

総 説

悪性リンパ腫化学療法の進歩と現状

奈良県立医科大学総合医療学講座

中 村 忍

PROGRESS AND CURRENT STATUS OF CHEMOTHERAPY FOR MALIGNANT LYMPHOMA

SHINOBU NAKAMURA

Department of General Medicine,

Nara Medical University School of Medicine

Received February 16, 2007

*Abstract:*がん死はわが国の死因の30%を超えている。しかし、ここ四半世紀の間に新たな治療法が導入され、QOLの向上、予後の改善がみられるようになってきた。とくに不治の病の烙印を押されていた造血器悪性腫瘍での治療成績は飛躍的に改善しており、現在では最も治癒の期待できる疾患になりつつある。中でも悪性リンパ腫は造血幹細胞移植、分子標的治療薬の導入により、病型によっては100%に近い治療効果と、高い治癒率が得られるようになってきている。したがってより精度の高い診断が求められ、治療法の選択、予後の推定に必要な臨床データの収集が必要になってきた。さらに長期生存者の増加にともない、より質の高い生存が求められている。また、治療も入院での化学療法から、通院でおこなう外来化学療法へと移行しており、患者、家族ならびに医療経済的な負担は大きく軽減されている。以上、悪性リンパ腫の化学療法の進歩と現状を整理してみた。

Key words : malignant lymphoma, chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, molecular targeting therapy, outpatient chemotherapy

1. はじめに

近年の悪性腫瘍に対する診断法、治療法の発展は目覚ましい。しかし、1981年にそれまでの脳血管障害(脳卒中)に替わって悪性新生物がわが国の死因のトップになって以来、がんによる死亡者数は増え続け、2005年には324,000人に達し、総死亡者数約108万人の30%強を占めている。がん撲滅を目指した多くのプロジェクトが活発に動いてきているが、まだ期待された効果は上っていない。

治療法についてみると、外科的治療法の進歩はもちろん、化学療法でもいくつもの新たな方法が臨床に応用さ

れてきている。近年では、造血幹細胞移植をはじめとする細胞治療の普及、分子標的治療薬の開発が進み、多くの悪性腫瘍でそれまでとは異なった治療法が導入された。さらに、ヒトゲノム解析の成果として、患者個々の特性に基づいた個別化治療が可能になりつつある。治療形態も、「入院化学療法」から「外来化学療法」へと変化してきているなど、治療法が多岐にわたる、しかも複雑化してきた。

このような背景の下で悪性リンパ腫は近年増加の傾向を辿り、厚生労働省人口動態統計でみると、2005年の悪性リンパ腫による死亡者数は約8,400人で、その他のリンパ組織の死亡者を加えると約12,400人に達する。これは

直腸がん(約 13,600 人)に次ぐ数で、しかもなお増加傾向にある。一方、悪性リンパ腫は治療法の最も進歩している悪性腫瘍のひとつであり、がん化学療法のモデルともいえる。本稿では、悪性リンパ腫診療の進歩と現状について述べる。

2. 分 類

1) 臨床的分類

悪性リンパ腫はホジキンリンパ腫(Hodgkin lymphoma: HL)と非ホジキンリンパ腫(Non-Hodgkin lymphoma: NHL)に大別される。さらに、悪性リンパ腫類縁疾患が加わる。HL と NHL の大きな差異は、前者が連続性(contiguous)な進展をするのに対して、後者は非連続性で多中心性(multicentric)発生をすることである。このことは、治療法および予後と密接に関係している。連続性進展をする HL では、進展を見越して先回りの治療が可能であるが、NHL では、発生、進展の部位の予測が不可能であるために、先回り治療はできない。したがって前者では予後はよく、後者では不良となる。

類縁疾患としては、壊死性リンパ節炎のような良性のものから、極めて予後の不良な血球貪食症候群までである。

2) 組織分類

悪性リンパ腫ほど組織分類の変化してきたものはない。1863 年に Virchow によってリンパ肉腫の名称が提唱されてから 1994 年の REAL 分類¹⁾を経て現在の新 WHO 分類²⁾に至るまで、いく度か分類法が提唱されてきている。これは形態学的診断法の進歩に加えて、免疫学的研究成果(B 細胞, T 細胞など)および遺伝子解析, 染色体分析などの分子生物学的進歩によるものである。現在では専ら新 WHO 分類が用いられているが、これもいずれ改訂されることであろう。

新 WHO 分類は、白血病, リンパ腫を含む全ての造血器腫瘍についての分類である。形態, 細胞表面抗原, 分子生物学的解析を基に、腫瘍細胞の起源および分化度を加味して分類したもので、これに臨床症状, 経過などが加わっている。ホジキンリンパ腫は結節性リンパ球優位型と古典的ホジキンリンパ腫の 2 つに大別され、さらに後者は 4 型に分けられる(表 1)。非ホジキンリンパ腫に

表 1. 悪性のリンパ腫の組織分類(新 WHO 分類)

[ホジキンリンパ腫]		
結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫		
古典的ホジキンリンパ腫		
結節硬化型		
混合細胞型		
リンパ球豊富型		
リンパ球減少型		
[非ホジキンリンパ腫]		
悪性度	B細胞性	T/NK細胞性
低悪性度	小細胞性	大顆粒リンパ性
	リンパ形質細胞性	菌状息肉症
	有毛細胞白血病	慢性型成人T細胞性
	脾臓辺縁帯B細胞性	
	MALT リンパ腫	
中～高悪性度	節性辺縁帯B細胞性	
	濾胞性(grade 1,2,3a)	
	形質細胞腫/骨髓腫	前リンパ性白血病
	マンタル細胞	末梢T細胞性
	濾胞性(grade 3a)	NK/T細胞性、鼻型
超高悪性度/急性	びまん性大細胞型	未分化大細胞型
	縦隔発生硬化性大細胞型	
	血管内大細胞型	
	リンパ芽球型	リンパ芽球型
	パーキット(非定型を含む)	成人T細胞性
	形質細胞白血病	

(文献2, 3より一部改変)

については、悪性度別に整理したものを表1に示す³⁾。これらを各々の基準に沿って分類するためには時間と費用を要するが、治療が急がれるために全てのデータが揃うのを待てないこともある。このような例では病理医と十分に討論し、その時点で最適と考えられる治療法を選択する。

3. 臨床的事項

HL と NHL では臨床的症候は大きく異なる。

1) 好発年齢

一般的に好発年齢層は HL では若年者であり、NHL では若年者と高齢者の2峰性を呈する。悪性リンパ腫の発症頻度の上昇は高齢化と密接に関連していると考えられる。性差はない。

2) 発症部位

HL はほとんどリンパ節で発症(節性:nodal)する。一方 NHL は節性とリンパ節以外での発症(節外性:extra-nodal)が半々であり、発症する臓器、組織も全身にわたる(表2)⁴⁾。

3) 臨床症状

無痛性で弾性硬のリンパ節腫大に気付いて受診してることが多い。無症状に経過し、巨大腫瘍(bulky mass)になって気付くことも稀ではない。HL では、飲酒時に腫大したリンパ節に自発痛(アルコール飲痛)を認めることがある⁵⁾。

NHL では、発症する臓器、組織によって症状は異なる。腹腔内あるいは後腹膜に発生すると自覚症状に乏しいために、巨大腫瘍になって気付くことが多い。

表2. リンパ腫の初発部位

総数	977例(%)
	節性 480(49)
節外性	節外性 497(51)
	ワルダイエル輪 176(35.4)
	胃 107(21.5)
	小腸 19(3.8)
	大腸 10(2.0)
	皮下・軟部組織 31(6.2)
	鼻・鼻腔 25(5.0)
	甲状腺 21(4.2)
	皮膚 16(3.2)
	骨・骨髄 14(2.8)
	乳腺 10(2.0)
	辜丸 7(1.4)
	その他 61(12.3)
	(文献4より)

悪性リンパ腫に共通する症状として、悪寒・戦慄をともしない発熱、下着を何度も替えなければならないような寝汗、体重減少がある。これらは予後不良因子とされており、3つのうちのひとつでもあれば予後は不良となる。

若い女性で発熱とともに強い自発痛、圧痛をとまなう頸部リンパ節腫大を認めた場合には、良性的壊死性リンパ節炎が疑われる。

表3. 治療に至るまでの過程

1. 診断の確定と組織型の決定
2. 病変の大きさと拡がりの確認
画像診断
病期(stage)の決定
3. 全身状態の把握
Performance status(PS)の決定
4. 治療効果判定のための指標となる検査データの確認
LHD、可溶性IL-2レセプター、血清β2-ミクログロブリン
血清フェリチンなど
5. 予後予測因子の確認
International prognostic factor(IPI)によるリスク分類
6. 治療副作用の予測
心電図、心エコー、BNP、肝機能(肝炎ウイルス)、
腎機能など

4. 治療に至るまでの過程

発症部位によって手順に変更はあるが、概ね表3に示すような検査を経て治療法を選択する。

1) 診断の確定と組織型の決定

診断の確定は病理診断によってなされる。体腔液などのように生検が行えない場合には、細胞診がこれに代わる。組織型は治療法選択の最も重要な要素のひとつであり、前述の新 WHO 分類に沿って決定される。

2) 病変の大きさと拡がりの確認

主に画像診断によりなされるが、消化管検査、骨髄検査などで拡がりの範囲を確認する。拡がりによって1971年に Ann Arbor で決められ、1988年に Cotswolds で改定された病期分類(表4)⁶⁾に沿って病期診断(staging)をおこない、病期(clinical stage: CS)を決める。本分類は、本来連続性進展をする HL について決められたものである。多中心性発生をする NHL については未だ決まった分類はないので、HL の分類を代用している。

3) 全身状態(performance status: PS)の把握

PSはCSとともに予後を予測する重要な因子となっている。どの程度に日常生活が可能かを確認し、通常 ECOG の基準(表5)⁷⁾に従い分類する。

4) 効果判定のための指標となる所見、検査データの確

認

治療効果の判定をおこなう病変(評価可能病変)と検査データを確認する。検査では表3に示すような項目が参考になる。中でも soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) は、感度は高いが特異度が低いために診断の確定的な指標にはならないが、治療効果とよく相関し、再発時には早期に上昇することから、効果の判定、再発の判断に役立つ。NHL では、発症する部位により指標が異なるので、何を参考にして観察していくかの、確認が必要である。

5) 予後不良因子の確認

HL では表6⁸⁾に示すような、予後不良因子がある。

6) 副作用予知のための検査

化学療法、放射線療法は、多かれ少なかれ種々の臓器、組織に障害を及ぼす。副作用を最小にして、最大の効果を得ることが求められるが、このためにも治療により起こりうる副作用を予め予測し、対応を決めておく必要がある。使用する抗腫瘍薬によって発現する副作用も異なる。悪性リンパ腫に限らず、ほとんどの抗腫瘍薬にみられる副作用として血液毒性がある。悪性リンパ腫で常用するアントラサイクリン系抗腫瘍薬ではしばしば心毒性も加わり致死的となるために、治療前から治療後にかけて心電図、心エコー、brain natriuretic peptide(BNP)⁹⁾などを定期的に検査し、注意深く観察する。悪性リンパ

表4. 病期分類

Stage I	: 単一のリンパ節領域または単一のリンパ組織(脾・胸腺・ワルダイエル輪など)の侵襲。
Stage II	: 横隔膜を境とした同側の2つ以上のリンパ節領域またはリンパ組織の侵襲。 病変のあるリンパ節領域の数を付記する(例: II ₃)。 肺門部リンパ節は左右別々に数えるが、縦隔病変はまとめて1つとする。
Stage III	: 横隔膜の両側にわたるリンパ節領域またはリンパ組織の侵襲。2群に分けて記載する。 III ₁ : 脾、脾門部、肝門部、腹腔動脈周囲などの上部腹腔内リンパ節にとどまるもの。 III ₂ : 傍大動脈、腸骨、腸間膜リンパ節の侵襲のあるもの。
Stage IV	: リンパ節病変の有無にかかわらず、リンパ節以外の組織あるいは臓器の多発性あるいはびまん性侵襲。
[付記すべき事項]	
A	: 全身症状なし
B	: ①診断までの6ヶ月以内の10%以上の体重減少、②原因不明の38°C以上の発熱、③繰り返す大量の寝汗、のうちいずれかを有するもの。
X	: Bulky disease(巨大腫瘍)を有する場合は[X]を付記する(例: III _{3X})。 巨大腫瘍とは、最大径10cm以上の病変をいう。縦隔では、胸部レントゲン写真上第5/6胸椎の高さで、胸郭内径の1/3を超えるものを指す。
E	: 限局性の節外病変は[E]を付記する(例: II _{3E})。多発性はstage IVとする。
CS	: clinical stage
PS	: pathological stage
組織学的に確認された病変は記載する。 (M=bone marrow、H=liver、L=lung、O=bone、P=pleura、D=skin)	
(1971年に Ann Arbor で決められ、1988年に Cotswolds で改定された。)(文献6より作成)	

表5. 全身状態の評価

Grade	Performance status (PS)
0	: 制限を受けることなく、健康時と同じように社会活動ができる。
1	: 肉体労働は制限されるが、歩行、軽作業はできる。
2	: 歩行や身の回りのことはできるが、労働はできない。 日中の50%以上は起居している。
3	: 身の回りのことはある程度できるが、日中の50%以上は就床している。
4	: 身の回りのこともできず、終日就床している。

(文献7より作成)

表6. ホジキンリンパ腫の予後不良因子と治療方針

1. 限局期(CSI・II)
予後不良因子なし
Subtotal nodal irradiation (STNI) 40Gy
予後不良因子あり
ABVD × 3コース+Involved field irradiation (IF) 30Gy
縦隔に巨大腫瘍あり
ABVD × 3～6コース(腫瘍の縮小がみられなくなるまで)→IF30Gy
2. 進展期(CSIII・IV)
CSIII・IV
ABVD × 6コース±IF30Gy
放射線無効例・再発例
ABVD × 6コース
[予後不良因子]
B症状、横隔膜下の初発、組織型が混合細胞型あるいはリンパ球減少型、 頸部腫瘍の径が6cm以上、侵されているリンパ節領域が4以上、年齢40歳以上、 赤沈40mm/時間以上、のいずれかを有するものを[予後不良因子あり]とする。

腫では、ウイルス性肝炎を合併している例が多く、とくにB型肝炎の合併頻度が高い。治療、取り分け副腎皮質ホルモンの投与により一時的に免疫不全状態に陥るが、これから回復する際に劇症肝炎を発症する危険性がある¹⁰⁾。肝炎ウイルス感染の有無を確認して、危険性がある場合には予め対策を講じておく必要がある。さらに、プラチナ誘導体における腎毒性にも注意し、クレアチニンクリアランスを測定しておく。

5. 悪性リンパ腫の病理診断

臨床所見を参考にして病理学的、あるいは細胞学におこなわれる。病理学的診断は病理医によってなされるが、治療の成否の大部分が病理診断の正確さにかかっているとよい。また、治療成績などの臨床研究は、共通の病理診断の下でなされなければならない。的確な病理診断が求められるが、このためには優秀な血液病理医が不可欠である。細胞診断についても血液を専門とす

る細胞診断専門医の診断が必要である¹¹⁾。

1) 正確な診断のために必要な事項

(1) 生検部位の選択と採取・処理

複数個のリンパ節腫大がある場合には、生検部位の選択が必要になる。非特異性変化の多いソ径部リンパ節以外で、最も大きいものを生検する。術者と予め打ち合わせをしておく必要がある。連携が取れていないと、つい、採取しやすい小さいリンパ節をかじるように生検してしまうことがあり、材料不適切となって再生検が必要になることもある。

診断に当たっては、組織診断、細胞診断はもとより細胞表面抗原検索、染色体解析、遺伝子解析などが重要になる。検体処理時、予め何を検査するのかを決めておく。得られる検体が少ないと予測される場合には、検査に優先順位をつけておくことも忘れてはならない。

(2) 臨床医と病理医との緊密な連携

病理医が正確な診断を下すためには、臨床医からの情

報が必要である。依頼書にのみ頼るのではなく絶えず情報交換をおこない、正確な診断を下せるようにしなければならない。また、臨床医は病理報告書の診断名のみを見るのではなく、コメントを確かめ、さらに、不明な点があれば病理医に確かめる必要がある。定期的に病理医と臨床医との合同検討会をおこなうことも大切である。

2) 病理診断の臨床利用

前述のように新 WHO 分類は、疾患単位の羅列であり、これのみで治療法を決定するのは難しい。病理分類を臨床の場に即したように読み替える必要がある。NHL では、臨床的には表 1 に示すように悪性度により低、中～高、超高(急性)悪性度の 3 群に分け、治療法選択の参考にする。低悪性度群は一般にゆっくりとした経過を辿るものであるが、化学療法の効果は低い。数年から十数年の単位でみると徐々に生存率は低下し続ける。つまり、「直ぐには死なないが治癒は望めない」疾患といえる。一方、中～高悪性度群は、進行は早いが比較的化学療法に反応するものが多い。しかし、一旦反応しても再発する可能性は高い。超高悪性度群は、進行も早く、化学療法の効果も期待できない予後不良群である。このようなことを参考にして、治療法を選択する。一方、HL は NHL とは治療法が異なるために、両者を鑑別することが重要である。なお、HL ではどの組織型でも予後は良好である。

6. 化学療法の変革と予後予測モデル

1) NHL

悪性リンパ腫の治療の歴史は、1902 年の放射線治療の導入に始まる。化学療法としては nitrogen mustard 系薬剤の使用以来、アルキル化剤の開発が盛んにおこなわれた。わが国では VEMP(vincristine, endoxan, 6MP, prednisolone の併用)療法が開発されたが、寛解率は 30~50%、生存期間は 1~2 年程度に過ぎなかった。1976 年に CHOP(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone の併用)療法が提唱され¹²⁾、70%を超える寛解率と長期生存の可能性を示唆する報告がなされ、世界が驚愕した。さらに 1982 年には 40% の長期無病生存率が得られたとの報告¹³⁾があり、多剤併用療法の開発の機運が一気に高まり、より強力な治療法を求めて鎬を削った。作用機序の異なる抗腫瘍薬を組み合わせる方法(第 1 世代)、作用機序の異なる抗腫瘍薬を数種ずつ組み合わせる方法(第 2 世代)、効果を期待できる薬剤を短期間に投与し、これを繰り返す方法(第 3 世代)が盛んにおこなわれた。世代が高くなるにつれて dose-intensity が強くな

り、強力な化学療法であると考えられ、CHOP 療法に優る効果が期待された。Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) の臨床応用が開始されたことも開発意欲を高めた。しかし、1993 年に Fisher ら¹⁴⁾は第 1 世代と第 3 世代の化学療法の効果を比較検討し、両世代間に生存率に有意な差異はみられず、副作用を考慮すると CHOP 療法が最も有効性が高いと報告した(図 1)。多剤併用療法の開発を競ってきたものにとっては、冷や水をかけられたような状態になり、一時は NHL に対して厭戦気分が蔓延した。

一方、1993 年に NHL について表 7 に示すような国際予後予測因子とこれを取り入れた予後予測モデル(International Prognostic Factor and Index, IPI)が発表され¹⁵⁾、リスク因子の少ない例では CHOP 療法の効果が高く治癒率も高いが、リスク因子の多い予後不良例では CHOP 療法では不十分で、大量化学療法と造血幹細胞移植を含めた強力な治療が必要であることが報告された(表 8)。わが国でも、悪性リンパ腫治療研究会でこのモデルに従って後方視的検討を行ったが、予後をよく表す結果が得られた¹⁶⁾。ここで再び NHL に対する新たな治療法の開発が息を吹き返すことになる。本予後予測モデルは、当初はびまん性大細胞型 NHL について作成されたものであったが、その後の検討で全ての組織型に有用であることが明らかになり、現在治療方針の決定には欠かすことのできないものとなっている¹⁷⁾。

このように予後予測モデルに従って治療法が決められるが、CHOP 療法は NHL のゴールドスタンダードであることには変わりはない。通常、CD20 抗原が陽性の場合には先ず後述の CD20 抗原に対する分子標的治療薬である rituximab(Rituxan[®])と CHOP 療法の併用(R-CHOP 療法)を施行し、反応をみて継続するか別の治療法に変更するかを決める。CD20 抗原が陰性の場合には CHOP 療法のみをおこなう。Second line の化学療法として確立されたものはない。したがって一般には CHOP あるいは R-CHOP 療法に対する感受性が予後を決めるといってよい。

低悪性度群では進行は緩徐であるが、生存率は徐々に低下する。CHOP 療法も中・高悪性度群ほどには効果が期待できない。化学療法を試みて、もし、1~2 回で効果が認められない場合には放射線療法を考慮する。また、無治療で経過を注意深く観察する方法(watchful waiting)も選択肢のひとつとなる。

2) HL

放射線療法か化学療法の単独あるいは併用療法がおこなわれる。化学療法としては、1992 年までは、欧米にお

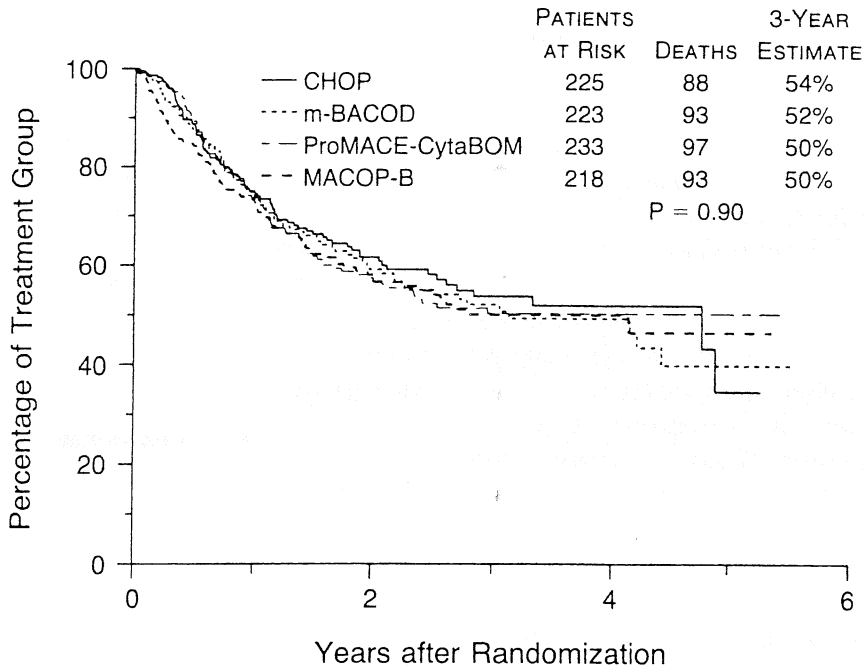


図1. 非ホジキンリンパ腫に対する世代別化学療法の治療成績(全生存率)
第1 (CHOP)および第3 (m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, MACOP-B)世代の生存率に有意な差はみられない。

表7. 予後予測因子と予後予測モデル

Prognostic factor	
1	: 年齢 (>60歳)
2	: 血清LDH値 (>1×正常値)
3	: Performance status (PS) 2~4
4	: Stage IIIまたはIV
5	: 節外病変の数 2個以上
Prognostic index	
1~5のfactorのうちいくつ当てはまるかを検討し、以下のグループに分類する。(全患者)	
Low risk (L)	: 0~1
Low-intermediate risk (L-I)	: 2
High-intermediate risk (H-I)	: 3
High risk (H)	: 4~5
60歳以下では1と5のfactorを除き、2~4のfactorで判定する。 (Age-adjusted international index)	
Low risk	: 0
Low-intermediate risk	: 1
High-intermediate risk	: 2
High risk	: 3

(文献15より作成)

いては1964年米国NCIで開始されたMOPP療法がスタンダードとなっていた。しかし、わが国ではMOPP療法に必要なnitrogen mustardが入手できなかったために、代用としてnitrogen mustard N-oxide(Nitromin[®])を用いる変法がおこなわれてきた。寛解率は80%、長期生存率は60%であった¹⁸⁾。Adriamycinの導入にともない、MOPP療法と交叉耐性のない薬剤とadriamycinとを組み合わせたABVD(adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine)療法が開発され、MOPP療法に抵抗性になった例にも有効であることが明らかになった。また、初回治療としてもMOPP療法と同等の成績が得られたことから、MOPP/ABVD交替療法が試みられ、90%近い寛解率、80%を超える長期寛解が得られるようになった¹⁹⁾。さらに、1992年にCanellosら²⁰⁾がMOPP, ABVD, およびMOPP/ABVD療法の比較検討をおこない、ABVD療法の有用性を報告して以来、欧米ではABVD

療法がスタンダードな化学療法になっている。わが国では欧米に比較してHLが極端に少ないこともあり比較試験はおこなわれていない。しかし、ABVD療法と過去の治療成績との比較検討でABVD療法の有用性が確認されており、現在ではわが国でもスタンダードな化学療法になっている。悪性リンパ腫治療研究会では表6に示すようなABVD療法を組み込んだHLの治療方針を決めて、有用性を多施設共同で検討した⁹⁾。1994年6月から1998年1月までに登録された未治療HL63例の中で、評価可能であった50例の全生存率および無病生存率を図2に示す。図2から明らかなように、長期生存率は85%を超え、HLが治癒可能な疾患であることが窺える。

7. 新しい治療法の導入

1) 分子標的治療法

1970年代に始まった培養白血病細胞の分化誘導に関

表8. International Prognostic Index 別の中・高悪性度非ホジキンリンパ腫の生存率

	Risk	完全寛解率 (%)	5年無病生存率 (%)	5年全生存率 (%)
全患者 (n=2031)	L	87	70	73
	L-I	67	50	51
	H-I	55	49	43
	H	44	40	26
60歳以下 (n=1274)	L	92	86	83
	L-I	78	66	69
	H-I	57	53	46
	H	46	58	32

(文献15より作成)

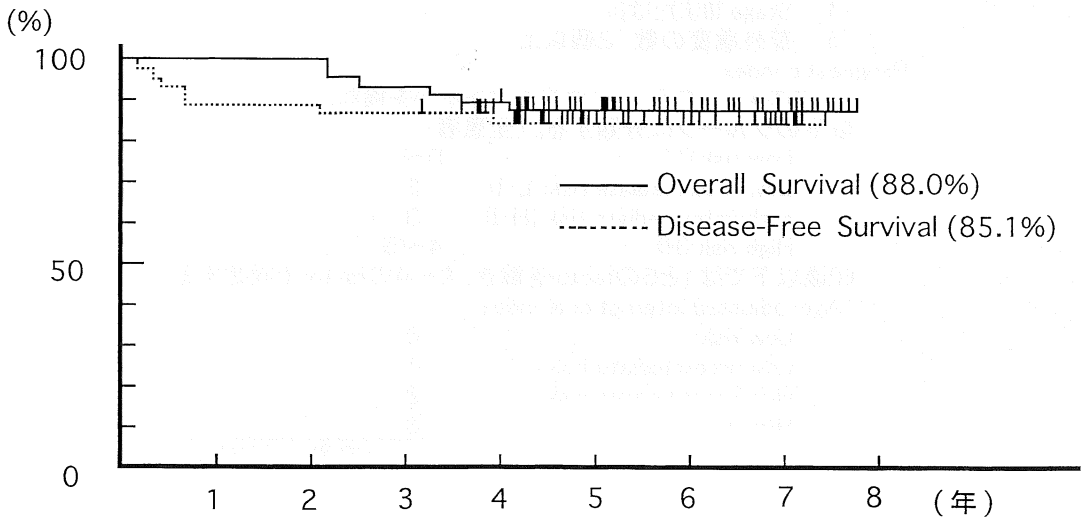


図2. ホジキンリンパ腫の生存率(悪性リンパ腫治療研究会) 85%を超える長期生存率で、治癒の得られる可能性が高い。

する研究の延長線上に、1988年に上海から報告されたレチノイン酸(all-trans retinoic acid, ATRA)による急性前骨髄球性白血病による分化誘導療法がある^{21,22)}。当初この機序は不明であったが、その後の遺伝子解析から ATRA は阻害されている分化関連遺伝子の転写を促進することにより前白血病細胞の分化を誘導する、エピジェネティクスを標的とすることが明らかになり、その後の分子標的治療薬の開発に弾みをつけた。以降、細胞内シグナル伝達系の重要な役割をなしているチロシンキナーゼに対する阻害薬(imatinib mesilate:Glivec[®], gefitinib:Iressa[®])、細胞表面抗原を標的分子とするモノクローナル抗体(抗 CD20 抗体: rituximab: Rituxan[®], 抗 Her2/Neu 抗体: trastuzumab: Herceptin[®])をはじめ、血管新生や接着分子の阻害薬、アポトーシス誘導薬などの開発が続けられている。

悪性リンパ腫では、前述のように B 細胞型の中で、CD20 抗原を発現しているものに対して rituximab による治療がおこなわれている。Rituximab の作用機序としては、complement-dependent cytotoxicity (CDC) や antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) を介してのアポトーシスの誘導が考えられている。2002年に Coiffier ら²³⁾が、CHOP 療法との併用と CHOP 療法単独とを比較検討し、併用療法が有意に良好であったと報告(図3)して以来、rituximab と CHOP の併用療

法(R-CHOP)が一般的におこなわれている。さらに、rituximab の効果を高めるために、アイソトープ(⁹⁰Y あるいは¹³¹I)で標識したものが開発され、臨床に用いられた²⁴⁾。

Rituximab はこれまでの抗腫瘍薬とは異なり、造血器障害や心・肝・腎などの臓器に対する副作用が少ないために使いやすく、とくに高齢者での有用性が高い。問題点としては、高価であること、繰り返し使用した際の効果の低下、がある。臨床応用が開始された際には、これで多くの B リンパ腫はほとんど制御可能であると思われたが、講演会で開発者の一人が述べていた「効果はあるが、ミラクルではない」との言葉通り、完全に制御できるものではない。前述のアイソトープを結合した radioimmunotherapy が期待されているが、容量制限毒性は造血器障害であり、投与量によっては自己造血幹細胞移植との併用が必要になる。また、アイソトープによる骨髄異形成症候群の発症や二次発がんの危険性もある²⁵⁾。

2) 細胞移植

1960年代になり、造血器腫瘍および再生不良性貧血に対して同種骨髄移植がおこなわれるようになり、これら不治の病の治療は一変した。著者ら²⁶⁾も1978年に急性リンパ性白血病患者に同種骨髄移植をおこない、本例が移植片対宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)を持ちながらも現在生存中であることに大いに元気づけられ

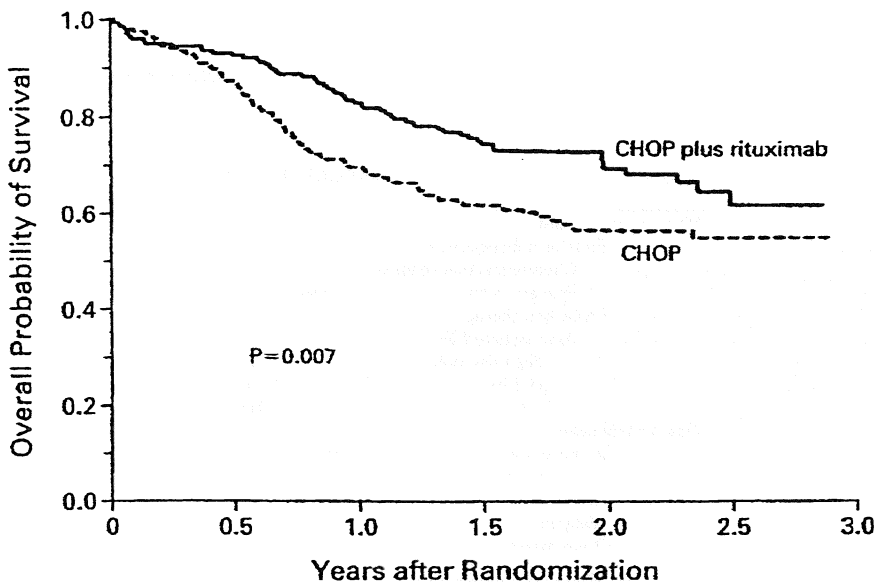


図3. 高齢者びまん性大細胞型Bリンパ腫における CHOP 単独療法と rituximab 併用療法との比較併用療法で有意に高い効果が得られている。(文献23より引用)

ている。現在までに移植療法は目覚しく進歩し、骨髄バンクが整備されるとともに造血幹細胞の源も骨髄のみならず末梢血、臍帯血にまで広がっている。移植される細胞も、造血幹細胞のみならず、同種移植を受けた患者への再発防止、あるいは再発時の治療としてのドナー由来リンパ球、色々な細胞に分化する能力を有する間葉系幹細胞など、多岐に渡るようになってきており、細胞移植 (cell therapy) と呼ばれつつある。

悪性リンパ腫に対する造血幹細胞移植も盛んにおこなわれてはいるが、通常の化学療法で治療する例も少なからずあることから、移植対象、時期、方法などについて確定したものはない。1999年にShippら²⁰⁾により一応のガイドラインは提示されたが、必ずしもこの通りおこなわれているわけではない(表9)。しかし、組織型を問わず再発例で化学療法に感受性を有しているものでは大量の化学療法後に自家あるいは同種の幹細胞を移植する方法が定着しつつある。移植を治療開始当初(up-front)に組み込む方法もおこなわれているが、予後不良と考えられる例が対象となる。Up-frontにおこなう場合、寛解率は向上するものの長期にわたる予後については未だ明らかになっていない²⁰⁾。

自家移植は65歳を超える高齢者においても比較的安全に施行できるが、同種移植は前処置にともなう感染症やGVHDのために高齢者での実施は難しい。なお、近年移植前処置を軽減した方法(reduced intensity transplantation)²⁰⁾が開発され、高齢者でも比較的安全におこなわれるようになってきている。

以上のように造血幹細胞移植をどのように組み込んで悪性リンパ腫を治療していくかについては、導入が開始

されて10年以上を経過した現在でも未だ定まっていない。これは、悪性リンパ腫に対する治療効果をみる場合に、他の悪性腫瘍に比べて長い年月を必要とすることに加え、悪性リンパ腫そのものの多様性によるものと考えられる。

3) 外来化学療法の導入

平成14年度の診療報酬改訂の際に、一定の施設基準を満たせば悪性腫瘍に対して外来で化学療法をおこなった場合には診療報酬が加算されることになり、外来での化学療法が一気に加速した。折りしも入院診療費の包括化(Diagnosis Procedure Combination, DPC)にともない患者在院日数の短縮が求められていたことから、可能な限り外来での化学療法に切り替える必要が生じたことも拍車をかけた。奈良県立医科大学付属病院でも化学療法室が整備され、平成17年度から運用が開始されている(図4)²⁰⁾。運用開始後約2年を経過するが、利用患者数は次第に増加し、現在1ヶ月に約200名の治療を行っている。平成18年度に68名の患者を対象にアンケート調査を施行したところ、化学療法室での治療に95.6%の患者が満足している、あるいは、ほぼ満足していると回答している。その理由として、①医師、看護師の対応がよい、②静かで落ち着いて治療を受けられる、を挙げている。ほとんどが主治医から勧められて、あるいは自分で決めて化学療法室での治療を受けているが、今後は患者間の情報により希望者が増加するのではないかと考えている。

外来化学療法の最も大きい利点は、在宅での治療による患者QOLの改善、入院にともなう経費の削減、専門チームによる安全性の高い、質の良い治療である。当然入院治療に比較して在院日数は短縮される。これまでに

表9. 悪性リンパ腫における造血幹細胞移植の適応

When to transplant	
First or subsequent relapse	Yes
Chemosensitive relapse	Yes
Primary refractory (induction failure)	yes
Front line therapy	Unknown
Age-adjusted IPI	Yes
High risk only	No
H-I/H	Yes
L-I	No
How to transplant	
Is there superior high-dose regimen?	No
TBI-containing regimen	No
Autologous	Yes
Allogeneic	No
Bone marrow	No
Peripheral blood stem cell	Yes
TBI:total body irradiation	

(文献27より作成)



図4. 奈良県立医科大学付属病院の外来化学療法室
10ベッドと小児用治療室があり、各ベッドにテレビが備えられ、落ち着いて治療を受けられる。

も外来での化学療法はおこなわれてはいたが各診療科単位での施行であり、一般患者に混じっての落ち着かない環境の下での治療になり、当然患者の不満は大きく、また、安全性の面からも問題であった。このようなことが改善されたことは大きな進歩であろう。患者の期待、希望に沿えるように今後臨床腫瘍医、専門看護師、専門薬剤師の育成などにより、外来化学療法のより一層の充実と安全を計る必要がある。

8. おわりに

悪性リンパ腫化学療法の進歩と現状について述べた。悪性リンパ腫ではこれまでに大きな4つの進歩があった。第1は1970年代のCHOP療法の開発、第2は1980年代の造血幹細胞移植の導入、第3は1990年代のG-CSFの開発、第4は2000年に入ってから分子標的治療の臨床応用である。ほぼ10年毎に新たな効果的な治療法が臨床の場に導入され、その度に治療成績が向上してきている。現在は悪性リンパ腫を含めて多くの悪性腫瘍で、患者それぞれの個別化治療に向けて分子生物学的情報の化学療法選択への導入が計られつつある。ゲノム研究の成果が臨床に還元されるか否かが問われる課題の一つであろう。悪性リンパ腫化学療法の近未来は明るいように思える。

文 献

- 1) Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H., Banks, P.M., Chan, J.K.C., Cleary, M.L., Delsol, G., De Wolf-Peeters, C., Falini, B., Gatter, K.C., Grogan, T.M., Issacson, P.G., Knowels, D.M., Mason, D.Y., Müller-Hermelink, H-K., Pileri, S.A., Piris, M.A., Ralfkiaer, E. and Warnke, R.A. : A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* **84** : 1361-1392, 1994.
- 2) Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H. and Vardiman, J.W. : Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 1st ed., IARC Press, Lyon, 2001.
- 3) 田村和夫：悪性リンパ腫の臨床。最新・悪性リンパ腫アトラ(菊池昌弘, 森 茂郎編), 文光堂, 東京, p 62-83, 2004.
- 4) 高木敏之：節外性リンパ腫の治療。悪性リンパ腫の治療マニュアル(中村 忍, 大榎泰亮, 高木敏之編). 医薬ジャーナル社, 大阪・東京, p 169-179, 1994.

- 5) Atkinson, K., Austin, D.E., McElwain, T.J. and Peckham, M.J. : Alcohol pain in Hodgkin's disease. *Cancer* **37** : 895-899, 1976.
- 6) Lister, T.A., Crowther, D., Sutcliffe, S.B., Glatstein, E., Canellos, G.P., Young R.C., Rosenberg, S.A., Coltman, C.A. and Tubiana, M. : Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol.* **7** : 1630-1636, 1989.
- 7) Oken, M.M., Davis, T.E., Creech, R.H., McFadden, E.T., Tormey, D.C., Carbone, P.P. and Horton, J. : Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* **5** : 649-655, 1982.
- 8) 中村 忍 : ABVD 療法はホジキン病の至適化学療法か? *臨床血液* **39** : 109-110, 1998.
- 9) Okumura, H., Iuchi, K., Yoshida, T., Nakamura, S., Takeshima, M., Takamatsu, H., Ikeno, A., Usuda, K., Ishikawa, T., Ohtake, S. and Matsuda, T. : Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol.* **104** : 158-163, 2000.
- 10) Kumagai, K., Takagi, T., Nakamura, S., Sawada, U., Kura, Y., Kodama, F., Shimano, S., Kudoh, I., Nakamura, H., Sawasa, K. and Ohnishi, T. : Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: an epidemiological study in Japan. *Ann. Oncol.* **8** (Suppl. 1): S107-S109, 1997.
- 11) 中村 忍 : 悪性リンパ腫—細胞診. *臨床検査* **40** : 307-311, 1996.
- 12) McKelvey, E.M., Gottlieb, J.A., Wilson, H.E., Haut, A., Talley, R.W., Stephens, R., Lane, M., Gamble, J.F., Jones, S.E., Grozea, P.N., Gutterman, J., Coltman, C. and Moon, T.E. : Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* **38** : 1484-1493, 1976.
- 13) Armitage, J.O., Dick, F.R., Corder, M.P., Garneau, S.C., Platz, C.E. and Slymen, D.J. : Predicting therapeutic outcome in patients with diffuse histiocytic lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). *Cancer* **50** : 1695-1702, 1982.
- 14) Fisher, R.I., Gaynor, E.R., Dahlberg, S., Oken, M.M., Grogan, T.M., Mize, E.M., Glick, J.H., Coltman, C.C. Jr. and Miller, T.P. : Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **328** : 1002-1006, 1993.
- 15) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **329** : 987-994, 1993.
- 16) Ohtake, S., Takagi, T., Sawada, U., Hayashi, K., Kodama, F., Nakamura, S. and Ohnishi, T. : Prognostic factors for Japanese aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J. Jap. Soc. Reticuloendothel. Sys.* **36** : 299-303, 1997.
- 17) 中村 忍 : 悪性リンパ腫—予後因子と予後予測. *診断と治療* **90** : 1265-1269, 2002.
- 18) 大竹茂樹・中村 忍 : ホジキン病. *臨床血液* **3** : 1193-1196, 1989.
- 19) Bonadonna, G., Valagussa, P. and Santoro, A. : Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann. Intern. Med.* **104** : 739-746, 1986.
- 20) Canellos, G.P., Anderson, J.R., Propert, K.J., Nissen, N., Cooper, M.R., Henderson, E.S., Green, M.R., Gottlieb, A. and Peterson, B.A. : Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating ABVD. *N. Engl. J. Med.* **327** : 1478-1484, 1992.
- 21) Huang, M-E., Ye Y-C., Chen, S-R., Chai, J-R., Lu, J-X., Zhao, L., Gu, L-J. and Wang, Z-Y. : Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* **72** : 567-572, 1988.
- 22) Castaigne, S., Chomienne, C., Daniel, M.T., Ballerini, P., Berger, R., Fenau, P. and Degos, L. : All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. clinical results. *Blood* **76** : 1704-1709, 1990.
- 23) Coiffier, B., Lepage, E., Brière, J., Herbrecht R., Tilly, H., Bouabdallah, R., Morel, P., Van den Neste, E., Salles, G., Gaulard, P., Reyes, F.

- and Gisselbrecht, C. : CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **346** : 235-242, 2002.
- 24) Santos, E.S., Kharfan-Dabaja, M.A., Ayala, E. and Raez, L.E. : Current results and future applications of radioimmunotherapy management of non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **47** : 2453-2476, 2006.
- 25) Kaminski, M.R., Estes, J., Zasadny K.R., Francis, R.F., Ross, C.W., Tuck, M., Regan, D., Fisher, S., Gutierrez, J., Kroll, S., Stagg, R., Tidmarsh, G. and Wahl, R.L. : Radioimmunotherapy with iodine ¹³¹I tositumomab for refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood* **96** : 1259-1266, 2000.
- 26) 幸道秀樹, 吉田 喬, 舟田 久, 石野千津子, 石崎武志, 丹羽和夫, 末永孝生, 金森一紀, 手嶋博文, 久田友一郎, 原田実根, 中村 忍, 大槻典男, 立野育郎, 服部 絢一 : 同種骨髄移植に成功し, Graft-vs-Host Disease や間質性肺炎にも耐過し, 長期生存中の急性リンパ性白血病の一例. *臨床血液* **21** : 375-381, 1980.
- 27) Shipp, M.A., Antman, A.K.H., Hagenbeek, G.C.A., Loeffler, M., Montserrat, E., Radford, J.A., Salles, G., Schmitz, M., Symann, M., Armitage, J.O., Philip, T. and Coiffier, B. : International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: report of the jury. *J. Clin. Oncol.* **17** : 423-429, 1999.
- 28) van Imhoff, G.W., van der Holt, B., MacKenzie, M.A., van't Veer, M.B., Wijermans, P.W., Ossenkoppele, G.J., Schouten, H.C., Sonneveld, P., Steijaert, M.M.C., Kluin P.M., Kluin-Nelemans, H.C. and Verdonck, L.F. : Impact of three courses of intensified CHOP prior to high-dose sequential therapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: comparative analysis of Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group Studies 27 and 40. *J. Clin. Oncol.* **23** : 3793-3801, 2005.
- 29) Smith, S.M. : Reduced-intensity transplantation for lymphoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* **7** : 295-305, 2006.
- 30) 小林 厚, 武田真幸, 小林真也, 木村 弘, 神野正敏, 中村 忍, 辻本昭子, 堀 令子, 小林慎治, 樋野光夫, 辻 力, 谷奥正俊 : 奈良県立医科大学附属病院における肺癌に対する外来化学療法の現況—在院日数短縮を含めて—. *奈良医学雑誌* **57** : 185-191, 2006.