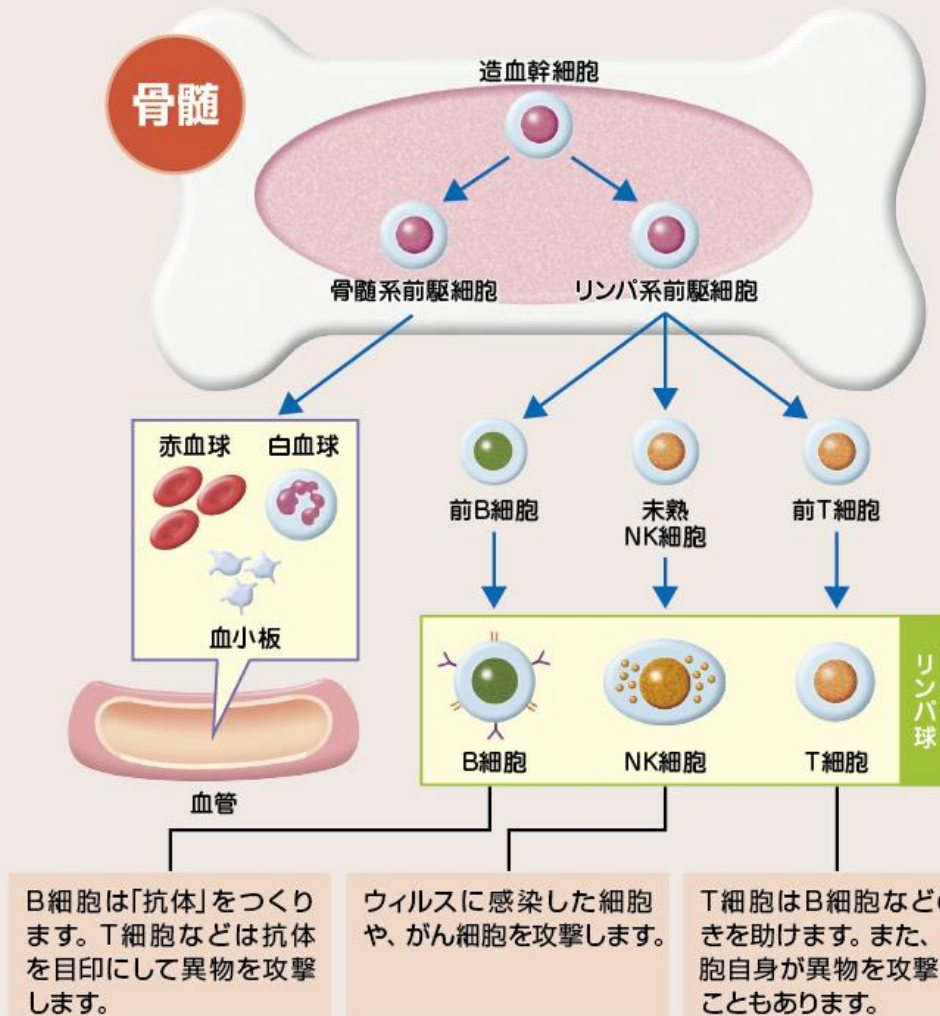




悪性リンパ腫

～診断と治療～

リンパ球とは？

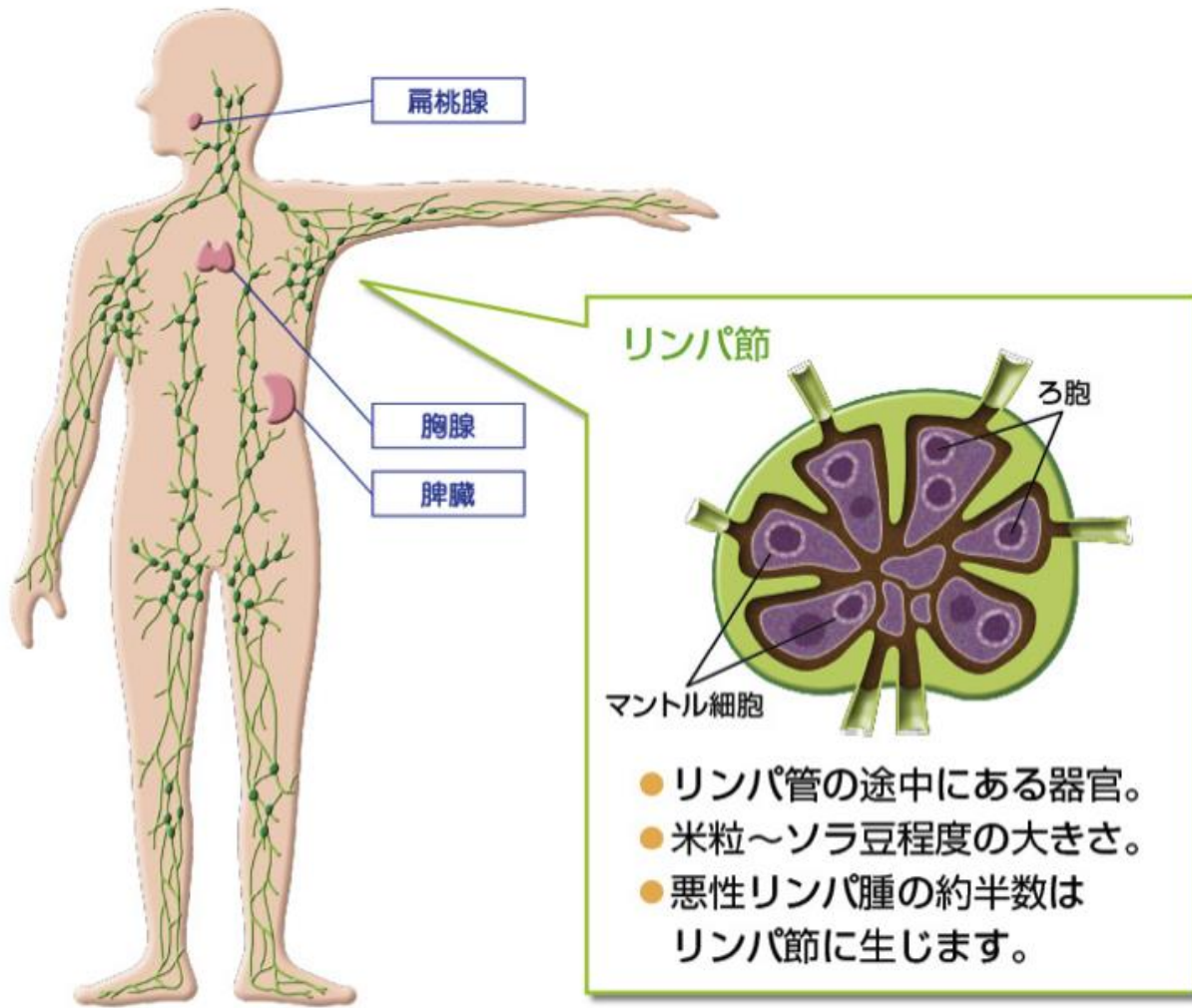


★リンパ球は体内に侵入して
きた異物を除去する役割を
担う細胞です。

★骨の中にある骨髄という
組織で造られます。

★全ての血液細胞の基になる
「造血幹細胞」から分化した
リンパ球は免疫力を獲得し、
体を異物（細菌、ウイルスなど）
から守ります。

リンパ節とは？



★全身にはリンパ球を運ぶリンパ管や、リンパ球が働くための器官・臓器があります。

★リンパ球はリンパ管や血管を通して全身に分布します。

★リンパ管の途中には「リンパ節」があり、リンパ球が増えたり異物进行处理する場となります。

悪性リンパ腫とは？

★リンパ球ががん化する病気

★がん化したリンパ球がリンパ節などで異常増殖して様々な症状が現れる

悪性リンパ腫の典型的な症状

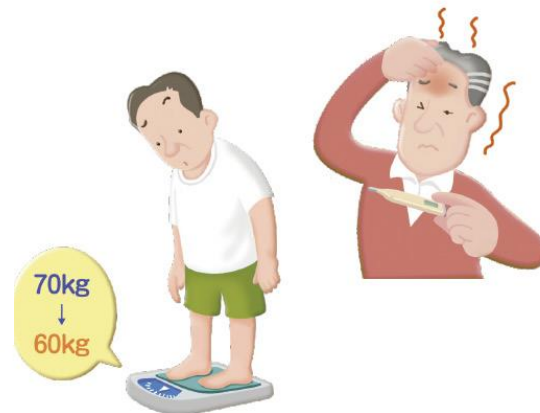
首、脇の下、足の付け根などのリンパ節が腫れる

(通常痛みを伴うことは少ない)



風邪に似たような症状が現れることもあります

- ・ 38℃以上の発熱が続く
- ・ 寝汗をかく
- ・ 体重減少



悪性リンパ腫の検査①

★診察

リンパ節腫脹の確認

★血液検査

リンパ腫の場合に上昇しやすい項目

乳酸脱水素酵素(LDH)・可溶性インターロイキン2受容体

(リンパ腫であれば必ず上昇するというわけではありません)

★画像検査

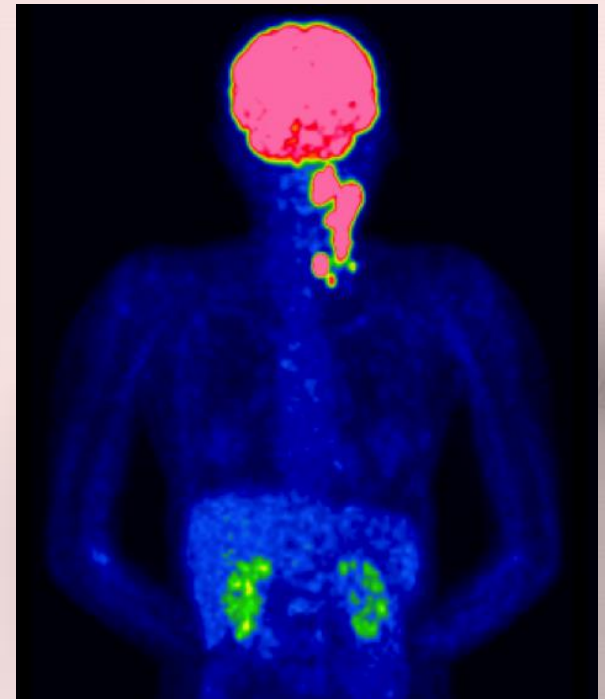
体の中や、リンパ節の腫れの拡がりを確認

CT, PET-CTなど

※PET-CT

がんが集積する性質を持つ検査薬
(FDG) を静脈に注射し、全身を撮
影する検査です。

がんの有無に加えて、がんの位置や
大きさ、進行度なども捉えることが
できます。



悪性リンパ腫の検査②

★骨髄穿刺

血液を作る工場である骨髄にリンパ腫が入り込んでいるか確認

★リンパ節生検

もっとも大事な検査！

腫れているリンパ節を手術で採取し、顕微鏡で観察します。

一言に悪性リンパ腫と言っても、その中には多数の種類があり、悪性リンパ腫かどうかに加え、リンパ腫の中のどのタイプかを調べることは、その後の治療において極めて重要です！



これは全部リンパ腫の仲間です。
リンパ腫にはこれだけの種類があります！
(2022 Leukemia)

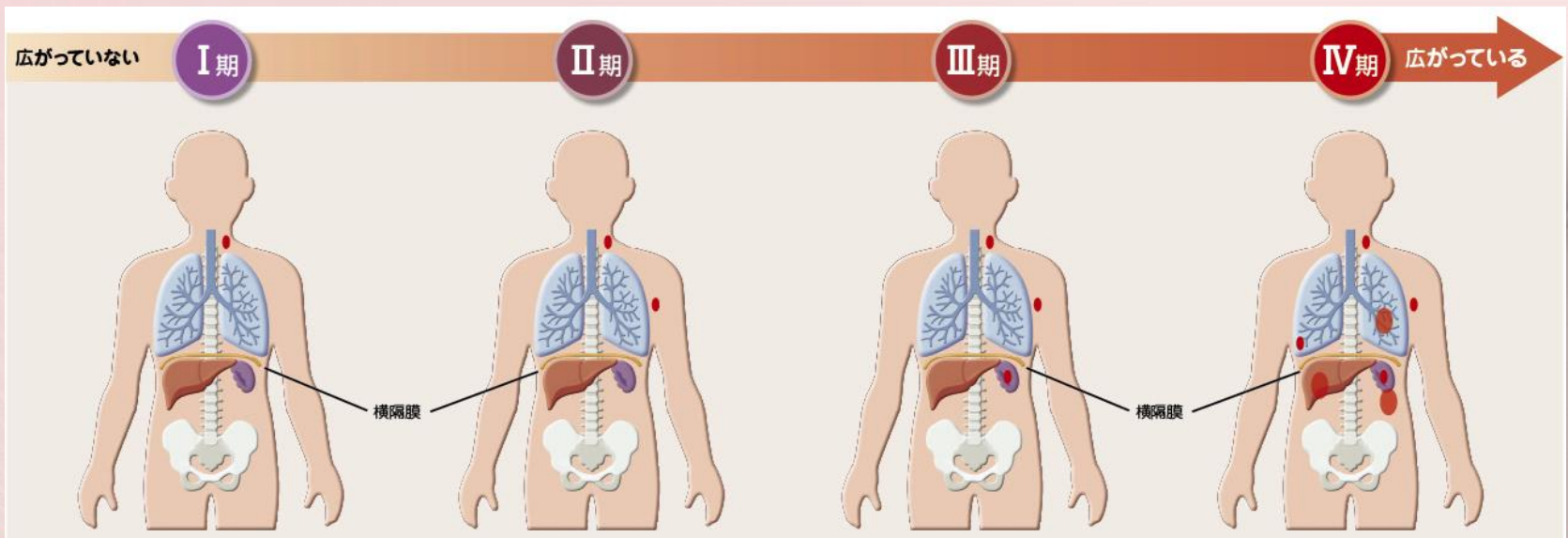
Mature B-cell neoplasms
Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations
Monoclonal B-cell lymphocytosis
Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (Entity deleted)
Splenic B-cell lymphomas and leukaemias
Hairy cell leukaemia
Splenic marginal zone lymphoma
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
Splenic B-cell lymphoma/leukaemia with prominent nucleoli
Lymphoplasmacytic lymphoma
Lymphoplasmacytic lymphoma
Marginal zone lymphoma
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue
Primary cutaneous marginal zone lymphoma
Nodal marginal zone lymphoma
Paediatric marginal zone lymphoma
Follicular lymphoma
In situ follicular B-cell neoplasm
Follicular lymphoma
Paediatric-type follicular lymphoma
Duodenal-type follicular lymphoma

Cutaneous follicle centre lymphoma
Primary cutaneous follicle centre lymphoma
Mantle cell lymphoma
In situ mantle cell neoplasm
Mantle cell lymphoma
Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma
Transformations of indolent B-cell lymphomas
Transformations of indolent B-cell lymphomas
Large B-cell lymphomas
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma/ high grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements
ALK-positive large B-cell lymphoma
Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement
High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations
Lymphomatoid granulomatosis
EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation
Fibrin-associated large B-cell lymphoma
Fluid overload-associated large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type
Intravascular large B-cell lymphoma
Primary mediastinal large B-cell lymphoma
Mediastinal grey zone lymphoma
High-grade B-cell lymphoma, NOS
Burkitt lymphoma
Burkitt lymphoma
KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas
Primary effusion lymphoma
KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma
KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder
Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation
Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation
Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation
EBV-positive mucocutaneous ulcer
Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation
Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas

悪性リンパ腫の病期分類

悪性リンパ腫は病気の拡がりによってⅠ～Ⅳ期に分類します（病期分類）

Ⅰ期	1つのリンパ節領域（たとえば頸部や鼠径部など）、またはリンパ組織（扁桃腺、脾臓、胸腺など）に病変がとどまっている場合。リンパ節以外の臓器の限局的なリンパ腫の病変もⅠ期。
Ⅱ期	横隔膜を境界として、その上または下いずれか一方に限局した2つ以上のリンパ節領域、リンパ組織の病変。
Ⅲ期	横隔膜の両側に及ぶリンパ節領域またはリンパ組織の病変。
Ⅳ期	リンパ節以外の臓器への広汎な浸潤。たとえば、骨髄、肝臓などの臓器に病変がある場合はⅣ期。



悪性リンパ腫の分類

前述のようにリンパ腫には多数の種類がありますが、大きく2つにグループ分けされています。

- ・ **ホジキンリンパ腫**

イギリスのホジキン医師が報告。欧米に比べ日本では頻度が低く、悪性リンパ腫のうちの5-10%程度

- ・ **非ホジキンリンパ腫**

ホジキンリンパ腫以外のリンパ腫。非ホジキンリンパ腫はさらに、B細胞性リンパ腫と、T/NK細胞性リンパ腫に分けられます。

ホジキンリンパ腫の治療

限局期(Ⅰ期・Ⅱ期)と進行期(Ⅲ期・Ⅳ期)で治療方針が異なります。
また、それに加えて限局期の予後因子、進行期の予後因子で治療方針の層別化が試みられています。

限局期の予後因子

縦隔の10cm以上の病変・リンパ節以外の病変・年齢・血沈亢進など
(報告によって予後因子に多少の違いがあります)

進行期の予後因子

検査値異常(アルブミン低値・貧血・白血球増多・リンパ球減少)
男性・45歳以上・Ⅳ期

いずれの場合も、基本は**化学療法(A+AVD)**になります。

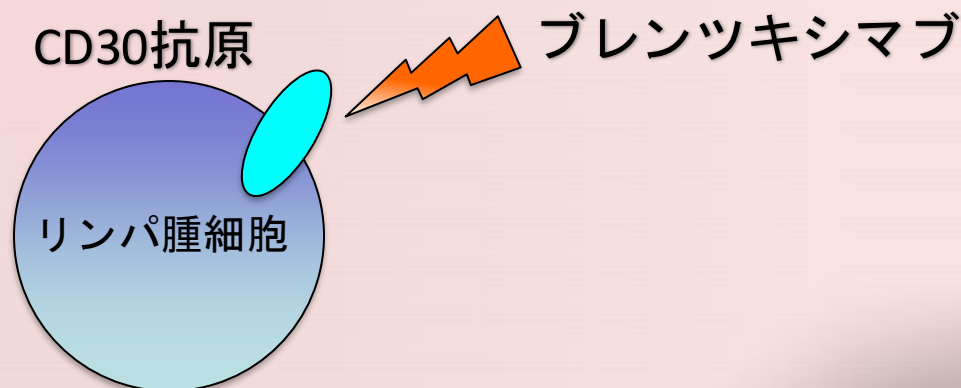
A : アドセトリス
A : ドキソルビシン
V : ビンブラスチン
D : ダカルバジン

4種類の抗癌剤を使用
1日目と15日目に点滴します。
28日サイクルを1コースとします。

ホジキンリンパ腫・新しい薬剤

★ブレンツキシマブ ベドチン (商品名：アドセトリス)

リンパ腫細胞が発現しているCD30抗原に対する抗体です。
これまでは再発、難治性の患者さんにしか使用できませんでしたが、現在は初発時から使用できるようになりました。



A+AVD 療法 が現在主流になってきています。

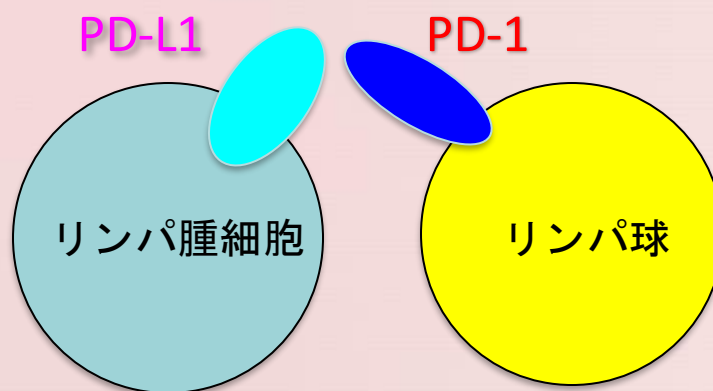
※ブレンツキシマブ、ドキソルビシン、ビンブラスチン、ダカルバジン
肺障害のリスクがあるためブレオマイシンは省きます

ホジキンリンパ腫・新しい薬剤

★ニボルマブ (商品名：オプジーボ)

PD-1に対する抗体です。

PD-1は細胞死の誘導時に発現する蛋白質です。



リンパ腫細胞が発現しているPD-L1はリンパ球のPD-1と結合してリンパ球からの攻撃から守られています。PD-1抗体でこの結合をブロックして、リンパ球にリンパ腫細胞を攻撃してもらう！

非ホジキンリンパ腫

非ホジキンリンパ腫の治療戦略は、臨床病理学的悪性度（病期の進行速度）に基づいて選択されます。

悪性度(進行速度)	B細胞腫瘍	T/NK細胞腫瘍
低悪性度／慢性 (年余にわたる経過)	小細胞性 MALT 濾胞性(1、2、3a)	菌状息肉症
中悪性度 (月単位の経過)	形質細胞腫／骨髓腫、 マントル細胞 濾胞性(3b)、 びまん性大細胞型	末梢T細胞性 血管免疫芽球型 NK/T細胞性鼻型 未分化大細胞型
高悪性度／急性 (週単位の経過)	リンパ芽球型 バーキット(非定型を含む)	リンパ芽球型 成人T細胞性

日本人に一番多い非ホジキンリンパ腫はびまん性大細胞型リンパ腫で、悪性リンパ腫の35%を占めます。

B細胞性リンパ腫



MALTリンパ腫

- 基本的には慢性の経過をたどることが多いです。
- 感染症や自己免疫疾患（膠原病）を背景に持つこともあります。
- 約半数が胃MALTリンパ腫で、ピロリ菌との関連があり、除菌治療が第一選択になります。
- その他放射線療法など行われることもあります。

濾胞性リンパ腫

- 低悪性度であり、進行も緩やかです。
- 無症状で検診等で見つかることも多いです。

濾胞性リンパ腫の予後因子 (FLIPI2)

予後因子	予後不良因子
β2ミクログロブリン	正常上限を超える
最大リンパ節	6cmを超える
骨髄浸潤	陽性
ヘモグロビン	12g/dL未満
年齢	61歳以上

0点：低リスク 1-2点：中間リスク 3点以上：高リスク

3年生存率

低リスク：99% 中間リスク：96% 高リスク：84%

濾胞性リンパ腫の治療

- ・ 限局期（Ⅰ期・Ⅱ期）では無治療経過観察することもあります。
- ・ 進行期（Ⅲ期・Ⅳ期）でも腫瘍量が少ない場合は経過観察することもあります。

・ 進行期高腫瘍量の治療

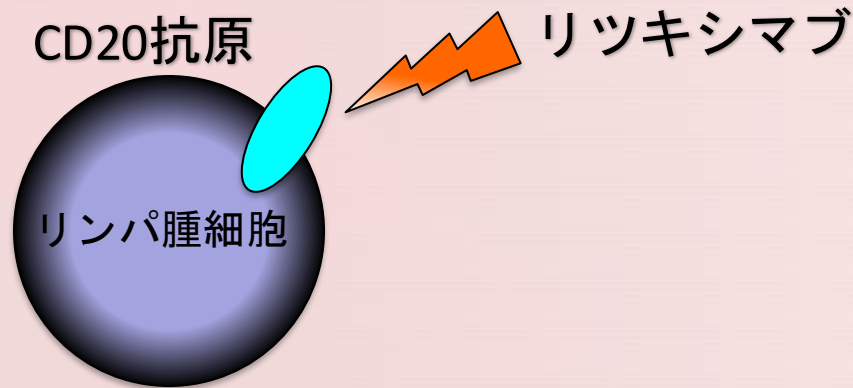
リツキシマブ（商品名:リツキサン）
or オビヌツズマブ (商品名:ガザイバ)
＋ベンダムスチン（商品名:トレアキシン）

その他R-CHOP療法(後述)やリツキシマブ or オビヌツズマブのみの治療なども行われます。

濾胞性リンパ腫の治療

※リツキシマブ

Bリンパ球特異的に発現しているCD20を標的とした薬剤です。
濾胞性リンパ腫に限らず、多くのB細胞性リンパ腫の治療で使用されます。



※オビヌツズマブ

リツキシマブ同様CD20を標的とした薬剤です。
B細胞性リンパ腫の中では濾胞性リンパ腫のみ有効性が報告されており、日本でも濾胞性リンパ腫のみ保険適応で使用が認められています。

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫

- 悪性リンパ腫の中でも最多です。
- 治療は化学療法（R-CHOP療法）が選択されます。
- 予後因子にはinternational prognostic index (IPI)が用いられます。
- 最近はNCCN-IPIがより明確に分類されることが報告されました。

	スコア
年齢	
41歳以上60歳以下	1
61歳以上75歳以下	2
76歳以上	3
血清LDH値	
正常上限以上3倍以下	1
3倍以上	2
病期Ⅲ期・Ⅳ期	1
リンパ節以外の病変	1
PS 2 以上	1

0-1点：低リスク
2-3点：低-中間リスク
4-5点：高-中間リスク
6点以上：高リスク

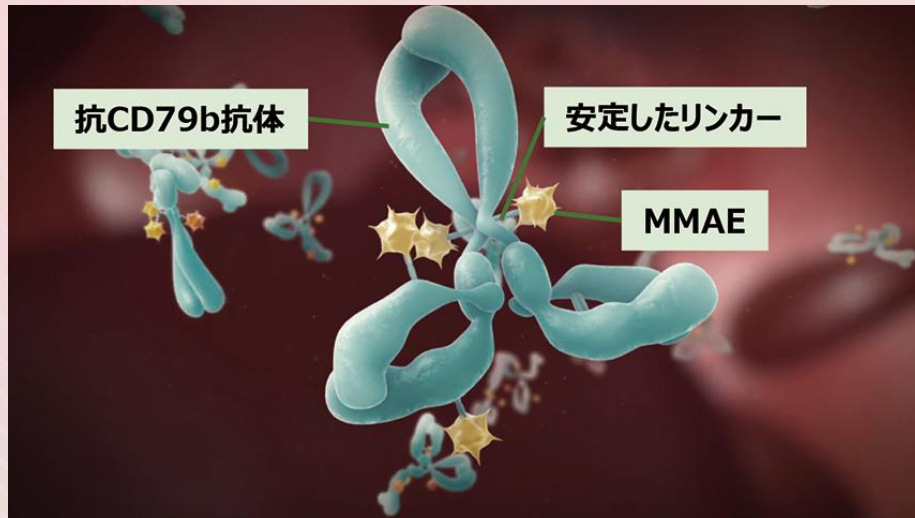
5年生存率
低リスク：96%
低-中間リスク：82%
高-中間リスク：64%
高リスク：33%

(Blood 2014)

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫

- ★ びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)の初回治療は20年近くR-CHOPが行われており、R-CHOPを上回る治療法はなかなか出てこなかった。
- ★ 2021年にようやく Pola-R-CHPがR-CHOPを上回る治療成績として報告された。

Pola= Polatuzumab vedotin (ポライビー R)

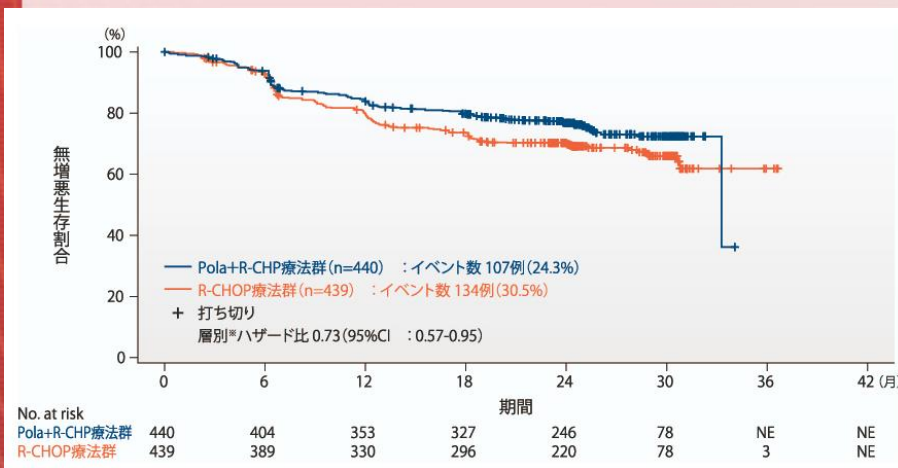


B細胞に発現するCD79bに対するモノクローナル抗体と微小管重合阻害剤MMAE（ベドチン）を結合させた薬剤で、2021年に再発・難治性DLBCLに、2022年8月に未治療のDLBCLに対する治療薬として承認された。

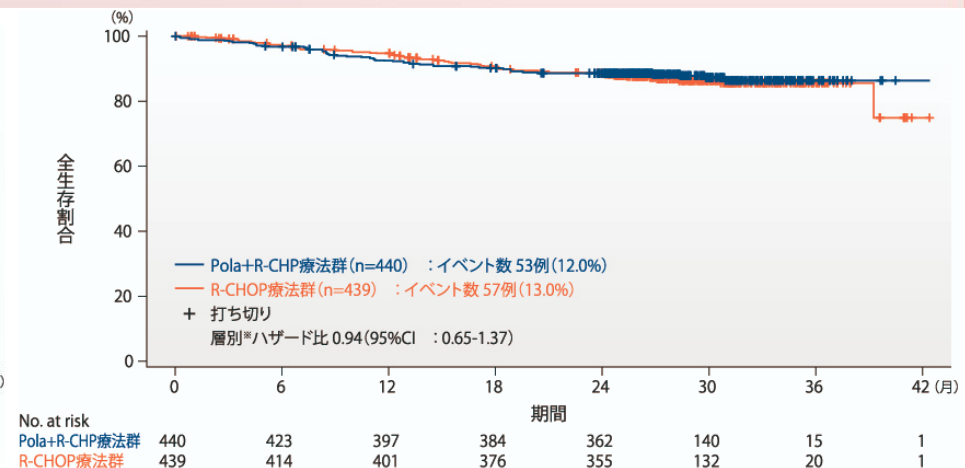
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫

Pola-R-CHP vs R-CHOP

無増悪生存率



全生存率



(NEJM 2022)

無増悪生存率は有意差あるが、全生存率は有意差なし。
まだR-CHOPより明らかに良いと言えるところまでは来ていないか。。

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の治療

Pola-R-CHP療法

Pola : ポラツズマブ（商品名・ポライビー）

R : リツキシマブ（リツキサン）

C : シクロホスファミド（エンドキサン）

H : ドキソルビシン（アドリアシン）

P : プレドニゾロン（プレドニン）

3週サイクルで6-8コース施行

主な副作用

- ・ **脱毛**...治療が終了すれば髪の毛はまた生えてきます
- ・ **嘔気**...吐き気止めの点滴、飲み薬を併用します
- ・ **骨髄抑制**（白血球低下）...必要に応じて白血球を増やす注射をします
- ・ **便秘**...緩下剤を使用して便秘コントロールを行います
- ・ **末梢神経障害**（しびれ）...日常生活に支障を来さないか観察します

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の治療

Pola-R-CHP療法

Pola : ポラツズマブ（商品名・ポライビー）

R : リツキシマブ（リツキサン）

C : シクロホスファミド（エンドキサン）

H : ドキソルビシン（アドリアシン）

P : プレドニゾロン（プレドニン）

3週サイクルで6-8コース施行

主な副作用

- **脱毛**...治療が終了すれば髪の毛はまた生えてきます
- **嘔気**...吐き気止めの点滴、飲み薬を併用します
- **骨髄抑制**（白血球低下）...必要に応じて白血球を増やす注射をします
- **便秘**...緩下剤を使用して便秘コントロールを行います
- **末梢神経障害**（しびれ）...日常生活に支障を来さないか観察します

その他のB細胞性リンパ腫

バーキットリンパ腫

- ・ 高悪性度で急速に進行するリンパ腫です。
- ・ 中枢神経浸潤の頻度が高いため、中枢神経予防が必須となります。
- ・ 初回からR-CHOP療法よりも強力な化学療法を行うことにより、治癒を目指すことも可能です。

血管内大細胞型B細胞性リンパ腫

- ・ 血管、特に毛細血管に増殖を来すリンパ腫です。
- ・ 通常リンパ節腫脹がみられず、診断が困難なことが多いです。
- ・ 疑って検査する必要がある、皮膚生検、骨髄生検などを行います。
- ・ 治療は確立されたものではありませんが、R-CHOP療法に準じた治療を行うことが多いです。

CAR-T療法

CAR-T = Chimeric Antigen Receptor - T cell

患者さん自身のT細胞を取り出し、遺伝子医療の技術を用いてCAR（キメラ抗原受容体）と呼ばれる特殊なたんぱく質を作り出すことができるよう、T細胞を改変する。

CARは、がん細胞などの表面に発現する特定の抗原を認識し、攻撃するように設計されており、CARを作り出すことができるようになったT細胞をCAR-T細胞と呼ぶ。

適応疾患

再発・難治性のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫

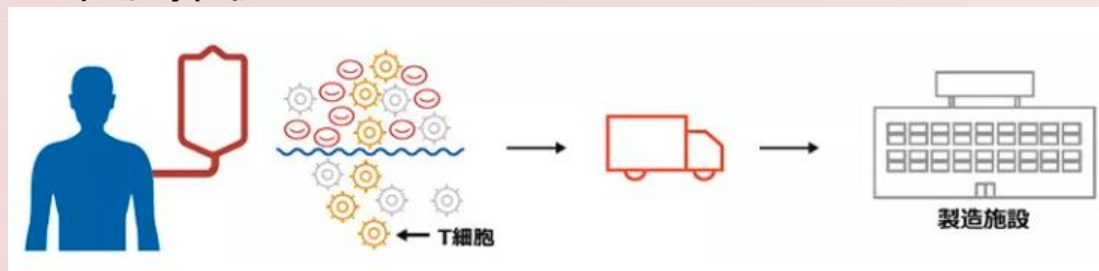
再発・難治性の濾胞性リンパ腫

再発・難治性の多発性骨髄腫

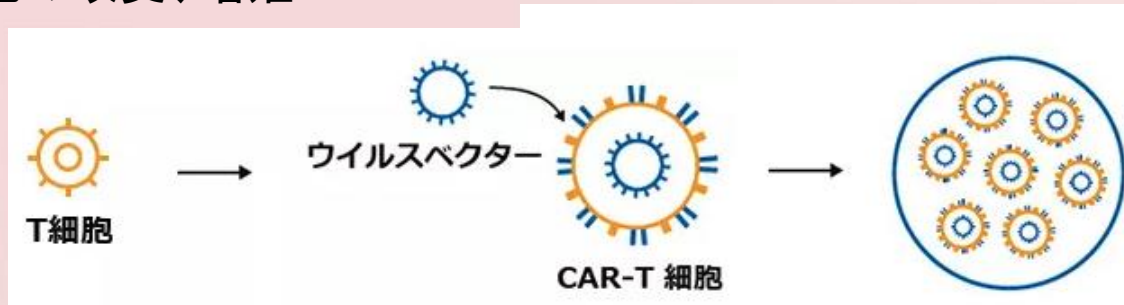
再発・難治性の25歳未満のB細胞性急性リンパ性白血病

CAR-T療法

①患者のT細胞採取



②T細胞の改変、増殖

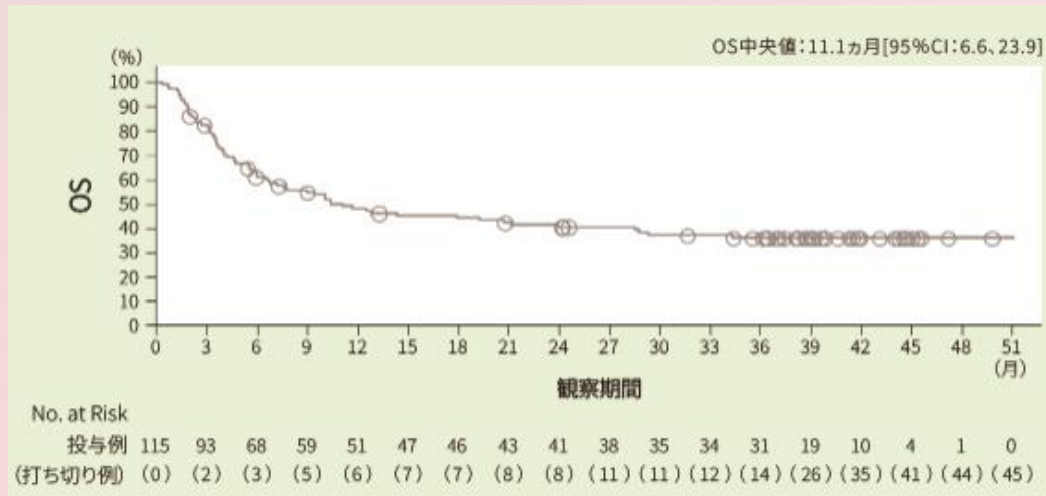


③リンパ球除去化学療法後にCAR-T細胞の投与



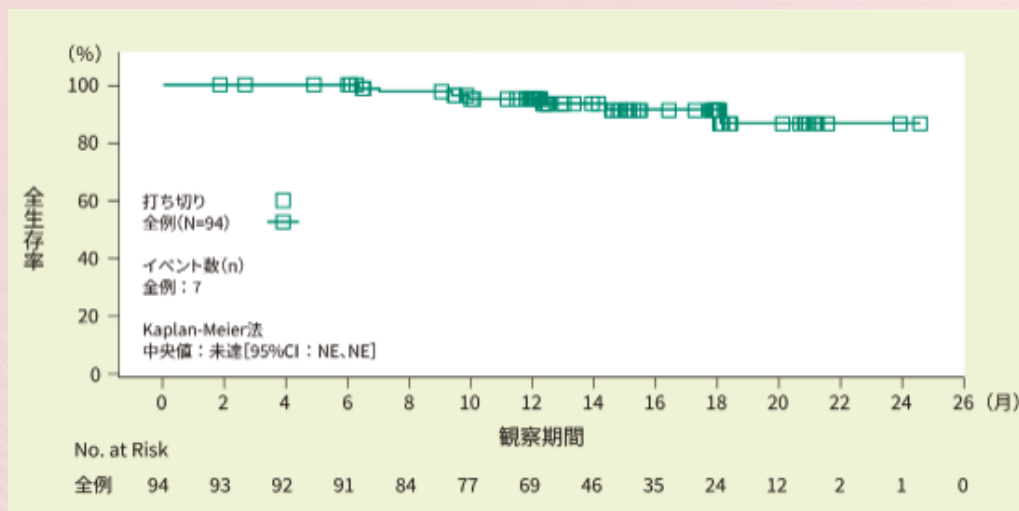
CAR-T療法の治療成績

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫



(NEJM 2019)

濾胞性リンパ腫



(Nat Med 2022)

T細胞性リンパ腫



T細胞性リンパ腫

T細胞性リンパ腫も多数に分類されていますが、頻度が高いのは以下の4病型です。

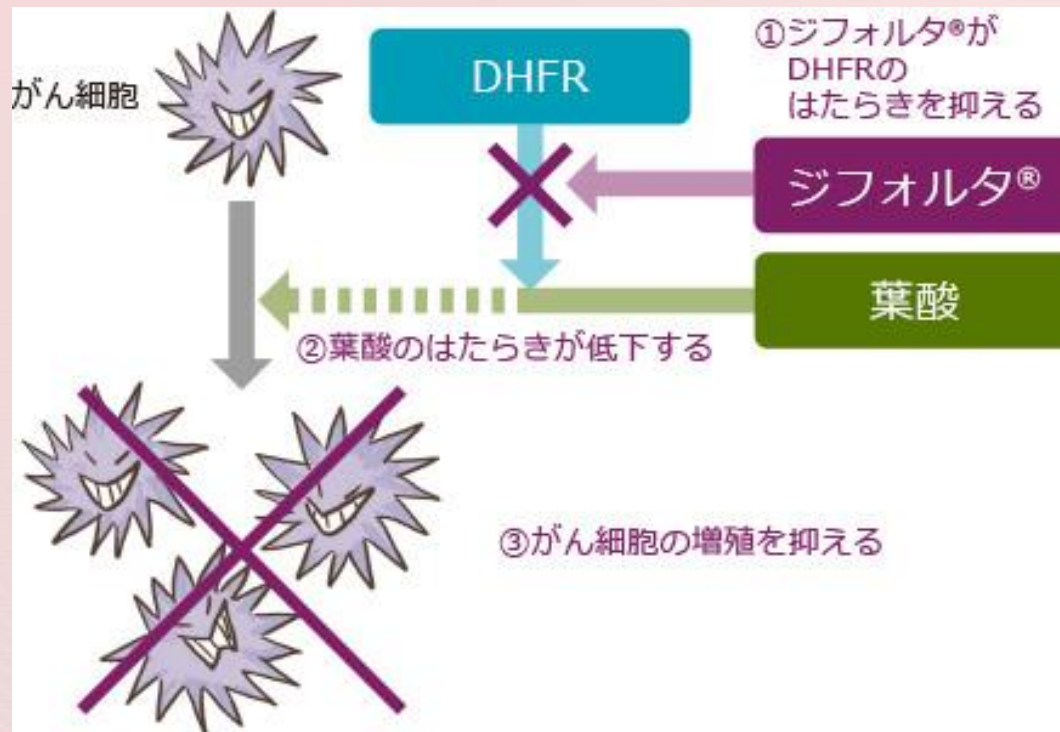
- ・ 末梢性T細胞性リンパ腫（非特定型）
- ・ 血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫
- ・ ALK陽性未分化大細胞型リンパ腫
- ・ ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫

このうち、ALK陽性未分化大細胞型リンパ腫はCHOP療法の有効性が確立していますが、その他のT細胞性リンパ腫は標準治療は確立されていません。一般的にはCHOP、もしくはCHOPに類似した治療が行われています。

T細胞性リンパ腫に対する新規薬剤①

※プラトレキサート (商品名:ジフォルタ)

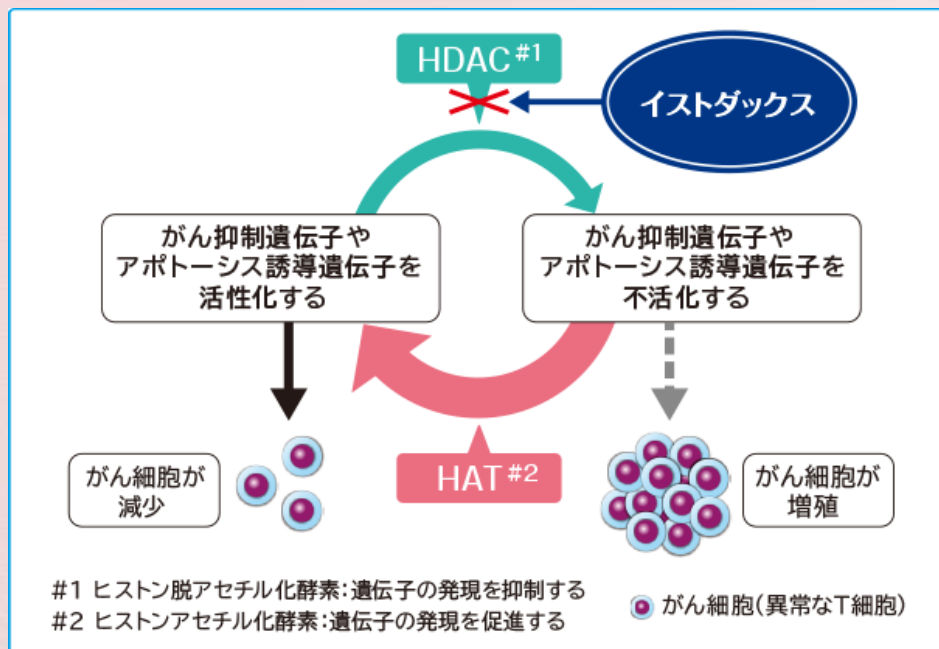
細胞の増殖に必要な葉酸というビタミンは、ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) という酵素の働きを必要とします。このDHFRという酵素の働きを抑える薬剤です。再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫に適応があります。



T細胞性リンパ腫に対する新規薬剤②

※ロミデプシン(商品名:イストダックス)

遺伝子の調節にかかわるヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)というタンパク質に作用するお薬です。悪性リンパ腫などではHDACが過剰に働いていることが知られています。このHDACの作用を抑えることで、がんの発現を抑制する遺伝子（がん抑制遺伝子）や異常が起きた細胞を死滅させる遺伝子（アポトーシス誘導遺伝子）が活性化するように働き、がん細胞の増殖を抑えると考えられています。再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫に適応があります。



T細胞性リンパ腫に対する新規薬剤③

※フォロデシン (商品名:ムンデシン)

T細胞の増殖には、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)という酵素が関与します。フォロデシンはこのPNPの働きを抑えることにより、T細胞を死滅させ、結果がんの増殖を抑制する作用をもっています。飲み薬であり、再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫に適応があります。



成人T細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL)

HTLV-1ウイルスによって引き起こされるT細胞性リンパ腫です。

HTLV-1ウイルスについて①

- ・ HTLV-1ウイルス感染者は日本、カリブ海、中南米、西アフリカに多い。
- ・ 日本では九州（特に西南部）に多い。
- ・ 推定される感染者は世界で1000-2000万人、日本では最近の報告では80万人程度とされている。
- ・ 感染ルートは主に母子感染（母乳を介したもの）、性交渉、輸血だが、主にATLLを発症するのは幼少期の母子感染とされている。1986年以降は献血された血液が感染しているか検査しているため輸血による感染はほぼない。
- ・ 感染からATLL発症までの潜伏期間は60-70年とされ、感染者の3-5%がATLLを発症する。
- ・ HTLV-1ウイルスが関与する疾患として、ATLLの他にHTLV-1関連脊椎症がある。

成人T細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL)

HTLV-1ウイルスについて②

・感染を防ぐには？

母乳からの感染が多いため、HTLV-1ウイルスに感染している母親からの授乳を控えるようにしましょう。但し、短期間の授乳や、冷凍した母乳で感染を防げるとも言われています。産婦人科や小児科でよく相談しましょう。

性交渉での感染は、男性から女性へが多いとされています。しかし、妊娠してもHTLV-1による胎児への影響はありません。

一般の社会生活で感染することはありません。空気感染や飛沫感染ではないので、くしゃみや咳でも感染することはありません。



成人T細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL)

HTLV-1ウイルスについて③

・ 感染の有無はどうやったら調べられるのか？

血液検査でHTLV-1抗体検査を行い感染の有無を確認します。
現在、妊婦検診では必ず検査する項目の一つになっています。
また、保健所で無料で検査を行っている地域もありますので、
お近くの保健所にお問い合わせください。

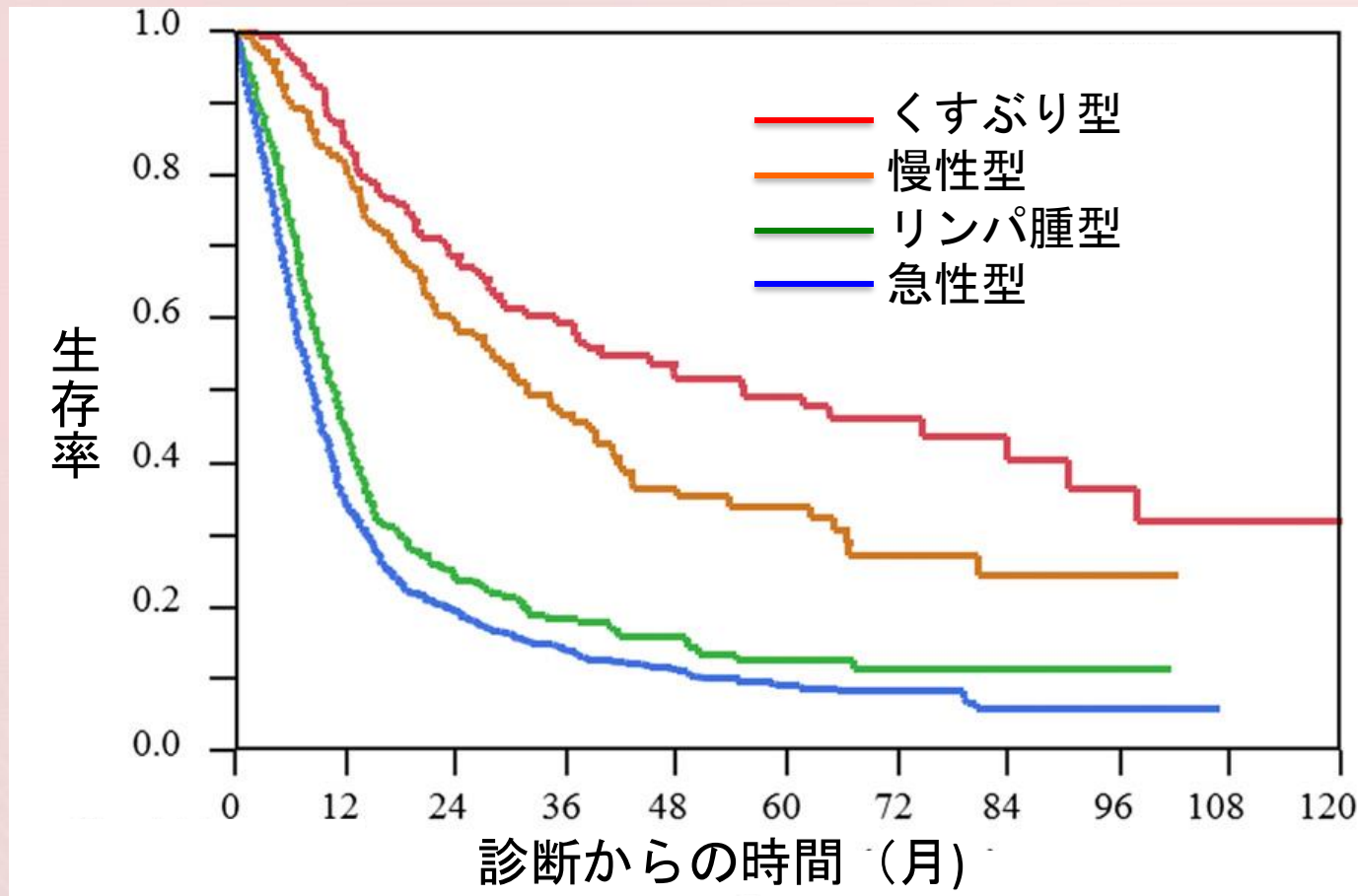
・ 感染がわかったら？

現状ではウイルスを除去する治療はありません。
しかし、HTLV-1ウイルス感染者の多くはキャリアのまま
一生を終えることとなります。過剰な心配をすることなく、
普通の社会生活を送って問題ありません。不明な点、気になる
点があれば、血液内科医に相談しましょう。

成人T細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL)

ATLLはくすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型に分類されます

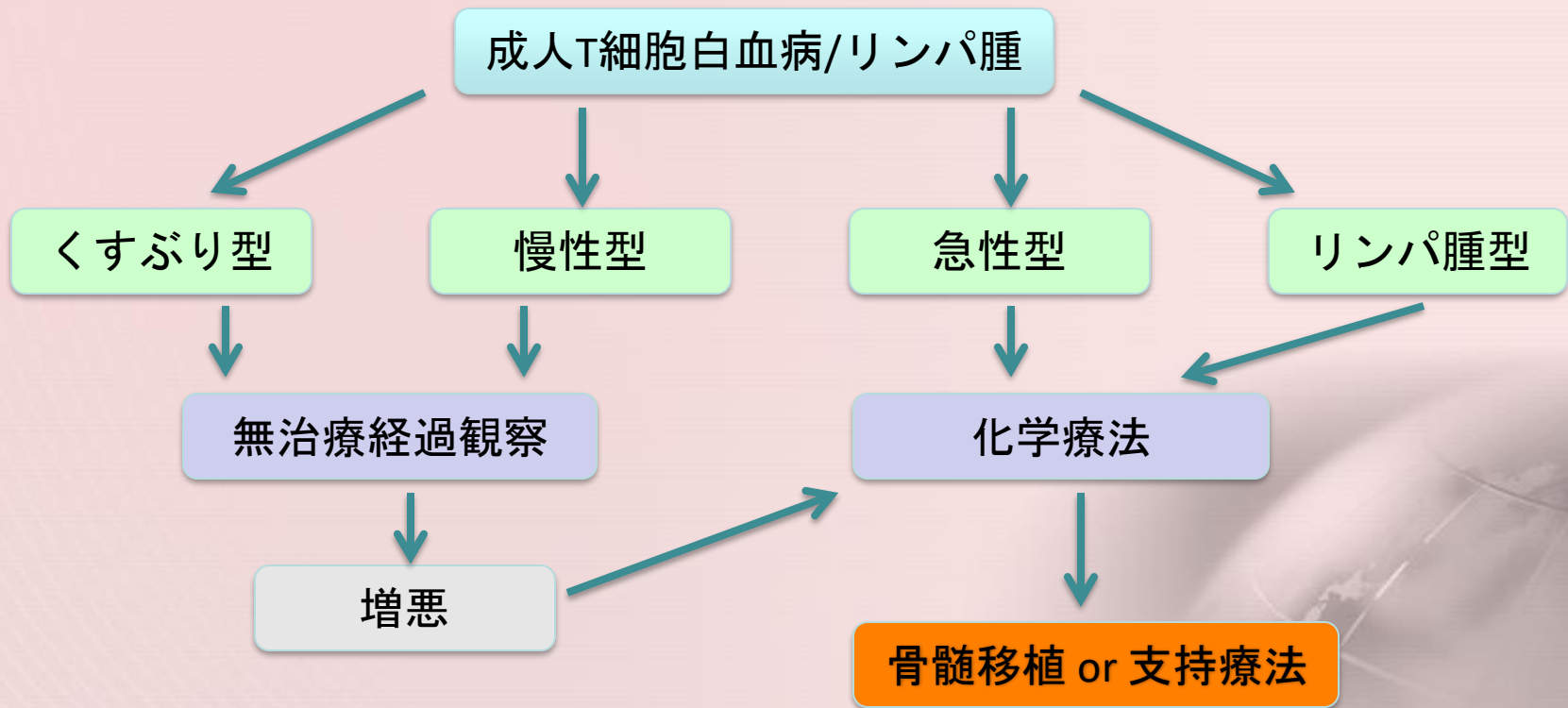
病型による予後



(2015 Blood)

成人T細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL)

化学療法のみでは治癒が難しく、同種骨髄移植が唯一治癒が
目指せる治療とされています。



ATLLの新規薬剤

★モガムリズマブ (商品名：ポテリジオ)

ATLL細胞の約90%に発現しているCCR4に対する抗体。
骨髄移植の直近に使用すると合併症の増悪（移植片対宿主病の悪化）が報告されているため、骨髄移植予定の方への投与は慎重を期す必要があります。

★レナリドミド (商品名：レブラミド)

多発性骨髄腫に対する治療薬ですが、ATLLを始めリンパ腫への有効性も報告されています。現在、リンパ腫の中では再発、難治性のATLLのみ保険で投与が認められています。

まとめ

- 悪性リンパ腫は風邪のような症状で見つかることがあります。
- 首や脇の下、股の付け根に痛みを伴わないしこりを見つけたら早めに病院を受診してください。
- 悪性リンパ腫の診断にはリンパ節生検の検査が必要不可欠です。
- 悪性リンパ腫の中にも多数の種類があり、それぞれによって治療法や予後は異なります。また、同じタイプでもさらに詳しい検査により治療法が異なることがあります。治療法については主治医によく相談しましょう。
(例：びまん性大細胞型リンパ腫の場合、精巣原発であれば頭にリンパ腫が発症しないような予防の治療が必要になります。)