

# 悪性リンパ腫の治療に関する研究

## 第 1 編

### 化学療法不応例および再発例に対する adriamycin, vincristine, ifosfamide および prednisolone 併用 (AVIP) 療法

岡山大学第2内科 (主任: 木村郁郎教授)

林 恭 一

(昭和61年5月22日受稿)

**Key words:** 悪性リンパ腫  
多剤併用療法  
前治療不応例

#### 緒 言

多剤併用療法の開発導入により, 進展期悪性リンパ腫の治療成績は著しく向上し, 初回治療によって完全寛解に導入された症例の一部には治癒も期待されつつある<sup>1-4)</sup>. しかしながら前治療に抵抗する症例や再発例の予後は著しく不良といわざるをえない. これらの症例への対策として, 従来の薬剤との交叉耐性に乏しく, 本症に有効とされているadriamycinとifosfamideに注目し, これらにvincristineとprednisoloneを組み合わせたAVIP療法を考案し, salvage療法としての意義を検討したので, その成績を述べる.

#### 対象ならびに方法

対象は1975年2月から1982年10月までに扱った悪性リンパ腫症例のうち, 従来の治療に抵抗する症例および多剤併用療法後の再発例57例である(表1). AVIP療法は表2の如く, 詳細は後述するが, regimen I (I法)およびregimen II (II法)の2つの治療スケジュールで行ったが, 25例がI法を, 32例がII法を投与された. このAVIP療法57例のうち38例(I法16例, II法22例)は従来の多剤併用療法に抵抗性で完全

寛解に導入できなかった症例, 19例(I法9例, II法10例)は完全寛解後の再発例であった. また, 前治療として, 39例(I法19例, II法20例)にbleomycin, vincristine, cyclophosphamideおよびprednisoloneを併用したBVCP療法あるいはBCOP療法<sup>5)</sup>が実施されていた. しかしながらadriamycinとifosfamideの投与歴のある症例は含まれていなかった. 病理組織分類はHodgkin病はRye分類<sup>6)</sup>, non-Hodgkin's lymphoma (NHL)はLSG分類<sup>7)</sup>に従ったが, 病理組織標本の多くはLSGに属する複数の病理医のreviewを受けている. 対象症例の組織型をみると, Hodgkin病8例(I法3例, II法5例), NHL49例(I法22例, II法27例)で, NHLのなかでは, diffuse large cell typeが27例(I法15例, II法12例)と最も多数を占めていた. 臨床病期分類はAVIP投与時のrestagingの結果に従い, Ann-Arbor分類<sup>8)</sup>に準拠したものを用了. 対象症例の病期はII期1例を除き全例III期以上で, IV期症例はI法9例, II法19例とII法にやや高率であった.

I法およびII法の薬剤投与量, スケジュールを表2に示す. I法ではadriamycin 0.5mg/kg, vincristine 0.025mg/kg, ifosfamide 25mg/kgをそれぞれ週1回, prednisolone 1mg/kgを1週

Table 1. Patient Characteristics

|                        | Regimen I  | Regimen II |
|------------------------|------------|------------|
| No. of patients:       | 25         | 32         |
| Male/female            | 20/5       | 22/10      |
| Mean age (range)       | 40 (22-65) | 47 (17-74) |
| Failure/relapse        | 16/9       | 22/10      |
| Prior chemotherapy     |            |            |
| BVCP or BCOP*          | 19         | 20         |
| VEMP**                 | 8          | 5          |
| Other combination      | 6          | 14         |
| Clinical stage         |            |            |
| II                     | 0          | 1          |
| III                    | 16         | 12         |
| IV                     | 9***       | 19****     |
| Hodgkin's disease      | 3          | 5          |
| Non-Hodgkin's lymphoma | 22         | 27         |
| Diffuse small          | 0          | 3          |
| Diffuse medium-sized   | 3          | 7          |
| Diffuse mixed          | 1          | 2          |
| Diffuse large          | 15         | 12         |
| Lymphoblastic          | 2          | 0          |
| Undifferentiated       | 0          | 2          |
| Unclassified           | 1          | 1          |

\* Four-drug combination of bleomycin, vincristine, cyclophosphamide and prednisolone. \*\* Four-drug combination of vincristine, cyclophosphamide, 6-mercaptopurine and prednisolone. \*\*\*Extralympathic involvement; bone marrow, 3; skin, 1; liver, 4; blood, 1; and meninges, 1. \*\*\*\*Extra-lympathic involvement; bone marrow, 8; liver, 11; pleura, 3; pericardium, 1; blood, 2; and GI tract, 1.

Table 2. Dose and Schedule of AVIP Regimens

|                        | Dose (mg/kg) | Rout | Schedule |
|------------------------|--------------|------|----------|
| Regimen I: Adriamycin  | 0.5          | iv   | Day 1    |
| Vincristine            | 0.025        | iv   | Day 1    |
| Ifosfamide             | 25           | iv   | Day 1    |
| Prednisolone*          | 1            | oral | Days 1-7 |
| Regimen II: Adriamycin | 1.2          | iv   | Day 1    |
| Vincristine            | 0.03         | iv   | Day 1    |
| Ifosfamide             | 50           | iv   | Day 1    |
| Prednisolone           | 1            | oral | Days 1-5 |

\* Repeated on alternate week.

間連続隔週投与し、毎週1サイクルを反復した。II法では、adriamycinを1.2mg/kg, vincristineを0.03mg/kg, ifosfamideを50mg/kgにそれぞれ増量し、3週1サイクルの割で反復投与した。1976年11月までの症例にはI法を、それ以降は

II法を行った。I法では最低3サイクル、II法では最低2サイクルの投与を原則とし、完全寛解が得られた場合には引き続き同じ治療を続行した。平均投与サイクル数はI法6.9サイクル(最低3—最高17サイクル)、II法7.5サイクル(最

低2—最高17サイクル)であった。なお、治療による骨髄抑制が出現した場合には、I法では適当な休薬期間を置き、II法では次回のコース開始直前の末梢血球数から、表3の基準に従って adriamycin と ifosfamide の投与量を調節した。

治療効果判定は下記の基準で行った。すなわち、治療前に認められたすべての病巣が効果判定時の諸検査ですべて消失し、その効果が1カ月以上続いた場合を完全寛解(CR)、治療前に認められたすべての腫瘤が治療前の50%以上に縮小し、その状態が1カ月以上続いた場合を部分寛解(PR)、その他を無寛解(NR)とした。

CR持続期間は、restagingによりCRと判定した日から、明らかな再発所見が認められるまでの期間とし、生存期間は AVIP 療法開始日から

起算した。また、生存曲線の作成は Kaplan-Meier 法<sup>9)</sup> によった。

成 績

1. 寛解効果について

AVIP療法、I法、II法別の寛解率を表4に示す。Hodgkin病では、I法3例中1例(33%)、II法5例中3例(60%)、計8例中4例(50%)がCRとなり、PRまでを有効とすると、I法67%、II法100%、計88%の症例に有効性が認められた。NHLでは、I法22例中5例(23%)、II法27例中10例(37%)、計49例中15例(31%)がCRとなり、PRまでを含めるとI法55%、II法74%、計65%の症例に有効であった。このうち、diffuse large cell typeでは、I法15例中3例(20%)、II法12例中4例(33%)、計27例中7例(26%)がCRに導入され、PRを含めた有効率はI法53%、II法75%、計63%であった。

2. 完全寛解期間について

投与方法別のCR持続期間を一括して表5に示す。Hodgkin病ではI法1例、II法3例のCR

Table 3. Dose Modification in Regimen II

| WBC (/mm <sup>3</sup> ) | Platelet (/mm <sup>3</sup> ) | Dose of adriamycin and ifosfamide |
|-------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| > 4,000 and             | > 100,000                    | 100%                              |
| 3,000-3,999 and/or      | 75-99,000                    | 50%                               |
| 0-2,999 and/or          | 0-74,000                     | 0%                                |

Table 4. Response Rate

| Histologic type               | Regimen I    |            |                   | Regimen II   |            |                   |
|-------------------------------|--------------|------------|-------------------|--------------|------------|-------------------|
|                               | No. of cases | No. CR (%) | No. CR+No. PR (%) | No. of cases | No. CR (%) | No. CR+No. PR (%) |
| <b>Hodgkin's disease</b>      |              |            |                   |              |            |                   |
| Lymphocyte predominance       | 1            | 0          | 0                 | 3            | 1 (36)     | 3(100)            |
| Mixed cellularity             | 1            | 0          | 1(100)            | 1            | 1(100)     | 1(100)            |
| Lymphocyte depletion          | 1            | 1(100)     | 1(100)            | 1            | 1(100)     | 1(100)            |
| TOTAL                         | 3            | 1 (33)     | 2 (67)            | 5            | 3 (60)     | 5(100)            |
| <b>Non-Hodgkin's lymphoma</b> |              |            |                   |              |            |                   |
| Diffuse-small                 | 0            | -          | -                 | 3            | 2 (67)     | 3(100)            |
| Diffuse-medium-sized          | 3            | 1 (33)     | 2 (67)            | 7            | 2 (29)     | 5 (71)            |
| Diffuse-mixed                 | 1            | 0          | 0                 | 2            | 1 (50)     | 2(100)            |
| Diffuse-large                 | 15           | 3 (20)     | 8 (53)            | 12           | 4 (33)     | 9 (75)            |
| Lymphoblastic                 | 2            | 1 (50)     | 1 (50)            | 0            | -          | -                 |
| Undifferentiated              | 0            | -          | -                 | 2            | 0          | 0                 |
| Unclassified                  | 1            | 0          | 1(100)            | 1            | 1(100)     | 1(100)            |
| TOTAL                         | 22           | 5 (23)     | 12 (55)           | 27           | 10 (37)    | 20 (74)           |

Table 5. Duration of Complete Remission

| Histologic type               | Regimen I    |                       | Regimen II   |                         |
|-------------------------------|--------------|-----------------------|--------------|-------------------------|
|                               | No. of cases | Duration* (months)    | No. of cases | Duration* (months)      |
| <b>Hodgkin's disease</b>      |              |                       |              |                         |
| Lymphocyte predominance       | 0            | -                     | 1            | 51+                     |
| Mixed cellularity             | 0            | -                     | 1            | 27                      |
| Lymphocyte depletion          | 1            | 89+                   | 1            | 44+                     |
| Total                         | 1            | 89+                   | 3            | 27, 44+, 51+            |
| <b>Non-Hodgkin's lymphoma</b> |              |                       |              |                         |
| Diffuse small                 | 0            | -                     | 2            | 8, 13+                  |
| Diffuse medium-sized          | 1            | 3                     | 2            | 5, 7                    |
| Diffuse mixed                 | 0            | -                     | 1            | 2                       |
| Diffuse large                 | 3            | 4, 10, 90+            | 4            | 3, 11, 15, 20           |
| Lymphoblastic                 | 1            | 4                     | 0            | -                       |
| Unclassified                  | 0            | -                     | 1            | 36+                     |
| Total                         | 5            | Median 4, range 3-90+ | 10           | Median 9.5, range 2-36+ |

\* Duration of individual patient unless otherwise specified.

例のうち、II法の1例が27カ月後に再発したのみで、他は44カ月から89カ月の時点で完全寛解中である。

NHLではI法によるCR例5例中4例が3ないし10カ月で再発、1例のみが90カ月の時点でCRを持続中であり、CR持続期間中央値は4カ月であった。一方、II法では、CR例10例中8例が2ないし20カ月で再発、2例がそれぞれ13カ月、36カ月の時点でCRを持続中であり、その中央値は9.5カ月であった。I法とII法とを総合すると、CR持続期間は2カ月から90カ月以上に分布しており、その中央値は8カ月であった。また、diffuse large cell typeについてみると、CR持続期間は3カ月から90カ月以上、その中央値は11カ月であった。

### 3. 生存期間について

AVIP投与後の生存期間をI法、II法総合して、組織型ならびに寛解効果別に検討した成績を以下に述べる。

Hodgkin病では、図1に示すごとく、全症例8例のうち、PRないしNRの3例がそれぞれ12カ月、29カ月、68カ月後に死亡したが、CRの4例、PRの1例、計5例は35カ月から90カ月の時点で生存中で、生存期間中央値は50カ月以上であった。また、CR例では、PR例、NR例に比べて明らかな延命が認められた。NHLでは

(図2)、全症例49例中42例が死亡、7例が2月から91カ月の時点で生存中で、生存期間中央

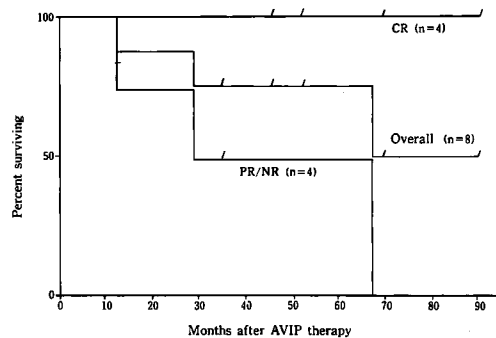


Fig. 1. Survival in patients with Hodgkin's disease.

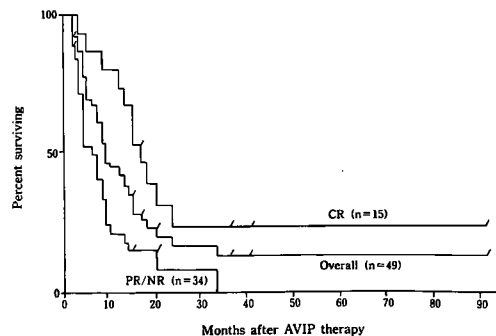


Fig. 2. Survival in patients with non-Hodgkin's lymphoma.

Table 6. Survival

|                               | Regimen I    |                       | Regimen II   |                          |
|-------------------------------|--------------|-----------------------|--------------|--------------------------|
|                               | No. of cases | Survival*(months)     | No. of cases | Survival*(months)        |
| <b>Hodgkin's disease</b>      |              |                       |              |                          |
| Lymphocyte predominance       | 1            | 68                    | 3            | 29, 35+, 53+             |
| Mixed cellularity             | 1            | 12                    | 1            | 70+                      |
| Lymphocyte depletion          | 1            | 90+                   | 1            | 46+                      |
| Total                         | 3            | 12, 68, 90+           | 5            | Median 46+, range 29-70+ |
| <b>Non-Hodgkin's lymphoma</b> |              |                       |              |                          |
| Diffuse small                 | 0            |                       | 3            | 9, 17+, 20               |
| Diffuse medium-sized          | 3            | 2, 8, 9               | 7            | Median 9, range 2-33     |
| Diffuse mixed                 | 1            | 2                     | 2            | 3, 5                     |
| Diffuse large                 | 15           | Median 8, range 2-91+ | 12           | Median 8+, range 2+-36+  |
| Lymphoblastic                 | 2            | 6, 12                 | 0            |                          |
| Undifferentiated              | 0            |                       | 2            | 3, 4                     |
| Unclassified                  | 1            | 15                    | 1            | 40+                      |
| Total                         | 22           | Median 8, range 2-91+ | 27           | Median 8+, range 2-40+   |

\* Survival of individual patient unless otherwise specified.

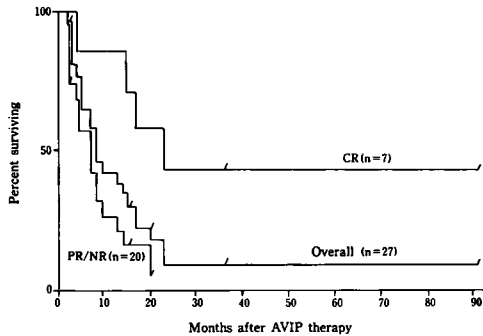


Fig. 3. Survival in patients with diffuse large cell type.

値は8カ月であった。このうち diffuse large cell type では (図3), 27例中22例が死亡, 5例が2カ月から91カ月の時点で生存中で, その生存期間中央値は8カ月であった。寛解効果別に生存期間をみると, NHLにおいてもCR例に延命が認められ, 特に diffuse large cell type において, それが明瞭に示された (図3)。

I法投与群とII法投与群について生存期間を比較した成績を, 表6に示す。Hodgkin病ではI法3例中1例のみが90カ月の時点で生存中であるのに対し, II法では5例中4例が35カ月から70カ月の時点で生存中であり, II法症例に延命傾向が認められた。一方NHLではI法, II法ともに生存期間中央値は8カ月あたりに位置し, 明らかな差は認められなかった。

4. 副作用および合併症について

Table 7. Toxicity and Complication

| Type  | Regimen I (25 cases) | Regimen II (32 cases) |
|---|----------------------|-----------------------|
| Decrease of Hb: >2.0 (g/100ml)              | 32%                  | 25%                   |
| >3.0  | 0                    | 9                     |
| Leukopenia: <3,000 (count/mm <sup>3</sup> ) | 56                   | 63                    |
| <2,000                                      | 36                   | 41                    |
| <1,000                                      | 4                    | 9                     |
| Thrombocytopenia (count/mm <sup>3</sup> )   |                      |                       |
| <100,000                                    | 8                    | 9                     |
| <50,000                                     | 4                    | 3                     |
| Nausea/vomiting                             | 40                   | 53                    |
| Alopecia                                    | 84                   | 91                    |
| Peripheral neuropathy                       | 48                   | 50                    |
| Chemical cystitis                           | 8                    | 19                    |
| Tachycardia                                 | 16                   | 19                    |
| Stomatitis                                  | 12                   | 9                     |
| SGOT/SGPT elevation*                        | 4                    | 6                     |
| Herpes zoster/varicella                     | 8                    | 19                    |
| Bacterial pneumonia                         | 0                    | 9                     |

\* More than twice normal.

AVIP療法による副作用, および投与中に出現した合併症を, 一括して表7に示す。骨髄抑制のためと考えられた貧血は, Hb2g/100ml以上の減少がI法の32%, II法の25%の症例に出現した。また, II法投与例の一部(9%)のものには3g/100ml以上の減少がみられたが, 輸血を必要とした症例はいなかった。白血球減少についてみると, I法では56%, II法では63%の症例が3,000/mm<sup>3</sup>未満に減少したが, 1,000/mm<sup>3</sup>以下への減少はI法で4%, II法で9%の症例に出現したのみであった。血小板減少は低率で, 100,000/mm<sup>3</sup>未満となった症例はI法の8%, II法の9%にとどまった。また, 50,000/mm<sup>3</sup>未満と

Table 8. Change in WBC Count in Regimen II

| Mean nadir count* (range) | Mean days to nadir (range) | Mean days to recovery** (range) |
|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| 2,655 (1,600-5,400)       | 15.0 (9-24)                | 20.1 (14-28)                    |

\*Count/mm<sup>3</sup>. \*\*More than 4,000/mm<sup>3</sup>

なった症例はそれぞれ4%, 3%にすぎず, これらはいずれも骨髄侵襲陽性例であった。以上の血液毒性は投与中止後,あるいは休薬期間中に比較的すみやかに回復した。

II法の投与中は原則として週2回の血算を行い,投与後の血球数の変動を追跡した。白血球数は,表8に示すとおり,投与後ほぼ一定期間内に最低となり,その後比較的急速に回復した。評価可能であった23症例で確認された64サイクルにおける白血球数の最低値の平均は2,655/mm<sup>3</sup>,投与日から起算した最低値までの平均日数は15日であった。また,薬剤投与前の白血球数が4,000/mm<sup>3</sup>以上あり,薬剤投与後に3,000/mm<sup>3</sup>以下に減少した場合に,4,000/mm<sup>3</sup>に回復するまでの平均日数は,投与日から起算して20.1日であった。

その他,脱毛はほぼ全例に,悪心,嘔吐などの上部消化器症状, vincristine によると思われる末梢神経炎症状が, I法, II法ともにほぼ半数の症例に認められた。Adriamycinの関与によると思われる頻脈は, I法で16%, II法で19%の症例に,また, ifosfamide が主因と考えられた膀胱炎症状は I法で8%, II法で19%の症例に出現し,一部の症例では肉眼的血尿を伴った。また,口内炎, SGOT, SGPTの上昇が少数例に認められた。上部消化器症状,膀胱炎症状,口内炎, SGOT, SGPTの上昇などはいずれも可逆性で, I法では投与中止により, II法では休薬期間中に,比較的すみやかに軽快ないしは消失した。

特記すべき合併症として,帯状疱疹が I法で8%, II法で19%の症例に出現した。このうち II法投与の2例では,疱疹が急速に全身に拡がり,同時に水痘肺炎と考えられる肺炎の併発により死亡した。また, II法投与の3例には白血球減少時に肺炎の合併がみられたが,抗菌化学療法により軽快した。

## 考 案

Adriamycinは1967年に開発された anthracycline 系抗生物質で, P388 leukemia, Sarcoma180 などにおいて daunorubicin よりもすぐれた抗腫瘍効果を有し<sup>10)</sup>, 臨床試験においても,急性白血病,悪性リンパ腫を中心に幅広い抗腫瘍スペクトラムが示されている<sup>11-14)</sup>。悪性リンパ腫への単独投与の成績をみると, Bonadonnaら<sup>12)</sup>は, Hodgkin病9例中4例, リンパ肉腫6例中3例, 細網肉腫13例中8例に明らかな腫瘍縮小を認めており, Gottliebら<sup>13)</sup>は, Hodgkin病2例中1例にCR, 1例にPR, histiocytic lymphoma 3例中3例にCR, lymphocytic lymphoma 8例中1例にCR, 3例にPRが得られたと報告している。また, Wang<sup>14)</sup>らは, 細網肉腫5例中1例にCR, 3例にPR, リンパ肉腫1例中1例にPRを認めている。これらの報告における対象例の大多数が従来の化学療法剤に耐性となった症例と考えられるところから,本剤は悪性リンパ腫に有効で,従来の薬剤との交叉耐性に乏しい薬剤と考えられる。

Ifosfamideは cyclophosphamide と類似構造を持つアルキル化剤で,種々の動物実験腫瘍に cyclophosphamide と同等の効果が認められており,また, cyclophosphamide よりも血液毒性が弱いことが報告されている<sup>15)</sup>。本剤の単独投与で, Schnitkerら<sup>16)</sup>は,悪性リンパ腫36例中78%の症例に寛解を認めており,また, Rodriguezら<sup>17)</sup>は, cyclophosphamide 耐性と考えられる NHL15例中7例にPRを得たことから, cyclophosphamide 耐性例にも有効である可能性を示唆している。

従来の多剤併用療法には,主として cyclophosphamide, vincristine, bleomycinなどが使用されており, adriamycinはこれらの薬剤との交叉耐性が明らかに乏しいこと,また, ifosfamideは cyclophosphamide に比べて骨髄抑制が軽微で,しかも耐性が完全には交叉しない可能性があること,などの諸点に立脚して, salvage療法としての AVIP療法を計画した。

従来の薬剤に耐性と考えられる Hodgkin病

進行例に対して実施された adriamycin を含む多剤併用療法の成績をみると, Santoro<sup>18)</sup>らは, nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, prednisone 併用 (MOPP) 療法耐性例の21例に対して, adriamycin, bleomycin, vinblastine, DTIC 併用 (ABVD) 療法を行い, 62%の症例にCR, 10%の症例にPRを得たと報告している。また, Lokich<sup>19)</sup>は, MOPP療法耐性例に同じ治療法を行った結果, 15例中60%の症例にCR, 20%の症例にPRを得たと述べているが, Case<sup>21)</sup>の報告ではCRは24例中1例(4%)のみで, 全奏効率は62%であったと述べられている。また, MOPP療法あるいはMOPP変法耐性例に対して adriamycin と lomustine を併用した Williams<sup>20)</sup>の成績では10例中50%の症例にCR, 30%の症例にPRが得られている。CR持続期間については, Santoro<sup>18)</sup>らは6カ月から45カ月の観察で, 完全寛解例13例中10例がCRを続けており, Lokich<sup>19)</sup>らは14カ月以上, Williams<sup>20)</sup>らは15カ月のCR持続期間中央値を報告している。NHLに対する成績では, Bonadonna<sup>22)</sup>は, cyclophosphamide, vincristine, prednisone 併用療法耐性例に adriamycin, bleomycin, prednisone 併用で12例中17%の症例にCR, 33%の症例にPRを認め, PR例を含む寛解期間中央値は17カ月と報告し, Portlock<sup>23)</sup>は, histiocytic lymphoma 再治療例を中心とした43例に adriamycin, cytosine arabinoside, 6 thioguanine の併用を行い, CR 5%, PR40%, CR持続期間中央値4カ月といった成績を報告している。著者は従来の多剤併用療法に耐性と考えられた症例を対象に adriamycin, vincristine, ifosfamide, prednisolone 4剤併用療法を立案し, 2つの異なる治療スケジュールにて行ったが, I法とII法を総合した完全寛解率, 部分寛解率は, 8例のHodgkin病でそれぞれ50%, 38%, 49例のNHLでそれぞれ31%, 35%であり, NHLのなかでも予後不良とされている diffuse large cell type 27例においても26%の完全寛解率を得ることが可能であった。Hodgkin病では, 完全寛解例4例中3例が44カ月から89カ月の時点で完全寛解中であり, diffuse large cell type

においても, 1例が90カ月の時点で完全寛解中であるところから, 本併用療法は従来の薬剤耐性例に対して有用な salvage 療法と考えられた。

Adriamycin の投与量と治療効果の関係について, Bonadonna<sup>11)</sup>は, 少量持続投与よりも大量間欠投与において高い完全寛解率を得たと述べているが, O'Bryan<sup>24)</sup>の成績では, 悪性リンパ腫における一回投与量と寛解率との相関は明らかではない。著者が行ってきた AVIP 療法では, I法とII法の比較において明確な差は得られなかったが, NHLにおいて, II法のほうが寛解率が高く, 完全寛解期間も長い傾向が示されている。

骨髄抑制はII法でやや強く出現したが, いずれも可逆的であり, その他の副作用も耐える範囲内にあった。Ifosfamide の dose limiting toxicity とされている出血性膀胱炎<sup>16)</sup>は数例に認められたが, いずれも短期間で消失し, adriamycin の致死的な心毒性<sup>25)</sup>は今回の投与量においては問題とならなかった。合併症として herpes zoster が比較的高率に発生し, うち2例が全身化して死亡した。この種の合併症は抗癌剤の大量投与による免疫抑制の結果頻発することが知られており<sup>26)</sup>, その対策は今後の重要な課題であろうと思われた。

Adriamycin を含む多剤併用療法は, 悪性リンパ腫の初回治療としても試みられ, すぐれた成績が報告されつつある<sup>27-31)</sup>。再治療例に対する今回の検討をもとに, 著者らは AVIP 療法を初回治療として試みており, すぐれた成績が得られつつある。

## 結 語

従来の多剤併用療法により完全寛解に導入できなかった症例と多剤併用療法後の再発例に対し, salvage 療法として, adriamycin, vincristine, ifosfamide, prednisolone 併用による AVIP 療法を2つの治療スケジュールで行い, その効果を検討した。第I法では, 比較的少量の adriamycin (0.5mg/kg), vincristine (0.025 mg/kg), ifosfamide (25mg/kg) が毎週投与され, 第II法では, これらの比較的大量 (adriamycin 1.2mg/kg, vincristine 0.03mg/kg,

ifosfamide 50mg/kg) が3週毎に投与された。

I法とII法の成績を総合すると、Hodgkin病では、8例中4例(50%)が完全寛解となり、部分寛解までを有効とすると、7例(88%)に有効であった。完全寛解例4例中3例は、44カ月から89カ月の時点で完全寛解中であり、全症例の生存期間中央値は50カ月以上(巾12-90カ月以上)であった。一方、non-Hodgkinリンパ腫では、49例中15例(31%)が完全寛解となり、部分寛解を含めると32例(65%)に有効であった。本症の寛解期間中央値は8カ月で、3例がそれぞれ13カ月、36カ月、90カ月の時点で完全寛解中であり、全症例のAVIP療法開始後の生存期間の中央値は8カ月(巾2カ月-91カ月以上)であった。また、non-Hodgkinリンパ腫のうち最も症例数の多い、diffuse large cell type 27例における完全寛解率と、部分寛解を含めた

有効率は、それぞれ26%、63%であり、完全寛解期間の中央値は11カ月、全症例の生存期間中央値は8カ月であった。I法とII法との比較では、non-Hodgkinリンパ腫においてII法でやや寛解率が高く、完全寛解期間が長い傾向が認められたが、有意差は示されなかった。両方法ともに骨髄抑制が主たる副作用であったが、いずれも可逆的であり、その他の副作用も耐え得る範囲内にあった。以上より、両方法とも従来の多剤併用療法不応例に対して有用な salvage 療法と考えられた。

本論文の要旨は、第16回日本癌治療学会総会にて発表した。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご検閲を賜った木村郁郎教授、絶えず直接的なご指導をいただいた大熨泰亮助教授に深謝いたします。

## 文 献

1. DeVita, V.T., Jr., Simon, R.M., Hubbard, S.M., Young, R.C., Berard, C.W., Moxley, J.H., Frei, E., III, Carbone, P.P. and Canellos, G.P.: Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann. Intern. Med.* **92**, 587-595, 1980.
2. DeVita, V.T., Jr., Canellos, G.P., Chabner, B.A., Schein, P., Hubbard, S.P. and Young, R.C.: Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potential curable disease. Results with combination chemotherapy. *Lancet* **1**, 248-250, 1975.
3. McKelvey, E.M. and Moon, T.E.: Curability of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat. Rep.* **61**, 1185-1190, 1977.
4. 西原龍司, 他: 進展期非ホジキンリンパ腫治療における長期生存例の観察. 化学療法による治癒の可能性. *臨床血液* **23**, 1192-1197, 1982.
5. 木村郁郎, 他: 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.
6. Lukes, R.J. and Butler, J.J.: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* **26**, 1063-1081, 1966.
7. 須知泰山, 他: 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.
8. 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.
9. Kaplan, E.I. and Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* **53**, 457-481, 1958.
10. Sandberg, J.S., Howsden, F.L., DiMarco, A. and Goldin, A.: Comparison of the antileukemic effect in mice of adriamycin (NSC-123127) with daunomycin (NSC-82151). *Cancer Chemother. Rep.* **54**, 1-7, 1970.



11. Bonadonna, G., Monfardini, S., Lena, M. and Fossati-Bellani, F.: Clinical evaluation of adriamycin, a new antitumor antibiotic. *Br. Med. J.* **3**, 503—506, 1969.
12. Bonadonna, G., Monfardini, S., Lena, M., Fossati-Bellani, F. and Beretta, G.: Phase I and preliminary phase II evaluation of adriamycin (NSC-123127). *Cancer Res.* **30**, 2572—2582, 1970.
13. Gottlieb, J.A., Gutterman, J.U., McCredie, K.B., Rodriguez, V. and Frei, E., III.: Chemotherapy of malignant lymphoma with adriamycin. *Cancer Res.* **33**, 3024—3028, 1973.
14. Wang, J.J., Cortes, E. Sinks, L. and Holland, J.F.: Therapeutic effect and toxicity of adriamycin in patients with neoplastic disease. *Cancer* **28**, 837—843, 1971.
15. Brock, N.: Pharmacological studies with ifosfamide, A new oxazaphosphorine compound. *In Proceeding of the 7th International Congress of Chemotherapy, Prague, 1971*, Munich, Urban and Schwarzenberg, PP. 749—756, 1972.
16. Schnitker, J., Brock, N., Burkert, H. and Fichtner, E.: Evaluation of a cooperative clinical study of the cytostatic agent ifosfamide. *Arzneim-Forsch (Drug Res)* **26**, 1783—1793, 1976.
17. Rodriguez, V., McCredie, K.B., Keating, M.J., Valdivieso, M., Bodey, G.P. and Freireich, E.J.: Iphosphamide therapy for hematologic malignancies in patients refractory to prior treatment. *Cancer Treat. Rep.* **62**, 493—497, 1978.
18. Santoro, A. and Bonadonna, G.: Prolonged disease-free survival in MOPP-resistant Hodgkin's disease after treatment with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD). *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2**, 101—105, 1979.
19. Lokich, J.J., Frei, E., III, Jaffe, M. and Tullis, J.: New multiple-agent chemotherapy (B-DOPA) for advanced Hodgkin's disease. *Cancer* **38**, 667—671, 1976.
20. Williams, S.D. and Einhorn, L.H.: Combination chemotherapy with doxorubicin and lomustine. Treatment of refractory Hodgkin's disease. *JAMA.* **238**, 1659—1661, 1977.
21. Case, D.C., Jr., Young, C.W. and Lee, B.J.: Combination chemotherapy of MOPP-resistant Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, dacarbazine and vinblastine (ABDV). *Cancer* **39**, 1382—1386, 1977.
22. Bonadonna, G., Monfardini, S. and Villa, E.: Non-cross-resistant combinations in stage IV non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep.* **61**, 1117—1123, 1977.
23. Portlock, C.S. and Rosenberg, S.A.: Chemotherapy of the non-Hodgkin's lymphomas. The Stanford experience. *Cancer Treat. Rep.* **61**, 1049—1055, 1977.
24. O'Bryan, R.M., Baker, L.H., Gottlieb, J.E., Rivkin, S.E., Balcerzak, S.P., Grumet, G.N., Salmon, S. E., Moon, T.E. and Hoogstraten, B.: Dose response evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer* **39**, 1940—1948, 1977.
25. Minow, R.A., Benjamin, R.S., Lee, E.T. and Gottlieb, J.A.: Adriamycin cardiomyopathy—Risk factors. *Cancer* **39**, 1397—1402, 1977.
26. Feld, R. and Bodey, G.P.: Infections in patients with malignant lymphoma treated with combination chemotherapy. *Cancer* **39**, 1018—1025, 1977.
27. Bonadonna, G., Zugali, R., Monfardini, S., Lena, M.D. and Uslenghi, C.: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazol carboxamide versus MOPP. *Cancer* **36**, 252—259, 1975.
28. Jones, S.E., Grozea, P.N., Metz, E.N., Haut, A., Stephens, R.L., Morrison, F.S., Butler, J.J., Bryne, G.E., Moon, J.E., Fisher, R., Haskins, C.L. and Coltman, C.A., Jr.: Superiority of adriamycin-containing combination chemotherapy in the treatment of diffuse lymphoma. A Southwest

- Oncology Group Study. *Cancer* 43, 417—425, 1979.
29. Schein, P.S., DeVita, V.T., Jr., Hubbard, S., Chabner, B.A., Canellos, G.P., Berard, C. and Young, R.C.: Bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (BACOP) combination chemotherapy in the treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 85, 417—422, 1976.
  30. Rodriguez, V., Cabanillas, F., Burgess, M.A., McKelvey, E.M., Valdiueso, M., Bodey, G.P. and Freireich, E.J.: Combination chemotherapy (CHOP-Bleo) in advanced (non-Hodgkin) malignant lymphoma. *Blood* 49, 325—333, 1977.
  31. McKelvey, E.M., Gottlieb, J.A., Wilson, H.E., Haut, A., Talley, R.W., Stephens, R., Lane, M., Gamble, J.F., Jones, S.E., Grozea, P.N., Gutterman, J., Coltman, C., Jr. and Moon, T.E.: Hydroxyl-daunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 38, 1484—1493, 1976.

**Studies on treatment of malignant lymphoma****Part 1. Combination of adriamycin, vincristine, ifosfamide and prednisolone (AVIP) for malignant lymphomas refractory to conventional chemotherapy****KYOICHI HAYASHI****Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School****(Director: Prof. I. Kimura)**

Fifty-seven patients with advanced malignant lymphoma, who had failed to achieve complete remission or relapsed after conventional combination chemotherapy, were treated with a combination of adriamycin, vincristine, ifosfamide and prednisolone (AVIP). Twenty-five patients were given relatively low doses of adriamycin (0.5 mg/kg), vincristine (0.025 mg/kg), and ifosfamide (25 mg/kg) at 7-day intervals (Regimen I), and the remaining 32 patients were given relatively high doses of these drugs (1.2 mg/kg of adriamycin, 50 mg/kg of ifosfamide and 0.03 mg/kg of vincristine) at 21-day intervals (Regimen II). Among 8 patients with Hodgkin's disease, 7 (88%) achieved objective remission including 4 (50%) complete remissions, and 3 complete responders remain disease free in a follow-up from 44 months to 89 months. The overall median survival was more than 50 months, ranging from 12 months to more than 90 months. Among 49 patients with non-Hodgkin's lymphoma, 32 (65%) achieved objective remission including 15 (31%) complete remissions. The median duration of complete remission was 8 months, and 3 complete responders remain disease free at 13, 36 and 90 months, respectively. The overall median survival was 8 months, ranging from 2 months to more than 91 months. The diffuse large cell type was the most frequent in non-Hodgkin's lymphoma. Among 27 patients with this histologic type, 17(63%) had objective remission including 7 (26%) complete remissions. The median duration of complete remission and the median survival were 11 months and 8 months, respectively. There were no significant differences in the therapeutic results of Regimen I and Regimen II, although the latter showed a slightly higher response rate and longer duration of complete remission in non-Hodgkin's lymphoma. Reversible bone marrow toxicity was the major toxic reaction, but both regimens were well tolerated. These results indicate that a combination of AVIP is useful for treatment of malignant lymphomas refractory to conventional chemotherapy.