

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10388

研究課題名(和文) 骨転移患者QOL規定因子の同定とカンサーボード至適介入方法の確立

研究課題名(英文) Factors related to QOL of patients with bone metastases.

研究代表者

篠田 裕介 (SHINODA, YUSUKE)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80456110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：現時点では男性33名、女性31名、平均63.7歳の解析が終了しているが、EQ-5Dの平均値は 0.58 ± 0.24 点で日本人全体の平均値0.85点と比較して低かった。多変量解析でEQ-5Dと強い相関がみられたのは、質問票ではPAL15のphysical functioning(相関係数0.761)とpain(-0.841)であった。診療情報では単変量解析で、補正後Ca、CRP、初診時SRE有無、化学療法既往、PSと相関がみられ、多変量解析ではPSのみが有意であった。骨転移患者では、疼痛や身体機能がQOLに大きな影響を与えており、整形外科やリハビリテーションの積極的な介入が重要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Questionnaires (EQ-5D, NRS(Numerical Rating Scale) for pain, EORTC QLQ-PAL15 and BM22, generic screening tool, K6) were self-completed by 64 patients with bone metastasis recruited from April 2015 to June 2016 in our hospital. Of the 64 patients, 31 were male and 33 were female. Average age was 63.7. The average EQ-5D score was 0.58 ± 0.24 . NRS, Physical Functioning (PAL15), Functional Interference (BM22), Emotional Functioning (PAL15), generic screening tool, K6, and PS (Performance Status) were co-related to EQ-5D by $p < 0.001$. Psychosocial Aspects (BM22), SRE, previous chemotherapy, serum Ca corrected by Alb, and CRP were co-related to EQ-5D by $p < 0.05$. In conclusion, pain, physical function, and psychological factors seem to have strong effects on QOL of patients with bone metastasis. Consultation to psychiatrists, orthopaedic surgeons, and clinical psychotherapist might be important for improving the QOL of these patients.

研究分野：転移性骨腫瘍

キーワード：転移性骨腫瘍 リハビリテーション 緩和ケア ADL QOL

1. 研究開始当初の背景

がんの罹患患者は年々増加しており、2010年の罹患患者数は日本全国で80万人に上る(国立がん研究センターがん対策情報センター)。2020年には90万人になると予想され、国民の2人に1人ががんに罹患する時代に突入する。さらに、診療技術の進歩によりがん患者の生存期間も延長しており、1993-1996年と2003-2006年に診断されたがん患者の5年相対生存率は45%から55%と10%向上している。いまや生存がん患者は600万人に達するといわれており、がんはまさに国民病と言うべき疾患になった。また転移がある患者でも長期に生存するようになり、患者のADLやQOLの維持・向上がこれまで以上に重要になっている。

これまで骨転移があるがん患者は末期として治療の対象にならなかったが、長期生存する患者数が増加しており、骨転移診療の重要性が見直されている。骨転移診療においては根治を目指すことは極めてまれであり、通常は疼痛のコントロールや骨折や麻痺の予防・治療などの運動器管理により、患者のADLを改善しQOLを維持することが目的である。本来、骨転移患者の運動器管理を行うためには、運動器診療科である整形外科やリハビリテーション科の介入が必須である。

整形外科医はリハビリテーション科と協力し、骨転移による疼痛のコントロールや骨折・麻痺の予防・治療を行うべきであるが、それだけではなく、がんとは直接関係のない廃用による疼痛や口コモによる運動器障害も診療可能であり、がんそのものの治療を行わなくてもがん患者のQOLの改善に大きく貢献できる。さらに、骨転移診療には、放射線科による画像の読影や放射線治療、緩和ケア、地域医療連携部などによる転院先の手配や自宅環境の整備などが必要であり、骨転移は診療科横断的かつ多職種

による診療を行っていくべき疾患であると考えられる。

しかし、現状では原発巣担当医師の個々の裁量により治療方針が決定している場合が多く、治療方法は医師によりばらばらである。また、原発巣診療科のみならず、運動器診療科である整形外科やリハビリテーション科でさえも、骨転移における運動器診療科の役割の重要性を認識しているとはいえない。骨転移診療を適切に行うためには、まずは原発巣診療科や整形外科が、がん患者の運動器管理における整形外科やリハビリテーション科の役割を認識することが重要であり、重要性が認識されることで教育や診療体制を変えていくことが可能となる。

東大病院では、骨転移診療の標準化を目的に骨転移がんボード(CB)を立ち上げ、診療科横断的な診療体制で多職種による集学的治療を行う体制を整え、骨転移がある患者を全例整形外科医が診察している。本研究では、この診療システムを利用して骨転移患者のQOLに関する研究を行う。

2. 研究の目的

本研究では、骨転移CBに登録された患者、及び、東大病院に入院し緩和ケア診療部が介入している骨転移のない患者で、質問票に回答できる患者全員を対象とする。まず、QOLに関する質問票を用いて一般的な日本人や骨転移がないがん患者と比較した骨転移患者特有のQOLの特徴を明らかにする。続いて、骨転移患者の診療データ(原発がん・骨転移に関する診療情報、採血データなど)や複数の質問票の回答をもとに、骨転移患者QOLに影響を及ぼす因子を同定する。さらに介入後2-4週後に再度調査を行うことで、骨転移CBが介入することにより骨転移患者のQOL改善に及ぼす効果を明らかにし、CBの至適介入方法を確立することを目標とする。

骨転移診療の目標は、ADL や QOL の維持・改善であるが、骨転移患者の QOL について評価した報告は極めて少数である。EORTC(The European Organization for Research and Treatment of Cancer)により、がん患者の QOL を評価するツールとして QLQ-C30 とその簡易版の QLQ-PAL15 という質問票が作成され、がん患者の QOL の評価ツールとして用いられているが、骨転移患者の評価ツールとしては近年ようやく EORTC-BM22 が開発されたばかりである (Eur J Cancer 2009 45(7))。これまでに BM22 を用いた報告も散見されるが、それらは手術や放射線治療の介入効果を検討したものであり、そもそも骨転移患者の QOL がどのような因子により規定されているかはほとんど検討されていない。今回我々は、QLQ-PAL15 と QLQ-BM22 の他にも、健康関連 QOL 尺度である EQ-5D や心理社会的要因の評価尺度である generic screening tool を用いて QOL についての検討を行う。我々はすでに、EQ-5D の日本人 2 万人のデータ、generic screening tool の日本人 7 千人のデータ、骨転移のないがん患者の QLQ-PAL15 データを保有しており、健康な日本人、骨転移のない担がん患者と比較した、骨転移患者に特異的な QOL の特徴を明らかにすることができる。

骨転移患者の QOL の特徴や、QOL を規定する因子を明らかにした上で、骨転移診療に対する運動器診療科主導の CB の有効性を証明できれば、その重要性を原発巣担当科や整形外科、リハビリテーション科に示すことが可能になり、日本の骨転移診療体制や教育体制を改善することにつながる。さらに、全国的に骨転移 CB のシステムを普及させ、骨転移に対する診療体制を整備することにつながる。

3 . 研究の方法

平成 27 年度は、骨転移 CB に登録された骨転移患者および緩和ケア診療部が介入しているがん患者に、介入時に我々が作成した QOL 調査票を記入してもらい回収した。また、患者の身体情報や既往歴、ADL、全身状態、採血データ、予後、骨転移の状態などに関するデータを収集する。また、骨転移 CB 介入後 2-4 週の時点で再度調査票に記入してもらった。

平成 28 年度以降は、データの収集を継続するとともに、我々がすでに有している QLQ-PAL15 や EQ-5D、generic screening tool のデータと比較して、骨転移患者特有の QOL の特徴を検討した。さらに EQ-5D を目的変数として、QOL の調査票の結果や診療データの中で、これを規定する因子を単変量解析・多変量解析で明らかにした。最後に、骨転移 CB 介入後の調査票の結果を介入前の結果と比較して、骨転移 CB 介入後に改善した QOL の下位尺度および影響を与える説明変数を明らかにし、骨転移患者に対する至適介入方法を検討した。

4 . 研究成果

現時点では男性 33 名、女性 31 名、平均 63.7 歳の解析が終了しているが、主な QOL の評価指標である EQ-5D の平均値は 0.58 ± 0.24 点で日本人全体の平均値 0.85 点と比較して低かった。多変量解析で EQ-5D と強い相関がみられたのは、質問票では PAL15 の physical functioning (相関係数 0.761) と pain(-0.841)であった。診療情報では単変量解析で、補正後 Ca、CRP、初診時 SRE 有無、化学療法既往、PS と相関がみられたが、原発巣種類、内臓転移有無、主治医予後予測、骨転移数、骨転移性状、ALP、ICTP、BAP、尿中 NTx、家族サポート、同居人の有無とは、関連がみられなかった。多変量解析では PS のみが有意であった。骨転移患者においては、疼痛や身

体機能がQOLに大きな影響を与えており、整形外科やリハビリテーションの積極的な介入が重要であると考えられた。

現在さらに100人程度増やして再度解析を行っている。また、60名に対し初回調査終了後2-4週経過時点で2回目アンケートを行っており、整形外科やリハビリテーションの介入効果を調査している。さらに、緩和ケア診療部が介入している骨転移がない患者と比較して、骨転移患者のQOLがどのように異なるのか比較検討している。

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14件)

1. Intercostal neuralgia as a symptom of an osteoblastoma in thoracic spine.
Kobayashi H, Shinoda Y, Ohki T, Kawano H.
BMJ Case Rep. 2015 Jul 2
2. Successful Control of Carcinoma of Unknown Primary with Axitinib, a Novel Molecular-Targeted Agent: A Case Report.
Honda A, Shinoda Y, et.al.
Chemotherapy. 2014;60(5-6):342-5
3. Cross-cultural adaptation and validation of the Japanese version of the Toronto Extremity Salvage Score (TESS) for patients with malignant musculoskeletal tumors in the lower extremities.
Ogura K, Shinoda Y, et.al.
J Orthop Sci. 2015 Nov;20(6):1098-105
4. Necrotic lipoma at the posterior thigh mimicking liposarcoma.
Ohki T, Ushiku T, Shinoda Y, Kobayashi H.
BMJ Case Rep. 2016 Jan 27
5. High serum ALP level is associated with increased risk of denosumab-related hypocalcemia in patients with bone metastases from solid tumors.
Kinoshita Y, Shinoda Y, et.al.
Endocr J. 2016, 63(5):479-84.

6. Reliability and Validity of a Japanese-language and Culturally Adapted Version of the Musculoskeletal Tumor Society Scoring System for the Lower Extremity. Iwata S, Shinoda Y, et.al.
Clin Orthop Relat Res. 2016, 474(9):2044-52.
7. Lymphaticovenous Anastomoses for Lymphedema Complicated by Severe Lymphorrhea Following Resection of Soft-Tissue Sarcomas of the Adductor Compartment: A Report of Two Cases.
Kobayashi H, Shinoda Y, et.al.
JBJS Case Connect. 2017 Oct-Dec;7(4):e80
8. Multiple Acrometastases in a Patient with Renal Pelvic Urothelial Cancer.
Sawada R, Shinoda Y, Haga N, et.al.
Case Rep Urol. 2017 Jul 3. Epub
9. Can A Multivariate Model for Survival Estimation in Skeletal Metastases (PATHFx) Be Externally Validated Using Japanese Patients?
Ogura K, Shinoda Y, et.al.
Clin Orthop Relat Res. 2017, 475(9):2263-2270.
10. Reliability and Validity of the Musculoskeletal Tumor Society Scoring System for the Upper Extremity in Japanese Patients.
Uehara K, Shinoda Y, et.al.
Clin Orthop Relat Res. 2017, 475(9):2253-2259.
11. Skeletal-related events and prognosis in urothelial cancer patients with bone metastasis.
Tsuda Y, Shinoda Y, et.al.
Int J Clin Oncol. 2017, 22(3):548-553.
12. Cross-cultural adaptation and validation of the Japanese version of the Toronto Extremity Salvage Score (TESS) for patients with malignant musculoskeletal tumors in the upper extremities.
Akiyama T, Shinoda Y, et.al.
J Orthop Sci. 2017, 22(1):127-132.
13. 診療科横断的なカンサーボード(CB)診療体

制による運動器マネージメントは骨転移患者の QOL 維持に有用である. 篠田裕介、澤田良子 他
日本整形外科学会雑誌 89(10): 763-767, 2015

14. 骨転移による大腿骨病的骨折患者の在院死亡率 : DPC データベースによる検討.

津田祐輔, 篠田裕介他

日本整形外科学会雑誌 89 (10): 775-778,2015

[学会発表](計 17 件)

1. 整形外科の早期介入は骨転移患者の SRE 発生を抑制するか. 篠田裕介、澤田良子、芳賀信彦他
第 88 回日本整形外科学会学術総会, 2015.5.21-24, 神戸

2. 骨転移がんサージカルボード早期介入により骨関連事象の発生は抑制されるか.

篠田裕介、澤田良子、芳賀信彦他

第 52 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2015.5.28-30, 新潟

3. 大腸癌骨転移のスクリーニングでは MRI や PET を併用すべきである.

篠田裕介、澤田良子、芳賀信彦他

第 48 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2015.7.9-10, 高松

4. 骨転移がんサージカルボードが乳癌骨転移患者の予後改善に果たす役割.

西岡琴江、篠田裕介、澤田良子、芳賀信彦他

第 48 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2015.7.9-10, 高松

5. 骨転移がんサージカルボードが大腸癌骨転移患者の予後改善に果たす役割.

吉田俊太郎、篠田裕介、澤田良子、芳賀信彦他

第 48 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2015.7.9-10, 高松

6. 骨転移がんサージカルボードが SRE 発生に及ぼす効果. 篠田裕介、澤田良子、岩瀬哲、芳賀信彦他

第 53 回日本癌治療学会学術集会, 2015.10.29-31, 京都

7. 肝内胆管癌骨転移の臨床的特徴について.

澤田良子、篠田裕介、芳賀信彦他

第 49 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2016.7.14-15, 東京

8. 骨転移がんサージカルボード介入の意義(シンポジウム). 篠田裕介、澤田良子、芳賀信彦他

第 49 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2016.7.14-15, 東京

9. 骨盤骨転移症例のリハビリテーション.

篠田裕介、澤田良子、芳賀信彦他

第 53 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2016.6.9-11, 京都

10. Multidisciplinary team approach to the patients with pelvic metastases: analyses of 46 patients. Shinoda Y, Sawada R, Haga N, et.al.
11th Meeting of APMSTS, 2016.4.21-23, Singapore

11. Multidisciplinary team approach to the patients with pelvic metastases: analyses of 46 patients. Shinoda Y, Sawada R, Haga N, et.al.
10th ISPRM World Congress , 2016.5.29-6.2, Kuaka Lumpur

12. 東大病院骨転移がんサージカルボードにおける骨盤転移治療戦略.

篠田裕介、澤田良子、芳賀信彦他

第 89 回日本整形外科学会学術総会, 2016.5.12-15, 横浜

13. 骨転移がんサージカルボードの役割(シンポジウム: 増加する骨転移患者に対する整形外科医の対応). 篠田裕介、澤田良子、芳賀信彦他

第 65 回東日本整形災害外科学会, 2016.9.22-23, 箱根

14. QOL in patients with bone metastasis: patients-reported outcome and related factors. Shinoda Y, Sawada R, Haga N, et.al.

The 54th Annual Meeting of the Japanese Association of Rehabilitation Medicine, 2017.6.8-10, Okayama

15. 骨転移患者の QOL に関連する因子.

篠田裕介、澤田良子、芳賀信彦他

第 90 回日本整形外科学会学術総会, 2017.5.18-21, 仙台

16. Factors related to QOL of patients with bone metastasis.

Shinoda Y, Sawada R, Haga N, et.al.

The 19th International Society of Limb Salvage
General Meeting, Kanazawa, 2017.5.10-12

17. 骨転移患者の集学的ケア 骨転移診療における
リハビリテーションの役割 (合同シンポジウム

9 骨転移患者の集学的ケア)

篠田裕介、澤田良子、岩瀬哲、芳賀信彦他

第22回日本緩和医療学会学術大会, 横浜,
2017.6.23-24

6. 研究組織

(1) 研究代表者

篠田 裕介 (SHINODA, Yusuke)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80456110

(2) 研究分担者

芳賀 信彦 (HAGA, Nobuhiko)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80251263

岩瀬 哲 (IWASE, Satoru)

埼玉医科大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：60372372

澤田 良子 (SAWADA, Ryoko)

東京大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：30648308

松平 浩 (MATSUDAIRA, Koh)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10302697