

原 著

再発・治療抵抗性非ホジキンリンパ腫に対するサルベージ療法としての自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法

オール大阪造血器悪性腫瘍コンソーシアム

大阪市立大学大学院医学研究科血液病態診断学

大阪市立総合医療センター血液内科

オール大阪造血器悪性腫瘍コンソーシアムにおいて 1991 年から 2004 年に再発・治療抵抗性非ホジキンリンパ腫 41 症例に対して大量化学療法併用末梢血幹細胞移植 (high-dose therapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation、HDT-APBSCT) を施行した。対象症例の年齢中央値は 41 歳、前治療効果が部分寛解で行った症例 (chemotherapy sensitive) が 21 例、非寛解、進行期に施行した症例が 20 例 (chemotherapy resistant) であった。HDT-APBSCT によって完全寛解症例は 10 例 (24.4%)、部分寛解症例は 20 例 (48.8%) に認められた。全 41 例において 5 年 event free survival (EFS) ならびに overall survival (OS) はそれぞれ 31.8%、36.3%であった。多変量解析では chemotherapy sensitive 症例が予後良好群として挙げられた (5 年 EFS ならびに 5 年 OS はそれぞれ 46.9%および 54.6%)。chemotherapy resistant 症例については今後、骨髄非破壊的同種移植を組み入れた治療戦略を検討する必要があるものと考えられた。

Key Words : 再発・治療抵抗性非ホジキンリンパ腫 (relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma)、自家末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation)、化学療法感受性 (chemotherapy sensitive)、化学療法抵抗性 (chemotherapy resistant)

はじめに

非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma、NHL) は CHOP 療法を代表とする anthracycline 系抗癌剤を含む化学療法により 50%~70%の完全寛解、約 40%の長期生存が得られるようになった¹⁾。しかしながら NHL の 30%~50%の症例が完全寛解に至ることなくサルベージ療法が施行される。これらの治療抵抗性 NHL の治療戦略の一つとして自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法 (high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation、HDT-AH SCT) が施行されている。今回、オール大阪造血器悪性腫瘍コンソーシアムにおいて治療抵抗性 NHL 41 症例に対して行った大量化学療法併用末梢血幹細胞移植 (HDT-autologous peripheral blood stem cell transplantation、HDT-APBSCT) について解析を行ったので報告する。

対象ならびに方法

症例

1991 年 1 月より 2004 年 12 月の間にオール大阪造血器悪性腫瘍コンソーシアムにおいて HDT-APBSCT を施行した 41 例の再発・治療抵抗性 NHL を対象とした。

方法

1) 造血幹細胞採取方法および評価方法

全例、連続成分血液採取装置 CS-3000 を用いて末梢血幹細胞採取を行った。末梢血幹細胞の動員は多剤併用化学療法後 (24 例) あるいは etoposide (ETP) 大量療法後 (16 例) に granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) を用いて造血幹細胞採取を行った。1

例は G-CSF のみを使用して採取を行った。flow cytometry 法を用いて測定した CD34+細胞数を造血幹細胞数とした。

2) 造血回復日

好中球数の回復は 3 日間好中球数が 500 / μ l 以上となった最初の日、血小板の回復は血小板輸血 3 日間なく血小板数が 3×10^4 / μ l 以上となった最初の日と定義した。

3) 大量化学療法

寛解導入療法として行った HDT-APBSCT の前治療 HDT は cytarabine (Ara-C)、cyclophosphamide (CY) および ETP 併用 (ACE) 療法 13 例 (31.7%)、ranimustine (MCNU)、Ara-C、CY および ETP 併用 (MACE) 療法 17 例 (41.5%)、MCNU、Ara-C および cisplatin (CDDP) 併用療法 1 例 (2.4%)、MCNU、CY、ETP および Ara-C 併用療法 1 例 (2.4%)、MCNU、ETP、Ara-C および L-PAM (melphalan) 併用 (MEAM) 療法 4 例 (9.8%)、mitoxantrone (MIT)、ETP および Ara-C 併用療法 1 例 (2.4%)、MCNU、CY、Ara-C、ETP および CBDCA 併用療法 1 例 (2.4%)、MCNU、ETP、CBDCA および L-PAM 併用療法 1 例 (2.4%)、Ara-C、CY、ETP および L-PAM 併用療法 2 例 (4.9%) であった。

HDT による regimen related toxicity (RRT) は Bearman らの基準²⁾を用いて評価した。

4) 統計学的解析

治療効果判定には日本癌治療学会固形癌化学療法の臨床効果判定基準を用いた³⁾。部分寛解 (partial response、PR) で auto-HSCT を行った症例を chemotherapy sensitive 症例 (21 例)、非寛解 (non-response、

NR)あるいは進行期 (progressive disease, PD)で行った症例を chemotherapy resistant 症例 (20 例)と定義した。データの解析は2005年3月の時点で行った。overall survival (OS)は移植施行日から死亡までの期間、event free survival (EFS)は移植施行日から再燃、進行あるいはあらゆる原因による死亡までの期間とし、Kaplan-Meier 法により算出した。EFS 曲線、OS 曲線における検定には log-rank test を用いた。年齢、性別、診断から移植までの期間、診断時 International Prognostic Index (IPI)⁴⁾、前化学療法回数、化学療法反応性、臨床分類および移植前治療法の7つの変数について Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量解析を行った後、危険率 (p) < 0.2 以下の変数を選択し、多変量解析を行った。

結果

以下の解析において IPI および age adjusted IPI における high および high intermediate 症例を high risk 群、low および low intermediate 症例を low risk 群として解析した。

対象症例を表 1 に示す。移植時における年齢の中央値は 41 歳 (18 歳~64 歳)、男性 26 例、女性 15 例であった。前治療による治療効果別では PR 21 例、NR 15 例および PD 5 例であり、chemotherapy sensitive 症例が 21 例、chemotherapy resistant 症例が 20 例であった。WF 分類⁵⁾による組織型は diffuse large cell lymphoma 24 例、diffuse mixed small and large cell lymphoma 3 例、diffuse small cleaved cell lymphoma 4 例、diffuse small

表 1 対象症例

	No.
移植時年齢	
中央値 (範囲)	41 (18~64)
性別	
男性	26
女性	15
組織分類	
diffuse large cell	24
diffuse mixed small and large cell	3
diffuse small cleaved	4
diffuse small lymphocytic	2
lymphoblastic	1
immunoblastic	1
follicular	6
腫瘍細胞表面形質	
B	37
T	4
診断時 IPI	
low	3
low intermediate	11
high intermediate	16
high	11
化学療法反応性	
sensitive	21
resistant	20
前治療回数	
1	8
2	13
3	18
4	2

lymphocytic lymphoma 2 例、lymphoblastic lymphoma 1 例、diffuse large immunoblastic lymphoma 1 例および follicular lymphoma 6 例であり、これを aggressive NHL、indolent NHL に分類するとそれぞれ 33 例および 8 例であった。腫瘍細胞表面形質は B 細胞性 37 例、T 細胞性 4 例であった。chemotherapy sensitive 21 例の診断時 IPI は high risk 群 14 例 (high 9 例、high intermediate 5 例)、low risk 群 7 例 (low intermediate 7 例)であった。chemotherapy resistant 症例 20 症例の初診時 IPI は high risk 群 13 例 (high 2 例、high intermediate 11 例)、low risk 群 7 例 (low intermediate 4 例、low 3 例)であった。

寛解導入療法としての治療成績は complete remission (CR) 10 例 (24.4%)、PR 20 例 (48.8%)、NR 9 例 (22.0%)、PD 1 例、評価不能 1 例であった。chemotherapy sensitive 21 例では CR 9 例 (42.9%)、PR 11 例 (52.4%)、NR 1 例 (4.7%)であった。chemotherapy resistant 症例 20 例では CR 1 例 (4.8%)、PR 9 例 (54.5%)、NR 8 例 (45.5%)、PD 1 例 (4.8%)および評価不能 1 例であった。初診時 IPI で分類すると high risk 群 27 例では CR 7 例 (25.9%)、PR 14 例 (51.9%)、NR 5 例 (18.5%) および PD 1 例 (3.7%)、low risk 群 14 例では CR 3 例 (21.4%)、PR 6 例 (42.9%)、NR 4 例 (28.6%) および評価不能が 1 例 (4.8%)であった。

大量化学療法による RRT において Grade IV (cardiac toxicity) が 1 例に生じた (2.4%)。41 例において cardiac toxicity 5 例 (12.1%)、bladder toxicity 4 例 (9.7%)、renal toxicity 2 例 (4.8%)、pulmonary toxicity 2 例 (4.8%)、hepatic toxicity 23 例 (56.9%)、stomatitis 22 例 (53.6%)、gastrointestinal toxicity 25 例 (60.9%) の合併が認められたが、対症療法により改善した。

輸注 CD34+細胞数は $3.8 (1.4\sim 16.7) \times 10^7/\text{kg}$ 、好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上および血小板数が $3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上に回復するのに要した期間はそれぞれ 13 日 (8~25 日) および 18 日 (7~55 日)であった。

全 41 例において観察期間中央値 23.8 ヶ月 (範囲、1 ヶ月~120 ヶ月)、5 年 EFS ならびに 5 年 OS はそれぞれ 31.8% および 36.3%であった (図 1)。24 例の死亡例のうち 23 例は原疾患の再発・進行、1 例が治療関連死亡 (心不全)であった。

EFS に関する単変量および多変量解析の結果を表 2 に示す。単変量解析では T 細胞性、IPI が high risk 群および化学療法抵抗性 (resistant) が予後不良因子であった。この 3 つの因子について多変量解析を行ったところ、化学療法抵抗性のみが予後不良因子であることが判明した。chemotherapy sensitive 症例、chemotherapy resistant 症例における 5 年 OS はそれぞれ 54.6%、21.4% (p = 0.02)、5 年 EFS はそれぞれ 46.9% および 19.6% (p = 0.02)であった (図 2)。

考察

CHOP 療法を始めとする anthracycline 系抗癌剤を base とした化学療法では CR に至らなかった diffuse aggressive NHL 症例に対してサルベージ療法が施行されるが、長期間無病生存する症例は少ない。また follicular lymphoma に代表される indolent lymphoma は初回治療により 88%が反応し、生存期間中央値は 9 年であるものの、再発すると化学療法に対する奏効率は減少し、生存期間も短縮する (第一再発では奏効率

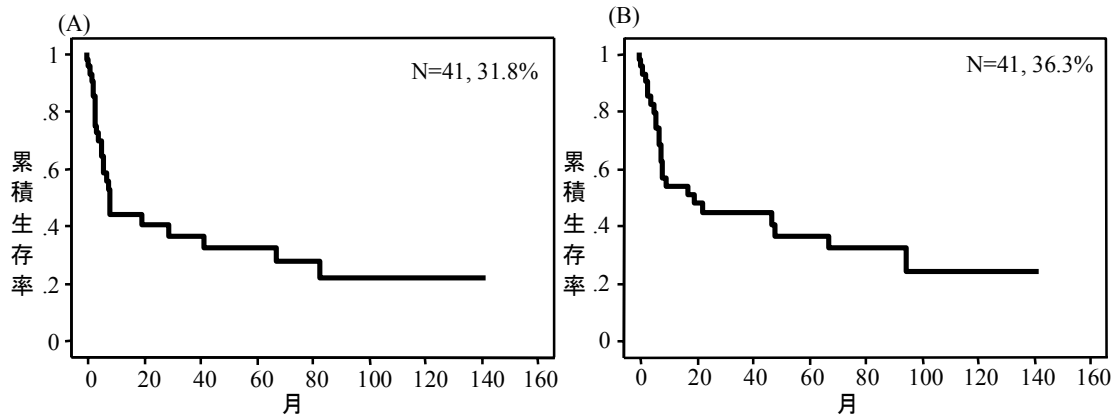


図1 (A) Event free survival, (B) overall survival

表2 Event free survival における単変量および多変量解析

単変量		relative risk (95% confidence interval)	P value
因子			
年齢	50歳未満 vs. 50歳以上	0.68 (0.29-1.58)	0.37
性別	女性 vs. 男性	0.63 (0.28-1.43)	0.27
臨床分類	aggressive vs. indolent	0.79 (0.33-1.89)	0.6
腫瘍表面形質	T cell vs. B cell	2.24 (0.66-7.67)	0.2
IPI	high vs. low	1.94 (0.77-4.85)	0.16
前治療化学療法数	3以上 vs. 1, 2	1.08 (0.50-2.35)	0.84
大量化学療法	ACE	1	
	MAEC	1.30 (0.52-3.20)	0.57
	MEAM	0.57 (0.07-4.58)	0.6
	others	1.88 (0.62-5.70)	0.27
化学療法反応性	resistant vs. sensitive	2.55 (1.13-5.75)	0.023
多変量		relative risk (95% confidence interval)	P value
因子			
腫瘍表面形質	T cell vs. B cell	1.20 (0.33-4.39)	0.78
IPI	high vs. low	1.84 (0.72-4.73)	0.21
化学療法反応性	resistant vs. sensitive	2.43 (1.05-5.61)	0.03

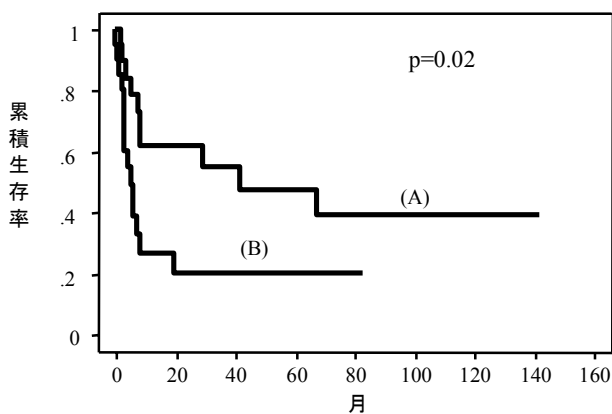


図2 Event free survival
(A)化学療法感受性群, (B) 化学療法抵抗性群

78%、生存期間中央値4.6年)⁶⁾。また anaplastic T/null cell lymphoma 以外の再発・化学療法抵抗性 T 細胞性 NHL は diffuse aggressive NHL よりも予後不良であることが報告されている⁷⁾。これらの治療抵抗性 NHL に対し、骨髄抑制を AHSCT でサポートすることによりサルベージ療法の治療強度を上げ、治療効果、長期生存率の向上を目的とした HDT-AHSCT が各施設で精力的に行われてきた。今回、41 症例において chemotherapy sensitive 21 例では CR 9 例(42.9%)、PR 11 例(52.4%)、NR 1 例(4.7%)、また chemotherapy resistant 症例 20 例では CR 1 例(4.8%)、PR 9 例(54.5%)、NR 8 例(45.5%)、PD 1 例(4.8%)であった。治療抵抗性 NHL に対する HDT-AHSCT 184 例の検討⁸⁾において、明らかに CR 症例は CR 以外の症例に比べ長期生存が得られている(3年 OS はそれぞれ 68%および 11%)。今回の検討においても CR 例 10 例と CR 以外の 31 例において、5年 OS はそれぞれ 52.5%および 31.6%であり、CR 例が予後良好な傾向が見られた(p =

0.11)。

diffuse aggressive NHL を対象とした報告では Vose ら⁸⁾ は EFS、OS はそれぞれ 31%、37% (5 年)、また Stiff らは 33%、44% (3 年) と報告⁹⁾ している。今回検証を行った治療抵抗性 NHL 41 例の 5 年 EFS ならびに 5 年 OS はそれぞれ 31.8%、36.3% であり、Vose ら、Stiff らの報告と一致している。Vose らは多変量解析により HDT-AHSCT 前に施行された chemotherapy sensitive 群、performance status が良好な症例、55 歳以下の症例および前治療が 3 レジメン未満の症例が予後良好群であることを報告している。予後良好群として他の報告^{10,11)} と共通しているのは chemotherapy sensitive 群であり、chemotherapy resistant 群と比較すると無病生存率、全生存率の有意な延長が得られている。今回の我々の検討は aggressive NHL、indolent NHL また T 細胞性 NHL、B 細胞性 NHL が含まれており、単変量解析では B 細胞性、IPI Low-risk 群、chemotherapy sensitive 群が予後良好群として挙げられたが、多変量解析では chemotherapy sensitive 群が予後良好群として残った。従って chemotherapy sensitive 群においては HDT-APBSCT の適応があるものと考えられた¹²⁾。今回、診断時 IPI のみの検討しかできなかったが、Hamlin ら¹³⁾ は再発性・化学療法抵抗性 NHL に対して salvage 療法前にチェックした IPI は salvage 療法に sensitive であった症例の HDT-AHSCT の予後を推定する因子として有用と報告している。一方 chemotherapy resistant 群は HDT-AHSCT を行ったとしても予後不良であるものの、Chen ら¹⁴⁾ は salvage 療法を繰り返し行い、出来る限り腫瘍量を減じた後に HDT-AHSCT を施行することにより、通常の salvage 療法を続けるよりも予後改善が得られると報告している。chemotherapy resistant NHL の治療については骨髄破壊的同種移植、骨髄非破壊的同種移植による検討が行われているが、現在のところ明らかな予後の改善は得られておらず^{15,16)}、今後の検討課題であるものと考えられる。

aggressive NHL 33 例、indolent NHL 8 例 (follicular NHL において再発・再燃時に再生検は施行せず transformed follicular NHL の割合は不明、また in vivo あるいは in vitro purging は施行せず) において、5 年 EFS はそれぞれ 37.4% および 15.0% ($p = 0.60$)、5 年 OS はそれぞれ 36.7% および 37.5% ($p = 0.84$) と両者間に有意な差は認められなかった。欧米の報告では EFS は 18~72%、OS は 33~83% とその範囲は広く、この結果については①採用する分類の違い、②HDT の regimen の違い、③移植源の違い (骨髄/末梢血)、④腫瘍細胞を除いた移植源を使用するかどうか、そして⑤経過観察期間が短期間であることが挙げられており¹⁷⁾、indolent NHL に対する AHSCT は標準的治療とせず、臨床研究として実施されている。同種移植の検討も行われているが、骨髄破壊的移植は再発が少ないものの移植関連死亡が多く¹⁷⁾、結果として EFS、OS ともに有意な差は得られていない。しかしながら移植法の開発、すなわち骨髄非破壊的移植によって移植関連死亡が減少し、EFS、OS の改善が得られるとの報告されており^{18,19)}、今後、advanced indolent NHL に対する重要な治療戦略の一つとなるものと考えられる。

APPENDIX

オール大阪造血管器悪性腫瘍コンソーシアム

大阪市立大学大学院医学研究科血液病態診断学

山根孝久、中前博久、萩原潔通、坂本恵利奈、中前美佳、武岡康信、廣瀬朝生、中根孝彦、康秀男、高起良、太田健介、日野雅之

大阪市立総合医療センター血液内科

平井学、中嶋康博、間部賢寛、寺田芳樹、手島博文

文献

- 1) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* **89**: 3909~3918, 1997
- 2) Bearman SI, et al.: Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* **6**: 1562~1568, 1988
- 3) 日本癌治療学会・編: 固形がん化学療法効果判定基準案. *日癌治療会誌* **21**: 929-942, 1986
- 4) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **329**: 987~994, 1993
- 5) The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* **49**: 2112~2135, 1982
- 6) Johnson PW, et al.: Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol* **13**: 140~147, 1995
- 7) Song KW, et al.: Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. *Br J Haematol* **120**: 978~985, 2003
- 8) Vose JM, et al.: Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry. *J Clin Oncol* **19**: 406~413, 2001
- 9) Stiff PJ, et al.: Autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: value of augmented preparative regimens- a Southwest Oncology Group trial-. *J Clin Oncol* **16**: 48~55, 1998
- 10) Mills W, et al.: BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* **13**: 588~595, 1995
- 11) Philip T, 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
- 12) 日本造血細胞移植学会・編: 造血幹細胞移植の適応ガイドライン. *JSHCT monograph Vol.6*, 2002
- 13) Hamlin PA, et al.: Age-adjusted international prognostic index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **102**: 1989~1996, 2003
- 14) Chen CI, et al.: 'Relative' chemotherapy sensitivity: the impact of number of salvage regimens prior to autologous stem cell transplant for relapsed and

- refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* **30**: 885~891, 2002
- 15) Robinson SP, et al.: Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Blood Marrow Transplantation. *Blood* **100**: 4310~4316, 2002
 - 16) Besien KW, et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for poor-prognosis lymphoma: response, toxicity and survival dependent on disease histology. *Am J Med* **100**: 299~307, 1996
 - 17) Berger MH, et al.: Intensive therapies in follicular non-Hodgkin lymphomas. *Blood* **100**: 1141~1152, 2002
 - 18) Kusumi E, et al.: Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. *Bone Marrow Transplant* (in press, Epub ahead of print on 6th June)
 - 19) Bertz H, et al.: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high-dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced-intensity regimens. *Ann Oncol* **13**: 135~139, 2002

受付 : 2005 年 5 月 9 日

受理 : 2005 年 5 月 17 日