（肺癌．2017;57:739-745）
© 2017 The Japan Lung Cancer Society

INVITED REVIEW ARTICLE

高齢者非小細胞肺癌の治療の現状と展望

山口正史[1]

The Therapeutic Approaches Applied in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer in Elderly Patients

Masafumi Yamaguchi[1]

[1]*Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, Japan.*

ABSTRACT —— The improvement of the average life span in recent years has led to the aging of societies worldwide. In this setting, cancer is a major cause of death. Lung cancer, in particular, is a leading cause of death and the average age of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) has almost reached the mid-70s. Obviously, "fragility" is an important aspect in the treatment of elderly patients with NSCLC. In general, elderly patients are considered to have more comorbidities, including—but not limited to—diabetes mellitus, cardiovascular disorders, and respiratory disorders; many patients have multiple comorbidities. On the other hand, "fragility", which can reflect physiological, psychological or social factors, is used to describe conditions that can vary widely, even within the same age group. This often makes treatment decisions difficult. Treatment decisions should be made after considering the balance of risks and benefits; in other words, the balance of life expectancy obtained by the treatment, and the estimated life span of each patient. Needless to say, care should be taken to ensure that the treatment decision reflects the patient's wishes. This review focuses on the treatment modalities and strategies that are applied in the treatment of each stage of NSCLC (*i.e.*, surgical resection, radiation and chemotherapy). Surgical resection is a suitable choice for early-stage NSCLC. At the present time, pulmonary lobectomy (or greater) resection, with the resection of the mediastinal lymph nodes, is the standard treatment for early-stage NSCLC; however, no prospective clinical trials have assessed the risks and benefits of surgery in elderly patients with early-stage NSCLC. The results, in terms of the survival benefit, risk, extent of resection (*i.e.*, lesser resection or standard resection), and the recent results of stereotactic body radiotherapy will be reviewed. Furthermore, this report will discuss the development (based on prospective clinical trials) of chemotherapy or chemoradiotherapy for elderly patients with advanced NSCLC.

(*JJLC*. 2017;57:739-745)

KEY WORDS —— Non-small cell lung cancer, Elderly patients, Surgery, Chemotherapy, Radiotherapy

Corresponding author: Masafumi Yamaguchi.

要旨 —— 近年の急速な医療の進歩を含む社会情勢の変化により世界的な高齢化社会を迎え，この状況の中で死亡原因に占める悪性腫瘍の割合は年々増加している．悪性腫瘍の中でも肺癌は本邦においては男性で１位，女性では２位を占め，その多くを高齢者が占めることは治療選択においての重要な問題の１つである．一般に高齢者の多くは糖尿病，虚血性心疾患や呼吸器疾患に代表される身体機能の低下につながる併存症の存在に加え，認知機能の低下を伴う場合もあり，個々の年齢のみならず併存症などが影響する全身状態が治療選択の決断に影響することは論を待たない．治療法の選択においては年齢によらず本人の人生観や社会観が反映されるべきであるが，特に高齢者においてはその治療により当該年齢からの予測平均寿命に対し十分な予後が期待されるか，同時に Quality of Life（QOL）に代表される生活の質にかかる事項が担保されるか否かが，治療方針決定の際には重要となる．本稿においては高齢者の非小細胞肺癌について臨床病期 I～II 期における外科治療，III 期の局所進行症例に対する化学放射線療法，さらに IV 期症例に対する化学療法それぞれについて，現状と課題を検討したい．

索引用語 —— 非小細胞肺癌，高齢者，手術，化学療法，放射線療法

[1]国立病院機構九州がんセンター呼吸器腫瘍科．

論文責任者：山口正史．

はじめに

世界的に高齢化は確実に進行しており，これに伴い死亡原因として悪性腫瘍，中でも肺癌は本邦においても増加の一途を辿り，厚生労働省の統計では2014年に男性においては悪性腫瘍による死亡の1位，女性では大腸癌に続き2位となり，年齢調整罹患率では70歳から急増が認められる．

日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインにおいては75歳以上を高齢者と定義しているが，これら高齢者の大きな特徴は呼吸機能や循環動態，筋力などの生理機能の低下や，糖尿病をはじめとした代謝疾患や循環器疾患，呼吸器疾患などの治療のリスクとなる併存症の割合の増加，さらには認知機能の低下などの身体的，心理的脆弱性である．実際に米国の疫学調査では75歳以上の94.1%が1つ以上の，また68.5%が3つ以上の併存症を持つと報告されている．[1] こうした高齢者の非小細胞肺癌に対する治療法の選択に際しては様々な因子を考慮する必要があるが，当然ながら第一義的にはその治療介入により生存期間の延長が期待されることであり，第二義的には治療介入によるQuality of Life（QOL）の維持などの目的が治療に際し，予測される合併症のリスクを上回ると推定されることである．これらの高齢者のリスクについては，一般的な生理機能検査などに加えて様々な併存症などの因子を点数化し予後予測因子として検討したCharlson Comorbidity Index（CCI），[2] これらの因子をより簡便にしたSimplified Comorbidity Score（SCS），[3] 血清アルブミン値と血漿C反応性蛋白値から予後予測を検討したGlasgow Prognostic Score（GPS），[4] 日常生活動作，認知機能，社会経済因子などを包括的に評価するComprehensive Geriatric Assessment（CGA）[5] などがあり，各種疾患での予後因子としての報告があるが，肺癌領域についてはこれらの評価も含めて治療適応の可否を決定するシステムは未だ確立したとは言い難い．本総説では，高齢者の非小細胞肺癌に対する治療における現在までの知見と今後の課題について検討したい．

1. I〜II期非小細胞肺癌

日本胸部外科学会の統計では，本邦の2014年の原発性肺癌切除症例において70歳以上が41.4%を，また80歳以上を12.1%が占め，[6] この割合は経時的に増加しており今後さらに高齢者の割合が増していくものと推測される．臨床病期I〜II期の非小細胞肺癌症例には根治的外科切除が治療法の第一選択であることは論を待たないが，先に述べたように呼吸機能をはじめとした生理機能や活動性の低下，併存症による生命予後に影響する合併症を予測，予防することが，手術に際しての喫緊の問題となる．

非小細胞肺癌に対する近代的な外科切除が確立したのは，1950年にChurchillにより肺全摘術と比較して肺葉切除術の生存が有意に良好であることが報告されて以来と思われるが，その後1980年代には既に高齢者に対する切除の検討が複数報告されている．この時期の1989年にShirakusaらは，当時の80歳以上の肺葉切除を主とした非小細胞肺癌切除症例の検討で約50%に不整脈などの合併症を認め，12%に術後60日死亡を認めたが，5年生存割合が全症例では55%，I期では79%であり，当時の80歳の平均余命の6.5年に対して許容できると報告した．[7] 以後，画像診断や周術期管理，併存症の治療と管理などがより進歩してきた現在も，高齢化による生物個体としての脆弱化が切除の適応を左右している．現時点に至るまで高齢者非小細胞肺癌の切除症例の選択，術式や周術期管理などについては日常の臨床経験が占める割合が多いと考えられ，その報告の多くは後方視的検討である．手術の選択については，当該症例の平均余命に照らして生存の延長が他の治療法に比して可能と期待され，術後のQOLや日常生活行動がある程度維持されることが前提となるものと考えられる．Table 1に，2000年代に報告された症例数が50例以上の，75歳以上の非小細胞肺癌に対する切除例について複数の検討を要約した．[8-13] 術式としてデータが示されている報告では肺葉切除が60%以上に施行され，次いで部分切除が16〜26%に施行されている．いずれも術後5年生存割合は病理病期I期について60〜75%程度と報告されている．I期非小細胞肺癌症例に対する積極的縮小手術の是非については，現在症例集積を終了して観察中の，CTで原発巣の腫瘍径に対する充実成分の比率が50%以上のIA期非小細胞肺癌症例に対する区域切除と肺葉切除を比較した第III相試験（JCOG0802）の結果を待たなくてはならないが，日常診療では既にI期症例に対し積極的縮小手術として区域切除を採用している施設も多い．この点についてOkamiらは75歳以上のI期症例については縮小手術と肺葉切除の生存に統計学的差違はないと報告しており，[11] 術後の肺機能温存による合併症の軽減，QOLの維持が期待される．また，現在日本呼吸器外科学会により「高齢者肺癌に対する外科治療の安全性と有効性を評価するための多施設共同前向き調査研究」の解析が進行中である．この研究術前評価項目にはCCI, SCS, GPS, CGAによる身体機能，認知機能などが含まれ，また1次評価項目は周術期合併症であるが，2次評価項目にはQOLの評価も含まれており，その結果が待たれるところである．

さらに，近年は一般に肺や末梢のI期非小細胞肺癌に対する体幹部定位照射が広く日常診療で使用されるよう

Table 1. Summary of the Reports on Surgical Resection in Elderly Patients with Non-small Cell Lung Cancer in Which More Than 50 Patients Were Included

Author	Year	Pt	Age (median)		Surgical procedure (%) Ad/Sq				pIA/IB/II/IIA	5y-OS	Morbidity	TRD		
		(n)			Partial	Seg	Lob	Pn	(%)	(%)	(%)	All	Major	(%)
Birim O[8]	2003	126	74	(70-82)	6.0	0	76.0	18.0	30/47	31/45/8/13	37	57	13	3.2
Brock M[9]	2004	68	82	(80-87)	16.0	7.5	75.0	1.5	46/20	NS	62 (IA)	44	NA	8.8
D-Ventura A[10]	2006	379	82	(80-95)	20.6	7.7	65.1	6.6	43.8/37.7	35.7/31.4/13.7/17.4	NS	48	NA	6.3
Suemitsu R[13]	2008	146	82.6	(80-90)	26.0	11.6	58.9	0.7	61.6/33.6	64.3 (pI)/9.6/15.1	46.8	NA	NA	NA
Okami J[11]	2010	133	77	(75-87)	0	0	100	0	83.5/12.7	NA	74.3	19	5.1	0
			78	(75-84)	100		0	0	66.7/27.8	NA	67.6	14.8	9.3	0
Shiono S[12]	2013	119	77	(75-88)	NA	NA	NA	NA	52.9/40.3	42.0/29.4/12.6/15.1	68.1	34.5	NA	0

Partial, partial resection; Seg, segmentectomy; Lob, lobectomy; Pn, pneumonectomy; 5y-OS, 5-year overall survival; All, all morbidities; Major, major morbidities; TRD, treatment related death; NA, not available.

になった．肺癌診療ガイドラインにおいても医学的な理由で切除できないI〜II期非小細胞肺癌に対して根治的放射線治療の適応があり，さらにI期症例については体幹部定位照射も勧められている（グレードB）．本邦においては，組織学的に診断が確定したI期非小細胞肺癌に対する体幹部定位照射の第II相試験（JCOG0403）が行われた．全169症例のうち75歳以上が110例であり，Grade 3/4の有害事象は10%，治療関連死亡は認めず3年全生存率が59.9%と，良好な安全性と効果を示した.[14] 現時点でI期非小細胞肺癌症例に対する体幹部定位照射と外科的な切除の優越性を検討した第III相試験で完遂した報告はなく，途中終了した2つの第III相試験のプール解析で体幹部定位照射の予後が良好であったと報告されているが，この解析対象は58例と少なく，また約25%は組織学的診断が得られておらず,[15] 結論に達したとは言い難い．しかしながら，米国でのデータベースを基にした75歳以上の症例51.5%を含む9093例のI期非小細胞肺癌症例に対する肺葉切除，縮小手術と体幹部定位照射の検討では，耐術可能であれば肺葉切除が予後延長に寄与するが，超高齢者と複数の併存症を持つ症例には体幹部定位照射が治療の選択肢であることを示唆しており,[16] 今後の照射法や治療機器の進歩が待たれる．

2. III期非小細胞肺癌

III期の局所進行非小細胞肺癌に対する標準治療は，化学放射線同時併用療法である．米国ではRadiation Therapy Oncology Group（RTOG），Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）およびSouthwest Oncology Group（SWOG）による局所進行非小細胞肺癌に対する放射線療法または化学放射線療法の第III相試験の統合解析が行われ，60歳以下と70歳以上の年齢によるサブセット解析では，放射線治療の中央生存期間は60歳以上の群で11.7ヶ月間に対し70歳以上の群では13.1ヶ月間と高齢者に良好であったものの，化学放射線同時併用療法では60歳以下が15.4ヶ月間であるのに対し70歳以上の群では10.9ヶ月間と高齢者で劣ることが示された.[17] 他方，米国のNorth Central Cancer Treatment Group（NCCTG）により施行された化学放射線同時併用療法と放射線療法を比較した第III相試験での70歳未満と以上の2群に層別化した解析からは，70歳以上の群には好中球減少と血小板減少が有意に多いもののその生存には統計学的差がなく，年齢は予後因子にならないと結論している.[18] 本邦においては，71歳以上のIII期非小細胞肺癌に対するカルボプラチン連日投与併用の化学放射線併用療法と放射線療法単独を比較する第III相試験が行われ（JCOG0301），第2回の中間解析の結果から化学放射線療法群が全生存においてハザード比（HR）0.68（95.4%信頼区間（CI）：0.47〜0.98）と1次評価項目を満たしたため有効中止となり，以後本邦の標準レジメンとされている.[19]

3. IV期非小細胞肺癌

先に述べたように日本肺癌学会による肺癌診療ガイドラインでは75歳以上を高齢者と定義しているが，また同時に暦年齢のみで化学療法の対象外とするべきではない（グレードA）とされている．高齢者に対する化学療法の開発は細胞障害性抗癌剤について行われ，その歴史は1990年初頭に始まる．1993年から1994年に施行されたECOG5592は，IIIB〜IV期非小細胞肺癌に対するシスプラチンとエトポシドを標準治療としてシスプラチンとG-CSF併用での高用量（250 mg/m^2）のパクリタキセルまたはシスプラチンと低用量（135 mg/m^2）のパクリタキセルの優越性を比較した第III相試験であり，登録症例の15%が70歳以上であった．このサブセット解析において70歳未満と70歳以上では70歳以上の群に循環器毒性と呼吸器毒性が多かったものの中央生存期間は70

歳未満の群が 9.1 ヶ月間，70 歳以上の群が 8.5 ヶ月間で有意差を認めず，また少数ながら 70〜74 歳と 75 歳以上で層別化した検討でも中央生存期間は各々 8.4 ヶ月と 9.9 ヶ月で有意差を認めなかった. 加えて女性については 70 歳以上の年齢群について QOL の改善が認められたため，高齢者においてもプラチナ併用の化学療法を検討すべきと結論された.[20] 1996 年から 1997 年にかけて 70 歳以上の IV 期非小細胞肺癌を対象に QOL の改善を 1 次評価項目として支持療法（best supportive care：BSC）とビノレルビン（30 mg/m^2，day 1，8，q3W）を比較した第 III 相試験（ELVIS 試験）[21] では，ビノレルビン投与群で化学療法による有害事象はあるものの疼痛や呼吸困難をはじめとした肺癌による症状の緩和と QOL を改善し，かつ 1 年生存率は BSC 群の 14% に対してビノレルビン群の 32% と有意に生存延長効果を認めたため，ビノレルビン単剤が高齢者に対する化学療法の選択肢となった. 引き続き 1997 年から 2000 年に 70 歳以上の非小細胞肺癌を対象に生存率を 1 次評価項目としてビノレルビン（30 mg/m^2，day 1，8，q3W），ゲムシタビン（1200 mg/m^2，day 1，8，q3W）とビノレルビン（25 mg/m^2，day 1，8，q3W）とゲムシタビン（1000 mg/m^2，day 1, 8, q3W）の併用の 3 群を比較する第 III 相試験（MILES 試験）[22] が施行された．この結果，2 剤併用療法は単剤療法に比して生存延長効果を示さず，QOL は同程度で 2 剤併用療法には有害事象が多いことから高齢者の化学療法は単剤が標準とされた．また，ELVIS および MILES 試験の特筆すべきデータの 1 つは登録された高齢者の約 50〜70% が何らかの併存症を有していたことを示した点にもあった.

本邦においては 2000 年から 2003 年に 70 歳以上の III〜IV 期非小細胞肺癌症例に対しビノレルビン（25 mg/m^2，day 1，8，q3W）を対照としてドセタキセル（60 mg/m^2，day 1，q3W）の全生存に対する優越性を検討する第 III 相試験（WJTOG9904）[23] が行われ，1 次評価項目の全生存がビノレルビン群で 9.9 ヶ月間，ドセタキセル群で 14.3 ヶ月間（HR 0.780，95%CI：0.561〜1.085）と有意差は認めなかったものの，ドセタキセル群で奏効率が有意に高く，また無再発期間もビノレルビン群で 3.1 ヶ月間に対しドセタキセル群が 5.5 ヶ月間と有意に延長しており，さらにドセタキセル群では好中球減少症などの有害事象は多いものの症状コントロール割合も有意に高いことから，本邦における高齢者の化学療法の見なし標準治療はドセタキセルとなった．引き続き同一の対象にドセタキセル（25 mg/m^2，day 1，8，15，q3W）を対照としてドセタキセル（20 mg/m^2，day 1，8，15，q3W）およびシスプラチン（25 mg/m^2，day 1，8，15，q3W）の全生存に対する優越性を検証する第 III 相試験（JCOG 0207）[24] が 2003 年から開始された．この試験は 2006 年の中間解析の結果で 70〜74 歳の患者群においてドセタキセルとシスプラチンの併用療法が有意に全生存の延長を示したことから，試験中止となった．しかしながら 75 歳以上の患者群では中央生存期間がドセタキセル群の 11.5 ヶ月間に対しドセタキセルとシスプラチン群で 13.6 ヶ月間（HR 0.72，95%CI：0.35〜1.49）と有意差はなく，対照とされたドセタキセルの分割投与の治療効果に問題があることも示唆された．一方，2007 年から開始された 70 歳以上の III〜IV 期非小細胞肺癌を対象に施行された第 III 相試験（JCOG0803/WJOG4307L）[25] では対照にドセタキセル（60 mg/m^2，day 1，q3W）が採用され，これに対するドセタキセル（20 mg/m^2，day 1，8，15，q3W）およびシスプラチン（25 mg/m^2，day 1，8，15，q3W）の全生存に対する優越性の検証が行われたが，2010 年に行われた第 1 回中間解析でドセタキセル群の中央生存期間 14.8 ヶ月間に対し試験治療であるドセタキセルとシスプラチン併用群のそれは 13.3 ヶ月間とむしろ下回っており，無効中止となった．しかしながら WJTOG9904 のそれと同じく本試験においてもドセタキセルによる中央生存期間は 14 ヶ月を越えて良好であり，これをもって本邦の高齢者の切除不能非小細胞肺癌に対する化学療法の標準レジメンは 3 週毎のドセタキセル単剤投与となった．また Table 2 に示すように上述の第 III 相試験における単剤療法の中でもドセタキセル単剤では Grade 3/4 の有害事象として好中球減少，発熱性好中球減少や血小板減少の頻度が高い報告もあるが，各々において治療関連死亡割合は 0〜1.3% であり，適切な症例選択と対処により許容可能と考えられる.

これらと同時期の 2006 年から 2009 年にはフランスにおいて 70〜89 歳の III〜IV 期非小細胞肺癌症例に対してビノレルビン（25 mg/m^2，day 1，8，q3W）かゲムシタビン（1150 mg/m^2，day 1，8，q3W）の単剤療法とカルボプラチン（AUC 6，day 1）とパクリタキセル（90 mg/m^2，day 1，8，15，q3W）併用療法を比較する第 III 相試験（IFCT-0501）が行われ，[26] 中央生存期間は単剤治療群が 6.2 ヶ月，カルボプラチンとパクリタキセル併用療法群が 10.3 ヶ月（HR 0.64，95%CI：0.52〜0.78）と初めて高齢者に対するプラチナ併用療法の有用性を示した．本邦では同じく 75 歳以上の非扁平上皮肺癌症例に対しドセタキセル（60 mg/m^2，day 1，q3W）に対するカルボプラチン（AUC 5，day 1）とペメトレキセド（500 mg/m^2，day 1，q3W）併用療法の全生存に対する優越性を検証する第 III 相試験（JCOG1210）が進行中であり，この結果が待たれる.

しかしながら，高齢者非小細胞肺癌に対する化学療法剤の状況も，2000 年代中頃から臨床適応となった EGFR-

Table 2. Summary of the Phase III Trials on the Use of Cytotoxic Agents in the Treatment of Elderly Patients with Unresectable Non-small Cell Lung Cancer

Study	Registered period	n	Age	Regimen	Survival		Adverse event			
					OS (m) (median)	p-value	NEUT G3/4 (%)	Febrile (%)	PLT G3/4 (%)	TRD (%)
ELVIS[21]	1996-1997	76	74	VNR	7.0	0.03	0/3.9	/	/	0
		78	(70-86)	BSC	5.3		/	/	/	/
MILES[22]	1997-2000	233	74	VNR	9.0	0.93	6.1/4.8	/	0.4/0	0
		233	(63-86)	GEM	7.0	0.69	3.1/0.4	/	0.9/0.4	0
		232		VNR + GEM	8.5		5.6/2.2	/	1.3/0.4	0
WJTOG9904[23]	2000-2003	92	76	VNR	9.9	0.138	30.8/38.5	11.0	0	0
		90	(70-86)	DOC	14.3		26.1/56.8	12.5	0	1.1
JCOG0207[24]	2003-2006	63	76	weekly DOC	10.7	0.0384	9.3/0	0	0	0
		63	(70-88)	weekly P + DOC	17.0		29.9/0	0	0	1.6
IFACT[26]	2006-2009	226	77.1	VNR or GEM	6.2	＜0.0001	6.7/5.8	2.7	0.9/0	1.3
		225	(70-88.8)	CBDCA + PAC	10.3		30.9/17.5	9.4	4.9/1.8	4.4
JCOG0803	2007-2010	137	76	DOC	14.8	N.S.	20.9/67.9	15.2	0	0
/WJOG4307L[25]		139	(70-87)	weekly P + DOC	13.3		9.3/0.8	0	0.8	2.9

Age, median (range); NEUT, neutropenia; PLT, thrombocytopenia; Febrile, febrile neutropenia; TRD, treatment related death.

TKI や ALK-TKI を代表とする複数の分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の出現により短期間のうちに激変した．本邦のみならず欧米の診療ガイドラインにおいても，これらの薬剤の適応となる症例群については適応となる遺伝子変異の存在や PS で治療の選択が規定され，単に年齢のみでは治療方針は規定されない状況となった．本邦では，肺腺癌の約 50% を占める EGFR 変異症例について 75 歳以上を対象とした第 II 相試験が 2 つ報告されている．NEJ003 試験[27] では 2008 年から 2009 年にかけて EGFR 変異を有する進行非小細胞肺癌 31 例に対し，ゲフィチニブを投与した．対象症例の年齢の中央値は 80（75～87）歳であったが，本試験での病勢制御割合は 90%，無増悪生存期間の中央値は 12.3 ヶ月間で 2 年生存割合は 58.1% と極めて良好であった．1 例が間質性肺炎で死亡しているが主たる Grade 3～4 の有害事象も含めて既報のゲフィチニブのデータと遜色ないものと思われる．また，JO22903 試験[28] は 20 歳以上で PS 0～1 の EGFR 変異を持つ IIIB～IV 期非小細胞肺癌に対するエルロチニブによる無増悪生存期間を検討する第 II 相試験で，2010 年に約 6 ヶ月間で症例が登録された．この症例群のサブセット解析でも 75 歳未満と 75 歳以上の各群において無増悪生存期間の中央値は 11.8 ヶ月間と 12.3 ヶ月間で差違を認めず，これらの結果に基づき肺癌診療ガイドラインにおいては EGFR, 75 歳以上で PS 0～1 の症例に対してはゲフィチニブまたはエルロチニブ単剤が推奨グレード A とされている．同様に，ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌にはクリゾチニブやアレクチニブを代表とする薬剤が高い治療効果を示すことが知られている．これらの薬剤については高齢者に特化した臨床試験はないもののその効果の高さから 75 歳以上で PS 0～1 であれば，特にアレクチニブ[29] を第 1 選択として肺癌診療ガイドラインで推奨されている．また，近年目覚ましい臨床成績が報告されている免疫チェックポイント阻害薬についてもドセタキセルに対するアテゾリズマブを比較した第 III 相試験（OAK 試験）でのサブセット解析では，75 歳以上の症例で生存に有意差はないものの[30] 有害事象も若年者と比較して同程度である可能性があり，より正確な効果予測因子が確立されることにより，高齢者へのさらなる適応の拡大が期待される．

おわりに

増加の一途を辿ると想定される高齢者の非小細胞肺癌に対する症例と治療法の適切な選択をより確実にすることが，臨床医にとって喫緊の課題であることは論を待たない．症例の選択に際しては若年者でも同様であるが，高齢者については特に個々人の人生観や死生観を含めた治療法選択の希望が反映されるべきであろう．また厚生労働省によると平成 22 年の男性の平均余命は 79.55 歳，女性は 86.30 歳であるが，日常生活に支障がない期間と定義される健康寿命は各々 70.42 歳と 73.62 歳であり，約 10 年間以上何らかの身体活動に影響する状況での生存であることを示している．高齢者非小細胞肺癌の治療選択においても生存と生活の質を担保することが今後より重要となる．高齢者非小細胞肺癌においても近年の画像診断や外科切除における周術期管理の進歩に加え，急速に開発が進む分子標的薬などの化学療法剤や放射線治療

のさらなる発展に期待したい.

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. In lung cancer patients, age, race-ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, which in turn predicts treatment and survival. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:597-609.
2. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-383.
3. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnat MC, Daurès JP, et al. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer.* 2005;93:1098-1105.
4. McMillan DC, Forrest LM, O'Gorman P, Angerson WJ, McArdle CS. Performance status of male and female advanced cancer patients is independently predicted by mid-upper arm circumference measurement. *Nutr Cancer.* 2002;42:191-193.
5. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet.* 1993;342:1032-1036.
6. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Masuda M, Okumura M, Doki Y, Endo S, Hirata Y, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64:665-697.
7. Shirakusa T, Tsutsui M, Iriki N, Matsuba K, Saito T, Minoda S, et al. Results of resection for bronchogenic carcinoma in patients over the age of 80. *Thorax.* 1989;44:189-191.
8. Birim O, Zuydendorp HM, Maat AP, Kappetein AP, Eijkemans MJ, Bogers AJ. Lung resection for non-small-cell lung cancer in patients older than 70: mortality, morbidity, and late survival compared with the general population. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1796-1801.
9. Brock MV, Kim MP, Hooker CM, Alberg AJ, Jordan MM, Roig CM, et al. Pulmonary resection in octogenarians with stage I nonsmall cell lung cancer: a 22-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:271-277.
10. Dominguez-Ventura A, Allen MS, Cassivi SD, Nichols FC 3rd, Deschamps C, Pairolero PC. Lung cancer in octogenarians: factors affecting morbidity and mortality after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1175-1179.
11. Okami J, Ito Y, Higashiyama M, Nakayama T, Tokunaga T, Maeda J, et al. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:1651-1656.
12. Shiono S, Abiko M, Sato T. Postoperative complications in elderly patients after lung cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16:819-823.
13. Suemitsu R, Yamaguchi M, Takeo S, Ondo K, Ueda H, Yoshino I, et al. Favorable surgical results for patients with nonsmall cell lung cancer over 80 years old: a multicenter survey. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;14:154-160.
14. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:989-996.
15. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:630-637.
16. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg.* 2014;149:1244-1253.
17. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest.* 2000;117:358-364.
18. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, McGinnis WL, Mailliard JA, et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol.* 2003;21:3201-3206.
19. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol.* 2012;13:671-678.
20. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, Bonomi P, Cella D, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:173-181.
21. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:66-72.
22. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:362-372.
23. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol.* 2006;24:3657-3663.
24. Tsukada H, Yokoyama A, Goto K, Shinkai T, Harada M,

Ando M, et al. Randomized controlled trial comparing docetaxel-cisplatin combination with weekly docetaxel alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0207 † . *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45:88-95.

25. Abe T, Takeda K, Ohe Y, Kudoh S, Ichinose Y, Okamoto H, et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol.* 2015;33:575-581.
26. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1079-1088.
27. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, et al. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1417-1422.
28. Goto K, Nishio M, Yamamoto N, Chikamori K, Hida T, Maemondo M, et al. A prospective, phase II, open-label study (JO22903) of first-line erlotinib in Japanese patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2013;82:109-114.
29. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:29-39.
30. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389:255-265.