

volved-field radiotherapy) の第2相臨床試験を報告している<sup>23)</sup>。SWOG-8736 試験における同じ患者背景のデータを historical control としている。2年 OS は 95%、93% と同等であったが、2年無増悪生存率 (PFS) で 94%、85% であり、再発症例はリツキシマブ併用 CHOP × 3 + IFRT 群で 4 例、CHOP × 3 + IFRT 群で 10 例であっ

たことから、リツキシマブの併用は有用であることが示された。

一方、初発進行期 DLBCL に対する CHOP、CHOP-like レジメンへのリツキシマブ併用の有用性も、いくつかの第3相臨床試験で示されている (表5)。Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) では、60~80歳以下の高

表3 ▶ 未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する化学療法とリツキシマブ併用化学療法の比較試験

対象疾患, 症例数	治療	奏効率 (%)	疾患コントロール	生存率	文献
濾胞性リンパ腫 (臨床病期 III/IV, n=321)	R-CVP	81	無増悪期間中央値: 34 カ月 15 カ月 ( $p < 0.0001$ )	3年: 89% 81% ( $p = 0.07$ )	12
	CVP	57 ( $p < 0.0001$ )			
濾胞性リンパ腫 (n=428)	R-CHOP	96	治療奏効期間中央値: 未到達 31 カ月 ( $p < 0.0001$ )	2年: 95% 90% ( $p = 0.016$ )	13
	CHOP	90 ( $p = 0.011$ )			
低悪性度リンパ腫 (n=195)	R-CNOP	90	2年無病生存率: 70% 65% 68% ( $p = 0.93$ )	2年: 78% 84% 87% ( $p = 0.89$ )	14
	CNOP	83			
	リツキシマブ	85 ( $p = 0.545$ )			
濾胞性リンパ腫 (n=201)	R-MCP	92	無イベント生存期間中央値: 未到達 26 カ月 ( $p < 0.0001$ )	4年: 87% 74% ( $p = 0.0096$ )	15
	MCP	75 ( $p = 0.0009$ )			
濾胞性リンパ腫 (n=358)	R-CHVP/IFN- $\alpha$	81	42 カ月無イベント生存率: 67% 46% ( $p < 0.0001$ )	42 カ月: 91% 84% ( $p < 0.029$ )	16
	CHVP/IFN- $\alpha$	72 ( $p = 0.0046$ )			

表4 ▶ 低悪性度 B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブによる維持療法の比較試験

対象疾患, 症例数	導入療法	維持療法	疾患コントロール (維持療法群 vs 経過観察群)	文献
初診または既治療 濾胞性リンパ腫 (n=151)	リツキシマブ	2 カ月ごとに 4 回	無イベント生存期間中央値: 23 vs 12 カ月 ( $p = 0.02$ )	18
再発低悪性度リンパ腫 (n=114)	リツキシマブ	週 1 回投与 × 4 週を 6 カ月ごとに 2 年間まで	無増悪期間中央値: 31 vs 7 カ月 ( $p = 0.007$ )	19
未治療濾胞性リンパ腫 (n=237)	CVP	週 1 回投与 × 4 週を 6 カ月ごとに 2 年間まで	4 年無増悪生存率: 56 vs 33% ( $p = 0.0000003$ ) 4 年全生存率: 88 vs 72% ( $p = 0.03$ )	20
再発濾胞性リンパ腫 マントル細胞リンパ腫 (n=138)	FCM or R-FCM	週 1 回投与 × 4 週を導入療法の 3 および 6 カ月後に	治療反応期間中央値: 未到達 vs 17 カ月 ( $p < 0.001$ ) 3 年全生存率: 77 vs 57% ( $p = 0.100$ )	21
再発濾胞性リンパ腫 (n=334)	CHOP or R-CHOP	3 カ月ごとに 2 年間まで	無増悪期間中央値: 51.5 vs 14.9 カ月 ( $p < 0.0001$ ) 3 年全生存率: 85.1 vs 77.1% ( $p = 0.011$ )	22

表5 ▶ 未治療進行期DLBCLに対するCHOP, CHOP-like療法とリツキシマブ併用の第3相臨床試験

症 例	治 療	疾患コントロール	全生存率	Study	文献
60～80歳 すべてのIPI n=399	R-CHOP CHOP	7年無増悪生存率:52% 29% ( $p < 0.0001$ )	7年生存率:53% 36% ( $p = 0.004$ )	GELA	24
18～60歳 Age-adjusted IPI 0または1 臨床病期II～IVまたはbulky massを伴う臨床病期 I n=824	R-CHOP-like CHOP-like	3年無イベント生存率:79% 59% ( $p < 0.0001$ )	3年生存率:93% 84% ( $p = 0.0001$ )	MinT	25
61～80歳 すべてのIPI n=399	6×CHOP-14 8×CHOP-14 6×R-CHOP-14 8×R-CHOP-14	3年無イベント生存率:47.2% 53.0% 66.5% 63.1% ( $p < 0.0001$ )	3年生存率:67.7% 66.0% 78.1% 72.5% ( $p = 0.0001$ )	RICOVER	27

年齢者の臨床病期Ⅱ期以上のDLBCLを対象に、標準CHOP×8と標準CHOP×8+リツキシマブの比較試験を報告した。CR率は63% vs 76% ( $p = 0.005$ ), 2年無イベント生存率(EFS)は38% vs 57% ( $p < 0.001$ ), 2年OSは57% vs 70% ( $p = 0.007$ )であり、リツキシマブ併用群が優れていた<sup>24)</sup>。

同様にMabThera International Trial (MinT) 試験<sup>25)</sup>, US Intergroup 試験<sup>26)</sup>において、CHOPもしくはCHOP-likeレジメンにリツキシマブの併用で、DLBCLの予後改善が示されている。

以上からリツキシマブ併用CHOP療法は単独療法より有効であり、現段階ではR-CHOP療法がDLBCLの標準的治療と考えられる。MinT試験ではリツキシマブに併用する化学療法として、CHOP療法とCHOEP療法の比較を行っているが、両者間にはEFS, OSの有意差は認められていない[CHOP療法とCHOEP療法の比較では、EFSに有意差が認められる( $p = 0.03$ )]。このことは、リツキシマブに併用化学療法の治療強度をCHOP療法以上に高めても予後に影響しないことを示唆する。

ドイツのDeutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)ではRICOVER-60 trialにおいて、

6×CHOP-14, 8×CHOP-14, 6×R-CHOP-14, 8×R-CHOP-14の試験デザインで、CHOPとリツキシマブ併用の有用性、CHOPのコース数を検討した<sup>27)</sup>。結果は3年EFSが、リツキシマブ併用群で良好であった(表5)。OSは、6×R-CHOP-14群のみで改善した。このことから、リツキシマブ併用化学療法では、コース数(この試験の場合7コース以上)が長期治療効果に影響していなようである。

なお、リツキシマブ維持療法は、US Intergroup試験では、初回治療がCHOP療法の際は有用だったが、R-CHOP療法後では有用でなかった<sup>26)</sup>。

#### 4 おわりに

B細胞リンパ腫に対するリツキシマブの有効性は示された。リツキシマブは従来の化学療法と組み合わせることによって、より優れた治療効果と予後をもたらす。しかし、フルダラビンやベンダムスチンなど新たな抗腫瘍薬の導入も考慮すると、まだリツキシマブに併用する最適な化学療法やリツキシマブの投与方法についてのデータがほとんど得られていない。また、FLでは、リツキシマブによる維持療法が

有効であると考えられたものの、その投与スケジュールや投与時期についても明確な答えは得られていない。今後、B細胞リンパ腫治療においてこれらの検討が必要と思われる。

#### ■文献

- 1) Petrie RJ, et al: *J Immunol* 169:2886, 2002.
- 2) Janas E, et al: *Rituxan (anti-CD20 antibody)-induced translocation of CD20 into lipid rafts is crucial for calcium influx and apoptosis*. 139:439, 2005.
- 3) Semac I, et al: *Cancer Res* 63:534, 2003.
- 4) Vega MI, et al: *Oncogene* 23:3530, 2004.
- 5) Bezombes C, et al: *Blood* 104:1166, 2004.
- 6) Colombat P, et al: *Blood* 97:101, 2001.
- 7) Ghielmini M, et al: *Blood* 103:4416, 2004.
- 8) Witzig TE, et al: *J Clin Oncol* 23:1103, 2005.
- 9) Hainsworth JD, et al: *J Clin Oncol* 20:4261, 2002.
- 10) Czuczman MS, et al: *J Clin Oncol* 17:268, 1999.
- 11) Czuczman MS, et al: *J Clin Oncol* 23:694, 2005.
- 12) Marcus R, et al: *Blood* 105:1417, 2005.
- 13) Hiddemann W, et al: *Blood*. 106:3725, 2005.
- 14) Rivas-Vera S, et al: *Blood* 106:2431, 2005. abstract.
- 15) Herold M, et al: *J Clin Oncol* 25:1986, 2007.
- 16) Foussard C, et al: *J Clin Oncol* 24:424s, 2006. abstract 7508.
- 17) Zinzani PL, et al: *J Clin Oncol* 22:2654, 2004.
- 18) Ghielmini M, et al: *Blood* 103:4416, 2004.
- 19) Hainsworth JD, et al: *J Clin Oncol* 23:1088, 2005.
- 20) Hochster HS, et al: *J Clin Oncol* 22:6502, 2004. abstract.
- 21) Forstpointner R, et al: *Blood* 108:4003, 2006.
- 22) van Oers MH, et al: *Blood* 108:3295, 2006.
- 23) Miller TP, et al: *Blood* 104:49a, 2004. abstract 158.
- 24) Coiffier B, et al: *N Engl J Med* 346:235, 2002.
- 25) Pfreundschuh M, et al: *Lancet Oncol* 7:379, 2006.
- 26) Habermann TM, et al: *J Clin Oncol* 24:3121, 2006.
- 27) Pfreundschuh M, et al: *Lancet Oncol* 9:105, 2008.

現時点における胃原発悪性リンパ腫の分類と治療法について概説した。適切な治療を行なうためには、消化管リンパ腫特有の病理組織学的分類と臨床病期分類に従い、患者のQOLまでを見据えた治療方針を決定しなければならない。

除菌療法や化学放射線療法の進歩に伴い、手術療法を選択する機会は減少している。しかし欧米に比し、わが国の手術レベルはきわめて高いことから、今後手術療法が再評価される可能性もある。わが国の胃原発悪性リンパ腫に対するより安全で効率的な治療パラダイムを確立し、がん診療連携拠点病院を通じて均てん化していく必要がある。

#### 参考文献

- 1) Al-Akwaa AM et al: Primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol* 10: 5-11, 2004
- 2) Wortherspoon AC 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
- 3) Morgner A et al: Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 19: 2041-2048, 2001
- 4) Martinelli G et al: Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 23: 1979-1983, 2005
- 5) Ishikura S et al: Japanese multicenter phase II study of CHOP followed by radiotherapy in stage I-II1, diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Cancer Sci* 96: 349, 2005
- 6) Wöhler S et al: Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) for treatment of early-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 15: 1086-1090, 2004
- 7) Yoon SS et al: The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 240: 28-37, 2004
- 8) Pinotti G et al: Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 26: 527-537, 1997
- 9) Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J: Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 16: 1916-1921, 1998
- 10) Liang R et al: Prognostic factors for primary gastrointestinal lymphoma. *Hematol Oncol* 13: 153-163, 1995

## 6

### POINT

- ☑ 精巣のリンパ腫では DLBCL の頻度が高いが、他部位の DLBCL と比較して予後不良である。
- ☑ 病期診断では、通常の検査に加え、中枢神経系、対側精巣の病変の検索が重要である。
- ☑ 限局期でも“潜在的な進行期”と認識されており、フルコースの化学療法 (R-CHOP 療法 6~8 コース) に、陰嚢予防照射、MTX 髄注 (4 回以上) の追加が重要である。
- ☑ 進行期は予後不良であり、研究的治療の対象となる。

#### a 頻度

非ホジキンリンパ腫の約 1~2%、精巣腫瘍の 1~9% である。しかし、85% が 65 歳以上であり、60 歳以降の精巣腫瘍の中では最も頻度が高い<sup>1-3)</sup>。

#### b 臨床的特徴

多くの場合、無痛性の精巣腫脹を呈する<sup>1)</sup>。診断時両側精巣に病変が認められる頻度は約 2%<sup>3)</sup>。また節外部位としては、骨髄、中枢神経系、副腎、皮膚に病変を認める頻度が高い<sup>1-3)</sup>。

#### c 診断

的確な病理診断のため、また治療の意味もあり、限局期では最初に高位除率術が実施される。病理組織学的には大半が B 細胞性であり、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) が約 70~80% を占めるが、その他、少数ながら多彩な組織型が認められる<sup>1,2)</sup>。

#### d 病期診断

病期診断では、特に中枢神経系、皮膚、Waldeyer 輪周囲の病変の有無に注意が必要である。したがって、通常の胸部 X 線、頸部-胸部-

腹部-骨盤CT, 上部消化管内視鏡, 骨髓穿刺/生検, PETの他に, 髄液検査/細胞診も必須である。また, 対側精巣の病変の有無の検索に関しては, 理学的所見に加えてエコーが有用である<sup>2)</sup>。

## 鑑別診断

ときとして胚細胞腫, 特にセミノーマとの鑑別が困難なことがあり, 免疫染色を含めた詳細な検討が必要である。臨床側としても,  $\beta$ -HCG, AFPの測定が望ましい。

## 治療

最も頻度が高いDLBCLについて, 解説する。

非ホジキンリンパ腫の中では頻度が低く, これまでの報告はいずれも少数の後方視研究であり, 対象患者, 治療もさまざまで, いまだ標準的治療は確立されていない<sup>4,5,7,8)</sup>。特に, 臨床病期IEにおいて除瘤術のみでは再発率が高く, 追加治療が必要と考えられているが<sup>9)</sup>, その際の化学療法, 放射線療法, また予防的な対側精巣への照射, 予防的MTX髄注の有用性が問題となっていた。

これらの問題にある程度の回答を与えたのが, International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)が, 全世界の23施設(22癌センター, 1臨床試験グループ)において実施した, 大規模な後方視的解析の結果である<sup>3)</sup>。これは1968年から1998年までの間に臨床試験に参加, あるいは治療された, 精巣を病変の主座とする症例373例の検討であり, 単変量解析では, アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法, 陰嚢への予防照射が全生存割合, 無増悪生存割合, 共に有意に改善した。また4回以上のMTXなどの髄注は, 全生存割合は改善しなかったものの, 無増悪生存割合は有意に改善した。

この解析の中のアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法としてはCHOP療法があげられるが, rituximabの臨床導入により, 他の通常のDLBCLでは現在R-CHOP療法が標準治療となっている。したがって精巣原発のDLBCLに対する, R-CHOP療法の直接の有効性は証明されていないが, 一般のDLBCLに準じてR-CHOP療法を実施するのが一般的であろう。

### 1) 限局期

他部位のDLBCLと同様に扱ってはならない対象である。

以前I期の場合, 除瘤術後傍大動脈, 骨盤への放射線療法追加が広く実施されていたが, 再発率が約70%と高率で, 再発部位が広範囲にわたることが判明した<sup>2)</sup>。したがって, I期であっても臨床的には「潜在的な進行期」と認識しなければならない。除瘤術後CHOP療法3コースに放射線療法(stage Iは陰嚢のみ, stage IIは陰嚢, 骨盤, 傍大動脈領域に照射)を実施した報告でも, 他部位に病変を有する症例と比較して予後不良で, CHOP療法3コースでは不十分であることが指摘されていた<sup>8)</sup>。したがってフルコースの化学療法が必要であり, 現在では初回化学療法としてR-CHOP療法6~8コースが一般的と考えられる<sup>9)</sup>。

また, 追加の治療に関してはIELSGの解析結果を踏まえると, 対側精巣の再発を抑える目的で, 陰嚢への予防照射の追加は必須と考えられる。髄注に関しては, 全生存割合は改善しなかったものの, 中枢神経系再発はQOLを著しく低下させることを考慮すると, 4回以上の実施を考慮すべきである<sup>3,9)</sup>。上記の治療方針の第II相試験の結果が, 2008年の国際リンパ腫会議でIELSGより報告された<sup>10)</sup>。これは, 臨床病期I~II期の精巣原発リンパ腫に対して, R-CHOP療法6~8コースにmethotrexate (MTX)髄注4回と陰嚢照射(II期は病変リンパ節領域照射追加)を併用したもので, 3年の全生存割合, 無増悪生存割合はそれぞれ86%, 83%で精巣再発は認められず, 中枢神経系再発は2%と良好な結果であった。

高齢者の場合, 全身状態より十分な化学療法が実施できない場合も想定される。その際には, R-CHOP療法3~4コース+放射線療法, 放射線療法単独も選択肢となることがある。また髄注は合併症も問題となるため, 症例ごとの対応が必要となるが, 奏効症例では可能な限り実施することが望ましい。

### 2) 進行期

他部位のリンパ腫と同様にCD20陽性の場合にはR-CHOP療法, 陰性の場合にはCHOP療法の実施が一般的と考えられるが, 予後はきわめて不良で

表 1 精巣リンパ腫の治療方針

1. 限局期 (臨床病期 I 期)
・ R-CHOP 療法 6~8 コース + 陰嚢予防照射
・ 奏効例では MTX 髄注 4 回以上
2. 進展期
・ R-CHOP 療法 6~8 コース
・ 奏効例では, 陰嚢予防照射, MTX 髄注も考慮
・ 研究的な治療の対象となりうる

contralateral testis prophylaxis improves the outcome of primary testicular lymphoma (PTL): final results of IELSG10 study. Ann Oncol 19 (suppl 4) : iv103, 2008

ある<sup>4)</sup>.

限局期と同様に奏効症例では中枢神経系再発予防が重要となるため, MTX 髄注を考慮すべきである。また条件が許せば, 造血幹細胞移植併用大量化学療法などの研究的治療の対象となる<sup>4)</sup>。

以上, 精巣リンパ腫の現在の治療方針を表 1 に示した。

精巣のリンパ腫は, 他の部位の非ホジキンリンパ腫と異なり, 限局期ですら十分な効果が得られる治療法は確立していない。特に中枢神経系再発予防は重要な課題であり, 今後の検討が待たれる。

#### 参考文献

- 1) Doll DC et al: Malignant lymphoma of testis. Am J Med 81: 515-524, 1986
- 2) Shahab N et al: Testicular lymphoma. Semin Oncol 26: 259-269, 1999
- 3) Zucca E et al: Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 21: 20-27, 2003
- 4) Tondini C et al: Diffuse large-cell lymphoma of the testis. J Clin Oncol 17: 2854-2858, 1999
- 5) Zietman AL et al: The management and outcome of stage I AE non-Hodgkin's lymphoma of testis. J Urol 155: 943-946, 1996
- 6) Connors JM et al: Testicular lymphoma. J Clin Oncol 6: 776-781, 1998
- 7) Lagrange JN et al: Non-Hodgkins lymphoma of the testis: a retrospective study of 84 patients treated in the French anticancer centers. Ann Oncol 12: 1313-1319, 2001
- 8) Shenkier TN et al: Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from British Columbia Cancer Agency. J Clin Oncol 20: 197-204, 2001
- 9) Armitage JO: How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 110: 29-36, 2007
- 10) Vitolo U et al: Rituximab<sup>®</sup> CHOP with CNS and

## 2. 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療

名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 島田和之

同 血液・腫瘍内科学准教授 木下朝博

**key words** intravascular large B-cell lymphoma, random skin biopsy, FDG-PET, rituximab, CNS relapse

### 動 向

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (IVLBCL) は、2008 年秋に改訂された新 WHO 分類において、独立した疾患概念となったまれな悪性リンパ腫の一型である<sup>1)</sup>。悪性リンパ腫の特徴であるリンパ節腫脹を一般的に欠くことから、従来、診断が困難とされ、進行が急速であることも相俟って、予後不良であった。近年の骨髄生検やランダム皮膚生検などの診断技術の向上と、疾患概念の普及に伴って、生前診断率が向上していると考えられている。治療においては、多くの B 細胞リンパ腫と同様に、リツキシマブ併用化学療法により治療成績が向上していることが示唆されている。本稿では IVLBCL の最近の知見について紹介したい。

### A. ランダム皮膚生検の役割

IVLBCL は、血管内に選択的に腫瘍細胞が増殖することから、ほぼ全身臓器に対して浸潤がみられる。腫瘍細胞の浸潤により、臓器障害および腫瘍随伴症状である発熱や全身倦怠感が主な症状となるが、非特異的であることが多いため、疾患の存在を念頭に診断を進めない限り、適切な診断に至ることが困難である。診断には腫瘍細胞の確認

が必須であり、いかに適切に生検像を得るかが診断の鍵である。欧州に報告が多い、cutaneous variant とよばれる皮疹を主症状とするタイプの病型は、本邦ではまれであり、本邦においては、骨髄中の血球貪食像および肝脾腫大血球減少を主体とした Asian variant とよばれる病型が半数以上を占める<sup>2,3)</sup>。したがって、診断に至る生検臓器も圧倒的に骨髄が多くを占め<sup>4)</sup>、骨髄生検の有用性を示す報告もなされている。

胸腹部臓器も生検に対する有力な候補であり、肺・脾臓・肝臓などからの生検により診断されている症例はまれではなく、5～20%の症例は上述の臓器より診断がされている<sup>4)</sup>。しかし、胸腹部臓器生検は侵襲を伴い、日常臨床として生検を計画後、すぐに可能となるわけではない。患者の全身状態によっては、生検自体が危険で困難となる可能性もある。したがって、より簡便で侵襲が少ない診断法が確立されることには大きなメリットがある。

2003 年 Gill らは、2 例のランダム皮膚生検について報告した<sup>5)</sup>。最初の 1 例については、不明熱の診断中に生じた薬疹のために生検を行い、偶然腫瘍細胞の存在が明らかとなり、診断に至ったというもので、2 例目については、1 例目の経験

をもとに不明熱の症例に対してランダム皮膚生検を行い、IVLBCLの診断に至ったというものである。本邦においては、2007年と2008年にMatsueらのグループが、ランダム皮膚生検の重要性について報告している。IVLBCLと診断した7例において、ランダム皮膚生検30カ所のうち、27カ所の検体において腫瘍細胞が確認されたとしている<sup>6,7)</sup>。皮疹の有無に関係することなく、病変が認められる点が特筆すべき点である。ランダム皮膚生検の有用性を示唆する報告とともに、筆者らの施設でも不明熱やLDH上昇などからIVLBCLの存在が疑われる症例については、ランダム皮膚生検を行うようにしており、実際に同診断法にて確定診断がなされた症例が蓄積されつつある。さらなる多数例の検討を行うことによってランダム皮膚生検に対する評価を行い、本邦より報告がなされることが望まれる。また、2008年から2009年の動向として、皮膚科領域からのIVLBCLの診断例についての症例報告がめだっており<sup>8-10)</sup>、疾患認識度の普及を反映していると思われる。

## B. FDG-PETの役割

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫やホジキンリンパ腫の診断・病期判定における fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) は必須のものとなり<sup>11,12)</sup>、他の多くの種類の悪性リンパ腫においても、FDG-PETは高い有用性をもつと考えられている。IVLBCLにおけるFDG-PETの有用性についても、複数の症例が報告されている。2004年にHoshinoらは、不明熱の症例に対してFDG-PETを施行し、胸骨や脊椎、腸骨などに集積が認められたため、同部位よりの骨髓生検を行ったところ、IVLBCLと診断し得た症例について報告した<sup>13)</sup>。2007年にも前述のMatsueらのグループにより、IVLBCL症例においてFDG-PET陽性画像を得た症例が報告され

た<sup>14)</sup>。その他にも、Kitanakaらは、FDG-PETで肺に集積がみられた症例について、TBLBをい診断し得た症例について報告し<sup>15)</sup>、YagoらはFDG-PET/CTにて腎皮質および脾臓に集積がみられた症例に対して、腎生検を行い診断し得た例について報告している<sup>16)</sup>。

一方、2008年に筆者らは、IVLBCL 4症例における病理学的所見と治療前FDG-PET画像所見について検討を加えたところ、必ずしも病理学陽性所見とFDG-PET画像所見とが一致しないことを報告した<sup>17)</sup>。この検討では、病理所見にて瘍細胞が多い部位では、FDG-PET所見と病理見が一致する傾向にあった。このことは、IVLBの病変におけるFDG-PET画像の描出において腫瘍密度が少ない場合は、FDG-PETにて病変描出できない可能性があることを示唆しているが、不明熱やLDH上昇などIVLBCLが疑われ症例において、FDG-PETが診断の一助となる可能性があることは十分に考慮されるべきであり、さらにFDG-PETが集積した部位における臓器害を予測しうることは、その後の治療、特にリツキシマブ使用時におけるinfusion reactionに対する予測、において有用な情報をもたらすと考えられる。今後さらなる症例の集積により検討をえ、有用性に対する評価を行う必要がある。

## C. リツキシマブ併用化学療法の役割

リツキシマブが使用される以前の治療成績診断が困難であったことも相俟って、きわめて良であった。以前は、およそ半数が生前診断に至らず、ステロイドの使用は一時的な改善をもたらさなかったとされている<sup>18)</sup>。1994年DiGiuseppeらが10例の治療成績を発表し、例中4例が化学療法を受け、そのうち2例が近く生存していると報告し、化学療法の有用性を示唆した<sup>19)</sup>。リツキシマブ以前の治療成績の



タでは, Ferreriらが, 2004年に, 多剤併用化学療法を受けた22例の患者の治療成績について報告し, 3年全生存率は33%であった<sup>20)</sup>. このように, IVLBCLの治療はリツキシマブ登場以前においては, 決して満足できるものではなかった.

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるリツキシマブ併用化学療法の多数のランダム化比較試験が示すとおり<sup>21,22)</sup>, IVLBCLにおいてもリツキシマブ併用化学療法の有用性が期待された. 2003年頃より, IVLBCLに対するリツキシマブ併用化学療法における有用性を示唆する症例報告がみられ始めたが, まとまった治療成績については発表されていなかった. 本邦において, IVL研究会による後方視的研究が2007年より開始され, 2008年に筆者らが, リツキシマブ併用化学療法の後方視的治療成績を発表した<sup>3)</sup>. 本検討では, 1994年から2007年にかけてIVLBCLと診断され, 化学療法を施行された106例を解析した. 57例の化学療法群と49例のリツキシマブ併用化学療法群の治療成績は, 生存者における追跡期間中央値18カ月において, 2年無増悪生存割合で27%と56%, 2年全生存割合で46%と66%で, リツキシマブ併用化学療法群で優れていた (おのおの,  $p=0.001, 0.01$ ). リツキシマブ併用化学

療法群のおよそ80%がCHOP療法もしくはCHOP類似療法をベースにした治療を受けていた. 多変量解析においても, リツキシマブの使用が, 無増悪生存割合および全生存割合ともに有意な予後良好因子であった (おのおのHR 0.45; 95%CI 0.25 to 0.80;  $p=0.006$  and HR 0.42; 95%CI 0.21 to 0.85;  $p=0.016$ ). 2007年12月時点におけるフォローアップデータにおいても, リツキシマブ併用化学療法群の生存者における追跡期間中央値26カ月において, 3年無増悪生存割合で53%と60%で, 治療成績が維持されていることが示唆された (図1, 2)<sup>23)</sup>.

また, Ferreriらも, 2004年から2007年にかけてリツキシマブ併用化学療法を受けた10例と, 1991年から2002年にかけて化学療法を受けた20例のIVLBCL症例の治療成績を後方的に比較し, 3年event-free survivalは, リツキシマブ併用化学療法群で89%, 化学療法群で38%であったと報告した ( $p=0.01$ )<sup>24)</sup>. また, 筆者らの論文を受けたcorrespondenceにおいて, ヨーロッパにおける33例のリツキシマブ併用化学療法群の治療成績について公表しており, 3年全生存割合が81%であると報告している<sup>25)</sup>.

これらの後方視的解析の結果は, IVLBCLにお

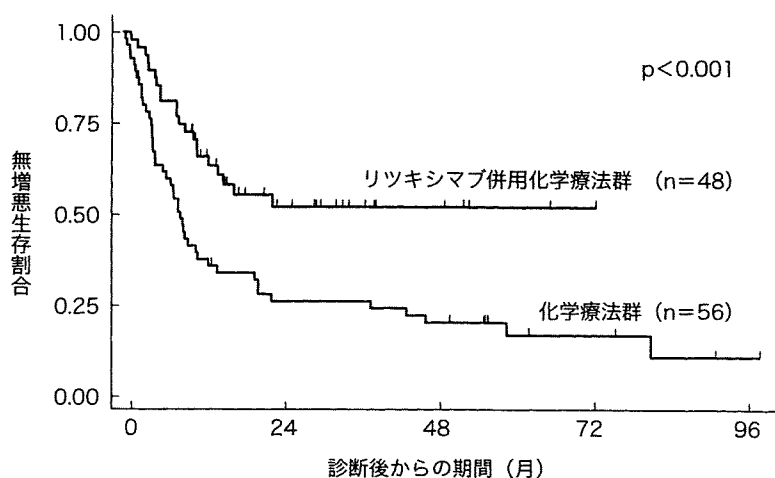


図1 リツキシマブ併用化学療法群と化学療法群の無増悪生存割合の比較 (文献23より改変)

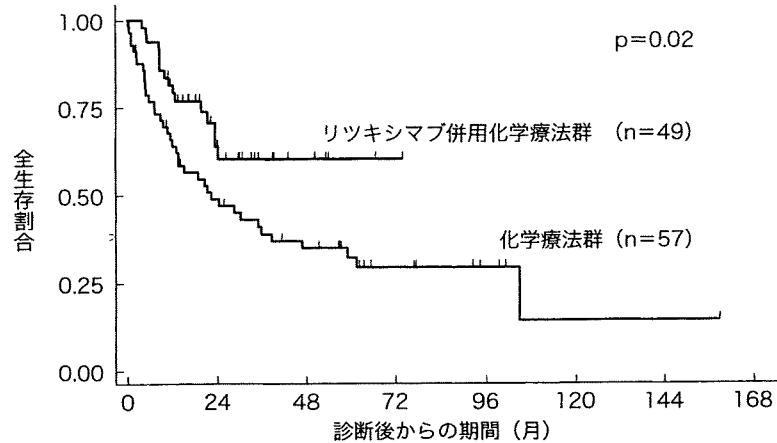


図2 リツキシマブ併用化学療法群と化学療法群の全生存割合の比較 (文献23より改変)

けるリツキシマブ併用化学療法の有用性を示唆しているが、IVL研究会における後方視的解析においては、高い中枢神経再発率が明らかとなっており、高リスクDLBCLと同様に、中枢神経再発が問題となると考えられている。今後の治療戦略の中で、何らかの中枢神経再発に対する治療戦略が必要であろうと考えられているが、適切な治療に関してはまだ、手探りの段階である。

### むすび

従来きわめて予後不良であったといわれたIVLBCLも、診断技術の向上とリツキシマブの登場、そして何よりも疾患認識度の向上によって、治療成績が改善してきていると考えられる。非特異的な症状のため、さまざまな診療科に受診する可能性があり、さらに診断においては、様々な臓器生検を必要とするため、他科および病理医との連携が診断率の向上に不可欠であると考えられる。疾患が疑われる際には、他科とも十分な連携の上、診断・治療を進め、さらなる治療成績の向上がはかれることが望まれる。

### 文献

- 1) Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma, In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008. 252-3.
- 2) Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, et al. An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Br Haematol.* 2000; 111: 826-34.
- 3) Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the study group in Japan. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3189-95.
- 4) Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood.* 2007; 109: 478-85.
- 5) Gill S, Melosky B, Haley L, et al. Use of random skin biopsy to diagnose intravascular lymphoma presenting as fever of unknown origin. *Am J Med.* 2003; 114: 56-8.
- 6) Asada N, Odawara J, Kimura S, et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular lymphoma. *Am J Hematol.* 2005; 80: 100-2.

- large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82: 1525-7.
- 7) Matsue K, Asada N, Takeuchi M, et al. A clinicopathological study of 13 cases of intravascular lymphoma: experience in a single institution over a 9-yr period. *Eur J Haematol.* 2008; 80: 236-44.
  - 8) Le EN, Gerstenblith MR, Gelber AC, et al. The use of blind skin biopsy in the diagnosis of intravascular B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: 148-51.
  - 9) Kong YY, Dai B, Sheng WQ, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with cutaneous manifestations: a clinicopathologic, immunophenotypic and molecular study of three cases. *J Cutan Pathol.* 2009; 36: 865-70.
  - 10) Feldmann R, Schierl M, Sittenthaler M, et al. Intravascular large B-cell lymphoma of the skin: typical clinical manifestations and a favourable response to rituximab-containing therapy. *Dermatology.* 2009; Epub ahead of print.
  - 11) Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 571-8.
  - 12) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 579-86.
  - 13) Hoshino A, Kawada E, Ukita T, et al. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin. *Am J Hematol.* 2004; 76: 236-9.
  - 14) Odawara J, Asada N, Aoki T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluation of intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2007; 136: 684.
  - 5) Kitanaka A, Kubota Y, Imataki O, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with FDG accumulation in the lung lacking CT/(67)gallium scintigraphy abnormality. *Hematol Oncol.* 2009; 27: 46-9.
  - 6) Yago K, Yanagita S, Aono M, et al. Usefulness of FDG-PET/CT for the diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma presenting with fever of unknown origin and renal dysfunction. *Rinsho Ketsueki.* 2009; 50: 499-502.
  - 17) Shimada K, Kosugi H, Shimada S, et al. Evaluation of organ involvement in intravascular large B-cell lymphoma by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Hematol.* 2008; 88: 149-53.
  - 18) Domizio P, Hall PA, Cotter F, et al. Angiotropic large cell lymphoma (ALCL): morphological, immunohistochemical and genotypic studies with analysis of previous reports. *Hematol Oncol.* 1989; 7: 195-206.
  - 19) DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ, et al. Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 2573-9.
  - 20) Ferreri AJ, Campo E, Ambrosetti A, et al. Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. *Ann Oncol.* 2004; 15: 1215-21.
  - 21) 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.* 2002; 346: 235-42.
  - 22) Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 379-91.
  - 23) Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 895-902.
  - 24) Ferreri AJ, Dognini GP, Bairey O, et al. The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in 'Western' patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2008; 143: 253-7.
  - 25) Ferreri AJ, Dognini GP, Govi S, et al. Can rituximab change the usually dismal prognosis of patients with intravascular large B-cell lymphoma? *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5134-6; author reply 6-7.

## 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バ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瘍として発症するが、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 Castleman 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  
 部組織、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  
 Ⅳ期の進行期が2/3以上を占める。無症状でPS  
 好な患者が多く、リンパ節腫脹のみを認める場  
 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 transfor-  
 mation)。

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 lym-  
 phoma 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  
 期に局限性病変として発症する。10%程度の患者  
 が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  
 疾患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、骨髓浸潤を示す  
 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。endem-  
 ic 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 lym-  
phoma)(1) Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫(T lym-  
phoblastic 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、高率に骨髄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場合が多い。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) がた 30%では BCL6 遺伝子が存在する 3q27 にも認められる。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 H 鎖遺伝子と相互転座して過剰発現を誘発し、BCL2 蛋白によるアポトーシス抑制が病期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(M±IgD)+, CD10-, CD20+, CD79a+, CD10-, CD23-, CD43+, bcl6-である。

### (5) 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。

### (6) T/NK細胞リンパ腫 (T/NK-cell lymphoma)

#### EBV陽性

t(2;5)(p13;q35)でT細胞受容体遺伝子座(14q11.2, 7q35, 2p15)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CD117陽性となる場合がある。

#### EBV陰性

EBV陰性では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カ所以上)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 <sub>3</sub> 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 (III <sub>s</sub> ), あるいはその両者 (III <sub>e,s</sub> ) 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).

724

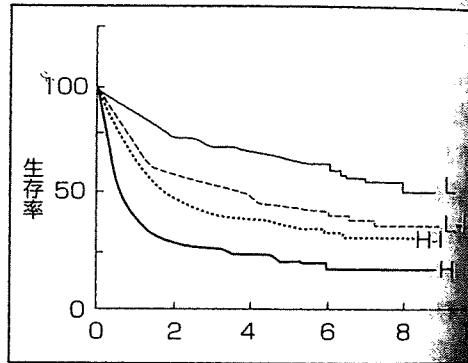


図1 doxorubicinを含む第1世代以上の併用法で治療された aggressive lymphoma のリスク群の生存期間

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になりつつある. 治療方針の決定に際しては, 病型や病期, 遺伝子発現などが重要である. 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治療の

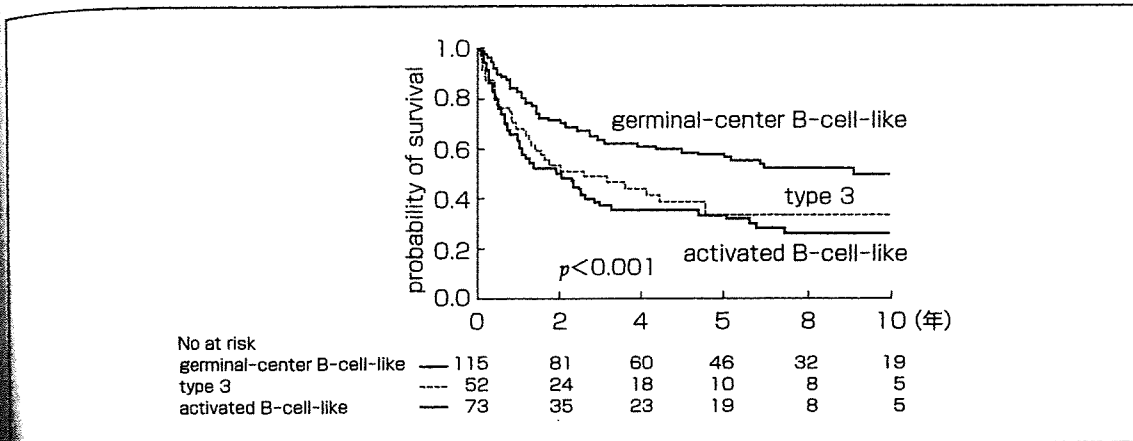


図2 DNA microarray による遺伝子発現解析によって同定された DLBCL 亜型

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の治療法を概説する。

### ① Diffuse large B-cell lymphoma

#### ① 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。

前述のように進行期 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 導入後報告された限局期 DLBCL を対象とした大規模臨床試験の成績は乏しく、標準的治療法は未確定である。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きた。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

限局期 aggressive lymphoma の主要な部分を

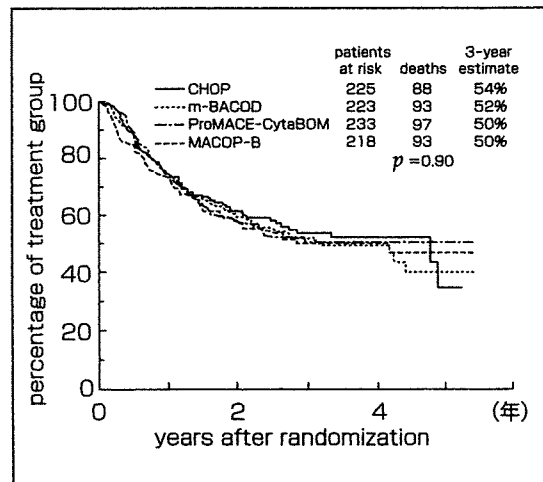


図3 aggressive lymphoma に対する第2, 第3世代併用薬物療法と CHOP 療法のランダム化比較試験

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 <sup>2</sup>	1日1回点滴静注	第1日
cyclophosphamide	750mg/m <sup>2</sup>	1日1回点滴静注	第2日
doxorubicin	50mg/m <sup>2</sup>	1日1回点滴静注	第2日
vincristine	1.4mg/m <sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup>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

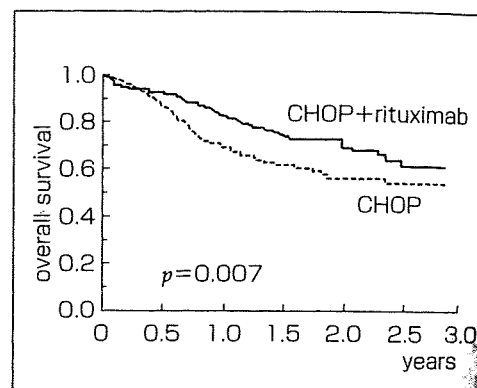


図4 高齢者DLBCLに対するR-CHOPとCHOPのランダム化比較試験

(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ていません。臨床試験での検証が進められている。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ある。

初回薬物療法による完全寛解後の再発性diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) に対しては、救済薬物療法として自己造血幹細胞移植併用大量薬物療法に勝ることが示され、救済薬物療法としてaggressive lymphomaの初回再発性DLBCLに対する薬物療法が第一選択とされる。

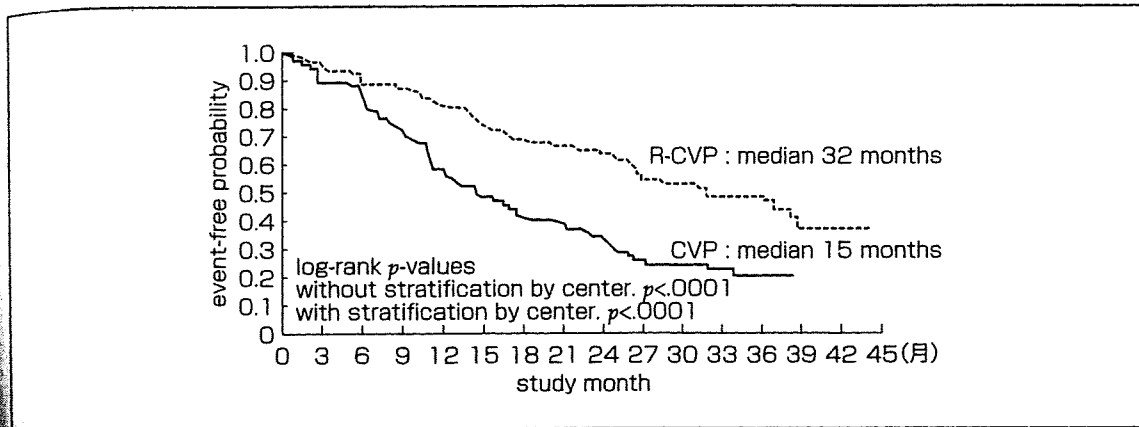


図5 未治療進展期FLに対するR-CVP療法とCVP療法の比較試験における無増悪生存期間

(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結核的Ⅱ期や、巨大腫瘍病変、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)、rituximab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、無症状で腫瘍が小さく予後不良因子を有しない場合には、病状が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。

限局期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維持療法の治験が行われている。

アイソトープ抱合モノクローナル抗体もFLに