

悪性リンパ腫に対する標準的治療の動向

堀田 知 光

IRYO Vol. 61 No. 1 (5-10) 2007

要 旨

悪性リンパ腫は化学療法や放射線治療がよく奏効する高感受性悪性腫瘍に位置づけられ、がん化学療法の中で治療体系がもっとも整備され、主な病型について組織学的悪性度やリスクグループに則した標準的治療が確立している。こうした治療法の向上は生存率をエンドポイント（主要評価項目）としたランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) を含む科学的に適正な臨床試験の積み重ねによってもたらされたものである。今日の標準的治療は、ホジキンリンパ腫の限局期に対しては短期化学療法に続く病巣部放射線治療であり、進展期には ABVD（ドキソルビシン，プレオマイシン，ビンブラスチン，デキサメタゾン）療法である。ろ胞性リンパ腫を中心とする低悪性度 B 細胞リンパ腫には最近まで生存の延長をもたらす治療はなかったが、CD20 抗原に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブは化学療法との併用によって疾患の自然史を変えつつある。わが国の悪性リンパ腫の約 40% を占めるび慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫の限局期症例はリスク因子を持たない場合は CHOP（シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン）療法による短期化学療法に続く病巣部放射線治療である。進行期症例には最近、リツキシマブと CHOP との併用療法（R-CHOP）が標準的治療として確立した。中高悪性度リンパ腫の再発における救済化学療法有効例には自家造血幹細胞移植 autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) 併用の大量化学療法が標準的治療と位置づけられている。近年の細胞遺伝学や分子病態研究の進歩により新規の抗体療法や分子標的治療薬の開発が急速に進みつつある。より有効で安全な新規治療が適切な臨床試験によって新たな標準的治療として確立することが望まれる。

キーワード 標準的治療，悪性リンパ腫，ランダム化比較試験，多施設共同研究

はじめに

悪性リンパ腫は、かつては予後不良の悪性腫瘍であったが、過去 40 年間の治療法の進歩、すなわち化学療法や放射線治療、免疫療法、造血幹細胞移植などの集学的治療により、過半数に治癒が期待できる

ようになった。そして現在では、悪性リンパ腫は薬物療法や放射線治療で治癒可能な疾患として高感受性悪性腫瘍と呼ばれ、主要な病型については標準的治療法が確立している。こうした治療成績の向上と標準的治療の確立は、生存率をエンドポイント（主要評価項目）とした RCT を含む科学的に適正な臨

国立病院機構名古屋医療センター

別刷請求先：堀田知光 国立病院機構名古屋医療センター 院長 〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1

（平成 18 年 9 月 20 日受付，平成 18 年 11 月 17 日受理）

Current Advance in Standard Care for Malignant Lymphoma

Tomomitsu Hotta

Key Words: standard therapy, lymphoma, randomized controlled trial, co-operative study

床試験の積み重ねによってもたらされたものである。本稿では悪性リンパ腫のわが国における代表的な病型について標準的治療の動向を紹介する。

ホジキンリンパ腫 Hodgkin lymphoma (HL)

HLの多くはリンパ節に発生し、病変はリンパの流れに沿って近接するリンパ節に及ぶため、病変の広がり、すなわち病期が治療選択の基本となる。近年、独立した予後因子として血清アルブミン、ヘモグロビン値、性別、病期、年齢、白血球数およびリンパ球数が特定され、これら7項目を組み合わせた国際予後スコア international prognostic score (IPS) に基づくリスク群に対応した治療法の開発が進められつつある。

1) 限局期 HL

限局期 HL (病期 IA, IIA) 症例に対する放射線治療の長期成績は20年生存割合が68%, 20年無再発生存割合が75%と良好である。しかし近年、短期の化学療法と病巣に限局した放射線治療の併用 combined modality treatment (CMT) が放射線治療単独と同等以上の生存割合と晩発毒性の軽減をもたらすことから、早期 HL に対する標準的治療法は CMT に移行してきている¹⁾²⁾。

2) 進展期 HL

進展期 HL に対してかつて MOPP (ナイトロジェンマスタード、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン；わが国ではナイトロジェンマスタードが未承認のため代替薬としてシクロホスファミドを用いる) 療法が一般的に行われてきたが、1993年に ABVD 療法が、MOPP 療法より生存割合、毒

性で優れていることが RCT で示され³⁾、今日の標準的治療とされている。近年、ドイツの研究グループは薬剤総投与量の増加と投与期間の短縮を目的とした G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) 併用の増量 BEACOPP (プレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン) 療法と標準量 BEACOPP 療法、COPP (シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン) -ABVD 交替療法の3群間 RCT を実施し、増量 BEACOPP 療法の生存割合が ABVD 療法を有意に上回ることを報告した (図1)⁴⁾。予後不良群に対する有効な治療法と期待されるが、遅発毒性などの懸念があり、まだ標準的治療としてのコンセンサスは形成されていない。

ろ胞性リンパ腫 follicular lymphoma (FL)

ろ胞性リンパ腫は組織学的に悪性度を grade 1 から3までに区分し、grade 1, 2は低悪性度、grade 3は中悪性度リンパ腫として取り扱われる。Grade 1-2 症例の生存期間の中央値は7-10年と長く、リンパ腫に特有の症状が出現するまで無治療で観察 (watch & wait) しても生存に不利はないとされてきた。一方、病勢進行に際して化学療法を行っても、いったん奏効するが再発を繰り返し、長期的な予後は良好とはいえない。

近年、B細胞リンパ腫に対して開発された抗 CD 20モノクローナル抗体 (リツキシマブ) は単独でも高い奏効が得られ、CHOP 療法との併用によってさらに優れた奏効割合が示された⁵⁾。最近、ドイツ

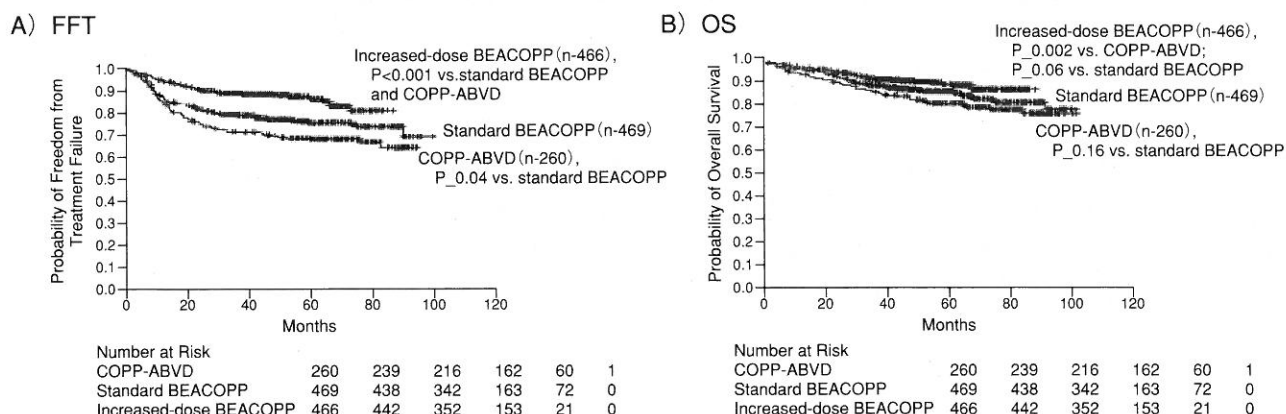


図1

進行期ホジキンリンパ腫に対する COPP-ABVD 交替療法、標準量 BEACOPP 療法および増量 BEACOPP 療法の3群間でのランダム化比較試験における A) 治療成功期間 freedom from treatment failure (FFT) および B) 全生存期間 overall survival (OS) の分布 (文献4より引用)

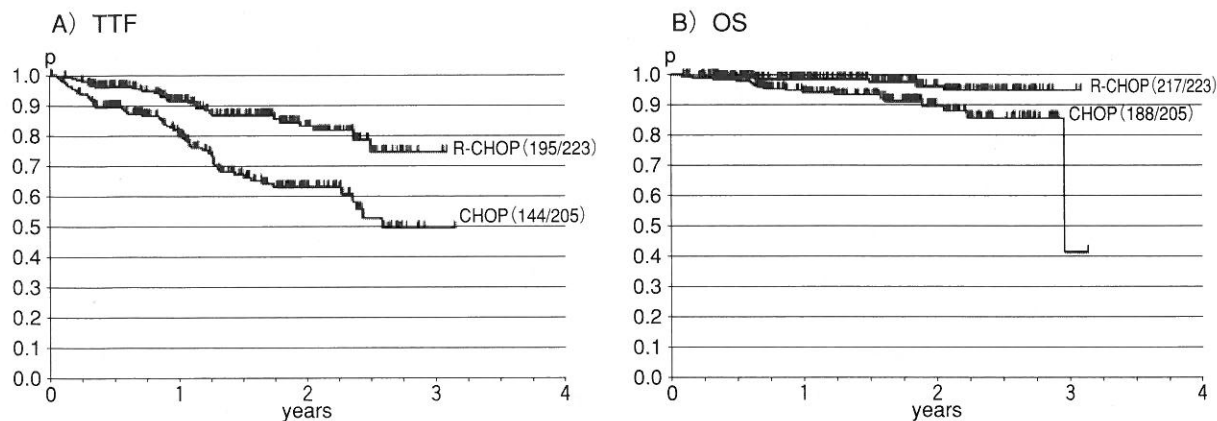


図2

進行期ろ性リンパ腫に対するCHOP療法とR-CHOP療法のランダム化比較試験における
A) 治療成功期間 time to treatment failure (TTF) と B) 全生存期間 overall survival (OS)
の分布 (文献5より引用)

の研究グループはCHOP療法単独とR-CHOP療法の大規模なRCTを施行した⁶⁾。その結果、R-CHOP療法群が治療成功期間 time to treatment failure (TTF) ($P < 0.001$), 全生存割合 overall survival (OS) ($p = 0.016$) のいずれにおいても上回り、毒性の増加は認められなかった (図2)。また、欧州の多施設共同研究グループはリツキシマブの維持療法についてのRCTの成績を報告した⁷⁾。再発・治療抵抗性FL患者を対象にCHOPまたはR-CHOP療法群に割り付け、完全奏効 complete response (CR) もしくは部分奏効 partial response (PR) が得られた場合はさらにリツキシマブによる維持療法群と無治療観察群に割り付けられた。最初のランダム化からの無増悪生存 progression-free survival (PFS) はCHOP群20カ月に対してR-CHOP群は33カ月 ($p = 0.0003$)、2回目のランダム化からのPFSは無治療観察群の15カ月に対して維持療法群は52カ月に延長していた ($p < 0.0001$)。こうした成績により、生存期間の有意の延長をもたらす治療法のなかったFLに対してリツキシマブを含む免疫化学療法が標準的治療と認識されつつある。

近年、抗CD20抗体に放射性同位元素を標識した放射線免疫療法薬 (イブリツモマブ、トシツモマブ) が低悪性度B細胞リンパ腫に対して優れた腫瘍縮小効果を示すことが報告されている。Witzigらが行ったイブリツモマブとリツキシマブのランダム割り付け試験での奏効割合 (CR+PR) はイブリツモマブ群が80%、リツキシマブ群が56%と良好であった⁸⁾。Kaminskiらもトシツモマブを用いて同様に優れた腫瘍縮小効果を報告している⁹⁾。放射線免疫療法は

再発・治療抵抗性の低悪性度B細胞リンパ腫の中心的な治療薬となるものと考えられる。

び慢性大細胞型B細胞リンパ腫 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

DLBCLは中高悪性度非ホジキンリンパ腫の中心的病型で、わが国の悪性リンパ腫の約40%を占める。年齢、血清LDH値、performance status (PS)、臨床病期および節外病変数の5項目を指標とした国際予後指標 international prognostic index (IPI) 提唱され、リスクに応じた治療法の選択が行われる。

1) 限局期 DLBCL

限局期 (I期、および巨大病変のないII期) の中高悪性度リンパ腫に対してはCHOP療法3コース後に病巣部放射線治療がCHOP療法8コースとのRCTで優れ、標準的治療と認識されてきた¹⁰⁾。しかし、最近報告されたこの研究の長期追跡結果によるとPFSは7年、OSは9年で逆転していた¹¹⁾。この結果からリスク因子のない限局期症例にはCHOP療法3コースと病巣部放射線治療が引き続き標準的治療であるが、リスク因子をもつ場合は新たな治療アプローチが必要と考えられ、現在リツキシマブの併用に関する臨床試験が進行中である。

2) 進行期 DLBCL

1970年代に開発されたCHOP療法は中高悪性度リンパ腫に対してはじめて治療をもたらした治療法として第一世代化学療法と呼ばれる。その後、非交差耐性の薬剤の併用や治療強度を高めた第二、第三世代と呼ばれる化学療法が相次いで開発された。し

かし、CHOP 療法と代表的な第二・第三世代化学療法との 4 群間の RCT の成績が1993年に公表され、CHOP 療法は 3 年 OS が約40%と同等であり、毒性がより低いことが判明した¹²⁾。これによって CHOP 療法は進行期中高悪性度リンパ腫に対する最良 (best available) 治療と再認識され、最近まで標準的治療の座を保ってきた。そして、近年のリツキシマブの導入は DLBCL の標準的治療を30年ぶりに更新するものとなった。その根拠となったのは2002年にフランスの GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) が報告した61-80歳の高齢者進行期 DLBCL を対象とする R-CHOP 療法と CHOP 療法との RCT である。2 年無イベント生存割合 event-free survival (EFS) はそれぞれ57%と38%、1 年 OS は70%と57% ($P=0.007$) と R-CHOP 群が勝っていた (図 3)¹³⁾。最近報告された ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) が行った RCT においても同様の成績が確認された¹⁴⁾。本試験では奏効例に対してリツキシマブ維持療法の有無の RCT が行われ、先行治療が CHOP の場合にのみ維持療法の効果が得られた。一方、60歳未満の低リスク若年者 DLBCL に対して行われたドイツの RCT においてもリツキシマブ併用化学療法の優位性が示された¹⁵⁾。こうして、今日では R-CHOP 療法は全年齢層の進行期 DLBCL に対する標準的治療と認識されている。

DLBCL の高リスク群に対する CHOP 療法もしく

は R-CHOP 療法の治療成績は長期的には不良であるため、AHSCT を併用する大量化学療法の試みが精力的に展開されている。しかし、これまでの成績を総合すると十分な化学療法を完了した上での大量療法は期待できるが、短期の寛解導入後の有用性是否定的である。再発の中高悪性度リンパ腫に対して救済化学療法が奏効した症例を対象とした AHSCT 併用大量化学療法群と救済化学療法継続群の RCT での 5 年 OS はそれぞれ53%と32%で AHSCT 群が優れていることが報告された¹⁶⁾。これにより AHSCT を併用する大量化学療法は再発後の救済療法で PR 以上の奏効が確認される感受性例に対する標準的治療と位置づけられている。なお、救済療法、大量化学療法ともに確立したレジメンはない。

おわりに

悪性リンパ腫は治療体系がもっとも整備され、疾患単位のおもなものについて組織学的悪性度やリスクグループに則した標準的治療が確立している腫瘍である。標準的治療が確立してきた背景には欧米を中心とした多施設共同研究グループによる RCT を含む科学的に適切な臨床試験によって検証が行われてきた歴史がある。多くのエビデンスを提供してきた欧米の臨床試験研究グループは1950年代から1960年代に設立されており、いずれもデータ管理や品質保証としての独立した統計センターを備え、プロト

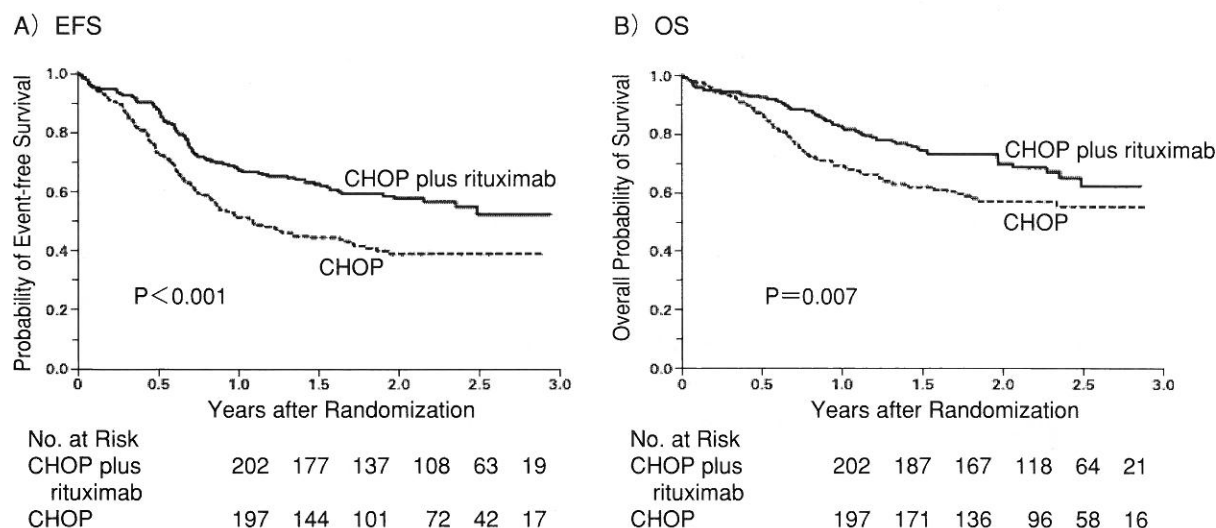


図 3

高齢者び慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する CHOP 療法と R-CHOP 療法のランダム化比較試験における A) 無イベント生存期間 event-free survival (EFS) と B) 全生存期間 overall survival (OS) の分布 (文献13より引用)

コール審査, 独立モニタリング, 監査など臨床試験の質を確保するための研究体制が整備されている。わが国では歴史的に臨床試験の位置付けが低く, 本格的な臨床試験研究グループの育成は大幅に遅れ, ようやく1990年にJapan Clinical Oncology Group (JCOG) がデータセンターを備えた最初の本格的な臨床試験研究グループとして創立した。欧米とは30年以上の開きがある。また欧米では新薬の開発のための治験と研究者主導の臨床試験には区別はなく Good Clinical Practice (GCP) の規制のもとにあり, 治療法開発および標準的治療法確立のための臨床試験と日常診療とは厳密に区別されている。一方, わが国ではGCP対応は治験に対してのみ求められ, 医師が行う臨床試験は規制外である。そのため臨床試験と日常診療との区別さえも曖昧な「治療研究」が蔓延しているのが現状である。近年, 治験の空洞化や evidence based medicine (EBM) の必要性から臨床試験への認識が高まりつつあり, わが国も2001年度から厚生科学研究費補助金 (21世紀型医療開拓推進研究事業) として臨床試験研究に対して大型の研究費の投入を開始した。またGCPに準拠した研究者主導の臨床試験によって得られた結果によって新薬の承認や適応拡大を可能にする方針を検討している。こうした動きの中でわが国からEBMに貢献する臨床のエビデンスの発信が求められている。

[文献]

- 1) Engert A, Schiller P, Josting A et al: Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 21: 3601-3608, 2003
- 2) Straus DJ, Portlock CS, Qin J et al: Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stage I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin's disease. *Blood* 104: 3483-3489, 2004
- 3) Canellios GP, Anderson JR, Propert KJ et al: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327: 1478-1484, 1992
- 4) Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al: Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 348: 2386-2395, 2003
- 5) Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA et al: Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17: 268-276, 1999
- 6) Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106: 3725-3732, 2005
- 7) Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE et al: Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapse/ resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. *Blood* first edition paper, published online July 27, 2006
- 8) Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al: Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled iburritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 20: 2453-2463, 2002
- 9) Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW et al: Reporting outcome I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 19: 3918-3928, 2001
- 10) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339: 21-26, 1998
- 11) Miller TP, Leblanc M, Spier C et al: CHOP alone

- compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 97 : abst #3024, 2001
- 12) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328 : 1002-1006, 1993
 - 13) Coiffier B, Lepage E, Briere J et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 : 235-242, 2002
 - 14) Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 24 : 3121-3127, 2006
 - 15) Pfreundschuh MG, Trumper L, Ma D et al: Randomized intergroup trial of first treatment for patients ≤ 60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab-early stopping after the first interim analysis. *J Clin Oncol* 23 : 556 abst #6500, 2004
 - 16) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333 : 1540-1545, 1995