シンポジウム 悪性リンパ腫 診療の進歩

3. 治療成績の進歩 （3）本邦の治療成績の現況とこれをめぐる諸問題

国立がんセンター病院内科

坂野 輝夫

SYMPOSIUM ON MALIGNANT LYMPHOMA
—RECENT PROGRESS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT—

3. PROGRESS IN THERAPEUTIC RESULTS

(3) PRESENT STATUS AND PROBLEMS OF TREATMENT OF MALIGNANT
LYMPHOMA IN JAPAN

Teruo SAKANO, MD

Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital, Tokyo

はじめに

悪性リンパ腫をHodgkin病とnon-Hodgkinリンパ腫に大別する臨床的重要性は、計画治療の選択、治療効果および予後に重大な影響を及ぼす生物学的特性に相違が存在する事に他ならない（表1）。以下、Hodgkin病とnon-Hodgkinリンパ腫に分類して、わが国の治療成績、予後を中心に現況と問題点について述べる。

I. Hodgkin病

1. 予後因子

Hodgkin病の重要予後因子のうち、組織分類としてはRye分類が、病期分類としてはAnn Arbor分類が合意事項である事は、周知の事実である。組織型別に生存期間中央値および10年生存率をみると、リンパ球優勢型120カ月および57%、混合細胞型66.0カ月および20.8%、結節性硬化型60.0カ月および26.7%、リンパ球減少型13.2カ月および

表1. 悪性リンパ腫の生物学的特性

	Hodgkin病	Non-Hodgkinリンパ腫
初発部位	1. 限局性リンパ節性は90～93% 2. リンパ節外性は稀 3. Waldeyer輪は稀	1. 限局性リンパ節性は25～30% 2. リンパ節外性は17～36% 3. Waldeyer輪は38～54%
全身症状	30～35%	10～15%
進展形式	centripetalでリンパ節連続性	centrifugalで非連続性
白血化	稀	6～25%、特に成人T細胞リンパ腫で高率
臓器浸潤		
肝	稀だが脾浸潤例で増加	濾胞性リンパ腫で高率
縦隔	約50%	20%以下、但しT細胞リンパ腫では増加
腹腔内リンパ節	低率、但し高齢者、全身症状随伴者例では増加	高率
再発部位	初発リンパ節に隣接したリンパ節に高率	遠隔部位が高率

0%で、欧米と同様の傾向を示す。おのおのの組織型についてみると、結節性硬化型では、わが国での予後良好のI, II期の症例の占める割合は78%と欧米と同様であるにも拘らず、5年生存率は38%であり、欧米の56~70%に比し低率である。さらにリンパ球減少型では、5年生存率が欧米の16~26%に比し0%と延命効果が劣っている¹⁾。リンパ球減少型におけるわが国と欧米との差は、わが国で頻度が高く、non-Hodgkinリンパ腫の中で最も予後不良なT細胞リンパ腫との鑑別困難な症例も少なくない等の診断上の問題も大きくクローズアップされてきており、Hodgkin病の本態と関連して、是非解明しなければならない重要課題の一つである。

その他の重要予後因子としては、木村²⁾が強調しているリンパ節腫の進展速度が上げられる。初発リンパ節腫出現後5カ月以内に他領域にリンパ節腫が出現する全身型では、生存期間中央値および10年生存率が18.6カ月および5%であるのに対し、出現しない限局型では108カ月および41.4%で、限局型が有意に予後良好である。

2. 寛解効果と予後

腫瘍縮小効果による効果判定基準を用いて、完全寛解、不完全寛解および無寛解に分けて生存期間中央値および10年生存率をみると、おのおの102カ月および38.7%、24カ月および0%、14カ月および7.1%である。これらの結果より、延命効果をもたらす寛解効果は完全寛解のみである事が明らかで、長期生存さらには治癒を期待するためには、先ず初回治療において、完全寛解導入をはかる事が最も重要である。

3. 計画治療と予後

治療法別に生存期間中央値を検討すると、化学療法と放射線療法併用群で78.6カ月と最も良く、次いで化学療法群60.5カ月および放射線療法群36.0カ月となる。一方、治療法別の10年生存率は、いずれも20%前後と差が認められない。すなわち、Hodgkin病における治療の努力目標は、もはや生存期間中央値および5年生存率の向上のみで満足すべきでなく、10年生存率の向上にこそ目を向け

図1. 全身型Hodgkin病の完全寛解例における生存期間の推移

た長期にわたる適切な治療法の確立がなされなければならない。

4. 生存期間の推移と向上

予後不良の全身型の完全寛解例について、過去10年間の生存期間中央値の推移をみると、昭和47年には5年であつたのが、4年後の昭和51年には7年に延長し、次いで7年後の昭和58年に至つて102カ月となり、10年間に1.7倍となり、著明な延長が認められる(図1)。

これらの治療効果および延命効果は、疾病の拡がりを表す病期分類を中心に、組織型、high risk factor等の重要予後因子の総合的な判断により選択される、適切な計画治療法の確立に起因する事は言う迄もない(図2)。

II. Non-Hodgkinリンパ腫

1. 予後因子

Non-Hodgkinリンパ腫においては、その生物学的特性に起因する独自の病期分類設定の認識が国際的にも高まってきた。

Ann Arborの臨床的病期を適用して、生存期間中央値および5年生存率をみると、I期87.2カ月および58%、II期42.0カ月および45%、III期17.6カ月および27%、IV期11.5カ月および10%と病期の進行につれて、著明に予後不良となる。Ann

図2. Hodgkin病における計画治療ガイドライン

Arbor分類の各病期における全身症状の有無によるAおよびBの亜分類は、生存期間に殆ど影響を及ぼさないと報告したが³⁾、その後の欧米の報告でも同様の結果⁵⁾で、non-Hodgkinリンパ腫では行なわれない。

その他、注目される2～3の临床上重要な予後因子としては、まず、リンパ節腫の進展速度が上げられる。初発リンパ節腫出現より他領域へのリンパ節腫出現迄の期間を1カ月間隔で7群に分けて生存期間中央値をみると、6カ月未満の6群においては、いずれも20カ月未満であるのに対し、6カ月以上の症例群においては76.8カ月と有意に予後良好である。又、LDH値と生存期間中央値の関係をみると、250単位未満正常値群では49.8カ月であるが、250～500単位群では21.7カ月、さらに、500単位以上群では10.7カ月と著明に予後不良となる。

リンパ節腫の進展速度は、問診および理学的所見より、LDH値は、簡単な日常検査により明らかにされる事実であり、日常診療上、有用な重要予後因子と考えられる。

2. 初発部位におけるWaldeyer輪独立の重要性

Waldeyer輪の所属に関しては、Ann Arbor分類ではリンパ節性に、NCIの共同研究ではリンパ節外性に分類される如く、一定していない。特にわが国ではWaldeyer輪初発が欧米に比し高率であ

るばかりでなく、放射線感受性が高く、特にI、II期症例においては、予後良好である。

私共はこうした特徴を踏まえて、従来より初発部位としてのWaldeyer輪の独立を主張してきた³⁾⁴⁾。

病期の分布において、殆ど差を認めない各初発部位別の生存期間中央値および5年生存率をみると、Waldeyer輪では63.4カ月および51%と他の3群に比し、圧倒的に予後良好である(図3)。症例が少ないため結論は差し控えるが、予後不良のT細胞リンパ腫においても、Waldeyer輪初発群の生存期間中央値は60カ月以上で、他の初発部位群の20カ月未満に比し、著しく予後良好である。

図3. Non-Hodgkinリンパ腫における初発部位と生存期間

欧米の如く、安易にWaldeyer輪をリンパ節性又はリンパ節外性に含める事は、Waldeyer輪の特性を否定するばかりでなく、初発部位別の寛解効果および生存期間等が、Waldeyer輪の占める割合によつて大きく左右されかねないという矛盾を湧出させる。

3. 国際分類における比較

最近、NCIより提案された国際分類 (Working Formulation)を中心に、わが国と欧米の症例について比較検討した。病型頻度をみると、わが国では予後良好のLow Gradeが9.5%と欧米の38.4%に比し著しく低率であり、特にLSG分類の汜胞性中細胞型に相当する, follicular, small cleaved cellが、約1/10と低率である事が注目される。生存期間中央値をみると生物学的悪性度に並行しており、基本的に両国間における差は認められない。この事実は、わが国の病理学者による悪性リンパ腫診断レベルが、世界のトップレベルにある事を示す事実他にない (表2)⁵⁾。

現段階において、わが国のLSG分類を含めた各種の組織分類より、臨床的実用性、比較性、再現性等の優れた組織分類選択に際しての一つの方向を示唆する事実とも考えられる。

4. 寛解効果と予後

重要予後因子における寛解効果をみると、臨床的病期では、進行病期のⅢ、Ⅳ期において著明に減少する。初発部位別では、放射線療法の対象と

なる症例が多いWaldeyer輪において、82%と最も高率であるのが注目される。LSG分類では、汜胞性リンパ腫の混合型、大細胞型等で、完全寛解率70%を越えているが、一方、バキット型、多形細胞型では、寛解効果が極めて低率である。

5. 生存期間の推移と向上

昭和47年以降の予後不良の全身型の完全寛解例について、生存期間の推移を検討した。リンパ肉腫および細網肉腫についてみると、vinca alkaloid, bleomycin等の有効薬物の導入と併用療法の開発にも拘らず、いずれも中央値は30カ月未満である。non-Hodgkinリンパ腫全症例でみても、昭和52年に至つても中央値は34.4カ月であり、Hodgkin病の優れた成績に比すべきもなく、non-Hodgkinリンパ腫における延命効果は満足すべき結果でない。しかし、今回昭和50年以降のnon-Hodgkinリンパ腫の完全寛解710例について生存期間を検討すると、中央値は7年を越えて86.8カ月と飛躍的な向上を示し、全身型Hodgkin病の完全寛解例における中央値の102カ月に急速に近づきつつある (図4)。

初回治療法別に、完全寛解例についての生存期間中央値も、Waldeyer輪初発症例の高率な放射線療法群において120カ月以上と最も良好で、次いで、化学療法と放射線療法の併用群89.7カ月、さ

表2. 国際分類の病型頻度および生存期間中央値

組織分類	病型頻度		生存期間中央値	
	日本 (%)	欧米 (%)	日本 (ヵ月)	欧米 (ヵ月)
Low grade	(%)	(%)	(ヵ月)	(ヵ月)
A. small lymphocytic	2.3	4.1	>60.0	69.6
B. f. small cleaved	2.9	25.5	45.0	86.4
C. f. mixed	4.3	8.8	>60.0	61.2
Intermediate grade				
D. f. large	4.9	4.3	33.0	36.0
E. d. small cleaved	11.4	7.8	23.6	40.8
F. d. mixed	18.3	7.6	20.7	32.4
G. d. large	31.8	22.4	18.6	18.0
High grade				
H. immunoblastic	14.3	9.0	16.8	15.6
I. lymphoblastic	5.2	4.8	15.0	24.0
J. small noncleaved	4.6	5.7	15.0	8.4

症例数：日本 349例、欧米 1,014例

図4. Non-Hodgkinリンパ腫の完全寛解例における生存期間の推移

表3. Non-Hodgkinリンパ腫の初回治療における寛解効果

治療スケジュール	症 例 数		完 全 寛 解 率	
	全症例	T細胞リンパ腫	全症例	T細胞リンパ腫
単 剤	23	3	39.0(%)	0 (%)
2剤併用療法	24	3	41.7	0
3剤併用療法	136	20	50.0	25.0
COP	80	9	53.8	33.3
HOP	16	—	75.0	—
その他	40	11	32.5	18.2
4剤併用療法	378	66	44.7	27.3
VEMP	99	15	37.5	26.7
CHOP	107	29	47.7	34.5
BCOP	53	—	49.1	—
その他	119	22	42.9	18.2
5剤以上併用療法	84	23	34.5	17.4
BACOP	18	3	72.2	100.0
VCAMP	—	6	—	16.7
その他	66	14	24.2	0
計	645	115	44.2	23.5

表4. Hodgkin病

1. 欧米に比し、予後不良のわが国のリンパ球減少型を中心とする検討と対策
2. 化学療法の進歩に伴う試験開腹術施行の再検討
3. 病理学的病期のうちのpSⅢAのⅢ₁及びⅢ₂亜分類の是非
4. 治癒を目指す長期計画治療法の確立

表5. Non-Hodgkinリンパ腫

1. 病理組織分類の統一と各分類間の互換性の確立
2. 初発部位としてのWaldeyer輪の独立
3. 初発部位、リンパ節腫の進展速度、bulky mass、白血化等の重要予後因子をも含む独自の病期分類設定の必要性
4. Waldeyer輪II期の亜分類の是非
5. Ann Arbor分類のA、B亜分類の廃止
6. リンパ節外性例における各臓器独自の病期分類の検討
7. 白血化のcriteria及び効果判定基準の確立
8. 治癒を目指す長期計画治療法の確立

れにおいても、重要予後因子の総合的検討による適切な計画治療の選択により、最近のわが国における延命効果は刮目に価するが、長期生存、さらに治癒を目指すための将来の展望を上げ、今後の

努力目標としたい(表4, 5)。

本講演の機会を与えられた阿部裕会頭、司会の労をとらえた内野教授、天木教授、症例検索に御協力いただいた厚生省がん研究助成金・木村禮代二班並びに山下久雄班、全国造血器腫瘍登録施設、国立がんセンターの諸先生に感謝いたします。

最後に、悪性リンパ腫に関する一連の研究は、併用療法の世界の先駆者であり、造血器腫瘍および化学療法に関する第一人者である、恩師 国立名古屋病院長 木村禮代二先生の暖かく厳しい御指導なくしては、到底なし得なかつた事であり、衷心より感謝いたします。

文 献

- 1) Kaplan HS: Hodgkin's disease. Second Edition, Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts, London, England, 1980.
- 2) 木村禮代二: 日本における網内系腫瘍. 日網会誌 3: 1, 1963.
- 3) 坂野輝夫, 他: 悪性リンパ腫のTNM分類一本邦におけるnon-Hodgkinリンパ腫の特徴と問題点一. 臨床血液 23: 272, 1982.
- 4) 坂野輝夫: Non-Hodgkinリンパ腫の現況と将来における諸問題. III. Non-Hodgkinリンパ腫の化学療法について. 臨床血液 22: 159, 1981.
- 5) The non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National cancer institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Cancer, 49: 2112, 1982.