

令和 元年 9 月 3 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19304

研究課題名(和文)高齢者機能評価とSNPアレイを用いた化学療法の効果及び副作用発現予測モデルの開発

研究課題名(英文) Geriatric assessment and SNP array in older cancer patients receiving chemotherapy

研究代表者

高橋 昌宏 (Takahashi, Masahiro)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：70637173

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：500名を超える70歳以上の高齢がん患者でG8とfTRSTという2つの高齢者機能評価スクリーニングツールを用いた評価を行った。移動能力、栄養状態、処方薬数、直近の入院、自身の健康への評価の点で問題点を有する割合が高かった。G8スコアが低いほど生存期間が短かった。また、高齢消化管癌患者においてはG8スコアが低いほど化学療法の継続期間が短く、強い副作用が起こりやすかった。高齢胃癌、大腸癌を対象とした2つの臨床試験において治療前にG8、fTRSTを評価し、効果および副作用を追跡調査している。また、これらの臨床試験では付随研究として血液検体を採取しており、一塩基多型アレイを行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

G8スコアが高齢がん患者の生存期間、化学療法の継続期間、化学療法による副作用の起こりやすさと関連することを見だし、G8ツールを用いた評価を行うことで高齢がん患者の治療法選択に役立つことが示唆された。今後ますます増えていくことが予想される高齢がん患者において、高齢者機能評価を行うことを推奨する1つのデータを示すことができた。化学療法の副作用と関連するSNPデータを得ることで、個別化医療の推進に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：More than 500 patients with cancer, aged 70 years or older, were assessed for G8 and fTRST which were representative geriatric assessment screening tools. Most of patients had a low score in the following items: mobility, nutrition, prescription drug, recent hospitalization, self-perception of health. Patients with a low G8 score significantly survived less than patients with a high G8 score. Moreover, in older patients with previously untreated unresectable or metastatic gastrointestinal carcinoma, patients with a low G8 score had short time to treatment failure; severe adverse events were occurred more frequently in patients with a low G8 score than those with a high G8 score. To clarify whether single nucleotide polymorphism (SNP) was related with geriatric assessment and chemotherapy-related toxicity, we performed SNP array in older patients who were enrolled in two clinical studies.

研究分野：腫瘍内科学

キーワード：高齢者機能評価 高齢者 がん スクリーニングツール SNPアレイ

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

1. 研究開始当初の背景

わが国では、がん罹患した患者のうち 70 歳以上の患者が占める割合は 60%近くとなっており、年々高齢者の割合は増加している。高齢がん患者における化学療法の副作用は、非高齢者と比較して増すことはないとする臨床試験の報告もあるが、臨床試験に登録される高齢者はそれ以外の大部分の高齢者よりも状態がよいことが考えられることから、臨床試験の結果をそのまま日常診療で一般化することは必ずしも適当ではない。老化の最大の特徴は個体差が大きいことであり、同年代の高齢患者の中でも非高齢者と同様の標準治療に耐えられるかどうかには幅広い heterogeneity が存在する。これが高齢がん患者の治療方針決定を複雑にする大きな要因となっている。どのような高齢がん患者で化学療法が適応となり、かつ安全に施行できるのかを層別化する明確な基準はない。がん診療で一般的に評価される身体機能の評価ツールである performance status だけでは老化による個体差を把握することは難しく、そのギャップを埋める方法として高齢者機能評価ががん領域においても注目されている。しかしながら、日常診療において全例で詳細な高齢者機能評価を施行することは困難であり、詳細な評価を必要とする患者を同定する目的で、Geriatric 8 (G8)、the Flemish version of the Triage Risk Screening Tool (fTRST)、Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) などいくつかの高齢者機能評価スクリーニングツールが開発されている。一部のスクリーニングツールはがん領域において予後や化学療法の副作用との関連が研究されている。しかし、日本人の高齢がん患者を対象とした高齢者機能評価スクリーニングツールのデータは乏しい。われわれは、高齢がん患者を対象として G8 および fTRST による評価を行い、臨床データを蓄積する試みをおこなってきた。G8 は栄養状態を評価するツールである Mini Nutritional Assessment (MNA) から 7 項目を抽出し、年齢を評価項目に加えた全 8 項目から構成されるものである。MNA は老年医学の分野ですでに日本語版が作成されているため、G8 でも同様の日本語文を利用することができる。fTRST は救急部門に搬送された高齢患者を対象に開発されたツールである TRST を改変して作成されたもので、5 項目で構成される。fTRST は日本語版がなかったため、英文質問紙を日本語訳し、バックトランスレーションをして fTRST を開発した海外の研究者から承認を得ることで、日本語版を作成した。

一方、化学療法の副作用発現を予測する因子として一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) の有用性も一部の化学療法レジメンで報告されている。しかし、これらの報告は高額のコストがかかる全ゲノム解析による結果であることや、あるいはわずかな種類の SNP のみを解析した結果による報告であることが多い。さらに、日本人におけるデータは極めて少ないのが現状である。2014 年、東北大学東北メディカル・メガバンク機構は (日本人ゲノム解析ツールとして安価なジャポニカアレイ®を開発した。ジャポニカアレイ®は一般健常者を対象とした大規模なコホート研究だけでなく、特定の疾患を有する患者における個別化医療を実現するツールとしての有用性も期待されている。

2. 研究の目的

本研究は高齢がん患者を対象とし、高齢者機能評価と SNP アレイを用いた化学療法の効果予測及び副作用発現予測を可能にする新規モデルの開発を目的とする。

具体的には次の 4 項目を明らかにする。

- (1) 化学療法開始前に高齢者機能評価を実施し、高齢がん患者が抱える問題点を明らかにする。
- (2) 高齢者機能評価で抽出された問題点と関連する SNP を明らかにする。
- (3) 高齢者機能評価と臨床的背景を統合した、化学療法の効果予測モデルを開発する。
- (4) 高齢者機能評価と SNP アレイ解析結果、臨床的背景を統合した、化学療法の副作用予測発現モデルを開発する。

3. 研究の方法

(1) 高齢者機能評価

評価に用いる高齢者機能評価スクリーニングツールとして、G8 と fTRST を選択した。両スクリーニングツールは、さまざまな悪性腫瘍および病期の患者を対象とした研究で、予後予測因子として有用であることが報告されている (Kenis C, et al. J Clin Oncol 2014;32:19-24)。

(2) 対象患者

高齢者機能評価

東北大学病院腫瘍内科を受診した 70 歳以上のがん患者を対象とし、G8 と fTRST による評価を行った。

SNP アレイ

東北臨床腫瘍研究会 (Tohoku Clinical Oncology Research and Education Society: T-CORE) が計画および遂行した多施設共同臨床試験である「フッ化ピリミジンを含む化学療法に不応の高齢者治癒切除不能進行・再発大腸癌患者に対するトリフルリジン・チピラシル塩酸塩療法第 I 相臨床試験 (T-CORE1401)」および「高齢者切除不能進行・再発胃癌を対象とした Ramucirumab+paclitaxel 併用療法第 II 相臨床試験 (T-CORE1501)」における付随研究「治療効果予測バイオマーカーの探索と、有害事象と薬物代謝遺伝子多型の関連に関する研究」について十分に説明し、文書で同意が得られた患者を対象とした。

(3) 高齢者機能評価スクリーニングツールのスコア

高齢がん患者が抱える問題点を抽出するために、G8 および fTRST の総スコアだけでなく、ツールを構成するそれぞれの項目における詳細なスコアを調査した。

(4) 高齢者機能評価スクリーニングツールと腫瘍アウトカムとの関連

下記の腫瘍アウトカムを評価項目とし、G8 および fTRST のスコアとの関連を解析した。

- ・化学療法の副作用
- ・化学療法継続期間
- ・全生存期間

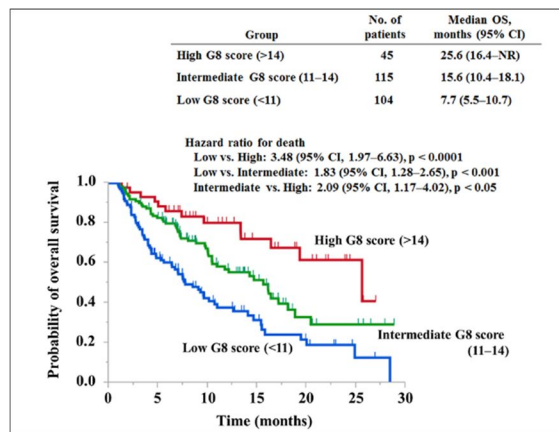
(5) SNP アレイ

患者の血液検体から DNA を抽出する。抽出した DNA を用いて、SNP アレイであるジャポニカアレイ®により SNP 解析を実施する。ジャポニカアレイ®は、東北大学東北メディカル・メガバンク機構が構築した全ゲノムリファレンスを基にしたゲノム解析ツールである。日本人に特徴的な塩基配列を持つ約 66 万箇所の SNP が 1 枚のチップに搭載されており、解析結果から約 30 億塩基の全ゲノム情報を擬似的に再構成できる設計となっている。得られたジェノタイプングデータを用いることにより、高齢者機能評価結果、化学療法の副作用との関連を解析し、副作用発現予測モデルを構築する。

4. 研究成果

(1) G8 スコアの結果と全生存期間との関連

東北大学病院腫瘍内科を受診し、G8 と fTRST を評価した 70 歳以上のがん患者は 500 名を超えている。これらの患者のうち、2016 年 3 月までに G8 を評価した 264 名の患者における G8 スコアと全生存期間との関連を解析した。264 名の内訳は、年齢中央値が 75 歳、80 歳以上が 22%、男性が 66%だった。悪性腫瘍の種類は多い順に食道癌 (22%)、胃癌 (15%)、大腸癌 (14%)、膵癌 (13%)、胆道癌 (6%)、軟部腫瘍 (6%) であり、消化器癌が全体の 80%を占め、固形がん 259 名の 87%が切除不能進行・再発がんであった。G8 を構成する 8 項目のうち、半数以上の患者で異常スコアとなった項目は、食事量の低下、体重減少、body mass index、処方薬数、自身の健康状態に対する評価の 5 項目だった。G8 の総スコアの中央値は 11 点であり、範囲は 1.5~17 点 (満点) であった。次に、G8 スコアと全生存期間との関連を解析した。その結果、G8 スコアで 2 群に分類する従来の方法だけではなく、3 群 (High: >14 点、Intermediate: 11-14 点、Low: <11 点) に分類することで、予後予測能がより高まることを新たに発見した (右図)。さらに、全生存期間に関連する複数の因子を含めた多変量解析により、G8 が有する予後予測因子としての有用性は performance status よりも優れていることを発見した。これらの結果から、高齢がん患者において G8 を評価することが全生存期間の予測能を高め、G8 は治療方針決定に役立つ可能性が示唆された。



(2) G8 スコアと化学療法の副作用との関連

2017 年 4 月までに G8 を評価した、70 歳以上の未治療切除不能進行・再発消化管癌患者 92 名を対象とし、G8 スコアと化学療法の副作用との関連を解析した。原発巣の内訳は、胃癌が 37%、大腸癌が 30%、食道癌が 28%、十二指腸癌が 4%だった。G8 スコアと 1 次化学療法の継続期間との関連を解析した結果、G8 スコアが低いほど化学療法継続期間が短いことが明らかとなった。また、G8 スコアが低いほど重篤な副作用が多く発生する傾向にあった。これらの結果から、1 次化学療法を開始する前に G8 を評価することにより、高齢消化管癌患者に対して適切な化学療法レジメンおよび抗がん薬の投与量決定の支援に寄与する可能性が示唆された。

(3) 臨床試験における高齢者機能評価スクリーニングツール

多施設共同臨床試験である「フツ化ピリミジンを含む化学療法に不応の高齢者治療切除不能進行・再発大腸癌患者に対するトリフルリジン・チピラシル塩酸塩療法第 I 相臨床試験 (T-CORE1401)」に登録された患者および「高齢者切除不能進行・再発胃癌を対象とした Ramucirumab+paclitaxel 併用療法第 II 相臨床試験 (T-CORE1501)」に登録された患者において、治療開始前に G8 と fTRST を用いた評価を行った。T-CORE1401 試験においては追跡期間が終了し、これらスクリーニングツールと治療効果および副作用との関連を解析中である。T-CORE1501 試験は患者登録が終了し、追跡期間中となっている。

(4) SNP アレイ

T-CORE1401 および T-CORE1501 の付随研究に同意が得られた患者のうち、38 名で血液検体からの DNA 収集を行い、ジャポニカアレイ®を施行し SNP データを得た。これらのデータを基に東北メディカル・メガバンク機構が有する全ゲノムリファレンスパネルを用いたインピュテーションによる補完を行い、SNP と高齢者機能評価、化学療法の副作用との関連について解析中である。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

Takahashi M, Takahashi M, Komine K, Yamada H, Kasahara Y, Chikamatsu S, Okita A, Ito S, Ouchi K, Okada Y, Imai H, Saijo K, Shirota H, Takahashi S, Mori T, Shimodaira H, Ishioka C: The G8 screening tool enhances prognostic value to ECOG performance status in elderly cancer patients: A retrospective, single institutional study. PLoS One 2017;12:e0179694. doi: 10.1371/journal.pone.0179694. eCollection 2017. 査読有り

石井亮, 小川武則, 高橋昌宏, 嵯峨井俊, 中目亜矢子, 大越明, 東賢二郎, 白倉真之, 香取幸夫: 頭頸部癌における高齢者機能評価スクリーニングツールの有用性. 頭頸部外科 2018;28:55-61. 査読有り

高橋昌宏: 特集 高齢がん患者のリスクアセスメント, 高齢者機能評価スクリーニングツールを用いた高齢がん患者の予後予測. 癌と化学療法 45 巻 1 号 癌と化学療法社, 20-24, 2018. 査読無し

高橋昌宏: 特集 高齢者がん医療の現状と課題. 高齢者がん: 臓器別 2) 高齢者胃がん・大腸がん. 腫瘍内科 21 巻 2 号 科学評論社, 168-174, 2018. 査読無し

[学会発表] (計 4 件)

高橋昌宏, 小林輝大, 沖田啓, 伊藤祝栄, 佐藤悠子, 高橋信, 高橋雅信, 城田英和, 下平秀樹, 石岡千加史: Geriatric assessment using G8 screening tool in elderly patients with unresectable or metastatic gastrointestinal cancer. 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸. 2016 年 7 月.

高橋昌宏, 高橋雅信, 山田英晴, 笠原佑記, 近松園子, 沖田啓, 伊藤祝栄, 小峰啓吾, 下平秀樹, 石岡千加史: G8 screening tool adds better prognostic value to ECOG-PS in elderly patients with cancer. 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸. 2017 年 7 月.

高橋昌宏, 川村佳史, 梅垣翔, 平出桜, 大内康太, 佐藤悠子, 岡田佳也, 小峰啓吾, 今井源, 西條憲, 城田英和, 高橋信, 高橋雅信, 石岡千加史: G8 predicts time to treatment failure in elderly patients receiving chemotherapy for advanced gastrointestinal carcinoma. 第 16 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸. 2018 年 7 月.

Ayumu Matsuoka, Yukari Tsubata, Madoka Yanagawa, Tomonori Mizutani, Masahiro Takahashi, Hideki Shimodaira, Yasuo Hamamoto, Fumio Nagashima, Yuichi Ando. Development of training course for broadening the field of geriatric oncology in Japan. International Society of Geriatric Oncology 2018 Annual Conference. 16 Nov, 2018 (Amsterdam, Netherlands)

6 . 研究組織

(1) 研究協力者

研究協力者氏名: 富田 尚希

ローマ字氏名: TOMITA Naoki

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。