

原 著

多変量統計解析を用いた超高齢者 (85歳以上) 大腸癌患者の 合併症危険因子と予後因子の検討

岡山大学第 1 外科

木村 臣一 岩垣 博巳 松原 長秀
守本 芳典 磯崎 博司 田中 紀章

70歳代の高齢者大腸癌手術は日常化しているが、85歳以上の超高齢者の手術は比較的少ない。超高齢者の治療上の注意点を明確にするために85歳以上の大腸癌切除例22例と75～84歳の103例を対象に臨床病理学的因子、術後合併症、生存率などを比較した。また、多変量解析を用いて術後合併症の危険因子と予後因子を求めた。85歳以上群でイレウス・穿孔と術後呼吸器、中枢・精神障害の合併、他病死が高率で、郭清が縮小されていたが、生存率、耐術率などに差はなかった。多変量解析では超高齢者は術後中枢・精神障害の危険因子であった。大腸癌の部位、組織型、肝転移、腹膜播種、リンパ節転移が予後因子であり、年齢は予後因子ではなかった。超高齢者でも生存率、耐術率に差はなく、84歳以下の高齢者とほぼ同様に治療することが可能である。ただし、超高齢者は術後の中枢・精神障害の危険因子であり、また、超高齢者は遠隔期においては他病死が多く、follow up 上、厳重な注意が必要である。

目 的

社会の高齢化や周術期管理の向上により高齢大腸癌患者の手術は増加している。70歳代の高齢者大腸癌手術は日常化しており、術式の選択や術後管理においても非高齢者とほぼ同様に行われている。75歳以上^{1,2)}もしくは80歳以上³⁾の高齢者大腸癌患者の臨床病理学的特徴や術後合併症、予後に差はないとの報告が散見される。一方、85歳以上の超高齢者の手術は比較的少なく、いまだその特徴は十分に明らかでない。そこで、われわれは85歳以上の超高齢者を84歳以下の高齢者と同様に治療してもよいのか否かを明らかにすることを目的に術後合併症危険因子や予後因子・死因について検討した。

対象症例

1985～1999年の15年間に切除した大腸癌症例719例のうち85歳以上の症例22例と75～84歳の症例103例を対象とした。最高年齢は90歳であった。

検討項目と方法

1. 臨床病理学的背景因子

症例の背景因子を性別、腫瘍側因子、手術因子に分

け、85歳以上群と75～84歳群との間で χ^2 検定を用いて比較検討した。腫瘍側因子は1) 原発巣占居部位、2) 肝転移、3) 腹膜播種、4) リンパ節転移、5) 遠隔転移、6) 壁深達度、7) 組織型、8) リンパ管浸潤、9) 静脈浸潤、10) 進行度について、手術因子は1) リンパ節郭清度、2) 根治度について検討した。

2. 術前併存疾患

術前併存疾患を1) 循環器疾患、2) 中枢・精神疾患、3) 糖尿病、4) 呼吸器疾患、5) 肝機能障害、6) 腎機能障害に分類し、85歳以上群と75～84歳群との間で χ^2 検定を用いて比較検討した。

3. 術後合併症とその危険因子

術後合併症を1) 循環器合併症、2) 中枢・精神障害、3) 呼吸器合併症、4) 急性腎不全、5) 縫合不全、6) 創感染、7) 消化管出血、8) 術後早期イレウスに分類し、85歳以上群と75～84歳群との間で χ^2 検定を用いて比較検討した。さらに、術後合併症とTable 1に示す臨床病理学的因子・術前併存疾患との関係をロジスティック回帰分析(step-wise 変数選択法、採用p値; 0.1)を用いて解析し、おのおの危険因子を求めた。

4. 累積生存率と耐術率、死因

85歳以上群と75～84歳群との間の術後累積生存率をKaplan-Meier法を用いて求め、比較した。原病死、他

<2001年2月28日受理> 別刷請求先: 木村 臣一
〒700 8558 岡山市鹿田町2 5 1 岡山大学第1外科

Table 1 Analyzed factors for prognostic factors and risk factors of postoperative complication in aged colorectal cancer patients

Factors	Category		
Age	85	vs	75 ~ 84
Sex	male	vs	female
Location	colon	vs	rectum
Liver metastasis	H(+)	vs	H(-)
Peritoneal dissemination	P(+)	vs	P(-)
Lymph node metastasis	r(+)	vs	r(-)
Distant metastasis	M(+)	vs	M(-)
Depth of invasion	ss	vs	se
Histological type	differentiated	vs	undifferentiated
Cardiac disorder	positive	vs	negative
Cerebromental disorder	positive	vs	negative
Diabetes mellitus	positive	vs	negative
Respiratory disorder	positive	vs	negative
Liver dysfunction	positive	vs	negative
Renal dysfunction	positive	vs	negative
Ileus/Perforation	positive	vs	negative
Lymph node dissection	D1	vs	D2

病死，合併症による在院死など死因にかかわらずすべて死亡として処理した。さらに，耐術率（術死亡率，在院死亡率），術後在院日数，死因についても検討した。生存率の検定には一般化 Wilcoxon test を，耐術率，死因の検定には χ^2 検定を，術後在院日数の検定には t 検定を用いた。

5. 予後因子

Cox 比例ハザードモデル(step-wise 変数選択法，採用 p 値；0.1)を用いて高齢者大腸癌患者の予後因子を求めた。共変数には Table 1 に示す性別，年齢，腫瘍側因子，術前併存疾患，リンパ節郭清程度を用いた。

6. 統計検定

それぞれの統計検定の結果，危険率 $p < 0.05$ を有意差ありとし， $0.05 < p < 0.1$ を傾向ありとした。

結 果

1. 臨床病理学的背景因子

85歳以上群と75～84歳群と間には性別，腫瘍側因子ともに進行度を除いて有意差はなかった。一方，進行度は85歳以上群では stage 0, I の早期癌も stage IV の高度進行癌も少なかった。手術因子ではリンパ節郭清は85歳以上群では D1以下が72.7%であり，明らかに手控えられていた。しかし，高度進行癌が少ないこともあり，根治度には差はなかった (Table 2)。

2. 術前併存疾患

Table 2 Univariate analysis of clinicopathologic factors and surgical factors according to age

	75 ~ 84	85	p value
Sex			
Male	56(54.4)	8(36.4)	0.1251
Female	47(45.6)	14(63.6)	
Location			
colon	71(68.9)	14(63.6)	0.6288
rectum	32(31.1)	8(36.4)	
Liver metastasis			
H(+)	16(15.5)	2(9.1)	0.4346
H(-)	87(84.5)	20(90.9)	
Peritoneal dissemination			
P(+)	6(5.8)	1(4.5)	0.8127
P(-)	97(94.2)	21(95.5)	
Lymph node metastasis			
r(+)	44(42.7)	8(36.4)	0.5830
r(-)	59(57.3)	14(63.6)	
Distant metastasis			
M(+)	4(3.9)	0(0.0)	0.3475
M(-)	99(96.1)	22(100)	
Depth of invasion			
ss	70(68.0)	14(63.6)	0.6949
se	33(32.0)	8(36.4)	
Histological type			
differentiated	96(93.2)	20(90.9)	0.7054
undifferentiated	7(6.8)	2(9.1)	
Lymphatic invasion			
ly(+)	82(79.6)	18(81.8)	0.6235
ly(-)	19(18.4)	3(13.6)	
Venous invasion			
v(+)	44(42.7)	9(40.9)	0.9644
v(-)	50(48.5)	10(45.5)	
stage			
stage 0, I	31(30.1)	2(9.1)	0.0211
stage II, III	51(49.5)	18(81.8)	
stage IV	21(20.4)	2(9.1)	
Lymph node dissection			
D1	35(34.0)	16(72.7)	0.0008
D2	68(66.0)	6(27.3)	
Curability			
A	80(77.7)	19(86.4)	0.3618
B, C	23(22.3)	3(13.6)	

術前に何らかの合併症を有する患者は85歳以上群で約10%多かったが，有意差はなかった。おのおのの術前併存疾患ではイレウス・穿孔の併存が85歳以上群で有意 ($p < 0.0001$) に高率であった以外は差を認めなかった (Table 3)。

3. 術後合併症とその危険因子

何らかの術後合併症を発症した頻度は両群とも約40

Table 3 Univariate analysis of preoperative disorders according to age

	75~84	85	p value
Total			
+	70(68.0)	17(77.3)	0.3887
-	33(32.0)	5(22.7)	
Cardiac disorder			
+	52(50.5)	14(63.6)	0.2620
-	51(49.5)	8(36.4)	
Cerebromental disorder			
+	14(13.6)	4(18.2)	0.5778
-	89(86.4)	18(81.8)	
Diabetes mellitus			
+	12(11.7)	1(4.5)	0.3217
-	91(88.3)	21(95.5)	
Respiratory disorder			
+	12(11.7)	3(13.6)	0.7947
-	91(88.3)	19(86.4)	
Liver dysfunction			
+	5(4.9)	0(0.0)	0.2915
-	98(95.1)	22(100)	
Renal dysfunction			
+	3(2.9)	2(9.1)	0.1795
-	100(97.1)	20(90.9)	
Ileus/Perforation			
+	4(3.9)	8(36.4)	<0.0001
-	99(96.1)	14(63.6)	

Table 4 Univariate analysis of postoperative complications according to age

	75~84	85	p value
Total			
+	41(39.8)	9(40.9)	0.9236
-	62(60.2)	13(59.1)	
Cardiac complication			
+	3(2.9)	1(4.5)	0.6928
-	100(97.1)	21(95.5)	
Cerebromental complication			
+	3(2.9)	3(13.6)	0.0327
-	100(97.1)	19(86.4)	
Respiratory complication			
+	9(8.7)	5(22.7)	0.0589
-	94(91.3)	17(77.3)	
Renal failure			
+	3(2.9)	0(0.0)	0.4178
-	100(97.1)	22(100)	
Suture insufficiency			
+	4(3.9)	0(0.0)	0.3475
-	99(96.1)	22(100)	
Wound infection			
+	23(22.3)	5(22.7)	0.9676
-	80(77.7)	17(77.3)	
GI tract bleeding			
+	4(3.9)	1(4.5)	0.8856
-	99(96.1)	21(95.5)	
Ileus			
+	4(3.9)	1(4.5)	0.8856
-	99(96.1)	21(95.5)	

%で差はなかったが、85歳以上群では中枢・精神障害が有意に多く($p=0.0327$),呼吸器合併症も多い傾向を認めた($p=0.0589$)(Table 4)。

ロジスティック回帰分析を用いて術後合併症の危険因子を解析した。共変数には性別、年齢と1)占居部位、2)肝転移、3)腹膜播種、4)リンパ節転移、5)遠隔転移、6)壁深達度、7)組織型の腫瘍側因子と1)循環器疾患、2)中枢・精神疾患、3)糖尿病、4)呼吸器疾患、5)肝機能障害、6)腎機能障害、7)イレウス・穿孔の術前併存疾患およびリンパ節郭清程度を用いた。術後合併症全体では術前の中枢・精神疾患が有意な危険因子となり($p=0.0167$)、イレウス・穿孔の併存も危険因子となる傾向が示された($p=0.0576$)。中枢・精神障害では年齢85歳以上が危険因子となる傾向が示された($p=0.0518$)。呼吸器合併症では術前の呼吸器疾患($p=0.0035$)とイレウス・穿孔の併存($p=0.0009$)が、創感染ではイレウス・穿孔の併存($p=0.0230$)が有意な危険因子として選択された(Table 5)。術後の循環器合併症、急性腎不全、縫合不全、消化管出血、術後早期

イレウスの危険因子は特定できなかった。

4. 累積生存率と耐術率、死因

術死、在院死の頻度や術後平均在院日数は両群間で差はなかった。75~84歳群と85歳以上群の3年生存率はそれぞれ64.7%と61.2%、5年生存率はそれぞれ44.3%と49.0%であり、両群間の生存率に差はなかった(Fig. 1, Table 6)。しかし、85歳以上群では有意($p=0.0080$)に他病死が多かった(Table 6)。85歳以上群の他病死6例の内訳は大腸癌以外の悪性疾患が2例、心疾患、肺炎、外傷、老衰が各1例ずつであった。

5. 予後因子

Cox 比例ハザードモデルを用いて予後因子を解析した。共変数には性別、年齢と1)占居部位、2)肝転移、3)腹膜播種、4)リンパ節転移、5)遠隔転移、6)壁深達度、7)組織型の腫瘍側因子と1)循環器疾患、2)中枢・精神疾患、3)糖尿病、4)呼吸器疾患、5)肝機能障害、6)腎機能障害、7)イレウス・穿孔の術

Table 5 Risk factor of postoperative complication in aged colorectal cancer patients according to logistic regression analysis

Overall postoperative complications	p value	odds ratio
Cerebromental disorder	0.0167	3.69
Ileus/Perforation	0.0576	3.47
Cerebromental complication	p value	odds ratio
age(≥ 85)	0.0518	5.26
Respiratory complication	p value	odds ratio
Respiratory disorder	0.0035	8.25
Ileus/Perforation	0.0009	11.88
Wound infection	p value	odds ratio
Ileus/Perforation	0.0230	4.14

Table 6 Mortality and prognosis according to age

	75 ~ 84	85	p value
Operative death			
+	2(1.9)	0(0.0)	0.5100
-	101(98.1)	22(100)	
Hospital death			
+	5(4.9)	0(0.0)	0.2915
-	98(95.1)	22(100)	
Cause of death			
Recurrence	35(72.9)	2(25.0)	0.0080
Other disease	13(27.1)	6(75.0)	
Postoperative hospital days	34.3 \pm 18.0	37.0 \pm 37.6	0.6120
Postoperative survival			
3-year survival	64.7	61.2	0.9779
5-year survival	44.3	49.0	

前併存疾患およびリンパ節郭清程度を用いたところ、大腸癌の占居部位、組織型、肝転移、腹膜播種、リンパ節転移が有意な予後因子であり、年齢は予後因子とはならなかった (Table 7)。

考 察

高齢者では諸臓器の加齢に伴う機能障害や併存疾患を有していることが多く^{1) 3) 5)}、これらを考慮した術式選択、術後管理が重要である。さらに、高齢者ではいったん術後合併症を発症した場合、致死的になることも少なくなく⁶⁾、超高齢者の術後合併症の危険因子や予後因子を検討することは予後や術後合併症を考慮した術式選択、至適リンパ節郭清の決定や術後管理の留意

Fig. 1 Survival of aged colorectal cancer patients

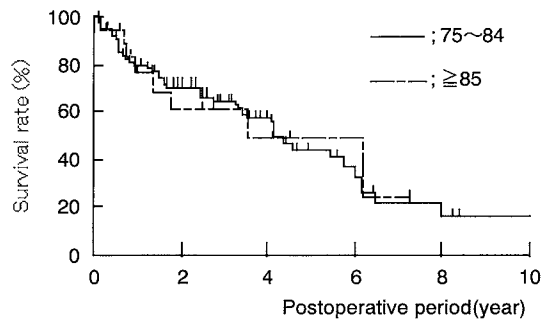


Table 7 Prognostic factors in aged colorectal cancer patients according to Cox's proportional hazard model

Factor	p value	hazard ratio
Location	0.0018	2.49
Histologic type	0.0024	3.69
Liver metastasis	0.0053	2.99
Peritoneal dissemination	0.0109	4.04
Lymph node metastasis	0.0490	1.87

点を明らかにするために有用である。そこで、今回は85歳以上の超高齢者を対象に臨床病理学的背景因子・併存疾患、術後合併症危険因子や予後因子・死因について検討した。

85歳以上の超高齢大腸癌患者と84歳以下の高齢大腸癌患者の性別、腫瘍側因子には進行度を除き大きな差はなかった。超高齢者ではstage 0, Iの早期癌もstage IVの高度進行癌も少なかった。早期癌が少なかったのは自覚症状が出現してもなかなか医療機関を受診しないことが原因と考えられた。早期発見のためには検診の受診率の向上も含め、超高齢者に対するより一層の啓蒙が必要である。80歳以上でstage IVの高度進行癌が多いとの報告⁷⁾もあり、今回の検討で高度進行癌が少ないのは大学病院という特殊性のため他の医療機関を受診した時点で肝転移や腹膜播種などの非治療因子があると切除不能と判断され、当院まで紹介されていない可能性が考えられた。

術前併存疾患全体では超高齢者で約10%多いが、有意差はなかった。しかし、80歳以上大腸癌患者はそれより若年の患者に比較し術前併存疾患が高率で、特に肺機能異常、腎機能異常と脳神経疾患が高率であったとの報告もある^{3) 8)}。また、超高齢者ではイレウス・穿

孔の合併が有意に多く、早期癌が少ないのと同様に自覚症状が出現してもなかなか医療機関を受診しないことが原因と考えられた。

80歳以上の高齢大腸癌患者の予後は80歳未満の高齢者より不良との報告^{6,7)}や差はないとの報告⁹⁾などさまざまであるが、今回の検討では耐術率、予後のいずれも両群間で差はなかった。しかも、Cox 比例ハザードモデルでも年齢は予後因子とはならなかったので、85歳以上の超高齢を理由に短絡的に縮小術式を選択すべきではない。

リンパ節郭清に関しては80歳以上の高齢者に対してもD2以上もしくはD3の系統的郭清を行うべきとの意見が多い^{3,9)}。しかし、今回の検討では85歳以上の超高齢者ではリンパ節郭清が縮小されていたにもかかわらず、根治度および予後に変化なく、また田島ら³⁾は80歳以上の大腸癌患者を検討し同様の報告をしており、根治度を低下させない範囲で郭清を縮小することの可能性が示唆されたと思われる。ただし、高齢であることのみで根治性が損なわれるような術式が安易に選択されることは慎まなければならない^{10,11)}。

また、超高齢者では他病死が高率であることも特徴の一つであり³⁾、術後長期 follow up の際には他疾患の早期発見、早期治療にも努めなければならない。

高齢になっても術後合併症の頻度はあまり変わらないとの報告が多く¹⁾⁻³⁾、今回の検討でも術後合併症全体の発症率は超高齢者と84歳以下の高齢者では差はなかった。しかし、高齢者大腸癌患者の術後合併症としては呼吸器合併症と精神障害が最も代表的であるといわれており^{6,12)}、中枢・精神障害と呼吸器合併症は超高齢者でより高率という今回の単変量解析の結果とほぼ同様であった。しかし、本検討でのロジスティック回帰分析の結果では呼吸器合併症の危険因子は術前の呼吸器疾患の併存とイレウス・穿孔の合併であり、年齢は危険因子ではなかった。超高齢者にイレウス・穿孔の合併が多かったため単変量解析では超高齢者に呼吸器合併症が多いとの結果が得られたものと考えられた。一方、高齢者の場合、入院や周術期の束縛に加え生活リズムの乱れから精神障害をきたしやすいといわれている¹³⁾。本検討においても年齢は中枢・精神障害の危険因子であり、超高齢者の術後管理上注意が必要で、特に術後せん妄の徴候が認められた場合は早期に

対処する必要がある。二村ら¹²⁾は早期離床、硬膜外麻酔による疼痛除去、輸液回路、ドレーンの可及的早期除去に努め、それでもせん妄状態が出現したら major tranquilizer も積極的に使用すると述べている。さらに、われわれはせん妄状態が発生した場合は神経・精神科医と密接に協力しながら治療にあたることにしている。

文 献

- 1) 国崎主税, 小林俊介, 今井信介ほか: 高齢者(75歳以上)大腸癌の臨床病理学的検討 55歳以上65歳未満の大腸癌と比較して. 日本大腸肛門病学会誌 48: 526 533, 1995
- 2) 永岡 栄, 豊島 宏, 板東隆文ほか: 高齢者大腸癌の臨床的特徴と外科治療成績. 日本大腸肛門病学会誌 48: 629 634, 1995
- 3) 田島秀浩, 西村元一, 宮崎逸夫: 高齢者大腸癌の検討. 日本大腸肛門病学会誌 48: 521 525, 1995
- 4) 平松義文, 西 正晴, 中根恭司ほか: 高齢者の食道癌・胃癌手術における手術侵襲度の比較と評価. 日消外会誌 19: 2108 2112, 1986
- 5) 長見晴彦, 田村勝洋, 中瀬 明ほか: 高齢者胃癌手術症例の臨床的検討 特に70歳手術症例と80歳手術症例の比較を中心として. 日臨外医会誌 52: 2559 2565, 1991
- 6) 田中邦哉, 鬼頭文彦, 金村栄秀ほか: 高齢者胃癌および大腸癌手術の臨床的検討. 日臨外会誌 59: 42 51, 1998
- 7) 梅木雅彦, 松田昌三, 橘 史朗ほか: 高齢化地域における大腸癌症例の現状. 日臨外会誌 59: 1736 1742, 1998
- 8) 呉山泰進, 片岡 誠, 田中宏紀ほか: 高齢者大腸癌症例における周術期の問題点と対策. 日臨外会誌 60: 1741 1744, 1999
- 9) 岡部 聡, 杉原健一: 高齢者大腸癌の手術治療と予後. 外科治療 79: 284 292, 1998
- 10) 中越 享, 下山孝俊, 福田 豊ほか: 高齢者大腸癌手術症例の臨床病理学検討. 日臨外医会誌 50: 1495 1502, 1989
- 11) 中村光彦, 碓井貞仁, 長尾二郎ほか: 高齢者腹部外科手術の問題点とその対策. 日臨外医会誌 58: 2246 2253, 1997
- 12) 二村 学, 横尾直樹, 北角泰人ほか: 高齢者大腸癌手術症例の検討 術前術後合併症から見た高齢者の位置付け. 日臨外医会誌 57: 2634 2640, 1996
- 13) 武市昌士: 手術後の精神医学的問題. 外科 49: 552 556, 1987

Risk Factors of Postoperative Complications and Prognostic Factors in Patients with
Colorectal Cancer over 85 Years Old by Multivariate Analysis

Toshikazu Kimura, Hiromi Iwagaki, Nagahide Matubara, Yoshinori Morimoto,
Hiroshi Isozaki and Noriaki Tanaka
First Department of Surgery, Okayama University Medical School

Surgery on patients in their 70s for colorectal cancer is common, but comparatively rare in those 85 years old. We compared clinicopathological factors, postoperative complications and survival in 22 patients over 85 years old and 103 75-84 years old to clarify issues that may require attention in such older patients. We also examined risk factors in postoperative complications and prognostic factors using multivariate analysis. Pre-operative ileus/perforation and postoperative respiratory complications, cerebromental complications and death from other disease were more frequent and lymph node dissection limited in those over 85 years old, but no significant difference was seen in survival rate, mortality, or morbidity. Multivariate analysis indicated that age exceeding 85 years was a risk factor for postoperative cerebromental complications. Location and histological type of colorectal cancer, liver metastasis, peritoneal dissemination and lymph node metastasis were prognostic factor, but age was not. Because no difference was seen in survival, mortality, or morbidity between the 2 groups, patients over 85 years old can be treated similarly to those 75-84 years old. Age exceeding 85 years is, however, a risk factor in postoperative cerebromental complications and age increases death from other disease. Attention to these factors in patients older than 85 is thus merited in postoperative care and follow-up.

Key words : patients with colorectal cancer over 85 years old, prognostic factors, risk factors in postoperative complications, multivariate analysis

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 560-565, 2001]

Reprint requests : Toshikazu Kimura First Department of Surgery, Okayama University Medical School
2-5-1 Shikata-cho, Okayama, 700-8558 JAPAN
