

〈原著〉

当院呼吸器内科における高齢者肺癌の臨床的検討

豊田優子 森田優 坂東弘基 岡本悠里

要旨：【背景】肺癌患者のうち47.5%が75歳以上の高齢者であるとの報告がある。【目的】当科における高齢者肺癌治療の現状を調べる。【方法】2016年1月から2019年12月の期間に当院呼吸器内科で肺癌と診断し、初回治療を検討した75歳以上の症例について後方視的に検討した。【結果】肺癌症例312例中、75歳以上の症例は115例(56%)で、男性81例、女性34例だった。このうち35例は呼吸器外科に紹介した。当科で治療方針を検討した症例は80例(男性57例、女性23例)で、平均年齢82.1歳、最高齢94歳だった。このうち26例は画像的に肺癌が考えられたが高齢やPerformance Status (PS) 不良などのために病理学的検索は行わず、Best Supportive Care (BSC) を選択していた。病理学的に肺癌と確定診断した症例は54例(68%)だった。初回治療は放射線療法4例、化学放射線療法5例、化学療法23例、BSC22例だった。1年生存率は治療群75%、BSC群16%だった。【考察】PSや希望に応じて診断・治療を選択していたが、積極的な治療が可能な症例の予後は有意に良好だった。

キーワード：肺癌、高齢者、Best Supportive Care、Performance Status

緒言

近年、平均寿命の延伸に伴い高齢の肺癌患者が増加しており、肺癌患者のうち47.5%が75歳以上であるとの報告がある¹⁾。肺癌診療ガイドライン²⁾等では年齢のみで治療を決定しないとされているが、実臨床での高齢者肺癌治療の実態についての報告は少ない。そこで今回、当科における高齢者の肺癌治療の現状について整理し、検討した。

対象と方法

高齢者の定義は日本肺癌学会肺癌診断ガイドライン2013年版²⁾において、75歳以上と定義されており、これに従って75歳以上を対象とした。2016年1月から2019年12月の期間に当院の呼吸器内科で肺癌と診断し、初回治療を検討した75歳以上の症例について、診断、治療方針、予後等について後方視的に検討した。他施設で診断し当院で治療した症例、当院で診断し他施設で治療した症例は除外した。2020年6月末を観察終了日とした。

生存解析はKaplan-Meier法(Log-rank検定)に

て行い、統計ソフトはEZR Ver 1.54を用いた³⁾。

結果

研究期間中に診療を行った肺癌症例は312例で、このうち75歳以上の症例は115例(56%)、男性81例、女性34例だった。116例(75歳以上の症例35例を含む)は手術目的で当院呼吸器外科に紹介した。

当科で手術以外の治療方針を検討した196例中、75歳以上の症例は80例(41%)(表1)で、54例は病理学的に肺癌と診断した。残りの26例は画像的に肺癌と考えられたが、19例は病理学的検索を行わずに、また7例は気管支鏡検査や胸水細胞診などの検査を行ったが診断に至らない状態で、Best Supportive Care (BSC) を選択した。病理学的に未診断の状態でもBSCを選択した理由は、14例が高齢やPS不良であり、12例は本人・家族の希望だった(図1)。このうち1例では転移性骨腫瘍に対して緩和的放射線治療が行われていた。

病理学的に診断が得られた54例(男性39例/女性15例)では、年齢の平均値が81.3歳、中央値が79.5歳、最高齢は94歳だった。病期はI期4例、II期1例、III期14例、IV期35例であり、組織型は腺癌30例、扁平上皮癌13例、小細胞癌5例、確定が

表1. 高齢者肺癌症例（外科紹介症例以外）の臨床情報

	病理未診断 BSC群 (N=26)	病理診断群 (N=54)	BSC群 (N=22)	治療選択群 (N=32)
男性	18 (69%)	39(72%)	16 (73%)	23 (72%)
診断時平均年齢(範囲)(歳)	83.8 [75-92]	81.3 [75-94]	83.5 [75-94]	79.7 [75-87]
病期 I / II / III / IV	7 / 1 / 4 / 14	4 / 1 / 14 / 35	1 / 0 / 1 / 20	3 / 1 / 13 / 15
診断方法				
画像診断のみ	19 (73%)	—	—	—
気管支鏡検査(組織診)	4 (15%) *	27 (50%)	9 (41%)	18 (56%)
気管支鏡検査(細胞診)	1 (4%) *	6 (11%)	3 (14%)	3 (9%)
CTガイド下肺生検(組織診)	0	3 (6%)	0	3 (9%)
胸水・心嚢水細胞診	1 (4%) *	13 (24%)	8 (36%)	5 (16%)
喀痰細胞診	1 (4%) *	1 (2%)	1 (4.5%)	0
肺以外の組織の組織診	0	1 (2%)	0	1 (3%)
肺以外の組織の細胞診	0	3 (6%)	1 (4.5%)	2 (6%)
組織型 腺癌 / 扁平上皮癌 / 小細胞癌 / NOS	—	30 / 13 / 5 / 6	14 / 2 / 2 / 4	16 / 11 / 3 / 2

* 検査を実施したが診断に至らなかった。
NOS: not otherwise specified

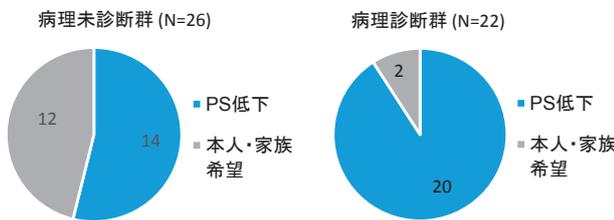


図1 BSCの選択理由

表2. 高齢者肺癌症例（外科紹介症例以外）の初回治療内容

臨床病期	症例数	初回治療			
		放射線治療	化学放射線療法	化学療法	BSC
I	4	1	0	2 *	1
II	1	1	0	0	0
III	14	2	5 **	6	1
IV	35	0	0	15	20
計	54	4	5	23	22

* EGFR阻害薬
** 2例でDurvalumabの後治療実施

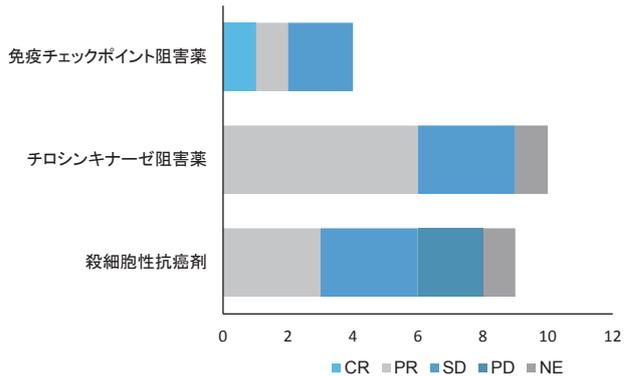


図2 初回化学療法の治療効果

できない症例 (NOS, not otherwise specified) 6 例だった。初回治療として放射線療法 4 例，化学放射線療法 5 例，化学療法 23 例が行われ，22 例は BSC を選択した (表 2)。病理学的診断の希望もあり検査を行ったものの BSC を選択した理由は 20 例が PS 低下であり，2 例は本人・家族の希望だった (図 1)。BSC の症例のうち，5 例で胸水ドレナージが行われ，4 例で緩和的放射線治療が行われていた。

化学療法 23 例の内訳は殺細胞性抗癌剤 9 例 (カルボプラチンとの併用 7 例，S-1 単剤 2 例)，チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor ; TKI) 10 例 (EGFR 阻害薬 9 例，ALK 阻害薬 1 例)，免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor ; ICI) 単独 4 例だった。殺細胞性抗癌剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用例はなかった。初回化学療法の治療効果判定では CR (Complete Response) 1 例，PR (Partial Response) 10 例，SD (Stable Disease) 8 例，PD (Progression Disease) 2 例，評価不能 2 例で，奏効率は 48% だった (図 2)。化学療法による Grade 3 以上の有害事象は 23 例中 8 例で認めた。殺細胞性抗癌剤では 9 例中 4 例，TKI では 10 例中 3 例，ICI 単独では 4 例中 1 例だったが，有害事象により死亡した症例はなかった (表 3)。

1 年生存率は全症例では，治療有群 : 75.2% (95% 信頼区画 : 0.547-0.874)，BSC 群 : 30.6% (0.140-0.490)，病理学的診断症例では，治療有群 : 75.2% (0.547-0.874)，BSC : 15.9% (0.031-0.378) であり，治療群で有意 (P < 0.001) な延長を認めた。BSC 群では病理学的診断症例のほうが 1 年生存率は低かった (図 3)。

表3 初回化学療法の有害事象

治療薬	G3以上の有害事象	
殺細胞性抗癌剤	CBDOCA+ PEM	G3 間質性肺疾患
	CBDOCA + nabPTX	G3 末梢神経障害、好中球減少
	CBDOCA + VP-16	G4 好中球減少
	CBDOCA + VP-16	G3 間質性肺疾患
チロシンキナーゼ阻害薬	ゲフィチニブ	G3 下痢
	ゲフィチニブ	G3 AST、ALT上昇
	オシメルチニブ	G3 斑状丘疹皮膚疹
免疫チェックポイント阻害薬	ペムブロリズマブ	G3 下痢

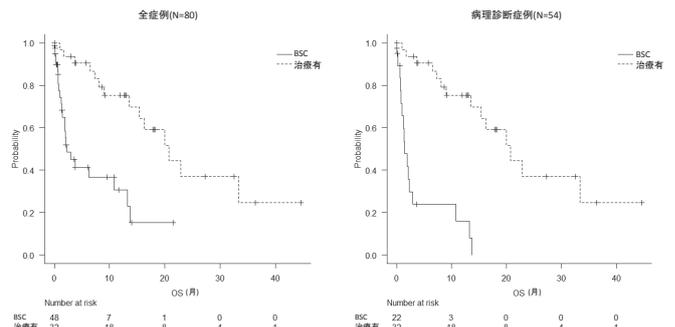


図3 生存率

考察

当科における高齢者肺癌の症例について検討した。高齢者においても患者本人と家族の希望やPSに応じて治療を選択し、比較的安全に治療を実施できていると考えられた。

1991年に佐藤らは高齢者肺癌の治療と予後を検討し、非切除例において放射線療法、化学放射線療法、化学療法、BSCによる生存期間に差は認めなかったと報告した⁴⁾。近年では、殺細胞性抗癌剤以外にTKIやICIが治療の選択肢として加わっており、若年者と比較して高齢者にもTKIやICIが有効で、忍容性に関しても問題ない程度であることが報告されている^{5,6)}。当院でも、初回化学療法の61%でTKIとICIの投与を選択していたが、有効性と忍容性を確認できた。

荻野らは75歳以上の高齢者肺癌症例を後ろ向きに検討し、治療を受けた患者の予後は受けなかった患者より良好であり、化学療法の忍容性も若年者と同様であったが、高齢者はPSや合併症のため標準治療を受ける機会が少なく、それが予後不良につながっていたと報告している⁷⁾。当科でも高齢者肺癌に対して、PSや患者の希望に応じて診断と治療を選択しており、積極的な治療が可能な症例の予後は有意に良好だった。診断後にBSCを選択した症例群の1年生存率は15.9%で、全症例におけるBSC群と比較して予後は不良だったが、診断後BSC例では、診断は行ったもののPS低下のため治療につながらなかった症例の割合が多かったためと考えられた(図1)。

最近では、高齢者の癌治療においては暦年齢が高齢であることのみを理由に不適切に治療の強度を下げるunder treatmentや、化学療法のリスクを考慮せずに若年者と同様の治療を実施するover treatmentが行われないよう、初めにその患者の予後予測を行い、その後に自身の病状の理解と治療方針の決定及び受け入れが可能であるか認知機能を評価する、高齢者機能評価(geriatric assessment: GA)が推奨されている⁸⁾。当科においても今後、肺癌の治療方針の選択においてはPSだけでなく、GAを取り入れたいと考えている。

結語

当科における高齢者肺癌の診断・治療と予後を後方視的に検討した。高齢者ではPS低下等により診断や治療に苦慮する場面も多いが、状況に応じて対応することで予後の延長が期待できる。治療において適切な評価を行い、患者と家族の気持ちに沿える肺癌治療の実践を今後も心掛けたい。

謝辞

症例データの整理にご協力してくださった医療情報管理課の森田博氏に感謝いたします。

文献

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん統計 2015
- 2) 日本肺癌学会編：肺癌診療ガイドライン 2013年度版 https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=24 2020年12月24日
- 3) Kanda Y.: Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZR" (Easy R) for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 48:452-458,2013.
- 4) 佐藤邦彦ほか：高齢者肺癌の治療と予後. 肺癌 1: 1003-1009,1991.
- 5) Furuta H, et al. : Efficacy and safety data of osimertinib in elderly patients with NSCLC who harbor the EGFR T790M mutation after failure of initial EGFR-TKI treatment. Anticancer Res 38: 5231-5237,2018.
- 6) Nosaki K, et al. : Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. LUNG CANCER 135: 188-195, 2019.
- 7) Ogino H, et al.: The clinical features of older patients with lung cancer in comparison with their younger counterparts. Respir Investig 57: 40-48, 2019.
- 8) Mohile SG, et al. : Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. J Clin Oncol 36: 2326-2347, 2018.

