

学位論文

「Prospective evaluation of the G8 screening tool for
prognostication of survival in elderly patients with lung
cancer: A single-institution study」

(高齢肺癌患者における生存の予後予測ツールとしてのG8スクリー
ニングツールの前向き研究：単一施設研究)

指導教授名 猶木 克彦

申請者氏名 上見 葉子

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において臨床試験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

背景：

高齢者総合的機能評価（CGA）は高齢癌患者において、毒性や機能低下の予測に役立ち、国際老年腫瘍学会（SIOG）では、高齢癌患者に CGA を施行することを推奨している。CGA の実施により通常のアセスメントで見つけられなかった問題を見つけ、身体機能を改善し、入院を減らしたという報告や、予後を改善したという報告がなされている。CGA は身体機能、合併症、栄養状態、社会支援、認知機能、情緒、気分、幸福度の各ドメインに分かれている評価ツールであるが、172 項目と多項目におよび、施行するために 1 時間半かかるため、全患者に行うのは非現実的である。対照的に、G8 スクリーニングは簡易栄養状態評価表の 7 項目（食事量、体重減少、身体活動、神経精神的問題、BMI、内服薬の数、健康の自己評価）と年齢からの 8 項目からなり、5 分という短時間に簡便に行うことのできるスクリーニングツールである。多様な癌腫の患者における検討では、G8 スクリーニングは CGA の異常を予測する感度が高く、特異度は許容範囲であること、患者の機能低下と生存を予測することが報告されている。しかしながら、高齢肺癌患者において、G8 スクリーニングが機能低下や生存を予測するかどうかに関しての研究は少ない。本研究は化学療法（CT）または化学放射線療法（CRT）を受けた高齢肺癌患者において、G8 スクリーニングが生存を予測するかどうかを検証することを目的とした。さらに、G8 スクリーニングと重篤な有害事象（SAE）、有害事象（AE）による治療中止（COT）、相対治療強度（RDI） <0.65 といった臨床転帰との相関を検討することを目的とした。

対象と方法：

2011 年 9 月から 2014 年 8 月の間に横浜市立市民病院に治療を行う目的で入院した 70 歳以上の肺癌患者 101 人に対して G8 スクリーニングを行い、G8 スコアと臨床背景との相関を検討した。さらに、CT および CRT を行った 76 例において、G8 スコアと SAE、AE による COT、RDI <0.65 といった臨床転帰との相関を検討した。累積生存率を解析し、G8 正常および異常のグループ間の差を検討した。さらに、単変量解析と多変量解析を行い、予後因子を検討した。G8 スコアは過去の研究にならい、17 点満点中、14 点以下を異常とした。

結果：

70 歳以上の入院患者 101 例において、G8 スコアと年齢（ $p < 0.04$ ）、ECOG PS（ $p < 0.0001$ ）は有意に相関した。さらに、CT または CRT を受けた患者 76 例において、G8 スコアと ECOG PS（ $p < 0.0001$ ）は有意に相関した。また、G8 スコアと SAE、AE による COT、RDI <0.65 といった臨床転帰との相関を調べたところ、SAE と AE による COT との相関は認めなかったが、RDI <0.65 と相関する傾向があった（ $p = 0.05$ 、オッズ比 = 5.40）。全生存（OS）の短縮に関しては、単変量解析では、ECOG PS ≥ 2 および G8 スコア異常と有意に関連していた（それぞれ $p = 0.009$ 、 $p = 0.003$ ）。多変量解析では、ECOG PS ≥ 2 （ハザード比 2.55；95%CI, 1.23–5.30； $p = 0.01$ ）および G8 スコア異常（HR 3.86；95%CI, 1.44–13.36； $p = 0.006$ ）が有意に関連しており、独立予後因子であることが明らかになった。

考察：

この研究は、肺癌において G8 スコアと SAE、COT、および RDI < 0.65 といった臨床転帰との関連を評価した初めての研究である。乳癌においては RDI < 0.65 が生存と相関したことが報告されている。検討の結果、G8 スコアの低下は RDI < 0.65 と相関する傾向が明らかになり、治療毒性により機能低下をきたす集団の予測に G8 スクリーニングが有用であることが示唆された。さらに、G8 スコアと ECOG PS が OS の独立予後因子であり、両者のうち、G8 スコアがより強い予後因子であった。進行肺癌患者の予後因子として、PS や体重減少、栄養状態、CRP や A1b といった炎症のバイオマーカーが指摘されている。簡易栄養状態評価表から作られた G8 は体重減少、栄養状態を反映し、進行肺癌の予後因子として報告されている項目を複数含んでいるため、PS より強い予後因子となった背景の可能性がある。リミテーションとして、病期、組織型、治療がヘテロな集団で予後を調べていること、単施設の少数の患者のみでの検討であることが挙げられる。G8 スクリーニングは、CT または CRT を受けている高齢肺癌患者における ECOG PS より強い独立予後因子であり、高齢肺癌患者が不適切な抗癌治療を受けるのを防ぐための治療の決定において有用なツールとなり得る可能性がある。症例数を増やしてのさらなる研究が望まれる。

目次

1. 背景	1
2. 方法	2
3. 結果	4
4. 考察	6
5. 総括	10
6. 今後の課題	10
7. 謝辞	11
8. 引用文献	11
9. 図表	14

1. 背景

世界人口の高齢化に伴い、高齢者肺癌の人口が増えている。米国の Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER プログラム) の最近のデータによると、70 歳以上の患者が全肺癌症例の 47% を占めていた [1]。この傾向は肺癌の新規症例の 60% 以上が 65 歳以上に見られる日本も同様である [2]。さらに、日本の肺癌による死亡の 75% 以上が 65 歳以上で発生している [3]。高齢肺癌患者の数が増加している一方で、診療ガイドラインは健康な高齢の参加者で行われた臨床試験に基づいているため、これらのガイドラインを、様々な脆弱性を持つ高齢者を有する一般の臨床現場にそのまま適用するのは困難である [4]。包括的な老年医学的評価 (CGA) は高齢患者の医学的、心理的、そして機能的能力を決定するために広く使用されている方法であり、CGA のさまざまな構成要素は毒性の予測 [4, 5] と機能低下の予測 [6] に役立つ。国際老年腫瘍学会 (SIOG) は、標準治療を受けることができる適切な患者を選択するために、高齢癌患者に CGA を使用することを推奨している [7]。CGA は身体機能、合併症、栄養状態、社会支援、認知機能、情緒、気分、幸福度の各ドメインに分かれている評価ツールであるが、172 項目と多項目におよび、施行するのに 1 時間半を要するため [8, 9]、全患者に行うのは非現実的である。対照的に、G8 スクリーニングは簡易栄養状態評価表の 7 項目 (食事量、体重減少、身体活動、神経精神的問題、BMI、内服薬の数、健康の自己評価) と年齢からの 8 項目からなり (補足表 1) [10]、5 分という短時間に簡便に行うことのできるスクリーニングツールである。多様な癌腫の患者における検討では、G8 スクリーニングは CGA の異常を予測する感度が高く、特異度は許容範囲であること、患者の機能低下と生存を予測することが報告されている [11]。G8 スクリーニングは CGA に代わるものではないが、完全な CGA を必要としている患者を

特定するためのスクリーニングツールとして、忙しい診療において推奨される[12]。高齢者評価のための便利なスクリーニングツールであることに加えて、G8 スクリーニングは生存を予測するためのツールであることも注目されている。いくつかの研究では、G8 が高齢の多種の癌患者の機能低下および、生存を予測したことを報告した[13、14]。肺癌に関しては、高齢肺癌患者 142 人を対象とした研究で、G8 スクリーニングツールまたは入院リスクのある高齢者の特定のためのスクリーニングツール（ISAR-HP）によって識別される潜在的に虚弱とされた患者、および病期の進行はコックス回帰分析において 1 年生存率低下の有意なリスクになることが明らかになった。さらに、この研究では、G8 および ISAR-HP 両方のスクリーニングツールを別々に使用した場合に、G8 は独立した 1 年生存率低下のリスク因子であったが、ISAR-HP は独立したリスク因子にはならなかった[15]。G8 スクリーニングは固形癌、血液癌を含む様々な癌の高齢患者において広く研究されてきた。しかし、高齢肺癌患者において、G8 スクリーニングが機能低下や全生存期間（OS）を予測するかどうかに関して検討した研究は少ない。本研究は化学療法（CT）または化学放射線療法（CRT）を受けた高齢肺癌患者において、G8 スクリーニングが予後を予測するかどうかを検証することを目的とした。さらに、G8 スクリーニングと重篤な有害事象（SAE）、有害事象（AE）による治療中止（COT）、相対治療強度（RDI） <0.65 といった臨床転帰との相関を検討することを目的とした。

2. 方法

研究デザインと対象

この前向きコホート研究では、2011 年 9 月から 2014 年 8 月の間に化学療法 (CT)、放射線療法 (RT)、または化学放射線療法 (CRT) の治療候補として、横浜市民病院呼吸器内科に入院した 70 歳以上の肺癌患者 101 人を登録した。この研究には入院患者のみが含まれた。医師が G8 スクリーニングを受けるのに適していないと考えた患者は除外された。この研究は、横浜市民病院の倫理委員会 (18-04-03) によって承認された。この研究に登録するために、患者に対して、口頭でインフォームドコンセントを行った。G8 スクリーニングは侵襲的でも介入的でもなかったため、我々の倫理委員会はこの観察研究において書面によるインフォームドコンセントを得ることを必須としなかった。

G8 スクリーニングとその他の指標

すべての参加者は、治療開始前に医師から G8 スクリーニングを受けた (補足表 1)。G8 スクリーニングの最大スコアは 17 点であり、G8 スコアと OS の間の関連性を分析した以前の研究によれば、14 点以下のスコアは G8 スコア異常と定義されている [10, 16]。G8 スコアに加えて、我々は年齢、性別、組織型、ECOG PS、病期といった患者背景を調べた。病期に関しては TNM 臨床病期分類第 7 版を使用した。さらに、CT または CRT を受けた患者において、G8 スコア、SAE、RDI、COT それぞれと OS との関連を調べた。SAE は、グレード 3-5 の非血液毒性およびグレード 4-5 の血液毒性と定義した。RDI は、予定される化学療法の投与量に対する実際の投与量の比率として定義され、最初の 2 ヶ月間の治療について評価した。結腸直腸癌における CGA の項目と RDI それぞれと OS の間の関係を報告した最近の研究では、RDI のカットオフ値が 0.65 および 0.85 に設定されたため [17]、 $RDI < 0.65$ をカットオフとした。OS は、肺癌の診断日から何らかの原因による死亡または最後の経過観察日までの期間と定義した。治療方法は、G8 スコアに関係なく、患者の ECOG PS、年齢、および臓器機能の状態

に基づいて決定された。

統計分析

G8 スコアと患者背景との相関は、フィッシャーの正確検定を用いて分析した。SAE、COT、および RDI <0.65 などの好ましくない臨床転帰の予測因子の検出にはロジスティック回帰分析を用いた。累積生存率をカプランマイヤー法を用いて算出した。ログランク検定を用いて、G8 スコア正常と G8 スコア異常の 2 つのグループ間の生存曲線の差を検定した。6 つの臨床的に選択した項目（G8 スコア、年齢、性別、組織型、病期、ECOG PS）のハザード比をコックス比例ハザード回帰分析を用いて算出した（単変量解析）。前述の 6 つの項目すべてを説明変数として、多変量解析を行った。G8 スコアと患者背景との相関は全患者 101 人において、および CT または CRT を受けている患者 76 人において行った。その他の検討は CT または CRT を受けている患者 76 人において行った。JMP 9 ソフトウェアを用いてデータを分析した。p 値が 0.05 未満の場合に有意差ありとした。

3. 結果

患者背景

患者背景を表 1 に示す。患者の年齢の中央値は 79 歳（70–95 歳）で、19.8%が女性であった。さらに、80 歳以上および 80 歳未満の患者がそれぞれ 45 人（44.6%）および 56 人（55.4%）であった。腺癌は最も一般的な組織型であり、患者の 45.6%を占め、次いで扁平上皮癌（29.7%）、および小細胞癌（18.8%）がそれに続いた。ECOG PS スコア 0、1、2、および 3 は、それぞれ 8 人（7.9%）、50 人（49.5%）、33 人（32.7%）、および 10 人（9.9%）であった。評価時には、85 人の患者が新た

に診断された肺癌患者であった。これらのうち、38 人の患者が I-III 期の病期であり、47 人の患者が IV 期であった。16 人の患者が再発の肺癌患者であったが、再発の患者のうち、2 人の患者は I-III 期であり、14 人の患者は IV 期であった。G8 スコアの異常は全患者の 82.2% で認めた。最も一般的な治療法は CT (68.4%) であり、続いて RT (14.8%)、Best supportive care (BSC) (9.9%)、および CRT (6.9%) であった。

G8 スコアと患者背景との相関

G8 スコアと患者背景との相関を表 2 に示す。G8 スコア異常の患者の割合は、80 歳未満の患者より 80 歳以上の患者で有意に高かった ($p = 0.04$)。G8 スコア正常の患者 18 人全員が 0 または 1 の ECOG PS を有し、 ≥ 2 の ECOG PS を有さなかった ($p < 0.0001$)。我々は、G8 スクリーニングスコア正常と異常の患者間で、性別、組織型、病期、および CT と CRT の有無に違いを認めなかった。分析された全患者のうち、76 人 (75%) が CT または CRT を受けた。全患者と同様に CT または CRT を受けた患者においても、G8 スコア正常群と異常群で PS2 以上の患者数に差があり ($p < 0.0001$)、PS2 以上で CT もしくは CRT を受けた患者はすべて G8 スコア異常群であった (表 3)。

G8 スコアと患者背景の予後予測における価値

CT または CRT を受けた患者について、SAE、SAE に起因する COT、および RDI < 0.65 といった好ましくない臨床転帰の予測因子を調べた (表 4)。ロジスティック回帰分析により、病期 (I-III vs. IV) および G8 スコア (正常 vs. 異常) は、RDI < 0.65 と相関する傾向があることが明らかにされた (それぞれ $p = 0.09$ 、OR = 3.41、95%信頼区間[CI] : 0.84-23.14; $p = 0.05$ 、OR = 5.40、95%[CI] : 0.97-101.76)。

OS を評価するための追跡期間中央値は 12.8 ヶ月（範囲 1.1-40.8 ヶ月）であった。ログランク検定を用いて、G8 スコア正常と G8 スコア異常の 2 つのグループ間の生存曲線の差を検定したところ、有意差を認めた（log-rank $p < 0.001$ 、図 1）。生存期間中央値は、G8 スコア異常の患者では 10.6 ヶ月であったが、G8 スコア正常の患者では解析時点で未到達であった。単変量解析では、ECOG PS ≥ 2 と G8 スコア異常は OS 不良と有意に関連していた（それぞれ HR 2.54; 95%CI, 1.28-4.88; $p = 0.009$ および HR 4.87; 95%CI, 1.94-16.32; $p = 0.003$ ）。多変量解析では、ECOG PS ≥ 2 （ハザード比 2.55; 95%CI, 1.23-5.30; $p = 0.01$ ）および G8 スコア異常（HR 3.86; 95%CI, 1.44-13.36; $p = 0.006$ ）が有意に関連しており、独立予後因子であることが明らかになった（表 5）。

4. 考察

この前向きコホート研究は、高齢肺癌患者における臨床転帰および OS の予測における G8 スコアの役割を評価するために計画された。さらに、この研究は、G8 スコアと、SAE、COT、および RDI < 0.65 といった好ましくない臨床結果との相関を評価した最初の研究である。検討の結果、G8 スコアの異常は RDI < 0.65 と相関する傾向があることが明らかになった。さらに、我々の研究は、G8 スコアおよび ECOG PS が独立した予後因子であることを明らかにした。

我々の研究コホートで観察された男性対女性の比率は日本の高齢肺癌患者の一般集団と比較して、男性の比率が多い傾向があった。一般的に、女性患者は EGFR 陽性肺癌の割合が高く、EGFR 陽性肺癌患者は一般的に外来患者として経口治療を始めることが多い。我々は入院患者を調べたため、これらの患者群はこの研究から除外された。したがって、この研究で女性よりも男性がわずかに多か

ったものと推測される。本研究における患者の組織型は、日本の高齢肺癌患者の一般集団を代表するものと同様で、相違はなかった。我々の研究では、患者の 82.2% が G8 スコア異常を認めていた。これは、以前の研究[10、13、18-20]よりもわずかに高いか、同等である。本研究の結果は、G8 スコアの異常を有する患者の割合が、80 歳未満の患者よりも 80 歳以上の患者において有意に高いことを示した ($p = 0.04$)。G8 スコア正常の患者 18 人全員が 0 または 1 の ECOG PS を有し、いずれも ≥ 2 の ECOG PS を有さなかった ($p < 0.0001$)。CT または CRT を受けた患者 76 人を検討した場合にも、G8 スコアと ECOG PS スコアが有意に相関していることが示された。G8 スコアと ECOG PS の間のこの相関関係は他の研究によっても証明されている[14、21]。

G8 スコアは SAE または COT を予測するのに有用ではなかったが、G8 スコア異常は RDI < 0.65 と相関する傾向があることが明らかになった。臨床医が細胞傷害性抗癌剤の適切な投与量を決定するとき、年齢と ECOG PS だけでは、化学療法に耐えうるかどうかや臨床転帰を予測するには不十分な場合がある。G8 スクリーニングツールは栄養状態に重点を置き、簡易栄養状態評価表 [22、23] の 7 項目（食事量、体重減少、身体活動、神経精神的問題、BMI、内服薬の数、健康の自己評価）に年齢を含めた 8 項目から構成されており、それらは治療毒性により機能低下をきたす集団の予測に有用であったと考えられる。この仮定が正しいことを証明するために、さらなる研究を続け、症例数を増やすことが必要である。

多変量解析では、ECOG PS ≥ 2 （ハザード比 2.55; 95%CI, 1.23-5.30; $p = 0.01$ ）および G8 スコア異常（HR 3.86; 95%CI, 1.44-13.36; $p = 0.006$ ）が OS の不良に有意に相関しており、独立予後因子であることが明らかになった。この 2 項目の中で、G8 スコアはより強い予後因子であると考え

られた。PS [24]、体重減少[25]、栄養状態[26]、および炎症性バイオマーカー[27]は進行肺癌患者の生存を予測できると報告されている。上述したように、G8 スクリーニングツールは、簡易栄養状態評価表 [22、23] の 7 項目（食事量、体重減少、身体活動、神経精神的問題、BMI、内服薬の数、健康の自己評価）を含んでおり、このツールが ECOG PS を上回る独立予後因子となった理由として、体重減少、栄養状態といった進行肺癌の予後因子として報告されている項目を複数含んでいたためと推測される。

それぞれの癌腫は独特の特徴を持っており、その中で、肺癌は他の癌腫と比較して、進行が早く、生存率も低い傾向を認める [27、28]。したがって、肺癌患者それぞれを特定して調査することは重要だと考えられる。以前、Schulkes らは高齢肺癌患者 142 人を対象とした研究で、コックス回帰分析を行い、G8 スクリーニングツールまたは入院リスクのある高齢者の特定のためのスクリーニングツール（ISAR-HP）によって識別される潜在的に虚弱とされる患者、および進行した病期が 1 年生存率低下の有意なリスク因子であることを明らかにした。さらに、この研究では、G8 および ISAR-HP 両方のスクリーニングツールを別々に使用した場合、G8 スコア異常は独立した 1 年生存率低下のリスク因子であったが、ISAR-HP の異常は独立したリスク因子にはならなかった[15]。この研究は我々の検討の結果と同様に、G8 スコアが高齢肺癌患者の予後因子であることが明らかにした。しかし、我々の多変量解析は、ISAR-HP を含まず、多変量解析に含めたその他の変数も彼らの研究と異なっていた。それでも、両研究において、再現性を持って、高齢肺癌患者において G8 スコアが独立予後因子であることが示されたことは重要である。Corre らは ECOG PS 0-2 で IV 期、70 歳以上の非小細胞肺癌患者 474 人を対象とした第 3 相試験を報告した [29]。この試験では、患者はランダムにスタン

ダードアームと CGA アームの 2 群に割り付けられた。スタンダードアームは PS と年齢をもとに化学療法（カルボプラチン併用 2 剤化学療法またはドセタキセル単剤）を割り付けられ、CGA アームは CGA の結果をもとに、化学療法（カルボプラチン併用 2 剤化学療法またはドセタキセル単剤）と Best supportive care (BSC) に割り付けられた。この試験は CGA アームの中に 23% の BSC の方針となった患者が含まれていた。CGA アームはスタンダードアームと比較してプライマリーエンドポイントの treatment failure free survival、セカンダリーエンドポイントの OS を改善することはできなかったが、治療関連毒性を少し減少させた。さらに、CGA アームはスタンダードアームと比較して、有意に全毒性 (85.6% vs. 93.4%, $p = 0.015$) と毒性による治療中止 (4.8% vs. 11.8%, $p = 0.007$) が少なかった。CGA アームの中に 23% の BSC 単独の患者が含まれているにもかかわらず、CGA アームの OS がスタンダードアームと同等で、治療関連毒性の割合が低いという事実は CGA アームに含まれている脆弱性を持つ患者が無効な化学療法を避けることができたことを示すかもしれない。この研究において明らかにされたことは患者の予後を悪化させずに BSC の方針とすべき患者を特定するという有用な活用法における CGA の可能性である。しかし、CGA を施行するには時間がかかり、すべての患者に必要な検査ではなく、日本はじめ多くの国で診療報酬がつかない検査であることから [30]、日常診療で多忙な臨床医にとっては施行するのが非常に困難である。したがって、簡便な G8 スクリーニングツールが、CGA の代替として使うことができるかどうか調べることが重要であると考えられる。

我々の研究は、いくつかの limitation を認めている。1 つ目は、病期や組織型、治療方法が多様な患者が組み入れられていることである。しかしながら、G8 スクリーニングが有効な予後予測因子で

あることを明らかにした従来の研究でも、多様な病期や治療方法の患者のみならず、様々な種類の固形癌や[19]様々な種類の血液癌[13]、およびその両方 [14、18] を含んでいた。それらの様々な患者を調べた場合でも、G8 スクリーニングが独立予後因子であったことは興味深い。しかしながら、予後を比較しているため、病期、組織型、治療がヘテロな集団ではなく、それらの条件をある程度そろえた肺癌集団での検討が望まれると考える。2 つ目は治療方法、治療強度の決定についてである。方法の項で述べたように、治療方法は、G8 スコアに関係なく、患者の ECOG PS、年齢、および臓器機能の状態に基づいて決定された。しかしながら、G8 スコアの結果による治療強度の決定は明確に禁じられてはおらず、G8 の結果が治療強度の決定に影響した可能性は否定できないと考えられ、その点は limitation であると考察する。3 つ目は、この研究は、症例数が限られている点である。この研究は観察研究であったので、症例数の設定根拠がなかったが、より多くの患者での検討が期待される。

5. 総括

今回の検討の結論として、化学療法を行った高齢肺癌患者では G8 スコア異常は $RDI < 0.65$ と関連する傾向があることが、明らかとなった。さらに、我々は G8 スクリーニングが ECOG PS をしのぐ、独立した予後因子であることを明らかにした。G8 スクリーニングツールが予後を予測し、患者が人生の終わりの近くで不適当な化学療法を受けるのを防ぐための治療方針決定に役に立つツールである可能性があることを、これらの結論は示唆している。今後、症例数を増やして、これらの結果を検証していく必要がある。

6. 今後の課題

先に述べたように本研究のリミテーションは病期、組織型、治療がヘテロな集団で予後を調べていること、少数の患者のみでの検討であることが挙げられる。予後を比較しているため、病期、組織型、治療がヘテロな集団ではなく、それらの条件をある程度そろえた多くの肺癌の集団を対象とした上で今回の結果と同様の結果が得られるかどうかを今後、検討していく。

7. 謝辞

本研究を遂行し、学位論文をまとめるにあたって、多くのご指導とご助言を賜りました。指導教官である北里大学医学部呼吸器内科学主任教授の猶木克彦先生には、いつも、鋭く的確なご助言をいただき、多大なご指導を賜りまして、深く感謝しております。また、北里大学医学部呼吸器内科学教授の佐々木治一郎先生には貴重なご指導を賜り、深く感謝しております。さらに、横浜市立市民病院呼吸器内科長の岡本浩明先生には、本研究の細部に至るまで、丁寧かつ熱心なご指導を賜り、深く感謝しております。そして、貴重なご助言を賜りました北里大学医学部呼吸器内科学の先生方、データの取得や研究の遂行にご協力いただきました横浜市立市民病院呼吸器内科の先生方、本研究にご協力いただいた患者さんとその御家族に深く感謝を申し上げます。最後に、いつも温かく見守ってくれた家族に心から感謝します。

8. 引用文献

1. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5570-7.
2. Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2002: based on data from 11 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(9):641-8.
3. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare, Vital Statistics of Japan
http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/cgi/sse_kensaku
4. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3457-65.
5. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012;118(13):3377-86. Epub 2011/11/11. doi: 10.1002/cncr.26646. PubMed PMID: 22072065.
6. Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc JF, Ceccaldi J, et al. Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3877-82. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7430. Epub 2013 Sep 23.
7. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(3):241-52. doi: 10.1016/j.critrevonc.2005.06.003.
8. Aapro M, Extermann M, Repetto L. Evaluation of the elderly with cancer. *Ann Oncol*. 2000;3:223-9.
9. Baitar A, Kenis C, Moor R, Decoster L, Luce S, Bron D, et al. Implementation of geriatric assessment-based recommendations in older patients with cancer: A multicentre prospective study. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(5):401-10.
10. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2166-72.
11. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(12):e115060. doi: 10.1371/journal.pone.0115060. eCollection 2014.
12. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer

- patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol.* 2015;26(2):288-300. doi: 10.1093/annonc/mdu210. Epub 2014 Jun 16.
13. Hamaker ME, Mitrovic M, Stauder R. The G8 screening tool detects relevant geriatric impairments and predicts survival in elderly patients with a haematological malignancy. *Ann Hematol.* 2014;93(6):1031-40.
 14. Takahashi M, Komine K, Yamada H, Kasahara Y, Chikamatsu S, Okita A, et al. The G8 screening tool enhances prognostic value to ECOG performance status in elderly cancer patients: A retrospective, single institutional study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179694. doi: 10.1371/journal.pone.. eCollection 2017.
 15. Schulkes KJG, Souwer ETD, van Elden LJR, Codrington H, van der Sar-van der Brugge S, Lammers JJ, et al. Prognostic Value of Geriatric 8 and Identification of Seniors at Risk for Hospitalized Patients Screening Tools for Patients With Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(6):660-6 e1. Epub 2017/03/23. doi: 10.1016/j.clcc.2017.02.006. PubMed PMID: 28320638.
 16. Dubruille S, Libert Y, Roos M, Vandenbossche S, Collard A, Meuleman N, et al. Identification of clinical parameters predictive of one-year survival using two geriatric tools in clinically fit older patients with hematological malignancies: Major impact of cognition. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(5):362-9. doi: 10.1016/j.jgo.2015.07.006. Epub Aug 12.
 17. Ramsdale E, Polite B, Hemmerich J, Bylow K, Kindler HL, Mohile S, et al. The Vulnerable Elders Survey-13 predicts mortality in older adults with later-stage colorectal cancer receiving chemotherapy: a prospective pilot study. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(11):2043-4. doi: 10.1111/jgs.12536.
 18. Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, De Greve J, Conings G, Milisen K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(1):19-26.
 19. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One.* 2014;9(12).
 20. Liuu E, Canoui-Poitrine F, Tournigand C, Laurent M, Caillet P, Le Thuaut A, et al. Accuracy of the G-8 geriatric-oncology screening tool for identifying vulnerable elderly patients with cancer according to tumour site: the ELCAPA-02 study. *J Geriatr Oncol.* 2014;5(1):11-9. doi: 10.1016/j.jgo.2013.08.003. Epub Sep 16.
 21. Hamaker ME, Mitrovic M, Stauder R. The G8 screening tool detects relevant geriatric impairments and predicts survival in elderly patients with a haematological malignancy. *Ann Hematol.* 2014;93(6):1031-40. doi: 10.07/s00277-013-2001-0. Epub 2014 Feb 2.
 22. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition.* 1999;15(2):116-22.
 23. Valentini A, Federici M, Cianfarani MA, Tarantino U, Bertoli A. Frailty and nutritional

status in older people: the Mini Nutritional Assessment as a screening tool for the identification of frail subjects. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1237-1244.(doi):10.2147/CIA.S164174. eCollection 2018.

24. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S, Jr., Brahmer J, Johnson DH, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3825-31. doi: 10.1200/JCO.2010.34.774. Epub 1 Sep 6.

25. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*. 2004;90:1905. doi: 10.1038/sj.bjc.6601781.

26. Giannousi Z, Gioulbasanis I, Pallis AG, Xyrafas A, Dalliani D, Kalbakis K, et al. Nutritional status, acute phase response and depression in metastatic lung cancer patients: correlations and association prognosis. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(8):1823-9. doi: 10.1007/s00520-011-1282-x.

27. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, Fearon KC, Bowden J, Solheim TS, et al. Prognosis in advanced lung cancer--A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer*. 2015;88(3):304-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.03.020. Epub Mar 28.

28. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-387.(doi):10.1016/j.ejca.2018.07.005. Epub Aug 9.

29. Corre R, Greillier L, Le Caer H, Audigier-Valette C, Baize N, Berard H, et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1476-83. doi: 10.200/JCO.2015.63.5839. Epub 2016 Feb 16.

30. Extermann M, Meyer J, McGinnis M, Crocker TT, Corcoran MB, Yoder J, et al. A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;49(1):69-75.

9. 図表

表 1. 患者背景 (n = 101).

患者背景		患者数 (n=101)	%
年齢	中央値 (範囲)	79 (70–95)	
性別	男	81	80.2
	女	20	19.8
組織型	腺癌	46	45.6
	扁平上皮癌	30	29.7
	大細胞がん	1	1.0
	NOS	5	4.9
	小細胞肺癌	19	18.8
ECOG PS	0	8	7.9
	1	50	49.5
	2	33	32.7
	3	10	9.9
病期	I	5	5.0
	II	7	6.9
	III	26	25.7
	IV	47	46.5
	再発	16	15.9
G8 スコア	中央値 (範囲)	12 (2–17)	
	≤14	83	82.2
治療法	RT	15	14.8
	CT	69	68.4
	CRT	7	6.9
	BSC	10	9.9

NOS, not otherwise specified; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, Performance

status; BSC, best supportive care.

表 2. 全患者における G8 スコアと患者背景の相関 (n = 101).

		全患者 n=101	G8 スコア正常 n=18	G8 スコア異常 n=83	p 値
年齢	80>	56	14 (25%)	42 (75%)	0.04*
	≥80	45	4 (9%)	41 (91%)	
性別	男性	81	17 (21%)	64 (79%)	0.11
	女性	20	1 (5%)	19 (95%)	
組織型	非小細胞肺癌	82	14 (17%)	68 (83%)	0.74
	小細胞肺癌	19	4 (21%)	15 (79%)	
ECOG PS	0-1	58	18 (31%)	40 (69%)	<0.0001*
	≥2	43	0 (0%)	43 (100%)	
病期	I-III	40	6 (15%)	34 (85%)	0.61
	IV	61	12 (20%)	49 (80%)	
治療法	化学療法なし	25	0 (0%)	25 (100%)	0.11
	化学療法あり	76	18 (24%)	58 (76%)	

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, Performance status.

*統計学的に有意差あり (p < 0.05)

表 3. CT もしくは CRT を受けた患者における G8 スコアと患者背景の相関 (n = 76).

		全患者 n=76	G8 スコア正常 n=18	G8 スコア異常 n=58	P 値
年齢	80>	48	14 (29%)	34 (71%)	0.13
	≥80	28	4 (14%)	24 (86%)	
性別	男性	63	17 (27%)	46 (73%)	0.10
	女性	13	1 (8%)	12 (92%)	
組織型	非小細胞肺癌	58	14 (24%)	44 (76%)	0.86
	小細胞肺癌	18	4 (22%)	14 (78%)	
ECOG PS	0-1	52	18 (35%)	34 (65%)	<0.0001*
	≥2	24	0 (0%)	24 (100%)	
病期	I-III	23	6 (26%)	17 (74%)	0.74
	IV	53	12 (23%)	41 (77%)	

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, Performance status.

*統計学的に有意差あり (p < 0.05)

表 4. CT もしくは CRT を受けた患者における G8 スコアと患者背景の好ましくない臨床転帰との相関 (n = 76).

	Cut-off	SAE OR (95% CI)	P	AE による COT OR (95% CI)	P	RDI <0.65 OR (95% CI)	P
年齢	<80 vs. ≥80	0.84 (0.32-2.25)	0.73	1.52 (0.51-4.47)	0.45	1.67 (0.52-5.28)	0.38
性別	女性 vs. 男性	0.72 (0.18-2.49)	0.61	1.87 (0.44-12.94)	0.42	1.43 (0.33-9.98)	0.66
組織型	非小細胞癌 vs. 小細胞癌	1.70 (0.56-5.91)	0.35	0.32 (0.04-1.33)	0.13	0.43 (0.06-1.80)	0.27
ECOG PS	0-1 vs. 2-3	0.83 (0.29-2.44)	0.73	2.20 (0.69-6.82)	0.18	2.24 (0.98-7.36)	0.19
病期	I-III vs. IV	1.50 (0.54-4.08)	0.43	2.63 (0.76-12.32)	0.13	3.41 (0.84-23.14)	0.09
G8 スコア	>14 vs. ≤14	0.81 (0.25-2.43)	0.72	3.05 (0.75-20.65)	0.13	5.40 (0.97-101.76)	0.05

SAE, severe adverse event; COT, cessation of treatment; AE, adverse event; RDI, relative dose intensity; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, Performance status.

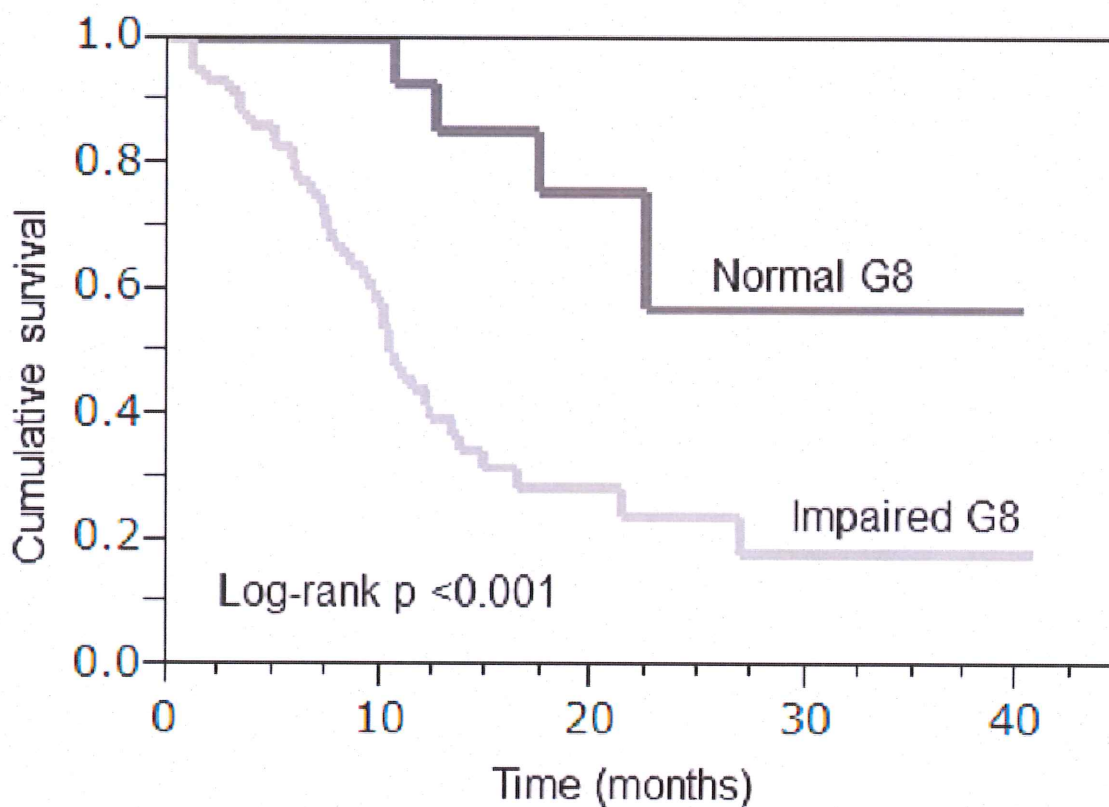
表 5. CT もしくは CRT を受けた患者における予後予測因子の解析 (n = 76).

		単変量解析		多変量解析	
Cut-off		OS HR (95% CI)	p	OS HR (95% CI)	p
年齢	<80 vs. ≥80	0.93 (0.48–1.73)	0.82	0.90 (0.46–1.69)	0.74
性別	男性 vs. 女性	0.73 (0.35–1.71)	0.45	1.10 (0.38–1.93)	0.81
組織型	非小細胞癌 vs. 小細胞癌	0.83 (0.37–1.67)	0.62	0.53 (0.23–1.15)	0.11
ECOG PS	0–1 vs. 2–3	2.54 (1.28–4.88)	0.009*	2.55 (1.23–5.30)	0.01*
病期	I–III vs. IV	1.61 (0.80–3.59)	0.19	1.39 (0.68–3.14)	0.38
G8 スコア	>14 vs. ≤14	4.87 (1.94–16.32)	0.003*	3.86 (1.44–13.36)	0.006*

OS, overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, Performance status.

*統計学的に有意差あり (p < 0.05)

図 1. CT もしくは CRT を受けた患者における G8 スコア別の生存曲線の差 (n = 76).



補足表 1. G8 スクリーニング（日本語訳）

17 点満点中、14 点以下を異常と判定。

A	過去 3 か月間、食欲低下、消化器系の問題、咀嚼力の低下、嚥下力の低下等により、食事摂取量が低下しましたか。 0. 随分減った 1. 少し減った 2. 減っていない
B	過去 3 か月以内、体重が減りましたか。 0. >3kg 減った 1. 知らない 2. 1-3kg 減った 3. 減っていない (<1kg 減った)
C	移動能力 0. ベッド上、あるいは椅子での生活のみ 1. ベッドや椅子から起き上がれるが、外出はできない 2. 外出できる
D	神経精神症状 0. 高度痴呆あるいは高度うつ状態 1. 軽度痴呆あるいは軽度うつ状態 2. 精神神経症状なし
E	BMI 0. BMI < 19 1. $19 \leq \text{BMI} < 21$ 2. $21 \leq \text{BMI} < 23$ 3. BMI ≥ 23
F	1 日の内服について 0. 1 日 3 種以上の内服 1. それ未満の内服
G	同年代の方と比較し、あなたの健康状態はどうですか。 0. 良いとは言えない 0.5. わからない 1. ほぼ同じ 2. 自分の方が良い
H	年齢 0. 86 歳 \geq 1. 80-85 歳 2. 80 歳未満

BMI, Body Mass Index (weight in kg/height in m^2)