

## 論文の内容の要旨

論文題目 転移性骨腫瘍治療後の生命予後、機能予後、および生活機能に関する研究

氏名 澤田 良子

近年、がんの新規罹患者数は増加の一途をたどり、2016年には年間100万人を超えた。一方、治療成績の向上に伴い生命予後は延長しており、根治が不可能でも長期生存できる患者が増えているため、患者のQOLの維持・向上がより重要視されるようになってきた。患者が治療を受けながら社会生活を営めるようにすることが、国としての課題となっている。

従来は末期として治療対象とならなかったような骨転移患者も、生存期間の延長に伴い治療の必要性が増している。骨転移による骨折や麻痺が発生すると、患者が歩行不能に陥り生活の質が著しく低下してしまうため、骨折や麻痺を予防・治療し適切な運動器管理を行い、患者のADL・QOLを維持することが重要である。骨転移に対する全身治療としては、ホルモン治療や全身化学療法、骨修飾薬などの薬物治療があり、局所治療としては、手術治療、放射線治療がある。その他ADLの維持向上のためのリハビリテーション治療も重要な役割を果たす。骨転移は生命予後に直結しないこと、原発腫瘍によっても進展速度や進展形式が異なり、背景が多様なことから、保存治療か手術治療かにかかわらず、エビデンスが少ないことが課題である。2015年に骨転移診療ガイドラインが刊行されたが、エビデンスの構築はまだ不十分である。整形外科的な手術適応や術式選択においても病院や術者の裁量に左右されてきた現状からは、手術に関するエビデンスを築くことが必要であると同時に、手術を受けないその他大勢の骨転移患者の運動器管理に対するエビデンスもほとんど存在せず、骨転移患者全般における運動器管理の指標も必要である。

当院では、骨転移診療の標準化と診療科横断的で包括的な診療を目的として、2012年に骨転移がん診療ボードが設立された。骨転移診療においては、治療だけでなく、退院支援・就労支援・終末期の生活に至るまで、患者の生活機能を維持するために多診療科多職種による診療を行うことが重要である。これまで、年間180例前後の新規骨転移患者を診療してきた。当院の骨転移がん診療ボードでも、骨転移患者の手術件数は年間の5~10件程度と少ないため、十分な患者数を組み入れた大規模な研究は困難である。症例数の少ない手術に関してはDPCデータのような網羅的なデータベースを利用するメリットが大きく、また、治療内容を問わない骨転移患者の包括的な運動器管理に関する研究は症例が豊富な自験例で検討するのがよいと考えた。

本研究では、まず、本邦の脊椎転移の手術療法の実態について検討した。特に脊椎転移に対する手術について前方視的研究がほとんど存在しないこともあり、脊椎転移に対する手術の適応や術式の選択方法についてはガイドラインにも記載されておらず、患者の予後予測や全身状態を考慮しながらケースバイケースに判断しているのが現状である。実際、

脊椎転移に対する手術の術後在院死亡率や合併症発生率は、変性疾患などの一般的な脊椎手術と比べて高率であるため、慎重に手術適応を検討している。DPC データベースは、現在国内の半数以上の入院患者データをカバーしており、急性期病院を中心に 1600 以上の病院が参加し、患者数の少ない脊椎転移に対する手術の分野においても多くの患者での検討が可能であり、本邦の母集団代表性が十分期待できると考えた。そこで、DPC データベースを利用し、本邦の脊椎転移の手術治療の実態を調査することとした。

研究 1 は、DPC データを利用し、脊椎転移術後の周術期死亡と考えられる術後 30 日以内の死亡に影響のある因子を明らかにし、死亡リスクを推定するスコアリングシステムを作成することを目的として解析を行った。2010 年 7 月から 2016 年 3 月までの 5 年 9 ヶ月間に脊椎転移の手術を行い退院した 3524 名の患者を対象に解析したところ、術後 30 日以内の死亡率は 2.6% で、在院死亡率は 8.5%、重症合併症発生率は 11.6% であった。30 日以内の死亡と関連があったのは、男性、緊急入院、原発の rapid growth 群、骨以外の遠隔転移の 4 因子であった。これらの因子を用いて作成したリスクスコアによると、最大点(5 点)の患者群で術後 30 日以内の死亡率は 16.2%、在院死亡率は 31.1% であった。手術による死亡リスクを予測する上で有用なツールとなると考えた。

次に研究 2 は、脊椎転移の術後、自宅退院の割合と、自宅退院に影響する因子を明らかにすることを目的とした。研究 1 と同期間の DPC データを利用し、4279 名の患者を対象に解析したところ、自宅退院割合は 57.9% であった。高齢、複数回手術に加えて、脊髄損傷や治療前の ADL が低下していると自宅退院の割合が低くなることがわかり、麻痺が進行して ADL が低下する前に治療した方が患者の機能予後はよく、自宅退院にも影響すると考えた。また、術後の退院先について予想することができれば、予測される退院先に応じた準備を早期に開始できるメリットがあると考えた。

骨転移に対する手術治療は、当院の骨転移カンサーボードにおいても患者全体の 5% 前後にしか行われておらず、大半の患者は保存治療を受けている。骨転移診療は根治や延命を目的としていないことが多く、QOL や ADL の維持・改善が目的であることから、死亡直前まで自分の足で歩き、自立した生活を送ることは、最終的な目標の一つと考えられる。手術治療か保存治療かにかかわらず、集学的な運動器管理を行った骨転移患者が亡くなる直前まで歩行能力を保つことができたかどうか、骨転移カンサーボードの介入効果を調べることにした。

研究 3 では、脊椎転移患者が終末期まで歩行を維持できるかどうかを明らかにすることを目的に、脊椎転移患者の死亡 30 日前および 14 日前のトイレ歩行状況について検討した。SINS7 点以上の不安定性があると考えられる脊椎転移を有する 59 例を解析対象とした。死亡 30 日前に 61.0%、14 日前に 36.5% の患者でトイレ歩行が可能であった。死亡 30 日前のトイレ歩行を困難とする因子は、骨転移カンサーボード初回介入時の PS 不良、高度な脊髄圧迫、麻痺であった。脊椎転移の早期発見と早期治療による麻痺の予防は、終末期の歩行維持にも重要であることが明らかになった。また、死亡 30 日前に歩行

可能であった患者の中で、死亡 14 日前のトイレ歩行と関連があったのは SINS の点数と、Alignment および Collapse であった。アライメントの維持が終末期の歩行能力を維持するために重要で、脊椎の不安定性が強い場合には固定術を行うことで終末期の歩行が維持される可能性が示唆された。

次に、患者の社会生活の維持の中でも就労継続は重要な課題であることから、骨転移患者の仕事と治療の両立について調べることにした。特に、骨転移患者では、運動機能の低下が問題になることが多く、通勤方法、職場のバリアフリー有無などの環境面、仕事の身体への負荷、など、介入すべき点が多数ある。しかし、現状では骨転移患者の就労に特化した報告はない。

研究 4 は、就労継続に影響している因子を明らかにすることを目的とした。骨転移がんサージ初回介入時に患者立脚型アンケートを記載した患者のうち、がん診断時に就労していた 124 名を対象とした。疼痛の指標としての NRS や、EQ-5D、EORTC QLQ-C15-PAL、EORTC QLQ-BM22 などの各種 QOL 評価票をもとに作成した患者アンケートと、各種臨床データをもとに、就労継続の有無と関連する因子を検討した。就労継続に影響する骨転移患者特有の因子は、下肢や臼蓋などの荷重部転移と溶骨主体の骨転移であった。就労継続と疼痛の間には関連がなかった。荷重部に溶骨性転移があると、免荷などの必要性から運動機能が低下しやすく事業場への移動が困難となりやすいことが就労継続を困難としていた要因と予想されるため、事業場や産業医との連携の上で移動手段の確保や工夫について、支援していくことが重要であると考えた。

骨転移患者の生命予後はがんの性質や進行に依存し、骨転移の早期発見は生命予後には影響しないかもしれないが、骨転移の早期発見により適切な時期に適切な治療をすることで患者の機能予後を改善させ、それが社会生活の維持につながっていると考えられ、本研究全体を通して改めて骨転移の早期発見・早期介入の重要性を認識した。