

15-6 がん患者における効率的集中治療と重症患者における 栄養管理の確立

主任研究者 国立がんセンター 本田完

本研究の成果については、本田らは同種造血幹細胞移植後症例の重症度評価と腸管移植片対宿主病（GVHD）を発症した移植症例における栄養評価による予後予測が可能か検証した。川崎は単一がん専門施設における15年間のがん患者への集中治療を分析し、がん患者における集中治療の問題点と予後関連因子について調査した。岡元らはマルチサイトカイン解析を用いて、従来の血清サイトカイン解析と各種血液検査データの統計学的解析を行った。原口は重症患者管理における血液浄化療法の意義について検証し、岡留は骨盤手術における肺血栓塞栓症の実態を明確にした。保田は集約的肺血栓塞栓症の予防と治療戦略の確立について検討した。門田は頭頸拡大手術での栄養評価について検討し、基礎的研究では井上が化学療法特にシスプラチンによる心筋障害の機序をラット摘出心筋にて検索した。小谷は急性呼吸促迫症候群における人工呼吸管理法である permissive hypercapnea が生体に与える影響を高二氧化碳血症が肺泡マクロファージ機能により検索した。中村はがん患者集中治療の医療経済面とITを活用した集中治療ネットワークの確立に関する可能性を検討した。

分担研究課題

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
本田 完	国立がんセンター中央病院 医長	臓器不全の早期発見のための新たな患者評価システムの確立と重症例での栄養管理
川崎 純忠	千葉県がんセンター 診療部長	がん患者に対する集中治療の現状と問題点
原口 義座	国立病院東京災害医療センター 医長	悪性腫瘍を含む各種重症患者に対する血液浄化法の意義と評価
岡元 和文	信州大学医学部 教授	がん患者の SIRS 発症予測と重症度評価法の確立
井上恒一	昭和大学医学部 助教授	術前化学療法がおよぼす術後心筋抑制に関する実験的研究
小谷 直樹	山形大学医学部 教授	がん患者の周術期における各種療法の肺泡細胞に及ぼす影響
中村 洋一 班友	茨城県立医療大学 教授	IT を活用したがん患者集中治療ネットワークの確立
岡留雅夫	国立病院九州がんセンター 医長	骨盤内悪性腫瘍術後肺塞栓症の早期発見と管理
門田伸也	国立病院四国がんセンター 医員	頭頸部領域における進行癌拡大手術の周術期管理
研究協力者 保田知生	近畿大学医学部 講師	集約的肺血栓塞栓症の予防と治療戦略の確立
総括研究報告		本研究の目的は各種がん治療に伴う合併症に対して集中治療を行う際に遭遇する問題点を明らかにし、がん患者に対する集中治療を効率的に実施するための重症度評価
1 研究目的		

法と重症患者早期発見方法の確立である。特に心臓、肺、腎臓に焦点を絞り研究を構築した。次にがん患者への集中治療が生命予後にどう関与しているかを集中治療が抱える問題点と共に明確にし、効率的がん患者への集中治療確立の可能性を明らかにするとともに医療経済面からがん患者への集中治療を解析する。

2 研究成果

A. 臓器不全の早期発見のための新たな患者評価システムの確立と重症例での栄養管理

1) 集中治療を必要とした重症患者に従来の重症度スコアリングが適合性を有しているか否かを検討するとともに重症敗血症の早期発見方法について考察した。＜対象・方法＞国立がんセンター中央病院で1999年1月～2001年8月に施行された同種造血幹細胞移植210例をretrospectiveに解析し、従来の重症度スコアリングであるAPACH II score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score) とAPACH III scoreの同種造血幹細胞移植後合併症発症例での重症度評価の適合性を検討した。＜結果＞210例中18例(8.6%)に集中治療を施行した。この18例の移植後重度合併症発症時のAPACH II score とAPACH III score は中央値がそれぞれ16(10～27)、55(22～87)、ICU入室時APACH II score とAPACH III score は中央値26(15～43)、101(65～157)であった。ICU入室時のAPACH II score とAPACH III score は移植後重度合併症発症時の両scoreより高値であった($P<0.0001$)。18例中17例(94%)が多臓器不全で死亡し、救命例1例の合併症発症時とICU入室時APACH II score、APACH III score は21,71と24,86であった。＜考察＞同種造血幹細胞移植後合併症発症例は予後不良であったが、集中治療を施行した外科系および冠動脈疾患患者でのAPACH II score、APACH III score よりも低い。これは死亡例半数に認められたgrade III、IVの腸管GVHD評価がAPACH II score、APACH III score では十分でないことによると思われる。このことから腸管に移植片対宿主病(GVHD)を発症した同種造血幹細胞移植症例でPNI(小野寺スコア)による予後予測が可能か検証した。＜方法＞腸管GVHDを発症した患者の入院時(移植前)と腸管GVHD発症後(移植後)のPNI($PNI=10 \times \text{血清アルブミン} + 0.005 \times \text{総リンパ球数}$)を算出し、実際の予後や死因との関連を検討した。＜結果＞1999年1月～2003年8月に同種造血幹細胞移植を受けた患者390例中72例(19%)が腸管GVHDを発症した。腸管GVHD発症例の年齢中央値は46歳(18-69歳)。男性51例、女性21例。入院時

PNI中央値47(30-89)、腸管GVHD最高grade到達時PNI中央値36(16-60)、腸管GVHD発症例の全生存率は50%で、入院時に $PNI \leq 40$ 症例($n=16$)の生存率は31%、 $PNI > 40$ 症例($n=56$)の生存率は55%で、腸管GVHD最高grade到達時に $PNI \leq 40$ 症例($n=51$)の生存率は45%、 $PNI > 40$ 症例($n=21$)の生存率76%であった。＜考察＞入院時PNI低値例は予後が悪く、腸管GVHD発症後PNI保持例は予後が良い。腸管GVHDを発症した同種造血幹細胞移植症例でもPNIによる予後予測は可能だが、同種造血幹細胞移植症例に特化した予後予測システムの開発が必要である。(本田)

B. がん患者の血清マルチサイトカイン解析によるSIRSの発症予測と重症度評価法の確立

生体活性化物質の非生理的な産生と放出によりSIRS(systemic inflammatory response syndrome)が発症する。各種生体活性化物質が測定されるが、ELISA法などは測定方法の制約から、後方視的である。これを抗体を固相化させたマイクロビーズとFlow Cytometerを組み合わせると短時間で複数のサイトカインを同時に測定できる。SIRSを早期診断すれば患者の予後を改善でき、治療コストが軽減され得る。そこで髄液や肺胞吸引液など微量献体中のマルチ・サイトカイン測定を試みた。＜対象・方法＞信州大学医学部附属病院集中治療室で加療を行ったがん患者からの生体資料を用いた。マルチ・サイトカイン測定：Cytometric Bead Array (CBA) Kit (BD PharMingen, CA, USA)を用いて短時間でIFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12の同時測定を行った。＜結果＞1. アデノ・ウイルス感染時にIL-1 β とIL-12p70が上昇し、サイトカイン・プロファイルではIL-1 β とIL-12p70の上昇はウイルス感染の特徴と考えられた。2. 敗血症ではIL-6の著しい上昇とIL-8の中等度の上昇が複合して見られ、IL-6とIL-8の重複上昇は細菌感染の指標と思われる。3. GVHDではIFN- γ 上昇が特異的であった。4. 血液腫瘍では経時的なプロファイルにてIL-6とIL-8上昇が急激に進行すると予後は不良で、サイトカイン・プロファイルは予後予測も可能と思われる。5. 微量の肺胞洗浄液でも測定が可能で、IL-6、IL-8の著しい上昇が確認され、髄液や肺胞洗浄液など局所と血液中のサイトカインを同時測定し比較すれば局所病態と全身病態の判別も可能である。＜考察＞サイトカイン・プロファイルは治療方針および治療程度の決定に利用可能である。(岡元)

C 臓器不全発症機序

1. シスプラチンによる心筋障害

1) 抗がん剤 cisplatin (CDDP) は血中カルシウム動態に影響を与えることで心収縮力を障害するとされるが、明確ではない。＜対象・方法＞Wistar 系ラット（体重：250~300g）摘出灌流心モデルにて（1）CDDP:開胸手術後心臓への直接作用を心機能（HR：心拍数、CF：冠灌流量、LVC：左室収縮張力）と細胞内 Ca 動態から解析した。CDDP 濃度は臨床投与量を考慮して次の3実験群とした。Group 1: 50 mg/m²、Group 2: 60 mg/m²、Group 3: 70 mg/m²、Group C: 非投与群。

＜結果＞Group 1: cisplatin 0.05mg/L

HR：投与 15 分で 88%まで低下、投与中止後 91±0.02%まで回復した。CF：投与 15 分で 87%、投与中止後 89±0.02%。LVC：投与後 15 分で 88%まで低下、投与中止後 91±0.03%まで回復。細胞内 Ca 濃度：投与後 15 分で 72±5%まで低下、その後 3 分後に 85%まで回復した。Group 2: cisplatin 0.06 mg/L

HR：投与後 78%まで低下、中止後 81±0.03%。CF：投与後 73%へ低下、75±0.04%。LVC：投与後 73%、中止後 76±0.05%。細胞内 Ca 濃度：投与後 12 分で 71±3%に低下した。Group 3: cisplatin 0.07mg/L

HR：投与中 9 分で 65%まで低下、投与中止後は回復した。CF：投与中 70%まで低下、中止後 72±0.05%にて安定。LV contraction：投与後 9 分で 65%まで低下、中止後 66±0.06%。細胞内 Ca 濃度：投与後 9 分で 72±5%に低下、その後 6 分後より回復し始めるも 63.5±1.5%までであった。＜考察＞cisplatin の濃度が濃いほど心機能低下までの時間が短く、心機能の回復にも時間を要した。心機能の低下を示した時点の細胞内 Ca 濃度は 72.5±4.3%と低下したことから、cisplatin 使用時の心機能への影響は、cisplatin の Ca 低下効果によると思われる。（井上）

D. 各種病態下における検討

1) 術後肺塞栓症は周術期の重篤な合併症である。術前深部静脈血栓症(DVT)のスクリーニングに D-Dimer 測定と基準値以上の症例に下肢静脈エコーを行い、さらに術後血栓対策を行うことで術後血栓症の予防効果を比較した。＜対象・方法＞2002 年 1 月～2003 年 12 月の 2 年間に妊娠を合併していない手術症例 800 例を予防対策方法に合わせて解析した。＜結果・考察＞理学所見のない無症状 DVT 症例が多いことが術前診断を困難にし、これらの症例に IPC を装着していたために肺塞栓症を誘発していた可能性が考えられた。D-Dimer 測定と術前末梢静脈

エコーの使用で術前 DVT を診断し適切な予防方法を選択することで肺塞栓症は期間内に見られなくなった。

（保田）

2) 手術侵襲が大きい頭頸部拡大根治手術で術前・術後早期の栄養パラメーター動態と周術期合併症との関連を検討した。＜対象・方法＞遊離組織移植による再建手術頭頸部癌根治手術症例 80 例。男性 54 例、女性 26 例。手術侵襲により軽度侵襲手術(A 群)、中等度侵襲手術(B 群)、高度侵襲手術(C 群)、他領域合併切除手術(D 群)の四群に分類し、重症感染症発生の有無を中心に合併症(+)群と合併症(-)群の二群に分類し、小野寺指数 Prognostic nutritional index (PNI)、術前後のアルブミン (Alb)、総コレステロール (TC)、コリンエステラーゼ (ChE)、総リンパ球実数 (TLC)、トランスフェリン (Tf)、レチノール結合蛋白 (RBP) 等を手術前日、手術後 3 日目、7 日目、14 日目測定した。統計学的検討は同一群の経時的変化における平均値の差の検定は Paired t 検定、二群間の度数検定は χ^2 検定を用いた。

＜結果＞①.各因子の周術期変動：ChE、TC はともに術後早期から減少し、術後 2 週間目にも回復しない。Tf、RBP は術後 3 日目には著明に低下し、14 日目に上昇した。②.合併症の有無と術前術中の諸因子：全体の合併症発生率は 35%で手術群毎の合併症発生率は A 群 4/17 (23.5%)、B 群 5/26 例 (19.2%)、C 群 11/20 例 (55.0%)、D 群 8/17 例 (47.1%)。③.周術期合併症の有無と RBP、Tf、TLC 変動：RBP の周術期変動を合併症(+)群と合併症(-)群の二群間でみると、術後 1 週目と 2 週目の値は合併症(+)群で有意に低値であった ($p=0.002$ 、 0.04)。TLC は術後 2 週目で両群間に差を認めた ($p=0.022$)。頭頸部癌患者は疼痛や機械的通過障害により術前低栄養状態にあることが多く、手術侵襲によるタンパク質異化と手術後の絶食による栄養摂取制限で更に栄養状態と免疫能低下が生じて合併症が発生しやすい。RBP は術後早期から変動するため感染の顕著化以前に合併症発生ハイリスク群予測には RBP が有用である。（門田）

E. 治療法に関わる研究

①悪性腫瘍を含む各種重症患者に対する血液浄化法の意義と評価

悪性腫瘍との合併が稀でない重症急性膵炎を対象にエンドトキシン除去療法の意義を検討すると、エンドトキシン除去療法は重症膵炎症例の生存に有効と考えられたが、その機序・治療のあり方に関してまだ不明の点が多い。基本的には高度壊死性膵炎に対

する治療法は時期別に考えるべきで、1)超急性期の全身状態の改善・バイタルサインの改善 2)急性期壊死の増悪の回避、壊死／二次性毒性物質による全身障害への対応(集中治療抵抗性肺炎に対する緊急手術も含む)3)亜急性期～慢性期へ向けて壊死組織の吸収・早期消失の促進への対応(壊死巣切除を含む)などが必要である。近年重症急性肺炎に対していわゆるEBMの視点からの検討があるが、推奨度の高い項目は直接死亡原因につながる項目とは考え難く、EBMを根拠としての集中治療の組立には限界がある。

(原口)

②手術侵襲が肺胞マクロファージ機能に及ぼす影響

手術侵襲が大きい程術後肺合併症が多いことが報告されている。手術侵襲の違いがAM (Alveolar Macrophage) に及ぼす影響を評価した。＜対象・方法＞大手術：臍頭十二指腸切除術や広範囲肝臓切除、中程度手術：結腸直腸切除、軽度手術：整形外科や形成外科手術とした。各群15名を対象とした。麻酔導入直後、2、4時間後と手術終了時に肺胞気管洗浄液を採取し、血球計算計で細胞数を評価後、Trypan-blue 染色で生存率を計算した。interleukin (IL)-1 β 、IL-8、interferon (IFN) γ 、tumor necrosis factor (TNF) α を測定した。＜結果＞TNF α 、IL-1 β 、IL-8、IFN γ の遺伝子発現はすべての手術で継続的に増加し、手術4時間後から手術侵襲の差が明確になり、手術侵襲が大きいほど、炎症反応は高度であった。非オプソニン化、オプソニン化貪食能とリステリア菌殺菌能はすべての手術で減少した。手術侵襲が大きいほど、貪食能と殺菌能が低下した。＜考察＞手術侵襲が大きいほど炎症反応が惹起され、貪食殺菌能の減少が著しく、手術侵襲が大きいほど肺の免疫反応は大きく変化した。

(小谷)

F. がん患者に対する集中治療の現状と問題点

＜目的＞がん専門病院ICUでは、がん治療の合併症で入室する患者が多く、集中治療と平行してがん治療が行われることもある。＜対象・方法＞1988年～2002年に千葉県がんセンターICUに集中監視や集中治療目的に入室した14歳以上のがん患者586名を対象にした。集中監視とは、治療を要する臓器障害はないが、予防的人工呼吸管理を施行した術後入室例または循環血液量以上の術中出血のあった術後入室例をいう。ICU死亡に関連する因子解析に586名から監視目的で入室した194名を除く392名を対象とし、ICU退室後生存率に関連する因子の解析には生存退室した470名から予後追跡期間が2年未

満の14名を除く456名を対象とした。診療録とICU経過表から、がんの原発臓器、がんの臨床病期、がんの治療、ICU入室経緯、集中治療の背景、ICU入室時重症度評価(ICU入室後24時間以内の検査値に基づくAPACHE IIスコア)、ICU入室後転帰、ICU退室後7年間の転帰と生存期間を調査し、ACCCM/SCCMのICU入室優先順位(Priority)の判定基準(註)からICU入室優先順位判定も行った。カテゴリーデータ解析はカイ二乗検定、ICU退室後生存率は生命保険数理法を用い、累積生存率の比較はLogrank検定、区間生存率の比較はZ検定を用いた。(註) Priority: (P1): 集中的監視または治療の必要性があり、治療に制限なし (P2): 集中的監視または治療の可能性があり、治療に制限なし (P3): 危機的疾患の治療をおこなうが、回復の可能性が低い (P4): 入室適応のない低リスクまたは回復の望めない終末期の患者＜結果＞(1) ICUに入室したがん患者の背景: 対象586名の年齢は61.5歳(14～87歳)。男性449名、女性137名。ICU入室の経緯は、術後監視33.1%、周術期合併症34.1%、化学療法後合併症9.4%、放射線治療後合併症0.5%、がん進行による合併症7.7%、がん治療前にあった合併症の急性増悪5.3%、がん治療中に発生した新たな合併症9.9%であった。(2) がんの臨床病期: 病期分布は、I期15.7%、II期11.9%、III期23.5%、IV期37.9%、病期不明または病期なし(非上皮性腫瘍など)10.9%。(3) ICU入室優先順位: ICU入室優先順位分布はP1 46.2%、P2 9.4%、P3 33.6%、P4 10.8%であった。(4) 集中治療監視目的で入室した194名を除く392名の病態は、呼吸不全74.2%で275例に機械的人工呼吸管理を施行した。次いで、循環不全46.9%、DIC23.0%、腎不全19.9%、肝不全12.0%である。感染症合併は43.9%し、28.1%が敗血症であった。(5) ICU入室後の転帰はICUに入室したがん患者586名中、監視目的で入室した194名は全例生存退室したが、集中治療目的の392名中116名がICUで死亡し、20名はICU入室後24時間以内に死亡した。ICU死亡率の高い要因(以下の括弧内は死亡率)は、化学療法後入室(52.7%)、がんの原発臓器では血液・リンパ(64.3%)、脳腫瘍(53.7%)、臓器不全では肝不全(61.7%)、敗血症の合併(61.8%)である。がん病期IV期のICU死亡率は36.0%と最も高かった。ICU入室適応がないとされるP4のICU死亡率は79.0%であった。臓器不全数が増すとICU死亡率は上昇し、1臓器不全のICU死亡率6.1%に対し、5臓器不全は84.6%に達した。APACHE IIスコアを6群に分け、ICU死亡率を比較すると、APACHE IIスコア

が増すと ICU 死亡率も上昇した。(6)ICU 退室後 7 年の転帰と累積生存率：ICU を生存退室した 456 名中、307 名の死亡を確認し、死亡例の 54.2% はがん死で、ICU 退室後 1 年生存率 59.9%，5 年生存率 33.1%，観察終了時の 7 年生存率 29.1%，50% 生存期間は 586 日間であった（図 4）。がんの臨床病期は生存率に影響し、病期の進行と共に生存率は低下する（図 3）。(7)ICU 死亡関連因子で P 値が 0.05 以下を得た変数は、不全臓器数、APACHE II スコア、敗血症であった。ICU 退室後生存率の関連因子で P 値が 0.05 以下を得た変数は、臨床病期、DIC、呼吸不全であった。＜考察＞がん患者への集中治療には以下のような問題が含まれている。①ICU 利用率が手術に依存し週末利用率が低下する非効率性と非能率性 ②患者の予後が集中治療疾患と悪性腫瘍によって決定される二面性 ③医療資源の消費にみあった成果が期待しにくい不採算性 ④終末期がん患者に対しておこなわれる集中治療の非倫理性

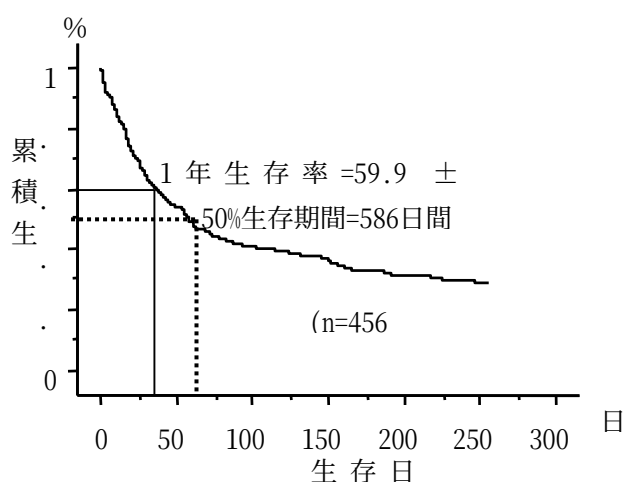


図 3 ICU 退室後生存率曲線

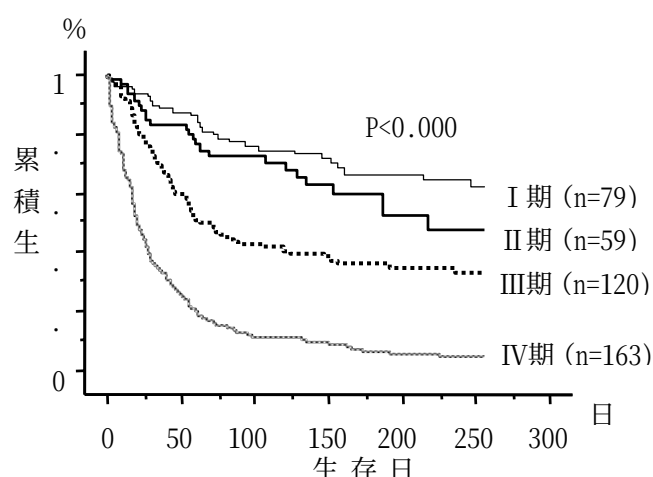


図 4 がんの臨床病期と ICU 退室後生存率

G. がん患者集中治療の医療経済的解析と IT を活用した集中治療ネットワークの確立

がん患者における集中治療の経済的側面を検討するに際して、現状把握のため学術文献データベースの文献検索を行った。＜対象と方法＞文献データベースは医学中央雑誌を用いた。＜結果＞がんと医療経済に関する研究は検診に関するものが多く、治療関連では臓器別のものが多いが、がん患者の集中治療の医療経済的学術文献は、ほぼ皆無であった。＜考察＞病院における（終末期）がん患者のコストについて「末期がん患者は、医療資源という点では初期のがんほどには必要としない」という。また老人医療における死亡月の診療行為の特徴は死亡月では悪性新生物、脳血管疾患共に 1 日の医療費が「生存者」に比べ 2 倍前後である。このように「末期がん患者は医療資源という点では初期のがんほどには必要としない」というが、集中治療を受けた患者が分けられていないと推測される故、「がん患者における集中治療」とその対照として「良性疾患での集中治療」のデータ収集と解析が重要である。2003 年 4 月から特定機能病院等での急性期入院医療の診断群分類別包括評価による医療費の定額支払い制度が開始され、ICU の特定入院期間も対象であり、既存資料による医療費関連の情報収集がより困難である。重症度患者に多くの医療資源を投入する集中治療は投入した医療資源に対する治療効果を測定することが重要で集中治療における医療経済学的評価に関する多施設間の共通データベースを構築する必要性がある。（中村）

3 倫理面への配慮

15-6 がん患者における効率的集中治療と重症患者における栄養管理の確立

倫理面への配慮については、患者を対象とした研究を行う場合にはすべての施設での倫理審査委員会承認のもとに行っている。