

【原著・臨床】

再発および高齢者悪性リンパ腫に対する経口 etoposide 低用量連日療法

伊東 克郎¹⁾・坂田 亨¹⁾・島田 恒幸¹⁾・後藤和歌子¹⁾・高橋 隆¹⁾・岸本 国也¹⁾
 小林 功幸¹⁾・遠藤 一博¹⁾・川井 信孝¹⁾・富永 一則¹⁾・松田 晃¹⁾・楠本 修也¹⁾
 猪野 裕英¹⁾・福田 正高¹⁾・室橋 郁生¹⁾・別所 正美¹⁾・平嶋 邦猛²⁾

¹⁾埼玉医科大学第1内科*

²⁾同 健康管理センター

(平成10年10月13日受付・平成11年1月18日受理)

1992年7月から1997年9月まで当科にて再発または高齢者非ホジキンリンパ腫14例に対するエトポシド少量連日経口投与療法を行いその有用性を検討した。12例は再発例と難治例で2例は高齢者で強力な化学療法は困難と思われた。エトポシドは連日経口で25~50 mg/body/dayを2~5週間投与した。全体の奏効率は57.1% (14例中CR 1例, PR 7例)に留まったが、び慢性大細胞型リンパ腫 (DLCL)を除くと奏効率は88.8%と良好であった。5例のDLCLは全例無効であった。一方2例のT細胞性リンパ腫では、いずれも治療に反応して皮膚病変が消失したことは興味深い。奏効期間は中央値39.2週であった。副作用としてWHO基準grade 2までの下痢3例、口内炎1例を認めたが、いずれも軽度であった。骨髄抑制も軽度で輸血は必要としなかった。患者の年齢や合併症、QOL (quality of life)を考慮した場合、エトポシド少量連日経口投与療法は有用な治療法と思われたが、DLCL再発例には無効であった。

Key words: low-dose etoposide, non-Hodgkin lymphoma

近年、悪性リンパ腫は非交叉耐性抗癌剤を含む種々の多剤併用療法の導入によって治療成績が向上した悪性腫瘍の1つとされている。しかし、高齢者や全身状態不良例では諸臓器の機能障害から強力な化学療法の適応外となる場合も多い。一方、治療抵抗例や再発例においては、さらなる強力な化学療法によって諸臓器障害の発現と増悪が懸念される。そして患者のquality of life (QOL)も損なわれる怖れもあり、このような症例に対するサルベージ療法は確立されていない。

今回われわれは非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma, 以下NHL)にて上記のいずれかの状態に相当すると思われた症例14例に対してetoposide (以下ETP)の少量連日経口投与を試み、その有用性について検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

対象症例は1992年7月~1997年9月までに当科外来にて再発が認められたNHL 12例と、初診時から未治療で経過していた高齢者NHL 2例 (1例は不整脈と心不全の合併を認め、1例は十数年前に胃癌にて胃全摘術を受けておりいずれも本人、家族とも強力な化学療法を希望されなかった)で、男性8例、女性6例、年齢の中央値は61歳であった (Table 1)。病理組織はびまん性大細胞型 (Diffuse large) 5例、びまん性中細胞型 (Diffuse medium) 3例、びまん性混合型 (Diffuse mixed) 2例、濾胞性中細胞型 (Follicular medium) 1例、濾

胞性混合型 (Follicular mixed) 2例、IBL-like Tcell Lymphoma 1例であった。本療法開始時の臨床病期は、I期1例、II期1例、III期3例、IV期9例で、8例は骨髄浸潤を認めた。5例でB症状を認めた。表面形質は12例がB細胞、2例がT細胞由来であった。

Performance Status (PS)は本療法開始時にECOGの基準でscore 0: 5例, 1: 4例, 2: 4例, 3: 1例であった。前治療としては5例においてETPを含む多剤併用療法が施行されており、いずれもMEP療法 (mitoxantrone 8 mg/m²×day 1, ETP 50 mg/m²×day 1~5, prednisolone 40 mg/m²×day 1~5)が、さらにそのうちの2例でVCR+MTX+IFM+ETP (+DEX)療法 (vincristine 2 mg/body×day 1, methotrexate 500 mg/m²×day 1, ifosfamide 800 mg/m²×day 1~5, ETP 100 mg/m²×day 1~5, dexamethasone 20 mg/body×day 1~5)が施行されたが、いずれも無効か寛解後早期に再発が認められた。

2. 方法

治療前に予想される効果と副作用を本人ないしは家族に説明し、文章または口頭にて同意を得た後にETP 25~50 mg/body/dayを1日1~2回朝、または朝夕分割で経口投与した。投与期間は原則として21日間としたが、患者の病態や症状によって調節した。

全症例がETPは外来通院にて投与され、1コース施行、休薬後に完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)と判定

Table 1. Patient characteristics and treatments

Patient no.	Age/Sex	Histology	Phenotype	Stage	P. S.	Prior therapy	Complications	Status
1	76/F	D. large	B cell	IVA	2	T-COP* ¹	(-)	1 st. relapse
2	61/M	D. large	B cell	IVB	1	CHOP* ²	CHF	2 nd. relapse
3	77/F	D. large	B cell	IVB	2	CHOP, MEP* ³	(-)	refractory
4	78/F	D. large	B cell	IIIA	2	MEP	CHF	1 st. relapse
5	48/M	D. large	B cell	IVA	1	MACOP-B* ⁴ , CHOP, MEP	(-)	1 st. relapse
6	51/M	D. medium	B cell	IVB	0	LD-ACOP-B* ⁵	(-)	1 st. relapse
7	61/M	D. medium	T cell	IIIA	1	CHOP	DM	1 st. relapse
8	71/F	D. medium	B cell	IVA	2	(-)	(-)※	not treated
9	72/F	D. mixed	B cell	IIA	1	(-)	Arrhythmia	not treated
10	90/M	D. mixed	B cell	IA	3	CVP* ⁶	OPCA	1 st. relapse
11	52/M	F. medium	B cell	IIIA	0	CHOP	CRF	1 st. relapse
12	61/M	F. mixed	B cell	IVA	0	MACOP-B	(-)	1 st. relapse
13	33/M	F. mixed	B cell	IVB	0	CHOP, MEP* ⁷	(-)	4 th. relapse
14	48/F	IBL like T cell	T cell	IVB	0	CHOP, MEP* ⁸	(-)	refractory

*¹ T-COP: THP + CPM + VCR + PSL*² CHOP: CPM + ADM + VCR + PSL*³ MEP: MIT + ETP + PSL*⁴ MACOP-B: MTX + ADM + CPM + VCR + BLM + PSL*⁵ LD-ACOP-B: ADM + CPM + VCR + BLM + PSL*⁶ CVP: CPM + VCR + PSL*⁷ :VCR + MTX + IFM + ETP + DEX*⁸ :VCR + MTX + IFM + ETP

CHF: congestive heart failure, DM: diabetes mellitus, OPCA: olivopontocerebellar atrophy, CRF: chronic renal failure

(-)※: post-gastrectomy status because of gastric cancer

Table 2. Results

Patient no.	Etoposide dosage (mg/day)	Additional therapy	Response	Response duration (weeks)	Toxicity
1	50 × 14 days	(-)	N. C.	(-)	Diarrhea
2	50 × 14 days	PSL	N. C.	(-)	(-)
3	25 × 21 days	(-)	N. C.	(-)	(-)
4	25 × 35 days	(-)	N. C.	(-)	(-)
5	50 × 28 days	(-)	N. C.	(-)	Diarrhea
6	25 × 28 days	(-)	P. R.	21	(-)
7	25 × 14 days	(-)	P. R.	68	(-)
8	25 × 28 days	(-)	P. R.	40	(-)
9	50 × 42 days	(-)	P. R.	83	Stomatitis
10	25 × 28 days	(-)	C. R.	15	(-)
11	25 × 28 days	(-)	P. R.	66	(-)
12	25 × 28 days	(-)	P. R.	4	(-)
13	50 × 21 days	(-)	N. C.	(-)	(-)
14	50 × 21 days	(-)	P. R.	37	Diarrhea

されなかった症例は無効 (NC~PD) としてその後他の治療に適宜変更された。治療の効果判定は木村らの判定基準にしたがった¹⁾。

II. 結 果

1. 治療成績

評価可能 14 例中 1 例 (7.1%) で CR, 7 例 (50.0%) で PR で、奏効率は 57.1% であった (Table 2)。病理組織別では, D. mixed 1 例が CR となり D. mixed, D. medium, F. medium, F. mixed, IBL-like T の症例計 7 例に PR が得られた。D. large については 5 例ともに NC であった。なお投与期間中に増悪を示した症例はなかった。

観察期間は中央値 67.4 週, 奏効期間は中央値 39.2 週, ETP 総投与量は中央値 2,450 mg であった。

2. 副作用

副作用について評価可能であった 14 例中で ETP によると思われる副作用は, 消化管粘膜障害として下痢を 3 例, 口内炎を 1 例認めただのみであった (Table 3)。症例 5 では頻回に水様性の下痢がみられ, 同剤中止後も数週間持続した。

骨髄抑制については, いずれの症例でも 2,000/ μ l 以下の白血球減少, 10 万/ μ l 以下の血小板減少を認めなかった。輸血を要したものはなかった。

3. 症 例

有効と思われた症例について報告する。

症例 10 (Fig. 1)

90 歳, 男性。左頸部リンパ節腫脹で発症, NHL, D. mixed の診断にて 2 年間他院で CVP 療法 (cyclophosphamide+vincristine+prednisolone) を定期的に施行されていたが, 左頸部リンパ節が再び腫脹して 1992 年

7月に当科受診。合併症として30年来のオリブ核・橋・小脳変性症 olivopontocerebellar atrophy (OPCA) による運動失調があり、PSも3と不良であった。NHL再発として、同月よりETP 25 mg/body/dayを外来にて連日投与開始。4週間後にリンパ節腫脹は殆ど消失し、5週間の休薬期間を置いた時点でリンパ節腫脹を認めずCRと判定。再度同量のETPを4週間投与。リンパ節腫脹認めず、4週間後に3クール目を施行。CRは15週間維持されていたが、再度左頸部リンパ節腫脹を認め、同量のETPを4週間投与したがリンパ節腫脹は消失しなかった。その後も同療法でリンパ節は縮小と増大を繰り返したが、重篤な副作用もなくコントロールされていた。しかし痴呆が進行し、家族の希望により1994年7月から化学療法を中止。同年11月肺炎にて死亡。

症例 14 (Fig. 2)

48歳、女性。1996年7月上旬に全身性の発疹および両側頸部、鼠径部リンパ節腫脹を認め、同年8月当科を受診。頸部リンパ節生検の結果NHL (IBL like T cell lymphoma) と診断。CHOP療法 (cyclophosphamide

+adriamycin+vincristine+prednisolone) 6コース施行。皮疹とリンパ節腫脹は消失していたが、1997年3月再び皮疹が出現。肝脾腫も増大。皮膚生検にてNHL再発と診断。5月よりMEP療法、次いでVCR+MTX+IFM+ETP療法を施行したが皮疹は増悪、鼠径部リンパ節腫脹も出現。同年8月よりETP 25 mg/body/dayにて3週間連日経口投与。開始3週後でリンパ節は著明に縮小し、皮疹も軽減。3週の休薬後さらにETP同量で2週間投与。途中粘液便を伴う下痢がみられたため、その後ETP 25 mg/day隔日投与に変更して1998年7月まで継続投与。1998年1月以降皮疹は消退しリンパ節もほとんど触知されず、重篤な血液障害も認めずに経過している。

III. 考 察

ここ数年、様々な悪性腫瘍に対するETP経口投与の試みがなされ、非ホジキンリンパ腫は肺小細胞癌²⁻⁴⁾や精巣腫瘍⁵⁾とならんでその高い有効性が提唱され、本邦でも前治療のある難治性症例における有効性が報告されている⁶⁾。

一方、最近ETPと二次性または治療関連白血病発症との関連が報告され、この病態はアルキル化剤による二次性白血病と比べて短い潜伏期(2~3年)と前白血病状態の欠如を特徴とするとされている⁷⁾。二次性白血病発症にはETPの用量も影響し、累積用量が2,000 mg/m²を越える患者では発症リスクが有意に増加する^{8,9)}。よって同剤の使用については投与量とその期間、および年齢などの適応に関する慎重な検討が必要とされてくる。今回のわれわれの症例では二次発症を考慮し、原則的には合併症による臓器障害を伴い強力な化学療法施行が困難と思われる症例か、CHOP療法などのanthracyclin系を含む治療に抵抗性で、臨床経過がaggressive

Table 3. Related or possibly related toxicities

	WHO grade (%patients)			
	1	2	3	4
Hematological toxicity				
Anemia	14.2	7.1	0.0	0.0
Leukopenia	14.2	28.4	0.0	0.0
Thrombocytopenia	0.0	0.0	0.0	0.0
Nonhematological toxicity				
Diarrhea	14.2	7.1	0.0	0.0
Stomatitis	0.0	7.1	0.0	0.0

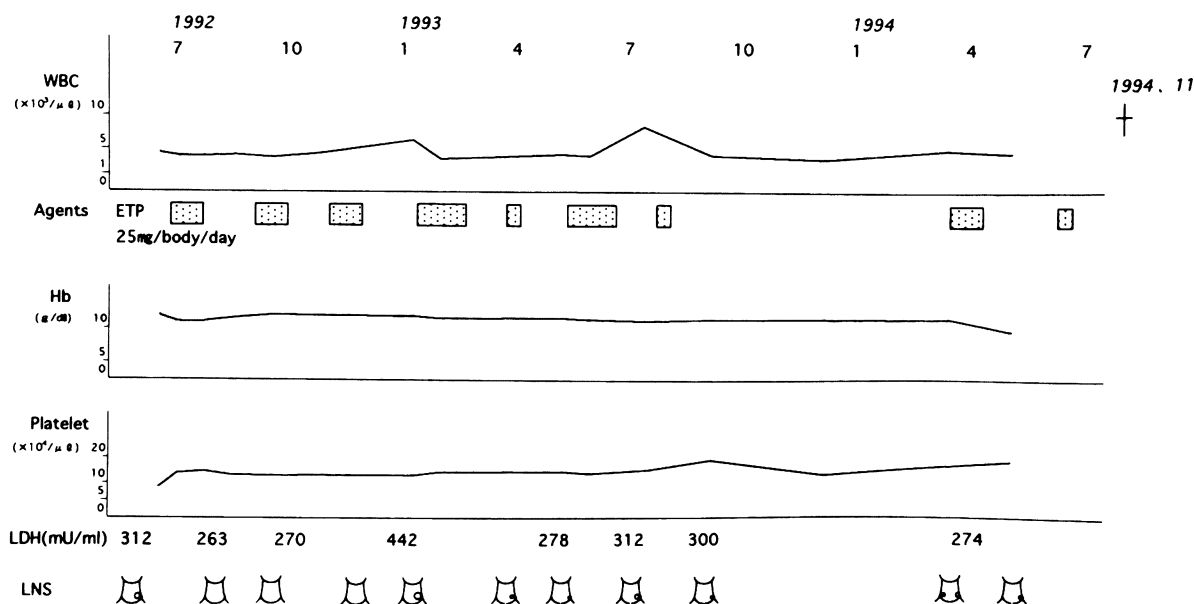


Fig. 1. Clinical course of patient no.10.

な症例に限定した。現在まで観察中の患者を含めて二次発癌を認めていない。

今回の14症例中、D. mixed, D. mediumの症例においてCR, PRが得られたが、同じ中等度悪性群とされるD. largeでは全例無効であった。Table 4に諸家によるETP経口投与の成績を示す^{6,10-15}。全体の奏効率(CR+PR)は今回57.1%と他施設より劣っているが、D. large以外の症例では88.8%と良好な結果であった。本療法が有効であった難治性D. large症例の報告が散見される¹¹。しかしaggressive lymphomaの長期成績において治療のdose intensity (mg/m²/週)の重要性が指摘されており¹⁶、症例数は少ないものの、今回のわれわれ

の検討では再発性D. large症例に対する本療法の有用性は認められず、再発D. large症例は強力なsalvage療法を選択すべきと思われた。さらに今回本療法が有効であった症例は初回再発例か未治療例に多く、難治例や再発回数の多い症例では1例を除き効果はみられなかった。

また興味深い結果として、今回皮膚浸潤を認めたT細胞性リンパ腫2例(症例7, 14)において共に皮疹消退が認められた。皮膚浸潤に対する有用性の機序は不明であるが、本田ら¹¹、桑水流ら¹⁷も同療法により皮疹(皮膚浸潤)の消失または改善を得られた成人T細胞性白血病症例を報告している。

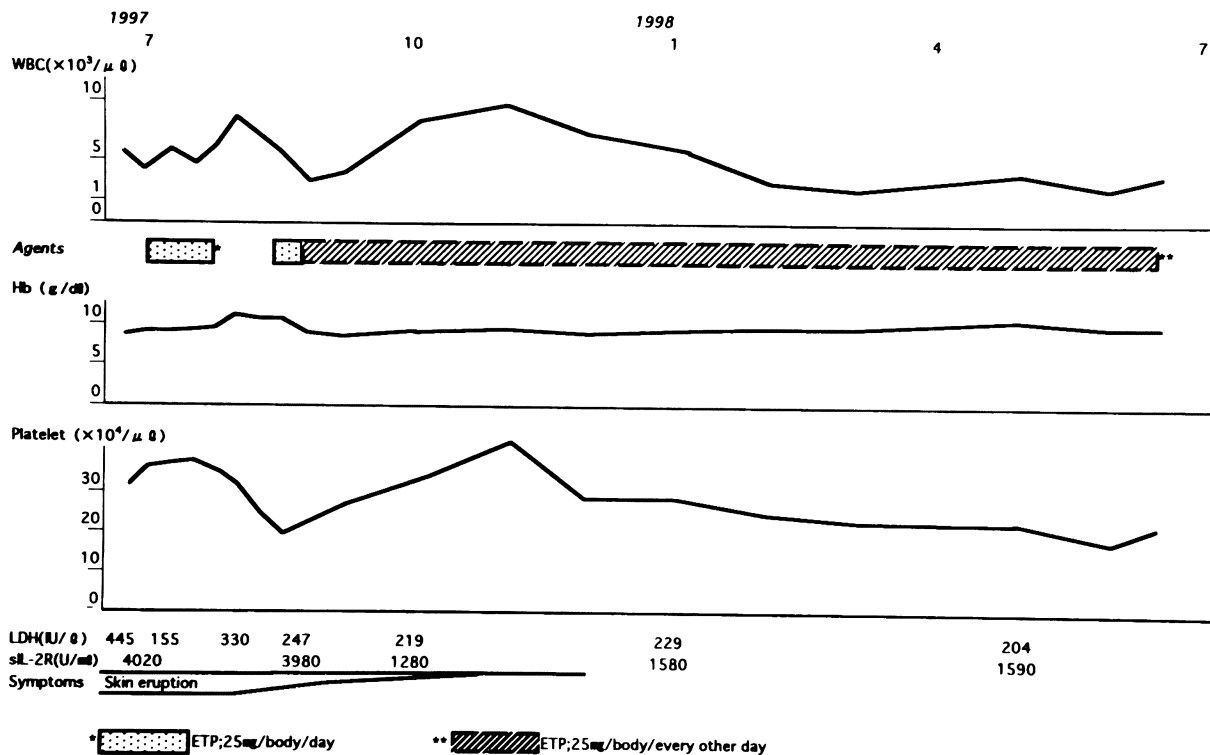


Fig. 2. Clinical course of patient no.14.

Table 4. Previous studies evaluating oral etoposide for malignant lymphoma

Reference	Disease	Dosage (mg/body/day)	No. of patients	No. of patients		Overall response rate (%)	Total dose median (mg)	Response duration median (range)
				CR	PR			
Hainsworth et al.,1990 ¹⁰	NHL, HD	50	25	0	15	60		5 mos (2~13)
Honda et al.,1991 ¹¹	NHL, ATL	25	13	4	9	100	1,832 ± 999*	88 ± 41 days*
Yoshida et al.,1994 ¹²	NHL	50	80	9	33	52.5		74.5 days (28~273)
Suzuki et al.,1996 ¹³	NHL	25	15	2	7	60	425~10,850**	134 ± 72 days*
Haim et al.,1995 ¹⁴	NHL, HD	100	26	3	13	62		3 mos
Niitsu et al.,1996 ⁹	NHL, ATL	50	26	5	12	65.4	6,140 ± 3,082*	15 mos***
Kuga et al.,1997 ¹⁵	NHL, ATL	25~50	16	7	6	81		6 mos (2~76)
Current study	NHL	25~50	14	1	7	57.1	2,450	39.2 wks (4~83)

*mean ± SD, **range, ***50% Response duration
HD: Hodgkin disease, ATL: Adult T cell leukemia

今回、PR以上の効果が得られた症例の中には症例14のように、以前ETPの短時間点滴静注を含むプロトコールに不応となった症例も含まれている。ETPはtopoisomerase II (topo-II)の阻害により、DNAの断片化を誘導して抗腫瘍作用を発揮する¹⁸⁾ことから、長期経口投与において持続的に腫瘍細胞と接触させたことが効果発現につながると思われる¹⁰⁾。また、本療法が有効でもその後耐性となる症例もあり、その場合の併用薬剤の検討は今後の課題と思われる。ETPに対する耐性のメカニズムとして、多剤耐性遺伝子(MDR 1)とその産物であるP-糖蛋白(Pgp)や、非定型多剤耐性としてのtopo-II酵素活性の低下が考えられているが¹⁹⁻²¹⁾、今回は未検索で、関連性については不明である。

副作用として、下痢を3例、口内炎を1例で認めたが、いずれもWHOのgrade 1ないし2に相当し、減量ないし休業で速やかに改善し、患者のQOLを損なうものではなかった(Table 3)。血液毒性についても、WHOのgrade 3以上の白血球減少、血小板減少はいずれも認められなかった。高齢者に限らず再発例ではanthracyclin系薬剤の総投与量と関係した心毒性が問題となるが、今回心毒性に関連した副作用は認めなかった。

また今回の症例群は再発時入院を拒否した症例が半数以上を占め、いずれの症例もETPは外来通院下で投与継続され、有効例は再発後も自宅でQOLを損なうことなく経過された。さらにコスト面でも従来の抗癌剤による強力な化学療法と比較して、高度の骨髄抑制に関連した支持療法も不要であり、患者に対する経済的負担も軽度であると思われた。

再発したNHL症例の治療に関しては、さまざまなサルベージ療法が試されているが統一の見解はまだない。ETPは二次性白血病の問題があり、本療法を施行した患者については今後さらに注意深い観察が必要とされており、現時点での本療法のNHL初発症例(特に若年者)に対する評価は慎重な検討が必要である。しかし、副作用が軽度であり外来でも施行可能である本療法は、高齢者やそれまでのanthracyclin系薬剤の投与によって心機能に障害を有する再発症例や、患者が十分に自分の病気について理解した上でなお外来での治療を希望する場合において、QOLを維持しながら病態を改善する可能性があるという点で、良い適応となってくる。ただし現状では耐性例が生じやすく、投与方法や併用薬剤について今後さらに検討を要すると考える。

文 献

- 1) 木村禎代二, 坂井保信, 近田千尋, 他: 悪性リンパ腫の化学療法. 最新医学 24: 816~824, 1969
- 2) Johnson D H, Greco F A., Strupp J, et al.: Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. J. Clin. Oncol. 8: 1613~1617, 1990

- 3) Clark P I, Cottier B: The activity of 10-, 14-, and 21-day schedules of single-agent etoposide in previously untreated patients with extensive small cell lung cancer. Semin. Oncol. 19 (6 Suppl.14): 36~39, 1992
- 4) Sessa C, Zucchetti M, Torri V, et al.: Chronic oral etoposide in small-cell lung cancer: Clinical and pharmacokinetic results. Ann. Oncol. 4: 553~558, 1993
- 5) Miller J C, Einhorn L H: Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. Semin. Oncol. 17 (Suppl.2): 36~39, 1990
- 6) 新津 望, 梅田正法: 高齢者再発性・難治性非ホジキンリンパ腫に対するEtoposide少量持続経口投与の検討. J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 31: 14~20, 1996
- 7) Ratain M J, Kaminer L S, Bitran J D, et al.: Acute nonlymphocytic leukemia following etoposide and cisplatin combination chemotherapy for advanced non-small-cell carcinoma of the lung. Blood 70: 1412~1417, 1987
- 8) Boshoff C, Begent R H, Oliver R T, et al.: Secondary tumors following etoposide containing therapy for germ cell cancer. Ann. Oncol. 6: 35~40, 1995
- 9) Pedersen-Bjergard J, Daugaard G, Hansen S W, et al.: Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumors. Lancet 338: 359~363, 1991
- 10) Hainworth J D, Johnson D H, Frazier S R, et al.: Chronic daily administration of oral etoposide in refractory lymphoma. Eur. J. Cancer 26: 818~821, 1990
- 11) 本田順一, 長部誠志, 吉田香, 他: リンパ系悪性腫瘍に対するエトポシド少量連日経口投与の有用性について. 癌と化学療法 18: 653~656, 1989
- 12) 吉田 喬, 高木敏之, 下山正徳, 他: 悪性リンパ腫に対するEtoposide 21日連日後期第II相試験. 癌と化学療法 21: 2793~2801, 1994
- 13) 鈴木孝世, 福原資郎, 安田典正ほか: 高齢者悪性リンパ腫に対するlow dose etoposide長期経口投与の前期第2相試験. J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 31: 127~134, 1996
- 14) Haim N, Ben-Shahar M, Epelbaum R: Prolonged daily administration of oral etoposide in lymphoma following prior therapy with Adriamycin, anifosamide-containing salvage combination, and intravenous etoposide. Cancer Chemother. Pharmacol. 36: 352~355, 1995
- 15) 久我 貴, 幸田久平, 松本修二, 他: 難治性造血器腫瘍25例に対するEtoposide少量長期経口投与の有用性の検討. 癌と化学療法 24: 315~321, 1997
- 16) Devita V T, Jr, Hubbard S M, Longo D L: The chemotherapy of lymphomas. Cancer Res. 47: 5810~5824, 1987
- 17) 桑水流康夫, 宇都宮興, 上田博一郎, 他: 成人T細胞性白血病の維持療法としてのエトポシドによる経口連日投与. J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 26: 1026~1031, 1991
- 18) Chen G L, Yang L, Rowe T C, et al.: Non-intercalative antitumor drugs interfere with the breakage-reunion reaction of mammalian DNA

- topoisomerase II. *J. Biol. Chem.* 259: 13560~13566, 1984
- 19) Endicott J A, Ling V: The biochemistry of p-glycoprotein mediated multidrug resistance. *Ann. Rev. Biochem.* 58: 137~171, 1989
- 20) Kaufmann S H, Karp J E, Jones R J, et al.: Topoisomerase II levels and drug sensitivity in adult acute myelogenous leukemia. *Blood* 83: 517~530, 1994
- 21) Doyle L: Topoisomerase II expression in cancer cell lines and clinical samples. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 34 (Suppl.): 32~40, 1994

Daily administration of oral etoposide for 2 to 5 weeks for relapsed or elderly lymphoma

Katsuro Itoh, Tohru Sakata, Tsuneyuki Shimada, Wakako Gotoh,
Takashi Takahashi, Kuniya Kishimoto, Yoshiyuki Kobayashi, Kazuhiro Endoh,
Nobutaka Kawai, Kazunori Tominaga, Akira Matsuda, Shuya Kusumoto,
Hirohide Ino, Masataka Fukuda, Ikuo Murohashi,
Masami Bessho and Kunitake Hirashima¹⁾

First Dept. of Int. Medicine, ¹⁾Health Management Center, Saitama Medical School, 38 Hongo,
Moroyama-cho, Iruma-gun, Saitama 350-0451 Japan

We studied the efficacy of daily oral administration of etoposide in 14 patients with non-Hodgkin lymphoma who had visited our hospital from July 1992 to September 1997. Twelve patients had received previous chemotherapy and were considered to be incurable. The other two patients were too old to be treated with intensive chemotherapy. Etoposide was administered at 25 or 50 mg per body per day for 2~5 weeks. The total response rate was 57.1% (8/14), including 1 CR. When diffuse large cell lymphoma (DLCL) was excluded, the response rate was 88.8% (8/9). In DLCL cases, neither complete nor partial responses were obtained. Interestingly, two patients with T cell lymphoma responded to the therapy and the skin lesions disappeared. The median response duration was 39.2 weeks. Adverse effects were observed in 4 patients—mild diarrhea in 3 and stomatitis in 1. Bone marrow toxicity was tolerable, and no blood transfusion was required. Taking into consideration the complications and the quality of life of the patients, we believe daily administration of oral etoposide is a safe and useful therapy for elderly or relapsed patients with non-Hodgkin lymphoma, although it is not useful for DLCL.