳がん細胞移植後 7 日目から有意に減少し始め、同時に rearing time の持続時間も低下した。低用量のケタミンを腹腔内に投与すると運動量は有意に回復した (図 8)。ラットの腰部を刺激すると 22 kHz の超音波を発声したが、低用量ケタミンにより超音波の発声は消失した。これらの評価法について低用量ケタミンの改善効果は認められたが、NMDA 受容体阻害薬 MK-801 では改善しなかった (図 8)。以上の結果をまとめると、新たな脊椎骨転移動作時痛モデルで疼痛評価を行動薬理的に検討したと

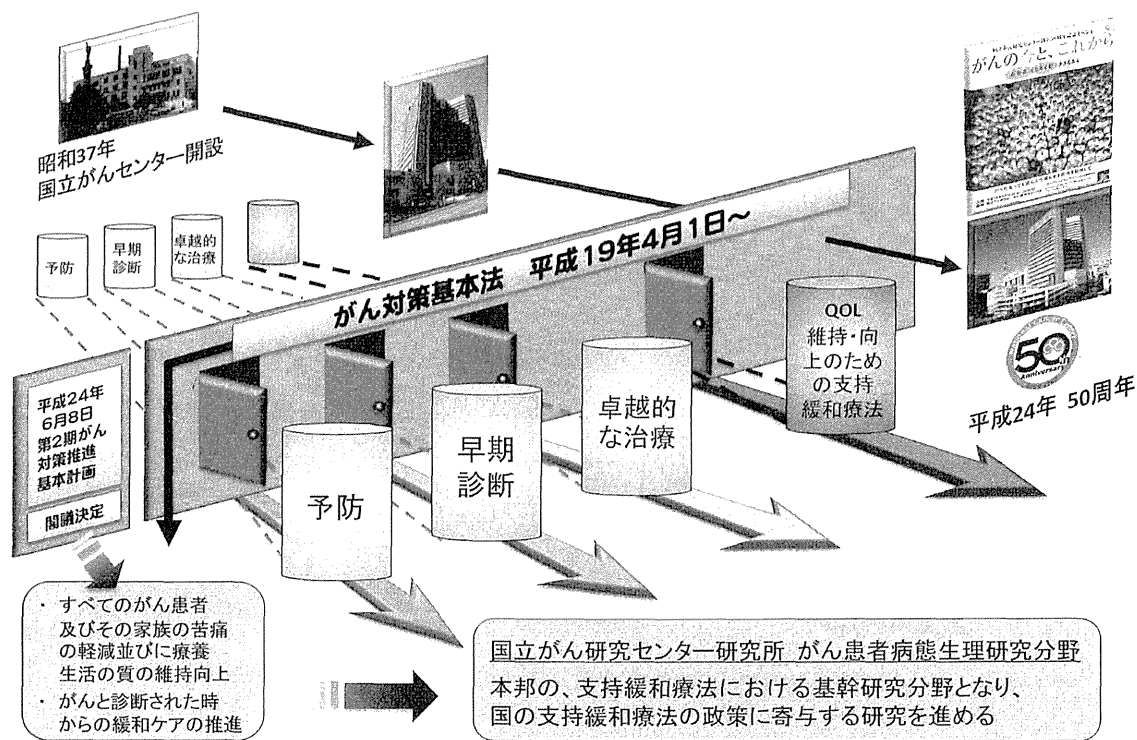


図 9 国立がん研究センター内でのがん患者病態生理研究分野の使命

ころ、作製7日以後有意に痛覚閾値の低下と allodynia 症状が見られた。動作時痛の評価としては、運動量の変化、rearing time の持続時間と 22 kHz 超音波の発声有無が客観的な指標として有用と考えられた (図 8)。低用量のケタミンは種々の疼痛評価法による疼痛を有意に改善したが、NMDA 受容体阻害薬 MK-801 では有意な改善効果がなかった。これらの結果より、この鎮痛メカニズムには NMDA 受容体阻害作用以外の機序が考えられる。

今回のラット脊椎骨転移痛モデルは、新しいがん性疼痛モデルとして、その疼痛発生メカニズムを解析し新たな鎮痛薬の開発に活用でき、その結果によっては臨床においてケタミンを骨転移痛に使用することの根拠となると考えられた。

平成 19 年度より“がん対策推進基本計画 (平成 19-23 年)”が施行、そして平成 24 年には“第 2 期がん対策推進計画 (平成 24-28 年)”が施行され、働く世代や小児へのがん対策と、がんになっても安心して暮らせる社会の構築などの項目が追加された。平成 23 年に 50 周年を迎えた独立行政法人国立がん研究センターは、本邦におけるがん

予防・診断・治療研究における中枢機関として 52 年目を歩んでいるところである。筆者らの所属する国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野は、がん患者の苦痛を和らげ、QOL を向上させるための研究を当センター中央病院とともに進めて、基礎から臨床に至るトランスレーショナル緩和、支持療法研究を鋭意行っている。がんに対する診断、治療は日進月歩であり、効果的な抗がん剤が次々と生まれる中、がん患者が効果的な新規療法と向かい合う期間は長くなってきている。今後は疼痛軽減に資する研究に加え、抗がん剤による副作用の改善、がん悪液質の症状改善を通して患者の QOL を向上させる研究を推進していきたい。当研究分野は、すべてのがん患者とその家族の苦痛の軽減ならびに療養生活の質の維持向上、がんと診断されたときからの緩和ケアの推進のために、本邦の支持緩和療法における基幹研究分野となり、国の支持緩和療法の政策に寄与する研究を進めたいと考えている (図 9)。

#### 引用文献

- 1) 的場元弘. がん疼痛治療のレシピ. 東京: 春秋社;

2007. p.1-147.
- 2) Manglik A, Kruse AC, Kobilka TS, Thian FS, Mathiesen JM, Sunahara RK et al. Crystal structure of the  $\mu$ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist. *Nature* 2012 ; 485 : 321-6.
  - 3) Fenalti G, Giguere PM, Katritch V, Huang XP, Thompson AA, Cherezov V, et al. Molecular control of  $\delta$ -opioid receptor signalling. *Nature* 2014 ; 506 : 191-6.
  - 4) 今井哲司, 成田 年, 富安志郎, 的場元弘, 木下浩之, 上園保仁ほか. オピオイドの薬理学. *Mebio* 2010 ; 27 : 70-8.
  - 5) Suzuki M, Narita M, Hasegawa M, Furuta S, Kawamata T, Ashikawa M, et al. The sensation of abdominal pain induced by peritoneal carcinomatosis is accompanied expression of substance P and by changes in the  $\mu$ -opioid receptors in the spinal cord of mice. *Anesthesiology* 2012 ; 117 : 847-56.
-

講座 (Seminar)

# オピオイドの効きにくいがん疼痛について： 動物実験で得られたデータを基に

上園 保仁

鈴木 雅美 白石 成二

国立がん研究センター研究所

がん患者病態生理研究分野

## 要 旨

本稿では、「オピオイドの効きにくいがん疼痛」の実験動物を用いた研究として、腹膜播種がん性疼痛モデル動物の作製、および疼痛に対するリドカインの効果、加えて脊椎骨転移動作時痛モデルに対するケタミンの鎮痛効果を紹介した。新規胃がん腹膜播種モデルは、オピオイドに耐性、かつリドカインが奏効し、脊髄オピオイド $\mu$ 受容体の減少、サブスタンスPの増加が認められた。また、新規がん骨転移モデルでは、オピオイドに耐性、かつケタミンが奏効した。当研究分野は、がん患者の生活の質の維持向上に向け、難治性疼痛に対する新規鎮痛法の橋渡し研究を進めていきたい。(ペインクリニック 35: 1537-1546, 2014)

キーワード：がん性腹膜炎、リドカイン、骨転移動作時痛

## はじめに

がん患者の声から生まれた『がん対策基本法』が平成19年に成立し、同年これに基づいた『がん対策推進基本計画』が策定され、本邦において本格的ながん対策が開始された。大目標として、①がんによる死亡者の減少、②すべてのがん患者とその家族の苦痛の軽減と療養生活の質の維持向上、が掲げられ、「基本計画10年間」の目標の中間点、5年後の平成24年には、がん患者およびその家族の思いや意向を

取り上げ、さらにその実現を目指した『第2期がん対策推進基本計画』が策定され、新たに「がんになっても安心して暮らせる社会の構築」という大目標が追加された。平成26年現在、『第2期がん対策基本計画』に基づいて、がん予防から適切な検査法の開発、新規治療法の開発、そして患者の望む緩和ケア実践に至る総合的対策が以前に増して推進されている。

筆者らは独立行政法人国立がん研究センター研究所、がん患者病態生理研究分野において、基礎医学を臨床へつなげるトランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）を行っている。当研究分野は、平成21年（2009年）にがん患者の生活の質（quality of life: QOL）の維持向上に資する新研究分野として設置され、来年1月で丸6年を迎える。今回、「オピオイドの効きにくいがん疼痛」について、実験動物を用いた基礎研究により得られた結果を紹介する。

〈Seminar〉

Study of mechanisms of the opioid-tolerable abdominal pain induced by peritoneal carcinomatosis and selection of effective analgesics for such pain based on their mechanism of action  
Yasuhito Uezono, et al  
Division of Cancer Pathophysiology, National Cancer Center Research Institute

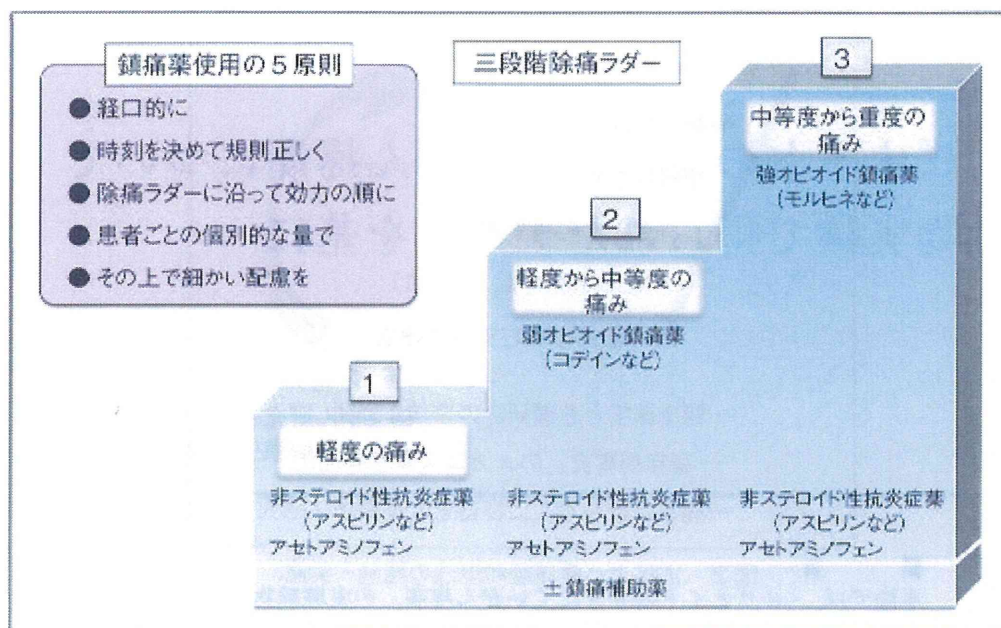


図1 WHO方式がん疼痛治療法

## 1. 取り除けないがんの痛み

進行がん患者の約7割は、様々なQOLを低下させる症状として、がんの痛みが最もつらい症状であると訴える。がんの痛みは、患者のQOLを最も低下させている症状の一つであり、緩和ケア、緩和医療における第一の目的は「がん患者を痛みから解放すること」である。がんの痛みを取り去るには、モルヒネなどの「医療用麻薬」が使用される。しかし、長年、本邦ではモルヒネを鎮痛に用いることに抵抗、ためらい、恐れがあったという歴史があった。本邦でも、昭和61年より世界保健機構（WHO）による『三段階WHO方式がん疼痛治療法』（図1）に沿ったがん疼痛対策が行われるようになり、遅ればせながら欧米のがん疼痛対策に近づいてきたといえる。WHO方式がん疼痛治療法を適切に用いると、およそ85～90%の方の痛みが改善するとのデータがある。しかし、その中で見えてくるものは、WHO方式の浸透に加え、「もっと工夫できるのでは」、「まだまだ良い方法があるのではないか」という思いであり、裏返せば、まだ10～15%のがん患者は痛みが上

手に取れていないことになる。図1に示すとおり、WHO方式がん疼痛治療法に従うと、痛みの強さに応じて非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）やアセトアミノフェンからリン酸コデインなどの弱オピオイド、そして、モルヒネなどの強オピオイドへと、症状に応じて鎮痛薬の選択が行われる。加えて、「鎮痛補助薬」といわれるリドカインやケタミン、デュロキシセチンといった薬物が必要に応じて用いられる<sup>1)</sup>。

WHO方式がん疼痛治療法に沿って医療用麻薬を適切に用いても10～15%の患者は痛みが取れていけないという事実は、生体内での痛みのメカニズムがかなり複雑かつ多様であることが想像できる。つまり生体では多くの痛みを発生させる機構が存在し、医療用麻薬（オピオイド）が効かないメカニズムも存在することを示唆する。それらの痛み発生ならびに鎮痛のメカニズムを解明し、その結果を臨床へフィードバックさせることはとても重要なことである。

## 2. 痛みの機構とオピオイド研究

近年の分子生物学や遺伝子工学の進歩、また、痛みに関与する細胞膜受容体やイオンチャネ

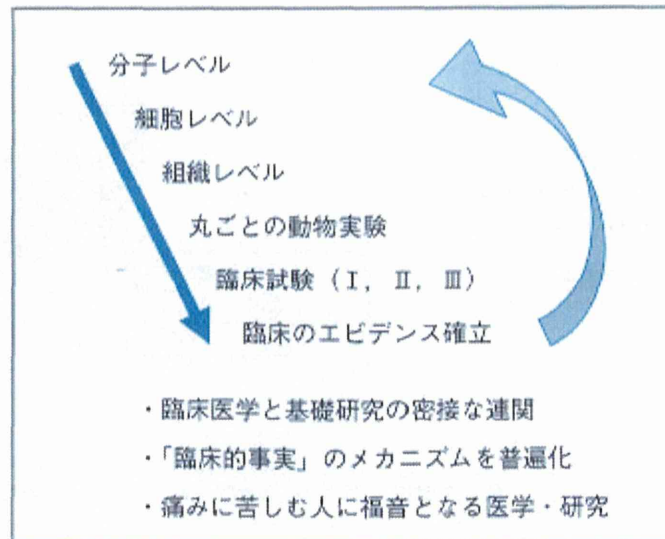


図2 よりよい疼痛緩和療法の開発・実施

ル、あるいは鎮痛に関するオピオイド受容体などを遺伝的に欠損させたノックアウトマウスを用いた研究、加えてゲノムシークエンスによる痛み発生メカニズム、鎮痛メカニズムの個人差の研究により、痛みに関与する生体内蛋白質や物質の研究、痛みの個人差に関する研究は格段の進歩をみせた。また、特定の受容体やイオンチャネルを、特異的な部位、臓器で発現させたノックインマウスの登場により、痛み研究はさらに飛躍をみせている。

特に、生体に $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ と3種類あるオピオイド受容体活性化による鎮痛機構については、各受容体の三次元構造も解明され<sup>2,3)</sup>、新規オピオイド系薬物の創薬についても、それらのデータを駆使し、分子レベルでの創薬が可能となってきた。また、その結果、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、メサドンといった本邦で用いられているオピオイド系薬物の鎮痛作用の使い分けや耐性メカニズムの違いなどが解明されてきている<sup>3-5)</sup>。加えて、様々な鎮痛補助薬がどの受容体やイオンチャネルなどを介してどのように作用し、鎮痛効果を示しているのかという問題についても、現代科学を駆使した解明が進んでいるところである。新規オピオイド系薬物についても世界中で開発が進められているところでもある<sup>6)</sup>。

研究の進展が望まれる中、重要なことは、細胞レベルや動物モデルでわかったことがヒトにもそのまま当てはまるのかということである。「細胞・動物レベルで得られた結果をいかにヒトへ外挿していくか」という重要なリンクを科学的エビデンスを持ってつないでいかないと、臨床での疑問を基礎医学レベルで証明し、還元するというにはならない(図2)。さらに、がん研究において重要なことは、がん症状を現わすがんモデル動物の作製である。がん患者の痛みを表現できる動物モデルをいかにして作製するか、モデル動物を用いて得られた結果をヒトにどのように当てはめていくか、この溝を埋めることこそが重要なポイントである。

### 3. がんの痛み研究モデル動物の開発

筆者らは、国立がん研究センター中央病院緩和医療科と共同で、オピオイド抵抗性腹膜播種が人性疼痛の苦痛緩和と研究のため、疼痛研究モデル動物の作製開発を行った。図3に示すように、「難治性疼痛研究グループ」を組織し、①「腹膜播種の腫瘍に対するリドカインの効果」、並びに②「脊椎骨転移に伴う動作痛に対するケタミンの効果」の解析をテーマとして研究を行った。まず、がん性腹膜炎疼痛評価モデルを

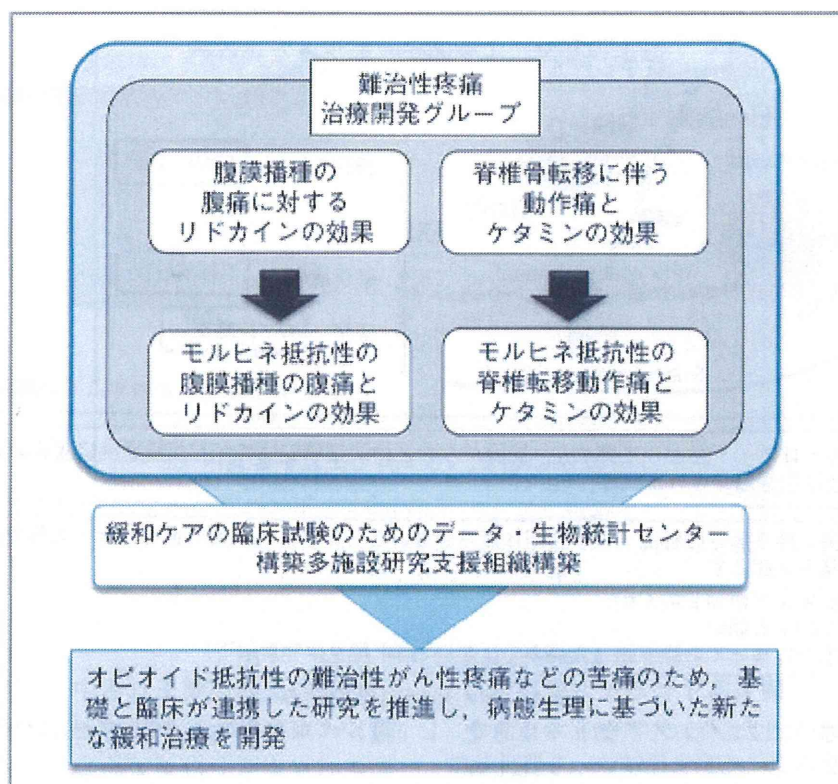


図3 緩和治療開発プロジェクト研究推進体制

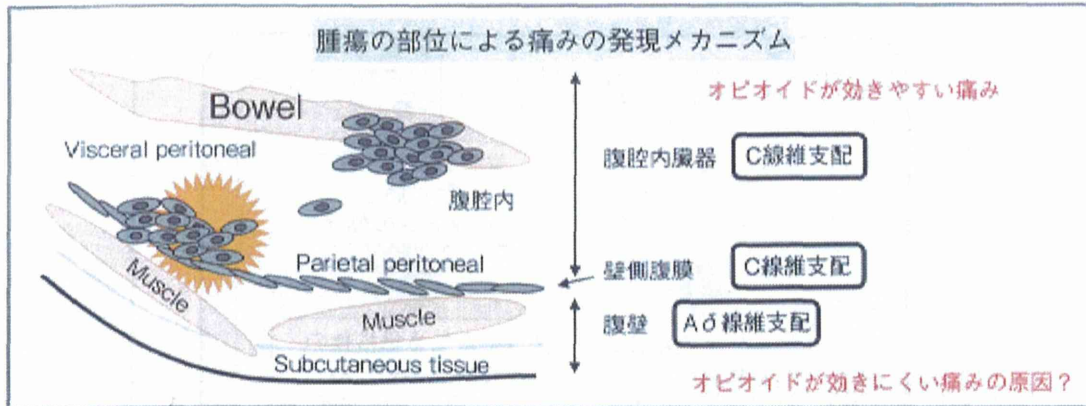
作製し、作製したモデルはオピオイドが効きにくいといわれるがんの腹膜播種に伴う痛みのモデルになり得るかについて検証し、および、その発現メカニズムを明らかにすること、さらに明らかになった病態生理に基づいた奏効薬の開発を行うことを目的とした。また、がん性腹膜炎の鎮痛に対し、臨床現場で経験的に用いられている低用量リドカイン全身投与が、はたしてがん性腹膜炎の痛みを軽減できるかについて考察した。次に、脊椎骨転移動作時痛の評価を可能とするモデル動物を作製し、オピオイドが効きにくいといわれる、脊椎骨転移に伴う動作時痛を引き起こすモデルを作製すること、および、その作用メカニズムを明らかにし、動作時痛に奏効すると言われているケタミンの鎮痛効果およびその作用メカニズムを明らかにする研究を行った。

#### 1) がん性腹膜炎モデル

まず、がん性腹膜炎モデルについて、そもそ

もがん性腹膜炎とは、主として胃がん、膵臓がんなどの腹部原発性のがんが播種性に腹膜転移し、腹膜内で炎症が引き起こされた病態であり、痛みは様々な特徴を有する(図4)。この問題に対処するため、まず、がん性腹膜炎モデルを作製した。免疫不全Scidマウスに未分化型胃がん細胞である60As6Luc細胞(がん細胞自身を蛍光で光らせることができるルシフェラーゼ遺伝子を導入してあり、がんの増殖の進展は動物の開腹を行うことなく、可視化で確認できる)をC.B17/1cr-scidマウスの腹腔内に移植した。その結果、臓側および壁側腹膜に腫瘍結節を形成するような胃がん腹膜播種モデルを作製することができた(図5)<sup>2)</sup>。実験条件の検討の結果、同がん細胞移植後4週目でマウス腹膜に腫瘍形成を100%起こすことが認められた。そこで、移植4週後のマウスの腹部について、von Freyフィラメントを用い疼痛評価を行った。その結果、がん移植群では、機械的刺激に対して有意な疼痛スコアの増加(疼痛行動)が認め





がん性腹膜炎とは・・・主として胃がん、膵臓がんなどの腹部原発性のがんが播種性に腹膜転移し、腹腔内で炎症を引き起こされた病態

がん性腹膜炎に伴う痛みの特徴・・・初期は痛みがないことが多く、がんの進行に伴った腫瘍の組織への浸潤が痛みを起こす

- ☆オピオイドが効きにくい
- ☆指で押すと痛い
- ☆腹水が貯まってお腹が張った痛みではない(腹水量が中等度以下)

図4 がん性腹膜炎の痛み

腫瘍の腹膜播種による痛みを評価する目的で、ヒト胃がん細胞をマウスの腹腔内に移植し、疼痛評価の確立ならびに病態生理について解析した

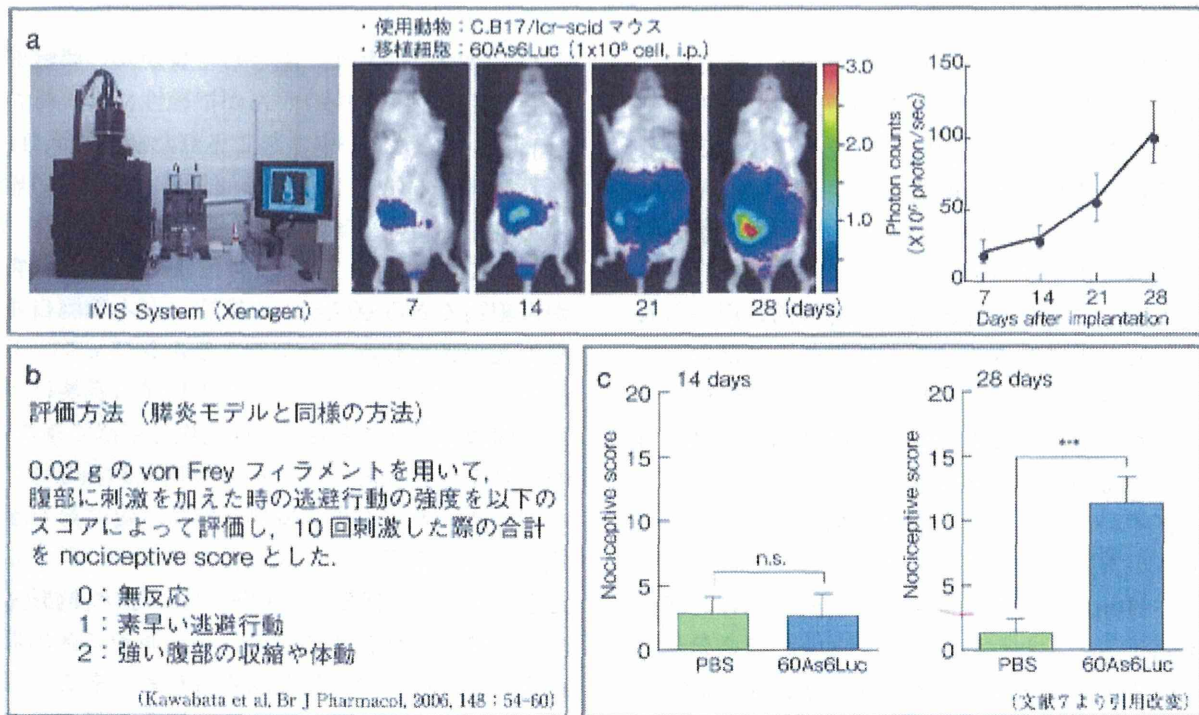


図5 腹膜播種モデルを用いた疼痛評価

移植後 28 日目のがん移植マウスにおいて著明かつ有意な疼痛スコアの増加が出現した

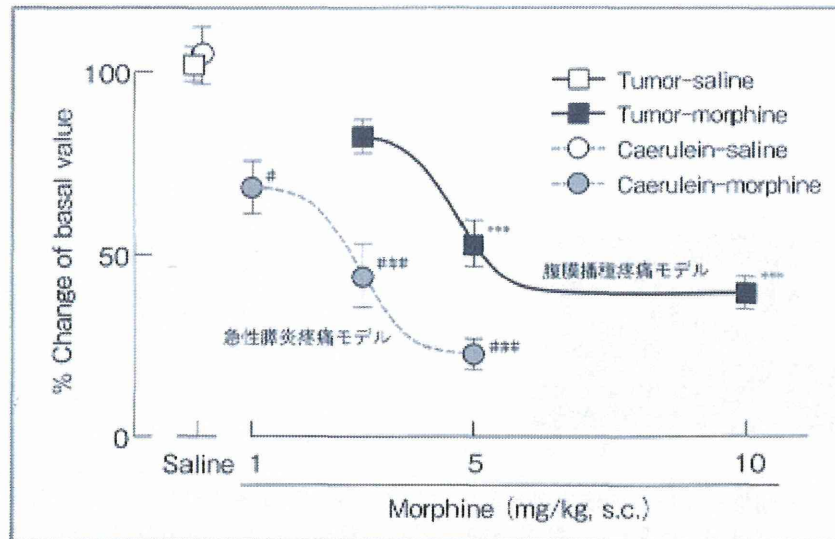


図6 腹膜播種疼痛モデルマウスに対するモルヒネの効果 (文献7より引用) 腹膜播種疼痛モデルに対するモルヒネの効果解析したところ、急性膵炎疼痛モデルの疼痛行動をほぼ完全に抑制するモルヒネの用量では50%の鎮痛効果しか示さず、高用量のモルヒネを投与しても鎮痛効果の頭打ちが認められた。急性膵炎疼痛モデルは、コレシストキニンのアナログである caerulein を1時間ごとに6回腹腔内投与することにより作製し、最終投与の6時間後にモルヒネ投与による評価を行った。評価方法は図5bを参照

られた。

## 2) がん性腹膜炎モデルにおけるモルヒネとリドカインの併用効果

次に、モルヒネが奏効するといわれる急性膵炎モデルマウスで起きる腹痛を有意に抑制することのできるモルヒネ濃度3 mg/kgを、作製したがん移植マウスに皮下投与し、疼痛評価を行ったところ、この用量のモルヒネはがん細胞移植マウスの疼痛行動を抑制することができなかった (図6)。さらに、高用量のモルヒネ5 mg/kgでは、疼痛スコアの有意な減少が認められたものの、急性膵炎モデルで認められるような痛みの抑制を得ることはできなかった。そこで、今度は、モルヒネ5 mg/kgにリドカイン0.4 mg/kgを併用すると、残存していた痛みがほぼ完全に抑制されることが明らかとなった (図7)。このマウスモデルでの脊髄後根神経節の $\mu$ オピオイド受容体遺伝子並びに痛み分子であるサブスタンスPの蛋白質量を測定したところ、 $\mu$ 受容体の有意な減少、並びに代表的な発痛因子であるサブスタンスPペプチドの有

意な増加が観察された (図8)<sup>7)</sup>。さらにリドカインのターゲット蛋白質である電位依存性ナトリウムチャンネル (Nav1.7) 遺伝子発現を解析したところ、オピオイド受容体の減少に加え (図8)、Nav1.7は30%増加していることが判明し (data not shown)、同モデルでモルヒネが効きにくく、リドカインが奏効する要因の一つが明らかとなった。がん性腹膜炎患者の疼痛には、オピオイドが効かず、リドカインの奏効する例が経験的には少なからずあるが、そのメカニズムは明らかになっていない。したがって、効果的なリドカイン使用、あるいはリドカインを超える臨床効果を持つ薬物の開発は重要であるが、そのメカニズムが不明である現段階では困難である。

今回、リドカインの奏効するがん性腹膜炎マウスモデルを作製し、また、モルヒネが効きにくいことも合わせて証明した。同モデルを用いて今後はさらに詳細な解析を行い、得られた基礎でのエビデンスを基に、リドカインを含めたがん性腹膜炎に奏効する薬物の検索を、臨床研究の中でも順次行っていければと願っている。

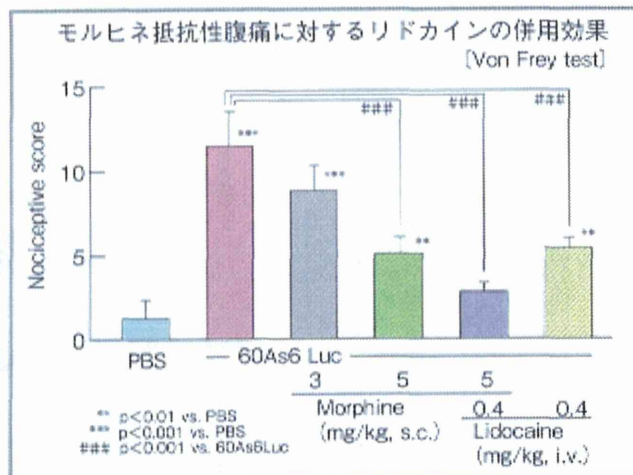
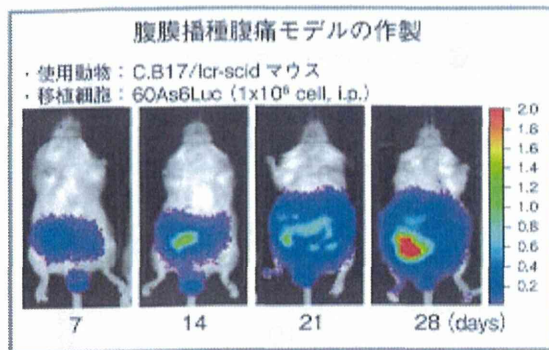


図7 腹膜播種マウスの痛覚過敏反応に対するモルヒネおよびリドカインの効果

薬物処置に用いたモルヒネ 3mg/kg は、膀胱疼痛モデルの腹痛を抑制する用量である。モルヒネ 5mg/kg は高用量。リドカイン 0.4mg/kg は、抗不整脈作用発現の 1/2 用量。評価方法は、von Frey tes を用いた (図 5b を参照)

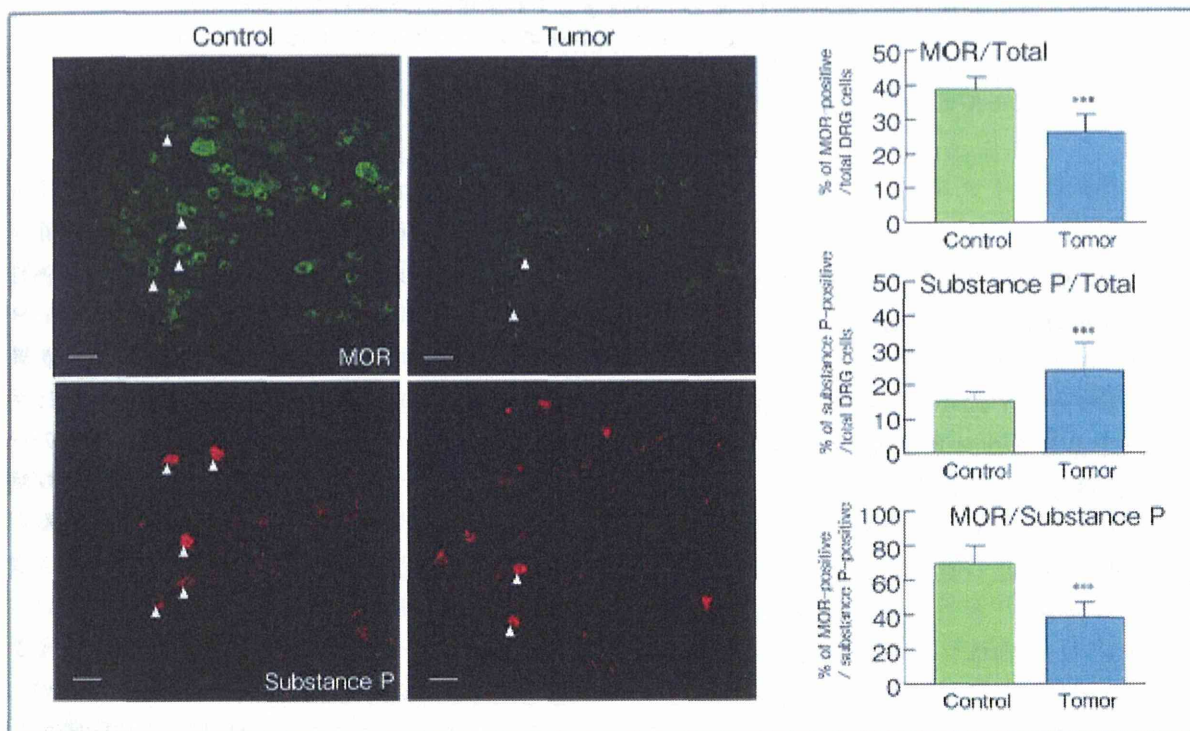


図8 腹膜播種マウスの脊髄後根神経節における Substance P および MOR の変化 (文献7より引用) 対照群では、約 70% の SP 陽性細胞上に MOR が発現しているのに対し、腹膜播種群では、MOR 陽性の SP 陽性細胞数が SP 陽性細胞全体の約 40% にまで減少していることが明らかとなった

### 3) 脊椎骨転移痛モデルにおけるケタミンの効果

がんの骨転移の動作時痛もオピオイドの効かない痛みとして知られる。筆者らは、骨転移動

作時に対し鎮痛補助薬であるケタミンが奏効するかについて、まず、がんの骨転移モデルを作製し、ケタミンの効果および作用機序を明らかにするための解析を行った。

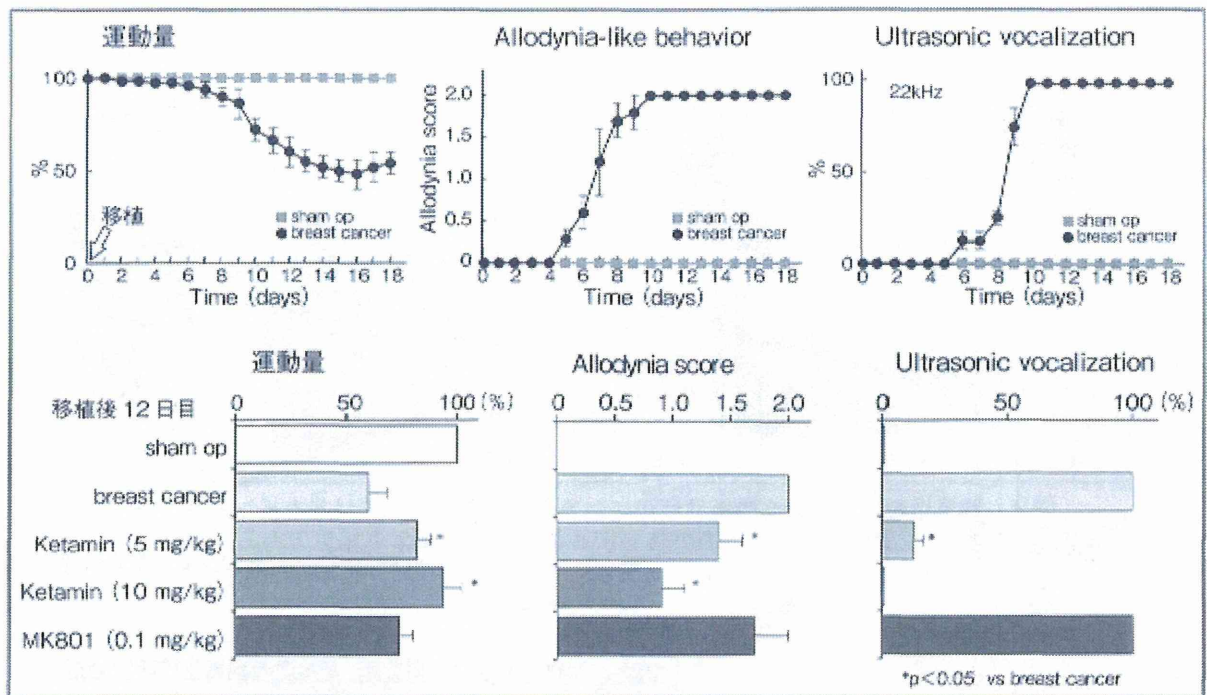


図9 ラット乳がん脊椎骨転移動作時痛モデルの開発とケタミンの鎮痛効果  
第6腰椎にラット乳がん細胞を移植し脊椎骨転移モデルを作製した

脊椎骨転移痛モデルは、Fischer 344 female rat を麻酔下に開腹し、第6腰椎の前面を剝離して約2mmの深さの骨孔を作製し、ラット乳がん細胞CRL-1666を注入し、作製した。痛みは行動薬理学的な種々の評価法を用いて行った。

評価項目として、BBB locomotor rating scale, limb-use abnormality, guarding behavior, von Frey test, paintbrush touch test (allodynia score), ラット運動量の変化, rearing timeの持続時間並びに22kHz超音波の発声の有無を測定した。ケタミンの鎮痛効果は、乳がん細胞注入後10日目にケタミンを腹腔内に投与し、その効果を解析した。

乳がん細胞注入後、14日目からBBB locomotor rating scaleは低下し、18日目には麻痺が出現した。Limb-use abnormalityは、注入後7日目よりみられ、10日目には最高のscoreが3となった。Guarding behaviorは、症状が両側のため、評価を行うことが困難であった。von Frey testとpaintbrush touch test (allodynia score)は、注入後10日目より有意な痛覚閾値の低下とallodynia症状がみられた。

von Frey testとpaintbrush touch testでは、腹腔内に投与した低用量ケタミンにより改善がみられたが、NMDA受容体阻害薬のMK-801では鎮痛効果は有意ではなかった(図9)。ケタミンのLimb-use abnormalityに対する効果は、症状が両側のため評価が困難であった。ラット運動量は、乳がん細胞移植後7日目から有意に減少し始め、同時にrearing timeの持続時間も低下した。低用量のケタミンを腹腔内に投与すると、運動量は有意に回復した(図9)。ラットの腰部を刺激すると、22kHzの超音波を発声したが、低用量ケタミンにより超音波の発声は消失した。これらの評価法について、低用量ケタミンの改善効果は認められたが、NMDA受容体阻害薬MK-801では改善しなかった(図9)。

以上、結果をまとめると、新たな脊椎骨転移動作時痛モデルで疼痛評価を行動薬理学的に検討したところ、作製7日以後、有意に痛覚閾値の低下とallodynia症状がみられた。動作時痛の評価としては、運動量の変化、rearing timeの持続時間と22kHz超音波の発声有無が客観

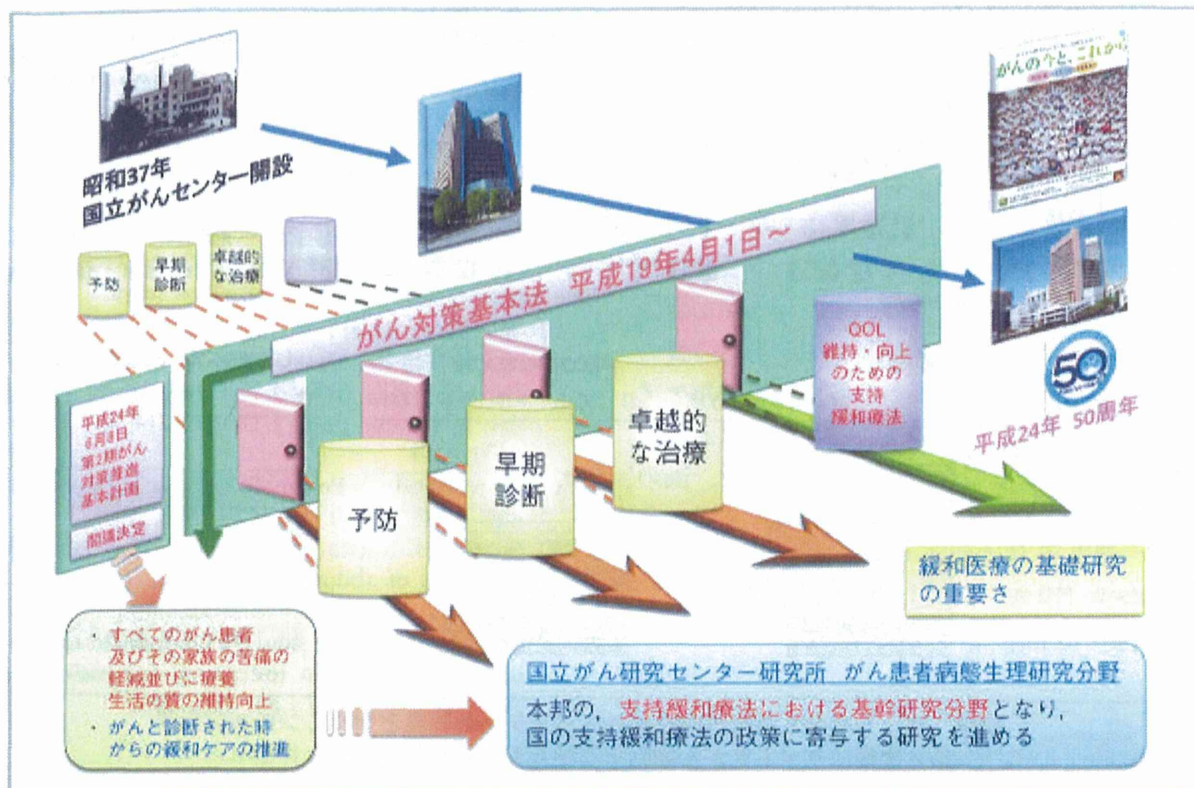


図10 国立がん研究センター内でのがん患者病態生理研究分野の使命

的な指標として有用と考えられた(図9)。低用量のケタミンは、種々の疼痛評価法による疼痛を有意に改善したが、NMDA 受容体阻害薬 MK-801 では有意な改善効果がなかった。これらの結果より、この鎮痛メカニズムには NMDA 受容体阻害作用以外の機序が考えられ、ケタミンの真の作用メカニズムについて、さらに詳細な検討が必要であると考えている。

今回のラット脊髄骨転移痛モデルは、新しいがん性疼痛モデルとして、その疼痛発生メカニズムを解析し、新たな鎮痛薬の開発に活用でき、その結果によっては、臨床においてケタミンを骨転移痛に使用することの根拠となると考えられた。

#### おわりに

平成19年度より「がん対策推進基本計画(平成19～23年)」が施行され、そして、平成24年には「第2期がん対策推進計画(平成24

～28年)」が施行され、「働く世代や小児へのがん対策」、加えて「がんになっても安心して暮らせる社会の構築」の項目が追加された。昭和37年に、「がん予防」、「がんの早期診断」、「卓越したがん治療の進展」を目的として国立がんセンターが設立され、平成23年には独立行政法人国立がん研究センターとして50周年を迎えた。現在もちろん、本邦におけるがん予防・診断・治療研究における中枢機関として52年目を歩んでいるところである。筆者らの所属する国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野は、がん患者の苦痛を和らげ、QOLを向上させるための研究を行う部署として平成21年に誕生し、国立がん研究センター中央病院、並びに精神腫瘍科とともに、基礎から臨床に至るトランスレーショナル緩和・支持療法研究を鋭意行っている。がんに対する診断、治療は日進月歩であり、効果的な抗がん剤、卓越した外科治療法などが次々と生まれる中、がん患者が効果的な新規療法と向かい合い、がん

サバイバーとして社会生活を営む期間は長くなってきている。当研究分野は、今回示したようながん患者の疼痛軽減に資する研究に加え、抗がん剤による副作用の改善、さらにはがん悪液質の予防並びに症状改善に資する研究を併せて行い、がん患者のQOLの維持・向上を図る研究を推進していきたいと考えている。図9に示すように、当研究分野は、すべてのがん患者とその家族の苦痛の軽減並びに療養生活の質の維持向上、がんと診断された時からの緩和ケアの推進のために、本邦の支持緩和療法における基幹研究分野として全力でそれにあたり、国の支持緩和療法の政策に寄与する研究を基礎、臨床が一体となって進めたいと考えている（図10）。

#### 文 献

- 1) 的場元弘：がん疼痛治療のレシビ。東京、春秋社、2007、1-147
- 2) Manglik A, Kruse AC, Kobilka TS, et al: Crystal structure of the  $\mu$ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist. *Nature* 485 : 321-326, 2012
- 3) Fenalti G, Giguere PM, Katritch V, et al: Molecular control of  $\delta$ -opioid receptor signaling. *Nature* 506 : 191-196, 2014
- 4) 今井哲司, 成田 年, 富安志郎, 他：オピオイドの薬理学。Mebio 27 : 70-78, 2010
- 5) Portenoy RK, Ahmed E: Principles of opioid use in cancer pain. *J Clin Oncol* 32 : 1662-1670, 2014
- 6) Mercadante S, Porzio G, Gebbia V: New opioids. *J Clin Oncol* 32 : 1671-1676, 2014
- 7) Suzuki M, Narita M, Hasegawa M, et al: The sensation of abdominal pain induced by peritoneal carcinomatosis is accompanied expression of substance P and by changes in the  $\mu$ -opioid receptors in the spinal cord of mice. *Anesthesiology* 117 : 847-856, 2012

※ ※ ※

## 特集 臨床“Kampo”～各科領域におけるエビデンス～

## 1. Kampo の基礎的エビデンス

上園 保 仁\*

漢方薬は日本の気候風土に合わせて、また日本人の身体に合わせて、江戸時代より独自に発展したものである。合剤である漢方薬は、病を全体的に診る薬として発展を遂げている。21世紀になり、漢方薬は「なぜ効くのか?」、そして「本当に効くのか?」が科学的エビデンスをもって明らかになってきた。

今日、患者は病気そのものに加え、治療薬の副作用にも苦しめられる。また複数の疾患に同時に悩まされることも多い。「人」を一つと見なし、調和的な症状改善を目指す複合剤、漢方薬の有効利用が望まれるところであるが、そのためには客観的で質の高い臨床試験を行い、また生薬、成分ベースでの漢方薬のメカニズム解明が肝要になってくると思われる。

## 1. はじめに

身体全体に影響を及ぼすような病気を有する患者、例えばがん患者は、がん自体が生活の質(quality of life:QOL)を低下させる症状を身体全体に引き起こすとともに、抗がん剤等の治療によっても痛み、しびれ、嘔気・嘔吐などの副作用が生じ、苦しむことがある。個々の症状に対応し、症状を緩和する方法があれば良いが、身体全体に働いて患者自身を全体的に緩和させる方法はなかなかないのが現状である。

日本には、病を個別に診るのでなく、人を全体的に診てその症状を和らげる「漢方医学」、「漢方薬」がある。21世紀になり、漢方薬の作用メカニズムの一端が科学的なアプローチにより続々と解明されはじめ、漢方薬は「なぜ効くのか?」そして「本当に効くのか?」という命題が明らかになってきつつある。

このように、西洋の科学を土俵とした「漢方薬研究」進展により、患者が有するさまざまな諸症

状の緩和に「漢方薬」が積極的に役立つ可能性が生まれつつある。

## 2. 漢方薬とは

漢方薬は、「中国4千年の歴史を経て…」と言われることが多く、中国の薬と思いがちであるが、「漢方:Kampo」とは、中国から日本に入ってきた中医学、そこで使われている中医薬を、日本の気候風土に合わせて、また日本人の身体に合わせて江戸時代、17世紀頃より独自に発展させてきたものである。基本的には中国で生まれた薬の歴史に沿ってつくられ、用いられているものだが、あくまでも日本独自に発展を遂げた薬である。

現在公的医療保険の適用になっている漢方薬は148品目、そこに用いられている生薬は約300種類、剤形としてはそのほとんどがエキス製剤として用いられている。欧米諸国における薬剤行政については、いわゆるエビデンスのない薬剤は認められていないのが通常である。従って、中国、韓国、日本で用いられている漢方的医薬は、欧米

\*独立行政法人 国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野・分野長(うえぞの・やすひと)

— 特集・臨床 “Kampo” ～各科領域におけるエビデンス～ —

表1 各抗がん剤による副作用とそれに奏効する漢方薬

抗がん剤で起こる種々の副作用を漢方薬が緩和することが、エビデンスをもって明らかになってきている。中には効能を示す漢方薬の成分が明らかになっているものもある。

抗がん剤	諸症状	漢方薬
シスプラチン	食思不振、嘔気・嘔吐	六君子湯
オキサリプラチン	手足の冷感、しびれ	牛車腎気丸
パクリタキセル	手足の痛み、しびれ	牛車腎気丸
イリノテカン	下痢	半夏瀉心湯
ドキシロピシン	口腔粘膜炎	半夏瀉心湯

(文献1, 4～6より)

諸国においては「薬」としてではなく「サプリメント」のような、西洋医学の補完代替療法 (complementary and alternative medicine : CAM) として評価、理解されている。しかし、漢方薬に限って言えば、科学的アプローチによる基礎研究が昨今次々と報告されており、臨床研究においても質の高い試験が行われており、さらに中国や韓国が (現在のところ) 真似のできない「常に同じレベルの漢方薬を提供できるという品質管理の高さ」を有することなどから、欧米でも「薬」として認められる方向に向かっている。一例を示すと、漢方薬の一つである大建中湯の臨床試験が、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) の認可の下、米国で数年にわたり行われており、現在も継続中である。これらの臨床試験の結果が良好であれば、漢方薬は日本オリジナルの薬として米国で初めて認可され、用いられることになる。さらに2013年よりオックスフォード大学においても、漢方薬の「組み合わせの妙」についての科学的解明が日本の漢方薬企業の協力の下、進められている。21世紀になり、漢方薬を用いた実験結果が、一流と言われる雑誌に掲載される機会が増えてきている<sup>1)~4)</sup>。

### 3. 見えてきた漢方薬の効果を明らかにするメカニズム

漢方薬は患者の症状を全体的にバランス良く緩

和させるというものだが、一方、例えばがん患者の特徴的な症状に漢方薬を用いるという使用法も明らかになってきている。

患者にがんが見つかる時、その対処法として外科手術、放射線療法、抗がん剤による治療、およびその組み合わせ、また最近では免疫療法が用いられている。いずれの治療法も、患者の全身状態に大きな影響を与える。術後は身体の回復が大変で、放射線療法や抗がん剤治療にはさまざまな副作用が伴う。漢方薬がそれらによるがん患者のQOLを低下させる副作用を軽減させることが、臨床医の経験から、そして科学的エビデンスにより裏打ちされつつある。例えば外科手術による術後の腸管の癒着、腸管運動不全、イレウスなどに対して大建中湯が奏効することが分かっているが、大建中湯は腸管の細胞にある transient receptor potential (TRP) チャンネル、特に TRPV1 ならびに TRPA1 を活性化することにより、腸管運動を活発化させたり、腸管癒着を防止することが分かっていた。

また、口腔がんや頭頸部がんでは放射線照射が必須で、その際ほぼ100%に口腔粘膜炎が起こることが、その口腔粘膜炎の治療を半夏瀉心湯が早めることが分かっていた。加えて、抗がん剤治療を受けている患者は食思不振、嘔気・嘔吐、毛髪が抜ける、下痢、手足のしびれなどさまざまな副作用が起こることが、それらの症状を漢方薬が軽減させる

QOL : quality of life (生活の質), TRP : transient receptor potential

RCT : randomized controlled trial (ランダム化比較試験)



ことが分かってきている。(表1)<sup>1)4)~6)</sup>。

また、終末期がん患者は悪液質と呼ばれる症状を呈し、食思不振、全身倦怠感、嘔気・嘔吐、便秘、気持ちの低下が起こる。そのような患者にも、例えば食思不振、嘔気・嘔吐に六君子湯、便秘、イレウスに大建中湯、全身倦怠感に補中益気湯、十全大補湯などがエビデンスをもって奏効することが分かってきた<sup>6)</sup>。

#### 4. 漢方薬の臨床試験

漢方薬は複数の生薬の組み合わせで構成されていること、またははっきりした作用機序が分からないことから、質の高い臨床試験というものがこれまであまり行われてこなかった。また、質の高い試験を行うには、患者を2群に分け、どちらがどれを服用したかが分からないような方法で薬効を確かめることが必要である。これはデータの偏り(バイアス)を軽減するために必要で、ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)と呼ばれる。この試験では、どちらかに漢方薬、もう一方にプラセボと呼ばれる形・におい・味・食感と同じで有効成分のないものを服用してもらうことが必要である。そのためにはプラセボ漢方薬を用意しなければならないが、その作成は容易ではなく、このことがはっきりした臨床試験が進められていない原因の一つでもある。しかし現在では、抑肝散、牛車腎気丸、六君子湯等においてプラセボを用いた臨床研究が進みつつある。現在、日本東洋医学会のウェブサイトにはアクセスすると、2012年までの統計において簡単な試験から質の高い臨床試験も含めて402の漢方薬についてのRCTがあると報告がある。(漢方治療エビデンスレポート2013)<sup>7)</sup>。

#### 5. おわりに

今日、患者は病気そのものに悩まされるのと同様に、治療薬や治療方法で生じる副作用によっても苦しめられることが多い。また複数の疾患を同時に発症し、身体全体が蝕まれるケースも少なくない。このような患者に対し「人」を一つと見なし、調和的に症状改善を目指すことが複合剤である漢方薬の大きな役割の一つであろうと考える。ただ漢方薬の効果は、臨床医学における長年の観

#### 1. Kamboの基礎的エビデンス

察により得られた「経験に基づいた治療」が多いのが特徴である。経験による知見に加え、その根拠となるメカニズムをしっかりと解明し、治療についてエビデンスのある基盤データを構築することが重要である。加えて漢方薬の効果については、客観的で質の高い臨床試験を行うことが併せて重要である。願わくば、漢方薬のメカニズム解析においては、生薬のどの成分が作用しているのか、生薬の組み合わせでどのようなことが起こっているのか、相加相乗効果はあるのか、などについて科学的にしっかりと証明できるよう進めていくことが肝要と思われる。

#### 文 献

- 1) Takeda H, et al: Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonism. *Gastroenterology* 134 (7): 2004-2013, 2008.
- 2) Kono T, et al: Exodus of Kambo, traditional Japanese medicine, from the compoemetary and alternative medicines; is it time yet? *Surgery* 146 (5): 837-840, 2009.
- 3) Fujitsuka N, et al: Selective serotonin reuptake inhibitors modify physiological gastrointestinal motor activities via 5-HT<sub>2c</sub> receptor and acyl ghrelin. *Biol Psychiatry* 65 (9): 748-759, 2009.
- 4) Fujitsuka N, et al: Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. *Translational Psychiatry* 1: e23, 2011.
- 5) Kono T, et al: Preventive effect of goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy; a placebo-controlled double-blind randomized phase II study (the GONE Study). *Jpn J Clin Oncol* 39 (12): 847-849, 2009.
- 6) Uezono Y, et al: A review of traditional Japanese medicines and their potential mechanism of action. *Curr Pharm Des* 18 (31): 4839-4853, 2012.
- 7) 日本東洋医学会: 構造化抄録および構造化抄録作成論文リスト. 漢方治療エビデンスレポート2013. 「401のRCT.」 <http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/index.html>

## Characteristics of Elderly Cancer Patients' Concerns and Their Quality of Life in Japan: A Web-based Survey

Takako Nakanotani<sup>\*1</sup>, Tatsuo Akechi<sup>2</sup>, Tomoko Takayama<sup>3</sup>, Atsuya Karato<sup>4</sup>, Yuki Kikuuchi<sup>5</sup>, Naoyuki Okamoto<sup>6</sup>, Kayoko Katayama<sup>6</sup>, Minoru Yokoo<sup>1</sup> and Asao Ogawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Psycho-Oncology Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center East Hospital, Kashiwa, Chiba, <sup>2</sup>Department of Psychiatry and Cognitive-Behavioral Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Aichi, <sup>3</sup>Cancer Information Service Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tsukiji, Tokyo, <sup>4</sup>Patient Support Center, Cancer Institute Hospital of the Japanese Foundation for Cancer Research, Ariake, Tokyo, <sup>5</sup>Department of Patient and Family Support, Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Ehime and <sup>6</sup>Cancer Prevention and Cancer Control Division, Kanagawa Cancer Center Research Institute, Yokohama, Kanagawa, Japan

\*For reprints and all correspondence: Takako Nakanotani, Psycho-Oncology Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center East Hospital, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa-shi, Chiba, 277-8577, Japan.  
E-mail: asogawa@east.ncc.go.jp

Received January 9, 2014; accepted March 3, 2014

**Objective:** Cancer incidence and the number of cancer patients are increasing in today's aging society. The purpose of this study was to investigate the characteristics of elderly cancer patients' concerns and examine the association between their concerns and quality of life.

**Methods:** This was a cross-sectional web-based survey completed by ambulatory cancer patients aged 20 years or older. The questionnaire on cancer patients' concerns, comprehensive concerns assessment tool and the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 were distributed to the subjects. Multiple regression analysis was conducted to determine which patients' concerns significantly contributed to their quality of life.

**Results:** The final study population consisted of 807 cancer patients, among whom 243 (30%) were elderly (65 years or older). Elderly cancer patients had particular difficulty with self-management, psychological symptoms and medical information, and the prevalence of their concerns was generally lower than that of younger patients, with the exception of physical symptoms. Multiple types of elderly patients' concerns were independently associated with quality of life.

**Conclusions:** We found that elderly cancer patients suffered from various concerns, thus multidisciplinary intervention is important for providing them with optimal care. The results of this study suggest that elderly cancer patients' quality of life will improve if their concerns are properly handled.

*Key words:* psycho-oncology – supportive care – public health – quality of life

### INTRODUCTION

Since aging is a major risk for the development of cancer (1,2), elderly people are more likely to develop cancer than younger people (3,4). As the average life expectancy increases, the elderly population is growing, with the result that the number of older cancer patients is increasing. In 2013

in Japan, the elderly population aged 65 years or older was estimated to be 32 270 000 and the rate of aging 25.3% (as of 1 February 2014, provisional estimates) (5,6). In 2008 in Japan, the number of cancer incidence cases in patients over 65 years old was 538 061, among which 331 150 were males and 206 911 females (7,8). More and more elderly individuals will need cancer treatment in the near future.

However, there are a number of problems with the treatment of elderly cancer patients. Older patients tend to develop complications due to organ dysfunction and vulnerability (1,3,9–11), and their poor physical condition influences their tolerance to cancer therapy and increases the mortality risk (12–14). In general, cognitive impairment and depression are common disorders in elderly persons (15,16), and especially patients with cognitive dysfunction tend to develop delirium (11,17), which may hinder their ability to make proper decisions on their treatment (15). Moreover, according to a previous study, older people usually do not talk directly about their concerns (18), and another study indicates that cancer patients are reluctant to disclose their psychosocial concerns, so healthcare professionals hesitate to express their concerns (19,20). It seems to be difficult for medical staff to identify elderly cancer patients' problems and provide them with the necessary information and optimal support (20). On the other hand, elderly cancer patients need various forms of support such as understanding medical information, ameliorating physical symptoms, dealing with financial problems and coping with anxiety about the future (21,22). The Japanese government requires designated cancer care hospitals nationwide to establish a cancer care support and information service center in their hospitals based on the 'Basic Plan to Promote Cancer Control Act' of 2007 (23). The cancer care support and information service centers are intended to meet the needs of cancer patients without having to visit other institutions (24) and any cancer patient can use them freely, but their needs have not been handled appropriately (21,22). It is also reported that elderly cancer patients have economic limitations and have difficulty taking part in social activities, are physically and emotionally unstable, and are liable to feel lonely (11).

Previous Western studies found that older adults experienced significantly lower occurrence rates compared with younger adults in almost 50% of various physical and psychological symptoms associated with cancer and its treatment (25), an elderly cancer patient group showed a lower physical functioning score compared with the younger cancer patient group in the quality of life (QOL) domains (26), and that there was a moderate-to-strong association between patients' needs and psychological distress and/or QOL (27). To the best of our knowledge, few studies in Japan have comprehensively investigated and assessed elderly cancer patients' concerns including physical and psychological symptoms, medical treatment and daily life, even though these findings are essential for providing optimal care for elderly Japanese cancer patients.

The purposes of this study were: (i) to investigate what kind of concerns elderly cancer patients have, (ii) to compare elderly with younger cancer patients' concerns to clarify the characteristics of the elderly and (iii) to examine the association between elderly cancer patients' concerns and their QOL. We hypothesized that elderly cancer patients' concerns are multidimensional, that they had fewer concerns than younger cancer patients, and that there is a significant association between elderly cancer patients' concerns and their QOL.

## METHODS

### SUBJECTS

This survey was conducted via the Internet using Lyche-web of INTAGE Inc., Tokyo, Japan. The company recruited and registered monitors who could use the Internet through advertisement. We extracted potential participants who met the eligibility criteria and performed a questionnaire investigation from 22–24 October 2012.

The eligibility criteria for inclusion in this study were as follows: (i) subjects of 20 years or older, (ii) subjects who were diagnosed with cancer (any primary site and clinical stage, at any time point after diagnosis) and under treatment and (iii) subjects who have been to the hospital for cancer treatment for at least 1 year. The exclusion criteria were: (i) workers of mass media, advertisement agencies, market research companies and (ii) healthcare providers such as doctors, nurses, social workers and so on. Monitors were paid with points in return for participating in this investigation, that is, they could earn points if they answered all questions, and then they could exchange points for cash, net points or donation to some organization.

This study was approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee of the National Cancer Center Hospital, Japan. The return of completed forms was considered consent.

### PROCEDURE

This was a cross-sectional survey by internet to examine the characteristics of elderly cancer patients' concerns and the association between their concerns and QOL. We defined 65 years or older as the elderly in this investigation. The subjects were asked to fill out the online self-administered questionnaire. Inappropriate returns such as duplicate responses from the same terminal, mismatch between registered information and answer contents and inappropriate response time were deleted. As the participants were required to answer all questions, there should be no missing values in this investigation. The questionnaire consisted of the three sections described below.

### INSTRUMENTS

#### *CANCER PATIENTS' CONCERNS: COMPREHENSIVE CONCERNS ASSESSMENT TOOL (CCAT)*

This self-reported questionnaire was developed to comprehensively assess cancer patients' concerns for our investigation, and its validity and reliability have been confirmed in Japanese cancer patients (28). The questionnaire includes four different types of concerns: physical symptoms (five items), psychological symptoms (five items), daily living (six items), self-management (three items), medical information (five items) and two symptoms: pain (one item) and constipation (one item). Participants were asked to respond to this questionnaire which evaluated the level or frequency of their concerns in the previous week on a four-point Likert scale

(1: no concerns, 2: slight concerns [once or twice a week], 3: moderate concerns [more than half of a week], 4: serious concerns [Every day]). We defined a rating of 3 or 4 as the presence of concerns.

*QOL: EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE-CORE 30*

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) is a 30-item cancer-specific questionnaire for assessing the general health-related QOL of cancer survivors (29). The questionnaire includes five functional scales (physical, role, emotional, cognitive and social) and nine symptom scales (fatigue, pain, nausea and vomiting and others) and a global health status/QOL scale. The reliability and validity of the Japanese version of the EORTC QLQ-C30 has been confirmed in a previous study (30). The present study uses a global health status score of 0–100, with a higher score indicating a higher QOL.

*SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS*

An *ad hoc* self-administered questionnaire was used to obtain information on the patients' sociodemographic status, including age, sex, marital status, educational level, cancer site (all cancer types), clinical stage (the presence of recurrence or metastasis), anti-cancer treatment (surgery, chemotherapy, hormonal therapy and radiation therapy), duration since diagnosis (<6 months, 6 months to 5 years and  $\geq 5$  years), employment status (full-time/part-time or unemployed). As to the performance status (PS) defined by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), we described physical symptoms clearly in the questionnaire and asked participants to assess themselves using a rating from 0 (no symptoms) to 4 (bedridden).

*STATISTICAL ANALYSES*

First, we conducted an unpaired *t*-test to show the demographic differences between elderly ( $\geq 65$  years old) and younger (<65 years old) cancer patients. Second, we calculated the prevalence of concerns in each subscale and item of CCAT among elderly and younger cancer patients, respectively. We regarded a rating of 3 or 4 on the four-point Likert scale as the presence of concern for each item, and we defined the presence of concern as having one or more items of concern in each subscale. We subsequently conducted an unpaired *t*-test to investigate the differences between elderly and younger cancer patients' concerns. Lastly, we conducted a multiple regression analysis to examine the association between elderly cancer patients' concerns and their QOL. In this analysis, the global health status score of EORTC QLQ-C30 was entered as a dependent variable, and the concerns present in the seven subscales were entered as independent variables. Age, sex, marital status (two groups: married or others), clinical stage (two groups: presence or non-presence of recurrence/metastasis), duration since diagnosis (three groups: <6 months,

6 months to 5 years,  $\geq 5$  years), employment status (two groups: full-time/part-time or unemployed), educational level (two groups: more than high school graduate or others) were also entered as independent variables for adjustment.

All *P* values were two-sided, and a *P* value of <0.05 was regarded as being statistically significant. All statistical procedures were conducted using SPSS software for Windows (Version 21.0 J, SPSS Inc., 2012).

## RESULTS

*PATIENT CHARACTERISTICS*

A total of 1009 cancer patients were recruited in this study and data were available for 807 cancer patients. The response rate was 80.0%. The patients' sociodemographic and clinical characteristics are shown in Table 1. Based on the data collected, 243 subjects (30%) were over 65 years old; mean ( $\pm$ SD) and median age were 71.3 ( $\pm 4.7$ ) and 71 years, respectively. More than 90% were married, male, and did not have any impairment of physical functioning (PS 0 or 1). About 40% were prostate cancer and  $\sim 30\%$  were diagnosed with recurrent/metastatic cancer. The background characteristics of the two age-specific subject groups were significantly different in sex, marital status, employment status, cancer site, history of anti-cancer treatment and global health status score, as shown in Table 1.

*PREVALENCE OF CONCERNS AND DIFFERENCES BETWEEN ELDERLY ( $\geq 65$  YEARS) AND YOUNGER (<65 YEARS) SUBJECTS*

The most commonly perceived concerns among the elderly cancer patients were self-management, containing 'Want to know what I can do in poor health' (46.1%), 'Want to know what I can do for curing disease by myself' (45.3%), 'Want to know what I can do to take care of myself' (35.0%), followed by psychological symptoms 'Insomnia' (34.6%) and medical information 'Want to know about other treatments' (34.2%). We also found differences between older and younger cancer patients' concerns using univariate analysis, as shown in Table 2. The elderly subject group suffered significantly more from 'Loss of weight' ( $P = 0.04$ ) in Physical symptoms but suffered less from 'Not being insightful' ( $P = 0.01$ ), 'Feeling down and/or depressed' ( $P < 0.01$ ) in psychological symptoms compared with the younger subject group. The elderly group also had significantly less difficulty with self-management ( $P = 0.03$ ), daily living ( $P < 0.01$ ) and constipation ( $P = 0.02$ ) compared with the younger group.

*ASSOCIATION BETWEEN ELDERLY CANCER PATIENTS' CONCERNS AND QOL*

The results of the multiple regression analysis are shown in Table 3. Five subscales other than medical information and self-management were significantly associated with the elderly cancer patients' QOL, among which the most significantly associated was pain ( $P < 0.01$ ), followed by physical