

頭頸部悪性リンパ腫の治療 —放射線療法と多剤併用 B-COP 療法の成績—

岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：小倉義郎教授）

齊藤龍介・遠藤洋一・青木輝行
藤本明子・赤木成子・増田 游

（昭和54年1月8日受稿）

Key words: 悪性リンパ腫, 頭頸部, 併用療法

はじめに

耳鼻咽喉科領域で治療される悪性リンパ腫は頭頸部に初発し、stage I, II に属する限局型が多い。従来、主として放射線治療が行なわれ、局所病巣のコントロールには高い治療成績を示してきた。このため、却って、全身疾患あるいは系統疾患としての側面がやや等閑視され、高い局所制御率を示しながら、遠隔成績では必ずしもよい治療成績が得られていない。特に、stage II E の症例においては、放射線治療で完全寛解に導入しながら、寛解後2年以内に再発をきたす症例が多いことが指摘されている^{1),2)}。しかも、再発の部位はホジキン病を除き、非連続性進展を示すことが多く、しばしば、遠隔臓器に再発して、なお、治療面で多くの問題を残している。

これらのことから、われわれは、主として、放射線治療で寛解に導入しえた症例に対して照射終了後できるだけ早い時期に B-COP と仮称する4者併用による多剤併用化学療法を間歇的に行ない、寛解期間の維持、延長をはかろうとした。最近3年間にこの方法で治療した悪性リンパ腫は15例になったので、なお、症例数、観察期間ともに不十分であるが、現在までの成績を報告し、従来の放射線単独療法の成績と比較してみた。

観察対象および治療成績

昭和50年1月から昭和52年12月までの3年間に放射線照射後、B-COP療法(図1)が寛解維持あるいは寛解強化に用いられた症例は15例である。また、

主として放射線照射単独で治療された B-COP 採用以前の11症例を対照群として B-COP 併用群と B-COP 非併用群の両群について臨床観察を行なった。

		Day						
		1	2	3	4	5	6	14
Bleomycin	15mg 筋注	↑						
Oncovin	1.5mg 筋注	↑						No therapy
Cyclophosphamide	400mg/日経口	↑	↑	↑	↑	↑		
Prednisolone	40~60mg/日 (1mg/kg) 経口	↑	↑	↑	↑	↑		

図1 B-COP療法(1クール)
(Bleomycin + Cyclophosphamide + Oncovin
(Vincristine) + Prednisolone)

両群の年齢分布および stage 分類はそれぞれ図2および図3に示す通りである。年齢構成は B-COP 群でやや若年者が多いが、40-60歳代にピークを示し、従来の報告と同じ傾向を示した。病期は Ann Arbor 分類によったが、両群とも stage II E が過半数を占め、病期分類別にみても両群は類似した症例構成を示した。

B-COP 併用群の治療成績は表1に示すように、完全寛解に導入しえたものは stage I 4例中3例、stage II 8例中7例、stage III 3例中なし、という成績であった。stage I, II とも症例数は少ないが、それぞれ75%, 87.5%という高い寛解率を示し、ほゞ満足すべき治療成績であった。stage III では完全寛解を示したものがなく、1例に部分寛解をみたに止

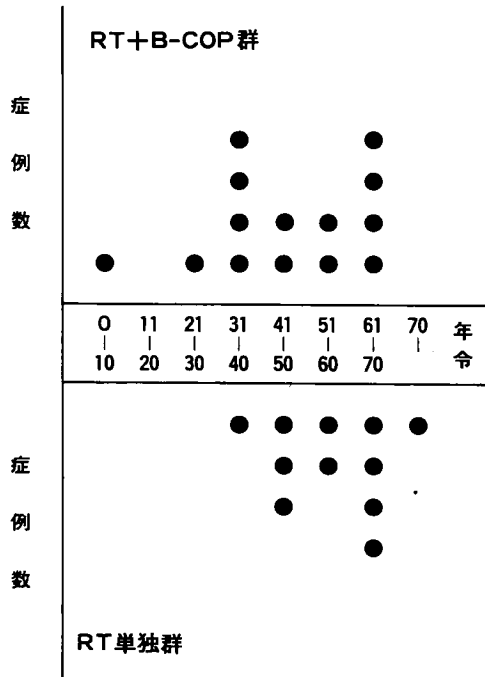


図2 年齢分布

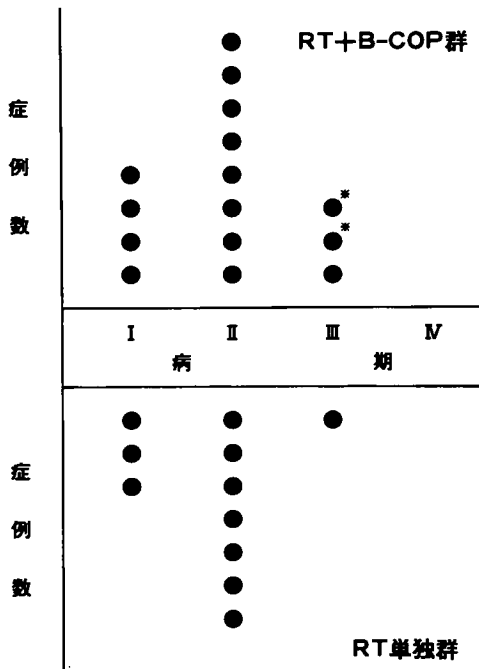


図3 病期

表1 治療症例と成績

病期	症例数	完全寛解 CR	部分寛解 PR	無効 NR	完全寛解率 %CR
I	4	3	0	1	75
II	8	7	0	1	87.5
III	3(2)	0	1(1)	2(1)	0
IV	0	/	/	/	/
計	15	10	1	4	

()内は既治療例

まいったが、3例中2例は再治療例であった。stage別生存率を本治療法採用以前のB-COP非併用群、すなわち、主として、放射線照射単独で治療された11例のそれと比較すると、stage Iではほぼ類似した生存率を示したが、stage IIでは明らかにB-COP併用群が高い生存率を示し、特に、治療後2年までの間の再発率を著しく減少させるという結果を示した(図4)。完全寛解に導入し得たstage Iの3例、stage IIの7例について、その寛解継続期間を追跡した。

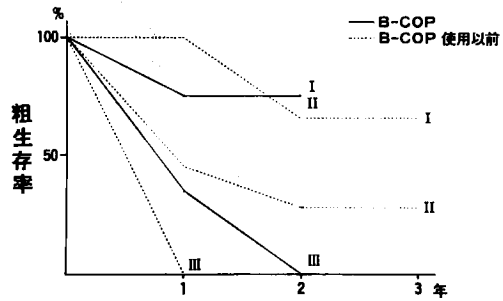


図4 stage別生存率

stage Iでは17-33ヵ月の寛解継続期間を示し、全例現在なお寛解継続中である。stage IIの7例のうち、2例は僅か1-2ヵ月間の寛解の後、再燃し、それぞれ髄膜侵襲および全身播種を起して死亡したが、残る5例は24-29ヵ月間寛解を維持し、なお寛解継続中である(表2)。多剤併用B-COP療法による薬剤の総治療量と寛解期間の関係を図5に示した。副作用が強く、止むなく薬剤投与を中止した2例と寛解導入後、短期間で再発した2例を除くと、なお、症例数、観察期間などに問題はあるが、正の相関を思わせる分布を示し、頭頸部悪性リンパ腫の寛解維持ないし寛解強化にB-COP療法の有効性を示唆し

表2 完全寛解継続期間

病期	CR症例	CR期間	
		平均値	中央値
I	3	23 ヲ月	20 ヲ月
II	6	15.1	23.5
III	0	—	—

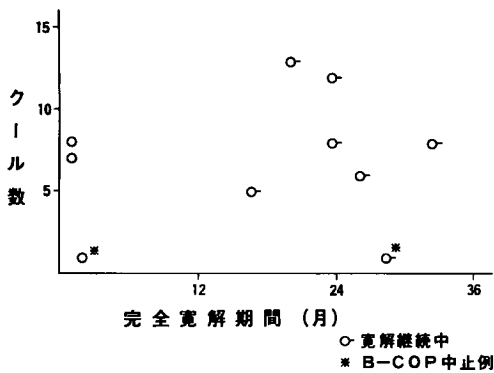


図5 化学療法回数と寛解維持

た。悪性リンパ腫の初発部位別の寛解率をみると、鼻、副鼻腔初発のものが、ワルダイエル輸のものより高い寛解率を示し、また、ワルダイエル輸のものの中でも、口蓋扁桃初発の悪性リンパ腫が最も寛解率が不良であった(表3)。

表3 部位別治療成績

初発部位	症例数	CR	PR	NR	%CR	
ワルダイエル輸	上咽頭	3(1)	2	0	1(1)	66.7
	口蓋扁桃	5(1)	2	0	3(1)	40
	舌根	0	/	/	/	/
鼻・副鼻腔	7	6	0	1	85.7	

B-COP 療法を行なった悪性リンパ腫15例はすべて細網肉腫の組織診断であった。このうち、生検あるいは剖検により、組織所見が明らかに分類できる10例について、赤崎の組織分類に従って、分化型、未分化型に分類して組織像と予後との関係を検討した。分化型では7例中4例が完全寛解継続中であり、stage IIIの2例および多型細胞型の1例を除くと、stage I, IIの4例は全例2年以上の長期寛解を継続している。一方、未分化型では、全例 stage IIの症

例であるが、3例中1例は全く寛解が得られず、また、寛解を得た2例のうち1例は短期間で再発、死亡し、長期寛解継続は1例のみである。症例数は少ないが、分化型が未分化型より予後が良い傾向にあるという結果であった。

考 按

悪性リンパ腫の治療は、近年その臨床病期分類と予後との関係が明らかにされたことと化学療法剤の開発とそれらの組合せによる多剤併用療法の導入により飛躍的な進歩をとげた。

1960年代後半より bleomycin, vinca alkaloid をはじめとする有用な抗腫瘍剤が登場し、化学療法は手術、放射線とともに悪性腫瘍の治療に重要な役割を演ずるようになった。特に、白血病と悪性リンパ腫においては数種の薬剤を併用する多剤併用療法は最も有効な治療法の一つとして確固たる地歩を築きつつある。過去、VEMP³⁾⁴⁾, BEMP⁵⁾, BONP⁶⁾, MOPP⁷⁾⁸⁾療法などが諸家により開発され、悪性リンパ腫の寛解導入、維持に優れた治療成績をあげている。そこで、われわれはこれらの多剤併用療法のうち、大塚ら⁹⁾の BVCP 療法を改良したB-COP 療法を放射線療法と併用することにより頭頸部悪性リンパ腫症例の寛解の強化、維持をはかろうとした。

病期分類に関しては、Rye 分類¹⁰⁾ (1965) およびこれを改正した Ann Arbor 分類¹¹⁾ (1971) が予後を比較的良好に示す分類として諸家により用いられている¹²⁾。われわれの扱う頭頸部悪性リンパ腫についても過去多くの治療成績が報告されてきたが²⁾¹³⁻¹⁶⁾、ワルダイエル輸に初発するものが多く、限局性で予後が比較的良好にもかかわらず、Rye 分類では臓器性のものとして stage IV に分類される難点が指摘されていた²⁾。しかし、1971年の Ann Arbor 分類ではリンパ節以外の臓器の侵襲に対しても、これが限局性であれば、E (extranodal) の記号をつけて各 stage に割振っており、また、試験開腹、脾臓摘出を含む病理組織学的検索を加え、病変の拡大に関して一層多くの情報を得て、clinical stage (CS) と pathological stage (PS) の両面から分類して病期を正確にしようという改正がなされた。このため、Ann Arbor 病期分類は悪性リンパ腫の予後診断の指標として一層妥当なものとなった。われわれもこの Ann Arbor 分類に基づいて症例の臨床観察を行ない、治療成績を検討した。

従来、耳鼻咽喉科領域で主として治療される悪性

リンパ腫は限局型のもが多く、過去放射線療法だけで治療され、しばしば治癒を期待できた。しかし、悪性リンパ腫は元来、全身の系統疾患であり、早期に全身へ播種される傾向が強く、限局型、全身型の区別が著だ明確でないのも事実である。事実、最近、斉藤²⁾は stage II E と診断された症例の中にリンパ管造影を行なったところ、13例中2例(15%)が stage III に変更されたとして、stage II E の中に III, IV の混入があることを指摘した。田口ら¹⁷⁾も悪性リンパ腫のうち、特に、わが国に多い細網肉腫では早期に全身に蔓延する傾向が強く、系統的リンパ腫と考えるべきことを強調している。これらのことから、悪性リンパ腫の病期分類に基づき治療成績の検討が比較的すすんできた現在においても、各病期における治療方針に関してはなお一定の方法が確立されていない。われわれは stage I, II の悪性リンパ腫に対して放射線治療で臨床所見を現わしている部位を中心にたたき、寛解導入をはかった後、できるだけ早期に全身療法として多剤併用 B-COP を行ない、本症の寛解の延長ないし治癒をはかろうとした。現在までのところ観察症例は15例で、3年未満の観察期間であるため、この観察結果から結論をひき出すにはなお慎重でなければならないが、同じわれわれの施設で放射線単独で治療された症例群と比較してみると、stage II E では B-COP 併用群が明らかに高い生存率を示し、stage II では放射線治療に全身療法としてこの化学療法の併用の重要性を示唆した結果であった。

病理組織学的分類に関しては、ホジキン病においては Rye 分類¹⁸⁾が、非ホジキン悪性リンパ腫においては Rappaport¹⁹⁾の分類が予後と密接な関連性があると報告されている。また、わが国において最も多い細網肉腫について太田²⁰⁾は組織像と予後との関係を検討している。彼によると、赤崎^{21), 22)}の組織分類に従って分化型と未分化型に分類し、各 stage の症例について初回治療開始からの生存期間を比較してみると、分化型では長期生存例が多いのに比し、未分化型では1例を除き、経過が極めて短かったと報告した。一方、藤谷ら¹³⁾は口蓋扁桃細網肉腫について同様の観察を行なったが、病理組織分類と予後との間に特別な相関は認められなかったと報告している。そこで、われわれも組織所見の明らかに分類できる10例の細網肉腫について赤崎の組織分類に従って分化型(7例)と未分化型(3例)について予後との関係を検討した。分化型では stage I, II の4例全例が2年以上の長期寛解を継続しているのに

比べて、未分化型は全例 stage II であるが、長期寛解は1例のみで、太田²⁰⁾の報告と同様の傾向をみとめた。

悪性リンパ腫の放射線治療に関しては、一般に拡大照射野が用いられているが、どの位の線量をどの部位まで照射するかについてはなお諸家によって意見が分れている。欧米においては悪性リンパ腫の放射線療法は主にホジキン病に対して検討がすすめられ、Peters²³⁾の予防照射(Mantle法), Kaplan²⁴⁾の根治照射(Mantle + 逆Y字法)へと照射野および照射線量を拡大、増量してきている。これは隣接領域への連続性進展を特徴とするホジキン病には奏効した。しかし、わが国の悪性リンパ腫は欧米のそれと異なり、細網肉腫が70—80%と高頻度を占め、欧米の照射方式をそのまま採用することには問題があるようである^{11, 25)}。重松ら¹⁾はわが国における悪性リンパ腫の放射線療法に関して、①細網肉腫の非連続性進展、②ホジキン病を上廻る治療線量を要することなどから広域照射について批判的意見を述べている。彼らは細網肉腫に対しては5000—6000 rads/5—6 W を至適線量とし、頭頸部悪性リンパ腫の照射野の設定は上縁は上咽頭から下縁は鎖骨上窩まで含み、ワルダイエル輪その他初発部の隣接リンパ領域を十分含んだ大照射野を採用している。われわれの症例の放射線治療はほぼ重松らの方法に準拠し、総量5000—6000 rads/5—6 W が照射されている。

ま と め

昭和46年1月から昭和52年12月までの7年間に岡山大学耳鼻咽喉科で治療された頭頸部初発の悪性リンパ腫26例のうち、昭和50年1月以降、放射線治療と併用して、多剤併用 B-COP 療法が行なわれた15例についてその治療成績を検討した。Ann Arbor 病期分類に基づき、本法による治療成績を本法採用以前の11例(B-COP 非併用群で、主として放射線療法単独で治療された)の成績と比較すると、stage I ではほぼ同様の生存率を示したが、stage II では明らかに B-COP 併用群が高い生存率を示し、寛解の維持、延長に有効であるという成績を得た。未だ、症例数、観察期間とも不足しており、統計的評価の段階ではないが、今後も症例を重ねて、その成績を検討し、頭頸部悪性リンパ腫の治療方針の確立の一助にしたい。

謝 辞

稿を終るに臨み、ご校閲を賜りました小倉義郎教授

に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第2回頭頸部腫瘍学会（昭和53年6月、名古屋）において報告した。

文 献

1. 重松 康, 真崎規江, 池田 恢, 石田 修, 打田日出夫: 悪性リンパ腫の放射線療法—とくに細網肉腫の照射様式, 線量, 予後について—. 臨放, **18**, 910—917, 1973.
2. 斉藤 等: 頭頸部悪性リンパ腫の問題点—18年間の分析—. 耳喉, **49**, 183—190, 1977.
3. 木村禧代二, 坂井保信, 近田千尋, 柏田直俊, 北原武志, 稲垣治部, 三国昌喜, 坂野輝夫: 悪性リンパ腫の化学療法. 最新医学, **24**, 816—824, 1969.
4. 木村禧代二, 坂井保信, 近田千尋, 下山正徳, 北原武志, 坂野輝夫, 三国昌喜, 野村紘一郎, 吉村博子: 悪性リンパ腫の化学療法. 総合臨床, **20**, 1556—1562, 1971.
5. 木村禧代二, 坂井保信, 近田千尋, 柏田直俊, 北原武志, 稲垣治部, 坂野輝夫, 藤田 浩, 飯塚紀文, 三国昌喜: 悪性リンパ腫の化学療法—Bleomycinの効果を中心に—. 日本臨床, **27**, 1593—1601, 1969.
6. 小川一誠, 尾山 淳, 栗田宗次, 亀井良孝, 有吉 寛, 村上 稔, 杉浦孝彦, 加藤良一, 太田和雄: 悪性リンパ腫に対する多剤併用 (BONP) 療法の臨床治験. 癌の臨床, **18**, 545—549, 1972.
7. Devita, V.T., Serpick, A.A. and Carbone, P.P.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Int. Med.* **73**, 881—895, 1970.
8. Lowenbraun, S., Devita, V.T. and Serpick, A.A.: Combination chemotherapy with nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisone in lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma. *Cancer* **25**, 1018—1025, 1970.
9. 大契泰亮, 安原尚蔵, 杉山元治, 占部康雄, 藤井昌史, 町田健一, 村上直樹, 木村郁郎: 悪性リンパ腫の化学療法—多剤併用 BVCP 療法および AVIP 療法の成績を中心に—. 癌の臨床, **22**, 1293—1299, 1976.
10. Rosenberg, S.A.: Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* **26** part 1, 1310, 1966.
11. 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.
12. 山下久雄, 大蔵丈太郎, 吉岡達也, 渡部恒也: 悪性リンパ腫の Stage 分類とその問題点. 臨放, **18**, 877—889, 1973.
13. 藤谷哲造, 服部 浩, 福辻範彦, 奥窪 侃, 石田哲哉, 今城吉成: 口蓋扁桃細網肉腫の統計的観察. 耳鼻臨床, **67**, 711—718, 1974.
14. 海野徳二, 奥田 稔, 宇佐神篤, 大塚博邦, 川堀真一, 富山俊一, 坂口幸作, 矢島 洋, 北村 武, 金子敏郎, 橘 昌孝: 悪性リンパ腫の臨床経過と治療方針. 耳鼻臨床, **69**, 103—112, 1976.
15. 斉藤 章, 仲間一雄, 三牧三郎, 松岡秀樹, 斉藤 等: Waldeyer 咽頭輪の悪性リンパ腫の統計的観察. 耳鼻臨床, **69**, 1107—1113, 1976.
16. 増田 游, 川崎康一郎, 川島周平, 三木正己, 松村元良, 三谷恭夫: 細網肉腫の治療について. 耳喉, **47**, 227—233, 1975.
17. 田口鉄男, 薄金真雄, 山崎 武: 悪性リンパ腫—照射と化学療法の併用—. 癌の臨床, **22**, 1060—1065, 1976.
18. Tubiana, M., Attié, E., Flamant, R., Gerard-Marchant, R. and Hayat, M.: Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* **31**, 1801—1810, 1971.
19. Rappaport, H., Winter, W.J. and Hicks, E.B.: Follicular lymphoma — A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* **9**, 792—821, 1956.

20. 太田和雄：悪性リンパ腫の組織像と予後との関係。癌の臨床，**22**，1300—1303，1976。
21. 赤崎兼義：網内系腫瘍。日本血液学全書，**5**，386—414，1962。
22. 赤崎兼義，須知泰山：悪性リンパ腫の概念と病理学的分類。臨床科学，**4**，625—636，1968。
23. Peters, M.V.: Prophylactic treatment of adjacent areas in Hodgkin's disease. *Cancer Res.* **26**, 1232—1243, 1966.
24. Kaplan, H.S. and Rosenberg, S.A.: Extendedfield radical radiotherapy in advanced Hodgkin's disease: Short-term results of 2 randomized clinical trials. *Cancer Res.* **26**, 1268—1276 .1966.
25. 金田浩一：悪性リンパ腫の照射様式，線量と予後。臨放，**18**，897—909，1973。

Treatment of head and neck malignant lymphoma

— Results with B-COP therapy in combination with radiotherapy —

Ryusuke SAITO, Yoichi ENDO, Teruyuki AOKI,
Akiko FUJIMOTO, Seiko AKAGI and Yu MASUDA

Department of Otolaryngology, Okayama University Medical School, Okayama, Japan

(Director : Prof. Y. Ogura)

Fifteen patients with head and neck malignant lymphomas have been treated with a combination of bleomycin, cyclophosphamide, oncovin (vincristine) and prednisolone (B-COP) in combination with radiotherapy since 1975. The results are discussed and compared with those of eleven patients treated with radiotherapy alone. Complete remission and its duration in stage II E were significantly superior to those treated with radiation alone. Toxicity, chiefly leukopenia, was generally tolerable and reversible. Although the number of cases and the follow-up period are inadequate as yet, this therapeutic regimen is a promising means of increasing the duration of remission and the survival of patients with head and neck malignant lymphomas.