論 説

高齢者の頭頸部悪性腫瘍に対する化学療法

斎藤 等・藤枝 重治
大坪 俊雄・谷川 允彦*

Chemotherapy for Head and Neck Malignant Tumors in the Elderly

Hitoshi Saito, Shigeharu Fujieda, Toshio Ohtsubo
and Nobuhiko Tanigawa
(Fukui Medical School)

To optimize chemotherapy for head and neck malignant tumors in the elderly we compared patients older than 70 years of age with those younger than 69. Toxic reaction was comparable between the two age groups, except that hematologic and mucosal reactions in the head and neck region were more prevalent in the elderly. However, the response rate and chemosensitivities were similar between the two groups.

Our findings indicate that chemotherapy for the elderly should be based on a performance status under 3 grade, instead of age, and that anti-cancer drugs not affecting immunological function should be selected.

Key words: chemotherapy, head and neck tumor, the elderly

はじめに

高齢化社会とともに頭頸部悪性腫瘍も高齢化の時代になりつつあるといえる。一般に高齢者の悪性腫瘍の治療は正論通りにはいかない。化学療法においては特にそうである。

そこで高齢者を70才以上として化学療法の有効性や問題点を検討してみた。

高齢者に対する化学療法の注意点

化学療法といっても、単独療法と複合療法(三者併用, FAR 療法など)があり、投与経路にも、筋注、静注、動注、局所投与、その他

の DDS (drug delivery system) がある。この中でも副作用などに最も注意すべきは全身投与である。

浅側頭動脈からの動注などを含めた化学療法の経験は1988年3月末日までに189例あるが、そのうち70才以上は37例(20%)であった。

その中で留意すべき副作用は、造血機能障害、粘膜皮膚障害、感染、出血、神経障害、呼吸障害、心不全、発熱などがあるが、死期を早めたと思われる重大なものは、BAR 療法における下痢、上顎癌三者併用療法における肺炎などの

福井医科大学耳鼻咽喉科学教室

* 福井医科大学第2外科学教室

感染, 免疫機能低下によると思われる肺や肝転移であった(表1). 上顎癌の三者併用療法に多いことは, やはり下手に腫瘍を直接刺激してはいけないことを意味している.

次に70才以上の高齢者には化学療法の副作用は多いであろうか? アメリカの Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の報告によると, 頭頸部腫瘍ではやはり血液像と皮膚粘膜の副作用が有意差をもって高齢者に多いようであ

るが, その他では melanoma と ovarian の血液像以外は有意差はみられていない(表2)¹⁾.

それでは有効率はどうか. これも表3に示すようにほとんど差がないといえるし, 他の領域でも同様である. その頭頸部腫瘍の生存率は図1に示すごとく, むしろ70才以上の生存率が良い傾向にあった¹⁾. ただし, 投与量の減量は行っていない結果である.

高齢者に対する薬剤量の減量はわずかに悪性リンパ腫で報告がみられる. すなわち, 60才以上で, CHOP 療法を50~66%に減量している

表1 高齢者の化学療法関連死と遠隔転移

高齢者の加療中他因死				10/37(27%)
	(84)	OKK	BAR	下痢, 心不全
	(70)	OKK	BAR	肺炎, 心不全
	(77)	OKK	Peplo	肺炎, 顆粒球減少症
	(72)	OKK	5FU	高血圧脳症
	(84)	OKK	5FU	急性心不全
	(77)	Hypo K	FAR	下痢, 心不全
高齢者の遠隔転移				4/37(11%)
	(76)	OKK	肺	
	(90)	OKK	肺, 肝	
	(74)	OKK	肝	
	(77)	NRK	肝	

表3 70才上下の有効率の比較 (Response Rates)
(Begg CB and Carbone PP: 1983¹⁾ より改変)

部位	Complete response rate		Complete + partial response rate	
	年齢<70	年齢≥70	年齢<70	年齢≥70
Lung	4%	5%	26%	21%
Colorectal	1%	1%	10%	9%
Gastric	6%	7%	13%	15%
Head and neck	6%	5%	20%	16%
Melanoma	5%	2%	14%	11%
Renal	1%	0%	5%	8%
Ovarian	13%	7%	26%	15%

表2 70才上下の重症副作用の頻度

(Begg CB and Carbone PP: 1983¹⁾ より改変)

	部位													
	Lung		Colorectal		Gastric		Head and neck		Melanoma		Renal		Ovarian	
年齢	<70	≥70	<70	≥70	<70	≥70	<70	≥70	<70	≥70	<70	≥70	<70	≥70
例数	966	104	1034	174	389	104	541	85	869	124	508	52	630	72
副作用														
血液異常	14%	13%	19%	20%	31%	39%	16%	26%*	14%	23%*	16%	15%	14%	26%*
嘔吐	7%	7%	7%	7%	7%	8%	12%	12%	10%	7%	5%	0%	9%	6%
皮膚粘膜反応	—	—	—	—	2%	0%	5%	12%*	1%	2%	6%	10%	2%	1%
感染	1%	2%	1%	1%	3%	2%	1%	4%	—	—	—	—	1%	3%
神経症状	—	—	2%	2%	—	—	1%	0%	—	—	—	—	—	—
下痢	—	—	1%	3%	2%	0%	0%	1%	—	—	1%	2%	1%	0%
出血	—	—	1%	2%	2%	4%	1%	1%	1%	2%	2%	0%	—	—
消化器症状	—	—	—	—	—	—	1%	1%	—	—	—	—	0%	1%
呼吸系	—	—	—	—	—	—	0%	1%	—	—	—	—	—	—
発熱	—	—	—	—	—	—	1%	2%	—	—	—	—	—	—

* 有意差あり

が、生存率に有意差はみられていない（表4，図2）²⁾。悪性リンパ腫の化学療法では高齢者に対して減量可能かもしれないが、今後の課題である。

(Begg CB and Carbone PP: 1983¹⁾ より改変)
図1 頭頸部癌患者の70才上下の生存率の比較

(Heiz R, et al: 1986²⁾ より改変)
図2 非ホジキンリンパ腫の生存率に及ぼす年齢の影響

表4 非ホジキンリンパ腫 (NHL) に対する年齢別減量 CHOP 療法
NHL: Dose adjusted CHOP Schedule
(Heiz R, et al: 1986²⁾ より改変)

CHOP-scheme	
Day 1: シクロフォスファミド	750 mg/m ² i.v.
アドリアマイシン	50 mg/m ² i.v.
ビンクリスチン	1.4 mg/m ² i.v.
Day 1-5: プレドニゾン	100 mg/d p.o.
Repeat every 14-21 days	
減量	
<60 years	>60 years
1. Cycle 66%(2/3 dosage)	50% dosage
2. Cycle 100%	66%
3. Cycle 100%	100%

化学療法感受性試験からみた
高齢者悪性腫瘍

われわれの施設では、制癌剤感受性試験を可及的に行っている。各種薬剤に対する感受性有りの培養組織片の％を、70才以上と以下にわけて比較してみた。

³H-thymidine による迅速シンチレーション法³⁾では、頭頸部悪性腫瘍の70才以上で18.9%、以下で17.4%であった。胃腸の癌も含めると、70才以上で16.1%、以下で17.6%となり、合計181例の症例からみるとほとんど感受性に差はなかった（表5）。

一方、コロニー法は⁴⁾ 58例と少ないが、70才以上の頭頸部腫瘍で31.6%、70才以下で16.1%と、むしろ高齢者に有効と思われる薬剤が多かった。胃腸を含めた全体でも、70才以上で38.7%、以下で32.7%と、高齢者にむしろやや高い感受性率であった（表6）。

表5 70才上下の in vitro 制癌剤感受性の比較(1)
Scintillation Assay
Growth≥300cpm/dish over back ground
Cut off point: 80% in peak concentration
50% in 1/10×peak concentration

Tumors	≥70 yrs		70 yrs>	
	Cases	Sensitive /Dish (%)	Cases	Sensitive /Dish (%)
Head & Neck	19	18/95 (18.9)	40	39/224(17.4)
Stomach	17	13/92 (14.1)	49	46/249(18.5)
Colon	21	16/105(15.2)	35	29/176(16.5)
Total	57	47/292(16.1)	124	114/649(17.6)

表6 70才上下の in vitro 制癌剤感受性の比較(2)
Colony Assay
Colonies≥30/dish
Cut off point: 50%

Tumors	≥70 yrs		70 yrs>	
	Cases	Sensitive /Dish (%)	Cases	Sensitive /Dish (%)
Head & Neck	3	6/19 (31.6)	7	9/56 (16.1)
Stomach	12	34/67 (50.7)	13	33/67 (49.3)
Colon	5	6/33 (18.2)	18	31/100(31.0)
Total	20	46/119(38.7)	38	73/223(32.7)

以上のごとく、感受性試験の結果では高齢者にも十分化学療法に感受性があることを示しているが、臨床投与の結果ではないところに問題はあ

高齢者化学療法の適応

FAR 療法や CDDP を中心とする多剤併用療法などを考えると、その禁忌は、腎機能、血液像、肝機能の異常者である。これらに異常がない限り特に禁忌はない。70才という年齢よりも performance status (P.S.) の方が重要であり、その 0～2 は十分に適応であり、3 も上述の異常がない限り適応に入れてよいといえる。

高齢者へのより良い化学療法

1. 化学療法の個別化

摘出腫瘍を用いて制癌剤感受性試験を行い、有効な薬剤を選択できれば、その副作用を軽減し、有効率を高めることができる。免疫力など

の予備力が低下している高齢者では、化学療法死も考えられるだけに特に重要である。

いままでの頭頸部悪性腫瘍に対する部位別感受性率は、中咽頭癌>口腔内癌>上顎癌>喉頭癌の順であり、甲状腺癌や耳下腺癌では感受性有りの薬剤は少なかった(表7)。このことは臨床経験とかなり一致している。

一方、頭頸部扁平上皮癌に限って、各種の方法による感受性薬剤を総合してみると、BLM (Bleomycin)>PEP (Peplomycin)>MMC (Mitomycin-C)>ADM (Adriamycin)>5-FU (Fluorouracil)>CDDP (Cisplatinum) の順に感受性があ

った。これらの中から感受性剤を選んで用いることができれば無駄な副作用を省くことができ理想である(表8)。

しかし日常臨床での個別化ができるのは少数例である。まず、化学療法を必要とし、しかも

表7 部位別頭頸部悪性腫瘍に対する代表的制癌剤の有効率(迅速法のみ)

部位別 制癌剤	喉頭癌	上顎癌	中咽頭癌	口腔内癌	小計	甲状腺癌	耳下腺癌	悪リンパ腫	小計	合計
BLM	3/ 8	1/ 4	0/ 1	1/ 1	5/14 (36%)	0/ 5	0/ 1	0/ 2	0/ 8 (0%)	5/22 (23%)
PEP	3/12	3/ 8	2/ 3	1/ 3	9/26 (35%)	1/ 7			1/ 7 (14%)	10/33 (30%)
CDDP	0/12	1/10	0/ 3	0/ 5	1/30 (3%)	0/ 7		1/ 2	1/ 9 (11%)	2/39 (5%)
5FU	1/13	2/10	1/ 4	1/ 5	5/32 (16%)	1/ 6	0/ 1	0/ 2	1/ 9 (11%)	6/41 (15%)
MMC	1/10	1/ 7	1/ 3	1/ 4	4/24 (17%)	1/ 4	0/ 2	1/ 2	2/ 8 (25%)	6/32 (19%)
ADM	0/ 8	2/ 7	1/ 3	1/ 3	4/21 (19%)	1/ 5	0/ 1	1/ 2	2/ 8 (25%)	6/29 (21%)
合 計	8/63 (13%)	10/46 (22%)	5/17 (29%)	5/21 (24%)	28/147 (19%)	4/34 (12%)	0/ 5 (0%)	3/10 (30%)	7/49 (14%)	35/196 (18%)

表8 頭頸部扁平上皮癌の制癌剤感受性剤のまとめ

方 法	制癌剤	BLM	PEP	CDDP	5FU	MMC	ADM
CPM 最高血中濃度法 (抑制率≥80%)		4/13	3/11	0/14	3/15	1/10	0/ 9
CPM 1/10血中濃度法 (抑制率≥50%)		1/ 1	6/16	1/17	2/18	3/ 5	4/12
コロニー法 (抑制率≥50%)		2/ 6	2/ 5	1/ 6	0/ 6	1/ 5	1/ 5
合 計		7/20 (35%)	11/32 (34%)	2/37 (5%)	5/39 (13%)	5/20 (25%)	5/26 (19%)

十分な材料が取れる場合は、上顎癌か手術不能の頸部転移巣などに限られてくる。さらに培養

図3 NK 活性に及ぼす各種制癌剤の影響 (1)

図4 NK 活性に及ぼす各種制癌剤の影響 (2)

で成功するのが約2/3, 感受性薬が出るのが約1/3, つまり約22%である。上顎癌で数例個別化した化学療法を行っている。

2. 免疫能の低下をきたさない薬剤の選択

高齢者には免疫能の低下をきたさない薬剤を選択するのも一法である。そこで免疫能の指標として K-562 による ^{51}Cr release による NK (natural killer) 活性を選び、各種制癌剤の NK 活性に及ぼす影響を調べた。

静注時の最高血中濃度によっても NK 活性の低下をみない制癌剤は、CDDP, その誘導体の DWA, PEP, 5-FU, MMC, MTX (Methotrexate) であった (図3)。ADM, BCNU, AraC (Cytosine arabinoside), VCR (Vincristine), Act D (Actinomycin D) はその活性を大体濃度依存性に低下させた (図4)。Non-adherent cell (NAC)+薬剤だけよりも OK-432 を併用した方が cytotoxicity は上昇するが活性低下は防止できなかった (図3, 4)。

図5 4 種投与方式による NK 活性の変化

3. 低下した免疫能の増強化

OK-432 などの BRM (Biological response modifier) は NK 活性などの免疫能を増強するといわれているが、どのような投与法がよいのかまだ疑問が残っている。

そこで、頭頸部癌を含めた各種癌の、免疫機能異常の最も少ない症例群と考えた Stag I の

術後に、OK-432 の 5KE と 1KE を隔日に 3 回皮内注射する群と、5KE と 1KE を 1 回のみ注射する群の 4 群 (各10例) で、NK 活性に及ぼす影響を検討したところ、1 または 5KE 3 回投与群で NK 活性が最も上昇した (図 5)。

図からわかるように、頻回投与が望ましいこと、また NK 活性が低い個体ほど有効であ

S.T. ♂ 90yrs Hypopharyngeal Cancer T3N0M0 PS:0

図 6 高齢者に対する免疫・化学療法の一例

Survivals of Chinese Hamster V-79 Cell Line

図 7 温熱・化学療法による制癌剤投与量の減量化

CDDP (左)は常用量(矢印)の1/4量でも効果は強く(A), MMC (右)では1/4量ではほぼ同等の効果(B)を示した (n=6). C.F.U.: Colony Forming Unit

った。

症例:90才, 男. 下咽頭癌, 梨状窩型, T3 NOMO. DWA 800 mg/m² に続いて PEP 5 mg/日, 5日間の DP 療法を5週毎に2クール施行した. 2クール終了後4週目頃から CR となった. さらに放射線療法を 2 Gy/日×11日 =22Gy 照射したところで, 局所痛と嚥下障害のため拒否され退院した. 退院後に声帯も動きだして, 475日を経過したのちも CR を持続している貴重な症例である.

この症例は先の基礎データを参考に週2〜3回, BRM として OK-432 を投与し, NK, TNF (Tumor necrosis factor), LAK (Lymphokine activated killer) 活性などを測定した. その結果, DWA 投与後の前二者の免疫抑制状態からの回復が急俊となった他に, 図6に示すごとく LAK 活性も上昇する傾向がみられた. OK-432 の併用は高齢者にも有用と考えられた.

4. 温熱療法の併用による制癌剤の減量

温熱療法と制癌剤の相乗効果を示すものは, CPM (Cyclophosphamide), MMC, CDDP, BLM, PEP であり⁵⁾, 5-FU にはその効果はない⁶⁾ と報告されている.

そこで, 温熱と相乗効果を示す薬剤は投与量を減量できるかどうかを検討した. V-79 細胞を用いた in vitro の実験系で CDDP は常用量の1/4量で同等以上の効果を示し, MMC では常用量の1/4で同等の効果を示すことが判明した(図7).

以上のごとく, 高齢者に対しては, 温熱療法が併用できれば制癌剤の減量が可能であることがわかり, 臨床応用への期待がもてる.

おわりに

今後ますます高齢化社会となるにしたがって高齢者の頭頸部癌患者も増加するであろう. 平均寿命以後の治療は理念通りにはいかず問題が多い. 有効な化学療法によって quality of life を維持しながら天寿を全うできれば理想である.

参考文献

- 1) Begg CB and Carbone PP: Clinical trials and drug toxicity in the elderly, the experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 52: 1986~1992, 1983.
- 2) Heiz R, Pawlicki H, Losonczy H, et al: Initial chemotherapy with an age-adjusted CHOP-schedule in non-Hodgkin lymphomas with unfavorable prognosis. *Haematologica* 71: 473~479, 1986.
- 3) Tanigawa N, Kern DH, Hikasa Y, et al: Rapid assay for evaluating the chemosensitivity of human tumors in soft agar culture. *Cancer research* 42: 2159~2164, 1982.
- 4) Hamburger AW and Salmon SE: Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science* 197: 461~463, 1977.
- 5) 加納永一, 古川雅代, 芳川伸治, 他: がん温熱療法の基礎, とくに制がん剤との併用. *Oncologia* 12: 114~118, 1985.
- 6) 加納永一, 新田和美, 古川雅代, 他: 癌の温熱療法; 細胞レベル. 新編癌・温熱療法(柄川 順編). 105~120頁, 篠原出版, 東京, 1987.

(別刷請求先: 斎藤 等)

〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月23
福井医科大学耳鼻咽喉科学教室