

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09108

研究課題名(和文) 高齢胃癌患者に対する手術治療基盤の確立

研究課題名(英文) The Establishment of Operative Basis for the elderly with gastric cancer

研究代表者

吉富 摩美 (Yoshitomi, Mami)

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：90769423

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：複数の医療施設で手術を受けた80歳以上の高齢胃癌患者660人の情報を後ろ向きに、241人のデータを前向きに収集した。12%は軽作業で困難、17%は高度の全身疾患を有していた。35%は既に配偶者と死別/離婚しており、16%が独居であった。6%の患者は何かしらの侵襲的な合併症が発生し、在院死は0.1%であった。3年生存率は63%で、胃癌以外の病気で死亡する患者が全体の42%であった。開腹手術と低侵襲手術で合併症発生率、生存率の比較では有意な差は認めなかった。個別の患者の生存の確率を予測できるノモグラムという統計モデルを開発し、進行度からの予測より良好であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦の80歳以上の人口は、1995年には約520万人であったが、2017年には約1074万人に増加した。また、全国調査によると、胃癌患者も高齢化しており、胃切除を受ける患者の20%前後は80歳以上である。しかし、単施設あたりの患者数は限られており、80歳以上の高齢胃癌患者が有する身体的・社会的特徴、手術成績、長期予後そして低侵襲手術の意義は未だ明らかになっていなかった。本研究結果は、そうした臨床疑問に答え、高齢胃癌患者、家族、外科医が、治療法を選択する際に有用なエビデンスになるものと考えている。また、高齢化が進み、胃癌患者が多い本邦だからこそ、世界に発信できるエビデンスであると考えている。

研究成果の概要(英文)：Although Japan and the world are aging, long-term survival and the benefits of minimum invasive surgery (MIS) are still unclear in patients aged 80 or over who undergo surgery for gastric cancer. We collected data of those 660 patients retrospectively and 241 patients prospectively from multi-institutions. Of these patients, 12% was able to do only limited selfcare, 17% had systematic diseases, 35% already lost their spouses, and 16% lived alone. Surgical, endoscopic or radiological intervention or more intensive care were required in 6% of the patients and inhospital mortality rare was 0.1%. The 3-year overall survival rate was 63%. Of dead patients, 42% died of other diseases than gastric cancer. There were no significant differences in short-term and long-term outcomes between open surgery and MIS. We developed a nomogram to individualize predictions.

研究分野：外科

キーワード：胃癌 高齢者

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

団塊の世代が75歳以上の後期高齢者になる2025年には、2015年に12.9%だった75歳以上人口の割合は、25年には18.1%の2179万人になると内閣府は推計している。胃癌患者に関しても同様で、高齢化が予測されている(加藤. Helicobacter Research. 2007)。

胃癌治療の軸は切除手術であり、術後早期合併症として縫合不全、胆汁漏があるが、中長期的合併症である摂食障害や体力低下、誤嚥性肺炎が高齢者では重症化かつ遷延しやすく、適応の

決定にはその点も考慮しなければならない。また、高齢者に対する胃切除の適応の決定には、「生命予後規定因子が胃癌なのか、それとも age-related disease なのか」の判断が不可避である。

しかし、手術を受けた80歳以上の高齢胃癌患者の患者数は単施設では限られており、その社会的・医学的背景、他病死を含む長期予後は不明である。

高齢者に対する胃癌手術の妥当性が検証された術前スコアリングシステムが存在しない。我々は判断基準を持ち合わせておらず、術後摂食障害や肺炎で他病死する高齢患者は少なくないと考えられる。

また、低侵襲手術が高齢胃癌患者に与える影響についても不明な点は多い。腹腔鏡下手術は低侵襲手術の一つであるが、開腹手術との無作為比較試験にて良好な短期成績を示し、現在長期予後を検証中である(JCOG0912)。しかし80歳以上の高齢者は大規模臨床試験からは除外されるのが常であり、信頼性あるエビデンスが乏しかった。

### 2. 研究の目的

80歳以上の高齢胃癌患者を対象に、社会的・医学的特徴、術後合併症、長期生存を明らかにする。また術前に長期予後を予測できるノモグラムを作成する。

### 3. 研究の方法

研究デザインは、多施設共同後方視的コホート研究として実施した。

#### 1. 後ろ向き情報収集

包含基準は、下記の通りある。手術時年齢：80歳以上、臨床病期：Stage I-III胃癌、手術日：2005年1月から2011年12月まで。除外基準は以下の通りである。食道浸潤が3 cm以上 転移性胃腫瘍。

以下の情報を収集した。年齢、性別、cT、cN、腫瘍占拠部位、肉眼型組織型、術前補助化学療法の有無、血清CEA値、血清CA19-9値、血清ヘモグロビン値、リンパ球数、血小板数、PT-INR、APTT、血清ナトリウム値、血清クレアチニン値、血清BUN値、ASA score、日常生活での介助の有無、自立歩行の有無、Body mass index、摂食状況、ポリファーマシー(内服薬種類)、Glasgow Prognostic Score、Charlson 併存症指数、独居の有無、配偶者の生死、術式、アプローチ法、術後全生存期間(OS)、死因

アウトカムはOS、他病死とした。OSをアウトカムとしたLog-rank検定で $P < 0.1$ の因子をCox回帰分析に投入した。その結果により、ノモグラムを作成した。妥当性の検証は、Bootstrap法で行った。Calibration(当てはまり)を、術後1、2、3年目の予測生存率と実測生存率を行い判定した。Discrimination(識別能)は、Harrell's C-indexを用いて評価した。

次に早期胃癌を有する80歳以上の高齢者に対する腹腔鏡下胃切除術(LG)の安全性と有効性を開腹胃切除術(OG)と比較して検討する。傾向スコア法を用いて交絡因子の調整を行った。

#### 2. 前向き情報収集

包含基準は、下記の通りある。手術時年齢：80歳以上、臨床病期：Stage I-III胃癌、手術日：2018年4月から2020年3月まで。京都食道胃手術勉強会参加施設。除外基準は以下の通りである。転移性胃腫瘍。

以下の情報を収集した。年齢、性別、cT、cN、腫瘍占拠部位、肉眼型組織型、術前補助化学療法の有無、血清CEA値、血清CA19-9値、ASA score、依存症、Body mass index、術式、アプローチ法、術後合併症(Clavien-Dindo分類に基づく)

アウトカムは、Clavien-Dindo分類Grade2以上、3以上の合併症、在院死亡とした。術後合

併症に与える因子を検討した。

#### 4. 研究成果

##### 1. 後ろ向き情報収集

###### 患者背景

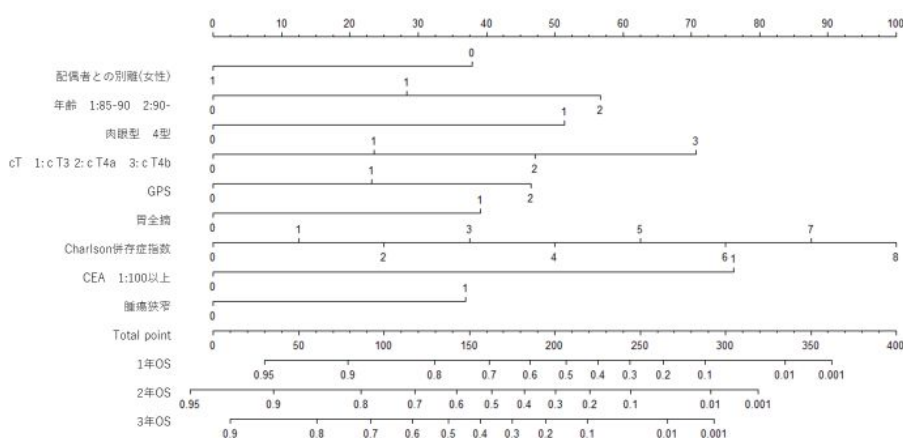
年齢は、80-84歳/85-89歳/90歳 $\leq$ が、それぞれ483人(73%)/151人(23%)/26人(4%)と85歳以上も4分の1程度含まれた。男性が419人(63%)であった。cT2 $\leq$ の進行癌を有する患者は445人(67%)で、腹腔鏡手術は134人(20%)、胃全摘は203人(31%)に予定された。

###### 社会的背景

ASA scoreが3以上の患者は140人(21%)と一般的な手術患者と比較し、高値の傾向があった。日常生活に何かしらの介助が必要な患者は106人(16%)で、自立歩行困難な患者は49人(7%)存在した。ポリファーマシーの評価として内服薬の種類を計測したところ、中央値5個(0-18)であった。Charlson 併存症指数が1以上の患者は485人(73%)、Glasgow Prognostic Scoreが2であった患者は109人(17%)であった。Body Mass Indexが18.5kg/m<sup>2</sup>以下の痩せの患者が114人(17%)であった。配偶者と死別/離別している患者が239人(36%)で、一人暮らししている患者は107人(16%)であった。

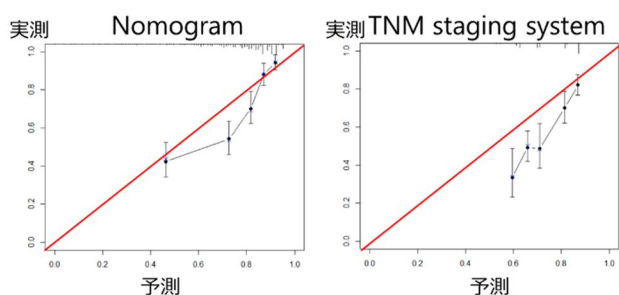
###### 長期アウトカムとノモグラム作成

1年/3年全生存率は、82%/63%で、1年/3年以内の他病死が全死亡に占める割合42%/42%であった。Charlson 依存症指数、年齢、肉眼型などが独立した予後因子として抽出され、ノモグラムを作成した。



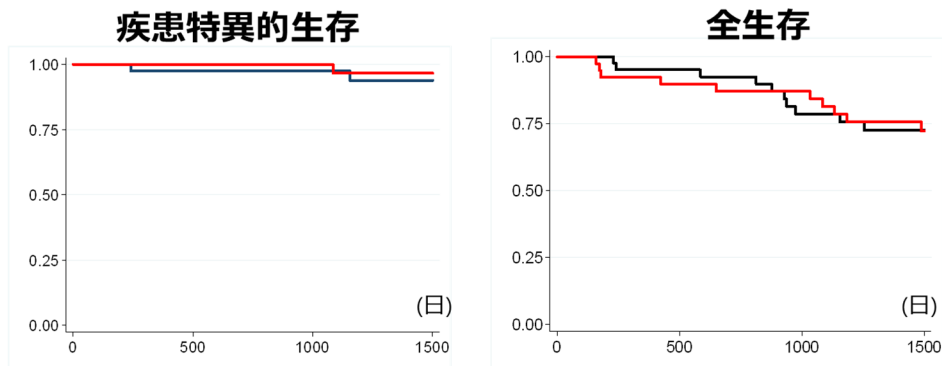
C-index は、0.71 で、TNM staging system の0.65より良好であった。

Calibration plot も TNM staging system と比較し比較的良好であった。



###### 早期胃癌に対する腹腔鏡胃切除術(LG)と開腹胃切除術(OG)の比較

片群41人ずつが傾向スコア法でマッチングされた。LG群とOG群の出血量(ml)は、それぞれ370 vs 65で有意にLG群が少量であった(P < 0.001)。手術時間(分)225 vs 233, P=0.44、術後在院日数(日)は17 vs 16, P=0.91で、90日以内の死亡は両群で認めなかった。3年疾患特異的生存率は97% vs 98%と若年者と同等であったが、3年以内の他病死が15% vs 12%あり、3年全生存期間は81% vs 79%であった(ハザード比0.96, p = 0.92)。



### 3. 前向き情報収集

2年間で241人の80歳以上、臨床病期：Stage I-IIIの胃癌が登録された。胃全摘術が52人、噴門側胃切除が13人、幽門側胃切除が176人に実施された。在院死亡は1人(0.4%)で、Clavien-Dindo分類 Grade2以上の合併症が18%、Grade3以上の合併症が6%に発生した。ECOG - Performance Statusが2以上の患者は11%存在した。Grade2以上の合併症発生をアウトカムとした単変量解析で $P < 0.2$ であった因子は、性別、術前リンパ節腫大、胃全摘術のみであった。多変量解析でのオッズ比(OR)は、男性1.77,  $P = 0.12$ 、リンパ節腫大1.67,  $P = 0.14$ 、胃全摘1.47,  $P = 0.32$ であり、合併症発生に関連して有意な予測因子を認めなかった。PS2以上を投入したが、OR0.98、 $P = 0.97$ であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 錦織達人
2. 発表標題 チャールソン併存疾患指数が80歳以上の胃癌患者の予後に与える影響
3. 学会等名 第90回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 錦織達人
2. 発表標題 80歳以上の高齢胃癌患者が有する社会的・身体的特徴と長期予後：多施設共同コホート研究による660人の解析
3. 学会等名 第118回日本外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuto Nishigori
2. 発表標題 Laparoscopic versus open gastrectomy for early gastric cancer in patients aged 80 years or older: multicenter cohort study
3. 学会等名 Korea International Gastric Cancer Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 錦織達人
2. 発表標題 早期胃癌を有する80歳以上の高齢者に対する腹腔鏡下胃切除：多施設共同コホート研究
3. 学会等名 第31回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishigori T, Obama K, Shinohara H, Kawada H, Kadokawa Y, Harada H, Kaihara S, Hata H, Ueda S, Konishi S, Okabe H, Matsuo K, Tsunoda S, Hosogi H, Hisamori S, Sakai Y.
2. 発表標題 Impact of Charlson Comorbidity Index on survival in patients aged 80 or over with gastric cancer
3. 学会等名 第90回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	錦織 達人  (NISHIGORI TATSUTO)  (50815933)	京都大学・医学研究科・助教   (14301)	
研究分担者	角田 茂  (TSUNODA SHIGERU)  (60597300)	京都大学・医学研究科・講師   (14301)	