

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

癌の臨床 (1989.06) 35巻7号:804～810.

非ホジキンリンパ腫1・2期における化学療法併用の有効性に関する研究
—多変量解析による治療法の比較—

齋藤泰博、菊池雄三、早坂和正、天羽一夫、藤田昌宏、上
北洋一、西野茂夫

原著

非ホジキンリンパ腫Ⅰ・Ⅱ期における化学療法併用の有効性に関する研究

—多変量解析による治療法の比較—

齋藤泰博*¹ 菊池雄三*¹ 早坂和正*¹
 天羽一夫*¹ 藤田昌宏*² 上北洋一*³
 西野茂夫*⁴

緒言

悪性リンパ腫Ⅰ・Ⅱ期の治療成績は、近年いちじるしい改善傾向が認められている。その理由としては、化学療法剤の開発および多剤併用療法の研究の他、病期・病理組織学的分類と予後との研究が進んできたことが考えられる。

以前にわれわれは、非ホジキンリンパ腫Ⅰ・Ⅱ期における化学療法併用の有効性に関して報告した¹⁾。今回は、さらに多変量解析を用いて、多数の因子による偏りを補正して真の有効性を検討した。さらにまた、他の予後因子についても解析を加え、今後の治療成績向上のための問題点を探ったので報告する。

1. 対象および方法

対象は1977年7月から1987年10月までの11年3ヵ月間に、旭川医大附属病院、市立旭川病院において根治的治療を行った非ホジキンリンパ腫61例(Ⅰ期20例、Ⅱ期41例)である(表1および2)。

その性、年齢分布は、男性40例、女性21例と男性が多く、年齢は6歳から89歳(平均年齢57.0歳)であった。放射線治療単独群の平均年齢は60.0歳、化学療法併用群の平均年齢は51.6歳であり、

表1 Patient Characteristics (1)

Variable	Total
Stage I	20 (32.8%)
II	41 (67.2%)
Age mean (y.o.)	57.0
(range)	(6-89)
Sex male	40 (65.6%)
female	21 (34.4%)
Pathology grade I	6 (9.8%)
II	53 (86.9%)
III	2 (3.3%)
Symptoms A	50 (82.0%)
B	11 (18.0%)
Site Waldeyer's	24 (39.3%)
Nodal	22 (36.1%)
Extranodal	15 (24.6%)
Size < 8 cm	49 (80.3%)
≥ 8 cm	12 (19.7%)
LDH < 400 IU/L	44 (72.1%)
≥ 400 IU/L	17 (27.9%)
Combined Modality	
XRT alone group	31 (50.8%)
Post-XRT chemotherapy group	16 (26.3%)
Pre-XRT chemotherapy group	14 (23.0%)

(N=61)

t検定の結果5%以下の危険率で偏りが認められた。

臨床病期分類は Ann Arbor 分類に準じ、病理組織型は LSG 分類に従って分類された。詳細は

*1 旭川医科大学放射線医学教室

*2 旭川医科大学病理学教室

*3 市立旭川病院放射線科

*4 岩手県立中央病院放射線科

表 2 Patients Characteristics (2)

Variable	XRT alone	Chemotherapy all case	post-XRT	pre-XRT
Stage I	11 (35.5%)	9 (42.9%)	4 (25.0%)	5 (35.7%)
II	20 (64.5%)	21 (57.1%)	12 (75.0%)	9 (64.3%)
Age Mean (Range)	60.0 y.o. (27~89 y.o.)	51.6 y.o. (6~77 y.o.)	44.6 y.o. (6~72 y.o.)	59.6 y.o. (51~77 y.o.)
Sex Male	20 (64.5%)	20 (66.7%)	10 (62.5%)	10 (71.4%)
Female	11 (35.5%)	10 (33.3%)	6 (37.5%)	4 (28.4%)
Pathology				
Grade I	1 (3.2%)	5 (16.7%)	3 (18.8%)	2 (14.3%)
II	30 (96.8%)	23 (76.7%)	12 (75.0%)	11 (78.6%)
III		2 (6.7%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Symptoms A	24 (77.4%)	28 (86.6%)	13 (81.3%)	13 (92.9%)
B	7 (22.6%)	4 (13.3%)	3 (18.7%)	1 (7.1%)
Site				
Walder's	11 (35.5%)	13 (43.3%)	8 (50.0%)	5 (35.7%)
Nodal	5 (22.6%)	15 (50.0%)	7 (43.8%)	8 (57.1%)
Extranodal	13 (41.6%)	2 (6.7%)	1 (6.2%)	1 (7.1%)
LDH				
<400 IU/L	22 (71.0%)	22 (73.3%)	11 (68.8%)	11 (78.6%)
≥400 IU/L	9 (29.0%)	8 (26.7%)	5 (31.2%)	3 (21.4%)
Size < 8 cm	25 (80.6%)	24 (80.0%)	10 (62.5%)	14(100.0%)
≥ 8 cm	6 (19.4%)	6 (20.0%)	6 (37.5%)	

(N=61)

表3に示されるが、diffuse large cell, diffuse medium cellなどのintermediate gradeに属するものが大半であり、各治療法群間に偏りはみられなかった。また、特殊な組織型としてT-zone lymphomaを1例に認めた。予後不良との報告もあるが²⁾、組織形態上low gradeに分類した。

初発部位別では、Waldeyer輪が24例、リンパ節が23例、その他の部位が14例であった(表4)。放射線治療単独群と化学療法併用群間に、5%以下の危険率で偏りが認められた。

腫瘍の大きさでは、直径8cm以上をいわゆるbulky massと分類したが、12例に認められた。

腫瘍の大きさ、症状の有無およびLDHの分布においては、各治療法群間で有意な偏りは認められなかった。

2. 治療方法

治療方法は、1977年7月より1982年3月までは放射線治療単独、または治療後化学療法を併用した。1982年4月より原則として放射線治療後COPなどのmildな化学療法を併用し、1984年7月以降は放射線治療前にBACOPを2クール施行した(表5)。放射線単独あるいは放射線治療後にmildな化学療法を施行する場合には、原則としてCo-60のγ線を用いて60 Gy/30 f/6~7wの線量を照射し、終了時腫瘍の残存が疑われる場合に10 Gy程度の追加照射が施行された。化学療法の内訳は表6に示すごとくで、VEPP療法(Vincristine: 1~2 mg/body, day 1, 8, 14, cyclophosphamide; 500~800 mg/body, day 2, 9, 15, procarbazine: 100 mg/body, day 1~8, predoni-

表 3 Distribution of Histopathological Type (LSG Classification)

Grade		stage I	stage II	total
Low grade	diff. smal cell		1 (2.4%)	1 (1.6%)
	fol. medium cell	1 (5.0%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
	fol. mixed	1 (5.0%)	2 (4.9%)	3 (4.9%)
	T-zone		1 (2.4%)	1 (1.6%)
Intermediate grade	fol. large cell		1 (2.4%)	1 (1.6%)
	diff. medium cell	2 (10.0%)	9 (22.0%)	11 (18.0%)
	diff. mixed	3 (15.0%)	4 (9.8%)	7 (11.5%)
	diff. large cell	12 (60.0%)	22 (53.7%)	34 (55.8%)
High grade	pleomorphic lymphoblastic Burkitt's	2 (10.0%)		2 (3.3%)
		20 (100%)	41 (100%)	61 (100%)

表 4 Distribution of Stage and Primary Site

	stage I	stage II	Total
Waldeyer's ring	4(6.6%)	20(32.8%)	24(39.3%)
Nodal	5(8.2%)	18(29.5%)	23(37.7%)
Extranodal	11(18.0%)	3(4.9%)	14(23.0%)
	20(32.8%)	41(67.2%)	61 (100%)

表 6 Distribution of Combination Chemotherapy Program

regimen	pre-XRT	post-XRT
VCR	—	2
VEPP	—	7
COP	1	6
CHOP	1	1
BACOP	12	—
total	14	16

solone; 40 mg より漸減3週間), COP療法(cyclophosphamide; 300 mg/body, day 1, 8, vincristine: 1.5 mg/body, day 1, 8, predonisolone: 30~40 mg より漸減2週間), CHOP療法(COP療法にADM 30 mg/body, day 1, 8併用)が通常3~5クール行われた。また, 照射前化学療法ではBACOP療法(ADM; 30 mg/body, day 1, 8, cyclophosphamide; 300 mg/body, day 1, 8, vincristine: 1.5 mg/body, day 1, 8, pepleomycin; 20

表 5 Distribution of Combined Modality

	I	II	Total
XRT alone group	11	20	31
Post-XRT chemotherapy group	4	12	16
Pre-XRT chemotherapy group	5	9	14
	20	41	61

mg/body, day 15, 22, predonisolone: 50mg より漸減)を2クール施行後, 4週間ほどの間隔をあけて, 治療前腫瘍の局在していた部位を中心に, 40 Gyの照射を行った。

3. 解析方法

生存率の算定は, 1987年10月31日の時点で行われ, 生存率の算出にはKaplan-Meier法³⁾を, 統計学的な有意差の検定にはLogrank test⁴⁾を用いた。また, 臨床病期, 性, 年齢, 病理組織型, 症状の有無, 初発部位, LDH値, 腫瘍の大きさおよび化学療法の有無の9因子を対象に, Coxの重回帰型生命表法⁵⁾を用いて多変量解析を行った。解析方法は, 北海道大学大形計算機センターにてSAS(Statistical Analysis System)のプログラム中PHGLM(Proportional Hazards of General Linear Models)を用いて行った。

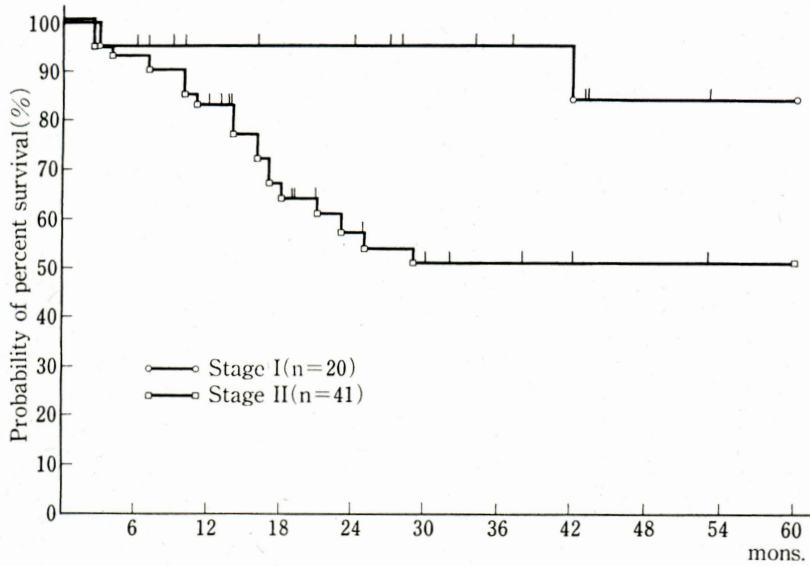


図1 Actuarial Survival Curves for Non-Hodgkin's Lymphoma According to Stage

表7 Summary of the Fit Proportional Hazards Models About Prognosis

Variable	Beta coefficient	Standard error	Chi-square	P value
Size (< 8 cm vs. 8 cm ≤)	0.01690388	0.00635136	7.08	0.0078
Chemotherapy (XRT alone vs. post-XRT vs. pre-XRT)	-0.07087189	0.39939104	7.19	0.0073

4. 結果

全症例の生存率は図1に示される。I期およびII期の5年生存率は、おのおの84.4%、50.7%であり、Logrank testを用いた検定においても有意差が認められた ($p < 0.05$)。

再燃はI期では2例(10.0%)に確認され、2例とも死亡した。II期では24例(58.5%)に認められ、そのうち19例の死亡が確認された。

患者の年齢、性、症状の有無、治療前の臨床病期、初発部位、腫瘍の大きさ、病理組織型、LDH値および化学療法併用の有無の9因子を变量とし多変量解析を行った。重回帰分析により臨床病期、初発部位、腫瘍の大きさ、化学療法併用の有無の4因子が10%以下の危険率で選択され、最終的には化学療法併用の有無および腫瘍の大きさの2因子が選択された(表7)。I・II期の化学療法併用および放射線治療単独群の実測生存率を図2に示す。おのおの75.3%、47.5%と、化学療法併用群の予後が有意に良好の傾向であった(0.05

$< p < 0.10$)。また、I・II期の放射線治療後化学療法併用群および治療前併用群の実測生存率を図3に示す。おのおの67.7%、85.7%と治療前併用群の予後が優っていたが、有意とはいえなかった。しかし、治療前併用群の予後は、放射線単独群と比べて有意に優っていた($p < 0.05$)。化学療法併用群および放射線治療単独群の補正生存率曲線を図4に示す。

また、もう1つの予後因子として選択された腫瘍の大きさによる補正生存率曲線を図5に示す。直径8cmを境界とした場合、予後に関して一番大きな差が認められた。

5. 考案

悪性リンパ腫I・II期の最近の治療成績の向上には目をみはるものがあるが、日本で多いとされる非ホジキンリンパ腫の治療成績は今一步の感がある。理由としては、非ホジキンリンパ腫の多様性が大きな要因としてあげられる。

現在われわれは、Ann Arborの分類に準じて

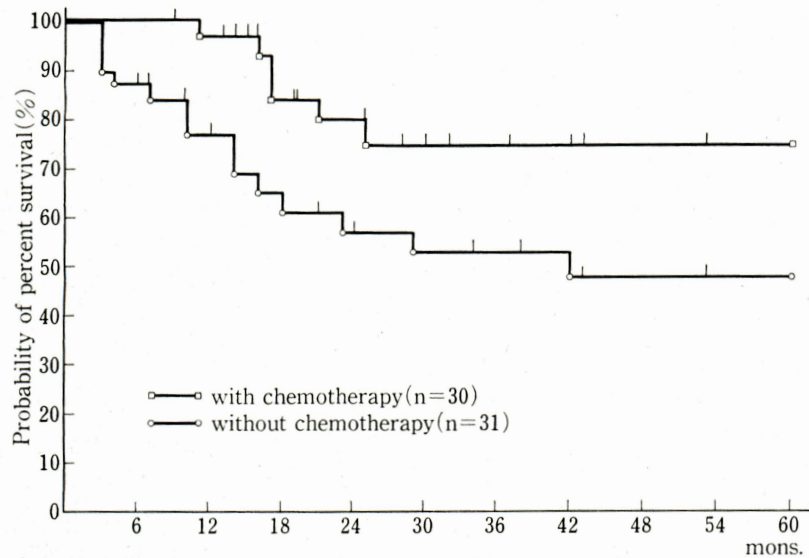


図 2 Actuarial Survival Curves for Non-Hodgkin's Lymphoma Stages I and II with or Without Chemotherapy

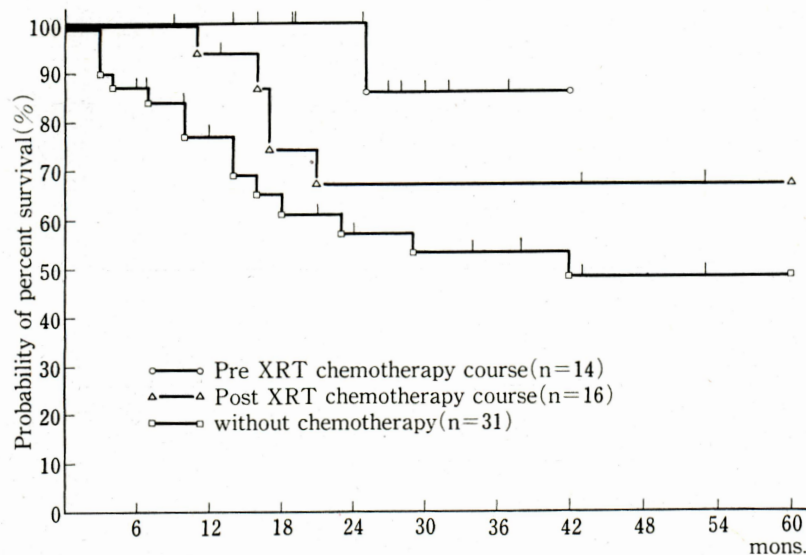


図 3 Actuarial Survival Curves for Non-Hodgkin's Lymphoma According to Pre and Post XRT Chemotherapy Course

病期を決定し、また、これに基づき治療方針を選択している。しかし、さらに治療成績を向上させるためには、個々の症例に応じた治療法が必要であり、事前に治療成績に影響を与える予後因子を知ることは、治療の個別化を計る上で意義あることと考えられる。

従来より、予後因子としてさまざまなものが報告されているが⁶⁻¹⁰⁾、この結果は諸家により必ずしも一致していない。Todd ら⁸⁾は、年齢と骨髓浸潤の有無を、Armitage ら⁹⁾は、症状の有無、病理組織型、骨髓浸潤の有無を、手島ら¹⁰⁾は、臨

床病期、T、B 細胞マーカー、腫瘍の初発部位をあげている。その他、腫瘍の大きさ、LDH 値、胃腸管浸潤、神経系浸潤の有無などが報告されている。われわれの施設における結果では、腫瘍の大きさ、化学療法の有無のみが今回有意なものとして選択された。ただ今回の解析の対象が historical な、しかも non-randomized な症例であり、かつ年齢、初発部位の 2 要因に群間の偏りが認められることより、この結果を即有意な予後因子と判断することには問題があらうと考えられる。しかし、これらの 2 因子が群を抜いて高い検定値を

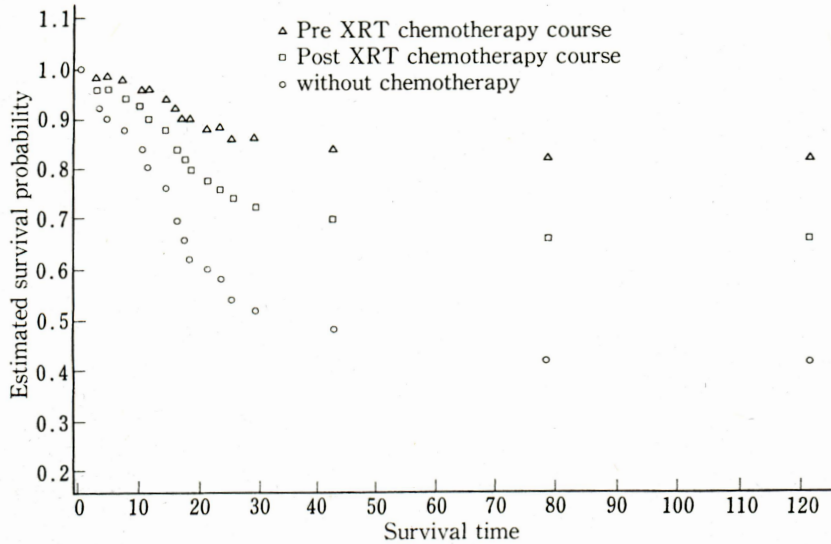


図4 Survival Predicted Form Model for Therapy

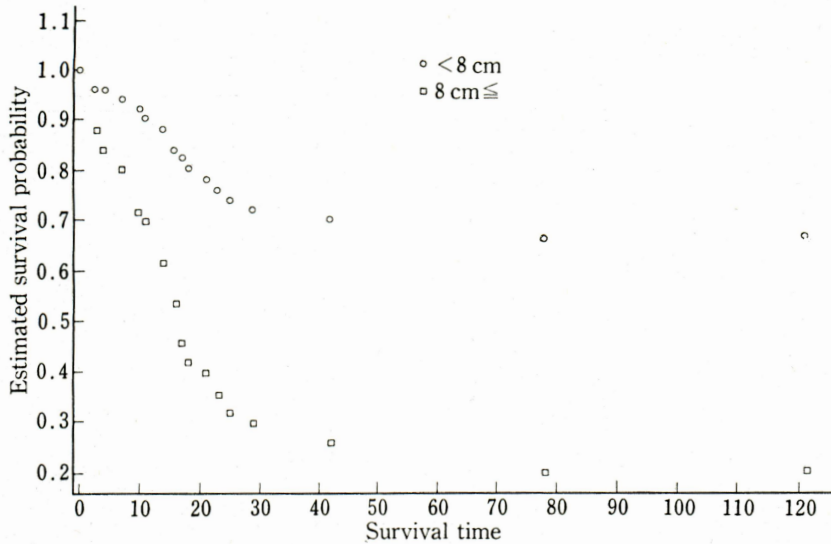


図5 Survival Predicted Form Model for Size of < 8 cm VS. \geq 8 cm

示しており、しかも諸家の報告とも一致することもあり、今後の解析によって消滅することは考えられない。今回の解析の中では有意な因子とはなかったが、臨床病期、初発部位も、将来予後因子として選択されることが予想され、さらに、これらの因子を含めた解析による確認も必要であろうと思われる。

非ホジキンリンパ腫Ⅱ期症例の場合、放射線治療に加え化学療法を併用することは、もはや大勢になりつつある、現在の問題点としては、regimens, 化学療法・放射線療法施行の順位、Ⅰ期全例に化学療法が必要か否か、などの点であろうと考えられる。Ⅰ・Ⅱ期に併用する regimen とし

て、未だ確定的なものはないが、CVPあるいはCHOPと呼ばれる regimen の報告が多いようである。現在われわれの施設では、CHOPにbleomycinを加えた regimen を施行している。骨髄抑制の少ない抗癌剤として有用と考えているが、まだ確固たる評価は得られていないのが現状のようである¹¹⁾。最近では、MACOP-B¹²⁾、ProMACE-cytaBOM¹³⁾など新しい多剤併用療法も試みられているが、その治療目的上、中途半端なものよりもⅢ・Ⅳ期に準じた強力な化学療法を施行することが必要と考えられる。

また最近では、化学療法を先行させ、その後に放射線治療を施行し良好な成績をあげている施設

が増えてきている。化学療法を先行させる利点としては、microscopicなmetastasisを制御できる点と、化学療法の効果を判定できる点があげられる。Ⅱ期の症例では、当然 microscopicなmetastasisの存在している確率も高いことが予測される。しかし、Ⅰ期の症例といえども、microscopicなmetastasisが存在していないという保証はなく、事実、数%の症例には遠隔再燃を認め得る。限局型の軽度悪性例における再燃は、その後の化学療法および放射線治療によって、そのほとんどが救済されることより、化学療法不要との意見もみられる¹⁴⁾。しかし、再燃時の化学療法剤の量、再燃が患者に与え得るであろう精神的、肉体的苦痛などを考えあわせると、Ⅰ期と思われる症例にも、積極的に化学療法を併用することは、必ずしも過剰とは言えないように思われる。

一方、腫瘍の大きなもの、いわゆる bulky massでは、放射線治療のみで局所制御することは難しいことが多い。また、われわれの施設では、Ⅰ期において bulky massは認められず、すべてⅡ期症例に認められている。すなわち、このことは腫瘍サイズが大きくなるにつれて、metastasisの存在する可能性が高くなっていくことを示唆しているものと考えられる。この意味からも、bulky massに対する化学療法併用の意義が強調されよう。

治癒を前提とした質の高い治療が要求されるようになった現在、予後因子を考慮した新しい臨床病期の作成は、今後の重要な課題の一つである。さらに、症例を重ね、検討していく予定である。

文 献

- 1) 斎藤泰博, 菊池雄三, 早坂和正・他: 悪性リンパ腫 (Ⅰ・Ⅱ期) 61例の治療成績の検討—化学療法併用特に放射線治療前併用の臨床的意義について—。日癌治, **24**: 42-50, 1989.
- 2) Lennet, K.: Malignant Lymphoma, Lymphocytic T-zone Type, Histopathologic and Diagnosis of Non-Hodgkin's lymphomas. Spring-Verlag, New York-Heidelberg Berlin, 1987, pp. 196-209.
- 3) Kaplan, E.L. & Meier, P.: Non-parametric estimations from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.*, **453**: 457-480, 1958.
- 4) Peto, R., Pike, M.C., Armitage, P., et al.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient analysis and examples. *Brit. J. Cancer*, **35**: 1-39, 1977.
- 5) Cox, D.R.: Regression models and life tables. *R. Stat. Soc. Series B.*, **34**: 187-220, 1972.
- 6) 尾山 淳, 太田和雄: 予後を左右する因子. 内科MOOK—悪性リンパ腫. 金原出版, 東京・大阪・京都, 1982, pp. 207-214.
- 7) 尾山 淳, 森田皓三, 須知泰山・他: 悪性リンパ腫の予後因子. 癌の臨床, **34**: 705-713, 1988.
- 8) Todd, M.B., Portlock, C.S., Farber, L.R., et al.: Prognostic Indicators in Diffuse Large-Cell (Histiocytic) lymphoma. *Im. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **12**: 593-601, 1986.
- 9) Armitage, J.O., Dick, F.R., Corder, M.P., et al.: Predictin Therapeutic Outcome in Patients with Diffuse Histiocytic Lymphoma Treated with Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine and Predonisone (CHOP). *Cancer*, **50**: 1695-1702, 1982.
- 10) 手島昭樹, 茶谷正史, 秦 潔, 井上俊彦・他: 頭頸部初発 Non-Hodgkin 悪性リンパ腫の検討. 癌の臨床, **31**: 363-369, 1985.
- 11) Portolock, C.S., Rosenberg, S.A.: Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and predonisone in advanced non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer*, **37**: 1275-1282, 1976.
- 12) Klimo, P., Connors, J.M.: MACOP-B chemotherapy for treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann. Intern. Med.*, **102**: 596, 1985.
- 13) Fisher, R.I., DeVita, V.T., Hubbard S.M., et al.: Randomized trial of ProMACE-Cyta-BOM in previously untreated, advanced stage, diffuse aggressive lymphomas. *ASCO abst. C-945*, 1984.
- 14) 加藤恵利子, 森田皓三: ワルダイエル輪初発の非ホジキンリンパ腫. 癌の臨床, **34**: 606-611, 1988. (受付: 1988. 10. 24.)