

悪性リンパ腫～診断と治療の進歩～

瀧澤 淳

新潟大学大学院医歯学総合研究科

血液・内分泌・代謝内科学分野

Malignant Lymphoma – Recent progress in Diagnosis and Treatment –

Jun TAKIZAWA

Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism

Niigata University Faculty of Medicine

要 旨

悪性リンパ腫は単一の疾患でなく、様々な分化段階のリンパ球が腫瘍化したもので多数の疾患単位の集合体である。疾患単位を確定するには生検による病理組織診断が不可欠であるが、近年の分子生物学的解析法の進歩により疾患単位に特徴的な遺伝子異常が明らかにされつつある。これらを標的とした新規薬剤の開発が進んでいる。

特に抗体療法（リツキシマブ：マウスーヒトキメラ型モノクローナル CD20 抗体）の導入により悪性リンパ腫の治療成績は向上した。2012 年以降、新規抗体薬（イブリツモマブ チウキセタン：RI 標識抗 CD20 抗体，モガムリズマブ：抗 CCR4 抗体，オフアツムマブ：完全ヒト型モノクローナル CD20 抗体，ブレンツキシマブ ベドチン：抗 CD30 抗体薬物複合体）が国内承認され日常臨床に導入されている。

キーワード：malignant lymphoma, WHO classification, antibody therapy, 悪性リンパ腫, WHO 分類, 抗体療法

悪性リンパ腫の診断について

悪性リンパ腫はリンパ系組織を発症母体とする腫瘍の総称である。消化管（胃，腸），皮膚，中枢

神経系（脳，脊髄），眼窩，骨など全身のあらゆる臓器に発症し得る疾患であるため，血液内科以外の他科から相談や紹介を受けることも稀でない。その際に「細胞診で悪性リンパ腫と診断が出たか

Reprint requests to: Jun TAKIZAWA
Department of Hematology,
Endocrinology and Metabolism
Niigata University Faculty of Medicine,
1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
血液・内分泌・代謝内科学分野 瀧澤 淳

ら、直ちに血液内科で治療を受けるように」と患者が説明を受けて受診し困惑することがある。悪性リンパ腫は総称であって、この病名だけでは治療方針が立たないからである。現状では2008年WHO分類における病型(疾患単位)診断を用いて病理組織診断されることが国際的に推奨されている¹⁾。

具体的に言えば、古典的Hodgkinリンパ腫(CHL)の場合、他のリンパ腫に幅広く用いられているCHOP療法は標準療法でなく、ABVD療法の方がさらに有効であり標準療法となっている。Hodgkin以外のリンパ腫でもB細胞リンパ腫に対してはリツキシマブを用いた化学療法を行うことが標準療法である。B細胞リンパ腫の中でもバーキットリンパ腫(BL)はR-CHOP療法では効果が不十分であることが知られており、さらに強力な短期集中強力化学療法(R-CODOX-M/IVAC療法など)を行わないと治癒が得られない。逆に濾胞性リンパ腫(FL)やMALTリンパ腫などの低悪性度リンパ腫(Indolent lymphoma)は無症状の段階でただちに治療を行う必要がなく、無治療経過観察(watch & wait)が各種ガイドラインにて推奨されている。同じ悪性リンパ腫の範疇に入る疾患でも、このように病態は多彩であり、細胞診だけで病型を判断し、治療法を決めることは不可能である。

適切な治療方針を決めるために、手術により病変部位(リンパ節や節外腫瘍部)の組織生検を行うことが不可欠である。生検を行う部位として最大の病変部位が最も好ましい。これは小さな他の部位を生検した場合、クローンが異なり組織型が異なる病変が採取されることがあるからである。また、鼠径リンパ節は感染等の修飾を受けやすいため、その生検は他に病変が存在しない場合のみ行うべきである。

悪性リンパ腫を疑う病変を組織生検する場合、事前に血液専門医に相談していただくことを推奨する。生検組織を全てホルマリン固定すると、患者にとって重要な情報が得られなくなる可能性があるからである。生の組織を必要な検査に提出することが重要であり、真に必要な検査は血液専門

医が知っている可能性が高いからである。

生検時、一般的に推奨される検査は、生検組織の一部を染色体分析(G分染法)とフローサイトメトリー(FCM)解析に提出することである。染色体分析により疾患特異的な染色体異常を検出できる可能性があり、補助診断として有益である。また診断後に残ったカルノア固定液を返却してもらい-20℃で保存しておく、後にFISH解析により特定の染色体異常を高感度に検出することが可能である。FISH解析の重要性は後述する。FCM解析は腫瘍細胞の表面抗原を高感度で検出することが可能である。表面抗原は、ホルマリン固定標本を用いた病理診断における免疫組織化学(IHC)を用いても確認できるが、FCMの方が発現微弱な表面抗原も検出可能なため、できるだけ行うべきである。表面抗原は病型診断に有用であるのみならず、一部は予後因子として重要性が指摘されている。染色体分析とFCM解析は保険診療で行うことが可能である。

生検組織の一部は凍結保存しておくといふ。悪性リンパ腫か反応性病変か病理診断が困難な場合、後で遺伝子診断を提出することができ、確定診断上有用なことがある。B細胞性腫瘍における免疫グロブリン遺伝子(IGH遺伝子、IG κ 遺伝子、IG λ 遺伝子)再構成およびT細胞性腫瘍におけるT細胞受容体遺伝子(TCR β 遺伝子、TCR γ 遺伝子、TCR δ 遺伝子)再構成をSouthern blot解析やPCR解析(BIOMED-2法)により確認できれば、異常クローンの存在、すなわち、悪性リンパ腫である証拠のひとつとなる。この検査も保険診療で行うことが可能である。また節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型(ENKL)におけるEBウイルス組み込みや、成人T細胞性白血病リンパ腫(ATLL)におけるHTLV-1ウイルス組み込みのように、ウイルス関連リンパ腫において特定のウイルス領域プローブを用いたSouthern解析により単クローン性を証明することも可能であるが、この検査は保険適応が得られていない。

新潟大学血液内科における悪性リンパ腫 診断の現状

1998年から2012年の15年間に当科で診断した新規悪性リンパ腫は521例であり、年々増加傾向にある。WHO分類大分類別では、前駆リンパ系腫瘍12例(2%)、成熟B細胞性腫瘍399例(77%)、成熟TおよびNK細胞腫瘍81例(16%)、Hodgkinリンパ腫20例(4%)、免疫不全関連リンパ増殖症6例(1%)、その他3例であった。疾患単位別では、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特定型(DLBCL, NOS)が202例(39%)で最も多く、全悪性リンパ腫の約4割を占めている。次に多いのが濾胞性リンパ腫(FL)とMALTリンパ腫で、ともに62例(12%)であった。次いで多い疾患単位は末梢性細胞リンパ腫、非特定型(PTCL, NOS)が27例(5%)、節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型(ENKL)が16例(3%)であった。

悪性リンパ腫に対する治療の進歩 —抗体療法の導入

1. リツキシマブ

悪性リンパ腫に対して現在も広く用いられているCHOP(シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)療法は1970年代に開発され、悪性リンパ腫の30%に長期生存をもたらす治療が望めるようになった。その後、さらなる奏効率や生存率の改善を目的として、CHOP療法の薬剤にメソトレキセート、プレオマイシン、エトポシド、シタラピンなどを加えた第二世代化学療法(m-BACOD療法など)あるいは第三世代化学療法(MACOP-Bなど)が開発されたが、1993年に報告された進行期非ホジキンリンパ腫を対象とした大規模前方視比較試験の結果、全生存率に差異はなく、副作用が少ない面と経済効率からCHOP療法が標準療法と再認識された²⁾。

その後、21世紀までCHOP療法を凌駕する化学療法は出現しなかったが、抗体薬であるリツキ

シマブRituximab(リツキサン[®])の登場がブレイクスルーとなった。リツキシマブは遺伝子組換えマウス-ヒトキメラ型モノクローナルCD20抗体で、可変部がマウス型抗CD20抗体(IDEC-2B8)由来、定常部がヒト免疫グロブリン(IgG1 κ)由来の構造をしている。マウス抗体に比べ抗原性が低く、血中半減期が長いなど利点がある。作用機序は補体を活性化し抗腫瘍効果を得る補体依存性細胞障害活性(Complement-dependent cytotoxicity: CDC)と、NK細胞やマクロファージなどエフェクター細胞による抗体依存性細胞介在性細胞障害作用(Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity: ADCC)の二つが知られている。高齢者未治療DLBCLを対象とした前方視第三相試験の結果、リツキシマブ併用CHOP療法(R-CHOP療法)がCHOP療法に比べ、全生存率が有意に勝っていたため、CHOP療法をはじめ凌駕する治療としてR-CHOP療法が認められた³⁾。現在本邦では、CD20陽性B細胞リンパ腫に対して保険適応があり臨床現場で使用されている。

DLBCLは大型(大きさが小リンパ球の2倍以上)B細胞がびまん性増殖を呈する腫瘍で、現時点のWHO分類上、他の疾患単位に当てはまらないものがDLBCL, not otherwise specified(DLBCL, NOS)となり、多様な疾患群が含まれている。臨床的な予後不良因子を有する群(国際予後指標International prognostic index: IPIの3点以上、いわゆるhigh intermediate riskおよびhigh risk)は、R-CHOP療法を行っても長期生存率は約50%と予後不良であるが、その予後不良群を病理形態のみで判別することは不可能であった。しかし、21世紀になり、網羅的遺伝子解析技術の進歩が予後不良群の抽出にもブレイクスルーを与えた。2000年にDNAマイクロアレイを用いたDLBCLの遺伝子発現プロファイルの検討により、DLBCLが濾胞胚中心B細胞の特徴を有するgerminal centre B-like DLBCL(GCB type)と活性化B細胞の特徴を有するactivated B-like DLBCL(ABC type)の二つに分類されることが示され、IPI等の臨床的予後因子に関わらず後者は前者に比べ生命予後が不良であることが示され

た⁴⁾。一般診療でDNAマイクロアレイを用いることは現状でも困難であり、病理における免疫組織化学を用いた tissue microarray が代用されている。これは GCB マーカーの代表として CD10 と BCL6, ABC マーカーの代表として MUM1 を用いて、DLBCL を免疫染色により予後良好な GCB type と、それ以外の non-GCB type を層別化することが可能となった。

単一の遺伝子異常として DLBCL の予後因子となるものは報告されていなかったが、FISH 解析により DLBCL の約 1 割に MYC 遺伝子の転座が認められ、転座陽性例は R-CHOP を用いても予後不良であることが判明した。MYC 遺伝子は高悪性度リンパ腫として知られているバーキットリンパ腫 Burkitt lymphoma (BL) に高頻度にみられる染色体異常 t(8;14)(q24;q32) の 8q24 転座領域から単離された癌遺伝子であるが、DLBCL など BL 以外のリンパ腫の一部に転座が認められることは知られていた。新潟大学、東海大学、筑波大学の三大学共同研究による DLBCL100 例の解析により、FISH 解析で確認される MYC 転座陽性が予後不良因子であることが示された⁵⁾。

2. 他の抗 CD20 抗体薬

本邦で保険診療により使用可能な抗 CD20 抗体薬はリツキシマブ以外にイブリツモマブ チウキセタン Ibritumomab Tiuxetan (ゼヴァリン®) とオファツムマブ Ofatumumab の二剤がある。

イブリツモマブ チウキセタンは抗体に放射性同位元素であるイットリウム-90 (⁹⁰Y) を標識したもので、β線照射により抗腫瘍効果を得る薬剤である。再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫に保険適応があり、腫瘍径が 2cm 以下の小さい病変を有する場合、治癒も期待できる。現在、悪性リンパ腫治療研究会 (SoLT-J) で、再発・難治性濾胞性リンパ腫を対象に、リツキシマブ+ベンダムスチン併用療法後に地固め療法としてイブリツモマブ チウキセタンを使用する多施設臨床試験 (BRIZ 試験) が進行中であり、臨床効果が期待されている。

オファツムマブは完全ヒト型モノクローナル

CD20 抗体薬で、リツキシマブと異なる CD20 抗原部位に結合する。再発・難治性 CD20 陽性慢性リンパ性白血病 (CLL) を対象に承認された。

3. モガムリズマブ

モガムリズマブ Mogamulizumab (ポテリジオ®) は CC ケモカイン受容体 4 (CCR4) に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体で、本邦で開発された抗体薬である。抗体定常域を結合する糖鎖のフコース活性を低下させるポテリジェント技術が用いられ、ADCC 活性が高まり抗腫瘍効果が増強する。

成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) は、レトロウイルスである HTLV-1 が乳児期感染したキャリアの一部に約 50 年を経て発症する成熟 T 細胞性腫瘍である。急性型やリンパ腫型の予後は極めて不良であり、本邦で開発された最も有効な化学療法 (mLSG15 療法) を行っても生存期間中央値は 1 年強でしかない⁶⁾。近年、同種造血幹細胞移植により長期生存が期待できるようになったが、移植例の約 1/3 のみである。

CCR4 は約 9 割の ATLL 症例と一部の末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) や皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) における腫瘍細胞に発現が認められる。治験の結果、モガムリズマブの有効性と安全性が確認され⁷⁾、2012 年に保険収載された。再発・難治性の CCR4 陽性 ATLL, PTCL および CTCL に保険適応であったが、本邦における前方視ランダム化試験の結果、mLSG15 療法に対するモガムリズマブの併用効果が確認されたため、2014 年 12 月に初発 ATLL に適応拡大された。臨床効果が高く、高齢者を中心に予後改善が期待されるが、有害事象として皮膚障害が高頻度に見られるため注意が必要である。

4. プレンツキシマブ ベトチン

プレントキシマブ ベトチン Brentuximab Vedotin (BV, アドセトリス®) はキメラ型抗 CD30 モノクローナル抗体に微小管阻害剤であるモノメチルアウリスチ E (MMAE) を酵素切断可能なリンカーにより結合させた抗体薬物複合

体 antibody drug conjugate (ADC) である。作用機序は細胞表面の CD30 に BV が結合すると細胞内に取り込まれ、リソソームの酵素によってリンカーが切断され MMAE が放出される。MMAE がチューブリンに結合し、細胞周期が G2/M で停止するため腫瘍細胞が細胞死をきたすと考えられている。

CD30 抗原はホジキンリンパ腫 (HL) や未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL) の発現頻度が高い。これらのリンパ腫に対する海外の臨床試験における BV の高い有効性と、国内第 I / II 相試験の結果により、本邦において再発・難治性 HL と ALCL に対して 2014 年 1 月に保健適応が得られた。

文 献

- 1) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (International Agency for Research on Cancer (IARC) Lyon, France), ed 4, 2008.
- 2) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr and Miller TP: 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.
- 3) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P 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.
- 4) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO and Staudt LM: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 403: 503 - 511, 2000.
- 5) Kojima M, Nishikii H, Takizawa J, Aoki S, Noguchi M, Chiba S, Ando K and Nakamura N: MYC rearrangements are useful for predicting outcomes following rituximab and chemotherapy: multicenter analysis of Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 54: 2149 - 2154, 2013.
- 6) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, Ikeda S, Masuda M, Nagoshi H, Ueda R, Tamura K, Sano M, Momita S, Yamaguchi K, Kawano F, Hanada S, Tobinai K, Shimoyama M, Hotta T and Tomonaga M: VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol.* 25: 5458 - 5464, 2007.
- 7) Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K and Ueda R: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 30: 837 - 842, 2012.