リンパ系腫瘍：診断と治療の進歩

東原 正明

〔日内会誌 100：1749～1752, 2011〕

Key words 新WHO分類, リンパ系腫瘍, 分子標的治療, 抗体治療薬

はじめに

臨床血液学は、形態学から分子生物学に至るまで最先端の基礎および臨床の研究成果の恩恵を最も受けている分野の一つである。血液腫瘍は、大きく骨髄系腫瘍とリンパ系腫瘍に分類できる。本特集では、リンパ系腫瘍の病因・病態解明の知見、そして診断と治療について幅広く解説している。新WHO (World Health Organization) 分類 (2008)¹⁾では、リンパ系腫瘍は90に近い病型に細分されていて、対象患者の疾患がそのなかのどの病型に分類されるのか、病因・病態がどこまで解明されているのかを理解することは、血液疾患を診療する臨床医にとって重要である。

1. 新WHO分類 (2008) とは

急性白血病の分類として、これまで1976年に提唱され1985年まで改訂を重ねてきたFAB (French-American-British) 分類が、世界標準として活用されてきた。FAB分類は細胞形態を基本とした簡便でかつ優れた分類であった。一方、

悪性リンパ腫の分類は幾多の変遷を経て、遺伝子異常を取りいれたREAL (Revised European-American Lymphoma) 分類 (1997年) に集約された。その後、造血器腫瘍全般の分類として新WHO分類 (2001) が提唱されるに至った。この分類は、従来からの形態学的分類に加え、染色体異常、遺伝子変異をも網羅した包括的な分類である。その後も改訂が重ねられ、現在、2008年の新WHO分類 (第4版)¹⁾を活用している。第4版編集には多くの日本人の専門医が加わった。WHOの出版方針が各国言語による翻訳版の出版を禁止しているため、和文への翻訳文に図版 (わが国の症例のもの) を加えた解説書も出版されている²⁾。遺伝子学的分類の進展や病態解明の進歩により将来的には、この分類に改定が加わることも予想される (中村論文)。

2. 病因・病態に関する最新の知見

リンパ系腫瘍の診断と治療法の進歩も、各々の疾患の病因・病態についての研究成果の進歩の賜物である。急性リンパ性白血病 (ALL) は、t (9; 22), t (12; 21), t (4; 11), t (1; 19) などの染色体異常が高頻度に認められる。免疫不

北里大学血液内科学

Lymphoid Malignancies: Progress in Diagnosis and Treatment. Editorial: Lymphoid malignancies: progress in diagnosis and treatment.

Masaaki Higashihara: Department of Hematology, Kitasato University School of Medicine, Japan.

Editorial

全マウスを用いたヒト腫瘍細胞アッセイシステムの開発で、白血球幹細胞の同定が試みられ、これらの染色体異常によるALL発症の病態解明と同時に分子標的療法の開発が期待されている(竹中論文)。

免疫グロブリン重鎖の遺伝子座である 14q32 の転座相手の部位には、濾胞性リンパ腫の *bcl-2* (18q21), マントル細胞リンパ腫の *bcl-1* (11q13) などのがん関連遺伝子が存在し、がん関連遺伝子の脱制御と過剰発現が認められる。B細胞リンパ腫の一部に、染色体 3q27 に位置する *bcl-6* 遺伝子の再構成、MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫の *t* (11:18) では *API2-MALT1* 遺伝子再構成がみられる。DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma) が遺伝子発現様式から胚中心B細胞型と活性化B細胞型に大別され、予後が異なることも判明している(飛内論文)。

骨髄腫細胞は、骨髄内微小環境において、サイトカインや接着分子を介した間質細胞との相互作用により増殖能や薬剤耐性能を獲得する。染色体やゲノム解析により腫瘍細胞はヘテロな集団であることも解り、その病態に基づいた層別化も行われている(服部論文)。

悪性リンパ腫の病因ウイルスとして、HHV-8 (human herpes virus-8), Epstein-Barrウイルス, HTLV-1 (human T-cell leukemia virus-1) があるが、それぞれ原発性体腔液性リンパ腫, Burkitt リンパ腫やNK/T細胞リンパ腫(鼻型), 成人T細胞白血病・リンパ腫の病因ウイルスである。HIV (human immunodeficiency virus) は『日和見腫瘍』として悪性リンパ腫を発症し、C型肝炎ウイルスはリンパ形質細胞性リンパ腫を発症する可能性が示唆されている(塚崎論文)。

3. 診断に関する基本的事項

例えば悪性リンパ腫であれば、リンパ節あるいは腫瘍生検を行い(穿刺液による細胞診では

診断がつかないため必ず生検を行う), 病理医が診断する。免疫組織学的染色, 表面抗原のフローサイトメトリー解析, および染色体・遺伝子検査の情報をもとに, 新WHO分類(2008)に基づき診断・分類を行うことになる。高価で, 保険適応でない検査項目もある(増田論文)。

染色体・遺伝子異常は, リンパ系腫瘍の病型分類, 予後推定, 治療選択の指標となる。染色体分染法(G分染法)で検出された病型特異的異常は, 間期核FISH (fluorescence *in situ* hybridization)法で確認することが望ましい。このFISH法は, カルノア固定細胞, 末梢血や骨髓の塗抹標本, リンパ節捺印標本, パラフィン包埋組織などの材料を用いて行えるので大変有用である(谷協論文)。

悪性リンパ腫では, 病期分類のみならず治療効果判定においても, FDG-PET (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography)での評価が重要となってきた。治療終了時の残存腫瘍のviabilityの判断にも用いられている(伊豆津論文)。

4. リンパ系腫瘍の診断と治療(各論)

急性リンパ性白血病(ALL), 慢性リンパ性白血病(CLL)いずれも, 病因や予後に関わる染色体・遺伝子異常が認められる。Philadelphia染色体陽性ALLでは分子標的治療薬(イマチニブ)併用化学療法による寛解後の同種幹細胞移植により3年のOS(overall survival)率は50%超となった(従来は10~20%)。CLLの頻度はわが国では約5%程度であり, 高齢者に多い。Rai分類およびBinet分類のほかに, 染色体異常(13q-, 11q-など)やZAP-70の発現率などの予後推定因子や治療開始基準なども提唱されている。プリン誘導体のフルダラビンが使用できるが, リツキシマブやアレムツズマブは有効であるものの, わが国では前者は保険適応外, 後者は未承認である(薄井論文)。

ある日本人リンパ腫患者の調査では、Hodgkinリンパ腫（HL）は4%、成熟B細胞リンパ腫が69%、成熟T/NK細胞リンパ腫が25%を占めていた。HLは進行期であっても治療が期待できる。しかし、心肺機能障害、続発性不妊、二次発がんなど遅発性毒性の回避が課題である。FDG-PETを治療早期に実施し、結果に基づいて治療を短縮軽減する研究が進んでいる（岡本論文）。

成熟B細胞性リンパ腫の代表的疾患は、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫そしてマントル細胞リンパ腫である。CD20を標的とした抗体治療薬リツキシマブの登場により近年治療効果が向上した。濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ維持療法の有用性が報告されているが、わが国での保険適応はない。最近、ベンダムスチンが、再発、難治性の濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫に保険適応となった（永井論文）。

成熟T/NK細胞リンパ腫はDLBCLと比較して予後不良である。わが国を中心として開発されたSMILE療法などは良好な治療成績が確認され、NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインに掲載されている。ATLは、mLSG15療法が標準化学療法であるが、CCR4に対する抗体製剤（KW-0761）はわが国で開発され、その有効性が確認された。同種造血幹細胞移植の第II相試験も行われている（山口論文）。

多発性骨髄腫は、生存曲線がプラトーに達しない疾患であったが、いくつかの新規治療薬が認可され、生存率向上のみならず、患者のQOL（quality of life）改善に貢献している。整形外科医、放射線科医との連携も必要である（三輪論文）。

多発性骨髄腫は、サリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドマイドによる治療成績の向上を受けて、自己末梢造血幹細胞移植後の維持療法にこれらの薬剤を組み入れ、成績向上を目指す動きがある。これらの動向も含め、リンパ系腫瘍に

対する造血幹細胞移植の位置づけを解説した（神田論文）。

リンパ系腫瘍治療に対する新規薬剤は、わが国も参加した国際多施設共同研究の成績を受けて、欧米にそれほど遅れることなくわが国でも使用が可能になってきた。最新の治療薬については各論でも触れられているが、臨床試験中・予定の新規治療薬も含めてレビューした（小椋論文）。

5. 予後と病診連携

多施設共同試験の治療成績や予後データ（生存曲線の図など）の提示は、患者が病気に対する理解を深め、闘病に前向き意識を持つ意味でも重要である。形態学的・分子細胞学的・臨床的観点から細分類がなされ、予後の推測や治療方針の層別化が進んでいる（檀原論文）。

完全寛解を維持しても、二次性の悪性腫瘍（二次性の白血病・MDS（myelodysplastic syndrome）や固形がん）も一定の比率で出現する。寛解後も長期的に外来f/u（follow up）を行う必要があるのは、再発のチェックのみならず、二次性の悪性腫瘍や他の疾患の早期発見にも繋がるからである（照井論文）。

病診連携に際しては、血液内科医と地元病院の非専門医（開業医など）とが、患者の治療方針について共通の認識を持つことが重要である。外来化学療法後のG-CSF（granulocyte-colony stimulating factor）皮下注は地元の非専門医にお願いすることも多くなってきた。在宅ターミナルケアの支援は、固形がんのみならず、リンパ系腫瘍の臨床においても重要である（須永論文）。

おわりに

リンパ系腫瘍の診断と治療は、日進月歩の感がある。本特集では、主要な疾患について解説

Editorial

したが、詳細は和文専門書も参照されたい³⁻⁵⁾。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Swerdlow SH, et al, eds: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008.
- 2) 直江知樹, 他編: WHO血液腫瘍分類—WHO分類 2008 をうまく活用するために—, 医薬ジャーナル社, 2010.
- 3) 松村 到, 他編: 金倉 譲監修: 血液診療エキスパート 白血病, 中外医学社, 2009.
- 4) 飛内賢正編: よくわかる悪性リンパ腫のすべて, 永井書店, 2008.
- 5) 飯田真介, 他編: 多発性骨髄腫診療ハンドブック, 中外医学社, 2008.