

# 高齢者の濾胞性リンパ腫 (Follicular Lymphoma) に対する治療戦略

日本赤十字社和歌山医療センター 血液内科部

島津 裕, 堀 弘樹, 白神 大志, 島津 弥生, 岡 智子, 直川 匡晴

索引用語：濾胞性リンパ腫, 高齢者, 治療

## 要 旨

濾胞性リンパ腫 (Follicular Lymphoma, FL) は日本で2番目に多い低悪性度のリンパ腫である。抗 CD20 抗体 (Rituximab) により FL の予後は大幅に改善し, さらに 2016 年新しい抗 CD20 抗体 (Obinutsuzumab) が保険承認された。Obinutsuzumab 療法は Rituximab 療法より無病増悪期間を有意に延長するものの, 全生存率での有意差は認められなかった。また Obinutsuzumab 療法では感染症の増加が懸念されることから, 特に高齢者への使用は注意を要する。今回, 当院における初発 FL 患者の治療成績の解析を通じて Obinutsuzumab 療法の位置づけを検討した。

70 歳以上の FL30 名を検討したところ, FL に対する治療成績は, Rituximab 療法で 5 年生存率は 8 割以上と良好であり, 70 歳以上の慢性骨髄性白血病の慢性期 28 名, 真性多血症 33 名, 本態性血小板血症 58 名や厚生労働省の発表する平均余命と比較しても良好であった。このため, 高齢者に対する新規薬剤のメリットは限定的な可能性があり, Obinutsuzumab 療法の適応は慎重に決定すべきと考えられた。

## はじめに

濾胞性リンパ腫 (Follicular Lymphoma, FL) は日本の悪性リンパ腫に 18% を占め, B 細胞性リンパ腫の中では, びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (33%) について 2 番目に多く, 低悪性度リンパ腫である<sup>1)</sup>。B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療薬として抗 CD20 抗体 (Rituximab) が 2001 年に保険承認され, B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療成績は劇的に改善を認めた<sup>2,3)</sup>。特に低悪性度リンパ腫である

FL の予後は Rituximab 併用化学療法により 5 年生存率は 80% を超えるまでに改善した<sup>2,3)</sup>。その後, 2010 年に Bendamustine が FL を含む低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に適応となった。Rituximab+Bendamustine 療法は, 従来の Rituximab 併用多剤併用化学療法 (CHOP 療法) と比較し, 全生存率 (Overall survival, OS) では有意な改善を認めなかったが, 無病増悪生存率 (Progression free survival, PFS) を有意に改善し, 副作用も軽度であったことから, FL に対する標準治療の 1 つとなった<sup>4)</sup>。さらに, 2016 年 12 月, 新しい抗 CD20 抗体である Obinutsuzumab が濾胞性リンパ腫の治療薬として承認された<sup>5)</sup>。初発濾胞性リンパ腫に対して, Obinutsuzumab 併用化学療法は標準治療である Rituximab 併用化学療法 (CHOP 療法および Bendamustine 療法を含む) と比較

(令和元年11月1日受付)(令和元年11月28日受理)  
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地  
日本赤十字社和歌山医療センター  
血液内科部

島津 裕

して、PFS に有意な改善を認めたものの、全生存率 (Overall survival) には有意な差が認められなかった<sup>5)</sup>。

このような流れから、現在、治療を要する初発 FL に対する標準治療として、Rituximab 併用化学療法 (CHOP 療法や Bendamustine 療法)、Obinutsuzumab 併用化学療法、と複数の治療選択肢が推奨されている<sup>6)</sup>。PFS で有意差が認められた Obinutsuzumab + Bendamustine 療法を全ての患者で実施すべきかどうかについては、デメリットについても考慮する必要がある。Obinutsuzumab 療法群では PFS の改善は認められたものの、副作用として感染症が Rituximab 療法群と比較して多く生じている<sup>5)</sup>。また医療経済的な観点からも、新薬の Obinutsuzumab は後発品も発売されている Rituximab より高額である点も無視できない。こうしたメリット・デメリットを鑑みた場合、FL に対する治療として、どのような患者群に Obinutsuzumab 療法を選択すべきか、特に高齢者に Obinutsuzumab 療法を選択すべきかどうかについては、検討の余地があると考えた。

そこで今回、初発濾胞性リンパ腫治療において Obinutsuzumab 療法の位置付けを検討することを目的として、当院における初発 FL 患者の治療成績を後方視的に検証した。また治療成績の比較対象として、治療薬の進歩によって予後が良好となった慢性骨髄性白血病の慢性期 (Chronic Myeloid Leukemia, chronic phase (CML(CP))) と、比較的予後が良いと考えられている真性多血症 (polycythemia vera (PV))、本態性血小板血症 (essential thrombocytosis (ET)) の治療成績を取り上げ、検討を行った。

## 患者情報と方法

2007 年から 2018 年までの期間、日本赤十字社和歌山医療センターで FL と診断を受けた初発 FL 患者は 91 名であった。年齢中央値は 64 歳 (27 歳–90 歳)。その中で高齢者を 70 歳以上と定義し、診断時に 70 歳以上の患者は FL 患者で 30 名が該当した。電子カルテを用いて後方視的に患者情報の以下の項目について収集した。診断日、病名、FL のグレード (Grade 1~3 B)、病期、Performance Status、血清 LDH 値、性別、治療法、再発の有無、最終転帰。

対象群として、当院血液内科で治療されている 70 歳以上の慢性骨髄性白血病の慢性期 (CML (CP)) の患者 28 名、真性多血症 (PV) 患者 33 名、本態性血小板血症 (ET) 患者 58 名を抽出し、電子カルテを用いて、以下の患者情報を収集した。病名、年齢、性別、診断日、治療歴、最終観察日および転帰。健常人のデータとして、厚生労働省のホームページに記載の、2017 年度年齢別男女別の平均余命データを用いた。

## 統計解析

全生存率 (Overall survival (OS)) は診断から死亡または最終フォローまでの期間を用いて算出した。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて、ログランク検定法で描いた。全ての統計処理は STATA (バージョン 15.1) ソフトを用いて行った。本研究はヘルシンキ宣言に則り、当院倫理委員会の承認を受けて実施された。

## 結果

今回解析の対象となった患者背景は表 1 に示す通りである。FL 患者の多くは FL の Grade 1 (45%) であり、血液検査で LDH が高値 (47%) を示し、病期は進行期のステージ III–IV (47%) であった。観察期間は限られているた

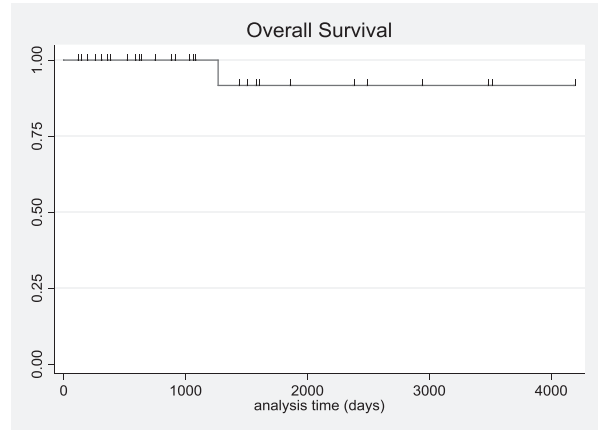
【表 1】

		FL (全患者)	FL (70歳以上)
年齢	中央値 (範囲)	64 (27-90)	76(70-90)
性別	男性	39	10
	女性	52	20
グレード	Grade1	47	14
	Grade2	16	3
	Grade3(A and B)	28	13
	Grade 不明	1	0
LDH	高値	38	14
PS	2以上	8	5
病期	I	14	6
	II	18	10
	III	23	8
	IV	36	6
治療	Rituximab併用療法	83	29
	放射線治療	7	3
	経過観察のみ	7	1
追跡期間	中央値(日)	1583	1068
症例数		91	30

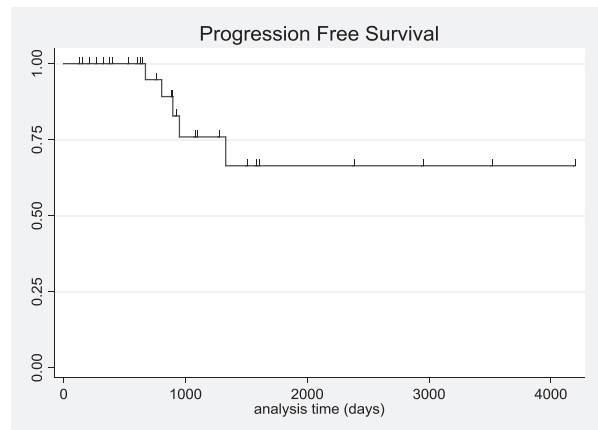
【表 2】

		CML	PV	ET
年齢	中央値 (範囲)	78(70-92)	76(70-92)	78(70-92)
性別	男性	15	21	27
	女性	12	12	31
治療	経過観察	-	11	10
	チロシンキナーゼ阻害剤	25	-	-
	ハイドレア	-	2	14
	瀉血	-	-	12
	アスピリン	-	-	6
	アナグレリド	-	-	3
	ルキソルチニブ	-	-	1
追跡期間	中央値(日)	1456	965	773
症例数		27	33	58

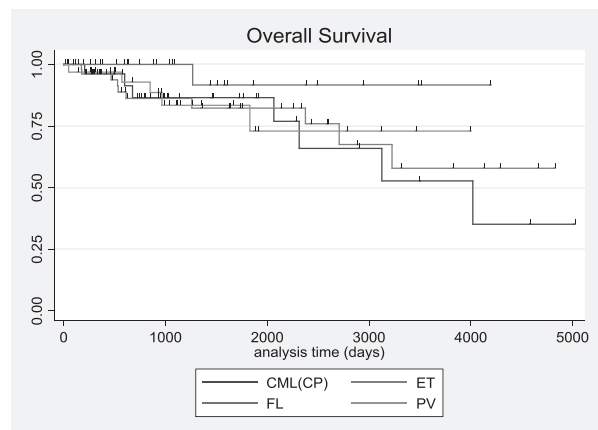
め推定であるが、5年生存率は8割を超えており、既報と同程度である(図1)。5年以降フォローアップされた症例数はさらに限定的ではあるが、5年後以降までフォローされた方はほぼ10年後も生存されており、同様に予後良好であることが明らかとなった。次に高齢者FLのPFSを検討した。観察期間が短いため推定となるが、5年のPFSは約6割であった(図2)。再発の多くは3年以内に生じており、今回の解析対象では5年後以降の再発は認められなかった。再発症例の一部の患者は原疾患で亡くなられ、その結果がOSに反映されている。それ以外の方は再発後も生存に影響は認められなかった。一方、高齢者FLの生存曲線(OS)を高齢者CML(CP)、PV、ET患者の生存曲線と比較したところ、全ての群でOSに明らかな差は認められなかった(図3)。高齢者FLはOSに関してむしろ他のCML(CP)、PV、ETと比較して長期予後は良好な傾向が認められた。



【図 1】



【図 2】



【図 3】

CML (CP)、PV、ET の疾患の死亡原因は、そのほとんどが併存する他の悪性腫瘍や血管障害であった。このため、いずれの疾患も原疾患の悪化で亡くなる症例はほとんどなかった。

## 考 察

一般的に FL を含む低悪性度リンパ腫は予後が比較的良好であるため、観察期間の限られた臨床試験において OS で有意差を見出すことは難しい。このため新規治療の有効性を検証する際には、OS に代わって PFS がプライマリーエンドポイントとして設定されている。生存 (= OS が良いこと) が最も重要であることに議論の余地はないが、病気の再発が避けられる (= PFS がよいこと) ことも、患者の立場において重要なことも間違いない。その点で PFS を指標とすることは妥当かもしれない。しかし臨床試験は本来、議論の余地のない、全生存率 (OS) の改善を目指して行われており、OS の代替として PFS が使用されているにすぎない。限られた観察期間で OS の有意差を検出するのは困難であるから、PFS で代用するという論調は、長期間観察が行われれば OS で差が認められるはずであるという前提がある。しかし、高齢者においては、近年高齢化で寿命が延びているという側面はあるものの、元来残された観察期間そのものが短い。このため高齢者では、疾患の予後が治療の進歩によりある程度改善されると、それ以上 OS の改善は期待できない可能性があるのではないだろうか？質問を変えると、高齢 FL 患者の予後をこれ以上改善することは可能か？

厚生労働省の発行する平均余命を見ると、2017 年度のデータで 70 歳の男性で平均余命 15 年、女性で平均余命 20 年である。このデータを先ほどの図 3 の生存曲線と直接比較することはできないが、以下のように推定することは可能である。2017 年に 70 歳の男性の平均余命が 15 年であるから、2017 年に 70 歳の男性がいると、約半数が 15 年後も存命であると近似可能である。実際には 15 年後まで生存された方はさらに長生されることが予想されるため、仮想生存曲線は過小評の可能性はあるが、近似としては使用可能である。同様に考えると、男性の

5 年後、10 年後の生存率はそれぞれ約 83%、約 67%と予測される。女性の場合は、5 年後、10 年後の生存率は約 88%、約 75%と予測される。これを図 3 と比較すると、高齢者の FL の予後は、Rituximab 併用化学療法で、CML (CP) や PV, ET と同様に頭打ちの状態となるまで改善したとも考えられる。事実、今回観察した患者群の死亡原因はいずれも原疾患ではなく、併存する他の悪性腫瘍が大半であり、原疾患は予後を規定する因子とはなっていなかった。

一方、図 2 の PFS を図 1 の OS と比較すると、再発を生じ、一部 OS の低下につながっているサブグループが確認できる。この予後不良のサブグループに関しては、依然として治療改善の余地があると考えられる。Obinutsuzumab 療法は Rituximab 療法と比較し、2 年以内の早期再発を抑制する可能性が報告されていることから、早期再発を来す予後不良群に限り Obinutsuzumab 療法を実施することは妥当と考えられる<sup>5)</sup>。一方、Obinutsuzumab 療法の副作用として感染症の増加があるため、感染症罹患リスクの高い高齢者に対して、全例に Obinutsuzumab 療法を用いることは妥当とは言えず、その適応は慎重に見極める必要がある。本研究の限界に症例数が限られている点が挙げられる。しかし FL に対し Obinutsuzumab が保険承認された今となっては、高齢者 FL 患者に対して Obinutsuzumab の有効性を検証する大規模臨床試験の実施は困難である。この高齢者に Obinutsuzumab 療法は必要かという問いに答えるためには、大規模なリアルワールドレジストリーデータを用いて検証することが次善の策となる。現在、国立がん研究センターが中心となって、オールジャパンで FL のリアルワールドデータを集積する前向き臨床試験である、FOREST Study が実施されており、その結果が待ち望まれる。

結論として、Obinutsuzumab 療法は FL に対する標準治療の一つであるが、高齢者 FL 患者に対する Obinutsuzumab 療法の実施に関し

ては、OSでのメリットが証明されていない点と副作用の面を鑑みて、慎重に適応を検討する必要があると考える。

#### 文 献

- 1) Niitsu N, Okamoto M, Nakamine H, et al (2008) Clinico-pathologic features and outcome of Japanese patients with peripheral T-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 26 : 152-8.  
doi : 10.1002/hon. 853
- 2) Salles G, Seymour JF, Offner F, et al (2011) Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA) : a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 377 : 42-51.  
doi : 10.1016/S0140-6736 (10) 62175-7
- 3) Luminari S, Ferrari A, Manni M, et al (2018) Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 36 : 689-696.  
doi : 10.1200/JCO.2017.74.1652
- 4) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al (2013) Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas : an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381 : 1203-1210.  
doi : 10.1016/S0140-6736 (12) 61763-2
- 5) Marcus R, Davies A, Ando K, et al (2017) Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 377 : 1331-1344.  
doi : 10.1056/NEJMoa1614598
- 6) 一般社団法人 日本血液学会編 (2018) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版.

---

Key words ; Treatment, Follicular lymphoma, elderly patients

---

## Treatment strategy for elderly patient with Follicular lymphoma.

Yutaka Shimazu, Hiroki Hori, Hiroshi Shiragami, Yayoi Shimazu, Satoko Oka  
Masaharu Nohgawa

Department of hematology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

### Abstract

Follicular Lymphoma (FL) is the second most common non Hodgkin lymphoma in Japan. Introduction of anti-CD20 antibody, Rituximab in the treatment of FL have dramatically changed the prognosis of FL. Moreover, new anti-CD20 antibody, Obinutsuzumab has been approved for the treatment of FL. It has been reported that Obinutsuzumab therapy have significantly improved the progression free survival in the treatment of FL compared to Rituximab therapy. On the other hand, Obinutsuzumab therapy has failed to show the advantage in the overall survival compared to Rituximab therapy. It is also reported that the adverse effect, such as infection, increases in Obinutsuzumab therapy. For this reason, there is still a debate about who should be treated with Obinutsuzumab. On this research, we have analyzed the prognosis of FL patients in our institution and discussed the positioning of Obinutsuzumab in the treatment of FL.

We analyzed 30 patients with FL at the age of 70 or over and compared the prognosis with three different hematological diseases ; Chronic myeloid leukemia in chronic phase (28 patients), polycythemia vera (33 patients) and essential thrombocytosis (58 patients). We also compared the data with the average expectancy of life year of Japanese 70-year-old people published by Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan. The five years overall survival of FL was estimated to be more than 80% and the result was much better than other three diseases. In conclusion, we should be careful of applying Obinutsuzumab therapy for elderly patients, because the merit of using Obinutsuzumab is not significant in this population.