教 育 講 演

内科診療の進歩 悪性リンパ腫 診断と治療*

三重大学医学部第二内科 白川 茂

はじめに

悪性リンパ腫はHodgkin病(HD)と非Hodgkinリンパ腫(NHL)に二大別され、病理組織像、疾患の自然歴、進展様式、また治療効果など、生物学的特性に相違がある¹⁾。HDでは通常リンパ節に初発し、順次隣接したリンパ節・リンパ領域に接続性(contiguous)に進展し、節外性に初発することはほとんどないのに比べ、NHLでは節外リンパ腫(extranodal lymphoma)の型で発症するものが比較的多く、しばしば予期しえない様式で進展する。このためHDには拡大照射を含め放射線療法は有用であるが、NHLではそれ程でなく化学療法を重視せざるをえない。またNHLでは組織学的亜型、汙胞構築との関連、さらに腫瘍細胞の免疫学的分類に基づくT・B細胞別リンパ腫の特徴など、HDに比べて一層異質であり、これらの相違が治療成績に反映する。さらに我が国の悪性リンパ腫は欧米に比べて、予後良好なHDの発症頻度が低く、NHLが相対的に多い。しかも欧米に多い予後比較的良好な汙胞性リンパ腫の型をとるB細胞リンパ腫が少なく、殊に末梢性T細胞リンパ腫である成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)を代表として、予後不良なT細胞リンパ腫の頻度が高いなどの特徴がみられ、欧米の治療成績をそのまま我が国にあてはめることは適当でなく、我が国独自の治療体系の確立が望まれている。

さて最近の悪性リンパ腫の診療の進歩として、診断面では免疫グロブリン(Ig)およびT細胞レセプター(TcR)の免疫遺伝子再構成の解析による分子生物学的診断(molecular diagnosis)が導入

され、T・B細胞系統性および腫瘍細胞の単クローン性の確定に寄与している²⁾。一方、治療面では近年進歩は目覚ましく、HDでは病期の進展した症例でも治癒が十分期待され、またNHLにおいても、びまん性大細胞型のようなaggressive lymphomaの進展期症例でも、殊にB細胞型では30%以上の長期生存例が期待されるようになり、alternating non-cross-resistant combinationなどの化学療法を含め、治癒指向性治療(cure-oriented therapy)を目指して集学的治療を行う現況にある。

悪性リンパ腫の分子生物学的診断

悪性リンパ腫は病変部位の生検による病理学的所見(Rye分類、LSG分類、Working Formulation)および免疫学的分類(T・B細胞)と、病変の進展度を示す病期分類に基づいて治療計画の設定がなされる。このうち後者については最近のecho、CT、MRIなどの画像診断の進歩によってかなり正確な臨床病期の決定がなされ得るようになった。一方前者に係るものとして遺伝子解析(genotype)によるDNA診断がある。

近年リンパ球系細胞はT・B細胞の各分化系統段階に対応する分化抗原を認識する各種の単クローン抗体を用いる免疫学的方法によって、T・B細胞の各分化段階を詳細に観察することが可能となり、リンパ系腫瘍はそれら分化段階と関連したT細胞腫瘍或はB細胞腫瘍として把握されるようになってきている。悪性リンパ腫はリンパ系腫瘍のなかで急性リンパ性白血病(ALL)に比べ、リンパ芽球性リンパ腫(LBL)を除き、比較的に分化し

*本講演は1989年4月2日、京都市左京区宝ヶ池 国立京都国際会館にて行われた。

Educational lecture on Malignant lymphoma—Diagnosis and therapy

Shigeru SHIRAKAWA, The Second Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Mie

た腫瘍に属し、形態学的、組織化学的、また免疫学的手法によって、多くは診断可能であるが、腫瘍細胞の免疫表現型 (immunophenotype) が明確でなく、また腫瘍細胞と非腫瘍細胞の混在のみられる状況では、腫瘍細胞の単クローン性を含めて、その診断ないし同定に困惑することが少なくない。このような状況で、Ig遺伝子再構成の検索による免疫遺伝子型 (immunogenotype) に基づくB細胞腫瘍のDNA診断が有意義であることをKorsmeyerグループのArnoldら³⁾、またClearyら⁴⁾が指摘するに至った。さらにB細胞腫瘍よりクローン性の指標に乏しいと考えられるT細胞腫瘍では一層の期待がもたれるようになった²⁾。方法はSouthern blot法で、臨床材料より抽出した高分子DNAを種々の制限酵素で処理し、agarose電気泳動にかけると、DNA断片は鎖長に従って配列し、これをnitrocellulose膜に吸着後、IgH, IgL, TcR β および γ 鎖遺伝子などに対する³²P標識DNA probeと反応させると、相補性の高い部位にhybridizeし、autoradiographyでその位置を確認することができるが、これらの遺伝子は再構成するとDNA鎖長の大きさが変化し、胚細胞型遺伝子との泳動

度の相違により再構成の有無が容易に判定され、また同一の遺伝子型をもつ細胞のみautoradiography上明瞭な再構成bandとして検出されるので、腫瘍細胞の単クローン性の証明にも優れた威力を発揮する。悪性リンパ腫ではALL/LBLに比べ二重遺伝子型 (dual genotype) や表現型不一致遺伝子型 (phenotype-discordant genotype) の頻度が少なく²⁾、T・B細胞系統決定およびクローン性の指標として非常に有意義である (表1)。

悪性リンパ腫の治療 最近の動向

I. Hodgkin病 (HD)

我が国ではHDの悪性リンパ腫に占める割合は欧米の30~50%に比べ10%前後と低率であり、欧米の知見にたよらざるを得ない面がある。かつて我が国のHDは欧米に比べ予後不良であり、また地理的発症分布について我が国の南西地方、殊に九州地方に頻度が高いとされたが、これは同地区に多発するびまん性多形細胞型を主とするATLLないし末梢性T細胞リンパ腫との混同があり、従来予後の極めて悪いHDとされた症例のなかに形態的類似性からT細胞リンパ腫を誤認していた可能性が指摘され、これら症例の再検討および治療の進歩から、欧米なみに治癒が期待される現況にあるといえる⁵⁾。

HDはその進展様式からして、放射線療法、殊にStanford大学の故Kaplan教授らによるtotal nodal irradiation (TNI) の登場により、治癒率は飛躍的に向上し、全病期でみても、それまでの36%という5年生存率はI・II期症例で85~95%、III期症例で70~80%、IV期症例においても39~61%と報告され⁶⁾、これら治療成績の向上は放射線療法の進歩と共に、病期決定開腹術による治療計画の綿密化、またDeVitaら⁷⁾によって始められた多薬併用化学療法の代表MOPPの成功によるものである。MOPPのIV期症例が多数を占める198例の成績では、CR 80%、うち63%が5年間以上無再発、さらに20年に亘る長期の経過観察から、無再発生存率64%、全体の無病生存率54%とされ、平均14年の観察期間で再発率は34%に過ぎず、4年以後の再発率は10%に満たないとされ、病期の進展した症例でも治癒が十分期待される現

表1. 悪性リンパ腫における単一再構成TcRおよびIgH鎖遺伝子の検出率

病 型	症例数	TcR	IgH	二重遺伝子型
I T細胞系				
T-ALL/LBL	30	67%	10%	10%
CD4-NHL	11	91	0	0
ATLL	9	100	0	0
CD8-NHL	5	80	0	0
II B細胞系				
precursor B-ALL	33	39%	94%	36%
B-NHL sIg(+)	12	8*	100	0
sIg(-)	13	8	100	8
III その他				
AILD : A)	12	0%	0%	0%
B)	11	73	9	9
Hodgkin病	15	27	7*	0

A) : Without cellular atypia, termed as diffuse lymphoid dysplasia

B) : With a few cellular atypia showing mainly "clear cell"

*Composite lymphoma; Cell line KMH2 established from Hodgkin's disease

ALL : Acute lymphoblastic leukemin, LBL : Lymphoblastic lymphoma, NHL : Non-Hodgkin's lymphoma, ATLL : Adult T-cell leukemia/lymphoma

状にある⁷⁾。

II. 非Hodgkinリンパ腫 (NHL)

NHLはHDに比べて、その生物学的特性が一層異質であり、通常予後良好型 (favorable) リンパ腫と予後不良型 (unfavorable) リンパ腫に大別され (favorable といっても curable ではない)、前者は Working Formulation (WF) の軽度 (low grade) 悪性群に相応し、LSG分類での涸胞性リンパ腫中細胞型、混合型とびまん性リンパ腫小細胞型が入り、いずれもB細胞リンパ腫であるが、この型は我が国では10%位に過ぎない。我が国の悪性リンパ腫の多くは後者の群に入り、WFの中等度 (intermediate grade) 高度 (high grade) 悪性群が相当し、LSG分類では涸胞性大細胞型、びまん性の中細胞型、混合型、大細胞型および予後の極度に悪いびまん性多形細胞型、リンパ芽球型、Burkitt型が含まれ、内容的に極めて異質で、殊に免疫学的分類でのTリンパ腫とBリンパ腫では生物学的態度を異にし、節外初発部位、進展様式などの相違がみられ、治療に対する反応性も異なり、一般に前者で予後不良である。現在わが国で最も標準的とされる併用化学療法は cyclophosphamide, vincristine, prednisone (CVP/COP/VEP) に加え adriamycin (doxorubicin) を用いた VEPA (CHOP) 療法⁸⁾で、経過観察も十分に評価に耐え得るが、欧米の最近の趨勢からすると第一世代の化学療法とされている。わが国の多数例の検討ではVEPAおよびVEPA-M (VEPA+MTX) とともにTリンパ腫に比べBリンパ腫では63~83%と高いCR率をみている⁹⁾。また我々の成績でもBリンパ腫CR率81%に比べ、ATLLを除くTリンパ腫64%、ATLLを含めると39%となり、Tリンパ腫のなかでもHTLV-1関与のATLLの予後不良であることが明らかである (表2)。

昭和50年以降12年間に亘る当施設の NHL (ATLL 36例を除く) 211例を対象とした治療成績を示す。年令中央値58才 (15~89才)、男女比2.8:1、臨床病期はI 12, II 16, III 33, IV 39各%で、病期III以上の進展症例が72%であった。免疫表現型からB細胞性101例、T細胞性34例 (ATLL 36例を除く)、B:T比3:1で、未検索76例であった。

表2. 日本のT, B-リンパ腫に対するVEPA, VEPA-M療法の効果

施設	CR率 (%)	
	T	B
VEPA lymphoma study group 1982	15/41 (37)	37/59 (63)
VEPA 国立がんセンター(下山ら) 1985	12/22 (55)	38/48 (79)
VEPA lymphoma study group 1986	14/39 (36)	28/42 (67)
VEPA-M lymphoma study group 1986	18/42 (43)	33/40 (83)
VEPA 三重大2内(白川ら) 1987	9/14* (64) 10/26** (39)	29/36 (81)

(下山⁹⁾, 1987改変)

*ATLLを除くT細胞リンパ腫, **ATLLを含むT細胞リンパ腫

病理組織学的に涸胞性リンパ腫24例、びまん性リンパ腫187例であり、LSG分類では涸胞性中細胞型および混合型で6.5%、大細胞型5.5%であり、びまん性では小細胞型6.5%、中細胞型24%、混合型8%、大細胞型38%、多形細胞型5.5%、リンパ芽球型4.5%、Burkitt型1.5%で、びまん性大細胞型、中細胞型を併せて症例の62%を占めた。また原発部位については196例のうち節性61%、節外性39%で、このうちWaldenstrom輪11%、胃10%、小腸・大腸2.5%、眼窩・眼瞼5.1%、皮膚2%、睾丸1.5%、その他であった。これら症例の生存率の検討 (図1) では、涸胞性で5年生存率70%、びまん性ではほぼ30%で、涸胞性では5年以降plateauの傾向を示した。表面形質別では5年生存率はB細胞型ほぼ30%に比べ、ATLLを除くT細胞型20%、ATLLは極端に予後が悪く、50%生存3ヵ月程度で、3年以上生存例はなかった。治療効果別にはCR例の5年生存率はほぼ50%に比べ、PR, NR例は5年生存0であった。さらに治療法別にはVEPA療法が明らかにCVP/COP療法に優り、5年生存率は43%であった。その他、病期、A・B症状、血清LDH、血清albuminなどが一変量解析で予後因子として有意であった。因に国立がんセンターのVEPA療法施行例の治療成績では、これら症例の平均年令Bリンパ腫53才、Tリンパ腫43才で、殆どの症例がびまん性で、大細胞型が多数を占め、76%の症例が病期III・IV期であったが、Tリンパ腫では4年生存率はCR例で47%、全症例で25%、Bリンパ腫ではCR例で59%、全症例で48%であった¹⁰⁾。また愛

図1. NHLの生存率

知がんセンターの1976年以降10年間の治療成績によると、症例の病期は非T細胞性の45%，T細胞性の76%が病期Ⅲ・Ⅳであるが、5年生存率は非T軽度悪性群で75%，同中等度悪性群で54%であり、多形細胞型、リンパ芽球型は我々の成績と同じく不良であるが、その他のT細胞性で5年生存率50%，7年生存率30%であった¹¹⁾。これらの成績からびまん性リンパ腫のうちBリンパ腫では病期Ⅲ・Ⅳの進展症例でも、その30%以上の症例で5年以上の長期生存例が認められ、治癒が期待され、ATLLを除くTリンパ腫でもBリンパ腫には劣るが、その一部に治癒の可能性が示唆されている。

次に我々のNHL症例評価可能189例（ATLL 36例を除く）の生存率に対する予後因子の多変量解析として、生存期間につき共変量と時間の交互作用を考慮した非比例ハザードモデルによる解析を行った（表3）。年令、性、原発、組織、臨床病期、A/B症状、膜表面形質、治療の8項目とそれぞれに時間を考慮した8変量を共変量として解析すると、年令、原発、A/B症状が生存期間に有意であり、膜表面形質、時間を考慮した組織型に生存期間に対する有意な傾向が認められた。また我が国のLymphoma Study Group (LSG) のVEPAとVEPA-Mで治療された進行期NHLの生存率に対する予後因子の解析が行われている⁹⁾。対象は163

表3. 共変量と時間の相互作用を考慮した非比例ハザードモデルによる非Hodgkinリンパ腫の解析（最良モデル：時間の2次成分との相互作用なし）

変 量 名	パラメーター 推定値	分 散	有意確率
年 令	-0.039396	0.00030984	0.0252
性	-0.82168	0.29126	0.1279
原 発	1.1202	0.31463	0.0458
組 織	-0.25931	1.3439	0.8230
臨床病期	0.16770	0.095305	0.5870
A/B症状	1.3122	0.25885	0.0099
膜表面形質	1.1062	0.39848	0.0797
治 療	-0.19272	0.59856	0.8033
年 令 × 時間	-0.000017060	0.0000000019224	0.6972
性 × 時間	0.0019283	0.00000082676	0.0339
原 発 × 時間	-0.0034418	0.0000013144	0.0027
組 織 × 時間	0.0052404	0.0000087416	0.0763
臨床病期 × 時間	0.0014580	0.00000051185	0.0416
A/B症状 × 時間	-0.0022469	0.00000081411	0.0128
膜表面形質 × 時間	-0.0016158	0.0000017919	0.2274
治 療 × 時間	-0.0013522	0.0000025641	0.3984

例でATLLも含まれ、Cox比例ハザードモデルが用いられ、一変量解析で有意であるのは、表面マーカー、PS、病期、病理診断、臨床診断、白血化、白血球、Hb値、Al-P、GOT、GPT、LDH、原発巣であるが、多変量解析では白血化、PS、T細胞型、high grade histologyが有意であった。この生存率を左右する重要な3因子(PS、表面マーカー、白血化)の組合せから八つのsubgroupができ、Coxの回帰式からhazard ratioを求め、その値の小さい順、すなわち死亡に対する危険の比率の小さい順に並べて、四つのrisk groupに分類すると、4年生存率はlow risk 73%，moderate risk 35%，high risk 7%，extremely high risk 5%となり、high risk group以上ではCR率も生存率も低く、VEPAやVEPA-M療法では十分な効果は期待できず、新しい治療法の導入が必要とされており、この新しいrisk groupの設定はT・B細胞別リンパ腫にも導入されている⁹⁾。

最後に欧米のびまん性大細胞型の進行性リンパ腫に対する化学療法の動向につき触れてみたい。表4はDeVitaら⁷⁾のまとめを一部改変したものである。1970年代から現在に至る過程で、第一世代の治療では、ほぼ30～50%のCR率が得られ、ほぼ30%程度の長期生存（2年以上の無再発生存）がみられ、第二世代では間歇投与による休薬期間中

表4. びまん性大細胞型リンパ腫を中心にaggressive lymphomaに対する化学療法の治療成績

治 療 法(施 設)	患者数	完全寛解率 (%)	長期生存率(%) (2年以上)
第一世代			
COP/CVP	35~	30~50	<20
MOPP/C-MOPP(NCI)	27	41	35
CHOP(SWOG)	112	58	<30
CHOP-B(SWOG)	55	66	50(30~50)
BACOP(NCI)	32	46	35
COMLA(Chicago)	42	55	<33
第二世代			
COP-BLAM 1(Cornell)	33	73	55
M-BACOD(Sidney Farber)	101	72	59
m ^a -BACOD(Sidney Farber)	86	69	(60)
ProMACE-MOPP(NCI)	81	74	65
第三世代			
COP-BLAM III(Cornell)	51	84	(76)
ProMACE-CytaBoM(NCI)	82	83	70
MACOP-B(Vancouver, Canada)	97	84	76

*MTXの量を減量。

(DeVitaら⁷⁾, 1987: 改変)

の腫瘍の再増殖抑制のためMTX+leucovorin rescueと交替療法を導入, ほぼ70%以上のCR率と50~60%の長期生存が得られ, さらに第三世代では薬物耐性を回避し, 最大の治療効果をあげるため, 作用機序の異なる多薬を可及的短期間に最大限投与するというようなintensiveな治療であるが, 80%以上のCR率と, 観察期間が不十分であるが, 70%ないしそれ以上の長期生存が期待されるとしている⁷⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾. これら欧米の症例は圧倒的にBリンパ腫であるので, 直ちに適応できないが, 治療効果の増強には非交叉耐性で有効な薬物を一定期間にできるだけ頻回に, かつ大量投与することが望ましいとする趨勢にあり, RDI(relative dose intensity)の高い治療法が望ましいとされている⁷⁾⁽¹⁸⁾. しかし近年, 悪性リンパ腫の治療は高令者を治療する機会も多く, 強力な治療法には種々の配慮が必要と考えられる。

おわりに

悪性リンパ腫は近年の治療の進歩によって, Hodgkin病は勿論, 成人の進行期Bリンパ腫の30%以上で治癒が期待されるようになり, 治癒を目指して集学的治療が行われている. なかでも化学療法はalternating non-cross-resistant combi-

nationを特徴とする強力な治療(third generation chemotherapy)がなされる傾向にあり, 各種のbiologics(単クローン抗体, BRMs, IFNs, IL-2, TNFまたrG-CSF, rGM-CSFなど)を併用し, またBMTも考慮し, 治療効果を一層たかめる試みがなされつつある。

本研究の一部は文部省科研費がん特1, 厚生省がん研究助成金58-3, 61-2の援助による。

協同研究者: 北 堅吉, 小林 透, 大野敏之, 三輪啓志

文 献

- 1) 白川 茂, 他: 癌の Biological behavior からみた治療, 悪性リンパ腫, 癌と化学療法 13: 2734, 1986.
- 2) Shirakawa S: Molecular genetical analysis of lymphoid malignancies. Acta Haematol Jpn 50: 1475, 1987.
- 3) Arnold A, et al: Immunoglobulin-gene rearrangements as unique clonal markers in human lymphoid neoplasms. N Eng J Med 309: 1593, 1983.
- 4) Cleary ML, et al: Immunoglobulin gene rearrangement as a diagnostic criterion of B-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 81: 593, 1984.
- 5) 白川 茂, 他: ホジキン病の病態と治療, 癌と化学療法 13: 421, 1986.
- 6) Kaplan HS: Summary and outlook for the future. Hodgkin's Disease, Harvard University Press, Cambridge, 1980, p598.
- 7) DeVita VT, et al: The chemotherapy of lymphomas: Looking back, moving forward —The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. Cancer Res 47: 5810, 1987.
- 8) 白川 茂, 坂谷嘉晃: 悪性リンパ腫診療の進歩3, 治療成績の進歩, (2) 治療方法—化学療法・免疫療法を中心に, 日内会誌 72: 1329, 1983.
- 9) 下山正徳: 非Hodgkin リンパ腫の治療, 図説臨床床〔癌〕シリーズ, 白血病・リンパ腫, 末舛, 下山編, メジカルビュー社, 1987, p139.
- 10) 下山正徳, 他: B リンパ腫の化学療法(VEPA 療法)—T リンパ腫との比較, 癌と化学療法 13: 435, 1986.
- 11) 尾山 淳, 太田和雄: T リンパ腫の病態と治療, 癌と化学療法 13: 443, 1986.
- 12) Coleman M, et al: Advances in chemotherapy for large cell lymphoma. Sem Hematol 24(Suppl 1): 8, 1987.
- 13) DeVita VT: The role of chemotherapy in diffuse aggressive lymphomas. Sem Hematol 25(Suppl 2): 2, 1988.