

高齢者における原発性肺癌の外科治療 主に長期予後の面からの検討

富樫賢一¹・佐藤和弘²・三上 理²・遠藤禎郎²

要旨 **目的**．高齢者の原発性肺癌に対する外科治療の有用性を長期予後の面から検討する．**方法**．1979年から2000年までに手術を施行した原発性肺癌患者1374例を対象とした．これらを年齢層により，65歳以下の若年(Y)群578例，66歳から75歳の中間(M)群629例，76歳以上の高齢(E)群167例の3群に分けて比較検討した．**結果**．背景因子の比較ではE群で縮小手術比率が高く(16%)，Y群で扁平上皮癌比率が低く(25%)，E群でI期比率が高かった(73%)．術後死亡はE群で高率だったが(3.5%)，1997年以降は3群とも0であった．5生率と10生率は全体ではY群66%，53%，M群60%，45%，E群47%，27%で，3群間に有意差を認めたが($p < 0.001$)，生存率の年齢層別調整によりその差はなくなった．非小細胞癌I期ではY群82%，71%，M群70%，54%，E群52%，33%で，3群間には有意差を認めたが($p < 0.001$)，年齢層別調整によりその差はなくなった．II，III期では3群間に差はなかった．**結論**．高齢者の外科治療後の長期予後は生存曲線上不良であったが，年齢層別調整により他年齢層と遜色なくなるため高齢者でも同等の予後が期待できると思われる．(肺癌．2003;43:99-104)

索引用語 原発性肺癌，高齢者，外科治療，長期予後

Long-term Results of Surgical Treatment for Primary Lung Cancer in the Elderly

Ken-ich Togashi¹; Kazuhiro Sato²; Osamu Mikami²; Yoshiro Endo²

ABSTRACT **Objective.** This study investigated the usefulness of surgical treatment for primary lung cancer in the elderly, mainly based on the long-term results. **Methods.** A total of 1374 patients underwent surgery for primary lung cancer in our unit between 1979 and 2000 and this group was retrospectively investigated. We mainly investigated long-term survival in three groups of patients: those 65 or younger (group Y, n = 578), those between 66 and 75 (group M, n = 629) and those 76 or older (group E, n = 167). The survival rate was statistically analyzed using the Kaplan-Meier method and the significance of differences was analyzed by the log-rank test. **Results.** The proportion of limited procedures in group E (16%) was higher than that in groups Y (4%) and M (6%). The ratio of squamous cell carcinomas in group Y (25%) was lower than that in groups M (38%) and E (40%). The ratio of pathological stage I disease in group E (73%) was higher than that in groups Y (54%) and M (57%). The early postoperative (operative + hospital) mortality rate in group E (3.5%) was higher than those in groups Y (1.0%) and M (1.1%) while there were no early postoperative deaths between 1997 and 2000. The overall 5- and 10-year survival rates were 66% and 53% in group Y, 60% and 45% in group M, and 47% and 27% in group E, respectively. There was a significant difference ($p < 0.001$) between these three groups, but there was no difference after the survival rates of these three groups were adjusted based on the

長岡赤十字病院 ¹呼吸器外科，²内科．

別刷請求先：富樫賢一，長岡赤十字病院呼吸器外科，〒940-2085
新潟県長岡市寺島町 297-1．

Division of ¹Thoracic Surgery, ²Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital, Japan.

Reprints: Ken-ichi Togashi, Division of Thoracic Surgery, Nagaoka Red Cross Hospital, 297-1 Terajima-machi, Nagaoka 940-2085, Japan.

Received November 5, 2002; accepted January 20, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

Japanese life table. The 5- and 10-year survival rates in stage I disease of non-small cell lung cancer were 82% and 71% in group Y, 70% and 54% in group M, and 52% and 33% in group E, respectively. There was a significant difference ($p < 0.001$) between these three groups, but there was no difference after the adjustment of the survival rates. The 5- and 10-year survival rates in stages II and III were 44% and 39% in group Y, 44% and 39% in group M, and 40% and none in group E, respectively. There was no difference between these three groups prior to the adjustment of the survival rates.

Conclusion. The 5- and 10-year survival rates seemed poor in the elderly, but there was no difference between the three age groups after the survival rates of these three groups were adjusted based on the Japanese life table. Therefore, it was thought that elderly patients as well as younger patients were good candidates for lung resection. (*JJLC*. 2003;43: 99-104)

KEY WORDS Primary lung cancer, Elderly, Surgical treatment, Long-term results

はじめに

2002年に世界保健機構(WHO)が行った加盟191カ国の平均寿命(2001年)調査において、我が国は平均寿命81.4歳、健康寿命(障害期間調整後の平均寿命)73.6歳と、両者ともベスト1であり、名実ともに世界の長寿国となった感がある。一方、肺癌罹患率は加齢とともに直線的に上昇していくことが知られており、75歳を越えると約200人に1人の割合で肺癌に罹患することになる。従って、年齢的な問題を除けば手術適応となるであろう、高齢な肺癌患者が必然的に増加してくる。そこで我々は、今後を見据えたうえで、他年齢層同様に高齢者の原発性肺癌においても、外科治療が予後に貢献しているであろうということを確認する目的で、当施設で経験した手術症例について、主に長期予後を中心に検討分析した。

対象と方法

1979年から2000年までに当施設で手術を施行した原発性肺癌患者1374例を対象とした。15歳以下は0、16~25歳は2例(0.1%)、26~35歳は8例(0.6%)、36~45歳は45例(3.3%)、46~55歳は145例(10.6%)、56~65歳は378例(27.5%)、66~75歳は629例(45.8%)、76~85歳は167例(12.2%)、86歳以上はなかった。これらを年齢層により65歳以下の若年(Y)群578例(42%)、66~75歳の中間(M)群629例(46%)、76歳以上の高齢(E)群167例の3群に分けた。その中で長期予後の明らかな完全切除例は、Y群481例、M群549例、E群141例の計1171例であった。それぞれの群での女性患者数はY群200例(42%)、M群131例(24%)、E群39例(28%)であった。

術後の生存分析はKaplan-Meier法により求め、その有意差検定はlog-rank testによった。

各群の中間年齢はY群が59歳、M群が70歳、E群が78歳であった。各群における5年生存率と10年生存率の年齢層別調整は1997年の簡易生命表から概算した国

民全体の5生率および10生率をもとに行った。術後患者の死亡した年代が1979年から2000年の長期間なために、基準集団を特定することが困難であり、任意に1997年の生命表を用いることにした。はじめに、各群中間年齢の国民全体の男女別5生率を生命表から計算し、その平均をもって各年齢群の国民全体の5生率および10生率を計算した。その値は、Y群(平均59歳)では5生率が0.97、10生率が0.91、M群(平均70歳)ではそれぞれ0.90、0.74、E群ではそれぞれ0.77、0.48であった。それらの値でKaplan-Meier法から計算した、対応する5生率および10生率を除いた値を、原発性肺癌術後における各年齢層の年齢層別調整後5生率および10生率とした。

なお、術後病理病期は日本肺癌学会の1999年第5版肺癌取扱い規約に従って決定した。

結 果

1. 年齢層別背景因子の比較

手術術式(Table 1): Y群は1葉切除364例(76%)、2葉切除47例(10%)、片肺摘除46例(10%)、区域・楔状切除18例(4%)、気管支形成6例であった。M群は1葉切除449例(82%)、2葉切除42例(8%)、片肺摘除27例(5%)、区域・楔状切除30例(6%)、気管支形成1例であった。E群は1葉切除108例(77%)、2葉切除6例(4%)、片肺摘除4例(3%)、区域・楔状切除23例(16%)で、気管支形成はなかった。隣接臓器合併切除例はY群16例、M群10例、E群2例であった。

病理組織型(Table 2): Y群は腺癌301例(63%)、扁平上皮癌122例(25%)、大細胞癌20例(4%)、小細胞癌9例(2%)、その他17例、不明12例であった。M群は腺癌288例(53%)、扁平上皮癌206例(38%)、大細胞癌23例(4%)、小細胞癌11例(2%)、その他12例、不明9例であった。E群は腺癌79例(56%)、扁平上皮癌56例(40%)、大細胞癌3例(2%)、小細胞癌1例(1%)、その他1例、不明1例であった。

術後病理病期(Table 3): Y群はI期258例(54%)、II

Table 1. Distribution of 1171 Patients According to Operative Procedures by Age Groups

	Group Y	Group M	Group E	All
Lobectomy	364 (76%)	449 (82%)	108 (77%)	923 (79%)
Bi-lobectomy	47 (10%)	42 (8%)	6 (4%)	95 (8%)
Pneumonectomy	46 (10%)	27 (5%)	4 (3%)	77 (7%)
Segmentectomy or Wedge resection	18 (4%)	30 (6%)	22 (16%)	72 (6%)
Others	6	1	0	7
Total	481 (100%)	549 (100%)	141 (100%)	1171 (100%)

Table 2. Distribution of 1171 Patients According to Histology by Age Groups

	Group Y	Group M	Group E	All
Adenocarcinoma	301 (63%)	288 (53%)	79 (56%)	668 (60%)
Squamous Cell Carcinoma	122 (25%)	206 (38%)	56 (40%)	384 (33%)
Large Cell Carcinoma	20 (4%)	23 (4%)	3 (2%)	46 (4%)
Small Cell Carcinoma	9 (2%)	11 (2%)	1 (1%)	21 (2%)
Others	17	12	1	30
Unknown	12	9	1	22
Total	481 (100%)	549 (100%)	141 (100%)	1172 (100%)

Table 3. Distribution of 1171 Patients According to Pathological Stages by Age Groups

	Group Y	Group M	Group E	All
Stage I	258 (54%)	315 (57%)	103 (73%)	676 (58%)
Stage II	55 (11%)	61 (11%)	15 (11%)	131 (11%)
Stage III	100 (21%)	102 (19%)	14 (10%)	216 (18%)
Stage IV	10 (2%)	7 (1%)	0	17 (2%)
Unknown	59	54	9	122
Total	481 (100%)	549 (100%)	141 (100%)	1171 (100%)

期 55 例(11%) , III 期 100 例(21%) , IV 期 10 例(2%) であった。M 群は I 期 315 例(57%) , II 期 61 例(11%) , III 期 102 例(19%) , IV 期 7 例(1%) であった。E 群は I 期 103 例(73%) , II 期 15 例(11%) , III 期 14 例(10%) で IV 期はなかった。これらの症例数は切除例数より多発癌, 小細胞癌, 術前補助療法施行の症例を除いた数である。

2. 年齢層別予後の比較

術後急性期死亡: 手術死亡と在院死亡の合計数, すなわち術後急性期死亡は Y 群 5 例(1.0%) , M 群 6 例(1.1%) , E 群 5 例(3.5%) であった。しかし死亡した 16 例はすべて 1996 年までの症例で, 1997 年以降 2000 年までの 4 年間は 3 群とも術後急性期死亡は 1 例もなかった。

全体の長期予後: 累積生存率では, 5 年生存率が Y 群 66% , M 群 60% , E 群 47% で, 10 年生存率が Y 群 53% , M 群 45% , E 群 27% であった(Figure 1) 。3 群の生存曲線の間には有意差が認められた($p < 0.001$) 。しかし, これに対し生存率の年齢層別調整を行うと, 5 生率が Y 群 68% , M 群 67% , E 群 61% で, 10 生率が Y 群 58% , M 群 61% , E 群 56% と差がなくなった。

非小細胞癌症例の病理病期別長期予後: I 期においては, 5 年生存率が Y 群(259 例) 62% , M 群(326 例) 70% , E 群(103 例) 62% で, 10 年生存率が Y 群 71% , M 群 54% , E 群 33% であった(Figure 2) 。3 群の累積生存曲線の間には有意差を認めた($p < 0.001$) 。しかし, これらに対し生存率の年齢層別調整を行うと, 5 生率が Y 群 84% , M 群 78% , E 群 68% で, 10 生率が Y 群 78% , M

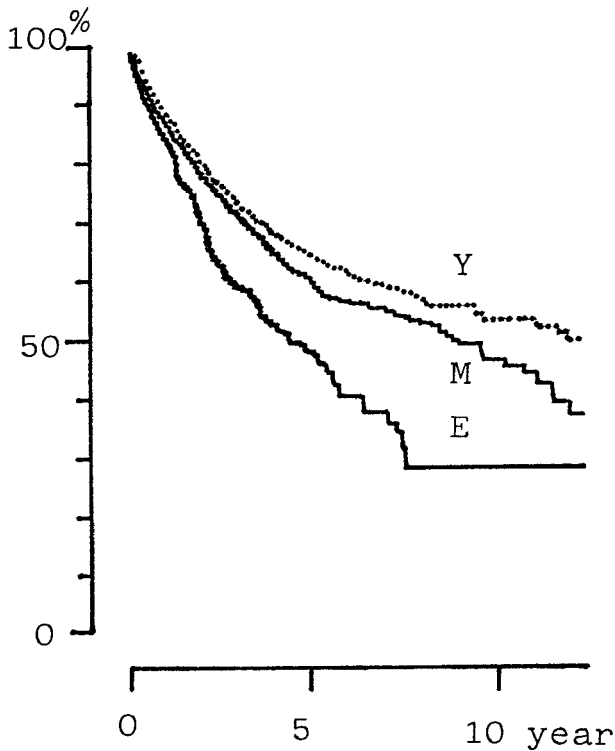


Figure 1. Overall survival curves for three groups of patients: those 65 or younger (group Y, n = 481), those between 66 and 75 (group M, n = 549) and those 76 or older (group E, n = 141)

群 73% , E 群 69% と差がなくなった .

II 期と III 期を合わせた集団においては Y 群 156 例の 5 年生存率は 44% , 10 年生存率は 39% であった . M 群 163 例の 5 生率は 44% , 10 生率は 39% であった . E 群 29 例は 5 生率 40% で , 10 年生存例はなかった (Figure 3) . 3 群の累積生存曲線の間には有意差を認めなかったが , 生存率の年齢層別調整後も , 5 生率が Y 群 45% , M 群 48% , E 群 51% とやはり差がなかった . 10 生率に関しては対象数が少なく比較できなかった .

3 . E 群 I 期症例の特徴

性差 : E 群 I 期症例の性差に関しては , 5 年生存率が女性 (31 例) 56% , 男性 (72 例) 54% 10 年生存率が女性 56% , 男性 24% であった (Figure 4) .

手術術式 : 非縮小手術 (葉切以上) 80 例の 5 年生存率は 60% , 10 年生存率は 33% であった . 縮小手術 23 例の 5 生率は 18% で 10 年生存例はなかった (Figure 5) .

4 . 年齢層別死因の比較

全病期においては , Y 群の死因は原病死 (肺癌死) 154 例 (87%) , 他病死 (肺癌以外の原因で死亡) 19 例 (11%) , 不明 7 例であった . M 群は原病死 164 例 (71%) , 他病死 54 例 (23%) , 不明 13 例であった . E 群は原病死

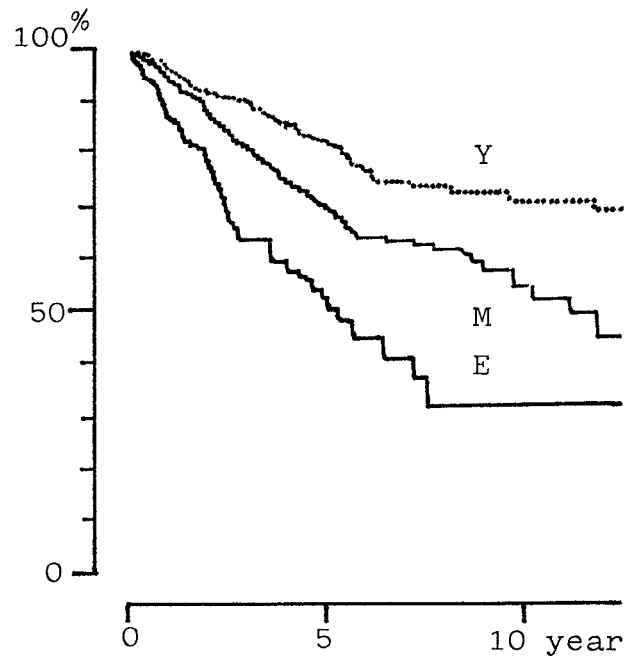


Figure 2. Survival curves for three groups of patients with stage I non-small cell lung cancer: those 65 or younger (group Y, n = 259) , those between 66 and 75 (group M, n = 326) , and those 76 or older (group E, n = 103)

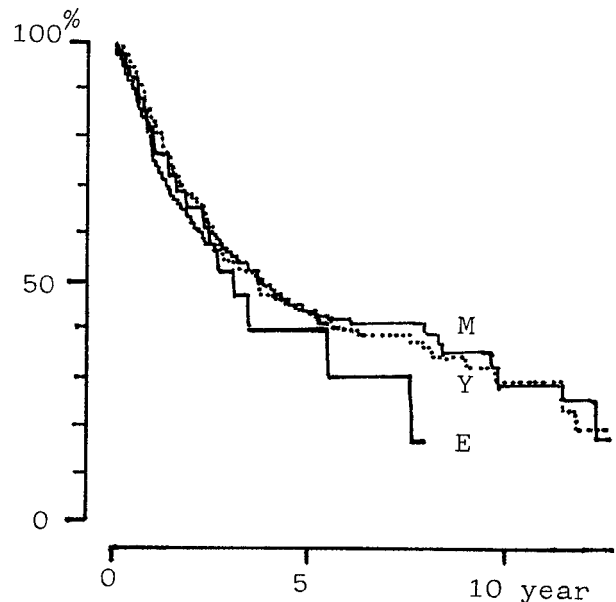


Figure 3. Survival curves for three groups of patients with stages II and III non-small cell lung cancer: those 65 or younger (group Y, n = 156) , those between 66 and 75 (group M, n = 163) and those 76 or older (group E, n = 29)

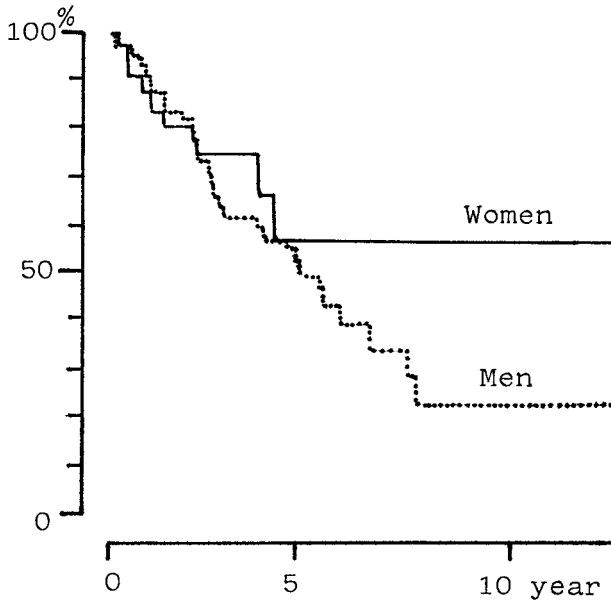


Figure 4. Survival curves for two group of patients 76 or older: men (n = 72) and women (n = 31)

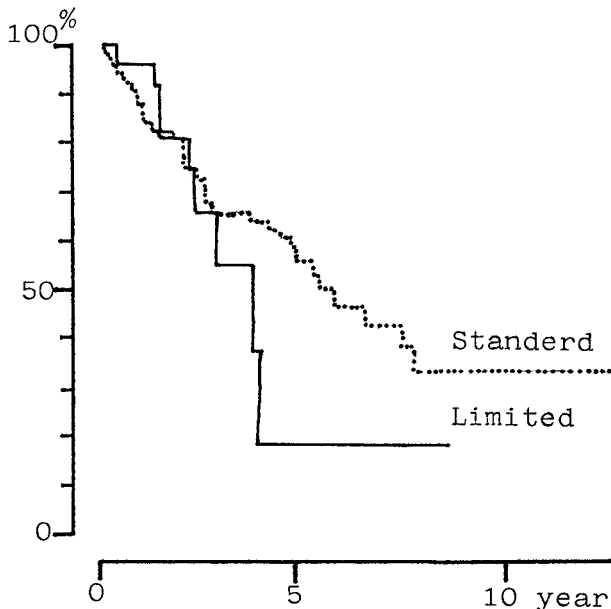


Figure 5. Survival curves for two groups of patients 76 or older: those underwent limited procedures (wedge resection or segmentectomy, n = 23) and standard procedures (lobectomy or pneumonectomy, n = 80)

49例(70%), 他病死18例(26%), 不明3例であった。

I期に限った場合は, Y群の死因は原病死89例(88%), 他病死8例(8%), 不明4例であった。M群は原病死97

例(69%), 他病死33例(23%), 不明11例であった。E群は原病死35例(71%), 他病死13例(27%), 不明1例であった。

考 察

高齢者の肺癌治療を論ずる場合, まず始めに高齢者とは何歳からかという問題に突き当たる。しかし, 高齢者という概念は時代とともに変化するものであり, 従って切れは良いが70歳以上ないしは80歳以上といった任意の1群を抽出して論じても余り意味がないように思われる。そこで我々はOsakiら¹の手法にならって, 手術例全体の中で, 年齢といった要素, 特に高齢ということが, 原発性肺癌の外科治療およびその長期予後にどのような影響を及ぼしているかに注目して分析ならびに検討をした。

高齢者の原発性肺癌外科治療において, 問題となるのは次の3点である。第一に高齢者であっても他の年齢層と同等の手術に耐えうるのかという点, 第二に他年齢層に比較し術後も生活の質が極度に低下するようなことはないのかという点, そして第三に余命が限られていても長期予後が期待できるのかといった点である。

第一の点に関しては, まず手術関連死の発生頻度の面から考えてみる必要がある。高齢者では手術関連死の発生率が高く注意を要するといった報告は多数あり, 現在では常識となっている感がある^{2,3}。確かに当施設においても1996年までの統計をみると同様の結果となっており,⁴ 今回の検討でも, E群は他群に比し高率となっていた。しかし1997年以降は今日にいたるまで, 年齢層に関係なく手術関連死は1例もなく, 以前においても一部の施設ではそうであったように,⁵ 現在においてはどの施設にあっても, 様々な配慮と改善により, 手術が安全に行えるようになっており, 年齢による術後死亡の差がなくなってきていると推測される。

とはいえ, 老化により諸臓器機能が低下している高齢者にあつては耐術能も当然低下している。従って同一術式が選択された場合, 他年齢層に比較し術後の合併症率や死亡率が高くなるのはこれまた当然でのなりゆきであると考えられてきた。従って実際の年齢以上に身体年齢に差が出てきている高齢患者においては, 1人1人について, 選択した術式が過剰侵襲となる可能性がないかどうかを術前に十分に吟味する必要がある。その結果として, 縮小手術が選択されたり,^{6,8} 2群のリンパ節郭清が省略されたりしても,⁹ 現状では許容されるべきであろう。しかし高齢者における術式の選択に関しては, まだまだ議論の余地があり, 最終的には一般論としての, 縮小手術の可否の議論とあいまって, さらに詳細な検討がなされなければならない。

第二の点は、術後の生活の質が、高齢者ということで極度に低下することがないかどうかということである。我々の症例ではこのことに関して十分な検討をしていないが、施行された手術術式により多少異なるものの、概ね生活の質が極度に低下することはないとする報告が多いようである。^{3,6,7}特に区域切除や楔状切除のような縮小手術の方が、肺葉切除や片肺全摘に比較して、肺機能が温存され生活の質が保たれる傾向があるとされている。^{6,7}そのため大方の施設では高齢者では縮小手術が選択される割合が高く、中には高齢者ではできるだけ縮小手術を選択すべきとしている施設もある。^{8,9}当施設においても結果的にE群の縮小手術の割合が他群に比し高くなってはいたが、長期予後を見るとE群においてさえ、縮小手術を施行された群の5生率は33%で、標準術式の群の60%に比較し明らかに不良であった。従って、周術期管理の進歩した今日においては、高齢者というだけで安易に縮小手術を選択することには問題があると考えられ、現在我々は高齢者にあっても出来るだけ標準術式を選択するようにしている。

第三の点は、この論文で取り上げた、高齢者であっても他年齢層と同等の長期予後が得られるかという最も重要な点である。各年齢層の累積生存率を比較すると、5生率も10生率も加齢とともに有意に低下しており、E群の5生率は47%、10生率は27%であった。これからみると、高齢者では長期予後をそれ程期待できないことになるが、年齢から来る生存率の違いを各年齢層別に調整すると、5生率も10生率も3群間でほとんど同一の値となり、E群でも5生率61%、10生率56%となり、他年齢層のものと同色ないものとなった。従って、外科治療が原発性肺癌に及ぼす長期予後効果は、年齢に関係なく全く同程度であると考えられる。また、高齢者では術後に他病死する割合が高いことが指摘されており、¹⁰我々の今回の検討でもその傾向が認められたが、生存率を年齢層別調整することにより各群間に差がなくなることから、高齢者における外科治療が特に他病死の誘因となっているとは考え難い。しかし、厳重な経過観察を要することは言うまでもない。

非小細胞癌の病理病期別に累積生存率を単純比較してみると、I期では、全体でみたとき同様、5生率も10生率も加齢とともに有意に低下しており、E群の5生率は52%、10生率は33%であった。これを各年齢層別に調整すると、5生率も10生率も3群間でほとんど同一の値となり、E群でも5生率68%、10生率69%となり、他年齢層のものと同色ないものとなった。II期とIII期では調整前

から3群間に差を認められず、E群でも5生率40%と予後不良であった(10生率はなし)。これらの群では、年齢差による影響が出る前に原病死することが多いためと思われるが、生存率の年齢層別調整後の5生率にも、同様に差は認められなかった。この結果は、病理病期の如何によらず術後の長期予後は年齢に関係がないことを示しており、高齢者にあっても十分な長期予後が期待できることを示していると思われる。従って、外科治療以上の効果が、放射線治療や化学療法に期待できない現状においては、^{11,12}高齢者といえども完全切除可能な症例では外科治療を第一選択とすべきと考える。

REFERENCES

- Osaki T, Shirakusa T, Kodate M, et al. Surgical treatment of lung cancer in the octogenarian. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:188-193.
- Martini N, Ginsberg RT. Lung Cancer; Surgical Management. In: Pearson FR, Deslauriers J, Ginsberg RT, et al, eds. *Thoracic Surgery*. New York: Churchill Livingstone; 1995:690-705.
- Naunheim KS, Kesler KA, D Orazio A, et al. Lung cancer surgery in the octogenarian. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 1994;8:453-456.
- 富樫賢一, 江部達夫, 佐藤和弘, 他. 原発性肺癌患者の術後急性期死亡に関する検討. *肺癌*. 1998;38:3-9.
- Tanita T, Hoshikawa Y, Tabata T, et al. Functional evaluations for pulmonary resection for lung cancer in octogenarians. Investigation from postoperative complications. *JJTCVS.* 1999;47:253-261.
- 渡辺洋宇, 小林孝一郎. 高齢者(80歳以上)原発性肺癌の治療方針の決定. 外科治療を中心に. *医学のあゆみ*. 1994;168:1049-1052.
- 福島光浩, 小池輝明. 高齢者肺癌に対する外科治療. *日本臨床*. 2002;5(増刊号)587-590.
- 上田和弘, 松岡隆久, 田中俊樹, 他. 80歳以上超高齢者肺癌手術症例の検討. *日呼外会誌*. 2000;14:685-689.
- 千田雅之, 谷田達男, 佐藤雅美, 他. 80歳以上超高齢者肺癌における2群リンパ節郭清と予後の検討. *肺癌*. 2002;42:23-27.
- 島本 亮, 谷 岩, 高尾仁二, 他. Octogenarianの肺癌に対する外科. *胸部外科*. 1998;51:32-36.
- 前田 元. 高齢者肺癌治療の予後. *日本臨床*. 2002;5(増刊号)603-606.
- 上吉原光宏, 平井利和, 川島 修, 他. 75歳以上高齢者肺癌切除症例の長期予後に関する検討. 他病死の扱いについて. *胸部外科*. 1998;51:112-115.
- 八田 健, 絵野幸二, 久島健之, 他. 高齢者肺癌の治療. 延命に結びつく治療は何か. *日本臨床*. 2002;5(増刊号)577-580.
- 関 順彦, 福田泰樹. 高齢者(80歳以上)肺癌に対する治療法の選択. *日本臨床*. 2002;5(増刊号)581-586.