

2020 年 9 月

「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・高齢者機能評価ワーキンググループの提言

厚生労働省科学研究 がん対策推進総合研究事業

「高齢者ががん診療指針策定に必要な基盤整備に関する研究」

総論・高齢者機能評価ワーキンググループ

WG 全員： 構想、最終承認

田村、唐澤：文献レビュー、情報収集、分析、解析、草稿作成、批判的修正

小川、山本、海堀、桜井：批判的修正

I. 総論

1. 「プレフレイル高齢大腸がん患者のための臨床的提言」作成に至った経緯

日本のがん診療において、もっとも重要な課題の一つは、心身の機能が衰えてくる高齢がん患者のマネジメントである。これまで厚生労働省科学研究 がん対策推進総合研究事業「高齢者ががん診療指針策定に必要な基盤整備に関する研究」を通してガイドライン（GL）作成のための基盤整備を行い、2019 年 12 月 21 日「高齢者のがん医療を考える会議 3」を開催し、GL 作成にむけて具体的なプロセスについて議論をした。そのなかで、高齢者のがん医療に関するエビデンスが極めて少ないこと、さらに非高齢者に比し極めて個人差が大きい高齢者を対象とした推奨度を提示した診療指針を出すことの問題について各領域の参加者よりネガティブな意見がだされ、GL ではなくまず臨床的提言としてまとめることとなった。それを受け研究班ならびに高齢者ががん医療協議会（コンソーシアム）は 2020 年 1 月 11 日に検討会議を開催し「高齢者のがん診療ガイドライン委員会」を設置し、臨床的提言のとりまとめに着手することになった。

元気な高齢がん患者は非高齢者と同等の治療を受けることにより、がん特異的な治療成績（cancer-specific treatment outcomes）が得られる。一方、全身状態の悪いフレイル例では、がん治療によるベネフィットが少ないことからベストサポーターケア（BSC）が選択される。したがって、何らかの診療指針が必要なのは、プレフレイルな高齢がん患者であり、彼らを対象とした GL 作成に向けて検討することが妥当であると判断した。ただがん種により生物学的特性や治療に対する反応性が異なり、各がん種において GL が必要であることが考えられる。そこでまずモデルケースとして大腸がんをとりあげ、MIND s（日本医療機能評価機構、Medical Information Network Distribution Service）の作成手順ならびに米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）の作成マニュアルを参考に、患者・家族、医療の現場に役に立つ GL 作成を目指すことにした。ただ、上述のように

エビデンスが極めて少ないため、臨床的課題（Clinical Question, CQ）をあげてもその多くが臨床的研究課題（Clinical Research Question, CRQ）となることから、「プレフレイル高齢大腸がん患者のための臨床的提言」作成委員会を設置し、エキスパートパネルのコンセンサスによる臨床的提言を目指すことになった。

2. エビデンスの少ないプレフレイルな高齢大腸がん患者のマネジメントを検討するにあたっての基本的な考え方

Evidence-based medicine（EBM）と対極にあるエビデンスの無い領域、すなわち「高齢者のがん診療」の指針策定に関して、大腸がんに限らず基本的な考え方をまず述べる。

現代の医療は EBM の創出とそれに基づいた医療の実践が求められている。とくに毒性の強い抗がん治療を実施する Oncology 領域では、個々の医師の経験よりもランダム化比較試験 (randomized clinical trial, RCT) による臨床的仮説の科学的検証が重視される（≡EBM）。この方法で得られた結果に基づく治療が最適で、他は排除される傾向がある。つまり、正解は一つであるとする考え方である。もし RCT が実施されていない、あるいは困難な領域の診療はどうであろうか？各担当医や医療チームの経験則に基づいて診療方針が決定されている。しかし、経験の少ない医療者はもちろん、経験の豊富な医療者にとっても「これで良いのだろうか」と疑問を持ちながら try & error で診療しているのが現状である。その代表格が高齢者のがん診療である。

本来 100 人患者がいれば、最適な治療は 100 通りあるはずである。ただ、EBM では患者の細かな個人差は無視され、治療効果がわずかであっても RCT で有効性と安全性が科学的に証明された介入治療が、すべての患者に一律に推奨されるという画一化が進んできたきらいがある。

一方、がん治療の RCT は、主として元気な非高齢者を対象に実施されてきた。近年になって登録条件から年齢上限を外した研究も増えてきたが、高齢者が除外されていない試験であっても高齢者の登録が少なく、そのサブセット解析から元気な少数の高齢者の治療成績を知ることになる。

これまで元気な高齢者を除き、心身に障害のある高齢がん患者を対象とした RCT は、個人差が極めて大きく症例集積が未達で失敗してきた歴史がある。したがって、よくデザインされた前向きの観察研究や詳細に検討された後ろ向きの調査研究の成果を解析し、診療指針の基盤的な情報として利用することが行われてきた。さらに、その領域のエキスパートによる議論とコンセンサスを得て提言・公表することが行われてきている。ただ、その提言を前向きに検証した研究は少なく、診療指針として確立したものは少ない。

3. 臨床的提言（Provisional Clinical Opinion, PCO）の位置づけ

ASCO Guidelines Methodology Manual (<https://www.asco.org/>) の Guidance Products（ガイドダンス）を参考にすると、「タイムリーに診療の方向性を提言する」ものが PCO で、次

の3つの場合があたる。

- ① 大規模研究から診療指針が変わる可能性のあるデータが発表されたとき
- ② エビデンスが確立されつつある領域について
- ③ ガイドラインの改訂あるいは作成の暫定的な方向性について

小規模なエキスパートパネルによる意見（提言）として提示される。したがって、**意見であって推奨は行わない**。CQ と関連ある課題に対して系統的な文献検索を行い、簡潔に PCO として原稿にまとめ、評価委員会の査読と了解を得て公表される。本研究においては③の GL 作成の方向性を示すものになると考えられる。

4. 想定される利用者、利用施設

すべての医療関係者、医療機関が対象である。本 PCO 提言ののち、行政、患者・家族・一般市民向け解説書の作成を検討する。

5. 臨床的提言（provisional clinical opinion, PCO）作成の構成員

PCO の作成は次の6つのワーキンググループ（WG）により行われる。すなわち①総論・高齢者機能評価、②内科、③外科、④放射線、⑤支持・緩和医療、⑥医療経済である。WG の構成員、アドバイザー、COI 委員、内外評価委員は、参考資料として①の WG 報告書に掲載している。WG の委員は WG 長の判断で随時追加できる形をとった。

ただ、医療経済は、これまでがんに限らず議論がなされ、その臨床への応用について指針がいまだ発出されていない現状を踏まえ、本研究班のみで議論し提言ができる問題ではないと考えられ本 PCO 作成には参画しないこととした。

6. 高齢大腸がんの特徴

高齢がん患者の一般的な特徴は、「高齢者がん診療 Q&A 総論」¹⁾で記載済みである。ここでは、大腸がん特有のものについて記載する。

1) 臨床症状²⁾

- ・非高齢者と同様の症状で受診するが、全身倦怠感のみといった不明瞭な症状であることもある。
- ・右側の結腸癌が頻度的に多く、腸閉塞症状や新鮮血の下血よりは慢性の出血に伴う鉄欠乏性貧血がきっかけで発見されることがあるとの報告がある。とくに女性に多い。
- ・多発癌の頻度が増す

参考文献

- 1) 日本がんサポートブケア学会編. 高齢者がん医療 Q&A、総論 頁2、2020、<http://jascc.jp/>
- 2) Fleshner P et al. Age and sex distribution of patients with colorectal cancer. Dis Colon and Rectum 1989; 32: 107-111

2) 治療に関連した臨床的な特徴

(1) 手術療法

- ①大腸は管腔臓器で、がん検診の方法は確立しているが、年齢が高くなるとともに検診受診率が低下し、大腸管腔内への腫瘍の浸潤による腸閉塞や大量出血といった腫瘍に伴う緊急症（oncology emergency、以下緊急症）で発症することが稀でない。
- ②高齢者では、緊急症に対する救急手術による死亡リスクは、待機的手術に比し一般的に高い。

④ ストーマ設置、ステント挿入

緊急事態とは言え、処置をした後の患者ケア上の問題を検討したうえで処置を行うことが必要である。たとえば、腸閉塞でストーマ設置が適応であったとしても、認知症や寝たきりの患者にストーマを作成した際、患者はストーマケアが難しく、おそらく配偶者も高齢で対応ができない。短期的な処置としてのストーマは、患者・ケアギバーに受け入れられる可能性があるが、永久ストーマの造設による患者・家族、医療者の負担は大きい。結果として医療的な処置が増えることで、転院・施設入所が増加することも知られている。一方、ステント留置を薦める記述が高齢者のがん診療マニュアルで散見されるが、直腸の領域では、便汁が絶えず出ておむつが必要となり、臭いも強いかえってストーマよりマネジメントが大変であるとの意見もある。

④大腸内視鏡下処置

内視鏡的粘膜切除術（endoscopic mucosal resection, EMR）、内視鏡的粘膜切除術（endoscopic submucosal dissection, ESD）は、前処置、内視鏡を実施中の間、患者の協力が得られるのであれば実施可能である。

- ⑤切除可能な肝転移巣の切除は予後を改善する。

(2) 放射線療法

下部消化管がんの根治的治療において放射線療法の役割は直腸がんに限定される。

- ① 腫瘍縮小により R0 切除可能になると期待される腫瘍に関しては、切除を指向した術前化学放射線療法を検討するが、放射線性腸炎を含む Grade 3 以上の有害事象に十分留意する。
- ② 患者の状態によっては術前放射線治療単独も検討する。
- ③ ①②いずれの場合も、消化管への線量低減を目指した腹臥位での照射や強度変調放射線治療を積極的に検討する。
- ⑤ 腫瘍縮小により R0 切除が可能になると期待されるが耐術能のない症例や、腫瘍が縮小しても切除が困難な例においては、安全に高線量を投与できる腫瘍であれば、局所制御目的の根治的（化学）放射線治療を考慮する。
- ⑥ 緩和的照射

腫瘍からの出血に対する止血目的、浸潤・転移に伴う疼痛緩和に対する照射は、照射に必要な数分間の静止姿勢がとれ、週日の照射が可能であれば実施可能である。

（３）薬物療法

- ① 高齢者を含む早期の直腸がんの手術を前提とした術前化学放射線療法の成績では、局所の再発率を減少させるが、生命予後は改善しない。
- ② 非高齢者の根治を目指した標準的な術後補助化学療法はフッ化ピリミジン系薬＋oxaliplatin である。しかし、有害事象とくに長期の神経障害や治療完遂率の低下から高齢者では oxaliplatin の使用は控える傾向がある。フッ化ピリミジン系薬単剤は、術後補助化学療法として有用である。
 - ・新規抗がん治療薬の開発が行われている。チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）、抗 EGFR 抗体薬、高頻度マイクロサテライト不安定性—ミスマッチ修復欠損（cMMR）大腸癌に対する抗 PD-1 抗体薬が使用できる。従来の殺細胞性抗がん薬と比較して、異なるスペクトラムの有害事象や奏効パターンをとり、薬剤の位置づけ、とくに高齢患者に対する役割については、今後の研究を待つ必要がある。

7. 疫学的特徴

1) 大腸がん¹⁾

- ・2017 年 がん死のトップは肺がんで、大腸、胃と続く。大腸がんは女性のがん死の一位である。65 歳以上の割合は 85.5% である。
- ・2014 年 がん罹患のトップは大腸がんで、胃、肺と続く。65 歳以上の割合は 73.5% である。

参考文献

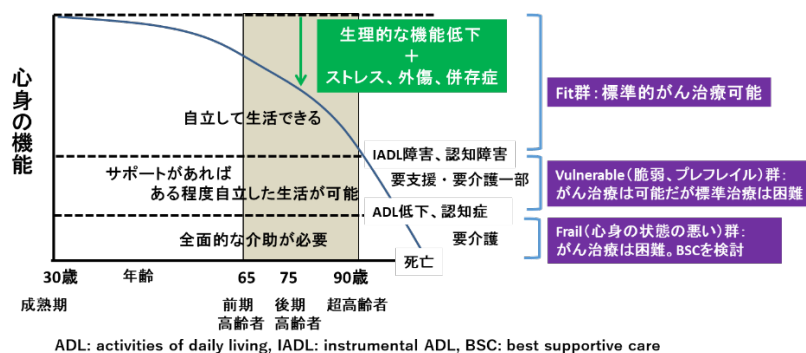
- 1) 日本がんサポートィブケア学会編. 高齢者がん医療 Q&A、総論（より抜粋）、2020、<http://jascc.jp/>

2) 高齢大腸がんのうちプレフレイル例の割合

一般的に高齢がん患者を心身の機能障害の程度から非高齢者と同等の治療（標準治療）が可能で同等の治療成績が得られる心身に問題のない fit（フィット）群と、機能障害があるためがん治療の効果が十分期待できない unfit（アンフィット）群がある。unfit を状態が極めて悪いためがん治療による合併症の頻度・重症度ともに高く、治療効果が十分えられないばかりか、かえって治療死を招く可能性のある frail（フレイル）群と、標準治療は困難であるが、治療強度の減弱や侵襲度を弱めた治療には耐えることができ、一定の治療効果が得られる vulnerable（脆弱、prefrail、プレフレイル）群に概念的に分類する¹⁾。

『大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版』では、薬物療法において「薬物療法の適応となる（fit）患者」、「適応に問題がある（vulnerable）患者」、「適応とならない（frail）患

者」が標準治療の忍容性に応じて fit/vulnerable/frail を定義している²⁾。全身療法として腫瘍だけでなく身体全体に影響をおよぼす一方で、固形がんに対する有効性が限定的である薬物療法と異なり、局所療法である手術療法、放射線療法においては、同じ概念的な区分でありながら、それぞれの区分における患者の frailty（脆弱性）の程度は当然異なり、治療戦略は薬物療法のそれとは異なることを理解する必要がある。



大腸がんと診断された高齢者を対象としたプレフレイル例の割合を示す研究は調査した範囲ではない。Kenis ら³⁾によると 70 歳以上（70-96 歳、年齢中央値 76 歳）のがん患者 1967 例に GA を実施したところ、スクリーニング（G8）により 70.7%に異常が見つかり、そのうち総合的な GA（CGA）で身体的な問題が 40.1%、認知障害が 19.0%、そして 51% の症例で通常の診療では気づかなかった高齢による問題が確認できたという。また、Antonio ら⁴⁾は、75 歳以上、高リスクⅡ期、Ⅲ期の大腸がん術後 195 例に CGA 実施し、術後のアジュバント療法が可能かどうかを検討したところ治療強度の減弱が必要なプレフレイルに相当する medium fit が 29%、治療困難な unfit が 28%という報告をしている。

研究により使用される GA ツールならびに評価基準が異なること、がん種を含め患者背景が異なるので、当然正確な割合は提示できないが、高齢がん患者のプレフレイル率は、30-50%程度で、大腸がん患者も同様と考えられる。

参考文献

- 1) 日本がんサポートイブケア学会編. 高齢者がん医療 Q&A、総論. 17-20 頁、2020、<http://jascc.jp/>
- 2) 大腸がん研究会編. 大腸癌治療ガイドライン. 34-35 頁 金原出版、2019 年
- 3) Kenis C et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. Ann Oncol 2013; 24: 1306–1312
- 4) Antonio M et al. Geriatric Assessment Predicts Survival and Competing Mortality in Elderly Patients with Early Colorectal Cancer: Can It Help in Adjuvant Therapy Decision-Making? Oncologist 2017; 22: 934-943

II. 総論—高齢者機能評価ワーキンググループからの提言

英語表記：Overview and Geriatric assessment working group (以下 OV-GA-WG)

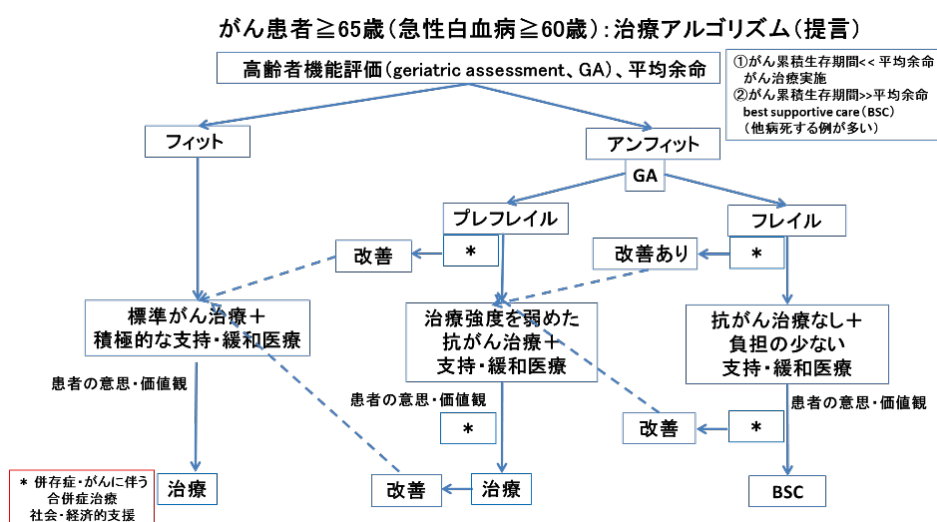
1. 本ワーキンググループの役割と目標

プレフレイルな高齢大腸がん患者に対し、安全で効果的な治療を提供するために、他の4つの治療WG（エキスパートパネル）によるPCO作成あたりWGが必要とする共通の情報を提供する。さらに提言を検証するための調査についても検討する。

2. 診療全体の流れ

1) 診療アルゴリズム

「高齢者がん医療 Q&A」¹⁾で提示した診療アルゴリズムを基本に WG で追記した診療の流れ図を示す。本作成委員会ではこの診療アルゴリズムのなかで、アンフィットのうちプレフレイル患者集団を対象とした臨床的提言を行うことになる。



参考文献

- 1) 日本がんサポーターブケア学会編. 高齢者がん医療 Q&A、総論. 頁 5、2020 年、<http://jascc.jp/>

2) 日本のガイドライン

・「大腸癌治療ガイドライン 2019 年版」(大腸癌研究会)¹⁾では、CQ17「70 歳以上の高齢者に術後補助化学療法は推奨されるか？」が掲載されているが、フィットな患者層に対する CQ と回答である。同様に、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会が共同で 2019 年に発刊した「高齢者のがん薬物療法ガイドライン」²⁾において、CQ5 (上記 CQ17 と同じ)、CQ 6「切除不能進行再発大腸がんの高齢者の初回化学療法においてベバシズマブの使用は推奨されるか？」が取り上げられ、対象例、薬剤を絞った薬物療法に関する提案がなされている。

- ・これまで高齢の大腸がん患者に対する包括的な診療ガイドラインは無い。

参考文献

- 1) 大腸がん研究会編. 大腸癌治療ガイドライン. 金原出版、2019 年
- 2) 日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会編. 高齢者のがん薬物療法ガイドライン. 南江堂、2019

3) 海外のガイドラインとテキストブック

本 PCO の対象となる患者群に対する系統だった日本のガイドラインは無い。海外では、ASCO の vulnerable ながん患者を対象とする薬物療法に対するガイドライン¹⁾、NCCN ガイドライン²⁾、ESMO ハンドブック³⁾ が発刊されているが、世界で最も高齢化社会になって久しい日本の情勢、健康保険制度、文化、宗教・スピリチュアルな違いがあるなかで、彼らの指針をそのまま日本に当てはめるには問題があり、検証もされていない。さらに国際老年腫瘍学会 (International Society of Geriatric Oncology, SIOG、<https://www.siog.org/>) が、task force を設置し一連の有用な提言をしている。これまで欧米で2つのテキストブックが刊行されていて高齢がんの病態から診断・治療、予防・ケア、予後について包括的に記載されている^{4、5)}。

参考文献

- 1) Mohile SG et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASC guideline for geriatric oncology. J Clin Oncol 2018; 36:2326-2347
- 2) National Cancer Center Network (NCCN). Older Adult Oncology.
<https://www.nccn.org/>, 2020
- 3) European Society for Medical Oncology. Handbook of cancer in the senior patient. Informa healthcare, New York & London, 2010
- 4) Comprehensive Geriatric Oncology. 2nd Ed. edited by Balducci L et al. Taylor & Francis, New York & London, 2004
- 5) Geriatric Oncology. Edited by Extermann M. Springer, Switzerland, 2020

3. 高齢がん患者の状態の分類

1) 人の一生

人の一生は、30 歳前後で心身共に成熟期をむかえ、加齢とともに右肩下がりで生理的な低下がみられ、何ら事故がなければ 110 歳前後で老衰死する。しかし、多くは途中で事故に遭遇したり重篤な病気に罹患し、その都度十分な回復ができないまま心身の機能低下が前倒しで進み平均 80~90 歳で多くの人が死の転帰をとるのが日本人の現状である。その間に ADL が低下し一定の期間、他者の支援あるいは介護が必要な状態を経て臥床となり、死にいたる。そういった経過中にがん罹患し医療機関を受診する例が稀でなくある。

2) プレフレイルの定義

高齢のがん患者は、非がん患者同様、加齢に伴う心身の機能低下があり、しかも個人差が極めて大きい。したがって、適切な心身の機能評価を行い、大きく標準治療が可能な群をフィット、強度を減弱した治療であれば施行可能な例をプレフレイル群、がん治療が困難な例をフレイル群とする。GA を使ったプレフレイル患者の検討は CQ 6 を参照されたい。

注) 老年医学専門医の山本委員よりプレフレイル、フレイルという名称について再考を促された。老年医学会は 2013 年、frailty の日本語訳としてフレイルをあて、加齢に伴う身体機能の衰えは不可避的なものではあるが、適切な介入がなされれば、要介護に至ることが予防でき、健常な状態に戻る可逆性を有する状態とした。2019 年 12 月の本班主任の会議で議論したうえで決定したフレイル、プレフレイルの名称であり、国際的にも本名称が使用されていることから、当面この名称を使用する。

III. 重要臨床課題（クリニカルクエスション、CQ）と提言

ここに掲げる CQ とそれに応える臨床的提言（PCO）は、これまでの厚労科学研究の成果、2-2)ならびに 2-3) で取り上げられたガイドラインやテキストブック、国際老年腫瘍学会 task force による提言、ならびにその際に実施された系統的な文献レビューを基盤に、日本図書館協会による文献検索、PubMed を使って得られた最近の論文を参考にし、本 WG で議論をしてまとめたものである。

CQ1 高齢プレフレイル大腸がん患者のがん治療の目標は何か？

A 大腸がん患者に限らず全生存期間だけでなく健康寿命の延伸が重要である

解説

「高齢者に対する適切な医療提供に関する研究」¹⁾によれば、一般的に高齢者の適切な治療・ケアについてのキーワードは、生活機能の保持、症状緩和などにより QOL の維持・向上を目指す。基本的にはがん患者も同様である。高齢プレフレイルがん患者の平均余命は、元気な同年代の患者に比べて短い。したがって、がん治療に伴う有害事象が、長期に続く可能性のある場合、QOL を維持しながら治療後の生活を継続することは難しい。さらに高齢になればなるほどがんの進行による死亡ばかりでなくがん以外の疾患によって死亡する例が増加し、フレイル患者では逆転現象もみられる²⁾。Fried らの調査によると身体機能、認知機能の障害が残る場合、治療を希望する高齢者は少ない³⁾。

非高齢者の臨床試験における全生存期間（overall survival, OS）、無病生存期間（disease-free survival, DFS）あるいは無増悪生存期間（Progression-free survival, PFS）といった primary endpoint は参考にはなるが、心身ともに機能低下のある、とくにプレフレイルな高齢者にとっては異なる endpoint が考えられる。高齢がん患者も当然のことながら、がん治療によって症状が緩和され、持続する QOL の良い状態での延命・治療を望んでいる。ただ、非高齢者の試験で得られた結果の多くは数か月の延命で有意として評価されていることが稀でない。また、有害事象では CTCAE grade3 以上が重篤なものとして問題視される。一

般に、非高齢者での臨床試験では grade1、2 は manageable あるいは controllable と判断され、重篤な事象としては取り上げられない。一方、高齢者にとって grade1、2 であっても、心身への負担は非高齢者と比べるとはるかに大きい。比較的軽度な食欲不振や口内炎が食事摂取量の低下をまねき、体重減少、栄養障害が惹起され PS が一挙に落ちることが稀でない。また、その回復にも時間がかかり次の治療の障害となる。急性期の障害は短期間であれば許容する患者もいるが、長期間持続する場合は、manageable と非高齢者においては評価される有害事象であっても高齢者にとっては受け入れられないことも多い。つまり、短期間の有意な延命は望まない可能性があり、有害事象が軽度でも持続する抗がん治療については患者・家族の希望や想いを聞き出し、話し合うことが求められる。

以上より、生存に関しては、全生存期間だけでなく、がん specific な死亡ならびに他病死に関する情報も検討する。短期的には、がん治療に関連した合併症率、死亡率、入院期間、再入院率を検討し、中長期的には残存する有害事象の程度や持続期間、QOL・介護度の変化、寝たきりになるまでの期間、そして生存期間が検討されなければならない。

文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業 「高齢者に対する 適切な医療提供に関する研究」(H22- 長寿 - 指定 -009)研究班：高齢者に対する適切な医療提供の指針. 日老医誌 2014；51：89—96
- 2) Antonio M et al. Geriatric Assessment Predicts Survival and Competing Mortality in Elderly Patients with Early Colorectal Cancer: Can It Help in Adjuvant Therapy Decision-Making? Oncologist 2017; 22: 934-943
- 3) Fried TR et al. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. N Engl J Med 2002; 346: 1061-1066

CQ2 高齢がん患者の診療にあたって医療者がとるべき基本的な姿勢は何か？

A: 患者の意思と価値観を尊重し、医療提供の目標設定の合意形成を行うことが重要である。

解説

医療者より長く生きている高齢者を尊重し、その思い、人生観、希望を聴き、上から目線ではなく、患者目線で対応することが求められる。

高齢者医療では想定される優先目標が立場や価値観の違いによって異なっており、医療提供の方針に関して合意形成が必要である。合意形成において最も重視すべきことは患者本人の意思・価値観である。治療に関するエビデンス、予後に関する情報を提供することによって意思決定を支援し、患者本人と家族の価値観を尊重しつつ目標に関して合意形成を行う事が重要である¹⁾。

合意形成において最も重視すべきことは患者本人の意思・価値観である。終末期や認知機能障害等により患者本人から意思、価値観を確認することが困難にみえる場合であっても、まず本人が決められるように支援をすることが求められる。それでも難しいと判断され

た場合は、患者本人の価値観を家族や医療チームが推定し、合意形成を目指すことになる^{2、3)}。

高齢がん患者から患者の思い、人生観、希望といった情報を得る方法としては、患者・家族と医療者の相互の話し合い（narrative medicine）のなかで情報を取得・共有する。原則として患者自らの希望を文書で記載することを提言する（Advance care planning、Advance directives）^{4、5)}。

文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業 「高齢者に対する 適切な医療提供に関する研究」(H22- 長寿 - 指定 -009)研究班：高齢者に対する適切な医療提供の指針. 日老医誌 2014；51：89—96
- 2) 厚生労働省：「認知症の人の日常生活・社会生活における意思決定支援ガイドライン」
- 3) 小川朝生・他：高齢者のがん診療における意思決定支援の手引き。令和元年度厚生労働科学研究費補助金「高齢者のがん医療の質の向上に資する簡便で効果的な意思決定支援プログラムの開発に関する研究」班、2020 年
- 4) Gilligan T et al. Patient-clinician communication: American Society of Clinical Oncology consensus guideline. J Clin Oncol 2017;35:3618-3632
- 5) Bestvina CM, Blase N Polite : Implementation of advance care planning in oncology: A review of the literature. J Oncol Pract. 2017;13:657-662

CQ3 認知障害の疑いがある場合の意思決定能力の把握とその対応をどうするか？

A 認知機能評価ツールを利用して認知機能障害の有無と程度を推定し、本人の残存能力を最大限活かして本人が意思決定できるように支援する。

解説

高齢がん患者において意思決定、Informed consent（IC、説明と同意）を患者自身から得ることが難しい場合がまれでなくある。その原因として、意識レベルの低下、認知機能の低下、精神疾患、救命救急を必要とする状態がある。これらを鑑別の上、可逆性のものがあれば、その改善をはかることにより IC が得られる状態に回復する場合がある。

本研究ではプレフレイルの状態であることから、認知能の低下が問題になる。改訂長谷川式簡易知能スケール(HDS-R)¹⁾、Mini-Mental State Examination (MMSE)²⁾、Montreal cognitive assessment, MoCA³⁾、簡易ツールとして Mini-Cog といった検査を実施して認知機能障害の有無と程度を推定する。それぞれのツールには長所と弱点がありそれを理解し、他の情報と合わせて総合的に評価する。

意思決定能力の要件には、自分が病気であることを認識でき、自分の病気について理解し、治療選択枝の良い点、悪い点について論理的に比較でき、自分の選択を表明できることがあげられる。具体的には、①自分のがんの病歴を説明できる、②治療した場合としない場合のメリット、デメリットを比較できる、③自分の価値観、好みを説明できる、④自分の選択（たとえば術後補助化学療法を行う）を表明できるかが重要である^{4、5)}。意思決定支援の際に

は、障害福祉サービスにおける意思決定支援ガイドラインを参考に、治療や療養の選択肢の①理解、②記憶の保持、③比較検討、④表明ができるかを確認する^{4, 5, 6)}。しかし、高齢がん患者のなかで一定の割合で、意思決定が困難な例がある。高齢入院患者で2割がそういった例であるとの報告もある^{7, 8, 9)}。

厚生労働省が作成したガイドラインによれば、意思決定支援は、本人の意思（意向・選好あるいは好み）の内容を支援者の客観的な視点で評価する。本人の表明した意思・選好、あるいは、意思決定支援をしてもなおその確認が難しい場合には推定意思・選好を確認し、それを尊重することから始める。意思決定能力は環境や決定する内容により異なるため、その都度評価をする。また、意思決定能力を決めるのは認知機能だけではないことから、認知機能検査で意思決定能力の有無を評価することは難しいが、言葉の概念が保たれ、好き嫌いをしめすことのできる段階（おおよそMMSE 12～13点程度）であれば、本人は意向を表明できる可能性がある。

2020年に医療者向けの手引書が発刊された⁶⁾。患者・家族を含む一般人にも理解できる部分も多く、意思決定が困難な患者の家族やケアギバーにICをとる際に支援の資料として使うことは可能である。

文献

- 1) 加藤伸司他. 改訂長谷川式簡易知能スケール(HDS-R)の作成. 老年精医 11: 1339-1347, 1991
- 2) Folstein MF et al. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician J Psychiatr Res 1975;12:189-198)
- 3) Nasreddine ZS et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 695-699
- 4) 厚生労働省:「認知症の人の日常生活・社会生活における意思決定支援ガイドライン」
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000212395.html>
- 5) 厚生労働省社会・援護局、障 発 0331 第 15 号 平成 29 年 3 月 31 日：障害福祉サービスの利用等にあっての意思決定支援ガイドラインについて。<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou>
- 6) 小川朝生・他：高齢者のがん診療における意思決定支援の手引き。令和元年度厚生労働科学研究費補助金「高齢者のがん医療の質の向上に資する簡便で効果的な意思決定支援プログラムの開発に関する研究」班、2020 年
- 7) Raymont V et al. Prevalence of mental incapacity in medical inpatients and associated risk factors: Cross-sectional study. Lancet 2004;364:1421-1427
- 8) Ogawa A et al. Decision-Making Capacity for Chemotherapy and Associated Factors in Newly Diagnosed Patients with Lung Cancer. Oncologist 2018;23:489-495
- 9) Sugano K et al. Medical Decision-Making Incapacity among Newly Diagnosed Older Patients with Hematological Malignancy Receiving First Line Chemotherapy: A Cross-Sectional Study of Patients and Physicians. PLoS One. 2015;21:e0136163

CQ 4 当該年齢の平均余命が診療方針を検討するにあたって参考になるか？

A 当該病期の大腸がんの累積生存期間が当該年齢における推定平均余命よりあきらかに短い場合は、がん治療による延命が得られる可能性があり、積極的ながん治療を提案する。一方、推定平均余命が合併疾患等で明らかに短い場合は、がん治療によって得られる延命に限界がある可能性があり、より保存的な対応も検討する。

解説

医療チームが、がん治療を実施するかどうかの判断に当該がん患者の担癌でないとしたときの予測平均余命を参考にすることができる。がん治療による大腸がんの予測生存期間、5年生存率が当該患者のがんを持たない際の予測平均余命より明らかに短い場合は、患者の状態が耐えられる範囲で積極的ながん治療が薦められる。一方、コントロール不良の心不全あるいは呼吸不全等の合併を有する大腸がん患者は平均余命に限界があり、がん治療によるリスクとベネフィットを考慮し、より保存的な治療も検討される。

ただ、大腸がんの場合は、腸管閉塞による腹痛、悪心・嘔吐に対しストーマ設置、ステント挿入、貧血に対する頻回の輸血や保存的な手術療法あるいは放射線照射の適応を検討すべきである。

余命予測ツールとしては、Iwamoto ら¹⁾の日本の調査研究から、50歳以上の発生頻度の高い7がん種において、当該年齢患者の余命の長い上位4分の1、中央2分の1、下位4分の1に分類する。それぞれを「年の割に比較的健康」な高齢者、「平均的」な高齢者、「年の割に状態の悪い」高齢者とする、元気な患者は状態の悪い患者に比し、2～3倍の余命が長い。また、国際的にはe-Prognosisが利用されている。Suemoto ら²⁾は、14先進国、2発展途上国から得られた23,615人のデータセットから死亡リスク因子13項目を抽出し、10年死亡リスク予測モデルを構築した。リスク因子として、年齢、性別、糖尿病の有無、心疾患の有無、肺疾患の有無、がんは「無し」でチェック、喫煙歴、飲酒歴、BMI、運動習慣の有無、入浴の補助、数ブロック歩行困難の有無、見当識の有無、健康に関する自己評価があげられ、<https://eprognosis.ucsf.edu/>から13項目にチェックを入れると10年死亡予測を得ることができる。またLee index (<https://eprognosis.ucsf.edu/lee.php>)^{3,4)}では4年と10年の死亡率、Schonberg index (<https://eprognosis.ucsf.edu/schonberg.php>)⁵⁾では5年、9年の死亡率を予測することができる。

例) 全身状態の悪い早期大腸がん患者においては、すぐに手術を実施しないで、がん治療を延期しがんの進行状態を検討しながら、必要に応じて介入することが考えられる。あるいは、侵襲の少ない手術療法の選択、術後アジュバント療法を実施しない選択肢も検討される

文献

- 1) Iwamoto M et al. Estimated life expectancy and risk of death from cancer by quartiles in the older Japanese population: 2010 Vital Statistics. Cancer Epidemiology 2014;38:511-4

- 2) Suemoto CK et al. Development and validation of a 10-year mortality prediction model: Meta-analysis of individual participant data from five cohorts of older adults in developed and developing countries J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2017;72:410-16
- 3) Lee SJ et al: Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. JAMA 2006; 295: 801-808
- 4) Lee SJ et al. Individualizing life expectancy estimates for older adults using the Gompertz Law of Human Mortality. LoS One. 2014; 9: e108540
- 5) Schonberg MA et al. External validation of an index to predict up to 9-year mortality of community-dwelling adults aged 65 and older. J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 1444-1451.

CQ 5 プレフレイルの治療目的が健康寿命の延伸であれば治療前後で生活の質（QOL）を評価すべきか？

A 治療前後で PHQ-9、EORTC-QLQ、FACT、「つらさと支障の寒暖計」等の評価尺度を用いて評価すべきである。

解説

患者が望む治療の目標が健康寿命の延伸だとすると、QOL を PHQ-9 らでスクリーニングし、必要な処置をとりながら経過をみていくことが望ましい¹⁾。すべての患者は治療中・後に QOL が下がる。一過性に下がった QOL が回復し、治療前の状態、あるいはそれ以下だとしても満足できる生活の質が維持できることが望まれる。近年 QOL は医療者からの評価だけではなく、患者自身あるいはケアギバーの支援をうけて patient reported outcome (PRO) から情報を得ることが推奨されている。

使用する評価票は国内外で検証されたものを使用し QOL、患者の満足度をはかるべきである。厚生省研究班（班長：栗原稔）²⁾ で、日本で初めての本格的ながん患者用 QOL 尺度である QOL-ACD が 1993 年に開発され利用できる。また、同時期に欧州では EORTC-QLQ³⁾ が、米国では FACT⁴⁾ が開発されて応用されており、日本語訳も利用できる。

患者・家族だけでなく医療者も一目でわかる「つらさと支障の寒暖計」も簡便だが、患者の状態を全体として把握できる有用なツールである。

文献

- 1) Andersen BL et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation. J Clin Oncol 2014; 32: 1605-1619
- 2) Kurihara M, Shimizu H, Tsuboi K, et al. Development of quality of life questionnaire in Japan: quality of life assessment of cancer patients receiving chemotherapy. Psychooncology 1999; 8: 355-363.
- 3) Kobayashi K, Takeda F, Teramukai S, et al : A crossvalidation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) for Japanese with lung cancer. Eur J cancer 1998;34 :

810—815

- 4) Cella DF et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale; Development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993;11:570-579
- 5) https://ganjoho.jp/public/support/mental_care/mc03.html

CQ 6 高齢大腸がん患者の治療前評価に高齢者機能評価は有用か？

- A がん治療による有害事象リスク、死亡リスク、入院期間の延長といった予測が可能であり有用である。

解説

大腸がんに限らず高齢がん患者のマネジメント（がんの診断・治療、ケア）に高齢者機能評価（geriatric assessment, GA）が有用であることは良く知られている^{1、2}）。GA では大きく3つの機能を検討する。すなわち、①身体機能（performance status: PS、基本的日常生活活動、手段的日常生活活動）、②認知機能・情動・気分、③社会経済的背景をそれぞれ検査ツールを使って実施し、それらに関連して栄養状態や併存症・多薬も検討する。

日本の婦人科腫瘍専門医のアンケート調査³）から、GAを知っている専門医は48%であり、実際に診療の中で実施しているのはわずか8%と報告されている。本班の全国がん診療連携拠点病院に対する調査において、GA実施をいつもしている施設は1/4であり、全くしていない施設が22%でみられる⁴）。また、実施している数施設のヒアリングではG8のようなスクリーニングツールを使っての評価が中心であり、診療科間で実施率に差がある。すなわち総合的に評価をしているところは限られている。その阻害要因としては、総合的な評価には1時間程度かかること、GAの結果を治療方針に直接反映させることのできる指針がまだ確立していないこと、さらに時間がかかるわりには、病院の収入増に寄与するほどGAが診療報酬（入院時に1回、100点総合評価加算）に反映されていないことがあげられる。

GA を使ったプレフレイルについての議論は、手術、放射線治療領域ではガイド的なのが無く、ASCO が2018年に系統的な文献検索とデルファイ法によるコンセンサスを得て化学療法に関するガイドラインを出している⁵）。それを基本にWG内で検討し、化学療法を実施するにあたってのプレフレイルについて次の表のようにまとめた

プレフレイルの定義～がん薬物療法			備考
GAドメイン	プレフレイル	フレイル	geriatric assessment
身体機能			
PS	2	0-2	performance status
ADL障害	0	≧1項目	activities of daily living (Barthel index)
IADL障害	1項目	≧2項目	instrumental ADL (Lawton & Brody)
認知能			
MMSE	>23 (ASCO) >15 (小川)	≦23	mini-mental state examination
Mini-Cog	< 4		
BOMC	≧6	≧11	Blessed orientation-memory-concentration
併存症			
CCI	2～3	≧4 [≧3(≧80歳)]	Charlson comorbidity index
情動・うつ			
GDS5	2～3	4～5	geriatric depression scale
栄養			
体重減少	≧5%	≧10%	
BMI	< 21kg/m ² *		body mass index
MNA	17～23.5	< 17	mini-nutritional assessment
*：日本人は肥満が少なく不適の可能性はある			

GA はもともと老年医学領域で開発され、介護保険制度で必要な介護認定審査の患者評価のコアとして応用されている⁶⁾。当然、がんを持った高齢患者がこのシステムのなかで介護サービスを受けながらがん治療も受けている現状がある。

文献

- 1) Decoster L et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. Ann Oncol 26: 288–300, 2015
- 2) 日本がんサポートィブケア学会編：高齢者の機能評価。高齢者がん医療 Q&A 総論、pp17-22、2020
- 3) Yamamoto M et al. How do doctors choose treatment for older gynecological cancer patients? A Japanese Gynecologic Oncology Group survey of gynecologic oncologists. Int J Clin Oncol 2020;25:741-745
- 4) Nishijima TF et al. Landscape of education and clinical practice in geriatric oncology: a Japanese nationwide survey. Jpn J Clin Oncol 2019 ;49:1114-1119
- 5) Mohile SG et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASC guideline for geriatric oncology. J Clin Oncol 2018; 36:2326-2347
- 6) 日本がんサポートィブケア学会、高齢者がん医療協議会（コンソーシアム）編：介護保険。高齢者がん医療 Q&A 総論、pp183-186、2020

1) がん治療の各治療法における GA の有用性

がん薬物療法、手術療法、放射線療法、各治療法における GA の有用性について大腸癌に

限らず総論的にまとめる。

（１）がん薬物療法

①プレフレイル例の同定と治療方針

米国臨床腫瘍学会（ASCO）のガイドライン¹⁾が利用できる。化学療法前の評価では、身体機能、併存症、転倒、抑うつ、認知、栄養の評価を行う。その結果から通常の診療では見逃している機能障害を半数の例で発見でき、化学療法に関連した有害事象を予測できる。また、治療耐容能、化学療法の完遂率、死亡リスク・生存率、入院期間、入院の頻度について情報を得ることができる。

本提言の対象であるプレフレイル患者同定への応用であるが、ASCO のガイドラインならびに Corre ら²⁾の転移性非小細胞肺癌を対象とした大規模試験で使用された GA と vulnerabilities の criteria を参照にすると、PS 2、IADL 障害 1 項目、MMSE $\geq$ 23、Charlson comorbidity index (CCI) 2~3、GDS 5 : 2~3、体重減少 $\geq$ 5%で ADL は保たれている例である。すなわち心身に障害があり見守りやある程度の介護が必要だが、日常の生活はある程度可能な例である。フレイルとの違いは ADL 障害、老年症候群がほとんどないところである。こういった障害がほとんどない例がフィット例である。

GA を実施していない施設が多いが、実施している場合でも施設によっては異なる GA ツールが使われており、その評価も施設間で差がある。したがって次のことに留意する。①各 GA ドメインの障害の程度やその組み合わせによっては、同じがん治療でも有害事象の種類や程度に違いが生じ、結果として予後にも影響する可能性がある。②プレフレイルに分類された患者も比較的軽いものからフレイルに近いものまで存在する。③合併症の適切な治療や prehabilitation により状態が改善し、フレイルからプレフレイル、プレフレイルからフィットになる例もある。

最終的には、これらの情報を参考に医療チームの診療指針を決定し、患者の希望や想いを傾聴し、話し合ったうえで治療指針を決定する。

大腸直腸がんに関しては Antonio ら³⁾が、手術後のアジュバント療法を検討するにあたって、前向きに GA を実施・評価したうえで、fit、Medium fit、unfit の 3 群に分けて、それぞれをスケジュール通りにスタンダード治療、治療強度を減弱した薬物療法、best supportive care を実施した結果を解析し、その結果を患者・家族に提示して治療方針について説明と同意を得る際の一助にすることを提言している。

② 化学療法毒性スコアリング

治療前に GA を含め、高齢がん患者の背景を包括的に検討したのちに化学療法を実施した結果から、有害事象発症リスクのスコアリングを米国の 2 グループが提案している。

患者・家族に治療方針を説明する際の参考資料として使用できる。その一つは、Hurria ら⁴⁾が提唱している CARG スコアである。合致する項目のリスクスコアを合算し、その総点により副作用出現率を推定することができる。また Extermann ら⁵⁾は、患者背景に化学療

法の強度を追加し、G3 以上の毒性を血液ならびに非血液毒性に分けてスコア化することに成功している。

文献

- 1) Mohile SG et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. J Clin Oncol 2018; 36: 2326-2347.
- 2) Corre R et al. Use of a comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced Non-small-cell lung cancer: The phase III randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 study. J Clin Oncol 34: 1476-1483, 2016
- 3) Antonio M et al: Geriatric assessment predicts survival and competing mortality in elderly patients with early colorectal cancer: Can it help in adjuvant therapy decision-making? Oncologist 2017;22:934-943
- 4) Hurria A et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011;29:3457-65
- 5) Extermann M et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. Cancer 2012;118:3377-3386

(2) 手術療法

高齢大腸がん患者においても根治的治療は手術療法である。したがって治癒率の向上は、いかに安全で効果的に手術を実施するかに依存する。そのためには適正な術前評価が重要であり、国際老年腫瘍学会 (SIOG) の提言^{1、2)}が参考になる。術前評価では、高齢者機能評価 (GA)、麻酔リスク評価、手術リスク評価を行う。評価ツールとして GA、American Society of Anesthesiologists (ASA) grade³⁾、Physiological and Operative Severity Score for enumeration of Mortality and Morbidity (POSSUM)⁴⁾あるいは P-POSSUM⁵⁾がある。

SIOG の提言^{1、2)}では、大腸がん手術前に包括的な GA の実施を薦めている。できない場合でも短時間でできるスクリーニングツールで脆弱性の評価することにより手術成績を予測できる。身体的に脆弱性がある場合は、重篤な術後合併症のリスクが 4 倍に増加し、GA により合併症率ならびに早期死亡率の予測ができる。当然それに伴い入院期間の延長もみられる。ただ、GA 結果は手術療法の指針の決め手になるわけではなく、参考にとどまる。

大腸がんの生存率の改善は、大腸がん術後の死亡率の減少に大きく依存し、一部選択例における肺・肝転移巣に対する根治切除実施やその死亡率減少による。ただ、高齢者は非高齢者ほどその恩恵に浴していない。したがって、安全に効果的な手術を実施するためには、GA により新たに明らかになった心身の異常や病歴上あるいは術前検査で栄養、心血管、呼吸器障害がみられた場合は、prehabilitation を実施し、全身状態を改善・安定後に手術を実施することが望ましい。さらに高齢者の緊急手術は死亡率が高いため、緊急手術を避ける努力をする。緊急手術が必要な場合でも、できるだけ手術侵襲を必要最小限にとどめることが提言されている。

また、undertreatment（過少治療）は適切な治療を実施した例に比し予後が悪いことが知られており、心身に重篤な障害がみられるフレイルな高リスク患者は、抗がん治療としての手術療法を断念することも考慮する。その際は当然のことながら患者・家族との協議が必須である。

麻酔時のリスク分類として ASA による評価がある。年齢とは関係なく麻酔リスクを検討できる。

手術の侵襲度と手術に関連する身体的リスクを評価する POSSUM スコアは日本では普及していないが、年齢を問わず術後の合併症ならびに死亡リスクを予測できる。POSSUM スコアは身体的評価スコア（Physical Score, PS）（年齢、心機能、胸写、呼吸困難、収縮期血圧、脈拍数、Glasgow 昏睡スコア、ヘモグロビン、白血球数、血漿尿素、血清ナトリウム、血清カリウム、ECG）と手術侵襲スコア（Operative Score, OS）（手術侵襲度、手技数、総出血量、腹腔内汚染度、癌の進行度、緊急度）から計算式を用いて合併症リスクと死亡リスクを予測する。大腸がんに対しては、リスクスコアリングやエキスパートの意見が参考になる^{6, 7)}

これらの情報をまとめ¹⁾、患者・家族に提示し議論のうえ同意を得ることになるが、日本では、こういった系統的な術前評価を実施している施設は少ない。通常の病歴、診察、検査データを検討し、執刀医と医療チームの経験則で手術が実施されている現状がある。もっと短時間で有用な情報がえられ治療方針決定に資する術前評価ツールの開発が望まれる。

文献

- 1) PACE participants. 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
- 2) Papamichael D et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations 2013. Ann Oncol 2015; 26: 463-476
- 3) American Society for Anaesthesiologist Scale (ASA) . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>
- 4) Copeland GP et al. POSSUM: a scoring system for surgical audit. Br J Surg 1991;78:355-60
- 5) Whiteley MS et al. An evaluation of the POSSUM surgical scoring system. Br J Surg 1996; 83:812-815
- 6) Tekkis PP, Prytherch DR, Kocher HM et al : Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM) . Br J Surg 2004; 91 : 1174-1182
- 7) Montroni I et al. Personalized management of elderly patients with rectal cancer: Expert recommendations of the European Society of Surgical Oncology, European Society of Coloproctology, International Society of Geriatric Oncology, and American College of Surgeons Commission on Cancer. Eur J Surg Oncol 2018; 44: 1685-1702

（３）放射線治療

放射線治療を受ける高齢がん患者において GA の有用性を検討した報告は散見される。GA の中でも Geriatric-8 (G8)や Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13)が比較的多く使用

されているが¹⁻³⁾、その有用性の評価は定まっていない。GAにより、死亡リスクを予測できたとの報告はいくつかあるが、放射線治療の耐性、有害事象と相関すると言う報告は少ない⁴⁻⁸⁾。放射線治療は、治療部位、治療法や線量により患者の負担は様々であり、乳がんの術後照射、前立腺への根治照射、肺腫瘍への定位放射線療法など軽負担の治療は、GAに関わらず問題なく行えると考えられる。

治療前に適切な高齢者機能評価を行うことで、放射線治療の耐性、有害事象や死亡リスクを予測することだけではなく、生活機能、精神機能、社会・環境の未知の問題点が検出でき、それに対する早期の介入やより適切な治療を選択し得ることも示唆される⁹⁾。そのため、高齢がん患者に対する放射線治療において、Quality of life を高める適切な医療に導く有用なスクリーニング法の確立は、今後の大きな課題である。

直腸がんの根治手術を目的に、術前の化学放射線治療の一環として行う場合は、外科治療グループの術前評価で根治手術を実施できる例が化学放射線治療の対象となる。化学放射線治療は、局所再発率を下げるが、全生存期間には影響しないことが報告されている。放射線治療に伴う有害事象のために手術が延期・中止になること、また治療後のQOLの低下のためADLが下がることは避けなければならない。実施されたQOLの適正な評価¹⁰⁾を念頭に、治療戦略を立てることが求められる。

耐術能のない症例や、術前治療を行っても切除不能な症例への根治的放射線治療、出血や疼痛などの症状緩和の放射線治療を行う例では、放射線療法単独でQOL低下をまねくことは少なく、照射体位が取れて毎日の照射に来ることが可能ならGAスコアにかかわらず治療可能である。化学療法を併用する場合には、上述の(1)の評価が必要である。

文献

- 1) E. Szumacher, S. Satter, M. Neve, et al. Use of comprehensive geriatric assessment and geriatric screening for older adults in the radiation oncology setting: a systematic review. *Clinical Oncology* 2018; 30: 578-588.
- 2) Sanders Chang, Nathan E Goldstein, and Kavita V Dharmarajan. Management an older adult with cancer: considerations for radiation oncologists. *Biomed Res Int Epub* 2017; 1695101. doi: 10.1155/2017/1695101
- 3) L. Decoster, K. Van Puyvelde, S. Mohile, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Annals of Oncology* 2015; 26: 288-300.
- 4) Cuccia F, Mortellaro G, Mazzola R, et al. Prognostic value of two geriatric screening tools in a cohort of older patients with early stage Non-Small Cell Lung Cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy. *J Geriatric Oncol* 2020; 11: 475-481.
- 5) Maebayashi T, Ishibashi N, Aizawa T, et al. Significance of stereotactic body radiotherapy in older patients with early stage non-small cell lung cancer. *J Geriatric Oncol* 2018; 9: 594-599.
- 6) Lycke M, Ketelaars L, Martens E, et al. The added value of an assessment of the patient's hand grip strength to the comprehensive geriatric assessment in G8-abnormal older patients with cancer in routine practice. *J Geriatric Oncol*

2019; 10: 931-936.

- 7) Pottel L, Lycke M, Boterberg T, et al. G-8 indicates overall and quality-adjusted survival in older head and neck cancer patients treated with curative radiochemotherapy. BMC Cancer 2015; 15: 875.
- 8) Agemi Y, Shimokawa T, Sasaki J, et al. Prospective evaluation of the G8 screening tool for prognostication of survival in elderly patients with lung cancer: a single-institution study. PLoS One 2019; 14: e0210499.
- 9) C Kenis, D Bron, Y Libert, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. Ann Oncol 2013; 24: 1306-1312.
- 10) JASRTO QOL 評価研究グループ：QOL-RTI 日本語版（全般用及び頭頸部用モジュール）の開発に関する研究—臨床試用及び最終改訂版— 日放腫会誌 2002;13:185-193

IV. 今後の研究の方向性とその実施に向けての提言

エキスパートの議論によって得たこの臨床的提言をガイドラインに耐えうるものにしていくには、検証を行う必要がある。しかし、多くのハードルがあり、中でも一番大きなものはエビデンスの創出が難しいことである。患者の個人差が大きいことから、前向きのランダム化試験が難しい。とくに過去の臨床研究から学んだことは、患者登録が進まず研究期間が延長しタイムリーに有用な成果を得がたいことである。

1. 臨床的提言の検証

1) 患者背景の評価～高齢者機能評価の普及

個人差の大きい高齢がん患者の心身、社会経済的な状態を把握するには、機能評価を包括的に実施することが望ましいことは分かっている。GA を包括的に実施できる施設は、その評価と実際に実施した治療結果を解析することにより PCO の検証ができる。ただ、上述のように医療の現場では実施している施設は少なく、GA を治療指針決定プロセスの中で応用している施設はさらに少ない。今後、これが普及していくには相当な時間とエネルギーが必要である。

提言として、①GA を実施し診療の方針として利用された際に、その時間と労力に見合う診療報酬を付ける。②GA はもともと老年医学領域で検討され、介護認定審査の中ですでに応用されている。このシステムを高齢者のがん患者の GA として利用する。

2) 介護保険と介護認定制度

① 介護認定審査は高齢者機能評価に基づいている

高齢者の介護を社会全体で支援する仕組みとして 2000 年に介護保険法のもと介護保険が開始されている。介護保険の実践には要支援を含む要介護認定が必要である。介護の必要量を全国一律の基準で客観的に判定される。まず市町村の認定調査員による認定調査と主治医意見書に基づいて、これまでの膨大なデータと解析によって確立されたアルゴリズムからコンピューターが判定（一次判定）し、さらに保険・医療・福祉の専門家が一堂に会して

介護認定審査会を開催して審査判定（二次判定）を行い、市町村が最終的に要介護認定を行う。高齢者の心身、社会的な活動まで総合的に評価する制度であり、その審査結果は客観的で質が高い。ただ、これをがん診療に応用することは今まで検討されたことはない。

「介護認定審査会委員テキスト、改訂版、2009」¹⁾の要支援、要介護の基準を検討すると、がん治療が可能なプレフレイルに相当するのは、要支援 2 から要介護 1-2 までの状態と考えられる。ただ、がん治療に伴う有害事象は患者の脆弱性ととも増加・重篤化がみられることから、安全性を考慮して介護認定審査の結果で「非該当」とならなければ「プレフレイル」に相当するとしたほうがよいという意見もある。今後の研究課題である。

また、介護認定には、ケアマネジャーによる評価や市町村間でばらつきがある可能性があり、その実態について調査する必要がある。すでに 20 年におよぶ膨大な数の高齢者を評価し、検証を重ねたうえでの現在の評価システムは、全体としてきわめて信頼性が高いと考えられる。

②地域包括ケアシステムの利用

種々の問題を抱える高齢者を支えるために、各地域に状況に合ったサービスを提供するために市町村が地域包括ケアシステムを検討・導入している。その窓口として地域包括支援センターが設置されている。がん治療を安全で効果的に実施するにあたり、介護・福祉の検討が必要と考えられる高齢がん患者・家族に対しては、センターの利用も薦めることができる。ただ、センターの機能については市町村によってばらつきがあると言われており、地域連携室等での情報の蓄積が必要である。

3) 今後の臨床試験の提案

これまで個人差の大きい高齢がん患者を対象とした前向き RCT をはじめとする介入試験によるエビデンスの創出が難しかったことから、患者背景が極めて似た患者にしぼって RCT は成立する可能性がある。ただ、症例の集積に困難を伴うことは明らかであり、実際の医療の現場で得られた real world の情報の集積・解析が現実的である。解析ソフトを開発して computer 処理、さらに進んで artificial intelligence (AI) に学習させ、がん治療の進歩にも対応できるような前向き観察研究を実施することを提言する。がん治療は日進月歩で、とくに抗がん薬の開発は早く、取得する情報は週・月単位で変わる可能性が高い。本研究事業が終了しても継続的に高齢がん患者の診療指針の改訂が行われ、安全で効果的な高齢者のがん医療が展開できる体制の構築を目指す。

提言：プレフレイル高齢大腸がん患者マネジメントにあたって、治療前後の介護度と治療結果を解析することにより、PCO の検証として介護認定審査結果の推移が利用できると考えられる。前向き臨床研究を提言する。もちろん、包括的な GA ができる施設が増加し、人材育成が進んで高齢がん患者の診療に熱心に取り組む研究者が全国的に増えれば、RCT も可能となる。

文献

- 1) 「介護認定審査会委員テキスト、改訂版、2009」 平成 30 年 4 月、厚生労働省

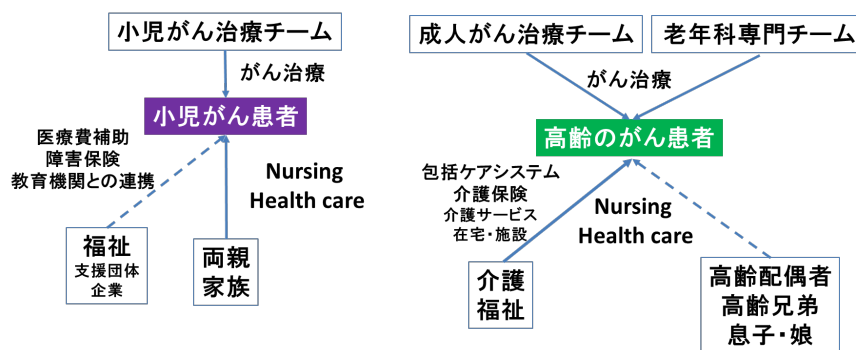
https://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/nintei/dl/text2009_3.pdf

2. これからの高齢者のがん医療

人は加齢と共に小児に戻っていくと言われる。小児がん患者は、両親、祖父母の全面的なサポートがあって小児がん医療が成り立っている。同様に、高齢者においては、医療（がん治療と支持緩和医療）と介護が一体となって全人的に高齢がん患者の治療・ケアにあたらなければ、適正ながん医療の実践は難しい。すなわち、がん治療と介護の密接な連携がこれからの高齢者のがん医療である。

高齢者のがん～治療と支持医療・介護の密接な連携(統合)

Integration of oncology and supportive/palliative & health (nursing) care for the elderly



プレフレイル高齢大腸がん患者のための臨床的提言 2020
外科治療ワーキンググループ

大腸癌外科治療の総論：文献的レビュー

術前評価：西村潤一（大阪国際がんセンター）

手術：吉田陽一郎（福岡大学）

術中評価：吉田好雄（福井大学）

リハビリ：田中千恵（名古屋大学）

クリニカルクエスション：

認知症の高齢患者の場合、誰の承諾があれば治療が可能か？

松田圭二（帝京大学）

早期癌に治療は必要か？

岡志郎（広島大学）

進行癌に標準手術は必要か？

西村潤一（大阪国際がんセンター）

ステージ IV 大腸癌の手術適応は？

村田幸平（関西労災病院）

腹腔鏡下手術は有用か？

田中千恵（名古屋大学）

直腸癌根治切除術の際に高齢者には人工肛門を積極的に造設すべきか？

西村潤一（大阪国際がんセンター）

術後の重篤な合併症を予測できるか？

吉田陽一郎（福岡大学）

術中評価は、出血量・手術時間だけで良いか？

吉田好雄（福井大学）

適切な麻酔法は何か？

水野樹（順天堂大学）

術前評価

西村潤一

NCCN [1]、ESMO [2]、本邦の大腸癌治療ガイドライン[3]において高齢者に対する外科的治療の可否に関する記載はない。手術において年齢がリスク因子であるとみなされることがあるが、国際老年腫瘍学会（SIOG: The International Society of Geriatric Oncology）による国際的な調査において 80.9%の外科医が待機的癌切除術を施行する高齢の制限はないと回答している[4]。本邦より 122 例の大腸がん手術症例を対象とし、75 歳以上と以下で周術期因子と術後の転帰を比較した検討において、両群で死亡率や合併症などといった術後転帰に差はなく、高齢者においても外科的療法は有用な選択肢のひとつであることが示されている[5]。しかし、75 歳以上の高齢患者においては、身体機能や認知機能の低下をはじめとするフレイル、さらには、血清総たんぱく、アルブミン低値をはじめとする栄養不良や、認知機能の低下、併存症、多剤併用、そして骨格筋量の低下をきたすサルコペニアといった死亡リスクや術後合併症につながるリスク要因を抱える症例が多い[5]。これらの因子は、死亡率並びに、敗血症や術後感染、せん妄、漏出などに代表される術後合併症の原因となることが知られる。このように高齢者機能評価によって周術期合併症を予測することが可能である。しかし、高齢者機能評価を利用した介入研究や大規模ランダム化試験ではなく、データベースを用いたコホート研究や観察研究が報告されている。

高齢者総合機能評価（CGA: Comprehensive Geriatric Assessment）は、医学的評価だけでなく、身体機能、併存症、内服薬、認知機能、精神心理、社会機能、社会支援、栄養など、多岐にわたる項目を評価する手法であり、在宅診療・介護・リハビリなどの治療方針に役立てられている。しかし、CGA のすべての項目を施行すると 1 時間以上の時間を要するため、SIOG では簡易的スクリーニング方法である G8 (Geriatric-8)、fTRST (Flemish version of the Triage Risk Screening Tool)、VES-13 (Vulnerable Elders Survey-13) の使用を提示している。これらのスクリーニング方法で機能障害を有していると判断された症例に対してより詳細な評価をする必要がある。以下、CGA に含まれる項目と周術期成績に関する報告を概説する。

1. フレイルの評価

大腸がんにおいてフレイルと術後死亡率や合併症発症についても様々報告があり、大腸がん症例 12,979 例を対象としたコホートにおいて、80 歳以上の高齢者にとって、フレイルは高率に発生し、1 年生存率の低下、施設への転院、再入院に関連することが報告された[6]。

フレイルの判定には様々な指標があり、最も簡便なものとしては、「6 ヶ月以内の転倒の有無」に関する確認であり、有と回答した症例の合併症発症や施設への転院が高率で

あったことが報告されている[7]。

Groningen Frailty Indicator (GFI)は簡易的にフレイルをスクリーニングするために開発されたツールである。身体機能、認知機能、社会性、感情に関する項目から成り、15点満点のうち、5点以上をフレイルと定義する。310例の大腸がん症例を対象としたコホートで、5点以上の症例では敗血症となるリスクが高いことが報告されている[8]。Five item modified Frailty Index (5-item mFI: mFI)は11から成る National Surgical Quality Improvement (NSQIP)の変数から構成されたもので、慢性閉塞性肺疾患の病歴、術前30日以内の心疾患、手術前の機能障害、投薬を必要とする高血圧、インスリンを必要とする糖尿病の5つの変数から構成され、0-5ポイントで評価され2ポイント以上をフレイルとする。1,928例の大腸がんを含む症例の同時肝切除時における調査研究においては、肺炎、心血管疾患、敗血症などといった重篤な物をはじめとする合併症の発症率はmFIが2ポイント以上の症例で多かったことが報告されている[9]。

2. 認知機能評価

認知症は術後せん妄のリスクとなる[10]。ミニメンタルステート検査 (MMSE: Mini-Mental State Exam) は見当識、記憶力、計算力、言語能力、図形能力など計11項目で構成される30点満点の認知機能検査である。23点以下を認知症疑いとするが、大腸がん手術時のMMSEは周術期の全合併症や術後せん妄と関連していたと報告されている[11]。Mini-cog scoreは3語の即時再生と遅延再生と時計描写を組み合わせた質問票を用いた認知評価である[12]。2点以下を認知症疑いとし、MMSEよりも検査時間が短いと同等の検出力を有すると報告されている。

認知症と術後せん妄は症状が似ている。術後せん妄は既往となる通常症状では説明できないような急激な症状の変化を認めた場合に診断することが多いが、主観的な診断となることが多く、認知症と術後せん妄を区別することは難しい。術後せん妄の診断方法としてはSOADスコア、Delirium Rating Scale (DRS)の日本語版である日本語せん妄評価尺度[13]、The Neelon and Champagne (NEECHAM) Confusion Scale (NCS)の日本語版であるNEECHAM混乱/錯乱状態スケール(J-NCS) [14]、またICUにおいて使用されるThe Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) [15]、Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [16]などがある。これらの観察形式の測定尺度は日常の看護により評価できるものが多く、患者の微細な変化を把握できるようになっている。認知症に術後せん妄が合併したときには症状が似ているため術後せん妄の改善を評価することが困難となる。術前の認知症の状態を把握することが、慢性の認知機能障害とせん妄による注意力や思考の急性変化を鑑別する上で重要となる。

3. サルコペニアと運動機能評価

加齢に伴う骨格筋量と骨格筋力の低下と定義されるサルコペニアは、高齢者において日

常生活動作(ADL)の低下をきたすことなどから、手術のリスク因子であると考えられている。しかし、術前の運動及びプレリハビリに関してこれまでに多くの試みがなされているが有用な結果は得られていない。63 例を対象としたコホート研究において、52%にサルコペニアを認めたものの、術後合併症のリスク因子とはならなかった[17]。一方で、310 例を対象としたコホート研究においては、サルコペニアは 47.7%に認め、術後死亡率と相関することが報告されている[18]。

stageI-III の大腸がん 816 症例を対象とした、骨格筋量と術後転帰を検討したコホート研究において、CT 検査における所見で低骨格筋量及び密度を示した症例において、術後死亡率及び合併症リスクの上昇、在院日数の延長、施設転院の増加が認められ、術後の短期成績を予測する指標となることが報告された[11]。

Timed Up & Go test (TUG)は高齢者における転倒ハイリスクの症例を選定するのに有用な評価指標である[19]。座位から 3m 歩行の時間を評価する。20 秒を上回る症例において大腸癌手術を含めた癌切除術において周術期合併症が多いことが報告されている[20]。

4. 栄養評価

高齢の大腸がん症例においては、栄養不良を呈する症例が多い。大腸がん症例 264 例を対象とした観察研究において、栄養状態(0-3 ポイント)、病勢(0-3 ポイント)、年齢(0-3 ポイント)の合計ポイントの評価する栄養リスクスクリーニング 2002 (NRS 2002 : Nutritional Risk Screening) を用いて栄養状態とリスクについて評価したところ、栄養不良が 6.1%、栄養リスク症例が 79.6%と高率であった[21]。これらリスクは在院日数延長のリスク因子である[22]。

Short Nutritional Assessment Question (SNAQ)は術前半年の体重減少や食欲低下、経管栄養に関する簡単な質問項目から成るアンケートで、簡易的に栄養状態を測る上で有用なツールである。平均を 2、最高を 5 として、スコア 3 以上が栄養不良状態であると定義される。310 例の大腸がん症例を対象としたコホートで、スコア 3 以上は敗血症のリスク因子となることが報告されている[18]。

63 例を対象としたコホート研究において、ESPEN の提唱する、BMI、体重減少率、直近 5 日間の栄養摂取状態から算出される Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)のスコア 2 以上(栄養障害危険度高度)の症例においては術後合併症のリスクが上がることを報告されている[17]。この報告では、MUST はサルコペニアのスクリーニングよりも簡便且つ正確に術後合併症のリスクを予測できると結論付けている。さらに簡便なスクリーニングとして、18532 例を対象とした大規模な調査研究においては、およそ 27.8%の症例で血清アルブミン値(A1b)が低値(<3.5)を呈し、30 日以内の死亡率及び、術後合併症発症に関連することが報告された[23]。同様に、80 歳代 319 例と 90 歳以上の大腸がん 43 症例を比較した検討においては、術前の A1b が 3.4 g/dl 以上の症

例においては周術期死亡が少ないことが報告されている[24]。

6. 手術リスク評価

6.1 American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification

米国麻酔科学会術前状態分類 (American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification) により 1 の健康な状態から、6 の脳死患者までの 6 分類で患者の状態を分類する簡便で、最も使用されている指標である[25]。80 歳代 319 例と 90 歳以上の大腸がん 43 症例を比較した検討においては、緊急手術同様に、ASA 3 (高度の全身性疾患を有する患者) 以上に該当する症例で死亡率が上昇し、90 歳以上の症例で ASA が高くなることが報告されている[24]。

6.2 Physiology and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM)

年齢、血圧、血液検査値を含む 12 項目から成る身体所見と検査項目(PS: 12-88 スコア)、及び手術侵襲の程度(OSS: 6-44 スコア)により構成され、各項目でスコアリングされた点数の合計で評価を行う[26]。80 歳代 319 例と 90 歳以上の大腸がん 43 症例を比較した検討においては、POSSUM では 90 歳代でスコアは有意に高くなることが報告されている[24]。また、75 歳以上の大腸がん 156 例を対象とした調査研究によると、術後イレウスには POSSUM の項目のうち、Operative Severity Score (OSS) のスコアとの相関が報告されている[11]。また、臓器別にも改良型 POSSUM が開発され、大腸手術においては Colorectal POSSUM [27]や消化器外科領域の H-POSSUM などの報告[28]もある。しかし、POSSUM は 1991 年に作成されたスコアであり、医療の発達した現代にそのままあてはめることはできないことに留意すべきである。

6.3 Estimation of Physiologic-Ability and Surgical Stress (E-PASS)

E-PASS は 1999 年に Haga らによって提唱されたもので、術前リスクスコア (PRS)、手術侵襲スコア (SSS)、及び両者より規定される総合リスクスコア (CRS) から成る。

75 歳以上の 82 例を対象とした観察研究においては、創感染や肺炎の合併症が観察され、E-PASS の項目のうち、CRS が高値の症例において合併症率が高値であった[29]。同様に 70 歳以上の 239 例を対象とした調査研究においても、術後死亡率や合併症を予測する上で、E-PASS は有用な因子であるものの、化学療法併用例における有用性は確認されなかった[30]。さらに、術後の ADL は術前の E-PASS スコアとの相関があり、術後 ADL の予測ツールとしても有用である[31]。

以上より、外科治療において高齢であるということが周術期合併症のリスク要因とはならず、高齢に伴う様々な、併存症や身体機能、認知機能の低下などの因子が周術期成績に関連すると考えられる。

文献

- 1) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer version 4.2020
(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
Accessed 2020 June 27.
- 2) Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi64-72.
- 3) 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2019年版. 金原出版 2019.
- 4) Ghignone F, van Leeuwen BL, Montroni I, Huisman MG, Somasundar P, Cheung KL, et al. The assessment and management of older cancer patients: A SIOG surgical task force survey on surgeons' attitudes. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(2):297-302.
- 5) Jin L, Inoue N, Sato N, Matsumoto S, Kanno H, Hashimoto Y, et al. Comparison between surgical outcomes of colorectal cancer in younger and elderly patients. *World J Gastroenterol* 2011;17(12):1642-8.
- 6) Neuman HB, Weiss JM, Levenson G, O'Connor ES, Greenblatt DY, Loconte NK, et al. Predictors of short-term postoperative survival after elective colectomy in colon cancer patients $\geq$ 80 years of age. *Ann Surg Oncol* 2013;20(5):1427-35.
- 7) Jones TS, Dunn CL, Wu DS, Cleveland JC, Jr., Kile D, Robinson TN. Relationship between asking an older adult about falls and surgical outcomes. *JAMA Surg* 2013;148(12):1132-8.
- 8) Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhoy MS, Skovlund E, Audisio RA, Johannessen HO, 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(3):208-17.
- 9) Chen SY, Stem M, Cerullo M, Gearhart SL, Safar B, Fang SH, et al. The Effect of Frailty Index on Early Outcomes after Combined Colorectal and Liver Resections. *J Gastrointest Surg* 2018;22(4):640-649.
- 10) Robinson TN, Wu DS, Pointer LF, Dunn CL, Moss M. Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. *J Am Coll Surg* 2012;215(1):12-7; discussion 17-8.
- 11) Mokutani Y, Mizushima T, Yamasaki M, Rakugi H, Doki Y, Mori M. Prediction of Postoperative Complications Following Elective Surgery in Elderly Patients with Colorectal Cancer Using the Comprehensive Geriatric Assessment. *Dig Surg* 2016;33(6):470-7.
- 12) Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive

- 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(11):1021-7.
- 13) 一瀬邦弘、土井永史、中村満、中川誠秀、大嶋明彦. 老年期精神医学関連領域で用いられる測度 5 せん妄を評価するための測度. *老年精神医学雑誌* 1995;6(10):1279-1285.
 - 14) 綿貫 成明、酒井 郁子、竹内 登美子、諏訪 浩、樽矢 敏広、一瀬 邦弘、Neelon VJ. 日本語版 NEECHAM 混乱・錯乱状態スケールの開発及びせん妄のアセスメント. *臨床看護研究の進歩* 2001;12:46-63.
 - 15) Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001;286(21):2703-10.
 - 16) Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001;27(5):859-64.
 - 17) Van der Kroft G, Bours D, Janssen-Heijnen DM, van Berlo D, Konsten D. Value of sarcopenia assessed by computed tomography for the prediction of postoperative morbidity following oncological colorectal resection: A comparison with the malnutrition screening tool. *Clin Nutr ESPEN* 2018;24:114-119.
 - 18) Reisinger KW, van Vugt JL, Tegels JJ, Snijders C, Hulstew K, Hoofwijk AG, et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2015;261(2):345-52.
 - 19) Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(2):142-8.
 - 20) Huisman MG, van Leeuwen BL, Ugolini G, Montroni I, Spiliotis J, Stabilini C, et al. "Timed Up & Go": a screening tool for predicting 30-day morbidity in oncogeriatric surgical patients? A multicenter cohort study. *PLoS One* 2014;9(1):e86863.
 - 21) Wang Y, Zheng J, Gao Z, Han X, Qiu F. Investigation on nutritional risk assessment and nutritional support status of surgical patients with colorectal cancer. *J BUON* 2018;23(1):62-67.
 - 22) Miyakita H, Sadahiro S, Saito G, Okada K, Tanaka A, Suzuki T. Risk scores as useful predictors of perioperative complications in patients with rectal cancer who received radical surgery. *Int J Clin Oncol* 2017;22(2):324-331.
 - 23) Hu WH, Chen HH, Lee KC, Liu L, Eisenstein S, Parry L, et al. Assessment of the Addition of Hypoalbuminemia to ACS-NSQIP Surgical Risk Calculator in Colorectal Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(10):e2999.

- 24) Novello M, Mandarino FV, Di Saverio S, Gori D, Lugaresi M, Duchi A, et al. Post-operative outcomes and predictors of mortality after colorectal cancer surgery in the very elderly patients. *Heliyon* 2019;5(8):e02363.
- 25) ASA Physical Status Classification System. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> (参照 2020-7-26).
- 26) Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 1991;78(3):355-60.
- 27) Tekkis PP, Prytherch DR, Kocher HM, Senapati A, Poloniecki JD, Stamatakis JD, et al. Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM). *Br J Surg* 2004;91(9):1174-82.
- 28) 田中 恒夫 眞康, 石本 達郎, 香川 直樹, 中原 英樹, 福田 康彦, 田中 純子. 消化器外科用 POSSUM スコアの開発. *日本消化器外科学会雑誌* 2007;40(1):1-7.
- 29) 稲垣 大輔 長慎, 吉田 達也, 大佛 智彦, 米山 克也, 笠原 彰夫, 山本 裕司. 高齢者大腸癌に対する手術リスク評価法 Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress の有用性. *日本消化器外科学会雑誌* 2010;43(2):141-147.
- 30) Tominaga T, Takeshita H, Takagi K, Kunizaki M, To K, Abo T, et al. E-PASS score as a useful predictor of postoperative complications and mortality after colorectal surgery in elderly patients. *Int J Colorectal Dis* 2016;31(2):217-25.
- 31) Amemiya T, Oda K, Ando M, Kawamura T, Kitagawa Y, Okawa Y, et al. Activities of daily living and quality of life of elderly patients after elective surgery for gastric and colorectal cancers. *Ann Surg* 2007;246(2):222-8.

手術

吉田陽一郎

大腸癌が体表や実質臓器の他の癌と比較して異なるのは、癌による症状（閉塞・出血・瘻孔・穿孔）が出現してから比較的早期に致命的な状態に陥る可能性があることと思われる。そのため StageIV であっても、症状をきたすような大腸癌であれば原発巣を切除することが一般的であるが[1]、原発巣や転移の腫瘍的状况および患者さんの全身状態から判断して人工肛門造設やステント挿入のみを行うこともある。進行癌で外科に紹介された場合、癌は管腔の全周に及ばなくとも腸閉塞・閉塞性腸炎・穿孔を起こしうるため[2-4]、身体的・精神的にかなり状態が悪くても Best supportive care の方針になることは少ない。その背景として、日本と海外での大腸癌に対する手術成績の違いが挙げられる[5]。一般的に日本の大腸癌手術は他国と比較して、生存率が高く術後合併症の頻度が低いとされるため、手術しないリスクが相対的に高くなり[6-9]、積極的な治療介入へと繋がっていると思われる。

高齢者・非高齢者、Fit・Frail におけるコンセンサスの得られた明確な手術適応は存在しない。そればかりか、Fit・Frail の分類に関するコンセンサスの得られた明確な基準も存在しないため、それぞれが独自の基準を設けている[10, 11]。仮に Fit の定義を「QOL の低下をきたさずに安全に手術を行うことができ、生存期間の延長が期待できる患者群」とするのであれば、生存率や術後合併症頻度の異なる群で定義化することは難しい。さらに、大腸癌は局在部位によって、術式および手術の難易度、術後合併症が異なり、臓器が異なれば結果も異なる。日本の現状では、存在するエビデンスをもとに、エビデンスが存在しない領域においては、本人・家族の意向をふまえ、各施設での過去の経験を取り入れたカンファレンスで手術適応が決定されている。ここでは、存在する大腸癌外科治療のエビデンスについて、レベルを問わず紹介したい。

高齢者に対する外科治療

Colorectal Cancer Collaborative Group による 34194 名を対象とした報告では、大腸癌患者を 65-74 歳, 75-84 歳, 85 歳-の年齢に分けて検討を行っている[12]。術式についての詳細な記載はないが、高齢者では術後合併症の頻度が高く、治療手術を受ける割合が低く、全生存期間が短いと報告している。高齢化するにしたがい十分な準備のできない緊急手術の割合が増えるのが一因としている。全生存期間は高齢者で短いものの、癌特異的生存率は他の群とほぼ同等であった。Neuman らは、80 歳以上の結腸癌患者 31, 574 名を対象として切除群と非切除群で比較検討した[13]。各群の背景に有意差はあるものの切除群で 1 年生存率が良好であった。これらの結果より、安全に手術ができることが担保されるのであれば、癌特異的生存率は非高齢者と同等の結果が得られると考えられ

る。

Seishima らによるメタアナリシスでは、70,946 例の高齢者の開腹および腹腔鏡下の大腸癌手術症例の解析を行い、腹腔鏡手術群の術後合併症および死亡率が有意に少なく、高齢者においても腹腔鏡下手術が許容されることが報告されている[14]。長期の生存率に関しては有意差を認めなかった。Hoshino らは、75 歳以上の高齢者では術後合併症が増加するものの死亡率は非高齢者と同等であることを報告している[15]。直腸癌に対するロボット手術に関して、Richards らは 70 歳以上を高齢者として定義し、腹腔鏡もしくは開腹術と比較して費用はかかるものの入院期間の短縮につながると報告している[16]。

Frail・Pre-frail に対する外科治療

Kristjansson らは大腸癌で手術を施行した 70 歳以上の 178 名について、Personal Activities of Daily Living (PADL)・Instrumental Activities of Daily Living (IADL)・Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)・Polypharmacy・Mini Nutritional Assessment (MNA)・Mini Mental State Examination (MMSE)・Geriatric Depression Scale (GDS)を用いて 21 名を Fit、81 名を Pre-frail、76 名を Frail に分類した[17]。Pre-frail の 36%、Frail の 62%に重度の合併症を認め、有意に Frail での頻度が高かった。Tan らは 75 歳以上の 83 名について、15-ft walk time・Grip strength・Physical activity・Weight loss・Exhaustion からなる Frail の基準を満たす場合は有意に Clavien-Dindo 分類 GradeII 以上の術後合併症を起こす可能性が高くなることを報告している[18]。Robinson らは、65 歳以上の 72 名を対象として、Timed Up-and Go・Katz Score・Mini-Cog・Charlson Index・貧血・ALB 値・転倒の状況により Non-Frail, Pre-Frail, Frail に分類した[19]。Frail において、術後合併症、在院期間、30 日以内の再入院が有意に多かった。Giannotti らは、65 歳以上の G8 スコア 14 点以下の 99 名を対象とし、うち 50 名が Pre-frail であった[20]。40items Frailty Index が、術後合併症と術後 30 日以内の死亡と相関していたと報告している。

以上の報告から、高齢者においては手術適応を満たせば癌特異的生存率は非高齢者と同等の結果が得られると考えられるが、全生存期間は短い。国立がん研究センターによる年齢階級別罹患率および死亡率をみても、年齢とともに死亡率は加速度的に上昇するため、これは当然の結果である。

Frail は術後合併症および死亡率と相関するとされる。しかし、年齢や Frail の基準は統一されておらず、術式についての記載はなく、術後の QOL の変化についても評価さ

れていない。臨床試験というより網羅的な高齢者機能評価のデータの蓄積と解析が必要と思われる。

文献

1. Tarantino, I., et al., *Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: a population-based, propensity score-adjusted trend analysis*. *Annals of surgery*, 2015. **262**(1): p. 112-120.
2. 遠藤和彦, et al., *腸閉塞大腸癌症例の臨床病理学的検討*. 日本大腸肛門病学会雑誌, 1991. **44**(7): p. 1030-1039.
3. 加藤博之, et al., *大腸癌緊急手術例の検討*. 日本大腸肛門病学会雑誌, 1991. **44**(2): p. 265-270.
4. 市原隆夫, 裏川公章, and 新海政幸, *大腸癌イレウスに合併した閉塞性大腸炎症例の検討*. 日本大腸肛門病学会雑誌, 1994. **47**(7): p. 615-621.
5. Hashiguchi, Y., et al., *Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer*. *International journal of clinical oncology*, 2020. **25**(1): p. 1-42.
6. Niitsu, H., et al., *Laparoscopic surgery for colorectal cancer is safe and has survival outcomes similar to those of open surgery in elderly patients with a poor performance status: subanalysis of a large multicenter case-control study in Japan*. *Journal of gastroenterology*, 2016. **51**(1): p. 43-54.
7. Hida, K., et al., *Open versus laparoscopic surgery for advanced low rectal cancer: a large, multicenter, propensity score matched cohort study in Japan*. *Annals of surgery*, 2018. **268**(2): p. 318.
8. Nishizawa, Y., et al., *Risk factors for early postoperative complications after D3 dissection for stage II or III colon cancer: Supplementary analysis of a multicenter randomized controlled trial in Japan (JCOG 0404)*. *Annals of gastroenterological surgery*, 2019. **3**(3): p. 310-317.
9. Seishima, R., et al., *Is laparoscopic colorectal surgery beneficial for elderly patients? A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2015. **19**(4): p. 756-765.
10. Feng, M.A., et al., *Geriatric assessment in surgical oncology: a systematic review*. *journal of surgical research*, 2015. **193**(1): p. 265-272.
11. Fagard, K., et al., *The impact of frailty on postoperative outcomes in*

- individuals aged 65 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer: A systematic review.* J Geriatr Oncol, 2016. **7**(6): p. 479-491.
12. *Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review.* Colorectal Cancer Collaborative Group. Lancet, 2000. **356**(9234): p. 968-74.
 13. Neuman, H.B., et al., *Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older : analysis of 31,574 patients in the SEER-Medicare database.* Cancer, 2013. **119**(3): p. 639-47.
 14. Seishima, R., et al., *Is laparoscopic colorectal surgery beneficial for elderly patients? A systematic review and meta-analysis.* J Gastrointest Surg, 2015. **19**(4): p. 756-65.
 15. Hoshino, N., et al., *Short-term outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in the elderly versus non-elderly: a systematic review and meta-analysis.* Int J Colorectal Dis, 2019. **34**(3): p. 377-386.
 16. Richards, C.R., et al., *Safe surgery in the elderly: A review of outcomes following robotic proctectomy from the Nationwide Inpatient Sample in a cross-sectional study.* Ann Med Surg (Lond), 2019. **44**: p. 39-45.
 17. Kristjansson, S.R., 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**(3): p. 208-17.
 18. Tan, K.Y., 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**(2): p. 139-43.
 19. Robinson, T.N., et al., *Simple frailty score predicts postoperative complications across surgical specialties.* Am J Surg, 2013. **206**(4): p. 544-50.
 20. Giannotti, C., et al., *Frailty assessment in elective gastrointestinal oncogeriatric surgery: Predictors of one-year mortality and functional status.* J Geriatr Oncol, 2019. **10**(5): p. 716-723.

術中評価

吉田好雄

高齢手術患者は、併存疾患を有していることが多く、また加齢に伴う臓器機能の低下の個人差が大きいと、普遍的な術中評価を提唱するのには限界がある (1)。従って、高齢者のがんの手術では、個々の全身状態に応じた生体情報の刻々の変化を、適切に術中に評価を行い、それらの変化に対して、迅速に対応する管理を行うのが重要である (2)。

成人手術患者に対する評価法として、1991 年に Copeland らが提唱した Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score; APACHE (3)、1985 年に Knaus らが提唱した Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity; POSSUM がある (4)。これらの評価法は術後有害事象の予測能に優れているが、評価項目が多く、煩雑であることが、実臨床上汎用されていない理由として挙げられている。

2007 年に Gawande らは、開腹下で行われた結腸切除術を対象として、①推定出血量、②最低平均動脈圧、③最低心拍数の 3 項目で評価する Surgical Apgar Score; SAS を提唱した (5)。SAS は、簡便性が高く実臨床で用いやすく、10 点満点でスコアが高いほど術後有害事象が少ないと予測された。その後の大規模追試や 25 の後ろ向きコホート研究と 11 の前向きコホート研究のレビューでも、術後有害事象の予測に有用であることが示された (6, 7)。このことから WHO も安全な手術のために SAS の使用を勧めている (8)。

高齢者やフレイルに対する外科手術の術中評価として、SAS の有用性を検討した報告は少ない (9-12)。今後、これらの患者群に対する SAS の有用性の検討が必要と思われる。

加齢に伴う生理機能が低下した高齢者に対して、麻酔薬の投与量に関しては pharmacokinetics; PK / pharmacodynamics; PD 理論に基づいた適切な用法用量調整がなされ、厳密に麻酔深度は術中管理されるべきである。脳波モニタリングによる、適切な麻酔深度の術中評価は、術後せん妄や術後認知機能障害 (postoperative cognitive dysfunction; POCD) のリスクを減少させるという報告がある (14, 15)。米国老年医学会 (The American Geriatrics Society; AGS) やヨーロッパ麻酔科学会 (The European Society of Anesthesiology) が発表している術後せん妄に関するガイドラインでも、術中脳波モニタリングの有用性が示されている (16, 17)。

米国外科医師会 (American College of Surgeons; ACS) と AGS が共同で発表した高齢手術患者に対するガイドラインでは、術中評価の留意点として低体温症、輸液管理、皮膚障害などが取りあげられている (18)。

低体温症は、 36.0°C 未満の体温として定義される。大部分の麻酔薬は、血管拡張作用を介して体温調節機能を障害し、これは低温な手術室環境によって助長されてしまう。特に高齢者においては、筋肉量、代謝率や血管反応性の低下によって体温調節機構が破綻しやすく、低体温症になりやすい (19, 20)。低体温症は、手術部位感染、心血管イベント、周術期出血につながる凝固障害、シバリングによる酸素消費の増加など、手術患者の有害事象に大きく関連する (20-22)。術中体温は鼓膜、食道、膀胱や直腸などの中枢温でモニタリングを行うことが推奨される。

高齢手術患者に対する、適切な輸液管理は生理的予備能の低下に伴う有害事象を予防するために重要である。一般的に術中輸液療法は過負荷を引き起こす可能性がある固定量投与より、患者背景を考慮し輸液量を制限することや、目標思考型輸液管理 (goal-directed therapy: GDT) を行うことが推奨されている (23, 24)。2012 年のコクランレビューでは 5,292 人を含む 31 のランダム化比較試験が検討され、高齢患者に限定され

ないが、輸液、血管作動薬を使用し適正輸液を達成すると、死亡率は改善されないが術後消化管機能の回復が早まり、周術期の合併症と入院期間を短縮する可能性があることが示された (25)。しかしながら、心拍出量に基づく輸液療法の有用性を検討した 2014 年のランダム化比較試験では、術後の転帰に影響を及ぼさないことが示された (26)。高齢手術患者における適切な術中輸液療法のエビデンスは不十分であり議論がなされている状況だが、術中輸液量は個々の症例で慎重に評価されるべきである。

高齢者では皮膚や骨格筋の萎縮がみられるため、血圧測定や手術体位の作成は圧迫による皮膚障害、神経障害に留意して愛護的に行う必要がある。術中評価として体位や圧迫部位の確認を行うことが望ましい。

種々の評価項目を列挙したが、高齢がん手術患者においては、個々の患者背景に基づいた適切な術中評価を行うことで、合併症の少ない周術期管理が実現するものと考えられる。

文献

1. Gropper, M. A., Miller, R. D., Cohen, N. H., Eriksson, L. I., Fleisher, L. A., Leslie, K., & Wiener-Kronish, J. P. Miller's anesthesia. 2020;2102-2114.
2. 水野 樹、佐伯 俊昭、海堀 昌樹. 麻酔総論 第4章 外科系治療総論. 高齢者がん医療 Q&A. 2020; 124-126
3. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. Br J Surg. 1991;78(3):355 - 360. doi:10.1002/bjs.1800780327
4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10):818 - 829.
5. Gawande AA, Kwaan MR, Regenbogen SE, Lipsitz SA, Zinner MJ. An Apgar score for surgery. J Am Coll Surg. 2007;204(2):201 - 208. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.11.011
6. Regenbogen SE, Ehrenfeld JM, Lipsitz SR, Greenberg CC, Hutter MM, Gawande AA. Utility of the surgical apgar score: validation in 4119 patients. Arch Surg. 2009; 144: 30-36.
7. Nair A, Bharuka A, Rayani BK. The Reliability of Surgical Apgar Score in Predicting Immediate and Late Postoperative Morbidity and Mortality: A Narrative Review. Rambam Maimonides Med J. 2018;9(1):e0004. Published 2018 Jan 29. doi:10.5041/RMMJ.10316
8. World Alliance for Patient Safety: forward programme 2008-2009 World Health Organization2008. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf
9. Kurata K, Chino Y, Shinagawa A, Kurokawa T, Yoshida Y. Surgical Apgar Score predicts 30-day morbidity in elderly patients who undergo non-

- laparoscopic gynecologic surgery: A retrospective analysis. *Int J Surg*. 2017 Dec;48:215-19.
10. Kenig J, Mastalerz K, Mitus J, Kapelanczyk A. 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(6):642-648. doi:10.1016/j.jgo.2018.05.012
 11. Kenig J, Mastalerz K, Lukasiewicz K, Mitus-Kenig M, Skorus U. The Surgical Apgar Score predicts outcomes of emergency abdominal surgeries both in fit and frail older patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;76:54-59. doi:10.1016/j.archger.2018.02.001
 12. Mastalerz K, Kenig J, Olszewska U, Michalik C. The Surgical Apgar Score and frailty as outcome predictors in short- and long-term evaluation of fit and frail older patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy - a prospective cohort study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2018;13(3):350-357. doi:10.5114/wiitm.2018.75878
 13. Kenig J, Mitus JW, Rapacz K, Skorus U, Pietrzyk P, Segal A. Usefulness of scoring systems in outcome prediction for older cancer patients undergoing abdominal surgery [published online ahead of print, 2019 Jul 19]. *Acta Chir Belg*. 2019;1-7. doi:10.1080/00015458.2019.1642577
 14. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T; CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(1):33-42. doi:10.1097/ANA.0b013e3182712fba
 15. Ballard C, Jones E, Gauge N, et al. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial [published correction appears in *PLoS One*. 2012;7(9). doi:10.1371/annotation/1cc38e55-23e8-44a5-ac2b-43c7b2a880f9. Amaoko, Derek [corrected to Amoako, Derek]] [published correction appears in *PLoS One*. 2013;8(9). doi:10.1371/annotation/c0569644-bea1-4c38-af9a-75d1168e3142]. *PLoS One*. 2012;7(6):e37410. doi:10.1371/journal.pone.0037410
 16. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. 2015;220(2):136-48. e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.019

17. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium [published correction appears in Eur J Anaesthesiol. 2018 Sep;35(9):718-719]. Eur J Anaesthesiol. 2017;34(4):192-214. doi:10.1097/EJA.0000000000000594
18. Mohanty S, Rosenthal RA, Russell MM, Neuman MD, Ko CY, Esnaola NF. Optimal Perioperative Management of the Geriatric Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons NSQIP and the American Geriatrics Society. J Am Coll Surg. 2016;222(5):930 - 947. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.026
19. LacKamp A, Seiber F. Physiologic Response to Anesthesia in the Elderly. In: Rosenthal R, Zenilman M, Katlic M, eds. Principles and Practice of Geriatric Surgery. New York: Springer; 2011:300.
20. Esnaola NF, Cole DJ. Perioperative normothermia during major surgery: is it important? Adv. Surg. 2011;45:249-263.
21. Forbes SS, Eskicioglu C, Nathens AB, et al. Evidence-Based Guidelines for Prevention of Perioperative Hypothermia. J. Am. Coll. Surg. 10// 2009;209(4):492-503. e491.
22. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events:A randomized clinical trial. JAMA. 1997;277(14):1127-1134.
23. Lobo DN. Fluid overload and surgical outcome: another piece in the jigsaw. Ann. Surg. Feb 2009;249(2):186-188.
24. Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. Jun 2006;20(2):265-283.
25. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;11:CD004082.
26. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. JAMA. Jun 4 2014;311(21):2181-2190.

プレフレイル大腸癌に対する外科治療の総論：文献的レビュー リハビリテーション

1. 目的

リハビリテーションの目的は、手術により生じた身体的・心理的な機能障害からの回復を促し、患者が属するそれぞれの家庭や社会へ可能な限り早く復帰することができるように導いていくことである¹⁻²⁾。特に高齢者は、非高齢者と比べて手術および術後の経過によって生じた機能障害により、日常生活動作に制限を生じ QOL の低下を来す可能性が高い。リハビリテーションを行うことにより、術後合併症予防や手術および術後の機能障害に伴う二次的障害を予防し、機能や生活能力の維持・回復を図る²⁾。

2. 評価

リハビリテーションを実施するにあたっては、患者の全身状態を正確に評価することが必要である。がんのリハビリテーション診療ガイドライン第2版³⁾においても、がん患者にリハビリテーションを行うにあたって、病態や治療戦略、機能障害（performance status）、能力低下（活動制限、日常生活動作（activities of daily living : ADL）障害）、社会的不利（参加制約）を評価することが推奨されている。がん患者の身体機能の評価は、ECOG Performance Status Scale（PS）や Karnofsky Performance Status（KPS）Scale が使用されている。また、ADL の評価方法は、妥当性が示されており世界的に広く使用されているものとして、Barthel index、Functional Independence Measure（FIM）、Katz Index が存在する。

高齢がん患者は加齢とともに、複数の併存疾患を有し臓器機能が低下する。高齢がん患者に対して治療を行う際は、治療前の段階で身体的・精神的・社会的な機能を確実に把握することが重要である。リハビリテーションを行う際も同様に、全身状態を総合的に判断することが大切である。高齢がん患者の全身状態を総合的に判断するツールとして、高齢者機能評価がある。高齢者機能評価は、1. 身体機能、2. 併存疾患、3. 薬剤、4. 栄養、5. 認知機能、6. 気分、7. 社会支援、8. 老年症候群から成る³⁾。

3. 術前リハビリテーション

これまでに大腸癌患者に対する術前リハビリテーションに関する研究は多く試みられている。Gillis らは結腸癌患者に対して手術の4週間前から運動療法を行ったところ、術後合併症頻度や入院期間においては対照群と比べて有意な差を認めなかったと述べている⁴⁾。リハビリテーションの効果を示すことができなかったランダム化試験の報告は他にもいくつ

が存在する。一方、Gillis らは、術前リハビリテーションを行うと、術後 8 週目の 6 分間歩行テストで評価された運動耐容能は術直後からの介入と比較して有意に改善していたとも報告している。このように、大腸癌の術前に運動という介入を行うことにより術後の運動耐容能が改善するとするランダム化試験の結果が存在するのは事実だが、運動の開始時期・種類や強度、評価項目や評価時期に統一性がなく、適切な運動の強度は明確とはなっていないという点には注意が必要である。これに対して、負荷の強い運動を実施した研究においても術前リハビリテーションによる有害事象は報告されていない。以上より、大腸癌の術前にリハビリテーションを行うことは、益と害のバランス評価という点で益が害をわずかに上回っていると判断される。がんのリハビリテーション診療ガイドライン第 2 版³⁾においても、消化器がんで腹部手術を行う予定の患者に対して術前にリハビリテーション治療を行うことは、行わない場合に比べて推奨されるか？というクリニカルクエスチョンの回答として、リハビリテーション治療を行うことを提案する（推奨の強さ；弱い推奨、エビデンスの確実性；弱）と述べられている。

こうした中、高齢の大腸癌患者に対する術前リハビリテーションの有用性に関する質の高い論文は存在しないが、大腸外科医を対象として Delphi 法で評価を行ったところ、心肺機能を改善する目的で高齢者大腸癌患者に対して待機手術前にリハビリテーションを行うことは有用であり、積極的に推奨すべきである⁵⁾ というコンセンサスが得られている。

4. 術後リハビリテーション

Stage IV を除く大腸癌に対する手術患者を対象としたランダム化試験において、術翌日から退院までのリハビリテーションは従来の術後管理と比較して、体重や BMI、非脂肪量 (Lean mass)、脂肪量、歩行距離には有意差を認めないものの、在院期間は短く、腸管蠕動が早期に回復することが示されている^{6, 7)}。

さらに、がんのリハビリテーションガイドライン⁸⁾において、消化器がんに対して初回治療を施行した後の患者を対象として運動療法を行うと行わない場合に比べて免疫系が賦活されるか？というクリニカルクエスチョンの回答として、免疫系が賦活されるために消化器がん初回治療後の患者に運動療法を行うことが勧められる（推奨度 B；行うよう勧められる）と述べられている。その根拠としてランダム化試験において、大腸癌に対する初回治療後に中等度の運動（乳酸閾値の 55-65%の強度）を 1 日 40 分 2 週間施行したところ、IL-1 受容体アンタゴニスト活性の有意な低下が示され、免疫系の賦活が示唆されたという報告が挙げられる⁹⁾。一方、軽度の運動では免疫系が賦活されたが、中等度の運動では有意な変化が見られなかったとする報告¹⁰⁾ も見られる。以上より、運動と免疫系の賦活との関係は

ランダム化試験で証明されているものの、適切な運動の強度は明確でない。さらに、これらの報告は手術治療に加えて化学療法と放射線療法の両方、またはいずれか一方を受けた症例が含まれていることに留意すべきである。一般的に、免疫系の賦活は感染症発生率の減少や発癌リスクの低減に関連があると考えられている¹¹⁻¹³⁾。大腸癌に対する治療後の患者に対して運動を施行したところ、感染症の減少や発癌リスクの低減を来したことを示した論文は存在しない。ただし、大腸癌における生存率の調査において、活動性が低い群で生存率が低いことが示されており、運動を継続することが望ましいと考えられている^{8, 14-15)}。

消化器外科領域における上記以外のリハビリテーションの有用性としては、呼吸リハビリテーションによる呼吸器合併症の低減や術後心肺機能の改善があげられる。術後の呼吸リハビリテーションの有用性はシステマティック・レビューやランダム化試験¹⁶⁻¹⁹⁾によって証明されているが、これらの報告は食道癌や上部消化管疾患、腹部疾患を対象としたものであり、大腸癌のみを対象とした質の高い論文は見られない。また、規模の小さなランダム化試験において運動療法を行った群の心肺機能は、対照群と比較して有意差は認めなかったことが示されている²⁰⁾。

以上より、大腸癌の術後に施行するリハビリテーションの効果は限定的であると考えられる。しかし、大腸癌の術後に高強度の運動を施行した集団において、高い参加率(100%)とアドヒアランス(99.7%)を示しているにもかかわらず有害事象の出現は認めてない²¹⁾とする報告に見られるように、専門家が介入したリハビリテーションの有害事象に関する報告は見られない。以上より、大腸癌の術後にリハビリテーションを行うことは、益が害を上回ると考えられる。がんのリハビリテーション診療ガイドライン第2版³⁾においても、消化器がん術後患者に対してリハビリテーション治療を行うことは、行わない場合に比べて推奨されるか?というクリニカルクエスションの回答として、リハビリテーション治療を行うことを提案する(推奨の強さ; 弱い推奨、エビデンスの確実性; 弱)と述べられている。

5. 高齢大腸癌患者に対する術後リハビリテーション

高齢者は、日常生活動作が低下している上に予備能が不十分な症例が多い。さらに高齢者は臓器機能障害や様々な併存疾患を有する症例が多く、非高齢者と比較して術後合併症の頻度が高い²²⁾と言われている。少数の前向き観察研究によると、高齢者を対象とした大腸癌に対する手術及び術後合併症が身体機能の低下に影響を及ぼすことが示されている²³⁻²⁵⁾。高齢者の癌患者に対するNCCNガイドライン ver 1.2019²⁶⁾によると、身体機能の低下に対する介入の手段として理学療法、作業療法、運動の促進などが挙げられている。以上よ

り、高齢者を対象とした大腸癌患者に対して身体運動を始めとするリハビリテーションを行うことは現実的であり、術前の十分な評価、術後リハビリテーションの早期介入による廃用症候群の予防、合併症発生の予防が重要であると考えられている¹⁾。さらに高齢者では、術前の身体機能や手術侵襲のみでなく、有している併存疾患を考慮に入れた緻密な評価、訓練を行うことも大切である¹⁾。しかし、リハビリテーションと術後身体機能の維持や廃用症候群の低減の関連に関する質の高い論文（大規模ランダム化試験、メタアナリシス、システマティック・レビュー）は存在しない。さらに、高齢の大腸癌患者を対象とした術後リハビリテーションの安全性、適切な運動の強度、術後リハビリテーションと身体機能の関連に関するエビデンスレベルの高い論文も存在しない。今後、データの蓄積と評価が必要と考えられる。なお、小規模ランダム化試験において、60 歳以上の大腸癌患者を対象に手術後に筋力増強訓練や作業訓練を行うと筋弛緩運動のみを行った場合に比べて、筋力の向上は見られないが入院中の疲労感が低減すると報告されている²⁷⁾。

術後回復能力強化プログラム（fast-track rehabilitation, enhanced recovery after surgery: ERAS など）は、エビデンスに基づいた診療手順を適応して術後合併症の低減、入院期間の短縮、コスト低減することを目的としている。大腸癌における fast-track rehabilitation プログラムには、大腸術前処置、術前の絶飲食期間短縮、術中における最小侵襲の術式選択、経鼻胃管の早期抜去、術後の疼痛管理、過剰輸液回避、早期経口摂取の再開、腹腔ドレナージチューブや尿道留置カテーテルの早期抜去などに加えて早期離床が含まれる²⁸⁾。小規模なランダム化試験によると、高齢者の大腸癌患者に対する fast-track rehabilitation の実践は、術後早期回復、術後合併症発生率の低減、入院期間短縮の点で有用であることが示されている²⁸⁻³⁰⁾。ただし、fast-track rehabilitation は前述した一連の介入を指しており、早期離床はこの一連の介入のうち「術後なるべく早く基本動作や歩行を開始する」部分を取り出したものである。これらの報告における運動は、積極的あるいは専門的に実施しているとは限らない²⁸⁾ 点にも注意が必要である。

文献

1. 西田大輔、辻哲也. 高齢者の術後早期回復のための周術期がんリハビリテーションの重要性と課題. 静脈経腸栄養. 2014; 29(6): 1285-90.
2. 辻哲也編. がんのリハビリテーションマニュアル. 医学書院, 東京, 2011; p23-37.
3. 公益社団法人 日本リハビリテーション医学会. がんのリハビリテーション診療ガイドライン改訂委員会編. がんのリハビリテーション診療ガイドライン第2版. 金原出版, 東京, 2019
4. Gillis C, Li C, Lee L, Awasthi R, Augustin B, Gamsa A, Liberman AS, Stein B, Charlebois P, Feldman LS, Carli F. [Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer](#). Anesthesiology. 2014 Nov; 121(5): 937-47.
5. Boereboom CL, Williams JP, Leighton P, Lund JN. Exercise Prehabilitation in Colorectal Cancer Delphi Study Group: Forming a consensus opinion on exercise prehabilitation in elderly colorectal cancer patients: a Delphi study. Tech Coloproctol. 2015 Jun; 19(6): 347-54.
6. Ahn KY, Hur H, Kim DH, Min J, Jeong DH, Chu SH, Lee JW, Ligibel JA, Meyerhardt JA, Jones LW, Jeon JY, Kim NK. The effects of inpatient exercise therapy on the length of hospital stay in stages I-III colon cancer patients: randomized controlled trial. Int J Colorectal Dis. 2013 May; 28(5): 643-51.
7. An KY, In Yang H, Kang DW, Courneya KS, Jeon JY. Development process of an evidence-based exercise program for post-operative colorectal cancer patients. Support Care Cancer. 2020 Feb; 28(2): 755-65. doi: 10.1007/s00520-019-04864-4. Epub 2019 May 29.
8. 公益社団法人 日本リハビリテーション医学会. がんのリハビリテーションガイドライン策定委員会編. がんのリハビリテーションガイドライン. 金原出版, 東京, 2013; p26.
9. [Allgayer](#) H-, [Nicolaus](#) S, [Schreiber](#) S. Decreased interleukin-1 receptor antagonist response following moderate exercise in patients with colorectal carcinoma after primary treatment. Cancer Detect Prev. 2004; 28(3): 208-13. doi:10.1016/j.cdp.2004.02.001.
10. Allgayer H, Owen RW, Nair J, Spiegelhalder B, Streit J, Reichel C, Bartsch H. Short-term moderate exercise programs reduce oxidative DNA damage as determined by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry in patients with colorectal carcinoma following primary treatment. Scand J Gastroenterol. 2008 Aug; 43(8): 971-8. doi: 10.1080/00365520701766111.
11. Cannon JG. Exercise and resistance to infection. J. Appl. Physiol. 1993 Mar; 74(3): 973-81. doi: 10.1152/jappl.1993.74.3.973.

12. Heath GW, Ford ES, Craven TE, Macera CA, Jackson KL, Pate RR. Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med Sci Sports Exerc.* 1991 Feb; 23(2): 152-7.
13. Albanes D, Blair A, Taylor PR. Physical activity and risk of cancer in the NHANES population. *Am J Public Health.* 1989 Jun; 79(6): 744-50. doi: 10.2105/ajph.79.6.744.
14. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, Fuchs CS. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006 Aug; 24(22): 3527-34. doi: 10.1200/JCO.2006.06.0855.
15. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Thomas J, Nelson H, Whittom R, Hantel A, Schilsky RL, Fuchs CS. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 1; 24(22): 3535-41. doi: 10.1200/JCO.2006.06.0863.
16. Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW; American College of Physicians. Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2006 Apr 18; 144(8): 596-608. doi: 10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00011.
17. Thomas JA, McIntosh JM. [Are incentive spirometry, intermittent positive pressure breathing, and deep breathing exercises effective in the prevention of postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery? A systematic overview and meta-analysis.](#) *Phys Ther.* 1994 Jan; 74(1): 3-10. doi: 10.1093/ptj/74.1.3.
18. Watanabe I, Fujihara H, Sato K, Honda T, Ohashi S, Endoh H, Yamakura T, Taga K, Shimoji K. [Beneficial effect of a prone position for patients with hypoxemia after transthoracic esophagectomy.](#) *Crit Care Med.* 2002 Aug; 30(8): 1799-802. doi: 10.1097/00003246-200208000-00021.
19. Hall JC, Tarala RA, Tapper J, Hall JL. [Prevention of respiratory complications after abdominal surgery: a randomised clinical trial.](#) *BMJ.* 1996 Jan 20; 312(7024): 148-52; discussion 152-3. doi: 10.1136/bmj.312.7024.148.
20. Courneya KS, Friedenreich CM, Quinney HA, Fields AL, Jones LW, Fairey AS. A randomized trial of exercise and quality of life in colorectal cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2003 Dec; 12(4): 347-57. doi: 10.1046/j.1365-2354.2003.00437.x.
21. Devin JL, Sax AT, Hughes GI, Jenkins DG, Aitken JF, Chambers SK, Dunn JC, Bolam KA, Skinner TL. The influence of high-intensity compared with moderate-intensity exercise training on cardiorespiratory fitness and body composition in colorectal cancer survivors: a randomised controlled trial. *J Cancer Surviv.* 2016 Jun; 10(3): 467-79. doi: 10.1007/s11764-015-0490-7. Epub 2015 Oct 19.

22. Audisio RA. The surgical risk of elderly patients with cancer. *Surg Oncol*. 2004 Dec; 13(4): 169-73. doi: 10.1016/j.suronc.2004.09.012. Epub 2004 Oct 22.
23. De Roo AC, Li Y, Abrahamse PH, Regenbogen SE, Suwanabol PA. [Long-term functional decline after high-risk elective colorectal surgery in older adults.](#) *Dis Colon Rectum*. 2020 Jan; 63(1): 75-83. doi: 10.1097/DCR.0000000000001541.
24. Lawrence VA, Hazuda HP, Cornell JE, Pederson T, Bradshaw PT, Mulrow CD, Page CP. VA. [Functional independence after major abdominal surgery in the elderly.](#) *J Am Coll Surg*. 2004 Nov; 199(5): 762-72. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.05.280.
25. Rønning B, Wyller TB, Jordhøy MS, Nesbakken A, Bakka A, Seljeflot I, Kristjansson SR. [Frailty indicators and functional status in older patients after colorectal cancer surgery.](#) *J Geriatr Oncol*. 2014 Jan; 5(1): 26-32. doi: 10.1016/j.jgo.2013.08.001. Epub 2013 Aug 30.
26. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Older Adult Oncology version 1. 2019.
27. Houborg KB, Jensen MB, Rasmussen P, Gandrup P, Schroll M, Laurberg S. [Postoperative physical training following colorectal surgery: a randomised, placebo-controlled study.](#) *Scand J Surg*. 2006; 95(1): 17-22. doi: 10.1177/145749690609500104.
28. Wang Q, Suo J, Jiang J, Wang C, Zhao YQ, Cao X. [Effectiveness of fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for elderly patients: a randomized trial.](#) *Colorectal Dis*. 2012 Aug; 14(8): 1009-13. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02855.x.
29. Wang G, Jiang ZW, Zhao K, Gao Y, Liu FT, Pan HF, Li JS. [Fast track rehabilitation programme enhances functional recovery after laparoscopic colonic resection.](#) *Hepatogastroenterology*. 2012 Oct; 59(119): 2158-63. doi: 10.5754/hge11957.
30. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF, Gerhards MF, van Wagenveld BA, van der Zaag ES, van Geloven AA, Sprangers MA, Cuesta MA, Bemelman WA; LAFA study group. [Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial \(LAFA-study\).](#) *Ann Surg*. 2011 Dec; 254(6): 868-75. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821fd1ce.

クリニカルクエスション

Q1 認知症の高齢患者の場合、誰の承諾があれば治療が可能か？

松田圭二

A1

本人には意思があり、意思決定能力を有するということを前提にするが、家族・親族、福祉・医療・地域近隣の関係者と成年後見人等がチームとなって、本人の意思や状況を継続的に把握し必要な支援を行う体制が必要である。救急治療を要する状況で家族と連絡が取れない場合は、本人にとっての最善の方針をとることを基本として柔軟な対応をする必要がある。

【解説】

認知症の人の意思決定支援については、厚生労働省が2018年に「認知症の人の日常生活・社会生活における意思決定支援ガイドライン」（以下、「支援GL」）を提唱している[1]。ここには認知症の症状にかかわらず、本人には意思があり、意思決定能力を有するということを前提にして意思決定支援をすると記されている。本人の示した意思は、それが他者を害する場合や、本人にとって見過ごすことのできない重大な影響が生ずる場合でない限り尊重される。意思決定支援にあたっては、身近な信頼できる家族・親族、福祉・医療・地域近隣の関係者と成年後見人等がチームとなって、本人の意思や状況を継続的に把握し必要な支援を行う体制が必要である。中でも意思決定支援をする上で、本人を良く知る家族は欠かすことはできない。

具体的には、大腸癌治療を行う場合、本人が治療方針を決められるように、家族や意思決定支援者が支援をする。認知症の場合でも、本人の意思を尊重するという「支援GL」に則って、粛々と進める。

一方で、「身寄りがいない人の入院及び医療に係る意思決定が困難な人への支援に関するガイドライン」では、意思決定が求められる時点で本人の意思が確認できない場合を述べている[2]。まず意思の推定（本人が何を望むのか）を行う。そして「本人にとって何が最善であるかについて、本人に代わる者として家族等と十分に話し合い、本人にとっての最善の方針をとること」としている。時間の経過、心身の状態の変化、医学的評価の変更等に応じて、このプロセスを繰り返し行うように書かれている。さらに家族等がいない場合や家族等が判断を医療・ケアチームに委ねる場合には、「本人にとっての最善の方針をとることを基本として、このプロセスにおいて話し合った内容は、その都度、文書にまとめておき、直ちに救命措置を必要とするような緊急の場合には柔軟な対応をする必要がある」と述べている。すなわち本人の意思が確認できない状態であつ家族もいない場合は、

本人ならば何を望むのか、を多職種で検討しカルテに記載した上で治療を行う。

実際に医療現場において問題になるのは緊急手術を要する状況である。大腸癌による穿孔や腸閉塞の場合、認知症を合併している高齢者であれば体力が低下していることも多く、なおのこと治療は急を要する。夜8時に大腸穿孔と診断された場合、翌朝まで待って家族や意思決定支援者を呼んで話し合うような時間的余裕はない。家族がいれば至急来院してもらい病状や治療法について説明する。家族が遠方の場合には電話で説明する。しかし認知症患者に家族がいない場合、または家族がいても連絡を取ることが出来ない場合（電話が通じない、あるいは唯一の家族である高齢の配偶者が病氣療養中といった状況）である。患者本人とのコミュニケーションは取れず、家族への説明、相談もできない。このような緊急事態の場面については、緊急回避の話となり、その時点での同意は不要である。家族以外では後見人ということになるが、日本では後見人は意思決定支援の話し合いに参考することはあっても、医療行為に関しての同意や決定権はないとされている[3]。したがって定められた方法はなく、「本人にとっての最善の方針をとることを基本として、治療のプロセスにおいて話し合った内容は、その都度、文書にまとめておき、直ちに救命措置を必要とするような緊急の場合には柔軟な対応をする」のが妥当であろう。

治療同意能力には理解、認識、論理的思考、選択の表明の4つの能力が必要であり、1つでも能力が欠けていれば同意能力が保たれているとはいえないと言われている[4, 5]。さらに同意能力は医療行為の複雑さ（開示される情報の複雑さ）によって必要とされる同意能力の程度も異なり、一概に「あり」、「なし」で決められるものではない。たとえば予防注射であれば、低い水準の同意能力であっても同意能力ありとみなしてよいが、生命予後に著しい影響を与える手術など治療の侵襲性が高い場合（大腸癌による穿孔や腸閉塞はこれに当てはまる）は、高水準の同意能力が必要とされる[4]。ガイドラインでは、意思決定ができるかどうかを判断するポイントとして、理解、記憶保持、選択肢の比較検討、表明の4点を挙げ、支援と同時に確認することを求めている[6]。同意能力評価ツールとしてわが国の臨床現場で使用しやすいと思われる MacArthur Competence Assessment Tool—Treatment と判断能力評価用構造化面接（Structured Interview for Competency and Incompetency Assessment Testing and Ranking Inventory）の2つがあるがいずれも15分～30分ほどかかり、しかも緊急手術を要するような悪いコンディションでこのような評価を行うことは難しい。

医療現場で最も難渋するのが、本人が治療を拒否する場合である[4]。本人の意思を汲んで治療しない選択をとると、その場に居合わせなかった家族から後に批判を受ける可

能性がある。一方、家族が治療を望んでいるものの高齢者本人が治療を拒否している場合、本人の意思よりも家族の判断が優先されてしまう傾向があるとされている[4]。重要なのは本人が病気の説明、治療の効果および副作用などを理解したうえで治療拒否の選択をしているかどうかである。特にアルツハイマー型認知症患者では同意能力で問題があるにもかかわらず、自分の意思を述べることに於いて障害を認めない傾向があるとされる。この場合、まず①本人に意思決定能力があるかどうかを確認、②意思決定能力が不十分な場合は不十分となる原因にあわせた支援を試みる、③そのうえでも難しい場合は多職種で確認の日に意思の推定をおこなう、というプロセスを踏む。もし本人の同意能力が不十分であるがために治療を拒否しているのであれば、福祉の面に重きを置いて本人を保護するという視点から、家族などと相談して本人の意思に反してでも必要な治療を行うことを検討する必要がある[4]。現行制度では、成年後見人の役割としていわゆる医療同意権までは含まれないことに留意する必要がある[7]。

主に国内の事情を考慮して述べてきたが、認知症患者の取り扱いは世界でも決められたものではなく、2019年に英国から初めてガイドラインが出された[8]。認知症患者であっても非認知症患者同様に標準治療を受けるべきであるとし、家族や介護人が周術期に関わるようにすべきであるとしており、これは本邦の「支援 GL」と同様である[1]。

文献

1. 厚生労働省. 認知症の人の日常生活・社会生活における意思決定支援ガイドライン. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000212396pdf>. 2018.
2. 山縣 然. 医療現場における成年後見制度への理解及び病院が身元保証人に求める役割等の実態把握に関する研究. 第 66 回 社会保障審議会医療部会 <https://www.mhlw.go.jp/content/12000000/000489328pdf>. 2019.
3. JST/RISTEX. 医療従事者向け意思決定支援ガイド. https://www.tokyominirengrip/kantou_chikyo/shiryou/data/2020/200221_01pdf.
4. 加藤 佑, 成木 迅. 【精神科臨床における身体疾患への対応】身体疾患に対する治療同意能力. 臨床精神医学. 2014;43(3):331-9.
5. 加藤 佑, 成木 迅. 【認知症の人の自律性を尊重し高める支援】治療同意にかかわる意思決定の支援. 老年精神医学雑誌. 2015;26(9):1005-9.

6. 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部長. 障害福祉サービスの利用等に当たっての意思決定支援ガイドラインについて. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12200000-Shakaiengokyokushougaihokenfukushibu/0000159854pdf>. 2017.
7. 山縣 然. 身寄りがない人の入院及び医療に係る意思決定が困難な人への支援に関するガイドライン. <https://www.mhlw.go.jp/content/000516181pdf>. 2018.
8. White S, Griffiths R, Baxter M, Beanland T, Cross J, Dhese J, et al. Guidelines for the peri-operative care of people with dementia: Guidelines from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2019;74(3):357-72.

Q1 早期がんの治療は必要か？

岡志郎

A1

通常の大腸内視鏡前処置が可能な患者に関しては、年齢にかかわらず内視鏡切除は安全に施行できる。ただし、内視鏡切除で根治できる可能性のある T1 がんに対する過大手術は避けるべきである。

【解説】

高齢者においては、大腸がんの診断や治療により得られるベネフィットは時に限定的となる。高齢者の生理機能や ADL (activities of daily life), 併存疾患の程度には個人差が大きく、治療の有益性は予測される生命予後や生活家庭環境, 社会的背景によって異なるため、これらを十分考慮した上で早期がんに対する治療方針を決定する必要がある¹⁾。大腸内視鏡検査は少なからず侵襲を伴い、検査に伴う偶発症の頻度は 0.011%と報告されているが²⁾、高齢者では偶発症のリスクはさらに高くなる³⁾。内視鏡治療に関しては、通常の大腸内視鏡前処置が可能な患者において、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) を含む内視鏡切除は年齢にかかわらず安全に施行可能である^{1), 4)}。

大腸がんに対する内視鏡切除の適応は、リンパ節転移の可能性が極めて低い早期がんであり、特に粘膜内 (Tis) がんはリンパ節や他臓器転移の可能性が無いため良い適応である。ただし、径 5~10mm 未満の Tis がん (または腺腫) が粘膜下層浸潤 (T1) がんに進展する頻度は 1%以下と低く、その進展期間も 2~5 年程度要する⁵⁾ことを考慮して、最終的な内視鏡切除の適応を決定すべきである。

一方、T1 がんのリンパ節転移率は約 10%であり、治療の原則はリンパ節郭清を伴う腸切除であるが、裏を返せば約 90%はリンパ節転移を認めず、不必要な外科手術を受けることになる。大腸 T1 がんは外科手術を行っても 100%根治できるわけではなく、先行する内視鏡切除の有無にかかわらず、リンパ節郭清を伴う外科手術を行った T1 がんの 2.3~5.5%は再発する⁶⁾⁻⁸⁾。したがって、内視鏡的に一括切除可能と判断された T1 がんに対しては、まず ESD を含めた内視鏡切除を行い、得られた切除組織標本の評価にてリンパ節転移リスクを層別化した上で追加外科手術の適応を判断する (切除生検) ことで、不必要な外科手術を回避できる⁹⁾。なお、粘膜下層に中等量以上の浸潤した T1 がんの doubling time は 9.2 ヶ月と短く、進行がんに移行しやすいことが報告されており¹⁰⁾、本来は外科手術を行うべき T1 がんでも、耐術能のために外科手術を受けられなかったり、他の予後を制限する併存疾患を有したりする高齢者に対しては、局所根治目的に内視鏡切除のみを行い経過観察する T1 がん症例が増加することが予測される。

文献

- 1 田中信治, 寺崎元美, 林奈那, 他. 高齢者大腸癌に対する内視鏡治療 1) 大腸 ESD お

- よび SM 癌の取り扱いを中心に. 大腸疾患 NOW2013. 武藤徹一郎編集主幹, 杉原健一, 藤盛孝博, 五十嵐正広, 渡邊聡明編集. 日本メディカルセンター, 東京, 2013. P37-47
- 2 古田隆久, 加藤元嗣, 伊藤 透, 他. 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第 6 回全国調査報告 2008 年～2012 年までの 5 年間 Gastroenterol Endosc 2016;58:1466-91
 - 3 Day LW, Kwon A, Inadomi JM, et al. Adverse events in older patients undergoing colonoscopy: A systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2011;74:885-96
 - 4 Takahashi Y, Mizuno KI, Takahashi K, et al. Long-term outcomes of colorectal endoscopic submucosal dissection in elderly patients. Int J Colorectal Dis 2017;32:567-73
 - 5 西沢 護. 「経過を追えた大腸癌」 Editorial 早期大腸癌 2003;7:5-7.
 - 6 Tamaru Y, Oka S, Tanaka S, et al. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma: a multicenter retrospective cohort study of Hiroshima GI Endoscopy Research Group. J Gastroenterol 2017;52:1169-79
 - 7 Yoda Y, Ikematsu H, Matsuda T, et al. A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer. Endoscopy 2013;45:718-24
 - 8 Kobayashi H, Mochizuki H, Morita T, et al. Characteristics of recurrence after curative resection for T1 colorectal cancer: Japanese multicenter study. J Gastroenterol 2011;46:203-11
 - 9 Tanaka S, Asayama N, Shigita K, et al. Towards safer and appropriate application of endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma as total excisional biopsy: future perspectives. Dig Endosc 2015;27:216-22
 - 10 Ushio K. Natural history of colorectal cancer based on retrospective radiographic analysis. Adv Gastrointest Radiol 1992;2:83-97

Q1 高齢の進行大腸癌症例に標準手術は可能か？

西村潤一

A1

高齢者の切除可能進行大腸癌に対する標準手術については周術期合併症頻度、標準手術後の予後、標準手術をしなかった場合の再発率および予後を考慮し、患者の状態を踏まえた上で術式を決定すべきである。

【解説】

大腸癌切除症例において高齢者と高齢者以外を比較した多数例の報告は海外より数報ある[1-5]。報告によって年齢の区切りは違うが、80歳以上を高齢者として比較する報告が多い。周術期合併症率は高齢者において21～37%、高齢者以外は5～26%と高齢者に多いと報告されている。高齢者においては手術部位に関連する合併症よりも心血管合併症、腎機能異常、肺炎などの手術部位に関連しない合併症が多いと報告されている[4, 6]。周術期の死亡率については高齢者で6～16%、高齢者以外では1%未満～4.7%と報告によって違う。高齢者と高齢者以外の死亡率の差は1.5～13.7%と報告されている。本邦においては檜井らが80歳以上の高齢者 Stage0～III に対する開腹手術と腹腔鏡下手術の傾向スコアマッチングを用いた918例の比較において周術期成績を報告している[7]。周術期合併症発生率は24.9～47.4%であったが、周術期死亡は3例であった。このように高齢者の大腸癌切除術に関連する周術期合併症発生率、死亡率ともに非高齢者と比較すると高い傾向にある。なお、これらは手術施行例の報告であり、症例の状態により耐術能がないと判断し手術を施行していない症例は含まれていない点に注意する必要がある。

大腸癌治療ガイドラインには、側方リンパ節の転移陽性例についてはR0切除し得た症例で40-50%程度の5年生存が得られることが多数報告されており、側方郭清により生存改善が期待される意義は大きいと考えられると記載されている[8]。このため、側方リンパ節転移陽性の高齢者においてもR0手術が可能と判断される場合には側方郭清を考慮すべきである。一方、術前または術中判断にて側方リンパ節転移陰性の場合の側方郭清の生存改善効果は限定的であると記載されている[8]。実際、側方リンパ節転移陰性の症例における側方郭清の意義を解析したJCOG0212試験においては75歳以下の症例を対象としているため、高齢者に対する治療成績は明らかではない。標準手術とはならないが側方郭清の省略も高齢者において許容されると考えられる。

米国の80歳以上の大腸癌症例(31,574例)の解析では、根治切除を受けた症例では1年生存率は78%、大腸癌特異的1年生存率は89%であった[9]。根治切除を受けなかった症例の1年生存率は56%、大腸癌特異的1年生存率は76%であった。根治術の適応については外科医による総合判断も含まれることから単純な比較はできないが、待機的根治切除を施行した症例の30日以内死亡率は3%と比較的低く、80歳以上の大腸癌症例に対して待機的根治切除を施行することが標準的治療と考えられる。なお、根治術の施行に関わらず全生存率と大腸癌特異的生存率には差があり、大腸がん以外の疾患によって死亡する可能性が非高齢者と比較すると高いことを念頭に置く必要がある。また、待機的根治術の30日以内死亡率

は3%であったが、緊急手術においては10%であった。緊急手術の場合には症例の状態を考慮し、手術を施行しない場合の予後と比較した上で治療の可否を判断すべきである。ただし、この解析では手術施行の可否に関して外科医等によって総合判断されているデータであること、進行度による分類がされていないこと、フレイル、プレフレイルなどの症例の高齢者機能評価が反映されていない解析であることに注意が必要である。

このようなことを踏まえて、手術をした場合に起こりうる合併症や予後、手術をしなかった場合の起こりうる状況や予後を考慮し、手術の可否を患者本人、家族を交えて判断する必要があると考えられる。

文献

1. Vallribera Valls F, Landi F, Espin Basany E, Sanchez Garcia JL, Jimenez Gomez LM, Marti Gallostra M, et al. Laparoscopy-assisted versus open colectomy for treatment of colon cancer in the elderly: morbidity and mortality outcomes in 545 patients. *Surg Endosc* 2014;28(12):3373-8.
2. Pirrera B, Vaccari S, Cuicchi D, Lecce F, De Raffe E, Via BD, et al. Impact of octogenarians on surgical outcome in colorectal cancer. *Int J Surg* 2016;35:28-33.
3. Pawa N, Cathcart PL, Arulampalam TH, Tutton MG, Motson RW. Enhanced recovery program following colorectal resection in the elderly patient. *World J Surg* 2012;36(2):415-23.
4. Bircan HY, Koc B, Ozcelik U, Adas G, Karahan S, Demirag A. Are there any differences between age groups regarding colorectal surgery in elderly patients? *BMC Surg* 2014;14:44.
5. Al-Refaie WB, Parsons HM, Habermann EB, Kwaan M, Spencer MP, Henderson WG, et al. Operative outcomes beyond 30-day mortality: colorectal cancer surgery in oldest old. *Ann Surg* 2011;253(5):947-52.
6. Jafari MD, Jafari F, Halabi WJ, Nguyen VQ, Pigazzi A, Carmichael JC, et al. Colorectal Cancer Resections in the Aging US Population: A Trend Toward Decreasing Rates and Improved Outcomes. *JAMA Surg* 2014;149(6):557-64.
7. Hinoi T, Kawaguchi Y, Hattori M, Okajima M, Ohdan H, Yamamoto S, et al. Laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in elderly patients: a multicenter matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2015;22(6):2040-50.
8. 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2019年版. 金原出版 2019.
9. Neuman HB, O'Connor ES, Weiss J, Loconte NK, Greenblatt DY, Greenberg CC, et al. Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older : analysis of 31,574 patients in the SEER-Medicare database. *Cancer* 2013;119(3):639-47.

Q10 ステージ IV 大腸癌の手術適応は？

村田幸平

A10

ガイドラインに準じて、遠隔転移巣、原発巣ともに切除可能であれば両方の切除、遠隔転移巣が切除不能である場合は、原発巣による症状がある場合に限って原発巣の切除を行う。

【解説】

ステージ IV プレフレイル高齢者大腸癌に対する手術適応は、基本的にはガイドラインに準じると考えて問題ない。下記 3 通りの場合に分けて記述する。

- 1) 遠隔転移巣、原発巣ともに切除可能な場合：切除可能な転移巣（いわゆる oligometastases）と、切除可能な原発巣のステージ IV では、それぞれの手術リスクを、別項にあるような術前評価で確認し、重篤な合併症のリスクが許容できる範囲であれば、両方切除を同時または異時的に行う。
- 2) 遠隔転移巣は切除不能だが、原発巣は切除可能な場合：原発巣による症状があれば原発巣切除後に転移巣に対して化学療法を行う。ただし、プレフレイル高齢者では、ガイドラインにおける vulnerable 患者に対する化学療法レジメンを使用することになり、その効果はフィット患者に対する標準治療より劣る。また、加齢に伴い、耐用性（治療期間）も短くなる。さらに、原発巣切除手術自体による PS の低下も起こりうる。結果として、原発巣切除後の化学療法が十分行えないことも予測される。したがって、ガイドラインにある、「原発巣による症状」が強くない場合（軽度の狭窄や、繰り返しの輸血を要しない程度の貧血）には、原発巣切除の生命予後に対する意義は、低くなると考えられる。一方、診断時からさらに病状が進行し、転移巣がコントロールされている状況下で原発巣の症状が出現してきた場合には、その時点で原発切除を再考すべきである。
- 3) 原発巣が切除不能（遠隔転移巣の切除可否は問わず）な場合：この場合、フィット患者と同様に原則的に転移巣の切除は行わない。原発巣の、腸閉塞解除、疼痛緩和など QOL 維持のためのストマ造設やバイパス手術を考慮する。例外的に、脳転移など、遠隔転移巣による症状が重篤である場合、転移巣に対して切除やガンマナイフなどの緩和的局所治療を行うことは許容される。ただし、術後行うことのできる化学療法を想定し、期待できる生存期間などを提示したうえで、QOL 改善と生存期間延長のバランスを患者の意向を尊重しながら考慮すべきである。

上記 2 にも記したように、プレフレイル高齢者では、vulnerable 患者に対する化学療法レジメンを使用するため、全身化学療法の効果は劣る。これに対して、手術は、周術期のリスクを乗り越えれば目的とした病巣は消失するため、治療効果としてはフィット患者と同等である。したがって、プレフレイル高齢者のステージ IV または再発の場合、安全な手術が

生命予後に寄与する役割は、化学療法に比して大きい (1, 2)。

診断時切除不能症例に対して将来切除可能にすること (いわゆる conversion) を目指した術前治療については、プレフレイル患者では容易ではないと考えられる。しかしながら結果的に切除可能になった場合には、時期を逸することなく、診断時と同じ上記の基準で切除すべきである。

また、転移巣、原発巣ともに切除できた場合 (いわゆる治癒切除 R0) の術後補助療法に関しては、フィット患者では「弱く推奨する」とされているが、プレフレイル高齢者に対しては、個々の患者の評価をしたうえで、メリット、デメリットや期待できる効果を十分に説明し、慎重に適応を判断するべきと考える。ただし、再発した場合の再切除や、化学療法の適応はあるため、綿密な術後サバイランスは必要と考える。

原発巣による症状のない高齢プレフレイル患者を対象とした、原発巣切除の意義に関する前向き研究は見当たらない。以下に 2 編の後ろ向き研究をレビューする。

Temple らの 65 歳以上大腸癌ステージ IV 患者 9,011 例の多施設後ろ向き報告 (1) は、1990 年代という化学療法が十分発達していない時期のものである。生存率は原発切除と化学療法の両者を受けているコホートが最も良く、原発切除のみ、化学療法のみコホートはほぼ同じ生存曲線となっている。ただし、原発切除コホートの術後 30 日以内死亡率は 9%であった。この時期の 65 歳以上大腸癌ステージ IV 患者の 72% (症状の有無は不明) が原発巣切除を受けているのに対して、全身化学療法を受けているのは 44%に過ぎないことを示し、21 世紀には全身化学療法の進歩があるので、症状のない場合は原発切除を受けずに全身化学療法を受けるべきと結論づけている。しかしながら、21 世紀に入り、大腸癌切除手術の低侵襲性や術後合併症管理も発達しており、現在の日本においては、論文にあるような術後 30 日以内の死亡率 9%は現実的ではない。高齢者は検診発見の大腸癌は少ないと考えられ、進行して症状が出ている症例が多いため、若年者よりも原発巣切除を必要とするケースは多い。したがって、若年者より原発巣切除を控えめにすることは正しくない。

これに対して Ahn らの論文 (2) は 2000 年代の 65 歳以上大腸癌ステージ IVb 患者 64 例の単施設後ろ向き症例集積で、原発巣切除したコホートの予後がよいので、原発巣切除が予後改善に寄与するかもしれないとしている。予後にもっとも影響のあったのは治療前の PS であり、当然手術コホートは良好な PS を背景としていた。多変量解析にて、原発切除が予後に対する有意な因子であったと結論づけているが、患者背景と介入 (手術の有無) を混同している。

以上 2 件の論文からもわかるように、現時点でプレフレイル高齢者の大腸癌ステージ IV に対する治療方針および手術の意義について確固たるエビデンスはない。個々の症例に即してカンサーボードなどで丁寧に治療方針を決定していくことが望まれる。しかしながら、現実的には、高齢者では検診受診率が低く、症状のある状態で来院することが多いため、緊急手術となることも多い。このような場合では、転移巣の治療方針や予後を十分に検討する余裕はないが、可能な限り原発巣切除を目指すことは許容されると考える。

文献

- 1) Larissa K.F. Temple, Lillian Hsieh, W. Douglas Wong, Leonard Saltz, and Deborah Schra Use of Surgery Among Elderly Patients With Stage IV. Colorectal Cancer J Clin Oncol 2004;22 (17):3475-3484
- 2) Heui-June Ahn, Ho-Suk Oh, Yongchel Ahn, Sang Jin Lee, Hyun Joong Kim, Moon Ho Kim, Dae-Woon Eom¹, Jae Young Kwak², Myoung Sik Han², Jae Seok Song³ Prognostic Implications of Primary Tumor Resection in Stage IVB Colorectal Cancer in Elderly Patients. Ann Coloproctol 2014;30(4):175-181

Q1 高齢の大腸癌患者に腹腔鏡下手術は有用か？

田中千恵

A1

高齢大腸癌患者に対する腹腔鏡下手術は、開腹手術と比べて手術時間は長い
が、出血量が少ない。また、術後心合併症、肺炎や創感染の発生率は低く、
縫合不全の発生率には有意差を認めないことから、有用であると考える。

【解説】

大腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡下手術のランダム化比較試験の結果から、腹腔鏡下手術の開腹手術に対する長期予後に関する非劣性が示されている (1-2)。さらに、メタアナリシスやシステマティック・レビューでは、腹腔鏡下手術は開腹手術と比較して手術時間は長いものの出血量は少なく、排ガスを認めるまでの時間や在院日数が短く、術後合併症の頻度が低いと報告されており (3)、腹腔鏡下手術は標準手術の一つと位置付けられている。

高齢者を対象とした複数のメタアナリシスやシステマティック・レビューにおいても、大腸がんに対する腹腔鏡下手術は開腹手術と比べて手術時間は長く、出血量が少ないことが示されている。また、死亡率や縫合不全の発生率には有意差を認めず、術後心合併症、肺炎や創感染の発生率が低いため、安全性が高く有用であると報告されている (4-5)。高齢者にとって、術後合併症の発生が少なく入院期間が短いことは、術後の早期回復、日常生活動作の維持という点で非常に重要である。さらに、高齢者大腸癌に対する腹腔鏡下手術の長期成績も、開腹手術と比較して有意差を認めなかったと報告されている (6)。

一方、腹腔鏡下手術には気腹と体位変換による術中の生理的な変化を伴うという問題点がある。腹腔鏡下手術では、気腹に用いる CO₂ の吸収により PaCO₂ が上昇するのみならず、気腹に伴う横隔膜の挙上による気道内圧の上昇や肺コンプライアンスの低下、一回換気量の減少を生じる (7-9)。また、気腹によって腹腔内圧の上昇に伴う静脈還流の低下と末梢血管抵抗の増加がおこるとされる (10-11)。さらに、直腸癌に対する腹腔鏡下手術で必要とされる長時間の骨盤高位は、肺のコンプライアンス低下を引き起こす (12)。高齢者は心肺機能を含む主要臓器予備能が低下しており、併存疾患を高頻度に有している。このような高齢者における術中気腹の影響については、いまだ十分に検討されていないことに留意すべきである。それでも腹腔鏡下手術の有用性が報告されている背景には、これらの手術が十分な経験をもつ術者によって施行された結果である点があげられる (4, 13)。また、高齢者における腹腔鏡下手術の安全性や有用性は、小規模のランダム化試験やそのメタアナリシスで証明されているものの、selection bias の問題は完全に除去されない。高齢者の臓器機能障害や併存疾患、日常生活動作の程度には多様性があり、プレフレイルあるいは重度の臓器機能障害や重篤な併存疾患を持つ高齢者に対する腹腔鏡下手術の安全性や有効性に関するエビデンスレベルの高い報告は存在しない。

なお、近年大腸癌に対して行われている腹腔鏡下手術以外の低侵襲手術としてロボット支援下手術が挙げられるが、現時点で高齢者に対するロボット支援下手術の安全性・有用性

に関する質の高い論文は存在しない。

文献

1. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Rosenberg J, Fuerst A, Haglund E; COLOR II Study Group. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1324-32. doi: 10.1056/NEJMoA1414882.
2. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group, Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, Fleshman J, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW Jr, Hellinger M, Flanagan R Jr, Peters W, Ota D. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 May 13;350(20):2050-9.
3. Li Y, Wang S, Gao S, Yang C, Yang W, Guo S. Laparoscopic colorectal resection versus open colorectal resection in octogenarians: a systematic review and meta-analysis of safety and efficacy. *Tech Coloproctol*. 2016 Mar;20(3):153-62. doi: 10.1007/s10151-015-1419-x.
4. Devoto L, Celentano V, Cohen R, Khan J, Chand M. Colorectal cancer surgery in the very elderly patient: a systematic review of laparoscopic versus open colorectal resection. *Int J Colorectal Dis*. 2017 Sep;32(9):1237-1242. doi: 10.1007/s00384-017-2848-y.
5. Grailey K, Markar SR, Karthikesalingam A, Aboud R, Ziprin P, Faiz O. Laparoscopic versus open colorectal resection in the elderly population. *Surg Endosc*. 2013 Jan;27(1):19-30. doi: 10.1007/s00464-012-2414-1.
6. Seishima R, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Shigeta K, Matsui S, Yamada T, Kitagawa Y. Is laparoscopic colorectal surgery beneficial for elderly patients? A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015 Apr;19(4):756-65. doi: 10.1007/s11605-015-2748-9.
7. Caglià P, Tracia A, Buffone A, Amodeo L, Tracia L, Amodeo C, Veroux M. Physiopathology and clinical considerations of laparoscopic surgery in the elderly. *Int J Surg*. 2016 Sep;33 Suppl 1:S97-S102. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.05.044.
8. Y. Ishizaki, Y. Bandai, K. Shimomura, H. Abe, Y. Ohtomo, Y. Idezuki, Changes in splanchnic blood flow and cardiovascular effects following peritoneal insufflation of carbon dioxide, *Surg. Endosc*. 1993 Sep-Oct;7(5):420-3.
9. Zulfikaroglu B, Koc M, Soran A, Isman FK, Cinel I. Evaluation of oxidative stress in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Today*. 2002 32(10):869-74.

10. Marshall RL, Jebson PJ, Davie IT, Scott DB. Circulatory effects of carbon dioxide insufflation of the peritoneal cavity for laparoscopy. *Br J Anaesth.* 1972 Jul;44(7):680-4.
11. Myre K, Buanes T, Smith G, Stokland O. Simultaneous hemodynamic and echocardiographic changes during abdominal gas insufflation. *Surg Laparosc Endosc.* 1997 Oct;7(5):415-9.
12. Awad H, Santilli S, Ohr M, Roth A, Yan W, Fernandez S, Roth S, Patel V. The effects of steep trendelenburg positioning on intraocular pressure during robotic radical prostatectomy. *AnesthAnalg.* 2009 109; 473-84.
13. Fujii S, Ishibe A, Ota M, Yamagishi S, Watanabe K, Watanabe J, Kanazawa A, Ichikawa Y, Oba M, Morita S, Hashiguchi Y, Kunisaki C, Endo I. Short-term results of a randomized study between laparoscopic and open surgery in elderly colorectal cancer patients. *Surg Endosc.* 2014 Feb;28(2):466-76.

Q1 直腸癌根治切除術の際に高齢者には人工肛門を積極的に造設すべきか？

西村潤一

A1

人工肛門造設をしても患者の QOL を保てることが多く、周術期合併症である縫合不全を回避する目的においては一時的人工肛門や永久人工肛門、腫瘍の部位によって肛門温存ができないと判断した場合、もともとの便失禁を伴う症例の場合などは永久人工肛門を考慮したほうがよい。なお、人工肛門の管理に関しては家族や医療従事者の支援や社会福祉制度の活用が必要となる。

【解説】

直腸癌の根治切除手術は他の大腸がん手術と比較して縫合不全率の高い手術となる。しかし、システマティックレビューにおいて年齢は縫合不全のリスクとはならないと報告されている[1]。この解析では手術術式や人工肛門造設の有無に関しては不問であり、術者による手術術式選択のバイアスがあると考えられ、実際、年齢と縫合不全率が関連しないかは不明である。オランダからの直腸癌に対する TME (total mesorectal excision) の報告では、75 歳未満で 11.5%、75 歳以上で 10.1%に縫合不全が発生し、縫合不全が発生した場合には 75 歳未満で 8.2% (85 例中 7 例)、75 歳以上の症例で 57.1% (14 例中 8 例) の術後 6 ヶ月以内死亡を報告している[2]。縫合不全率は同等であるにも関わらず、縫合不全が発生した場合の死亡率は高齢者に高いと考えられる。これらのことから、高齢者に対する手術では縫合不全を最大限に回避する目的で一時的または永久人工肛門を造設することを考慮する。

もともと便失禁の症状がある高齢者に対する直腸癌手術に対しては永久人工肛門の適応も考慮してよい。実際に高齢者の 9.7%に便失禁の症状を認め、糖尿病を併存症に持つ症例では 13.2%に便失禁が認められている[3]。本邦においては 65 歳以上の一般市民 1,405 名を対象にした疫学調査の結果では 7.5%が便失禁の症状を有していた[4]。便失禁の程度については様々であるが、便失禁の症状を有する症例に対しては、術後の排便障害について説明し、永久人工肛門の選択肢を提示することも必要である。

一般的に人工肛門に対する印象は悪く、患者によっては人工肛門を受け入れられない場合もある。しかし、永久人工肛門を作成する腹会陰式直腸切断術と直腸低位前方切除術の下部直腸癌症例の術後 2 年目の QOL 評価を比較したメタアナリシス[5]では、直腸低位前方切除を受けた症例のほうが SF-36 の評価項目である身体機能 (Physical function) の評価が高いが、腹会陰式直腸切断術を受けた症例のほうが EORTC QLQ-C30 の項目である認識機能 (Cognitive function)、心理機能 (Emotional function) の評価が高かった。また、EORTC QLQ-C30 の項目である全般的健康 (Global health status) や SF-36 の評価項目である全般的 QOL (General quality of life) には差を認めなかった。高齢者に関しては、小数例の解析ではあるが、直腸癌症例で永久人工肛門を有する・有さない、70 歳未満・以上で症例を分けて QOL 評価の比較を行った報告がある[6]。SF-36 の評価項目である身体機能

(Physical function) は年齢による差は認められたが人工肛門の有無による差はなかった。その他 SF-36 の評価項目において人工肛門の有無による QOL の差は認めなかった。これらの報告から人工肛門を有する症例は特に高齢者であっても QOL が低いとは限らないと考えられる。

しかし、人工肛門を造設することで生活形態は変化する。人工肛門の管理については患者本人によって行われるセルフケアが一般的である。しかし、高齢者においては高齢者特有の問題がセルフケアに影響を及ぼす。身体・精神機能の変化による問題（視力や指の運動能力の衰え、併存症、認知症、判断力・記憶力低下）、皮膚・体型の変化による問題（表皮の菲薄化、皮下脂肪の減少に伴う人工肛門周囲の皮膚のしわやたるみ、皮膚障害に対する創傷治癒不全）、社会環境の変化による問題（独居、老々介護、経済的問題）などが影響を及ぼす問題である。このため、同居の家族や介護者がいる場合には一緒にケアができる体制を整えること、障害者総合支援法、年金法、介護保険法などの社会福祉制度を活用して金銭的、人的問題を解決できるようにサポートすることが必要である。

文献

1. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. Lancet 2000;356(9234):968-74.
2. Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE, van de Velde CJ, Marijnen CA. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. Lancet Oncol 2008;9(5):494-501.
3. Quander CR, Morris MC, Melson J, Bienias JL, Evans DA. Prevalence of and factors associated with fecal incontinence in a large community study of older individuals. Am J Gastroenterol 2005;100(4):905-9.
4. Nakanishi N, Tatara K, Naramura H, Fujiwara H, Takashima Y, Fukuda H. Urinary and fecal incontinence in a community-residing older population in Japan. J Am Geriatr Soc 1997;45(2):215-9.
5. Cornish JA, Tilney HS, Heriot AG, Lavery IC, Fazio VW, Tekkis PP. A meta-analysis of quality of life for abdominoperineal excision of rectum versus anterior resection for rectal cancer. Ann Surg Oncol 2007;14(7):2056-68.
6. Orsini RG, Thong MS, van de Poll-Franse LV, Slooter GD, Nieuwenhuijzen GA, Rutten HJ, et al. Quality of life of older rectal cancer patients is not impaired by a permanent stoma. Eur J Surg Oncol 2013;39(2):164-70.

Q1 術後の重篤な合併症を予測できるか？

吉田陽一郎

A1 Frailty Index、高齢者機能評価により、合併症頻度の予測は可能と考えられるが、日本のデータは不足している。

【解説】

高齢者では併存する疾患や臓器機能低下、さらに栄養状態や免疫機能の低下などの手術危険因子を持つことが多く、そのため術後合併症が発生しやすく、重篤化しやすいと言われる。我が国の報告では、腹腔鏡下手術の割合が増加し、開腹手術と比較して合併症が減少しており[1]、治療法の変遷とともに合併症も変化している。

Simmonds らによる 34,194 例の解析によると、大腸癌の術後 30 日間の死亡率は年齢とともに増加を認め、85 歳以上では 65 歳以下と比べ 6.2 倍であった。術後の合併症に関しては、高齢者において肺炎・心血管系・脳血管系・血栓症の合併症が有意に多いが、縫合不全に有意差を認めなかった[2]。縫合不全に関しては、外科医が状況に合わせて術式を選択している可能性がある。Seishima らによるメタアナリシスでは、70,946 例の高齢者の開腹もしくは腹腔鏡下の大腸癌手術症例の解析を行い、腹腔鏡手術群の術後合併症および死亡率が有意に少なく、高齢者における腹腔鏡下手術が許容されることを報告している[1]。

Kristjansson ら、Tan らおよび Reisinger らは、Frail と分類された人たちの合併症の頻度に有意差があることを報告したが[3-5]、Frail の診断基準に統一されたものがないのが現状である。

高齢者プレフレイル大腸癌を対象とした報告は少ないが、Robinson らは、72 名を対象として Non-Frail, Pre-Frail, Frail に分類したところ術後合併症に有意差があったことを報告した[6]。また、Giannotti らによるイタリアからの報告によると、G8 スコア 14 点以下の 99 名のプレフレイル大腸癌患者を対象とした前向き研究で、Rockwood's 40-items Frailty Index (FI) が術後合併症と最も相関していたと報告した[7]。術後 30 日以内の死亡は、FI と高齢者総合機能評価 (CGA) が相関していた。以上より、合併症頻度を予測することは可能と思われるが、我が国の高齢者機能評価のデータはほとんどなく、国や施設間の格差もあるため我が国のデータの蓄積および評価が必要である。

文献

1. Seishima, R., et al., *Is laparoscopic colorectal surgery beneficial for elderly patients? A systematic review and meta-analysis*. J Gastrointest Surg, 2015. **19**(4): p. 756-65.
2. *Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review*. Colorectal Cancer Collaborative Group. Lancet, 2000. **356**(9234): p. 968-74.
3. Kristjansson, S.R., 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**(3): p. 208-17.
4. Tan, K.Y., 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**(2): p. 139-43.
 5. Reisinger, K.W., et al., *Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery.* Ann Surg, 2015. **261**(2): p. 345-52.
 6. Robinson, T.N., et al., *Simple frailty score predicts postoperative complications across surgical specialties.* Am J Surg, 2013. **206**(4): p. 544-50.
 7. Giannotti, C., et al., *Frailty assessment in elective gastrointestinal oncogeriatric surgery: Predictors of one-year mortality and functional status.* J Geriatr Oncol, 2019. **10**(5): p. 716-723.

Q1 術中評価は、出血量・手術時間だけで良いか？

吉田好雄

A1 術中評価は、推定出血量・推定手術時間のみならず、体温、血圧、心拍数、麻酔深度、輸液量や患者体位・皮膚の観察を含めた総合的な評価を行う。
【解説】

スコアリングシステムを有する術中評価法として、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; APACHE score (1)、Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity; POSSUM(2)、Surgical Apgar Score; SAS(3)が存在し、いずれも術後有害事象の予測能に優れた評価方法である。APACHE と POSSUM は評価項目が多岐に渡り煩雑であるという欠点がある一方で、SAS は推定出血量、最低平均動脈圧、最低心拍数の3つで評価可能である。予定手術か緊急手術なのかに関わらず、病状や併存疾患などの臨床的アセスメントは不要で、侵襲的な検査を追加することなく単純に3項目のみで評価するため非常に簡便性が高く実臨床に用いやすい。10点満点でスコアが高いほど術後有害事象が少ないと予測できる。高齢者に限定した SAS のエビデンスは十分でないが、低スコアであれば、ICU 管理を含めた慎重な術後管理を検討する一助となる。高齢者には種々の生体機能、予備能低下が認められるため総合的な術中管理と評価が求められる。特に薬物動態・薬力学に基づいた麻酔薬投与量の調整と麻酔深度の評価は重要である。高齢者に限らず実施されているバイスペクトラルインデックス(bispectral index: BIS)などを用いた脳波モニタリングによる麻酔深度評価は術後せん妄や術後認知機能障害のリスクを減じるために推奨される (4)。

高齢者は低体温症を生じやすく、低体温症は周術期合併症を助長する (5)。鼓膜温、膀胱温や直腸温の中枢温で体温モニタリングを行うことが望ましい。

輸液量についても評価を行う。高齢手術患者の輸液療法のエビデンスは乏しい現状だが、一般的に術中輸液療法は過負荷を引き起こす可能性がある固定量投与より、患者背景を考慮し輸液量を制限することや、目標思考型輸液管理(goal-directed therapy: GDT)を行うことが推奨されている (6)。

高齢者では皮膚組織や筋骨格の萎縮がみられやすい。数値化可能な評価項目ではないが、皮膚、神経障害を避けるため、手術体位の作成時や変更時に過度な圧迫が生じていないか、緩衝材が適切に使用されているかの確認を行う。このことは皮膚潰瘍や皮下出血を予防することに繋がる (7)。

Surgical Apgar Score

	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点
推定出血量(ml)	>1000	601-1000	101-600	≤100	
最低平均動脈压 (mmHg)	<40	40-54	55-69	≥70	
最低心拍数(回/分)	>85	76-85	66-75	56-65	≤55

文献

1. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10):818 - 829.
2. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. Br J Surg. 1991;78(3):355 - 360. doi:10.1002/bjs.1800780327
3. Gawande AA, Kwaan MR, Regenbogen SE, Lipsitz SA, Zinner MJ. An Apgar score for surgery. J Am Coll Surg. 2007;204(2):201 - 208. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.11.011
4. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T; CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. J Neurosurg Anesthesiol. 2013;25(1):33-42. doi:10.1097/ANA.0b013e3182712fba
5. Forbes SS, Eskicioglu C, Nathens AB, et al. Evidence-Based Guidelines for Prevention of Perioperative Hypothermia. J. Am. Coll. Surg. 10// 2009;209(4):492-503. e491.
6. Lobo DN. Fluid overload and surgical outcome: another piece in the jigsaw. Ann. Surg. Feb 2009;249(2):186-188.
7. Mohanty S, Rosenthal RA, Russell MM, Neuman MD, Ko CY, Esnaola NF. Optimal Perioperative Management of the Geriatric Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons NSQIP and the American Geriatrics Society. J Am Coll Surg. 2016;222(5):930 - 947. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.026

Q1 高齢の大腸癌患者に対する適切な麻酔法は何か？

水野樹

A1

硬膜外麻酔を併用した全身麻酔は、術中および術後の血行動態を安定させ、麻酔からの覚醒を早め、術後鎮痛に優れ、機能回復を早めつつ回復の質を高める

【解説】

高齢の結腸直腸手術患者では、米国麻酔科学会（American Society of Anesthesiologists：ASA）の術前身体状態分類（Physical Status Classification：PS）が、中年に比較して高いことが報告（Frasson M 08）1）（Otsuka K 17）2）されている。介入コホート研究では、高度の全身疾患を有するが運動は不可能ではないもしくは生命を脅かす全身疾患を有し日常生活は不可能である ASA PS III-IV の結腸直腸癌の腹腔鏡下手術に対する麻酔による軽度合併症の発生率が、全身状態が良好で併存疾患が無いもしくは軽度の全身疾患を有するが日常生活動作は正常である ASA PS I-II に比較して高い（Arteaga González I 08）3）。

高齢の大腸癌患者の手術に対する全身麻酔で使用される麻酔薬により、麻酔から覚醒までの時間や術後鎮痛状態は異なる。無作為化比較試験では、高齢の結腸癌患者の手術に対するセボフルラン吸入麻酔薬を用いた全身麻酔は、イソフルラン吸入麻酔薬を用いた全身麻酔に比較して、抜管までの時間、言語に対する応答時間、覚醒までの時間を短縮させ、術後疼痛の程度を軽減させる（Yang M 19）4）。

高齢の大腸癌患者の手術に対する硬膜外麻酔を併用した全身麻酔は、術中および術後の血行動態を安定させ、麻酔からの覚醒を早め、術後鎮痛に優れ、機能回復を早めつつ回復の質を高める。高齢の結腸直腸癌患者の腹腔鏡下手術における後ろ向き研究の結果、硬膜外麻酔を併用したセボフルラン吸入麻酔薬を用いた全身麻酔は、プロポフォール静脈麻酔薬を用いた全身麻酔に比較して、術中および術後の平均動脈圧と心拍数を低く抑え、覚醒や抜管までの時間、放屁や食事開始、尿道カテーテル抜去までの日数、入院期間は短く、術後1日目と3日目における認知機能の低下が少ない（Zhang X 19）5）。術後回復の質尺度のアンケートを用いた前向き無作為化試験では、高齢の結腸直腸癌患者に対する腹腔鏡下切除に対する硬膜外麻酔を併用した全身麻酔は、術後24時間目における生理学的快適性と生理学的独立性、疼痛、感情的側面を改善し、術後72時間目における生理学的快適性と疼痛を改善する（Liu Q 20）6）。また硬膜外鎮痛は、術後4時間目と24時間目の腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Factor：TNF）- α 、インターロイキン（Interleukin：IL）-6、IL-10の炎症性サイトカインや、コルチゾール、副腎皮質刺激ホルモン（Adrenocorticotrophic hormone：ACTH）、エンドセリン（Endothelin：ET）-1のストレスホルモンの過剰な産生を抑制し、免疫およびストレス反応を減少させる（Hou BJ 19）7）。さらに硬膜外麻酔を併用した全身麻酔は高齢の大腸癌患者の再発率の低下（Gottschalk A 10）8）、5年生存率の向上（Vogelaar FJ 15）9）（Cummings KC 3rd 12）10）、生存期間中央値の延長（Cummings

KC 3rd 12) 10) に寄与する報告があり、大腸癌の生存率向上に硬膜外鎮痛の関与が示唆されている。結腸癌手術のために胸部硬膜外麻酔を併用したプロポフォール静脈麻酔薬を用いた全身麻酔を受けた患者の血清は、オピオイドを併用したセボフルラン吸入麻酔薬を用いた全身麻酔に比較して、結腸癌細胞の増殖と浸潤を抑制し、インビトロでアポトーシスを誘導することから、麻酔法や麻酔薬は血清細胞環境に影響を与え、腫瘍転移に影響を与える可能性がある (Xu YJ 16) 11)。なお高齢のリスクが高い大腸癌患者の手術に対して、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔の局所麻酔で切除可能とする症例報告 (Sebastian J 15) 12) が散見される。

脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈血栓症などの予防の抗血小板療法や、深部静脈血栓、肺塞栓症、心房細動に伴う脳塞栓などの予防の抗凝固療法で、硬膜外麻酔による硬膜外血腫のリスクが高まるという明確なエビデンスは存在しない (Horlocker TT 10) 13)。しかし生理学的に抗血小板療法や抗凝固療法による血腫の増加は容易に推測できるため、抗血小板薬や抗凝固薬投与から一定の休薬期間を空けることが推奨されている。チクロピジン は 14 日間、クロピドグレルは 7 日間休薬する。未分化ヘパリンは、硬膜外穿刺やカテーテル抜去の 4 時間前には休薬、再開は 1 時間後から行う。高齢者が増え、抗血小板療法や抗凝固療法がより多く行われるようになっている現在、高齢の大腸癌患者の手術に対しては、硬膜外血腫のリスクを考慮した上で硬膜外麻酔を行う必要がある。硬膜外麻酔の合併症には、硬膜外血腫のほか、感染、神経障害などがあり、注意を要する (Maddali P 17) 14)。硬膜外麻酔併用困難症例に対しては、局所浸潤麻酔 (Lee KC 15) 15)、持続創部浸潤麻酔 (Beaussier M 07) 16)、腹横筋膜面ブロック (Transversus Abdominis Plane Block: TAP) (Keller DS 14) 17)、経静脈的自己調節鎮痛法 (Intravenous Patient-Controlled Analgesia: IV-PCA) (Radovanović D 17) 18) による術後鎮痛が代替法としてよい選択肢になるであろう。

文献

- 1 Frasson M, Braga M, Vignali A, Zuliani W, Di Carlo V. Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients. *Dis Colon Rectum*. 2008 Mar;51(3):296-300. doi: 10.1007/s10350-007-9124-0.
- 2 Otsuka K, Kimura T, Hakozaki M, Yaegashi M, Matsuo T, Fujii H, Sato K, Hatanaka T, Sasaki A. Comparative benefits of laparoscopic surgery for colorectal cancer in octogenarians: a case-matched comparison of short- and long-term outcomes with middle-aged patients. *Surg Today*. 2017 May;47(5):587-594. doi: 10.1007/s00595-016-1410-9.
- 3 Arteaga González I, López-Tomassetti Fernández EM, Hernández Piñero Y, Martín Malagón A, Arranz Durán J, Bethencourt Muñoz S, Díaz H, Carrillo A. Effectiveness of colorectal laparoscopic surgery on patients at high

- anesthetic risk: an intervention cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Jan;23(1):101-106.
- 4 Yang M, Yu Y, Liu Q. Analgesic effects of sevoflurane and isoflurane on elderly patients with colon cancer and their influences on immunity and postoperative cognitive function. *Iran J Public Health.* 2019 Mar;48(3):444-450.
- 5 Zhang X, Jiang H. Application of sevoflurane inhalation combined with epidural anesthesia in patients with colorectal cancer and its effect on postoperative perceptual function. *Oncol Lett.* 2019 May;17(5):4443-4448. doi: 10.3892/ol.2019.10074.
- 6 Liu Q, Lin JY, Zhang YF, Zhu N, Wang GQ, Wang S, Gao PF. Effects of epidural combined with general anesthesia versus general anesthesia on quality of recovery of elderly patients undergoing laparoscopic radical resection of colorectal cancer: A prospective randomized trial. *J Clin Anesth.* 2020 Jun;62:109742. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109742.
- 7 Hou BJ, Du Y, Gu SX, Fan J, Wang R, Deng H, Guo DX, Wang L, Wang YY. General anesthesia combined with epidural anesthesia maintaining appropriate anesthesia depth may protect excessive production of inflammatory cytokines and stress hormones in colon cancer patients during and after surgery. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jul;98(30):e16610. doi: 10.1097/MD.00000000000016610.
- 8 Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, You J, Mascha EJ, Sessler DI, Durieux ME, Nemergut EC. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology.* 2010 Jul;113(1):27-34. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181de6d0d.
- 9 Vogelaar FJ, Abegg R, van der Linden JC, Cornelisse HG, van Dorsten FR, Lemmens VE, Bosscha K. Epidural analgesia associated with better survival in colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Aug;30(8):1103-1107. doi: 10.1007/s00384-015-2224-8. Epub 2015 Apr 28.
- 10 Cummings KC III, Zimmerman NM, Maheshwari K, Cooper GS, Cummings LC. Epidural compared with non-epidural analgesia and cardiopulmonary complications after colectomy: A retrospective cohort study of 20,880 patients using a national quality database. *J Clin Anesth.* 2018 Jun;47:12-18. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.03.005.

- 11 Xu YJ, Li SY, Cheng Q, Chen WK, Wang SL, Ren Y, Miao CH. Effects of anaesthesia on proliferation, invasion and apoptosis of LoVo colon cancer cells in vitro. *Anaesthesia*. 2016 Feb;71(2):147-54. doi: 10.1111/anae.13331.
- 12 Sebastian J, Sran H, Marzouk D. Is radical bowel cancer resection under local anaesthesia and sedation feasible? *Indian J Surg*. 2015 Aug;77(4):260-264. doi: 10.1007/s12262-015-1281-0. Epub 2015 May 21.
- 13 Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, Brown DL, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. Jan-Feb 2010;35(1):64-101. doi: 10.1097/aap.0b013e3181c15c70.
- 14 Maddali P, Moisi M, Page J, Chamiraju P, Fisahn C, Oskouian R, Tubbs RS. Anatomical complications of epidural anesthesia: A comprehensive review. *Clin Anat*. 2017 Apr;30(3):342-346. doi: 10.1002/ca.22831. Epub 2017 Mar 9.
- 15 Lee KC, Lu CC, Lin SE, Chang CL, Chen HH. Infiltration of local anesthesia at wound site after single-incision laparoscopic colectomy reduces postoperative pain and analgesic usage. *hepatogastroenterology*. 2015 Jun;62(140):811-6.
- 16 Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Parc Y, Mazoit JX, Azizi L, Gervaz P, Rohr S, Biermann C, Lienhart A, Eledjam JJ. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology*. 2007 Sep;107(3):461-8. doi: 10.1097/01.anes.0000278903.91986.19.
- 17 Keller DS, Ermlich BO, Schiltz N, Champagne BJ, Reynolds Jr HL, Stein SL, Delaney CP. The effect of transversus abdominis plane blocks on postoperative pain in laparoscopic colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blind trial. *Dis Colon Rectum*. 2014 Nov;57(11):1290-7. doi: 10.1097/DCR.0000000000000211.
- 18 Radovanović D, Radovanović Z, Škorić-Jokić S, Tatić M, Mandić A, Ivković-Kapic T. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after ppen colorectal cancer surgery. *Acta Clin Croat*. 2017 Jun;56(2):244-254. doi: 10.20471/acc.2017.56.02.07.

プレフレイル高齢大腸がん患者のための臨床的提言 (Provisional Clinical Opinions、PCO)

文献レビューにあたっては、PubMed、Cochrane、医中誌を用い、1990年から2019年の19年間を検索期間とし、‘vulnerable’、‘radiotherapy’、‘rectal cancer’、‘(comprehensive) geriatric assessment’（医中誌では、‘脆弱性’、‘放射線治療’、‘直腸癌’、‘高齢者機能評価’）の検索用語を用いて31編を抽出した。うち、‘vulnerable’、‘radiotherapy’、‘rectal cancer’の検索用語では、16編のみの抽出であった。Systematic reviewを作成することは困難であった。そのため、作成委員によるハンドサーチを合わせて行った。

CQ1 プレフレイル高齢大腸がん患者で放射線治療が困難なのはどのような状態か？

照射部位の正常組織の耐容線量が放射線治療効果を得る線量より低いなどで治療が有用でない場合、いかなる支援を行っても治療の同意取得が困難な場合、治療室に通うことが困難な場合、放射線治療中の静止体位を保てない場合には放射線治療は難しい。

放射線治療でもフィット/プレフレイル/フレイルの各対象において治療方針が異なる。

プレフレイルな高齢者では、正常組織の放射線耐容線量が、健常成人と比較して低下している可能性が考えられる。放射線治療の適応の基本原則は、照射部位の正常組織の耐容線量が、放射線治療効果を得る線量より高いことである。正常組織の耐容線量は、組織や臓器の種類、照射される容積によって異なり、放射線治療効果を得る線量は、治療目的、腫瘍の放射線感受性は組織型や分化度によって異なる。一般に正常消化管は放射線感受性が高く消化管の腺癌の感受性は低いが、照射の適応は照射部位や範囲によって異なる。照射部位の正常組織の耐容線量が放射線治療効果を得る線量より低ければ治療は困難である。しかし、放射線治療の適応を過小評価しないために放射線治療医への積極的なコンサルトが推奨される。

その放射線治療が患者にとって有用かの判断は、想定余命、全身状態、併存疾患、身体機能、認知機能、生活習慣、がんの病状などを踏まえて行われなければならない¹⁻³⁾。放射線治療には、腫瘍の制御を目指す根治治療としての役割とともに、症状緩和を目指す対症治療としての役割がある。放射線治療は局所療法であり、照射する局所の腫瘍が制御される、あるいは症状を改善させることが、患者にとって利益である場合に治療が成立する。従って、利益がないと判断される場合には治療は困難といえる。緩和照射の治療負担（線量、治療期間、有害事象など）は根治照射と比較して一般的

に少なく、患者要因による緩和照射の適応基準は根治照射より幅広い。従って、予後が短くても症状緩和に放射線治療が有用であれば行う判断をすることもできる。例えば、骨転移による疼痛が強く使用しているオピオイドの副作用が QOL を低下させている場合の 8 Gy/1 回照射などである。

放射線治療を行うには、放射線治療を受けることを理解して同意する認知能力が必要で、いかなる支援を行っても治療の同意ができない場合には、原則として治療は困難である。通常の外照射は週日の 5 日連続あるいは週 3 日で行うものである。放射線治療を受ける認識が治療期間中継続しない場合も治療は困難となる。高齢者の意思決定能力の評価は、理解と認識、論理的な思考、表明の 4 要素で評価することが推奨されている⁴⁻⁶⁾。医療者が意思決定を支援する際には、「高齢者のがん診療における意思決定の手引き」が参考になる⁷⁾。意思決定能力の低下が考えられる場合は、本人の意思を代弁できる家族を含め、身体機能評価、社会的問題も含めて、多職種の視点から網羅的に治療の有用性を評価し、意思決定を支援する必要がある。本人の意思決定が難しい場合、根拠を明確にしながら、本人の意思及び選好を推定する。推定することも難しい場合は、家族を含めた医療・ケアチームで協議し、本人の価値観など踏まえた最善の利益の観点から判断するが、十分慎重な対応が必要である。(総論 CQ3 参照)

放射線治療は通院で可能な治療だが、毎日治療室に来ることが困難な場合には治療が困難である。一人で通院できるか、一人で通院できない場合の家族などのケアギバー（介護者）の支援体制が整っているか、入院での治療を考慮する場合は、入院による認知能力や身体機能の低下の可能性より治療の利益が多いか判断する必要がある。放射線治療中の静止体位を保てない場合は治療適応が難しい。治療部位に装置をセットしている間から照射が終わるまでの数分間に動かずにじっとしていることができないと治療は困難である。認知能力が低下して動いてしまう場合はリスクとなるため治療は困難と考えるのが一般的であるが、毎回の鎮静を行っても治療の利益が大きい場合は、十分な安全性を確保し、代理意思決定者の同意を得た上で、鎮静での照射を検討する。不随意運動などで静止を保ってられない場合、体の変形で仰臥位が難しい場合は、固定具による固定を検討する。

参考文献

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline version 1.2020 Older Adult Oncology https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf
- 2) Kunkler IH et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology. (SIOG) task force. Ann Oncol 2014;25:2134–2146

- 3) Smith GL et al. Radiation treatment in older patients: a framework for clinical decision making. J Clin Oncol 2014;32(24):2669-2678
- 4) 厚生労働省老健局. 認知症の人の日常生活・社会生活における意思決定支援ガイドライン. 2018;老発 0622 第 1 号:2018 年 6 月 22 日
- 5) Appelbaum PS. Clinical Practice. Assessment of patients' competence to consent to treatment. N Engl J Med. 2007;357:1834-1840
- 6) 一般社団法人 日本がんサポートティブケア学会 「高齢者がん医療 Q&A」
<http://jascc.jp/about/publications/#elder1> (2020 年 9 月 28 日閲覧)
- 7) 高齢者のがん診療における意思決定の手引き
https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/psycho_oncology/kashiwa/research_summary/050/isikettei_pnf.pdf (2020 年 9 月 28 日閲覧)

CQ2 プレフレイル高齢大腸がん患者の放射線治療で標準治療と治療強度減弱治療の分岐点は何か？

患者の想定余命、併存疾患、全身状態、身体機能、生活習慣、認知機能、がんの病状などを踏まえて、標準治療への忍容性がないと考えられる場合は、治療強度減弱治療が選択される。

患者の想定余命、併存疾患、全身状態、身体機能、生活習慣、認知機能、がんの病状などを踏まえて、健常成人における標準治療が、その患者にとって忍容性があり、有用と判断される場合は、標準治療が適応となる¹⁻³⁾。積極的な治療介入は行えるが、上記のいずれかの理由で標準治療が推奨できない場合には、治療強度を減弱した治療が考慮される。

年齢（想定余命）は、治療強度を減弱した治療選択の第一の分岐点である。治療内容にもよるが、80 歳以上の超高齢者では標準治療の選択率は有意に低くなるとの報告が多い⁴⁾。

さまざまな併存疾患は、治療強度減弱治療を選択するか否かの判断に大きな影響を与える³⁾。正常組織の放射線耐容線量を低下させるのは、膠原病、糖尿病、炎症性腸疾患、感染症などである。動脈硬化は晩期有害事象に負の影響を及ぼすため、治療強度を減弱した治療を考慮する。胸部照射の場合は、間質性肺炎などにより重篤な放射線肺臓炎が発生するリスクが上がる。そのため、治療領域を限局させる必要性や、照射自体の適応を十分検討することが望ましい。併存疾患による寿命の短縮リスクが、がんによる寿命の短縮リスクより大きいと考えられる場合も治療強度を減弱した治療を検討する。全身状態が低下している場合、例えば PS が 2 より悪い場合などは治療強度を減弱した

治療を考慮する対象である。

身体機能の因子を考慮する場合は、治療前の身体機能が保たれているかだけでなく、余力があるかの予測が重要である。正常組織の放射線耐容線量は組織や臓器の加齢性変化から、年齢と共に低下して行くと考えられるが、その程度には個人差が大きい。低栄養状態や貧血は治療効果を低下させ有害事象を悪化させるため、治療前に存在する場合は適切な全身管理が必要となるが、それでも改善しない場合は、治療強度を減弱した治療を考慮する。

生活習慣としては、喫煙や過度の飲酒は有害事象増強のリスクになり、治療強度を減弱した治療の検討対象である。

大腸がんの根治治療において放射線治療が用いられるのは、局所進行下部直腸がんに対する骨盤部への術前化学放射線療法などである。プレフレイルな高齢者で化学放射線療法を行う場合には、薬剤投与量の減量、内容の変更を考慮するべきで、治療中も患者の状態を見つつ、継続可能な内容に変更する必要がある。化学療法の変更に関するレベルの高い推奨基準はなく、個別に検討が行われなければならない。標準治療が化学放射線療法であっても、高齢者において、放射線治療単独群の治療成績の方が良好であったとの報告もある³⁾。化学療法の上乗せによる有害事象でQOLが大きく低下するのみでなく、治療成績まで悪化することがあるのは健常成人との違いである。高齢者機能評価は放射線治療領域ではルーチンには用いられていないが、治療可能性評価の助けとなる。

参考文献

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline version 1.2020 Older Adult Oncology https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf
- 2) Kunkler IH et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology. (SIOG) task force. Ann Oncol 2014;25:2134–2146
- 3) Smith GL et al. Radiation treatment in older patients: a framework for clinical decision making. J Clin Oncol 2014;32(24):2669-2678
- 4) Fang P et al. Influence of Age on Guideline-Concordant Cancer Care for Elderly Patients in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;98(4):748-757

CQ3 高齢がん患者の放射線治療で推奨される高齢者機能評価法は何か？

Geriatric-8 (G8)や Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13)を含む高齢者総合的機能評価 (Comprehensive Geriatric Assessment; CGA) における‘脆弱性 (Vulnerability)’と、放射線治療耐性の低下、有害事象や死亡リスク増加との関連を示す報告は散見される。しかし、これらは単施設での検討や後方視的研究が多く、高齢がん患者に対する放射線治療の耐性や有害事象、死亡リスクを予測し得る有用な高齢者機能評価法は、特定されていない。

高齢者のがん治療において、対象疾患のみならず高齢者個人の生活機能、精神機能、社会・環境の全体像を把握することは重要である。その全体像把握のため、高齢者総合的機能評価 (Comprehensive Geriatric Assessment; CGA) が行われ、これは、Activities of daily living (ADL)、手段的 ADL、認知能、気分・情緒・幸福度、社会的環境などにより構成される¹⁾。放射線治療を受ける高齢がん患者の機能評価において、G8 や VES-13 を使用した報告が多いが^{2,3)}、G-8 の感度は 65-92%、特異度 3-75%、VES-13 においては、感度 39-88%、特異度 62-100%と報告されており⁴⁾、種々のスクリーニング法においてばらつきがあるため、単独での使用、または複数のスクリーニング法を用いるべきか検討されている³⁾。さらに、高齢がん患者に対する放射線治療の耐性や有害事象、死亡リスクを予測し得る有用なスクリーニング法を模索した大規模比較試験はごく僅かであり、複数の小規模な研究の結果を基に、現在議論されていることに留意したい。

放射線治療を施行した高齢がん患者の死亡リスク予測における、CGA の有用性を検討した試験では、G-8、VES-13、Charlson Comorbidity Index(CCI)、握力などの単独または複数のスクリーニング法が採用されている⁵⁻⁹⁾。65 歳以上の非小細胞肺癌に対して Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT)を施行した 42 症例の報告では、G-8 や CCI は死亡リスクを予測しなかった⁵⁾。しかし他の 65 歳以上の非小細胞肺癌に対する SBRT⁶⁾や頭頸部がんに対する化学放射線療法⁸⁾、および 70 歳以上の肺癌に対する化学療法または化学放射線療法⁹⁾を施行した患者を対象とした研究において、治療前に行った G-8 において‘脆弱性’を有する患者では、有意に生存率が低下していた。また、G-8 上で‘脆弱性’を有する 70 歳以上の癌患者 944 例を対象とした研究では(治療法は問わない)⁷⁾、握力の低下を認める場合に、有意に生存率の低下を認めていた。G-8 以外では、Body Mass Index (BMI)や併存疾患、精神状態、身体的機能や社会的背景など 6 つのスクリーニング法を用いて、65 歳以上の I-III A 期の乳がん患者 660 例の生存への予測を行った報告では¹⁰⁾、3 つ以上のスクリーニング法で異常を示した場合に、有意に生存率が低下していた。

一方、高齢がん患者における放射線治療の有害事象と耐性を予測するために、有用なスクリーニング法を検討した報告は未だ少ない。65 歳以上の固形腫瘍に対して根治的

放射線治療を施行した 402 例において、G-8 や歩行速度、椅子からの立ち上がり、方向転換の機能を評価する Timed Get Up and Go Test (TGUGT) は、Grade 3 以上の急性期有害事象を予測できなかった¹¹⁾。さらに、70 歳以上の悪性腫瘍に対して根治的放射線治療を施行した 63 例においても、Edmonton Frail Scale (EFS) は Grade 3 以上の急性期有害事象の予測に有用ではなかった¹²⁾。一方、65 歳以上の非小細胞肺癌に対して SBRT を施行した 42 症例において、G-8 に異常を有した場合、Grade 3 以上の急性期有害事象が有意に増加していた⁵⁾。放射線治療の完遂を予測するスクリーニング法の模索検討において、75 歳以上の根治または緩和照射を受けた 230 例の悪性腫瘍を有する患者では、VES-13 による‘脆弱性’を有する場合に、放射線治療の完遂率が低下していた¹³⁾。しかし、65 歳以上の固形腫瘍に対する放射線治療を受けた患者では、G-8 や TGUGT などのスクリーニング法は放射線治療の完遂を予測できず、食道がんや頭頸部がんの患者において、その約 10% が放射線治療を完遂できなかった（他癌種は 0.5% 程度）¹¹⁾。放射線治療による有害事象や耐性は、患者背景だけではなく、照射野や照射線量に大きく依存するため、疾患特異性や照射法を考慮した十分なデータ蓄積とその分析が望まれる。

治療前に適切な高齢者機能評価を行うことで、放射線治療の耐性、有害事象や死亡リスクを予測することだけではなく、生活機能、精神機能、社会・環境の未知の問題点が検出でき、それに対する早期の介入やより適切な治療を選択し得ることも示唆される¹⁴⁾。そのため、高齢がん患者に対する放射線治療において、Quality of life を高める適切な医療に導く有用なスクリーニング法の確立は、今後の大きな課題である。

参考文献

- 1) Extermann M, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:241-252.
- 2) E. Szumacher, et al. Use of comprehensive geriatric assessment and geriatric screening for older adults in the radiation oncology setting: a systematic review. *Clinical Oncology* 2018;30:578-588.
- 3) Sanders Chang, et al. Management an older adult with cancer: considerations for radiation oncologists. *Biomed Res Int* Epub 2017;1695101. doi:10.1155/2017/1695101
- 4) L. Decoster, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Annals of Oncology* 2015;26:288-300.
- 5) Cuccia F, et al. Prognostic value of two geriatric screening tools in a cohort of older patients with early stage Non-Small Cell Lung Cancer treated with hypofractionated

stereotactic radiotherapy. *J Geriatric Oncol* 2020;11:475-481.

6) Maebayashi T, et al. Significance of stereotactic body radiotherapy in older patients with early stage non-small cell lung cancer. *J Geriatric Oncol* 2018;9:594-599.

7) Lycke M, et al. The added value of an assessment of the patient's hand grip strength to the comprehensive geriatric assessment in G8-abnormal older patients with cancer in routine practice. *J Geriatric Oncol* 2019;10:931-936.

8) Pottel L, et al. G-8 indicates overall and quality-adjusted survival in older head and neck cancer patients treated with curative radiochemotherapy. *BMC Cancer* 2015;15:875.

9) Agemi Y, et al. Prospective evaluation of the G8 screening tool for prognostication of survival in elderly patients with lung cancer: a single-institution study. *PLoS One* 2019;14:e0210499.

10) Kerri M Clough-Gorr, et al. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2010;28:380-386.

11) Judith G Middelburg, et al. Timed get up and go test and geriatric 8 scores and the association with (chemo-)radiation therapy noncompliance and acute toxicity in elderly cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:843-849.

12) Lorna G Keenan, et al. Assessment of older patients with cancer: Edmonton Frail Scale (EFS) as a predictor of adverse outcomes in older patients undergoing radiotherapy. *J Geriatric Oncol* 2017;8:206-210.

13) Spyropoulou D, et al. Completion of radiotherapy is associated with the vulnerable elders survey-13 score in elderly patients with cancer. *J Geriatric Oncol* 2014;5:20-25.

14) C Kenis, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol* 2013;24:1306-1312.

CQ4 プレフレイル高齢大腸がん患者の放射線治療による有害事象において注意すべき点は何か？

高齢者は放射線治療に伴う有害事象により大きな影響を受けやすく、またこれによる入院期間の延長を余儀なくされる可能性が高い¹⁾。高齢者に対して放射線治療を行う場合にはこのことを念頭においた方針決定と、有害事象の予測、対応が重要になる。

放射線治療に伴う有害事象には急性期と、晩期があり、90 日以内に出現するものを急性期、それ以降を晩期と定義されることが多い。急性期有害事象は細胞の **turn over** が速い組織、皮膚や腸管、造血器などで現れやすく、炎症がその主たる要素である。発現までの時間は、照射された線量と、**turn over** にかかる時間によって前後する^{2, 3)}。一方、晩期有害事象は90 日以降に出現するもので、組織のリモデリングと血流障害によって引き起こされるものが多い⁴⁾。

急性期有害事象は通常、可逆的な変化だが、高齢者においては予備能の低下や、症状の表出の遅れによって、思いがけず重症化することがあるため、注意を要する。一方で、晩期有害事象は一般に総線量に依存し、不可逆、進行性の変化であり、**Quality of life (QOL)** に大きな影響を及ぼし得ることに留意しなければならない。しかし、誘発癌など発現まで時間がかかるものもあり、現在の年齢や期待余命、全身状態や病気の状態などを考慮し、有害事象をコントロールしていくことが必要である。治療方針、治療強度の決定の際には高齢者総合的機能評価(**Comprehensive Geriatric Assessment; CGA**)を用いることが推奨されている^{5, 6)}。放射線治療は局所治療の一種であり、有害事象も照射部位とその周囲の正常組織に限られる。このため、全身的な有害事象が発生する全身化学療法と比較して、その忍容性は高い⁹⁾。照射部位によってはこれらの有害事象は高齢者でより強く表れる可能性がある。このことによって、**QOL** の低下や治療の中断、支持療法の増強、入院期間の延長が必要になることがある。

高齢者は放射線治療に伴う有害事象の影響を受けやすいため、有害事象を減らす努力は重要である。強度変調放射線治療や定位放射線治療といった、より高精度な治療を行うことにより、有害事象は減らせる可能性がある^{7, 8)}。少数転移(**oligometastasis**) に対して行われるエクス線や粒子線を用いた高精度放射線治療は、少数の肝転移や肺転移に対し行われ¹¹⁻¹⁴⁾、これらは、報告されている有害事象は軽微かつ頻度が少ない。しかし、高精度放射線治療では一回の照射にかかる時間は長くなりがちであり、また固定精度を上げるための固定具が必要となる。固定精度が維持できない場合には想定外の有害事象を招くこととなり、症例選択には注意が必要である。

頭頸部治療では、唾液減少や嚥下痛、嚥下障害、粘膜炎等からくる食思不振により、高齢者においては特に栄養不良をきたしやすい^{15, 16)}。また全脳照射では認知機能低下は留意すべき問題であり¹⁷⁾、事前の認知機能の評価と、経過観察が必要である。この照射に伴う認知

機能低下は海馬の障害からきていることが明らかにされつつあり¹⁸⁾、強度変調放射線治療により、海馬線量を下げることが可能となってきた¹⁹⁾。しかし、強度変調放射線治療は、計画、治療に時間がかかるため、症例によって目的と優先順位を考えるべきである。胸部の治療では食道炎、肺臓炎が、晩期では肺線維症、心毒性が考えられる。腹部骨盤に照射した場合、広い範囲の腸管が照射されることにより、下痢や食思不振が見られ、支持療法は欠かせない。これらの症状は一時的であり、照射終了後は速やかに改善することが多いが、高齢者においては、有害事象が重症化し入院が長期化することもあり、注意を要する。また、強度変調放射線治療などにより、腸管線量を低減することにより、頻度と程度を改善させることができる¹⁰⁾。晩期有害事象として肛門機能不全、直腸炎、腸閉塞、萎縮膀胱が挙げられる。

日常診療において、一般的に高齢者は症状の訴えが強くなく、結果として重症化してから医療者に認知されることもあり、注意を要する。以下に、放射線治療を受ける高齢がん患者において、早期に対応すべき有害事象を医療者が認識するための診察時の注意点を記載する。

1. 高齢がん患者は自分の症状を必ずしも正確に話してくれるとは限らない。

高齢がん患者に限った話ではないが、高齢がん患者では特に自分から医療者に「〇〇が痛くて困っている」や「先週と比べ〇〇が腫れてきた」など能動的に訴えることは少なく、医療者がいわゆるオープンクエスションによる問診のみを行っても「別に大丈夫です」という答えが返ってくる。そこで発生が予測される有害事象に特異的な質問を行い、一つ一つチェックしていくのは有効な手段の一つである。時々具体例の情報を出してあなたはどうですか？といった質問は有効であるが、ある程度引き出したらまたオープンクエスションに戻ることが大事である。

2. 同居者（家族）から見た第三者評価は重要である

独居でない限り、同居者（家族）はがんに罹患した患者のことを心配しているためその動向を常に見ていることが多い。そのため患者本人だけを問診せず同居人（家族）を診察室に同席させ、患者の問診を行った後、家族にも最近の行動に変化はないか、家で「痛い、しんどい」など医師に話していないことはなかったか、などの聴取を行うことが重要である。この際必ずしも患者のいないところで同居人（家族）に聞くのではなく同席させた上で話を聞いたほうが、患者が不信感を募らせる心配が少なく関係を保つことができる。

3. 高齢患者は自分の異常に気付くこと自体が遅れることがある

高齢がん患者は上述した「症状があってもうまく表現できない」ことに加え身体に異常が起こっていても気が付いていない場合が多い。特に食欲不振、倦怠感といった通常の患者でも伝えづらいことに関して本人が自覚すらしていないこともままある。

放射線治療単独治療では、あまり治療中に採血や画像検査などは行わないが高齢がん患者の場合には体重測定、採血による栄養状態、電解質異常の有無、胸部 X-p など簡便に採取できる客観データについては定期的にチェックし訴えがなくても客観的指標に悪

化の兆候が見られれば対応することが望ましい。こういった観点では化学放射線療法中のほうが逆にしっかりと管理できているという側面もあるので注意が必要である。

参考文献

- 1) Keenan LG, et al. Assessment of older patients with cancer: Edmonton Frail Scale (EFS) as a predictor of adverse outcomes in older patients undergoing radiotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2017;8(3):206-10.
- 2) Hall EJ, et al. *Radiobiology for the radiologist.* 2019.
- 3) Kim JH, et al. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. *Radiat Oncol J.* 2014;32(3):103-15.
- 4) Brush J, et al. Molecular mechanisms of late normal tissue injury. *Seminars in radiation oncology.* 2007;17(2):121-30.
- 5) Pallis AG, et al. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2011;22(8):1922-6.
- 6) Hurria A, et al. Senior adult oncology, version 2.2014: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(1):82-126.
- 7) Nutting CM, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2011;12(2):127-36.
- 8) Hu X, et al. Is IMRT Superior or Inferior to 3DCRT in Radiotherapy for NSCLC? A Meta-Analysis. *PloS one.* 2016;11(4):e0151988.
- 9) Halperin EC. Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
- 10) Klopp AH, et al. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;36(24):2538-44.
- 11) Andratschke NH, et al. Stereotactic radiation therapy for liver metastases: factors affecting local control and survival. *Radiation oncology.* 2015;10:69.
- 12) Helou J, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Pulmonary Metastases: Histology, Dose, and Indication Matter. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2017;98(2):419-27.
- 13) Hong TS, et al. Phase II Study of Proton-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Importance of Tumor Genotype. *Journal of the National Cancer Institute.* 2017;109(9).
- 14) Makishima H, et al. Single fraction carbon ion radiotherapy for colorectal cancer liver metastasis: A dose escalation study. *Cancer science.* 2019;110(1):303-9.
- 15) Silver HJ, et al. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in

patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head & neck*. 2007;29(10):893-900.

- 16) de Castro G, Jr., et al. Supportive care in head and neck oncology. *Current opinion in oncology*. 2010;22(3):221-5.
- 17) Son Y, et al. Hippocampal dysfunctions caused by cranial irradiation: a review of the experimental evidence. *Brain Behav Immun*. 2015;45:287-96.
- 18) Gondi V, et al. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;97(3):370-6.
- 19) Gondi V, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;78(4):1244-52.

CQ5 プレフレイル高齢局所進行下部直腸がん患者の術前化学放射線療法による有害事象において注意すべき点は何か？

生じうる有害事象は非高齢患者と同様であるが、高齢患者では、その頻度・重症度が高まる可能性がある。特にプレフレイル高齢患者では、併存疾患と加齢に伴う身体機能・臓器機能・認知機能低下の増悪に伴い、要介護状態に移行するリスクが高まることに注意が必要である。

本稿では、切除可能局所進行下部直腸がんに対する欧米での標準治療で、わが国でも近年その使用が拡大している手術補助療法としての術前化学放射線療法において問題となる有害事象について述べる。

切除可能局所進行下部直腸がんに対する術前化学放射線療法により骨盤内再発の低減が示されている^{1,2)}。本治療中から治療後2～3週までに生じる急性期有害事象は、血液毒性として貧血、白血球・血小板減少、非血液毒性として、悪心、嘔吐、下痢、直腸炎、イレウス、皮膚炎、排尿障害、排便障害、口内炎、肝腎機能障害などが生じうる。晩期有害事象としては、術前（化学）放射線療法と手術の併用例において、G2以上の下痢を9.6%、吻合部狭窄を3.1%、手術を要する小腸合併症を1.4%、括約筋温存手術例で便失禁を9%に認めたとの報告³⁾や、術前化学放射線療法施行例においてG3-4の胃腸障害を2.3%、吻合部狭窄を1%、膀胱障害を0.5%に認めたとの報告⁴⁾がある。また、手術単独と術前放射線治療単独（25 Gy/5回）の比較では、術前照射併用群で手術単独群に比し、有意に肛門機能低下（便失禁、頻便）が生じたと報告されている⁵⁾。

高齢患者においても若年患者と同様の有害事象が生じうるが、若年患者に比し有害事象

の頻度、重症度が高くなるとの報告がある^{6, 7)}。François らによる術前化学放射線療法を受けた70歳以上の高齢患者と70歳未満の若年患者の比較では、高齢者でより術前化学放射線療法の中絶(4.2% vs. 1.4%, $p=0.03$)とG3-4の非血液毒性(21.1% vs. 13.6%, $p=0.03$)が多く、手術施行率が有意に低かった(95.8% vs. 99%, $p=0.008$)。また、永久人工肛門造設率は高齢者で有意に多かった(33.3% vs. 22.8%, $p=0.014$)⁶⁾。Tougeron らは、70歳以上の患者における術前化学放射線療法において、有害事象はG2以上を29%、G3以上を14%に認め下痢と皮膚炎が主な毒性で、治療の中絶を8%に認めたと報告した⁸⁾。Margalit らは、75歳以上の術前あるいは術後化学放射線療法を施行した患者の検討を行い、25%の患者で放射線治療の休止を要し、11%で入院が必要となり、33%で化学療法の用量低減、休止、中絶のいずれかを要し、逸脱なく治療を完遂したのは17%であったと報告した⁹⁾。

高齢患者では、有害事象の自覚が乏しいあるいは訴えが曖昧な場合があり、対応の遅れの要因となりうるため、有害事象の聴取には質問表の使用や家族への聴取などを考慮する。また、毒性への自己対応が難しい場合も多く、治療期間中の継続した毒性対応、家族の協力も重要である。有害事象に伴う経口摂取低下や下痢は、生理的臓器機能低下のため脱水、急性腎障害を急速に引き起こす可能性があり特に注意が必要である。また、高齢患者では複数の併存疾患(高血圧、胃十二指腸潰瘍、心疾患など)を有していることが本邦から報告されており¹⁰⁾、治療に伴う併存疾患の増悪、併存疾患に対する内服薬剤とがん治療関連薬剤との相互作用や薬物有害事象が起こりやすいことに注意が必要である。さらに、高齢患者では、潜在的に身体機能・臓器機能・認知機能低下を有している。治療の有害事象に伴いそれらが続発的に増悪することで、要介護状態に移行するリスクが高まる。高齢者機能評価を行い、生じうる有害事象を見積もり、必要に応じて、多職種チーム(薬剤師、栄養士、理学療法士、ソーシャルワーカー、ケアマネージャー、在宅医など)の介入を考慮することが推奨される。

参考文献

- 1) Bosset JF, et al. Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620e7.
- 2) Gerard JP, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620e5.
- 3) Bosset JF, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114-23.
- 4) Sauer R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17).
- 5) Peeters KC, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients-a Dutch

- colorectal cancer group study. J Clin Oncol 2005;23:6199-6206.
- 6) François E, et al. Results in the elderly with locally advanced rectal cancer from the ACCOR12/PRODIGE 2 phase III trial: tolerance and efficacy. Radiother Oncol. 2014 Jan;110(1):144-9.
 - 7) Shahir MA, et al. Elderly patients with rectal cancer have a higher risk of treatment-related complications and a poorer prognosis than younger patients: a population-based study. Eur J Cancer. 2006 Nov;42(17):3015-21
 - 8) Tougeron D, et al. Safety and outcome of chemoradiotherapy in elderly patients with rectal cancer: Results from two French tertiary centres. Dig Liver Dis. 2012;44(4):350-4.
 - 9) Margalit DN, et al. Tolerability of combined modality therapy for rectal cancer in elderly patients aged 75 years and older. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(5):735-41.
 - 10) Mitsutake S, et al. Patterns of Co-Occurrence of Chronic Disease Among Older Adults in Tokyo, Japan. Prev Chronic Dis. 2019 ;16:E11

CQ6 R0 切除可能なプレフレイル高齢局所進行下部直腸がん患者に対して術前(化学)放射線療法は推奨されるか？

プレフレイルな高齢大腸がん患者において、若年者と比べ、術後合併症が重篤化しやすいため、全ての R0 切除可能な局所進行下部直腸がん患者に対して、術前(化学)放射線療法は推奨しない。しかし、耐術能を有する局所再発リスクの高い局所進行下部直腸がん患者に対しては、術前化学放射線療法と比し、術前放射線治療単独（25 Gy/5 回）を推奨する。本邦では、術前化学放射線療法と比し術前放射線治療単独の経験は乏しいが、術前化学放射線療法による G3-4 の有害事象の増加が懸念されるためである。プレフレイルな高齢局所進行下部直腸がん患者において、予後や側方郭清の有無など術式も考慮し、慎重に術前照射自体の適応や照射スケジュールを決定する必要がある。

切除可能な局所進行下部直腸がんに対する臨床試験において、直腸間膜切除術（TME；total mesorectal excision）単独と比し、術前（化学）放射線治療を加えることによる全生存率の延長は認めなかったが、骨盤内再発率の低減が示された¹⁻⁴⁾。これらの臨床試験の適格条件の年齢上限は 75-80 歳に設定されているが、年齢により、その適応を制限することの科学的な根拠は示されていない。そのため、高齢者直腸がんの術前化学放射線療法における適応の前提条件は、耐術能を有する（と判断された）ことであると仮定する。耐術能がある場合、切除可能な局所進行下部直腸がんに対して、術前の放射

線治療が考慮され、フッ化ピリミジン系薬剤を併用した 45-50.4 Gy/25-28 回の化学放射線療法^{1,2)}、または、25 Gy/5 回の放射線治療単独^{3,4)}が選択されるが、双方による骨盤内再発率の低減は同程度である。しかし、上記レジメンの放射線治療単独では化学放射線療法に比し、総線量が低く化学療法を併用しないため、急性期有害事象は軽微であるが、腫瘍縮小効果は乏しいと考えられ、これらを考慮して、照射方法を選択すべきである⁵⁾。

ESMO (European Society for Medical Oncology) のガイドラインでは、高齢者には、放射線治療単独の選択肢を提示している⁶⁾。切除可能な直腸がん(主に cT3-4NXM0)を対象に、術前化学放射線療法(45 Gy/25 回+カペシタビン、または 50 Gy/25 回+カペシタビン+オキサリプラチン)を施行した ACCOR12/PRODIGE2 study において、70-80 歳(高齢者群)と 70 歳未満(若年者群)の 2 群に分けて解析され⁷⁾、放射線治療の休止は、高齢者群で 4.2%と有意に高く(若年者群: 1.4%, $p=0.03$)、術前化学放射線療法による G3-4 の有害事象は、若年者群 15.8%に対し、高齢者群では 25.6%と有意に高かった($p=0.01$)。手術は高齢者群の 95.8%に施行され、若年者群(99%)と比し有意に低かったが($p=0.008$)、手術を施行しなかった理由として、化学放射線療法の有害事象によるもの以外に、患者の拒否も含まれていた。他の報告では、75 歳以上のⅡ/Ⅲ期直腸がんに対して、術前化学放射線療法を施行した 56 症例中、51 症例(91%)が放射線治療を完遂し、52 症例(93%)に根治的切除が施行され、2 年全生存率が 87.3%と良好な成績を認めた⁸⁾。さらに、75 歳以上の局所進行下部直腸がんを対象として、術前化学放射線療法を施行した 85 症例のうち、29 症例(34.1%)に手術が行われず、うち 20 症例は手術拒否であった⁹⁾。高齢者では、根治切除が可能と医学的に考えられていても、手術を希望しないことがある。過去の報告において、高齢者に対する術前化学放射線療法に関する報告は様々であるが、これらはプレフレイルな高齢者のみを対象としたものではない。プレフレイルな高齢者の場合には、G3 以上の有害事象が遷延することや、それにより手術が不可能となる症例が増加する可能性に留意する必要がある。

ACCOR12/PRODIGE2 study では、高齢者群と若年者群で、術後合併症の発生頻度に有意差は認めなかったが、高齢者群で有意に、入院期間が延長した(術後 60 日、6 カ月の死亡率には 2 群間で有意差なかった)。一方、Dutch TME study と Dutch Comprehensive Cancer Centers South and West combined(術前放射線治療 25 Gy/5 回+ TME) では、年齢別の術後の死亡率や合併症に関する報告がなされた¹⁰⁾。75 歳を超えると、TME 後 30 日から 6 カ月の死亡率は上昇し、90 歳を超えると 40%程度にまで上昇した。さらに、術

後合併症の発生は若年者と比較して同程度であるのに対し、高齢者では高い死亡率を引き起こした。そのため高齢者では、がん治療としての TME の利益は、術後の高い死亡率により損なわれる可能性が示唆された。

米国の Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-registered database において、75 歳以上の局所進行直腸がんに対する 4 つの治療群(手術単独、放射線治療単独、術前放射線治療、術後放射線治療)別の原病生存が検討された¹¹⁾。術前放射線治療群で有意に原病生存は良好であり(5 年原病生存: 70.4% vs 手術単独 52.1%、放射線治療単独 27.7%、術後放射線治療 60.4%。 $p<0.001$)、手術施行可能な高齢者に対して、術前放射線治療を推奨しているが、各治療群における患者・腫瘍背景が均一ではないことに留意する必要がある。2019 年版大腸癌治療ガイドライン¹²⁾において、局所再発リスクが高い直腸がんに対して、術前放射線治療を行うことを弱く推奨しており、2016 年版の弱く行わないことを推奨するから変更された。しかし、近年、世界的にも術前放射線治療の適応はより局所再発の高い症例に狭まっており、わが国ではその適応は施設により大きく異なるが、術前化学放射線療法により縮小を図り、R0 切除を指向する症例を適応とすることが多い。さらに術前 CRT が側方転移リンパ節に由来する局所再発を抑制することも明らかになっており¹³⁾、各症例の側方リンパ節転移リスク、骨盤全域の局所再発リスク、側方郭清の合併症リスク¹⁴⁾、患者の身体的リスクを総合的に判断し放射線治療や手術時の郭清強度を決定することが望ましい。

術後の局所再発が懸念される下部直腸がんにおいて、術前放射線治療後に、肛門を温存する術式を選択した場合に、便失禁や頻便などにより患者の生活の質を下げる可能性が高いため、術式に関しては十分な検討が必要となる。プレフレイルな高齢者における、術前放射線治療の有効性や毒性に関する報告は乏しいが、有害事象に対する配慮が重要となる。切除可能と判断され、術前放射線治療を考慮する場合には、有害事象やそれによる全身状態への影響を考慮して、術前放射線治療単独が推奨される。さらに、消化管への線量低減を目指した、腹臥位での照射や、強度変調放射線治療などは積極的に導入すべきである。

わが国においては、多施設共同第Ⅱ相試験で、cT1N0 または T2N0 の直腸がんに対する局所切除術後の化学放射線療法の有効性に関して検討された¹⁵⁾。cT1N0 における 5 年無局所再発割合は 98%と良好だった(cT2N0 は 4 症例のみで解析なし)。他にも、複数の臨床試験の結果が報告されており、現在、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group)において、下部直腸がん(pT1)の局所切除後に対するカペシタビン併用放射線治療の有効性を検証する試験が行われている。しかし、この試験の対象年齢は 25-75 歳であり、高齢者の早期直腸がんに対してこの治療法を選択肢とすべきかどうか

についても、慎重に判断されるべきである。

一方で耐術能を有する局所進行下部直腸がん症例において、術前化学放射線療法により病理学的完全奏効を15%程度に認めている^{1, 5, 7)}。臨床的完全奏効を認めた場合に、局所の再増大がない限り手術を回避する治療方針（watch & wait）を選択した症例の成績が報告されており、75%を超える症例で局所の再増大は認めず、85%を超える5年全生存率が示された^{16, 17)}。75歳以上の局所進行下部直腸がん患者に対して化学放射線療法を施行し、臨床的完全奏効を認めた症例を対象としたwatch & waitの治療成績を評価した報告においても、3年の局所無再増大率は88%、3年全生存率は97%であった¹⁸⁾。そのため、この治療方針は手術を回避できる可能性があることからプレフレイルな高齢者においては選択肢になるかもしれない。しかし、臨床的完全奏効となる割合は高くなく、さらに、これまでのwatch and waitの報告はあくまで術前化学放射線療法後に臨床的完全奏効が得られた症例のうち、watch and waitを選択した症例の成績であって手術症例との比較試験の結果ではない。現時点では、臨床的完全奏効が得られた場合でも手術を行うことが原則であるため、watch and waitは臨床試験として行われることが望ましい。以上のことから、高齢者では術前化学放射線療法による有害事象や患者の希望により手術を行わない比率が上昇する傾向があるが⁹⁾、watch and waitを意図した化学放射線療法は望ましくない。

近年、局所下部直腸がんに対して高線量を投与する根治的（化学）放射線治療が検討されているが、外照射と小線源治療を併用する高線量スケジュールにおいて、消化管の有害事象が増加する可能性が指摘されているため¹⁹⁾、50 Gyを超える高線量の投与に関しては、その適応や照射範囲を熟考することが望ましい。耐術能がない場合、（化学）放射線治療のみで根治し得る可能性は少ないが、腫瘍縮小や症状緩和を目的とした照射の適応はある。緩和照射の前提条件は、照射中の体位保持が可能で、週日の照射が施行可能であることが挙げられる。

該当症例の例：Appendix 1. 参照

参考文献

- 1) Gérard JP, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers; results of FFCD 9203. J Clin Oncol 2006;24:4620-4625.
- 2) Bosset JF, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Eng J Med 2006;355:1114-1123.

- 3) Folkesson J, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol 2005;23:5644-5650.
- 4) Kapiteijn E, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Eng J Med 2001;345:638-646.
- 5) Bujko K, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. Ann Oncol. 2016;27(5):834-842.
- 6) Glynne-Jones R, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28:22-40.
- 7) Francois E, et al. Results in the elderly with locally advanced rectal cancer from the ACCOR12/PRODIGE 2 phase II trial: Tolerance and efficacy. Radiother Oncol. 2014;110(1):144-149.
- 8) Guimas V, et al. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer in patients aged 75 years and older: acute toxicity, compliance with treatment, and early results. Drugs Aging. 2016;33(6):419-425.
- 9) Margalit DN, et al. Tolerability of combined modality therapy for rectal cancer in elderly patients aged 75 years and older. Int J Radiat Oncol Bio Phys. 2011;81(1):e735-741.
- 10) Rutten HJ, et al. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. Lancet Oncol 2008;9:494-501.
- 11) Wan JF, et al. Implications for determining the optimal treatment for locally advanced rectal cancer in elderly patients aged 75 years and older. Oncotarget. 2015;6(30):41056-41062.
- 12) 大腸癌研究会編, 大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版, 金原出版株式会社
- 13) Ogura A, et al. Neoadjuvant (chemo)radiotherapy with total mesorectal excision only is not sufficient to prevent lateral local recurrence in enlarged nodes: results of the multicenter lateral node study of patients with low cT3/4 rectal cancer. J Clin Oncol. 2019;37(1):33-43.
- 14) Fujita S, et al. Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group: Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicenter, randomized controlled, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2012;13:616-621.

- 15) Sasaki T, et al. Postoperative chemoradiotherapy after local resection for high-risk T1 to T2 low rectal cancer: results of a single-arm, multi-institutional, phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2017;60:914-921.
- 16) Simpson G, et al. Long-term outcomes of real world ‘watch and wait’ data for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Colorectal Dis.* 2020 Jun 3. Doi: 10.1111/codi.15177. Online ahead of print.
- 17) van der Valk MJM, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018 391;2537-2545.
- 18) Haak HE, et al. Is watch and wait a safe and effective way to treat rectal cancer in older patients? *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(3):358-362.
- 19) Rijkmans EC, et al. Evaluation of clinical and endoscopic toxicity after external beam radiotherapy and endorectal brachytherapy in elderly patients with rectal cancer treated in the HERBERT study. *Radiother Oncol* 2018;126:417-423.

CQ7 遠隔転移のない切除不能なプレフレイル高齢局所進行再発直腸がん患者に対する化学放射線療法は推奨されるか

腫瘍縮小により R0 切除可能になると期待される腫瘍に関しては、切除を指向した術前化学放射線療法が検討されるが、放射線性腸炎を含む G3 以上の有害事象に十分留意する必要がある。腫瘍縮小により R0 切除が可能になると期待されるが耐術能のない症例や、縮小しても切除不能な症例においては、安全に高線量を投与できる腫瘍に対しては、局所制御目的の放射線治療も考慮される。

腫瘍縮小により R0 切除可能になると期待される腫瘍に関しては、切除を指向した術前化学放射線治療が推奨されているが、CQ6 と同様に、年齢により、その適応を制限することの科学的な根拠は示されておらず、適応の前提条件は、耐術能を有する（と判断される）ことと仮定する。腫瘍縮小効果をより期待する場合、放射線治療単独と比し、化学放射線療法が優先される。T4 や再発を含む切除不能な直腸がんにおける第Ⅲ相試験では、放射線治療単独群（50 Gy）と化学放射線療法群（5FU+ロイコボリン、50 Gy）の比較において、化学放射線療法群で完全切除率や 5 年骨盤内制御率が有意に優れていた

¹⁾。しかし、耐術能を有するが、化学療法の使用が困難な場合には、放射線治療単独が検討される。放射線治療単独（25 Gy/5 回）から手術までの待機期間を長期（8 週程度）とすることで、腫瘍縮小効果が得られたとの報告があり期待されるが²⁾、これらの対象の多くは切除可能な直腸がんであることに留意する必要がある。

腫瘍縮小により R0 切除が可能になると期待されるが耐術能のない症例や、縮小しても切除不能な症例においては、根治的（化学）放射線治療が望まれる。炭素イオン線を用いた重粒子線治療において、消化管と再発巣に 5mm 以上の距離がある骨盤内再発症例を対象として、73.6 Gy (RBE)/16 回の線量投与にて 5 年局所制御率が 88%であったとの報告がある⁴⁾。高線量が照射できる部位の再発であれば、年齢に関係なく高線量投与の照射を考慮すべきである。しかし、骨盤内再発の場合、手術の影響で低酸素の状態であることや、耐容線量が 50 Gy 程度しかない小腸が再発巣に癒着、近接しており、有害事象の観点から、高線量が投与しにくい環境がある。そのため、化学放射線療法が優先的に考慮されるが、50-60 Gy 程度の化学放射線療法では、高い局所制御率は見込めない³⁾。高線量を投与するために、消化管と腫瘍の間にスペーサーを挿入することで距離を取る手術⁵⁾や、晩期有害事象である消化管（特に大腸）出血を重症化しないための予防的な人工肛門造設術が図られることがあるが、これらの手術が安全に行えるかについても十分に検討する必要がある。耐術能がない場合や、高線量が投与できず、緩和照射の意味合いが強い場合であったとしても、全身状態などを考慮して、可能であれば、45 Gy 以上の線量投与により、疼痛や出血などの腫瘍関連の症状を 50-90%程度改善することが示されている^{3, 6)}。

該当症例の例：Appendix 2. 参照

参考文献

- 1) Braendengen M, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:3687-3694.
- 2) Qiaoli W, et al. Preoperative short-course radiotherapy (5×5 Gy) with delayed surgery versus preoperative long-course radiotherapy for locally resectable rectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2019;34:2171-2183.
- 3) Wong S, et al. Treatment of locally recurrent rectal carcinoma-results and prognostic factors. Int J Radit Oncol Biol Phys 1998;40:427-435.

- 4) Yamada S, et al. Carbon-ion radiation therapy for pelvic recurrence of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:93-101.
- 5) Yamada M, et al. In silico comparison of the dosimetric impacts of a greater omentum spacer for abdominal and pelvic tumors in carbon-ion, proton and photon radiotherapy. *Radiat Oncol* 2019;14:207.
- 6) Lingareddy V, et al. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:785-790.

CQ8 プレフレイル高齢大腸がん患者の術後骨盤内再発における緩和的放射線治療の適応は何か？

非高齢患者と同様、QOL低下をきたす疼痛、出血、腫瘍の圧排などによる症状がある場合に適応となり、年齢が治療適応の除外因子となることは少ない。プレフレイル高齢患者では、患者の身体機能・臓器機能・認知機能などを考慮し、短期の照射スケジュールも選択肢となる。

大腸がん術後骨盤内再発には局所吻合部再発と骨盤内転移再発があり、疼痛、出血、腫瘍の圧排による便通障害など Quality of life (QOL) 低下の要因となる症状を呈する。緩和的放射線治療は、これらの症状を緩和し、局所進行を遅らせる目的で使用される。大腸がんの有症状骨盤内再発病巣に対する放射線治療による症状緩和率は75-85%と報告され¹⁻³⁾、Cameron らによるシステマチックレビューにおいて症状毎の緩和率は疼痛78%、出血・浸出液81%、マスメフェクト71%、その他72%との結果²⁾であった。放射線治療では、再発腫瘍を標的体積とする。確立した線量分割はないが、1回1.8～2.0 Gy、総線量45～50 Gyが一般的である⁴⁾。多施設前向き試験にて30-39 Gy/10-13分割の照射で安全に良好な症状緩和が得られたとの報告がある³⁾。局所進行直腸がん術前照射として使用される25 Gy/5回や20 Gy/5回も候補となりうる。BED $\geq$ 40 Gy₁₀と化学療法併用が症状コントロールの有意因子であったとの報告がある⁵⁾。

既照射例においては、再発腫瘍に隣接する周囲正常臓器の累積線量を正確に把握したうえで、照射による患者の利益が上回ると放射線治療医が判断した場合において考慮される場合がある。Susco らは、照射線量中央値30 Gy (18-36 Gy)の再照射による症状緩和率は78%で、G3-4急性毒性を6%、晩期毒性(尿閉、小腸閉塞、腸管皮膚瘻)を21%に認めたと報告した⁶⁾。Chung らは、局所再発直腸がんへの再照射は治療選択肢となりうるが、高率に重度の晩期毒性を生じたことから、再照射の適応は腫瘍サイズと再発部位に応じて適切に選択する必要があると報告した⁷⁾。

高齢大腸がん患者に特化した術後骨盤内再発への緩和照射の報告はほとんどない。緩和照射では症状緩和を主目的とし、可能な限り小さな照射野で治療を行うため患者の負担は少ないことから、年齢が治療適応の除外因子となることは少ない。しかし、治療に伴う有害事象は若年患者と比較して高頻度、かつ高重症度となる可能性もあることから、患者因子、生命予後、想定される治療効果と有害事象、治療後の QOL など諸因子を考慮し、患者、キーパーソンへの十分なインフォームド・コンセントのもとに治療適応を決定する必要がある。高齢患者の場合、患者の身体機能・臓器機能・認知機能低下を考慮し、短期スケジュールが選択されることも多い。

該当症例の例：Appendix 3. 参照

参考文献

- 1) Bae SH, et al. Palliative radiotherapy in patients with a symptomatic pelvic mass of metastatic colorectal cancer. *Radiat Oncol*. 2011;6:52.
- 2) Cameron MG, et al. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable rectal cancer - a systematic review. *Acta Oncol*. 2014;53:164-73.
- 3) Cameron MG, et al. Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic rectal cancer - a prospective multicenter study. *Acta Oncol*. 2016;55:1400-1407.
- 4) Wong R, et al. In search of a dose-response relationship with radiotherapy in the management of recurrent rectal carcinoma in the pelvis: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 ;40:437-46.
- 5) Bae SH, et al. Palliative radiotherapy in patients with a symptomatic pelvic mass of metastatic colorectal cancer. *Radiat Oncol*. 2011;6(1):52.
- 6) Susko M, et al. The Use of Re-irradiation in Locally Recurrent、 Non-metastatic Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3609-15.
- 7) Chung SY, et al. Treatment Outcomes of Re-irradiation in Locoregionally Recurrent Rectal Cancer and Clinical Significance of Proper Patient Selection. *Front Oncol*. 2019;9:529.

CQ9 プレフレイル高齢大腸がん患者の肝転移における放射線治療の適応は何か？

病変制御目的、症状緩和目的のいずれにおいても高齢者大腸がん肝転移に対する放射線治療は若年者同様の適応があると考ええる。

大腸がん肝転移に対するエックス線治療の報告のシステマティックレビューでは 2 年全生存率で 57%、2 年局所制御率 59%と報告されている¹⁾。これについては線量増加で改善が報告されており、生物学的効果線量(biologically effective dose; BED) ($\alpha/\beta=10$) 100 Gy 以上で、2 年局所制御率が 70~90%に改善することが報告されている²⁻⁴⁾。全生存、局所制御のいずれにおいても、腫瘍径と組織型がリスク因子として挙げられている。また、有害事象については、消化管、肝臓に関連した G3-4 の有害事象は 0~10%と報告されており、忍容内と考えられる。

粒子線治療（陽子線治療・重粒子線治療）の報告については報告数、症例数ともにエックス線と比較して少ないものの、2 年全生存率 36%~80%、2 年局所制御率 70~80%と報告されている⁵⁻⁷⁾。腫瘍径は局所制御率のリスク因子とならず、有害事象についても G3 が 0~7%、G4 以上は 0%と報告されており、エックス線と比較して良好な線量分布を反映したものと考えられる。なお、本邦における転移性肝腫瘍に対する粒子線治療は先進医療として行われている。

これらの結果は手術の成績を明確に超えるものではなく手術可能症例に対して、放射線治療を第一選択として行うことは推奨されない。しかしながら、上述の成績は手術不能例を含む成績であり、手術拒否例に対して考慮してもよいと考えられる。また、高齢者に限った臨床試験の報告は乏しいが、各種の予後予測指標を活用することは治療のリスク対効果を考える上では重要である。

大腸がん肝転移に対する放射線治療の適応として、治療効果の観点からは腫瘍径と処方線量、再発までの期間が因子として挙げられている²⁻⁴⁾。有害事象の観点からも肝腫瘍に対する放射線治療の問題点は正常肝線量と、隣接する消化管線量であり、これらは病変の部位と大きさ、処方線量、位置精度で定義される。

腫瘍径については大きくなればなるほど計画の立案が難しくなり、わが国での体幹部定位放射線治療の保険適用は 5cm までとされている。処方線量については前述の通り D95%処方 BED ($\alpha/\beta=10$) 100Gy (5 回分割では総線量 50Gy がこれに相当する)以上で局所制御率の改善が報告されている。正常組織線量の許容内に保ちながら、処方線量を維持できることが適応の要件となると考えられる。なお、再発までの期間については予後の予測には役立つが、切除不能であれば、期間そのものは適応上の問題にはならないと考えられる。

また、これら腫瘍制御の視点に加え、高齢者であることに対する配慮が必要となる。体幹部定位放射線治療では治療時間は長くなり、呼吸同期照射ではさらに延長する。治療

寝台は狭く、硬いことが多く、寝台上での患者自身の動きは重大な事故につながる可能性があり、対処が必要である。全身状態の悪化、認知機能の低下に伴って、治療寝台上で治療時間中の静止が保てない状態では安全、効果的な治療は困難となり、これが適応の基準となると考えられる。

高齢者は同じ暦年齢であっても全身状態の個人差が大きく、個々の症例において、治療の意義とともに、安全性についてよく吟味する必要がある。特に固定精度を頼りに大線量を投与する高精度放射線治療においては、よくそのベネフィットだけでなく、個々の症例にあわせたリスク評価が大切となる。

該当症例の例：Appendix 4. 参照

参考文献

- 1) Petrelli F et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2018;129(3):427-34.
- 2) Kok END, et al. High versus low dose Stereotactic Body Radiation Therapy for hepatic metastases. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020;20:45-50.
- 3) Andratschke N, et al. The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases. *BMC cancer*. 2018;18(1):283.
- 4) Chang DT, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer*. 2011;117(17):4060-9.
- 5) Makishima H, et al. Single fraction carbon ion radiotherapy for colorectal cancer liver metastasis: A dose escalation study. *Cancer science*. 2019;110(1):303-9.
- 6) Hong TS, et al. Phase II Study of Proton-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Importance of Tumor Genotype. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(9).
- 7) Fukumitsu N, et al. Proton beam therapy for metastatic liver tumors. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2015;117(2):322-7.

CQ10 プレフレイル高齢大腸がん患者の肺転移における放射線治療の適応は何か？

病変制御目的、症状緩和目的のいずれにおいても高齢者大腸がん肺転移に対する放射線治療は若年者同様の適応があると考ええる。

大腸がん肺転移における標準治療は切除である。しかし、高齢者では耐術能の問題から切除不能とされる場合があり、その場合は放射線治療が選択肢にあげられる。照射の方法としては定位放射線治療もしくは粒子線治療が選択され、いずれも原発巣が制御された1-3個の肺転移に適応とされている^{1,2)}。近年では前向き試験でも少数個の転移（オリゴメタスタシス）であれば局所治療を行うことによる予後の改善が示されている³⁾。定位放射線治療では定まった線量分割はないが、D95%処方（ターゲットの体積の95%がカバーされる線量処方）における生物学的効果線量(biologically effective dose; BED) ($\alpha/\beta=10$) 100 Gy以上で局所制御率の改善が報告されており⁴⁾、50 Gy/5回などそれに相当する線量分割が選択される。粒子線治療においては本邦では統一治療方針として60 Gy/4回、64 Gy/8回、68.4 Gy/12回、72.6 Gy/22回（いずれもRBE）などの線量分割が選択されている²⁾。病変の局在が肺の末梢部であれば短期間（2週以内）での照射が可能である。大腸がんの肺転移の局所制御率は他原発巣由来の肺転移より不良であるとされているものの、概ね8割程度とする報告が多い^{5, 6)}。照射後の有害事象として放射線肺臓炎、肋骨骨折や胸壁痛などがあげられる。ただし、転移性腫瘍については重篤な放射線肺臓炎は出にくいとされており、高齢者であるからという理由で実施困難であるということはない。しかしながら、肺がんでの報告ではあるが、気管支や縦隔に隣接する病変に高線量を短期で照射した場合は稀に気管支の狭窄や喀血など重篤な有害事象の発生が報告されている⁷⁾ことから、転移病変の部位によっては治療適応の決定を慎重に行う必要がある。

また、大腸がんの肺転移により胸部症状をきたすことは多くはないが、転移の部位によっては正常組織への腫瘍圧迫・浸潤による疼痛や出血、呼吸器症状などをきたす可能性がある。その場合、症状の緊急性にもよるが緩和的な放射線治療も選択肢にあげられる。文献的には大腸がんに特化したものはなく、多くが肺がんのものではあるものの、咳嗽や出血、疼痛、呼吸困難感などについては症状改善が期待され⁸⁾、大腸がん肺転移においても緩和照射の施行が検討されうる。一般的に用いられる線量分割（8 Gy/1回、20 Gy/5回、30 Gy/10回）で行えば、問題となるような有害事象はほぼ起こらないと考えられ、緩和照射の適応については高齢者であっても、若年者同様の治療適応があると考ええる。

ただし、放射線治療実施の前提として安静臥床が可能なことは必須であり、また局所制御を目指した定位放射線治療や粒子線治療については呼吸同期、呼吸抑制など患者側の協力が不可欠である。認知機能の低下などにより医療者の指示が理解できない、指示に

従えない患者について放射線治療の適応は困難と考えられる。

該当症例の例：Appendix 5. 参照

参考文献

- 1) 体幹部定位放射線治療ガイドライン
<https://www.jastro.or.jp/customer/guideline/2016/10/SRT.pdf>
- 2) 先進医療として実施する粒子線治療（陽子線治療、重粒子線治療）の疾患別統一治療方針
https://www.jastro.or.jp/medicalpersonnel/particle_beam/2018/03/post-9.html
- 3) Palma DA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomized, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2051–58
- 4) Binkley MS, et al. Colorectal histology is associated with an increased risk of local failure in lung metastases treated with stereotactic ablative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:1044-1052
- 5) Takeda A, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiother and Oncol* 2011;101:255–259
- 6) Sulaiman NS, et al. Particle beam radiation therapy using carbon ions and proton for oligometastatic lung tumors. *Radiat Oncol* 2014;9:183
- 7) Bezjak A, et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 trial. *J Clin Oncol* 2019;37:1316-1325
- 8) Reinfuss M, et al. Palliative thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of 1250 patients. Palliation of symptoms, tolerance and toxicity. *Lung Cancer* 2011;71:344–349

Appendix

症例提示

1. R0 切除可能なプレフレイル高齢局所進行下部直腸がんの一例

(CQ6 R0 切除可能なプレフレイル高齢局所進行下部直腸がん患者に対して術前(化学)放射線療法は推奨されるか?)

1) 78 歳、男性、直腸がん (Rb、cT3N2M0、腺癌)

下血を主訴に、近医受診。精査にて、AV4 cmに3型腫瘍を認め、CT、MRI 上、間膜内に4個以上の腫大したリンパ節を認め、原発巣やリンパ節ともにCRMは3mm以上確保されていた。

現症：PS2、身長 165 cm、体重 54 kg、BMI 19.2、血圧 145/90、脈拍 75/min、心電図 ST波異常なし。

血液検査所見：軽度貧血 (Hb10.0g/dl) 以外特記すべき異常なし

既往歴：高血圧、心筋梗塞(5年前にステント留置後)

生活歴：喫煙歴 20 本×50 年、5 年前に禁煙、飲酒歴なし

患者背景：独居。ADL は自立しているが、服薬管理や家事は困難

家事は、近くに住む娘が時折訪ね、行っている(キーパーソンは実子。家族の協力は良好)

100m の歩行が困難。肛門温存の希望なし

疾患に対する標準根治術式：腹会陰式直腸切断術(予想される出血量 500ml)

心筋梗塞の既往があったため、負荷心電図や心エコーを施行した。術後の補液管理を厳重にする必要はあるものの、手術可能であると判断された。

→IADL：2/5(買い物、移送の形式、自分の服薬管理で0点)

併存症：高血圧、心筋梗塞。服薬管理は、予め分けて準備されていれば内服可能。

認知機能：MMSE25/30 点、指示動作は可能。治療の同意は本人により取得可能。

有害事象：CARG(通常量/多剤：11 点、78%、通常量/単剤：9 点、66%、減量/多剤：9 点、66%、減量/単剤：7 点、51%)

P-POSSUM: Predicted mortality 4.5%、Predicted morbidity 62.7 %

(Physiological score: 20 pts、 Operative severity score: 17 pts)

POSSUM: Predicted mortality 15.2 %、 Predicted morbidity 62.7 %

(Physiological score: 20 pts、 Operative severity score: 17 pts)

CR(Colorectal) -POSSUM: Predicted mortality 14.8%

(Physiological score: 11 pts、 Operative severity score: 12 pts)

化学放射線療法により、G3 以上の急性期有害事象は少なくとも 15-25%程度出現する可能性。放射線性腸炎による脱水等の可能性あり。

予後予測ツール：余命中央値 11.2 年（75 歳の場合）、7.9 年（80 歳の場合）

Suemoto index：10 年の死亡率 72%

Lee index：4 年の死亡率 44-45%

Schonberg index：5 年、7 年の死亡率 43%、75%

治療方針：25 Gy/5 回の術前放射線治療を施行。放射線治療後 1 週で、手術（APR（側方リンパ節郭清なし））を行った。術後病理では、pT3N2aM0 と診断された。術後補助化学療法は行わない方針とした。

理由：術前化学放射線療法は術前放射線治療と比較して、急性期の放射線性腸炎や骨髄抑制が強く出やすい傾向にある。心筋梗塞の既往もあり、重度の下痢による心血管イベントの発生のリスクもあることから、25 Gy/5 回の術前放射線治療を選択した。腫瘍が縮小しない場合でも、切除可能と判断された腫瘍である。照射後の肛門機能は悪くなることを説明したところ、肛門温存を希望しなかったため APR を選択し、放射線治療後 1 週間で手術を施行した。術後病理では、pT3N2aM0 だったため、高齢者においても、PS 良好で主要臓器機能が保たれていれば、術後補助化学療法が推奨されている^{1,2)}。本症例の場合、全身状態は PS 2 と良好ではなく、CARG スコアは減量/単剤でも 2 人中 1 人に G3 以上の有害事象が出現することが予想されるため術後補助化学療法は行わないとしたが、患者の希望が強く、この確率を許容するのであれば、投与を検討する。その場合、フッ化ピリミジン系薬剤へのオキサリプラチンの上乗せ効果は小さく、リスクベネフィットバランスを考慮しフッ化ピリミジン系薬剤単剤の減量を選択する。投与期間については、結腸がんと同様に推奨されている 6 ヶ月間としたが、我が国で行われた S-1 vs UFT の第Ⅲ相試験において 12 ヶ月間投与が採用されていたことから、その治療期間も許容される³⁾。

- 1) Sanoff HK, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2624-34.
- 2) McCleary NJ, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. J Clin Oncol. 2013 Jul 10;31(20):2600-6.
- 3) Oki E, et al. A randomized phase III trial comparing S-1 versus UFT as adjuvant chemotherapy for stage II/III rectal cancer (JFMC35-C1: ACTS-RC). Ann Oncol. 2016 Jul;27(7):1266-72.

2) 77 歳、男性、直腸がん (Rb、cT3N1M0、腺癌)、PS 2 (家族と同居。家族の協力は良好。ADL は自立)

下血を主訴に、近医受診。精査にて、AV3 cm に 2 型腫瘍を認め、CT、MRI 上、原発巣近傍の間膜内に 2 個の腫大したリンパ節を認め、原発巣やリンパ節ともに CRM は 5 mm 以上確保されていた。

現症 : PS2、身長 171 cm、体重 61 kg、BMI 21、血圧 138/92、脈拍 67/min、心電図 ST 波異常なし

血液学的所見 : Hb 11.4g/dl

既往歴 : COPD

生活歴 : 喫煙歴 40 本/日×50 年、飲酒歴焼酎 1 合/日

患者背景 : 家族と同居。ADL は自立しているが、家事は家族が行っている
100m の歩行が困難

高度な閉塞性障害のため、手術は困難と判断された

→IADL : 3/5 (買い物、移送の形式、自分の服薬管理で 0 点)

併存症 : COPD

認知機能 : MMSE 28/30 点、指示動作は可能。治療の同意は本人により取得可能

有害事象 : CARG (通常量/多剤 : 10 点、72%、通常量/単剤 : 8 点、59%、減量/多剤 : 8 点、59%、減量/単剤 6 点、44 %)

予後予測ツール : 余命中央値 11.2 年 (75 歳の場合)、7.9 年 (80 歳の場合)

Suemoto index : 10 年の死亡率 69%

Lee index : 4 年の死亡率 44-45%

Schonberg index : 5 年、7 年の死亡率 59%、83%

治療方針：カペシタビン併用の化学放射線療法（骨盤照射 50 Gy+原発巣・腫大リンパ節 6 Gy）を施行

理由：化学放射線療法は、放射線療法単独に比し骨髄抑制や消化器毒性などの有害事象が多いが、全身麻酔困難なため人工肛門造設や切除困難であること、予後予測ツールで、余命中央値が比較的長い可能性が示唆されることから、より腫瘍縮小効果の高い化学放射線療法を選択した。併用薬については、家族の協力は良好であることからコンプライアンスは保たれることが期待されるために経口薬のカペシタビンとした。肺の閉塞性障害があり、全身麻酔は施行不可能なため、人工肛門造設は困難と考えられた。そのため、肛門挙筋への線量投与による肛門機能低下や、直腸出血が最小限になるように、かつ腫瘍縮小効果を考慮して、総線量を 56 Gy と設定した。

2. 遠隔転移のない切除不能なプレフレイル高齢局所進行再発直腸がんの一例

（CQ7 遠隔転移のない切除不能なプレフレイル高齢局所進行再発直腸がん患者に対する化学放射線療法は推奨されるか）

1) 82 歳、女性、直腸がん術後再発（Ra、pT2N1M0、腺癌）。

下血を主訴に、受診。4 年前に直腸がんと診断され、LAR を施行。術後 1 年目の定期検査にて、吻合部再発および複数個のリンパ節再発を認めた。以後、化学療法を継続してきたが PD となったため、積極的な治療は終了となり経過を見ていた。最近、吻合部の再発腫瘍の増大に伴い腸管出血と疼痛が出現し増悪している。吻合部再発以外の病変は緩徐な増大を示しているものの現時点で QOL 低下の要因とはならないと判断されている。出血と疼痛に対する緩和的放射線治療の適応についてコンサルトがあった。

現症：PS1、身長 158 cm、体重 48 kg、BMI 20.5、血圧 140/80、脈拍 65/min

出血によるパッドの使用が必要となり、時に強い疼痛のため家事が困難となることがある。患者は治療の説明をよく理解し、家族ともに治療希望の意思を示している。

血液検査所見：特記すべき異常所見なし

既往歴：高脂血症

生活歴：喫煙歴なし・飲酒歴なし

患者背景：長女夫婦と同居。ADL は自立している。

治療方針：吻合部再発に局限した照射野で 39 Gy/13 分割の緩和的放射線治療施行。

理由：患者は 82 歳と高齢であるが、病識あり。緩和的放射線治療の意義と有害事象についての説明への理解も良好であった。本人・家族ともに治療希望の意思を示されている。吻合部再発への照射は出血の軽減、疼痛緩和に効果が期待でき、吻合部再発以外の病変は現時点で QOL 低下の要因とはならないと判断されているため、上記治療方針とした。

2) 79 歳、男性。直腸がん術後 (Ra、pT3N1M0、腺癌)。

術後 1 年目に骨盤内リンパ節再発を認め、化学療法を継続してきたが、PD となり積極的治療は終了している。現在は、多発リンパ節転移の増悪と骨盤腔内播種、多発肺・肝転移、癌性腹水を認め、ベストサポर्टティブケアを行っている。播種病変の 1 箇所が腸管浸潤をきたしており、早晚腸管閉塞が危惧されたため、同部への緩和的放射線治療のコンサルトがあった。

現症：PS2。身長 168 cm、体重 50 kg、BMI 17.7、血圧 137/74、脈拍 75/min.

診察時、播種病変による腸管出血、疼痛などの症状はなかった。癌性腹水によると思われる軽度の腹部の張りの訴えはあったが、現時点で摂食、排便に支障は認めない。家族によると最近、認知症の進行を認め、運動意欲の低下により 1 日の大半は臥床で過ごしているとのことであった。主治医から家族に対し余命 1～2 か月と説明されている。本人の病識は乏しく、認知症の進行によるものと考えられた。

血液検査所見：特記すべき異常所見なし

既往歴：心筋梗塞の既往

生活歴：喫煙歴 20 本×40 年 (60 歳時に禁煙)、飲酒歴：ビール 500ml/日

患者背景：妻、長男夫婦と同居

治療方針：放射線治療は施行せずベストサポर्टティブケア継続の方針

理由：画像的に腸管浸潤の所見はあるものの同部に起因する症状は乏しいこと、加齢と全身衰弱による QOL 低下がより大きな問題であること、全身転移に伴い余命 1～2 か月と判断されていることから現時点での照射の意義は乏しいと考えられることを説明した。ご家族の治療希望もなかったことから、放射線治療は施行せずベストサポर्टティブケア継続の方針となった。

3. 遠隔転移のない切除不能なプレフレイル高齢局所進行再発直腸がんの一例

(CQ8 プレフレイル高齢大腸がん患者の術後骨盤内再発における緩和的放射線治療の適応は何か?)

1) 74 歳、女性、直腸がん術後再発 (Ra、pT3N0M0、腺癌)

下血を主訴に、受診。3 年前に直腸がんと診断され、LAR を施行。術後の定期検査にて、吻合部再発を認めた。全身精査の結果、リンパ節転移や遠隔転移を認めなかった。吻合部の再発は肛門挙筋に浸潤していた。

現症：PS2、身長 156 cm、体重 51 kg、BMI21、血圧 152/101、脈拍 67/min、ST 波異常なし

血液検査所見：特記すべき異常所見なし

既往歴：慢性関節リウマチ、高血圧、糖尿病 (いずれも、内服にて病状はコントロールされているが、慢性関節リウマチによる関節の変形があり、PS2)

生活歴：喫煙歴・飲酒歴ともになし

患者背景：独居。ADL は自立しているが、1 人での通院は困難。家族の支援はなし

100m の歩行が困難 (関節の変形により)

疾患に対する根治術式：腹会陰式直腸切断術 (予想される出血量 600ml)

併存疾患の活動性は、現時点では乏しく、耐術能を有すると判断された

→IADL：7/8 (買い物で 0 点)

併存症：慢性関節リウマチ、高血圧、糖尿病、

認知機能：MMSE28/30

有害事象：CARG (通常量/多剤：10 点、72%、通常量/単剤：8 点、59%、減量/多剤：8 点、59%、減量/単剤：6 点、44%)

P-POSSUM: Predicted mortality 3.3%、Predicted morbidity 55.0%
(Physiological score: 18 pts、Operative severity score: 17 pts)

POSSUM: Predicted mortality 12.1 %、Predicted morbidity 55.0 %
(Physiological score: 18 pts、Operative severity score: 17 pts)

CR (Colorectal) -POSSUM: Predicted mortality 8.3%

(Physiological score: 10 pts、Operative severity score: 11 pts)

予後予測ツール：余命中央値 16.1 年 (75 歳の場合)

Suemoto index : 10 年の死亡率 48%

Lee index : 4 年の死亡率 15-20%

Schonberg index : 5 年、10 年の死亡率 17-20%、37-44%

治療方針：入院にて、術前化学放射線療法（カペシタビン+50 Gy）を施行。放射線治療終了後、8-10 週程度の間隔をおき、画像の評価にて根治切除可能と判断した後に、手術（APR）を施行した。

理由：根治切除が最も治療効果が高いと考えられ、R0 切除を指向した。腫瘍縮小効果が最も高いと考えられる術前化学放射線療法を選択し、放射線治療後の手術までの間隔を 8-10 週程度とした。社会的支援は得られにくい、認知機能は保持されており、入院にて施行する術前化学放射線療法を選択した。

2) 83 歳、男性、直腸がん術後再発（Rb、pT2N1M0、腺癌）

肛門痛を主訴に、受診。7 年前に直腸がんを診断され、APR 施行した。経過観察は終了となっていたが、排尿時違和感や会陰部痛を自覚し、徐々に増悪したため、受診した。CT や MRI では、前立腺左側に、前立腺や内閉鎖筋に浸潤する再発巣を認め、再発巣周囲に近接する小腸は存在しなかった。全身精査の結果、リンパ節転移や遠隔転移は認めなかった。根治切除は困難と考えられた

現症：PS1、身長 170 cm、体重 75 kg、BMI26、血圧 132/87、脈拍 78/min

血液学的所見：Hb10.4g/dl、Cre1.2（CCr40ml/min）

既往歴：糖尿病（内服薬にてコントロール良好）

生活歴：喫煙歴 10 本×25 年（20 年前に禁煙）、飲酒歴：1 缶/日（ビール 350ml）

患者背景：夫婦 2 人暮らし。軽度の認知機能の低下はあるが、指示動作は可能。妻は 75 歳であり、認知機能も保たれ、患者の病歴や治療に関する理解は良好

→IADL：3/5（自分の服薬管理、買い物で 0 点）

併存症：糖尿病（予め分けて準備されて入れば内服可能）

認知機能：MMSE22/30 点。指示動作は可能。治療の同意は本人より取得可能であるが、治療の細かな説明は忘れてしまう

有害事象：CARG(通常量/多剤：14点、90%、通常量/単剤：12点、82%、減量/多剤：12点、82%、減量/単剤：10点、72%)

予後予測ツール：余命中央値 7.9 年(80 歳の場合)、5.3 年(85 歳の場合)

Suemoto index：10 年の死亡率 79%

Lee index：4 年の死亡率 59%

Schonberg index：5 年、10 年の死亡率 59%、83%

治療方針：再発巣に高線量を投与できる重粒子線治療。週 4 回の照射にて、73.6 Gy/16 回(生物学的効果費；RBE)。(但し、300 万円余の先進医療の医療費を負担できる経済的余裕がある場合)

理由：化学療法のための入院による認知機能の悪化や、服薬管理の困難さの可能性があり、化学療法の投与は困難であると考えた。軽度の認知機能低下はあるものの、照射中の体位保持は可能であるため、通院による放射線治療単独での高線量投与が望ましいと考えた。第Ⅱ相試験による有効性が報告された重粒子線治療を選択した。(経済的に困難、あるいは重粒子線治療施設への通院や入院が困難な場合はエクス線による根治放射線療法を選択する)

4. プレフレイル高齢大腸がん患者の肝転移の一例

(CQ9 プレフレイル高齢大腸がん患者の肝転移における放射線治療の適応は何か?)

1) 70 代、男性、S 上結腸がん(cT3N1aM1a)

腹部膨満を主訴に近医受診。エコー上、肝内に SOL を指摘され精査。結果、S 状結腸に腫瘍を認め、生検で管状腺癌の診断。CT、MR、PET 上、cT3N1a と判断され、肝内 SOL は肝転移(肝 S8 ドーム下 3cm)と考えられた。原発巣の切除ののち、術後化学療法に引き続いて 2 期的に肝切除の方針で、まずは S 状結腸切除術、D3 郭清が行われた。術後病理でも pT3N1a と診断されたが、術後の回復悪く、PS は 2 に低下、500m の歩行にも支障をきたすほどになった。

現症：PS1、身長 170cm、体重 60kg、血圧 135/85、脈拍 65/min、心電図 明らかな異常所見なし。

血液検査所見：軽度貧血(Hb 11.0g/dl)以外特記事項無し。

既往歴：高血圧(内服コントロール下)

生活歴：喫煙無し、飲酒 日本酒 4 合/week

患者背景：独居、ADL は自立。300m 離れたスーパーには毎日徒歩で買い物に出られるが、

遠出は難しい。

予後予測：平均余命 11.2 年

CR-POSSUM: predicted mortality 3.5%

Suemoto index: 10 年の死亡率 66%

Lee index: 4 年の死亡率 9-15%

Schonberg index: 5 年の死亡率 17-27%

→治療方針

肝転移巣に対して 48 Gy/4 回の体幹部定位放射線治療を行う方針となった。

理由：すでに原発巣が切除され、現存する病巣は肝転移巣のみであり、かつ単発である。肝転移巣に対する局所治療は予後を延長すると考えられるが、肝切除に耐える耐術能がないと判断されている。このため、手術に代えて、体幹部定位放射線治療が選択された。

2) 上記と同一症例だが、肝転移巣は 6cm 大。

→治療方針

先進医療として重粒子線治療 58 Gy (RBE) /1 回が施行された。

理由：体幹部定位放射線治療の保険適応は 5cm までとなっている。現実的にも 6cm 大の肝内病巣のエックス線による治療は困難を極め、多くの場合現実的ではない。一方で、重粒子線治療などの粒子線治療では、その物理学的特性から、大きな腫瘍でも安全に治療可能であり、今回選択された。

3) 80 代後半、女性、横行結腸がん術後 (pT2N1aM0) 術後化学療法なし

偶発的に発見された肝転移。CT、MR、PET 上、病変は肝内 1 箇所 S4 20mm と考えられた。手術には耐えないと判断され定位放射線治療の方針となった。十分な時間をかけて治療の説明を行い、リハーサルも行ったが、治療寝台上で安静が保てない。

現症：PS2、身長 150cm、体重 40kg、血圧 115/70、脈拍 65/min、心電図 明らかな異常所見なし。

血液検査所見：特記事項無し。

既往歴：高血圧（内服コントロール下）

生活歴：喫煙なし、飲酒なし

患者背景：家族と同居。難聴があり、込み入った会話は困難である。

→IADL：3/8 (外出、食事、家事、洗濯、服薬管理にいずれも介助が必要)

認知機能：MMSE 15/30 点

予後予測：平均余命 5.7-8.4 年

Suemoto index: 10 年の死亡率 100%

Lee index: 4 年の死亡率 63%

Schonberg index: 5 年の死亡率 47-52%

→治療方針

積極治療は行わない方針となった。

理由：高精度放射線治療は潜在的に発生しうる高度な有害事象を、位置精度と線量分布の改善によって克服した治療であり、患者の協力は必須条件である。加えて、高精度放射線治療では治療時間が長くなりがちであり、狭い治療寝台上で医療者の指示に従えない場合には安全上のリスクが増大する。このため、患者の不安を取り除き、理解を進めてもらうために十分なコミュニケーションが重要であるが、本症例ではこれを達成できなかった。

5. プレフレイル高齢大腸がん患者の肺転移の一例

(CQ10 プレフレイル高齢大腸がん患者の肺転移における放射線治療の適応は何か?)

1) 80 歳、男性、直腸がん術後、肺転移切除後再発 (Ra、pT3N1M1、腺癌)、PS 1 (認知機能は年齢相応、坂道・階段では息切れあり) 喫煙歴：40 本×48 年 (現在禁煙) 肺気腫あり

4 年前に単発肺転移がある状況で診断され、術前化学療法後に原発巣切除、左肺転移巣の切除が行われた。さらに翌年には 1 箇所、翌々年には 2 箇所の肺転移が認められ、切除が行われている。今回、左肺に新規の転移 (15mm) と右肺転移の再発 (23mm) が指摘されたが、頻回の切除歴や肺機能 (1 秒量 900mL) から切除困難と判断された。

予後予測：4 年

非癌状態での予測余命：8.4 年 (4.5-12.5)

Suemoto index 10-year mortality 95%

Lee index 4-year mortality 64%、10-year mortality 93%

Schonberg index 5-year mortality 69%、9-year mortality 92%

有害事象：放射線肺臓炎、肋骨骨折、胸壁痛

治療方針：病変制御目的の放射線治療は適応なし

理由：左右に肺転移があるが、1箇所ずつでいずれも5cm以下であるため、同時照射は困難だが、照射の期間を数ヶ月あければ両者を照射することは通常可能である。しかし、本症例では高齢であることや、長期の喫煙歴による肺気腫によって元来肺機能が不良な中、複数回の肺転移の切除がなされている。肺転移を繰り返しており今回治療しても再発の可能性が高いこと、また肺機能不良な状態での両側照射となることによる放射線肺臓炎発症時の重篤化のリスクなどを総合的に考慮し、放射線治療の適応なしと判断した。

2) 上記と同一症例だが、左肺の単発転移。

治療方針：定位放射線治療

理由：複数回の肺転移の切除歴があるが、今回単発肺転移であり、照射により局所制御できれば無病状態を維持できる可能性もある。肺機能不良ではあるが、片側の定位照射であれば施行可能であると考えた。

3) 85歳、女性、上行結腸がん術後（pT3N0M0、腺癌）、肺転移の胸壁浸潤による疼痛あり、PS 2、認知症あり（MMSE 12点）、臓器機能は保たれている

3年前に上行結腸がんの切除が行われた。その後肺転移が認められたが、認知症の進行もありBSCの方針となっていた。肺転移が増大し胸壁浸潤による疼痛が認められている。オピオイドを使用しているが疼痛コントロール不良で、副作用の問題から増量は困難とされている。疼痛緩和目的の放射線治療目的にコンサルトされた。

予後予測：半年程度

非癌状態での予測余命：8年（4.5-11.7）

Suemoto index 10 year mortality：89%

Lee index 4-year mortality 59%、10-year mortality 83-91%

Schonberg index 5-year mortality 59%、9-year mortality 83%

有害事象：放射線肺臓炎

治療方針：緩和照射

理由：高齢で認知症がある症例だが臓器機能は保たれており、数ヶ月単位の予後が望まれるため、緩和照射の適応はある。しかしながら、本症例の場合、認知機能の低下により医療者の指示に従えない点が問題であった。放射線治療計画のためCTを施行してみ

たが、数分をこえる安静臥床困難な状況であったため、緩和医療科とも相談の上、単回照射とし、家族の同意を得て放射線治療の際に鎮静を行うこととした。緩和的放射線治療であれば短時間で照射可能なことが多く、倫理面に配慮すれば鎮静下での照射も可能である。

「プレフレイル高齢大腸がん患者のための臨床的提言」

支持・緩和医療ワーキンググループ

CQ1：手術がQOL低下につながる場合もしくはストーマ管理が難しい場合はステント挿入を優先すべきか？

A1：精神的・社会的サポートが難しく、ストーマケアが困難な場合には、ステント挿入を優先するほうが望ましい。

WG 全員： 構想、最終承認

山口、石橋、綿貫： 情報収集、分析、解析、草稿作成、批判的修正

【解説】

1. 大腸がんに伴う腸閉塞のマネジメントの概要

進行性大腸癌による腸閉塞は、消化器癌における oncological emergency であり、大腸癌患者の約 10～20% にみられる¹⁻⁴⁾。適切な治療が行われない場合、閉塞性大腸炎・腸管壊死・電解質異常等により、全身状態の悪化につながるため、迅速な対応を必要とする⁵⁾。

- ・腸閉塞には大きく分けて「単発の閉塞病変」（主に原発巣による）と「多発の閉塞病変」（腹膜播種による）がある。
- ・単発病変の場合、手術・大腸ステントを検討
- ・多発病変の場合、薬物療法・消化管ドレナージでの対応

2. 腸閉塞の各治療手段について（手術、ステント、薬物、消化管ドレナージ）

手術：進行性大腸癌による高度狭窄により腸閉塞を併発している場合には、緊急手術（人工肛門造設術）を要する。緊急手術に伴う合併症率および死亡率は、非閉塞性大腸癌に対する待機的手術と比較して高くなる⁶⁻¹¹⁾。プレフレイル高齢者においては、栄養状態が不良な症例や基礎疾患を有している症例が多く、合併症率や死亡率は、更に高くなることが想定される。一方、緩和医療を目的とした外科手術として、腸管閉塞による経口摂取不能状態の改善のため、姑息的切除術・責任病巣のバイパス術・人工肛門造設術が行われている。経鼻胃管やイレウス管による腸管減圧や薬物療法で効果が不十分な場合、緩和目的とした外科治療を行い、症状が緩和され QOL が改善される可能性がある。また、化学療法や放射線療法などの追加治療を施行することにより、生存期間の延長も期待できる^{12,13)}。

2) 大腸ステント留置：大腸狭窄に対して、自己拡張型金属ステント（Self-expandable metallic stent: SEMS）を留置する手技である。本邦では、2012 年より保険収載され、緊急手

術の回避など、患者 QOL の高い治療法として注目されている。ただし、穿孔や多量出血、炎症、瘻孔を伴っている場合には禁忌である。下部直腸の狭窄では、頻便の原因やステント端が歯状線にかかり疼痛の原因になりうるので、肛門縁に迫る狭窄については、適応を慎重に判断する必要がある。ステント留置術には、緩和治療を含めた姑息的治療のためのステント留置術と根治的切除前に縫合不全を回避する目的でステントを留置する Bridge to Surgery (BTS) 目的のステント留置術がある⁵⁾。

①緩和目的のステント留置術：外科治療が不可能で薬物治療の予定のない腸管閉塞に対しては、ステント留置が強く推奨されている¹⁴⁾。留置されたステントの開存期間は3～12ヶ月程度（システマティックレビューでは106日）であり、約80%（53～90%）の患者でステントが再閉塞することなく生存可能であったと報告されている¹⁵⁾。また、切除不能な単発の悪性大腸閉塞病変（77%が大腸がん由来の病変）に対しては、大腸ステント留置が人工肛門造設を含む外科的治療と同等の生存期間が得られ、有意に高いQOLが月単位にわたり得られた事が報告されている¹⁶⁾。

②BTS 目的のステント留置術：近年、大腸ステント留置による術前腸管減圧の有用性が示され、BTS は緊急手術と比べ、合併症率や死亡率が低下し、永久人工肛門となるケースも少なく、入院期間も短縮したと報告されている⁵⁾。本邦の BTS 目的の大腸ステント留置術に関する多施設共同前向き安全性観察試験では、技術的・臨床的成功率は90%以上と良好であり、安全性・有効性が示されている¹⁷⁾。一方、長期的な生存率は、BTS 目的大腸ステント留置と緊急手術を比較したメタ解析では、同等であったと報告されている¹⁸⁾。

3) 薬物療法

閉塞部位が多発している場合、もしくは単発病変でも何らかの理由で手術・大腸ステントの適応とならない場合には薬物療法が治療の主体となる。腫瘍による腸閉塞に対する薬物療法としては、コルチコステロイドとオクトレオチドが用いられる。また、随伴する症状の緩和を目的に鎮痛薬や制吐薬も用いられる。

①コルチコステロイド

コルチコステロイドは腫瘍周辺の浮腫や消化管粘膜の浮腫を軽減させることによる閉塞の軽減を期待して投与される。これまでに報告された臨床研究のメタ解析では、統計学的有意差は示されなかったものの、対照群と比較してコルチコステロイド投与群で各種のがんに伴う腸閉塞の再開通が多い傾向が示されている¹⁹⁾。

②オクトレオチド

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは、消化管分泌抑制・消化液の吸収促進・消化管蠕動抑制をもたらし、腸管内容物の減少や蠕動痛の抑制を期待して投与される。各種がんに伴う腸閉塞においてオクトレオチドにより、ブチルスコポリミンと比較して有意に各種症状の緩和が得られることが示されているが²⁰⁻²²⁾、プラセボと比較した有効性は十分に検討されていない²³⁾。

4) 消化管ドレナージ

経鼻胃管や経鼻的にイレウスチューブを挿入し、腸管内減圧を行う方法である。チューブ径により、腸管内容物の除去までは難しいが、腸管ガス除去による、臨床症状の改善に有用である。経鼻的イレウス管挿入による腸管減圧を行った 78～100%の患者において、人工肛門造設術を避け、一期的根治手術が可能であったと報告されている。しかしながら、チューブの機能的問題、患者の鼻腔・咽頭の不快感・看護の問題もあり、チューブによる消化管ドレナージを継続することには限界がある²⁴⁾。

5) 放射線療法（放射線 WG：CQ8 より）

非高齢患者と同様、QOL 低下をきたす疼痛、出血、腫瘍の圧排などによる症状がある場合に適応となり、年齢が治療適応の除外因子となることは少ない。プレフレイル高齢患者では、患者の身体機能・臓器機能・認知機能などを考慮し、短期の照射スケジュールも選択肢となる。

参考文献

1. Jullumstrø E, Wibe A, Lydersen S, et al. Colon cancer incidence, presentation, treatment and outcomes over 25 years. *Colorectal Dis.* 2011 May; 13(5): 512-8.
2. Winner M, Mooney SJ, Hershman DL, et al. Incidence and predictors of bowel obstruction in elderly patients with stage IV colon cancer: a population-based cohort study. *JAMA Surg.* 2013 Aug; 148(8): 715-22.
3. Yeo HL, Lee SW. Colorectal emergencies: review and controversies in the management of large bowel obstruction. *J Gastrointest Surg.* 2013 Nov; 17(11): 2007-12.
4. Cheynel N, Cortet M, Lepage C, et al. Trends in frequency and management of obstructing colorectal cancers in a well-defined population. *Dis Colon Rectum.* 2007 Oct; 50(10): 1568-75.
5. Saida Y. Current status of colonic stent for obstructive colorectal cancer in Japan; a review of the literature. *J Anus Rectum Colon.* 2019 Jul 30 (3):99-105.
6. Abdussamet Bozkurt M, Gonenc M, Kapan S et al. Colonic stent as bridge to surgery in patients with obstructive leftsided colon cancer. *JSLs* 2014; 18.
7. Smothers L, Hynan L, Fleming J et al. Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 24–30.
8. van den Berg MW, Sloothak DA, Dijkgraaf MG et al. Bridge-to-surgery stent placement versus emergency surgery for acute malignant colonic obstruction. *Br J Surg* 2014; 101: 867–873.

9. Law WL, Poon JT, Fan JK et al. Colorectal resection after stent insertion for obstructing cancer: Comparison between open and laparoscopic approaches. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 29–32.
10. Park IJ, Choi GS, Kang BM et al. Comparison of one-stage managements of obstructing left-sided colon and rectal cancer: Stent-laparoscopic approach vs. intraoperative colonic lavage. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 960–965.
11. Arezzo A, Balague C, Targarona E et al. Colonic stenting as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colonic obstruction: Results of a multicentre randomised controlled trial (ESCO trial). *Surg Endosc* 2017; 31: 3297–3305.
12. Lucy K Helyer, Calvin H L Law, Mathew Butler, et al. Surgery as a bridge to palliative chemotherapy in patients with malignant bowel obstruction from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(4): 1264-71.
13. 中田健, 富田尚裕, 岡村修ら. 切除不能進行癌・再発癌に対する緩和的人工肛門造設術の検討. *外科治療* 2007; 96(1): 101-5.
14. 大腸癌治療ガイドライン(大腸癌研究会)2019 年版 p80-81.
15. van Hooft JE, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2014; 46(11): 990-1053.
16. Young CJ. Improving Quality of Life for People with Incurable Large-Bowel Obstruction: Randomized Control Trial of Colonic Stent Insertion. *Dis Colon Rectum* 2015; 58:838-49.
17. Saito S, Yoshida S, Isayama H, et al. A prospective multicenter study on self-expandable metallic stents as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction in Japan: efficacy and safety in 312 patients. *Surg Endosc* 2016; 30(9): 3976-86.
18. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al. Comparison of long-term outcomes of colonic stent as “Bridge to Surgery” and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 497-504.
19. Feuer DJ. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001219.
20. Ripamoti C. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 23-34.

21. Mercadante S. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. Support Care Cancer 2000; 8: 188-91.
22. Peng X. Randomized clinical trial comparing octreotide and scopolamine butylbromide in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. World J Surg Oncol. 2015; 13: 50.
23. Currow D. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Octreotide in Malignant Bowel Obstruction. J Pain Symptom Manage. 2015; 49: 814-21.
24. M Edwyn Harrison, et al. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of patients with known and suspected colonic obstruction and pseudo-obstruction. Gastrointest Endosc. 2020; 71(4): 669-79.

CQ 2：プレフレイル高齢者に対して大腸ストーマを造設した場合の問題点とは？

A：プレフレイル高齢者におけるストーマ管理は、認識機能や視力の低下、手指巧緻性の問題により、困難な場合があるため、家族・医療者のサポート、社会的支援が必要である。

1. 事前に、家族（ケアギバー負担増）と医療者間で共有すべき情報

高齢大腸癌患者における腸閉塞のマネジメントにおいて、ストーマ造設が必要な場合、家族と医療者間での術前オリエンテーションは必須である。

a. 医師からの説明

術式の把握（永久ストーマ・一時的・開腹術・腹腔鏡式等）

術前・術後の追加治療（化学療法・放射線療法の有無）

b. 看護師からの説明

ストーマ造設に対するイメージについて：術前ケアの目標は、ストーマ保有者が退院後の日常生活をイメージできるようになること、社会復帰への基礎づくりである。

・ストーマ術前ケア：ストーマ造設手術を受ける前に、ストーマ概念の説明、位置決めなどを実施して、本人を含め、家族もストーマを正しく認識できるようにする。

・ストーマ保有者への対応：皮膚・排泄ケア認定看護師・認知症看護認定看護師と協力しながら、事前にストーマセルフケアに関する説明（ストーマの受容・認識・便排除の手技習得・便排除のタイミング等）を行う必要がある¹⁾。

・退院支援：退院後のオストメイトに関する社会的支援の準備が必要であり、本人・家族・医療者が目標を共有し、退院後の生活を予測した支援ができる環境作り²⁾について説明しておく必要がある。

2. 高齢患者におけるストーマの管理の問題（視力、手指巧緻性、IADL 等）

高齢者ストーマ保有者が、経験する困難として、排泄物の漏れや皮膚障害の予防行動に伴う負担感がある。高齢者ストーマ保有者は、交換が比較的簡易な単品系装具が選択されているものの、白内障による視力低下や手指巧緻性の低下により、装具貼付や排泄口の閉鎖が不十分となり、排泄物の漏れが起こるため、ストーマケアに負担を感じている。また、ストーマ造設後、追加治療のない場合、病院への通院が少なくなるため、ストーマケアを受ける機会が減ってしまい、更に負担を感じる要因となっている³⁾。認知機能が低下した高齢者自身でのストーマケアは、大変難しいため、同居世帯では、主介護者にストーマケアを依存するケースが多くなる。一方で、高齢患者の 31%が老々介護、27%が独居であると報告されており、患者自身や家族内での対応が困難であるケースも決して稀ではない。そのような場合は、在宅支援サービスを導入し、訪問看護師によるストーマ装具交換が行われている⁴⁾。ストーマケアの目標としては、①高齢ストーマ保有者の“安全”を確保すること（装具装着時の違和感がないこと、皮膚障害を起こさないようにすること、排泄物を漏らさないことなど）、②決定した装具で不安なく生活できる“安心”を確保すること、③装具交換や排泄物の処理が自分で行えるという“自信”を持てること、この3つが大切と考えられる。“より良いストーマケアのないところに、良い精神的ケアは存在しない”と言われており⁵⁾、ストーマ保有者が安心してストーマ指導が受けられるような、社会的支援体制の更なる充実が望まれる。

3. 精神的サポート・社会的支援

ストーマに起因する気力・意欲の喪失も問題である。Ito ら⁶⁾は、平均年齢 67.9 歳のストーマ保有者を対象とした研究で、ストーマ造設後 4 年以上経過した後も健康関連 QOL が低下し、特に社会生活機能（身体・心理的な理由で親戚や友人とのかかわり）が国民標準値より有意に低いことを示している。高齢者は、ストーマからの排泄物の漏れや予定外の装具交換等をしているときに、ストーマに対する悔しさやみじめさを感じている。高齢ストーマ保有者の家族構成や社会資源の活用状況を含め、退院後起こりうる精神的ストレスを含めた、様々な問題を予測し、継続看護を行う必要性がある³⁾。

次に、高齢ストーマ保有者が安心して外出でき、安心して生活できる社会の実現に向けて、行政機関などでの取り組みも大切である。その一環として、公共機関でのオストメイト対応トイレの設置が進んでいる。既に、2003 年に国土交通省より発行された「高齢者・身体障害者等の利用を配慮した建築設計標準」⁷⁾では、オストメイトを含めた様々な利用者に配慮した多目的トイレの設置について記述されており、2006 年に交布された、「高齢者、障害者等の移動等の円滑化の促進に関する法律（新バリアフリー法）」⁸⁾では、多目的トイレの中にオストメイト対応の設備を設置することが追加となっている。日本オストミー協会では、オストメイト対応トイレに必要な設備として、汚物流し台、汚物流し台の上部奥側に設

置されたカウンター、化粧鏡、足踏み開閉式の汚物入れなどを挙げている。しかしながら、ストーマ保有者は、その外見上、健常者に見られがちであるため、多目的トイレを利用しにくいという現状もある。高齢ストーマ保有者が、安心して生活できる社会生活実現に向けて、公共機関や行政機関のバックアップも大切である。

4. ストーマ作成後の食事・飲料・入浴について

ストーマからの排泄物を減らす目的で、食事内容を変更したり、減らしたりすることは、高齢者によくみられる便秘や下痢を誘発することになり、ストーマ周囲の皮膚障害やストーマ管理困難に繋がる。したがって、高齢ストーマ保有者には、排便習慣を整えるための水分補給や食事指導が必要である³⁾。ストーマが造設された後、基礎疾患による食事制限を必要とする場合以外は、基本的に食事制限は不要である。バランスの取れた食事を心がけるようにする。しかしながら、食べ過ぎによる肥満には気をつけなければならない。肥満によって起こるストーマの陥凹や腹壁の変化は、ストーマ管理上支障をきたすこともあるため、一定体重の維持を指導する。回腸ストーマでは、食品によってフードブロックageが起こりやすいため注意を要する。フードブロックageとは、食物繊維がストーマ開口部に引っかかって詰まり、消化液や便の流れを阻害してしまうことである。そこで、よく噛んで食べる、消化しにくい食物はあらかじめ刻む、裏ごしするなどの工夫をする。特に高齢者の場合、咀嚼の問題がないかを評価する。回腸ストーマからは、水様性で多量の酵素を含んだ便が 1000～2000mL/日排泄される。このため、排泄量が過多になり、脱水や低ナトリウム血症などの電解質異常を起こしやすい。潜在的に排泄量を減らすことを意識しがちであり、排泄過多となった場合に水分の摂取を控えてしまい、脱水を悪化させることがよく見受けられるため注意する。排泄過多の際に、水・茶・コーヒー・アルコールなどの低浸透圧性飲料を大量に摂取すると、ナトリウムをより喪失し脱水が悪化するため、これらの摂取をできるだけ控え、スポーツ飲料・味噌汁・スープ・ジュースなどの、塩分や糖質を含む水分をこまめに摂取するよう指導することも必要である。

入浴は身体の清潔保持や疲労の回復、リラクゼーション効果などがあり、日常生活に欠かせないものであり、ストーマ造設によって大きく入浴習慣が変わることがないように、また誤った知識を持つことがないように支援することが重要となる。ストーマによって入浴が制限されることはなく、むしろ、入浴時に密閉状態のストーマ周りの皮膚を空気に直接触れさせ、また皮膚をていねいに洗浄することが必要である。

参考文献

1. 佐野一成, 黒田星郁ら. 認知高齢者への無誤学習を用いたストーマセルフケア指導 STOMA 26:25-8, 2019
2. 大澤恵子, 加藤奈美 認識機能低下のある高齢患者へのストーマセルフケアへの自立への支援 J.Jpn.WOCM 21:36-8, 2017
3. 古川智恵, 森 京子. 高齢ストーマ保有者が経験する困難 Hospice and Home Care 27: 279-85, 2019
4. 阿部由紀子. ストーマ療養病床不足の地域を病院・在宅で支える Community Care 18: 60-3, 2016
5. 池田千明, 西林直子ほか. 患者がストーマケアに求める安心と自信とは STOMA 25:31-4, 2018
6. Ito N, Tanaka M et al. Health-related quality of life among persons living in Japan with permanent colostomy. J World Ostomy Continence Nurse 32:178-83, 2005
7. 国土交通省 高齢者、障害者等の円滑な移動等に配慮した建築設計基準
8. 国土交通省 高齢者、障害者等の移動等の円滑化の促進に関する法律

VI. サマリ

原発巣による閉塞症状を伴う切除不能進行再発大腸癌や、切除可能であるが耐術不能な患者に対する姑息的治療としてのステント治療は、人工肛門造設を含む外科手術に比べ、患者の身体的・心理的負担が少ない有益な治療であり、欧州消化器内視鏡学会（ESGE）のガイドラインで推奨されている¹⁾。姑息的ステント治療と外科手術を比較した海外のメタアナラシスでは、ステント治療群で人工肛門造設率や術後早期の合併症発生率、死亡率が低かった²⁾。また、切除不能な単発の悪性大腸閉塞病変（77%が大腸癌による）においては、人工肛門造設を含む外科的治療とステントの短期成績は同程度であり（中央生存値：ステント群 5.2 ヶ月・外科治療群 5.5 ヶ月）、EQ-5DVAS による QOL の評価では、ステント群の方が月単位で良好であったと報告されている³⁾。本邦における、大腸癌治療ガイドラインにおいても、薬物治療の適応とならない患者における、症状緩和を目的としたステント治療は、患者の身体的・心理的負担が少なく、治療の選択肢として行うことを弱く推奨している（推奨度 2・エビデンスレベル B）⁴⁾。

したがって、認知症や身体的理由(視力低下や手指巧緻性の低下)によりストーマ管理が難しい場合、社会的・精神的サポートが難しいと判断される場合には、ステント挿入を優先することが望ましいと考えられる。

- 1) van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Gastrointest Endosc* 2014;80:747-61
- 2) Zhao XD, Cai BB, Cao RS, et al. Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:5595-74
- 3) Young CJ. Improving Quality of Life for People with Incurable Large-Bowel Obstruction: Randomized Control Trial of Colonic Stent Insertion. *Dis Colon Rectum* 2015;58:838-49
- 4) 大腸癌治療ガイドライン 2019 年版 (大腸癌研究会)

「プレフレイル高齢大腸がん患者のための臨床的提言」

支持・緩和医療ワーキンググループ

CQ2 プレフレイルな高齢大腸癌患者に対して、オキザリプラチン含む抗がん薬を施行する（している）場合、配慮すべきことは何か？

A2 オキザリプラチンによる末梢神経障害は発症後の有効な対処法として推奨されるものがないため、身体機能の客観的評価を経時的に行い、重篤化する前から身体機能の維持・向上による転倒リスク低減を行う。

WG 全員： 構想、最終承認

辻、華井、石黒： 情報収集、分析、解析、草稿作成、批判的修正

【解説】

高齢者には期間が短くかつ有害事象の少ないレジメンでの治療が選択されることが多く、有害事象発症時にも減量や治療中断への閾値が低いため、有害事象が少ない傾向にあることがⅢ期高齢大腸癌患者を対象とした観察研究で示されている¹。しかしながら、同程度の有害事象であっても、脆弱な高齢者では生活の質に及ぼす影響は大きくなると容易に想像できる。ここでは、一旦発症すると遷延し高齢者の生活の質に大きな影響を及ぼす有害事象、特にオキザリプラチン使用に伴う末梢神経障害について焦点を当てる。

1. オキザリプラチン有害事象の特徴と高齢大腸がん患者に及ぼす影響

オキザリプラチンは、他の神経毒性抗がん剤とは質的および量的に異なる強い神経毒性を有する。90%以上の患者で、投与後、数時間から数日後に発生する急性神経障害（冷刺激によって誘発される手足の異常感覚）の原因となる。急性の神経障害は通常1週間以内に自然に治まると言われているが、実際は症状が改善したわけではなく患者が冷たいものを避ける行動変容がその要因であることも示唆される。コースが更に進むに従い、よりシビアな行動変容（常温の水道水にも触れられないなど）が必要となってくる。化学療法の繰り返しにより、30～50%の患者では慢性の神経障害（異常感覚、しびれ、感覚性失調）を生じる^{2,3,4}。その結果、バランス障害、歩行速度の低下、下肢筋力低下などの運動障害を引き起こし、日常生活活動（Activities of daily living）が障害され、生活の質（QOL）が低下してしまう。近年は、静脈ポート留置を必要とする持続点滴を用いないXELOX(CAPOX)療法も使用されることが多くなってきた。XELOX(CAPOX)療法を受けた患者の約4割で手足症候群が認められ^{5,6}、感覚性末梢神経障害と合併することでQOLを更に増悪させる

可能性がある。オキサリプラチン投与中の高齢大腸がん患者においては、化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）が転倒のさらなる危険因子となり^{7,8}、転倒率を増加させる⁹。

2. オキサリプラチン有害事象の評価

オキサリプラチン治療開始前の簡便な感覚障害検査と2～3コース目でのしびれ症状が重度の末梢神経障害予測に有用であるとの報告があり¹⁰、感覚障害検査と身体機能の客観的評価を投与前（ベースライン評価）、投与中早期（2～3サイクル目）から経時的に実施することは、リハビリテーション治療の必要性や転倒予防の方策を検討する上で重要である。一方で、オキサリプラチンによる冷感過敏症状（水道水で手を洗えないなどの不便さなど）を適切に評価できる指標は現時点ではほとんど存在しない。高齢がん患者において、一般的に用いられている評価法は以下のとおりである。

筋力	握力 等尺性膝伸展筋力 30秒椅子立ち上がりテスト(30-sec chair-stand test : CS-30) 5回反復立ち座り動作時間 ¹³⁾
バランス	片脚立位時間 functional reach test(FR) Berg balance scale(BBS) four square step test(FSST)
運動耐容能	6分間歩行テスト
移動・歩行	timed up & go test (TUG) 最大歩行速度 (10m 歩行テスト)
総合評価	SPPB (Short Physical Performance Battery)
日常生活活動 (ADL)	バーテル指数 (Barthel Index) 機能的自立度評価法 (Functional Independence Measure: FIM)

3. CIPN に対する薬物療法

米国臨床腫瘍学会（ASCO）および欧州腫瘍内科学会（ESMO）の最新のガイドライン（2020年）によると、末梢神経障害、特に感覚性障害は一旦発症すると有効な対処法として推奨できるものはない^{11,12}。したがって、発症後の治療よりも発症予防の方が、QOL への影響が大きい高齢者では特に重要である。国内で使用されることの多い、ビタミンB、牛車腎気丸、アミトリプチリンなどの抗うつ薬（デュロキセチン除く）、プレガバリンなどの抗痙攣薬、カルシウム・マグネシウムなどは、ASCO ガイドラインでは予防に関する一定のエビデンスの中でベネフィットが認められなかったため使用

しないことを推奨しており、ESMO ガイドラインでも、ビタミン B や牛車腎気丸は推奨度 D (generally not recommended)、アミトリプチリンなどの抗うつ薬やカルシウム・マグネシウムなどは推奨度 E (never recommended) と記載されている^{11, 12}。

5. CIPN に対する非薬物療法

CIPN に対して有効性を示唆する報告が複数見られる非薬物療法（冷却や圧迫など）は、タキサン系薬剤による末梢神経障害における報告が主である。オキザリプラチンによる冷感過敏症状が出現している場合には冷却療法は施行困難であり、大腸がん患者が6割登録された予防効果を調べたランダム化試験でも明らかな有用性は示されていない。

6. オキザリプラチン投与患者におけるリハビリテーション治療

CIPNを対象とした運動療法に関する質の高い研究は数少ない。Streckmannらは、悪性リンパ腫のCIPN患者61名を対象にしたランダム化比較試験において、介入群として有酸素運動、筋力増強訓練、バランス訓練を36週間実施することで、深部感覚症状、バランス能力、活動レベルが向上したことを示した¹³。また、SchwenkらはCIPN患者22名（大腸癌は1名のみ）を対象にしたランダム化比較試験において、バランス訓練を4週間実施し、バランス能力や神経症状が改善したことを示した¹⁴。しかし、オキザリプラチン投与によるCIPNに焦点を当てた研究は存在しない。実際の臨床場面においては、神経症状の程度や上述の身体機能の客観的評価を実施し、神経症状が重篤化し身体機能が低下してしまう前から、在宅での自主トレーニング（筋力増強訓練、ストレッチ、ウォーキングなど有酸素運動）による運動習慣の確立や活動的なライフスタイルを促進し、必要に応じてリハビリテーション科と連携して監視下でのリハビリテーション治療を実施することが、身体機能を維持・向上させ、転倒のリスクの低減やQOLを改善するために必要である¹⁵。

臨床適応性に関しては、入院中の大腸がん患者で、「がんの治療のための手術、骨髄抑制を来しうる化学療法、放射線治療が行われる予定の患者又は行われた患者」に該当する場合には、「がん患者リハビリテーション料」の算定が可能である。自宅療養中の場合には、医療機関に通院して行う外来リハビリテーション治療の実施は、末梢神経障害の診断名があれば、「脳血管リハビリテーション料」での算定が可能であるが、対応可能ながん診療連携拠点病院は少ない。一方、介護保険の申請を行い、要支援もしくは要介護認定を受けられれば、要介護度に応じて、訪問リハビリテーションや通所リハビリテーション（デイケア）の実施が可能である。

【文献】

1. Kahn KL, Adams JL, Weeks JC, et al. Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. JAMA : the journal of the American

- Medical Association. 2010;303: 1037-1045.
2. Zedan AH, Hansen TF, Fex Svenningsen A, Vilholm OJ. Oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer: many questions with few answers. *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13: 73-80.
 3. Kerckhove N, Collin A, Conde S, Chaletex C, Pezet D, Balayssac D. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Front Pharmacol*. 2017;8: 86.
 4. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350: 2343-2351.
 5. Le Saux O, Bourmaud A, Rioufol C, et al. Over-adherence to capecitabine: a potential safety issue in breast and colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;82: 319-327.
 6. Leicher LW, de Graaf JC, Coers W, Tascilar M, de Groot JW. Tolerability of Capecitabine Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Real-World Study. *Drugs R D*. 2017;17: 117-124.
 7. Huang MH, Lytle T, Miller KA, Smith K, Fredrickson K. History of falls, balance performance, and quality of life in older cancer survivors. *Gait Posture*. 2014;40: 451-456.
 8. Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, et al. Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study. *Support Care Cancer*. 2013;21: 2059-2066.
 9. Williams GR, Deal AM, Nyrop KA, et al. Geriatric assessment as an aide to understanding falls in older adults with cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23: 2273-2280.
 10. Wang XS, Shi Q, Dougherty PM, et al. Prechemotherapy Touch Sensation Deficits Predict Oxaliplatin-Induced Neuropathy in Patients with Colorectal Cancer. *Oncology*. 2016;90: 127-135.
 11. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020: JCO2001399.
 12. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020.
 13. Streckmann F, Kneis S, Leifert JA, et al. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Ann Oncol*. 2014;25: 493-499.
 14. Schwenk M, Grewal GS, Holloway D, Muchna A, Garland L, Najafi B. Interactive Sensor-

- Based Balance Training in Older Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Gerontology*. 2016;62: 553-563.
15. Bullo V, Bergamin M, Gobbo S, et al. The effects of Pilates exercise training on physical fitness and wellbeing in the elderly: A systematic review for future exercise prescription. *Prev Med*. 2015;75: 1-11.

「プレフレイル高齢大腸がん患者のための臨床的提言」

内科治療ワーキンググループ

WG 全員：構想

相羽、石川、今村：情報収集、分析・解析

相羽：草稿作成

CQ1:プレフレイルな高齢大腸がん患者に術後再発予防の薬物療法の適応はあるか？

A1:フッ化ピリミジン系薬物単独療法を提案する。

【解説】

術後補助化学療法の出発点は、手術成績である。わが国の消化器外科医の手術技術と治療思考は極めて優れており、わが国の大腸癌手術単独の成績は海外における手術と術後化学療法併用による併用成績とほぼ同等であると言っても過言ではない。こうした事情から、そもそも術直後のがん遺残病変・病態には相応の彼我の差異が推測される。加えてわが国の高齢者、高齢者社会とその成り立ちは文末資料のごとく欧米とは異質な面があり、取り巻く社会・医療環境も異なる。従って海外データを十分に参考とはするものの安易な外挿は躊躇される。真にわが国独自の高齢者医療データの蓄積を基に国内データを中心に検討することは理にかなっている。

大腸癌研究会発行の「大腸癌治療ガイドライン」医師用・2019 年版（金原出版）には、臨床試験において有用性が示され、本邦で保険診療として使用可能なレジメンとして次のものとして次のものが挙げられている。オキサリプラチン(ℓ -OHP)併用療法として、CAPOX と FOLFOX、フッ化ピリミジン系薬物単独療法として、カペシタビン(Cape)、5-FU+ ℓ -LV、UFT+LV、S-1 である。ただし CQ17 において、70 歳以上における ℓ -OHP の使用については、そのリスクベネフィットバランスから、適応をさらに慎重に判断する必要がある、と記載されている。

高齢者はフィット、プレフレイル、フレイルと 3 群に分類される。その分類の趣旨と概念の普遍性を考慮した上で、がん薬物療法の実施可能性という観点からより明瞭な区別を試みるならば、フィットは非高齢者と同様・同等な治療が実施可能、フレイルは不能、プレフレイルは総論で示されたような心身の範疇なので、慎重に実施可能という判断になる。日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会編の「高齢者のがん薬物療法ガイドライン」、2018 年（金原出版）では、70 歳以上の場合、オキサリプラチン併用療法は行わないことを提案している。従って本提言でもオキサリプラチンの併用療法は原則行わないことを提案する。勿論 3 群間の境界は厳密に規定できるものではないため、プレフレイルでもフィットに近いと判断される場合には、オキサリプラチン使用によるメリット、デメリットを十分説明の上、投与を考慮できる。なおその場合のオキサリプラチン使用は、最大 3 ヶ月間を目安と考えられる。

高齢者のみを対象とした術後化学療法の第Ⅲ相試験成績はないため、高齢者を含んだ既報を参考としてプレフレイルの治療を検討するしか術がない。古くは本邦では病期Ⅰ～Ⅲ期の大腸癌に対する経口フッ化ピリミジン系薬（5-FU、UFT、HCFU等）にマイトマイシン C を併用した術後補助化学療法のメタアナリシスから、手術単独よりもこうした経口フッ化ピリミジン系薬を中核とした補助化学療法の方が再発率、死亡率を有意に減少させることが示された：OS HR 0.89 (95% CI、 0.80 ~0.99; P = 0.04)、DFS HR 0.85 (95% CI、 0.77 ~0.93; P= 0.001)。当時の経口フッ化ピリミジン系薬の術後実地臨床では数年にもわたる投与が行われることもあったため、多分に懐疑的な側面もあった。このため、その後国策的に施行されたのが NSAS-CC 研究であり、大腸癌Ⅲ期に対して大規模第Ⅲ相試験が計画された。手術単独と UFT 400mg/m²/日 分3 を1年間が比較されたが、直腸癌に有用なことが判明した。この研究により、直腸癌術後治療に初めて基準となる治療法が示された。直腸癌に対しては、ACTS-RC において病期Ⅱ/Ⅲで S-1 と UFT の第Ⅲ相試験が行われた。5年 RFS は UFT で 61.7%(95%CI:57.1%~65.9%)、S-1 で 66.4%(95%CI:61.9%~70.5%)、 $p=0.0165$ 、HR:0.77 であり、5年生存率は UFT 80.2% (95% CI:76.3%~83.5%)、S-1 は 82.0% (95% CI 78.3% ~ 85.2%) であった。1年間の S-1 内服治療は、RFS で UFT を上回ったことから、標準治療とされた。RFS のサブグループ解析では、対象症例の約 25%を占めた 75 歳以上の症例では、年齢と治療薬との間に交互作用が見られ、UFT に良好な所見が見られた (HR:1.329、 $p=0.006$)。

JCOG 0205 試験では、大腸癌Ⅲ期に対して静注 5-FU/LV と UFT/LV の比較第Ⅲ相試験が検証された。エンドポイントである DFS の HR:1.02 (91.3% CI: 0.84-1.23)であり、UFT/LV の非劣性が認められた($P=0.0236$)。70 歳以上の症例は約 17%含まれていたが、サブグループ解析で効果に差異は無かった。なおこの試験で得られた UFT/LV の 5 年生存率 87.5%は、NSABP C-06 の 69.6%よりも良好であった。単純に比較は出来ないが、D2/D3 郭清をはじめ手術手技の差が彼我の差となっている可能性は否定できない。

結腸癌Ⅲ期に対して S-1 の UFT/LV に対する非劣性を検証する第Ⅲ相試験が ACTS-CC 試験として行われた。対象患者は 20 歳から 80 歳に及ぶ S-1 群 758 例、UFT/LV 群 760 例という大規模研究であり、3 年 DFS は S-1 群 75.5%、UFT/LV 群 72.5%、HR: 0.85 (95% CI: 0.70~1.03)、 $P<0.001$ で S-1 の非劣性が示された。よって S-1 は新たな治療オプションとされた。70 歳以上の症例は約 35%含まれていたが、特段の所見は報告されていない。

JCOG0910 では、大腸癌Ⅲ期に対して術後補助療法における S-1 のカペシタビンに対する第Ⅲ相非劣勢試験が検討された。両群 800 名弱、20~80 歳、D2/D3 郭清などの状況で行われたが、primary end point の DFS で、S-1 はカペシタビンに対する非劣勢を示されなかった。3 年 DFS は、カペシタビン 82.0% (95% CI 78.5-85.0)、S-1 は 77.9% (74.1-81.1) (HR: 1.23、99.05% CI 0.89-1.70; one-sided $p_{\text{non-inferiority}}=0.46$)であった。DFS に関するサブグループ解析では、年齢 70 歳以下・以上でもカペシタビンが良好であった。両剤を副作用で比較すると、手足症候群はカペシタビンに、嘔吐や便秘の消化管症状は S-1 により多く見られ

た。以上の結果から、カペシタビンは標準術後化学療法の一つとして再認されることとなった。

海外ではいち早くオキサリプラチンが臨床導入されたために、フッ化ピリミジン系薬物との併用による FOLFOX、FLOX、CapeOx などの新しいレジメンが開発され、進行癌で目覚ましい効果を上げた。順次術後化学療法として研究が進み、それらの有用性が報告されている。がん登録データやコホート研究からも 75 歳以上の高齢者に対してフッ化ピリミジン系薬物の術後化学療法により生存期間の延長が示されている。しかしこれらにオキサリプラチンを併用した前述のレジメンを用いても、その効果は判然とせず、生存恩恵は未だ確立されておらず不明である。すなわち、結腸癌Ⅲ期対象の NSABP-CO8、X-ACT、XELOXA、AVANT の統合解析では、70 歳以上と未満で検討すると、フッ化ピリミジン系薬物にオキサリプラチン併用で得られる再発抑制効果は 70 歳未満で得られる場合よりも 70 歳以上では小さくなるものの認められた。一方同様の対象に対して行われた NSABP-CO7、MOSAIC、XELOXA を統合した ACCENT データベースの 70 歳以上、未満のデータからは、70 歳以上においてフッ化ピリミジン系薬物にオキサリプラチンを追加併用することによる DFS、OS の恩恵は認められなかったと報告されている。

以上のごとくオキサリプラチンを追加併用のメリットは恩恵の有無が相半ばしており、欧米でも今後の課題である。

本邦では結腸癌高リスク例Ⅲ期に対して NSAS-CC02 が施行され、S-1+オキサリプラチン(SOX)対 UFT/LV が検討された。その結果、DFS に関して SOX の UFT/LV に対する優位性は証明されなかったが、高リスクでもさらに進展しているⅢC、N2b、T4 などには SOX のポテンシャルが認められた。70 歳以上の症例が約 30%弱含まれたが、特段の報告はない。以上のごとく、本邦ではオキサリプラチン併用の意義はかなり限られた状況しか判明していない。よってプレフレイルに対しては、**フッ化ピリミジン系薬物単独療法を実施することを提案する。**

その他、留意すべき事項として、経口フッ化ピリミジン系薬物を選択する場合には、アドヒアランスに留意し、本人の認知能、家族・同居者の一般生活活動の補助が十分に受けられることを確認する。臓器機能としては、肝機能、腎機能が保たれていることに留意し、特に S-1、カペシタビンは、腎機能に留意する。

UFT/LV は、8 時間毎の内服や食事との内服タイミングを遵守できるか判断する。

アドヒアランスが不良あるいは不安があり、しかし毎週の通院が可能である場合には、5-FU+ ℓ -LV 静注も考慮・検討する。

闘病意欲が旺盛で、糖尿病・低栄養の合併がなく、高齢者期の評価で良好なスコア、深部知覚が保持されているフィットに近いプレフレイル症例には、 ℓ -OHP の使用検討も慎重に考慮しても良い。使用の場合には、慎重な深部知覚のモニタリングを定期的に励行し、治療期間は 3 ヶ月を目処とする。

2 サイクル開始時には、初回投与時以上に心身および諸臓器機能とその予備能を十分チェックし、必要に応じて投与用量、投与スケジュールを調整する。

(参考資料)

1. がん薬物療法の処方計画を立てる前に理解すべき高齢者の概要

暦年齢は概念と実態が近年いよいよ曖昧となってきた。戦後一貫して国民の体躯・体力の向上はめざましく、壮老年でも例外ではない。スポーツ庁の「平成 30 年度 体力・運動能力調査報告書」を見ると、この 20 年間に高齢者でも勝れて体力の向上が認められている*。換言すると「若返り現象」が見られ、高齢男性では 5 歳以上、女性では 10 歳以上体力的に若返っていると言えるデータが示されている。身体能力・栄養状態は驚くほどに保持滋養されているのが現実である。また厚生労働省では「国民生活基礎調査」を毎年行っており、その中の「健康票」調査では 42 項の自覚症状を訊いている*。なかでも「もの忘れする」、「目のかすみ」、「聞こえにくい」、「腰痛」など老化症状と思われる症状の発現年齢は漸次より高齢化している。なかでも、おそらくは将来「認知症」へと繋がるかもしれない「もの忘れする」という自覚症状は、2007 年と 2016 年を比較すると、5 歳くらい発現が遅れている**。「目のかすみ」は 9 歳くらい遅れている。以上の調査統計をみると、例えば現在の 75 歳は 20 年前の 65 歳と身体的・認知的に同等ではないかと示唆されるほどである。しかも、その基盤となっている老化現象の遅速化、逆に言えば「若返り現象」は各要素のグラフ曲線を見る限り未だ進行形であり、今後も相応の「若返り現象」が続くことが予想される。よって高齢者の暦年齢は、生物学的・臓器機能的にますます意味を持たなくなっているばかりか、その暦年齢における個人差も予想を遙かに越える幅を有しているであろう事は想像に難くない。

老年腫瘍学に関する論点は、がんの診断、治療を考える上で、がん罹患した高齢者の心身・臓器機能の実態・実情を推し量る理論やツールが不十分なことである。多くの高齢者機能評価や余命予測、予後予測、副作用予測などが提示されてはいるものの、いずれも 10 年以上前の実測値に基づいて考案されたものであり、また高齢化プロセス・歴史の実情や高齢者の実態が少なからず異なる欧米で開発・考案されたものである。刻々と動的変化を示してきたわが国の高齢者の現状を的確に示し得るかと言えば、疑問が残るところである。

以上のような高齢者の臨床実態に対して、最大限の配慮をもって高齢大腸癌患者のがん薬物療法に当たるには多大の困難がある。従来の治療スキーム・治療戦略に高齢者機能評価をはじめ、上記の種々の要因を加味した上で、より patient oriented な対応が求められている。医療者として眼前の高齢がん患者にどう向き合うかは、従来のがん薬物療法の延長ではなく、新たな挑戦であることを銘記すべきである。

2. 超高齢化社会における高齢がん患者と高齢大腸癌患者変質の実態への理解

がん薬物療法の扉が開かれたのは、1980 年に DeVita VT らが発表したホジキン病(現ホジキンリンパ腫)に対する MOPP 療法の成功に端を発する*。MOPP 療法のパイロット研究はこれを 10 年余り遡るが、臨床病期Ⅲ・Ⅳ期の進行し全身化した病態であっても、MOPP 療法施行により 54%の症例に無再発 10 年生存が得られたことが十分なるデータにより明確に示されたのはこの時期である。第 2 次大戦後にアルキル化薬を中心に抗腫瘍効果の知見は散発的に報告されてはきたものの、名実ともに先鞭を切ったのは MOPP 療法であった。奇しくも翌 1981 年は、本邦においてがん死亡が死因の 1 位となりがん対策元年とも言える年である。当時 1980 年のがん死亡数は約 16.2 万人で全死因の 22.4%を占

め、がん死亡の内 65 歳以上のがん死亡例は 58.5%、またがん死亡の 9.1%を大腸癌が占めていた。そして大腸癌死亡に占める 65 歳以上の割合は 61.7%であった。爾来、活発な新薬開発が推進され、アントラサイクリン系薬、白金製剤、タキサン系薬など有用な新薬が臨床に逐次導入され、がん薬物療法の黎明期を迎えた。そうした時期、2000 年にはがん死亡総数は約 29.5 万人に及び、全死因の 30.7%を占め、がん死亡の内 65 歳以上の死亡例は 73.1%を占め、また全がん死亡の 12.2%が大腸癌であり、この内 65 歳以上の割合は 73.0%であった。がんの本態解明が漸次進展するに従い、治療標的とすべき分子の同定により新たな概念の分子標的治療薬が開発され、治療の精度・確度も改善し、一層の進歩を見ることとなった。主に自然界の産物由来の細胞障害性抗がん薬に加え、こうした理論に立脚した抗がん薬の登場により、がん薬物療法はさらに併用療法、複合療法、集学的医療へと展開し、結実のある活発な揺籃期へと突入した。こうした時期 2010 年には、がん死亡は約 35.3 万人と増加し、全死因の 29.5%を占め、がん死亡の内 65 歳以上は実に 80.4%、またがん死亡の 12.5%を大腸癌が占め、その内 65 歳以上は 80.3%となった。その後は、外来性の従来型薬物投与に依存しない内因性の抑制解除による正常な免疫機構の回復に基づいた新たなコンセプト・機序による先端がん免疫療法が導入され、漸う実利効果のある新しい免疫療法が幕を開け、今や急速に進歩拡散している。こうして、2018 年には、がん死亡は約 37.4 万人で全死因の 27.4%を占め、がん死亡の内 65 歳以上の死亡例は 86.9%、またがん死亡の 13.6%を大腸癌が占め、この内実に 85.8%が 65 歳以上となるに至っている。

がん薬物療法の進歩を縦糸に、がん患者、大腸がん患者の死亡数を横糸に俯瞰すると、治療の進歩を上回る速度で大腸癌罹患数と患者の背景が理解を超えて変化・変質していることに留意すべきである。

	全死亡数 (人)	全 が ん 死亡数 (人)	全 死 亡 中 が ん 死 亡 の 割 合 (%)	全がん死亡 中 65 歳以 上 の 割 合 (%)	大 腸 癌 死亡数 (人)	全がん死亡 中大腸癌死 亡 の 割 合 (%)	大腸癌死亡 中 65 歳以 上 の 割 合 (%)
1980 年	722801	161764	22.4%	58.5%	14739	9.1%	61.7%
2000 年	961653	295484	30.7%	73.1%	35948	12.2%	73.0%
2010 年	1197014	353499	29.5%	80.4%	44238	12.5%	80.3%
2018 年	1362470	373584	27.4%	86.9%	50658	13.6%	85.8%

3. 高齢化の状況

わが国の高齢化の 2 大特徴は、かつて人類が経験していない空前の速度で高齢化が進んだこととその高齢者人口が多大なことである。65 歳以上の人口が総人口に占める割合を高齢化率と呼ぶが、7%を越えると「高齢化社会」と言い（本邦では 1970 年）、14%を「高齢社会」と呼ぶ（本邦では 1994 年）。高齢化率が 7%から 14%になる年数を「倍化年数」と言うが、わが国ではこれが突出しており、わずか 24 年間で現出した。フランス 115 年間、スウェーデン 85 年間、イギリス 47 年間、ドイツ 40 年間と比較すると極めて異常な事態である。さらには 2019 年 10 月 1 日には 65 歳以上は 3589 万人であり、独居老人は、2015 年、男性約 192 万人、女性約 400 万人である。

4. 高齢者がん薬物療法の変遷

医薬品規制調和国際会議(ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals

for Human Use)は、1990年に創設されたが、早くも1993年にはICH-E7のカテゴリーで「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」を発出し、各極における国内規制への取り入れが謳われた(ステップ5)。このガイドラインでは、65歳以上を高齢者として定め、高齢者を対象とした場合は、原則として後期第Ⅱ相以降が適切としている。肝・腎機能低下は、通常加齢に伴って認められるものの、非高齢者でも起こりうる。よって薬物動態の検討は、特に肝や腎機能低下のある高齢者で行う必要は無いとしている。

2010年にはこのガイドラインのQ&A集が発出され、75歳以上の高齢者を含む高齢患者がますます増大している実情に鑑みて、これら高齢患者を臨床試験に適切に組み入れる必要があるとされた。そして製造販売承認申請の資料には、高齢患者集団と非高齢患者集団を比較し、治療効果及び安全性プロファイルの異同について、例えば65歳未満、65～74歳、75～84歳、85歳以上、のように種々の年齢層により層別化した解析結果の提示を求めた。そして有害事象を生じる可能性が高い脆弱な高齢患者(いわゆる frail geriatric patients)を臨床試験に含めることにためらいがあるかもしれないが、無作為化など慎重に行うことにより有害事象の因果関係の判別が可能であろうとしている。

こうした状況に呼応するように、約10年以上前からは、抗がん薬の治療でも対象症例の年齢上限は撤廃された。しかし治験医療機関には、相対的に高齢者は集積され難い実情があり、またE7は一般薬には適応し易いが、抗がん薬では馴染みにくい面もある。結果的に実地臨床へ高齢者の情報は反映され難かった。それでも規制当局には高齢患者集団と非高齢患者集団の治験成績、特に有害事象については詳細に報告されている筈である。この知見が論文中にsubpopulationのデータとして相応に示されることは希であり、また高齢患者集団のみの研究報告はさらに希である。治験情報は質、特に量的に限りはあるものの、高齢がん患者の薬物療法に的確に対応するという観点から現状を俯瞰すると、超高齢化が飛躍的に進行する時代状況にがん薬物療法は距離を開けられた感は否めない。

5. Organ Dysfunction Working Group(ODWG)の活動

1990年前後には、腎機能障害例や肝機能障害例に対して適切ながん薬物療法を提供するにはどうあるべきか、米国NCIのCTEP(Clinical Trial Evaluation Program)内にOrgan Dysfunction Working Group(ODWG)が組織され種々の新薬について検討が加えられた。オキサリプラチン(ℓ -OHP)も当然俎上に載り、適切な使用法が論文報告されている。ODWGは、主に肝腎機能障害例に対する検討を加えてきたが、当時からの先進国での高齢化現象を考慮すれば、ODWG活動の延長線上加齢を加味した「高齢者がん薬物療法」への展望・推移があつてしかるべきであつた。しかし、皮肉なことにODWG関与研究者の高齢化により、次のステップであつた「高齢者がん薬物療法」への進展は見られぬまま現在に至っている。一方、この経緯を引き継ぐ研究者が、現在の高齢がん治療研究者グループには見出しがたい。高齢者機能評価など高齢者の諸機能を評価してがん薬物療法を検討するという姿勢は正しいが、基盤にODWGの思想が必須であることは論を待たない。

CQ2: 進行・再発のプレフレイルな高齢大腸がん患者に対して、がん薬物療法は有用か?

A1: 症状緩和・延命の可能性があるので、実施可能性について慎重に検討する。

実施可能な場合は、フッ化ピリミジン系薬物単独療法を提案する。

【解説】

担癌状態のプレフレイル症例は、術後化学療法を受けるプレフレイル症例よりもさらに心身状況、臓器機能は低下し、諸予備能も劣っていると予想される。よって、安全で有効に施行しうる最大限の抗がん薬は、フッ化ピリミジン系薬物が基本であると判断される。高齢者は個人差が大で臓器の予備能も非高齢者より劣ることから、リスクとベネフィットを勘案し、患者および家族・後見人と十分な話し合いのもとで決定する。

治療レジメンは、理論的には FOLFOX、CAPOX、SOX、de Gramont、S-1、Cape、UFT+LV、FTD/TPI が候補に挙がるが、効果・副作用の面から基本推奨レジメンは、フッ化ピリミジン系薬物の単剤療法である。

フィットにより近い症例では、リスクとベネフィットの理解を得て ℓ -OHP との併用療法の可能性も検討する。

さらに適応がある場合には、免疫療法として pembrolizumab、nivolumab、分子標的薬としてベバシズマブ、パニツムマブも考慮する。フッ化ピリミジン系薬物との併用では、Cape+BEV が受容可能か検討する。**NTRK** 融合遺伝子陽性の進行・再発癌(1%の頻度)では、エヌトレクチニブも検討する。いずれの場合も、高齢者に対する安全性と効果については情報が少なく、個々の患者の治療前評価と密な経過観察が求められる。

各薬物の投与用量は標準量の減量開始を考慮し、例えば 80%から試行し、副作用と効果を見ながら調整することを提言する。2 サイクル開始時には、初回投与時以上に心身および諸臓器機能とその予備能を十分チェックし、必要に応じて投与用量、投与スケジュールを調整する。

経口薬におけるアドヒアランスは非高齢者でも問題であり、高齢者はさらに薬剤管理が必要で、不良の場合には、静注製剤の使用(FU/ ℓ -LV)も検討する。

患者の全身状態がフレイルに近い例や、本人の人生観や選好により、無治療観察 (best supportive care, BSC) も選択肢となりうる。

1) 臨床試験成績

上記提言をサポートする高齢者を対象とした大規模臨床試験は内外ともに少ない。これまでの試験成績を以下にまとめる。

高齢者を意識して初回導入治療時の治療強度は弱めて、かつフッ化ピリミジン系抗がん薬にオキサリプラチンを併用した場合の効果向上の有無も検証する試験が施行された。この FOCUS2 試験では、標準的化学療法の規定用量 (full dose) の投与は適切でないと判断された未治療切除不能進行大腸癌を対象として、年齢の登録制限は設けず、総数 459 名を集積した。年齢の中央値は 74 歳で、75 歳以上が 43%であった。また、全体の 29%は PS(ECOG) 2 であった。規定用量 (full dose) の投与が適切ではないと判断された理由は、年齢のみが 29%、フレイルあるいは患者希望が 32%、年齢/フレイルあるいは患者希望の両者が 38%だった。試験は 4 群に割付し、A 群: simplified LV5FU2 療法、B 群: FOLFOX 療法、C 群: カペシタビン単独、D 群: CapeOX 療法であった。いずれもオキサリプラチ

ン、フッ化ピリミジン系抗がん薬ともに規定用量 full dose の 80%を開始用量として設定された。PFS 中央値はフッ化ピリミジン系抗がん薬単独群（A 群+C 群）で 4.5 か月、オキサリプラチン併用群（B 群+D 群）で 5.8 か月であり、後者に改善傾向は示唆されるものの有意差はなく、オキサリプラチンの上乗せ効果は認められなかった（HR :0.84、95% CI 0.69–1.01、 $p=0.07$ ）。OS 中央値も A 群で 10.1 か月、B 群で 10.7 か月、C 群で 11.0 か月、D 群で 12.4 か月であり、OS でもフッ化ピリミジン系抗がん薬群に対するオキサリプラチンの上乗せ効果は認められなかった（HR : 0.99、95% CI 0.81–1.18、 $p=0.91$ ）。

フッ化ピリミジン系抗がん薬にイリノテカンを併用し、その上乗せ効果の有無を検討した第 III 相試験（FFCD 2001-2002）が施行された。75 歳以上の未治療切除不能進行大腸癌患者を対象として 282 名が登録された。年齢の中央値は 80.4 歳であり、80 歳以上は 53.9%であった。PFS 中央値はフッ化ピリミジン系抗がん薬群で 5.2 か月、イリノテカン併用群で 7.3 か月であり（HR : 0.84、95% CI 0.66–1.07、 $p=0.15$ ）、OS 中央値はフッ化ピリミジン系抗がん薬群で 14.2 か月、イリノテカン併用群で 13.3 か月であった（HR : 0.96、95% CI 0.75–1.24、 $p=0.77$ ）。PFS、OS ともにフッ化ピリミジン系抗がん薬群に対するイリノテカンの上乗せ効果は示されなかった。

AVEX 試験は 70 歳以上かつ PS 0～2 でオキサリプラチンとイリノテカンが適応とならないと判断された未治療切除不能進行大腸癌患者を対象として、カペシタビン単独に対するベバシズマブの上乗せ効果が検討された第 III 相試験である。両群ともに年齢中央値は 76 歳であり、全体の 92%は ECOG の PS 0～1 であった。PFS 中央値はカペシタビン単独群で 5.1 か月、ベバシズマブ併用群で 9.1 か月であり、ベバシズマブの上乗せ効果が示された（HR : 0.53、95% CI 0.41–0.69、 $p<0.0001$ ）。OS 中央値はカペシタビン単独群で 16.8 か月、ベバシズマブ併用群で 20.7 か月だった（HR : 0.79、95% CI 0.57–1.09、 $p=0.18$ ）。本邦でも類似の研究がなされている。BASIC 試験は第 II 相試験であり、65 歳以上かつ ECOG PS 0～2 で FOLFOX 療法と FOLFIRI 療法が適応とならない測定可能病変を有する未治療切除不能進行大腸癌患者を対象として、S-1+ベバシズマブ療法の有効性および安全性を検討した。登録患者 56 名、年齢中央値は 75 歳であり、70 歳以上の患者が 88%、80 歳以上の患者が全体の 20%を占めていた。適格条件は ECOG PS 0～2 であったが、実際に登録された患者は全例 PS 0～1 であった。PFS 中央値は 9.9 か月、OS 中央値は 25.0 か月と良好な成績が報告されている。

2) フッ化ピリミジン系薬物を高齢者に使用するにあたっての留意点

本提言ではプレフレイルな進行・再発大腸癌症例に対し、治療介入可能な場合はフッ化ピリミジン系薬物単独療法を基本推奨している（de Gramont、5-FU/LV、S-1、Cape、UFT+LV、FTD/TPI など）。よって、臨床管理上必要なフッ化ピリミジン系薬物の知見を確認されたい。

5-FU は代謝酵素ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（dihydropyrimidine

dehydrogenase :DPD) により FDHU へと不活化され、その後は FUPA、続いて FBAL へと変換されて体内より消失する。DPD をコードする遺伝子 *DPYD* には多型が存在し、5-FU の血中濃度は *DPYD* 遺伝子型に基づく DPD 活性の程度によって個体間変動を生じる¹⁾。したがって加齢に伴う DPD の活性変化に関する報告はないものの、DPD 活性は加齢よりも *DPYD* 遺伝子型による影響が大きいと考えられていることから、高齢者での薬物動態特性に基づく 5-FU 注の減量は不要とされている。なお日本人では欧米人に比べて、重度の骨髄抑制をもたらす *DPYD* アレルの発現頻度は極めて低い²⁾。

一方、カペシタビンは体内で段階的に 5-FU に変換されていく中で、5-FU の前駆体である 5'-DFUR が腎により排泄されることから、腎機能低下者では 5'-DFUR の AUC が増加してグレード 3/4 の副作用の発現率が上昇することが報告されている³⁾。したがって Cockcroft-Gault 式にて求めたクレアチニンクリアランス値が 30~50 mL/min の患者では 75%用量による投与開始が推奨されており、30 mL/min 未満の患者では投与禁忌とされている⁴⁾。腎機能は加齢に伴い低下することから、高齢患者では上記の腎機能に基づく投与指針に準じる。なお転移性大腸がんの一次治療に対するカペシタビンと 5-FU/LV 療法が比較された 2 つの第 III 相試験においては腎機能に関する適格基準は血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍未満とされていたことから、クレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以下の患者が登録患者の約 10%を占めていたものの、カペシタビンは full dose にて投与が開始されていた。これら 2 試験の統合解析におけるカペシタビンと年齢に関するサブ解析結果として、高齢者ではグレード 3/4 の副作用発現率が上昇し、特に 80 歳以上では下痢や口内炎などの消化器毒性の発現率の上昇が報告されている⁵⁾。

S-1 はモジュレーターとして配合されている DPD 阻害剤ギメラシルが腎により排泄されるため、腎機能低下者ではギメラシルの AUC 増加に伴う 5-FU の AUC 増加により副作用発現率が上昇する⁶⁾。したがって Cockcroft-Gault 式にて求めたクレアチニンクリアランス値に基づく減量が推奨されており⁷⁾、高齢者への投与時には腎機能に応じて用量調節を行う。

なお薬物の感受性には個体差があるため、腎機能に基づく減量開始にて忍容性が認められた患者においては、以降の治療を full dose にて行うことを検討し、可能な限り標準治療用量を投与することを目指す。

最後に、高齢者、プレフレイル、フレイル症例に対する治療研究は、抗がん薬、分子標的薬などを種々の用量設定、スケジュール設定で試行されているが、いずれも 50 例以下のパイロット研究が多く、参考にはなり難い。今後はより至適な薬物療法の開発を目指した大規模研究が望まれる。