

①

# —第8回—

広島市立 広島市民病院  
拠点病院(K-net)「がん講座」

開催日

2008年5月15日(木)

会場

広島市立広島市民病院 講堂

②

広島市立広島市民病院 拠点病院(K-net)  
「がん講座(第8回)」

## がん治療の最前線 「脳・血液・皮膚」

### プログラム

座長 広島市民病院 副院長 荒木 康之 先生

19:00 脳腫瘍 —脳にガンができたら—

広島市民病院 脳神経外科

副部長 寺田 欣矢 先生

19:30 悪性リンパ腫 —多彩な病型とその治療—

広島市民病院 内科

部長 野田 昌昭 先生

20:00 見てわかる皮膚がん わからない皮膚がん

広島市民病院 皮膚科

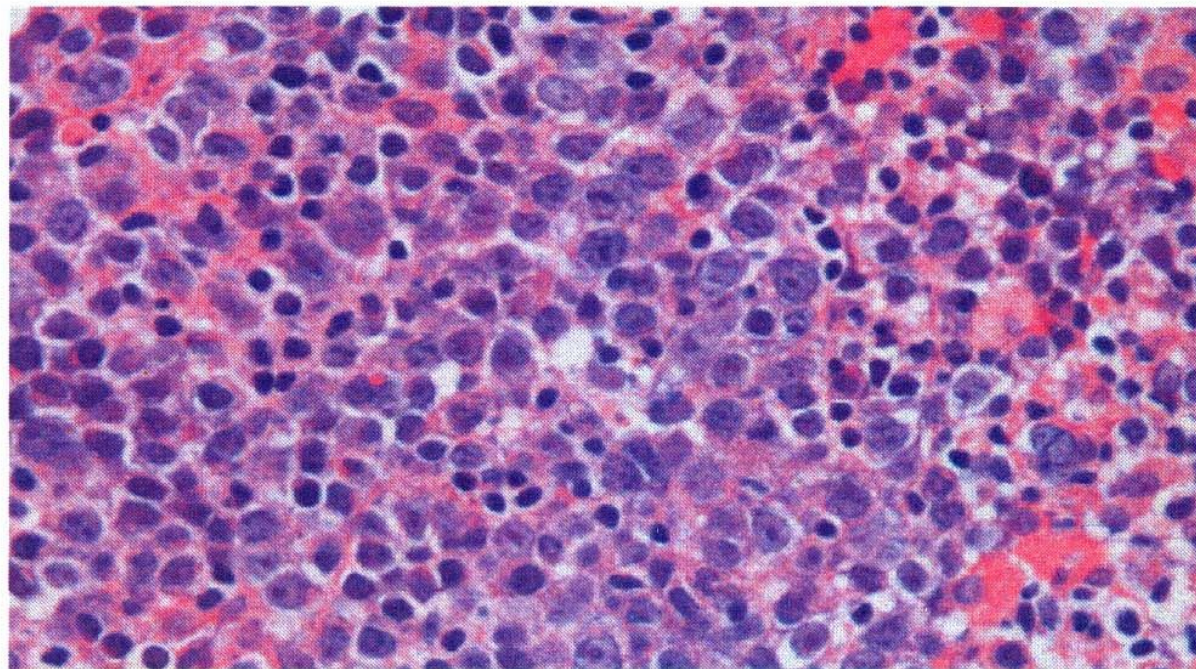
主任部長 戸井 洋一郎 先生



# 悪性リンパ腫

## —多彩な病型とその治療—

②



広島市民病院内科 野田 昌昭

2008/5/15 K-net がん治療の最前線



# 各種悪性腫瘍に対する化学療法の有用性

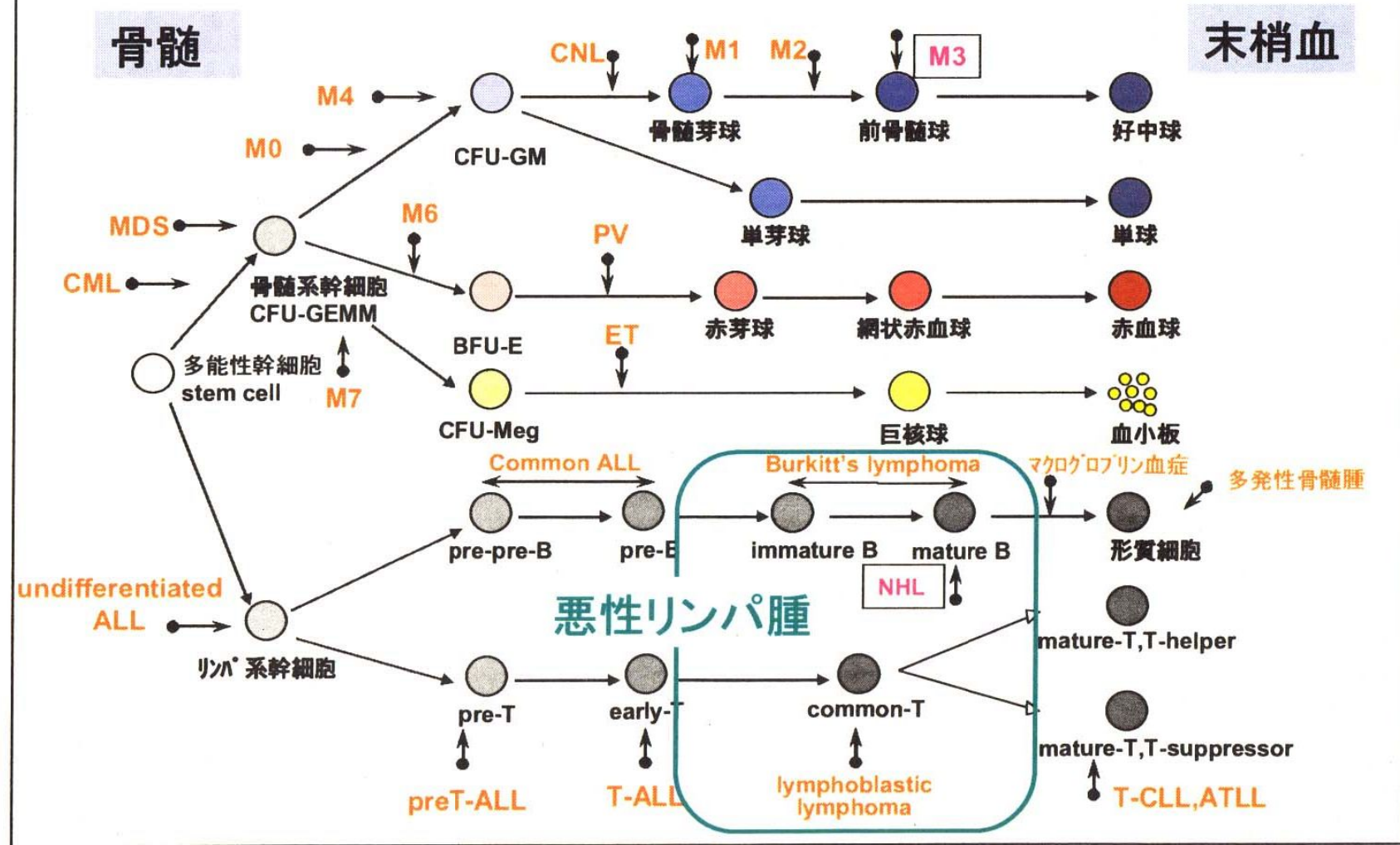
抗悪性腫瘍薬ハンドブック/中外医学社 より

	がんの種類
A群 治癒が期待できる	急性骨髄性白血病・急性リンパ性白血病(小児), ホジキンリンパ腫, 非ホジキンリンパ腫, 睾丸腫瘍
B群 延命が期待できる	乳がん, 卵巣がん, 小細胞肺がん, 慢性骨髄性白血病, 多発性骨髄腫など
C群 症状の緩和が期待できる	前立腺がん, 非小細胞肺がん, 胆道がん, 食道がん, 胃がん, 大腸がん, 子宮頸がんなど
D群 効果の期待が少ない	脳腫瘍, 腎がん, 脾がん, 肝がん, 甲状腺がん, 悪性黒色腫など

D群に含まれるがんは, 全身的投与では効果が少ないが, 局所的投与によって高い効果が得られるものもある.



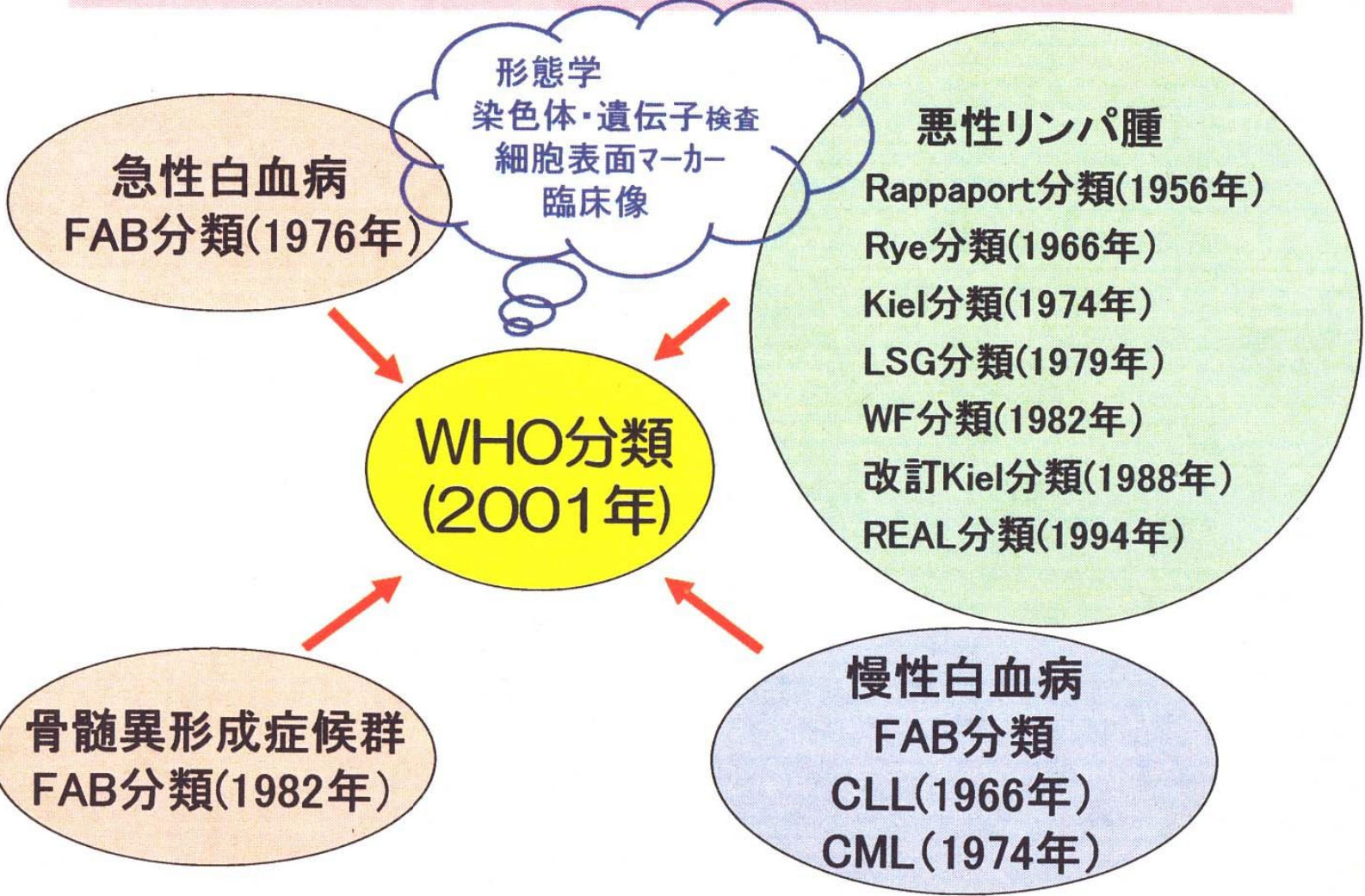
# 血球の分化と造血器腫瘍





(6)

# 造血器腫瘍の分類の変遷





## 悪性リンパ腫

- リンパ球の悪性腫瘍で、リンパ節もしくは臓器に腫瘍を形成する疾患、多様性に富む悪性腫瘍
- Hodgkinリンパ腫、非Hodgkinリンパ腫（B細胞リンパ腫・T/NKリンパ腫）に大別される
- 発生数は世界的に増加傾向
- 年間発症率
  - 日本人では年間10万人に10人程度
  - 欧米白人では年間10万人に20人程度



# 疫学

2

## 悪性リンパ腫の頻度

罹患率(人口10万人対)

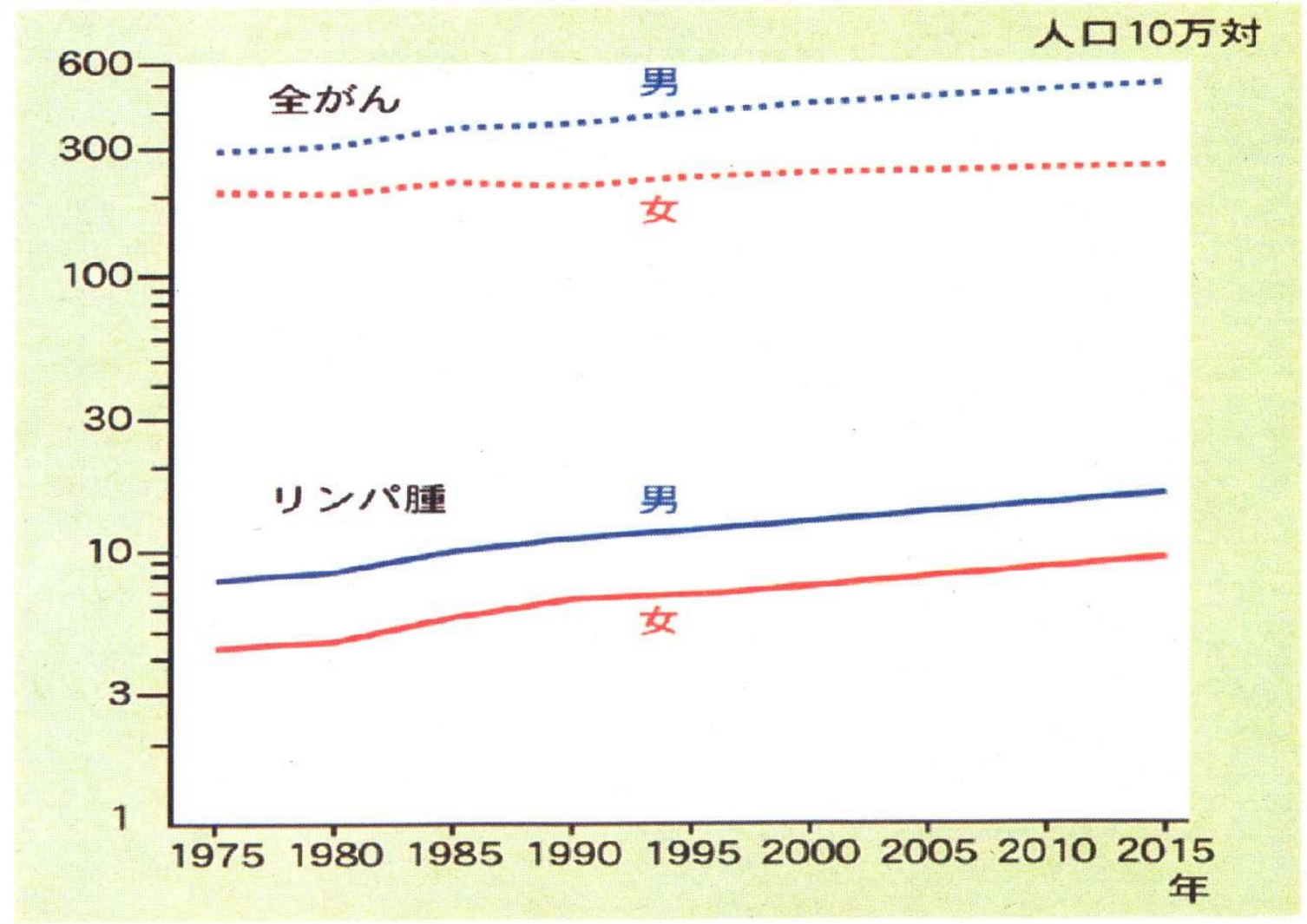
男性		女性	
胃	87.1	乳腺	43.6
肺	55.9	胃	33.7
結腸	42.3	大腸	24.4
前立腺	19.9		
悪性リンパ腫	8.7	悪性リンパ腫	5.2

(がん・統計白書 2004 より作成)



9

# 悪性リンパ腫の患者数は年々増えてきている

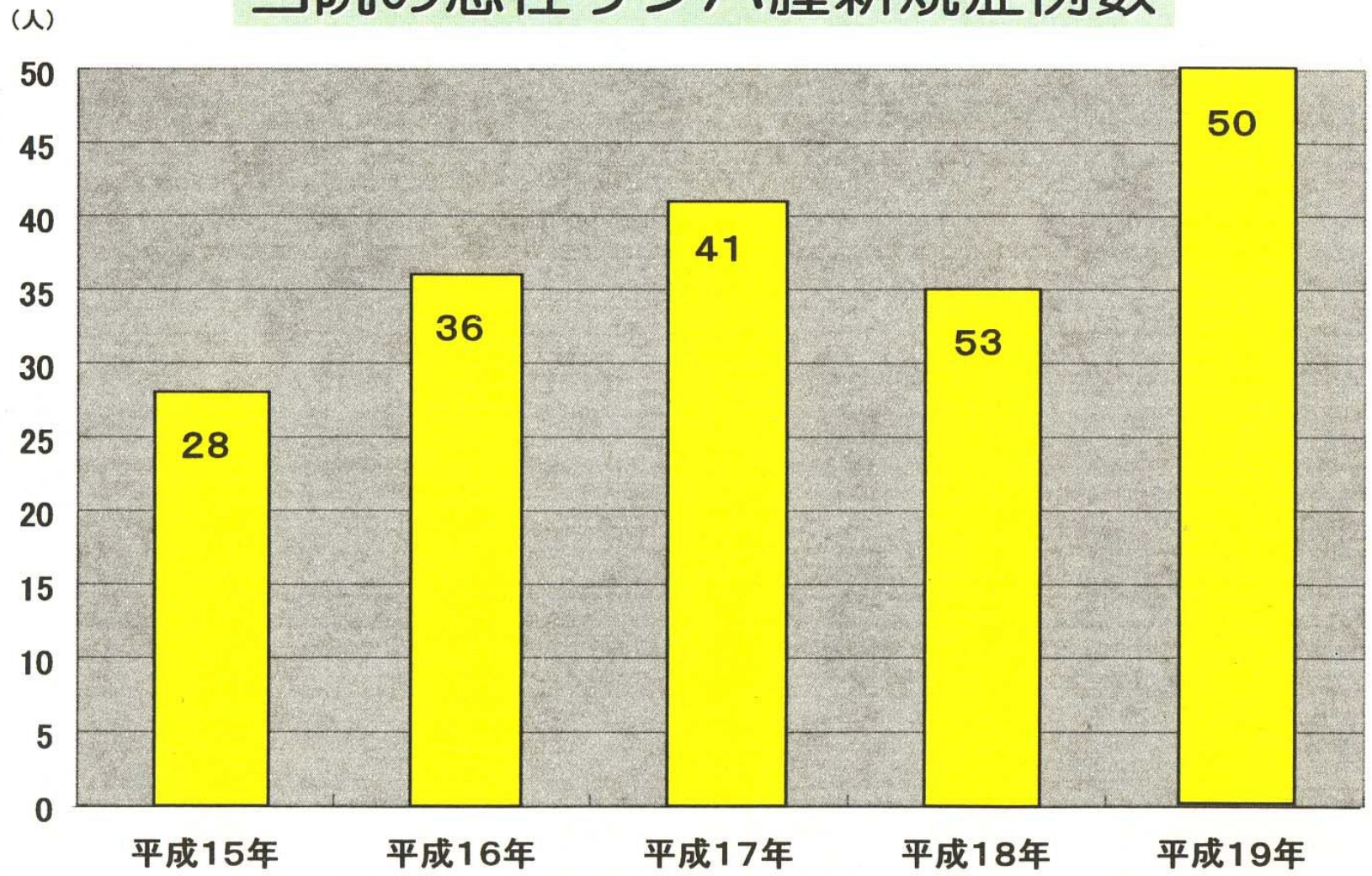


(財団法人 がん研究振興財団:がんの統計'03より作成)



# 当院の悪性リンパ腫新規症例数

10



(11)

# 種類

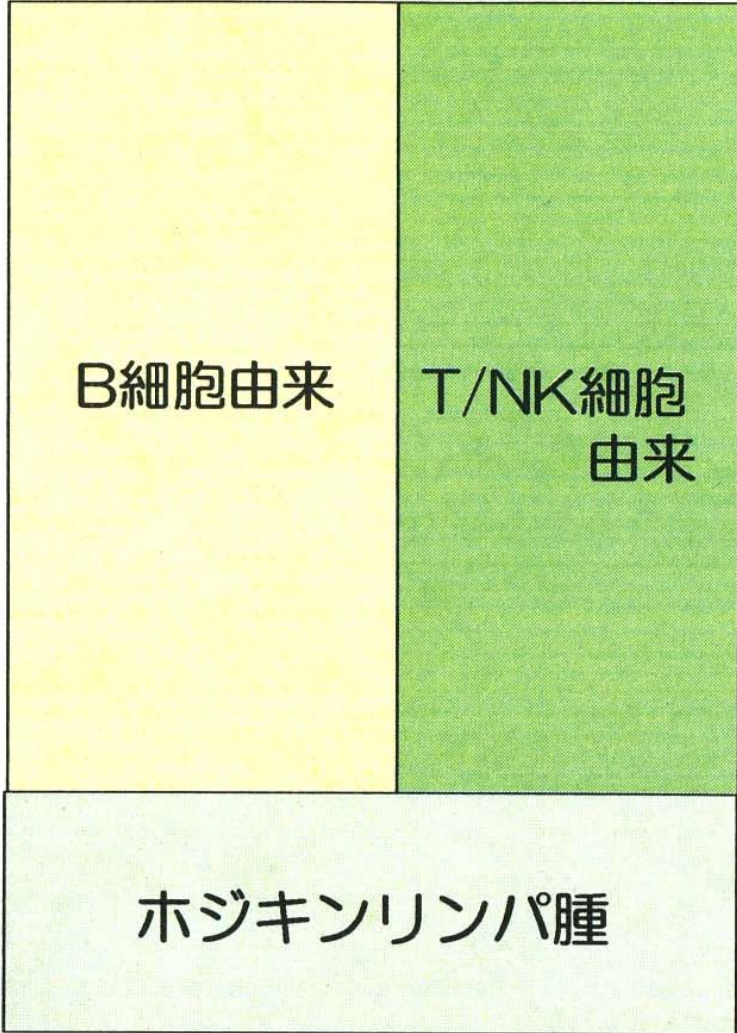
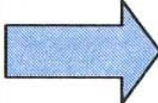
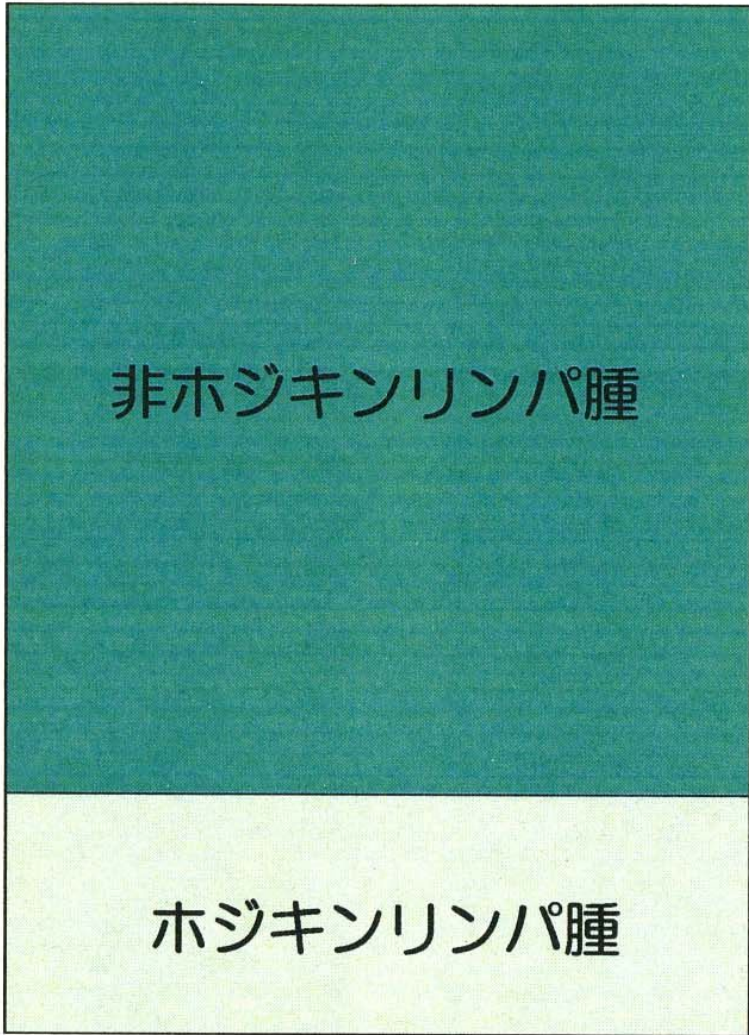
(1) 病理組織学的分類

(2) 進行のスピードによる分類



(12)

# 病理組織学的分類



悪性リンパ腫の種類と頻度 (%)

	Japan	Japan		Korea	Western Countries
	Japan	Kyushu	*Others	Korea	Western Countries
<b>B-cell neoplasm</b>	69	54	75	71	60-75
<b>T/NK-cell neoplasm</b>	25	40	18	24	2-9
<b>Hodgkin lymphoma</b>	4	4	5	5	30-40

\*Othersは九州以外の日本の集計

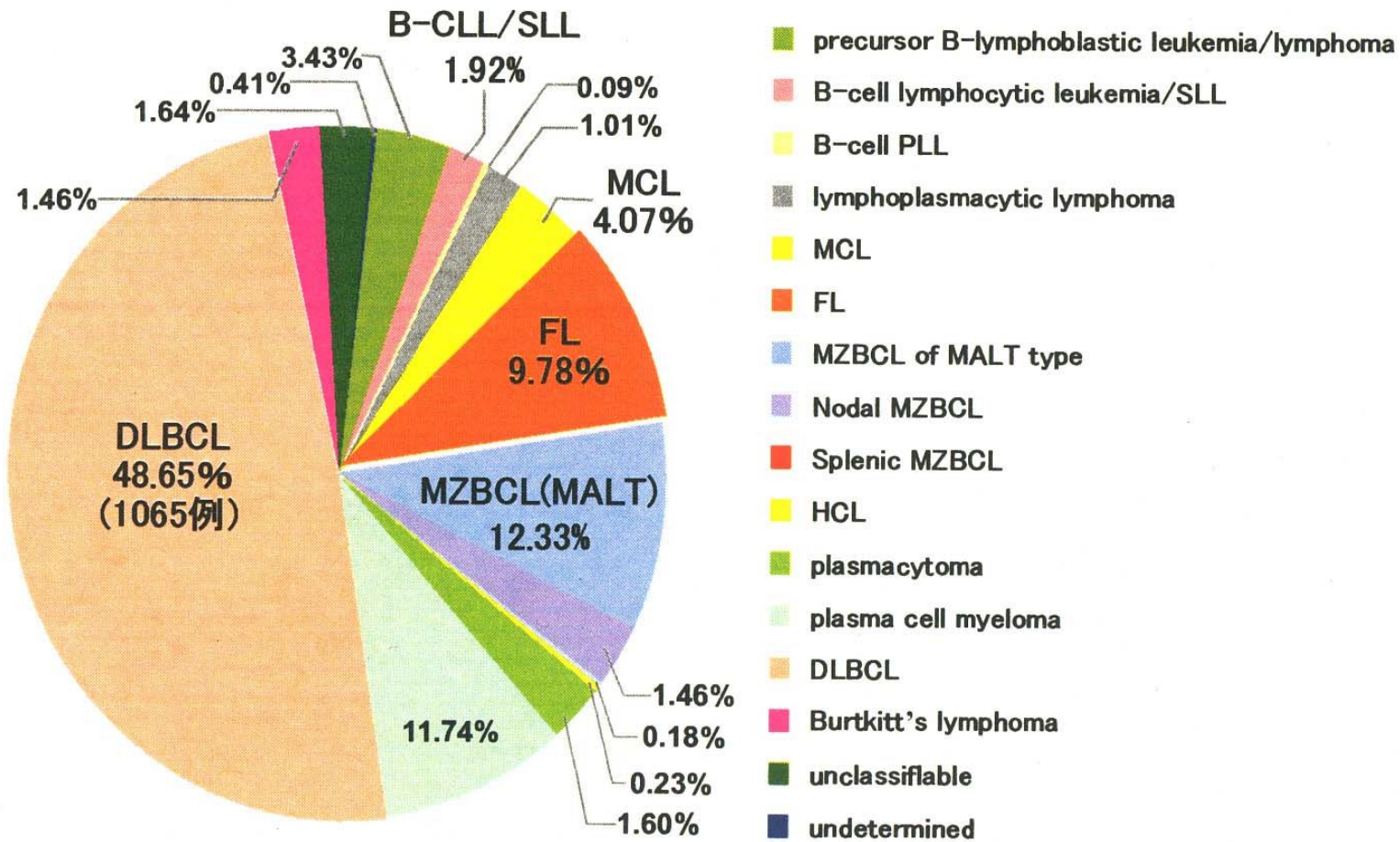


14

# Incidence of malignant lymphoma between Nov1994~Oct1996

## - B細胞性腫瘍: 2189例

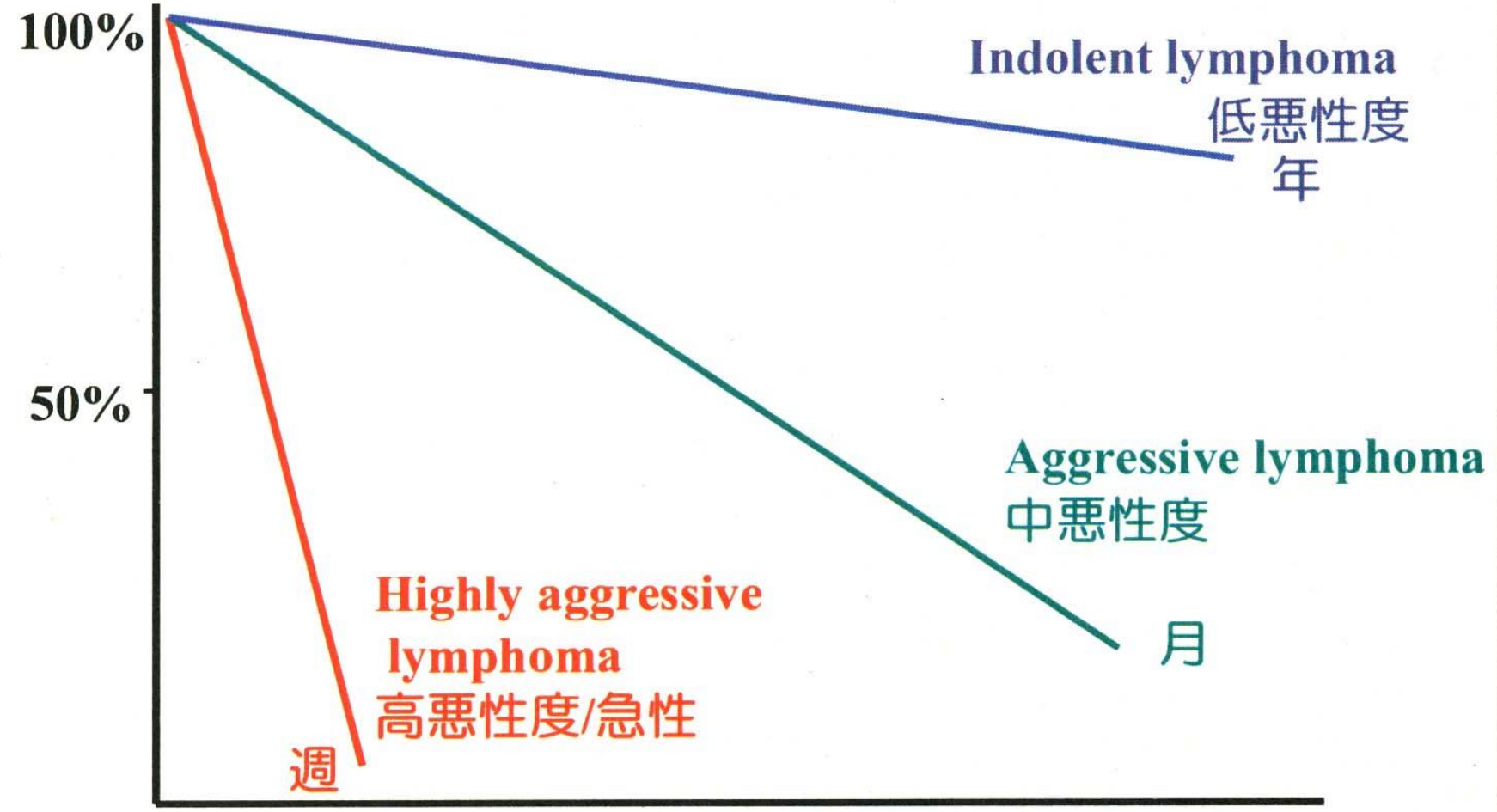
(参考)



Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists, Pathol Int. 50: 696-702, 2000より引用, 改変

# 進行スピードによる分類

病態・病勢の進行速度





悪性度	B細胞	T/NK細胞
低悪性度/慢性 (年余にわたる経過)	小細胞性 MALT 濾胞性 (グレード1,2,3a)	菌状息肉症
中悪性度 (月単位の経過)	形質細胞腫/骨髓腫 マントル細胞 濾胞性 (グレード3b) びまん性大細胞型	抹消細胞性 血管免疫芽球型 NK/T細胞性鼻型 未分化大細胞型
高悪性度/急性 (週単位の経過)	リンパ芽球型 バーキット (非定型を含む)	リンパ芽球型 成人T細胞性

# リンパ腫の発症機序

## 1) 遺伝子異常

- バーキットリンパ腫 : c-myc
- マントル細胞リンパ腫: cyclinD1
- 濾胞性リンパ腫 : bcl-2 など

## 2) ウイルス

- EBV:バーキットリンパ腫,ホジキンリンパ腫, NK/T細胞リンパ腫
- HTLV-1:成人T細胞性白血病 (ATL)

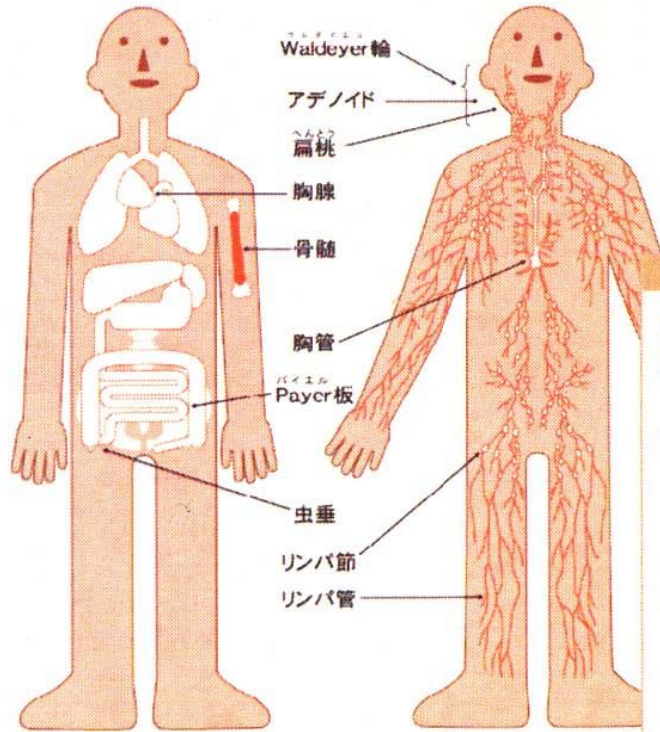
## 3) *Helicobacter pylori*

胃MALTリンパ腫



18

# 臨床症狀



## 悪性リンパ腫の症状

・悪性リンパ腫は、首、あご、脇の下、足のつけ根などのリンパ節がはれることが多く、通常、痛みを伴いません。また、足がむくんだり、食べ物が飲み込みにくくなる場合があります。

### ・そのほかの症状(B症状)

きちんと食事をしているのに体重が減る  
半年間に体重の10%減少(例: 60kg→54kg)

発熱が続く  
原因不明の38℃以上の発熱

寝汗をかきやすい(盗汗)  
例: 一晩にねまきを取り替えるほど

\*病変の広がり(病期:ステージ)を決定するときに、上記の症状がみられた場合はB、みられなかった場合はAと付けます(例: IIB)。



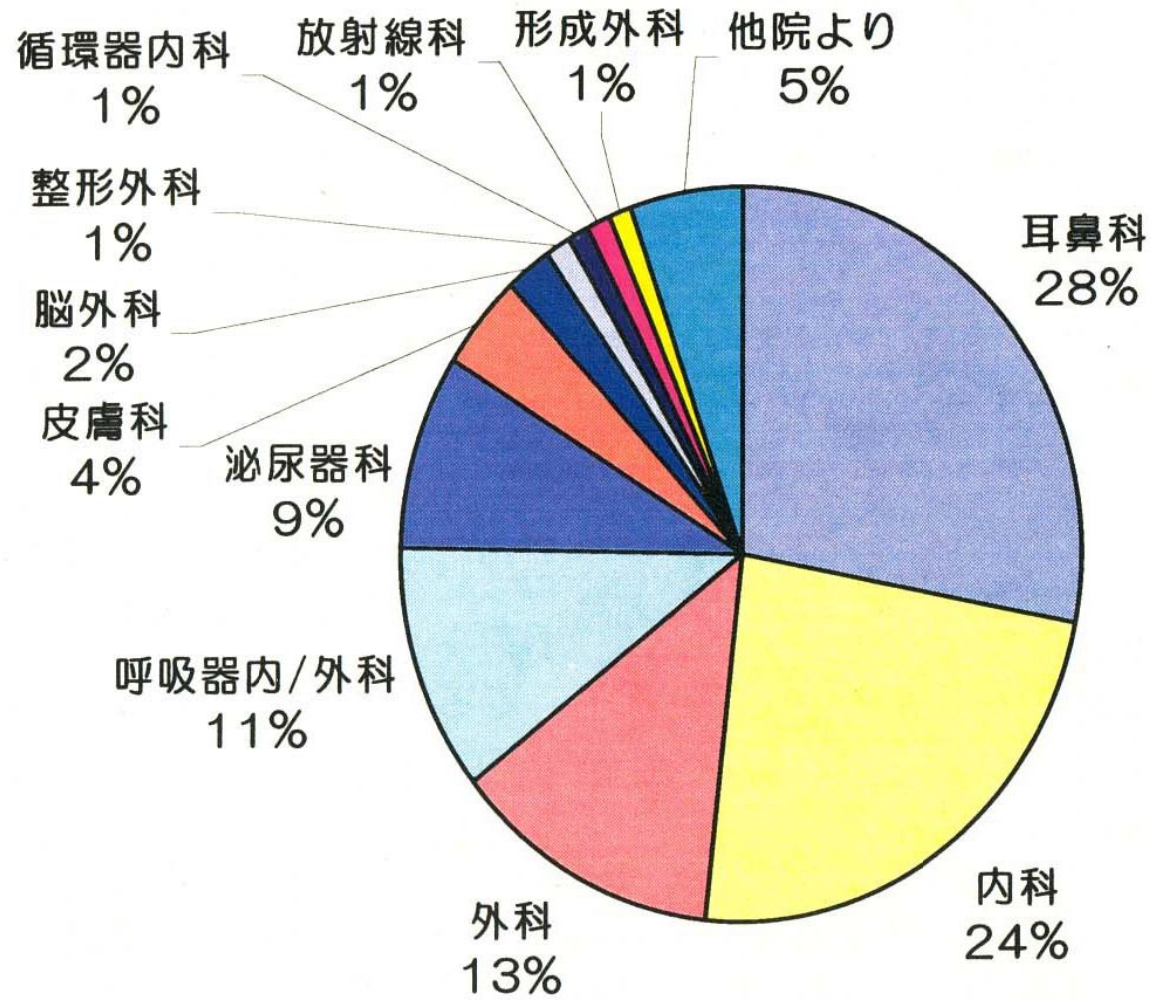


悪性リンパ腫はリンパ節などのリンパ組織からだけ発生するとは限らない

リンパ球は体の至るところに存在するため、リンパ節以外にも、あらゆる臓器から発生する。

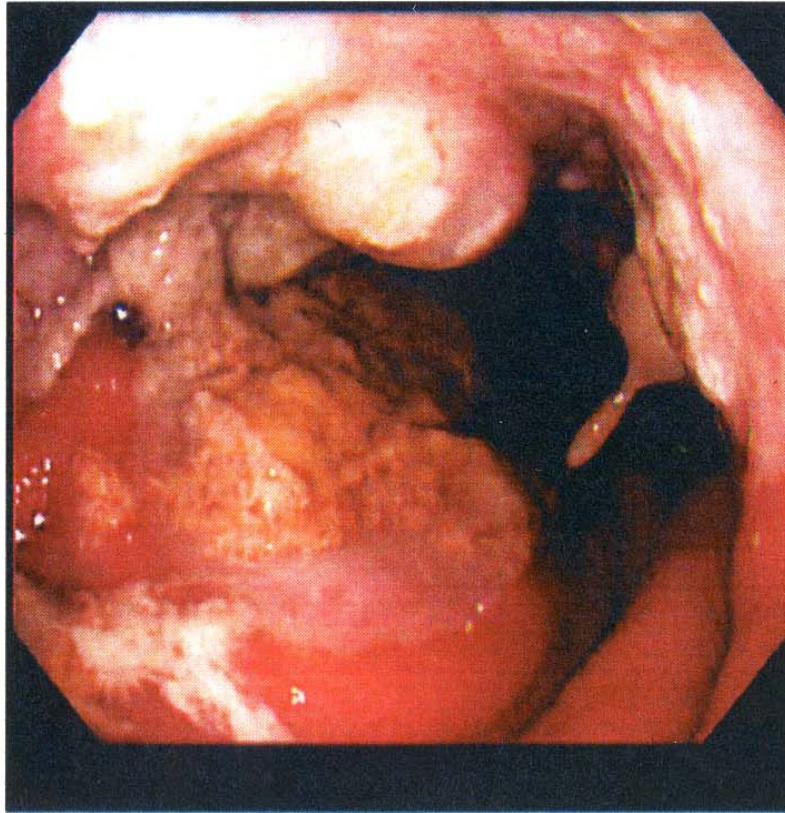
→患者は様々な科を受診する。

# 新規患者の紹介された科の内訳 (H15 4月~H17 12月末)

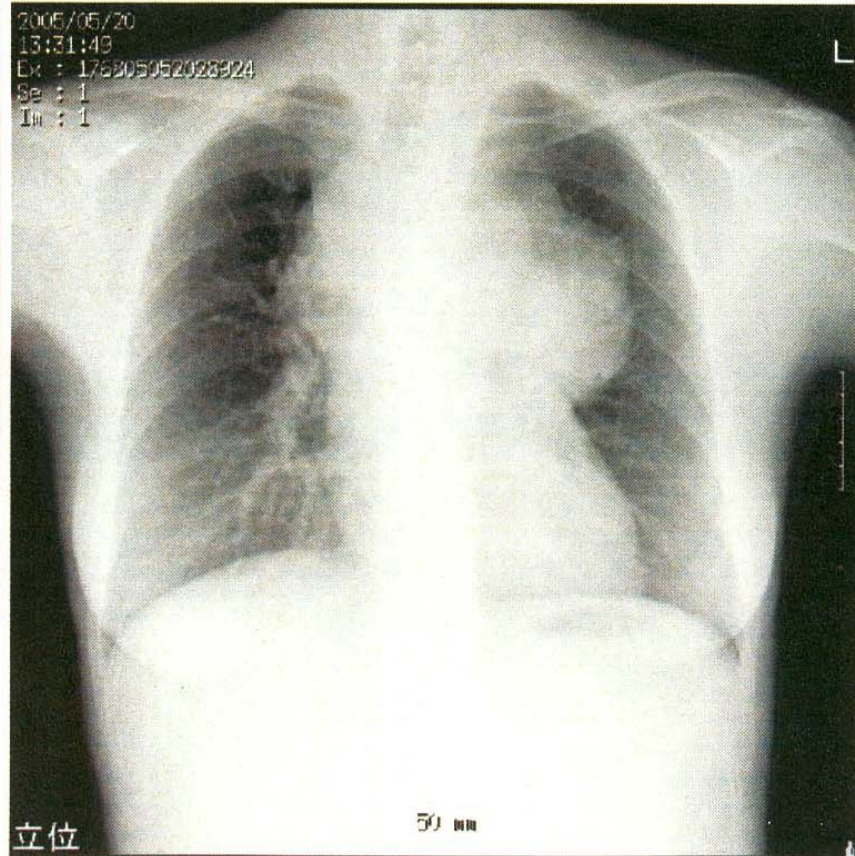




# 胃ML (DLBCL)

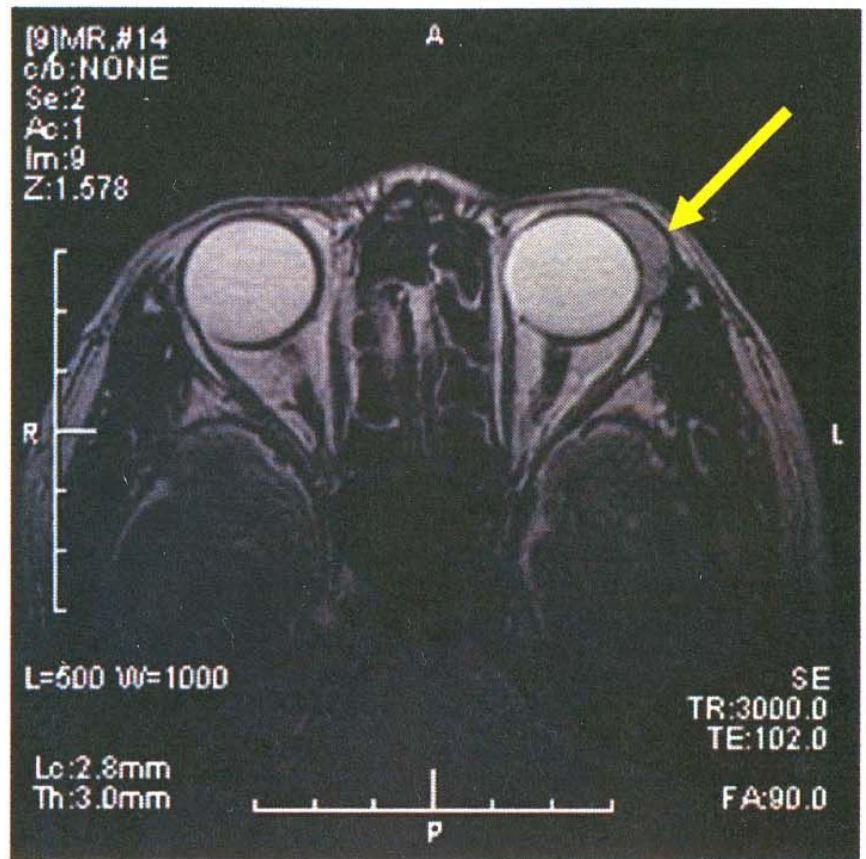


# 縦隔部ML (Hodgkin)

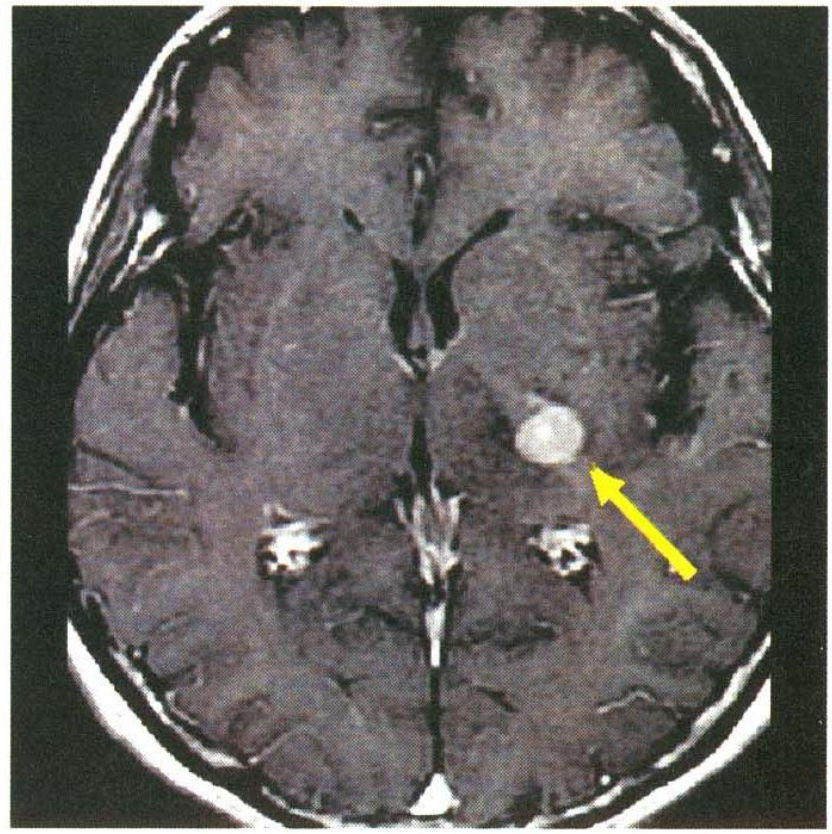




# 眼瞼部ML (MALT)



# 脳ML (DLBCL)

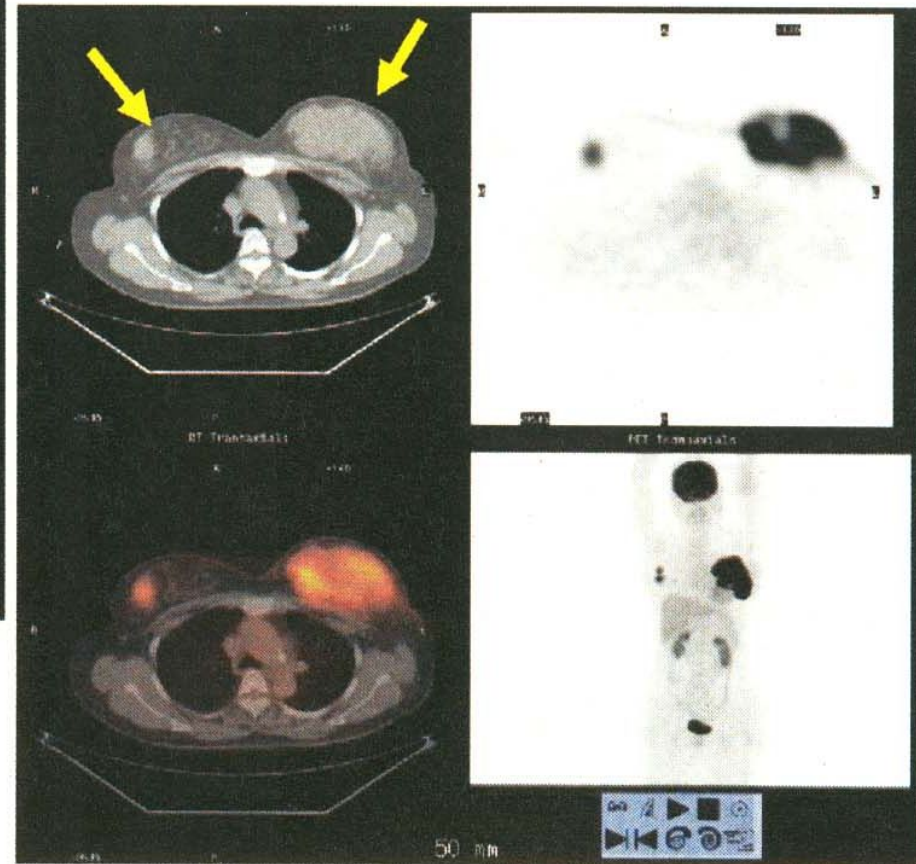




# 骨ML (DLBCL)

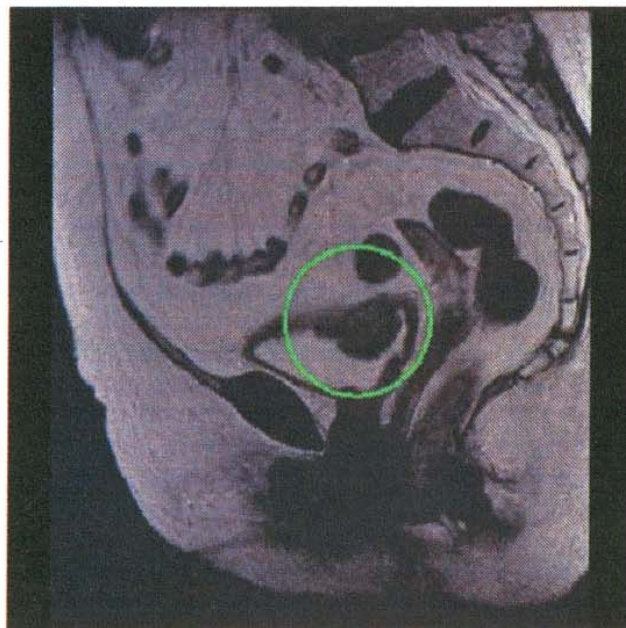


# 乳腺ML (DLBCL)

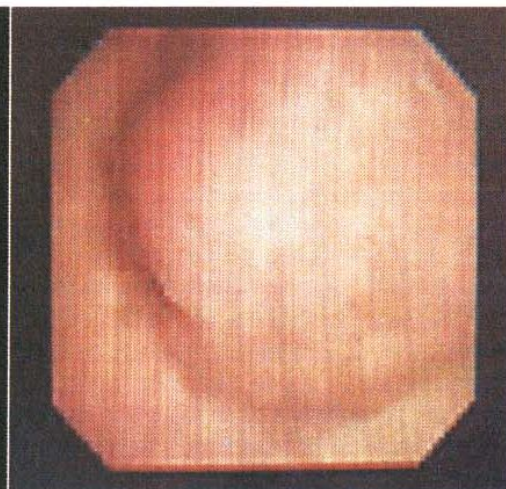




# 膀胱ML (MALT)

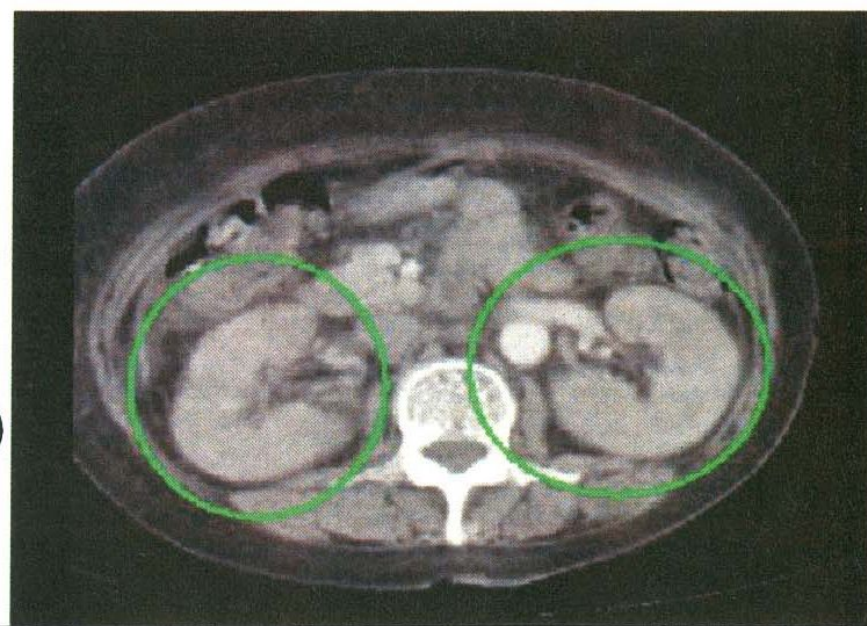


MRI



膀胱鏡

IVL  
(腎生検で診断)



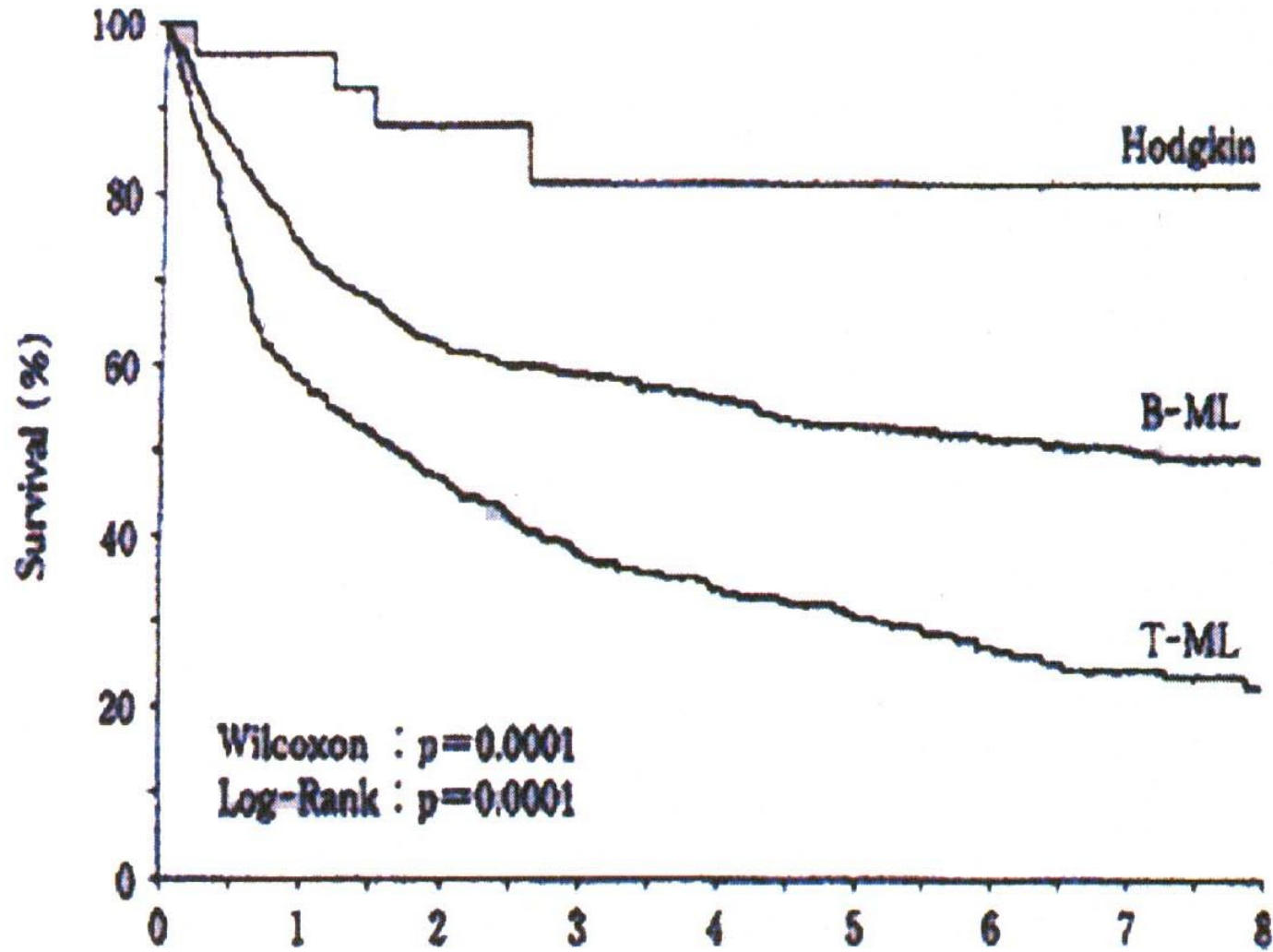


# 予後因子

悪性リンパ腫の治療法を選択する上で、  
病理組織、進行のスピードによる分類の  
ほかに、IPI（国際予後因子）などが重要

# 各リンパ腫の予後

27





国際予後因子 (全年齢)  
International Prognostic Index:IPI

- ・ 年齢  $\geq 61$  歳
- ・ 節外病変  $\geq 2$  カ所
- ・ LDHが高い
- ・ 病期  $\geq$  III期
- ・ 日常活動性(P S)  $\geq 2$

N Engl J Med 329:987-994, 1993

低危険群 : 0・1  
中低危険群 : 2 中高危険群 : 3  
高危険群 : 4・5

濾胞性リンパ腫国際予後因子  
(FLIPI)

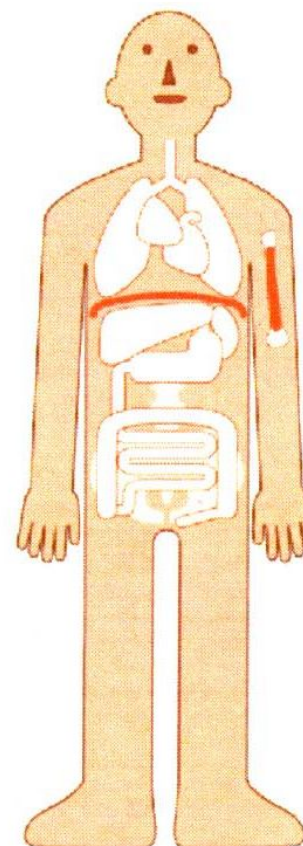
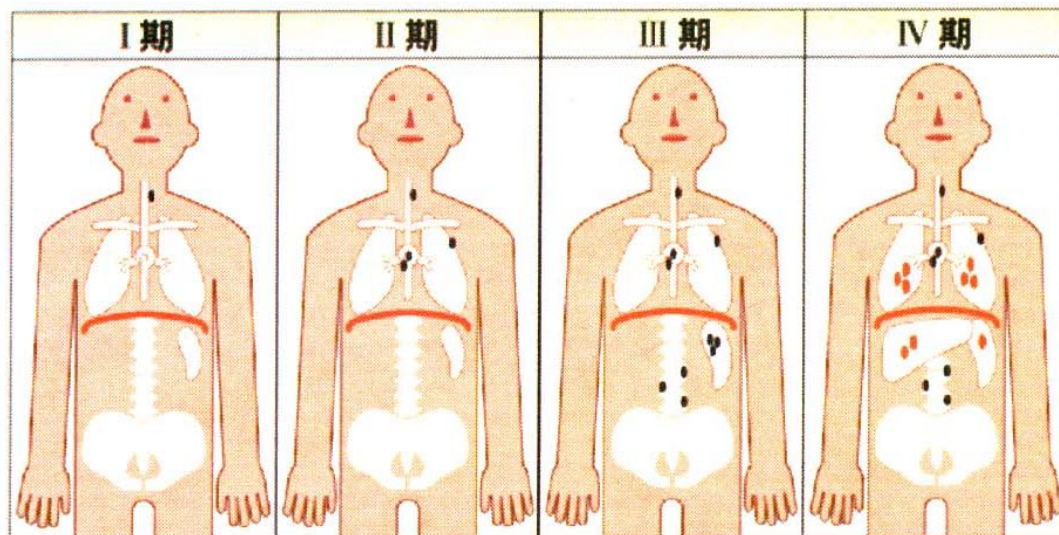
- ・ 年齢  $\geq 61$  歳
- ・ リンパ節病変  $\geq 5$  カ所
- ・ LDHが高い
- ・ 病期  $\geq$  III期
- ・ ヘモグロビン  $< 12$ g/dl

Blood 104: 1258-1265, 2004

低危険群 : 0・1  
中危険群 : 2  
高危険群 : 3~

# 非ホジキンリンパ腫の病期

・病期(ステージ)とは病変の「広がり」のことで、どのような治療を行うかを決める上で重要なものの1つです。



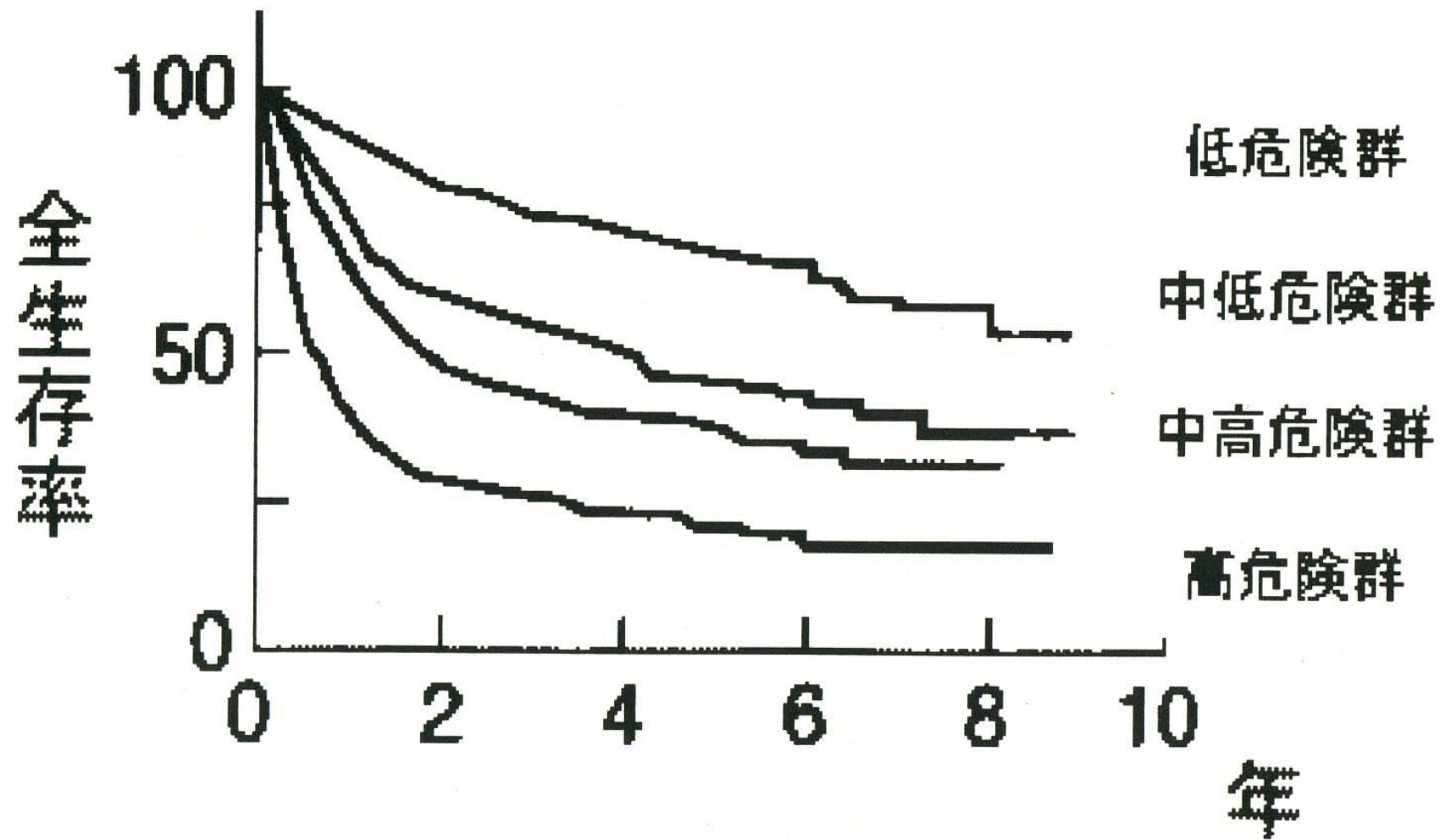
〈病期の記載について〉

- ・下記の症状がみられた場合はB、みられなかった場合はAと付けます(例: IIB)。  
きちんと食事をしているのに体重が減る/微熱が続く/寝汗をかきやすい(盗汗)
- ・リンパ組織領域(胸腺・脾臓を含む)以外の病変\*がある場合は、E(extranodal)と付けます(例: IE)。  
\*「節外病変」と表現します。
- ・その病変臓器を示す場合、肝臓はH、脾臓はS、骨髄はBと付けます(例: 脾臓に病変がある場合はIIIS)。

\*この画面を印刷して、病変部位を記入してください



# Aggressive NHLの生存曲線



# 治療

## 治療の選択肢

1. 化学療法
2. 放射線療法
3. 抗体療法（抗CD20抗体）
4. 経過観察（Watchful Waiting）
5. 造血幹細胞移植（自家移植、同種移植）



・3種類の化学療法剤に副腎皮質ホルモンを組み合わせた治療法です。

	薬剤名(製品名)	薬剤量	治療方法	治療スケジュール				
				1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
C	シクロホスファミド(エンドキサン)	750mg/m <sup>2</sup>	点滴	↓				
H	ドキシソルピシン(アドリアシン)	50mg/m <sup>2</sup>	点滴	↓				
O	ビンクリスチン(オンコビン)	1.4mg/m <sup>2</sup> *	静脈注射	↓				
P	プレドニゾン(プレドニン)	100mg/body	内服	↓	↓	↓	↓	↓

3週(21日)ごとに繰り返し6~8コース実施します(2週間ごとに実施することもあります)。

\*ビンクリスチンは最大2mg/bodyまでです。

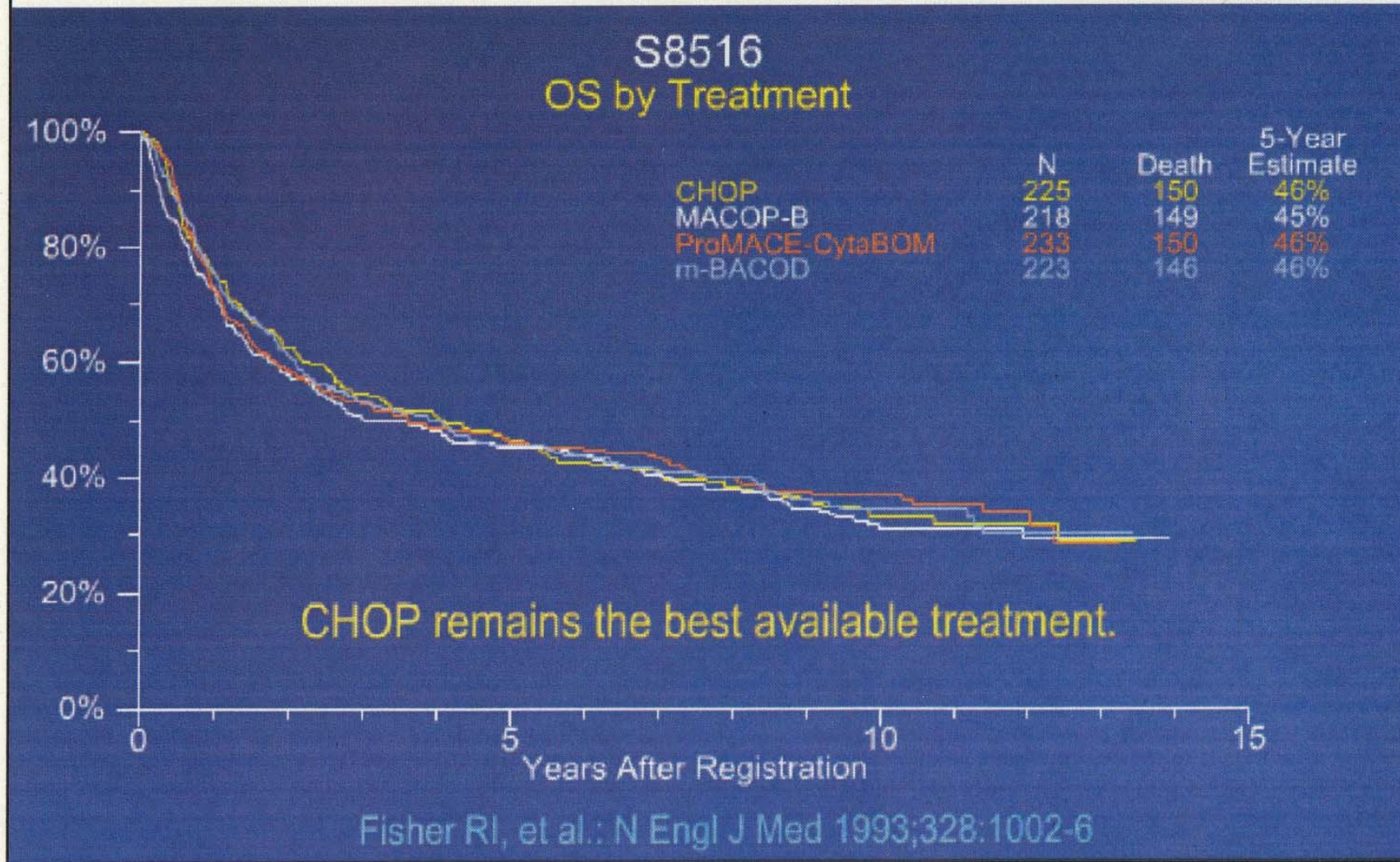
### ・主な副作用

○吐き気 ○脱毛 ○白血球減少 ○貧血、血小板減少 ○手足のしびれ ○心臓に対する影響



# 進行期中高悪性度リンパ腫に対する 4種類の化学療法の比較試験における生存率

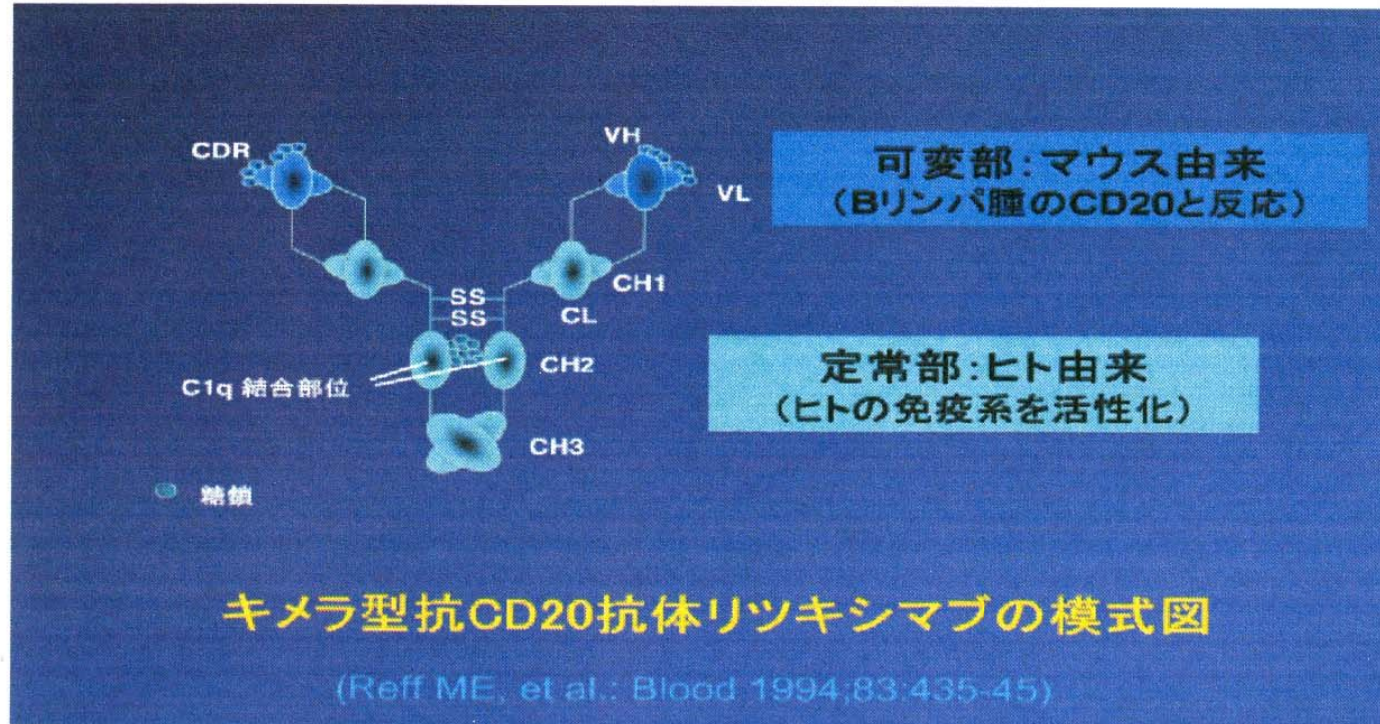
33





# キメラ型抗CD20抗体 (rituximab)

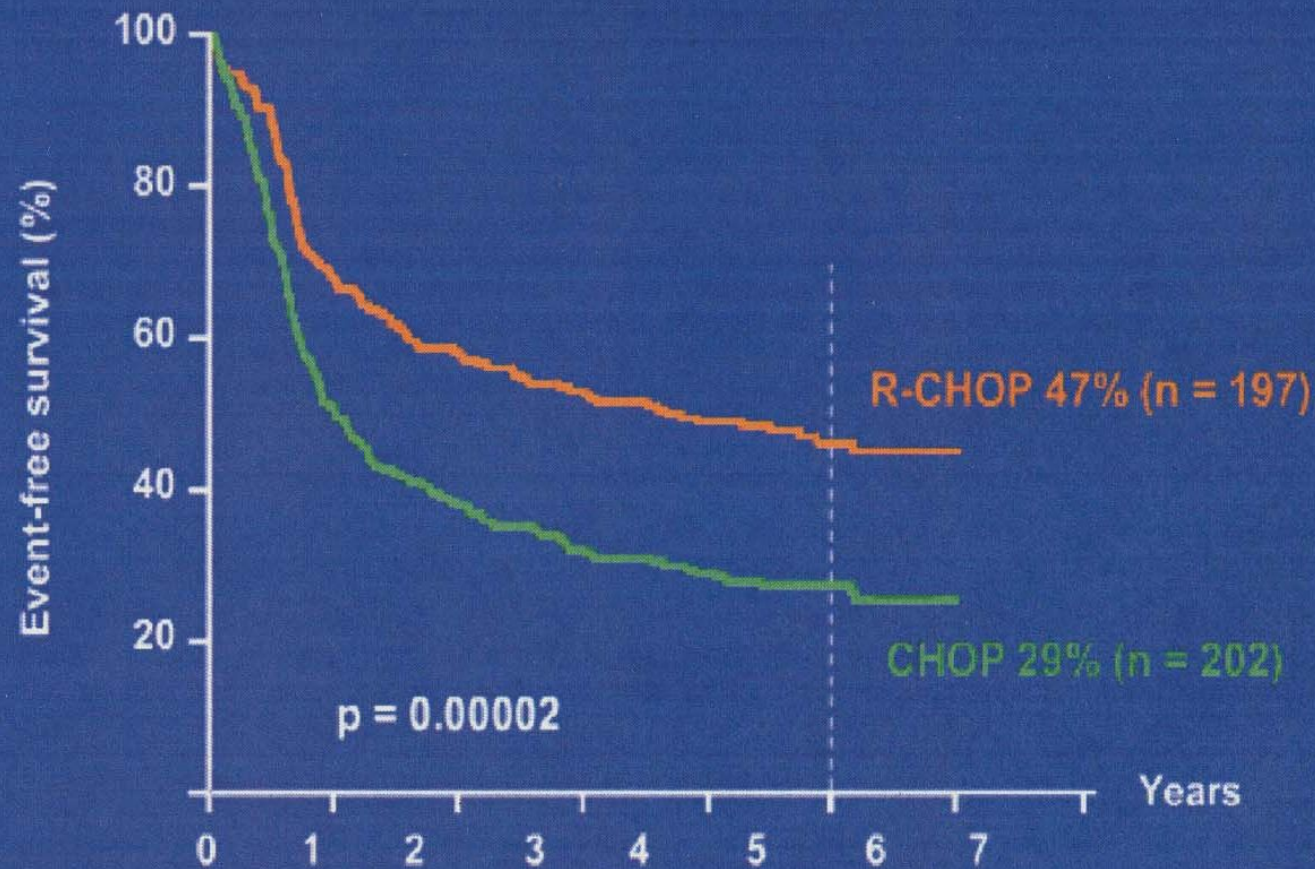
- CD20抗原は正常B細胞と大半のBリンパ腫細胞に発現している蛋白である。
- ヒト補体系やADCC（抗体依存性細胞介在性細胞障害反応）の活性化効率が約1000倍に増強される。
- Rituximabはapoptosisを誘導し、抗癌剤耐性のBリンパ腫細胞の薬剤感受性を増強する。





# GELA Study: 5-Yr Event-free Survival in DLBCL Pts

35



Coiffier B, et al.: *N Engl J Med* 2002;346:235-42

Feugier P, et al.: *J Clin Oncol* 2005;23:4117-26





# R-CHOP療法

・3種類の化学療法剤に副腎皮質ホルモンとリツキサンを組み合わせた治療法です。

	薬剤名(製品名)	薬剤量	治療方法	治療スケジュール						
				1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	
R	リツキシマブ(リツキサン)*	375mg/m <sup>2</sup>	点滴	(↓ or ↓)						
C	シクロホスファミド(エンドキサン)	750mg/m <sup>2</sup>	点滴		↓					
H	ドキシソルピシン(アドリアシン)	50mg/m <sup>2</sup>	点滴		↓					
O	ビンクリスチン(オンコビン)	1.4mg/m <sup>2</sup> **	静脈注射		↓					
P	プレドニゾン(プレドニン)	100mg/body	内服		↓	↓	↓	↓	↓	↓

3週(21日)ごとに繰り返し6~8コース実施します(2週間ごとに実施することもあります)。

\*リツキサンによる治療には、他の化学療法剤と同じ日に行う場合と、別の日(前々日または前日)に行う場合があります。

\*\*ビンクリスチンは最大2mg/bodyまでです。

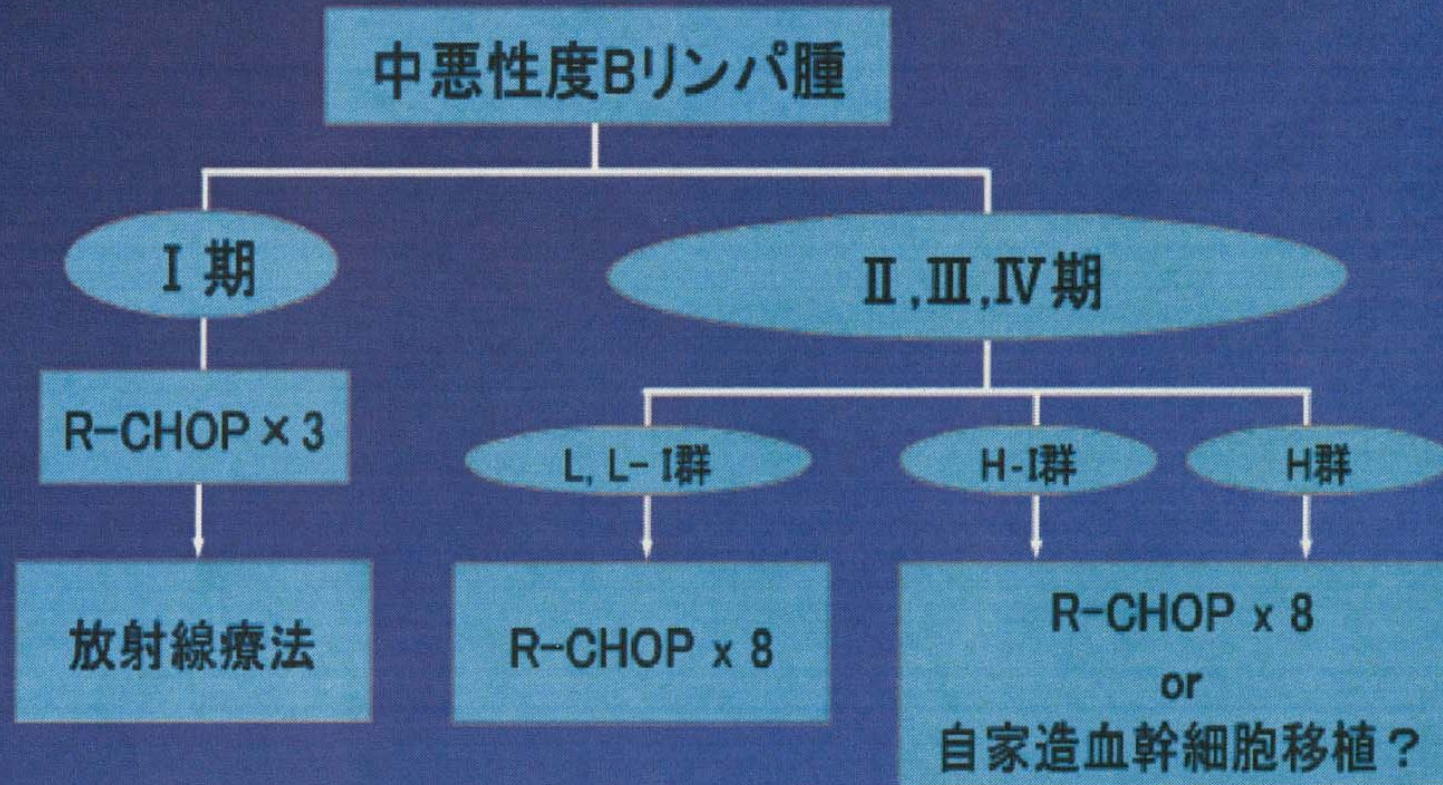
## ・主な副作用

○吐き気 ○脱毛 ○白血球減少 ○貧血、血小板減少 ○手足のしびれ ○心臓に対する影響



# 中悪性度B細胞リンパ腫の治療

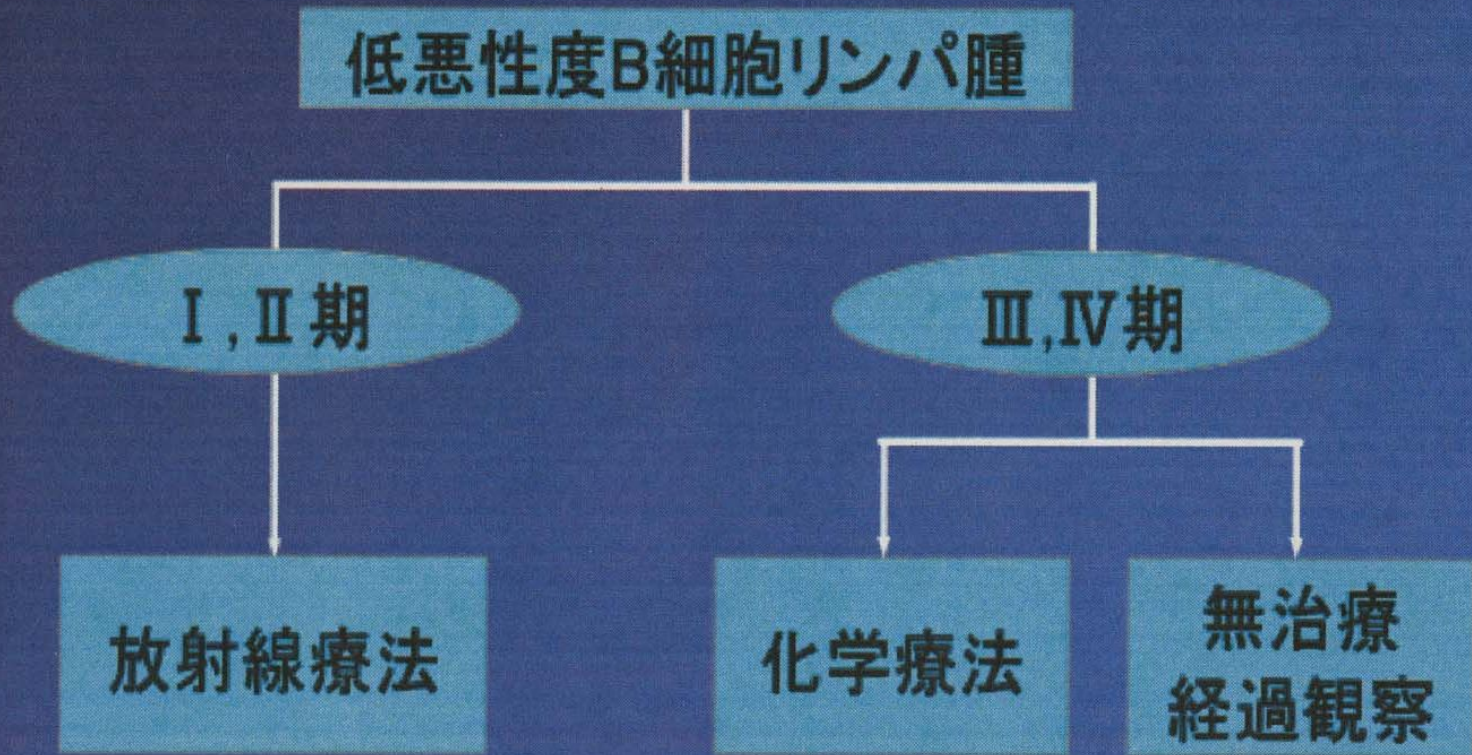
37



- L群： 低危険群
- L-I群： 低～中危険群
- H-I群： 高～中危険群
- H群： 高危険群



# 低悪性度B細胞リンパ腫の治療





## 他のリンパ腫の代表的治療法

- ホジキンリンパ腫 : ABVd療法
- NK/T 細胞リンパ腫 : DeVIC + RT
- 胃MALT リンパ腫 : ピロリ菌除菌
- バーキットリンパ腫 : Rituximab + Hyper-CVAD



## 造血幹細胞移植の適応

- ホジキンリンパ腫：再発以降で自家移植が行われる。再発難治例については同種移植も適応となる。
- 非ホジキンリンパ腫：低悪性度リンパ腫については、化学療法や放射線療法にて10年以上の生存が期待できるものの、治癒は不可能と考えられており、第二寛解期以降が移植の適応となる。中悪性度リンパ腫では第二寛解期では自家移植が行われており、再発難治例では同種移植の適応となる。高悪性度リンパ腫のリンパ芽球性リンパ腫などでは、急性リンパ性白血病に準じて寛解早期に同種移植が勧められる。

## TOPIX ゼヴァリン

- マウス型抗CD20抗体に放射性物質<sup>90</sup>Yを抱合させた放射性免疫療法薬。
- Rituximabと異なる点は、標的を発現していない隣接する腫瘍細胞に対しても抗腫瘍効果が表れる点。
- 2008年1月25日 厚生労働省が製造販売を承認。
- 適用：CD20陽性の再発または難治性の「低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫」「マントル細胞リンパ腫」



## まとめ (1)

- 悪性リンパ腫は全身のいたるところに発生し、全身へと進展しうる悪性腫瘍である。  
(そのため全身の様々な症状を呈し、不明熱や画像診断における起源が明確でない腫瘍などの鑑別疾患に必ずあげられる疾患である)
- 悪性リンパ腫は細胞起源、病因、病態などにおいて多様性に富む腫瘍であり、30以上の疾患単位から構成される。

## まとめ (2)

- 化学療法、放射線療法、抗体療法、自家および同種造血幹細胞移植など複数の有効な治療手段が存在するため、疾患単位と病期に関する正確な診断に基づき、適切な治療を選択する必要がある。
- 治療法は抗体療法の導入などにより近年めまぐるしく変遷している。今後一層の初診医療機関と専門施設との連携が望まれる。