高齢者がん医療 Q&A　各論

2020 年 4 月

日本がんサポーティブケア学会
厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業
「高齢者がん診療指針策定に必要な基盤整備に関する研究」
（Ｈ３０―がん対策―一般―００７）
高齢者がん医療協議会(コンソーシアム)

2020 年 4 月 3 日

「高齢者がん医療 Q&A」各論作成の経緯

2025 年には団塊世代が 75 歳をむかえ、後期高齢者が急速に増加する。すでにがんの平均発症年齢は 60 歳を超え、がん死の 85%が 65 歳以上となっている。すなわち、2025 年を待たず、がんはすでに高齢者の慢性疾患であり、その治療・ケアに医療界ばかりでなく、社会の取り組みに待ったはない。2018 年 3 月に閣議決定された第 3 期がん対策推進基本計画のなかで、ライフステージにおけるがん医療において、小児・AYA 世代のがんとともに高齢がん患者においても action plan が立てられ具体的な施策が実施されていくものと期待されている。

一方で、老年腫瘍学（geriatric oncology, GO）を研究・教育・臨床において正面から取り組んでいる医療者・研究者は限定的である。日本臨床腫瘍学会は「高齢患者のがん薬物療法ガイドライン」を 2019 年に発刊し、老年腫瘍学ワーキンググループが教育に取り組んでいる。また、日本がんサポーティブケア学会（JASCC）は、2018 年 1 月より「高齢者がん医療 Q&A」（以下 Q&A）に着手し、同年 4 月に厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業、「高齢者がん診療指針策定に必要な基盤整備に関する研究（研究代表者：田村和夫)」が採択され、Q&A 作成にはずみがついた。2019 年 5 月には「高齢者のがん医療 Q&A、総論」が完成し、日本がんサポーティブケア学会のホームページに掲載され、2020 年 3 月に冊子としてまとめた。総論の最終稿をまとめている同じ時期、2019 年初めより Q&A 各論、すなわち各臓器がんの治療の執筆を開始しこのたび金原出版から発刊されることになった。これまでの経緯を記載する。

１．高齢者がん医療 Q&A の目的と作成手順

１）高齢者のがん医療、とくに治療に関しては前向きの臨床試験が少なく確立した治療法がほとんどないのが現状である。そこでこれまでの情報を各がん種について「Q&A」の形で内容を整理・記載し、現時点で最善と考えられる高齢者のがん治療の考え方と治療について広く日本の医療界ならびに患者・家族、一般市民に発信することを目的として本プロジェクトを開始した。

２）執筆者の選定と査読、パブリックコメント

編集委員よりそれぞれの領域のエキスパートに執筆を依頼し、できあがった原稿を同領域の専門医に査読を依頼、さらにがん関連の学会・患者団体、一般市民に対しコメントを求め、彼らのフィードバックを得て修正・追記した。

２）記載内容

高齢の各臓器がん患者を対象としたがん治療について文献的検索を通して、

① 治療の適応や治療可能な患者の状態や条件について記載する。

その際、年齢、心身の状態、社会・経済的な側面にも配慮して記載する。

② 治療成績：PFS、OS、治療に伴う合併症に配慮して記載する。

とくにエビデンスが無く、情報が少ないあるいは無い場合は、expert opinion を提言する。また、場合によっては執筆者が経験した症例提示をして議論することとした。

③ 記載方法

・一つの Question (Q) に対し、Answer (A) を確信的に答え解説を加える。

・「どこまで分かっているか」、「何が分かっていないか」「これからどういう研究が必要か」を記載する。本誌はガイドラインを目的としていないが、「マネジメントについては、有用性ならびに推奨レベルを念頭に記載する。

・すでにガイドラインが存在する場合は、その紹介にとどめる。

・簡潔な記載を心掛ける。

「である調」で記載。あいまいな表現、「など」「必要である」「重要である」等の不要な表現をできるだけ避ける。

・図表は、分かりやすく、簡潔なものを心掛ける

・一つの Q に対して、図表を含めないで 2000 文字までを目安とし、十分意が伝わるのであればそれより短文で記載する。

・文献は、pivotal なものを１つの Q に対して 5 編を目安とする。

④ 査読ならびに public comment

原稿は、まず編集委員が review し査読者を選任、さらに執筆者が推薦する査読者に依頼して査読を依頼した。

また、「高齢者がん診療指針策定に必要な基盤整備に関する研究」のなかで高齢者のがん医療について継続的に教育・研究・診療を検討する 23 のがん関連団体の代表からなる高齢者がん医療協議会（コンソーシアム）を設置し、参加関連学会・団体に対し関連する Q&A について意見を求めた。さらに、HP 上で掲載し広く意見を求め（public comment）、得られたコメントや意見を執筆者に返し修正・追記を行い最終稿とした。

⑤ 掲載方法と今後

ホームページに掲載するとともに冊子体として公表する。幸い金原出版から冊子として発刊することができた。すべての Q&A が揃った段階で、編集委員会を中心に「老年腫瘍学」のテキストや「高齢者がん診療ガイドライン」に発展させていくことを検討する。

２．タイトル

「高齢者がん医療 Q&A」各論

３．編集委員と執筆者・査読者

・編集委員長　　田村和夫

・編集委員

内科系治療　　相羽惠介

外科系治療　　佐伯俊昭、海堀昌樹

放射線治療　　唐澤久美子

・執筆者、査読者は担当した項ごとに目次に記載した。

４．組織体制

厚生労働科学研究費 補助金（がん対策推進総合研究事業）「高齢者がん診療指針策定に必要な基盤整備に関する研究」研究班/高齢者がん医療協議会（研究代表/協議会議長　田村和夫）と日本がんサポーティブケア学会の共同事業として「高齢者がん医療 Q&A、各論」を作成した。

編集委員長　田村和夫

2020 年 4 月 6 日

高齢者がん医療 Q&A　各論

編集委員、執筆者、査読者一覧

編集委員長

田村　和夫　　福岡大学医学部総合医学研究センター

編集委員

外科治療

佐伯　俊昭　　埼玉医科大学国際医療センター　　乳腺腫瘍科

海堀　昌樹　　関西医科大学　　外科学

放射線治療

唐澤　久美子　　東京女子医科大学　　放射線腫瘍学

薬物療法

相羽　惠介　　戸田中央総合病院　　腫瘍内科

執筆者（五十音順）

青木　宏信	日本医科大学病院	形成外科
青山　英史	北海道大学医学部	放射線治療学教室
赤倉　功一郎	JCHO 東京新宿メディカルセンター	泌尿器科
荒井　邦明	金沢大学附属病院	消化器内科
荒井　保明	国立がん研究センター中央病院	放射線診断科
石井　浩	千葉県がんセンター	消化器内科
石塚　賢治	鹿児島大学病院	血液・膠原病内科
板持　広明	岩手医科大学医学部	臨床腫瘍学講座
伊東　和恵	国立がん研究センター東病院	頭頸部内科
岩平　佳子	医療法人社団ブレストサージャリ-クリニック	形成外科
牛嶋　公生	久留米大学病院	産婦人科
梅山　泰裕	長崎大学病院	第二内科
江藤　正俊	九州大学大学院医学研究院	泌尿器科学分野
大熊　加惠	国立がん研究センター中央病院	放射線治療科
大澤　崇宏	北海道大学大学院	医学研究院　腎泌尿器外科学
大野　真司	がん研究会有明病院	乳腺センター
大屋　夏生	熊本大学病院	放射線治療科
大山　力	弘前大学大学院医学研究科	泌尿器科学講座
岡野　晋	国立がん研究センター東病院	頭頸部内科
奥坂　拓志	国立がん研究センター中央病院	肝胆膵内科
奥田　武司	近畿大学医学部	脳神経外科

小野　崇	QST 病院	治療課
海堀　昌樹	関西医科大学	外科学
片岡　明美	がん研究会有明病院	乳腺外科
金子　周一	金沢大学附属病院	消化器内科
神田　善伸	自治医科大学附属病院/ 自治医科大学附属さいたま医療センター	血液科
北原　エリ子	順天堂大学医学部附属順天堂医院	リハビリテーション室
木村　明恵	大阪大学大学院医学系研究科	消化器外科学
小暮　正晴	杏林大学医学部附属病院	肝胆膵外科
後藤田　直人	国立がん研究センター東病院	肝胆膵外科
小林　智	神奈川県立がんセンター	消化器内科・肝胆膵
小宮山　貴史	山梨大学医学部附属病院	放射線治療科
近藤　千紘	虎の門病院	臨床腫瘍科
近藤　恒徳	東京女子医科大学東医療センター	泌尿器科
阪本　良弘	杏林大学医学部附属病院	肝胆膵外科
佐武　利彦	富山大学附属病院	形成再建外科・美容外科
佐藤　太郎	大阪大学大学院医学系	外科系臨床医学専攻　外科学講座 消化器外科学 先進癌薬物療法開発学
篠原　信雄	北海道大学大学院医学研究院	腎泌尿器外科学
清水　伸一	北海道大学病院	放射線治療科
白石　憲史郎	帝京大学医学部	放射線科学講座
杉本　元一	国立がん研究センター東病院	肝胆膵外科
杉山　徹	高木病院	不妊センター・産婦人科
瀬戸　貴司	九州がんセンター	呼吸器腫瘍科
高野　利実	虎の門病院	臨床腫瘍科
高橋　昌宏	東北大学加齢医学研究所	臨床腫瘍学分野
高張　大亮	がん研究会有明病院	消化器化学療法科
瀧口　修司	名古屋市立大学大学院医学研究科	消化器外科学
武田　美鈴	がん研究会有明病院	乳腺外科
田中　達也	名古屋市立大学大学院医学研究科	消化器外科学
田原　信	国立がん研究センター東病院	頭頸部内科
津田　尚武	久留米大学病院	産婦人科
富沢　健二	和泉市立総合医療センター	呼吸器外科
鳥村　拓司	久留米大学医学部	内科学講座　消化器内科部門
中洲　庸子	滋賀医科大学	脳神経外科
中村　和正	浜松医科大学	放射線腫瘍学講座
中山　優子	国立がん研究センター中央病院	放射線治療科

中山　厳馬	がん研究会有明病院	消化器化学療法科
鍋谷　圭宏	千葉県がんセンター	食道・胃腸外科
畠山　真吾	弘前大学大学院医学研究科	泌尿器科学
浜本　康夫	慶応義塾大学病院	消化器内科
早川　俊輔	名古屋市立大学大学院医学研究科	消化器外科学
林　隆一	国立がん研究センター東病院	頭頸部外科
古瀬　純司	杏林大学医学部	腫瘍内科学
星野　敢	千葉県がんセンター	食道・胃腸外科
松本　光史	兵庫県立がんセンター	腫瘍内科
三浦　徳宣	愛媛大学医学部	泌尿器科学
三浦　裕司	虎の門病院	臨床腫瘍科
三木　洋介	東京大学医学部附属病院	放射線科　放射線治療部門
三塚　浩二	東北大学大学院	泌尿器科
光冨　徹哉	近畿大学	呼吸器外科
三矢　幸一	静岡県立静岡がんセンター	脳神経外科
向原 徹	国立がん研究センター東病院	乳腺・腫瘍内科
室伏　景子	筑波大学附属病院	放射線腫瘍科
門司　恵介	九州大学大学院医学研究院	泌尿器科学分野
安田　耕一	北海道大学病院	放射線治療科
山下　英臣	東京大学医学部附属病院	放射線科　放射線治療部門
山下　竜也	金沢大学附属病院/ 金沢大学先進予防医学研究センター	消化器内科
吉田　陽一郎	福岡大学病院	消化器外科学
若月　優	自治医科大学附属病院	放射線科

査読者（五十音順）

相部　則博	京都府立医科大学大学院医学研究科	放射線診断治療学
青景　圭樹	国立がん研究センター東病院	呼吸器外科
秋元　治朗	東京医科大学	脳神経外科
秋元　哲夫	国立がん研究センター東病院	放射線治療科
阿南　敬生	北九州市立医療センター	外科
井垣　浩	国立がん研究センター中央病院	放射線治療科
池田　公史	国立がん研究センター東病院	肝胆膵内科
石川　仁	筑波大学附属病院	放射線腫瘍科
石原　聡一郎	東京大学医学部	腫瘍外科
岩﨑　博道	福井大学医学部附属病院	感染制御部
岩田　　広治	愛知県がんセンター	乳腺科
上嶋　一臣	近畿大学医学部	消化器内科
上村　博司	横浜市立大学附属市民総合医療センター	泌尿器・腎移植科
薄井　紀子	東京慈恵会医科大学附属第三病院	腫瘍・血液内科
内野　慶太	NTT 東日本関東病院	腫瘍内科　部長
宇塚　岳夫	獨協医科大学	脳神経外科
宇和川　匡	東京慈恵会医科大学	腫瘍センター
大石　徹郎	鳥取大学	生殖機能医学部分野（産科婦人科）
大野　達也	群馬大学	放射線科
小笠原　定久	千葉大学	消化器内科
岡林　　剛史	慶應義塾大学医学部	一般・消化器外科
岡元　るみ子	千葉西総合病院	腫瘍内科
小口　　正彦	がん研究会有明病院	放射線治療部
尾阪　将人	がん研究会有明病院	肝胆膵内科
小野寺　俊輔	北海道がんセンター	放射線治療科
海保　隆	国保直営総合病院君津中央病院	外科
片野　厚人	東京逓信病院	放射線科
加藤　健	国立がん研究センター中央病院	消化管内科
唐澤　克之	がん・感染症センター 都立駒込病院	放射線診療科部
河守　次郎	聖路加国際病院	放射線腫瘍科
岸　庸二	防衛医科大学校	外科学講座
北村　寛	富山大学学術研究部医学系	腎泌尿器科学
北村　寛	富山大学医学部	腎泌尿器科学分講座　教授
切通　智己	川崎幸病院	放射線治療科
窪田　健	京都府立医科大学	消化器外科
古家　琢也	岐阜大学	泌尿器科
島田　宗昭	東北大学	産婦人科

下平　秀樹	東北医科薬科大学医学部	腫瘍内科学教室
庄司　　広和	国立がん研究センター中央病院	消化管内科
白石　武史	福岡大学医学部	呼吸器乳腺内分泌小児外科
杉元　幹史	香川大学医学部	泌尿器・副腎・腎移植外科
全田　貞幹	国立がん研究センター東病院	放射線治療科
髙木　克	札幌禎心会病院	放射線治療科
高橋　祐	がん研究会有明病院	肝胆膵外科
髙橋　正幸	徳島大学大学院医歯薬学研究部	泌尿器科
立神　勝則	九州大学大学院医学研究院	泌尿器科学分野
土谷　順彦	山形大学医学部	腎泌尿器外科学講座
藤　也寸志	九州がんセンター	消化管外科
中井　陽介	東京大学医学部附属病院	光学医療診療部
中川　徹	帝京大学医学部	泌尿器科
永田　靖	広島大学大学院医系科学研究科	放射線腫瘍学
中野　智成	新潟大学大学院医歯学総合研究科	放射線医学教室
中村　和正	浜松医科大学	放射線腫瘍学講座
成田　　有季哉	愛知県がんセンター	薬物療法部
野崎 要	国立がん研究センター東病院	呼吸器内科
橋本　直哉	京都府立医科大学	脳神経外科
幡多　政治	横浜市立大学大学院　医学研究科	放射線治療学
畑山　佳臣	弘前大学医学部附属病院	放射線治療科
馬場　祥史	熊本大学大学院生命科学研究部	消化器外科学
濱口　哲弥	埼玉医科大学国際医療センター	消化器腫瘍科
浜本　康夫	慶應義塾大学病院	消化器内科
晴山　雅人	札幌禎心会病院	放射線治療科 （陽子線治療センター）
日向　信之	神戸大学大学院医学系研究科	腎泌尿器科学分野
藤井　靖久	東京医科歯科大学	泌尿器科
藤田　淳也	堺市立総合医療センター	消化器外科
本間　明宏	北海道大学	耳鼻咽喉科・頭頸部外科
前林　勝也	日本医科大学付属病院	放射線治療科
町田　望	静岡県立静岡がんセンター	消化器内科
水島　恒和	大阪大学大学院医学系研究科	外科学講座消化器外科学
溝脇　尚志	京都大学大学院医学研究科	放射線腫瘍学・画像応用治療学
三塚　　浩二	東北大学	泌尿器科
室　圭	愛知県がんセンター	薬物療法部
森口　理久	京都府立医科大学	消化器内科学
矢野　真吾	東京慈恵会医科大学附属病院	腫瘍・血液内科

山口　博之	長崎大学病院	呼吸器内科（第二内科）
山口　和也	岐阜大学	腫瘍外科
山崎　知子	宮城県立がんセンター	頭頸部内科
山下　竜也	金沢大学附属病院/ 金沢大学先進予防医学研究センター	消化器内科
山本　豊	熊本大学大学院生命科学研究部	乳腺・内分泌外科学
山本　健太郎	国際医療福祉大学三田病院	放射線科
湯浅　健	がん研究会有明病院	泌尿器科
結城　敏志	北海道大学病院	消化器内科
温泉川　真由	がん研究会有明病院	婦人科・総合腫瘍科
横山　良仁	弘前大学	産科婦人科
吉田　功	国立病院機構四国がんセンター	血液腫瘍内科
吉田　稔	帝京大学医学部附属溝口病院	第 4 内科
吉田　好雄	福井大学	産婦人科
吉野　潔	産業医科大学	産科婦人科学
若杉　哲郎	産業医科大学	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

協力者

高齢者がん医療協議会（コンソーシアム）委員

2020 年 3 月現在

目　次

第 10 章-1　高齢の脳腫瘍の治療（転移性も含む）

外科治療

1）膠芽腫

Q1-1 高齢者膠芽腫に対する外科治療の意義は？…… 1

Q1-2 高齢者膠芽腫に対する標準的外科治療は何か？…… 3

2）中枢神経系原発悪性リンパ腫

Q2-1 高齢者中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する外科治療の意義と標準的外科治療は何か？ …… 5

Q2-2 高齢者中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する標準的外科治療の危険因子は何か？ …… 6

3）転移性脳腫瘍

Q3-1 高齢者転移性脳腫瘍に対する標準的外科治療は何か？…… 7

Q3-2 高齢者転移性脳腫瘍に対する標準的外科治療の予後因子は何か？ …… 9

放射線治療

Q1 膠芽腫に対する放射線治療の方法や予後は年齢によって異なるか？ …… 11

Q2 転移性脳腫瘍に対する放射線治療の方法や予後は年齢によって異なるか？ …… 13

薬物療法

Q1 高齢者の脳腫瘍の標準的薬物療法の適応/条件は何か？ …… 15

Q2 高齢者の脳腫瘍の標準的薬物療法の治療成績はどうか？ …… 18

第 10 章-2　高齢の頭頸部腫瘍患者の治療

外科治療

Q1 高齢者頭頸部腫瘍の標準的外科治療の適応/条件は何か？…… 20

Q2 高齢者の頭頸部腫瘍の標準的外科治療の治療成績は何か？…… 22

放射線治療

Q1 高齢者頭頸部腫瘍の標準的放射線治療の適応/条件は何か？…… 24

Q2 高齢者の頭頸部腫瘍の標準的放射線治療の治療成績はどうか？ …… 26

薬物療法

Q1 高齢者頭頸部腫瘍の標準的がん薬物療法の適応/条件は何か？ …… 29

Q2 高齢者の頭頸部腫瘍の標準的がん薬物療法の治療成績はどうか？…… 31

第 10 章-3　高齢の乳癌患者の治療

外科治療
Q1 高齢者乳がんの集学的治療の中で外科治療の果たす役割と
術式選択への配慮は何か？ …… 34
Q2 高齢者乳がんの術後リハビリテーションで留意すべき点は何か？ …… 37
Q3 高齢者乳がんへの乳房再建(インプラント)の適応と注意点は何か？ …… 39
Q4 高齢者乳がんへの乳房再建（自家組織再建）の適応と注意は何か？ …… 41
放射線治療
Q1 乳癌に対する術後照射の適応と治療成績はどうか？ …… 43
Q1 手術を望まないもしくは､併存疾患などで手術困難な乳癌に対する
放射線療法の適応と治療成績はどうか？ …… 48
薬物療法
Q1 高齢者乳がんの術前術後薬物療法の留意点は何か？ …… 51

第 10 章-4　高齢の肺癌患者の治療

外科治療
Q1 高齢者の定義とその割合はどうか？ …… 54
Q2 呼吸器の加齢による変化はどうか？ …… 56
Q3 手術適応、術式選択において留意する点は何か？ …… 57
Q4 縦隔リンパ節郭清について留意点は何か？ …… 59
Q5 短期予後と長期予後について若年者と異なるか？ …… 61
Q6 術後合併症とその予測モデルについて有用なものがあるか？ …… 63
放射線治療
Q1 高齢者肺癌の標準的放射線療法の適応/条件は何か？ …… 65
Q2 高齢者の肺癌の標準放射線治療の治療成績はどうか？ …… 69
薬物療法
Q1 高齢者肺癌の標準的薬物療法の適応/条件は何か？ …… 72
Q2 高齢者の肺癌の標準がん薬物療法の治療成績はどうか？ …… 74

第 10 章-5　高齢の消化管癌患者の治療

総論
Q 1 高齢者の消化管の加齢による生理学的な臓器機能低下はあるか? …… 78
Q2 高齢者消化管がん手術に関し患者側の問題点として挙げられるものは何か？ …… 80

Q3 高齢者消化管がん手術の術後合併症発生率および再発率・生存は
非高齢者と同等か？ …… 81
Q4 高齢者消化管がんの手術適応は非高齢者と同等でよいか？ …… 84
5-1 食道
総論
Q１ 食道がんにおける高齢者は何歳からか？ …… 87
外科治療
Q１ 高齢者の食道癌の標準外科治療の適応/条件は何か？ …… 89
Q2 高齢者の食道癌の標準外科治療の治療成績はどうか？ …… 93
放射線治療
Q１ 高齢者の食道癌の標準放射線治療の適応/条件は何か？ …… 95
Q2 高齢者の食道癌の標準放射線治療の治療成績はどうか？ …… 97
Q３ 高齢の frail な食道癌放射線治療の工夫はどうするか？ …… 99
薬物療法
Q１ 高齢者の食道癌の標準がん薬物療法の適応/条件は何か？ ……101
Q2 Stage II/III の高齢食道癌に化学療法は必要か？ ……103
Q3 高齢者の Stage IVb・再発高齢食道癌に薬物療法は必要か？ ……104
5-2 胃
外科治療
Q１ 高齢者の胃癌の標準外科治療の適応/条件は何か？ ……106
Q２ 高齢者の胃癌の標準外科治療の治療成績はどうか？ ……109
薬物療法
Q１ 高齢者の胃癌の標準がん薬物療法の適応/条件は、治療成績はどうか？ ……112
Q2 高齢者胃癌術後アジュバント療法は有用か？ ……115
Q3 高齢者の進行・再発胃癌の second、third line がん薬物療法は有用か？ ……117
5-3 大腸（結腸・直腸）
外科治療
Q１ 高齢者の大腸癌の標準外科治療の適応/条件は何か？ ……119
Q２ 高齢者の大腸癌の標準外科治療の治療成績はどうか？ ……121
放射線治療
Q１ 高齢者の大腸癌に対する放射線治療の適応/条件は何か？ ……122
Q２ 高齢者の大腸癌に対する放射線治療の治療成績はどうか？ ……124
薬物療法
Q１ 高齢者の大腸癌の標準がん薬物療法の適応/条件は何か？ ……126
Q２ 高齢者の大腸癌の標準がん薬物療法の治療成績はどうか？ ……128

第 10 章-6　高齢の肝胆膵癌患者の治療

総論
Q1 高齢者の肝臓・胆管・膵臓の加齢による生理学的な臓器機能低下は
どの程度あるか?……130
Q2 高齢者肝胆膵領域がんの手術に関し患者側の問題点として
挙げられるものは何か？……132
6-1　肝臓
外科治療
Q１ 高齢者肝臓癌手術の術後合併症発生率および再発率・生存は
非高齢者と同等か？……134
Q２ 高齢者肝臓癌の手術適応は非高齢者と同等でよいか？……137
放射線治療
Q１ 高齢者の進行・再発肝臓癌の放射線治療の適応/条件は何か？……139
Q２ 高齢者の進行・再発肝臓癌の放射線治療の治療成績はどうか？……141
IVR 治療
Q1 高齢者の肝臓癌における IVR の適応/条件は何か？……143
薬物療法
Q１ 高齢者肝細胞癌と非高齢者肝細胞癌は異なるか？……145
Q２ 高齢者肝細胞癌に対して薬物療法は何歳まで可能か？……148
Q3 高齢者肝細胞癌に対する薬物療法で注意することは？……152
Q4 高齢者の肝臓癌の second 以降のがん薬物療法は何か、適応/条件はどうか？……154
6-2　胆嚢・胆管
外科治療
Q１ 高齢者の胆嚢・胆管癌の標準手術治療の適応/条件は何か？……156
Q２ 高齢者の胆嚢・胆管癌の標準手術治療の治療成績はどうか？……159
薬物療法
Q１ 高齢者の胆嚢・胆管癌の標準がん薬物療法の適応/条件は何か？……161
Q２ 高齢者の胆嚢・胆管癌の標準がん薬物療法の治療成績はどうか？……164
6-3　膵臓
外科治療
Q１ 高齢者の膵臓癌の標準手術療法の適応/条件は何か？……166
Q２ 高齢者の膵臓癌の標準手術療法の治療成績はどうか？……168
放射線治療
Q１ 高齢者の膵臓癌の標準放射線治療の適応/条件は何か？……170
Q２ 高齢者の膵臓癌の標準放射線治療の治療成績はどうか？……173
薬物療法
Q１ 高齢者の膵臓癌の標準がん薬物療法の適応/条件は何か？……175

Q2 高齢者の膵臓癌に対する薬物療法の治療成績はどうか？……179
Q3 高齢膵臓癌患者に対して術後補助療法は推奨されるか？……183
Q4 高齢の切除不能・再発膵臓癌患者に対する一次薬物療法は何が推奨されるか？……186

第 10 章-7　　高齢の泌尿・生殖器腫瘍患者の治療

7-1　腎臓
外科治療
Q１ 高齢者の腎癌の標準手術療法の適応/条件は何か？……189
Q２ 高齢者の腎癌の標準手術療法の治療成績はどうか？……192
放射線治療
Q１ 高齢者の腎癌の標準放射線治療の適応/条件は何か？……195
Q2 高齢者の腎癌の標準放射線治療の治療成績はどうか？……197
薬物療法
Q１ 高齢者の腎細胞がんの標準がん薬物療法の適応／条件ならびに
治療成績はどうか？……199
Q２ 高齢者の腎細胞がんにおけるがん薬物療法の一次、二次治療レジメンは何か？……201
7-2　膀胱
外科治療
Q１ 高齢者の筋層浸潤性膀胱癌の標準的手術療法の適応/条件は何か？……203
Q２ 高齢者の筋層浸潤性膀胱癌の標準的手術療法の成績はどうか？……206
放射線治療
Q１ 高齢者の膀胱癌の放射線治療の適応/条件は何か？……208
Q2 高齢者の膀胱癌の標準放射線治療の治療成績はどうか？……211
薬物療法
Q１ 高齢者の膀胱癌の標準的がん薬物療法の適応/条件は何か？……214
Q２ 高齢者の膀胱癌の薬物療法の治療成績はどうか？……217
7-3　婦人科
外科治療
Q1 高齢卵巣癌患者に対する手術に際し注意すべき点は何か？……221
Q3 高齢子宮頸癌患者に対する広汎子宮全摘出術は安全か？……223
Q4 高齢子宮体癌患者に対して腹腔鏡下手術は有用か？……225
放射線治療
Q１ 高齢子宮頸癌患者に対して放射線治療は有用か？……227
Q2 高齢者の婦人科癌の標準的放射線治療の適応/条件は何か？……229
Q3 高齢者の婦人科癌の標準的放射線治療の治療成績はどうか？……230

薬物療法
Q1　高齢者の婦人科癌の標準的薬物療法の適応/条件は何か？……232
Q2　高齢者の子宮頸癌の薬物療法の治療成績はどうか？……235
Q3　高齢者の子宮体癌の薬物療法の治療成績はどうか？……238
Q4　高齢卵巣癌患者に対して標準化学療法は施行可能か？……241
Q5　高齢者の卵巣癌の薬物療法の治療成績はどうか？……243
7-4　前立腺
外科治療
Q1　高齢者に対する前立腺全摘術の適応は？……246
Q2　高齢者の前立腺癌の標準的手術療法の治療成績はどうか？……248
放射線治療
Q1　高齢者における前立腺癌に対する標準放射線治療の適応/条件は何か？……250
Q2　高齢者における前立腺癌に対する標準放射線治療の治療成績はどうか？……253
薬物療法
Q1　高齢者のホルモン感受性前立腺がんの骨転移治療で留意すべきことは？……254
Q2　高齢者の去勢抵抗性前立腺癌の標準がん薬物療法の適応/条件は何か？……257
Q３　高齢者の去勢抵抗性前立腺癌の薬物療法の治療成績はどうか？……259

第 10 章-8　　高齢の造血器腫瘍患者の治療

8-1 急性白血病
Q1　急性骨髄性白血病（AML）の治療成績から高齢者は何歳からか？……261
Q2　高齢 AML は非高齢者の AML と生物学的に異なるか？……264
Q3　高齢 AML 患者の診療指針を決定する要因として重要なものは何か？……265
8-2 びまん性大細胞型 B 細胞悪性リンパ腫（DLBCL）
Q1　DLBCL における高齢者は何歳からか？……269
Q2　高齢 DLBCL は非高齢者の DLBCL と生物学的に異なるか？……273
Q3　高齢 DLBCL 患者の診療方針を決定する要因として重要なものは何か？……274
8-3 多発性骨髄腫
Q1　多発性骨髄腫における高齢者は何歳からか？……276
Q2　高齢多発性骨髄腫患者の診療指針を決定する要因として重要なものは何か？……277
8-4 造血幹細胞移植
Q1　高齢者に対する同種移植は何歳まで可能か？……280
Q2　高齢者に対する自家末梢血幹細胞移植は何歳まで可能か？……283
Q3　(造血幹細胞移植において)高齢者の全身状態を評価する客観的指標はあるか?……287

第 10 章-1　脳腫瘍の治療（転移性も含む）
外科治療

日本脳腫瘍全国統計 14 版[1]における全脳腫瘍登録数は 19922 例であり、65 歳以上は 6082 例であった。この 6082 例中、悪性脳腫瘍は 3334 例登録されており、疾患別内訳は膠芽腫 916 例、中枢神経系原発悪性リンパ腫 452 例、転移性脳腫瘍 1426 例であった。この 3 疾患で 65 歳以上の悪性脳腫瘍の約 84%を占めており、この代表的 3 疾患を高齢者脳腫瘍に対する外科治療の対象疾患とした。

文献

1） Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008). Neurol Med Chir (Tokyo). 2017; 57 (Supp 11): 9-102.

1）膠芽腫

Q1-1　高齢者膠芽腫に対する外科治療の意義は？

A1-1　膠芽腫は病理組織学的診断以外の手法で確定診断を得ることは現時点では不可能であるため、組織採取は必須である。同時に遺伝子解析による分子生物学的情報を得ることによって、より効果的な後療法の選択が可能となる。

【解説】

膠芽腫に対する外科治療の目的は以下の 2 点である。①病理組織学的診断の確定（遺伝子解析を含む）と②可及的摘出による腫瘍容積の減量である。特に組織採取による遺伝子解析の結果は、高齢者膠芽腫においては非高齢者以上に後療法の選択に影響を及ぼす可能性が高い[1]。このため、高齢者においても外科治療による組織採取は必須である。高齢者膠芽腫において注意すべき点は、非高齢者と比較して高い全身性合併症の危険性と神経学的後遺症が生じた場合にリハビリテーションの効果が低い点である。このため、術前に加齢に伴う生理的心身機能低下に関する評価や生命予後の予測評価を行うべきである。Cloney らは 65 歳以上の開頭術を行った膠芽腫 243 例に対して retrospective に Canadian study of health and aging modified frailty index を用いた治療成績評価を報告している[2]。この評価では frailty score の高い群(frailer patients)は消極的な治療方針が選択される傾向にあった。また、frailer patients の治療成績は合併症も多く入院期間は長期であり、最終的には生命予後も不良であったと報告している。この結果は治療前の frailty index を用いた評価が高齢者膠芽腫の治療成績予測に有効であることを示唆している。また、膠芽腫の予後因子として米国の Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) は age、performance status、

extent resection、neurologic function の 4 項目を挙げており、年齢は重要な予後因子であるが年齢以外の要素も治療成績に関与することを示している[3]。高齢者膠芽腫は年齢のみで消極的な治療が行われる傾向にあるが、非高齢者同様の積極的治療が可能な症例も存在するため、高齢者機能評価ツールによる包括的評価や再帰分割分析分類（RPA classification）を用いた予後因子評価を行い、個別化した治療計画を立案すべきである。今後、個別化した治療計画を可能とすべく、高齢者膠芽腫に対する疾患的背景も加味した術前評価法の確立が望まれる。

文献

1） Malmström A, et al.: Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012; 13: 916-926.
2） Cloney M, et al.: Frailty in geriatric glioblastoma patients: A predictor of operative morbidity and outcome. World Neurosurg. 2016; 89: 362-367.
3） Li J, et al.: Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81: 623-630.

Q1-2 高齢者膠芽腫に対する標準的外科治療は何か？

A1-2 **非高齢者と比較して組織採取を目的とした消極的な外科治療が選択される傾向にあるが、高齢者膠芽腫においても安全な範囲で積極的な腫瘍摘出術を行うことによって神経機能予後の改善、生存期間延長が得られる。**

【解説】

膠芽腫に対する標準的な外科治療は安全な範囲での積極的な腫瘍摘出術が第一選択の術式であり、生存期間延長に貢献することが報告されている[1]。脳深部病変や積極的な腫瘍摘出に伴い神経学的合併症が懸念される症例では生検術または部分摘出術が選択される。高齢者に対する検討では Vuorinen らが高齢者悪性神経膠腫の外科治療に関して、ランダム化比較試験の結果を報告している[2]。この試験では 65 歳以上の悪性神経膠腫 23 例(膠芽腫 19 例を含む)が登録され、生検術 13 例と開頭腫瘍摘出術 10 例で比較検討され、後療法は両群とも放射線治療のみであった。生存期間中央値では開頭腫瘍摘出術群 171 日、生検術群(定位的腫瘍生検術)85 日であり、合併症は開頭腫瘍摘出術群の 1 例に術後出血を認め、再手術を要した。この報告は登録症例数も限定的であるが、積極的な腫瘍摘出が高齢者においても生存期間延長に寄与する可能性を示した。また、Almenawer らは 60 歳以上の高齢者悪性神経膠腫に関して、腫瘍摘出に着目した 34 論文のメタアナリシスを報告している[3]。外科治療は生検術と subtotal resection（STR）、gross total resection（GTR）に分けられ、生存期間、術後の Karnofsky performance status、無増悪生存期間、合併症について解析された。この結果、積極的な腫瘍摘出群が生検群より良好な治療成績であった(表 1)。

表 1 高齢者悪性神経膠腫の術式別による治療成績比較[3]

	平均生存期間 (月)	術後平均 KPS	平均無増悪生存期間（月）	Mortality (%)	Morbidity (%)
生検術	5.71	62.46	3.68	8.1	13.3
STR	8.68	65.16	4.31	2.8	12.7
GTR	14.04	75.87	7.03	1.5	6.6

これらの結果より、年齢のみで消極的治療を選択すべきではなく、術前評価にて可能であれば安全な範囲での積極的な腫瘍摘出術が高齢者においても推奨される。

文献

1) Sanai N, et al.: An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. J Neurosurg. 2011; 115: 3-8.
2) Vurinen V, et al.: Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people- a randomised study. Acta Neurochir. 2003; 145: 5-10.
3) Almenawer SA, et al.: Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. Neuro Oncol. 2015; 17: 868-881.

2）中枢神経系原発悪性リンパ腫

Q2-1 **高齢者中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する外科治療の意義と標準的外科治療は何か？**

A2-1 **中枢神経系原発悪性リンパ腫の確定診断は、現時点において病理組織学的診断以外の手法では不可能であるため、組織採取は必須である。積極的な腫瘍摘出術は推奨できず、特に高齢者では組織採取を主目的とした低侵襲な術式を選択すべきである。**

【解説】

中枢神経系原発悪性リンパ腫は近年の各種画像診断の進歩に伴い、精度の高い術前診断が可能である。しかし、他の悪性脳腫瘍や炎症性疾患である可能性を完全に否定することは困難であるため、病理組織学的診断は必須である。

中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する治療の主体は薬物療法と放射線治療であり、外科治療単独での予後延長効果は認められない[1]。このため、外科治療後の速やかな後療法導入が生命予後を左右するため、外科治療自体の身体的負担は最小限にすべきである。特に高齢者では局所麻酔下での定位的腫瘍生検術や、全身麻酔下でも短時間で施行可能な小開頭による生検術が推奨される。一方、2012 年に Weller らは中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する積極的な腫瘍摘出術による生存期間延長効果を報告している[2]。腫瘍摘出術による全生存期間中央値は gross total resection 32 ヶ月、subtotal resection 31 ヶ月、biopsy 18 ヶ月であり、無増悪生存期間も含め統計学的有意差が得られた。しかし、積極的な腫瘍摘出群は単発病巣の症例が多く、このため病巣個数を調整して再解析したところ、無増悪生存期間の有意差は残るも全生存期間の有意差は消失した。単発例で高度の頭蓋内圧亢進症例(切迫脳ヘルニアなど)、神経学的症候の急速進行例などでは積極的な腫瘍摘出術を必要とする症例も存在するが[3]、現時点では少なくとも高齢者において推奨すべき術式ではない。

文献

1) Reni M, et al.: Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: Results of a critical review of the literature. Ann Oncol. 1997; 8: 227-234.
2) Weller M, et al.: Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. Neuro Oncol. 2012; 14: 1481-1484.
3) Liu BL, et al.: Limited role of surgery in management of primary central nervous system lymphoma (Review). Oncol Rep. 2009; 22: 439-449.

Q2-2 高齢者中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する標準的外科治療の危険因子は何か？

A2-2 **標準的外科治療である生検術は低侵襲で確定診断率も高いが、術後合併症も報告されている。特に全身性の合併症発生率が高く、術後合併症の危険因子としては Cardiac risk、comorbid diagnosis、immunocompromised status が挙げられる。**

【解説】

中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する標準的外科治療は組織採取を主目的とした低侵襲な定位的腫瘍生検術や小開頭による生検術が行われてきた。中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する生検術は低侵襲で診断確定率は高いが、Cloney らは生検術の術後合併症を Glioma Outcomes Project system を用いて評価したところ [1]、28.2%と報告している [2]。合併症の内訳を表 1 に示す。

表 1 中枢神経系原発悪性リンパ腫の手術合併症 [1,2]

Systemic DVT, Pulmonary embolism, Adverse drug reaction, Systemic infection, Myocardial infarction	18.3%
Regional Intracranial bleeding, Meningitis, Hydrocephalus, CSF leak, Seizures	7.0%
Neurologic New neurological deficits	5.6%
Overall	28.2%

更に術後合併症の危険因子として Cardiac risk、comorbid diagnosis、immunocompromised status の 3 項目が抽出された。この報告は高齢者限定ではなく全年齢層を対象としたものであるが、危険因子として抽出された 3 項目は高齢者により多く該当する項目でもある。生検術であっても一定の確率で合併症は出現するため、術前に高齢者機能評価ツールを用いた包括的評価を行い、加齢に伴う生理的心身機能低下を把握する必要がある。これらの評価を参照し、術後速やかな後療法の導入を目指した安全な生検術を計画すべきである。

文献

1) D'Amico RS, et al.: The safety of surgery in elderly patients with primary and recurrent glioblastoma. World Neurosurg. 2015; 84: 913-919.
2) Cloney MB, et al.: The safety of resection for primary central nervous system lymphoma: A single institution retrospective analysis. J Neurooncol. 2017; 132: 189-197.

3）転移性脳腫瘍

Q3-1　高齢者転移性脳腫瘍に対する標準的外科治療は何か？

A3-1　標準的外科治療は腫瘍摘出術であり、単発含め少数個転移で腫瘍最大径 3-4cm 以上の他治療手段では制御困難な大型の腫瘍が対象となる。全身麻酔の可否も含め高齢者機能評価ツールを用いた包括的な術前評価と予後予測評価も外科治療の適応決定に有用である。

【解説】

転移性脳腫瘍に対する治療手段は外科治療以外に全脳照射、定位放射線照射、分子標的薬に代表される薬物療法など複数の選択肢が存在する。これらの多種多様な治療選択肢の中で外科治療である腫瘍摘出術は最も侵襲度の高い治療手段であるが、定位放射線照射の適応外となりうる大型の腫瘍に対する治療として有効性は確立している[1]。大型の腫瘍に対する他治療手段としては全脳照射が挙げられる。全脳照射はこれまで転移性脳腫瘍治療の中心的役割を担っていたが、少数個転移に対する生存期間の優位性は否定され、認知機能低下の有害事象も報告されており[2,3]、近年では可能な限り回避される傾向にある。特に高齢者の場合、腫瘍制御が有効であっても認知機能低下は許容できない有害事象でもある。また、他治療手段として分子標的薬の有効性も報告されており[1]、適応症例では奏効する可能性があるため、治療選択肢の一つとして考慮する必要がある。腫瘍摘出術は全身麻酔下で行われるため、術前に高齢者機能評価ツールを用いた包括的評価を行い、生理的心身機能低下を把握すべきである。また、予後予測も外科治療の適応決定に重要であり、生存期間推定として Recursive Partitioning Analysis (RPA)[4]や Graded prognostic Assessment (GPA)[5]を用いた予後予測評価が有用である。転移性脳腫瘍に対する高齢者に限局した外科治療成績の報告は乏しく、また侵襲性の観点より避けられる傾向にある。このため、今後は高齢者の外科治療成績を検証し、最適な治療選択を可能とすべく手術適応基準を明確にすべきである。

文献

1) Lin X, DeAngelis LM.: Treatment of brain metastases. J Clin Oncol. 2015; 33: 3475-3484.
2) Brown PD, et al.: Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases. JAMA. 2016; 316: 401-409.

3) Kayama T, et al.: Effects of surgery with salvage stereotactic radiosurgery versus surgery with whole-brain radiation therapy in patients with one to four brain metastases (JCOG0504): A phase III, noninferiority, randomized controlled trial. J Clin Oncol 2018; 36: 3282-3289.
4) Gasper L, et al.: Recursive Partitioning Analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37: 745-751.
5) Sperduto PW, et al.: Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2012; 30: 419-425.

Q3-2 高齢者転移性脳腫瘍に対する標準的外科治療の予後因子は何か？

A3-2 **標準的外科治療である腫瘍摘出術における予後良好因子として high Karnofsky performance status と RPA class I が挙げられる。一方、RPA class III や eloquent motor area の腫瘍局在、放射線治療(脳)の既往を有する症例では術後合併症が高率に発生するため、高齢者においては外科治療の適応も含めて、より慎重に治療方針を検討すべきである。**

【解説】

Paek らは転移性脳腫瘍に対して腫瘍摘出術を施行した 208 例(年齢中央値 59 歳、65 歳以上 31%含む)の治療成績を報告している [1]。術後合併症は 16%に認め、術後 30 日以内の mortality rate は 1.9%であった。術後合併症の詳細を表 1 に示す。

表 1 転移性脳腫瘍に対する腫瘍摘出術における手術合併症 [1]

Neurological complications	12/208 (5.8%)
Motor/sensory dificit	6
Aphasia/dysphasia	1
Seizure	2
Hydrocephalus	3
Regional complications	10/208 (4.8%)
Hematoma	3
Wound infection	6
Meningitis	1
Systemic complications	11/208 (5.3%)
Pneumonia	4
Urinary infection	1
Deep vein thrombosis	5
Hyponatremia	1

また、予後良好因子として high Karnofsky performance status、RPA class I を挙げている。Obermueller らは同様に転移性脳腫瘍に対して、腫瘍摘出術を施行した 206 例(年齢中央値 61 歳)における術後の運動麻痺悪化に着目した治療成績を報告している [2]。この報告では腫瘍の局在別(motor eloquent tumor location vs non-motor-eloquent tumor location)で評価しており、motor eloquent tumor location では 21.4%が術後に運動麻痺悪化を認めた（non-motor-eloquent tumor location では 7%）。更に術後麻痺悪化の危険因子を解析したところ、放射線治療(脳)の既往が抽出された。また RPA classification を用いた評価で

は、class III が eloquent motor area の腫瘍局在に関わらず高率に運動麻痺悪化を合併することも判明した。高齢者において、運動麻痺は認知機能低下と同様に生命予後に影響を与える神経症状である。このため、RPA class III や eloquent motor area の腫瘍局在、放射線治療の既往は術後合併症が高率であるため、腫瘍摘出術に際しては慎重な対応(外科治療の適応再考も含め)が望まれる。また、外科治療単独では局所再発が高率であり、特に術後全脳照射を回避する傾向にある高齢者では重大な問題となりうる。近年、局所再発予防を目的として摘出腔に定位放射線照射の追加が行われており、良好な治療成績が報告されている[3,4]。

文献

1) Paek SH, et al.: Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: Review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. Neurosurgery. 2005; 56: 1021-1034.
2) Obermueller T, et al.: Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases. BMC Cancer. 2014; 14: 21.
3) Gans JH, et al.: The role of radiosurgery to the tumor bed after resection of brain metastases. Neurosurgery. 2013; 72: 317-326.
4) Mahajan A, et al.: Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomized, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18: 1040-1048.

第 10 章-1　脳腫瘍の治療（転移性も含む）

放射線治療

Q1　膠芽腫に対する放射線治療の方法や予後は年齢によって異なるか？

A1　高齢者の膠芽腫では、照射期間を短縮した短期分割照射の使用も考慮する。

【解説】

[高齢者膠芽腫の放射線治療の適応]

高齢者（70 歳以上）の腫を対象とし、放射線治療群（50.4 Gy/ 28 分割）とサポーティブケアのみを行う群に分けて比較したランダム化比較試験において、全生存率は放射線治療群が、サポーティブケアのみを行う群比べて有意に優れることが示された[1)]。従って、高齢であることを、放射線治療を避ける理由にすべきではない。

[高齢者膠芽腫の放射線治療の方法と治療成績]

高齢者（70 歳以上）膠芽腫を対象として行われた前述のランダム化比較試験における放射線治療群（50.4 Gy/ 28 分割）の全生存期間中央値は 29.1 週間であり、サポーティブケアのみを行う群（16.9 週間）と比べて有意に優れることが示された。しかしながら両群間に QOL や認知機能に差はなかったとしている[1)]。高齢者（60 歳以上）の膠芽腫を対象とし、標準分割照射群 60 Gy/30 分割と短期分割照射群 40 Gy/15 分割を比較したランダム化比較試験では、短期分割照射の非劣勢が証明された[2)]。また、高齢者（60 歳以上）の膠芽腫を対象とし、標準分割照射群、短期分割照射群（34 Gy/10 分割）、テモゾロミド治療群の三群を比較したランダム化比較試験において、生存期間中央値はそれぞれ 6.0 か月、7.4 か月、8.4 か月であり、標準分割照射群に比べてテモゾロミド治療群で生存期間延長を認めたが、短期分割照射群とテモゾロミド群間に有意な差は認めなかった。しかし、70 歳以上の症例に限ると、標準分割照射群に比べて短期分割照射群、テモゾロミド治療群は、それぞれ有意に生存期間の延長が認められた。生存期間中央値はそれぞれ 5.2 か月、7.0 か月、9.0 か月であった[3)]。また、高齢者・フレイルを対象として、短期分割照射（40 Gy/15 分割）と超短期分割照射（25 Gy/5 分割）を比較したランダム化比較試験では、生存期間・QOL いずれにおいても超短期の非劣勢が示された[4)]。以上を総括すると、高齢者（60-70 歳以上）・フレイル症例の放射線治療後の余命は半年程度であり、照射法については短期分割照射の使用も考慮することが推奨される。

なお、膠芽腫治療において年齢は強い予後因子であり、高齢者の予後は若年者に比べて不良である。またテモゾロミド使用の前後での生存期間中央値の変化は、65-79 歳群では 5.5 か月から 6.5 か月にとどまり、また 80 歳以上群ではテモゾロミド使用に関わらず 3.5 か月程度であったことから、放射線治療へのテモゾロミド併用の意義は乏しいといえる[5)]。

（参照：脳腫瘍診療ガイドライン 2019 版　成人膠芽腫（GBM）ガイドライン CQ7）

文献

1) Keime-Guibert F, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. N Engl J Med. 2007;356:1527-35.
2) Roa W, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2004;22:1583-8.
3) Malmström A et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13:916-26.
4) Roa W, et al. International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. J Clin Oncol. 2015;33:4145-50.
5) Darefsky AS et al. Adult glioblastoma multiforme survival in the temozolomide era: a population-based analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results registries. Cancer. 2012;118:2163-72.

Q2 転移性脳腫瘍に対する放射線治療の方法や予後は年齢によって異なるか？

A2 非高齢者と同様であるが、ただ、高齢者には全脳照射に伴う認知機能低下に配慮した対応が求められる。

【解説】

[高齢者転移性脳腫瘍の放射線治療の適応]

転移性脳腫瘍は年齢にかかわらず放射線治療の適応となる。その方法として、全脳照射と腫瘍のみを照射する定位放射線照射がある。高齢者では全脳照射による認知機能低下の懸念から、初回治療として全脳照射を省き、定位放射線照射のみを行うことがある。しかし、少数個の脳転移症例を対象とし、定位放射線照射単独治療に対し定位放射線照射と全脳照射の併用治療を比較した三つのランダム化試験で、生存率には群間に有意差を認めなかったが、脳転移の局所再発率や頭蓋内の他部位からの再発率が、全脳照射を省いた場合に約 3 倍になることが示された[1-3]。従って、初回治療で全脳照射を行わなかった場合には、頻回に画像検査でフォローするなど、救済治療の時期を逃さないようにする配慮が必要であろう。

[高齢者転移性脳腫瘍の放射線治療後の予後]

転移性脳腫瘍症例の放射線治療後の余命はおおよそ数か月から 1 年程度であるが、分子標的薬治療の普及に伴い、頭蓋内・全身状態の良い場合には数年間の余命が望める症例も出てきている。予後に関連する因子は多岐にわたっているが、治療方針を決める際に最も重要な因子は全身状態であり、年齢は因子の一つに過ぎない。なお、米国放射線腫瘍学研究グループ（RTOG：Radiation Therapy Oncology Group）は、全身状態・年齢・頭蓋外腫瘍の状態・脳転移個数・がん遺伝子の状態など個々の因子を重みづけて加点し、その総合点で予後予測をする方法を開発している（DS-GPA: diagnosis-specific graded prognostic assessment）。本指標はオンラインでの利用も可能である[4]。

文献

1) Aoyama H, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. Jama. 2006;295:2483-91.

2) Kocher M, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol. 2011;29:134-41.

3) Brown PD, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2016;316:401-9.
4) Sperduto PW, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2012;30:419-25.

第 10 章-1　脳腫瘍の治療（転移性も含む）

薬物療法

Q1　高齢者の脳腫瘍の標準的薬物療法の適応/条件は何か？

A1　65 歳または 70 歳以上を高齢者と考えることが多く、生存期間が 3〜6 か月以上と推定され、他の臓器の予備能が保たれていること、神経学的評価を加味した全身機能評価がなされることが条件である。

【解説】

1）年齢。65 または 70 歳以上が高齢者とされる。

（1）膠芽腫を含む悪性神経膠腫

WHO 中枢神経腫瘍分類 2016 は、遺伝子診断を取り入れた診断体系へと改訂され、従来の形態診断によるエビデンスの再考を促している。悪性神経膠腫に分類され、薬物療法を必要とする腫瘍は、その半数を占める WHO グレード 4 の膠芽腫と、WHO グレード 2・3 の星細胞腫・乏突起神経膠腫とである。膠芽腫の診断時の年齢中央値は 62 歳で、発症ピークは 55〜70 歳である。一方、星細胞腫・乏突起神経膠腫の平均年齢は 30〜40 歳代であり、60 歳以降には稀である [1, 2]。

我が国で悪性神経膠腫の標準的治療である「放射線＋テモゾロミド療法」は 70 歳までのエビデンスがある。高齢者の膠芽腫に対する第 3 相試験 3 報が報告されたが、各試験に異なる年齢（60 歳以上、65 歳以上、70 歳以上）を対象とした臨床研究が行われた。脳腫瘍診療ガイドライン 2019 の膠芽腫 CQ7 を参照 （日本脳腫瘍学会ホームページ、2019 年 5 月 20 日発刊　金原出版)。

一方、グレード 2・3 悪性神経膠腫では高齢者が稀なため、50 歳以上・以下の比較は報告されたものの、高齢者のエビデンスはない。テモゾロミドを含む治療については、膠芽腫に準ずると考えられる。海外の PCV（プロカルバジン＋ロムスチン＋ビンクリスチン）療法と、本邦の変法 PAV（ロムスチンをニムスチンに変更）療法も標準的とする意見があるが、テモゾロミド療法よりも有害事象が多いため、より注意を要する。注）ロムスチンは本邦未承認の薬剤。

（2）中枢神経原発悪性リンパ腫

診断時の年齢中央値は 56 歳で、発症ピークは 50 から 70 歳であり、近年 60 歳以上の患者が増加している [3]。60 歳または 70 歳以上を高齢者とする。脳腫瘍診療ガイドライン 2019 の中枢神経原発悪性リンパ腫 CQ12 を参照（日本脳腫瘍学会ホームページ、2019 年 5 月 20 日発行　金原出版）。

（3）転移性脳腫瘍

原則として各原発の腫瘍に対する治療の年齢基準が用いられる。転移性脳腫瘍の半数以上を占める肺癌の中で、非小細胞肺癌の転移性脳腫瘍のみを薬物治療の対

象とした 3 報の第 3 相試験は、年齢の適格基準が 75 歳まで、または上限なしと設定され、登録患者の年齢中央値は 57～63 歳（範囲： 34～75 歳）と報告されている[4-6]。年齢因子は唯一、BRAIN 試験で検討され、60 歳以上と以下の群で PFS に有意差を示さなかった[6]。また、肺癌と乳癌の第 1/2、第 3 相試験の 4 件のサブ解析で、転移性脳腫瘍の治療反応性や遠隔転移としての脳内病変の頻度が分析された[7-10]。これらの報告では、年齢中央値 51～62.3 歳（範囲：18～86 歳）であったが、年齢群別の分析は報告されていない。

2）生存期間の推定

3～6 ヶ月以上の余命が推測される場合に薬物療法の適応がある。脳腫瘍の病理組織診断、遺伝子診断と、病変の部位から、個別に生命予後が推定される。例：膠芽腫は治療抵抗性であり、病変部位が間脳や脳幹の場合には生存に直結する機能の低下が急速に進行すると推定される。

3）全身諸臓器の合併症と予備能

当該臓器癌の治療前リスク評価に等しい。

4）腫瘍による症候

脳腫瘍が他の臓器腫瘍と異なる点は、脳腫瘍が直接的に脳の機能低下・神経学的症状をもたらすため、日常生活全身状態評価（performance status; PS）や高齢者機能評価（geriatric assessment; GA）が低くなることである。脳腫瘍による機能低下・症状の程度は、腫瘍の病理組織診断、腫瘤増大・浸潤速度、脳浮腫、罹患した解剖学的部位などによって異なり、結果として特に運動麻痺、失行、記銘力低下、認知機能障害などが PS や GA の低下をもたらす。このことは、腫瘍の治療が奏効すれば脳への障害が軽減され、治療開始前よりも PS や GA が速やかに改善する可能性があることを示唆する。従って、個々の患者において専門的な評価による神経学的症状の推移予想を PS や GA に反映させる必要がある。

転移性脳腫瘍では、神経学的に無症状で、かつ原発腫瘍が薬物感受性を有する場合に限り薬物治療の適応があり、症候性の場合は局所治療が優先される。この条件は高齢者においても同様である。脳腫瘍診療ガイドライン 2019 の転移性脳腫瘍　CQ2 を参照(日本脳腫瘍学会ホームページ、2019 年 5 月 20 日発刊　金原出版）。

5）薬物の選択

薬物またはその活性代謝物が、血液脳関門（blood-brain barrier; BBB）を通過することが必要条件である。高齢者は血液脳関門の脆弱性を有するが、これによる薬剤の脳組織内分布への影響は不明である[11]。

文献

1) Von Dermling A, et al.: Diffuse astrocytoma, IDH-mutant. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. WHO Press, Switzerland, 2016, p.18
2) Reifenberger G, et al.: Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. WHO Press, Switzerland, 2016, p.60
3) Deckert M, et al.: Lymphomas. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. WHO Press, Switzerland, 2016, p.272
4) Robinet G, et al.: Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. Ann Oncol 2001: 12: 59-67.
5) Sperduto PW, et al.: A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2013; 85: 1312-1318.
6) Yang J, et al.: Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomized controlled trial. Lancet Respir Med 2017; 5: 707-716.
7) Krop IE, et al.: Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. Ann Oncol 2015; 26: 113-119.
8) Schuler M, et al.: First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. J Thoracic Oncol 2016; 11: 380-390.
9) Gadgeel S, et al.: Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. Ann Oncol 2018;29: 2214-2222.
10) Camidge DR, et al.: Exploratory analysis of brigatinib activity in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer and brain metastases in two clinical trials. J Clin Oncol 2018; 36: 2693-2701.
11) Hainsworth AH, et al.: Neuropathology of white matter lesions, blood-brain barrier dysfunction, and dementia. Stroke 2017; 48: 2799-2804.

Q2	高齢者の脳腫瘍の標準的薬物療法の治療成績はどうか？

A2-1	高齢者の膠芽腫ではテモゾロミドの放射線併用療法、または MGMT メチル化症例にテモゾロミド単独療法にて延命効果がみとめられる。さらに中枢神経原発悪性リンパ腫に対しても大量メトトレキサート療法を基盤とした導入化学療法において、延命効果がみとめられる。高齢者の転移性脳腫瘍に対する薬物療法の効果は不明である。
A2-2	副作用として、認知を含む高次脳機能に対する薬物療法の影響が、高齢者で高まるかどうかは不明である。全身臓器に対する毒性は、原発腫瘍における薬物療法に準ずる。

【解説】

1）治療効果

（1） 膠芽腫：脳腫瘍診療ガイドライン 2019 の膠芽腫 CQ7 を参照（日本脳腫瘍学会ホームページ、2019 年 5 月 20 日発刊　金原出版）。
なお、高齢者のグレード 2,3 悪性神経膠腫に対する薬物療法の効果のエビデンスはない。

（2） 中枢神経原発悪性リンパ腫：脳腫瘍診療ガイドライン 2019 の中枢神経原発悪性リンパ腫 CQ12 を参照(日本脳腫瘍学会ホームページ、2019 年 5 月 20 日発刊　金原出版）。

（3） 転移性脳腫瘍

イ） 肺癌：前述（前項 CQ1：1）(3)転移性脳腫瘍）のように、転移性脳腫瘍のみを薬物治療の対象とした第 3 相試験は、薬物治療と放射線治療との比較（前項 CQ1 の文献 6）放射線治療単独と薬物併用との比較（前項 CQ1 文献 5）、または放射線治療と薬物の同時併用と薬物先行の比較（前項 CQ1 文献 4 ）が行われた。その中で、唯一高齢者の治療効果が検討されたのは BRAIN 試験で、EGFR 変異のある患者では icotinib が全脳照射よりも PFS 延長を示したが、その効果は 60 歳以上・以下で有意差がなかった(前項 CQ1 の文献 6)。また、試験のサブ解析 3 報で高齢者群の治療結果は分析されていない。注）Icotinib は本邦未承認の薬剤。

ロ） 乳癌：前述（前項 CQ1：1）(3)転移性脳腫瘍）のように、EMILIA 試験のサブ解析研究では、24～84 歳までの登録患者が報告されているが、年齢要素の分析はない（前項 CQ1 の文献 7 ）。

ハ） その他の腫瘍：悪性黒色腫に対する分子標的薬 vebrafenib の安全性試験、分子標

的薬 trametinib や免疫チェックポイント阻害薬 pembrolizumab の第 3 相試験では、いずれも 65 歳以上・未満の群間に効果の差はなかった。これらの試験の各アームには無症候性の転移性脳腫瘍が 3.4～23%含まれていたが、転移性脳腫瘍そのものに対する効果の詳細は不明である[1-3]。

2）副作用

全身投与された薬物による脳機能障害は chemobrain と記載され、放射線全脳照射による脳機能障害と対比された。その後、がん患者では薬物治療以外の因子も認知機能に関与するとして、cancer-related cognitive impairment (CRCI)という用語・概念が多く用いられるようになっている[4]。CRCI の機序は不明であるが、神経再生、酸化ストレス、炎症、遺伝子異常などが検討されている。高齢の脳腫瘍患者において、薬物治療による CRCI の危険性が高まるかどうかは明らかになっていない。

薬物療法による脳以外の臓器への障害は、原発腫瘍への薬物療法による毒性に準ずる。

文献

1) Flaherty KT, et al.: Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012; 367:107-114.
2) Larkin J, et al.: Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicenter, safety study. Lancet Oncol 2014; 15:436-444.
3) Schachter J, et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicenter, randomized, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet 2017; 390:1853-1862.
4) Janelsins MC, et al.: Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. Int Rev Psychiatry 2014; 26: 102-113

第 10 章-2　高齢の頭頸部腫瘍患者の治療

外科治療

Q1　高齢者頭頸部腫瘍の標準的外科治療の適応/条件は何か？

A1　身体機能および精神面での総合的評価のもと適応を判断する。

【解説】

頭頸部癌に対しては外科療法、放射線療法、薬物療法のいずれも有効な治療手段となるが、高齢者の場合は腎機能低下や併存疾患のために薬物療法が十分に行えないことが多い。また、高齢者では咀嚼・嚥下機能が低下していることが多く、頭頸部癌診療を行う上では咀嚼嚥下機能に配慮した治療選択が必要となる。

国内、海外ともに「高齢者は非高齢者と比較して合併症や入院期間は同程度であり、高齢でも健康であれば長期生存が期待できる」とする報告が多い[1) 2)]。

菅澤らは本邦の 75 歳以上の頭頸部癌患者 206 名の治療方針を後ろ向きに検討し、手術範囲縮小，頸部郭清省略，術後治療省略など，ガイドラインから外れた治療が選択される傾向があると報告している。手術拒否で根治放射線療法となった症例も認めており、姑息的治療の選択理由として，併存症によるものは 13 例のみで，高度進行が 22 例と最も多かった。また，治療後の失声や嚥下障害を嫌い治療拒否する症例が 18 例認められたことを報告しており、高齢者においても根治治療とはいえ機能障害の受け入れが難しいことを指摘している[1)]。

国内の頭頸部癌専門医 122 名にアンケートが行われ、高齢者の頭頸部癌治療時の問題点として，併存疾患の存在，癌自体の進行度，精神状態，家族・家庭，医療経済があげられていた。大半の専門医が高齢者にも根治治療を目指しているとの回答であるが、状況に応じた姑息治療の可能性を示唆した。回答者の 98%が暦年齢ではなく個々の患者状態で治療方針を決定すべきと回答しており[3)]、また別の調査によると複数のがん専門病院では治療の侵襲を軽減し可能な限り非高齢者に準じた治療方針が立てられていた[4)]。

原疾患の状態・病期などのほかに身体的要因と精神的要因を考慮する必要がある。併存疾患が多く呼吸器や循環器に深刻な疾患を有している事も少なくない。多くの場合は循環器、呼吸器、腎機能といった内科的な評価を行い、身体機能面での実質的な年齢を評価すると同時に耐術性を評価する。精神面では認知機能障害と診断されていなくとも治療に対する理解力や意欲が低下していることが多く、高齢者（総合的）機能評価 CGA(comprehensive geriatric assessment)を必要に応じて行う必要がある。

頭頸部癌の術後には音声機能、言語機能、咀嚼・嚥下機能が障害されることが多い。機能障害の程度によって 3 級もしくは 4 級の認定対象となる。認定された場合は障害年金認定の根拠となる。

退院にむけては介護力の確認、介護保険認定、訪問診療や訪問看護、ヘルパー等の手配が必要である。退院後に喉頭摘出者などの患者会に参加することにより代用音声のみならず様々な情報やサポートを得ることができる。失声者に対しては居住する自治体によっては電気喉頭購入補助などの制度がある。

文献

1) 菅澤正　高齢者の頭頸部癌治療　日気食会報　2014; 65: 388-394
2) Chen JJ, et al.　Clinical Outcomes in Elderly Patients Treated for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma.　Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 ;15: 98:775-783
3) 横島一彦　中溝宗永　高齢頭頸部癌患者の診療に関するアンケート調査 -頭頸部がん専門医の意識-　日耳鼻 2015; 118:1053-1057
4) 花井信広　他　高齢者頭頸部癌手術の治療成績と術後合併症　頭頸部外科 2013; 23: 285-293

Q2 高齢者の頭頸部腫瘍の標準的外科治療の治療成績は何か？

A2 科学的根拠は不十分であるが、多面的に耐術能を有する高齢者に対する標準的外科治療は、他の年齢層と比較しても遜色ない生存割合である可能性が高い。

【解説】

頭頸部癌の外科治療は、根治性とともに常に術後の機能を考慮しなければならない治療である。高齢者では加齢性変化による全身の機能が低下している状態で手術治療を行った際に、さらに機能低下を来すため、術後の生活が大きく変化することがある。そのため癌の治療成績とあわせて術後機能の成績も重要と考えられる。頭頸部癌に対する外科治療の成績は、年齢により原発部位や Stage に有意差は認めないことと、術式に関しても内容・合併症に有意差は認めていなかった[1，2]。遊離組織による再建は全体では 17%に行われていたが、80 歳を超える年齢層では 4%と有意に低かった[1)]。再建術の面からは、80 歳を超える年齢層であっても合併症の成績に有意差は認めていないと報告されている[2，3)]。再建を要する患者の OS については、5 年でおおよそ 50%であった[3)]。しかし、この結果には全身状態が耐術能を満たしているという条件が付いている。高齢者に関する報告に共通することは、年齢という数字ではなく、併存症や PS など、全身状態に関する評価が合併症や予後に関連すると報告されている。しかし、その評価指標は統一されておらず、CGA（comprehensive geriatric assessment）として広く共通した評価指標が必要である[2、4)]。さらに高齢者の術後の機能評価についての報告は少なく今後の検討が待たれる[5)]。精神面まで含めた全身状態が耐術能を有し、生活環境が整えば、高齢者であっても、標準的外科治療が検討されてよいと考えられる。

文献

1） Peters TT, et al. Relation between age, comorbidity, and complications in patients undergoing major surgery for head and neck cancer. Ann Surg Oncol. 2014 ;21:963-970.

2） Coca-Pelaz A, et al. The role of age in treatment-related adverse events in patients with head and neck cancer: A systematic review. Head Neck. 2019; doi: 10.1002/hed.25696. [Epub ahead of print]

3） Dimovska EO, et al. Microsurgical Reconstructions for Head and Neck Cancers in Elderly Aged >80 Years: An Analysis of Surgical Outcomes and Quality of Life. Ann Surg Oncol. 2016; 23:1684-1692.

4） Hamaker ME, et al. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2012; 13:437-444.
5） L'Esperance HE, et al. Prediction of mortality and morbidity　in head and neck cancer patients 80 years of age and older undergoing surgery. Laryngoscope. 2018;128: 871-877.

第 10 章-2　高齢の頭頸部腫瘍患者の治療

放射線治療

Q1　高齢者頭頸部腫瘍の標準的放射線治療の適応/条件は何か？

A1　頭頸部腫瘍において、年齢が高いという事のみで標準的放射線治療の除外基準とはならない。平均余命、併存症の種類や程度、全身状態、活動性、認知機能、社会的支援、患者の意向などを多くの専門家によって評価・検討し、その個人に最適な治療法を判断する必要がある。

【解説】

まず、Q1 における「標準的放射線治療」とは、根治を目的とした放射線治療全般を意図するものとして回答、解説する。

高齢者頭頸部腫瘍患者に対する放射線治療の適応や条件に関するエビデンスは限られており、明確な基準は存在しない。

Huang らは自施設で根治的放射線治療が行われた頭頸部癌患者 1,487 人を 75 歳以上の高齢者と 75 歳未満の若年者に分けて後ろ向きに解析し、2 年補正生存率（cause-specific survival）は高齢者で低い（高齢者 72% vs. 若年者 86%,　$p < .01$）が、治療中断、有害事象、治療関連死は両者に差はないと報告している [1]。Pignon らは臨床試験で根治的放射線治療（術後照射を含む）が行われた頭頸部癌患者 1,589 人を 65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の若年者に分けて後ろ向きに解析し、急性期の重篤な粘膜炎・嚥下機能障害は高齢者で多かったが、急性期粘膜炎の客観的評価、体重減少、晩期有害事象、局所制御率、全生存率に差はないと報告している [2]。これらの報告において、治療を受けた高齢者はすでに一定の選択がなされていることに解釈上の注意が必要であるが、少なくとも頭頸部腫瘍において根治的を目的とした標準的放射線治療が十分実施可能な高齢者の一群が存在することを示している。頭頸部腫瘍に関する複数のレビューにおいて、年齢が高いことのみで標準的放射線治療の適応外とすべきではないと結論付けられており [3-5]、現時点での世界的なコンセンサスと考えられる。

頭頸部腫瘍患者における標準的放射線治療の適応判断のために評価・考慮すべき項目として、平均余命、併存症の種類や程度、全身状態、活動性、認知機能、社会的支援、患者の意向などが複数のレビューで挙げられている [3,4]。これらは多岐に渡るため、多くの専門家によってその個人に最適な治療法を判断する必要がある。強度変調放射線治療（intensity-modulated radiation therapy, IMRT）は標的に線量を集中して正常臓器の線量を下げ、頭頸部領域において有害事象を軽減させることが可能なため、国際老年腫瘍学のレビューにおいて高齢者頭頸部腫瘍患者に推奨されている [5]。現状においては、高齢者であることに関係なく頭頸部腫瘍患者に対して IMRT が使用できるのであれば全て使用したほうが良いと考えられるが、特に両側頸部リンパ節領域への予防照射が必要な病態にお

いては、照射範囲が広くて有害事象が重篤となりやすいため IMRT の利点が大きく、その施設において IMRT の実施が可能かどうかは適応判断の一要素となりえる。一方、それ以外の病態においては、従来の照射法（三次元原体照射など）でも、照射野の工夫をすることなどでほぼすべての患者が根治的放射線治療を受けることができると考えられる。

文献

1) Huang SH, et al. Patterns of care in elderly head-and-neck cancer radiation oncology patients: a single-center cohort study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 1; 79:46-51.
2) Pignon T, et al. No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. Eur J Cancer. 1996 ;32A :2075-2081.
3) Porceddu SV, Haddad RI. Management of elderly patients with locoregionally confined head and neck cancer. Lancet Oncol. 2017 ;18: e274-e283.
4) Sarris EG, et al. Multimodal treatment strategies for elderly patients with head and neck cancer. Cancer Treat Rev. 2014; 40:465-475.
5) Kunkler IH, et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. Ann Oncol. 2014; 25:2134-2146.

Q2	高齢者の頭頸部腫瘍の標準的放射線治療の治療成績はどうか？

A2	**5 年無増悪生存率 69%、5 年全生存率 28 – 49%、5 年補正生存率 59 - 71%、5 年局所制御率 70 – 86%との報告があるが、各報告に含まれる疾患や進行度は様々であり、参考値扱いとなる。高齢者頭頸部腫瘍の疾患・進行度別の治療成績は明らかになっていないが、高齢者の治療成績は若年者と同程度と考えられるため、若年者における疾患・進行度別の治療成績が参考となる。合併症については、重篤な急性期有害事象発症率 64 – 91%、重篤な晩期有害事象発症率 3 %、治療関連死亡率 2 – 7%との報告がある。**

【解説】

根治を目的とした標準的放射線治療（radiation therapy, RT）の成績に関して、5 年無増悪生存率（5y progression-free survival, PFS）69%、5 年全生存率（5y overall survival, OS）28 – 49%、5 年補正生存率（5y cause-specific survival, CSS）59 - 71%、5 年局所制御率（5y local control, LC）70 – 86%との報告がある[1-3]。しかし、各報告に含まれる疾患や進行度は様々で、治療内容、治療年代などが報告により異なっていることに解釈上の注意が必要であり、これらの数値はあくまで参考値として扱うべきである。

高齢者頭頸部腫瘍の疾患・進行度別の治療成績は明らかになっていない。標準的放射線治療の成績に関して、高齢者と若年者を比較した主な報告を表 1 に示す。高齢者の治療成績は若年者より劣るという報告がいくつかあるものの、若年者と同等であるという報告も複数存在する。頭頸部腫瘍の治療成績は、疾患の種類、進行度などにより大きく異なるため、疾患・進行度別のデータが蓄積されている若年者の治療成績を参考にすべきである。

根治を目的とした標準的放射線治療の合併症に関して、重篤な急性期有害事象発症率 64 – 91%、重篤な晩期有害事象発症率 3 %、治療関連死亡率 2 – 7%との報告がある[1,2,4-7]。これらの報告には、様々な治療法（RT、chemo-radiation therapy (CRT)、術後や導入化学療法後の RT・CRT）が含まれている事に解釈上の注意が必要である。治療法別の合併症発症率に関しては、若年者のデータが参考になる可能性があるが、高齢者ではより合併症発症率が高いという報告が複数存在する。高齢者は若年者に比べて予備力が低下しており、合併症が重篤化しやすいと考えられるため、治療実施の際には特別な配慮が必要と考えられる。

［表 1］

著者	著書	高齢者の年齢定義	高齢者の患者数	治療成績比較
Pignon ら	Eur J Cancer. 1996	65 歳以上	309	LC（p = 0.65）と OS（p = 0.67）に差はない
Allal ら	Cancer. 2000	70 歳以上	39	3y OS（高齢者 68% vs. 若年者 62%, p = 0.48）と 3y LC（高齢者 73% vs. 若年者 68%, p = 0.31）に差はない
Schofield ら	Radiother Oncol. 2003	80 歳以上	98	CSS（喉頭 p = 0.7001, 下咽頭 p = .2044, 中咽頭 p = .8775, 口腔 p = .2403）に差はない
Airoldi ら	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004	70 歳以上	40	3y OS（高齢者 64% vs. 若年者 67%）, 3y DFS（高齢者 58% vs. 若年者 60%）, 3y LC（高齢者 79% vs. 若年者 81%）は同等
Huang ら	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011	75 歳以上	238	2y CSS は高齢者で低い（高齢者 72% vs. 若年者 86%, p < .01）
Merlano ら	Oral Oncol. 2012	65 歳以上	93	生存期間中央値は高齢者で低い（高齢者 27.9 ヶ月 vs. 若年者 49.9 ヶ月, p = 0.005）
Michal ら	Head Neck. 2012	70 歳以上	44	5y OS（高齢者 49% vs. 若年者 63%）を除く 5y PFS（高齢者 69% vs. 若年者 71%）, 5y CSS（高齢者 71% vs. 若年者 74%）, 5y LC（高齢者 86% vs. 若年者 85%）は同等
Nguyen ら	Strahlenther Onkol. 2012	70 歳以上	27	2y OS に差はない（高齢者 67.5% vs. 若年者 74%, p = 0.33）

文献

1) Michal SA, et al. Multi-agent concurrent chemoradiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell cancer in the elderly. Head Neck. 2012; 34:1147-1152.

2) Schofield CP, et al. Radiotherapy for head and neck cancer in elderly patients. Radiother Oncol. 2003; 69:37-42.

3) Huguenin P, al. Radiotherapy for carcinomas of the head and neck in elderly patients. Strahlenther Onkol. 1996; 172:485-488.
4) Allal AS, et al. Feasibility and early results of accelerated radiotherapy for head and neck carcinoma in the elderly. Cancer. 2000; 1:88:648-652.
5) Merlano MC, et al. Impact of age on acute toxicity induced by bio- or chemo-radiotherapy in patients with head and neck cancer. Oral Oncol. 2012; 48:1051-1057.
6) Nguyen NP, et al. Impact of intensity-modulated and image-guided radiotherapy on elderly patients undergoing chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. Strahlenther Onkol. 2012; 188:677-683.
7) Huang SH, et al. Patterns of care in elderly head-and-neck cancer radiation oncology patients: a single-center cohort study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 1:79:46-51.

第 10 章-2　高齢の頭頸部腫瘍患者の治療

薬物療法

Q1　高齢者頭頸部癌腫瘍の標準的がん薬物療法の適応/条件はなにか？

A1　高齢者頭頸部癌腫瘍の標準的がん薬物療法の適応/条件について、提言はあるものの明確にはなっていない。

【解説】

頭頸部癌腫瘍患者において、暦年齢で何歳から高齢者とするか明確ではない。2017 年の老年医学会の提言では、患者の暦年齢が 65 歳から 74 歳を准高齢者、75 歳から 89 歳を高齢者、90 歳以上を超高齢者とされた。高齢者頭頸部癌患者を対象とした現在進行中の海外の臨床試験では、暦年齢で 70 歳以上を高齢者とした試験が多い。さらに、薬物療法の毒性を考慮し、70 歳以上から 75 歳以上を高齢者頭頸部癌患者として治療法の選択を行う。

治療開始前に、全身状態を評価し適応を判断する。具体的には、Performance Status（PS）や栄養状態、腫瘍関連症状（疼痛、腫瘍出血、気道閉塞や誤嚥の有無）、心機能、呼吸状態・肺疾患の既往や所見の有無、腎機能、肝機能をチェックする。このような全身状態の評価について、臨床試験で検討されていないが、必須であることは疑いない。具体的な開始基準については、成書を参照されたい。

ASCO の老年腫瘍学ガイドラインでは、化学療法を受ける 65 歳以上の患者では Geriatric Assessment(GA)を実施することが推奨されている [1)]。すなわち、高齢者頭頸部癌腫瘍患者では、前述の全身状態の評価に加えて、身体機能、転倒、併存症、認知機能、精神状態、栄養状態、有害事象の予測、予後予測のドメインを含む GA を実施し、家族のサポートの有無などの社会的環境も含めて、総合的に治療の適応について検討する。GA に基づく介入の有用性について新たに化学療法を開始する 70 歳以上のがん患者に対して GA に基づく介入を行った前向きコホート試験では、介入群が非介入群に比較し Grade3 以上の有害事象が少ない傾向があり、有意に予定治療の完遂率が上昇した [2)]。GA の実施とそれに伴う介入により、高齢者頭頸部腫瘍患者の個別化された治療選択が可能になる。ただし、推奨される GA ツールは複数あり、実施が煩雑であり、臨床現場で普及していない。

文献

1) Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Hurria A. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology Summary. J Oncol Pract. 2018;14:442-446.
2) Kalsi T, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. Br J Cancer. 2015;112:1435-1444.

Q2 高齢の頭頸部腫瘍患者の標準的がん薬物療法の治療成績はどうか？

A2 高齢の頭頸部腫瘍患者の標準的がん薬物療法の治療成績は、大規模臨床試験のサブセット解析やレトロスペクティブな成績として報告されている。

【解説】

切除可能例における喉頭温存希望例を対象にした RTOG 91-11 の結果、化学放射線療法（CRT）は導入化学療法（ICT）、放射線治療単独（RT 単独）と比較し、喉頭温存率がすぐれていたが、長期間の経過観察では CRT と ICT の生存率の成績は同等であった[1)]。RTOG91-11 では、79 歳までの高齢者が対象に含まれていたが、治療成績に対する年齢の影響について言及されていない。Pignon らの行った局所進行頭頸部がんにメタアナリシスでは、CRT は RT 単独、ICT、補助化学療法に対し、生存期間延長に寄与することが証明された。5 年生存率に対する上乗せ効果は CRT で 6.5%に対し、ICT で 2.4%、補助化学療法で-1.0%であった。しかし、化学療法の併用による生存率の上乗せ効果は年齢とともに減少しており、局所治療単独群と局所治療と化学療法併用（CRT、ICT および補助化学療法すべてを含む）群とを比較し、50 歳以下での化学療法併用効果は、5 年生存率の上乗せが 9.8%、51 歳から 60 歳では 7.8%、61 歳から 70 歳では 3.0%であったのに対し、71 歳以上では-0.7%であった[2)]。すなわち、71 歳以上の高齢の頭頸部腫瘍患者では、化学療法併用の効果がないとの結果であった。これは、高齢者頭頸部腫瘍患者では、他因死が増加し治療成績がそのまま生存期間の延長に反映されないこと、晩期毒性が増強し嚥下機能低下による嚥下性肺炎など治療関連死亡が増加することなどが背景にある。

Argiris らは再発・遠隔転移のある頭頸部腫瘍患者を対象とした 2 つのランダム化比較試験（RCT）を統合し、サブセット解析を行い、高齢の頭頸部腫瘍患者における緩和的薬物療法の治療効果について明らかにした。すなわち、シスプラチンとパクリタキセルの併用療法（CDDP+PTX）についてパクリタキセルの高用量と標準量とを比較した RCT（E1393）と, CDDP とフルオロウラシルの併用療法（PF 療法）と CDDP＋PTX の併用療法を比較した RCT(E1395)を統合し年齢による解析を行った。解析の結果、70 歳以上の群（高齢者）とそれ以下の群（若年者）の奏効割合（RR）は有意差なく（28% vs 33%）、無増悪生存(PFS)も 5.25 か月と 4.8 か月、全生存期間（OS）の中央値は 5.3 か月と 8 か月で有意差はなかった。治療関連死亡率は、高齢者群で 13%、若年者群で 8%であり、有意差はないものの高齢者群で高かった。70 歳以上の患者は適格患者の 13%にすぎず結果の解釈に限界があるが、CDDP をふくむ 2 剤併用療法は、健康な高齢者では若年者と同等な治療効果が期待される結果となった[3)]。

再発・転移頭頸部腫瘍に対し、分子標的薬剤を併用した臨床試験では、CDDP もしくはカルボプラチン（CBDCA）と 5-FU の併用療法（PF 療法）に EGFR 阻害剤であるセツキシマブ（C-mab）を同時併用した群と行わなかった群を比較した EXTREME 試験が報告さ

れている。EXTRENE 試験の結果の詳細については省略するが、本試験の結果、PF＋C-mab 療法が再発・転移頭頸部扁平上皮癌における標準的な初回薬物療法となった。本試験の年齢によるサブセット解析では、PF＋C-mab 療法は 65 歳以上の薬物療法に適した患者で忍容性もあり、非高齢者と同等な治療効果があった。ただし、65 歳以上の高齢者は適格患者の 18%（39 名）すぎず、70 歳以上の患者の数は不明であり、結果の解釈には限界がある[4]。EXTREME 試験で許容された CBDCA+5-FU 療法+ C-mab 療法について、Burgy らは、65 歳以上の再発・遠隔転移のある頭頸部扁平上皮癌患者 59 名を対象に、レトロスペクティブな解析を行った。PFS は 4 か月、OS は 9.1 か月、65 歳以下の患者群と同等な治療効果があり、有害事象は Grade 3-4 が 52%で発生し、多くは血液毒性と感染であった[5]。

再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する免疫療法の有効性と安全性について、Nabil らが Checkmate 141 試験を対象に年齢による事後解析を行った。Checkmate 141 試験では Nivolumab 投与群と治験担当医師が選択した化学療法群（IC 群）は 2：1 に無作為に割り振られた。2 年間の追跡期間で、65 歳以上の患者では、Nivolumab 群（n=68）、IC 群（n=45）でそれぞれ OS 6.9 か月 vs 6.0 か月（HR 0.75）、12 か月の生存率は 34.6 % vs 20.0%で 65 歳以下の群と同等の結果がえられた[6]。ただし、70 歳以上の患者はそれぞれ 31 名と 23 名に過ぎず、解析の対象に至らず、70 歳以上の患者での有効性・安全性については不明である。

近年の PS、臓器機能の保たれた高齢者の増加や治療中の支持療法の発達に伴い、高齢の頭頸部腫瘍患者の治療成績は改善してきている。高齢者を若年者と同じ治療が可能と考えられる「fit」、緩和医療のみを行うことが適切と考えられる「frail」、fit と frail の中間で、若年者と同じ治療を行うと副作用が発現しやすいと考えられる「vulnerable」に分類し、それぞれを対象とした臨床試験が行われている。70 歳以上の再発・遠隔転移のある頭頸部扁平上皮癌患者で、「fit」と判定された 82 名の患者に一次治療で CBDCA+5-FU＋C-mab を行った第 2 相試験（ELAN-FIT）（NCT01864772）、および、70 歳以上で「fit」でない高齢頭頸部癌患者を対象に、メソトレキサート単剤と C-mab 単剤を比較した第 3 相試験（ELAN-UNFIT）（NCT01884623）などが進行中である。

文献

1) Forastiere AA, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol. 2013;31:845-852.
2) Pignon JP, et al. Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009;92:4-14.

3) Argiris A, et al. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22:262-268.
4) Vermorken JB, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359:1116-1127.
5) Burgy M, et al. Cetuximab-Carboplatin-5-Fluorouracil Regimen in Elderly Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma: A French Retrospective Survey. Oncology. 2017;93:11-17.
6) Saba NF, et al. Nivolumab versus investigator's choice in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Efficacy and safety in CheckMate 141 by age. Oral Oncol. 2019;96:7-14.

第 10 章-3　高齢の乳癌患者の治療

外科治療

Q1　**高齢者乳がんの集学的治療の中で外科治療の果たす役割と術式選択への配慮は何か？**

A1　**手術に耐えられる状態であれば基本的に根治的手術は勧められ、標準治療に則して術式を選択することが望ましい。ただし、放射線療法を伴う乳房部分切除術に関しては、社会的状況も含めた上で検討することが必要である。**

【解説】

①　手術の意義、適応について

70 歳以上の手術可能な乳癌患者（T1～T2、N0～N2 が大部分を占める）においてタモキシフェン単独群と手術＋タモキシフェン群を比較した GRETA 試験[1]では、全生存率に有意差を認めなかったが、局所コントロールは手術+タモキシフェン群の方が有意に良好であった。QOL を維持するために局所コントロールは重要であり、高齢者に対する手術は意義があると考える。日本の老人ホームおよび介護施設では施設によって局所のケアに限界があるため、局所コントロールは社会的なメリットも大きい。

次に、手術の合併症についてだが、Chatzidaki ら[2]は 80 歳以上の乳癌手術の合併症について調査した。非定型的乳房切除術は 37.9%、単純乳房切除術は 32.1%、部分切除術は 24.3%、腋窩郭清は 5.7%であり、全体の 2.1%に StageⅣが含まれていた。全身麻酔が 89.3%、局所麻酔が 9.3%であった。合併症を生じた症例は 37.1%であり、軽微な合併症は 31.4%、重篤な合併症は 5.7%であった。高齢者であっても周術期死亡は認めず、重篤な合併症は少なかった。2018 年版乳癌診療ガイドライン[3]においても「乳癌の手術侵襲は比較的小さく、高齢者でも手術に耐えられる状態であれば、非高齢者と同様の手術療法を行うことが標準治療である」とされている。以上より、全身麻酔に耐えられる状態であれば基本的に根治的手術は勧められる。

また、姑息的手術については、遠隔転移がある StageⅣ乳癌に対する原発巣切除の意義を検証する国内の試験として JCOG1017: PRIM-BC 試験[4]が 2011 年より開始された。20～80 歳までが対象であり、初期薬物療法（ER＋かつ生命脅かす転移なし：内分泌療法、ER 陰性：化学療法/分子標的薬）の後、原発巣切除と薬物療法単独とで全生存期間を比較する試験である。薬物治療が前提となるが結果によっては、高齢の StageⅣ乳癌でも、積極的な手術が勧められる可能性もある。

一方で、非浸潤性乳管癌（DCIS）であれば手術を省略できるのではないかという議論もある。低リスク DCIS を対象に非切除＋内分泌療法の有用性を検証する試験 JCOG1505: LORETTA trial[5]が 2017 年 6 月より開始された。エストロゲン受容体陽性かつ HER2 陰性、核グレード 1、2、comedo 壊死を伴わない 40 歳～75 歳の女性を対象に、

手術をせず内分泌療法（タモキシフェン 20mg/day、5 年間）を行い 10 年間追跡する。高齢者において局所コントロール、全生存率等が良好という結果が出れば、ホルモン受容体陽性の DCIS は内分泌療法のみという選択肢が出てくる可能性もある。

② 術式選択について

乳房に対する手術は、乳房全切除術、乳房部分切除術＋放射線療法、乳房部分切除術のみ、に大きく分けられる。前述のように乳癌手術では重篤な合併症が少ない[2)]ので、標準治療に則して術式を決定するべきと考える。

ただ、乳房部分切除術後の放射線療法は連日の通院を必要とし、地域によっては治療施設が遠方となる状況も考えられ、高齢者には大きな負担となる。Susie ら[6)]によると、Stage I 乳癌患者において乳房部分切除術と放射線療法の有無を調査したところ、66 歳以上の患者は有意に放射線療法を受けていなかった。オッズ比は 66－70 歳群が 0.86、80 歳＜群が 0.16 であり、高齢になるほど放射線療法が省略されていた。全身状態による治療の選択バイアスを考慮に入れなくてはならないが、放射線療法を受けた群は、全生存率を 15.8%、乳癌特異的生存率を 1.3%改善させていた。よって、高齢者であっても放射線療法を安易に省略すべきではないと考える。社会的状況などから乳房部分切除術＋放射線療法を選択できない場合は乳房全切除術も選択肢としてあげられるが、整容性などの患者の意向も考慮した上で決定されるべきである。

次に腋窩リンパ節(LN)に対する手術についてだが、前述の Susie らの研究[6)]では LN 生検省略群よりも生検群の方が全生存率を 27.1%、乳癌特異的生存率を 2.6%改善させていた。ただし、前述のように選択バイアスについても考慮しておく必要がある。一方、Martelli ら[7)]の高齢者に対する腋窩 LN 郭清に関する研究は、70 歳以上で臨床的に N0 の症例を対象に郭清群と省略群を比較した。サブタイプに関わらず、2 年以上はタモキシフェンの内服が行われた。観察期間中央値 15 年の乳癌死亡率は、郭清群が 13.6%、省略群が 14%であり有意差は認めなかった。郭清群の腋窩再発は 5.8%であり、pT1 に限ると 3.7%であった。腋窩 LN 郭清は、臨床的に腋窩 LN 転移が明らかで、今後進行して QOL を低下させる場合に限って行われるべきとしている。以上のように高齢者では議論が分かれるが、標準治療[3)]ではセンチネル LN 生検後の腋窩 LN 郭清は省略される方向にあり、現時点では高齢者も標準治療に則して行われるべきである。ただし、腋窩 LN 郭清の省略は適切な薬物治療等が行われることを前提条件としており、術後薬物療法が施行できない高齢者に対しては腋窩 LN 郭清を施行する選択肢も考える必要がある。

文献

1) G. Mustacchi, R. et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. Ann Oncol. 2003; 14: 414-420
2) P Chatzidaki, et al. Perioperative complications of breast cancer surgery in elderly woman. Surg Oncol. 2010; 18: 923-931
3) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2018 年版, 295-296 頁 金原出版 2018.
4) JCOG1017: PRIM-BC http://www.jcog.jp/basic/org/group/bcsg.html
5) JCOG1505: LORETTA trial http://www.jcog.jp/basic/org/group/bcsg.html
6) Susie X, et al: Deviation from the standard of care for early breast cancer in the elderly: What are the consequences? Ann Surg Oncol. 2015; 22: 2492-2499
7) G Martelli, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: results after 15 years of follow-up. Ann Surg Oncol. 2011; 18: 125-133

Q2 高齢者乳がんの術後リハビリテーションで留意すべき点は何か？

A2 肩関節の運動障害, リンパ浮腫, フレイルの予防のため、術前からの教育と術後のホームプログラム指導が重要である。

【解説】

乳がんの術後においては、年齢に関わらず、肩関節の運動障害およびリンパ浮腫の予防・改善を目的に上肢のリハビリテーション（術直後からの手・上肢の軽い運動、自動的なストレッチ、4~6 週後からの軽い筋力トレーニング等）が推奨されている[1)-5)]。高齢者においては、起こりうる機能障害と予防・改善のためのリハビリテーションプログラムについての指導を術前から十分に行う必要性と、術後のホームケアプログラムの教育の有効性が報告されている[3)6)]。

高齢者がん患者のリハビリテーションにおいて留意すべき点として、フレイル（身体的・精神的・社会的活力低下）がある。運動機能（筋力・歩行スピード等）、日常生活動作、心理・認知、栄養、居住環境などの総合的な機能評価と介入が、乳がん患者においても推奨されている[7)8)]。

以上から、高齢者乳がんの術後リハビリテーションにおいては、術後合併症管理とフレイル予防の両者の観点から適切な負荷と頻度で運動が行われるよう、術前からの患者・家族への十分な教育と、術後の家庭での指導継続が重要である。

文献

1) 公益社団法人日本リハビリテーション医学会, がんのリハビリテーションガイドライン策定委員会（編）. がんのリハビリテーション診療ガイドライン第 2 版. 金原出版, 2019：94-102
2) Harris S.R, et al. Clinical practice guidelines for breast cancer rehabilitation. Cancer.2012;118(8 suppl):2312-2324
3) Campbell K.L, et al. A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: Function. Cancer 2012; 118 (8 suppl): 2300-2311
4) McNeely M.L, et al. A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: Postoperative and postreconstructive issues. Cancer. 2012; 118(8 suppl): 2226-2236
5) Groef A.D, et al. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: A systematic review. Arch Phys Med Rehabil.2015; 96:1140-1153

6) McCorkle R, et al. A specialized home care intervention improves survival among older post-surgical cancer patients. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 1707-1713
7) Klepin H, et al. Geriatric assessment in older patients with breast cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2009; 7:226-236
8) Dittus K., Muss H.B. Management of the frail elderly with breast cancer. Oncology 2007: 21: 1727-1734

Q3 高齢者乳がんへの乳房再建(インプラント)の適応と注意点は何か？

A3 大胸筋が存在していればインプラントの再建は可能であり推奨される。しかし健側形態によってはインプラントのみでは対称性が取れないこともある。

【解説】

インプラントによる乳房再建の適応は、大胸筋が残存していること、本人が自家組織再建を希望しないことである[1)]。再建目的の多くが「孫との入浴」「温泉」であるため、他の部位に新たな傷ができる自家組織を望まないことが多く、身体的な負担が軽い人工物再建は望ましい。高齢者の乳癌が増加しているため、文献的にも再建は推奨されているが、高齢者は健側が萎縮、下垂していることも多いため、自家組織の報告が多い[2) 3) 4)]。よって、下垂感を出すためにティッシュエキスパンダー(組織拡張器)で伸展すること、インプラントへの入れ換え時に健側の挙上を行なうか、健側に手を加えない場合、どの程度の対称性が担保されるかをよく説明した上で実施する[5)]。

症例　72 歳　右乳癌術後　再建目的　「孫と温泉に行きたい」
組織拡張器で伸展後、インプラントへ入れ換え、乳輪乳頭を作成した。
健側が下垂していないので、対称性は得られている。

文献

1) 岩平佳子：整容性を重視したインプラント再建術，特集　乳癌局所療法における手術の役割，手術 2017;71: 229-234
2) Gibreel W.O, et al: Mastectomy and immediate breast reconstruction for cancer in the elderly: A national cancer center date base study. J Am Coll Surg. 2017; 224:895-905
3) Lipa,J.E, ,et al : Breast reconstruction in older women: Advantages of Autogenous tissue. Plast Reconstr Surg. 2003; 111:1110-1121
4) Bowman C.C. et al: Breast reconstruction in older women: Should age be an exclusion criterion?　Plast Reconstr Surg. 2006; 118:16-22
5) 岩平佳子：乳房縮小術―Tailor Tackを用いたinverted-T reduction―特集/乳房の美容外科―私の方法　以前と変わったこと、変わらないこと―．ペパーズ．　2009; 31：80-86.

Q4 高齢者乳がんへの乳房再建（自家組織再建）の適応と注意は何か？

A4

適応：自家組織乳房再建の適応は個別に判断する。
注意：若年者と同様の合併症（血流不全による皮弁壊死、血腫、感染、脂肪壊死、肥厚性瘢痕、腹壁ヘルニア、バルジング、漿液腫）に注意する。
ASA status で高いクラスの症例、もしくは長時間手術が予想される症例はより慎重に計画を練る必要がある。

【解説】

65 歳以上の高齢者の乳房再建患者数は若年者と比べて少ない[1)]。
高齢者の術後の身体的機能面は若年者と比べて低いが、術後の精神的満足度は高いという報告がある[2, 7)]。
高齢者の自家組織再建合併症の発生率は、若年者と比べて多くなく[3, 4, 6)]、自家組織再建の成功率は一般集団とほぼ同様である[4, 6)]。
高齢者の遊離自家組織再建において American Society of Anesthesiology (ASA) status で高いクラス、もしくは長時間手術の場合は術後合併症が増えるとういう報告がある[4)]。また術後輸液の過剰負荷や多量/持続した出血は避けるべきである[4, 6)]。
人工物と自家組織による高齢者の乳房再建の比較では自家組織再建の方が合併症の割合が少ないと報告がある[5, 7)]。
高齢者と若年者の自家組織乳房再建を比較検討した報告が認められないため、有効な評価項目や方法を検討したエビデンスの高い研究が望まれる[1)]。

文献

1) 古谷純朗：体幹・四肢疾患. 形成外科診療ガイドライン第 1 版、金原出版、2015
2) Girotto JA, et al: Breast Reconstruction in the Elderly -Preserving Excellent Quality of Life. Ann Plast Surg.2003; 50:752-758
3) August DA.Wilkins E.Rea T.Breast reconstruction in older women. Surgery.1994;115:663-668
4) Joseph M, et al: Factors Affecting Outcome in Free-Tissue Transfer in the Elderly. Plast reconstr Surg.2000; 106:66-70
5) Joan E, at el: Breast Reconstruction in older women -Advantages of autogeneous Tissue. 2003;111:1110-1121

6) Selber JC, et al: Free flap breast reconstruction in advanced age: is it safe? Plast Reconstr Surg 2009; 124: 1015–1022.
7) James R, et al: Oncoplastic and reconstructive breast surgery in the elderly. Br J Surg 2015; 102: 480–488

第 10 章-3　高齢の乳癌患者の治療

放射線治療

Q1　乳癌に対する術後照射の適応と治療成績はどうか？

A1　術後照射には早期乳癌に対する乳房温存術後の全乳房照射と、進行乳癌に対する胸壁および領域照射があるが、いずれも局所制御に加えて生命予後改善効果がある。原則として高齢者であっても術後照射をするべきである。

【解説】

乳癌に対する根治治療の原則は、局所治療である手術と放射線療法および全身薬物療法を適切に組み合わせた集学的治療を行うことである。年齢により併用薬剤の種類や量に個人差があるにせよ、最善の乳癌治療後アウトカムを実現するためにはたとえ高齢者であっても至適な集学的治療を受ける必要がある。とりわけ放射線治療は侵襲が少ない治療法であり、高齢あるいはフレイルが理由で禁忌となることはなく、乳癌初期治療の多くの場面で用いることができる。

手術には早期乳癌に対する乳房温存術と進行乳癌に対する乳房切除術があるが、前者では術後照射として全乳房照射を行うことで乳房切除術と長期予後が同等になることが証明されており [1,2]、後者でもデンマークの研究で閉経後 70 歳未満（3 分の 2 が 60 歳以上）の病理病期Ⅱ-Ⅲ期症例に対し、タモキシフェンに加えて胸壁および領域照射によって局所再発が減少するのみならず遠隔再発も減少し、10 年生存率が 36%から 45%に向上することがわかっている [3]。全乳房照射を前提とする乳房温存療法の長期成績を示した上記二つの代表的研究では、米国の研究で 6 割が 50 歳以上（上限不明）、欧州の研究で全体の平均が 50－51 歳、閉経後が 4 割強（71 歳以上は除外）の組入れ基準であった。現在実臨床でしばしば議論の対象となる本邦の高齢者よりも年齢構成が低い点に注意を要する。

温存術後全乳房照射の意義を探索した 17 のランダム化比較試験による EBCTCG のメタ解析では、10 年局所あるいは遠隔再発率が 35.0%から 19.3%に減少し、全体の 7 割近い腋窩リンパ節陰性例に限っても全乳房照射によるレート比は 40 歳未満/40－49 歳/50－59 歳/60－69 歳/70 歳以上でそれぞれ 0.52 (95%CI 0.38-0.72)/ 0.48 (95%CI 0.39-0.59)/ 0.48 (95%CI 0.40-0.58)/ 0.50 (95%CI 0.41-0.60)/ 0.47 (95%CI 0.33-0.66)と年齢によらず半減することが確かめられた [4]。高齢になるに従って絶対再発率は低くなるものの、この年齢によらない再発低減効果は高齢者への全乳房照射を正当化する根拠と考えられる。なお 15 年乳癌死は 25.2%から 21.4%、15 年全生存率も 37.6%から 34.6%に減少しており、この結果は「全乳房照射により 10 年までに 4 人の再発を抑制することで 15 年までに乳癌死を 1 人避けることができる」と解釈できる。この局所照射がもたらす延命効果に年齢やグレード、ホルモン受容体発現状況による違いは認められなかった。多数の症例を検討した本 EBCTCG メタ解析により、温存術後の全乳房照射は局所制御のみならず生存そのものに貢

献していることが明らかとなり、ましてや世界有数の長寿社会である本邦においては高齢者でも温存術後全乳房照射は不可欠な治療指針として確立していると言える。

一方、進行乳癌に対する乳房切除術後の胸壁および領域照射については、前述のデンマークの閉経後乳癌の研究と合わせて行われた閉経前乳癌の結果を合わせた解析により、腋窩リンパ節転移 4 個以上陽性例で 15 年全生存率を 12%から 21%に向上させることが報告され[5]、同じく EBCTCG のメタ解析でもリンパ節転移 4 個以上陽性 1,772 例において，10 年局所領域再発率が 32.1%から 13.0%に減少、20 年乳癌特異的死亡率も 70.7%から 80.0%に改善することが示され[6]、2001 年以降 ASCO ガイドラインでも一貫して標準治療として勧められている[7]。EBCTCG のメタ解析で検討されたリンパ節転移 4 個以上陽性例では年齢構成別の内訳も示されているが、10 年局所領域再発のレート比は胸壁および領域照射により 40 歳未満/40－49 歳/50－59 歳/60 歳以上でそれぞれ 0.49/0.40/0.34/0.40 と減少した。20 年乳癌特異的死亡のレート比は 40 歳未満/40－49 歳/50－59 歳/60 歳以上でそれぞれ 0.86/0.73/0.96/0.95 と 50 歳未満/以上で異なる結果であったが、高齢での 20 年フォローは現実的とは言えず、結果の否定的解釈は（特に平均寿命の長い本邦では）慎重にする必要がある。

腋窩リンパ節転移 1～3 個陽性例に対する乳房切除術後の胸壁および領域照射についても、前述の EBCTCG のメタ解析に含まれた 1,314 例の検討より、10 年局所領域再発率が 20.3%から 3.8%に減少、10 年全再発率は 45.7%から 34.2%に減少、20 年乳癌特異的死亡率も 50.2%から 42.3%に改善することが示された[6]。20 年全死亡率は 56.5%から 53.5%と有意な低下は認めなかった。4 個以上の場合と同様に年齢構成別の内訳も示されており、10 年局所領域再発のレート比は胸壁および領域照射により 40 歳未満/40－49 歳/50－59 歳/60 歳以上でそれぞれ 0.24/0.36/0.24/0.17 と著明に減少した。20 年乳癌特異的死亡のレート比は 40 歳未満/40－49 歳/50－59 歳/60 歳以上でそれぞれ 0.57/0.86/0.78/0.89 だった。 高齢での 20 年フォローの非現実性や研究対象に用いられた照射技術が古い技法である点を考慮し、結果の解釈および実臨床での運用に当たっては個別的に検討が必要である。
ASCO/ASTRO/SSO のガイドラインでは年齢や合併症等を考慮しつつ腋窩リンパ節転移 1～3 個陽性例にも胸壁および領域照射を強く推奨しているが[8]、少なくとも標準的集学的治療に耐え得ると判断される日本人高齢者乳癌患者に対しては、原則として乳房切除術後リンパ節 1 個以上陽性例に対する胸壁および領域照射は正当化されると考えられる。

胸壁および領域照射のベネフィットは、照射範囲として領域リンパ節、即ち通常手術で郭清されない鎖骨上窩や内胸リンパ節まで含めることで将来の遠隔転移を抑えることである。近年相次いだ温存術後にも領域リンパ節照射を加えることによる無病生存や遠隔再発に関する有益性を示した報告を受けて[9,10]、日常診療で全乳房照射に領域リンパ節照射を加える機会があるが、いずれの研究でも本稿で考慮するような高齢者に関する深い考察はなされておらず、実運用での検討は今後の課題と思われる。

照射の負担軽減の試みとして、50 歳以上の腫瘍径 3cm 以下で切除断端が 2mm 以上確保され、腋窩リンパ節転移 3 個までの早期乳癌患者に対する温存術後照射のランダム化比

較試験 IMPORT LOW trial がイギリスで行われた[11]。照射範囲として、イギリスで標準治療である全乳房 40 Gy/15 回を対象群に設定し、腫瘍床/全乳房に 40/36 Gy/15 回、さらに腫瘍床のみ 40 Gy/15 回照射する 2 つの試験群を含む 3 群に 2,018 人を均等に割付けたところ、5 年乳房内再発率はそれぞれ 1.1%、0.2%、0.5%と試験群の非劣性が示された。5 年後 2 つの試験群いずれも乳房の硬さが有意に軽減されており、腫瘍床のみの部分照射群では外観の変化も有意に保たれていた。試験開始時年齢中央値は 62-63 歳、全体の 4 分の 1 が 67 歳以上であったことから、高齢者の乳房温存術後には必ずしも全乳房照射が必須ではなく、線量低減や部分照射も許容されると言えよう。副次的評価項目であった患者報告アウトカムによる QOL（EORTC QLQ-C30、QLQ-BR23、HADS や Bode Image Scale 等）も 1,265 人から回収され、58%で 5 年後中程度以上の有害事象の訴えはなかった[12]。QOL 評価は治療前と 6 ヶ月後、1 年後、2 年後、5 年後まで行われたが、外観の変化が遷延化する一方で乳房の硬さ・乳房痛・過敏・浮腫・皮膚の変化は経時的に改善、乳房縮小は増えていた。いずれの時点でも、報告された有害事象の数は 2 つの試験群いずれも対象群より少なかった。QOL の観点からも高齢者への線量低減や部分照射の妥当性を担保するものである。

また、欧米からは高齢者への温存術後全乳房照射省略の妥当性を検証する報告がある。PRIME II では 65 歳以上の早期乳癌患者で腫瘍径 3cm 以下・腋窩リンパ節陰性・ホルモン受容体陽性でホルモン療法を受ける場合は全乳房照射を省略しても 5 年乳房内再発が 1.3%から 4.1%に増えるものの遠隔再発は 0.5%から 1.0%に増えるだけで、いずれも 5 年全生存率は 93.9%と生命予後に影響しないと結論づけた[13]。同じく CALGB 9343 では 70 歳以上の 4cm 以下・臨床的腋窩リンパ節陰性・ホルモン受容体陽性または不明でホルモン療法を受ける場合、全乳房照射を省略しても 10 年乳房内再発が 2.0%から 9.0%に増えるが遠隔再発はいずれも 5.0%、10 年全生存率は 67%が 66%となるものの同等とされた[14]。他にも高齢者に対する照射省略の報告は数多いが、未だ確固たる省略不要サブグループが判明している訳ではなく、世界一の超高齢社会である本邦の早期乳癌患者にも外挿できる保証がないため、照射省略の是非に当たっては患者意思を尊重して個別具体的に議論を重ねて決定することが望ましい。

ただし、高齢者では併存疾患や身体・認知機能、社会経済的状況等により手術を望まない場合や手術適応の無い患者が存在することも事実である。エビデンスの乏しい領域だが、この場合に放射線治療指針をどのように考えるかは次項で詳述する。

文献

1) Fisher B, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347:1233-1241.
2) Veronesi U, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347:1227-1232.
3) Overgaard M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen : Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet. 1999; 353:1641-1648.
4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011; 378:1707-1716.
5) Overgaard M, et al. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b & c randomized trials. Radiother Oncol. 2007; 82:247-253.
6) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014; 383:2127-2135.
7) Recht A, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2001; 19:1539-1569.
8) Recht A, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. J Clin Oncol. 2016; 34:4431-4442.
9) Whelan TJ, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2015; 373:307-316.
10) Poortmans PM, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. N Engl J Med. 2015; 373:317-327.
11) Coles CE et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2017; 390:1048-1060.
12) Bhattacharya IS, et al. Patient-Reported Outcomes Over 5 Years After Whole- or Partial-Breast Radiotherapy: Longitudinal Analysis of the IMPORT LOW

(CRUK/06/003) Phase III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2019; 37:305-317.

13) Kunkler IH, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015; 16:266-273.

14) Hughes KS, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol. 2013; 31:2382-2387.

Q2 **手術を望まないもしくは、併存疾患などで手術困難な乳癌に対する放射線療法の適応と治療成績はどうか？**

A2 **切除可能病巣だが手術を受けない高齢の乳癌患者に対しては、原則として放射線療法の適応がある。併用薬剤の種類や投与期間にもよるが、ホルモン受容体陽性乳癌でホルモン療法が行われる場合、特に期待余命が短い高齢者では手術した場合に匹敵する治療成績が期待できる。期待余命が長い高齢者では、手術を行った場合に比べ治療成績は悪くなる可能性があり、先駆的照射技術を駆使する等の工夫が必要である。**

【解説】

乳癌の根治治療として、手術と放射線療法および適切な薬物療法を組み合わせた集学的治療が標準的であり、手術に耐え得る健康状態であれば、たとえ高齢者であっても手術を行うことが標準治療である[1]。手術を省略すると局所制御率や無増悪生存率が低下することが懸念される。しかしながら高齢者の場合は、併存疾患や身体・認知機能、社会経済的状況等により手術を望まない場合や手術適応の無い患者が存在する。

本邦からの高齢者乳癌患者に対する手術省略の妥当性を証明した報告はないが、イギリスでは 70 歳以上が全乳癌患者の 3 割を占め、早期であれば 4 割近くが手術を受けずホルモン療法単独で治療されており、その治療成績が参考になる[2]。2002 年から 2010 年までに治療を受けた 70 歳以上のホルモン陽性乳癌患者 18,730 人のうち、10,087 人（53.9%）が手術を受け、8,643 人（46.1%）が手術省略でホルモン療法単独で治療された。5 年乳癌特異的生存率は手術群全体で 89.9%、手術省略群全体では 69.4%と不良だったが、より高齢でフレイルの患者ではその差は小さいため、手術の選択に当たっては全身評価に基づき期待余命を見積もりつつ方針を立てる必要がある。

ただし、一般に高齢で慢性併存疾患を持つ患者の方が手術侵襲を嫌いホルモン療法単独になる傾向がある上、腫瘍径が大きくリンパ節転移陽性の進行病期の患者も侵襲的な術式を敬遠しがちであり[3]、観察研究における交絡の問題が避けられない。また上記の報告で放射線療法は全体の 3 分の 1 にしか用いられておらず、放射線療法自体の利益を精確に見積もるのは困難である。なお、高齢者乳癌患者に対する手術の是非や化学療法の有益性を探索するための前向きコホート研究（Bridging the Age Gap in Breast Cancer project の一項目）が現在進行中であり、将来意思決定ツールとして資する情報を提供することが期待されている[4]。

高齢者におけるエビデンスの欠如は深刻な問題であり、臨床研究に組み込まれるような高齢患者は日常臨床で遭遇する多様な構成要素を代表する population でもないため、大規模観察研究こそがリアルワールドにおける‘真の’高齢患者評価のための拠り所となる。ヨーロッパの先進 5 カ国（オランダ、ベルギー、アイルランド、イギリス、ポーランド）がん

登録を用いた、2000 年から 2013 年までに診断された 70 歳以上の転移の無い乳癌患者を対象とした研究（EURECCA Breast Cancer Group）では、ホルモン療法施行率に国別の差が認められた（オランダで低い）ものの、早期乳癌では予後は概して良好であった。ところが、Ⅲ期進行乳癌ではベルギーでの低い手術施行割合と、それに相関する生存率の低下が認められた。またポーランドではⅡ期の温存術後の放射線療法省略が多く、長期予後が不良であったことも明らかになった。これらから、高齢患者であっても進行癌の場合は‘undertreatment’による予後低減の危険が伴うことが示唆される[5]。

手術省略で根治を目指す場合の局所治療としてラジオ波焼灼療法（RFA）や高密度焦点式超音波（HIFU）治療がある。また先端放射線療法を駆使した本邦からの少数報告がある[6]。手術を希望しない 18 人（32-80 歳、中央値 48 歳、Ⅰ期 6 人/Ⅱ期 9 人/Ⅲ期 3 人）に対し、50 Gy/25 分割の全乳房照射に加えて clinical N 陰性 12 人には 18-25.5 Gy/3 分割の定位放射線治療（SBRT）、clinical N 陽性 5 人と乳頭近傍原発 1 人には 20 Gy/8 分割の強度変調放射線治療（IMRT）を追加した。後半に組入れた 9 人には増感効果を狙って過酸化水素局所注入が用いられた。受容体発現状況に応じて 9 人にはホルモン療法、4 人に術前または術後化学療法が併用された。35 ヶ月の追跡時点で Grade 3 以上の皮膚有害事象はなく、局所再発は 1 人のみ、3 年全生存率/無病生存率/局所制御率は 93%/85%/92%と良好で、有望な治療指針として今後も注目に値するが、高齢者に限った組入れ基準ではない点には注意したい。

一方、近年の生物学的特性を考慮した緻密な術前化学療法により病理学的完全奏効に至る症例では長期予後が良好であることがわかっている。この場合には手術が不要であると考えられるが、画像や臨床所見から病理学的完全奏効を精確に予測することは未だ難しく、手術省略の妥当性を検証した前向き臨床試験も無い。ましてや高齢者にこの方針を適用することは非科学的であり、そもそも他の癌と比べて侵襲の小さい乳癌手術の適応すらない患者においては、十分な術前化学療法の完遂は困難と言わざるを得ない。

以上から、手術を受けない高齢の乳癌患者に対し、Ⅰ期程度の早期例であれば負担の少ない治療すなわち放射線療法±ホルモン療法程度の薬物療法でも実臨床では予後を損なうリスクは少ないと考えられる。Ⅱ期以上、特にⅢ期の進行乳癌に対して手術が行われなかった場合は局所治療として放射線療法は必須であり、リスクに応じた可能な限りの薬物療法の併用が望まれる。しかし、高齢に加えて合併症やフレイル、社会経済的状況等の個人差が大きいため、期待余命を考慮しつつ慎重に個別的に対応する必要がある。一例として、先端技術を用いて原発腫瘍部位の総線量を増加させたり、領域リンパ節を安全に照射範囲に含める等の工夫も放射線腫瘍医の裁量の範囲内ではないだろうか。

文献

1) 日本乳癌学会編：外科療法 BQ12. “高齢者の乳癌に対しても手術療法は勧められるか？” 乳癌診療ガイドライン. http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/gekaryoho/g5-bq-12/
2) Ward SE, et al. Omission of surgery in older women with early breast cancer has an adverse impact on breast cancer-specific survival. Br J Surg. 2018; 105:1454-1463.
3) Bates T, et al. A population based study of variations in operation rates for breast cancer, of comorbidity and prognosis at diagnosis: failure to operate for early breast cancer in older women. Eur J Surg Oncol. 2014; 40:1230–1236.
4) Collins K, et al. Evaluation of decision support interventions for older women with operable breast cancer: protocol for a cluster randomised controlled trial. BMJ Open. 2017; 7: e015133.
5) Derks MGM, et al. Variation in treatment and survival of older patients with non-metastatic breast cancer in five European countries: a population-based cohort study from the EURECCA Breast Cancer Group. Br J Cancer. 2018; 119:121-129.
6) Shibamoto Y, et al. Definitive radiotherapy with SBRT or IMRT boost for breast cancer: Excellent local control and cosmetic outcome. Technol Cancer Res Treat. 2018; 17:1533033818799355.

第 10 章-3　高齢の乳癌患者の治療

薬物療法

Q1　高齢者乳がんの術前術後薬物療法の留意点は何か?

A1　薬物療法で期待される再発や死亡の絶対リスク減少、生命予後、耐容能、治療に対する希望などを総合的に評価したうえで適応を判断すべきである。

【解説】

乳がんの術前術後薬物療法は腫瘍のサブタイプに応じて内分泌療法、化学療法、抗 HER2 療法で構成される。これらの療法は、手術のみで治癒が得られうる患者を対象とするため、年齢に関わらずリスクとベネフィットを慎重に検討したうえで過不足なく提供されるべきである。高齢者に対しても、当該薬物療法で期待される再発や死亡の絶対リスク減少（absolute risk reduction）、患者の生命予後、耐容能、治療に対する希望などを総合的に評価したうえで方針が決定されるべきである [1)]。

内分泌療法は忍容性が高く、年齢層に関わらず同等のリスク軽減が期待できるため [2)]、ほとんどの高齢者ホルモン受容体陽性乳がんの術後療法として勧められる。閉経後乳がんの術後内分泌療法の標準治療は、5 年以上のアロマターゼ阻害薬（AI）投与法または AI とタモキシフェン（TAM）を逐次投与しトータルして 5 年以上とする方法であり、AI を含む療法の TAM 単独に対する優位性は高齢者のサブグループでも示されている [3)]。AI は TAM に比して骨粗鬆症や骨折のリスクを高めるため、AI を内服する患者では年齢を問わず骨密度を治療前からモニタリングし、必要に応じてビスフォスフォネート、カルシウム製剤、ビタミン D などによる治療/予防介入が必要である [4)]。また、骨粗鬆症や骨折のリスクの高い患者では TAM 単独も妥当な代替法である。一方 TAM は AI に比して静脈血栓、子宮内膜がんのリスクを高めることに留意する。最近、複数の臨床試験で、内分泌療法の期間を 5 年から 7-10 年に延長させることで無病生存期間(DFS)を改善することが示されている [5)]。高齢者においても、乳がんの再発リスクや 5 年時点までに経験された毒性等に鑑みて治療期間は決定されるべきである。

毒性が多彩な化学療法の適応についてはより慎重な判断が必要であるが、医学的に fit な高齢患者から、年齢のみを理由に術前術後化学療法の機会を奪うべきではない。米国の Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)データベースを用いた研究では、少なくともホルモン受容体陰性乳がんにおいては、高齢者でも非高齢者と同等の術後化学療法による全生存期間（OS）の改善が示されている [6)]。医学的に fit な高齢患者に対しては、非高齢患者と同様に、アントラサイクリン系薬（Ant）を含む併用療法をベースとして高リスク患者にはタキサン系薬を逐次追加するレジメンが勧められる [1)]。しかし、高齢者ほど術後化学療法による grade 4 の血液毒性、毒性による治療中止、治療関連白血病/骨髄異型性症候群、治療関連死亡（≤50 歳 vs. 65 歳≤；0.2% vs. 1.5%）の頻度が高いことが報告さ

れている [7]。また、高齢者においてはAntの心毒性に特に留意が必要である。SEERデータベースを用いて術後化学療法による心不全のリスク因子を評価した研究では、66-70歳の年齢層においてAnt化学療法群（n=2,576）、非Ant化学療法群（n=1,652）、非化学療法群（n=10,452）の10年間の累積心不全割合は、それぞれ38%、33%、29%とAnt群で有意に高かったことが報告されている [8]。同研究では、Ant以外で心不全の独立した予測因子となるものとして、年齢、トラスツズマブ（Tmab）、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患が抽出された [8]。従って、心リスクを伴う高齢患者に対しては、非Antレジメンが考慮されるべきである [1]。具体的には、ドセタキセル＋シクロホスファミド（TC療法）やシクロホスファミド＋メトトレキサート＋フルオロウラシル（CMF療法）が選択肢にあがる [1, 9]。TC療法は、65-74歳の患者群のサブセット解析でも、DFSおよびOSでAC療法に勝るとのデータがある一方で [9]、高齢者ほど好中球減少性発熱の頻度が高かったとの報告がある。そのため、高齢者ではG-CSFの予防的投与が積極的に考慮されるべきである。

HER2陽性乳がんの術後薬物療法としては、化学療法とTmabの併用療法が標準治療である。61歳以上を対象としたメタアナリシスの結果でも、Tmabの併用が化学療法単独に比べて予後を改善することが示されている [10]。一方、Tmabには心毒性があるため、Antを含まないレジメンとしてドセタキセル＋カルボプラチン＋Tmab（TCH療法）や、再発リスクの低い症例には、TC療法+TmabやパクリタキセルTmabの選択を考慮する [11-12]。Tmab単独の術後療法については、それを支持するエビデンスが乏しく原則勧められない。

乳がんの術前化学療法（NAC）と術後化学療法の効果はDFSやOSに関して同等であり [13]、NACでは手術を先行した場合に術後に勧められると予想される薬物療法が選択される。

NACの最大のメリットは、乳房切除を必要とする症例の約1/3で腫瘍を縮小により乳房温存術が可能になることである。一方、NACのデメリットは、術標本の病理所見に修飾が加わり再発リスクの評価が不正確になることと、NACの毒性により手術のリスクが高くなりうることである。そのうち後者は上述の如く高齢者で特に問題となる。従って、乳房温存の希望のない、あるいは術標本の病理所見によっては化学療法を回避する可能性のある高齢患者においては、NACの適応は薄い。

文献

1) Wildiers H, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol 2007; 8:1101-1115
2) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365:1687–1717
3) Dowsett M, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 2010; 28:509-518
4) Hadji P, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. Ann Oncol 2011; 22:2546-2555
5) Goss PE, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. N Engl J Med. 2016; 375:209-219
6) Elkin EB, et al. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. J Clin Oncol 2006; 24:2757–2764
7) Muss HB, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. J Clin Oncol 2007; 25:3699-3704
8) Pinder MC, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25:3808-3815
9) Jones S, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 2009; 27:1177-1183
10) Brollo J, et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. Cancer Treat Rev 2013; 39:44-50
11) Jones SE, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2013; 14:1121-1128
12) Tolaney SM, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372:134-141
13) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol. 2018; 19:27-39

第 10 章-4　高齢の肺癌患者の治療

外科治療

Q1　高齢者の定義とその割合はどうか？

A1　外科領域における明確な定義はないが、80 歳以上を高齢者として扱うことが多くなっている。本邦における 80 歳以上の肺癌手術数は 2005 年で 2,273 例（8.7%）、2012 年で 4,590 例（12.0%）と増加している。

【解説】

2018 年版の肺癌診療ガイドライン IV 期肺癌の項目で、75 歳以上を高齢者の定義としている。この理由は、進行・再発の非小細胞肺癌に対する薬物療法の試験に 75 歳以上の患者が除外されることが多いことと関係している。一方、外科治療対象患者においては、現在進行中に臨床試験 JCOG1211（胸部薄切 CT 所見に基づくすりガラス影優位の cT1N0 肺癌に対する区域切除の非ランダム化検証的試験）[1]、JCOG1411（臨床病期 I/II 期非小細胞肺癌に対する選択的リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化比較試験）等では 80 歳以上を除外項目としている。また、日本肺癌合同登録データを用いた retrospective study [2]や、日本呼吸器外科学会主導の「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」[3]では 80 歳以上を高齢者と定義している。日本胸部外科学会の学術調査によれば、本邦の肺癌手術例は 2005 年から 2012 年にかけて 26,092 例から 38,085 例に増加し、このうち 80 歳以上は 2,273 例（8.7%）から 4,590 例（12.0%）へと実数も割合も増加している[4, 5]。

文献

1) Aokage K, et al. A non-randomized confirmatory trial of segmentectomy for clinical T1N0 lung cancer with dominant ground glass opacity based on thin-section computed tomography (JCOG1211). Gen Thorac Cardiovasc Surg 2017; 65: 267-272.
2) Okami J, 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: 1247-1253.
3) Saji H, et al. A proposal for a comprehensive risk scoring system for predicting postoperative complications in octogenarian patients with medically operable lung cancer: JACS1303. Eur J Cardiothorac Surg 2018; 53: 835-841.
4) Committee for Scientific Affairs TJAfTS, Masuda M,et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2012：annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014;62: 734-764.

5) Ueda Y, et al. Japanese Association for Thoracic Surgery Committee for Scientific A (2007) Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2005. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac

Q2 呼吸器の加齢による変化はどうか？

A2 **加齢により肺弾性収縮力の低下、胸壁コンプライアンスの低下、呼吸筋・呼吸補助筋の筋力低下により、肺活量減少と残気量増加をきたす。酸素分圧は加齢とともに低下するが、二酸化炭素は低下しない。また、血中の酸素と二酸化炭素を一定に保つための呼吸調節機能の低下もみられる。**

【解説】

・呼吸器は加齢による影響を強く受け、これに伴い呼吸器疾患も増加するとされている。加齢と喫煙などによる肺胞壁と間質の線維化により、肺の弾性収縮力が弱まる（肺弾性収縮力の低下）。また、肋骨、肋軟骨、胸骨、脊椎の加齢に伴う石灰化により、胸郭の弾性が失われる（胸壁コンプライアンスの低下）。これにより、呼吸筋や呼吸補助筋を酷使し、筋力低下を引き起こすことになる。加齢に伴って、肺活量の減少と残気量の増加をきたすことになる。本邦での呼吸機能障害の判定において、Baldwin ら[1]による予測式（下記）から算出される予測肺活量が広く用いられている。加齢に伴い、予測肺活量だけでなく予測１秒量も減少する。

予測肺活量（L）　男性：(27.63－0.112 ×年齢) x 身長(cm) / 1,000
女性：(21.78－0.101 ×年齢) x 身長(cm) / 1,000

予測１秒量（L）　男性：0.0344 × 身長(cm)－0.033 × 年齢－1.00
女性：0.0267 × 身長(cm)－0.027 × 年齢－0.54

・換気機能において、二酸化炭素分圧や pH は加齢による影響は受けないが、動脈酸素分圧は直線的に低下する。その予測値として、『102－0.3 × 年齢』がよく用いられる。

・加齢に伴う上気道反射の低下により、誤嚥を来たしやすくなるため、口腔内常在菌に起因する誤嚥性肺炎を発症しやすくなる[2]。

・血中の酸素と二酸化炭素分圧を一定に保つための呼吸調節機能が生体に備わっている。通常、低酸素または高二酸化炭素を換気刺激として換気調整が行われる。しかし、高齢者ではこのような換気刺激に対して、呼吸筋の減少や胸郭の硬化などにより、若年者のような即時対応が困難となる[3]。

文献

1) Berglund E, et al. Spirometric studies in normal subjects. I. Forced expirograms in subjects between 7 and 70 years of age. Acta Med Scand 1963;173: 185-192.
2) Sekizawa K, et al. Lack of cough reflex in aspiration pneumonia. Lancet 1990;335: 1228-1229.
3) Kronenberg RS, et al. Attenuation of the ventilatory and heart rate response to hypoxia and hypercapnia with aging in normal men. J Clin Invest 1973;53: 1812-1819.

Q3 手術適応、術式選択において留意する点は何か？

A3 **年齢による手術適応や術式選択に明確な定義はないが、縮小手術が多く行われている。術前併存疾患の存在が、術後合併症の発生に有意に関連している。術後合併症予測のスコアリングシステムを有効利用して、患者個々に術式を適応させる必要がある。**

【解説】

臨床病期 I 期の非小細胞肺癌に対する肺葉切除と縮小手術を比較したランダム化比較試験が、米国の Lung Cancer Study Group から報告された[1)]。縮小手術と比較して、肺葉切除術の予後が良好であったため、臨床病期 I 期の非小細胞肺癌に対しての標準手術は肺葉切除となった[1)]。画像診断の進歩により、小型肺癌が多く診断されるようになり、このような肺癌に対しての縮小手術の良好な成績が報告された[2～4)]。現在、肺葉切除術と縮小手術の無作為比較の第 3 相試験が進行している[5)]。

本邦の『肺癌診療ガイドライン 2018 年』において、臨床病期 I－II 期非小細胞肺癌で外科切除可能な患者に対しては肺葉切除術を行うように推奨されている。しかしながら、年齢による手術適応、術式選択に対する推奨はない。高齢者は若年者よりも併存疾患が多く、肺機能も低下している。実際に、80 歳以上の臨床病期 I 期の非小細胞肺癌 367 例の術前併存疾患は 27.8%であった[6)]。このような背景から縮小手術が多く行われている。本邦の肺癌登録合同委員会の全国集計によると、臨床病期 I 期の非小細胞肺癌に対しての縮小手術は全体 3,315 例で 5.3%であるが[7)]、80 歳以上の高齢者 367 例の 33.2%であった[6)]。高齢者における術式選択を、外科医は術後合併症と予後を加味して個々の症例に対して行っている。肺癌登録合同委員会の全国集計によれば、80 歳以上の 5 年生存率は肺葉切除群 53.8%、縮小手術 59.8%と有意差を認めていない[6)]。そして、80 歳以上症例の術後合併症発生には、併存疾患の存在が優位に関連していると報告された[6)]。

高齢者は非常にヘテロな集団であり、年齢による術式選択を目的とした前向き試験を行うことは困難である。後に述べる術後合併症予測のスコアリングシステム[8)]を有効利用して、患者個人に対して術式選択をしていく必要がある。

文献

1） Ginsberg RJ, Rubinstein LV Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995;60: 615-622; discussion 622-613.
2） Okada M, et al.　Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;132: 769-775.
3） Yoshida J, et al. Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 991-996.
4） Yamato Y, et al. Early results of a prospective study of limited resection for bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 2001;71: 971-974.
5） Nakamura K, et al.　A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). Jpn J Clin Oncol 2010; 40: 271-274.
6） Okami J, 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: 1247-1253.
7） Koike T, et al.　Prognostic factors in 3315 completely resected cases of clinical stage I non-small cell lung cancer in Japan. J Thorac Oncol 2007; 2: 408-413.
8） Saji H, et al.　A proposal for a comprehensive risk scoring system for predicting postoperative complications in octogenarian patients with medically operable lung cancer: JACS1303. Eur J Cardiothorac Surg 2018; 53: 835-841.

Q4 縦隔リンパ節郭清について留意点は何か？

A4 **高齢者において、縦隔リンパ節郭清の頻度は若年者より少ないものの約半数に行われている。若年者同様、予後への影響は不明であるが、術後合併症の発生に関わっている可能性がある。個々の症例にあわせて適応させていく必要がある。**

【解説】

本邦の『肺癌診療ガイドライン 2016 年』において、切除可能な非小細胞肺癌に対して、肺門縦隔リンパ節郭清を行い、病理学的評価を行うことが推奨されている。2011 年に大規模なランダム化比較第 III 相試験（ACOSOG Z0030）が報告された[1)]。肺門・縦隔リンパ節の徹底したサンプリングを行ない、転移陰性であった 1,023 例を対象として、系統的リンパ節郭清を追加する 525 例と追加しない 498 例にランダム化した試験である。生存期間中央値に有意差なく、術後合併症発生率や手術関連死亡にも有意差を認めていない。また、郭清群の 3.8%にリンパ節転移が報告されている[1)]。多くの転移陽性症例がサンプリングによって除外されたこととなり、郭清そのものの予後への影響を結論づけることはできないが、正確な病期決定のためには縦隔リンパ節郭清は必要であること示されている。

ACOSOG Z0030[1)]、それ以前の 3 つの縦隔リンパ節郭清とサンプリングを比較するランダム化試験[2～4)]において、80 歳以上の患者も含まれているものの正確な数は不明である。80 歳以上の臨床病期 I 期の非小細胞肺癌 49 例の後方視的解析で、縦隔リンパ節郭清群と非郭清群の 5 年生存率は同等で（郭清群: 55.5% vs 非郭清群: 44.8%; p = 0.88）、術後肺合併症は郭清群に多かった（郭清群: 32% vs 非郭清群: 11%; p = 0.07）と報告している[5)]。

本邦の肺癌登録合同委員会の全国集計によると、臨床病期 I 期の非小細胞肺癌に対して縦隔リンパ節郭清は全体 3315 例の 88.1%に行われているが[6)]、80 歳以上の高齢者 367 例においては 34.6%と非常に低いものであった[7)]。日本呼吸器外科学会主導の高齢者の肺癌患者を対象とした国内多施設の前向き調査において、80 歳以上の 895 例において、縦隔リンパ節郭清が 52%に行われている[8)]。高齢者における縦隔リンパ節郭清は、縮小切除が多いため必然的に少なくなる。術後合併症を懸念し、外科医の判断で省略されている可能性もある。Okami らは、80 歳以上の高齢者において、術後合併症の発生に縦隔リンパ節郭清が有意に関連していると報告している[7)]。現在進行中の JCOG1411（臨床病期 I/II 期非小細胞肺癌に対する選択的リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化比較試験）では、80 歳以上を除外項目としているため、高齢者における評価は困難である。肺葉切除と縮小手術の比較試験と同様に背景を揃えることが困難な高齢者において、試験を計画することは難しい。

文献

1) Darling GE, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141: 662-670.
2) Wu Y, et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2002; 36: 1-6.
3) Sugi K, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. World J Surg 22: 290-294; discussion 1998; 294-295.
4) Izbicki JR, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. Ann Surg 1998; 227: 138-144.
5) Aoki T, et al. Pulmonary complications after surgical treatment of lung cancer in octogenarians. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 18: 662-665.
6) Koike T, et al. Prognostic factors in 3315 completely resected cases of clinical stage I non-small cell lung cancer in Japan. J Thorac Oncol 2007; 2: 408-413.
7) Okami J, 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: 1247-1253.
8) Saji H, et al. A proposal for a comprehensive risk scoring system for predicting postoperative complications in octogenarian patients with medically operable lung cancer: JACS1303. Eur J Cardiothorac Surg 2018; 53: 835-841.

Q5 短期予後と長期予後について若年者と異なるか？

A5 若年者と比較して、高齢者の術後合併症と手術死亡率は高く、5 年生存率は低い。

【解説】

高齢者に対する肺切除において、長期観察中に肺癌再発以外の他病変で死亡することも多い。高齢者肺癌の切除報告は後方視的なものであり、背景因子に統一はなく、バイアスの大きいデータであるが、これまでに報告されているデータを提示する（表 1）[1~10]。術後合併症は 8-60%であった [1~10]　。この大きな幅は、それぞれの報告で定義が異なっていることが原因としてあげられる。30 日死亡または在院死亡は、0－8.8%であった [1~10]。本邦の報告に限れば、0－2.3%であり [2,11,3,5,7,9,10]、2012 年の日本胸部外科学会の学術調査での 0.4%（163/38,444）と比較するとやや高い [12]。80 歳以上の肺癌患者の 5 年生存率は 34－57%であった [1~10]。本邦の肺癌登録合同委員会の全国集計によると、80 歳以上の臨床病期 I 期 387 例の 5 年生存率は 56%[1]、全年齢の 3315 例では 67%であった [13]。縦隔リンパ節郭清の施行率が 80 歳以上で 35%[1]、全年齢では 88% [13]であったため、III 期症例が高齢者に多く隠れている可能性があることが生存率の差として現れていると考えられる。

（表 1）80 歳以上の高齢者肺癌の手術成績の報告

著者	年	症例数	術後合併症率(%)	術後 30 日死亡(%)	5 年生存率(%)
Pagni et al. [4]	1997	54	42	3.7	43
Hanagiri et al. [5]	1999	18	50	0	42
Aoki et al. [14]	2000	35	60	0	40
Port et al. [6]	2004	61	38	1.6	38
Matsuoka et al. [7]	2005	40	20	0	57
Brock et al. [8]	2007	68	44	8.8	34
Okami et al. [1]	2009	387	8	1.4	56
Yamato[9]	2011	464	18	1.3	57
Ohta et al. [10]	2016	31	19	0	56
Saji et al. [2]	2017	895	34	2.3	-

文献

1） Okami J, 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: 1247-1253.
2） Saji H, et al. A proposal for a comprehensive risk scoring system for predicting postoperative complications in octogenarian patients with medically operable lung cancer: JACS1303. Eur J Cardiothorac Surg 2018; 53: 835-841.
3） Aoki T, et al.　Pulmonarycomplications after surgical treatment of lung cancer in octogenarians. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 18: 662-665.
4） Pagni S, Federico JA, Ponn RB Pulmonary resection for lung cancer in octogenarians. Ann Thorac Surg 1997; 63: 785-789.
5） Hanagiri T, et al Results of surgical treatment of lung cancer in octogenarians. Lung Cancer 1999; 23: 129-133.
6） Port JL, et al. Surgical resection for lung cancer in the octogenarian. Chest 2004; 126: 733-738.
7） Matsuoka H, et al Complications and outcomes after pulmonary resection for cancer in patients 80 to 89 years of age. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28: 380-383.
8） Brokx HA, et al　Surgical treatment for octogenarians with lung cancer: results from a population-based series of 124 patients. J Thorac Oncol 2007; 2:1013-1017.
9） 大和 靖. 80 歳以上の高齢者肺癌に対する外科治療成績. 県立がんセンター新潟病院医誌 2011 50: 57-63.
10）太田 安, 他　80 歳以上高齢者肺癌の外科治療成績. 肺癌　2016; 56: 1012-1016.
11）Okada M, et al.　Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132: 769-775.
12）Committee for Scientific Affairs TJAfTS, Masuda M, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2012：annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014; 62: 734-764.
13）Koike T, et al Prognostic factors in 3315 completely resected cases of clinical stage I non-small cell lung cancer in Japan. J Thorac Oncol 2007; 2: 408-413
14）Aoki T, et al. Surgical strategy for clinical stage I non-small cell lung cancer in octogenarians. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 23: 446-450.

Q6 術後合併症とその予測モデルについて有用なものがあるか？

A6 **本邦の他施設前向き調査において、高齢者の術後合併症は Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0（CTC-AEv4）の全 Grade で 34%、Grade 3－4 は 8.4%であり、肺炎と遷延性肺瘻で約半数を占める。この調査により、CTC-AEv4 の Grade 3 以上の術後合併症の発生を予測するリスクスコア・システムが構築された。**

【解説】

前項で提示したが、術後合併症は 8－60%と報告されている [1~10]。これらは後方視的な報告で、定量的に評価された合併症の頻度やその予測因子については不明であった。高齢者のうち、どのような集団にリスクとメリットがあるのかを評価するため、日本呼吸器外科学会主導の高齢者の肺癌患者を対象とした国内他施設の前向き調査が行われた [2]。全国 82 施設から 2015 年 4 月～2016 年 12 月までに 1,019 例が登録された。このうち、895 例を対象に術後合併症発生のスコアリングシステムを構築し報告された [2]。

患者平均年齢は 83 歳（80－96 歳）、男／女性：540／355 例、術前併存疾患：呼吸器障害 340 例（38%）、他臓器の悪性疾患 267 例（30%）、糖尿病 173 例（19%）、脳神経障害 111 例（12%）、腎不全 80 例（9%）、心血管系障害 42 例（5%）。術後合併症は CTC-AEv4 で評価し、全 Grade で 306 例（34%）、Grade 3－4 は 81 例（8.4%）であった。このうち、肺炎が 27 例、遷延性肺瘻が 13 例と約半数を占めていた。Grade 3 以上の術後合併症の発生を予測するリスクスコアは以下の式から算出される。

リスクスコア＝3（男性）＋2（CGA-7 での短期記憶障害）＋2（アルブミン 3.8ng/mL 未満）＋1（%肺活量 90%以下）＋1（糖尿病）

＊Comprehensive geriatric assessment-7（CGA-7）：認知機能の評価

このリスクスコアによる Grade 3 以上の術後合併症発生率を以下に示す。スコア 0－1 では 5%未満（低リスク）、スコア 2－7 では発生率 5－24%（中等度リスク）、スコア 8－9 では発生率 25%以上（高リスク）。このスコアリングシステムを前向きに再検証する必要があるものの、これは手術決定において重要な情報となる。

文献

1) Okami J, 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: 1247-1253.
2) Saji H, et al. A proposal for a comprehensive risk scoring system for predicting postoperative complications in octogenarian patients with medically operable lung cancer: JACS1303. Eur J Cardiothorac Surg 2018; 53: 835-841.
3) Aoki T, et al. Pulmonarycomplications after surgical treatment of lung cancer in octogenarians. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 18: 662-665.
4) Pagni S, Federico JA. Ponn RB Pulmonary resection for lung cancer in octogenarians. Ann Thorac Surg 1997; 63: 785-789.
5) Hanagiri T, et al Results of surgical treatment of lung cancer in octogenarians. Lung Cancer 1999; 23: 129-133.
6) Port JL, et al. Surgical resection for lung cancer in the octogenarian. Chest 2004; 126: 733-738.
7) Matsuoka H, et al Complications and outcomes after pulmonary resection for cancer in patients 80 to 89 years of age. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28: 380-383.
8) Brokx HA, et al Surgical treatment for octogenarians with lung cancer: results from a population-based series of 124 patients. J Thorac Oncol 2007; 2:1013-1017.
9) 大和 靖. 80 歳以上の高齢者肺癌に対する外科治療成績. 県立がんセンター新潟病院医誌 2011; 50: 57-63.
10)太田 安, 他 80 歳以上高齢者肺癌の外科治療成績. 肺癌 2016; 56: 1012-1016.

第 10 章-4　高齢の肺癌患者の治療

放射線治療

Q1　**高齢者肺癌の標準的放射線療法の適応/条件は何か？**

A1

非高齢者の適応/条件と相違なく治療される。
つまり全身状態が保たれており、呼吸機能・肺機能に問題がなければ、標準的放射線療法の適応として治療されることが多い。
特に症状緩和を目的とする照射に関しては、治療中の安静を保持できれば特段の制限を設けることはない。

【解説】

■　非小細胞肺癌

1．　I-II 期非小細胞肺癌

標準治療は外科切除であるが、手術不能もしくは手術希望のない場合は、経過観察ではなく根治的放射線治療が強く推奨されている [1)]。

特に、I 期非小細胞肺癌では、肺門および縦隔に単独再発する確率が低いため [2,3)]、肺門・縦隔への予防照射の意義は乏しく、体幹部定位放射線治療（stereotactic body radiation therapy: SBRT）や陽子線・炭素イオン線治療などを用いて線量を局所に集中し、従来法より高い線量を照射する高精度放射線治療が一般的である。そのため、手術不能もしくは手術希望のない高齢者がこの治療を選択することも少なくない。
実際、JCOG0403 試験「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第 II 相試験」では、年齢に関する規定は「20 歳以上」のみであり、登録された症例の年齢中央値は、標準手術可能群が 79 歳（範囲：50-91 歳）、標準手術不能群が 78 歳(範囲：59-90 歳)と高齢な症例が多く、しかも SBRT の安全性が証明される結果となった [4)]。
これを受けて JCOG1408 試験「臨床病期 IA 期非小細胞肺癌もしくは臨床的に原発性肺癌と診断された 3 cm 以下の孤立性肺腫瘍(手術不能例・手術拒否例)に対する 体幹部定位放射線治療のランダム化比較試験」が現在実施されており、対象は「20 歳以上、90 歳以下」である。JCOG0403 試験では年齢上限の規定を設けていなかったために他病死が多い結果となったため、年齢上限が設定された。

SBRT の分割回数は 4 回程度と治療回数が少なく、毒性も低い結果であり、高齢者においても心身・社会・経済的にも負担が少ない治療として勧められる。

粒子線治療（陽子線・炭素イオン線）についてはエックス線よりも線量集中性が良く、局所制御率を高める方法として検討されるべき治療法とされている。現在はエックス線治療に対する優位性についてのエビデンスは乏しく、また本邦では肺癌に対する粒子線治療は2019年現在保険診療として認められておらず先進医療として行われているため、経済的状況を考慮する必要がある。

２．　Ⅲ期非小細胞肺癌

医学的な理由で手術できない、全身状態良好（PS 0-1）の患者に対して、化学放射線療法が勧められている。しかし、70歳以上の高齢者の割合は低く、高齢者に対する有用性は不明確である。本邦においては 71歳以上の PS 0-1 の高齢者を対象とした JCOG0301 のランダム化比較試験の結果でも，化学放射線療法群（低用量カルボプラチン 30 mg/m2/日，週 5 回，計 20 日間投与 ＋ 同時胸部放射線照射 60 Gy）は放射線単独療法群（胸部放射線照射 60 Gy）に比べて，主要評価項目である OS（overall survival）を有意に延長することが示されている[5]。この試験の登録年齢は 71～93 歳であった。切除不能局所進行非小細胞肺癌，シスプラチン一括投与が不適な高齢者に対して，連日カルボプラチン投与による化学放射線療法を行うよう勧められている。

一方、切除不能かつ化学療法併用不能なものに対しては放射線単独療法が勧められており、高齢者も同様の判断がなされる。

■ 限局型小細胞肺癌

小細胞癌のなかで放射線治療対象となるのは限局型である。標準治療は化学放射線療法であり、臨床病期Ⅰ-ⅡA 期，特に cT1N0M0 については，外科治療を含む治療法が選択される。2012 年以降，小細胞肺癌に対する SBRT の安全性と良好な局所制御に関する成績が国内外から報告されている[6-10]。肺毒性の軽減，利便性，コスト削減の点からは有利な点も多く、非小細胞肺癌と同様、高齢者における小細胞肺癌の放射線照射法として定位照射は有用である。

PS 3 の限局型小細胞肺癌に対する化学放射線療法のデータはなく、高齢者についても同様である。PS 不良例に対して至適な薬物療法を検討する臨床試験の結果[11,12]，小細胞肺癌に対する治療効果によって PS の改善が得られる可能性があれば薬物療法単独治療の対象になり得る。また，薬物療法中もしくは薬物療法後に PS が 0-2 に改善した場合、放射線治療の追加も検討する[13,14]。

■ 緩和照射

病変に起因する苦痛を緩和することを目的としているため、可能な限り小さな照射野で治療期間も短期間で行うことが多く、治療に伴う患者負担は少ない。認知機能障害などにより治療時間を安静に保持できない場合を除き、治療を制限することはない。

文献

1) 日本肺癌学会編　肺癌診療ガイドライン 2018 年版　金原出版
2) Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery（medically inoperable）: a systematic review. Thorax. 2001; 56 : 628-638. （IV）
3) Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses--a review. Cancer. 1998; 82: 433-438.
4) Nagata Y, 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.
doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2278. Epub 2015 .
5) Atagi S, 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.
6) Videtic GM, et al. Stereotactic body radiation therapy-based treatment model for stage Ⅰ medically inoperable small cell lung cancer. Pract Radiat Oncol. 2013; 3: 301-306.
7) Shioyama Y, et al. Clinical results of stereotactic body radiotherapy for Stage I small-cell lung cancer: a single institutional experience. J Radiat Res. 2013; 54: 108-112.
8) Li C, et al. Stereotactic body radiotherapy with concurrent chemotherapy extends survival of patients with limited stage small cell lung cancer: a single-center prospective phaseⅡ study. Med Oncol. 2014; 31: 369.
9) Shioyama Y, et al. Multi-institutional Retrospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage Ⅰ Small Cell Lung Cancer: Japan Radiation Oncology Study Group（JROSG）. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015; 93（3, Suppl）: S101.
10) Verma V, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage Ⅰ Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 97: 362-371.
11) Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Lancet. 1996; 348（9027）: 563-566.

12) Souhami RL, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 1997; 89: 577-580.
13) Pignon JP, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1992; 327: 1618-1624.
14) Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. J Clin Oncol. 1992; 10: 890-895.

Q2　高齢者の肺癌の標準放射線治療の治療成績はどうか？

A2　現在のところ明確に放射線治療効果と年齢の相関を示したエビデンスはない。根治的放射線治療に関しては一定期間内に治療完遂することができれば、非高齢者と同等の治療成績が期待できる。ただし、長期にわたる治療期間や化学療法併用については、高齢者にとって負担が大きくなることは留意すべきである。

【解説】

■ 非小細胞肺癌

1.　Ⅱ期非小細胞肺癌

SBRT と通常分割照射を比較したランダム化比較試験として、SPACE 試験と CHISEL 試験がある[1-2]。SPACE 試験は，手術不能または手術拒否の I 期非小細胞肺癌患者を対象に，通常分割照射（70Gy/35 分割）と SBRT（66Gy/3 分割）を比較したもので、登録症例の年齢中央値が 74 歳であった。CHISEL 試験は手術不能・拒否の I 期非小細胞肺癌において，通常分割照射（66Gy/33 分割または 50Gy/20 分割）と SBRT（54Gy/3 分割または 48Gy/4 分割）を比較したもので、年齢中央値は SBRT 群が 74 歳、標準照射群が 75 歳だった。両試験とも概ね高齢者が対象となっていたが、安全性に問題はなく、SBRT 群の方が良い治療成績だった。

外科的手術との比較としては、国内で行われた 80 歳以上を対象とした I 期の手術症例をまとめた報告がある[3]。既述の JCOG0403（登録年齢中央値：79 歳）での SBRT 治療成績は 3 年 OS 76.5%、高齢者外科切除例（登録年齢中央値:82 歳）の 3 年 OS は 73.8%であった。高齢者における SBRT は手術と同等の治療成績を期待できる。

炭素イオン線治療については、I 期の治療成績の報告で年齢中央値 74.5 歳のものがあるが、局所制御率は 94.7%であった[4]。原病 5 年生存率，全生存率はそれぞれ 75.7%，50%で，Grade 3 以上の有害事象はなかった。また，陽子線治療については、年齢中央値 73.2 歳で、 2 年の局所無再発生存率が 80%、全生存率が 84%、晩期有害事象は軽度であったという報告がある[5]。さらに I 期非小細胞肺癌に対して粒子線治療（陽子線・炭素イオン線）による線量増加や線量の集中性を高めた照射法は SBRT と同等の治療成績であったという報告があり[6]，エックス線治療に対する優位性についてのエビデンスはまだ十分ではない。

２．Ⅲ期非小細胞肺癌

71 歳以上の PS 0-1 の高齢者を対象とした JCOG0301 のランダム化比較試験の結果で，化学放射線療法群（低用量カルボプラチン 30 mg/m2/日，週 5 回，計 20 日間投与 ＋

同時胸部放射線照射 60 Gy）は放射線単独療法群（胸部放射線照射 60 Gy）に比べて，主要評価項目である OS（overall survival）を有意に延長することが示されている（生存期間中央値 22.4 カ月 vs 16.9 カ月，HR 0.68，95%CI：0.47-0.98，P=0.0179）[7]。

■ 小細胞肺癌

１．限局型小細胞肺癌

70 歳以上の LD 症例における 8,637 例のコホート研究では，薬物療法と放射線治療（同時併用もしくは遂時併用）を施行した群で，薬物療法単独群より OS の有意な延長を認めたことが報告されている[8]。LD の治療目標は治癒であることから，高齢であることのみを理由に治療強度を減弱させるのは好ましくないが，化学放射線療法の同時併用療法は，その毒性を鑑みると慎重に行う必要がある。実臨床においてはシスプラチン＋エトポシド療法の投与が困難な症例，高齢者，PS 不良例においては毒性を考慮し薬物療法＋遂時放射線療法が選択されることが多い。

予防的全脳照射については、3 つの線量分割をランダム化比較した RTOG0212 試験において、高齢は認知機能低下の有意なリスク因子であり、認知機能低下のリスクが 1 歳の加齢ごとに 12%上昇すると報告されている[9]。

文献

1) Nyman J, at al. SPACE - A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. Radiother Oncol. 2016; 121: 1-8.
2) Ball D, et al. MA 13.07 A Randomized Trial of SABR vs Conventional Radiotherapy for Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: TROG09.02（CHISEL）. J Thorac Oncol. 2017; 12: S1853.
3) Okami J, et al.; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. 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 ;4:1247-1253. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ae285d.
4) Miyamoto T, et al. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 67: 750-758.
5) Nihei K, et al. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65: 107-111.

6) Grutters JP, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Radiother Oncol. 2010; 95: 32-40.
7) Atagi S, 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.
8) Corso CD, et al. Role of Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2015; 33（36）: 4240-4246.
9) Le Péchoux C, et al and Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Collaborative Group.Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). Ann Oncol. 2011; 22:1154-1163.

第 10 章-4　高齢の肺癌患者の治療

薬物療法

Q1　高齢者肺癌の標準的薬物療法の適応/条件は何か？

A1　「高齢がん患者診療にあたっての基本的な考え方」にあるように年齢を問わず、標準的な抗がん治療や侵襲性検査に対して適応があり、実施できる患者（fit）に適正な医療を実施する。Vulnerable な患者に対してエビデンスは少なく、十分なインフォームドコンセントが必要と思われる。

【解説】

高齢者がん医療 Q&A、総論において高齢者は固形がんの場合、65 歳以上と定義されている。肺癌学会のガイドラインでは非小細胞肺癌では 75 歳以上、小細胞肺癌では 71 歳以上を高齢者と定義している。65 歳未満と 65 歳以上で比較した試験は少なく、エビデンスに乏しいため、今回は肺癌ガイドラインで定義されている高齢者に準じて解説する[1)]。

化学療法 1 次治療の第Ⅲ相試験と術後補助化学療法を対象とした検討では、65 歳以上と以下とでは治療効果の差は認めず、暦年齢よりも日常生活自立度が予後に関連していた。また 80 歳以上でも全身状態(performance status：PS)0-1 と良好であれば、(overall survival：OS)で 80 歳以上と 80 歳以下とではそれぞれ 7 か月と 11 か月(p=0.20)と生存期間に有意な差がなく、毒性に関しても有意な差を認めなかったと報告されている。以上より肺癌診療ガイドライン 2018 年版では、暦年齢のみで薬物療法の対象外とするべきではないとしている。つまり高齢者でも PS 良好であれば標準的薬物療法の適応となりうる。実際に肺癌診療ガイドライン 2018 年版には PS3-4 では年齢にかかわらず薬物療法を行わないよう推奨しているが、PS 良好であれば高齢者に推奨されている薬剤の種類などは異なるものの、薬物療法の推奨がある。

NCCN ガイドライン[2)]では高齢者の肺癌患者に対する化学療法に関して暦年齢が高いという事実は治療への忍容性に不利に働くが、臨床上の意思決定の指針とする上では、年齢よりも症例ごとの機能面の状態のほうがはるかに有用となる、と記載されている。高齢の患者であっても日常生活動作を遂行する能力という点で機能が保持されている場合には多剤併用化学療法による治療を行うべきだとまで記載されている。しかしながら、高齢患者では骨髄抑制、疲労、臓器予備能の低下などの発生頻度が高くなるため、こうしたリスクを回避するべく、治療中は入念な監視を行っていく必要がある。高齢患者には、至適なケアを提供するために各患者のニーズと支援体制に十分な注意を払うことが推奨される、とされており、PS 良好であれば化学療法を行うことに支障はなく、むしろ治療開始後の十分なケアが必要としている。

NCCN の「高齢者のがん治療」のガイドラインでは、がん患者の評価として、平均余命、予備機能、併存症、並びに個人的情報および社会的資源の推定などが行われるとされている。

平均余命は年齢単独よりも健康状態で予測することができるため、機能及び併存症を考慮すべきである、と記載されている。その中で、患者は癌死すると思われるか、生存中に癌に伴う合併症を発症するリスクはあるか、患者は癌治療に耐えられるか、という項目が設定されている。

また、同ガイドラインでは、がん患者の評価としては、平均余命、予備機能、併存症、並びに個人的情報および社会的資源の推定などが行われるとされている。国民医療費は年々増加しており、社会・経済的に問題となっている。2018 年には肺癌領域で用いられるオプジーボが費用対効果評価の対象となった。しかし、現時点では高齢者肺癌に標準的薬物療法の適応外と判断できる理由にはなりえない。

文献

1) 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン 2018 年版、金原出版
2) NCCN. Older Adult Oncology ver 1.2020, NCCN Chinical Practice Guidelines in Oncology, 2020. https://www.nccn.org/

Q2 高齢者の肺癌の標準がん薬物療法の治療成績はどうか？

A2

75 歳以上の PS:0-2 のⅢ/Ⅳ期または再発の EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌(NSCLC)に対する 1 次治療としてゲフィチニブ(GEF)の成績は客観的奏効率(objective response rate：ORR)は 74.2%、無増悪生存率(progression free survival：PFS)中央値は 12.1 か月、全生存期間(overall survival：OS)中央値は 33.8 か月と、若年者と同等の有効性が報告されている。また高齢者に対する DTX は PFS 中央値 5.5 か月、OS 中央値は 14.3 か月であった。

【解説】

ドライバー遺伝子(EGFR、ALK、ROS1、BRAF)変異/転座を有する 75 歳以上の患者に、それぞれの遺伝子変異/転座を標的とするキナーゼ阻害薬を行うよう推奨されている。

75 歳以上の PS:0-2 のⅢ/Ⅳ期または再発の EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌(NSCLC)に対する 1 次治療としてゲフィチニブ(GEF)を検討した第Ⅱ相試験である NEJ003 試験では[1]、主要評価項目の客観的奏効率(objective response rate：ORR)は 74.2%、副次評価項目の無増悪生存率(progression free survival：PFS)中央値は 12.1 か月、全生存期間(overall survival：OS)中央値は 33.8 か月と、若年者と同等の有効性が報告されている。最も多い Grade3/4 の有害事象は AST/ALT 上昇で、非血液毒性としては皮疹(71%)、下痢(32%)、食欲不振(29%)と、安全性の面でも若年者と同等の結果であった。

EGFR の uncommon mutation、ALK 遺伝子転座、ROS1 遺伝子転座、BRAF 遺伝子変異に関して、75 歳以上のサブグループのデータはないが、一般にキナーゼ阻害薬は毒性が細胞障害性抗癌薬と比べて軽いため、高齢者に対しても比較的安全に使用することができる。EGFR-TKI の研究結果を鑑みて、肺癌診療ガイドラインでは ALK 遺伝子転座、ROS1 遺伝子転座、BRAF 遺伝子変異に対しては 75 歳以上でもキナーゼ阻害薬を行うように肺癌診療ガイドライン 2018 年版では推奨している。

ドライバー遺伝子変異/転座陰性、PD-L1 陽性細胞 50%未満、もしくは不明の PS 0-1、75 歳以上に対する一次治療において、第三世代細胞障害性抗癌薬単剤を行うように推奨されている。

高齢者においては、緩和治療に対してビノレルビン(VNR)が有意に OS を延長し薬物療法が有効であることが ELVIS 試験で確認されており、MILES 試験[2]で VNR と比較してゲムシタビン(GEM)が同様の有効性を示していることが確認されている。MILES 試験は 70 歳以上の進行 NSCLC の治療において、VNR + GEM 併用の有用性は VNR 単剤及び GEM 単剤を超えるものではなかった。

その後、本邦で行われた第Ⅲ相試験(WJTOG9904 試験)[3] において、ドセタキセル(DTX)は VNR に対して、OS で有意差は認めなかったものの、PFS で有意な延長を認めた。

70 歳以上の PS:0-2 のⅢB/Ⅳ期の NSCLC を対象に、DTX 単剤群と VNR 単剤群とを比較した第Ⅲ相試験である WJTOG9904 試験では、ORR は DTX 単剤群が 22.7%、VNR 単剤群が 9.9%であった。PFS 中央値は DTX 単剤群が VNR 単剤群より長かった(5.5 か月 vs 3.1 か月、HR:0.606、95%CI:0.45～0.816、p＜0.001)。OS 中央値はそれぞれ 14.3 か月と 9.9 か月で、ドセタキセル単剤群が 4.4 か月延長していたが、統計学的有意差は認めなかった(HR:0.78、95%CI:0.561～1.085、p=0.065)。Grade3/4 の好中球減少はドセタキセル単剤多かったが、Grade3/4 の好中球減少症や感染は有意な差は認めなかった。脱毛症(any grade)はドセタキセル単剤群で多かった。

以上より高齢者に対する標準治療は DTX をはじめとした第三世代細胞障害性抗癌剤単剤と考えられるよう勧められる。SIOG や ESMO など他のガイドラインでも第三世代細胞障害性抗癌剤単剤が同様に推奨されている。

IFCT0501 試験は PS0-2 で 70～89 歳の進行非小細胞肺癌を対象として CBDCA+weekly PTX 併用療法と VNR または GEM 単剤とを比較した第Ⅲ相試験である。OS 中央値は併用群と単剤でそれぞれ 10.3 か月(8.3-12.6)と 6.2 か月(5.3-7.3)　p＜0.001、PFS 中央値は 6.0 か月(5.5-6.8)と 2.8 か月(2.6-3.7)　p＜0.001 と併用群で有意に延長を認めた。有害事象は Grade3 以上の好中球減少は 48.4%と 12.4%、貧血は 9.4%と 4.4%、無力症が 10.3%と 5.8%など併用群で有害事象を多く認め、併用群では 4.4%が毒性により死に至る結果であった[5] 。

JCOG0803/WJOG4307L 試験は PS0-1 で 70 歳以上の進行非小細胞肺癌を対象としてシスプラチン(CDDP)+weekly DTX 併用療法と DTX 単剤とを比較した本邦の第Ⅲ相試験である。OS 中央値は併用群と単剤とでそれぞれ 13.3 か月(10.8～19.4 か月)と 14.8 か月(11.9～24.1)　HR：1.18(95%CI　0.83-1.69)、PFS 中央値は 4.7 か月(3.4～5.1)と 4.4(4.1～5.8)　HR：0.92(95%CI 0.71～1.20)と併用群は単剤の成績を上回らず、試験中止となった[6] 。

これらの試験の結果を踏まえて日本での高齢者の標準治療は第三世代細胞障害性抗癌剤単剤が推奨されている。

また、化学療法と免疫チェックポイント阻害薬との併用に関しては化学療法単独よりも有効な治療法と思われる。

非扁平上皮非小細胞肺がんに対してカルボプラチン(CBDCA)+パクリタキセル(PTX) +ベバシズマブ(Bev)+アテゾリズマブ(Atezo)と CBDCA+PTX+Bev とを比較した

IMpower150 試験では PFS は 9.7 ヶ月 vs 6.9 ヶ月(HR 0.52、95%CI：0.38～0.71)、75～84 歳で 9.7 ヶ月 vs 6.8 ヶ月(HR 0.78、95%CI：0.45～1.35)[7]という結果であり、高齢者でも同等に併用効果が認められた。

扁平上皮癌に対して CBDCA+PTX or nab-パクリタキセル(nab-PTX)+Atezo と CBDCA+ nab-PTX とを比較した Impower131 試験では 65～74 歳で PFS は 6．0 ヶ月 vs 5.6 ヶ月(HR 0.66、95%CI：0.51～0.87)、75～84 歳で 7.0 ヶ月 vs 5.6 ヶ月(HR 0.51、95%CI：0.30～0.84)という結果であった[8]。

非扁平上皮非小細胞肺がんに対して CBDCA or CDDP+ペメトレキセド(PEM) +ペムブロリズマブ(Pembro)と CBDCA or CDDP+PEM とを比較した KEYNOTE189 試験では 65 歳以上の OS は Pembro 併用群が勝っていた。また、扁平上皮癌に対して CBDCA+PTX or nab-PTX+Pembro と CBDCA+ nab-PTX とを比較した KEYNOTE407 試験では 65 歳以上の OS は Pembro 併用群が勝っていた。

以上のように、サブセット解析ではあるが、いずれも免疫チェックポイント阻害薬との併用療法が高齢者でも有効である傾向が示されている。しかし、安全性の年齢ごとのサブセット解析は示されておらず、いずれの試験も対象は PS 0-1 とプラチナ併用療法が施行可能な fit elderly であり、すべての高齢者が該当するわけではなく、投与する際にはマネジメントに注意する必要がある。

文献

1) Maemondo M, 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
2) Gridelli C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study(MILES) phaseⅢ randomized trial. J Ntl Cancer Inst.2003; 95:362-372
3) Kudoh S, et al. PhaseⅢ 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
4) Fukuoka M, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst.1991;83:855-861

5) Quoix E, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomized, phase 3 trial. Lancet. 2011; 378:1079-1088
6) Abe T, et al. Randomized phaseⅢ 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
7) Socinski MA, et al; Impower 150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018; 378:2288-2301
8) Jotte RM, et al. Impower 131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phaseⅢ study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. 2018 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol. 2018;36(suppl; abstr LBA9000)

第 10 章-5　高齢の消化管癌患者の治療

総論

Q1　**高齢者の消化管の加齢による生理学的な臓器機能低下はあるか?**

A1　**情報は少ないが、加齢による生理的な消化管機能低下は相対的に少ない。**

【解説】

消化管は食道から肛門までの管状の臓器で、他の臓器と比較すると加齢による臓器機能の影響は少ないと言われている。そのため高齢者に対象を絞った文献が少なく、胃粘膜の萎縮に関しては共通するものの腸絨毛の高さや陰窩に関する加齢の報告には一定の見解がない。しかし、加齢による器質的・機能的疾患が発症しているのが現状である。

食道は、他の消化管と比較して形態的・機能的に単純なため加齢に伴う変化についての報告は少ない。加齢によって上部食道括約筋の張力が弱くなり食道の収縮力は低下し、食物を胃に送るための蠕動運動が弱くなるといわれる。加齢により横隔膜の筋肉は萎縮し、食道裂孔周囲の脂肪組織が減少し、食道下部の括約筋が弛緩して食道裂孔ヘルニアを起こしやすくなる[1)]。その結果、胃液や胃の内容が食道に逆流することもあり、逆流性食道炎を引き起こす。結果的に潰瘍ができて、さらに食道機能が悪くなることがある。

胃は加齢によって胃粘膜が萎縮することで、胃酸分泌が低下し、病原体への抵抗力が低下するとされてきた[2)]。胃粘膜の損傷に対する防御力が低下し、アスピリンや NSAIDs による消化性潰瘍が起こりやすくなると言われてきたが、H.pylori の知見が一般化するにつれて、必ずしも加齢によって胃粘膜の萎縮が段階的に進行するわけではなく、病的な機序により粘膜の萎縮が出現することが示されている[3)]。また、蠕動運動が弱まるため小腸へ食物を運ぶ能力も低下し、たくさん食べていないように思っても、胃が苦しくなるという症状がみられるようになる。

小腸は、加齢による影響を受けにくい臓器とされる。内容物の輸送や栄養の吸収は比較的変化しないと言われる。しかし、消化液の分泌能が低下し、消化吸収が悪化する。ラクターゼの濃度低下により乳製品を消化できにくくなり下痢をする人が増えると言われる[4)]。

大腸は、加齢による固有筋層の萎縮や結合織が脆弱になり、蠕動運動の低下や、肛門括約筋の収縮力の低下、腹圧の低下などが起こる。これらの様々な要因や神経感受性低下も、

便秘になりやすくなる要因の一つで、介護施設で生活する高齢者の約 8 割が下剤を使用しているというデータもある[5]。

腸管壁の破裂に対する強さを年齢別・部位別に比較したデータによると、直腸が最も破裂に対して強く次いで下行結腸となるが、各部位とも 10 代で最も破裂に対して強く、以後加齢と共に徐々に低下しており、腸管壁の弾力性の低下が示唆される。高齢者における便秘の発生とも関係すると思われる[6]。

文献

1) 宮坂京子, 船越顕博. 加齢と消化・吸収. 化学と生物. 1999;37:368-374.
2) 竹内憲, 他. 色素内視鏡による加齢と胃粘膜萎縮の検討. 日本消化器内視鏡学会誌 1980;22(10):1353-1359_1.
3) 江崎行芳, 他. 老年者の胃粘膜. 日老医誌. 1997;34:114-119.
4) Yamada K. Carbohydrate intake and its bioavailability. Jpn J Nutrit Dietet. 2001;59:169-176.
5) 陶山啓子, 他. 介護施設で生活する高齢者の排便障害の実態とその要因. 老年看護学. 2006;10:34-40.
6) 馬場忠雄. 高齢者における消化器疾患. 日老医誌. 2002;39:501-503.

Q2 高齢者消化管がん手術に関し患者側の問題点として挙げられるものは何か？

A2 術後合併症が発生しやすく、重篤化しやすい。

【解説】

高齢者では併存する疾患や臓器機能低下、さらに栄養状態や免疫機能の低下などの手術危険因子を持つことが多く、高齢になるほど術前予備能力の個体間変動が大きい。そのため術後合併症が発生しやすく、重篤化しやすいと言われる[1)]。消化管機能自体は前述のごとく著明な低下を示さないことが多いため、問題点としては併存疾患や他臓器機能の低下に集約される。高齢者を対象とした研究は古いものが多いが、最近の我が国の報告では消化管手術は腹腔鏡下手術の割合が増加し、開腹手術と比較して合併症が減少しており[2)]、時代の変遷とともに合併症も変化している。

また Simmonds らは、高齢化するにしたがい緊急手術の割合が増えることを報告し[3)]、十分な対策ができない緊急手術では術後の合併症の増加及び癌の手術としての根治度は低下する。高齢化するほど術後呼吸器合併症の頻度が他の合併症と比較しても際立って高くなるのも特徴で、さらに術後せん妄も高齢者の合併症の特徴の一つである。

文献

1） 庄雅之，他．高齢者胃癌（80 歳以上）手術症例の検討．日臨外会誌. 1996;57:1838-1843.
2） Seishima R, et al. Is laparoscopic colorectal surgery beneficial for elderly patients? A systematic review and meta-analysis. J Gastrointestinal Surg. 2015;19:756-765.
3） Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. Lancet . 2000;356:968-974.

Q3 高齢者消化管がん手術の術後合併症発生率および再発率・生存は非高齢者と同等か?

A3 高齢者は、臓器機能の低下や認知障害、栄養失調が多く、術後合併症発生率が高く、生存率は非高齢者と比較して劣る。

【解説】

術後合併症に関しては、Q2 を参照していただきたい。
食道癌に関して、70 歳もしくは 80 歳という年齢で区切った報告では、年齢自体は独立した予後因子ではないと報告したものが多い[1,2]。それらの多くは後ろ向き解析の報告であるため、状態の悪い人は手術適応から除外され、進行度が低いためリンパ節郭清を省略し、侵襲の軽減が可能な患者が選択されていたりするため、合併症や生存率には不明な点も多い。

Kataiらは、80歳以上の高齢者胃癌切除141例において、86.5%に貧血や心電図異常などのリスク因子を認めたものの切除率は95.4%，D2郭清以上47%，合併症27%，手術死亡は0例，術後3年生存割合は全体で59%，早期癌で80%と良好な結果で、専門施設では安全かつ良好な予後が期待できると報告している[3]。

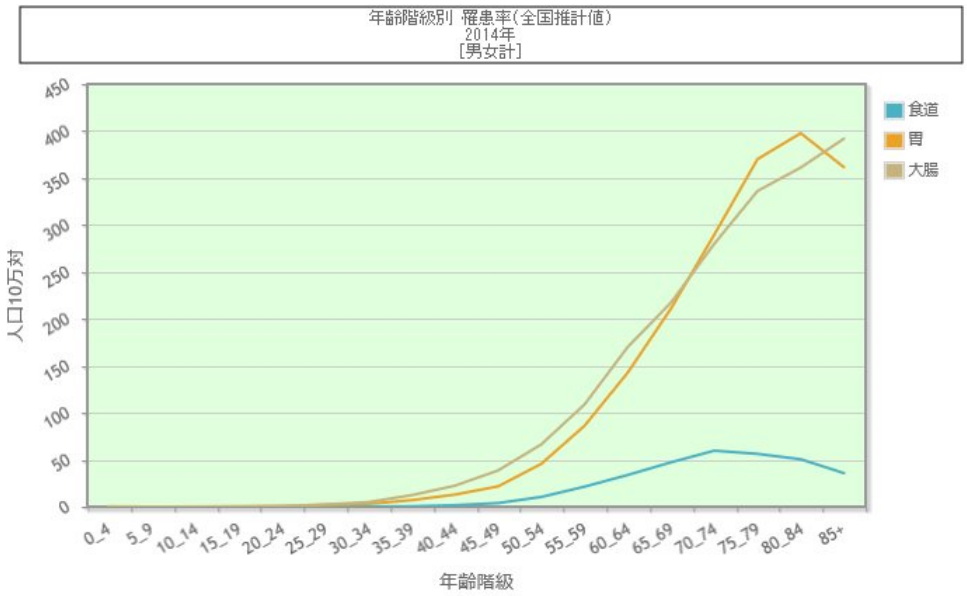
Heriot らは、80 歳以上の大腸癌手術症例において、年齢とともに術後 30 日の死亡率が高くなることを報告している[4]。Oresanya らは、54 の study (N=1422433)からなるレビューで、高齢者における術後 30 日以内死亡のリスク因子として、認知障害・ADL の低下・栄養失調・フレイル・介護施設からの入院を挙げ、それらの因子は術後せん妄や身体機能の低下を起こしやすいことを報告した[5]。Simmonds らによると、大腸癌の治療成績は治癒切除が行われれば全生存率は 85 歳以上で低下するものの、癌特異的生存率は他の群とほぼ同等である[6]。癌治療という観点において，安全に手術を行うことさえできれば非高齢者と同等の成績が期待できるため、術前評価によっては積極的な根治手術を検討すべきと考えられる。

これらのデータは、各施設での選択バイアスが多少なりとも存在する。国家レベルの報告を見てみると、イギリスでは年齢別の死亡率は、加齢により指数関数的に増加しており[7]、スペインでも年齢が手術死亡に関する独立したリスク因子であると報告され[8]、フランスからも年齢は死亡率に関する独立したリスク因子と報告されている[9]。したがって、全体像で見ると臓器機能が低下し、かつ平均余命も少ない高齢者が非高齢者に比べて治療成績が低下するのは当然な結果とも考えられる。国立がん研究センターによる年齢階級別罹患率および死亡率を下記に示す（表 1）。これは手術症例だけに限ったデータではないが、消化管がんは高齢になるほど罹患率を上回る勢いで死亡率が高くなるのが分かる。アメリカからの報告によると、31574 例の 80 歳以上の大腸癌患者について手術施行群と非施行群に分けて生存率について解析したところ、手術施行群の全生存率が良かった

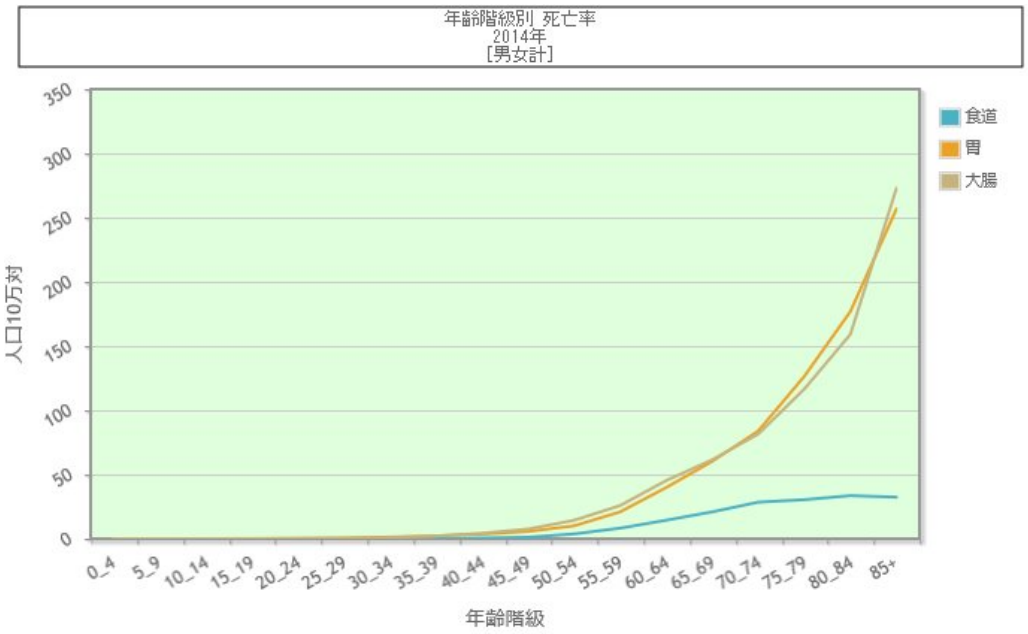
[10]。しかし、手術施行群と非施行群では患者背景がかなり異なるため単純な比較はできない。大切なことは、手術をすることにより予後の改善が見込めるかどうかであるため、各施設での手術適応基準に照らし合わせて安全な手術を目指すことが肝要と考える。

表 1　年齢階級別罹患率と死亡率（2014 年データに基づく）

（国立がん研究センターがん対策情報センター　がんの統計 ’15）



資料：国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」
Source : Cancer Information Services, National Cancer Center , Japan



資料：国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」
Source : Cancer Information Services, National Cancer Center , Japan

文献

1) Pultrum BB, et al. Extended esophagectomy in elderly patients with esophageal cancer: minor effect of age alone in determining the postoperative course and survival. Ann Surg Oncol. 2010;17:1572-1580.
2) Morita M, et al. Esophagectomy in patients 80 years of age and older with carcinoma of the thoracic esophagus. J Gastroenterol. 2008;43:345-351.
3) Katai H, et al. Gastric cancer surgery in the elderly without operative mortality. Surg Oncol. 2004;13:235-238.
4) Heriot AG, et al. Prediction of postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer. Diseas colon & rectum. 2006;49:816-24.
5) Oresanya LB, Lyons WL, Finlayson E. Preoperative assessment of the older patient: a narrative review. JAMA. 2014;311:2110-20.
6) Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. Lancet 2000;356:968-974.
7) Neary WD, et al. The Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM). Brit J Surg. 2003;90:157-165.
8) Bare M, et al. In-hospital mortality after stomach cancer surgery in Spain and relationship with hospital volume of interventions. BMC Public Health. 2009;9:312.
9) Duron J-J, et al. Risk factors for mortality in major digestive surgery in the elderly: a multicenter prospective study. Ann Surg. 2011;254:375-382.
10) Neuman HB, et al. Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older. Cancer. 2013;119:639-647.

Q4 高齢者消化管がんの手術適応は非高齢者と同等でよいか?

A4 年齢のみで手術適応は決定されないが、全体として全身状態が悪い人や認知能障害が多いので同等とは言えない。

【解説】

高齢者と非高齢者を同じ手術適応のもとで比較した臨床試験がないため明確な答えはないものの、全体像では高齢者のがんによる死亡率は上昇することが報告されており、平均余命も少ないことを考えると高齢者と非高齢者で手術適応が同等とは考えにくい。消化管がんは、食道から肛門まで術式も様々で侵襲や術後の QOL も異なる。主要臓器機能および高齢者総合機能評価(Comprehensive geriatric assessment: CGA)を行い、リスクよりメリットが大きいと考えられたときに手術適応と判断されるが、具体的には各施設の基準にしたがって手術適応を決めているのが現状である。

ヨーロッパの外科医に対するアンケートでは、ほとんどの外科医が年齢に関係なく、手術を施行すると回答している[1]。その一方で、半数の外科医は認知症が併存すれば手術をしないと答えており、年齢のみで手術適応が制限されておらず併存疾患の影響が大きいと考えられる。

The lnternational Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly（PACE）project で、70～92歳の患者について包括的老年学評価や　Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and morbidity（POSSUM）などのリスク評価と転帰について報告した[2]。手術死亡と関連があった項目は，PS（performance status）（p＝O.002），ADL（activity of daily living）（p＝O.024），lnstrumental ADL（p＝0.001），Brief fatigue inventory（p＝0.001）であり、これらの因子を考慮した臨床試験での妥当性の確認が必要と思われる。

Iwamoto らは日本人の平均余命を下記の図のごとく報告している[3]。平均的な余命を median、全身状態の悪い人の余を lower quartile、全身状態の良い人の余命を upper quartile とみなして、特に早期癌においては各臓器の癌の予後を念頭において手術適応を判断する。

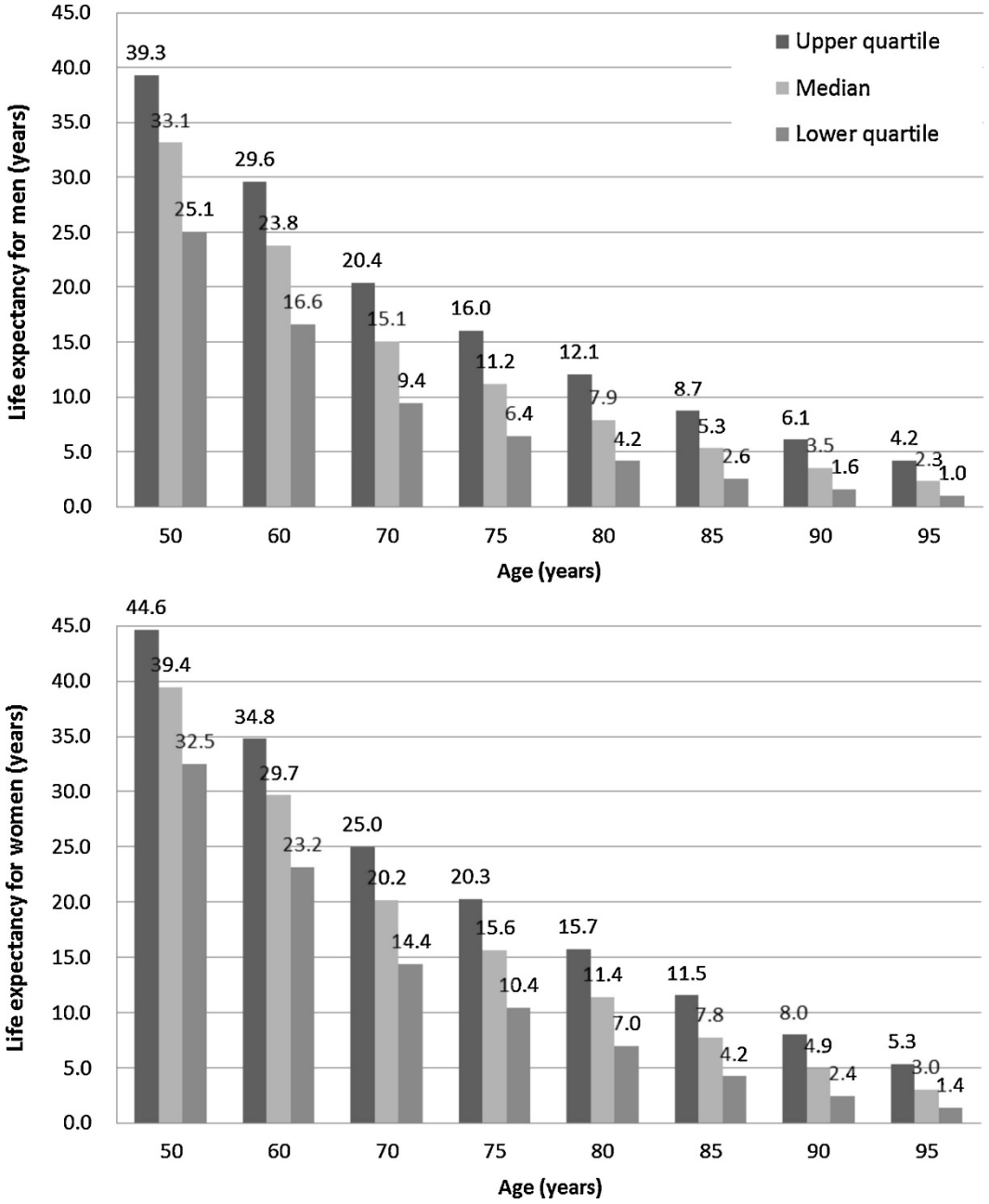


図　日本人の平均余命[3)]

文献

1) Ghignone F, et al. The assessment and management of older cancer patients: A SIOG surgical task force survey on surgeons' attitudes. Eur J Surg Oncol. 2016;42:297-302.

2) Audisio RA, et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. Crit Rev Oncol/Hematol. 2008;65:156-163.
3) Iwamoto M, Nakamura F, Higashi T. Estimated life expectancy and risk of death from cancer by quartiles in the older Japanese population: 2010 vital statistics. Cancer Epidemiol. 2014;38:511-4.

第 10 章-5　高齢の消化管癌患者の治療

5-1　食道総論

Q1　食道がんにおける高齢者は何歳からか?

A1　76 歳以上はこれまでの臨床研究の開発対象となっておらず、エビデンスに乏しい

【解説】

50 歳前後から罹患率および死亡率は年齢が上昇するほど高くなり 70 歳代が最も多い[1]。これまでの日本の薬物療法の治療開発は、主に 75 歳以下の成人を対象に行われてきた。食道癌診療ガイドライン 2017 年版には、Stage 別や治療モダリティ別の治療指針は示されているが、高齢者の治療に関する指針は未記載である。これは、76 歳以上の成人を対象とした臨床試験の報告はなく、エビデンスに乏しいためであるが、近年は海外から高齢者の治療実態を後方視的に検討した報告が増えている。

ドイツ・オランダで実施された CROSS 試験では、術前化学放射線療法（カルボプラチン＋パクリタキセル）と 41.4Gy の放射線照射を手術単独と比較し、全生存期間中央値は 49.4 か月と 24.0 か月（ハザード比 0.657, 95%信頼区間［CI］0.495-0.871, p=0.003）であった。これにより T1N1M0 あるいは T2-3N0-1M0 進行食道がんの標準治療は Trimodality therapy となった。65 歳以上を対象に Trimodality therapy を実施した米国の後方視解析では、年齢が上昇すると術後の循環呼吸系合併症が増加し 90 日以内の死亡が増加したと報告された[2]。一方で、70 歳以上の成人で食道がんの治療を受けた米国の National cancer database の症例において Trimodality therapy（N=904）と手術単独（N=460）を比較した報告では、術前化学放射線療法群の生存に対するハザード比は 0.76 (95%CI 0.70-0.82, p<0.001）であった[3]。また、術前化学放射線療法は、手術の断端陽性割合を減少するが入院期間を延長することはなく、術後 30 日以内の入院は少なかった。これらの報告から、高齢者においても患者選択によっては、標準治療のメリットが享受できる可能性が示唆される。

日本を含むアジアと、欧米とでは病理組織型の分布差があり、扁平上皮癌と腺癌の割合は前者で 90%と 5%程度、後者で 20-30%と 50-70%とされている。また標準治療は、日本では術前化学療法＋手術であるのに対し、欧米では術前化学放射線療法＋手術であることから、海外の報告を日本にすべて外挿できるわけではないため、解釈には注意を要する。今後は日本においても、高齢者に対する安全性の高い薬物療法の開発や、患者選択方法の研究を推進する必要がある。

文献

1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. 2018 年 11 月 30 日

2) Lester SC, et al. A m４５２ulti-institutional analysis of trimodality therapy for esophageal cancer in elderly patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 98:820-828.

3) Guttmann DM, et al. Neoadjuvant chemoradiation is associated with improved overall survival in older patients with esophageal cancer. J Geriatr Oncol. 2018; 9:40-46.

第 10 章　高齢の消化管癌患者の治療

5-1　食道

外科治療

Q1	高齢者の食道癌の標準外科治療の適応/条件は何か？

A1-1	非サルコペニア、併存症指標（Charlson Comorbidity Index: CCI）の低い症例は術後合併症が少なく、外科治療の適応となる可能性がある。
A1-2	周術期の多職種による管理が術後合併症の軽減、術後早期回復に寄与する可能性がある。

【解説】

超高齢者社会を迎えた日本において、高齢者の食道癌に対する外科治療の適応/条件が議論の的になっているが、高齢者を対象とした臨床試験がほとんどないのが現状であり、ガイドライン[1]に掲載されるようなエビデンスもない。また、臨床成績の報告で高齢者の定義や基準も様々であり、高齢者という言葉で一括りにできない現状もある。

しかし実臨床の場において、併存症が多く、身体的・精神的・社会的機能の低下や個人差が大きい高齢者に対して、非高齢者と同等の標準治療をそのまま適応することは困難で現実的ではない[2-5]。

高齢者の食道切除報告の systematic review を行った、Marker[6]らの報告では、術前治療は高齢者で有意に控えられており（14.64% vs. 29.47%, p<0.05）、Skorus[7]らの報告では 12～70%の高齢患者が治療関連の合併症回避のために手術以外の治療が行われたと述べられている。サルコペニア（sarcopenia）[8]は加齢に伴う骨格筋量と筋力・身体機能の低下と定義され、これまで食道癌を含め様々な癌種において、合併症や予後と関連することが報告されている[9-17]。Nakashima[18]らは、後方視的検討にて食道切除におけるサルコペニアの意義を検証している。サルコペニアは、高齢者（65 歳以上）/非高齢者ともに 55.4%（97/175）/44.6%（74/166）に存在し、有意差はなかった。しかし、高齢者群でのみ、サルコペニア患者の方が非サルコペニア患者よりも縫合不全および在院死の発生率が有意に高かった（31.5%vs 15.2%, p = 0.015/6.8 vs 0.0%, p = 0.037）。更に、多変量解析では、高齢者群でのみサルコペニアが縫合不全の有意な独立危険因子（p= 0.034）で、かつ、独立した有意な予後不良因子であることを明らかにしている（p <0.001）。つまり、高齢者では、予後不良因子になるサルコペニアの対策が必要で、手術適応決定の指標にもなり得る。

Bernardi[19]らは 65 歳以上の患者を対象とした観察研究にて、化学放射線治療後に手術を完遂できた症例では、有意に低い Charlson Comorbidity Index（CCI：併存疾患を客観的に数値化する指標）を示した（p = 0.003）とし、高齢者の食道癌外科治療の適応決定において CCI が有用である可能性を報告している。

また enhance recovery after surgery (ERAS)の有用性について述べられた報告もある。Li [20]らは、110 人の 60 歳以上の食道癌患者を、ERAS 管理を行う群と行わない群に無作為に割り付けた。ERAS 群においては、呼吸器感染症、誤嚥、縫合不全の発生が有意に低く、入院期間が有意に短縮したと報告している。また、Feeney らのレビューでは、食道切除術の合併症軽減における、術前身体機能増強の意義について考察されており、肺合併症が、死亡率増加に強く相関しているため、その軽減を目的とした身体機能増加目的の介入が必要と述べられている。[21]

また、本邦における National Clinical Database（NCD）[22]は、登録データに基づく各種フィードバック機能を有している。そのうち、Risk calculator（リスクカリキュレーター）は、個々の症例の術前リスクを入力することにより手術死亡率や合併症などの発生率が登録データより予測算出されるシステムであり、手術の適応を考える上で一つの指標となる可能性がある。

高齢の食道癌患者の外科治療と術後早期回復のためには、栄養サポートチーム・精神科医・リハビリスタッフやソーシャルワーカー、さらには家族を含めた多職種のチーム医療の提供が肝要と考えられる [23]。

文献

1) 日本食道学会編：食道癌診療ガイドライン 2017 年版.　金原出版、2017
2) Schlottmann F, et al：Postoperative outcomes of esophagectomy for cancer in elderly patients. J Surg Res. 2018；229：9-14.
3) Ruol A, et al. Results of esophagectomy for esophageal cancer in elderly patients: age has little influence on outcome and survival. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007；133：1186-1192.
4) Poon RT, et al. Esophagectomy for carcinoma of the esophagus in the elderly: results of current surgical management. Ann Surg. 1998；227：357-364.
5) Baranov NS, et al. The Influence of Age on Complications and Overall Survival After Ivor Lewis Totally Minimally Invasive Esophagectomy. J Gastrointest Surg. 2018；18：
6) Markar SR, et al. Systematic review and pooled analysis assessing the association between elderly age and outcome following surgical resection of esophageal malignancy. Dis Esophagus. 2013；26：250-262.
7) Skorus UA, Kenig J. Outcome of esophageal cancer in the elderly – systematic review of the literature. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2017；12：341-349.
8) Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. J Nutr. 1997；127(5 Suppl)：990S-991S.

9) Nishigori T, et al. Sarcopenia as a predictor of pulmonary complications after esophagectomy for thoracic esophageal cancer. J Surg Oncol. 2016 ; 113 : 678-684
10) Makiura D, et al. Preoperative sarcopenia is a predictor of postoperative pulmonary complications in esophageal cancer following esophagectomy: A retrospective cohort study. J Geriatr Oncol. 2016 ; 7 :430-436.
11) Ida S, et al. Sarcopenia is a Predictor of Postoperative Respiratory Complications in Patients with Esophageal Cancer. Ann Surg Oncol. 2015 ; 22 : 4432-4437.
12) Harada K, et al. Prognostic and clinical impact of sarcopenia in esophageal squamous cell carcinoma. Dis Esophagus. 2016 ; 29 : 627-633.
13) Tegels JJ, et al. Sarcopenia is highly prevalent in patients undergoing surgery for gastric cancer but not associated with worse outcomes. J Surg Oncol. 2015 ; 112 : 403-407.
14) Tamandl D, et al. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. Eur Radiol. 2016 ; 26 : 1359-1367.
15) Huang DD, et al. Sarcopenia predicts 1-year mortality in elderly patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer: a prospective study. J Cancer Res Clin Oncol. 2016 ; 142 : 2347-2356.
16) Miyamoto Y, et al. Negative Impact of Skeletal Muscle Loss after Systemic Chemotherapy in Patients with Unresectable Colorectal Cancer. PLoS One. 2015 ; 10 : e0129742.
17) Richards CH, et al. The relationships between body composition and the systemic inflammatory response in patients with primary operable colorectal cancer. PLoS One. 2012 ;7 : e41883.
18) Nakashima Y, et al. Assessment of Sarcopenia as a Predictor of Poor Outcomes After Esophagectomy in Elderly Patients With Esophageal Cancer. Ann Surg. 2018 ; 267 : 1100-1104.
19) Bernardi D, et al. Outcome of Trimodal Therapy in Elderly Patients with Esophageal Cancer: Prognostic Value of the Charlson Comorbidity Index. Anticancer Res. 2018 ; 38 : 1815-1820.
20) Li W, et al. Feasibility and outcomes of modified enhanced recovery after surgery for nursing management of aged patients undergoing esophagectomy. J Thorac Dis. 2017 ; 9 : 5212-5219.
21) Feeney C, et al. Assessment of physical fitness for esophageal surgery, and targeting interventions to optimize outcomes. Dis Esophagus. 2010 ; 23 : 529-539.
22) http://www.ncd.or.jp/about/feedback.html

23) Nabeya Y, et al.　Perioperative management for early recovery after esophageal cancer surgery.　In: Enhanced recovery after surgery, ed. Fukushima R, and Kaibori M, Singapore: Springer Singapore, 2018;73-91.

Q2	高齢者の食道癌の標準外科治療の治療成績はどうか？

A2-1	非治療例に比し、リスク・ベネフィットを考慮した適切な治療を受けた症例では予後が良好な可能性がある。
A2-2	高齢者では手術関連合併症・死亡率が高く、非高齢者と比較して手術リスクが高いので、症例ごとに侵襲度を考慮した術式選択が望ましい。

【解説】

PubMed にて「elderly」、「esophageal cancer」、「esophagectomy」を keyword とした検索の結果、食道切除術に関する合併症や予後を含めた解析を行った systematic review はこれまで 2 報ある（いずれも、本邦発の論文も複数含むが海外発の論文が主体）。そのうち Markar [1]らは、1995 年から 2011 年までの論文検索に基づく 25 報の高齢者について述べた食道切除術の報告を解析している（うち高齢者の基準は 23 報で 70 歳、3 報で 80 歳としている。）。その結果、高齢者において、在院死の率が高く（7.83% vs 4.21%）、5 年の全生存率（21.23% vs 29.01%）、無再発生存率（34.40% vs 41.80%）が低かった。また、入院期間、縫合不全、再建臓器壊死の頻度には差が無いものの、術後の循環器合併症（18.7% vs. 13.17%）、呼吸器合併症(21.77% vs. 19.49%)の発生率は有意に高齢者群で高いと報告している。また、2006 年から 2016 年までの論文検索での Skorus [2]らの報告では、若年者との比較は明確ではないものの、術死率が高く（3.2-8.1%）、5 年生存率（0-49.2%）、生存期間中央値（9.6 -108.2 月）が悪いことが述べられている。

一方で、米国の National Cancer Data Base を利用した、80 歳以上の Stage I の高齢者食道癌に対する治療法ごとの後方視的検討では、2004 年から 2012 年までの間に 923 例の対象のうち、94 例に食道切除術が施行され、経過観察群に比べ有意に予後を改善したことが報告されている（HR=0.32 (95%CI: 0.23-0.44)、p<0.001）[3]。

また同じく米国の National Cancer Data Base を利用した、70 歳以上の Stage II および III の進行食道癌患者を対象とした後方視的検討でも、1998 年から 2012 年までの間の 21,593 例の対象のうち、1,215 例に食道切除のみ、2159 例に化学放射線療法＋食道切除が施行されているが、観察群に対し、いずれも有意な予後の改善を認めている（HR=0.31 (95%CI: 0.28-0.34)、p<0.001, HR=0.25 (95%CI: 0.23-0.27)、p<0.001)。そのため、治療による恩恵が得られる可能性がある対象からその機会を奪ってはならないと述べられている [4]。

本邦においては、JOCG9907 試験（術前化学療法と術後化学療法の比較）のデータを用いた術後合併症の予後に対する影響を検討した報告では、多変量解析において年齢（65 歳以上）は、OS、PFS の双方の有意な予後不良因子ではないとしている [5]。

一方で、同じく本邦での 2012 年から 2016 年までの 5 年間の NCD データ、24,223 例の集計に基づく報告では、59 歳以下を対照とした場合、5 歳年齢が増すごとに手術関連死亡の

リスクが増加し、80 歳以上においては実に OR が 5.27 と報告している（95%CI: 3.11-8.93、p<0.001）[6]。

文献

1) Markar SR, et al. Systematic review and pooled analysis assessing the association between elderly age and outcome following surgical resection of esophageal malignancy. Dis Esophagus. 2013 ; 26 :250-262.
2) Skorus UA, Kenig J. Outcome of esophageal cancer in the elderly – systematic review of the literature. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2017 ; 12 : 341-349.
3) Moreno AC, et al. Patterns of Care and Treatment Outcomes of Elderly Patients with Stage I Esophageal Cancer: Analysis of the National Cancer Data Base. J Thorac Oncol. 2017 ;12:1152-1160.
4) Vlacich G, et al. Treatment utilization and outcomes in elderly patients with locally advanced esophageal carcinoma: a review of the National Cancer Database. Cancer Med. 2017 ; 6 : 2886-2896.
5) Kataoka K, et al. Prognostic Impact of Postoperative Morbidity After Esophagectomy for Esophageal Cancer: Exploratory Analysis of JCOG9907. Ann Surg. 2017 ; 265 : 1152-1157.
6) Yoshida N, et al. Can Minimally Invasive Esophagectomy Replace Open Esophagectomy for Esophageal Cancer? Latest Analysis of 24,233 Esophagectomies From the Japanese National Clinical Database. Ann Surg. 2019 ; 31: DOI: 10.1097/SLA.0000000000003222

第 10 章-5　高齢の消化管癌患者の治療

5−1　食道

放射線治療

Q1　高齢者の食道癌の標準放射線治療の適応/条件は何か？

A1　意思疎通不可能な例や全身状態が極めて不良な例を除いて基本的に食道癌への放射線治療は高齢者であっても適応になる。

【解説】

放射線治療の目的は大きく分けて 2 つある。根治により長期生存を目指す場合と、根治が望めなくても嚥下障害を改善し QOL 維持改善を目指す場合であるが、両者を合わせると多くの症例が放射線治療の適応になると考える。

食道癌の場合は進行により経口摂取不可となれば生活の質が大きく落ちてしまう。根治線量ではない 40Gy＋シスプラチン＋5-FU にて嚥下改善を 75%で認めた[1)] とされており、高齢で根治不可の状態であっても緩和照射の適応になる。

全身状態良好の局所進行食道癌では完治のための根治照射が適応になる。実際、食道癌の自然史については 2017 年に Keshava らが消化器癌の非治療群の予後について、登録データベースを基に検討した報告がある[2)]。結果は表のとおりで、80 歳以上の高齢者を対象として生存期間中央値 30 ヶ月を報告した Kawashima らの照射単独の成績[3)] からしても極めて悪く、可能な限り治療を行うことが予後改善につながると考える。Surveillance, Epidemiology, and End Results を利用した報告[4、5)] でも、放射線治療をすることが予後延長に寄与するとされている。

	Stage Ⅰ		Stage Ⅱ		Stage Ⅲ	
	手術可	手術不可	手術可	手術不可	手術可	手術不可
5 年生存率	10.0%	4.7%	9.8%	1.9%	4.6%	1.6%
生存期間中央値	11.5 ヶ月	3.8 ヶ月	8.7 ヶ月	3.4 ヶ月	6.0 ヶ月	3.4 ヶ月

表．食道癌自然史[1)]

しかし、放射線治療を行う間にじっとしていられない症例（高度な認知症、精神疾患等で意思疎通不可症例、全身状態極めて不良な例）は安全に照射できないことから適応外と判断せざるを得ないこともある。

経済的負担については根治照射のみの治療では 2 か月弱で外来通院治療にて約 40 万円、入院にて約 160 万円かかり、化学療法併用にて追加で 10 万円ほど医療費がかかる。

窓口支払いの金額は自己負担割合にて変わるが、対象になりうるのであれば、上限額以上の支払いを窓口でしなくて済むようになる高額療養制度の認定証交付手続きを検討する。

文献

1) Ikeda E, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy as a palliative treatment in stage IVB esophageal cancer patients with dysphagia. Jpn J Clin Oncol. 2011; 41: 964-972.
2) Keshava HB, et al. "What if I do nothing?" The natural history of operable cancer of the alimentary tract. Eur J Surg Oncol. 2017; 43: 788-795.
3) Kawashima M, et al. Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64: 1112-1121.
4) Huang S, et al. Survival benefit evaluation of radiotherapy in esophageal cancer patients aged 80 and older. Oncotarget. 2017; 8: 112094-112102.
5) Zeng Y, et al. Esophageal cancer in elderly patients: a population-based study. J Thorac Dis. 2018; 10: 448-457.

Q2 高齢者の食道癌の標準治療成績はどうか？

A2 全ての病期を含めて高齢者の食道癌の 3 年生存率は 4 割前後と報告されている。

【解説】

高齢者でも可能であれば若年症例と同様の治療が行われるが、前向き試験はほとんどなく標準的な治療成績は確立していない。信頼性の高いデータとして、表のように前向き臨床試験 2 編の報告がある[1、2]。

照射単独がいいのか、化学放射線療法がいいのかに関しては議論が続いているが、化学療法併用にて有害事象の発生が増加することは自明の理であり、注意を要する。照射単独についての前向き報告は国内からされており、80 歳以上を対象に 66Gy/33 回を病変にしぼって照射し、30 ヶ月の生存期間中央値を得ている。併用化学療法については通常使われるシスプラチンと 5-FU を 75 歳以上に対して使用した報告[3]もあるが、国内で使われている外来でも治療可能な薬剤として TS-1 があり経口にて使用できる利点もあわせて選択肢の 1 つと考えられる。Ji ら[2]の報告では年齢中央値 72（65～80）歳を対象に 54Gy/30 回照射と TS-1 70mg/m^2 を 2 週間投与・2 週間休薬で 2 コース行っている。治療関連死は本報告では認めておらず、生存期間中央値 24 ヶ月を認めている。この結果は先の Kawashima らの報告より成績は低いが、これはこの試験の対象症例の約 8 割が局所進行癌（T3）のためと考えられる。有害事象も許容内で十分選択肢の 1 つになる。

有害事象については晩期についての記載の明記がないものが多く、心臓関連有害事象については特に長期生存が得られた際に問題になり、高齢症例において長期経過をみた際に治療成績に影響する可能性がある。

	治療法	対象	全生存	無病生存	肺有害事象（≧Grade3）	心臓有害事象（≧Grade3）
Kawashima, et al.[1]	RT	Stage Ⅰ-Ⅱ	3 年 OS 39%	3 年 PFS 52% (T1) 12% (T2/3)	8%	10%
Ji, et al.[2]	RT+CT	Stage Ⅰ-Ⅳ	2 年 OS 45%	2 年 PFS 41%	3%	記載なし

表　高齢食道癌への放射線治療の成績

RT: 放射線治療; CT: 化学療法

文献

1) Kawashima M, et al. Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64: 1112-1121.
2) Ji Y, et al. A phase II study of S-1 with concurrent radiotherapy in elderly patients with esophageal cancer. Oncotarget. 2017; 8: 83022-83029.
3) Zhao Q, et al. Comparison of definitive chemoradiotherapy and radiotherapy alone in patients older than 75 years with locally advanced esophageal carcinoma: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2017; 96: e7920.

Q3 高齢の frail な食道癌放射線治療の工夫はどうするか？

A3 Involved field irradiation や抗癌剤変更、粒子線治療などがあげられる。

【解説】

確立したものはないが、1 つの方法として Involved field irradiation（IFI）がある。現在、食道癌治療においては多くの施設で、予防的リンパ節領域を含めた ENI（Elective nodal irradiation）を 40Gy 前後照射したのちに照射範囲を病変部にしぼる治療が行われている。ENI では、胸部食道癌においては両鎖骨上窩～腹腔動脈起始部までのリンパ節領域を含むことが多く、頸部食道や腹部食道など部位によって含める照射範囲は異なる。IFI は原発に対して必要最低限のマージンをつけて照射する方法で腫瘍にしぼって当てることによって周囲臓器への被曝をおさえることができ、局所制御しつつ治療関連有害事象を減らすことを目的にしている。

両者の予後への影響についての優劣は前向き試験がなく結論は出ていないが、いくつかある後ろ向き試験では少なくとも有害事象が減少することはいずれでも報告されており[1-3]、治療完遂・有害事象低下の観点から IFI は有用である。これに加え、高齢症例では特に心臓有害事象による死亡が増加することが報告[4]されていることを加味すると、高齢者の frail な症例では IFI を中心として放射線治療を行うことは妥当と考える。

化学療法については治療効果のみを考えれば併用が望ましいが、frail な症例においては化学療法併用による有害事象にて治療継続ができなくなることもあり、放射線治療を完遂できないことの不利益の方が大きい。対策としては、通常使われるシスプラチンと 5-FU ではなく TS-1 や腎毒性が少ないネダプラチンを使用することや薬剤の減量、照射単独を検討する。

その他の治療法としてまだ成熟したデータは出ていないものの、粒子線治療がある。粒子線治療には陽子線治療と重粒子線治療があり、Bragg ピークと呼ばれる独特の性質により食道癌の場合には周囲心肺への余計な被曝を軽減し有害事象も減らせる可能性がある。また、重粒子線治療についてはごく限られた報告しかないが、陽子線治療については報告が増えており、中には単施設後ろ向きではあるが生存率が陽子線治療にて改善したとする報告[5]もあり、今後検討の余地がある。ただし、施行できる施設が X 線治療に比べて少ないことと、先進医療保険などの加入状況で変わるが金額面で 300 万円前後かかることが問題となる。

文献

1) Jing W, et al. Feasibility of Elective nodal irradiation (ENI) and involved field irradiation (IFI) in radiotherapy for the elderly patients (aged ≥ 70 years) with esophageal squamous cell cancer: A retrospective analysis from a single institute. PLoS One. 2015; 10: e0143007.
2) Yamashita H, et al. Involved-field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) in combination with concurrent chemotherapy for 239 esophageal cancers: a single institutional retrospective study. Radiat Oncol. 2015; 10: 171.
3) Jing Z, et al. Long-term outcome of concurrent chemoradiotherapy with elective nodal irradiation for inoperable esophageal cancer. Cancer Sci. 2017; 108: 1828-1833.
4) Frandsen J, et al. Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. J Gastrointest Oncol. 2015; 6: 516-523.
5) Xi M, et al. Comparative outcomes after definitive chemoradiotherapy using proton beam therapy versus intensity modulated radiation therapy for esophageal cancer: A retrospective, single-institutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 99: 667-676.

第 10 章-5　高齢の消化管癌患者の治療

5-1　食道

薬物療法

Q1　高齢者の食道癌の標準がん薬物療法の適応/条件は何か？

A1　全身状態・臓器機能・併存疾患などから、脆弱でない高齢者を選択する

【解説】

日本のがん統計（出典：人口動態統計[厚生労働省大臣官房統計情報部]）によると、食道がんの死亡数（2017 年）は男性 9580 人、女性 1988 人であり、罹患数（2014 年）は男性 19067 人、女性 3643 人と報告されている [1]。男女計の年齢階級別がん罹患数のピークは 70-74 歳、75 歳未満で 15088 人、75 歳以上で 7696 人であり、食道がんは 75 歳以上が全罹患者数の約 1/3 を占めることから、高齢者の疾患であると言える。

本邦における食道がんの組織型は、扁平上皮癌が 92.9%、腺癌が 2.4%と前者が大半を占めるため [2]、標準的な薬物療法のレジメンや治療ストラテジーも腺癌が多い欧米とは異なる発展をしてきた。今日、わが国では Stage II/III の切除可能がんに対する術前化学療法、切除不能進行再発がんに対する化学療法ともに 5FU+CDDP 療法を行うことが標準的である。また、臓器温存目的あるいは、切除不能局所進行症例に対しては、放射線併用の 5FU+CDDP 療法が行われている。

高齢者のうち、薬物療法に適格な症例をどう定義するか、具体的な指針はまだ示されていない。米国の大規模な食道がん治療の後方視解析では、70 歳以上の高齢者で術前化学放射線療法の後手術を受けた群と手術単独の群を比較すると、生存期間中央値は 26 か月 vs 18 か月（ハザード比 0.75, 95%信頼区間 0.64-0.88, p<0.001）であった [3]。この報告では、手術関連合併症を増やすことなく、術前化学放射線療法は高齢者でも有用であると結論された。高齢者の併存疾患を Charlson Co-morbidity Index (CCI) で評価した観察研究では、治療を完遂できなかった症例と比べ、化学放射線療法＋手術を完遂し得た症例や手術単独例では CCI は低かったと報告されている 4)。以上より、高齢者を暦年齢のみで治療適応の可否を決定するのではなく、併存疾患などを考慮に入れた評価を加え、予定する治療を受容可能な高齢患者と治療を行うには脆弱な高齢患者とを区別することで、よりよい治療選択が可能となることが示唆される。一方、これらの報告で用いられた化学療法は、パクリタキセルとカルボプラチンの併用療法であり、日本の現在の標準レジメンとは異なっている。高齢者でも安全有効に遂行しやすい治療モダリティや薬剤の選択を今後検討する必要がある。

高齢者のがん治療は、症状緩和の観点だけでなく、認知や不眠、不安などの心身の状態も考慮し、介護者や生活環境を支える社会的・経済的なアプローチも勘案することでより適切な治療を提案しうる。それに資する評価ツールの開発や、多職種による患者ケアの充実も推進する必要がある。

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「がん登録・統計」. http://ganjoho.jp/professional/statistics/index.html
2) Ozawa S, et al. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2002. Esophagus. 2010; 7: 7-22.
3) Guttmann DM, et al. Neoadjuvant chemoradiation is associated with improved overall survival in older patients with esophageal cancer. J Geriatr Oncol. 2018; 9: 40-46.
4) Bernardi D, et al. Outcome of trimodal therapy in elderly patients with esophageal cancer: prognostic value of the Charlson Comorbidity Index. Anticancer Res. 2018; 38: 1815-1820.

Q2 Stage II/III の高齢食道癌に術前化学療法は必要か?

A2 術前化学療法では 76 歳以上の高齢者を対象とした臨床試験は報告がない。75 歳以下では標準治療である術前化学療法＋手術が推奨される。

【解説】

75 歳以下の場合には、Stage II および Stage III の食道扁平上皮癌の症例を対象に術前化学療法と術後化学療法を比較するランダム化第 III 相比較試験（JCOG9907 試験)が行われた。いずれの場合も化学療法は、5-フルオロウラシル（5-FU) 800mg/m^2 day1-5 とシスプラチン 80mg/m^2 day1 を 3 週間ごとに 2 コース施行された。5 年生存割合は、術前 55%、術後 43%（p=0.04）であり [1]、またプロトコール治療の完遂率が上昇するとともに根治切除率が向上し、術前化学療法の優越性が示されたため、この治療モダリティが日本の標準治療として確立された。なお 76 歳以上における同種の臨床試験の報告はない。

JCOG9907 試験の後解析において、術後合併症の増加に関わる臨床病理学的因子を多変量解析したところ、オッズ比は化学療法の時期(術後に対する術前)では 1.18 (95%信頼区間 [CI] 0.74-1.88)、であったのに対し、年齢（61 歳未満に対する 61 歳以上）では 1.96 (95%CI 1.22-1.34)、性別（女性に対する男性) 4.70 (95%CI 1.91-11.60)、原発部位（上部食道に対する下部食道) 0.29 (95% CI 0.11-0.76）であった [2]。また、術前化学療法における予後予測因子の解析からは、年齢は性別や N 因子、病理組織学的分化度、原発部位、白血球数、アルカリフォスファターゼ値とともに有意ではなく、T 因子（T1,2 に対する T3)と血清アルブミン値（4.0 g/dl 以上に対する 4.0 g/dl 未満）が生存に最も関連していた [3]。

これらの結果から、臨床試験に参加できる fit な対象において、年齢という背景因子は術後合併症の増加に関連する可能性はあるものの、75 歳以下における術前化学療法を行う上での予後規定にはならないことが示された。

文献

1) Ando N, Kaito H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Ann Surg Oncol. 2012; 19:68-74.

2) Hirao M, et al. Influence of preoperative chemotherapy for advanced thoracic oesophageal squamous cell carcinoma on perioperative complications. Br J Sur. 2011; 98:1735-1741.

3) Yokota T, et al. Prognostic factors in patients receiving neoadjuvant 5-fluorouracil plus cisplatin for advanced esophageal cancer (JCOG9907). Oncology. 2015; 89:143-151.

Q3 高齢者の Stage IVb・再発高齢食道癌に薬物療法は必要か?

A3 76 歳以上の高齢者では化学療法の研究は少なく、有用性は不明である。

【解説】

化学療法単独の使用は、術後あるいは初発時から遠隔転移を有する場合、化学放射線療法後の再発例に考慮し得る。そもそも高齢者食道扁平上皮癌に対して無治療と比較し、化学療法単独療法が生存期間を延長したという明確なエビデンスはないが、実地臨床では 5-FU+シスプラチン（FP 療法）が最も汎用されている[1,2]。化学療法単独で治療する場合の FP 療法の用量は、海外では 5-FU750～1000mg/m^2 day1-4, シスプラチン 75～100mg/m^2 day1, 3 週ごとが用いられ、日本では 5-FU 800mg/m^2 day1-5, シスプラチン 80mg/m^2 day1, 3 週ごとが臨床試験で採用されている。臨床試験における適格年齢の上限は、70～75 歳としているものが多い。食道・胃・食道胃接合部を含む腺癌を対象に欧州で行われた臨床試験の結果では、5FU と併用するプラチナ製剤は、65 歳以上の高齢者において有効性および安全性の両面からシスプラチンよりオキサリプラチンが優れていた[3]。日本では食道癌にオキサリプラチンは保険承認されておらず、また本邦扁平上皮癌例に対する本剤の有効性は不明である。2019 年 4 月 22 日に社会保険診療報酬支払基金より、FOLFOX 療法を食道癌に投与した場合、原則として審査上認めるとの発表があった[4]。日本においても FOLFOX 療法が実施可能となったことから、高齢者を含む食道扁平上皮癌へのさらなる治療開発が期待される。

また、2 次治療としてのドセタキセル 70mg/m^2, day1, 3 週ごとや、パクリタキセル 100mg/m^2 day1,8,15,22,29,36, 7 週ごとも、単群の第 II 相試験ではあるが有効性が報告されている[5,6]。ドセタキセルの試験では年齢中央値 64 歳（範囲 46-73 歳)、パクリタキセルの試験では年齢中央値 65 歳（範囲 47-76 歳)であった。年齢別の有効性や安全性の情報がないため、高齢者にこれらの治療を実施する場合には、安全面ではリスク増大の可能性があること、そして減量の場合は効果を損なう可能性があることなども含め十分な臨床的検討及び患者説明（IC）のうえで総合的に判断する必要がある。日本のがん専門施設における実地臨床の報告からは、パクリタキセルやドセタキセルの減量や休薬スケジュールの変更により、65 歳以上が約 50%含まれた治療コホートで、Grade 3/4 の血液毒性はドセタキセル群 47%、パクリタキセル群 21% (p<0.005)、発熱性好中球減少症はそれぞれ 21%と 5%であったとの報告がある[7]。高齢者では症例ごとの適切な減量、休薬の確保により、治療効果が得られる可能性はあるものの、若年者より有害事象発現の割合とその程度はより高度となり易いため、適応には慎重な対応が求められる。

文献

1） Bleiberg H, et al. : Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer. 1997 ; 33 : 1216-1220.

2） Lorenzen S, et al : Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol. 2009 ; 20 : 1667-1673.

3） Al-Batran SE, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the Arbeitsgemerineschaft Internistische Oncologie. J Clin Oncol. 2008; 26: 1435-1442.

4） 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて、保医発 0422 第 1 号 平成 31 年 4 月 22 日、厚生労働省保険局医療課通知

5） Muro K, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. Ann Oncol. 2005; 15: 955-959.

6） Kato K, et al. A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2011; 67: 1265-1272.

7） Mizota A, et al. A retrospective comparison of docetaxel and paclitaxel for patients with advanced or recurrent esophageal cancer who previously received platinum-based chemotherapy. Oncology. 2011; 81: 237-242.

第 10 章-5　高齢の消化管癌患者の治療

5-2　胃

外科治療

Q1　高齢者の胃癌の標準外科治療の適応/条件は何か？

A1　十分なエビデンスはないが,実年齢ではなく,実際の生理的機能が十分に保てていることが手術施行の条件である.

【解説】

高齢者胃癌に対する標準外科治療やその適応については単一施設や少数例での報告はあるものの,術前評価の指標も明確なものがなく,臨床試験によっては年齢を理由に対象から除外されている場合もあり,十分なエビデンスが存在しない。

我が国の National Clinical Database（NCD）の統計によれば 2016 年における胃癌手術の年齢別の分布は、胃切除術では 60 歳未満 14.5%、60～65 歳 10.4%、65～70 歳 18.5%、70～75 歳 17.6%、75～80 歳 17.4%、80 歳以上 21.4%であり、胃全摘では 60 歳未満 12.6%、60～65 歳 10.3%、65～70 歳 19.6%、70～75 歳 19.5%、75～80 歳 19.0%、80 歳以上 19.0%である。胃切除・胃全摘共に 70 歳以上で 50%を超えており、80 歳以上でも約 20%の割合を占めている [1]。高齢化に伴い、この割合はさらに上昇とすると考えられる。

胃癌手術が他臓器手術に比して最も異なる点は術後に経口摂取量が減少する症例が多く、それに伴って栄養状態が悪化しやすい。そのため、全身状態や栄養状態を含めた術前評価がより重要となる。現在、術前のリスク評価に関しては Performance Status（PS）や米国麻酔学会による physical status classification（ASA-PS）が使用されている。これらは身体的な指標であり、必ずしも患者の実情を反映しているとは言いがたく、診察時の印象や問診が PS や ASA-PS といった指標よりも術式決定に有用であると感じている経験がある外科医も多いと考えられる。近年では胃切除術に対して POSSUM や E-PASS スコアを用いてリスク評価が有用であるという報告も認める [2]。しかし、必要な項目が多いためスコアをつける手続きがやや煩雑であるという欠点もある。また、同年齢であっても生活習慣によって、実際の生理的機能は症例に応じて異なるため身体的指標のみならず、精神面や社会的背景も含んだより高齢者に照準を合わせた客観的評価を行う方法を確立すべきと考えられる。

胃癌手術においては術後合併症が予後を増悪させることが知られている [3]。また、高齢者に対する胃切除は若年者と比較して体重減少が多いとの報告も認める [4]。一般的に高齢者の方が合併症リスクは高いと考えられる。そのため、高齢者胃癌対する手術は合併症を回避するために必要に応じて郭清範囲の縮小や胃温存、バイパス手術等も考慮すべきとの報告もある [5]。

高齢者に対する腹腔鏡下手術は内視鏡外科診療ガイドラインでは「高齢者に対する腹腔鏡手術の合併症の発生率は開腹手術と同等であり、高齢者も腹腔鏡下手術の適応となる」と記載されているものの、胃癌手術においては大規模な前向き研究は不十分である。本邦で報告されている単一施設における報告では,高齢者胃癌において、腹腔鏡下胃切除術と開腹胃切除術を比較した検討では、PS0 や 1 に限定した症例ではあるものの、腹腔鏡手術群の方が呼吸器関連合併症をはじめとした合併症の割合が低いとの報告もある[6]。また、若年者と高齢者の比較においても早期胃癌（75 歳以上）に対する腹腔鏡胃切除術は呼吸器関連合併症などを含めた総合併症は高齢者で増加するものの、Clavien-DindoⅢa 以上の合併症は増加しないとの報告もある[7]。腹腔鏡下胃全摘術についても、同様に呼吸器関連合併症が増加するものの、それ以外の手術合併症は増加しないという報告を認める[8][9]。腹腔鏡下胃切除術、腹腔鏡下胃全摘術共に、高齢者に対する術後管理を行う際には手技に習熟した施設において、呼吸器合併症に留意すれば施行可能と考えられる。

ロボット支援下胃切除術については本邦では 2018 年 4 月に保険収載がなされたばかりであり,我が国での長期成績は明らかではない。しかし、他国においては腹腔鏡下手術と比較して手術時間は延長するが合併症自体は増加しないという報告を認め[10]、今後ロボット支援手術の高齢者手術への有効性を検討していく必要がある。

術前状態に応じて開腹手術、腹腔鏡手術、ロボット支援といったアプローチの方法、胃の切除範囲、郭清の範囲といった具体的な術式を術前の評価に応じてどのように決定していくべきかが今後の検討課題である。

文献

1) Kakeji Y, et al. National Clinical Database. Surgical outcomes in gastroenterological surgery in Japan: Report of National Clinical database 2011-2016. Ann Gastroenterol Surg. 2017;2:37-54
2) 松谷 毅, 他. 高齢者胃癌に対する腹腔鏡補助下胃切除術の臨床的リスク評価 POSSUM と E-PASS スコアでの検討-.日外科系連会誌 2016;41:559-566
3) Tokunaga M, et al. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2013; 20:1575-1583.
4) Aoyama T, et al. Comparison of weight and body composition after gastrectomy between elderly and non-elderly patients with gastric cancer. In Vivo. 2019;33:221-227.
5) 柴崎 晋, 他.【高齢者における外科治療の意義と限界】上部消化管のハイリスク癌における外科の考え方について教えてください Geriatr Med 2018;56:357-360

6) 安田篤，他.80 歳以上の超高齢者に対する腹腔鏡補助下胃切除術の安全性と有用性の検討 日内視鏡外会誌 2013;18:657-664
7) 渡邊 将広，他.75 歳以上高齢者胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術の短中期成績 日消外会誌 2016;49:953-962
8) Mikami J, et al. Postoperative gastrectomy outcomes in octogenarians with gastric cancer. Surg Today. 2015 ;45:1134-1138.
9) 荻野 利達，他.80 歳以上の高齢者における腹腔鏡下胃全摘術の安全性に関する検討 日内視鏡外会誌 22015;20:585-589
10) Okumura N, et al. Robotic gastrectomy for elderly gastric cancer patients: comparisons with robotic gastrectomy in younger patients and laparoscopic gastrectomy in the elderly. Gastric Cancer.2016 ;19:1125-1134.

Q2 高齢者の胃癌の標準外科治療の治療成績はどうか？

A2 85 歳未満では全年齢と遜色ない成績が小規模な検討で報告されている。

【解説】

高齢者の癌手術を行うにあたり、癌による余命だけでなく自然経過による余命が問題になる。厚生労働省から発表された平成 29 年の 80 歳時の平均余命は男性で 9 年、女性で 11.8 年、90 歳時の平均余命は男性で 4.3 年、女性で 5.6 年であった [1]。胃癌の場合、術後 5 年生存を目標と考えると 90 歳であっても 5 年近い余命が期待できるため、胃癌手術を行う意義があると考えられる。

老年医学では 75 歳以上を後期高齢者、85 歳以上を超高齢者としているが、胃癌手術に関して、年齢区分・ADL(Activities of Daily Living)や併存症の状況などコンセンサスを得られた評価方法がまだ無い。このため発表されている文献も年齢区分や ADL などの様々な評価方法で検討が行われている。また、患者の通院困難に伴い十分なフォローアップができない症例が増加する問題があった。ここでは医学中央雑誌で 2015 年から 2019 年 3 月まで“高齢者”“胃癌“をキーワードに検索した文献ならびに内視鏡外科学会のアンケート [2]を元に述べる。

NCD データベースでは、2016 年の幽門側胃切除術を受けた患者は 36,852 例で、このうち 75 歳以上は 39%と高齢者が約 4 割を占めていた。高齢者だけの合併症発生率は発表されていないが、全年齢での合併症発生率は 6.3%、術後 30 日死亡率 0.7%、手術関連死亡率は 1.3%であった。胃全摘術では症例数は 17,670 例で 75 歳以上が 38%と年齢構成は幽門側胃切除術とほぼ同様の割合であった。胃全摘における全年齢での合併症発生率は 10.4%、術後 30 日死亡率 1.0%　手術関連死亡率は 1.9%であった [3]。年齢別のデータは示されていないが、日本内視鏡外科学会アンケートでは 2017 年の幽門側胃切除術は 7,532 例、発生した全合併症は 23.9%、うち膵炎・膵液瘻が 4.5%と最も多く、縫合不全が 3.3%、膿瘍が 3.1%、呼吸器関連は 2.5%であった。胃全摘術は 1,567 例で、発生した全合併症は 40.6%、うち縫合不全が 9.5%、膵炎が 5.9%、膿瘍が 4.5%、呼吸器関連は 4.3%であった [3]。

75 歳以上の胃切除術の後ろ向き検討で高齢者は術後肺炎など合併症の可能性が高まるとされているが、全合併症発生の割合は 20.5%、肺炎の発生が 12.8%とされており、全年齢のデータと比較して許容できるものと考えられた [4,5,6]。予後について早期癌のみの検討では DFS が 100%近くと良好であったが、進行癌も含めた検討の OS では 67～86%と低下がある [4,5,6]。80 歳以上の検討では検討した症例は様々であるが、全合併症の発生率が 19.5～36.2%、肺炎の発生率が 12.9%と報告されている [7,8,9,10]。生存率を検討した報告は少ないが、StageⅢ，Ⅳの症例が 23%を占める報告で 3 年 OS が 83.6%とされている [10]。高齢者であっても肺炎など合併症に注意すると手術適応があるとされており、80 歳以上、特に術前呼吸機能が低下している症例で術前呼吸器リハビリテーションを勧めている [7]。

85 歳以上の検討では Clavien-Dindo 分類Ⅱ以上の全合併症発生が 35%～38.5%と 80 歳以上の検討より高い傾向があった。生存率の検討は報告によって差があるが、5 年 OS は 21.6%～49.5%とされている [11,12,13]。しかし死因のうち、他病死が約半数あるとされている。このように合併症・生存率に関して年齢が上昇するごとに悪化することがわかる。このため平均余命と ADL の観点から 85 歳以上の胃癌手術の適応を慎重にする意見もある [13]。

腹腔鏡下手術については内視鏡外科治療ガイドラインで高齢者胃癌の合併症の発生率は開腹手術と同等であり、高齢者も腹腔鏡下手術の適応となるとされている。前述の合併症・生存率を検討した報告でも腹腔鏡下手術が含まれており、腹腔鏡下手術だけの治療成績を発表した報告も多いため、腹腔鏡下手術も適応があると考えられる。

縮小手術についてついても少ないが検討されており、80 歳以上の胃切除症例でリンパ節郭清を限定的に行っても DFS に影響しないとする報告、早期癌に限定すると局所切除も OS は標準切除術と大きく変わらないとする報告がある。しかし、いずれも症例数が少なく他の症例も併せての小規模な検討であった [6,14]。

高齢者胃癌に対する外科治療の成績を検討するにあたり、まず患者のリスクを共通した評価方法で把握することが高齢化社会がさらに進む本邦で必要であると考えた。

文献

1) 厚生労働省　平成 29 年簡易生命表 https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life17/dl/life17-02.pdf
2) 内視鏡外科手術に関するアンケート調査－第 14 回集計結果報告-日鏡外会誌　2018；23:727-890
3) Kakeji Y, et. al. Surgical outcomes in gastroenterological surgery in Japan: Report of National Clinical database 2011–2016. Ann Gastroenterol Surg. 2018；2:37–54,
4) Suzuki S, et. al.胃癌高齢患者における根治的胃切除後の肺炎が長期予後に及ぼす影響 (Long-term impact of postoperative pneumonia after curative gastrectomy for elderly gastric cancer patients) Ann Gastroenterol Surg 2018；2: 72-78
5) 渡邊 将広,他. 75 歳以上高齢者胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術の短中期成績　日消外会誌 49 2016;953-962
6) 首藤 潔彦,他. 高齢者早期胃癌における外科的局所療法の可能性　癌と化学療法 2018;45 1824-1826
7) 安田　篤,他. 80 歳以上の超高齢者に対する腹腔鏡補助下胃切除術の安全性と有用性の検討　日鏡外会誌 2013;18:657-664

8） 荻野 利達, 他. 80 歳以上の高齢者における腹腔鏡下胃全摘術の安全性に関する検討 日鏡外会誌　2015;20:585-589
9） Mikami J, et. al. 80 歳代の胃癌患者における胃切除術後の転帰(Postoperative gastrectomy outcomes in octogenarians with gastric cancer) Surgery Today 2015;45:1134-1138
10） 中尾　英一郎,他. 80 歳以上胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術後の成績.日臨外会誌 2019;80:474-479
11） 長澤 伸介, 他. 85 歳以上の高齢者における胃切除後の合併症評価　Clavien-Dindo 分類を用いた評価　癌と化学療法 2016 ;12, 1505-1507
12） 宇高 徹総,他.　85 歳以上超高齢者胃癌手術症例の検討.日外連会誌　2018;43:1-7
13） 滝口 伸浩,他.　85 歳以上胃癌症例に対する外科的、内視鏡的治療の現況.癌と化学療法 2016;43: 1508-1511
14） Yoshikawa K, et al.高齢胃癌患者における限局リンパ節郭清(Limited lymph node dissection in elderly patients with gastric cancer) J Med Investigat 2016;63: 91-95

第 10 章-5　高齢の消化管癌患者の治療

5-2　胃

薬物療法

Q1　**高齢者の胃癌の標準がん薬物療法の適応/条件は、治療成績はどうか？**

A1　**高齢者であっても fit な患者の 1 次から 3 次治療までの標準治療の成績は、非高齢者と比較して遜色はない。しかし CGA などを用いた vulnerable な患者の評価の有用性については前向きの研究成績は示されていない。**

【解説】

切除不能進行再発胃癌においては、標準がん薬物療法として~~は~~初回化学療法ではフッ化ピリミジン+プラチナ製剤(または白金製剤)（HER2 陽性例ではさらにトラスツズマブを追加）療法、2 次治療はラムシルマブ+パクリタキセル療法、3 次治療でニボルマブ単独療法が最も推奨されるレジメンである[1)]。いずれのレジメンも、高齢者と非高齢者とのサブグループ解析から年齢による治療成績への影響は認められず、臨床試験で適格となる fit な患者においては適応といえる[2-6)]。 ただし、これらの検討では高齢の定義が 60 歳以上から 75 歳以上と一定ではない点に注意を要する。

シスプラチンを含むレジメンでは、高齢者で重篤な有害事象の頻度が増すことが報告されている[7)]。 SPIRITS 試験での SP 療法(S-1+シスプラチン)では S-1 単剤に対する OS の HR は、70 歳以上で 0.95 (95% C.I：0.71-1.27）であり、シスプラチンの上乗せ効果は殆ど認められていない。[2)] これは、高齢者における S-1 単剤と SP 療法を後方視的に比較した検討でも同様であった。[8)] 一方、G-SOX 試験における SOX 群(S-1+オキサリプラチン)において Grade 3 以上の副作用発現率は、70 歳以上の高齢者（n=114）対非高齢者(n=224）では、好中球減少（25.4% vs. 16.5%），血小板減少（12.3% vs. 8.9%), 発熱性好中球減少症（1.8% vs. 0.4%), 下痢（8.8% vs. 4.0%), 悪心（4.4% vs. 3.6%), 倦怠感（10.5% vs. 4.5%）と報告され、70 歳以上の高齢者で頻度はやや高いものの十分に耐容可能であると考えられる。高齢者群の治療成績は、OS：17.5 か月（95% C.I：14.3-19.2), PFS：5.7 か月（95% C.I：14.3-19.2)であり、全体（OS：14.1 か月, PFS：5.5 か月）と比較して遜色ない結果が報告されている[3)]。よって fit な高齢者においては、オキサリプラチン併用療法が推奨される。併用療法の適応に懸念がある患者においては、初回化学療法として capecitabine や S-1 単剤療法で比較的良好な成績が報告されており、治療オプションになりうる[8)]。2017 年以降、胃癌を対象とした mFOLFOX が認められており[1)]、経口不能や腎機能低下により Capecitabine, S-1 やシスプラチンの使用が困難である場合にも選択肢となりうる。

HER2 陽性胃癌におけるトラスツズマブの生存への上乗せ効果（HR：0.66, 0.49-0.88）も 60 歳以上のサブグループでも示されている[4)]。 高齢者では、心血管系の併存疾

患の懸念は増すものの ToGA 試験のデータではトラスツズマブ投与群全体で心血管系の有害事象の頻度は極めて低く（1%未満）[4]、高齢だけを理由にトラスツズマブ投与を控える理由は見当たらない。トラスツズマブとオキサリプラチンレジメンとの併用療法の有効性と安全性も報告されている[9]。2 次治療のラムシルマブ+パクリタキセル療法に関しては、RAINBOW 試験のサブ解析では、65 歳未満のサブグループではラムシルマブの上乗せ効果は示されているものの、65 歳以上 70 歳未満で HR 0.88 (95% C.I：0.66–1.18)、 70 歳以上 75 歳未満で HR 0.88 (95% C.I：0.60–1.28) と報告されており、ラムシルマブの上乗せ効果は全体よりやや劣っている[5]。さらにサブグループ解析の結果ながら、ラムシルマブ併用により Grade 3 以上の高血圧（14% vs. 2%），倦怠感（12% vs. 5%), 好中球減少 (41% vs. 19%) の頻度が高まることから、リスク・ベネフィットバランスを考慮したより慎重な適応の評価が求められる。3 次治療のニボルマブ単独療法については、ATTRACTION-2 試験のサブグループ解析において、65 歳以上で nivolumab 群の placebo 群に対する OS の HR：0.53（95% C.I：0.38–0.74）で、65 歳未満のサブグループの HR：0.76（95% C.I：0.58–1.00）と比較して良好であった[6]。TCGA による胃癌分子分類においても、免疫チェックポイント阻害薬の効果が高いと考えられる MSI-H は他の分子タイプと比較して高齢者の割合が高かった[10]。従って高齢者においても免疫チェックポイント阻害薬は重要な治療選択肢である。

脆弱性（vulnerability）の評価は、臨床上最も重要かつ困難な点で、Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) などを用いた高齢者機能評価が推奨されている[11]。しかし、これまでの胃癌化学療法の臨床試験では CGA による前向き評価は行われておらず、有用性は不明である[7]。 よって高齢者を対象とした前向き試験での検討が待たれる。また社会経済的側面、心身の状態に配慮した治療適応の意思決定支援についても十分なデータがない。腫瘍による通過障害や腹水貯留による経口摂取困難、イレウスなど消化管癌特有の問題も含めた上で、どのような意思決定支援が有効であるかは今後の検討が必要である。

上述のように、高齢者であっても臨床試験の適格基準を満たす患者の中には、fit であれば非高齢者と同等の治療成績が示されているが、中には vulnerable な患者が一部含まれ、毒性が強く発現する症例がある。一方で、強度を落とした単剤治療で比較的良好な治療成績を示す報告もあるため、治療決定においてはより慎重な判断を求められる。

文献

1) 日本胃癌学会編. 胃癌診療ガイドライン（医師用）第 4 版, 金原出版, 2018 年
2) Koizumi W, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for the first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial); a phase Ⅲ trial. Lancet Oncol. 2008: 9: 215-221
3) Bando H, et al. Efficacy and safety of S-1 and oxaliplatin combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer. 2016;19: 919-926
4) Bang YJ, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010; 376: 687-697
5) Muro K, et al. Age does not influence efficacy of ramucirumab in advanced gastric cancer: Subgroup analyses of REGARD and RAINBOW. J Gastroenterol Hepatol. 2018; 33: 814-824

   Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology
6) Kang Y. K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017; 390: 2461-2471
7) Matthaiou, C. and D. Papamichael. Management of gastric cancer in older adults. J Geriatr Oncol. 2017; 8:403-406
8) Makiyama A, et al. First‐line chemotherapy with S‐1 alone or S‐1 plus cisplatin for elderly patients with advanced gastric cancer: a multicenter propensity score matched study. Gastr Cancer 2018; 21:792–801
9) Takahari D, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab with S-1 plus oxaliplatin for chemotherapy-naïve, HER2-positive advanced gastric cancer. Gastr Cancer. 2019 May 1. [Epub ahead of print]
10) Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014; 513: 202-209
11) Mohile SG, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. J Clin Oncol. 2018; 36:2326-2347

Q2 高齢者胃癌術後アジュバント療法は有用か？

A2 全身状態が良好な高齢者に対する術後アジュバント療法は有用な可能性がある。全身状態が不良な高齢者に対する安全性・有用性は明らかではない。

【解説】

高齢胃癌患者に対しては、腫瘍学的に手術適応があり耐術性があれば日常診療では手術を行っている が、そのような患者に対する術後補助化学療法のエビデンスはない。根治的な胃切除術 を施行された患者で pStage II/III と診断された場合には、S-1 による術後 1 年間の内服治療が標準治療とされている(ACTS-GC 試験)[1]。しかし胃癌治療ガイドラインで推奨される病期別標準治療は非高齢者を対象として 確立されたものであり、高齢者を対象としたものではない。実際、ACTS-GC 試験では 81 歳以上はその対象か ら除外されていた。このため 81 歳以上の高齢者における S-1 による術後補助化学療法の忍容性や安全性、 有効性は明らかではない。ACTS-GC 試験の結果を「80 歳」の患者に適用して 良いか否かも明らかではない[2]。

胃切除術後には、手術侵襲や胃の喪失によって低栄養状態を来しやすい。特に高齢者では顕著な低栄養 状態により全身状態が不安定となる患者が多く高齢者では標準治療である S-1 術後補助化学療法をそのまま行うことが困難である。このことから、80 歳以上の高齢者においては ACTS-GC 試験で規定される S-1 術後補助化学療法を行ったとしても、コンプライアンスを保つことは困難であると考えられる。高齢者では、S-1 術後補助化学療法のコ ンプライアンスが低下することにより、治療効果が低下している可能性が示唆される[3]。

以上より S-1 術後補助化学療法を受けることができると思われる高齢者は、S-1 術後補助化学療法を実施することが推奨されるが、術後補助化学療法を受けることが不適切であると考えられる高齢者は補助療法を実施しない、ということを、それぞれ臨床的な判断や高齢者機能評価などを用いて「総合的に」判断することが必要である。しかし実際には投与量や治療変更規準に特別な配慮 を加える指標がないことから、この対象を明確にするための臨床試験が必要である[4]。

文献

1) Sakuramoto S, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007; 357:1810-1820.
2) Sasako M, et. al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J Clin Oncol. 2011; 20;29:4387-93.
3) Tanahashi T, et. al.Questionnaire survey on adjuvant chemotherapy for elderly patients after gastrectomy indicates their vulnelabilities.
Gastric Cancer. 2019; 22:130-137.
4) Mizutani T, et al. A phase III trial to confirm modified S-1 adjuvant chemotherapy for pathological stage II/III vulnerable elderly gastric cancer patients who underwent gastric resection (JCOG1507, BIRDIE). Jpn J Clin Oncol. 2018; 48:1101-1104.

Q3 高齢者の進行・再発胃癌の second, third line がん薬物療法は有用か？

A3 有用であるが、全身状態を考慮する必要がある。

【解説】

高齢者の進行・再発胃癌における一次治療で、白金製剤の併用は有害事象の観点から、シスプラチンよりオキサリプラチンの併用を推奨するとされている（JSMO 高齢患者のがん薬物療法ガイドライン CQ4: 弱く推奨，エビデンスレベル C）．G-SOX 試験を 70 歳未満と 70 歳以上にわけたサブ解析[1]や WJOG グループのランダム化試験など、高齢者における一次治療の検討が行われている。

今回、二次治療のパクリタキセル・ラムシルマブ併用療法，三次治療のニボルマブ療法のそれぞれにおいて高齢者に関する文献を検討した。

Muro らは REGARD 試験と RAINBOW 試験のサブグループ解析を行い、パクリタキセル・ラムシルマブ併用療法、ラムシルマブ単独療法における年齢に関する検討を報告している[2]。各試験の対象患者は PS 0-1 で、年齢中央値はそれぞれ REGARD 試験; 60 歳（51-71 歳）、RAINBOW 試験; 61 歳（24-84 歳）であった。患者を 45 歳以下、65 歳未満、65 歳以上、0 歳以上、75 歳以上にわけて OS、PFS、安全性について検討した。OS に関しては、REGARD 試験; 45 歳以下 HR 0.59、65 歳未満 HR 0.80、 65 歳以上 HR 0.72、 70 歳以上 HR 0.73、75 歳以上 HR 0.59、RAINBOW 試験; 45 歳以下 HR 0.56、65 歳未満 HR 0.78、65 歳以上 HR 0.88、70 歳以上 HR 0.88、75 歳以上 HR 0.97 という結果であり、PFS も同様に、高齢者でも全体集団と同様の効果を期待できる結果であった。また、65 歳以上の患者において、より Grade3 以上の好中球減少の割合が上昇するが、ラムシルマブ併用群と非併用群での差は認めなかった。

三次治療に関して、ATTRACTION-2 試験の対象は 20 歳以上の PS 0-1 であったため、65 歳以上の割合は全体で 29.6%(146/493)、日本人のサブグループ解析では 57.5%(130/226)を占めていた[3,4]。それぞれにおいて年齢別の詳細な検討が行われたわけではないが、全体の解析では 65 歳未満の HR 0.76 に対して 65 歳以上では HR 0.53 という結果であり、65 歳以上の高齢者においても全体集団と同様の効果を期待できる結果であったといえる。また、免疫チェックポイント阻害薬の副作用として免疫関連有害事象(irAEs: immune-related adverse events)がみられ、肺癌では年齢による副作用発症率の検討がなされていたが、胃癌領域では検討されていなかった。

免疫チェックポイント阻害薬が登場する前の韓国での試験であるが、二次治療以降で BSC (Best Supportive Care)単独と BSC＋salvage chemotherapy (ドセタキセルもしくはイリノテカン)の第Ⅲ相ランダム化試験が行われた[5]。対象は PS 0-1 のフッ化ピリミジン系と白金製剤の両方を含む一次または二次治療を終了した患者で、年齢中央値が全体で 56 歳[31-83]と上記の日本人データよりも若く、OS 中央値が BSC 群 3.8 ヶ月に対して化学療

法群 5.3 ヶ月(HR 0.657, p=0.007)と化学療法群の優越性が示された。年齢によるサブグループ解析では、化学療法群は 56 歳以下で HR 0.713、56 歳以上では HR 0.572 と年齢によらず生存期間延長効果を認めた。なお、化学療法の内訳としてドセタキセルとイリノテカンの間に差はなかった。

65 歳以上の胃癌患者を対象とした術前、術後補助、進行がんに対する化学療法をまとめたレビュー[6] によると、いずれの化学療法も、毒性を考慮して fit な高齢者に対して治療を行うことを推奨している。こういったランダム化試験への高齢者の参加は、併存疾患や服薬状況、PS、家庭・通院環境など様々な観点から試験責任医師の躊躇が働いたり、家族の反対や患者同意が得られにくいといった問題がありエビデンスの構築が困難である。しかし、実際には 65 歳以上の高齢者、ひいては後期高齢者に対して薬物療法を行う場面も多く、fit な高齢者であるかどうか、症例ごとに検討することが重要である。

文献

1) Bando, H, et al. Efficacy and safety of S-1 and oxaliplatin combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer. 2016; 19: 919-926.
2) Muro, K, et al. Age does not influence efficacy of ramucirumab in advanced gastric cancer: Subgroup analyses of REGARD and RAINBOW. J Gastroenterol Hepatol. 2018; 33: 814-824.
3) Kang, Y. K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017; 390: 2461-2471.
4) Kato, K, et al. A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2). Gastric Cancer. 2019; 22: 344-354.
5) Kang, J. H, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol. 2012; 30: 1513-1518.
6) Matthaiou, C. and D. Papamichael. Management of gastric cancer in older adults. J Geriatr Oncol. 2017; 8: 403-406.

第 10 章-5　高齢の消化管癌患者の治療

5-3　大腸（結腸・直腸）

外科治療

Q1　高齢者の大腸癌の標準外科治療の適応/条件は何か？

A1　主要臓器機能および高齢者総合機能評価(Comprehensive geriatric assessment：CGA)を行い、リスクよりメリットが大きいと考えられること

【解説】

大腸癌による病態は、原発巣の部位や進行度によって様々である。無症状のものから腸閉塞や腸穿孔を呈するものまであるため重症度や緊急度も異なるが、癌の発生部位や進行度により手術の難易度も異なる。手術手技や周術期管理の向上により，高齢者に対する癌の外科的治療が低侵襲かつ安全に行われるようになってきたものの、年齢や Performance status のみで適応を判断することはできない。主要臓器機能評価および高齢者の生活機能の側面から評価する高齢者総合機能評価(Comprehensive Geriatric Assessment: CGA)が大腸癌手術における合併症発現や予後の予測に有用と報告されている[1-5]。CGA は手術因子に依らないため術前に評価可能であり、ハイリスク患者の選定や周術期管理に有用である。Kristjansson らによると、ASA 分類、年齢は高齢者大腸癌手術における生命を脅かすような術後合併症の予測因子ではなかったが、CAG の frail・Tumor location(結腸／直腸)・術式（開腹／腹腔鏡）は独立した術後合併症の予測因子であった[1]。術後合併症や QOL の低下などのリスクと、症状や予後の改善などのメリットを比較して手術適応を決定すべきである。

文献

1) Kristjansson, S. R. et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. Crit Rev Oncol/Hematol 2017;76:208-217
2) Mokutani, Y. et al. Prediction of postoperative complications following elective surgery in elderly patients with colorectal cancer using the comprehensive geriatric assessment. Digest Surg 2016; 33, 470-477
3) Kristjansson, S. R. et al. Which elements of a comprehensive geriatric assessment (CGA) predict post-operative complications and early mortality after colorectal cancer surgery? J Geriatr Oncol 2010;57-65
4) Lee, Y. H. et al. Use of a comprehensive geriatric assessment to predict short-term postoperative outcome in elderly patients with colorectal cancer. Ann Coloproctol 32, 2016; 161

5) Feng, M. A. et al. Geriatric assessment in surgical oncology: a systematic review. J Surg Res 2015;193:265-272

Q2 高齢者の大腸癌の標準外科治療の治療成績はどうか？

A2 高齢者の大腸がんの標準外科治療では、非高齢者と比較して術後死亡率・合併症の頻度は増加するが、癌特異的生存率は同等と考えられる。

【解説】

Simmonds らによる 34,194 例の解析によると、大腸癌の術後 30 日間の死亡率は年齢とともに増加を認め、85 歳以上では 65 歳以下と比べ 6.2 倍であった。術後の合併症に関しては、高齢者において肺炎・心血管系・脳血管系・血栓症の合併症が有意に多いが、縫合不全に有意差を認めなかった。全生存率は高齢者で低下するものの、癌特異的生存率は他の群とほぼ同等であった [1)]。

Neuman らによる 31,574 例の解析によると、80 歳以上の大腸癌症例において切除例は非切除例と比較し 1 年生存率が良好であった [2)]。Seishima らによるメタアナリシスでは、70,946 例の高齢者の開腹もしくは腹腔鏡下の大腸癌手術症例の解析を行い、腹腔鏡手術群の術後合併症および死亡率が有意に少なく、高齢者における腹腔鏡下手術が許容されることを報告している [3)]。

癌治療という観点において，安全に手術を行うことができれば非高齢者と同等の成績が期待できるため、術前評価の結果によって根治手術を検討すべきと考えられる。

文献

1) Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. Lancet 2000;356:968-974.
2) Neuman HB,et al. Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older: analysis of 31,574 patients in the SEER-Medicare database. Cancer. 2013;119:639-647
3) Seishima R, et al. Is laparoscopic colorectal surgery beneficial for elderly patients? A systematic review and meta-analysis. J Gastrointest Surg. 2015 ;19:756-765.

第 10 章-5　高齢の消化管癌患者の治療

5-3　大腸（結腸・直腸）

放射線治療

Q1　高齢者の大腸癌に対する放射線治療の適応/条件は何か？

A1

一般的に，大腸癌に対する標準治療において，放射線治療の役割は乏しい．局所進行下部直腸癌に対する，術前（化学）放射線治療は骨盤内再発の低減に寄与する．これら骨盤部への放射線治療は，照射中の体位保持が可能で，日々の照射が施行可能であれば，年齢でその適応を制限することはない．しかし、局所進行下部直腸癌に対する術前（化学）放射線治療は、手術を前提とした治療法であるため、手術適応の有無が最重要となる。

【解説】

大腸癌の根治治療における放射線治療の役割は乏しいため、骨盤内再発率の減少を目的とする、局所下部進行直腸癌に対する術前（化学）放射線治療について主に述べる。

切除可能な局所進行下部直腸癌に対し、臨床試験にて骨盤内再発率の低下が示された術前放射線治療は、骨盤部への 25Gy/5 回の照射単独[1-2]または、Fluoropyrimidine を併用した 45-50.4Gy/25-28 回の化学放射線治療[3-4]である。これら 2 つの治療法を、直接比較した大規模な臨床試験はないものの、複数の単施設の報告から、骨盤内再発率低減に対して、ほぼ同等の治療効果を示すと考えられている。しかし、後者の照射スケジュールの方が腫瘍に高線量が投与されることから、腫瘍縮小効果は前者と比べ高いと考えられている。骨盤部への放射線治療により、照射中及び照射終了後 2-3 週までに、下痢や膀胱炎症状が出現する可能性があるが、これらの有害事象の多くは食事や飲水の調整、止痢薬などで対処可能である。特に消化器症状を軽減するために、小腸の照射体積低減を目的とした腹臥位での照射や強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiotherapy: IMRT）が試みられている。これらの骨盤部への放射線治療は、照射中の体位保持が可能で、日々の照射が施行できれば、年齢でその適応が制限されることは一般的にはない。化学療法の投与が困難な症例には、照射単独の 25Gy/5 回照射が推奨される[5]。しかし、局所進行下部直腸癌に対する術前（化学）放射線治療は、手術を前提とした治療法であるため、手術適応の有無が最重要となる。手術が困難な場合、（化学）放射線治療のみでは根治困難であるが、腫瘍縮小や症状緩和を目的とした照射の適応はある。一般的に、緩和照射において年齢制限はないが、照射の目的や患者の状態を考慮して、照射範囲や線量を設定する。近年、臨床試験において、局所進行下部直腸癌に対して高線量を投与する根治的（化学）放射線治療の有効性が検討され、線量増加により臨床的完全奏効率が高まるとの報告がある。しかし、高齢者では、特に外照射と小線源治療を併用する高線量スケジュールにおい

て、消化管の有害事象が増加する可能性[6]が指摘されているため、50Gy を超える高線量の投与に関しては、その適応や照射範囲を熟考することが望ましい。

文献

1) Folkesson J, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol. 2005；23：5644-5650.
2) Kapiteijn E, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Eng J Med. 2001；345：638-646.
3) Gérard JP, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol. 2006；24：4620-4625.
4) Bosset JF, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Eng J Med. 2006；355：1114-1123.
5) Glynne-Jones R, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28: 22-40.
6) Rijkmans EC, et al. Evaluation of clinical and endoscopic toxicity after external beam radiotherapy and endorectal brachytherapy in elderly patients with rectal cancer treated in the HERBERT study. Radiother Oncol. 2018；126：417-423.

Q2 高齢者の大腸癌に対する放射線治療の治療成績はどうか？

A2

切除可能な局所進行下部直腸癌に対する術前（化学）放射線治療の有効性を検証した臨床試験では、参加適格条件として、年齢の上限が 75-80 歳に設定されていた。これらの臨床試験において、5 年全生存率は 60-70%、無病生存率は 60%程度と報告されているが、年齢別の治療成績や有害事象における subgroup 解析を行ったものはない。

直腸癌の手術 1 年後の死亡率は、75 歳以上の高齢者に多く、術後合併症が重篤化しやすく、死亡原因となりやすい。手術非適応の場合には、症状緩和や腫瘍縮小を目的とした放射線治療の適応となる。近年、高線量の投与により臨床的完全奏効率の上昇が報告されているが、標準治療ではなく、高線量の投与により高齢者で有害事象の増加が懸念されているため、照射野や線量の設定には十分な検討が必要である。

【解説】

前項と同様に、大腸癌の根治治療における放射線治療の役割は乏しいため、骨盤内再発率の減少を目的とする、局所進行下部直腸癌に対する術前（化学）放射線治療について主に述べる。

切除可能な局所進行下部直腸癌に対する術前（化学）放射線治療の有効性を検証した臨床試験では、参加適格条件として、年齢の上限が 75-80 歳に設定されていた。これらの臨床試験において、5 年全生存率は 60-70%、無病生存率は 60%程度と報告されているが、年齢別の治療成績や有害事象における subgroup 解析を行ったものはない。Netherlands Cancer Registry において、直腸癌（Stage I-III）の年齢別 5 年全生存率は、＜65 歳/65-74 歳/75-84 歳/≥85 歳で、それぞれ 82%/74%/56%/38%（p<0.0001）であった [1]（これらの症例では、75-84 歳/≥85 歳で、周術期に放射線治療を施行した症例を 75%/53%に含んでいる）。しかし、手術 1 年後の死亡率は、高齢者で高く、手術の 1 年後に生存していた患者数における相対的生存率は、全年齢層で差はなかった。さらに、術前の骨盤照射 25Gy/5 回の後に、Total mesorectal excision (TME)を施行する Dutch TME study と Dutch Comprehensive Cancer Centers South and West combined から、年齢別の術後の死亡率や合併症に関する報告がなされた [2]。75 歳を超えると、TME 後 30 日および 6 カ月の死亡率は上昇し、90 歳を超えると 40%程度にまで上昇する。そのため高齢者では、癌治療としての TME の利益は、術後の高い死亡率により損なわれる。さらに、術後合併症の発生は若年者と比較して、高い死亡率を引き起こす可能性が高い。術後の縫合不全は若年者、高齢者ともに 10%程度に発生しているのに対し、術後 6 カ月の死亡は、そのうちの若年者 8.2%、高齢者は 57.1%に発生する。高齢者において術後の合併症がより重症化し

やすく、死亡原因となりうる。高齢者に対する手術の是非は、併存疾患など個々の症例に応じ十分に検討し、決定すべきである。

術前化学放射線治療により病理学的完全奏効（pCR：pathological complete response）を認めた症例は、non pCR 症例と比較して予後良好であるが、その高い局所効果が必ずしも肛門温存に結びついていないと報告された[3]。Dutch trial の長期観察後の報告では、照射群で明らかに肛門機能が低下することが示され、便失禁や頻便など患者の QOL（quality of life）を低下させる[4]。肛門温存の手術が行われ、一時的人工肛門が造設された高齢者において、その 20%にその後、人工肛門閉鎖術が施行されなかったとの報告[5]もあるため、術式は熟慮すべきである。

手術を行わない場合には、症状緩和や腫瘍縮小や消失を目的として（化学）放射線治療が検討される。近年，高線量の投与により臨床的完全奏効率が上昇するとの報告があるが、高齢者には有害事象が高まる可能性も報告されており[6]、照射線量や範囲，照射方法に関しては十分な議論が必要である。

文献

1) Bos ACRK, et al. Postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer: The impact of age, time-trends and competing risks of dying. Eur J Surg Oncol. 2019 Apr 25. pii: S0748-7983(19)30412-30413.
2) Rutten HJ, et al. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. Lancet Oncol. 2008；9：494-501.
3) Bujko K, et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. Radiother Oncol. 2006；80：4-12.
4) Peeters KC, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. J Clin Oncol. 2005；23：6199-6206.
5) den Dulk M, et al. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. Lancet Oncol. 2007；8：297-303.
6) Rijkmans EC, et al. Evaluation of clinical and endoscopic toxicity after external beam radiotherapy and endorectal brachytherapy in elderly patients with rectal cancer treated in the HERBERT study. Radiother Oncol. 2018；126：417-423.

第 10 章-5　高齢の消化管癌患者の治療

5-3　大腸（結腸・直腸）

薬物療法

Q1　高齢者の大腸癌の標準がん薬物療法の適応/条件は何か？

A1　薬物療法の適応を暦年齢のみで規定することはできない。全身状態としては ECOG の performance status 0～2 が薬物療法の適応と考えられる。高齢者機能評価（Geriatric Assessment：GA）は適応を判断するための有用なツールとなる可能性がある。

【解説】

高齢大腸癌患者の薬物療法では、暦年齢のみで適応の可否を判断することはできない。大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版では「70 歳以上の高齢者に術後補助化学療法は推奨されるか？」という Clinical Question が設けられており、「performance status が良好で主要臓器機能が保たれており、化学療法に対してリスクとなるような基礎疾患や併存症がなければ、70 歳以上の高齢者にも、術後補助化学療法を行うことを強く推奨する（推奨度 1・エビデンスレベル A）」と記載されている [1]。オキサリプラチンを含んだ術後補助化学療法の第 III 相試験を統合したプール解析では、70 歳以上の高齢者でもオキサリプラチンの上乗せ効果を示した報告 [2]と、上乗せ効果が示されなかった報告 [3]があり、一貫した結果は得られていない。オキサリプラチンに関して大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版では、「適用は慎重に判断する必要がある」と記載されている。

一方、大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版では、切除不能進行大腸癌に対する薬物療法に関して高齢者に限定した記載はない。非高齢者も含めて、薬物療法を考慮する際には、薬物療法の適応となる fit 患者、薬物療法の適応に問題がある vulnerable 患者、薬物療法の適応とならない frail 患者に分けて考えることが記載されている [1]。しかし、これらのカテゴリーに分類するための明確な基準は現時点で定められてはいない。

高齢者機能評価（Geriatric Assessment：GA）は、大腸癌薬物療法の適応を考慮する際に有用なツールとなり得る。75 歳以上の未治療切除不能進行大腸癌患者 282 名を対象とし、フッ化ピリミジン系抗がん薬に対するイリノテカンの上乗せ効果を検討した第 III 相試験（FFCD 2001-02）の付随研究として、GA が毒性発現予測に有用か否かが検討された。この臨床試験に登録された患者全体の 44%にあたる 123 名の患者で GA データがとられており、毒性の評価項目は試験治療開始から 4 か月以内の①grade 3/4 の有害事象、②投与量 33%以上の減量、③予定外入院の 3 つが設定された。GA のうち、認知機能と手段的 ADL の低スコアが grade 3/4 の有害事象の予測因子となっており、認知機能と抑うつ状態の低スコアが予定外入院の予測因子となっていた。減量投与の必要性との関連性を示した GA 項目はなかった [4]。GA は、高齢者が抱える問題点を明らかにすることができること、治療効果予

測、有害事象予測、予後予測に有用となり得ることから（総論第 1 章-2 参照）、高齢大腸癌患者においても GA を行うことが勧められる。今後、病期、治療法ごとにどの GA ツールを用いるのが適切であるかを明らかにしていく研究が必要である。

文献

1) 大腸癌研究会・編．大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版．金原出版；2019.
2) Haller DG, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. Ann Oncol. 2015; 26:715-724.
3) McCleary NJ, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer：findings from the ACCENT database. J Clin Oncol. 2013; 31:2600-2606.
4) Aparicio T, et al. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: Ancillary results of FFCD 2001-02 Phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. J Clin Oncol. 2013; 31:1464-1470.

Q2 高齢者の大腸癌の標準がん薬物療法の治療成績はどうか？

A2 切除不能進行大腸癌患者に対する 1 次化学療法の臨床試験において、登録患者が高齢者に限定された試験、あるいは大部分を高齢者が占めた試験での PFS 中央値は 4.5～9.9 か月、OS 中央値は 10.1～25.0 か月と報告されている。

【解説】

高齢者のみを対象とした大規模臨床試験は少ない。FOCUS2 試験では、標準的化学療法の全量（full dose）投与が適切でないと判断された未治療切除不能進行大腸癌患者を対象とし、年齢の上限、下限は設けず、総数 459 名が登録された。年齢中央値は 74 歳であり、75 歳以上が 43%を占めていた。また、全体の 29%は ECOG performance status（PS） 2 の患者であった。A 群：simplified LV5FU2 療法、B 群：FOLFOX 療法、C 群：カペシタビン単独、D 群：CapeOX 療法の 4 群に割り付けられ、フッ化ピリミジン系抗がん薬、オキサリプラチンともに full dose の 80%が開始用量として設定された。PFS 中央値はフッ化ピリミジン系抗がん薬単独群（A 群+C 群）で 4.5 か月、オキサリプラチン併用群（B 群+D 群）で 5.8 か月であり、改善傾向は示唆されるものの有意差はなく、オキサリプラチンの上乗せ効果は認められなかった（HR 0.84, 95% CI 0.69–1.01, p=0.07）。OS 中央値も A 群で 10.1 か月、B 群で 10.7 か月、C 群で 11.0 か月、D 群で 12.4 か月であり、OS においてもフッ化ピリミジン系抗がん薬群に対するオキサリプラチンの上乗せ効果は認められなかった（HR 0.99, 95% CI 0.81–1.18, p=0.91）[1)]。

75 歳以上の未治療切除不能進行大腸癌患者を対象とし、フッ化ピリミジン系抗がん薬に対するイリノテカンの上乗せ効果を検討した第 III 相試験（FFCD 2001-2002）が施行された。登録患者 282 名における年齢中央値は 80.4 歳、80 歳以上は 53.9%であった。PFS 中央値はフッ化ピリミジン系抗がん薬群で 5.2 か月、イリノテカン併用群で 7.3 か月であり（HR 0.84, 95% CI 0.66–1.07, p=0.15）、OS 中央値はフッ化ピリミジン系抗がん薬群で 14.2 か月、イリノテカン併用群で 13.3 か月であった（HR 0.96, 95% CI 0.75–1.24, p=0.77）。PFS、OS ともにフッ化ピリミジン系抗がん薬群に対するイリノテカンの上乗せ効果は示されなかった[2)]。

AVEX 試験は 70 歳以上かつ PS 0～2 でオキサリプラチンとイリノテカンが適応とならないと判断された未治療切除不能進行大腸癌患者を対象とし、カペシタビン単独に対するベバシズマブの上乗せ効果が検討された第 III 相試験である。両群ともに年齢中央値は 76 歳であり、全体の 92%は ECOG PS 0～1 であった。PFS 中央値はカペシタビン単独群で 5.1 か月、ベバシズマブ併用群で 9.1 か月であり、ベバシズマブの上乗せ効果が示された（HR 0.53, 95% CI 0.41–0.69, p<0.0001）。OS 中央値はカペシタビン単独群で 16.8 か月、ベバシズマブ併用群で 20.7 か月だった（HR 0.79, 95% CI 0.57–1.09, p=0.18）[3)]。

BASIC 試験はわが国で行われた第 II 相試験であり、65 歳以上かつ ECOG PS 0～2 で FOLFOX 療法と FOLFIRI 療法が適応とならない測定可能病変を有する未治療切除不能進行大腸癌患者を対象とし、S-1＋ベバシズマブ療法の有効性および安全性が検討された。登録患者 56 名の年齢中央値は 75 歳であり、70 歳以上の患者が 88%、80 歳以上の患者が全体の 20%を占めていた。適格条件は ECOG PS 0～2 であったが、実際に登録された患者は全例 PS 0～1 であった。PFS 中央値は 9.9 か月、OS 中央値は 25.0 か月と良好な成績が報告されている [4]。

文献

1) Seymour MT, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. Lancet. 2011; 377:1749-1759.
2) Aparicio T, et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). Ann Oncol. 2016; 27:121-127.
3) Cunningham D, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14:1077-1085.
4) Yoshida M, et al. Combination chemotherapy with bevacizumab and S-1 for elderly patients with metastatic colorectal cancer (BASIC trial). Eur J Cancer. 2015; 51:935-941.

第 10 章-6　高齢の肝胆膵癌患者の治療

総論

Q1　**高齢者の肝臓・胆管・膵臓の加齢による生理学的な臓器機能低下はどの程度あるか?**

A1　**加齢とともに門脈血流 20－50%減少、肝臓の再生能低下、膵臓の萎縮がみられる。**

【解説】

肝臓は佐藤の報告[1,2]によると，日本人では70歳以降に肝重量および肝細胞数が急速に約29%減少することが示されている。
さらに、Zoliら[3]は超音波ドップラー法で門脈血流を測定し、40歳以下に比べ70歳以上では門脈血流が約20-50%有意に減少していると報告している。
また、高齢者の急性肝炎は、加齢に伴う肝再生の遅延および背景因子としての合併症の増加により、遅延化・重症化するものが多い[4]。慢性疾患による薬剤の長期服用、多種多剤併用、薬物代謝能の変化などが誘因となり、高齢者では薬剤性肝障害の発生頻度は高い[5]。

膵臓は加齢に伴い萎縮しやすい臓器であり、腺房細胞の減数、線維化、脂肪浸潤、導管上皮化生、小膵管の嚢胞状拡張、膵内動脈硬化などがみられる[6]ため、膵外分泌の予備能は加齢とともに低下すると考えられている。わが国の高齢者の糖尿病有病率は約15%、その数は300万人といわれ、全糖尿病患者の半数を高齢者が占めつつある現状である。今後、高齢化が進行するにつれて、この比率はさらに増加するものと思われる[7]。
また、高齢者の急性膵炎は胆石性と特発性が多く、自覚症状に乏しく、画像上、加齢に伴う膵萎縮のため腫大や内部像の判定に困難を要する場合があり、生体反応の低下のため他覚所見が軽度であること、併存疾患のため重症化しやすく回復が困難な為、重症化しやすい。

胆嚢は加齢とともにビリルビン系石が増加し石灰化をするものが増加することにより胆石保有率が増加する高齢者では約20%に達する。高齢者では胆管結石の頻度が増し、胆汁中細菌検出率も非高齢者と比べ高率であるため、自覚症状や訴えの乏しい高齢者において、無症状から突然胆道感染症の形で発症し、急激に重篤化する可能性が高い[8]。

肝細胞癌、膵癌、胆嚢癌・胆管癌の併存疾患である肝炎、膵炎、胆嚢炎・胆管炎は加齢とともに重篤化しやすいため、術後合併症の観点からも要注意である。

加齢による肝臓・膵臓・胆嚢胆道の生理学的変化

肝臓：肝血流量が20～50%減少、肝重量の減少 、門脈血流量の低下 、
アルブミン、コリンエステラーゼの合成能低下

膵臓：膵重量の減少、膵萎縮、線維化、膵内動脈硬化、外分泌機能
（アミラーゼ、リパーゼ）の低下

胆嚢・胆道：胆嚢萎縮、胆石の保有率の増加、胆汁中細菌検出率の増加

文献

1） 佐藤秩子：老化と肝・胆・膵．老化と疾患．1999；12：143-149
2） 佐藤秩子：加齢と消化器．Minophagen Med Rev．2001；46：265-277
3） Zoli M, Iervese T, et al.:Portal blood velocity and flow in aging man. Gerontology. 1989；35：61-65
4） 梶山梧郎：老年者の疾病・病態別の薬物療法，胆石・胆嚢炎．Geriatr Med（老年医学）. 1984；22：1798-1800
5） 鎌田武信、房本英之、他：老年の診療．井村裕夫ほか編　東京　中山書店；1995. p 170
6） 須田耕一，小松勝彦：膵の老化－膵の形態と機能．橋本啓祐編　東京：宇宙堂八木書店；1981. p92
7） 横野浩一：老年医学テキスト．第3版．社団法人日本老年医学会編　東京：メジカルビュー社；2008．p 475
8） 梶山梧郎：老年者の疾病・病態別の薬物療法，胆石・胆嚢炎．Geriatr Med（老年医学）1984；22：1798

Q2 高齢者肝胆膵領域がんの手術に関し患者側の問題点として挙げられるものは何か？

A2 臓器機能低下、栄養不良や免疫機能低下といった手術危険因子を持つ

【解説】

高齢者人口の飛躍的な増加に伴い、高齢者の肝胆膵領域癌手術症例は飛躍的に増加することが推測される。

高齢患者では併存する多臓器にわたる疾患や臓器機能低下、さらに栄養不良や免疫機能低下などの手術危険因子を持つことが多く、一般的には高齢者の手術においては多くの問題点が含まれている。

高齢者は心肺機能の低下など併存疾患が存在することが多く、一般的には低侵襲な治療法を選択される傾向にあったが[1, 2]、近年、手術手技、術中全身管理や周術期管理の進歩により高齢者に対する肝胆膵領域における手術適応は拡大し、多様化している。これまでの肝癌肝切除での研究報告では非高齢者と比較して安全であるとする報告が多く見られる[3)~9)]。

一方、高齢者になるに従い術後の肝不全や消化管出血よりも他疾患による死亡が増加するとの報告[10)]もあり、手術適応を耐術能や腫瘍因子だけで判断してよいのか、退院後に栄養障害などをきたし、患者の自立性が損なわれていないか、などの疑問点も挙げられる。

現段階では高齢者の肝細胞癌や膵臓癌切除術における術後合併症発生率、術後再発や術後生存においては、高齢者と非高齢者群との比較において有意な差を認めていない。

文献

1) Colapinto ND.： Is age alone a contraindication to major cancer surgery? Can J Surg.1985；28：323-326.
2) Barlow AP, et al：Surgery in a geriatric population. Ann R Coll Surg Engl. 1989；71：110-114.
3) Tsujita E, et al.:Outcome of hepatectomy in hepatocellular carcinoma patients aged 80 years and older. Hepatogastroenterology. 2012；59：1553-1555.
4) Ide T, et al.：Prediction of postoperative complications in elderly patients with hepatocellular carcinoma. J Surg Res. 2013；185：614-619.
5) Ueno M, et al.：Recent trends in hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. Surg Today. 2014；44：1651-1659.
6) Taniai N, et al.：Surgical outcomes and prognostic factors in elderly patients (75 years or older) with hepatocellular carcinoma who underwent hepatectomy. J Nippon Med Sch. 2013；80：426-432.
7) Turrini O, et al.：Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and long term results: a study of the French Surgical Association. Eur J Surg Oncol. 2013；39：171-178.

8) Yamada S, et al. : Outcome of hepatectomy in super-elderly patients with hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2012 ; 42 : 454-458.
9) Nanashima A, et al : Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection: are elderly patients suitable for surgery? J Surg Oncol. 2014 ; 104:284-291.
10) 孝田雅彦,他 : 超高齢者（80 歳以上）肝細胞癌の特徴と予後.
日高齢消会誌. 2009 ; 11 : 45−50.

第 10 章-6　高齢の肝胆膵癌患者の治療

6-1　肝臓

外科治療

Q1　高齢者肝臓癌手術の術後合併症発生率および再発率・生存は非高齢者と同等か？

A1　高齢者は、術後合併症発生率が高い傾向、長期生存率が低い傾向がある。

【解説】

PubMed にて「elderly」、「hepatocelullar carcinoma」、pancreatic cancer」、「hepatectomy」、「pancreatectomy」を key word とし、肝細胞癌に関しては 2012 年から 2014 年の 7 論文[1~7]、高齢者の短期および長期術後成績を比較検討した。

肝細胞癌

2012 年から 2014 年までの 7 論文を検討した(表 1)[1~7]. 高齢者の年齢区分は Hirokawa[6]、Wang [7]ら 2 論文は 70 歳，Ide [2]、Ueno [3] 、Taniai [4]ら 3 論文は 75 歳、Tsujita [1] 、Yamada[5]ら 2 論文は 80 歳であった。

併存疾患の記載は少なかったが、記載のあった 3 論文中 2 論文で高齢者がより併存疾患が多く、その中でも心疾患と肺疾患の併存が特徴であった。

腫瘍サイズに関しては高齢者と非高齢者で差を認めなかった。

術中出血量は記載のあった 6 論文中 5 論文は非高齢者で多く、1 論文のみ高齢者に出血量の増加を認めた。

輸血においては 4 論文中 3 論文で高齢者が多く、1 論文で非高齢者の方が多かった。

術後合併症発生率は高齢者 7 論文平均 28.6%、非高齢者 25.5%、術死率は高齢者 2.7%、非高齢者 1.6%であった。

長期生存に関しては、無再発生存率において Hirokawa[5]の報告では非高齢者が有意に良好であったが、その他の論文では有意差を認めなかった。5 年生存率は記載 6 論文で有意差は認められなかった。

Kaibori ら [8]の全日本規模のコホート研究での検証では、肝細胞癌に対する肝切除において、高齢者は非高齢者と比べ無再発生存率の差は認められないものの、累積生存率が有意に低かった（図１）。肝癌死および肝不全死を競合リスクとした他病死累積発生率は 75 歳以上が有意に高率であったと報告し、併存疾患のある高齢患者の手術適応は厳格に行うべきと結論付けている。

表1 肝細胞癌切除後の短期および長期成績

Study	Year	Country	Total patients (n)	Cut off age (year)	Patients(n) (elderly/nonelderly)	Other medical diseases(%) (elderly/nonelderly)	Mean operative blood loss(ml) (elderly/nonelderly)
Yamada et al[5]	2012	Japan	278	80	11/267	NR	962/1,091
Tsujita et al[1]	2012	Japan	408	80	23/385	70/71	522/556
Hirokawa et al[6]	2013	Japan	220	70	100/120	NR	530/530
Ide et al[2]	2013	Japan	256	75	64/192	NR	878/1,225
Ueno et al[3]	2013	Japan	252	75	66/186	32/11	760/820
Taniai et al[4]	2013	Japan	416	75	63/353	NR	1,300/839
Wang et al[7]	2014	China	208	70	56/152	14/7	NR

Study	Blood transfusion (%) (elderly/ nonelderly)	Mean preoperative tumor size(cm) (elderly/ nonelderly)	Morbidity rate (%) (elderly/ nonelderly)	Mortality rate (%) (elderly/ nonelderly)	DFS at 5years (%) (elderly/ nonelderly)	DFS (p value)	OS at 5years (%) (elderly/ nonelderly)	OS (p value)
Yamada et al	NR	5.2/4.8	0(LF)/3.3(LF)	0/0	26/43	0.68	NR	0.06
Tsujita et al	13/29	3.5/3.2	26/22	4.3/0.8	47/48 (at 3years)	0.65	95.7/84.8 (at 3years)	0.56
Hirokawa et al	27/25	3.5/3	32/35	2/2	35/54	0.02	56/64	0.06
Ide et al	23/21	4.9/4.9	33/29	3.1/3.1	34/35	0.83	59/68	0.64
Ueno et al	53/37	5/4	26/19	0/1	NR	NR	NR	0.77
Taniai et al	NR	NR	30.2/22.9	6.3/2.8	34.9/21.5	0.17	40.2/46.6	0.62
Wang et al	NR	NR	53.6/47.4	3.6/1.3	NR	NR	NR	NR

DFS : Disease free survival ; OS : Overall survival ; NR : Not available ; LF ; Liver failure ; $p<0.05$

図１． 日本肝癌研究会での年齢層別肝癌肝切除後の生存率[14]

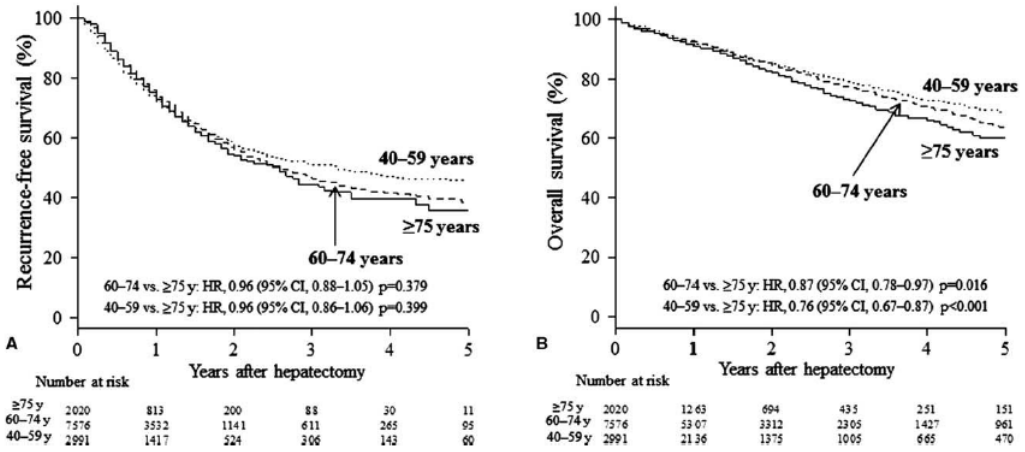


FIGURE 2. Survival outcomes. Comparison of survival outcomes after hepatic resection among patients aged 40 to 59 years, 60 to 74 years, and ≥75 years. (A) Recurrence-free survival; (B) overall survival. HR hazard ratio; CI, confidence interval.

文献

1) Tsujita E, et al.：Outcome of hepatectomy in hepatocellular carcinoma patients aged 80 years and older. Hepatogastroenterology. 2012；59：1553-1555.
2) Ide T, et al.：Prediction of postoperative complications in elderly patients with hepatocellular carcinoma. J Surg Res. 2013；185：614-619.
3) Ueno M, et al.：Recent trends in hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. Surg Today. 2014；44：1651-1659.
4) Taniai N, et al.：Surgical outcomes and prognostic factors in elderly patients (75 years or older) with hepatocellular carcinoma who underwent hepatectomy. J Nippon Med Sch. 2013；80：426-432.
5) Yamada S, et al. Outcome of hepatectomy in super-elderly patients with hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2012；42：454-458.
6) Hirokawa F, et al.：Surgical outcomes and clinical characteristics of elderly patients undergoing curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg. 2013；17：1929-1937.
7) Wang WL, et al. ：Major hepatectomy is safe for hepatocellular carcinoma in elderly patients with cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014；26：444-451.
8) Kaibori M, et al：Impact of Advanced Age on Survival in Patients Undergoing Resection of Hepatocellular Carcinoma: Report of a Japanese Nationwide Survey. Ann surg, 2017.doi：10.1097/SLA.0000000000002526

Q2 高齢者肝臓癌の手術適応は非高齢者と同等でよいか

A2 fit な高齢者の手術適応は同等である。

【解説】

医学的に高齢者年齢の定義

特に外科領域における年齢区分は現状定められていないが，過去の論文検索では肝細胞癌に関しては70歳以上，膵癌に関しては80歳以上を高齢者として区分している論文が多くみられた．

・患者リスク

CQ1での論文reviewでは，高齢者は非高齢者と比較して術前併存疾患が多い傾向にあった．特に高齢者に高血圧症をはじめとする心血管疾患，呼吸器疾患が多数認められる．術前併存疾患は高齢者において，外科的リスクを大幅に増加させる可能性がある[1,2]．以前の研究では，糖尿病や肥満などの併存疾患が，高齢癌患者の無再発生存率や累積生存率に悪影響を与えることも示されている[3]．

・術後の予後・合併症

肝細胞癌では有意差を認めなかったが，膵癌では1論文で高齢者が予後不良であった．術後合併症率や術死亡率には有意差を認めなかった．Kaiboriら[3]の全日本規模のコホート研究での検証では，肝細胞癌に対する肝切除において，高齢者は非高齢者と比べ無再発生存率の差は認められないものの，累積生存率が有意に低かった．肝癌死および肝不全死を競合リスクとした他病死累積発生率は75歳以上が有意に高率であったと報告し，併存疾患のある高齢患者の手術適応は厳格に行うべきと結論付けている。

・手術適応と今後の課題

75～80歳以上のどのような高齢者も非高齢者と同様に何ら周術期に問題なく積極的に手術ができるのか？　一般診療においては手術適応の選別においてバイアスがかかった全身状態の良い高齢者に対してのみ手術を行い、その結果を非高齢者と比較検討を行ったことより生存率には差が出なかったもの、と推察される。またこれら検討のほとんどは単施設での検討でもあり、高齢者少数例では統計学的にも差が出にくいこととなる。しかしながらKaiboriらの大規模検討では、高齢肝癌患者の術後予後は有意に不良であった結果が出ている。また本来は各施設での癌の進行度に応じた高齢者患者の何割が手術に至ったのか、内科的治療の割合、また対処療法などしか行えなかった緩和医療の割合等を検討しなければならない。今後は、高齢者癌手術が増えることが予想されるため、これまでのような全身状態の良い高齢者のみを手術するという状況ではなくなり、“vulnerable”な高齢者に対する手術療法を行うべきか否かのエビデンス創出およびガイドライン作成が急務であると考えられる。

文献

1) Poon RT, et al.：Hepatocellular carcinoma in the elderly: results of surgical and nonsurgical management. Am J Gastroenterol. 1999；94：2460-2466.
2) Koperna T, et al: Hepatic resection in the elderly. World J Surg.1998; 22:406-412.
3) Kaibori M, et al：Impact of Advanced Age on Survival in Patients Undergoing Resection of Hepatocellular Carcinoma: Report of a Japanese Nationwide Survey. Ann surg, September 15 2017.doi：10.1097/SLA.0000000000002526

第 10 章-6　高齢の肝胆膵癌患者の治療

6-1　肝臓

放射線治療

Q1　高齢者の進行・再発肝臓癌の放射線治療の適応/条件は何か？

A1

Child-Pugh 分類 A または B で外科的治療が適応とならず、穿刺局所療法が困難と判断された場合、もしくは患者が観血的治療を拒否した場合に放射線治療の適応となり得る。
ただし、Child-Pugh 分類 B 以上の肝予備能の低下がみられる場合には放射線治療の適応は慎重に検討する必要がある。

【解説】

肝細胞癌(HCC；Hepatocellular carcinoma)の治療は、放射線治療の他に外科的手術、ラジオ波焼灼療法(RFA：Radiofrequency ablation)などの穿刺局所療法、肝動脈化学塞栓療法(TACE：Transcatheter arterial chemoembolization)、分子標的薬といった多彩な治療法が選択可能である。

手術は切除可能な肝細胞癌に対する第一選択の治療法だが、特に高齢者では合併症として、慢性肝炎・肝硬変に伴う肝機能障害、腎障害などの全身合併症を有することが多く、耐術能が問題になることが多い。また、腫瘍数、部位、脈管浸潤といった腫瘍性質により、外科的治療の適応とならない場合がある。

RFA は手術の代替療法として最も一般的だが、脈管や消化管の近傍といった腫瘍の存在位置によっては施行できない場合がある。

手術不能でかつ穿刺局所療法の対象とならない多発肝細胞癌に対しては TACE を考慮するが、手術や RFA と比較して局所制御率は劣る。[1、2)]

一方で、歴史的に放射線治療は効果が低いとみなされており、放射線性肝障害(RILD: radiation-induced liver disease)や腸管毒性のリスクもあるため、肝臓癌の治療にはほぼ用いられなかった。

しかし、近年発達した外照射(EBRT：External Beam Radiation Therapy)技術である、三次元原体照射(3D-CRT: 3D-Conformal Radiation Therapy)、強度変調放射線治療(IMRT：Intensity Modulated Radiation Therapy)、体幹部定位放射線治療(SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy)，画像誘導放射線治療(Image-Guided Radiation Therapy)などを用いることにより有害事象のリスクを低く保ったまま、局所制御が得られるような高線量の放射線療法を実施することが可能となった。

放射線治療は無血無痛であり、他治療と比較して低侵襲であることが最大の特徴である。特に観血的治療に拒否的反応を示す患者はよい適応となる。

また、入院を必ずしも必要とせず外来通院で施行可能であるため、全身状態や社会的背景を考慮して入院困難な患者においてもよい適応となる。
ただし、Child-Pugh 分類 B 以上の肝予備能が低下している患者においては、放射線性肝障害のリスクが上昇するため、放射線治療の適応は慎重に検討する必要がある。[3)]

文献

1) Cho YK, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. Hepatology 2009; 49: 453-459.
2) Murakami T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization for hypervascular hepatocellular carcinoma: rate and risk factors for local recurrence. Cardiovasc Intervent Radiol 2007; 30: 696-704.
3) Lasley FD, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy. Pract Radiat Oncol 2015; 5: e443-449

Q2 高齢者の進行・再発肝臓癌の放射線治療の治療成績はどうか？

A2

肝予備能が保たれており脈管浸潤や肝外転移のない 75 歳以上の患者に対して、TACE と SBRT を併用した場合の治療成績は、3 年生存率で 63.9%、3 年局所制御率で 98.1%であった。年齢による有害事象の増加は示されていない。
高齢者に対する SBRT 単独の治療成績は明らかでなく、今後のさらなる研究が必要である。

【解説】

近年では 3D-CRT や IMRT を用いることによって、より精密な治療計画を立てることで安全に放射線療法が行えることが示されている。
3D-CRT および IMRT を用いて治療計画を行った報告では、1/2 年局所制御率：73/62%、奏効率：70%、1/2/5 年全生存率：60/40/21%と良好な治療成績が報告されている。[1)]

HCC に対する定位照射の治療成績については､転移性肝腫瘍を含めた報告が主であったが、近年肝細胞癌のみを対象とした報告が増えてきている。
複数の後ろ向き研究では、2 年局所制御率：90-99%、1 年/2 年生存率：79-82%/50-57%と手術や経皮的局所療法に匹敵する成績が得られている。[2)、3)]
また、初発および再発 HCC に対して TACE 併用 SBRT を施行した前向き単施設第Ⅱ相試験では、3 年局所制御率 ：96%、2 年/3 年全生存率 ：81/67%と良好な成績が報告されている。[4)]

高齢者の HCC に対する放射線治療の報告は少ない。
Child-Pugh 分類 7 点以下かつ脈管浸潤や肝外転移のない HCC 患者 117 名に対する SBRT の報告では、75 歳以上の患者群において、全生存率：中央値：52 ヶ月、1/2/3 年全生存率：96.2 / 77.6 / 63.9%、無病生存率：中央値：13 ヶ月、1/2/3 年無病生存率: 50.6 / 30.4 / 26.6 %、3 年局所制御率：98.1%であったと示されている。75 歳未満の患者群と比較して、全生存率および局所制御率では有意差がなく、無病生存率では有意差がみられた。ただし、95.2%の患者で SBRT 施行前 2 か月以内に TACE が併用されており、SBRT 単独の治療成績ではないということは留意すべき点である。[5)]

合併症において致死的になる可能性が高いものとして、放射線照射後約 2 週間～2 か月後に肝不全をきたす放射線性肝障害(RILD：radiation induced liver disease)があげられ、Child-Pugh 分類 B 以上の肝予備能が不良な症例に多くみられる。
しかし、外照射技術の進歩により肝臓の照射体積および照射線量の提言が可能となったため、最近の HCC に対する治療についての文献における RILD 発生の報告は稀である。

また、腫瘍が胃や腸管に近い場合、潰瘍や出血などの有害事象が生じる例がある。しかし最近では、胃や腸管の照射線量を考慮して治療計画を立てることにより、グレード 3 以上の合併症は治療症例の 5%未満まで抑えられるとの報告もある。[6、7)]

文献

1) Huang BS, et al. High-dose hypofractionated X-ray radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Tumor responses and toxicities. Oncology Letters. 2013; 6: 1514-1520
2) Bibault JE, et al. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: prognostic factors of local control, overall survival, and toxicity. PLoS One2013; 8: e77472
3) Huertas A, et al. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. Radiother Oncol. 2015;115: 211-216
4) Takeda A, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. Cancer 2016;122: 2041-2049
5) Yuji T, et al. Clinical outcome of stereotactic body radiotherapy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology Research 2018;48: 193-204
6) Nair VJ, et al. Treatment of metastatic liver tumors using stereotactic ablative radiotherapy. World J Radiol 2014; 6: 18-25
7) Sterzing F, et al. Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: principles and practical guidelines of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. Strahlenther Onkol 2014;190: 882-890

第 10 章-6　高齢の肝胆膵癌患者の治療

6-1　肝臓

IVR 治療

Q1　**高齢者の肝臓癌における IVR の適応/条件は？**

A1　**標準的治療として認知され本邦で可能な IVR 治療は、経皮的アブレーション（ラジオ波焼灼、マイクロ波焼灼：針の穿刺による腫瘍の焼灼）と動注化学塞栓術（TACE: Transcatheter Areterial Chemo-Embolization)であり、年齢による適応変更についてのコンセンサスはない。**

【解説】

原則的な適応は、経皮的アブレーションは 3cm 以下、3 個以内の早期肝がん、TACE は中間期肝がんである。治療のゴールは経皮的アブレーションは標的病変の治癒であり、TACE も緩和的治療とされてはいるが標的病変については治癒が得られる場合がある。

ともに局所麻酔で施行可能であり外科治療に比べれば侵襲は少ない。しかし、一程度の侵襲を伴う観血的治療であるため、心機能、呼吸機能、腎機能、血液凝固能等が一程度保持されていることが必要である。特に、造影剤を使用する TACE では、腎機能に配慮した対応が必要である。

ともに局所麻酔での治療であり、治療中には体位の維持や呼吸停止、治療後には一定時間の安静維持など、患者の協力が必要である。よって、患者の協力が得難い場合の適応は制限される。

逆に、本来 IVR の適応には含まれないが、外科的治療困難な早期肝がん、薬物療法に不適・不応の進行期肝がんに対しては、上記の臓器機能が保持され、治療への協力が得られる場合には、IVR による治療が許容される。

進行期肝がんに対する、塞栓を併用しない肝動注化学療法については、全身的薬物療法との併用、あるいは単独での研究報告があるが年齢による制限は報告されていない。探索的な段階ではあるが、検討を制限するものではない。

IVR 治療は技術的な要素が大きく、術者の技量が治療時の患者への負担や治療結果を大きく左右する。このため、特に高齢者の場合、術者の技量と患者への負担についての客観的な評価が必要である。

文献

1) Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2016;150:835-853.
2) Nault JC, et al. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. J Hepatol. 2018;68:783-797.
3) Lencioni R, et al. Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): technical recommendations. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35:980-5.
4) de Baere T, et al. Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. Cardiovasc Intervent Radiol. 2016;39:334-43.
5) Kudo M, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3:424-432.
6) Ikeda M, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial. Ann Oncol. 2016;27:2090-2096.

第 10 章-6　高齢の肝胆膵癌患者の治療

6-1　肝臓

薬物療法

Q1　高齢者肝細胞癌と非高齢者肝細胞癌は異なるか？

A1

高齢者肝細胞癌では、非高齢者に比べて女性や、非ウイルス性肝細胞癌の割合が高い。近年高齢者発癌において Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)が重要な原因として注目されている。また高齢肝細胞癌の背景肝では、肝硬変の合併割合が少なく、肝線維化の進展はより軽度で、正常肝の場合も多い。
高齢者と非高齢者間での比較では、診断時の腫瘍進展度や肝予備能、予後に関しても有意差はないと報告されている。

【解説】

肝細胞癌においても高齢者と非高齢者肝細胞癌の臨床的な特徴を検討する研究がおこなわれてきた。高齢者の定義として、1980 年代は 65 歳を、1990 年以降では 70 歳以上を、2010 年以降では 75 歳以上を定義とする検討が報告され、最近では 80 歳以上の超高齢者に注目した報告もなされている [1-19]。

性別に関しては、高齢者肝細胞癌では非高齢者に比較して女性の割合がより高いとする報告が多い [1,5,8-15,17,21,22]。この理由としては一般的に男性に比べて女性の方が長命であることが一因ではないかといわれている [20,21]。肝細胞癌の原因に関しては、B 型肝炎ウイルス（Hepatitis B virus； HBV）の割合が高齢者ではより低いといわれている [1、2、5-7、14、17-19]。これは HBV の主な感染経路が垂直感染（母子感染）であるため HCV より低年齢で感染すること、さらに肝硬変を経ずに慢性肝炎からの発癌例も比較的多いことから、比較的若年で発癌するためと考えられている [20,21]。C 型肝炎ウイルス（Hepatitis C virus；HCV）に関しては、HBV に比較してより高年齢で感染し、通常は持続感染から肝硬変を経て発癌するために、HBV より感染から肝発癌までに長期間を要すると考えられている。このため HCV 発癌は高齢発症になると考えられている [20,21]。このようなウイルス性発癌の背景から、中国などの HBV 関連肝細胞癌が多い地域では高齢者では非高齢者に比較し、HBV 関連肝細胞癌の割合は低く、HCV 関連肝細胞癌の割合が高くなっている [7,14,17,18]。一方、発癌の主な原因が HCV 関連である本邦において、高齢者では非高齢者と比較して HCV 関連肝細胞癌の割合も、HBV 関連肝細胞癌の割合もともに低いといわれている [12]。さらに最近の報告では、高齢者では Non-alcoholic steatohepatitis (NASH；非アルコール性脂肪性肝炎)が重要な発症原因となっているのではないかと注目されている [22,23]。

背景肝に関しては、非高齢者に比べて高齢者では正常肝の割合が高く、肝線維化の程度がより軽度と報告されていることから、老化そのものが肝発癌の危険因子と考えられている [21,22]。

診断時の病態については、腫瘍径、腫瘍個数、診断時の肝予備能（Child-Pugh 分類）、進行度、門脈侵襲の程度、腹水の有無などの所見に高齢者と非高齢者で有意差はなかったと報告されている[1,4-6,9,11,14,18]。一方、高齢者では多中心性発生を示す多発例の頻度が少ないという報告もある。この理由として、多中心性発癌は通常進行した肝線維化または肝硬変と関連しているため、肝硬変の頻度が少なく、肝線維化の程度もより軽度である高齢者ではこのような多中心性発生を示す多発例が少ないといわれている。また高齢者では皮膜を有する高分化型が多く、脈管侵襲が少ないとの報告もある[20]。

予後に関しては、高齢者と非高齢者とで有意差はないとする報告が多い。根治的治療が選択された症例の割合は高齢者でより低く、緩和支持療法だけに留まる症例の割合も高齢者でより多いと報告されている[1,3,7,10-15,17,19]。

文献

1) Nomura F, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma in the elderly: a study of 91 patients older than 70 years. Br J Cancer. 1994; 70:690-693
2) Namieno T, et al. Age-related, different clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma patients. Ann Surg. 1995; 221:308-314
3) Dohmen K., et al. Optimal treatment strategy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19:859-865
4) Nakamuta M, et al. Baseline characterization of patients aged 70 years and above with hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2005; 11:7512-7514
5) Fujishima T, et al. Age-related comparison of the profiles of patients with hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology. 2006; 53:913-918
6) Tsukioka G, et al. Hepatocellular carcinoma in extremely elderly patients: an analysis of clinical characteristics, prognosis and patient survival. World J Gastroenterol. 2006; 12:48-53
7) Jing-Lin X, et al. Analysis of the clinicopathological features of hepatocellular carcinoma in elderly patients. JNMA J Nepal Med Assoc. 2008; 47:132-135
8) Miki D, et al. Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. 2008; 43:550-557
9) Saneto H, et al. Clinicopathological features, background liver disease, and survival analysis of HCV-positive patients with hepatocellular carcinoma: differences between young and elderly patients. J Gastroenterol. 2008; 43:975-981
10) Mirici-Cappa F, et al. Treatments for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: a 20-year multicentre experience. Gut. 2010; 59:387-396

11) Kozyreva ON, et al. A multicenter retrospective study on clinical characteristics, treatment patterns, and outcome in elderly patients with hepatocellular carcinoma. Oncologist. 2011; 16:310-318
12) Honda T, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in elderly patients. Oncol Lett. 2011; 2:851-854
13) Ozenne V, et al. Prospective evaluation of the management of hepatocellular carcinoma in the elderly. Dig Liver Dis. 2011; 43:1001-1005
14) Kim YJ, et al. Hepatocellular carcinoma in the elderly: clinical characteristics, treatment, survival analysis in Korean patients older than 70 years. J Korean Med Sci. 2012; 27:1147-1154
15) Fujii H, et al. Factors associated with the overall survival of elderly patients with hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2012; 18:1926-32
16) Suda T, et al. Active treatments are a rational approach for hepatocellular carcinoma in elderly patients. World J Gastroenterol. 2013; 19:3831-3840
17) Fan C, et al. Clinical characteristics, treatment patterns and survival outcome of hepatocellular carcinoma patients aged 70 years or older: a single-center retrospective study from China. Aging Clin Exp Res. 2014; 26:123-130
18) Liu PH, et al. Uncompromised treatment efficacy in elderly patients with hepatocellular carcinoma: a propensity score analysis. Medicine (Baltimore). 2014; 93:e264
19) Guo H, et al. Hepatocellular carcinoma in elderly: Clinical characteristics, treatments and outcomes compared with younger adults. PLoS One. 2017; 12:e0184160
20) Nishikawa H, et al. Treatment for hepatocellular carcinoma in elderly patients: a literature review. J Cancer. 2013; 4:635-43
21) Brunot A, et al. Hepatocellular carcinoma in elderly patients: challenges and solutions. J Hepatocell Carcinoma. 2016; 3:9-18
22) Ascha MS, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2010; 51:1972-1978
23) Yasui K, et al. Clinical and pathological progression of non-alcoholic steatohepatitis to hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2012; 42:767-773

Q2 高齢者肝細胞癌に対して薬物療法は何歳まで可能か？

A2

高齢肝細胞癌に対する分子標的薬や肝動注化学療法による薬物療法に関して年齢上限はない。80 歳以上の高齢者でも肝細胞癌の進展度だけでなく、肝予備能、臓器機能、performance status (PS)が良好で、さらに生理的な変化による身体機能低下、併存疾患に対する治療状況、社会的機能などの背景を十分加味し、メリットとデメリットを十分に評価することで安全性が担保されれば治療可能である。

薬物療法による副作用と個々の併存疾患を含めた病態を十分把握し、副作用による身体機能低下や機能障害が予後に影響することのないように慎重に行うべきである。

【解説】

肝細胞癌に対する薬物療法の開発は分子標的薬のソラフェニブのエビデンスが確立されてから急速に展開した[1,2]。2018 年には、一次治療としてレンバチニブがソラフェニブとの比較試験において非劣性が証明されて[3]、臨床で用いられるようになった。また二次治療として 2017 年にレゴラフェニブの有用性が示され[4]、本邦でも用いられるようになった。2019 年にラムシルマブの有用性が示され[5]、本邦でも用いられるようになった。2019 年 8 月時点で、肝細胞癌の薬物療法として用いることができる分子標的薬は、ソラフェニブ、レンバチニブ、レゴラフェニブ、ラムシルマブの 4 剤である。さらにカボザンチニブが将来使用可能になると期待されている。米国では、既に免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブとペムブロリズマブがソラフェニブ後の二次治療として使用可能となっている。最近、これらの薬剤の臨床第Ⅲ相試験の結果が発表され、肝癌に対する有用性は示されなかった[6,7]。2019 年 11 月には一次治療として免疫チェックポイント阻害薬のアテゾリズマブとベバシズマブ併用療法のエビデンスが報告された[8]。本邦では、5-フルオロウラシル(5-FU)を用いたリザーバー肝動注化学療法やシスプラチン(CDDP)を用いた肝動注化学療法も肝内進行肝細胞癌の治療として行われている。

高齢者のがん薬物療法に関して高齢者機能評価（geriatric assessment: GA）の有用性が確立されているが、高齢者肝細胞癌ではその評価の導入が有効であったという報告はない。

これまで肝細胞癌に対して行われてきた薬物療法開発の臨床試験に関して、対象症例の年齢に注目してみると、投薬群の年齢中央値は 60-70 歳であり、その多くは非高齢者肝細胞癌が中心であったが、85 歳以上の症例も含まれており[1-19]、臨床試験にも一定の高齢肝細胞癌症例が実際に含まれていることが分かる。

肝細胞癌の薬物療法は、長らくソラフェニブ以外有用な新薬が臨床に導入されなかったため、これまでの高齢者肝細胞癌に対する薬物療法の報告はソラフェニブによる治療報告のみである。

高齢者肝細胞癌に対するソラフェニブによる治療を前向きに検討した報告では、70 歳未満と 70 歳以上に分けて検討した結果、高齢者と非高齢者で無増悪期間と全生存に有意差はなかったとされている[20]。同じように後ろ向きの検討でも、70 歳以上の高齢者肝細胞癌では無増悪生存期間や全生存が非高齢者と有意差はなかったという報告[21]や、80 歳以上の高齢者肝細胞癌でも非高齢者と比較して全生存に有意差がなかったと報告されている[22]。またイタリアで行われた実地臨床でのソラフェニブを評価する SOFIA 試験でも年齢は多変量解析で死亡への危険因子とならなかったと報告されている[23]。また 70 歳以上の高齢者肝細胞癌症例の Quality of life (QOL)にも良好な効果をもたらしたという報告も見られる[24]。

一方で、高齢者肝細胞癌では、種々の副作用に加え重篤な副作用の頻度も高いため、副作用中止の割合が高いという報告もある[20,25,26]。

このように高齢者肝細胞癌の薬物療法については、効果の面の検討では非高齢者と比較して全生存に有意差はなかったという報告が複数見られるものの、いずれも後向き研究である。さらに高齢者にもかかわらず実地臨床でソラフェニブによる薬物療法ができた症例を解析しているというバイアスがあると考えられる。そのため、これらの報告から全ての高齢者で非高齢者と同じように薬物療法ができるという解釈はできない。実地臨床では、腫瘍進展度と肝予備能のほか、PS、併存疾患とそのコントロール状況、治療をサポートできる社会環境（費用、通院など）を考慮して治療導入を判断する必要がある。これらの評価のために、高齢者機能評価（GA）を用いて評価することも推奨される。

文献

1) Llovet JM, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008; 359: 378-390
2) Cheng AL, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009; 10: 25-34
3) Kudo M, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018; 391:1163-1173
4) Bruix J, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017; 389: 56-66
5) Zhu AX, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019; 20:282–296

6) Finn RS, et al., Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2020; 38: 193-202.
7) Yau T, et al., CheckMate 459: A randomized, multi-center phase 3 study of nivolumab vs sorafenib as first line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. ESMO congress 2019, abstract no. 6572.
8) Cheng AL, et al., Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: phase 3 results from IMbrave150. ESMO congress 2019, abstract no. 1062.
9) Shen A, et al. A systematic review of sorafenib in Child-Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol. 2013; 47: 871-880
10) Cheng AL, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2013; 31: 4067-4075
11) Johnson PJ, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. J Clin Oncol. 2013; 31: 3517-3524
12) Cainap C, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2015; 33: 172-179
13) Llovet JM, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. J Clin Oncol. 2013; 31: 3509-3516
14) Zhu AX, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. 2014;JAMA 312: 57-67
15) Zhu AX, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16: 859-870
16) Kudo M, et al. S-1 versus placebo in patients with sorafenib-refractory advanced hepatocellular carcinoma (S-CUBE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017; 2: 407-417
17) Rimassa L, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. Lancet Oncol. 2018; 19:682-693
18) Zhu AX, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma.

J Clin Oncol. 2015; 33: 559-566
19) Abou-Alfa GK, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018; 379:54-63
20) Di Costanzo GG, et al. Impact of age on toxicity and efficacy of sorafenib-targeted therapy in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. Med Oncol. 2013; 30:446
21) Wong H, et al. The outcomes and safety of single-agent sorafenib in the treatment of elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Oncologist. 2011; 16:1721-1728
22) Jo M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in very elderly patients aged 80 years and older with advanced hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2014; 44:1329-1338
23) Iavarone M, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. Hepatology. 2011; 54:2055-2063
24) Francini E, et al. Safety of sorafenib therapy in elderly adults with advanced hepatocellular carcinoma. J Am Geriatr Soc. 2014; 62:2204-2205
25) Williet N, et al. Tolerance and outcomes of sorafenib in elderly patients treated for advanced hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis. 2017; 49:1043-1049
26) Morimoto M, et al. Higher discontinuation and lower survival rates are likely in elderly Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib. Hepatol Res. 2011; 41:296-302

Q3 高齢者肝細胞癌に対する薬物療法で注意することは？

A3

高齢者肝細胞癌に対する薬物療法では非高齢者よりも副作用の頻度や副作用中止が多い傾向がある。また高齢者では肝硬変などの背景肝疾患以外に、脳血管障害、心血管障害、高血圧症や 2 型糖尿病などの併存症の合併頻度も高く、これらに対して多くの治療薬が使用されていることが多い(polypharmacy)。このような状況を十分に理解し、慎重に治療を行う必要がある。

分子標的薬には副作用として高血圧があるため、高齢高血圧症患者では、併存する脳血管疾患や心血管疾患の増悪をきたさないように注意をする。倦怠感や消化器症状、手足皮膚反応（Hand-foot-skin reaction: HFSR）の副作用により PS や栄養状態が低下しないように注意する必要がある。

これらの副作用に対する対策は、副作用の早期発見と薬剤の減量休薬である。そのため入院導入や通院間隔を短くするなど慎重な対応が必要である。高齢者の場合、薬剤の副作用に関する理解が十分でない場合も多く、家族を含め治療に関する教育も有効な場合があると思われる。

【解説】

高齢者における薬物療法としてはソラフェニブ単剤療法の検討のみ報告がある。肝硬変を有する手術不能の肝細胞癌症例に対してソラフェニブの前向き臨床試験を施行したところ、グレード 3 以上の副作用は 70 歳以上の高齢者より 70 歳未満の非高齢者でむしろ高頻度だったとの報告がある[1]。ソラフェニブ単剤療法の後ろ向きの検討では、70 歳以上の高齢者肝細胞癌では非高齢者肝細胞癌と比較してグレード 3/4 の副作用の発現頻度は同等であったが、好中球減少や倦怠感、粘膜炎が高齢者で有意に多いため、治療中はこれらに関して慎重な経過観察が必要とされている[2]。さらにソラフェニブ単剤療法の後ろ向きの検討において、80 歳以上の高齢者肝細胞癌でも副作用の頻度と重篤度は非高齢者と有意差はなかったという報告もある[3]。70 歳以上の高齢者肝細胞癌では非高齢者と比較して、副作用による減量の割合や重篤な副作用の頻度や副作用による入院の割合に差はなかったが、高齢者では無気力や出血の副作用の頻度がより高度であった。出血は抗血小板薬の併用例、無気力は PS 1 でみられたが、全生存に統計学的な有意差はみられなかった[4]。70 歳以上の高齢者肝細胞癌に対するソラフェニブの検討では、ソラフェニブは忍容性がありQOL にも良好な影響をもたらした[5]。また、80 歳以上の症例では重篤な副作用頻度が高く、副作用中止例も多い。とりわけ PS が 1 以上または心血管系の合併症のある症例では、副作用が多かったと報告されている。さらに 80 歳以上または PS1 以上の症例ではソラフェニブの忍容性が低いため、1 サイクル目から減量して治療を開始してもその効果は乏しいと報告されている[6]。平均年齢 70.3 歳の高齢者群 76 例に対してソラフェニブ 800mg/body/日の治療が実施された。サブグループ分析ではあるが、75 歳以上では副作用

による治療中止の割合が 75 歳未満より高かったが、半量の 400mg/body/日の投与では、そのような傾向はみられなかったと報告されている[7]。

高齢者肝細胞癌では、肝硬変などの背景肝疾患以外に、脳血管障害、心血管障害、高血圧症や 2 型糖尿病などの併存症の合併頻度が他の癌腫同様高くなる。現在、本邦では、分子標的薬であるレンバチニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ラムシルマブが使用可能である。レンバチニブに頻度が高い副作用として、高血圧、蛋白尿、倦怠感、消化器症状（悪心、食欲低下）、甲状腺機能低下がある。高齢者では特に高血圧の発症・増悪により併存および潜在する疾患の脳血管疾患や心血管疾患の増悪が危惧される。また倦怠感や消化器症状により PS の低下に注意する必要がある。ソラフェニブやレゴラフェニブでは頻度の多い副作用として、HFSR、発疹、下痢、高血圧、脱毛が知られている。これらの薬剤では先に述べた高血圧の他に、HFSR による歩行障害などにより ADL が低下することや、下痢により食欲も低下し栄養状態が悪化することに注意する必要がある。ラムシルマブでは頻度の多い副作用として、倦怠感や高血圧、浮腫、消化器症状（悪心、食欲低下）、蛋白尿があり、同様に注意する必要がある。

高齢者肝細胞癌に対する肝動注療法では、造設したリザーバー周囲の衛生管理が不十分となりがちであり、リザーバー感染やシステム閉塞といった合併症を起こしやすい。また加齢や種々の薬剤投与による腎機能低下症例に対しては、シスプラチン投与時には特に注意を要する。

文献

1) Di Costanzo GG, et al. Impact of age on toxicity and efficacy of sorafenib-targeted therapy in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. Med Oncol. 2013;30:446
2) Wong H, et al. The outcomes and safety of single-agent sorafenib in the treatment of elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Oncologist. 2011; 16:1721-1728
3) Jo M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in very elderly patients aged 80 years and older with advanced hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2014;44:1329-1338
4) Edeline J, et al. orafenib use in elderly patients with hepatocellular carcinoma: caution about use of platelet aggregation inhibitors. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;75:215-219
5) Francini E, et al. Safety of sorafenib therapy in elderly adults with advanced hepatocellular carcinoma. J Am Geriatr Soc. 2014; 62:2204-2205
6) Williet N, et al. Tolerance and outcomes of sorafenib in elderly patients treated for advanced hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis. 2017; 49:1043-1049
7) Morimoto M, et al. Higher discontinuation and lower survival rates are likely in elderly Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib. Hepatol Res. 2011; 41:296-302

Q4 高齢者の肝臓癌の Second 以降のがん薬物療法は何か、適応/条件はどうか？

A4 高齢者の肝臓がんの second line の治療薬はレゴラフェニブである。高齢者は、生理機能が低下していることが多いため、慎重に投与することが重要であるが、通常通りの投与量や投与方法で治療されている。

【解説】

近年、初発肝細胞癌(HCC)の高齢化が著しく、九州肝癌研究会の集計では、2017 年の初発 HCC のうち 60%が 70 歳以上であった。このことから、今後高齢発症の HCC に対する治療の確立が重要となる。

HCC に対する薬物療法には、肝動注化学療法と分子標的治療とがあるが、何れの治療も年齢による区分は設けられてはいない。肝動注化学療法に関しては統一されたレジメンが存在せず、first line も second line も規定されていないのが現状である。

HCC に対する分子標的治療薬の適応は、世界で最も広く用いられている Barcelona Clinic Liver Cancer staging system では Stage B もしくは C、本邦の肝癌診療ガイドライン 2017 年版では、肝予備能が Child-Pugh class A で、腫瘍数が 4 個以上、もしくは脈管浸潤や肝外転移を認める症例となっている。現在用いられている分子標的治療薬のうち first line で用いられるのが、ソラフェニブとレンバチニブであり、ソラフェニブ不応の症例に対する second line で用いられるのが、レゴラフェニブである。レゴラフェニブも他の分子標的治療薬と同様に、根治術不能な HCC で、肝予備能が Child-Pugh class A の症例に用いられている。レゴラフェニブは通常、成人に対し 160 mg を 3 週間連続投与し、1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして繰り返し、患者の状態により適宜減量する。高齢者に対しては、生理機能が低下していることが多いため、慎重に投与することになってはいるが、投与量や投与方法に格段規制があるわけではない。さらに、2020 年 2 月に公開されたガイドライン補訂版では、ソラフェニブ治療後画像進行または副作用にて中止した，Child-Pugh 分類 A で血清 AFP 400 ng/mL 以上の症例にラムシルマブによる治療推奨が追加されている [1]。

PubMed にて「Elderly」，「Hepatoma」，「Regorafenib」を key word としヒットした 2013 年から 2019 年までの 12 論文のうち、実際に年齢と治療成績について解析されていたのは、レゴラフェニブの第三相試験である RESORCE 試験に関する報告と、RESORCE 試験のデータをもとに Exposure-response 解析を行った報告のみであった [2,3]。RESORCE 試験における解析では、65 歳以下の HCC 症例 315 例と、65 歳以上の 258 例における Overall survival(OS), Progression-free survival(PFS), Time to progression(TTP)を比較検討しているが、いずれにおいても 65 歳以上、以下でレゴラフェニブ治療のほうが予後良好であったとしている。一方、RESORCE 試験の症例の Exposure-response 解析を行った Solms A らの報告によると、レゴラフェニブの標準投与

量範囲内では、TTP に関しては 65 歳以上の症例は予後不良因子であったが、OS は 65 歳以上の症例でもレゴラフェニブ治療は良好な治療効果を示したとしている[3]。

我々の施設でソラフェニブ不応後にレゴラフェニブ治療を行った 31 例の解析では、75 歳以上を高齢者とした場合、75 歳以上 11 例と 75 歳未満 20 例の OS の中央値は各々13.0 か月と未達であったが、両群間に有意差はなかった(p=0.44), TTP の中央値は 75 歳以上、75 歳未満ともに 3.4 か月(p=0.76)であった。副作用に関しても、75 歳以上と 75 歳未満では、各々、手足皮膚反応が 27%,35%、下痢が 27%,15%、食欲不振が 18%,15%、高血圧が 9%,10%で、副作用全体の出現率も 17%,13.5%と高齢者と非高齢者間に別段違いは認められなった。

以上の結果から、高齢者肝がん症例に対する second line の治療薬にはレゴラフェニブが非高齢者に対する治療と同様に用いられており、治療成績、副作用において非高齢者と顕著な違いは認められない。

文献

1) 日本肝臓学会編：肝癌診療ガイドライン 2017 年版補訂版, 金原出版、2020 年, 東京.
2) Bruix J, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017; 389:56-66.
3) Solms A, et al. Exposure-response relationship of regorafenib efficacy in patients with hepatocellular carcinoma. Eur J of Pharmaceut Science.2017; 109:s149-S153.

第 10 章-6　高齢の肝胆膵癌患者の治療

6-2　胆嚢・胆管

外科治療

Q1　**高齢者の胆嚢・胆管癌の標準手術治療の適応/条件は何か？**

A1　**年齢のみで一概に適応は決定できない。胆嚢・胆管癌に対する根治手術には、減黄処置後に膵頭十二指腸切除や拡大肝葉切除などの高侵襲な術式が必要な場合が多いが、身体的・手術術式に基づいた基準は定まっていない。侵襲の大きな手術は高齢者の精神的・肉体的状態に影響を与えるため、これらに耐え得る認知生活機能や肉体的予備能力を持ち合わせていることが必要条件となる。**

【解説】

高齢者の胆嚢・胆管癌の根治手術において年齢による明確な適応基準は設けられていない。75 歳あるいは 80 歳以上を高齢者と定義し、非高齢者と比較した後ろ向きの臨床研究では、年齢によって手術成績に有意差は認めないとしている報告もあれば、高齢者では合併症が多いとする報告もあり、年齢のみでは一概には適応を決められない 。(Q2 を参照) 。胆嚢・胆管癌に対しては手術治療が唯一の根治治療であり、進行度に応じて、拡大胆嚢摘出術や肝外胆管切除から、拡大肝葉切除、膵頭十二指腸切除、あるいは拡大肝葉切除兼膵頭十二指腸切除(HPD)までが選択され、切除範囲が大きくなるにつれて合併症率や術後在院死亡率は高くなる。日本肝胆膵外科の安全管理委員会が 2012 年から 2015 年までの全国の修練施設の 90 日以内の周術期死亡を集計し疾患別、手術手技別の死亡率を算出している [1] 。死亡率は肝門部領域胆管癌 6.1%、胆嚢癌 3.4%、肝内胆管癌 1.8%、十二指腸乳頭部癌 1.5%、遠位胆管癌 1.4%、膵頭部癌 1.3%であった。術式別に見ると左 3 区域切除 10.3%、HPD7.6%、肝移植レシピエント手術 6.7%、肝外胆管切除を伴う肝切除 4.6%、右 3 区域切除 4.5%、右肝切除 2.6%で、2 区域以上の肝切除を伴う術式では 2%以上の高い死亡率になることが明らかになった。特に肝門部領域胆管癌に対する肝切除は他疾患に比べ手術の危険率が高い。ただし、本報告では高齢者に特化した胆道癌の手術死亡率に関する集計は行われていない。

胆道癌特有の問題としては術前に黄疸や胆管炎を伴っていることが多い点にある。術前の準備として内視鏡的経鼻胆道ドレナージ（endoscopic nasobiliary drainage: ENBD）もしくは内視鏡的プラスチックステント留置（endoscopic biliary plastic stenting: EBS)などの減黄処置が必要になる。前者では鼻の違和感などからチューブの留置に耐えられず自己抜去してしまうような認知症の患者も散見され、これらの患者には手術適応がないとする意見もある [2] 。 家族のサポートが希薄な高齢患者では自宅での ENBD 管理は困難であり術前に長期入院が必要となり、医療費の増加に繋がる。また胆汁外瘻に伴う水分、電解質の喪失から高齢者では容易に脱水や電解質異常に陥りやすい。胆汁を飲用する胆汁返還と言う方法もあるがチューブが留置されている状態では誤嚥のリスクもあり高齢者には推奨し難い [3]。ENBD は EBS に比べ、術前の胆管炎のリスクを低減させる点では優れている

が、ENBD 留置に伴う活動性の低下や食欲低下は ADL の観点ではむしろ弊害が多い。近年では EBS 留置に伴う胆道感染のリスクを抑えるべく plastic stent の下端を乳頭より胆管上流側に留置し腸液の胆管内逆流を防ぐ胆管内留置型ステント(いわゆる inside stent)の良好な成績も報告されてきており[4]、高齢者胆管癌の術前管理には特に有用な可能性がある。一方、術後管理においても、胆嚢・胆管癌には他疾患に比べて大きな開腹創を伴う高侵襲手術が適応されるため、術後疼痛により術後せん妄の発生率が上昇するとの報告もある[5]。せん妄により術後に点滴やドレーンの自己抜去は重大な医療事故に発展する可能性があり、入院期間の延長、医療費の増加に繋がる。

また高齢者では高侵襲な肝切除後の肝再生能は抑制されることが報告されているが[6][7]、経皮経肝的門脈塞栓術（percutaneous transhepatic portal vein embolization: PTPE）のような低侵襲手技であれば肝再生は非高齢者と同様に誘導される[8]。そのため、大量肝切除が適応となる高齢者に対しては術前に PTPE を行い非高齢者よりも余裕を持った残肝容積を確保するべきである。

高齢者における耐術能評価には身体的因子、腫瘍因子だけでなく認知生活機能、家庭環境を含めた評価が推奨される。高齢者の生活機能障害を評価する方法としては栄養状態、認知・生活機能障害、介護者の有無を評価しアセスメントする高齢者総合機能評価（comprehensive geriatric assessment: CGA）や高齢者における生活機能、精神状態、併存疾患、栄養状態を評価する一連の質問群を点数化した Geriatric8 (G8)などがある。70 歳以上の肝切除患者 71 人の臨床病理学的因子と CGA,G8 を含む術前機能評価が術後合併症の発生との関連を調査した研究では、多変量解析で術後合併症の独立危険因子は G８＜14（14 点未満）（OR:24.4,95%CI 1.66-157.88,p=0.0198）となった[9]。このように高齢者の生活機能障害を評価することは高齢患者の術後合併症の発生の予測に役立つ。

文献

1) Otsubo T, et al. Safety-related outcomes of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery board certification system for expert surgeons. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2017; 24:252-261.
2) 菅原　元、他：超高齢者に対する胆道癌肝切除の留意点. 胆と膵 2017; 38:285-289.
3) 高屋敷　吏、他：超高齢者に対する胆道手術の問題点. 外科 2014; 76:509-513.
4) Kobayashi N, et al. Endoscopic inside stent placement is suitable as a bridging treatment for preoperative biliary tract cancer. BMC Gastroenterol 2015; 15:8
5) Leung JM, et al: Does Postoperative Delirium Limit the Use of Patient-controlled Analgesia in Older Surgical Patients? Anesthesiology 2009；111:625-631.
6) Ono Y, et al. The influence of donor age on liver regeneration and hepatic progenitor cell populations. Surgery. 2011; 150:154 – 161
7) Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. Curr Gerontol Geriatr Res. 2011; 2011:526379.

8) Watanabe Y, et al: A new proposal of criteria for the future remnant liver volume in elderly patients undergoing major hepatectomy for biliary tract cancer. Ann Surg 2017; 267:338-345.
9) 松島英之、他：高齢者総合機能評価を用いた高齢者肝胆膵外科治療方針の提案. 胆と膵 2017; 38:217-225.

Q2 高齢者の胆嚢・胆管癌の標準手術治療の治療成績はどうか？

A2 胆嚢・胆管癌の標準手術は侵襲が大きい術式が多く、特に高齢者では短期的に肺炎などの呼吸器合併症が起こりやすく、肝再生能も劣る傾向にある。一方、長期予後については、高齢者が有意に不良とする報告はみられていないが、エビデンスの集積が必要である。

【解説】

肝門部領域胆管癌における高齢者への手術治療の成績については本邦からの報告があるが胆嚢癌単独についての報告はない。Takahashi[1]らは肝門部領域胆管癌の手術成績を 80 歳以上の高齢者群（n=21）と非高齢者群（n=410）で比較し合併症率は 57% vs 46%(p =0.372)、術後在院日数は 47 日と 39 日（p = 0.523）で有意差はなく、在院死亡は高齢者群で 1 名(5%)、非高齢者群で 7 名（2%）（p = 0.332）、5 年生存率は 56.8% vs 37.7%(p = 0.348)であった。適切に適応患者を選択すれば安全に手術施行可能で、年齢だけで手術適応から除くべきでないとしている。

一方、Watanabe[2]らは胆嚢癌を含む肝門部領域胆管癌に対して肝外胆管切除を伴う拡大肝切除例 225 例における Clavien-Dindo grade≧Ⅳの重症合併症発症の危険因子を検討している。加齢は重症合併症発症の有意な危険因子であり(AUC=0.685,p<0.001)であり、そのカットオフ値は 69 歳であった。69 歳以上の高齢者群(n=104)と 68 歳以下の若年者群(n=121)の手術成績を比較したところ合併症率は 72.1% vs 70.2% (p=0.770)で有意差は認めなかったが術後高ビリルビン血症、術後肝不全、呼吸器合併症に関しては高齢者群で有意に高く、在院死亡も高齢者群で 19 名(18.3%)に対し若年者群で 6 名(5.0%)（p=0.002）であった。肝切除後の肝再生率は高齢者群と若年者群の肝再生率を比較すると高齢者群は術後 6 ヶ月まで抑制されていたが、術前に肝増大を図るための門脈塞栓術後の肝再生率は両者で差がなかった。よって肝切除が必要な高齢者患者は若年者よりも多くの予測残肝容量（少なくとも 45%以上）を設定し、低侵襲な門脈塞栓術は予測残肝容量増大を図るのに有効で不利益なく行える方法としている。

高齢者の遠位胆管癌症例のみに対する膵頭十二指腸切除術の報告はないが、本邦の National Clinical Database(NCD)での解析による膵頭十二指腸切除術の在院死亡率は全体で2.8%であり、年齢はrisk factorの一つと報告している。[3] 遠位胆管癌391例を含む5,186例の膵頭十二指腸切除術を施行された患者のメタアナリシス[4] では高齢者を75歳以上と設定した研究 7 つと80歳以上と設定した研究 4 つを対象としている。術後肺炎の発生率は高齢者群で有意に多かった。（75 歳以上 OR 5.03, 95% CI = 2.45-10.34, P<0.0001、80歳以上 OR 2.82, 95% CI = 1.62-4.92, P<0.0003 ） 死亡率も高齢者で有意に高かった。（75歳以上OR 5.67, 95% CI = 2.14 – 15.02, P =0.0005、80歳以上OR 2.14, 95% CI = 1.15 – 3.98, P =0.02）

本邦のDiagnosis Procedure Combination(DPC)のデータベースからhigh volume hospitalとその他の施設との膵頭十二指腸切除術後の成績を比較した研究[5]では在院死亡率

は全体で3.3%、high volume hospital（年間29例以上）では1.4%であったが、手術例数が減るほど増加しvery low volume hospital(年間8例未満)では5.0%であった。(p<0.001) 在院日数や医療費もhigh volume hospitalで抑えられる傾向を認めた。また、施設の手術例数が膵頭十二指腸切除術後の成績に関与するかどうかを検討した11ヶ国、58,023例のメタアナリシス[6]ではhigh volume hospitalでは全致死率(OR 2.37, 95% CI = 1.95 – 2.88, P<0.00001)と在院日数(OR 3.26, 95% CI = 1.98 – 4.55, P<0.00001)がlow volume hospitalに比べ有意に低かった。これらの研究では特に高齢者について言及はしていないが、非高齢者にとっても侵襲の大きい膵頭十二指腸切除術はhigh volume hospitalで行われることが推奨される。

以上をまとめると肺炎などの合併症は高齢者に多く発生する事は否めず術後管理には注意を要する。また肝切除を伴う手術を行う際には、高齢者は肝機能の回復に時間を要するために若年者よりも予定残肝容量を多く設定するような治療計画が必要となる。長期成績については確固たるエビデンスがないが、高齢者において有意に予後が不良となるとする報告は見られない。

文献

1) Takahashi Y, et al. Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma in octogenarians: a single center experience. J Hepato- biliary Pancreat Sci 2013; 20:324–331.
2) Watanabe Y, et al: A new proposal of criteria for the future remnant liver volume in elderly patients undergoing major hepatectomy for biliary tract cancer. Ann Surg 2017; 267:338-345.
3) Kimura W, et al: A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: the 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 2014; 259:773-780.
4) Prashant S, et al. Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review. HPB(Oxford) 2012; 14:649–657.
5) Yoshioka R, et al. Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy. Br J Surg.2014; 101:523–529.
6) Hata T, et al. Effect of hospital volume on surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2016; 263:664–672.

第 10 章-6　高齢の肝胆膵癌患者の治療

6-2　胆嚢・胆管

薬物療法

Q1　高齢者の胆嚢・胆管癌の標準がん薬物療法の適応/条件は何か？

A1　臨床試験の適格基準や高齢者機能評価を参考に全身状態、主要臓器機能、合併症の有無を確認する。

【解説】

切除不能胆嚢・胆管癌に対して、国際的には GEM+CDDP 併用療法（GC 療法、ABC-02 試験）が標準治療と位置づけられており、さらにわが国では本邦で実施された第 3 相試験の結果より、GEM+S1 併用療法（GS 療法、JCOG1113）や GEM+CDDP+S1 併用療法（GCS 療法、Mitsuba 試験）も GC 療法とともに標準治療の 1 つと考えられている。しかし、高齢者の胆嚢・胆管癌を対象としたがん薬物療法に関する研究は少なく、その適切な適応や条件についてはほとんど検討されていない。胆嚢・胆管癌患者の予後は標準がん薬物療法を実施しても 1 年前後と不良であり、標準がん薬物療法によって得られる延命効果は数か月とわずかであることから、高齢者に対するがん薬物療法の適応は他癌種以上に慎重に判断すべきと考えられる。一方、英国（ABC-02 試験）と本邦（BT22 試験）の無作為化試験をメタアナリシスした結果[1]では、高齢者（65 歳以上）においても非高齢者と同様に GC 療法は GEM 単独よりも有意な延命効果が示されており、一定の適応/条件を満たす高齢者には薬物療法を推奨すべきと考えられる。

胆嚢・胆管癌の標準薬物療法における重篤（Grade 3-4）かつ高頻度（10%以上）の有害事象は、白血球減少、好中球減少、肝機能障害、倦怠感、感染等とされている。高齢者に多い有害事象は JCOG1113 の副次解析[2]によれば（非高齢者より 10%以上増加）、GC 療法では白血球減少（全グレード、Grade 3-4）、好中球減少（全グレード、Grade 3-4）、貧血（Grade 3-4）、血小板減少（Grade 3-4）、皮疹（全グレード）、倦怠感（Grade 3-4）であったが、GS 療法では高齢者のみに高頻度となる有害事象は認めていない。本邦における実地臨床における胆嚢・胆管癌に対する薬物療法の後向き解析では、高齢者（75 歳以上）で間質性肺炎が有意に高率であった（4.3% vs. 0%, P<0.01）が、他の有害事象では明らかな差を認めなかったと報告している[3]。カナダのプリンセス・マーガレットがんセンターで実施された胆嚢・胆管癌に対する治療実態の調査研究[4]によると、70 歳以上の高齢者（321 人）は 70 歳未満の非高齢者（592 人）に比べて化学療法を受ける割合が少なく（34% vs. 57%）、best supportive care となる割合が多かった（40% vs. 26%）。化学療法例に比べ best supportive care 例に高頻度にみられる因子（多変量解析）は、高齢者（p=0.0007）、女性（p=0.046）、胆嚢（p=0.002）、stage I/II（p<.0001）、ECOG PS 2 以上（p=0.0005）と報告されている。性別による差が生じる

理由は明らかではないが、体格の脆弱性や女性に多い骨粗鬆症などの合併症等が影響しているのかもしれない。胆嚢癌は予後不良な例が多く、肝門部領域に容易に浸潤しその際の胆管炎のコントロールが難しいことから、薬物療法非適応とされる例が多いのかもしれない。stage I/II は通常は切除の対象であり、薬物療法の意義は明らかではないため、切除非適応とされる場合は best supportive care が選択されているものと思われる。

以上より、高齢者の胆嚢・胆管癌の標準がん薬物療法の適応/条件について、以下のように総括した。

- 現時点では高齢者の胆嚢・胆管癌の標準がん薬物療法の検討が少なく、十分なコンセンサスは確立されていない。
- 臨床試験の適格基準や高齢者機能評価を参考に全身状態、主要臓器機能、合併症の有無を確認する（参考：ABC-02 試験では、PS（0-2）、総ビリルビン（正常上限値の 1.5 倍以下）、肝胆道酵素値（正常上限値の 5 倍以下）、尿素窒素・クレアチニン（正常上限値の 1.5 倍以下）、クレアチニンクリアランス（45ml/分以上）、期待される生存期間 3 カ月以上）。
- 感染症は高齢者において致死的となりうる注意すべき有害事象である。特に胆道・胆嚢癌においては胆道感染をきたしやすく（JCOG1113 では 19-21%に発現）、GC 療法では高齢者に骨髄抑制が高頻度に出現するとされている。胆道感染高リスク症例（胆道ドレナージ症例、特に複数のステント挿入例、ドレナージ不良胆管を有する例、十二指腸乳頭をまたぐステント挿入例、細径のステント挿入例）、胆管空腸吻合術後などの逆行性胆道感染を起こしやすい例、ビリルビン・肝胆道系酵素高値例など）、血球減少例では慎重な適応の判断が必要である。
- 高齢者の胆道・胆嚢癌のがん薬物療法では間質性肺炎が発症しやすいとの報告がある。その場合、肺機能の低下した高齢者では重篤化することが予想される。間質性肺炎の合併や既往については、治療開始前に特に注意をして確認する。
- 我が国では S-1 が標準治療薬の 1 つとして繁用されており、消化管粘膜障害により特に高齢者では低栄養や脱水をきたしやすい。口内炎や下痢、食事摂取低下の場合には慎重な判断が必要である。

文献

1) Valle JW, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. Ann Oncol. 2014;25:391-8.
2) Yamada I, et al. The clinical outcomes of combination chemotherapy in elderly patients with advanced biliary tract cancer: An exploratory subgroup analysis of JCOG1113. J Clin Oncol. 2019;37(Suppl 4):Abstr 349.

3) Kou T, et al. Comparative outcomes of elderly and non-elderly patients receiving first-line palliative chemotherapy for advanced biliary tract cancer. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29:403-8.
4) Horgan A, et al.Patterns of care and treatment outcomes in older patients with biliary tract cancer. Oncotarget. 2015;6:44995-5004.

Q2 高齢者の胆嚢・胆管癌の標準がん薬物の治療成績はどうか？

A2 **生存期間中央値はおよそ 9 か月から 16 か月、無増悪生存期間中央値はおよそ半年程度と報告されており、有害事象が高頻度となる可能性があるものの、非高齢者との明らかな差は示唆されていない。**

【解説】

高齢者の胆嚢・胆管癌に対する薬物療法の成績を検討した報告は極めて少ない。胆嚢・胆管癌は日本、韓国などの東アジアや南米では患者が比較的多いが、欧米などの他の地域では希少がんとされており、今回の検索でヒットした 6 本の報告[1) 2) 3) 4) 5) 6)]も、5 本が本邦での研究[1) 3) 4) 5) 6)]、1 本が本邦を含む複数国との共同研究[2)]であった。今回採用した 6 本の報告以外にも高齢者の治療成績を検討した研究が散見されたが、これらの研究は薬物療法以外の治療法が混在しているか、生存期間が示されていないため、今回の検討からは除外した。

これら 6 本の報告によると、高齢者の生存期間中央値はおよそ 9 か月から 16 か月、無増悪生存期間中央値は 5 か月から 6 か月とされており、1 本の報告[5)]を除いては高齢者と非高齢者との間に有意な差は認めていない。有意な差を示した 1 本の報告[5)]は症例数が最も少なく、非高齢者の成績が他の報告よりも際立ってよいことから症例に偏りが生じていた可能性もあり、高齢者の治療成績はおおむね非高齢者と比べて大きな差はないと言えそうである。JCOG1113(GC 療法と GS 療法を比較した第 III 相試験)では有害事象の頻度が Grade 別に報告されている[1)]が、非高齢者に比べて高齢者に 10%以上多い Grade 3-4 の有害事象は、gemcitabine+cisplatin（GC）療法で白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少、倦怠感がみられたが、gemcitabine +S-1(GS 療法)では認めていない。後向き解析で最も症例数が多い Kou らの報告[3)]では有害事象のうち間質性肺炎のみが非高齢者に比べて高齢者に有意差をもって高頻度とであったと報告している（4.3% vs. 0%, $p<0.01$）。

胆嚢・胆管癌に対しては現在、GC 療法が国際的な標準治療とされ、わが国では GS 療法や gemcitabine+cisplatin + S-1（GCS）療法も標準治療の 1 つと考えられており、これらはいずれも外来で実施可能な忍容性の高い治療法である。ここに紹介した報告では、臨床試験の登録基準を満たしている患者や、PS の非常に良好な患者が対象となっている。このような全身状態がよく薬物治療に忍容性があると予想される例においては、高齢者においても非高齢者に匹敵する治療成績が期待される。ただし高齢者においては骨髄抑制や倦怠感などの有害事象が高頻度に発現する可能性もあり、慎重な経過観察が必要である。

表　高齢者と非高齢者における胆道癌に対する薬物療法の治療成績

発表者	研究実施国	患者数	治療法	非高齢者と高齢者の定義	生存期間（中央値・月）			無増悪期間（中央値・月）			発表年	文献番号
					非高齢者	高齢者		非高齢者	高齢者			
臨床試験データを使った後付け解析												
Yamada (JCOG1113)	日本	354	GC療法またはGS療法	＜75 vs. ≧75	13.4	16.2	HR=0.959				2019	1
McNamara (13 trials)	日本を含む複数国	1163	GC療法をはじめとする複数レジメン	＜40 vs. ≧40	10.8	9.7	p=0.55	3.5	5.9	p=0.12	2017	2
				＜70 vs. ≧70	10.2	8.8	p=0.08	6	5	p=0.53		
後向き解析												
Kou	日本	403	GEM単剤をはじめとする複数レジメン	＜75 vs. ≧75	11.5	10.4	HR=0.31 p=0.31				2014	3
Yukisawa*	日本	102	GEM単剤	＜75 vs. ≧75	10.4	10.1	p=0.34				2011	4
Sasaki	日本	56	GS療法	＜70 vs. ≧70	22.6	9.3	p=0.004				2011	5
船越	日本	106	GEM単剤	＜75 vs. ≧75	14.2	12.2	p=0.23				2010	6

GC:gemcitabine+cisplatin

GS:gemcitabine +S-1

HR: hazard ratio

*膵癌 73 例を含む解析

文献

1) Yamada I, et al. The clinical outcomes of combination chemotherapy in elderly patients with advanced biliary tract cancer: An exploratory subgroup analysis of JCOG1113. J Clin Oncol. 2019;37(Suppl 4):Abstr 349.
2) McNamara MG, et al. Systemic therapy in younger and elderly patients with advanced biliary cancer: sub-analysis of ABC-02 and twelve other prospective trials. BMC Cancer. 2017;17:262.
3) Kou T, et al. Comparative outcomes of elderly and non-elderly patients receiving first-line palliative chemotherapy for advanced biliary tract cancer. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29:403-8.
4) Yukisawa S, et al. Outcomes and tolerability of systemic chemotherapy for pancreatic or biliary cancer patients aged 75 years or older. Jpn J Clin Oncol. 2011;41:76-80.
5) Sasaki T, et al. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer receiving chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;67(4):847-53.
6) Funakoshi A, et al. [Survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer--a multicenter retrospective analysis]. Gan To Kagaku Ryoho. 2010;37:2875-9.

第 10 章-6　高齢の肝胆膵癌患者の治療

6-3　膵臓

外科治療

Q1　高齢者の膵臓癌の標準手術療法の適応/条件は何か？

A1　膵臓癌に対する標準手術は高侵襲で術後合併症の可能性も高く、その手術適応は年齢だけでなく個々の患者の腫瘍状況、全身状態に応じて判断する。

【解説】

膵臓癌に対しては手術が唯一根治を期待できる標準治療であるが[1,2]、手術適応については解剖学的要素、腫瘍学的要素、また全身状態を考慮する[3]。解剖学的要素については、画像検査上膵臓癌が原発巣に限局し遠隔転移を伴わないこと、周囲の主要脈管に浸潤を認めない（門脈は半周未満まで）ことが判断根拠となる[1]。腫瘍学的要素については、癌の進展傾向が強いために潜在性遠隔転移をきたしやすく術後早期再発につながることから、腫瘍マーカーの高値や画像検査上確定的でない微小遠隔転移巣の存在に留意する。全身状態については、侵襲性の高い手術が必要となるために、併存症の存在や臓器予備能、運動機能、認知機能に留意する。

膵臓癌に対する根治手術では腫瘍の主座・進展範囲により膵頭十二指腸切除術、膵体尾部切除術、膵全摘術のいずれかが必要となるが、各術式により手術侵襲の程度、起こりうる術後合併症の頻度や種類も異なる。いずれの術式においても全合併症の発生頻度は30-60%、周術期死亡率は 1-3%である[4,5]。膵頭十二指腸切除術と膵体尾部切除術では術後早期に起こりうる重大な合併症として膵液瘻があり、その発生頻度は膵頭十二指腸切除術で 5-20%、膵体尾部切除術で 10-40%であるが、これに関連して腹腔内膿瘍、敗血症、腹腔内出血も起こりうる[4,5]。その他にも創感染、胆管炎、肺炎などの感染性合併症や、せん妄、胃内容排泄遅延、深部静脈血栓症が起こりうる。膵全摘術後は糖尿病が必発であり、インスリン補充療法が不可欠となるが、一方でグルカゴン分泌もなくなるため、低血糖にも注意すべきである。いずれの手術後も短期的には心肺機能低下、運動機能低下、認知機能低下が、長期的には胆管炎、消化吸収機能低下、耐糖能低下、運動機能低下、認知機能低下、意欲低下が起こりうる。

以上より、膵臓癌の高齢者、特に併存症があり臓器予備能の低い患者では、腫瘍の主座・進展範囲から根治切除のためにどの術式が必要となるか、また切除可能性については解剖学的および腫瘍学的要素に加え、全身状態の観点からも術前に十分検討し、致死的合併症に至る可能性がきわめて低いと考えられる場合にのみ、手術を考慮する。さらに医療者は、術後に起こる各機能低下、意欲低下に備えて術後の中長期的な家族および社会資源によるサポート態勢も確認して手術適応を考慮する。

膵臓癌術後、全身状態が安定化した後に補助化学療法を行うことで生存期間の延長が期待されるが、術後の全身状態を鑑み、特に高齢者においてはその完遂が困難と判断される場合は、手術単独療法も許容される。

文献

1) National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1. 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf　2019/1/4 閲覧
2) Ryan DP, et al.Pancreatic adenocarcinoma. N Engl J Med 2014;371:1039-1049.
3) Katz MH, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. J Am Coll Surg 2008;206:833-846; discussion 846-848.
4) Kimura W, et al. A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: the 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 2014;259:773-780
5) McMillan MT, et al. Comparing the burden of pancreatic fistulas after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. Surgery 2016;159:1013-1022.

Q2 高齢者の膵臓癌の標準手術療法の治療成績はどうか？

A2 膵臓癌手術症例において、高齢者では若年者と比較し、合併症率は高いが死亡率に差はないことが示されている。

【解説】

膵臓癌に対する標準術式の中でも特に侵襲性の高い膵頭十二指腸切除術について、80 歳前後で治療成績を比較した文献が多く見られる。このうち膵臓癌以外の傍乳頭部領域悪性腫瘍を含む検討や膵頭十二指腸切除術以外の術式を含む検討を除外し、膵臓癌に対する膵頭十二指腸切除術に限定すると 4 文献[1-4]が該当し、これらを表に示す。80 歳以上と 80 歳未満で、術後合併症率は 27-68% vs. 10-63%、術後死亡率は 1.9-5.9% vs. 0.9-2.0%、術後全生存期間中央値は 13-17 ヶ月 vs. 13-29 ヶ月であった。

当院の治療成績を示す。2006 年から 2015 年の間に膵臓癌（膵管内乳頭状粘液性腺癌を除外）に対して行われた膵頭十二指腸切除術は 232 例あり、このうち 80 歳以上の高齢者に対する手術は 19 例（8%）であった。膵頭十二指腸切除術について 80 歳以上 19 例と 80 歳未満 213 例で術後成績を比較したところ、Clavien-Dindo 分類[5] grade I 以上の合併症率は 89% vs. 54%（P= 0.002）、Clavien-Dindo 分類 grade IIIa 以上の合併症率は 42% vs. 19%（P= 0.016）、膵液瘻率は 37% vs. 14%（P= 0.007）であった。80 歳以上の高齢者では再手術や術後死亡は見られなかった。全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は 20 ヶ月［8-33 ヶ月］ vs. 26 ヶ月［21-32 ヶ月］で有意差を認めなかった（P= 0.360）。術後補助化学療法については、80 歳以上の 19 例中 8 例（42%）、80 歳未満の 213 例中 153 例（72%）の施行率であった（P= 0.007）。全 232 例において術後補助化学療法施行の有無は全生存期間に対しハザード比 0.448（95%信頼区間 0.322-0.624）と関連を認めたが、特に高齢者においては術後の全身状態を考慮し、補助化学療法施行の是非について慎重に検討されるべきである。

いずれの検討も後方視的研究であり、高齢者と若年者 2 群間で様々なバイアスが存在すると考えられるが、高齢者に対してもより安全に膵臓癌根治手術を行うため、手術適応の精査、手術手技および周術期管理の更なる向上が望まれる。

著者	報告年	雑誌名	症例数		術後合併症率			術後死亡率			術後全生存期間（月）		
			80 歳以上	80 歳未満	80 歳以上	80 歳未満	*P*	80 歳以上	80 歳未満	*P*	80 歳以上	80 歳未満	*P*
Khan ら	2010	J Gastrointest Surg	53	564	51%	37%	0.004	1.9%	1.1%	0.455	14	19	0.140
Melis ら	2012	HPB	25	175	68%	44%	0.030	4.0%	1.3%	0.230	17	13	0.060
Oguro ら	2013	Langenbecks Arch Surg	22	539	27%*	10%*	0.008	4.5%	0.9%	0.106	13	29	0.145
Kim ら	2018	ANZ J Surg	17	148	65%	63%	0.880	5.9%	2.0%	0.355	17	23	0.067
自験例			19	213	42%*	19%*	0.016	0.0%	1.4%	0.603	20	26	0.360

*Clavien-Dindo 分類 grade IIIa 以上の術後合併症率

文献

1) Khan S, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly; is it safe and justified? J Gastrointest Surg 2010;14:1826-1831.
2) Melis M, et al. The safety of a pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: risk vs. benefits. HPB (Oxford) 2012;14:583-588.
3) Oguro S, et al. Perioperative and long-term outcomes after pancreaticoduodenectomy in elderly patients 80 years of age and older. Langenbecks Arch Surg 2013;398:531-538.
4) Kim SY, et al. Age 80 years and over is not associated with increased morbidity and mortality following pancreaticoduodenectomy. ANZ J Surg 2018;88:E445-E450.
5) Dindo D, et al.Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240:205-213.

第 10 章-6　高齢の肝胆膵癌患者の治療

6-3　膵臓

放射線治療

Q1　高齢者の膵臓癌の標準放射線治療の適応／条件は何か？

A1　全身状態、臓器機能がある程度保たれていれば年齢にかかわらず適応となる。但し、化学療法の併用を含め非高齢者よりも慎重に適応を検討すべきである。

【解説】

膵癌の治療戦略として、標準放射線治療が適応となる病態は、主として局所進行切除不能（locally advanced /unresectable）膵癌、および切除可能境界（borderline resectable）膵癌 [1,2] である。治療開始前の画像診断において切除可能（resectable）膵癌と判断される場合は、一般的に外科的治療が推奨される [2] が、高齢の患者では併存疾患や潜在的な臓器機能低下を考慮して放射線治療などの非外科的治療が選択されることもあり、これも放射線治療適応の病態と考えられる。

膵癌に対する放射線治療は、以下のような方法が標準的とされている。(i) 線量分割は 45-54 Gy／25-30 回／5-6 週間、(ii) 臨床的標的体積（clinical target volume: CTV）は肉眼的腫瘍＋1 cm 程度のマージンおよび傍大動脈リンパ節領域などの予防照射を含む、(iii) 高エネルギーX 線による多門照射もしくは IMRT、(iv) ゲムシタビンなどを用いた同時併用（concurrent）化学放射線療法 [3]。

放射線治療全般において、患者が高齢であるという因子が単独で、抗腫瘍効果、急性期有害事象、晩期有害事象の発生率を左右するという科学的なエビデンスはない。上記のような標準的な膵臓癌の放射線治療においても同様であり、高齢であることのみで適応外と判断されるべきではない。一方で、膵臓癌を含めた上腹部深部臓器の放射線治療には、腫瘍に対する高線量の照射を困難にする、いくつかの解剖学的な特徴があり、高齢者では特に留意が必要である。

一つは、比較的高感受性かつ直列臓器である十二指腸が、腫瘍近隣に存在することである。十二指腸に対し、特に全周性に高線量が照射された場合は、晩期有害事象としての潰瘍出血、穿孔、管腔狭窄、閉塞が発生しやすい。高齢の患者においては、加齢に伴う腹腔内脂肪の減少に原疾患に起因するるい痩が加わった結果、腫瘍と十二指腸が密接している症例に遭遇することも多い。この場合、必要とされるマージンを単純に加えて標的体積を設定すると、照射回ごとの内的移動（inter-fractional internal motion）を見込んでも、全周性かつ広範囲の十二指腸が full dose の照射を受ける可能性が高い。臓器感受性ではなく体型に依存するリスクといえる。

第二に、さらに広い意味での消化管（胃、十二指腸、空腸）が、膵臓の周囲を数 cm の距離で取り囲んでいることである。膵癌に対する X 線多門照射においては、年齢や体格に関

わらず、相当のボリュームの消化管が中等度の線量（20-30 Gy）を受けることは避けられない。この線量では重篤な晩期有害事象をきたすことは通常ないが、嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢といった急性期有害事象の原因になる。このような急性期の消化管症状の発生率は年齢には依存しないが、高齢者に発生した場合は非高齢者よりも対策が困難なケースが多い。症状が重症化、長期化、複雑化し、脱水や電解質異常のような全身的な病態に移行しやすく、治療の完遂の妨げになることも考えられる。

第三は、肝臓、腎臓、骨髄といった実質臓器が、さらに周辺を取り囲んでいることである。これらの臓器はいわゆる並列臓器なので、多門照射以上を用いて低中線量領域を分散させれば、臨床的に問題になるような有害事象を呈することは稀である。治療計画の実際においては、線量体積ヒストグラムを参照しながら、例えば肝臓では、肝実質の平均線量が 30 Gy 未満、または V30（30 Gy 以上が照射される肝実質体積の肝臓全体の体積に対する割合）が 40%未満という基準が汎用されている [3]。しかしながら、これら肝臓、腎臓などの臓器は、加齢に伴って、検査データ上顕在化しない程度に予備力が低下している可能性がある。したがって、上記のような汎用基準は、高齢者においてはより慎重側に適用する必要がある。

以上のような腫瘍とリスク臓器の位置関係は、年齢を問わずすべての膵癌患者に共通の留意事項である。しかしながら、高齢者の膵癌患者に標準放射線治療を施行する場合は、他要因との複合により、重篤な有害事象の誘因となる可能性が非高齢者より高いと考えられる。局所進行切除不能膵癌に対しては、化学療法単独は、非高齢者においても推奨される選択肢の一つである [4,5]。高齢者ではなおのこと、化学放射線療法を施行せずに、化学療法単独が選択されることが多いのが現実である。NCCN のガイドラインでも、高齢者においては、化学放射線療法は抑制的に記載されており、高齢者では適応症例の 4 分の 1 しか化学放射線療法を受けていないという報告もある [6]。

しかしながら、局所制御による予後の延長が期待できる症例では、高齢患者であっても積極的に放射線治療の施行を検討すべきである。上述の 4 項目を以下のように適宜調整することで、より安全で効果的な放射線治療の遂行が可能と考えられる。(i) 総線量を 45 Gy 以下に抑える、(ii) 予防照射を省略して臨床的標的体積を肉眼的腫瘍に限定する、(iii) 消化管、肝臓、腎臓などの周辺臓器の線量分布の最適化、(iv) 同時併用の化学療法の用量減または放射線治療単独。

膵癌の標準放射線治療は、高齢者では非高齢者の場合よりも慎重に適応を検討すべきである。言い換えれば、全身状態などを適切に評価して症例をセレクションすることができれば、高齢であることは適応の除外基準にはならないといえる。放射線治療計画に際しては、線量分割、標的体積、照射方法、併用療法などの調整が適切な病態もあり、経験のある放射線腫瘍医によって、治療計画および照射が施行されることが望ましい。

文献

1) 日本膵臓学会: 膵癌取扱い規約 第 7 版, 金原出版, 2016.
2) 日本膵臓学会：膵癌診療ガイドライン 2016 年版, 金原出版, 2016.
3) 日本放射線腫瘍学会：放射線治療計画ガイドライン 2016 年版, 金原出版, 2016.
4) Chauffert B, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study. Ann Oncol 2008;19:1592–1599.
5) Hammel P, et al. Effect of chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315:1844–1853.
6) Krzyzanowska MK, et al. Treatment of locally advanced pancreatic cancer in the real world: population-based practices and effectiveness. J Clin Oncol 2003; 21: 3409-3414.

Q2 高齢者の膵臓癌の標準放射線治療の治療成績はどうか？

A2 非高齢者における治療成績との差異は明らかになっていない。

【解説】

2000 年以降、ゲムシタビン同時併用の化学放射線療法が標準的に施行されるようになってからは、局所進行膵癌の生存期間中央値は徐々に延長する傾向にある。近年の治療成績は、生存期間中央値にして 12-20 ヶ月の報告が多い [1]。高齢の局所進行膵癌患者において、標準的放射線治療が施行された（または施行が企図された）場合、その治療成績が非高齢者に比べて劣るかどうかは明らかになっていない。いくつかの臨床研究の予後因子解析において、患者年齢の生存期間中央値への負の影響が示されているが、結果の解釈に際して、治療非完遂率、有害事象回避を意図した治療強度（線量、標的体積、併用療法）の調整、合併症による他病死などの要因が混入している可能性に留意すべきである。

さらに近年では、局所進行膵癌、特に切除可能境界（borderline resectable）膵癌に対して、導入化学療法を先行させた上で、改めて画像評価により適応症例を選択し、標準的な化学放射線療法に移行することも多い [2]。このセッティングにおいては、導入化学療法にしばしば強力なレジメンが使用されるため、高齢者では化学療法の毒性により放射線治療に移行できない例が多く発生することが予想される。結果的に高齢者全体としての治療効果は低く見積もられる。統計学的には正しい解釈であるが、実臨床において治療成績が過小評価される一因となりうる。

一方で、特に高齢者に着目して治療成績を検討し、非高齢者と比べて遜色ない結果が認められるとする報告もある。局所進行切除不能および切除可能膵癌に対し、5-FU 併用で平均 48.1 Gy の化学放射線療法を施行した 75 歳から 90 歳（中央値 78 歳）の患者 42 症例の遡及的検討では、生存期間中央値は非切除例 24 例で 8.6 ヶ月、切除施行例 18 例で 20.6 ヶ月と、非高齢者のヒストリックコントロールと比較して大きな差は認めなかった [3]。局所進行切除不能膵癌に対し、持続 5-FU 併用で 50.4 Gy の化学放射線療法を施行した 70 歳以上 19 症例と 70 歳未満 39 症例を比較した遡及的検討では、毒性、奏効率、治療中断率にいずれも両群で差はなく、生存期間中央値は 70 歳以上 11.3 ヶ月、70 歳未満 9.5 ヶ月と、むしろ高齢者群の方が有意に長かった [4]。これらの報告は、標準放射線治療は高齢者においても一定の治療成績が期待できることを示唆するものであるが、治療開始時 PS が良好な患者が選択されていることには留意が必要である。

体幹部定位放射線治療（SBRT: stereotactic body radiation therapy）は、比較的小さい標的体積に三次元的に多方向からビームを集中的させ、一回大線量（5-30 Gy/回）寡分割（1-10 回）で腫瘍に高線量を照射する技術である。強力な抗腫瘍効果と急峻な線量勾配による周辺臓器の大幅な線量低減が実現できる。腫瘍組織をギリギリで狙う照射技術であるため、高精度に標的に照準できる精度管理技術およびそれを可能にする装置が完備されて

いなければ、無効かつ危険な治療に転ずる可能性がある。脳腫瘍、肺腫瘍では、広く普及した治療技術であり、近年は膵癌を含む腹部臓器にも応用されつつある。高齢の膵癌患者に対する SBRT の適応に関しては、寡分割照射であるため治療期間が短い（通常 2 週間以内）というメリットと、照射中の体動制御や照射回ごとの位置再現が困難であるというデメリットの両面を考慮する必要がある。膵癌に対する SBRT の有用性については、まだ今後のデータの蓄積を待つ必要があるが、高齢者の膵癌患者にとって有望な選択肢の一つと考えられている [5]。例えば、24 G/1 回または 30-36Gy/3 回の SBRT を施行した 28 症例の 80 歳以上の膵癌患者の生存期間中央値が 7.6 ヶ月であり、毒性も許容範囲であったという報告がある [6]。

文献

1) がん・放射線療法 2017　秀潤社, 2017.
2) Toesca DAS, et al. Management of borderline resectable pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018; 100:1155-1174.
3) Miyamoto DT, et al. Outcomes and tolerability of chemoradiation therapy for pancreatic cancer patients aged 75 years or older. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77: 1171-1177.
4) Morizane C, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. Oncology 2005; 68:432-437.
5) Chuong MD, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 86:516–522.
6) Kim CH, et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of pancreatic adenocarcinoma in elderly patients. Radiat Oncol 2013; 8: 240.

第 10 章-6　高齢の肝胆膵癌患者の治療

6-3　膵臓

薬物治療

Q1　高齢者の膵臓癌の標準がん薬物療法の適応/条件は何か？

A1　高齢膵癌患者に対する薬物療法の適応は、Performance status（PS）、腎機能、肝機能などの身体機能に加えて、精神状態や社会環境などを含めた多面的な評価に基づき判断する。

【解説】

膵癌に対する薬物療法の開発は、ほとんどが非高齢者を対象に臨床試験が行われており、高齢膵癌患者を対象とした前向き臨床試験の報告はない。切除不能もしくは進行・再発膵癌例に対する薬物療法の後向き観察研究では、高齢者においても非高齢者と同程度の治療成績が報告されている[1,2]。治療法別の検討では、術後補助療法としての S-1 単剤療法、切除不能例に対するゲムシタビン（GEM）単剤、S-1 単剤療法、あるいはフルオロウラシル（5-FU)系薬剤を用いた化学放射線療法についても、高齢者の治療成績は非高齢者と同様であるとの報告がある[3-9]。

以下、高齢者に対する各レジメンの適応条件について述べる。

1.　FOLFIRINOX 療法（フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン、イリノテカンの併用療法）

遠隔転移を伴う膵癌患者を対象とした GEM 単独療法と FOLFIRINOX 療法との第 III 相比較試験（PRODIGE4/ACCORD11）により FOLFIRINOX 療法が切除不能膵癌に対する標準治療として確立されたが、対象患者は 75 歳以下であった[10]。したがって、76 歳以上の患者における有効性および安全性のデータはなく、75 歳以下においても高度の骨髄抑制や悪心・嘔吐、末梢神経障害など多彩な非血液毒性を認めており、76 歳以上の高齢者では、FOLFIRINOX 療法は適応外とすることが妥当である。

70 歳以上の患者における FOLFIRINOX 療法の有効性と安全性を検討した後向き研究では、全生存期間は PROGIGE/ACCORD11 試験の結果と同様であると報告されている[11,12]。しかし、PRODIGE4/ACCORD11 の報告に比べ、好中球減少や疲労、悪心、嘔吐、下痢などの発現頻度が高く、G-CSF の使用頻度や有害事象による中止割合も高いため[12]、70 歳以上の高齢者に対する FOLFIRINOX 療法の適応は慎重に行う。

2.　GEM＋ナブパクリタキセル併用（GnP)療法

遠隔転移を伴う膵癌患者を対象としたGEM単独療法とGnP療法との第III相比較試験（MPACT）により、GnP療法の有用性が確認され、GnP療法が切除不能膵癌に対する標準治療のひとつとして広く用いられている。MPACTではその適格規準に年齢の上限がなく、GnP群の最高齢は88歳であった[13]。このため、GnP療法は年齢制限なく、PSが0あるいは1、かつ主要臓器機能が保たれていれば高齢者でも同様に適応を検討できる。ただし、ナブパクリタキセルの併用により、末梢感覚性ニューロパチー、疲労、倦怠感等の有害事象の発現がGEM 単剤療法に比べて増えることに注意する。治療前から何らかの運動障害を持つ高齢患者では、GnP療法によりさらにADLが低下することも多い。ナブパクリタキセルの併用による有害事象の発現を考慮すると、GEMの適応規準に加え、日常生活の程度や認知機能、家族のサポートなどを考慮した、より適切な患者選択を行う。GEMは重篤な有害事象として間質性肺障害を1-2%に認め、喫煙や肺気腫など慢性肺疾患に加え、高齢がリスク因子とされている[14,15]。高齢者では一旦合併症を併発すると致命的になることも多く、特に呼吸器合併症を有する高齢者ではGnP療法の適応は慎重に行う。

3.　GEM単剤療法

これまで高齢膵癌患者に対するGEM単剤療法の後向き研究がいくつかあり[3-7]、その有用性が報告されている。GEM単剤療法の特徴として、1)症状緩和効果が期待できる[16]、2)主な副作用は骨髄抑制であり、管理が比較的容易である、3) 週1回の通院による治療であり、投与前に医師が状態を確認できる、ことが挙げられる。一方で、GEMの重篤な有害事象である間質性肺障害は、慢性肺疾患合併や高齢がリスク因子とされており、十分な注意を払う[14,15]。

以上より、GEM単剤療法は高齢であっても呼吸器などの合併症がなければ、併用レジメンが難しい場合に提案できるレジメンと考えられる。

4.　S-1単剤療法

S-1は経口薬であり投与が簡便である反面、自己管理が必要である。高齢者では、飲み忘れや過量内服、有害事象発現時にも内服を継続してしまう、などアドヒアランスに関するリスクがあり、家族のサポートの有無などを確認しておく。

S-1などフッ化ピリミジン系薬剤にはワルファリンとの併用による相互作用があるため、ワルファリンの作用が増強することが知られている。高齢者ではワルファリンなど抗凝固療法を受けていることが多いことから、ワルファリンとの併用時にはプロトロンビン時間など凝固能をモニタリングしながら、適切な休薬や減量を行う。S-1は合剤であり、その成分の一つであるギメラシルはフルオロウラシル（5-FU）の異化代謝酵素であるジヒドロピリミジン脱水素酵素の阻害作用を有することから、生体内5-FUの分解抑制に基づく血中濃度保持による抗腫瘍効果の増強がはかられている。一方、ギメラシルは腎排泄性

のため、腎機能障害例ではギメラシルの排泄が遅延するため、5-FU の分解抑制が持続する。その結果、5-FU の血中濃度が上昇し、重篤な有害事象のリスクが高まる。このため、適正使用ガイドでは腎機能に応じた S-1 の減量や休薬の規定が設けられており、特に S-1 単剤使用の場合、クレアチニン・クリアランス(CCr)が 30ml/min 以下の患者では禁忌とされている。高齢者では、血清 Cr 測定値が基準値範囲内のため一見腎機能は正常と思われても、筋肉量の減少や低体重により実際の腎機能は低下していることがある。食欲不振、吐気、口内炎による経口摂取量の低下や、下痢による脱水によっても CCr は低下するため注意する。

80 歳以下の切除不能膵癌患者に対する S-1 の有効性と安全性について、70 歳未満と 70 歳以上の患者を比較した後ろ向き研究がおこなわれており、70 歳以上の高齢者に対しても有用性が示唆されている[6]。

切除後膵癌患者に対する補助療法は、わが国で実施された第 III 相試験（JASPAC-01）により、S-1 単剤療法が標準治療として確立されている。JASPAC-01 に登録された患者の多くは 73 歳以下であり、74 歳以上の高齢者に関するデータは少ない。しかし、70 歳から 81 歳までの高齢者（年齢中央値 73 歳）を対象とした後ろ向き研究において、70 歳未満と同様の忍容性が報告されており[8]、補助化学療法においても切除不能膵癌の高齢者に対する S-1 の適応に準じて、74 歳以上であっても腎機能などの臓器機能を含めた包括的な機能評価により適応を考慮することが妥当と考えられる。

[コメント]

膵癌診療ガイドライン 2016 年版では、切除不能・再発膵癌に対する標準治療は FOLFIRINOX 療法または GnP 療法とされているが、その適応となる年齢については明示されていない。本項では、年齢による各治療法の適否について触れたが、高齢者は身体機能だけでなく様々な側面を考慮する必要があり、暦年齢のみで治療法の適否を判断することは適切ではない。国際老年腫瘍学会や米国臨床腫瘍学会は、併存症（服用している薬剤の数を含む）や認知能力、精神機能、社会環境（支援体制）、栄養状態、経済状況など多面的に患者を評価する手法（高齢者機能評価: Geriatric Assessment）が重要であると提言している。膵癌化学療法も高齢者機能評価に基づいた具体的な適応条件を明らかにすることが今後の課題である。

文献

1) Berger AK,et ai. Chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma in elderly patients (>/=70 years of age): a retrospective cohort study at the National Center for Tumor Diseases Heidelberg. Pancreatol : 2014; 14: 211-215.

2) van der Geest LGM, et al. Nationwide trends in chemotherapy use and survival of elderly patients with metastatic pancreatic cancer. Cancer Med 2017; 6: 2840-2849.

3) Marechal R, et al. Tolerance and efficacy of gemcitabine and gemcitabine-based regimens in elderly patients with advanced pancreatic cancer. Pancreas 2008; 36: e16-21.
4) Yamagishi Y, et al. Gemcitabine as first-line chemotherapy in elderly patients with unresectable pancreatic carcinoma. J Gastroenterol 2010; 45: 1146-1154.
5) Hentic O, et al. Gemcitabine in elderly patients with advanced pancreatic cancer. World journal of gastroenterology : World J Gastroenterol 2011; 17: 3497-3502.
6) Imaoka H, et al. Clinical outcome of elderly patients with unresectable pancreatic cancer treated with gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone: Subgroup analysis of a randomised phase III trial, GEST study. Eur J Cancer 2016; 54: 96-103.
7) Oziel-Taieb S, et al. Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma in Elderly Patients over 75 Years of Age: A Retrospective Series of 129 Patients. J Gastrointest Cancer 2016; 47: 15-19.
8) Aoyama T, et al. Safety and feasibility of S-1 adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer in elderly patients. Cancer Chemother Pharmacol 2015; 75: 1115-1120.
9) Zhu X, et al. Prognostic role of stereotactic body radiation therapy for elderly patients with advanced and medically inoperable pancreatic cancer. Cancer Med 2017; 6: 2263-2270.
10) Conroy T, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1817-1825.
11) Baldini C, et al. Safety and efficacy of FOLFIRINOX in elderly patients with metastatic or locally advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective analysis. Pancreatol 2017; 17: 146-149.
12) Guion-Dusserre JF, et al. Folfirinox in elderly patients with pancreatic or colorectal cancer-tolerance and efficacy. World J Gastroenterol : 2016; 22: 9378-9386.
13) Von Hoff DD, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013; 369: 1691-1703.
14) Umemura S, et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine treatment in patients with non-small-cell lung cancer and pancreatic cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137: 1469-1475.
15) Hamada T, et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine: A Japanese retrospective cohort study. Respirology (Carlton, Vic) 2016; 21: 338-343.

Q2 高齢者の膵臓癌に対する薬物療法の治療成績はどうか？

A2 **高齢膵癌患者に対する FOLFIRINOX（フルオロウラシル、レボホリナート、イリノテカン、オキサリプラチンの 4 剤併用）療法またはゲムシタビン塩酸塩（GEM）+ナブパクリタキセル併用（GnP）療法では、非高齢者に比べ有効性・安全性ともに劣るとする報告もあるが、対象年齢および適切な副作用管理により同等の治療成績が期待できる。GEM または S-1 による単剤療法では、非高齢者と同等の治療成績が見込まれる。**

【解説】

高齢膵癌患者に対する薬物療法の前向きな研究はなく、信頼できるエビデンスはない。後ろ向き研究では、非高齢者と概ね同等の有効性と安全性を示す報告がある[1-3]。一方で、薬物療法を行なった患者は年齢層が高いほど生存期間が短い傾向であるとする報告もある[4]。これらの報告の解釈には、高齢者と定義された年齢や対象となった治療レジメンの違いを考慮する必要がある。以下に各レジメンについて、その対象年齢とともに非高齢者と比較した治療成績を述べる。

1. FOLFIRINOX 療法

FOLFIRINOX 療法は、非高齢者を対象とした臨床試験で開発された治療法であり、その後の FOLFIRINOX 療法に関する臨床試験にも 75 歳以上の高齢者はほとんど含まれていない[5-7]。70 歳以上の高齢膵癌患者に対する FOLFIRINOX 療法の後向き観察研究では、全生存期間は非高齢者と概ね同等報告されている[8,9]。これらの報告では、初回治療から投与用量の減量や予防的 G-CSF 投与が多く行われていた。その安全性と有効性から、高齢膵癌患者に対する初回減量導入が提案されている[8,10]。一方で、高齢膵癌患者に対する FOLFIRINOX 療法は有害事象中止割合が高く、治療成功期間中央値はわずか 2.2 カ月[9]との報告もある。以上より、高齢者に対する FOLFIRINOX 療法には適切な適応判断及び的確な投与用量の調整、支持療法や副作用管理が必要であるが、75 歳以下であれば非高齢者と同等の成績が期待できる。

2. GnP 療法

GnP 療法が標準治療として確立された第 III 相試験（MPACT）は適格規準に年齢上限がなく、登録最高齢は 86 歳であった[11]。MPACT の年齢によるサブグループ解析では、65 歳以上の患者群においても GnP 療法は GEM 単剤療法に比べて生存期間が長い傾向がみられた（ハザード比：0.81[95%信頼区間：0.63-1.03]）が、65 歳未満の方がより GnP 療法の効果が得られやすいことが示されている（ハザード比：0.65[95%信頼区間：0.53-

0.79]）。また、MPACT の多変量解析において 65 歳以上の患者群は 65 歳未満の患者群に比べて有意に予後不良であった（ハザード比 0.81[95%信頼区間：0.69－0.97]、p＝0.019）[12]。
これまでのところ GnP 療法の 70 歳以上もしくは 75 歳以上の治療成績については報告がなく、今後の課題である。

3. GEM 単剤療法

高齢膵癌患者を対象とした GEM 単剤療法の治療成績は、いくつかの後向き観察研究と一つのランダム化比較試験の事後解析の報告がある。これらは、70 歳以上もしくは 75 歳以上を対象として、全生存期間 7-11 カ月（中央値）、無増悪生存期間 4-4.5 カ月（中央値）、病勢制御割合 30-70%、Grade 3 以上の毒性 23-59%と報告しており[13-16]、有効性および安全性ともに非高齢者と同様と考えられる。

4. S-1 単剤療法

高齢膵癌患者に対する S-1 単剤療法の治療成績は、進行膵癌対象のランダム化比較試験の事後解析の報告と切除後補助療法の後向き観察研究の報告がある[16,17]。前者の報告では、70 歳以上 80 歳以下の高齢患者群において、全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合、いずれも 70 歳未満の患者群と比べて有意差がみられなかったとしている。また、血液毒性・非血液毒性の発現頻度についても、70 歳未満の患者群と比べて有意差はなかったと報告されている。後者の報告でも、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、70 歳以上の患者群と 70 歳未満の患者群とでいずれも 5%未満と低く、両群間に差はみられなかった。また、治療完遂割合も、70 歳以上の患者群（72.7%）と 70 歳未満の患者群（60.5%）に有意差はみられなかった。以上から、S-1 単剤療法の有効性および安全性は非高齢者と概ね同等考えられる。

表．高齢者膵癌に対する薬物療法の治療成績

	試験デザイン	対象年齢	非高齢者とのアウトカム比較
FOLFIRINOX 療法	Retrospective[8]	70 歳以上	有効性：概ね同等 安全性：毒性強く初回減量などが必要
	Retrospective[9]	70 歳以上	有効性：OS は同様だが、治療成功期間が短い 安全性：毒性強い
GnP 療法	RCT のサブグループ解析[11]	65 歳以上	有効性：GEM 単剤療法との差がやや小さい

GEM 単剤療法	Post hoc[14]	70 歳以上	有効性・安全性ともに概ね同等
	Retrospective[13]	75 歳以上	全身状態が良ければ有効性・安全性ともに同様
	Post hoc[16]	70 歳以上	有効性・安全性ともに概ね同等
	Retrospective[2]	75 歳以上	生存期間は短いが毒性は概ね同等
S-1 単剤療法	Post hoc[16]	70 歳以上	有効性・安全性ともに概ね同等
	Retrospective[17]	70 歳以上	有効性・安全性ともに概ね同等

[コメント]

膵癌に対する薬物療法では、70 歳または 75 歳以上を高齢者とする報告が多く、現時点での高齢者の目安であるが、その定義は一致していない。これは、対象とする治療法によってその毒性が異なるためであり、治療法ごとに高齢者の定義を検討することが妥当である。また暦年齢に、臓器機能、精神状態、社会環境など多面的な評価を加えて高齢者を分類したうえで、各治療法の成績を検討することが望まれる。

文献

1) Yukisawa S, et al. Outcomes and tolerability of systemic chemotherapy for pancreatic or biliary cancer patients aged 75 years or older. Jpn J Clin Oncol 2011;41:76-80.
2) Oziel-Taieb S, et al. Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma in Elderly Patients over 75 Years of Age: A Retrospective Series of 129 Patients. J Gastrointest Cancer 2016;47:15-19.
3) Kuroda T, et al. Efficacy of chemotherapy in elderly patients with unresectable pancreatic cancer: a multicenter review of 895 patients. BMC Gastroenterol 2017;17:66.
4) van der Geest LGM, et al. Nationwide trends in chemotherapy use and survival of elderly patients with metastatic pancreatic cancer. Cancer Med 2017;6:2840-2849.
5) Conroy T, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-1825.
6) Okusaka T, et al. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naive Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. Cancer Sci 2014;105:1321-1326.

7) Ozaka M, et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naive patients with metastatic pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2018;81:1017-1023.
8) Baldini C, et al. Safety and efficacy of FOLFIRINOX in elderly patients with metastatic or locally advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective analysis. Pancreatology 2017;17:146-149.
9) Guion-Dusserre JF, et al. Folfirinox in elderly patients with pancreatic or colorectal cancer-tolerance and efficacy. World J Gastroenterol 2016;22:9378-9386.
10) Garcia G, Odaimi M. Systemic Combination Chemotherapy in Elderly Pancreatic Cancer: a Review. J Gastrointest Cancer 2017;48:121-128.
11) on Hoff DD, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-1703.
12) Tabernero J, et al. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. Oncologist 2015;20:143-150.
13) Hentic O, et al. Gemcitabine in elderly patients with advanced pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2011;17:3497-3502.
14) Marechal R, et al. Tolerance and efficacy of gemcitabine and gemcitabine-based regimens in elderly patients with advanced pancreatic cancer. Pancreas 2008;36:e16-21.
15) Yamagishi Y, et al. Gemcitabine as first-line chemotherapy in elderly patients with unresectable pancreatic carcinoma. J Gastroenterol 2010;45:1146-1154.
16) Imaoka H, et al. Clinical outcome of elderly patients with unresectable pancreatic cancer treated with gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone: Subgroup analysis of a randomised phase III trial, GEST study. Eur J Cancer 2016;54:96-103.
17) Aoyama T, et al. Safety and feasibility of S-1 adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer in elderly patients. Cancer Chemother Pharmacol 2015;75:1115-1120.

Q3 高齢膵臓癌患者に対して術後補助療法は推奨されるか？

A3 臓器機能が保持された全身状態良好例に対して、術後補助化学療法を行うことを提案する。

【解説】

術前の補助化学療法、および術前・術後の補助（化学）放射線療法については、高齢膵癌患者に限らず膵癌対象のエビデンスが乏しいため今回は取り上げない。本稿では、比較的情報が豊富である術後補助化学療法について記述する。

肉眼的根治切除が行われた膵癌に対する術後補助化学療法は、切除単独に比べ生存期間を有意に延長させるため、行うことが推奨されている（膵癌診療ガイドライン 2016 年版 CQ RA4 139 頁）。表 1 に、その根拠となった各試験の適格年齢と登録最高齢を示した。ドイツ（CONKO）[1, 2]、イギリスを中心としたヨーロッパ（ESPAC）[3, 4]、フランス（PRODIGE/CCTG）[5] の膵癌切除後補助化学療法の臨床試験では、適格年齢に上限はなく、いずれの試験も登録最高齢は 80 歳超である。以上より、ヨーロッパにおいては、高齢膵癌患者であっても根治切除後に適格規準（全身状態良好、臓器機能保持等）を満たしていれば、補助化学療法が行われている。

一方、日本人患者に対しても、膵癌根治切除後の補助ゲムシタビン単独療法 [6] もしくは補助 S-1 単独療法 [7] の有用性が示されている。前者の試験では適格年齢の上限が 74 歳である。後者の試験では適格年齢に上限はなく、登録最高齢は 86 歳であったが、平均年齢は 66 歳（標準偏差：60-73 歳）であり 75 歳以上は少なかったと推測される。すなわち、術後補助化学療法の有用性を担保する 75 歳以上の日本人患者のデータは少ない。

以上より、ゲムシタビン単独療法は 75 歳以上の日本人患者データがないものの、CONKO-001、ESPAC-3 試験を外挿し、もうひとつの本邦の標準治療である S-1 単独療法は 75 歳以上のデータが少ないものの、高齢膵癌患者であっても臨床試験に登録可能な適格規準を有する症例に対しては術後補助化学療法を行うことを提案する。CONKO-005 および PRODIGE/CCTG 試験の結果から、ゲムシタビン＋カペシタビン併用療法、modified FOLFIRINOX 療法も選択肢になる。しかし、カペシタビンと FOLFIRINOX 療法は膵癌に対する術後補助化学療法として本邦未承認薬である。したがって、現実的に考慮されるのはゲムシタビン単独療法または S-1 単独療法になる。

[コメント]

海外のエビデンスを外挿すると、高齢膵癌患者に対する補助化学療法は有用であり、レジメン候補は S-1 単独補助療法もしくはゲムシタビン単独療法である。しかし、75 歳以上の高齢日本人患者に対する信頼すべき前向きデータがないことから、本稿では「推奨する」よりも「提案する」という表現に止めた。

なお、切除可能膵癌に対する術前補助化学療法は、Prep-02/JSAP-05 試験において、Upfront surgery 群に比べて GEM＋S-1 併用療法による術前化学療法（NAC-GS）群の生存期間が有意に長かった（ハザード比 0.72）[8]。この試験の適格規準は 79 歳以下であり、65 歳以上のサブグループでも生存期間のハザード比は 0.67（95%信頼区間: 0.49–0.93）と有意に NAC-GS 群が良好であった。このため、79 歳以下であれば術前補助化学療法として GEM＋S-1 併用療法を行うことを推奨する。

表 1. 膵癌に対する術後補助化学療法の主な臨床試験

試験名	補助化学療法レジメン	適格年齢	登録最高齢	文献
CONKO-001	ゲムシタビン	18 歳以上	82 歳	1
CONKO-005	ゲムシタビン±エルロチニブ	18 歳以上	82 歳	2
ESPAC-3	フルオロウラシル＋フォリナートカルシウム or ゲムシタビン	18 歳以上	85 歳	3
ESPAC-4	ゲムシタビン±カペシタビン	18 歳以上	81 歳	4
PRODIGE 24 /CCTG PA.6	Modified FOLFIRINOX	18 歳以上	81 歳	5
JSAP-02	ゲムシタビン	20 歳以上 74 歳以下	74 歳	6
JASPAC 01	ゲムシタビン or S-1	20 歳以上	73 歳	7

文献

1) Oettle H, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2007; 297:267-277.
2) Sinn M, et al. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2017; 35:3330-3337.
3) Neoptolemos JP, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 304:1073-1081.
4) Neoptolemos JP, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2017; 389:1011-1024.
5) Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. The New England journal of medicine 2018; 379: 2395-406.
6) Ueno H, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. Br J Cancer. 2009; 101:908-915.
7) Uesaka K, et al; JASPAC 01 Study Group. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Lancet. 2016; 388:248-257.
8) Unno M, et al. Randomised phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine ans S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl 4; abstr 189)

Q4 高齢の切除不能・再発膵臓癌患者に対する一次薬物療法は何が推奨されるか？

A4 **高齢の切除不能・再発膵癌の一次薬物療法として、ゲムシタビン単独療法、S-1 単独療法、ゲムシタビン＋ナブパクリタキセル併用療法を行うことを提案する。ただし、その適応は暦年齢に加えて、高齢者機能評価を含めて多面的に判断すべきである。**

【解説】

切除不能・再発膵癌の生存期間中央値は、6-11 カ月と報告されている[1-4]。一方で、本邦の簡易生命表によれば、75 歳の平均余命は男性 12.09 年、女性 15.71 年であり、80 歳でも男性 8.89 年、女性 11.79 年であるため、たとえ 75 歳や 80 歳であっても切除不能・再発膵癌は治療対象となり得る疾患であると言える。このため、非高齢者と同様に、患者の体調（performance status；PS）や主要臓器機能が化学療法の実施に耐えうることと、高齢者機能評価で不適事項がないこと、患者自身が化学療法の実施を希望することを確認した場合、化学療法を行うことは推奨される。

１．ゲムシタビン（GEM）単剤療法

GEM 単剤療法は、それまでみなし標準とされていたフルオロウラシルと比較したランダム化第 III 相比較試験において、主要評価項目である症状緩和効果が有意に優れ（p = 0.0022）、副次評価項目である全生存期間も長かった（p = 0.0025）[1]。本試験の適格規準は、KPS≦80%、痛みがある、モルヒネを使用している、の少なくとも一つに該当することであり、登録最高齢は 79 歳であった。このようなやや脆弱な適格例に対しても、GEM 単剤療法の有害事象は比較的軽微であったことから、本療法は高齢者でも充分適応可能と考えられる。GEM 単剤療法の高齢者に限った前向きランダム化比較試験はないが、表 1 に示すごとく、高齢者であっても GEM 単独療法は非高齢者と同等の有効性を示すことが期待され、提案可能な治療法である。

表 1. 高齢膵癌患者に対する GEM 単独療法の治療成績

著者	デザイン	対象年齢	患者数	全生存期間（中央値）	1 年生存割合
Marechal R, et al[8]	事後解析	70 歳以上	局所進行+遠隔転移: 42	7.3 ヶ月	N.A.
Hentic O, et al[9]	後ろ向き	75 歳以上	遠隔転移: 20	6.9 ヶ月	40.6%
Imaoka H, et al[5]	事後解析	70 歳以上	局所進行: 28 遠隔転移: 58	8.5 ヶ月	29.1%
Oziel-Taieb S, et al[10]	後ろ向き	75 歳以上	遠隔転移: 58 （BSC: 12）	4.7 ヶ月	N.A. (2 年生存割合: 5.3%)

BSC； best supportive care　　N.A.； not available

2．S-1 単剤療法

GEM 単剤療法と S-1 単剤療法と GEM＋S-1 併用療法を比較したランダム化第 III 相比較試験（GEST 試験）が、全生存期間を主要評価項目として行われ、S-1 単剤療法は GEM 単剤療法に対する非劣性を示した（ハザード比 0.96, 97.5%信頼区間: 0.78–1.18）[3]。本試験は当初、年齢の上限なく組み入れがなされたが、80 歳以上の患者において、重篤な有害事象の発現割合が高かったため、途中で適格規準が 80 歳未満に変更された。しかし、70 歳以上の患者に限定した事後解析において、S-1 単独療法は GEM 単剤療法と同程度の全生存期間（ハザード比 0.94, 95%信頼区間: 0.685–1.291）を示し、Grade 3 以上の血液毒性が少なく（18.8% vs. 75.6%）、Grade 2 以上の非血液毒性は同程度（65.9% vs. 66.7%）であったため [7]、80 歳までであれば、S-1 単剤療法は、GEM 単独療法に対する非劣性を示した治療法として提案可能である。

3．GEM＋ナブパクリタキセル併用療法

GEM＋ナブパクリタキセル併用療法は、GEM 単剤療法と比較したランダム化第 III 相試験（MPACT 試験）において、主要評価項目である全生存期間が有意に長かった（ハザード比 0.72, 95%信頼区間: 0.62–0.83）[4]。MPACT 試験の適格規準には年齢の上限がなく、GEM＋ナブパクリタキセル併用療法群には 86 歳まで含まれていた。このため、全身状態（PS）や臓器機能などの適格規準を満たせば、高齢者であっても、GEM＋ナブパクリタキセル併用療法を適応可能と言える。しかしその一方で MPACT 試験は、1) 75 歳以上の患者が 10%しか含まれていない、2) 75 歳以上のサブグループでの報告がない、3) 65 歳以上のサブグループは、65 歳未満に比べて有効性が劣っている傾向がある（ハザード比 0.81, 95%信頼区間: 0.63–1.03）、4) Grade 3 以上の有害事象が、好中球減少 38%、白血球減少 31%、疲労 17%、末梢神経障害 17%、下痢 6%と、GEM 単剤療法に比べて多い点から、75 歳以上の患者に対する Gem＋ナブパクリタキセル併用療法の適応は慎重を要する。

[コメント]

膵癌診療ガイドラインにおける切除不能・再発膵癌に対する標準治療は、FOLFIRINOX 療法（フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン、イリノテカンの併用療法）、または GEM＋ナブパクリタキセル併用療法であるとされているため、これらの治療が適応となる年齢は非高齢者であるとみなすことができる。FOLFIRINOX 療法は、全身状態（PS）や骨髄機能などの臓器機能が保持された 75 歳までの患者に行うべき治療であると記載されており、GEM＋ナブパクリタキセルも、上述のごとく 75 歳までの患者については適応可能であるため、切除不能・再発膵がんにおける「高齢者」の目安は、現時点では 76 歳以上と考えるのが妥当である。しかしながら、高齢者は多様性に富むため、年齢のみで各治療法の適応を判断することは適切ではなく、高齢者機能評価による症例に応じた判断が望ましい。

文献

1) Burris HA, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-2413.
2) Conroy T, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-1825.
3) Ueno H, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. J Clin Oncol 2013;31:1640-1648.
4) Von Hoff DD, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-1703.
5) Imaoka H, et al. Clinical outcome of elderly patients with unresectable pancreatic cancer treated with gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone: Subgroup analysis of a randomised phase III trial, GEST study. Eur J Cancer 2016;54:96-103.
6) Wildiers H, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol 2014;32:2595-2603.
7) Mohile SG, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. J Clin Oncol 2018;36:2326-2347.
8) Marechal R, et al. Tolerance and efficacy of gemcitabine and gemcitabine-based regimens in elderly patients with advanced pancreatic cancer. Pancreas 2008;36:e16-21.
9) Hentic O, et al. Gemcitabine in elderly patients with advanced pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2011;17:3497-3502.
10) Oziel-Taieb S, et al. Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma in Elderly Patients over 75 Years of Age: A Retrospective Series of 129 Patients. J Gastrointest Cancer 2016;47:15-19.

第 10 章 7　高齢の泌尿・生殖器腫瘍の治療

7－1 腎臓

外科療法

Q1　高齢者の腎癌の標準手術療法の適応/条件は何か？

A1　限局性腎癌において患者選択の方法は標準化されておらず、主治医が Charlson comorbidity index (CCI)や performance status (PS)を考慮し、主観的に決めているのが現状である。

【解説】

腎癌の罹患率は 2005 年からの 10 年間で約 2 倍に増加しており、70-80 才と高齢になるに従い上昇することから [1]、今後高齢者に対する治療方法の適切な選択が、より求められる癌腫である。腎癌には転移を伴わない限局性腎癌と、転移を伴う転移性腎癌に大別される。転移性腎癌に対する原発巣摘除（cytoreductive nephrectomy）の是非については現在ふたたび議論となるところとなっており、本 CQ では限局性腎癌の治療について限定する。限局性腎癌に対する治療は、外科手術、凍結療法などの局所療法、監視療法からなる 2。この中で治癒の可能性が最も高いのは外科的切除であり一般的に最も推奨レベルの高い治療方法である。手術侵襲の点から、高齢者や術前合併症を有する患者に対しては局所療法、経過観察も選択肢となり得ると記載されている [2]。しかしながらガイドラインにおいても、治療方針決定のための明確な基準は記載されていない。

治療選択において、腎癌術後死亡が腎癌によるものか非腎癌なのかが推測できれば手術をおこなうかどうかの参考となる。米国の SEER database を用いて 26618 人の腎癌術後の患者 5 年後の死亡理由を、50 才未満から 10 年ごとに 80 才以上までを腫瘍径（2 cm 未満、２-４ｃｍ、４－７ｃｍ、７cm 以上）にわけて検討したものがある。たとえば 70 才以上の 4 cm 以下の腫瘍では 5 年死亡率が 30-40%となるが腎癌死亡率は 10%程度であり、こうした症例では手術的治療ではなく、他の治療を選択することも選択肢となりうる。しかしながらこの年齢においても 7cm 以上の腫瘍では半数以上の死亡が腎癌死であることが示されている [3]。したがって手術的な治療を考慮することが必要とされる。患者の期待余命が予想できれば腫瘍径、年齢から腎癌死の可能性を推測し治療法の選択に生かすことができる。

上述したように 70 才以上の 4cm 以下の小径腎癌においては腎癌死亡の可能性が低いことから、近年は高齢者や術前合併症患者に対しては、監視療法が選択されることが多くなっているとの報告もある。70 才以上の高齢者に対する小径腎癌の経過観察の文献的総論では、15—51%死亡率のうち腎癌死亡率は 0—5%、転移出現も年１%程度と報告されている [4]。７５才以上の 7cm 以下の腫瘍に対する、根治的腎摘除、腎部分切除、経過観察を比べた研究では、全生存に影響する独立因子は年齢と Charlson comorbidity index（CCI）であ

り、治療方法は有意な因子とはなっていなかった [5]。そのため高齢者に対する監視療法は妥当な選択肢となる。

しかしながら高齢者に対する治療選択ではやはり手術的治療が選択されることが多いのが現状である [6]。とくに本邦における平均寿命は男性で 81.02 才、女性では 87.26 才であり、80 才からの平均余命も男性 8.95 年、女性 11.84 年とかなり長い [7]。そのため安易に監視療法とするのではなく、手術に適した患者には、標準的治療を行う事は大事である。問題はどのように患者選択を行うかである。

手術に対する患者選択では performance status や American Society of Anesthesiologists' Physical Status (ASA)が一般的に用いられている [8]。腎癌手術においては、合併症発症率は年齢や CCI が上がる毎に増加することが示されている [9]。このほか腎癌では、患者の function related indicators を用いた報告がある [10]。このなかでは SEER database から確認可能な因子として転倒、低栄養、抑うつ、肺炎、失神、移動補助器具の使用などをあげ、2 因子以上当てはまる患者では、術後合併症が多く、術後 30 日以内死亡率が高い事が報告されている。また移動の可否、心疾患、体重減少などから求められる frailty index score が高い症例ほど、術後の Clavien-Dindo grade4 以上の重症合併症の頻度が高いとされている [11]。また最近では筋肉量低下の指標である sarcopenia が、全生存だけでなく癌特異的生存率にも影響していることが報告されているが [12]、進行腎癌に対する腎摘除術後の grade 3 以上の合併症発症率を上昇させる事も報告されている [13]。しかしながら現時点では、こうした患者選択は標準化されておらず、主治医が CCI や PS、その他の印象から決めているのが現状である。

文献

1) 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん登録・統計. 2019.
2) Ljungberg B, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology; 2018.
3) Hollingsworth JM,et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. Cancer. 2007;109:1763-1768.
4) Cheung DC, Finelli A. Active Surveillance in Small Renal Masses in the Elderly: A Literature Review. Eur Urol Focus. 2017;3:340-351.
5) Lane BR, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. Cancer. 2010;116:3119-3126.
6) Kim SP, et al. National treatment trends among older patients with T1-localized renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2017;35:113 e15- e21.
7) 厚生労働省. 平成 29 年簡易生命表の概況. 2019 [cited 2019 March 5th]; Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life17/index.html.

8) Ghignone F, et al. The assessment and management of older cancer patients: A SIOG surgical task force survey on surgeons' attitudes. Eur J Surg Oncol. 2016;42:297-302.
9) Abouassaly R,et al. The effect of age on the morbidity of kidney surgery. J Urol. 2011;186:811-816.
10) Tan HJ,et al. Patient function, long-term survival, and use of surgery in patients with kidney cancer. Cancer. 2016;122:3776-3784.
11) Lascano D, et al. Validation of a frailty index in patients undergoing curative surgery for urologic malignancy and comparison with other risk stratification tools. Urol Oncol. 2015;33:426 e1-12.
12) Psutka SP, et al. Decreased Skeletal Muscle Mass is Associated with an Increased Risk of Mortality after Radical Nephrectomy for Localized Renal Cell Cancer. J Urol. 2016;195:270-276.
13) Peyton CC,et al. Does Sarcopenia Impact Complications and Overall Survival in Patients Undergoing Radical Nephrectomy for Stage III and IV Kidney Cancer? J Endourol. 2016;30:229-236.

Q2 高齢者の腎癌の標準手術療法の治療成績はどうか？

A2 限局性腎癌に対しては、根治的腎摘除と腎部分切除で生存率には大きな差は無い。また術前併存疾患が合併症率に影響する。腹腔鏡手術など低侵襲手術のほうが、根治的腎摘除および腎部分切除においても、合併症率を下げる事も報告されている。

【解説】

腎癌に対する標準的治療は外科的切除であり、片側の腎を摘出する根治的腎摘除（RN; radical nephrectomy）と、正常腎組織をできるだけ温存し腫瘍とその周辺の腎実質を摘出する腎部分切除（PN; partial nephrectomy）に大別される。4cm 以下の周囲へ浸潤がない腫瘍に対しては、腎機能を温存することによるメリットが大きいとして腎部分切除が標準的な術式となっている[1)]。しかし一般的に腎部分切除の合併症が根治的腎摘除よりも高いことが知られており、高齢者における術式選択は重要な問題である。

まず生存率を検討した報告をまとめた[2-8)]（表 1、2）。75 才～80 才以上の小径腎癌に対し監視療法（AS: active surveillance）、腎部分切除（PN; partial nephrectomy）、根治的腎摘除（RN; radical nephrectomy）を比較した 2 試験では癌特異的生存率（CSS）、全生存率（OS）ともに 3 群間で大きな差が無いことを示している[2, 3)]。また同様に腎部分切除と根治的腎摘除は高齢者においては差が無いとする報告もある一方で[4, 8)]、腎部分切除の全生存率改善効果を示唆しているものもある[5-7)]。

つぎに手術合併症について報告されたものをまとめた。カナダからの報告では、70 才台では腎部切 42.3%、根治的腎摘 39.6%、80 才台ではそれぞれ 52.8%、44.5%と高齢になるほど腎部分切除の合併症率が高いことが示されている[9)]。とくに Charlson comorbidity index が 3 点以上の症例では合併症発症率が 0 点の症例と比べて約 6 倍高いとされ、術前合併症の評価が重要であるとしている。

近年腹腔鏡手術による低侵襲化がすすみ、80 才以上の高齢者に対する根治的腎摘除でも開腹手術に比べ、腹腔鏡下手術で合併症率が低くなることが報告されている[10)]。腹腔鏡手術は腎部分切除にも導入されている。根治的腎摘除においても開腹腎部分切除、腹腔鏡あるいはロボット下腎部分切除、腹腔鏡あるいはロボットした根治的腎摘除による術後 30 日以内の再入院率を比較したものでは、5.9%、4.5%、6.1%と腹腔鏡あるいはロボット下腎部分切除が最も低かったと報告されている[11)]。また危険因子としては、ステロイド治療の既往、術後輸血、出血傾向、術後尿路感染症が関係していた。また術後の急性腎障害（AKI: acute kidney injury）の発生率は一般的に腎部分切除よりも根治的腎摘除で 2.87 倍も高い事も報告されており[12)]、かならずしも腎部分切除で合併症が多いというわけではない。

近年普及しつつあるロボットによる腎部分切除は、高齢者においても合併症の軽減につながっている可能性も指摘されている[13)]。今後も技術の改良に伴い、高齢者においても安全

に施行できる術式となってくるものと期待される。しかしながら、ロボット腎部分切除が本当に根治的腎摘除よりも安全かどうかも不明である。現時点では、高齢者に対する手術療法として根治的腎摘除と腎部分切除のどちらを選択すべきかの結論はまだ出ていない。

文献

1) Ljungberg B, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology; 2018.
2) Lane BR, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. Cancer. 2010;116:3119-126.
3) Tang DH, et al. Management of Renal Masses in an Octogenarian Cohort: Is There a Right Approach? Clin Genitourin Cancer. 2017;15:696-703.
4) Chung JS, et al. Overall survival and renal function after partial and radical nephrectomy among older patients with localised renal cell carcinoma: a propensity-matched multicentre study. Eur J Cancer. 2015;51:489-497.
5) An JY, et al. Partial vs Radical Nephrectomy for T1-T2 Renal Masses in the Elderly: Comparison of Complications, Renal Function, and Oncologic Outcomes. Urology. 2017;100:151-157.
6) Takagi T, et al. Comparison of survival rates in stage 1 renal cell carcinoma between partial nephrectomy and radical nephrectomy patients according to age distribution: a propensity score matching study. BJU Int. 2016;117:E52-59.
7) Hellenthal NJ,et.al. Renal cell carcinoma in octogenarians: nephron sparing surgery should remain the standard of care. J Urol. [Comparative Study]. 2011;185:415-20.
8) Ristau BT,et al. Partial Nephrectomy Is Not Associated With an Overall Survival Advantage Over Radical Nephrectomy in Elderly Patients With Stage I and II Renal Masses: An Analysis of the National Cancer Database. Cancer. 2018.
9) Abouassaly R,et al. The effect of age on the morbidity of kidney surgery. J Urol. 2011;186:811-816.
10) Vasdev N,et al. Radical renal surgery (laparoscopic and open) in octogenarians. Surgeon. 2011;9:135-141.
11) Autorino R,et al. Incidence and risk factors for 30-day readmission in patients undergoing nephrectomy procedures: a contemporary analysis of 5276 cases from the National Surgical Quality Improvement Program database. Urology. 2015;85:843-849.

12) Schmid M, et al. Predictors of 30-day acute kidney injury following radical and partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2014;32:1259-66.
13) Bindayi A, et al. Trifecta Outcomes of Partial Nephrectomy in Patients Over 75 Years Old: Analysis of the REnal SURGery in Elderly (RESURGE) Group. Eur Urol Focus. 2019.

第 10 章-7　高齢の泌尿・生殖器腫瘍患者の治療

7-1　腎臓

放射線治療

Q1　高齢者の腎癌の放射線治療の適応/条件は何か？

A1　腎癌の標準治療は切除手術あるいは凍結療法か RFA であるが、それらの治療ができないもしくは本人が希望しない場合に、定位放射線治療の適応を考慮する。ただし、リンパ節転移・遠隔転移がなく、消化管、腎の線量制約を満たすことが条件となる。

【解説】

高齢者に限らず腎癌局所治療における放射線治療の役割についてはコンセンサスが得られていない。ただ腎癌はその生物学的特性（腫瘍細胞の α/β 値が小さいこと）、臓器特性(並列臓器であること)から近年、その局所放射線治療は定位放射線治療で行われることが多く[1)2)]、平成 30 年度の診療報酬改定において限局性腎癌に対する定位放射線治療は保険収載となっている。本稿では高齢者腎癌局所治療における放射線治療の選択肢を定位放射線治療としてその適応条件を記載する。

2017 年版腎癌診療ガイドライン[3)]では原発巣への局所療法について腎部分切除術、根治的腎摘出術、経皮的凍結療法・RFA の記載があるが、放射線治療については記載がない。現在まで腎癌局所治療としての定位放射線治療はエビデンスが乏しく、標準治療とはなりえていない。このことからまずは手術・経皮的凍結療法・RFA が不可もしくは可能であっても本人が拒否した症例が対象となる。リンパ節転移・遠隔転移を有する症例は定位照射の適用が困難であることからリンパ節転移のない T1 症例までが適応とされる。定位放射線治療が安全に行われるためには治療計画における臓器ごとの線量制約の遵守（腹部照射歴がある場合は合算の上確認）が必要とされる。線量制約についてはまだ確立されていないが、1 例として国内の臨床試験で用いられているものを示す。

表 1　消化管・腎の線量制約の 1 例

臓器		線量制約	評価体積
患側腎-PTV	両側腎の場合片側腎につき	BED3<60Gy	Mean dose
	片側腎の場合	BED3<50Gy	
消化管（3mm の PRV margin をつけたもの）		BED3<144Gy	≦10cc
		BED3<105Gy	≦100cc

文献

1) Swaminath A, Chu W. Can Stereotactic body radiotherapy for the treatment of medically inoperable primary renal cell carcinoma: Current evidence and future directions. Can Urol Assos J. 2015; 9: 275-280
2) Francolono G, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) on renal cell carcinoma, an overview of technical aspects, biological rationale and current literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2018; 131: 24-29
3) 日本泌尿器科学会編： 2017 年版腎癌診療ガイドライン、メディカルレビュー社　2017 年

Q2 高齢者の腎癌の放射線治療の治療成績はどうか？

A2 全生存率は 2 年で 80-90%，3 年で 70%程度である

【解説】

本稿で腎癌局所治療の放射線治療選択肢と位置付けている定位放射線治療については後方視的検討、前向き第 I 相 II 相試験が報告されているが、対象を高齢者に限定した報告はない。症例数が 20 例前後、年齢中央値が 70 歳台の報告がほとんどであり、対象の多くは高齢者であると考えられる。全生存率は 2 年で 80-90%, 3 年で 70%程度である [1)-4)]。G3 以上の有害事象は消化管毒性、慢性腎不全が多くみられる。特に片側腎の症例、治療前に G3 相当程度の慢性腎不全が認められている症例は重篤な慢性腎不全が認められることがあり注意が必要である [4)]。主な報告のサマリーを表 2 に示す。

表 2

報告	デザイン	症例数	年齢 中央値	線量分割	全生存率	有害事象（G3≤）
Ponsky (2017)[1)]	phase I	19	77.6	24-48Gy/4Fr	72% (3y)	G4 十二指腸潰瘍：1 G3 慢性腎不全：2
Siva (2017)[2)]	prospective	37	78	26Gy/1Fr or 42Gy/3Fr	92.0%(2y)	G3 疲労：1
Siva (2017)[3)]	pooled analysis	223	72 （平均）	14-26Gy/1Fr 24-70Gy/ 2-10Fr	82.1% (2y)	G3 嘔気：1 G4 腸毒性：2 G4 胃炎:1
Funayama (2019)[4)]	prospective	13	72	60-70Gy/10Fr	91.7% (2y) 71.3% (3y)	G3 慢性腎不全：2 G4 慢性腎不全:1 G5 慢性腎不全:1

文献

1) Ponsky L, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for poor surgical candidates with localized renal cell carcinoma. Radiother Oncol. 2015; 117: 183-187
2) Siva S, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: a prospective clinical trial. BJU Int. 2017; 120: 623-630
3) Siva S, et al. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the Internatipnal Radiosurgery Oncology Conse0rtium for Kidney (IROCK). Cancer. 2018; 124: 934-942
4) Funayama S, et al. Renal cancer in not radioresistant: slowly but continuing shrinkage of the tumor after stereotactic body radiationtherapy. Technol Cancer Res Treat. 2019; 18: 1533033818822329

第 10 章-7　高齢の泌尿・生殖器腫瘍患者の治療

7-1　腎臓　薬物療法

Q1　高齢者の腎細胞がんの標準がん薬物療法の適応／条件ならびに治療成績はどうか？

A1　腎細胞がんの標準的なレジメンにおける高齢者の情報は限られている。そのため、高齢者に対しては、個々の身体状況を適切に評価したうえで、薬物療法の適応／条件を慎重に検討するべきである。

【解説】

腎細胞がんの約 80%は淡明細胞型腎細胞がんであり、がん薬物療法はこの組織型を中心として開発されている。切除不能または転移性腎細胞がんの標準がん薬物療法は、IMDC リスク分類に基づいて決定されている。それぞれのレジメンの代表的な臨床試験における 65 歳以上の割合は 30-40%であり [1-5]、高齢者における効果、毒性の情報は限られている。そのため、高齢者に対する適応／条件を検討する際には注意を要する。

一次治療におけるアキシチニブとペムブロリズマブ併用療法とスニチニブをランダム化比較した第 III 相臨床試験（KEYNOTE-426） [1]と、アキシチニブとアベルマブ併用療法とスニチニブをランダム化比較した第 III 相臨床試験（JAVELIN Renal-101）[2]では、全生存期間（OS)や無増悪生存期間（PFS)に対して、65 歳をカットオフとした年齢は影響を与えなかった。一方で、イピリムマブとニボルマブの併用療法とスニチニブをランダム化比較した第 III 相試験（CheckMate 214)における OS のサブグループ解析では、65 歳以上 75 歳未満（HR 0.86, 95% CI 0.58-1.27)と 75 歳以上（HR 0.97, 95% CI 0.48-1.95)のサブグループでのイピリムマブ＋ニボルマブ併用療法の効果は限定的であった [3]。二次治療において、ニボルマブとエベロリムスをランダム化比較した第 III 相試験（CheckMate 025）の OS におけるサブグループ解析では、75 歳以上のサブグループ（HR 1.23, 95% CI 0.66-2.31)においてニボルマブ効果は、同様に限定的であった [4]。一方で、二次治療以降の救済治療に関するネットワークメタ解析によるとソラフェニブ、アキシチニブ、エベロリムス、ニボルマブ、カボザンチニブの効果は、OS および PFS の結果に年齢は関係なかった。また、65 歳以上の症例に対して最も高い効果を示したのはカボザンチニブであった [6]。

KEYNOTE-426, JAVELIN Renal-101, CheckMate214 のいずれにおいても、毒性の頻度や程度と年齢の影響に関する情報は公表されていない。二次治療におけるニボルマブ単剤治療に対するいくつかの研究では、毒性に対する年齢の影響は示されなかった [7, 8]。一方で、スニチニブ、エベロリムスでは、倦怠感や貧血は高齢者で頻度が高く、副作用による減量や中止の頻度も高齢者で高いことが示された [9, 10]。

効果、毒性に関するこれらの結果を踏まえて、国際老年腫瘍学会（SIOG: International Society of Geriatric Oncology）は、高齢者転移性腎がんの治療方針について、暦年齢ではなく患者の身体状況によって決めるべきであり、G8 といったスクリーニングツールで問題がある例では、CGA で評価し、それに基づいて治療方針を決定することを推奨している[11]。しかしながら、現時点で腎細胞がんの効果や副作用と G8 の関係について調査した研究は存在しない。

文献

1) Rini BI et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019; 380:1116-1127.
2) Motzer RJ et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019; 380:1103-1115.
3) Motzer et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018; 378:1277-1290.
4) Motzer et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015; 373:1803-1813.
5) Rini BI et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011; 378:1931-1939
6) Hale P et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma in older patients: A network meta-analysis. J Geriatr Oncol. 2019; 10:149-154.
7) Escudier B et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017; 72:962-971.
8) Vitale MG et al. Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Italy. PLoS One. 2018;13:e0199642.
9) Hutson TE et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2014; 110:1125-1132.
10) Porta C et al. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. Eur Urol. 2012; 61:826-833.
11) Kanesvaran R et al. Elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: position paper from the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol. 2018;19:e317-326.

Q2 **高齢者の腎細胞がんにおけるがん薬物療法の一次、二次治療レジメンは何か？**

A2 **腎細胞がんに対する標準的なレジメンの多くは、高齢者であっても効果が期待される。ただし、一次治療におけるニボルマブとイピリムマブの併用療法、二次治療におけるニボルマブ単剤治療は、高齢者で効果が十分でない可能性がある。**

【解説】

【前項の解説を参照】

臨床試験から得られた成績から現時点での初回治療は、アキシチニブとペムブロリズマブもしくはアベルマブの併用療法が全てのリスク群で、イピリムマブとニボルマブの併用療法が中リスク群と高リスク群で推奨されている。二次治療は、ニボルマブ単剤とアキシチニブ単剤がそれぞれ推奨されているが、初回治療の選択に即した二次治療の選択については、未だ明確な情報や推奨は得られていないのが現状である。

一次治療として使用されたアキシチニブとペムブロリズマブ/アベルマブ併用療法がスニチニブに有用性において優れ、年齢による治療成績への影響も認められないことから、臨床試験の適格となる高齢者であれば[2] VEGFR阻害薬＋PD-1／PD-L1阻害薬併用療法を一次治療として考えてよい。一方で、イピリムマブとニボルマブの併用療法はスニチニブに有用性において優れている事が示されているが、サブグループ解析の結果を踏まえると、特に75歳以上の高齢者に対する効果が不十分な可能性がある。ただし、スニチニブ、パゾパニブ、テムシロリムス、ベバシズマブとインターフェロン併用療法、イピリムマブとニボルマブ併用療法のインターフェロンを対照としたネットワークメタ解析の結果では、65歳以上の症例においてOS, PFSで最も高い効果を示したのは、イピリムマブとニボルマブ併用療法であった [4]。ただし、この研究では、アキシチニブとペムブロリズマブ／アベルマブ併用療法を含んでいない。したがって、イピリムマブ・ニボルマブ併用療法が75歳以上の患者において効果が不十分な可能性があることを念頭に、65歳以上の症例で一次治療の選択肢の一つとして考えられる。

二次治療においては、ニボルマブとエベロリムスの比較で OS におけるサブグループ解析で、高齢者においてニボルマブの効果が不十分である事が示されており、一方で、アキシチニブとソラフェニブとの比較検討における高齢者のサブグループ解析では、前者の PFS がソラフェニブよりも良好であった [6]。さらに、救援治療におけるネットワークメタ解析にてカボザンチニブが 65 歳以上の症例に対して最も高い効果を示したことから [4]、二次治療としては、カボザンチニブが高齢者に対しても良い選択肢の一つになることが予想される。

文献

1) Rini BI et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019; 380:1116-1127.
2) Motzer RJ et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019; 380:1103-1115.
3) Motzer et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018; 378:1277-1290.
4) Hale P et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma in older patients: A network meta-analysis. J Geriatr Oncol. 2019; 10:149-154.
5) Motzer et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015; 373:1803-1813.
6) Rini BI et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378:1931-1939

第 10 章-7　高齢の泌尿・生殖器腫瘍患者の治療

7-2　膀胱

外科治療

Q1　高齢者の筋層浸潤性膀胱癌の標準的手術療法の適応/条件は何か？

A1　合併症のない全身状態良好な高齢者に対する膀胱全摘徐術は推奨される。フレイル患者に対しては、尿路変向術の選択も含めて個々の症例で慎重に検討すべきである。

【解説】

Stage II, III の筋層浸潤性膀胱癌の標準治療は膀胱全摘除術＋骨盤リンパ節郭清術＋尿路変向術である[1]。しかし本治療法は泌尿器科手術の中でも高侵襲な手術であり、周術期合併症も起きやすいことから、高齢者への適応はパフォーマンス・ステータス、日常生活動作（activities of daily life: ADL）、栄養状態、術前併存疾患を考慮した治療選択が必須である。近年の手術機器、術中管理や周術期管理の進歩により高齢者に対する手術適応は拡大しつつあり、高齢者でも安全に施行できるとする報告がある一方で、60 歳以下の患者に対し 80 歳以上の患者では膀胱全摘徐術後 90 日以内周術期死亡率が有意に上昇し、全生存率・癌特異的生存率も年齢とともに低下するというシステマティックレビューの結果も報告[2]されており、慎重な適応検討が必要である。また、アカデミックセンターと一般病院、high volume と low volume センターでの周術期死亡に有意に差があるという報告がされている[3]。これは、術者、麻酔科医、看護師の経験、多専門チームの診療への参加が影響している可能性[4]があり、高齢者の種々の合併症に対応可能な経験の多い施設での膀胱全摘除術が良い治療成績に関連していると思われる。

本邦において 2018 年 4 月にロボット支援膀胱全摘徐術が保険収載され、広く行われているが、高齢者に対するロボット支援膀胱全摘徐術の有益性はまだ明らかになっていない。しかし、ランダム化比較試験とシステマティックレビューにより、出血量が開腹術よりも少ないこと、制癌効果と術後合併症が開腹術と同等であること[3,4]から高齢者にも安全に施行できる可能性があり、高齢者での検討が期待される。

高齢者の評価法として術前の脆弱性（フレイル）評価が膀胱全摘除術後の合併症予測因子となる可能性が報告されている[5]。フレイル評価法として Fried Frailty Criteria（体重減少、握力、歩行速度、活動量、疲労）、modified frailty index（11 項目の合併症や身体状態）や腸腰筋の筋肉量が使われることが多い。しかしそれぞれ異なった項目を評価するため、どのツールを使うべきか明らかではない。Fried Frailty Criteria は 5 項目で簡便であるが、活動量の測定は日本語版がないため、Fried Frailty Criteria を改変した日本版 基準（J-CHS 基準）も有効性が検討されている。しかし、フレイルと膀胱全摘除術の適応に関しては十分なデータがないため、今後の研究結果を待たねばならない。

膀胱全摘徐術は尿路変向が必要となるため、腸管操作を伴うか否かで手術侵襲が大きく異なる。また、尿路ストーマを伴うか否かも重要な選択基準となる。尿路変向には回腸導管、新膀胱造設、尿管皮膚瘻が選択肢として挙げられるが、尿管皮膚瘻は腸管を使用しないため、手術侵襲も少なく術後合併症も少ない。回腸導管と新膀胱造設は腸管操作を伴うため、尿管皮膚瘻に比べ術後の合併症が起きやすい。新膀胱造設は尿路ストーマを伴わないが、尿禁制が悪いと QOL を大きく下げる。高齢者は尿禁制率が悪いとする報告もあるため、高齢者では術前からの教育と術後の排尿トレーニングの強化が必要である。逆に排尿トレーニングが困難な場合は、新膀胱造設の適応は困難である。一方で回腸導管、尿管皮膚瘻は尿路ストーマを伴うため、ストーマケアが QOL に与える影響が重要な術式選択基準となる。自力でストーマの交換が可能か、もしくは介助・介護が必要かなどを十分に検討する必要がある。また、合併症があり長時間の手術や大出血量が危険な症例では、腸管操作を伴わない尿管皮膚瘻も選択肢となりうる。

以上より、合併症のない全身状態良好な高齢者に対する膀胱全摘徐術は推奨されると判断するが、高齢者やフレイル患者に対する膀胱全摘徐術は術前評価ツールが未確立であり、個々の症例で慎重に適応を検討すべきである。また、膀胱全摘徐術は尿路変向を伴うため生活スタイルが大きく影響を受ける。多くの高齢者は視力の低下・煩雑さなどからストーマ操作に困難を感じることが多いため、ストーマケアを含めた退院後のケア環境も治療選択に考慮すべきである。

膀胱全摘徐術において高齢者に関するデータの多くは後向き研究であり、前向き試験のデータは乏しい。また、高齢者を評価する指標は多数あり文献により異なるパラメーターを採用しているので単純な比較も難しい。高齢者の治療を考える際、暦年齢のみではなく、併存疾患、フレイルなどから定義される「生物学的高齢者」を評価することで、標準治療が可能な適格症例を選択できるようになると思われる。筋層浸潤性膀胱癌においても、高齢者を対象とした試験が必要である。

文献

1) Stein JP, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001; 19:666–675.
2) Fonteyne V, et al. Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. Eur Urol. 2018; 73:40-50.
3) Udovicich C, et al. Hospital volume and perioperative outcomes for radical cystectomy: a population study. BJU int. 2017; suppl 5; 26-32.
4) Souli M, et al. A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. J Urol. 2002;167:1325-1328.
5) Parekh DJ, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2018; 391:2525-2536.

6) Sathianathen NJ, et al. Robotic Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2019.
7) Burg ML, et al. Frailty as a predictor of complications after radical cystectomy: A prospective study of various preoperative assessments. Urol Oncol. 2019; 37:40-47.

Q2 高齢者の筋層浸潤性膀胱癌の標準的手術療法の成績はどうか？

A2 筋層浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術の 5 年全生存率は約 50%程度である。高齢者の 5 年生存率は期待余命に比例して低くなる傾向がある。
暦年齢よりもフレイル因子が合併症に関与している。

【解説】

全年齢を対象にした場合、筋層浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術単独の手術成績は、5 年全生存率で約 50%程度である。高齢者は期待余命が短いため、5 年生存率は更に低くなる。70-79 歳と 80 歳以上で区切った報告では 70-79 歳が約 34-55%に対し、80 歳以上は約 23-36%程度と報告されている [1-3]。日本人患者 1113 例を解析した Nishiyama らの報告 [4] によると 70 歳以下、70-74 歳、75-79 歳、80 歳以上の 5 年生存率はそれぞれ 71%、65%、60%、56%としている。

高齢者における膀胱全摘除術の治療成績についてシステマティックレビューの結果が報告されている [5]。この論文では膀胱全摘徐術 100 例以上を報告した 42 論文をレビューし全生存率、癌特異的生存率、合併症を高齢者と非高齢者で比較している。高齢者のカットオフ値が 70-85 歳と一定ではないが、総じて年齢が上がる程全生存率、癌特異的生存率が低下し、周術期死亡率が上昇するという結果となっている [5]。多数症例を対象に 5 年生存率を比較した論文を表 1 に示す。80 歳以上の全生存率のハザード比は 60 歳未満に比して 2.03 倍、70 歳未満に比して 1.63 倍、70-74 歳に比して 1.23 倍と報告されている。90 日以内の周術期死亡率も高齢になるに従って有意に上昇しオッズ比で 2.4～5.02 倍と報告されている [4]。しかし、高齢者の治療成績に関するデータの多くも後向き研究であり、前向き試験のデータは乏しい。また高齢者の定義が文献により異なること、地域により平均寿命が異なるため単純比較が困難である。

高齢者の合併症で多いものは順にイレウス、腎盂腎炎、せん妄、肺炎が知られているが、合併症の程度は年齢により差がないとする報告が多い [4]。最近の前向き研究では年齢よりも術前のフレイルが重篤な合併症予測（Clavien-Dindo 分類グレード 3 以上）に有効とする報告がなされた [6]。この論文では 65 歳以上の 123 名に術前フレイル評価を行い、各種因子と術後合併症の関連を多変量解析で検討したところ、歩行速度（ハザード比 1.70, P=0.038）、疲労（ハザード比 20, P=0.012）、パフォーマンス・ステータス不良（ECOG PS =3）（ハザード比 17.85、P=0.008）、Fried Frailty Criteria 2 点以上（ハザード比 3.01、P=0.045）が 90 日以内のグレード IIIa 以上の合併症と関連していた。このことから、暦年齢よりも術前フレイル因子が合併症に関与しており、暦年齢そのものが重篤な合併症のリスク因子ではない可能性が示唆されている。

高齢者の膀胱全摘徐術はリスクを伴うため、多専門チームの支援がある環境下で年間症例数の多いハイボリューム・センターで行うことが推奨される。世界的に見てもハイボリ

ューム・センターでの治療成績が良いことが報告されているため、手術リスクが高い高齢者の膀胱全摘徐術は、周術期合併症に対応可能なエキスパートが揃ったハイボリューム・センターに集約する必要がある。

その他、予後改善の試みとして術前補助化学療法や骨盤リンパ節郭清術などがなされているが、高齢者に特化した研究は少なく、明確な結論は出ていない。

表1

		Age group					
全生存率 (5-year)	N	<70	70-74	75-79	80-84 >85	*P value*	多変量解析 (ハザード比)
Liberman et al (2011)	12722	54%	42%		23%	*<0.001*	記載なし
Fairey et al (2012)	2263	60-62%	55%		36%	*<0.001*	2.03 (<60歳に比して)
Nishiyama et al (2004)	1113	71%	65%	60%	56%	*0.027*	1.63 (<70歳に比して)
Leveridge et al (2015)	3320	40%	34%	28%	23%	*0.007*	1.23 (70-74歳に比して)
		Age group					
癌特異的生存率 (5-year)	N	<70	70-74	75-79	80-84 >85	*P value*	多変量解析 (ハザード比)
Liberman et al (2011)	12722	65%	60%		50%	*<0.001*	記載なし
Fairey et al (2012)	2263	66-69%	69%		52%	*<0.05*	1.56 (<60歳に比して)
Patel et al (2015)	804	65-70%	58%		42%	*<0.001*	2.54 (<60歳に比して)
Leveridge et al (2015)	3320	42%	37%	34%	32%	*0.522*	1.02 (70-74歳に比して)
		Age group					
90-day mortality	N	<70	70-74	75-79	80-84 >85	*P value*	多変量解析 (オッズ比)
Liberman et al (2011)	12722	2%	5.4%		9.2%	*<0.001*	5.02 (<70歳に比して)
Schiffmann et al (2014)	5207	6.4%	10.1%		14.8%	*<0.001*	2.4 (<70歳に比して)

文献

1) Liberman D, et al. Perioperative mortality is significantly greater in septuagenarian and octogenarian patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. Urol. 2011; 77:660-666.
2) Leveridge MJ, et al. Radical cystectomy and adjuvant chemotherapy for bladder cancer in the elderly: a population-based study. Urology. 2015; 85:791-798.
3) Fairey AS, et al. Age >/= 80 years is independently associated with survival outcomes after radical cystectomy: results from the Canadian Bladder Cancer Network Database. Urol Oncol. 2012; 30:825-832.
4) Nishiyama H, et al. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. Eur Urol. 2004;4 5:176-181.
5) Fonteyne V, et al. Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. Eur Urol. 2018; 73:40-50.
6) Burg ML, et al. Frailty as a predictor of complications after radical cystectomy: A prospective study of various preoperative assessments. Urol Oncol. 2019; 37:40-47.

第 10 章-7　高齢の泌尿・生殖器腫瘍患者の治療

7-2　膀胱

放射線治療

Q1	高齢者の膀胱癌の放射線治療の適応/条件は何か？

A1	遠隔転移を伴わない筋層浸潤癌で、かつ年齢・合併症などで外科的治療が適応とならない場合や、腫瘍数が少なく腫瘍径も小さい状態で患者が膀胱温存を希望する場合に根治的放射線治療の適応となり得る。化学療法を併用することが標準ではあるが、加齢に伴う腎機能や心機能低下のため化学療法が行えない場合は、患者が標準治療外であることを了承したうえで放射線単独治療の適応となる。外科的治療が可能な場合は、排尿状態が不良な症例や身体的・社会的・経済的な理由により放射線治療後のフォローアップが困難な症例に対して安易に膀胱温存療法を行うことは避けるべきである。

【解説】

膀胱癌の好発年齢は 50 歳以上で、わが国の統計で 70 歳以上の患者が全患者の約 63%を占めており、高齢化社会の進行とともに患者数の増加が想定される。

膀胱癌は原発巣の浸潤度によって、早期癌である筋層非浸潤癌と進行癌である筋層浸潤癌に大別される。筋層非浸潤癌に対しては経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)による膀胱温存を目指した治療方針が採られ、筋層浸潤癌に対しては外科的な膀胱全摘および骨盤リンパ節郭清が標準治療となる。

根治的な放射線治療が考慮されるのは、遠隔転移を伴わない筋層浸潤癌で、かつ年齢・合併症などで外科的治療が適応とならない場合や、腫瘍数が少なく腫瘍径も小さい状態で患者が膀胱温存を希望する場合である。化学療法を併用することが標準ではあるが、加齢に伴う腎機能や心機能の低下のため化学療法が行えない場合は、患者が標準治療外であることを了承したうえで放射線単独治療の適応となる。厳密な適応基準は定まっていないが、望ましい条件として以下が挙げられる。

1. 病理組織型が尿路上皮癌であること
2. TURBT で肉眼的な病変が完全に切除されていること
3. 原発巣の深達度が T3a 以下であること
4. 水腎症を伴わないこと
5. 腎機能が保たれていること
6. 広範な上皮内癌(Tis)を伴わないこと
7. 単発で最大径が 5cm 未満(あるいは 3cm 以下)であること
8. 膀胱機能が良好に保たれていること

膀胱温存の際に留意すべき点は生来の膀胱を温存することのデメリット（尿路上皮癌の時間的・空間的多発性による経時的な再発リスクの上昇や、膀胱内再発による QOL の低下）を認識し、長期に渡るきめ細かいフォローアップを実施することである。特に高齢者においては、加齢に伴って増加する過活動膀胱・前立腺肥大などに伴う排尿状態の悪化にも注意が必要である。外科的治療が可能な場合は、既に排尿状態が不良な症例や身体的・社会的・経済的な理由により放射線治療後のフォローアップが困難な症例に対して安易に膀胱温存療法を行うことは避けるべきである。

近年の systematic review[1] で、70 歳以上の症例に対しても根治的な放射線化学療法を行うことで、有害事象が増加すること無く若年者と同等の成績(cancer specific survival)が得られたことが報告されており、年齢のみで適応の有無を判断すべきではない。

根治的な放射線治療を行うにあたり適切な症例を選び出すことが重要となるが、その指標として高齢者総合機能評価(CGA: Comprehensive Geriatric Assessment)に基づく分類(Frailty classification)が提唱されている。CGA は日常生活動作・認知機能・気分･意欲・社会的背景などの機能に応じてそれぞれに評価用のツールが提唱されている。CGA を実施する必要のある高齢者を選び出すスクリーニングツールとして G8 や VES-13 などが開発されており、現時点で G8 が最も robust であると考えられている[2]。

Frailty classification の基準は複数提唱されているが、いずれも様々な癌種において 1 年後の死亡率や 6 ヵ月以内の予期しない入院を予測するのに有用と報告されている[3]。

膀胱癌に特化した Cancer specific geriatric assessment は現時点で研究段階であるが、近年の retrospective study[4] では Droz ら[5]の開発した Frailty classification に基づく分類結果が ECOG の performance status と並んで全生存率と有意に相関したと報告されている。CGA が膀胱癌に対する放射線治療の患者選択プロセスに与えるインパクトについて、今後 prospective study での評価が必要である。

文献

1) Fonteyne V, et al. Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. European Urology. Eur Assoc Urol; 2018; 73:40–50.
2) Decoster L, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. Ann Oncol. 2014; 26:288–300.
3) Ferrat E, et al. Performance of Four Frailty Classifications in Older Patients With Cancer: Prospective Elderly Cancer Patients Cohort Study. J Clin Oncol. 2017;35:766–777.

4) Wujanto C, et al. Radical radiotherapy in older patients with muscle invasive bladder cancer. J Geriatr Oncol. 2019;10:1–6.
5) Droz JP, et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. BJU Int. 2010;106:462–469.

Q2	高齢者の膀胱癌の標準放射線治療の治療成績はどうか？

A2	**65 歳以上の症例に対して十分な経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)後に化学療法と 60Gy 程度の放射線治療を併用した場合の近年の治療成績は 5 年全生存率で 30～50%程度、癌特異生存率および完全寛解率でともに 50~70%程度である。全生存率は加齢とともに低下するが、癌特異生存率は非高齢者と高齢者で同等である。化学療法が併用できない場合や高齢者機能評価で状態が不良と判断される場合は放射線治療の成績が劣ることを理解した上で治療法を選択する必要がある。治療に伴う有害事象としては、Grade3 以上の晩期有害事象の発生頻度は 7%程度で、高齢者であってもリスクの増加は示されていない。**

【解説】

【治療成績】

化学療法の併用が可能な場合の治療成績としては、65 歳以上の高齢者に対する膀胱温存療法の systematic review で、2 年・3 年および 5 年時点の全生存率の中央値[range]はそれぞれ 50%[33–93%]、43%[34–88%]および 31%[27–88%]であった。また、2 年・3 年および 5 年時点の癌特異生存率の中央値[range]は 80%[60–82%]、59%[48–71%]および 52%[37–63%]であった [1]。全生存率は加齢に伴い低下することが報告されている [2]が、癌特異生存率については複数の RTOG 試験の統合解析で 75 歳未満の群と 75 歳以上の群で差を認めなかった(5 年癌特異生存率 70%(75 歳未満) vs. 71%(75 歳以上) (p=0.84))。また、完全寛解率についても同様に差を認めなかった(73%(75 歳未満) vs. 72%(75 歳以上) (p=0.78)) [3]。

一方、化学療法の併用が不能な場合、放射線治療単独では成績が有意に不良であることが報告されている(2 年局所無再発生存率の内、化学療法併用群で 67%に対して放射線治療単独群では 54%)[4]。また 65 歳以上の症例を対象とした retrospective study(45 例、年齢は 65～95 歳(中央値 77 歳))で、高齢者機能評価で状態が不良と判断された群では、良好と判断された群に比べて有意に全生存率が低かった(ハザード比 3.23(95％信頼区間 1.12–8.64)(p=0.019))[5]。

これらの結果から、高齢者であっても化学療法の併用が可能な場合は若年者と同等の成績が示唆されるため年齢のみで膀胱温存療法の適応を判断することは適切では無いが、腎機能・心機能などの問題で化学療法の併用が困難な場合や高齢者機能評価で状態が不良と考えられる症例については治療成績が劣ることを理解したうえで治療法を選択する必要がある。

【有害事象】

放射線治療の急性期の主な有害事象としては、膀胱炎症状(頻尿・排尿時痛・尿意切迫・残尿感など)と腸炎症状(下痢・腹部不快感・腹痛・嘔気など)が挙げられる。いずれも照射を開

始して 2〜3 週後から徐々に現れ、照射終了後 1〜2 週後から改善に向かうことが多い。一方晩期の有害事象としては、尿路毒性に関しては膀胱萎縮や慢性的な膀胱炎に伴う頻尿や排尿時痛の他、膀胱出血が挙げられる。腸管毒性としては、慢性的な嘔気・嘔吐・腹痛・下痢・食欲の低下・腸閉塞が認められる場合がある。

急性期障害は程度の差はあってもほぼすべての症例に認められるが、治療終了後に遷延することは稀である。一方晩期障害は、発生した場合に有効な治療法が無い場合や長期間遷延する場合があり、可能な限りその発生を避けるべきである。

複数の RTOG 試験の統合解析では、放射線治療後の Grade3 以上の晩期障害の発生頻度は 7%(尿路毒性 5.7%、腸管毒性 1.9%)であった。65 歳以下と 65 歳以上で単変量解析した結果では二群間に有意差を認めず、高齢者群の方のリスクが低い傾向が示された(65 歳以下を基準とした場合、65 歳以上の群のオッズ比は 0.52(95%信頼区間 0.11-2.48)) [6]。

Monfardini ら [7]は単施設の prospective study として泌尿器系腫瘍患者の根治治療前後の CGA を行い、膀胱癌・腎臓癌患者の 55%以上が重篤な合併症を有していたこと、CGA の結果が治療後の癌に関連した入院と相関したことを報告し、特に CGA で状態が不良と考えられる患者において老年医療専門医の介入が必須であると結論づけている。CGA に基づく適応判断や治療後のフォローアップが臨床成績に与える影響については、今後 prospective に評価が必要である。

文献

1) Turgeon G-A, Souhami L. Trimodality Therapy for Bladder Preservation in the Elderly Population with Invasive Bladder Cancer. Front Oncol. Frontiers; 2014; 4:1302.
2) Goossens-Laan CA, et al. Effects of age and comorbidity on treatment and survival of patients with muscle-invasive bladder cancer. Int J Cancer. 2014; 135:905–912.
3) Mak RH, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer After Selective Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy: A Pooled Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. J Clin Oncol. 2014;32.
4) Nicholas D. James, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. N Engl J Med 2012;366:1477-1488.
5) Wujanto C, et al. Radical radiotherapy in older patients with muscle invasive bladder cancer. J Geriatr Oncol. 2019;1–6.

6) Efstathiou JA, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. J Clin Oncol. 2009 ed. 2009; 27:4055–4061.
7) Monfardini S, et al. Follow-up of elderly patients with urogenital cancers: Evaluation of geriatric care needs and related actions. Journal of Geriatric Oncology. 2017; 8:289–295.

第 10 章-7　高齢の泌尿・生殖器腫瘍患者の治療

7-2　膀胱

薬物療法

Q1　高齢者の膀胱癌の標準的がん薬物療法の適応/条件は何か？

A1　年齢による制限はなく、シスプラチンが使用できる症例(CDDP Fit 症例)であれば、膀胱癌の標準治療であるプラチナベースの化学療法の適応がある。

【解説】

膀胱癌における薬物療法の使用は、①根治治療と併用した周術期化学療法、②切除不能進行膀胱癌に対する全身化学療法の２つのケースがある。

A)筋層浸潤性膀胱癌に対する周術期薬物療法

2019 年 3 月時点で、本邦における周術期薬物療法は、術前化学療法としてシスプラチン(CDDP)を含む化学療法が推奨されている(膀胱癌診療ガイドライン:推奨グレード A)[1]。複数のランダム化比較試験で生存期間の延長が認められているのは術前 MVAC(MTX+VBL+ADM+CDDP)療法である[2]。術前 GC(GEM+CDDP)療法については、術前治療設定でのランダム比較試験は行われておらず、後方視的試験の報告のみである。欧州、北米を中心とした 19 施設の術前 MVAC 療法と術前 GC 療法の比較では、pCR 率は同等であるが、その使用頻度は GC 療法 64.4%、MVAC 療法 19.6%と GC 療法のほうが高かったと報告されており[3]、Real world では GC 療法が主に使用されてきている。

B) 切除不能進行膀胱癌に対する全身薬物療法

2019 年 3 月時点で、本邦における進行膀胱癌の標準的薬物療法は、1st ラインがプラチナベース薬物療法[1]、2nd ラインが Pembrolizumab である[4]。プラチナベースの主なレジメンとして MVAC 療法と GC 療法がある。

治療の適応

A,B ともに、化学療法をおこなう適応症例は、CDDP を使用できるかどうかで選択される。①腎機能(eGFR>60ml/min）、②PS(≦1）、③重篤な合併症がない状態であれば CDDP Fit に分類され、プラチナベース化学療法が検討される。上記以外の場合、CDDP Unfit に分類される。PS0～1 かつ GFR30～60 ml/min であれば CDDP 減量での投与も検討するが、基本的に Unfit の場合は、A)では省略して手術のみをおこなうか、手術も難しい場合には BSC となる。Unfit　B)の場合は CBDCA ベースの化学療法や単剤、または BSC が選択される。2nd ラインでは、PS1 以下であれば Pembrolizumab が推奨されている。このように、

適応について年齢に制限はなく、高齢者であるからという理由のみで適応からはずれるものではない〔EAU ガイドライン[5]〕。

CDDP unfit の条件
1.WHO or ECOG PS2 or Karnofsky PS 60-70%
2. CrCl(calculated or measured) <60 ml/min
3. CTCAE grade ≧Ⅱ audiometric hearing loss
4. CTCAE grade ≧Ⅱperipheral neuropathy
5. NYHA class Ⅲ heart failure

2011 American Society of Clinical Oncology.

実際には上記基準でも化学療法の適応判断が難しい高齢者症例も存在する。その場合は個々の患者で、評価、相談して決定していく必要がある。その一助として、Hurria らは、高齢者における化学療法の毒性を予測する因子を前向き検討で報告している[6]。年齢 72 歳以上、消化管癌/泌尿器癌、多剤抗癌剤使用、貧血、CCr<34 ml/min、聴力低下、6 か月以内 1 回以上転倒、1 ブロック歩行制限あり、薬剤内服に支援が必要、意欲低下による社会的活動低下、の項目でスコアリングし、スコアが高いと毒性発症リスクが高くなることから、治療選択時の参考になるものと思われる。

欧米では、CDDP Unfit 症例に対する Atezolizumab、Pembrolizumab といった IO 剤の使用が承認されているが、2019 年 3 月現在、本邦では未承認である。将来的に、本邦でも CDDP Unfit 症例に IO 剤の 1st ラインでの使用が承認される可能性があり、CDDP Unfit の高齢者においても、治療選択肢が広がってくることが予想される。

略語

CDDP: Cisplatin, GEM: Gemcitabine, MTX: Methotrexate, VBL: Vinblastine, ADM: doxorubicin, CBDCA: Carboplatin, pCR: pathological complete response, PS: Performance status, BSC: Best supportive care, CTCAE: Common terminology criteria for adverse events, NYHA: New York heart association, IO: Immuno-Oncology

文献

1) 日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン 2015 年版 67-68 頁 医学図書出版 2015

2) Grossman HB, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003; 349: 859-866.

3) Zargar H, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2015; 67: 241-249.
4) Bellmunt J, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017; 376: 1015-1026.
5) EAU guideline https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7
6) Hurria A, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2011; 29: 3457-3465.

Q2 高齢者の膀胱癌の薬物療法の治療成績はどうか？

A2 少数の後方視的報告での評価であるが、高齢者と非高齢者で治療成績に差がないとの報告が多くみられる。ただし、2nd line での多剤併用化学療法においては、75 歳より高齢では OS の恩恵はなく、毒性が増えるとの報告がある。80 歳以上の高齢者の薬物療法の成績を示す報告はほとんどない。

【解説】

高齢者の膀胱癌患者に対する化学療法の治療成績について、前向き試験はなく、少数の後方視的な報告のみである。従って、様々な化学療法レジメンが含まれており、高齢者と定義する年齢や患者背景も報告によってばらつきがある。さらに、高齢者の定義が 65 歳～75 歳をカットオフとする報告が多く、実臨床で適応に困難を感じる「80 歳以上」についてはデータがほとんど無かった。また、Geriatric Assessment に基づいて直接検討がなされた報告もなかった。このように不均一なデータの集積ではあるが、主に年齢間で比較検討されている論文をもとに、高齢者における膀胱癌の薬物療法の治療成績について以下にまとめた。

周術期化学療法

著者	レジメン	根治治療法	Elderly 定義	n	近接効果	有害事象	非再発期間	全生存期間	結論
Leone AR(1)	GC 76% GCa 17% MVAC 5% DDMVAC 2%	Radical cystectomy 100%	≧70	46	CR 17%	Ope Charlson≧3 70%	N/A	28M	年齢は予後因子ではない。
			<70	70	CR 17%	Ope Charlson≧3 54%	N/A	35M	
Chau C(2)	GC 100%	ope 46 例 RT 25 例 GC 単独 12 例	≧70	33	CR 12%	AE による治療変更 3%	3yPFS(%) 61.6%	3yOS(%) 63.2%	年齢間で差なし
			<70	50	CR 18%	AE による治療変更 4%	54.8%	65.8%	

高齢者の周術期化学療法の有効性/合併症については２つの報告があり、70 歳以上と 70 歳未満で比較したところ、近接効果、有害事象、全生存期間において年齢間に有意差はみられなかった。

全身化学療法

筆者	Stage 患者条件	Therapy	Elderly 定義	n	合併症	OS	結語
Abe T (3)	Stage4 1st line PS≦1 90%	GC 58% MEC 23% MEN 7% MVAC 1% PIN 6% 他 5%	≧67	119	N/A	16.0M	年齢間で OS 有意差なし
			<67	109		19.0M (MST)	
Matsumoto R (4)	Stage4 2nd line PS≦1 86%	PIN 57% GCa 13% GC 13% 他 17%	≧65	62	N/A	8.0M	年齢は予後と 無関係。
			<65	52		10.5M	
Salah S (5)	stage4 2nd line	単剤 41% 多剤併用 59%	≧70	102	≧G2 血液毒性 単剤 12%vs 多剤 78% ≧G2 消化器毒性 単剤 7% 多剤 36%	PFS 4.3M OS 9.7M	75 歳より高齢では、 多剤併用療法での OS の恩恵はなく、 毒性が増える。
Linardou H (6)	Stage4 CDDP unfit	GCa 100%	75(median)	56	≧G3 貧血 18% ≧G3 血小板減少 17% 好中球減少 27% FN9%	PFS 7.2M OS N/A	高齢で CDDP unfit 症例でも GCa は 許容できる。
Jan AS（7）	NAC57% Adjuvant 21% Metastatic 21%	GC 100%	≧80	3	Dose reduction 33.3% Pegfilgrastim 全例	N/A	65 歳以上の患者に GC は許容できる。
			70-79	13	46.2%		
			65-69	12	16.7%		
Bellmunt J (8)	Stage4 2nd line	Pem270 vs Chemo272	<65	230	年齢間の評価はなし N/A	OS 群比較 HR 0.75	年齢に関係なく、 Pem で OS 延長
			65≦	312	N/A	HR 0.76	

1st ラインにおいて、Abe らは 67 歳をカットオフとした場合、非高齢者と同様の治療効果が得られると報告している[3]。80 歳以上の高齢者の GC 療法の報告として、Jan らは、全例 Pegfilgrastim による FN 一次予防をおこなったうえで、有害事象は許容できるものであったと述べている[7]。本来、GC 療法の FN 発症率は 4.4%であり、Pegfilgrastim の一次予防投与は推奨されないが、高齢者であることは FN のリスク因子の 1 つであり、高齢者への GC 療法を施行する場合は考慮されるものと考える。CDDP Unfit 症例では、Linardou らの報告では、高齢者の GCa 療法の毒性は許容できるとしている[6]。このように、患者選

択をしっかり行い、適切な補助療法を行えば、高齢者でも非高齢者と同様の治療効果が得られている。

2nd ラインにおいては、Matsumoto らは、65 歳をカットオフとした場合、年齢は予後因子ではないと報告している[4]。一方、Salah らは、75 歳以上では、多剤併用療法での OS の恩恵はなく、毒性が増えると報告している[5]。このように 2nd ラインにおける化学療法の適応に年齢が関与している報告がみられた。ただし、この報告は IO 剤登場前の報告であり、KEYNOTE045 試験において、65 歳をカットオフとした場合の Pembrolizumab の有効性に有意差はなく[8]、現在の標準治療である Pembrolizumab においては、年齢の制限はない。

今後の動向

2019 年 3 月現在、本邦では未承認であるが、米国では様々な IO 剤が 1st ライン、2nd ラインで承認となっており、このうちいくつかは本邦でも今後承認されることが予想される。これらの臨床試験データをもとに Jodon らは、高齢者膀胱癌に対する IO 剤の効果と毒性についてレビューし、高齢者においては下痢による脱水、転倒のリスクが高まることに注意が必要であるが、非高齢者とほぼ同等の治療効果と毒性であると述べていた[9]。このように IO 剤使用においては、年齢に関係なく使用可能であるとの報告がみられる。

略語

GC: Gemcitabin+Cisplatin,
GCa: Gemcitabine+Carboplatin,
MVAC: Methotrexate+Vinblastine+doxorubicin+Cisplatin,
DDMVAC: Dose-Dense MVAC, MEC: Methotrexate+Epirubicin+Cisplatin,
MEN: Methotrexate+Epirubicin+Nedaplatin,
PIN: Paclitaxel+Ifosfamide+Nedaplatin,
Pem: Pembrolizumab,
RT: Radiotherapy, CR: complete response, AE: Adverse event, PS: Performance status, NAC: Neoadjuvant chemotherapy, N/A: Not Applicable, PFS: Progression free survival, OS: Overall survival

文献

1) Leone AR, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Bladder Cancer: Oncologic Outcomes From a Single Institution Experience. Clin Genitourin Cancer. 2017; 15: e583-e589.
2) Chau C, et al. Clinical outcomes following neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy for bladder cancer in elderly compared with younger patients. Eur J Cancer Care. 2015; 24: 155-162.
3) Abe T, et al. Outcome of metastatic urothelial carcinoma treated by systemic chemotherapy: Prognostic factors based on real-world clinical practice in Japan. Urol Oncol. 2017; 35: e1-38.
4) Matsumoto R, et al. Outcome and prognostic factors in metastatic urothelial carcinoma patients receiving second-line chemotherapy: an analysis of real-world clinical practice data in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2018; 48: 771-776.
5) Salah S, et al. Second-line Chemotherapy in Older Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: Pooled Analysis of 10 Second-line Studies. Clin Genitourin Cancer. 2017; 15: e563-e571.
6) Linardou H, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. Urol. 2004; 64: 479-484.
7) Jan AS, et al. Tolerability of Gemcitabine Plus Cisplatin for Treatment of Urothelial Cancer in the Elderly Population. Clin Genitourin Cancer. 2016; 14: e257-263.
8) Bellmunt J, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017; 376:1015-1026.
9) Jodon G, et al. Treatment of Urothelial Cancer in Elderly Patients: Focus on Immune Checkpoint Inhibitors. Drugs Aging. 2018; 35: 409-421.

第 10 章-7　高齢の泌尿・生殖器腫瘍患者の治療

7-3　婦人科

外科治療

Q1　高齢卵巣癌患者に対する手術に際し注意すべき点は何か？

A1　高齢者は周術期合併症が増加するため、進行期以外にも全身状態や栄養状態を考慮して術式を決定する。

【解説】

高齢者においても、肉眼的に残存腫瘍がない状態（complete surgery）あるいは残存腫瘍の最大腫瘍径が 1 cm 未満（optimal surgery）を目指して、腹腔内播種病巣を最大限に切除する腫瘍減量術（primary debulking surgery： PDS）を行うことが望ましい。しかしながら、高齢者では周術期合併症が増加するため、全身状態や栄養状態を考慮して手術術式を決定する。

65 歳以上の進行卵巣癌（IIIC/IV 期）で、初回手術施行症例における予後と周術期合併症を検討した報告では、残存腫瘍径が 1 cm 未満であれば年齢による全生存期間に差はみられなかった [1]。一方、術後 30 日以内の合併症（Grade 3）発生率は 75 歳未満では 10%であるのに対し、75～79 歳では 21%、80 歳以上では 26%と高かった。術後 30 日以内の死亡率も 75 歳未満では 1%、75～79 歳では 12%、80 歳以上では 6%と 75 歳以上で上昇した。同様の報告では、術後 30 日以内の死亡率は、70 歳未満の 1.5%に対し、70～79 歳では 6.6%、80 歳以上では 9.8%と高く、死亡原因は、呼吸不全（18%）と surgical site infection（15%）が多かった [2]。

術式は、卵巣癌に対する標準手術（両側付属器摘出術＋子宮全摘出術＋大網切除術＋後腹膜リンパ節郭清）に加えて、進行例では腸管切除術や脾臓摘出術、横隔膜切除術等を必要とする場合がある [3]。しかしながら、手術が複雑になるほど肺合併症などの周術期合併症が増加するため、患者の全身状態等を考慮して術式を決定する。全身状態は、Performance Status や The American Society of Anesthesiologist（ASA）Physical Status Classification System を用いて評価する。ASA score 3 以上の全身状態が不良な場合や血清アルブミン値 3.0 g/dl 以下の低栄養状態、血清クレアチニン値 1.2 mg/dl 以上、腹水貯留 1000 ml 以上、IV 期、75 歳以上の症例では特に注意する [1]。

70 歳以上の進行卵巣癌（IIIC/IV 期）症例を対象とした、初回手術施行群と術前化学療法後の手術施行（neoadjuvant chemotherapy: NAC）群との比較では、NAC 群で complete surgery 率が有意に高く（71.4% vs. 28.1%）、周術期合併症も少なかった [4]。一方、患者の予後には有意な差を認めなかった。したがって、全身状態が不良な場合や低栄養状態等を有する症例においては、周術期合併症軽減のために NAC を施行し、状態の改善をはかった後に interval debulking surgery（IDS）として complete surgery を目指す。

文献

1) Langstraat C, et al. Morbidity, mortality and overall survival in elderly women undergoing primary surgical debulking for ovarian cancer: a delicate balance requiring individualization. Gynecol Oncol 2011;123: 187-191
2) Gerestein CG, et al. Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer. Eur J Cancer2009;45: 2799-2803
3) Lim MC, et al. Feasibility and safety of extensive upper abdominal surgery in elderly patients with advanced epithelial ovarian cancer. J Korean Med Sci 2010;25: 1034-1040
4) Glasgow MA, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is an effective way of managing elderly women with advanced stage ovarian cancer (FIGO Stage IIIC and IV). J Surg Oncol 2013;107: 195-200

Q2 高齢子宮頸癌患者に対する広汎子宮全摘出術は安全か？

A2 **70 歳以上の高齢者では周術期合併症や死亡率が増加するため、十分な注意が必要である。**

【解説】

本邦において、子宮頸癌 IB～IIB 期に対する主治療は広汎子宮全摘出術（±補助療法）と放射線治療であり、これらの治療効果は同等と考えられている。高齢者では広汎子宮全摘出術に伴う合併症が増加し、特に 70 歳以上では死亡率も増加することに留意が必要である。

アメリカ National Cancer Institute（NCI）の Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）データベースを用いて、子宮頸癌の治療法や予後が検討された[1)]。その結果、早期癌（IB1～IIA 期）では、初回手術療法は 50 歳未満で 82.0%、70～79 歳で 54.5%、80 歳以上で 33.2%に施行されており、70 歳以上において有意に低率であった。手術症例における広汎子宮全摘出術（±リンパ節郭清）およびリンパ節郭清の施行率はそれぞれ、50 歳未満で 58.9%、66.8%、70～79 歳で 35.8%、29.0%、80 歳以上で 20.4%、9.1%であり、50 歳未満に比して 70 歳以上で有意に低かった。また、80 歳以上のリンパ節転移陽性例では、術後補助放射線治療施行率が 50 歳未満に比して有意に低かった［Odds ratio：0.06、95% Confidence interval（CI）：0.01–0.35］。一方、予後の解析では、現癌死の Hazard ratio（HR）が 50 歳未満に比して 70～79 歳で 1.35（95% CI：1.16–1.58）、80 歳以上で 2.08（95% CI：1.74–2.48）と 70 歳以上で高かった。同様の報告では、手術療法を選択される割合は 70 歳以上で 70 歳未満に比して有意に低率（16% vs. 54%）であり、現癌死の HR も 1.6（95% CI：1.1–2.5）と高かった[2)]。

広汎子宮全摘出術施行例の周術期合併症を検討した成績では、65 歳以上で 50 歳以下に比して術前の合併症が多いものの、周術期合併症の発生率に有意な差はみられなかった。しかしながら、術後の入院期間は 65 歳以上で有意に長かった[3)]。一方、広汎子宮全摘出術を施行した 8199 例の解析では、周術期合併症の発生率は 50 歳未満で 22.1%、50～59 歳で 24.7% 、60～69 歳で 31.4%、70 歳以上で 34.9%と、高齢者において高率であった[4)]。50 歳未満と 70 歳以上との比較では、術中合併症（4.8% vs. 9.1%）や手術部位の合併症（10.9% vs. 17.5%）、内科的合併症（9.9% vs. 19.5%）が高齢者において有意に多かった。また、周術期死亡率は全体では 0.2%であり、70 歳以上では 50 歳未満の 30 倍にみられた。したがって、70 歳以上の症例に広汎子宮全摘出術を施行する際には、周術期合併症に十分注意する必要がある。

文献

1) Sharma C, et al. Patterns of care and treatment outcomes for elderly women with cervical cancer. Cancer 2012;118: 3618-3626
2) Wright JD, et al. Cervical carcinoma in the elderly: an analysis of patterns of care and outcome. Cancer2005;103: 85-91
3) Geisler JP, Geisler HE. Radical hysterectomy in the elderly female: a comparison to patients age 50 or younger. Gynecol Oncol 2001;80: 258-261
4) George EM, et al. Safety and tolerance of radical hysterectomy for cervical cancer in the elderly. Gynecol Oncol 2014;134: 36-41

Q3 高齢子宮体癌患者に対して腹腔鏡下手術は有用か？

A3 高齢者においても腹腔鏡下手術（ロボット支援手術を含む）では、開腹手術に比して周術期合併症が少なく、再発率は同程度である。

【解説】

高齢者においては腹式手術による周術期合併症が増加するため、より低侵襲な腹腔鏡下手術を検討する必要がある。

子宮体癌Ⅰ期症例を対象とした、腹式手術と腹腔鏡下手術施行症例の予後を比較検討したランダム化試験（The Laparoscopic Approach to Cancer of the Endometrium trial：LACE 試験）では、再発率が 65 歳以上で 65 歳未満に比して有意に高かったものの［Hazard ratio：3.14、95% Confidence interval（CI）：1.57–6.26 ］、各年齢群において手術方法による再発率に差はみられなかった[1]。同様に、臨床進行期 I～IIA 期の子宮体癌を対象とした、腹式手術と腹腔鏡下手術のランダム化試験［Laparoscopic Surgery or Standard Surgery in Treating Patients With Endometrial Cancer or Cancer of the Uterus（LAP2）］において、術式による再発率に差はみられず、腹腔鏡下手術群では有意に術後合併症が少なかった[2)3)]。LAP2 試験を後方視的に解析した結果、術後合併症の発生率は腹式手術群では 60 歳以上から急激に上昇し、60 歳以上では腹腔鏡下手術に比して有意に高かった（24.5% vs. 15.9%、Odds ratio：1.71、95% CI：1.31–2.25）。

一方、腹式手術とロボット支援腹腔鏡下手術を比較した報告においても、65 歳以上の高齢者における周術期合併症はロボット支援手術において有意に低頻度であった（4–8.3% vs. 20.5–30%）[4)5)]。70 歳以上を対象とした検討では、腹式手術群とロボット支援下手術群で全生存率に有意な差を認めなかった（累積 5 年生存率：87% vs. 94%、P= 0.529）[6)]。したがって、ロボット支援を含む腹腔鏡下手術は高齢者においても有用な手術手技と考えられる。

文献

1) Janda M, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317: 1224-1233
2) Walker JL, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. J Clin Oncol 2009;27: 5331-5336
3) Walker JL, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. J Clin Oncol 2012;30: 695-700

4) Doo DW, et al. Comparative Surgical Outcomes for Endometrial Cancer Patients 65 Years Old or Older Staged With Robotics or Laparotomy. Ann Surg Oncol 2015;22: 3687-3694
5) Guy MS, et al. Comparative outcomes in older and younger women undergoing laparotomy or robotic surgical staging for endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2016;214: 350.e1-350.e10
6) Lindfors A, et al. Robotic vs Open Surgery for Endometrial Cancer in Elderly Patients: Surgical Outcome, Survival, and Cost Analysis. Int J Gynecol Cancer 2018;28: 692-699

第 10 章-7　高齢の泌尿・生殖器腫瘍患者の治療

7-3　婦人科

放射線治療

Q1　高齢子宮頸癌患者に対して放射線治療は有用か？

A1　高齢者においても放射線治療は施行可能であり、進行例では若年者と同様に同時化学放射線療法が有効である。しかしながら、治療に際しては直腸炎や血液毒性に留意が必要である。

【解説】

高齢者では手術療法よりも放射線治療を選択される傾向にある。標準的な放射線治療の施行により、高齢者においても若年者と同等の治療効果が期待できる。しかしながら、高齢者では直腸炎や化学療法の併用による血液毒性に注意を要する。

アメリカ National Cancer Institute（NCI）の Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）データベースの解析では、高齢患者に対しては放射線治療を選択されることが多かった[1]。進行例（IIB～IVA 期）に対する放射線治療において、腔内照射の併用率は 50 歳未満で 66.7%、70～79 歳で 58.9%、80 歳以上で 46.3%であり、70 歳以上において有意に低率であった。また、進行例における予後の解析では、原癌死の Hazard ratio（HR）が 50 歳未満に比して 70～79 歳で 1.129［95% Confidence interval（CI）：1.01–1.24］、80 歳以上で 1.47（95% CI：1.29–1.68）と 70 歳以上で高く予後不良であった。

一方、コホート研究（傾向スコアによりマッチング）による放射線治療の有害事象と有効性を検討した報告では、75 歳以上は 60 歳未満に比して、原癌死（73.1% vs. 76.2%）や局所再発率（14.9% vs. 14.8%）、遠隔転移率（25.5% vs. 22.1%）が同等であったものの、75 歳以上で 60 歳未満に比して有意に全生存率が低かった（49.2% vs. 71.5%、HR：1.487、95% CI：1.189–1.860）[2]。有害事象としては、75 歳以上では直腸炎が有意に多く観察された（Grade 3：18.1% vs. 6.2%、HR: 3.219、95% CI: 1.013–10.491）。したがって、75 歳以上の高齢者では放射線治療の効果は若年者と同等であったものの、直腸炎に留意する必要性が示された。

局所進行子宮頸癌に対する放射線治療では、シスプラチンとの併用による同時化学放射線治療［concurrent chemoradiotherapy（CCRT）］が標準治療である。そこで、70 歳以上の子宮頸癌（IB 期～IVA 期）患者を対象として、放射線単独療法（RT）と CCRT の有用性が後方視的に比較検討された[3]。その結果、CCRT 群では RT 群に比して 3 年全生存率（83.1% vs. 54.3%）および癌特異的生存率（87.1% vs. 56.8%）、無増悪生存率（83.3% vs. 57.6%）が有意に高かった。Grade 3/4 の血液毒性は CCRT 群で有意に高頻度（62.5% vs. 16.3%）であったものの、非血液毒性は両群間で差を認めなかった。また、高齢者における CCRT の効果を検討した報告では、CCRT は死亡率を有意に減少させるとともに、 65 歳

未満と 65 歳以上の群で有害事象に差がみられなかった [4]。したがって、高齢者においても CCRT の有用性が示された。

一方、75 歳以上の子宮頸癌（I 期～IV 期）患者を対象とした後方視的検討では、RT と CCRT の効果と有害反応が比較検討された [5]。その結果、RT 45 Gy 未満群と RT 45 Gy 以上群、CCRT 群の 5 年全生存率はそれぞれ 11%、27%、74%、5 年無病生存率はそれぞれ 11%、24%、64%であり、いずれも CCRT 群で有意に高かった。CCRT 群において 6 サイクルのシスプラチン（40 mg/m^2/week）投与は 52%の症例で完遂可能であった。また、急性期有害事象は CCRT 群で RT 45 Gy 以上群に比して、Grade 3 の胃腸障害（22.6% vs. 1.9%）や血液毒性（9.7% vs. 0%）が有意に高率であった。晩期有害事象としては CCRT 群で Grade 2/3 の胃腸障害（19.3% vs. 0%）や泌尿生殖器傷害（9.3% vs. 0%）が有意に多く観察された。以上の成績から、75 歳以上の高齢者においても CCRT は有効で有害反応も許容範囲と考えられる。しかしながら、本試験では Performance Status ≤1 の症例のみを対象としていることに留意が必要である。したがって、75 歳以上では臓器機能に問題がなく、合併症を含めた全身状態が良好であれば CCRT を施行可能と考えられるが、特に胃腸障害や血液毒性に注意することが肝要である。

文献

1) Sharma C, et al. Patterns of care and treatment outcomes for elderly women with cervical cancer. Cancer 2012;118: 3618-3626
2) Wang YM, et al. Differences in the outcomes and complications between elderly and younger uterine cervical cancer patients treated by definitive radiotherapy - A propensity score-matched study. Gynecol Oncol 2017;145: 277-283
3) Wang W, et al. Outcome and toxicity of radical radiotherapy or concurrent Chemoradiotherapy for elderly cervical cancer women. BMC Cancer 2017;17: 510
4) Goodheart M, et al. Chemoradiation for invasive cervical cancer in elderly patients: outcomes and morbidity. Int J Gynecol Cancer 2008;18: 95-103
5) Wu MH, et al. Patterns of care and outcome in elderly patients with cervical cancer: A retrospective analysis. Int J Gerontol 2011;5: 89-93

Q2 高齢者の婦人科癌の標準的放射線治療の適応/条件は何か？

A2 非高齢者と同様の適応である。一方で化学療法併用の有用性に関して、明確な根拠は少なく、症例に応じて検討する必要がある。

【解説】

子宮頸癌：外部照射＋腔内照射の標準的な放射線治療が適応となる。また高齢者に関する子宮頸癌放射線治療における化学療法の併用に関して 70 歳以上を対象とした複数の後ろ向き調査研究が報告されているが、生存率を改善したとの報告と差がなかったとの報告が存在し、現時点では化学療法の併用の有用性に関しては明らかとなっていない [1]。認知症等がある場合は腔内照射の際に注意が必要となる。

子宮体癌：子宮体癌に対する標準治療は手術であり、手術可能な患者には手術が進められる。一方で医学的に手術不適応な高齢者子宮体癌に対して放射線治療は一つの選択肢となる [2]。標準的な放射線治療は外部照射＋腔内照射となる。

腟癌：まとまった報告はないが、子宮頸癌と同様と考える。

外陰癌：外陰癌も手術が標準治療だが、高齢で手術不適応な場合に外部放射線治療が適応となる。Rao らが報告した National Cancer Database からの報告では化学療法の併用が可能であれば有意に治療成績を改善するとの報告がされている [3]。

卵巣癌：放射線治療は緩和治療以外では適応とならない。

文献

1) Hata M.; Radiation therapy for elderly patients with uterine cervical cancer: feasibility of curative treatment. Int J Gynecol Cancer. 2019; 29;622-629
2) Dutta SW, et al. Management of elderly patients with early-stage medically inoperable endometrial cancer: Systematic review and National Cancer Database analysis. Brachytherapy. 2017; 16:526-533
3) Rao YJ, et al. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. Gynecol Oncol. 2017; 146:572-579

Q3 高齢者の婦人科癌の標準的放射線治療の治療成績はどうか？

A3 非高齢者と比較してほぼ同等の成績が示されている。一方で有害事象が高頻度に出現したとの報告もあり、有害事象の発現に注意が必要となる。

【解説】

(1)子宮頸癌：

Hata らが 1995 年から 2017 年までの 10 論文を検討した review を報告している [1]。

・照射線量は一部の報告では通常用いられる線量よりも 10%程度少ない線量を用いていたが、非高齢者と比較してほぼ同等な良好な 5 年局所制御率(80-100%)が示されている [1]。

・全生存率は 2-3 年全生存率で 54-82%、5 年全生存率で 33-51%が示されている [1]。

・治療後の Grade3 以上の直腸出血・膀胱出血などの晩期有害事象の出現割合は 3-15%であり、非高齢者と比較してやや高頻度に出現していたことが示されている [1]。

・骨盤照射後の不全骨折が非高齢者と比較して高齢者で有意に高頻度に出現したとの報告が示されている [2,3]。

高齢者の子宮頸癌に対する根治的放射線治療は有害事象が高頻度に出現したとの報告もあるが、良好な局所制御割合と生存割合を示しており、有効な治療方法と考えられる。近年、子宮頸癌に対する放射線治療に強度変調放射線治療や画像誘導小線源治療が用いられるようになっており、高齢者においても有害事象の低減が期待される。

(2)子宮体癌：

Dutta らが 1993 年から 2012 年までの手術不適応な高齢者子宮体癌に対する放射線治療に関する 13 論文を検討した systematic review をまとめている [4]。

・局所制御割合は Stage I で 80-100%、Stage II で 61-89%、Stage III/IV で 66-100%と示されている [4]。

・5 年の原病生存割合はいずれの報告でも 80%以上を示している。Stage I の 5 年全生存割合は 30-95%と示されている [4]。

・晩期有害事象は 0-21%と示されている [4]。

局所制御割合、原病生存割合、晩期有害事象発生割合ともに非高齢者の報告とほぼ同等の成績が示されており、高齢者の手術不適応な子宮体癌では、根治的放射線治療が治療選択肢になりうる。

(3)腟癌：

まとまった高齢者の腟癌に対する放射線治療の報告はないが、子宮頸癌に対する放射線治療と類似の治療を行うことから、子宮頸癌同様に高齢者に対する根治的放射線治療の有効性が期待される。

(4)外陰癌：

まとまった高齢者の外陰癌に対する放射線治療の報告はないが、Rao らが報告した National Cancer Database からの報告に 75 歳以上の外陰癌患者の生存曲線が示されている。このグラフから見ると、非高齢者も含めた全体の 5 年生存割合が 44.2%と示されているのに対して、75 歳以上の高齢者の 5 年生存割合が約 25%と示されている[5]。また高齢者であっても化学療法の併用が非併用と比較して、有意に良好な治療成績が示されている。

文献

1) Hata M.; Radiation therapy for elderly patients with uterine cervical cancer: feasibility of curative treatment. Int J Gynecol Cancer. 2019; 29;622-629
2) Oh D, et al. Pelvic insufficiency fracture after pelvic radiotherapy for cervical cancer: analysis of risk factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70:1183–1188.
3) Yamamoto K, et al. Pelvic fractures after definitive and postoperative radiotherapy for cervical cancer: a retrospective analysis of risk factors. Gynecol Oncol 2017;147:585–588.
4) Dutta SW, et al. Management of elderly patients with early-stage medically inoperable endometrial cancer: Systematic review and National Cancer Database analysis. Brachytherapy. 2017; 16:526-533
5) Rao YJ, et al. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. Gynecol Oncol. 2017; 146:572-579

第 10 章-7　高齢の泌尿・生殖器腫瘍患者の治療

7-3　婦人科

薬物治療

Q1　高齢者の婦人科癌の標準的薬物療法の適応／条件は何か？

A1

暦年齢のみによって化学療法の適応は規定されない。海外では、婦人科癌の高齢者研究の多くは 70 歳以上を高齢者と定義している。IADL※のスコアにより毒性増強、治療完遂率低下、予後不良を予測しうる。他に抑うつも予後不良因子である。VES-13※を用いて vulnerable と判定される症例では、化学療法の毒性が高度となりやすく、減量及び中止に至りやすいことが判明している。

（注）※　IADL、VES-13 の詳細については、「高齢者がん医療 Q&A」の総論、第 1 章 高齢者がんの特徴と評価、2. 高齢者の機能評価の Q2-1/A2-1、Q2-2/A2-2、Q2-3/A2-3 を参照のこと。

【解説】

欧州の多施設共同後方視的検討[1]で、275 名の卵巣癌患者のうち 47 名(17%)の 70 歳以上の患者を 70 歳未満の患者と比較すると、前者では適切な治療(腫瘍減量術とプラチナ併用化学療法)を受ける割合が低く(70 歳以上が 40%に対して 70 歳未満が 70%、$p < 0.001$)、PFS(中央値 12 ヶ月対 20 ヶ月, $p = 0.022$)も OS も(中央値 30 ヶ月対 64 ヶ月, $p < 0.001$)短かった。しかし、多変量解析で他の予後因子を調整すると年齢自体は予後因子とはならなかった。米国の SEER データベース(the Surveillance,Epidemiology,and End Results-Medicare database)を用いた後方視的研究でも、65 歳以上の卵巣癌患者 1759 名中約半数(53%)のみがプラチナ製剤を用いた化学療法を受けていたが、当該治療群で生存は 38%改善しており、非高齢者の集団と同等の治療効果が期待できると考えられた[2]。よって高齢婦人科癌患者の治療成績を考える上で治療選択への影響を考慮することは重要である。

米国 GOG で paclitaxel+carboplatin 療法(TC 療法)へのベバシズマブの追加効果を検討した GOG218 試験で再入院の予測因子を多変量解析したところ、肥満と PS 不良の 2 因子が有意となり年齢は予測因子に含まれなかった[3]。

フランス GINECO で 70 歳以上の進行卵巣癌患者を対象にした 3 つの試験(EWOT1, EWOT2, EWOT3)の統合解析[4]では、FIGO 病期分類Ⅳ期以外に抑うつ（HADS スコア(the Hospital Anxiety and Depression Scale)又は主治医判断)と IADL(Instrumental Activities of Daily Living)の低下が OS 不良の予後因子となった。

EWOT3 において GVS(Geriatric Vulnerability Score)という予後スコアが開発された。GVS は ADL, IADL, アルブミン値、リンパ球数、HADS スコアの 5 項目からなり、3 項目以上が陽性の場合、治療完遂率低下、Grade3/4 の非血液毒性増加、SAE(serious adverse event)増加、予期しない入院率上昇、予後不良を予測した[5]。この GVS は現在 EWOC-1

というカルボプラチン単剤と weekly TC のランダム化試験において用いられている(NCT02001272)。

米国 Cancer and Aging Research Group(CARG)の 65 歳以上の癌患者 500 名を対象にした化学療法前の患者背景で毒性を予測する研究では、婦人科癌患者は 87 名(17%)含まれていた [6]。

米国 GOG で行われた 70 歳以上の卵巣癌患者 212 名を対象にした GOG273 試験の Arm1(減量 TC 療法)と Arm2(カルボプラチン単独)の解析では、主要仮説であった「IADL が 7 日以上の延期や減量のない化学療法 4 コース完遂を予測する」については証明されなかったが、「7 日以上の延期や減量を含む化学療法 4 コース完遂」や、グレード 3 以上の毒性、OS を予測し得た [7] 。

イタリアから VES-13(高齢者評価ツールの一つ。年齢とその他健康状態の自己評価、ADL, IADL に関する 12 の質問で計 13 の要素で判断)の有用性を 70 歳以上の高齢者 84 名に対して前向きに観察した研究によると、42.9%の患者が vulnerable (score > 3)と判定され、それらの患者は貧血や血小板減少、非血液毒性、化学療法の減量及び中止がより多いと報告されている [8]。

現在行っている研究：ほぼすべて海外で行われた研究で、第 3 相試験の高齢者サブ解析、数十～数百名規模の予後情報を含む後方視的検討、大規模な後方視的検討での予後情報を含まない研究、何らかの高齢者評価ツールを検討した前向き研究などがある。

これから必要な研究：

- 国内での高齢者の年齢による定義は何歳からが妥当か
- 標準治療を行える/行えないの判断材料(fit, frail, vulnerable の区分)
- 標準治療を行った場合の治療成績、毒性、予後不良/毒性増強などの予測因子
- 標準治療を減量して行った場合の治療成績、毒性、予後不良/毒性増強などの予測因子

文献

1) Trillsch F, et al. Treatment reality in elderly patients with advanced ovarian cancer: a prospective analysis of the OVCAD consortium. J Ovarian Res. 2013;6:42.
2) Hershman D, et al. Effectiveness of platinum-based chemotherapy among elderly patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2004;94:540-549.
3) Duska LR, et al.Risk factors for readmission in patients with ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma who are receiving front-line chemotherapy on a clinical trial (GOG 218): an NRG oncology/gynecologic oncology group study (ADS-1236). Gynecol Oncol. 2015;139:221-227.

4) Tinquaut F, et al.Prognostic factors for overall survival in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with chemotherapy: Results of a pooled analysis of three GINECO phase II trials. Gynecol Oncol. 2016;143:22-26.
5) Falandry C, et al. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. Ann Oncol. 2013;24:2808-2813.
6) Hurria A, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2011;29:3457-3465.
7) von Gruenigen VE, et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2017;144:459-467.
8) Ferrero A, et al.Can Vulnerable Elders Survey-13 predict the impact of frailty on chemotherapy in elderly patients with gynaecological malignancies? Medicine (Baltimore). 2018;97:e12298.

Q2 高齢者の子宮頸癌の薬物療法の治療成績はどうか？

A2 薬物療法についての治療成績は明確でないが、年齢のみを根拠に適応の変更や薬物の減量など縮小医療を行うべきではない。

【解説】

子宮頸癌の主治療は手術もしくは放射線治療である。臨床進行期 I~IIA 期までは手術が行われ、病理学的予後不良因子が確認されれば術後に全骨盤外照射が行われる。IIB 期以上の進行例では、初回治療として外照射と腔内照射の組み合わせによる放射線治療（RT）が行われてきた。1999 年前後の複数の臨床試験によりシスプラチンと RT の組み合わせによる化学放射線治療（CCRT: concurrent chemo radiotherapy）の優位性の報告により NCI から CCRT を推奨するアラートが出された[1)]。それ以後、日本を含め通常の放射線治療とシスプラチン 40mg/m²/W を 5-6 サイクル併用することが標準治療となっている。

CCRT が従来の RT より治療成績が良好なのは明らかであるが、現在でも高齢者には放射線単独の治療法を選択されていることが多く、良好な全身状態を有している症例でも主に医療者の意思により、CCRT が適応されたのは対象例の半数以下と言われている[2)]。

一方、CCRT により治療された 99 例の子宮頸癌患者の 65 歳を境に 2 群にわけた検討では、27 例の 65 歳以上の患者は毒性も治療効果も 65 歳未満の患者と同等であったと報告している[3)]。113 例の後方視的検討では 75 歳以上の子宮頸癌患者において、CCRT 施行例の 5 年生存率が 64%と RT 群（5 生率 24%）より有意に治療成績が良好であったが、grade2-3 の消化器、血液毒性の発生率は CCRT 群に高かったと報告された[4)]。

また、70-88 歳の高齢子宮頸癌患者 73 例のうち 24 例にシスプラチン（30-40mg/m²/W）もしくはパクリタキセル（60-80mg/m²/W）を放射線治療と併用し、有意差はないが RT 群より予後良好な傾向（3 年生存率　RT：54.3%、CCRT：83.1%）を認め、grade3-4 の骨髄抑制の頻度は CCRT 群に高かった（RT：16.3%、CCRT：62.5%）ものの、晩期障害には差がなく、CCRT による有用性が報告されている[5)]。さらに多施設共同後方視的研究では、65 歳以上の症例に通常の放射線治療にシスプラチン（20-40mg/m²/w 平均 40mg/m²/w）を併用し、89%（198/224）の症例で最低 4 サイクルが投与可能であった。通常の臓器機能を有する 65-74 歳の患者群と 75 歳以上の患者群を比較し、有害事象および原病による 2 年生存率に両者間の差はなかった[6)]。本邦からも治療法としては一般的ではないが、シスプラチンを連日 8mg/m² を RT と併用する研究でも 70 歳以上の高齢者に安全に治療が行われたと報告されているこれらの高齢者を対象とした臨床研究の報告では、治療前に GA などのスクリーニングは実施されておらず、対象となる高齢者に対しての機能評価は不明である。治療に際しては年齢を理由に CCRT を回避すべきではないが、CCRT の施行については、患者の余命などを考慮し GA で適切にスクリーニングしながら行うべきである。

子宮頸癌に対する全身化学療法は進行再発例に用いられるが、IVB 期および再発例を対象とした第 III 相試験（GOG204)では、パクリタキセル 135mg / m² d1 24 時間投与＋シスプラチン 50mg / m² d2 / 3W、が他の 3 レジメン（シスプラチン 50mg / m² d1 +ビノレルビン 30mg / m² d 1,8 / 3W もしくはトポテカン 0.75 ㎎/m² d 1,2 もしくはゲムシタビン 1,000mg /m² d1,8 /3 W）よりも奏効率 29.1%、OS 12.9 ヶ月、PFS 5.8 か月と有意に良好な成績を示した。この試験ではどの群にも 75 歳から 89 歳までの高齢者も含まれている。高齢者が何名含まれていたかは不明であるが、特に高齢者に強い有害事象が出たとの記載もない[7]。標準とされるパクリタキセル 135mg/m² d1 24 時間投与＋シスプラチン 50mg/m² d2 /3W（TP 療法）とパクリタキセル 175mg/m² d1 3 時間投与＋カルボプラチン AUC5 d1 / 3W(TC 療法)の第 III 相試験（JCOG0505）では、毒性のプロファイルが異なるが、有効性は同等であることを示した。75 歳以下が適格条件であったが、高齢者の人数は不明であり、特に高齢者に特化した有害事象は記載されていない[8]。

2017 年 VEGF 阻害剤 Bevacizmab の TC 療法との併用が化学療法単独より PFS（8.2 ヶ月 vs 6.0 ヶ月）、OS（16.8 ヶ月 vs 13.3 ヶ月）の延長が報告され[9]、日本でも進行・再発子宮頸癌に保険適応となった。ただし、放射線治療歴の患者では直腸腟瘻の報告もあるため注意が必要である。また、免疫チェックポイント阻害薬と抗がん薬の併用の臨床試験も現在行われている。今後さらに子宮頸癌に対する化学療法の果たす役割は拡大し、高齢者にも化学療法が積極的に検討されるであろう。しかし、過去の試験では治療開始前に GA などのスクリーニングは施行されておらず、高齢者の機能評価は不明であり、余命などを考慮し、GA で適切にスクリーニングし、有害事象に注意しながら実施すべきである。

文献

1) Green JA, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systemic review and meta-analysis. Lancet, 2001; 358:781-786
2) Guler OS, et al. Definitive chemoradiotherapy in elderly cervical cancer patients a multiinstitutional analysis. Int J Gynecol cancer, 2017; 27:1446-1454
3) Goodheart M, et al. Chemoradiation for invasive cervical cancer in elderly patients: outcomes and morbidity. Int J Gynecol Cancer, 2008;18:95-103
4) Wu MH, et al. Patterns of care and outcome in elderly patients with cervical cancer: a retrospective analysis. Int J Gerontol, 2011;5:89-93
5) Wang W, et al. Outcome and toxicity of radical radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy for elderly cervical cancer, BMC cancer, 2017;17:510, DOI 10.1186/s 12885-017-3503-2

6) Hanawa S, et al. Daily low-dose cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy for the treatment of cervical cancer in patients 70 year or older. Int. J Gynecol Cancer, 2015;25:891-896
7) Monk B, et al. Phase III trial of four cisplatin containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A gynecologic oncology group study. J Clin Oncol, 2009;27:4649-4655
8) Kitagawa R, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel and cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open label randomized phase III study JCOG0505. J Clin Oncol, 2015;33:2129-2135
9) Tewari KS, et al. Bevacizmab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analisis fo randomized controlled, open-label, phase3 trial (Gynecologic oncology group 240). Lancet Oncol, 2017;390:1654-1663

Q3 高齢者の子宮体癌の薬物療法の治療成績はどうか？

A3 薬物療法の治療成績は明確でないが、高齢者子宮体癌はより予後不良であり、臓器機能、高齢者評価を行った上で、薬物療法を積極的に検討すべきである。

【解説】

子宮体癌は閉経後の高齢者に発生頻度の高い腫瘍であるが、その主治療はあくまで手術療法である。術後標本の病理診断により、中等度リスク以上の症例に対し、補助療法が用いられる。日本では術後補助療法として化学療法が行われることが多いが、欧米では通常術後放射線療法が行われる。そのため、過去の子宮体癌に対する化学療法の臨床試験の多くが進行、再発例を対象としており、高齢者に対する治療法としてのエビデンスが少ない。

高齢子宮体癌では一般の子宮体癌患者と比べて、予後不良組織型(低分化類内膜癌、漿液癌、明細胞癌)が多く、ステージが高い頻度が高い。しかしながら、高齢者に対しては低侵襲な治療が行われており、米国 SEER のデータでは、75 歳以上の症例ではリンパ節郭清の省略や一般的な術後療法である放射線治療の施行率も低く、そのほかの予後因子を除いても 65-69 歳の患者群と比較して、80-84 歳で死亡リスクが 1.5 倍（HR 1.54）、85 歳以上では約 2 倍（HR 1.9）とされている [1]。

化学療法においても同様で、米国 National Cancer database（2003-2011）を用いた子宮体癌の high grade tumor (類内膜癌 G3、漿液癌、明細胞癌)での検討では、合併症の影響を除いても高齢の症例（74 歳以上）に化学療法が行われている頻度が低く、55 歳未満の患者に比べ 75-84 歳では 2 倍（HR：2.38）、85 歳以上では 3 倍（HR：3.16）の死亡リスクが報告されている [2]。複数の GOG 試験を対象に高齢子宮体癌の治療歴を検討したところ、70 歳以上の症例では、術後補助療法（放射線もしくは全身化学療法）の適応と考えられる症例の 53%にしか施行されていなかった [3]。

術後療法として化学療法を行うことの多い日本からの報告（JGOG2043 試験）ではパクリタキセル 180mg / m² + カルボプラチン AUC6 / 3W とドセタキセル 70mg /m² + シスプラチン 50mg / m² /3W と標準治療であるドキソルビシン 60mg / m² +シスプラチン 50mg /m²/3W での非劣性試験において、5 年無増悪生存率が 73.4%、79.0%、73.3%と予後に差がないことが示されているが、対象者の年齢上限は 75 歳であり、70 歳以上の例は全 788 例中 50 例のみである。有害事象について特に高齢者について記載はない [4]。

高齢者における化学療法について日本の単施設の後方視的検討であるが、65 歳以上とそれ未満のドセタキセル/カルボプラチンによる術後化学療法症例を比較した検討では、治療成績（奏効率、PFS、OS）および、遅延や中断率には両者に差がないが、減量を必要とした例が高齢者に多く、至適投与量が異なる可能性を指摘している [5]。

一方、エストロゲン依存性腫瘍である子宮体癌（高分化型類内膜癌）では全身療法の不能な進行再発例、もしくは早期の妊孕性温存を希望する症例にプロゲステロン製剤が用い

られる場合がある。経口剤である Medroxyprogesteron Acetate (MPA)が日本で唯一、子宮体癌に保険収載のある薬剤であるが。1999 年に報告された米国 GOG での前向き研究では全 299 例中 70 歳以上の症例が 119 例含まれており、うち 22 例が 80 歳以上であった。MPA 200mg の低用量と 1,000mg の高用量が比較されたが、毒性は両者に同様であったが、PFS が 3.2 か月と 2.5 ヶ月、OS が 11.1 ヶ月と 7.0 ヶ月といずれも低用量群に長かった。低用量 MPA は合併症の多い高齢者子宮体癌症例には選択肢のひとつである[6)]。

子宮体癌患者に対する化学療法については、本邦では使用可能な薬剤も限られており、まだデータが少ない。ただし、高齢者に予後不良組織型が多く、進行期が進んだ症例が多い傾向にあり、本来積極的に術後療法を考慮すべき症例が多いはずである。しかしながら、年齢を理由に縮小手術や術後補助療法が回避されてきた経緯から、さらにその予後が不良となっている。2004 年から 2013 年までに NCBD に登録された 48,871 人を対象に 80 歳以上の高齢者と 80 歳未満のグループに分けて術後放射線療法の有効性が検討されている。この検討では、「フレイル」身体的フレイル・社会的フレイルが考慮されている。「フレイル」でないと判断された患者では術後補助療法（放射線治療）を受ける患者が多く、結果的に予後は良好であった。これは化学療法の場合も同様と考えられる。

今後は他の癌種同様、CGA（comprehensive geriatric assessment）などを用い、高齢者の臓器機能、高齢者評価をより詳細に行い、個々の患者で若い患者と同等の標準治療が可能な症例を抽出することが必要である[8)]。また、最近子宮体癌では頻度が高いと言われる MSI-H（高頻度マイクロサテライト不安定性）腫瘍では免疫チェックポイント阻害剤（Pembrolizumab：キイトルーダ）も再発症例に使用が可能となった。PARP 阻害剤や他の免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験も進行しており、子宮体癌に対する薬物療法の新たな展開が期待される。

文献

1) Wright J,D, et al. Endometrial cancer in the oldest old: tumor classification, patterns of care and outcome. Gynecol Oncol, 2011;122:69-74
2) Rauh-Hain, J, A, et al. Management for elderly women with advanced stage, high-grade endometrial cancer. Obstet Gynecol, 2015;126:1198-1206
3) Clark, LH, et al. Adjuvant treatment and clinical trials in elderly patients with endometrial cancer. A time for change. Int J Gynecol Cancer, 2016;26:282-289
4) Nomura H, Daiske A, et al. Effect of Taxane plus platinum regimens vs doxorubicin plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for endometrial cancer at a high risk progression a randomized clinical trial. JAMA Oncol, 2019; doi：10.1001 / jamaoncol. 2019;0001
5) Yoshida, et al. Combination chemotherapy with docetaxel and carboplatin for elderly patients with endometrial cancer. Mol Clin Oncol, 2016;4:783-788

6) Thigpen, J,T, eta l. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A-dose response study by the gynecologic oncology group. J, Clin Oncol, 1999;17:1736 -1744
7) Torgeson A, et al. Disparties in care for elderly women with endometrial cancer adversely effects survivals. Gynecol Oncol, 2017;147:320-328
8) Duska L, et al. Treatment of older women with endometrial cancer: improving outcomes with personalized care. 2016 ASCO educational book, 164-174

Q4 高齢卵巣癌患者に対して標準化学療法は施行可能か？

A4 高齢者機能評価に留意する必要はあるが、通常の適格基準に従い標準化学療法を施行可能である。

【解説】

卵巣癌に対する標準的化学療法は、タキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法である。代表的なものは TC 療法（パクリタキセル 175～180 mg/m²＋カルボプラチン AUC 5～6、3 週毎）あるいは dose-dense TC 療法（パクリタキセル 80 mg/m², day 1, 8, 15＋カルボプラチン AUC 6, day 1、3 週毎）で、高い一次寛解率（奏効率>75%）が得られる。進行例に対しては、ベバシズマブ（15 mg/kg、3 週毎）が化学療法と併用して、またその後維持療法として使用される。

卵巣癌 IIB～IV 期を対象とした臨床第 III 相試験である Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group 3 (AGO OVAR-3) 試験において、70 歳以上の高齢者に対する化学療法の実行可能性が後方視的に検討された [1]。化学療法のレジメンは、パクリタキセル 185 mg/m² とカルボプラチン AUC 6（TC 療法）あるいはシスプラチン 75 mg/m²（TP 療法）であった。その結果、発熱性好中球減少症は高齢者で 70 歳未満の症例に比して有意に多かったものの（5% vs. <1%、P=0.005）、その他の血液毒性や非血液毒性、quality of life は両群で同様であった。高齢者では化学療法の早期中断が多くみられ（26% vs. 13%、P=0.001）、その理由としては患者希望（10% vs. 3%、P<0.001）と毒性（19% vs. 8%、P<0.001）が多くみられた。一方、サイクルの遅延や投与量の減量、granulocyte colony-stimulating factor 製剤や抗生剤の使用に有意な差を認めなかった。したがって、臨床試験の適格基準を満たす高齢者においては、タキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法は耐容可能と考えられる。

ROSiA 試験では、卵巣癌に対する化学療法後のベバシズマブ単剤による維持療法において、ベバシズマブ投与期間の延長効果が検討された [2]。同試験の post hoc 解析において、70 歳以上と未満の症例で年齢による安全性と有効性が比較検討された [3]。その結果、70 歳以上の高齢者では 70 歳未満の患者に比して、全 Grade の貧血（44% vs. 32%）、下痢（35% vs. 25%）、無力症（22% vs. 12%）および Grade 3 以上の高血圧（41% vs. 22%）、血栓塞栓症（7% vs. 2%）が多くみられた。一方、無病生存期間の中央値は両群間で有意な差を認めなかった（23.7 か月 vs. 25.6 か月）。したがって、ベバシズマブの効果は高齢者においても同等であり、投与に際しては特に高血圧や血栓塞栓症に留意し、より注意深い経過観察が必要である。

高齢者に対する治療に際しては、患者の有する身体的・精神的・社会的な機能を総合的に評価（高齢者機能評価）する必要性が指摘されている。70 歳以上の進行卵巣癌（III/IV 期）患者を対象として、カルボプラチン AUC 5 とシクロホスファミド 600 mg/m²（CP 療

法）を施行し、CP 療法の毒性や予後と高齢者機能評価の関連が検討された[4]。その結果、抑うつ状態と依存症、Performance Score ≥2 が重篤な毒性の独立予測因子となった。また、全生存率の独立予後因子は、抑うつ、IV 期、7 種類以上の併用薬であった。したがって、高齢者機能評価により重篤な毒性や全生存率を予測可能であることが示された。

文献

1) Hilpert F, et al. Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged >or=70 years with advanced ovarian cancer--a study by the AGO OVAR Germany. Ann Oncol 2007; 18: 282-287

2) Oza AM, et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab-Containing Therapy in Newly Diagnosed Ovarian Cancer: ROSiA Single-Arm Phase 3B Study. Int J Gynecol Cancer 2017;27: 50-58

3) Selle F, et al. Safety and Efficacy of Extended Bevacizumab Therapy in Elderly (≥70 Years) Versus Younger Patients Treated for Newly Diagnosed Ovarian Cancer in the International ROSiA Study. Int J Gynecol Cancer 2018;28: 729-737

4) Freyer G, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. Ann Oncol 2005;16: 1795-1800

Q5 高齢者の卵巣癌の薬物療法の治療成績はどうか？

A5 高齢者においても標準的な薬物療法により非高齢者と同等の治療効果が期待できる。

【解説】

化学療法は高齢の卵巣癌患者においても非高齢者と同様に、その予後を改善すると報告されている[1)2)]。アメリカ National Cancer Institute（NCI）が運営する Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）のデータを用いた観察研究において、65 歳以上の卵巣癌 III/IV 期 1759 例（70 歳以上：75%）に対する化学療法の効果が検討された[1)]。その結果、プラチナ製剤を中心とした化学療法施行群では、未施行群に比して死亡リスクが 28%［Relative ratio：0.72、95% Confidence interval（CI）：0.6–0.9］低かった。同様に、SEER のデータを用いた 65 歳以上の卵巣癌 III/IV 期 7938 例（70 歳以上：76%）の予後解析では、手術療法単独施行群の全生存期間（OS）の中央値は無治療群と有意な差を認めなかったものの（2.2 か月 vs. 1.7 か月）、化学療法単独群の OS 中央値は 14.4 か月と比較的良好であった[2)]。また、標準治療（手術療法＋6 コース以上の至適化学療法）施行群の OS 中央値は 39.0 か月と最も良好であった。

初回化学療法における臨床第 III 相試験（MITO-7 試験）では、卵巣癌 IC～IV 期を対象として TC 療法（パクリタキセル 175 mg/m^2＋カルボプラチン AUC 6、3 週毎）と weekly TC 療法（パクリタキセル 80 mg/m^2＋カルボプラチン AUC 2、毎週）の有用性が比較検討された[3)]。無増悪生存期間（PFS）は TC 療法と weekly TC 療法で有意な差を認めなかった（中央値 17.3 か月 vs. 18.3 か月）。サブグループ解析では、70 歳以上の高齢者に対するこれらの治療法の効果は非高齢者と同等であった（Hazard ratio：0.93、95% CI：0.73–1.18）。また、weekly TC 療法群では TC 療法群に比して quality of life score が高く、Grade 2 以上の白血球減少症（6% vs. 17%）や発熱性好中球減少症（0.5% vs. 3%）、Grade 3 以上の血小板減少症（1% vs. 7%）が少なかった。したがって、高齢者に対する初回化学療法では weekly TC 療法がより有用と考えられた。一方、本邦で施行された JGOG3016 試験では、卵巣癌 II～IV 期を対象として TC 療法と dose-dense TC 療法（パクリタキセル 80 mg/m^2、毎週＋カルボプラチン AUC 6、3 週毎）の有用性が比較検討された。OS は TC 療法に比して dose-dense TC 療法で有意に延長したものの、高齢者に対する解析はなされておらず今後の検討が期待される。

卵巣癌 IIIB～IV 期を対象とした単群試験（OTILIA 試験）において、70 歳以上の高齢者に対する TC 療法＋ベバシズマブ併用療法の有効性と安全性が検討されている[5)]。中間解析の結果、高齢者群と非高齢者群で PFS 中央値（20.2 か月 vs. 22.6 か月）および Grade 3 以上の薬物有害反応（35% vs. 32%）に有意な差を認めなかった。したがって、高齢者に対するベバシズマブ併用療法の有用性が示唆された。

再発治療においては、プラチナ感受性再発症例を対象としてC-PLD療法（pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m²＋カルボプラチン AUC 5、4週毎）とTC 療法（パクリタキセル 175 mg/m²＋カルボプラチン AUC 5、3週毎）による臨床第III相試験（CALYPSO試験）が行われた[6)7)]。その結果、C-PLD療法群のPFS中央値はTC療法群に比して有意に長かった（11.3か月 vs. 9.4か月）。一方、CALYPSO sub-studyにおいて70歳以上の高齢者に対する効果が検討された[6)7)]。高齢者ではC-PLD療法群とTC療法群でPFS中央値に有意な差はみられなかった（11.6か月 vs. 10.3か月）。また、高齢者ではC-PLD療法群で手足症候群が多く観察されたものの（14% vs. 2%）、TC療法群で発熱性好中球減少症（0% vs. 6%）や脱毛（11% vs. 86%）、末梢性感覚ニューロパチー（10% vs. 36%）、関節痛／筋肉痛（3% vs. 22%）が多くみられた。したがって、これらの有害反応を勘案すると高齢者ではC-PLD療法がより有用と考えられた。

同様に、プラチナ感受性再発症例を対象としてGC 療法（ゲムシタビン 1000 mg/m² Day1、8＋カルボプラチン AUC 4、3週毎）とGC療法＋ベバシズマブ（15 mg/kg Day1）併用療法の臨床第III相試験（OCEANS試験）が行われた[8)9)]。PFS中央値はベバシズマブ併用療法群でGC療法群に比して有意に長かったものの（12.4か月 vs. 8.4か月）、OS中央値は両群間で差を認めなかった（33.6か月 vs. 32.9か月）。サブグループ解析では、65歳以上の高齢者においてもPFS中央値（12.3か月 vs. 8.4か月）およびOS中央値（30.7か月 vs. 35.2か月）ともに同等の結果であった[8)9)]。

プラチナ感受性再発症例を対象としたニラパリブ（PARP阻害剤）による維持療法の臨床第III相試験（ENGOT-OV16 / NOVA試験）において、70歳以上の高齢者に対する有効性と安全性が後方視的に検討された[10)]。その結果、生殖細胞系BRCA変異の有無にかかわらず、PFS中央値はニラパリブ群でプラセボ群に比して有意に長かった（BRCA変異有：未到達 vs. 3.7か月、変異無：11.3か月 vs. 3.8か月）。また、高齢者におけるニラパリブの薬物有害反応は非高齢者と同様であり、Grade 3以上の血小板減少症（34.4%）、貧血（13.1%）、好中球減少症（16.4%）、高血圧（6.6%）、疲労（8.2%）が多くみられた。したがって、高齢者においてもニラパリブ維持療法の有用性が示された。

文献

1) Hershman D, et al. Effectiveness of platinum-based chemotherapy among elderly patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004;94: 540-549
2) Lin JJ, et al. Ovarian Cancer Treatment and Survival Trends Among Women Older Than 65 Years of Age in the United States, 1995-2008. Obstet Gynecol 2016;127: 81-89
3) Pignata S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15: 396-405

4) Katsumata N, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1331-1338.
5) Mustea A, et al. Impact of age on the safety and efficacy of bevacizumab (BEV)-containing therapy in patients (pts) with primary ovarian cancer (OC): Analyses of the OTILIA German non-interventional study on behalf of the North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology Ovarian Cancer Working Group. Ann Oncol 2016;27: 867
6) Pujade-Lauraine E, et al. : Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010;28: 3323-3329
7) Kurtz JE, et al. Ovarian cancer in elderly patients: carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in late relapse: a Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) CALYPSO sub-study. Ann Oncol 2011;22: 2417-2423
8) Aghajanian C, et al. : OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012;30: 2039-2045
9) Aghajanian C, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2015;139: 10-16
10) Fabbro M, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (>/=70years) with recurrent ovarian cancer: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. Gynecologic oncology 2019;152: 560-567

第 10 章-7　高齢の泌尿・生殖器腫瘍患者の治療

7-4 前立腺

外科治療

Q1　高齢者に対する前立腺全摘術の適応は？

A1　前立腺全摘術は１０年以上の余命が期待される患者に実施することが推奨される

【解説】

検診の普及や人口の高齢化などにより本邦における前立腺癌の罹患数は急速に増加しているが、その増加の多くが高齢者の前立腺癌であることが推測されている。前立腺癌はもともと高齢者に多い癌であることや、生命予後には影響しない「臨床的に意味のない癌」が多く存在すること、手術以外にも放射線やホルモン療法、あるいは経過観察など様々な治療法が選択可能なことから、特に手術の対象となるような限局性前立腺癌ではどの治療法を選択するか、あるいはそもそも治療を行う必要があるのか判断に迷うことも多い。また通常高齢者の手術適応を考える場合、多様な背景や問題を抱える高齢者にどこまで安全に手術を実施し得るか、ということが議論の中心になることが多いが、前立腺癌では手術以外の治療や治療しない選択肢も含めて総合的に高齢者の手術の適応を判断していく必要がある。

高齢者における前立腺全摘術の適応について明確な基準は存在しないが、過去に行われた前立腺全摘術と経過観察の予後を比較する海外の２つのRCTの結果では、高齢者における前立腺全摘術の予後延長効果は限定的であることが示されている。SPCG-4 studyでは65歳未満の患者群では、全死亡・癌特異的死亡・転移発生のすべてにおいて手術群で良好な結果であったが、65歳以上の高齢者では全死亡・癌特異的死亡の改善効果を認めなかった[1)]。また比較的高齢者（平均67歳）において同様に手術と経過観察を比較したPIVOT studyでは全死亡・癌特異的死亡のいずれも手術による改善効果を認めなかった[2)]。これらの研究結果等に基づき各種ガイドラインでは、前立腺全摘術は期待余命が10年以上の患者に実施することが推奨されている[3)]。

厚生労働省による平成28年の統計によれば、日本人男性における期待余命10年は78歳に相当し、前立腺全摘術の年齢上限を考える上でひとつの目安となる。しかしながら実際には年齢だけで高齢者の手術適応を判断するわけではなく、個々の高齢者の健康状態や合併症などの状況も踏まえて適応を判断することになる。欧州泌尿器科学会のガイドラインでは高齢者前立腺癌管理に関する記載があり、Geriatric 8 screening toolなどを使用した高齢者の健康状態評価に基づき、若年者と同様の標準療法を行うか、あるいは代替の治療を行うか判断することが推奨されている[4)]。ただ例えばGeriatric 8では14点をカットオフとし

ているが、一般的な日本人高齢者や前立腺全摘を考慮する高齢者における妥当性については今後検証が必要である。

以上のように高齢者の前立腺全摘術を考慮する際には患者の期待余命を考慮して適応を考える必要があるが、その他にもいくつか検討するべき課題が存在する[5)]。

1. 他治療との比較：限局性前立腺癌では外照射や小線源療法などの治療も標準療法として手術とほぼ同様の成績が期待できる。手術を躊躇するような全身状態の患者でも放射線治療であれば比較的安全に実施できることもあり、手術以外の治療法も含めた治療の効果や安全性に関する総合的な評価が必要である。
2. 高齢者における機能やQOLへの影響：術後の尿失禁や性機能障害、それに伴うQOLへの負の影響などが高齢者でより大きい可能性はないか？また手術によって期待できる予後延長効果は、これらの負の影響を差し引いても十分意義のあるものと言えるかどうか？など検証が必要である。
3. ロボット手術の影響

   2012年に本邦でもロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術が保険収載となり、すでに標準術式として多くの施設でロボット手術が実施されている。ロボット手術では出血量の減少や繊細な操作による機能温存などの点で従来の術式と比較してメリットがあるとされており、高齢者における手術の適応が拡大している可能性がある。しかしながら特に75歳や80歳以上の高齢者におけるロボット支援手術の安全性や排尿・性機能などに対する影響についてはエビデンスが乏しく検証が必要である。

文献

1) Bill-Axelson A, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2014；370：932-942.
2) Wilt TJ, et al；Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial（PIVOT）Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2012；367：203-213.
3) 日本泌尿器科学会編：2016年版前立腺癌診療ガイドライン、メディカルビュー
4) Droz JP, et al. Management of prostate cancer in elderly patients: Recommendations of a task force of the International Society of Geriatric Oncology. Eur Urol, 2017. 72: 521.
5) Mitsuzuka K, Arai Y. Controversies associated with the evaluation of elderly men with localized prostate cancer when considering radical prostatectomy. Int J Clin Oncol. 2014; 19: 793-799.

Q2 高齢者の前立腺癌の標準的手術療法の治療成績はどうか？

A2 **高齢者において、根治的前立腺全摘除術は遠隔転移の出現を低減するなどのメリットは明らかであり、生命予後改善の可能性もある。しかしながら高齢者は、一般的に生命予後が短いため、若年者に比べ過剰治療になる可能性がある。近年広まりつつあるロボット支援前立腺全摘摘除術は、開腹術と比較して合併症の出現頻度が低いことから、高齢者に対しても生命予後を改善するかもしれない。**

【解説】

欧州で行われた SPCG-4 試験は、転移が無い前立腺癌患者 695 例に対し手術群と経過観察群に無作為割り付けし、23.2 年追跡した前向き試験である。この研究における 65 歳以上の年齢別サブグループ解析では、前立腺癌死率と全生存率の両方で、手術群で生存率が高い傾向が示されたものの有意差は認めなかった[1]。同様に、米国で行われた PIVOT 試験では、75 歳以下の前立腺癌患者 731 人が登録され、手術と経過観察群に無作為に割り付けした前向き試験が行われたが、この結果でも 65 歳以上の患者において、前立腺癌死率と全生存率の両方で、手術群で生存率が高い傾向が示されたものの手術群と経過観察群に有意差は認めなかった[2]。前立腺全摘除術の合併症に関して、カナダで行われた後ろ向き臨床研究では、若年者と比較して 70 歳代の患者で術後 30 日での合併症出現率が高い傾向にあったと報告されている[3]。

前述の 3 試験で施行された術式は開腹前立腺全摘除術であるが、現在前立腺癌に対する根治手術の主流となりつつあるのはロボット支援前立腺全摘除術である。オーストラリアで行われたロボット支援前立腺全摘除術と開腹前立腺摘除術を直接比較した前向き無作為化第三相試験では、326 名の前立腺患者をロボット手術群と開腹手術群に無作為割り付けされ、周術期成績などについて検討された。その結果、ロボット手術群の方が手術時間、出血量、在院日数の面で優れており、腫瘍学的アウトカムは両群で差が無いことを報告している。また合併症は開腹術で 14 例(9%)認められたのに対して、ロボット手術群では 6 例(4%)であり、有意差が無いものの低い傾向であった(p=0.052)。しかしながらこの試験では対象患者を 70 歳以下としているため、高齢者に対する治療成績は明らかではない[4]。

[臨床試験からの結論]

高齢者の前立腺癌治療に関して念頭に置くべきことは、治療による利益がリスクを上回るか否かである。早期前立腺癌に対する前立腺全摘除術は、高齢者においても若年者同様根治治療によるメリットが見込めるものの、生命予後の観点から、根治治療を必要とせず、過剰治療となっているケースもあると見込まれる。

一方、高齢者の前立腺癌は、若年者と比較すると高悪性度・高リスクである頻度が高いという報告があり[5]、根治治療が望ましいケースもある。実際に高リスク前立腺癌を有する

高齢健康男性に対し無治療経過観察が選択され、その結果前立腺癌の進行により健康被害を生じることもある。低リスク前立腺癌に対して前立腺全摘除術を選択することは過剰治療となる可能性が高いが、高リスク前立腺癌に対しては治療のベネフィットを得られる可能性がある。

また高齢者では、手術療法に伴う周術期合併症や術後の排尿機能障害、性機能障害のリスクが高いことが知られている[3]。しかし、近年急速に広まりつつあるロボット支援前立腺全摘除術は、従来の開腹前立腺全摘除術よりも周術期合併症の出現率が少なく、術後の排尿機能や性機能が優れる可能性があり、高齢者の手術においてもこれらの合併症リスクを低減することが期待できる[4]。

また、前立腺癌の治療方針を決める上で重要なものの一つに排尿機能障害の有無がある。前立腺癌と治療された時点で、36%の患者が中等度から重症の下部尿路症状を有しており、前立腺全摘除術を行うことによって有意に排尿症状が改善したという報告がある[6]。高齢化が進んでいる本邦において、今後排尿障害を伴う高齢前立腺患者数は増加すると予想され、その中に手術療法が有益なケースが一定数存在すると考えられる。癌の治療予後という点だけにとらわれず、QOL 向上という面も今後の検討課題である。

高齢者でも手術成績は、いろいろなツールで正しく患者を選択すれば、若年者には劣らない。そのため正しく適応を決定し、過不足のない治療、むしろ過小治療にならないようにすることが重要である。

文献

1) Bill-Axelson A, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2014; 370: 932-942
2) Wilt TJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. N Engl J Med. 2017; 377:132-142
3) Alibhai SM, et al. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 1525-1532
4) Yaxley WJ, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomized controlled phase 3 study. Lancet 2016; 388: 1057–1066
5) Scosyrev E, et al. Prostate-specific antigen screening for prostate cancer and the risk of overt metastatic disease at presentation. Cancer 2012; 118:5768-76
6) Prabhu V, et al. Radical prostatectomy improves and prevents age dependent progression of lower urinary tract symptoms. J Urol 2014; 191: -412-417

第 10 章-7　高齢の泌尿・生殖器腫瘍患者の治療

7-4　前立腺

放射線治療

Q1　高齢者における前立腺癌に対する標準放射線治療の適応/条件は何か？

A1　根治を目的とした放射線治療では、暦年齢だけではなく、健康状態を考慮した期待余命を評価して決定する。緩和照射に関しては、年齢による制限はない。

【解説】

[前立腺癌対する根治治療の適応]

前立腺癌は、高齢になるほど罹患率および死亡率が増加する疾患である[1, 2]。限局性前立腺癌は、T 因子、Gleason スコア、PSA（prostate specific antigen）値によって、低、中、高リスク群に分類される[3]。一般的には前立腺癌の進行は遅く、前立腺癌に罹患しても原病死する割合は他の癌腫と比較するとかなり小さくなる。実際に、限局性前立腺癌を手術、放射線治療、監視療法（Active Surveillance）にランダム化した試験では、適切な救済治療が施されれば 10 年の時点で前立腺癌死に差がないことが報告されている[4]。一方で、根治治療が行われていない前立腺癌 76000 名の調査では、低リスク群では、期待余命と差はないが、中リスク群ではやや悪化し、高リスク群以上では明らかに低下することが示されている[5]。

すなわち、前立腺癌の死亡率は、前立腺癌の悪性度に加えて、併存疾患に大きく影響される。治療の選択にあたっては、単に暦年齢のみで判断すべきではなく、生理的年齢や併存疾患を考慮して根治照射の適応を判断する[1, 6]。

高齢者の低・中リスク前立腺癌においては、診断後すぐには治療を開始せず、慎重に経過観察を行う、監視療法または待機療法（Watchful Waiting）という方法もとられ、個々の期待余命を勘案して、監視療法または待機療法とするか、根治療法を選択するかを決定する[1]。一方、高リスク前立腺癌においては、原病死の可能性が高まることから、ある程度の余命が期待される場合に（一般的には 5-10 年以上とされている）放射線治療を含めた根治治療を実施する[3]。

また、米国では、高齢者では保険の種類によって根治的治療を受ける率が異なることがわかっており[7]、このような保険制度の違いや経済状況も高齢者の根治治療の施行率に影響を与える要因となる。

[根治的放射線治療の種類と適応]

前立腺癌による X 線による外部照射では、画像誘導放射線治療を併用した強度変調放射線治療が主流となっている[8]。通常の外部照射では 7~8 週間程度の治療期間が必要であるが、期間を短縮した寡分割照射の非劣性も証明されている[3]。また、小線源療法には、低線

量率の線源を永久留置する密封小線源永久挿入療法と、線源の留置は一時的な高線量率組織内照射法密封小線源療法があり、いずれも前立腺癌に対して実施される。小線源治療は健康な高齢者には安全に施行できるが[9]、なんらかの麻酔が必要となるため、重い併存疾患がある症例への実施は制限される。

粒子線治療は、重粒子線治療、陽子線治療に分類され、近年急速に普及してきた。本邦においては、平成 30 年度にいずれも限局性前立腺癌に対して保険適応となった。従来、粒子線治療は高額な先進医療として実施されていたが、保険適応となってからは、画像誘導放射線治療を併用した強度変調放射線治療とほとんど同程度の費用となっている。前立腺癌に対する粒子線治療は、X 線による外部照射と比較し、線量分布が改善することは証明されているが、実際の治療成績が同等以上かについては今後の課題である。

中、高リスク前立腺癌では、ホルモン療法併用放射線治療がスタンダードである[3]。中、高リスク前立腺癌では、外部照射単独よりもホルモン療法を併用することで生存率が延長することが証明されている。しかし、併存疾患が重度の場合には、ホルモン療法併用することの生存率への寄与は小さくなり[10]、高齢者では放射線治療単独にて実施することもひとつの選択肢となる。

ホルモン療法の有害事象については、ほてり、勃起障害、筋力低下、肥満、糖尿病、心血管疾患、骨粗鬆症、認知機能低下などの有害事象が知られている。さらに、費用もかなり高額となる。高齢者において放射線治療にホルモン療法を併用する場合には、これらの有害事象及び費用を勘案しながら、治療法の選択を行う。

[緩和的放射線治療]

骨転移による疼痛、脊髄麻痺、脳転移、前立腺局所の増大による下部尿路閉塞症状や出血に対して行われる緩和照射に関しては、症状緩和による利益と治療に伴う有害事象とを勘案して適応を判断すべきで、年齢によって制限されるべきではない[1]。

骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する、塩化ラジウム（Ra-223）による非密封小線源治療は、骨関連事象を抑えることにより生存率を伸ばすことが示され、患者 QOL を向上させる。非密封小線源治療は、一般的には抗がん剤よりも有害事象が少なく、比較的容易に使用できるが[2]、高齢者における役割は明確ではない。

文献

1) Droz J-P, et al. Management of prostate cancer in elderly patients: recommendations of a task force of the International Society of Geriatric Oncology. Eur Urol. 2017; 72:521-531
2) Prior JO, et al. Radiopharmaceuticals in the elderly cancer patient: Practical considerations, with a focus on prostate cancer therapy: A position paper from the International Society of Geriatric Oncology Task Force. Eur J Cancer. 2017; 77:127-139
3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer version 1: 2019, http://www.nccn.org/
4) Hamdy FC, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2016; 375:1415-1424
5) Rider JR, et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. Eur Urol. 2013; 63:88-96
6) Recabal P, et al. Prostate cancer in elderly patients. In: Korc-Grodzicki B, Tew WP, eds. Handbook of Geriatric Oncology - Practical Guide to Caring for the Older Cancer Patient demosmedical, New York, 2017
7) Yang DD, et al. Receipt of definitive therapy in elderly patients with unfavorable - risk prostate cancer. Cancer. 2017; 123:4832-4840
8) Nakamura K, et al. Patterns of practice in intensity-modulated radiation therapy and image-guided radiation therapy for prostate cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2011; 42:53-57
9) Yamazaki H, et al. Radiotherapy for Elderly Patients Aged≥ 75 Years with Clinically Localized Prostate Cancer—Is There a Role of Brachytherapy? J Clin Med. 2018; 7:424.
10) D'Amico AV, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA. 2008; 299:289-295.

Q2 高齢者における前立腺癌に対する標準放射線治療の治療成績はどうか？

A2 前立腺癌に対する放射線治療の治療成績、および治療に伴う有害事象は、高齢者と非高齢者で本質的な違いはない。

【解説】

前立腺癌の予後はリスク分類に大きく影響され、15 年後の死亡率は低リスクで 10%、中リスクで 20%、高リスクで 35－40%とされている[1)]。前立腺癌に対する放射線治療の治療成績は、高齢者と非高齢者で本質的な違いはない[2)]。一方で、高齢者では原病死ではなく、併存疾患による死亡の可能性が高いため、前立腺癌の予後は併存疾患に大きく影響される。前立腺癌死するリスク、併存疾患で死亡するリスク、治療関連の有害事象に伴う QOL の低下や患者の希望を十分に考慮に入れる必要がある[3)]。

有害事象に関して、年齢は、急性期及び晩期有害事象の発生頻度には関係しない[4, 5)]。しかし、高齢者では、もともと排尿機能や排便機能が衰えており、放射線治療による有害事象が強く感じられることがあることは認識しておくべきである。一方、性機能低下については、非高齢者よりも高齢者で起こりやすい[5)]。治療選択に当たっては男性機能喪失や放射線治療後の有害事象と、腫瘍制御を勘案して決定する。

文献

1) Rider JR, et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. Eur Urol. 2013; 63:88-96
2) Yamazaki H, et al. Radiotherapy for Elderly Patients Aged≥ 75 Years with Clinically Localized Prostate Cancer—Is There a Role of Brachytherapy? J Clin Med. 2018; 7:424.
3) Recabal P, et al. Prostate cancer in elderly patients. In: Korc-Grodzicki B, Tew WP, eds. Handbook of Geriatric Oncology - Practical Guide to Caring for the Older Cancer Patient demosmedical, New York, 2017
4) Goineau A, et al. Comprehensive Geriatric Assessment and quality of life after localized prostate cancer radiotherapy in elderly patients. PLoS One. 2018;13:e0194173.
5) Droz J-P, et al. Management of prostate cancer in elderly patients: recommendations of a task force of the International Society of Geriatric Oncology. Eur Urol. 2017; 72:521-531

第 10 章-7 高齢の泌尿・生殖器腫瘍患者の治療

7-4.前立腺

薬物療法

Q1 高齢者のホルモン感受性前立がんの骨転移治療で留意すべきことは？

A1 骨転移を有するホルモン感受性前立腺がんに対しては内分泌療法が有効である。また、この状況での骨修飾薬の投与の全生存期間延長効果への意義は明らかでないが、骨折のリスクがある場合は投与を検討すべきである。

【解説】

1. 転移を有するホルモン感受性前立腺がんにはホルモン治療が有効

ホルモン感受性前立腺がんに対しては、病期を問わず、治療初期には内分泌療法により骨病変も含め病勢はコントロールされる[1)]。つまり、骨転移を有する前立腺がん患者においてホルモン療法が奏効している場合には骨転移巣の痛みの症状も緩和されることが多い。

2. 骨転移による痛みのコントロール

痛みを伴う骨転移の場合は、QOL を大きく損なうことから、鎮痛薬、放射線、骨親和性放射性核種、ビスホスホン酸製剤やデノスマブなどの骨修飾薬を用いた集学的治療が必要となる[2)]。また、切迫性の脊髄麻痺に対しては除圧手術および緊急照射などが考慮され、麻痺が固定される前に迅速な対応が必要となる。

日本緩和医療学会の『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版』には 3 段階のアプローチが示され、第 1 段階として非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs；NSAIDs）もしくはアセトアミノフェン、第 2 段階として弱オピオイドと非オピオイドの併用や低用量オキシコドン、第 3 段階として強オピオイドの副作用対策を講じながら漸増するがん性疼痛の管理が示されている[3)]。また、限局性の有痛性骨転移に対しては、外照射が有用であり、8Gy の単回照射と 30Gy/10Fr の分割照射の有用性の比較がなされてきたが、最近のシステマティックレヴューでは単回照射が推奨されている[4)]。

3. 初回内分泌治療に反応している骨転移を有するホルモン感受性前立腺がんに対する、骨修飾薬の全生存期間延長効果への投与意義は明らかになっていない。

骨転移を有するホルモン感受性前立腺がん患者に対してはゾレドロン酸やデノスマブの骨修飾薬が生存期間の延長に有効であるかという点は現時点でも議論が多い。内分泌治療中で骨転移のある前立腺がん患者にゾレドロン酸またはプラセボを投与したランダム化比較試験の結果では、無骨関連事象(skeletal related event: SRE)、生存期間、無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)、全生存期間(overall survival: OS)

のいずれにおいても両群に差は認めなかった[5]。従って、2016 年版前立腺がん診療ガイドラインでは、ホルモン感受性前立腺がんに対する骨修飾薬の投与は推奨グレード C2 と扱われている。

一方で、骨転移の有無に関わらず骨関連事象の中でも骨折は著しく QOL を損なうため、骨折の危険性が高い場合には、骨転移を有するホルモン感受性前立腺がん患者に対しても骨修飾薬投与について検討の余地がある。EAU ガイドライン 2016 ではホルモン感受性前立腺がん患者に対し、“骨折のリスクがないかぎり”内分泌療法による骨有害事象を予防するために骨修飾薬をルーチンに使用することは勧められていないとしている。投与の際には、デノスマブでは低カルシウム血症が重篤な有害事象として知られており、カルシウムおよびビタミン D 製剤の併用が推奨される。また投与前には、顎骨壊死の予防のため歯科スクリーニングでの齲歯の有無を確認する必要があり、抜歯などの侵襲的歯科治療は投与前に行うことが推奨されている。

4. 前立腺がんホルモン療法の骨密度および骨折リスクへの影響

1 年間のホルモン療法によって腰椎で 2～4.6%、大腿骨近位部で 1.8～2.3%の骨密度低下が起こると報告されている。骨密度低下はホルモン療法開始早期に大きいが、その治療期間と骨折リスクは相関しているとの報告もあり、5 年以上ホルモン療法を受けた患者における骨折発生率はホルモン療法を受けていない患者と比べて高いとの報告がある（19.4% vs. 12.6%）。デノスマブは、ランダム化第 III 相試験においてプラセボ投与群と比べて、骨転移のない前立腺がん患者の骨密度を増加させ、骨折発生率を減少させた[6]。従って、画像検査で骨粗鬆症を認め、骨折リスクがある状況ではデノスマブの投与が「NCCN ガイドライン」や「骨粗鬆症の予防と利用ガイドライン 2015 年版」などの各種ガイドラインで推奨されている。

5. さいごに

骨転移を有する高齢者を対象とした骨修飾薬による治療の多数例の報告は少なく、高齢者に特化したエビデンスは確立されていないことから、今後の症例の蓄積が必要であると考えられる。一方で、薬物治療の際には、健康状態（PS）、日常生活動作（ADL）、及び手段的日常生活動作（IADL）といった身体機能評価のみならず、認知機能評価、精神的状態評価、社会経済的評価、薬物評価を行い、副作用等のリスクを十分把握した上で[7]、治療介入について検討すべきである。

文献

1) Huggins ML. A New Society for X-Ray and Electron Diffraction Research Workers. Science. 1941;93:489-490
2) Cathomas R, et al. Management of bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. Urol Int. 2014;92:377-386
3) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 2014 年版. 2014
4) Bedard G, et al. Overall response rates to radiation therapy for patients with painful uncomplicated bone metastases undergoing initial treatment and retreatment. Radiother Oncol. 2014;112:125-127
5) Smith MR, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). J Clin Oncol. 2014;32:1143-1150
6) Smith MR, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2009;361:745-55.
7) Droz JP, et al. Management of prostate cancer in elderly patients: Recommendations of a task force of the International Society of Geriatric Oncology. Eur Urol. 2017;72:521-531.

Q2 高齢者の去勢抵抗性前立腺癌の標準がん薬物療法の適応/条件は何か？

A2 **新規ホルモン治療薬および放射線内用療法薬は、年齢や身体状況に拘わらず施行可能である。化学療法薬の適応については、暦年齢ではなく患者の身体状況によって決めるべきである**

【解説】

転移を有する去勢抵抗性前立腺癌では、生命予後が比較的短いため、年齢に基づく期待余命は治療選択にほとんど影響しない。また、骨転移による疼痛や局所腫瘍からの出血などの症状発現の危険が高いために、患者の暦年齢のみで治療を制限すべきではない。

転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対して効果の実証された薬物として、新規ホルモン治療薬（アビラテロン、エンザルタミド）、化学療法薬（ドセタキセル、カバジタキセル）、放射線内用療法薬（ラジウム-223）が我が国で認可発売されている。

このうち、新規ホルモン治療薬および放射線内用療法薬は、年齢や身体状況に拘わらず施行可能とみなされる[1]。ただし、新規ホルモン治療薬では長期投与により副作用が発現することがあるため、合併症には注意する必要がある。化学療法薬については、高齢者では身体状況を評価して化学療法の適応を決めることが推奨される。国際老年腫瘍学会（SIGO: International Society of Geriatric Oncology）は、高齢者前立腺癌の治療方針について、暦年齢ではなく患者の身体状況によって決めるべきであるとする声明を発表した[2]。この声明によれば高齢者転移性前立腺癌に対する化学療法の適応について、(1)健康で重篤な合併症がなく機能的に独立している例では、標準治療を施行すべき、(2)脆弱（vulnerable）で治療により修復可能な健康問題を有する例では、老年医学的介入の後に標準治療を施行すべき、(3)フレイルで修復不可能な健康問題を有する例では、患者に合わせた治療を実施すべき、(4)終末期で重症な合併症を有している例では、緩和的な対症療法を提供すべき、としている。2017 年の推奨によれば、G8 geriatric screening tool を用いた健康状態のスクリーニング評価を行なうことが提案されている[3]。

前立腺癌は骨転移を併発することが多く病的骨折の原因となりえる。また、ホルモン療法によって骨塩量低下（骨粗鬆症）や筋力低下をきたすことなどから、転倒骨折のリスクが高まることになる。ひとたび骨折すると、生活の質が低下しさらには生存期間も短くなる。骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌では、ビスホスホン酸系薬や抗 RANKL 抗体薬(デノスマブ等)によって骨関連事象を有意に抑制できることが示されている。これらの治療薬については、高齢であることが治療の妨げになることはないため、高齢者においても積極的に考慮すべきである[4]

文献

1) Prior JO, et al. Radiopharmaceuticals in the elderly cancer patient: Practical considerations, with a focus on prostate cancer therapy: A position paper from the International Society of Geriatric Oncology Task Force. Eur J Cancer 2017; 77: 127-139.
2) Droz JP, et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. BJU Int 2010; 106: 462-469.
3) Droz JP, et al. Management of prostate cancer in elderly patients: Recommendations of a task force of the International Society of Geriatric Oncology. Eur Urol 2017; 72: 521-531.
4) Body JJ, et al. Bone health in the elderly cancer patient: A SIOG position paper. Cancer Treat Rev. 2016; 51:46-53.

Q3 高齢者の去勢抵抗性前立腺癌の薬物療法の治療成績はどうか？

A3 新規ホルモン治療薬（アビラテロン、エンザルタミド）、放射線内用療法薬（ラジウム-223）、化学療法薬（ドセタキセル、カバジタキセル）の効果には暦年齢による有意差はない

【解説】

新規ホルモン治療薬アビラテロンおよびエンザルタミドは、化学療法施行後であっても施行前であっても、去勢抵抗性前立腺癌に対して全生存期間を延長することが無作為化比較試験により示された。そして、サブグループ解析によれば高齢者でも若年者でも同様の効果を認めた。

放射線内用療法薬ラジウム-223 は、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌に対して全生存期間の延長が実証された。そして、後方視的研究によれば年齢別に治療効果の差はなかった。

ドセタキセル（75 mg/m^2、3 週毎）は去勢抵抗性前立腺癌患者の全生存期間を有意に延長し（中央値 19.2 カ月、対照薬ミトキサントロン群 16.3 カ月、p=0.004）、疼痛を軽減し、QOL を改善することが示された[1-2]。そして、サブグループ解析によれば、全生存期間への効果は年齢層に拘わらず認められた（ミトキサントロンと比較したハザード比：68 歳≧0.81、68 歳＜0.77、75 歳＜0.80）[2]。また、後方視的研究によれば、ドセタキセル療法を受けた患者では、効果や有害事象に関して暦年齢による有意差はないと報告された[3]。カバジタキセル（25 mg/m^2）は、ドセタキセル治療後の転移性去勢抵抗性前立腺癌に対して全生存期間を有意に延長することが示された（中央値 15.1 カ月、対照薬ミトキサントロン群 12.7 カ月）[4]。そして、この効果は 65 歳以上の高齢者でも確認された（ハザード比 0.62）。抗がん薬の投与用量や投与間隔については、承認用量・用法ではないものの海外ではドセタキセル 50 mg/m^2（2 週毎）[5]、カバジタキセル 20 mg/m^2 [6]が検討され、いずれも忍容性の向上が報告されている。身体機能の障害がある高齢者においては、今後このような用法・用量の検討が望まれる。

文献

1) Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004; 351: 1502-1512.
2) Berthold DR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol. 2008; 26: 242-245.
3) Maia MC, et al. Efficacy and safety of docetaxel in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Glob Oncol. 2018; 4: 1-9.
4) de Bono JS, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a

randomised open-label trial. Lancet. 2010; 376: 1147-1154. D

5) Kellokumpu-Lehtinen PL, et al. 2-Weekly versus 3-weekly doetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14: 117-124.

6) Eisenberger M, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m^2) and the currently approved dose (25 mg/m^2) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA. J Clin Oncol. 2017; 35: 3198-3206.

第 10 章-8　高齢の造血器腫瘍患者の治療

8-1.　急性白血病

Q1　急性骨髄性白血病（AML）の治療成績から高齢者は何歳からか？

A1　60 歳以上

AML 診療をするにあたって、高齢のため非高齢者と異なる診療指針を考えなければならない年齢、あるいは予後が有意に異なる年齢を特定できない。年齢は連続変数であるが、ある年齢の前後で群間比較すると予後が大きく異なることは当然考えられる。日本血液学会編「造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版」[1] が発刊され、高齢 AML 診療に関するマネジメントガイドが提示されているので参照することを薦める。

【解説】

[非高齢者の臨床試験における治療成績]

AML の daunorubicin（DNR）＋Ara-C（DA）療法、いわゆる 3＋7（10）は 1980 年台前半に確立した。その後、日本では JALSG が前向きの研究を進め、非高齢者では 80%前後の完全寛解（CR）率と 40%程度の 5 年生存率が得られるようになっている[2]。

[高齢 AML の臨床成績]

米国の CALGB は、DA 療法の Ara-C を 100mg/㎡/日、7 日間持続静注で固定し、DNR の用量を 45 ㎎/㎡/日 x 3 日間と 30mg/日 x 3 日間をランダムに分けた治療成績を 1982 年に報告した。60 歳未満では前者の CR 率が高く（71% vs 59%）、一方、60 歳以上ではむしろ後者の方が良かった（31% vs 47%）[3]。すなわち 60 歳以上の高用量に対する耐用性に問題がある可能性を示唆している。ただ、この時代は、支持医療に関し、成分輸血が普及し始めた頃であり、感染症対策や使用可能な抗微生物薬、悪心・嘔吐対策、栄養管理が限定的で、G-CSF をはじめサイトカイン製剤は無かった。

ドイツの AMLCG は、60 歳以上の AML 患者を TAD 療法（thioguanine、cytarabine、DNR）のうち DNR の用量を 60 ㎎/㎡/日または 30 ㎎/㎡/日、3 日間投与でランダム化比較試験を行い、前者で CR 率　54%　vs　43%で、5 年生存率 22%　vs 15%と予後が改善することを報告した[4]。

Appelbaum らは、SWOG の 5 つの臨床試験を解析し、細胞遺伝学的に中等度から高リスク AML において、56-65 歳以上の群で 55 歳未満よりも、予後に大きな差が出ることを報告している[5]。

日本の JALSG 研究で、Wakita らは、65-80 歳の AML 患者を対象に DNR40 ㎎/㎡/日（70 歳以上は 30mg/㎡）×3 日間、BH-AC200mg/㎡/日×8 日　vs　このスケジュールに骨髄の芽球の残存割合で両者を追加する個別化治療を比較検討し、CR 率 60.1%　vs 63.6%、4 年生存率 18.2　vs　17.4%、安全性に大きな問題が無かったことを報告している[6]。

HOVON/SAKK/AMLSG の高齢者 AML に対して標準用量 DNR(45mg/m²/日×3 日間)+Ara-C と高用量 DNR (90mg/m²/日 x 3 日間)+Ara-C のランダム化比較試験を実施し、高用量 DNR 群の CR 率は高い結果が得られたが、全生存期間に有意差を認めなかった。ただ、60-65 歳では、高用量 DNR 群が CR 率も生存率も有意に高い結果であった[7]。

[臨床成績からの結論]

以上から、60～65 歳以上の患者で臨床試験に登録できる全身状態であれば、比較的安全に抗白血病治療できる。60 歳以上では非高齢者に比し長期生存は半減することから 60 歳以上を高齢者とする。また、抗白血病治療が確立された初期の段階では、薬剤量を 2/3 に減らした例で成績が良いという結果から、高齢者には積極的な支持医療が必要であることを示唆している。

[高齢 AML 全体の現状]

高齢者で臨床試験に入ることができたのは、高齢者血液腫瘍研究会の全例調査では 45%であり、55%は十分な治療が受けられていない。同様に、Medicare のデータを使った SEER の報告は、米国 AML 医療の実態を表していると考えられるが、AML 5480 例（65-93 歳、中央値 78 歳）全体の成績で、診断後 3 か月以内に抗白血病治療が開始されたのは 38.6%であり、生存中央値が治療無しで 2 か月、治療ありで 6 か月と報告されている。一方、46 例に同種造血幹細胞移植がなされ 22 か月の生存期間が得られている。Real world と臨床試験の治療成績に相当乖離があることが分かる。

[コメント]

① 60 歳を超えた患者でも栄養状態､全身状態が良好で健康な高齢者が増加してきている。
② AML の生物学的な特徴を分子遺伝学的な検査を含め日常診療のなかで検討できるようになった。
③ 支持医療が進歩して比較的安全に治療ができるようになった。

以上のことから AML における高齢の年齢基準を 60 歳よりも高く設定できると考えられる。ただ、本 Q&A では、臨床試験ではなく、日常診療の中で高齢 AML 患者をケアしていくことを念頭に記載している。したがって、安全性を担保する意味で、AML の場合は 60 歳を超えた患者においては、適切な高齢者機能評価（CQ3 参照）をしたうえで診療指針を立てるべきであるとの観点から 60 歳以上を高齢者と定義する。さらに、高齢 AML 患者の診療方針を決定するにあたって、年齢は複数の要因の一つであり、年齢のみによって診療方針を決定することはできない。

[今後]

DA 療法を中心とした抗白血病療法が 1980 年前後に確立してから 40 年を経過しようとしている現在においても、AML 治療の基本は DA 療法である。今後、白血病の生物学に沿った分子標的治療薬を含め画期的な薬剤の開発されることにより、高齢 AML 患者にも恩恵がもたらされる。

文献

1) 日本血液学会編、造血器狩猟診療ガイドライン 2018 年版、金原出版
2) 日本成人白血病治療共同研究グループ https://www.jalsg.jp/
3) Yates J, et al. cytosine arabinoside with daunorubicin or Adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. Blood 1982; 60:454-462
4) Buchner T, et al. Remission induction therapy: the more intensive the better? Cancer Chemother Pharmacol 2001; 48 Suppl 1: S41-44
5) Appelbaum FR, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood 2006 ; 107:3481-3485
6) Wakita A, et al. Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 study. Int J Hematol 2012 ;96:84-93
7) Löwenberg B, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009 24;361: 1235-1248

Q2 高齢 AML は非高齢者の AML と生物学的に異なるか？

A2 高齢者の AML は予後の悪い染色体、遺伝子異常が多くみられ、また骨髄異形性症候群からの白血化、化学療法や放射線療法後に発症した AML も多く、全体として治療反応性が悪く、予後が悪い。

【解説】

UK-MRC AML11 試験では、予後良好染色体異常群、中間群、不良群がそれぞれ 7.3%、79.1%、12.6%を占め、5 年生存率が 34%、13%、2%と報告している[1]。

高齢 AML では、5 番、7 番、17 番染色体異常、複雑核型といった予後不良染色体異常の頻度が高い。また、予後不良な FLT3 遺伝子異常が多いことが報告されている[2]。

化学療法耐性機序の一つに multidrug resistance phenotype1(MDR1)遺伝子の関与がある。本遺伝子は p-glycoprotein をコードし、この糖タンパクを通し、細胞内から抗がん薬を排出する。薬剤耐性機構の一つとして良く知られているが、高齢者ではその発現率が高い[3]。

[コメント]

高齢者に特異な染色体や遺伝子に異常があるわけではなく、予後不良の異常例が高齢者 AML に多いことが報告されている。したがって、同じ抗白血病治療を実施した場合、全体としては CR 率も長期予後も非高齢者よりも劣ることになる。ただ、薬剤耐性機構に差がある可能性があり、その対応については有用な報告はない。

[今後]

FLT3 阻害薬をはじめ、異常分子を標的とした薬剤開発が行われている。AML 治療に応用されることにより、年齢にかかわらず予後の改善が期待される[4]。

文献

1) Grimwade D, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis o of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood 2001;98:1312-1320
2) Nagel G, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). Ann Hematol 2017; 96:1993-2003
3) Metzeler KH, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. Blood 2016;128: 686-698
4) 麻生範雄. AML の層別化治療 臨床血液 2016; 57:1918-1926

Q3 高齢 AML 患者の診療指針を決定する要因として重要なものは何か？

A3 年齢、Performance Status(PS)、高齢者機能評価（geriatric assessment、GA)、細胞・分子遺伝学的異常

【解説】

造血器腫瘍診療ガイドラインでは、全身状態（PS）や併存新患などの程度により治療強度やベストサポーティブケアを検討するよう薦められている[1]。ただ、高齢者は個人差が大きいため、GA を加味した治療指針が望ましい。

GA の評価項目には、身体機能、併存症、内服薬（多薬、polypharmacy）、栄養状態、認知機能、精神・心理、情動（うつ）社会・経済が挙げられる。ただ、このすべてを日常診療の中で検討するのは無理があるのでスクリーニングツールを使い、スクリーニングの異常な項目に関連した詳細な GA を実施するのが、実際的である。

スクリーニングツールとしては、感度、特異度の観点から G8 が良く、VES-13（vulnerable elders survey-13）は感度が低い。EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)では、高齢者の臨床研究において G8、instrumental activity of daily life(IADL)、 Charlson comorbidity index(CCI)、居住状況を最低限得ることを条件としている（minimum dataset, MinDS）[2]。

予後モデル

1） MRC-AML11 試験[3]

年齢、PS、染色体異常、白血球数、AML 分類から予後予測モデルを作成した。Score4-6 の良好群の 1 年生存率は 53%、Score7-8 の標準リスク群で 43%、Score≧9 の予後不良群で 16%となっている。

表 1　MRC-AML11 研究、1,071 例の検討

リスク因子	スコア
染色体	良/中等度リスク：1 点、悪リスク：5 点、不明　：2 点
白血球（×10^9/L）	<10：1 点、10～49.9：2 点、50～99.9：3 点、≧100：4 点
PS	0、1、2、3、4、点
年齢	60-64：1 点、65-69：2 点、70-74：3 点、≧75 歳：4 点
AML タイプ	de novo：1 点、二次性白血病：3 点

総点（上記 5 項目の点数の合計）

リスクグループ	総点 4-6 点：良、7-8 点：中等度、≧9 点：高リスク
3 年生存率	良リスク 25%、中等度リスク 12%、高リスク 8%

2) MD Anderson Cancer Center 単施設の治療成績[4)]

65 歳以上の AML と高リスク骨髄異形性症候群（MDS）998 例に対し、強力な化学療法を実施した例の後ろ向きの検討である。化学療法としては high-dose cytarabine に idarubicin、 fludarabine、topotecan 等が併用されたレジメンで、非高齢者と遜色ない強力な治療がなされている。75 歳以上が 28%含まれている。多変量解析により予後不良因子 7 個を同定し、予後不良因子 0 個であれば、生存中央値は 18 か月で、1-2 個の場合は、7 か月、3 個以上ある場合は 1 か月という結果を報告している。

表 2　MDACC の単施設、65 歳以上 AML、高リスク MDS 998 例の検討

悪い予後因子 7 個 年齢≧75 歳、予後の悪い染色体異常、無菌層流管理なし、血液疾患既往≧12 か月 PS>2、LDH>600u/L 、creatinine>1.3mg/dL

悪い予後因子個数	リスク	生存中央値（月）
0	低リスク	18
1-2	中等度リスク	7
≧3	高リスク	1

3) AML と高齢者機能評価（GA）[5)]

Klepin らは、60 歳以上の AML74 例を機能評価し、強力な化学療法を実施した成績を報告している。70 歳以上が 42.9%を占めていて、機能評価から、AML 患者を frail（フレイル）、vulnerable（脆弱）、fit（フィット）の 3 つのカテゴリーにリスク分類している。

表 3　Klepin の GA によるリスク分類

リスクカテゴリー	患者背景
Frail	ECOG PS ≧3 ADL 障害 大きな併存症(CCI または HCT-CI>1
Vulnerable	ECOG PS <3 で大きな併存症なし 客観的に身体機能の障害（SPPB score<9） 認知障害（3MS<77）
Fit	上記障害なし

CCI：Charlson Comorbidity Index
HCT-CI：Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index
SPPB score：Short Physical Performance Battery
3MS：Modified Mini-Mental State

[コメント]

1）表 1、2 に紹介した予後に関する 2 つ報告はいずれも臨床研究の枠組みあるいは、high volume センターで治療された症例で、その多くが臨床研究に組み込まれた高齢 AML 症例の検討である。年齢と PS 以外は白血病のタイプ・生物学的な特徴、腫瘍量がリスク因子として取り上げられており、患者の背景因子が検討されていない。一方、Keplin らは GA による患者のリスクから治療方針の決定に役立つ情報を提供している[5,6]。これを検証した報告はまだない。ただ、今までは漠然と病棟の定時症例検討や cancer board で年齢、患者の全身状態や臓器機能、白血病の特徴を多職種で議論して、診療指針を決定しており、経験則に基づく医療で汎用性は無い。

これまでの報告から現時点では、表 3 に示す患者背景に基づいて、表 1、2 を参考に診療方針を決定することが実際的と考えられる。SPPB や 3MS は日本では使用される機会が少ないので、日本のリハビリテーション科で使用されている shuttle walking test（SWT）や 6 分間歩行試験（6MD）を参考にして前向きにその有用性を検討することが実際的である。

日本において、高齢 AML を総合的に検討した多数例の成績がないので、意欲ある high volume center が高齢 AML 症例を持ち寄り、1000 例規模の検討を行って日本の患者側のリスク、白血病の特徴に基づく予後指標と治療結果の検討に期待したい。

2）AML 治療後の患者の全身状態の悪化について

高齢 AML 患者の寛解導入療法前後で身体的な機能を検討した研究では、IADL、SPPB や筋力が悪化することが報告されている。リハビリテーションを含む全身的なケアが薦められる。

[今後]

日本人の高齢 AML 患者を総合的に評価し、有用な診療指針を作成し、その指針の検証が急務であり、JALSG のコホート研究に期待したい。

文献

1) 日本血液学会編：造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版、金原出版
2) Pallis AG et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. Eur J Cancer 2010;46: 1502-1513
3) Wheatley K, et al. Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. Br J Haematol 2009;145:598-605
4) Kantarjian H, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patient(age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. Blood2010; 116: 4422-4429
5) Klepin HD, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. Blood2013; 121: 4287-4294
6) Klepin HD, et al. Effect of intensive chemotherapy on physical, cognitive, and emotional health of older adults with acute myeloid leukemia. J Am Geriatr Soc 2016;64: 1988-1995

第 10 章-8　高齢の造血器腫瘍患者の治療

8-2. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）

本疾患は造血器腫瘍のなかでも特に化学療法感受性が高く、しかも急性白血病のような高強度の治療を行う必要はない。高齢者であっても症例を適切に選択して標準治療、あるいはそれに近い治療を行うことによって治癒が期待できる疾患である。「高齢」であることだけを理由に治療の対象外だと判断してはならず、患者の状態に応じた治療を選択し、適切な支持療法を行うことが特に重要である。

DLBCL に対する標準治療は、リツキシマブ（R）併用シクロホスファミド（CPM）＋ドキソルビシン（Dox）＋ビンクリスチン（VCR）＋プレドニゾロン（PSL）（R-CHOP）療法である。限局期では R-CHOP 療法 3 サイクル後に involved field radiation therapy（IFRT）であるが、R-CHOP 療法 6 から 8 サイクルを行うことも選択肢となる。近年は molecular subtype（germinal center B (GCB) 型、activated B cell type (ABC)型、double hit 型）によって至適初期治療を開発する試みが行われているが、現時点では層別化治療の明確な有用性が証明された治療レジメンは確認されていない。

Q1　DLBCL における高齢者は何歳からか？

A1　60 もしくは 65 歳以上

【解説】

リツキシマブ（R）導入前の情報であるが、オランダのレジストリーでの DLBCL の治療成績を表 1 に示す。75 歳以上の患者の約 15%には化学療法が行われていない。高齢化とともに治療成績が悪くなることが明らかであるが、完全寛解（CR）に入った患者の無病生存割合は高齢でも極端には悪くなっていないことは、治癒を目指した治療を行うべき患者を診断時に見極め、適切に治療を行うことの重要性を示している [1]。DLBCL に対して広く使用される予後指標として International Prognostic Index（IPI）と NCCN-IPI があるが、ともに予後因子として年齢が含まれ、前者では 60 歳を、後者では 60 歳と 75 歳をカットオフとしている [2, 3]。

NCCN-IPI は R 導入後の 2000 年から 2010 年までの 10 年間に NCCN cancer centers で診療された DLBCL 患者が連続的に登録されているデータベースから作成されている。その情報によると 40 歳以下に対する 41 歳～60 歳、61 歳～75 歳、76 歳以上のハザード比は 2.4 (95% CI; 1.4-4.2)、3.2 (2.0-5.3)、6.1（3.5-10.6）であった [3]。近年のデータベースによって得られたこのハザード比から考えると、冒頭にあげた DLBCL 治療における高齢者の定義を今後は 75 歳以上とすることが妥当なのかもしれない。重要なことは、暦年齢ではなく生物学的年齢を評価することである。

表1. 年齢別に見たびまん性大細胞型B細胞悪性リンパ腫の治療成績

	年齢				
	<60	60-64	65-69	70-74	75≦
患者数	141	52	67	67	144
OS (n)					
5年 (%)	52	43	34	27	14
8年 (%)	47	31	23	20	7
治療を受けた患者数	140	48	66	63	122
CR (%)	65	65	53	48	39
CR患者の無病生存割合					
5年 (%)	65	54	41	63	51
8年 (%)	63	47	41	54	44

文献1から改変し引用。

[非高齢者の臨床試験における治療成績]

非高齢者 DLBCL で 18 歳～60 歳の age-adjusted IPI のリスクファクターが 0 か 1 の患者を対象にした MabThera International Trial (MInT)で、R-CHOP 療法を受けた患者の 6 年 PFS は、age-adjusted IPI が 0 かつバルキー病変なしとそれ以外で、91.3%と 71.8%、6 年 OS は age-adjusted IPI が 0 かつバルキー病変なしとそれ以外で、100%と 90.7%であった[4,5]。

[高齢者の臨床試験における治療成績]

LNH98-5 研究は、60 歳から 80 歳の患者を対象に 8 サイクルの CHOP 療法に対するリツキシマブの上乗せ効果を調べたものである。登録患者年齢中央値 69 歳、75 歳以上の患者が全体の 10%を占めていた。それによると現在の標準療法である R-CHOP 療法による完全寛解割合は 76 %、観察期間中央値 2 年時で 2 年と 5 年無イベント生存期間は 57%と 52.5%、2 年と 5 年全生存割合は 70%と 58%であった。この試験では grade 4 の好中球減少もしくは発熱性好中球減少が出現した場合にはそれ以降は顆粒球コロニー刺激因子を併用し、かつ Dox、CPM の投与量を 50%に減量しているが、90%以上の患者が Dox、CPM の予定投与量の 90%以上、R は予定投与量の 95%以上の投与がされていた。この試験は 80 歳の患者までは症例を選択したうえで、積極的に若年者と同じ標準治療が行なうことによって、良好な治療成績が得られることを示したことになる[6,7]。

RICOVER60 試験では、ECOG PS 0-2 の 61 歳以上の患者を対象にした 6 サイクルの CHOP-14±R vs 8 サイクルの CHOP-14±R の 4 アームの試験である。プライマーエンドポイントの 3 年無イベント生存期間（EFS）は、6xCHOP-14, 8xCHOP-14, 6xR-CHOP-14,

8xR-CHOP-14 がそれぞれ、47.2%、53.0%、66.5%、63.1%であり、有害事象発生割合は 4 群とも同程度であったことから、6xR-CHOP-14 が望ましい治療選択とされた。この試験では 71 歳以上の患者の EFS、無増悪生存期間（PFS）、死亡の相対リスクはそれぞれ、1.34, 1.43, 1.77 でいずれも有意に不良であった [8]。

LNH03-6B study では、60 歳から 80 歳で年齢以外に少なくとも一つの IPI 予後不良因子のある患者を対象に、8 サイクル R-CHOP14 と R-CHOP21 の比較試験が行われた。プライマーエンドポイントの 3 年 EFS はそれぞれ 56%と 60%で、8 サイクル R-CHOP21 がこの群の標準治療と決定されることになった [9]。以上の 3 試験での R-CHOP 療法の用量は、R、CPM、Dox、VCR がそれぞれ 350 mg/m^2,750 mg/m^2,50 mg/m^2, 1.4 mg/m^2 と標準用量であり、PSL は RICOVER60 試験だけが 100 mg/day(5 日間)で、他の 2 試験では 40 mg/m^2 に減量されていた。

80 歳以上の患者を対象に GELA が実施した R-miniCHOP 試験では、登録患者年齢中央値 83 歳であった。この試験では PSL を 40 mg/m^2 に減量するのみではなく、CPM、Dox、VCR もそれぞれ 400 mg/m^2（53%）,25 mg/m^2（50%）,1 mg/m^2（70%）に減量し、一次予防を含め G-CSF 製剤の投与が許容されていた。観察期間中央値 20 カ月時の評価で、生存期間中央値 29 ヶ月、2 年全生存割合 59 %、PFS 中央値 21 ヶ月、2 年 PFS 47 %、CR+CRu 割合 40%であった。治療関連死は 8%に発生している [10]。

文献

1) Maartense E, et al. Different age limits for elderly patients with indolent and aggressive non-hodgkin lymphoma and the role of relative survival with increasing age. Cancer. 2000;15;89:2667-2676.
2) International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;30;329:987-994.
3) Zhou Z, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood. 2014; 6:123:837-842.
4) Pfreundschuh M, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2006 ;7:379-91.
5) Pfreundschuh M, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of

an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2011;12:1013-1022.

6) Coiffier B, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. New Engl J Med. 2002 ;346:235-242.

7) Feugier P, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol . 2005 ;23:4117-4126.

8) Pfreundschuh M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol. 2008 ;9:105-116.

9) Delarue R, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 ;14:525-533.

10) Peyrade F, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011;12:460-468.

Q2 高齢 DLBCL は非高齢者の DLBCL と生物学的に異なるか？

A2

高齢者 DLBCL は予後不良と考えられる以下の特性を持つ。
① 胚中心 B 細胞（GBC）型より予後の悪い活性化 B 細胞（ABC）型が多い。
② 特にアジア諸国においては EBV 陽性の一群が多い。

【解説】

DLBCL は遺伝子発現プロファイルによって胚中心 B 細胞（GCB）由来と活性化 B 細胞（ABC）由来に分けられ、後者の予後が悪いことが知られている。50 歳台、60 歳台、70 歳台、80 歳以上で、それぞれ GCB/ABC は 53%/28%, 37%/41%, 36%/50%, 22%/67%と高齢になるほど予後の悪い ABC 由来の DLBCL が多くなっている [1]。

EBV 陽性の DLBCL は加齢に伴う免疫機能低下に由来する免疫不全関連リンパ増殖性疾患と考えられ、WHO2008 では「加齢性 EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」と暫定的に定められていたが、若年者にも発生しうることから WHO2017 では「加齢性」は削除されている [2]。しかしながら、EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は上述の通り 50 歳以降に急速に患者数が増加し、高齢者においては特に予後が悪く、5 年生存割合が 30%以下と報告されている。臨床像の特徴として、B 症状（発熱、盗汗、体重減少）が半数で見られ、節外病変が多い特徴がある [3]。病理学的には、広範な壊死、血管中心性あるいは血管破壊性浸潤、多彩な反応性背景、ホジキン細胞やリード・ステルンバーグ細胞様大型細胞が見られることと免疫染色で EBER 陽性であることである。EBV 陽性の DLBCL に対して異なる治療戦略が開発されているわけではないが、予後予測という点では鑑別が必要である。

同じく EBV が関連して発生する慢性炎症関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は、本邦では 1930 年から 1960 年代に肺結核の治療目的で広く行われた人口気胸術を受けた後に膿胸を合併した患者に発生することも反映し、高齢者に多い [4]。

文献

1) Mareschal S, et al. The proportion of activated B-cell like subtype among de novo diffuse large B-cell lymphoma increases with age. Haematol. 2011 ;96:1888-18890.
2) Swerdlow SH CE, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition, : IARC; 2017.
3) Oyama T, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. Clin Cancer Res 2007 ;13:5124-5132.
4) Nakatsuka S, et al. Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases. J Clin Oncol 2002 ;20:4255-4260.

Q3 高齢 DLBCL 患者の診療方針を決定する要因として重要なものは何か？

A3 高齢者総合機能評価を行い、高齢化や併存症による臓器機能の低下、認知機能の低下などの把握し治療方針を決定することが重要ではあるが、その有用性を前向きに評価した研究はなく、今後の課題である。

【解説】

高齢化や併存症による臓器機能の低下は、DLBCL 治療に使用される薬剤に影響を与える。これらを含む高齢者総合機能評価によって治療方針を決定することが重要である（表 1、2）[1]。高齢者機能評価の結果が悪かったにも関わらず、強度を下げずに治療をしても治療成績は全く向上しないことも報告されている[2]。

表1．高齢者にしばしばみられる併存症がびまん性大細胞型B細胞悪性リンパ腫の治療薬剤に与える影響

併存症	影響を受ける薬剤
心血管障害	アンソラサイクリン系薬剤
腎障害	シクロホスファミド、白金系薬剤
末梢神経障害	ビンカアルカロイド系薬剤、白金系薬剤
糖尿病	副腎皮質ステロイド剤
骨髄機能低下	ほとんどの細胞傷害性薬剤
認知障害	ほとんどの薬剤

文献1から改変し引用。

表2．高齢者総合機能評価に必要な情報

パフォーマンスステータス（PS）
日常生活活動度（ADL）
手段的日常生活活動度（IADL）
併存疾患
フィット／フレイル
栄養状態
認知機能
心理的状態
社会的サポート
ポリファーマシー

文献 1 から改変し引用

文献

1) Morrison VA, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position paper. J Geriatr Oncol. 2015 ;6:141-152.
2) Tucci A, et al. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. Cancer. 2009 ;115:4547-45

第 10 章-8　高齢の造血器腫瘍患者の治療

8-3　多発性骨髄腫

多発性骨髄腫は、高カルシウム血症、腎障害、貧血、骨病変、そのほか繰り返す感染症等（CRAB 症状）の有無によって無症候性と症候性に分けられ、無症候性では無治療経過観察、症候性では治療介入が行われる。2000 年以降、免疫調整薬、プロテアソーム阻害薬、抗体薬と多くの新規薬剤が導入され薬物療法の選択肢が拡大している。治癒困難な疾患であるが緩慢な経過を取ることから、多くの患者が新規薬剤による治療を断続的・連続的に受けることによって、治療成績の改善が見られている。

Q1　多発性骨髄腫における高齢者は何歳からか？

A1　65 歳～70 歳

【解説】

症候性骨髄腫の場合、近年の治療開発は自家造血幹細胞移植の適応となる 65 歳以下の患者群と 65 歳以上あるいは臓器機能や患者希望によって自家造血幹細胞移植を行わない患者で二分し、実施されてきた。自家造血幹細胞移植が治療選択肢になるかどうかによって初期治療に使用する薬剤が異なることから、生物学的年齢を考慮しながら 65 歳から 70 歳で自家造血幹細胞移植の対象になるかどうかで、高齢者を定義することは妥当と考えられる。

[非高齢者の治療成績]

Mayo clinic で 2001 年から 2010 年までに症候性骨髄腫と診断され、治療が開始された患者を前半（2001 年～2005 年）と後半（2006 年～2010 年）に分けて解析によると、65 歳以下ではこの 2 期間を比較し生存曲線はほぼ重なっており、生存期間中央値に到達していない（4 年生存割合が 70%程度）[1]。

[高齢者の治療成績]

上述の Mayo clinic の報告では、66 歳以上の患者においては、前半と後半で生存曲線は明らかに改善し、生存期間中央値はそれぞれ 3.2 年と 5 年であった。さらに 66 歳以上 75 歳以下の患者と 76 歳以上の患者を比較した場合にも、前半と後半で生存曲線は改善していた（それぞれ 4 年生存割合が 60%程度と 40%程度）。上述の 65 歳以下の治療成績には劣るが、近年の多発性骨髄腫に対する新規薬剤の相次ぐ導入が、移植非適応の患者に恩恵を与えていることになる。

文献

1)　Kumar SK, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leuk. 2014 ;28:1122-1128.

Q2 高齢多発性骨髄腫患者の診療指針を決定する要因として重要なものは何か？

A2 多発性骨髄腫が高齢者に多い疾患であることと、2000 年以降多くの新規薬剤が開発され、治療選択肢が拡大したことを反映し、高齢者機能評価についても多く論じられてきた。

【解説】

European Myeloma Network (EMN)では、年齢 76 歳以上、脆弱性と機能障害によるスコア（表 1）、合併症（心、肺、肝、腎）によって決定されるリスクファクターと治療開始後の有害事象の出現によって、薬剤の投与量を決定するアルゴリズムを作成している（図 1）[1)]

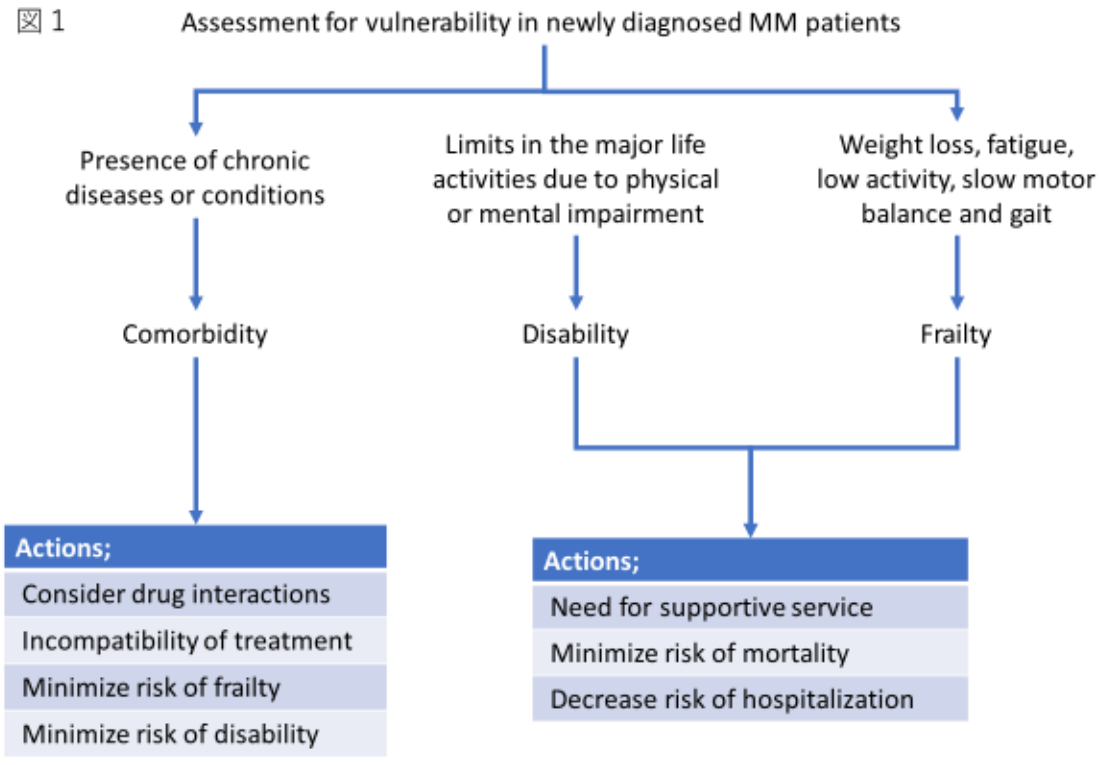
その後、International Myeloma Working Group による frailty score（myeloma comorbidity index; MCI）は広く受け入れられている。これは、3 つの前向き臨床試験に登録された患者情報から得られたもので、年齢、Katz Activity of Daily Living (ADL), Lawton Instrumental Activity of Daily Living (IADL), Charlson Comorbidity Index (CCI)の 4 因子によるスコアを開発した（表 2）。スコアが 0, 1, 2 以上をそれぞれ Fit, Intermediate-fitness, Frail とすると、3 年全生存割合と無増悪生存割合はそれぞれ、84%と 48%、76%と 41%、57%と 33%であったことが報告されている [3)]。

表 1. European Myeloma Network (EMN)による Frailty grade

Frailty grade	状況
Very fit	活動的で、エネルギーがあり、いつもあるいは時々運動をする。
Moderately fit	通常の歩行は可能だが、それ以上には活動的ではない。
Vulnerable	他人の助けなく生活できるが、活動は制限されている。
Mildly frail	買い物、ごく近隣の散歩、金銭の管理、服薬などの家事に手伝いが必要である
Moderately frail	衣服の着用、入浴、排泄、摂食に介助が一部必要である。
Severely frail	衣服の着用、入浴、排泄、摂食に介助がすべて必要である。

文献1から改変し引用。

図 1



文献 1 から引用

表 2. International Myeloma Working Group (IMW)による Frailty score

		HR (95 % CI)	p	Score
Age, y				
	≤75	1	—	0
	76-80	1.13 (0.76-1.69)	.549	1
	80<	2.40 (1.56-3.71)	<.001	2
Activity of Daily Living				
	4<	1	—	0
	≤4	1.67 (1.08-2.56)	.020	1
Instrumental Activity of Daily Living				
	>5	1	—	0
	≤5	1.43 (0.96-2.14)	.078	1
Charlson Comorbidity Index				
	≤1	1	—	0
	2≤	1.37 (0.92-2.05)	.125	1

文献 2 から改変し引用

文献

1) Palumbo A, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). Blood. 2011 ;118:4519-4529.
2) Palumbo A, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood. 2015 ;125:2068-2074.

第 10 章-8　高齢の造血器腫瘍患者の治療

8-4　造血幹細胞移植

Q1　**高齢者に対する同種移植は何歳まで可能か？**

A1　**65～70 歳**

【解説】

同種移植は、多くの造血器腫瘍において根治をもたらす可能性がある治療法である。1990 年代まで移植関連死亡率から高齢者に対する同種移植は行われてこなかった。2000 年以降、前処置強度を減弱させた移植（reduced intensity conditioning transplantation, RICT）の普及によって、高齢者に対する同種移植件数は増加傾向にある。本邦の同種移植件数における 60 歳以上の割合は 2016 年の統計で 28%を占めるようになった。しかし、いまだ高齢者に対する同種移植に関して臨床的意義は明確ではない。ランダム化比較試験の報告はなく、多くの報告が症例の選択および出版バイアスを含む後方視的な研究である。

高齢者に対する同種移植に関して 2 つのシステマティックレビューが報告されている。1 つは 60 歳以上の急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia, AML）患者に対する RICT の 13 論文(749 患者)をレビューしている。メタアナリシスの結果、3 年生存率 38%、3 年無再発生存率 35%、3 年再発率 39%、3 年非再発死亡率 40%であった[1)]。もう 1 つは 50 歳以上の AML および骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes, MDS）患者に対する RICT をレビューしている。60 歳以上に限定した 9 論文（1270 患者）のメタアナリシスでは、3 年以上生存率 42%、3 年以上無イベント生存率 45%、3 年以上非再発死亡率 26%であった[2)]。60 歳以上の AML および MDS 患者において化学療法では根治は望めず、同種移植によって 3 年生存率が 30～40%であることは有用な治療である。

同種移植の高齢患者の予後への影響について、4 つの前向き臨床試験データを用いた事後解析が行われている。適合ドナーが存在する場合は移植を行う方針で、60 歳以上第 1 寛解期 AML 640 名中 97 名に RICT が施行された。5 年生存率は移植群 35%、非移植群 21%であり、同種移植を時間依存変数とした多変量解析において同種移植は有意に 5 年生存率を改善させた[3)]。同種移植は高齢患者の予後改善が示されているが、前向き研究により検証が必要である。

RICT における年齢の影響を解析した研究が報告されている。1995～2005 年 Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)に登録された第 1 寛解期 AML および MDS 1080 名において、40-54 歳, 55-59 歳, 60-64 歳、65 歳以上の 4 群にて比較すると、2 年非再発死亡率・無病生存率・生存率のいずれも有意差を認めず、多変量解析においても年齢は有意な予後因子として抽出されなかった[4)]。また、本邦における後方視的研究においても、2008～2012 年に RICT が施行された 50 歳以上の AML 757 名において、50-55 歳、55-59 歳、60-64 歳、65 歳以上の 4 群の 3 年生存率は 47.8%、45.2%、

37.9%、36.6%、3 年非再発死亡率は 24.0%、22.8%、29.2%、27.6%であり有意差を認めず、多変量解析でも年齢は有意な予後因子とならなかった[5]。これらの結果から移植時の年齢のみで移植の適応を決定すべきではないことが示唆されている。

65 歳以上の患者に限定しての報告は少なくなる。上記の年齢層別の解析において、前者においては AML の 12%、MDS の 10%、後者においては全体の 15.6%であり比較的割合が少ないことに注意が必要である。システマティックレビューにおいても 65 歳以上の報告は 13 論文中 4 論文（749 患者中 116 患者）であった。65 歳以上患者のメタアナリスでは 2 年生存率 52%、非再発死亡率 32%であり、60 歳以上患者群の成績と差を認めなかったが、利用可能な症例数が少なく解釈には注意が必要である[1]。

70 歳以上の患者への同種移植の報告はさらに限定される[6,7]。大規模な報告では 2000～2013 年 CIBMTR に登録された 70 歳以上（中央値 71 歳、範囲 70～78 歳）の同種移植患者 1106 名において、2 年治療関連死亡率・再発率・無進行生存率・生存率はそれぞれ 33%、37%、30%、36%であった。米国において 70 歳以上患者の移植件数は年々増加傾向であり、2013 年は 283 件であり全体の移植件数の約 4%を占めていた[6]。70 歳以上において選択された患者群に同種移植は有用と考えられるが、エビデンスが充分ではなく移植適応は慎重に検討すべきである。

[コメント]

近年の支持療法や GVHD 予防法の進歩により高齢者に対しても安全に同種移植が施行できるようになった。同種移植の適応は年齢のみで決めるべきではなく、performance status 、comorbidity、臓器予備能といった患者因子や、移植前病期、染色体/遺伝子変異といった疾患因子、さらに、ドナーソースも考慮して移植適応を検討すべきである。60 歳代の患者に対する同種移植は、エビデンスが蓄積されており、予後の改善が期待されるため、実臨床において実施可能と考えられる。70 歳以上の患者に対する同種移植については適格な条件で患者を選別すれば実現可能であるとは考えられる。しかし、移植の目的（平均余命が短い集団において何を目指すか）、毒性や GVHD による QOL 低下、移植数増加による小児若年患者への影響、医療コストの増大等の問題が挙げられる。また、米国において 70 歳以上で同種移植を受けた患者の約 8 割は、適切な介護者、経済的安定性、社会的支援が得られていた[7]。このような社会的側面の充実も重要な課題である。無制限に移植適応年齢を上げていくことが妥当かどうかは検討する必要があると思われる。

[今後]

移植時年齢に加えて、患者および疾患の予後因子、ドナーソース、QOL、社会経済的背景を踏まえた上で、高齢者への移植適応の最適化が必要である。

文献

1) Rashidi A,et al. Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:651-657.
2) Zhang ZH, et al. Reduced intensity conditioning of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients older than 50 years of age: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2017;143:1853-1864.
3) Versluis J, et al. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukaemia: a time-dependent analysis. Lancet Haematol. 2015;2:e427-436.
4) McClune BL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 2010;28:1878-1887.
5) Aoki J, et al. Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia. Am J Hematol. 2016;91:302-307.
6) Muffly L, et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. Blood. 2017;130:1156-1164.
7) Al Malki MM, et al. Melphalan-Based Reduced-Intensity Conditioning is Associated with Favorable Disease Control and Acceptable Toxicities in Patients Older Than 70 with Hematologic Malignancies Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;

Q2 高齢者に対する自家末梢血幹細胞移植は何歳まで可能か？

A2

①悪性リンパ腫では、65 歳以上でも可能
②多発性骨髄腫では、65 歳以上でも可能

【解説】

[非高齢者での治療成績]

① 65 歳未満の再発・再燃のアグレッシブリンパ腫では、救援化学療法後の自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation; HDC/ASCT)が、根治的な治療法である。HDC/ASCT を施行した非高齢者では、4 年の全生存率が約 40%～50%と報告[1]されていている。

② 65 歳未満の多発性骨髄腫患者では、ボルテゾミブやレナリドマイドなどの新規薬剤が登場する以前に、従来化学療法と HDC/ASCT の前向き比較試験[2]が行われ、HDC/ASCT は寛解導入療法後の標準治療として位置付けられた。新規薬剤登場以降においても、65 歳未満の患者を対象とした、HDC/ASCT と通常化学療法とのランダム化比較試験のメタ解析[3]で、同様の結果が報告されている。

[高齢者での治療成績]

① 再発・再燃びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 を対象とした日本の報告[4]では、60 歳～64 歳群と 65 歳～69 歳群の比較が行われた。65 歳～69 歳群は、1 年以内の無再発死亡率 (4.9% vs 7.5%) が高く、HDC/ASCT 後の 2 年無再発生存率 (53.3% vs 40.7%)、全生存率 (64.6% vs 50.6%)は低かった。年齢の他に、performance status 2 以上、救援化学療法への治療反応性がない状況での HDC/ASCT が無再発生存率に対する予後不良因子であった。イギリスからの同様の報告[5]では、HDC/ASCT を施行した、B 細胞性リンパ腫 81 例を 60 歳～64 歳と 65 歳以上の 2 群に分けて比較を行った。65 歳以上の群では、HDC/ASCT 施行後の 5 年無再発生存率 (27.6% vs 57.7%)、全生存率 (47.6% vs 57.7%)は低く、再発率 (53.8% vs 30.1%) は高かった。これらの結果より、65 歳以上では、60 歳～64 歳と比較すると治療成績が劣る結果ではあるが、HDC/ASCT は有効な治療法であると考えられた。

70 歳以上で HDC/ASCT を施行した患者を対象とした後方視的解析[6]では、2 年以内の無再発死亡率が 7%、2 年の無再発生存率、全生存率はそれぞれ、58%、65%であり良好な成績であった。70 歳以上の全身状態や臓器障害に問題のない患者における HDC/ASCT の有用性が示唆された。

② 多発性骨髄腫では、65 歳以上における、HDC/ASCT と化学療法を比較したランダム化比較試験はないが、HDC/ASCT の有用性が報告されている。

2008 年から 2011 年に、HDC/ASCT を施行した 11430 例の多発性骨髄腫患者を対象とした後方視的生存解析[7]では、コホート 1 (18 歳～59 歳：5818 例)、コホート 2 (60 歳～69 歳：4666 例)、コホート 3(70 歳以上：946 例)に群別化され比較検討された。3 年の全生存率はそれぞれ、78%、75%、72%であり、コホート 1 と比べるとコホート 2、コホート 3 は有意に全生存率が低かった。一方で、コホート 2 とコホート 3 の間では有意差は認めなかった。3 年の無再発生存率は、42%、38%、33%、3 年の無再発死亡率は、3%、2%、6%であり、これらに関しては有意差を認めなかった。この結果より、高齢の多発性骨髄腫患者においても、全生存率はやや低いものの、非高齢者と同様な治療成績である事を示した。

65 歳～75 歳を対象とした、前向き研究[8]では、ボルテゾミブ、ドキソルビシン、デキサメサゾンによる寛解導入療法後に、通常の前処置の半量のメルファラン 100mg/㎡によるタンデム移植を行った。HDC/ASCT 後に、維持療法としてレナリドマイドを用いている。2 年無再発生存率、全生存率がそれぞれ 69%、86%と非常に高い有効性を示した。

65 歳以上における、HDC/ASCT と通常化学療法を比較した後方視的解析[9]（HDC/ASCT 群：62 例、通常化学療法群：84 例）では、全生存期間の中央値は HDC/ASCT 群で 56.0 ヶ月、通常化学療法群が 33.1 ヶ月であり、HDC/ASCT 群が有意に全生存期間を延長した。66 歳以上を対象とした同様の報告[10]では、HDC/ASCT を施行した患者と施行しなかった患者を、傾向スコア解析を用いてマッチングさせて検討した。HDC/ASCT 施行群は、全生存率に関して hazard ratio 0.57（$P < 0.001$）であり、HDC/ASCT の施行により全生存率を改善した。これらの研究は、65 歳以上の多発性骨髄腫においても化学療法と比較して HDC/ASCT が有用である可能性を示した。

国際骨髄腫ワーキンググループ[11]では、65 歳以上であったとしても、医学的に HDC/ASCT が可能と判断される 70 歳～75 歳までの患者は HDC/ASCT を考慮してもよいとされている。

[コメント]

① 65 歳以上の再発・再燃アグレッシブリンパ腫では、支持療法の改善により HDC/ASCT が可能となった。救援化学療法のみで長期予後を獲得できる患者は約 10%であることを考慮すると、高齢者においても HDC/ASCT は有効な治療法と考えられる。しかし、これらの報告は後方視的研究であり、全ての高齢者に同様の治療成績をもたらすわけではない。年齢だけではなく、全身状態、活動性、臓器障害、社会的背景を考慮した上で、慎重な検討が必要である。

② 65 歳以上の多発性骨髄腫においても、HDC/ASCT の有用性が報告されている。しかし、至適な前処置、寛解導入療法、維持療法についての検討はなされていない。

悪性リンパ腫と同様に多くの報告は、後方視的研究であり、65 歳以上の全例で HDC/ASCT が標準治療となるわけではない。年齢だけではない総合的な判断が必要となる。

[今後]

高齢者では、完治を目指すことのみが治療のゴールではない。治療による有害事象で、生活の質(quality of life; QOL）を低下させてしまう危険性がある。強力な治療である、HDC/ASCT は、生存期間の延長をもたらす可能性は高いが、生活の質を保証するものではない。

また、医療技術の進歩により、国民医療費は増加傾向である。生存年数や QOL の向上に加えて、費用対効果の評価も必要である。質調整生存年（quality adjusted life years: QALY)は、余命の延長効果だけではなく、生存者の QOL を含めた評価が可能である。QALY を用いて費用対効果を求める事で、生存期間、QOL、医療費を考慮した治療選択の評価を行うことができる。今後は、生存期間だけではなく、QALY を用いた研究に期待される。

文献

1) Gisselbrecht C, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012 ;30:4462-9. doi: 10.1200/jco.2012.41.9416.
2) Child JA, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2003 ;348:1875-83. doi: 10.1056/NEJMoa022340.
3) Dhakal B, et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA oncology. 2018;4:343-350. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4600.
4) Chihara D, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for elderly patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: a nationwide retrospective study. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2014;20:684-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.01.025.

5) Gohil SH, et al. Autologous stem cell transplantation outcomes in elderly patients with B cell Non-Hodgkin Lymphoma. British journal of haematology. 2015 Jun 26. doi: 10.1111/bjh.13561.
6) Sun L, et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Elderly Lymphoma Patients in Their 70s: Outcomes and Analysis. The oncologist. 2018 ;23:624-630. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0499.
7) Sharma M, et al. Older patients with myeloma derive similar benefit from autologous transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2014 ;20:1796-803. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.07.013.
8) Palumbo A, et al. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28:800-7. doi: 10.1200/jco.2009.22.7561.
9) Wildes TM, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplant in older adults with multiple myeloma. Bone marrow transplantation. 2015 ;50:1075-82. doi: 10.1038/bmt.2015.106.
10) Winn AN, et al. The real world effectiveness of hematopoietic transplant among elderly individuals with multiple myeloma. Journal of the National Cancer Institute. 2015 ;107. doi: 10.1093/jnci/djv139.
11) Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014 ;32:587-600. doi: 10.1200/jco.2013.48.7934.

Q3 （造血幹細胞移植において）高齢者の全身状態を評価する客観的指標はあるか?

A3

CCI (Charlson comorbidity index), HCT-CI (Hematopoietic cell transplantation - Comorbidity index), EBMT (The European Society for Blood and Marrow Transplantation) score, GA (Geriatric assesment), PAM (Pretransplantation assessment of mortality) score

【解説】

CCI・HCT-CI について

患者の全身状態・併存疾患を詳細に評価する指標として Charlson comorbidity index (CCI)が様々な領域で使用されているが [1]、CCI には造血幹細胞移植に関連のない項目が含まれていることなどから、造血幹細胞移植を受ける患者を対象に移植前の臓器障害を評価する方法として Hematopoietic cell transplantation - comorbidity index (HCT-CI)が 2005 年に発表された [2]。**表 1** に HCT-CI の項目およびスコアを提示する。HCT-CI は CCI と比較し、Non-relapse mortality (NRM)や Overall survival (OS)を正確に予測できるとされている。HCT-CI スコアを 0、1-2、≥3 とリスク分類すると NRM はそれぞれ 14%、21%、41%であり、OS は 71%、60%、34%であった。HCT-CI の臨床的有用性については、イタリアや米国における大規模な前向き試験で確認されている [3][4]。

EBMT スコアについて

The European Society for Blood and Marrow Transplantation(EBMT)スコアは移植後非再発死亡や再発リスク・生存を予測する指標として、おもに Chronic myeloid leukemia (CML)患者を中心に 3142 人のコホート集団における各移植前因子を解析して作成されたものである [5]。スコアは 5 つの因子から成っており、合計スコアは 0-7 点で表される [6](**表 2**)。合計 56505 人の大規模レジストリデータを用いた Validation study では同スコアを CML 以外の血液疾患に適用すると、EBMT スコア 0 の患者の 5 年 OS は 71%であるのに対し、スコア 6-7 では 24%と低く Transplant-related mortality は前者 15%に対し、後者は 47%であった [7]。

GA について

特に高齢患者を身体的・精神的・社会的といった側面から多次元的に評価する手法を Geriatric assessment (GA)と呼び、がん治療分野に広く適用されている [8]。GA における各ドメインとその代表的なツールを**表 3** に提示する [9]。 造血幹細胞移植領域においては、計 203 人(年齢中央値 58 歳 (50-73 歳))の血液疾患患者に対し同種移植が実施され、予後指標に GA ツールが用いられた [10]。多変量解析では Instrumental activities of daily living (IADL)、Slow gait、High HCT-CI、Low mental health、CRP 上昇が予後不良な OS と関

連する因子として抽出され、この中で IADL が最も正確に予後を予測する因子(Hazard ratio：HR = 2.28；p < 0.001)として同定された。一方で、計 126 人(年齢中央値 74 歳(60-90 歳))の新規 Acute myeloid leukemia(AML)患者に同種移植が実施され、上記と同様に OS における GA ツールの意義が調べられた[11]。多変量解析において年齢や細胞遺伝学的リスクで調整すると、唯一 Self-reported Cardiac history が OS に関係する予後予測因子として同定され(HR = 2.290)、残りの GA ツールは抽出されなかった。

PAM score について

Pretransplantation assessment of mortality(PAM) score は、1990 年から 2002 年の間に Fred Hutchinson Cancer Research Center(FHCRC)で実施された 2802 人の同種移植患者の向こう 2 年間における総死亡率を予測するモデルとして作成されたものである。
Validation コホート集団（1401 人)はさらに 1998 年 1 月以前に移植が行われた 853 人の患者(Early validation cohort)と、それ以降に実施された 548 人(Late validation cohort)に分けられている。多変量解析により同種移植の予後に影響する 8 つの因子が同定され、合計 50 ポイントにおよぶスコア表が作成された[12] (**表 4**)。同スコアに従い 4 つのリスクカテゴリー(9-16, 17-23, 24-30, 31-44)に分類すると、2 年総死亡率は Early validation cohort で 16, 35, 66, 81%、Late validation cohort で 8, 38, 58, 82%であった。その後、九州大学を中心としたグループが PAM スコアに若干の修正を加え 276 人の同種移植患者に対し解析を行い、2 年 OS はそれぞれ 100, 80.2, 49.4, 13.9%で、日本人においても移植前の全身状態を有効に評価しうるスコアであると報告された[13]。

[コメント]

HCT-CI は患者年齢や背景疾患、Human leukocyte antigen (HLA)の適合度など移植において重要な項目が含まれておらず、また高齢者においては年齢が高いことで併存疾患の影響を強く受ける可能性があるため HCT-CI のみでの全身状態評価は難しいと思われる。
HCT-CI に関しては他の因子(Karnofsky performance status[14]や EBMT score[15])と組み合わせたリスク分類も行われている。
EBMT スコアはシンプルなスコアリングシステムで、構成される 5 つの因子は、移植医にとって馴染みやすいが、各因子のカットオフ値設定が恣意的で、特に年齢 40 歳以上という設定は高齢者リスク評価においては不十分であり、またスコアの移植時病期設定が抽象的である。その点では、Dana Farber Cancer Institute と FHCRC による Disease risk index (DRI)[16]は移植前病期リスクを詳細に評価している。
GA は同種造血幹細胞移植を受ける高齢患者において長期生存に影響を与える「健康全般」を評価するツールとして重要だが、高齢移植患者に対し GA を適応していくためには十分な validation study が必要であることや、その患者評価にはかなりの時間を要すことなどから、患者および医療スタッフ双方に使い勝手のよい全身評価ツールが必要である。最近、

高齢者に対する移植前評価として「Disability」や「Comorbidity」にも該当しない「Frailty」という概念が提唱されているが[17]、こちらも移植領域において validation が十分になされておらず標準化は現時点で難しい。
PAM スコアは患者個々の併存症だけでなく、疾患リスクや移植に特異的な項目も含まれていることなどから、移植後の死亡リスクを総合的にアセスメントできる指標である。ただ、同 Score の Development cohort において 61 歳以上が占める割合はたった 4%で、高齢者の移植前評価のモデルとしては十分ではない。また疾患の 75%が CML, AML, Myelodysplastic syndrome であることや、因子として「前処置強度」が予後に与える影響は少ないといった他の問題点も有している。

[まとめ/今後]

米国の Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) の解析では 2016 年度に実施された同種移植・自家移植における 60 歳以上の高齢者が占める割合はそれぞれ 30%, 50%に到達している[18]。上記のように、移植前高齢患者の全身状態・併存疾患を詳細に評価するための指標として様々な因子が存在する。HCT-CI は患者の全身状態だけを表す指標であるのに対し、EBMT スコアや PAM スコアは患者年齢、背景疾患状況、移植に特化した内容を含む指標である。ただ、いずれの指標においても高齢患者は年齢による併存疾患への負の影響は大きく、また EBMT、PAM スコアでは病状が進行しているほど HLA による影響は小さくなるといった交互作用が存在する。さらには各スコアを作成する際の患者集団における高齢患者の占める割合が少ないことなど、高齢患者を評価する指標としては不十分である。一方、GA は高齢患者を多角的に評価しうるツールであるが、移植患者へ適応させるだけの十分な妥当性はない。このように高齢移植患者を評価する各モデルは、それぞれの欠点を有しており、理想的な予後予測モデルを作成することは困難と思われる。

表 1 HCT-CI

依存症	定義	HCT-CI スコア
不整脈	治療を有する不整脈の既往	1
心臓	冠動脈疾患・うっ血性心不全・心筋梗塞・EF≤50%	1
炎症性腸疾患	治療を有するクローン病・潰瘍性大腸炎の既往	1
糖尿病	インスリン・経口血糖降下薬による持続的な治療を必要とする糖尿病	1
脳血管障害	TIA(一過性脳虚血発作)を含む脳卒中	1
精神疾患	持続的な治療を必要とするうつ病・不安障害などの精神障害	1
軽度肝障害	慢性肝炎、ビリルビン 1-1.5×ULN、AST・ALT 1-2.5×ULN	1
肥満	BMI>35kg/m^2 (19 歳以上)	1
感染症	移植 day0 以降も継続して治療を必要とする感染症	1
リウマチ疾患	治療を必要とする膠原病と診断された既往	2
消化管潰瘍	内視鏡あるいは画像検査で診断された消化性潰瘍の既往	2
中等度・重度腎障害	クレアチニン>2 mg/dl、透析中、腎移植後	2
中等度肺障害	DLco (Dinakara の式*) and/or %$FEV_{1.0}$ が 66-80%、軽度の労作で呼吸困難	2
悪性腫瘍の既往	治療を必要とする悪性腫瘍の既往(非メラノーマ性皮膚癌を除く)	3
心臓弁膜症	中等度以上の弁膜症、人工弁、症候性の僧帽弁逸脱症	3
重度肺障害	DLco (*) and/or %$FEV_{1.0}$ が 66%以下、安静時呼吸困難、酸素を要する	3
中等度・重度肝障害	肝硬変、ビリルビン>1.5×ULN、AST・ALT>2.5×ULN	3

表 2 EBMT スコア

危険因子	サブグループ	EBMT スコア
患者年齢	>20 歳	0
	20-40 歳	1
	>40 歳	2
病期	病初期	0
	中期	1
	進行期	2
診断から移植までの期間 (月)	<12 ヶ月	0
	>12 ヶ月	1
ドナータイプ	HLA 同胞	0
	非血縁ドナーおよびその他	1
性別	下記以外の患者	0
	女性ドナー、男性患者	1

表 3 GA の各ドメインと代表的なツール

ドメイン	代表的なツール
社会支援	MOS Social Support Survey
依存症	CCI, HCT-CI
身体機能	Activities of daily living (ADL), Instrumental activities of daily living (IADL), ECOG-PS
認知機能	Mini Mental State Examination (MMSE), Clock-drawing test
気分	Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
栄養	Body-mass index (BMI), Weight loss, Mini Nutritional Assessment (MNA)
疲労	Mobility-Tiredness (MOB-T)
薬剤	Beers Criteria
老年症候群	Dementia, Delirium

表 4 PAM スコア

文献

因子	サブグループ	PAM スコア
患者年齢	<20	1
	20-30	1
	30-40	1
	40-50	1
	50-60	3
	>60	5
ドナータイプ	HLA 同胞	1
	非血縁	3
	ミスマッチ血縁	4
Disease risk	低リスク	1
	中間リスク	8
	高リスク	12
前処置	骨髄非破壊的	1
	非 TBI レジメン	4
	TBI レジメン(≤12Gy)	8
	TBI レジメン(>12Gy)	9
血清クレアチニン	≤1.2 mg/dL	1
	>1.2 mg/dL	8
血清 ALT	≤49 U/L	1
	>49 U/L	2
%$FEV_{1.0}$	>80%	1
	70-80%	3
	<70%	6
DLco	>80%	1
	70-80%	1
	<70%	4

1) Charlson ME, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-383.
2) Sorror ML, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005;106:2912-2919.
3) Sorror ML, et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:1479-1487.
4) Raimondi R, et al. Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study. Blood. 2012;120:1327-1333.
5) Gratwohl A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lancet. 1998;352:1087-1092.
6) Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012;47:749-756.
7) Gratwohl A, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Leukemia Net. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. Cancer. 2009;115:4715-4726.
8) Extermann M, et al. Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Crit Rev Oncol Hematol. 2005;55:241-252.
9) Wildiers H, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol. 2014;32:2595-2603.
10) Muffly LS, et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. Haematologica. 2014;99:1373-1379.
11) Ellen K. Ritchie, et al. Comprehensive Geriatric Assessment Does Not Predict Overall Survival in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). Blood.2014;124:3689.
12) Parimon T, et al. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Ann Intern Med. 2006;144:407-414.
13) Mori Y, et al. Validation of pretransplantation assessment of mortality risk score in the outcome of hematopoietic SCT in non-Caucasians. Bone Marrow Transplant. 2012;47:1075-1081.

14) Sorror M, et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. Cancer. 2008;112:1992-2001.
15) ElSawy M, et al. "To combine or not to combine": optimizing risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:1455-1456.
16) Armand P, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2012;120:905-913.
17) Hegde A, Murthy HS. Frailty: the missing piece of the pre- hematopoietic cell transplantation assessment? Bone Marrow Transplant. 2018;53:3-10
18) D'Souza A, Fretham C. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2017. Available at: http://www.cibmtr.org