2024 年 2 月 14 日

第 4 章　エビデンスが十分でない重要な臨床課題の検討

【はじめに】

１．背景

高齢がん患者に対して根治的な治療を実施しその意義を評価する場合、対照群として根治治療をしない経過観察群あるいは代替治療群を設定したランダム化比較試験（RCT）が最も望ましい。しかし、確立した代替治療が存在することは少なく、またがん治療をしない選択肢を設定してのランダム化比較試験は倫理的に困難な場合が多い。

したがって、 高齢者のがん診療において多くの臨床的な課題があげられているが、質の高い研究は少なく、診療の参考になるのは、高齢者を含む RCT の成績のうち高齢者のみを抽出してサブグループ解析したものとなる。また、個々の症例の RCT が困難なものは、病棟単位あるいは施設ごとに介入、非介入を割り付けるクラスターランダム化試験が行われる場合もある。しかし、多くの情報は、後ろ向きあるいは前向きの観察研究の解析が中心であり、検討された症例数も限定的なことが多い。その中から良くデザインされた観察研究を選定し検討することになる。

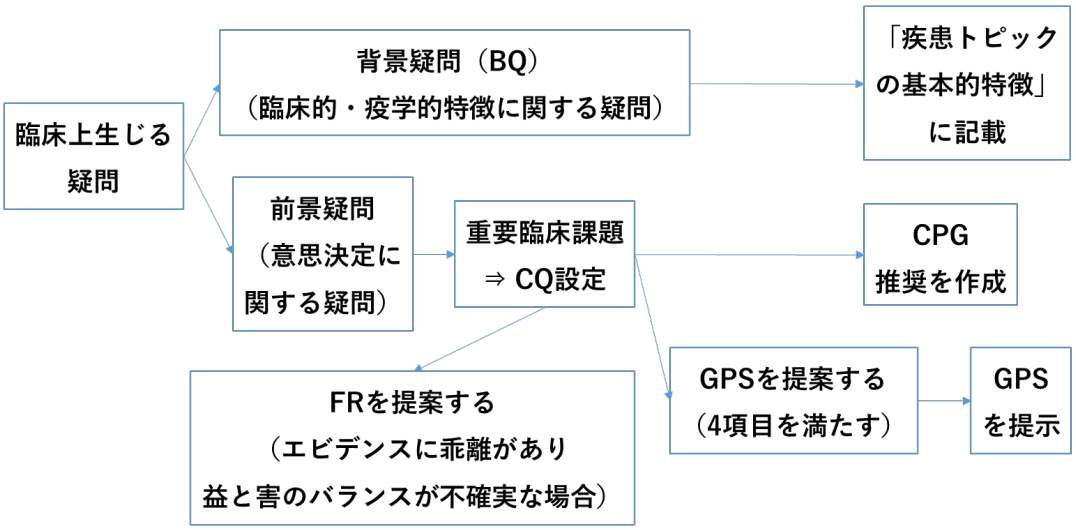
こういった現状の中で、前研究班「高齢者がん診療指針策定に必要な基盤整備に関する研究」で高齢者のがん診療ガイドライン策定を目指し、日本図書館協会による系統的文献検索を行い、さらにハンドサーチを実施して検討したが、ガイドラインとして発出するにはエビデンスが少ないと判断した経緯があった。その際、その現状を「高齢者がん医療 Q&A」[1] ならびに「プレフレイル高齢大腸がん患者のための臨床的提言」[2] としてまとめた。その後、前班で臨床課題として取り上げたいくつかの CQ に応える RCT が発表されその結果を検討し、第 3 章でガイドラインとして提示できた。

２． エビデンスが十分でない重要な臨床課題

この領域に関しては、エビデンスの少ない状況は続いており、高齢がん患者を前にして担当医を悩ます課題は山積している。そのなかで医療の現場でしばしば遭遇する重要な課題を再度とりあげ、**系統的文献検索（PubMed）あるいはハンドサーチを行い、高齢がん患者の治療方針を検討するにあたって参考になるものに解説を加えて提案する。**

Background question（BQ）、Future research question(FRQ), Good practice statement(GPS)について、以下、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020、ver3［3］を参考に記載する（図１）。

図１ Background questionと回答, Future research, Good practice statementの提案



BQ: background question, CQ: clinical question, CPG: clinical practice guideline
FR: future research, GPS: good practice statement

１）Good Practice Statement, GPS

定義は「診療上の重要度の高い医療行為について、新たにシステマティックレビューを行わなくとも、明確な理論的根拠や大きな正味の益があるとガイドライン作成グループが判断した医療行為を提示するもの」である。

・重要臨床課題を基にして作成したCQに対する回答をGPSとして提示するかどうかは慎重に判断する必要あり、下記１）に示した4項目を全て満たす場合にのみGPSを用いるべきとされる。GPSの多用・誤用の懸念が示されており、その適用には細心の注意が必要である。

図１.

（１）CQに対する回答をGPSとして提示するかどうか検討するための要件

どのような回答にもあてはまる要件（i）提示が明確であり、実行可能である。

＜GPSに特有の要件＞

(ii) 実臨床の場において真に必要なメッセージとなる

(iii) 関連するすべてのアウトカムと起こりうる結果を考慮した上で、GPSを導入することが広範な有益性をもたらす

(iv) エビデンスを収集して要約するのはガイドラインパネルの限られた時間と労力の無駄遣いである（機会損失が大きい）

(v) 間接的証拠を結びつける十分に裏付けされた明白な理論的根拠がある

(ii)～(v)の全てに当てはまる回答が GPS になり得る。

２）Future Research Question、FRQ

（１）Future researchが推奨される場面

エビデンスに乖離があり、それによって、介入による益と害のバランスがかなり不確実になってしまうほどであるとき、そのような知識の乖離は記述されなければならず、その乖離を記述（検討）するための臨床質問と記載方法についても、提案されるべきである。

具体的にFuture research が推奨される場面としては、今回の診療ガイドライン作成において、重要と考えられた臨床課題に対してシステマティックレビューを行ったが、適切な論文が検索されなかった場合、または検索されたすべての論文の質が高くなかった場合である（systematic reviewは 任意、推奨不要）。

今回提示されたFuture researchは、臨床研究として推進され、次回改訂時には、エビデンスとして活用されることが期待される

（２）ガイドライン作成グループは、下記 ①～④について、可能な限り詳細に提示する［4］。

① Future research が推奨される臨床疑問（Future Research Question）を記載し
② 今回行われたシステマティックレビューの方法と結果を示し
③ なぜ必要か（背景）
④ 今後どのような研究が必要か（可能な研究計画の概略）

３）背景疑問　Background question, BQ

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル［3］によれば、背景疑問とは「疾患の罹患率、症状、発症経過など、疾患トピックの背景となるような状態に関する疑問のこと」と記載されている。

高齢のがん患者の診療においてもっとも重要なことの一つは、生活基盤の確立である。すなわち脆弱度に応じた支援・介護が必要で、公的には介護保険制度のもとで実践される。すでに一般的なことは第一章で述べているが、健康保険制度との併用については医療者の認知度は高くなく［5］、治療を安全で効果的に実施するためには、介護を広い意味で診療の一環として取り扱い、背景疑問としてあげて解説を加えて周知に努めることにした。

３．重要な臨床的課題

５つの診療上重要な課題が運営委員会でとりあげられた。５）を除きそれぞれの課題に対し運営委員１～2 名が担当し、課題に関連した専門家の支援を受け、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル[3]に準じて図１のアルゴリズムにのっとり課題を検討し、回答と解説を加えて運営委員会に提出した。同委員会で議論のうえ最終的に BQ、FRQ、GPS いずれかのカテゴリーに分け、回答を調整し最終案とした。最終案は、高齢者がん診療ガイドライン作成委員ならびに高齢者がん医療協議会委員の査読を受け、修正後公表することとした。ま

た、作成過程で BQ、FRQ、GPS いずれにも該当し難いと判断されたものは課題名を調整し総説として掲載することにした。5）の口腔領域は、高齢者がん医療協議会委員で、日本口腔腫瘍学会「高齢口腔がん治療指針」の作成委員である上田倫弘委員に作成を依頼した。

1）高齢がん患者に根治治療は推奨されるか？

外科治療　　田中千恵、井上大輔

放射線治療　室伏景子

薬物療法（免疫療法を含む）　二宮貴一朗

2）GA/CGA は外科治療に有用か？：　井上大輔

GA/CGA は放射線治療に有用か？：　室伏景子

3）高齢がん患者の薬物療法に際し、加齢に伴う生理学的変化を考慮した抗がん薬の投与量の調節：　今村知世

4）介護保険と医療保険の同時利用は可能か？

高齢がん患者のがん治療にあたり介護保険制度下、介護サービスは推奨されるか？

綿貫成明

5）高齢患者のがん治療にあたって歯科口腔のケアは推奨されるか？

上田倫弘　北海道がんセンター　口腔腫瘍外科（高齢者がん医療協議会委員）

4．公表

完成した BQ、FRQ、GPS あるいは総説から順次「高齢者がん診療ガイドライン」ホームページに掲載する。エビデンスの少ない領域だけに種々の意見・コメントを受け付ける。(e-mail：ikoma@chotsg.com)

5．臨床研究によるエビデンスの創出

今後 FR、GPS は、質の高い臨床研究を実施することによりエビデンスを創出し、ガイドラインとして発出できるようにしていくことが求められる。

文献

1. 田村和夫、唐澤久美子、山本寛、他：「プレフレイル高齢大腸がん患者のための臨床的提言」総論・高齢者機能評価に関する提言 Part1.　日本大腸肛門病会誌. 2021; 74: 269-275.
2. 厚生労働省科学研究 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班：高齢者がん医療 Q&A 総論.
（http://www.chotsg.com/jogo/）2020 年
3. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会編：Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3 .0、2021 年. https://minds.jcqhc.or.jp/s/manual_2020_3_0

4. National Institute for Health and Care Excellence: NICE, Research Recommendations Process and Methods Guide, 2015. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310373/
5. Yoshida Y, Tamura K; Geriatric Oncology Guideline-establishing Study Group. Implementation of geriatric assessment and long-term care insurance system by medical professionals in cancer treatment: a nationwide survey in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2022; 52: 449-455.

【高齢がん患者における高齢者機能評価（GA）および高齢者総合的機能評価（CGA）～手術治療】

第 3 章では、がん薬物療法を高齢がん患者に対して適切に実施するための指針(CPG)として、高齢者機能評価を行うことを弱く推奨する提案を行った。本章では、外科治療に関する高齢者機能評価のシステマティックレビューに基づき、現状と課題について検討する。エビデンスが十分でないことから、今後の研究の方向性を示す Future Research Question としてまとめた。

文献検索と採択

検索データベース：PUBMED

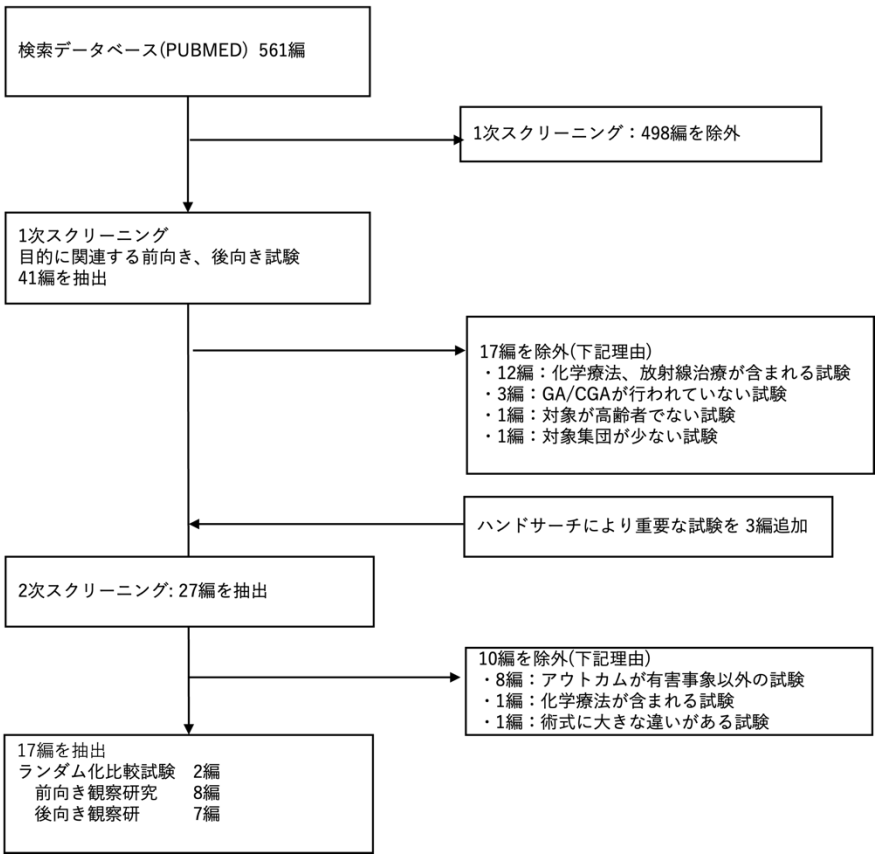
検索式（検索日：2021 年 8 月 9 日）

#1	"Neoplasms/diagnosis"[Majr]
#2	"Vulnerable Populations"[Mesh] OR "Aged"[Mesh]
#3	"Geriatric Assessment"[Mesh]
#4	#1 AND #2 AND #3
#5	(neoplasm*[TI] OR cancer*[TI] OR tumo*[TI] OR carcinoma*[TI]) AND (Assessment*[TI] OR Evaluation[TI]) AND (vulnerable[TI] OR aged[TI] OR elderly[TI] OR old[TI] OR geriatric*[TI])
#6	#4 OR #5
#7	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#8	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])
#9	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])
#11	#8 OR #9 OR #10
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))

#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))
#14	(#12 OR #13) NOT #11
#15	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))
#16	#15 NOT (#11 OR #14)

採択方法（文献検索フローチャート）

- 文献はランダム化比較試験を中心に臨床研究を抽出した。
- 重要な論文や学会報告については、ハンドサーチで採用した。
- 観察研究においては、多変量解析による交絡因子の調整が行われていることを採用基準とした。
- アウトカムとして、術後死亡率、生存効果、在院日数、自宅退院率、後療法実施率などを検討した試験がわずかに存在したが、これらはデータの信頼性が乏しいため不採用とし、術後合併症をアウトカムとした試験を抽出した。



FRQ
高齢がん患者に対する外科治療の際に、高齢者機能評価（GA/CGA）を行うことは有用か？
ステートメント
外科治療前の GA/CGA は術後合併症を予測することが可能であり、術前に GA/CGA を行うことは意義がある。 ただし、外科治療前に GA/CGA を実施することによる術後予後の改善効果は十分に示されていない。（Future Research Question）

本 CQ における PICO

Patient：　高齢がん患者
Intervention/Exposure：　外科治療の際に GA/CGA を実施(結果に基づく介入を含む)＊
Control：　外科治療の際に通常実施する評価、支持療法
Outcome：　術後合併症

＊GA/CGA 結果に基づく介入とは、各 GA ドメインの異常に対して何らかの医学的介入を行うものである。以下にその一例を示すが、現時点で確立した介入方法はない。

例）治療強度の変更、併存疾患の専門的管理、理学療法(プレハビリテーション・リハビリテーション)、栄養指導、薬剤管理、せん妄予防、心理カウンセリング、退院支援など

定性的システマティックレビュー

系統的文献検索において、高齢がん患者に対する外科手術前の GA/CGA と術後合併症との関連を検証した臨床試験は、ランダム化比較試験 2 編と前向き観察研究 8 編、後向き観察研究 7 編の計 17 編存在した。

(1) 後向き観察研究（表 1）

術前 GA/CGA と術後合併症の予測に関する後向き観察研究は 7 編あり、うち 6 編において GA/CGA の有用性が示されている。

70 歳以上の固形がん手術患者 462 例に対して、機能状態、気分、認知、移動能力を評価する VESPA (Vulnerable Elders Surgical Pathways and Outcomes Assessment) を用いた術前 GA と術後合併症の関連を検討した研究では、VESPA スコアの異常は術後合併症のリスク因子であり、VESPA スコアが 1 点増加する毎に老年合併症（せん妄、褥瘡、転倒、低栄養）と手術合併症のリスクが増加していた(OR 1.3 [95%CI: 1.2-1.4]、OR 1.2 [95%CI: 1.1-1.2]) [1]。

70 歳以上の大腸がん手術患者 310 例を対象に、事前に規定された frailty の基準を満たし、GA に基づく介入を行った群(n=203)と通常ケアを行った群(n=103)の術後合併症を比較し

た症例対照研究では、介入群では通常ケア群と比較して IADL の異常、認知症、心不全など併存疾患の有病率が有意に高く、合併症発生率は多かったものの(75.9% vs 56.1%, p<0.001)、術後せん妄とその他老年症候群の発生率は低下していた(11.3% vs 29.2%, p< 0.001、10.3% vs 26.2%, p< 0.001) [2]。

75 歳以上の食道がん手術患者 91 例を対象に、術前 GA と術後せん妄の関連を検討した研究では、MMSE(Mini Mental State Examination)と GDS15(Geriatric Depression Score)が独立した術後せん妄の予測因子であった(OR 1.4 [95%CI: 1.2-1.6],p<0.0001、OR 1.3 [95%CI: 1.1-1.6], p=0.004) [3]。

75 歳以上の大腸がん手術患者 156 例を対象に、術前 GA と術後 30 日以内の合併症の予測能を検討した研究では、GA ツールとして MMSE の異常が術後の全合併症とせん妄の独立した予測因子であった(OR 3.882 [95%CI: 1.649-9.872],p=0.002、OR 2.565 [95%CI: 1.082-6.213],p<0.0001) [4]。

70 歳以上の肝細胞がんに対して肝切除が行われた 71 例を対象に、術前 GA と術後合併症の危険因子を検討した研究では、G8 の異常（G8 スコア<14）が術後 30 日以内の合併症の独立した危険因子であった(OR 24.4 [95%CI: 1.66–157.08], p= 0.0198) [5] 。

75 歳以上の固形がん手術患者 416 例を対象に術前 GA と術後せん妄の関連を検討した研究では、CCI(Charlson Comorbidity Index)スコア>3（OR 1.821 [95%CI: 1.054-3.145], p=0.032）、IADL 異常（OR 2.074 [95%CI: 1.181-3.645],p=0.011）、転倒歴あり（OR 1.760 [95%CI: 0.985-3.146],p=0.056）が独立した術後せん妄リスク因子であった[6]。

一方で、70 歳以上の婦人科がん手術患者 60 例を対象に術前 CGA（ADL、IADL、CCI、MMSE、GDS、MNA、ポリファーマシー）と術後 30 日以内の合併症との関連を検討した研究では、高度侵襲の術式、PS>1 であることが複数合併症の独立した予測因子であり、CGA の各ドメインは独立した予測因子とはならなかった[7]。

表 1　後向き観察研究

文献	Cohort	Patient	GA/CGA	Outcome
Pollock Y J Geriatr Oncol. 2020	n=462	70歳以上 固形がん	VESPA(ADL, IADL, CCI, TUG, Mini-cog, PHQ-2)	VESPAスコアが1点増加毎にリスク増加 術後30日以内合併症: OR 1.2 (1.1-1.2) 老年合併症(せん妄, 褥瘡, 転倒, 栄養失調) OR1.3 (1.2-1.4)
Tarazona- Santabalbina FJ J Geriatr Oncol. 2019	n=310 症例対 照研究	70歳以上 大腸がん GA介入(n=203) 通常ケア(n=107)	ASA-PS, CCI, 内服, せん妄, 認知機能, 栄養	GA介入群 vs 通常ケア群 術後せん妄: 11.3%vs 29.2%, p< 0.001 老年合併症: 10.3%vs 26.2%, p< 0.001 重篤な合併症: 75.9% vs 56.1% p<0 .001
Yamamoto M World J Surg. 2016	n=91	75歳以上 食道がん	Barthel Index, IADL, MMSE, GDS15	術後せん妄 MMSE異常 : OR 1.4 (1.2-1.6) GDS15異常: OR 1.3 (1.1-1.6)
Mokutani Y Dig Surg. 2016	n=156	75歳以上 大腸がん	Barthel Index, IADL, MMSE, GDS	術後合併症 MMSE異常: OR 2.368 (1.037-5.574) 術後せん妄 MMSE異常: OR 2.565 (1.082-6.213)
Kaibori M Langenbecks Arch Surg. 2016	n=71	70歳以上 肝細胞がん	G8, VES-13 GDS, CCI, MMSE, MNA	術後合併症 G8 < 14: OR 24.4 (1.66-157.08)
Korc-Grodzicki B Ann Surg. 2015	n=416	75歳以上 固形がん	ADL, IADL, Mini-cog, CDT,内服, 転倒, 栄養	術後せん妄 CCIスコア>3: OR 1.821(1.054-3.145), p=0.032 ADL異常: OR 2.074(1.181-3.645),p=0.011 転倒あり: OR 1.760(0.985-3.146),p=0.056
Suh DH J Geriatr Oncol. 2014	n=60	70歳以上 婦人科がん	ADL, IADL, PS, CCI, MMSE, ASA, GDS, MNA, BFI, OARS, polypharmacy	術後30日以内合併症 PS>1、高侵襲術式が予測因子

(2) 前向き観察研究（表 2）

術前 GA/CGA と術後合併症の予測に関する前向き観察研究は 8 編あり、うち 7 編において GA/CGA の有用性が示されている。

65 歳以上の大腸がん手術患者 500 例を対象に、G8 や KCL(Kihon check list)を使用した術前 GA と術後 30 日以内の Grade2 以上の合併症の予測能を検討した研究では、KCL 異常が全合併症発生の独立した予測因子であり(HR 1.88 [95%CI: 1.16-3.04])、特に心肺イベントの発生と関連していた[8]。

75 歳以上の消化器系がん手術患者 517 例を対象に、術前 CGA と術後せん妄の関連を検討した研究では、CGA として ADL（Barthel Index、HR 1.20[95%CI: 1.03-1.44]),IADL(HR 1.46[95%CI: 1.22-1.77])、MMSE(HR 1.29[95%CI: 1.21-1.39])、GDS(HR 0.88[95%CI: 0.82-0.94])のスコアがそれぞれ、術後せん妄発症の独立したリスク因子として抽出された[9]。

70 歳以上の腹部固形がん手術患者 165 例を対象に、術前 CGA、SAS(Surgical Apgar Score)と術後合併症の関連を検討した研究では、CGA(OR 6.2 [95%CI: 2.9-13.4])、SAS(OR 12.5 [95%CI:2.8-45])の異常はそれぞれ術後 30 日以内合併症の独立した予測因子であった。また、CGA の異常は術後 1 年以内の死亡の独立した危険因子であった[10]。

65 歳以上の消化器系がん手術患者 75 例を対象に、術前に行う GA のドメイン数と術後 30 日以内の合併症予測を評価した研究では、ADL/IADL+GDS+BOMC(Blessed Orientation-Memory-Concentration)/CDT(Clock Drawing Test)の基本的な GA セットに加え、MNA(Mini Nutritional Assessment)、TUG（Timed Up and Go）、CCI、ポリファーマシー(4 or 5 剤以上)、SSS(Social Supportive Scale)のドメイン異常が増える毎に術後合併症が増加することが示された[11]。

75 歳以上の大腸がん手術患者 83 例を対象に、Fried の Frailty criteria [12]を用いた術前 GA と術後 30 日以内の Grade2 以上の合併症の予測能を検討した研究では、frail(術前 GA が異常)であることは術後合併症の独立した予測因子であった(OR 4.083 [95%CI:1.433–11.638]) [13]。

70 歳以上の大腸がん手術患者 178 例を対象に、術前 CGA により患者状態を fit, intermediate, frail に分類し、術後 30 日以内の Grade2 以上の合併症の予測能を検討した研究において、術後合併症発生率はそれぞれ 33%、36%、62%と frail 群で有意に増加していた(p=0.002)。frail であることは Grade2 以上の合併症の独立した予測因子であった(OR 3.13 [95%CI:1.65–5.92]) [14]。

70 歳以上の固形がん手術患者 460 例（乳がん 216 例、消化器がん 146 例、泌尿器がん 71 例、その他 27 例）を対象に、術前 CGA と術後転帰を検討した研究では、CGA のうち BFI (Brief Fatigue Inventory)の異常(RR 1.46 [95%CI: 1.18-2.13])、IADL の異常(RR 1.36

[95%CI: 1.04-2.05])が術後 30 日以内合併症の独立した予測因子であった。また ADL、IADL、PS の悪化は、入院期間の延長とも関連していた[15]。
一方で、70 歳以上の大腸がん手術患者 190 例を対象に GA と術後 30 日以内の Grade2 以上の合併症の予測能を検討した研究では、80 歳以上であることと開腹手術であることが独立した予測因子であり、G8 や fTRST（flemish version of Triage Risk Screening Tool）のスクリーニング異常は独立した予測因子とはならなかった[16]。

表 2　前向き観察研究

文献	Cohort	Patient	GA/CGA	Outcome
Tamura K World J Surg. 2021	多施設 n=500	65歳以上 大腸がん	G8, KCL	全合併症（C-D分類） KCL ＞ 8 ： HR 1.88(1.16-3.04) 特に心肺イベントと関連 p=0.002
Maekawa Y Geriatr Gerontol Int. 2016	単施設 n=517	75歳以上 消化管がん	MMSE, GDS15, Vitality index, Barthel index, IADL, PS	術後せん妄 Barthel Index異常: HR 1.20 (1.03-1.44) IADL異常: HR 1.46 (1.22-1.77) MMSE異常: HR 1.29 (1.21-1.39) GDS異常: HR 0.88 (0.82-0.94)
Kenig J J Geriatr Oncol. 2018	単施設 n=165	70歳以上 腹部固形がん	ADL, IADL, BOMC, CDT, CCI, GDS, TUG, MNA, MOS-SSS, Polypharmacy>7, SAS	術後30日以内合併症(C-D分類 grade≧2) frail: OR 6.2 (2.9-13.4) SAS : OR 14.9 (5.9-38.0)
Fagard K J Geriatr Oncol. 2017	多施設 n=190	70歳以上 大腸がん	G8, fTRST ADL, IADL, CCI, GDS, MNA, MMSE, 転倒, Polypharmacy>5	術後30日以内合併症(C-D分類 grade≧2) 年齢、外科的アプローチ法（開腹or腹腔鏡）が予測因子
Kenig J J Geriatr Oncol. 2015	単施設 n=75	65歳以上 消化管がん	Basic set(ADL/IADL+GDS+BOMC/CDT) MNA, TUG, CIRS-G, MOS-SSS, Polypharmacy>5,	術後30日以内合併症（C-D分類） 全合併症: OR 2.7(1.4-5.3) G3以上合併症: OR 4.0(1.4-12.1)
Tan KY Am J Surg.2012	多施設 n=83	75歳以上 大腸がん	FriedのFrailty criteria 15-ft walk time , Grip strength, Physical activity , Weight loss, Exhaustion	術後合併症(C-D分類 grade≧2) frail: OR 4.08 (1.43-11.64)
Kristjansson SR Crit Rev Oncol Hematol. 2010	多施設 n=178	70歳以上 大腸がん	ADL, IADL, MMSE, MNA, CIRS, GDS, Polypharmacy	術後合併症(C-D分類) frail: OR 3.13 (1.65-5.92)
PACE Crit Rev Oncol Hematol. 2008	多施設 n=460	70歳以上 固形がん	PACE(PS, ASA, ADL, IADL, GDS, BFI, MMSE)	術後30日以内合併症 BFI mod/severe fatigue: RR 1.46(1.18-2.13) IADL : RR 1.36 (1.04-2.05)

(3)前向き比較試験(randomized clinical trial, RCT)　（表 3）
1 つ目の RCT は、65 歳以上の消化管がんに対して手術が計画された 137 例を対象に、周術期の老年医学的介入(併存疾患、薬物管理、栄養状態、精神的機能、社会支援、せん妄対策、退院支援など)を受ける群(n=69)と通常のケアを受ける群(n=68)を比較した第Ⅲ相試験である。対照群は、経過中に老年病専門医への紹介は行われず通常の治療が行われた。主要評価項目である術後在院日数は、7.23 日 vs 8.21 日(p=0.374)であり、両群間で有意差は認められなかった。プロトコールを完遂した症例に限った解析（PP 解析）では 5.90 日 vs 8.21 日(p=0.024)と介入群で術後在院日数の短縮が認められたが、介入群で 50%を超える逸脱が認められており解釈には注意が必要である。また、副次評価項目として、術後合併症発生率は 17.4% vs 20.6%(p=0.668)、90 日以内再入院率は 21.7% vs 25.0%(p=0.690)といずれも両群間で有意差は認められなかった[17]。
2 つ目の RCT は、事前に設定した frailty の基準(以下の 1 つ以上を満たす；VES-13>2、重症併存疾患(心不全、慢性閉塞性肺疾患、腎機能障害 GFR＜60/分/1.73 ㎡)、認知機能障害、低栄養状態(BMI<20、6 ヶ月以内に 5%以上の体重減少)、5 剤以上のポリファーマシー)を満たす 65 歳以上のフレイル大腸がんに対して手術が計画された 122 例を対象に、術前 GA 結果に基づく介入を行う群と、通常のケアを行う群を比較した第Ⅲ相試験である。

主要評価項目である Clavien-Dindo 分類 Grade 2-5、および副次評価項目である Grade 1-5 の術後合併症は、介入群でやや少ない傾向が認められるものの両群間で有意差は認められなかった(68% vs 75%,p=0.43、76% vs 87%,p=0.10)。多変量解析では GA 結果に基づく介入が Grade 1-5 の合併症を減少させる独立因子として抽出された（OR 0.33 [95%CI 0.11-0.95]）。なお、本試験はフレイル高齢がん患者が対象であり、1 つ目の RCT とは対象集団が異なることに留意する必要がある[18]。

以上、術前 GA/CGA 結果に基づく老年医学的介入と通常ケアを比較した 2 つの RCT では、術後合併症を含む短期予後の改善効果は示されなかったが、frail 大腸癌患者に対する GA 介入は術後合併症を減少させる可能性が示唆された。

表 3　前向き比較試験

文献	n	Patient	Intervention	Control	Outcome
Nipp RD. J Geriatr Oncol. 2022	137 Intervention: 69 Control: 68	65歳以上 消化器がん （胃/食道，大腸,肝胆膵）	老年病専門医への紹介及び介入 ・併存疾患　・薬剤管理 ・栄養管理　・精神、心理機能 ・症状緩和　・社会支援 ・せん妄予防　・退院支援　など	通常ケア	Primary: 術後在院日数 ITT:7.23日vs 8.21日, p=0.374 PP: 5.90日vs 8.21日, p=0.024 Secondary：術後合併症 ITT:17.4% vs 20.6%, p=0.668 PP: 6.7% vs 20.6%, p=0.137
Ommundsen N. Colorectal Dis. 2018	122 Intervention: 57 Control: 65	65歳以上 大腸がん GAでfrailtyあり	GA結果に基づく介入 ・栄養指導　・薬剤管理 ・せん妄予防　・理学療法 ・併存症に対する専門医紹介　など	通常ケア	Primary：G2-5術後合併症 68% vs 75% p=0.43 Secondary：G1-5術後合併症 76% vs 87% p=0.10 多変量解析 G1-5術後合併症：GA介入 OR 0.33 (0.11-0.95)

まとめ

これまで行われてきた多くの観察研究において、GA/CGA のツールや frailty の基準は異なるものの、術前に適切な評価を行うことは、がん種を問わず、せん妄を含む術後合併症の予測に有用であることが示唆された。また、個々の状態だけでなく術式による侵襲度の違いも合併症を予測する重要な因子であることが示唆された。

ただし、今回抽出された RCT では、GA/CGA の結果に基づく術前介入が通常のケアと比較して術後合併症を含む短期予後を改善させるという結果は十分に示されなかった。がん腫や症例数の限られた検討に留まっていることから、今後も検討すべき重要な課題である。

高齢がん患者のがん治療に求めるアウトカムは個人の状態・状況によって異なる可能性が高いが、一旦重篤な術後合併症が生じると、QOL が著しく低下し、健康寿命が短縮する危険性がある。GA/CGA を主体とした術前評価に基づき、外科治療がもたらす有害事象の予測をしたうえで、どのような介入を行うべきか、更なる検討が必要である。

採用文献で使用された GA/CGA ツール

GA/CGA スクリーニングツール	
G8	Geriatric 8
VES-13	Vulnerable Elders Survey-13
fTRST	flemish version of Triage Risk Screening Tool
VESPA	Vulnerable Elders Surgical Pathways and Outcomes Assessment
KCL	Kihon Check List
PACE	Programs of All-Inclusive Care for the Elderly
OARS methodology	Older Americans Resources and Services

GA/CGA ドメインツール		
身体機能	ADL	Activities of daily living
	IADL	Instrumental activities of daily living
	PS ECOG ASA	Performance Status Eastern Cooperative Oncology Group American Society of Anesthesiologists
	TUG	Timed Up-and-Go test
	VI	Vitality Index
	Barthel Index	
併存症	CCI	Charlson Comorbidity Index
	CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
薬剤	Polypharmacy	
栄養	MNA	Mini Nutritional Assessment
認知機能	Mini-Cog	Mini-Cognitive assessment instrument
	MMSE	Mini Mental State Examination
	CDT	Clock Drawing Test
	BOMC	Blessed Orientation-Memory-Concentration
気分	GDS	Geriatric Depression Score
	PHQ-2	Patient Health Questionnaire 2
	MMSE	Mini Mental State Examination
社会支援	MOS-SSS	Medical Outcomes Study – Social Supportive Survey

文献

1. Pollock Y, Chan CL, Hall K, et al. A novel geriatric assessment tool that predicts postoperative complications in older adults with cancer. J Geriatr Oncol. 2020; 11: 866-872.
2. Tarazona-Santabalbina FJ, Llabata-Broseta J, Belenguer-Varea Á, et al. A daily multidisciplinary assessment of older adults undergoing elective colorectal cancer surgery is associated with reduced delirium and geriatric syndromes. J Geriatr Oncol. 2019; 10: 298-303.
3. Yamamoto M, Yamasaki M, Sugimoto K, et al. Risk Evaluation of Postoperative Delirium Using Comprehensive Geriatric Assessment in Elderly Patients with Esophageal Cancer. World J Surg. 2016; 40: 2705-2712.
4. Mokutani Y, Mizushima T, Yamasaki M, et l. Prediction of Postoperative Complications Following Elective Surgery in Elderly Patients with Colorectal Cancer Using the Comprehensive Geriatric Assessment. Dig Surg. 2016; 33 : 470-477.
5. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, et al. Geriatric assessment as a predictor of postoperative complications in elderly patients with hepatocellular carcinoma. Langenbecks Arch Surg. 2016; 401: 205-214.
6. Korc-Grodzicki B, Sun SW, Zhou Q, et al. Geriatric Assessment as a Predictor of Delirium and Other Outcomes in Elderly Patients With Cancer. Ann Surg. 2015; 261: 1085-90.
7. Suh DH, Kim JW, Kim HS, et al. Pre- and intra-operative variables associated with surgical complications in elderly patients with gynecologic cancer: the clinical value of comprehensive geriatric assessment. J Geriatr Oncol. 2014; 5: 315-322.
8. Tamura K, Matsuda K, Fujita Y, et al. Optimal Assessment of Frailty Predicts Postoperative Complications in Older Patients with Colorectal Cancer Surgery. World J Surg. 2021; 45: 1202-1209.
9. Maekawa Y, Sugimoto K, Yamasaki M, et al. Comprehensive Geriatric Assessment is a useful predictive tool for postoperative delirium after gastrointestinal surgery in old-old adults. Geriatr Gerontol Int. 2016; 16: 1036-1042.
10. Kenig J, Mastalerz K, Mitus J, et al. The Surgical Apgar score combined with Comprehensive Geriatric Assessment improves short- but not long-term outcome prediction in older patients undergoing abdominal cancer surgery. J Geriatr Oncol. 2018; 9: 642-648.
11. Kenig J, Olszewska U, Zychiewicz B, et al. Cumulative deficit model of geriatric assessment to predict the postoperative outcomes of older patients with solid abdominal cancer. J Geriatr Oncol. 2015; 6:370-379.

12. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56: M146–M156.
13. Tan KY, Kawamura YJ, Tokomitsu A, et al. Assessment for frailty is useful for predicting morbidity in elderly patients undergoing colorectal cancer resection whose comorbidities are already optimized. Am J Surg. 2012; 204:139-143.
14. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, 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. 2010; 76: 208-217.
15. PACE participants; Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, 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.
16. Fagard K, Casaer J, Wolthuis A, et al. Value of geriatric screening and assessment in predicting postoperative complications in patients older than 70 years undergoing surgery for colorectal cancer. J Geriatr Oncol. 2017; 8: 320-327.
17. Nipp RD, Qian CL, Knight HP, et al. Effects of a perioperative geriatric intervention for older adults with Cancer: A randomized clinical trial. J Geriatr Oncol. 2022; 13: 410-415.
18. Ommundsen N, Wyller TB, Nesbakken A, et al. Preoperative geriatric assessment and tailored interventions in frail older patients with colorectal cancer: a randomized controlled trial. Colorectal Dis. 2018; 20: 16-25.

【高齢がん患者に根治治療は推奨されるか？】

外科治療　　田中千恵、井上大輔

文献検索と採択

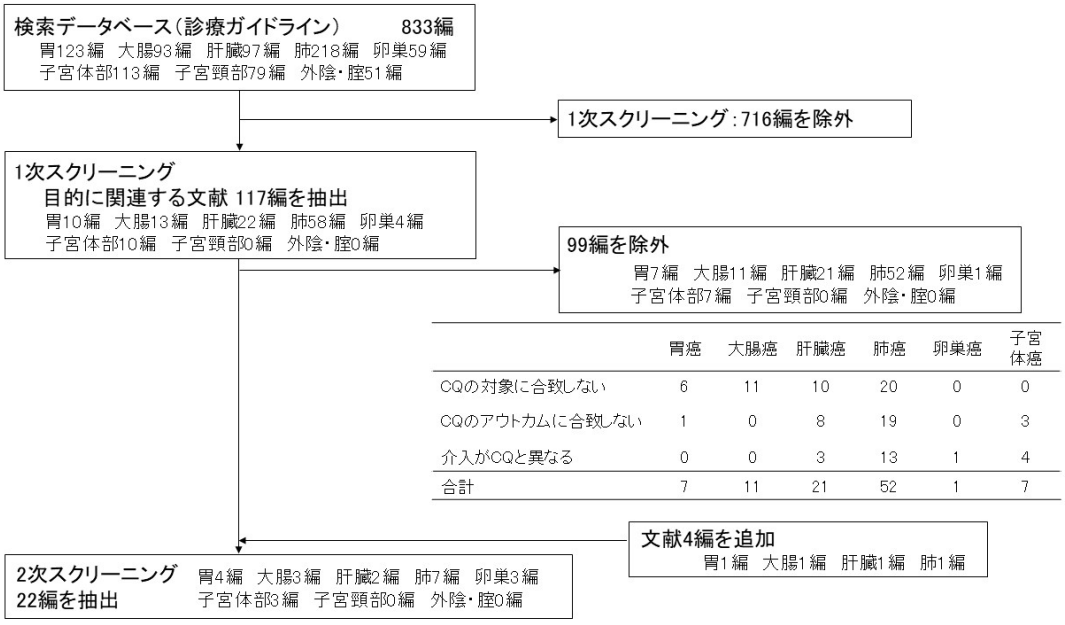
高齢がん患者に対する外科的治療の意義を検証するために、医学図書館協会のご協力の元に系統的文献検索を実施したところ、臨床研究の結果報告が 1 万編を超えて抽出された。ただし、各国の外科的治療における標準治療の内容や治療水準が異なっていることから、検索された臨床研究の結果のうちそのまま本邦の医療に外挿できるものは少なかった。そのため、今回の検討ではわが国の主要ながん診療ガイドライン（すなわち国内の標準治療を示す）から高齢がん患者に対する外科的治療について検討された文献を中心に抽出し、そこで得られたエビデンスをとりまとめて Good Practice Statement（GPS）を作成することとした。なお、罹患数の上位である胃がん、肺がん、大腸がん、子宮がんをはじめとした婦人科がん、肝がんの 5 つのがんに関連した診療ガイドラインについて検索を実施した。乳がんは、外科的治療の侵襲が他がん腫と比較し明らかに異なっている考えられたため、今回の検討から除外した。（乳癌診療ガイドライン 2018 年度版では、「手術に耐え得る健康状態であれば，高齢者の乳癌に対しても手術療法を行うことが標準治療である」、と示されている。）

検索ガイドライン：

- 日本胃癌学会編　胃癌治療ガイドライン 第 6 版 2021 年 7 月改訂
- 日本肺癌学会編　肺癌治療ガイドライン 2021 年版
- 大腸癌研究会編　大腸癌治療ガイドライン 2019 年版
- 日本婦人科腫瘍学会編　卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版
- 日本婦人科腫瘍学会編　子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版
- 日本婦人科腫瘍学会編　子宮頚癌 2017 年版
- 日本婦人科腫瘍学会編　外陰がん・膣がん治療ガイドライン 2015 年版
- 日本肝臓学会編　肝癌治療ガイドライン 2021 年版

採択方法（文献検索フローチャート）

- 文献は根治的手術治療に関する論文のうち、高齢がん患者に関して検討された文献を抽出し、エビデンス評価を実施した。
- 高齢がん患者に関する重要な論文や学会報告はハンドサーチで採用した。
- 後向き観察研究においては、年齢に影響を及ぼすと考えられる因子について多変量解析によって調整が行われていることを採用基準とした。



	胃癌	大腸癌	肝臓癌	肺癌	卵巣癌	子宮体癌
CQの対象に合致しない	6	11	10	20	0	0
CQのアウトカムに合致しない	1	0	8	19	0	3
介入がCQと異なる	0	0	3	13	1	4
合計	7	11	21	52	1	7

GPS
高齢がん患者に対して根治手術を行うことは勧められるか？
ステートメント
・高齢がん患者に対しても、非高齢がん患者と同様に根治手術を行うことが治療方針の基本となる。 ・ただし、非高齢がん患者と比べて ① 術後合併症や後遺症が多い傾向にある。 ② 術後死亡率への影響に関しては術式によっても異なり、一様に結論づけることはできない。 ③ 全生存期間が短い傾向にある。 ことから、高齢がん患者に対しては、術前機能と手術侵襲の程度を勘案した上で、その実施の可否を総合的に判断する必要がある。 なお、上記の複数の問題点を患者・家族と共有し、協働意思決定を行うことが望ましい。

CQ の設定と目的

真に見出すべき臨床疑問（CQ）は、高齢がん患者に対する根治的手術治療を介入（Exposure）として、対照（Control）となる経過観察もしくは代替治療と比較し益のアウトカム（生存効果など）が改善するか否か、である。しかし、同デザインのランダム化比較試験（RCT）は倫理的観点などから様々な配慮が必要であり、実際には症例集積が困難となる場合が多くその意義を正しく評価することができていない（Future research question）。また、高齢がん患者の ADL を含めた身体機能や併存症などは非高齢がん患者と比較しより多様であり、臨床試験として評価することが不適当な場合も多いことから、症例毎で個別に評価することが必要と考えられる。高齢がん患者に根治的手術治療を考慮する際には、その介入による影響（益のアウトカムおよび害のアウトカム）が非高齢がん患者と比較しどのように異なっているかを理解することが、患者と医療者との協働意思決定（Shared decision making）の上でも重要であると考え、下記の通り本 CQ における PECO を設定した。

本 CQ における PECO

Patient：　切除術により治癒が期待できるがん患者
Exposure：　根治的手術治療を受けた高齢がん患者
Control：　根治的手術治療を受けた非高齢がん患者
Outcome：　術後合併症・後遺症、術後死亡率、生存効果

エビデンス総合評価（定性的システマティックレビュー）

主ながん診療ガイドラインの文献検索において、CQ に該当する文献を評価し、23 編を採用した。上記の PECO に基づき、主に観察研究もしくは介入研究の年齢サブグループ解析を採用した。

高齢がん患者に対して根治手術という介入を行うことで、非高齢がん患者と比較し下記のアウトカムの違いが示されている。

① 術後合併症や後遺症が多い傾向にある（エビデンスの強さ：C）。
② 術後死亡率に関しては示す根拠が十分ではない（エビデンスの強さ：D）。
③ 全生存期間が短い傾向にある（エビデンスの強さ：C）。

これらのアウトカムを踏まえ、本ガイドライン委員会では高齢がん患者に対する外科治療のステートメント（Good Practice Statement；GPS）として下記を提言する。

「高齢がん患者に根治手術を行う場合には、高齢者では術後合併症・後遺症が多い傾向にあり、高齢者に期待される生存効果は非高齢者と比較し短い可能性があること、などを踏まえてその実施の可否を総合的に検討すべきである」

エビデンス評価の詳細

第 23 回完全生命表（令和 2 年：厚生労働省）によると、80 歳時の平均余命は男性が 9.34 年、女性が 12.25 年であり、高齢がん患者に対して治癒が期待できる場合には根治的治療を行うことにより、生存期間の延長が期待される [1]。一方、生命表の死亡率から算出すると、50 歳男女が 1 年間に死亡する人数はそれぞれ 24.3 人、14.5 人(/1 万人あたり）であるのに対して、80 歳男女ではそれぞれ 438.4 人、211.7 人(/1 万人あたり)であり、高齢者は非高齢者と比べて、併存疾患の悪化や予期せぬイベントにより重大な問題が発生する可能性が高い。以上より、高齢がん患者に対して侵襲を伴う根治的な手術治療が有用であるかどうかを検証することは重要であると考える。非高齢がん患者と比較した高齢がん患者に対する根治手術におけるアウトカムとして、術後合併症・後遺症、術後死亡率、生存効果を評価した。

（1）術後合併症・後遺症（表 1,2）

後向き観察研究やランダム化比較試験の事後解析として、高齢者に対する手術治療の術後合併症発生率を評価した試験は 7 編存在した（表 1）。進行胃がんに対する幽門側胃切除術において開腹手術と腹腔鏡下手術の短期成績を比較したランダム化比較試験の事後解析によると、60 歳以上であることは術後全合併症の発生に対する独立したリスク因子であった（オッズ比(OR) 2.362 [95%CI：1.236-4.512]；p=0.009） [2]。また、同様の 20-80 歳の進行胃がんに対する幽門側胃切除術において開腹手術と腹腔鏡下手術の短期成績を比較

したランダム化比較試験の事後解析報告によると、60 歳以上であることは術後全合併症の発生に対する独立したリスク因子であった（OR 1.562 [95%CI：1.087-2.243]；p=0.016）[3]。さらに、胃がんに対する根治的胃切除術における開腹、腹腔鏡、ロボット支援下手術の短期成績を後向きに評価・比較した試験においても、年齢が 60 歳以上であることは術後有害事象の重症度分類である Clavien-Dindo 分類 III 以上の術後合併症に対する独立したリスク因子であった（ハザード比(HR) 2.223 [95%CI： 1.024-4.824]；p=0.043） [4]。さらに、末梢型早期非小細胞肺がん（stage IA）を対象として肺葉切除と部分切除の短期成績を比較したランダム化比較試験の事後解析によると、年齢が 10 歳上がるごとに CTCAE v4.0 グレード 3 以上の術後合併症発生のリスクが有意に上昇した（年齢[10yrs unit]： OR1.308 [95%CI： 1.001-1.709]；p=0.049） [5]。一方、腫瘍径が 2cm 以下の非小細胞肺がんを対象に肺葉切除と区域切除を比較したランダム化比較試験の事後解析によると、76 歳以上であることは 75 歳以下と比較して CTCAE v4.0 グレード 2 以上の術後早期合併症の発生率がやや高い傾向を認めたが統計学的有意差はなかった（OR 1.25 [95%CI： 0.84-1.87]；p=0.28）[6]。これに対して、進行卵巣がん患者において 64 歳以下の非高齢者と 65 歳以上の高齢者で腫瘍減量術の短期・長期成績を比較した単施設後向き観察研究によると、高齢者における術後 30 日以内の全合併症発生率が 31.3%であるのに対して非高齢者では 22.9%であり、統計学的有意差を認めないものの、高齢者で頻度が高い傾向が認められた。(p=0.355) [7]。さらに、75 歳以上の直腸がんに対する直腸切除術の短期・長期成績を 75 歳未満と比較した前向き試験によると、主要評価項目である全合併症発生率は 75 歳以上の 33.8%に対して 74 歳以下では 23.8%と、統計学的有意差を認めなかった(p=0.162) [8]。

術後の後遺症の評価として、直腸がんに対する根治手術後の便失禁および性機能障害発生のリスク因子を評価した論文がそれぞれ 1 編存在した（表 2）。内括約筋切除術を施行した下部直腸がん患者 107 例を対象として長期予後を調査した研究において、重症度評価の尺度であるとされる Kirwan 分類を用いて術後の便失禁を評価したところ、年齢が Kirwan 分類 grade3-4 の便失禁に対する独立したリスク因子であった（OR 0.93；p=0.013） [9]。また、75 歳以下の下部直腸がん 701 例を対象として側方リンパ節郭清術の付加の有無による男性の性機能の低下を調査した研究において、患者の年齢が 56 歳以上であることが IIEF-5 質問票による勃起機能の低下（中央値[IQR]、術前との比較）に対する独立したリスク因子となることが報告されている（4[1-11] vs 8[1-14]； p=0.02） [10]。

以上、複数のがん種における根治手術において高齢者は非高齢者と比較し術後合併症・後遺症の頻度が高い傾向が認められた。ただし、それぞれの臨床試験において、カットオフの年齢、合併症や後遺症の評価方法やその程度が統一されていない点に注意が必要である。

（2）術後 30 日/90 日死亡率（表 3）

ランダム化比較試験の事後解析や前向き・後向き観察研究として、術後死亡率を評価した試験は 4 編存在した。75 歳以上の直腸がんに対する直腸切除術後の術後 90 日死亡率は、

75 歳未満と比べて差が認められなかった（2.5% vs 1.2%； p=0.560） [8]。また、末梢型早期非小細胞肺がんを対象とした肺葉切除と部分切除のランダム化比較試験の事後解析によると、術後 30 日/90 日死亡率は年齢で差を認めなかった（肺葉切除；30 日/90 日死亡率 60 歳以下 87 例中 1 例/ 1 例、61-70 歳 142 例中 1 例/2 例、71-80 歳 111 例中 1 例/2 例、81 歳以上 17 例中 1 例/1 例） [5]。さらに、stage I 胃がんを対象とした大規模コホート研究において、術後 30 日死亡率は患者の年齢にかかわらず 0.7%以下であった。一方、同研究における術後 60、90 日死亡率は、74 歳以下がそれぞれ 0.3%、0.3%に対して、75 歳以上ではそれぞれ 0.9-2.3%、1.2-5.1%であった [11]。また、進行卵巣がんに対する骨盤・傍大動脈リンパ節郭清や小腸・大腸といった他臓器合併切除、人工肛門造設術を含む腫瘍減量術においては、20-69 歳の術後 30 日死亡率が 1.5%であったのに対して、70-79 歳で 6.6%、80 歳以上では 9.8%と頻度が高かった [12]。

以上、高齢がん患者に対する根治手術において、術後死亡率は非高齢者と比較し頻度は同等であるとする報告が多く認められる一方で、侵襲度が高い手術や ADL への影響が大きい手術に際しては、高齢者で術後死亡率が高まるとの報告も存在している。高齢者における術後死亡率への影響に関しては術式によっても異なり、一様に結論づけることはできない。

（3）生存効果

ランダム化比較試験の事後解析や前向き・後向き観察研究として、全生存期間（OS）を中心に生存効果を評価した試験は 12 編あった。各試験の生存効果に関するアウトカム（OS、腫瘍特異的生存期間）を表 4-1、表 4-2 にまとめた。

米国 Surveillance Epidemiology and End Results（SEER）のデータベースを用いた早期非小細胞肺がん(T1a)に対する肺切除 8,797 例の解析では、50 歳未満であることは 70 歳以上に対して OS のハザード比 0.25 ［95%CI： 0.10-0.60］、50-69 歳であることは 70 歳以上に対してハザード比 0.55［95%CI： 0.43-0.70］であり、70 歳以上が独立した死亡リスク因子であった [13]。また、非小細胞肺がん(全病期)に対して肺切除が行われた 854 例の解析では、年齢が 10 歳上昇することは独立した死亡リスク因子であった（OS-HR 1.36 [95% CI：1.24-1.48]; p<0.001） [14]。本邦においては、肺癌登録事業のレジストリを用いた非小細胞肺がん切除例（全病期）13,010 例の解析において、5 年生存率は 50 歳未満、50-69 歳、70 歳以上でそれぞれ 69.9%、66.0%、54.9% (p=0.0000)であり、70 歳以上で死亡リスクが独立して高かった [15]。局所進行（T4）非小細胞肺がん 215 例の解析でも、70 歳以上は独立した死亡リスク因子であった（OS-HR 1.516 [95%CI：1.061-2.167]; p=0.022） [16]。一方で、非小細胞肺がん stage Ⅰ-Ⅲa に対して切除後 5 年経過して生存していた 369 例（うち 120 例が 70 歳以上)を対象としてさらに 5 年間追跡調査した解析(10 年生存率)では、年齢は独立した死亡リスク因子ではなかった(p=0.70) [17]。

日本胃癌学会による全国胃癌登録データを用いた stage I 胃がんの大規模コホート研究では 75 歳未満と 75 歳以上で、生存率に差が認められた（1 年: 98.7% vs 85.2-96.0%、3 年:

95.9% vs 65.7-88.6%、5 年: 93.1% vs 47.0-81.1%） [11]。

直腸がん（全病期）に対して根治切除が行われた症例の前向き観察研究では、75 歳以上は 75 歳未満と比較し、1 年、3 年、5 年生存率のそれぞれで低下を認めた（1 年:96.2% vs 92.5%、3 年:88.4% vs 64.3%、5 年: 75.9% vs 50.6%） [8]。

早期子宮体がんに対する術式の違いが予後に与える影響を検証したランダム化比較試験の事後解析において、65 歳以上は 65 歳未満と比較し死亡リスクが独立して高まることが示されている。一つは子宮摘出法の違いよるもので、OS-HR は 4.20（95%CI:2.34–7.53; p=0.004)、DFS-HR は 2.00 (95%CI: 1.18–3.37; p=0.0008)であった [18]。もう一つは後腹膜リンパ節郭清追加の有無によるもので、OS-HR は 2.85（95%CI:1.65–4.93; p<0.001)、DFS-HR は 1.49 (95%CI: 0.93 -2.38; p=0.09）であった [19]。また、根治術が行われた子宮体がん（明細胞がん）1385 例の後ろ向き観察研究では、65 歳以上は独立した死亡リスク因子であり、全病期で OS-HR は 2.3（95%CI: 1.92-2.81; p<0.001)、stage Ⅰ, Ⅱの早期がんの場合は OS-HR 3.5（95%CI: 2.6-4.7; p<0.001）であった [20]。

進行卵巣がんに対して腫瘍減量術を行った症例の後向き観察研究では、65 歳未満と比べて 65 歳以上が独立した死亡リスク因子であった(未到達 vs 中央値 57.8 カ月, p=0.016) [7]。さらに、加齢に伴い OS は短縮する傾向にあるが(中央値 65-69 歳 vs70-74 歳 vs 75-79 歳 vs 80 歳以上= 3.4 年 vs 2.7 年 vs 2.0 年 vs 1.6 年, p<0.0001)、完全切除できた症例では 65-69 歳、70-74 歳、75-79 歳と 80 歳以上の比較において OS に差がないことが示唆されている(中央値 5.9 年 vs 7.9 年 vs 5.4 年 vs 5.0 年) [21]。

高齢がん患者では、術後において非高齢者と比べて他疾患の死亡リスクも高まる。そのため、一部の試験では他疾患の死亡イベント等を除外した腫瘍特異的生存効果も合わせて報告されている。腫瘍特異的生存効果を評価した試験は 4 編あった（表 4-2)。上述した直腸がんの前向き観察研究では、75 歳以上は 75 歳未満と比較し腫瘍特異的生存率(TSS)において差を認めるものの（1 年:96.2% vs 89.9%、3 年:89.6% vs 77.3%、5 年: 79.9% vs 72.5%, p=0.117)、OS ほどの有意な差は認められなかった [8]。上述した stage Ⅰ 胃がんの大規模コホート研究では、75 歳未満と 75 歳以上において疾患特異的生存期間（DSS）は共に 90%以上であった（1 年: 99.8% vs 97.9-99.4%、3 年: 98.9% vs 93.7-97.8%、5 年: 98.2% vs 91.4-96.5%） [11]。5cm 以下の孤立性肝細胞がん 1298 例を対象として、解剖学的切除の有無による DSS の比較検討を行った前向き観察研究では、65 歳以上であることは 65 歳未満と比べて明らかな死亡リスク因子ではないことが示された(DSS-HR 1.00 [95%CI: 0.57–1.77]; p=0.995) [22]。C 型肝炎ウイルス関連肝細胞がんに対して肝切除が行われた 223 例の無再発生存期間(TFS)に関する解析では、65 歳以上であることは 65 歳未満と比べて独立した再発リスク因子であった(Relative Risk 1.63 [95%CI 1.12–2.37], p=0.010) [23]。

以上、高齢がん患者に対する根治手術の生存効果として、加齢に伴い OS は短縮するとした報告が多かったが、一方で年齢が OS のリスク因子とならないという報告も一部で認められた。根治手術の際に加齢によって OS が短縮した要因として、①根治手術の侵襲度が高

い、②高齢者は期待される予後（余命）が非高齢者と比較し短い、という 2 点が考えられる。②に関しては、一部の報告において腫瘍特異的生存効果などのアウトカムを用いてその影響を最小化するよう評価されている。しかし、腫瘍特異的生存効果に関する研究は、術前の併存症や認知機能など高齢化に伴う影響まで考慮されていない上に、対象臓器や評価方法にばらつきがあるため、これらの結果から一定の結論を出すことができない。根治手術が生存効果へ与える影響は切除臓器、病期や術式によって異なる可能性があるが、高齢がん患者は余命を考慮した場合に非高齢者と比較すると期待する予後は短くなる場合が多いことに注意が必要である。

高齢がん患者に対して根治的切除術という介入を行うことで、非高齢がん患者と比較し示されるアウトカムの違いを記述した。高齢者に対する手術治療は、術後合併症・後遺症の発生率は増加するものの術後死亡率の増加はなく、安全に施行されている。しかし、高齢がん患者に対して傍大動脈リンパ節郭清や他臓器合併切除などを伴う拡大手術を行った場合の術後死亡率は非高齢者と比較して増加するため、手術の侵襲度を勘案した患者選択のための術前機能評価が重要と考えられる。高齢がん患者に手術という介入を行う際の術前評価の注意点に関しては、肝癌治療ガイドライン 2021 年度版において、「年齢は必ずしも手術の適応制限とはならない。加齢に伴う ADL 低下、身体的・社会的・精神心理的な衰退、いわゆる performance status、サルコペニアやフレイルが肝切除後の合併症や退院後の自立生活に影響することが報告されており、肝切除の適応決定においては総合的な老年機能評価が重要であると考えられる。」と述べられている [24]。

注釈

Clavien-Dindo 分類

Clavien-Dindo 分類は、Daniel Dindo らによって提案された術後合併症に特化した規準であり、術後の有害事象の重症度を示す grading system として一般的に用いられている [25]。

Clavien-Dindo 分類 grading の原則 （文献[25]を改変）

Grade I： 正常な術後経過からの逸脱で、薬物療法、または外科的治療、内視鏡的治療、IVR 治療を要さないもの。ただし、制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤による治療、電解質補充、理学療法は必要とする治療には含めない（これらが必要と判断されたり行われたりしていても Grade I とする）。また、ベッドサイドでの創感染の開放は Grade I とする。

Grade II： 制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤以外の薬物療法を要する。輸血および中心静脈栄養を要する場合を含む。

Grade III： 外科的治療、内視鏡的治療、IVR 治療を要する。

　Grade IIIa： 全身麻酔を要さない治療

　Grade IIIb： 全身麻酔下での治療

Grade IV： IC/ICU 管理を要する生命を脅かす合併症（中枢神経系の合併症*を含む）

　Grade IVa： 単一の臓器不全（透析を含む）

　Grade IVb：多臓器不全

Grade V： 患者の死亡

Suffix”d”： 患者の退院時にも合併症が持続していた場合、接尾辞”-d”（”disability”）を、該当する合併症の grade に付加する。

*脳出血、脳梗塞、くも膜下出血、ただし一過性脳虚血性発作は除く

IVR：:interventional radiology(画像下治療)、IC：intermediate care（準集中治療室）、ICU：intensive care unit（集中治療室）

術後死亡率

一般的に、死亡率はある集団に属する人のうち、一定期間に死亡した人の割合を指す [26]。これに対して、術後死亡率は手術のアウトカムとして用いられている。今回、全生存期間や無病生存期間といった生存効果としての死亡と区別するため、術後一定期間に死亡した割合を術後死亡率と定義した。なお術後一定期間とは、在院中もしくは術後 30 日などの短期間を指す。

腫瘍特異的生存効果

腫瘍（がん）の診断・治療開始日から腫瘍に起因する死亡、すなわち原病死するまでの期間を指し、臨床試験に用いられる代表的なエンドポイントとして腫瘍特異的生存率(tumor-specific survival; TSS)、疾患特異的生存率(disease-specific survival; DSS)や無再発生存期間

(TFS)がある。高齢者では若年者と比較して併存疾患や、その他傷病等による死亡率が増加する。したがって、一般的には腫瘍そのものが生存予後に与える影響を評価するために腫瘍特異的生存効果が用いられることが多い。

本 CQ エキスパートパネル会議委員

石黒 洋（委員長）	埼玉医科大学国際医療センター　腫瘍内科
二宮 貴一朗	岡山大学病院　ゲノム医療総合推進センター
井上 大輔	福井大学　産婦人科
今村 知世	昭和大学先端がん治療研究所　薬剤師
奥山 徹	名古屋市立大学　精神腫瘍学
坂井 大介	大阪大学　腫瘍内科・消化器内科
桜井 なおみ	キャンサーソリューションズ㈱　患者代表
杉本 研	川崎医科大学　老年医学
田中 千恵	名古屋大学　消化器外科
室伏 景子	都立駒込病院　放射線診療科
渡邊 清高	東京大学　臨床腫瘍学
綿貫 成明	国立看護大学校　老年看護（看護師）

文献

1. 厚生労働省. “第 23 回生命表（完全生命表の概要）”. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/23th/index.html （参照 2022—07-24）
2. Wang Z, Xing J, Cai J, et al. Short-term surgical outcomes of laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer in North China: a multicenter randomized controlled trial. Surg Endosc. 2019;33(1):33-45.
3. Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, et al.; Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Short-term outcomes of a multicenter randomized controlled trial comparing laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy to open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer (KLASS-02-RCT). Ann Surg. 2019;270(6):983-991.
4. Yang SY, Roh KH, Kim YN, et al. Surgical outcomes after open, laparoscopic, and robotic gastrectomy for gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2017;24(7):1770-1777.
5. Altorki NK, Wang X, Wigle D, et al. Perioperative mortality and morbidity after sublobar versus lobar resection for early-stage non-small-cell lung cancer: post-hoc analysis of an international, randomised, phase 3 trial (CALGB/Alliance 140503). Lancet Respir Med. 2018;6(12):915-924.
6. Suzuki K, Saji H, Aokage K, et al.; West Japan Oncology Group; Japan Clinical Oncology Group. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;158(3):895-907.

7. Lim MC, Kang S, Song YJ, et al. Feasibility and safety of extensive upper abdominal surgery in elderly patients with advanced epithelial ovarian cancer. Korean Med Sci. 2010;25(7):1034-1040.
8. Tamini N, Giani A, Famularo S, et al. Should radical surgery for rectal cancer be offered to elderly population? A propensity-matching analysis on short- and long-term outcomes. Updates Surg. 2020;72(3):801-809.
9. Yamada K, Ogata S, Saiki Y, et al. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2009;52(6):1065-1071.
10. Saito S, Fujita S, Mizusawa J, et al.; Colorectal Cancer Study Group of Japan ClinicalOncology Group. Male sexual dysfunction after rectal cancer surgery: Results of a randomized trial comparing mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for patients with lower rectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0212. Eur J Surg Oncol. 2016;42(12):1851-1858.
11. Nunobe S, Oda I, Ishikawa T, et al.; Registration Committee of the Japanese Gastric Cancer. Surgical outcomes of elderly patients with Stage I gastric cancer from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer. 2020;23(2):328-338.
12. Gerestein CG, Damhuis RA, de Vries M, et al. Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer. Eur J Cancer. 2009;45(16):2799-2803.
13. Yendamuri S, Sharma R, Demmy M, et al. Temporal trends in outcomes following sublobar and lobar resections for small (≤ 2 cm) non-small cell lung cancers--a Surveillance Epidemiology End Results database analysis. J Surg Res. 2013;183(1):27-32.
14. Ferguson MK, Watson S, Johnson E, et al. Predicted postoperative lung function is associated with all-cause long-term mortality after major lung resection for cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45(4):660-664.
15. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al.; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. J Thorac Oncol. 2008;3(1):46-52.
16. Watanabe S, Asamura H, Miyaoka E, et al.; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Results of T4 surgical cases in the Japanese Lung Cancer Registry Study: should mediastinal fat tissue invasion really be included in the T4 category? J Thorac Oncol. 2013;8(6):759-765.
17. Martini N, Rusch VW, Bains MS, et al. Factors influencing ten-year survival in resected stages I to IIIa non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117(1):32-36; discussion 37-38.
18. Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, et al. Modified radical hysterectomy versus

extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIADE randomized study. Ann Surg Oncol. 2009;16(12):3431-3441.

19. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008;100(23):1707-1716.
20. Mahdi H, Lockhart D, Moselmi-Kebria M. Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine clear cell carcinoma. J Gynecol Oncol. 2015;26(2):134-140.
21. Langstraat C, Aletti GD, Cliby WA. Morbidity, mortality and overall survival in elderly women undergoing primary surgical debulking for ovarian cancer: a delicate balance requiring individualization. Gynecol Oncol. 2011;123(2):187-191.
22. Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2016;64(3):594-600.
23. Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Risk factors for recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. World J Surg. 2000;24(12):1559-1565.
24. 一般社団法人日本肝臓学会編. 肝癌診療ガイドライン 2021 年版第 5 版　金原出版 2021 年
25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240(2):205-213.
26. がん情報サービス”用語集”. https://ganjoho.jp/public/qa_links/dictionary/dic01/modal/shiboritsu.html#:~:text=%E3%81%82%E3%82%8B%E9%9B%86%E5%9B%A3%E3%81%AB%E5%B1%9E%E3%81%99%E3%82%8B%E4%BA%BA,%E6%97%A5%E6%9C%AC%E4%BA%BA%E4%BA%BA%E5%8F%A3%20%C3%97%20100000%E3%80%82　(参照 2022—07-25)

表 1　術後合併症（7 編）

文献・年	癌腫	術式	高齢者	合併症発生率	p値
Wang Z. Surg Endosc 2019;33(1):33-45	進行胃癌	幽門側胃切除術	60歳以上	オッズ比 2.362 (1.236-4.512)	0.009
Lee HJ. Annals of Surgery 2019;270(6);983-991	進行胃癌	幽門側胃切除術	60歳以上	オッズ比 1.562 (1.087-2.243)	0.016
Yang SY. Ann Surg Oncol 2017;24(7):1770-1777	胃癌	胃切除	60歳以上	ハザード比 2.223 (1.024-4.824)	0.043
Altorki NK. Lancet Respir Med. 2018;6(12):915-924	非小細胞肺癌	肺葉切除／部分切除	60歳以上 10年ごと	オッズ比 1.308 (1.001-1.709)	0.049
Suzuki K. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;158(3):895-907	非小細胞肺癌	肺葉切除／区域切除	75歳を超える	25.8% vs. 29.6% オッズ比 1.25 (0.84-1.87)	NA 0.28
Myong Cheol Lim J Korean Med Sci 2010;25(7):1034-40	進行卵巣癌	腫瘍減量術 （脾臓、胆のう、横隔膜、膵体尾部、肝、胃部分切除を含む）	65歳を超える	22.9% vs. 31.3%	0.355
Tamini N Updates in Surgery 2020;72(3):801-809	直腸癌	直腸切除術	75歳以上	23.8% vs. 33.8%	0.162

表 2　後遺症（2 編）

文献	癌腫	術式	高齢者	後遺症	p値
Yamada K. Dis Colon Rectum 2009; 52(6); 1065-1071.	直腸癌	内括約筋切除術 （ISR）	記載なし	【術後便失禁】 Kirwan grade 3-4の発生 オッズ比 0.93	0.013
Saito S. Eur J Surg Oncol 2016; 42(12); 1851-1858.	直腸癌	完全直腸間膜切除＋ 側方リンパ節郭清術	75歳以下	【性機能障害】 術前と比べた術後の国際勃起機能スコア（IIEF-5） 55歳以下 vs 56歳以上 中央値[IQR]= 4[1-11] vs 8[1-14]	0.02

表 3　術後 30/60/90 日死亡率（4 編）

文献・年	癌腫	術式	高齢者	死亡率	p値
Tamini N Updates Surg. 2020;72(3):801-809	直腸癌	直腸切除術	75歳以上	90日死亡率 1.2% vs 2.5%	0.560
Altorki NK Lancet Respir Med. 2018;6(12):915-924	肺癌	肺葉切除／部分切除	60歳以上 10年ごと	肺葉切除 30日死亡率; 1例 vs 1例 vs 1例 vs 1例 90日死亡率; 1例 vs 2例 vs 2例 vs 1例	有意差なし
Nunobe S Gastric Cancer 2020;23(2):328-338	Stage I 胃癌	胃切除	75歳以上	30日死亡率; 0.1% vs 0.5-0.7% 60日死亡率; 0.3% vs 0.9-2.3% 90日死亡率; 0.3% vs 1.2-5.1%	NA
CG Gerestein Eur J Cancer 2009;45(16):2799-803	進行卵巣癌	腫瘍減量術 （傍大動脈リンパ節郭清、小腸合併切除、大腸合併切除、人工肛門造設術を含む）	20-69歳 70-79歳 80歳以上	30日死亡率 1.5% vs 6.6% vs 9.8%	NA

表 4-1　生存効果； OS (12 編)

文献	癌腫	術式	高齢者	OS	p値
Yendamuri S J Surg Res. 2013; 183(1): 27-32.	非小細胞肺癌 T 1 a	肺切除術	70歳以上	50-69: HR 0.55 (0.43-0.70) <50 : HR 0.25 (0.10-0.60)	NA
Ferguson MK. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45(4):660-4.	非小細胞肺癌 全stage	肺切除術	NA	年齢が10歳上昇 HR 1.36 (1.24-1.48)	<0.001
Asamura H J Thorac Oncol. 2008; 3(1): 46-52.	非小細胞肺癌 全stage	肺切除術	70歳以上	<50歳 vs 50-70 vs ≥70 =69.9% vs 66.0% vs 54.9%	0.0000
Watanabe S J Thorac Oncol. 2013; 8(6): 759-65.	非小細胞肺癌 T4NX	肺切除術	70歳以上	HR 1.516 (1.061-2.167)	0.022
Martini N J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117(1):32-6.	非小細胞肺癌 stage Ⅰ-Ⅲa	肺切除術	NA	術後5年生存のコホート 10年生存率に年齢影響せず	0.70
Nunobe S Gastric Cancer 2020; 23(2): 328-338	胃癌 stageI	胃切除	75歳以上	<75 vs ≥75 1年：98.7% vs 85.2-96.0% 3年：95.9% vs 65.7-88.6% 5年：93.1% vs 47.0-81.1%	NA

文献	癌腫	術式	高齢者	OS	p値
Tamini N Updates in Surgery 2020; 72(3): 801-809	直腸癌 全stage	直腸切除	75歳以上	<75 vs ≥75 1y:96.2% vs 92.5% 3y:88.4% vs 64.3% 5y: 75.9% vs 50.6%	0.001
Signorelli M Ann Surg Oncol 2009 16(12):3431-41.	子宮体癌 stage I	子宮全摘	65歳以上	HR 4.20 (2.34–7.53) DFS: HR 2.00 (1.18–3.37)	0.004 0.0008
Benedetti Panici P J Natl Cancer Inst 2008 3;100(23):1707-16.	子宮体癌 stage I	子宮全摘 骨盤リンパ節郭清+vs-	65歳以上	HR 2.85 (1.65 -4.92) DFS: HR 1.49 (0.93 -2.38)	<0.001 0.09
Mahdi H J Gynecol Oncol 2015 26(2):134-40.	子宮体癌 明細胞癌 全stage	根治術	65歳以上	HR 2.3 (1.92-2.81) ＊stage1-2の場合 HR 3.5 (2.6-4.7)	<0.001 <0.001
Lim MC J Korean Med Sci 2010;25(7):1034-40.	卵巣癌 stageIII, IV	腫瘍減量術	65歳以上	中央値 ≥65 vs <65 = 57.8月 vs 未到達	0.016
Langstraat C Gynecol Oncol 2011 ;123(2):187-91.	卵巣癌 stage IIIC, IV	腫瘍減量術	65歳以上	中央値 65-69vs70-74vs 75-79vs ≥80 全体：3.4年vs 2.7年vs 2.0年vs 1.6年 R 0 ： 5.9年vs7.9年vs 5.4年vs 5.0年	<0.0001 0.5516

表 4-2　生存効果； 腫瘍特異的生存期間（4 編）

文献	癌腫	術式	高齢者	腫瘍特異的生存期間	p値
Tamini N Updates in Surgery 2020; 72(3): 801-809	直腸癌 全stage	直腸切除	75歳以上	【TSS】<75 vs ≥75 1y:96.2% vs 89.9% 3y:89.6% vs 77.3% 5y: 79.9% vs 72.5%	0.117
Nunobe S Gastric Cancer 2020; 23(2): 328-338	胃癌 stageI	胃切除	75歳以上	【DSS】<75 vs ≥75 1年：99.8% vs 97.9-99.4% 3年：98.9% vs 93.7-97.8% 5年：98.2% vs 91.4-96.5%	NA
Shindoh J J Hepatol 2016; 64(3): 594-600	孤立性肝細胞癌 5cm以下	非解剖学的切除 vs 解剖学的切除	65歳以上	【DSS】 HR 1.00 (0.57 - 1.77)	0.995
Kubo S World J Surg. 2000 Dec;24(12):1559-65.	C型肝炎ウイルス関連肝細胞癌	肝切除	65歳以上	【TFS】 RR 1.63 (1.12–2.37)	0.010

TSS: Tumor-specific survival、DSS: disease-specific survival、TFS: Tumor-free survival

総説 1

加齢に伴う生理学的変化を考慮した抗がん薬の投与量調節

本章、「エビデンスが十分でない重要な臨床課題を検討」の中で医療の現場でもっとも知りたいことの一つは、高齢者の抗がん薬の適正な投与量である。当初「高齢者における薬物動態、薬物感受性あるいは臨床研究結果に基づく抗がん薬の減量は推奨されるか？」というチャレンジングな課題をあげた。しかし、一般化できるエビデンスの集積は少なく、総説として現状をまとめることが適切だと判断した。

1. 高齢者における薬物動態と薬物感受性

加齢に伴う生理学的変化は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄といった薬物動態の各過程における影響因子に変化をもたらすため、高齢者の薬物動態は非高齢者とは異なることが予想される。しかしながら加齢に伴う生理学的変化は様々な機能において生じるため、薬物動態の各過程もしくは各影響因子のみに着目した評価を行うことは困難である。したがって高齢者の薬物動態や薬物感受性に関する報告では、血中濃度－時間曲線下面積(AUC)、最高血中濃度(C_{max})、最低血中濃度(C_{min})といった薬物の曝露量やクリアランス（CL）、半減期（$T_{1/2}$）といった消失に関する薬物動態学的パラメータならびに副作用の発現頻度や重症度が非高齢者との間で比較されている[1][2]。一般に薬物の曝露量は有効性や毒性と相関性を有するため、高齢者と非高齢者の間に曝露量の差が認められれば、有効性や毒性にも差が存在する可能性が推察される。さらに薬物感受性も加齢に影響を受けると考えられるため高齢者と非高齢者の間で薬物曝露量に差が認められない場合でも、両者の間で有効性や毒性に差が生じる可能性がある。

主な抗がん薬は小分子薬物であるが、近年では抗体薬も多く用いられるようになった。抗体薬の体内動態は小分子薬物とは大きく異なっており、小分子薬物が肝代謝や腎排泄により体内から消失するのに対し、抗体薬は抗原や受容体といった標的分子との結合を介したエンドサイトーシスにより消失する。また抗体薬は分子量が大きく（約 150kDa）かつ親水性であるため膜透過できないことから分布容積は比較的小さく（5～10L）、さらに分布は標的分子の分布や密度ならびに毛細血管の形態に規定される。したがって、加齢に伴う生理学的変化が抗体薬の体内動態に影響を及ぼす程度は小さいと考えられている。

以降は抗体薬以外の小分子薬物について記載する。

2. 加齢に伴う生理学的変化

(1) 腎機能低下

加齢に伴う腎臓の重量および血流量の減少、糸球体の構造変化や硬化、尿細管細胞数の減少により、腎排泄能は低下する[3]。そのため、薬理活性を有する未変化体もしくは代謝物が主に腎臓から排泄される抗がん薬を高齢者に投与すると、排泄能の低下による曝露量の増加に基づく毒性の増強が予想される。International Society of Geriatric

Oncology(SIOG)は、腎機能に応じた用量調節を推奨している[4][5]。

腎機能の評価指標として繁用されている血清クレアチニン値は、クレアチニンが骨格筋内に存在するクレアチンの代謝物であるため筋肉量の影響を受ける。したがって筋肉量が少ない高齢者や女性および低体重者に対しては、血清クレアチニン値では腎機能が正しく評価できない。腎機能を正確に評価するための指標はクレアチニンクリアランス（Ccr）または糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）であり、腎機能に応じた抗がん薬の用量調節時もこれらの値により腎機能評価を行う。なおクレアチニンは糸球体濾過のみならず尿細管分泌も受けるためCcr 値の方がGFR値より大きく、両者は同値ではない（GFR=0.719 x Ccr）[6]。米国食品医薬品局（FDA）および欧州医薬品庁（EMA）は腎機能低下者における薬物動態試験に関するガイダンスを製薬企業向けに発行しており[7][8]、CcrとGFRは実測値ではなく推算値の使用を前提としている。したがって用量調節時の腎機能指標は、患者の腎機能が安定していれば推算値を用いて問題ない。推算式としてCcrはCockcroft-Gault式[9]、GFRは日本人のGFR推算式[10]があるが、日本人のGFR推算式で得られるGFRは単位が標準体表面積当たり、すなわち「mL/min/1.73m^2」とされている。薬剤の用量調節の指標となる腎機能は患者当たり、すなわち「mL/min」であるため、日本人のGFR推算式で得られた値は患者の体表面積を用いて「mL/min」としての値を算出しなければならない。

カペシタビンは5-FUのプロドラッグであり、前駆体の5‘-DFURが腎臓より排泄されるため腎機能低下患者への投与時は減量が必要である。転移性大腸がん患者に対するカペシタビンの有用性が検証された２つの第Ⅲ相試験の統合解析において、グレード3/4の有害事象の発現率が加齢とともに増加し、その原因は加齢に伴う腎機能低下であることがCox回帰分析により示されている[11]。また、65歳以上の高齢者を対象としたカペシタビンの特定使用成績調査では、大腸がん術後のオキサリプラチンとの併用療法において、カペシタビンの標準用量で治療が開始された日本人189人（Ccr中央値；55.8mL/min）のデータが収集されている。グレード３の副作用の発現率および４コース以内での投与中断率はCcr<50mL/min群(52例)の方がCcr≥50mL/min群(137例)に比べて有意に高く、治療中断の因子として腎機能低下（Ccr<50mL/min）が多変量解析により抽出されている[12]。

S-1は5-FUのプロドラッグであるデガフールとギメラシルおよびオテラシルの三成分を含有する配合剤である。5-FUの代謝酵素ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）の阻害作用を有するギメラシルは腎臓より排泄されるため、腎機能低下患者ではギメラシルの排泄遅延により5-FUの高濃度が持続する。したがって腎機能低下患者へのS-1投与時は減量が必要である。S-1の標準用量で治療が開始された日本人の進行胃がん患者153人を対象とした後方視的研究にて年齢を3群（65歳以下：76人、66-75歳：62人、76歳以上：15人）に分けた比較が行われ、グレード3/4の好中球減少と貧血の発現率は76歳以上で高く、また悪心、食欲不振、疲労の発現率も加齢に伴い上昇していた。なお各年齢群のCcr中央値は65歳以下で88.3mL/min、66-75歳で65.4mL/min、76歳以上で59.9mL/minであっ

た[13]。

(2) 体脂肪率の変化

体組成は加齢に伴って変化し、高齢者では一般に体脂肪率が高い[14]。体脂肪率が増加すると、脂溶性薬物では分布容積が増大して血中濃度が低下し、また消失半減期は延長する。一方、水溶性薬物では分布容積が減少して血中濃度が上昇する。したがって脂溶性、水溶性といった薬物の極性に関わらず、高齢者では曝露時間の延長や曝露量の増加が予想されるため毒性の増強が懸念される。

(3) 低アルブミン状態

高齢がん患者では低栄養に基づく低アルブミン状態の場合が多く、低アルブミン患者では抗がん薬の忍容性低下が報告されている[15]。したがって低アルブミン状態の高齢患者では、抗がん薬の毒性の増強が懸念される。

血液中の小分子薬物は血清タンパク質であるアルブミンやα_1-酸性糖タンパク質と結合し、薬物固有の結合定数に基づく割合で結合形もしくは非結合形（遊離形）として存在している。薬理効果を発現するのは組織に移行できる遊離形薬物であるため、遊離形薬物の曝露量は効果や副作用とより密接な相関性を有している。アルブミンを主要結合タンパク質とする薬物では、アルブミン濃度の低下により遊離形薬物の割合（遊離形分率）が増加し、タンパク結合率が高い薬物では遊離形分率が小さいため、わずかな遊離形分率の増加でも遊離形曝露量の変化率が大きくなる。したがってアルブミンが主要結合タンパク質であり、蛋白結合率が高い（$>90\%$）薬物を低アルブミン状態の患者に投与すると遊離形曝露量の増加による毒性増強が懸念される。なお肝臓に取り込まれて代謝を受け、腎臓で糸球体濾過を受けるのは遊離形薬物であることから、遊離形分率の増加は肝代謝や腎排泄の過程における薬物動態変化ももたらす。

(4) 骨髄予備能の低下とその対策

マウスの実験や一部ヒトの研究結果から加齢に伴い造血幹細胞ならびに造血微小環境（間質）の変化や造血因子分泌能の減少がみられるとの報告があるが、必ずしも一定していない。通常の状態では基本的な骨髄機能は保たれているが、ストレス時（出血時などの需要増大、感染症、炎症）からの回復が 3 血球系（赤血球、白血球、血小板）とも遅延し、骨髄予備能が低下していることが知られている[16] 。臨床的にも、高齢がん患者は非高齢者に比べがん薬物療法後の重度骨髄抑制の発現率が高いことが報告されている[17]。抗がん薬投与後 3 血球いずれも減少する。固形がんやリンパ腫に使用されるレジメンでは、血小板減少や貧血が大きな問題となることは少なく、がんの骨髄浸潤や感染症、DIC などの合併がなければ、輸血を要するような血球減少は稀である[18]。ただ、貧血が進行すると倦怠感が出現し、患者によっては強い倦怠感のため日常生活に支障をきたすことがある。

ヘモグロビン 11g/dL 以下、あるいは抗がん薬投与前より 2g/dL 以上低下する場合は、抗がん薬に伴う骨髄抑制以外に貧血の原因がないかを検討し、ない場合は欧米では輸血以外に「治癒が期待できる患者は対象としない」前提でエリスロポイエチン・持続型赤血球造血刺激因子製剤が使用でき貧血の改善とともに倦怠感の改善が得られている。ただし日本では抗がん薬に伴う貧血には適用がない。

血球減少のなかで抗がん薬治療の障害となるのは好中球減少である。すなわち抗がん薬投与後に発症する好中球減少に伴う発熱（発熱性好中球減少症、FN）は、重篤な感染症を起こす危険があり、年齢自体がそのリスク因子の一つとなっている。治癒を目的とした治療においては、骨髄抑制回避のための抗がん薬減量は治癒率の低下を招く可能性があり、FN 発現頻度が 20%以上の抗がん薬レジメンの場合、G-CSF 一次予防投与が推奨されている。ただ、高齢者の場合 FN 発現頻度がそれ以下でも治癒治療を行う際には G-CSF 製剤の一次予防投与が国内外のガイドラインで推奨されている[19][20] 。たとえば非ホジキンリンパ腫の殺細胞性抗がん薬を含む標準レジメンは CHOP（cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone）療法で、第 1 サイクル投与後の FN 発症リスクは 10-20%の間にあるが、65 歳以上では 30%を超える[21] 。同様に固形がんの代表である乳がんと非ホジキンリンパ腫を併合した解析でも年齢は独立した FN の危険因子である[22] 。日本の G-CSF 適正使用ガイドラインでは、がん種ごとに検討されており、同ガイドラインを参考に G-CSF 一次予防を検討する[23]。一方、進行・再発がんで治癒が望めない段階の患者においては、治療目的が症状緩和や限定的な延命であり、患者と話しあって抗がん薬の減量や治療間隔の遅延も選択肢として検討される[19]。

まとめ

加齢に伴う生理学的変化は個体差が大きいため、高齢者における薬物動態や薬物感受性の個体差も大きい。したがって高齢者に対する用量設定試験を立案・実施するのは困難である。高齢者への抗がん薬治療開始時に、薬物動態や薬物感受性に基づく用量調節の必要性を検討するにあたり、抗がん薬が腎排泄型である場合の腎機能アセスメントは必須である。なお減量にて開始された、あるいは治療経過中に治療強度の減弱を必要とした患者においては忍容性の評価を行い、支持療法を活用し、エビデンスが存在する標準用量の投与を目指す。結果として、抗がん治療の最終目標である治癒あるいは症状緩和・延命が得られる。

参考文献

1. Lichtman SM, Hollis D, Miller AA, et al. Prospective evaluation of the relationship of patient age and paclitaxel clinical pharmacology: Cancer and Leukemia Group B (CALGB9762). J Clin Oncol. 2006: 24; 1846-1851.
2. ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA, et al. Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly. J Clin Oncol. 2005: 23; 1070-1077.
3. Rowe GW, Andres R, Tobin JD, et al. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. J Gerontol. 1976; 31: 155-163.
4. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. Eur J Cancer. 2003; 43:14-34.
5. Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients; International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. Ann Oncol. 2007; 18: 1314-1321.
6. 日本腎臓学会編.エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 2009 年 3 月 東京医学社
7. Guidance for Industry, pharmacokinetics in patients with impaired renal function – study design, data analysis, and impact on dosing. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, September 2020. file:///E:/Guidence%20by%20FDA/FDA_renal_impairment_2020.pdf
8. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. European Medical Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf
9. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. Nephron. 1976; 16: 31–41.
10. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis. 2009; 53: 982–992.
11. Cassidy J, Twelves C, Cutsem CV, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. Ann Oncol. 2002; 13: 566-575.
12. Yamazaki K, Matsumoto S, Imamura CK, et al. Clinical impact of baseline renal function on safety and early discontinuation of adjuvant capecitabine plus oxaliplatin

in elderly patients with resected colon cancer: a multicenter post-marketing surveillance study. Jpn J Clin Oncol. 2020: 50; 122-128.
13. Tsushima T, Hironaka S, Boku N, et al. Safety and efficacy of S-1 monotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer. 2010; 13: 245-250.
14. Kyle UG, Genton L, Hans D, et al., Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. Eur J Clin Nutr. 2001; 55: 663-672.
15. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodriguez G, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. BMC Cancer 2010; 10: 50.
16. Gillis NK, Moscinski LC, Padron E: Hematopoiesis and aging. In Geriatric Oncology edited by Extermann MA, pp305-328, Spring Nature Switzerland AG, 2020
17. Begg CB, Carbone PP. Clinical trial and drug toxicity in the elderly. The experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer. 1983; 52: 1986-1992.
18. Cova D, Balducci L. Myelotoxicity. Cancer chemotherapy in the older patient. In Comprehensive Geriatric Oncology, 2nd Edition edited by Balducci L et al. pp470-474. Taylor & Francis, UK, 2004
19. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Hematopoietic growth factors. Version 3.2024—January 30, 2024（2024 年 4 月 30 日参照）.
20. 日本臨床腫瘍学会編. 発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン、改訂第 3 版、2024 年、南江堂
21. Lyman GH, Kuderer NM. Moving beyond febrile neutropenia. Support Cancer Ther. 2005; 2: 95-97.
22. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O, the ANC Study group: Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. Oncologist. 2005; 10: 427–437.
23. 日本癌治療学会編. G-CSF 適正使用ガイドライン、改訂第 2 版、 2022 年、金原出版

本総説　作成委員

今村知世（担当）
二宮貴一朗
石黒 洋
田村和夫

謝辞

「(4)骨髄予備能の低下とその対策」の項について査読をいただいた吉田 稔（帝京大学）*、吉田 功（四国がんセンター）**、高野 利実（がん研有明病院）***諸先生方に深

謝いたします。

* 発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン改訂第3版 作成部会長

**同作成グループ委員

***G-CSF 適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ委員長