

氏名	ないとう よしこ 内藤 淑子		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1626 号		
学位授与の日付	平成 28 年 9 月 13 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Retrospective Analysis of Treatment Outcomes and Geriatric Assessment in Elderly Malignant Lymphoma Patients （高齢者の悪性リンパ腫における高齢者機能評価と治療効果に関する後方視的検討）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	田村 和夫
	（副査） 福岡大学	教授	竹下 盛重
	福岡大学	教授	渡辺 憲太朗
	福岡大学	准教授	尾籠 晃司

内容の要旨

【目的】

老年医学の分野では、高齢者を多面的に評価する高齢者総合的機能評価

（Comprehensive Geriatric Assessment: CGA）というものがある。それは日常生活動作能力、認知能、情緒・気分を共通項目として様々な面を、評価ツールを使用し表すものである。CGA の結果をもとに治療やリハビリテーションを実施することにより、全生存期間や身体機能の改善が認められている。腫瘍学においても、高齢者にCGA を実施することが試み始めている。今回、我々は高齢者の悪性リンパ腫患者の全生存期間にCGA が関連しているか後ろ向きに検討を行った。

【対象と方法】

対象は2004年から2008年で、初めて非ホジキンリンパ腫と診断され治療を受けた65歳以上の患者とした。患者の診療録を参照し、患者背景を調査し、またCGA を実施した。患者背景はPerformance Status; PS、年齢、性別、組織学的診断、悪性度、病期、治療内容とした。CGA の評価項目は、基本的日常生活動作能力(Activities of Daily Living; ADL)、手段的日常生活活動動作能力 (Instrumental Activities of Daily Living; IADL)、情緒・気分、認知能、栄養、併存疾患とした。ADL の評価は、Barthel index を参考に、入浴、歩行、更衣、トイレ、整容のなかで一つでも介助が必要な場合はADL 障害ありとした。IADL は、IADL 尺度(Lawton & Brody)を参考に服薬管理や買い物の一つでも介助が必要な場合にIADL 障害ありとした。情緒は、Geriatric Depression Scale を参考にうつあるいはうつ傾向と診断されている場合を障害ありとした。認知能は担当医・看護師の記載から認知障害がありと記載されている例とした。認知障害が疑われた症例には改訂長谷川式簡易知

能評価スケールdevelopment of the revised version of Hasegawa's dementia scale が実施されていた。栄養はmini nutritional assessment の項目を参考にbody mass index が19未満を低栄養とした。併存疾患はCharlson の併存疾患指数を使用した。

PS は全身状態が比較的良好な0-1 と状態の悪い2-4 の2群に分け、年齢は65才から74才の前期高齢者と75才以上の後期高齢者で分けた。悪性度は中・高悪性リンパ腫を「悪性度あり」、低悪性度リンパ腫を「悪性度なし」の2群に分けた。病期は早期（Ⅰ期、Ⅱ期）と進行期（Ⅲ期、Ⅳ期）の2群に分けた。治療に関しては非ホジキンリンパ腫のキードラッグであるドキソルビシンの使用を「あり」と「なし」で、国際予後指標(international prognostic index)はLow 及びLow-intermediate とHigh-intermediate、High の2群に分けた。CGA はADL、IADL、認知能、情緒・気分、栄養状態については、問題ある、問題なしの2群に分けた。Charlson 併存疾患指数は、それぞれ指数を1点刻みで2群に分けて全生存期間に関して比例ハザードを行い、最も有意差を認めた指数を境にして2群に分けた。

非ホジキンリンパ腫症例の解析に加え、治療強度と全生存期間との関連性も検討するために、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone(R-CHOP)療法を行ったびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(Diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL)の症例を抽出した。治療強度(mg/m^2)を求め、治療強度を100%から5%刻みで2群に分けて全生存期間に関して比例ハザードを行い、最も有意差を認めた治療強度を境にして2群に分けた。 /week)

非ホジキンリンパ腫症例で、全生存期間に対する変数をCGA、患者背景とし、比例ハザードにて単変量解析、多変量解析を行い、ステップワイズ法で変数選択を行った。R-CHOP療法を行ったDLBCL症例に対しても、変数に治療強度と国際予後指標を加え同様に解析した。

【結果】

患者は2004年1月から2008年12月まで福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科において非ホジキンリンパ腫と初めて診断された93例であった。年齢中央値は77(65-90)歳であった。組織学的診断はaggressive type のDLBCLが71%で最も多く、R-CHOP療法を行ったのは43例(65%)であった。

Charlson併存疾患指数と生存率に関しては、非ホジキンリンパ腫は2～5点と6点以上、DLBCL症例では2点～4点と5点以上で最も有意差を認めた。それぞれその点数で2群に分けて多変量解析の変数とした。R-CHOP療法を受けたDLBCL43例において治療強度と生存率に関しては、治療強度75%以上と75%未満を境に最も有意差を認めた(P=0.028)。その治療強度において2群に分けて多変量解析の変数とした。

非ホジキンリンパ腫症例の多変量解析で、最も有意差が認められたものはCharlson併存疾患指数だった(P<0.0001)。次にドキソルビシンの有無(P=0.005)、認知能(P=0.049)だった。R-CHOP療法を受けたDLBCL43例の多変量解析ではCharlson併存指数(P=0.0016)のみが有意差を認めた。

【結論】

65 歳以上の初発非ホジキンリンパ腫の全生存期間は、CGA の項目である Charlson 併存疾患指数 6 点以上($P<0.0001$)が最も高いリスク因子として上がった。65 歳以上の R-CHOP 療法を行った初発 DLBCL 患者の全生存期間は Charlson 併存指数 5 点以上 ($P=0.0016$)のみがリスク因子として上がった。非ホジキンリンパ腫症例や R-CHOP 療法を受けた DLBCL 症例において併存疾患指数が高いことは、強い予後因子となることが示唆された。

審査の結果の要旨

本論文は、高齢悪性リンパ腫、未治療の 93 例を対象として、いままで予後因子として挙げられていた年齢、performance status (PS)、国際予後指標ばかりでなく、高齢者総合的機能評価 (CGA) を後方視的に実施し、CGA が非ホジキンリンパ腫の予後因子ならびに治療による副作用の予測因子となる可能性を示した。

1. 斬新さ

非ホジキンリンパ腫診療においては、従来より年齢や PS、国際予後指標が予後因子としてあげられているが、高齢者について、日本で始めて CGA が予後ならびに治療による副作用と関連性があることを示した。

2. 重要性

併存疾患指数や認知能等の CGA 項目において評価の低い例は予後が悪く、治療毒性の指標になることが示されたことは、治療前の CGA が、高齢悪性リンパ腫患者の治療指針を決定するにあたって一つの指標になる可能性を示唆している。それはアンダーあるいはオーバートリートメントと避けるための高齢者治療の適正化につながり、その重要性は極めて高い。

3. 研究方法の正確性

後方視的研究であるので、CGA で使用される各ツールで検討されるすべての項目を調査はできなかったが、高齢者の機能評価に重要なドメインはすべて網羅している。また、医師の診療記録ばかりでなく、看護師・薬剤師の記録も詳細に検討し、できるだけ正確な情報を採取した。また、生物統計学の専門家と協働でデータの解析を行い、交絡因子を除外するために、全例解析では単変量解析だけでなく多変量解析を行った。

4. 表現の明確さ

本論文は、目的、方法、考察が明確に表現され、また、peer review のある日本リン

パ網内系学会英文誌、**Journal of Clinical and Experimental Hematopathology**に掲載されている。

5. 主な質疑応答

Q1 : PS が生存率に関連していないのは、どのように考えるか。

A1 : PS は身体機能を表すが、同じように身体機能を表す IADL は、今回の解析において単変量解析で生存率との関連性がみられた。今回の検討では、高齢者においてはおおまかな身体機能評価である PS に比較し、詳細な検討内容が入っている IADL の方が身体機能の異常をより詳細に評価でき生存率との関連性が高くでたものと考えられた。

Q2 : PS は 0-1 と 2-4 で分けてあるが、PS0-2 と 3-4 で分けてはどうか。

A2 : びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の国際予後指標では、PS は 0-1 と 2-4 で分けられているため、それに準じた。

Q3 : 併存疾患は、本邦の高齢者総合的機能評価ガイドラインでは明記されていないが、高齢者総合的機能評価に含まれるのか。

A3 : 老年腫瘍学の学会である **International Society of Geriatric Oncology** では、併存疾患は **CGA** に含めてある。老年腫瘍学の多くの論文においても、併存疾患は **CGA** の項目として認識されている。

Q4 : Charlson 併存疾患指数は、1987 年に発表された論文であり、昨今の医療状況では、併存疾患指数の評価に変化があるのでは。例えば、後天性免疫不全症候群は治癒できる疾患となっている。2011 年には Charlson 併存疾患指数を再評価された論文もある。

A4 : 再評価された論文については確認を行う。

Q5 : Charlson 併存疾患指数の 6 点以上は 6 人と少ないため、5 点で区切って解析してはどうか。

A5 : 解析方法にて、併存疾患指数をそれぞれ 1 点刻みで 2 群に分け、単変量解析にて比例ハザードを求め、最も有意差が認められた点数で 2 群に分けるとしていたため、5 点で分けた多変量解析は行っていない。5 点で区切った解析も行ってみる。

Q6 : 併存疾患指数について悪性リンパ腫を含めて点数化しているが、併存疾患なので含めない方がよいのでは。

A6 : 併存疾患指数に含めない方がよいかどうか検討する。

本論文は、高齢者非ホジキンリンパ腫患者に対する治療の適正化につながる重要な研究であり学位論文に値すると評価された。