

病変を有する症例は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors を用いて行った。測定可能病変のない症例は CA125 による Rustin の判定基準を用いた。

有害事象については、National Cancer Institute-Common Terminology Criteria version 3.0 により評価した。

統計学解析は Mann-Whitney' s U test および Fisher' s exact probability test を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は東京女子医科大学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

56名の進行期はI期24例、II期9例、III期17例、IV期6例で、病理組織型は、漿液性腺癌が最も多く23例、明細胞腺癌11例、類内膜腺癌10例、粘液性腺癌6例、その他6例であった。平均年齢は65

歳以上28例では73.8歳、65歳未満の28例では52.5歳であった。

測定可能病変を有する症例におけるDC療法の抗腫瘍効果は、65歳以上の群の奏効率80%、65歳未満の群の奏効率75%で有意差は認められなかった。測定可能病変を有しない症例における、腫瘍マーカー奏効率も65歳以上の群の奏効率92%、65歳未満の群の奏効率91%で有意差は認められなかった。

DC療法の有害事象について血液毒性においては65歳以上の群と65歳未満の群で有意差は認められなかった。非血液毒性においては、Grade3の吐気・嘔吐などの消化器症状が、65歳以上の群では65歳未満の群と比較して有意に多く認められた( $p=0.02$ )。治療完遂率は、65歳以上の群では65歳未満の群と比較して有意に低率であった( $p<0.05$ )。

#### D. 考察

上皮性卵巣癌患者の術後初回化学療法において、DC療法の抗腫瘍効果は高齢者と非高齢者で同様であった。

治療完遂率は65歳以上の患者は65歳未満の患者より低率であった。65歳以上の群では消化器症状が有意に高率に認められ、治療完遂率向上のためには消化器症状に対する対策あるいは投与量の減量などが必要と考えられた。

#### E. 結論

高齢卵巣癌患者においては、治療前に

総合的機能評価を用いて脆弱性のスクリーニングを実施することにより、非高齢者と同等の治療完遂率が達成できる症例あるいは予め投与量の減量や特別な有害事象対策を要する症例を選別できるかが今後の検討課題であると考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kunieda F, Onda T et al.,  
Non-randomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy for patients with tumor diameter 2 cm or less FIGO Stage IB1 uterine cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1101).  
Jpn J Clin Oncol 2015; 45: 123-6.
2. Yamashita H, Onda T et al.,  
Treatment results for Stage Ib cervical cancer after stage subdivision by MRI evaluation. Eur J Gynaecol Oncol 2014; 35: 499-502.
3. Tazo Y, Onda T et al., Bifunctional roles of survivin-DeltaEx3 and survivin-2B for susceptibility to apoptosis in endometrial carcinomas. J Cancer Res Clin Oncol 2014; 140: 2027-37.
4. Kohno M, Hahimoto K et al., MR Differentiation of Endometriomas

Complicated with and without Malignancy: Comparison with Pathological Findings. Open Journal of Medical Imaging 2014; 4: 142-153

5. 岩端俊輔、恩田貴志、他. 機能性子宮を有する子宮頸管閉鎖・上部膣欠損の治療に腹腔鏡・子宮鏡下手術の併用が有用であった一例. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 2014; 29: 502-507.
6. 恩田貴志. クリニカルカンファレンス 腫瘍 標準治療になるのに何が不足か? 上皮性進行卵巣癌に対するネオアジュバント化学療法. 日本産科婦人科学会雑誌 2014; 66: 2107-2110.
7. 恩田貴志. 子宮頸がん ワクチンの今後. 日本病院薬剤師会雑誌 2014;50: 147-151.
8. 永田怜子、橋本和法、他: 膣腺癌の1例. 日産婦東京会誌 2014; 63: 159-163
9. 岡田純奈、橋本和法、他: 多臓器転移により急速な転帰を辿ったAFP産生を伴う未分化な卵巣癌の1例. 日産婦東京会誌2014; 63: 555-559

## 2. 学会発表

1. Onda T et al., Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602; in 50<sup>th</sup> Annual Meeting of the ASCO. Chicago, 2014 May.
2. Iwase H, Onda T et al., Efficacy of Multiline Chemotherapy for Platinum-Refractory or -Resistant Recurrent Ovarian Cancer; in 15<sup>th</sup> Biennial Meeting of the International Gynecologic cancer Society. Melbourne, 2014 Nov.
3. Furukawa S, Onda T et al., Clinico-Pathological Features of Uterine Serous Carcinoma: A Single-Institution Experience; in 15<sup>th</sup> Biennial Meeting of the International Gynecologic cancer Society. Melbourne, 2014 Nov.
4. Hashimoto K, et al: Tolerance and outcome of primary chemotherapy with carboplatin and docetaxel in elderly ovarian cancer patients; in 15<sup>th</sup> Biennial Meeting of the International Gynecologic cancer Society. Melbourne, 2014 Nov
5. 神尊貴裕、恩田貴志、他. 卵巣明細胞腺癌における統合的ゲノム・エピゲノム解析. 第86回日本産科婦人科学会. 2014年4月、東京.
6. 下田隆仁、恩田貴志、他. 3D-CT angiography(CTA)が診断に有用であった胎盤ポリープの2例. 第86回日本産科婦人科学会. 2014年4月、東京.
7. 恩田貴志. 標準治療になるのに何が不足か? 上皮性進行卵巣癌に対するネオアジュバント化学療法. 第86回日本産科婦人科学会. 2014年4月、東京.
8. 古川正義、恩田貴志、他. 当院で初回治療を行った子宮体部明細胞腺癌の臨床的検討. 第56回日本婦人科腫瘍学会. 2014年7月、宇都宮.
9. 古江明子、恩田貴志、他. 肝細胞癌治療後に発症した卵巣肝様癌の一例. 第56回日本婦人科腫瘍学会. 2014年7月、宇都宮.
10. 吉村嘉広、恩田貴志、他. 卵巣悪性・境界悪性胚細胞腫瘍に対する妊孕性温存手術の検討. 第56回日本婦人科

- 腫瘍学会. 2014年7月、宇都宮.
- 態背景の探索. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 2014年6月、東京.
11. 下田隆仁、恩田貴志、他. 卵巣 Sertoli-Leydig cell tumorの4例. 第56回日本婦人科腫瘍学会. 2014年7月、宇都宮.
12. 板倉彰子、恩田貴志、他. 最近経験した非交通性副角子宮に対して腹腔鏡下手術を施行した2症例. 第54回日本産科婦人科内視鏡学会. 2014年9月、鹿児島.
13. 橋本和法: 無月経を契機にFrasier症候群の診断に至った1例. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 2014年6月、東京.
14. 鈴木志保、橋本和法、他: 子宮内膜悪性病変の検出精度向上のためのLBC法による子宮内膜細胞像の検討. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 2014年6月、東京.
15. 堀部悠、橋本和法、他: FIGO分類ローリスク絨毛性腫瘍(スコア5-6)をいかに治療するか? 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 2014年6月、東京.
16. 佐々木かりん、橋本和法、他: 複数ゲノム領域にDNAメチル化異常を認める胎児発育異常症例の遺伝学的病態背景の探索. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 2014年6月、東京.
- 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 小川 朝生 独立行政法人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 わが国は高齢化社会を迎え、高齢がん患者の個々の病態を評価し、最適の治療を検討するための評価方法の確立が急務である。高齢者機能評価(Geriatric Assessment)は、もともとは多職種チームによる高齢者の包括的アセスメント方法として検討されてきた多元的評価技術であるが、海外ではがん医療に導入され、治療適応基準や有害事象発現予測として検討が進んでいる。そこで、わが国においても GA の標準化を進め、実臨床並びに臨床試験に導入し、普及を図ることを目的に、CSGA の日本語版の作成ならびに標準化を進めた。

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、高齢者機能評価(Geriatric Assessment: GA)と呼ばれる。

The International Society of Geriatric Oncology (SIGO)は、高齢者のがん治療におけるGAを使用した研究をレビューし、GAの有用性を示すとともに、今後CGA実施を推奨している。

米国においてはGA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。

わが国においても、高齢がん患者に対する医療の質を高めるために、GAを導入する事が望まれる。実臨床並びに臨床試験で普及を図るために、GAの日本語版の開発ならびに標準化作業を進めることを企画した。

B. 研究方法

1. Cancer-Specific Geriatric Assessment (CSGA)日本語版の開発

GAをがん医療用に特化させたCSGAは、米国の一般高齢者評価に用いられた The Duke Older Americans Resources and Services (OARS)と The Medical Outcomes

Study (MOS)をベースに作成された総合的機能評価法である。

CSGA が改訂され、いくつかの下位尺度の入れ替え、ならびに項目の修正が加えられたことから、原著者の翻訳許可を得た上で、日本語版の開発を進めた。

CSGA の下位尺度が入れ替えられ、日本語版が開発されていない尺度を含めた検討が必要になったことから、FACIT の翻訳方法論に則り、①独立した 2 名のエキスパートによる順翻訳の実施、②照合作業、③逆翻訳の実施とレビュー、④等価性を担保するための予備テストの実施、の手順を進めることとした。

具体的な修正、標準化に向けた方針は下記のとおりである。

#### CSGA における改訂

- Background Information: 選択肢の変更、追加があり、新旧両版にあわせて翻訳を行った。
- Physical Activities: 質問提示文の追加があり、対応をした。
- Your Health: 質問提示文の変更を中心に修正があったため、新旧両版にあわせた対応を行った。
- Social Support: 質問提示文の変更があったため、対応を行った。
- Spirituality/Religion: 新たに項目追加があり、対応を行った。
- Your Feeling: 新たに追加されたため、対応を行った。

#### 項目の入れ替え

- GDS (Geriatric Depression Scale) に代わり新たに加わった Mental Health Questionnaire (MHQ) は、日本語版が存在しなかった。GDS の翻訳と同時に、MHQ についても日本語版の開発をおこなった。MHQ のうち、5 項目は SF36 に同項目があったため、先行訳にならない、進めることとした。
- Old Americans Resource Scale for Instrumental Activities of Daily Living は CSGA では 7 項目であるが、オリジナルは 15 項目から構成されている。今後標準化作業をおこなうにあたり、オリジナル 15 項目が必要となるため、原版にさかのぼり全項目を日本語訳した。
- MOS Social Support Survey は CSGA では 12 項目であるが、オリジナルは 20 項目ある。こちらも今後標準化作業のために、原版にさかのぼり全項目を日本語訳した。
- GDS 等原著者から背景を聴取できない項目については、FACIT に逆翻訳のレビューを依頼した。

#### (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受けることとする。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

上記方針に基づき、臨床研究支援ユニットの協力を得て、日本語版開発を進めた。

#### D. 考察

今回、言語的等価性を担保する手続きを踏まえる形でCSGA日本語版の作成を進めた。日本語版原案完成後、予備テストをおこない、標準化作業に入る予定である。

#### E. 結論

CSGAの改訂に即した日本語版の開発を行った。日本語版原案完成後、予備テストをおこない、標準化作業に入る予定である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. T. Nakanotani, T. Akechi, T. Takayama, A. Karato, Y. Kikuuchi, N. Okamoto, K. Katayama, M. Yokoo and A. Ogawa. Characteristics of elderly cancer patients' concerns

and their quality of life in Japan: a Web-based survey. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(5):448-55.

2. M. Yokoo, T. Akechi, T. Takayama, A. Karato, Y. Kikuuchi, N. Okamoto, K. Katayama, T. Nakanotani and A. Ogawa. Comprehensive assessment of cancer patients' concerns and the association with quality of life. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Jul;44(7):670-6.
3. O. Shibayama, K. Yoshiuchi, M. Inagaki, Y. Matsuoka, E. Yoshikawa, Y. Sugawara, T. Akechi, N. Wada, S. Imoto, K. Murakami, A. Ogawa, A. Akabayashi, Y. Uchitomi. Association between adjuvant regional radiotherapy and cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therapy. *Cancer Medicine*. 2014;3(3):702-9.
4. S. Umezawa, D. Fujisawa, M. Fujimori, A. Ogawa, E. Matsushima, M. Miyashita. Prevalence, associated factors and source of support concerning supportive care needs among Japanese cancer survivors. *Psychooncology*. 2014 Oct 6. [Epub ahead of print]
5. 小川朝生. がんとうつ病の関係. 看護技術. 2014;60(1):21-4.

6. 小川朝生. 精神科医療と緩和ケア.. 2014;56(2):113-22.
  7. 小川朝生. 高齢がん患者のサイコロジイ. 腫瘍内科. 2014;13(2):186-92.
  8. 小川朝生. 患者・家族へのがん告知をどう行うか. 消化器の臨床. 2014;17(3):205-9.
  9. 小川朝生. DSM-5. プロフェッショナルがんナーシング. 2014;4(4):402.
  10. 小川朝生. CAM. プロフェッショナルがんナーシング. 2014;4(4):403.
  11. 小川朝生. HADS. プロフェッショナルがんナーシング. 2014;4(4):404-5.
  12. 小川朝生. いまや、がんは治る病気. 健康365. 2014;10:118-20.
  13. 小川朝生. 急性期病棟における認知症・せん妄の現状と問題点. 看護師長の実践! ナースマネージャー. 2014;16(6):48-52.
  14. 小川朝生. 認知症～急性期病院が向き合うとき(1). CBnews management. 2014.
  15. 小川朝生. 認知症～急性期病院が向き合うとき(2). CBnews management. 2014.
  16. 小川朝生. 認知症～急性期病院が向き合うとき(3). CBnews management. 2014.
  17. 小川朝生. 認知症～急性期病院が向き合うとき(4). CBnews management. 2014.
  18. 小川朝生. 認知症～急性期病院が向き合うとき(5). CBnews management. 2014.
  19. 小川朝生. 認知症患者のがん診療. 癌と化学療法. 2014;41(9):1051-6.
  20. 比嘉謙介、小川朝生. 肝癌に対する栄養療法と精神腫瘍学. 臨床栄養. 2014;125(2):182-5.
  21. 小川朝生. 高齢者を中心としたがん患者の大規模対面調査の実施-その意義と課題について. 月刊新医療. 2014;41(12):22-5.
2. 学会発表
1. 小川朝生: ICTによる高齢がん患者外来支援システムの開発. 第52回日本癌治療学会学術集会, 横浜市, 2014/8/30, ポスター.
  2. 小川朝生: がん診療連携拠点病院の新要件 傾向と対策. 第19回日本緩和医療学会学術大会, 神戸市, 2014/9/20, 緩和ケアチームフォーラム演者.
  3. 小川朝生: 認知症の緩和ケア 総合病院の精神科医が果たす役割. 第27回日本総合病院精神医学会総会茨城県つくば市, 2014/11/28, ワークショップ.
- 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 安藤昌彦 名古屋大学医学部附属病院 准教授

研究要旨 高齢の非小細胞肺癌患者に対する治療開発を考える上で、その集団に特有な予後因子の有無を調べることは重要である。今回我々は、70歳以上の非小細胞肺癌患者を対象に行われた3つの多施設共同臨床試験（JCOG 0207、JCOG 0803/WJOG 4307L）のデータを用い、肺がんの特異的なQOL指標であるFACT-L Lung Cancer Subscale（LCS）について、高齢者機能評価を構成する認知機能評価指標MMSEで補正した上で、登録前のLCSもしくは治療によるLCSの改善が、全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発現割合、プロトコール治療のコンプライアンスなど治療アウトカムと関連しているかどうか検討する研究を計画した。倫理審査が済み次第、研究を開始する。

A. 研究目的

肺がんは、わが国における全悪性腫瘍の中で死亡数第一位であり、その罹患率は年齢とともに急激に高くなる。このため、今後ますます高齢者の肺がん患者は増加すると考えられる。肺がんの大部分は、腺癌・扁平上皮癌・大細胞癌のいずれかに分類される非小細胞癌が占めている。

高齢の非小細胞肺癌患者に対する治療開発を考える上で、高齢がん患者に特有な予後因子の有無を調べることは重要である。日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）ならびに西日本がん研究機構（WJOG）で70歳以上の非小細胞肺癌患者を対象に行われた3つの多施設共同臨床試験（JCOG 0207、JCOG 0803/WJOG 4307L）では、症例登録時の高齢者機能評価（CGA）で得られ

た情報が治療アウトカムに及ぼす影響について検討する附随研究（JCOG1115-A）が行われた結果、認知機能評価指標であるMMSEが全生存期間と有意に関連していた。

上記試験では、QOL指標としてFACT-LのsubscaleであるLung Cancer Subscale（LCS）を評価していることから、今回我々は、登録前のLCSもしくは治療によるLCSの改善と、全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発現割合、プロトコール治療のコンプライアンスの関連を検討することを計画した。

B. 研究方法

FACT-Lは各国語に翻訳されvalidationがなされている、肺がんを対象としたQOL評価尺度の1つである。その肺がん特異

的な因子である LCS は、① 息切れする、② 体重が減っている、③ 思考がはっきりしている、④ 咳が出る、⑤ 健康な食欲がある、⑥ 胸が締め付けられる感じがする、⑦ 呼吸は楽である、の 7 個の質問で構成される。各質問は、「全く当てはまらない」から「非常によく当てはまる」の 5 段階 (0~4 点) で評価され、それぞれの点数をもとに合計点数 (0~28 点) を算出する。点数が高いほど症状がなく良好な状態である。

本研究における主たる解析対象集団は、JCOG0207 と JCOG0803/WJOG4307L 両試験の全適格例のうち、①登録前に LCS 調査票と CGA 調査票が共に回収できた患者、②登録前と 2 コース終了時点の LCS 調査票が共に回収できた患者とし、それらのデータセットを統合して主たる解析に用いる。

本研究の目的は 2 つである。1 つ目は、①を対象として、PS、MMSE に比べ登録前の LCS の評価項目がより強い予後因子となりうるか、治療効果予測因子となりうるか、有害事象の予測因子となりうるかについての検討である。説明変数は、LCS のスコア、PS、年齢、性別、臨床病期、組織型、MMSE とし、結果変数は全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発現割合、プロトコール治療のコンプライアンスとする。なお、JCOG1115-A において、高齢者の予後因子として、年齢よりも PS と MMSE が有用である可能性が示唆されたため、MMSE を説明変数に含め

た。生存期間・無増悪生存期間の起算日は登録日とする。

2 つ目の目的は、②を対象として、「LCS の改善」が予後因子となりうるか、有害事象の予測因子となりうるかについての検討である。説明変数は、LCS の改善、登録時の PS、年齢、性別、臨床病期、組織型、登録時の MMSE とし、結果変数は全生存期間・無増悪生存期間・3 コース以降の有害事象発現割合とする。

また、JCOG0207 と JCOG0803/WJOG4307L において、ドセタキセル+シスプラチン併用療法群は共通のレジメンであるが、ドセタキセル単独療法は JCOG0207 では毎週投与、JCOG0803/WJOG4307L では 3 週毎投与であり、この両者はそれぞれ異なるレジメンと考えられる。そのため、weekly ドセタキセル (JCOG0207)、3weekly ドセタキセル (JCOG0803/WJOG4307L)、ドセタキセル+シスプラチン併用療法 (JCOG0207、JCOG0803/WJOG4307L) の 3 レジメン別でも、上記の説明変数と結果変数の関連を解析する。

(倫理面への配慮)

本研究は、JCOG0207、JCOG0803/WJOG4307L のデータの二次利用にあたる。JCOG の該当する委員会の審査を経て承認された場合にデータの二次利用を行うことは、両試験とも既に各参加施設の倫理審査委員会と医療機関の長の承認および試験参加患者の同意を得ており、本研究はこの承認/同意の範囲内で行

う研究にあたるため、各参加施設の倫理審査委員会の再審査や医療機関の長の再承認、および参加患者の再同意は求めない。

両試験のプロトコールに明記されているとおり、本研究においても、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報の扱いにおいては「JCOG プライバシーポリシー (<http://www.JCOG.jp/参照>)」を遵守し、プライバシー保護に努める。また、研究結果は学会発表、論文公表の形で一般に公開されるが、公開される情報には個人情報は一切含まれない。

### C. 研究結果

本研究は計画段階で倫理審査を受けており、ここではその予定する解析の概要について述べる。

本研究における主たる解析対象集団は、JCOG0207 と JCOG0803/WJOG4307L 両試験の全適格患者のうち、LCS 調査票と MMSE 調査表が回収できた患者とする。ただし、治療開始後に LCS 調査が行われたことが判明した患者は除外する。

国立がん研究センター研究支援センター (JCOG データセンター/JCOG 運営事務局) にて、JCOG0207 は最終解析レポート時のデータセット (追跡調査日: 2007 年 2 月 13 日)、JCOG0803/WJOG4307L は最終解析レポート時のデータセット (追跡調査日: 2011 年 9 月 30 日) のデータセットより、上記解析対象集団のデータを抽出して、本研究用のデータセットを作成し、解析

に使用する。

評価項目は、説明変数として LCS、MMSE、PS (0 / 1)、年齢 ( $74 \leq / > 75$ )、性別 (男 / 女)、臨床病期 (III 期/IV 期または術後再発)、組織型 (腺癌/腺癌以外) を、結果変数として全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発現割合、プロトコール治療コンプライアンスを用いる。

LCS 改善の有無については、登録前と比べて 2 コース終了時点のスコアが 2 点以上増加していれば、「改善あり」とする。MMSE については、11 項目それぞれ (最低 0 点、最高 1 点~5 点) の得点を加算し、0~30 点の合計点を用いる。

本附随研究の主たる解析の目的は、LCS と全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発現割合、治療コンプライアンスとの関連を検討することである。具体的には、①既知の予後因子である PS、MMSE に比べ登録時の LCS がより強い予後因子となるか、②登録時の LCS が DP 療法の治療効果予測因子になるか、③登録時の LCS が有害事象発現の予測因子になるか、④登録時の LCS が治療コンプライアンスの予測因子になるか、⑤治療開始後早期の LCS の改善がその後の予後に影響するか、⑥治療開始後早期の LCS の改善がその後の有害事象発現に影響するかである。

本研究で用いる 2 つの試験は、これらの検討のためにサンプルサイズ設計を行ったわけではないため、本研究は十分な検出力を保持していないことに注意する。

また、検定の有意水準は特に断りのない限り両側 5%とする。

#### D. 考察

70 歳以上の高齢者非小細胞肺癌に対して、がんによる特異的な症状 (LCS) が予後因子や有害事象の予測因子になりうるかを検討した報告はない。本試験と対象が同様である JCOG1115-A では、高齢者における一般的な生活機能障害の指標 (ADL、手段的 ADL、MMSE、GDS) が予後因子や有害事象発現の予測因子になるかどうかを検討したが、本試験では、高齢者における肺がんによる特異的な症状が予後因子や有害事象発現の予測因子になるかどうかを探索的に検討することを目的としている。その際 JCOG1115-A で有用な予後因子であると示された MMSE を説明変数に含めることで、LCS が予後因子となっているかどうかを検討できるのみならず、MMSE との比較でいずれが予後因子としてより有用であるかを検討することができる。それにより、シスプラチンの一括投与を含む併用化学療法が不適切とされた 70 歳以上の非小細胞肺癌を細分類する「尺度」を探索することができる。

本研究において、全生存期間や無増悪生存期間に関して、PS や年齢のサブグループではみられない差が LCS で認められた場合には、LCS が予後因子の候補となりうる。また、奏効割合・有害事象の発現状況・プロトコール治療のコンプライアンスに関しても、PS や年齢よりも LCS の

評価項目に差が認められた場合には、奏効割合・有害事象・コンプライアンスの予測因子の候補となりうる。PS や年齢よりも LCS のほうが有用な予後因子/予測因子であることが判明すれば、将来の別の研究による検証を経て、LCS が高齢者を細分類する「尺度」になり得る。

さらに、Cella らの報告のとおり、奏効はしていないものの LCS が改善している患者集団の予後が、奏効しておらず LCS も改善していない患者集団のそれよりも明らかに良好であることが示せれば、予後が異なる対象を分類することができ、その後の治療戦略を変えることも考えられる。

#### E. 結論

今回我々は、70 歳以上の非小細胞肺癌患者を対象に行われた 3 つの多施設共同臨床試験 (JCOG 0207、JCOG 0803/WJOG 4307L) のデータを用い、肺がんの特異的な QOL 指標である FACT-L Lung Cancer Subscale (LCS) について、高齢者機能評価を構成する認知機能評価指標 MMSE で補正した上で、登録前の LCS もしくは治療による LCS の改善が、全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発現割合、プロトコール治療のコンプライアンスなど治療アウトカムと関連しているかどうか検討する研究を計画した。倫理審査が済み次第、研究を開始する。

#### G. 研究発表

## 1. 論文発表

1. Tsukada H, Yokoyama A, Goto K, Shinkai T, Harada M, Ando M, Shibata T, Ohe Y, Tamura T, and Saijo N. Randomized controlled trial comparing docetaxel-cisplatin combination with weekly docetaxel alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0207. Jpn J Clin Oncol (in press)

2. Abe T, Takeda K, Ohe Y, Kudoh S, Ichinose Y, Okamoto H, Yamamoto N, Yoshioka H, Minato K, Sawa T, Iwamoto Y, Saka H, Mizusawa J, Shibata T, Nakamura S, Ando M, Yokoyama A, Nakagawa K, Saijo N, and Tamura T. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin and docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. J Clin Oncol (in press)

3. Fukata S, kawabata Y, Fujisiro K, Katagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, Terabe Y, Ando M, Kawamura T, and Hattori H. Haloperidol Prophylaxis is not Effective for Preventing Postoperative Delirium in Elderly Patients: A Randomized, Open-label Prospective Trial. Surg Today 2014;44:2305-2313

4. Takahashi K, Saito H, Hasegawa Y,

Ando M, Yamamoto M, Kojima E, Sugino Y, Kimura T, Nomura F, Ogasawara T, Shindoh J, Yoshida N, and Suzuki R. First-line gefitinib therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: Central Japan Lung Study Group 0901. Cancer Chemother Pharmacol 2014;74:721-727

## 2. 学会発表

なし

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

本研究は、国立がん研究センター 研究支援センター 水谷友紀が研究事務局、安藤昌彦が研究代表者となって実施する。

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

高齢がん患者における脆弱性の画像評価に関する研究

研究分担者 女屋博昭 群馬県立がんセンター放射線診断部 部長

研究要旨 高齢がん患者の脆弱性評価の有意義な画像診断指標を探索するための基礎的検討として、膵組織への脂肪浸潤度に関する CT 評価を行った。術前 CT が施行され膵腫瘍手術を行われた症例を選択して(n=37)、脂肪浸潤度を病理学的な面積比と、CT で当該領域内の脂肪成分 (Hounsfield Units -10 以下の領域) のそれとを比較した。病理組織評価された脂肪浸潤の面積比は 0.22-60% (median 8.1%; IQR 4.2-23.7%)、非造影 CT で 0-74% (2.9%; 4.2-15.3%) であった。病理組織評価の脂肪浸潤の面積比と、CT 上での面積比とは高い相関を示した(非造影 CT :  $r=0.70$ ,  $P=1.6 \times 10^{-7}$ ; 造影 CT,  $r=0.70$ ,  $P=1.5 \times 10^{-6}$ )。以上より、膵組織の脂肪浸潤度は CT で評価可能で、組織学的なそれと良好な相関を示すことが示唆された。

A. 研究目的

高齢がん患者の適切な治療を行うための脆弱性に関して、治療前に行われる画像診断検査で非侵襲的に評価できることは有意義である。

そのための基礎的検討として、耐糖能など膵機能と密接な関係があるとされる膵組織への脂肪浸潤度に関して CT で評価可能であるか検討した。

B. 研究方法

術前精査 CT が施行され膵腫瘍にて手術を行われた症例のうち、CT データが十分に膵手術検体の肉眼標本と H&E のプレパラートが精密に比較できる 37 症例を対象とした。

病変よりも膵頭側の膵管閉塞の影響の乏しい領域を選び、病理学的な脂肪浸潤

の広がり割合と、非造影と造影 CT でその当該領域を囲んだ内部の脂肪成分 (Hounsfield Units -10 以下の領域として自動抽出) の面積比とを比較した。

(倫理面への配慮)

施設内の倫理委員会で審査を受け許可を得て行った。

C. 研究結果

病理組織で評価された脂肪浸潤の面積比は 0.22-60% (median 8.1%; interquartile range [IQR] 4.2-23.7%)、非造影 CT では 0-74% (2.9%; IQR 4.2-15.3%)、造影 CT では 0-47% (2.5%; IQR 6.3-15.3%) であった。病理組織で評価された脂肪浸潤の面積比と、CT 上での面積比とは高い正の相関を示した(非造影 CT :  $r=0.70$ ,

$P=1.6 \times 10^{-7}$ ; 造影 CT,  $r=0.70$ ,  $P=1.5 \times 10^{-6}$ )。非造影 CT および造影 CT と病理組織との相関に関して有意差は得られなかったが、脂肪浸潤の度合いが病理で 40%以上となった場合には、非造影 CT の相関がよい傾向がみられた。

#### D. 考察

病理組織で評価された脂肪浸潤の面積比と、CT 上での面積比とは有意な相関を示したことから、組織検体とほぼ同様な脂肪浸潤の評価が CT で可能と考えられた。非造影と造影 CT では有意差はないものの、脂肪浸潤の程度が強い場合には前者がより組織学的な検討に近いことは、造影剤注入による CT 値変動の影響を受けにくいためと考えられる。

しかし、上腹部では解剖学的に複数臓器が近接して存在するため、それらと区別して膵臓の輪郭をトレースすることが非造影 CT では難しい。一方、造影 CT では造影剤投与からのタイミングを適切に設定すれば、各臓器間のコントラストが明瞭化し、かつ、臓器間を走行する動脈・静脈・門脈との分離が容易となる。よって、実際の測定手順としては造影 CT で動脈・静脈の走行や他臓器との関係を十分把握して膵臓の輪郭を決定し、半自動的にこの領域区分を非造影 CT へとスーパーインポーズして、膵臓内の脂肪組織 CT 値の割合を算出することが肝要と考えられる。

#### E. 結論

膵臓の脂肪浸潤度は CT で評価可能であり、組織学的なそれと良好な相関を示す。ただし、高度な脂肪浸潤の場合には非造影 CT での計測が優れている。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(投稿中)

##### 2. 学会発表

なし。

#### 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。

(特にない場合は「なし。」とご記載下さい。)

##### 2. 実用新案登録

なし。

(特にない場合は「なし。」とご記載下さい。)

##### 3. その他

特記すべきことなし。

(特にない場合は「特記すべきことなし。」とご記載下さい。)



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

高齢肝癌患者の術後早期回復のための課題

研究分担者 海堀昌樹 関西医科大学 外科学講座 准教授

研究要旨 当科の肝細胞癌肝切除症例の術後短期および長期成績を非高齢者（75歳未満;517例）、高齢者（75歳以上;59例）および超高齢者（80歳以上;24例）にて比較検討したところ、術後合併症発生や術後生存期間は3群間に有意差を認めなかった。術前肝機能は高齢者・超高齢者群が良好であった。これら条件の良い高齢手術が順調に乗り越えられても、術後晩期には Frailty(虚弱)やサルコペニアなどの栄養障害に陥る可能性が高い。肝癌肝切除に限らず高齢者では、すでに栄養障害が存在している可能性があり、正確な栄養評価を行う必要がある。高齢者の術後は ADL や QOL を維持するように努めることが重要である。我々は多職種連携による高齢患者個人に準じた総合機能評価を術前術後に行い、長期的な栄養管理と運動リハビリテーションを行っていくことが最重要であると考えている。

A. 研究目的

近年の高齢化社会にともない、高齢者の癌に対する外科的治療も増加傾向である。肝細胞癌においては、抗肝炎ウイルス剤の登場や新規の肝炎ウイルス罹患患者の減少から、その死亡率は低下しているものの、高齢者肝癌における肝切除例は増加している。高齢者は非高齢者に比べて心肺機能が低下している場合が多く、また術前の栄養状態も不良である場合が多い。そのため、非高齢者に比べて一層厳密な周術期管理が必要である。また、手術の適応についても非高齢者に比べて慎重に判断すべきであり、宿主の腫瘍因子のみで判断していいのか、手術後の患者の Quality of life (QOL) が損なわれて

いないか、などを十分考慮して決定すべきである。

B. 研究方法・結果および考察

I. 高齢者肝癌切除例の検討

① 高齢者肝細胞癌切除例の背景因子

当科における 1992 年 1 月から 2010 年 12 月までの肝細胞癌に対する肝切除例を、75 歳未満の非高齢者群 517 例、75 歳以上 80 歳未満の高齢者群 59 例、80 歳以上の超高齢者群 24 例に分類し、3 群間の臨床病理学的因子、術後合併症、生存率などを比較検討した。

超高齢者群では HBV 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性（非 B 非 C 型）肝癌が多く、ICG15 分停滞率、血小板数、総ビリルビン値、

コリンエステラーゼ値、ALT 値が有意に良好であった（表 1）。また、併存疾患は呼吸器疾患、腎臓疾患、糖尿病が、高齢者群、超高齢者群ともに非高齢者群より有意に多かった。心血管系疾患においては、非高齢者に比べて高齢者で有意に多かった（表 2）。

腫瘍因子では、超高齢者群で最大腫瘍径が  $6.2 \pm 9.1$  cm と有意に大きい以外、腫瘍分化度、腫瘍皮膜浸潤、脈管浸潤、背景肝の線維化程度、腫瘍進行度に差はなかった（表 3）。

## ② 高齢者肝細胞癌切除例の術中所見、術後経過

手術中因子では、3 群間で手術時間、手術術式に有意差はなかったが、出血量において非高齢者群より高齢群で有意に低値であった。しかし輸血率に差は認めなかった。術後経過では、年齢が高くなるにつれ、術後せん妄が多くなったが、その他の合併症、入院期間に有意差はなかった（表 4）。

## ③ 高齢者肝細胞癌切除後の長期予後

図 1 に示すように、無再発生存率、累積生存率ともに、非高齢者群、高齢者群、超高齢者群で有意差はなかった。しかし、超高齢者、高齢者群における他病死例は全死亡例 24 例中 11 例（46%）発生し、そのうち 5 例は肺炎であった（表 5）。

生存に寄与する独立危険因子は、非高齢者群ではアルブミン値  $3.7\text{g/dl}$  以上、術中出血量が  $900\text{ml}$  以上、多発肝癌症例が、高齢者群では 1 日  $50\text{g}$  以上のアルコール

多飲歴、最大腫瘍系  $3\text{cm}$  以上、胃食道静脈瘤が、超高齢者群では術後合併症の併発が予後規定因子として同定された（表 6）。

## ④ 高齢者肝細胞癌切除例のまとめ

高齢者の肝細胞癌は、既知の報告と同様に NBNC 肝癌が多く、比較的肝機能が保たれていることが示された。その一方で、心血管系疾患、呼吸器疾患、腎疾患、糖尿病を合併している患者が多かった。

術後はせん妄になる症例が多く、さらに術後肺炎による他病死が比較的多いことが注意しなければならないポイントである。これらより、高齢者肝切除においては、特に術後の呼吸管理が重要であると考えられる。高齢者では嚥下機能が低下している場合が多く、さらに術後せん妄も伴うことが多いため、食事開始後の誤嚥に十分に注意すべきである。また多変量解析の結果より術後合併症を減らすことが、長期予後に寄与するものと考えられた。

## II. 高齢者の各種癌手術に対する術後早期回復促進のための取り組み～特に栄養摂取早期自立のために～

### ① 術前リスク評価

高齢者の総合的な術前機能評価には E-PASS や POSSUM などの多くの分類が提案させているが、当科では、70 歳以上の肝癌切除患者の周術期の評価に、高齢者総合機能評価（Comprehensive geriatric assessment: CGA）を施行し、患者本人の治療に対する意欲、平均余命、介護者の

有無などを考慮した治療方針を作成している。CGA とは、高齢者の生活機能障害を総合的に評価する手法であり、癌に対する薬物療法、緩和治療、外科治療の適応などに応用されつつある。その内容は、患者の意欲、認知機能、基本的 Activities of daily life (ADL)、手段的 ADL、情緒・気分（抑うつ）の状態、栄養状態、脆弱性、介護者の有無などに細分化されており、それぞれに適した質問表が用いられている。当科においては、術前、術後 1 ヶ月、3、6、12 ヶ月にアンケートを施行している（図 2, 図 3）。高齢者総合的機能評価は生活機能について身体的、精神的・心理的、社会的な各領域からのアセスメントを行うものである。現在当科ではコーホート研究を行っている。術後 CGA 結果推移とせん妄などの含めた合併症発生との相関などは現段階では不明である。

## ② 術前栄養管理

高齢者は脱水を有することが多く、入院時にはヘモグロビン値や Alb 値が見かけ上、高値～正常値を示すことがあり、補液後には逆に低下することがある。そのため脱水の補正後に貧血や低蛋白血症を再評価することが必要である。血清浸透圧の著明な低下による高度な全身浮腫や肺水腫合併症を除き、術前の低 Alb 血症の補正には Alb 製剤を使用する意義は少ない。術前の栄養不良が、合併症の増加や創傷治癒を遷延するなど、悪影響を及ぼすことは知られており、とくに術前栄

養療法が有効であるのは、体重減少が 10% 以上、中等度以上の栄養低下の患者群であるとされている。栄養投与方法には経腸栄養 (enteral nutrition: EN)、末梢静脈栄養 (peripheral parenteral nutrition: PPN)、中心静脈栄養 (total parenteral nutrition: TPN) などがある。経口からの栄養投与が基本であるが、外科手術予定患者には、原疾患の影響で、食欲低下や通過障害のために経口摂取が困難な場合もある。一般に消化管の通過障害が存在する場合は通常 TPN が考慮されるが、狭窄部を超えて経管チューブを留置することで EN が可能な場合も少なくない。食道癌手術や胃癌に対する全摘手術などの消化管手術を受ける患者において中等度ないし高度の栄養障害がある場合、手術を遅らせても問題がないときには術前 7～14 日間の栄養療法が推奨されている。ここで注意が必要なのは高度な栄養障害患者に急激に栄養を投与すると refeeding syndrome を生じることである。低リン血症を主体とする病態であり、ホルモン系の変化やそれともなう水分電解質バランス異常などの複雑な病態であり、急激な栄養投与を避け、患者モニタリングが不可欠である。

## ③ 術後早期栄養管理

高齢者の術後早期合併症として術後せん妄を注意しなければならない。手術後の持続点滴やカテーテルにより体動が制限され、ストレスの多い状態が続くと正常な精神活動から逸脱することにより引き

起こされるとされ、早期の離床や食事開始により改善するといわれている。

手術直後の高齢者栄養管理は、一般的に全身状態の良好な患者への手術を行っているため、基本的には非高齢者と同様の栄養管理で良いものと思われる。つまり食事経口摂取がもっとも理想的な栄養摂取形態である。ヨーロッパ静脈経腸栄養学会 (ESPEN) のガイドラインにおいても、「高度侵襲手術において、若年者に比べて栄養療法を高齢者で変更したほうがよいというエビデンスはなく、通常の成人に対する栄養管理でよい。しかし、高齢者は若年者より栄養不良のリスクが高く、body cell mass の回復が困難であるので、予防的栄養サポートを考慮しなければならない」とされている。最近では鏡視下手術による低侵襲手術や手術手技の向上、Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) の導入により術後早期の経口摂取が一般的となってきた。これまでに著者らは日本外科代謝栄養学会評議員在籍 116 施設 (評議員数 159 人) に対して周術期管理の現状に関する紙面によるアンケート調査を行った (アンケート回収率 40%)。「術後経口摂取再開時期について (飲水：固形食開始日の最多日数)」の各術式別の回答は以下の通りである。食道切除 7:7 日、胃全摘 3:5 日、結腸切除 1:3 日、直腸切除 (人工肛門なし) 1:5 日、肝切除 1:2 日、膵頭十二指腸切除 1:7 日であった。しかし術後合併症などが生じ、経口的に栄養必要量を摂取できないと予想

される場合、短期間であれば PPN で可能であるが、長期間にわたり EN ができない場合は、TPN を施行する。高齢者に対して侵襲が中等度以上の手術を施行する場合、合併症を認めなくても術後一過性に経口摂取量が低下する症例を認める。そのため可能な限り術中に空腸瘻の増設を行い、TPN より安全かつ生理的な経腸栄養を術後早期から開始する。術後第 1 病日に経腸栄養剤 200~300kcal/day を 25ml/hr から開始する。さらに経口から摂取カロリー量を勘案し、目標とする必要エネルギー量に対する不足分を空腸瘻から投与する。術後数日間の絶食に対して経鼻チューブを留置した場合、高齢者では鼻部や咽頭部の違和感のため不穏状態となる可能性がある。また嚥下機能の確認や訓練も困難であるため、チューブ抜去後の食事摂取は注意を要する。高齢者は耐糖能や脂肪処理の低下のため、高カロリー輸液を行う場合は注意が必要である。高齢者では糖尿病合併頻度は有意に高率であり、さらに術直後では、高度侵襲手術ほど術後の外科的糖尿病状態は遷延し耐糖能は低下する (surgical diabetes) ため、この時期に投与エネルギー量を増量させても過剰投与となるため避けるべきである。蛋白代謝で、高齢者は lean body mass の減少、貯蔵アミノ酸プールの減少、血中アミノ酸、とくに必須アミノ酸の減少のために、血清蛋白質やアルブミンの低下に反映されるが、アミノ酸利用の低下はないとされている。また高齢者では静