

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 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：2013～2016

課題番号：25460896

研究課題名(和文) 高齢進行肺癌患者における、VES-13ならびにMMSEの有用性に関する検討

研究課題名(英文) An observational study for evaluating predictability of the Vulnerable Elders Survey (VES) -13 for cognitive impairment in elderly patients with advanced cancer

研究代表者

安藤 昌彦 (Ando, Masahiko)

名古屋大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10322736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：高齢の非小細胞肺癌患者101例を対象に、脆弱性評価指標VES-13ならびに認知機能評価指標MMSEについて、治療アウトカムとの関連を検討した。年齢は中央値72歳、VES-13スコアは1点、MMSEスコアは28点、また合併症スコアCharlson Comorbidity Index (CCI) は0点であった。全生存期間とVES-13、無増悪生存期間とPerformance status、VES-13、CCIの間に有意な関連がみられた一方、年齢は有意な関連を認めなかったことから、高齢非小細胞肺癌者における初回化学療法開始前に脆弱性や認知機能、合併症に関する評価を実施することの重要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined an association between treatment outcomes and Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13), Mini-Mental State Examination (MMSE), and Charlson Comorbidity Index (CCI) in 101 patients aged 65 years or older with advanced non-small cell lung cancer who received carboplatin and pemetrexed as a first-line chemotherapy. In the Cox proportion hazards model including age, sex, disease stage, and performance status as covariates, VES-13 showed significant association with overall survival. Performance status, VES-13, and CCI had a significant association with progression-free survival. In the logistic regression analysis, performance status, MMSE, and CCI demonstrated a significant association with antitumor response. Age was not significantly correlated with any treatment outcome. These results suggest the importance of geriatric assessment in predicting treatment outcomes in elderly patients in advanced non-small cell lung cancer receiving a standard combination chemotherapy.

研究分野：臨床疫学

キーワード：高齢者 がん 化学療法 機能評価 アウトカム予測

1. 研究開始当初の背景

高齢がん患者に最適な化学療法を決定するためには、実年齢のみで判断するのではなく、患者の performance status、合併症の程度、全般的な健康状態を総合的に評価する必要がある。高齢患者向けの多次元評価ツールである Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) は、がん治療に影響する高齢がん患者の問題点を網羅的に評価することができ、高齢者や脆弱高齢患者の治療方針を決定する有用なツールと期待されているものの、その評価には時間と労力がかかり、前向き臨床試験において適格性の評価や治療方針の決定に用いることは非現実的である。

VES-13 (Vulnerable Elders Survey-13) は一般高齢者の機能低下のリスクを評価するために開発された 13 項目の自己報告ツールで、がん患者においても信頼性・妥当性の検討が行われている。臨床医だけでなく臨床医以外も実施可能であり、記入完了まで平均 5 分以下である。National Comprehensive Cancer Network ガイドラインや European Organisation for Research and Treatment of Cancer において標準的なスクリーニングツールと位置づけられていることから、今後がんの臨床試験における適格性の決定や、高齢者ががん患者に対する治療方針の決定に広く用いられることが期待される。

2012 年のアメリカ臨床腫瘍学会における片山らの報告によれば、プラチナ製剤を含む併用化学療法と単剤化学療法の比較試験に登録された高齢非小細胞肺癌患者において、高齢者機能評価のうち日常生活動作や集団的日常生活動作は治療アウトカムの有用な予測因子とならなかった。これは高齢がん患者においても化学療法を受ける症例では performance status が良好で主要臓器機能が保たれていることが理由の一つかもしれない。一方、Mini-Mental State Examination (MMSE) で検出された認知機能障害は performance status と並んで独立した生命予後予測因子とされた。MMSE は 15 分程度で実施可能であり、比較的全身状態のよい初回化学療法前的高齢がん患者においても独立した治療アウトカム予測因子として認知機能をルーチンに評価する意義があるか否か、更に検討する価値がある。

2. 研究の目的

本研究では、初回化学療法を受ける高齢進行非小細胞肺癌患者において、初回治療開始時に VES-13 ならびに MMSE 評価を行い、両者の関連の程度を評価するとともに、VES-13・MMSE が全生存期間をはじめとする治療アウトカムの独立した予測因子となり得るかどうかを探索的に検討した。

3. 研究の方法

名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科な

らびに関連病院において初回化学療法を受ける 65 歳以上の非小細胞肺癌患者のうち同意が得られた方に対して、化学療法開始前に VES-13 ならびに MMSE の評価を行う。日常診療として行われる初回レジメン化学療法のデータを観察研究の中で収集する。

VES-13 と MMSE、ならびに合併症スコアである Charlson Comorbidity Index (CCI) の間における関連の程度について、Pearson の相関係数を算出して検討する。VES-13、MMSE、ならびに CCI が独立した予後予測因子となり得るかを検討するため、Cox の比例ハザードモデルを用いて全生存期間、無増悪生存期間との関連を解析する。共変量として性別、年齢、喫煙歴、組織型、病期、performance status、Charlson index、上皮成長因子受容体遺伝子変異の有無、初回化学療法レジメンを用いる。抗腫瘍効果との関連については、ロジスティックモデルを用いて検討する。共変量として性別、年齢、喫煙歴、組織型、病期、performance status、Charlson index、上皮成長因子受容体遺伝子変異の有無、初回化学療法レジメンを用いる。

4. 研究成果

14 施設から 101 例が登録され、VES-13・MMSE 評価を実施した。対象者の年齢は中央値 72 歳 (範囲 65-84)、VES-13 スコアは中央値 1 点 (範囲 0-7)、MMSE スコアは中央値 28 点 (範囲 22-30)、また CCI は中央値 0 点 (範囲 0-4) であった。

年齢との相関係数は VES-13 で -0.011、MMSE で 0.016 であり、年齢との関連はみられなかった (図 1、2)。年齢と CCI の相関係数は -0.242 で、関連の程度は弱いものの、より高齢の患者において合併症スコアが良好となる方向であった。これは本研究の対象が初回化学療法を実施する者となっていたためと考えられる (図 3)。

図 1 年齢と VES-13 の分布

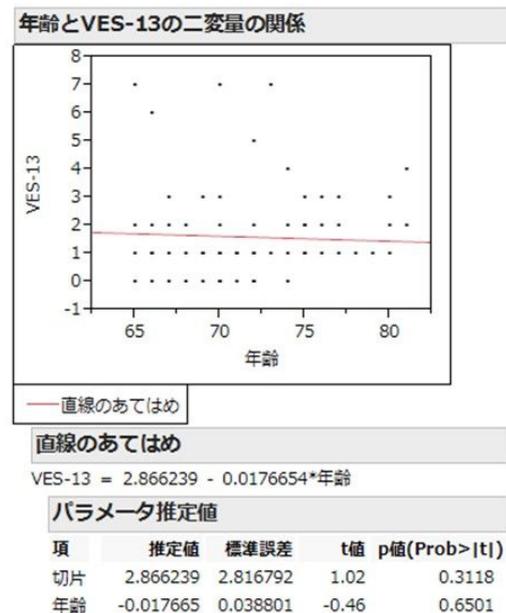
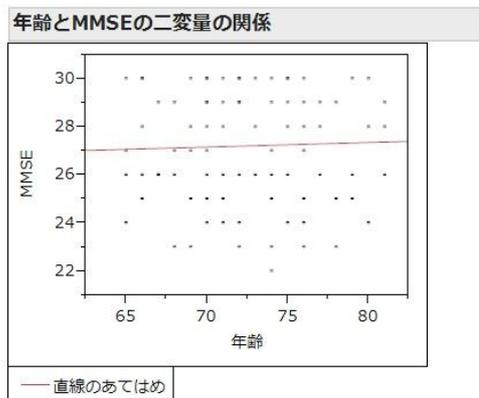


図2 年齢とMMSEの分布



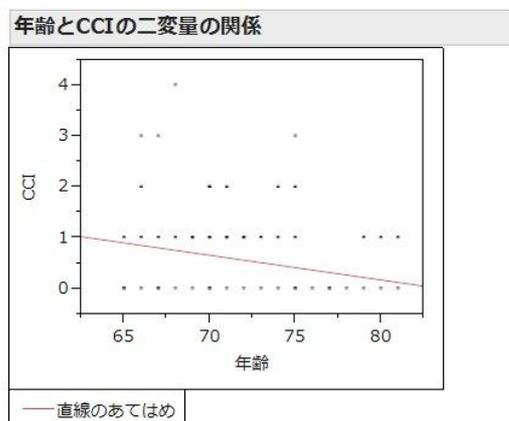
直線のあてはめ

$$MMSE = 25.833524 + 0.0189963 * \text{年齢}$$

パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	25.833524	4.016821	6.43	<.0001*
年齢	0.0189963	0.05526	0.34	0.7319

図3 年齢とCCIの分布



直線のあてはめ

$$CCI = 4.0551236 - 0.0485082 * \text{年齢}$$

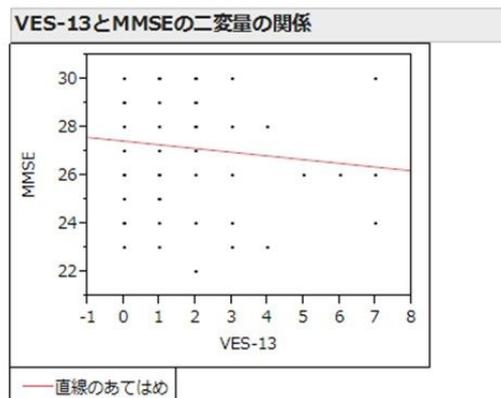
パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	4.0551236	1.413649	2.87	0.0052*
年齢	-0.048508	0.019473	-2.49	0.0147*

なお、VES-13 と MMSE の相関係数は-0.08で、脆弱性が高いほど認知機能が低下する方向ではあったが関連性は弱いことから、両者は年齢と独立して予後・治療アウトカムに影響を及ぼす可能性があることが示唆された(図4)。

VES-13・MMSE・CCI とアウトカムの関連について、全生存期間・無増悪生存期間・抗腫瘍効果に関してはCox 比例ハザードモデルを、抗腫瘍効果に関してはロジスティックモデルを用いて評価を行った。共変量として年齢、性別、臨床病期、Performance status を用いた。全生存期間と有意な関連が見られたのはVES-13 スコア(ハザード比 1.37(95%信頼区間 1.12-1.66、p = 0.0028)であり、Performance status や年齢は全生存期間との間に有意な関連を認めなかった(表1)。

図4 VES-13 と MMSE の分布



直線のあてはめ

$$MMSE = 27.443367 - 0.1537983 * \text{VES-13}$$

パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	27.443367	0.34818	78.82	<.0001*
VES-13	-0.153798	0.164241	-0.94	0.3518

表1 全生存期間の予測因子

比例ハザードモデルのあてはめ

打ち切り変数: 全生存期間打ち切り

リスク比

単位リスク比

連続変数が1単位だけ変化した場合

項	リスク比	下側95%	上側95%	逆数
年齢	0.982825	0.914796	1.054335	1.0174755
Female	0.525206	0.194648	1.194075	1.9040156
Stage IV	1.062945	0.535522	2.264131	0.9407824
PS1-2	1.685502	0.907245	3.210045	0.5932949
VES-13	1.372934	1.122298	1.656608	0.7283673
MMSE	1.049512	0.917181	1.207634	0.952824
CCI	1.377963	0.943815	1.903259	0.7257087

無増悪生存期間と有意な関連が見られたのは Performance status (ハザード比 1.71(95%信頼区間 1.01-2.91、p = 0.0441)、VES-13 スコア(ハザード比 1.37(95%信頼区間 1.15-1.62、p = 0.0009)、CCI スコア(ハザード比 1.46(95%信頼区間 1.03-1.98、p = 0.0345)であり、年齢は無増悪生存期間との間に有意な関連を認めなかった(表2)。

表2 無増悪生存期間の予測因子

比例ハザードモデルのあてはめ

打ち切り変数: 無増悪生存期間打ち切り

リスク比

単位リスク比

連続変数が1単位だけ変化した場合

項	リスク比	下側95%	上側95%	逆数
年齢	0.965545	0.90428	1.029505	1.0356847
Female	0.561117	0.260156	1.099688	1.7821598
Stage IV	1.345308	0.73819	2.587286	0.743324
PS1-2	1.706198	1.014065	2.906556	0.5860984
VES-13	1.370247	1.145048	1.624553	0.7297954
MMSE	1.078338	0.960701	1.21561	0.9273529
CCI	1.458135	1.03002	1.977315	0.6858076

抗腫瘍効果との有意な関連が見られたのは Performance status (オッズ比 0.30 (95% 信頼区間 0.09-0.89, $p=0.0353$)、MMSE スコア (オッズ比 1.42 (95% 信頼区間 1.09-1.91, $p=0.0127$)、CCI スコア (オッズ比 0.33 (95% 信頼区間 0.11-0.81, $p=0.0304$)) であり、年齢は抗腫瘍効果との間にも有意な関連を認めなかった (表 3)。

表 3 抗腫瘍効果の予測因子

名義ロジスティックのあてはめ抗腫瘍効果

勾配で収束しました, 5回の反復

オッズ比

抗腫瘍効果: 0対のオッズ比に対して
オッズ比の検定と信頼区間は、尤度比に基づいて計算されています。

単位オッズ比

連続変数が1単位だけ変化した場合

項	オッズ比	下側95%	上側95%	逆数
年齢	1.016302	0.889314	1.162441	0.9839594
Female	0.745269	0.130205	3.960085	1.3417981
Stage IV	0.986855	0.247191	3.933601	1.0133202
PS1-2	0.29577	0.09006	0.891339	3.3810085
VES-13	0.838395	0.520869	1.235778	1.1927547
MMSE	1.420134	1.094262	1.913966	0.7041591
CCI	0.333305	0.110318	0.808483	3.0002559

これらは、高齢非小細胞肺癌者における化学療法アウトカム予測において年齢は予測因子とならない一方、初回化学療法開始前に脆弱性や認知機能、合併症に関する評価を実施することの意義を強く示唆する結果であり、今後学会ならびに論文発表する予定である。

関連する研究である、70歳以上の進行非小細胞肺癌患者に対するプラチナ製剤を含む併用化学療法の忍容性予測に関する後ろ向き研究については、198例のデータにおいて血清アルブミン低値が、腫瘍増大がみられないにもかかわらず2サイクルの化学療法を完遂できない症例の予測に役立つ可能性があるとの知見が得られ、論文として公表された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)全て査読あり

Shinji Fukata, Yasuji Kawabata, Ken Fujishiro, Yuichi Kitagawa, Kojiro Kuroiwa, Hirotohi Akiyama, Marie Takemura, Masahiko Ando, and Hideyuki Hattori. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. Surg Today (in

press, 2017)

DOI: 10.1007/s00595-016-1441-2

Toshio Kato, Masahiro Morise, Masahiko Ando, Eiji Kojima, Tomohiko Ogasawara, Ryujiro Suzuki, Joe Shindoh, Masami Matsumoto, Yasuteru Sugino, Masahiro Ogawa, Yasuhiro Nozaki, Tetsunari Hase, Masashi Kondo, Hiroshi Saito, and Yoshinori Hasegawa. Can we predict the development of serious adverse events (SAEs) and early treatment termination in elderly non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving platinum-based chemotherapy? J Cancer Res Clin Oncol 142:1629-1640, 2016
DOI:10.1007/s00432-016-2170-z

Hiroko Tsukada, Akira Yokoyama, Koichi Goto, Tetsu Shinkai, Masao Harada, Masahiko Ando, Taro Shibata, Yuichiro Ohe, Tomohide Tamura, and Nagahiro Saijo. Randomized controlled trial comparing docetaxel-cisplatin combination with weekly docetaxel alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0207. Jpn J Clin Oncol 45:88-95, 2015
DOI: 10.1093/jjco/hyu176

Tetsuya Abe, Koji Takeda, Yuichiro Ohe, Shinzoh Kudoh, Yukito Ichinose, Hiroaki Okamoto, Nobuyuki Yamamoto, Hiroshige Yoshioka, Koichi Minato, Toshiyuki Sawa, Yasuo Iwamoto, Hideo Saka, Junki Mizusawa, Taro Shibata, Shinichiro Nakamura, Masahiko Ando, Akira Yokoyama, Kazuhiko Nakagawa, Nagahiro Saijo, and Tomohide Tamura.

Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin and docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. J Clin Oncol 33:575-581, 2015
DOI: 10.1200/JCO.2014.55.8627

Shinji Fukata, Yasuji kawabata, Ken Fujisiro, Yuichi Katagawa, Kojiro Kuroiwa, Hirotohi Akiyama, Yasuhito Terabe, Masahiko Ando, Takashi Kawamura, and Hideyuki Hattori. Haloperidol Prophylaxis is not Effective for Preventing Postoperative Delirium in Elderly Patients: A Randomized, Open-label Prospective Trial. Surg Today 44:2305-2313, 2014
DOI: 10.1007/s00595-014-0859-7

Kosuke Takahashi, Hiroshi Saito, Yoshinori Hasegawa, Masahiko Ando, Masashi Yamamoto, Eiji Kojima, Yasuteru Sugino, Tomoki Kimura, Fumio Nomura, Tomohiko Ogasawara, Joe Shindoh, Norio Yoshida, and Ryujiro Suzuki. First-line gefitinib therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: Central Japan Lung Study Group 0901. Cancer Chemother Pharmacol 74:721-727, 2014
DOI: 10.1007/s00280-014-2548-z

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔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)研究代表者
安藤 昌彦 (ANDO, Masahiko)
名古屋大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 10322736

(2)研究分担者
長谷 哲成 (HASE, Tetsunari)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 30621635

森瀬 昌宏 (MORISE, Masahiro)
名古屋大学・医学部附属病院・病院助教
研究者番号: 00612756

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者 なし