

## 高齢者血液疾患の問題点 —悪性リンパ腫，多発性骨髄腫，骨髄増殖疾患を中心として—

梅田 正法

Key words: 悪性リンパ腫, Rituximab, 多発性骨髄腫, ミニ骨髄移植, 真性赤血球増加症

(日老医誌 2004; 41: 594—597)

### 緒 言

年齢は，それぞれの血液疾患，特に悪性血液疾患の陰性の予後因子であり，従って，高齢者の血液疾患は予後が悪く，治療の在り方が問題になっている。しかし，最近になり高齢者血液疾患の積極的な改善策が試みられ，改善効果が現れつつある。今回は，最近の高齢者血液疾患の理解と治療法の変化を，その諸問題について概説を試みた。

高齢者は1) 造血機能の低下と2) 免疫機能の低下および3) 心肺機能，腎機能，肝機能など各臓器機能の低下を特徴とし，これらが血液疾患を治療する場合に障害となる。造血機能の特徴には，骨髄造血巣の低下，特に赤血球系幹細胞の減少があり，エリスロポエチンに対する赤血球幹細胞の反応の低下，また，化学療法後の白血球減少の回復の低下が挙げられる。また，免疫機能の低下は細胞性免疫の低下が主体であり，従って感染症を惹起しやすい。更に，高齢者は心肺機能，腎機能，肝機能の低下があり，これらは悪性血液疾患に対する化学療法の障害となる。

高齢者に多い血液疾患としては悪性リンパ腫があり，人口10万人に6人ほどであるが高齢者はその半分程と考えられる。急性白血病，骨髄異形成症候群（2.7人/10万人）も多い。多発性骨髄腫（1.5人/10万人）も比較的多い疾患である。真性赤血球増加症，本態性血小板血症は症状がない事が多く正確な症例数は不明と考えられる。慢性リンパ性白血病は比較的まれではあるが高齢者に多く，高齢者に特徴的である。リンパ性疾患である，悪性リンパ腫，多発性骨髄腫は発症時年齢の中央値が60歳台にあり高齢者に多い疾患といえる。本稿では高齢者悪性リンパ腫，多発性骨髄腫の特徴と最近の知見について述べ，高齢者において問題となる真性赤血球増加症についても述べることとした。

### 高齢者悪性リンパ腫

高齢者悪性リンパ腫の特徴は白井ら<sup>1)</sup>によれば，組織

型はホジキン病9.9%（13/131），非ホジキンリンパ腫90.1%でびまん性が90.8%，大細胞型が51%，B細胞性が61.8%と多く，森<sup>2)</sup>の報告でも同様であったが非高齢者と比較し有意な差はなかった。しかしながら，WHO分類ではマントル細胞リンパ腫が高齢者に多い組織型であると言われている。

病期に関してはI期11.5%，II期17.3%，III期21.4%，IV期37.5%であり，高齢者では病期の進行した症例が多いと言われるが，全体の悪性リンパ腫患者の頻度と大きく変わるものではない。初発部位としては節外病変が61.8%であった。高齢者悪性リンパ腫として特徴的なのは，他の悪性腫瘍との合併（重複癌）が9.2%と高率に見られたことである。

寛解率は諸施設からの報告では30～40%で，非高齢者が50～70%であるのに対し低率である<sup>2)</sup>。

特に，80歳以上の超高齢者では化学療法剤の投与量および投与方法を調整する必要がある。非ホジキンリンパ腫では年齢は有意な予後因子であるが患者側の要因を改善する事によって完全寛解に入れることは可能である。

Cuttner et al.<sup>3)</sup>は1992年より1998年に発症した70歳以上の64例の非ホジキンリンパ腫（NHL）患者について検討しているが，低悪性リンパ腫では節外病変が無いのに対し，中悪性リンパ腫では71%が節外病変を有していたとしている。またIPI（国際予後指標）は中悪性リンパ腫における生存期間と，治療反応性を予測できるとしている。また，Adriamycinを含んだ化学療法では75%（27/36）完全寛解を見ており高齢者非ホジキンリンパ腫におけるアントラサイクリン系抗生物質使用の有用性を指摘している。

更に，Lee et al.<sup>4)</sup>も60歳未満のびまん性大細胞B細胞リンパ腫では5年生存率が57%であるのに対し，60歳以上では30%と低率であったが，アドリマイシンを10mg/m<sup>2</sup>/週以上使用した症例は52%と非高齢者の成績と同等であったと報告している。アドリマイシン使用（P=0.039）と国際予後指標低値（P=0.022）が有意な良好な予後因子であったとしている。

Mainwaring et al.<sup>5)</sup>はアントラサイクリン系抗生物質

の効果について、アドリマイシン (Adria) とミトサントロン (Mit) を比較し、寛解率には差がないが、4 年生存率は PAdriaCEBO が 28% で有るのに対し PMit-CEBO では 50% で  $P=0.0001$  で有意に高率であったとし、Mit が効果において優ることを報告している。

Full dose の CHOP レジメンは、高齢者にとって副作用が強く、なかなか dose intensity を保つ事が難しい。Wylie et al.<sup>6)</sup> は全量を使用した CHOP 療法と半量を使用した CHOP 療法を比較しているが、全量の CHOP 療法では dose-intensity が 45% で有るのに対し、半量の CHOP 療法では 83% と良好であったとしている。しかし、5 年生存率では全量の CHOP 療法では 36% で有るのに、半量の CHOP 療法では 23% と成績が悪かった。

Mori et al.<sup>7)</sup> は高齢者非ホジキンリンパ腫に対して、薬用量を普通の量より 5/6 に減量した CHOP 療法を受けた症例 (A 群) と 7/12 に減量した CHOP 療法を受けた症例 (B 群) とを比較したが、寛解率は A 群は 79.5%、B 群は 48.2%、3 年生存率は A 群 49.2%、B 群 44.4% と A 群の方が優っていた。高齢者は化学療法には非高齢者と同様に良く反応するが、副作用が出やすく full dose 化学療法死をする可能性が高い。Peters FP et al.<sup>8)</sup> は 68 例の中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を検討し、かなりの数の患者 (23%) が高齢であるという理由で、PS が良いにも拘わらず治療が行われなかったと指摘している。

G-CSF は化学療法後の好中球減少を軽減し dose intensity をあげるのに役立つ。新津ら<sup>9)</sup> は 65 歳以上の高齢者非ホジキンリンパ腫に COP-BLAM 療法を施行し、G-CSF を併用した場合としない場合を比較したが、化学療法の回数を重ねる毎に軽減の程度が明らかになった。また感染症の合併も G-CSF 非使用例では 35% で有るのに対し、使用例では 25% と改善していた。

最近ではマウス・ヒトキメラ型 CD20 単クローン抗体の Rituximab が B 細胞リンパ腫に効果があることが分かり、Rituximab と CHOP の併用が試みられている。Coffier et al.<sup>10)</sup> は 60 歳以上の高齢者びまん性大細胞 B リンパ腫に対して CHOP 療法のみで治療した症例、CHOP に Rituximab を併用した症例を比較検討しているが完全寛解率は CHOP 群 60%、R-CHOP 群 76%、1 年無再発率では CHOP 群 49%、R-CHOP 群 69%、1 年全生存率では CHOP 68%、R-CHOP 83% であり、R-CHOP の方が良い成績がえられた (図 1)。すなわち、生存期間において有意な延長が見られた。

また、治療抵抗性または再発性の悪性リンパ腫に対して末梢血幹細胞移植が行われている。Gopal et al.<sup>11)</sup> によれば末梢血幹細胞移植を施行した症例は 4 年生存率は 33%、4 年無再発生存率 24% と高齢者にしては改善してきているが、依然として治療による不測死が 20% ほどに見られる。末梢血幹細胞移植を施行する事により、

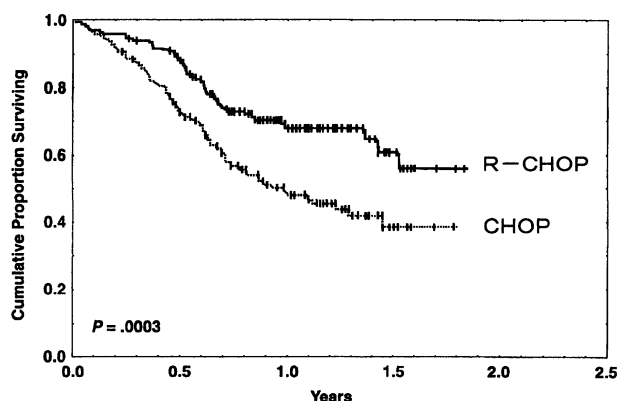


図1 高齢者びまん性大細胞Bリンパ腫に対してCHOP療法のみで治療した症例、CHOPにRituximabを併用した症例 (R-CHOP 群) の生存曲線の比較 (Coffier et al.<sup>10)</sup>)

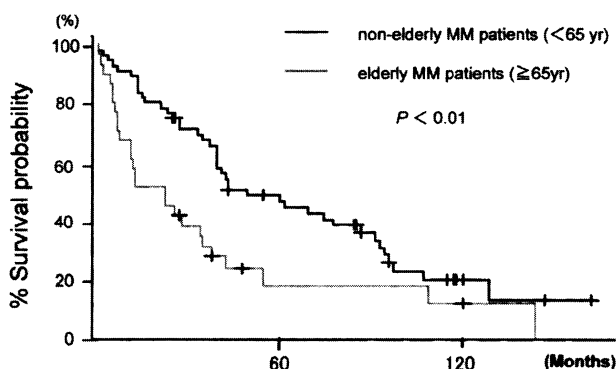


図2 高齢者多発性骨髄腫患者 (65 歳以上) と非高齢者多発性骨髄腫患者 (65 歳未満) との生存期間の比較

1/4 の症例は治癒する。Bitran et al.<sup>12)</sup> は再発した 60 歳以上のびまん性大細胞 B リンパ腫 11 例に末梢血幹細胞移植を行い 9% に不測死があったが、完全寛解率 80%、4 年生存率 44% と良い成績が得られている。

以上高齢者悪性リンパ腫の問題点をまとめると、1) 高齢者悪性リンパ腫は治療が出来ない症例があり、強力な治療が出来ない症例が多い。2) 20% 位の高齢者患者は年齢の為に PS が良いにも拘わらず妥当な治療を受けていない<sup>8)</sup>。3) 血液学的副作用 (白血球減少) の為に dose intensity が低下し、十分な治療が出来ない。4) 一方 G-CSF の使用が有効であるので、G-CSF により積極的な治療ができる。5) アントラサイクリン系抗生物質を含んだレジメンの使用が良い。6) 治療抵抗性 NHL に対する自己幹細胞移植やミニ移植が試みられている。

## 高齢者多発性骨髄腫

多発性骨髄腫 (以下 MM と略す) の発症年齢の中央値は 60~70 歳であり、約半数の症例は高齢者である。65

歳以上のMM症例と65歳未満の症例を比較すると、生存期間の中央値は24カ月対50カ月で $P<0.01$ で高齢者が有意に短期であった(図2)。従って、年齢は有意な予後因子であった。

Clavio et al.<sup>13)</sup>は高齢者MM患者113例の臨床像を検討しているが、骨病変は55.8%に見られた。MP併用療法により60.2%の症例で腫瘍量の減少が見られ、初回の化学療法の反応性は生存期間と相関していた。結果的に年齢は治療の副作用が克服できれば、治療の主な障害ではないと結論している。Rodon et al.<sup>14)</sup>は75歳以上のMM症例を検討し、高齢者MMでは高率に感染症や他の疾患の合併が多いのが特徴的だとしている。

また、MMの予後因子の検討がなされているが、高齢者MMの予後因子の2,3の検討が行われている。Rodon et al.<sup>14)</sup>は130例の75歳以上のMM症例の予後因子を検討しているが、単変量解析では年齢、PS、クレアチニン、 $\beta_2$ -ミクログロブリン、CRP、血小板数、感染症の合併、治療の反応性が有意であり、Coxの多変量解析では年齢とPSが有意だったとしている。

高齢者MMの骨病変は65歳未満のMM患者の81.5%に骨病変が見られるのに対し、高齢者では71.2%と有意な差はなかったが、骨病変のある患者の中では病的骨折のある患者が有意に多かった。また骨病変の部位は腰椎、胸椎、肋骨において非高齢者より頻度が高率であった<sup>15)</sup>。

高齢者MMに対する治療はMP併用療法が未だに標準的治療であり、VCMPなどの多剤併用療法<sup>16)</sup>により寛解率、生存期間を延長する試みがなされているが、非高齢者ほど有効でない。最近、治療抵抗性および再発のMM症例に末梢血幹細胞移植、ミニ移植を施行して寛解率を上げる試みがなされている。また、G-CSFの投与などにより抗腫瘍剤の使用量の増量を試みる報告<sup>18)</sup>がなされている。

多発性骨髄腫の末梢血幹細胞移植の試みは60歳以上の高齢者では非高齢者MMに比べて生存期間が短く全例24カ月以上生存していない。

以上まとめると、高齢者MMは高率に感染症および他の疾患の合併が見られる。骨病変の頻度は高齢者と変わらないが、病的骨折のある症例、腰椎、胸椎、肋骨に病変のある症例が多かった。MP併用療法が未だに標準療法である。高齢者MMではPSなどが問題で、年齢が化学療法の主な障害ではない。また、治療の反応性は生存期間と相関しているので、病期がII期以上で可能であれば積極的に治療すべきである。

### 高齢者に対するミニ移植

Washington大学のFred-Hutchinson Cancer CenterのMcSweeney et al.<sup>19)</sup>は60歳以上の高齢者慢性および

急性白血病にミニ移植を行って良好な成績を出しており、高齢者患者において期待できる治療となる可能性がある。

### 高齢者真性赤血球増加症

Berglund et al.<sup>20)</sup>によれば高齢者の真性赤血球増加症は増加傾向にある。

堤ら<sup>21)</sup>は真性赤血球増加症では自覚症状は少なく、70歳以上では自覚症状がなかった。血栓性合併症は無治療時に起こっており、12例中8例で、血栓症発症はヘマトクリット55%以上、血小板100万以上の時に起こっていたと報告している。

更に、Berk et al.<sup>22)</sup>は高齢者真性赤血球増加症は血栓症を発症する危険性が高いとしており、血栓症発症の危険因子は、頻回の瀉血のみの治療、高齢、血栓症の既往であるとしている。

以上、高齢者血液疾患、特に悪性リンパ腫、多発性骨髄腫および真性赤血球増加症の最近の知見について述べた。

### 文 献

- 1) 白井達男, 金子晴生, 新井 望, 勝沼英字, 森眞由美, 村井善郎: 老年者悪性リンパ腫の臨床的検討. 日本老年医学会雑誌 1995; 32: 560—565.
- 2) 森眞由美: 高齢者悪性リンパ腫の特徴と治療. 医学のあゆみ 1990; 152: 968—972.
- 3) Cuttner J, Wallenstein S, Troy K: Non-Hodgkin's lymphoma in patients 70 years of age or older: factors associated with survival. Leuk Res 2002; 26: 447—450.
- 4) Lee KW, Kim DY, Yun T, Kim DW, Kim TY, Yoon SS, et al.: Doxorubicin-based chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients: comparison of treatment outcomes between young and elderly patients and the significance of doxorubicin dosage. Cancer 2003; 98: 2651—2656.
- 5) Mainwaring PN, Cunningham D, Gregory W, Hoskin P, Hancock B, Norton AJ, et al.: Mitoxantrone is superior to doxorubicin in a multiagent weekly regimen for patients older than 60 with high-grade lymphoma: results of a BNLI randomized trial of PADriaCEBO versus PMit-CEBO. Blood 2001; 97 (10): 2991—2997.
- 6) Wylie JP, Cowan RA, Radford JA, Deakin DP, Harris M, Wilkinson PM: A doxorubicin-based regimen used in the treatment of elderly patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2000; 12: 153—157.
- 7) Mori M, Niitsu N, Takagi T, Tomiyama J, Matsue T, Nakagawa Y, et al.: Reduced-dose CHOP therapy for elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2001; 41: 359—366.
- 8) Peters FP, Lalisang RI, Fickers MM, Erdkamp FL, Wils JA, et al.: Treatment of elderly patients with intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: retro-

- spective population-based study. *Ann Hematol* 2001 ; 80 : 155—159.
- 9) 新津 望, 梅田正法 : 高齢者非 Hodgkin リンパ腫に対する G-CSF 併用 COP-BLAM 療法の有用性—G-CSF 非併用群との比較検討—. *日本老年医学会雑誌* 1995 ; 32 : 410—414
  - 10) Coiffier B : Rituximab in the treatment of diffuse large B-cell lymphomas. *Semin Oncol* 2002 ; 29 (1 Suppl 2) : 30—35.
  - 11) Gopal AK, Gooley TA, Golden JB, Maloney DG, Bensinger WI, Petersdorf SH, et al. : Efficacy of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma in adults 60 years of age and older. *Bone Marrow Transplant* 2001 ; 27 : 593—599.
  - 12) Bitran JD, Klein L, Link D, Kosirog-Glowacki J, Stewart C, Raack D, et al. : High-dose myeloablative therapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for elderly patients (greater than 65 years of age) with relapsed large cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003 ; 9 : 383—388.
  - 13) Clavio M, Casciaro S, Gatti AM, Spriano M, Bonanni F, Poggi A, et al. : Multiple myeloma in the elderly : Clinical features and response to treatment in 113 patients. *Hematologica* 1996 ; 81 : 238—244.
  - 14) Rodon P, Linassier C, Gauvain J-B, Bemboubker L, Goupille P, Maigre M, et al. : Multiple myeloma in elderly patients : presenting features and outcome. *Eur J Haematol* 2001 ; 66 : 11—17.
  - 15) Umeda M, Adachi Y, Tomiyama J, Takasaki M, Shin K, Mori M, et al. : Bone lesions in elderly patients with multiple myeloma : a multicenter study by the Society for Geriatric Hematology. *Geriatrics and Gerontology International* 2004 ; 4 : 44—51.
  - 16) Bladé J, Muñoz M, Fontanillas M, San Miguel J, Alcalá A, Maldonado J, et al. : Treatment of multiple myeloma in elderly people : Long-term results in 178 patients. *Age and Aging* 1996 ; 25 : 357—361.
  - 17) Palumbo A, Triolo S, Argentino C, Bringhen S, Dominietto A, Rus C, et al. : Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood* 1999 ; 94 : 1248—1253.
  - 18) McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, et al. : Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies : replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001 ; 97 : 3390—3400.
  - 19) Berglund S, Zettrvall O : Incidence of polycythemia vera in a defined population. *Eur J Haematol* 1992 ; 48 : 20—26.
  - 20) 堤 久, 御子柴路朗, 岩切理歌, 熊川寿郎, 太田雅嗣, 森真由美 : 高齢者真性多血症の臨床的特徴の検討. *日本老年医学会雑誌* 1999 ; 36 : 262—267.
  - 21) Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR : Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 1986 ; 23 : 132—143.

## Abstract

**Malignant lymphoma, multiple myeloma and myeloproliferative diseases in the elderly**

Masanori Umeda

Hematopoietic and immune function tend to deteriorate in the elderly. The incidence of hematologic diseases in the elderly is increasing as the percentage of elderly people in the whole population increases. Acute leukemia, myelodysplastic syndrome, malignant lymphoma, multiple myeloma, and myelodysplastic syndromes are commonly seen in the elderly.

Malignant lymphomas are frequently seen in the elderly, and many elderly patients have poor performance status, and because they are more likely to suffer from impaired cardiac, respiratory, hepatic and renal function, as well as glucose intolerance, they are also more likely to suffer side effects due to chemotherapy. Particularly in patients aged over 80 years, to avoid side effects it is essential to adjust dosage and route of administration of chemotherapy. Although age is a significant negative prognostic factor for non-Hodgkin's lymphoma, it is possible for patients to enter complete remission with improvement of host-side factors. The clinical application of Rituximab is expected to improve chemotherapy outcomes in elderly B-cell lymphoma.

The median age at the time of initial diagnosis of multiple myeloma (MM) is 60-70 years, and age is a negative prognostic factor. Clinically, higher rates of infection and heavy comorbidity are characteristic of this condition in the elderly. Although the incidence of bony lesions in elderly patients with MM is not different from the non-elderly, they do have a higher incidence of bone pain and pathologic fractures compared with the non-elderly patients. As the response to chemotherapy is good in the elderly, it is worth trying chemotherapy for MM.

Polycythemia vera must be treated in the elderly, because chemotherapy decreases the incidence of thrombosis.

**Key words :** *Malignant lymphoma, Rituximab, Multiple myeloma, Non-ablative stem cell transplantation, Polycythemia vera* (*Jpn J Geriatr* 2004 ; 41 : 594—597)