

悪性リンパ腫 (低悪性度)

Version 1.0

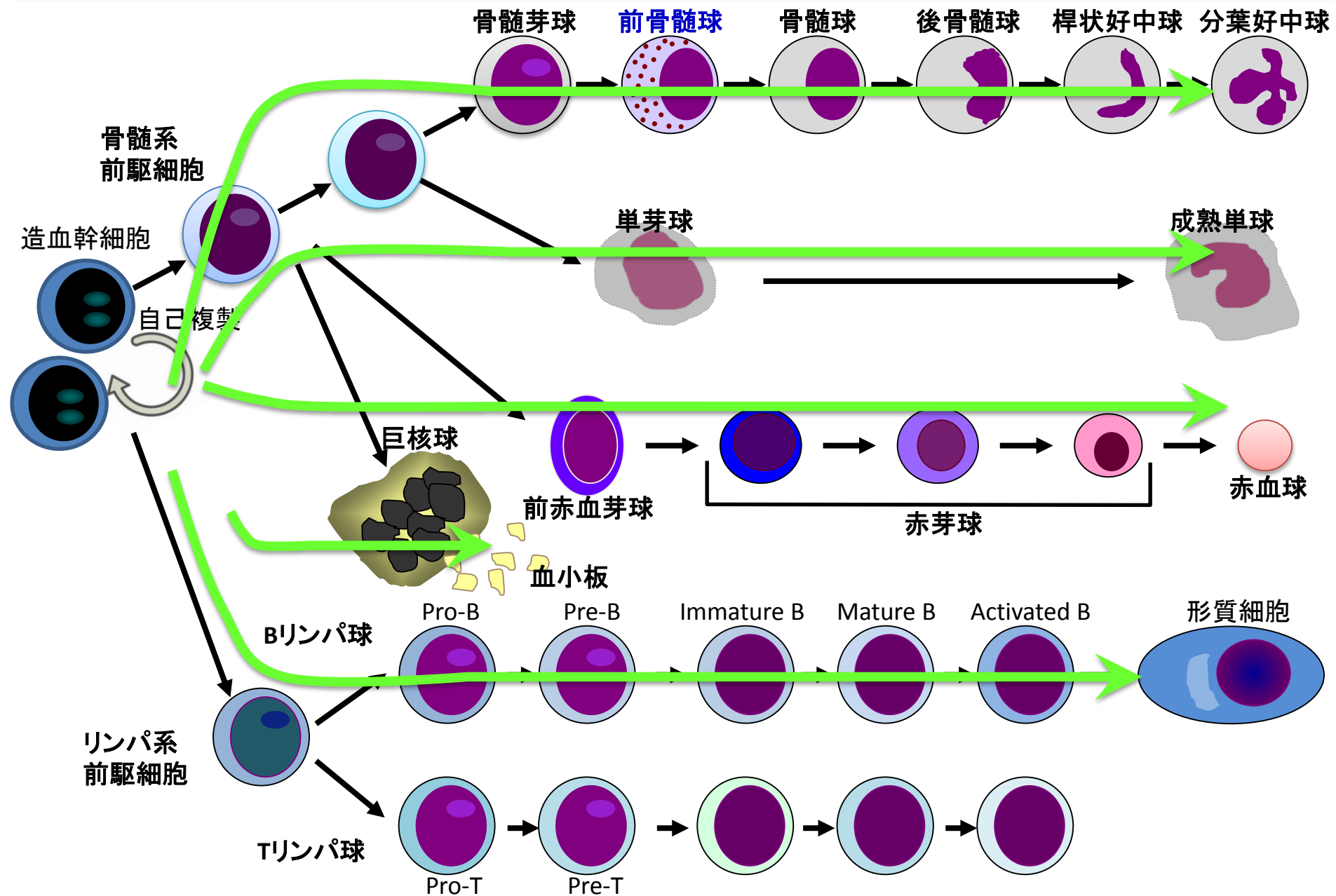
2016年1月13日
原三信病院 血液内科

梅野 毅史 作成

悪性リンパ腫 (Malignant Lymphoma) とは

悪性リンパ腫とは、血液細胞であるリンパ球が「がん化」して無制限に増殖し、リンパ系組織から発生する腫瘍であり、血液のがんの一種である。リンパ系組織とは、体の免疫システムを構成するもので、リンパ節、胸腺、脾臓、扁桃等の組織・臓器と、リンパ節をつなぐリンパ管、そしてその中を流れるリンパ液からなる。リンパ液の中には液体成分とリンパ球が流れていて、やがて血液と合流する。リンパ系組織は全身に分布しているため、悪性リンパ腫は全身で発生する可能性がある。

骨髓における正常造血



悪性リンパ腫の一般的な症状

・リンパ節腫大

首や脇の下、足の付け根(頸部、腋窩、鼠径)などの表在のリンパ節腫大で気づかれることが多い。胸部や腹部リンパ節などから発症した場合、健診などで偶然に発見されることもある。

・節外病変

リンパ節以外で発症する場合、胃や十二指腸などの消化管由来の場合は腹痛や胸焼け、精巣の場合は睾丸腫大で、脳悪性リンパ腫の場合は麻痺症状などの神経症状で発症する場合がある。

・体重減少(半年間に10kg以上低下)

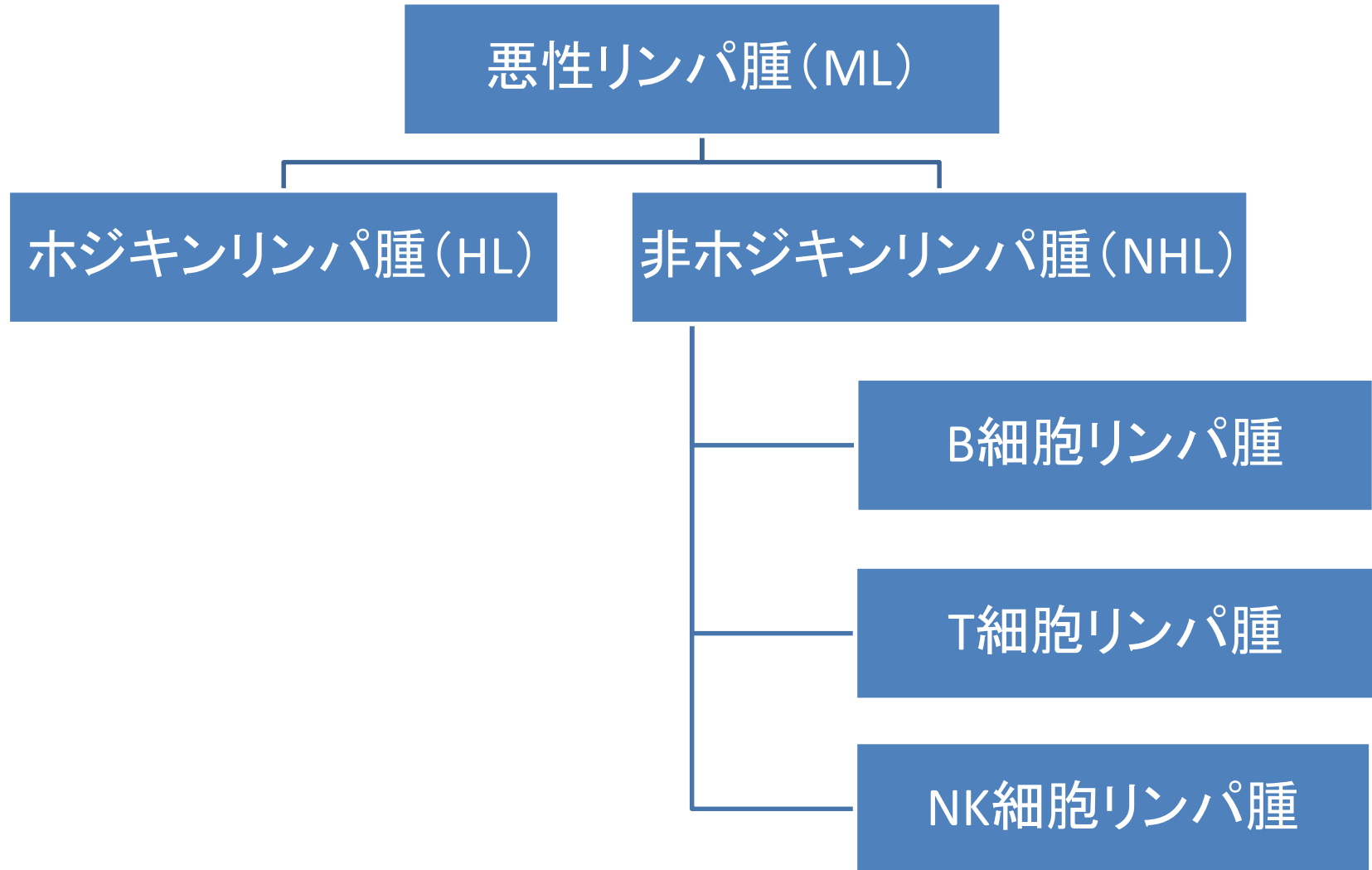
・発熱(原因不明の38°C以上の熱)

・倦怠感(体の怠さ)

・寝汗(起きたらシーツがぐっしょり濡れている)

・皮疹など

悪性リンパ腫の分類



代表的な悪性リンパ腫の悪性度分類

悪性度分類(進行の速さ)	B細胞性リンパ腫	T/NK細胞性リンパ腫
低悪性度リンパ腫 Indolent lymphoma (進行が年単位)	濾胞性リンパ腫 (FL) 粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫 B-CLL/SLL	菌状息肉腫 成人T細胞性白血病/リンパ腫 (ATL) (くすぶり型、慢性型)
中悪性度リンパ腫 aggressive lymphoma (進行が月単位)	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 縦隔(胸腺)大細胞型B細胞型 血管内大細胞B細胞型 原発性滲出液 マントル細胞リンパ腫 (MCL)	末梢T細胞性T細胞リンパ腫、非特異型 (PTCL, NOS) 血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫 (AITL) 未分化型大細胞型T細胞性リンパ腫 (ALCL) (ALK陽性、陰性) 節外性NK/T細胞リンパ腫
高悪性度リンパ腫 high aggressive lymphoma (進行が週単位)	バーキットリンパ腫 (BL) リンパ芽球性リンパ腫 (LBL)	リンパ芽球性リンパ腫 (LBL) 成人T細胞性白血病/リンパ腫 (ATL) (急性型、リンパ腫型)

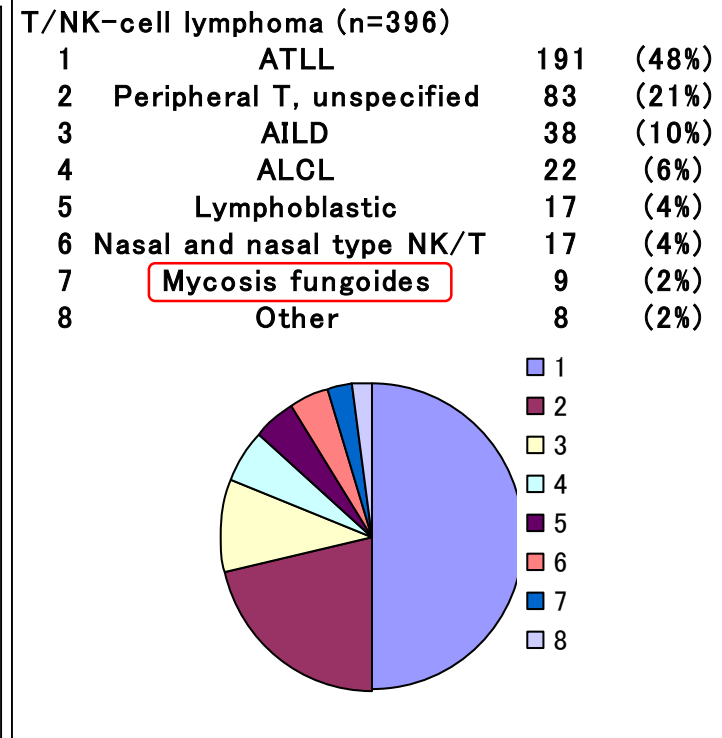
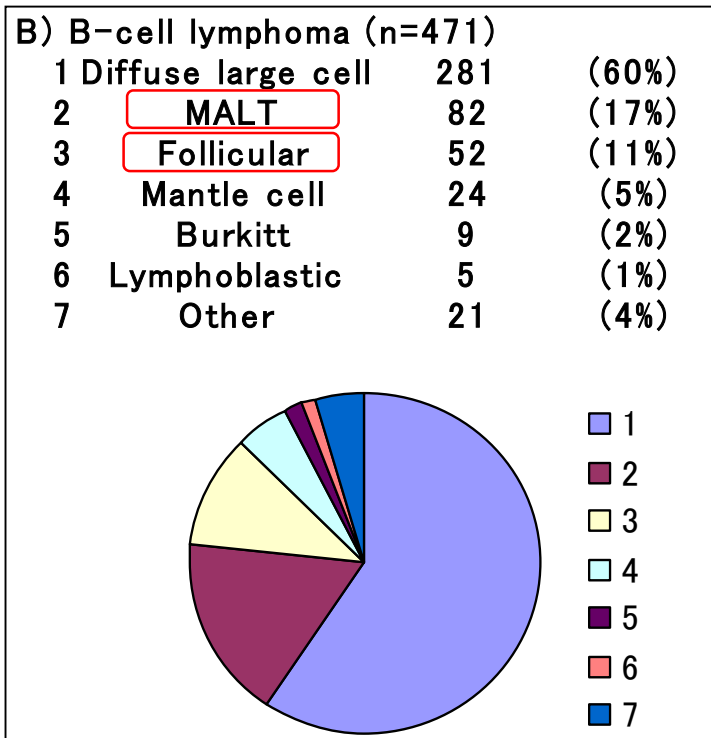
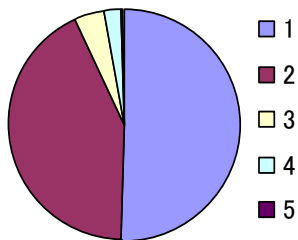
悪性リンパ腫の分類ごとの頻度

DLBCLが全体の約30%を占め、最も頻度が多い。

九州は他の地域と比べてHTLV-1感染者が多いためATLLが多く、NK/T細胞リンパ腫の割合が多くなっている。

A) Malignant lymphoma (n=933)

1 B cell lymphoma	471 (50%)
2 T/NK cell lymphoma	396 (42%)
3 Hodgkin's disease	41 (4%)
4 B/T/NK undefined	20 (2%)
5 Histiocytic neoplasr	5 (0.5%)



濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma: FL)

濾胞性リンパ腫 (FL)

・FLは代表的な低悪性度リンパ腫であり、NHLでの割合は7～15%とされるが、最近は増加傾向にある。

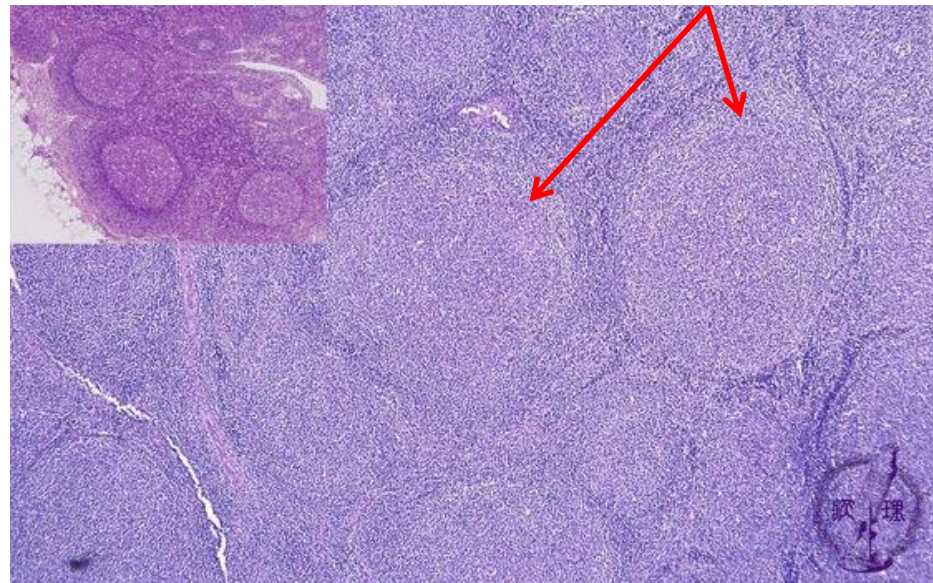
・診断時75～90%の患者が病期Ⅲ・Ⅳの進行期であり、骨髄浸潤を多く認める。

・緩徐に進行するが、中等度以上のB細胞リンパ腫と比較すると化学療法感受性が低い。

・寛解維持が困難で長期にわたって再発・再燃が見られ治癒は困難である。

正常リンパ節

境界不明瞭な多数の濾胞構造を認める



HE弱拡大

濾胞性リンパ腫 (FL)

- 多くの進行期症例は組織学的進展 (histological transformation: HT) などによって化学療法抵抗性となり、治癒は困難である。
- 染色体異常として $t(14;18)(q32;q21)$ が高頻度で認められる。
- この転座によって、BCL2 遺伝子が免疫グロブリンH鎖遺伝子と相互転座して活性化し、過剰発現する。
- BCL2 蛋白は germinal center cell には発現しないが、FL では BCL2 が過剰発現して胚中心での apoptosis が抑制されることがリンパ腫発症に関わっていると考えられている。

悪性リンパ腫の病期分類

Ann Arbor分類 (Cotswolds修正版)

I 期	単独リンパ節領域の病変侵襲(I) またはリンパ節病変を欠く単独リンパ外臓器または部位の限局性病変(IE)
II 期	横隔膜の同側にある2つ以上のリンパ節領域の病変(II) または所属リンパ節病変と関連している単独リンパ外臓器または部位の限局性病変で、横隔膜の同側にあるその他のリンパ領域の病変はあってもなくてもよい(II E) 病変のある領域の数は下付き数字で表記する(例, II ₃)
III 期	横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変(III)、それはさらに隣接するリンパ節病変と関連しているリンパ外進展を伴ったり(III E)、または脾臓病変を伴ったり(III S)、あるいはその両者(III SE)を伴ってもよい
IV 期	1つ以上のリンパ外臓器のびまん性または播種性病変で、関連するリンパ節病変の有無を問わない または隣接する所属リンパ節病変を欠く孤立したリンパ外病変であるが、離れた部位の病変を併せ持つ場合

A およびB分類：各病期は以下に定義される全身症状のないものをA、あるものをBとわかる。

- ①発熱: 38°C以上の原因不明の発熱
- ②体重減少: 初診6ヶ月以内における10%以上の理由不明の体重減少
- ③盗汗: 寝具を換えなければならないほどのずぶ濡れになる汗

Cotswoldsの追加事項

X: 巨大腫瘍性病変 (bulky disease)

以下を認める場合は下付き文字「X」で記載する

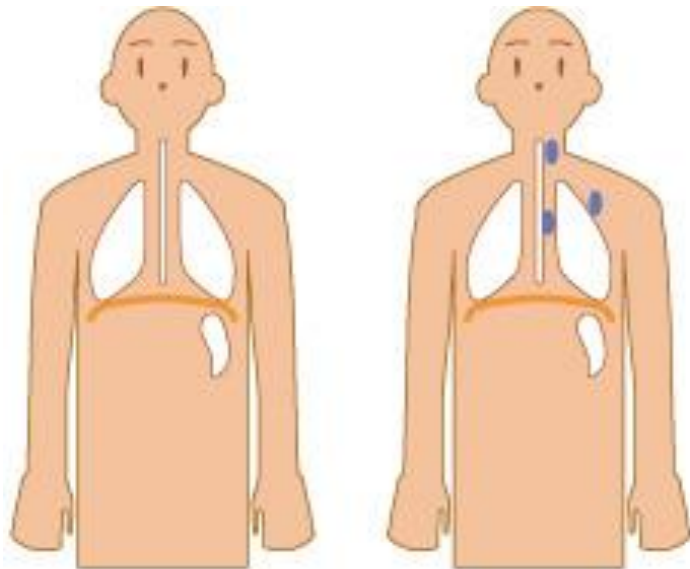
- ①最大径10cm以上の病変
- ②胸椎5/6レベルで胸郭径比1/3以上を占める縦隔腫瘍

(Lister TA, et al. J Clin Oncol 1987; 7:1630-6 より)

悪性リンパ腫の病期分類

Ann Arbor分類 (Cotswolds修正版)

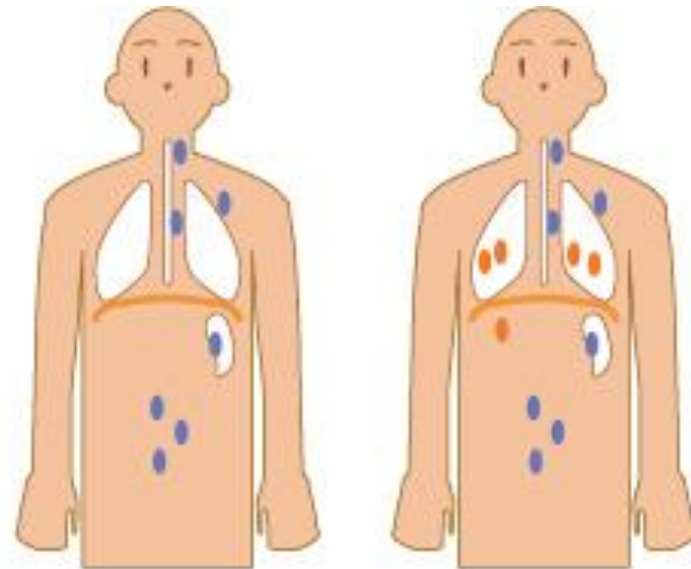
限局期



I期

II期

進行期



III期

IV期

- I期 右の頸部、左の脇腹など、一つのリンパ領域のみのリンパ節が腫れている
- II期 上半身、または下半身のみの2ヶ所以上のリンパ領域が侵されている
- III期 上半身、下半身両方のリンパ節領域が侵されている
- IV期 臓器を侵していたり、骨盤や血液中に悪性細胞が広がっている

FLIPI (濾胞性リンパ腫国際予後指標)

<FLIPI>

FLIPIでの予後因子	予後不良因子
年齢	61歳以上
血清LDH	正常上限を超える
ヘモグロビン値	12g/dL未満
節性病変領域数	5領域以上
病期	ⅢまたはⅣ期

<FLIPI2>

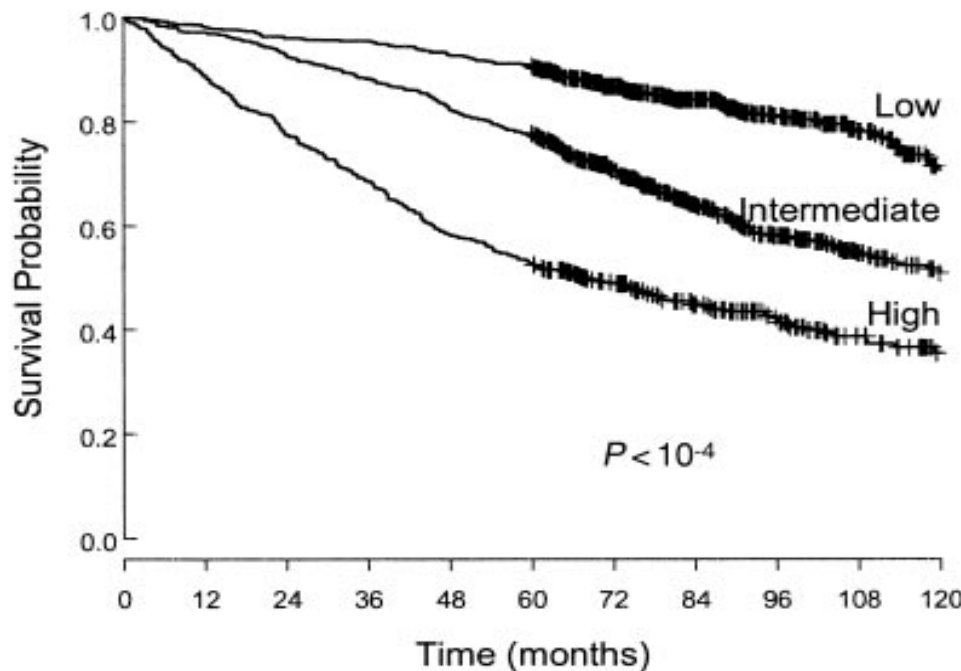
FLIPI2での予後因子	予後不良因子
年齢	61歳以上
B2ミクログロブリン値	正常上限を超える
ヘモグロビン値	12g/dL未満
最大リンパ節	6cmを超える
骨髄浸潤	あり

<FLIPI、FLIPI2のリスク分類>

	低リスク	中間リスク	高リスク
FLIPI	0または1	2	3以上
FLIPI2	0	1または2	3以上

FLIPI (濾胞性リンパ腫国際予後指標)

	低リスク	中間リスク	高リスク
5年OS	90.6%	77.6%	53.5%
10年OS	70.7%	50.9%	35.5%



No. of Events

Low	-	12	25	29	46	60	83	95	106	113	125
Intermediate	-	19	49	79	118	150	192	225	247	255	261
High	-	54	109	152	202	229	245	260	268	274	278

No. at Risk

Low	641	629	616	612	595	581	450	337	241	157	93
Intermediate	670	651	621	591	552	519	385	263	178	108	68
High	484	430	375	332	282	255	193	139	98	56	33

- ・NHLにおいて代表的な予後予測モデルとして国際予後指標 (IPI) が使用されており、FLに対しても適用できる。

- ・しかし、高リスク群に当てはまるものが少ないのが応用上の問題点であった。

- ・そこでFLを対象とした予後予測指標としてFLIPIが提唱された。

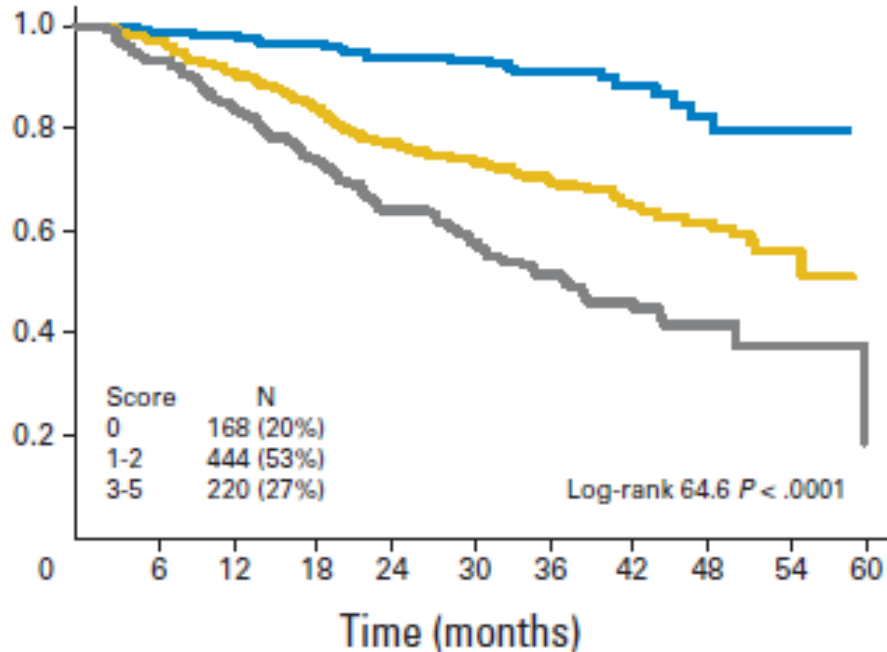
Tilly H et al: Blood 84: 1043, 1994

FLIPI2 (濾胞性リンパ腫国際予後指標)

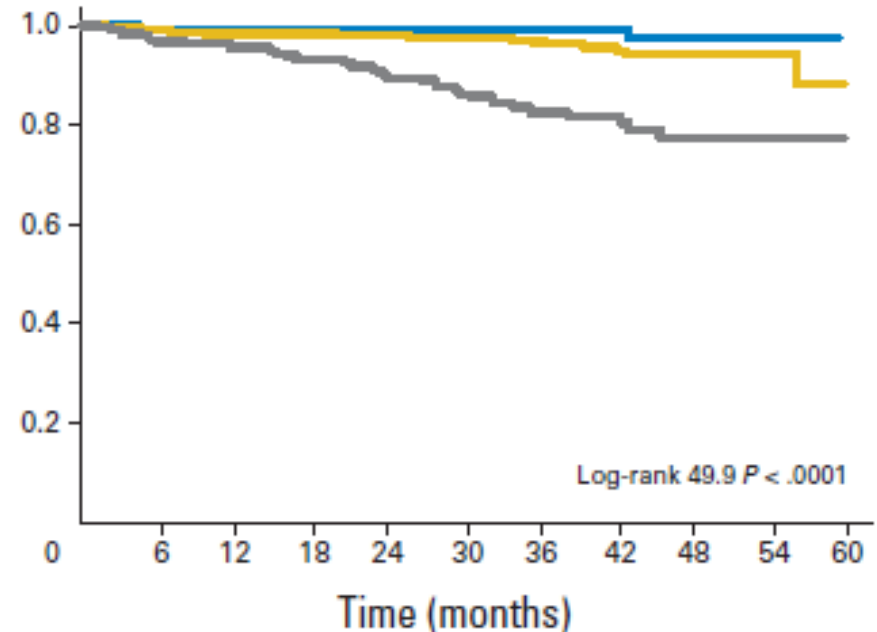
FLIPIはリツキサン導入前のデータに基づいており、リツキサン導入後で新たな予後因子も加えられたものとしてFLIPI2が提唱された。

	低リスク	中間リスク	高リスク
3年PFS	91%	69%	51%
3年OS	99%	96%	84%

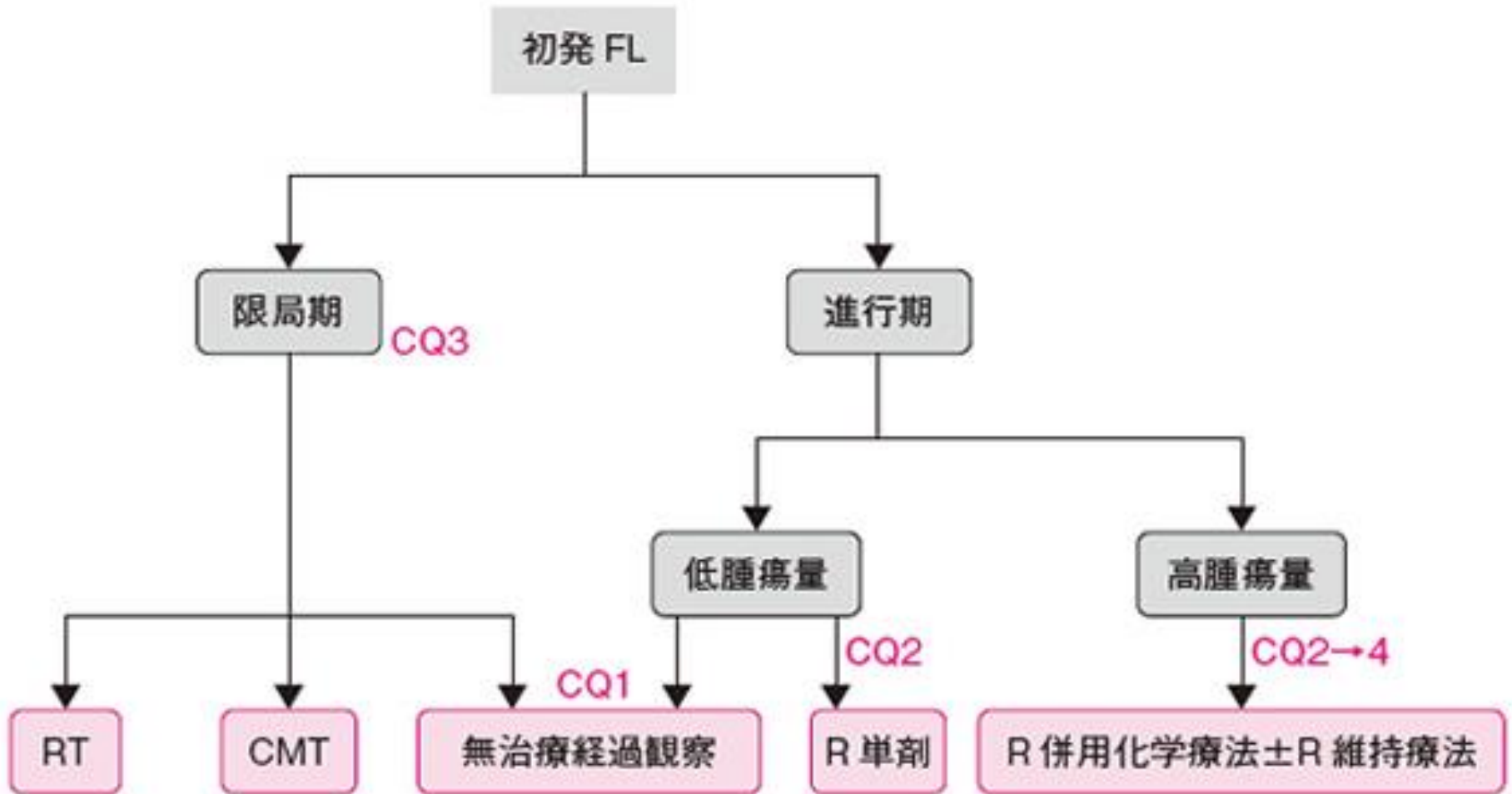
無増悪生存割合 (PFS)



全生存割合 (OS)



濾胞性リンパ腫 (FL) の治療方針

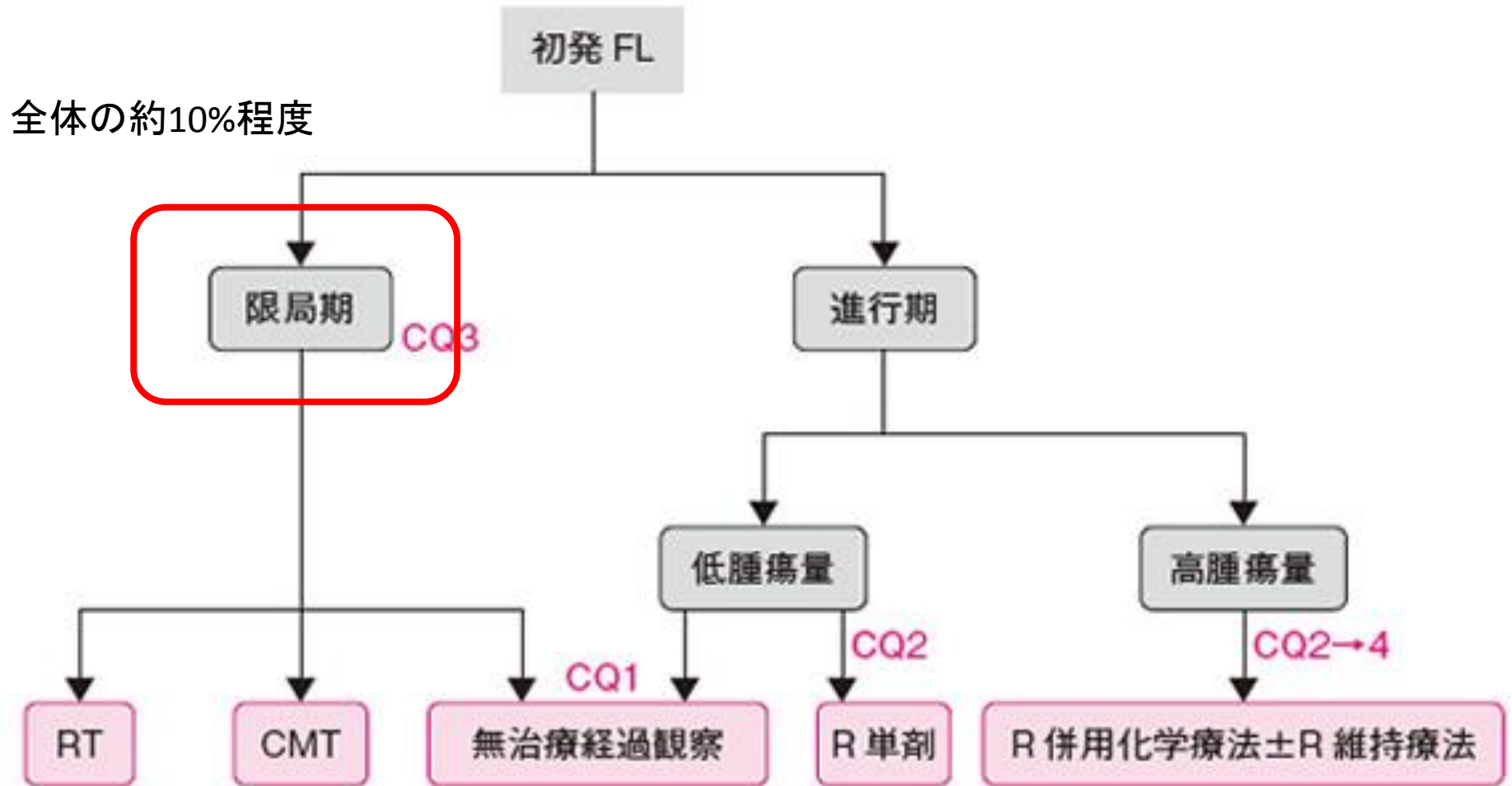


RT: Radiotherapy

CMT: Combined modality therapy

R: Rituximab

濾胞性リンパ腫 (FL) の治療方針



RT: Radiotherapy

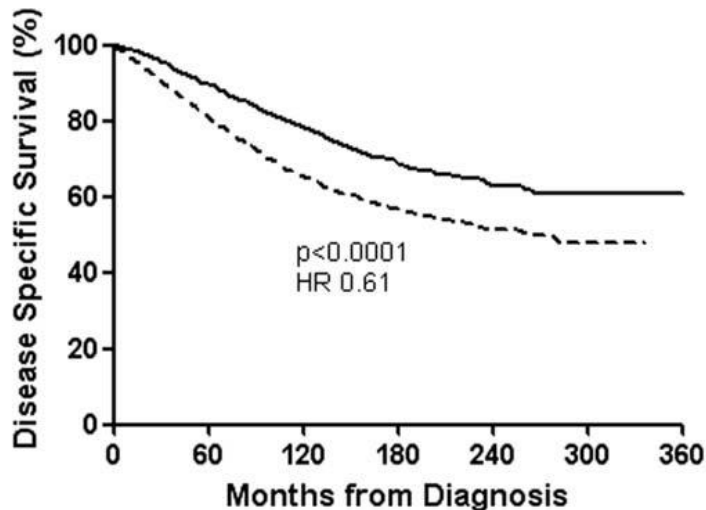
CMT: Combined modality therapy

R: Rituximab

限局期の標準治療

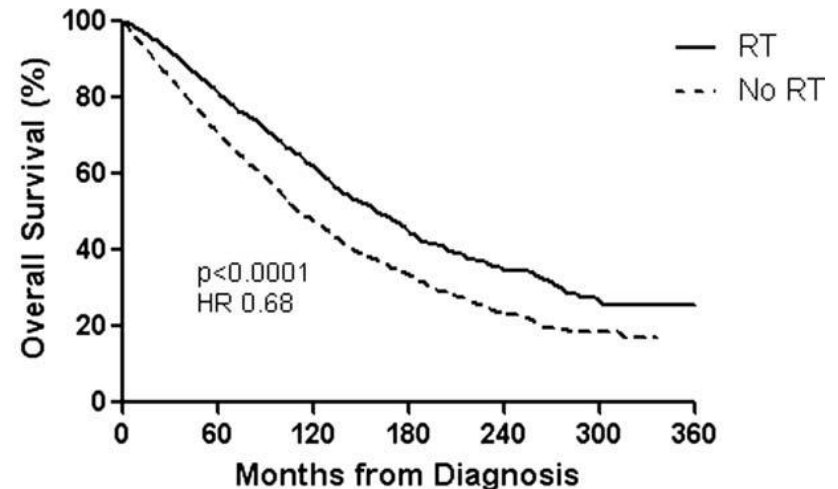
- ・総線量30～35Gyの放射線療法が、一般的な治療選択となる。
- ・Ⅱ期でも1つの照射野に収まらない非連続的Ⅱ期や、巨大腫瘍、B症状、LDH上昇などの予後不良因子があれば、薬物療法の適応を考慮。

疾患特異的生存率



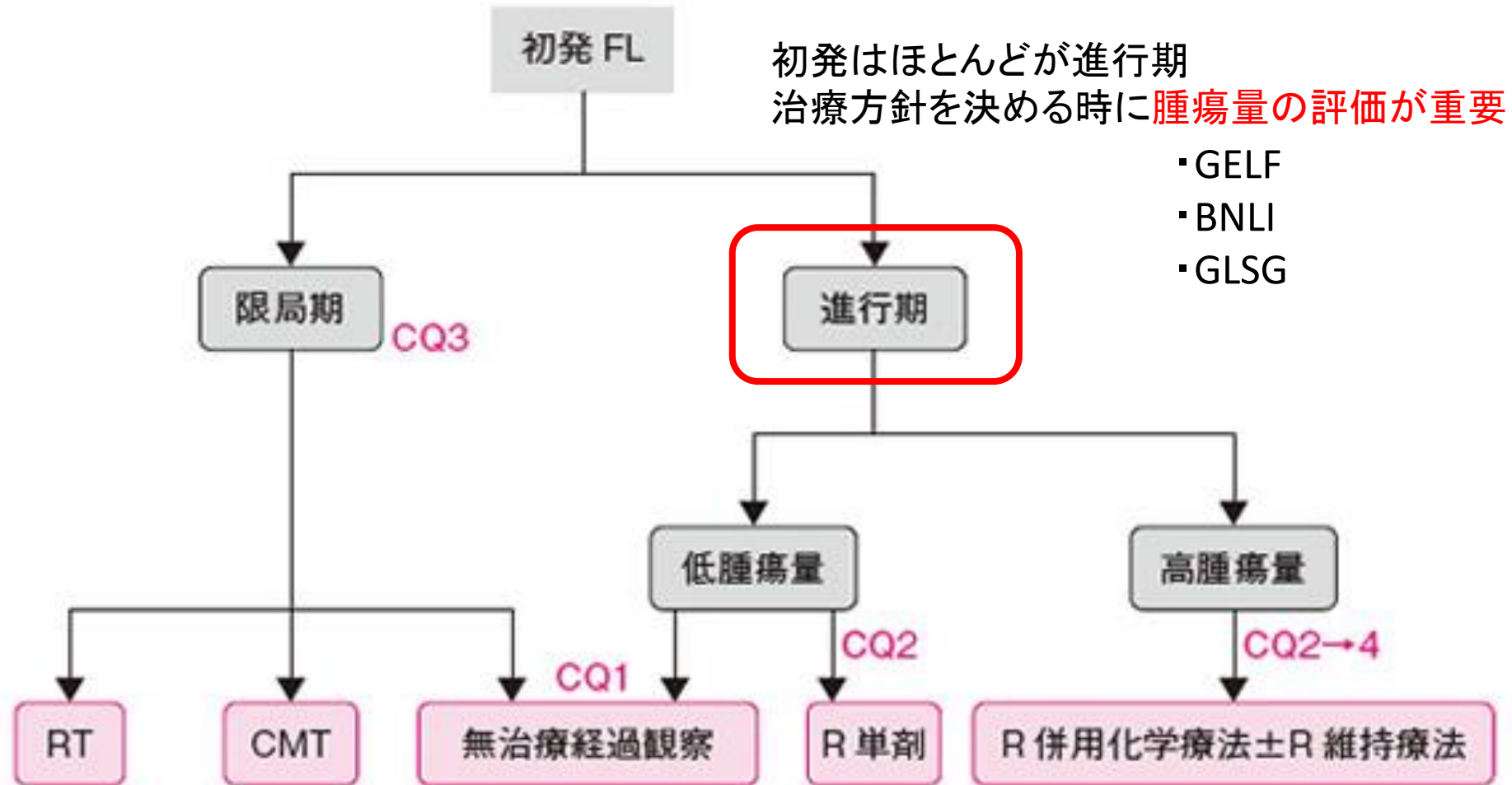
RT	2206	1349	680	282	98	26	1
No RT	4280	2159	947	378	128	29	0

全生存率 (OS)



RT	2222	1358	685	285	99	26	1
No RT	4346	2207	968	387	129	29	0

濾胞性リンパ腫 (FL) の治療方針



RT: Radiotherapy

CMT: Combined modality therapy

R: Rituximab

腫瘍量の評価

GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)

7cm以上の節性または節外性腫瘍

3cm以上の腫大リンパ節が3個以上

B症状(発熱、体重減少、盗汗)あり

下縁が臍線より超える脾腫あり

圧迫症候群(尿管、眼窩、胃腸)あり

胸水または腹水あり(細胞内容にかかわらず)

白血化(リンパ腫細胞 $>5.0 \times 10^9/L$)あり

骨髄機能障害(Hb $<10g/dL$ 、WBC $<1.0 \times 10^9/L$ 、血小板 $<100 \times 10^9/L$)あり

LDH、 $\beta 2$ ミクログロブリン正常上限以上

以上のいずれも認めない場合、無治療経過観察とする

腫瘍量の評価

BNLI (British National Lymphoma Investigation)

B症状または掻痒

急激な全身への病勢

骨髄機能障害 ($Hb \leq 10g/dL$ 、白血球 $< 3000/\mu L$ 、または血小板 $< 10万/\mu L$)

生命を脅かす臓器浸潤

腎浸潤

骨病変

肝浸潤

以上のいずれも認めない場合、無治療経過観察とする。

GLSG (German Low Grade Lymphoma Study Group)

B症状

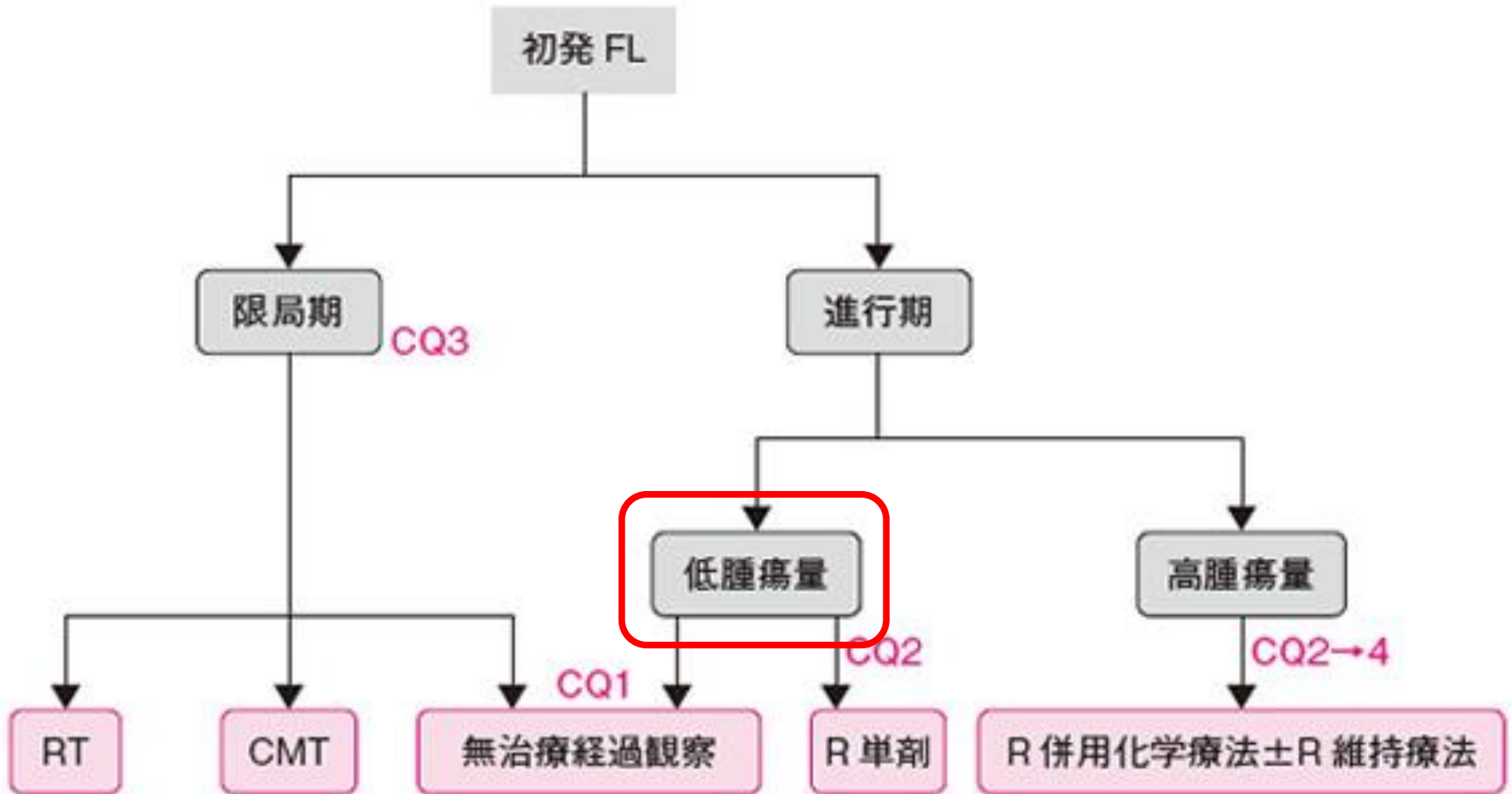
Bulky (長径: 縦隔では $> 7.5\text{ cm}$ 、その他の部位 $> 5\text{ cm}$)

正常造血の障害

急速な病勢進行

以上のいずれも認めない場合、無治療経過観察とする。

濾胞性リンパ腫 (FL) の治療方針



RT: Radiotherapy

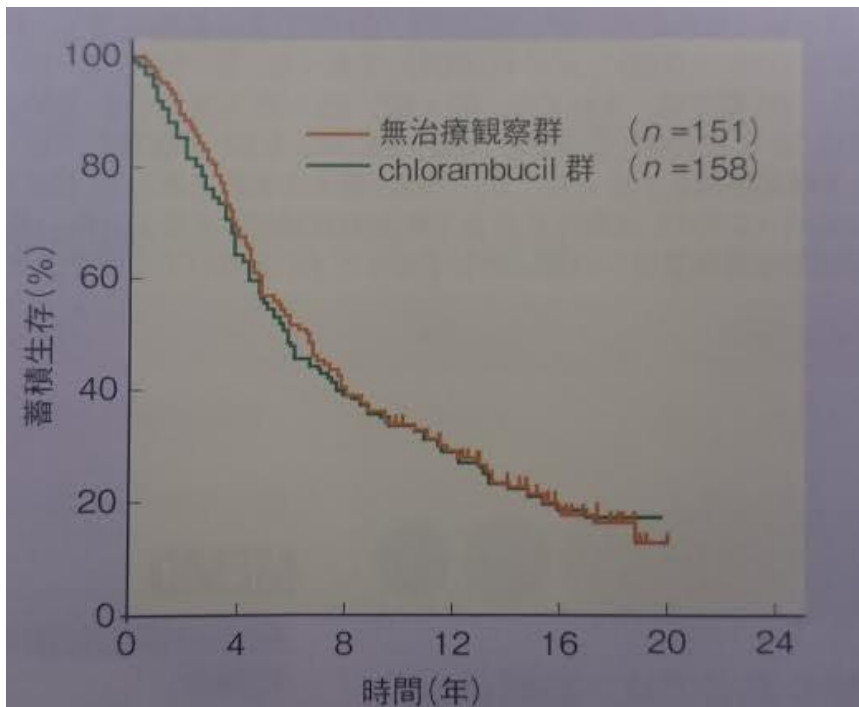
CMT: Combined modality therapy

R: Rituximab

進行期(低腫瘍量)

＜無治療観察(Watchful Wait)＞

無症状で臓器障害を伴わないような低腫瘍例では、無治療観察群と診断後すぐに治療開始する群(chlorambucil群)で生存期間に差がないとの報告。



- ・無治療観察群が化学療法が必要になるまでの中央期間は2.6年。

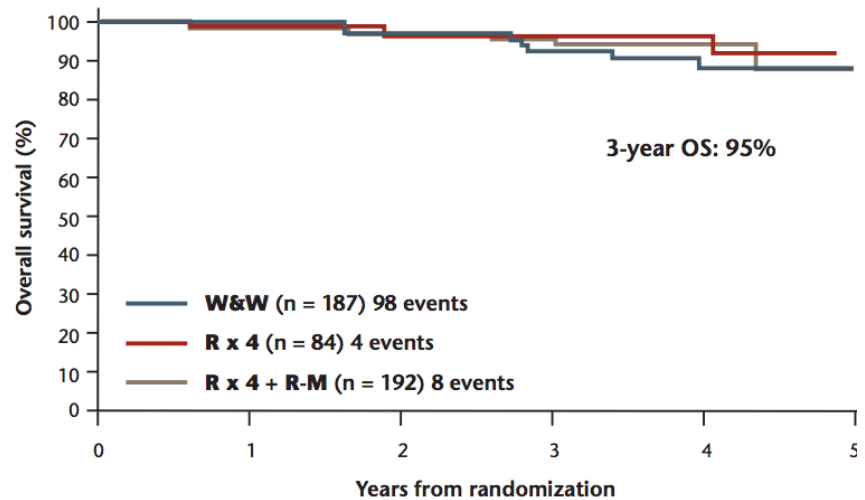
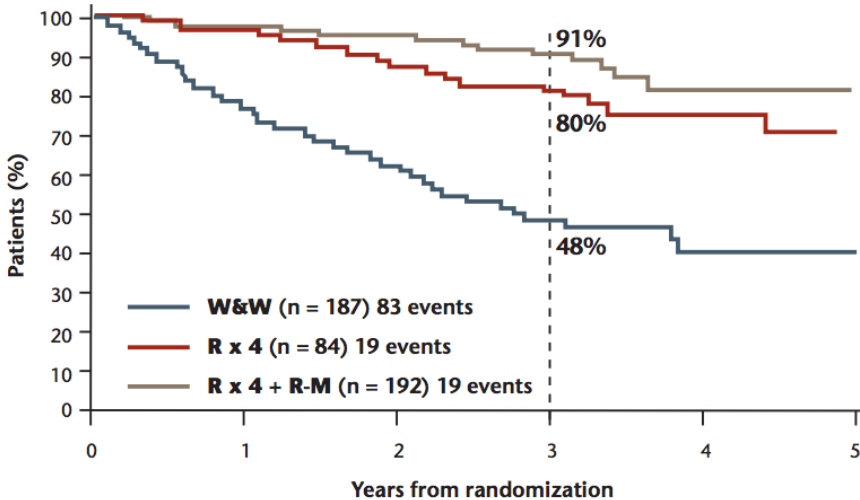
- ・リンパ腫で死亡することなく、10年間化学療法も必要としなかった患者が19%であった。(70歳以上の高齢者では40%)

- ・特に70歳を超える高齢者では無治療経過観察も選択肢の一つ。

進行期(低腫瘍量)

＜リツキシマブ単独療法＞

- ・英国で行われたRCTでは、R導入群、R導入+維持療法群ともに無治療経過観察群に比較して次の治療開始までの期間を延長できることが示されている。

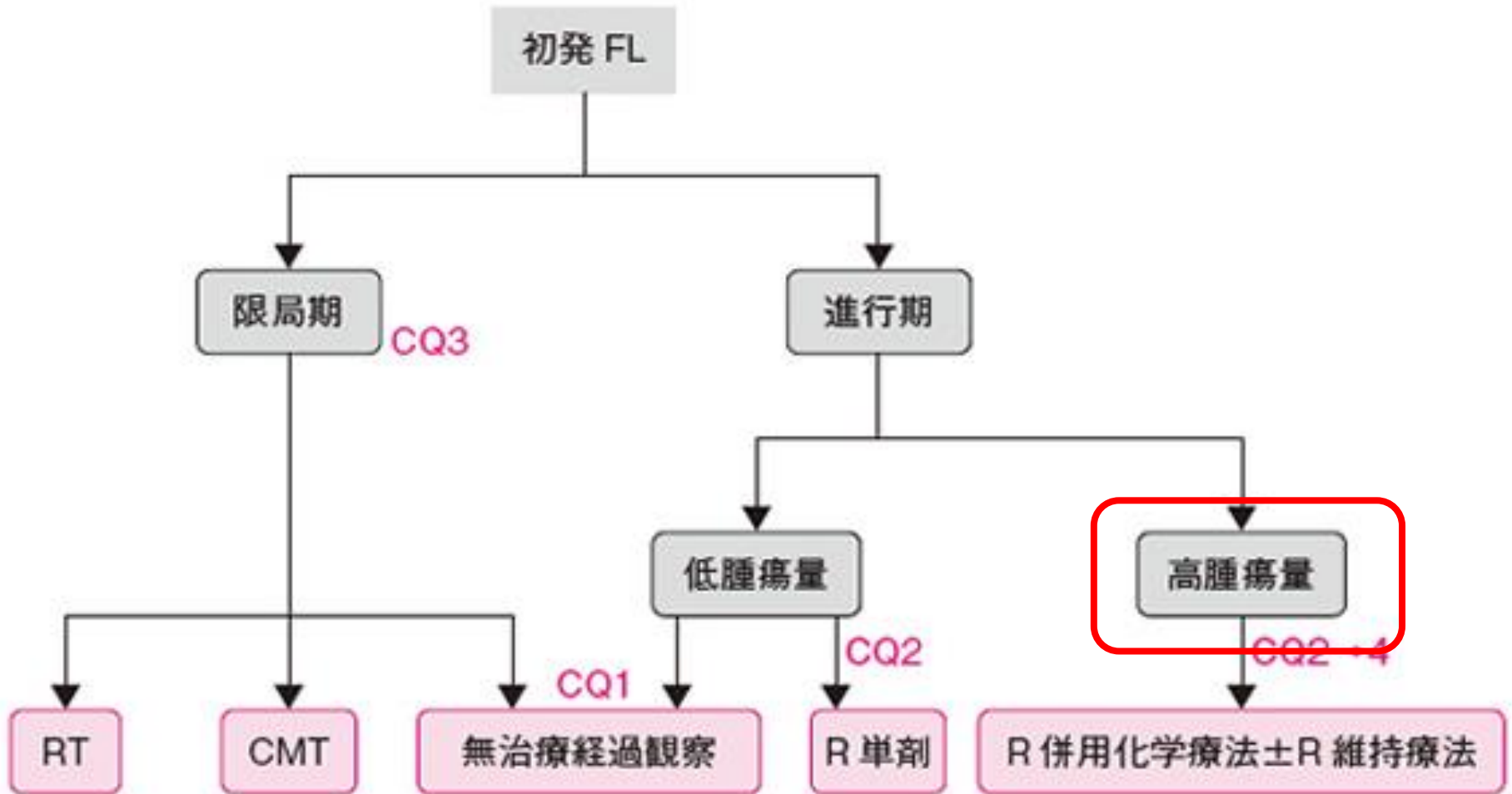


R vs. W&W: HR 0.37 (95% CI: 0.25–0.56; $p < 0.001$)
R + R-M vs. W&W: HR 0.20 (95% CI: 0.13–0.29; $p < 0.001$)
R + R-M vs. R: HR 0.57 (95% CI: 0.29–1.12; $p = 0.10$)

R vs. W&W: HR 0.63 (95% CI: 0.21–1.92; $p = 0.42$)
R + R-M vs. W&W: HR 0.84 (95% CI: 0.32–2.18; $p = 0.72$)
R + R-M vs. R: HR 1.21 (95% CI: 0.37–3.97; $p = 0.75$)

- ・OS改善は認めないため、無治療経過観察より早期にR単独を開始したほうがよいということを積極的に支持するものではない。

濾胞性リンパ腫 (FL) の治療方針



RT: Radiotherapy

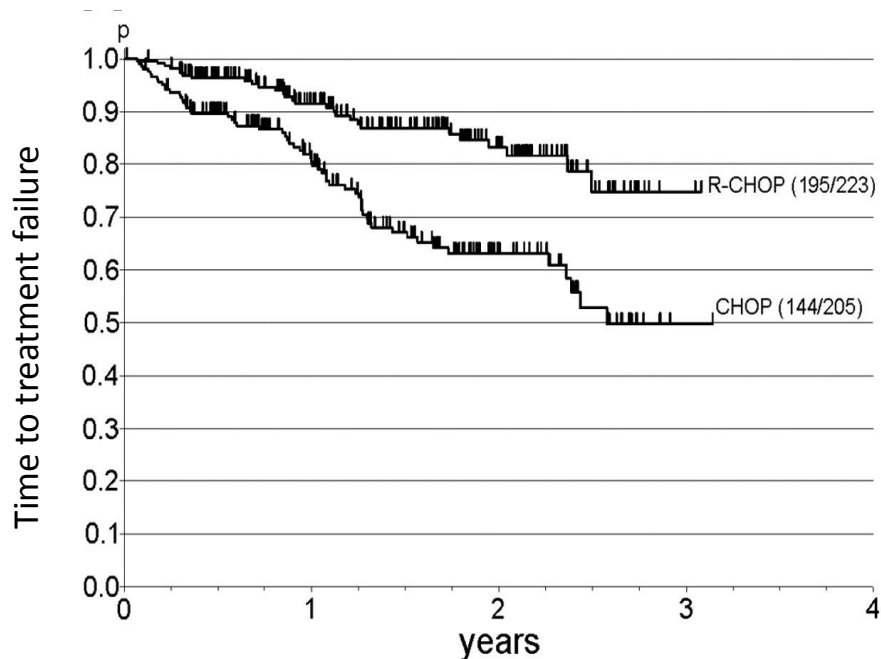
CMT: Combined modality therapy

R: Rituximab

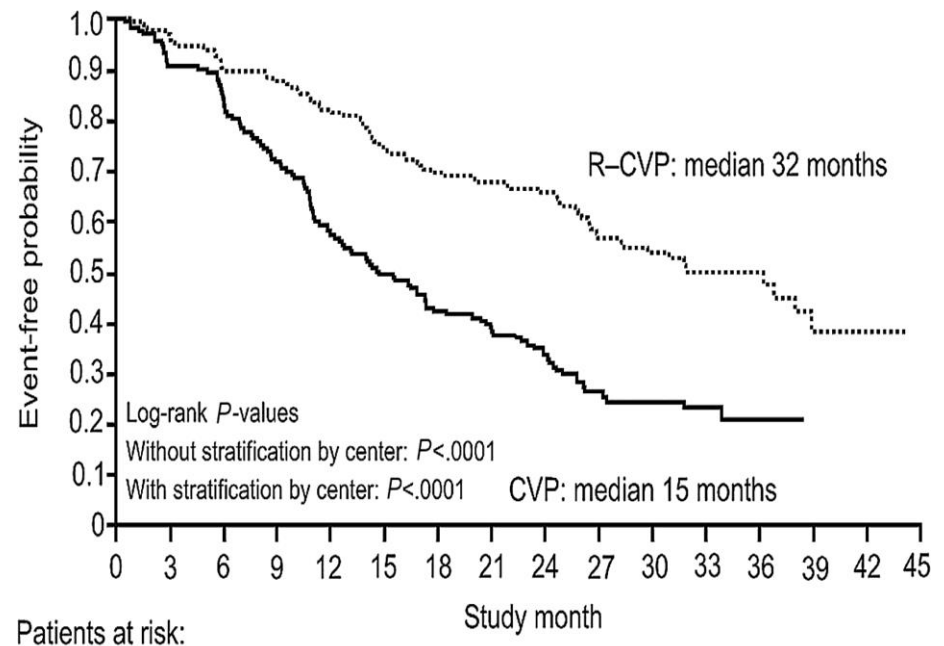
進行期(高腫瘍量)

<リツキシマブ併用化学療法>

リツキシマブ併用化学療法は併用しない化学療法に比べ優れている。具体的なレジメンとしてはR-CHOP療法(R, CPA, DXR, VCR, PSL)やR-CVP療法(R, CPA, VCR, PSL)などが挙げられる。



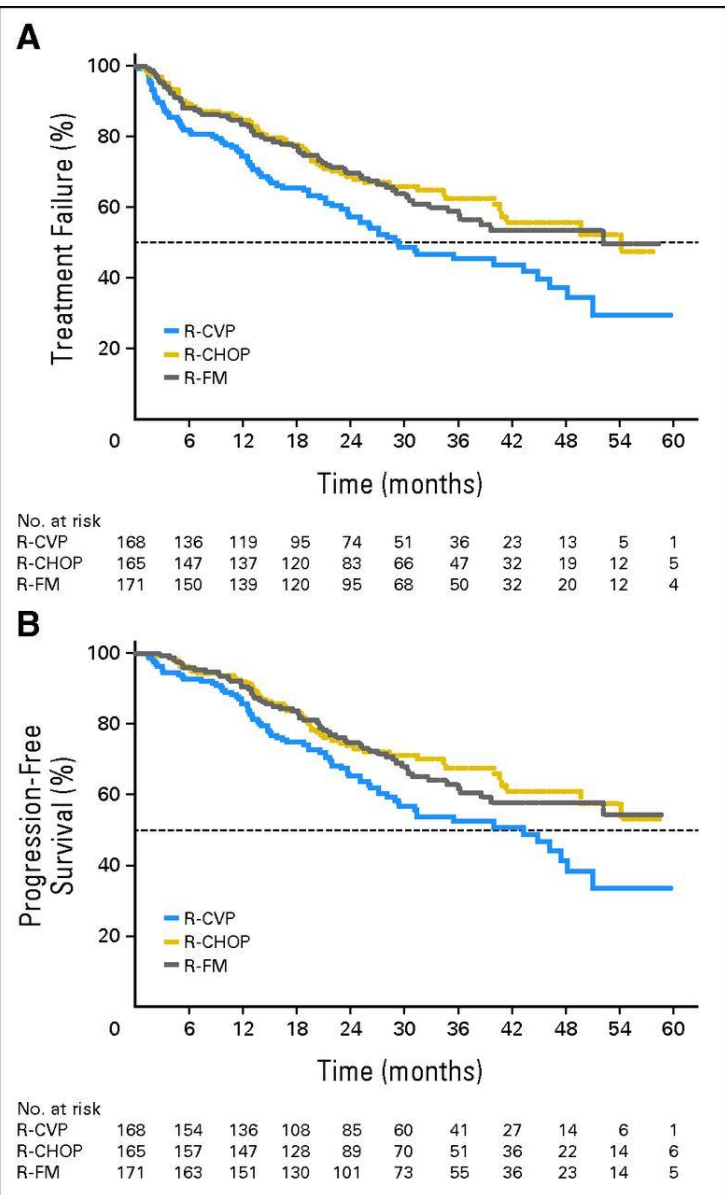
Hiddemann W, et al. Blood 2005



Marcus R et al: Blood 105: 1417, 2005

進行期(高腫瘍量)

＜リツキシマブ併用化学療法＞



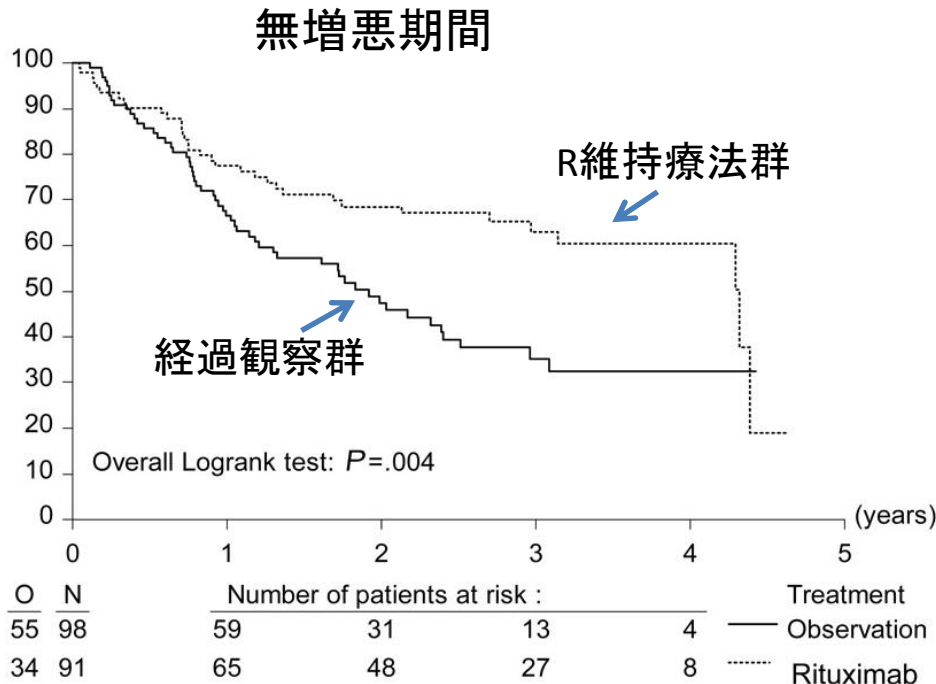
R-CHOP vs R-CVP vs R-FMの臨床第Ⅲ相試験

- 全生存期間は3群で有意差なし。
 - 治療無失敗率と無増悪生存率はR-CHOP療法とR-FM療法がR-CVP療法と比較して良好。
 - 好中球減少や2次発癌の有害事象はR-FMがR-CHOPとR-CVPより多い。
- ⇒現時点ではR-CHOP療法が最も有用性が高い治療法と考えられる。

進行期(高腫瘍量)

<リツキシマブ維持療法>

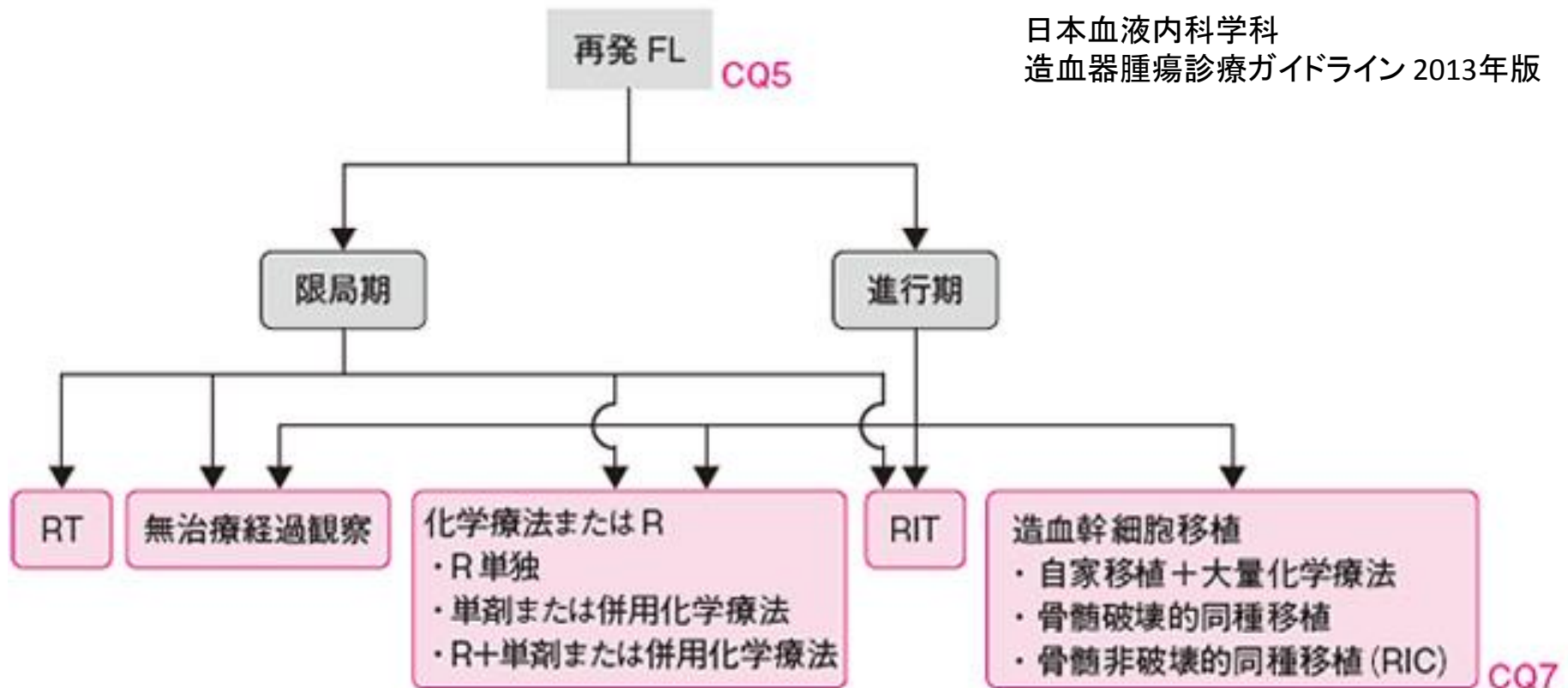
- ・GELF規準で高腫瘍量例において、リツキシマブ併用化学療法により奏効がえられた場合、リツキシマブ維持療法は無増悪生存期間の延長を期待した治療として推奨される。
- ・高腫瘍量に対しても、全生存期間(OS)を延長する証拠は示されていない。



再発症例

- ・現在の治療では治癒に至らないため、再発は不可避。
- ・初発時にCD20抗原陽性例も再発時にCD20抗原陰性化することがある。
- ・再発時は可能であれば、病変の再生検を行うべきである。

日本血液内科学科
造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版



・毎年3%(10年で30%、15年で45%)がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に形質転換すると言われている。中等度悪性度リンパ腫に準じた治療が必要になる。

再発症例

FL の初回再発時の治療選択肢は優劣が不明であるが、以下に示すものが挙げられる。

- ①無治療経過観察
- ②低腫瘍量の患者ではリツキシマブ (R) 単独
- ③ R 抵抗例ではベンダムスチン単独。あるいはR +ベンダムスチン
- ④ R +フルダラビン
- ⑤先行治療がアントラサイクリンを含まないレジメンの場合、
R-CHOP 療法
- ⑥ R を併用したその他の併用化学療法
- ⑦限局再発で照射可能である場合、放射線治療
- ⑧ 放射免疫療法Radioimmunotherapy (RIT) : ^{90}Y (イットリウム)
抱合型マウス・モノクローナル抗20抗体
(イブリツズマブ チウキセタン<ゼヴァリン>)
- ⑨自家移植、同種移植

再発症例

ベンダムスチンについて

<StiL試験>

- ・初発低悪性度リンパ腫に対するR-B(ベンダムスチン)とR-CHOP療法のランダム化比較試験。
- ・CR割合はR-B療法40%、R-CHOP療法31%($P=0.03$)、PFS期間中央値はR-B療法54.9か月、R-CHOP療法34.8か月($P=0.00012$)と有意にR-B療法のほうが予後良好。
- ・脱毛、骨髄抑制などの毒性もR-Bの方が低いとの報告。
- ・現在まだ初発FLには保険適応はなく、再発例に使われる。

再発症例

<自家移植移植 (AHSCT) >

・初発進行期FLに対するupfront AHSCTに関する複数の検討ではPFSは改善しているが、AML/MDSなどの2次発癌が増加しOSは改善せず。

⇒第一寛解期でのAHSCTは不適切。

Lenz G et al. Blood 2004; 104: 2667-74

・再発・難治性例での通常化学療法とAHSCTの比較試験では、AHSCTがPFS、OSが有意に良好であった。

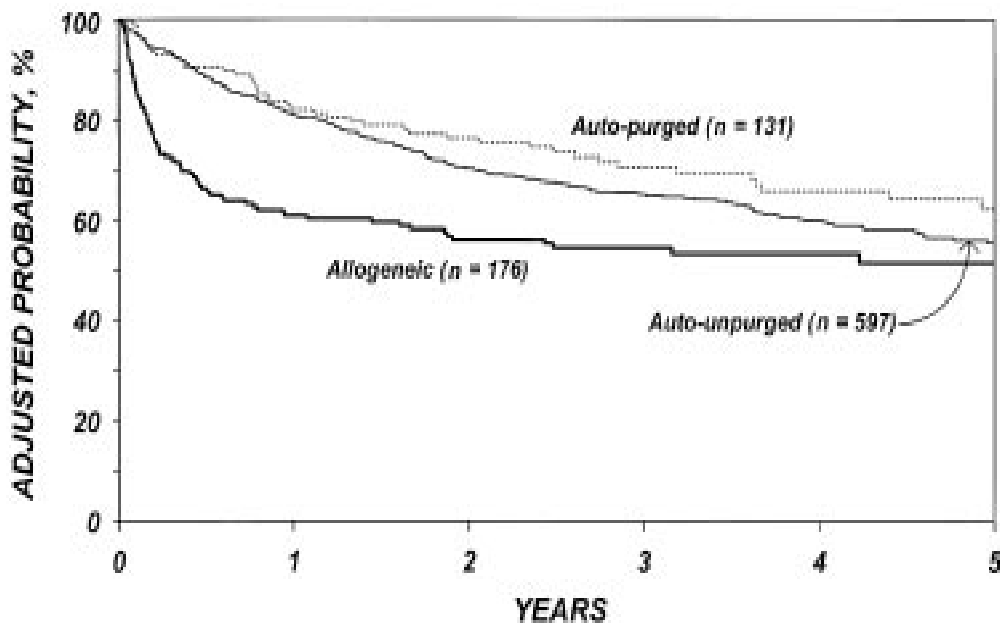
Schouten HC et al. J Clin Oncol 2003; 21:3918-27

・しかし、リツキシマブの導入や救援療法の選択肢の増加によって、非移植群の生存が改善しており、初回再発時に自家移植を行うかは疑問が残る。

再発症例

＜同種移植＞

・IBMTRに登録された113例の低悪性度リンパ腫に対する同種移植の解析では、治療関連死が40%と高いが、3年後の再発率、OS、DFSはそれぞれ16%、49%、49%と比較的良好。



同種移植 vs 自家移植 vs 自家移植
パージングあり パージングなし

5年再発率

21%、43%、58% ⇒同種移植で最も低い

5年治療関連死亡率

30%、14%、8% ⇒同種移植がもっとも高い

5年OS

51%、62%、55% ⇒同種移植により
生存率改善なし。

しかし、同種移植群のみ生存曲線はプラトーに近づきつつあり、治癒の可能性あり。

若年で再発を繰り返し、治療間隔が短い患者で
選択肢の一つとなる。

MALTリンパ腫 (follicular lymphoma: FL)

MALTリンパ腫

- extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue(MALT)リンパ腫は、粘膜関連リンパ組織(MALT)のmarginal zoneより発生したB細胞リンパ腫。
- MALTとは、消化管、気道、泌尿生殖器などの粘膜固有層、粘膜下層に存在する、粘膜免疫反応を制御するリンパ組織塊で、胚中心を持つリンパ小節を形成している。
- 発生部位により、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫(MALTリンパ腫)、節性辺縁帯リンパ腫、脾B細胞辺縁帯リンパ腫に分類される。また、MALTリンパ腫は、臨床的に胃と胃以外とに分類する。

MALTリンパ腫

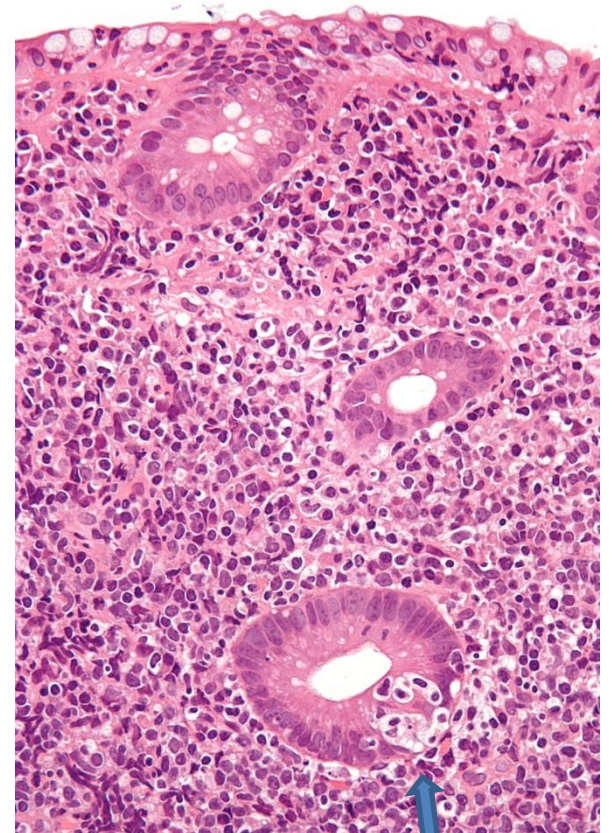
・リンパ腫の中のおよそ10%程度。その中でも消化管発生が大半である。消化管の中では胃が85%。

・原因として慢性炎症があり、自己免疫性疾患との関連も指摘されている。

Helicobacter pylori感染による慢性胃炎やシェーグレン症候群、慢性甲状腺炎などがある。

・胃MALTリンパ腫は約90%がH.pylori感染を認める。

・腫瘍細胞が上皮に浸潤し、lymphoepithelial lesion(LEL)を形成する。



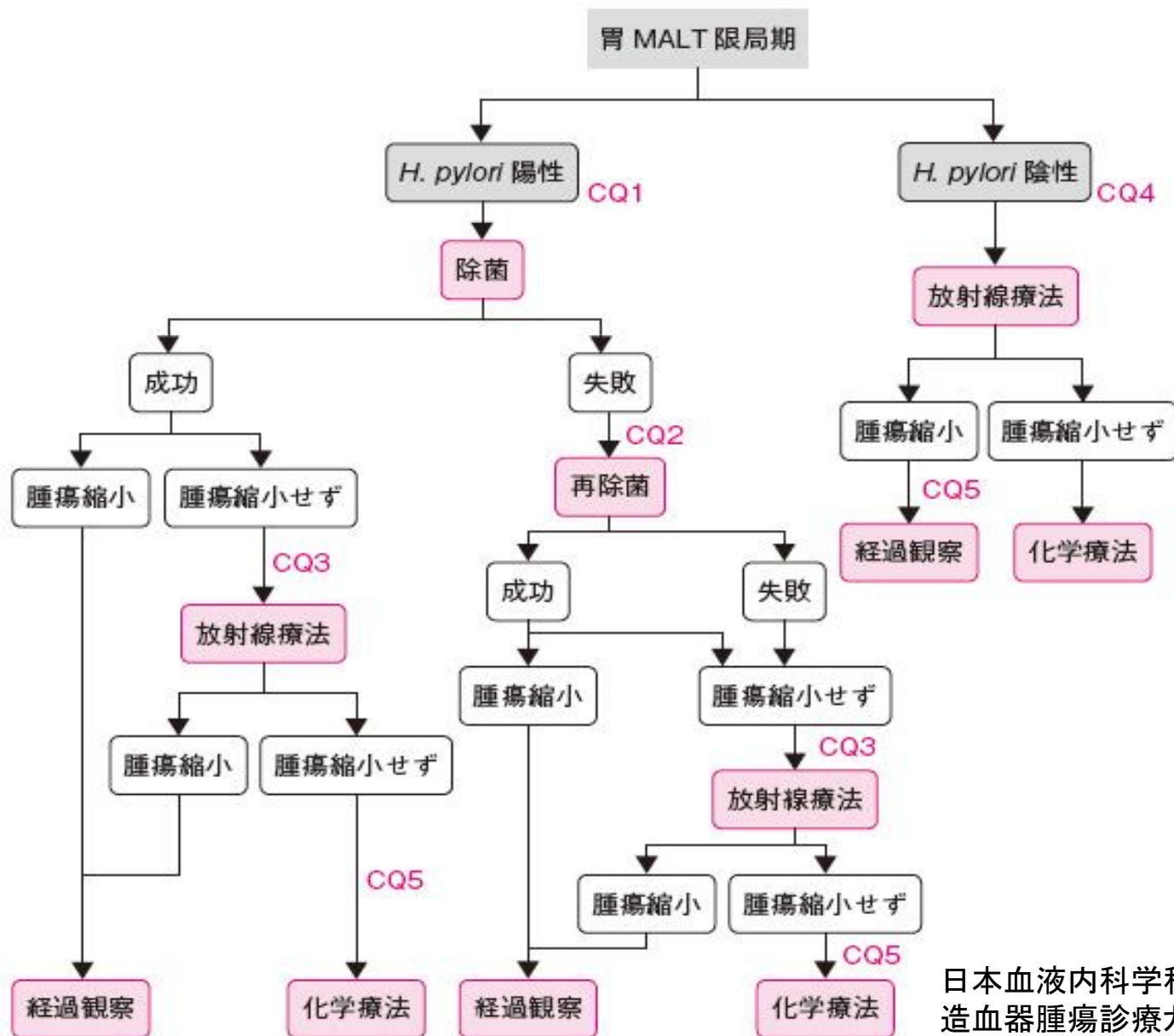
LEL

消化管悪性リンパ腫の病期分類 (Lugano分類)

病期 I	消化管に限局し漿膜浸潤がない(1か所の病変、または多発・非連続性の病変)
病期 II 1 2	原発部位から腹腔内への直接進展 所属リンパ節浸潤あり(胃では胃周囲、腸では腸周囲) 遠隔リンパ節浸潤あり(腸では腸間膜、それ以外では傍大動脈、傍大静脈、腸骨、鼠径)
病期 II E	漿膜を浸潤し、直接隣接臓器や組織へ浸潤
病期 IV	広範な節外臓器への播種、または横隔膜より頭側のリンパ節への進展

(Lister TA, et al. J Clin Oncol 1987; 7:1630-6 より)

限局期胃MALTリンパ腫の治療



胃の限局期MALTリンパ腫の治療

<H.pylori陽性例>

・除菌療法(3剤併用療法)が第一選択。

①	ランソプラゾール 30mg、1日2回	クラリスロマイシン 200mgまたは400mg、 1日2回	アモキシシリン 750mg、1日2回
②	オメプラゾール 20mg、1日2回		
③	ラベプラゾール 10mg、1日2回		
④	エソメプラゾール 20mg、1日2回		

①~④のいずれかを選択し、
7日間経口投与

・1次治療での除菌成功率は約90%。

・失敗例は2次治療として、クラリスロマイシンからメトロニダゾールに変更し行う。除菌率は81~96%。

限局期胃MALTリンパ腫の治療

<H.pylori陽性例>

- ・除菌成功例は、MALTリンパ腫に対する奏功率は50～80%で、奏功例の再発率は3%と報告されている。

Wundisch T, et al. J Clin Oncol 2005; 23: 8018-24

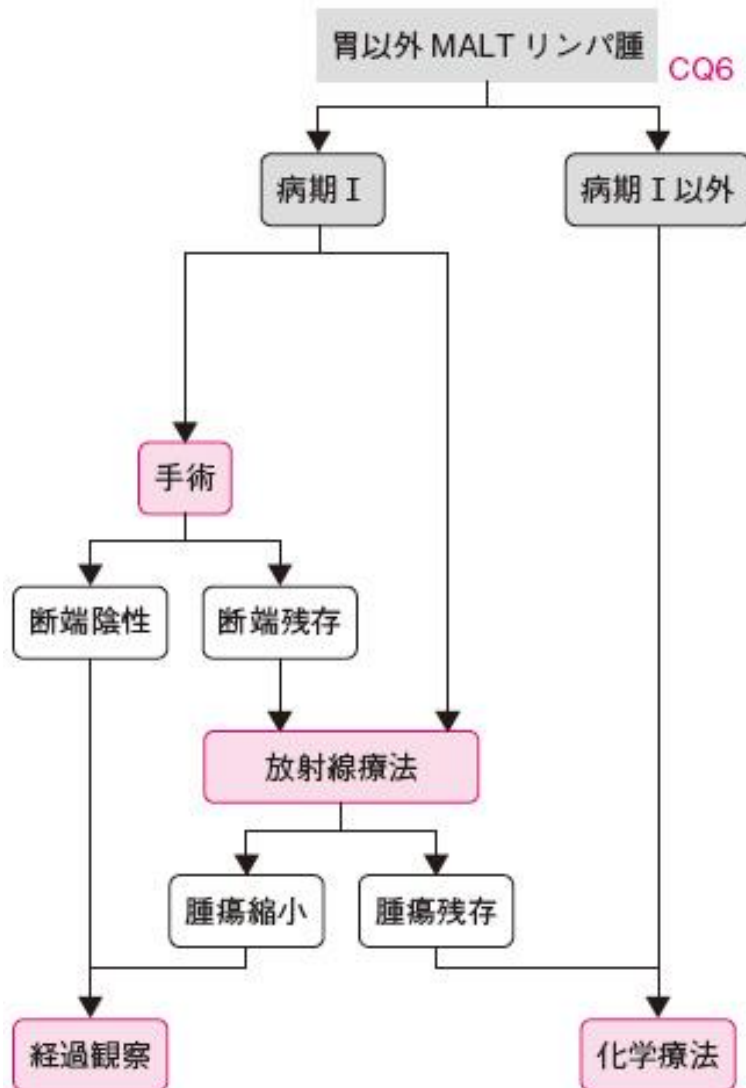
- ・リンパ腫消失までの期間中央値は4か月。
- ・完全奏効に至るまでの時間は数カ月から1年の例もあり、長期に経過を観察することが重要である。
- ・除菌後の推定治療成功率、推定全生存率はそれぞれ、90%、95%との報告がある。

Nakamura S, et al. Gut 2012; 61: 507-13

<H.pylori陰性例>

- ・全体の約10%が陰性であり、放射線療法を考慮。
- ・除菌を試みることもある。

胃以外の限局期MALTリンパ腫の治療



- ・肺、唾液腺、眼附属器、皮膚、甲状腺、乳腺などがある。
- ・限局期であれば、局所療法である手術や放射線療法、慎重な経過観察などが行われることが多く、予後良好とされている。

進行期MALTリンパ腫の治療

