

7 非ホジキンリンパ腫 (NHL)

A. 疫 学

a) 記述統計

リンパ増殖性疾患のうち、悪性リンパ腫 [ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma : HL), 非ホジキンリンパ腫] の記述疫学について述べる。ホジキンリンパ腫の粗死亡率は男性が女性の1.7倍である (付録表1 897頁参照)。年齢階級別死亡率は70歳以上で増加し、男性での増加が顕著である。非ホジキンリンパ腫の死亡数はホジキンリンパ腫の数十倍である。非ホジキンリンパ腫の粗死亡率は男性が女性の1.4倍である。年齢階級別死亡率は65歳から上昇し、高齢になるほど高い。

悪性リンパ腫全体の粗罹患率は男性が女性の1.4倍である。年齢階級別罹患率は60歳から増加し、男性での増加が顕著である。

b) 病因・危険因子

非ホジキンリンパ腫の危険因子として、免疫抑制療法が知られている。また、HIV感染者や後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者で、非ホジキンリンパ腫の危険性が高いとの報告がある。非ホジキンリンパ腫の亜型であるパーキットリンパ腫の病因として、EBV (Epstein-Barr virus) が重要な役割を果たしている。また、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) 感染と胃 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫との関連が示唆されている。

病理分類

悪性リンパ腫の分類としては、1982年に発表された Working Formulation (WF) 分類、1994年に発表された REAL 分類を経て、現在では2008年に発表された WHO 分類第4版が用いられている。

(表1)。WHO分類は造血器腫瘍全体を対象とするものであるが、リンパ系腫瘍については大きく前駆リンパ系腫瘍、成熟B細胞腫瘍、成熟T/NK細胞腫瘍、ホジキンリンパ腫に分類される。WHO分類は病理組織学的、免疫学的、遺伝子学的、臨床病態的といった視点から特徴づけられる疾患群・疾患単位を網羅するものであり、現在ではリンパ系腫瘍の分類として広く用いられている。悪性リンパ腫は、歴史的にホジキンリンパ腫とそれ以外の非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma : NHL) に大別される。

C. 臨床像

NHLの病変はリンパ節だけでなく様々な節外臓器に認められる。節外病変は、中枢神経、眼球、眼窩、鼻腔、副鼻腔、唾液腺、甲状腺、肺、胸膜、縦隔、消化管、肝臓、脾臓、腎臓、心臓/心膜、皮膚、乳腺、卵巣、精巣、骨、骨髄など全身の諸臓器に発生しうる。また病型ごとに特徴的な臨床像を示す。以下主な病型について述べる。

a) B細胞リンパ腫 (B-cell lymphoma)

(1) びまん性大細胞型 B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified : DLBCL, NOS)

成人 NHL の30~40%を占め、最も頻度が高い病型である。節性、節外性いずれにも発症する。最も高頻度に発症する節外臓器は消化管であり、皮膚、中枢神経、骨、精巣など様々な節外臓器に発生しうる。初発から骨髄、末梢血に病変を伴う場合は少ない。多くの場合は急速に増大する限局的なリンパ節ないし節外腫瘤として発症するが、ステージングを行えば進行期の場合も多い。

(2) 濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma : FL)

主にリンパ節をおかすが、脾臓、骨髄/末梢血、

表 1 WHO 分類 第 4 版

precursor lymphoid neoplasms

- B lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
 - with t(9;22) (q34;q11.2); *BCR-ABL 1*
 - with t(v;11q23); *MLL rearranged*
 - with t(12;21) (p13;q22); *TEL-AML 1 (ETV6-RUNX1)*
 - with hyperdiploidy
 - with hypodiploidy (hypodiploid ALL)
 - with t(5;14) (q31;q32); *IL3-IGH*
 - with t(1;19) (q23;p13.3); *E2S-PBX1 (TCF3-PBX1)*
- T lymphoblastic leukemia/lymphoma

mature B-cell neoplasms

- chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
- B-cell prolymphocytic leukemia
- splenic B-cell marginal zone lymphoma
- hairy cell leukemia
- splenic B-cell marginal zone lymphoma, unclassifiable
 - splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
 - hairy cell leukemia-variant
- lymphoplasmacytic lymphoma
- heavy chain disease
 - gamma heavy chain disease
 - mu heavy chain disease
 - alpha heavy chain disease
- plasma cell neoplasms
 - monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
 - plasma cell myeloma
 - solitary plasmacytoma of bone
 - extraosseous plasmacytoma
 - monoclonal immunoglobulin deposition diseases
- extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
- nodal marginal zone B-cell lymphoma
- follicular lymphoma
- primary cutaneous follicle centre lymphoma
- mantle cell lymphoma
- diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
 - T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
 - primary DLBCL of the CNS
 - primary cutaneous DLBCL, leg type
 - EBV positive DLBCL of the elderly
- DLBCL associated with chronic inflammation
- lymphomatoid granulomatosis
- primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
- intravascular large B-cell lymphoma
- ALK positive large B-cell lymphoma
- plasmablastic lymphoma
- large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castlemans disease
- primary effusion lymphoma
- Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

mature T-cell and NK-cell neoplasms

- T-cell prolymphocytic leukemia
- T-cell large granular lymphocytic leukemia
- chronic lymphoproliferative disorder of NK-cell
- aggressive NK cell leukemia

(表1 続き)

Epstein-Barr virus (EBV) positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood
 systemic EBV + T-cell lymphoproliferative disease of childhood
 hydroa vacciniforme-like lymphoma
 adult T-cell leukemia/lymphoma
 extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
 enteropathy-associated T-cell lymphoma
 hepatosplenic T-cell lymphoma
 subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
 mycosis fungoides
 Sezary syndrome
 primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders
 primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes
 primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
 primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
 primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoma
 peripheral T-cell lymphoma, NOS
 angioimmunoblastic T-cell lymphoma
 anaplastic large cell lymphoma, ALK positive
 anaplastic large cell lymphoma, ALK negative

Hodgkin lymphoma

nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
 classical Hodgkin lymphoma
 nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
 mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
 lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
 lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

Waldeyer 輪にも病変を伴う。また、消化管、軟骨組織、皮膚といった節外臓器の病変を伴うことがあるが、その場合には全身性のリンパ節病変を伴っている場合が多い。診断時に臨床病期ⅢないしⅣ期の進行期が2/3以上を占める。無症状でPS良好な患者が多く、リンパ節腫脹のみを認める場合が多い。経過中悪性度の高い組織型(主にDLBCL)にしばしば移行する(histologic transformation)。

節外性粘膜関連リンパ組織型辺縁帯B細胞リンパ腫(extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: MALT lymphoma)

節外臓器において、多くの場合はⅠ期ないしⅡ期で限局性病変として発症する。10%程度の患者は複数の節外臓器に病変を認める。発症に関連する要因として慢性炎症があり、とくに自己免疫との関連が指摘されている。胃MALTリンパ腫は約90%に*H. pylori*感染が認められる。

mantle細胞リンパ腫(mantle cell lymphoma) 一部の患者は、ⅢないしⅣ期の進行期として

発症し、リンパ節腫大、肝脾腫、骨髄浸潤を示すことが多い。末梢血中にリンパ腫細胞を認めることもしばしばである。その他消化管やWaldeyer輪に病変を伴うことも多い。

(5) バーキットリンパ腫(Burkitt lymphoma)

悪性度が高くきわめて進行が速い。しばしば巨大腫瘤病変を伴い、多くは進行期である。endemic typeとnon-endemic typeに大別され、アフリカ小児に好発するendemic typeはEpstein-Barr virus(EBV)がほぼ100%に検出される。一方、non-endemic typeでのEBV陽性率は20%程度である。endemic typeでは顎・顔面の骨腫瘍として発症することが多い。一方、non-endemic typeは腹水、腹部巨大腫瘤を呈することが多い。

b) T/NK細胞リンパ腫(T/NK-cell lymphoma)

(1) Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫(T lymphoblastic leukemia/lymphoma: T-LBL)

小児、若年成人に好発し、高頻度に前縦隔腫瘤を認めB症状の頻度も高い。バーキットリンパ腫

と同様に悪性度が高く急速に進行し、高率に骨髓浸潤を合併し白血化や中枢神経浸潤、胸腹腔液の貯留などを認めることもしばしばである。臨床的、細胞学的などの点から T acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) と T lymphoblastic lymphoma は連続性を示す病態と考えられる。

(2) 末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特異型 (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: PTCL-NOS)

リンパ節腫脹で発症する 경우가多いが、多くの患者は B 症状を伴う進行期を示す。PS 不良の場合も多い。好酸球増多、掻痒症、血球貪食症候群を呈する場合がある。

(3) 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma : AITL)

全身リンパ節腫脹を呈する進行期として発症し、発熱や体重減少などの全身症状を伴うことが多い。しばしば多クローン性高 γ グロブリン血症、皮疹、掻痒症を伴う。比較的急速に進行するが、まれに自然寛解を認める。

(4) 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)

鼻腔に発症する 경우가多いが、上気道、口蓋、消化管、皮膚などにも発症する。急激に進行し、発熱や体重減少などの全身症状や血球貪食症候群を伴う場合がある。鼻腔原発では鼻閉や鼻出血を呈し、顔面中心性の組織壊死を伴う場合があることから、lethal midline granuloma と呼ばれる。皮膚や消化管では潰瘍を形成し、消化管穿孔を引き起こす場合がある。

D. 検査と診断法

悪性リンパ腫の診断においては、リンパ節生検などによって腫瘍組織を生検し、免疫組織染色を含む病理組織検査、フローサイトメトリーを用いた細胞表面形質解析、染色体分析を行う必要がある。また、必要な場合には FISH 解析、免疫グロブリン遺伝子や T 細胞受容体遺伝子などの解析を行う。表 2 に悪性リンパ腫に認められる代表的な染色体異常を示す。

臨床病期を決定するために、画像診断として胸部 X 線、頸部・胸腹部・骨盤部 CT、上部消化管検査、FDG-PET などが、またそれ以外に骨髄穿刺・生検が必要となる。

a) B-cell lymphoma

(1) DLBCL

一部に FL に特徴的な t(14;18) (q32;q21) が認められる。この転座によって、*BCL2* 遺伝子が存在する 3q27 領域に *IgH* 遺伝子が転座して過剰発現する。細胞形質としては一般に細胞外 Ig (S-Ig) または細胞内 Ig (C-Ig) +, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+ である。一部で CD5 や CD10 が陽性となる。CD5 陽性型は予後不良とされる。

(2) FL

t(14;18) (q32;q21) が最も高頻度に認められる。この転座によって、*BCL2* 遺伝子が免疫グロブリン鎖遺伝子と相互転座して過剰発現する。この転座による *BCL2* 蛋白によるアポトーシス抑制が病態の発症に深く関わっている。細胞形質は、

表 2 悪性リンパ腫に認められる主な染色体異常

染色体異常	遺伝子	代表的な病型
t(8;14) (q24;q32)	<i>c-MYC/IgH</i>	Burkitt lymphoma
t(2;8) (p11;q24)	<i>c-MYC/IgL-kappa</i>	Burkitt lymphoma
t(8;22) (q24;q11)	<i>c-MYC/IgL-lambda</i>	Burkitt lymphoma
t(11;14) (q13;q32)	<i>cyclin D1 (BCL-1)/IgH</i>	mantle cell lymphoma
t(14;18) (q32;q21)	<i>BCL-2/IgH</i>	follicular lymphoma
t(11;18) (q21;q21)	<i>API2/MALT1</i>	MALT lymphoma
t(1;14) (p22;q32)	<i>BCL-10/IgH</i>	MALT lymphoma
3q27 転座	<i>BCL-6</i>	diffuse large B-cell lymphoma follicular lymphoma
t(2;5) (p23;q35)	<i>NPM/ALK</i>	anaplastic large cell lymphoma

Ig+, bcl2+, bcl6+, CD10+, CD5-, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+である。

(3) MALTリンパ腫 (MALT-lymphoma)

トリソミー3が約60%に、t(11;18)(q21;q21)が25~50%に認められる。t(11;18)(q21;q21)ではAPI2/MALT1融合遺伝子産物が発現する。t(1;14)(p22;q32)は1p22のBCL10遺伝子がIgH遺伝子と相互転座することで活性化されるもので、MALTリンパ腫の約3%に認められる。細胞形質ではS-Ig(IgMの場合が多い)+, CD20+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43+, CD11c+/-である。

(4) mantle細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma)

t(11;14)(q13;q32)が特徴的な染色体異常である。この転座によってcyclin D1遺伝子がIgH遺伝子と相互転座して過剰発現する。cyclin D1の過剰発現を免疫染色で証明することはmantle cell lymphoma診断上重要である。細胞形質では、CD5陽性となるのが特徴的な所見であり、その他S-Ig(IgM ± IgD)+, CD10-, CD20+, CD79a+, CD10-, CD23-, CD43+, bcl6-である。

バーキットリンパ腫 (Burkitt lymphoma)

t(8;14)(q24;q32)に代表されるMYC遺伝子と免疫グロブリン遺伝子の相互転座が全例に認められる。細胞形質ではS-Ig(IgM)+, CD5-, CD10+, CD19+, CD20+, CD79a+, CD22+, CD23-, CD10-, bcl2-である。

T/NK細胞リンパ腫 (T/NK-cell lymphoma)

HLBL

約3でT細胞受容体遺伝子座(14q11.2, 7q35, 2p11.2)での染色体転座が認められる。細胞形質ではterminal deoxynucleotide transferase(TdT)陽性, CD1a+, CD2+, cytoplasmic CD3+, CD7+であり、CD4, CD8はdouble negativeの場合やdouble negativeの場合がある。CD10や骨髄系のマーカーであるCD13やCD138陽性となる場合がある。

HL-NOS

複雑な核型異常を認める。細胞表面形質ではCD2, CD3, CD5, CD7などのT細胞関

連抗原が様々なパターンで陽性となる。CD4+, CD8-の場合が多いが、CD4-, CD8-の場合もある。

(3) AITL

染色体異常としては、トリソミー3, 5, +Xの頻度が高いが、AITLとしての特異性は低い。CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7-を示すことが多く、これに加えてCD10が陽性となる場合が多い。

(4) 節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)

T細胞受容体遺伝子や免疫グロブリン遺伝子の再構成は認めない場合が多い。通常リンパ腫細胞にEBVを認める。特定の染色体異常は明らかではない。細胞形質としては、CD2+, CD56+, CD3-, cytoplasmic CD3e+を示すとともに、granzyme BやTIA-1といったcytotoxic moleculeが陽性となる。

E. 病期・予後因子

悪性リンパ腫の病期診断にはAnn Arbor病期分類が用いられる(表3)。予後因子・予後予測モデルとしてはinternational prognostic index (IPI)が広く用いられている(表4)。IPIでは5つの予後因子、すなわち年齢(61歳以上)、LDH(高値)、臨床病期(Ann Arbor IIIおよびIV期)、節外病変数(2ヵ所以上)およびPS(2以上)の5つを用いて4リスクグループ、すなわちlow, low-intermediate (LI), high-intermediate (HI), high riskに分類するものである(図1)。また、造血幹細胞移植のような高齢者を対象としない臨床研究への適応を考慮してage-adjusted IPIも提唱された。これは、LDH(高値)、臨床病期(IIIおよびIV期)およびperformance status(2以上)の3つの予後因子を用いてIPIと同様に4リスクグループに分類するものである。

血清マーカーや細胞形質、がん遺伝子・がん抑制遺伝子、染色体異常などといった多くの生物学的指標が悪性リンパ腫の予後に関連すると報告されている。たとえば、CD5発現、CD10発現、

表 3 NHL の臨床病期分類 (Ann Arbor 分類)

病期Ⅰ：	単独リンパ節領域の病変 (I)；またはリンパ節病変を欠く単独リンパ外臓器または部位の限局性病変 (IE) (ホジキンリンパ腫ではまれ)。
病期Ⅱ：	横隔膜の同側にある2つ以上のリンパ節領域の病変 (II)；または所属リンパ節病変と関連している単独リンパ外臓器または部位の限局性病変で、横隔膜の同側にあるその他のリンパ節領域の病変はあってもなくてもよい (IIE)。病変のある領域の数は下付きで、たとえばⅡ ₃ のように表してもよい。
病期Ⅲ：	横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変 (III)，それはさらに隣接するリンパ節病変と関連しているリンパ外進展を伴ったり (IIIE)，または脾臓病変を伴ったり (IIIS)，あるいはその両者 (IIIE,S) を伴ってもよい。
病期Ⅳ：	1つ以上のリンパ外臓器のびまん性または播種性病変で、関連するリンパ節病変の有無を問わない；または隣接する所属リンパ節病変を欠く孤立したリンパ外臓器病変であるが、離れた部位の病変を併せ持つ場合。肝臓または骨髄のいかなる病変、あるいは肺の小結節性病変もⅣ期とする。

A および B 分類 (症状)。各病期は以下のように定義される全身症状の有無に従って、A または B のいずれかに分類される。

1. 発熱。38℃より高い理由不明の発熱。
2. 寝汗。寝具 (マットレス以外の掛け布団、シーツなどを含む、寝間着は含まない) を替えなければならないほどのずぶ濡れになる汗。
3. 体重減少。診断前の6ヵ月内に通常体重の10%を超す理由不明の体重減少。

表 4 International Prognostic Index (IPI) および age-adjusted IPI

IPI での予後因子	
年齢	61 歳以上
血清 LDH	正常上限を超える
PS	2 から 4
病期	ⅢまたはⅣ
節外病変数	2 以上
age-adjusted IPI での予後因子	
病期	ⅢまたはⅣ
血清 LDH	正常上限を超える
PS	2 から 4

予後因子の数によって4リスクグループに分類する。
IPI: 0 または 1: low risk, 2: low-intermediate risk, 3: high-intermediate risk, 4 または 5: high risk
age-adjusted IPI: 0: low risk, 1: low-intermediate risk, 2: high-intermediate risk, 3: high risk

BCL2 再構成, BCL2 蛋白発現, p53 遺伝子変異, 血清 nm23-H1 などがある。IPI に採用されたような臨床的指標は、これら造血器腫瘍の細胞学的・分子生物学的な多様性のいわば「代理指標」といえる。

生物学的な研究の中でとくに注目されるものに DNA マイクロアレイを用いた解析がある。DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析によって、DLBCL は遺伝子発現パターンから germinal center B-cell-like (GCB), activated B-cell-like (ABC), および type 3 の 3 亜型に分類され、これらは異なる予後を示す (図 2)。

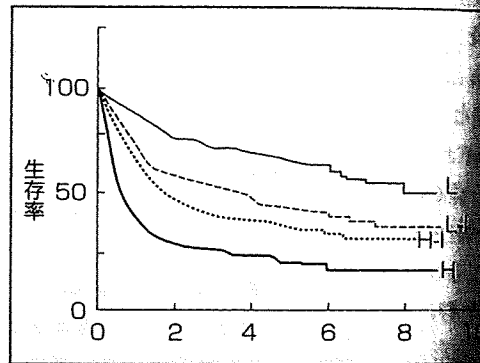


図 1 doxorubicin を含む第 1 世代以上の併用療法で治療された aggressive lymphoma のリスク群の生存期間

L: low risk, LI: low-intermediate risk, HI: high-intermediate risk, H: high risk
(The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 329: 987-995, 1993 より改変)

F. 治療法

現在悪性リンパ腫に対する治療では、モノクローナル抗体治療、放射線療法などが組み合わせて用いられることが一般的である。方針の決定に際しては、病型や病期などが重要である。また、CD20 を標的とする rituximab に代表されるモノクローナル抗体

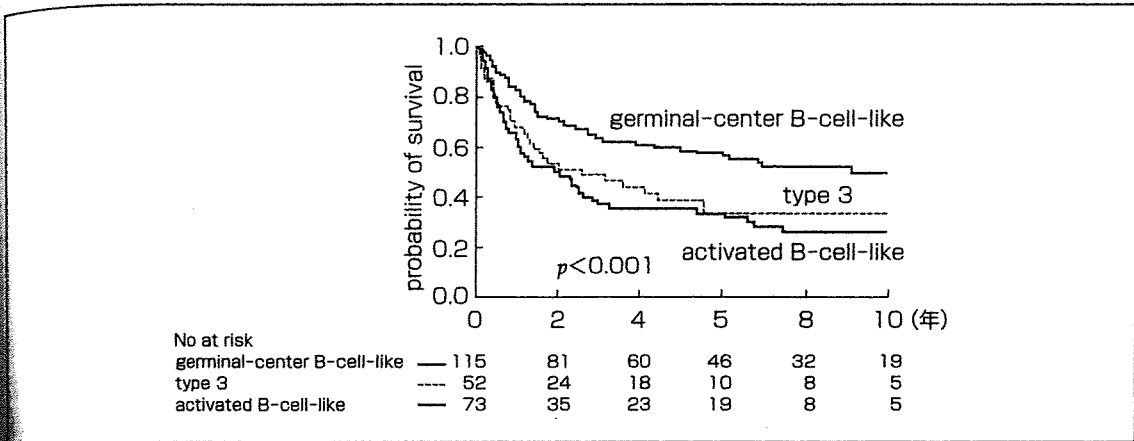


図2 DNA microarray による遺伝子発現解析によって同定された DLBCL 亜型
DLBCL は遺伝子発現パターンから germinal center B-cell-like (GCB), activated B-cell-like (ABC), および type 3 の 3 亜型に分類される。
(Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al : The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 346 : 1937-1947, 2002 より改変)

治療に広く用いられている。以下代表的な病型ごとに概説する。

B-cell lymphoma

DLBCL

①限局期 DLBCL

限局期 aggressive lymphoma に対しては CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 療法 × 3 コースと領域照射 (involved-field radiotherapy : IF-RT) の combined modality treatment が CHOP × 8 コースに勝ることを報告され、限局期 aggressive lymphoma に対する標準的治療とされてきた。

前述するように進行期 DLBCL に対しては、rituximab を併用した CHOP 療法 (R-CHOP) が標準治療として確立した。一方、rituximab 導入後発見された限局期 DLBCL を対象とした大規模試験の成績は乏しく、標準的治療法は未確立である。現在では R-CHOP × 3~8 コースと IF-RT の combined modality treatment や R-CHOP × 8 コースが標準的治療法の候補とみなされている。至適コース数や放射線療法の意義については今後の研究課題である。

②進行期 DLBCL

占める aggressive lymphoma の主要な部分を

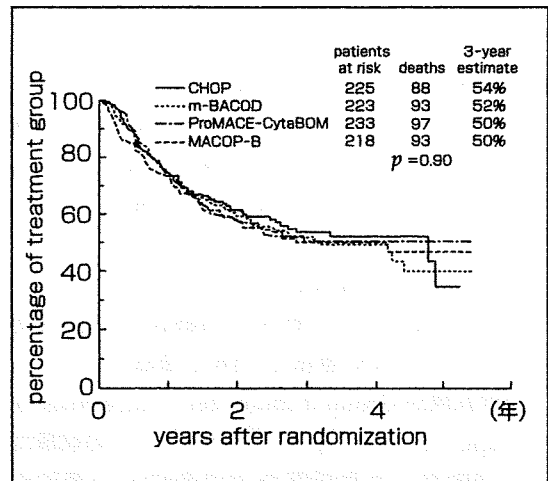


図3 aggressive lymphoma に対する第 2, 第 3 世代併用薬物療法と CHOP 療法のランダム化比較試験
各治療法の生存期間に有意差は認められなかった。
(Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S et al : Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 328 : 1002-1006, 1993 より改変)

占める。CHOP 療法に代表される併用薬物療法が有効で約 40% に治癒が期待できる。aggressive lymphoma の治療成績を改善する目的で、非交差耐性薬剤を用いて治療強度を高めた第 2, 第 3 世代併用薬物療法が開発されたが、これらは第 1 世代併用薬物療法である CHOP 療法を凌駕すること

表5 R-CHOP療法

薬剤	用量	用法	スケジュール
rituximab	375mg/m ²	1日1回点滴静注	第1日
cyclophosphamide	750mg/m ²	1日1回点滴静注	第2日
doxorubicin	50mg/m ²	1日1回点滴静注	第2日
vincristine	1.4mg/m ² (最大2mg/body)	1日1回静注	第2日
prednisolone	100mg/body	1日1回内服	第2日から5日間

これを1コースとし3週間ごとに繰り返す。

rituximab投与日を第1日とした場合、CHOP療法は第1日(rituximabと同日)、第2日ないし第3日のいずれから開始する。

prednisoloneは高齢者(65歳以上)では40mg/m²に減量する。

(Coiffier B, Lepage E, Briere J et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 346: 235-242, 2002)

ができなかった(図3)。

近年、モノクローナル抗体薬剤、rituximabの開発によってDLBCLの治療は大きく変革した。rituximabはB細胞表面抗原、CD20に対するマウス・ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、B細胞リンパ腫に対して高い抗腫瘍効果を示す。本薬剤は薬物有害反応が重複しないため、薬剤や投与量を減じることなく薬物療法との併用が可能で、CHOP療法をはじめとして様々な薬物療法へ併用されて高い治療効果や微小残存病変(minimal residual disease: MRD)消失効果が報告されている。

rituximab併用薬物療法の代表的なものとしてR-CHOP療法がある(表5)。高齢者DLBCLを対象としたR-CHOP療法とCHOP療法のランダム化比較試験がGroup d'Etude des Lymphomes de l'Adulte(GELA)によって行われた。この試験では、奏効率、生存期間などでR-CHOP療法がCHOP療法に勝った(図4)。同様の試験結果は米国やドイツからも報告されており、若年者low risk患者を対象とした試験でもrituximab併用薬物療法が通常薬物療法に勝った。これらの結果から、現在ではR-CHOP療法がCHOP療法に代わって進行期DLBCLに対する標準的薬物療法とされる。

予後不良因子を有する初発進行期DLBCLの通常薬物療法による予後は不良であるため、治療成績の改善を目指して自己造血幹細胞移植併用大量薬物療法の研究が盛んに行われている。大量薬物療法の有効性を示すデータが示されているが、現

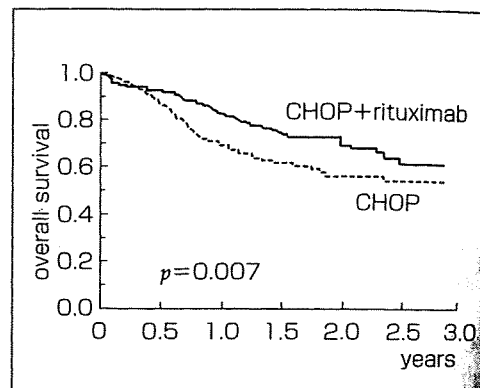


図4 高齢者DLBCLに対するR-CHOPとCHOPランダム化比較試験

(Coiffier B, Lepage E, Briere J et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 346: 235-242, 2002より)

時点では標準的治療として十分に確立しないうえ、臨床試験での検証が進められていない。を行う場合は、IPIでのhigh-intermediateおよびhigh riskを対象とすることが適切でされる。

初回薬物療法による完全寛解後の再発を伴ったdiffuse large B-cell lymphomaに対しては、救済薬物療法とした症例を対象にしたランダム化比較試験で自己造血幹細胞移植併用大量化学放射線療法に勝ることが示され、救済薬物療法としたaggressive lymphomaの初回再発時の標準的薬物療法が第一選択とされる。

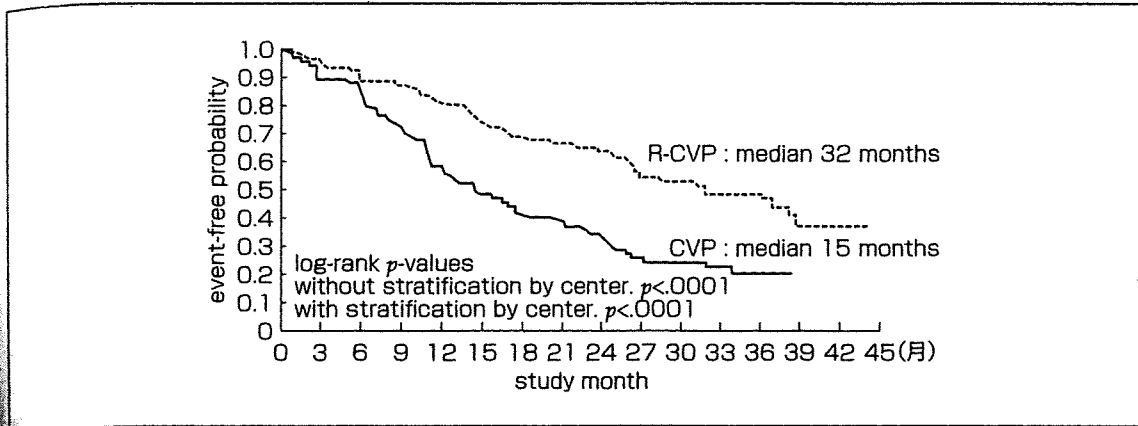


図5 未治療進展期FLに対するR-CVP療法とCVP療法の比較試験における無増悪生存期間

(Marcus R, Imrie K, Belch A et al : CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 105 : 1417-1423, 2005)

(2) FL

①限局期（臨床病期Ⅰ，Ⅱ期）

標準的治療は領域照射(involved-field radiation therapy: F-RT)である。50%前後の症例に10年病生存が期待でき、10年以後の再発は少ないとされる。Ⅱ期でも1つの照射野におさまらない非統的Ⅱ期や、巨大腫瘤病変、B症状、LDH上昇などといった予後不良因子を有する場合は、進行期に準じた薬物療法を考慮する。

②進行期（臨床病期Ⅲ，Ⅳ期）

進行期FLに対する標準的治療は確立していない。治療方針としては、無治療での経過観察(watchful waiting)、薬物療法(アルキル化薬単独療法、プリンアナログ単独療法、多剤併用薬物療法)、抗CD20モノクローナル抗体(rituximab)、flumabと薬物療法の併用、自己造血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植、放射性同位元素標識モノクローナル抗体などがある。

無治療での経過観察(watchful waiting)と診断後直ちに薬物療法などの治療を開始する群との生存期間に差を認めないため、無症状で腫瘍縮小なく予後不良因子を有しない場合には、病状進行したり症状が出現したりするまで無治療で経過観察を行うことも診療方針の1つとなりうる。

進行期FLに治癒をもたらしたり、生存期間を延長することが証明された薬物療法はない。

aggressive lymphomaに対する標準的薬物療法であるCHOP療法では、doxorubicinがkey drugとされるが、FLの治療における有用性は証明されていない。

rituximabはFLに対しても高い治療効果を示す。R-CHOP療法の第Ⅱ相試験では高い奏効率と良好な無増悪生存期間が示された。その他fludarabineなどのプリンアナログとの併用も高い奏効率を示す。rituximab併用薬物療法は通常薬物療法と比較した場合に良好な治療効果を示す。たとえば、rituximab併用CVP(cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)(R-CVP)療法とCVP療法の比較試験では、R-CVP療法が奏効率や無増悪生存期間でCVPに勝った(図5)。上記以外にもrituximab併用薬物療法と薬物療法のランダム化試験はいくつか報告されている。FLおよびMCLを対象に施行されたrituximab併用薬物療法と薬物療法のランダム化試験に関するメタアナリシスの結果、rituximab併用薬物療法が薬物療法よりも生存期間において優れているとされた。現在では、rituximab併用薬物療法がFLに対する標準的治療と考えられるが、rituximabと併用する至適薬物療法は未確定である。また、rituximabを用いた維持療法もFLに対する有効な治療法であり、現在わが国においてrituximab維持療法の試験が行われている。

アイソトープ抱合モノクローナル抗体もFLに

Ⅲ章 Practice of Oncology

対して高い治療効果を示す。CD20を標的とするものとしては、yttrium-90(⁹⁰Y) ibritumomab tiuxetan, iodine-131(¹³¹I) tositumomabがあり、わが国では前者が承認されている。未治療進行期FLに対する¹³¹I-tositumomabの第Ⅱ相試験では、完全寛解率75%を含む奏効率95%、5年生存率89%ときわめて良好な成績が報告されている。

(3) MALT-lymphoma

胃MALTリンパ腫は*H. pylori*感染との関連が深く、*H. pylori*除菌療法が有効である。限局期胃MALTリンパ腫に対しては、*H. pylori*除菌療法を初期治療として行うことが妥当で、寛解率は60~80%である。t(11;18)(q21;q21)転座陽性例では除菌療法の効果が不良とされる。*H. pylori*除菌療法に抵抗性の場合、放射線療法や外科的手術などの局所療法が適応となる。肺、唾液腺、眼付属器、皮膚、甲状腺、乳腺など胃以外のMALTリンパ腫に対する治療成績のまとまった報告はない。

進行期MALTリンパ腫に対する標準的治療は確立していないが、今後rituximab, cladribineなどのプリンアナログおよびこれらの併用療法について検討が進むことが予想される。

(4) mantle cell lymphoma

多くの患者は進行期であり薬物療法の適応となるが、CHOP療法やCVP療法など通常の併用薬物療法の治療効果は不十分で、標準的治療は確立していない。R-CHOP療法はCHOP療法より高い奏効率と良好な無増悪生存期間を示すが、生存期間の延長は証明されていない。hyper-CVAD/high-dose methotrexate/cytarabine療法などの治療強度を高めた治療法や、これらに自己造血幹細胞移植を併用した大量化学放射線療法、さらに近年ではrituximabを併用した治療法の研究が盛んに行われており、優れた奏効率などが報告されているが、生存率の改善が得られるかどうかは不明である。

(5) Burkitt lymphoma

中高悪性度NHLに対する薬物療法による治療成績は不良であり、より治療強度を高めた多剤併用薬物療法が行われる。代表的な治療法としてCODOX-M/IVAC療法がある。これは、cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, MTX大量

療法からなるCODOX-M療法とifosfamide etoposide, high-dose cytarabineからなるIVAC療法の交代療法を合計4コース施行し、髄注による中枢神経予防を併用するもので、小児、成人ともに高い治療効果が報告されている。

b) T/NK-cell lymphoma

(1) T-LBL

中高悪性度NHLに対する薬物療法によるLBLの治療成績は不良であり、LSA₂-L₂, L10/L17, BFM90といったALLに対する治療強度を高めた多剤併用薬物療法が行われる。中枢神経浸潤予防が重要であり、髄腔内へのMTX, Ara-C, prednisoloneの投与やMTX大量療法、中枢神経予防照射などが行われる。自己造血幹細胞移植併用大量薬物療法は無病生存期間で多剤併用薬物療法に勝るが、生存期間では差はなく初回治療における有用性は確立していない。

(2) PTCL-NOS

CHOP療法に代表されるようなaggressive lymphomaに対する併用薬物療法が行われるがDLBCLに比較して予後不良である。自己造血幹細胞移植併用大量の有用性も確立していない。

(3) AITL

標準的治療は確立していない。高齢者が多いことや免疫不全を合併することなどから、多剤併用薬物療法が行われず、副腎皮質ステロイド単剤療法で治療される場合もある。奏効率では併用薬物療法が副腎皮質ステロイドより優れている。

(4) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

前向き試験の成績は乏しく、CHOP療法による治療効果は不良で標準的治療は未確立である。鼻NK/T-cell lymphomaに対しては診断後、十分な放射線療法を行うことが重要とされ、放射線単独治療では照射野外再発が問題となる。Japan Clinical Oncology Groupによって放射線療法と薬物療法(2/3 DeVIC療法)の同時併用療法が第Ⅰ/Ⅱ相試験が行われ、良好な治療成績が報告された。一方、進行期症例に対する薬物療法は不十分で予後はきわめて不良である。

G. 経過・合併症

腫瘍に伴う臓器圧迫などによって引き起こされる上大静脈症候群、脊髄障害、腎後性腎不全などが緊急的な対処が必要となる代表的な合併症である。

治療経過中問題となる合併症としては、薬物療法後の好中球減少に伴う肺炎や敗血症、病態や治療に伴う免疫不全によって引き起こされる帯状疱疹、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎などの間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎の増悪や劇症肝炎などがある。また、薬物療法に対する感受性が高いパーキットリンパ腫やT-LBLなどでは、腫瘍量が多い初回治療時には腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) を併発する場合があります、注意が必要である。

H. 予 後

NHL は病型ごとに特徴的な予後を示す。

a) B cell lymphoma

(1) DLBCL

①限局期 DLBCL

CHOP 3 コースと IF-RT の combine modality treatment による 4 年生存率は 87% と良好で、高率に治療が期待できる。

②進行期 DLBCL

薬物療法を中心とした治療で治療が期待できる病型である。R-CHOP 療法による高齢者 DLBCL の治療成績では、5 年生存率 58% が報告されている。全年齢層の aggressive lymphoma を対象とした国際の大規模比較試験の成績では、CHOP 療法による 5 年生存率は 54% である。全リスクを対象とした高齢者 DLBCL に対する R-CHOP 療法のデータが、高齢者よりも良好と推定される。

③早期 (臨床病期 I, II 期)

50% に 10 年無病生存が期待でき、10 年以上生存率は少ないとされる。10 年全生存率は 60%

程度、生存期間中央値は 12~15 年とされる。

②進行期 (臨床病期 III, IV 期)

薬物療法などによる治療は困難であり、生存期間の中央値は 7~10 年と長い。多くは有病生存で生存曲線は平坦化せず、多くは組織学的進展 (histologic transformation) などによって最終的に死亡する難治性疾患である。ただし、近年 FL の予後が改善していることが明らかにされつつあり、その理由としては多くの新しい治療方法が開発導入されていることや支持療法が進歩しているためとされる。

(3) MALT-lymphoma

MALT リンパ腫は、緩徐な臨床経過を示す場合が多く、限局性の場合は無治療で経過観察しても長期にわたって限局的な病変にとどまる場合も多い。診断時には約 1/3 が進行期であるが、病期によらず生命予後は比較的良好であり、5 年および 10 年生存割合はそれぞれ 86%、80% とされる。

(4) mantle cell lymphoma

生存期間中央値は 3~5 年であるが、大部分の患者では薬物療法による治療は困難で、5 年および 10 年生存率はそれぞれ 25%、10% 程度と不良である。

(5) Burkitt lymphoma

強力な多剤併用薬物療法により治療が期待できる。CODOX-M/IVAC 療法の成績では CR 率 95%、2 年無事故生存率が 92% であった。

b) T/NK-cell lymphoma

(1) T-LBL

薬物療法や造血幹細胞移植療法によって治療が期待できる。小児 T-LBL を対象とした BFM90 プロトコルの治療成績は、5 年無病生存率が 90% とわけて良好である。成人 T-LBL に対する L10/17 の治療成績では 5 年生存率が 45% である。

(2) PTCL-NOS

DLBCL と同様に aggressive lymphoma に含まれるが、PTCL の予後は DLBCL より不良である。non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project からの報告では、DLBCL の 5 年生存率 46% に対して PTCL では 25% と不良であった。

(3) AITL

予後は不良で、生存期間中央値が36ヵ月、5年生存率が30~36%程度とされる。死亡原因としては原疾患以外に免疫不全に伴う感染症が問題となる。

(4) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

鼻腔原発の限局期症例に対する放射線療法単独または放射線療法後に薬物療法を施行する場合の5年生存率は30~50%とされている。JCOGで行われた放射線療法と薬物療法(2/3 DeVIC療法)同時併用療法の第I/II相試験(JCOG0211-DI)での2年生存率は78%であり治療成績が改善した。一方進行期症例の予後はきわめて不良であり、ほぼ全例が1年以内に死亡する。

※参考文献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC, Lyon, 2008
- 2) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al : Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 7 : 1630-1636, 1989
- 3) 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
- 4) Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al : The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 346 : 1937-1947, 2002
- 5) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al : Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 339 : 21-26, 1998
- 6) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al : Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 328 : 1002-1006, 1993
- 7) Coiffier B, Lepage E, Briere J et al : CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 346 : 235-242, 2002
- 8) Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH et al : International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas : report of the jury. J Clin Oncol 17 : 423-429, 1999
- 9) Marcus R, Imrie K, Belch A et al : CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 105 : 1417-1423, 2005
- 10) Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC et al : Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 342 : 575-577, 1993
- 11) Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M et al : Phase I/II study of concurrent chemotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma : Japan Clinical Oncology Group JCOG0211. J Clin Oncol (in press)

7

予後予測因子と
予後予測モデル

POINT

- ☑ 悪性リンパ腫では疾患ごとに特徴的な予後を示すが、疾患以外に予後に影響を及ぼす細胞生物学的、臨床的なさまざまな予後因子が知られている。
- ☑ 独立した複数の予後因子を組み合わせた予後予測モデルが提唱されている。
- ☑ 代表的な予後予測モデルには、非ホジキンリンパ腫の IPI、濾胞性リンパ腫の FLIPI、ホジキンリンパ腫の IPS がある。

悪性リンパ腫は数多くの疾患から構成され、その病態は多彩である。悪性リンパ腫においては多くの予後因子が知られている。非ホジキンリンパ腫 (NHL) の最も重要な予後因子は病理予後分類であり、悪性度の指標となる。リンパ系腫瘍の分類として現在広く用いられている WHO 分類で規定された各疾患はそれぞれ特徴ある生命予後を示す。

病理予後分類や疾患以外の予後因子としては、細胞生物学的特性 (染色体異常、癌遺伝子/癌抑制遺伝子の活性化/不活化、遺伝子発現プロファイルなど)、腫瘍量や腫瘍増殖能 (LDH、臨床病期、腫瘍径、病変数、骨髄浸潤、巨大腫瘍病変など)、患者の一般状態や全身症状 (performance status : PS, B 症状など)、治療に対する増殖能 (performance status : PS)、骨髄浸潤による骨髄機能、年齢など) などといった、さまざまな要因が知られている。さらに独立した複数の予後因子を組み合わせた予後予測モデルが提唱さ

れている。最も代表的な予後予測モデルとして、非ホジキンリンパ腫に対する IPI、濾胞性リンパ腫 (FL) に対する FLIPI、および進行期ホジキンリンパ腫に対する IPS がある。

1

非ホジキンリンパ腫の
予後予測モデル (IPI)

IPI は、doxorubicin を含む第1世代以上の併用化学療法で治療された中悪性度リンパ腫の予後因子解析に基づいて提唱された最も代表的な非ホジキンリンパ腫の予後予測モデルである¹⁾。IPI で用いられる予後因子は年齢 (61 歳以上)、血清 LDH (正常上限を超える)、臨床病期 (Ann Arbor III および IV 期)、節外病変数 (2 箇所以上) および PS (2 以上) の 5 因子である (表 1)。doxorubicin を含む第1世代以上の併用化学療法で治療された中悪性度リンパ腫はリスクグループに従った生命予後を示す (図 1)。

また、造血幹細胞移植のように高齢者を対象としない治療に関する臨床研究への適応を考慮して age-adjusted IPI が策定された。これは血清 LDH、臨床病期および PS の 3 つの予後因子を用いて 4 リスクグループに分類するものである (表 1)。age-adjusted IPI は対象集団の年齢が 60 歳以下に限定されるような若年者だけでなく、61 歳以上に限定されるような高齢者を対象とした臨床試験にも適応できる。

表1 IPI および age-adjusted IPI

[IPI]	
IPIでの予後因子	予後不良因子
年齢	61歳以上
血清LDH	正常上限を越える
PS	2~4
病期	ⅢまたはⅣ
節外病変数	2以上

[age-adjusted IPI]	
予後因子	予後不良因子
病期	ⅢまたはⅣ
血清LDH	正常上限を越える
PS	2~4

- ・ IPI, age-adjusted IPIともに予後因子の数によって4リスクグループに分類する。
 - ・ IPI (0または1: low risk, 2: low-intermediate risk, 3: high-intermediate risk, 4または5: high risk)
 - ・ age-adjusted IPI (0: low risk, 1: low-intermediate risk, 2: high-intermediate risk, 3: high risk)
- (文献1より引用)

IPIは中悪性度リンパ腫の予後予測モデルとして提唱されたが、その後の検討によってlow grade lymphomaやWorking Formulation分類のすべての悪性度(low, intermediate, high grade)、再発性中悪性度リンパ腫といった、さまざまな非ホジキンリンパ腫の病型や病態に対して適応可能であるとされた。

中悪性度リンパ腫の中で最も頻度が高いびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)については、抗CD20モノクローナル抗体薬rituximabの導入によって予後が改善している。このため、rituximab導入前のIPIに基づくDLBCLの治療成績は現在ではそのまま適用できないことに注意する必要がある。

R-CHOPで治療されたDLBCLを対象とした研究から提唱された予後予測モデルとしてrevised-IPI(R-IPI)がある²⁾。これはR-CHOPで治療されたDLBCLでは、IPIでのlowとlow-intermediate risk、およびhigh-intermediateとhigh riskの予後層別化が不良だったため、IPIでの予後因子0をvery good, 1および2をgood, 3~5をpoorとする予後予測モデルとして提唱されたものである。very good, good, poor各群の4年無増悪生存割合はそれぞれ94, 80, 53%, 4年生存割合は

70 I. 治療の前に

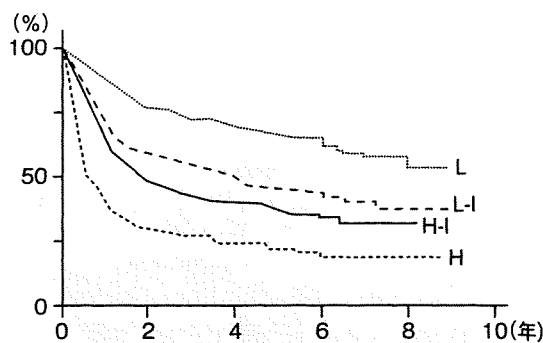


図1 doxorubicinを含む第1世代以上の併用化学療法で治療された中悪性度リンパ腫のIPIリスクグループごとの生存期間

(文献1より改変して引用)

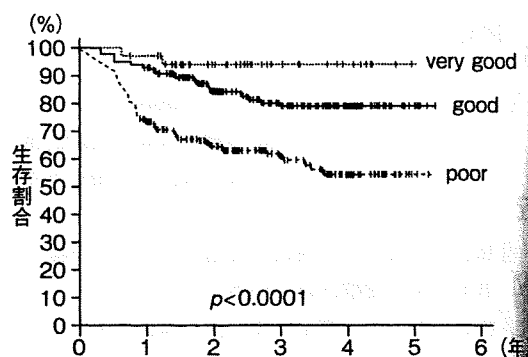


図2 R-CHOPで治療されたDLBCLのR-IPIに基づく生存期間

(文献2より改変して引用)

それぞれ94, 79, 55%であり、予後が異なる3層に分類可能だった(図2)。このようにR-IPIはR-CHOPで治療されたDLBCLの予後予測モデルとして有用と考えられるが、IPIに置き換わるかどうかについては今後の検討が必要と考えられる。

IPIは標準的治療における予後不良群の同定に有用であり、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法などの臨床試験における症例選択の規準として用いられる³⁾。

2

濾胞性リンパ腫の予後予測モデル(FLIPI)

IPIは濾胞性リンパ腫にも適応可能だが、

intermediate および high risk group に分類される患者の割合が10~15%程度と少ないことが問題点とされる。これを踏まえ、IPI より濾胞性リンパ腫に適した予後予測モデルとして FLIPI が提唱された⁴⁾。これは、年齢、臨床病期、ヘモグロビン、病変リンパ節領域数、および血清 LDH の5つの予後因子を用いた予後予測モデルである(表2)。図3に病変リンパ節領域数のカウントに用いられる人体図を示す。該当する予後因子の数が0または1の場合を low risk, 2を intermediate risk, 3以上を high risk とする。5年生存割合は low risk, intermediate および high risk でそれぞれ90.6%, 77.6%, 52.5%, 10年生存割合はそれぞれ70.7%, 50.9%, 35.5%である(図4)。

近年、濾胞性リンパ腫の予後は改善しているが、これは rituximab をはじめとする新規薬剤の導入などによる影響が考えられている。FLIPI は1985~1992年に診断された濾胞性リンパ腫のデータに基づくものであるため、現在濾胞性リンパ腫へ適用する場合には留意が必要である。

3 ホジキンリンパ腫の予後予測モデル (IPS)

一般にホジキンリンパ腫は早期/限局期および進行期に区別して取り扱われる。早期/限局期ホジキンリンパ腫については世界的に共通して用いられるような予後予測モデルは確立していない。代表的な予後因子としては、巨大縦隔腫瘍、3ないし4領域以上のリンパ節病変数、B症状、血沈亢進、高齢(50歳以上)、節外病変などが知られている。

進行期ホジキンリンパ腫に関する代表的な予後予測モデルにIPSがある⁵⁾。採用された予後因子は、血清アルブミン、ヘモグロビン、性、年齢、臨床病期、白血球数、およびリンパ球数の7因子である(表3)。進行期ホジキンリンパ腫はIPSに従った予後を示し、その5年無増悪生存割合は予後不良因子数0の場合は84%であるのに対し、5以上の場合には42%と不良である(図5)。

表2 FLIPI

予後因子	予後不良因子
年齢	61歳以上
病期	ⅢまたはⅣ
ヘモグロビン	12 g/dl 未満
リンパ節領域数	5以上
血清LDH	正常上限を超える

FLIPI (0または1: low risk, 2: intermediate risk, 3以上: high risk)

(文献2より引用)

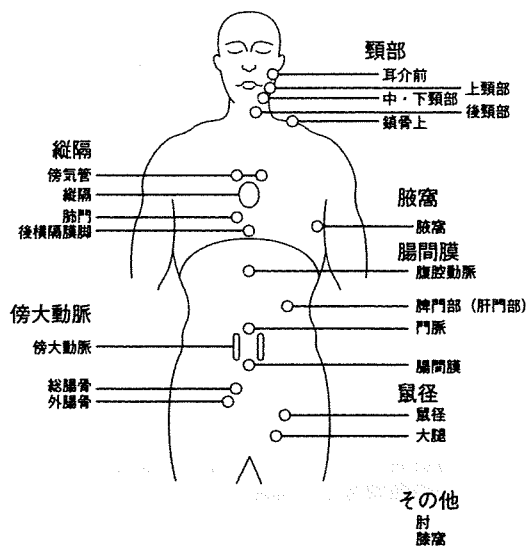


図3 FLIPIにおいて病変リンパ節領域数のカウントに用いられる人体図

(文献4より改変して引用)

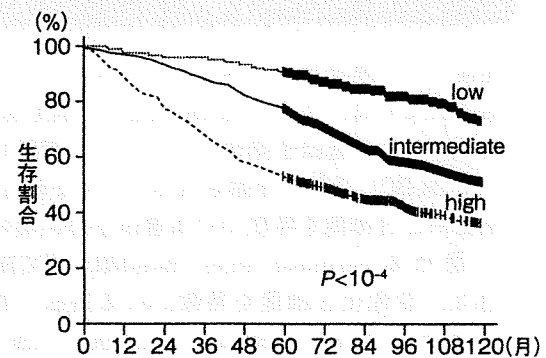


図4 濾胞性リンパ腫のFLIPI各リスクグループの生存期間

(文献4より改変して引用)

表3 進行期ホジキンリンパ腫における prognostic score - IPS

予後因子	予後不良因子
血清アルブミン	4 g/dl 未満
ヘモグロビン	10.5 g/dl 未満
性	男性
臨床病期	Ann Arbor IV期
年齢	45 歳以上
白血球数	15,000/mm ³ 以上
リンパ球数	600/mm ³ 未満または白血球数の8%未満

該当する予後因子の数を加算して prognostic score とする。

(文献3より引用)

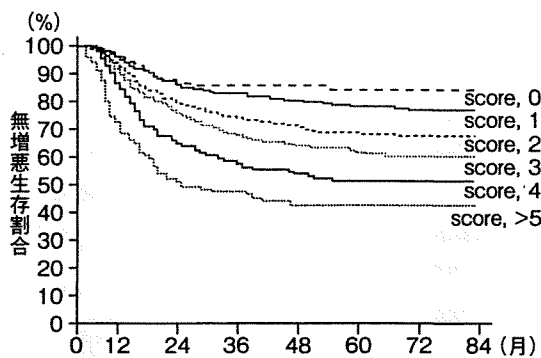


図5 進行期ホジキンリンパ腫のIPS各リスクグループの無増悪生存期間

(文献5より改変して引用)

4

生物学的予後因子 / バイオマーカー

悪性リンパ腫ではさまざまなバイオマーカーが知られている。たとえばDLBCLはDNA microarrayによる遺伝子発現プロファイル解析によってDLBCL亜型に分類される⁶⁾。すなわち、正常胚中心B細胞を特徴づける遺伝子群の高発現を認めるgerminal center B-cell-like (GCB) DLBCL、活性化B細胞を特徴づける遺伝子群の高発現を認めるactivated B-cell-like (ABC) DLBCL、およびいずれの遺伝子群についても高発現を認めないtype 3 DLBCLの3亜型である。GCB DLBCLの5年生存割合は60%だったのに対して、type 3 DLBCLでは39%、ABC DLBCL

72 I. 治療の前に

では35%と有意に予後不良だった。DNA microarrayは一般的に広く応用可能な技術ではないため、免疫組織学的検索により上記DLBCL亜型を同定する方法が報告されている⁷⁾。ただし、免疫組織とDNA microarrayでは一部不一致があることに注意が必要である。

今後悪性リンパ腫の治療選択において重要な役割を果たすようになることが予想されるものとしてFDG-PETがある。FDG-PETは改訂された悪性リンパ腫の効果判定規準に採用された⁸⁾。また、ホジキンリンパ腫やDLBCLでは治療開始後早期のFDG-PET評価が予後因子となることが報告されている^{9,10)}。FDG-PETの有用性と適切な評価方法については今後さらなる検討が必要である。

参考文献

- 1) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329: 987-994, 1993
- 2) Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al: The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 109: 1857-1861, 2007
- 3) Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH et al: International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas; report of the jury. *J Clin Oncol* 17: 423-429, 1999
- 4) Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104: 1258-1265, 2004
- 5) Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. international prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 339: 1506-1514, 1998
- 6) Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346: 1937-1947, 2002
- 7) Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 103: 275-282, 2004
- 8) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 20: 25-35, 2002

25: 579-586, 2007

- 9) Hutchings M, Loft A, Hansen M et al: FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 107: 52-59, 2006

- 10) Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP et al: FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 107: 2678-2687, 2006

第II章

3

悪性リンパ腫の治療手段と有害反応対策

抗体療法の実際

A. Rituximab

POINT

- ☑ rituximab はマウス・ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体治療薬である。
- ☑ 主な作用機序は ADCC, CDC およびアポトーシスの誘導である。
- ☑ 主な薬物有害反応はインフュージョンリアクションで、一般的に軽度～中等度で一両日中に回復し、2回目以降の投与では軽減する場合が多いが、ときに重篤化する場合があり注意を要する。
- ☑ 薬物有害反応が化学療法剤と重複しないため併用が容易であり、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫や濾胞性リンパ腫の予後を改善する。

rituximab は B 細胞表面の分化抗原である CD20 を標的とするマウス・ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体治療薬であり、B 細胞リンパ腫に対して高い治療効果を示す。

1

Rituximab の構造と作用機序

CD20 はヒト B リンパ球の細胞膜表面に発現する分化抗原である。正常細胞、腫瘍細胞を問わず、Pro-B 細胞、形質細胞を除くほとんどすべての成熟 B リンパ球に発現しているがそれ以外の細胞

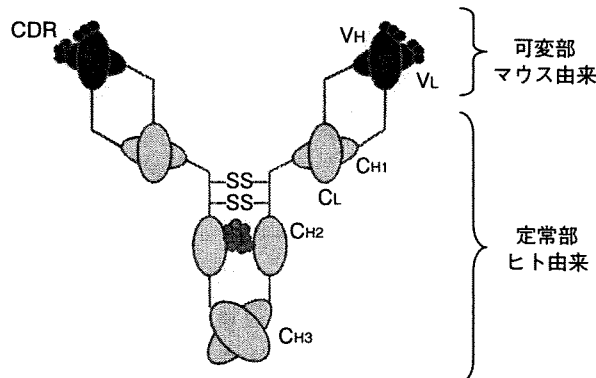


図1 rituximab の構造

抗 CD20 マウスモノクローナル抗体の可変領域と、ヒト IgG の定常領域が融合されている。

には発現していない。CD20 は血液中に遊離することがなく、また抗体などが結合しても細胞膜表面から消失したり内在化したりせず、抗体治療の標的としてすぐれた特長を有している。

rituximab はヒト CD20 抗原に対するマウス IgG1 型モノクローナル抗体、IDEC-2B8 を原型として、その重鎖および軽鎖の可変領域とヒト IgG1 κ の定常領域を遺伝子工学の手法でキメラ化させたものである (図 1)。マウス・ヒトキメラ型抗体の特長として、免疫原性が低下するため human anti-mouse antibody (HAMA) や human anti-chimera antibody (HACA) が産生されにくく、マウス型抗体に比較して血中半減期が延長する。治療効果との関連では、Fc 部分がヒト型化されたことで補体依存細胞傷害反応 (complement-dependent cytotoxicity : CDC) や抗体依存性細胞介在性細胞傷害反応 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC) における生物活性が高まるといった長所がある。rituximab は主に CDC や ADCC によって CD20 陽性細胞を傷害する。この他にアポトーシスを誘導することも作用機序の 1 つとされる (図 2)。

2

薬物有害反応

rituximab の薬物有害反応は通常の化学療法薬と異なる。骨髄抑制は軽度であり、非血液毒性も一般的には軽度なものが多いが、ときに重篤な有害反応が伴う場合がある。

a インフュージョンリアクション

本薬の初回投与中または投与開始後 24 時間以内に多く現われる。症状としては発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、痒疹、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫などがある。通常は軽度から中等度で多くの場合一兩日中に回復する。また反復投与の場合第 1 回目の投与時が最も多く、第 2 回目以降では著明に減少する。

インフュージョンリアクションが初回投与に多く認められる理由としては、第 1 回投与時に末梢血中の B 細胞に対する反応が有害事象を引き起こすが、2 回目以降の投与時にはすでに末梢血

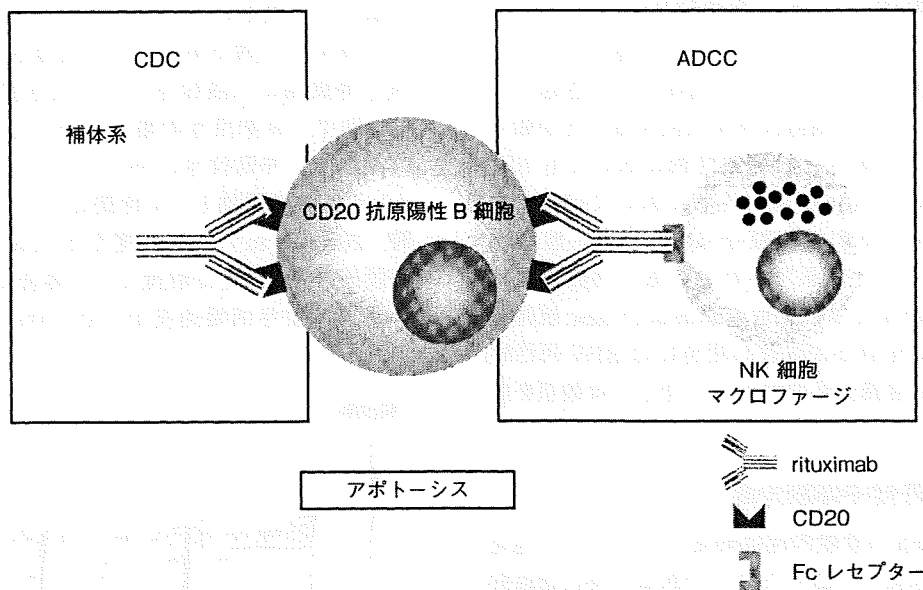


図 2 rituximab の作用機序

rituximab は主に補体依存細胞傷害反応 (CDC) や抗体依存性細胞介在性細胞傷害反応 (ADCC) といった機序によって CD20 陽性細胞を傷害する。また、この他に免疫反応を介さずアポトーシスを誘導することも作用機序の 1 つとされる。

中のB細胞が枯渇しているため有害反応が軽減すると考えられる。検査データ上、末梢血中のB細胞は薬剤投与後速やかにほぼ消失し、回復までには6~12ヵ月を要する。一方、T細胞には変化を認めない。

一般にinfusion reactionは軽度なものが多いが、ときに重篤なインフュージョンリアクション(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎などを含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショックなど)が現われることがある。

b 腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome)

非ホジキンリンパ腫で白血化をきたした場合や慢性リンパ性白血病のように末梢血中に多数の腫瘍細胞を認める場合、初回治療において輸注に際し急速に腫瘍が崩壊することによって腫瘍崩壊症候群による重篤な有害反応が引き起こされる場合がある。このような場合には十分な補液、尿アルカリ化、allopurinol投与などを行ないその発現を予防する必要がある。

c B型肝炎ウイルス再活性化

悪性リンパ腫に対する全身化学療法で、HBs抗原陽性例においてHBV再活性化が引き起こされ、ときに肝炎、劇症肝炎を発症することが知られている。近年HBs抗原陰性例においてもHBs抗体あるいはHBc抗体陽性者においては、ときにrituximabを含む治療後にHBV再活性化が認められることが報告されている。治療前にはHBs抗原のみならずHBs抗体およびHBc抗体を測定し、いずれかが陽性の場合にはHBV再活性化に対する注意が必要である。詳しくは他項を参照されたい。

d 遅発性好中球減少症

rituximabの骨髄抑制は軽度だが、ときに遅発性の好中球減少を認めることがある。特に造血幹細胞移植や治療強度の高い化学療法後に発現しやすい。通常は治療後100日前後で発現するが、重篤化したり遷延したりする頻度は低く、重篤な感

染症を併発することは少ない。

e その他

咽頭扁桃や口蓋扁桃など上気道周辺に腫瘤病変を伴う場合に、rituximab投与後の炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症例では同様な症状の発現に注意が必要であり、症状の発現を認めた場合には副腎皮質ステロイドの投与などを行なう必要がある。

3

投与方法

薬物有害反応、特に発熱などの非血液毒性が投与当日に高率に発現するため、特に初回投与では十分な注意が必要である。投与に際しては有害反応を予防するために投与30分前に解熱鎮痛薬(acetaminophenなど)や抗ヒスタミン剤(diphenhydramineなど)などを投与する。白血化症例など、強いinfusion reactionの発現が予想される場合には副腎皮質ステロイドの予防投与も考慮する。薬剤は1バイアル10 ml中に100 mgを含有する液剤であり、生理食塩水で10倍に希釈し静脈内に点滴投与する。投与量は375 mg/m²/回で、単剤投与の場合は週1回4~8週反復投与する。初回投与においては、点滴速度は25 ml/m²/時で開始し、1時間ごとに100 mg/m²/時、200 mg/m²/時と速度を上げる(図3)。初回投与の有害反応が軽度だった場合には、第2回以降では投与開始速度を100~200 ml/m²/時と

前投薬

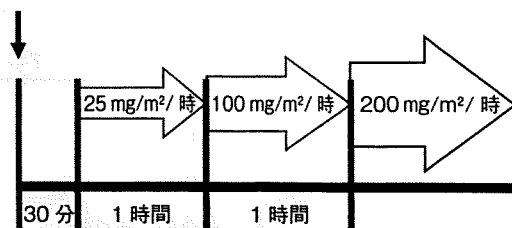


図3 rituximab投与スケジュール