

## 高齢者悪性リンパ腫の治療

小椋美知則

**要 約** 悪性リンパ腫，特に非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma : NHL）の発症年齢中央値は約 60 歳であること，NHL の約半数は高齢者であることから高齢者 NHL の治療研究は重要な課題であり，さらに，高齢患者は若年患者に比べて合併症や臓器機能の低下や薬物代謝・排泄の遅延などから治療への配慮が必要である。

NHL の発生頻度の 1 位の，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL）でも 2 位の濾胞性リンパ腫でも高齢（61 歳以上）が予後不良因子として同定され，高齢であることそのものがリンパ腫の治療での予後不良因子となっている。

高齢患者では完全寛解率を高めるためには化学療法での有害事象を最小限にする必要性が高く，支持療法を強力に行うことが必要で，例えば，G-CSF を化学療法の最初から積極的に使用することで完全奏効を得やすくすることが報告されている。支持療法薬である G-CSF，制吐剤，抗菌剤などの開発と，代表的な分子標的薬である抗体薬 rituximab の開発・応用により，高齢者 DLBCL に対する治療成績は飛躍的に進歩してきている。

performance status，主要臓器機能が概ね良好で，重大な合併症がなければ，full dose の R-CHOP 療法 8 コースが 80 歳までの初発 DLBCL の標準的治療法であり，5 年の無イベント生存率 47%，5 年の無増悪生存率 54%，5 年生存率 58% が期待できる。また，65 歳までの再発 aggressive NHL の救済化学療法反応群には自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を実施することが標準的治療法である。

**Key words** : 悪性リンパ腫，高齢者，R-CHOP 療法

（日老医誌 2010 ; 47 : 271-275）

### はじめに

悪性リンパ腫，特に非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma : NHL）の発症年齢中央値は約 60 歳であること，NHL の約半数は高齢者であること，さらに，高齢患者は若年患者に比べて合併症や臓器機能の低下や薬物代謝・排泄の遅延などから治療への配慮が必要である。そして，高齢社会となり，高齢者 NHL の発生頻度も近年増加してきていることから，高齢者に対する治療は NHL 治療で大きな課題である<sup>1)2)</sup>。本項では，NHL の中で最も発生頻度の高い，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL）を中心に高齢者の治療戦略について述べる。

### 高齢者におけるリンパ腫の発生頻度

長寿社会となるにつれ必然的に高齢患者の数は増加してきている。疫学統計データが充実している欧米では，高齢者リンパ腫患者数は明らかに増加し，米国では過去 25 年間で 50% 以上の増加率であり，10 万人当たり年間で 15~16 例の新規リンパ腫患者が発生している<sup>3)</sup>。新規発症のリンパ腫患者の半数以上は 60 歳超であり，最も頻度の高い病型は DLBCL である<sup>4)</sup>。

### 予後不良因子としての加齢（高齢）

DLBCL でも，また，2 番目に発生頻度が高い濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma : FL）においても，予後予測因子の一つとして年齢（61 歳以上）が同定されている。DLBCL を中心とする aggressive NHL に対して 1993 年に発表された International Prognostic Index (IPI) では，臨床病期（III 期，IV 期），リンパ節外病変数（2 カ所以上），LDH（高値），Performance Status (PS ; 2 以上) に加え，年齢 61 歳以上の計 5 つの因子が

表1 IPI での aggressive NHL の全年齢層, 60 歳以下, 61 歳以上の各リスク群別の完全奏効率と生存率 (文献5より)

Risk Group	No. of Risk Factors	Distribution of Patients (%)	Complete Response			Survival	
			rate (%)	relapse-free survival		2-yr rate (%)	5-yr rate (%)
				2-yr rate (%)	5-yr rate (%)		
International index, all patients (n = 2031)*							
Low	0 or 1	35	87	79	70	84	73
Low intermediate	2	27	67	66	50	66	51
High intermediate	3	22	55	59	49	54	43
High	4 or 5	16	44	58	40	34	26
Age-adjusted index, patients ≤ 60 (n = 1274)†							
Low	0	22	92	88	86	90	83
Low intermediate	1	32	78	74	66	79	69
High intermediate	2	32	57	62	53	59	46
High	3	14	46	61	58	37	32
Age-adjusted index, patients > 60 (n = 761)†							
Low	0	18	91	75	46	80	56
Low intermediate	1	31	71	64	45	68	44
High intermediate	2	35	56	60	41	48	37
High	3	16	36	47	37	31	21

\*The total of patients includes the 1385 in the training sample and the 646 in the validation sample.

†The total of the patients in the two analyses with the age-adjusted index includes four more patients than the total in the analysis with the international index because all the data necessary for these four patients to be included in the age-adjusted analyses (which evaluated fewer variables) were available.

予後不良因子として同定された<sup>5)</sup>。また、FL に対する予後予測因子である、Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) 2でも、β2ミクログロブリン高値、貧血 12 g/dL 未満、骨髓浸潤、長径 6 cm 超の巨大腫瘍に加えて年齢 61 歳以上が予後不良因子として同定されており、NHL の 2 大病型で 61 歳以上の高齢が予後不良因子として同定されていて、高齢であることそのものがリンパ腫の治療での予後不良因子となっている<sup>6)</sup>。Doxorubicin を含む多剤併用化学療法で治療された初発 aggressive NHL 2,000 名以上の解析では、60 歳以下と 61 歳以上の low risk 群, low intermediate risk 群, high-intermediate risk 群, high risk 群の各群の 5 年生存率は 86% 対 46%, 66% 対 45%, 53% 対 41%, 58% 対 37% といずれも高齢者群が不良で、特に予後良好群とされる low risk 群, low intermediate risk 群では各々 40%, 21% の差が確認された (表 1)<sup>5)</sup>。

1,200 例以上の NHL 患者を解析した欧米の NHL Classification Project では、若年者に比べて年齢層が上昇する毎に完全奏効率は低下し、若年で 68% の完全奏効率は高齢者では 45% であり、無イベント生存率も全生存

率も加齢と共に低下し、この差が非リンパ腫関連死亡を除いて補正した後も持続することが確認された (表 2)<sup>7)</sup>。この差は、(1) 主治医が高齢患者に対して、弱い治療 (効果の少ない治療) で開始する傾向があることや、(2) 合併症などにより若年と同等の治療強度で治療できないことによることが大きいと思われる<sup>8)9)</sup>。事実、合併症のない aggressive NHL では 70 歳以下と 71 歳以上で生存の差がないことも報告されている<sup>10)</sup>。従って、高齢リンパ腫治療は、単に年齢と言うことではなく、リンパ腫の各病型 (病理診断) と予後予測因子に基づいて、若年患者と同様の治療戦略で治療すべきである。

高齢患者では完全寛解率を高めるためには化学療法での有害事象を最小限にする必要性が高く、支持療法を強力に行うことが必要で、例えば、G-CSF を化学療法の最初から積極的に使用することが完全奏効を得やすくすることが報告されている<sup>11)</sup>。

表 2

1200 例以上の NHL 患者を解析した欧米の NHL Classification Project では、若年者に比べて年齢層が上昇する毎に完全奏効率は低下し、若年で 68% の完全奏効率は高齢者では 45% であり、無イベント生存率も全生存率も加齢と共に低下し、この差が非リンパ腫関連死亡を除いて補正した後も持続することが確認された。(文献 7 より)

Treatment outcome	Number of pts	Percentages of patients				
		< 35	35—49	50—59	60—69	≥ 70
Type of treatment						
No treatment at diagnosis	105	4	10	7	6	11
Surgery alone	19	—	1	2	2	2
Radiation therapy alone	107	7	10	9	6	11
Single agent chemotherapy	139	5	11	10	12	13
Multidrug without doxorubicin	203	7	4	7	20	30
CHOP or CHOP-like regimens	629	68	56	55	47	33
High dose regimens	81	10	8	10	7	—
Response to treatment						
Complete response	686	68	64	64	56	45
Partial response	313	21	18	27	32	30
No response	119	8	12	6	9	13
Not precise	65	3	6	3	3	12
Progression at time of analysis						
Yes	595	38	49	49	51	43
No	688	62	51	51	49	57
Relapse from CR	253	20	41	40	42	36
Event-free survival						
3-year	—	59	54	55	50	47
5-year	—	59	48	44	43	41
Median	—	NR	4.0	3.9	3.4	2.4
Overall survival						
3-year	—	65	70	70	61	44
5-year	—	61	66	62	51	34
Median	—	NR	NR	79	55	22

NR = not reached

### 高齢、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma ; DLBCL) の治療方針

#### 1. 80 歳までの初発 DLBCL

DLBCL に対しては CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 療法に、キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体 rituximab を併用する R-CHOP 療法が若年および 80 歳までの高齢者にも共通の標準的治療である。

Coiffier らは 60 歳以上 80 歳以下の高齢者の臨床病期 II 期以上 B 細胞性びまん性大細胞型リンパ腫に対する、8 コースの標準的 CHOP 療法 (ただし prednisolone は原法の 100 mg/body ではなく 40 mg/m<sup>2</sup>) 対 8 コースの標準 CHOP 療法 + 8 コースの rituximab (CHOP 療法の Day 1 に投与) のフランスを中心とした GELA group によるランダム化比較臨床第 III 相試験の解析結果を報告した<sup>12)</sup>。完全奏効率 (完全奏効不確定を含む) で 63% 対 76% (p=0.005)、2 年の経過観察期間 (中央値) で

の無イベント生存率で 38% 対 57% (p<0.001)、全生存率で 57% 対 70% (p=0.007) であり rituximab 併用群が有意に優れていた (図 1)。この試験の高リスク群の subset 解析でも無イベント生存期間中央値は R-CHOP 対 CHOP で 18 カ月対 10 カ月 (p=0.01) であり R-CHOP が優れていた。一方、ドイツを中心とした多国籍合同の MInT trial では 60 歳以下 18 歳までの若年 DLBCL の low risk 群, low-intermediate 群に対する CHOP like レジメン対 rituximab 併用の CHOP like レジメンのランダム化比較試験を実施した。この結果, rituximab 併用群が完全奏効率, time-to treatment failure, survival の全てにおいて有意に優れていることが報告され, 全年齢層での低リスク群 DLBCL に対する標準的治療法は R-CHOP 療法であることが確立した<sup>13)</sup>。すなわち, 80 歳までであれば若年と同様に full dose の R-CHOP 療法を 8 コース実施することで, 5 年の無イベント生存率 47% (CHOP 療法では 29%), 5 年の無増悪生存率 54% (CHOP 療法では 30%), 5 年生存率 58% (CHOP 療法

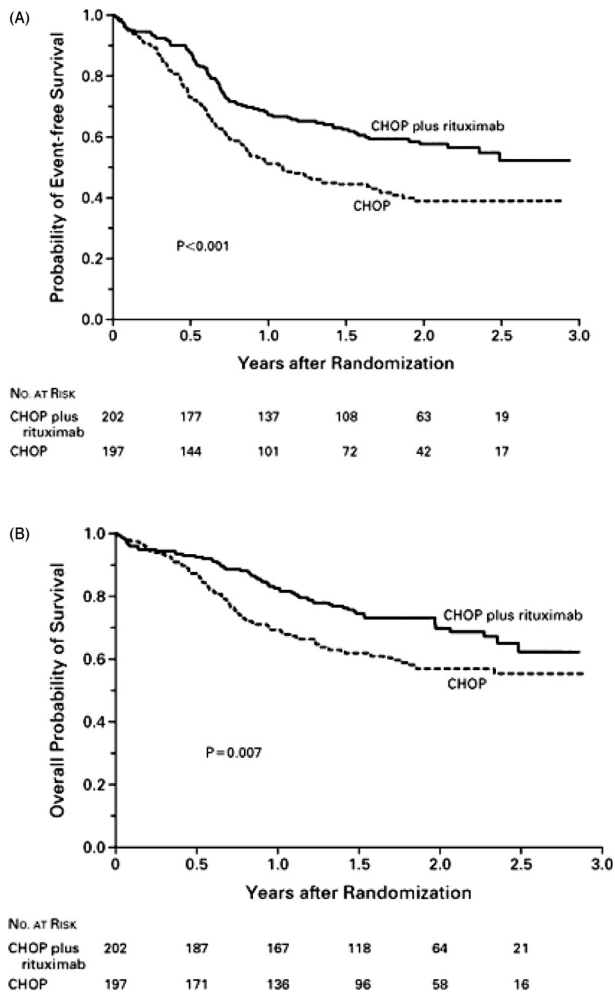


図1 高齢者初発DLBCLに対する、CHOP療法対R-CHOP (rituximab+CHOP)療法のランダム化比較臨床第III相試験における無event生存率(A)と全生存率(B) (文献12より) 上段がA, 下段がB

では45%)が期待できる<sup>14)</sup>。この結果、PS、主要臓器機能が概ね良好で、重大な合併症がなければ、full doseのR-CHOP療法8コースが80歳までのDLBCLの標準的治療法である。

## 2. 80歳超の超高齢者の初発DLBCL

近年、80歳を超えるいわゆる超高齢者も希ではなく、超高齢のDLBCLにも日常診療でしばしば遭遇する。超高齢者に対する前向き臨床試験はほとんど無く、多くは患者のPS、臓器機能、合併症などによって治療方針を個別に選択するのが一般的である。合併症や臓器障害が極めて少なく、良好なPSの場合には80歳以下と同様なR-CHOP療法が実施可能な場合もあるが、PS不良で合併症や臓器機能障害が顕著であれば緩和治療が選択される場合も多い。フランスからの80歳から88歳

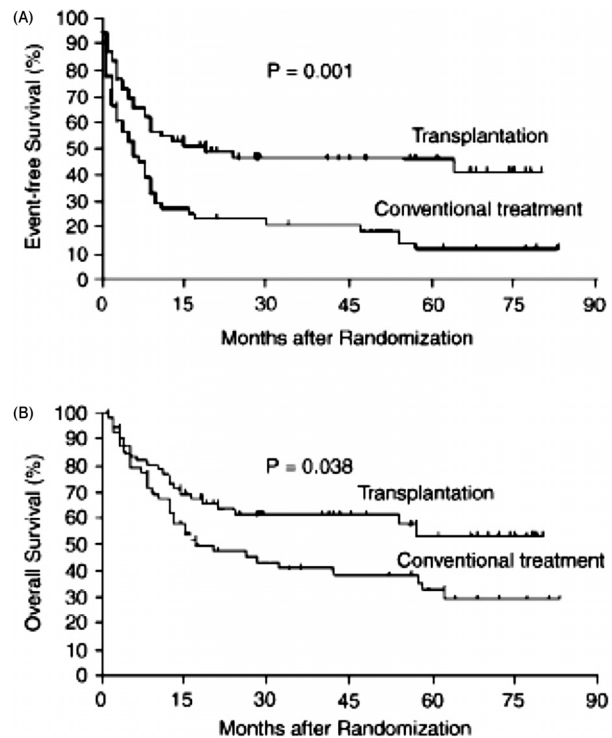


図2 PARMA studyによる初回完全寛解後の再発aggressive NHLに対する自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法、対、標準的救済化学療法の比較試験の成績。(A)無イベント生存率、(B)全生存率(文献16より)

の超高齢DLBCL 19例の後方視的レポートでは減量R-CHOP療法で良好な予後が得られたとの報告がある<sup>15)</sup>。フランスGELAでは80歳超の超高齢DLBCLに対する減量R-CHOP療法のphase II studyが計画されていて、今後が期待される。

## 3. 65歳までの初回再発DLBCL

欧州の研究グループ (Parmaグループ) はaggressive NHLの初回再発215症例にDHAP療法 (dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatinum) を2コース実施し完全奏効もしくは部分奏効となった、いわゆるchemotherapy-sensitive再発症例の109例に対し、通常量の救済化学療法であるDHAP療法を4コース続けて再発時5cmを越えるbulky massに区域放射線照射 (involved field radiation therapy: IFRT) を加える群と、IFRT後に自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法 (BEAC療法) を実施する群とのランダム化比較試験を実施した<sup>16)</sup>。1995年に報告されたその結果では、5年の無イベント生存割合は自家造血幹細胞移植群が46%、DHAP群が12% (p=0.001)、OSでは自家造血幹細胞移植群が53%、DHAP群が32% (p=0.038) と2群間

に統計学的有意差を認めた(図2)。したがって、再発 aggressive NHL の救済化学療法反応群には自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を実施することが標準的治療法として確立した。Rituximab が臨床に導入され、R-CHOP 療法が初発 DLBCL の標準的治療法となった現在でも、この治療戦略は標準的治療と見なされ、rituximab を併用した R-DHAP 療法などが救済化学療法として使用され、完全奏効、部分奏効後に自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法が実施されている。この治療戦略の年齢上限は 65 歳と見なされ、65 歳までは大量化学療法では若年者と見なされる。

### まとめ

高齢者 DLBCL に対する治療成績は、支持療法薬である G-CSF、制吐剤、抗菌剤などの開発と、分子標的薬でもある抗体薬 rituximab の開発により飛躍的に進歩してきている。DLBCL を中心とした B 細胞 NHL のみならず全リンパ腫に対して、副作用が少なく高い有効性が期待でき、多剤との併用が容易である多くの新規分子容適薬が開発中であり、80 歳超の超高齢者も含め、高齢者リンパ腫に対する治療成績のさらなる向上が期待されている。

### 文献

- 1) Armitage JO, Potter JF: Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly: increased complications with advancing age. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 269-273.
- 2) Westin EH, Longo DL: Lymphoma and myeloma in older patients. *Semin Oncol* 2004; 31: 198-205.
- 3) Greiner TC, Medeiros LJ, Jaffe ES: Non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1995; 75: 370-380.
- 4) Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS: Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1240-1251.
- 5) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
- 6) Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al: Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27 (27): 4555-4562.
- 7) Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1997; 8 (10): 973-978.
- 8) Dixon DO, Neilan B, Jones SE, Lipschitz DA, Miller TP, Grozea PN, et al: Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1986; 4: 295-305.
- 9) Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD, Bierman PJ, Sorensen S, Hutchins M, et al: The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1838-1844.
- 10) Bastion Y, Blay JY, Divine M, Brice P, Bordessoule D, Sebban C, et al: Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival—a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2945-2953.
- 11) Kouroukis CT, Browman GP, Esmail R, Meyer RM: Chemotherapy for older patients with newly diagnosed, advanced-stage, aggressive-histology non-Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Ann Intern Med* 2002; 36: 144-152.
- 12) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242.
- 13) Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-391.
- 14) Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al: Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-4126.
- 15) Italiano A, Jardin F, Peyrade F, Saude L, Tilly H, Thyss A: Adapted CHOP plus rituximab in non-Hodgkin's lymphoma in patients over 80 years old. *Haematologica* 2005; 90: 1281-1283.
- 16) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-1545.