

悪性リンパ腫の診断治療の現況

大垣市民病院 血液内科

小杉 浩史

1. 悪性リンパ腫の病理分類

悪性リンパ腫はさまざまな病理分類の歴史の変遷を経て、現在はWHO分類が用いられるようになった(表1)。WF分類、Kiel分類での形態学的分類の後、リンパ腫細胞の表面抗原、変異遺伝子、細胞の生物学的起源などの生物学的特徴(細胞遺伝学的特徴)と臨床学的特徴に関する知見を加え、細胞起源ごとに(B細胞由来、T/NK細胞由来)大きく分類しようとするclinicopathological

なREAL分類を経て、現在のWHO分類がある。これにより、WF分類では10種類であった非ホジキンリンパ腫は約30種類に分類されることとなった。

その背景には、疾患単位(disease entity)の確立がある。たとえば、マントル細胞型リンパ腫は、t(11;14)転座により、cyclin D1の高発現を示す。しかも、中・高悪性度リンパ腫に相当する比較的予後不良の治療成績を示す疾患単位であることが明らかとなり、治療戦略上も

hyper-CVAD療法などにみられるような強力な化学療法(非骨髄破壊的大量化学療法)が試みられ、新たな疾患単位の位置づけと治療成績の向上のモデルとなりつつある。

同様の進展は白血病におけるAPL(急性前骨髄球性白血病)などで、実証済みである。15年前には最も予後不良の白血病であったが、分子標的薬であるATRAの登場により、t(15;17)転座により、PML-RAR変異をもち、ひとつの疾患単位としてのAPLは現在では最も予

表1 悪性リンパ腫のWHO分類

WHO Classification

B-cell neoplasms

Precursor B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma
Mature B-cell neoplasms
B-cell chronic lymphocytic leukemia/
small lymphocytic lymphoma
B-cell prolymphocytic leukemia
Lymphoplasmacytic lymphoma
Mantle cell lymphoma
Follicular lymphoma
Cutaneous follicle center lymphoma
Marginal zone B-cell lymphoma of
mucosa-associated lymphoid tissue type
Nodal marginal zone lymphoma +/- monocytoid B-cells
Splenic marginal zone B-cell lymphoma
Hairy cell leukemia
Diffuse large B-cell lymphoma
Mediastinal(thymic)
Intravascular
Primary effusion lymphoma
Burkitt's lymphoma
Plasmacytoma
Plasma cell myeloma

T-cell neoplasms

Precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma
Mature T-cell and natural killer cell neoplasms
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
Aggressive natural killer cell leukemia
T/natural killer cell lymphoma, nasal and nasal type
Mycosis fungoides
Sezary syndrome
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma(unspecified)
Peripheral T-cell lymphoma
Adult T-cell lymphoma(HTLV-I +)
Anaplastic large-cell lymphoma(T-and null-cell types)
Primary cutaneous CD-30 positive
T-cell lymphoproliferative disorders
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma
Hepatosplenic / T-cell lymphoma

Hodgkin's lymphoma

Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma
Classical Hodgkin's lymphoma
Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis
Classical Hodgkin's lymphoma, lymphocyte-rich
Hodgkin's lymphoma, mixed cellularity
Hodgkin's lymphoma, lymphocytic depletion

悪性リンパ腫の診断治療の現況

後良好の白血病として位置づけることが可能となった。

近年、リンパ腫の中でも最大比率を形成するびまん性大細胞型リンパ腫(DLBCL)がさらに2~3群の予後の異なる疾患亜群に分類されうる可能性が指摘されている。DNA microarray解析(profiling)により、予後曲線の大きく異なる亜群に分けられる可能性が見いだされた。後述するが、リンパ腫の中でもDLBCLはリンパ腫全体の治療戦略を考える上できわめて重要な疾患単位である。第1に最大比率(絶対数)が大きいこと、第2に予後予測因子が確立しており、リスク別層別化治療戦略の治療研究が成立しやすいこと、第3に新しいprofiling技術を含め、新たな診断技術の進展により、いくつかの疾患単位が抽出される可能性があり、historicalな比較研究が成立する要素をもっていること、第4に、Rituximabをはじめ、新たな治療薬の登場により、標準治療としての治療成績の向上が得られつつあること、などがあげられよう。

WHO分類は分子細胞診断と臨床的帰結に関するひとつのツールである。もう一方にはリスク別層別化治療戦略があり、この枠組み(共通言語)の中で、治療成績向上のための臨床研究(第3相試験)が行われている。

2. リンパ腫の実際の診断法

病変の生検により確定診断を行うことになるが、実地診療上は、「どの」病変を「いつ」行うかである。表在リンパ節が触知される場合には、速や

かに全身のアセスメントを行う。全身のCT、エコー検査、FDG-PET検査、場合によってはMRIを組み合わせる。アプローチやすく、かつ診断意義の高いと見込まれる生検部位を決定したら、速やかに外科系診療科と連携して、生検の計画・実施を行う。生検に際しては、生検材料が十分量の場合、ホルマリン固定による通常の病理診断用の他、PLP固定用、浮遊細胞によるFACS解析、染色体解析(FISH検査)、DNA診断・RNA保存、凍結保存用などに分ける。鉗子生検は可能な限り避け、open-biopsyを考慮する。ただし、そのためには外科系診療科の技術や迅速な対応などの協力関係が必須である。節外病変の評価として、骨髓検査(骨髓穿刺、骨髓生検)、消化管検索などを行う。生検の病理診断が最も律速段階となるため、初発時診断として重要な画像診断を放射線科などよくシステムを話し合い、速やかな検査が可能なように協力を仰ぐ。当院では、第1に外科系診療科の技術が高く(消化器外科年間手術件数が全国1~3位など)、第2に放射線科の迅速な対応が可能であり、第3に病理医の理解・協力が得られ、1st contactから治療開始までおおよそ3週間程度である。

リンパ腫の診断の実際はこのように、1)他科との連携、2)検査の多彩さ、3)高度な病理診断、4)病院自体のもつシステムの迅速確実な対応の可否といった医療システムの総合力により実現される。したがって病院機能の一端を如実に表現する側面を持っている。

3. リンパ腫の治療の現況

悪性リンパ腫の治療体系は歴史的経緯もあり、ホジキン病と非ホジキン病に大別される。これは主に、病理分類と治療研究の歴史によるものである。病理分類学上、ホジキン病における疾患単位の確立がより早く、非ホジキン病は「その他」であった事実(リンパ肉腫とされた時期もあった)により、治療体系が分かれて始まった。基礎医学の進展に伴い、リンパ球の発生学上のontogenyが明らかとされ、それに対応する発癌という観点から非ホジキン病の由来が明確にされたことにより、ようやくWHO分類に到達したのである。すなわち、ホジキン病ではいち早くABVD療法が標準治療の位置づけを獲得したのに対して、非ホジキン病においてCHOP療法が標準的治療としての位置づけが確定したのは1993年のSWOG/ECOGのinter-group studyが示されて以降のことである。これにより、1980年代に、主にaggressive lymphomaに対して開発された第2世代・第3世代の強力化学療法であるm-BACOD、ProMACE-CytaBOM、MACOP-Bなどの治療法を用いてもCHOP療法の長期生存を凌駕することができないことが明らかにされた。一方で、組織型に依存しない形で、年齢、臨床病期、節外病変数、一般状態(PS)、血清LDH値の独立した5つの予後予測因子が抽出され、IPI(international prognostic index: 国際予後指標)として予後予測のスコアリングシステムが確立された。

ホジキン病、低悪性度非ホジキン病(indolent lymphoma)、中・高悪性度非ホジキン病(aggressive lymphoma)に分けた治療体系が考えられている。

ホジキン病については、臨床病期により放射線療法と化学療法の組み合わせにより標準治療が早くから確立されている。現在は治療を含む良好な治療成績が得られるホジキン病に対し、長期での二次癌の発生率減少や一部の予後不良群に対する強化化学療法(BEACOP、esc. BEACOP療法)などが検討されている。

indolent lymphomaについては10年生存率ではaggressive lymphomaより良好な経過をたどるが、20年生存率ではむしろ下回り、watchful waitingから造血幹細胞移植に至るまでの幅広い治療選択が存在するが、標準的治療法は未だに確立されていないと考えられている。多くがPS 0-1であり、さらなる予後予測因子の拡充による層別化治療戦略が必要と考えられ始めている。Indolent lymphomaはWHO分類ではfollicular lymphoma(FL)をgrade 1-3に分類し、このうち、grade 1/2を治療反応性に検討を加えlow grade FL(LG-FL)としているが、過去の治療研究の多くが、このような分類に対応していない。すなわち、LG-FLにおいては化学療法によって生存期間が延長されるとの明確な証拠はみられない。そのような背景の中、骨髄中の微小残存病変(MRD)の有無により、自家移植例に治療が得られる群が存在する可能性が示唆されており、MRDの

in vivo purgingを積極的に狙って、Rituximab併用大量化学療法と自家移植の戦略が多くのグループで検討されつつある。

Aggressive lymphomaにおいてはおおむね、標準的治療法は確立されつつある。CHOP療法での長期生存が期待できない予後不良群の克服が検討課題であるが、予後不良群に対する寛解後地固め療法としての造血幹細胞移植の有用性が見られると

する報告が増えている。短期寛解導入療法後の移植は有用性が示されていない。IPIのH-Iまたはhigh risk群において大量化学療法をフロントラインに取り入れた治療研究の適切な対象としてのコンセンサスがLugano国際リンパ腫会議でも確認された。抗ヒトCD20モノクローナル抗体であるRituximabの登場により、高齢者初発aggressive lymphomaに対するCHOP vs R-CHOP療法の比較

表2 悪性リンパ腫の移植適応

	推奨	エビデンスのレベル
いつ移植すべきか?		
HDTは再発例に対する治療として適切か		
抗癌剤感受性再発	YES	1-2
抗癌剤感受性不明再発	NO	1
抗癌剤抵抗性再発	NO	3
初回治療抵抗例	YES	2
HDTは初回治療として適切か?	Unknown	4
選択基準は何を用いるべきか?		
Age-adjusted IPI	YES	1-2
H-I/H risk group ?	YES	1-2
L-I group ?	NO	1-2
他の選択基準は利用できるか?	Unknown	4
標準的寛解導入療法に対するslow responderは対象として適切か?	Unknown	4
いかなる方法でHDTを実施すべきか?		
造血幹細胞移植の種類と選択は?		
自家移植を第一選択とすべきか?	YES	1
同種移植を第一選択とすべきか?	NO	4
骨髄を幹細胞源とすべきか?	NO	1
末梢血幹細胞を幹細胞源とすべきか?	YES	1
末梢血幹細胞動員方法の選択は?		
化学療法とサイトカインの併用は適切か?	YES	2
サイトカイン単独は適切か?	NO	3
採取骨髄・末梢血幹細胞をpurgingすることは有用か?	NO	4
CD34 positive selectionは有用か?	Unknown	4
HLA一致同胞からの同種移植は適切な選択か?		
自家移植後の再発例に対する同種移植は?	Unknown	4
若年の再発例は?	Unknown	4

悪性リンパ腫の診断治療の現況

図1 標準的な治療法

ホジキン病

限局期

臨床病期 A・A
広範囲放射線照射(STLI)
短期化学療法+放射線照射(IF-RT・mantle)

臨床病期・+巨大腫瘍

化学療法(全コースABVD×6-8)+IF-RT

進展期(臨床病期 B・B・・)

化学療法(全コースABVD×6-8)+/-IF-RT(残存病変に対して)
STLI; subtotal lymphoid irradiation
IF-RT; involved-field radiotherapy
Mantle; mantle field radiotherapy

Indolent lymphoma(低悪性度リンパ腫)

限局期(臨床病期・)

放射線治療(IF-RT)

進展期(臨床病期・)

標準治療なし
無治療観察
化学療法(COP, CHOP)+/-Rituximab(if CD20+)
治療のオプション
放射線治療
doxorubicinを含む併用化学療法
大量化学療法+自家造血幹細胞移植(研究治療)

胃MALTリンパ腫

H. pyloriの除菌療法

化学療法・放射線治療・外科切除

Aggressive lymphoma(中・高悪性度リンパ腫)

限局期(臨床病期・non-bulky)

CHOP×3+IF-RT(60歳以上ではCHOP×4)

進展期

初発時

65歳未満

CHOP×6-8

IPI; H-I/H群については

大量化学療法+造血幹細胞移植による地固め(臨床試験としての施行が望ましい)

65歳以上

R-CHOP×6-8

再発時

サルベージ療法(通常量救援化学療法)

65歳未満のCR/PR例は大量化学療法+造血幹細胞移植

試験がGELAグループ(LNH-98.5)により行われ、R-CHOP療法が優るとい報告がなされている(60~80歳、2yr-EFS 38% vs 57% p<0.001)。Aggressive lymphomaに対する再発期治療としては「いつ」「誰に」「どのように」移植治療を位置づけるべきか、という問いに対する明確な答えがなかったが、1999年のLyonでの国際会議で一定のコンセンサスが形成されている(表2)。

現在の標準的な治療法を図1に示す。

4. 新しい治療薬

Rituximabの成功後の現在、多くの分子標的薬が臨床試験段階にある。

表3に一部を列挙する。中でも、期待されるのは、proteasome inhibitorであるPS-341(Velcade™)、bcl-2 antisense oligonucleotideであるG3139(Genasense™)、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤FK-228(Depsipeptide, FR901228)、SAHAである。

PS-341はすでに米国で承認され、骨髄腫に対しての有用性が確立しつつあるが、リンパ腫に対してもphase Iが進行中である。G3139はリンパ腫に対するphase Iで評価可能16例中CR1、MR2、SD9、PD9という結果であった。FK-228は著者らが精力的に研究を行ってきたが、現在、米国でphase Iにあり、phase IIでは皮膚型リンパ腫(CTCL)あるいは末梢性T細胞性リンパ腫(PTCL)に対して行われ、PTCL患者1例にCR、1

例にPR、2例がPDであった。CTCLでは9例がPRを得た。毒性は白血球減少、血小板減少、低Ca血症、倦怠感、嘔吐、可逆性不整脈であった。SAHAはFK228と同様に治療抵抗性CTCLに対するphase ⅢがMDACCにおいて行われ、2003.12のASH(米国血液学会)において報告された。13例の治療抵抗性CTCL(stage IB: 1, A:1, B:2, C:9)で400mg/day (range ; 550 - 350mg/day)が4 - 32

週間 median 12wks 経口投与され、5例にPRが得られ、5例がSD、3例がPDであった。大変有望である。

5. 今後の課題

WHO分類の定着により、FLをさらに明確に分類してリスク別に層別化治療を行う方向が見いだされつつある。Aggressive lymphomaについても、DLBCLにおいて、DNA

profilingにより、2～3の亜群が同定されつつあり、分子細胞診断を緻密にすることにより、より適正な治療戦略が描ける可能性が出てきている。移植治療の位置づけもこれまでは再発期治療が中心に考えられてきたが、その安全性の向上に伴い、全生存率(OS)と同様に無再発生存(EFS)期間の延長をめざすことは限られた医療資源に対する社会的ニーズの上からもより積極的に適応拡大が検討されてゆく方向に向かうものと思われる。

分子標的薬の登場はポストゲノム時代の創薬により開発が効率化され、続々と登場する気配だが、一方で、その開発費と受益者負担のしくみが国際的に負担になりつつある現状もある。当面は競争原理によるコストの低減化の効果が期待されるが、製薬企業のスケールメリットを求めた合併競争効果による効率化と開発コストの増大が、人類が負担可能な薬剤開発費と相反する時代の到来も予感させる。しかし、ポストゲノム創薬の扉は開かれたばかりであり、当面は、治療成績の向上への期待の方が優っているし、受益者である患者のニーズは高まっている。医療現場は効果的な分子標的薬の併用療法の新たな段階を待っている段階であり、リンパ腫にはまだRituximabしか新たな武器はない。今後に期待したい。

表3 リンパ腫に対する新しい分子標的薬

モノクローナル抗体薬			
抗体	標的抗原	抱合物	疾患
非抱合型			
Rituximab	CD20		B-cell lymphoma
Alemtuzumab	CD52		CLL/lymphoma
Epratuzumab	CD22		B-cell lymphoma
Apoltuzimab	HLA-DR		B-cell lymphoma
Bevacizumab	VEGF		myeloma/lymphoma
抱合型			
Tositumomab	CD20	¹³¹ I	B-cell lymphoma
Ibritumomab	CD20	⁹⁰ Y	B-cell lymphoma
LL2	CD22	¹³¹ I, ⁹⁰ Y	B-cell lymphoma
Lym-1	HLA-DR	¹³¹ I	B-cell lymphoma
イムノキシン			
anti-B4-Br		anti-B4-blocked ricin	B-cell lymphoma
IgG-HD37-dgA		IgG-HD37-deglycosylated ricin A chain fusion	B-cell lymphoma
IgG-RFB4-dgA		IgG-RFB4-deglycosylated ricin A chain fusion	B-cell lymphoma
モノクローナル抗体以外の分子標的薬			
PS-341(bortezomib)		proteasome inhibitor	
G3139(Genasense)		antisense Bcl-2 oligodeoxynucleotide	
CpG7909(Promune)		CpG oligodeoxynucleotide	
Bexarotene(Targretin)		RXR antagonist	
FK-228(Depsipeptide, FR901228)		HDAC inhibitor	
SAHA		HDAC inhibitor	
HMR1275		Flavopirido(CDK inhibitor)	
UCN-01		PKC inhibitor, CDK2 inhibitor	