

令和 3 年 8 月 26 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09225

研究課題名(和文) 抗癌剤治療前の客観的高齢者評価法の開発

研究課題名(英文) Development of objective indicators for elderly patients receiving chemotherapy.

研究代表者

滝沢 牧子 (Takizawa, Makiko)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70613090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：県内2施設で65歳以上の悪性リンパ腫の患者を前向きに登録し、簡便に測定可能な客観的フレイル指標の探索的研究を実施した。高齢者評価表および筋肉量測定に加えて、血清検査値を用いた評価を実施した。登録症例数は60症例、年齢平均74.3歳(65-86歳)で、中断または死亡をイベントとして無イベント生存率に寄与する因子について解析を行った。単変量解析では、eGFRcr-eGFRcys、血清アルブミン値、PSOで有意差が認められたが、筋肉量(腸腰筋体積/体表面積)やCGAスコアには有意差を認めなかった。治療前の血清eGFRcys-eGFRcr値は、フレイルティ評価に有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗癌剤治療により利益を受ける高齢がん患者(フィット)と、そうでない患者(フレイル)を抗癌剤治療開始前に評価することは安全で質の高い医療を提供するために重要である。今回、抗癌剤治療を受けて、副作用等で治療を予定通りに実施できなかったり、死亡するなどしたフレイルと思われる高齢悪性リンパ腫患者を治療前に評価する指標として血清シスタチンC値が有用であることを示唆する所見を得た。少数例の解析であり、より多数例での検討が望ましい。

研究成果の概要(英文)：We prospectively enrolled malignant lymphoma patients aged 65 years or older undergoing first-line chemotherapy at two institutions from December 2017 to June 2020, and investigated clinical information including iliopsoas muscle volume and laboratory data (albumin, creatinine, cystatin C). In addition, CGA questionnaires were conducted. <RESULTS>Sixty patients were enrolled, median age 74 years (range, 65-86years). Factors contributing to event-free survival were analyzed using treatment interruption or death as an event. Univariate analysis showed significant differences in eGFRcr-eGFRcys, serum albumin, and PSO, but not in muscle mass or CGA score. The present study suggests that the eGFRcr-eGFRcys values, which can be easily measured before treatment, may be useful for evaluating frailty, although it was conducted in a small number of patients.

研究分野：血液内科学、医療の質・安全学

キーワード：高齢者評価 フレイル サルコペニア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19

(共通)

## 1. 研究開始当初の背景

我が国における 65 歳以上の高齢者の比率は急激に増加しており、2015 年には総人口の 26.7%に達した。それに伴い、高齢がん患者数は増加しているが、臓器傷害や並存症を有する頻度が高く、合併症が生じ易いことから通常の臨床試験などの対象とはなっておらず、高齢がん患者の標準治療は確立していない。高齢者に安全で質の高い医療を提供するためには、単純に年齢で区別するのではなく高齢者の健康状態を多面的に捉え、治療を選択する必要がある、標準治療によりメリットを受けるいわゆる " fit " な患者と治療により不利益を受けるいわゆる " frail " な患者に分けられると考えられている。

近年、治療の意思決定に寄与するために、高齢者包括評価(comprehensive geriatric assessment : 以下 CGA)を用いてこれらの患者を層別化する有用性が示されている (Tucci A et.al, 2009 Cancer)。一方、CGA は非常に時間がかかることから多忙な臨床現場での活用が困難な現状があり、より客観的で簡便な高齢者評価方法が求められている。

## 2. 研究の目的

悪性リンパ腫は抗がん剤治療への感受性が高く、高齢者であっても治療を治療により長期生存が期待できる疾患である。一方、抗癌剤治療による有害事象発生時には、治療の中断や中止を余儀なくされ、生存のみならず、生活の質が低下することが多く、治療前にフレイルかフィットかを見極めが重要となる。本研究では悪性リンパ腫で初回の抗がん剤治療を行う予定の 65 歳以上の高齢者を対象に、高齢癌患者の治療耐容能を治療前に評価する客観的な新規の高齢者のフレイルリティ評価法の開発を目的とした。

## 3. 研究の方法

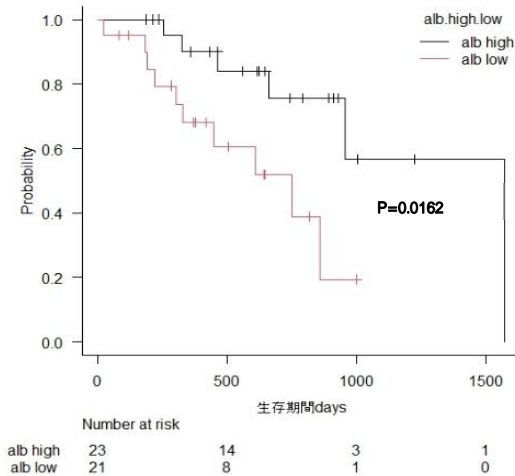
2017 年 12 月から 2020 年 6 月に群馬県内 2 施設で同意を得た 65 歳以上の初回化学療法を行う悪性リンパ腫症例を前向きに登録し、診療情報に加えて PS(performance status)、腸腰筋体積、血清検査値(アルブミン、クレアチニン、シスタチン C)等の調査を行った。また、3 つの質問表による CGA(G8, Charlson comorbidity index(CCI), instrumental activities of daily living(IADL))を同時に実施した。これらの因子が治療の中断および生存をイベントとして、無イベント生存に与える影響を分析した。

## 4. 研究成果

登録症例数 60 症例、年齢平均 74.3 歳 (65-86 歳)、男性 23 例、女性 37 例。低悪性度リンパ腫 6 例、中高悪性度リンパ腫 54 例であった。

2 年以内の早期死亡をアウトカムとして変数毎に ROC 曲線によりカットオフ値を求めた。単変量解析にて、治療中断または死亡をイベントとして無イベント生存率に寄与する因子について解析を行った。また、単変量解析で有意であった項目について多変量解析を試みた。

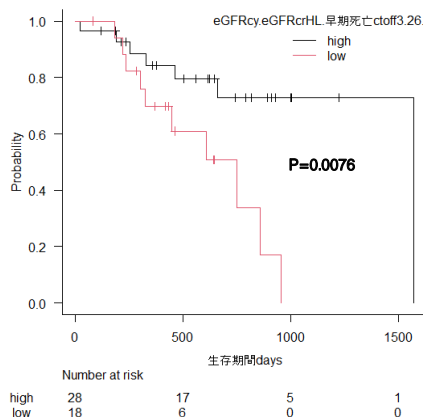
図1 アルブミン値高低群別無イベント生存期間



高齢者の DLBCL においては、血清アルブミン値が単独の予後因子であることが、近年明らかになってきた。(Peyrade F et.al, 2011 Lancet Oncology)本研究において、ROC 曲線から求められた血清アルブミンのカットオフ値は 3.3 で、無イベント生存期間はアルブミン低値群で  $p=0.0162$  と有意に短かった。(図1)

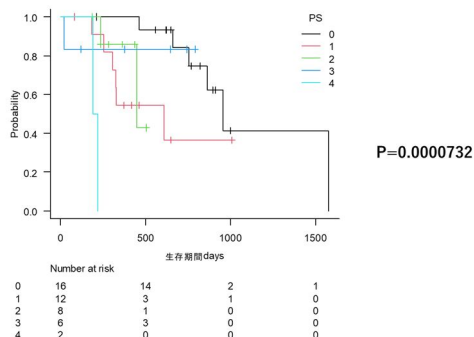
次に、Hoek の式によりシスタチン値から求められた eGFR (eGFRcy) から、クレアチニン値から求められる eGFR(eGFRcr)を引いた値である eGFRcy-eGFRcr 値について検討した。シスタチンは筋肉量よる影響を受けずに、腎機能を正確に評価できる血清タンパクとして臨床検査で用いられているが、この差を利用して、サルコペニア指標として用いる研究が実施されており、eGFRcy-eGFRcr は、筋肉量および栄養状態、アルブミン値を反映することが報告されている (Jpn J Nephrol Pharmacother 2013; 2(3): 19-26 )

図2 eGFRcy-eGFRcr 値高低群別 無イベント生存期間



今回、eGFRcy-eGFRcr 値は筋肉量、アルブミン値、PS と有意な相関を認めた。また、無イベント生存期間は eGFRcy-eGFRcr 値低値群で  $p=0.0076$  と有意に短かった。(図2)

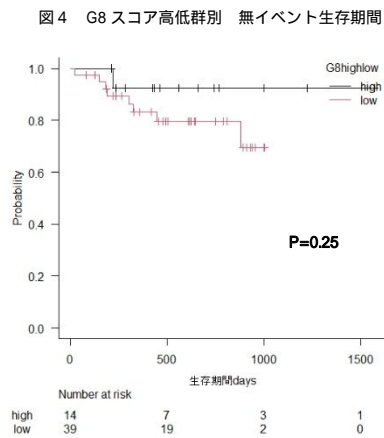
図3 PS 別 無イベント生存期間



PS は PS=0 の場合のみに有意差を認め、全身状態が良好な高齢リンパ腫患者は無イベント生存が長いことが示された。(図3)

一方、筋肉量(腸腰筋体積/体表面積)や CGA スコアは単変量解析で有意差を認めなかった。筋肉量は多くの癌腫において生存に正に寄与するデータが存在する指標であるが、体表面積補正を実施しても、男女による差を認め、今回少数例の検討のため、有意な結果を得るこ

とは困難であった。



CGAはスクリーニングであるG8のカットオフ値は14と定められているため、これを用いたが、スコアの低い群で無イベント生存期間が短い傾向を認めたものの、 $p=0.25$ と有意差を認めなかった(図4)。

また、単変量解析で有意差を認めたアルブミン、eGFRcy-eGFRcr、PSについて多変量解析を実施したが、有意な因子としては、抽出されず、交絡因子である可能性がある。

高齢悪性リンパ腫患者の、治療選択においては、死亡のみでなく有害事象等による治療中断は望まないアウトカムをもたらす可能性の高い重要なイベントである。本研究における治療中断の理由は、感染、心不全、病状進行、治療抵抗性などであった。

今回、少数例の検討ではあるが、治療前に簡便に測定できるeGFRcy-eGFRcr値は、フレイルティ評価に有用である可能性が示唆された。今後さらなる多数例での検討が望ましい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Maruyama Dai, Iida Shinsuke, Ogawa Gakuto, Fukuhara Noriko, Seo Sachiko, Miyazaki Kana, Yoshimitsu Makoto, Kuroda Junya, Tsukamoto Norifumi, et.al.	4. 巻 192
2. 論文標題 Randomised phase II study to optimise melphalan, prednisolone, and bortezomib in untreated multiple myeloma (JCOG1105)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 531 ~ 541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.16878	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fujimoto Shino, Sakai Tomoyuki, Kawabata Hiroshi, Kurose Nozomu, Yamada Sohsuke, Takai Kazue, Aoki Sadao, Kuroda Junya, Ide Makoto, Setoguchi Keigo, Tsukamoto Norifumi, Iwao Kawanami Haruka, Kawanami Takafumi, Mizuta Shuichi, Fukushima Toshihiro, Masaki Yasufumi	4. 巻 94
2. 論文標題 Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 975 ~ 983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajh.25554	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Masaki Yasufumi, Japanese TAFRO Syndrome Research Team, Kawabata Hiroshi, Takai Kazue, Tsukamoto Norifumi, Fujimoto Shino, Ishigaki Yasuhito, Kurose Nozomu, Miura Katsuhiko, Nakamura Shigeo, Aoki Sadao	4. 巻 111
2. 論文標題 2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 155 ~ 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02780-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Gotoh N, Minato Y, Saitoh T, Takahashi N, Kasamatsu T, Souma K, Oda T, Hoshino T, Sakura T, Ishizaki T, Shimizu H, Takizawa M, Yokohama A, Tsukamoto N, Handa H, Murakami H.	4. 巻 104
2. 論文標題 PARP1 V762A polymorphism affects the prognosis of myelodysplastic syndromes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Haematol.	6. 最初と最後の頁 526-537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi N, Oda T, Takizawa M, Ishizaki T, Tsukamoto N, Yokohama A, Takei H, Saitoh T, Shimizu H, Honma K, Kimura-Masuda K, Kuroda Y, Ishihara R, Murakami Y, Murakami H, Handa H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Integrin 7 and Extracellular Matrix Laminin 211 Interaction Promotes Proliferation of Acute Myeloid Leukemia Cells and Is Associated with Granulocytic Sarcoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tahara K, Koiso H, Osaki YH, Sekigami T, Yokohama A, Saitoh T, Tsukamoto N, Murakami H, Abe M, Handa H.	4. 巻 141
2. 論文標題 Malignancy-Associated Hypercalcemia Related with Receptor Activator of NF- B Ligand (RANKL) Expression in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Haematol.	6. 最初と最後の頁 135-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruyama D, Tsukasaki K, Uchida T, Maeda Y, Shibayama H, Nagai H, Kurosawa M, Suehiro Y, Hatake K, Ando K, Yoshida I, Hidaka M, Murayama T, Okitsu Y, Tsukamoto N, Taniwaki M, Suzumiya J, Tamura K, Yamauchi T, Ueda R, Tobinai K.	4. 巻 98
2. 論文標題 Multicenter phase 1/2 study of forodesine in patients with relapsed peripheral T cell lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Hematol.	6. 最初と最後の頁 131-142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mitsui T, Yokohama A, Koiso H, Saito A, Toyama K, Shimizu H, Ishizaki T, Irisawa H, Takizawa M, Saitoh T, Murayama K, Matsumoto M, Handa H, Hirato J, Kojima M, Murakami H, Tsukamoto N.	4. 巻 184
2. 論文標題 Prognostic impact of trisomy 21 in follicular lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Haematol.	6. 最初と最後の頁 570-577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsukamoto N, Yokohama A, Higuchi T, Mitsui T, Koiso H, Takizawa M, Shimizu H, Ishizaki T, Matsumoto M, Toyama K, Sakura T, Ogura H, Saitoh T, Ishida F, Murakami H, Tsushima Y, Handa H.	4. 巻 109
2. 論文標題 Tumor long-axis diameter and SUVmax predict long-term responders in 90Y-ibritumomab tiuxetan monotherapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 91-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokohama A, Hashimoto Y, Takizawa M, Shimizu H, Miyazawa Y, Saitoh A, Toyama K, Ishizaki T, Mitsui T, Saitoh T, Murayama K, Matsumoto M, Sawamura M, Murakami H, Hirato J, Kojima M, Nojima Y, Handa H, Tsukamoto N, Hiromi K	4. 巻 58
2. 論文標題 Clinical management and outcomes of completely resected stage I follicular lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 10~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslirt.17031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Ri M, Iida S, Maruyama D, Saito K, Saito Y, Osaga S, Tohkin M, Miyata N, Tobinai K, Fukuhara N, Miyazaki K, Minami Y, Tsukamoto N, Tsujimura H, Yoshimitsu M, Miyamoto K, Tsukasaki K, Nagai H,
2. 発表標題 Lipidomic Profiling of Plasma Samples in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma; A Biomarker Study for Predicting the Response and Toxicities of Melphalan, Prednisolone and Bortezomib (MPB) Regimen : An Ancillary Study of the JCOG1105
3. 学会等名 American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sunaga M, Oda T, Yamane E, Ishihara R, Murakami Y, Watanabe S, Asao Y, Masuda Y, Takei H, Kobayashi N, Osaki Y, Nanami G, Kasamatsu T, Koiso H, Takizawa M, Shimizu H, Ishizaki T, Ogawa Y, Yokohama A, Tsukamoto N, Saitoh T, Murakami H, Hiroshi Handa
2. 発表標題 DNA Polymerases Pol /Pol Involved in Error-Prone DNA Repair Are Highly Expressed in Multiple Myeloma and Upregulated By DNA Damage
3. 学会等名 American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yamane E, Oda T, Sunaga M, Murakami Y, Ishihara R, Asao Y, Masuda Y, Watanabe S, Takei H, Osaki Y, Nanami G, Kasamatsu T, Shimizu H, Ishizaki T, Koiso H, Takizawa M, Ogawa Y, Yokohama A, Tsukamoto N, Saitoh T, Murakami H, Handa H,
2 . 発表標題 P53 Pathway Activation Mediated High c-MAF Expression Is Associated with Overall and Post-Progression Survival in Multiple Myeloma
3 . 学会等名 American Society of Hematology Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Soma K, Nanami G, Kasamatsu T, Murakami Y, Ishihara R, Awata M, Yamane E, Sunaga M, Master, Asao Y, Hashimoto M, Ogawa Y, Shimizu H, Ishizaki T, Yokohama A, Tsukamoto N, Handa H, Sakura T, Takada S, Saitoh T,
2 . 発表標題 Th1 Cytokine Polymorphism Gene: TNF-Alpha -857C/T Affects the Pathogenesis and Progression of Acute Myeloid Leukemia.
3 . 学会等名 American Society of Hematology Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Naito C, Shimizu H, Miyazawa Y, Ishizaki T, Yokohama A, Saito T, Tsukamoto N, Hiroshi Handa.
2 . 発表標題 Clinical Significance of Additional Cytogenetic Abnormalities (ACA) at Disease Progression in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) Treated with Azacitidine
3 . 学会等名 American Society of Hematology Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Terasaki Y, Shimizu H, Miyazawa Y, Toyama K, Koiso H, Yokohama A, Matsumoto M, Ogura H, Naito C, Tsukamoto N, Handa H. Risk Factors for Central Nervous System (CNS) Relapse after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)
2 . 発表標題 Risk Factors for Central Nervous System (CNS) Relapse after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)
3 . 学会等名 American Society of Hematology Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年



1. 発表者名 半田 寛1, 小磯 博美1, 松本 守生2, 村山 佳予子3, 清水 啓明1, 石崎 卓馬1, 齋藤 貴之4, 斉藤 明生2, 武井 寿史1, 小林 宣彦1, 入内 島 裕乃2, 石川 哲也1, 宮澤 悠里1, 滝沢 牧子1, 横濱 章彦5, 大崎 洋平6, 塚本 憲史6, 小川 孔幸1, 村上 博和
2. 発表標題 初診時髄外骨髄腫のOS、PFS、PPSへの影響
3. 学会等名 第81回日本血液学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小磯 博美1,2, 横濱 章彦3, 石崎 卓馬1, 清水 啓明1, 滝沢 牧子1, 宮澤 悠里1, 齋藤 貴之4, 平戸 純子5, 村上 正巳6, 塚本 憲史7, 半田 寛
2. 発表標題 ABVD療法中に初期の肝類洞閉塞症候群を合併したホジキンリンパ腫
3. 学会等名 第81回日本血液学会総会
4. 発表年 2019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	塚本 憲史  (Tsukamoto Norifumi)  (10292583)	群馬大学・医学部附属病院・准教授   (12301)	
研究 分担者	小磯 博美  (Koiso Hiromi)  (00516403)	群馬大学・医学部附属病院・助教   (12301)	

#### 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
---------	---------