

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。

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

高齢者小細胞肺癌における二次治療に関する研究

研究分担者 軒原 浩 国立がん研究センター 呼吸器内科 医長

研究要旨 本研究の目的は、高齢者小細胞肺癌の二次治療の実施割合と治療効果、安全性について、後方視的検討を行い、高齢者小細胞肺癌の二次治療の状況を明らかにすることである。初回化学療法を行った71歳以上の小細胞肺癌患者171例を対象に、後方視的検討を行った。高齢者小細胞肺癌患者に対する二次化学療法の実施割合は71歳以上で62%、75歳以上でも56%であった。二次化学療法を実施しなかった理由はPS増悪を含む病勢の悪化が最多で、高齢のみが未実施の理由になった割合は低かった。二次化学療法を実施した患者における奏効割合は71歳以上で36%、75歳以上で38%であり、進展型小細胞肺癌患者での生存期間中央値は71歳以上で8.6カ月、75歳以上で7.9カ月であった。重篤な有害事象として、発熱性好中球減少症、血液毒性が認められた。本研究で対象となった患者では、非高齢者と同程度の治療効果と安全性が認められたことから、高齢者であっても適切に患者選択を行い、二次化学療法の施行を検討すべきであると考えられた。

A. 研究目的

わが国における肺癌死亡数は増加しており、1998年以降がん死亡の第1位となっている。わが国の2012年の統計では、全肺癌死亡数71518人/年に対し、70歳以上の肺癌死亡者数は52287人/年(73%)を占める。社会の高齢化に伴い、がん患者の高齢化も進んでおり、70歳以上の肺癌患者実数、割合ともに増加傾向である。そして膣がん、胆道がん、肝がんに次いで予後不良な肺癌の中でもさらに予後が悪いのが小細胞肺癌であり、肺癌全体のおよそ10%を占める。

高齢者小細胞肺癌に対する初回治療についてはいくつかの臨床試験が実施さ

れている。しかし、二次治療については限られた報告しかない。高齢者小細胞肺癌の二次治療の実施割合と治療効果、安全性について、後方視的検討を行った。

B. 研究方法

2001年から2013年の間に国立がん研究センター中央病院で、小細胞肺癌に対して初回化学療法（術後補助化学療法を除く）を行った、71歳以上の患者を対象とした。

研究は、過去の臨床情報を収集して行う観察研究であり、国立がん研究センター中央病院呼吸器内科の診療録データベースを用いて上記対象患者を選択した。

対象患者のカルテ閲覧を行い、患者背景（年齢、性別、PS、病期、遠隔転移部位）、治療内容（化学療法の内容、局所放射線療法の部位・照射線量、奏効割合、有害事象）、治療成績（無増悪生存割合、全生存期間）等のデータを収集した。

（倫理面への配慮）

個人情報に関しては、「国立がん研究センター中央病院が扱う個人情報に関するガイドライン」に従って、厳重に保護され慎重に扱うものとした。症例記録用紙の記入及び取扱においては、調査対象者を識別番号で区別し、連結可能匿名化により調査対象者の機密保護について配慮した。匿名化された診療情報を研究事務局以外の第三者に提供することはない。調査対象者の氏名及び個人を特定する情報は本研究の結果報告ならびに学会発表等には一切使用しない。その他調査における個人情報の扱いは、「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日（平成20年12月1日一部改正）により実施した。

C. 研究結果

初回化学療法を行った71歳以上の小細胞肺癌患者は171例であった。患者背景は、年齢中央値74歳（71-89）、男性/女性132/39例、75歳以上74例（43%）、初診時PS 0-1/2-3 146/25例、病期限局型/進展型/術後再発 61/101/9例であった。初回化学療法のレジメンは、シスプラチ

ン併用/カルボプラチン併用/プラチナ製剤併用なし 57/108/6例であり、奏効割合（RR）84%であった。

二次化学療法が行われたのは、再発・増悪を認めた129例のうち80例（62%）で、75歳以上では、52例中29例（56%）であった。二次治療の実施割合は、年齢やstage、sensitive relapse / refractory relapseで差を認めなかった。二次治療のレジメンは、プラチナ製剤併用がsensitive relapseで32%（12/41）、refractory relapseで21%（8/39）であった。二次化学療法を実施した患者における奏効割合は71歳以上で36%、75歳以上で38%であった。進展型小細胞肺癌で二次治療を施行した患者の再発後の生存期間中間値は、71歳以上で8.6カ月、75歳以上で7.9カ月であった。重篤な有害事象として、発熱性好中球減少症、血液毒性が認められた。

再発後に二次化学療法を実施しなかった理由は、PS増悪を含む病勢の悪化が最多で、患者の希望によるbest supportive careのみの実施、局所治療のみ、有害事象の合併であった。高齢だけを理由に治療を受けなかったのは71-74歳では4%、75歳以上では13%であった。

D. 考察

高齢者進展型小細胞肺癌を対象に初回化学療法として分割シスプラチン+エトポシド併用療法とカルボプラチン+エトポシド療法を比較した第Ⅲ相試験

(JCOG9702 試験)における 220 例の二次化学療法施行割合は 59% (Br J Cancer 2007; 97: 162-9) で、本研究と同程度であった。本研究では、二次化学療法を実施しなかった理由は PS 増悪を含む病勢の悪化が最多で、高齢のみが未実施の理由になった割合は低かった。

本研究では、進展型小細胞肺癌で二次治療を施行した患者の再発後の生存期間中間値は、71 歳以上で 8.6 カ月、75 歳以上で 7.9 カ月であった。進展型小細胞肺癌の二次治療 193 例 (65 歳以上は 15%のみ)の後方視的研究 (生存期間中間値 5.5-6.6 カ月、奏効割合 5-35%) (Clin Transl Oncol 2013; 15: 843-8)と比較して、本研究の対象は治療成績が良い傾向であったが、二次治療を行う患者選択バイアスが存在すると考えられた。

E. 結論

本研究で対象となった患者では、非高齢者と同程度の治療効果と安全性が認められたことから、高齢者であっても適切に患者選択を行い、二次化学療法の施行を検討すべきであると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yagishita S, Nokihara H, et al: Secondary osteosarcoma developing 10 years after chemoradiotherapy for non-small-cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol. 44: 191-4, 2014

Niho S, Nokihara H, et al: Dose-Escalation Study of Thoracic Radiotherapy in Combination With Pemetrexed Plus Cisplatin in Japanese Patients With Locally Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Post Hoc Analysis of Survival and Recurrent Sites. Am J Clin Oncol. 2014 Jan 16 [Epub ahead of print]

Nakaoku T, Nokihara H, et al: Druggable oncogene fusions in invasive mucinous lung adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 20: 3087-93, 2014

Mizugaki H, Nokihara H, et al: Adjuvant chemotherapy in patients with completely resected small cell lung cancer: a retrospective analysis of 26 consecutive cases. Jpn J Clin Oncol. 44: 835-40, 2014

Saito M, Nokihara H, et al: A three-microRNA signature predicts responses to platinum-based doublet chemotherapy in patients with lung adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 20: 4784-93, 2014

Blackhall F, Nokihara H, et al: Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 9: 1625-33, 2014

1. Yagishita S, Nokihara H, et al:
Epidermal Growth Factor Receptor
Mutation Is Associated With Longer
Local Control After Definitive
Chemoradiotherapy in Patients
With Stage III Nonsquamous
Non-Small-Cell Lung Cancer. Int J
Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Oct 13
[Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 勝屋友幾、軒原浩、他：高齢者小細胞肺癌に対する二次治療の実施割合についての検討. 第55回日本肺癌学会総会、2014年11月、京都
2. 角南久仁子、軒原浩、他：高齢者限局型小細胞肺癌に対する治療成績の検討. 第54回日本肺癌学会総会、2013年11月、東京

G. 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。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
分担研究報告書

高齢がんを対象とした臨床研究の標準化とその普及に関する研究

研究分担者 岡見次郎 大阪府立成人病センター・呼吸器外科 部長

研究要旨

目的：高齢者早期肺癌に対して、臓器予備能や呼吸機能に配慮し、妥協的な適応から縮小手術が選択されることが少なくない。高齢者早期肺癌に対する外科治療の標準化に向けて、肺葉切除と比べた場合の妥協的な縮小手術の意義を明らかにすることを目的とした。

方法：19991年から2010年のあいだに、当センターにおいて肺癌外科治療（完全切除）を受けた病理病期 IA 期の非小細胞肺癌を対象とした。対象症例を75歳以上の高齢者と75歳未満の非高齢者に層別化し、ついで肺葉切除および縮小手術の二群に分けて治療成績を比較した。

結果：非高齢者774名（肺葉切除群663例、縮小手術群111例）、高齢者174名（肺葉切除群105例、縮小手術群69例）。全生存期間は、非高齢者においては肺葉切除群が縮小手術群と比べて有意に延長していた。いっぽう高齢者では両群に差を認めなかった。局所再発は、高齢者・非高齢者ともに縮小手術群で多かった。高齢者においては両群とも13%程度の他病死を認めた。

結論：高齢者早期肺癌の外科治療において、肺葉切除と縮小手術は同等の生存期間が得られた。高齢者においては、原病制御と治療侵襲低減のバランスに特に留意して適切な術式選択が肝要と考えられた。高齢者においては、術式の標準化ではなく、術式選択を標準化することが必要と考えられた。

A. 研究目的

社会の高齢化に伴い、肺癌切除例のうち80歳以上の高齢者が10%以上を占める。高齢者においては、症例ごとに医学的背景に配慮し、非高齢者の標準治療である肺葉切除を適応せずに、より侵襲度の小さい区域切除や楔状切除などの縮小手術を選択したり（妥協的縮小手術）、あるいは、手術不適応と判断されることも少なくない。そこで今回、高齢者の病期 IA 期非小細胞肺癌を対象とし、肺葉切除

あるいは縮小手術を行った症例の長期予後を詳細に調査することで、縮小手術の意義を、非高齢者におけるそれと比較しながら検討を加えた。

B. 研究方法

19991年から2010年のあいだに、当センターにおいて肺癌外科治療（完全切除）を受けた症例のうち、病理病期 IA 期の非小細胞肺癌を当センターの Prospective database から抽出した。手術、病理、術

後経過観察の臨床的な情報および術後合併症、再発の有無・時期・部位、生存期間をカルテから採取した。対象症例を手術時の年齢が75歳以上の高齢者と75歳未満の非高齢者に層別化し、ついで肺切除術式を、肺葉切除および縮小手術（区域切除もしくは楔状切除）の二群に分けて、両者の治療成績を比較した。このうち積極的な縮小手術を行った症例は除外した。

二群の名義変数の比較にはカイ2乗検定もしくはFisherの検定を用いた。生存期間は Kaplan-Meier 法で算出しログランク解析で有意検定を行った。統計ソフトとして JMP 8 を使用し、p 値が 0.05 未満の場合に有意とした。

（倫理面への配慮）

本研究は施設内の倫理審査委員会で審査され、後ろ向きの症例解析研究であることから、症例ごとの同意取得の免除を得た。

C. 研究結果

条件を満たした 948 例の内訳（表 1）、手術術式の内訳（表 2）は以下の通りであった。

表 1	非高齢者		高齢者	
	葉切 N=663	縮小 N=111	葉切 N=105	縮小 N=69
男/女	328/335	89/22	63/42	50/19
T1a/T1b	256/407	54/57	36/69	30/39

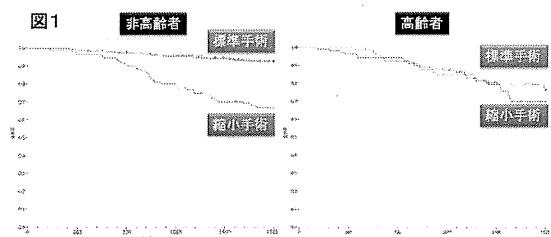
組織型 Ad/Other s	579/84	78/33	79/34	47/22

表 2	非高齢者 N=111	高齢者 N=69
区域切除	62 (56%)	43 (62%)
楔状切除	49 (44%)	28 (38%)

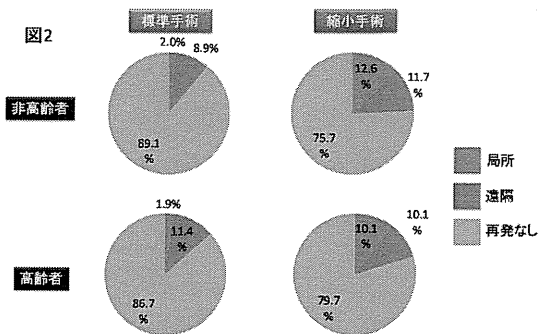
縮小手術が選択された理由については以下のものが挙げられていた（表 3）。

表 3	非高齢者 N=111	高齢者 N=69
低肺機能・肺疾患	41	30
循環機能・心血管系併存症	26	22
多発肺癌・肺切除歴	36	12
他癌治療歴もしくは合併	23	5
糖尿病	7	6
その他	7	7

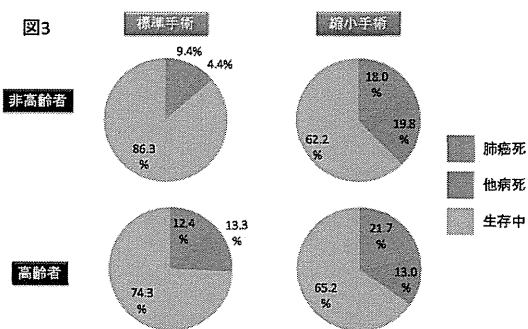
高齢者および非高齢者に分けて二群の生存率を解析した（図 1）。



非高齢者においては、肺葉切除群に比べて縮小手術群で生存期間が短縮していた ($p < 0.05$)。一方高齢者では両群の生存曲線はほぼ重なり差を認めなかった。この原因を探索するため、再発形式（図 2）を調査した。



遠隔転移は、術式に関連せず 8.9-11.7%の発生率であった。いっぽう局所再発は、肺葉切除群においては 2%前後と低い値であったが、縮小手術群においては 10.1%, 12.6%と上昇していた。この傾向は、高齢者・非高齢者ともに同様に観察された。このことから、手術による原病の制御に関しては、高齢者か非高齢者かで違いを認めなかった。次いで死亡原因（図3）について調査を行った。



原病死（肺癌死）に注目すると、高齢者・非高齢者ともに縮小手術群で肺癌死が高い傾向が認められた。一方他病死については、非高齢者では縮小手術群で高い傾向があるものの、高齢者においては術式により他病死の割合は変わらなかった。

D. 考察

早期肺癌に対する標準治療は肺葉切除である。区域切除や楔状切除などの縮小手術は、肺葉切除と比べて局所再発率が高く、生存率に劣るとされている。しかしながら、臓器機能の低下した症例においては、生存率が低下することよりも手術侵襲の低減や呼吸機能の温存のBenefitが上回るとの考えられた場合には縮小手術が選択される。高齢者においては、このような判断に基づいて縮小手術を施行される症例が少ない。

今回の結果でも、高齢者においては非高齢者に比べて高い頻度で縮小手術が選択されていた。縮小手術選択の理由は、非高齢者においては低肺機能を理由としたものが多かったが、高齢者においては、循環器疾患や心血管系の併存症を理由に縮小手術を選択されている症例も多かった。高齢者では、呼吸機能の温存という理由以外に全身状態を幅広く勘案し術式が選択されていることが明らかになった。詳細なデータは示さなかったが、術後合併症発生頻度については、高齢者・非高齢者ともに術式による大きな違いは認めなかった。より状態の不良で術後合併症を起こすリスクの高い症例で縮小手術が選択されていることを考慮すると、縮小手術の選択により、合併症発生頻度が抑えられたと考えることができる。非高齢者においては、過去の報告に言われているように縮小手術群の予後は、肺葉切除群と比べて不良であった。対照的に、高齢者においては、肺葉手術群と縮

小手術群において生存期間に差を認めなかった。再発部位の解析からは、術式による原病の制御については高齢者と非高齢者で違いを認めなかった。つまり縮小手術において原病制御が劣るということは高齢者においてもあてはまっていた。死亡原因の調査では、高齢者においては肺癌以外を原因とする死亡例が縮小手術および肺葉切除において同様に一定の頻度で認められた。このことから、高齢者においては、非高齢者と同様に縮小手術では原病の制御には劣るものの、その違いが他病死が比較的高頻度で発生するため全生存期間の差として反映されなかったと考察される。

このことから、個々の症例において、原病の制御がより重要であるか、あるいはより低侵襲な治療を選択することがBenefitにつながり、結果的により良好な予後が得られるかを判断し、適切に術式を選択することが重要であることが示唆される。

今後の課題としては以下のようなことが挙げられる。高齢者早期肺癌の標準治療として、肺葉切除もしくは縮小手術のどちらか一方を規定するという方向性ではなく、どのような判断に基づいて術式選択をなすのが妥当であるかを記述することが重要と考えられる。肺癌外科治療の症例数が多く、豊富な経験を有する施設において、どのような判断により術式選択がなされているかを詳細に調査し、それを一般化することができれば、高齢者

肺癌外科治療の標準化への大きな一歩となると考えられる。もうひとつの重要な点は、高齢者の肺癌術後において、短期的な手術関連の合併症に加えて、中長期的な視点で、患者状態がどのような変化を来しているのかを詳しく調査することである。原病をいかに良好に制御することができようとも、それにより患者状態が悪化し、他病死のリスクを高めているとするならば、肺癌治療後の全生存期間の改善には寄与しないことになる。このような点に留意して今後の研究を進めていく必要がある。

E. 結論

高齢者早期肺癌の外科治療において、肺葉切除と縮小手術は同等の生存期間が得られた。より多数例の解析を行い、これらの術式選択を標準化することが必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato T, Okami J, et al. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Oct 30. [Epub ahead of print]
2. Kawaguchi K, Okami J, et al. Trimodality therapy for lung

- cancer with chest wall invasion: initial results of a phase II study. *Ann Thorac Surg.* 98(4):1184-91.
3. Ibuki Y, Okami J, et al. Primary papillary carcinoma of the thymus with invasion into subcutaneous tissue through the sternum. *J Cardiothorac Surg.* 2014 May 2;9:77.
 4. Kanou T, Okami J, et al. Prognosis associated with surgery for non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis. *Surg Today.* 2014 Jul;44(7):1321-7.
 5. Fujiwara A, Okami J, et al. Bilateral ovarian metastasis of non-small cell lung cancer with ALK rearrangement. *Lung Cancer.* 2014 Feb;83(2):302-4.
 6. 藤原綾子、岡見次郎、ほか 肺がん術経過観察中に発見された孤立性充実性肺悪性病巣に対する外科治療成績の検討 *肺癌* 2014年7月 44(7)1321-1327
2. 学会発表
- 東山聖彦、岡見次郎、ほか 呼吸器領域腫瘍に対する in vitro 抗がん剤感受性試験(CD-DST)の有用性 第31回日本呼吸器外科学会総会 東京都 2014年5月
1. 徳永俊照、岡見次郎、ほか ICGを用いた蛍光カラーイメージング法による肺癌センチネルリンパ節の同定 第31回日本呼吸器外科学会総会 東京都 2014年5月
 2. 岡見次郎、ほか 高齢者早期非小細胞肺癌の外科治療：長期経過からみた肺縮小手術の妥当性について 第31回日本呼吸器外科学会総会 東京都 2014年5月
 3. 久能英法、岡見次郎、ほか 乳癌肺転移に対する肺切除の治療成績 第31回日本呼吸器外科学会総会 東京都 2014年5月
 4. 石田大輔、岡見次郎、ほか 多発GGO症例に対する初期治療とその後の長期経過観察からの知見 第31回日本呼吸器外科学会総会 東京都 2014年5月
 5. Higashiyama M., Okami J, et al. ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS UNDERGOING COMPLETE RESECTION FOR LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER: EFFECT OF IN VITRO CHEMOSENSITIVITY TESTING RESULTS ON PROGNOSIS 22nd European Conference on General Thoracic Surgery Copenhagen, Denmark 2014年6月
 6. 石田大輔、岡見次郎、ほか 食道癌および甲状腺乳頭癌術後の甲状腺癌肺転移に対し右肺下葉切除術胃管合併切除術を施行した一例 第57回関西胸部外科学会学術集会 大阪市 2014年6月

- | | |
|--|---|
| <p>7. 久能英法、岡見次郎、ほか 肺癌完全切除後孤立性遠隔転移に対し局所治療単独で長期生存が得られた一例 第 100 回日本肺癌学会関西支部学術集会 大阪市 2014 年 7 月</p> <p>8. 徳永俊照、岡見次郎、ほか 肺原発悪性黒色腫の 1 例 第 100 回日本肺癌学会関西支部学術集会 大阪市 2014 年 7 月</p> <p>9. 石田大輔、岡見次郎、ほか 大細胞癌術後の骨および脳単発転移に対する局所療法で長期生存が得られた一例 第 100 回日本肺癌学会関西支部学術集会 大阪市 2014 年 7 月</p> <p>10. 岡見次郎、ほか 肺がん術後オリゴリカレンスとしてのリンパ節再発 第 100 回日本肺癌学会関西支部学術集会 大阪市 2014 年 7 月</p> <p>11. 岡見次郎、ほか EGFR 変異を有する非小細胞肺癌における外科治療の意義についての考察 第 55 回日本肺癌学会学術集会 京都市 2014 年 11 月</p> <p>12. 石田大輔、岡見次郎、ほか 左胸腔アプローチで一期的に完全切除し得た両側転移性肺腫瘍の一例 第 196 回近畿外科学会 京都市 2014 年 11 月</p> <p>13. 石田大輔、岡見次郎、ほか 当施設での高齢者肺癌に対する治療方針決定の実際 第 55 回日本肺癌学会学術集会 京都市 2014 年 11 月</p> <p>14. 久能英法、岡見次郎、ほか 当院における肺癌術後転移に対する治療</p> | <p>成績～少数個骨転移はオリゴメタスタシスになり得るか～ 第 55 回日本肺癌学会学術集会 京都市 2014 年 11 月</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）</p> <p>1. 特許取得
なし</p> <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3. その他
特記すべきことなし。</p> |
|--|---|

厚生労働科学研究委託費(革新的がん医療実用化研究事業)
分担研究報告書

高齢者の血液がん患者における総合的機能評価に関する研究

研究分担者 楠本茂

名古屋市立大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 講師

研究協力者 明智龍男、奥山徹、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

研究要旨 本研究の目的は、高齢者の血液がん患者において、初回の化学療法開始前に高齢者総合的機能評価を実施することが、予後や化学療法による有害事象の発現を予測するかを検討することである。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、抗がん治療開始前に、日常生活活動度、抑うつ、認知機能障害などを含む総合的機能評価を行うとともに、治療開始1ヶ月後、12ヶ月後に追跡調査を行った。本報告書記載時点で、106名から有効データを得た。包括的評価の結果、50%の患者がフレイルの定義に相当した。頻度の高い障害領域は、IADL(45%)、合併症(36%)、ADL(33%)であった。今後さらに症例を集積し、高齢者総合的機能評価を統計学的に検討する予定である。

A. 研究目的

高齢がん患者は、身体的、精神・認知機能的に幅広い多様性を有するため、高齢者総合的機能評価(Comprehensive Geriatric Assessment、以下CGA)を導入し、それに基づく個別的な医療を提供することの重要性が認識されるようになっている。

悪性リンパ腫、多発性骨髄腫のような血液がんの頻度は、高齢者において上昇傾向にある。高齢者においてもその第一選択治療は化学療法であるが、治療関連死など様々な有害事象が生じる可能性がある。CGAを実施することで、生命予後や機能予後、化学療法に伴う有害事象の発

現を予測することが可能となれば、暦年齢ではなく、生理的機能障害に基づいた、個別的ながん医療を実現することが可能となると考えられる。

そこで本研究では、高齢血液がん患者を対象として、初回の化学療法開始前に高齢者総合的機能評価を実施することが、予後や有害事象の発現を予測するかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は、名古屋市立大学病院血液・腫瘍内科にて新規に診断された、65歳以上の悪性リンパ腫または多発性骨髄腫入院症例とした。適格条件を満たす患者に対して研究同意取得後、抗がん治療開始前

に下記の項目より構成される CGA を行った。

CGA で 2 領域以上の問題を有している患者をフレイル群と定義した。

・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 では女性は 7 点以下、男性は 4 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、grade3 以上の合併症が 1 つ以上ある場合、障害ありとした。

・栄養状態: Body Mass Index(BMI)を用いて評価し、18.5 以下を障害ありとした。

・多剤併用: 5 剤以上服用している場合とした。

・抑うつ: Patient Health Questionnaire 9(PHQ-9)という自記式質問票を用いて評価した。本尺度は、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。各項目は 0-3 点評価となっており、抑うつ気分、または興味・喜びの低下のいずれかが 2 点以上、かつ第 1 から第 9 項目のうち 2 点以上の項目数が 2 つ以上の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。

(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

本報告書記載時点で 106 名の患者より有効データを得た。今年度は化学療法開始前のベースライン評価について報告する。

平均年齢は 74 歳、男性 53%、診断は悪性リンパ腫が 72%であった。50%の患者がフレイルの定義に相当した。CGA に含まれる各障害領域の頻度は IADL 低下 45%、合併症 36%、ADL 低下 33%、抑うつ状態 30%、認知機能障害 23%、多剤併用 17%、栄養状態低下 11%であった。

D. 考察

高齢者の初発血液がん患者において、フレイルの定義に相当する患者は半数に及んだ。頻度が高い障害としては、IADL低下、合併症、ADL低下があることが示された。

E. 結論

今後、CGA から得られた情報が、予後や有害事象の発現を予測するかを検討する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1) 菅野康二、奥山 徹、飯田真介、小松弘和、石田高司、楠本 茂、内田 恵、久保田陽介、伊藤嘉規、明智龍男 高齢がん患者における治療に関する意思決定能力障害の頻度と関連因子の検討 第26回日本サイコオンコロジー学会総会、大阪、2013年9月20-21日（ベストポスター賞受賞）

2) 菅野康二、奥山 徹、飯田真介、小松弘和、石田高司、楠本 茂、内田 恵、久保田陽介、伊藤嘉規、明智龍男 高齢がん患者における治療に関する意思決定能力障害の頻度と関連因子の検討 第26回日本総合病院精神医学会総会、京都、2013年11月29-30日

3) Sugano K, Okuyama T, Iida S, Komatsu

H, Ishida T, Kusumoto S, Uchida M, Nakaguchi T, Kubota Y, Ito Y, Takahashi K, Akechi T Prevalence and Predictors of Medical Decision-making Incapacity Among Newly Diagnosed Older Cancer Patients: A Cross-Sectional Study International Psycho-Oncology Society 16th World Congress, Lisbon, October 20-24, 2014

4) Sugano K, Okuyama T, Iida S, Komatsu H, Ishida T, Kusumoto S, Uchida M, Nakaguchi T, Kubota Y, Ito Y, Takahashi K, Akechi T Prevalence and Predictors of Medical Decision-making Incapacity Among Newly Diagnosed Older Cancer Patients: A Cross-Sectional Study

4th Asia Pacific Psycho-Oncology Network, Taipei, November 21-22, 2014

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。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
分担研究報告書

高齢がんを対象とした臨床研究の標準化とその普及に関する研究

研究分担者 石倉 聡
順天堂大学医学部 放射線治療学講座 客員准教授

研究要旨

本研究の目的は、高齢者機能評価（GA）を盛り込んだ臨床試験ポリシーを作成すること、また放射線治療領域において実施される臨床試験においてGAを組み込み、高齢者に最適な治療戦略を明らかにすることである。ポリシー作成に向けては実施可能性の確認、コンセンサス形成など引き続き検討が必要である。また、放射線治療領域で高齢者を多く含む早期肺がんに対する体幹部定位放射線治療のランダム化比較試験においては登録患者の多くがGAスクリーニング結果で異常値を示すフレイルであることが示唆され、GAを導入する準備を開始した。

A. 研究目的

厚生労働省の「今後のがん研究のあり方に関する有識者会議」報告書で示されたように、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。高齢者に対する有効性の高い標準治療および安全性が高くQOLを維持するための支持療法を含む標準治療の開発には、高齢者の特性を踏まえることが必須である。本研究では高齢者機能評価（GA）を盛り込んだ臨床試験ポリシーを作成すること、また放射線治療領域において実施される臨床試験においてGAを組み込み、高齢者に最適な治療戦略を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）に

おいて平成25年度に組織され、本研究代表者を委員長とする高齢者研究小委員会を研究母体として、高齢者がん研究の臨床試験ポリシーを平成27年度末までに作成することとし、以下の検討を行う：①JCOG臨床試験共通の実施可能なGAツールの検討、②放射線治療臨床試験におけるGAの対象となる患者群の選定および適用可能なGAツールに関する検討。

（倫理面への配慮）

本研究では複数のJCOG臨床試験に関与する可能性がある。すべてのJCOG臨床試験は「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守して行われる。また、JCOG試験に関連して、高齢者機能評価を盛り込んだ附随研究を行う際にも「疫学指針に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言など

の国際的倫理原則を遵守して行う。

C. 研究結果

① 本年度開催された3回の研究班会議において、各種高齢者総合機能評価 (CGA) ツール、GA スクリーニングツールの概要と特徴、GA スクリーニングを用いた NSCLC の第 III 相試験、高齢者胃癌 (切除不能・進行再発) 患者に対する化学療法 of 臨床試験案、高齢者早期肺癌手術例に対する観察的コホート研究案等につき討議を行った結果、以下を提言する方針となった。

LEVEL-1 : G8 geriatric assessment screening tool を、JCOG の全ての高齢者試験で実施することを推奨

LEVEL-2 : LEVEL-1 に加え、CGA ツールである Instrumental Activities of Daily Living (IADL)、Charlson Comorbidity Index (CCI) および生活の状況をあわせ、EORTC で実施されている minimum data set (min-DS) と同様のものを JCOG の多くの高齢者試験で実施することを推奨

LEVEL-3 : Mini-Cog assessment instrument (MINI-COG) を JCOG の多くの高齢者試験で実施することを推奨

LEVEL-4 : LEVEL-1 から 3 を実施した上で、必要と思われる GA ツールを適宜各試験で選択することを推奨

② 現在、JCOG 放射線治療グループで計画されている「臨床病期 IA 期非小細胞肺癌もしくは臨床的に原発性肺癌と診断された 3 cm 以下の孤立性肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療線量増加ランダム化比較試験」(JCOG1408) では、先行して実施された臨床試験 (JCOG0403) の実績から、登録患者の年齢中央値が 79 歳前後になると予想されている。上記①で推奨された G8 スクリーニングツールは満点が 17 点であり、一般的に 3 点以上の減点 : 14 点以下が異常と判断されるが、その評価項目では 1) 過去 3 ヶ月の体重減少が 1Kg 以上で 1 点減点、わからないと 2 点減点、2) BMI 値が 23 未満で 1 点減点、21 未満で 2 点減点、3) 年齢が 80 歳以上で 1 点減点、86 歳以上で 2 点減点、となっており、その他の 5 項目とあわせて、JCOG1408 では、G8 スクリーニングの結果が異常値を示すフレイルな患者が多数存在することが予想される。本臨床試験の対象患者は主に合併基礎疾患を持つ標準手術不能例で、死因の半数程度は他病死が占めることも予想されており、G8 をはじめとする GA の結果と予後、死因の関連を検討することは意義深いものと考えられた。

D. 考察

① JCOG 臨床試験共通の実施可能な GA ツールの策定、臨床試験ポリシーの作成に向けて、実施可能性の確認、コンセンサス形成など、引き続き検討が必要であ

る。

②計画されている JCOG1408 臨床試験において、登録患者の多くがフレイルであることが示唆され、GA の結果と予後、死因の関連を検討することにより、背景因子、予後因子、割り付け調整因子等になりうるか、よりフレイルな患者群（まず他病死となり原病死しない）の同定が可能か、ひいては治療戦略の見直しにつながるかを明らかにすることができ、さらには将来的に臨床試験の結果の一般化可能性の判断にも有用な情報を提供できると考えられる。

E. 結論

放射線治療領域での臨床試験においても GA を導入し、予後との関連を検討することは、高齢者に最適な治療戦略を確立する上で重要であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Eba J, Nakamura K, Mizusawa J, Suzuki K, Nagata Y, Koike T, Hiraoka M, Watanabe S, Ishikura S, Asamura H, Fukuda H. Stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for operable clinical stage IA pulmonary adenocarcinoma: Comparison of prospective clinical trials with propensity score

analysis (JCOG1313-A). The 50th ASCO Annual Meeting, 2014, Chicago.

2. 江場淳子, 中村健一, 水澤純基, 鈴木健司, 永田靖, 小池輝明, 平岡真寛, 渡辺俊一, 石倉聡, 浅村尚生, 福田治彦. cStage IA肺腺癌手術可能例における定位放射線治療と肺葉切除の比較: 傾向スコア解析. 第52回日本癌治療学会学術集会, 2014, 横浜

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。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
分担研究報告書

肝胆膵がん患者における高齢者治療に関する研究

研究分担者 春日章良 杏林大学医学部 内科学腫瘍科 助教

他がん種と同じように、肝胆膵領域においても、様々な臨床試験が行われ臨床開発が行われてきたが、高齢者を対象とした臨床開発は少なかったのが現状である。その背景には、肝胆膵領域のがんは予後不良であること、標準治療の確立からの歴史が他がん腫と比較して浅いことが影響している。

Llovet らによる SHARP 試験 (N Engl J Med, 359: 378, 2008)、Chen らによる Asia-Pacific 試験 (Lancet Oncol, 10: 25, 2009) では、肝細胞がんの一次治療の標準治療がソラフェニブであることを初めて確立した。Valle らによる ABC-02 試験 (N Engl J Med, 362: 1273, 2010) では、胆道がんの一次治療の標準治療がゲムシタビン+シスプラチン併用療法であることを初めて確立した。これらの臨床試験は、主に非高齢者を対象として行われているが、他癌腫と比較すると肝細胞癌や胆道癌では、標準治療の確立からの歴史が比較的浅いのが分かる。

膵がん領域では 1997 年の Burris らの論文発表 (J Clin Oncol, 15: 2403, 1997) 以降、ゲムシタビン単独療法が膵がんの一次治療の標準治療であり、ゲムシタビン単独療法を凌駕するがん薬物療法の報

告が長らくなかった。ACCORD-11 試験 (N Engl J Med, 364: 1817, 2011)、MPACT 試験 (N Engl J Med, 369: 1691, 2013) において、それぞれ FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法が膵がんの一次治療の標準治療となり、本邦においても、保険診療で使用できるようになった。しかしながら、FOLFIRINOX 療法やゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法は主に非高齢者を対象として臨床開発されており、高齢者を対象とした治療開発が進んでいないのが現状である。

高齢者を対象とした場合、肝細胞がんであれば非高齢者の半量でのソラフェニブ導入や、胆道がん、膵がんであればゲムシタビン単独療法での導入が実地診療では行われているが、たとえば、膵がんにおいては、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインにもあるように、全身状態が良好ではない症例に対するゲムシタビン単独療法の導入は異論のないところであるが、「高齢者」であることが、「全身状態が良好ではない」ことではないので、高齢者を対象とした治療選択は苦慮することが多い。

日本臨床腫瘍研究グループ (Japanese Clinical Oncology Group, 以下 JCOG) 高齢者小委員会において、高齢者はがん治療の合併症・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。

JCOG 肝胆膵グループ内の施設内においては、高齢胆道がん膵がん患者を対象としたゲムシタビン単独療法の治療効果と安全性の後方視的解析を報告している (がん研有明病院) (Jpn J Clin Oncol, 41: 76, 2011)。また、現在、「Cancer-Specific Geriatric Assessment (CSGA) を用いた、高齢膵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」(杏林大学医学部内科学腫瘍内科) が前向き臨床試験として進行中である。

今後、JCOG 肝胆膵グループでは JCOG 高齢者小委員会で議論している高齢者の評価法を取り入れて、高齢肝細胞癌を対象としたソラフェニブの導入についての多施設前向き研究の検討を開始している。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
分担研究報告書

高齢大腸癌化学療法患者を対象とした多施設臨床試験における高齢者機能評価の有用性に関する研究

研究分担者 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

研究要旨 わが国は超高齢社会となり、世界に類を見ない速度で高齢化が進んでいる。今や大腸がん罹患者数の43%、がん死亡者数の60%を75歳以上の高齢者が占めるに至っている。高齢者では生理機能の低下や合併症/併存疾患のために治療効果が減弱し、かつ治療による有害事象が増加することが全生存期間に影響しうる。よって若年者を対象とした臨床試験より得られたエビデンスをそのまま高齢者に外挿することは不適切である。そこで高齢者化学療法患者を対象とした多施設臨床試験により標準治療を確立することを目指すとともに、高齢者機能評価により予後や副作用の重篤性が予測可能かを評価し、高齢者化学療法の個別化治療に資することを目指す。今年度はJCOG大腸がんグループの多施設共同臨床試験として登録を進めるとともに、登録全例において高齢者機能評価ツールであるVES-13を評価した。

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。尚、無増悪生存期間は全生存期間のサロゲートエンドポイントとして位置づけ、真のエンドポイントである全生存期間の優越性については、米国

NCCTG/CALGBのインターグループで同様の試験デザインで行われるN0949試験と本試験との統合解析により検証する予定であったが、米国試験の登録が進まなかったため試験中止となった。そのため、本試験は米国で完遂できなかった試験を日本単独で完遂を目指す研究となったことから、本試験の意義は国際的にもより高まったといえる。

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