

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域泌尿器腫瘍学教育研究分野 氏名 相馬 理
<p>(論文題目)</p> <p>Clinical implication of a simple quantitative frailty assessment tool for prognosis in patients with urological cancers</p> <p>(泌尿器癌患者予後予測の目的で作成した簡便なフレイル定量評価法の臨床的意義)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>背景と目的</p> <p>フレイルとは加齢に伴う種々の機能低下を基盤とし、種々の健康障害に対する脆弱性が増加している状態のことを示す概念である。近年の急速な高齢化に伴い、泌尿器癌患者も高齢化が進んでおり、高齢者の全身状態評価法としてフレイルが大きな注目を集めている。現在、フレイルの評価法としていくつかのツール(Fried criteria、Frailty index、G8 スクリーニング等)が存在するが、実臨床に応用するには問題点も多く、簡便かつ包括的なフレイル評価法の開発が求められている。</p> <p>本研究では、健常人と泌尿器癌患者との比較検討によってフレイル評価において有用な因子を同定し、その上で簡便で定量的な新規フレイル評価法を開発することを目的とした。</p> <p>対象と方法</p> <p>2013年8月から2017年6月までに弘前大学医学部附属病院に入院した605名の泌尿器癌患者を対象として、前向きにフレイル評価を行った。コントロール群は岩木健康促進プロジェクトに参加しフレイル評価を行った2280名の同一地域住民より選択した。フレイルの評価項目として、既存のフレイル評価法や過去にフレイルと関連があると報告された因子の中から測定が比較的簡便である身体能力(握力・歩行スピード)、採血検査(ヘモグロビン値・アルブミン値・腎機能)、精神状態(疲労感・うつ状態)を選択した。各項目について患者群と背景因子を調整したコントロール群とを比較した。さらに、患者群とコントロール群との間で判別分析を用いて Frailty discriminant score(FDS)というフレイル定量式を作成し、FDSの泌尿器癌患者に対するフレイル評価における有用性及び全生存率に対する影響について検討した。</p> <p>結果</p> <p>泌尿器癌患者の疾患別内訳は膀胱癌(BC)168名、上部尿路上皮癌(UTUC)86名、腎細胞癌(RCC)103名、前立腺癌(PC)248名であった。歩行スピード・ヘモグロビン値・アルブミン値・疲労感・うつ状態は全ての癌種においてコントロール群と比較して患者群で有意に不良であった。握力(<math>P&lt;0.001</math>)・腎機能(<math>P&lt;0.001</math>)は非PC患者(BC・UTUC・RCC)において患者群で有意に不良であったが、PC患者において腎機能は患者群で有意に良好(<math>P&lt;0.001</math>)で握力は二群間で有意差を認めなかった(<math>P=0.450</math>)。</p> <p>FDSはFried criteria(<math>P&lt;0.001</math>)及びECOG-PS(<math>P&lt;0.001</math>)と有意に相関を示した。FDSの中央値はコントロール群(-0.49)と患者群(2.30)の二群間で有意差を認めた(<math>P&lt;0.001</math>)。T2以上の筋層浸潤BC患者において膀胱全摘除術群(2.06)と非手術群(3.27)とでFDSに有意差を認めた(<math>P&lt;0.001</math>)。UTUC及びRCC患者において、転移を有する群は</p>	

有さない群と比較して有意に FDS が高値であった (UTUC  $P=0.003$ , RCC  $P<0.001$ )。泌尿器癌患者を FDS の値に応じて Non frail 群 ( $<0.0$ )、Prefrail 群 ( $0-2.30$ )、Frail 群 ( $2.30-3.30$ )、Severely frail 群 ( $>3.30$ ) の 4 群に分けると、Frail 群以上が 48% を占めた。4 群間で全生存率を比較すると、非 PC 患者においては Frail 群以上で有意に不良であり、PC 患者においては Severely frail 群で有意に不良であった。多変量回帰分析では非 PC 患者において性別 ( $P=0.001$ )、転移の有無 ( $P<0.001$ )、 $FDS>2.30$  ( $P=0.005$ ) が全生存率における有意な因子であった。

#### 考察

泌尿器癌患者は健常人と比較して身体能力の低下・低アルブミン血症・貧血・疲労感・うつ状態を有していることが示された。一方 PC 患者は健常人よりも腎機能が良好であり、腎機能は PC 患者におけるフレイル評価として有用な因子ではない可能性が示唆された。この理由は明らかではないが、当院に入院する PC 患者のほとんどが早期 PC に対する手術目的であり、他の癌患者と比較して若年で (年齢中央値; BC 71.0, UTUC 73.0, RCC 69.0, PC 67.0) 全身状態が良好であることと関係している可能性がある。筋層浸潤 BC 患者において膀胱全摘除術群と非手術群とで FDS に有意差を認めたが、このことは FDS が実臨床における治療選択の際の指標となりうることを示唆している。非 PC 患者と PC 患者とで全生存率における FDS の cut off 値が異なっていたが、このことは予後に対するフレイルの影響が疾患によって異なっていることを示唆しており、今後疾患特異的なフレイル評価法の確立を検討する必要がある。

本研究の Limitation としては小規模・単一施設での研究あること、年齢・性別・癌種・病期による選択バイアスが存在すること、他の測定不可能な因子による影響を排除できていないこと、データ不足により既存のフレイル評価法との比較が不十分であること等が挙げられる。さらなる大規模な研究が必要であるが、本研究は初めて泌尿器癌患者の予後予測におけるフレイル評価法の臨床的意義を示した報告であり、実臨床におけるフレイル評価の重要性を示すことができた。

#### 結語

FDS はフレイルと泌尿器癌患者の予後に有意に関連していることが示された。PC と他の癌種とでは FDS による予後への影響が異なっており、疾患特異的なフレイル評価法を確立する必要性が示唆された。また、FDS が治療選択の際の指標となる可能性も示唆された。