

原 著

〔東女医大誌 第83巻 臨時増刊号〕
〔頁 E563～E568 平成25年3月〕

濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ併用化学療法の当科における成績

東京女子医科大学医学部血液内科学（主任：泉二登志子教授）

カザマ	ヒロシ	テラムラ	マサナオ	エノモト	ユキ	ワタナベ	アヤ	イシモリ	ノリコ
風間	啓至	・寺村	正尚	・榎本	有希	・渡邊	彩	・石森	紀子
テイン	イエ	シムラ	ハナエ	コダマ	ショウコ	タナカ	ノリナ	ミツハシケンジロウ	
丁	・曄	・志村	・華絵	・児玉	・聖子	・田中	・紀奈	・三橋健次郎	
イシヤマ	ヨシナガケンタロウ	イマイ	ヨウイチ	シセキ	マサユキ	モリ	ナオキ		
石山みどり	・吉永健太郎	・今井	陽一	・志関	雅幸	・森	直樹		
モトジトシコ									
泉二登志子									

（受理 平成25年3月5日）

Outcome of Rituximab-combined Chemotherapy for Follicular Lymphoma: A Single-center Study

Hiroshi KAZAMA, Masanao TERAMURA, Yuki ENOMOTO, Aya WATANABE, Noriko ISHIMORI, Ye DING,
Hanae SHIMURA, Shoko KODAMA, Norina TANAKA, Kenjiro MITSUHASHI, Midori ISHIYAMA,
Kentaro YOSHINAGA, Yoichi IMAI, Masayuki SHISEKI, Naoki MORI and Toshiko MOTOJI

Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Follicular lymphoma is an indolent type of B-cell lymphoma. Although combination chemotherapy with the anti-CD20 antibody rituximab has improved patient outcome, there exists a consensus that some histological subtypes are incurable, for which standard treatment is not yet established. Here, we retrospectively analyzed 61 patients with follicular lymphoma who received rituximab-combined chemotherapy as first-line treatment in our institute between January 2002 and June 2012. The median age of the patients was 61 years (range, 41 to 85 years). According to the World Health Organization classification, 44 patients were classified as having Grade 1 or 2 disease, and 17 as having Grade 3 disease. Of the 61 patients, 55 received R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone) as induction therapy, and 28 patients subsequently received rituximab as maintenance therapy. The complete and partial remission rate was 80% and 11%, respectively. The rate of overall survival and relapse-free survival at 5 years was 90.8% and 60.5%, respectively. The Follicular Lymphoma International Prognosis Index did not accurately predict survival in patients with Grade 1 or 2 follicular lymphoma. In multivariate analysis, rituximab maintenance therapy was a prognostic factor for relapse-free and overall survival.

Key Words: follicular lymphoma, rituximab, chemotherapy

緒 言

濾胞性リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫において病勢の進行速度の比較的緩やかな低悪性度B細胞リンパ腫として位置づけられる疾患である。リツキシマブが登場するまでの治療方針としては、watch and wait が主流であったが、Czuczman ら¹⁾により低悪性度B細胞リンパ腫においてリツキシマブを併用したCHOP（エンドキサン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）療法での良好な成

績が示されて以来、初期治療としてリツキシマブを併用した化学療法が施行される症例も増加した。その予後は改善したが依然として治癒を期待できない疾患と捉えられている²⁾。リツキシマブは2001年に保険適応となった薬剤であり、本邦における長期予後は明らかにされていない。この点を明らかにするために東京女子医科大学病院血液内科において、リツキシマブ併用化学療法を初期治療として施行した濾胞性リンパ腫の長期予後を含めた臨床経過の解析

Table 1 Characteristics of patients treated with rituximab-combined chemotherapy

Characteristic	
Age	Median, 61 years (range 41-85)
Sex	
Male	n = 29
Female	n = 32
Histological subtypes	
Grade 1/2	n = 44
Grade 3	n = 17
Grade 3 + DLBCL	n = 8
Stage	
I	n = 4
II	n = 10
III	n = 15
IV	n = 32
sIL-2R (U/ml)	Median, 1,280 U/ml (129-42,400 U/ml)
FLIPI	
Low	n = 21
Intermediate	n = 24
High	n = 16
Initial treatment	
R-CHOP	n = 55
R-THP-COP	n = 1
R-COP	n = 5
Rituximab maintenance	
+	n = 28
-	n = 31

を行った。

対象および方法

2002年1月～2012年6月に当科において濾胞性リンパ腫と診断され、リツキシマブを含む化学療法を初期治療として施行された症例を解析の対象とした。

年齢・性別・Ann Arbor分類による病期・Lactate dehydrogenase (LD) 値・ヘモグロビン (Hb) 値・可溶性インターロイキン2レセプター値 (soluble Interleukin-2 receptor : sIL-2R) 値・濾胞性リンパ腫国際予後指標 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index : FLIPI)³⁾・アントラサイクリン系抗癌剤投与の有無・リツキシマブによる維持療法の有無を説明変数とし、無再発生存 (relapse-free survival : RFS) および全生存 (overall survival : OS) を目的変数として統計解析を行った。FLIPIに従い、年齢61歳以上・病期：III期またはIV期・Hb 12g/dl未満・リンパ節領域数5以上・血清LD>正常上限を予後不良因子として、これらの因子数が0または1個の場合に低リスク群・2個の場合に中間リスク群・3個以上の場合に高リスク群とした。FLIPI²⁾については、臨床データの不足か

ら今回の研究での検討を行わなかった。濾胞性リンパ腫においては、組織学的に Grade 1, 2 と Grade 3 で予後が異なることから、これらを分けて解析を行った²⁾。また目的変数に対して適した説明変数の組み合わせを選択する情報量として、大学共同利用機関法人情報・システム研究機構統計数理研究所が開発したCATDAP (Categorical Data Analysis Program) による多次元クロス表分析による赤池情報量基準 (Akaike's Information Criterion : AIC) を用いた。多変量解析はCox比例ハザードモデルを使用し、log-rank検定を行った。統計解析ソフトはJMP version 8.0.1を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結 果

リツキシマブを含む化学療法を施行された症例は、濾胞性リンパ腫 Grade 1～3 までを含め65例であった。そのうち臨床データの評価可能な61例について解析を行った。症例の内訳を Table 1 に示す。全例における男女比は男性29例・女性32例であり、診断確定時の年齢中央値は61歳 (41～85歳) であった。Grade 1 および 2 の症例は44例で、Grade 3 の症例は17例であった。Grade 3 の症例のうち8例が Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) の component を有していた。病期はI期4例・II期10例・III期15例・IV期32例であった。ヘモグロビン値<12g/dlの症例は13例であった。LDの値については、正常値上限を超える症例が11例、2倍を超える症例が7例であった。染色体検査においては評価可能40例中で、複雑核型が27例にみられ、うち19例がt(14;18)を有していた。初期治療は、R-CHOP療法を施行された症例が55例・R-THP-COP (リツキシマブ、ピラルビシン、エンドキサン、ビンクリスチン、プレドニゾロン) 療法が1例・R-COP (リツキシマブ、エンドキサン、ビンクリスチン、プレドニゾロン) 療法が5例であった。リツキシマブの維持療法は3ヵ月1回投与を2年間の予定で、28例で施行されていた。全例における初期治療の有効性は、完全寛解49例 (80%)・部分寛解7例 (11%) であった。無再発生存期間中央値は7.42年で、全生存期間は中央値に達していないが、予測5年生存率は90.8%であった。全例におけるRFSとOSをFig. 1に示す。

Grade 1 から 3 までの全 Grade において、単変量解析 (Table 2) では sIL-2R > 2,500 U/ml 群が sIL-2R ≤ 2,500 U/ml 群より RFS と OS の有意な短縮を認め (RFS, $p = 0.0008$; OS, $p = 0.0306$), LD > 正常値

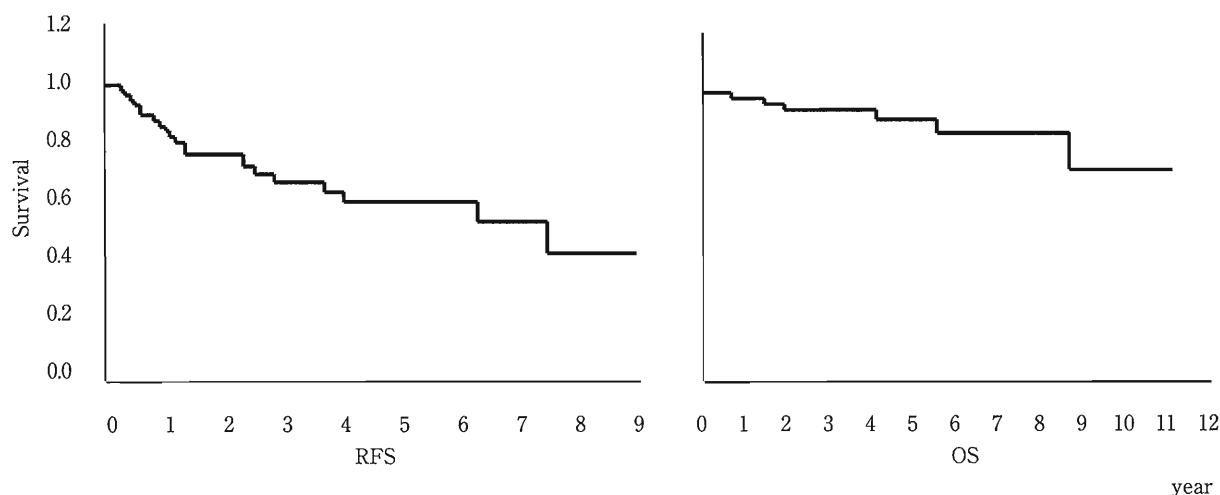


Fig. 1 Relapse-free survival and overall survival of all cases.

Table 2 Univariate analysis for (A) relapse-free survival and (B) overall survival of patients with Grade 1-3 follicular lymphoma.

(A) Relapse-free survival		(B) Overall survival	
Risk factors	P value	Risk factors	P value
Age, ≤ 65 vs >65 y	0.1573	Age, ≤ 65 vs >65 y	0.0013*
Sex	0.0544	Sex	0.4509
Stage	0.6088	Stage	0.8147
LD $>$ ULN	0.0012*	LD $>$ ULN	0.0370*
Hb, ≤ 10 vs >10 g/dl	0.0838	Hb, ≤ 10 vs >10 g/dl	0.0799
sIL-2R $>2,500$ U/ml	0.0008*	sIL-2R $>2,500$ U/ml	0.0306*
FLIPI		FLIPI	
Low-risk vs intermediate risk	0.1838	Low-risk vs intermediate risk	0.1278
Intermediate-risk vs high-risk	0.0697	Intermediate-risk vs high-risk	0.0241*
Low-risk vs high-risk	0.5798	Low-risk vs high-risk	0.2383
With vs without anthracycline	0.4761	With vs without anthracycline	0.3724
With vs without rituximab maintenance	0.1079	With vs without rituximab maintenance	0.1557

LD: lactate dehydrogenase, ULN: upper limit of normal, sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor, FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

上限の群が正常値群より RFS と OS の有意な短縮を認めた (RFS, $p=0.0012$; OS, $p=0.0370$). Grade 3 と Grade 3 で DLBCL の component を含む群での sIL-2R の値は, 中央値 1,340U/ml (範囲: 493~42,400U/ml) であり, Grade 1/2 群と Grade 3 および Grade 3 で DLBCL の component を含む群との間に有意差はなかった. また年齢 >65 歳の群が 65 歳以下の群より OS の有意な短縮を認めた ($p=0.0013$). RFS および OS で, Grade 1 または 2 と Grade 3 の間に有意差はなかった. FLIPI によるリスク別の RFS と OS を Fig. 2 に示す. RFS と OS で有意差はないものの低リスク群の方が中間リスク群より成績が不良であった (RFS, $p=0.1838$; OS, $p=0.1278$). また, 低リスク群と高リスク群の間でも RFS と OS

で有意差はみられなかった (RFS, $p=0.5798$; OS, $p=0.2383$). しかし中間リスク群と高リスク群の間では, RFS に有意差はみられなかったが ($p=0.0697$), OS で有意差が認められた ($p=0.0241$). 多変量解析では, OS に対しては, 年齢 >65 歳・sIL-2R $>2,500$ U/ml が候補となり, 年齢 >65 歳 ($p=0.0082$) が有意な予後不良因子であった (Table 4A, B).

次に Grade 1 および 2 の症例 44 例におけるサブ解析を行った. 65 歳を超える症例は 10 例であった. 予後に影響を与える因子として, 単変量解析 (Table 3) では, sIL-2R $>2,500$ U/ml 群が sIL-2R $\leq 2,500$ U/ml 群より ($p=0.0220$), Hb <10 g/dl 群が Hb ≥ 10 g/dl 群より ($p=0.0147$), LD $>$ 正常値上限が正常値群よ

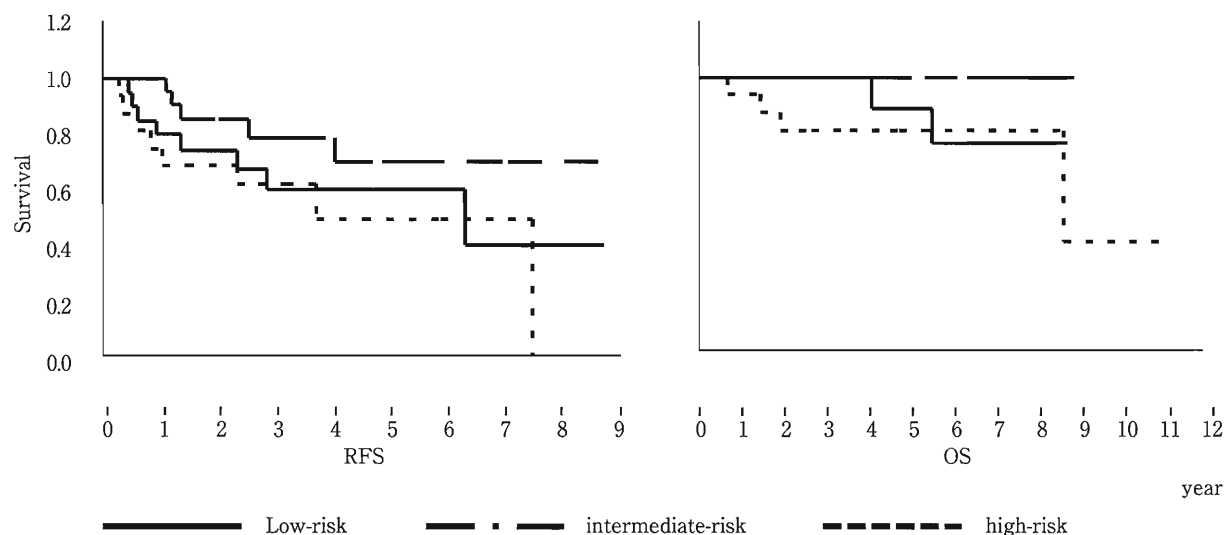


Fig. 2 Survival of all patients by risk group as defined with the Follicular Lymphoma International Prognostic Index.

Table 3 Univariate analysis for (A) relapse-free survival and (B) overall survival of patients with Grade 1 and 2 follicular lymphoma.

(A) Relapse-free survival		(B) Overall survival	
Risk factors	P value	Risk factors	P value
Age, ≤ 65 vs > 65 y	0.6428	Age, ≤ 65 vs > 65 y	0.0284*
Sex	0.0900	Sex	0.3807
Stage	0.5176	Stage	0.8878
LD $>$ ULN	0.0246*	LD $>$ ULN	0.0793
Hb, ≤ 10 vs > 10 g/dl	0.0147*	Hb, ≤ 10 vs > 10 g/dl	0.7366
sIL-2R $> 2,500$ U/ml	0.0220*	sIL-2R $> 2,500$ U/ml	0.0818
FLIPI		FLIPI	
Low-risk vs Intermediate risk	0.0536	Low-risk vs intermediate risk	0.2059
Intermediate-risk vs high-risk	0.0788	Intermediate-risk vs high-risk	0.0437*
Low-risk vs high-risk	0.8980	Low-risk vs high-risk	0.2770
With vs without anthracycline	0.1480	With vs without anthracycline	0.5645
With vs without rituximab maintenance	0.0108*	With vs without rituximab maintenance	0.0458*

LD: lactate dehydrogenase, ULN: upper limit of normal, sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor, FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

り ($p=0.0246$) RFS の有意な短縮を認めた。また年齢 > 65 歳の群が 65 歳以下の群より OS の有意な短縮を認めた ($p=0.0284$)。Fig. 3 に示すようにリツキシマブ維持療法未施行群は施行された群に比べ、RFS と OS が有意に短縮していた (RFS, $p=0.0108$; OS, $p=0.0458$)。FLIPI が低リスク群と中間リスク群の比較では、低リスク群が中間リスク群に対し RFS および OS ともに不良であったが有意差はみられなかった (RFS, $p=0.0536$; OS, $p=0.2059$)。低リスク群と高リスク群の比較でも、有意差はみられなかった (RFS, $p=0.8980$; OS, $p=0.2770$)。中間リスク群と高リスク群の比較では、

RFS では有意差はなかった ($p=0.0788$) が OS は中間リスク群で有意 ($p=0.0437$) に良好であった。多変量解析を行ったところ、RFS に対しては多次元クロス表分析より、リツキシマブによる維持療法の有無と sIL-2R $> 2,500$ U/ml が候補となり、リツキシマブによる維持療法の有無 ($p=0.0336$) が予後因子となり、OS に対しては多次元クロス表分析より、リツキシマブによる維持療法の有無と年齢 > 65 歳が候補となり、リツキシマブによる維持療法の有無が有意な予後因子であった ($p=0.0344$) (Table 4C, D)。

考 察

濾胞性リンパ腫の治療において、リツキシマブは

Table 4 Multivariate analysis for (A) relapse-free survival and (B) overall survival of all patients and (C) relapse-free survival and (D) overall survival of patients with Grade 1 and 2 follicular lymphoma.

(A) Relapse-free survival		(B) Overall survival	
Risk factor	P value	Risk factor	P value
sIL-2R>2,500 U/ml	0.0686	Age, ≤65 vs >65 y	0.0082*
LD>ULN	0.0947	sIL-2R>2,500 U/ml	0.1176
(C) Relapse-free survival		(D) Overall survival	
Risk factor	P value	Risk factor	P value
With vs without rituximab maintenance	0.0336*	With vs without rituximab maintenance	0.0344*
sIL-2R>2,500 U/ml	0.1554	Age, ≤65 vs >65 y	0.1183

sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor

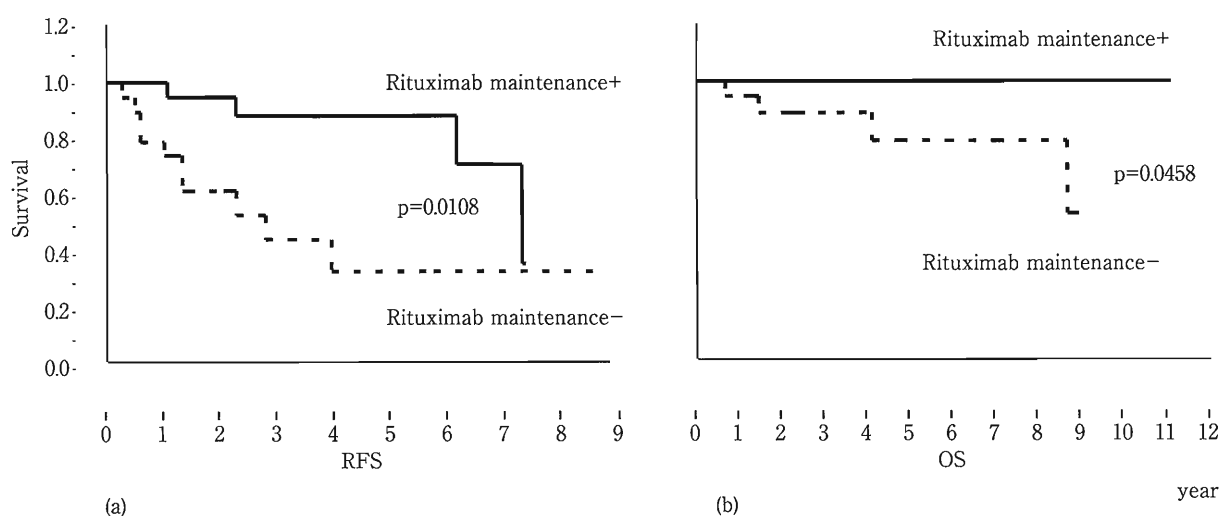


Fig. 3 Relapse-free survival (a) and overall survival (b) of patients with or without rituximab maintenance therapy.

重要な位置を占めている。寛解導入療法に加えて、維持療法としてリツキシマブの単独投与が行われて、その予後の改善に寄与している⁵⁾⁶⁾。我々の解析ではリツキシマブの維持療法は、Grade 1~3を含めた解析では予後に影響を与えなかったが、Grade 1または2に限定した場合には予後を有意に改善した。これはリツキシマブによる維持療法はFLIPIとは独立した予後因子であるとする報告とも合致する⁶⁾。またGrade 1~3の症例での解析で、リツキシマブの維持療法の有用性が認められないのはGrade 3の症例の中にGrade 3b以上の症例が含まれており、それらの症例は、リツキシマブによる維持療法による生存の改善をもたらさないことを反映したものと考えられた⁷⁾。

濾胞性リンパ腫の予後の指標としてはFLIPIが広く用いられているが、作成された時期はリツキシ

マブが使用される前であり、リツキシマブが使用されるようになってから検討された報告では、2年でのtime to failureが低リスク群と中間リスク群で同等であり、低リスク群または中間リスク群と高リスク群の間にのみ有意な差が認められている⁸⁾。当科の解析でもFLIPIによるRFSとOSの解析では、中間リスク群と高リスク群の間ではRFSに有意差はみられず、OSで有意差が認められたのみであった。我々の検討結果はリツキシマブ併用化学療法においては、FLIPIは有用でないことを再確認したものである。今後新しい予後予測スコアであるFLIPI2⁴⁾を用いた検討や、また今回我々が示したsIL-2Rなどの予後因子について前向きに検証する必要があると思われる。

結 論

当科において、濾胞性リンパ腫に対して初期治療

としてリツキシマブ併用化学療法を行い、その治療成績を検討し良好な成績が得られた。今後の症例の蓄積が不可欠ではあるが、低悪性度 B 細胞リンパ腫である Grade 1 および 2 の症例ではリツキシマブによる維持療法の施行が予後を改善することが示唆された。

開示すべき利益相反状態はない

文 献

- 1) **Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA et al:** Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* **17**: 268–276, 1999
- 2) **Wahlin BE, Yri OE, Kimby E et al:** Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol* **156**: 225–233, 2012
- 3) **Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al:** Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* **104**: 1258–1265, 2004
- 4) **Federico M, Bellei M, Marcheselli L 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* **27**: 4555–4562, 2009
- 5) **van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L et al:** Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* **28**: 2853–2858, 2010
- 6) **Salles G, Seymour JF, Offner F et al:** Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumor burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* **377**: 42–51, 2010
- 7) **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
- 8) **Buske C, Hoster E, Dreyling M et al:** The Follicular Lymphoma International Prognostic index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* **108**: 1504–1508, 2006