

講 演

高齢者肺がんに対する外科治療

昭和大学医学部外科学講座（呼吸器外科学部門）

武 井 秀 史

第366回昭和大学学生会例会（医学部会主催）研究紹介講演

2020年7月4日 13:25～13:50 昭和大学2号館第5講義室

○司会 それでは、次席を始めます。昭和大学医学部外科学講座（呼吸器外科学部門）教授 武井秀史先生から、「高齢者肺がんに対する外科治療」につきまして講演していただきます。座長は昭和大学学生会運営委員 宮崎章先生、お願いいたします。

○座長（宮崎章） はい、それでは第二席目をご紹介します。武井秀史先生のご略歴をご紹介します。1993年浜松医科大学のご卒業です。同時に浜松医大の第一外科に入局されております。96年に国立がんセンター中央病院、2001年に横浜労災病院の呼吸器外科の医長。それから2003年、杏林大学から乙で学位を取得。2004年から杏林大学医学部外科学にご所属になりまして、助手、講師、准教授を経まして、2019年4月、本学の外科学講座呼吸器外科学部門の教授（員外）になられております。翌年2020年の4月から当部門の教授をお務めになっております。

役職、所属学会等、たくさんありますが、3つだけご紹介します。日本外科学会の代議員、日本肺癌学会の評議員、日本呼吸器外科学会の評議員等をお務めでございます。

本日のお話は「高齢者肺癌に対する外科治療」というタイトルでございます。それでは早速ですが、先生、どうぞよろしくをお願いいたします。

○武井 宮崎先生、ご紹介いただきましてありがとうございます。呼吸器外科の武井と申します。どうぞよろしくをお願いいたします。今日はこのような発表の機会をいただきまして、ありがとうございます。今日、お話しますのは、肺癌の患者さん、特に高齢の方が多くいますので、そういう患者に対する治療戦略がどういうふうになっているかということをお話させていただきたいと思っております。ここに星

の写真が出ていますけど、途中でまあ、中座として、2つ星の話を交えながら、お話をさせていただきたいと思っております。

今日のお話のテーマはこの3つです。1つは、現在の肺癌の治療成績がどのようになっているかと、高齢者の肺癌の治療成績がどのようになっているかということとして、呼吸器外科学会で行いました高齢者に対する前向き観察研究のご紹介、そして3番目に、私が研究事務局をしていますJCOGで行っている、高齢者肺癌に対する前向き観察研究について最後にご紹介したいと思います。

今日、キーワードが4つあります。「13.1%」そして「1.6%」、「さくら ねこ 電車」、「CANOPUS」と、この4つがテーマです。キーワードですね。これをちょっと覚えておいていただくと良いと思っております。

そもそも高齢者というのは何歳からを高齢者というか。これはさまざまな所で定義がされていて、WHOの定義では65歳以上を高齢者というふうに定義しています。わが国の法律では65歳以上を前期高齢者、75歳以上を後期高齢者というふうに呼んでいます。老年学会では75歳以上を高齢者、90歳以上を超高齢者というふうに定義しています。

外科医の立場からすると、75歳を超えてくると、少しまあ、通常それより若い方とちょっと対応を変えないといけない、特に80歳を超えてくると、通常の若い人と同じようにはいかないというのが、外科医の感覚です。なので、主には80歳以上の患者の手術治療をどのようにするかというのが、外科の立場からの課題であります。

ご存じのように、わが国は今高齢化社会がどんどん進んでいて、この白で示しているのが80歳以上

で、ブルーの部分が75歳以上の高齢者の占めている割合です。2019年の段階で75歳以上の高齢者は、人口に占める割合が14.7%、80歳以上が8.9%です。これは年々増加していて、今後もさらに増加していくことが予想されています。

肺がんの手術件数がどのようにになっているかというのを、日本胸部外科学会が毎年、NCDのデータを基にして集計をしています。この棒グラフはわが国における肺がんの手術総数です。2017年のデータが最新のものですが、肺がんの手術件数が全国で4万件手術がされています。この内の80歳以上の占めている割合が、このブルーで示している部分ですが、80歳以上の患者の手術件数は2017年の時点で5,779件、率にすると13.1%、これぐらいの数の、80歳以上の方でも手術をしているというのが日本の現状で、その数と、そして全体に占める割合は、年々、年々、増加していています。

特に、その分布を見ていただくと特徴的なのですが、これが2017年の先ほどの4万件の手術例の年齢分布を示しているものです。過半数、半分を超える方が70歳を超えている。80歳以上の方が13%、70歳以上を含めると過半数が高齢者であるというのが、肺がんの手術の特徴であります。がんの方は高齢の方が多い。特に肺がんの方は高齢の患者さんが多いというのが、肺がんの置かれている特徴であります。

高齢者の手術を考える時に、私たちが一番気にするのが、年齢であったり、ここに示します病期、併存疾患、どんな病気を持っているか、心肺機能、あと日常生活の様子、家族のサポートが得られる状況なのか、そして、本人の認知機能は大丈夫か、などというようなことを考えながら、根治性や安全性を考慮しながら手術の検討をしています。しかし、その判断基準としては、明確なものはありません。これは全て外科医の経験、勘で、この人はいける、いけないというふうに見なしています。

過去の論文の報告を見ますと、80歳以上の肺がんの手術成績を見ていますが、合併症の発生率、高いものだと半分の方に合併症が、何らかの合併症が起こっていて、死亡率も数%から、高いのだと8.8%というような死亡率の報告があります。この赤で囲っているのは、わが国から発表された登録データ、わが国の手術例の登録から分析されたも

ので、これは1999年に手術された患者さんの登録データです。

80歳以上で臨床病期がI期であった患者さんの治療成績ですが、367例の患者さんに手術がされていました。特徴的なのは、標準的な肺葉切除がされている方は6割ぐらいで、残りの3割ぐらいの方は縮小手術がされているというのが特徴です。合併症は8.4%、死亡率1.4%というのは、他の諸外国に比べると治療水準がすごく良いということがわかります。病期は、やはり高齢ということもありますので、若い人に比べると、1期であっても予後は比較的ちょっと落ちる部分がありますが、標準手術、縮小手術などの術式によらず、日本はあんまり変わらないというのが、この時のデータの特徴です。

これは、アメリカのSEERのデータベースから見えますが、65歳以下、65歳から74歳、Lobectomy肺葉切除が肺がんにおいては標準ですが、標準手術と縮小手術を比較すると、標準手術の方が治療成績が優れている。これは若年者についてはそういうことが言えるというのは、いろいろなデータから示されています。

しかしながら、高齢者で見ると、75歳以上の患者では、葉切除をしても縮小手術をしても、予後があまり変わらない。つまり高齢者の場合には何らかの手加減をしないとイケないということが、これらのデータから示されています。

高齢者の治療を考える時に、大きく3つ、fitな元気な高齢者から、frail、体力の落ちている虚弱な高齢者まで、さまざまな状況があります。中間の高齢者の状況をvulnerableというふうに分類をしますが、元気な高齢者については、若い年代の方と同じような標準治療が可能。体力の落ちている方については、標準治療がなかなか難しい。その途中の段階では、少し手加減をした縮小手術が可能となるだろうというふうに思われますが、ここの選択基準というのは、明らかではありません。

次の話に入る前に、ちょっとだけ余談をさせていただきます。最近、コロナウイルスのニュースを見ていると、WHOの話がよく出てくると思います。これは皆さんがよく見られているWHOのマークですが、国連のマークに蛇と杖が付いています。これ、なんでか、ご存じでしょうか。私の前年度の杏林大学で学生に聞いたら、ほとんど知らな

かったのですが、去年こちらに来て、昭和大学の学生に聞くとみんな知っているんですね。OSCEの過去問で出たらしくて、それでみんな知っているので、若い先生はご存じかもしれないですが、

これはアスクレピオスという人、へびつかい座がモチーフになっています。アスクレピオスというのはギリシャ神話の中に出てくる人で、優秀なお医者さんなんです。死んだ人まで生き返らせるぐらいの力を持つという、それほど優秀な医者で、そういったことを起こしたために、冥界王のハデスという神様の怒りを受けて、雷に打たれて殺されてしまう。それを哀れんだゼウスが星座として星に、夜空に上げたという話があり、これが元になっています。アスクレピオスが用いていたのが蛇と杖です。だから、これは医学の治療の役に立っていたってということで、この蛇と杖がモチーフになっています。

ちなみに、へびつかい座がどこにあるかという、さそり座のちょっと上。今年の夏はちょっと見やすいと思うのですが、木星と土星がよく目立ちますので、これらを見安にして、その上をちょっと見ていただくと、比較的大きな星座です。あまり明るい星が無いので、見つけにくいのですが、さそり座のちょっと上に、ここにWHOがいると思って見ていただくと良いかと思います。

次の話題に入ります。これは呼吸器外科学会で行った、高齢者の肺がん患者に対する前向き観察研究です。目的は、その安全性で、予後も見ている検討です。2015年から2017年の3月までの2年間に、75歳以上の肺がんの手術患者を前向きに登録して、治療前には高齢者機能評価を、ここに書いてあります。色々な高齢者機能評価を取って、その上で、合併症と予後を検討するという前向きな研究です。

術後の安全性、周術期有害事象、合併症がどのぐらい起こったかというのが、プライマリーエンドポイントになっています。予後なども、セカンダリーエンドポイントとして見ることにしています。

全国で1,019例の患者が登録されていて、最終的に解析されたのが、895例の患者が解析されています。これを見ると、周術期の死亡率が1%。在院死が1.6%でした。75歳以上の患者のデータとしては、非常に良好な、肺がん全体で見ると、周術期の死亡がだいたい0.5%で、在院死が0.8%ですので、まあ、75歳以上の患者に限っても、比較的良好な成

績であったということが示されています。重篤な合併症としては81例、8.4%に起こっていましたが、その中で多かったのが肺炎で、これが約3%ありました。

それを予測するリスクスコアというのが、多変量解析から導かれていて、男性であると3点、次に示しますが、認知機能が落ちていると2点、術前のアルブミンが下がっていると2点、呼吸機能で%VCが低下していると1点、糖尿病の合併があると1点。これで加点されて、点数が高いほど合併症を起こしやすいというリスクスコアが示されています。

この認知機能は何かというと、最初にキーワードとして3つ言葉を覚えて下さいと言ったのを、みなさん覚えていますか。まあ、若い先生が多いから、大丈夫だと思うのですが、「さくら、ねこ、電車」の3つ。関係のない3つの単語を、こういった話をしながらちゃんと覚えていられたかどうかというのが、これが結構効いているようです。このような高齢者には、やはり、合併症が多いということがわかっています。

点数が3点を超えると、合併症の率がちょっと上がってくる。特に8点を超えると合併症の発生率が25%ぐらいに上がってくるので、かなりのリスクになるというふうに言われています。

考えてみると、男であるだけで、もう3点なんです。なので、男性のほうが、経験的に男性と女性の高齢者の手術では、やっぱり男性の方が色々と術後合併症を起こしやすいというのが経験されていますが、男性であるだけで3点で、それで合併症の率がちょっと高いっていうのは、やはり注意しないとイケないということでもあります。

今までお話してきました治療の検討は、合併症の発生率や死亡率、手術後の生存率といった点が重要視されています。患者にとって、手術した後に長生きしていることが本当に目標なのかどうか。高齢な方は必ずお迎えが来ます。外来で高齢の患者さんとお話して、手術するかどうかっていうお話をすると、だいたい聞かれるのが、手術した後の生活はどんな生活が送れるか、元通りの生活が送れますか？ということが、やはり患者にとっての最大の関心事ではないだろうかというふうに感じています。

従来は、がんで亡くなってしまうとか、合併症で亡くなってしまう、この所が従来の境界線であり

ました。がん治療によって ADL が少し低下する、この低下がどの程度なのか、許容される範囲の低下なのかどうか、これを示したデータは一切今までありません。

手術の前に色々なことを外科医は考えて治療していますが、根治性や術後の合併症の問題よりも、今後は、術後の生活がどうなっていくかっていうことを考えて判断しなければいけないのではないかと、社会のニーズはむしろこっちではないかという点に、今、着目しています。

そこで、今、行っている研究について、最後にご紹介したいと思います。JCOG って、がんの治療をされている方は聞き馴染みがあると思います。がんセンターが中心になっている日本臨床腫瘍研究グループというのがありまして、肺癌外科グループは全国で 50 施設が加わっています。そこで「高齢者の肺癌に対する前向き観察研究 CANOPUS」というのをさせていただいています。研究代表者は日本赤十字社医療センター・腫瘍内科の國頭英夫先生が研究代表者で、私とその研究事務局を務めさせていただいています。この研究について、ちょっとご紹介したいと思います。

この研究の目的は、手術の後の患者さんの術後の ADL が損なわれている方がどのくらいいるのか、そういった unmet need があるのかどうか、そしてそれは、もし落ちているとすれば、それはどんな患者が落ちているのか。ADL が低下する患者を術前から予測することができれば、手術の合併症のリスクとして患者に情報を提供することができる。さらに、低下する患者に対して別な試験との比較などの介入研究が計画できるというのを、これを明らかにするというのが目的です。合併症や予後の検討を主目的としていないというのが、この研究の最大の特徴です。

使用している高齢者機能評価ツールはいくつかあるのですが、この赤字で示した老研式活動能力指標、老研式 IADL と略しますが、これを主たる項目として検討をしています。老研式 IADL は、こちらに示すような 13 項目の質問項目から成っています。手段的 ADL、知的 ADL、社会的 ADL というのがありますが、これを、それぞれを、例えば、「バスや電車を使って一人で外出できますか」「はい」「いいえ」ということを、どちらかで回答するよう

になっていて、13 点満点になっています。

これを用いるというのは、これは日本人向けに開発された高齢者機能評価ツールであるということが最大の特徴で、3つのそれぞれ独立した要素を持つ、多元的な尺度であります。患者自身が記入することができるので、臨床の中では簡便に採録することが可能というのが利点です。

全国の健常な高齢者のデータの分布がわかっていて、おおよそ 10 点前後です。標準偏差が 3 点ぐらいということがわかっていて、これとどのぐらい違ってくるかということ解析することになっています。

もう 1 つ用いているのが、QOL の調査票であります。EQ-5D-5L というのを併せて調査することになっています。これはこちらの 5 つの項目について、レベルを 5 段階で評価してもらうものです。これはスコア化することが可能で、全部問題ないというふうに回答すると 1 点、スコアは 1 になります。全ての項目が少しずつ問題があるというふうに回答すると、スコアは 0.665 というふうになって、このスコアで比較することが可能であります。このスコアの変化を、臨床的に見られる変化として解析することが可能であること、さまざまながん種や疾患・年齢によらない、汎用的なエンドポイントになることと、国際的に評価が確立しているということで、これを併せて評価するようにしています。

エンドポイントをどのように設定したかということをお話します。ADL が一定以上損なわれていない患者がどのくらいいるかというのを、6 か月、手術して 6 か月経つと、ほぼ ADL が安定している、一定に達しているだろうというふうに判断されますので、6 か月後の老研式 IADL が術前の分布から計算されたものの標準偏差分、おそらく 3 点前後と思いますが、3 点以上低下していない、ADL が標準偏差以上に落ちていない患者がどのくらいいるのかというのを、エンドポイントにしています。

その解析を、6 か月後の老研式 IADL が標準偏差分低下した患者の割合としてどのくらいいるのか、そしてまあ、どのくらいだったら許容できるのか、というのを解析することになっています。低下する患者が同定できれば、その患者の背景を抽出するようにしています。

研究の目的を、改めてご紹介します。75 歳以上の患者の非小細胞肺癌患者に対して、術後の ADL

が損なわれる患者の割合を調査する。そして、それを予測することができるか。プライマリーエンドポイントは術後の6か月時点でのIADLの非悪化割合です。ちょっとこう、まわりくどい言い方ですけど、IADLが低下して、病院に来られなくなって、データが取れない患者が出てくるだろうというふうに予想されています。データがない患者は、やはり、悪化と判断しないとイケないことになります。データがちゃんとある、IADLが低下しなかった患者をみつけて、それから悪化している患者を予想するというふうに設定しています。

これは試験のシエマです、術前に、ここに示しているような高齢者機能評価ツールを評価して、術後の6か月、12か月、24か月の時点で、そのデータを取って解析するようにしています。この研究は、昨年5月から始まって、今年5月29日までの1年間の予定で、全国で987例の登録をいただいて、今、観察期間に入っています。

これ、ちょっと余談になるんですけど、最初の頃、登録数が少ないのは、各施設のIRBがまだ通っていなかった影響もあって、ここの伸びしろがちょっと少ないのです。安定した頃では、月だいたい100例ぐらいの登録が全国で登録がされていたのです。それが、今年3月、4月、5月って、やっぱり登録数が落ちているんですね。これは、コロナウイルスの影響を大きく受けていて、元々、月100例ぐらいのペースで登録できていたものが、50例のペースまで落ちてしまった。今後、この新型コロナウイルス感染が蔓延している状況の中で、臨床試験をどうやって進めていくかっていうのを、考えないとイケないということを表しているのではないかなと思います。これは研究者にとっての課題だろうというふうに思っています。

この研究の今後のスケジュールですが、各登録された患者、5月で登録は完了していますが、登録患者ごとに6か月後の調査票が今届いてきていて、今年11月に最後の患者のデータが集まる予定です。秋から冬にかけて、プライマリーエンドポイントの解析を行って、発表する予定です。また、12か月後、24か月後のデータを取って、最終的には2022年の夏ごろに、最終解析をする予定であります。

繰り返しますが、この研究の意義は、手術の後に

生活に支障を来している患者がどのぐらいいるのか、どのぐらいいないのか、ということをはっきりさせることです。そのADLが低下している患者の予測因子を明らかにすることが目的です。これらが明らかになることで、肺がんの患者の治療前の重要な情報として、患者に提供することができる。今まで、われわれの高齢者の治療に対する戦略としては、生存率や合併症ということが重視されてきたけれども、手術後のADLの変化という新しい評価基準を示すことで、今後の研究に、こういったものの重要性を示すことができるのではないかなというふうに考えています。こういったことが出てくると、他の治療法、例えば同じような対象に対する放射線治療との比較などが、次に可能ではないかなというふうに思っています。

最後に、CANOPUS、なんでCANOPUSにしたか。これはもう、無理やりこじつけなんです。星の話がここでもう1回出てくるのですけれど、夜空で一番明るい恒星、これ、みなさんもうご存じだと思いますが、おおいぬ座のシリウスです。2番目ってあんまり知られていないのですが、2番目に明るい星って、みなさんご存じですか。これがカノープスです。冬の大三角形のシリウスを下に伸ばして、日本からだと、水平線ギリギリ、地平線ギリギリの所に見える星、1等星です。竜骨座、ここにアルゴ船という大きな船があって、その船の竜骨、竜骨というのは、船の軸の部分、これを竜骨と言うそうなんです。そこのアルゴ船の1等星がカノープスです。水先案内人というふうに言われています。これは中国ではなかなか見られないので、この星を見ると長生きができる、健康で長生きができるという故事があります。それにちなんで、この試験のタイトルをCANOPUS、元気な状態で長生きできる、そのためにはどういう感じで手術をしたらよいかと、いうのを明らかにするという願いを込めて、研究タイトルとしてCANOPUSというふうに付けました。長くなりました。以上で私の講演を終わりたいと思います。ご清聴いただきましてありがとうございました。

○座長 どうもありがとうございました。それではフロアから何か、ご質問、コメント、ございませんか。それでは、学会の例会では、発表を終えた演者が次の演題で質問をするということを慣習にして

いますので、角田先生、何かコメント、質問をお願いします。

○質問者 先生、いつもお世話になっております腫瘍内科の角田です。先ほど、リスクの所で、覚えました、ねこ、電車でしたっけ？ さくらでしたっけ？ ちょっと覚えていない、問題あるんですけども。あれって、先生、なんで、機序として、男性はホルモンのもの、あるいは術後感染症とかならわかるんですけど、なんでボケということが機序としてあそこのリスクに上がってくるんですか。

○武井 感覚的な予想としては、手術後のせん妄のリスクが高いんだと思うんですね。元々認知機能が落ちている方って、手術っていう大きな負担が加

わった後のせん妄の発生率がおそらく、元々認知機能が落ちている方だと上がっているんだろうと思うのです。せん妄を起こすと、それをきっかけにして、例えば抑制しないといけなかったり、肺炎を起こしやすくなったり、ドレーンを自己抜去したりとか、さまざまな問題点を起こしてくる。そこから合併症が起こってくるってということなんだろうというふうに予想します。

○質問者 ありがとうございます。

○座長 他はよろしいでしょうか。それではご講演ありがとうございました。

○司会 ありがとうございます。それでは座長から武井先生へ記念の楯を贈呈いたします。