

悪性リンパ腫の診断と治療

福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科 高松 泰 先生

皆様、こんにちは。福岡大学の高松です。今日は「悪性リンパ腫の診断と治療」について話をさせていただきます。

リンパ腫の患者会の中には、病気になられたばかりでリンパ腫のことを十分ご存じない方もおられるでしょうし、治療歴があつていろいろ詳しい知識をお持ちの方もいらっしゃると思います。患者さんごとに必要とされる情報は異なると思いますが、私はリンパ腫と診断されたばかりの方を対象とした基礎的なお話をさせていただきます。後から崔先生が「T 細胞性リンパ腫について」、衛藤先生が「移植について」というタイトルで話をされますが、どちらかというともニアックな内容になると思いますので、最初の部分は標準的な話をいたします。

悪性リンパ腫とはどういう病気なのでしょうか？リンパ腫とは、リンパ球が腫瘍化して塊を作る病気です。ではリンパ腫になるとなぜ困るのでしょうか？リンパ球は感染防御に働いていますが、腫瘍化したリンパ球(リンパ腫細胞)は、病原菌を殺す力を持ちません。リンパ腫が進行すると、役に立たないリンパ腫細胞が増加するのに反比例して、正常なリンパ球が減っていきます。そのため感染防御力が弱くなり、いろいろな感染症にかかりやすくなる、また一旦感染症を起こすとなかなか治り難くなります。さらにリンパ腫に対して抗がん薬治療を行うと、リンパ腫細胞を殺すのみならず正常なリンパ球の働きも抑えられますので、ますます感染症にかかりやすくなります。

また、リンパ腫は体の中に塊を作りますので、脳、肺、肝臓、骨髄など様々な臓器に広がると、その臓器の働きを損ないます。また気管や消化管、尿管などの管腔の周囲でリンパ腫が大きくなると、管が押しつぶされて通過が悪くなるので、空気の流れが悪くなって息苦しくなる、食べ物の通過が悪くなって食事が入らない、便が出ない、尿の流れが悪くなって尿が出なくなる、などの症状が現れます。

リンパ腫が悪くなる時に、熱が出る、食事は食べているにも関わらず体重が減る、などの全身症状が現れることがあり、これをB症状と呼んでいます。

今から皆さんがリンパ腫になられた場合にどのような手順で診断し、どのようなことを考えて治療方針を決めていくのか、話をします。リンパ節が腫れた、シコリが出来たといって病院に来られる方が多いと思いますが、一番大事なことは、まず本当に病気が悪性リンパ腫であるかどうかを確認することです。そのためにはシコリ全体もしくは一部を切除して、病理検査を行うことが必要です。悪性リンパ腫だと診断された場合は、悪性リンパ腫には様々なタイプがありますので、どのタイプのリンパ腫なのかを調べます。続いて体のどこにリンパ腫ができているか、どこまで広がっているか、画像検査を行って病変の場所を調べます。これらの検査で、リンパ腫の特徴を評価します。

同時に心臓や肝臓、腎臓など体の臓器の働きに問題がないか、高血圧や糖尿病など併存症がないか、皆さんの体の調子を調べます。

リンパ腫の特徴と、患者さんの体の状態を評価した上で、リンパ腫を治療する上でのリスクを評価し、この患者さんにはこのような治療を選択することが望ましい、と最適な治療法を判断しています。今日は、治療方針を決めるための一つ一つの手順について話をさせていただきます。

まず悪性リンパ腫であることを確認するということですが、リンパ節が腫れたりシコリができたりすると、多くの方は「がんができたのではないだろうか？」と考え、悪性リンパ腫を経験された方はリンパ節が腫れると「リンパ腫が再発したのではないだろうか？」と心配になるのではないのでしょうか。しかしリンパ節が腫れる原因というのは、悪性リンパ腫やがんだけではありません。むしろ一番多いのは、感染症や炎症に伴って反応性にリンパ節が腫れることです。例えば虫歯や扁桃腺炎になると首のリンパ節が誰でも腫れますし、脚にケガをすると肩胛部一関節のところのリンパ節が腫れることがよくあります。リンパ節が腫れる原因で最も多いのは、このような炎症の場合です。そのほかに、細菌が直接リンパ節に感染してリンパ節が腫れることがありますし、結核にかかった場合は、結核性のリンパ節炎が起こります。膠原病でリンパ節が腫れることもあります。実際には、がんやリンパ腫が原因でリンパ節が腫れることは、非常に珍しいことです。

では、リンパ節腫脹を訴えてかかりつけ医を受診した患者さんの中で、リンパ腫やがんである頻度はどれくらいなのでしょう。ヨーロッパのデータでは、扁桃腺炎などすぐに原因がわかるものを除き、精密検査が必要とかかりつけ医が判断して専門病院に紹介した患者さんの中で、がんであると診断された患者さんの割合はわずか 1%であったという報告があります。リンパ腫と診断された人の割合はもっと低くなります。リンパ節が腫れたら必ずリンパ腫というわけではありません。どんどん大きくなるのか、発熱など他の症状を伴っているのかなど、きちんと観察してかかりつけ医の先生に伝えていただくことが重要です。その上でリンパ腫もしくはがんが疑われる場合は、その病変を切り取って病理学的な検査を行う。顕微鏡で見て、病理医の先生にリンパ腫かどうかを診断してもらうということが必要です。

リンパ腫と診断された場合は、その細かな病型を調べていくことになります。病理学的に以前はホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分けていました。今は、非ホジキンリンパ腫はB細胞リンパ腫とT/NKリンパ腫細胞に分かれますので、リンパ腫はホジキンリンパ腫、B細胞リンパ腫、T/NKリンパ腫細胞に分類されます。何故このように分類するのかというと、後からお話をさせていただきますが、病型によって治療法が異なるからです。ちなみに日本人で一番多いのはB細胞リンパ腫で、7割くらいがB細胞リンパ腫です。2割くらいはT細胞リンパ腫で、欧米では多いホジキンリンパ腫は日本では少なくて5%から10%くらいと言われています。

ホジキンリンパ腫の中でさらに病型が分かれてきます。リンパ球優位型、結節硬化型、混合細胞型、リンパ球減少型と分かれますが、これらをまとめて古典型と呼んでいます。そのほかに結節性リンパ球優位型に分類されます。ホジキンリンパ腫の特徴としては、適切な抗がん剤を行うと治療すると治癒が期待できます。ですから早く診断して、早く治療を始めて、予定通りのスケジュールで治療を完遂することが重要です。ホジキンリンパ腫に対する標準治療は、ドキシソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジンを用いた ABVD 療法です。

ホジキン病の中に結節性リンパ球優位型がありますが、この病型はゆっくり進むので、あわてて治療を行う必要はありません。あまり強い治療をしなくても、この病気の方々は長く生存することができます。ただし、治療して病変が消えても、しばらく時間が経つと再発する危険がとても高く、再発した時に治療するとまた小さくなります。病変が局所にある場合は、放射線療法だけで9割以上の方は10年以上元気に生活することができる病気です。病型によって経過や治療法が違いますので、このように病型分類する必要があります。

日本人に一番多い非ホジキンリンパ腫ですが、細胞の起源によってB細胞性とT細胞性に分かります。ここに書いている病名は一部ですが、それでもこのように多数の病型があります。そこでいろいろなグループ分けがされています。治療のことを説明する場合によく使われるのが、低悪性度、中悪性度、高悪性度という分け方で、これは悪性度が違うのではなく進行速度が違うということになります。ゆっくり進む、年の単位で大きくなるものを低悪性度、週の単位で急速に大きくなるものを高悪性度、その中間で月の単位で進行するものを中悪性度と分類します。

リンパ腫の病型の中で代表的なものとして、中悪性度群のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫とマントル細胞リンパ腫、低悪性度群の代表として濾胞性リンパ腫とMALTリンパ腫、高悪性度群のバーキットリンパ腫について説明します。

中悪性度群のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、日本人で一番多い病型で全リンパ腫の30%から40%を占めています。この病気は化学療法により治癒が期待できます。ですから早く診断して適切に治療する必要があります。標準的な治療は、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを用いた CHOP(チョップ)療法です。B 細胞リンパ腫の細胞には、B 細胞に特異的に発現している CD20 というたんぱく質が発現しています。CD20 に対するモノクローナル抗体薬リツキシマブは、B 細胞リンパ腫によく効きます。CHOP 療法にこのリツキシマブを併用した R-CHOP(アールチョップ)療法がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する標準治療です。

次にマントル細胞リンパ腫ですが、60歳を中心に年齢の高い方に多い病気で、少し男性に多く発症します。リツキシマブ併用 CHOP 療法で寛解には入りますが、高率に再発します。そこで最近いろんな治療法が試みられていて、その一つが Hyper-CVAD(ハイパーシーバッド)およびメトトレキサート+シタラビン大量療法の交代療法です。Hyper-CVADというのはシクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、デキサメタゾンを用いる治療法で、デキサメタゾンとプレドニゾロンが違うだけ他の薬剤は CHOP 療法と一緒にです。CHOP 療法の量を増やした治療法と、メトトレキサートとシタラビンを用いた治療を交互に繰り返す治療法です。この治療はよく効きます。シタラビンはマントル細胞リンパ腫の治療に重要な薬剤と考えられます。そのほかの治療薬として、フルダラビンが再発したマントル細胞リンパ腫には効くという報告がありますし、大量抗がん剤の治療を伴う自己末梢血造血幹細胞移植もこの病気の再発を防ぐためには有効です。同じB細胞リンパ腫で中悪性度に属するマントル細胞リンパ腫ではありますが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とは有効な治療が異なりますので、正しく診断する必要があります。

高悪性度群ではバーキットリンパ腫が代表的な疾患です。流行地型、非流行地型、免疫不全型に分類されますが、流行地型というのはアフリカに多い病気です。EBウイルスが感染して、小さい子どもによく発症します。日本人にもバーキットリンパ腫が発症しますが、アフリカとはタイプが違い非流行地型となります。その他にエイズなど免疫不全の患者さんにバーキットリンパ腫を発症することがあります。進行はとて速く、リンパ節だけではなく中枢神経などリンパ節以外の場所に広がる可能性があります。バーキットリンパ腫にCHOP療法を行っても治りません。CODOX-M/IVAC(コドックスエムアイバック)療法や先ほどお話した Hyper-CVAD とメトトレキサート+シタラビン大量療法の交代療法など強力な治療が標準治療です。バーキットリンパ腫も治療が期待できる病気ですが、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫とは治療法が異なるため、適正に診断する必要があります。

低悪性度群の代表は濾胞性リンパ腫です。その病気に対する治療の概念は、これまで説明したものとまったく異なります。その特徴は、年の単位で大きくなると例えられるように進行速度が遅いこと、それに加えて治療もしないのに自然に腫れていた病変が小さくなり消えてしまうことがあります。普通は悪性腫瘍が何も治療せずに消えることはありませんので、大変珍しいタイプの病気です。一方、抗がん剤治療や放射線治療を行うと病変は小さくなったり消えたりしますが、何年か経つとまた必ず腫れて来てしまいます。早く治療を開始しても、症状が現れるまで待って治療を開始しても、再発することには変わりはありませんし、生存期間にも差がありません。症状がないのに治療しても副作用が出るだけですから、濾胞性リンパ腫と診断がついても直ぐ治療を開始するのではなく、リンパ腫に伴う症状が出るまで待って治療を開始する watchful waiting(ウォッチフルウェイティング) が標準治療です。

このように濾胞性リンパ腫は、治療をすると病気が縮小・消失し、しばらく経つと再発する、また治療すると病気が消える、という経過を5年、10年に渡って繰り返すことが一般的です。しかし中にはリンパ腫が悪くなって命に関わるような状態になることがあります。それはどういう理由かということ、経過中に病気の性質が変わってしまい、急速に進行するびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫に形質転換してしまいます。一旦病気の性質が変わってしまうと、なかなか治療が効かなくなります。残念ながら形質転換を予測することはできません。また形質転換を予防することもできません。

その他にゆっくり進むリンパ腫としてMALT(マルト)リンパ腫があります。この病気もゆっくり進行します。MALTリンパ腫はいろいろな場所に広がるのではなく、病変は一カ所だけのことが多いです。リンパ節外に病変ができることが多いのですが、一番多いのが消化管です。MALTリンパ腫患者さんの半分は消化管に病変ができて、そのうちの85%が胃にできます。そのほかには、肺や唾液腺、眼、皮膚、甲状腺、乳腺などいろいろな場所に出来ます。MALTリンパ腫は、長い間炎症反応が続くことが原因で起こることが知られています。例えば、胃にできるMALTリンパ腫は胃にヘリコバクター・ピロリ菌が感染して炎症が続くと発症しますし、唾液腺にできる場合はシェーグレン症候群という自己免疫性疾患の経過中に起こることが知られています。甲状腺であれば慢性甲状腺炎が続いているとMALTリンパ腫が発生して来ます。

ほかにもいろいろな病型の分類法があります。その一つとして、リンパ腫細胞に遺伝子異常が起こって

リンパ腫が発症するわけですが、その遺伝子異常による分類があります。たとえば濾胞性リンパ腫では、染色体の 14 番と 18 番目に転座が特徴的です。マントル細胞リンパ腫では 11 番と 14 番の転座が見られます。このような染色体の転座により起こる遺伝子異常も分かっています。最近は様々な分子標的薬が開発されていますが、今後このような遺伝子異常を標的とした薬剤が開発される可能性があります。その場合、分子標的薬は標的となる因子をもたない細胞には効きませんので、標的となる遺伝子異常があるかどうかを検査することが大事なことになっていきます。

ウイルスや細菌などいろんな病原菌の感染がきっかけとなりリンパ腫が発症することがわかってきました。その原因微生物による分類法があります。バーキットリンパ腫の流行地型はアフリカに多いという話をしましたが、このタイプのバーキットリンパ腫はEBウイルスが感染して起こることが分かっています。EBウイルスはその他に高齢者のホジキンリンパ腫や鼻にできる NK/T 細胞リンパ腫の発症にも関与しています。また崔先生のお話で出て来ると思いますが、HTLV-1ウイルスが感染して成人T細胞白血病リンパ腫が起こります。ヒトヘルペスウイルス 8 型の感染によりエフェュージョンリンフォーマ、C 型肝炎ウイルスにより脾臓の B 細胞リンパ腫、先ほど話しましたようにヘリコバクター・ピロリ菌の感染で胃に MALTリンパ腫ができることも分かっています。ヘリコバクター・ピロリ菌による MALTリンパ腫では、ピロリ菌の除菌によりリンパ腫がよくなります。C型肝炎に関してはインターフェロン治療を行うと、脾臓のリンパ腫も治ってしまうことがあります。その他のリンパ腫に関しては、まだ病原菌の治療でリンパ腫がよくなるわけではありませんが、今後治療法の開発に繋がっていく可能性もあります。

続きまして、病変の部位だとか広がり調べることを行います。リンパ腫の病変が体のどのくらいどの場所に広がっているかというものを表したものを、臨床病期もしくはステージと言います。ホジキンリンパ腫に対して Ann Arbor (アン・アーバー)分類が作成され、非ホジキンリンパ腫でも使っています。病変がどこに広がっているかを見ることによって病気の治りやすさを見る指標になりますし、またリンパ腫の場合は抗がん剤と放射線治療をどのように組み合わせる治療をするか考える場合に、臨床病期が重要になります。

臨床病期は I 期から IV 期まで分けますけれども、I 期というのは病変が一カ所だけ、一つのリンパ節領域だけに病変が広がっているもの。2 か所以上に広がると II 期か III 期になります。横隔膜という胸とお腹を区切っている膜を境にして、その片側だけに広がっている場合が II 期で、横隔膜を挟んで胸の方にもお腹の方にも両方広がっている場合を III 期と呼んでいます。II よりも III の方が、病変の広がりが大きいということになります。リンパ節以外の臓器、たとえば肝臓や骨髄に病変が広がってしまうと IV 期になります。

また、発熱や体重減少などの全身症状を伴うことがありますので、その場合 B 症状と呼びます。

リンパ腫の治療には抗がん剤治療と放射線治療があります。抗がん剤は血管を通して全身に流れますので、全身どこにある病変に対しても有効です。また治療前に CT や PET-CT で病変の広がりを確認しますが、検査で見つからないような小さい病変ができています可能性があります。そのような病変があったと

しても、抗がん剤は有効です。その一方、副作用も全身に現れます。放射線療法は、照射した部位の病変にしか効きません。しかし副作用も照射野以外には出ません。それぞれ一長一短ありますので、その特徴を利用してホジキンリンパ腫やびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合は、病変が体のあちこちに広がっている場合は抗がん剤治療を6コースから8コース行います。病変が狭い範囲に限局している場合は、抗がん剤治療を半分にして、それに加えて病変部位に放射線をかけます。このように治療法が異なるため、臨床病期を評価することが重要になります。

それでは臨床病期を見るためにどのような検査をするかという、一番よく行われるのがCTです。胸部単純X線写真と比べると、CTの方が病変に部位や大きさを正確に見ることができます。また最近ではPET-CT検査がよく行われるようになりました。PET-CTでは、標識したブドウ糖を注射します。栄養を必要としている、つまり活動している部位にはブドウ糖が取り込まれますので、その部位が赤くなります。腫れているリンパ節が活動性の病変なのかどうかを知ることができます。

その他に、骨髄検査を行う必要があります。診断時にリンパ腫が骨髄まで広がっていないか確認することは、臨床病期を評価するのに必要です。胃や腸など消化管内の病変は、CTやPETではなかなか見えません。もし消化管に病変がある場合は、内視鏡検査が必要です。その他に、核磁気共鳴によるMRI検査があります。MRIの検査は脳や脊髄の病変を見つけるにはCTよりも優れています。こういうところに病変のある場合は、MRI検査を行います。

治療方針を決めるにあたって、どこにリンパ腫ができているかは重要です。リンパ腫というとリンパ節が腫れる病気という印象がありますが、リンパ節以外の場所、たとえば皮膚、骨、脳、甲状腺、肺、胃、乳腺、膀胱など体のあらゆる場所にできる可能性があります。リンパ組織以外にできるリンパ腫のことを、節外性リンパ腫と呼びます。悪性リンパ腫の3割くらいは、リンパ節以外のところに行けると言われています。

リンパ腫ができた場所によって、また治療法が大きく異なります。中枢神経系にできる悪性リンパ腫は特徴的で、初発時に中枢神経系にしか病変が広がっていないことが大半です。また再発する場合も、病変部位は中枢神経系で、病変が中枢神経系に留まる特徴があります。物忘れするようになった、性格が変わった、などの症状で脳神経内科を受診され病気が見つかることが一般的です。

治療法も他のリンパ腫とは異なります。脳の血管というのは特殊にできていて、抗がん剤をはじめ様々な薬剤が脳組織の中に広がらないようにできています。CHOP療法を行っても、脳の病変には効きません。メトトレキサートやシタラビンといった薬剤を大量に点滴すると脳組織にも届くということが知られており、これらの薬剤を使った治療を行います。また、放射線療法も有効です。抗がん剤の治療をした後に放射線療法を行うと、リンパ腫は治る確率が高くなることが知られています。しかし、正常な脳細胞は抗がん剤や放射線でダメージを受けますので、治療後に認知症などの症状が出現する危険があります。白質脳症と医学的には呼ばれていますが、高齢者では高率に現れ、せつかくリンパ腫は良くなっても認知症の症状が進んでしまうと、生活に大きな支障を来します。そのため高齢者では、抗がん剤治療のみを

行うことが一般的です。

次に胃のリンパ腫です。胃にできるリンパ腫の代表は、びまん性大細胞型リンパ腫と MALT リンパ腫です。昔は胃のリンパ腫は胃癌と同様に外科で切除されていました。最近、外科的に切除した場合と抗がん剤治療もしくはそれに放射線を組み合わせた治療をした場合では、治療成績に差がないことが証明されています。胃を切除すると食事を分割して食べないといけないなどの症状が残りますが、抗がん剤治療では病変が消えた後は正常な胃の働きが残ります。そのため最近手術をせずに抗がん剤もしくは放射線治療を行うようになってきました。病変からの出血が止まらない、あるいは胃の壁に穴が開いて腹膜炎を起こした場合は、手術を行うことがあります。

胃のリンパ腫で特殊なのは MALT リンパ腫です。ヘリコバクター・ピロリ菌の感染によって起こることがあり、この場合は2種類の抗菌薬と1種類のプロトンポンプ阻害剤という胃薬を合わせて1週間服用することでピロリ菌を除菌することができます。除菌をすると、7~8割の頻度で胃の MALT リンパ腫が消失します。抗がん剤や放射線を全く使わないでリンパ腫をよくすることができますので、胃の MALT リンパ腫でピロリ菌陽性の場合、除菌が標準治療です。ただ 100% 治るわけではないので、残念ながら除菌後も病変が残る場合には放射線療法や抗がん剤の治療が必要になることがあります。

次は甲状腺にできるリンパ腫です。これは橋本病といって慢性甲状腺炎に合併して起こることが多く、病型はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が大半を占めます。甲状腺というのは頸部の狭い場所にあり、甲状腺のすぐ後方に気管という空気の通り道があります。甲状腺が急速に腫れする気管が押しつぶされて窒息する危険性があります。そのような場合は、緊急に治療を行う必要があります。場合によっては気管切開が必要になります。リンパ腫に対する治療としては、他のリンパ腫と同様に R-CHOP 療法や放射線がよく効きます。

また乳房にできることもあります。乳がんと診断されて検査をしてみたらリンパ腫だったということもあります。乳房にできるリンパ腫は女性に多いということが知られています。大半がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫で、その他にマンテルリンパ腫やバーキットリンパ腫も起こります。また豊胸術というインプラントで胸を大きくする手術を受けた人に、未分化大細胞型リンパ腫が高率に発症することが知られています。乳房にできたリンパ腫も、他の部位にできたびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と同様に治療を行います。また乳房のリンパ腫は脳に広がる可能性が高い可能性があり、脳に広がらないようにメトトレキサートの髄注療法を行うことがあります。

最後に精巣のリンパ腫です。このリンパ腫も独自の特徴を持っています。高齢者に多く発症します。両側の精巣に広がることが多く、また高率に脳に広がります。CHOP 療法は脳組織には効果が及びませんので、高率に頭に再発してしまいます。脳に再発しないようメトトレキサートの髄注療法を行います。また片側の精巣のみに病変がある場合でも、も高率に反対側に広がりますので、病変がなくても反対側の精巣に放射線照射を行います。

続いて、患者さんの全身状態を調べます。よく使用されるのがパフォーマンス・ステータスです。PS と略しています。0 から 4 までに分類されており、0 は、まったく症状がない状態です。1 は、軽い症状はあるけれど日常生活に支障はない状態です。2 と 3 は、体がきついで昼間もベッドに寝ている状態です。2 一日の大半の時間は、起きている。3 は、一日の 50% 以上は寝ている状態です。4 になると、自分の身の回りのこともできずにずっと寝ている状態です。全身状態が悪くて PS が 3 や 4 の人に抗がん剤治療や手術を行うと、病気がよくなって体の調子がよくなるメリットよりも、副作用で体の調子が悪くなるデメリットの方が大きいと予想されますので、こういう場合は積極的な治療は行わない方が良いということになります。抗がん剤治療で治る可能性がある病気だからといって、全ての人に同じように治療できるわけではありません。全身状態が悪い患者さんは、リンパ腫に対する治療を行わない方がいいということもあります。

併存症を調べることも重要です。脳梗塞の既往があつて麻痺があるとか、重症な糖尿病があるなど様々な併存症をもっている方がいます。これはチャールソン併存疾患指数というものですが、このスコアに従って併存症を点数化すると、点数が高いほど抗がん剤治療をした際の副作用が強く現れる危険が高く、抗がん剤の治療をしない方がいいと判断できます。

その他に、血算や肝臓、腎臓、心臓、肺の機能を調べます。CHOP 療法で使うドキソルビンという抗がん剤は、心臓の動きを悪くしますので定期的に心臓の超音波の検査を行う必要がありますし、ABVD 療法で使用するブレオマイシンは肺に障害を起こす危険があり、肺の機能を定期的に調べる必要があります。

次に、疾患ごとにリスク因子の有無を計算し、予後を予測することができます。たとえば進行期のホジキンリンパ腫では、血清アルブミン値、ヘモグロビン値、性別、年齢、臨床病期、白血球数、リンパ球数の 7 項目を調べてスコアをつけることで、どの程度の割合で治ると期待できるか予測することができます。びまん性大細胞型リンパ腫では年齢、LDH、PS、臨床病期、リンパ節以外の病変の数の 5 項目を調べます。濾胞性リンパ腫では年齢、臨床病期、ヘモグロビン値、LDH、リンパ節病変数の 5 項目を調べることで、予後を予測することができます。この予後指標を用いて、治る確率が高いと予想される場合は標準的な治療を行うべきでしょう。治り難いと予想される場合は、治療成績をよくすることを期待して試験的な治療を行う選択もあります。このように治療方針を決めていきます。

次に治療の内容とスケジュールを示します。ホジキンリンパ腫には ABVD 療法を行います。ドキソルビン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン を 14 日間隔で投与します。非ホジキンリンパ腫にはシクロホスファミド、ドキソルビン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを使った CHOP 療法を 21 日間隔で行います。

濾胞性リンパ腫などの低悪性度リンパ腫やマントル細胞リンパ腫治療には、ベンダムスチンが有効です。

従来の標準治療である CHOP 療法とベンダムスチン療法を比較する臨床試験が実施され、ベンダムスチンの方が病変が縮小・消失する奏効率が高く、かつ治療効果が長く持続する効果があることがわかりました。こういう新しい抗がん剤も出てきています。

分子標的薬を紹介します。代表的なものはリツキシマブで、皆さんよくご存じだと思いますが、B細胞に発現しているCD20を標的にしたモノクローナル抗体薬です。この薬剤が有効な疾患は、CD20を発現しているB細胞リンパ腫です。高齢者のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する臨床試験の結果を示しますが、CHOP 療法にこのリツキシマブを併用して治療することによって奏効率が高くなり、奏効持続期間も長くなり、長期生存できる患者さんの割合が増えることが示されました。この結果をもとに B 細胞リンパ腫に対してはリツキシマブを併用した CHOP 療法が標準的に行われるようになっていきます。

その他に最近ホジキンリンパ腫に対してブレツキシマブベトチンが保険承認されました。これは CD30 というたんぱく質を標的とした抗体薬です。この抗体薬に抗がん剤が結合しており、CD30 を介してリンパ腫細胞の中に取り込まれ、そこで抗がん剤が離れて細胞を殺します。再発したホジキンリンパ腫に対して自己末梢血幹細胞移植を行った患者さんを対象に、その後ブレツキシマブを投与すると再発するまでの期間を延ばすことができます。

崔先生のお話で出てくると思いますが、成人 T 細胞白血病に対してモガムリズマブが開発されました。この薬剤は CCR4(シーシーアールフォー)を標的とした抗体薬です。CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病もしくは T 細胞性リンパ腫に効果があります。成人 T 細胞白血病では再発すると急速に病気が進行し、なかなか有効な治療法がありません。そのような再発した患者さんにモガムリズマブを投与すると、50%の患者さんで腫瘍が小さくなる効果が得られました。日本では再発した成人 T 細胞白血病には保険承認されています。

HDAC(エイチダック)阻害薬ポリノスタットは、皮膚の T 細胞リンパ腫に対する治療薬として保険承認されています。残念ながら劇的な効果が得られるわけではありません。

プロテアソーム阻害薬のボルテゾミブは、多発性骨髄腫に有効な薬剤で、保険承認されています。マンデル細胞リンパ腫にも有効であることが臨床試験で証明されており、近いうちに日本でも保険承認される予定です。

その他に、mTOR(エムトール)阻害薬のエベロリムス、これ腎細胞がんとか乳癌とか神経内分泌腫瘍に日本では保険承認されています。これもリンパ腫に対して単剤ではなかなか効果は強くないですが、他の薬剤との併用で治療効果が期待できます。PI3(ピーアイスリー)キナーゼを標的としたイデラシブ、ブルトン型チロシンキナーゼ BTK を標的としたイブルチニブは、慢性リンパ性白血病や低悪性度リンパ腫に対して今までの治療薬より優れた治療効果が得られることが欧米の臨床試験で示されています。今後日本でも使えるようになると期待されます。

最近、免疫療法の研究が進んでいます。免疫力は感染防御に働いています。感染症が起こると細胞傷

害性 T 細胞が働いて病原菌を殺しますが、過剰に作用すると正常な組織も障害され、困った症状が現れます。そのため細胞傷害性 T 細胞が過剰に働き過ぎないように抑制する機能をもった制御性 T 細胞という細胞があります。細胞傷害性 T 細胞はがん細胞を攻撃する力もっており、がんを攻撃すると考えられています。しかしがん細胞は、制御性 T 細胞を自分の味方にして細胞傷害性 T 細胞の攻撃力を抑制するように働くことがわかりました。がんは賢いですね。モガムリズマブは制御性 T 細胞の働きを抑える効果もっており、その結果細胞傷害性 T 細胞ががん細胞を攻撃する力を回復させる可能性があります。

細胞傷害性 T 細胞には、PD-1 という受容体が発現しています。免疫反応が過剰になると正常組織の細胞が持つ PD-L1 がこの PD-1 に結合します。すると細胞傷害性 T 細胞の働きが抑制され、免疫反応が弱くなります。がん細胞が PD-L1 を発現しており、細胞傷害性 T 細胞の PD-1 と結合することで、自分を攻撃に来た細胞傷害性 T 細胞の働きを抑えることがわかりました。そこで PD-1 をブロックして PD-L1 が結合できなくする薬剤が開発され、悪性黒色腫という皮膚のがんに対して有効であることがわかりました。日本でも保険承認になっています。

欧米で実施された初期段階の臨床試験ですが、この PD-1 に対する抗体薬はホジキンリンパ腫にも有効であることが示されています。再発したホジキンリンパ腫に対して、抗がん薬を一切使わずに、免疫反応を刺激する PD-1 抗体薬を投与するだけでリンパ腫病変が縮小します。今後はこのような免疫療法が登場して来ると期待されます。

最後に皆さんが治療されていく上で把握していただきたいことは、自分の治療目標は何ですかということです。ホジキンリンパ腫やびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の場合は、治癒が目標です。そのため少々副作用が出ようと、予定通りのスケジュールで治療を完遂することが大変重要です。抗がん剤がよく効くリンパ腫でも、中途半端な治療では治りません。一方、濾胞性リンパ腫や MALT リンパ腫など低悪性度リンパ腫の場合は、残念ながらいくら頑張っても治療しても治癒は得られません。慌てて治療しなくても何も困ったことは起こらないでしょうし、再発したとしても治療すれば病変は縮小・消失します。不必要な治療を行って副作用のため後遺症が残ると、その後の生活に支障を来します。病気と共存しながら通常の生活を続けることを目標に病気をコントロールしていくことが望まれます。治療の目標によって治療法が大きく異なりますので、自分の治療のゴールを正しく把握したうえで治療に望まれるとことをお勧めします。以上です。