90歳前後の口腔，唾液腺癌患者に対する臨床・免疫学的検討

広田 重水・尾崎登喜雄・米田 和典
山本 哲也・植田 栄作・松木 宏真

A clinico-immunological investigation in extremely aged patients, about 90 years old, with oral and salivary gland malignancies

Jusui HIROTA・Tokio OSAKI・Kazunori YONEDA
Tetsuya YAMAMOTO・Eisaku UETA・Hiromasa MATSUGI

Abstract: This article dealt with extremely aged (about 90 years old) patients (2 males and 8 females) with oral or salivary gland malignancies which were treated in our clinic during the last 10 years. The following results were obtained in clinico-immunologic studies comparing these patients with younger cancer patients and healthy individuals.

1. Histologically, 7 tumors were squamous cell carcinoma which originated from the gingiva except for one case, 2 were of salivary gland origin, and one was malignant lymphoma. Out of the 9 carcinomas, 5 were in stage IV.

2. Most patients originally had multiple complications and disabilities.

3. Compared to younger patients and healthy controls, significant decreases of Leu 8⁺ T cells, lymphocyte blastogenesis, NK activity, and a significant increase of CD 16⁺ CD 57⁺ cells were observed, while LAK activity and O₂⁻ generation of neutrophils were not suppressed.

4. Six patients received radical treatment, and four received non-radical treatment. All tumors were locally controlled, while metastatic lymph nodes became uncontrollable in one of the 3 N(+) cases.

5. Except for one case, adverse effects such as bone marrow suppression and stomatitis were observed. Among these effects, decreases in white blood cells and cholinesterase persisted even after discharge.

These results indicate the importance of considering both psychological and physiological conditions unique to highly aged patients when deciding therapy principles for them. Moreover, local treatment such as radiation and surgical excision avoiding impairment of the patient's quality of life is advantageous for extremely aged patients.

Key words: extremely aged patients (超高齢患者), oral malignancy (口腔悪性腫瘍), NK and LAK activity (NK & LAK 活性), lymphocyte subsets (リンパ球サブセット), complications (合併症)

緒 言

わが国の人口高齢化は急速に進み，高齢化社会に突入

しつつある．高齢化に伴い高齢患者は増加し，悪性腫瘍においても高齢者の占める割合は増加の一途をたどり^{1,2)}，高齢癌患者にいかに対処するかが避けて通れない大きな問題となってきた．高齢者には高齢者特有の精

高知医科大学医学部歯科口腔外科学教室
(主任：尾崎登喜雄教授)
Department of Oral Surgery, Kochi Medical

School (Chief: Prof. Tokio Osaki)
受付日：平成4年7月30日

神状態と生理が存在する^{3,4)}。したがって、高齢者に対しては患者の精神・生理上の特徴を理解した上で、バランスのとれた治療が要求される。特に顎・口腔領域は会話、咀嚼、嚥下といった機能を有し、これらの機能は高齢者の「生きる楽しみ」に直結している。もし癌治療によって口腔の諸機能が障害されることとなると、生理的機能障害に止まらず精神的負荷も加わり、Quality of life (QOL) を大きく損なうこととなる。それゆえ、高齢および口腔の特殊性を配慮した上で、きめ細かな治療が必要とされる。今回、高齢癌患者が内包する諸種の問題点をあきらかにすべく、90歳前後で治療した10例の頭頸部癌を対象にして、臨床的に検討した。その結果、二、三の点をあきらかにしえたので報告することとした。

対象と方法

対象とした患者は、1981年10月より1992年5月までの間に加療した頭頸部悪性腫瘍入院患者182例(図1)のうち、90歳以上で治療を行った4例、治療後90歳以上まで生存した6例の計10例である。これらの症例に対して、腫瘍の発生部位、組織型、病期、そして治療法、治療に伴う合併症および各検査値の変動、さらには予後および治療後の生活内容(QOE)について検索した。採血は治療前(入院時)、化学/放射線治療終了から10日前後経過した時点および退院時とした。末梢血リンパ球および好中球は比重遠沈法によって分離した。末梢血リンパ球の構成比はフローサイトメトリー法で行い、リンパ球幼若化は Phytohemagglutinin P (PHA: 1 μ g/ml) および Concanavalin A Con A: 10 μ g/ml) を用い、 ^3H でラベルしたサイミジン (^3H TdR: 1 μ Ci/well) の取り込み量でもって測定した。Natural killer (NK) および Lymphokine-activated killer (LAK) 両活性は ^{51}Cr リリースアッセイ法を用いた。標的細胞はそれぞれ K 562 細胞および Daudi 細胞とし、E/T 比は 25:1 とした。LAK 細胞は recombinant interleukin-2 (rIL-2: 70 JRU/ml) の存在下で3日間培養して誘導した。好中球のスーパーオキシド (O_2^-) 産生はチトクロームC還元法により測定したが、刺激剤として phorbol myristate acetate (PMA: 50 ng/ml) を用いた。

QOL の判定にあたっては、精神、身体両活動を評価し、何ごととも自分ででき、日常生活を楽しむことができる (Good)、多少の障害はあるものの身の回りのことはほとんど自分でできる (Fair)、就床せざるをえないか、あるいは介助が必要 (Poor) の3段階に分けた。QOL の判定は初診時と退院後に行った。なお、末梢血検査は40歳以上60歳未満の口腔癌患者38例および健康人コントロールとして、健康な18歳から73歳にわたる20人を対象に検討した。

図1 悪性腫瘍患者の年齢別症例数

結 果

対象患者の初診時年齢は87歳から94歳にわたり、平均89.9歳であった(表1)。腫瘍は頬粘膜に原発した腺癌、耳下腺の粘表皮癌、下顎歯肉に生じた悪性リンパ腫のそれぞれ1例を除き、残る7例はいずれも扁平上皮癌で、このうち上顎歯肉、下顎歯肉がそれぞれ3例、頬粘膜が1例であった。悪性リンパ腫を除く癌腫のStageは T2, T3, T4 が各3例、リンパ節転移のみられたもの(N+) 3例、転移の認められなかったもの(N-) 6例で、Stage II 3例、Stage III 1例、Stage IV 5例となり、進行癌が過半数を占めていた。

合併症は入院時すでに全例に認められ、1例を除く9例が複数の障害を保有していた。中でも心・血管系障害、換気障害がともに8例と最も多く、次いで難聴、歩行障害がそれぞれ3例、貧血、白内障が各2例、その他、肝機能障害、低蛋白血症がそれぞれ1例に認められた。一方、精神活動は全例支障なく、QOLは Good 1例、Fair 7例、Poor 2例であった。

治療開始時における対象の末梢血リンパ球構成比と白血球機能を対照癌患者そして健康人と比較してみると、対象患者のT細胞(CD3⁺細胞)比は他に対して有意ではないものの54.7 $\pm$ 15.4%と低下していた(表2)。逆に、HLA-DR 陽性T細胞は10.6 $\pm$ 5.8%と健康人の値よりも有意に高値であったが、本サブセットの上昇は対照患者においても同程度観察された。癌患者では健康人に比してCD4⁺細胞、CD8⁺細胞ともにLeu8⁺細胞比が高く、Leu8⁺細胞比が低い傾向にあった。そして、この傾向は高齢患者においてより顕著で、CD8⁺Leu8⁺細胞比は3.5 $\pm$ 2.4%と対照患者の6.7 $\pm$ 3.6%よりも有意に低値であった。NKサブセットの中でCD57⁺細胞比は、対照患者では健康人との間に差はみられなかったもの

表 1 対象症例の臨床的内訳

症例	初診時年齢	性	部 位	組 織 型	病 期	合 併 症‡	QOL
1	94	F	頬 粘 膜	腺 癌	T2aN0M0*	AP, LVH, RVI, HH	Good
2	88	M	耳 下 腺	粘表皮癌	T4bN0M0	AV, OVI	Fair
3	91	F	上顎歯肉	扁平上皮癌	T2N0M0	AP, PAC, RVI	Fair
4	89	F	上顎歯肉	扁平上皮癌	T3N2cM0	HT, CI, Anc, Con, HH, HW, CVI	Poor
5	89	F	下顎歯肉	扁平上皮癌	T3N0M0	HT, LVH, PVC, HPE, HW, CVI	Poor
6	92	F	下顎歯肉	扁平上皮癌	T4N0M0	AP	Fair
7	92	F	下顎歯肉	扁平上皮癌	T3N2bM0	AV, RVI	Fair
8	89	F	頬 粘 膜	扁平上皮癌	T4N1M0	Anc, HH	Fair
9	89	F	上顎歯肉	扁平上皮癌	T2N0M0	LDF, OVI	Fair
10	87	M	下顎歯肉	悪性リンパ腫	CS I _E †	CI, RVI, Con, HW	Fair

*: UICC (1987年) の分類⁵⁾, †: Ann Arbor の病期分類⁶⁾
‡: AP 狭心症, CI 脳梗塞, HT 高血圧症, LVH 左室肥大, AV 1° -AV block, PAC 心房性期外収縮, PVC 心室性期外収縮, RVI 拘束性換気障害, OVI 閉塞性換気障害, CVI 混合性換気障害, Anc 貧血, HPE 低蛋白血症, LDF 肝機能障害, Con 白内障, HH 難聴, HW 歩行障害

表 2 治療前の患者末梢血リンパ球構成比と白血球機能*

	対象患者	対照患者*	対照健康人†
CD3 (%)	54.7±15.4	61.6±12.1	60.4±10.1
CD3DR (%)	10.6±5.8 ^{a1}	9.1±3.9	4.8±2.2
CD4 Leu8 ⁻ (%)	16.7±5.8 ^{a1}	14.1±6.7	10.9±5.3
CD4 Leu8 ⁺ (%)	17.4±8.6 ^{a3}	25.8±10.8	25.2±8.5
CD8 Leu8 ⁻ (%)	13.2±7.5 ^{a2}	10.8±5.5	7.3±2.8
CD8 Leu8 ⁺ (%)	3.5±2.4 ^{a2, b1}	6.7±3.6	9.8±6.2
CD16 ⁺ CD57 ⁻ (%)	5.5±2.5	4.9±2.5	5.0±1.9
CD16 ⁺ CD57 ⁺ (%)	13.7±9.6 ^{a3, b2}	7.5±4.9	7.3±6.1
CD16-CD57 ⁺ (%)	14.8±3.7	14.2±6.7	12.1±7.7
PHA (×10 ⁴ dpm)‡	10.4±6.6 ^{a2, b2}	19.0±11.2	24.4±10.2
ConA (×10 ⁴ dpm)‡	6.1±3.4 ^{a2}	7.6±5.0	13.5±6.5
NK 活性 (%)§	25.2±7.2 ^{a2, b2}	38.7±18.0	38.4±10.6
LAK 活性 (%)	60.5±9.5	58.3±14.8	69.5±10.3
O ₂ ⁻ 産生 (pmol/min/10 ⁴ cells)¶	84.9±31.7	75.5±22.5	110.5±31.0

*: 対照患者; 40 歳以上 60 歳未満の口腔癌患者 38 例, 中央値 54 歳. 化学療法単独 (Peplomycin: 45~100 mg) 10 例, 化学・放射線療法 [(Peplomycin+5 FU+ Radiation (24~40 Gy) 28 例. †: 対照健康人 (20 人); 18~73 歳, 中央値 48 歳
a (t-test, 対照健康人に対して): a1 P<0.001, a2 P<0.01, a3 P<0.05. b(t-test, 対照患者に対して): b1 P<0.01, b2 P<0.05
‡: リンパ球 (1×10⁵個/well) を PHA (1 µg/ml) あるいは Con A (10 µg/ml) と 72 時間培養し, 培養終了 36 時間前に [³H] TdR (1 µCi/wel) を培地に加え, 取り込まれた [³H] TdR の量を測定した.
§: リンパ球と ⁵¹Cr でラベルした K 562 細胞を 4 時間混合培養 (E/T=25:1) し, 放出された ⁵¹Cr の量を測定した.
||: リンパ球を rIL-2 (70 JRU/ml) で 3 日間培養し, 誘導された LAK 細胞の Daudi 細胞に対する傷害能 (E/T=25:1) を 4 時間の ⁵¹Cr 放出量でもって示した.
¶: 好中球 (1×10⁶個/ml) を PMA (50 ng/ml) で刺激し, チトクローム C 還元法により産生された O₂⁻ を定量した.

表 3 治療内容とその臨床効果, 副作用について

症例	治療方針	化学療法 (mg)*	放射線	実施用量 予定用量 ×100	免疫	臨床的† 治療効果	手術	副作用/ 併発疾患
1	根治的	ND	30 Gy	100%	ND	PR	縮小術	口内炎
2 ^a	姑息的	5FU:2, 250	30 Gy	100%	OK-432:20KE	—	減量手術	なし
3 ^b	根治的	PLM:30, 5FU:2, 375	32 Gy	60%	LAK	CR	ND	口内炎
4 ^c	姑息的	PLM:20	40 Gy	100%	LAK	CR	ND	口内炎, 汎血球減少
5	姑息的	PLM:20, 5FU:2, 375	40 Gy	100%	OK-432:4KE	PR	ND	口内炎, 腰椎骨折
6	姑息的	PLM:35, 5FU:2, 750, CDDP:40	ND	80%	ND	SR/NR	ND	口内炎, 肺炎
7	根治的	PLM:45, 5FU:3, 000	30 Gy	100%	OK-432:45KE	PR	根治的 顎部郭清術	口内炎, 汎血球減少
8	根治的	PLM:90	20 Gy	100%	OK-432:20KE	CR	顎部郭清術	低蛋白血症, 带状疱疹
9	根治的	PLM:5, 5FU:1, 500	ND	20%	ND	SR/NR	縮小術	汎血球減少
10	根治的	CPM:1, 600, ADM:100 VCR:4, PLM:30	ND	100%	ND	CR	ND	脱毛, 肺機能障害

*: PLM (Peplomycin, iM), 5FU (iV), CDDP (Cisplatin, iV), CPM (Cyclophosphamide, iM), ADM (Adriamycin, iV), VCR (Vincristine, iV), なお症例 4, 5 は動注例.

†: CR: complete response (縮小率100%), GR: good response (縮小率90%以上), PR: partial response (縮小率50~90%), SR/HR: slight response/not response (縮小率50%以下), LAK: lymphokine activated killer cells, ND: not done

a: 手術後に, 化学・放射線療法を施行した. b: CR が得られたので予定していた原発巣の切除を行わず経過を観察した. c: N₂C であったことより, 姑息的治療を選択した.

の, 対象患者では CD16⁺ CD57⁺ は13.7±9.6%と健常人 (7.6±6.1%) に比し有意に高値であった. 一方, リンパ球幼若化は癌患者, 特に高齢患者で劣り, PHA, ConA 刺激下において, それぞれ10.4±6.6×10⁴ dpm, 6.1±3.4×10⁴ dpm であり, 対照患者 (それぞれ19.0±11.2×10⁴ dpm, 7.6±5.0×10⁴ dpm) および健常人 (それぞれ24.4±10.2×10⁴ dpm, 13.5±6.5×10⁴ dpm) との間に有意差が認められた. NK 活性にも有意差が認められ, 健常人および対照患者ではそれぞれ38.4±10.6%, 38.7±18.0% であったのに対し, 対象患者では 25.2±7.2%と, 有意に低値であった. しかしながら, LAK 活性は3群とも60%前後で大きな差はなく, さらには O₂ 産生も患者群では80 pmol/min/10⁴ cells 前後で, 健常人の110.5±31.0 pmol/min/10⁴ cells に比べやや劣るものの, 両者の間に有意差は認められなかった.

治療は腫瘍進展度, 全身状態, そして病理組織所見によって総合的に決定された. その結果, 6例に根本的治療が, 4例に姑息的治療が計画された (表3). これらのうち, 2例は, 副作用により予定された治療が完遂できず, 根本治療は4例にのみ施行された. これら4例の中で, CR と PR が2例ずつ得られ, 後者に対しては, 縮小術 (症例1) および根治術 (症例7) が施行され

た. これに対して, 予定された根本的治療が完遂しえなかった2例のうち1例 (症例3) は途中で終わったものの, CR が得られた. それゆえ, 症例3には手術を行わず経過を観察した. 他の1例 (症例9) は十分に反応を示さなかったものの, 上顎洞を開放する根本的手術は患者にとってかえって不利と考えられ, 歯槽骨を切除するにとどめた. 一方, 当初より姑息的治療が試みられた4例のうち, 粘表皮癌の1例 (症例2) には減量手術につき化学/放射線療法が追加され, 残る3例には化学療法単独, あるいは化学/放射線療法が施行され, 手術は行われなかった. これら3例における治療効果は, LAK 療法が組み入れられた1例 (症例4) に CR が得られたものの, 残る2例では, PR (症例5), SR/NR (症例6) であった.

初回治療の後, 5例に局所再発が認められた (表4). 根本的治療が可能と考えられた3例 (症例3, 8, 9) には手術が, そして姑息的治療の適応と考えられた2例 (症例2, 5) に対しては保存的治療が用いられ, いずれも最終的には局所制御が得られた. 転移リンパ節が認められた3症例 (症例4, 7, 8) のうち, コントロールできたのは1例のみで, 他は再発をきたした. 再発した2例のうち1例 (症例4) には外照射が追加され, そ

表 4 予後および死亡状況

症例	1 次治療後の経過		生死/直接死因	1 次治療開始からの生存期間	平均余命†	生存中の QOL	死亡時年齢	死亡場所
	局 所	リンパ節						
1	—	—	生 存	2 年 7 か月	2.6 年	Good	—	—
2	+	—	死亡/心不全	4 年 8 か月	3.8 年	Fair	92歳	近医
3	[(R)→制御]×2	—	死亡/心不全	1 年 2 か月	3.5 年	Fair	92歳	自宅
4	(C+R+S)→制御	—	死亡/心不全	1 年 2 か月	3.5 年	Fair	92歳	自宅
5	—	+	死亡/老衰	11か月	4.2 年	Fair	90歳	自宅
6	(R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
7	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
8	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
9	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
10	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
11	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
12	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
13	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
14	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
15	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
16	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
17	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
18	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
19	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
20	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
21	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
22	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
23	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
24	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
25	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
26	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
27	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
28	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
29	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
30	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
31	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
32	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
33	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
34	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
35	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
36	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
37	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
38	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
39	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
40	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
41	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
42	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
43	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
44	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
45	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
46	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
47	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
48	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
49	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
50	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
51	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
52	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
53	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
54	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
55	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
56	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
57	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
58	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
59	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
60	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
61	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
62	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
63	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
64	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
65	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
66	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
67	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
68	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
69	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
70	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
71	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
72	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
73	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
74	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
75	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
76	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
77	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
78	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
79	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
80	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
81	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
82	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
83	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
84	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
85	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
86	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
87	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
88	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
89	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
90	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
91	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
92	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
93	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
94	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
95	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
96	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
97	—	—	死亡/肺炎	3 か月	3.2 年	Poor	92歳	当院
98	—	—	死亡/肺炎	5 か月	3.2 年	Poor	92歳	近医
99	+	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅
100	(C+R)→制御	—	死亡/心不全	2 年 4 か月	4.1 年	Fair	92歳	自宅

( ) 内は 2 次治療，C：化学療法，R：放射線療法，S：手術療法

*：1 次治療途中で治療中断，†：初診時における平均余命^{7~11)}。

の後，死亡する数か月間は局所はコントロールされていた。一方，他の 1 例（症例 7）は肺炎のため，2 次治療は施行されなかった。

治療に伴う副作用は 1 例を除く 9 例にみられた（表 3）。口内炎は 6 例に生じ最も多く，他に 汎血球減少 3 例，肺炎，低蛋白血症，帯状疱疹，肺機能障害が各 1 例に認められた。これらのほとんどは対症療法によって改善しえたものの，肺炎をきたした症例 6 はそれが因で死の転帰をとった。

血液検査から化学/放射線治療の副作用をみても，尿素窒素（BUN），クレアチニンは治療による影響はあまり認められず，赤血球数（RBC），ヘマトクリット（Ht），動脈中酸素分圧（PaO₂），アルブミン（Alb）は治療によって低下したものの治療後には回復傾向を示した。しかしながら，WBC，ChE は退院時なお減少傾向にあり，治療の長期にわたる影響が認められた。なお，白血球数（WBC）および PaO₂ を除き，RBC，Ht，Alb，コリンエステラーゼ（ChE）および BUN は治療前すでに対照患者に劣っていた（図 2）。

治療後の経過としては，生存が 2 例，死亡 8 例であった（1992 年 6 月現在，表 4）。死因としては心・血管系障害が 4 例，肺炎 2 例，老衰 2 例で，病死のうちの 2 例（症例 6，7）は死亡時，担癌状態であった。1 次治療開始から死亡までの期間は，最短 3 か月，最長 5 年 4 か月であり，死亡年齢は 90 歳から 94 歳にわたり，死亡場所としては自宅が 5 例と最も多かった。治療開始時にお

る各患者の平均余命を上回って生存したのは，10 例中 4 例であった。治療後の QOL は Good 2 例，Fair 6 例，Poor 2 例であり，治療前より 3 例が向上し 2 例が悪化した。なお，生存例は現在，96 歳（症例 1）と 91 歳（症例 10）であるが，2 人とも再発はなく，入院前と何ら変わらぬ生活を送っている。

考 察

固形癌の発生率は加齢とともに増加し，20 歳から 80 歳までの各年齢層では直線的に上昇し，80 歳ごろピークに達するといわれている¹²⁾。実際，80 歳以上の人口比率は約 2.5% である¹³⁾のに対し，頭頸部癌における 80 歳以上の占める割合は 7.8% から 17.8% と，報告者^{14~17)}によって異なるものの高く，当科では 8.5% に達していた。富永は¹²⁾加齢による発癌の増加の原因として，損傷 DNA の蓄積，発癌物質の蓄積，免疫能の低下，などをあげている。口腔領域ではこれらの促進因子に加え，高齢者には義歯が装着されていることが多く，これによる慢性刺激，あるいはタバコ，アルコールをはじめとする発癌促進物質に暴露される時間が長いことなどが，さらなる因子としてあげることができるであろう。

口腔扁平上皮癌は 2：1 以上の割合で男性に多発することが知られているが，興味あることに，本対象患者では 7 例ともすべてが女性であった。この原因としては，高齢者における女性の人口比率が高いことが考えられる。

図2 治療前, 導入療法終了時および退院時における血液検査値の変動

●—●: 対象患者 (症例2, 6を除く)

○—○: 対照患者

しかし, そのことを考慮したとしても, 女性の割合が高すぎるように思われる. さらに, 部位についてみると, 舌, 口底は1例もなく, 歯肉が6例, 頬粘膜1例となっていた. これらの点がいかなる原因によるかは全くわからないものの, 高齢者における口腔粘膜癌の1つの特徴として, 女性および歯肉における頻発をあげることができよう.

高齢者の癌の特徴として, 高分化, 低成長, 限局性といった点があげられる¹⁸⁾. これらはいずれも悪性度の低いことを意味し, 治療上有利なこととしてとらえることができる. しかし, 実際には進行例が多いとの報告が多

く, たとえば, 加藤ら¹⁹⁾は70歳以上の頭頸部領域悪性腫瘍患者の91%が Stage III/IVであったとし, 大原ら²⁰⁾も80歳以上の胃癌症例において Stage IV が70%も存在したと述べている. 本対象患者においても Stage IV が多く, 7例の扁平上皮癌の組織像をみても4例までが中～低分化型であった. したがって, 高齢者では高分化型が多いとは必ずしもいえないように思われる. 初診時, Stage が進行しているものが多い原因は, 異常を認識することが高齢者では遅れがちであること, さらに, 異常に気づいても障害がない限り, 進んで治療を受けようとならないことが考えられ, 増殖のスピードが早いためで

はないように思われる。

リンパ節転移は対照患者におけるそれと比較して高率ではなかったが、高齢者の生理的特徴としての免疫能低下にも目を向ける必要がある。加齢に伴う細胞性免疫能の低下、特にT細胞機能の低下は多くの研究者^{21~23)}が示しているが、頭頸部悪性腫瘍におけるCD3細胞およびCD4⁺Leu8⁺細胞の減少、CD57細胞の増加ならびにリンパ球幼若化の低下などを指摘している論文もみられる²⁴⁾。本検索結果では、そのことが明確に示され、加えて、担癌の影響を受けず治療によってもあまり変動しないとされるNK活性²⁵⁾の低下が認められた。T細胞の反応性、NK活性の低下は癌細胞の浸潤、播種を容易にすることより、癌治療に際しては、免疫能を賦活さす工夫が必要と思われる。幸いなことに、LAK活性は保たれていることより、リンパ球を適当な方法で刺激することにより、非特異的障害能は良好に保つことができるであろう。

高齢者における癌治療の問題点の1つは、根本治療をどこまで追求するかという点である。対象10症例のうち6例に根本的治療が、そして4例に姑息的治療が行われていたが、その判断には患者の生理的年齢、合併症、気力、家族の理解度がまず優先して評価され、加えて原発巣の部位、大きさ、さらには転移リンパ節の予後の見込を考慮し、治療が選択された。そして、手術による機能障害を勘案し、可能な限りの腫瘍縮小を保存的治療に求めた。今までは、術後の合併症を危惧するあまり、外科治療は高齢者において避けられてきたが、十分な管理を行えば相当の外科的侵襲にも耐えられることが次々に示され、現在では高齢者に対する積極的な外科治療がさげばれている^{26,27)}。ただ、口腔癌の進行、あるいは手術による組織欠損は患者の唯一の楽しみである食餌を奪うことにもなり、また、死因にもみられるがごとく、誤嚥による肺炎が危惧される。その点に配慮がなされるならば、積極的な外科治療は放射線治療とともに、優れた局所治療といえるであろう。

高齢患者では腫瘍の性格を考慮して対処することも肝要で、患者の余命と病巣の進展速度を勘考することが大切である。症例2における耳下腺腫瘍は、初診時すでに進展していたが、減量手術と2度にわたる化学/放射線治療で残存腫瘍の増殖を4年か8月にわたってコントロールし、患者は天寿を全うした。このような経験からも、増殖スピードの遅い腫瘍の場合には、腫瘍と「共存」しながら余命を送りしめることも、われわれは考えなくてはならないであろう。

高齢癌患者の治療を行っていく上で問題となるものに、合併症と低下した予備力があげられる²³⁾。基礎疾患としては諸家の報告と同様に、心・血管系障害とともに肺機能障害が多く、他に難聴、歩行障害がみられた。しかも、1人で多くの疾患を合せもつことが多く、症例4

では7つの障害が合併していた。これらはいずれも治療を妨げる要因たりうるものの、病態としては平定したものがほとんどで、既存の合併症そのものが治療を大きく規制するものではなかった。むしろ、それよりも、やっかいなのは低下した予備力であり、骨髓機能を中心とした臓器機能の低下が高齢患者の治療において最大の難点のように思われる。予備力および機能の低下は、一方では、障害からの回復の遅延をも意味する。中でも骨髓抑制、低栄養状態からの回復は遅れ、化学/放射線治療によってもたらされる顆粒球減少は、いずれの症例においてもその回復は遅く、Alb、ChEは退院時においてもなお低下したままであった。

化学療法剤は大なり小なり骨髓抑制作用があり、他にも粘膜炎をはじめ多くの副作用を有する^{28,29)}。高齢者の生理的制約を考えた時、化学療法剤による全身治療よりも、放射線治療あるいは手術による局所治療が有利のように思われる。化学療法剤を用いたにしても、多剤を少量用い、可及的におおの副作用を抑える努力が必要であろう。われわれの用いた化学療法剤の用量は、多量すぎたように思われ、改変を要するものと思われる。ただ、口腔癌に適応される化学療法剤にあって、5FUは比較的副作用は少なく、事実、5FUと⁶⁰Coとの併用では重篤な合併症は認められず、高齢者における療法として適しているように思われる。それと、副作用軽減のためには、可及的に動脈内注入を試みることも大切であろう。さらに、“rescue”に対しても配慮することが肝要で、障害が重篤になるまでに、顆粒球分化増殖因子(granulocyte colony stimulating factor: G-CSF)、赤血球増殖因子(Erythropoietin)あるいはリンパ球抑制に対する種々のサイトカインを投与することも得策であろう^{30,31)}。

QOLは癌治療そのものだけに規約されるのではなく、患者の精神活動もQOLを大きく規制する。患者は入院すると、家族から離れてしまった疎外感を感じ、病氣、治療に対する不安、治療による身体上のストレスなどが重なり、精神障害を惹起する危険性が高くなり²⁹⁾、一方では、治療に非協力的となりやすい。その上、対象患者のごとき高齢者は、往々にして「自分は十分すぎる程、生きてきた。もう無理をしてまで生きたくはない」という諦観を持ちやすい。これらの問題に対する最も良い対処は、家族と加療者、患者が一体となることであり、われわれは常に家族と連絡を取り、可能であれば付き添ってもらふこととし、家族とともに病人の治療をするように努力している。その結果、精神障害をきたした例はなく、精神上の問題で治療の変更を余儀なくされた例はなかった。対象とした10例のうち8例は、ほぼ満足のいく生活を退院後も送り、治療した意味があったように思われる。90歳前後という超高齢者の癌治療は、高齢であるがゆえの特別な配慮が必要であることが、この度

の検討でもあきらかにしたが、今後さらなる QOL の向上を目指して、治療法の改善を目指し、工夫していかなくてはならないであろう。

結 語

過去約10年間に当科において加療した90歳前後の悪性腫瘍患者10例に対し、臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. 対象とした10例は男2例、女8例からなり、組織型別には扁平上皮癌7例（いずれも女性で、1例を除き他は歯肉癌）、腺癌2例、悪性リンパ腫1例で、9例の癌腫のうち5例が Stage IV であった。

2. 合併症は全例に認められ、心・血管系障害、換気障害が8例と多く、他に難聴、歩行障害（各3例）、貧血、白内障（各2例）、肝機能障害、低蛋白血症（各1例）が認められた。

3. 末梢血リンパ球中のT細胞、中でも Leu8⁺細胞が減少し、逆に CD16⁺ CD57⁺細胞が増加していた。さらに、リンパ球幼若化、NK 活性の低下が認められたが、LAK 活性、好中球の O₂ 産生の低下はほとんど認められなかった。

4. 6例に根本的治療、4例に姑息的治療が行われ、前者のうちの3例、後者の1例にCRが得られた。局所再発は5例に、転移リンパ節の再発は3例中2例に生じたが、2次治療により、局所は全例、そして、転移リンパ節は2例のうち1例が制御された。

5. 副作用は9例に生じ、口内炎：6例、汎血球減少：3例、肺炎、低蛋白血症、帯状疱疹、肺機能障害：各1例であった。治療に伴い RBC、Ht、WBC、Alb、ChE、PaO₂ は低下し、中でも WBC、ChE は退院時なお減少傾向にあった。

6. 対象患者のうち8例は死亡し、2例はいまだ生存中（治療より2年7か月、4年3か月）である。治療開始時における各自の平均余命を上回ったのは4例であり、生存中の QOL としては、Good 2例、Fair 6例、Poor 2例であった。

以上の結果から、高齢癌患者に対しては、個々の患者の精神、生理的特徴をふまえた総合的な見地から、治療大綱を決定することが要求されることを述べた。さらに、副作用および低下した予備力に対処しつつ、全身への影響の少ない放射線や手術を主体とした根本的治療が有利であり、十全な精神的活動を保障し QOL の向上を目指す必要があることを強調した。

本論文の要旨については、第36回日本口腔外科学会総会（1991年10月大阪）で報告した。

引用文献

- 1) 厚生統計協会編：国民衛生の動向。厚生指針 37: 388-401 1990.
- 2) 厚生統計協会編：国民衛生の動向。厚生指針 38: 385-406 1991.
- 3) 大島 仁, 米田和典, 他：口腔癌治療における1つの問題点—治療拒絶例および精神障害例について—。日歯心身 3: 12-19 1988.
- 4) 岡部紘明：加齢と検査値, 血液生化学検査。臨検 33: 155-163 1989.
- 5) UICC, TNM: Classification of malignant tumors, 4th Ed. International Union Against Cancer, Geneva, 1987.
- 6) Carbone, P.P., Spurr, C., et al.: Report of the committee on Hodgkins' disease staging classification. Cancer Res 31: 1860-1861 1971.
- 7) 厚生統計協会編：国民衛生の動向。厚生指針 30: 446-449 1983.
- 8) 厚生統計協会編：国民衛生の動向。厚生指針 32: 406-407 1985.
- 9) 厚生統計協会編：国民衛生の動向。厚生指針 33: 394-395 1986.
- 10) 厚生統計協会編：国民衛生の動向。厚生指針 35: 400-401 1988.
- 11) 厚生統計協会編：国民衛生の動向。厚生指針 36: 411-412 1989.
- 12) 富永祐民：加齢と癌。日本医師会雑誌 95: 432-435 1986.
- 13) 総務庁統計局：平成2年国勢調査報告。第1次基本集計結果。6-7 1990.
- 14) 今井 裕, 鈴木克昌, 他：当科における悪性腫瘍の臨床統計的観察。口科誌 40: 631-639 1991.
- 15) 平賀三嗣, 上橋陸海, 他：当科における過去9年間の顎口腔領域悪性腫瘍の臨床統計的観察。日口外誌 36: 326-330 1990.
- 16) 平山丈二, 早津良和, 他：当科における顎口腔領域悪性腫瘍患者の臨床統計的観察。口科誌 40: 415-422 1991.
- 17) 金沢春幸, 谷本良司, 他：口腔癌の臨床統計—教室過去10年の治療成績—。日口外誌 36: 2509-2517 1990.
- 18) 太田邦夫：高齢者の癌の特徴。癌と化学療法 13: 3105-3108 1986.
- 19) 加藤洋子, 石戸谷淳一, 他：当院における頭頸部悪性腫瘍の集計。耳鼻 33: 696-699 1987.
- 20) 大原 毅, 近藤芳夫, 他：超高齢者(80歳以上)の胃癌および高齢者(70~79歳)の胃癌との対比。癌の臨 29: 37-40 1983.
- 21) 松田 保：加齢と検査値, 血液学的検査。臨検 33: 176-180 1989.
- 22) 尾崎登喜雄, 米田和典, 他：口腔粘膜癌のリンパ節転移に関する免疫学的検討。日癌治 25:

- 621-631 1990.
- 23) 米田和典, 尾崎登喜雄, 他: 高齢者の口腔癌治療における副作用と合併症について. 口科誌 40: 432-444 1991.
- 24) 米田和典, 広田重水, 他: 頭頸部癌70症例の免疫学的検討—リンパ球サブセット, 幼若化, NK 活性および LAK 活性について—. 日口外誌 38: 880-890 1992.
- 25) Ligthart, G.J., Schant, H.R., et al.: Natural killer cell function is not diminished in the healthy aged and is proportional to the number of NK cells in the peripheral blood. *Immunology* 68: 396-402 1989.
- 26) Shestak, K.C. and Jones, N.F.: Microsurgical free-tissue transfer in the elderly patient. *Plast Reconstr Surg* 88: 259-263 1991.
- 27) Coluccia, C., Ricci, E.B., et al.: Gastric cancer in the elderly: results of surgical treatment. *INT SURG* 72: 4-10 1987.
- 28) Lazarus, H.M., Vogler, W.R., et al.: High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin as primary therapy in elderly patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer* 63: 1055-1059 1989.
- 29) Vachon, M.L.S., Robinovitch, A., et al.: Cancer control and the older person. *Cancer* 68: 2534-2539 1991.
- 30) Valone, F.H., Gandara, D.R., et al.: Interleukin-2, cisplatin, and 5-fluorouracil for patients with non-small cell lung and head/neck carcinomas. *J Immunother* 10: 207-213 1991.
- 31) Lindemann, A., Herrmann, F., et al.: Hematologic effects of recombinant granulocyte colony-stimulating factor in patients with malignancy. *Blood* 74: 2644-2651 1989.
-