

201314014A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

高齢がん患者における高齢者総合的機能評価の確立と
その応用に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 長島 文夫

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

高齢がん患者における高齢者総合的機能評価の確立と
その応用に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 長島 文夫

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書	
高齢がん患者における高齢者総合的機能評価の確立とその応用に関する研究.....	1
長島 文夫	
II. 分担研究報告書	
1. 固形がん患者における高齢者総合的機能評価の変化に関する検討.....	24
長島 文夫／北村 浩／宮島 謙介	
2. CGA 入力システムの開発、認知機能変化の検討.....	35
小川 朝生	
3. 高齢化学療法患者を対象とした多施設臨床試験における日本語版 CSGA の 有用性に関する研究.....	40
濱口 哲弥	
4. 高齢がん患者における QOL 評価.....	43
安藤 昌彦	
5. 血液がん患者における高齢者総合的機能評価に関する研究.....	47
明智 龍男／奥山 徹／菅野 康二	
6. 急性期病院入院がん高齢患者の現状：治療法選択と総合機能評価に関する研究 .52	
須藤 紀子	
7. 高齢者の診療の質指標に関する研究.....	56
東 尚弘／中村 文明	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	61
IV. 研究成果の刊行物・別刷り	

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

高齢がん患者における高齢者総合的機能評価の確立とその応用に関する研究

研究代表者 長島 文夫 杏林大学医学部内科学腫瘍内科 准教授

研究要旨 高齢者総合的機能評価 (Comprehensive Geriatric Assessment; 以下 CGA) は、高齢者の生活機能障害を総合的に評価する手法で、本研究の目的は日本人用の CGA の計測尺度を開発・検証し、高齢者がん医療へ応用していくことである。本年度は以下の成果を得た。(1) 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) において高齢者研究小委員会の組織し、高齢者がんの臨床研究ポリシーを策定するべく活動を開始した。(2) 抗がん剤治療を予定している高齢の固形がん患者において CGA を経時的に実施し、実施可能性について検討し CGA は抗がん剤治療中に継続実施が可能と考えられた。また、CGA 各項目のスコア、PS と生存期間との関連を探索的に検討すると、MMSE スコアと VES-13 スコアについて年齢調整下で全生存期間と有意な関連を認めた。(3) CGA を実施する対象者を選定するスクリーニングツールの開発を試み、G8 を試行した。その結果 G8 は実施可能であり、あわせて十分なスクリーニング性能を有することが明らかとなった。(4) 高齢者化学療法患者を対象とした多施設臨床第Ⅲ試験において CGA を実施し、予後や副作用の重篤性が予測可能かを評価する。臨床試験の登録を進め 52 例となった。併せて QOL 評価を実施した。(5) 新規に悪性リンパ腫または多発性骨髄腫と診断された 65 歳以上のがん患者に対して、治療開始前に日常生活活動度、抑うつ、認知機能障害などを含む機能評価を行った。86 名より有効データが得られ、頻度の高い問題として、日常生活活動度の低下 (51%)、合併症 (47%)、栄養状態 (36%)、抑うつ (20%) などがあった。6 評価領域のうち 2 領域以上に障害があった場合を脆弱性ありと定義した場合、52%の患者がそれに該当し、総合的機能評価を実施する重要性が示唆された。(6) 前年度までのカルテ調査では、治療方針の決定は癌種にかかわらず保存的治療の 65%は家族により決定されており、本人意向によるのは 20%にとどまるという結果だった。今年度のアンケート調査の結果を加味すると、家族による治療方針の決定には、それまで家族に伝えてきた本人の希望が反映されていることが判明した。総合機能評価や寝たきり度、老年症候群の評価は今後担癌患者の在宅サポートを組み立てる上で重要なツールになると考えられる。(7) 日本において開発されたがん診療の質を測定する指標 (QI:Quality Indicator) を用いて、患者年代別に QI の実施率を検討した。院内がん登録と DPC を連結可能に匿名化したデータを用いて解析を行った。治療や術後補助療法に関する QI では、実施率は年代の上昇と共に著明に低下し、また有害事象の予防に関する QI も年代の上昇に伴い実施率は低下する傾向が認められた。高齢がん患者に対しての診療の質の改善のする余地がある可能性が示された。

研究分担者

長島文夫

杏林大学医学部内科学腫瘍内科 准教授

小川朝生

国立がん研究センター東病院臨床開発セン

ター精神腫瘍学開発分野 分野長

濱口哲弥

国立がん研究センター中央病院

消化管内科 医長

安藤昌彦

名古屋大学医学部附属病院 准教授

明智龍男

名古屋市立大学大学院医学研究科

精神・認知・行動医学分野 教授

須藤紀子

杏林大学医学部内科学高齢医学非常勤講師

東尚弘

国立がん研究センターがん対策情報セン
ターがん政策科学研究部 部長

研究協力者

北村浩

杏林大学医学部内科学腫瘍内科 医員

宮島謙介

杏林大学医学部内科学腫瘍内科

奥山徹

名古屋市立大学病院緩和ケア部 副部長

菅野康二

名古屋市立大学大学院医学研究科

精神・認知・行動医学分野

中村文明

東京大学大学院医学系研究科

公衆衛生学 助教

【本研究の目的】本研究の目的は、高齢がん患者を対象に、日本人用の高齢者評価の計測尺度を開発・検証し、がん薬物療法や緩和医療への応用を検討していくことである。高齢がん患者の医療は高齢者とがんの両面から検討されるべきであるが、この融合的視点に立脚した臨床研究が本邦では存在せず、本研究の特色である。高齢者総合的機能評価（Comprehensive Geriatric Assessment; 以下CGA）は、高齢者の生活機能障害を総合的に評価する手法として確立している。がん臨床研究において信頼性や妥当性を検討し、腫瘍学においての応用をめざす。

【期待される成果】CGA 確立により、①治療可能な状況の早期発見、②身体・精神・社会的状況の改善、③適切な介護の選択、④薬剤の整理など、治療効果や患者満足度の向上が期待できる。さらに、医療体制に関しても、①診療内容の客観化を通じて診療の質改善が得られれば、がん診療連携拠点病院での専門医療（家族への支援を含む）の効率化、②CGA を電子カルテに連動し、介護保険や地域連携パスに反映させ、在宅・緩和医療への連携・支援強化、③CGA が多職種間の共通言語として機能し、集学的治療から緩和医療に至るチーム医療の形成が期待される。後期高齢者が増加して多死社会を迎える本邦では、高齢者のニードの把握が重要で、CSGA などががん患者のアセスメントが確立すれば、QOL 評価なども含めて、患者の満足度も検討可能となる。医

療の高度化とも相まって、高齢者医療が占める保険医療費は増大するため、今後は高齢者のニーズを考慮した医療給付の優先度を検討することも課題となると考えられる。医療資源の有効活用のための基盤データ作成にもつながることが期待される。

【方法】 研究計画書を作成し、患者登録を行う研究は倫理委員会の承認が得られたのち登録を開始する。各研究テーマを下記に示す。

- ① JCOG高齢者研究小委員会の組織化（長島）
- ② 固形がん患者における高齢者総合的機能評価の変化に関する検討（長島）
- ③ CGA入力システムの開発、認知機能変化の検討（小川）
- ④ 高齢化学療法患者を対象とした多施設臨床試験におけるCSGAの有用性に関する検討（濱口）
- ⑤ 高齢がん患者におけるQOL評価（安藤）
- ⑥ 血液がん患者における高齢者総合的機能評価に関する研究（明智）
- ⑦ 急性期病院入院がん高齢患者の現状-治療法選択と総合機能評価に関する研究（須藤）
- ⑧ 高齢者の診療の質指標に関する研究（東）

【倫理面への配慮】

本研究への協力は個人の自由意思によるものとし、同意した後でも随時撤回可能で、不参加・撤回による不利益は生じないことやプライバシーは厳重に守られる旨を文書にて説明する。本研究では、身体症状や精

神心理状態に関する評価が大多数であり、有害事象としての身体的な問題はほとんど生じないと考えられる。一方で、心理的側面に対する調査等に際して不快感を経験する可能性が存在するので、これらに関しては常に十分な配慮を行うとともに、可能な限りその負担の軽減に努めることとする。

【前年度までの研究成果】

（１）CGA をがん治療用に特化させた Cancer-Specific Geriatric Assessment (CSGA) の日本語版を開発、国立がんセンター中央病院・東病院、杏林大学付属病院にて実施可能性が示された。

（２）高齢者化学療法患者を対象とした多施設臨床第Ⅲ試験において CGA (VES-13) を実施した。併せて QOL 評価も実施した。

（３）抗がん剤治療予定の高齢のがん患者において、治療中に CGA を経時的に実施し、その実施可能性について検討した。その結果、CGA は抗がん剤治療中に継続実施が可能と考えられた。

（４）新規に悪性リンパ腫または多発性骨髄腫と診断された 65 歳以上のがん患者に対して、治療開始前に日常生活活動度、抑うつ、認知機能障害などを含む機能評価を行った。72 名より有効データが得られた。

頻度の高い問題として、合併症（47%）、高次脳機能障害（35%）、栄養状態（35%）、日常生活活動度の低下（32%）などがあつた。

（５）高齢医学科入院のがん患者を対象にカルテ調査を行った。入院時有癌患者は 89 名で、治療選択において本人決定は 18%、

家族関与は70%であった。

(6) CGA に合わせて連携の質を患者の視点から評価できるような質問紙を作成し、診療の場が変化する外来化学療法開始時、緩和医療科通院時、在宅ケア移行時に、連携についての調査を行った。医師が把握している診療情報の経過については大多数が肯定的に答えたのに対し、医師・医療スタッフ間あるいは、看護師間の情報共有に関しては、肯定的回答が減っていた。

以下、新規に得られた成果、予定した研究テーマについては25年度の成果を目的、方法、結果、考察、結論の項目を抜粋する。詳細は後述の分担研究報告書に記載とする。

JCOG 高齢者研究小委員会の組織化

平成25年8月の「今後のがん研究の在り方について」の報告書で示されているように、高齢者に最適な治療開発のための臨床試験の推進が求められている。本邦には、高齢者がんの臨床研究の指針がなく、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)では高齢者研究小委員会を平成25年12月に組織し、本研究代表者が委員長に就任した。各臓器がんグループからだけでなく、放射線治療や消化器内視鏡といった治療モダリティに特化したグループ、精神医学、老年医学、臨床薬理学、ヘルスサービス学、医療経済学など複数領域の研究者間で意見調整を行えるように配慮し、高齢者がんの研究ポリシーを作成する予定である。具体的には、(1) JCOG 試験共通の高齢者機能評

価法の検討、(2) 臨床試験に登録されない患者でのデータ収集の標準的な方法を提案、(3) 各臓器がんの課題の抽出などを通じて、研究ポリシーをまとめ、研究者間で広く共有する。これらの研究活動を通じて、高齢者を対象とした JCOG 臨床試験において、高齢者機能評価のデータを収集し、適切な情報提供を行い、質の高い臨床試験を支援、推進可能である。標準治療の確立へつながり、各臓器グループ、各学会などとの意見調整を行い、高齢者がんのガイドラインの作成が可能となる。

固形がん患者における高齢者総合的機能評価の変化に関する検討

A. 研究目的

近年、高齢担がん患者は、より若年者層と同様、化学療法によるベネフィットを得られることが報告されている。しかしながら、高齢者層の身体的特徴として、若年者層と比較して各臓器機能の低下や合併疾患を有する割合が多くなる傾向にあり、抗がん剤治療に対する高齢者の脆弱性や有害事象による全身状態の悪化を反映するような明確な指標はいまだ見つかっていない。高齢者層は、その全体像を包括的な視点から客観的に評価し、加齢による脆弱化の客観的な評価を行った上で治療方針を検討する必要がある。

Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) は、当初、認知症や脳血管性障害といった加齢性の疾患を発症し脆弱になった高齢者に対し、医学的データだけでなく、

Activity of Daily Life (ADL)、情緒・気分、コミュニケーションといった側面からの評価も行い、それらを包括した機能評価に基づいた支援を行うことから始まった。1984年にRubensteinらは、脆弱な高齢者に対してCGAの原型と言うべきGeriatric Evaluation Unitを用いて包括的機能評価を行う群と行わない群とでRCTを行った結果、包括的機能評価に基づいた支援を受けた群で有意に機能予後および生命予後が改善したことを報告した。その後いくつもの施設からCGAについての報告が挙げられるようになったが、その効用については施設間で相違がみられた。そこでStuckらが行った、CGAについての28の報告のメタアナリシスによって有効なCGA項目が整理され、以降、老年医学領域でCGAは定着した。

CGAは、暦年齢やPSのみでは把握できない脆弱性を客観的かつ正確に評価する方法として、がんの領域でも導入されている。日常診療でより若年層にもつぱら用いられているEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)のPerformance Status(PS)あるいはKarnofsky Performance Status (KPS)では、高齢者の身体機能を評価することは不十分であると言われている。高齢者の中には、外来で治療を行う前のPSが一見良好であっても、抗がん剤治療を継続していくうちに急速にADLや認知機能が低下する症例が存在する。CGAは高齢者の脆弱性を客観的に評価することで、治療による合併症、有害事象の予測や治療方針の指標の一つになり得ることが示唆されており、

NCCNガイドラインおよびInternational Society of Geriatric Oncology (SIOG)ガイドラインでは、65歳以上の高齢癌患者に対してCGAを行う事を推奨している。しかし、CGAの評価項目は多岐にわたっており、簡便なスクリーニング尺度や有効なGAの開発が進められている。欧米ではすでにその妥当性が検証され、本邦でも明智らが日本語版の妥当性を検証しているVulnerable Elders Survey-13 (VES-13)は、短時間で済むアンケート形式の評価法であり、高齢者の脆弱性をスクリーニングするのに有用であると報告されている。

70歳以上の高齢担がん患者202名に対して、治療開始前と開始6ヶ月後にCGAを実施した報告では、6ヶ月後に再評価が可能であったのは約4分の1にあたる51名であり、治療開始前のMMSEスコアとOverall Survival (OS)との間に相関がみられた。高齢乳がん患者の認知機能とADL/IADLを治療開始前と開始後3, 6ヶ月後に再評価した報告では、治療中に認知機能スコアやADLスコアが低下していた。一般に、化学療法中にADLや認知機能が低下することがあり、CGAを治療開始前だけでなく、治療開始後にも再評価することの有用性が期待されるが、その意義は不明である。

今回我々は、高齢担がん患者に対し、抗がん剤治療開始前と、治療開始後2ヶ月ごとに反復してGeriatric Assessments (GAs)を実施し、その継続実施可能性を評価した。さらに副次的評価として各スコアの変化とclinical outcomeとの相関について検討し

た。

B. 研究方法

①固形がん患者における高齢者総合的機能評価の変化に関する検討

患者は2011年7月から2013年5月までの間に杏林大学付属病院腫瘍内科を受診した、初診時の年齢が65歳以上の高齢者であり、かつ組織学的に固形がんであることが確認された切除不能または再発性がん、初回かつ外来化学療法を予定している患者である。初診時に重症の認知症やせん妄や精神・神経疾患の合併等によりGAsによる評価が不能である場合は除外した。また、がん以外でのADLや認知機能の低下を招く原因があるものを除外するため、登録後に一般的な血算・血液生化学的検査項目に加えて、ADLや認知機能を左右する可能性のある血清鉄、微量元素（銅、亜鉛）、栄養素（ビタミンB1、B2、B12、葉酸）、そして甲状腺関連ホルモン（TSH、FT3、FT4）を測定した。いずれかの欠乏によりADLや認知機能の低下が疑われる場合は、適宜補充してから治療を開始することとした。

Geriatric Assessments

最初に、抗がん剤を導入前に、日本高齢者総合的機能評価ガイドライン研究班より推奨されているGeriatric Assessments (GAs; BADL, MMSE, IADL, Vitality Index and GDS15) および VES-13 (以下、VES-13 も含めて GAs と呼ぶ) を実施した。初回外来時に治療開始前のGAsを実施し、さらに治療開始後2ヶ月ごとに再実施した。GAsは

最大で12ヶ月（計7回）観察し、原病増悪等で継続実施が困難となった時点で観察を終了した。開始前と2ヶ月後の2ポイント以上実施することが可能であり、かつ原病増悪まで継続して実施できた場合に継続実施可能と判定した。CGAは専任の臨床心理士1名が実施した。

次に、全観察期間中のGAsの各項目をそれぞれ独立したスコアとして、生存期間との関連性について疫学統計的に解析した。継続的に測定する項目は次の通りである。

1) Geriatric Assessments :

(1) 基本的日常生活動作能力検査

(BADL) : Barthel Index ; BADL の評価法としては、世界的に普及している BADL の評価法の一つである。

(2) 認知機能 : Mini-Mental State

Examination (MMSE) ; 認知機能の評価として世界的に汎用されている。

(3) 情緒・気分 : 高齢者抑うつ尺度

(Geriatric Depression Scale) 15 項目 (GDS15) ; GDS は高齢者のうつ病アセスメントで代表的なものである。

(4) 手段的日常生活動作能力検査

(Instrumental ADL) : IADL 尺度 (Lawton & Brody) : 男性は5点満点、女性は8点満点。本研究では男女の満点の差を均等にする為に、得点/満点をパーセンテージにしてスコア化した。

(5) Vitality Index : 高齢者の活動性や意欲の尺度である。

2) VES-13 ; 高齢者の脆弱性を包括的にスクリーニングできる自記式の質問票。

3) CGA 7 : CGA 共通、追加項目の中から 7 項目を抽出して行う。本来は基本項目および追加項目の 5 項目から 7 つの質問のみ出来る/出来ないで評価するスクリーニングテストであるが、今回は別途に行うのではなく、CGA のスコアから合計点数を算出した。

Statistical Analysis

統計解析ソフトは SAS for Windows, version 4.3(SAS Institute Inc.) を使用した。CGA 各項目、年齢、PS を独立変数、すなわち登録時から 2 か月ごと (最大 12 か月後まで、最大回数 7 回) 評価した各回の GAs (BADL, MMSE, IADL, Vitality Index, GDS15, VES-13) スコア、および各回の PS を時間依存性変数、clinical outcome として全生存期間(Overall survival, OS)を従属変数として Cox 比例ハザードモデルにて解析した。

②Cancer-Specific Geriatric Assessment (CSGA) を用いた、高齢胃癌患者における化学療法施行前後の総合機能評価の変化と治療経過との関連についての検討

70 歳以上の切除不能胃癌患者を対象としてゲムシタビン単独療法 (もしくはゲムシタビンベースの併用療法) を初回治療で行い、CSGA(日本語版)、認知機能 (MMSE)、高次脳機能検査 (FAB) などを含む総合的機能評価を施行し、治療開始前と開始後の変化を観察する。主要評価項目は、全生存期間と高齢者総合的機能評価スコアとの関連、副次的評価項目は無増悪生存期間/非入院期間/有害事象発生割合と高齢者総合的機能

評価スコアとの関連である。目標症例数は 40 名である。

倫理面への配慮

研究プロトコールは倫理審査委員会の審査を受け、研究内容の妥当性、人権および利益の保護の取り扱い・対策・措置方法について承認を受けている。インフォームド・コンセントには十分に配慮し、参加もしくは不参加による不利益が生じないことや、研究への参加は自由意思に基づくこと、参加の意思はいつでも撤回可能であること、プライバシーを含む情報は厳重に保護されることを明記し、書面を用いて協力者に説明した上で書面にて同意を得た。

C. 研究結果

①固形がん患者における高齢者総合的機能評価の変化に関する検討

患者背景

患者は切除不能癌を有する 65 歳以上の高齢者 21 名 (年齢中央値 76.6±6.7 歳)。すべて消化器固形がんであった。その内訳および使用した抗癌剤は Table 1 に示す。

治療前の血液検査では、鉄欠乏性貧血は 4 名に見られた。いずれも軽度であり、鉄剤を投与しながら治療開始可能であった。ビタミン B1、B2、B12、葉酸、銅、亜鉛は全例で施設基準値範囲内であり、治療開始に支障はなかった。加えて、甲状腺関連ホルモンも全例において施設基準値範囲内であった。

継続観察について

継続観察可能判定例は19名(90.4%)であった。一方、継続観察可能と判定できなかったのは2名であり、その理由は、患者拒否1名、他病死(狭心症発作)1名であった(Figure 1A)。継続観察可能例の内訳としては、治療開始前から12ヶ月後の計7回の観察を完了したものは7名(33.3%)。開始前と、2ヶ月以上12ヶ月未満(2回以上、6回以下)で観察が終了したのは12名(57.1%)であった(Figure 1B)。

CGAと全生存期間との関連

全患者の2ヶ月ごとの継続的GAs各項目のスコア、PSとOSとの関連性について、Cox比例ハザードモデルで評価した。その結果、MMSEスコアとVES-13スコアについて年齢調整下でOSと有意な関連を認めた。年齢に加え、PS調整下でもこれらとOSとの関連についても有意な関連を認めた。調整因子である年齢およびPSはOSとの関連を認めなかった(Table 2)。

②Cancer-Specific Geriatric Assessment (CSGA)を用いた、高齢腫瘍がん患者における化学療法施行前後の総合機能評価の変化と治療経過との関連についての検討

杏林大学倫理委員会の承認が得られ、平成25年6月から登録を開始した。平成26年2月末において、計8例の登録が行われている。

D. 考察

本研究は、65歳以上の高齢がん患者に対

してVES-13を含むGAsを開始前と開始後2ヶ月ごとに繰り返し行い、各スコアの変化を観察した。その結果、継続実施が可能であることが確認できた。また、MMSEスコア、VES-13スコアの変化がそれぞれその後のOSと有意に相関することが示された。これはこれらのスコアの変化が、その後の短期的な生命予後を予測する因子となり得ることを示唆している。すでに治療開始前のMMSEスコアが生命予後と相関があるという報告はなされているが、2ヶ月ごとに継続してGAを実施した報告は、検索した範囲では見当たらなかった。継続実施の意義については今後の検討が必要であるが、病状が急速に進行する場合には適切な病態把握が有用であることが推察される。

我々は病態変化を速やかに把握するために2ヶ月ごとにCGAを実施したが、この期間の設定に関しては、さらなる検討が必要である。70歳以上の高齢がん患者202名の報告では、6ヶ月後という再評価の間隔について、その理由の説明は特になかった。別の報告では、乳がん患者を対象に、認知機能検査としてMMSEを含む神経精神医学的検査(neuropsychological battery)、ADL、IADL、GDS15を治療開始前、3ヶ月後、6ヶ月後に反復して測定している。再評価のタイミングは癌腫・化学療法レジメンの種類によって変える必要があるかも知れない。

今回の検討において、MMSEスコアの良好な患者が継続的観察に支障を来すことはなかった。しかしながら1名だけ、5回目を行ったあと本人拒否のため観察を終了した。

この患者では、治療開始前の MMSE スコアは 29 であったが、5 回目には 25 まで低下しており、にも関わらずその他のアンケート形式の ADL/IADL、GDS15 スコアには変化がなかった。しかし 5 回目の際の態度は落ち着きがなく苛々した様子で、回答も投げやりであった。先の乳がん患者を対象に認知機能と ADL/IADL、GDS15 を実施した報告では、治療開始前の認知機能スコアと ADL/IADL スコアとの間に相関があり、さらに認知機能スコアが低い場合、GDS スコアが高くなる傾向がみられた。本症例では著明な認知機能の低下があり、客観的評価である MMSE ではその低下が拾い上げられたが、実際には ADL/IADL が低下し、抑うつ状態となっていたために、アンケート形式の ADL、IADL、GDS15 では正確に回答することが困難となっていたかもしれない。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、癌種と治療レジメンが様々である。がんの特徴は臓器により異なり、治療の効果もさまざまである。また、投与される抗がん剤の種類により有害事象も様々であり、これらが GAs スコアに影響をおよぼして行くであろう。今後は、がん腫や治療レジメンごとのデータを集める必要がある。第二に、認知機能が低下している場合には、アンケート形式の尺度に影響が出る可能性があることである。そのため、MMSE 低下例ではアンケート形式の質問票よりも客観性の高い尺度を用いる方が全身状態の把握には有用であるかもしれない。近年、高次脳機能を反映する Frontal Assessment Battery

at bedside (FAB) が、MMSE よりも簡便かつ短時間で施行できる客観的な認知機能検査としてがん患者に対しても行われつつある。しかしながら、MMSE で拾い上げることが出来ない高次機能障害を FAB で検出できるかどうかについてはさらなる検討が必要である。第三に、本研究では、患者の居住形態を把握していたが、ソーシャルサポートに関する質問項目は取り入れていなかった。治療開始前の MMSE スコアが 18 であった独居例では、自己判断で内服抗がん剤をやめており、原病増悪のため 2 ヶ月めで終了となった。一方、同程度に MMSE スコアが低くても、常に同居人が外来に付き添い、内服抗がん剤の管理も行っていた患者では 10 ヶ月まで治療継続が可能であった。このことから、認知機能の評価と同様に治療開始前のソーシャルサポートの評価は重要かも知れない。

Hurria らが提唱する、Cancer-Specific Geriatric Assessment (CSGA) では、アンケート式の ADL/IADL や抑うつ評価尺度に加え、客観性の高い ADL 評価法として過去半年間の転倒回数、Timed Up and Go (TUG) test、さらに周囲のサポートの程度や社会資源の活用についての評価が含まれている。我々は現在、病状進行の早い膵がんを対象として、CSGA、VES-13、MMSE、そして FAB を加えた GAs を継続的に施行する前向き研究を進めている。

E. 結論

抗がん剤治療を予定している高齢の固形

がん患者において、CGA の継続実施が可能と考えられた。

社会支援評価尺度を含む CSGA 日本語版を用いて、現在、切除不能膵臓がんにおいて CGA の継続実施の意義を検討している。

CGA 入力システムの開発、認知機能変化の検討

A. 研究目的

わが国では超高齢化社会を迎えるとともに、高齢者のがん治療をおこなう機会が急増している。高齢者の治療を進めるに際しては、疾患だけではなく、加齢に伴う医学的機能変化や社会的・精神心理的な状況にも配慮をした総合的な評価を行い、リスクを同定して対応をする重要性が指摘されている。この手法は、高齢者総合機能評価 (Comprehensive Geriatric Assessment: CGA) と呼ばれ、海外、わが国を含め高齢者の包括的アセスメント手法として検討され、有用性が確立してきた。

同様に、The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) は、高齢者のがん治療における CGA を使用した研究をレビューし、CGA の有用性を示すとともに、今後 CGA 実施を推奨している。その推奨を受けて、CGA をがん治療用に特化させた Cancer-Specific Geriatric Assessment (CSGA) が提唱されている。CSGA は、高齢がん患者の合併症のリスク評価と、身体機能予備力を引き出す診療支援のために開発され、高齢がん患者の治療効果予測や安全性予測、がん治療医の意思決定支援にも応用されつ

つある。

一方、CGA は有用であるものの、臨床に应用するには人的、時間的な負担がかかる問題がある。CGA を応用するためには、CGA の利益がもっとも大きい一群をスクリーニングし、その群に対して CGA を用いた詳細な検討を加えることが現実的である。

海外においては、CGA のスクリーニングツールとして、Vulnerable Elders Survey (VES-13) や G8 等いくつかのスクリーニングツールが試みられ、その実施可能性が検討されている。わが国においても CGA を臨床に導入するために、スクリーニングツールを含めた実施可能性ならびに有効性を検討する必要がある。そこでわれわれはスクリーニングツールの導入を目指して、G8 を試行し、その実施可能性を検証した。

B. 研究方法

1. 対象

1) 対象

国立がん研究センター東病院に入院中の患者

2) 適格基準

(1) 国立がん研究センター東病院に入院中の患者

(2) 65 歳以上の患者

(3) 日本語の読み書きが可能である患者

(4) 本人からの同意が得られた患者

3) 除外基準

(1) 担当医が本研究の対象として不相当と判断した患者

4)デザイン

横断研究

2.評価項目と方法

1)調査項目

(1) 医学的、心理・社会的背景情報の収集

以下の情報を、カルテおよび面接にて調査する。

①背景情報：年齢、性別、教育歴、婚姻状況、同居家族の有無、身長、体重、BMI

②治療に関する情報：病名、(がんの組織型、病期)、既往歴、これまでの治療内容、内服薬調査、臨床検査データ、喫煙・飲酒歴

③全身状態：Performance Status (ECOG 基準による)

(2) Comprehensive geriatric assessment (CGA)

CGA の調査項目として、下記の 6 検査を施行する。これらの調査を行い、1 検査以上で陽性（障害あり）となった場合を、CGA 陽性（障害あり）と判断すると定義した。

①Activities of daily living (ADLs)

②Instrumental activities of daily living (IADLs)

ADLs は食事・排泄・歩行・入浴・更衣などの身の回りの動作を中心とし、IADLs は、買い物や食事の準備・公共の交通機関を利用した外出など、自立した社会生活に必要な活動を中心とした評価法である。世界的によく普及し、日本をはじめ各国で翻訳し、使用されている。

③Cumulative Illness Rating Scale in Geriatrics

(以下 CIRS-G)

CIRS-G は、高齢者の身体疾患を評価するツールである。13 臓器について、「0：障害なし」から「4：生命を脅かす恐れのある障害がある」の 5 点法で評価し、各 13 項目の点数を合計する。

④Mini Nutritional Assessment (以下 MNA)

MNA は、65 歳以上の高齢者のための栄養評価ツールである。4 つの簡単な質問と体重変化、BMI からなるスクリーニング用チェック項目を行い、スクリーニング合計得点 14 点のところ、得点が 12-14 点では、栄養状態良好、0-7 点では低栄養と診断する。得点が 8-11 点の場合は、低栄養の恐れあり (At risk) とする。

⑤Mini Mental State Examination 日本語改訂版 (MMSE-J)

MMSE は、世界で最も普及している簡易知能スケールであり、記銘・計算・文章構成能力・描画などを総合的に評価可能である。合計 30 点中、カットオフ値は 23/24 点である。日本語改訂版 (MMSE-J) の妥当性・信頼性は、既に示されている。

⑥Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

Patient Health Questionnaire-9 は、うつ病の存在・重症度を計測する自記式調査票である。質問は 9 項目の症状からなり、それぞれを最近 2 週間の間を「全くない」から「数日」「半分以上」「ほとんど毎日」までの 4 点法で記入する。「半分以上」「ほぼ毎

日」に相当する項目が5項目以上ある場合、感度 88%、特異度 88%でうつ病を検出可能であった。日本語の妥当性・信頼性は、既に示されている。

⑦G8

G8はBelleraがMNA質問紙から7項目と年齢を組み合わせて構成した質問紙である(Bellera, et al., Ann Oncol 2012)。G8はMNA short formと共通質問を持ち、栄養状態(MNA item A)、体重減少(MNA item B)、BMI(item F)、motor skills(item C)、心理状態(item E)、内服中の薬剤数(item H)、自己健康感(item P)を含む。また、上記とは別に、frailtyと関連する年齢を組み込み、MNAとの相同性を確保している。MNA質問紙については、すでに日本語訳があるため、今回はその日本語訳から相当する質問項目を抽出し、構成することとした。

3.調査方法

国立がん研究センター東病院にて抗がん治療を予定している患者に研究の趣旨を説明し、書面にて同意を得る。同意を取得後、記載に関する調査をおこない収集した。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコルは、倫理審査委員会の審査を受け、研究内容の妥当性、人権および利益の保護の取り扱い、対策、措置方法について承認を得ている。インフォームド・コンセントには十分に配慮し、参加もしくは不参加による不利益は生じないことや研究への参加は自由意思に基づくこと、

参加の意思はいつでも撤回可能であること、プライバシーを含む情報は厳重に保護されることを明記し、書面を用いて協力者に説明し、書面にて同意を得る。

C. 研究結果

対象・背景

国立がん研究東病院にて手術予定の肺癌を中心に連続的にサンプリングをおこない、同意の得られた者に対して総合的機能評価を実施した。144名より同意を得て、CGAを実施し、調査を完遂した。

G8の性能評価

CGAにおいて、ADL5点以下、IADL7点以下、MNA11点以下、CIRS-G grade3以上、MMSE 23点以下、PHQ-9陽性のいずれかに該当するものをCGA陽性と定義し、G8の総得点と比較した(表1)。

表1

	17点	16点	15点	14点	13点
感度	92.1%	77.2%	54.4%	33.3%	22.8%
特異度	12.9%	54.8%	83.9%	83.9%	100.0%
陽性適中率	79.5%	86.3%	92.5%	97.4%	100.0%
陰性適中率	30.8%	39.5%	33.3%	28.3%	26.1%
正診断率	75.2%	72.4%	60.7%	46.9%	39.3%

D. 考察

わが国において、高齢がん患者に対してG8を試行した。海外のcut off値14-15で設定すると、感度54%、特異度84%であった。

わが国の高齢者のがん医療を充実させるためには、高齢者医療で問題となるfrailtyをどのように扱うかが問題となる。CGAは、臨床的な障害を評価する方法とし

で重要であるが、評価に時間を要する問題があった。今回、G8を試行し、実施可能であったこと、あわせてスクリーニングとして、基本的な性能を持つことが明らかになった。

スクリーニングについては、海外でも検討が始まったばかりである。NCCNでは、Mini-CogとADL、IADLを組み合わせたスクリーニングツールを推奨している。今後、CGAの判定方法とあわせて、VES-13、G8その他のスクリーニングツールを比較検証し、cut off値の最適化を進め、臨床応用を検討する必要がある。

E. 結論

高齢がん患者に対してCGAのスクリーニングツールであるG8を実施し、その性能を検証した。その結果、実用に耐えうることが明らかとなった。

高齢化学療法患者を対象とした多施設臨床試験における日本語版CSGAの有用性に関する研究

A. 研究目的

切除不能大腸癌の高齢患者に対する国際的標準治療の確立を目的に、後期高齢者(75歳以上)および70-74歳の脆弱高齢者における治癒切除不能な進行/再発大腸癌(mCRC: metastatic colorectal cancer)患者を対象に、標準治療群であるフルオロピリミジン(5-FU/LVまたはカペシタビン)+BEV(ベバシズマブ)療法に対する、試験治療群のフルオロピリミジン+オキサリプラチン(mFOLFOX7、または

CapeOX)+BEV療法の無増悪生存期間(PFS: progression-free survival)における優越性をランダム化比較第III相試験にて検証する。当該臨床試験に附随して高齢者総合的機能評価を行い、将来の高齢者mCRC患者の治療方針決定ツールの開発を行う。

B. 研究方法

JCOG大腸がんグループを中心とした多施設共同第III相試験として行う。臨床試験の概要は、切除不能大腸癌と診断された75歳以上の患者を対象に、FOLFOX+bevacizumab(BV)療法の有用性を、5-FU/LV+BV療法とランダム化比較し、無増悪生存期間の優越性の検証により、神経障害を来すオキサリプラチンの併用が高齢者にも有用か否かを確認する。附随研究として、患者自己評価式有害事象(PRO-CTCAE)、Vulnerable Elders Survey(VES-13)、日本語版CSGA、QOL調査も行う。平成24年度より登録開始し、登録数は380名、登録期間は2.5年を予定する。

(倫理面への配慮)

「臨床研究の倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い、研究実施計画書を作成する。説明同意文書には、病状説明、臨床試験の説明、予想される利益と可能性のある不利益について、人権保護など、について患者本人から文書で自発的同意が得られるよう、高齢者にもわかりやすい説明文書を作成する。

C. 研究結果

3 施設で行われた日本語版 CSGA の feasibility study により使用上の大きな問題はなく多施設臨床試験の附随研究として使用可能であることが示された。平成 25 年 11 月末日までに IRB 承認施設が 56 施設、未承認施設がゼロとなった。また、平成 26 年 2 月 28 日までに計 52 例が登録された。今後、さらなる症例集積スピードの改善を期待している。さらなる改善を目的に経口剤適応の範囲を広めるなどプロトコル改訂をおこなう予定である。定期モニタリングにより有害事象発現状況および投薬状況においてプロトコル改訂を要する問題点はみられなかった。VES-13, QOL 調査をおこなっており、いずれも回収率は良好である。CSGA 日本語・電子版を用いた附随研究の試験計画書作成が進んでおり、JCOG データセンターと調整しているところである。

D. 考察

米国において同様の試験デザインで行われていた N0949 試験と本試験との統合解析により全生存期間の優越性の検証を行う予定であったが、N0949 試験の登録が 2 年で 30 例と進まなかったために NCI から中止勧告がだされ登録終了となった。結果として高齢者における切除不能進行再発大腸癌の標準治療の確立を目指した本試験の重要性がより増すこととなったが、当試験の進捗も厳しいものがあり、高齢者を対象としたランダム化比較試験施行の困難さに直面している。高齢者対象の試験の特殊性を臨床

試験終了後に VES-13 や CSGA が実臨床で使用されるよう簡便に使用できるツールの開発も大変重要である。JCOG 大腸がんグループによる多施設共同試験にて使用することでツールの有用性を検討することが可能となるとともに、参加施設の中でも high volume center で使用経験を積むことにより、このようなツールの実用化がより現実味を帯びてくることになる。JCOG 試験に参加する少しでも多くの施設に CSGA をおこなえるような体制整備作りが今後の課題である。また臨床試験の附随研究としての CSGA では、臨床試験に登録できない、より脆弱な高齢者の評価ができないことになる。よって、より一般的な、臨床試験の適格性にマッチしない患者も含めた高齢者機能評価研究を行う体制作りが必要である。

E. 結論

切除不能高齢者大腸がんの標準治療の確立を目指して多施設臨床試験を開始し、その附随研究として高齢者機能評価を準備している。同様の試験デザインで行われていた米国 N0949 試験は登録不良の為に試験中止となり、当試験も 1.5 年で 52 例と登録に苦戦している。今後、登録が進むようプロトコル改訂を行うとともに、CSGA を附随研究として進めていくための体制作りが急務である。また臨床試験の適格条件にマッチしない、より脆弱な高齢者を対象とした CSGA 研究を別途行えるよう体制整備することが必要である。

高齢がん患者における QOL 評価

A. 研究目的

高齢者がん治療では、若年者に比べると、生存期間の延長効果は小さくなる一方で、有害事象出現頻度および程度が高くなる傾向にあるために、リスク/ベネフィット・バランスが小さくなる。そのような中で高齢者がん治療における治療選択は、若年者と比べて、より QOL を重視する傾向にあるといえる。例えば生存期間の延長が得られても副作用が強いがために有意に QOL を低下させるような治療法を選択しない高齢者も中には存在すると考えられる。

こうした背景のもと、本研究班における研究の一環として、JCOG 1018(高齢切除不能進行大腸癌に対する全身化学療法に関するランダム化比較第Ⅲ相試験)において、EQ-5D を用いた QOL 評価を行っている。EQ-5D は、さまざまな臨床現場で使用されているバリデーションされた標準的な QOL に関する自己報告評価項目で、日本語版としてもバリデーションされている。本試験では、EQ-5D を治療前、治療開始 3 か月後、6 か月後、9 か月後、12 か月後に評価し、治療開始後の EQ-5D 効用値が治療前と比較して改善した患者の割合(QOL 非悪化割合)を群間で比較する。

B. 研究方法

JCOG 1018 において登録時 QOL 調査を行うことのできた患者を対象とし、治療開始後 12 か月時点までの QOL 評価を行う。QOL 調査票は EQ-5D を用いる。

<EQ-5D の設問内容>

1) 移動の程度

- ①歩き回るのに問題はない
- ②歩き回るのにいくらか問題がある
- ③ベッド(床)に寝たきりである

2) 身の回りの管理

- ①身の回りの管理に問題はない
- ②洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある
- ③洗面や着替えを自分でできない

3) ふだんの活動(例:仕事、勉強、家事、家族・余暇活動)

- ①ふだんの活動を行うのに問題はない
- ②ふだんの活動を行うのにいくらか問題がある
- ③ふだんの活動を行うことができない

4) 痛み/不快感

- ①痛みや不快感はない
- ②中程度の痛みや不快感がある
- ③ひどい痛みや不快感がある

5) 不安/ふさぎ込み

- ①不安でもふさぎ込んでもいない
- ②中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
- ③ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

上記回答結果に基づき、EQ-5D 効用値(日本版)を算出し、QOL 改善割合を治療群間で比較する。

本試験では QOL 調査のコンプライアンスを保つために QOL 調査事務局を設置し、下記の手順に基づいて郵送方式で QOL 調査の進捗管理を行う。

<登録時調査票>

本試験の開始前にあらかじめ、各参加施設の施設コーディネーター宛に 20 部程度を一括して郵送しておくので、それを各施設で保管しておき適宜使用する。

<治療開始後調査票>

各々の調査予定日から 2 週間前の時点において、QOL 研究事務局が担当医もしくは QOL 調査を担当する CRC 宛に郵送する。この調査票には登録番号がプレプリントされているため、QOL 研究事務局より指定された患者以外の調査には使用できない。

<調査票記入と返信>

調査票への記入は患者自身が行い、返信用の封筒に封をして投函してもらう。ただし、患者が封をした後の調査票は担当医もしくは QOL 調査を担当する CRC が受け取って投函してもかまわない。

(倫理面への配慮)

QOL 調査票には個人情報記入欄を設けず、匿名化されたデータを集計に用いるなどの配慮を行った。

C. 研究結果

2014 年 1 月 25 日時点での進捗状況は、以下の通りである。

【全登録数】 46 例

【登録時】回収済 45 例、未回収 1 例

【3 か月後】回収済 30 例、予定日前 10 例、未回収 2 例、評価欠損 4 例（死亡または全身状態悪化 4）

【6 か月後】回収済 18 例、予定日前 21 例、未回収 0 例、評価欠損 7 例（死亡または全

身状態悪化 6、その他 1）

【9 か月後】回収済 12 例、予定日前 26 例、未回収 0 例、評価欠損 8 例（死亡または全身状態悪化 7、その他 1）

【12 か月後】回収済 4 例、予定日前 33 例、未回収 1 例、評価欠損 8 例（死亡または全身状態悪化 7、その他 1）

D. 考察

QOL 評価が予後因子となりうるかどうかの探索的な検討も併せて行う予定である。具体的には治療開始前の QOL 評価と奏効割合、全生存期間、無増悪生存期間、有害事象との関連を検討する。また、高齢者や脆弱高齢患者では無増悪生存期間および全生存期間が短く、全般に Grade 3 以上の毒性が増加し、QOL が悪化するとされており、本試験の登録時に行う高齢者機能評価結果が QOL 悪化の予測因子となるか否かについても探索的に検討を行う。

E. 結論

高齢がん患者における QOL 評価を、JCOG 1018 試験における附随研究として実施中である。データ収集完了後、高齢者機能評価結果のアウトカム予測能評価の一つとして QOL 悪化を指標とする探索的な検討を行う予定である。

血液がん患者における高齢者総合的機能評価に関する研究

A. 研究目的

高齢がん患者の急増にも関わらず、相応