

令和元年6月20日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08831

研究課題名(和文) 総合的機能評価を用いた治療効果ならびに有害事象予測を目指したコホートの構築

研究課題名(英文) Geriatric assessment is predicting the adverse events in treatment for the elder patients with cancer

研究代表者

小川 朝生 (Ogawa, Asao)

国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・分野長

研究者番号：10466196

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：高齢がん患者を対象に高齢者総合機能評価をおこなうことを目的に、認知機能とフレイルの判定をおこなうスクリーニング法と簡易介入法をエキスパートコンセンサスで開発した。つづけて、フレイルな患者や認知機能障害の合併、併存症のある患者など通常の臨床試験の実施が難しい領域においてエビデンスを蓄積するために、治療を受ける症例を連続的に登録し、治療や支持療法の効果ならびに有害事象に差があることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、認知機能や生活機能の低下が、高齢者のがん治療が安全に実施できるかどうかに影響する事が明らかになった。このことにより、がん治療を開始する前に、今後治療が安全に実施できるかどうかを予め予測することが可能になる。

加えて、リスクがある事例に対しては、予めそのリスクを可能な限り下げたための取組みを行い、従来は難しかった治療を可能とする支持療法の開発につなげることができる。

研究成果の概要(英文)：Comprehensive Geriatric Assessment is the gold standard for evaluating the global health status, and the diagnostic process focusing on determining an elderly person's medical, psychosocial, and functional capability. In general, GA based support plans have been shown to improve overall survival, quality of life, and decrease the risk of hospitalization. On the other hand, it is unknown the usefulness of CGA in cancer treatment. We developed easy to use a GA based assessment tool and evaluated the feasibility of this tool in cancer care setting. Frailty and cognitive impairment predicted the adverse events in cancer treatment.

研究分野：精神医学、老年精神医学、コンサルテーション精神医学、緩和医療学

キーワード：社会医学 衛生学・公衆衛生学 高齢者保健 介護福祉

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国は超高齢社会を迎え、急増する高齢がん患者に対する標準治療の確立ならびに高齢者の個別性に配慮をした支持療法を提供するシステムの整備が要請されている。しかし、わが国においては、高齢者の身体機能・精神機能・社会状況を総合的に評価するツールはほとんど活用されておらず、実臨床に即したエビデンスが限られ、実臨床での治療選択方法や支持療法が定まらず混乱している。アセスメントツールの開発が急務であるとともに、標準的アセスメントに基づく臨床データを蓄積し、治療効果や有害事象の予測システムの構築が必要である。

2. 研究の目的

本研究は、高齢者総合的機能評価(CGA)スクリーニングツールを開発し、CGAの臨床使用を確立するとともに、CGAを用いた前向き症例レジストリを構築し、高齢者のがん治療とCGA変化との関連、脆弱性(フレイル)と有害事象との関連、予防的な支持療法の開発を目指したエビデンスの蓄積を目的とする。

3. 研究の方法

1. 対象患者

1.1. 適格基準：以下の全てを満たす患者を対象とする。

- (1) 研究参加施設に通院中もしくは入院中で、新規治療レジメンを開始する予定の患者
- (2) がんの診断が得られている患者
- (3) がんの告知を受けている患者
- (4) 70歳以上の患者
- (5) 同意が得られている患者
- (6) 日本語の読み書きが可能である患者

1.2. 除外基準：以下のいずれかを満たす患者を除外する

- (1) 明らかな意識障害を伴う患者
- (2) 重篤な精神疾患のため、研究への理解と協力が困難な患者
- (3) 身体状態が重篤で、研究への理解と協力が困難な患者
- (4) 術前化学療法として化学療法を実施される予定の患者
- (5) 放射線療法と併用して化学療法を実施される予定の患者
- (6) ホルモン療法を実施される予定の患者
- (7) 血液腫瘍の患者
- (8) その他、担当医が不適当と判断した患者

2. 試験デザイン

前向き観察研究

3. 観察・評価項目と方法

3.1. 観察・検査項目

3.1.1. 認知機能障害の評価項目

Montreal Cognitive Assessment 日本語版(MOCA-J)

MOCA-Jは、簡易認知機能検査法の一つである。従来の認知機能検査とは異なり、実行機能、視空間認知機能検査を持ち、認知症の前段階である軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)を評価する事が可能である。日本語版の信頼性・妥当性も検証されている。25点以下がMCIであり、感度80-100%、特異度50-87%である)

3.1.2. 認知機能障害以外の評価項目

(1) 老研式活動能力指標(TMIG index of competence)

老研式活動能力指標は高齢者の生活実態を考慮した上で、日常生活動作よりも高度な高齢者の活動能力を測定する尺度である。老研式活動能力指標は、「手段的自立(IADL)」、「知的能動性(または状況対応)」、「社会的役割」の3つの因子構造からなる13項目の多次元尺度である。「手段的自立」とは地域において独力で生活するにあたって基礎となる活動能力であり、交通機関を利用して外出、日用品の買い物、調理、金銭の管理などの能力を指す。「知的能動性」とは余暇や学習活動、創造性などの活動能力を、「社会的役割」は、人々や社会との親密な付き合いに係る活動能力を指す。内的整合性、構成概念妥当性が

確認されている。被験者自身で回答可能で、回答に要する時間は3分程度である。

(2) Activities of daily living (ADLs)

The Medical Outcomes Study で作成された MOS Physical Health の ADL 調査票であり、Basic ADL 10 項目を評価する。高齢がん患者向け総合評価指標 (CSGA : Cancer-Specific Geriatric Assessment) の日本語版に含まれる項目である。

(3) Instrumental activities of daily living (IADLs)

米国で開発された Old American Resources and Service(OARS) における Multidimensional Functional Assessment Questionnaire (MFAQ) のサブスケール。OARS MFAQ は在宅高齢者の身体機能レベル必要なサービスを包括的に評価する。各質問 (活動) をどの程度自立して行うことができるかを、3つの選択肢から選ぶ。

(4) Charlson Comorbidity Index (CCI)

CCI は併存症の種類および重症度によってリスク分類を行うスケールである (low, medium, high, very high)。CCI は医療者が患者に併存症を確認しながら調査用紙に記入する。記載に要する時間は5分程度である。

CCI のアップデートのためカナダで行われた研究では、外的妥当性の検証のため、日本を含めた6カ国のデータが用いられている。CCI における疾患名は ICD10 (国際疾病分類第10版) に準拠しているため、言語的妥当性は得られていると考えられる。また、CCI は日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG) の研究ポリシー (ポリシーNo.39 高齢がん患者を対象とする JCOG 試験) にて挙げられている合併症評価ツールでもある。

(5) Patient 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週間の間の頻度を「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、陽性と判断する。日本語版の妥当性・信頼性が示されている。

3.1.3 その他

(1) 医学的社会的患者背景

基本情報 : 年齢、生年月日、性別、教育歴、婚姻状況、同居家族、介護区分、介護サービス利用状況

医学的情報 : 診断名 (がん種)、病期、既往症、治療内容 (プラチナ製剤の有無、単剤かどうか、標準量かどうか)、血液データ

全身状態 : Performance Status (ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group]) が定めた全身状態の指標で、患者の日常生活の制限の程度を示す。0-4 の5段階で評価する)

(2) CTCAE ver.4.0 - JCOG (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0)

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版

(3) CARG ツール

CARG ツールは Cancer and Aging Research Group (CARG) によって作成された、高齢者機能評価をベースとした化学療法毒性 (Grade3 以上の有害事象) の予測ツールである。化学療法の用量が標準量か否か、単剤か多剤かなどの計10項目、合計21点で評価し、リスクスコアを算出する (スコアによって低、中、高リスクに振り分けられる)。リスクスコアの増大に伴い毒性リスクが増加することが妥当性検証コホートによって示されている。日本語版が作成されている。

本コホートは CARG ツールによるリスクスコア算出のための項目をほぼ網羅しており、聴力障害、過去6ヶ月間の転倒歴、などについて評価することでリスクスコアの算出が可能である。登録後、治療開始前に評価、収集する内容からリスクスコアを算出する。

3.2. 調査方法

適格基準を満たし、除外基準を満たさない患者を対象とする

本研究の対象の候補となることを調査担当者が確認する。リクルートすることを担当医に確認・了承を得た後に、研究参加の依頼をする。調査担当者より、患者または代諾者に対して、本研究について研究倫理審査委員会で承認された趣旨説明書を用いて説明を

行った後、同意の得られた患者に対して調査を実施する。

4. 症例数と研究期間

症例数

- (1) 目標症例数 500 例
- (2) 算定根拠

先行研究における、高齢者を対象にした海外のコホートでは、軽度認知機能障害 (MoCA 22 点) の有病率 45%であった。(Huynh QL et al 2016) また、国立がん研究センター東病院に入院していたがん患者をレトロスペクティブに解析したところ、軽度認知機能障害の有病率は 49%であった(先行研究の軽度認知機能障害の定義は本研究の定義と異なるため、評価尺度のカットオフを調整して解析)。一般病院における認知障害の率は 55%程度と見積もられる

上記から、 $\alpha=0.05$ (片側)、 $\beta=0.20$ で、海外のコホートと同様の状況を得ようとする、軽度認知機能障害、非認知機能障害の 2 群間の比較にカイ 2 乗統計量を用いる場合に必要なサンプルサイズは 330 名程度と推定される。よって、脱落や質問表の誤記載を考慮して有効回答率を 70%とし、目標症例数を 500 名と算定した。

4.1. 研究期間

研究許可日から 3 年間とする

過去に当院で実施した CGA を用いたコホート試験においては、年間登録数は 205 名であったことから、予定登録期間は 2 年間程度と見込まれる。統計解析期間を見込み、3 年間と設定した。

5. エンドポイント

5.1. プライマリ・エンドポイント

治療開始から 6 か月間における、治療の中断割合

(当初予定されたレジメンの中止を指す、投与量の減量や投与間隔の延長は含まない)

5.2. セカンダリ・エンドポイント

- (1) 治療開始から 6 か月後の
 - ・ MoCA J の低下の割合
 - ・ 老研式活動能力指標の低下の割合
- (2) 治療開始から 6 ヶ月間における
 - ・ 投与量の減量、投与日の延期
 - ・ CTCAE ver.4 grade3-5 の有害事象の発生
 - ・ 転倒の発生回数
 - ・ 予定外の入院回数
 - ・ 予定外の受診回数
 - ・ 退院後 1 か月以内の予約外の再入院回数 (入院治療の場合)
- (3) ADLs, IADLs 日本語版の妥当性・信頼性
- (4) CARG スコアの探索的確認

6. 統計解析

6.1. 主要な統計解析

軽度認知機能障害と非認知機能障害の 2 群間における、治療開始から 6 か月以内の治療中断の発現率を、カイ 2 乗検定を使用し比較する。

6.2. 副次的な統計解析

- (1) セカンダリアウトカムに挙げたそれぞれの項目について、軽度認知機能障害、非認知機能障害の 2 群間においてカイ 2 乗検定を使用して比較する。
- (2) ADLs, IADLs 日本語版の信頼性・妥当性を計量的評価に基づき検討する。

4. 研究成果

IRB の承認を得た後、2018 年 2 月より総合的機能評価 (Comprehensive Geriatric Assessment : CGA) をベースに 1 例 40-50 分程度の対面調査を実施中である。研究倫理審査委員会の承認を経たのち調査を開始した。現在登録途中ではあるが、呼吸器内科で 202 名 (男性 131 名、女性 71 名、平均年齢 68 歳)、呼吸器外科 71 名 (男性 43 名、女性 28 名、平均年齢 70 歳)、乳腺外科

111名(平均年齢58歳) 頭頸部外科123名(男性72名、女性51名、平均年齢65歳) 計507名を対象に実施している。途中経過ではあるが、がん罹患をきっかけに退職(依願退職、解雇を含む)した患者が7%いること、就労相談の中心は家族と上司であり、社労士はほとんど利用されていないこと、一人暮らしの患者が13%、日中独居の患者が40%いることなどが徐々に明らかになりつつある。今後、明らかとなったがん患者および家族が必要とする支援を効率よく提供する支援プログラムを構築する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

1. Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, Iwase S, Yokomichi N, Sakashita A, Tagami K, Uemura K, Nakahara R, Akechi T. Current pharmacotherapy does not improve severity of hypoactive delirium in patients with advanced cancer: Pharmacological Audit study of Safety and Efficacy in Real World (Phase-R). *The Oncologist* (in press). DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0242 査読有.
2. Ogawa A, Kondo K, Takei H, Fujisawa D, Ohe Y, Akechi T. Decision-Making Capacity for Chemotherapy and Associated Factors in Newly Diagnosed Patients with Lung Cancer. *The oncologist*. 2018;23(4):489-95. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0187 査読有.
3. Kaibori M, Nagashima F, Ogawa A, et al .Resection versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in elderly patients in a Japanese nationwide cohort : *Annals of Surgery*. In press. 査読有 .
4. Kako J Kobayashi M, Kanno Y, Ogawa A, Miura T, Matsumoto Y. The Optimal Cutoff Point for Expressing Revised Edmonton Symptom Assessment System Scores as Binary Data Indicating the Presence or Absence of Symptoms. *The American journal of hospice & palliative care*. 2018 :35(11):1390-1393.doi: 10.1177/1049909118775660. 査読有.
5. Ogawa A, Okumura Y, Fujisawa D, Takei H, Sasaki C, Hirai K, et al. Quality of care in hospitalized cancer patients before and after implementation of a systematic prevention program for delirium: the DELTA exploratory trial. *Support Care Cancer*. 2018. PubMed PMID: 30014193. doi:10.1007/s00520-018-4341-8. 査読有.
6. Nakanishi M Okumura Y, Ogawa A. Physical restraint to patients with dementia in acute physical care settings: effect of the financial incentive to acute care hospitals. *International Psychogeriatrics*. 2018;30(7):991-1000. doi: 10.1017/S104161021700240X. 査読有.
7. Sakata N, Okumura Y, Fushimi K, Nakanishi M, Ogawa A. Dementia and Risk of 30-Day Readmission in Older Adults After Discharge from Acute Care Hospitals. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018;66(5):871-8. PubMed PMID: 29460284. doi: 10.1111/jgs.15282. 査読有.
8. Hirooka K, Fukahori H, Taku K, Togari T, Ogawa A. Quality of death, rumination, and posttraumatic growth among bereaved family members of cancer patients in home palliative care. *Psychooncology*. 2017 Apr 22. PubMed PMID: 28432854.
9. Hirooka K, Fukahori H, Taku K, Togari T, Ogawa A. Examining Posttraumatic Growth Among Bereaved Family Members of Patients With Cancer Who Received Palliative Care at Home. *Am J Hosp Palliat Care*. 2017 Jan 01:1049909117703358. PubMed PMID: 28393544. 査読有.
10. Mori M, Shimizu C, Ogawa A, Okusaka T, Yoshida S, Morita T.A National Survey to Systematically Identify Factors Associated With Oncologists' Attitudes Toward End-of-Life Discussions: What Determines Timing of End-of-Life Discussions?. *Oncologist*. 2015;20(11):1304-11. doi:10.1634/theoncologist.2015-0147. 査読有.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 小川朝生, 認知機能障害とがん治療 医療者と患者の意思決定. 第31回日本サイコオンコロジー学会総会(セミナー); 2018/9/22. 金沢
2. 小川朝生, がん治療中のせん妄への対応. 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会(シンポジウム); 2018/7/19; 神戸市.
3. 小川朝生. 急性期病院認知症対応の現状と対策. 第68回日本病院学会. 2018/6/28. 石川県金沢市

〔図書〕(計 6 件)

1. 小川朝生、長島文夫、濱口哲弥. 認知症の身体合併症に対する治療方針を話し合う際の意思決定を支援するプログラムの開発. 研究結果報告書集. 東京都: 三井住友海上福祉財団; 2018. p. 87-90.
2. 小川朝生. 第8章 どうすれば高齢患者に適切な意思決定支援ができるのか. In: 大竹文雄、平井啓, editor. 医療現場の行動経済学 すれ違う医者と患者. 東京都: 東洋経済新報社; 2018. p. 166-84.
3. 小川朝生、中島信久、池永昌之 他: 日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会, editor. がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き 2018 年版. 東京都文京区: 金原出版株式会社; 2018.p.157.
4. 小川朝生. 認知症の緩和ケアとは?. : 認知症委員会 日, editor. 認知症診療連携マニュアル 日本総合病院精神医学会 治療指針 8. 東京都: 星和書店; 2018. p. 37-43.
5. 小川朝生. 精神面・認知機能からみた高齢患者への対応. : 有限会社ボンソワール書房, editor. 患者安全推進ジャーナル別冊 高齢患者のリスクマネジメント. 東京都: 日本医療機能評価機構; 2018. p. 11-7.
6. Ogawa A. Long-term cognitive function. In: Eduardo Bruera IH, Charles F von Gunten, Tatsuya Morita, editor. Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care, Second Edition. New York: CRC Press; 2015. p. 1269-75.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/psycho_oncology/kashiwa/index.html

6. 研究組織

(1)研究分担者(2015年度)

研究分担者氏名: 木下 寛也

ローマ字氏名: Kinoshita Hiroya

所属研究機関名: 国立研究開発法人国立がん研究センター

部局名: 東病院 緩和医療科

職名: 科長

研究者番号(8桁): 30505897

(2)研究分担者(2016年度~)

研究分担者氏名: 松本 禎久

ローマ字氏名: Matsumoto Yoshihisa

所属研究機関名: 国立研究開発法人国立がん研究センター

部局名: 東病院 緩和医療科

職名: 科長

研究者番号(8桁): 30544522

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。