

令和元年6月3日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01367

研究課題名(和文) 高齢がん患者の予後改善のためのリハビリ介入可能なスクリーニングツール開発

研究課題名(英文) Development of a screening tool on rehabilitation intervention for improving the prognosis in elderly cancer patients

研究代表者

小野 玲 (Ono, Rei)

神戸大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：50346243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、消化器がんの診断により根治術を予定している60歳以上の182名(男性139名、平均年齢 $72.0 \pm 7.0$ 歳)を対象に、サルコペニア、身体的フレイル、認知機能低下、社会的フレイルと生命予後との関係を明らかにすることである。研究デザインは縦断研究である。対象者のうち死亡は22名(平均追跡期間 $431.3 \pm 151.8$ 日)であった。生命予後と関連したのは社会的フレイルのみであり、その関係は交絡要因で調整後においても同様であった(ハザード比：3.40、95%信頼区間：1.17 - 9.90)。社会的フレイルは予後改善に有益なツールであることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢がん患者の生命予後や術後合併症に筋量の減少や身体的な脆弱性(フレイル)が関わっていると報告されている。しかし、高齢者のフレイルは身体機能のみでなく、認知・社会的側面など多面的に検討しなければならない。本研究では、社会的フレイルであると生命予後は悪いという結果であった。社会的フレイルは改善可能な要因である。治療開始前に社会的フレイルを把握し、適切な介入を行うことにより、高齢がん患者の生命予後改善に繋がる可能性があることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to identify the effect of sarcopenia, physical frailty, cognitive decline, and social frailty on mortality in elderly patients with gastrointestinal cancer (n=182; male, n=139; mean age,  $72.0 \pm 7.0$  years). This study was prospective cohort study. Of them, 22 patients were dead (median follow-up,  $431.3 \pm 151.8$  days). Multivariable Cox-regression analyses identified only the presence of social frailty as independent risk factors associated with increased mortality (hazard ratio 3.40, 95% confidence interval 1.17 - 9.90). Social frailty may be one of the predictive tool to prevent mortality.

研究分野：運動疫学

キーワード：高齢がん フレイル サルコペニア 認知機能低下 社会的フレイル

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

1. 研究開始当初の背景

本邦において全がん罹患患者における65歳以上のがん患者の割合は7割と推定されている。また、欧米において初発がん患者の半分以上が65歳以上であるとも言われており、超高齢社会を突き進んでいる本邦、高齢社会を迎えつつある先進国では高齢がん患者が更に増加することが推測される。高齢がん患者に対して根治術や補助療法（化学療法や放射線療法）が実施されているが、術後合併症や副作用による用量低下・治療中止するといった、生命予後に影響を与える現象が高齢患者においては年齢に関係なく起こっており、年齢によって一概に治療選択ができない。これは、高齢がん患者に対する適切な治療選択に関してのエビデンスが低いためであり、その理由としては、様々な臨床試験において高齢者が除外されていることと、加齢プロセスや社会背景の多様性による部分が多い。

近年、高齢がん者における根治術後の合併症や補助療法の副作用や死亡のリスク要因として、筋量や筋力の減少（サルコペニア）、身体的虚弱（フレイル）が指摘されている。一方で、加齢に伴う低下は身体的側面だけでなく、遂行能力や記憶力の低下、集中力の低下といった認知的側面、社会的孤立や閉じこもりといった社会的側面もある。つまり、高齢者は多要因の脆弱性を有しているにもかかわらず、身体・認知・社会的な多要因を考慮したうえでの副作用予測や死亡スクリーニングは未だ開発されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は高齢がん患者の根治術実施前のサルコペニア、多面的フレイルが生命予後に与える影響を明らかにし、高リスク集団を同定するスクリーニングツールを開発することである。

3. 研究の方法

研究デザインはコホート研究である。対象は2015年10月から2017年7月に神戸大学医学部附属病院において消化器がんの診断により根治術を予定しており、60歳以上で、研究の趣旨に同意した患者とした。

アウトカムはカルテ調査より全死亡とした。主要因として、サルコペニアはAWGS基準、身体的フレイルはFriedらの基準、認知機能低下は軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)と全般的認知障害(Global Cognitive Impairment: GCI)のいずれかに診断された場合と定義した。MCIは、国立長寿医療研究センターによって開発されたタブレット(NCGG-FAT)を用い、Min-Mental State Examination (MMSE)が24点以上かつ、論理的記憶、単語記憶、注意・遂行機能、情報処理能力のいずれかの低下がある場合とした。GCIは、MMSEにて24点未満の場合とした。社会的フレイルは先行研究(Makizako H, 2015.)の方法に準じて、5項目の質問うちネガティブな回答が2つ以上あれば該当ありとした。解析は、はじめに根治術前のサルコペニア、身体的フレイル、認知機能低下(MCIまたはGCI)、社会的フレイルの有病率を算出した。その後、要因毎に全死亡との関係について<sup>2</sup>検定、Log-rank検定、Cox比例回帰モデルを使用した。Cox比例回帰モデルにおける調整要因は性、年齢、Clinical stage、婚姻状況とした。

本研究は神戸大学大学院保健学研究科倫理委員会の承認を受けて実施した。

4. 研究成果

対象者は182名(男性:139名)、平均年齢は72.0±7.0歳であった(表1)。

対象者のうち死亡は22名(平均追跡期間431.3±151.8日)であった。根治術前のサルコペニア、身体的フレイル、認知機能低下、社会的フレイルの有病率はそれぞれ、14.3%、21.9%、29.1%、46.8%であった。

変数		n	n (%)
年齢	歳, mean (SD)	182	72.0 (7.0)
性別	男性	139	76.4
	女性	43	23.6
がん腫	胃がん	69	37.9
	食道がん	41	22.5
	大腸がん	65	35.7
	食道胃接合部がん	7	3.9
Clinical stage	0 or	83	45.6
		99	54.4
BMI	kg/m <sup>2</sup>	180	22.5 (3.5)
婚姻状況	なし	34	18.7
	あり	148	81.3

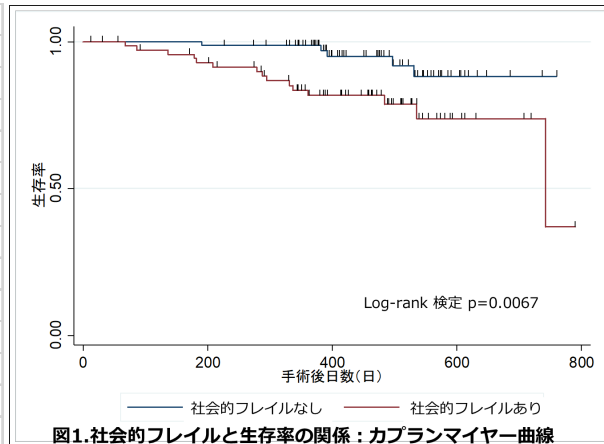


図1. 社会的フレイルと生存率の関係： Kaplan-Meier 曲線

<sup>2</sup>検定、Log-rank検定、Cox比例回帰において、有意な関連を認めしたのは社会的フレイルのみであった(図1)。根治術前の社会的フレイルは性、年齢、Clinical stage、婚姻状況で調整後も生命予後と関係していた(ハザード比: 3.40、95%信頼区間: 1.17 - 9.90)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. Fukuta A, Saito T, Murata S, Makiura D, Inoue J, Okumura M, Sakai Y, Ono R. Impact of preoperative cachexia on postoperative length of stay in elderly patients with gastrointestinal cancer. *Nutrition*. 2019. 58:65-68.
2. Saito T, Okamura A, Inoue J, Makiura D, Doi H, Yakushijin K, Matsuoka H, Sakai Y, Ono R. Anemia Is a Novel Predictive Factor for the Onset of Severe Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Lymphoma Patients Receiving Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone Therapy. *Oncol Res*. 2019. 27(4):469-474.
3. Makiura D, Ono R, Inoue J, Fukuta A, Kashiwa M, Miura Y, Oshikiri T, Nakamura T, Kakeji Y, Sakai Y. Impact of Sarcopenia on Unplanned Readmission and Survival After Esophagectomy in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018. 25(2):456-464.
4. Makiura D, Ono R, Inoue J, Kashiwa M, Oshikiri T, Nakamura T, Kakeji Y, Sakai Y, Miura Y. Preoperative sarcopenia is a predictor of postoperative pulmonary complications in esophageal cancer following esophagectomy: A retrospective cohort study. *J Geriatr Oncol*. 2016. 7(6):430-436.

〔学会発表〕(計 15 件)

1. Ono R, Fukuta A, Okumura M, Makiura D, Saito T, Inoue J, Sakai Y. Preoperative prevalence of multidimensional frailty and the associations with health-related quality of life in elderly cancer patients. 12th Internal Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (Paris), 2018.
2. Okumura M, Ono R, Saito T, Fukuta A, Makiura D, Inoue J, Sakai Y. Association between preoperative sleep disturbance and low muscle mass in patients with gastrointestinal cancer. 12th Internal Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (Paris), 2018.
3. Ono R, Fukuta A, Okumura M, Makiura D, Saito T, Inoue J, Sakai Y. Do preoperative psycho-social factors effect on postoperative complication in elderly cancer patients. Multinational Association of Supportive Care in Cancer Annual Meeting (Vienna), 2018.
4. 小野玲, 牧浦大祐, 奥村真帆, 福田章真, 斎藤貴, 井上順一郎, 山本将士, 中村哲, 掛地吉弘, 酒井良忠. 高齢消化器がん患者におけるソーシャルフレイルと生命予後との関係. 第 5 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2018.
5. 奥村真帆, 斎藤貴, 福田章真, 牧浦大祐, 井上順一郎, 酒井良忠, 小野玲. 消化器がん患者における身体機能と身体活動量の術後経過と両者の関連について. 第 7 回日本がんリハビリテーション研究会, 2018.
6. Makiura D, Saito T, Fukuta A, Okumura M, Inoue J, Sakai Y, Ono R. Comparison of frailty detection and postoperative morbidity prediction among three geriatric screening tools in elderly patients undergoing gastrointestinal cancer surgery. The SIOG 2017 Annual Conference. Warsaw, 2017.
7. Ono R, Fukuta A, Makiura D, Saito T, Okumura M, Inoue J, Sakai Y. Impact of preoperative geriatric condition to predict postoperative complication in elderly cancer patients: Sarcopenia, cognitive decline, and social isolation. The SIOG 2017 Annual Conference. Warsaw, 2017.
8. 福田章真, 斎藤貴, 牧浦大祐, 井上順一郎, 奥村真帆, 酒井良忠, 小野玲. 高齢がん患者における術後 6 ヶ月でのサルコペニアと身体活動量の関係. 第 4 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2017.
9. 小野玲, 福田章真, 牧浦大輔, 斎藤貴, 奥村真帆, 井上順一郎, 中村哲, 山本将士, 丹生健一, 掛地吉弘, 酒井良忠. 高齢がん患者におけるサルコペニア、認知機能低下、社会的孤立の術前有症率と術後合併症への影響. 第 22 回日本緩和医療学会学術大会, 2017.
10. 福田章真, 斎藤貴, 牧浦大輔, 井上順一郎, 奥村真帆, 酒井良忠, 小野玲. 高齢消化器がん患者における術前の悪液質が術後在院日数に与える影響. 第 22 回日本緩和医療学会学術大会, 2017.
11. 牧浦大祐, 小野玲, 井上順一郎, 酒井良忠. サルコペニアは食道がん患者の術後再入院の増加や生存率の低下と関連する. 第 52 回日本理学療法学術大会.
12. Makiura D, Ono R, Inoue J, Sakai Y, Miura Y. Sarcopenia is associated with an unplanned readmission and worse survival following esophagectomy. SIOG 2016 Annual Conference, Milan, 2016.
13. 牧浦大祐, 井上順一郎, 小野玲, 柏美由紀, 酒井良忠, 三浦靖史. 食道がんにおける術後呼吸器合併症予測因子としてのサルコペニアの有用性. 第 51 回日本理学療法学術大会, 2016

14. 小野玲, 斎藤貴, 牧浦大祐, 井上順一郎, 高橋美貴, 中村哲, 山本将士, 丹生健一, 掛地吉弘, 宇佐美眞, 酒井良忠. 高齢がん患者における治療開始前のフレイル・サルコペニア. 第18回関西がんチーム医療研究会, 2016.
15. 斎藤貴, 井上順一郎, 牧浦大祐, 土井久容, 小野玲. 外来化学療法患者における身体活動の決定因子. 第5回日本がんリハビリテーション研究会, 2016.

〔図書〕(計 1件)

1. 小野 玲, 高齢がん患者のフレイル・サルコペニア: がんの理学療法. 井上順一郎, 神津玲 責任編集. 三輪書店.

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名: 中村 哲

ローマ字氏名: Nakamura Tetsu

所属研究機関名: 神戸大学

部局名: 医学部附属病院

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 10403247

研究分担者氏名: 丹生 健一

ローマ字氏名: Nibu Kenichi

所属研究機関名: 神戸大学

部局名: 医学研究科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 20251283

研究分担者氏名: 掛地 吉弘

ローマ字氏名: Kakeji Yoshihiro

所属研究機関名: 神戸大学

部局名: 医学研究科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 80284488

研究分担者氏名: 酒井 良忠

ローマ字氏名: Sakai Yoshitada

所属研究機関名: 神戸大学

部局名: 医学研究科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 90397802

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。