



# 悪性リンパ腫の診断と治療



2020.9.18

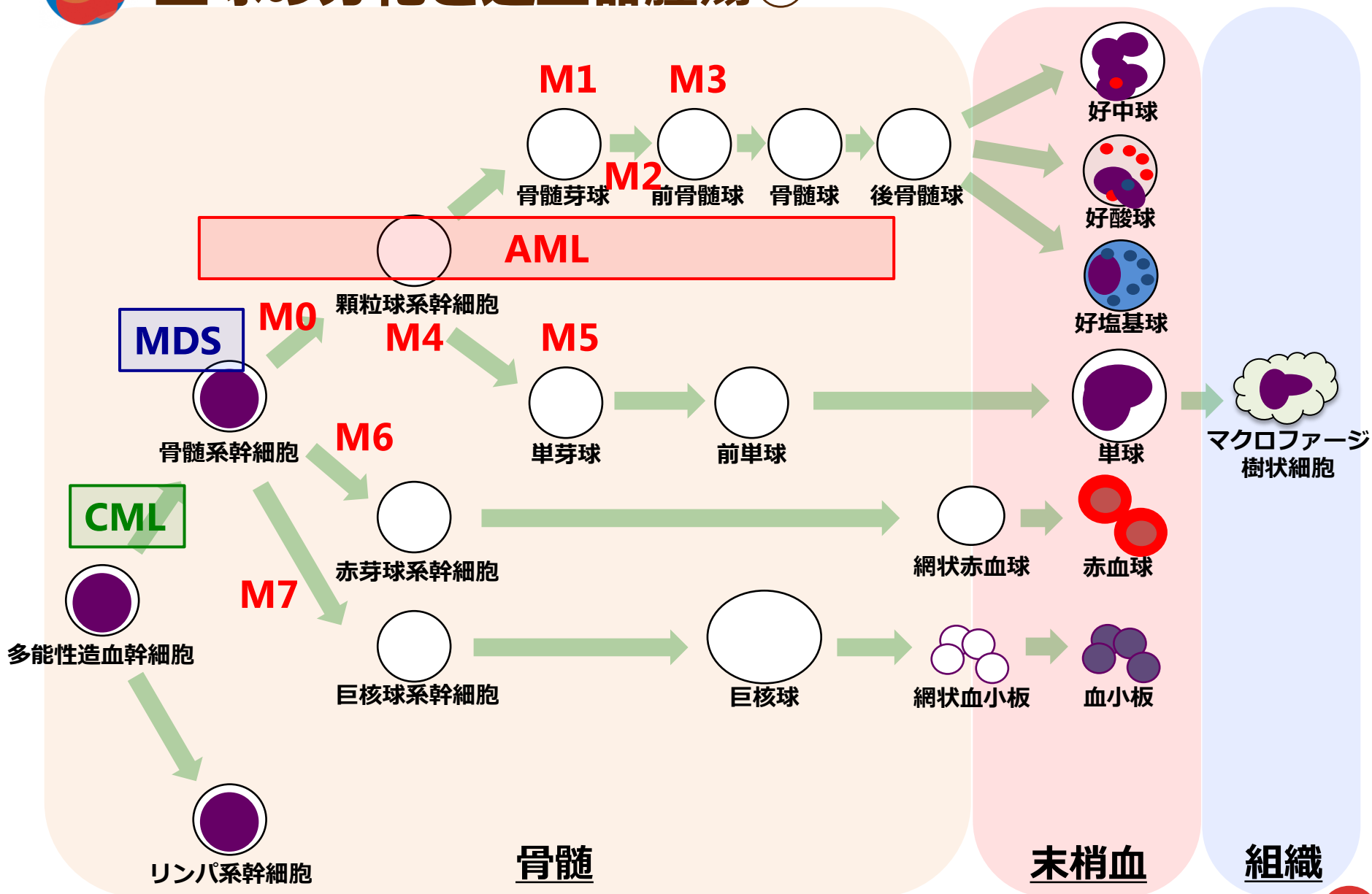
加古川中央市民病院

腫瘍・血液内科

岡村篤夫

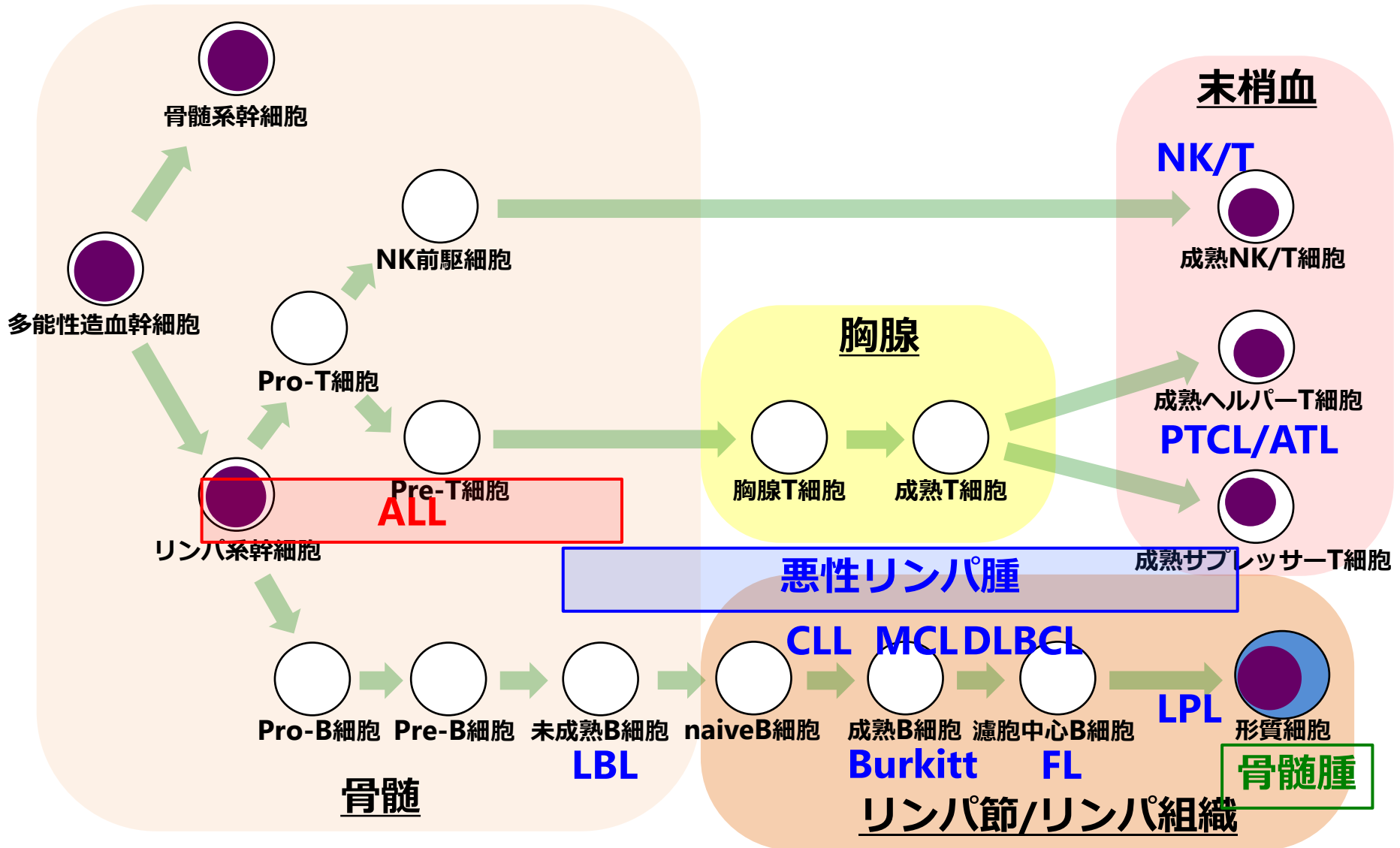


# 血球の分化と造血器腫瘍①



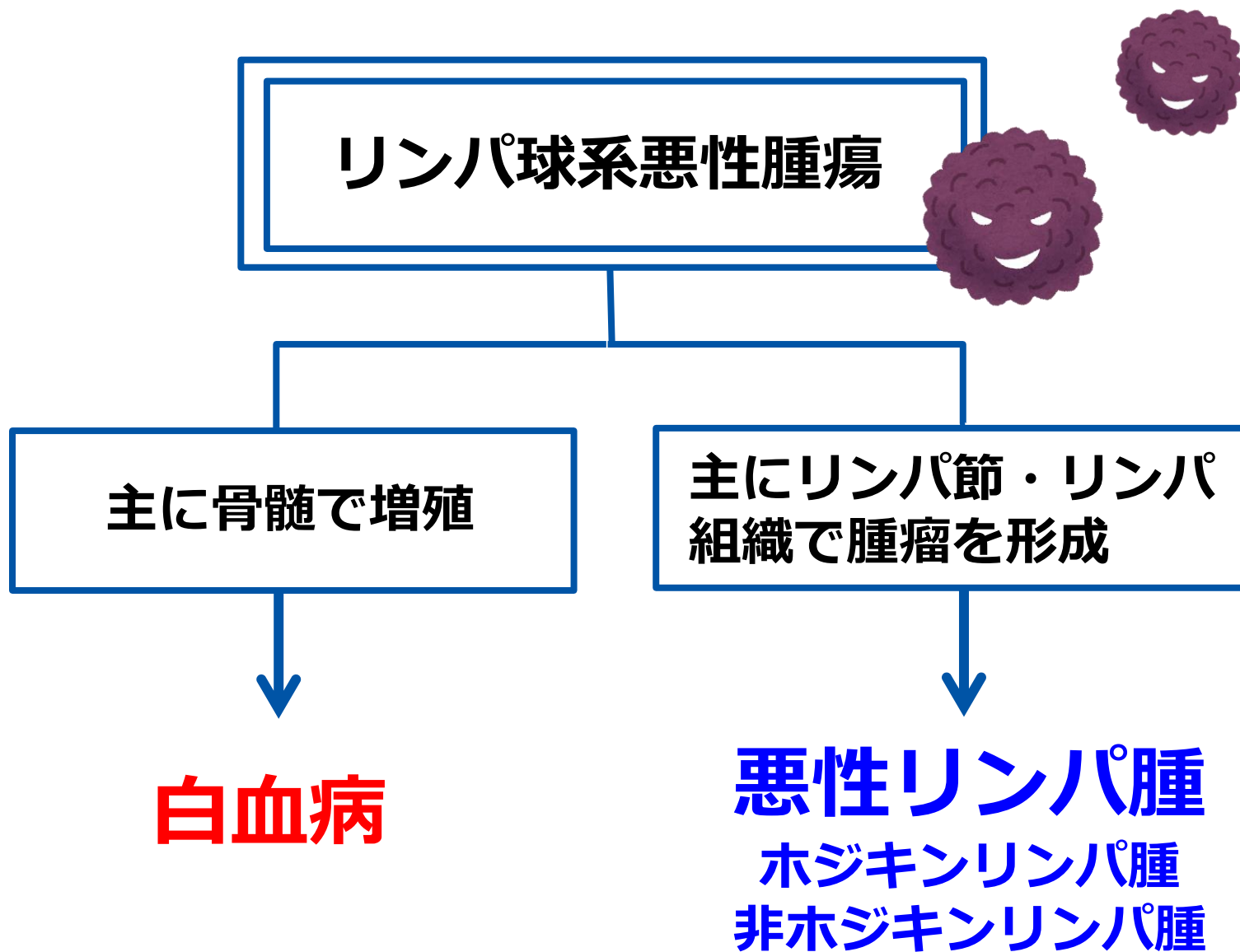


## 血球の分化と造血器腫瘍②





# リンパ球系悪性腫瘍



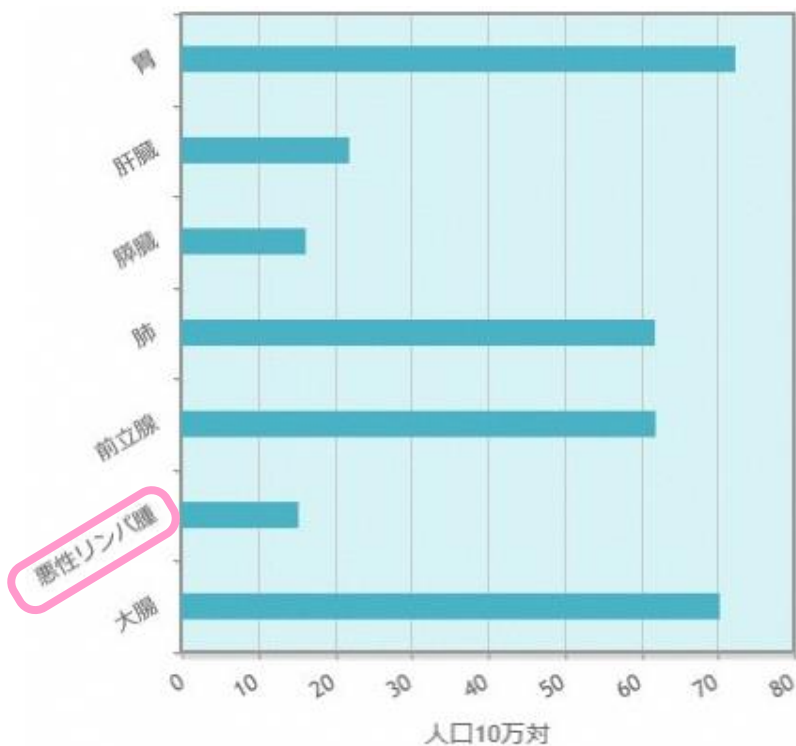


# 悪性リンパ腫の疫学

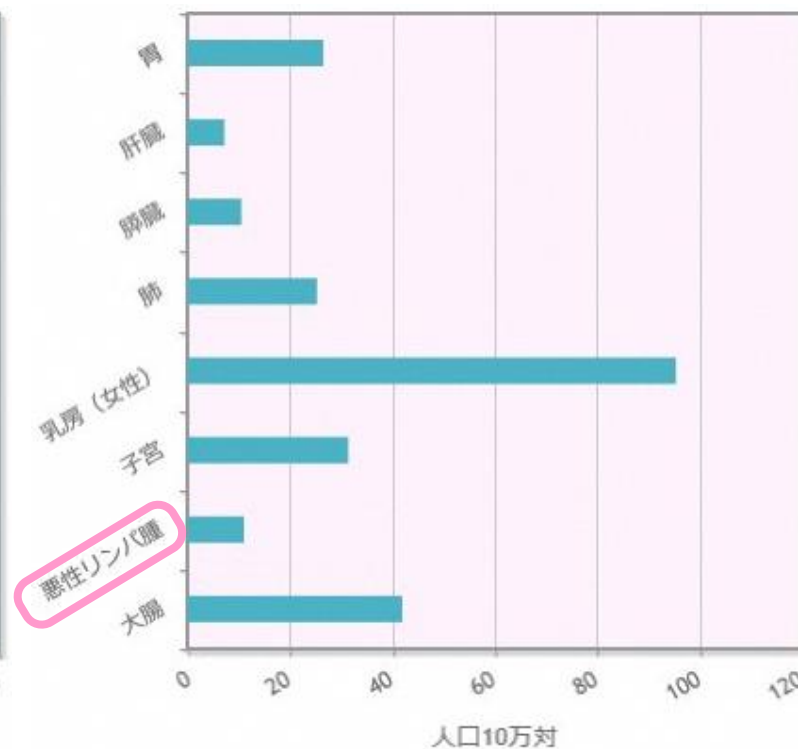
- ◆ 悪性リンパ腫の罹患数は年間約35,000例（2017年）
- ◆ 罹患率/死亡率とも男性のほうが高く、年々増加傾向

年齢調整罹患率（2015年）

男性



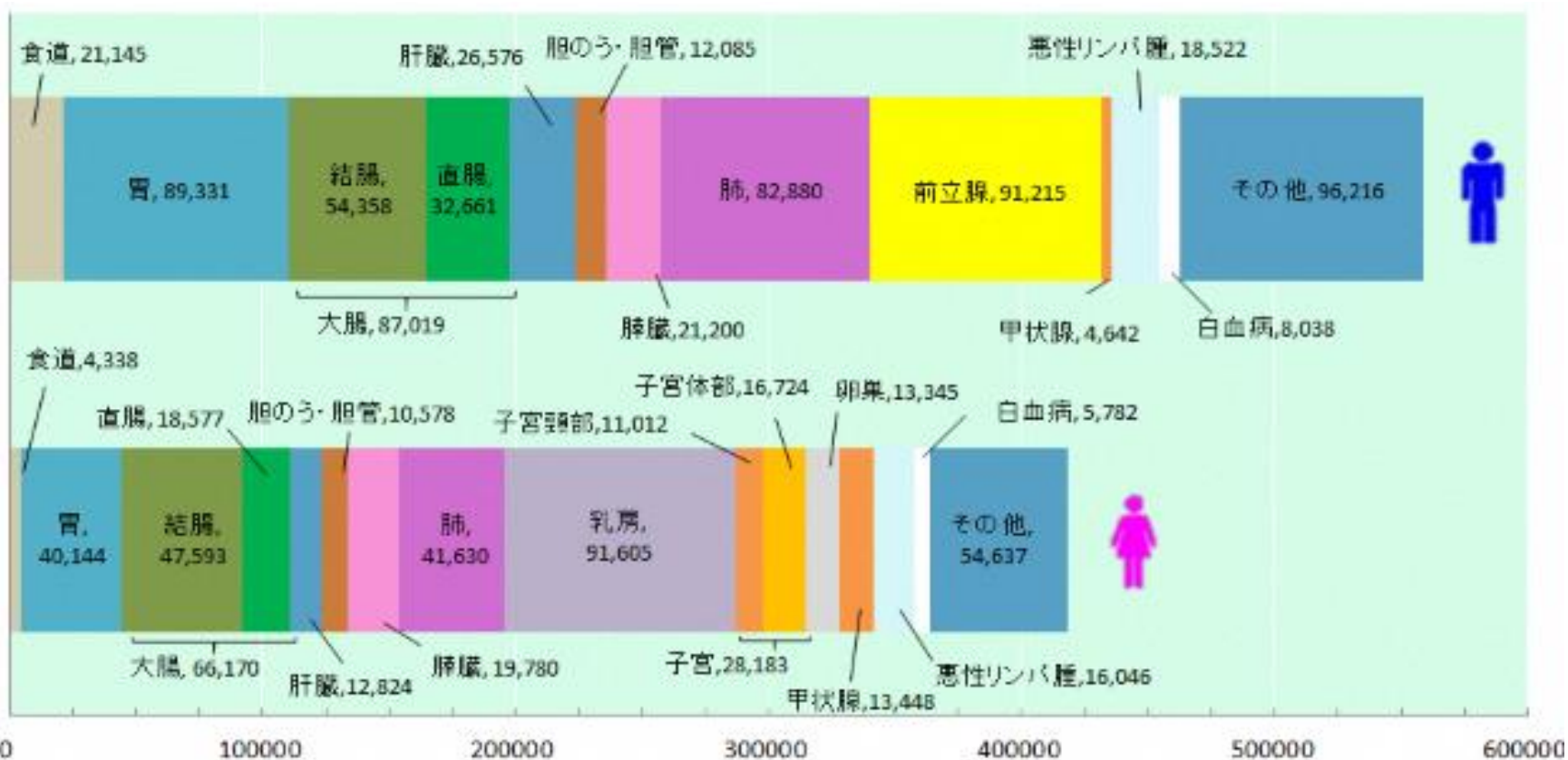
女性





# 部位別がん罹患数（2017年）

男性



資料：国立がん研究センターがん対策情報センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,



# 悪性リンパ腫の発生要因

## ◆ 加齢：

50才以降急増、65-74才がピーク

## ◆ 免疫不全：

HIV感染者、臓器移植後

免疫抑制療法、MTX、TNF $\alpha$ 阻害薬

## ◆ 感染症：

EBウイルス、HTLV-1、Helicobacter pylori

## ◆ 自己免疫疾患：

慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群



## 悪性リンパ腫の症状

- ◆ 初期例では、**リンパ節の腫脹**が特徴であるが、ほとんど**自覚症状はない**ため、無症状のまま進行し、複数部位に広がることも少なくない
- ◆ 進行例では全身のリンパ節腫脹のほかに、**発熱、体重減少、盗汗**の3症状(**B症状**)が見られる
- ◆ 臓器にリンパ腫が広がると、以下のような臓器障害の症状がみられる

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| 胸部<br>(肺や気道など) | 咳が出やすくなり、呼吸困難を伴う  |
| 腹部             | 腹部以下（下肢）のむくみ、尿路障害 |
| 肝臓             | 黄疸、腹水             |
| 骨              | 疼痛                |





# 悪性リンパ腫の種類

## ◆ ホジキンリンパ腫

- 英国医師トーマス・ホジキンにより命名
- 日本では、**悪性リンパ腫のうち10%程度**
- 発症年齢：20歳代と50-60歳代に多い(二峰性)
- 日本人では欧米人に比べ少ない
- 予後：**比較的良好**(根治が治療目標)

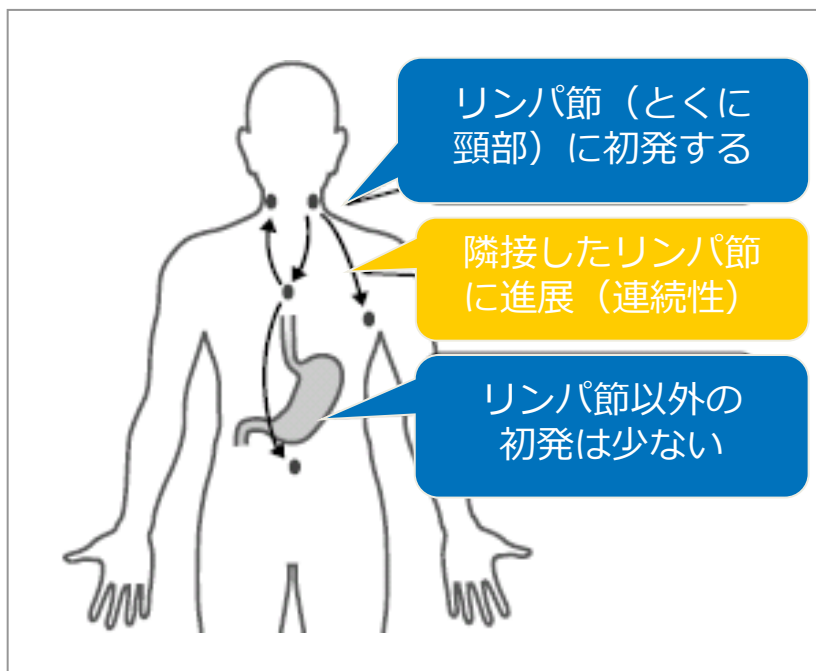
## ◆ 非ホジキン細胞

- ホジキンリンパ腫以外の悪性リンパ腫
- 日本では、**悪性リンパ腫のうち90%程度**
- B細胞性：T細胞性 = 3 : 1
- 予後：悪性度により様々

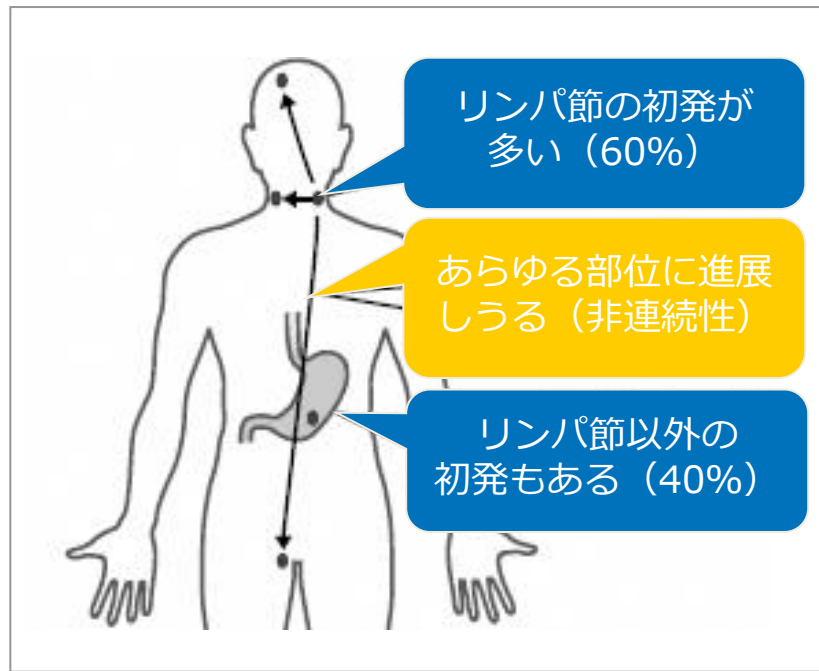


## リンパ腫発症部位の特徴

- ◆ ホジキンリンパ腫は、主に頸部リンパ節に初発、隣接したリンパ節に進展
- ◆ 非ホジキンリンパ腫は、初発の60%は体内の様々なリンパ節に、40%はリンパ節以外の臓器に初発し、あらゆる臓器に進展



ホジキンリンパ腫



非ホジキンリンパ腫



## 悪性リンパ腫の診断（3）

- ◆ 一般診察にて悪性リンパ腫を疑った場合、リンパ節生検で確定診断を行う

| 血液検査        | リンパ節生検           |
|-------------|------------------|
| 血球数、生化学検査など | リンパ節の切除による病理学的検査 |

確定診断

- ◆ あわせて以下のような検査により、臨床病期の判定を行う

| 超音波検査               | 骨髄検査                      | PET検査                    |
|---------------------|---------------------------|--------------------------|
| リンパ節の形や数、<br>大きさを検査 | 悪性リンパ腫の骨髄への<br>浸潤の有無を検査   | 病変の広がりを検出する<br>検査        |
| CT検査                | 脳脊髄液検査                    | 消化管内視鏡検査                 |
| リンパ節や脾臓の<br>腫れなどを検査 | 悪性リンパ腫の中樞神経<br>への浸潤の有無を検査 | 悪性リンパ腫の消化管<br>への浸潤の有無を検査 |



# 悪性リンパ腫のWHO分類第4版（2008年）

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>前駆細胞リンパ系腫瘍</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| Bリンパ芽球白血病/リンパ腫（B-LBL）<br>特異的遺伝子異常を伴うBリンパ芽球白血病/リンパ腫（B-LBL）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| <b>成熟B細胞腫瘍</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| 慢性リンパ性白血病/小リンパ球リンパ腫（CLL/SLL）<br>B細胞前リンパ球白血病（B-PLL）<br>脾辺縁帯B細胞リンパ腫（SMZL）<br>ヘアリー細胞白血病（HCL）<br>脾B細胞リンパ腫/白血病、分類不能型<br>リンパ形質細胞リンパ腫（LPL）<br>重鎖症<br>形質細胞腫（plasmacytoma）<br>骨孤立形質細胞腫<br>骨外性形質細胞腫<br>MALT関連節外性辺縁帯B細胞リンパ腫（MALT）<br>節性辺縁帯B細胞リンパ腫（NMZL）<br>濾胞性リンパ腫（grade 1,2,3a,3b）（FL）<br>マントル細胞リンパ腫（MCL）<br>びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特異型（DLBCL、NOS）<br>慢性炎症関連びまん性大細胞B細胞リンパ腫<br>リンパ腫様肉芽腫症<br>原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫<br>血管内大細胞型B細胞リンパ腫<br>ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫<br>形質芽球性リンパ腫<br>HHV8関連多中心性Castleman病起因大細胞型B細胞リンパ腫<br>原発性体腔液リンパ腫<br>バーキットリンパ腫（BL）<br>B細胞リンパ腫、分類不能型（DLBCLとバーキットリンパ腫の中間型）<br>B細胞リンパ腫、分類不能型（DLBCLと古典的ホジキンリンパ腫の中間型） |  |
| <b>成熟T細胞ならびにNK細胞腫瘍</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| T細胞前リンパ球白血病（T-PLL）<br>T細胞大顆粒リンパ球白血病（LGL）<br>慢性NK細胞リンパ球増殖性疾患<br>急速進行性NK細胞白血病（NK leukemia）<br>小児の全身性EBV陽性T細胞リンパ球増殖性疾患<br>種痘状水疱様リンパ腫<br>成人T細胞白血病/リンパ腫（ATLL）<br>節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型（nasal NK）<br>腸管症型T細胞リンパ腫<br>肝脾型T細胞リンパ腫<br>皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫<br>菌状息肉腫（MF）<br>Sezary症候群（SS）<br>原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ球増殖性疾患<br>原発性皮膚γ・δ型T細胞リンパ腫<br>原発性皮膚CD8陽性進行性表皮向性細胞障害性T細胞リンパ腫<br>原発性皮膚CD4陽性小型/中型T細胞リンパ腫<br>末梢性T細胞リンパ腫、非特異型（PTCL-u）<br>血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AILT）<br>未分化大細胞リンパ腫、ALK陽性（ALK+ ALCL）<br>未分化大細胞リンパ腫、ALK陰性（ALK- ALCL）<br>芽球NK細胞リンパ腫                                                                                     |  |
| <b>ホジキンリンパ腫</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| 混合細胞型ホジキンリンパ腫（MCHL）<br>リンパ球減少型ホジキンリンパ腫（LDHL）<br>結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫（NLPHL）<br>古典的ホジキンリンパ腫<br>結節硬化型ホジキンリンパ腫（NSH）<br>リンパ球豊富ホジキンリンパ腫（LPCHL）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |



# 悪性リンパ腫のWHO分類改訂第4版（2017年）

| 前駆細胞リンパ系腫瘍                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bリンパ芽球白血病/リンパ腫（B-LBL）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tリンパ芽球白血病/リンパ腫（T-LBL）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 成熟B細胞腫瘍                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 成熟T細胞ならびにNK細胞腫瘍                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 慢性リンパ性白血病/小リンパ球リンパ腫（CLL/SLL）<br>単クローン性B細胞リンパ球増加症<br>B細胞前リンパ球白血病（B-PLL）<br>脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）<br>有毛細胞白血病（HCL）<br>脾B細胞リンパ腫/白血病、分類不能型<br>脾びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫<br>有毛細胞白血病・バリエーション型<br>リンパ形質細胞リンパ腫（LPL）<br>意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)・IgM型<br>$\mu \cdot \lambda \cdot \alpha$ 重鎖病<br>形質細胞骨髄腫<br>骨孤立性形質細胞腫<br>骨外性形質細胞腫<br>単クローン性免疫グロブリン沈着病<br>粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫（MALT）<br>節性辺縁帯リンパ腫（NMZL）<br>濾胞性リンパ腫（grade 1,2,3a,3b）(FL)<br>小児型濾胞性リンパ腫<br>IRF4再構成を伴う大細胞型B細胞リンパ腫<br>原発性皮膚濾胞中心リンパ腫<br>マントル細胞リンパ腫（MCL）<br>・<br>・<br>・ | T細胞前リンパ球性白血病（T-PLL）<br>T細胞大顆粒リンパ球性白血病（T-LGL）<br>慢性NK細胞リンパ球増殖異常症<br>急速進行性NK細胞白血病<br>小児全身性EBV陽性T細胞リンパ腫<br>種痘様水疱症様リンパ増殖異常症<br>成人T細胞白血病/リンパ腫（ATLL）<br>節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型<br>腸症関連T細胞リンパ腫<br>単形性上皮向性腸管T細胞リンパ腫<br>胃腸管緩徐進行性T細胞リンパ増殖異常症<br>肝脾型T細胞リンパ腫<br>皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫<br>菌状息肉腫（MF）<br>Sezary症候群（SS）<br>原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖異常症<br>リンパ腫様丘疹症<br>原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫<br>原発性皮膚 $\gamma \cdot \delta$ 型T細胞リンパ腫<br>原発性皮膚CD8陽性急速進行性表皮向性細胞障害性T細胞リンパ腫<br>原発性皮膚先端型CD8陽性T細胞リンパ腫<br>原発性皮膚CD4陽性小型/中型T細胞リンパ増殖異常症<br>・<br>・<br>・ |



# 悪性リンパ腫のWHO分類改訂第4版（2017年）

| 成熟B細胞腫瘍                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 成熟T細胞ならびにNK細胞腫瘍                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特異型（DLBCL, NOS）</li><li>T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫</li><li>原発性中枢神経系びまん性大細胞型B細胞リンパ腫</li><li>原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・下肢型</li><li>EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特異型</li><li>EBV陽性粘膜皮膚潰瘍</li><li>慢性炎症関連びまん性大細胞B細胞リンパ腫</li><li>リンパ腫様肉芽腫症</li><li>原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫</li><li>血管内大細胞型B細胞リンパ腫</li><li>ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫</li><li>形質芽球性リンパ腫</li><li>原発性体腔液リンパ腫</li><li>HHV8陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特異型</li><li>バーキットリンパ腫（BL）</li><li>11q異常を伴うバーキット様リンパ腫</li><li>MYCおよびBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫</li><li>高悪性度B細胞リンパ腫、非特異型</li><li>DLBCLと古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴うB細胞リンパ腫、分類不能型</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>末梢性T細胞リンパ腫、非特異型（PTCL, NOS）</li><li>血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）</li><li>濾胞T細胞リンパ腫</li><li>濾胞ヘルパーT細胞形質を伴う節性末梢性T細胞リンパ腫</li><li>未分化大細胞リンパ腫、ALK陽性（ALK+ ALCL）</li><li>未分化大細胞リンパ腫、ALK陰性（ALK- ALCL）</li><li>乳房インプラント関連未分化大細胞リンパ腫</li></ul> |
| ホジキンリンパ腫                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫（NLPHL）</li><li>古典的ホジキンリンパ腫<ul style="list-style-type: none"><li>結節硬化型ホジキンリンパ腫（NSH）</li><li>リンパ球豊富ホジキンリンパ腫（LPCHL）</li></ul></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>混合細胞型ホジキンリンパ腫（MCHL）</li><li>リンパ球減少型ホジキンリンパ腫（LDHL）</li></ul>                                                                                                                                                                 |

・・・100種類以上に増加



# 組織悪性度による非ホジキンリンパ腫の分類

## WHO分類

### B細胞性

### T細胞性

無治療での  
生存期間

治療目標

低悪性度

CLL/小リンパ球性リンパ腫  
リンパ形質細胞性リンパ腫  
脾辺縁帯リンパ腫  
**MALTリンパ腫**  
**濾胞性リンパ腫**  
(Grade1/2/3a) etc.

T細胞大顆粒リンパ球性白血病  
菌状息肉症・セザリー症候群  
成人T細胞性白血病/リンパ腫  
(くすぶり型) etc.

年単位

延命

中悪性度

マントル細胞リンパ腫  
濾胞性リンパ腫 (Grade3b)  
**びまん性大細胞型B細胞リンパ腫**  
縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 etc.

**末梢性T細胞リンパ腫**  
血管免疫芽球性T細胞リンパ腫  
節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型  
未分化大細胞型リンパ腫 etc.

月単位

高悪性度

Bリンパ芽球性リンパ腫  
バーキットリンパ腫

Tリンパ芽球性リンパ腫  
成人T細胞性白血病/リンパ腫  
(急性型)  
急速進行性NK細胞白血病

週単位

治癒



## 悪性リンパ腫の診断（4）

### ◆ B細胞非ホジキンリンパ腫の表面抗原解析による病型鑑別

|                         | CD5 | CD10 | CD11 <sub>c</sub> | CD19 | CD20 | CD23 | CD25 | CD34 | CD56 |
|-------------------------|-----|------|-------------------|------|------|------|------|------|------|
| Bリンパ芽球性リンパ腫             |     | +/-  |                   | +    | *    |      |      | +/-  |      |
| 慢性リンパ性白血病/<br>小リンパ球リンパ腫 | +   | -    | +/-               | +    | +    | +    |      |      |      |
| リンパ形質細胞性リンパ腫            | -   | -    | +/-               | +    | +    |      | +/-  |      |      |
| 濾胞性リンパ腫                 | -   | +/-  | -                 | +    | +    | -/+  |      |      |      |
| マントル細胞リンパ腫              | +   | -    | -                 | +    | +    | -    |      |      |      |
| 形質細胞腫                   |     | -/+  |                   | -    | -    |      |      |      | +/-  |
| びまん性大細胞型B細胞<br>リンパ腫     | -/+ | -/+  |                   | +    | +    | -    |      |      |      |
| バーキットリンパ腫               | -/+ | +    |                   | +    | +    |      |      |      |      |





## 悪性リンパ腫の診断 (5)

### ◆ B細胞非ホジキンリンパ腫の代表的な染色体異常

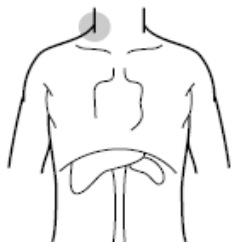
|                         | 染色体異常                      | 関連する遺伝子         |                  | 頻度     |
|-------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|--------|
| 慢性リンパ性白血病/<br>小リンパ球リンパ腫 | +12                        |                 |                  | 20%    |
|                         | del(13)(q14)               | RB1             |                  | 50%    |
|                         | del(11)(q22-23)            |                 |                  | 20%    |
|                         | t(14;19)(q32;q13.1)        | IgH             | BCL3             |        |
| リンパ形質細胞性リンパ腫            | t(9;14)(q13;q32)           | PAX5            | IgH              | ~50%   |
| MALTリンパ腫                | t(11;18)(q21;q21)          | API2            | MALT1            | 15-60% |
|                         | t(14;18)(q32;q21)          | IgH             | MALT1            | 10-30% |
| 濾胞性リンパ腫                 | t(14;18)(q32;q21)          | IgH             | BCL2             | 70-95% |
|                         | t(2;18)(q12;q21)           | $\kappa$ -chain | BCL2             |        |
|                         | t(18;22)(q21;q11)          | BCL2            | $\lambda$ -chain |        |
| マントル細胞リンパ腫              | t(11;14)(q21;q21)          | Cyclin D1       | IgH              | ~100%  |
| びまん性大細胞型B細胞リンパ腫         | t(14;18)(q32;q21)          | IgH             | BCL2             | 20-30% |
|                         | bcl-6を含む3q27領域の異常が30%にみられる |                 |                  |        |
| バーキットリンパ腫               | t(8;14)(q24;q32)           | MYC             | IgH              | ~80%   |
|                         | t(2;8)(q11;q24)            | $\kappa$ -chain | MYC              | ~15%   |
|                         | t(8;22)(q24;q11)           | MYC             | $\lambda$ -chain | ~10%   |



# 臨床病期（1）

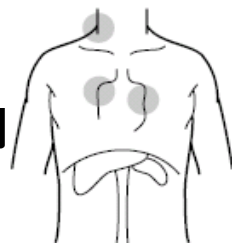
## ◆ Ann Arbor分類（Cotswolds修正案）

I期



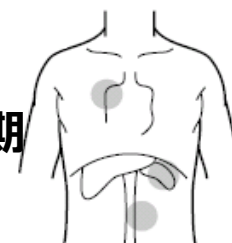
1リンパ節領域（I）、1リンパ節外領域あるいは部位（IE）の限局的侵襲

II期



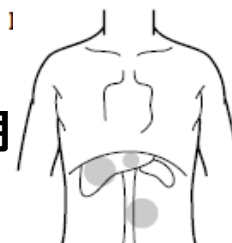
横隔膜で境した片側に留まる2リンパ節領域以上の侵襲（II<sub>2</sub>~）  
または1リンパ節外領域あるいは部位の限局的侵襲とその同側リンパ節領域の侵襲（IIE）

III期



横隔膜の上下にわたる複数のリンパ節領域の侵襲（III）  
またはこれに1リンパ節外領域あるいは部位の限局的侵襲（IIIE）、または脾臓への侵襲（IIIS）、あるいはこの両方（IIIES）

IV期



リンパ節病変の有無にかかわらず、1または複数のリンパ節外領域あるいは部位へのびまん性浸潤（IV）

節外病変があればEを付記

巨大腫瘍はXを付記

- ・ 最大径 ≥10cm
- ・ 胸郭横径の1/3以上

全身症状

A：症状なし

B：以下のいずれかの症状を伴う場合

- (1) 初診から半年以内に、10%以上の体重減少
- (2) 38℃以上の原因不明の発熱
- (3) 盗汗

→いわゆる**B症状**



## 臨床病期（2）

### ◆ Lugano分類(2014)：PET検査の結果を加味した病期分類

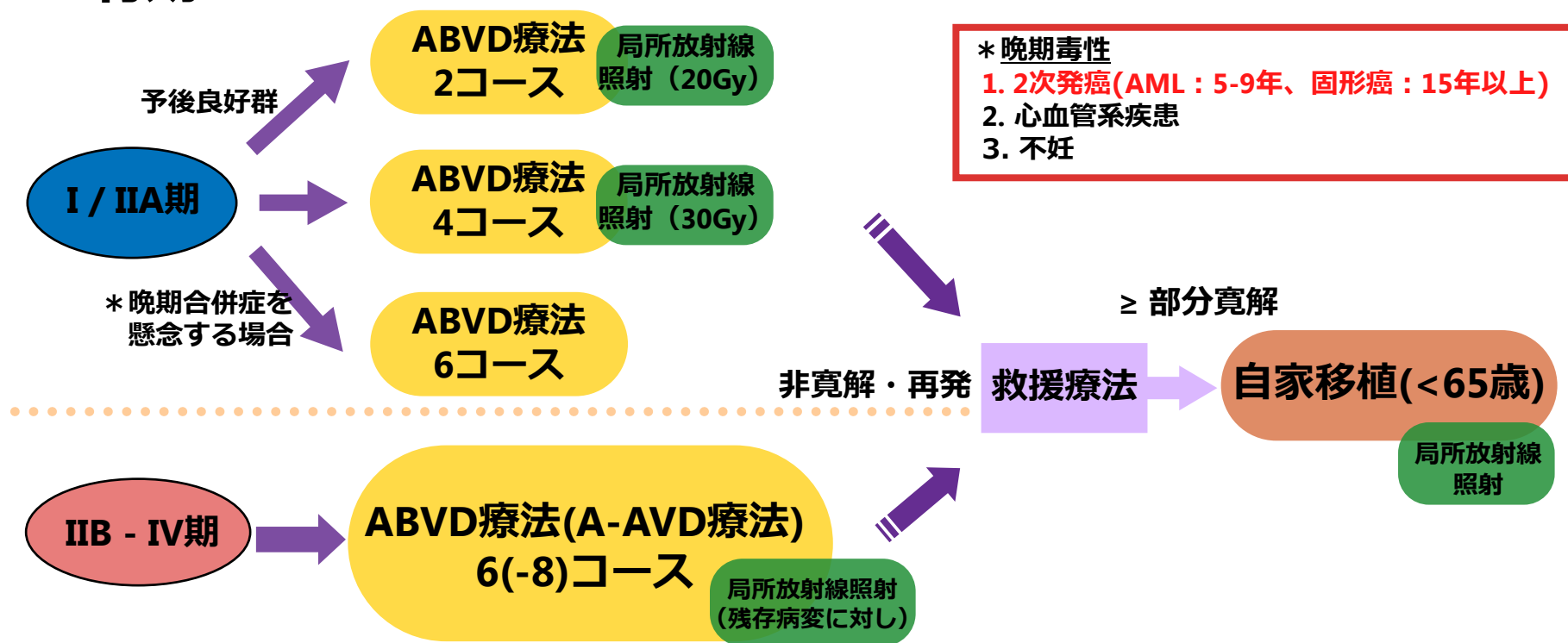
| 病期  |            | 病変部位                                         | 節外病変                                                  |
|-----|------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 限局期 | I 期        | 1つのリンパ節病変または隣接するリンパ節病変の集合                    | リンパ節病変を伴わない単独のリンパ外臓器病変                                |
|     | II 期       | 横隔膜の同側にある2つ以上のリンパ節病変の集合                      | リンパ節病変の進展による、限局性かつリンパ節病変と連続性のある節外病変の病変を伴う I 期または II 期 |
|     | II 期 bulky | Bulky病変を伴う II 期                              | 該当なし                                                  |
| 進行期 | III 期      | 横隔膜の両側にある複数のリンパ節病変または脾臓病変を伴う横隔膜の上側の複数のリンパ節病変 | 該当なし                                                  |
|     | IV 期       | リンパ節病変に加えてそれとは非連続性のリンパ外臓器の病変                 | 該当なし                                                  |

病変の進展は、FDG集積を示す悪性リンパ腫ではPET、集積を示さないリンパ腫ではCTで決定する。扁桃、ワルダイエル輪、脾臓は節性病変とみなす



# ホジキンリンパ腫の治療

- ◆ 治療目標は**根治**
- ◆ 組織型に依らず、臨床病期（限局期or進行期）で治療方針を決定する
- ◆ **ABVD療法**（or **A-AVD療法**）および**放射線療法**が極めて有効





## 予後良好限局期ホジキンリンパ腫

| Risk Factor | GHSG基準                    | NCCN基準             |
|-------------|---------------------------|--------------------|
| 赤沈・B症状      | >50mm<br>B症状ありなら<br>>30mm | >50mm<br>あるいはB症状あり |
| 縦隔腫瘍        | 胸郭横径>1/3                  | 縦隔横径>1/3           |
| リンパ節領域      | >2領域                      | >3領域               |
| 節外病変        | あり                        |                    |
| 巨大腫瘍        |                           | >10cm              |

いずれのrisk factorも見られない

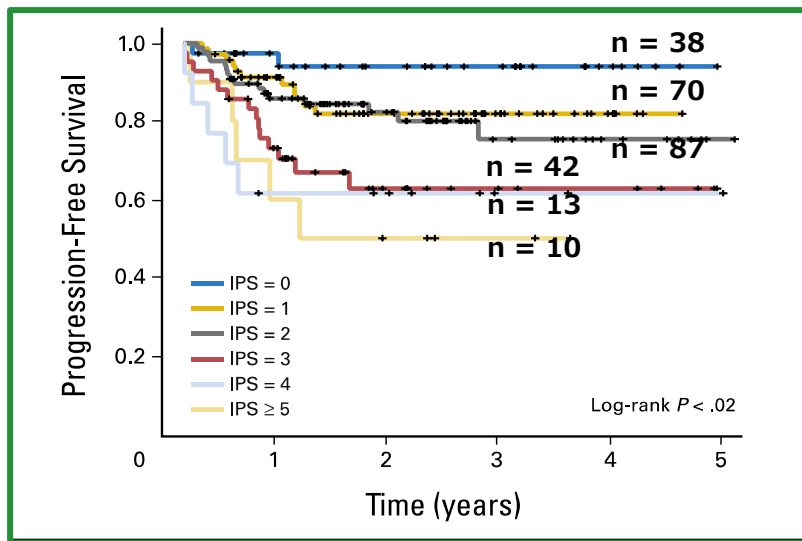
ABVD 2コース + 局所放射線照射（20Gy）



# ホジキンリンパ腫の予後

## IPS : 進行期の予後予測因子

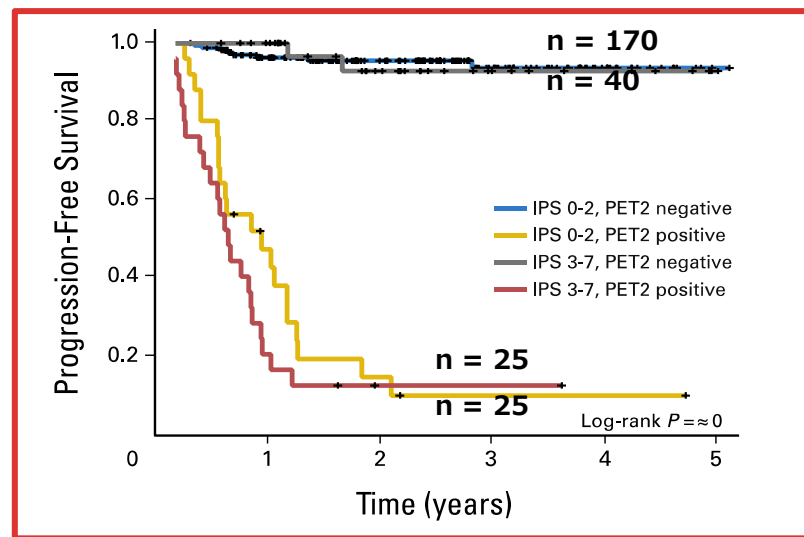
1. Alb<4g/dl
2. Hb<10.5g/dl
3. 男性
4. IV期
5. 45才以上
6. 白血球>15000/ $\mu$ l
7. リンパ球<600/ $\mu$ l (白血球の8%)



治療変更なし (score3以下が>80%)

## ABVD2コース後のPET評価

陽性 or 陰性



陰性 : ABVD 4コース

陽性 : 増量BEACOPP 6コース?



# ABVD療法

**1日目と15日目に投与して1コースとし、4週毎に繰り返す、6（～8）コース行う（初発進行期の場合）**

|   | 薬剤名<br>商品名（一般名）             | 投与量                               | 投与経路 | Day1 | Day15 |
|---|-----------------------------|-----------------------------------|------|------|-------|
| A | <b>アドリアシン®</b><br>（ドキソルビシン） | 25mg/m <sup>2</sup>               | 点滴静注 | ↓    | ↓     |
| B | <b>ブレオ®</b><br>（ブレオマイシン）    | 10mg/m <sup>2</sup><br>(MAX 15mg) | ボールス | ↓    | ↓     |
| V | <b>エクザール®</b><br>（ビンブラスチン）  | 6mg/m <sup>2</sup><br>(MAX 10mg)  | ボールス | ↓    | ↓     |
| D | <b>ダカルバジン®</b><br>（ダカルバジン）  | 375mg/m <sup>2</sup>              | 点滴静注 | ↓    | ↓     |



## A-AVD療法

**1日目と15日目に投与して1コースとし、4週毎に繰り返す、6コース行う（初発進行期の場合）**

|   | 薬剤名<br>商品名(一般名)                   | 投与量                              | 投与経路 | Day1 | Day15 |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|------|------|-------|
| A | <b>アドセトリス®</b><br>(ブレンツキシマブ ベドチン) | 1.2mg/kg                         | 点滴静注 | ↓    | ↓     |
| A | <b>アドリアシン®</b><br>(ドキソルビシン)       | 25mg/m <sup>2</sup>              | 点滴静注 | ↓    | ↓     |
| V | <b>エクザール®</b><br>(ビンブラスチン)        | 6mg/m <sup>2</sup><br>(MAX 10mg) | ボラス  | ↓    | ↓     |
| D | <b>ダカルバジン®</b><br>(ダカルバジン)        | 375mg/m <sup>2</sup>             | 点滴静注 | ↓    | ↓     |

- **Brentuximab vedotin（アドセトリス®）**：抗CD30モノクローナル抗体+微小管阻害薬（MMAE）





# 有害事象の発現時期

| 副作用症状   | 影響している薬剤            | 出現時期(day) |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------|---------------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|         |                     | 1         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| 血管外漏出   | DXR, VLB            | →         |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | →  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 血管痛・血管炎 | DTIC<br>遮光が必要       | →         |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | →  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 悪心・嘔吐   | DTIC, DXR, BLM, VLB | →         | → | → | → |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | →  | →  | →  | →  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 食欲不振    | DTIC, DXR, BLM, VLB | →         | → | → | → |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | →  | →  | →  | →  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 骨髄抑制    | DXR                 |           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    | →  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | →  |    |
|         | DTIC                |           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | →  |    |
| 脱毛      | DXR                 |           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | →  |    |

ただしG-CSFは出来るだけ用いない（BLMの肺毒性↑）

DXR:アドリアシン®

VLB:エクザール®

DTIC:ダカルバジン®

BLM:ブレオ®



# ホジキンリンパ腫に用いられる救援化学療法

救援化学療法に感受性のある<65才の患者では、自家移植併用大量化学療法を考慮する

◆ <65歳

- DHAP
- ESHAP
- ICE
- Mini-BEAM etc.



自家移植併用大量化学療法

---

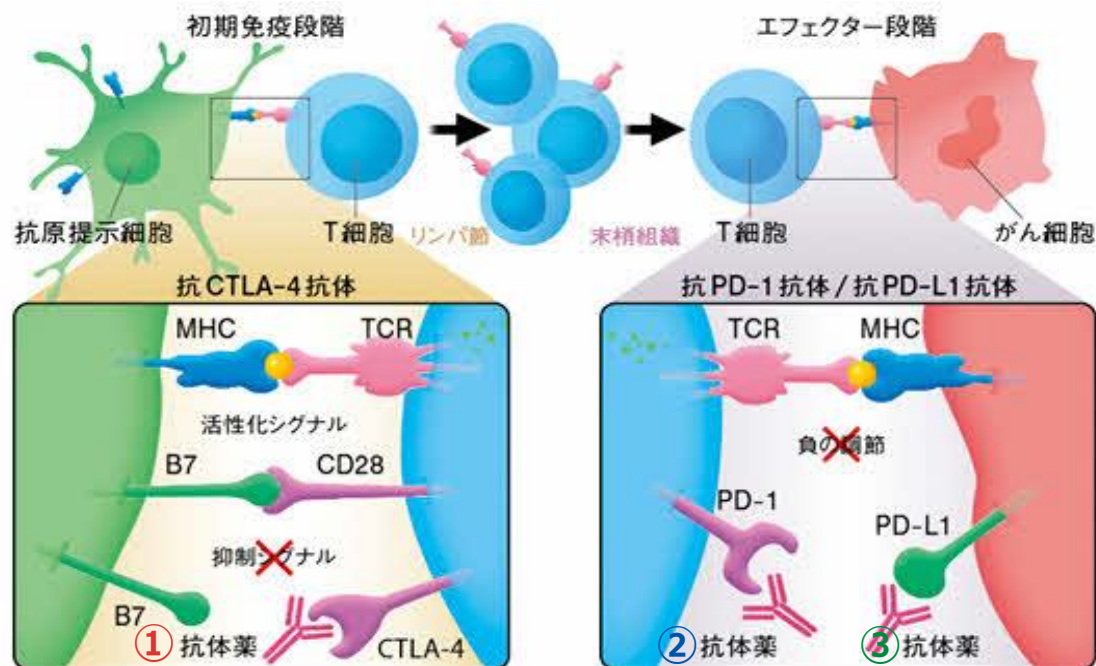
◆ >65歳 or 合併症あり

- COPP
- Brentuximab vedotin (アドセトリス®) 単独療法
- Nivolumab (オプジーボ®)
- Pembrolizumab (キートルーダ®)



# 免疫チェックポイント阻害薬

## ◆がん細胞を攻撃するT細胞の働きにブレーキをかける機構を阻害する抗体医薬



- ① 抗CTLA-4抗体：樹状細胞（抗原提示細胞）上のB7との結合を阻害  
→ Ipilimumab（ヤーボイ®）
- ② 抗PD-1抗体：がん細胞上のPD-L1との結合を阻害  
→ Nivolumab（オプジーボ®）・Pembrolizumab（キートルーダ®）
- ③ 抗PD-L1抗体：T細胞上のPD-1との結合を阻害  
→ Atezolizumab（テセントリク®）・Durvalumab（イミフィンジ®）



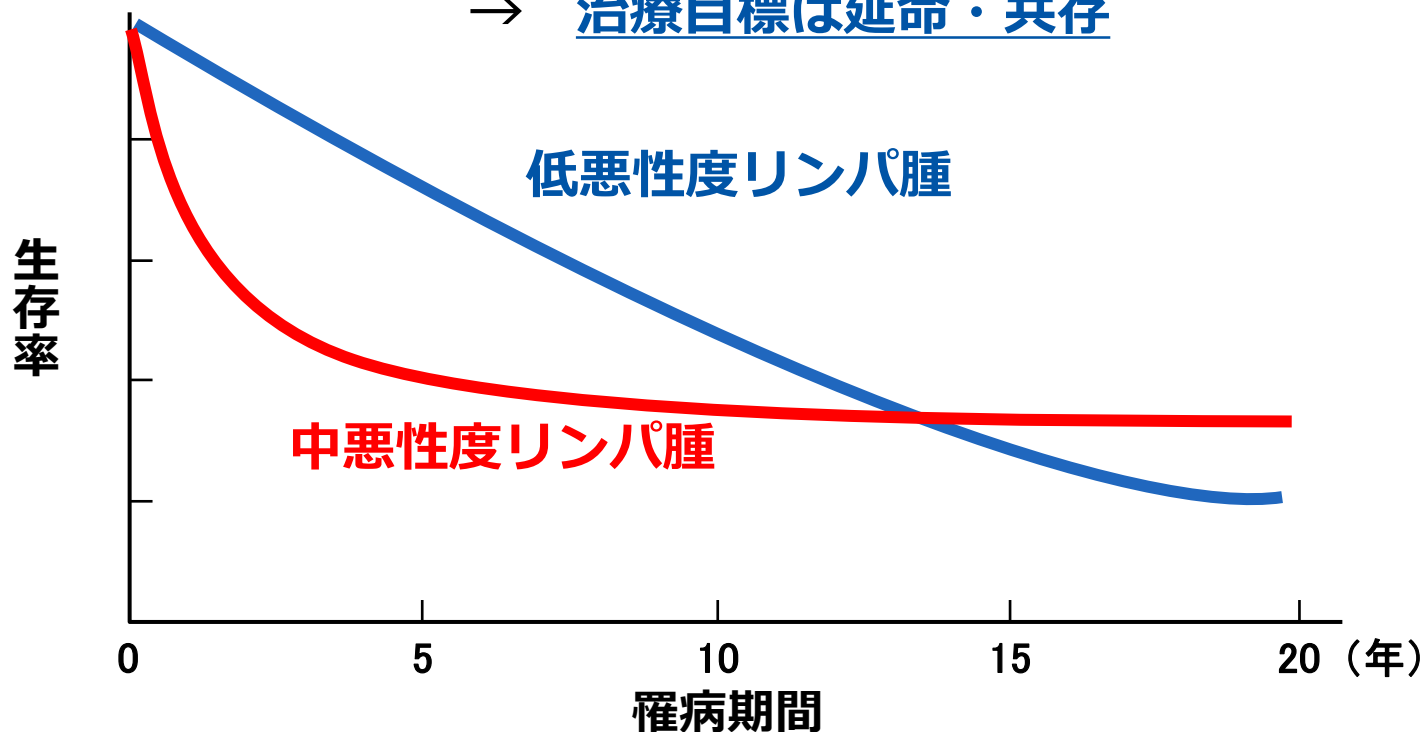
# 非ホジキンリンパ腫の治療

## ◆ 中悪性度リンパ腫 (例. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)

経過が速く早急に治療が必要  
いったん治療に反応すれば**治癒が望める**  
→ **治療目標は根治**

## ◆ 低悪性度リンパ腫 (例. 濾胞性リンパ腫)

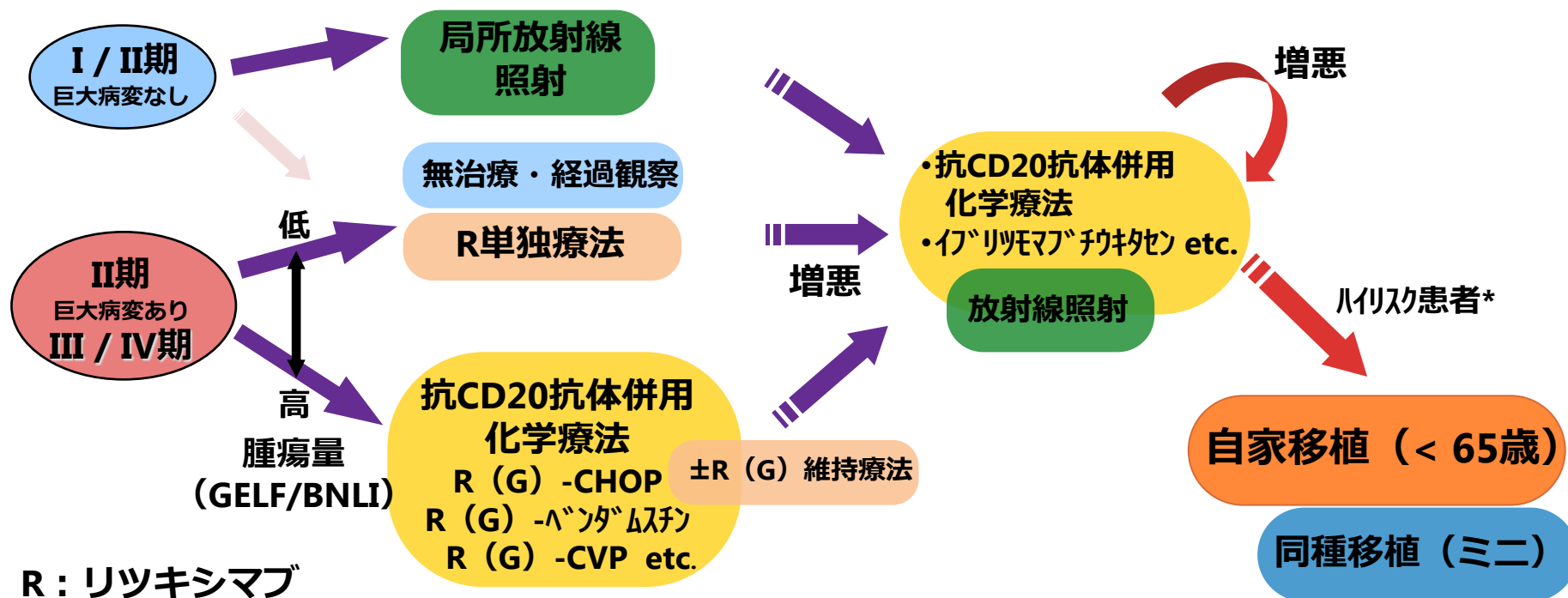
慢性に経過し、治療には一時的に反応  
再発と寛解を繰り返し**治癒は望めない**  
→ **治療目標は延命・共存**





# 濾胞性リンパ腫に対する治療

- ◆ 進行期の治療として、**抗CD20モノクローナル抗体**併用化学療法の有効性は認められているが、標準的な治療レジメンは確立されていない
- ◆ 経過中、5年で約10%に**組織悪性度の進展**（中悪性度リンパ腫）がみられる
- ◆ 進行期では腫瘍量を評価し、治療方針を決定する



R : リツキシマブ

G : ガザイバ® (オビヌツズマブ) – 濾胞性リンパ腫に適応

\* 組織悪性度が進展、治療奏効期間が短い、等



# 濾胞性リンパ腫の予後予測モデル（1）

- ◆ 進行期濾胞性リンパ腫の患者が、治療を始めることを考えるべき基準腫瘍量を評価する（≒治療開始前の予後予測）

## GELF基準

1. 節性病変（ $\geq 3\text{cm}$ ） $\geq 3$ 領域
2.  $\geq 7\text{cm}$ の節性・節外性病変
3. B症状
4. 下縁が臍線より下の脾腫
5. 胸水または腹水
6. 局所の圧迫症状（硬膜・尿管・眼窩・胃腸など）
7. 白血化（リンパ腫細胞 $>5000/\mu\text{l}$ ）
8. 骨髄機能障害  
（白血球 $<1000/\mu\text{l}$ 、Hb $<10\text{g/dl}$ 、血小板 $<10\text{万}/\mu\text{l}$ ）

## BNLI基準

1. B症状または痒疹
2. 急激な全身への病勢進行
3. 骨髄機能障害（白血球 $<1000/\mu\text{l}$ 、Hb $<10\text{g/dl}$ 、血小板 $<10\text{万}/\mu\text{l}$ ）
4. 生命を脅かす臓器浸潤
5. 腎浸潤
6. 骨病変
7. 肝浸潤

→ 以上を一つでも満たさなければ低腫瘍量、無治療・経過観察可能

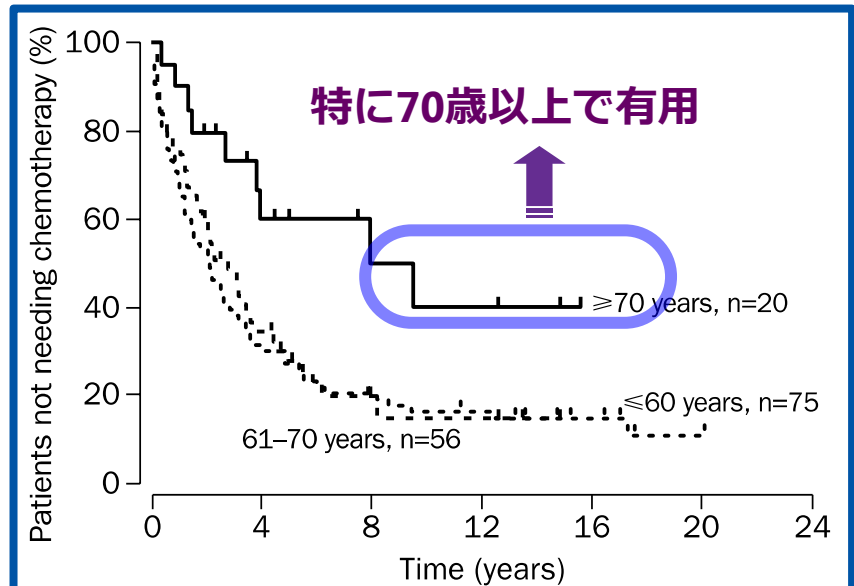
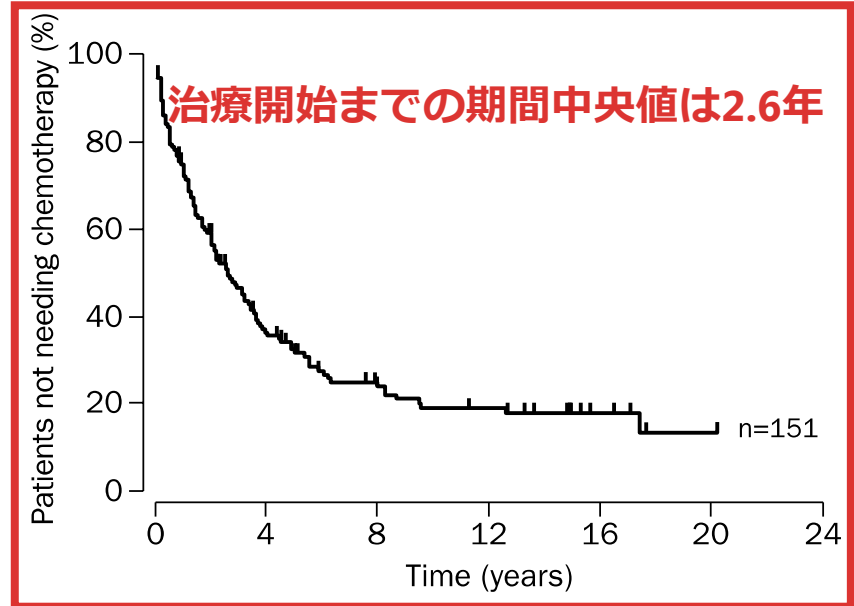
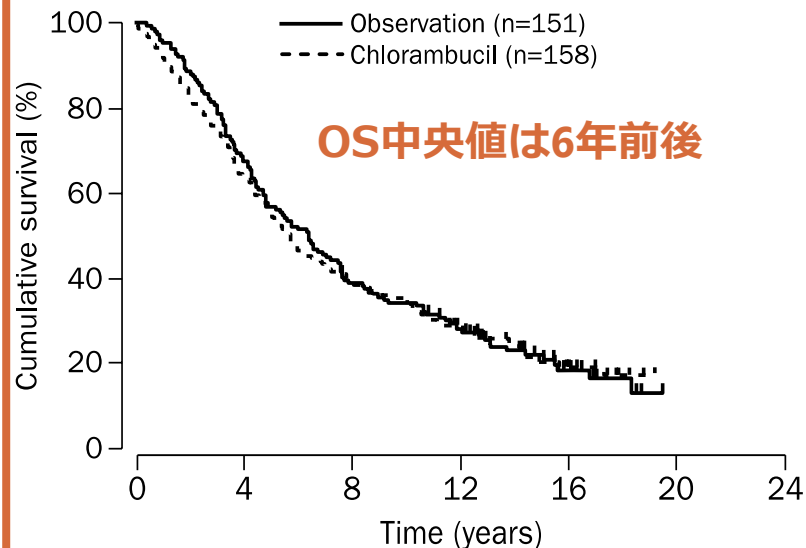


# 無治療・経過観察の意義

## BNLI基準

1. 掻痒 or B症状
2. 3ヶ月以内の急激な進行
3. 生命を脅かす臓器浸潤
4. 血球減少 (Hb<10g/dl, WBC<3000/ $\mu$ l, Plt<10万/ $\mu$ l) を伴う骨髄浸潤

Ardeshtna KM, et al. Lancet. 2003





# 濾胞性リンパ腫に用いられる化学療法

## ◆ 1<sup>st</sup>-line

- R (G)-ベンダムスチン
- R (G)-CHOP
- R (G)-CVP
- R単独 etc.

## ◆ 1<sup>st</sup>-line後の維持療法

- R単独 ・ G単独

## ◆ 2<sup>nd</sup>-line以降

- R (G)-ベンダムスチン
- R (G)-CHOP
- R (G)-CVP
- R-フルダラビン (フルダラビン含有レジメン)、  
クラドリビン
- R-レナリドミド
- イブリツモマブチウキセタン  
(ゼヴァリン®)  
： イットリウム<sup>90</sup>標識抗ヒトCD20モノクローナル抗体 etc.

## ◆ 2<sup>nd</sup>-line後の地固め療法 (65歳以下のハイリスク患者)

- 自家移植併用大量化学療法
- 同種 (ミニ) 移植





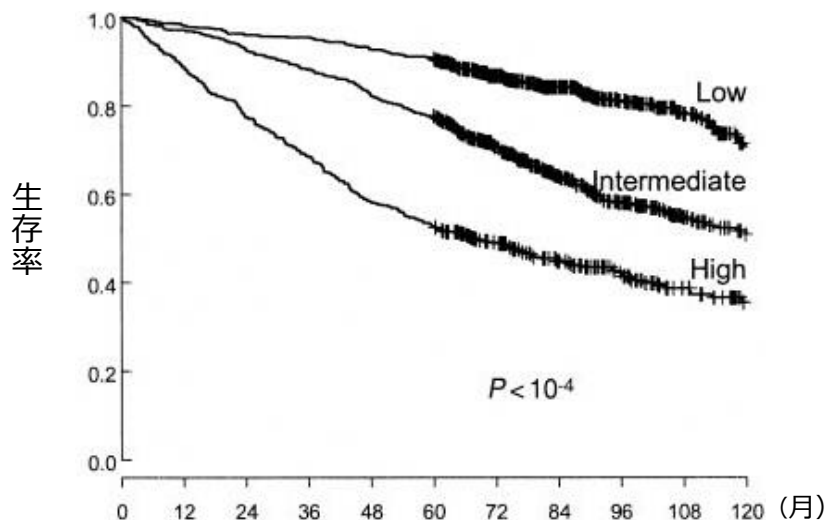
## 濾胞性リンパ腫の予後予測モデル（2）

◆ 濾胞性リンパ腫では、治療効果の予後予測モデルとして、**FLIPI (Follicular Lymphoma IPI)**が用いられている

**FLIPI（治療後の全生存期間の予測）**

| 予後因子    | 予後不良因子   |
|---------|----------|
| 年齢      | 60歳以上    |
| 血清LDH   | 正常上限を超える |
| 病期      | ⅢまたはⅣ    |
| ヘモグロビン  | 12g/dL未満 |
| リンパ節領域数 | 5以上      |

Low:0,1 Intermediate:2 High:3~5



**FLIPI-2（リツキシマブ発売後：無増悪生存期間の予測）**

| 予後因子               | 予後不良因子   |
|--------------------|----------|
| 年齢                 | 60歳以上    |
| $\beta 2$ ミクログロブリン | 正常上限を超える |
| リンパ節最大径            | > 6 cm   |
| ヘモグロビン             | 12g/dL未満 |
| 骨髄浸潤               | あり       |

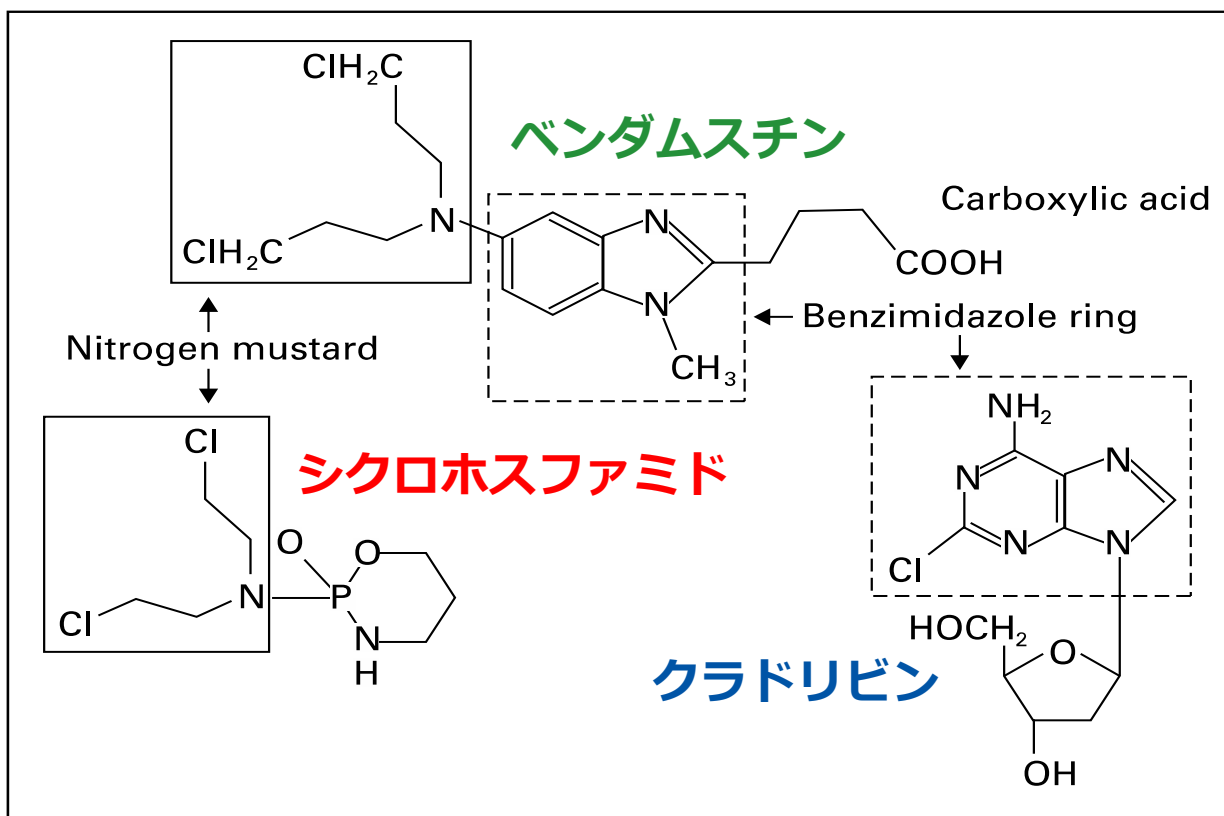
| Risk group   | Number of factors | Percentage of patients | 3-year PFS rate | 5-year PFS rate |
|--------------|-------------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| low          | 0                 | 20%                    | 91%             | 80%             |
| intermediate | 1-2               | 53%                    | 69%             | 51%             |
| High         | 3-5               | 27%                    | 51%             | 19%             |

Low:0 Intermediate:1,2 High:3~5



# ベンダムスチン (トレアキシン®)

- ◆ アルキル化薬のナイトロジェンマスタードの化学構造と代謝拮抗薬であるプリンアナログ様化学構造を併せ持つ化合物





## R(G) -ベンダムスチン療法

以下を**28日毎**に、6コース行う

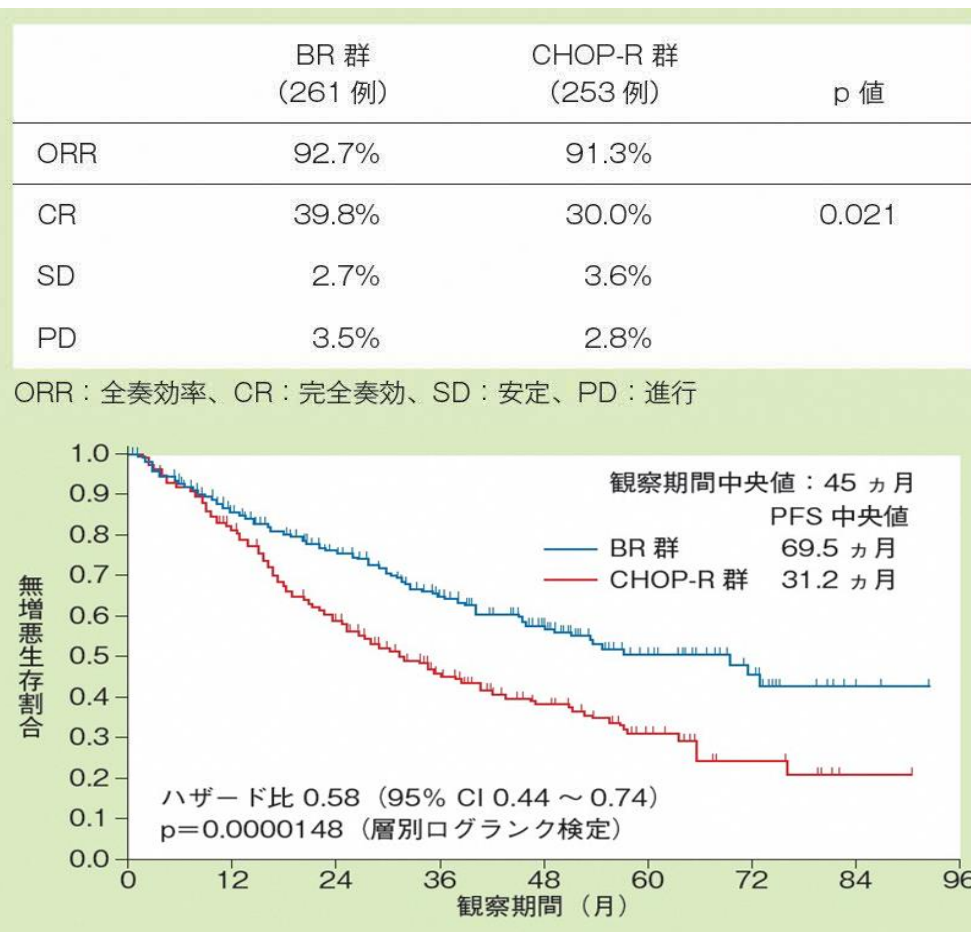
|   | 薬剤名：<br>商品名（一般名）  | 1日投与量                | 投与経路 | 投与日    |
|---|-------------------|----------------------|------|--------|
| R | リツキサン® (リツキシマブ)   | 375mg/m <sup>2</sup> | 点滴静注 | Day1   |
| B | トレアキシン® (ベンダムスチン) | 90mg/m <sup>2</sup>  | 点滴静注 | Day2・3 |

|   | 薬剤名：<br>商品名（一般名）  | 1日投与量               | 投与経路 | 投与日    |
|---|-------------------|---------------------|------|--------|
| R | ガザイバ® (オビヌツズマブ)*  | 1000mg/body         | 点滴静注 | Day1   |
| B | トレアキシン® (ベンダムスチン) | 90mg/m <sup>2</sup> | 点滴静注 | Day2・3 |

\*1コース目はday1・8・15に投与



# R-ベンダムスチン vs. R-CHOP



## ◆ 毒性が異なる

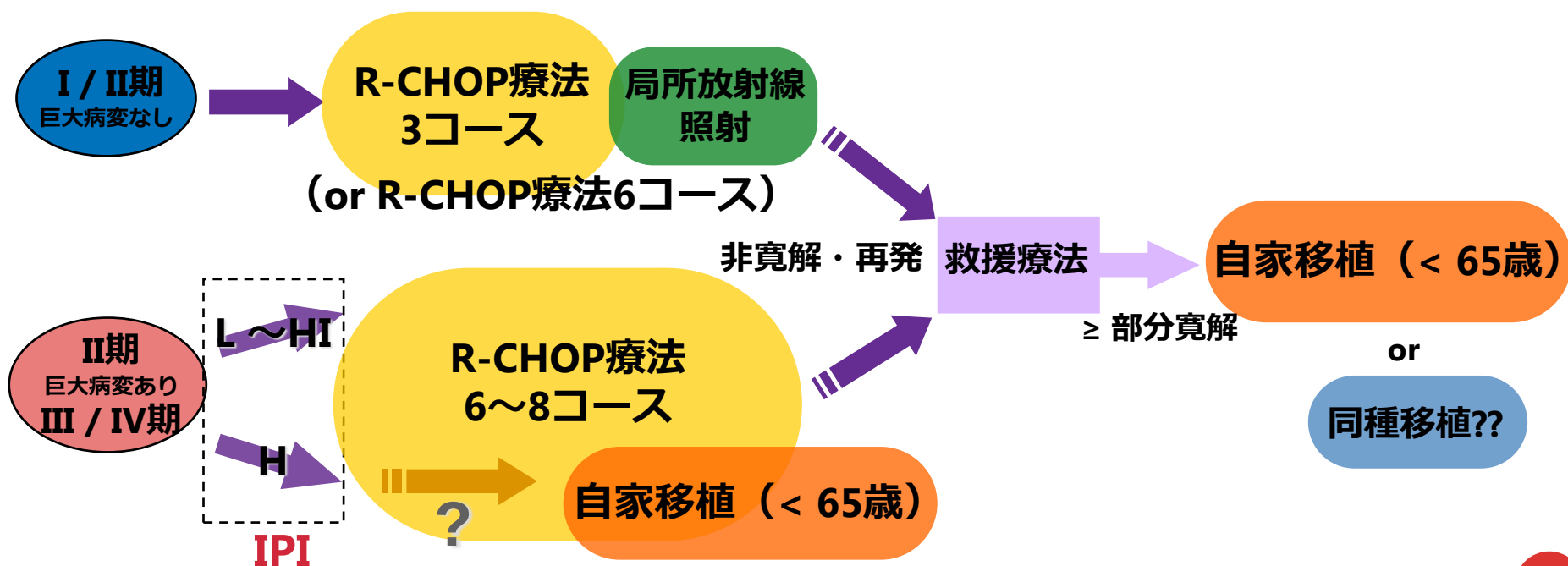
- R-CHOP: 好中球減少・末梢神経障害・脱毛
- R-ベンダムスチン: リンパ球減少・皮膚障害

Rummel MJ, et al. Lancet. 2013



# びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する治療

- ◆ **CHOP療法**が標準治療 CD20陽性リンパ腫であれば、**リツキシマブ**を併用する
- ◆ 低リスクの限局期DLBCLでは、R-CHOPx4コース + R単独x2コースも選択肢
- ◆ 65才以下の患者では、**再発時には自家移植併用大量化学療法**を計画する





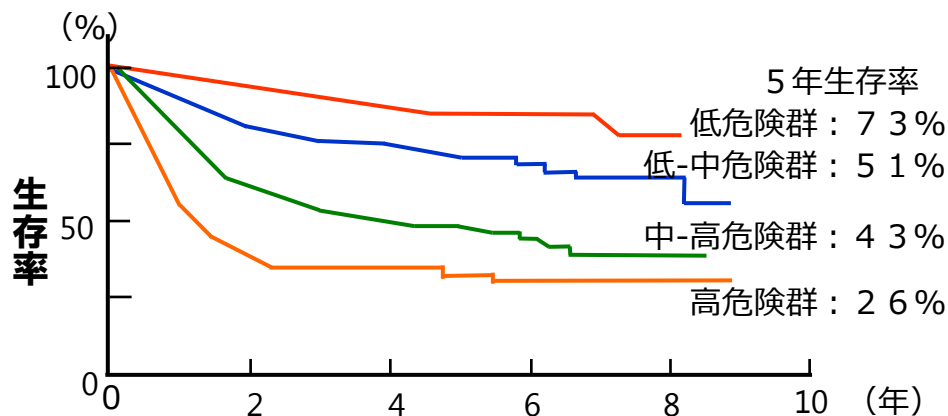
# 中悪性度B細胞リンパ腫の予後予測モデル

◆ IPI (International Prognostic Index) は、中悪性度B細胞リンパ腫に対する治療効果の予後予測モデルとして提唱されている

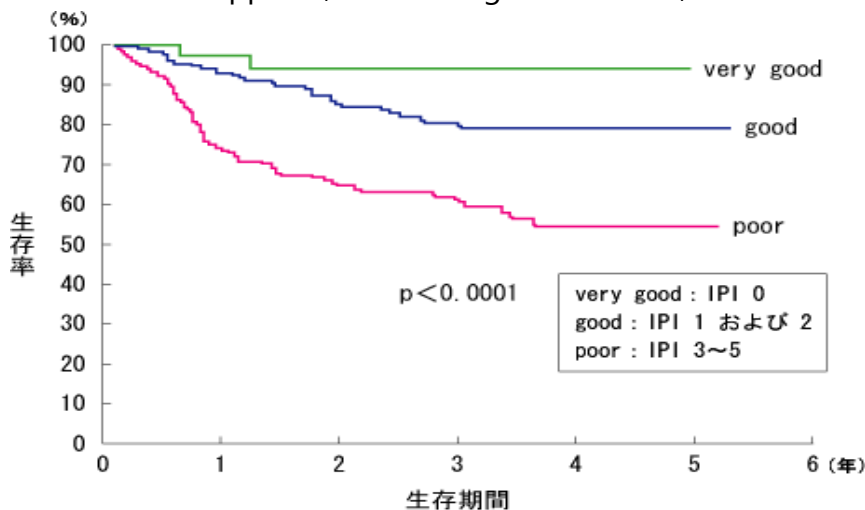
| 予後因子  | 予後不良因子   |
|-------|----------|
| 年齢    | >60歳     |
| 血清LDH | 正常上限を超える |
| PS    | 2-4      |
| 病期    | ⅢまたはⅣ    |
| 節外性病変 | 2以上      |

0-1 : 低危険度 (L)  
2 : 低-中危険度 (LI)  
3 : 中-高危険度 (HI)  
4-5 : 高危険度 (H)

**Revised-IPI**  
(リツキサン発売後のIPI)



Shipp MA, et al. N Engl J Med 1993; 329: 987-994.





# R-CHOP療法

以下を**21日毎**に、6～8コース行う

|   | 薬剤名：<br>商品名（一般名）   | 1日投与量                | 投与経路 | 投与日    |
|---|--------------------|----------------------|------|--------|
| R | リツキサン®（リツキシマブ）     | 375mg/m <sup>2</sup> | 点滴静注 | Day1   |
| C | エンドキサン®（シクロホスファミド） | 750mg/m <sup>2</sup> | 点滴静注 | Day2   |
| H | アドリアシン®（ドキソルビシン）   | 50mg/m <sup>2</sup>  | 点滴静注 | Day2   |
| O | オンコビン®（ビンクリスチン）    | 1.4mg/m <sup>2</sup> | ボールス | Day2   |
| P | プレドニゾン®（プレドニゾン）    | 100mg/body           | 内服   | Day2-6 |



# 有害事象の発現時期

| 副作用症状           | 影響している薬剤                  | 出現時期(day) |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------|---------------------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                 |                           | 1         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| インフュージョン・リアクション | リツキサン                     | ◀         |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 血管外漏出           | アドリアシン<br>オンコビン           | ◀         |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 悪心・嘔吐           | アドリアシン<br>オンコビン<br>エンドキサン | ↔         |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 食欲不振            | アドリアシン<br>オンコビン<br>エンドキサン |           |   |   |   |   | ↔ |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 不眠              | プレドニン                     | ↔         |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 白血球減少           | アドリアシン<br>オンコビン<br>エンドキサン |           |   |   |   |   | ↔ |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 便秘              | オンコビン                     |           |   |   | → |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | →  |
| 末梢神経障害          | オンコビン                     |           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | →  | →  |
| 脱毛              | アドリアシン<br>オンコビン<br>エンドキサン |           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | →  |    |    |    |    |    | →  |

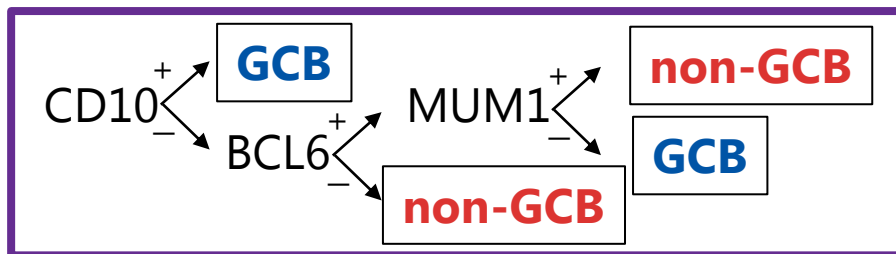




# R-CHOP療法は全てのDLBCLに対して標準治療か

## ◆ CD5陽性DLBCL

- DLBCLの10%
- 高齢発症（発症年齢中央値67歳）
- 中枢神経系再発率が高い（10-30%）
- 予後不良の**non-GCB type**（germinal center B-cell）が80%以上
- 薬剤耐性P糖蛋白質を発現



| DA-EPOCH療法* |                      | 投与法     | day1 | day2 | day3 | day4 | day5 |
|-------------|----------------------|---------|------|------|------|------|------|
| VP-16       | 50mg/m <sup>2</sup>  | 24hr iv | ↓    | ↓    | ↓    | ↓    |      |
| VCR         | 0.4mg/m <sup>2</sup> | 24hr iv | ↓    | ↓    | ↓    | ↓    |      |
| ADR         | 10mg/m <sup>2</sup>  | 24hr iv | ↓    | ↓    | ↓    | ↓    |      |
| CPA         | 750mg/m <sup>2</sup> | 3hr iv  |      |      |      |      | ↓    |
| PSL         | 60mg/m <sup>2</sup>  | 内服      | ↓    | ↓    | ↓    | ↓    | ↓    |

\* 薬剤の用量を直近コースの骨髄抑制の程度により調節



# びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の救援療法（1）

救援化学療法に感受性のある<65才の患者では、自家移植併用大量化学療法を考慮する

## ◆ 65才以下

- 初回治療（通常CHOP±R療法）より強度の高い、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法前の化学療法
- 移植前に可能な限り腫瘍量を減量することを目的とする
- いくつかのレジメンが使用されているが、移植前治療としては全て同等の効果が期待される

**DHAP（±R）療法**  
**ESHAP（±R）療法**  
**ICE（±R）療法 etc.**

・・・自家移植に使用する造血幹細胞が  
採取しやすい

- 自家移植も含めた全体の治療目標は根治である



# 代表的な救療法のレジメン（1）

| ESHAP療法 |                     | 投与法      | day1 | day2 | day3 | day4 | day5 |
|---------|---------------------|----------|------|------|------|------|------|
| CDDP    | 25mg/m <sup>2</sup> | 24hr iv  | ↓    | ↓    | ↓    | ↓    |      |
| VP-16   | 40mg/m <sup>2</sup> | 1hr iv   | ↓    | ↓    | ↓    | ↓    |      |
| Ara-C   | 2g/m <sup>2</sup>   | 2hr iv   |      |      |      |      | ↓    |
| mPSL    | 250mg/body          | 15min iv | ↓    | ↓    | ↓    | ↓    | ↓    |

| DHAP療法 |                       | 投与法        | day1 | day2 | day3 | day4 |
|--------|-----------------------|------------|------|------|------|------|
| CDDP   | 100mg/m <sup>2</sup>  | 24hr iv    | ↓    |      |      |      |
| Ara-C  | 2g/m <sup>2</sup> x 2 | 3hr iv x 2 |      | ↓    |      |      |
| DEX    | 40mg/body             | 15min iv   | ↓    | ↓    | ↓    | ↓    |

| ICE療法           |                      | 投与法     | day1 | day2 | day3 |
|-----------------|----------------------|---------|------|------|------|
| IFM<br>(+mesna) | 5g/m <sup>2</sup>    | 24hr iv |      | ↓    |      |
| CBDCA           | AUC 5                | 1hr iv  |      | ↓    |      |
| VP-16           | 100mg/m <sup>2</sup> | 2hr iv  | ↓    | ↓    | ↓    |



# びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の救援療法（2）

## ◆ 65才以上

- 自家造血幹細胞移植による根治術が行えない  
→ **治療目標は延命**
- 自家移植前に用いられるレジメンが慣例的に使用されてきたが、毒性が強いため合併症が多く、完遂率も低い

**DHAP（±R）療法**  
**ESHAP（±R）療法**  
**ICE（±R）療法**



**各レジメンの基となる臨床試験の年齢中央値は55才前後**

- 自家移植前のレジメンとして最適化
- 特に70才以上の患者ではevidenceなし

- QOLを維持した毒性の低いレジメンは？

**ベンダムスチン（±R）療法**  
**CEOP（±R）療法**  
**DA-EPOCH（±R）療法**  
**GDP/GCD（±R）療法 etc.**

・・・NCCNガイドラインでの推奨



## 代表的な救援療法のレジメン（2）

| GDP（+R）療法 |                       | 投与法         | day1 | day2 | day3 | day4 | day8 |
|-----------|-----------------------|-------------|------|------|------|------|------|
| GEM       | 1000mg/m <sup>2</sup> | 30min<br>iv | ↓    |      |      |      | ↓    |
| DEX       | 40mg/body             | 15min<br>iv | ↓    | ↓    | ↓    | ↓    |      |
| CDDP      | 75mg/m <sup>2</sup>   | 2hr iv      | ↓    |      |      |      |      |
| RIT       | 375mg/m <sup>2</sup>  |             |      |      |      |      | ↓    |

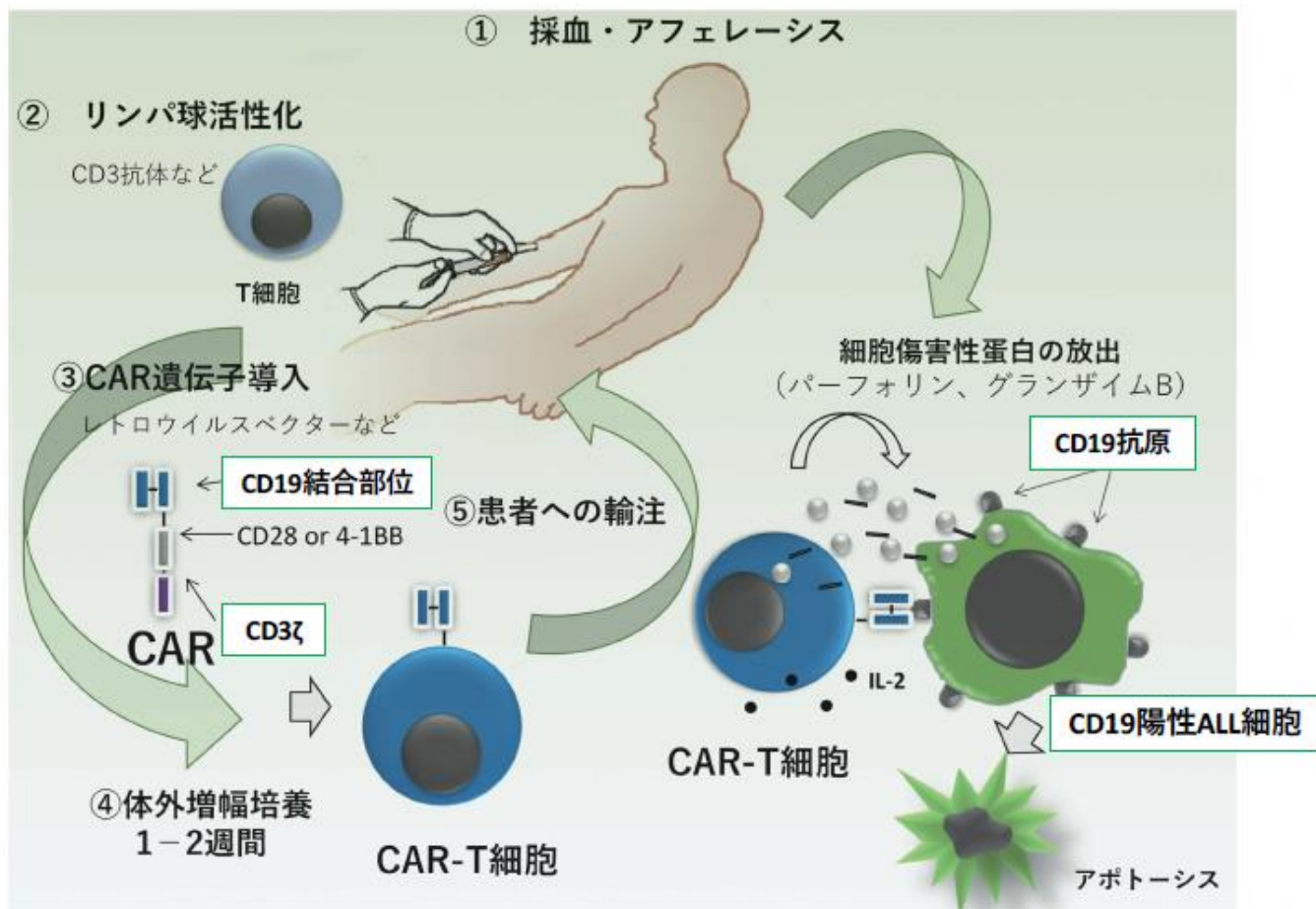
| GCD（+R）療法 |                       | 投与法         | day1 | day2 | day3 | day4 | day8 |
|-----------|-----------------------|-------------|------|------|------|------|------|
| GEM       | 1000mg/m <sup>2</sup> | 30min<br>iv | ↓    |      |      |      | ↓    |
| DEX       | 40mg/body             | 15min<br>iv | ↓    | ↓    | ↓    | ↓    |      |
| CBDCA     | AUC 5                 | 1hr iv      | ↓    |      |      |      |      |
| RIT       | 375mg/m <sup>2</sup>  |             |      |      |      |      | ↓    |

ESHAP療法と比較し、好中球減少の程度は軽いが、血小板減少は強く見られる  
また高齢者においては、奏効率・生存率ともに有意に高い



# チサゲンレクルユーセル(キムリア®) : CAR-T療法

- ◆ 再発・難治性のCD19陽性DLBCL
- ◆ 多くの施設で、PSの良い70才以下の患者が対象
- ◆ サイトカイン放出症候群、神経症状、血球減少などの有害事象が特徴





# 末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）

## ◆ 様々な病型が含まれる

末梢性T細胞リンパ腫・非特異型（PTCL-NOS）  
血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）  
未分化大細胞型リンパ腫・ALK陽性（ALCL, ALK positive）  
未分化大細胞型リンパ腫・ALK陰性（ALCL, ALK negative）  
腸症関連T細胞リンパ腫  
単形性上皮向性腸管T細胞リンパ腫  
濾胞T細胞リンパ腫  
濾胞ヘルパーT細胞形質を伴う節性末梢性T細胞リンパ腫

## ◆ 未分化大細胞型リンパ腫・ALK陽性以外は予後不良

－ 生存期間中央値は約2年

- ◆ 初発ALCLに対する標準治療は、**A（Brentuximab vedotin）+CHP療法**
- ◆ 初発CD30陽性PTCLに対して、**A-CHP療法**は選択肢の一つ
- ◆ それ以外の初発PTCLに対しては、概ね**CHOP療法**を用いる
- ◆ 2nd-line以降は、多剤併用救済化学療法その他、症状緩和目的に  
ブレントキシマブ・ベドチン（アブセトリス®：CD30陽性）、  
**モカムリスマブ**（ホペリジオ®：CCR4陽性）、**プラトレキサート**（ジフォルタ®）、  
**ロミデプシン**（イストダックス®：HDAC阻害薬）、**フォロデシ**（ムンデシ®：PNP阻害薬） etc.



## その他の組織型で用いられるレジメン

### ◆ HP陽性限局期胃MALTリンパ腫

→ HP除菌

### ◆ マントル細胞リンパ腫

→ リツキサン併用高用量Ara-Cを含むレジメン(R-HyperCVAD/MA)

+

自家移植併用大量化学療法

→ 移植適応がない場合：R-CHOP、R-ベンダムシチン、ボルテゾミド、  
イブルチニブ(イブルチカ®:BTK阻害薬) etc.

### ◆ 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型

→ 限局期：2/3DeVIC療法 + 局所放射線照射

→ 進行期：SMILE療法

### ◆ Burkittリンパ腫

→ R-HyperCVAD/MA療法、R-CODOX-M療法

それ以外の組織型では、概ねCHOP療法を用いる