現代産婦人科　Vol.70 No.1，2021 年，pp.221-225

高齢婦人科がん患者におけるCARG scoreの有用性に関する検討

桝田沙也加・中山健太郎・佐藤　誠也・笹森　博貴・菅野　晃輔・槇原　貫
澤田希代加・野々村由紀・山下　瞳・石橋　朋佳・石川　雅子・京　哲

島根大学医学部附属病院　産科婦人科

Usefulness of CARG score in elderly gynecologic cancer patients

Sayaka Masuda・Kentaro Nakayama・Seiya Sato・Hiroki Sasamori・Kosuke Kanno・Kan Makihara
Kiyoka Sawada・Yuki Nonomura・Hitomi Yamashita・Tomoka Ishibashi・Masako Ishikawa・Satoru Kyo

Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane University Faculty of Medicine

【目的】高齢の担癌患者は若年者に比べ化学療法による有害事象の発生リスクが高いことから，その事前予測は安全な治療遂行の一助となる。今回我々は，高齢者に対する化学療法時の有害事象発生リスク評価ツールであるCARG（Cancer and aging research group）scoreの，高齢婦人科がん患者における有用性について検討した。
【方法】2014年４月から2020年12月までに，当院で初回化学療法を開始した65歳以上の婦人科がん患者54例を対象とした。全症例において，化学療法開始前のCARG scoreを算出し，Grade 3以上の有害事象の発生頻度との関連性を後方視的に検討した。
【結果】卵巣癌が24例，子宮体癌が30例で，全ての症例において化学療法レジメンはTC（paclitaxel+carboplatin）またはTC+Bev（bevacizumab）療法を実施していた。CARG scoreによる有害事象の発生リスク分類は，中リスク群40例，高リスク群14例で，低リスク群に該当する症例はなかった。高リスク群では年齢75歳以上（p＜0.001），クレアチニンクリアランス60ml/min未満の腎機能低下（p＝0.021），ヘモグロビン10g/dl未満の貧血（p＝0.002）を有する患者が中リスク群と比較して多かった。両群間で化学療法の完遂率に差はなかったものの，高リスク群ではGrade 3以上の貧血（p＝0.024），末梢神経障害（p＝0.049）の発生頻度が優位に高かった。
【結論】CARG scoreは婦人科領域においても，化学療法の有害事象発生リスクが高い高齢者の選別に有用であると考えられた。

Purpose: We aimed to clarify the usefulness of the Cancer and Aging Research Group (CARG) score, a tool for assessing the risk of adverse events during chemotherapy in elderly patients with gynecologic cancer.
Methods: Gynecologic cancer patients aged ≥ 65 years (n = 54) who underwent their first round of chemotherapy were included. CARG scores were calculated from the start of chemotherapy, and any factors associated with the frequency of adverse events (grade 3 or higher) were retrospectively examined.
Results: There were 24 cases of ovarian cancer and 30 cases of endometrial cancer. The risk of adverse event occurrences based on the CARG score was 40 in the medium-risk group, 14 in the high-risk group, and zero in the low-risk group. The high-risk group had more patients aged ≥ 75 years (p < 0.001) with decreased renal function (Ccr 60 ml/min, p = 0.021) and anemia (Hgb 10 g/dl, p = 0.02) compared to the medium-risk group. The high-risk group saw a greater frequency of grade 3, severe anemia (p = 0.024), and peripheral neuropathy (p = 0.049).
Conclusion: The CARG score could be useful in selecting elderly patients at high risk of developing adverse events from gynecologic chemotherapy.

キーワード：高齢者，化学療法，有害事象
Key words：CARG score, chemotherapy, adverse events

緒　　言

超高齢社会に突入した現在，医学の進歩による平均寿命，健康寿命の延伸も相まって高齢担癌患者の割合は増加傾向にある[1]。婦人科領域でも高齢者のがん治療にあたることは稀ではなく，高齢進行卵巣癌患者でも治療に耐えうると判断されれば積極的な治療介入が考慮される[2)3)]。一般に高齢者は，身体機能・臓器機能・認知機能の低下や，併存症による多剤内服，老年症候群など，生活機能の低下につながる多様な背景を抱えていることから，高齢担癌患者は若年担癌患者に比べ化学療法における有害事象の発生リスクが高い[4)5)]。そのため高齢者のがん治療は有効かつ安全な治療方法を適切に選択することが肝要であり，事前に治療効果およびリスクを予測

する必要がある。

高齢者における化学療法の有害事象を予測するツールとしてCARG（cancer and aging research group）scoreがある[6]。これは米国で65歳以上の患者250人を対象としたコホート研究から開発された評価ツールで，年齢，癌腫，化学療法レジメン，聴力，血液・腎機能，高齢者総合機能評価（CGA: Comperehensive geriatric assessment）による活動レベル（服薬能力，身体活動，社会活動）などといった項目からなる。算出された合計点数から０－５点を有害事象発生の低リスク，６－９点を中リスク，10点以上を高リスクとしてGrade 3以上の有害事象発生リスクを予測する（表１）。CARG scoreは米国臨床腫瘍学会（ASCO: American Society of Clincal Oncology）のガイドラインにおいて，高齢者機能評価（GA: geriatric assessment）の一つとして有用とされている[7]。一方，本邦では高齢がん患者に対する包括的評価の重要性について認知はされているものの，実臨床の場で十分な機能評価ができていないのが現状である。そこで，CARG scoreが高齢婦人科がん患者の化学療法施行時における有害事象の発生リスクを評価するのに有用かどうかを後方視的に検討した。

対象と方法

2014年４月から2020年12月までに，当院で初回化学療法を開始した65歳以上の婦人科がん患者54例を対象とした。電子カルテデータから化学療法開始前のCARG scoreを算出し，Grade 3以上の有害事象の発生頻度とその関連性について評価した。統計解析はFisherの正確確立検定を用いて検定し，$p<0.05$のとき有意差ありと判定した。有害事象についてはCommon Terminology Criteria for Adverce Events（CTCAE）version 4.0にて評価した。本研究は当施設の医学研究倫理委員会にて承認を得ている。

表１　CARG（cancer and aging research group）score

項目	詳細	点数
年齢	72歳以上	2
	65-71歳	0
癌種	尿生殖器/消化器	2
	その他	0
投与量	標準	2
	減量	0
化学療法薬剤数	多剤	2
	単剤	0
耳の聞こえ	普通/悪い/全く聞こえない	2
	極めて良い/良い	0
ヘモグロビン	男性11未満/女性10未満	3
	男性11以上/女性10以上	0
半年間での転倒歴	あり	3
	なし	0
薬の自己管理	手助けが必要/不可能	1
	可能	0
100m程度の歩行	制限あり	2
	制限なし	0
1か月での対人関係での制限（身体的、精神的）	なし/ごく一部	1
	一部/ほぼいつも/いつも	0

結　　果

54例のうち，卵巣癌が24例，子宮体癌が30例で

表２　本検討でのリスクスコア

合計リスクスコア		n (%)
低	0~3	0 (0.0)
	4~5	0 (0.0)
中	6~7	19 (35.2)
	8~9	21 (38.9)
高	10~11	8 (14.8)
	12~19	6 (11.1)

表３　患者背景

		中リスク群 (N=40) n (%)	高リスク群 (N=14) n (%)	p-value
年齢				
	65-74	31 (77.5)	3 (21.4)	<0.001
	75-	9 (22.5)	11 (78.6)	
BMI kg/m2				
	＜25	29 (72.5)	9 (64.3)	0.735
	≧25	11 (27.5)	5 (35.7)	
CCr ml/min				
	＜60	3 (7.5)	5 (35.7)	0.021
	≧60	37 (92.5)	9 (64.3)	
Hgb g/dl				
	<10	5 (12.5)	8 (57.1)	0.002
	≧10	35 (87.5)	6 (42.9)	
癌腫				
	卵巣癌	17 (42.5)	7 (50.0)	0.757
	子宮体癌	23 (57.5)	7 (50.0)	
FIGO stage分類				
	I	19 (47.5)	4 (28.6)	0.259
	II	0 (0.0)	0 (0.0)	
	III	13 (32.5)	4 (28.6)	
	IV	8 (20.0)	6 (42.9)	
化学療法レジメン				
	TC＋Bev	8 (19.0)	3 (21.4)	1
	TC	32 (80.0)	11 (78.6)	

BMI：Body mass Index
CCr：Creatinine Clearance
Hgb：Hemoglobin
FIGO：Federation Internationale de Gynecologie et de Obstetrique
TC：paclitaxel+carboplatin
Bev：bevacizumab

あった。化学療法レジメンはTC療法（paclitaxel: 175mg/m^2，carboplatin: AUC 5，triweekly 6 cycles）またはTC+Bev療法（bevacizumab: 15mg/kg，triweekly 6 cycles）であった。CARG Scoreから中リスク群は40例，高リスク群は14例であった（表２）。低リスク群は存在しなかったため，以後２群間での比較を行った。

患者背景を表３に示す。高リスク群の78.6%（11/14）が75歳以上の後期高齢者であり，中リスク群と比較して年齢が有意に高かった（p＜0.001）。また，クレアチニンクリアランス（Ccr）が60ml/min未満の症例が中リスク群では7.5%（３/40）であったのに対して，高リスク群では35.7%（５/14）と多かった（p＝0.021）。さらに，高リスク群の57.1%（８/14）は化学療法前からヘモグロビン（Hgb）値が10g/dl未満であり，中リスク群と比較してHgb値が有意に低かった（p＝0.002）。両群間で，その他の項目であるBMI，癌腫，FIGO stage分類，化学療法レジメンの分布に差はなかった。

化学療法６サイクルの完遂率は全体の88.9%（48/54）で，中リスク群は92.5%（37/40），高リスク群は78.6%（11/14）であり２群間で有意差を認めなかった。化学療法を中止した症例は全体で６例あり，その理由は重症感染症（１例），急性心不全（１例），G-CSF（granulocyte-colony stimulating factor）投与に起因した大血管炎（１例），発熱性好中球減少（１例）といったGrade 4の有害事象，化学療法中のPerformance Statusの著しい低下（１例），本人希望（１例）であった。化学療法開始前から腹水貯留によるPSの悪化がみられたことで高リスク群の２例において，初回から薬剤を減量して投与されていた。治療途中で薬剤減量を行った症例は11例（中リスク群７例，高リスク群４例）で，減量理由はGrade 2以上の末梢神経障害（７例）が最も多く，その他，好中球減少（２例），下痢（１例）といったGrade 3の有害事象や腎機能低下（１例）であった。

Grade 3以上の有害事象を表４，表５に示した。高リスク群におけるGrade 3の貧血の頻度は中リスク群と比べて有意に高かった（P＝0.024）。血小板減少についてはGrade 4以上の出現を認めなかった（表４）。非血液毒性有害事象の頻度に関しては，高リスク群においてGrade 3の末梢神経障害の出現頻度が有意に高かった（P＝0.049）（表５）。

表４　有害事象の比較（血液毒性）

		中リスク群 (N=40) n (%)	高リスク群 (N=14) n (%)	p-value
Grade3				
	好中球減少	8 (20.0)	3 (21.4)	1
	貧血	5 (12.5)	6 (42.6)	0.024
	血小板減少	4 (10.0)	0 (0.0)	0.259
	発熱性好中球減少症	2 (5.0)	0 (0.0)	1
Grade4				
	好中球減少	20 (50.0)	4 (28.6)	0.218
	貧血	3 (7.5)	1 (7.1)	1
	血小板減少	0 (0.0)	0 (0.0)	
	発熱性好中球減少症	1 (2.5)	0 (0.0)	1

表５　有害事象の比較（非血液毒性）

		中リスク群 (N=40) n (%)	高リスク群 (N=14) n (%)	p-value
Grade3				
	末梢神経障害	1 (2.5)	3 (21.4)	0.049
	口内炎	1 (2.5)	0 (0.0)	1
	血管炎	1 (2.5)	0 (0.0)	1
	高血圧	1 (2.5)	0 (0.0)	1
	蛋白尿	1 (2.5)	1 (7.1)	0.455
	感染性腸炎	1 (2.5)	2 (14.3)	0.161
	尿路感染	0 (0.0)	1 (7.1)	0.259
Grade4				
	感染症	0 (0.0)	1 (7.1)	0.259
	心不全	0 (0.0)	1 (7.1)	0.259

考　　案

本検討ではCARG scoreによる有害事象の発生リスク分類を行い，高リスク群では75歳以上の年齢，化学療法開始前の腎機能低下および貧血を示す患者が中リスク群と比べて多いこと，また，高リスク群ではGrade 3以上の貧血，末梢神経障害の発生頻度が有意に高いことを明らかにした。本検討で治療薬として使用されたcarboplatinは白金製剤の一種で，腎排泄を示す抗がん剤である[8]。一方，paclitaxelは肝代謝と胆汁排泄に依存したタキサン系の抗がん剤[9) 10)]である。高齢者は若年者と比較して腎臓や肝臓などの多臓器機能が低下[11)]していることから，抗がん剤の代謝能が低下し化学療法の有害事象の出現が助長されたと考えられた。本検討において，出現頻度に有意な差を認めた有害事象は貧血，末梢神経障害のみであった。その理由については今後の検討が必要であり，症例数を増やして検証を行う予定である。

CARG scoreは米国において65歳以上の患者250人を対象としたコホート研究から開発された[6]。化学療法の有害事象の発生率と関連し，CARG scoreが低い患者の37%に化学療法による有害事象が生じたのに対して，CARG scoreが中等度の患者は62%，高い患者では70%に発生した[6]。この方法は化学療法の有害事象発生リスクを予測するうえで，従来のKarnofsky Performance Statusよりも優れているとされた[6]。CARG scoreの欠点として，がんの種類別，がんの進行期，化学療法のレジメン内容を問わないスコアリングシステムであること

が挙げられる。近年Chrischilles et al.によって，高齢者の早期乳癌患者に特化した化学療法による有害事象を予測するCARG-Brest cancerが開発された[12]。これは従来のCARG scoreに，乳癌の進行期，化学療法レジメン，予定治療期間，肝機能が新たな評価項目として加えられており，これまでのCARG scoreに比べて有害事象の予測能力がより向上された。これまでに，婦人科がんに特化したCARG scoreの検証をおこなっている報告は少ない。Yoshida et al.は，65歳以上の婦人科がん患者35症例をCARG scoreに基づいて低リスク群，中リスク群，高リスク群に分けて有害事象の発生率，治療中断率を比較した結果，リスク群間で有害事象の個数，発生率，治療中断率に有意な差を認めた[13]。我々の検討では低リスク群に該当する症例がなく，中リスク，高リスク群間での比較となったものの，婦人科がんにおけるCARG scoreの一定の有用性を示した。今後，婦人科がんに特化したCARG scoreを確立するために，高齢者の臓器機能低下の誘因となり得る糖尿病，高血圧，高脂血症等の合併症の有無やその重症度の評価が必要である。本邦での更なるCARG scoreの有用性を検証するとともに，婦人科がん患者の化学療法における精度の高い有害事象の予測評価法の開発が望まれる。

CARG score以外の高齢者の化学療法の有害事象リスクを評価するツールとして，CRASH（Chemotherapy Risk Assessment Scale for High age）scoreがある[14]。これはMoffitt Cancer Centerの研究者らによって開発されたスコアであり，使用する化学療法レジメンのほか，クレアチン，アルブミン，Hgb，乳酸脱水素酵素といった臨床検査値や，手段的日常生活動作（IADL），ミニメンタルステート検査（MMSE），簡易栄養状態評価表（MNA）といった機能的，精神的，栄養学的状態から多角的に有害事象の発生予測を行う。CRASH scoreの特徴は血液毒性，非血液毒性それぞれの有害事象リスクを算出し，総体的にも有害事象のリスクを算出して評価予測ができることである。CARG score，CRASH scoreの有効性の比較についてはさまざまな検証がなされている[15) 16)]が，未だその優越に関する結論はでておらず，いずれも高齢者における化学療法の有害事象予測ツールとして有用とされている[7) 15) 16)]。本検証ではCRASHスコアについては検討しておらず，CRASH scoreの有用性，CARG scoreとの比較検証については今後の課題である。

本検討においてCARG score高値と化学療法後のGrade 3の貧血および末梢神経障害の発生頻度に関連性が示されたことから，CARG scoreは婦人科領域において化学療法の有害事象発生リスクが高い高齢者の選別に有用な可能性がある。高リスク患者を把握することで抗がん剤の減量投与が考慮され，有害事象の発生予防に努めることができる。今後，婦人科がんに特化したCARG scoreを確立するためにさらなる改良が望まれる。

文　献

1）国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス：がん統計2017, http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/index.html. [2021.06.03].

2）Eric LE, William PT, Douglas AL, Stuart ML, Carol LB, Carol A, Jae H, Richard RB, Dennis SC. Response and outcomes in elderly patients with stages IIIC-IV ovarian cancer receiving platinum-taxane chemotherapy. Gynecol Oncol 2007; 106(2): 381–387.

3）Hilpert F, du Bois A, Greimel ER, Hedderich J, Krause G, Venhoff L, Loibl S, Pfisterer J. Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged≧70 years with advanced ovarian cancer-a study by the AGO OVAR Germany. Ann Oncol 2007; 18(2): 282–287.

4）Chrischilles EA, Pendergast JF, Kahn KL, Wallace RB, Moga DC, Harrington DP, Kiefe CI, Weeks JC, West DW, Zafar SY, Fletcher RH. Adverse events among the elderly receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28(4): 620–627.

5）Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation. J Clin Oncol 2009; 27(17): 2758–2765.

6）Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, Lichtman SM, Gajra A, Bhatia S, Katheria V, Klapper S, Hansen K, Ramani R, Lachs M, Wong FL, Tew WP. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011; 29(25): 3457–3465.

7）Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, Canin B, Cohen HJ, Holmes HM, Hopkins JO, Janelsins MC, Khorana AA, Klepin HD, Lichtman SM, Mustian KM, Tew WP, Hurria A. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. J Oncol Pract 2018; 14(7): 442–446.

8）Calvert AH, Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, Harrap KR. Phase I studies with carboplatin at the royal marsden hospital. Cancer Treat Rev 1985; 12:

51-57.
9) Gianni L, Kearns CM, Giani A, Capri G, Viganó L, Lacatelli A, Bonadonna G, Egorin MJ. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamics relationships in humans. J Clin Oncol 1995; 13(1): 180-190.
10) Sparreboom A, Huizing MT, Boesen JJ, Nooijen WJ, van Tellingen O, Beijnen JH. Isolation, purification, andbiological activity of mono- and dihydroxylated paclitaxel metabolites from human feces. Cancer Chemother Pharmacol 1995; 36(4): 299-304.
11) Sawhney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. Cancer J 2005; 11(6): 449-460.
12) Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, Muss HB, Dotan E, Freedman RA, O'Connor T, Dale W, Cohen HJ, Katheria V, Arsenyan A, Levi A, Kim H, Mohile S, Hurria A, Sun CL. Development and validation of a risk tool for predicting severe toxicity in older adults receiving chemotherapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2021; 39(6): 608-618.
13) Yoshida H, Shintani D, Kawashima N, Fujiwara K. Predicting toxicity of platinum and taxane-based chemotherapy in older patients with gynecologic cancer. J BUON 2020; 25(2): 736-742.
14) Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, Levine RM, Lubiner ET, Reyes P, Schreiber FJ 3rd, Balducci L. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. Cancer 2012; 118(13): 3377-3386.
15) Ortland I, Mendel Ott M, Kowar M, Sippel C, Jaehde U, Jacobs AH, Ko YD. Comparing the performance of the CARG and the CRASH score for predicting toxicity in older patients with cancer. J Geriatr Oncol 2020; 11(6): 997-1005.
16) Zhang J, Liao X, Feng J, Yin T, Liang Y. Prospective comparison of the value of CRASH and CARG toxicity scores in predicting chemotherapy toxicity in geriatric oncology. Oncol Lett 2019; 18(5): 4947-4955.

【連絡先】
桝田沙也加
島根大学医学部附属病院産科婦人科
〒693-8501　島根県出雲市塩冶町 89-1
電話：0853-23-2111　FAX：0853-20-2317
E-mail：sawayaka0415@yahoo.co.jp