内科学の展望（第16回）造血器腫瘍の治療 最近の進歩

司会 愛知県がんセンター 太田和雄

V. リンパ性増殖性疾患

1) 悪性リンパ腫の治療と予後因子

国立がんセンター病院薬物療法部 下山正徳

腫瘍細胞の由来に従って悪性リンパ腫を分類すると疾患の本質が明らかになり、予後因子、病態、病因、治療効果については日本人と欧米白人のものに大きな違いがあることが明らかとなった。リンパ節に原発するホジキン病の腫瘍細胞の由来は、未だ明らかではない。曾て、ホジキン病がReed-Sternberg型巨細胞で診断された時代では、日本のホジキン病は九州地区に多く、予後も悪いものであったが、その3割から7割近くは成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）や多形細胞型のT、Bリンパ腫と誤診していた事が明らかになった^{1)~5)}。ホジキン病は欧米白人に多く、日本ではまれな疾患であり、地域集積性もない。疾患概念が明らかでなく、腫瘍細胞の由来も明らかでないホジキン病を基本にして、真のリンパ腫を非ホジキンリンパ腫として一括するのは理に叶った事ではない。腫瘍細胞の由来によりT、Bリンパ腫として、おのおのを独立して扱うべきである。

日本にはTリンパ腫が多く、Bリンパ腫が少ないという特徴がある。Bリンパ腫では、予後の良い濾胞性リンパ腫や慢性Bリンパ性白血病群が少なく、特殊な節外Bリンパ腫が存在するなどが特徴的である⁶⁾。全国調査の結果より、Tリンパ腫とBリンパ腫の頻度に地域差があり、その原因はレトロウイルスが関与するATLによっている⁶⁾。一方、

欧米白人の非ホジキンリンパ腫の殆どはBリンパ腫であり、しかも予後の良い濾胞性リンパ腫がその大半を占める。我々は、こうした特徴を持つ日本人の悪性リンパ腫患者の診療を行うわけであるから、予後因子、治療法、治療結果などについて欧米の論文を鵜呑みにしてはいけない。日本人の悪性リンパ腫の予後因子や治療研究の結果に基づいて、よい治療を適用することが必要である。

I. Bリンパ腫

1) 予後因子

Bリンパ腫の予後因子として推計学的に有意なものは、①病理診断、②原発巣、③病期分類、④年令、⑤血清総蛋白値などである⁷⁾。この内、 $p < 0.01$ でrisk比が2.5以上の最も重要な予後因子は病理診断、原発巣、病期分類である。

2) 治療指針

この予後因子と従来からの臨床知見から、治療法の選択基準は下記の様になる。

a) 手術療法が適応となるBリンパ腫

胃原発のBリンパ腫で病期Iのものは、手術のみで治癒する。術前のCT検査、超音波診断でリンパ節転移が無い場合は手術の絶対的適応である。術後、リンパ節転移が陽性であれば、直ちに薬物療法を行う。

腸管原発のBリンパ腫で病期Iのものは、手術

Review on Internal Medicine (1988) Recent Progress in Treatment of Haematological Malignancies

V. Lymphoproliferative Disease. 1) Recent results of chemotherapy and major prognostic factors in patients with T-cell lymphoma, B-cell lymphoma and Hodgkin's disease

Chairman: Kazuo OHTA, Aichi Cancer Centel

Masanori SHIMOYAMA, National Cancer Center Hospital, Hematology-Oncology and Clinical Cancer Chemotherapy Division, Tokyo

の適応である。病期Iであっても、術後の病理診断がバーキットリンパ腫とか予後不良群 (unfavorable) の場合は薬物療法を直ちに行う。

甲状腺のBリンパ腫で病期Iのものも、手術の適応となる。しかし、その殆どは、橋本病を基礎疾患として発生してくるし、気管に直接浸潤していることがあるので、手術より放射線療法の方が良いことがある。

病期IIであっても、リンパ節原発のものや、その他の臓器原発のものは例外を除き、手術療法のみで治癒させることは出来ない。一部は放射線療法で、多くは最初から薬物療法を適用させた方がよい。

b) 放射線療法

一般的に病期IまたはIIの濾胞性リンパ腫(完全型かそれに近いもの)は症状、病態に合わせて放射線療法を行う。濾胞性リンパ腫は鼠径部に初発するものが多い。鼠径部のリンパ腫を郭清すると、下肢に浮腫がくるので、生検も最小限にする。

頭頸部領域に初発する病期IおよびIIのBリンパ腫は、今までは放射線療法が行われることが多かったし、耳鼻科領域では、それが通念化していた。しかし、最近の分析では、放射線療法で高率に治癒させ得るのは、ワルダイエル輪原発の病期IのBリンパ腫で、特に濾胞性リンパ腫の場合では90%以上が長期生存する。しかし、びまん性Bリンパ腫の5年生存率は50%以下と低いので、薬物療法で治療すべきである。鼻腔原発のリンパ腫は、2:3でTリンパ腫の方が多し。従来は放射線療法で治療されたが、予後はよくないので、薬物療法で初めから治療した方がよい。

甲状腺原発のBリンパ腫で病期Iの場合も放射線療法で治癒することが多い。しかし、病理が予後不良群の場合は最初から、薬物療法で治療すべきである。

その他の臓器原発のBリンパ腫や、リンパ節原発のBリンパ腫は、たとえ病期Iであっても、放射線療法で治癒は期待しがたい。薬物療法の適応である。

c) 薬物療法

図1. 成人Bリンパ腫患者とTリンパ腫患者で初回治療として化学療法を受けた場合の生存曲線

最近の併用化学療法の治療成績の向上はめざましい。特に病期IIではCR率は90%以上であり、その殆どは無再発で長期生存し、治癒することが期待される⁸⁾。病期Iのびまん性Bリンパ腫も薬物療法を適用してよく、従来の放射線療法より長期生存率は高いが、比較試験は行われていない。病期III以上は薬物療法の適応で、50%は治癒が期待される。薬物療法の内容については後述する。薬物療法は進行期のBリンパ腫を対象としているために、他の治療法の適応外の症例を一括して引き受ける宿命を負わされている。そのためにも治癒を目指した薬物療法の適応となるBリンパ腫の病態は何か、治癒が難しい病態は何かなどを明らかにし、新しい治療法を開発する目標を明らかにすることが必要である。それを明らかにするものは予後因子解析である。

(1) 化療患者の予後因子

初回治療として化学療法を受けた成人のBリンパ腫311例、Tリンパ腫141例(図1)を対象とした。Bリンパ腫患者の予後因子としてCox比例ハザードモデルによる多変量解析で有意なものは、①病理診断、②節外臓器病変数、③病期分類、④初回化学療法の種類、⑤血清総蛋白値、⑥腸の病変などである⁹⁾。この内、 $p < 0.01$ でさらにrisk比が3以上の最も重要な予後因子は病理診断、節外臓器病変数、病期分類である(表1)。これらは欧米の非ホジキンリンパ腫患者の重要な予後因子として、既に報告されてきたものである。欧米の非ホジキンリンパ腫の9割はBリンパ腫であるので、この

図2. Bリンパ腫化療患者の重要な予後因子別生存曲線

図3. Bリンパ腫化療患者の重要な予後因子に基づく新しいrisk groupの生存曲線(表1参照)

結果は当然であるかもしれない。

今回の分析で、初回化学療法の種類がBリンパ腫患者の予後因子となったことは注目される。薬物療法の内容は後述するが、doxorubicin(ADM)を含む併用化学療法(VEPAまたはVEPA-M療法^{8)~13)}はそれを含まない併用化学療法(VEMP, COP, COPP)より延命効果が著しく(図2), そのrisk比は1.6である。これは時代の差を考慮した多変量解析でも有意であるので、Bリンパ腫に対するADMの有用性は、この解析からも明らかである⁹⁾。

表1. Risk group(化療B-lymphoma: 307例)

	病理 ^{*1}	病期	節外臓器数	Hazard Ratio	患者数	Risk ^{*2} Group	8年生存率
1	Low	1	0, 1	0.1077	9	Low-1 (57)	58.8%
2	Low	2	0, 1	0.1768	18		
3	I	1	0, 1	0.2440	8		
4	Low	3	0, 1	0.2903	22		
5	I	2	0, 1	0.4005	17	Low-2 (60)	56.1%
6	Low	4	0, 1	0.4762	6		
7	High	1	0, 1	0.5527	32		
8	I	3	0, 1	0.6572	5		
9	High	2	0, 1	0.9071	63	M (135)	30.6%
10	Low	4	2, 3	1.0294	11		
11	I	4	0, 1	1.0785	4		
12	High	3	0, 1	1.4886	26		
13	Low	4	≥4	2.2254	2	High (55)	11.4%
14	I	4	2, 3	2.3316	9		
15	High	4	0, 1	2.4429	20		
16	High	4	2, 3	5.2812	46		
17	High	4	≥4	11.4171	9		
Risk比	5.1	4.4	4.7	106		12.2	

^{*1} Low, low grade; I, f-large, d-mixed; High, others.

^{*2} M, moderate risk.

(2) 化療患者のriskグループ

Bリンパ腫化療患者の重要な予後因子である上記の3因子と治療法別の生存曲線を図2に示す。

この3因子の単純組合せで36通りの患者群が出来るが、理論的に有り得ない組合せも生ずる。すなわち、節外臓器病変が2以上の場合は病期はすべてIVとなり、それ以外の病期との組合せは有り得ない。従って、実際には表1に示すような17通りの組合せが出来る。各組合せについてCoxモデルから求められる死亡に対する危険率(hazard ratio)を小さいものから順に並べると、新しいrisk groupが出来る。その生存曲線を図3に示すが、これらのデータはBリンパ腫患者を治療するとき、治療前の所見からその予後を推測するのに有用である。また、high riskの患者群は難治性で、新しい薬物療法の開発の対象になる。moderate riskでは完全寛解後の再発を防ぐ治療法の導入が必要である。

II. Tリンパ腫

1) 予後因子

Tリンパ腫の予後因子として有意なものは、①病変部の数、②LDH値、③血清総蛋白値、④一般状態(performance status: PS)、⑤皮膚病変の有無である。注意すべき点は、Bリンパ腫の重要な予後因子である病理、病期、原発巣はTリンパ腫の有意な予後因子ではないことである。さて、 $p < 0.01$ でrisk比が3.0以上の最も重要な予後因子は病変部の数、LDH値、血清総蛋白値である。

2) 治療指針

これらの予後因子と従来からの臨床治験から、治療法の選択基準は下記の様になる。

a) 放射線治療

鼻腔原発の病期IのTリンパ腫は放射線療法、菌状息肉症の前息肉期はステロイド軟膏およびmethoxsalen内服後2～4時間後の長波長紫外線照射(PUVA)療法、扁平浸潤期はPUVA療法、 β トロンによる放射線療法が奏効する。

b) 薬物療法

上記以外はすべて、薬物療法か、薬物療法を中心とした集学的治療が必要である。薬物療法の内容については後述する。Tリンパ腫はBリンパ腫より難治性である。薬物療法は難治性のTリンパ腫を対象としているために、治癒を目指した薬物

療法の適応となるTリンパ腫の病態は何か、治療が難しい病態は何かなどを明らかにし、新しい治療法を開発する目標を明らかにすることが必要である。それを明らかにするものは予後因子解析である。

(1) 化療患者の予後因子

Tリンパ腫化療患者の予後因子を多変量解析で分析した結果、有意な予後因子は、①病変部の数、②LDH値、③血清総蛋白値、④貧血の有無、⑤皮膚病変の有無、⑥治療開始年である⁹⁾。これらはBリンパ腫の予後因子とは全く異なっている点に注目しなければならない。また、一般状態(performance status: PS)はTリンパ腫の重要な予後因子として指摘されたものであるが、病変部の数と極めて相関度が高く、かつPSより病変部の数の方が有意であることが判明した。化学療法の内容がBリンパ腫ほど重要な予後因子にはなっていないことは、Tリンパ腫に対する有効な治療法が確立していないことを物語っている。しかし、既に報告したように⁹⁾¹²⁾、Tリンパ腫の一部、すなわち、通常のTリンパ腫は化学療法が有効で長期生存するものが多いが、成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)、Tリンパ芽球性リンパ腫、IBL様Tリンパ腫の予後は悪い(図4)。多変量解析で検出された重要な予後因子の中で、 $p < 0.01$ でかつrisk比が2.5以上である予後因子は、上記の①～③の3因子である。これらはBリンパ腫の重要な予後因子と全く異なっている事が注目される。

(2) 化療患者のriskグループ

最も重要な予後因子である病変部の数、LDH値、血清総蛋白値の3因子の生存曲線を図4に示した。この3因子を組み合わせると、表2に示すような18通りの患者群が出来る。この各群の患者の死亡に対する危険率(hazard ratio)を小さいものから順に並べて新しいriskグループを作る。これらのグループの生存曲線を図5に示すが、これらのデータはTリンパ腫の患者を化学療法で治療する場合の予後を推定するための指針として用いることが出来る。moderate riskやhigh riskの患者群は現在の治療法では難治性であり、新しい治療

図4. Tリンパ腫化療患者の重要な予後因子別生存曲線

図5. Tリンパ腫化療患者の重要な予後因子別生存曲線とそれに基づく新しいrisk groupの生存曲線（表2参照）

表2. Risk group(化療T-lymphoma: 129例)

	TP	全病変数	LDH	Hazard Ratio	患者数	Risk Group	6年生存率
1	N	0, 1	N	0.2245	18	LP (43)	59.2%
2	N	0, 1	H	0.3808	4		
3	N	2, 3	N	0.4983	21		
4	N	0, 1	EN	0.6458	0	MR (38)	12.8%
5	Low	0, 1	N	0.7292	1		
6	N	2, 3	H	0.8451	10		
7	N	≥4	N	1.1058	23		
8	Low	0, 1	H	1.2367	1		
9	N	2, 3	EH	1.4333	3	HR (48)	3.1%
10	Low	2, 3	N	1.6183	0		
11	N	≥4	H	1.8755	32		
12	Low	0, 1	EH	2.0975	0		
13	Low	2, 3	H	2.7447	1		
14	N	≥4	EH	3.1809	8		
15	Low	≥4	N	3.5914	2		
16	Low	2, 3	EH	4.6551	0		
17	Low	≥4	H	6.0913	3		
18	Low	≥4	EH	10.3311	2		
Risk比	3.2	4.9	2.9	46.0		5.7	

N, normal; high (300—1000u);

EH, extremely high (≥1000u)

法を開発しなければならない。

III. ホジキン病の予後因子

日本のホジキン病は診断に問題があったこともあって、予後因子は調べられていない。欧米のホジキン病の予後因子は病期, B症状, 病理診断, 巨大な縦隔腫瘍, 血沈, 病変の数などである。

IV. 薬物療法

紙面の都合で、各治療法での抗癌剤の組合せ、投与法、投与量の詳細は省略する。別の文献⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾を参照してほしい。

1) Bリンパ腫で組織型がlow gradeのもの
ADMを含む治療法 (CHOP, CHOP-Bleo, BACOP) と含まない治療法 (COPP, COP-Bleo,

表3. 1982年以降に報告された代表的な治療法
(50例以上)

A) 欧米のびまん性リンパ腫, unfavorable histologyに対する効果

			CR率(%)	再発率(%)
CHOP	Armitageら	1982	32/53 (60.4)	9/38 (23.7)
CHOP	Jonesら	1983	46/92 (50.5)	
VAP	Stewardら	1984	64/111(57.7)	31/64 (48.4)
CHOP	Armitageら	1984	38/65 (58.5)	15/38 (39.5)
CHOP	Gamsら	1985	67/153(43.8)	
CHOP	Jonesら	1985	194/388(50.0)	
CHOP-Bleo	Jonesら	1983	47/92 (51.1)	
CHOP-Bleo	Jagannathら	1985	43/61 (70.5)	13/43 (30.2)
CHOP-Bleo	Jagannathら	1986	74/105(70.5)	30/74 (40.5)
CHOP/CHOP-Bleo	Dixonら	1986	165/307(53.7)	72/165(43.6)
CHOP-P	Sullivanら	1983	49/59 (83.1)	29/60 (48.3)
6剤(COP-BLAM)	Armitageら	1986	37/51 (72.5)	12/37 (32.3)
COMLA	Gaynorら	1985	29/72 (40.3)	
NHL-3	Kozinerら	1984	33/61 (54.1)	
M-BACOD	Skarinら	1983	73/101(72.3)	19/73 (26.0)
ProMACE-MOPP	Fisherら	1983	55/74 (74.3)	10/55 (18.2)
MACOP-B	Klimoら	1985	51/61 (83.6)	5/51 (9.8)
M(m)-BACOP	Shippら	1985	87/121(71.9)	
CHOP/HOAP/MVP-16	Cahanillasら	1983	46/56 (82.1)	
LNH-80	Coffierら	1986	84/97 (86.6)	18/84 (21.4)
COP-BLAM III	Colmanら	1987	43/51 (84.3)	
ProMACE-CytaBOM	Fisherら	1984	28/35 (80.0)	

B) 日本のT, B-リンパ腫に対するVEPA, VEPAM療法の効果

			CR率(%)	
			T	B
VEPA	lymphoma study group	1982	15/41(36.6)	37/59(62.7)
VEPA	下山正徳他	1986	12/22(54.5)	38/48(79.2)
VEPA	Shimoyama et al.(lymphoma study group)	1988	14/39(35.9)	28/42(66.7)
VEPAM		1988	18/42(42.9)	33/40(82.5)

BCVP)のCR率に差はなく、共に70%台と高い。PCZとBLMは濾胞性リンパ腫に有効である。一方、MTXの効果は少ない。生存率や無再発率から、ADMを含む治療法の方がよい。

2) その他のT, Bリンパ腫, 特にびまん性大細胞型リンパ腫

最近の化学療法の成績を表3にまとめて示す。ADMを含む初期の併用療法は第一期化学療法と呼ばれ、CHOP, CHOP-Bleo, BACOP (D), VEPA, VEPA-Mなどがある。CHOP, VEPA療法のCR率は50~65%である。BLMやPCZを加え

たCHOP-B, CHOP-P, COP-BLAM, 普通量のMTXを加えたVEPA-MのCR率は60~80%台と約10%程高い。これらの治療法の治癒率は約40%である。

ADMとMTXの大量療法を主体とする第二世代化学療法はM(m)-BACOD(P), MTX-CHOP, ProMACE-MOPPなどがある。Colmann and Goldie²⁰⁾の薬剤耐性を認識した新しい治療理論に基づく強力な短期決戦型の治療法である第三世代化学療法にはMACOP-B, LNH-80, ProMACE-CytoBOM III, ProMACE-CytoBOM IVなどがある。第二世代化学療法との差はMTXが中等量療法で、非交差耐性の抗癌剤を意識的に併用し、短期間に強力(dose intensity)な治療を行っていることである。これらは専ら進行期びまん性大細胞型リンパ腫に適用され、CR率は70~80%と一段と高く、再発率も20%と低い。

CHOP, CHOP-Bleo, COP-BLAMなどの日本での追試成績は、欧米以上の成果は得られていない。日本では、VEPA療法とVEPA-M療法^{8)10)~13)}, ABEP療法²¹⁾, AVCP/ELMP療法²²⁾などの報告がある。T, Bリンパ腫に分けて検討したものでは、VEPAよりVEPA-MのほうがCR率は約10%ほど高い。またCR率はTリンパ腫では35~50%と低く、Bリンパ腫には62~82%と高い。一方、ATLのCR率は17%と低く、Tリンパ芽球性リンパ腫, IBL様Tリンパ腫も予後不良であるが、ATL以外の末梢性Tリンパ腫のCR率は67%と高く、予後もBリンパ腫に匹敵するほど良い¹³⁾。MTXを含む併用療法はバーキットリンパ腫や予後の悪いびまん性リンパ腫にも有効である。進行期であっても、適切な薬物療法で治癒が期待できるものも多く、強力な治療となるものでは、専門医に治療を任せべきである。

3) ホジキン病の治療方針

現状をまとめると、下記の様になる。

a) 病期I, IIのホジキン病は放射線治療で約75%以上が治癒する。この放射線療法にMOPPを併用すれば治癒率は90%以上に改善される¹⁴⁾。

b) 病期III, IVのホジキン病は、MOPPやABVD

療法で40~60%が治癒する¹⁵⁾。この両者の併用療法による交替療法(MOPP/ABVD)が最もよく、治癒率はMOPP療法より約20%高くなる¹⁶⁾。

c) MOPP療法で再発したホジキン病の治療ではABVD併用療法が有効である¹⁷⁾。

文 献

- 1) 手島伸一, 他: 日本のホジキン病—国立がんセンター病院110例の検討—。日網会誌 19: 347, 1979.
- 2) 田島和雄, 他: ホジキン病の病理組織診断の問題点。日網会誌 20: 149, 1980.
- 3) 本告 匡, 他: 九州, 筑紫地方における悪性リンパ腫—病理学的研究—。日血会誌 44: 459, 1981.
- 4) 佐藤栄一: ホジキン病とT-cell malignancy. 病理と臨床 1: 382, 1983.
- 5) 青笹克之, 他: 大阪地方の悪性リンパ腫IIホジキン病。日網会誌 24: 105, 1984.
- 6) 下山正徳, 末舛恵一 編集: 白血病・リンパ腫。図説臨床「癌」シリーズ, No. 17, 1987.
- 7) 下山正徳, 太田和雄: Bリンパ腫の予後因子と治療。日網会誌 27: 329, 1988.
- 8) 下山正徳, 他: B-リンパ腫の化学療法(VEPA療法)—T-リンパ腫との比較—。癌と化学療法 13: 435, 1986.
- 9) 下山正徳, 他: T-リンパ腫の予後因子。臨床血液印刷中。
- 10) Lymphoma Study Group: Final results of cooperative study of VEPA therapy in advanced adult non-Hodgkin's lymphoma: Relation between T- or B-cell phenotype and response. Jpn J Clin Oncol 12: 227, 1982.
- 11) Shimoyama M, et al. (Lymphoma study group 1981~1983): Chemotherapeutic results and prognostic factors of patients with advanced non-Hodgkin's lymphoma treated with VEPA or VEPA-M. J Clin Oncol 6: 128, 1988.
- 12) Shimoyama M, et al. (Lymphoma study group 1981~1983): Major prognostic factors of adult patients with advanced T-cell lymphoma/leukemia. J Clin Oncol 6: 1088, 1988.
- 13) Shimoyama M, et al. (Lymphoma study group 1981~1983): Major prognostic factors of adult patients with advanced B-cell lymphoma treated with VEPA or VEPA-M. Jpn J Clin Oncol 18: 113, 1988.
- 14) Hoppe RT: Stage I-II Hodgkin's disease: Current therapeutic options and recommendation. J Clin Oncol 62: 32, 1983.
- 15) Longo DL, et al.: Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 4: 1295, 1986.
- 16) Santoro A, et al.: Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: Superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. J Clin Oncol 5: 27, 1987.
- 17) Santoro A, et al.: Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease irradiation failures: Superiority of doxorubicin containing regimens over MOPP. Cancer Treat Rep 70: 343, 1986.
- 18) 下山正徳: 悪性リンパ腫の化学療法。代謝 18: 1051, 1981.
- 19) 下山正徳, 他: 非ホジキンリンパ腫とホジキン病の化学療法。医学のあゆみ 141: 657, 1987.
- 20) Coldmann G, et al.: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep 63: 1727, 1979.
- 21) 吉田 喬, 他: 進行性非ホジキンリンパ腫に対するABEP療法。癌と化学療法 13: 984, 1986.
- 22) 山崎博之, 他: びまん性進行非ホジキンリンパ腫に対するABVD/EMLP交替療法。日血会誌 49: 1404, 1986.