

学位論文

「高齢者肺癌に対する胸腔鏡手術の治療成績に関する研究」

指導教授名 佐藤 之俊

申請者氏名 中尾 将之

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要 旨

【序論】 社会の高齢化に伴い、高齢者の肺癌患者も増加の一途を辿っている。高齢者は併存疾患や平均余命の点で若年者とは異なる集団であり、その特徴を加味し、若年者とは異なった治療戦略が求められている。がん研究会有明病院では、80歳以上に対しては、原則として画像上リンパ節腫大を伴わない症例(cN0)を手術適応とし、縦隔リンパ節郭清を施行していない。一方、肺の切除量については、耐術能があれば若年者に準じて肺葉切除を適応とし、またアプローチについては低侵襲な胸腔鏡手術を基本としている。

【目的】 80歳以上の高齢者肺癌に対するこれまでの治療成績を後方視的に解析し、予後や周術期成績から本治療戦略の有効性を評価する。

【対象と方法】 2008年から2016年にがん研究会有明病院で胸腔鏡下に肺葉切除以上の完全切除が施行された非小細胞肺癌患者を対象とした。手術時年齢80歳以上の70例(Octogenarian群; O群)、および、比較対照として手術時70-79歳で縦隔リンパ節郭清まで施行されたcN0の205例(Septuagenarian群; S群)を抽出。両群の臨床病理学的背景および治療成績を後方視的に比較検討した。

【結果】 O群の年齢中央値は82歳、S群の年齢中央値は74歳であった。2郡の背景因子の比較の結果、男女比、喫煙指数、併存症、組織型については有意差を認めなかった。cTおよびpT因子はO群で有意に進行例が多かったが、pN1-2の割合については有意差を認めなかった(O群:6%, S群:7%, $p=0.790$)。5年全生存率はS群:88.3%に対し、O群:72.8%、5年疾患特異的生存率はS群:96.6%に対し、O群:84.7%といずれもO群で有意に不良($p=0.012$, $p=0.013$)という結果であった。全生存期間に対する単変量解析では、CCI、血清CEA値、cT因子、pT因子、pN因子および年齢が予後関連因子であり、それらの因子を用いた多変量解析ではpT因子のみが独立予後規定因子であった。手術時間は中央値でO群:145分、S群:211分($p<0.001$)、出血量はO群:20ml、S群:40ml($p<0.001$)と、いずれもO群で有意に少なかった。再発形式については両群間で明らかな差を認めず、縦隔リンパ節における再発頻度も両群で同等であった(O群:4%, S群:2%, $p=0.376$)。

O群、S群の背景因子に偏りがあるため、傾向スコアを算出し背景因子をマッチした各群54例を抽出し治療成績の比較を行った。マッチングした各群54例、計108例の多く(85%)はcT1の症例であった。マッチング後のO群の治療成績は5年全生存率:81.7%、5年疾患特異的生存率:90.3%であり、マッチング後のS群の治療成績、5年全生存率:83.4%、5年疾患特異的生存率98.1%と比較して有意差を認めなかった($p=0.580$, $p=0.171$)。

【結語】 80歳以上のcN0、非小細胞肺癌に対する予後は、70-79歳の予後に比べ総じて不良であったが、背景因子の違いの影響が大きいと考えられた。背景因子を揃えた両群の予後は同等であった。縦隔リンパ節郭清を省略するがん研究会有明病院の治療戦略は80歳以上のcN0、非小細胞肺癌、特にcT1症例においては有効であると考えられた。

目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 対象と方法	
2-1. 倫理規定 -----	2
2-2. 対象患者 -----	2
2-3. 調査項目 -----	2
2-4. 手術手技 -----	3
2-5. 統計解析手法 -----	3
3. 結果	
3-1. O群とS群の臨床病理学的背景の比較 -----	4
3-2. O群とS群の予後の比較 -----	4
3-3. O群とS群の周術期成績の比較 -----	4
3-4. O群とS群の死因および再発形式の比較 -----	5
3-5. 傾向スコアでマッチングしたO群とS群の予後の比較 -----	5
4. 考察	
4-1. 本研究結果の解釈, および既報告との比較について -----	6
4-2. 高齢者肺癌に対する縦隔リンパ節郭清の意義について -----	6
4-3. 本研究のlimitationについて -----	7
5. 総括 -----	8
6. 今後の課題 -----	8
7. 謝辞 -----	8
8. 引用文献 -----	8
9. 業績目録 -----	12
10. 図表 -----	14

1. 序論

厚生労働省が公開している平均寿命の国際比較によると、本邦の平均寿命はここ数年で男女ともに80歳を超え、その高齢化率は先進諸国の中でも最も高い水準にある(1)。

原発性肺癌は本邦及び先進諸国において癌死亡の第一位をしめる予後不良の疾患であり、その患者数は年々に増加している(2)。本邦の原発性肺癌による年間死亡者数は現在7万人を超え、悪性疾患による部位別死亡のトップである(3)。

これらの背景に伴い、高齢者の肺癌患者も増加の一途を辿っている。2017年の胸部外科学会のまとめた統計データによると、原発性肺癌に対して本邦で施行された44,140件の手術件数のうち、80歳以上に対する手術は5,789件であり、実に13%に相当する(4)。この割合は今後も増加するものと見込まれる。

高齢者は併存疾患や平均余命の点で若年者とは異なる集団と考えられる。したがって高齢者肺癌に対しては、それらの特徴を加味し、若年者とは異なった治療戦略が求められている。例えば、American College of Chest Physicians (ACCP)のガイドラインによると、化学療法の適応となる進行肺癌においては、高齢者に対する毒性を抑えた治療薬剤の選択、といった治療オプションが明示されている(5)。一方で、手術適応となる早期肺癌については、患者年齢に関わらず、肺葉切除と縦隔リンパ節郭清が標準術式として認識されている。

がん研究会有明病院では、80歳以上の高齢者肺癌に対しては、原則として、画像上リンパ節腫大を伴わない症例(clinical N0)を手術適応とし、それらの症例に対しては標準術式の一部である縦隔リンパ節郭清を施行していない。一方、肺の切除量については、呼吸機能上、耐術可能であれば若年者と同様に肺葉切除を適応としている。またアプローチについては低侵襲な胸腔鏡手術を基本としている。

本研究では、80歳以上の高齢者肺癌に対するこれまでの治療成績を後方視的に解析し、予後や周術期成績から、がん研究会有明病院の治療戦略の有効性を評価することを目的とした。

2. 対象と方法

2-1. 倫理規定

本研究は公益財団法人がん研究会有明病院倫理委員会により承認を得たプロトコールに基づき行った(2019-1134)。手術時に包括同意を得た患者を対象とし、過去の診療記録を用い、匿名性の保たれた後方視的研究であるため、本研究に対する個々の患者からのインフォームドコンセントは不要と判断された。なお、本研究に関する情報はがん研究会有明病院のホームページ上に公開し、対象患者に可能な限り拒否の機会を保障している(オプトアウト)。

2-2. 対象患者

対象患者の選択フローを Figure 1. に示す。2008年1月から2016年12月にがん研究会有明病院で手術を施行された非小細胞肺癌患者 2,331 例のうち、非完全切除の症例、術前治療を施行した症例、部分切除や区域切除などの縮小手術を施行した症例を除いた 917 例を対象とした。このうち、胸腔鏡下に肺葉切除による完全切除が施行された、手術時年齢 80 歳以上の 70 例を Octogenarian 群(O 群)として抽出した。また、比較対照として、胸腔鏡下に肺葉切除と縦隔リンパ節郭清が施行された手術時 70-79 歳の 205 例を Septuagenarian 群(S 群)として抽出した。O 群は全例 cN0 の症例であるので、肺癌の進行度を揃えるために S 群の cN1-2 症例は除外し、cN0 症例のみを抽出した。

対象患者に対する術前検査として、胸腹部造影 CT, PET-CT, 頭部 MRI による全身精査を施行した。CT や PET-CT で肺門あるいは縦隔にリンパ節転移が疑われる場合は、EBUS-TBNA(超音波気管支鏡ガイド下針生検)を施行して病理学的な検索を行った。本研究では、これらの術前検査により遠隔転移ならびにリンパ節転移が疑われる症例を除外した。

2-3. 調査項目

対象患者の診療記録より、手術時年齢、性別、喫煙指数(pack-years)、併存症および既往歴、術前の血清 CEA 値、cT 因子、pT 因子、pN 因子、組織型、手術時間、出血量、術後合併症、予後、死因、再発部位などの臨床病理学的因子を抽出した。

切除された病理組織標本は WHO の the World Health Organization International Histological Classification of Tumors に基づいて診断された。cT, pT, pN 因子は UICC の TNM 分類第 7 版および 8 版に基づき決定された(6, 7)。併存症および既往歴については Charlson Comorbidity Index (CCI) を用いて評価した(8)。術後合併症は

Clavien–Dindo 分類を用いて評価した(9).

2-4. 手術手技

本研究では、開胸手術施行症例を除外しており、対象患者の全例に胸腔鏡手術が施行されている。がん研究会有明病院の胸腔鏡手術は胸壁の 4 つの創から操作を行う。主な操作孔は第 5 または 6 肋間の後腋窩線上の 2cm 長の創であり、ここから手術器具や各種デバイスを挿入して右手で操作を行う。広背筋は温存、前鋸筋、肋間筋は最小範囲でスプリットしている。同創は検体摘出時に 4cm 長に延長される。第 3 肋間の前方および後方に 7mm 長の 2 か所の創をおき、前方から胸腔鏡、後方から左手用の鉗子を挿入して操作する。胸腔鏡は第一助手が操作を行う。第 4 肋間の前腋窩線上の 1.5cm 長の創から第 2 助手が術野の展開をアシストする。すべての手術操作は完全モニター視の下に行われる。

2-5. 統計解析手法

O 群, S 群と種々の臨床病理学的因子との関連性の比較において、カテゴリー変数についてはカイ二乗検定またはフィッシャーの正確性検定を、手術時間や出血量といった連続変数についてはマンホイットニー U テストを用いて解析した。多変量解析にはコックスの比例ハザードモデルを用いた。生存期間はカプランマイヤー法で推定し、2 群間の比較はログランクテストで行った。全生存期間(Overall survival: OS) は手術日を起点に、あらゆる理由による死亡をイベント、生存確認と転帰不明をセンサーとして算出した。疾患特異的生存期間(Cancer-specific survival: CSS) は肺癌による死亡のみをイベントとして算出した。p 値<0.05 の場合に統計学的に有意差ありと判断した。

また、2 群間の臨床病理学的な背景因子の偏りを減ずるために、傾向スコアによるマッチングを行った。傾向スコアは、性別、喫煙指数、血清 CEA 値、CCI, cT 因子を共変量としてロジスティック回帰分析を用いて算出し、nearest neighbor 1:1 matching 法でマッチングを行った。統計解析には解析ソフト SPSS Statics 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を使用した。

3. 結果

3-1. O 群と S 群の臨床病理学的背景の比較

O 群と S 群の患者背景および疾患の進行度の比較を Table 1. に示す. O 群の年齢中央値は 82 歳, S 群の年齢中央値は 74 歳であった. 男女比, 喫煙指数, CCI, 腫瘍の組織型の分布において 2 群間で有意差を認めなかった. cT 因子については cT2 以上の症例が O 群で 34% であり, S 群の cT2 以上の割合 6% に対し有意に高かった ($p < 0.001$). 同様に pT 因子についても, O 群での pT2 以上は 54% であり, S 群の 26% に対し有意に高かった ($p < 0.001$). すなわち病変の進行度については O 群で進行例が多い, という結果であった.

一方, 予後に強い影響を及ぼすリンパ節転移の状況については, 術後にリンパ節転移陽性が判明する, いわゆる occult lymph node metastasis が O 群で 6% (pN1), S 群で 7% (pN1+pN2) とほぼ同等の割合であった ($p = 0.790$).

3-2. O 群と S 群の予後の比較

Figure 2. に O 群および S 群の OS, CSS の生存曲線を示す. 観察期間の中央値は 52 ヶ月であった. OS の比較では, O 群の 5 年全生存率は 72.8%, S 群の 5 年全生存率は 88.3% であり, CSS の比較では, O 群の 5 年疾患特異的生存率は 84.7%, S 群の 5 年疾患特異的生存率は 96.6% であった. OS, CSS いずれの指標においても O 群は有意に予後不良 ($p = 0.012$, $p = 0.013$) であった. Table 2. に OS に対する単変量および多変量解析の結果を示す. 単変量解析では, CCI ($p = 0.045$), 血清 CEA 値 ($p = 0.040$), cT 因子 ($p < 0.001$), pT 因子 ($p = 0.002$), pN 因子 ($p = 0.003$) および年齢 (O 群または S 群, $p = 0.012$) が OS に対する有意な関連因子という結果であった. それらの 6 つの因子を用いた多変量解析では pT 因子のみ ($p = 0.004$) が独立予後規定因子という結果であり, 年齢 (O 群または S 群, $p = 0.253$) は有意な因子とはならなかった.

3-3. O 群と S 群の周術期成績の比較

Table 3. に両群の手術侵襲および術後合併症割合の比較結果を示す. 手術時間は中央値で O 群:145 分, S 群:211 分 ($p < 0.001$), 出血量は O 群:20ml, S 群:40ml ($p < 0.001$) と, いずれも O 群で有意に少なかった. 術中の開胸移行は O 群の 1 例のみに認められた. 術後合併症は Clavien-Dindo 分類グレード II 以上の割合が, O 群: 13%, S 群:10% であり, 統計学的有意差は認めなかった ($p = 0.514$)

3-4. O 群と S 群の死因および再発形式の比較

両群の死因および再発形式の比較結果を Table 4. に示す. 死因の比較では O 群で肺癌死の割合が有意に高かった(O 群:10%, S 群:3%, $p=0.024$). 他病死の割合については明らかな有意差を認めなかった(O 群:10%, S 群:6%, $p=0.275$).

初再発の再発形式については両群間で明らかな差を認めなかった. 縦隔リンパ節郭清の有無に依らず, 縦隔リンパ節再発を含む再発の頻度も同等であった(O 群:4%, S 群:2%, $p=0.376$).

3-5. 傾向スコアでマッチングした O 群と S 群の予後の比較

Table 1. に示した通り O 群, S 群の臨床病理学的背景に違いがあり, 特に主病変の進行度については O 群で進行例が多いという結果であった. この違いの予後への影響をできるだけ減ずるために各々の症例の傾向スコアを算出, これをマッチングした各群 54 例, 計 108 例を抽出した.

Table 5. にマッチングした O 群, S 群の各群 54 例の臨床病理学的背景の比較を示し, 両群間で違いがないことを確認した. また, マッチングした計 108 例の多く(85%)は cT1 の症例であった. Figure 3. にマッチング後の 2 群の予後の比較結果を示す. マッチング後の O 群の治療成績は 5 年全生存率:81.7%, 5 年疾患特異的生存率:90.3%, マッチング後の S 群の治療成績は 5 年全生存率: 83.4%, 5 年疾患特異的生存率 98.1%であり, OS, CSS とともに両群間に有意差を認めなかった($p=0.580$, $p=0.171$).

4. 考察

4-1. 本研究結果の解釈, および既報告との比較について

Figure 2.で示した通り, 縦隔リンパ節郭清を省略したO群の治療成績は, 縦隔リンパ節郭清を施行したS群の治療成績よりも不良という結果となったが, Table 2.に示したOSに関する多変量解析では, 年齢(O群またはS群)は有意な関連因子ではないことが示された. 詳細な理由は不明であるが, O群ではS群に比べ, cT因子, pT因子において, 病変がより進行した症例が多く含まれており, これがO群の予後不良に影響していたと考えられた. これを確認するために, 傾向スコアを用いてcT因子などの背景因子をマッチさせて比較したところ, 両群の成績は同等であることが示された.

周術期成績については手術時間, 出血量がO群で有意に少なく, 縦隔リンパ節郭清を省略することの利点の一つと考えられた.

死因の比較ではO群で肺癌死の割合が有意に高く, 疾患特異的生存期間の比較の結果に合致する結果であった. 他病死の割合については, O群でより高いことが予想されたが, 両群間で有意差を認めなかった. O群はS群に比べより高齢な集団であるが, Table 1.に示した通り, 併存疾患, 既往症の指標であるCCIには差がなく, かなり選択された症例群であることが要因と考えられた.

初再発の再発形式については両群間で明らかな差を認めず, 縦隔リンパ節再発を含む再発の頻度も同等であった. ただし, O群では, 縦隔リンパ節郭清が施行されていないため, 手術時にpN2症例を見逃している可能性がある. したがって, 同部位を含む再発を来したO群の4%の中には手術時のoccult lymph node metastasisが含まれている可能性を考慮する必要がある.

高齢者肺癌の手術成績に関してはこれまでも複数の報告がある(10-16). これらの報告では, 対象とした症例の進行度, 術式などが多岐にわたっているために, その治療成績は5年全生存率で, 47%から68%, 周術期合併症割合は8%から35%とかなりの幅がある. 本研究で示した, 80歳以上のcN0非小細胞肺癌を対象とした胸腔鏡手術の治療成績, 5年全生存率72.8%, 術後合併症割合13%は既報告と比べても遜色ない成績であると考えられる.

4-2. 高齢者肺癌に対する縦隔リンパ節郭清の意義について

高齢者肺癌に対する縦隔リンパ節郭清の意義については議論が分かれるところである. EORTC Elderly Task Forceでは, 高齢者に対する縦隔リンパ節郭清の省略を検討すべき, と記載がある(17). 既報告では, Okasakaらは70歳以上の160症例の非小細胞肺癌患者の生存データを報告している(18). この中で, 縦隔リンパ節郭清を行った症例

と、行わなかった症例の成績に有意差はなく、縦隔リンパ節郭清の省略は許容できる、と報告している。Chidaらは、80歳代の高齢者肺癌48例の成績を報告しており、縦隔リンパ節郭清を行った23例の予後は、行っていない25例の予後よりも不良であり、縦隔リンパ節郭清が心血管系の合併症と関連していることを示した(11)。Okamiらは、日本肺癌学会が集積した登録データを基に、397例の80歳代の臨床病期I期肺癌患者について報告した(15)。全体の5年全生存率は56.1%であった。この中で、縦隔リンパ節郭清を行った127例の5年全生存率は53.7%であり、行っていない240例の5年全生存率の56.8%とほぼ同等であることが示された。さらに縦隔リンパ節郭清が術後合併症のリスク因子であることが示唆された。Wangらは70歳以上の非小細胞肺癌136例を分析し、臨床病期IA期における縦隔リンパ節郭清のベネフィットはない、と結論付けた(19)。

一方で、Shapiroらは、SEER (the Surveillance, Epidemiology and End Results registry) データベースを元にした解析を行い、高齢者のI期非小細胞肺癌であっても、10個以上のリンパ節を病理学的に評価すべき、としている(20)。あくまでも、リンパ節個数についての検討であり、郭清範囲については言及されていない。Riveraらは80例の70歳以上の症例と、背景をマッチさせて若年者とを比較した(21)。彼らは、高齢者の方がリンパ節転移率が高いため、若年者と同様のリンパ節郭清が必要であると報告した。しかしながら、リンパ節郭清の予後への影響については示されていない。

これらの既報告は、いずれも後方視的研究の結果であり、多くの選択バイアスが含まれていると考えられる。高齢者肺癌の治療戦略を決定する十分なエビデンスレベルとは言えないのが実状である。

4-3. 本研究の **limitation** について

本研究における **limitation** について述べる。まず、第一に本研究は単施設の後方視的な研究であり症例数も限定的である。また、本研究の対象となった80歳以上の症例は肺葉切除に耐術可能な全身状態が保たれた、極めて選択された症例群である。本研究結果を実臨床において遭遇する高齢患者にそのまま適合させるのは困難と思われる。多施設で集積したより大規模なコホートを対象とした検証が必要であると考えられる。

第二に、今回、著者は患者背景の違いによる治療成績への影響を除外するべく傾向スコアによるマッチングを行ったが、当然ながら各群の定義である年齢因子についてはマッチできず、その影響を除外できていない。しかしながら、年齢の違いは治療成績において様々に影響する可能性があり、特に再発後の治療選択にも関与していると思われる。これらの背景を除外して、真に縦隔リンパ節郭清の予後への影響を評価するためには、80歳代の症例のみを対象として縦隔リンパ節郭清の有無を比較するランダム化試験を行う必要がある。

一方で、単施設研究であることの長所もある。手術術式や周術期管理、あるいは病理学的評価・診断などが、一定の基準のもとに統一されており、多施設共同研究に起こり

得る施設間の種々のバイアスが存在しない。また、死因や再発部位などの詳細なデータの収集が可能であり、それらを検討することができた。

5. 総括

がん研究会有明病院の 80 歳以上の高齢者肺癌に対する治療成績は過去の報告と比べて良好であった。同時期の 70 歳代の治療成績に比べると総じて不良であったが、背景因子の違いの影響が大きいと考えられた。背景因子を揃えた両群の治療成績はほぼ同等であった。縦隔リンパ節郭清を省略する本治療戦略は 80 歳以上の cN0 非小細胞肺癌、特に cT1 症例においては有効であると考えられた。

6. 今後の課題

Limitation で述べた通り、多施設で集積したより大規模なコホートを対象として本検討内容の再検証が必要であると考ええる。著者は、日本呼吸器外科学会の学術委員会が主導する高齢者肺癌研究の作業部会の一員であり、同研究で集積された 1000 例規模の 80 歳以上の肺癌手術症例データ(22)を元に、縦隔リンパ節郭清の予後への影響の再検証を行っている。

高齢者肺癌の治療戦略確立のためには、高齢者肺癌を対象とした多施設共同のランダム化比較試験を行い、確たるエビデンスを構築することが必須である。

7. 謝辞

本研究についてご指導頂いた北里大学呼吸器外科主任教授 佐藤之俊先生に心より感謝申し上げます。

8. 引用文献

1. 厚生労働省. 平成 30 年簡易生命表の概況 平均寿命の国際比較. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life18/index.html>.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65:87-108.
3. 国立がん研究センター. がん情報サービス「がん登録・統計」(人口動態統計). Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#mortality.

4. Shimizu H, Okada M, Tangoku A, Doki Y, Endo S, Fukuda H, et al. Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2017 : Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68:414-49.
5. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, VanDam Sequist L, Ireland B, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143:e341S-e68S.
6. JD B, MK G, CH W. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. . New York, NY: Wiley-Blackwell; 2017.
7. LH S, MK G, CH W. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th ed. . New York, NY: Wiley-Blackwell; 2009.
8. Charlson ME, Sax FL, MacKenzie CR, Fields SD, Braham RL, Douglas RG, Jr. Resuscitation: how do we decide? A prospective study of physicians' preferences and the clinical course of hospitalized patients. *JAMA.* 1986;255:1316-22.
9. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
10. Brokx HA, Visser O, Postmus PE, Paul MA. Surgical treatment for octogenarians with lung cancer: results from a population-based series of 124 patients. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1013-7.
11. Chida M, Minowa M, Karube Y, Eba S, Okada Y, Miyoshi S, et al. Worsened long-term outcomes and postoperative complications in octogenarians with lung cancer following mediastinal lymph-node dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;8:89-92.
12. Hino H, Karasaki T, Yoshida Y, Fukami T, Sano A, Tanaka M, et al. Risk factors for postoperative complications and long-term survival in lung cancer patients older than 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53:980-6.

13. Ito H, Nakayama H, Yamada K, Yokose T, Masuda M. Outcomes of lobectomy in 'active' octogenarians with clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;21:24-30.

14. Mun M, Kohno T. Video-assisted thoracic surgery for clinical stage I lung cancer in octogenarians. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:406-11.

15. Okami J, Higashiyama M, Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, et al. Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I non-small cell lung cancer: prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1247-53.

16. Port JL, Mirza FM, Lee PC, Paul S, Stiles BM, Altorki NK. Lobectomy in octogenarians with non-small cell lung cancer: ramifications of increasing life expectancy and the benefits of minimally invasive surgery. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1951-7.

17. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, Faivre-Finn C, Veronesi G, Jaklitsch M, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol.* 2014;25:1270-83.

18. Okasaka T, Usami N, Taniguchi T, Kawaguchi K, Okagawa T, Suzuki H, et al. Can non-performance of radical systematic mediastinal lymphadenectomy be justified in elderly lung cancer patients? An evaluation using propensity-based survival analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:27-33.

19. Wang Y, Wu N, Chen J, Lv C, Yan S, Li S, et al. Is radical mediastinal lymphadenectomy necessary for elderly patients with clinical N-negative non-small-cell lung cancer? A single center matched-pair study. *J Surg Res.* 2015;193:435-41.

20. Shapiro M, Mhango G, Kates M, Weiser TS, Chin C, Swanson SJ, et al. Extent of lymph node resection does not increase perioperative morbidity and mortality after surgery for stage I lung cancer in the elderly. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:516-22.

21. Rivera C, Falcoz PE, Rami-Porta R, Velly JF, Begueret H, Roques X, et al. Mediastinal lymphadenectomy in elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Eur*

J Cardiothorac Surg. 2013;44:88-92.

22. Saji H, Ueno T, Nakamura H, Okumura N, Tsuchida M, Sonobe M, et al. A proposal for a comprehensive risk scoring system for predicting postoperative complications in octogenarian patients with medically operable lung cancer: JACS1303. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53:835-41.

9. 業績目録

(I) 原 著

1. Nakao M, Ichinose J, Matsuura Y, Okumura S, Mun M :
Outcomes after thoracoscopic surgery in octogenarian patients with clinical N0 non-small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 50(8):926-932, 2020.
2. Nakao M, Ichinose J, Matsuura Y, Nakagawa K, Okumura S, Mun M :
Long-term oncological outcome after thoracoscopic lobectomy for non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis*, 11(7):3112-3121, 2019.
3. Nakao M, Matsuura Y, Uehara H, Mun M, Nakagawa K, Nishio M, Ishikawa Y, Okumura S:
Development of indication criteria for preoperative examination in lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 25(4):281-286, 2017.
4. Nakao M, Hoshi R, Ishikawa Y, Matsuura Y, Uehara H, Mun M, Nakagawa K, Okumura S:
Prognosis of non-small-cell lung cancer patients with positive pleural lavage cytology. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 20(6):777-782, 2015.
5. Nakao M, Yoshida J, Goto K, Ishii G, Kawase A, Aokage K, Hishida T, Nishimura M, Nagai K:
Long-term outcomes of 50 cases of limited-resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules. *J Thorac Oncol*, 7(10):1563-1566, 2012.
6. Nakao M, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K:
Prognostic impact of node involvement pattern in pN1 non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol*, 5(10):1576-1582, 2010.
7. Nakao M, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K:
Prognostic impact of node involvement pattern in pulmonary pN1 squamous cell carcinoma patients. *J Thorac Oncol*, 5(4):504-509, 2010
8. Nakao M, Ishii G, Nagai K, Kawase A, Kenmotsu H, Kon-No H, Hishida T, Nishimura M, Yoshida J, Ochiai A:
Prognostic significance of carbonic anhydrase IX expression by cancer-associated fibroblasts in lung adenocarcinoma. *Cancer*, 115(12):2732-43, 2009.
9. 中尾将之, 菱田智之, 吉田純司, 西村光世, 永井完治:
胸膜播種, 悪性胸水を伴う肺癌手術症例の検討 D, E 因子の亜分類の意義について. *呼吸器外科学会雑誌*, 23:93-96, 2009.

(II) 著 書

1. 奥村栄, 文敏景, 中尾将之, 松浦陽介, 一瀬淳二, 五十嵐友美, 森川由美子, 中川健 :
がん研スタイル 癌の標準手術 肺癌. メジカルビュー, 東京, 2019.
2. 山口俊晴, 比企直樹, 小西毅, 石沢武彰, 井田智, 増田均, 野村秀高, 岡本三四郎, 松浦陽介, 近藤英司, 熊谷厚司, 大橋学, 文敏景, 中尾将之, 布部創也, 峯真司, 金尾祐之:
がん研べからず集 内視鏡手術編 ビデオでみるトラブルシューティング. 南江堂,
東京, 2017

(III) 総説・講座

1. 奥村栄, 松浦陽介, 中尾将之, 一瀬淳二 :
最新の肺癌確定診断の進め方. 日本医事新報, 4965:17-35, 2019.

(IV) 症例・臨床治験・その他

1. Nakao M, Ichinose J, Matsuura Y, Okumura S, Mun M :
Determining the most important factors in hospital readmission following surgery for lung cancer. Ann Transl Med, 7(Suppl 8):S269, 2019.
2. Nakao M, Noma D, Ichinose J, Matsuura Y, Mun M, Nakagawa K, Shigematsu Y, Ninomiya H, Ishimawa Y, Okumura S :
Unique pathological findings of lung adenocarcinoma after unexpected nivolumab treatment, possible different effects on the primary lesion and metastatic lymph nodes: case report. AME Case Rep, 3:45, eCollection 2019.
3. Nakao M, Hishida T, Ishii G, Yoshida J, Nishimura M, Nagai K:
Malignant granular cell tumor of the posterior mediastinum with dissemination. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 20(1):71-3, 2012.
4. Nakao M, Hishida T, Ishii G, Nagai K:
Malignant pleural mesothelioma with osteosarcomatous differentiation: characteristic bone scintigraphy findings associated with enhanced tumorous osteogenesis. Eur J Cardiothorac Surg, 39(3):421, 2011.
5. 中尾将之, 石井源一郎, 菱田智之, 吉田純司, 西村光世, 永井完治:
同時性多発肺癌を含む3重複癌の1切除例. 呼吸器外科学会雑誌, 23:93-96, 2009.

10. 図表

Table 1. O 群と S 群の患者背景および疾患の進行度の比較

変数		O 群 (N=70)	S 群 (N=205)	p 値
年齢	中央値 (範囲)	82 (80-90)	74 (70-79)	
性別	男性	31 (44)	102 (50)	0.489
	女性	39 (56)	103 (50)	
喫煙指数 (pack-years)	≤ 20	47 (67)	125 (61)	0.393
	> 20	23 (33)	80 (39)	
Charlson-Comorbidity Index	0 - 1	50 (71)	158 (77)	0.339
	2 -	20 (29)	47 (23)	
血清 CEA 値 (ng/ml)	< 5.0	50 (71)	176 (86)	0.011
	≥ 5.0	20 (29)	29 (14)	
Clinical T 因子	T1	46 (66)	192 (94)	< 0.001
	T2-	24 (34)	13 (6)	
病理組織型	腺癌	59 (84)	182 (89)	0.400
	その他	11 (16)	23 (11)	
Pathological T 因子	T1	32 (46)	151 (74)	< 0.001
	T2-	38 (54)	54 (26)	
Pathological N 因子	N0	66 (94)	189 (92)	0.790
	N1	4 (6)	7 (3)	
	N2	N/A	9 (4)	

CEA: Carcinoembryonic antigen; N/A: Not applicable

Table 2. 全生存期間に対する単変量解析および多変量解析

変数	単変量解析			多変量解析		
	症例数	5年全生存率(%)	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値
年齢別グループ						
S群	205	88.3		1		
O群	70	72.8	0.012	1.601	0.714-3.587	0.253
性別						
女性	142	84.5				
男性	133	84.4	0.875			
喫煙指数 (pack-years)						
≤ 20	172	86.4				
> 20	103	81.1	0.214			
Charlson-Comorbidity Index						
0 - 1	208	87.9		1		
2 -	67	75.0	0.045	1.816	0.883-3.736	0.105
血清 CEA 値 (ng/ml)						
< 5.0	226	88.4		1		
≥ 5.0	49	66.3	0.040	1.494	0.686-3.253	0.312
Clinical T 因子						
T1	238	88.3		1		
T2-	37	55.6	< 0.001	2.330	0.943-5.757	0.067
病理組織型						
腺癌	241	86.0				
その他	34	74.4	0.060			
Pathological T 因子						
T1	183	88.2		1		
T2-	92	76.5	0.002	3.947	1.568-9.937	0.004
Pathological N 因子						
N0	255	85.9		1		
N1-2	20	68.0	0.003	1.677	0.737-3.820	0.218

CEA: Carcinoembryonic antigen

Table 3. O 群と S 群の手術侵襲および術後合併症割合の比較

変数		O 群 (N=70)	S 群 (N=205)	p 値
手術時間 (分)	中央値(範囲)	145 (83-318)	211 (110-372)	< 0.001
出血量 (mL)	中央値(範囲)	20 (2-4300)	40 (3-230)	< 0.001
術中開胸移行	あり	1 (1%)	0 (0%)	
	なし	69 (99%)	205 (100%)	
術後合併症	Grade II	6 (9%)	9 (4%)	0.514
	Grade III	3 (4%)	9 (4%)	
	Grade IV	0 (0%)	3 (1%)	
	Grade V	0 (0%)	0 (0%)	
	合計 (≥ Grade II)	9 (13%)	21 (10%)	

Table 4. O 群と S 群の死因および再発形式の比較

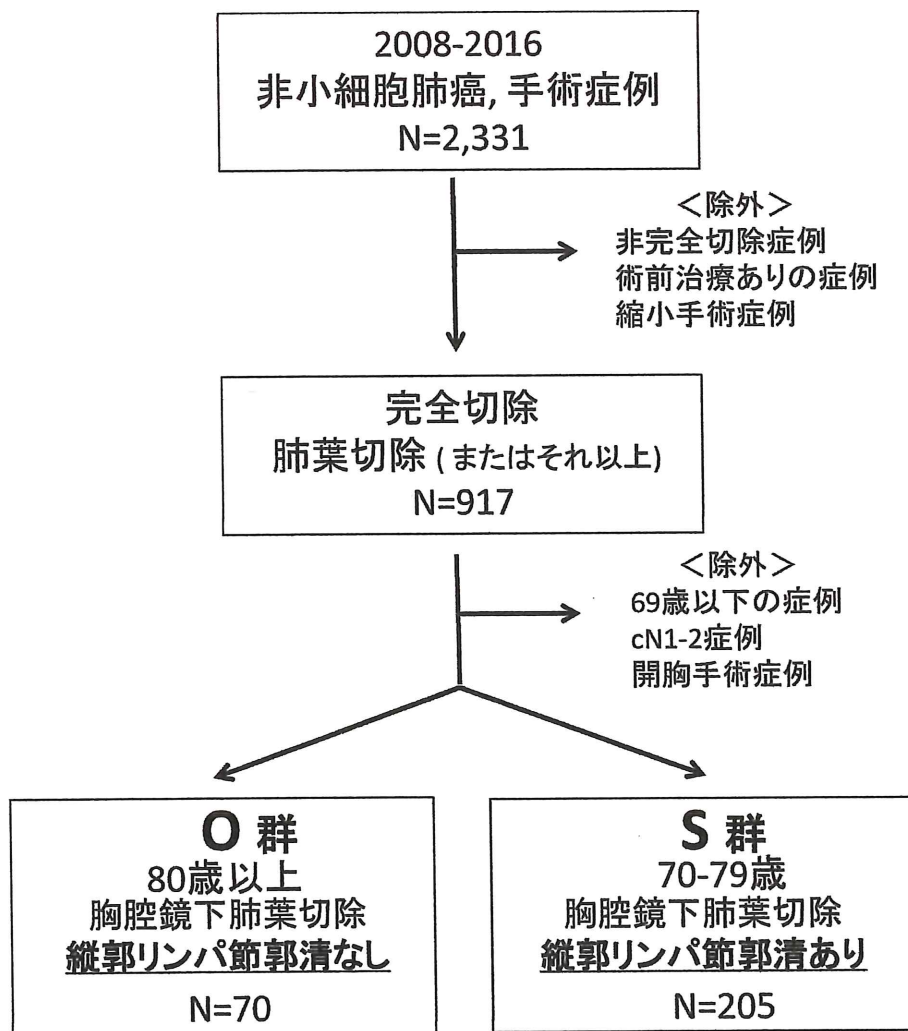
変数		O 群 (N=70)	S 群 (N=205)	p 値
転帰	生存	56 (80%)	187 (91%)	0.017
	死亡	14 (20%)	18 (9%)	
死因	肺癌死 (原病死)	7 (10%)	6 (3%)	0.024
	他病死	7 (10%)	12 (6%)	0.275
	他の悪性疾患	2	8	
	肺炎	2	0	
	膿胸	0	1	
	脳梗塞	0	1	
	事故・外傷	1	0	
	加齢	1	0	
	不明	1	2	
再発	なし	59 (84%)	183 (89%)	0.289
	あり	11 (16%)	22 (12%)	
初再発部位	同側の縦郭リンパ節	2]	1]	0.376
	同側の縦郭リンパ節+他部位	1] (4%)	3] (2%)	
	他部位	8 (12%)	18 (10%)	0.487

Table 5. 傾向スコアでマッチングした O 群と S 群の臨床病理学的背景の比較

変数		O 群 (N=54)	S 群 (N=54)	p 値
性別	男性	26 (48)	25 (46)	0.847
	女性	28 (52)	29 (54)	
喫煙指数 (pack-years)	≤ 20	34 (63)	37 (69)	0.543
	> 20	20 (37)	17 (31)	
Charlson-Comorbidity Index	0 - 1	37 (69)	37 (69)	1.000
	2 -	17 (31)	17 (31)	
血清 CEA 値 (ng/ml)	< 5.0	46 (85)	48 (89)	0.567
	≥ 5.0	8 (15)	6 (11)	
Clinical T 因子	T1	46 (85)	46 (85)	1.000
	T2-	8 (15)	8 (15)	

CEA: Carcinoembryonic antigen;

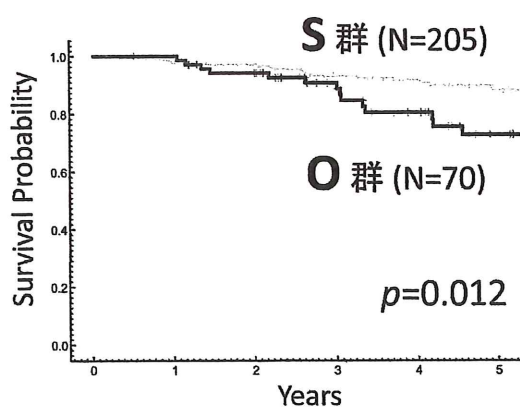
Figure 1. 患者選択フロー



観察期間中央値; 52ヵ月

Figure 2. O 群と S 群の予後の比較

(A) 全生存期間(OS)



(B) 疾患特異的生存期間(CSS)

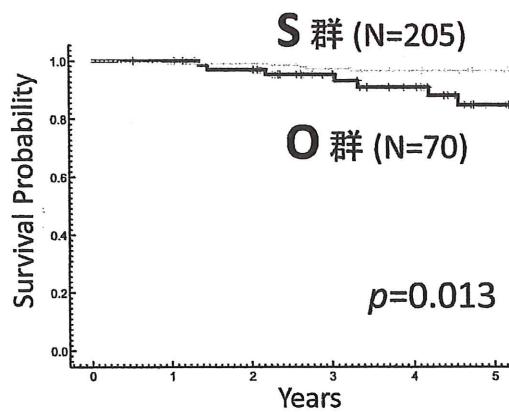
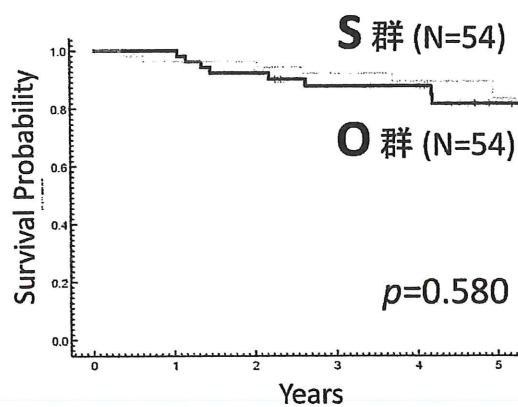


Figure 3. 傾向スコアでマッチングした O 群と S 群の予後の比較

(A) 全生存期間(OS)



(B) 疾患特異的生存期間(CSS)

