

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学泌尿器腫瘍学講座 百田 匡毅（ももた まさき）
（論文題目） Geriatric 8 screening of frailty in patients with prostate cancer （前立腺癌患者のフレイル評価における Geriatric 8 スクリーニング）	
<b>【背景と目的】</b> 本邦における社会の急速な高齢化に伴い、癌患者の高齢化も急速に進んでいる。高齢癌患者は基礎体力の低下、併存疾患の増加に伴い標準治療の実施が困難になることが多い。しかし、脆弱性や治療忍容性を評価する方法が確立されていないため、フレイル評価法の確立が待たれている。癌患者におけるフレイル評価が治療選択の参考となることやフレイル評価自体が生命予後と密接な関連性を有することが報告されている。フレイルの評価法に関しては、いくつかのツール（Fried criteria、Frailty index、Geriatric 8 score: G8 スコア）が報告されているが、前立腺癌患者における G8 スコアの有用性に関しては、ほとんど検討されていない。本研究では前立腺癌患者（限局性および転移性）における G8 スコアによるフレイル評価を行い、病期および生命予後との関連を検討した。	
<b>【対象と方法】</b> 2017 年 1 月から 2019 年 6 月まで当院および当院関連施設で治療された前立腺癌患者 540 名（限局性前立腺癌患者 444 例、転移性前立腺癌 96 例）を前向き観察研究の対象とした。フレイルは G8 スコア（8 項目の質問票）で評価した。主要評価項目は臨床病期、治療選択と G8 スコアの関係、副次評価項目は G8 スコアが生命転帰に与える影響とした。	
<b>【結果】</b> 対象症例の年齢中央値は 75 歳であった。限局性前立腺癌に行われた治療はロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術が 214 例（年齢中央値 68 歳）、放射線治療が 209 例（年齢中央値 75 歳）、アンドロゲン除去療法単独が 21 例（年齢中央値 79 歳）であった。転移性前立腺癌には全例でアンドロゲン除去療法が行われ、未治療ホルモン感受性前立腺癌が 55 例、去勢抵抗性前立腺癌が 41 例であった。G8 スコアの中央値は、転移性前立腺癌で 12.8 点と、限局性前立腺癌 14.5 点に比して有意に低値であった（ $p < 0.001$ ）。限局性前立腺癌の治療別に比較すると、G8 スコアはロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術（中央値 15 点）が放射線治療（中央値 14 点）よりも有意に高く、ROC 曲線を用いて治療選択を判別するカットオフ値を算出すると、14.5 点未満となった（AUC 0.623、感度 67%、特異度 58%）。また G8 スコアと転移性前立腺癌の予後との関連を検討すると、G8 スコア低値群で有意に生存期間が短く、未治療ホルモン感受性前立腺癌では 13 点以下（ $p < 0.049$ ）、去勢抵抗性前立腺癌 12 点以下（ $p < 0.022$ ）が有意に予後不良であった。	
<b>【考察】</b> 社会の高齢化に伴い、癌患者のフレイル評価が注目されている。しかし、疾患毎・病期毎にフレイルの意義が異なるため、すべての疾患に対応可能なフレイル評価法は開発されていない。最も簡便なフレイル評価に 0 から 4 までの 5 段階で評価されるパフォーマンスステータス（PS）がある。しかし、この評価法は観測者の主観に左右されるため、客観的なツールの必要性が高まっている。フレイル測定ツールは複数存在するが、その中で G8 スコアがスクリーニング・ツールとして多くの臨床試験で使用され始めている。海外での検討から G8 スコアによるフレイルのカットオフ値は 14 点以下と定義されて	

いるが、癌種、人種、地域差でスコアに偏りが生じる可能性も懸念される。特に、体脂肪率（Body Mass Index）は肥満度の高い欧米人を基準にしているが、日本人の BMI 平均値は欧米人よりも低いため、G8 スコアが低く評価されてしまう懸念があった。しかし我々の検討から、限局性前立腺癌ではフレイルが強い患者に放射線治療を選択していること、欧米と同じ 14 点が有用である可能性が示唆された。しかし、転移性前立腺癌の G8 スコアはそもそも 14 点以下であり、G8 スコアがより重篤なフレイルを評価できるかどうかは今後の検討が必要である。

また、一般的に進行癌でフレイルが悪化すると考えられるが、転移性前立腺癌では治療抵抗性癌と診断初期の転移性前立腺癌の G8 スコアに有意差を認めなかった。ホルモン療法は筋肉量低下を引き起こすためサルコペニアとの関連が示唆されているが、G8 スコアからはホルモン療法はフレイルの悪化に関与していない可能性が示唆された。この点については症例数が少ないため、今後の追加検討が必要である。

本研究の Limitation として、小規模で 2 施設のみでの研究であること、選択バイアスや測定不可能な交絡因子を排除できないこと等が挙げられる。

本研究から、前立腺癌にける G8 スコアの有用性が示唆された。高齢者の前立腺癌患者が増加し、単純に標準治療を選択しにくい症例が急増している現在、本研究成果の臨床的意義は大きい。今後、前立腺癌だけでなく様々な悪性腫瘍においても、フレイルが治療法選択や生命転帰に与える影響について検討する価値があると考えられた。

#### 【結語】

G8 スコアによる前立腺癌患者のフレイル評価は、治療選択、生命転帰予測に有用である可能性が示唆された。本法の臨床的意義を確立するには、更なる検討が必要である。