

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K01841

研究課題名（和文）介入による消化器癌周術期高齢者機能の改善と機能低下に影響するバイオマーカー探索

研究課題名（英文）Improvement of geriatric assessment for older patients received surgery and biomarker discovery

研究代表者

田中 千恵（TANAKA, Chie）

名古屋大学・医学部附属病院・病院准教授

研究者番号：50589786

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：胃癌術後の自立度、錯乱、認知機能検査の平均値は、術前と比べて退院前、術後6ヶ月で有意な差は認めなかった。MMSEに関しては、術前に認知機能低下を有する症例は30%、術後に認知機能が低下した症例を17.5%認めた。さらに、術後認知機能低下に関連するバイオマーカーを調査したが見いだせなかった。

退院時に自立度が低下した症例を対象として低下の予測因子を調査したところ、術後合併症の発生があげられた。さらに自立度が維持された症例と低下した両群の症例の術前血清を用いて、網羅的なたんぱく質の同定および比較定量を行い、自立度に影響すると考えられる候補タンパクを得た。今後、候補タンパクに関して詳細な検討を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、術前に高齢者機能評価を行い、術後合併症を予測するという報告は散見される。しかし、術前のみでなく術後急性期、急性期から回復した後の高齢者機能の評価した研究はこれまでに見られない。本研究は、各種手術術式により自立度や認知症といった機能がどの程度低下するのかを明らかにしたものであり、患者が治療方針を決定する上で非常に重要な情報となりうる。さらに、機能低下に関する術前バイオマーカーを網羅的に探索し、候補タンパクを抽出した。今後、正確な予測

ができれば、高齢者の健康寿命の延長のみでなく、地域のケア、介護といった負担を減らすことが可能となる。

研究成果の概要（英文）：Little knowledge is available for postsurgical changes in cognitive and physical functions that may be useful for considering indication for surgery in elderly patients with gastric cancer. We recruited patients older than 75 years for whom gastrectomy for gastric cancer had been planned, and assessed their cognitive and physical functions, and daily activities before surgery (baseline), upon discharge, and at 6 months after surgery (POM 6). There were no significant decreases in MMSE scores between baseline and at POM 6. As many as 13% of patients were found to have the functional decline on the IADL after surgery. The variable significantly associated with a functional decline in BADL was postoperative complications. To conclude, postoperative cognitive functions did not significantly decline when compared with the baseline scores, although postoperative BADL scores of patients who experienced postoperative complications were significantly lower than those who did not.

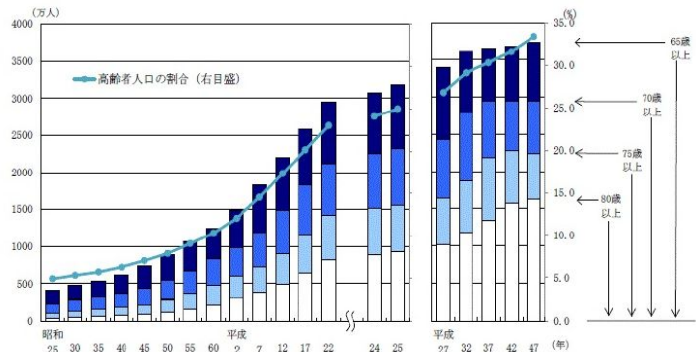
研究分野：消化器外科学

キーワード：高齢者機能評価 消化器癌手術

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省の調査によると、平成 26 年の日本人の平均寿命は男性が 80.50 歳(前年 80.21 歳) 女性が 86.83 歳(同 86.61 歳)で、ともに過去最高を更新している(図 1)。しかし、

図 1 高齢者人口及び割合の推移

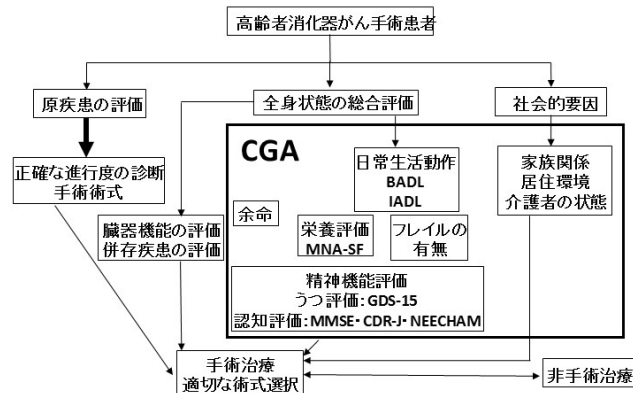


資料：昭和25年～平成22年は「国勢調査」、平成24年及び25年は「人口推計」

平均寿命の延びに比べて、健康寿命の延びが小さく、その差が年々広がる傾向にある。通常の癌診療においては、原疾患の進行度を中心に評価して外科治療の適応を判断する。この際、これまでに蓄積されたエビデンスをもとに治療方針を決めることが可能である。しかし、臨床試験は、70-75歳以下を適格基準としているものが多く、これ以上の高齢者に対する治療の意思決定に寄与するエビデンスは非常に乏しい。これは、高齢がん患者は臓器機能障害や併存症を有している頻度が高いこと、他病死のリスクが高いこと、重篤な有害事象が生じやすいことなどから、通常の臨床試験の対象外となることが多かったためと考えられる。高齢者は、これらの特徴に加えて認知機能、自立度にも多様性があり、暦年齢では一律に論じることができない個別性がある。また、高齢者に対する外科治療の目的は、生物学的な生命の延長のみならず、術後に患者が自らの理想とする生き方、もしくは社会的にみて人間らしい生活が送れることが重要であり、QOLを悪化させない治療方針を考える必要がある。以上より、高齢がん患者は非高齢がん患者とは治療戦略が異なり、全身状況を勘案し、その後のQOLに配慮した治療法選択が必要とされる。しかし、現時点で、認知機能、日常生活動作などの高齢者機能(CGA)に関しては外科医が簡単な視診、問診で主観的に判断し、治療法選択に反映させている状況である。近年、高齢者においては老化のプロセスとして frail という概念が知られるようになり、筋力や筋肉量、認知機能、自立度が、治療成績にも大きな影響を与えている可能性が指摘されてきている。実際、名古屋大学医学部附属病院 老年内科では、入院治療を要する患者全例に包括的高齢者機能を調査している。しかし、CGAが手術直後にどの程度低下し、その後どれほど回復するのかについて、これまでに詳細な検討がなされていない。

われわれ 名古屋大学医学部附属病院 消化器外科では、診療科横断的なチームを形成し、高齢者のがん患者に詳細な機能評価を行い、機能低下症例に対する介入の有効性を評価する。

高齢者患者に対する手術の考え方



2. 研究の目的

本研究では周術期の高齢者機能(CGA)を調査票と血清バイオマーカー値の両面から評価し、認知症専門医・リハビリテーション・NSTによる介入で機能維持を図り、ひいては各手術術式の高齢者機能への影響と診療科横断的な介入の効果を包括的に把握することで、高齢者に対する癌治療のエビデンス構築の一助となるデータを構築する。

これまでに、術前に高齢者機能評価を行い、術後合併症を予測するという報告は散見される。しかし、本研究は、術前のみでなく術後急性期、急性期から回復した後の高齢者機能を評価し、各種手術術式により自立度や認知症といった機能がどの程度低下するのかを明らかにする。機能低下に関する術前バイオマーカーを含む術前予測に基づいて老年内科・認知

症専門医等の介入を試み、その効果を把握することにより、生活の質の維持を可能とするより精度の高い治療法選択や意思決定が可能になると考える。正確な予測ができれば、高齢者の健康寿命の延長のみでなく、地域のケア、介護といった負担を減らすことができ、医療経済上大きな効果が見込める。

3. 研究の方法

(1) frail の評価項目の測定

手術と frail との関係进行调查するため、術前、退院前、術後 6 ヶ月に、frail の主な要因であるサルコペニア、低栄養、活力低下、うつ状態を表 1 に示す調査票を用いて評価する。

表1 高齢者機能評価の調査票

BADL	基本的日常生活動作 10個の質問事項から成る 家庭における基本的な身体動作を表す
IADL	手段的日常生活動作 8個の質問事項から成る BADLより複雑で高次な動作を表す
GDS-15	うつ評価表 15個の質問事項から成る 高齢者対象のうつ症状スクリーニング検査
MMSE	簡易認知機能評価 19個の質問事項から成る 認知障害を評価する
CDR-J	臨床認知症評価法 15個の質問事項から成る 認知症の重症度測定を目的とした詳細な検査
NEECHAM	日本語版NEECHAM混乱錯乱状態スケール 認知、行動、生理学的コントロールのサブスケールから構成される 中等度～重度、軽度または発症初期、発症の危険性が高い、正常の4段階に分類する
MNA-SF	日本語版簡易栄養状態評価表 6項目からなる栄養評価表であり、点数により3つにカテゴライズされる(栄養状態良好、低栄養のおそれ、低栄養)

(2) 手術と frail の関連の検討

手術と高齢者機能の関連を検討する。対象症例は、名古屋大学医学部附属病院の手術数から食道癌症例 40 例、胃癌 60 例、大腸癌 50 例の合計 150 例を対象とする。

手術評価項目として、術前因子、疾患の進行度、手術成績を調査する。術前因子として、併存疾患の有無とその詳細、内服の有無と数、術前検査(心電図・肺機能・血液検査)から得られる臓器機能を調べる。手術成績は、術式、手術時間、出血量、術後合併症の有無と詳細、入院期間を調査する。評価調査票スコアの低下および回復、術式による高齢者機能評価調査票スコアの経時的な比較、術前サルコペニアと手術成績の関係について評価する。これにより、手術と frail との関係を明らかにする。

(3) frail 症例に対する介入

術前に行った高齢者機能評価の各調査票を評価し、機能低下した frail 症例に対して、老年内科・認知症専門医による周術期介入を行う。さらに、本研究の最初に行った介入を行わずに取得したデータにおける機能低下症例を historical control (非介入群) とし、これと frail 症例に対する介入の症例(介入群)の 2 群間で、併存疾患、内服数、術前検査、進行度、術式、手術時間、出血量、術後合併症の有無、入院期間を交絡因子として、propensity score matching 法を用いて、術後の機能評価調査票の各スコアを比較する。これにより介入が有効であるかどうか評価する。

(4) 手術により frail となった症例の予測因子抽出と介入

手術により frail となった症例の予測因子の抽出と、術前に予測因子が低下している症例に対する老年内科・認知症専門医による周術期介入を行い、介入後の機能評価を行う。

(5) 認知症関連蛋白によるバイオマーカー解析

認知症との相関が報告されている血中 IL-6 やレプチン、血管リスク因子を持つ認知症患者におけるバイオマーカーとしての意義が報告されているアディポネクチン、アルツハイマー病のバイオマーカーとしての意義が報告されているレジスチンを測定する。測定は、術前、退院前、術後 6 ヶ月とする。ELISA 法で血中 IL-6、レプチン、アディポネクチン、レジスチンを測定し、MMSE、CDR-J といった認知症調査のスコアとの関係を調査し、バイオマーカーとなりうるかを評価する。

4. 研究成果

(1) 胃癌術前、退院前、6 カ月時に CGA (ADL、栄養、精神機能、社会的要因) の評価を行った。研究終了時点での登録症例数は 92 例であった。患者背景において、潜在的に不適切な処方 (PIMs) がされている症例は 63%であった。術後合併症は全 grade で 27%、う

ち Clavien-Dindo IIIa 以上は 7% であった。術後せん妄を認めた症例は 38% であった。1 人暮らししており日常生活をすべて一人でやるのは困難であるという理由で、リハビリ病院に転院した患者を 2 人認めたが、他の患者は自宅へ退院した。術後死亡例は認めなかった。高齢者機能評価に関して、BADL、IADL のスコアの平均値は術前と比べて、退院前、術後 6 ヶ月で経時的に統計学的な差は認めないものの、BADL、IADL が悪化する症例は歩行、階段昇降が低下、買い物、服薬の管理、食事の支度、洗濯の能力が低下していることがわかった。さらに退院時に自立度が低下した症例を対象として低下の予測因子を調査したところ、年齢、性別、胃全摘術、せん妄は関連を認めなかった。しかし、術後合併症の発生が自立度低下の予測因子としてあげられた。また、抑うつ状態を表す GDS15 は、退院時に 40%、6 カ月後には 37.5% で上昇(悪化)していた。錯乱スコア(NEECHAM)、認知機能検査(MMSE、CDR-J)のスコアの平均値は経時的に悪化を認めなかった。しかし、MMSE に関しては、術前にカットオフ値である 21 点以下の認知機能低下症例は 30% 認めた。さらに、術前と比べて術後に認知機能が低下している症例を 17.5% 認めた。また、栄養状態を示す MNA は、退院時に 85%、6 カ月後に 83% で上昇(悪化)を認めた。胃癌手術の後遺症の一つとして摂食状況の悪化が挙げられるため、栄養に関するスコアは著明に悪化していた。さらに、機能評価の各項目のスコアの異常値を来す割合に関して評価を行ったところ、自立度を示す IADL スコアが異常値を来す割合は、術前が 5% に対して退院時が 13% ($p=0.0481$)、術後 6 ヶ月が 8% ($p=0.3895$) であった。栄養を示す MNA-SF のスコアが異常値を来す割合は、術前が 35% に対して退院時が 83% ($p<0.0001$)、術後 6 ヶ月が 55% ($p=0.0045$) であった。

(2) 本研究において MMSE や CDR-J といった認知機能の評価は専門医である老年科医師により行われている。現実問題として、これらの評価を周術期に外科医が行うことは困難である上に、専門医による認知機能の評価がどの病院でも常時可能であるとは言えない。我々は認知機能低下症例におけるバイオマーカーを含めた予測因子の探索を行った。さらに、これらの症例に関して、認知症やアルツハイマー病の予測バイオマーカーとされる IL-6・アディポネクチン・レジスチンを測定した。まずは術前と比較して退院時に MMSE スコアが低下した症例を対象に、臨床病理学的な予測因子の有無を調査したところ、術後せん妄を認めた症例 ($p=0.1890$)、術後在院日数が本研究の平均値である 19 日を超える症例 ($p=0.0751$)、Clavien-Dindo 分類 II 以上の術後合併症を発生した症例 ($p=0.0498$) であった。また、認知症との相関が報告されている血中 IL-6、血管リスク因子を持つ認知症患者におけるバイオマーカーとしての意義が報告されているアディポネクチン、アルツハイマー病のバイオマーカーとしての意義が報告されているレジスチンの値と術後 MMSE 低下に明らかな関連は認めなかった。術後 CDR-J スコアの悪化と上記の各因子との間に関連は認めなかった。以上より、認知機能の低下と関連するバイオマーカーは見いだせなかった。

(3) 以上の研究成果を広く公開するため、海外での成果発表を行うことを考えていたが、COVID-19 感染症の流行のため、成果発表の機会を得ることができなかった。このため、計画を変更して、術後に自立度が低下した症例群と維持された症例群の 2 群にわけ、自立度に関するバイオマーカーの探索を行うこととした。具体的には自立度が維持された症例と低下した両群の症例の術前血清を用いて、網羅的なたんぱく質の同定および比較定量を行った。これにより自立度に影響すると考えられる候補タンパクを得た。今後は、さらに研究を継続し、候補タンパクに関してさらに詳細な検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中千恵, 神田光郎, 清水 大, 服部憲史, 山田 豪, 中山吾郎, 小池聖彦, 藤原道隆, 小寺泰弘
2. 発表標題 高齢者胃切除手術症例における認知機能の転帰
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中千恵, 中西香企, 清水 大, 服部憲史, 神田光郎, 中山吾郎, 小池聖彦, 小寺泰弘
2. 発表標題 高齢者胃癌手術症例に対する高齢者機能の転帰と工夫
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中千恵, 神田光郎, 猪川祥邦, 小林大介, 清水 大, 園原史訓, 高見秀樹, 服部憲史, 林 真路, 山田 豪, 中山吾郎, 小池聖彦, 藤原道隆, 小寺泰弘
2. 発表標題 高齢者胃切除手術症例における前向き高齢者機能評価
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中千恵, 神田光郎, 清水 大, 小林大介, 山田 豪, 中山吾郎, 小池聖彦, 藤原道隆, 小寺泰弘
2. 発表標題 胃癌手術症例における術後合併症と高齢者機能の相関
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中千恵, 神田光郎, 小林大介, 園原史訓, 高見秀樹, 山田 豪, 中山吾郎, 藤原道隆, 小寺泰弘
2. 発表標題 高齢者胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術後の高齢者機能評価の検討
3. 学会等名 第32回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中千恵, 神田光郎, 猪川祥邦, 清水 大, 園原史訓, 小林大介, 高見秀樹, 服部憲史, 林 真路, 山田 豪, 中山吾郎, 小池聖彦, 藤原道隆, 小寺泰弘
2. 発表標題 高齢者胃切除手術症例における自立度の転帰
3. 学会等名 第92回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中千恵, 中西香企, 梅田晋一, 清水 大, 猪川祥邦, 高見秀樹, 服部憲史, 神田光郎, 林 真路, 中山吾郎, 藤原道隆, 小寺泰弘
2. 発表標題 高齢者機能評価から考える高齢者胃癌に対する治療法
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中千恵
2. 発表標題 高齢者がん診療2022～腫瘍科と老年科のGapを認識する～
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中千恵, 中西香企, 清水 大, 猪川祥邦, 高見秀樹, 服部憲史, 神田光郎, 林 真路, 中山吾郎, 藤原道隆, 小寺泰弘
2. 発表標題 高齢者胃癌に対する術後感染性合併症発生の現状と対策 ~肺炎を中心に~
3. 学会等名 第35回日本外科感染症学会総会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chie Tanaka, Mitsuro Kanda, Koki Nakanishi, Shinichi Umeda, Dai Shimizu, Yoshikuni Inokawa, Hideki Takami, Masamichi Hayashi, Goro Nakayama, Michitaka Fujiwara, Yasuhiro Koderu, Norifumi Hattori
2. 発表標題 Perioperative changes in geriatric functions of elderly patients undergoing surgical resection for gastric cancer.
3. 学会等名 ASCO 2023 Gastrointestinal Cancers Symposium
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	神田 光郎 (KANDA Mitsuro) (00644668)	名古屋大学・医学系研究科・講師 (13901)	
研究分担者	小寺 泰弘 (KODERA Yasuhiro) (10345879)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	
研究分担者	室谷 健太 (MUROTANI Kenta) (10626443)	久留米大学・付置研究所・教授 (37104)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柳川 まどか (YANAGAWA Madoka) (50566982)	名古屋大学・医学部附属病院・助教 (13901)	
研究分担者	藤原 道隆 (FUJIWARA Michitaka) (70378222)	名古屋大学・医学部附属病院・病院教授 (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関