

5. 悪性リンパ腫—診断と治療の進歩—

山形大学大学院医学系研究科血液・細胞治療内科学講座 石澤 賢一

(1) はじめに

悪性リンパ腫は、成熟リンパ球を発生母地とする造血器腫瘍である。歴史的には、1834年のホジキンによるホジキンリンパ腫の記載に遡る。現在広く用いられているWHO分類では、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に大別され、さらに非ホジキンリンパ腫は、細胞由来によりB細胞性とT/NK細胞性に分類される。それぞれにおいて多数の亜型が確認されており、病理組織型は30種類以上になる。

(2) 悪性リンパ腫の診断の進歩

WHO分類では、形態のみならず免疫表現型、遺伝子情報、臨床情報など、全ての利用可能な情報により分類することが求められている。したがって旧来のホルマリン固定標本による形態診断のみでは不十分であり、フローサイトメトリーによる表面マーカーの解析、遺伝子解析の結果、臨床情報を総合的に判断して最終的な診断がなされる。

(3) 悪性リンパ腫治療の進歩

a) ホジキンリンパ腫（古典的ホジキンリンパ腫）

放射線療法、化学療法など、非外科的治療によって治癒可能となった最初の疾患である。約95%を占める古典的ホジキンリンパ腫の標準治療は、限局期の場合ABVD療法（アドリマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン）4コース+放射線療法（30Gy）、進行期の場合ABVD療法6-8コースである。若年者が多いため、二次発がんなどの晩期毒性の軽減が臨床上的重要な課題である。

この領域で注目されている薬剤は、ブレンツキシマブベドチンと抗PD-1抗体である。ブレンツキシマブベドチンは、抗CD30抗体にチュウブリン重合阻害剤（モノメチルアウリスタチンE）を結合させたもので、腫瘍細胞表面のCD30に結合した後、細胞内部に取り込まれ、抗腫瘍効果を発揮す

る。また腫瘍細胞は、T細胞の免疫反応にブレーキをかけるPD-1リガンドの産生が亢進しており、周囲のT細胞表面のPD-1と結合して、その反応を抑制している。抗PD-1抗体ニボルマブは、PD-1リガンドとPD-1の結合をブロックすることで抗腫瘍効果を発揮することが期待され、高い治療効果が確認されつつある。しかし甲状腺機能亢進症、低下症、I型糖尿病、間質性肺炎など、過剰な免疫反応による有害事象が出現しており、十分な注意が必要である。

b) 非ホジキンリンパ腫

B細胞性リンパ腫では、抗CD20キメラモノクローナル抗体リツキシマブの有用性が明らかになった。

①濾胞性リンパ腫

既存の殺細胞薬の治療強度を増強しても、治療成績の改善は認められず、無症状であれば無治療経過観察が選択されていた。近年リツキシマブの単剤、化学療法との併用で高い治療効果が確認され、現在では腫瘍量に応じて、無治療経過観察、リツキシマブ単剤、リツキシマブ併用化学療法が標準治療と考えられている。最近のスタンフォード大学のデータベースの解析では、リツキシマブが使用されたと推察される1987年以降に診断された症例で、予後が改善していることが示された。

②びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

リンパ腫の中で、最も頻度が高い病型である。長らくCHOP療法（サイクロフォスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニン）が標準治療であったが、リツキシマブ併用CHOP療法（以下R-CHOP療法）がCHOP療法を上回ることが示され、現在ではR-CHOP療法が標準治療と考えられている。十分な治療が実施可能な一般状態であれば、高リスクの症例でも約50%程度は治癒可能である。近年遺伝子の詳細な解析により、活性化B細胞由来と胚中心B細胞由来に大別され

ることが明らかになり、活性B細胞由来のタイプにはブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤イブルチニブ、免疫調整薬レナリドミドの開発が進行している。

(4) まとめ

WHO分類の導入により、リンパ腫の理解が深化した。それに伴い多数の分子標的薬が臨床導入され、効果が高くより負担が軽い治療法を目指して、活発な開発が行われている。

演者略歴

石澤賢一（いしざわ けんいち）

〔略歴〕

1981年 3 月 東北大学理学部物理学科卒業
1984年 3 月 東北大学大学院理学系研究科退学
1990年 3 月 東北大学医学部卒業
1999年 4 月 国立がんセンター東病院医員
2010年 4 月 東北大学医学部准教授
2012年 4 月 東北大学病院特任教授

2014年12月 山形大学大学院医学系研究科血液・細胞治療
内科学教授

〔主な専門分野〕

造血器腫瘍，腫瘍崩壊症候群

〔主な学会活動歴〕

日本血液学会（評議員），日本臨床腫瘍学会（腫瘍崩壊症候群ガイドライン作成部会部会長），日本検査血液学会（評議員，東北支部理事）