

研究の分類・属性

後期開発

研究の概要

【研究の目的と特色】

本研究は、治癒困難な後期高齢がん患者に対する標準治療の確立を目的とする。

日本は、平均余命、高齢者数、高齢化のスピードの3点において、「世界一の」高齢化社会といえる状況である。将来人口推計でみると、「75歳以上人口」は2020年には15.1%、2030年には19.3%、すなわちおよそ5人に1人は75歳以上になると推計されている。とくに高齢者大腸癌の罹患率、死亡率は年々増えている。切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法は、ここ10年で飛躍的に進歩し標準治療も確立されているが、標準治療確立のための臨床試験には高齢者はほとんど登録されておらず、さらに高齢者に限定した臨床試験はほとんど実施されてこなかったため、高齢者、とくに後期高齢者に対する大腸癌の標準治療は確立していないといっても過言ではない。とくに高齢者では、自立機能の低下や併存疾患を抱えることが多いため、多様化するニーズへの対応が必要となる。よって、高齢者を対象とした臨床研究の重要性が再認識されている。先日開催された厚生労働、文部科学、経済産業の3省による「今後のがん研究のあり方に関する有識者会議」でも、高齢者のがんに対する基礎的研究の推進が必要とされている。したがって国立がん研究センターが、国内における主に後期高齢者を対象とした多施設共同のプロスペクティブな臨床試験に対してリーダーシップを発揮し国内標準治療を確立することは、当センターに課せられた重要な責務のひとつといえる。本研究では、まず切除不能進行再発大腸癌の高齢者を対象としたランダム化第III相試験を実施する。ここでは高齢者においても若年者と同様にオキサリプラチンを併用することの有用性があるか否かを検証する。これまで高齢者におけるオキサリプラチン+ベシズマブ併用療法を検証したRCTは行われていない。よって本試験により高齢者における国際的標準治療の確立に寄与できる。また、総合的高齢者機能評価を治療前におこない、有効性や有害事象との関連性を検討するとともに、介入プログラムを作成することで、高齢者大腸癌治療の個別化にも寄与できる。

【研究計画】

JCOG大腸がんグループ54施設が参加するランダム化第III相試験(JCOG1018)として平成24年9月より患者登録を開始した。切除不能大腸癌と診断された高齢者(70-74歳かつPS2、または75歳以上かつPS0-2)のみを対象に、“フルオロピリミジン+ベシズマブ(BEV)療法”を標準治療と設定し、試験治療である“フルオロピリミジン+オキサリプラチン+BEV療法”の無増悪生存期間における優越性を検証する。予定登録患者数は380名、登録期間3年、追跡期間2年を予定している。さらに、附随研究として高齢者機能評価を治療前におこない、有効性および安全性との相関を検討する。また、国立がん研究センター中央病院において総合的高齢者機能評価にもとづく介入プログラムを作成し有効性を検討する。

【期待される効果】

我が国における高齢な切除不能進行大腸癌患者に対する標準治療が確立されるとともに、附随研究を通じて高齢者がん治療の個別化に貢献することが期待できる。また本試験の成果は、他癌種における後期高齢者を対象としたプロスペクティブな臨床試験の参考になると思われる。また総合的高齢者機能評価にもとづく介入プログラムが確立できれば、確立した一定の評価手技に則って測定・評価し、より早期にかつ適切にがん薬物療法患者を支援することが可能になると期待できる。

【倫理面への配慮】

JCOGプロトコール審査委員会および参加施設における倫理審査委員会の審査承認を得たプロトコール(別紙添付)を遵守して本研究を実施する。患者本人から文書で自発的同意を得る。データベースのセキュリティ

ティを確保し、個人情報保護を厳守する。

平成 27 年度研究経費

300 千円

研究班の組織

第3年次

研究者名	所属研究機関名・職名	分担する研究課題名・項目
濱口 哲弥	国立がん研究センター中央病院、消化管内科、病棟医長	後期高齢がん患者に対する個別化への応用:高齢者機能評価を用いた介入プログラムの作成とその妥当性に関する研究 (総括)
清水 研	国立がん研究センター中央病院精神腫瘍科・科長	高齢者機能評価を用いた介入プログラムの作成とその妥当性に関する研究
猪口 浩伸	国立がん研究センター中央病院 精神腫瘍科、心理療法士	高齢者機能評価を用いた介入プログラムの作成とその妥当性に関する研究
高島 淳生	国立がん研究センター中央病院、消化管内科、医員	高齢者機能評価を用いた介入プログラムの作成とその妥当性に関する研究
清水 陽介	国立がん研究センター中央病院、看護部、看護師・がん看護専門看護師	高齢者機能評価を用いた介入プログラムの作成とその妥当性に関する研究
櫻井 卓郎	国立がん研究センター中央病院、骨軟部腫瘍・リハビリテーション科、作業療法士	高齢者機能評価を用いた介入プログラムの作成とその妥当性に関する研究
村瀬 麻樹子	国立がん研究センター中央病院、看護部、副看護師長	高齢者機能評価を用いた介入プログラムの作成とその妥当性に関する研究

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)

(目的)

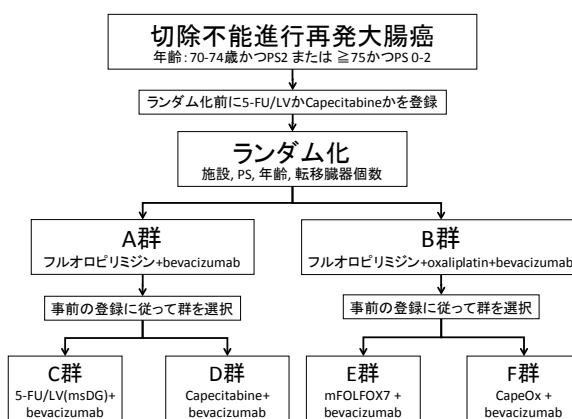
本研究は、治癒困難な後期高齢がん患者に対する標準治療の確立を目的とする。

日本は、平均余命、高齢者数、高齢化のスピードの3点において、「世界一の」高齢化社会といえる状況である。将来人口推計でみると、「75歳以上人口」は2020年には15.1%、2030年には19.3%、すなわちおよそ5人に1人は75歳以上になると推計されている。とくに高齢者大腸癌の罹患率、死亡率は年々増えている。切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法は、ここ10年で飛躍的に進歩し標準治療も確立されているが、標準治療確立のための臨床試験には高齢者はほとんど登録されておらず、さらに高齢者に限定した臨床試験はほとんど実施されてこなかったため、高齢者、とくに後期高齢者に対する大腸癌の標準治療は確立していないといっても過言ではない。とくに高齢者では、自立機能の低下や併存疾患を抱えることが多いため、多様化するニーズへの対応が必要となる。よって、高齢者を対象とした臨床研究の重要性が再認識されている。先

日開催された厚生労働、文部科学、経済産業の3省による「今後のがん研究のあり方に関する有識者会議」でも、高齢者のがんに対する基礎的研究の推進が必要とされている。したがって国立がん研究センターが、国内における多施設共同のプロスペクティブな臨床試験に対してリーダーシップを発揮し国内標準治療を確立することは、当センターに課せられた重要な責務のひとつといえる。

本研究では、まず切除不能進行再発大腸癌の高齢者のみを対象としたランダム化第III相試験を実施する。ここでは高齢者においても若年者と同様にオキサリプラチンを併用することの有用性があるか否かを検証する。これまで高齢者におけるオキサリプラチン+ベバシズマブ併用療法を検証したRCTは行われていない。よって本試験により高齢者における国際的標準治療の確立に寄与できる。また簡易版高齢者機能評価としてVES-13を治療前におこない、VES-13のスコアと有効性や有害事象との関連性を検討することで、高齢者大腸癌治療の個別化にも寄与できる。また、QOL調査も行うことで多面的な評価により高齢者に適した薬物療法の確立に寄与したい。総合的高齢者機能評価を用いた患者介入プログラムを構築することにより、治療早期から適切な支援を行うことで、がん化学療法に並行して患者QOLの維持を図るとともにQOL悪化を予防するようにする。

(流れ図)



(第3年次評価時点の実績要点)

1. 国立がん研究センター中央病院において、消化器癌薬物療法を受ける高齢患者を対象に、化学療法医、精神腫瘍科医、専門看護師・薬剤師、臨床心理士およびとの共同研究として、治療前の全身状態を高齢者機能評価、すなわち簡易の高齢者機能評価としてVES-13とG8、総合的高齢者機能評価としてCSGAを用いた介入プログラムの構築とその有益性に関する研究方法について議論を重ねた結果、①実地調査、②介入プログラムの構築とその評価、の2段階で研究を進めることとし、現在①実地調査に関する研究実施計画書を作成し、各専門職間でレビューしているところである。
2. 高齢者化学療法実地調査研究の目的は、①CSGAを用いて看護師がアセスメントした場合とCSGAを使用しないで病棟の看護師がアセスメントした場合でアセスメントした内容とリスクの判断に差があるかどうかを明らかにする、②化学療法を受ける高齢者消化器がん患者の治療継続に伴う課題と多職種連携を含むケアの実態を明らかにすることを目的とすることである。

第3年次

(到達目標)

1. 国立がん研究センター中央病院において、消化器癌薬物療法を受ける高齢患者を対象に、化学療法医、精神腫瘍科医、専門看護師・薬剤師や臨床心理士との共同研究として、治療前の全身状態を高齢者機能評価、すなわち簡易の高齢者機能評価としてVES-13とG8、総合的高齢者機能評価としてCSGAを用いた介入プログラムを作成することを検討している。そのために、まずは70歳以上の消化器がん薬物療法を受ける高齢患者を対象に、これら高齢者機能評価を行い、介入プログラムを導入するためのカットオフ値を決定するための研究を開始する。その後、試験期間を4期に分け、介入プログラムv1を実施する時期(period 1, 3)、従来通りの臨床対応をする時期(period 2, 4)、にてデータを採取し、我々が考案した介入プログラムの妥当性について検討し、追加・修正が必要であれば最適化した介入プログラムv2を作成する。

(年次評価時点の実績要点)

1. 国立がん研究センター中央病院において、消化器癌薬物療法を受ける高齢患者を対象に、化学療法医、精神腫瘍科医、専門看護師・薬剤師や臨床心理士との共同研究として、治療前の全身状態を高齢者機能評価、すなわち簡易の高齢者機能評価として VES-13 と G8、総合的高齢者機能評価として CSGA を用いた介入プログラムを作成することを検討している。そのために、まずは 70 歳以上の消化器がん薬物療法を受ける高齢患者を対象に、これら高齢者機能評価を行い、介入プログラムを導入するためのカットオフ値を決定するための研究を計画しプロトコール作成の検討をおこなってきたが、研究期間内にプロトコールを完成させることはできなかった。

研究成果と考察

第3年次評価時点

1 国立がん研究センター中央病院における高齢者機能評価を用いた支援プログラムの検討

国立がん研究センター中央病院における高齢者に対する化学療法の実践においては、高齢者の特徴に基づき様々な問題が生じている。例えば、治療開始後に入院に伴う環境の変化から転倒し骨折して治療が中断したケース、治療の継続による倦怠感等の影響で活動性が低下したことで歩行が困難となり ADL が低下したケースや褥瘡を形成したケース、退院後に悪心や食欲不振が出たがセルフケアできず脱水で再入院したケース等である。高齢者機能評価によって脆弱性を評価し、高齢者に特徴的な化学療法を受けることで生じる有害事象のリスクが高い患者をピックアップし、適切な支援を提供することは患者の QOL 低下を最小限にし、転倒やセルフケア不足による副作用の悪化等による治療の中断を避けることに繋がると思われる。化学療法によって高齢者に生じる問題は、身体機能の低下、社会的問題、認知機能や心理面に関する問題、薬物の使用やセルフケアに関する問題、栄養に関する問題など多岐にわたるため、多職種によるアプローチが必須である。そのため、多職種による高齢者機能評価を用いた支援プログラムを構築しその妥当性を検討する必要がある。今年度は、支援プログラムを構築しその妥当性に関する研究を行う予定であったが、研究内容を検討するうちに、CSGA や高齢者機能評価ツールより得られた結果をどのように患者支援介入に応用するか、そもそも CSGA などのスクリーニングツールが日常医療者が経験的な判断で行っている支援介入と異なるのか、という疑問から検討する必要があると判断した。そこで、初回化学療法を受ける高齢の消化器がん患者を対象に、1. CSGA を用いて看護師がアセスメントした場合と CSGA を使用しないで病棟の看護師がアセスメントした場合でアセスメントした内容とリスクの判断に差があるかどうかを明らかにする、2. 化学療法を受ける高齢者消化器がん患者の治療継続に伴う課題と多職種連携を含むケアの実態を明らかにすることを目的とする、ための調査研究を計画し準備を進めた。

【調査内容】

- 1) CSGA、VES-13、G-8
- 2) プライマリーエンドポイント：CSGA を使用してアセスメントして必要と考えられた支援と 6 ヶ月後に実際に必要となった支援もしくは必要であったと考えられる支援の一致度(κ 係数)
セカンダリーエンドポイント：CSGA を使用してアセスメントした場合の必要となる支援及びリスク予測の判断と CSGA を使用しなかった場合の判断の一致度(κ 係数)、CSGA の完遂率、CSGA 実施に要した時間、CSGA 実施に対する看護師負担感、看護師のアセスメントのプロセスと内容
- 3) エンドポイントに関連したイベント：6 ヶ月後に病気の進行による治療中断のなかった割合、6 ヶ月後の独歩通院割合、予定外の再入院割合、転倒割合、褥瘡発生割合、有害事象の程度、入院日数、実際に多職種チームが行った支援件数と内容(リハビリ依頼件数、精神科依頼件数、相談支援センターへの依頼件数、NST 介入件数、歯科依頼件数、外来継続看護の依頼件数、褥瘡での WOC 診察依頼件数)及び依頼に至るまでの期間、治療による有害事象、経口抗がん剤の内服忘れ
- 4) 患者基本情報
- 5) 治療内容
- 6) 経時変化：ADL、IADL、MMSE、GDS、TUG テスト、体重、BMI、握力、生体電気インピーダンス法、PS

【調査手順】

- 1) 研究者または研究協力者が治療開始前に G-8 調査票、VES-13 調査票、CSGA 調査票を用いてデータを得る
- 2) CSGA の結果をもとに研究者 2 人が別々にアセスメントし、必要と思われる支援、予測されるイベントを判断し、判断した内容をアセスメントプロセス調査用紙に記録する

- 3)入院時に担当しアナムネをとった看護師に、日常診療のプロセスでアセスメントし判断した必要と思われる支援、予測されるイベントについてアセスメントプロセス調査用紙に記録してもらう
- 4)2と3で記録された調査用紙を研究者が確認し、記載漏れがある場合やアセスメントのプロセスが不明の場合は追加でインタビューを行い記録する
- 5)入院中や外来中は医師や看護師が決められた観察項目について診療録内に記載する
- 6)診療録内に記載された観察内容について、研究者が診療録調査票を用いてデータを得る
- 7)研究者または研究協力者が治療開始前、1か月後、6か月後に経時変化調査票で調査する
- 8)治療開始6ヶ月後にエンドポイントに関連するイベントについて研究者もしくは研究協力者が調査を行う

【調査内容】

1)CSGA 日本語版 (改訂版)

1. 背景情報：年齢、性別、婚姻状況、同居者、就労、教育歴
2. 身体機能：、Instrumental Activities of Daily Living (IADL)、Activities of daily living (ADL)、Karnofsky 自記式 Performance Rating Scale、Karnofsky Performance Rating Scale、Timed Up Go (TUG)、過去6カ月の転倒の回数

3. 内服薬

現在内服中の薬剤を一覧で記載する。CSGA では薬剤の多剤併用による有害事象のリスクを評価するために、内服薬全てをリストアップし確認する。リストアップした薬剤は、日本老年医学会による「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」の「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物リスト」に沿ってリスク評価を行い、薬剤起因性老年症候群が疑われれば優先的に中止をする薬剤をあらかじめ抽出する。

4. 合併症：Physician Health Section

OARS 調査で合併症調査に用いられた自記式質問票で、合併症とその疾患による日常生活への影響の度合いを主観的に3段階で評価をする。主観的評価は再テスト信頼性も検証され、また医療者による客観的評価との相関も確認されている。

5. 抑うつ症状評価：Geriatric Depression Scale-Short Form(GDS-SF)

GDS は、高齢者のうつ病を評価するために、臨床や調査で用いられた質問項目100項目より、高齢者の抑うつ症状評価に特化した30項目を抽出し、「はい」「いいえ」の2択にまとめた質問紙である。とくにGDS-SFは、その中からさらに15項目に絞り、スクリーニングに特化させた質問紙であり、全体で5分程度で施行可能である。

6. 社会機能：Medical Outcome Study(MOS) Social Activity Limitations Measure

上記 Medical Outcomes Study (MOS) で作成された尺度で4項目からなり、身体的・心理的要因で社会活動がどれくらい阻害されたかを評価する。信頼性・妥当性とも検証されている。

7. 社会的支援：MOS Social Support Survey

上記 MOS で用いられた社会的支援の強さを emotional support/informational support、tangible、affectionate、positive social interaction の4点から評価する。CSGA ではそのうち、2項目を採用しており、日本語版でも同様の2項目を用いる。

8. 栄養：過去6ヶ月間での体重減少、Body Mass Index(BMI)

過去6ヶ月間の体重減少と、医療者による Body Mass Index 評価を併せて用いる。

過去6ヶ月間の体重減少は、(6ヶ月間の体重変化) / (ベースラインの体重) で評価し、Body Mass Index は、体重 / (身長)² から計算する。

9. 認知機能：MMSE

10. VES-13

11. G-8

2)プライマリーエンドポイント：

CSGA を使用してアセスメントして必要と考えられた支援と6ヶ月後に実際に必要となった支援もしくは必要であったと考えられる支援の一致度

3)セカンダリーエンドポイント

1. CSGA を使用してアセスメントした場合の必要となる支援及びリスク予測の判断と CSGA を使用しなかった場合の判断の一致度

2. CSGA の完遂率

3. CSGA 実施に要した時間

4. CSGA 実施に対する看護師負担感

5. 看護師のアセスメントのプロセスと内容
- 4) エンドポイントに関連したイベント：
 1. 6ヶ月後に病気の進行による治療中断のなかった割合
 2. 6ヶ月後の独歩通院割合
 3. 予定外の再入院割合
 4. 転倒割合
 5. 有害事象の程度
 6. 褥瘡発生割合
 7. 入院日数
 8. 実際に多職種チームが行った支援内容と支援に至るまでの期間
- 5) 患者基本情報：家族介護者の状況、住居環境、介護保険の利用の有無、当院までの距離、経済的状況
- 6) 治療内容：治療歴(手術や放射線治療の有無)、実施されたレジメンの内容
- 7) 経口抗がん剤の内服忘れの有無
- 8) 経時変化：ADL、IADL、MMSE、GDS、TUGテスト、体重、BMI、PS、生体電気インピーダンス法、握力

【分析方法】

- 1) CSGA を用いた場合のアセスメントプロセス調査用紙に記載された看護師の判断の結果と6カ月後までに必要となった支援もしくは必要であったと思われる支援の結果の一致割合を計算する
- 2) 2人の看護師によるCSGAを用いた場合のアセスメントプロセス調査用紙に記載された判断の結果、及び病棟看護師が通常診療のプロセスで判断した結果の一致割合を計算する
- 3) アセスメントプロセス調査用紙に記載、もしくはインタビューにおいて得られたアセスメントのプロセスに関する内容は質的内容分析の手法を用いて分析する。

上記内容でプロトコール作成をおこなってきたが研究期間内に完成させることができなかった。

倫理面への配慮

JCOG プロトコール審査委員会および参加施設における倫理審査委員会の審査承認を得たプロトコール(別紙添付)を遵守して本研究を実施する。臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。

すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。

データの取扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。

研究の第三者的監視：JCOG (Japan Clinical Oncology Group) は国立がん研究センターがん研究開発費の7つの研究班(23-A-16~22)を中心に、同計画研究班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業研究班の、合計33研究班の任意の集合体であり、JCOGに所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOGのプロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

第3年次

(書籍)

高島淳生, 濱口哲弥. 2) 高齢者大腸がんに対する化学療法. うまく続ける! 消化器がん薬物療法の基本とコツ 1st ライン、2nd ラインのレジメン選択と休薬・減量、副作用対策のポイント, 258-261, 羊土社, 2016. 04. 18 発行