

高齢がん患者の外科治療の質の向上に資する診療プログラムの開発

研究分担者 海堀 昌樹 関西医科大学 医学部 准教授

研究要旨 肝胆膵外科領域での高齢者がん患者の外科治療の質の向上を図る為、以下の4つのクリニカルクエスションに関する文献的検索および解析を行い、診療プログラムのガイドライン策定の為の臨床的課題を明確にすることを旨とした。

CQ 1 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の程度

CQ 2 高齢者肝胆膵領域がんの手術に関する患者側の問題点

CQ 3 高齢者肝胆膵領域がんの手術の術後合併発生率及び再発率・生存の非高齢者との比較

CQ 4 高齢者肝胆膵領域がんの手術適応は非高齢者と同等でよいのか

A. 研究目的

超高齢化社会への突入により、高齢のがん患者は増加の一途にある。肝胆膵領域がんについても同様であり、今後、その手術症例も飛躍的な増加が推測される。

高齢患者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、従来、侵襲の低い治療法を選択される傾向にあった。しかし、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。とはいえ、これまで手術症例は非高齢者がその多くを占めていたし、高齢者については全身状態の良い患者に対してのみ行われており、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とすることについてのエビデンスがない。本研究では、高齢者の生理学的な臓器機能低下・特有の問題点を踏まえ、術後の合併症発生率及び再発率・生存について非高齢者との比較検討を行い、高齢肝胆膵臓がん患者に対する手術適応について考察を行うことから、外科治療の質の向上に資する診療プログラムの開発につなげることを目的としている。

B. 研究方法

CQ 1 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の程度を、文献的検索及び解析を行った。

CQ 2 高齢者肝胆膵領域がんの手術に関する

患者側の問題点を、国内外の論文より文献的検索及び解析を行った。

CQ 3 高齢者肝胆膵領域がんの手術の術後合併発生率及び再発率・生存の非高齢者との比較について、Pub Med にて「elderly」、 「hepatocellular 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⁾と我々⁸⁾の全日本規模のコホート研究での検証に関して、膵癌に関しては2013年から2015年の6論文⁹⁻¹⁴⁾に関して、高齢者の短期および長期術後成績を比較検討した。

CQ 4 高齢者肝胆膵領域がんの手術適応は非高齢者と同等でよいのかということに関して、医学的な高齢者年齢の定義、患者のリスクについて、文献的検索及び解析を行い、術後の予後・合併症、手術適応と今後の課題について、参考文献と我々⁸⁾の全日本規模のコホート研究での検証を行った。

（倫理面への配慮）

特になし。

C. 研究結果

CQ 1 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の程度

肝臓は佐藤の報告¹⁵⁻¹⁶⁾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、Zolira¹⁷⁾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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

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²⁰⁾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²¹⁾。

また、高齢者の急性膵炎は胆石性と特異性が多く、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ます、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²²⁾。

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。

CQ 2 高齢者肝胆膵領域がんの手術に関する患者側の問題点

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、一般的には低侵襲な治療法を選択される傾向にあったが^{23, 24)}、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も安全であるとする報告が多く見られる²⁵⁻³¹⁾。

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³²⁾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(CQ3を参照)。

CQ 3 高齢者肝胆膵領域がんの手術の術後合併症発生率及び再発率・生存の非高齢者との比較

1) 肝細胞癌

2012年から2014年までの7論文を検討した(表1)⁷⁾。高齢者の年齢区分はHirokawa⁶⁾、Wang⁷⁾ら2論文は70歳、Ide²⁾、Ueno³⁾、Tanai⁴⁾ら3論文は75歳、Tsujiita¹⁾、Yamada⁵⁾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%、術死亡率は高齢者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Hirokawa⁶⁾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。

我々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。

2) 膵癌

2012年から2015年までの6論文を検討し

た(表2)⁹⁻¹⁴⁾。

高齢者の年齢区分は全ての論文で80歳であった。

併存疾患は記載のあった2論文で高齢者の方が多かった。ASA(American Society of Anesthesiologists)スコア2以上であった割合は記載のあった5論文中4論文で高齢者の方が多かった。

術後合併症発生率は高齢者6論文平均41.7%、非高齢者43.2%、術死率は高齢者4.1%、非高齢者1.8%であった。

長期生存に関しては、無再発生存率は記載のあった3論文で有意差は認めなかった。累積生存期間に関しては記載のあった5論文中4論文で有意差は認めなかったが、Kinoshita¹⁴⁾の報告では非高齢者が有意に良好であった。CQ4 高齢者肝胆膵領域がんの手術適応は非高齢者と同等でよいのか

・医学的な高齢者年齢の定義

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

CQ4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^{33,34)}。以前の研究では、糖尿病や肥満などの併存疾患が、高齢がん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^{35,36)}。

・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。我々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。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

表2 膵臓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)	ASA score (>2) (%)	Mean operative blood loss(ml) (elderly/nonelderly)
Melis et al ⁹⁾	2012	England	200	80	25/175	20/12.2(cardiovascular disease) 4/6.3(respiratory disease)	47/71	707/10.20
Oguro et al ¹⁰⁾	2013	Japan	561	80	22/539	NR	4/3	654/838
Turrini et al ⁸⁾	2013	France	932	80	64/868	NR	38/14	554/569
Belyaev et al ¹¹⁾	2013	Germany	1,705	80	76/1,629	NR	83/NR	380/NR
Beltrame et al ¹²⁾	2015	Italy	385	80	23/362	51/40	77/43	NR
Kinoshita et al ¹³⁾	2015	japan	340	80	26/314	NR	NR	891/NR

Study	Blood transfusion (units) (elderly/nonelderly)	Mean preoperative tumor size(cm) (elderly/nonelderly)	Morbidity rate (%) (elderly/nonelderly)	Mortality rate (%) (elderly/nonelderly)	DFS time (month) (elderly/nonelderly)	DFS (p value)	Median Survival time (month)	OS (p value)
Melis et al	1.2/1.3	NR	44/68	4.0/0.6	NR	NR	17.3/13.1	0.06
Oguro et al	NR	NR	27.3/9.6	4.5/0.9	13/35	0.14	13/29	0.08
Turrini et al	NR	3.5/3.3	56/56	4.7/3.3	NR	0.49	30/24	0.16
Belyaev et al	2/NR	NR	72.4/42.6	11.8/2.5	NR	NR	18/NR	NR
Beltrame et al	NR	NR	43/40	0/4	13/14	0.1	19/21	0.86
Kinoshita et al	NR	NR	8/NR	0	NR	NR	12.4/27.1	<0.001

DFS: Disease free survival; OS: Overall survival; NR: Not available; 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

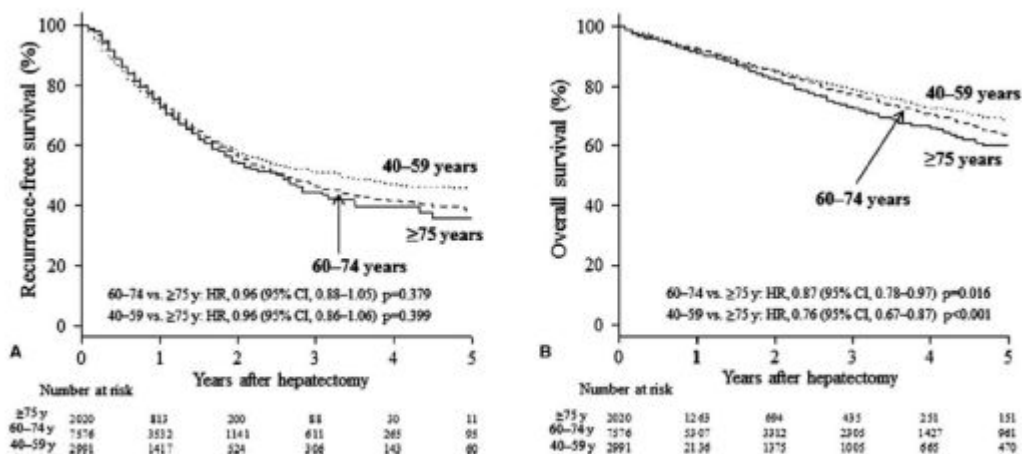


FIGURE 2. Survival outcomes. Comparison of survival outcomes after hepatic resection among patients aged 40 to 59 years, 60 to 74 years, and ≥75 years. (A) Recurrence-free survival; (B) overall survival. HR hazard ratio; CI, confidence interval.

D. 考察

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。しかしながら我々⁸⁾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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表（英語論文）

1. Kaibori M, Yoshii K, Yokota I 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

学会発表

1. 海堀昌樹. 肝臓外科領域における種々の工夫による手術及び周術期管理. 第 29 回和歌山肝疾患研究会(特別講演)(2017年10月7日、和歌山)
2. 海堀昌樹、廣川文鋭、和田浩志、田中肖吾、松井康輔、江口英利、中居卓也、林道廣、久保正二. 大阪肝臓外科臨床研究検討会における肝癌多施設共同研究の実施. 第 79 回日本臨床外科学会総会(シンポジウム)(2017年11月23日、東京)
3. 海堀昌樹、宮内拓史、松井康輔、石崎守彦、木村穰. 障害肝合併肝細胞癌患者の肝切除術後イベントフリー生存率に影響をおよぼす術前患者運動能力の意義. 第 36 回日本臨床運動療法学会学術集会(シ

- ンポジウム)(2017年9月2日、大阪)
4. 海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、松島英之、道浦拓、井上健太郎、権雅憲. 肝細胞癌肝切除手術における術後早期回復プログラム導入効果の検討. 第 72 回日本消化器外科学会総会(シンポジウム)(2017年7月20日、石川)
5. 海堀昌樹. 日本外科代謝栄養学会 周術期管理の現状～評議員在籍施設における周術期管理 第 2 回アンケート結果報告～. 日本外科代謝栄養学会第 54 回学術集会(シンポジウム)(2017年7月6日、新潟)
6. 海堀昌樹、吉井健悟、横田勲、長谷川潔、高山忠利、久保正二、権雅憲、長島文夫、泉並木、角谷眞澄、工藤正俊、熊田卓、坂元亨宇、中島収、松山裕、国土典宏. 肝癌研究会追跡調査よりみた高齢肝細胞癌に対する外科的切除の意義. 第 53 回日本肝癌研究会(パネルディスカッション)(2017年7月7日、東京)
7. 田中肖吾、海堀昌樹、上野昌樹、和田浩志、廣川文鋭、中居卓也、飯田洋也、江口英利、林道廣、久保正二. 破裂肝癌の外科治療成績からみた治療戦略. 第 72 回日本消化器外科学会総会(ワークショップ)(2017年7月22日、石川)
8. 海堀昌樹、石崎守彦、松井康輔. 当科における進行肝癌に対する sorafenib および肝切除を中心とした集学的治療戦略. 第 53 回日本肝臓学会総会(パネルディスカッション)(2017年6月8日、広島)
9. 松井康輔、海堀昌樹、石崎守彦、松島英之、権雅憲. 高齢者総合機能評価を用いた高齢者肝癌術前ハイリスク因子の検討. 第 117 回日本外科学会定期学術集会(サージカルフォーラム)(2017年4月27日、神奈川)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記すべきことなし。

参考論文

1. Tsujita E, Utsunomiya T, Yamashita Y et al. : Outcome of hepatectomy in hepatocellular carcinoma patients aged 80 years and older. *Hepatogastroenterology*. 2012 ; 59 : 1553-1555.
2. Ide T, Miyoshi A, Kitahara K et al. : Prediction of postoperative complications in elderly patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* . 2013 ; 185 : 614-619.
3. Ueno M, Hayami S, Tani M et al. : Recent trends in hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Surg Today*. 2014 ; 44 : 1651-1659.
4. Tani ai N, Yoshida H, Yoshioka M 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, Shimada M, Miyake H, et al. Outcome of hepatectomy in super-elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2012 ; 42 : 454-458.
6. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y 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, Zhu Y, Cheng JW, Li MX 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, Yoshii K, Yokota I 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
9. Turrini O, Paye F, Bachellier P 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*. 23013 ; 39 : 171-178.
10. Melis M, Marcon F, Masi A et al. : The safety of a pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: risk vs. benefits. *HPB (Oxford)*. 2012 ; 14 : 583-588.
11. Oguro S, Shimada K, Kishi Y 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.
12. Belyaev O, Herzog T, Kaya G et al. : Pancreatic surgery in the very old: face to face with a challenge of the near future. *World J Surg*. 2013 ; 37 : 1013-1020.
13. Beltrame V, Gruppo M, Pastorelli D et al. : Outcome of pancreaticoduodenectomy in octogenarians: Single institution 's experience and review of the literature. *J Visc Surg*. 2015 ; 152 : 279-284.
14. Kinoshita S, Sho M, Yanagimoto H et al. : Potential role of surgical resection for pancreatic cancer in the very elderly. *Pancreatol*. 2015 ; 15 : 240-246.
15. 佐藤秩子 : 老化と肝・胆・膵 . 老化と疾患 . 1999 ; 12 : 143-149
16. 佐藤秩子 : 加齢と消化器 . *Minophagen Med Rev*. 2001 ; 46 : 265-277
17. Zoli M, Iervese T, Abbati S et al. : Portal blood velocity and flow in aging man. *Gerontology*. 1989 ; 35 : 61-65
18. 梶山梧郎 : 老年者の疾病・病態別の薬物療法 , 胆石・胆嚢炎 . *Geriatric Medicine (老年医学)* .1984 ; 22 : 1798-1800
19. 鎌田武信、房本英之、脇岡泰三 : 老年の診療 . 井村裕夫ほか編 東京 中山書店 ; 1995. p 170
20. 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
21. 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
22. 梶山 悟郎：老年者の疾病・病態別の薬物療法，胆石・胆嚢炎 .Geriatric Medicine (老年医学) 1984 ; 22 : 1798
 23. Colapinto ND. : Is age alone a contraindication to major cancer surgery? Can J Surg. 1985 ; 28 : 323-326.
 24. Barlow AP, Zarifa Z, Shillito RG. : Surgery in a geriatric population. Ann R Coll Surg Engl. 1989 ; 71 : 110-114.
 25. Tsujita E, Utsunomiya T, Yamashita Y et al. : Outcome of hepatectomy in hepatocellular carcinoma patients aged 80 years and older. Hepatogastroenterology. 2012 ; 59 : 1553-1555.
 26. Ide T, Miyoshi A, Kitahara K et al. : Prediction of postoperative complications in elderly patients with hepatocellular carcinoma. J Surg Res . 2013 ; 185 : 614-619.
 27. Ueno M, Hayami S, Tani M et al. : Recent trends in hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. Surg Today. 2014 ; 44 : 1651-1659.
 28. Tani ai N, Yoshida H, Yoshioka M 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.
 29. Turrini O, Paye F, Bachellier P 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.
 30. Yamada S, Shimada M, Miyake H et al. : Outcome of hepatectomy in super-elderly patients with hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2012 ; 42 : 454-458.
 31. Nanashima A, Abo T, Nonaka T et al. : Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection: are elderly patients suitable for surgery? J Surg Oncol. 2014 ; 104:284-291.
 32. 孝田雅彦, 徳永志保, 的野智光ほか：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.
 33. Poon RT, Fan ST, Lo CM et al. : Hepatocellular carcinoma in the elderly: results of surgical and nonsurgical management. Am J Gastroenterol. 1999 ; 94 : 2460-2466.
 34. Koperna T, Kisser M, Schulz F. : Hepatic resection in the elderly. World J Surg. 1998 ; 22 : 406-412.
 35. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D et al. : Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 4109-4115.
 36. Pavelka JC, Brown RS, Karlan BY et al. : Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. Cancer. 2006 ; 107 : 1520-1524.

