

令和元年9月7日現在

機関番号：74329

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09274

研究課題名(和文) 進行がんにおけるQOL層別化ツールの確立と新規シンプトンマネジメント法の開発

研究課題名(英文) The development of stratification tool to assess disease-specific health-related QOL in patients with advanced incurable cancer

研究代表者

坂元 直行 (Sakamoto, Naoyuki)

公益財団法人イ・パストゥール医学研究センター・その他部局等・研究員(移行)

研究者番号：40547981

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)：進行がんの治療では延命効果に加え、生活の質(QOL)の向上にもその焦点がシフトしている。そこで進行がん患者のQOLを層別化し、どのようなタイミングで介入すれば、健康関連QOLの維持・改善につながるのか、明らかにする必要がある。本研究により、進行がん関連症状、及び進行がん患者の包括的QOLは特定の血清サイトカインレベルと相関しており、特定の血清サイトカインレベルが疾患特異的QOLを反映していると示唆された。また、末梢血インターフェロン産生能の評価は、疾患特異的なQOLの層別化を客観的に行えるツールとなりうることを示唆された。本研究結果は新規シンプトンマネジメントの開発に寄与するものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行がん患者において身体機能、認知機能、社会的機能、がん関連症状の尺度スコアが血清VEGFレベル、末梢血インターフェロン産生能と相関関係があることを見出した。QOL問診票に加えて、血清VEGFレベル、末梢血インターフェロン産生能を加味して患者のQOLを評価すれば、進行がんの疾患特異的なQOLを層別化することが可能となり、がん治療を行う際、QOLを維持、改善すべき対象の選択に大変有用なツールとなりうることを示唆された。

研究成果の概要(英文)：Recently, the foci of cancer treatment shift towards quality of life (QOL) support as well as survival benefit in patients with advanced incurable cancer. Therefore, we should develop stratification tool to assess health-related QOL, resulting in simple achievement of appropriate health-related QOL management. The results of our study indicated that cancer-related symptom scale scores (e.g. fatigue, appetite loss), assessed using the Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), were correlated with certain cytokine levels and immunological assessment such as IFN-gamma production ability of peripheral blood may lead to stratify disease-specific health-related QOL in patients with advanced incurable cancer. We believe that these results will contribute to the development of novel symptom management strategy.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：末梢血インターフェロン産生能 QOL層別化ツール サイトカインプロファイリング 疾患特異的QOL
がん関連症状

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

1. 研究開始当初の背景

進行がん治療において健康関連 QOL やがん関連症状の評価は年齢、性別、病期、performance status などの全身状態、併存疾患といった患者背景を把握し、それに続く対面診療で得られた情報から質の評価として行われていることが多い。また、スコア化を採用していない問診票をもとに QOL の評価が非定量的に行われていることも多い。がん闘病中の症状の評価について患者と医療従事者の間にはかなりギャップがあると報告されている (Massimo Di Maio, et al. J Clin Oncol. 2015.)。抑うつ状態、患者本人の過少報告、患者のスピリチュアリティの多様性などを背景にして、個人特性が QOL の評価において大きく影響することがあるため、がん病態と健康関連 QOL の状態が合致しないことも見受けられる。このように実臨床では健康関連 QOL の評価が正確でない場面にしばしば遭遇する。進行がん診療において EORTC QLQ-C30 のようなスコア化が行える QOL 問診票が利用される機会は徐々に増え、健康関連 QOL を定量的に評価するシステムの有用性が認識されつつあるが、がん病態と疾患特異的 QOL の関連については不明な点が多い。そこで、進行がん患者の QOL を病態生理に基づいて評価し、疾患特異的 QOL としてとらえることができれば、これを層別化し、その結果からどのようなタイミングで健康関連 QOL の維持・改善につながる対策を講じるべきか、という課題を克服することが可能となると考え、本研究は企画された。

2. 研究の目的

- 1) 進行がん患者の QOL を問診票 (EORTC QLQ-C30) によりスコア化して定量的に評価し、血清バイオマーカーや各種免疫機能パラメータとの関連性について検証し、がんの病態生理とがん患者 QOL の関連性を明らかにする。
- 2) どのようなタイミングで、また、どのような対策を講じれば、健康関連 QOL の維持・改善につながるのか、ということ念頭に置いて、進行がん患者の QOL 層別化をはかる。そして疾患特異的 QOL を反映するような指標を組み合わせることで QOL 層別化ツールの開発を目指す。

3. 研究の方法

- 1) 切除不能進行・再発胃がん患者を対象として EORTC QLQ-C30 問診票により QOL をスコア化し、これに並行して患者背景やがんの病態を反映した血清バイオマーカー、免疫機能パラメータについて探索した。血清バイオマーカーの探索として Bio-plex array system によりサイトカインスクリーニングを行い、免疫機能パラメータとして末梢血サイトカイン産生能などを評価し、がんの病態生理を反映する疾患特異的 QOL について探索した。
- 2) 切除不能進行・再発胃がん患者の身体的機能、認知機能、社会的機能、がん関連症状などの尺度スコアと血清バイオマーカーの関係性について検証し、QOL 層別化ツールとなるような指標について検討した。

4. 研究成果

・総括的 QOL スコアは各種健康関連 QOL スコアと正の相関関係にあった。また、がん関連症状スコアと負の相関関係にあり、進行胃がんにおいては健康関連 QOL の多くが疾患特異的 QOL により占められていることが示唆された。この結果より総括的 QOL を核として QOL 関連バイオマーカーを検証することが可能と判断できた (図 1)。

・血清バイオマーカーの探索として Bio-plex array system を用いてサイトカインスクリーニングを行った結果、倦怠感や食欲不振といったがん関連症状は、IL-6、IL-8、VEGF の血清レベルと正の相関関係にあった (表 1)。また、総括的 QOL スコアは IL-8、VEGF の血清レベルと負の相関関係にあった (表 2)。

以上より、がん病態に関連している IL-8 や VEGF の血清レベルは、進行胃がんにおいて疾患特異的 QOL を反映しているものと推測され、これらは進行胃がん患者の QOL を病態生理に基づいて評価し、疾患特異的 QOL としてとらえるための指標となりうると考えられた。

・各種免疫パラメータはがん進行により変動し、がん病態を深く反映するものと考えている。よって、担がん患者の免疫機能の指標である末梢血インターフェロン 産生能と進行胃がん患者の総括的 QOL の関係について検証した。図 2 に示すとおり、総括的 QOL スコアは末梢血インターフェロン 産生能と正の相関関係にあり、有用な QOL 関連バイオマーカーの一つとなりうると示唆された。

但し、一般的な病院や診療所において、末梢血サイトカイン産生能を測定することは、検体の保存やコストなど、実用性に少し欠けている局面があると考えられたため、代用できるような免疫パラメータが必要不可欠であると考え、これについて進行がん患者を対象に検証したところ、末梢血インターフェロン 産生能とリンパ球幼弱試験のインデックスに正の相関関係があることが判明し、これが進行がん患者の総括的 QOL を病態生理に基づいて評価するための指標となりうると推測された(図 3、図 4)。

・進行胃がん患者の身体的機能、認知機能、社会的機能、がん関連症状などの尺度スコアと総括的 QOL の尺度スコアが相関関係にあると判明し、これと QOL に関連するバイオマーカーの関係性について検証した結果、図 5 のように疾患特異的 QOL の層別化が可能であることが示唆された。

図 5 の緑色の部分に層別化された「QOL が比較的損なわれていない」進行胃がん患者では、wearable device を用いて測定した活動量は良好であった。がん治療の多くは苦痛を伴いがちで、ただ辛いことを繰り返すだけでは患者満足度は低く、緑色の部分に層別化された進行胃がん患者では、人間性・経済性・社会性のバランスが取れていて、患者や家族の目線から見ても希望が持てるなど、前向きな価値観を持つようなシンプトンマネジメント法の確立が必要であると考えられた。図 5 の黄色の部分に層別化された「QOL が損なわれつつある」患者や赤色の部分に層別化された「QOL が既に損なわれている」患者においては、背景に悪液質が存在していると推測されるため、症状緩和につながるようながん悪液質治療薬の開発など、新規シンプトンマネジメント法の開発が望まれる。

本検討により、進行がん患者の QOL を病態生理に基づいて評価し、疾患特異的 QOL としてとらえるための手段が示された。今後臨床において、新規シンプトンマネジメント法の開発基盤として活用されることが期待される。

図1

総括的QOLと関係

n=27

	r	p-value
身体的機能 (Physical functioning scale)	0.549	0.003
感情的機能 (Emotional functioning scale)	0.642	0.0003
認知機能 (Cognitive functioning scale)	0.431	0.025
社会的機能 (Social functioning scale)	0.724	0.00004
倦怠感 (Fatigue)	-0.664	0.0002
食欲不振 (Appetite loss)	-0.671	0.0001

図2

総括的QOLとインターフェロン γ 産生能の関係

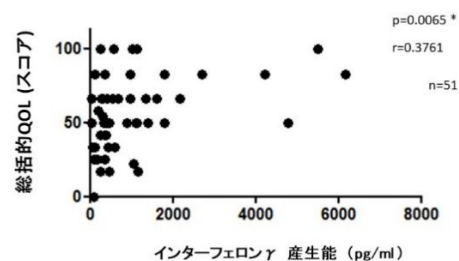


図3 リンパ球幼若化試験 (PHA 刺激)

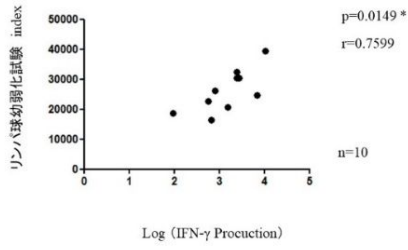


図4 リンパ球幼若化試験 (Con-A 刺激)

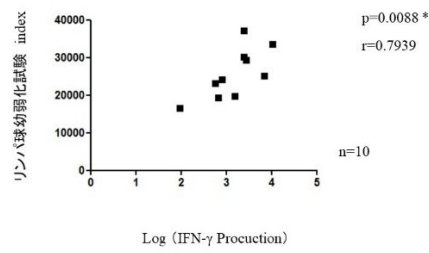


図5

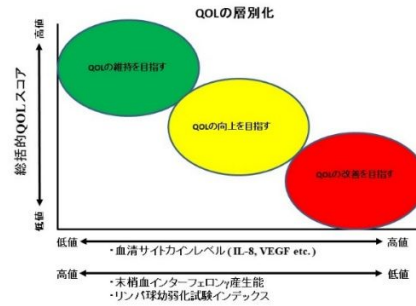


表1

がん関連症状と血清サイトカインレベルと関係

	Fatigue (倦怠感)		Appetite loss (食不振)	
	r	p-value	r	p-value
IL-1β	-0.061	0.761	-0.001	0.996
IL-1RA	0.432	0.024*	0.178	0.373
IL-2	0.416	0.077	0.145	0.553
IL-4	0.300	0.128	0.049	0.806
IL-5	0.285	0.150	0.261	0.188
IL-6	0.484	0.010*	0.421	0.029*
IL-7	0.452	0.018*	0.232	0.243
IL-8	0.565	0.002*	0.527	0.005*
IL-9	0.131	0.516	-0.017	0.934
IL-10	0.457	0.028*	0.210	0.337
IL-12p70	0.398	0.044*	0.116	0.571
IL-13	0.455	0.017*	0.226	0.257
IL-15	0.813	0.187	0.673	0.327
IL-17	0.179	0.402	-0.032	0.883
Eotaxin	0.381	0.456	0.138	0.794
bFGF	0.195	0.340	0.018	0.931
G-CSF	0.166	0.409	0.090	0.654
GM-CSF	0.264	0.247	0.110	0.635
IP-10	0.088	0.664	-0.074	0.714
MCP-1	-0.035	0.862	0.041	0.840
MIP-1α	0.178	0.386	0.084	0.682
MIP-1β	0.039	0.846	0.012	0.951
PDGF-BB	0.349	0.074	0.068	0.737
RANTES	-0.237	0.608	0.090	0.848
TNF-α	0.298	0.245	0.191	0.464
IFN-γ	0.098	0.627	0.034	0.867
VEGF	0.651	< 0.001*	0.455	0.017*

n=31

表2

総括的QOLと各種サイトカインレベルの関係

n=31

	r	p-value
IL-1β	-0.144	0.474
IL-1RA	0.030	0.882
IL-2	0.063	0.799
IL-4	-0.417	0.030*
IL-5	-0.346	0.077
IL-6	-0.256	0.198
IL-7	0.057	0.776
IL-8	-0.484	0.010*
IL-9	-0.269	0.175
IL-10	0.100	0.651
IL-12p70	-0.177	0.387
IL-13	0.033	0.872
IL-15	0.019	0.981
IL-17	-0.198	0.354
Eotaxin	-0.247	0.637
bFGF	-0.199	0.804
G-CSF	-0.401	0.038*
GM-CSF	-0.356	0.113
IP-10	-0.155	0.440
MCP-1	-0.088	0.662
MIP-1α	-0.333	0.096
MIP-1β	-0.141	0.483
PDGF-BB	-0.139	0.490
RANTES	0.161	0.731
TNF-α	-0.487	0.047*
IFN-γ	-0.147	0.463
VEGF	-0.417	0.030*

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. Skeletal muscle mass as a predictor of the response to neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced esophageal cancer.

Ota T, Ishikawa T, Endo Y, Matsumura S, Yoshida J, Yasuda T, Okayama T, Inoue K, Dohi O, Yoshida N, Sakamoto N, Kamada K, Uchiyama K, Takagi T, Konishi H, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Kishimoto M, Naito Y, Itoh Y.

36(2) 15,2019. Medical Oncology. (10.1007/s12032-018-1242-0.)

2. Phase I clinical trial of adoptive transfer of expanded natural killer cells in combination with IgG1 antibody in patients with gastric or colorectal cancer.

Ishikawa T, Okayama T, Sakamoto N, Ideno M, Oka K, Enoki T, Mineno J, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Konishi H, Kokura S, Uno K, Naito Y, Itoh Y.

142(12), 2599-2609.2018. International Journal of Cancer.

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Safety and efficacy of high purity and activity NK cells therapy in combination with IgG1 antibody in patients with gastric or colorectal cancer: A phase I clinical trial

Sakamoto N, Ishikawa T, Okayama T, Ideno M, Oka K, Enoki T, Mineno J, Konishi H, Kokura S, Naito Y, Itoh Y.

American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2018

2018年4月アメリカ合衆国、シカゴ

<Webcast> <https://webcast.aacr.org/s/2018annual/CTPL04>

2. Phase clinical trial of NK cell therapy combined with IgG1 antibody in patients with gastric or colorectal cancer

坂元直行、石川 剛、岡山哲也、出野美津子、榎 竜嗣、峰野純一、内藤裕二、伊藤義人
第22回日本がん免疫学会総会 2018年8月

〔図書〕(計 件)なし

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)なし

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号：
出願年：
国内外の別：
取得状況（計 件）なし
名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：
〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：石川 剛

ローマ字氏名：ISHIKAWA TAKESHI

所属研究機関名：京都府立医科大学

部局名：医学（系）研究科（研究院）

職名：講師

研究者番号（8桁）：90372846

研究分担者氏名：岡山 哲也

ローマ字氏名：OKAYAMA TETSUYA

所属研究機関名：京都府立医科大学

部局名：医学部附属病院

職名：助教

研究者番号（8桁）：30636535

(2) 研究協力者 なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。