悪性リンパ腫—診断と治療の進歩—

石澤 賢一

Key words 悪性リンパ腫, Hodgkinリンパ腫, 濾胞性リンパ腫, びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫

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HodgkinによるHodgkinリンパ腫の記載に遡る。リンパ腫の病理分類は様々なものが提唱されてきたが、現在はWHO (World Health Organization) 分類が広く用いられている¹⁾。

治療は薬物療法が中心となり、大きな成果を収めてきた。Hodgkinリンパ腫は、非外科的治療で治癒可能となった最初の疾患の1つである。近年の分子標的薬の臨床導入により、治療成績がさらに向上した。非Hodgkinリンパ腫の中の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臨床導入により、治療体系が大きく変化した。本稿では、悪性リンパ腫の診断と治療の進歩に関して概説する。

1. 悪性リンパ腫の診断の進歩

1) WHO分類の特徴

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HE (hematoxylin and eosin) 染色の形態診断に加えて、免疫染色、フローサイトメトリーによる表面マーカーの解析、染色体分析、遺伝子解析の結果、更に臨床情報を総合的に判断し、最終的な診断がなされる (図1)。

WHO分類では、まずHodgkinリンパ腫と非Hodgkinリンパ腫に大別される。非Hodgkin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 (図2)。それぞれにおいて多数の亜型が記載されており、病理組織型は30種類以上になる。病理組織型により臨床的な経過、治療方針が大きく異なるため、正確な病理診断が必須である。

山形大学大学院医学系研究科血液・細胞治療内科学講座

Programs for Continuing Medical Education : B session ; 6. Malignant lymphoma—progress in diagnosis and treatment—.

Kenichi Ishizawa : Department of Hematology and Cell Therapy, Yamagata University Graduate School of Medicine, Japan.

図1 WHO分類の考え方

図2 悪性リンパ腫の分類

2) 病理診断の実際

ホルマリン固定後は、表面マーカーの検索、染色体分析、遺伝子解析が困難となるため、生検検体は分割してホルマリン液と培養液に別々に入れ検査に提出する必要がある。事前に病理側と検体の取り扱いに関して、情報交換をしておくことが望ましい。

2. 悪性リンパ腫治療の進歩

1) Hodgkinリンパ腫（古典的Hodgkinリンパ腫）

(1) 標準治療

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Hodgkin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（30 Gy）、進行期の場合ABVD療法6～8コースである²⁾。

また再発、難治例に関しては、救済化学療法を実施し、感受性が認められた症例には自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を考慮する。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の重要な課題である。

(2) プレンツキシマブベドチン

1982年、SteinらはHodgkinリンパ腫細胞株L428に対するモノクローナル抗体（Ki-1抗体）を作成した。1987年、Ki-1抗体の対応抗原が

図3 Hodgkinリンパ腫の病理組織像

(東北大学病院造血器病理学共同研究部門 一迫玲教授提供)

A：ヘマトキシリン・エオジン染色，B：免疫染色（CD30）陽性像（茶色）が腫瘍細胞

CD30と命名された。CD30はHodgkinリンパ腫の腫瘍細胞であるReed-Sternberg細胞やHodgkin細胞、未分化大細胞型リンパ腫、一部の非Hodgkinリンパ腫、一部の活性化されたリンパ球で発現が認められるが、免疫系以外の組織では検出されず、治療のよい標的と考えられた。抗CD30抗体は抗腫瘍効果がほとんど認められなかったため、抗CD30抗体にリンカーを介してチュウブリン重合阻害薬（モノメチルアウリスタチンE）を結合させたブレンツキシマブベドチンが開発された。これは抗体、抗悪性腫瘍薬、リンカーの3つの要素で構成された抗体薬物複合体である。腫瘍細胞表面のCD30に結合した後、インターナリゼーション（リガンド媒介性のエンドサイトーシス）により、細胞内に取り込まれる。その後、リソソームに輸送され、加水分解酵素によりリンカーが切断され、MMAE（monomethyl auristatin E）が細胞内に放出される。MMAEはチュウブリンに結合し、微小管形成が阻害され、抗腫瘍効果を発揮すると推定さ

れている。自家移植後の再発、難治症例を対象とした第II相試験では、102症例が登録され、全奏効率75%（完全寛解率33%）、全生存率中央値40.5カ月と有望な成績が示されたため³⁾、現在、初発例を対象としてABVD療法とAVD療法＋ブレンツキシマブベドチンを比較する第III相試験が実施中である。

(3) 抗PD-1抗体

Hodgkinリンパ腫の病理組織像は、腫瘍細胞が全体の約1～10%で、その他は反応性のリンパ球、好酸球、マクロファージ、間葉系の線維芽細胞などが占めている（図3）。これは腫瘍細胞と周囲の細胞間の種々のサイトカインを介した相互作用により免疫系が抑制され、腫瘍細胞の生存に適した環境が形成されて両者が“共存”している結果である。したがって、この“共存”を断ち切ることにより抗腫瘍効果発現が期待され、治療の標的となったのがPD-1（programmed cell death 1）、PD-L1（programmed cell death 1 ligand 1）のシステムである。腫瘍細胞

表 濾胞性リンパ腫の予後の変化
(文献5より改変)

診断時期	全生存率 (中央値)
1965-1975年	11.0 年
1976-1986年	11.0 年
1987-1996年	18.5 年
1997-2003年	未達

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、それが周囲のT細胞表面のPD-1と結合してその反応を抑制し、免疫系からの攻撃を回避している。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リンパ球を活性化し、抗腫瘍効果を発揮する。再発、難治Hodgkinリンパ腫を対象とした第II相試験では、23例が登録され、全奏効率87%（完全寛解率13%）、24週の時点での無増悪生存割合86%と高い治療効果が確認された⁴⁾。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。

2) 非Hodgkinリンパ腫

非Hodgkinリンパ腫は、腫瘍細胞の由来によりB細胞性とT/NK細胞性に大別される。B細胞性リンパ腫では大部分の症例でCD20が陽性であり、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。B細胞性リンパ腫の代表的な組織型である濾胞性リンパ腫とびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫に関して、治療の進歩を概観する。

(1) 濾胞性リンパ腫

疾患の進行が年単位ではあるが治癒困難な低悪性度リンパ腫の1つである。最近、スタンフォード大学の全濾胞性リンパ腫のデータベースの解析結果が報告された。それによれば、殺細胞薬の様々な組み合わせが検討された1976

年までに診断された症例の全生存の中央値は約11年であったが、1987年以降に診断された症例で、全生存の中央値が約18年まで延長し、予後が改善していることが示された⁵⁾(表)。米国では1997年にリツキシマブが承認されているため、この予後の改善はリツキシマブの臨床導入の影響が大きいと推察された。

① 標準治療

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、腫瘍に関連した症状がなければ、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の高い治療効果が確認され、現在では腫瘍に伴う臨床症状の有無、つまり無症候性か症候性かにより治療方針が決定される。無症候性の場合、無治療経過観察、リツキシマブ単剤が選択される。症候性の場合、リツキシマブとCHOP療法⁶⁾(シクロフォスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)、CVP療法⁷⁾などの化学療法を併用した、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。

② 新規薬剤

再発難治濾胞性リンパ腫に対する免疫調整薬レナリドミドの有効性が示されたため、リツキシマブ併用化学療法とリツキシマブ+レナリドミド療法の比較試験が実施中である。

(2) びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫

リンパ腫の中で最も頻度が高い病型で、疾患の進行が月単位の中重度悪性度群の1つである。CHOP療法により一定の割合で治癒可能となり、その後、種々の多剤併用化学療法が検討されたが、いずれもCHOP療法を上回ることができなかった⁸⁾。しかし、リツキシマブの臨床導入により、治療成績は向上した。

① 標準治療

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⁹⁾。十分な治療が実施可能な一般状態であ

ば、高リスクの症例でも約50%程度は治癒可能である。

②新規薬剤

R-CHOP療法を上回る治療法の開発には3つのアプローチが選択された。1つは、R-CHOP療法で完全寛解となった症例に対して、維持療法的に薬剤を投与するもので、PKC (protein kinase C)- β 阻害薬エンザスタウリン¹⁰⁾、mTOR (mammalian target of rapamycin)阻害薬エベロリムスが検討されたが、いずれもR-CHOP療法を上回ることができなかった。2つ目のアプローチは、リツキシマブより有効性の高い抗CD20抗体の開発で、代表的なものが抗体依存性細胞障害活性を増強したオビヌツズマブである。オビヌツズマブ併用CHOP療法とR-CHOP療法の比較試験が実施されたが、R-CHOP療法を上回ることができなかった。3番目のアプローチはR-CHOP療法に新規薬剤を追加するものである。近年、遺伝子の詳細な解析により、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫は活性化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った。活性化B細胞由来のタイプの再発・難治びまん性

大細胞型B細胞性リンパ腫に対してブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬イブルチニブ、レナリドミドの有効が示されたため、未治療びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を対象に、R-CHOP療法にこれらの薬剤追加の有用性を検討する第III相試験が実施中である。

まとめ

WHO分類の導入により、リンパ腫細胞の生物学的な特徴を踏まえた診断が可能となり、リンパ腫の理解がより深化した。殺細胞薬の治療効果はすでにプラトーに達していることが明らかになり、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。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：石澤賢一；講演料 (協和発酵キリン, セルジーン, 武田薬品工業, 中外製薬, ノバルティスファーマ, ヤンセンファーマ), 研究費・助成金 (大塚製薬, セルジーン, ファイザー), 寄附金 (協和発酵キリン)

文献

- 1) Swerdlow SH, ed : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. IARC Press, Lyon, 2008.
- 2) Canellos GP, et al : Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 327 : 1478–1484, 1992.
- 3) Younes A, et al : Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 30 : 2183–2189, 2012.
- 4) Ansell SM, et al : PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 372 : 311–319, 2015.
- 5) Tan D, et al : Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades : the Stanford University experience. Blood 122 : 981–987, 2013.
- 6) Hiddemann W, et al : Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone : results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 106 : 3725–3732, 2005.
- 7) Marcus R, et al : Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 26 : 4579–4586, 2008.
- 8) Fisher R, 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.
- 9) Coiffier B, 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.
- 10) Crump M, et al : Randomized, double-blind, phase III trial of enzastaurin versus placebo in patients achieving remission after first-line therapy for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 34 : 2484–2492, 2016.