

総	説
---	---

80歳以上の高齢者肺癌に対する外科治療成績

Results of Surgical Treatment for Lung Cancer in the Patients Aged 80 Years or Older

大 和 靖

Yasushi YAMATO

要 旨

新潟呼吸器外科研究グループの肺癌手術登録に登録された症例のうち、手術時年齢が80歳以上の464例を検討した。術後合併症発生率は17.6%とやや高かったが、手術死亡率は0.43%、在院死亡率は0.86%で、全年齢層と比較して、ほぼ同等の成績であった。術後5年生存率は、56.9%で、これも全年齢層との比較でも遜色のない結果であった。術後の予後に影響する因子としては、女性、臨床病期 I A期、病理病期 I 期が、良好な予後因子であった。80歳以上でも、選択された症例であれば、安全に手術を行うことができ、手術成績も良好である。特に、I 期症例では積極的に手術を考えるべきで、高齢という理由のみで手術対象から除外すべきではない。

はじめに

近年、高齢者社会の到来とともに、80歳以上の肺癌症例に、手術を行う機会は増加している。ひと昔まえには、80歳という年齢だけで、手術をためらうことも多かったが、最近では80歳を過ぎても、元気なお年寄りが増えており、年齢だけで手術適応からはずすことはなくなった。胸部外科学会の2007年肺癌手術例26,092例のうち、80歳以上の症例は8.7%を占めていた¹⁾。新潟肺癌手術登録の統計でも、2009年には、全手術に占める80歳以上症例の割合は9.3%で、ほぼ1割に近づいている。厚生労働省の発表による平成20年の簡易生命表によると、80歳の平均余命は、男性で8.5歳、女性で11.4歳あり、手術を行う価値は十分にあると思われる。しかし、一見元気にみえる患者さんでも、確実に老化は進んでおり、心肺機能、肝腎機能、脳の機能などの低下は否めない。術後、順調に経過している間はいいが、一旦合併症をおこすと、立ち直りに時間がかかるのも高齢者の特徴といえる。今回、新潟肺癌手術登録に登録された症例のうち、手術時年齢80歳以上の症例について検討し解説する。

I 対 象

新潟呼吸器外科研究グループは表1に示す11病院で構成され、2001年から肺癌手術症例を登録し、そのデータを学会、論文で発表している^{2) 3)}。2001年から2009年までに、6197例の肺癌手術例が登録され、そのうち手術時年齢が80歳以上であった非小細胞肺癌464例(7.5%)を今回の対象とした。男性312例、女性152例で、年齢は80~91歳(median 81)で、発見動機は、自覚症状が55例、検診発見が177例、他疾患経過観察中の発見が232例で、他疾患経過観察中に、偶然または定期的に撮った胸部X線やCTで発見されるものが多かった。組織型は、腺癌312例、扁平上皮癌128例、腺扁平上皮癌9例、大細胞癌8例、その他7例であった(表2)。臨床病

表1 新潟呼吸器外科研究グループ参加施設

新潟県立新発田病院	長岡赤十字病院
新潟大学医学総合病院	長岡中央病院
新潟県立がんセンター新潟病院	立川総合病院
新潟市民病院	新潟県立中央病院
済生会新潟第二病院	新潟労災病院
国立病院機構西新潟中央病院	

新潟県立がんセンター新潟病院 呼吸器外科

Key words : 肺癌, 外科治療, 高齢者

期（肺癌取扱い規約第6版）はⅠA期279例、ⅠB期144例、ⅡA期6例、ⅡB期20例、ⅢA期11例、ⅢB期4例で、病理病期はⅠA期256例、ⅠB期123例、ⅡA期9例、ⅡB期26例、ⅢA期30例、ⅢB期17例、Ⅳ期3例であった（表3）。

表2 患者背景

年齢	80～91歳（median 81歳）
性別	
男性	312
女性	152
発見動機	
自覚症状	55
検診発見	177
他疾患経過観察中	232
術式	
肺全摘	1
肺葉切除	293
区域切除	51
部分切除	114
試験開胸	4
他	1
リンパ節郭清	
ND0	191
ND1	143
ND2	128
他	2
組織型	
腺癌	312
扁平上皮癌	128
腺扁平上皮癌	9
大細胞癌	8
その他	7

表3 病 期

	臨床病期	病理病期
ⅠA	279	256
ⅠB	144	123
ⅡA	6	9
ⅡB	20	26
ⅢA	11	30
ⅢB	4	17
Ⅳ	0	3

Ⅱ 術 式

当科では、PS、術前呼吸機能、術前併発症などに問題がなければ、80歳以上でも、標準術式（肺葉切除+リンパ節郭清）を原則としているが、方針は各

施設で多少異なる。実際施行された術式は、肺全摘が1例、肺葉切除が293例、区域切除が51例、部分切除が114例、試験開胸4例、その他1例であった。肺全摘は、80歳以上では、ほとんど行われていない。高齢や併発症を考慮し、縮小手術を行う場合も多く、区域切除と部分切除が全体の33.4%を占めた。リンパ節郭清は、サンプリング程度のND0が191例、肺門部のみ郭清したND1が143例、縦隔リンパ節郭清を行ったND2が128例、その他2例であった（表2）。いわゆる標準術式である系統的郭清をおこなったのは、27.5%に留まり、やはり年齢等を考慮し、リンパ節郭清を控える傾向が認められた。Okamiら⁴⁾の全国集計の報告でも、80歳以上では、縮小手術の割合（高齢者33.2%、全年齢4.7%）とND0-1の割合（高齢者65.4%、全年齢11.9%）が、全年齢層より高く、術者は術後の合併症発生を抑えるため、術式を必要最小限にするよう考慮していると推測している。また、Aokiら⁵⁾は、80歳以上の高齢者の肺葉切除で、リンパ節郭清を省略しても、予後はかわらず、合併症も少ないので、リンパ節郭清は不要と報告している。手術のアプローチは、標準開胸が363例、胸腔鏡手術（Video-Assisted Thoracic Surgery: VATS）が99例、胸骨正中切開が2例であったが、最近では、患者への負担の軽減を考え、VATS症例が増加している。以上から、80歳以上でも、PS良好で、術前併発症の少ない、元気な方には、標準手術を原則とするが、Ⅰ期症例には、積極的な縮小手術（区域切除）を行い、リンパ節郭清も、肉眼的にまたは迅速診断で転移陰性であれば、サンプリングやND1程度に留めるもの、術後合併症を防ぐためには、妥当な選択と考える。また、PS低下例や、術前併発症合併例では、消極的な意味での、区域切除や部分切除を選択すべきである。

Ⅲ 手術死亡および在院死亡

手術死亡（手術後30日以内の死亡）は2例で、手術死亡率は0.43%、その死因は、膿胸が1例、呼吸不全が1例であった。在院死亡（術後30日以降に退院せず死亡）は、4例で、在院死亡率は0.86%、その原因は、気管支瘻2例、肺炎1例、脳梗塞1例であった。手術死亡と在院死亡をあわせた手術関連死亡率は1.3%であった。胸部外科学会の、2007年肺癌手術例の調査¹⁾では、全年齢層での肺癌手術における手術死亡率は0.46%、在院死亡率は1.0%で、今回の80歳以上切除例は、これと遜色ない結果であった。また、諸家の報告によると、80歳以上肺癌手術例の手術死亡率は0～16%で^{6) 7) 8) 9) 10)}、これらと比較して、同等または良好な成績といえる（表7）。

IV 術後合併症

高齢者の肺癌手術では、術後、いかに合併症を起こさず、無事退院させるかが、重要な問題である。肺癌は切除できたが、寝たきりになったのでは、手術の意義はない。80歳を過ぎると、何かしら術前併発症を持つ症例が多く、狭心症や不整脈などの心疾患、肺気腫や肺線維症などの肺疾患、脳梗塞、糖尿病、痴呆症などの有無が重要である。術後合併症の定義は、「術後に新たに発生した疾患また症状で、治療を必要としたもの」とした。今回の464例で、術後に合併症をおこした症例は82例で、合併症発生率は17.6%であった。合併症の頻度は、遷延性肺漏が23例、不整脈19例、肺炎10例、せん妄8例、呼吸不全5例などが多かった(表4)。胸部外科学会の2007年の全国統計¹⁾では、全年齢層での合併症発生率は、14.1%であったが、諸家の報告では、80歳以上での合併症発生率は8.4~60%^{6) 7) 8) 10)}で、やはり非高齢者に比べて高いといえる(表7)。特に、不整脈、肺炎、術後せん妄は発生頻度が高く、術前の評価と対策、起こった場合の適切な処置が重要である。Okami⁴⁾は、術後合併症発生の、リスクファクターとして、術前併発症の有無とND2のリンパ節郭清を挙げている。また、Dominguez-Venture⁶⁾は、術後合併症のリスクファクターとして、男性、血痰の有無、脳卒中の既往が有意であったと報告している。Aoki⁷⁾は、術前の動脈血ガス分析で酸素分圧(pO₂)が低いもの、また手術時間が長い場合に術後の肺合併症が起こりやすいと報告している。これらのリスクファクターをよく検討した上で、術後の対策をたてる必要がある。

表4 術後合併症

遷延性肺漏	23
不整脈	19
肺炎	10
術後せん妄	8
呼吸不全	5
術後出血	4
膿胸	4
気管支瘻	2
気管支喘息	2
低酸素血症	2
間質性肺炎	2
胃潰瘍	2
脳卒中	2
反回神経麻痺	1
喉頭浮腫	1
乳び胸	1
他	3

V 術後合併症対策

術後肺漏に対しては、①術中にできるだけ肺漏を修復すること、②フィブリングルーなどを使用すること、③肺漏が遷延する場合は、早めに癒着剤(ピシバニールなど)を胸腔内投与することなどが重要であるが、肺漏が続く場合も、できるだけ離床を心がけ、寝たきりにしないことが肝要である。肺炎に対しては、喀痰喀出をスムーズに行うことが大切で、早期離床、鎮痛剤の投与、去痰剤の使用、理学療法などを行うが、それでも去痰困難が続く場合は、気管支鏡による痰の吸引、輪状甲状膜切開キット(トラヘルパー、ミニトラック)の留置を、積極的に行うべきである。また、高齢者では誤嚥による肺炎も多く、最初のうちは、飲水、摂食時に、むせることがないか、注意深く観察する必要がある。高齢者が、いったん肺炎を起こすと、難治性で遷延することが多く、そのため入院期間も延長するので、予防と早め早めの対策が重要である。不整脈に関しては、脱水、低酸素血症、発熱などを契機に発症することが多く、これらをできるだけ避けることと、一旦発症した場合は、適切な抗不整脈剤の使用がポイントである。高齢者によく発症する、術後せん妄に対しては、①術前にせん妄が起こりやすい患者か否かの評価を行うこと、②不眠にならないように眠剤、鎮静剤などを使用すること、③昼間は早期離床をこころがけること、④家族の協力を得ることが大切であるが、難治性の場合、精神科医にコンサルトし、どうしてもだめな場合は、具合をみて早期退院をさせることも解決策となる場合がある。

VI 術後生存率

464例全体の術後5年生存率(Overall survival)は、56.9%であった(図1A)。これは、1999年肺癌切除例の全国調査の5年生存率(全年齢)60.6%と遜色のない成績であった¹¹⁾。死亡した129例の死因は、癌死が58例、他病死が53例、不明18例で、癌死と他病死がほぼ同数であった。癌死のみをイベントとしたCancer-specific survivalの5年生存率は、75.7%であった(図1B)。このように、高齢者で他病死が多い場合は、実測生存率ではなく、相対生存率を用いた方が、正しい評価が得られるはずであるが、今回は割愛した。諸家の報告を見ると、80歳以上手術例の5年生存率は、Okami⁴⁾(c-stage I)が55.7%、Aoki⁷⁾が39.8%、Port⁸⁾が38%、Brokx⁹⁾が47.0%で、これらと比べ、今回はやや良好な成績であった(表7)。

VII 術後予後因子

術後の予後に関連する因子を検討した。解析に用いた因子は、性、年齢(81以下、82以上)、臨床

病期 (I A, I B, II 以上), 病理病期 (I A, I B, II 以上), 術式 (葉切, 区切, 部切), 郭清の程度 (ND0, ND1, ND2), 組織型 (腺癌, 扁平上皮癌) である。単変量解析は, 生存率をKaplan-Meier法で計算し, 有意差検定はLogrank試験をおこなった。多変量解析は, Cox回帰分析を行った。単変量解析では, 性別 (女性74.7% > 男性46.0%, $p < 0.001$, 図2), 臨床病期 (I A 63.6% > I B 47.8%, II 以上

30.9%, $p < 0.001$, 図3), 病理病期 (I A 61.2%, I B 65.4% > II 以上23.6%, $p < 0.001$, 図4) で有意差を認めた。年齢, 術式, 郭清範囲, 組織型などでは, 有意差を認めなかった (表5)。多変量解析では, 女性, 臨床病期 I A, 病理病期 I A または I B が独立した, 有意な予後良好因子であった (表6)。Okamiら⁴⁾ は, 80歳以上の臨床病期 I 期症例367例を検討し, 予後因子として, 単変量解析では, 女性, 非喫煙者, 腺癌, cT1, 術前併発症がない, 病理病期 I 期が, 有意な予後因子で, 多変量解析では, 病理病期 I 期が有意な独立した予後因子であったと報告している。以上から, 80歳以上の肺癌では, 臨床病期 I 期, 特に I A 期が最も良い手術適応であり, 特に女性では, 良好な予後が期待できる。臨床病期 II 期以上は, 特に病理病期でも II 期以上になると, 予後不良であり, 慎重に手術適応を検討する必要がある。

表5 生存に関連する因子 (単変量解析)

因子	症例数	5年生存率 (%)	p値
性別			
女性	152	74.7	<0.001
男性	312	46.0	
年齢			
81歳以下	246	58.4	0.240
82歳以上	218	53.1	
臨床病期			
IA期	256	63.6	0.001
IB期	123	47.8	
II期以上	41	30.9	
術式			
肺葉切除	290	60.7	0.350
区域切除	51	60.3	
部分切除	114	49.2	
郭清			
ND0	191	52.7	0.221
ND1	143	63.5	
ND2	128	55.2	
組織型			
扁平上皮癌	128	36.9	0.111
腺癌	312	63.5	
病理病期			
IA期	256	61.2	<0.001
IB期	123	65.4	
II期以上	85	23.6	

VIII 高齢者肺癌に対する他の治療法

80歳以上の高齢者肺癌に対し, 最近注目されているのが, 定位放射線治療である。当院では, ノバルリスによる定位放射線治療が2005年7月から開始され, その選択理由として, 呼吸機能不良について, 高齢という理由が多い。ノバルリスは, 通常, 放射線量

表6 多変量解析

因子	Hazard Ratio	95% CI	P value
性別			
女性	1.000		0.004
男性	1.966	1.240-3.119	
臨床病期			
IA	1.000		0.015
IB	1.794	1.121-2.870	
II以上	1.768	0.909-3.441	
病理病期			
IA	1.000		0.588
IB	1.152	0.690-1.921	
II以上	3.643	2.132-6.225	

CI. confidence interval

表7 80歳以上肺癌切除例の過去の報告

報告者	報告年	症例数	合併症発生率 (%)	*手術死亡率 (%)	5年生存率 (%)
Naunheim	1994	40	21.0	16.0	40.0 (3年)
Aoki	2000	35	60.0	0	39.8
Port	2004	61	38.0	1.6	38.0
Dominguez	2006	379	48.0	6.3	—
Brokx	2007	124	—	4.0	47.0
Okami	2009	367	8.4	1.4	55.7
自験例	2011	464	17.6	1.3	56.9

*在院死も含む

48Gyを4回に分割し実施するため、従来の放射線治療に比べ、治療期間が極めて短い。高齢で、PS不良例や併発症のある症例でも、安全に行うことができ、最近実施症例が増加している。松本ら¹²⁾は、当院のノバリスによる、肺癌治療141例の短期成績を報告し、奏効率は80%、2年生存率は92%で、有害事象も少なく、局所再発率は7.6%と報告してい

る。また、Onishiら¹³⁾は、I期肺癌245病巣に対する、定位放射線治療で、局所再発率は13.5%、3年生存率は56%、5年生存率は47%であったと報告している。今後、定位放射線治療の長期成績が明らかになった時に、手術と遜色のない成績であれば、高齢者肺癌のI期症例には、治療の選択肢が増えることになる。

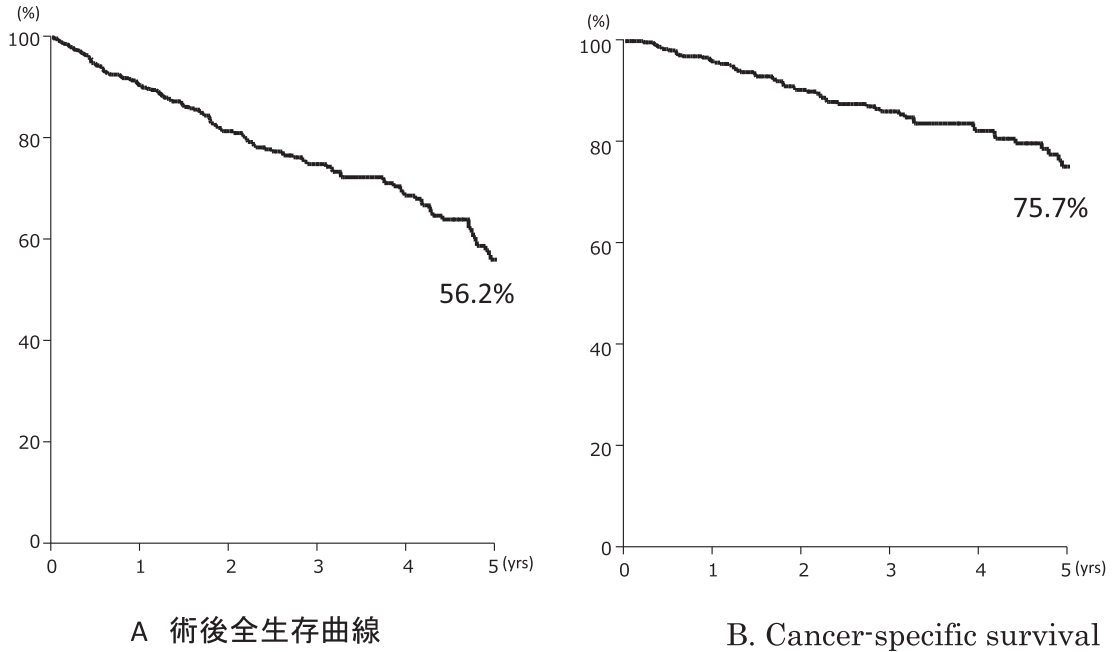


図1 術後生存曲線 (n=464)

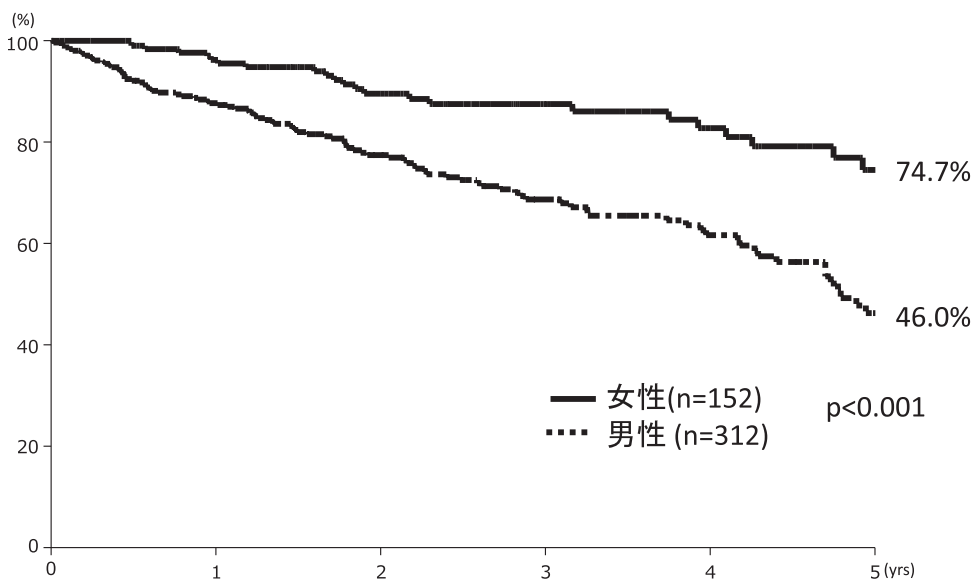


図2 術後全生存曲線 (男女別)

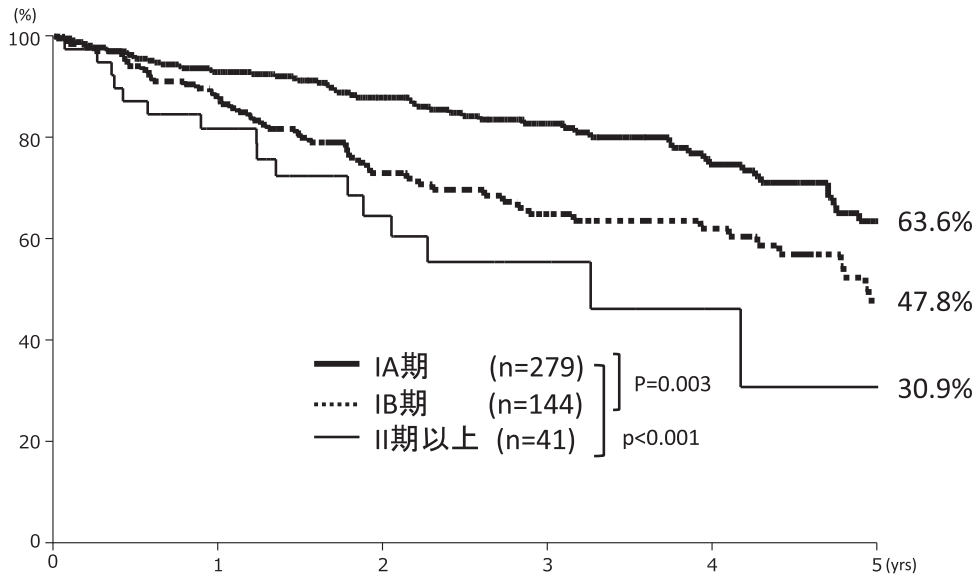


図3 術後全生存曲線（臨床病期別）

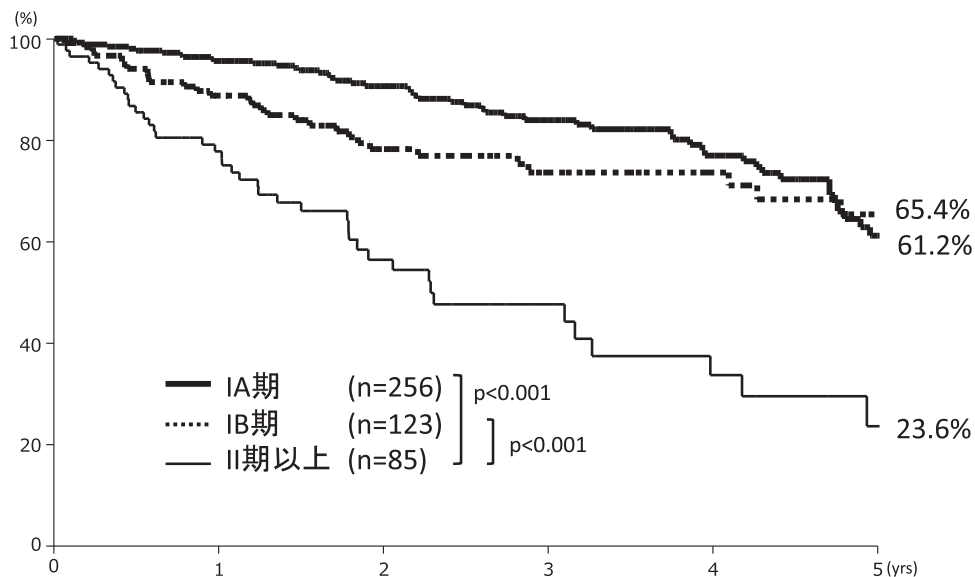


図4 術後全生存率（病理病期別）

IX まとめ

今回、80歳以上の肺癌切除例を検討し、手術死亡率は0.43%、在院死亡率は0.86%、5年生存率は56.9%と、全年齢層を対象とした調査と、ほぼ同等の成績であった。しかし、やはり術後合併症発生率はやや高く、不整脈、肺炎、せん妄などが多いのが特徴であった。予後因子としては、女性、臨床病期IA期、病理病期IA期などが、良好な予後因子であった。手術対象としては、II期以上は成績も不良であり、手術侵襲も大きくなることから、やはり臨床病期I期までとするのが妥当と思われる。術式は、

肺全摘は禁忌とし、可能な症例は、手術侵襲が小さく、術後疼痛の少ないVATSで行う方が良いと考える。ただ、高齢者は、一旦合併症をおこすと、重症化しやすく、回復も遅いのは事実で、術前の十分な評価と術後合併症を早めに探知し、素早い対策が必要である。今回検討した464例は、内科医と外科医に、手術可能と評価された症例で、かなりのバイアスがかかっている。最初にかかった医師が、高齢だからとか、持病があるからとの理由で、はじめから手術を諦めてしまった症例が、この影にたくさんあるはずである。手術適応の決定には、術前の正確なstagingが、大切なのは、いうまでもないが、併発

症の評価, とくに心血管系や脳神経系の精査は, 重要である。その他, あまり科学的ではないが, 「見ため」も大切で, 医師の目からみて, 「80歳は過ぎているがこの人なら大丈夫そうだ」という印象は, 意外に, 重要なポイントである。以上, まとめると, 80歳以上の高齢者肺癌でも, 選択された症例であれば, 安全に手術を行うことが可能で, 治療成績も良好である。特に, I期症例では, 積極的に手術を考えるべきで, 高齢という理由のみで手術対象から, 除外すべきではない。

参考文献

- 1) Ueda Y, Fujii Y, Kuwano H: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2007 Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 57(9): 488-513, 2009
- 2) Watanabe T, Hirono T, Kike T, et al: Registration of resected lung cancer in Niigata Prefecture. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 52(5): 225-230, 2004
- 3) 井上政昭, 小池輝明, 渡辺健寛ほか: 新潟県における2001年肺癌手術症例の予後解析. *肺癌* 49(2):174-182, 2009
- 4) 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* 4: 1247-1253, 2009
- 5) Aoki T, Tsuchida M, Watanabe T, et al. Surgical strategy for clinical stage I non-small cell lung cancer in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg* 23:446-450, 2003
- 6) Dominguez-Ventura A, Allen MS, Cassivi SD, et al. Lung cancer in octogenarians: factors affecting morbidity and mortality after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 82:1175-1179, 2006
- 7) Aoki T, Yamato Y, Tsuchida M, et al: Pulmonary complications after surgical treatment of lung cancer in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg* 18:662-665, 2000
- 8) Port JL, Kent M, Korst RJ, et al. Surgical resection for lung cancer in the octogenarian. *Chest* 126:733-738, 2004
- 9) Brokx HAP, Visser O, Postmus PE, et al. Surgical treatment for octogenarians with lung cancer: results from a population-based Series of 124 Patients. *J Thorac Oncol* 2: 1013-1017, 2007
- 10) Naunheim KS, Kesler KA, D'Orazio SA, et al: Lung cancer surgery in the octogenarian. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 8: 453 - 456, 1994
- 11) 下方 薫, 蘇原康則: 1999年肺癌外科切除例の全国集計に関する報告. *肺癌* 47(4): 299-311, 2007
- 12) 松本康男: ノバリスによる肺癌の定位放射線治療の短期治療成績. *新潟医学会雑誌* 123(3): 111-116, 2009
- 13) Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 101:1623-1631, 2004