

周術期プログラムの開発・検討

研究分担者 海堀 昌樹 関西医科大学 外科学講座 准教授

**研究要旨** 肝胆膵外科治療の領域における高齢者がん患者に対する簡便で効果的な治療プログラムの開発を実現するにおいて、以下の4つのクリニカルクエスチョンについて現状の把握を行うと共に、データ及び文献の解析を行い、臨床課題を明確にすることを目指した。

CQ1 根治手術が可能な高齢者がん患者の選択基準はあるか？

CQ2 手術の諾否は高齢であっても患者自身がすべきか？

CQ3 手術合併症を予測する因子は何か？

CQ4 年齢により手術成績は異なるか？

## A. 研究目的

我が国の高齢化が急速に進む中、2017年においては総人口に対する65歳以上の占める割合は、前年より千人増の3415万2千人となり、総人口に占める割合は過去最高の27.7%であった。

2011年1月1日から2014年12月31日までの4年間にNational Clinical Database（消化器外科領域）に登録された総数2,056,325例のうち、16.0%が80歳以上でありこの比率は、今日さらに増加しているものと推察される。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確実に拡大している。

その上で、高齢がん患者の手術可否の選択は如何に、そして誰によってなされるべきなのか。従来は手術症例は、高齢者については主に全身状態の良い患者に対して行われており、その判断基準には明確なものがない。本研究では、術前、術後における高齢者の身体的、精神心理学的評価や認知機能の問題提起を行いながら、高齢肝臓がん患者に対する手術適応について考察を行い、簡便で効果的な診療プログラムの開発につなげたい。

## B. 研究方法

CQ1 Annual Report を用い外科治療における高齢者の手術の現状を把握し、特に根治手術が可能な高齢がん患者の選択基準はどこにあるのか、高齢者総合機能評価を踏まえ、文献

的検索及び解析を行った。

CQ2 手術の諾否はだれが判断すべきなのか？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。MMS（認知症スクリーニング検査）の数値を基準に考察を行った。

CQ3 手術合併症を予測する因子は何か？高齢者肝胆膵領域の合併症率やその予後の予測は如何にして判断すべきなのか、患者リスクについて、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<sup>8)</sup>の全日本規模のコホート研究での検証を行った。

CQ4 年齢により手術成績は異なるのか？

外科的治療が第一選択肢である固形がんにおいて、高齢者と非高齢者の比較を文献解析により行った。

（倫理面への配慮）

特になし。

## C. 研究結果

CQ1 根治手術が可能な高齢患者を選択するには、PS (performance status) が良く高齢者総合機能評価 (comprehensive geriatric assessment: CGA) での身体機能評価、精神心理学的評価や、認知機能評価の包括的評価で問題ないとされる症例が選択されるべきで

ある。

Annual Report 2015. 日本消化器外科学雑誌より、2014年12月31日までの4年間にNational Clinical Database(NCD)における消化器外科領域に登録された消化器外科専門医115術式の総数の内訳は以下の表のとおりである。男女比は全体で約6：4であり、年齢区分で見

ると、全体の16.0%が80歳以上であった。

(表1)

特に、(表1)でみられる通り、結腸、直腸、肛門歳以上の比率が高かったことが報告され、今後は更なる増加が推測される。

表1. 消化器外科専門医 115 術式の臓器別手術件数と性別、年齢区分 (2011-2014 年総計)

臓器	手術件数	性別の比率 (%)		年齢区分の比率 (%)					
		男	女	60 歳未満	60 歳以上 65 歳未満	65 歳以上 70 歳未満	70 歳以上 75 歳未満	75 歳以上 80 歳未満	80 歳以上
食道	33,728	81.8	18.2	21.5	18.3	20.9	20.0	13.0	6.4
胃・十二指腸	293,429	68.0	32.0	18.8	13.5	15.1	17.3	16.6	18.7
小腸・結腸	741,487	56.8	43.2	35.9	10.2	11.2	12.6	12.4	17.7
直腸・肛門	192,199	58.4	41.6	21.4	14.4	15.1	15.9	14.3	18.9
肝	101,976	66.4	33.6	21.7	15.1	17.2	18.8	17.1	10.1
胆	486,040	55.2	44.8	32.9	13.0	12.9	14.1	13.1	13.8
膵	62,720	59.8	40.2	19.3	14.1	17.8	20.3	17.9	10.7
脾	16,532	61.6	38.4	32.1	14.9	15.8	15.9	13.0	8.4
その他	128,214	54.1	45.9	29.6	11.0	12.3	14.0	14.3	18.3
計	2,056,325	59.0	41.0	29.5	12.3	13.3	14.7	13.9	16.3

高齢者の身体機能は個人差が大きく、年齢のみを理由に手術の適応を無と判断することは難しい。高齢者がん手術適応は各臓器術式の各論を参照いただきたい。高齢者がん手術は非高齢者手術と比較して術後合併症、術後入院期間や術後死亡などのリスクが高いとされており、外科治療を行う上では術前のリスクをできるだけ正確に評価することが必要である。従来から performance status (PS)をはじめ、いくつかの術前評価法が用いられているが、高齢者の多様性を考慮した術前評価の確立が求められている。高齢者の個人差や多様性を捉える方法として、老年医学領域では高齢者総合機能評価(comprehensive

geriatric assessment: CGA)が広く用いられている。これは身体機能評価、精神心理学的評価や認知機能評価を包括的に組み合わせた生活機能障害を総合的に評価する手法であり日本人の高齢者評価の計測尺度を開発・検証し、がん薬物療法・緩和医療・がん手術への応用を検討するものである。現段階では術前のCGA(表2)が術後せん妄を含めた術後合併症や在院日数のみならず、術後の予後予測にも有用であり、手術適応や術式の選択などの治療戦略の決定にも有用であるとする報告がされているが、本邦での高齢者がん手術に最も適したCGAの選定や術前評価結果に基づく介入法の検討などが高齢者がんの手術適応を正確に評価するためには必要である。

表2 G8スクリーニングシート

質問項目	該当回答項目
1.過去3か月間で食欲不振、消化器系の問題 そしゃく・嚥下困難などで食事量が減少したか	0: 著しい食事量の減少 1: 中等度の食事量の減少 2: 食事量の減少なし
2.過去3ヶ月で体重の減少はありましたか	0: 3kg以上の減少 1: わからない 2: 1~3kgの減少 3: 体重減少なし
3.自力で歩けますか	0: 寝たきりまたは車椅子を常時使用 1: ベッドや車いすを離れられるが、 歩いて外出できない 2: 自由に歩いて外出できる
4.神経・精神的問題の有無	0: 高度の認知症または鬱状態 1: 中程度の認知障害 2: 精神的問題なし
5.BMI値	0: 19未満 1: 19以上21未満 2: 21以上23未満 3: 23以上
6.日に4種類以上の処方薬を飲んでいますか	0: はい 1: いいえ
7.同年齢の人と比べて、自分の健康状態を どう思いますか	0: 良くない 0.5: わからない 1: 同じ 2: 良い
8.年齢	0: 86歳以上 1: 80歳~85歳 2: 80歳未満
合計点数(0~17)	

CQ2 意思決定ができる認知能が保たれていれば手術の諾否は高齢であっても患者自身がすべきである。

MMSで18以上であれば、インフォームドコンセント(IC)に対応できる。また15以上あれば家族や支援者の支援を得てICをとることが可能な場合がある。すなわち一定の認知障害のレベルであれば、それに応じた意思決定支援を行うことで対応が可能である。ただ、認知障害の進んだ患者に対する手術、とくに根治を目指した侵襲的な手術をする際は、認知障害による余命とがんによる予後を検討し、家族や代諾者と議論をしたうえで手術の適応を決定する。

CQ3 緊急手術は年齢とともに合併症率、術死が増加し、術前の栄養状態は合併症の予後予測に有用である。

緊急手術後の合併症は年齢とともに増加し、非高齢者に比し3倍にのぼる。したがってできる限り、選択的手術を心がける事が重要になってくる。

またそれと共に、術前の栄養状態のアセスメントは、手術合併症、予後の予測に有用である事もあきらかであった。高齢者は潜在的に低栄養状態であり、術後の合併症率が非高齢

者に比べ高くなる。簡単な栄養状態を把握するツールとしてはMNAがあり、検査では血清アルブミン、prealbumin(transthyretin)が栄養状態を反映する。高齢者には糖尿病合併が多く、創傷治癒はコントロールの悪い糖尿病患者で遅延し、栄養障害はさらにそれを助長する。

対策としては栄養状態の悪い患者には経腸栄養やTPNを行う。アルブミン製剤の輸注はアミノ酸の供給源としては極めて効率が悪く、術後の合併症の改善にはつながらない。経口あるいは栄養チューブで、胃腸を使っ

CQ4 年齢にかかわらず、がんに関連した長期生存は同じである。高齢、非高齢にかかわらず大半の固形がんにおいては外科的切除が治療第一選択肢である。がんに関連した生存率は年齢により大きな差はなく、非劣性が証明されているのである。ただ、高齢者は寿命が短いので、がん種にかかわらず全体の生存期間は非高齢者に比べ短い。

術後合併症発生率および死亡率ともに、超高齢者群、高齢者群、非高齢者群の3群間に有

有意差を認めなかった。術後せん妄は超高齢者群，高齢者群に有意に多く、無再発および累積生存率も3群間に有意差を認めなかった。超高齢者で8例中5例，高齢者群で16例中6例ずつ肝癌以外の他病死がみられた。高齢者の年齢区分は70歳が多く、術後合併症発症率，入院死亡率は高齢者と非高齢者で有意差を認めなかった。無再発生存率および累積生存率でも10論文で両者に有意差を認めなかったのである。

#### D. 考察

高齢者肝細胞癌肝切除において，術後短期および長期成績は非高齢者と比較して有意差を認めなかった。高齢者肝細胞癌肝切除は非高齢者と同等の基準で手術適応を決定でき，安全な手術が可能で，根治性も期待できると考えられた。

#### E. 結論

今後は80歳以上の高齢者癌手術の増加が予想されるため、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、年齢に関わらず高齢者総合機能調査の結果を踏まえ術前介入するとともに、可能な限り患者自身の判断も重要視されるべきである。

#### 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, et al. Surgical Outcomes of Hepatocellular Carcinoma With Bile Duct Tumor Thrombus: A Korea-Japan Multicenter Study. *Ann Surg.* 2018 Sep 13. (inpress).

論文発表（日本語論文）

1. 海堀昌樹、他. 高齢肝細胞癌に対する外科治療成績の現状と課題。老齡医学(下) - 基礎・臨床研究の最新動向-日本臨牀社, 368-373, 2018.

学会発表

1. Masaki Kaibori. Treatment optimization for hepatocellular carcinoma in elderly patients in a Japanese nationwide cohort. *Wakayama Medical University International Symposium 2019* (2019年3月22日、和歌山)
2. Masaki Kaibori, et al. Preoperative Assessment of Frailty Predicts Age-related Events after Hepatic Resection :A Prospective Multicenter Study. *Wakayama Medical University International Symposium 2019* (2019年3月22日、和歌山)
3. 海堀昌樹. 高齢者・肝癌外科治療成績の現状 . 第118回日本外科学会定期学術集会(特別講演)(2018年4月5日、東京)
4. 海堀昌樹、他. 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118回日本外科学会定期学術集会アンコール発表(2018年4月5日、東京)
5. 海堀昌樹、他. 高齢者肝癌切除術における高齢者総合機能評価を用いた術前栄養状態の意義 . 日本科代謝栄養学会第55回学術集会(シンポジウム)(2018年7月6日、大阪)
6. 海堀昌樹、他. 肝癌研究会追跡調査よりみた高齢肝細胞癌に対する至適治療法の検討 . 第54回日本肝癌研究会(ワークシヨップ)(2018年6月29日、福岡)
7. 海堀昌樹、他. フレイルが高齢者肝切除術後合併症に及ぼす影響に関する多施設共同研究(中間報告). 第73回日本消化器外科学会総会(要望演題)(2018年7月12日、鹿児島)

#### 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。

(参考文献)

- 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: 205-1.
- 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: 2705-12
  - Audisio RA et al. Elective surgery for gastrointestinal tumours in the elderly. *Ann Oncol* 1997; 8: 317-326
  - Wakabayashi H, et al. Validation of risk assessment scoring systems for an audit of elective surgery for gastrointestinal cancer in elderly patients: an audit. *Int J Surg.* 2007 ;5 :323-327
  - Mosquera C, et al. Impact of malnutrition on gastrointestinal surgical patients. *J Surg Res.* 2016 205 : 95-101
  - Schiesser M, et al. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clin Nutr.* 2008; 27: 565-570.
  - Kaibori M, et al. Impact of Advanced Age on Survival in Patients Undergoing Resection of Hepatocellular Carcinoma: Report of a Japanese Nationwide Survey. *Ann Surg.* 2017 Sep 15. doi: 10.1097/SLA.0000000000002526
  - Rockwood K et al. One-year outcome of elderly and young patients admitted to intensive care units, *Crit Care Med* 1993; 21: 687-69

