



2016年12月29日放送

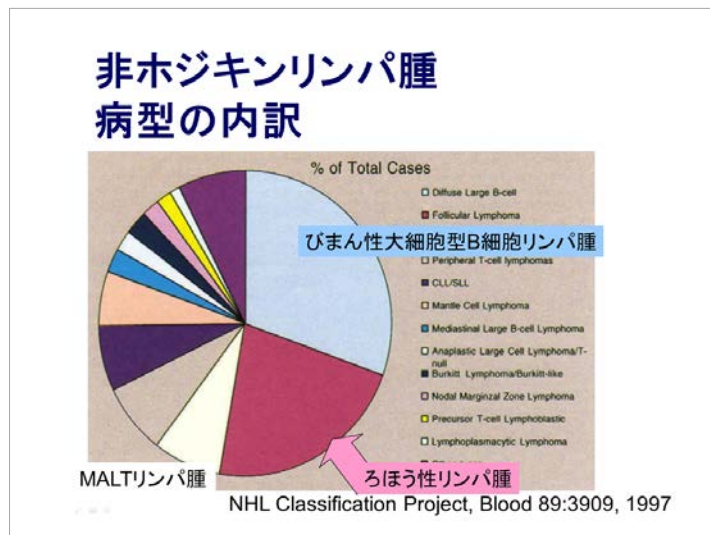
## 「悪性リンパ腫の診断と治療」

虎の門病院 血液内科部長  
伊豆津 宏二

本日は、悪性リンパ腫の診断と治療についてお話させていただきます。

悪性リンパ腫は、リンパ球から生じる悪性腫瘍の総称です。日本では、悪性リンパ腫の罹患数は概ね3万人と推計されていて、がんの中では8番目に多く、血液細胞のがんの中

では最も多い疾患です。ただ、悪性リンパ腫はさまざまな意味で多様です。まず、悪性リンパ腫には数十の病型があります。大きく分けて、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分類されますが、最近用いられている悪性リンパ腫の病理分類であるWHO分類では、非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫や濾胞性リンパ腫などさらに細かく複数の病型に分類されて



います。また、病変が生じる場所も様々です。頸部や腋窩などの表在リンパ節の腫大を来すというのが典型的ですが、この他、縦隔や腹部の深い場所のリンパ節や、皮膚、消化管、脳といったリンパ組織以外にも病変を来すことがあります。患者さんにより、リンパ節病変のみという場合もありますが、リンパ節病変とリンパ節外の病変がともにみられる場合や、リンパ節外の病変のみという場合もあります。

悪性リンパ腫の診断のきっかけになる症状はさまざまです。患者さん自身が表在リンパ節腫大に気付くこともあります。全く無症状で、健診の際の X 線や超音波検査で縦隔腫瘍や腹部のリンパ節腫大をはじめ指摘されることもしばしばあります。血清の可溶性 IL2 受容体、LDH、 $\beta 2$ ミクログロブリンなどが腫瘍マーカーとして用いられていますが、感度・特異度ともあまり高くありません。このため、悪性リンパ腫の診断のためには生検が必須です。リンパ腫の可能性が高いと考えて生検を行う場合には、検体をホルマリン固定するだけでなく、フローサイトメトリー、染色体検査、遺伝子検査を行うため生の検体を採取することも望まれます。

## リンパ節生検

### □ 生検の方法

- 手術
- 内視鏡・胃・腸など
- 針生検(コア針生検)・CT or 超音波ガイド下

### □ 提出する検査

- 病理検査
  - ホルマリン固定・パラフィン包埋標本
  - HE染色・免疫組織染色(IHC)→病理医が顕微鏡で観察
- フローサイトメトリー
- 染色体・FISH
- 遺伝子(免疫グロブリン、T細胞受容体、その他)

WHO 分類では、これらの検査結果を総合してリンパ腫の病型が定義されています。

さて、悪性リンパ腫と診断された患者さんでは、治療方針の決定のためステージング検査が行われます。このための検査には診察、血液検査の他、CT や PET-CT などの画像検査、骨髄生検などがあります。

一つのリンパ節領域に病変が局限している場合、ステージ I、節外臓器にびまん性に病変がみられる場合ステージIVとされますが、ステージ I, II の場合、局限期、ステージ III, IV を進行期と呼んでいます。

## 治療前の検査

### □ 病期検査(ステージング)

- 診察(問診・身体検査)
- 血液検査(血算・分画)
- CT(造影・単純)
- PET/CT
- 骨髄検査(生検)
- (胃内視鏡)

### □ 合併症・併存症の有無

- 腎機能・肝機能・血糖値
- 感染症: HBs抗原, HBs抗体, HBc抗体, HBV-DNA, HCV抗体, HIV抗体など
- 心超音波(エコー)検査

### □ 血清腫瘍マーカー

- LDH,  $\beta 2$ MG
- sIL2R(可溶性IL2受容体)
- IgG, IgA, IgM, (M蛋白)

それでは、代表的な病型毎に標準的治療や予後について紹介していきます。

悪性リンパ腫のうち、最も多いのはびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)です。これは、リンパ球のうち B 細胞から生じる腫瘍で、無治療の場合、週～月の単位で病変が増大します。このような経過のリンパ腫をアグレッシブリンパ腫または急速進行性リンパ腫と呼んでいます。DLBCL に対する標準的治療は R-CHOP 療法です。

R-CHOP療法は、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを併用する化学療法で、合計6～8回繰り返します。

リツキシマブは、B細胞の細胞膜にあるCD20というB細胞特異的な抗原を標的とした抗体医薬で、日本では15年ほど前から使われています。R-CHOP療法の代表的な副作用には、脱毛、好中球減少やそれに伴う感染症、末梢神経障害、便秘などが挙げられます。しかし骨髄抑制は一般的に軽度ですので、一般的に外来通院での治療が可能です。予定された治療が終了すると、CTやPET-CTにより治療効果判定を行います。病変が消失した場合、完全寛解とよび、経過観察に移りますが、DLBCLでは概ね60%以上の患者さんがR-CHOP療法により治癒します。

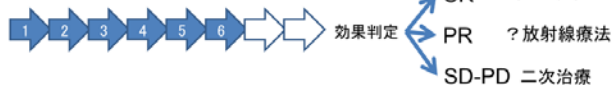
R-CHOP療法が無効の場合、あるいは完全寛解となった後、再発を来した場合には異なる薬剤を用いた救済化学療法が行います。救済化学療法により腫瘍縮小がみられた場合、65～70歳より若い患者さんでは自家移植併用大量化学療法が勧められます。

次に頻度の多い病型が濾胞性リンパ腫です。濾胞性リンパ腫もB細胞由来のリンパ腫ですが、DLBCLとは異なり、一般的に年の単位でゆっくりと病変が大きくなっていきます。このようなタイプのリンパ腫を低悪性度またはインドレントリンパ腫

## びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の初回標準的治療

### ● 進行期: ステージ3, 4

- R-CHOPx6 (or 8)



### ● 限局期: ステージ1, 2

- R-CHOPx6
- R-CHOPx3 + 放射線療法(30～40グレイ)



## R-CHOP療法

リツキシマブ	375 mg/m <sup>2</sup>	1日目	CHOPとは別の日のことも
リツキサン®	点滴		
シクロホスファミド	750 mg/m <sup>2</sup>	1日目	21日周期で繰り返す 6(～8)コース
エンドキサン®	点滴		
ドキシソルピシン	50 mg/m <sup>2</sup>	1日目	
アドリアシン®	点滴		
ビンクリスチン	1.4 mg/m <sup>2</sup>	1日目	外来治療
オンコピン®	(max 2)注射/点滴		
プレドニゾロン(PSL)	100 mg (40mg/m <sup>2</sup> )	1-5日目	
プレドニン®	のみ薬		

## 濾胞性リンパ腫 診断時の症状・病変の大きさは多様

### □ 進行期(ステージIII, IV)

#### ■ 症状あり・高腫瘍量

- R-CHOP → リツキシマブ維持療法
- R-CVP → リツキシマブ維持療法
- BR → リツキシマブ維持療法

#### ■ 症状なし・低腫瘍量

- 無治療経過観察(ウォッチ・アンド・ウェイト)
- リツキシマブ単剤療法

### □ 限局期(ステージI, II)

- 放射線治療
- 無治療経過観察
- リツキシマブ+/-化学療法

と呼んでいます。濾胞性リンパ腫では、多くの患者さんが進行期で診断されます。何らかの症状を来していたり、腫瘍が大きい場合にはリツキシマブ併用化学療法が勧められます。濾胞性リンパ腫では、R-CHOP 療法のほか、R-CVP 療法やベンダムスチン・リツキシマブ併用療法も選択肢となります。いずれも数ヶ月かけて通院で行う治療です。リツキシマブ併用化学療法の後、抗 CD20 抗体リツキシマブを定期的に2年間継続する維持療法が行われることもあります。多くの場合、これらの治療が有効ですが、残念ながら、濾胞性リンパ腫では多くの患者さんで、数年前後で再発がみられます。再発に対しては、再び化学療法をお勧めすることになります。最近さまざまな治療薬が開発されているため、これらを用いることで、濾胞性リンパ腫の患者さん全体での生存期間の中央値は20年近くだろうといわれています。

ところで、濾胞性リンパ腫は、一般的に進行がゆっくりであるということ、そして化学療法を行ったとしても再発が避けがたいということから、ステージIVなどの進行期であっても、症状がなく、病変が小さければ、治療を行わず、無治療で経過観察をお勧めすることが一般的です。これをウォッチフルウェイティングとよびます。この場合でも定期的な受診はお勧めし、リンパ腫が大きくなっていないかどうかを診察や画像検査を続けていきます。このように症状がなく、病変が小さい場合にはリツキシマブのみを行うというのも選択肢となります。なお、濾胞性リンパ腫では、一部の患者さんが、再発時に組織学的形質転換といって、経過のはやいリンパ腫への変化がみられます。このような場合にはDLBCLに準じた強力な治療が必要となります。

最後に3番目に患者数の多い、粘膜関連組織型節外性辺縁帯リンパ腫、MALT（モルト）リンパ腫についてお話をします。MALTリンパ腫は、胃や唾液腺、甲状腺、皮膚、肺などのリンパ節外の臓器に生じるB細胞由来のリンパ腫で、おとなしい経過のインドレントリンパ腫です。最も多いのが胃に生じるMALTリンパ腫です。胃MALTリンパ腫は、多くの場合、ヘリコバクターピロリ菌が原因となり、胃に局限している場合には消化性潰瘍などの場合と同様の除菌治療で半数以上の患者が治癒します。除菌治療が無効の場合やピロリ菌陰性の胃MALTリンパ腫では、胃に対する放射線治療が勧められます。放射線治療によっても多くの患者が治癒します。

本日は、代表的な3つの病型を取り上げて標準的治療と予後についてお話をしましたが、悪性リンパ腫にはこの他にも多くの病型があります。このうち一部の病型では現状の治療では十分な治療効果が期待できず、治療薬の開発を含めてさらなる治療の進歩が必要です。しかし、少なくとも一部の病型では、化学療法あるいは化学療法と放射線療法の併用により治癒や、良好な生命予後が期待できます。また、最近承認された治療薬や開発中の新薬の多くは、悪性リンパ腫のうち一部の病型に対して有効な分子標的薬です。このため、悪性リンパ腫が疑われる患者さんでは、診断時から血液内科の専門医がいる医療機関でどのような病型かを同定した上で適切な治療選択を行うことが重要だと思います。