

高齢者の進行非小細胞肺癌に対する化学療法

梁 英富¹・外山勝弘¹・磯部和順¹・杉野圭史¹・佐野 剛¹・
山田浩之¹・廣井眞弓¹・北條貴子¹・木村一博¹

要旨 **目的**．高齢者の進行非小細胞肺癌に対する化学療法の安全性と有用性について検討した．**対象・方法**．最近5年間に化学療法を施行した非小細胞肺癌192例を対象として，70歳以上の高齢者群49例と70歳未満の非高齢者群143例の2群に分けて患者背景，治療内容，血液毒性，治療効果，生存期間を比較検討した．**結果**．高齢者群ではperformance status:0~1と臨床病期III期の比較的条件の良い症例が多くを占めていた．高齢者群の71%にcisplatin (CDDP)が併用されており，治療内容，血液毒性，抗腫瘍効果については両群間に有意差を認めなかった．しかし，75歳以上では半数の症例で投与量が減量され，投与回数も少ない傾向がみられた．さらにCDDP併用群ではGrade 3以上の血液毒性の発現率が77%と非常に高度であった．生存期間中央値は高齢者群32週に対し非高齢者群24週と高齢者群で有意に優れていたが，減量投与された高齢者群の奏効率は低く予後も不良であった．また，多変量解析ではPS，臨床病期，組織型，抗癌剤投与量が有意な予後因子であり，年齢は有意な予後因子ではなかった．**結論**．高齢者でも選択された症例に対しては非高齢者と同等の毒性と治療成績が得られ，高齢者に対する化学療法の有用性が示唆された．しかし，75歳以上の症例ではCDDPを含まない高齢者レジメンが必要であると考えられた．(肺癌．2002;42:175-179)

索引用語 肺癌，高齢者，化学療法

Chemotherapy for Elderly Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Hidetomi Ryo¹; Katsuhiko Toyama¹; Kazutoshi Isobe¹; Keishi Sugino¹; Gou Sano¹;
Hiroyuki Yamada¹; Mayumi Hiroi¹; Takako Hojyo¹; Kazuhiro Kimura¹

ABSTRACT **Objective.** To evaluate the safety and the usefulness of chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), retrospective analysis was performed. **Patients and Methods.** A total of 192 patients who received chemotherapy were divided into two groups: the elderly group (≥ 70 years old, 49 patients) and the non-elderly group (< 70 years old, 143 patients) Hematologic toxicity, non-hematologic toxicity, tumor response and overall survival were analyzed. **Results.** In the elderly group, most patients had better prognostic factors; performance status(PS)0-1, and stageIII. A regimen including cisplatin (CDDP) was administered in 71% of patients in the elderly group. No significant differences in treatment, hematologic toxicity and tumor response were observed between the two groups. In patients who received CDDP in the elderly group, the incidence of Grade 3 or more severe hematologic toxicities was significantly higher than that of the non-elderly group, 77% and 43%, respectively. The survival curve of the elderly group was significantly($p < 0.05$)more prolonged than that of the non-elderly group. Using Cox proportional hazards model, it was found that PS, clinical stage, histology and treatment dose were significant prognostic factors, but age was not a significant prognostic factor. **Conclusion.** Selected elderly patients with good PS and no combined organ dysfunctions are candidates for chemotherapy. Since CDDP might induce severe side effects, a regimen without CDDP should be selected for patients over 75 years old. (*JJLC*. 2002;42:175-179)

¹ 東邦大学第1内科

別刷請求先：梁 英富，東邦大学第1内科，〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1.

¹First Department of Internal Medicine, Toho University, Japan.

Reprints: Hidetomi Ryo, First Department of Internal Medicine, Toho University, 6-11-1 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan.

Received November 16, 2001; accepted March 13, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS Lung cancer, Elderly, Chemotherapy**緒言**

世界的な動向として肺癌は増加しており、また同時に高齢者肺癌の割合は増加傾向にある。しかし、高齢者は合併症の頻度の高さや主要臓器機能の低下と全身状態、毒性の発現などが問題となることから、これまでは非小細胞肺癌においては積極的に化学療法が行われることは少なかった。ところが近年、高齢者に対する肺癌化学療法の位置付けは変化してきており、抗癌剤治療により延命効果および quality of life (QOL) の改善が得られることが報告^{2,6}され、高齢者に対してもより積極的に化学療法が行われるようになってきた。しかし、高齢者に対しては未だ適切な治療方法が確立されておらず、治療の選択基準やレジメンなどといった問題点が多いことから推奨されるべき治療方法の研究は重要課題であると思われる。そこでわれわれは高齢者の非小細胞肺癌に対する化学療法の安全性と有用性について非高齢者と比較検討し、さらに化学療法の意義と問題点についても検討した。

対象および方法

1996年1月から2000年12月までの5年間に当科で化学療法を施行した非小細胞肺癌症例192例を対象として、70歳以上の高齢者群49例と70歳未満の非高齢者群143例の2群に分け、患者背景、治療内容、血液毒性、抗腫瘍効果、生存期間について比較し高齢者に対する化学療法の安全性と有用性について検討した。また化学療法の臨床試験では75歳で区切っていることが多いことから、高齢者群を75歳未満(37例)と以上(12例)に分けて同様の検討も行った。さらにCoxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行い予後因子についても検討した。なお、当院では化学療法の適格基準を75歳未満としていることから原則として75歳未満に対しては70歳以下と同様に治療が施行され、75歳以上の症例に対する治療方法に関しては主治医の判断に委ねられている。生存率はKaplan-Meier法で計算し、各群間の有意差検定はGeneralized Wilcoxon testを用いた。統計学的解析は χ^2 検定、student *t* testを用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

結果**1. 患者背景**

高齢者群49例の患者背景をTable 1に示す。男性39例、女性10例、平均年齢は74歳(70~83歳)で、75歳未満が最も多く37例(75%)を占めた。performance status (PS)はPS:0~1が37例(75%)、2~4が12例で、組織型は腺癌25例、扁平上皮癌21例、大細胞癌3例、

Table 1. Patient characteristics

	Age \geq 70	Age < 70
No. of cases	49	143
Median age(range)	74(70-83)	64(19-69)
Sex		
Male/Female	39/10	107/36
PS		
0-1	37	85
2-4	12	58
Clinical stage		
III / IV	23/26	60/83
Histology		
Adenocarcinoma	25	104
Squamous cell carcinoma	21	29
Large cell carcinoma	3	8

臨床病期はIII期23例、IV期26例であった。性別、PS、臨床病期、組織型において高齢者群と非高齢者群の間に有意差は認められないものの、高齢者群ではPS:0~1と臨床病期III期症例の占める割合が多かった。一方、同時期に当院に入院した70歳以上の進行非小細胞肺癌症例は74例でそのうちの25例(34%)に対しては化学療法が施行されなかった。その理由としては、1)年齢(75歳以上)だけの理由で除外されたもの6例、2)PS不良(PS:1~4)または主要臓器機能の低下10例、3)転移や胸水貯留などの理由で長期生存が望めないと判断されたものの5例、4)本人または家族の治療拒否4例であった。本来であれば化学療法の除外基準とならない症例も多く含まれており、主治医の判断で胸水コントロールや姑息的な放射線療法を含む支持療法のみが実施されていた。そしてその内訳を年齢別にみると75歳以上の症例がその内の20例(80%)を占めていた。

2. 治療内容

高齢者群の治療内容をTable 2に示す。49例のうち35例(71%)にcisplatin (CDDP)を含む併用化学療法が施行されていた。また、臨床病期III期23例のうち16例(70%)に胸部放射線治療が併用されていた。全体の平均投与回数は3.5コースで、15例(30%)では高齢やPS不良の理由から投与量が標準量の50~80%に減量されていた。一方、非高齢者群との比較ではCDDPの併用率(非高齢者群77%)、胸部放射線治療の併用率(非高齢者群83%)に有意差は認められなかった。さらに高齢者群を75歳で区分して検討したところ、CDDPの併用率と胸部放射線療法の併用率はほぼ同等であったが、75歳以上では12例中6例で投与量が減量されており、平均投与回数も2コースと少ない傾向がみられた。

Table 2. Treatment of the two groups

	Age \geq 70			Age < 70 (n = 143)
	70-74 (n = 37)	\geq 75 (n = 12)	Total (n = 49)	
Cisplatin-based regimen (%)	70	75	71	77
Chemotherapy + Radiotherapy (%)	71	67	70	83
100% Dose (%)	76	50	70	92
Treatment cycle (%)				
1 cycle	21	42	27	12
2 cycles	41	33	39	22
\geq 3 cycles	38	25	34	66

Table 3. Hematological toxicity

	Age \geq 70 (%)			Age < 70 (%)	p-value
	70-74	\geq 75	Total		
Leukopenia (G3/4)	35	50	39	30	NS
Neutropenia (G3/4)	38	50	43	35	NS
Anemia (G3/4)	24	25	24	20	NS
Thrombocytopenia (G3/4)	19	0.8	21	11	NS
Total (G3/4)	43	67	51	41	NS

p-value: over 70 years vs under 70 years old.

3. 血液毒性

血液毒性を Table 3 に示す。Grade 3 以上の血液毒性の発現頻度は高齢者群 51% vs 非高齢者群 41% で、白血球減少 (39% vs 30%)、好中球減少 (43% vs 35%)、貧血 (24% vs 20%)、血小板減少 (21% vs 11%) であった。両群間で発現頻度に有意差は認められないものが高齢者群でやや高い傾向がみられた。また、CDDP 併用群での同様の発現頻度は高齢者群 54%、非高齢者群 43% であった。高齢者群を 75 歳で区分して同様の検討をしたところ、75 歳未満の発現頻度が 43% と非高齢者群と同等であったのに対し、75 歳以上では 67% と高く、とりわけ CDDP 併用群では 77% と非常に高頻度であった。

4. 抗腫瘍効果

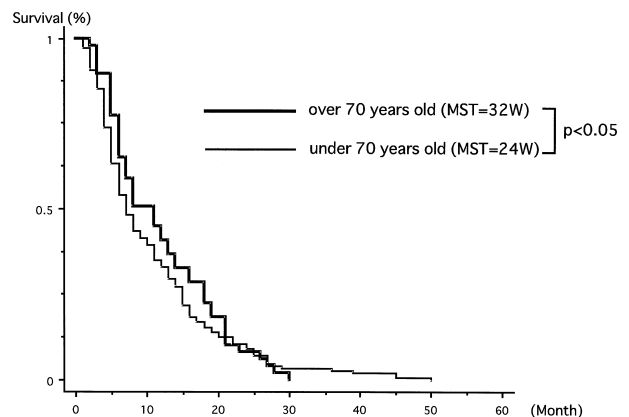
抗腫瘍効果を Table 4 に示す。奏効率は高齢者群 34%、非高齢者群 30% で有意差は認められなかった。また、75 歳以上の肺癌患者 12 例の奏効率は 33% であったが、減量投与された高齢者群 15 例の奏効率は 20% と低い傾向が認められた。

5. 生存期間

生存曲線を Figure 1 に示す。生存期間中央値は高齢者群 32 週、非高齢者群 24 週で高齢者群では有意に生存期間が優れていた。しかし、1 年生存率は高齢者群 45.8%、非高齢者群 50.6% で差は認められなかった。また、75 歳以上の生存期間中央値は 30 週であったが、減量投与された高齢者群の生存期間中央値は 20 週と予後不良であった。

Table 4. Response

	CR	PR	NC	PD	Response rate (%)	p-value
Age \geq 70	1	16	24	8	34	NS
Age < 70	3	40	67	33	30	

**Figure 1.** Survival curves according to age.

6. 予後因子

予後因子として、年齢、性別、PS、組織型、臨床病期、抗癌剤投与量、投与回数について検討した。治療開始からの生存率を単因子分析した結果、PS、組織型、臨床病期、抗癌剤投与量、投与回数に有意差を認めた。また多変量解析では PS、組織型、臨床病期、抗癌剤投与量に有意差を認めたが年齢は予後因子とはならなかった (Table

Table 5. Prognostic factors determined by multivariate analysis using Cox Proportional hazards model

Factor	Hazard ratio	95% confidence interval	p-value
Age			
≥70	1		
<70	0.862	0.529-1.403	0.54
Sex			
female	1		
male	0.684	0.441-1.062	0.090
Performance status			
0-1	1		
2-4	1.498	1.013-2.214	0.042
Clinical stage			
III	1		
IV	1.567	1.179-2.084	0.0020
Histology			
non-adenocarcinoma	1		
adenocarcinoma	1.478	1.062-2.058	0.020
Treatment dose			
100%	1		
<100%	2.001	1.153-3.474	0.013
Treatment cycle			
≥3	1		
1-2	0.748	0.492-1.139	0.17

5). Stepwise 法でも同様の結果が得られ、生存率への寄与の強い順は抗癌剤投与量、臨床病期、組織型、PSであった。

考 察

進行非小細胞肺癌の化学療法としてはプラチナ製剤を含む併用化学療法が推奨⁷され、わずかではあるが予後の延長に有効であるとされている⁸。しかし、CDDPを中心とした化学療法は、その有効性に比して強い毒性がみられることから高齢者に対しては適応しづらく実施が困難であることが多かった。近年、いくつかの新規抗癌剤が認可され、なかでも vinorelbine^{2,4} や gemcitabine^{5,6} は高齢者に対し忍容性が高く有用であることが報告されている。そこで高齢者に対する化学療法の安全性と有用性およびその意義と問題点について retrospective に検討した。

今回の検討では、高齢者に対して化学療法が施行されなかった症例のほとんどが75歳以上であった。しかし、これらの症例の中には主治医の主観でPSが1~2と比較的良好でも全身状態不良と判断された症例や進行例という理由だけで除外された症例も多く含まれていた。その背景には全身状態をPSで評価することが時に困難であること、化学療法による毒性やQOLの低下、また長期入院による痴呆問題などが配慮されていたと思われ、高齢者肺癌特有の治療選択の難しさが明らかになった。そ

して当施設では年齢(75歳以上)が治療の選択基準を最も大きく左右していたと考えられた。一方、75歳以上の肺癌症例に対して治療のより厳格な選択基準を満たした症例は29%しかなく⁹、臨床試験に基づいた選択基準でも37%に過ぎなかった¹⁰と報告されている。これらの報告からも75歳以上で化学療法の適応となるのは選択された症例のみであり、今後は適応をより拡大するための侵襲の少ない治療レジメンを検討する必要があると考えられた。

治療内容に関しては、CDDPの併用率、胸部放射線治療の併用率において高齢者群と非高齢者群の間に有意差は認められなかった。Shepherdら¹¹は高齢になるほど減量投与の必要性が大きくなり、投与回数も少なくなると報告してしているが、われわれの検討でも同様の傾向がみられた。そして、その傾向は特に75歳以上の症例で顕著であった。そこでそのような消極的治療の意義を成績の観点から検討した。今回の検討では、レジメンや投与量が統一されていないため単純に比較することは困難ではあるが、自験例の減量投与された15例の奏効率20%、生存期間中央値20週は高齢者に対するvinorelbine単剤の奏効率19.7%、生存期間中央値28週²やMILESの報告⁴したCDDPを含まないレジメンの成績と比べても同等以下であった。そして多変量解析の結果でも抗癌剤投与量は最も重要な予後因子であることが示されている。これらのことより消極的治療の意義については疑問であ

り, CDDP が十分に投与できない高齢者に対しては先に報告された新規抗癌剤の単剤投与のほうが望ましいと考えられた。

また, 高齢者に対しては強い毒性が出現することから CDDP を含むレジメンが適切であるか否かが問題となる。これまでの報告では, CDDP による重篤な毒性はみられなかったとする報告^{12,13} が大部分であるが, 75 歳以上の高齢者に対しては CDDP を含む併用化学療法は不適當であるとの報告¹¹ もある。今回の検討では, 75 歳未満の高齢者において毒性が非高齢者群と同等であったことから認容可能であり有効に投与し得ることが示唆された。しかし, 75 歳以上の高齢者においては選択条件が良く, 投与量を減量しているにもかかわらず強い血液毒性が発現したことから毒性の観点からは CDDP は不適當と考えられた。

血液毒性に関しては, 70 歳以上では毒性の頻度が増強されると報告^{14,15} されている。しかし, 自験例では 75 歳未満であれば毒性の発現頻度に与える影響は少なく, 75 歳以上で頻度が増強されると考えられた。

治療成績に関しては, 70 歳以上の高齢者は予後不良とする報告¹⁶ や抗腫瘍効果, 生存期間で有意差を認めないとする報告^{5,13} などさまざまである。自験例の検討では, 高齢者群は非高齢者群と比較して抗腫瘍効果は同等であり, 生存期間では有意に治療成績が優れていた。その理由としては retrospective な解析のため高齢者群では PS や臨床病期といった患者背景に selection bias がかかっているためと推測され, 予後に対する正当な評価は困難である。しかしながら, このことは換言すれば高齢者でも条件の良い選択された症例に対しては積極的な化学療法の有用性が示唆されたと考える。ただし今回の検討では 75 歳以上の症例数が 12 例と少なく高齢者群に占める割合が小さいこと, そして 75 歳以上の肺癌患者 32 例のうち 12 例にしか化学療法が行えなかったという事実から, 75 歳以上の肺癌患者に対する化学療法の安全性と有用性に関する評価についてはさらに症例を集積し検討する必要があると考えられた。

これらの結果から 75 歳未満の症例であれば非高齢者と同様に化学療法を施行することが可能である。一方, 75 歳以上の症例においてはさらなる検討を要するが, 高齢者の特性に十分対応できる CDDP を含まない高齢者レジメンが必要であると考えられた。

REFERENCES

1. Johnson DH. Small cell lung cancer in the elderly patient. *Semin Oncol.* 1997;24:484-491.
2. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:66-72.
3. Buccheri G, Ferrigno D. Vinorelbine in elderly patients with inoperable nonsmall cell lung carcinoma: a phase II study. *Cancer.* 2000;88:2677-2685.
4. Gridelli C, Perrone F, Cigolari S, et al. The MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) phase 3 trial: gemcitabine + vinorelbine vs vinorelbine and vs gemcitabine in elderly advanced NSCLC patients. *Proc ASCO.* 2001;20:308a.
5. 古瀬清行. Gemcitabine Hydrochloride (Gemcitabine) の高齢者非小細胞肺癌に対する治療成績. 癌と化学療法. 1999;26:890-897.
6. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al. Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study. *Lung cancer.* 2000;27:75-80.
7. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:2996-3018.
8. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ.* 1995;311:899-909.
9. Oshita F, Kurata T, Kasai T, et al. Prospective evaluation of the feasibility of cisplatin-based chemotherapy for elderly lung cancer patients with normal organ functions. *Jpn J Cancer Res.* 1995;86:1198-1202.
10. 瀧川奈義夫, 畝川芳彦, 岸野大蔵, 他. 超高齢者非小細胞肺癌に対する化学療法 ifosfamide と vindesine 併用療法を中心に. 日呼吸会誌. 2000;38:273-277.
11. Shepherd FA, Amdemichael E, Evans WK, et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:64-70.
12. Thyss A, Saudes L, Otto J, et al. Renal tolerance of cisplatin in patients more than 80 years old. *J Clin Oncol.* 1994;12:2121-2125.
13. Siu LL, Shepherd FA, Murray N, et al. Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:821-828.
14. Begg CB, Carbone PP. Clinical trials and drug toxicity in the elderly. The experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer.* 1983;52:1986-1992.
15. Kubota K, Furuse K, Kawahara M, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy for elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;40:469-474.
16. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol.* 1990;8:1563-1574.