

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

E-PASS scoring system を用いた
高齢者の手術リスク評価

平成 14 年度 総括分担研究報告

主任研究者 芳 賀 克 夫

平成 15 年 (2003年) 3 月

目 次

I.	総合研究報告	
	高齢者手術の安全性向上のための研究	1
	芳賀克夫	
II.	総括研究報告	
	高齢者胃癌手術に於ける	7
	E-PASS scoring system の有用性 (中間報告)	
	芳賀克夫	
III.	分担研究報告	
1.	高齢者と非高齢者の周術期生体反応の	12
	相違に関する研究	
	岡 義雄	
2.	胆嚢癌外科治療の evidence に関する研究	19
	木村正美	
3.	EBM に基づく高齢者肺癌外科治療ガイドライン	33
	作成に向けての文献的考察	
	山下眞一	
4.	Evidence に基づく膵癌治療	40
	和田康雄	
5.	高齢者における肺手術に関する研究	44
	池田豊秀	
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	46
V.	研究成果の刊行物・別冊	48

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総合研究報告書

（平成 12-14 年度研究成果の総括）

高齢者手術の安全性向上のための研究

主任研究者 芳賀克夫 国立熊本病院 消化器外科医長

研究要旨

高齢者手術の安全性向上のため、以下の研究を行った。

1. 全国にアンケート調査を行い、高齢者癌手術の術後死亡率を算出した。
2. 予定消化器外科手術に於ける術後死亡率の予測式を開発した。
3. 高齢者癌治療に関する英語論文の Evidence を総括し、論文報告を行った。
4. 高齢者癌手術の術後生体反応を解析し、高齢者は非高齢者に比べて周術期の抗炎症性サイトカインが有意に高く、手術侵襲に対して抑制的に反応することを見出した。
5. 我々が開発した手術リスク評価法 E-PASS を用いて、術後合併症の発生を抑制することが可能であるかを調べる randomized trial を進行中である。現在まで、E-PASS を用いた患者群が術後合併症発生率、在院日数、医療費が低い傾向はみられたが、症例数少なく結論は得られていない。

分担研究者

木村正美・人吉総合病院・外科部長
岡 義雄・東大阪市立総合病院・参事
和田康雄・国立姫路病院・外科医長
山下真一・国立熊本病院・外科医師
池田豊秀・東京女子医大第一外科・助手

A. 研究目的

我が国は未曾有の高齢化時代を迎え、高齢者を手術する機会が飛躍的に増えている。高齢者はさまざまな生理機能が低下しており、手術後に肺炎、縫合不全、腸閉塞などの合併症を併発することが多い。これらの合併症は、患者の QOL を損なうのみならず、多額の医療費の支出を要する。従って、如何に術後合併症を減らすかは、外科医にとって大きな課題である。本研究班の目的は、高齢者癌手術の術後合併症を減らすべく方策を探求することにある。

B. 研究成果

1. 高齢者癌手術の頻度および術後死亡率の調査

癌手術の死亡率を全国規模で調査した報告は少ない。我々は日本外科学会の認定施設にアンケート調査を行い、年齢別に癌手術の頻度および死亡率を算出した。¹⁾

全手術症例の中で 70 歳以上高齢者の占める割合は、胃癌で 39.1 %、大腸癌で 42.0 %、肝細胞癌で 33.0 %、乳癌で 17.4 %、肺癌で 40.7 %にも上っていた。

次に、69 歳以下、70-79 歳、80 歳以上の 3 つの年齢層で術後死亡率を比較した。多くの術式で年齢が増えるに従い、死亡率が有意に上昇することが判明した(表 1、2)。

表 1、胃癌手術に於ける術後在院死亡率

	69歳以下	70-79歳	80歳以上
開腹胃全摘	2.3% ^{a, b}	3.8% ^a	5.0% ^b
開腹噴門側胃切除	1.0%	0.69%	*
開腹幽門側胃切除	0.72% ^c	1.5% ^{c, d}	2.8% ^d
開腹胃局所切除	0.57%	0.51%	*
LADG	0	*	*
腹腔鏡下胃局所切除	0	*	*

*症例数が100例未満のセルでは、在院死亡率は算定せず。LADG：腹腔鏡補助下幽門側胃切除、a, b: P<0.0001, c: P=0.0001 d: P=0.0063

表 2、大腸癌手術に於ける術後在院死亡率

	69歳以下	70-79歳	80歳以上
開腹直腸切斷	1.8% ^a	1.5%	4.3% ^a
開腹直腸切除	0.94% ^b	2.6% ^{b, c}	2.5% ^c
開腹結腸切除	0.94% ^d	1.8% ^{d, e}	3.1% ^e
腹腔鏡下直腸切除	0.33%	0.53%	*
腹腔鏡下結腸切除	0.33%	0.98%	*

*症例数が100例未満のセルでは、在院死亡率は算定せず。a: P=0.0298, b: P<0.0001, c: P=0.005, d: P=0.0003, e: P=0.0041

高齢者手術の死亡率に関する過去の報告は個々の施設のデータを示したものが多く、高齢者手術の死亡率は高いとするものと、非高齢者と同等であるとするものがみられ、結論は得られていなかった。本研究では、全国規模の調査で高齢者手術の危険性が高いことを実証したと言えよう。

2. 消化器外科手術に於ける術後死亡率の予測

我々は過去の手術症例を多変量解析することにより、消化器外科手術の術後のリスクを予測する scoring system を開発した (E-PASS)²⁾。E-PASS は患者の生理機能を表す術前リスクスコア (PRS)、手術の大きさを表す手術侵襲スコア (SSS) およびこの両者から算出される総合リスクスコア

(CRS) から成る (表 3)。その後の研究で、CRS が増加するにつれ、術後合併症発生率および術後在院死亡率が上昇することが判明した³⁾。また、CRS は在院日数および医療費と有意な正の相関を示した⁴⁾。

表 3. E-PASS scoring system

- $$PRS = -0.0686 + 0.00345X_1 + 0.323X_2 + 0.205X_3 + 0.153X_4 + 0.148X_5 + 0.0666 X_6$$

X_1 : 年齢; X_2 : 重症心疾患有り (1)、無し (0);
 X_3 : 重症肺疾患有り (1)、無し (0); X_4 : 糖尿病有り (1)、無し (0); X_5 : Performance status (0-4);
 X_6 : ASA 麻酔リスク (1-5)
- $$SSS = -0.342 + 0.0139X_1 + 0.0392X_2 + 0.352X_3$$

X_1 : 体重当たりの出血量 (g/Kg); X_2 : 手術時間 (hr); X_3 : 手術切開創の範囲 (0: 胸腔鏡創または腹腔鏡創のみ; 1: 開胸あるいは開腹のいずれか一方のみ; 2: 開胸および開腹)
- $$CRS = -0.328 + 0.936 (PRS) + 0.976 (SSS)$$

次に、我々は全国 8 施設から得られた予定消化器外科手術 4,254 例のデータを解析し、CRS が術後在院死亡率と 2 項回帰相関を示すことを見出し (図 2)、在院死亡率の予測式を得た (表 4)。

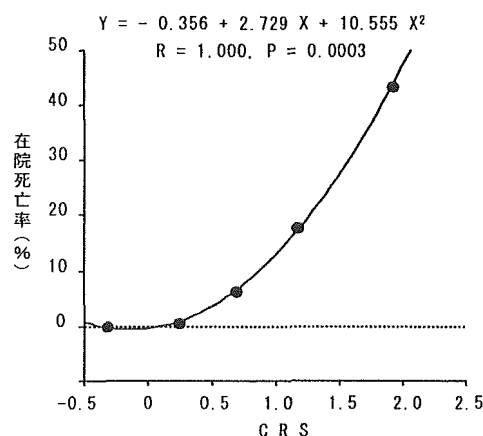


図2、総合リスクスコア(CRS)と在院死亡率

対象AでCRSと在院死亡率の関係をプロットし、死亡率曲線を得た。

表 4、予定消化器外科手術に於ける予測死亡率 (PMR)

-
1. CRS \geq 0.095 のとき PMR=0
 2. CRS > 0.095 のとき
- $$PMR = -0.356 + 2.729(CRS) + 10.555(CRS)^2$$
-

この式は、術後死亡率が高い高齢者の手術適応や術式の選択に有用であると考えられる。

3. 高齢者癌治療に於ける EBM の取り込み

我々は高齢者癌手術に於ける安全性向上のため、高齢者胃癌、大腸癌、肺癌、肝細胞癌、乳癌の外科治療に関して過去 10 年間に発表された英語論文を検索し、その Evidence を Sackett らに準じたもの⁹⁾の分類に従い、総括した⁶⁾⁹⁾。その結果を表 3-7 に示す。

表 5、70 歳以上胃癌手術に関する Evidence

-
- 1) 年齢が増加するに従い、胃切除後の合併症発生率は上昇するとは言えない。(Level I)
 - 2) 術前併存症の有無やその数は、術後合併症発生率と関連する。(Level III)
 - 3) 高齢者は術前併存症を有する人が非高齢者より多い。(Level III)
 - 4) 術前リスク因子の無い人の術後合併症発生率や在院死亡率は非高齢者と変わらない。(Level III)
 - 5) 胃全摘術は胃切除術より術後死亡率が高い。(Level III)
 - 6) E-PASS の術前リスクスコアおよび総合リスクスコアは、術後合併症の重症度と有意な正の相関を持つ。(Level III)
 - 7) E-PASS の総合リスクスコア (CRS) が 0.5 未満となった症例は、0.5 以上となった症例より術後合併症発生率、術後死亡率が低い。(Level III)

- 8) 術後合併症の有無、切除法、癌の選挙部位、術後感染症の有無は在院日数を増やす独立した規定因子である。(Level III)
 - 9) 非癌死をした高齢者は術前より合併症を有している人が多い。(Level III)
 - 10) 治癒切除を受けた 70 歳以上の高齢者の生存率は非治癒切除の人より高い。(Level III)
 - 11) 治癒切除を受けた 85 歳以上の高齢者の生存率は非治癒切除の人より高いとは言えない。(Level III)
 - 12) 輸血は独立した予後不良因子である。(Level III)
 - 13) 術後合併症は長期予後に関して独立した予後不良因子ではない。(Level III)
 - 14) 治癒切除を受けた高齢者の術後 QOL は損なわれない。(Level III)
 - 15) 治癒切除例で、E-PASS の手術侵襲スコアが 0.25 未満の低侵襲手術を受けた患者は、0.25 以上の高侵襲手術を受けた患者より術後生存率が高い。(Level III)
 - 16) 治癒切除例で、E-PASS の総合リスクスコアが 0.5 未満となった患者は 0.5 以上となった患者より術後生存率が高い。(Level III)
 - 17) E-PASS の手術侵襲スコアおよび総合リスクスコアは独立した予後規定因子である。(Level III)
-

表 6、70 歳以上大腸癌手術に関する Evidence

-
- 1) 麻酔リスク (ASA class) は術後死亡率と関連する。(Level III)
 - 2) 術前ヘモグロビン値は術後死亡率と関連する。(Level III)
 - 3) 術前の Performance status (PS) が悪い症例は、PS が良い症例より在院死亡率が高い。(Level III)
 - 4) 術後合併症は、ASA class に関係しない。(Level III)
 - 5) 術後合併症は、手術時間、出血量と関係しない。(Level III)
 - 6) 左側緊急手術の一次的吻合は、高齢者でも術死、

- 合併症を増加させない。(Level III)
- 7) 高齢者と非高齢者で、他病死を除いた予後 (cancer specific survival) は差がない。(Level III)
- 8) 癌の進行度 (の治癒や転移) は長期生存の予後規定因子である。(Level III)
- 9) 輸血は長期生存の予後規定因子である。(Level III)
- 10) 高齢者の腹腔鏡補助下大腸切除に於ける術後合併症の発生率は、非高齢者と変わらない。(Level III)
- 11) 高齢者に対する腹腔鏡補助下大腸切除は、開腹術と比較して、術後合併症が少ない。(Level II)
- 12) 腹腔鏡補助下大腸切除は、開腹術と比較して、術前状態への復帰が早い。(Level II)
- 13) 腹腔鏡補助下大腸切除は、開腹術と比較して、入院期間が短い。(Level II)

表 7、70 歳以上肺癌手術に関する Evidence

- 1) 70 歳以上高齢者肺癌の手術に関しては肺全摘は術後合併症、術後死亡率が高い。(Level III)
- 2) 70 歳未満、70 歳以上、80 歳以上で 30 日死亡率に有意な差はないが、縮小手術はそれを少なくする。(Level III)
- 3) 長期予後に関して、年齢は予後不良因子ではない。(Level III)

表 8、70 歳以上肝細胞癌治療に関する Evidence

- 1) 肝切除術後の肝不全による術後死亡率は、高齢者が若年者より有意に高い。(Level III)
- 2) 高齢者の肝切除術後の合併症の発生率は、若年者と変わらない。(Level III)
- 3) 肝切除術後の肝不全の発生率は、高齢者は若年者より有意に高い。(Level III)
- 4) 切除不能例における経動脈的化学塞栓療法後の合併症発生率および死亡率は、高齢者と若年者で差がない。(Level III)

- 5) 肝切除術後の高齢者の生存率は、若年者と差がない。(Level III)
- 6) 肝切除術後の無病生存率では、高齢者と若年者で差がない。(Level III)
- 7) 肝切除術後の生存率に対し年齢は独立した予後不良因子ではない。(Level III)
- 8) 切除可能な場合、高齢者においては肝切除術の方が経動脈的化学塞栓療法より生存率が良い。(Level III)

表 9、70 歳以上乳癌手術に関する Evidence

- 1) Tamoxifen 単独療法より、手術療法のほうが有効である。従って、手術可能例では手術を行うべきである。(Level I)
- 2) 術後 Tamoxifen 療法は再発を低下させ、3 年生存率を上昇させる。(Level I)

この他にも、膵癌、胆嚢癌、食道癌の外科治療に関する Evidence および術後肺塞栓症予防および治療に関する Evidence も総括した。これらの研究成果は、我が国に於ける EBM の普及と医療の質の向上に貢献すると考える。

4、高齢者の手術侵襲に対する生体反応

外科手術後に起こる臓器障害の発生には、生体内のサイトカインが関与している。我々は、70 歳以上胃癌、結腸癌患者 (高齢者群) で周術期のサイトカインの変動を非高齢者 (69 歳以下) と比較検討した。高齢者は非高齢者より術後血中 IL-6 および soluble TNF receptor I (sTNFR) が有意に高かった (図 1)。また、CRS は sTNFR と有意な正の相関関係があり、非高齢者より高齢者の方が強い相関があった (表 10)。

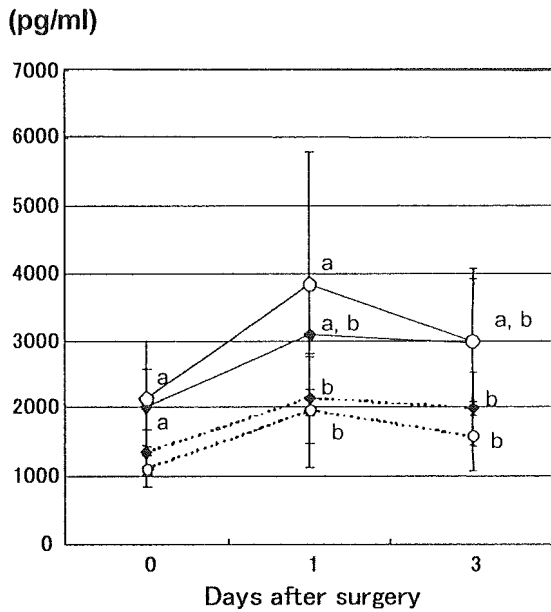


図2 周術期血中sTNFRの変動

—◆— 胃癌高齢者 - - ◆ - - 胃癌非高齢者
 —○— 結腸癌高齢者 - - ○ - - 結腸癌非高齢者
 a: $p < 0.05$ vs 非高齢者 b: $p < 0.05$ vs 術前値

表10、E-PASS総合リスクスコア(CRS)と血中サイトカインレベルとの相関関係

	高齢者			非高齢者		
	N	r	p	N	r	p
術後1日目IL-6	14	0.278	0.3025	20	0.516	0.0062
術後3日目IL-6	14	0.624	0.013	20	0.355	0.0975
術後1日sTNFR	14	0.774	0.0002	20	0.410	0.0365
術後3日sTNFR	14	0.560	0.0282	20	0.284	0.1913

以上より、高齢者は非高齢者に比べて、周術期の抗炎症性サイトカインが有意に高く、手術侵襲に対して抑制的に反応すると考えられた。

5. E-PASS scoring system を用いた術後合併症発生抑制の試み

我々は高齢者胃癌患者切除例を retrospective に検討し、 $CRS < 0.5$ となった症例は、 $CRS \geq 0.5$ となった症例より術後死亡率が有意に低く、術後生存率も有意に高

いことを見出した¹⁰⁾。そこで、術前に E-PASS でリスク評価を行い、術後合併症を減らすことができるか、randomized trial を行った。

対象は、70歳以上の胃癌症例である。患者をコンピュータのランダム関数を用いて、E-PASS 群と Control 群の2群に振り分けた。E-PASS 群では、E-PASS を用いて術前にリスク評価を行い、その結果を考慮して手術を行った。Control 群では、従来どおり外科医の判断のみで、手術を行った。

表11に示すように、術後合併症の発生率、在院日数、医療費はいずれも E-PASS 群の方が Control 群より低値を示したが、予定症例数をまだ得ておらず、統計学的な有意差は得られていない。

表11、E-PASS 群と Control 群に於ける術後合併症発生率

	E-PASS 群	Control 群	P 値
症例数	58	67	
合併症	24.1%	32.8%	0.282
死亡率	0%	0.15 %	—
在院日数	24.8 ± 12.9 日	36.9 ± 47.7 日	0.063
医療費	135 ± 49 万円	152 ± 82 万円	0.176

今後は参加施設を増やし、予定症例数を 得るまで trial を継続する予定である。

参考文献

- 1) 芳賀克夫、西村嘉裕、和田康雄、木村正美、岡 義雄、山下真一：高齢者癌手術の死亡率に関する研究：全国アンケート調査から。臨床外科 2001; 56: 1683-1687.
- 2) Haga Y, Ikei S, Ogawa M: Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) as a New Prediction Scoring System for Postoperative Morbidity and Mortality following Elective Gastrointestinal Surgery. Surg

Today, 1999; 29: 219-25.

3) Haga Y, Ikei S, Wada Y, Takeuchi H, Sameshima H, Kimura O, Furuya T: Evaluation of an Estimation of a Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) Scoring System to Predict Postoperative Risk: A Multicenter Prospective Study. Surg Today, 2001; 31: 569-574.

4) Haga Y, Wada Y, Takeuchi H, et al.: Estimation of surgical costs using a prediction scoring system of E-PASS. Arch Surg, 2002; 137: 481-5.

5) Pulmonary artery catheter consensus conference participants: Pulmonary artery consensus conference: Consensus statement. Crit Care Med 25: 910-915, 1997.

6) 岡 義雄、芳賀克夫 : EBMに基づく高齢者胃癌外科治療ーガイドライン作成をめざして. 外科 2002; 64(10): 1191-1199.

7) 山下眞一、芳賀克夫 : EBMに基づく高齢者乳癌外科治療ーガイドライン作成へ向けての文献的考察. 外科 2002; 64(11): 1317-1321.

8) 和田康雄、芳賀克夫 : EBMに基づく高齢者肝癌外科治療ーガイドライン作成をめざして. 外科 2002; 64(12): 1689-1695.

9) 木村正美、芳賀克夫 : 英語論文にみる高齢者大腸癌外科治療のエビデンス. 外科 2003; 65(1): 89-95.

10) Haga Y, Yagi Y, Ogawa M: Less Invasive Surgery for Gastric Cancer Prolongs Survival in Patients Aged Over 80 Years Old. Surg Today, 1999; 29: 842-8.

高齢者胃癌手術に於ける E-PASS scoring system の有用性（中間報告）

主任研究者 芳賀克夫 国立熊本病院 消化器外科医長

研究要旨

高齢者はさまざまな生理機能が低下しており、外科手術後の合併症の発生率が高い。術後合併症は患者の QOL を低下させるのみならず、多大な医療費の支出を要する。本研究では、我々が開発した手術リスク評価法 E-PASS を用いて 70 歳以上胃癌患者の術後合併症の発生率を減少させることができるか、randomized controlled trial で検討した。E-PASS を用いて術前にリスク評価を行った群 (E-PASS 群) が 58 例、従来どおり外科医の判断のみで手術を行った群 (Control 群) は 67 例が登録された。術後合併症の発生率は、E-PASS 群で 24.1%、Control 群で 32.8% であった。術後在院日数は、E-PASS 群で 24.8 ± 12.9 日、Control 群で 36.9 ± 47.7 日であった。手術および術後経過に要した医療費は、E-PASS 群で 135 ± 49 万円、Control 群で 152 ± 82 万円であった。これらはいずれも E-PASS 群が低値を示したが、予定症例数を得ることができず、有意差を得るには至らなかった。今後は参加施設を増やして、登録症例を増やす予定である。

分担研究者

木村正美・人吉総合病院・外科部長
岡 義雄・東大阪市立総合病院・参事
和田康雄・国立姫路病院・外科医長
山下眞一・国立熊本病院・外科医師
池田豊秀・東京女子医大第一外科・助手

生する術後合併症の発生を予測する scoring system、E-PASS (Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress) を開発した¹⁾。さらに、我々は 80 歳以上の胃癌切除症例を retrospective に調べ、E-PASS の総合リスクスコア (CRS) が 0.5 未満となった症例は、0.5 以上となった症例より術後合併症の発生率や在院死亡率が有意に低く、術後生存率も有意に高いことを見出した²⁾。本研究の目的は、高齢者癌患者で長期予後、ADL を損なわずに術後合併症を減らすべき基準を設定することにある。

A. 研究目的

高齢者はさまざまな生理機能が低下しており、外科手術後の合併症の発生率が高い。術後合併症は入院中の医療費を増やすだけでなく、高齢者の日常生活動作 (Activities of daily living: ADL) を不可逆的に低下させ、退院後の介護費用を増加させる。従って、外科医は高齢者の手術に際して、術後合併症の発生には充分注意する必要がある。しかし、高齢者の手術を安全に行うための明確な基準はなく、その手術適応や術式の選択は個々の外科医の判断に委ねられているのが現状である。我々は過去外科手術後に発

B. 研究方法

- 1) 研究デザイン: randomized controlled trial
- 2) 参加施設: 地域中核病院 4 施設
- 3) 対象: 70 歳以上胃癌手術患者。除外項目は、同時性多発癌症例。
- 4) 介入: 対象患者には、本研究の趣旨を説明し、文書で同意を得た。患者をコンピ

ュータのランダム関数を用いて、E-PASS群とControl群の2群に振り分けた。

E-PASS群では、E-PASSを用いて術前にリスク評価を行い、その結果を考慮して手術を行った。Control群では、従来どおり術者の判断のみで、手術を行った。

5) Primary endpoint: 術後合併発生率

6) Secondary endpoints: 術後在院日数、手術及び術後管理に要した医療費、30日死亡率、在院死亡率、Morbidity Score (MS)³⁾、術後生存期間、退院後のPS、退院後に要した介護費用。

MS: 0(合併症なし)、1(生命に危険を及ぼさない軽度の合併症)、2(適当な治療を行わないと生命に危険を及ぼす中等症の合併症)、3(臓器不全をもたらした合併症)、4(在院死をもたらした合併症)

7) 統計解析: 連続変量のデータはMean ± SDで表した。2群間の連続変量の有意差はStudent's t testで、2群間のカテゴリ変量の有意差は χ^2 検定で判定した。

8) E-PASS scoring system:

E-PASSの各スコアは以下の通りである。

$$(1) PRS = -0.0686 + 0.00345X_1 + 0.323X_2 + 0.205X_3 + 0.153X_4 + 0.148X_5 + 0.0666 X_6$$

X_1 : 年齢; X_2 : 重症心疾患有り(1)、無し(0); X_3 : 重症肺疾患有り(1)、無し(0);

X_4 : 糖尿病有り(1)、無し(0); X_5 : Performance status (0-4); X_6 : ASA麻酔リスク(1-5)

$$(2) SSS = -0.342 + 0.0139X_1 + 0.0392X_2 + 0.352X_3$$

X_1 : 体重当たりの出血量 (g/Kg); X_2 : 手術時間 (hr); X_3 : 手術切開創の範囲 (0: 胸腔鏡創または腹腔鏡創のみ; 1: 開胸あるいは開腹のいずれか一方のみ; 2: 開胸および開腹)

$$(3) CRS = -0.328 + 0.936(PRS) + 0.976(SSS)$$

C. 研究結果

E-PASS群58名、Control群67名が登録された。E-PASS群の1名が同時性多発癌であることが術後判明したが、同症例も含めて、解析を行った(Intension to treat 解析)。プロトコール違反は認めなかった。

E-PASS群とControl群の患者背景を表1に示す。年齢、性、切除率、PRSに有意差は認めなかったが、SSS、CRS、CRS>0.5となった症例の割合はControl群が有意に高かった。これは、E-PASS群では術前のリスク評価を行うことにより、患者の予備能に応じた無理のない手術が行われたためと考えられる。

表1、患者背景

	E-PASS群	Control群	P値
症例数	58	67	
年齢	76.4 ± 5.0	76.9 ± 5.4	0.603
男:女	36:22	46:21	0.440
切除術	98.3%	94.0%	0.2089
PRS	0.44 ± 0.20	0.50 ± 0.19	0.064
SSS	0.13 ± 0.21	0.35 ± 0.22	0.0212
CRS	0.21 ± 0.28	0.35 ± 0.22	0.0018
CRS>0.5	10.3%	23.9%	0.0435

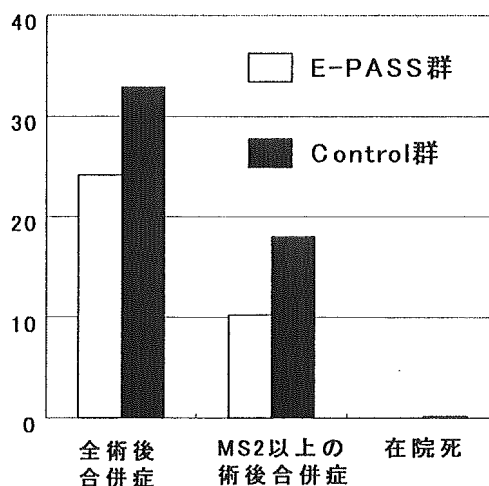


図1、E-PASS群とControl群に於ける術後合併症発生率

両群の術後合併症の発生率を図1に示す。全術後合併症の発生率は、E-PASS群24.1%、Control群32.8%であったが、統計学的な有意差は認められなかった(P=0.282)。また、MS2以上の術後合併症の発生率はE-PASS群で10.3%、Control群で17.9%であったが、これも統計学的な有意差は認められなかった(P=0.225)。30日死亡は両群とも認めなかった。在院死は、E-PASS群ではなく、Control群では1名認めた(0.15%)。

次に、両群間の在院日数および医療費を検討した(表2)。両者ともE-PASS群がControl群より低値を示したが、統計学的な有意差は認めなかった。

表2、両群間の在院日数、医療費

	E-PASS 群	Control 群	P 値
在院日数	24.8 ± 12.9	36.9 ± 47.7	0.063
医療費	135 ± 49 万円	152 ± 82 万円	0.176

両群を含めて、全症例で検討すると、CRS ≥ 0.5 の症例は、CRS < 0.5 の症例より MS2 以上の合併症が有意に多かった(図2)

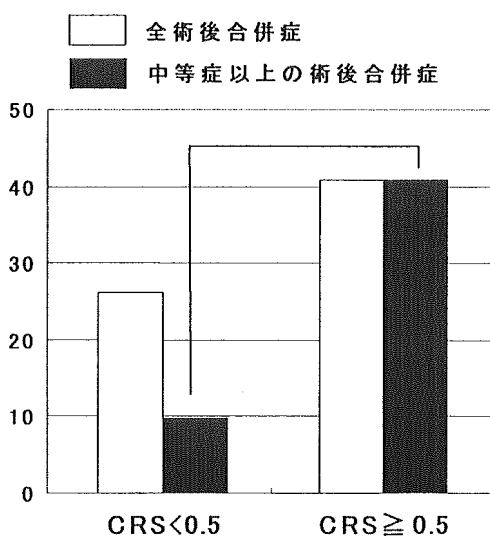


図2、CRSと術後合併症

D. 考察

本年の研究報告により、70歳以上胃癌症例でE-PASSが術後合併症を減少し、医療費や在院日数が減少する可能性が示唆されたが、予定登録症例数を得られず、有意差を得るには至っていない。本研究結果でみられた程度の合併症の減少は、研究開始前に予測していたが、有意差を得るには各群240例が必要である。我が国ではRandomized trialの歴史が浅く、患者から研究参加の同意を得るのは難しいのが現状である。本研究でもこのことが最大の阻害要因であった。今後は参加施設を増やし、trialを継続する予定である。

術後合併症の程度を考えた場合、E-PASSは有用であったと考えられる。在院日数に関しては、100日以上入院を要した症例はControl群では5例(7.5%)認めたのに対し、E-PASS群では1例も認めなかった。これは、E-PASSを用いて患者の予備能に応じた無理のない適正な手術の選択した結果と考えられる。

また、今回は長期成績(術後生存期間、術後介護に要した費用等)については、検討していないが、今後5年間観察を行った後、報告する。

E. 結論

高齢者胃癌手術に於いて、手術前にE-PASSを用いてリスク評価を行うことにより、術後合併症が減少する可能性が示唆されたが、登録症例数が充分でなく、結論を得ることはできなかった。今後は参加施設を増やし、trialを継続する予定である。

参考文献

- Haga Y, Ikei S, Ogawa M: Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) as a New Prediction Scoring System for Postoperative Morbidity and Mortality

following Elective Gastrointestinal Surgery. Surgery Today, 1999; 29: 219-25.

2. Haga Y, Yagi Y, Ogawa M: Less Invasive Surgery for Gastric Cancer Prolongs Survival in Patients Aged Over 80 Years Old. Surgery Today, 1999; 29: 842-8.

3. Haga Y, Wada Y, Takeuchi H, et al.: Estimation of surgical costs using a prediction scoring system of E-PASS. Arch Surg, 2002; 137: 481-5.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Haga Y, Wada Y, Takeuchi H, Sameshima H, Kimura O, Furuya T: Estimation of surgical costs using a prediction scoring system Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress. Arch Surg, 2002; 137(4): 481-5.

2) 芳賀克夫: DRG/PPS、クリティカル・パスと患者重症度評価法. 国立熊本病院医学雑誌 2002; 2: 21-6.

3) 池井 聡、片渕 茂、芳賀克夫、山下眞一、松崎法成、西岡涼子、河野文夫、真田 功、清川哲志、塚本敦子: 同種骨髄・末梢血幹細胞移植併用大量化学療法における急性膵炎の発生. 膵臓 2002; 17(2): 108-13.

4) 芳賀克夫、宮崎久義: DRG/PPS とクリティカルパス. カレントセラピー 2002; 20(8): 14-8.

5) 芳賀克夫: DRG とクリニカルパス. 小西敏郎、武藤正樹編. 外科クリニカルパスの実際 導入から変化まで. 金原出版. 東京. p14-18, 2002年

6) 岡 義雄、芳賀克夫: EBM に基づく高齢者胃癌外科治療－ガイドライン作成をめざして. 外科 2002; 64(10): 1191-9.

7) 山下眞一、芳賀克夫: EBM に基づく高

齢者乳癌外科治療－ガイドライン作成へ向けての文献的考察. 外科 2002; 64(11): 1317-21.

8) 和田康雄、芳賀克夫: EBM に基づく高齢者肝癌外科治療－ガイドライン作成をめざして. 外科 2002; 64(12): 1689-95.

9) 木村正美、芳賀克夫: 英語論文にみる高齢者大腸癌外科治療のエビデンス. 外科 2003; 65(1): 89-95.

10) 芳賀克夫、井上範子、佐野恵子、中川義浩、吉岡真紀子、上原真知子、日高道弘、野村一俊: EBM に基づく院内感染予防策. 医療マネジメント学会雑誌 2003; 3(3): 484-7.

7) 芳賀克夫: クリティカルパスと EBM. 医療マネジメント学会編. クリティカルパス最近の進歩 2003. 株式会社じほう. 東京. p49-53. 2003年

2. 学会発表

1) 第 102 回日本外科学会学術総会 平成 14 年 4 月 12 日 京都市. 芳賀克夫、和田康雄、竹内仁司、木村 修、古谷卓三、鮫島浩文: E-PASS scoring system を用いたリスク別段階的医療費支払い方式の提唱

2) 第 4 回医療マネジメント学会学術総会 平成 14 年 6 月 29 日 京都市. 芳賀克夫、井上範子、佐野恵子、中川義浩、吉岡真紀子、上原真知子: 「シンポジウム 5 院内感染予防のための当院の取り組み」

3) 第 1 回医療マネジメント学会九州連合大会 平成 14 年 11 月 9 日 福岡市国立病院九州医療センター. 芳賀克夫、井上範子、佐野恵子、中川義浩、吉岡真紀子、上原真知子、日高道弘、野村一俊: EBM に基づく院内感染予防策

4) 第 64 回日本臨床外科学会総会 平成 14 年 11 月 14 日 東京都京王プラザホテル. 芳賀克夫、和田康雄、竹内仁司、木村 修、古谷卓三: 「シンポジウム これか

らの保険医療」 E-PASS scoring system を用いた外科技術評価とリスク別定額支払い方式の提唱

8) 18th World Congress of Digestive Surgery,
Dec 11 2002, Hong Kong, Yoshio Haga:
Prediction of Postoperative Mortality rates in
Gastrointestinal Surgery.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

高齢者と非高齢者の周術期生体反応の相違に関する研究

分担研究者 岡 義雄 東大阪市立総合病院 参事

研究要旨

胃癌、結腸癌患者を対象にして、高齢者の周術期の生体反応をサイトカインの変動と、手術侵襲を反映すると以前より報告している E-PASS スコアを用いて非高齢者と比較検討した。結腸癌高齢者において、術後 1 日目の血中 IL-6 は非高齢者より有意に上昇したが、術前、術後 3 日目では差はなかった。血中 soluble TNF receptor I (sTNFR) は、胃癌、結腸癌ともに術前、術後をとおして高齢者の方が有意に高かった。E-PASS 手術侵襲スコアは高齢者、非高齢者で差はなかったが、術前リスクスコア、総合リスクスコアは高齢者の方が高かった。総合リスクスコアと sTNFR との間には正の相関関係があり、高齢者の方が強い相関があった。以上より、高齢者は非高齢者に比べて、手術侵襲は同程度でも総合リスクスコアは高く、周術期の抗炎症性サイトカインが有意に高く、手術侵襲に対して抑制的に反応すると考えられた。

A. 研究目的

人口の高齢化につれ、高齢者の手術症例が増加してきている。高齢者は潜在的に多くの基礎疾患を有しており、手術によって様々な術後合併症を引き起こし、時には致命的になることがある。基礎疾患がなくても基本的には老化により栄養状態や各臓器機能のみならず、免疫機構も影響を受けている。したがって高齢者の周術期の生体反応は非高齢者とは違ってくると考えられる。そこで今回、高齢者の周術期の生体反応をサイトカインの変動と、手術侵襲を反映すると以前より報告している E-PASS スコアを用いて非高齢者と比較検討した。

B. 研究方法

2001 年 4 月から 2003 年 2 月までの期間、東大阪市立総合病院外科で手術した患者のうち幽門側胃切除術を行い、術後合併症をきたさなかった胃癌患者のうち 37 名、そして結腸癌患者のうち 30 名を対象にし、レトロスペクティブに検討した。E-PASS の術前リスクスコア、手術侵襲スコア、総

合リスクスコアを算出した。術前、術後 1、3 日目に炎症性サイトカインとして血中 IL-6 を、抗炎症性サイトカインとして soluble TNF receptor I (sTNFR) (大塚アッセイ研究所) を、術前、術後 1、3、7 日目に白血球数、CRP を測定した。70 歳以上の高齢者と 70 歳未満の非高齢者に分け、E-PASS の術前リスクスコア、手術侵襲スコア、総合リスクスコア、周術期サイトカインの変動、白血球数、CRP を比較した。更に E-PASS スコアとサイトカインの関係を調べた。統計学的手法として、2 群間比較には Mann-Whitney's U test を、同一グループ内の比較には Wilcoxon signed-ranks test を、相関関係の検定には Pearson's correlation coefficient を用いた。p < 0.05 をもって有意差ありとし、データは mean ± SD で表した。

C. 研究結果

胃癌 37 名のうち、高齢者は 21 名 (75.0 ± 3.5 歳)、非高齢者は 16 名 (59.1 ± 5.4 歳) であった (表 1)。結腸癌 30 名のうち、高

齢者は 16 名 (79.4 ± 4.7 歳)、非高齢者は 14 名 (60.9 ± 6.1 歳) であった。高齢者と非高齢者で術前の末梢血中の白血球数と CRP を比較すると、結腸癌高齢者において単球数が 477 ± 112 と非高齢者 (392 ± 84) に比べて有意に多かった以外には総白血球数、好中球数、リンパ球数、CRP 値には差はなかった (表 2)。次いで術前の血中サイトカインレベルを高齢者、非高齢者で比較した (表 3)。血中 IL-6 は胃癌、結腸癌ともに高齢者、非高齢者で有意な差はなかったが、血中 sTNFR は胃癌において高齢者は 2008.4 ± 557.0 pg/ml と非高齢者 (1342.8 ± 333.4 pg/ml) に比べて有意に高かった。結腸癌においても高齢者 (2147.5 ± 852.4 pg/ml) の方が非高齢者 (1095.6 ± 267.3 pg/ml) よりも有意に高かった。表 4 は胃癌、結腸癌における高齢者、非高齢者の E-PASS スコアを示している。胃癌、結腸癌ともに術前リスクスコア (PRS) は高齢者において有意に高かった。手術侵襲スコア (SSS) は胃癌、結腸癌ともに高齢者、非高齢者で差はなかった。総合リスクスコア (CRS) は胃癌、結腸癌ともに高齢者の方が非高齢者に比べて有意に高かった。血中 IL-6 は術後 1 日目に上昇し、3 日目には前値近くまで下降している (図 1)。胃癌においては高齢者と非高齢者間で IL-6 レベルに差はなかったが、結腸癌では術後 1 日目の高齢者における IL-6 レベルは非高齢者よりも有意に高かった。血中 sTNFR は術後 1 日目に上昇し、3 日目に低下傾向にある (図 2)。胃癌、結腸癌ともに高齢者においては術前、術後 1 日目、3 日目いずれも非高齢者より有意に高かった。E-PASS 総合リスク (CRS) と血中サイトカインレベルとの相関関係を調べてみると (表 5)、高齢者においては術後 3 日目の IL-6、術後 1、3 日目の sTNFR と、非高齢者においては術後 1 日目の IL-6、sTNFR と正の

相関関係にあった。しかも、sTNFR は高齢者では非高齢者よりも強い相関関係を示していた。

D. 考察および結論

高齢者は併存疾患を有していることが多く、生体の予備能力が低下している。その結果、手術などの侵襲が加わるとホメオスターシスの維持が困難となり、合併症の発生へとつながる。併存疾患を有していない場合でも老化により栄養状態や各臓器の機能は変化していく²⁾。また免疫機構も老化により変化してくる。たとえば、Th1 から Th2 サイトカイン産生のシフト、炎症性サイトカインの産生増加、血中免疫グロブリンの増加、好中球の貪食能、活性酸素産生能、遊走能の低下などが生じてくる³⁾。よって、高齢者の手術にあたっては老化による栄養状態、各臓器機能の変化のみならず免疫機構の変化を理解しておく必要がある。本研究において、術前の白血球数や急性相反応物質である血中 CRP 値は高齢者と非高齢者の間であまり差はなかった。しかし、術前の血中サイトカインレベルを比較すると IL-6 には差はなかったものの sTNFR は高齢者のほうが有意に高かった。胃癌、結腸癌ともに術後血中 IL-6、sTNFR は術前に比べて上昇し、sTNFR は術後も高齢者のほうが非高齢者よりも有意に高かった。IL-6 に関しては、結腸癌高齢者において術後 1 日目は非高齢者よりも有意に高かったが、3 日目には低下し、両者で差はなかった。手術侵襲により、生体防御反応が作動し、サイトカインが産生されるが、侵襲の程度が大きいとその産生量も増加する。E-PASS の手術侵襲スコア (SSS) を比べると、胃癌、結腸癌ともに高齢者、非高齢者で差はなかった。よって、術後のサイトカインレベルの差は生体に加わった侵襲の大きさによるものではない。高齢者は非

高齢者に比べて抗炎症性サイトカインが優位に作用し、侵襲に対して抑制的に働くのかもしれない。侵襲に対して抗炎症性サイトカインが優位に働く状態に対して CARS という概念が提唱されている³⁾。Th1/Th2 サイトカインのセオリーからすれば SIRS は Th1 優位、CARS は Th2 優位とする報告がある⁴⁾。老化により Th1 から Th2 サイトカイン産生のシフトが生じ、CARS となり、抗炎症性サイトカインが優位に働くようになっていくのかもしれない。

術前リスクスコア (PRS) は胃癌、結腸癌ともに高齢者のほうが非高齢者より有意に高く、総合リスクスコア (CRS) も高齢者のほうが有意に高かった。CRS が高ければ高いほど術後合併症発生率や死亡率も増加すると報告されている⁵⁾。本研究の対象者は術後合併症をきたしていないが、高齢者と非高齢者を比較して SSS には差がなかったが CRS は高齢者のほうが高かったということは、高齢者は同じ侵襲程度でも非高齢者よりも合併症をきたす可能性を秘めており、感染などの second attack が加わると生体防御機構が破綻し、臓器障害、臓器不全へ発展していくのかもしれない。したがって高齢者では手術侵襲評価だけではなく、術前の全身状態の評価が非常に重要となる。この評価が適切で、評価に則った手術がなされ、注意深い周術期ケアが行われると合併症を生じることなく、満足のいくアウトカムが得られるだろう。

CRS と血中サイトカインレベルとの相関関係を調べると、高齢者においては CRS は術後 3 日目の IL-6、術後 1、3 日目の sTNFR と、非高齢者においては術後 1 日目の IL-6、sTNFR と正の相関関係にあった。sTNFR との相関関係は高齢者のほうが強かった。CRS は高齢者のほうが高く、前述したようにやはり高齢者では侵襲に対して抑制的に反応すると考えられる。

以上より、高齢者は非高齢者に比べて、手術侵襲は同程度でも総合リスクスコアは高く、周術期の抗炎症性サイトカインが有意に高く、手術侵襲に対して抑制的に反応すると考えられるが、症例数を増やして検討する必要がある。

参考文献

1. Evers BM, Townsend CM, Thompson JC: Organ physiology of aging. Surg Clin N Am 74: 23-39, 1994.
2. Ginaldi L, De Martinis M, D' Ostilio A, et al: Immunological changes in the elderly. Aging Clin Exp Res 11: 281-286, 1999.
2. Bone, RC: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS. Crit Care Med 24: 1125-1128, 1996.
4. 山口佳之、峠哲哉: 免疫応答からみた SIRS、CARS. 医学の歩み 196: 19-22, 2000.
5. Haga Y, Ikei S, Wada Y, et al: Evaluation of an estimation of physiologic ability and surgical stress (E-PASS) scoring system to predict postoperative risk: a multicenter prospective study. Surg Today 31: 569-574, 2001.

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表

1.論文発表

岡義雄、芳賀克夫: EBM に基づく高齢者胃癌外科治療—ガイドライン作成をめざして 外科 64:1191-1199, 2002.

2.学会発表

1) 第 102 回日本外科学会総会 平成 14 年 4 月 11 日 京都市. 岡義雄、西嶋準一、伊豆蔵正明、奥邦彦、吾妻達生、稲田啓次、宮崎知、中野博史、西田幸弘、濱路政靖: 手術侵襲後の合併症発生予知マーカーとしての E-PASS とサイトカインの変動. 日外会誌 103(臨時増刊号):179, 2002.

2) 18th World Congress of Digestive Surgery 平
成 14 年 12 月 8-11 日 Hong Kong. Yoshio
Oka, Junichi Nishijima and Masaaki
Izukura:Evaluation of Surgery for Gastric Cancer
in the Elderly using a New Scoring System,
Estimation of Physiologic Ability and Surgical
stress (E-PASS) Scoring System. Asian J Surg
26 (Suppl) :S126,2003.

H. 知的所有権の取得状況 なし

表1 対象患者背景因子

	全例		高齢者		非高齢者	
	N	性別 (M:F)	N	age	N	age
胃癌	37	28:9	21	75.0±3.5 ^a	16	59.1±5.4
結腸癌	30	20:10	16	79.4±4.7 ^a	14	60.9±6.1

age: mean ± SD, a: $p < 0.05$ vs 非高齢者

表2 術前末梢血白血球数ならびにCRPの比較

		N	白血球	好中球	リンパ球	単球	CRP
			(/μl)	(/μl)	(/μl)	(/μl)	(mg/dl)
胃癌	高齢者	21	6137±2002	3582±2100	1989±518	429±123	0.23±0.39
	非高齢者	16	6077±1353	3391±1180	2255±626	418±164	0.17±0.23
結腸癌	高齢者	16	6145±1660	3776±1332	1896±810	477±112 ^a	0.24±0.17
	非高齢者	14	6100±1416	3647±1366	1820±407	392±84	0.18±0.14

mean ± SD, a: $p < 0.05$ vs 非高齢者

表3 術前血中サイトカインレベルの比較

		N	IL-6	sTNFR (pg/ml)
			(pg/ml)	
胃癌	高齢者	8	8.2±4.2	2008.4±557.0 ^a
	非高齢者	9	6.5±5.6	1342.8±333.4
結腸癌	高齢者	6	8.4±2.2	2147.5±852.4 ^a
	非高齢者	11	8.4±5.9	1095.6±267.3

mean ± SD, a: $p < 0.05$ vs 非高齢者

表4 E-PASSスコアの比較

		N	PRS	SSS	CRS
胃癌	高齢者	21	0.420±0.107 ^a	0.220±0.048	0.260±0.096 ^a
	非高齢者	16	0.265±0.090	0.208±0.033	0.123±0.081
結腸癌	高齢者	16	0.428±0.185 ^a	0.194±0.106	0.262±0.222 ^a
	非高齢者	14	0.281±0.117	0.193±0.158	0.124±0.182

mean ± SD, a: $p < 0.05$ vs 非高齢者

表5 E-PASS総合リスクスコア(CRS)と
血中サイトカインレベルとの相関関係

	高齢者			非高齢者		
	N	<i>r</i>	<i>p</i>	N	<i>r</i>	<i>p</i>
術後1日目IL-6	14	0.278	0.3025	20	<u>0.516</u>	0.0062
術後3日目IL-6	14	<u>0.624</u>	0.013	20	0.355	0.0975
術後1日目sTNFR	14	<u>0.774</u>	0.0002	20	<u>0.410</u>	0.0365
術後3日目sTNFR	14	<u>0.560</u>	0.0282	20	0.284	0.1913

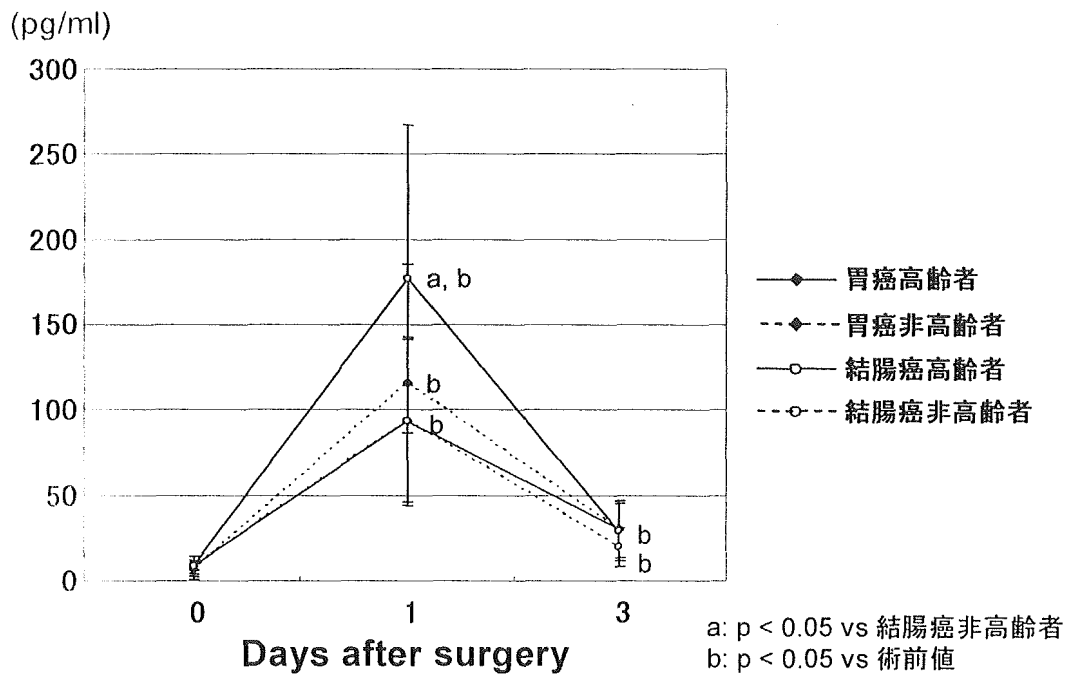


図1 周術期血中IL-6の変動

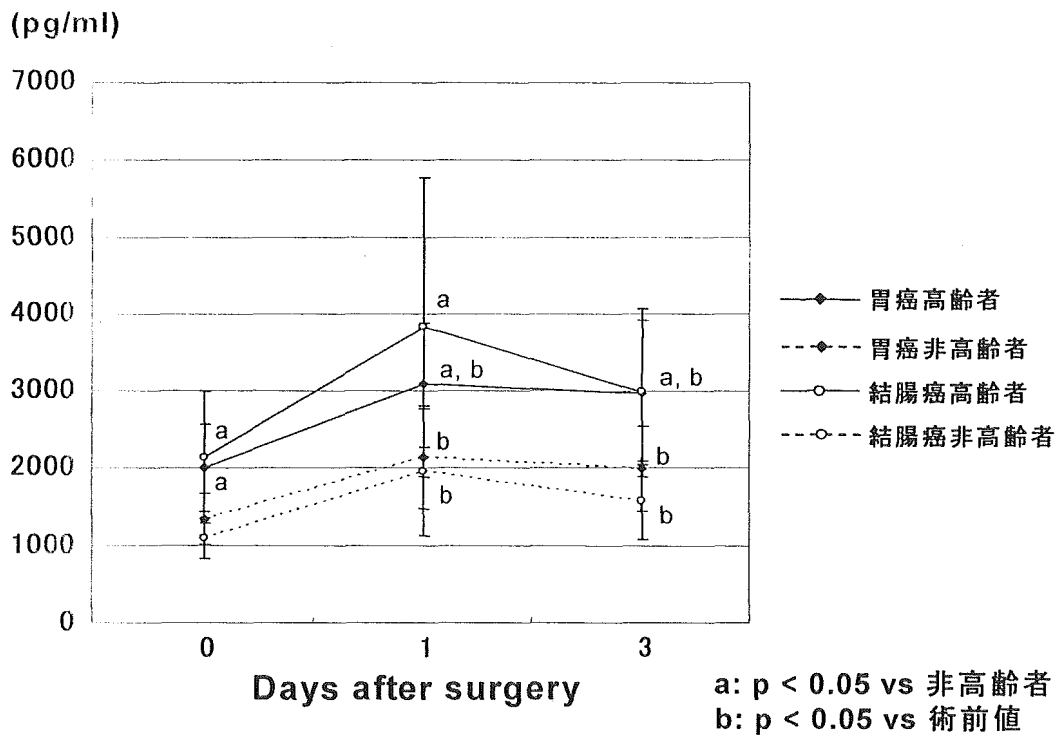


図2 周術期血中sTNFRの変動