非ホジキンリンパ腫予後不良症例の検討

鈴木 賢二¹⁾・馬場 駿吉²⁾・甕 久人²⁾
小林 武弘²⁾・板谷 純孝³⁾

Analysis of Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma Resistant to Therapy

Kenji Suzuki, Shunkichi Baba,
Hisato Motai and Takehiro Kobayashi
(Nagoya City University)

Sumitaka Itaya
(Koseiren Kainan Hospital)

Twenty-one newly-diagnosed cases of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) were treated with the same therapeutic protocol in our department between January 1984 and December 1986.

One patient had a recurrence, and five died. The following results were obtained.

1. With combined radiotherapy, VAPE chemotherapy and OK-432 immunotherapy the mean survival rate and the relapse-free survival rate were 76.2% and 71.4%, respectively.
2. Adriamycin is useful for NHL. We conclude that even in the early stage, NHL should be treated with full dose VAPE therapy.
3. Surgical therapy is presumably useful for a solitary lesion which resists to all conservative therapies.
4. Second line chemotherapy for patients who are resistant to VAPE therapy should be established. MTX, CDDP, BLM and Etoposide have possibilities of usefulness as second line chemotherapy.

Key words: head and neck non-Hodgkin's lymphoma, poor prognostic cases, second line chemotherapy, surgical therapy for NHL

はじめに

悪性リンパ腫は頭頸部悪性腫瘍の6~9%を占めており¹⁾, 頭頸部領域には初発症状の80%前後が出現する^{2,3)}. 最近では放射線療法・化学療法・免疫療法を併用した, いわゆる集学療

法にてその生存率は徐々に向上している⁴⁾⁵⁾. 当教室においても1984年以降図1に示したprotocolにて, 放射線療法・vincristine(VCR), adriamycin (ADM), prednisolone (PDN), cyclophosphamide (CPA) 4剤による多剤併用

1) 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室(現:豊橋市民病院耳鼻咽喉科)

2) 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

3) 厚生連海南病院耳鼻咽喉科

化学療法 [VAPE 療法: VCR (1.4 mg/m², 第 1 日目, 静注), ADM (40mg/m², 第 1 日目, 静注), PDN (40mg/m², 第 1 日目~第 7 日目まで連日点滴静注, 以降漸減), CPA (400 mg/m², 第 1 日目, 点滴静注)]・OK-432 による免疫療法を併用して治療してきた。観察期間はまだまだ短いが, その生存率も 76.2%とかなり良好な成績を得ている⁶⁾。しかしそれらのうちで再燃例, あるいは数例の予後不良例を経験しているのので, 今回その詳細につき若干の文献的考察を加え報告する。

対象および症例の呈示

1981年 1 月より 1986年 12 月までの当教室における悪性腫瘍および悪性リンパ腫の入院患者数を表 1 に示す。頭頸部悪性腫瘍中悪性リンパ腫

の占める割合は平均 10.5%であった。1984年 1 月より 1986年 12 月までに当教室で経験し, 同一の protocol で治療し得た新鮮例は 21 例で, 男性 14 例, 女性 7 例であり, 年齢は 23 歳から 76 歳におよび, 40 歳台に 8 例と最も多かった。

Ann Arbor の Hodgkin disease 病期分類および発生部位を表 2 に示した。* 印は再燃後寛解例であり, () 内は死亡症例数である。Stage I は 6 例で, 口蓋扁桃 3 例, 鼻腔 3 例であり, 口蓋扁桃の 1 例は腋窩に再燃したが再び寛解導入し得た。Stage II はワルダイエル輪が 4 例, 鼻腔が 5 例の計 9 例で, 鼻腔の 5 例中 2 例が死亡した。Stage III は上咽頭が 1 例, 口蓋扁桃が 3 例であり, 口蓋扁桃原発の 3 例中 2 例が死亡した。Stage IV は上咽頭と胃病変, および上咽

図1 NHL 治療計画

表 1 入院患者数

	頭頸部悪性腫瘍	悪性リンパ腫	悪性リンパ腫 頭頸部悪性腫瘍 (%)
1981	56	4	7.1
1982	46	5	10.9
1983	58	6	10.3
1984	65	8	12.3
1985	58	7	12.1
1986	59	6	10.2
	342	36	10.5

頭と腹腔内病変の 2 例で、前症例は完全寛解後現在 3 年間経過観察中であるが、後の症例はあらゆる治療に抵抗し、4 カ月で死亡した。

表 3 に再燃例および死亡例の概略を示し、以下にそれらの詳細を示す。

症例 1. T. I. 40 歳，男性。

初診：1984 年 9 月 3 日。

主訴：咽頭痛。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1984 年 8 月初めより咽頭痛あり，近

医にて抗生剤にて治療受けるも反応せず，腫瘍疑いにて当科紹介される。

現症：右口蓋扁桃から上咽頭にかけ潰瘍を伴う発赤・腫脹を認め，その他の耳鼻咽喉科領域に異常はなく，頸部リンパ節その他の表在リンパ節は触知しなかった。右口蓋扁桃よりの病理組織診にて non-Hodgkin's lymphoma (以下 NHL) diffuse, medium と診断された。直ちに病期決定のための諸検査を行うとともに OK-432 免疫療法を併用し，ワルダイエル輪から全

表 2 NHL 部位別・病期別分類

部位	I		II		III		IV		計	生存率
	A	B	A	B	A	B	A	B		
上咽頭	0	0	0	0	1	0	1	1 (1)	3 (1)	66.7 %
口蓋扁桃	3*	0	1	1	3 (2)	0	0	0	8* (2)	75 %
舌扁桃	0	0	2	0	0	0	0	0	2	100 %
鼻腔	3	0	2 (1)	3 (1)	0	0	0	0	8 (2)	75 %
計	6*	0	5 (1)	4 (1)	4 (2)	0	1	1 (1)	21* (5)	76.2 %

* : 再燃例, () : 死亡例数

表 3 再燃例および死亡例

症例 No.	名前	年齢	性別	初診年月日 治療開始日	病理	病期	初回治療	経過	二次治療	予後
1	T. I.	40	男	1984.9.3. 9.12.	NHL diff.medium	I _A	OK-432 ⁶⁰ Co 40Gy VAPE 1クール	2 カ月後 右腋下リンパ 節に再燃	VAPE 2クール リンパ節摘出 ⁶⁰ Co 40Gy	生存
2	N. K.	24	男	1983.12.5. 1984. 2.2.	NHL diff.mixed	II _{BE}	OK-432 ⁶⁰ Co 40Gy VAPE 4クール	3 カ月後 空腸に 再燃	空腸切除 MTX, BLM, L-Asp, PRED 2クール VCR, MTX, L-Asp, Leucovorin 2クール	1985.7.29. 悪液質 にて死亡
3	S. M.	48	女	1984.8.18. 8.28.	NHL diff.mixed	III _A	OK-432 ⁶⁰ Co 20Gy VAPE 2クール	2 カ月後 右胸腔内 に再燃		1985.4.3. DIC にて死亡
4	S. U.	48	男	1984.10.8. 10.15.	NHL diff.mixed	III _{AS}	OK-432 ⁶⁰ Co 20Gy VAPE 2クール	無効		1984.12.15. 肺炎 にて死亡
5	H. K.	39	男	1985.3.22. 3.27.	NHL diff.large	II _{AE}	OK-432 ⁶⁰ Co Linac 45Gy VAPE 1クール	無効		1985.10.20. 肺炎 にて死亡
6	M. N.	69	女	1986.8.23. 10.16.	NHL diff.mixed	IV _A	OK-432 ⁶⁰ Co 20Gy VAPE 2クール	無効	BLM, VDS	1987.1.5. 悪液質 にて死亡

頸部に ^{60}Co 40Gy 照射した。Stage は IA であり、照射により口蓋扁桃から上咽頭の腫瘍が完全に消失したため、化学療法は VCR (2mg), CPA (400mg), PDN (60mg より漸減) 3 剤にて 1 クールのみ施行し、外来にて経過観察とした。腫瘍消失より約 2 カ月経過後右腋窩リンパ節を触知し、再燃と判断して VAPE full dose [VCR (2mg), ADM (60mg), CPA (600mg), PDN (60mg)] 2 クール施行するも完全消失しないため、1985年4月22日右腋窩リンパ節摘出術施行、病理組織学的に腫瘍を認めた。術後局所に ^{60}Co 40 Gy 照射後同年6月8日退院。現在約4年間再燃なく経過観察中である。

症例 2. N. K. 24歳, 男性。

初診: 1983年12月5日。

主訴: 左鼻痛。

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1983年11月末より主訴出現し、発熱も認めた。近医にて抗生剤投与受けるも軽快せず、当科受診した。

現症: 初診時、左鼻前庭から鼻翼部に発赤腫脹がみられ、左鼻中隔、鼻底部、下鼻甲介には白苔を伴う腫脹を認めた。その他の耳鼻咽喉科領域に異常を認めず、頸部リンパ節およびその他の表在リンパ節は触知しなかった。しかし病理組織学的確定診断を得るまで約2カ月を要し、3度目の生検で組織診 NHL diffuse, mixed を得た時点では左中内深頸部リンパ節の腫大を認め、弛張熱も続き Stage は II BE と判断した。OK-432 免疫療法とともに ^{60}Co 40Gy 照射したが 20 Gy 終了時腫瘍縮小効果みられないため、同時併用にて VAPE 療法を開始し、合計4クール施行した。しかし寛解後3カ月で空腸に腫瘍を認め、1984年9月21日空腸切除施行。II nd line chemotherapy として、Bleomycin (BLM), Methotrexate (MTX), L-Asparaginase (L-Asp), Prednisone (PRED) 4 剤にて、2クール施行した。一時寛解導入しえたが、再び腹腔内に腫瘍を認め、あらゆる治療に抵抗を示し、1985年7月29日死亡した。

症例 3: S. M. 48歳, 女性。

初診: 1984年8月18日。

主訴: 咽頭痛。

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1984年8月初めより主訴出現、近医受診し、当科紹介される。

現病歴: 両口蓋扁桃は白苔を伴い発赤腫脹しており、両上深頸部リンパ節触知し、両鼠径部リンパ節も触知した。口蓋扁桃よりの病理組織診断は NHL diffuse, mixed であった。OK-432 投与とともにワルダイエル輪から鎖骨上窩まで ^{60}Co 20 Gy 照射し、その間に施行された諸検査にて Stage は III A と決定された。照射の効果は complete response (CR) であった。VAPE 2 クール施行した時点で鼠径部リンパ節への効果は partial response (PR) であったが、全身状態を勘案し、1985年1月13日より外来にて経過観察とした。しかし2カ月後の3月13日の胸部 X-P にて右胸水貯留を認め、直ちに入院治療開始するも、4月3日突然心肺不全により死亡した。

症例 4: S. U. 48歳, 男性。

初診: 1984年10月8日。

主訴: 頸部腫瘍。

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1984年9月末に頸部腫瘍に気づき、近医受診し、当科紹介される。

現症: 左口蓋扁桃は白苔を伴い腫脹し、頸部には両側に小指頭大から径 6 cm までのリンパ節を多数触知した。また両腋窩にも径 2~3 cm のリンパ節腫大をそれぞれ1個認めた。その他の耳鼻咽喉科領域に異常は認めなかった。病理組織診断は NHL diffuse, mixed であった。OK-432 免疫療法を開始するとともに、ワルダイエル輪から全頸部、および腋窩に 20Gy 照射し、その効果は PR であった。リンパ管造影にて両外腸骨リンパ節腫大を認め、胸腹部 CT にて脾腫も認めたため Stage III AS と判定した。照射後、VAPE 2 クール施行したが効果はみられず 1984年12月5日急性肺炎にて死亡した。

症例5: H. K. 39歳, 男性.

初診: 1985年3月22日.

主訴: 耳閉感.

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 1985年3月初め頃より主訴あり, 近医受診し, 当科紹介される.

現症: 右鼻中隔から右下鼻甲介, 上咽頭にかけ白苔を伴う腫脹を認め, 両側上内深頸部リンパ節を触知した. その他の耳鼻咽喉科領域に異常は認めず, 上咽頭よりの病理組織診は NHL diffuse, large であった. Stage は II AE であった. OK-432 による免疫療法とともに鼻腔およびワルダイエル輪から全頸部へ ^{60}Co および Linac にて 45Gy の照射を行い, 効果は PR であったが, 白血球減少のため強力に化学療法できず, VAPE 療法は1クールのみしか施行できなかった. 1985年10月初めより右側の胸水貯留を認め, 種々の治療に抵抗を示して, 10月20日急性肺炎にて死亡した.

症例6: M. N. 69歳, 女性.

初診: 1986年8月23日.

主訴: 両耳鳴, 眩暈.

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 1986年1月中旬より, 両耳の耳鳴, 耳閉感, 難聴に気付くが放置していた. 同年8月中旬より眩暈, 複視, 頭痛も出現. 8月23日当科受診した.

現症: 初診時, 上咽頭には白苔を伴う腫脹を認め, やや右側優位であった. 右外転神経, 右顔面神経, 右舌咽神経, 右舌下神経の麻痺と多彩な脳神経症状を認め, いわゆる Garcin 症候群を呈していた. 頸部リンパ節, その他の表在リンパ節は触知しなかった. 上咽頭よりの病理組織は NHL diffuse, mixed であった. 直ちに OK-432 免疫療法とともに, 頭蓋底およびワルダイエル輪から全頸部に ^{60}Co 20Gy の照射を行い, その間に施行した病期決定の諸検査にて左腎, 腹壁, 左胸腔内に腫瘍を認め, Stage IVA と判定した. 照射に対する反応は PR であり, VAPE 療法2クール施行するも無効で

あった. BLM, Vindesin (VDS) などあらゆる治療に抵抗し, 全身状態徐々に悪化し, 1987年1月5日呼吸不全にて死亡した.

症例検討および考察

症例1は, 早期症例に対する治療法についての示唆を与えていると言えよう. すなわち我々は Stage IA で ^{60}Co 40Gy 照射にて CR を得た症例に対し VPE で化学療法を行ったが, 約2カ月後に照射野外である右腋下に再燃した. Fisher ら⁷⁾ は adriamycin の併用は有用であると述べ, 我々も本症例経験後は Stage I の症例に対しても VAPE full dose で化学療法を施行しており, それらには現在まで再燃は認められていない. よって adriamycin の併用は有用であり, たとえ早期症例であっても化学療法は VAPE full dose で最低1クールは施行すべきであると考えている. 悪性リンパ腫は病理組織学的確定診断が容易に得られないことが知られており⁸⁾, doubling time は cell cycle の研究から一般に約1カ月と考えられている⁹⁾. 症例2は, 病理組織学的確定診断を得るまでに約2カ月, 3回の生検を要しておりその間に病勢は明らかに進行し, 放射線療法と化学療法にも抵抗を示した症例である. かくの如き症例に対する臨床診断による治療開始, 即ち, 病期進行の早期における診断的治療の実施も考慮すべきであったのかもしれない. また VAPE 療法無効例, あるいは再燃例に対する II nd line chemotherapy として本症例に対しては BLM, MTX, L-Asp, PRED 4剤を併用施行し, 一時期再寛解導入し得たが, 今後さらに VAPE 療法に対して交叉耐性をもたない薬剤による II nd line chemotherapy の確立が望まれ, 当教室においては現在, CDDP, MTX, BLM 併用療法を検討中である. また豊橋市民病院耳鼻咽喉科において, II nd line chemotherapy として MTX, Etoposide, CDDP, Leucovorin (MEC-LV療法) が有効であった1例を経験しており, さらに症例を重ねる予定である. 症例3は Stage IIIA に対し, 全身状態も勘案し

VAPE 療法2クールとしたが, 明らかに total cell kill がなされておらず, かかる症例の再燃は必至であり, VAPE 療法をさらに追加するか II nd line chemotherapy を考慮すべきであったと反省している. 症例4は Stage IIIAS, 症例6は Stage IVA でいずれも VAPE 療法に抵抗を示した症例である. 症例5は, 放射線療法にて白血球減少となり強力な化学療法を断念した症例であるが, このような症例に対して骨髄抑制の少ない薬剤による II nd line chemotherapy 施行あるいは骨髄移植など考慮すべきと反省している.

ま と め

1984年1月より1986年12月までに当教室で経験した non-Hodgkin's lymphoma 21例中, 再燃し再び寛解導入した1例および死亡した5例につき検討を加え以下の結果を得た.

1. adriamycin は NHL に有効で, たとえ早期であっても VAPE full dose で治療すべきであったと思われた.

2. あらゆる保存的治療に抵抗する限局性病変で, 外科切除可能部位ならば手術療法も有用であると考えられた.

3. VAPE 療法耐性例に対する II nd line chemotherapy の確立が待たれるが, MTX, CDDP, BLM, Etoposide などが有用である可能性が示された.

4. 放射線療法, VAPE 療法および OK-432 免疫療法の併用での非再燃寛解率は71.4%であり, 生存率は76.2%であった.

参考文献

- 1) 犬山征夫, 堀内正敏: 頭頸部悪性リンパ腫—特徴と問題点. 臨床医 8: 386~387, 1982.
- 2) Brugère J, Schlienger M, Gerard-Marchant R, et al: Non-Hodgkin's malignant lymphoma of upper digestive and Respiratory-tract; natural history and results of radiotherapy. Br J Cancer 31: 435~440, 1975.
- 3) 小川一誠, 堀越 昇: 悪性リンパ腫の臨床症状・臨床検査(診断)・合併症. 内科 41: 384~389, 1978.
- 4) Podoshin L, Talmon Y and Fradis M: Malignant lymphoma of the maxillary sinus. J Laryngol Otol 92: 613~618, 1978.
- 5) 堀内正敏, 犬山征夫, 甲能直行, 他: 頭頸部の non-Hodgkin リンパ腫—Stage I, II 症例における化学療法の役割—. 耳鼻臨床 75: 2023~2029, 1982.
- 6) 鈴木賢二, 馬場駿吉, 島田純一郎, 他: 頭頸部非ホジキンリンパ腫に対する併用療法. 癌と化学療法 15: 3261~3265, 1988.
- 7) Fisher RI, Devita VT Jr, Johnson BL, et al: Prognostic factors for advanced diffuse histiocytic lymphoma following treatment with combination chemotherapy. Am J Med 63: 177~182, 1977.
- 8) 大槻好正: 上顎肉腫18例の治療成績について. 耳喉 50: 163~170, 1978.
- 9) 御供泰治, 仁田正和, 小川一誠: 腫瘍細胞の cell cycle と増殖の kinetics. 日本臨床 42: 1203~1209, 1984.

原稿受付: 平成元年7月25日
原稿採扱: 平成元年8月28日
別刷請求先: 鈴木賢二
〒440 豊橋市松葉町3-1
豊橋市民病院耳鼻咽喉科