

令和元年6月18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：15K10350

研究課題名(和文) 悪性脳腫瘍患者のQOL研究の確立と患者背景・治療がQOLに与える影響因子の解析

研究課題名(英文) Quality of life of patients with malignant brain tumor

研究代表者

成田 善孝 (NARITA, YOSHITAKA)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・科長

研究者番号：40392344

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)：悪性脳腫瘍に対する治療がQOLに与える因子について、神経膠腫(グレード2)・膠芽腫・中枢神経系悪性リンパ腫などの患者を対象として、EORTC QLQ-C30/BN-20などのQOLスコア表を用いて評価を行い治療上の問題点について検討した。長期生存の悪性脳腫瘍患者は、経時的にもQOLは広い範囲で保たれていることが示唆された。再発や治療の影響により、KPSの低下がQOLの低下に関連していることが示された。悪性脳腫瘍においては、初期治療をしっかり行い再発させないことが、患者のQOLを保つ上では肝要であると考えられた。QOLを保つためには、積極的なりハビリだけでなく、患者への支援等も必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性脳腫瘍患者のQOLスコアの推移・変化をみることで、悪性脳腫瘍の治療上の問題点が明らかになり、その対策やリハビリや介護を考えることができる。悪性脳腫瘍患者のQOLは、神経症状の悪化や認知機能の低下によるPSが大きく影響する。QOLスコアを国内外の患者間で比較するためには、患者の活動度や機能を客観的にできる指標が必要である。本研究を通じて、欧州癌研究機関(EORTC)の脳腫瘍QOLメンバーとも交流することができ、国際的に使用可能な手段的日常生活動作(IADL)を測定するための調査研究を共同で行った。IADLスコアが今後国際臨床試験等にも用いられることが期待される。

研究成果の概要(英文)：There has been little research on the HRQOL of patients with malignant brain tumor in Japan. We investigated the HRQOL of patients with malignant brain tumor including grade II glioma, glioblastoma and primary central nervous system lymphoma. Each patient completed a multi-part HRQOL questionnaire that included the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) core QOL questionnaire (QLQ-C30) and the Brain Cancer Module (BN20). Based on these surveys, we examined the relationships between HRQOL scores and time since initial treatment, KPS scores, history of recurrence, radiotherapy, and chemotherapy. A history of recurrence was significantly associated with deteriorations in cognitive function and many HRQOL functional scores in patients with each malignant brain tumor. Our results indicate that declines in HRQOL among long-term survivors of malignant brain tumor patients result from impaired KPS, which is a consequence of disease recurrence.

研究分野：悪性脳腫瘍

キーワード：Quality of life Malignant brain tumor glioma glioblastoma brain metastases

1. 研究開始当初の背景

近年、がん治療法の進歩とともに、がん患者の健康関連 QOL (health-related quality of life (HRQOL: 以下 QOL)) はエンドポイントとしても重要視されるようになった。他の癌腫に比べ、悪性脳腫瘍は患者数が少なく、脳腫瘍患者での QOL の研究は限られている。神経膠腫を代表とする悪性脳腫瘍は未だに予後不良なものが多く、治療成績の評価として全生存期間 (overall survival: OS) や無増悪生存期間 (progression free survival: PFS) が重要視され、患者の主観的な概念である QOL の評価の研究は遅れているのが現状である。しかし、近年完治が困難な疾患では OS や PFS だけでなく、QOL の改善・維持が重要なエンドポイントであることが議論されるようになってきている。米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) では第 III 相試験で QOL を腫瘍評価項目にするよう勧告している。QOL は欧州癌研究治療機関 (European Organization for Research and Treatment of Cancer: EORTC) での第 III 相試験で Cognitive functioning (F) (学習・記憶)、Global health status (健康度) と Social F (家庭や社会における役割) が膠芽腫の予後因子であると報告されており、肺癌や乳癌をはじめとする様々な癌腫でも QOL は独立した予後因子であることが示されている。悪性脳腫瘍では生存期間に限りがあり、患者の心理面にも配慮し、QOL の観点からも患者が治療を選択できるように診断時から病態を説明が必要である。QOL が損なわれる原因は様々で、腫瘍そのもの、てんかん、治療、年齢、診断や治療による精神的ストレスなどが組み合わさって起こる。脳腫瘍患者では、神経所見の悪化により QOL が低下することから、腫瘍の増悪・進行や放射線治療、化学療法の晩発性障害なども含めた治療経過と QOL は密接な繋がりがあり、長期的、経時的に QOL の評価を行い、それに基づいた治療やケアが必要となる。

しかし、国内における神経膠腫などの悪性脳腫瘍についての QOL 研究はほぼ皆無であり、研究を始めるにあたり、海外で発表された全ての悪性脳腫瘍と QOL に関する論文をレビューした。さらに、国内においても QOL 研究が活性化されることを目的に、2013 年初めまでに海外で発表された悪性脳腫瘍についての QOL 研究についての論文をレビューし、QOL 研究のためのツール (スケール) の特徴・使用法について解説した (沖田典子, 成田善孝, 【総説】神経膠腫患者の認知機能・QOL 研究の現状と課題. 脳神経外科ジャーナル. 2014)。

当院においては 2011 年 4 月より、悪性脳腫瘍患者の病態把握のために、EORTC QLQ-C30/BN-20 を用いて神経膠腫患者約 200 人・中枢神経系悪性リンパ腫患者約 50 人、転移性脳腫瘍患者約 100 人などの QOL スコアを算出し、その推移を観察している。また認知機能テストとして、MMSE (Mini mental state examination) や HVLTR (Hopkins Verbal Learning Test-Revised) を使用し、抑うつ指標として国立がん研究センターで開発された「つらさと指標の寒暖計」を行った評価も行ってきた。これらの蓄積されたデータをもとに、悪性脳腫瘍患者の治療が QOL に与える影響について調査を行うこととした。

2. 研究の目的

がん患者の治療のエンドポイントは第一に生存期間を延ばし、がんを治癒させることであるが、質の高い療養生活を送るためには、がん患者の健康関連 QOL (health-related quality of life) をエンドポイントとして意識することが重要である。肺癌・乳癌等に比べ、悪性脳腫瘍患者は患者数が少なく、また予後が悪いため、海外でも未だ QOL 研究は不十分であり、国内にいたっては科学的な QOL スコアを用いた研究もほぼ皆無である。当院では、国内に先駆けて悪性脳腫瘍の各疾患の QOL 研究を開始し、QOL スコアの推移等についての研究を行っている。悪性脳腫瘍患者の治療開始前および経時的な QOL データの集積を通して、各組織別・病態ごとの QOL 標準値を算出し、さらに QOL に与える因子について検討を行う。

3. 研究の方法

日本での脳腫瘍対象の QOL 検査に使用可能なツールには、SF-36v2TM、EORTC QLQ-C30、EORTC BN-20、FACT-Br が挙げられる。SF-36 は国内外で用いられている最も一般的な QOL 検査ツールであり、疾患非特異的な包括尺度で、疾病患者だけではなく、健康人の健康調査にも用いられ、国民標準値 (2007 年) も公開されている。SF-36 は神経膠腫患者の QOL 検査としても使用されている。EORTC QLQ-C30 や FACT はがん患者の QOL 尺度として一般的であり、その中でも EORTC BN-20 は脳腫瘍患者に特化したものである。EORTC QLQ-C30・BN-20 は簡便で質問にも答えやすく、15 分程度で回答可能である。海外では多くの悪性脳腫瘍の臨床試験で用いられており、本研究では EORTC QLQ-C30・BN-20 の標準値を用いて比較することとした。さらに、悪性脳腫瘍患者の QOL は病勢の進行や放射線化学療法に伴う認知機能の低下や、うつ状態が影響すると考えられる。認知機能テストとして、短時間で施行でき海外も含めスクリーニングに広く用いられている MMSE (Mini mental state examination) や、近年海外の臨床試験で使用されている Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR) を用いる。また抑うつの指標として国際的に最も用いられるのが Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) であるが、国立がん研究センターで開発された「つらさと指標の寒暖計」は、スコアとうつ状態の関係について精神科医の診断によって標準化もされており、患者も質問に答えやすくスクリーニングとしては十分であり、このテストを行う。

QOL に与える因子の影響について、年齢・病理診断・腫瘍の部位・神経所見・治療開始時ならびに調査時の KPS・治療内容・腫瘍の状態などの患者因子について調査を行うこととする。

我々の研究で、悪性脳腫瘍患者の QOL は、神経症状の悪化や認知機能の低下による PS (performance status) が大きく影響されることが明らかとなった。悪性脳腫瘍は希少癌であり、脳腫瘍患者の QOL 改善のためには、多国間で患者の QOL や ADL 等を比較することが重要である。そのためには、患者の活動度や機能を客観的にできる指標が必要である。平成 29 年度からは、欧州癌研究機関 (EORTC) と共同で、国際的に使用可能な、段的日常生活動作 (IADL) を測定するための調査研究を行った。

4. 研究成果

(1) グレード 2 神経膠腫患者における QOL

50 人のグレード 2 神経膠腫患者において、手術、化学放射線治療後で 10 年以上の長期生存者での QOL 調査を行った。グレード 2 神経膠腫患者の QOL 低下原因として、長期生存者では再発により KPS が損なわれ、QOL が低下することが明らかとなった。再発のない Grade II の神経膠腫患者では長期にわたって各 QOL スコアが保たれるものの、治療中に再発の既往のある患者では、再発していない患者よりも QOL スコアや KPS (Karnofsky performance status) が低いことが明らかとなった。グレード 2 神経膠腫は 10 年生存割合が 50% 以上で、長期生存患者も多くなってきているが、初期治療をしっかり行い再発させないことが肝要であると考えられた。

(2) 膠芽腫患者における QOL

膠芽腫はあらゆるがんの中でも最も予後の悪い疾患の一つであり、5 年生存割合が 15% 程度である。膠芽腫患者は、化学療法期間中に早期に再発し、KPS の低下とともに治療の継続が困難な症例も多い。手術や化学放射線治療、腫瘍の局在による症状が膠芽腫患者にどのように QOL に影響しているかについて、32 人の膠芽腫患者を対象に、治療経過と KPS の推移・QOL 変化について、経時的に EORTC QLQ-C30 と BN-20 を用いて評価した。KPS \geq 70 の患者では、KPS \leq 60 の患者に比べて、治療開始 12 か月の時点で Global health / Social functioning には差が無いものの、Physical / Role / Emotional / Cognitive functioning が低下していた。再発歴の有無でみると、治療開始 12 か月時点では QLQ-C30 スコアに差が無いものの、24 か月になると Physical / Role functioning が再発患者では有意に低下していた。

膠芽腫患者においても、再発や治療の影響により、KPS の低下が QOL の低下に関与していることが示された。長期生存膠芽腫では、経時的な調査において QOL は広い範囲で保たれていることが示唆された。

(3) 中枢神経系原発悪性脳腫瘍患者における QOL

悪性脳腫瘍の中で神経膠腫について多い中枢神経系原発悪性リンパ腫 (PCNSL) 患者を対象として QOL・認知機能の変化について化学放射線治療の影響を調査した。2000~2013 年に治療を開始し 1 年以上経過した PCNSL 42 例を対象とし、QOL 評価を EORTC QLQ-C30 と BN-20 で行った。臨床情報と QOL 調査時の年齢と KPS、再発の有無、化学放射線治療と QOL の相関について検討した。男性 27 例、女性 15 例で治療開始時の平均年齢 58.6 歳、QOL 調査時の平均年齢 62.9 歳、治療開始から QOL 調査までの期間中央値が 39.7 ヶ月 (13.6~170 ヶ月) であった。認知機能は治療開始時年齢が 60 歳未満に比べ、60 歳以上で ($p=0.01$)、QOL 調査時年齢が 65 歳未満に比べ、65 歳以上で ($p=0.004$) 低下していた。放射線治療歴がある方がない方に比べ有意に膀胱障害を認めた ($p=0.03$)。再発時に MTX の追加治療を行った方が、それ以外と比べ経済的負担を感じていた ($p=0.04$)。多変量解析では QOL 調査時の KPS が運動機能 ($p<0.0001$) と活動能力 ($p=0.005$) に影響していた。治療開始時から経時的 (最長 31 ヶ月) に QOL 調査を行った 11 例では倦怠感と食欲不振でスコアの改善傾向が見られたが、運動機能、言語機能、膀胱障害でスコアの悪化傾向が見られた。PCNSL では治療開始時、QOL 調査時の年齢、KPS で QOL が損なわれる可能性が示唆された。60 歳以上での PCNSL 患者に対する化学放射線治療で白質脳症、脳萎縮の出現が増えることが報告されており、高齢者に対する治療成績の評価として全生存期間や無増悪生存期間に加え、QOL の重要性が示唆された。

(4) 段的日常生活動作 (IADL) スコア表作成のための国際共同研究

IADL には、炊事、金銭の取り扱い、買い物、洗濯、掃除、乗り物での外出、内服の管理、電話の使用など、日常生活の基本動作 (BADL) より複雑な動作が含まれる。これらの能力は、社会において自立するための機能として必要とされる。まず EORTC の開発した IADL スコア表を日本語に翻訳し、これが日本人の患者においても有用かどうかを検討することとした。原発性悪性脳腫瘍患者 12 名、転移性脳腫瘍患者 12 人を対象に、患者と家族に対して 59 項目の質問に対する回答 IADL スコア表を記載してもらったうえで、記載した内容が妥当かどうか、インタビューを行い、さらに認知機能テストも行った。IADL 調査票は 4 点のリッカートスケールで、関連性と重要性を評価した。患者と家族が調査票記入を完了できたか、難しくないか、気分を害していないかなどを確認するために、患者および家族にインタビューを実施した。所要時間は、背景フォーム (5 分程度)、認知機能検査 (30 分程度)、質問紙 (40-60 分程度)、インタビューの調査 (60-90 分程度) であった。日本のみならず、EORTC の脳腫瘍 QOL 調査チームと各国のデータを解析して、共通の IADL 調査票を完成させる予定である。今後、IADL スコアと QOL の関連について解析予定である。脳腫瘍患者においては、IADL を制限する要因を特定することが、

生活の質を評価すること、向上するための視点にとって有益な情報になると考えられる。

(5) まとめと今後の研究の推進方策

悪性脳腫瘍患者の QOL スコアの推移・変化をみることで、神経膠腫をはじめとする悪性脳腫瘍の治療上の問題点が明らかになり、その対策やリハビリや介護を考える上で大いに貢献することが期待される。

悪性脳腫瘍患者の組織別・年齢別・治療開始からの時間などの QOL スコア標準値は未だ国内では確立していない。本研究をもとに、悪性脳腫瘍患者の QOL をエンドポイントとした治療の選択や、QOL をエンドポイントとした臨床試験が可能となると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① Narita Y. Chemotherapy of Diffuse Astrocytoma (WHO grade II) in Adults. Prog Neurol Surg. 2018;31:145-51.
- ② 沖田典子, 成田善孝. 成人膠芽腫に対する phase III study (総説). Neurological Surgery. 2018;46(7):561-71.
- ③ 高橋雅道, 成田善孝. 転移性脳腫瘍. 老年脳神経外科診療マニュアル: メジカルビュー; 2018. p. 160-7.
- ④ 大野誠, 成田善孝. 【悪性脳腫瘍治療の課題と展望】 グレード 2・3 神経膠腫の治療のエビデンスと展望. 脳神経外科ジャーナル. 2018;27(2):82-90.
- ⑤ Okita Y, Narita Y., Miyakita Y, et al. Health-related quality of life in outpatients with primary central nervous system lymphoma after radiotherapy and high-dose methotrexate chemotherapy. Mol Clin Oncol. 2016;5(3):179-85.
- ⑥ Okita Y, Narita Y., Miyahara R, et al. Health-related quality of life in long-term survivors with Grade II gliomas: the contribution of disease recurrence and Karnofsky Performance Status. Jpn J Clin Oncol. 2015.

[学会発表] (計 5 件)

- ① NARITA Y. Evidence-based treatment strategies of Glioblastoma. World Federation of Neurosurgical Societies Symposia2018. 2018:Kuala Lumpur, Malaysia.
- ② NARITA Y. Current treatment and future perspective of glioblastoma. International College of Surgeons World Congress. 2018:Kaohsiung, Taiwan.
- ③ 沖田典子, 成田善孝, 宮原るり子, 宮北康二, 大野誠, 高橋雅道. 膠芽腫患者での QOL 調査について. 日本脳神経外科学会総会. 2016
- ④ 成田善孝. 高齢者に対するグリオーマの手術・放射線・化学療法. 第 29 回日本老年脳神経外科学会. 2016. 4. 23:奈良市.
- ⑤ 沖田典子, 成田善孝, 宮原るり子, 宮北康二, 大野誠. 中枢神経系原発悪性リンパ腫患者での QOL 調査について. 第 33 回日本脳腫瘍学会. 2015

[図書] (計 1 件)

- ① 成田善孝. 転移性脳腫瘍に対する治療. Annual Review 神経. 2019:198-203.

[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 なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

- ① 研究協力者氏名: 沖田典子
ローマ字氏名: YOSHIKO OKITA
- ② 研究協力者氏名: 佐藤仁美
ローマ字氏名: SATO HITOMI

※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。