

しい医療やケアのあり方に関する知見は乏しい。高齢者は抗がん治療の副作用などに脆弱であることも多いことから、身体機能、精神・認知機能などに関する包括的評価を行うことで、そのような脆弱性を有する患者を同定する試みが行われるようになってきている。本研究の目的は、高齢血液がん患者の初回化学療法前に高齢者総合的機能評価を実施し、どのような問題がどの程度の頻度で存在するかを明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は、名古屋市立大学病院に入院した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歳以上のがん患者とした。適格性を満たす患者に対して、抗がん治療開始前に下記の項目より構成される高齢者総合的機能評価を行った。

・日常生活動作(ADL)、手段的日常生活動作(IADL): Barthel Index によって日常生活動作を、Lawton Index によって手段的日常生活動作を評価した。Barthel Index では90点以下、Lawton Index では3点以下を障害ありとした。

・合併症: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)を用いて評価を行った。14領域について5段階で各領域の重症度を評価するもので、総得点を問題が存在していた領域の数で除した値を重症度指数とし、2点以上を障害ありとした。

・栄養状態: Body Mass Index(BMI)を用いて評価し、22未満を障害ありとした。

・抑うつ: 自記式質問票 Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)を用いて評価した。抑うつ症状を尋ねる9項目と、気持ちの問題による日常生活への支障を問う1項目からなる。各症状について直近2週間にどの程度の頻度で症状が出現するかを問うており、「半分以上」または「ほとんど毎日」という回答が5項目以上であった場合を障害ありとした。

・認知機能障害: 客観的評価尺度 Mini-Mental State Examination (MMSE)を用いた。30点満点であり、低得点ほど認知機能障害が重篤であることを示す。24点未満を障害ありとした。

・脆弱性: ADL、IADL、合併症、栄養状態、抑うつ、認知機能障害の6項目のうち2項目以上で障害ありとされる場合を脆弱性あり定義した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋市立大学大学院倫理審査委員会の承認を得て行った。本研究への協力は個人の自由意思によるものとし、本研究に同意した後でも随時撤回可能であり、不参加・撤回による不利益は生じないことを文書にて説明した。また、得られた結果は統計学的な処理に使用されるもので、個人のプライバシーは厳重に守られる旨を文書にて説明した。本研究への参加に同意が得られた場合は、同意書に参加者本人からの署名を得た。また同意能力がないと判断される場合は、患者から口頭での同意と代諾者からの文書による同意を得た。

C. 研究結果

86名の患者より有効データを得た。平均年齢は74歳、男性47名(54%)、診断は悪性リンパ腫が64名(74%)、多発性骨髄腫が22名(26%)であった。診断時のECOG PSが2またはそれより不良である患者は25名(29%)であった。

総合的機能評価の結果、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%)、認知機能障害(17%)などがあげられた。また52%(95%信頼区間: 42-63)の患者が脆弱性の定義に相当した。

D. 考察

高齢血液がん患者は、初回治療開始前の時点において、様々な問題を有していることが示唆された。また約半数の患者が脆弱性を有していると考えられる状態にあることが示された。

E. 結論

高齢血液がん患者が様々な問題を有していることが明らかになったことから、日常臨床においても高齢者総合的機能評価を実施し、これらの問題を同定し、また問題に応じた対応を行うことが、高齢がん患者への医療やケアとして重要であると考えられる。

一方で多忙な日常臨床においてこのような包括的評価を全例に実施することは困難であると推測されることから、今後、

高齢がん患者の高齢者総合的機能のスクリーニング方法の確立などが望まれると考えられた。

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

A. 研究目的

前年度まで急性期病院に入院となった高齢担癌患者の主に現状調査、入院時のCGA7 および JABC ランクと治療法選択との関係を調べてきた。その結果有癌超高齢者ではCGA7 総得点が高く、ADLの保たれている群で積極的治療が行われる傾向があったが、担癌患者の60%は緩和・保存療法が選択されていること、治療法選択は65%が家族により決定されており、患者本人の意向によるのは20%という現状が浮かび上がった。今年度はこのような治療方針を選択した高齢癌患者の予後調査を行い、選択した治療方針にたいする医療的意義、本人・家族の満足度などを検討する。

B. 研究方法

2009年1月1日から2012年10月31日までに当科入院となった患者1,363名中担癌患者89名中、入院中の死亡例と2013年2月28日時点で当院への継続通院が確認された患者を除いた64例を対象に、下記の項目についてアンケート調査を行う。①生存/死亡の確認、②生存者についてはアンケート調査時の居住場所、③死亡者では死亡年月日、死亡場所の確認、

④今回のがん治療に関する本人・家族の意見等の4項目。調査にあたっては本人が告知されていない場合を考慮し、あらかじめカルテに記載されていたキーパーソンに電話連絡し、アンケート用紙送付け許可の得られた症例を対象に予後調査を行った。

(倫理面への配慮)

情報はすべて匿名化し、プライバシーの保護には十分配慮している。またカルテ調査であり、有害事象としての身体的問題は生じないと考える。またアンケート調査については当院の倫理委員会の承認を得た上で、アンケート用紙送付け前に本人あるいはご家族に電話連絡し、了解の得られた方のみアンケート調査を行った。

C. 研究結果

予後調査の対象となった64例中電話連絡のついた58例にアンケート用紙を送付けた。返答のあったのは41例(前立腺癌患者17例、前立腺癌以外の癌患者24例)だった。生存例は前立腺癌患者が4例(全例ホルモン治療継続例:積極的治療群)、その他の癌患者が5例(積極的治療群3例:胃癌術後、食道癌ESD後、膀胱癌術後、保存的治療群2例:肺癌、乳癌)だった。退院後死亡例の生存日数の中央値は前立腺癌患者(17例)が252日、その他の癌患者(19例)が130日だった。癌種に関わらず死因の65%は癌死だが、35%は誤

嚥性肺炎や心不全、脳梗塞など老年症候群によるものだった。急性期病院入院後自宅に退院した例は前立腺癌患者が2例、最後を自宅迎えた例は4例、その他の癌患者では自宅に退院したのが4例で全員が自宅で最後を迎えていた。残りの症例は急性期病院入院後一般病院あるいは介護施設に移り、そこで最後を迎えていた。

入院中の癌治療方針の決定に対する本人・家族の意見の中でもっとも多かったのは「高齢なので本人に負担のかかる(つらい)治療は望まなかった」という意見で、次いで「今回の治療はつねづね本人が望んでいた方針である」という意見が多く、また「高齢のため手術などの治療は困難と医師より言われたため」という意見も寄せられていた。

D. 考察

前年度までの検討より、高齢者では癌の治療方針決定に当たり癌種(前立腺癌 vs 前立腺以外の癌)によって分けて考える必要があると考えられたため、今回の予後調査でも前立腺癌と前立腺癌以外の癌にわけて検討を行った。調査時点での前立腺癌患者の生存者は24%、全例が積極的治療群であり、その他の癌患者の生存者は21%、その60%は積極的治療群に属しており、癌種に関わりなく積極的治療群の方が生存者が多い、と考えられた。この中でその他の癌患者の生存者は、比較的早期の癌に対して治療を行った症例と考えられた。

前年度のカルテ調査から、前立腺癌患者では治療方針決定に本人の意志が反映される一方、前立腺癌以外の癌患者では本人の意志よりも家族によって治療方針が決められているケースが多いという結果が得られていたが、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理解できた。

急性期病院入院後担癌患者の自宅復帰率は約45%と低く（一般患者では65%）、多くは入院を契機に自宅に戻れず介護施設や一般病院に移るとというのが前年度までの結果であったが、前立腺癌患者では一般病院や介護施設を経由して自宅に戻った例もあった。また、自宅に戻った症例では癌種に関わらず、最後を自宅で迎えていた。退院後の生存期間は前立腺癌患者で約8ヶ月、他の癌患者で約4ヶ月である。介護施設とりわけ療養型病床群などの終末期担癌患者が入所可能な施設が減少している現在、急性期病院入院後、高齢癌患者が在宅生活に戻ることが可能かどうかをどう判断するのか、またどうすれば在宅に戻ることが可能なのか、高齢癌患者の最後の数ヶ月を在宅などでどう支えていくかが今後の検討課題となる。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。

E. 結論

高齢癌患者でも癌種、癌の時期により積極的治療は生存延長につながる。また治療方針の決定については家族の意見の中に本人の意志が含まれていると考えられた。総合機能評価や寝たきり度、老年症候群の評価は急性期病院入院後の高齢癌患者の在宅復帰を目指すにあたり、社会的サポートを組み立てる重要なツールとなりうる。

高齢者の診療の質指標に関する研究

A. 研究目的

1990年代より米国では高齢者の診療の質に関して評価が行われてきた。我々はこれまで「医療機関におけるがん診療の質を評価する指標の開発とその計測システムの確立に関する研究」班において診療の質を評価するための指標である Quality Indicator (QI) を策定し、がん診療の評価活動を行ってきた。しなしながら、高齢者に焦点をあててがん診療の評価の検討は行ってこなかった。本研究の目的は、患者年代ごとに QI スコアを算出し比較検討を行うことである。

B. 方法

任意参加のがん診療連携拠点病院7施設において、2010年に当該施設を受診し治療を受けた5大がん（胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌、肝癌）患者を対象とした。

使用したデータは、院内がん登録とDPCを各施設で共通の匿名IDで両者を連結可

能にしたものを使用した。患者背景情報および腫瘍の組織系、TNM ステージを院内がん登録から収集し、DPC (E/F ファイル) から診療行為情報を収集した。診療行為の特定には、「診断群分類を用いた急性期医療、亜急性期医療、外来医療の評価手法の開発に関する研究」班の平成 23 年度報告書に添付されているレセプト電算コードマスターより、がん治療に関わるものを抽出して利用した。

がん対策における管理評価指標群の策定とその計測システムの確立に関する研究班にて開発された 206 個の QI より、上述のデータで計算可能な 10QI を測定した。表 1 に今回測定した QI の一覧を示す。患者年代ごとに QI の実施率の比較検討を行うため、患者の年代を、65 歳未満、65-74 歳、75-79 歳、80-84 歳、85 歳以上の 5 群に分け比較をした。

(倫理面への配慮)

本研究は国立がん研究センター倫理委員会の承認を得て行った。

C. 結果

表 2 に研究対象者の背景を記述する。計 4785 人が対象となった。手術を主に治療を受けた割合は、65 歳未満で 61%であったのに対して、年代が上昇するごとに 56%、54%、47%、41%と減少していった。

図 1 に各 QI の患者年代別の実施率を示す。検査実施に対する QI (浸潤性乳癌に対する HER2 検査、肝切除前の ICG 検査) の実施率

は、どの年代でも高値であった。一方で、術後の補助療法に関する QI (pStageII~III の胃癌に対する術後化学療法 (範囲: 0%~88%)、pStageIII の大腸癌に対する術後化学療法 (範囲: 14%~74%)、乳房温存術後の放射線療法 (範囲: 11%~76%)、乳房切除後の高リスク乳癌に対する放射線治療 (範囲: 0%~50%)) は、年代が上昇するごとに実施率は低下していった。有害事象予防の QI として、催吐高リスクの抗癌剤へのアプレピタント、5HT3 阻害剤、デキサメサゾンとの投与の実施率は、年代が上昇するごとにわずかに実施率が低下する傾向があった (42% vs 48% vs 37% vs 33%)。

D. 考察

治療前検査に関わる QI では患者年代の上昇に伴う変化はあまりみられなかったが、治療や術後補助療法に関する QI では QI 実施率は年代の上昇と共に著明に低下した。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。

治療前の検査に関しては、高齢者においても治療前には若年者と同様に検査が実施されていると考えられる。治療や術後補助療法は、有害事象の観点から高齢で併存症がある場合には、必ずしも有益ではないため実施率が低下していると考えられる。しかしながら、有害事象予防のための QI に関しても年代が上昇するごとに実施率は若干低下する傾向にあった。Askari らが報告している高齢者の QI 測

定の結果のシステマティックレビューによると、278 個の QI のうち実施率が 50% 未満であったものは 141 個であったと報告しており、高齢者のがん診療の質に関してもいまだ改善すべき点が多いと考えられる (PLoS One. 2011; 6: e28631)。今回の研究結果からは高齢者のがん診療において、特に有害事象予防に関する診療の質に改善の余地がある可能性が示唆された。

本研究では、院内がん登録を用いることで、診療情報請求のデータに欠落している患者背景や腫瘍情報に関する信頼のおけるデータを採取することが可能であった。効率的なデータ収集が可能となったことで、今後はさらに対象施設を拡大することで日本全体の高齢者のがん診療

の質指標の実施率に迫ることが可能であると考えられる。

本研究の限界は、QI が実施されなかった原因に関する情報が不明な点である。診療の質の実際に迫るためには、QI 実施がされなかったことに納得のいく理由があるのか、そうでないのかを知る必要があると考えられ、一部の施設で病歴からのデータ収集を同時に行うことで理由の有無の確認を行う予定である。

E. 結論

有害事象予防の QI に関して、年代が上昇するとともに実施率はやや低下傾向であり、高齢がん患者に対しての診療の質の改善の可能性が示された。今後、対象施設を拡大しさらなる検討を行う予定である。

表 1. 標準診療の内容

乳癌	浸潤性乳癌における HER-2 検査 70 歳以下の乳房温存術後の放射線療法 (術後 7 ヶ月以内) 乳房切除後・再発ハイリスク (p T2/pN2, 3) 症例への放射線療法
肺癌	cStageI~II の非小細胞肺癌への手術切除施行 pStageII~IIIA の非小細胞肺癌の術後化学療法 (プラチナ製剤を含む)
胃癌	pStageII~III の胃癌への S1 術後化学療法 (術後 6 週間以内の退院例)
肝癌	初回肝切除例への ICG15 分の測定
大腸癌	pStageIII の大腸癌への術後化学療法 (8 週以内) 嘔吐高リスクの抗がん剤への 3 剤による予防的制吐剤 (セロトニン阻 支持療法 害剤、デキサメタゾン、アプレピタント) 外来麻薬開始時の緩下剤処方

表 2. 対象者の背景

患者年代 (歳)	<65	65-74	75-79	80-84	85 ≤	P
N	2103	1363	646	448	225	

性別 (%)						
女性	59	44	39	41	52	<0.001
臓器 (%)						
胃	20	27	25	35	28	<0.001
大腸	21	23	25	19	28	
肝臓	5	6	7	4	5	
肺	15	26	32	31	29	
乳腺	39	17	11	10	9	
手術 (%)						
有り	61	56	54	47	41	<0.001
化学療法 (%)						
有り	43	38	27	22	11	<0.001
放射線治療 (%)						
有り	31	18	16	18	20	<0.001

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 長島 文夫 杏林大学医学部腫瘍内科 准教授
研究協力者 北村 浩 杏林大学医学部腫瘍内科 医員
研究協力者 宮島 謙介 杏林大学医学部腫瘍内科 非常勤研究員

研究要旨 CGAは治療開始前だけでなく、治療中にも実施することが報告されているが、その意義は不明である。我々は継続して評価を行う継続実施可能性について検討した。①化学療法を開始する高齢がん患者を対象に、Geriatric Assessments (GAs)を開始前と治療開始後2ヶ月ごとに実施した。GAsは、基本的ADL、MMSE、手段的ADL、Vitality IndexおよびGeriatric Depression Scale (GDS) 15、VES-13の6項目である。これらを繰り返し実施可能かどうかについて評価した。治療開始前と開始後の実施が可能で、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。また、観察期間中のこれらのスコアおよびPSを独立変数としたoverall survival (OS)との関連について、年齢調整下でCox比例ハザードモデルにて解析した。患者は2011年7月から2013年5月までの間に杏林大学附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21名(年齢中央値76.6±6.7歳)。21名全例においてfeasibilityは良好(実施可能)であり、19名(90.4%)が継続観察可能であった。継続観察されていたが原病増悪以外の理由でGAsを途中で終了したものは2例(9.6%)であった。また、2ヶ月ごと継続したGAs各項目のスコアとPSおよびOSとの関連性については、Cox比例ハザードモデルでMMSEスコア、VES-13スコアについて年齢調整下で有意な関連を認めた(MMSE; HR0.899(0.821-0.983), $P=0.02$. VES-13; HR1.237(1.021-1.500), $P=0.03$. PS; HR0.933(0.773-1.127), $P=0.473$. 95%CI)。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。②高齢者膀胱癌患者を対象としてゲムシタピン(以下GEM)単独化学療法を初回治療で行い、CSGA(日本語版)、認知機能・高次脳機能検査を施行し、化学療法施行前後の変化を経時的に観察する前向き試験を計画し、杏林大学倫理委員会の承認を受け、患者登録を開始した。

A. 研究の背景・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。その後いくつかの施設から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っ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歳以上の切除不能膀胱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くるであろう。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。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. Inada-Inoue M, Ando Y, Kawada K, Mitsuma A, Sawaki M, Yokoyama T, Sunakawa Y, Ishida H, Araki K, Yamashita K, Mizuno K, Nagashima F, Takekura A, Nagamatsu K, Sasaki Y: Phase I study of pazopanib alone or combined with lapatinib in Japanese patients with solid tumors, *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 Jan 24. [Epub ahead of print]
2. Sunakawa Y, Furuse J, Okusaka T, Ikeda M, Nagashima F, Ueno H, Mitsunaga S, Hashizume K, Ito Y, Sasaki Y: Regorafenib in Japanese patients with solid tumors: phase I study of safety, efficacy, and pharmacokinetics, *Invest New Drugs*. 2014.Feb:328(1):104-12
3. 長島文夫、北村浩、古瀬純司、須藤紀子、松井敏史、神崎恒一、東尚弘、中村文明。「高齢者のがんに対する総合的機能評価」*腫瘍内科*, 13(2): 182-185, 2014
4. 春日章良, 北村浩, 長島文夫, : 膵・胆道癌薬物療法: 臨床試験を読む! —最新の動向と実地診療へのインパクト—, 遠隔転移を伴う膵癌に対するゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法の第Ⅲ相試験. *胆と膵* 34(8):619-624, 2013.
5. 古瀬純司, 長島文夫: がん化学療法の役割と実践. *杏林医学会雑誌* 44(2):65-69, 2013.

6. 中澤潤一, 成毛大輔, 春日章良, 北村浩, 高須充子, 長島文夫, 森内昭博, 古瀬純司: 最近の肝細胞癌の診断と治療. 肝細胞癌治療後の抗ウイルス療法 (HBV, HCV). *コンセンサス癌治療* 12(2):109-111, 2013.
7. 長島文夫: これだけは押さえておきたいがん化学療法の薬—抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬—はや調ベノート. 分子標的薬: 抗体薬 パニツムマブ (解説/特集). *プロフェッショナルがんナーシング別冊*:36-37, 2013.
8. 長島文夫: これだけは押さえておきたいがん化学療法の薬—抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬—はや調ベノート. 分子標的薬: 抗体薬 ベバシズマブ (解説/特集). *プロフェッショナルがんナーシング別冊*:38-39, 2013.
9. 成毛大輔, 春日章良, 中澤潤一, 北村浩, 高須充子, 長島文夫, 古瀬純司: 薬剤性消化器障害とその対策. 抗癌剤による消化管障害の現状と対策 (除分子標的薬). *成人病と生活習慣病* 43(3):382-386, 2013.
10. 古瀬純司, 成毛大輔, 春日章良, 中澤潤一, 北村浩, 高須充子, 長島文夫: 消化器癌化学療法—新たなエビデンスを求めて. 肝細胞癌に対する全身化学療法の新展開. *臨床消化器内科* 28(3):323-329, 2013.
11. 古瀬純司, 成毛大輔, 春日章良, 中澤潤一, 北村浩, 高須充子, 長島文夫: 胆道癌, 膵癌に対する個別化治療の新展開. 癌診療における個別化治療の位置づけ—新規薬剤を中心に—. *胆と膵* 34(2):113-117, 2013.

学会発表

1. Kitamura H, Nagashima F, Miyajima K, Ando M, Takasu A, Kasuga A, Naruge D: Continuous Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) Scores could provide prognostic indicators for elderly cancer patients, *International Society Of Geriatric Oncology (SIOG) 2013 Annual Conference, Denmark, 24-26 October, 2013*.
2. Kasuga A, Okano N, Naruge D, Kitamura H, Takasu A, Nagashima F, Furuse J:

- Salvage chemotherapy of fixed dose rate gemcitabine and S-1 combination therapy (FGS) for gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer, The European Cancer Congress 2013. abstr 2641, Netherlands, 30 September, 2013.
3. Arima S, Shimizu K, Okamoto T, Toki S, Kasuga A, Kitamura H, Takasu A, Nagashima F, Sugiyama M, Furuse J: A multicenter phase II study of gemcitabine plus S-1 chemotherapy for advanced biliary tract cancer. The European Cancer Congress 2013. abstr2620, Netherlands, 30 September, 2013.
 4. Shibasaki H, Minowa Y, Ayukawa H, Yokokawa A, Hosoda K, Ishii K, Nagashima F, Furuse J, Furuta T: Simultaneous measurement of irinotecan and its metabolites in human plasma by HPLC with fluorescence detection, International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, USA, 22-26 September, 2013.
 5. 北村浩, 長島文夫, 宮島謙介, 古瀬純司, 須藤紀子, 奥山徹, 明智龍男, 小川朝生, 安藤昌彦: 継続的な高齢者総合機能評価は高齢がん患者の予後予測因子となりうる. 第26回日本サイコオンコロジー学会総会, 大阪市, 2013年9月21日.
 6. 長島文夫, 小川朝生, 濱口哲弥, 古瀬純司, 安藤昌彦, 北村浩, 春日章良, 高須充子, 成毛大輔, 岡野尚弘: 高齢のがん患者における高齢者総合的機能評価の開発. ワークショップ 10 ハイリスク患者に対するがん化学療法の適応基準. 第11回日本臨床腫瘍学会, 仙台市, 2013年8月30日.
 7. 小川朝生, 長島文夫, 濱口哲弥: Cancer-Specific Geriatric Assessment (CSGA)日本語版の開発: 第11回日本臨床腫瘍学会, 仙台市, 2013年8月30日.
 8. 三輪啓介, 藤田健一, 市川度, 河原香織, 長島文夫, 古瀬純司, 佐々木康綱: 転移再発大腸癌のホルマリン固定標本における KRAS 遺伝子変異測定と比較検討. 第11回日本臨床腫瘍学会, 仙台市, 2013年8月30日.
 9. 有馬志穂, 清水京子, 岡本友好, 土岐真朗, 成毛大輔, 春日章良, 北村浩, 高須充子, 長島文夫, 杉山政則, 古瀬純司: 進行胆道癌に対する塩酸ゲムシタピンと TS-1 併用化学療法(GS 療法)の第II相臨床試験. 日本消化器病学会大会, 東京, 2013年10月9日-11日.
 10. 北村浩, 長島文夫, 有馬志穂, 成毛大輔, 春日章良, 高須充子, 古瀬純司: 高齢者がん薬物療法における高齢者機能評価の臨床開発. 日本消化器病学会総会, 鹿児島市, 2013年3月23日.
 11. 高須充子, 春日章良, 北村浩, 成毛大輔, 有馬志穂, 長島文夫, 古瀬純司: 当科における原発不明腺癌症例の検討. 日本消化器病学会総会, 鹿児島市, 2013年3月23日.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
特記すべきことなし。

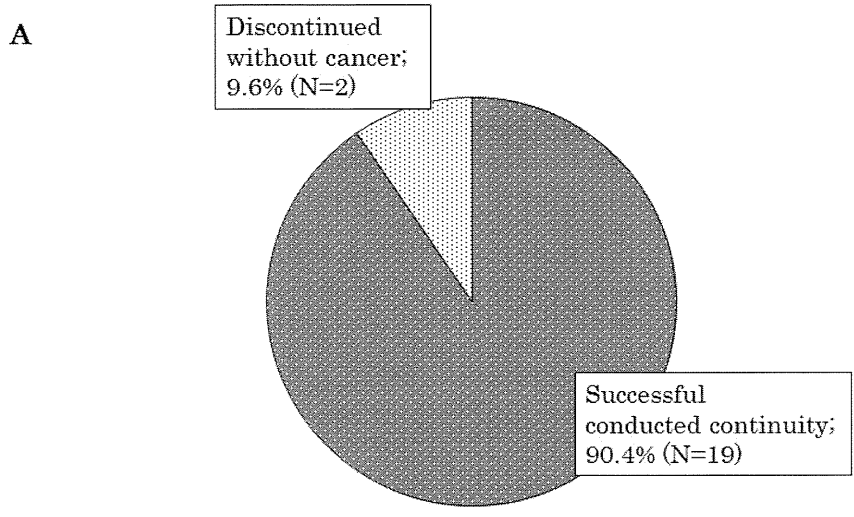


Figure 1. (A) Conducted Continuity of CGA; The successful conducted continuity was in the nineteen patients (90.4%). Two patients were discontinued by another reason of cancer progression (9.6%).

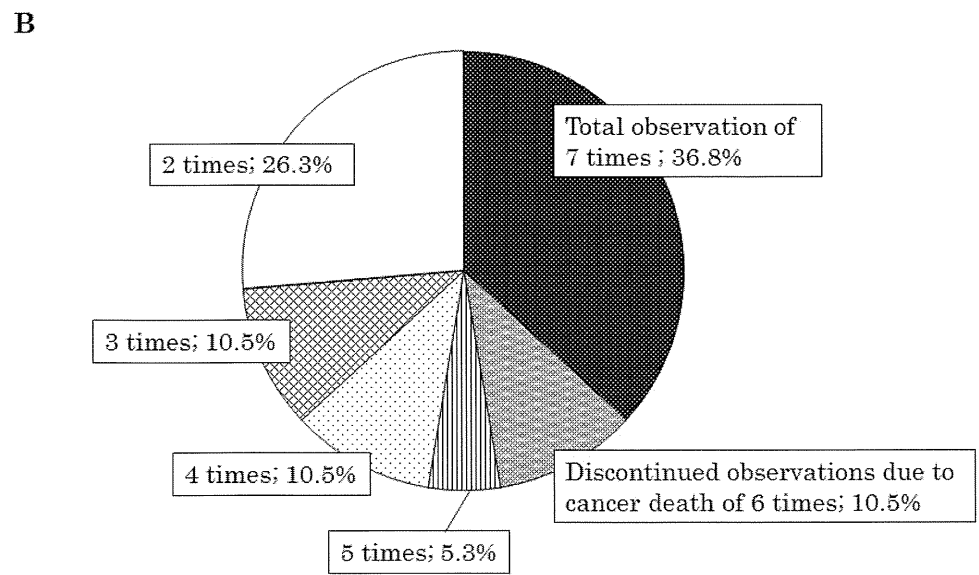


Figure 1(B) . The seven patients (36.8%) completed the total observation of 7 times (12 months). The twelve (63.2%) were terminated along the way ($2 \leq \text{times} \leq 6$) because of their cancer progressions.

		Pts (N=21)	Percent
Age(years old)			
	Median	76	
	Range	67-86	
Gender			
	Male	14	(66.7%)
	Female	7	(33.3%)
ECOG(PS)			
	0	11	(52.4%)
	1	8	(38.1%)
	2	2	(9.5%)
Primary tumor			
	Colorectal	6	(28.5%)
	Pancreas	4	(19.0%)
	Stomach	3	(14.3%)
	Liver	3	(14.3%)
	Biliary tract	3	(14.3%)
	Esophagus	1	(4.8%)
	Duodenum	1	(4.8%)
Clinical Stage(UICC)			
	III	3	(14.3%)
	IV	18	(85.7%)
Treatment			
	Colorectal		
	Capecitabine	2	(9.5%)
	FOLFOX+Bevacizumab	1	(4.8%)
	FOLFOX+Cetuximab	1	(4.8%)
	CapeOX	1	(4.8%)
	Cetuximab	1	(4.8%)
	Pancreas		
	Gemcitabine(GEM)	4	(19.0%)
	Stomach		
	S1	2	(9.5%)
	S1⇒Pacitaxel	1	(4.8%)
	Liver		
	Sorafenib	3	(14.3%)
	Biliary tract		
	GEM+Cisplatin(CDDP)	3	(14.3%)
	Esophagus		
	5-FU+CDDP	1	(4.8%)
	Duodenum		
	S1	1	(4.8%)

Table 1. Characteristics of patients.

A

Scales	Age-Adjusted	
	Hazard Ratio	<i>P</i>
BADL	0.979 (0.955-1.004)	0.095
MMSE	0.899 (0.821-0.983)	*0.020
Vitality Index	0.661 (0.410-1.065)	0.089
VES-13	1.237 (1.021-1.500)	*0.030
IADL	0.990 (0.976-1.005)	0.198
PS	0.933 (0.773-1.127)	0.473

B

Scales	Age, PS-Adjusted	
	Hazard Ratio (95%CI)	<i>P</i>
BADL	0.979 (0.955-1.004)	0.101
MMSE	0.901 (0.824-0.985)	*0.022
Vitality Index	0.643 (0.396-1.044)	0.074
VES-13	1.276 (1.041-1.564)	*0.019
IADL	0.989 (0.973-1.004)	0.143

Table 2. (A)Age-adjusted Cox proportional-hazards analysis.

(B)Age, PS-adjusted Cox proportional analysis. 95% CI, P<0.05

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

CGA 入力システムの開発、認知機能変化の検討

研究分担者 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

研究要旨 高齢化社会を迎え、患者個々の病態を総合的に評価する方法の確立は、がん患者の苦痛の軽減のみならず、合併症発症予防、がん治療の効果を最大に引き出す面からも検討されなければならない。われわれは、わが国に CGA を導入し、その臨床使用法を検討することを目的に、Cancer Specific Geriatric Assessment (CSGA) 日本語版を開発し、実施可能性を検討した。本年度は、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。

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