

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09749

研究課題名（和文）口腔がん患者のフレイルの多角的評価と縦断的な治療を実現する全人的医療の実践

研究課題名（英文）Practice of holistic medicine for multifaceted assessment and longitudinal treatment of frailty in oral cancer patients

研究代表者

鈴木 甫（Suzuki, Hajime）

鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教

研究者番号：10623340

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：高齢がん患者数は年々増加しており、フレイルとサルコペニアの存在が、術後合併症や化学放射線療法の副作用発生リスクの増大、さらには死亡リスクの増大につながるという報告が多い。口腔がん患者におけるフレイル・サルコペニアの実態は報告が少なく、さらに生命予後に与える影響については不明な点が多い。我々は、口腔がん患者を対象とした後方視的研究から、術前の腰部骨格筋量と骨格筋の脂肪化（骨格筋の質の低下）がみられた患者の生存期間の減少を明らかにした。さらに、術前の低栄養と、骨格筋の質の低下がみられることが、生命予後の独立した危険因子であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、口腔がん患者の生命予後に、術前の栄養障害とサルコペニアが強く関係していることを見出し、高齢者におけるフレイル・サルコペニア予防の重要性が明らかとなった。このことは、高齢がん治療において、生命予後のみならず、高齢者の脆弱性に焦点を当てた、総合的・多角的な評価を取り入れ、治療選択を行うことの重要性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：The number of elderly cancer patients is increasing every year, and many reports indicate that the presence of frailty and sarcopenia leads to an increased risk of postoperative complications and adverse effects of chemoradiation therapy, as well as an increased risk of death. There are few reports on the actual status of frailty and sarcopenia in oral cancer patients, and its impact on life expectancy remains unclear. In our retrospective study of oral cancer patients, we found decreased survival in patients with preoperative lumbar skeletal muscle mass and skeletal muscle adiposity (decreased skeletal muscle quality). In addition, we found that preoperative low nutrition and the presence of poor skeletal muscle quality were independent risk factors for life expectancy.

研究分野：口腔外科学

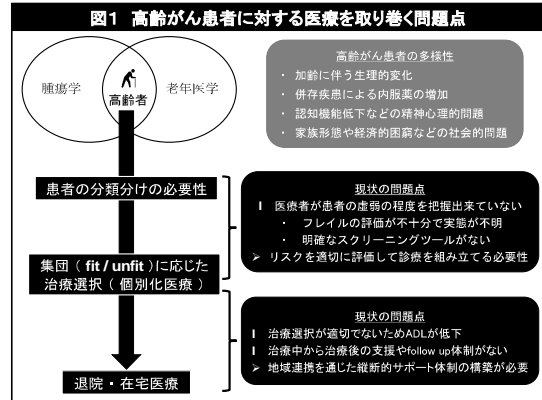
キーワード：口腔がん サルコペニア 栄養 フレイル 画像評価 診療連携手帳

## 1. 研究開始当初の背景

65歳以上の高齢がん患者数は年々増加しており、フレイルとサルコペニアの存在が、術後合併症や高齢がん患者の化学・放射線療法の副作用発生リスクの増大、さらには死亡リスクの増大につながるといった報告もある。日本臨床腫瘍研究グループは、高齢がん患者を、元気な非高齢者と同じ標準治療を受けることのできる集団と、できない集団に分類し、治療前の段階で分類を把握し、適切な治療選択を行っていくことを推奨している<sup>(1)</sup>。そのため、治療開始前に高齢がん患者のフレイルとサルコペニア等を多角的に評価し、その結果を治療方針や治療遂行にどのように反映させていくかが重要である。

口腔扁平上皮癌(口腔がん)は、治療の進歩により生存率が改善しているにもかかわらず、すべての頭頸部がんの中で最も高い死亡率を示す<sup>(2)</sup>。さらに手術部位やその範囲に応じて容易に摂食・嚥下障害等の機能障害を生じ、栄養障害や、フレイル、サルコペニアへと進展するリスクが高いとされる。一方、口腔がん患者におけるフレイル・サルコペニアの実態は報告が少なく、さらに生命予後に与える影響については不明な点が多い。

最近、さらに、治療に伴う廃用症候群が進行した結果、ADLが大きく低下するリスクをもった高齢がん患者も少なくないが、退院支援や退院後のフォローアップについての対策はほとんど行われていないのが現状である。高齢がん患者が有効な治療を安全に受けられるように評価し、また治療中から治療後も、できるだけ今までの生活(人生)を送ることができるように縦断的にサポートしていくためにも、「治療前の適切な評価」と「治療中から治療後までの地域連携を通じたサポート体制の構築」が重要となってきている(図1)。



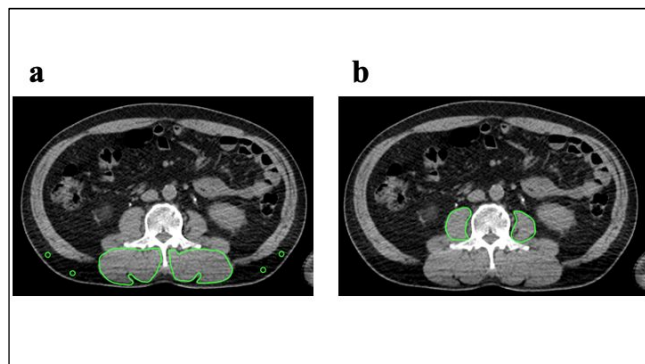
## 2. 研究の目的

本研究では、下記の2点について検証することを目的とした。

- (1) 患者集団の分類分けに基づく観察研究と頭頸部領域の新規サルコペニア評価の確立  
上記背景のように、口腔がん患者におけるフレイル・サルコペニアの実態については未だ不明な点が多い。そこで、口腔がん患者における術前のサルコペニアおよび栄養状態、その他の因子が生存期間にどのような影響を与えているのか、を検証する。
- (2) 新規口腔がん診療連携パスの運用を通じた地域連携の確立  
鹿児島大学病院では、がん診療連携クリティカルパス『私の手帳』を運用しており、スムーズな連携実績があるが、口腔がん領域では、他施設でもこれまで診療連携パスの報告がない。本研究では、フレイル評価を盛り込んだ、がん診療連携パス『私の手帳 口腔がん』を利用し、地域連携を通じた円滑な連携モデルが構築し、将来的には在宅における摂食・嚥下支援まで含んだフレイル発症予防・改善を目指す。

## 3. 研究の方法

- (1) 当科で治療を行った口腔がん患者(103名)を対象とした後ろ向き研究を実施した。術前に撮影したPET/CTより、第3腰椎周囲骨格筋の脂肪化を身長<sup>2</sup>で除して指数化した Intramuscular adipose tissue content (IMAC)(右図a) および第3腰椎レベル横断面での腸腰筋の断面積を身長<sup>2</sup>で除して指数化した Psoas muscle mass index (PMI)(右図b)を用いて、全生存率(OS)および疾患特異的生存率(DSS)を評価した。さらに、生存率に関する共変量の予測パフォーマンスを決定するために、単変量解析と多変量解析を施行した。

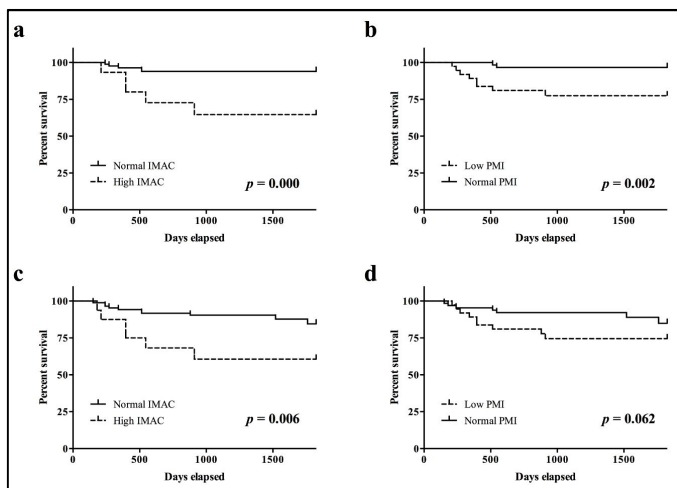


(2) 鹿児島大学病院の既存のがん診療連携パス『私の手帳』を用い、歯科医師・医師・薬剤師・看護師・管理栄養士の各職種が参画して、口腔がん診療連携パスのブラッシュアップ作業を行った。

#### 4. 研究成果

##### 【PMI・IMAC と生存率との関係】

IMACが高い患者のDSSは、IMACが正常な患者のDSSよりも有意に低かった ( $P < 0.001$ ; 右図 a)。PMIが低い患者のDSSは、PMIが正常な患者のDSSよりも有意に低かった ( $P < 0.005$ ; 右図 b)。IMACが高い患者のOSは、IMACが正常な患者のOSよりも有意に低かった ( $P < 0.01$ ; 右図 c)。PMIが低い患者のOSは、PMIが正常な患者のOS率よりも低い傾向にあった ( $p = 0.062$ ; 右図 d)。



##### 【単変量解析・多変量解析】

それぞれのハザード比 (HR)、信頼区間 (CI)、P 値を下記表にまとめた。単変量解析では、次の共変量が DSS の統計的に有意な差と関連していた: PNI ( $P = 0.021$ )、IMAC ( $P = 0.006$ )、PMI ( $P = 0.011$ )。多変量の Cox 比例ハザード回帰分析より、低い Prognostic nutrition index (PNI) は DSS の短縮と関連していた (HR, 0.856; 95% CI 0.755-0.970)。IMAC の高さは DSS の短縮と関連していた (HR, 6.159; 95% CI 1.773-21.395)。

	単変量解析			多変量解析		
	HR	95%CI	P値	HR	95%CI	P値
性別	2.089	0.589-7.405	0.254			
年齢	1.056	0.994-1.123	0.075			
BMI	0.879	0.730-1.058	0.174			
低栄養 (PNI)	0.864	0.764-0.978	0.021	0.856	0.755-0.970	0.015
既往歴あり	1.889	0.239-14.923	0.546			
腫瘍部位	0.712	0.426-1.190	0.195			
TNM分類						
T	1.144	0.750-2.800	0.269			
N	0.815	0.359-1.850	0.626			
ステージ	1.307	0.731-2.335	0.365			
高IMAC	5.753	1.663-19.898	0.006	6.159	1.773-21.395	0.004
低PMI	7.553	1.062-35.599	0.011			

以上のことから、本研究では、低 PMI、高 IMAC などの術前の体組成異常が、生存率（とくに DSS）と有意に関連していることが分かった。これらの結果は、サルコペニアという術前の併存疾患と口腔がん患者の死亡率に正の相関があることを示唆している。さらに、口腔がん患者では、術前の低 PNI と高 IMAC の有病率が生存率の独立した予測因子であることが示された。本研究では、口腔がん患者の生存率に栄養失調とサルコペニアの両方が影響を及ぼす可能性があることが明らかとなった<sup>(3)</sup>。

##### 【診療連携手帳の運用】

診療連携手帳には、基本となる診療連携情報だけでなく、フレイルに関する指標（栄養学的指標・身体機能・認知機能・併存症・薬剤情報）を網羅し、高齢者機能を多角的・総合的かつ経時的に縦断的な評価ができるようにした。現在、試験運用をしながら今後定期的な改訂作業を順次進めていく予定である。現在、連携医療機関・連携大学栄養科・食産業企業と「摂食嚥下機能に基づく分類」に則った嚥下食の基準化と嚥下食作製を進めており、今後その知見を口腔がん診療連携パスに適宜フィードバックし、産学連携での在宅摂食嚥下支援まで包括的にサポートする体制を整備する予定である。



## 引用文献

- ( 1 ) JCOG 高齢者研究ポリシー[http://www.jcog.jp/basic/policy/A\\_020\\_0010\\_39.pdf](http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_39.pdf)
- ( 2 ) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30. doi:10.3322/caac.21442.
- ( 3 ) Yoshimura T, Suzuki H, Takayama H, Higashi S, Hirano Y, Tezuka M, Ishida T, Ishihata K, Nishi Y, Nakamura Y, Imamura Y, Nozoe E, Nakamura N: Impact of preoperative malnutrition and abnormal body composition such as high intramuscular adipose tissue content on outcomes of patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancers* 2020;12:3167. doi:10.3390/cancers12113167

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshimura Takuya, Suzuki Hajime, Takayama Hirota, Higashi Shotaro, Hirano Yuka, Tezuka Masahiro, Ishida Takayuki, Ishihata Kiyohide, Nishi Yasuhiro, Nakamura Yasunori, Imamura Yasushi, Nozoe Etsuro, Nakamura Norifumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of Preoperative Low Prognostic Nutritional Index and High Intramuscular Adipose Tissue Content on Outcomes of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3167 ~ 3167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12113167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉村卓也, 鈴木 甫, 手塚征宏, 石田喬之, 淵上貴央, 東翔太郎, 野添悦郎, 中村典史
2. 発表標題 口腔癌患者における体組成評価の有用性の検討
3. 学会等名 第37回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 甫, 吉村卓也, 手塚征宏, 東翔太郎, 淵上貴央, 小野裕右, 石田喬之, 石畑清秀, 野添悦郎, 中村典史
2. 発表標題 口腔癌患者において術前低栄養と心理的苦痛の程度は関係する
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村卓也, 鈴木 甫, 手塚征宏, 石田喬之, 東翔太郎, 淵上貴央, 小野裕右, 石畑清秀, 野添悦郎, 中村典史
2. 発表標題 口腔癌患者における頸部筋肉評価の有用性
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村卓也, 鈴木 甫, 手塚征宏, 淵上貴央, 東 翔太郎, 石畑清秀, 中村典史
2. 発表標題 口腔癌患者における体組成評価の有用性の検討
3. 学会等名 第42回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshimura T, Suzuki H, Tezuka M, Ishida T, Nozoe E, Nakamura N
2. 発表標題 Sarcopenia and prognosis in oral cancer patients
3. 学会等名 第63回日本口腔外科学会総会・学術総会
4. 発表年 2018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	吉村 卓也  (Yoshimura Takuya)  (30726758)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教   (17701)	
研究分担者	手塚 征宏  (Tezuka Masahiro)  (50759777)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教   (17701)	
研究分担者	石畑 清秀  (Ishihata Kiyohide)  (10437957)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師   (17701)	

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	改元 香  (Kaimoto Kaori)  (50649861)	鹿児島女子短期大学・その他部局等・講師    (47704)	
研究分担者	網谷 東方  (Amitani Haruka)  (70535674)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師    (17701)	
研究分担者	中村 典史  (Nakamura Norifumi)  (60217875)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授    (17701)	

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