後期高齢者および超高齢者初発 diffuse large B cell lymphoma に対する CHOP/THP-COP レジメンとリツキシマブ併用投与の効果と安全性の検討

菊川 昌幸 宮崎 香理 木内 章裕 阿部 晋衛
藤井 広子 金谷 潔史 新 弘一 岩本 俊彦

要 約 目的：後期高齢者および超高齢者の未治療 diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) 患者に対するリツキシマブと CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, prednisone) または THP-COP 療法 (pi-rarubicin, cyclophosphamide, vincristin, prednisone) 療法との併用の有用性と副作用を、以前の症例と比較し retrospective に検討した。**方法：**75 歳以上の初発 DLBCL 13 例 (男性 7 例, 女性 6 例, 年齢 75~91 歳, 中央値 79 歳)。リツキシマブ非併用群は、以前 CHOP 療法または THP-COP 療法にて加療された DLBCL 10 例 (男性 5 例, 女性 5 例, 年齢 75~90 歳, 中央値 83 歳)。治療方法は、CHOP 療法または THP-COP 療法のいずれかに、リツキシマブ 375mg/m² を各サイクルの前日に持続点滴投与した。薬剤投与量は、年齢、合併症により調節可能とした。投与回数は 6~8 回とし、可能なかぎり施行した。**結果：**リツキシマブ併用群では CR 7 例 (54%), PR 4 例 (31%), NR 2 例 (15%)。非併用群は、CR 3 例 (30%), PR 3 例 (30%), NR 4 例 (40%)。併用群で、CR 率は高かったが有意差は認めなかった ($p=0.4015$)。2 年生存率は、併用群が 62%, 非併用群が 44% であったが、有意差は認めなかった ($p=0.6246$)。副作用は、骨髄抑制を 9 例 (69.2%), 感染症を 7 例 (53.8%) に認めた。Infusion reaction と思われる副作用を 4 例 (30.7%) に認めたが、いずれも減量や中止により、速やかに改善した。**結論：**リツキシマブ併用 CHOP および THP-COP 療法は、後期高齢者および超高齢者において安全に施行でき、有用な治療である可能性が示唆された。

Key words：diffuse large B cell lymphoma, リツキシマブ, 後期高齢者, 超高齢者, CHOP 療法/THP-COP 療法
(日老医誌 2006; 43: 236-240)

はじめに

非ホジキンリンパ腫は、造血器悪性腫瘍のうち高齢者に多く発症する疾患であり、組織型は diffuse large B-cell lymphoma (以下 DLBCL) が多くを占めている^{1)~3)}。Fisher らの進行期 aggressive lymphoma に対する CHOP 療法と第二、第三世代の治療法 (ProMACE-CytaBOM 療法や m-BACOD 療法など) との比較試験において、CHOP 療法がもっとも優れた治療法であると確認されて以来、aggressive lymphoma に対しては CHOP 療法が標準的治療方法となっている⁴⁾。高齢者においても、いくつかの前向き無作為化試験の結果、全身状態が良い症例では CHOP 療法が標準治療であると考えられている^{5)~8)}。一方、高齢者では、加齢による臓器予備能の低下、合併症などにより十分な治療ができない場合が多く存在している。高齢者 aggressive lymphoma の完全奏効率や生存期間は若年者より劣っており、再発

リンパ腫が最も多い死亡原因であることが明らかになっている^{5)~8)}。近年開発されたキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブを用いた新しい治療法が導入され、その効果に期待がもたれている⁹⁾¹⁰⁾。Coiffier らは、高齢者患者 (60~80 歳, 中央値 69 歳) の未治療 DLBCL に対するリツキシマブと CHOP 療法の併用と CHOP 療法単独との第 III 相試験の結果を報告 (GELA LNH98.5 study) し、リツキシマブ併用群が、CHOP 療法単独群に比較して、完全寛解率 (76% vs. 63%, $p=0.007$)、2 年無病生存率 (57% vs. 38%, $p<0.001$) および 2 年生存率 (70% vs. 57%, $p=0.007$) とともに有意に改善されることが示され、R-CHOP 療法の CHOP 療法以上の有効性が確認された¹¹⁾。

今回、我々は GELA LNH98.5 study より更に高齢である後期高齢者および超高齢者の、未治療 DLBCL に対するリツキシマブと CHOP 療法または心毒性がより少ない THP-COP 療法¹²⁾ との併用の有用性と副作用を検討したので報告する。

対象と方法

対象は 2003 年 2 月より当科を受診した 75 歳以上の初

M. Kikukawa, K. Miyazaki, A. Kiuchi, S. Abe, H. Fujii,
K. Kanaya, K. Shin, T. Iwamoto : 東京医科大学老年病科
受付日 : 2005. 7. 5, 採用日 : 2005. 11. 24

Fig. 1 臨床病期分類

発 DLBCL 13 例 (男性 7 例, 女性 6 例) である。年齢 75~91 歳 (中央値 79 歳)。臨床病期分類は, Ann-Arbor 分類で, stage I 8%, stage II 39%, stage III 38%, stage IV 15% であった (Fig. 1)。International prognostic index (IPI) では, low 群 15%, low intermediate 群 8%, high intermediate 群 62%, high 群 15% であった (Fig. 1)。治療方法は, CHOP 療法 (cyclophosphamide 750mg/m², day 1, doxorubicin 50mg/m², day1, vincristine 1.4mg/m², day1, prednisone 40mg/m², day 1~5) または THP-COP 療法 (pirarubicin 30mg/m², day 1, cyclophosphamide 500mg/m², day 1, vincristin 1mg/m², day 1, prednisone 30mg/m², day 1~5) とした。リツキシマブは 375mg/m² を各サイクルの前日に投与速度は 25mg/h で速めず持続点滴した。薬剤投与量は, 年齢, 合併症により, リツキシマブを成人標準投与量から 2/3 の投与量へ, CHOP または THP-COP を成人標準投与量の 2/3 から 1/2 まで調節可能とした。投与回数は 6~8 回とし, 可能な限り施行することとした。投与間隔は 3 週間とし, 次のサイクル開始前に好中球数 1,500/μl 以下, または血小板数 10 万/μl 以下の場合は, 2 週間まで投与を延期した。経過中に, 好中球数 500/μl まで減少した場合は, 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与を施行した。

治療効果の判定は, 腫瘍が完全に消失し, 腫瘍に関連した異常がすべて正常化した状態が 4 週間以上持続している場合を完全寛解 (complete response, CR), 腫瘍が 50% 以上縮小したものの, 消失しない状態が 4 週間以上持続している場合で, 自覚症状や B 症状の改善を伴う場合を不完全寛解 (partial response, PR), それ以外を無効 (non response, NR) とした。

副作用の評価は, common terminology criteria for adverse events (CTCAE v3.0) を基準とした¹³⁾。

統計学的解析は, χ^2 検定, Fisher の直接法, Kaplan-Meier 法, logrank 検定を用い, $p < 0.05$ 以下を有意差ありとした。

結 果

投与量および投与回数

CHOP 療法は 4 例に投与され, 投与量は 3 例で 2/3, 1 例は 1/2 に調節した。THP-COP 療法は 9 例に投与され, 投与量は 6 例で 2/3, 3 例は 1/2 に調節した。リツキシマブは, 11 例は成人投与量で, 2 例は 2/3 に調節した。投与回数は, 5 回以上投与された症例が 7 例 (54%) であった。投与回数が 4 回以下の症例は, 治療反応性に乏しく治療変更を余儀なくされたか, 日常生活動作 (ADL) などの低下に伴い治療継続困難と判断された症例である。G-CSF は 8 例で使用されていた。

治療効果

全症例の臨床経過を Table 1 に示す。寛解率は CR 7 例 (54%), PR 4 例 (31%), NR 2 例 (15%) であった。また, 治療法別では R-CHOP 療法は, 4 例中 4 例で CR, R-THP-COP 療法は, 9 例中 3 例で CR, 4 例で PR であった。

全症例の生存期間は, 平均観察期間 14 カ月で 2 年生存率が 62% であった (Fig. 2)。

リツキシマブ登場以前に当科にて CHOP 療法単独にて加療された後期および超高齢者 DLBCL 10 例 (男性 5 例, 女性 5 例, 年齢 75~90 歳, 中央値 83 歳) の治療成績と今回の全症例の結果と比較検討した。以前の成績は, CR 3 例 (30%), PR 3 例 (30%), NR 4 例 (40%),

Table 1 臨床経過

症例	年齢 / 性	病期	治療法	治療回数	治療効果	再発	副作用	転帰
1	83/M	Stage 1/LI	2/3 R + 1/2CHOP	5	CR	なし	感染症, 食欲不振	生存
2	75/F	Stage 4/H	full R + 2/3T-COP	3	PR		骨髄抑制, 動悸, 感染症	死亡
3	83/M	Stage 3/H	2/3 R + 1/2T-COP	3	NR		骨髄抑制, 感染症	転院
4	79/M	Stage 2/L	full R + 2/3CHOP	5	CR	あり	骨髄抑制, 感染症	死亡
5	80/M	Stage 2/L	full R + 2/3T-COP	2	PR		骨髄抑制, 感染症, 不整脈	生存
6	77/F	Stage 2/HI	full R + 2/3T-COP	3	PR		骨髄抑制	死亡
7	75/M	Stage 2/HI	full R + 2/3T-COP	1	NR		骨髄抑制, 感染症, ショック	死亡
8	90/M	Stage 2/HI	full R + 2/3T-COP	6	CR	なし	骨髄抑制	生存
9	91/F	Stage 3/HI	full R + 1/2T-COP	7	CR	あり	骨髄抑制, 感染症	生存
10	82/F	Stage 3/HI	full R + 2/3T-COP	6	CR	あり	特になし	生存
11	78/M	Stage 3/HI	full R + 1/2T-COP	2	PR		ショック	生存
12	78/F	Stage 4/HI	full R + 2/3CHOP	8	CR	なし	骨髄抑制	生存
13	75/F	Stage 3/HI	full R + 2/3CHOP	8	CR	なし	特になし	生存

Fig. 2 全生存期間

2年生存率は44%で、今回の成績がいずれも上回っていたが有意差は認めなかった(寛解率; $p=0.4015$, 生存率; $p=0.6246$).

副作用

最も多く認められた副作用は、骨髄抑制 (grade 3~4 の好中球減少) で9例 (69.2%) に認められ、次いで骨髄抑制に伴う感染症 (grade 3~4) を7例 (53.8%) に認めた (Fig. 3). しかし、G-CSF 投与、抗生剤投与にていずれも治療継続可能であった。また、infusion reaction と思われる動悸 (grade 2)、不整脈 (grade 2) を各1例 (7.6%) に、アレルギー性ショック (grade 2) を2例 (15.3%) に認めた。いずれも減量や中止により、速やかに改善した。これまでに報告されている間質性肺炎、致死的な不整脈などの重篤な副作用は起こらなかった。

経過中に死亡した症例は、4例 (30.7%) であった。うち3例は原疾患の悪化に伴う死亡であった。1例に約1.5カ月での早期死亡を認めたが、死亡原因は不明であった。

考 察

今回の検討では、中央値79歳という高齢者群にも関わらず、CR率54%、2年生存率64%という良好な結果を得ることができた。また、副作用に関しても重篤なものは認められず、後期高齢者以後のDLBCLに対しR-CHOP療法、R-THP-COP療法ともにきわめて有用なレジメンであることが示唆された。

ただし、当科の以前の治療成績に比較して有意差が得られなかったことは、症例数が少ないことや、観察期間が短いことによると思われる。一方、GELA LNH98.5 study¹¹⁾のCR率、生存率に比較して成績が劣っていることは、GELAの症例に比較して中央値が10歳高齢であることに起因することが推測された。さらに今回の検討は安全性を重視し投与量の減量を行ったが、一部の症例で化学療法のdose intensity、特に非ホジキンリンパ腫のkey drugであるcyclophosphamide, pirarubicinのdose intensityが低すぎたと考えられた。減量の基準を厳格化することにより寛解率、生存率ともに上昇する可能性があると思われる。

これまでも、高齢者非ホジキンリンパ腫に対する化学療法の至適投与量を決定に関する報告はあるが、一般化されていない。高齢者では全身状態の個人差が大きく画一的な用量設定は困難で、症例ごとの詳細な検討が必要である。最近報告された本邦における高齢者非ホジキ

リンパ腫に対する無作為化試験において、CHOP 療法の減量が完全寛解率の低下につながった可能性が示された¹⁴⁾。GELA LNH98.5 study では、60～80 歳 PS 0～2 を対象とし、全症例が成人投与量の R-CHOP 療法を受け、80% の症例で 8 回投与が施行された。治療の有効性は 70 歳以上でも維持されていると報告された¹¹⁾。これらの研究は高齢者においても、症例を選択することにより十分な化学療法による治療が可能であり良好な成績を得ることができることを示している。高齢者悪性リンパ腫の治療は、リツキシマブを含む化学療法の用量強度をできるだけ減量せずに、重篤な副作用無く施行できるかが治療成功のカギになると思われた。

副作用に関しては、重篤な間質性肺炎や致死的不整脈の出現なく、いずれも可逆的な変化であった。しかし、GELA LNH98.5 study に比較して grade3～4 の感染症の出現が高率であり、後期高齢者以降では治療期間中の感染症に対しては十分な注意が必要であると思われた¹¹⁾。Infusion reaction と思われる副作用は 30.7% に認めたが、他の報告に比べ⁹⁾¹⁰⁾¹⁵⁾、その発現率が低率であった。高齢者では若年者に比べ、その発現頻度が低率と考えるよりも、今回実施したリツキシマブの投与速度を 25mg/h 以上に速めずに持続投与したことが寄与した可能性が高いと推測している。外来での治療が困難になることや、点滴ラインの確保などが問題になるが、軽微な副作用でも治療継続困難になりうる高齢者では、持続リツキシマブ投与は考慮すべき投与法のひとつと思われた。今回、1 例に原因不明の早期死亡が認められたが、Bastion らの報告でも早期死亡は 16～20% 認めているため⁸⁾、リツキシマブ併用にてその毒性が増加するとは考えられなかった。

結 語

リツキシマブ併用 CHOP および THP-COP 療法は、後期高齢者および超高齢者においても安全に施行でき、有用な治療である可能性が示唆された。今後、症例数を増やし、至適投与量や投与スケジュール、有用性、副作用の検討を継続していくことが重要である。

謝 辞

稿を終えるにあたり本研究の中心的役割をはたすも、志半ばで亡くなられた当教室 藤原孝之先生に深謝するとともに、ご冥福を心よりお祈りいたします。

文 献

- 1) 新 弘一, 高崎 優: 高齢者のリンパ腫の特徴. リンパ腫症例ノート (大屋敷一馬, 向井 清編), 日本医学館,

Fig. 3 副作用

東京, 2002, p169-172.

- 2) Greiner TC, Medeiros LJ, Jaffe ES: Non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1995; 75: 370-380.
- 3) Weisenburger DD: Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann Oncol* 1994; 5: 19-24.
- 4) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al.: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002-1006.
- 5) Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, Teodorovic I, Kluin-Nelemans JC, Thomas J, et al.: CHOP is the standard regimen in patients ≥ 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 27-34.
- 6) Meyer RM, Browman GP, Samosh ML, Benger AM, Bryant-Lukosius D, Wilson WE, et al.: Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2386-2393.
- 7) Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A: Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2530-2539.
- 8) Bastion Y, Blay JY, Divine M, Brice P, Bordessoule D, Sebban C, et al.: Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival—a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2945-2953.
- 9) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, et al.: IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*

- 1997 ; 90 : 2188–2195.
- 10) Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, et al. : Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998 ; 92 : 1927–1932.
 - 11) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. : CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 235–242.
 - 12) Herait P, Poutignat N, Marty M, Bugat R : Early assessment of a new anticancer drug analogue—are the historical comparisons obsolete? The French experience with pirarubicin. *Eur J Cancer* 1992 ; 28 : 1670–1676.
 - 13) Japanese translation of common terminology criteria for adverse events (CTCAE), and instructions and guidelines *Int J Clin Oncol* 2004 ; 9 : 1–82.
 - 14) Mori M, Kitamura K, Masuda M, Hotta T, Miyazaki T, Miura AB, et al. : Long-term results of a multicenter randomized, comparative trial of modified CHOP versus THP-COP versus THP-COPE regimens in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol* 2005 ; 81 : 246–254.
 - 15) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, et al. : IDEC-C2B8 : results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 3266–3274.

The efficacy and adverse effects of rituximab with CHOP or THP-COP in old-old and extremely old patients with diffuse large B cell lymphoma

Masayuki Kikukawa, Kaori Miyazaki, Akihiro Kiuchi, Shine Abe, Hiroko Fujii,
Kiyoshi Kanaya, Koichi Shin and Toshihiko Iwamoto

Abstract

Aim : We examined the efficacy and adverse effects of rituximab with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, prednisone) or THP-COP (pirarubicin, cyclophosphamide, vincristin, prednisone) in previously untreated old-old and extremely old patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL).

Methods : Subjects were 13 initial DLBCL patients consisting of 7 men and 8 women with a median age of 79 years (range 75–91 years). These patients received CHOP or THP-COP plus 375mg/m² rituximab intravenously given on the day before each cycle. The dose was adjusted depending on the patient's age and associated complications. Administration was performed for 6 to 8 cycles, whenever possible.

Results : Seven patients (54%) achieved a complete response (CR), 4 (31%) achieved a partial response (PR), 2 (15%) failed to respond. The 2-year survival rates were 62%. The CR rate and survival rate were higher than in patients previously treated with CHOP alone in our hospital, but there was no statistically significant difference.

The most frequent adverse effect was bone marrow suppression, observed in 9 patients (69.2%). Adverse effects that seemed to be infusion reaction occurred in 4 patients (30.7%). These adverse effects related to infusion reaction disappeared by reducing or stopping rituximab. Four (30.7%) patients died and 3 of those died due to disease progression. One of those died 1.5 month after he began chemotherapy and the cause of death was unknown.

Conclusion : This result suggested that both CHOP and THP-COP combined with rituximab were safe and effective for old-old and extremely old patients.

Key words : *Diffuse large B cell lymphoma, Rituximab, Old-old, Extremely old, CHOP/THP-COP*
(*Jpn J Geriatr* 2006 ; 43 : 236–240)