

市 民 公 開 講 座

悪性リンパ腫 について知りたい



日本赤十字社 大阪赤十字病院
Japanese Red Cross Society

<http://www.osaka-med.jrc.or.jp>

目 次

はじめに	2
リンパ節、リンパ球とは	3
悪性リンパ腫の症状と経過	4
悪性リンパ腫の種類	5
病期	6
治療開始までに必要な検査と情報	7
国際予後指標 International Prognostic Index (IPI)	8
悪性リンパ腫の治療	9~13
副作用と治療中に気をつけること	13~15
難治もしくは再発した場合	15
新しい治療法	16・17

悪性リンパ腫

—リンパ節のがん、でもずっとよく治るようになっていきます—

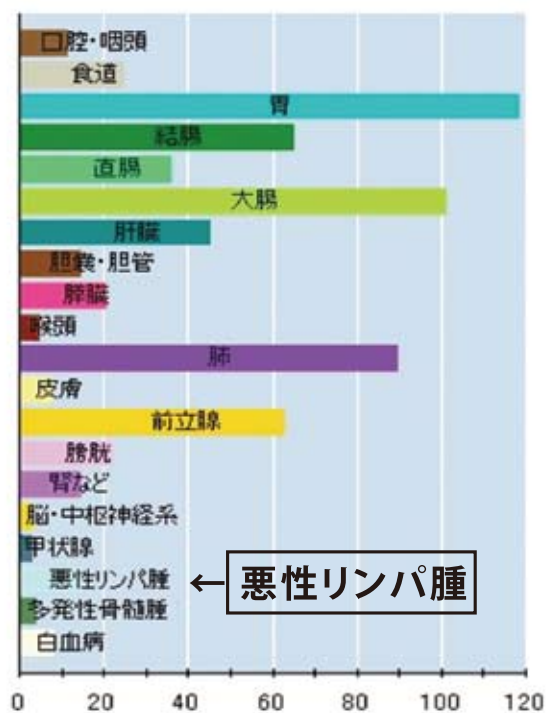
大阪赤十字病院 血液内科 ^{つうどう} 通堂 ^{みつる} 満

はじめに

悪性リンパ腫は白血球の一種であるリンパ球ががん化した悪性腫瘍です。胃癌、大腸癌、肺癌などに比べるとずっと少ないのですが（図1）、50歳以上の方に多く発生し人口の高齢化とともに増加傾向にあります。当院血液内科の入院患者さんの中ではもっとも多いパーセンテージを占めます。成人T細胞白血病／リンパ腫の原因はHTLV-Iというウイルスであるとわかっていますが、他のリンパ腫の原因は不明です。がんですので放っておけば命に関わります。でも、幸い悪性リンパ腫は抗がん剤や放射線がよく効きますので、最近の治療方法の進歩によりある一定の割合で完治させることが可能になっています。

我が国における各種がんの罹患率

部位別がん罹患率
（男性）
[全年齢 2004年]



資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

部位別がん罹患率
（女性）
[全年齢 2004年]

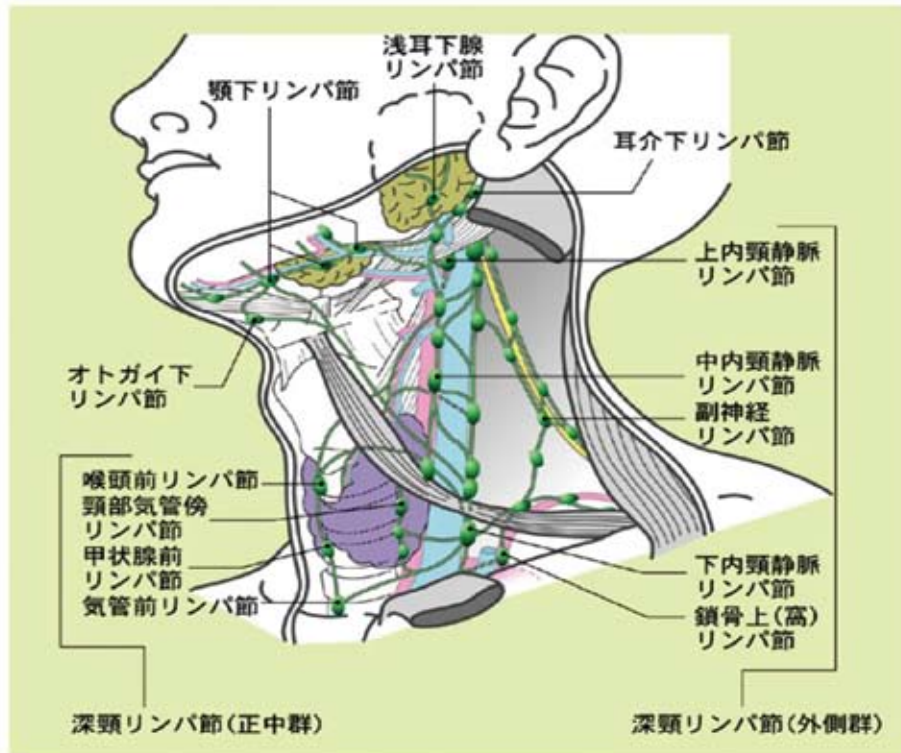


資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

図1

リンパ節、リンパ球とは

頸部のリンパ節



（日本癌治療学会編：日本癌治療学会リンパ節規約，金原出版，2002，p20より改変引用） 図2

リンパ球は血中を流れる白血球の一種で、リンパ節やリンパ組織で作られます。リンパ節は首、あご、脇の下、足の付け根以外にも肺門部やおなかの大動脈の周囲などにも正常に多数存在します（図2）。大きさは米粒から大豆の大きさです。リンパ組織はそれこそ全身にあるのですが、主にはのどの扁桃、肺、胃や腸の粘膜下に存在します。悪性リンパ腫はこれらのどこからでも発生する可能性があります。リンパ球は体を守る「免疫」の中心的な役割を担っており、リンパ球のなかにも B 細胞、T 細胞、NK 細胞といった種類があり、役割分担をしています（図3）。①B 細胞は外敵に向かっていく「抗体」を造ります。表面に「CD20 抗原」という目印を持っていて、これが後で述べる治療に重要な関係があります。②T 細胞は、ウイルスに感染した自己の細胞を排除したり、B 細胞が抗体を造るのを指導したりします。そして③NK 細胞は、癌細胞を破壊したりする働きを持っています。悪性リンパ腫は、これら免疫を担う細胞からでるがんです。すなわち、体を守るべき組織が悪性化して広がるため、他のがんに比べて体の免疫力が大きく低下します。

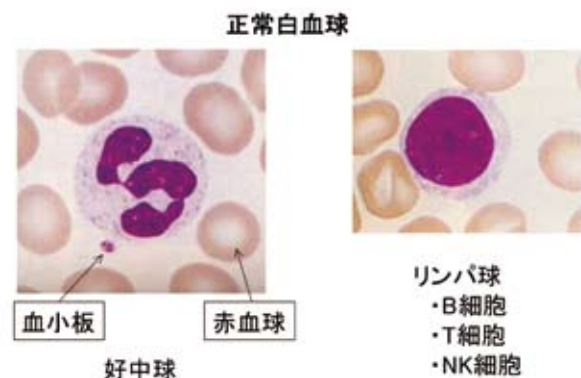


図3

悪性リンパ腫の症状と経過

1. はじめの症状 (図 4)

どのような発症、経過をとるのでしょうか？

- 頸部リンパ節の無痛性腫大で始まることが多いが、ほとんどあらゆる臓器に発生する。
- 40%はリンパ節以外から発生
胃、回盲部、脾、副腎、睾丸、甲状腺、涙腺、脳、血管内
- 全身症状(B症状と称する): 1)発熱、2)体重減少、3)寝汗を伴うことがある。「不明熱」として発症することも多い。

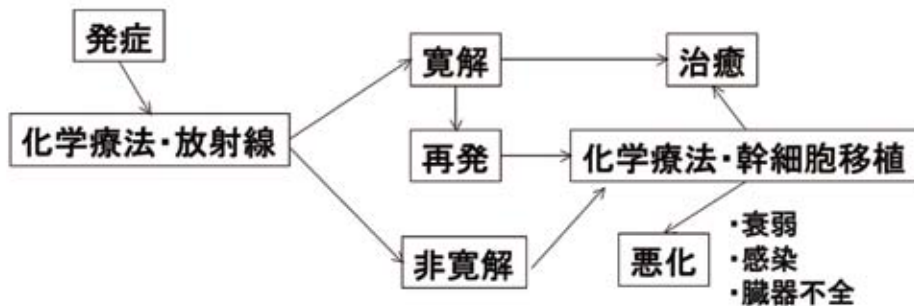


図 4

首、あご、脇の下、足の付け根のリンパ節が腫れることが多く、通常は痛くありません。リンパ腫の 40% はリンパ節以外から発症します。たとえば、頻度の高いのは胃や腸から発生するもので、そのほか甲状腺、目の涙腺、睾丸、脳などからも発生します。その他の症状としては、①体重減少、②発熱が続く、③寝汗をかきやすい、といった全身症状を伴うことがあります。

2. 悪性リンパ腫の経過

それでは発症後どのような経過をたどるのでしょうか。リンパ腫と診断されると、その種類および病期（どこまで進んでいるか）によって最適な治療方法が選ばれます。外科手術で治ることはほとんどなく、全身に薬が行き渡る化学療法（抗がん剤）が行われます。状況によって放射線療法、造血幹細胞移植が加わることがあります。最初の 1 ヶ月くらいは入院して治療を受けますが、あとは外来通院で抗がん剤を 2～4 週間ごとに 4～5 ヶ月続けます。これでどこにもリンパ腫が認められなくなった状態（「寛解」といいます）となり、最良の場合数年後「治癒」の判定となります。しかしながら、一部のかたは再発します。再発は 2 年以内におこることが多く、リンパ腫の治療は再発との戦いといっても過言ではありません。ただ、再発してもリンパ腫の場合は次に行う治療（「救援療法」）が数多くあり、再度寛解をめざします。

悪性リンパ腫の種類

悪性リンパ腫ほど、そのなかに種類（組織型）が多いがんはありません。最新の世界保健機構（WHO）の分類では70種類以上あります。しかしながら、頻度の高いものはわかっており10種類くらいです。腫れているリンパ節を試験切除（「生検」）して、その「組織型」を確定することは、今後の治療方針の選択や進行具合の推定にとっても重要です。リンパ腫には大きく分けてホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫があり、頻度は1:10くらいの割合です（図5）。非ホジキンリンパ腫は細胞の起源によりB細胞型とT/NK細胞型に分類され、さらに（図6）のように進行速度の違いにより分けられます。



図5

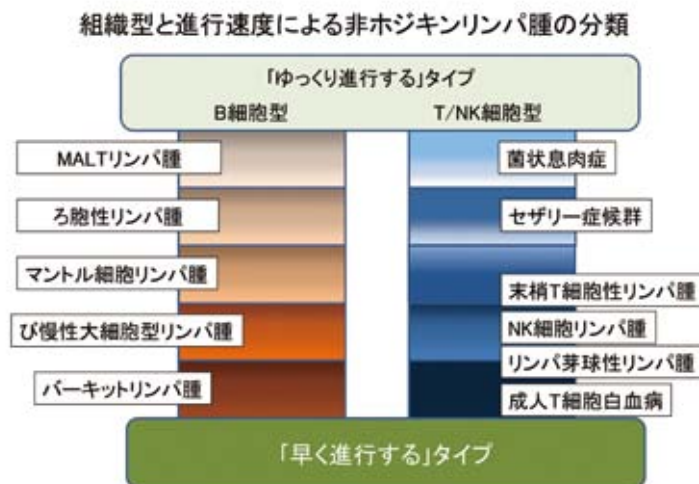


図6

日本でもっとも多いのは「び慢性大細胞型B細胞性リンパ腫」で、次いで「ろ胞性リンパ腫」です。他に「末梢T細胞性リンパ腫」や「成人T細胞白血病 / リンパ腫」も比較的頻度の多いタイプです。MALTリンパ腫やろ胞性リンパ腫などのゆっくり進行するタイプは進行が年単位ですが、び慢性大細胞型リンパ腫は月単位といわれます。早く進行するタイプは、治療しなければ週単位で病状が悪化します。（図7）に様々なリンパ腫の組織像を示します。

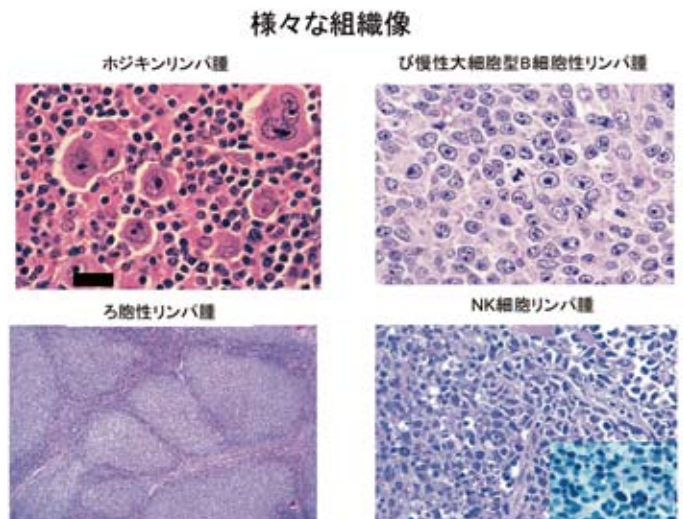


図7

病期

病期とはリンパ腫病変の「広がり」のことで、これを正確に知ることはどのような治療を行うかを定める重要な指標になります（図8）。

- I期：病変が1カ所のみ
- II期：病変が2カ所以上だが、横隔膜の上または下のみにとどまる
- III期：病変が横隔膜をはさんで上下にある
- IV期：病変が骨髄、肝臓、肺などの臓器に広がる

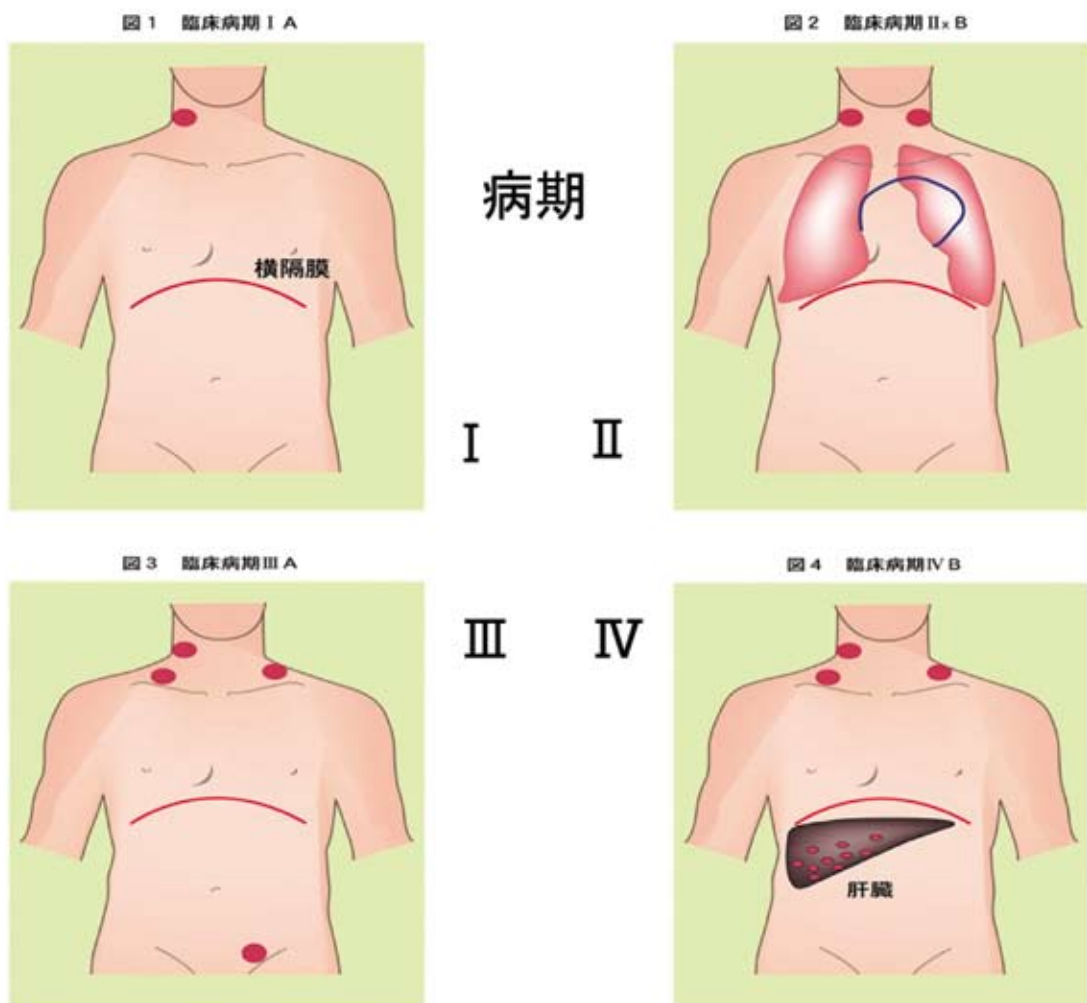


図8

治療開始までに必要な検査と情報

1. 組織検査

必ず行う必要のある検査で、腫れているリンパ節や腫瘍組織の一部を試験的に切り取る「生検」を行います。顕微鏡で病理診断するとともに細胞の免疫学的な性質（B細胞、T細胞かもしくはNK細胞か）を調べます。治療方針の決定に非常に重要です。

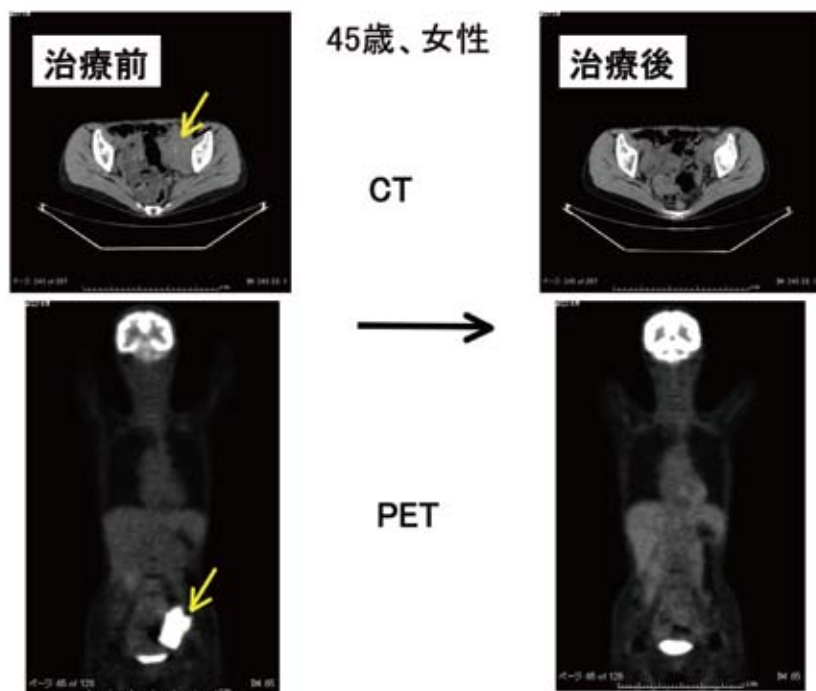
2. 画像検査

全身にどの程度のリンパ腫病変が広がっているのか（病期）を調べます。CTやエコーが主なものですが、最近ではPET（陽子放射断層撮影）検査がとても有用とわかってきました。これは陽子（ポジトロン）を出す放射性同位元素で標識したブドウ糖を注射して、1～2時間後に体から放射される陽子を検出して写真をとる方法です。がん細胞とくにリンパ腫細胞は栄養素としてブドウ糖をよく取り込むので、病変がある部位が強く光ります。（図9）にび慢性大細胞型リンパ腫、45歳女性の治療前と治療後のCTとPETを示します。左下腹部に強く光る腫瘍が確認できます。治療後、CTでは腫瘍が残存していますが、PETではまったく光らず、生きた腫瘍細胞が存在していないことを示します。PETは病初期の診断以外にも、経過観察や再発の早期診断にも役立ちます。

3. 重要臓器の機能

抗がん剤治療を安全に行うため、あらかじめ心・肺・肝・腎など重要臓器に障害がないか知っておく必要があります。各臓器の機能が弱っている場合、抗がん剤を適切に減量する必要があります。またある種の抗がん剤は用いないということもあります。

悪性リンパ腫におけるPETの有用性



国際予後指標 International Prognostic Index (IPI)

画像検査や血液検査をもとに、その患者さんが今後どうなるか（予後）を予測できる指標があります。国際予後指標（IPI）とって、世界各国で用いられています（図 10）。多数のリンパ腫の患者さんのデータを統計学的に解析したとき、予後を規定する重要な因子が5つ同定されました。すなわち、①年齢（61歳以上）、②血清LDH値（正常上限を超える）、③全身状態（Performance status ≥ 2 ）、④病期（ⅢまたはⅣ）、⑤リンパ節以外の病変数（2以上）です。予後因子の数が0か1の場合は low risk (L)、2の場合は low intermediate risk (LI)、3の場合は high intermediate risk (HI)、4か5の場合は high risk (H) に分類されます。各群の生存曲線を描くと（図 11）のようになります。それで、もし予後が悪いと判定される患者さんの場合は、当初より造血幹細胞移植も含めた強力な治療計画を立てることになります。

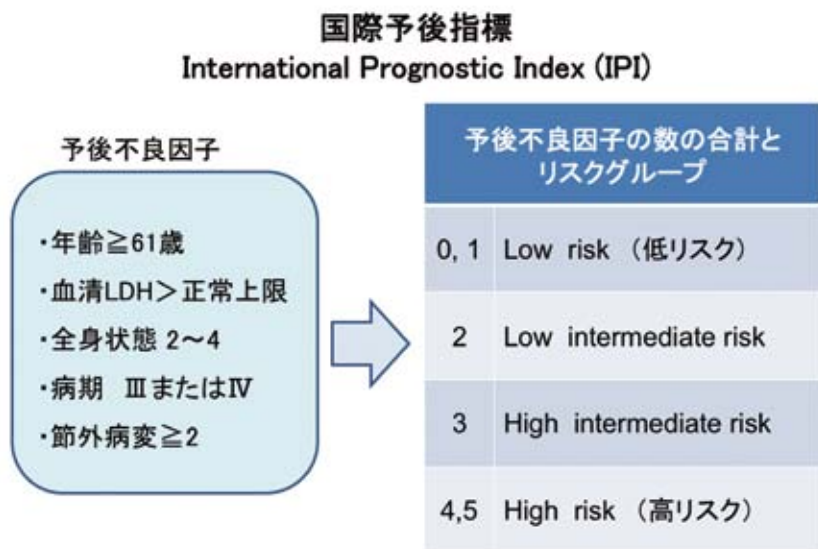
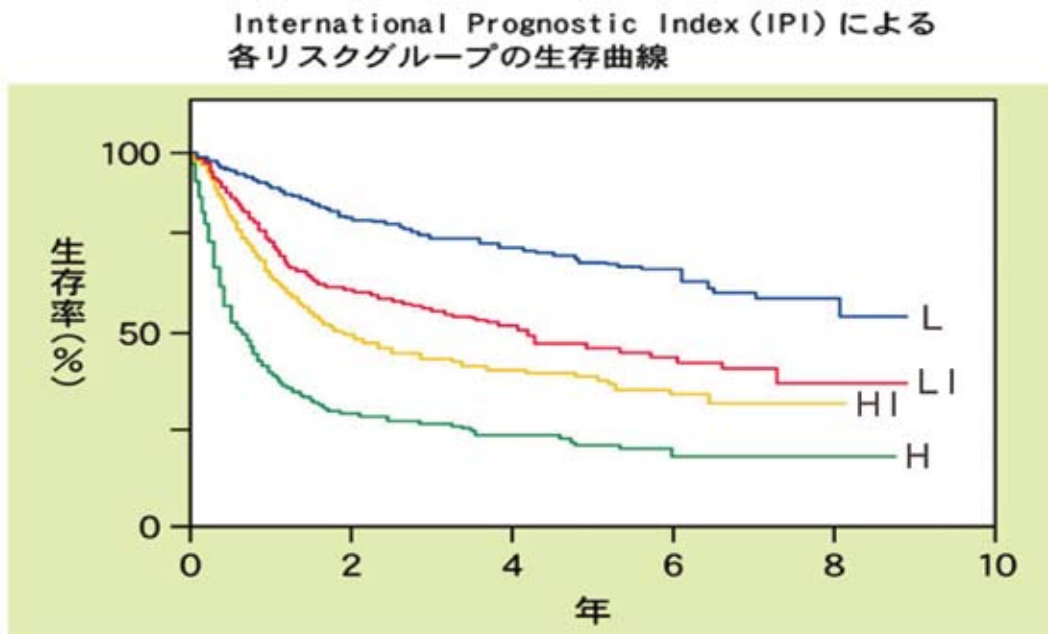


図 10



L: low risk, LI: low-intermediate risk, HI: high-intermediate risk, H: high risk

(文献1)より改変引用)

1) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 329(14):987-994, 1993

図 11

悪性リンパ腫の治療

1. 治療の原則

治療法には抗がん剤療法、放射線療法、そして造血幹細胞移植があります。リンパ腫の種類と病期により使い分けたり、組み合わせたりします(図12)。原則として、病変が限局している場合は放射線単独か短期抗がん剤療法+放射線、広がっている場合は抗がん剤療法を主とし、適応があれば自家末梢血幹細胞移植を行います。進行が非常に早い高度悪性群には急性白血病に準じた強力な抗がん剤療法を選択します。抗がん剤は1種類ではなく有効な数種類を組み合わせた「多剤併用化学療法」を行うのが一般的です。後述しますが、B細胞のタイプのリンパ腫にはモノクローナル抗体であるリツキシマブ(商品名リツキサン)がよく効くので、組み合わせで用います。

非ホジキンリンパ腫治療の原則

病期、病型	治療法
病変が限局	・放射線単独 ・短期化学療法+放射線
病変が広がっている	・化学療法 ・化学療法+自家末梢血幹細胞移植(<65歳)
高度悪性群	・白血病に準じた化学療法 ・化学療法(→同種造血幹細胞移植)

- ※ 化学療法はCHOPを基本とし、CD20陽性B細胞腫瘍にはリツキシマブを加える。
- ※ 病型、病変の部位、中枢神経浸潤の有無(将来の危険性も含む)によりレジメンは異なる。
- ※ 残存腫瘍には放射線。

図12

2.CHOP(チョップ)療法

3種類の抗がん剤に副腎皮質ホルモンを組み合わせた代表的な治療法です(図13)。30年以上前に開発されましたが、効果や副作用の面から非常に優秀な方法であるため今でも様々なタイプのリンパ腫に対して世界中で第1選択として用いられています。抗がん剤治療はどの方法でも1コースで腫瘍を消すことはまず無理ですので、CHOP療法も3週間ごとに6から8コース行います。

CHOP療法

	薬剤	薬剤量	経路	d1	2	3	4	5
C	シクロfosファミド(エンドキサン)	750 mg/m ²	点滴	○				
H	ハイドロキシダウノマイシン(アドリアシン)	50 mg/m ²	点滴	○				
O	ビンクリスチン(オンコピン)	1.4 mg/m ² (max 2.0)	静注	○				
P	プレドニゾン(プレドニン)	100 mg	経口	○	○	○	○	○

3週間ごと6~8コース

図13

3. リツキシマブ(リツキサン)

2001年にリンパ腫の治療に大きい進歩をもたらした薬剤が発売されました。それがリツキシマブで、B細胞型のリンパ腫細胞に存在するCD20という特殊なタンパク質に結合して細胞を破壊します(図14)。CD20がない細胞には結合しないので、従来の抗がん剤に比べて正常細胞への攻撃が少なく、そのため毛が抜けたり白血球が減ったりする副作用がほとんどありません。もっ

リツキシマブ(リツキサン)の登場

抗CD20 マウス・ヒトキメラ型単クローン抗体
CD20抗原陽性の悪性リンパ腫細胞に結合し、これを破壊する。
リンパ腫治療に大きい進歩をもたらした。

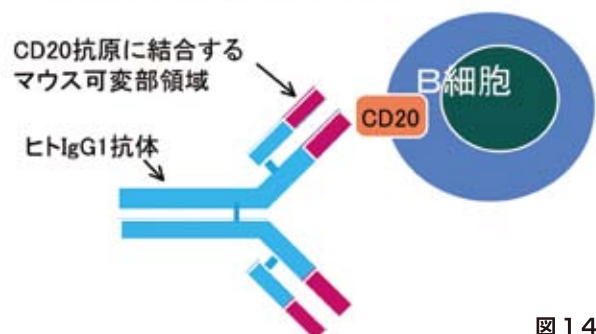
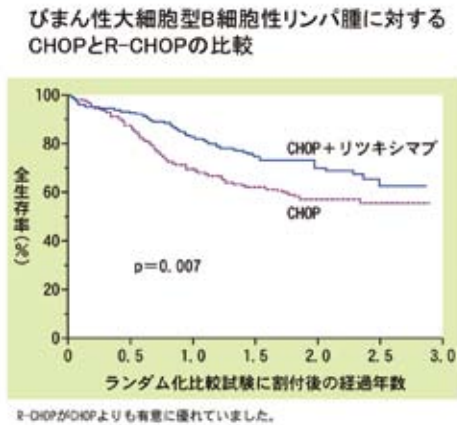


図14

とも多いリンパ腫である「び慢性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」に対して、リツキシマブを CHOP 療法と一緒に用いる (R-CHOP) と明らかに CHOP 療法より生存率が改善されたため (図 15)、今では R-CHOP 療法が世界の標準療法になっています。

「ろ胞性リンパ腫」はゆっくり進行するリンパ腫ですが、寛解と再発を繰り返し結局は治らないと考えられていました。しかしながら、R-CHOP など良い反応が見られた場合、半年ごとに 2 年間リツキシマブのみによる維持療法を行うと、行わなかった場合と比べて明らかに再燃や再発が少ないことがわかりました (図 16)。完治したかと思われる例も多数あります。



リツキシマブ
併用が優れて
いた
↓
R-CHOPが
標準療法と
なる

図 15

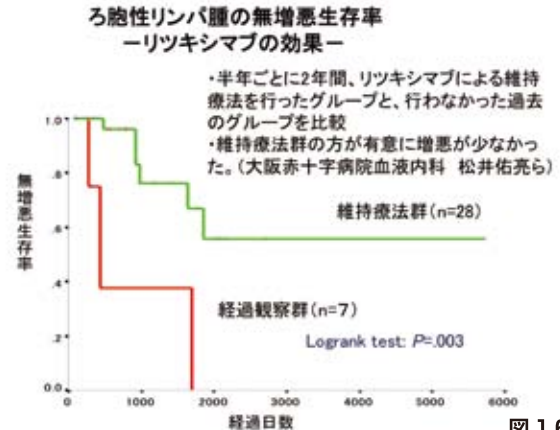


図 16

4. 放射線療法の概要

悪性リンパ腫には放射線も非常に有効です。リニアックという大型の機械を用い (図 17)、高エネルギー X 線で腫瘍細胞を破壊します。病巣が小さく限局している場合は放射線だけでリンパ腫を治癒させることも可能です。放射線療法は主に次のようなときに行われます。

- ①病期が I 期の場合、放射線単独で
- ② I、II 期の場合、短期抗がん剤治療に引き続いて
- ③抗がん剤治療を 6～8 コース行っても、腫瘍が限局して残存している場合

1 回の照射時間は 5 分以内ですが、毎日 (月～金) 照射する必要があるため、3～4 週間かかります。副作用として、照射範囲が少なければ白血球減少や血小板減少はあまり問題になりませんが、当たるところにより放射線皮膚炎、肺炎、腸炎などが起こる可能性があります。のどに当たれば咽頭炎により痛みのため食べられなくなったり、唾液の出が悪くなったりします。放射線療法の欠点としては、①当たっていないところにはまったく効果がないことと、②再発しても同じ部位に当てられないことです。

放射線治療装置 (リニアック)



図 17

5. 治療のフローチャート

病期と患者さんの状態による治療の流れをお話しします。まず、もっとも頻度の高いび慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫の場合（図 18）、I、II 期では短期 R-CHOP 療法の後、放射線療法を行います。病期が進んでいる場合は、R-CHOP 療法を 6～8 コース行います。そして、リスク因子が多い high intermediate risk (HI)、high risk (H) の場合は、さらに自家末梢血幹細胞移植を行います。R-CHOP 療法が無効のときや再発したときはさまざまな「救援化学療法」を行います。ゆっくり大きくなるろ胞性リンパ腫の場合（図 19）、I 期では放射線療法が選択されます。II～IV 期では R-CHOP 療法を行い、奏功した例では前述しましたようにリツキシマブの維持療法を行います。無効、再発の場合は救援化学療法を行います。高齢で無症状の場合は抗がん剤を用いず経過観察（watchful waiting）のみという選択もあり得ます。

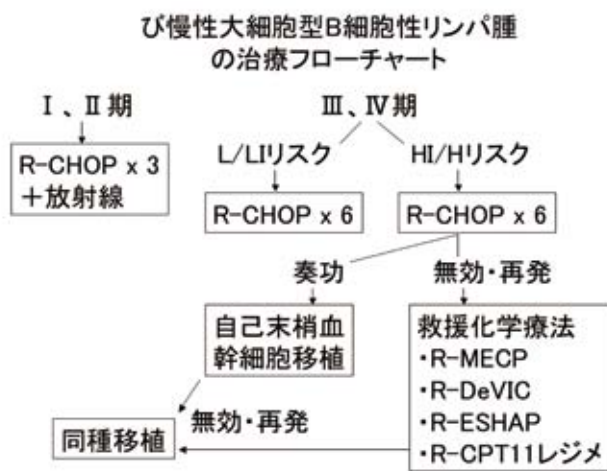


図 18

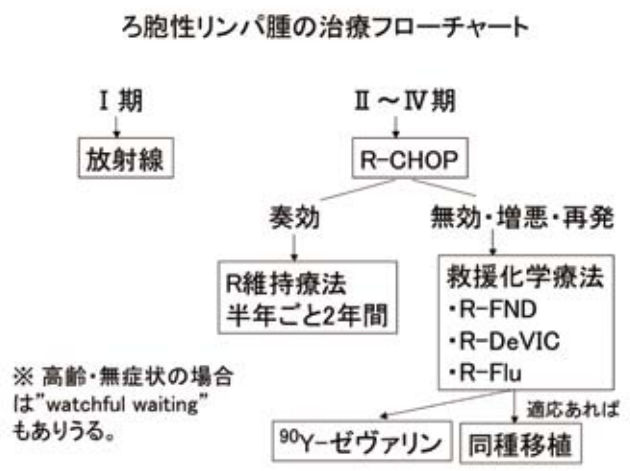


図 19

6. 造血幹細胞移植

造血幹細胞移植とは、リンパ腫細胞を大量の抗がん剤や放射線で破壊して、その結果で生じた骨髄の荒廃を、健康な造血幹細胞を点滴注射することにより救う方法です。あらかじめ取っておいた自分の幹細胞を用いる方法（自家移植）と兄弟など他人（ドナー）からもらう方法（同種移植）があります。

リンパ腫ではもっぱら自家移植（図 20）が多く行われています。その適応と実際の方法は次のようです。

- ・再発した場合
- ・最初の抗がん剤療法に効果があるが、不十分である場合
- ・予後が悪いことが予想される (IPIが高値) 場合
- ・ある一定の年齢以下であること
- ・感染症がないこと
- ・大量抗がん剤治療に支障となる臓器障害 (心・肺・肝・腎など) がないこと

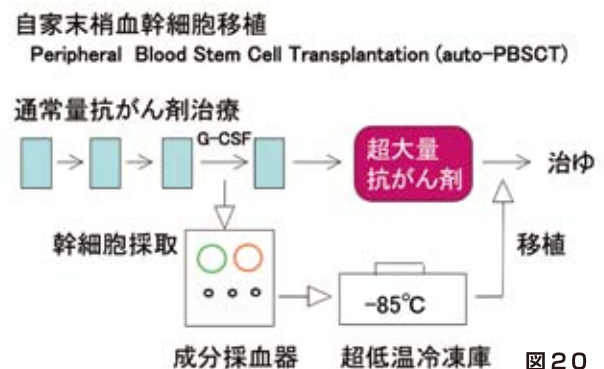


図 20

まず通常の抗がん剤治療を行い、白血球の回復期に白血球を増やす注射 (G-CSF) で骨髄から末梢血へ造血幹細胞を流れ出させます。それを成分採血器で集め (図 21)、超低温冷凍庫に保存しておきます (図 22)。その後、超大量の抗がん剤で徹底的にリンパ腫細胞をたたきます。そのままでは、患者さんの骨髄は回復することが不可能なので、保存しておいた幹細胞を溶かして点滴でもどします。そうすると非常に早く 10～12 日ほどで骨髄機能は回復し、白血球数が正常にもどります。(図 23) に腹部の大きい腫瘍が自家移植後消失した例を示します。



図 21



図 22

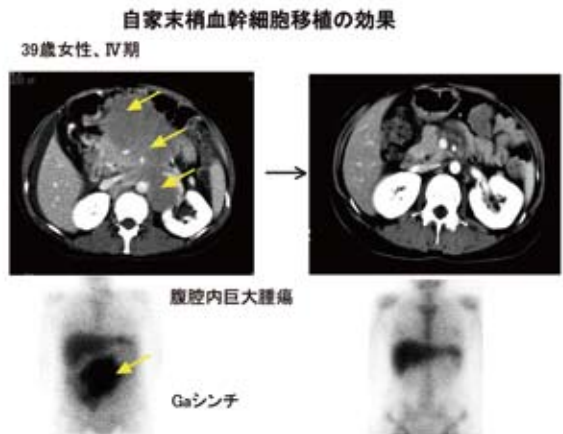


図 23

同種移植に関しては、治療そのものが自家移植よりもはるかにリスクが高く、リンパ腫に対してはそれほど多く行われていません。ただ、リンパ腫の種類や患者さんの状態によっては選択枝のひとつであり、日本造血幹細胞移植学会から移植適応の基準が示されています (図 24)。成人 T 細胞白血病 / リンパ腫 (ATL) は発症して 2 年以内にほとんどが亡くなるきわめて悪性度の高い疾患で自家移植は効果

移植の適応 (日本造血幹細胞移植学会)

組織型	病期/リスク	自家移植	同種移植	
			HLA 適合同胞	非血縁
ろ胞性	初発進行期	NR	NR	NR
	再発進行期	CRP	CRP	NR
マントル細胞	初発 II 期以上	CRP	CRP	NR
	再発	CRP	CRP	NR
中等度悪性群 (び慢性大細胞型 など)	初発 L, LIリスク	NR	NR	NR
	初発 HI, Hリスク	CRP	NR	NR
	救援療法に感受性 ある難治、再発	R	NR	NR
成人 T 細胞白血病/ リンパ腫	初発	CRP	CRP	CRP

NR : 一般的には勧められない
 CRP : 標準療法とは言えず、臨床試験として実施すべき
 R : 移植をするのが一般的

図 24

がありません。私たちはこれに対して積極的に同種移植を行い、良い成績を取っています（**図 25**）。（**図 26**）は当科におけるび慢性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（65 歳未満）の治療成績で、抗がん剤治療のみの方と移植まで受けた方が含まれます。長期生存率は 80% で、これは他に誇れる好成績です。

成人T細胞白血病/リンパ腫
同種移植治療成績
大阪赤十字病院血液内科
2004.8～2010.2
N=13 年齢中央値58歳(43-62)

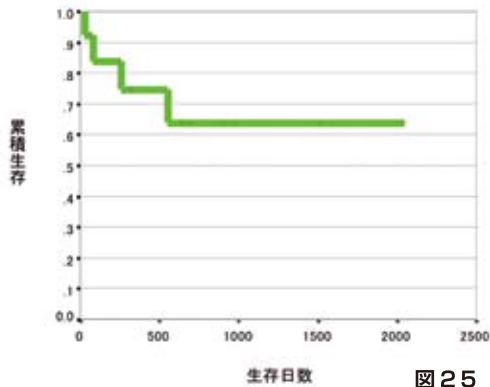


図 25

び慢性大細胞型
B細胞性リンパ腫
治療成績
大阪赤十字病院血液内科
2005.1～2010.3
65歳未満、N = 70

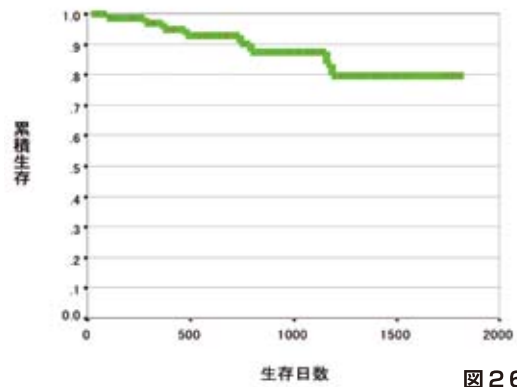


図 26

副作用と治療中に気をつけること

1. 悪心・嘔吐

抗がん剤はがん細胞のみならず正常細胞まで傷つけてしまうため、さまざまな副作用が起こります。その中で、患者さんをもっとも落ち込ませ治療に対するやる気を失わせるのが、「悪心・嘔吐」と「口内炎」です。抗がん剤点滴開始の前に必ず「グラニセトロン」などの吐き気止めを点滴します。最近では、「イメンド」や「アロキシ」といった新しい制吐剤が発売され効果を示しています。口内炎に対しては、抗がん剤点滴中に氷をなめて冷やしたり、ザイロリックのうがいを行います。

2. 抗がん剤の血管外漏出

抗がん剤を腕の静脈から点滴しているときは、抗がん剤の血管外漏出（ろうしゅつ）に気をつける必要があります。アドリアシン（赤色）、テラルビシン（赤色）、ノバントロン（青色）といったアントラサイクリン系といわれる薬剤とオンコピン、フィルデシンなどのビンカアルカロイド系の薬剤が漏れるとやけどのような症状（**図 27**）を引き起こします。点滴部位が少しでも痛いと感じたらすぐ看護師にお知らせください。



図 27

3. 白血球減少と感染

図 28 に R-CHOP 療法の経過を示します。私たちがもっとも気にするのが白血球の数です。白血球の中でも、その 50-60% を占める好中球の数が重要です。治療開始から 5 日くらいから下がり始め、10～14 日目が最低になります。好中球は通常 2000/ μ L 以上ありますが、1000 以下になると感染を受けやすく、突然発熱することがあります。原因としては細菌が多いのですが、カンジダ、アスペルギルスといった真菌（かび）のこともあります。

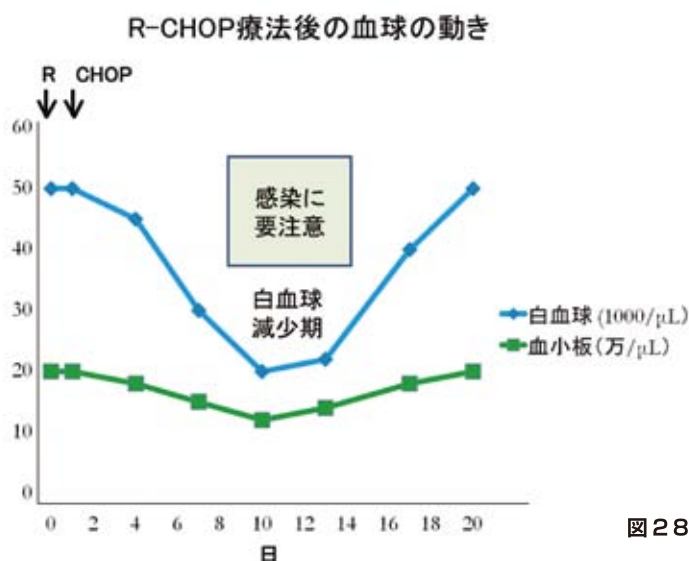


図 28

予防的な抗菌薬が処方され、また好中球が非常に減少したときはそれを増やす皮下注射（グランまたはノイトロジン）を数日受けます。また、このころはとくに海産物、生もの、生卵を食べない、人混みに出ない、よく手を洗う、といった生活面での予防が必要です。また家で熱が出た場合（38℃以上が目やす）は、夜間休日でも救急受診して抗生物質点滴などの対処をしてもらってください。状態によっては入院して治療を行います。

4. 抗がん剤が性腺に与える影響

抗がん剤によりがんをたいて命を救うのが最重要課題であり、抗がん剤治療に伴う不妊や性生活への影響についてあまり語られることはありませんでした。しかしながら、治療成績が向上して治癒することも多くなった現在、QOL（生活の質）の重要な問題として認識されつつあります（図 29）。



抗がん剤と性腺機能

- 1) 抗がん剤の精巣・卵巣への影響
- 2) 不妊症対策
- 3) 性生活

図 29

○書籍「がん患者の〈幸せな性〉」（アメリカがん協会編集。春秋社）。2100 円
 ○小冊子「化学療法を受ける大切なあなたへ そしてあなたの大切な人へ」送付希望者は90円切手をはった返信封筒を同封し、慈恵医大看護学科、渡邊知映さんあてに郵送。
 ○悪性リンパ腫患者会：NPOグループ・ネクサス <http://www.group-nexus.org/nexus/>

①抗がん剤の精巣・卵巣への影響：男性の精巣の方が抗がん剤の影響を受けやすく、無精子症になることがあります。女性の場合、ホルモンの分泌が低下して排卵や月経が停止することがあります。年齢や抗がん剤の種類と量によって影響の程度は異なりますが、代表的な CHOP 療法では男女とも不妊になるリスクは低く、治療終了後半年以降の妊娠出産には支障がないといわれています。しかしながら、造血幹細胞移植のような強力な抗がん剤治療では多くのかたが不妊になります。

②不妊対策：拳児を希望する男性の場合、抗がん剤治療の前に精子凍結保存施設に紹介をしています。女性の卵子を保存する方法は以前より確立していますが、採卵する時期が問題で待っている間に病気の方が進行してしまうという危険があります。でも、技術は進歩しつつあり、現在臨床試験が行われています。

③性生活について：男性の場合、無精子症になっても、男性ホルモンであるテストステロンは正常に保たれていることが多いため性生活には支障ないと考えられています。しかし、不安やストレスによって性欲の低下、勃起障害が起こりえます。女性の場合は、脱毛による精神的なショックや女性ホルモンであるエストロゲンの低下により性欲の低下が起こったり、のぼせや急な発汗、いらいらなどの更年期障害様の症状がおこったりします。卵巣機能の回復があればこれらの症状は自然軽快しますが、治らないときは女性ホルモンの補充療法が有効です。

難治もしくは再発した場合

悪性リンパ腫に対する R-CHOP などの最初の治療が効きにくい場合や再発する場合があります。再発が起こるとするとほとんどは 2 年以内に起こります。これらの場合でも、第 2、第 3、第 4 と新手の抗がん剤治療方法が控えており対処が可能です。これらを「救援化学療法」と呼びます。施設によって用いられる頻度には差がありますが、MECP（ミトザントロン、エトポシド、カルボプラチン、プレドニソロン）、ESHAP（エトポシド、ステロイド、シタラビン、シスプラチン）、DeVIC（デキサメサゾン、エトポシド、イホスファミド、シスプラチン）、FND（フルダラビン、ミトザントロン、デキサメサゾン）などがよく用いられます（図 30、図 31）。

救援化学療法 (Salvage therapy)
中等度悪性群に

MECP			d1	2	3	4	5
ミトザントロン	8 mg/m ²	点滴	○				
エトポシド	70 mg/m ²	点滴	○	○	○	○	○
カルボプラチン	300 mg/m ²	点滴	○				
プレドニソロン	40 mg/m ²	経口	○	○	○	○	○

DeVIC			d1	2	3
デキサメサゾン	40 mg	点滴	○	○	○
エトポシド	100 mg/m ²	点滴	○	○	○
イホスファミド	1.5 g/m ²	点滴	○	○	○
カルボプラチン	300 mg/m ²	点滴	○		

図 30

救援化学療法 (Salvage therapy)
ろ胞性リンパ腫に

FND			d1	2	3	4	5
デキサメサゾン	20 mg	点滴	○	○	○	○	○
ミトザントロン	10 mg/m ²	点滴	○				
フルダラビン	25 mg/m ²	点滴	○	○	○		

図 31

新しい治療法

1.「ゼヴァリン」によるアイソトープ標識抗体療法

ゼヴァリンとは B 細胞型リンパ腫に発現される CD20 に対するモノクローナル抗体（イブリツモマブ）に放射性同位元素（アイソトープ）であるイットリウム 90 を結合させたものです（図 32）。

「ゼヴァリン」によるアイソトープ標識抗体療法



図 32

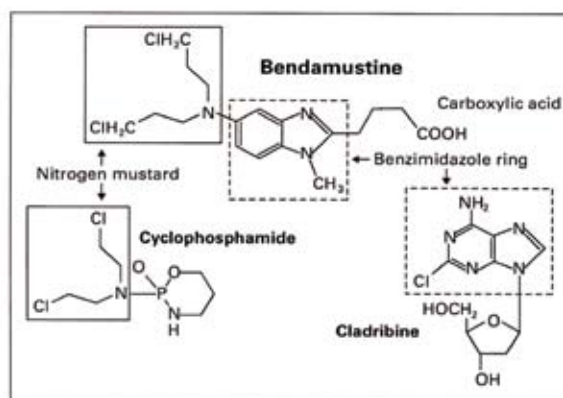
「ゼヴァリン」は、CD20に対するモノクローナル抗体のイブリツモマブに放射性同位元素イットリウム90(90Y)を結合させたものです。これが放射するベータ線により腫瘍細胞を殺傷します。その効果はまわりの腫瘍細胞にもおよびます。

イットリウム 90 はベータ線を出し、腫瘍細胞を殺傷します。注射されたゼヴァリンはリンパ腫細胞に結合し、放射されるベータ線はその細胞を殺傷するのみならず、平均飛距離 5.3mm でまわりの腫瘍細胞にも照射され（十字砲火、クロスファイア）、効果を表します。リツキシマブと放射線療法を組み合わせたとてまかしこい方法と言えます。適応は CD20 陽性の再発または難治性のゆっくり進行するリンパ腫（MALT リンパ腫、ろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫など）です。国内臨床試験の結果、50 名の患者さんのうち 40 名（80%）で奏功し、32 名（64%）で完全寛解となりました。米国の臨床試験ではリツキシマブの治療で効果がみられなかった患者さんにも優れた奏効率（74.1%）が示されました。副作用は軽く、高齢の患者さんにも使用可能です。ただ、血小板減少の副作用があるので、血小板数が 10 万以下のかたには使えず、また前治療が多い場合は効果が少ない傾向があります。

2. ベンダムスチン

旧東ドイツで開発された薬で（図 33）、長い間使われず眠っていましたが、CHOP 療法をしのぐ画期的な抗がん剤として注目されています。ベンダムスチンの薬理作用はアルキル化作用と代謝拮抗作用の両方を併せ持ったもので、短時間の曝露で、長時間にわたって DNA 鎖を損傷します。既存の抗が

ベンダムスチン



1)アルキル化剤、2)代謝拮抗剤(プリンアナログ)のふたつの構造を併せ持つ。他の抗がん剤と交叉耐性を持たない。

図 33

ん剤とは異なる作用機序と考えられており、様々な抗がん剤耐性細胞株でも細胞増殖を抑制することが示されています。日本で行われた臨床試験では、対象として再発もしくは難治性の低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫 58 人とマントル細胞リンパ腫 11 人で、完全寛解率は 67%、奏効率は 91%でした（日本血液学会総会、2010）。単剤でここまで高い完全寛解率が出るのは驚異的なことです。ドイツのグループがリツキシマブ（R）-CHOP よりも R-ベンダムスチンの方が良いことを発表しており、日本でも第 1 選択として R-ベンダムスチンが使われるようになる可能性があります。

3. 近い将来の治療法 (図 34、私見)

治療方法は年々進歩しています。がんになる仕組みが分かれば、その一点だけを攻撃する、いわゆる「分子標的薬」が開発されます。それは効果の向上とともに副作用の軽減にもつながります。実際、血液がんにとどまらず多くのがんで分子標的薬が開発されています。図 34 に近い将来のリンパ系悪性腫瘍治療法の予想を示します。長い間、主流を占めてきた CHOP はベンダムスチンにその座をあけわたすかも知れません。ベンダムスチンとゼヴァリンは現在のところ、低悪性度リンパ腫とマントル細胞リンパ腫にしか保険適応がありませんが、リツキシマブがそうであったように将来はび慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫などにも適応が広がると思います。T 細胞腫瘍において成人 T 細胞白血病 / リンパ腫 (ATL) は自家移植に比べて同種移植が圧倒的に有利です。末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) でもその傾向がみられます。

より多くの患者さんと治療のよろこびを共有できるよう血液内科医師一同努力していききたいと思います。

近い将来

疾患	現在(当科)	近い将来
B-CLL	FCR	FCR or B-R
ろ胞性	R-CHOP → R 維持	B-R → R 維持 or 90Y-ゼヴァリン
マントル	R-HyperCVAD/HD-AM → 自家移植	B-R → 自家移植 or 90Y-ゼヴァリン
び慢性大細胞	R-CHOP → (自家移植)	R-CHOP or B-R + α? → 自家移植 or 90Y-ゼヴァリン
末梢T	CHOP → (自家移植)	DeVIC → 再発すれば同種移植 or SMILE
ATL	LSG15 → 同種移植	? → 同種移植

R: リツキシマブ, B: ベンダムスチン

図 34



大阪赤十字病院血液内科

著者：^{つうどう}通堂 ^{みつる}満 大阪赤十字病院 血液内科部長

1977年信州大学医学部卒業、1985年京都大学大学院卒業。静岡県立中央病院、米国国立がん研究所、東京都臨床医学総合研究所、京都桂病院血液内科部長を経て、2001年より大阪赤十字病院血液内科部長現職。

京都大学医学博士
京都大学医学部臨床教授
日本血液学会認定医、指導医

MEMO

MEMO

