

悪性リンパ腫の化学療法に関する研究

第 2 編

進展期悪性リンパ腫に対する多剤併用療法 の治療効果：長期観察による検討

岡山大学医学部第2内科学教室（主任：木村郁郎教授）

西 原 龍 司

（昭和60年5月20日受稿）

Key words：悪性リンパ腫
多剤併用療法、予後因子

緒 言

悪性リンパ腫の中でも、Hodgkin病(HD)は、確定診断時I、II期の限局期にある症例が多いため、その治療の中で放射線療法は重要な役割を占めている。しかし、non-Hodgkin's lymphoma(NHL)は診断時すでにその大多数がIII、IV期の進展期にあるため、放射線療法による管理は極めて困難であり、化学療法が治療の中心的役割を受持っている。HD、NHLともに化学療法に対して高感受性であるが、単剤による治療成績には限界が知られており、現在では活性の高い薬剤を3、4剤組合わせた多剤併用療法が精力的に行なわれている。その結果、欧米においては、強力な多剤併用療法による計画的な治療により、HDのみならずNHLの一部の組織型においても化学療法による治癒の可能性が論じられつつある¹⁾²⁾。しかし、本邦においては寛解率など、治療成績の近接効果に関する報告は多数みられるものの、長期観察によって得られた化学療法の治療成績はほとんど報告されていない。また、本邦のNHLにはT細胞リンパ腫が多いとする知見が近年明らかにされつつあり、長期観察から得られた治療成績を欧米のそれと対比することも重要と考えられる。今回、著者は、岡山大学第2内科において比較的均質な多剤併用療法による治療が行なわれた症

例について、長期予後の実態を総括するとともに、各種予後因子についても若干の解析を行なった。

対象と方法

対象とした症例は、1972年より1983年の間に、後述する一定のプロトコールに従った多剤併用療法により初回治療の行なわれたHD17例と、NHL109例である。対象症例の組織亜型の内訳を表1に示すが、病理組織分類は、HDについてはRye分類³⁾に、NHLについてはLymphoma Study Group(LSG)分類⁴⁾に従ったものである。今回の検討にさきだち、病理組織標本はLSGの複数の病理医によるreviewがなされている。その結果、HDではlymphocytic predominance 3例、nodular sclerosis 2例、mixed cellularity 9例、lymphocytic depletion 3例の計17例、NHLではfollicular medium cell (F.med) 5例、diffuse small cell (D.small) 6例、follicular large cell (F.large) 4例、diffuse medium cell (D.med) 25例、diffuse large cell (D.large) 43例、diffuse mixed cell (D.mix) 10例、pleomorphic (pleo) 5例、lymphoblastic (Lybl) 7例、Burkitt 4例の計109例が対象となった。NHLの中では、リンパ節原発が大多数を占め95例、リンパ節外原発12例、Waldeyer環原発2例であった。病期分類は

表1. 対象症例

Histology *	Total No. of patients	Median age (range)	Sex		Stage			B-symptom	
			M	F	II	III	IV	(+)	(-)
Hodgkin's disease	17	46(14-67)	16	1	2	10	5	12	5
LP	3	(48,50,58)	3	-	1	-	2	3	-
NS	2	(14,65)	2	-	-	2	-	1	1
MC	9	46(14-67)	8	1	1	7	1	5	4
LD	3	(27,39,42)	3	-	-	1	2	3	-
Non-Hodgkin's lymphoma	109	51(17-76)	74	35	9	42	58	45	64
F-medium cell	5	57(29-67)	5	-	1	2	2	1	4
D-small cell	6	62(41-70)	5	1	-	-	6	2	4
F-large cell	4	46(28-55)	3	1	2	2	-	1	3
D-medium cell	25	47(22-69)	14	11	2	7	16	12	13
D-large cell	43	57(19-76)	27	16	2	24	17	17	26
D-mixed cell	10	61(28-69)	7	3	-	5	5	6	4
Pleomorphic	5	53(34-76)	3	2	1	2	2	1	4
Lymphoblastic	7	27(18-37)	6	1	-	-	7	4	3
Burkitt	4	32(17-52)	4	-	1	-	3	1	3

* Hodgkin's disease

LP:lymphocyte predominance NS:nodular sclerosis MC:mixed cellularity

LD:lymphocyte depletion

Non-Hodgkin's lymphoma

F:follicular D:diffuse

表2. 悪性リンパ腫に対する多剤併用療法
(岡山大学第2内科)

	Drug	Dose(mg/m ²)	Schedule	
BVCP: (1972-1975)	Vincristine	0.7-1.0	Day 1	
	Bleomycin	10	Day 2	Repeated weekly
	Cyclophosphamide	270	Day 3	
	Prednisolone *	30-40	Day 1-7	
BCOP (1976-1979)	Bleomycin	10	Day 1	
	Vincristine	1.4	Day 1	Repeated q. 2-3 weeks
	Cyclophosphamide	270	Day 1-5	
	Prednisolone	40	Day 1-5	
PCOP (1980-1983)	Peplomycin	6.6	Day 1	
	Vincristine	1.4	Day 1	Repeated q. 2-3 weeks
	Cyclophosphamide	270	Day 1-5	
	Prednisolone	40	Day 1-5	
AVIP (1975-1983)	Adriamycin	40	Day 1	
	Vincristine	1.4	Day 1	Repeated q. 3 weeks
	Ifosfamide	2,000	Day 1	
	Prednisolone	40	Day 1-5	

* Given alternate weeks

HD, NHLともにHDに関するAnn-Arber基準⁵⁾に準じて行なった。病期診断のための検査法としては、血液一般検査、骨髓穿刺、胸部X線検査、後腹膜リンパ管造影、肝脾シンチスキャンなどをroutine検査とし、症例により消化管X線検査、骨シンチスキャン、腹腔鏡下肝生検が加えられた。また、1976年以降の症例についてはJamshidi針による骨髓生検、1978年以

降の症例については胸部腹CT検査が全例に行なわれた。

寛解導入療法(表2)としては、bleomycin(あるいはpeplomycin)、vincristine、cyclophosphamide、prednisolone併用療法であるBVCP、BCOP、PCOPあるいはadriamycin、vincristine、ifosfamide、prednisolone併用療法であるAVIPのいずれかが、HDでは17例16例

表3. 治療年代別初回寛解導入療法の選択

Histology	Treatment period		
	1972-1975	1976-1979	1980-
Hodgkin's disease	BVCP	BCOP	PCOP

Non-Hodgkin's lymphoma			
D-small cell type			
F-medium cell type	BVCP	AVIP	AVIP
D-medium cell type			
F-large cell type			
D-mixed cell type	BVCP	BCOP	PCOP
D-large cell type			

(94%), NHL では109例中101例 (93%) に行なわれており, 高齢者の一部には, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone 併用による COP が投与されている。初回寛解導入療法の選択は組織型により, あるいは年代により変化している(表3)。すなわち, 1972年より1975年の間は, すべての組織型に対し BVCP が基本的治療法として行なわれた。この結果, BVCP は HD および NHL のうち mixed cell type, large cell type に対しては有効であったが, small cell type, medium cell type に対する有効性は今少し不十分であった⁶⁾。1976年以降は, BVCP の有効であった HD と, NHL の中では mixed cell type および large cell type においては BVCP を BCOP に変更し, さらに1980年からは bleomycin に比し肺毒性が少ないとされる peplomycin の開発を機に, BCOP を PCOP に変更している。また, 1976年以降は NHL のうち small cell type, medium cell type に対しては, 初回寛解導入療法として AVIP を行なったが, これは, この組織型の BVCP/BCOP 不応例および再発例において AVIP の有効性が確認されたことによるものである⁷⁾。なお, bleomycin, peplomycin を含む併用療法 (BVCP, BCOP あるいは PCOP) は胸部 X 線検査, 動脈血ガス分析, 一部の症例には DLco をモニターしつつ可能なところまで投与し, adriamycin を含む併用療法 (AVIP) の場合は, 心電図, 心機図, 心エコー, 心筋シンチスキャンをみながら, adriamycin の総投与量が 450-500mg/m²に達するまで投与した。これらの治療を終了した完全寛解例には, 原則として維持療法は行なわなかったが, 総治療期間は最

短6ヵ月から最長2年に分布した。

治療効果判定は以下の基準に従った。完全寛解とは治療開始前に存在した悪性リンパ腫によるすべての病変の消失が restaging の結果確認され, この状態が1ヵ月以上持続した場合とした。部分寛解とは, リンパ腫病変の最大径と, それと直交する径の積の合計が50%以下となり, この状態が1ヵ月以上持続した場合とした。完全寛解持続期間は完全寛解の確認された日より起算し, 再び悪性リンパ腫による症状, 病変が出現した日までとした。生存期間の算定は, 治療開始日を起点とした。寛解期間, 生存期間は1984年4月30日現在で集計を行なった。寛解率曲線, 生存率曲線は Kaplan-Meier 法⁸⁾により表わし, 寛解持続期間中央値および生存期間中央値は, 本法による曲線が life table 上で50%を割った時点とした。すなわち projected response duration あるいは projected median survival として表現した。寛解あるいは生存率曲線の有意差検定には, Breslow の generalized-Wilcoxon test⁹⁾を用いた。

成 績

1. ホジキン病 (HD)

1) 寛解率および完全寛解期間

HD17例中16例に対して BVCP, BCOP あるいは PCOP による寛解導入療法を行なった結果, 11例 (68.8%) に完全寛解を得た。他の1例は高度な肺線維症のため bleomycin を含む併用療法の適応外とされ, COPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone 併用) を行ない完全寛解を得た。初回寛解導入療法にて完全寛解に導入されなかった

表4. HD:寛解率および完全寛解期間

Histology	Total No. of patients	No. of CR(%)	No. of PR(%)	No. of CR+PR(%)	Median CR duration in months(range)
Lymphocytic predominance	3	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100.0)	- (8+,21)
Nodular sclerosis	2	2 (100.0)	-	2 (100.0)	- (5, 15)
Mixed cellularity	9	8 (88.9)	1 (11.1)	9 (100.0)	N.R.*(15+-126+)
Lymphocytic depletion	3	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100.0)	- (16,100+)
Total	17	14 (82.4)	3 (17.6)	17 (100.0)	65 (5-126+)

N.R.*: not reached to median

表5. HD:治療別完全寛解継続状況の比較

Therapy	No. of patients achieved CR	No. of relapsed patients	Median CR duration in months (range)
BVCP/BCOP alone	6	5	16 (5-126+)
BCOP/PCOP followed by AVIP	5	0	N.R.* (10+-60+)
BVCP/BCOP failure, CR by AVIP	2	1	(26, 124+)
C-MOPP alone	1	0	(15+)
all	14	6	65 (5-126+)

N.R.*: not reached to median

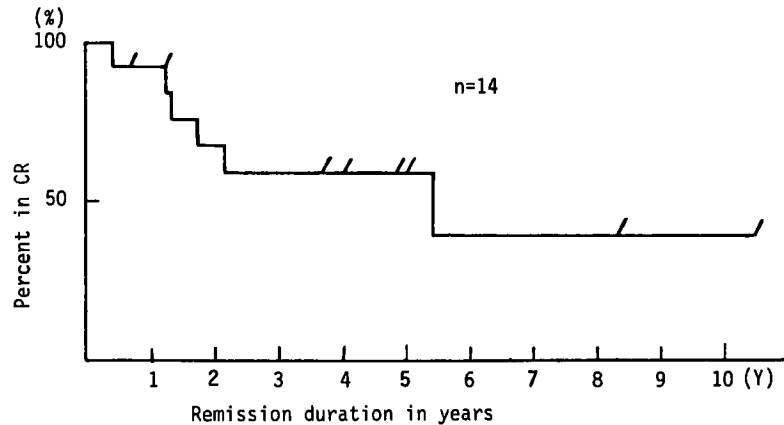


図1. HD:完全寛解期間(年)

5例中3例に対しAVIPを行ない、うち2例が完全寛解に導入された。この結果表4に示すごとく、HDの最終的な完全寛解率は82.4%(14/17)となった。部分寛解を含めた有効率は100%(17/17)であった。

完全寛解を得た14例の寛解継続状況を治療別に検討した(表5)。BVCP/BCOPのみで治療を終了した6例中5例が再発し、その寛解期間中央値は16ヵ月であった。一方、BCOP/PCOP終了後、AVIPによる強化療法が追加施行された5例では10~60ヵ月(平均44ヵ月)の

観察期間において1例の再発もみられなかった。14例の寛解期間をKaplan-Meier法により図1に示すが、再発した6例中5例までの再発は2年2ヵ月以内であり、1例のみが例外的に5年5ヵ月の晩期再発であった。寛解期間中央値は5年5ヵ月と算定された。

2) 生存期間

HD症例の生存期間を、治療効果別に検討すると、図2に示すごとく完全寛解例14例では2例が死亡したのみで生存率曲線は3年7ヵ月以降83.3%でplateauとなっているのに対し、部

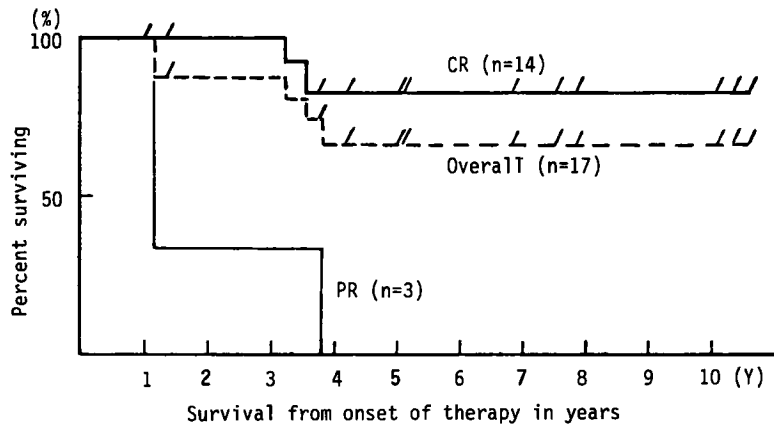


図2. HD:寛解効果別生存期間(年)

表6. NHL:寛解率および完全寛解期間

Histology	Total No. of patients	No. of CR(%)	No. of PR(%)	No. of CR+PR(%)	Median CR duration in months(range)
F.medium cell	5	3 (60.0)	1 (20.0)	4 (80.0)	21 (7-71+)
D.small cell	6	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	- (47+)
F.large cell	4	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	4 (2-13)
D.medium cell	25	16 (64.0)	7 (28.0)	23 (92.0)	10 (2-95+)
D.large cell	43	27 (62.8)	14 (32.6)	41 (95.3)	43 (3-115+)
D.mixed cell	10	5 (50.0)	2 (20.0)	7 (70.0)	4 (2-7)
Pleomorphic	5	-	4 (80.0)	4 (80.0)	-
Lymphoblastic	7	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (42.9)	- (2. 7)
Burkitt	4	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	- (4+)
Total	109	58 (53.2)	36 (33.0)	94 (86.2)	13 (2-115+)

分寛解例3例では中央値1年2ヵ月で3年10ヵ月までに全例死亡した。両群間の差は推計学的に有意 ($p < 0.005$) であった。全症例17例の生存期間ははまだ中央値に至らず3年10ヵ月以降、生存率66.6%で plateau となっている。

2. 非ホジキンリンパ腫(NHL)

1) 寛解率および完全寛解期間

組織型別の寛解率と完全寛解期間中央値を表6に示す。F.medでは60.0%(3/5), F.largeでは75.0%(3/4), D.medでは64.0%(16/25), D.largeでは62.8%(27/43)と Working Formulation¹⁰⁾の low あるいは intermediate grade に相当する各組織型では比較的高い完全寛解率が得られたが, high grade に相当する pleo, Lybl, Burkitt などの各組織型では完全寛解率は低く, 特に pleo では1例の完全寛解も得られなかった。NHL全体での完全寛解率は53.2%(58/109), 部分寛解を含めた有効率は

86.2%(94/109)であり, いずれも HD に比べ低率であった。寛解期間中央値は, D.large が43ヵ月と最も長く, 以下 F.med21ヵ月, D.med10ヵ月, F.large, D.mix 各4ヵ月などであった。Kaplan-Meier 法に従い, 組織亜型別の完全寛解率曲線を図3に示す。Working Formulation の low grade に相当する F.med, D.small と, intermediate grade に相当する F.large, D.med, D.large の各組織型はほぼ同様の傾向を示したが, D.mix はむしろ high grade の寛解率曲線に近似していた。完全寛解期間を中央値で比較した場合, D.med の10ヵ月に対し, D.large では3年7ヵ月と長かったが, 両組織間に推計学的有意差は認められなかった。

2) 生存期間

Kaplan-Meier 法に従った NHL 症例の生存率曲線を図4に示す。前述の寛解率曲線では F.med, D.small など low grade に相当する組織

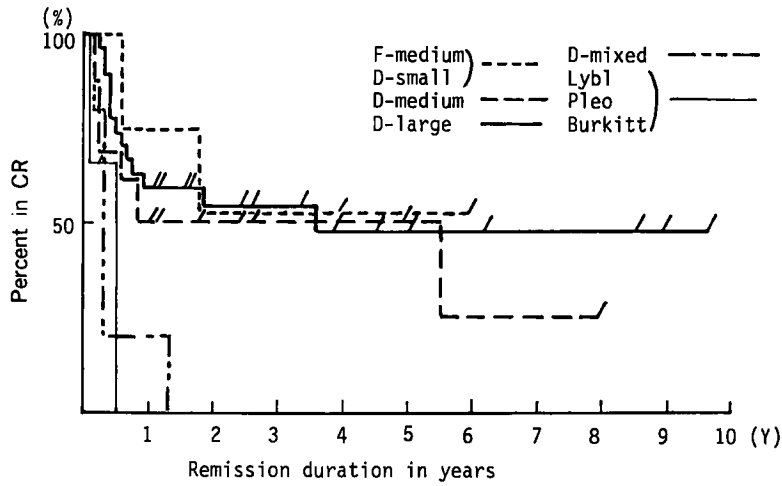


図3. NHL: 組織型別完全寛解期間(年)

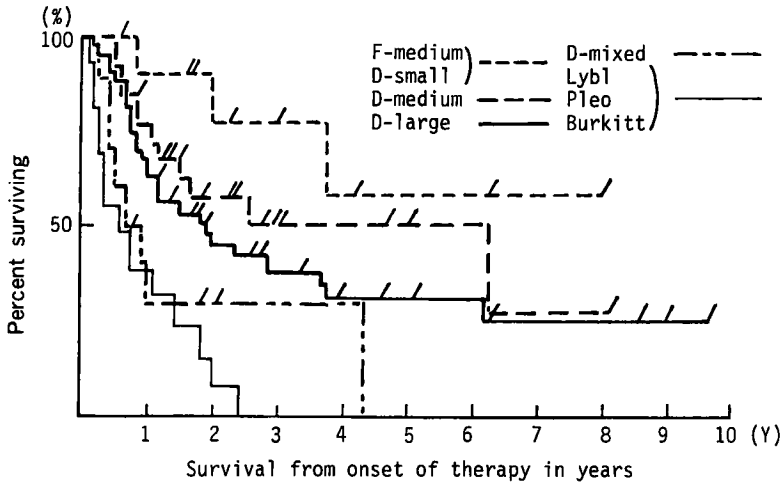


図4. NHL: 組織型別生存期間(年)

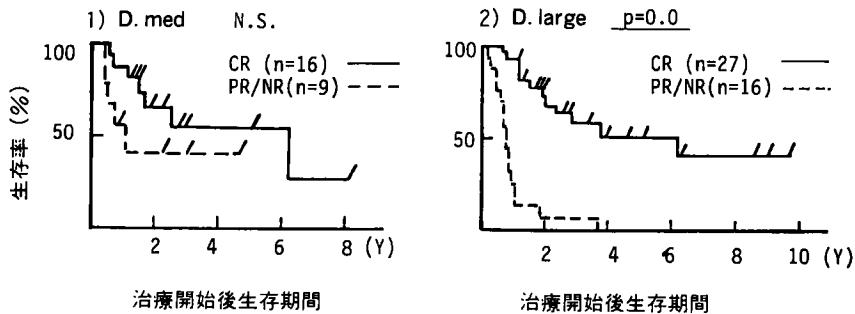


図5. 予後因子の検討(寛解効果)

型と, F.large, D.med, D.large など intermediate grade に相当する組織型の間には差はみられなかったが, 生存率曲線においては F.med, D.small 11例中 8例が 8ヵ月から 8年の間で生存

中であり予後良好の傾向がみられた。また, 症例数の多い D.med と D.large を比較すると, 前者では生存期間中央値 6年 3ヵ月, 5年生存率 50.3%, 後者ではそれぞれ 1年 11ヵ月, 30.6%

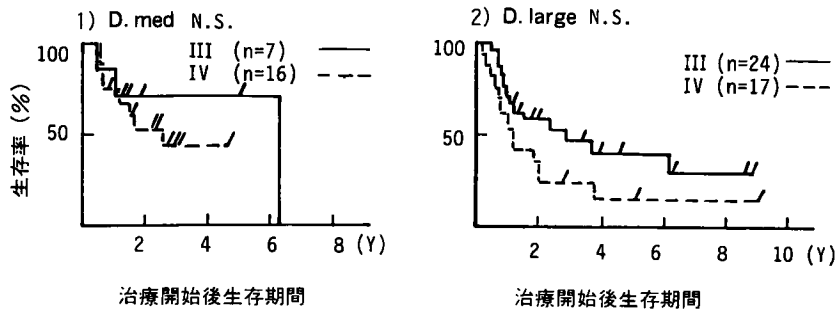


図6. 予後因子の検討 (病期)

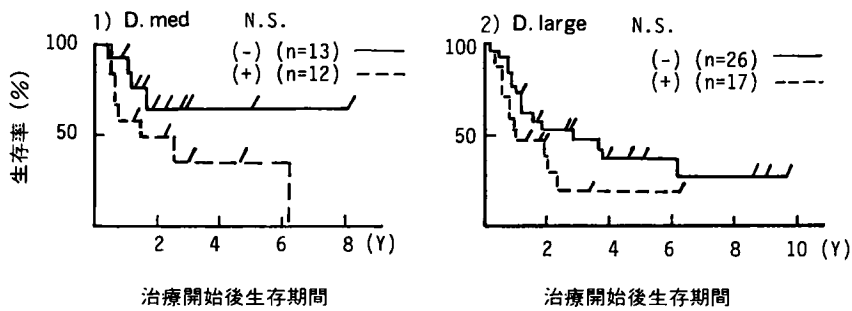


図7. 予後因子の検討 (B症状)

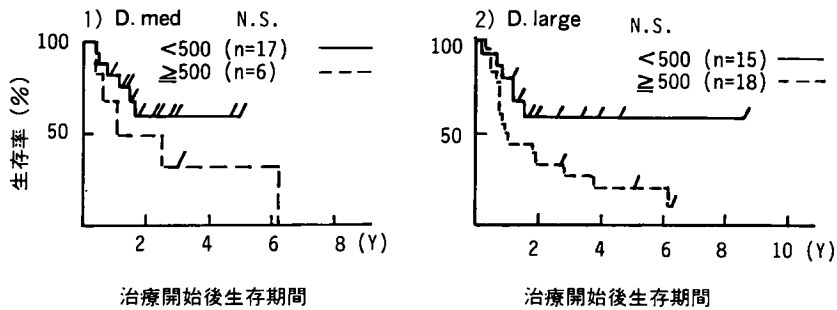


図8. 予後因子の検討 (血清LDH値)

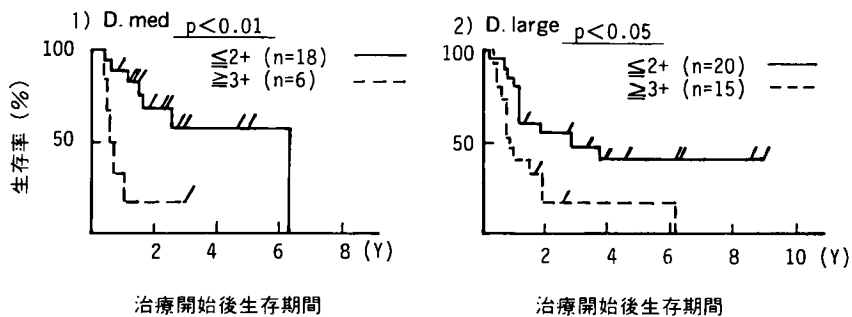


図9. 予後因子の検討 (CRP)

であったが、両組織型の生存率曲線に推計学的有意差は認められなかった。D-mix はさきに述べた寛解率曲線と同様に、生存率曲線において

も high grade に相当する pleo, Lybl, Burkitt に近似しており、生存期間中央値は、前者では11ヵ月、後者で9ヵ月であった。

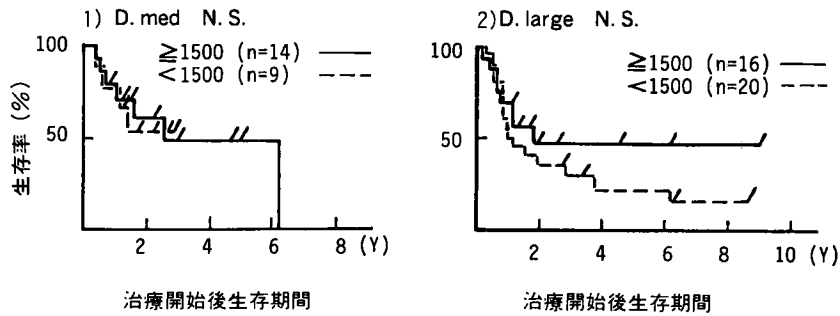


図10. 予後因子の検討 (末梢血リンパ球数)

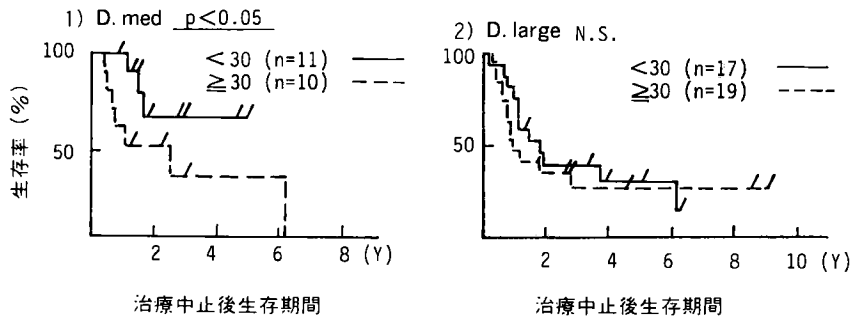


図11. 予後因子の検討 (血沈/1時間)

表7. 長期生存例

Case	Age/sex	Histology	Stage	1st induction therapy	Response to induction therapy	Duration of 1st CR	Response to salvage therapy	Survival	Survival from therapy off
1.M.K.	14 / M	HD (MC)	III B	BVCP	CR	5Y 5M	good PR	10Y 4M+	-**
2.N.S.	27 / M	HD (LD)	III B	BVCP	CR	8Y 5M+	-	10Y 1M+	6Y11M+
3.Y.M.	53 / M	HD (MC)	IV B	BVCP	CR	10Y 6M+	-	10Y 7M+	9Y 8M+
4.I.H.	26 / F	HD (MC)	III B	BCOP	CR	2Y 2M	PR	7Y 6M+	-**
5.O.K.	56 / M	HD (MC)	III A	BCOP	CR	5Y+	-	5Y 1M+	3Y 3M+
6.T.S.	37 / M	HD (MC)	III A	BCOP	CR	4Y10M+	-	5Y+	2Y 5M+
7.Y.A.	58 / M	HD (LP)	II B	BCOP	CR	1Y 9M	CR	7Y10M+	-**
8.S.T.	39 / M	HD (LD)	IV B	BCOP	CR	1Y 3M	CR	6Y10M+	5M+

9.T.S.	63 / F	NHL (DL)	IV A	AVIP	CR	8Y10M+	-	9Y+	8Y 4M+
10.I.M.	39 / M	NHL (DL)	III A	BVCP	CR	8Y 6M+	-	8Y 7M+	7Y 5M+
11.N.M.	64 / M	NHL (DL)	III A	BVCP	CR	9Y 7M+	-	9Y 8M+	8Y 3M+
12.M.K.	70 / F	NHL (DL)	III A	BCOP	CR	3Y 7M	PR	6Y 2M	dead
13.Y.Y.	41 / F	NHL (DL)	III B	BCOP	CR	6Y 2M+	-	6Y 3M+	4Y 4M+
14.K.H.	68 / M	NHL (DL)	IV A	AVIP	CR	5Y+	-	5Y 1M+	3Y 5M+
15.M.F.	56 / M	NHL (Dmed)*	III B	VEMP	CR	5Y 6M	PR	6Y 3M	dead
16.O.K.	26 / M	NHL (Dmed)	II A	BCOP	CR	7Y11M+	-	8Y 1M+	7Y 6M+
17.K.H.	45 / M	NHL (Dmed)	III A	AVIP	CR	5Y+	-	5Y 1M+	4Y 3M+
18.S.S.	56 / M	NHL (Fmed)*	II A	AVIP	CR	5Y11M+	-	6Y 3M+	4Y10M+
19.Y.M.	57 / M	NHL (Fmed)	IV A	BCOP	CR	1Y 9M	CR	8Y+	-**

* DL : D-large Dmed : D-medium Fmed : F-medium
 ** Surviving under good control of chemotherapy

3) 予後因子

NHLのうち症例数の多かったD.medとD.largeについて、寛解効果、病期、B症状、およ

び治療開始前の血清LDH値、CRP値、末梢血リンパ球数、血沈1時間値などの予後因子としての意義を検討した。

i) 寛解効果 (図5)

完全寛解(CR)と、部分寛解(PR)/無寛解(NR)に分けて生存期間を比較検討した。D.medでは、生存期間中央値はCR(16例)では6年3ヵ月、PR/NR(9例)では13ヵ月と、CRに延命傾向がみられたものの、推計学的有意差は認められなかった($p < 0.0655$)。D.largeでの生存期間中央値はCR(27例)で6年2ヵ月、PR/NR(16例)で9ヵ月であり、CRの延命効果は推計学的にも明確であった($p = 0.00$)。

ii) 病期 (図6)

少数であったII期症例は除外し、III期症例とIV期症例を比較検討した。その結果、D.med、D.largeともにIII期症例の生存率が高かったが、IV期症例との間に有意差は認められなかった。

iii) B症状 (図7)

38°C以上の原因不明の発熱、夜間盗汗、10%以上の体重減少などのいわゆるB症状の有無により生存期間を比較検討した。いずれの組織型においても、B症状(-)例において生存率は高い傾向を示したが、B症状(+)例との間に有意差は認められなかった。

iv) 血清LDH値 (図8)

血清LDH値が、500U未満の症例と500U以上の症例に分けて生存期間を比較検討した。いずれの組織型においても500U未満の症例で生存率が高い傾向を示したが、500U以上の症例との間に有意差は認められなかった。

v) CRP (図9)

CRP(2+)以下の症例と、CRP(3+)以上の症例に分けて生存期間を検討した。D.medでは、(2+)以下の症例の生存期間中央値6年3ヵ月に対し、(3+)以上の症例でのそれは9ヵ月であり、(2+)以下の症例において有意($p < 0.01$)に生存期間は延長していた。D.largeにおいても同様に、(2+)以下の症例の生存期間中央値2年10ヵ月に対し、(3+)以上の症例では10ヵ月と短かく、(2+)以下の症例において有意($p < 0.05$)な生存期間の延長がみられた。

vi) 末梢血リンパ球数 (図10)

末梢血リンパ球数1500/cmm未満の症例と、1500/cmm以上の症例に分けて、生存期間を比較検討した。D.largeにおいては、1500/cmm以

上の症例にて生存期間の延長傾向がうかがわれたものの、いずれの組織型においても推計学的有意差は認められなかった。

vii) 血沈 (図11)

血沈(1時間値)が、30mm未満の症例と、30mm以上の症例に分けて生存期間の比較検討を行なった。D.medにおいては、30mm未満の症例では生存期間は中央値に至らず生存率曲線は20ヵ月以降65.6%でplateauとなっているのに対し、30mm以上の症例では生存期間中央値は2年7ヵ月であり、30mm未満の症例において有意($p < 0.05$)の生存期間延長が認められた。D.largeでは、30mm未満の症例と、30mm以上の症例で生存期間の差はみられなかった。

3. 長期生存例に関する検討

治療開始後5年以上生存した症例を長期生存例と規定し、該当する19症例を表7に示す。5年以上の長期生存率(actual 5-year survival rate)は、HDでは5年未経過で生存中の4症例を除外して算出すると61.5%(8/13)、NHLでは5年未経過で生存中の30症例を除外して算出すると13.9%(11/79)であった。これら19例に共通したことは、全例が完全寛解に導入されていることである。HDの5年生存例では、8例中4例が初回完全寛解を継続中の症例である。4例には再発がみられたが、salvage療法により4例中2例は再び完全寛解に導入され、2例は部分寛解を得た結果、いずれも良好な状態で生存中である。一方、NHLの5年生存例をみると、11例中8例(D.large 5例、D.med 2例、F.med 1例)が初回完全寛解を持続中であり、再発をみた3例中2例は再発後1年10ヵ月(症例12)、8ヵ月(症例15)でそれぞれ死亡し、1例のみがsalvage療法により完全寛解を得て生存中である。上述の無再発例12例(HD 4例、NHL 8例)は、いずれも予定された治療を終了後2年5ヵ月から9年8ヵ月を経過している。また、治療開始後5年未満の症例の中にも、初回完全寛解導入後、予定の治療を終了して2年以上無再発のまま経過中の症例が4例(HD 2例、NHL 2例)含まれている。

考 案

悪性リンパ腫の化学療法に対する感受性は極めて良好であり、しばしば単剤投与にても一時的な腫瘍縮小効果は認められるが、計画的になされた多剤併用療法による治癒的效果が明らかになりつつある現在、本疾患が単剤にて治療されることはほとんどあり得ない¹¹⁾。今回著者は、岡山大学第2内科において本疾患に対する多剤併用療法が本格的に開始された1972年以降の症例について、多剤併用療法の直接腫瘍効果、長期予後、予後因子などについて検討を加え、より効果的な治療法の確立のための一助にしようとした。

従来、本邦のHDの予後は欧米の症例に比べ不良であると考えられてきた。しかし、近年細胞免疫学の進歩に伴ないHDの診断そのものの再検討がなされ、これまでHDと診断されながらも治療に抵抗性を示し、予後不良であった症例の多くがATLをはじめとするNHLとして除外されるに至り、本邦のHDが質的に欧米のものとは必ずしも異なるものではないことが判明してきている¹²⁾。こうした状況を踏まえ、今回の検討にあたり組織標本の再検討を行なった結果、これまでHDとして取り扱ってきた20例中3例がNHL(D.mix 2例, pleo 1例)として除外され、17例が今回の対象症例となった。BVCP, BCOPあるいはPCOPによる寛解導入療法の結果、HD16例中11例(68.8%)に完全寛解を得た。この成績は、DeVitaらのMOPP¹³⁾による完全寛解率80%には及ばないものの、COPP¹³⁾, CVPP¹⁴⁾, BOPP¹⁵⁾などの成績に匹敵するものである。COPPのなされた1例、salvage療法として行なわれたAVIPによる2例の完全寛解を加え、最終的完全寛解率は82.4%(14/17)となった。14例中6例が再発し、寛解期間中央値は5年5ヵ月であったが、BVCP/BCOPのみで治療を終了した6例中5例が再発したのに対し、BCOP/PCOP終了後に引き続きAVIPによる強化療法のなされた5例では1例の再発もみられていない。従来、HDについては完全寛解到達後の維持療法の意義については否定的な報告が多い^{16), 17)}が、強化療法の有用

性について検討された報告はあまり見られない。Freiらは、MOPPによる完全寛解到達後、同じMOPPによる維持療法を行なった結果、寛解期間は延長したものの生存期間の有意な延長は認められなかったと報告している¹⁷⁾。今回の検討においては、強化療法が行なわれなかった6例中5例に再発がみられ、その5例中2例が死亡し、2例はなお治療中であるのに対し、BVCP/BCOP/PCOPと交叉耐性を示さないとされる⁷⁾、AVIPによる強化療法が施行された5例は全例寛解継続中であり、このうち4例はすでに治療を中止して29ヵ月から39ヵ月を経過している。われわれの初回寛解導入療法(BVCP/BCOP/PCOP)における治療intensityが十分でなかったことにより、AVIPによる強化療法の効果がより明瞭に示されたとも考えられるが、交叉耐性を示さないとされる治療法による強化療法、すなわちBVCP/BCOP/PCOPとAVIPのfixed cross-overによる交替療法は、単に寛解期間の延長のみでなく、治癒を目指したHDの治療上、有意義と考えられる。交叉耐性を示さないと考えられる2つの多剤併用療法のcyclicな交替療法(MOPP-ABVD)¹⁸⁾がMOPPに比べて明らかに有用であるという成績も、今回の著者の成績を支持するものと思われる。

HD症例の生存期間をみると、完全寛解例(14例)は部分寛解例(3例)に比べ有意($p < 0.005$)に延命傾向を示しており、前者では3年7ヵ月以降Kaplan-Meier法による生存率83.3%のままplateauとなっているのに対し、後者では中央値14ヵ月にすぎなかった。完全寛解への導入は、長期生存のために不可欠の要因と思われた。全症例での生存率は3年10ヵ月以降66.6%のままplateauとなっている。表6にも示したように、5年以上生存中の症例の中には再発後治療中の症例も何例か含まれており、この生存率(66.6%)がただちに治癒率に近似したものとはい言いがたいが、現在行ないつつある計画的治療法により進展期HDの少なくとも半数近い症例は治癒に導き得ると思われる。

NHLの組織分類としては、従来Rappaport分類¹⁹⁾が国際的に広く用いられてきたが、細胞

免疫学の進歩に伴ない幾つかの新分類が提案されてきた。その後、本邦においては我が国の悪性リンパ腫の特殊性を考慮した LSG 分類が考案され、本論文においてもこれを用いて組織分類を行なった。

NHL109例中、follicular lymphoma は9例(8.3%)と少なく、diffuse lymphoma が100例(91.7%)と大部分を占めており、本邦における NHL の分布とよく一致した。また、病期では、II期9例、III期42例、IV期58例とIV期症例が過半数を占めており、原発部位を見てもリンパ節原発が87%を占めており、内科を受診する NHL の特徴をよく示していた。

NHL に対する初回寛解導入療法は表3に示したごとく、組織型あるいは治療年代により若干の変更がなされている。こうした寛解導入療法により、follicular lymphoma 9例中6例(66.7%)、diffuse lymphoma 100例中52例(52.0%)に完全寛解を得、全体での完全寛解率は53.2%(58/109)であった。LSG 分類と国際新分類(Working Formulation)はよく対応するとされているが¹⁰⁾、後者の悪性度分類に LSG 分類を対応させてみると、完全寛解率は low grade に相当する組織型では36.4%(4/11)、intermediate grade に相当するものでは62.2%(51/82)、high grade に相当するものでは18.8%(3/16)であった。症例数が少なかったためか、low grade と intermediate grade の差は明確でなかったが、high grade に相当するものでは寛解期間も2ヵ月から7ヵ月と短かく、予後不良であり、他の組織型とは異なった強力な治療法の確立が必要と思われる。この点に関して Levine らは lymphoblastic lymphoma に対し、LSA₂-L₂プロトコル変法を行ない良好な成績を報告しており²⁰⁾、今後検討されるべき治療法と考えられる。NHL の組織型別寛解期間を見ると(図3)、low grade と intermediate grade の差は認められなかったが、intermediate grade に相当すべき D.mix の寛解期間は極めて短かく high grade のそれに近似していた。これは、本シリーズの D.mix の症例の多くが、T細胞(marker study あるいは鏡検所見による)由来であったためと考えられる。症例数の多い D.

med と D.large についてみると、それぞれ16例中9例(D.med)、27例中13例(D.large)の再発がみられているが、そのほとんどは2年以内の再発であり、2年以降の晩期再発は各1例ずつにすぎなかった。Rappaport 分類における diffuse histiocytic lymphoma (LSG 分類の D.large に相当すると考えられる)については、その再発のほとんどは2年以内に起こり、治療中止後2年間無再発の症例は治癒の可能性が高いことが報告されている^{21,21)}。前述の晩期再発した D.large の1例も長期にわたり CVP による維持療法のなされた例外的な症例であり、治療中止後2年以内の再発であった。一方、D.med の晩期再発例は治療中止後4年6ヵ月後の再発であり、本組織型の治癒判定の困難さを示すものと考えられた。また、D.small、F.med など low grade に相当する組織型は経過は緩慢で予後良好とみなされるが、完全寛解を得ても経過とともに全例が再発し治癒の可能性はないと考えられていた。著者のシリーズでは AVIP が行なわれた8例のうち1例ではあるが5年無再発例が経験されており、このような組織型の化学療法による治癒の可能性を否定することはできない。

NHL の組織型別の生存期間を比較すると(図4)、寛解期間において intermediate grade と差のみられなかった low grade の予後は良好で、生存期間は中央値に至らず、5年生存率は57.9%であった。このような indolent なタイプの NHL に対し aggressive な治療を行なうことについては否定的な論文もみられるが²²⁾、今回の検討においては、完全寛解の得られた4例が36~96ヵ月(平均64ヵ月)の観察期間で全例生存中であるのに対し、部分寛解以下の効果しか得られなかった7例では7~45ヵ月(平均22ヵ月)の観察期間で3例が死亡しており、本組織型においても治癒を志向した強力な治療法を選択することの正当性を示しているものように思われた。しかし、他の組織型と比べた場合、この組織型のものは進行が緩かで非完全寛解例においてもその生存期間は長いので、完全寛解に導入できなかった症例に対しては、進行を制御するための mild な化学療法を行なうことが

妥当のように思われた。D.medの生存期間中央値は75ヵ月、5年生存率50.3%、D.largeの生存期間中央値23ヵ月、5年生存率30.6%であったが、両組織型の生存率曲線に推計学的有意差は認められなかった。D.mixの生存期間中央値は11ヵ月と短かく、生存期間においてもhigh grade(中央値9ヵ月)に近似した予後を示した。

NHLのうち、比較的症例数の多かったD.med, D.largeについて、いくつかの予後因子を設定し生存期間への影響を検討した。D.medではCRP(2+)以下の症例は、(3+)以上の症例に対し、血沈30mm/hr未満の症例は30mm/hr以上の症例に対し、それぞれ有意の生存期間延長を認めた。完全寛解例は非完全寛解例に対し延命傾向がうかがわれたものの、有意差は認められなかった。D.largeにおいては、完全寛解例は非完全寛解例に対し、CRP(2+)以下の症例は(3+)以上の症例に対し、それぞれ有意な生存期間の延長がみられた。Schneiderら²³⁾は、NHLにおいてLDHが重要な予後因子となることを報告しているが、今回の検討においてはいずれの組織型においてもLDH値には明らかな予後因子としての意義は認められなかった。しかし、LDH500U未満の群には生存中の症例が多く、今後follow upを続けることによりその差が明確になってくる可能性はあると思われた。病期²⁴⁾、B症状の有無²⁵⁾リンパ球数による生存率の差は認められなかった。

治療開始後5年以上生存した場合を長期生存例と規定すると、長期生存率(actual 5-year survival rate)は、HD61.5%(8/13)、NHL13.9%(11/79)であり、計19例がこれに相当した。これら19例に共通することは全例が完全寛解に導入されていることである。HDに関しては、8例中4例が比較的早い時期に再発しているが、再寛解導入療法により、2例は完全寛解、2例は部分寛解を得ており、4例とも再発後長期にわたり生存中である。これに対し、NHLでは11例中3例が再発しているが、再び完全寛解に導入し得たのはF.medの1例のみであり、他の2例は部分寛解しか得られず再発後1年10ヵ月(症例12)、8ヵ月(症例15)で死亡している。NHL

(ことにintermediate grade以上の悪性度を有する組織型)の再発後の予後は、HDに比べかなり不良であることが推測できる。すべての治療を終了後2年以上無再発のまま経過している症例は、長期生存例中の12例を含め16例(HD 6例、NHL10例)である。NHL10例中7例はD.largeであるが、本組織型の再発パターンよりみてこれらの症例の治療の可能性は高いものと思われる。他の9例についても、晩期再発の可能性は常に存在するものの、治療は十分に期待できるものと思われる。

以上述べたように、1972年に始まった著者らの多剤併用療法は必ずしも強力なものであったと言いが、それでも一定の割合で治療したと思われる長期無再発例が蓄積されつつある。このような長期観察成績は本邦ではほとんど報告されていない。今回、著者が得た悪性リンパ腫の化学療法に関する成績は、従来治療可能と考えられていたHD, diffuse histiocytic lymphoma(LSG分類のD.largeに相当)のみならず、他の組織型に対しても治療を志向した強力な化学療法を行なうことの妥当性を示すものであるということができよう。

結 語

1972年より1983年の間に岡山大学第2内科で初回治療を行なった進展期悪性リンパ腫126例(HD17例、NHL109例)に対する多剤併用療法の長期観察成績を総括し、以下の結果を得た。

1) 完全寛解率はHD82.4%(14/17)、NHL53.2%(58/109)であった。NHLの組織型別では、F.large75%(3/4)、D.med64.0%(16/25)、D.large62.8%(27/43)、F.med60.0%(3/5)などで高い完全寛解率であったが、pleo, Lybl, Burkittなどでは低率であった。

2) HDの寛解期間中央値は65ヵ月で、14例中6例に再発がみられたが、寛解導入療法とは交叉耐性がないと思われる併用療法(AVIP)による強化療法のなされた5例では1例の再発も認められなかった。NHLでは、Working Formulationのlow gradeに相当するF.med, D.smallと、intermediate gradeに相当するF.large, D.med, D.largeはほぼ同様の寛解率曲線

を示したが、D.mix および high grade に相当する pleo, Lybl, Burkitt などの寛解期間は短かった。D.med および D.large の寛解期間中央値はそれぞれ10ヵ月、43ヵ月であったが、両組織型の寛解率曲線には推計学的有意差は認められなかった。

3) HD の生存期間ははまだ中央値に至らず46ヵ月以降生存率は66.6%で plateau を示した。NHL では、low grade に相当する組織型の生存期間ははまだ中央値に至らず、intermediate grade に相当する組織型に比べ予後良好であった。D.mix および high grade に相当する組織型の生存期間中央値は1年未満であり予後不良であった。

4) D.med および D.large に関して、いくつかの項目につき予後因子としての意義を検討した結果、D.med では CRP と血沈が、D.large で

は寛解効果と CRP が予後因子として重要と思われた。

5) 治療開始後5年以上生存の症例は19例であり、長期生存率(actual 5-year survival rate) は HD では61.5%(8/13)、NHL では13.9%(11/79)であった。すべての治療を終了後、2年以上無再発で経過中の症例は16例(HD 6例、NHL10例)で、これらの症例には治癒が大いに期待される。

本論文を撰筆するにあたり、御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表します。また、終始御懇篤なる御指導を賜った大熨泰亮助教授に深謝します。

なお本論文の要旨は第46回日本血液学会総会(昭和59年京都)において発表した。

文 献

1. DeVita, V.T., Simon, R.M., Hubbard, S.M., Young, R.C., Berard, C.W., Moxley, J.H., Frei, E., Carbone, P.P. and Canellos, G.P.: Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at National Cancer Institute. *Ann. Intern. Med.* **92**, 587—595, 1980.
2. DeVita, V.T., Canellos, G.P., Chabner, B., Schein, P., Hubbard, S.P. and Young, R.C.: Advanced diffuse histiocytic lymphoma. A potentially curable disease. Results with combination chemotherapy. *Lancet* **1**, 248—250, 1975.
3. Lukes, R.J., Craver, L.F., Hall, T.C., Rappaport, H. and Rubn, P.: Report of the nomenclature committee. *Cancer Res.* **26**, 1311, 1966.
4. 須知泰山, 田島和雄: 非ホジキンリンパ腫の新病理組織分類. 癌と化学療法, **6**, 437—446, 1979.
5. Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshoff, K., Smithers, D.W. and Tubiana, M.: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* **31**, 1860—1861, 1971.
6. 木村郁郎, 大熨泰亮, 中田安成, 岡 瞭, 平木俊吉, 占部康雄, 藤井昌史, 林 恭一, 佐藤方春, 片岡幹男, 西原龍司, 寺尾誠也, 三戸敏正, 田仲俊雄: 悪性リンパ腫治療における vincristine, bleomycin, cyclophosphamide および prednisolone 4 剤併用療法, 長期観察で得られた成績について. 臨床血液, **21**, 792—800, 1980.
7. 木村郁郎, 大熨泰亮, 岡 瞭, 中田安成, 林 恭一, 佐藤方春, 西原龍司, 田仲俊雄, 瀬崎達雄: 悪性リンパ腫再発例, 寛解導入失敗例に対する adriamycin, vincristine, ifosfamide および prednisolone 併用療法の意義. 臨床血液, **21**, 785—791, 1980.
8. Kaplan, E. and Meier, P.: Non-parametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* **53**, 456—481, 1958.
9. Breslow, N.: A generalized Kruskal-Wallis test for comparing case samples subject to unequal

- patterns of censorship. *Biometrika* 57, 579—594, 1970.
10. 難波紘二, 佐々木なおみ: 病理組織分類の現況. 6. 新国際分類と本邦分類の比較. 内科, 48, 14—26, 1981.
 11. Mead, G.M., Harker, W.G., Kushlan, P. and Rosenberg, S.A.: Single agent palliative chemotherapy for end-stage Hodgkin's disease. *Cancer* 50, 829—835, 1982.
 12. 難波紘二, 板垣哲朗: 日本の non-Hodgkin 悪性リンパ腫の特徴—欧米症例との比較—. 臨放, 24, 1143—1154, 1979.
 13. Morgenfeld, M.C., Pavlovsky, A., Suarez, A., Somoza, N., Pavlovsky, S., Palau, M. and Barros, C. A.: Combined cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone (COPP) therapy of malignant lymphoma. Evaluation of 190 patients. *Cancer* 36, 1241—1249, 1975.
 14. Bloomfield, C.D., Weiss, R.B., Fortuny, I., Vosika, G. and Kennedy, B.J.: Combined chemotherapy with cyclophosphamide, vinblastine, procarbazine, and prednisone (CVPP) for patients with advanced Hodgkin's disease. An alternative program to MOPP. *Cancer* 38, 42—48, 1976.
 15. Nissen, N.I., Pajak, T.F., Glidewell, O., Bjergaard, L.P., Stutzman, L., Falkson, G., Cuttner, J., Blom, J., Leone, L., Sawitsky, A., Coleman, M., Haurani, F., Spurr, C.L., Harley, J.B., Seligman, B., Cornell, C., Henly, P., Senn, H., Brunner, K., Martz, G., Maurice, P., Bank, A., Shapiro, L., James, G.W. and Holland, J.F.: A comparative study of a BCNU containing 4-drug program versus MOPP versus 3-drug combinations in Hodgkin's disease. A cooperative study by the cancer and leukemia group B. *Cancer* 43, 31—40, 1979.
 16. Young, R.C., Canellos, G.P., Chabner, B.A., Schein, P.S. and DeVita, V.T.: Maintenance chemotherapy for advanced Hodgkin's disease in remission. *Lancet* 1, 1339—1343, 1973.
 17. Frei, E., Luce, J.K., Gamble, J.F., Coltman, C.A., Constanz, J.J., Talley, R.W., Monto, R.W., Wilson, H.E., Hewlett, J.S., Delaney, F.C. and Gehan, E.A.: Combination chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. Induction and maintenance of remission. *Ann. Intern. Med.* 79, 376—382, 1973.
 18. Bonadonna, G. and Santoro, A.: ABVD chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer Treat. Rev.* 9, 21—35, 1982.
 19. Rappaport, H.: *Atlas of Tumor Pathology*, sect II, fasc 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1966.
 20. Levine, A.M., Forman, S.J., Meyer, P.R., Koehler, S.C., Liebman, H., Paganini-Hill, A., Pockros, A., Lukes, R.J. and Feinstein, D.I.: Successful therapy of convoluted T-lymphoblastic lymphoma in the adult. *Blood* 61, 92—98, 1983.
 21. Coltman, C.A., Luce, J.K., McKelvey, E.M., Jones, S.E. and Moon, T.E.: Chemotherapy of non-Hodgkin's lymphoma: 10 years experience in the southwest oncology group. *Cancer Treat. Rep.* 61, 1067—1078, 1977.
 22. Portlock, C.S. and Rosenberg, S.A.: No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. *Ann. Intern. Med.* 90, 10—13, 1979.
 23. Schneider, R.J., Seibert, K., Passe, S., Little, C., Gee, T., Lee, B.J., Mike, V. and Young, C.W.: Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in malignant lymphoma. *Cancer* 46, 139—143, 1980.
 24. Fisher, R.I., DeVita, V.T., Johnson, B.L., Simon, R. and Young, R.C.: Prognostic factors for advanced diffuse histiocytic lymphoma following treatment with combination chemotherapy. *Am. J. Med.* 63, 177—182, 1977.

25. Anderson, T., DeVita, V.T., Simon, R.M., Berard, C.W., Canellos, G.P., Garvin, A.J. and Young, R. C.: Malignant lymphoma II. Prognostic factors and response to treatment of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 50, 2708—2721, 1982.

Studies on combination chemotherapy for malignant lymphoma

Part II. Combination chemotherapy in malignant lymphoma:

Results of a long-term follow-up

Ryuji NISHIHARA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

Results of combination chemotherapy for malignant lymphoma between 1973 and 1982 were analysed. In this series there were 17 patients with Hodgkin's disease(HD) and 109 patients with non-Hodgkin's lymphoma(NHL). None of the patients had prior chemotherapy. The two basic treatment programs in this series were BVCP or BCOP(combination of bleomycin, vincristine, cyclophosphamide and prednisolone) and AVIP(combination of adriamycin, vincristine, ifosfamide and prednisolone). Of the 17 HD patients, 14(82%) were effectively treated and achieved complete remission(CR). Six of the 14 patients relapsed between 15 and 65 months, while the remaining 8 patients have been disease-free between 8 and 126 months. The projected median CR duration was 65 months. No recurrent disease has occurred among 5 patients who were given AVIP as intensification therapy, suggesting the usefulness of adriamycin in the treatment of HD. Complete responders survived significantly longer than partial responders: 83% of the former survived 5 years, but none of the latter survived that long. Of the 109 patients with NHL, 25 patients had diffuse medium cell type histology(DM) and 43 patients had diffuse large cell type histology(DL). For DM, the CR rate was 64%, and the median response duration was 10 months. Of the 16 CRs, 9 have relapsed so far; however, the remaining 7 have been disease free for 12 to 95 months. For DL, the CR rate was 63% and the median remission duration was 43 months. Of the 27 CRs, 13 have relapsed so far, but the remaining 14 have been disease free for 13 to 115 months. The median survival time was 75 months for DM, and 23 months for DL. Complete responders lived significantly longer than partial or none-responders in DL. Prognostic factors were analysed in DM and DL patients. Among the chemotherapy effect, stage, constitutional symptoms, serum LDH, C-reactive protein(CRP), lymphocyte count of peripheral blood, and erythrocyte sedimentation rate(ESR), a CRP over 3+ and ESR over 30mm/hr were defined as poor prognostic factors for DM. Remission induction failure and CRP over 3+ were defined as poor prognostic factors for DL. Sixteen (6 HD and 10 NHL) of 72 complete responders(14 HD and 58 NHL) were disease free for at least 2 years after cessation of all treatment, suggesting that HD as well as NHL is curable by intensive combination chemotherapy.