頭頸部非ホジキンリンパ腫の治療法の検討

香川医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：酒井俊一教授）

加藤 秀 樹，宮 口 衛，酒 井 俊 一

香川医科大学第2病理学教室（主任：阪本晴彦教授）

山 内 周，桑 原 宏 子，阪 本 晴 彦

EVALUATION OF THE METHOD OF TREATING NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

HIDEKI KATOU, M.D., MAMORU MIYAGUCHI, M.D. and SHUN ICHI SAKAI, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Kagawa Medical School, Kagawa

AMANE YAMAUCHI, M.D., HIROKO KUWABARA, M.D. and HARUHIKO SAKAMOTO, M.D.

Second Department of Pathology, Kagawa Medical School, Kagawa

Forty-two patients with non-Hodgkin's lymphoma were treated between October 1983 and December 1992 in the department of Otolaryngology, Kagawa Medical School Hospital. The twenty-six of these patients whose tumor originated in Waldeyer's ring and who were diagnosed as Stage I or II have been reviewed. In principle, method of treatment was a combination of chemotherapy and radiotherapy. Between 1983 to 1987, COP was primarily used (9 cases) as combination chemotherapy, and after 1988 CHOP was used (17 cases). VAMA was used to treat the poor response and recurring cases. The five-year estimated overall survival rates calculated by the Kaplan-Meier method were 33.3% and 94.1% in the COP and CHOP groups, respectively. We investigated age, stage, cell type and grade, as factors related to recovery, but except for cell type, there were no significant differences in overall survival. The most serious side effect was decreased leucocyte count, but we prescribed G-CSF and were able to continue treatment.

Key words: 非ホジキンリンパ腫, COP療法, CHOP療法
VAMA療法, 放射線療法

A97-2239-94389

I はじめに

非ホジキンリンパ腫の治療は、III, IV期の症例に対しては通常化学療法が行われるが、I, II期の症例に対しては、化学療法単独、放射線療法単独、あるいはこれらの併用療法等様々である。また、用いられる化学療法も Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin, Bleomycin 等の併用療法である第一世代化学療法から、活性が高く非交叉耐性の薬剤を多剤併用し、かつ高い dose intensity で投与しようとする第三世代化学療法まである。しかし、これらの治療方法に対する評価は様々で、一定の結論は得られていない。

当科では、1983年以来非ホジキンリンパ腫症例に対し、化学療法と局所の放射線療法の併用療法を行ってきた。今回我々はこれらの症例の内、Waldeyer 輪初発で病期が I あるいは II の症例の治療成績に対し検討したので若干の考察を加えて報告する。

II 対象及び研究方法

対象は、1983年10月から1992年9月までの9年間に、香川医科大学附属病院耳鼻咽喉科において治療した非ホジキンリンパ腫42症例（性差：男-22例 女-20例、初発部位：Waldeyer 輪-33例 その他-9例）のうち、COP または CHOP 療法を行った Waldeyer 輪初

表1 対象症例一覧

No.	年齢	性別	LSG 分類	悪性度	細胞型	病期	治療法	初回増減量	放 治 (Gy)	不応/再燃	VAMA	転 帰(月)
1	82	M	F/L	IM	B	II	COP ×2		—	+	—	原病死(15)
2	57	M	D/Mi	IM	B	II	COP ×4 (-200, 0)	40.0	40.0	—	—	他病死(108)
3	81	F	F/Mi	L	B	II	COP ×2 (-200, 0)	40.0	40.0	+	—	原病死(10)
4	61	M	D/L	IM	B	II	COP ×3	40.0	40.0	+	—	原病死(33)
5	59	M	D/Me	IM	B	II	COP ×4	40.0	40.0	—	—	生存中(97)
6	81	M	D/L	IM	B	I	COP ×2 (-400, 0)	42.0	42.0	—	—	他病死(26)
7	65	M	D/L	IM	B	I	COP ×3	40.0	40.0	+	—	原病死(16)
8	58	F	D/L	IM	B	I	COP ×2	40.0	40.0	—	—	生存中(90)
9	72	F	D/Me	IM	B	II	COP ×4	40.0	40.0	+	—	原病死(19)
10	51	M	D/L	IM	B	II	CHOP×5 (100, 25)	50.0	50.0	—	—	生存中(71)
11	43	F	D/L	IM	B	II	CHOP×6 (0, 20)	40.0	40.0	—	—	生存中(69)
12	79	F	D/Mi	IM	B	II	CHOP×1 (0, 10)	40.0	40.0	+	—	原病死(60)
13	76	F	F/Me	L	B	II	CHOP×7 (0, -20)	40.0	40.0	—	—	生存中(65)
14	31	M	D/L	IM	B	II	CHOP×6 (300, 30)	40.0	40.0	—	—	生存中(53)
15	64	M	D/Mi	IM	T	I	CHOP×2	40.0	40.0	+	+	原病死(13)
16	65	M	D/L	IM	B	I	CHOP×7 (100, 0)	40.0	40.0	—	—	生存中(50)
17	33	F	D/L	IM	B	I	CHOP×6	40.0	40.0	—	—	生存中(50)
18	49	M	D/L	IM	B	I	CHOP×6 (200, 30)	40.0	40.0	—	—	生存中(49)
19	74	M	D/Me	IM	B	I	CHOP×6 (100, 20)	24.0	24.0	—	—	生存中(46)
20	46	F	F/Mi	L	B	I	CHOP×6 (200, 0)	40.0	40.0	—	—	生存中(45)
21	58	F	D/L	IM	T	I	CHOP×6	40.0	40.0	+	+	生存中(45)
22	34	F	D/L	IM	B	II	CHOP×6 (200, 0)	50.0	50.0	—	—	生存中(38)
23	53	F	D/L	IM	B	II	CHOP×5 (200, 0)	40.0	40.0	—	—	生存中(32)
24	66	F	D/L	IM	B	I	CHOP×6	40.0	40.0	—	—	生存中(28)
25	70	F	F/Me	L	B	II	CHOP×4	40.0	40.0	—	—	生存中(28)
26	42	F	D/S	L	T	I	CHOP×6	40.0	40.0	—	—	生存中(22)

初回増減量: (Cyclophosphamide, Adriamycin), 単位は mg

LSG 分 類: F; Follicular lymphoma, D; Diffuse lymphoma, S; Small cell type, L; Large cell type
Me; Medium-sized cell type, Mi; Mixed type

悪 性 度: L; Low grade, IM; Intermediate grade

転 帰: ()の中は追跡時間, 単位は月

発でかつ病期がIまたはIIの26症例である(表1)。すべての症例には病理診断を行い、LSG分類による病型分類を行った。また、LSG分類に国際分類を対応させることにより(表2)各症例の悪性度を求め、軽度悪性群及び中高度悪性群に分類した。さらに、胸腹部CT、Ga-シンチグラム、骨髓穿刺により病期分類を行った。病期分類にはAnn Arborの分類を用いた。すべての症例は治療開始日より22ヵ月以上の経過観察が可能であった。

治療は原則として化学療法と局所の放射線療法の併

用療法で、化学療法を2コース行った後、放射線療法を行い、さらに化学療法を追加するサンドイッチ療法である。また、放射線療法の照射野は初発部位(頸部リンパ節を触知すればその部分も含む)のみである。

当科における非ホジキンリンパ腫の併用化学療法は図1に示すごとくで、1983年から1987年までは、主としてCOP療法を併用し、1988年以降はCHOP療法を併用した。これら化学療法・局所放射線療法併用療法のプロトコルは(表3)に示すとおりである。使用薬の量、化学療法の回数などは患者の年齢、体格、全

表2 非ホジキンリンパ腫の国際分類と LSG 分類の対応表

	working formulation	LSG 分類
low grade	A. ML, small lymphocytic	ML, diff. small cell
	B. ML, foll. small cleaved	ML, foll. medium cell
	C. ML, foll. mixed	ML, foll. mixed
intermediate grade	D. ML, foll. large cell	ML, foll. large cell
	E. ML, diff. small cleaved	ML, diff. medium cell
	F. ML, diff. mixed	ML, diff. mixed
	G. ML, diff. large cell	ML, diff, large cell
high grade	H. ML, large cell, immunoblastic	ML, pleomorphic
	I. ML, lymphoblastic	ML, lymphoblastic
	J. ML, small non-cleaved	ML, Burkitt's

図1 全症例を対象とした治療法の年度別推移

身状態等を考慮し増減した。増減した薬品は Cyclophosphamide, Adriamycin で、それぞれの初回投与量に対する増減量は表1に示した。

治療を完遂する上で問題となった副作用は骨髄抑制による白血球減少症で、全例に認められた。白血球減少症に対する対策は当初は Cyclophosphamide, Adriamycin の次回投与量の減量(それぞれを 200mg, 10~20mg を目安に行った)であったが、近年 G-CSF を使用するようになった。実際にこのような対策を行った症例は COP 療法群では 0 例、CHOP 療法群では 13 例あり、CHOP 療法群のうち減量のみを行ったのが 7 例、G-CSF 投与のみを行ったのが 2 例、両者を併用したのが 4 例であった。このほか、治療に大きな影響を与えた副作用としては、胃出血により CHOP 療法を 1 回で中止した症例が 1 例あったのみであった。

化学療法を予定の回数行わず治療を終了した症例は COP 療法群では 4 例、CHOP 療法群では 3 例あった。COP 療法群では高齢のために 2 コースで終了したのが 2 例、他疾患の治療のために 1 コースで終了したのが 1 例、本人の意志で 2 コースで終了したのが 1 例であった。CHOP 療法群では CHOP 療法が無効であったために VAMA 療法に切り替えたのが 1 例、副作用(胃出血)により中止したのが 1 例、本人の意志で 4 コースで終了したのが 1 例であった。

CHOP 療法に不応例や再燃例には VAMA 療法¹⁾を施行している。この VAMA 療法は、VP-16 (70mg/m² IV Day 1-5), Ara-C (70mg/m² IV Day 1-7), MTX (25mg/m² IV Day 1 (Day 8)), L-Asp (4000u/m² IV Day 8-15) を用いた多剤併用療法で、前記内容を原則として 3 週ごとに繰り返すものである。

症例の解析には Kaplan-Meier 法を用い、生存率曲線を求め、比較・検討を行った。有意差の検定には、Logrank 検定及び Generalized Wilcoxon 検定を用いた。

III 結 果

26例中男性は12例、女性14例であり、男女差はなかった。年齢は31歳から82歳までで、平均59.6歳、60歳以上の患者が13例（50.0%）を占めていた。病期別ではI期が12例、II期が14例であり、悪性度では軽度悪性群が5例、中等度悪性群が21例、高度悪性群は0

表3 COP療法及びCHOP療法のプロトコール

COP療法	
Cyclophosphamide	1000mg/body 静注
Vincristine	2mg/body 静注
Prednisolone	40～60mg/body × 5～10日内服
以上を3～4コース	
放射線療法	40Gy/4wk
CHOP療法	
Cyclophosphamide	1000mg/body 静注
Adriamycin (Pirarubicin)	40～50mg/body 静注
Vincristine	2mg/body 静注
Prednisolone	80mg/body × 5日内服
以上を4～6コース	
放射線療法	40Gy/4wk

例であった。また、併用化学療法はCOP療法9例、CHOP療法17例であった。

全症例の5年生存率は71.9%、CHOP療法群は94.1%、COP療法群では33.3%で、CHOP療法群の方が有意 ($p < 0.05$) に高い生存率を示した (図2, 3)。これらCOP療法群及びCHOP療法群の予後に影響すると思われる背景因子——年齢、病期、細胞型、悪性度——について、 χ^2 検定及び Fisher の直接確率計算による検定を行った。その結果いずれの場合にもCOP療法群とCHOP療法群の背景因子に有意差を認めなかった (表4)。なお、年齢に関しては高齢者群 (60歳以上) 若年者群 (60歳未満) で分けた場合には差は見られなかったが、全体の分布を見た場合COP療法群の方がCHOP療法群に比べ分布が高齢側に片寄っていたので、高齢者群に限定して、COP療法群及びCHOP療法群の生存率曲線を求めた。結果、5年生存率はそれぞれ0.0%、85.7%で、高齢者に限定してもCHOP療法群が有意 ($p < 0.05$) に高い生存率を示した (図4)。

対象をCHOP療法群に限定して、年齢 (60歳以上の高齢者群と60歳未満の若年者群)、病期 (I期群とII期群)、細胞型 (T細胞リンパ腫群とB細胞リンパ腫群)、悪性度 (軽度悪性群と中等度悪性群) で分け、それぞれについて生存率曲線を求めた (図5, 6, 7, 8)。結果は、細胞型以外いずれも明らかな有意差を認めるにはいたらなかった。細胞型についてはT細胞型の予後が悪いという結果がでた。

IV 考 察

本邦における悪性リンパ腫は比較的高齢者に多く、

図2 全症例の生存率曲線

図3 COP療法群及びCHOP療法群の生存率曲線

表4 COP及びCHOP療法群間背景因子表

		COP	CHOP	有意差	
症例数		9	17	χ^2	直接
年齢	<60	3	10	NS	NS
	≥60	6	7	P=0.41	P=0.41
病期	I	3	9	NS	NS
	II	6	8	0.59	0.43
細胞	T	0	3	NS	NS
	B	9	14	0.48	0.53
悪性度	低	1	4	NS	NS
	高・中	8	13	0.81	0.63

ほとんどが非ホジキンリンパ腫とされている²⁾。また、頭頸部領域では Waldeyer 輪に好発する³⁾。著者らの症例においても、60歳以上の症例が50%、50歳以上の症例にいたっては81%と、また Waldeyer 輪初発が79%、と従来の報告と一致する²⁾³⁾。

治療は、III、IV期では化学療法単独が一般的である。しかし、I、II期については治療方針が一定していない。早淵ら⁴⁾は、I期とII期の限局型では、放射線療法単独でコントロールできる可能性が高いとしている。Burton ら⁵⁾は、I、II期の軽度悪性群のみ放射線治療単独とし、中・高度悪性群には放射線療法と化学療法の併用を勧めている。真崎ら⁶⁾は、放射線療法単独の1971～1980年の症例の5年生存率は、I期：60%、II

期：28%に対し、1981～1985年の症例には化学療法を併用し、I期：75%、II期：63%と、特にII期症例における治療成績の向上を報告している。この原因として、I、II期症例の放射線療法を主軸とした40Gy以上の照射例における局所制限率は95%で、病理組織型による差はほとんどないのに対し、遠隔部位への再燃率はI期：30%、II期：42%であるためと考察している。平松ら⁷⁾も、I、II期に対しCHOP療法を併用することにより、5年生存率が38%から69%に有意($p<0.01$)に向上したと報告している。Nisses ら⁸⁾も、I、II期症例に放射線単独の治療をした群の5年再発率54%に対し化学療法を併用した群は10%と有意($p<0.01$)に低い値であったと報告している。

これらは、臨床的にI、II期と判断されても、実際の病期はもっと進展した症例が含まれていることを示唆している。著者らの症例においても、1987年までの化学療法の併用がCOP 3～4コースとマイルドな時期の5年生存率が33%であるのに対し、1988年以降のCHOP 6コース併用時の5年生存率は94%と有意($p<0.05$)に向上している。以上より、I、II期であっても放射線療法と化学療法を併用するのが良いと考えられる。この併用法は種々考えられるが、著者らはCHOP療法2コース、放射線療法40Gy、CHOP療法4コースのサンドイッチ療法を行っており、Salvage療法としてVAMA療法を施行している。

化学療法を単独で施行した場合の長期生存率は、CHOP療法を含む第一世代化学療法施行例で約30%、第二世代化学療法施行例で50～60%、第三世代化学療法施行例で約70%⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾と言われ、第三世代化学療法

図4 高齢者群(60歳以上)に限定した場合のCOP療法群及びCHOP療法群の生存率曲線

図5 CHOP療法群に限定した場合の年齢別(60歳未満の若年者群と60歳以上の高齢者群)生存率曲線

が勧められてきた。しかし、近年 Bartlett ら¹²⁾ は、第三世代の MACOP-B は CHOP より優れた結果を得ることができなかったと報告している。また、Fisher ら¹³⁾ は、第一世代の CHOP 療法と第三世代の m-BACOD 療法、m-ProMACE-CytaBOM 療法、及び、MACOP-B 療法との大規模プロスペクティブ無作為比較試験を実施し、第三世代化学療法が CHOP 療法に比して総合的に優れているとは言えないとし、第一世代の CHOP 療法は、進行期中・高度悪性の非ホジキンリンパ腫に対しては依然として標準的な治療法であると報告している。

予後に関する因子としては、年齢、病期及び悪性度

については生存率曲線の差に明らかな有意差は得られなかった。これは、放射線 40Gy、CHOP 6 コースの治療内容が上記 3 因子に影響を受けない十分な治療内容であるためと考えられる。細胞型に関しては Yamanaka ら¹⁴⁾ の報告と同じく T 細胞型の予後が悪く、治療内容について今後さらに検討を必要とする。

治療を完遂する上で一番問題となる副作用は骨髓抑制のうち白血球減少症であった。これに関しては G-CSF を白血球が $2000/\text{mm}^3$ 以下となった時点で $50-75\mu\text{g}$ を 3-5 日投与することにより¹⁵⁾ 治療継続可能となった。

現在、問題となるのは CHOP-放射線併用療法不応

図6 CHOP療法群に限定した場合の病期別（病期Iと病期II）生存率曲線

図7 CHOP療法群に限定した場合の細胞型別（B細胞型 NHL と T細胞型 NHL）生存率曲線

例及び再燃例についてである。不応/再燃例は3例で、B細胞型が1例、T細胞型が2例であった。1例のみVAMA療法により制御されており、1例が制御不能、1例が高齢のため放射線治療のみで経過観察を行っている。今後、不応/再燃例に対する治療法について検討していかなければならない。

V ま と め

1) 1983年から1992年までに治療された非ホジキンリンパ腫は42例であり、今回はこのうちWaldeyer輪初発で病期がIまたはIIである26症例について検討を行った。

2) 放射線治療とCOP療法との併用は9例に、

CHOP療法との併用は17例に行われた。それぞれの5年生存率は33.3%及び94.1%であり、CHOP療法併用群の方が有意に好成績であった。

参 考 文 献

- 1) 嶋田安博, 徳田道昭, 秋澤雅史, 永井雅己, 入野昭三: VEPAあるいはCHOP療法抵抗性非ホジキンリンパ腫に対するVAMA療法の試み. 日血会誌 50: 365, 1987.
- 2) 村井善郎, 森 真由美: 高齢者悪性リンパ腫の治療. 医学のあゆみ. 162: 69-72, 1992.
- 3) 内菌明裕, 福田勝則, 伊東一則, 牛飼雅人, 大山勝: 鼻副鼻腔悪性リンパ腫の臨床的免疫学的検討. 日

図8 CHOP療法群に限定した場合の悪性度別（軽度悪性群と中等度悪性群）生存率曲線

耳鼻 93: 554-565, 1990.

- 4) 早淵尚文, 神宮賢一, 三好真琴, 赤司裕子, 増田康治
他: Stage I, II の Waldeyer 輪初発非ホジキンリンパ腫 放射線単独治療の適応と多剤併用化学療法の役割. 日本癌治療学会誌. 25: 1428-1436, 1990.
- 5) Burton G, Atwater S, Borowitz MJ et al: Ectranodal Head and Neck Lymphoma. Prognosis and Patterns of Recurrence. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 116: 69-73, 1990.
- 6) 真崎規江, 池田 恢, 又吉嘉伸, 村山重行, 藤田昌宏
他: 悪性リンパ腫の予後因子. 癌の臨床 35: 1591-1595, 1989.
- 7) 平松秀子, 近藤 誠, 植松 稔, 茂松直之, 安藤 裕
他: Waldeyer 輪の非ホジキンリンパ腫 22年間の治療成績の変遷とCHOPの意義. 日癌治 25: 2477-2483, 1990.
- 8) Nissen NI, Ersboll J, Hansen HS et al: A Randomized Study of Radiotherapy Versus Radiotherapy Plus Chemotherapy in Stage I-II Non-Hodgkin's Lymphomas. Cancer 52: 1-7, 1983.
- 9) 大塚泰亮: 進展期中・高悪性度非 Hodgkin リンパ腫の化学療法. 医学のあゆみ. 162: 54-58, 1992.
- 10) 白川 茂, 小林 透: 悪性リンパ腫の臨床診断と予

後. 医学のあゆみ. 162: 34-39, 1992.

- 11) 平野正美, 岡本正隆, 丸山文夫, 江崎幸治: 化学療法治療プログラム最近の進歩とその理論的背景—悪性リンパ腫. 日本臨床 50: 1393-1399, 1992.
- 12) Bartlett NL, Kwak LW, Horning SJ: MACOP-B ± Radiation Therapy for Diffuse Large Cell Lymphoma. Cancer 71: 4034-4042, 1993.
- 13) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S et al: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's Lymphoma. The New England Journal of Medicine 328: 1002-1006, 1993.
- 14) Yamanaka N, Harabuchi Y, Kataura A: The Prognostic value of Ki-67 Antigen in NonHodgkin Lymphoma of Waldeyer Ring and the Nasal Cavity. Cancer 70: 2342-2349, 1992.
- 15) 宮口 衛, 武田純治, 古田 浩, 魚住成彦, 宮部和徳
他: 頭頸部悪性リンパ腫の化学療法における G-CSF 投与法の検討. 日耳鼻 96: 1099-1104, 1993.

(1994年4月11日受稿 1994年9月1日受理)

別刷請求先 〒761-07 木田郡三木町大字池戸1750-1

香川医科大学耳鼻咽喉科学教室 加藤秀樹