

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告
癌末病人瀕死症狀與存活期之相關研究
The dying symptoms and survival time of terminal cancer
patients

計畫編號：NSC87-2314-B-002-255-G

執行期限：86年8月1日至87年7月30日

主持人：邱泰源

執行機構：台大醫學院附設醫院家庭醫學部

E-mail：tychiu@ha.mc.ntu.edu.tw

一、中文摘要

癌末病人存活期的評估對醫病溝通及治療決定非常重要，但至今仍是緩和醫療界的一大挑戰。本研究以中華文化背景的232名台灣癌末病人為對象，以前瞻性的方式收集基本資料、癌症狀況及症狀等變項，並分析各變項與存活期之關係。其結果有：存活期天數中位數為11天。以變異數分析法檢測，在36個變項中有13個為統計學上有意義的存活期預測因子，包括：由何處轉入院、肝轉移、呼吸困難、食慾不振、倦怠、意識不清、水腫、腹水、黃疸、胸膜積水、出血、ECOG及意識狀態。多變數分析後則剩下呼吸困難、腹水、胸水、黃疸、意識狀態及ECOG具獨立預測效力。本研究結果證實過去研究報告身體功能及呼吸困難對存活期的預測性，但其他報告較少提及的腹水、黃疸及胸水在本研究中卻有獨立預測效力，可能與本地癌症種類之差異有關。至於研究結果如何應用於日常生活上則將是進一步的要課題。

關鍵詞：存活期、癌末病人、緩和醫療

Abstract

Accurately estimating survival times in terminal cancer patients is important for the physician-patients communication and clinical decision making. However, it is still an ongoing challenge in palliative care. This prospective study was performed on 232

Chinese culture Taiwanese patients with terminal cancer. 36 clinical parameters was analyzed to relate with the length of survival. The median survival of patients was 11 days, 13 factors were found to be statistically significant prognostic factors by univariate analysis: the plan referred from, liver metastases, dyspnea, anorexia, weakness, confusion, edema, ascites, pleural effusion, bleeding, ECOG, and the status of consciousness. Multiple regression analysis revealed that dyspnea, ascites, pleural effusion, status of consciousness and ECOG were independent predictors of survival. The important of certain clinical parameters as prognostic indicators for patients with terminal cancer (physical performance status, dyspnea) were also confirmed in Chinese culture Taiwanese. Some prognostic indicators such as ascites, jaundice, pleural effusion were significant in our study. The predominance of these indicators may be related to the difference in the primary sites of cancer occurred in different ethnical societies.

Keywords: length of survival, terminal cancer patients, palliative care

二、緣由與目的

癌症病人一旦無法再治癒時，則存活期的預估顯得更重要了。病人及家屬須了解病人的存活期間，以妥善安排所剩生命並準備身後之事。而醫療人員則可因進一步了解病人的生命期，而研擬適合病人的

醫療決定，以免病人承受不必要的治療負擔及耗費不必要的醫療資源。

回顧過去之文獻，早期 Yates 等人分析出 Karnofsky Performance Status (KPS)與存活期有相關[1]。而後 McCusker 的研究顯示身體功能與存活期長短有密切相關[2]。Reuben 等人除使用 KPS 分數外，也加入症狀變項，而改善了存活期預測；包括：吞嚥困難、呼吸困難、口乾、體重減輕等症狀皆有預測存活期的能力[3]。Forster 等人則加入病人基本資料的變項進行分析，發現原發部位、鈉離子的濃度、意識狀態、心臟功能...等皆與存活期有關[4]。Schowetter 等追蹤 172 位居家病人的研究顯示 ADL(activities of daily living)與存活期最有關係，而食慾不振及惡病體質與存活期也有較強相關，此研究則與 Reuben 的研究相呼應[5]。Ventafridda 針對 120 位癌末病人的研究發現，一旦出現難控制的症狀(uncontrollable)包括呼吸困難、疼痛、不安、嘔吐等，則與死亡有關[6]。Brucera 等則研究出：結合吞嚥困難、認知退化及體重減輕三者與存活期有高相關($r=0.74$)，臨床預測存活期 (Clinical Prediction of Survival)也與存活期有關($r=0.68$)，而 KPS 與 ECOG 卻是低相關($r=0.20, r=0.29$)，只是本研究與 Ventafridda 的研究類似，所研究的病人皆太過病重接近死亡[7]。

1993 年 Resenthal 等的研究報告分析身體功能不佳及轉介時判斷必須住院的情況為存活期強力預測指標[8]。可惜的是，以上的研究並沒有探討各變項的學理及意義。另外，Maltoni 等的研究卻發現臨床預測存活期(CPS)比 KPS 可更準確的預估存活期($r=0.51$ vs $r=0.37$)，同時也顯示臨床預測的準確度與臨床經驗有直接的正相關[9]。

綜合過去的研究報告，可知身體功能狀況 (functional status)、進食困難 (problematic nutrition)及意識退化 (mental status deterioration)皆為與存活期長短有關的重要因素。不過各研究結果仍與研究設計、方法及阻礙因素(confounding variables)有關。同時，不同種族也有不同的常見癌

症及其症狀，因此研究結果可能會有差異。本研究即據此而有下列目的：(1) 探討華人文化的台灣人基本特性、癌症類別及症狀與存活期之關係；(2) 分析出具預測能力的有關變項，以協助醫病關係及醫療決定，進而提昇癌末照顧品質。

三、對象與方法

(一)研究對象：

以前瞻性方式針對 1997 年 9 月到 1998 年 7 月十一個月期間所有住入台大醫院緩和醫療病房的病人進行連續性的評估及追蹤。扣除入院後不到一天即過世而難以評估的病人 7 位，資料不完全者 8 位，共收集有效資料之病患共 232 位。所有研究對象皆經入院評估小組判定對治療性治療已沒意義的末期癌症病患。

(二)研究環境：

台大醫院緩和醫療病房於 1995 年 6 月開辦，並開始服務癌症末期病人。該病房目前提供住院及居家照顧，共有 17 個床位。工作人員包括醫師 3 位、護理人員 12 位、社工師 1 位、心理師 1 位、音樂及美術治療師 3 位 (兼任)、宗教師 1 位、研究助理 3 位及 60 名志工等。病人來源主要由院內其他病房轉入 (33.6%)、緩和醫療門診 (26.0%) 及急診 (25.1%) 而來。住院條件即為對治療性醫療已沒有意義且有明顯症狀，同時家屬需完全瞭解並接受病房服務的原則及內容，但病人僅有 61.9% 知道自己病情真相，23.9% 瞭解緩和醫療病房的原則[10]。開幕至今三年共服務上千位癌末病人，平均住院天數約為 17.1 天。約有 37% 可在症狀控制穩定後回家。

目前病房工作人員以團隊合作方式，提供整體性照顧來解除病人整體上的痛苦 (total suffering)。疼痛控制則採用世界衛生組織 (WHO) 新推薦的三階梯療法，其他症狀則在考量可能治療方式的利弊得失 (benefit / risk or burden)，並徵詢病人或代理人同意而採行之。

(三)研究工具：

(1) 結構性紀錄表 (structured data)

collection sheets) 的設計及測定

本研究記錄表依據本病房過去所累積的研究報告結果及參考國外文獻設計而成，首先列出常見癌末症狀及各器官系統退化之瀕死徵象，並採專家鑑別法(jury opinion)測定內容效度(content validity)，邀請對本研究主題有實際經驗的醫師、督導長、資深護理人員共七位，就每一個癌末症狀及瀕死徵象等項目，依題目之適用性，加以逐題判斷，以「極適用」(5分)、「適用」(4分)、「尚可」(3分)、「不適用」(2分)、「極不適用」(1分)五點評分法計分之。針對每一項目的平均數，選用平均數4分以上(表示適用)而標準差為1.0以下(表示專家看法一致)的項目。

(2) 記錄表內容包括：

A 基本資料：包括性別、年齡、癌症原發部位、轉移部位、過去接受過的治療方式、住院天數等。

C 癌末症狀的頻率及嚴重度：包括疼痛、呼吸困難、體重減輕、全身倦怠、食慾不振、吞嚥困難、不安、噁心嘔吐、意識不清、失眠、水腫、腹水、胸水、憂鬱、出血、發燒、便秘、潰爛傷口、黃疸、幻覺幻聽等 22 個症狀。各個症狀再依嚴重度分為沒發生：0、頻度：1、中度：2、重度：3，而疼痛及呼吸困難以 0-10 評分法，體重減輕則以輕度代表近三個月減輕 10kg 內，中度表示減輕 10-20kg，重度表示減輕 > 20kg。以上癌末症狀分別於入院時、住院一週時及死亡前 48 小時(死亡時立即回溯記錄)，三個時間點進行評估。

E 瀕死徵象出現狀況：依據各器官系統功能退化所產生的徵象，包括意識狀態(分成清醒、嗜睡、混亂及昏迷)、活動功能(ECOG 0-4)、肢體冰冷、尿量減少、瞳孔對光反應、四肢發紺、血壓下降、大小便失禁、盜汗、呼吸嘎嘎聲、心律不整、鞏膜水腫、皮膚血斑、水腫消失、陳氏呼吸(以上八項則分為輕微、中度及重度)。瀕死徵象各項目分別在入院時及死亡前兩天時記錄。

F 瀕死覺知：包括看到過去的親友、看到要去的地方、預知死亡的時間、害怕

死亡等。

(四) 研究方法

由直接照顧病人的醫師每日評估病人並於病歷上記載症狀之變化及各瀕死徵象出現狀況。並於每位病人入院時、住院一週時及死亡前兩天時回溯登記各癌末症狀於研究記錄表。而在住院時及死亡前兩天時(回溯)，則登記瀕死徵象於研究記錄表上。每週則固定一次，由資深主治醫師與直接照顧之第三、四年住院醫師等開會確認。

(五) 資料分析方法

所有紀錄之資料以 SPSS6.0 建檔，並作資料統計處理分析。先以「頻率分佈」來描述基本資料及各項目之變項分佈情形。對各基本資料變項與各症狀及生命徵象則以「單因子變異數分析」(One Way ANOVA)來比較其差異，P 值則以小於 0.05 代表有意義之差別。

存活時間乃住院當日開始計算，並追蹤到病人死亡，到研究期末仍存活者，則以研究期間結束計算存活期，統計時，首先進行各變項之單變異數分析(univariate analysis)；存活曲線以 Kaplan-Meier 方法列出，同時以 log-rank test 比較存活曲線。進一步統計檢測以 $\ln(-\ln(s(t)))$ 對時間之對數作圖，顯示 exponential model，多變數回歸之參考模型。故以 exponential multiple regression model 來檢測住院時各變項的聯合效力(joint effect)並評估各變項對存活期預測的獨立效力。為使得模型中的變項兼具普遍性及重要性，故選擇單變數分析中 P 值小於 0.05，且盛行率 > 20% 的變項，做成原始之飽和模型 initial full model，再以 Backward selection procedure，篩選出最後之模型。其中剔除某一變項後之模式與原始飽和模式進行 likelihood ratio test，P 值必須 > 0.05，才剔除之。

四、結果

(一) 基本資料

共有 232 位病人為本研究之對象，男女相當(49.6% vs. 50.4%)，平均年齡為 62.1

± 15.8 歲，癌症原發部位以肺最多，佔五分之一(21.1%)，另外依序為肝臟(10.8%)、大腸直腸(10.8%)、胃(9.5%)、頭頸部(6.9%)。其中四分之三(75.9%)

病人之癌症有移轉到其他部位，包括骨頭移轉(34.1%)、肝移轉(29.7%)、肺臟移轉(18.5%)、腦移轉(12.9%)。平均住院天數為 13 ± 天，到資料分析前有 189 人(81.5%)過世，另有 43 人(18.5%)仍存活。過世者平均存活期間 17.1 ± 22.8 天。

在所有病人中，約一半(51.3%)曾因癌症而接受過手術，有四成(40.9%)接受過化學治療，也有 32.8% 病人曾接受過放射線治療。

(二) 存活期單變異數分析(Univariate Analysis of Survival) 表 1

平均存活期為 17.1 ± 22.8 天，而中位數為 11 天(範圍 1-190 天) 呈現整體存活曲線，可知本研究之對象為末期群體。在所有 36 個變項中，有 13 個變項具有預後估測的意義，包括：何處轉入院 (log rank=20.03, p=0.01) 肝轉移 (log rank=10, p=0.02) 呼吸困難(分無、輕微、中度、重度, log rank=23.83, p=0.000) 食慾不振 (log rank=10.08, p=0.001) 倦怠 (log rank=3.86, p=0.049) 意識不清 (log rank=7.66, p=0.006) 水腫 (log rank=19.25, p=0.000) 腹水 (log rank=10.89, p=0.001) 黃疸 (log rank=11.74, p=0.001) 胸膜積水 (log rank=10.81, p=0.001) 出血 (log rank=5.45, p=0.020) 至於測量功能狀況的 ECOG (log rank=20.2, p=0.0005) 及意識狀況(分清楚、倦怠、混亂、昏迷, log rank=24.2, p=0.000) 則亦有明顯意義。

(三) 存活期多變異數分析(表 2)

進一步使用 exponential multiple regression model 來探討預測因子的聯合效力 (joint effect)，選擇單變數分析中 P 值小於 0.05 變項，做成原始之飽和模式，進行 backward selection procedure，最後剩下呼吸困難 (p=0.06)，腹水 (p=0.01)，胸腔積水 (p=0.01)，黃疸 (p=0.00)，意識狀態 (p=0.03)，ECOG (p=0.0124)。而呼吸困難的程度又以中度及重度有預測效力

(p=0.02, p=0.05)，ECOG 之等級又以 ECOG4 具預測效力 (p=0.00)。

五、討論

如何回答癌末病人的問題：「我還有多少時間！」一直是緩和醫療工作人員的重要困惑問題，同時；研擬出適切

(appropriate) 的治療決定，也與病人的存活期息息相關。尤其是有儒家思想的華人體系，更有落葉歸根的觀念，病人期望能在熟悉的家裡，在眾親友圍繞告別下迎接死亡的來臨[11]。因此如何根據病人的基本特性、疾病狀況及症狀程度，做出準確的存活期估測，對受中國文化薰陶的病人特別的重要，但目前在東方國家並無類似的研究報告。本前瞻性研究的結果與過去文獻報告有類似之處，包括身體功能 (本研究用 ECOG) 呼吸困難(中度及重度)等，而其他國家報告較少提及的腹水、黃疸及胸水在本研究中卻有獨立預測存活期效力，可能與中國人肝癌較多有關，本研究中肝癌病人佔有 10.8% (25/232)，其中約一半有黃疸現象 (4% 輕微, 4% 中度, 40% 嚴重) 而胸水則可能與本研究之肺癌病人比率較多 (21.1%)，且其中近四成有胸腔積水 (輕微 8.2%, 中度 8.2%, 嚴重 22.4%)。

本研究的結果雖分析出幾個與存活期有關的變項，但如何建立一個預測模式能應用在每日實際照顧工作，以增進醫病溝通，協助醫療決定，則又是未來研究的重點。

六、計畫成果自評

1. 研究內容與原計畫相符程度：相等。本研究計畫執行時，所有同仁皆全力協助，眾志成城，因此不但預期的個案數及評估需求皆完成，且比原計畫更為完整。
2. 達成預期目標情況：完全達到預期所定的目標。
3. 研究成果的學術或應用價值：本研究報告之存活期預測應為東方國家第一篇前瞻性研究，其結果有學術價值，且可應用在癌末病人照顧工作中。

4. 是否適合在學術期刊發表：適合，並已準備投稿了。
5. 主要發現：肯定身體功能與呼吸困難對存活期的預測效力，較特別的是腹水、黃疸、胸水在本地病人的存活期上具有預測能力。

七、參考文獻

1. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in research setting. *Cancer* 1980;45: 2220-2224.
2. McCusker J. The terminal period of cancer: definition and descriptive epidemiology. *J Chron Dis* 1984;37:377-385.
3. Reuben D, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med* 1998;148:1586-1591.
4. Forster LE, Lynn J. The use of physiologic measures and demographic variable to predict longevity among inpatients hospice applicants. *Am J hosp Care* 1989: March/April;31-34.
5. Schonwetter RS, Teasdale TA, Storey P. The terminal cancer syndrome. *Arch Inter Med* 1989;149:965-966.
6. Ventafridda V, Ripamonti G, Tamburini M, Cassileth RB, DrConno F. Unendurable symptoms as prognostic indicators of impending death in terminal cancer patients. *Eur J Cancer* 1990;26:1000-1001.
7. Bruera E, Miller MJ, Kuehn N, MacEachern T, Hanson J. Estimate of survival of patients admitted to palliative care unit: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:82-86.
8. Rosenthal MA, Gebiski VJ, Kefford RF, Stuart-Harris RC. Prediction of life-expectancy in hospice patients: identification of novel prognostic factors. *Palliat Med* 1993;7:199-204.
9. Moltoni M, Nanni O, Derni S, et al. Clinical prediction of survival is more accurate than the Karnofsky performance status in estimating life span of terminally ill cancer patients. *Eur J Cancer* 1994;30A:764-766.
10. 姚建安, 邱泰源, 胡文郁等：以病人家屬角度探討緩和醫療初次評估。中華家醫誌 1997 ; 7 : 174-181。
11. 邱泰源：中日民眾對終末期態度之比較。日本東京大學醫學系研究所碩士論文，1994，31 頁。

表 1：存活期單變異數分析 (Univariate Analysis of Survival)

變項	Log rank (df)	p-value
性別	0.70	0.40
年齡 (65 歲, > 65 歲)	0.03	0.86
何處轉入	20.03 (8)	0.01*
原發部位	20.07 (16)	0.19
轉移否	2.41	0.12
骨轉移	0.03	0.85
肺轉移	1.41	0.23
肝轉移	10	0.002*
腦轉移	0.13	0.72
皮膚轉移	0.01	0.93
曾手術	3.47	0.06
曾化療	0.54	0.46
曾放射療	1.35	0.24
疼痛	0.07(3)	0.99
呼吸困難	23.83(3)	0.000*
體重減輕	1.91(3)	0.59
食慾不振	10.08(1)	0.001*
吞嚥困難	1.48(1)	0.22
嘔吐	0.03(1)	0.86
倦怠	3.86(1)	0.049*
意識不清	7.66(1)	0.006*
失眠	1.07(1)	0.30
口乾	0.9(1)	0.34
不安	1.63(1)	0.20
水腫	19.25(1)	0.000*
腹水	10.89(1)	0.001*
胸水	10.81(1)	0.001*
憂鬱	1.40(1)	0.24
出血	5.45(1)	0.02*
發燒	0.25(1)	0.61
便秘	0.01(1)	0.92
潰爛傷口	0.75(1)	0.39
黃疸	11.74(1)	0.001*
幻覺	3.54(1)	0.06
E C O G	20.2(4)	0.0005*
意識狀態	24.2(3)	0.0000*

表 2. Maximum Likelihood Estimates of Regression Coefficients,*Their Standard Errors, and pertinent Wald's Statistics for the Variables Prognostic for Survival Retained in the Final Model

變項	S.E.	Z	P value	R
呼吸困難				
無	0.00			
有		7.57	0.06	0.03
輕微	0.26	0.20	1.65	0.20
中度	0.64	0.27	5.71	0.02
重度	0.60	0.31	3.82	0.05

腹水					
無	0.00				
有	0.51	0.19	7.50	0.01	0.06
胸水					
無	0.00				
有	0.55	0.22	6.23	0.01	0.05
黃疸					
無	0.00				
有	0.67	0.21	9.93	0.00	0.08
意識狀態					
清醒	0.00				
變化			9.27	0.03	0.05
嗜睡	-0.02	0.21	0.01	0.92	0.00
混亂	0.60	0.23	6.99	0.01	0.06
昏迷	0.55	0.40	1.92	0.17	0.00
身體功能					
0	0.00				
1			16.77	0.00	0.08
1	0.66	0.55	1.47	0.23	0.00
2	0.82	0.53	2.39	0.12	0.02
3	0.81	0.51	2.56	0.11	0.02
4	1.39	0.49	8.13	0.00	0.07

SE: standard error.

*Adjusted for center