

後期高齢者肺癌に対する外科治療 —現状と展望—

矢野篤次郎[†]

福山 誠一

IRYO Vol. 68 No. 8 (379–385) 2014

要旨

日本人口の高齢化が進むなか、癌死亡原因の第1位である原発性肺癌の罹患者も高齢化が急速に進行している。日本胸部外科学会の施設調査によると2010年の原発性肺癌手術症例の50.4%は70歳以上であった。2025年前後には、75歳以上の後期高齢者が高齢者（65歳以上）の6割を超える見込みであるが、75歳以上の後期高齢者に対する手術成績に関する報告は非常に限定的である。全年齢層の平均に比較して高い術後合併症発生率のもとに遜色のない長期生存が得られているというのが現状である。また、75歳以上の後期高齢者肺癌の術後補助化学療法の有効性に関するエビデンスも皆無である。10人に8–9人が何らかの慢性疾患を1つ以上有している後期高齢者肺癌手術症例を対象にした臨床試験は困難であり、今後はエビデンスレベルの高い前向きの大規模観察研究を計画・遂行することが必要であると考え。その際、寿命も考慮して外科的介入や術後化学療法介入による生活の質（Quality of life: QOL）の評価が必須である。

キーワード 肺癌, 外科治療, 後期高齢者, 術後合併症, 術後補助化学療法

はじめに

日本の高齢化は世界でもトップレベルで、さらに今後2050年頃まで高齢化が進む見込みである。一般に「高齢化」とは65歳以上の人口割合の増加のことであるが、これからの高齢化の真の問題は75歳以上の後期高齢者が増える超高齢者社会の到来が迫っていることである（図1）。2025年前後には、戦後の第一次ベビーブーム世代、‘いわゆる団塊の世代’が75歳以上の後期高齢者になり、65歳以上の高齢者のうち後期高齢者が6割を超える。

このように人口の高齢化が進むなか、わが国の癌死亡原因の第1位である原発性肺癌の罹患者も高齢化が急速に進行している。日本胸部外科学会の施設調査によると2010年の原発性肺癌手術症例の39%は70–79歳、11%は80歳以上であり、実に手術例の50.4%は70歳以上であった¹⁾（図2）。さまざまな併存症があっても耐術能があると判断され手術適応となる高齢者が増えていくなか、正確な手術成績を把握しておくことは医療者のみならず患者にとっても手術療法を選択するにあたって必須の情報である。しかし、75歳以上の後期高齢者に対する手術成績に

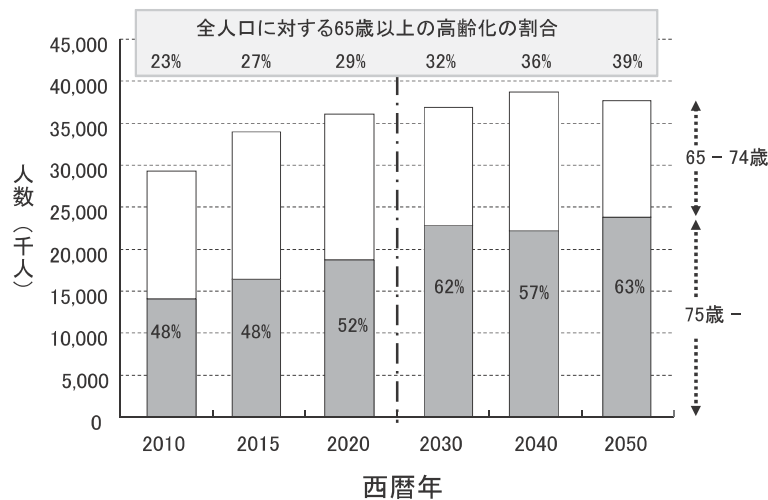
国立病院機構別府医療センター 臨床研究部・呼吸器外科 [†]医師
別刷請求先：矢野篤次郎 国立病院機構別府医療センター 臨床研究部・呼吸器外科 〒874-0011 別府市内竈1473番地
e-mail: tokujiro@hosp.go.jp

（平成25年9月12日受付，平成26年3月14日受理）

Surgery for Patients Aged 75 Years or Over with Non-small Cell Lung Cancer: Current Status and Future Perspective
Tokujiro Yano and Seiichi Fukuyama, NHO Beppu Medical Center

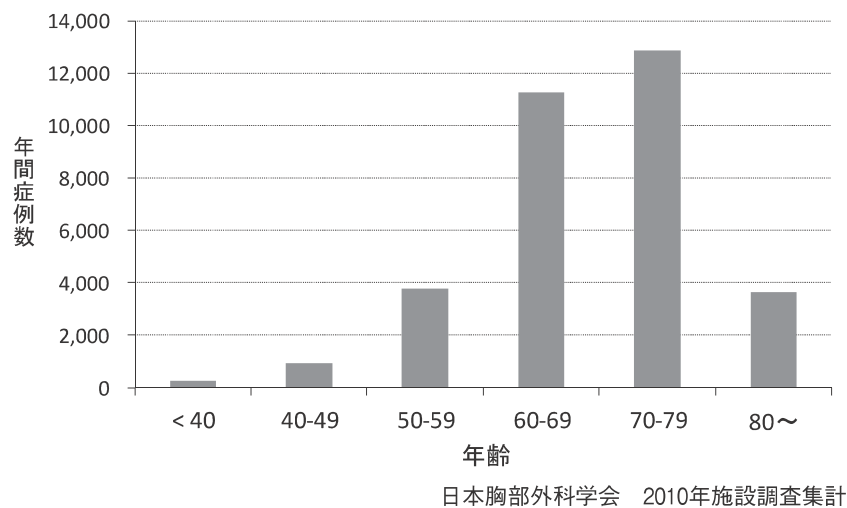
（Received Sep. 12, 2013, Accepted Mar. 14, 2014）

Key Words: lung cancer, surgery, late elderly, operative morbidity, postoperative adjuvant chemotherapy



平成24年度版高齢社会白書より作成

図1 日本人の高齢化（65歳以上）と後期高齢化（75歳以上）



日本胸部外科学会 2010年施設調査集計

図2 日本の肺癌手術症例の年齢分布¹⁾

関する報告は非常に限定的であり，外科療法の適否および術式の選択を検討するための判断材料に乏しいのが現状である．とくに，高齢者では癌治療のエンドポイントは単に生存率だけでは適切ではなく，治療後の日常生活における QOL の評価も検討に加えることが重要である．また，今後高齢者肺癌の治療法を検討していくなかで，対象とする「高齢者」の定義を統一しておくことも必要である．

今後の臨床における高齢者の定義

日本呼吸器外科学会のホームページ上で公開されている学会誌のアーカイブスで「高齢者肺癌」というキーワードを用いて検索すると，8編の原著論文が抽出された²⁾⁻⁹⁾．この8編のうち6編は「80歳以

上の高齢者」を対象とし，残り2編は75歳以上を対象としていた．呼吸器外科医にとって，75歳から79歳までは70歳の延長のような感覚で手術適応，術式，術後管理など治療法を選択することにより抵抗を感じていないと思われる．ところが，いったん80歳を越えると「超高齢者」と名付けられるように別感覚が働くようである²⁾³⁾⁷⁾．その結果，高齢者肺癌の手術成績をレビューする際に「80歳」が線引きになることが多いものと考えられる．しかし，75歳以上の高齢者を対象としてリスク評価を行った日本の施設からの報告では，80歳以上という暦年齢自体は術後合併症発生や術後在院日数延長の危険因子ではなかった¹⁰⁾．さらに，1999年の全国肺癌合同登録データを用いた後ろ向き解析では，80歳以上の症例に対する外科手術が安全性（術後合併症）および術後

表 1 80歳以上の非小細胞肺癌に対する外科治療成績(1)

報告者 (発表年)	対象数	併存疾患有病率 (術前)	術後合併症率	手術関連死亡率
Umezumi H et al. (2012)	45	93.3 %	65.9 %	4.5 %
Okada A et al. (2012)	44	93.2 %	20.4 %	0
伊藤 ほか. (2012)	55	83.6 %	23.6 %	3.6 %
Fanucchi O et al. (2011)	82	77.8 %	30.4 %	2.4 %
Port JL et al. (2011)	121	84.3 %	53.7 %	1.6 %

表 2 80歳以上の非小細胞肺癌に対する外科治療成績(2)

報告者 (発表年)	肺葉切除の割合	病理病期 I の割合	術後5年全生存率 (病理病期 I 期のみ)
Umezumi H et al. (2012)	82.2 %	63.6 %	54.5 % (61.2 %)
Okada A et al. (2012)	54.5 % (29.5%は部分切除)	75.0 %	44.9 % (82.6 %)
伊藤 ほか. (2012)	83.6 %	76.4 %	60.3 % (IA 73.9 % ; IB 56.3 %)
Fanucchi O et al. (2011)	78.0 %	52.5 %	27.0 %
Port JL et al. (2011)	100 %	65.3 %	56.6 % (69.6 %)

生存の両面で許容されると結論づけている¹¹⁾。このような現況において、今はやりのエビデンスベースの指針づくりを考慮すると、あえて80歳で線引きをするのではなく、やはり75歳から79歳も含めた検討が必要であり「75歳」の線引きが妥当であろう。また「後期高齢者」という、これからの社会的なニーズにも合致すると考えられる。

高齢者肺癌の手術成績

上述したように、高齢者肺癌の外科療法に関する原著論文の多くが80歳以上高齢者（欧文では Octogenarians）を対象としたものである。その多くは単施設において長期間にわたって集積された数十例から100例前後の検討である。ここでは、近年(2011年～)発表された40例以上の症例数を対象にした論文（とくに日本の施設からの報告）の中から詳細な症例検討がなされていた5編の論文を選別し^{7)12)~15)}、術後合併症発生率や手術関連死亡率および術後5年

生存率について考察する。

表1および表2に上記5論文の概要をまとめた。すべて単施設での経験で44-121症例での検討であるため、術後合併症発生率も20%から66%までのばらつきがみられるが、いずれにしてもかなり高い頻度である。その結果として、手術関連死亡率（在院死亡を含めた）も Okada ら¹³⁾の論文を除いて1.6-4.5%であり、総合して計算すると2.6%となる。片肺全摘が選択されていないことを考慮するとかなり高い数字である（現在、わが国の肺癌に対する肺葉切除の手術関連死亡率は0.9%）。ちなみに手術関連死亡がなかった Okada らの論文は、縮小手術の意義を検討したもので約半数の症例で肺葉切除未満の縮小手術が選択されており、術後合併症発生率も低かった。

すべての論文で術前の併存疾患（高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、脳血管疾患の既往、慢性閉塞性肺疾患など）の有病率が示されていたが、78-93%とほとんどの症例が一つ以上の慢性疾患を有していた。

表3 80歳以上高齢者肺癌手術における術前併存疾患のACE-27グレードと術後合併症¹⁴⁾

報告者（発表年）	グレード 0-1 (n = 56)	グレード 2-3 (n = 26)	p 値
術後合併症発生率	21.4 %	53.8 %	0.003
重症合併症発生率	1.8 %	11.5 %	0.047
手術関連死亡率	0 %	7.7 %	0.036

表4 欧米の術後補助療法の大規模試験における対象年齢

	JLCRG (2004)	ALPI (2003)	BLT (2004)	IALT (2004)	JBR-10 (2005)	ANITA (2006)
症例数	999	1209	381	1867	482	840
年齢						
中央値	62	61	61	59	61	59
範囲	45-75	33-76	—	27-77	35-82	18-75
75歳以上	—	—	12例	4例	—	—

当然のことであるが「高齢者」の周術期リスクの大きな要因は、加齢とともに高まる慢性の併存疾患罹患率である。したがって高齢者における術後合併症や手術関連死亡のリスク予測のためには、単に併存疾患罹患の有無だけではなく重症度を考慮する必要がある。

Fanucchi ら¹⁴⁾の論文では、Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27)¹⁶⁾¹⁷⁾を用いてリスク評価を行っていた。ACE-27とは、心血管系、呼吸器系、消化器系、内分泌系などさまざまな器官の27の併存疾患をそれぞれ重症度で3段階に評価し（グレード1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe）、最も高いグレードで群別化するものである。表3に示すように、ACE-27でグレード2-3の症例はグレード0-1に比べて合併症発生率が有意に高く、手術関連死亡もすべてこのグレード2-3の群であった。ACE-27は、高齢者肺癌手術における慢性の併存疾患罹患に関するリスク評価に有用であることが示唆される。

次に手術選択の主目的である長期生存、すなわち5年生存率に関して考察する。これまでの肺癌登録合同委員会の全国集計から手術症例全体の5年生存率は病理病期I期の症例の割合とほぼ一致するので、病理病期I期の症例が60-70%を占める対象で5年生存率が60%前後である Umezu ら¹²⁾、伊藤ら⁷⁾、Port ら¹⁵⁾の結果は80歳以上の年齢を考慮すると妥当であ

ろう（表2）。一方、臨床病期I期を対象に縮小手術を積極的に行った Okada ら¹³⁾の結果は、縮小手術の劣性は示されていないがやはり全体的にはやや不良である（病理病期I期の成績はよいが）、リスクの高い対象集団に侵襲の少ない縮小手術を選択することは重要であるが、暦年齢だけのリスク評価で一律的に判断することは避けねばならない。

以上、実臨床において年齢に上限なく医学的に耐術能あり（全身麻酔下の肺切除が許容されない明確な医学的根拠がない）と判断された高齢者に外科療法を選択した結果、全国平均と比較して高い術後合併症発生率と手術関連死亡率のもとに遜色のない長期生存（5年生存率）が得られるということになる。したがって、加齢とともに高まる術前リスクを適切に評価し、耐術能があっても術後合併症発生率と手術関連死亡率が高い集団にはより侵襲の低い縮小手術の適応を考慮し、外科療法を選択した症例がすべて同じリスクとなるようなアルゴリズムの確立が望まれる。また、無事手術を終えて退院した後の日常生活の質に関しては検討されておらず、今後は手術後のQOLの変化に関する評価を耐術能の判断に組み入れていくことも必要である。

後期高齢者肺癌の術後補助化学療法

肺癌手術症例の高齢化が急速に進んでいるなか、75歳以上の後期高齢者肺癌の術後補助化学療法の有用性に関するエビデンスもまた皆無である。日本肺癌学会のガイドラインにおいて、病理病期で腫瘍径2 cm以上のIA期、およびIB期にはUFT（テガフル/ウラシル）経口投与による術後補助化学療法が、II-III A期に対してはシスプラチンとビノレルビン併用療法がそれぞれ推奨されている。しかし、その根拠となった国内、海外の臨床試験の多くは75歳未満の症例を対象としたものである。表4に代表的な術後補助化学療法の大規模比較試験の対象年齢をまとめた¹⁸⁾⁻²³⁾。UFT治療は75歳以上の後期高齢者であっても進行再発癌の実地臨床に長年使用されており、認容性の面で十分に適応可能であり術後生存延長に寄与することが期待される。その一方で、病理病期II-III A期に対して推奨されているシスプラチンベースの術後補助化学療法は75歳以上の後期高齢者には認容性の面で適応が困難である。したがって、病理病期IB期にはUFTによる術後補助化学療法の有用性を75歳以上の後期高齢者にも明らかにするとともに、病理病期II-III A期に対してはシスプラチンを用いない代替化学療法の検討が必要である。病理病期II-III A期に関しては、UFTより抗腫瘍効果の高い経口DIF（DPD inhibitory fluorouracil）製剤であるTS-1を用いた術後補助化学療法の認容性試験が行われ²⁴⁾⁻²⁵⁾、今後高齢者への適応が期待される。ただし、術後補助化学療法によって得られる5年生存率の改善は5-10%程度であるので²⁶⁾⁻²⁷⁾、75歳以上の高齢者においてはリスクとベネフィットを十分に考慮して施行する必要がある。

多施設共同前向き観察研究の必要性

診療ガイドラインのベースとなる臨床試験において従来対象外であった75歳以上の後期高齢者に対して、適正な医療提供のために今後新たにエビデンスレベルの高い無作為化比較試験は必要であるのか？

私見ではあるが、否である。10人に8-9人が何らかの慢性疾患を1つ以上有している集団を対象にした臨床試験は困難である。標準的な症例を対象に行われた臨床試験の結果をいかに‘高齢者’という特殊な集団に適応するかを判断するのが臨床医とく

に専門医の能力であり、さらにその結果をレビューしフィードバックしてより適切な医療を提供することがプロフェッショナルとしての使命であろう。そこに、高齢者における観察研究の重要性があると考ええる。

無作為化比較試験に匹敵するほどのエビデンスレベルの高い観察研究を行うためには、さまざまな交絡因子を統計学的に調整するに足る症例数を一定期間内に前向きに集積する必要がある。その際、寿命も考慮して外科的介入や術後化学療法介入による生活の質QOLの評価が必須である。著者らは、「75歳以上後期高齢者非小細胞肺癌症例の手術成績に関する前向き多施設コホート研究」を国立病院機構のネットワーク共同研究の研究課題として、「高齢者非小細胞肺癌切除症例の術後補助化学療法に注目した前向きコホート観察研究」を九州の肺癌臨床試験グループであるLOGIK（Lung Oncology Group in Kyushu）で提案し、2014年より開始予定である。いずれの研究にも手術や抗癌化学療法といった侵襲的治療にともなう生活の質QOLの評価を取り入れ、とくに術後補助化学療法に関しては化学療法前後のKarnofsky Performance Statusスコア²⁸⁾の変化量をprimary endpointにしている。

結 語

世界に先駆けて長寿化が進行している日本での高齢者肺癌の外科治療を確立することは、順次長寿社会を迎える世界各国の癌医療にも貢献が期待され国際的インパクトがある。3人に1人が癌で死亡し、2人に1人が生涯のうちに癌に罹患するわが国において平成19年より「がん対策基本法」が施行されたが、長寿高齢化にともなう75歳以上の後期高齢者に対する癌医療のあり方に関する対応は含まれていない。現在の癌対策におけるこのピットフォールに少しでも応えるために本論文を執筆した。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

【文献】

- 1) Kuwano H, Amano J, Yokomise H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2010. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2012; 60: 680-708.

- 2) 上田和弘, 松岡隆久, 田中俊樹ほか. 80歳以上超高齢者肺癌手術症例の検討. 日呼外会誌 2000 ; 6 : 685-9.
- 3) 高橋 修, 濱武基陽, 金子 聡ほか. 超高齢者非小細胞肺癌切除例の臨床的検討. 日呼外会誌 2001 ; 7 : 727-31.
- 4) 高岡和彦, 木村文平, 時光昭二ほか. 80歳以上の肺癌切除例の臨床的検討. 日呼外会誌 2003 ; 6 : 635-9.
- 5) 最相晋輔, 中田昌男, 澤田茂樹ほか. 高齢者肺癌切除症例の検討. 日呼外会誌 2004 ; 2 : 103-8.
- 6) 大倉英司, 尹 亨彦. 当院における80歳以上高齢者肺癌切除例の臨床的検討. 日呼外会誌 2008 ; 4 : 625-30.
- 7) 伊藤祥隆, 小林弘明. 80歳以上超高齢者肺癌手術症例の検討. 日呼外会誌 2012 ; 26 : 498-502.
- 8) 谷田達男, 田畑俊治, 野田雅史ほか. 高齢者 (75歳以上) 肺癌症例の術後肺機能検査値, 合併症の検討. 日呼外会誌 1995 ; 9 : 825-8.
- 9) 前原孝光, 石和直樹, 石橋信ほか. 75歳以上高齢者肺癌切除例の検討. 日呼外会誌 1999 ; 13 : 718-23.
- 10) Endoh H, Yamamoto R, Satoh Y et al. Risk analysis of pulmonary resection for elderly patients with lung cancer. Surg Today 2013 ; 43 : 514-20.
- 11) Okami J, Higashiyama M, Asamura H et al. Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I non-small cell lung cancer : prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. J Thorac Oncol 2009 ; 4 : 1247-53.
- 12) Umezu H, Miyoshi S, Araki O et al. Efficacy of functional operability algorithm for octogenarians with primary lung cancer. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2012 ; 60 : 36-42.
- 13) Okada A, Hirono T, Watanabe T. Safety and prognosis of limited surgery for octogenarians with non-small-cell lung cancer. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2012 ; 60 : 97-103.
- 14) Fanucchi O, Ambrogi MC, Dini P et al. Surgical treatment of non-small cell lung cancer in octogenarians. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011 ; 12 : 749-53.
- 15) Port JL, Mirza FM, Lee PC et al. Lobectomy in octogenarians with non-small cell lung cancer : Ramifications of increasing life expectancy and the benefits of minimally invasive surgery. Ann Thorac Surg 2011 ; 92 : 1951-7.
- 16) Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. JAMA 2004 ; 291 : 2441-7.
- 17) Read WL, Tierney RM, Page NC et al. Differential prognostic impact of comorbidity. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3099-103.
- 18) Kato H, Ichinose Y, Ohta M et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1713-21.
- 19) Scagliotti GV, Roldano F, Torri V et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 1453-61.
- 20) Waller D, Stephens RJ, Gower NH et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer : the surgical setting of the Big Lung Trial. Eur J Cardio-thorac Surg 2004 ; 26 : 173-82.
- 21) The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall cell lung cancer. N Engl J Med 2004 ; 350 : 351-60.
- 22) Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005 ; 352 : 2589-97.
- 23) Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]) : a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006 ; 7 : 719-27.
- 24) Yano T, Yamazaki K, Maruyama R et al. Feasibility study of postoperative adjuvant chemotherapy with S-1 (tegafur, gimeracil, oteracil potassium) for non-small cell lung cancer-LOGIK 0601 study. LungCancer 2010 ; 67 : 184-7.
- 25) Maruyama R, Ebi N, Kishimoto J et al. A feasibility trial of postoperative adjuvant chemotherapy with S-1, an oral fluoropyrimidine, for elderly patients with non-small cell lung cancer : a report of

- the Lung Oncology Group in Kyushu (LOGIK) protocol 0901. *Int J Clin Oncol* 2013 DOI : 10.1007/s10147-013-0516-y.
- 26) Hamada C, Tanaka F, Ohta M et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4999-5006.
- 27) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation : a pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3552-9.
- 28) Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of cancer. *Cancer* 1948 ; 1 : 634-56.