

悪性リンパ腫の治療

大分大学医学部附属病院
血液内科 本田周平

2024年9月29日

令和6年度大分大学医学部附属病院市民公開講座

よくわかる血液がんの治療-白血病と悪性リンパ腫について-

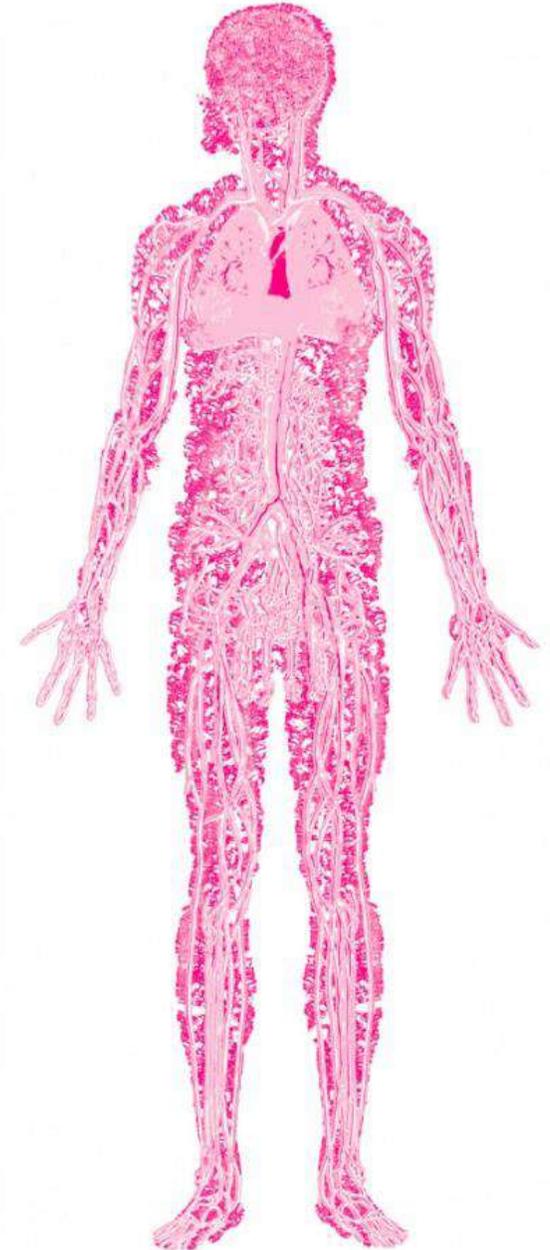
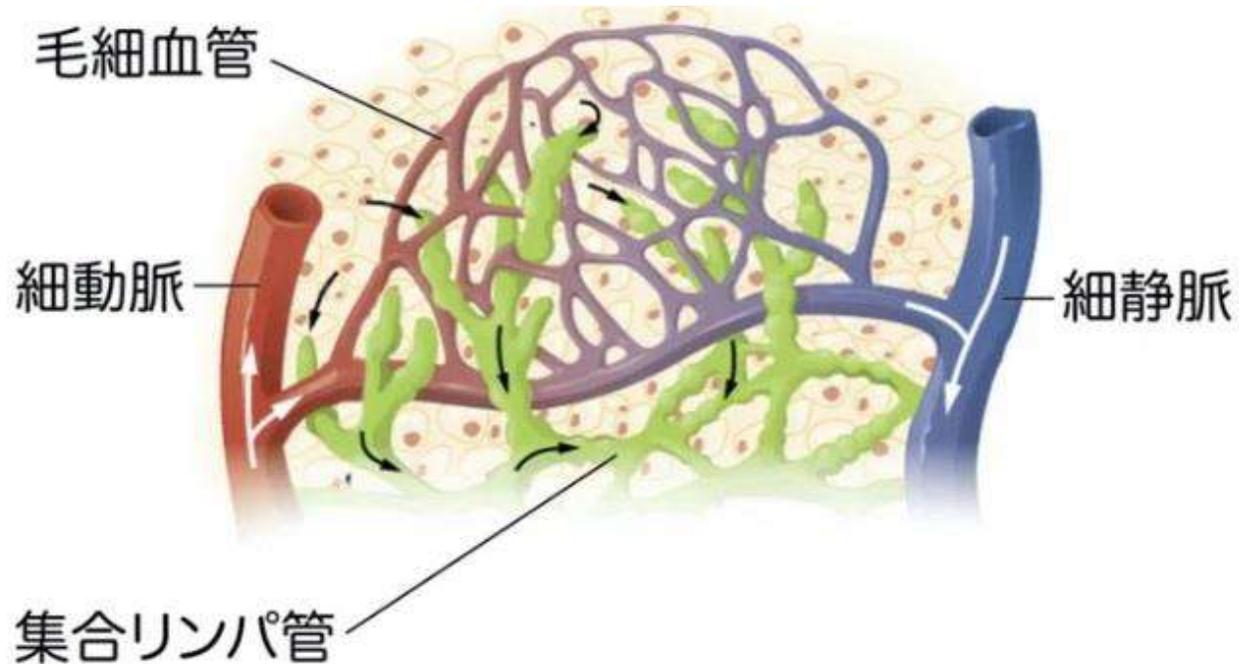
本日の内容

- リンパ液・リンパ節・リンパ球の働き
- 悪性リンパ腫とは 原因・検査・分類・症状
- 悪性リンパ腫の治療



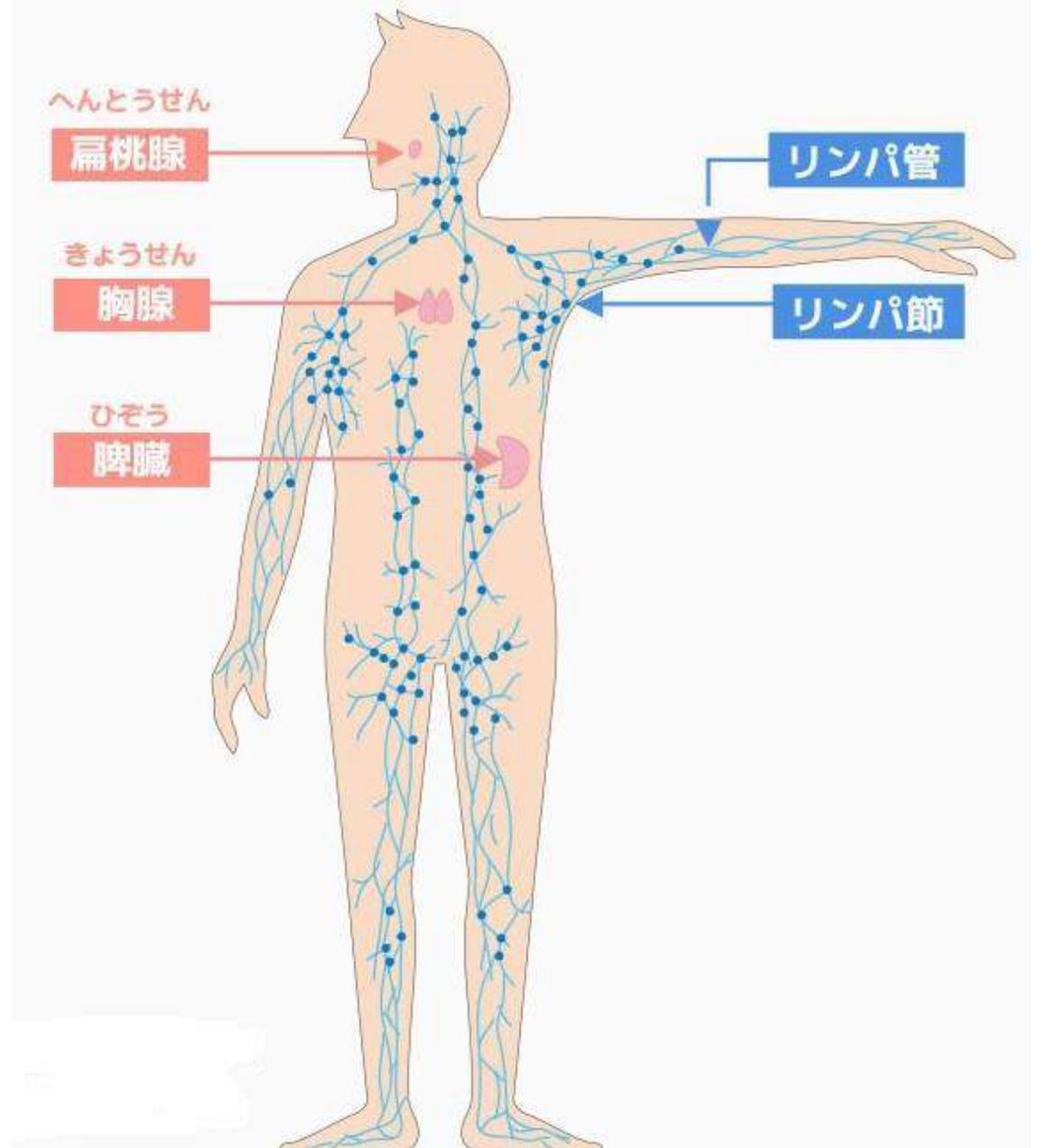
リンパ液・リンパ節・リンパ球の働き

- 酸素や栄養など生命維持にとって重要な物質は血液によって運搬される
- 血液は最終的には毛細血管から組織へ移行
- 組織に届いた血液の90%は毛細血管から再吸収されるが、10%はリンパ管より再吸収される（リンパ液）



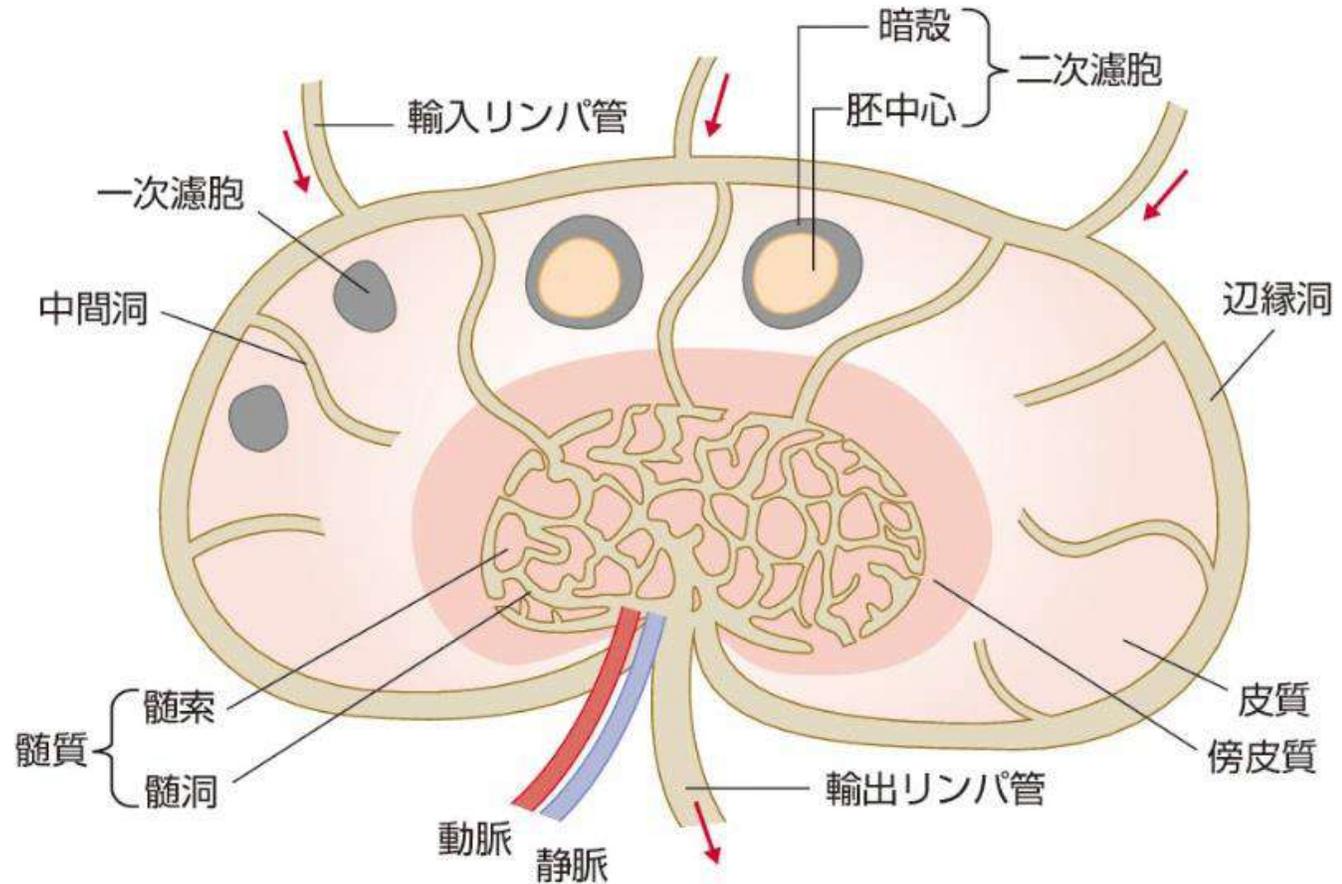
リンパ液・リンパ節・リンパ球の働き

- 回収されたリンパ液はリンパ管内を末梢から中心に向かっていき、最終的には静脈と合流し血液中へ
- リンパ節はリンパ管の途中にある組織で、全身には数百個存在
- 頸部、腋窩、鼠径部など体の表面から胸部・腹部の中など深在性のものまで
- 扁桃腺、胸腺、脾臓などの組織もリンパ組織に分類される



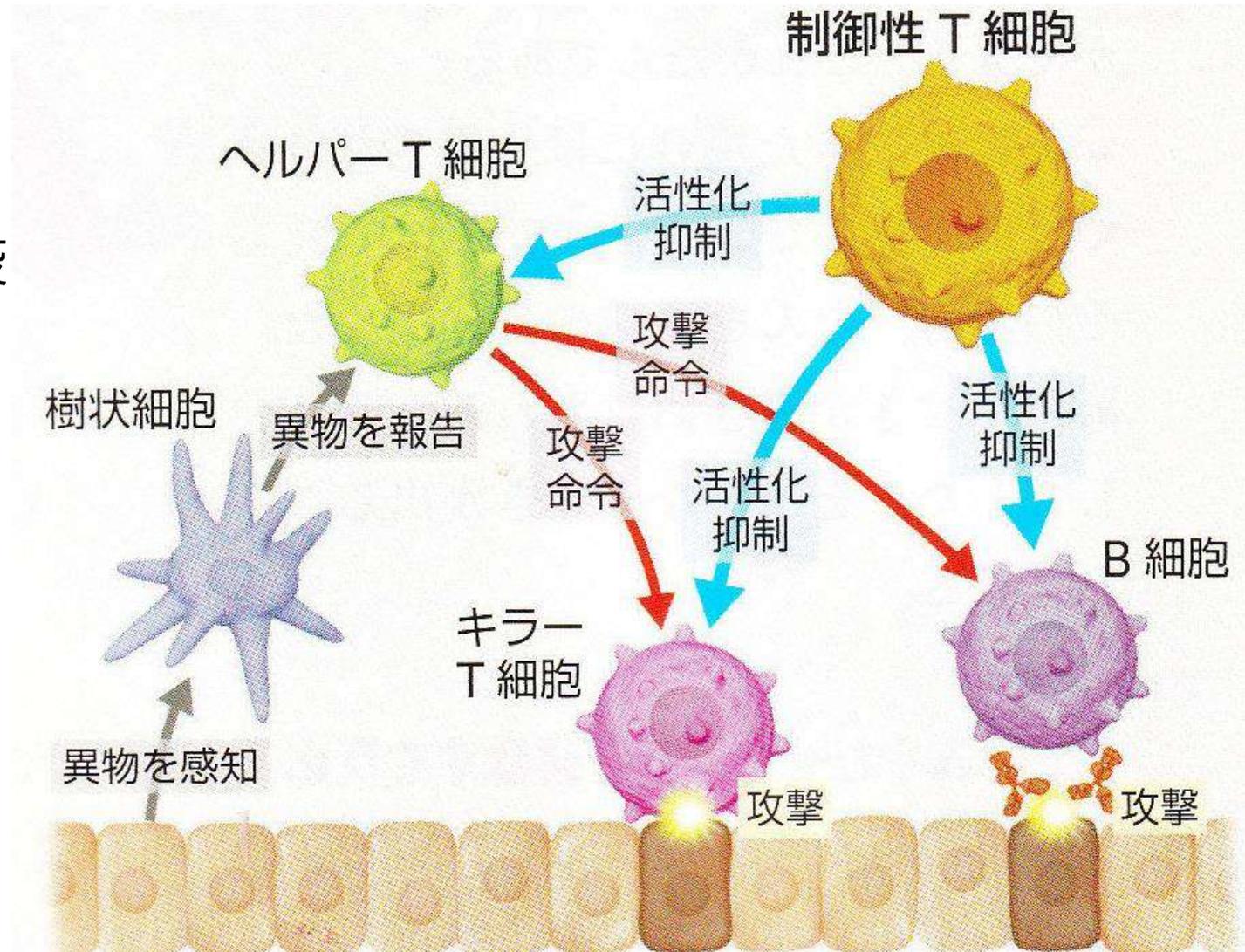
リンパ液・リンパ節・リンパ球の働き

- リンパ節は、右図のような構造
- リンパ液の主な流路は、輸入リンパ管→辺縁洞→中間洞→髓洞→輸出リンパ管という流れ
- この過程で、Bリンパ球、Tリンパ球、マクロファージなどの免疫細胞によって微生物や異物が排除されていく



リンパ液・リンパ節・リンパ球の働き

- 右図は免疫の概略図
- B細胞は抗体の産生が主な働き
- T細胞は異物の認識、攻撃、免疫活動の制御といった働きを担う
- NK細胞はキラーT細胞同様、直接病原体やがん細胞を攻撃する働きを持つ



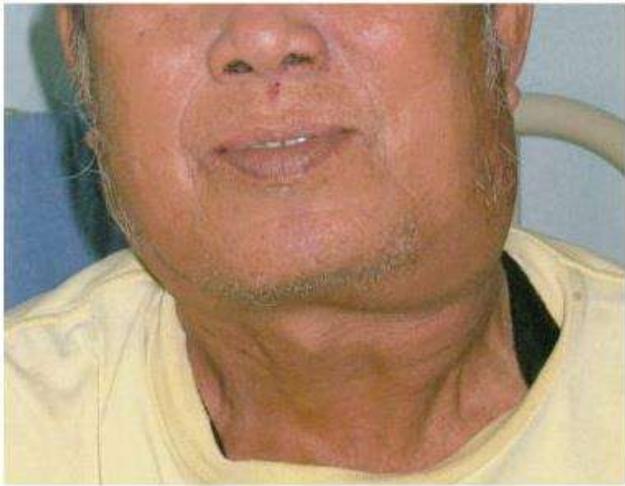
本日の内容

- リンパ液・リンパ節・リンパ球の働き
- 悪性リンパ腫とは 原因・検査・分類・症状
- 悪性リンパ腫の治療

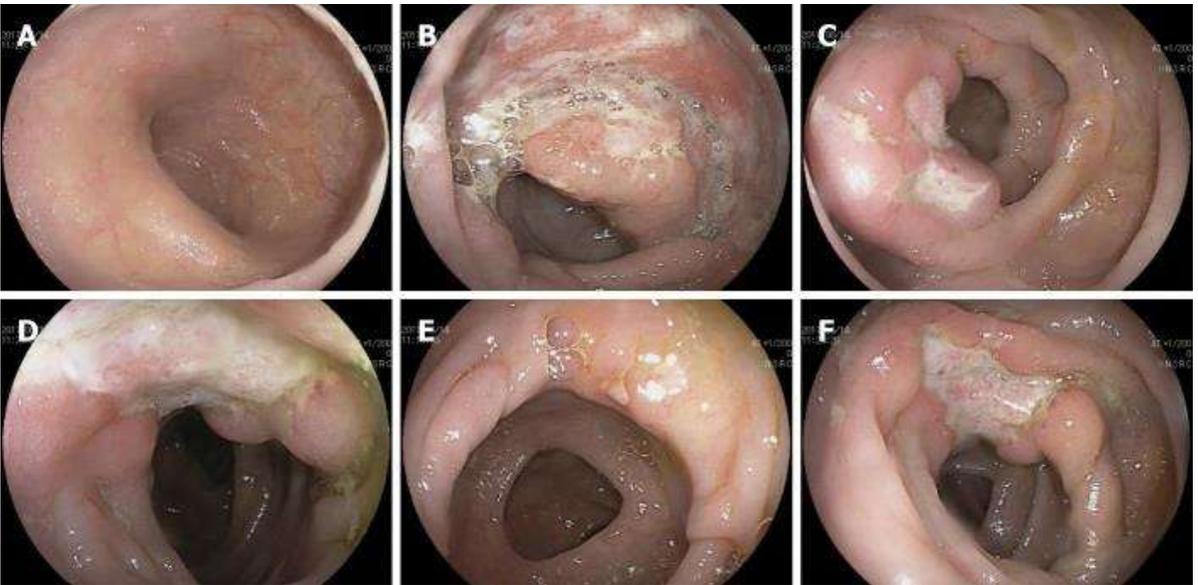
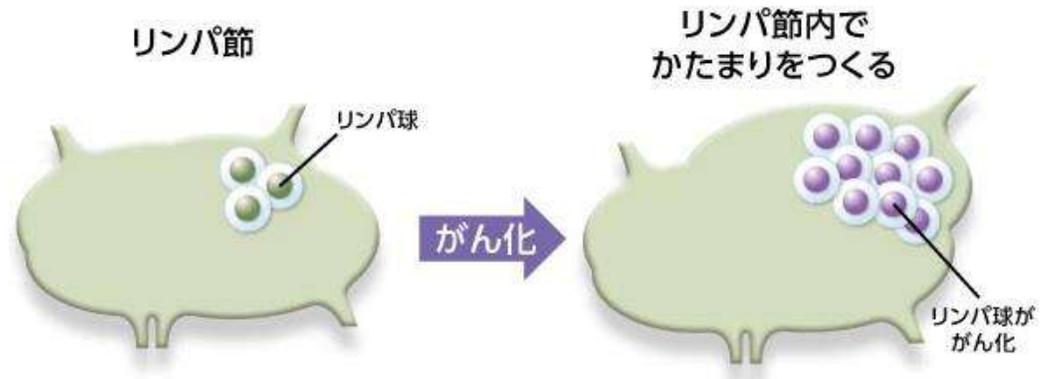


悪性リンパ腫とは

- その名の通り、リンパ球が癌化した疾患
- 一般的にはリンパ組織が腫れてくることが多い
- 皮膚、消化管、脳、乳腺、肺、副腎、腎、精巣など体中の**どの組織**からも発症しうる

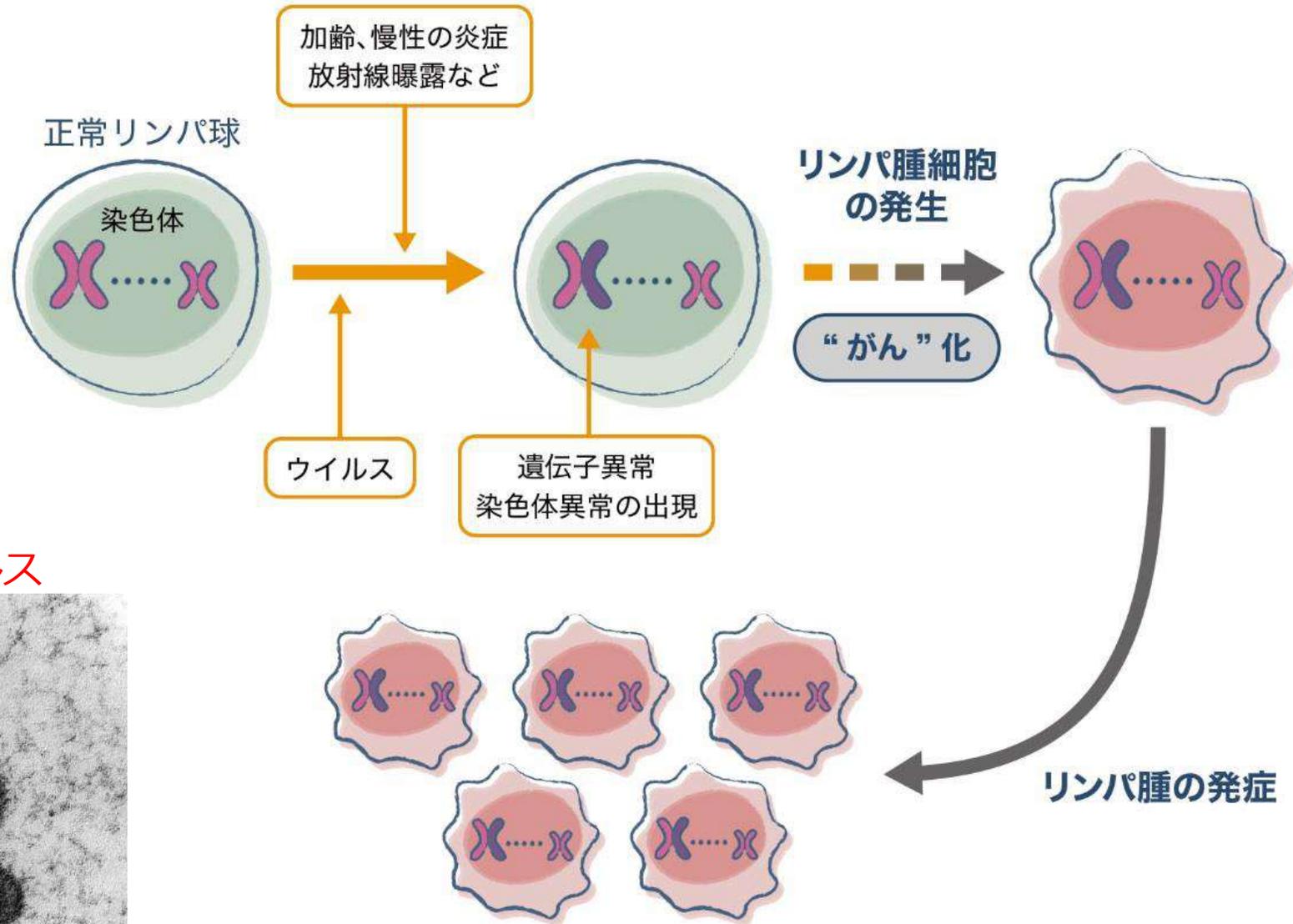


がん化したリンパ球(イメージ図)



悪性リンパ腫 原因

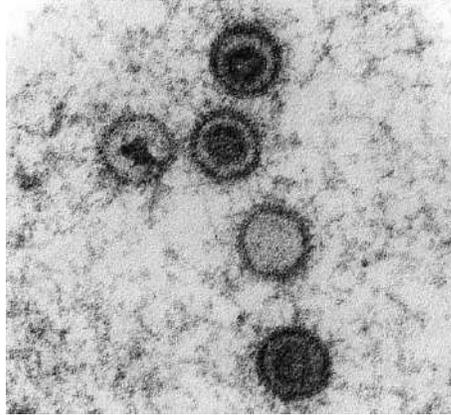
- リンパ球内での遺伝子異常・染色体異常が出現し悪性リンパ腫が発症する
- 遺伝子・染色体異常の原因は不明なことが多いが、加齢、慢性炎症、放射線暴露、ウイルス・細菌、自己免疫疾患、薬剤などがリスクとなることも



ピロリ菌



EBウイルス



悪性リンパ腫 症状

- 無痛性のリンパ節腫大が最も一般的な症状
- 原発巣によって症状は多彩（腹痛、呼吸苦、麻痺、皮疹など）
- 進行期にはB症状が出現することもある
- B症状
発熱（38℃以上）
盗汗（下着をかえるほどの寝汗）
体重減少（半年で10%以上）



悪性リンパ腫 検査・診断

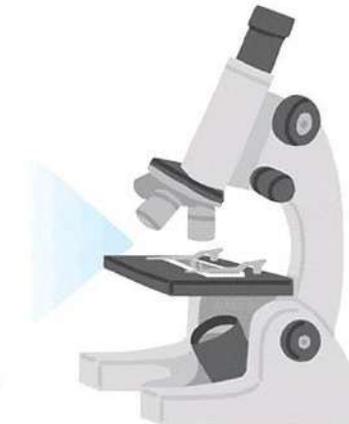
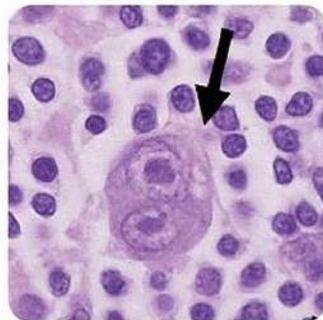
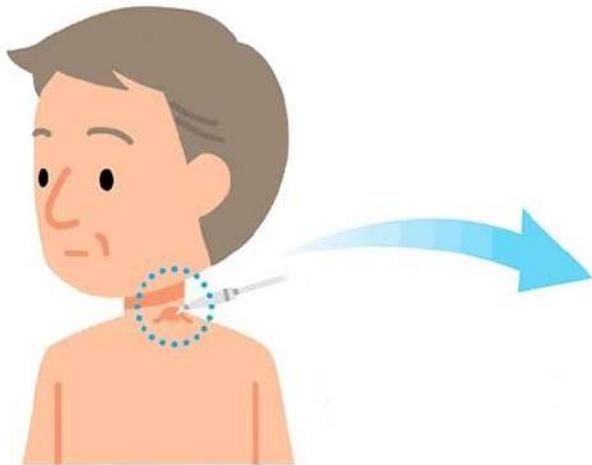
- 腫瘍マーカーとしては可溶性IL2レセプター（血液検査）
- PET-CTでは細かな病巣も含めた全身の病巣を検知
- 確定診断のためには、血液検査・画像検査だけではなく**生検検査が必須**

●リンパ節生検

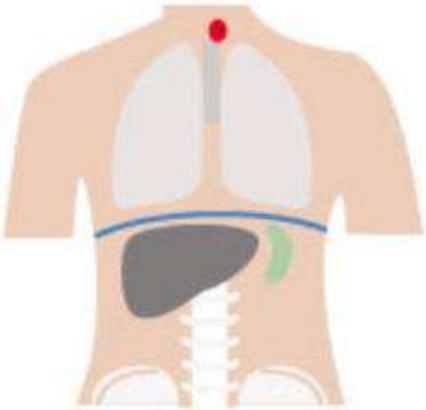
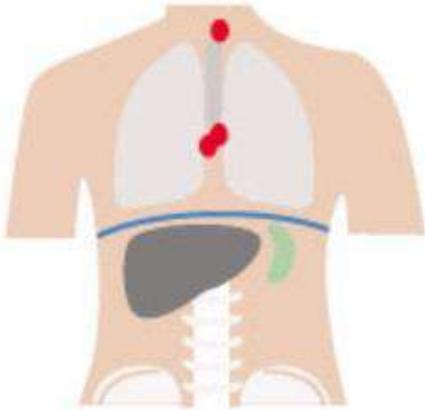
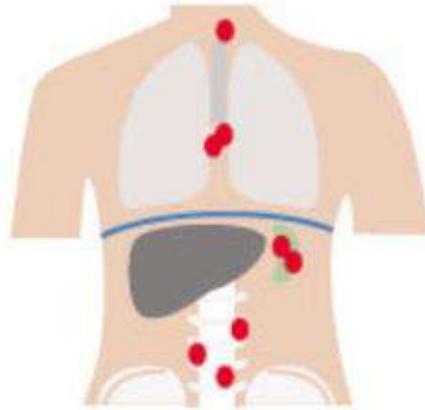
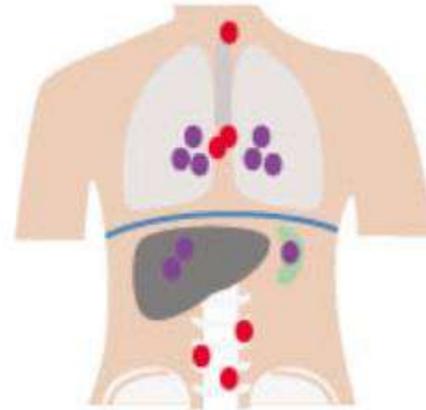
手術で腫れているリンパ節を採取します。

●病理検査

採取した組織の形態や性質などを、顕微鏡で詳しく調べます



悪性リンパ腫 病期

限局期		進行期	
1 期	2 期	3 期	4 期
			

1 期：病変が 1 ヶ所に限局

2 期：病変が 2 ヶ所以上ある。ただし、横隔膜は超えていない

3 期：病変が 2 ヶ所以上ある。横隔膜を超えている

4 期：病変がリンパ節以外の臓器や組織に存在する

悪性リンパ腫 分類

➤ 悪性リンパ腫は非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫の2つに大別

➤ 非ホジキンリンパ腫はB細胞系、T/NK細胞系の2つに大別

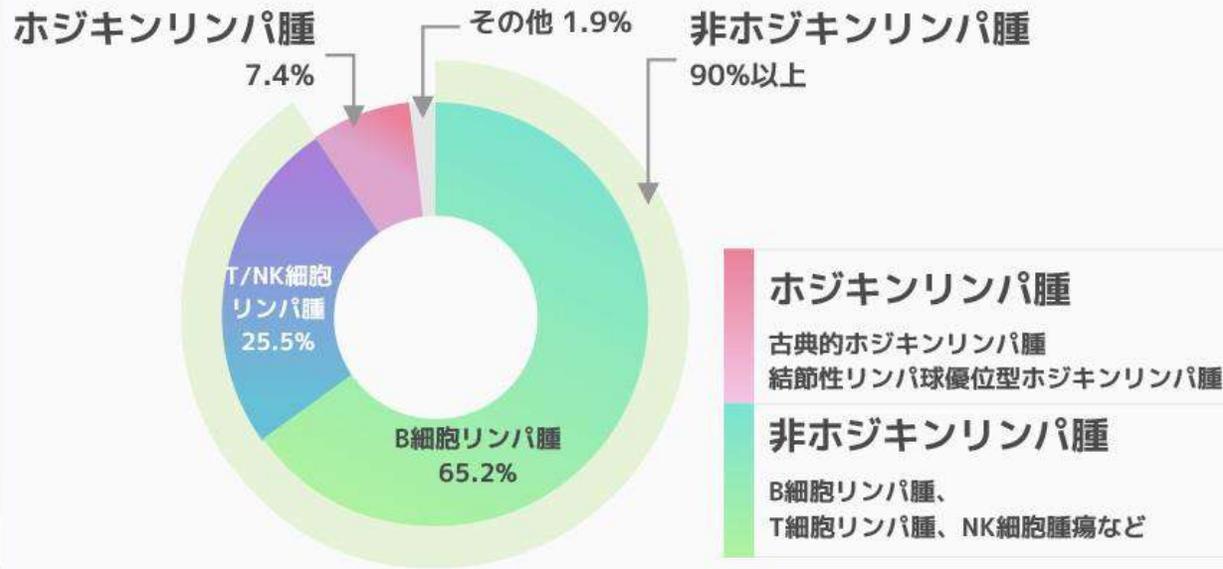
➤ それらがさらに細かいサブタイプに分かれるため細かい分類で数えると80種類以上！！

➤ サブタイプによって治療方針・治療方法が異なる

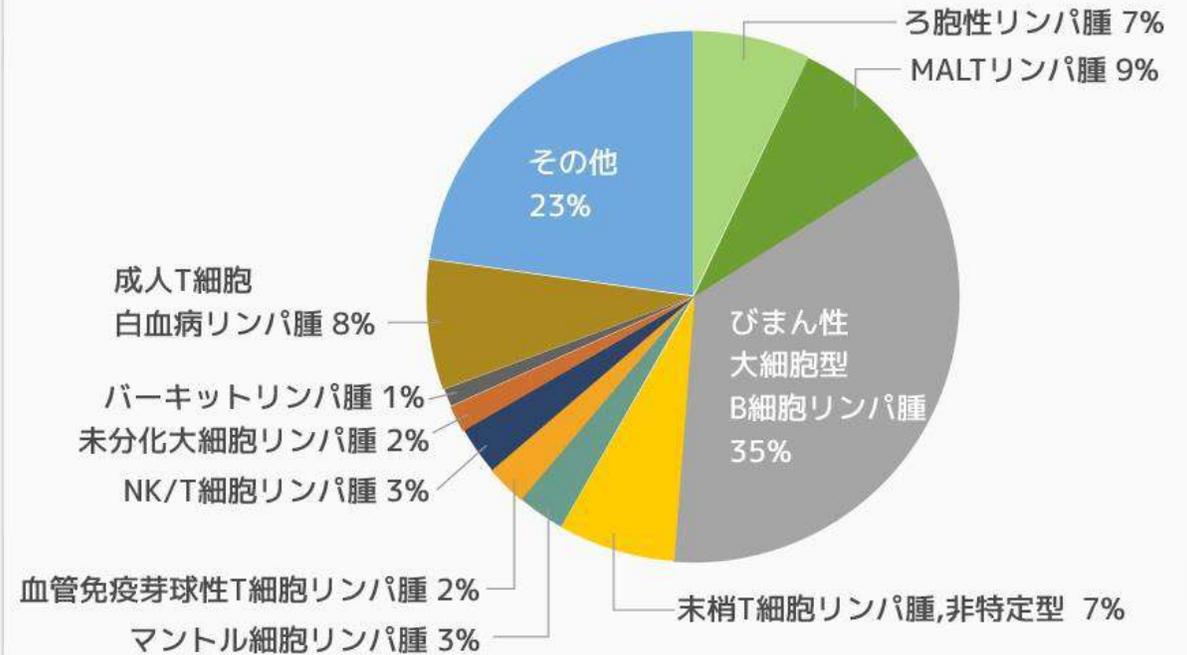


悪性リンパ腫 分類

日本人における悪性リンパ腫タイプ



日本での非ホジキンリンパ腫タイプ別発症割合



- 海外ではホジキンリンパ腫の頻度が高いが日本では10%未満
- 90%以上が非ホジキンリンパ腫
- 65%がB細胞リンパ腫、25%がT/NK細胞リンパ腫

- 臨床で遭遇することが多いのは10種類前後
- 頻度が高いのは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、MALTリンパ腫、成人T細胞白血病リンパ腫など

悪性リンパ腫 悪性度

経過観察※1

年単位で進行（低悪性度）

B 細胞

慢性リンパ性白血病 / 小リンパ球性リンパ腫
リンパ形質細胞性リンパ腫
脾辺縁帯リンパ腫
粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫 (MALT リンパ腫)
節性辺縁帯リンパ腫
濾胞性リンパ腫
マントル細胞リンパ腫

T 細胞

T 細胞大型顆粒リンパ球性白血病
成人 T 細胞白血病 / リンパ腫
菌状息肉症 / セザリー症候群
原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫

治療が必要※2

週～月単位で進行（中悪性度）

B 細胞

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

T 細胞

末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型
腸症関連 T 細胞リンパ腫
未分化大細胞リンパ腫
肝脾 T 細胞リンパ腫
成人 T 細胞白血病 / リンパ腫
節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫

強力な治療が必要※3

日～週単位で進行（高悪性度）

B 細胞

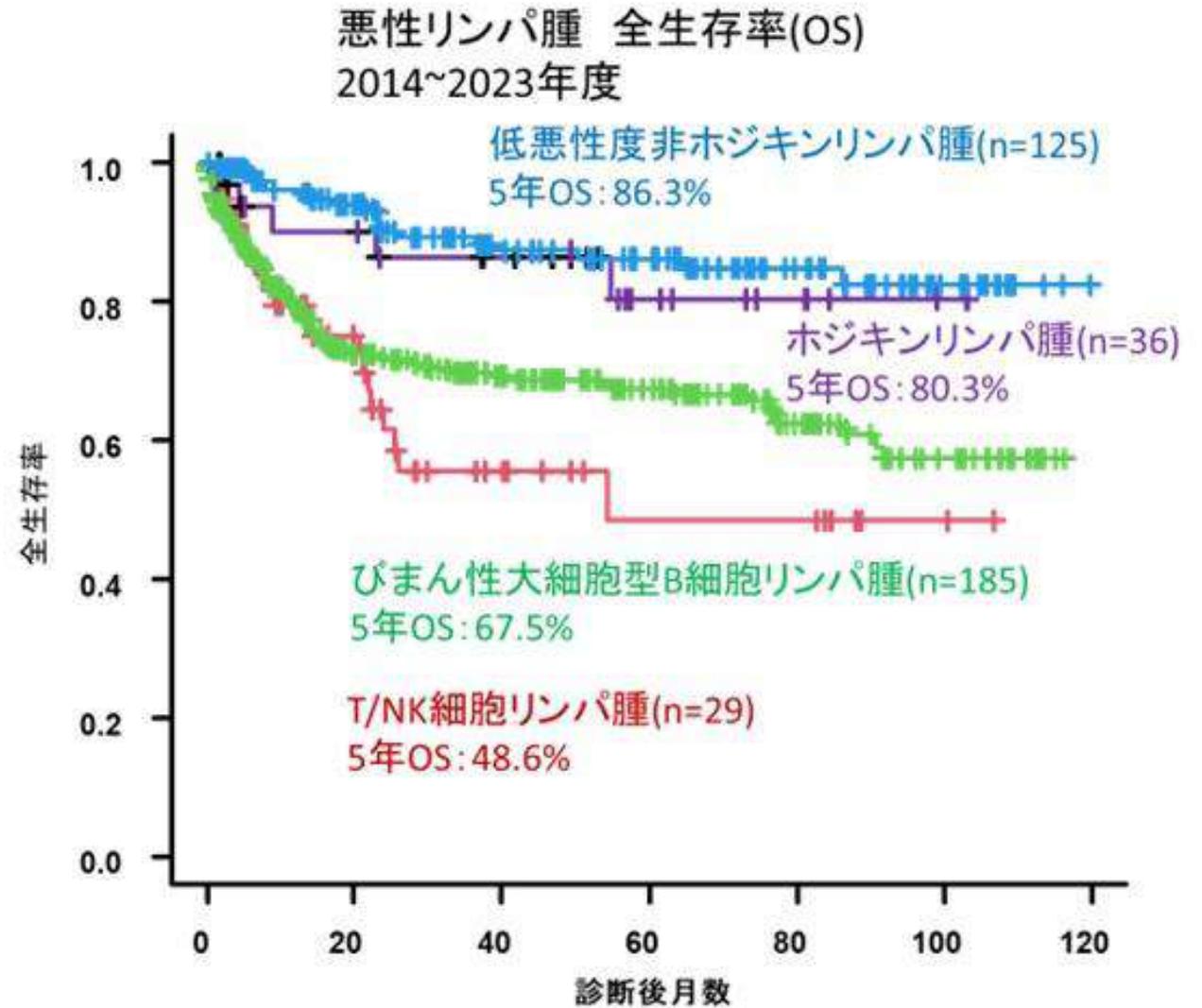
バーキットリンパ腫・白血病

T 細胞

急速進行性 NK 細胞白血病

悪性リンパ腫 組織別生存率

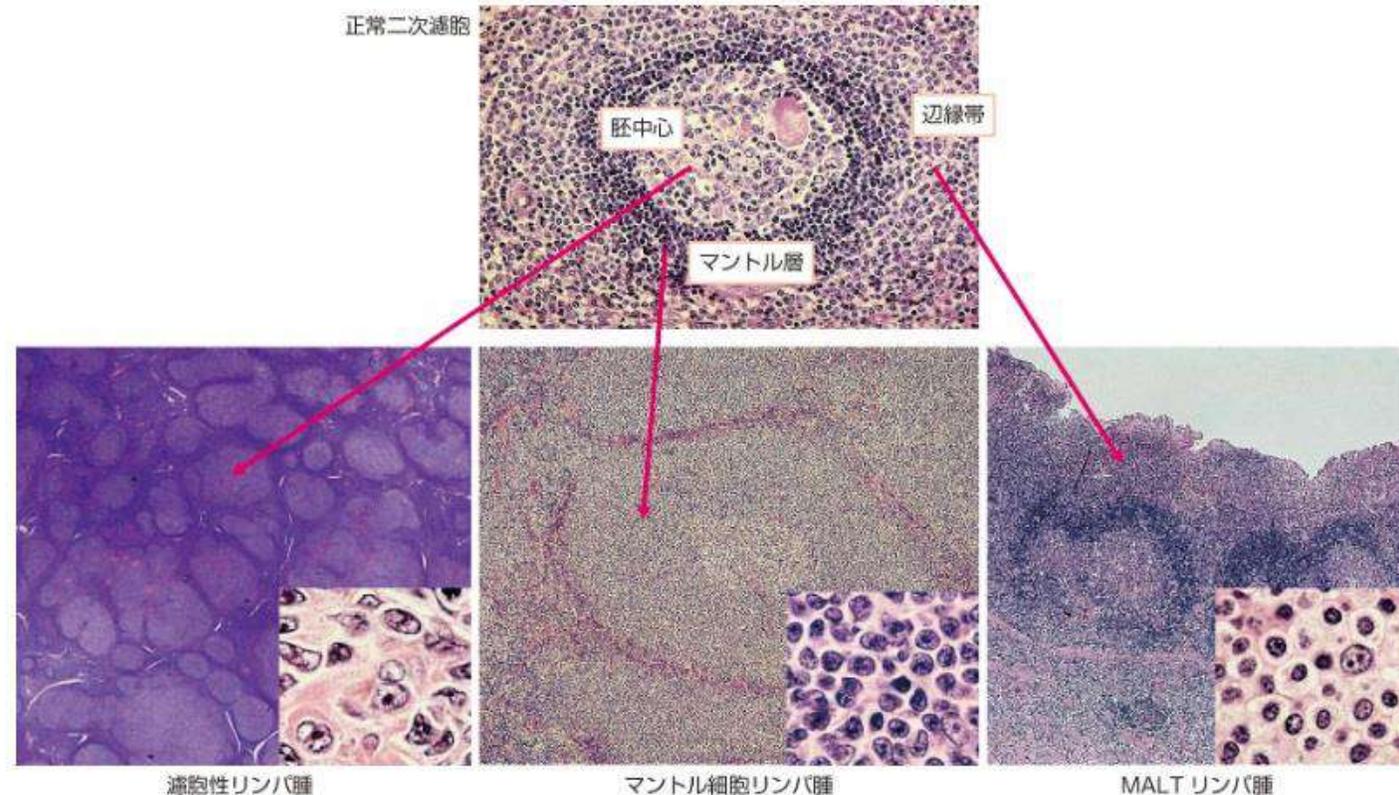
- 悪性リンパ腫はタイプによって予後も全く異なる。
- 低悪性度リンパ腫、ホジキンリンパ腫は比較的予後がよい
- B細胞系はT/NK細胞リンパ腫に比べ予後がよい



MALTリンパ腫

- 低悪性度リンパ腫
- 慢性的な経過（年単位での進行）
- 胃に発症した場合はピロリ菌の除菌で治癒する可能性あり
- 除菌以外には、放射線療法、化学療法など

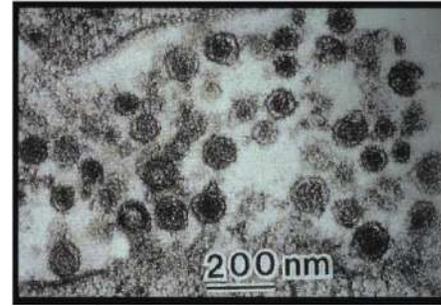
経過観察※1	治療が必要※2	強力な治療が必要※3
年単位で進行（低悪性度） B細胞 慢性リンパ性白血病 / 小リンパ球性リンパ腫 リンパ形質細胞性リンパ腫 脾辺縁帯リンパ腫 粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫） 節性辺縁帯リンパ腫 濾胞性リンパ腫 マントル細胞リンパ腫 T細胞 T細胞大型顆粒リンパ球性白血病 成人T細胞白血病 / リンパ腫 菌状肉腫 / セザリ-症候群 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫	週～月単位で進行（中悪性度） B細胞 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 T細胞 末梢性T細胞リンパ腫・非特定型 腸症関連T細胞リンパ腫 未分化大細胞リンパ腫 肝脾T細胞リンパ腫 成人T細胞白血病 / リンパ腫 節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫	日～週単位で進行（高悪性度） B細胞 パーキットリンパ腫・白血病 T細胞 急速進行性NK細胞白血病



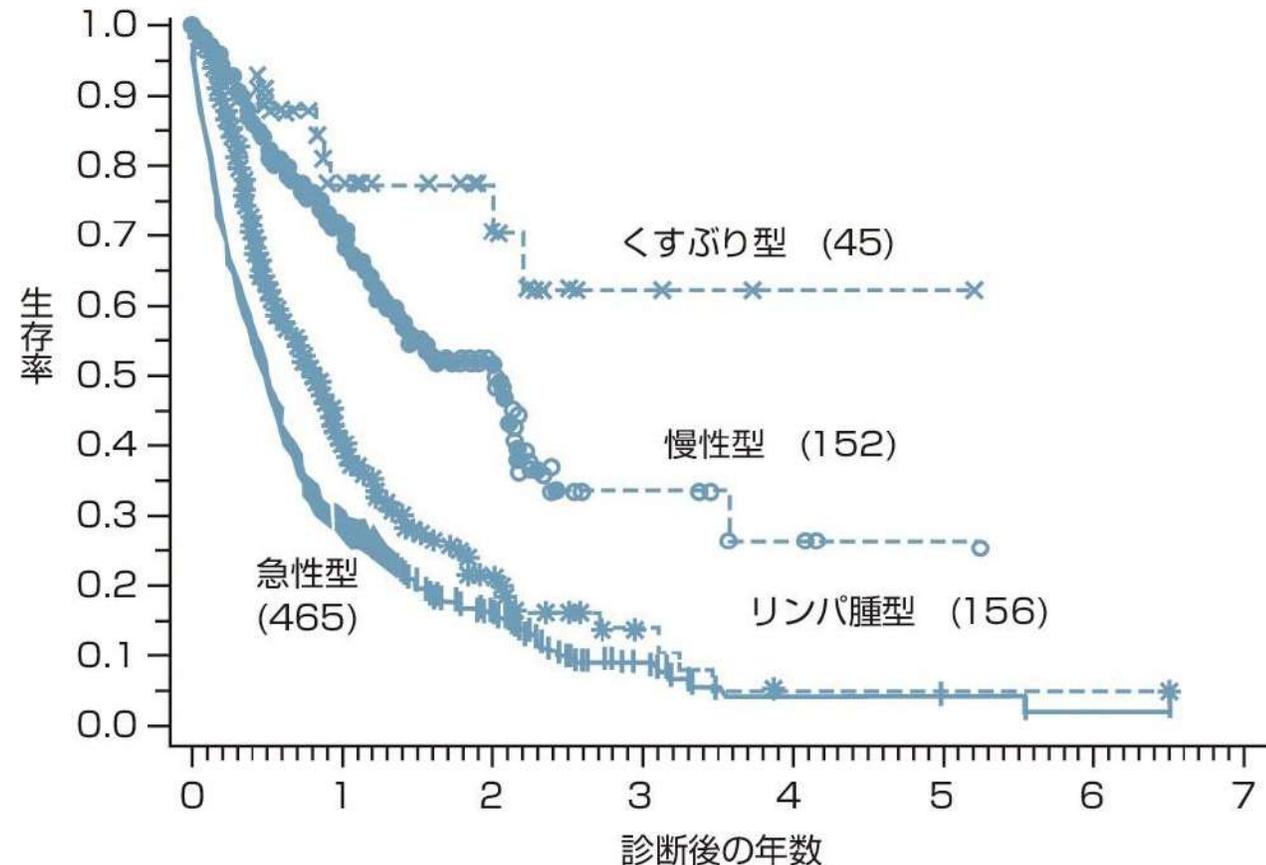
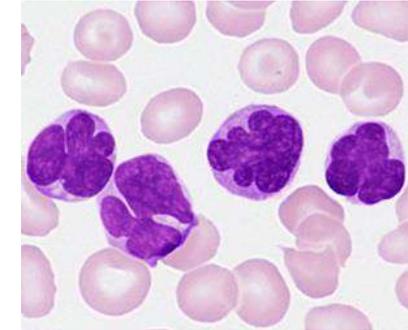
成人T細胞性白血病/リンパ腫 (ATL)

- 悪性リンパ腫の中でも特に予後が悪いタイプ
- HTLV-1というウイルスが原因
- 地域性があり日本では九州地方に多い
- 母乳感染が主な感染経路
- キャリアの数%が感染から数十年たってATLを発症
- 4つのタイプのうち、急性型・リンパ腫型は特に予後が悪い
- 完治には同種造血幹細胞移植が必要

HTLV-1



ATL細胞



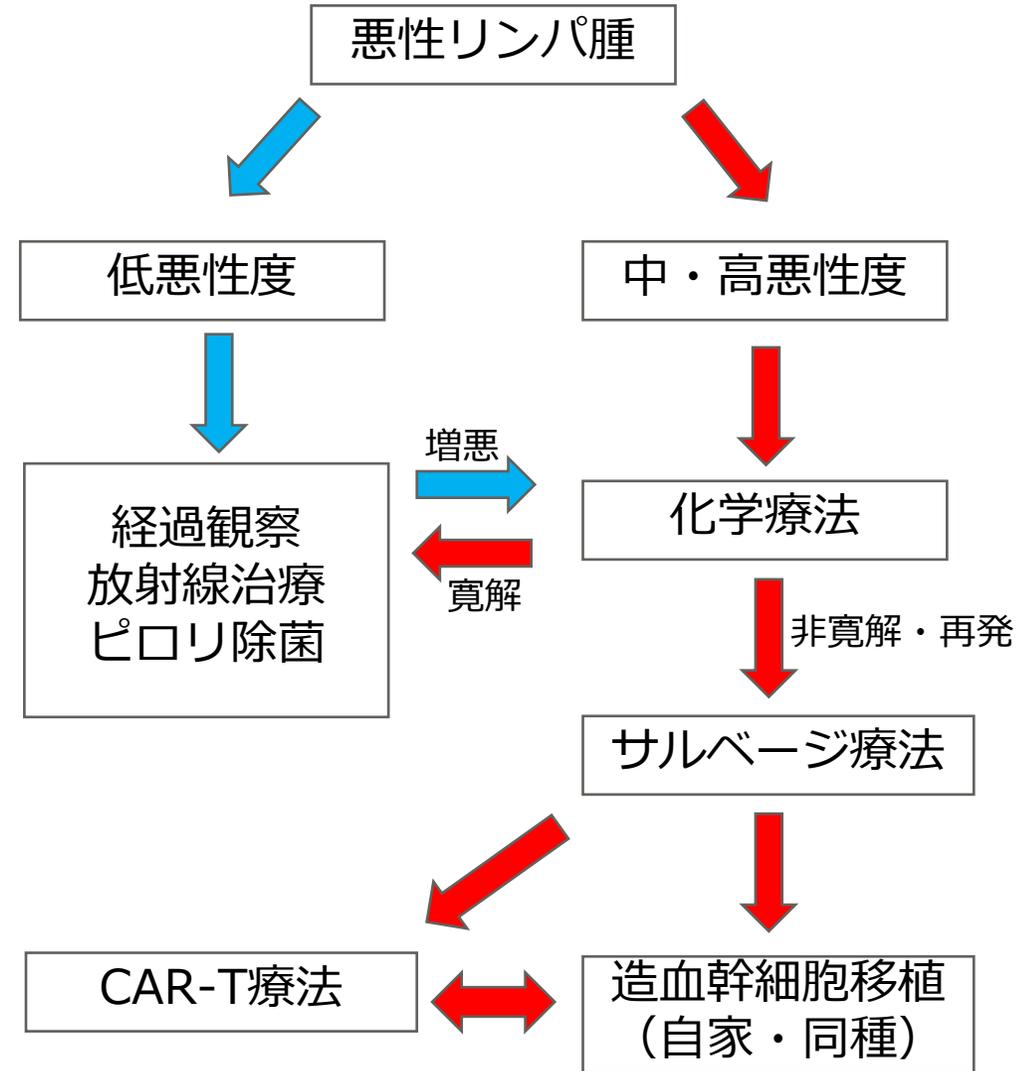
本日の内容

- リンパ液・リンパ節・リンパ球の働き
- 悪性リンパ腫とは 原因・検査・分類・症状
- 悪性リンパ腫の治療



悪性リンパ腫 治療

- 低悪性度のものは経過観察、放射線治療、ピロリ除菌などの治療方針となることが多い
- 中悪性度以上は基本的には化学療法
- 多くのリンパ腫は化学療法で寛解 = 治癒が期待できる
- 再発例・難治例はCAR-T療法もしくは造血幹細胞移植



あくまでも簡略図なので、実際の治療方針については主治医とよく相談して下さい

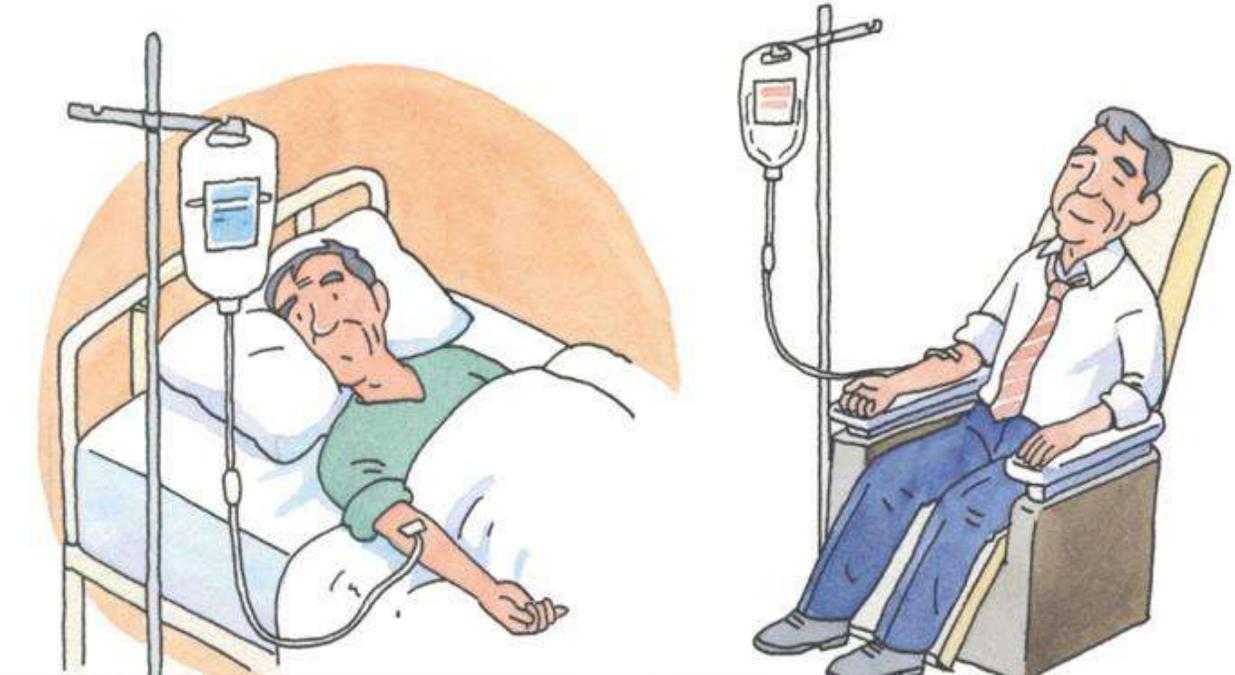
悪性リンパ腫 放射線治療

- 低悪性度かつ限局期が対象
- 抗がん剤治療に比べて副作用は軽微なものが多い
- 照射部位によって白内障、口内炎、肺炎、下痢などの副作用
- 1回あたりの照射時間は数分
- 総照射量を数十回程度に分けて照射
- 週5回照射として大体4週間後の期間



悪性リンパ腫 化学療法

- 悪性リンパ腫の治療の中心
- 以前は殺細胞性抗がん剤が中心であったが、2000年代以降、分子標的薬が中心に
- 分子標的薬は殺細胞性抗がん剤と全く副作用が異なる
- 外来で行える治療法から入院下でないと行えない治療まで様々



悪性リンパ腫 化学療法

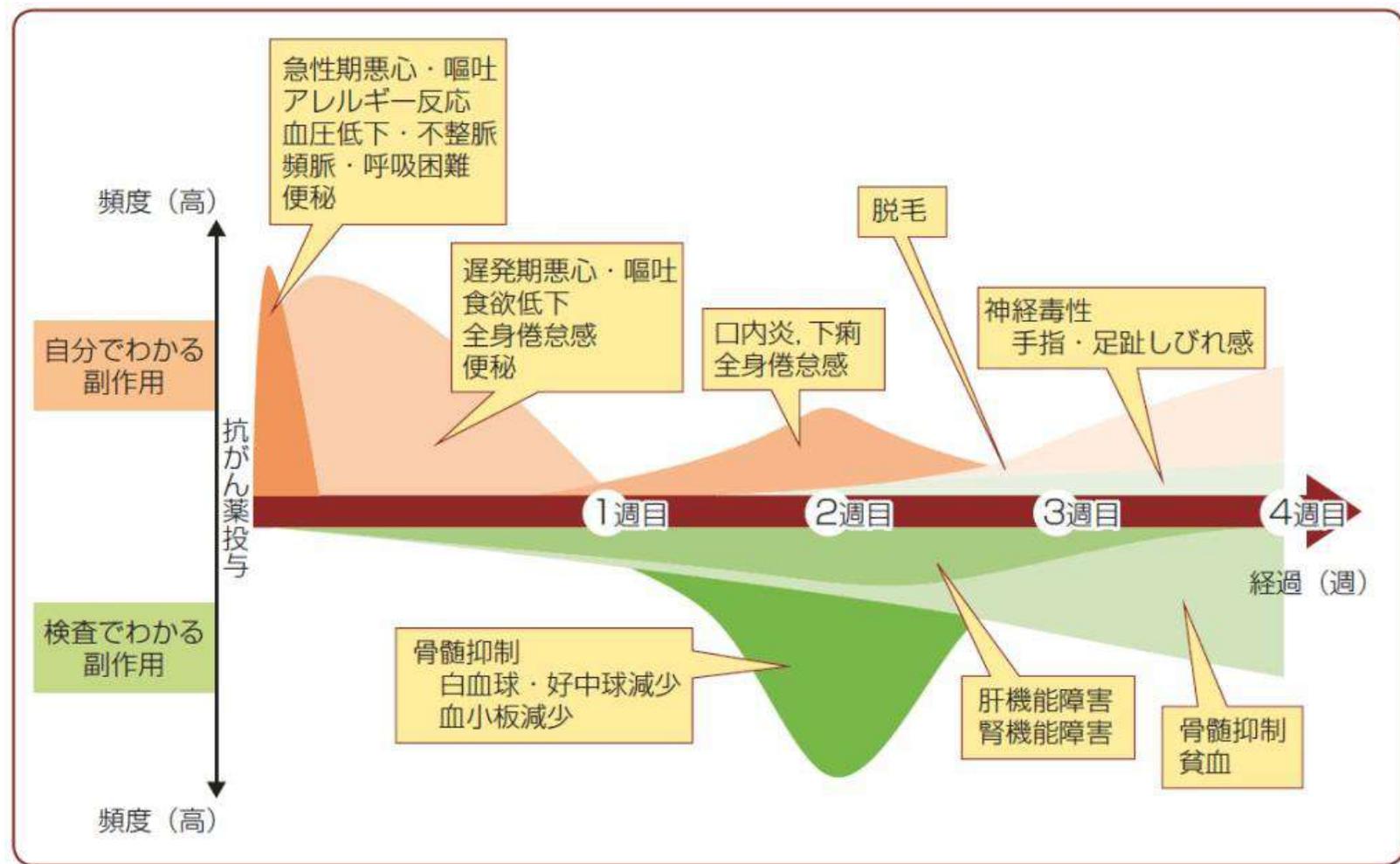
- 複数の種類を組み合わせたものが基本
- 薬の頭文字をとって、CHOP療法、EPOCH療法、CHASE療法などの治療名がついている
- 投与方法は色々だが、多くは投薬（1～数日）→休薬（3～4週）というサイクル
- 効果・副作用を確認しながら6～8回ほど繰り返す

分子標的薬	Day	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6～21日目
	リツキシマブ	●					休薬
	シクロホスファミド	●					
	ドキシソルビシン	●					
	ビンクリスチン	●					
	↑						
	プレドニゾン（経口）	●	●	●	●	●	
殺細胞性抗がん剤							

悪性リンパ腫

化学療法～殺細胞性抗がん剤 の副作用

- 吐き気、食思不振、脱毛など抗がん剤と聞いてイメージする副作用が多い
- 急性期の副作用は1～2週がピーク
- 脱毛や神経障害など数週後より出現してくるものも
- 自覚できない副作用もあるため、定期的な血液検査が必要

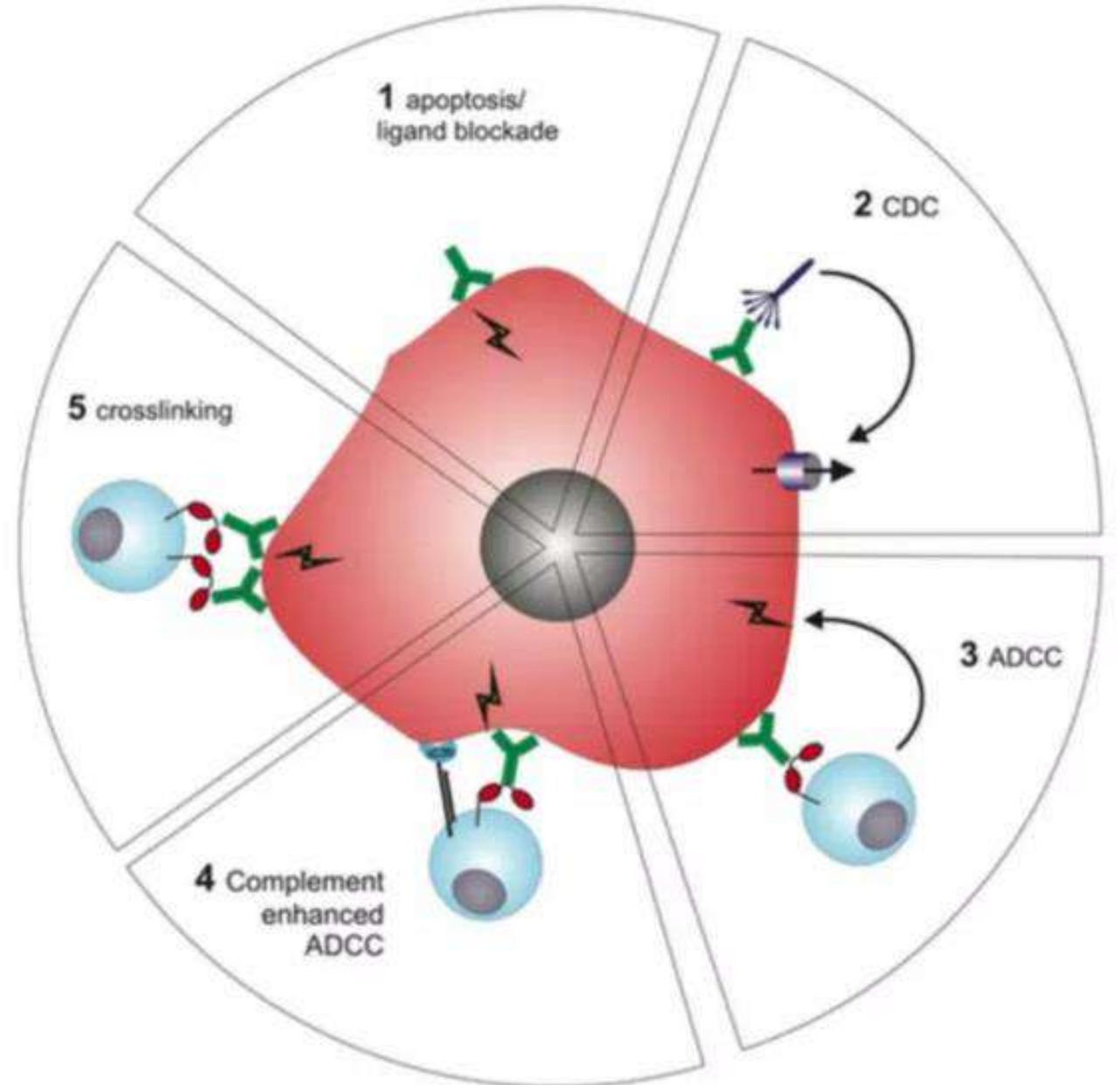


悪性リンパ腫

分子標的薬

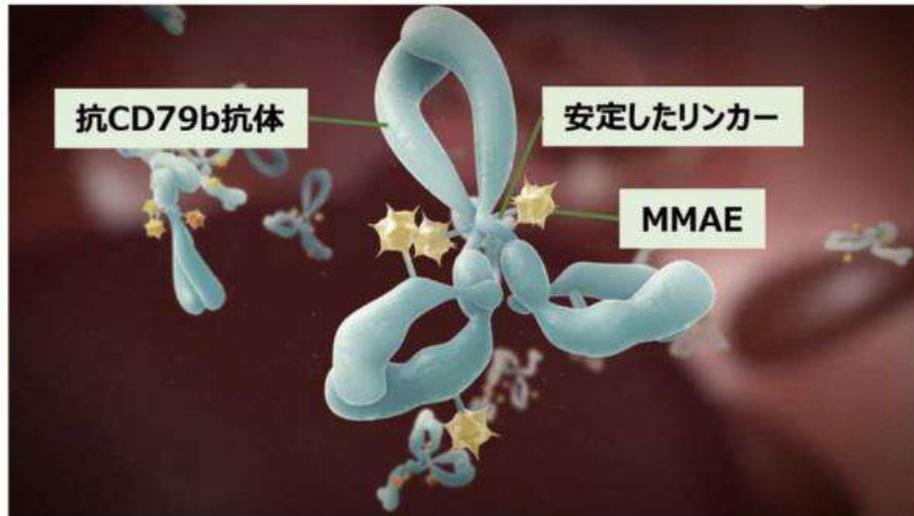
リツキシマブ

- 正常Bリンパ球には**CD20抗原**というタンパク質が細胞表面に出現
- B細胞性の悪性リンパ腫も同様にCD20抗原が出現
- リツキシマブは**CD20抗原を標的**として作用する
- アポトーシス（細胞自死）の誘導、CDC、ADCCという細胞を破壊する作用を誘導する
- リツキシマブの登場によりB細胞性悪性リンパ腫の治療成績が向上



悪性リンパ腫 ポラツズマブベドチン

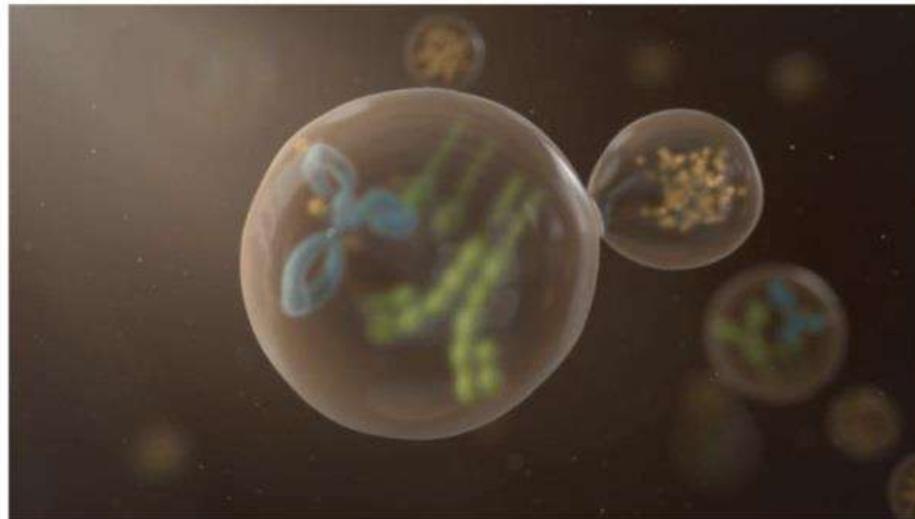
Polatuzumab vedotin



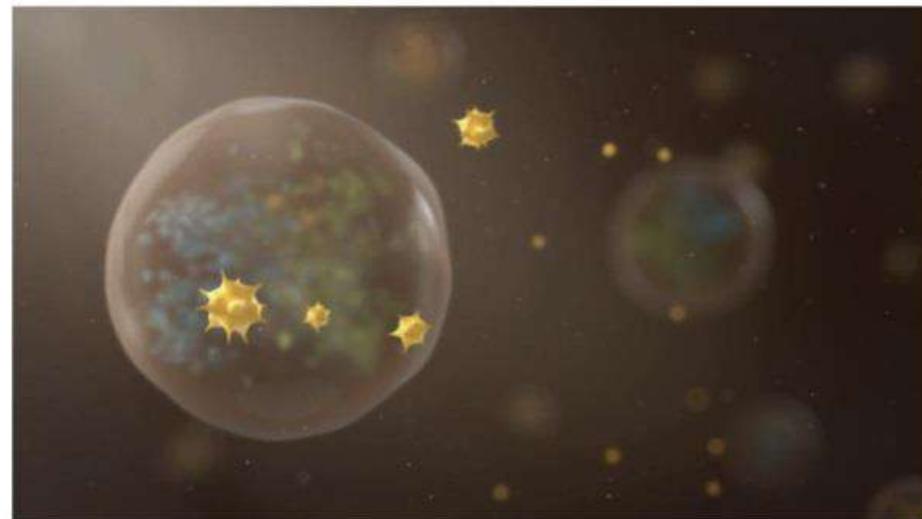
ポラツズマブ ベドチンは、抗CD79bヒト化IgG1モノクローナル抗体と有糸分裂阻害剤のMMAEをプロテアーゼ切断性リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体（ADC）である¹⁾。



(1) ポラツズマブ ベドチンは、CD79bに特異的に結合すると、速やかに細胞内に移行する²⁻⁴⁾。



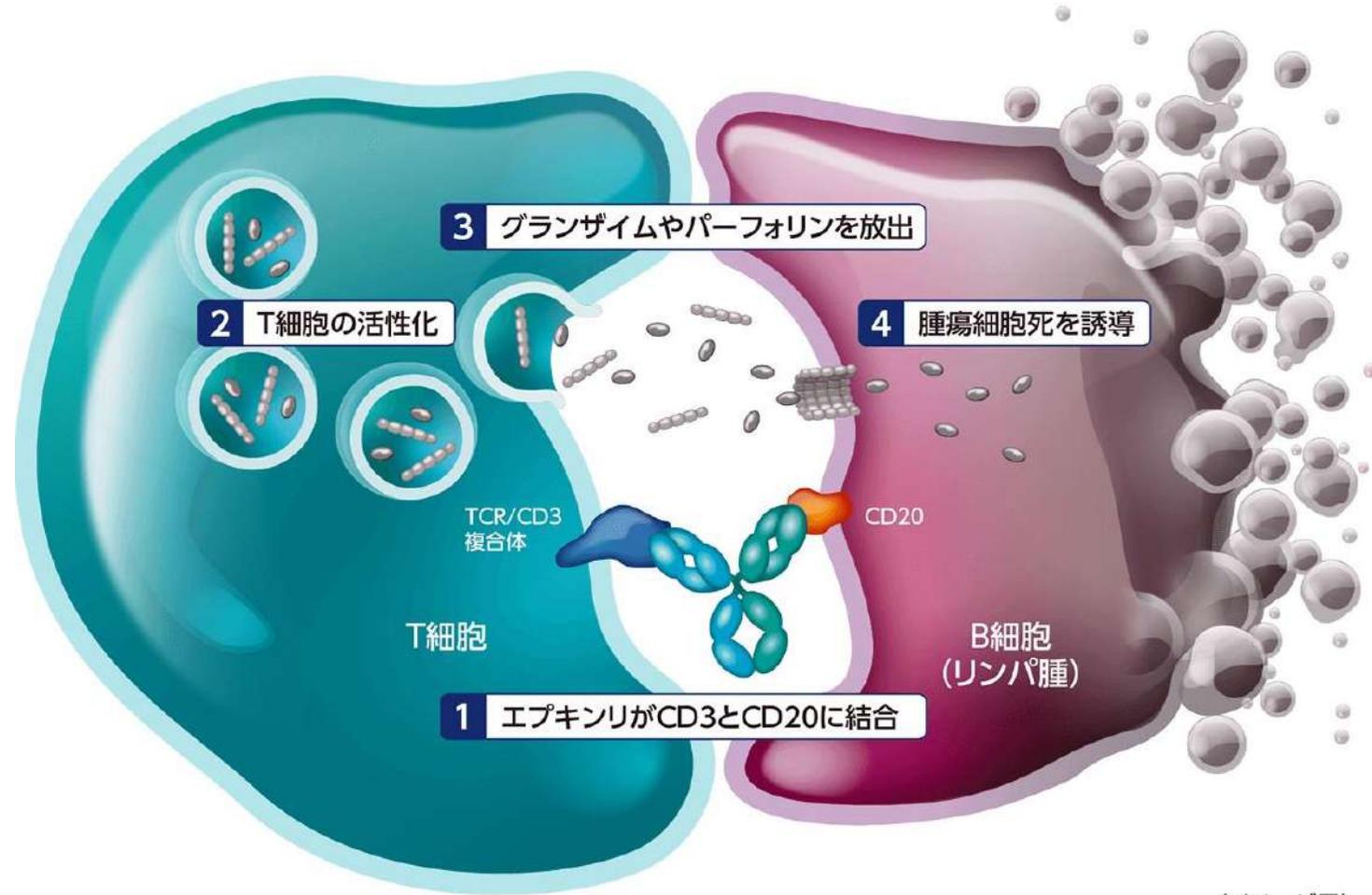
(2) リンカーはリソソームプロテアーゼにより切断され、MMAEが細胞内に放出される⁵⁾。



(3) 放出されたMMAEは微小管に結合し、細胞分裂を阻害してアポトーシスを誘導する⁶⁻⁸⁾。

悪性リンパ腫 エプコリタマブ

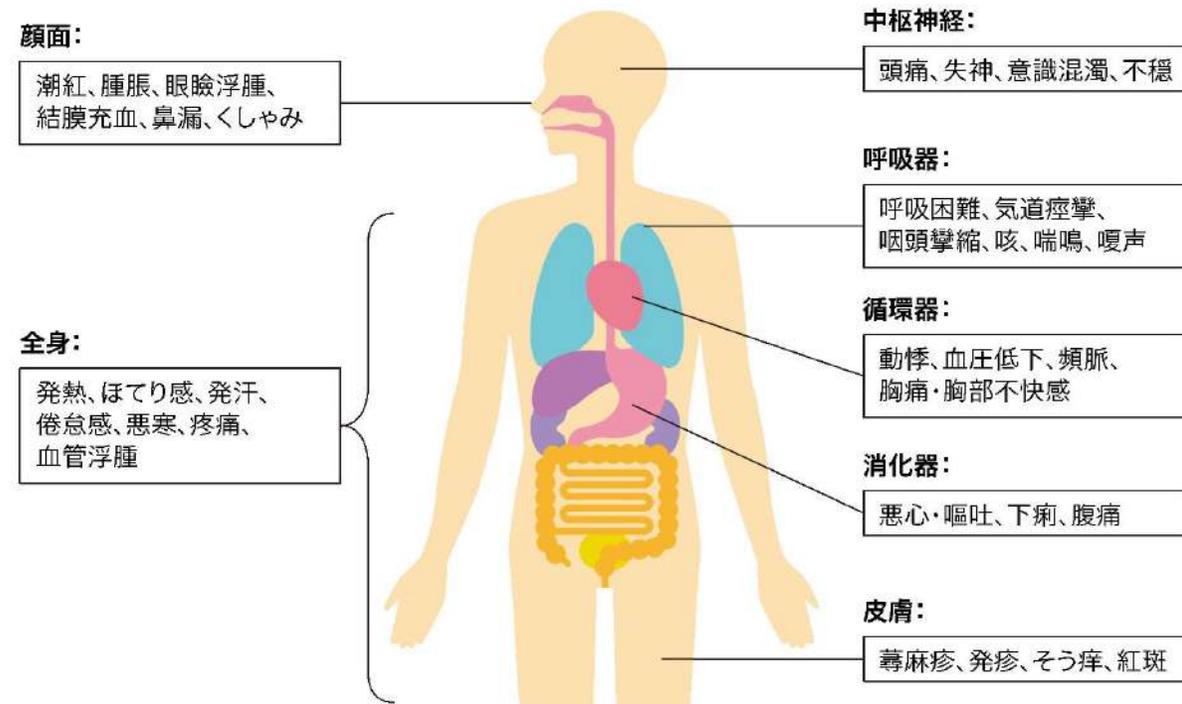
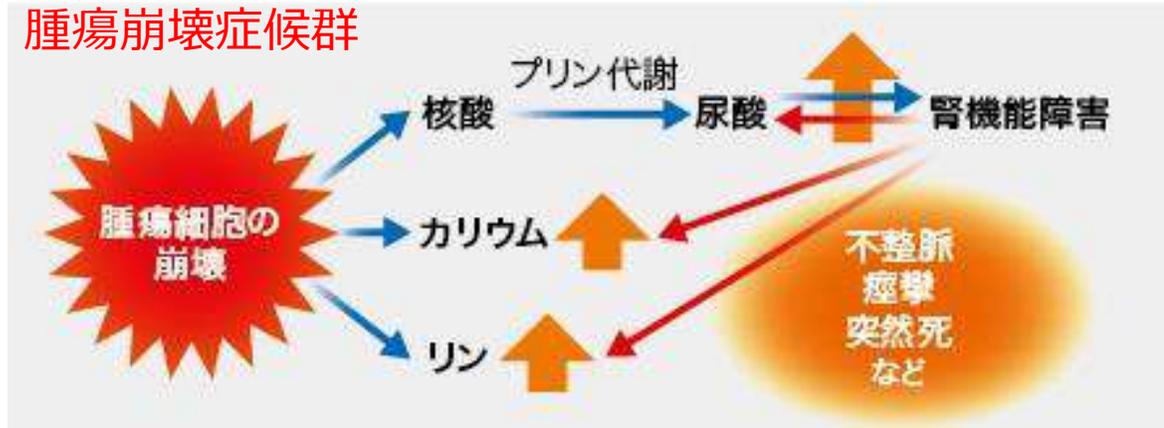
- 近年は分子標的薬も、BITE抗体と呼ばれる、2つの抗原を標的とするタイプのものが登場
- エプコリタマブという分子標的薬は、一方は自らのT細胞（がんを攻撃する細胞）を認識し活性化
- もう一方はリンパ腫細胞を認識し結合
- 活性化されたT細胞がリンパ腫細胞を効率的に破壊する



(イメージ図)

悪性リンパ腫 分子標的薬の副作用

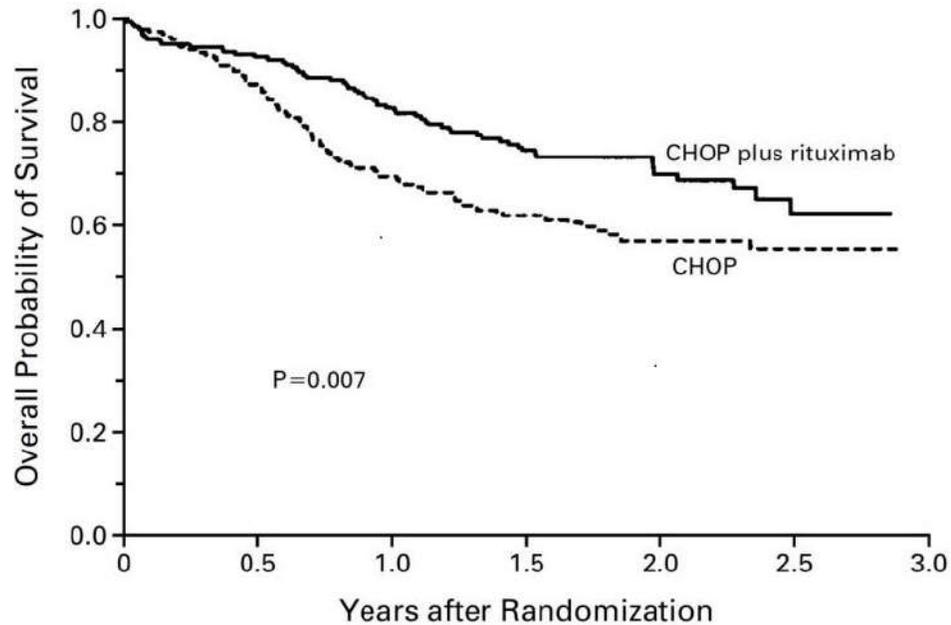
- 正常な細胞にはほとんど作用しないため、吐き気や脱毛などの副作用は起きにくい
- 腫瘍崩壊症候群やインフュージョンリアクション（IR）といった副作用に注意が必要
- IRは、過剰なサイトカイン（炎症などを引き起こすタンパク質）が産生されることが原因の一つと考えられている
- アレルギーのような症状から、重症となるとショック状態になることも
- IRが出現した際はステロイドなどの投与
- 初回～2回目までは要注意



インフュージョンリアクション

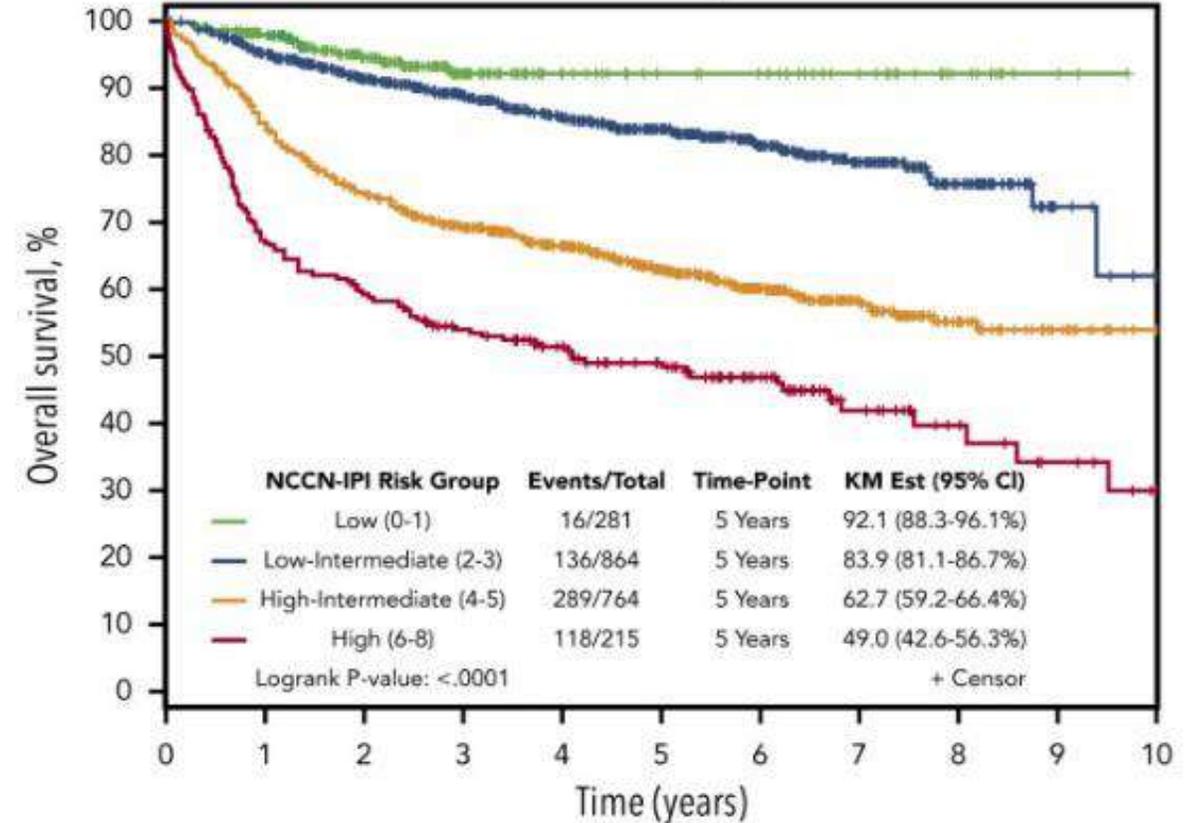
悪性リンパ腫 R-CHOP

R-CHOP vs CHOP for DLBCL



- CHOP療法とR-CHOP療法の比較
- 完全寛解率は63% VS 76%
- 2年後の全生存率は57% VS 70%

Overall Survival by NCCN-IPI



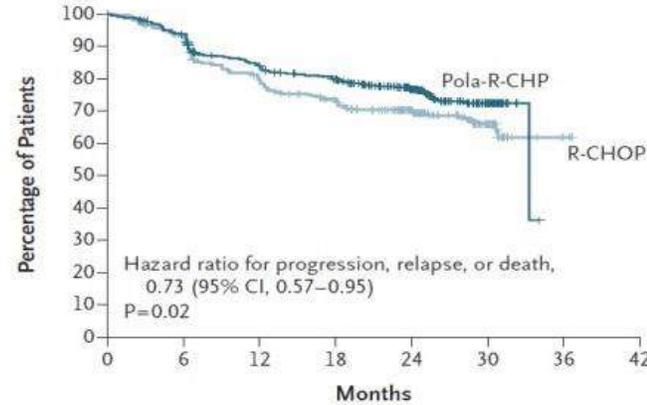
- 進行度などにもよるが初期であれば9割近くの治癒が見込める。
- ある程度進行していても5割近くの長期生存が期待できる

悪性リンパ腫 PR-CHP

- 長年B細胞リンパ腫治療の中心であったR-CHOPだが2022年にポラツズマブが登場
- R-CHOPにポラツズマブを加えたPR-CHPはR-CHOPと遜色ない結果
- 現在ではPR-CHP療法が主軸になりつつあ

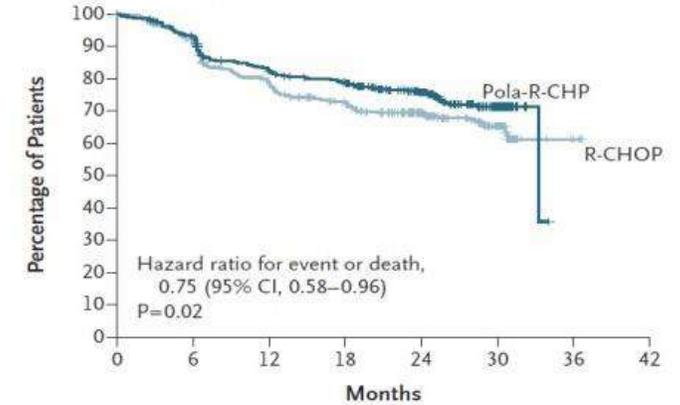
Pola-R-CHP vs R-CHOP for newly diagnosed DLBCL

A Investigator-Assessed Progression-free Survival



No. at Risk								
Pola-R-CHP	440	404	353	327	246	78	NE	NE
R-CHOP	439	389	330	296	220	78	3	NE

B Investigator-Assessed Event-free Survival



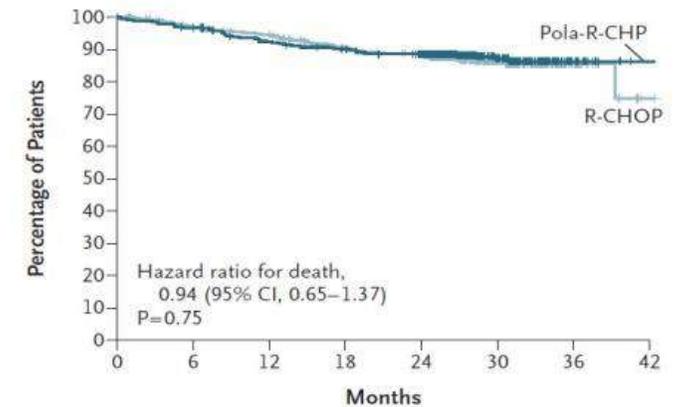
No. at Risk								
Pola-R-CHP	440	402	348	323	243	78	NE	NE
R-CHOP	439	386	327	294	218	78	3	NE

C Investigator-Assessed Disease-free Survival



No. at Risk								
Pola-R-CHP	381	342	322	266	106	2	NE	NE
R-CHOP	363	326	282	238	96	5	NE	NE

D Overall Survival



No. at Risk								
Pola-R-CHP	440	423	397	384	362	140	15	1
R-CHOP	439	414	401	376	355	132	20	1

悪性リンパ腫 治療の変遷

1960

1970

1980

1990

2000

2010

2020

2030

ホジキンリンパ腫

MOPP療法

ABVD療法

ブレンツキシマブ (2014)

ニボルマブ (2016)

ペムブロリズマブ (2017)

非ホジキンリンパ腫

B細胞性

CHOP療法

リツキシマブ (2001)

ベンダムスチン (2010)

イブリツモマブ (2008)

イブルチニブ (2016)

オビヌツズマブ (2018)

チラブルチニブ (2019)

タゼメトスタット (2021)

ペミガチニブ (2021)

ポラツズマブ (2022)

CAR-T (2022)

エプコリタマブ (2023)

ピルトブルチニブ (2024)

- ・ 2000年にリツキシマブという分子標的薬が登場し、B細胞性の非ホジキンリンパ腫の治療成績が飛躍的に向上
- ・ 2010年代以降（特に2020年以降）は、様々な新薬が次々に登場しており、今後も治療成績の向上が期待される

T細胞性

CHOP療法

プラトトレキセート (2009)

モガムリズマブ (2012)

フォロデシン (2017)

アレセンサ (2020)

ロミデプシン (2021)

ツシジノスタット (2021)

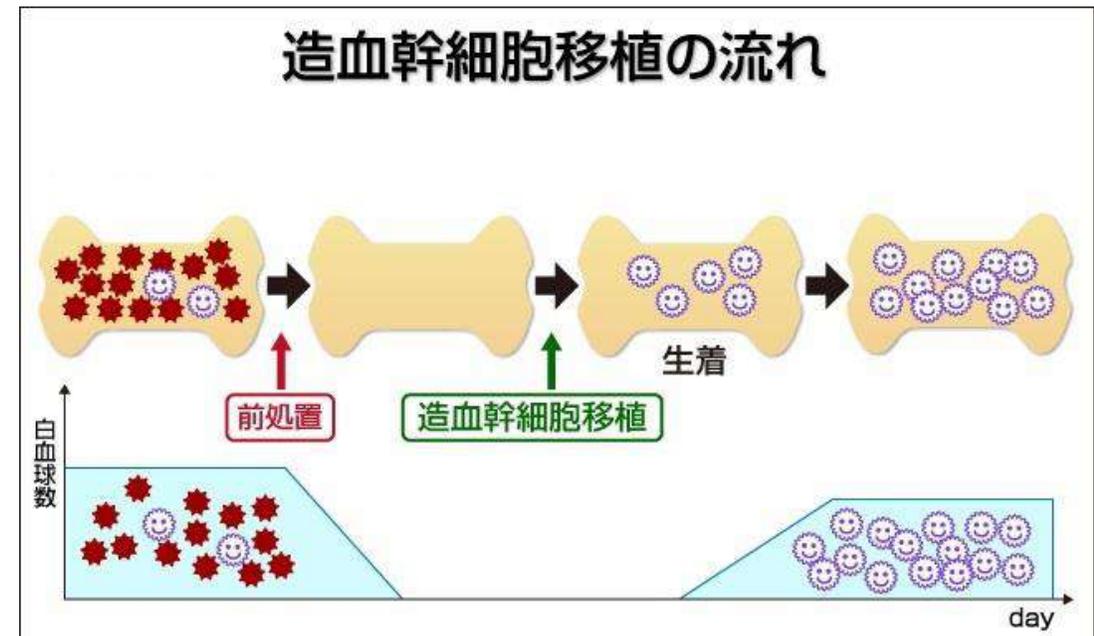
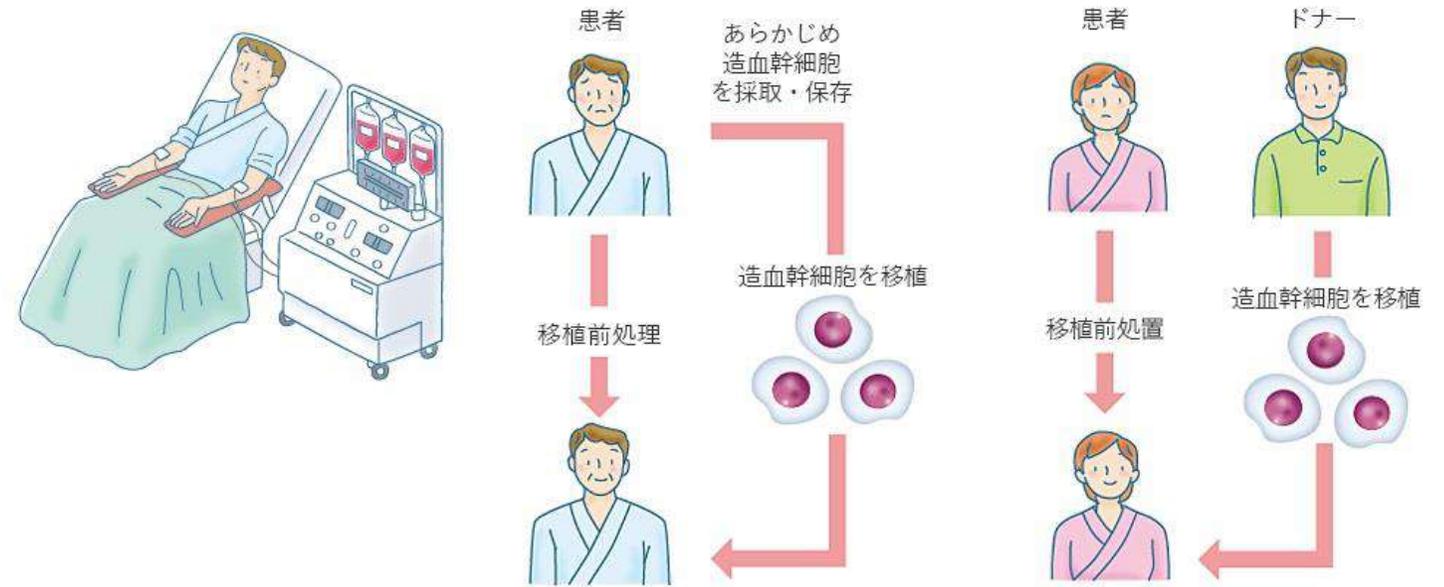
デニロイキン ジブチトクス (2021)

ダリナパルシン (2022)

バレメトスタット (2022)

悪性リンパ腫 造血幹細胞移植

- 予め幹細胞を採取し、大量の抗がん剤投与（前処置）。これによりがん細胞も死滅するが、自分の造血幹細胞も死滅する。
- 採取しておいた造血幹細胞を戻す（移植）
- 通常の化学療法よりは副作用も強い
- 自家移植（自分の幹細胞を移植）と同種移植（他人の幹細胞を移植）は似て非なるもの

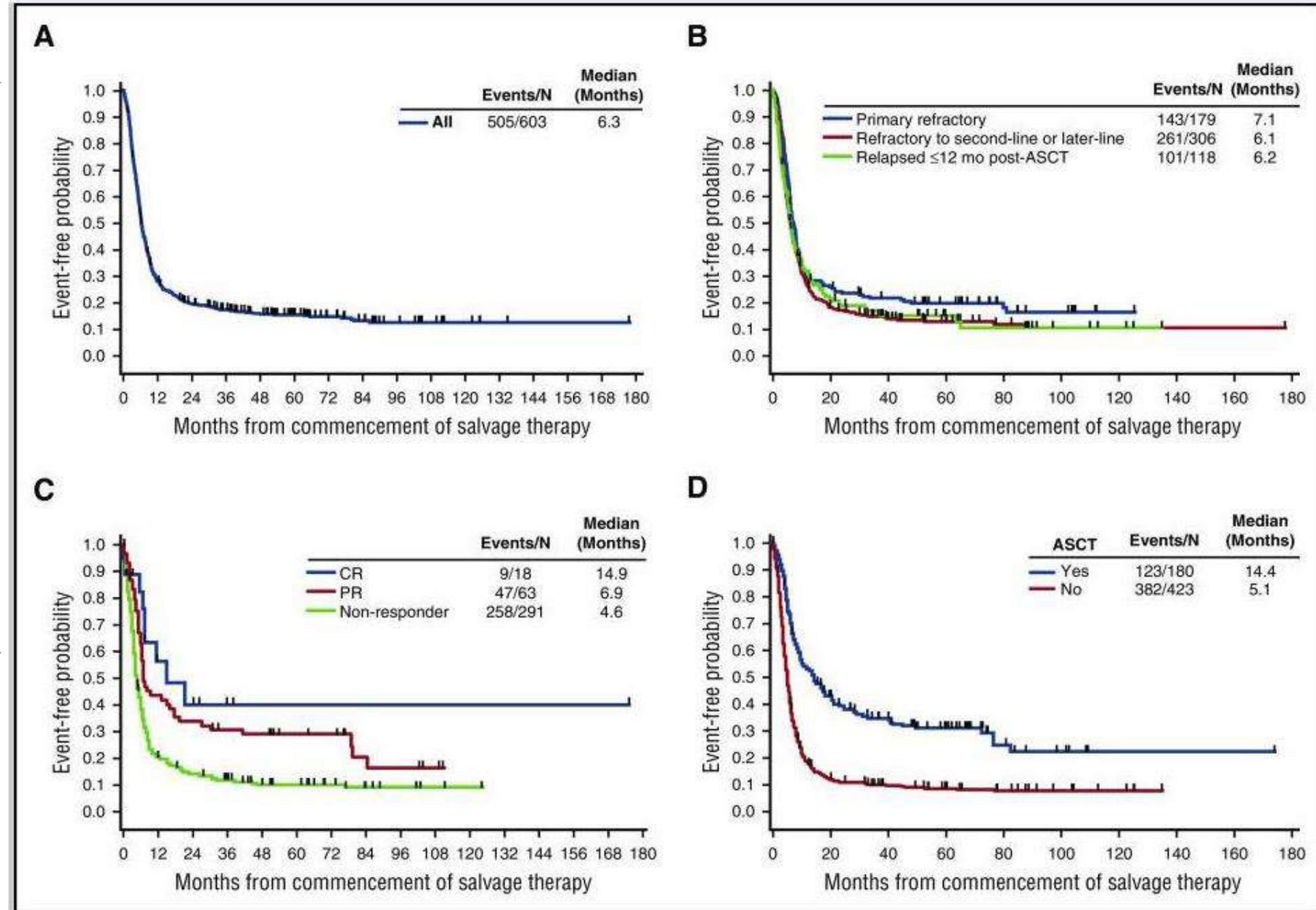


悪性リンパ腫 自家移植の成績

対象はDLBCL再発

救済化学療法が奏功し
自家移植を行えた群は
4割ほどの生存率

救済化学療法が奏功し
ない群や移植にたどり
つかなかった群は1割
ほどの生存率

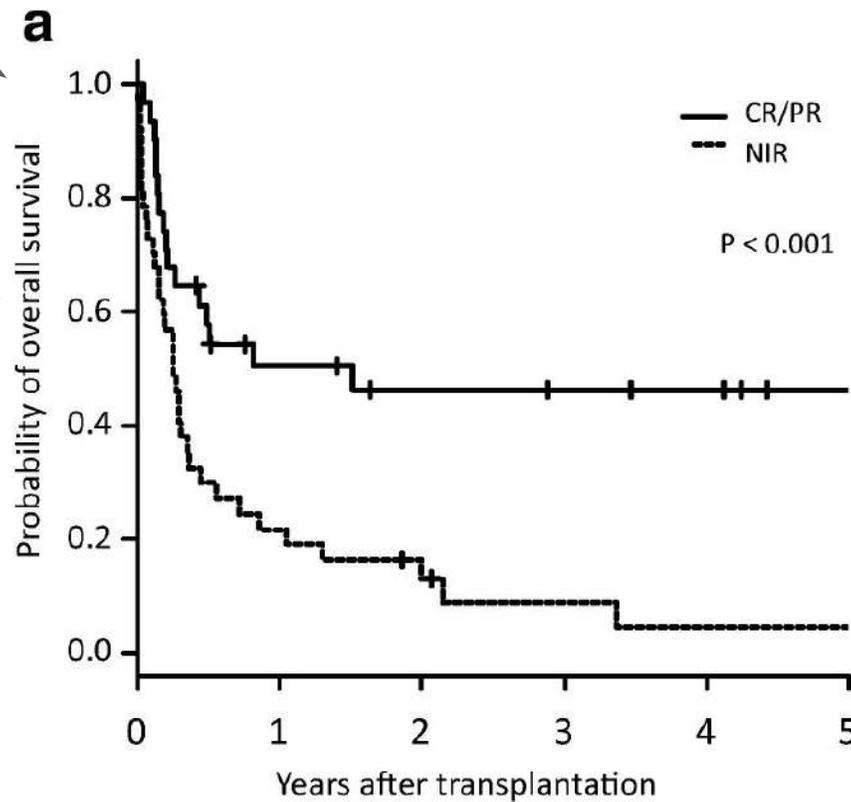


悪性リンパ腫 同種移植の成績

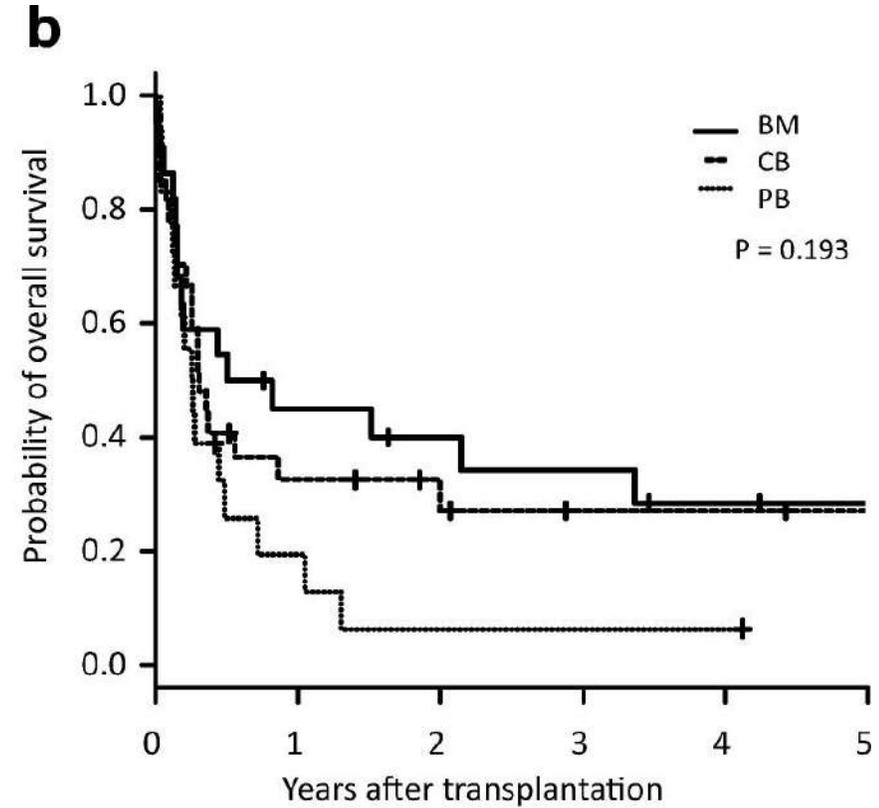
対象は自家移植後再発のDLBCL患者

全体の生存率は20%ほど

移植時点で奏功群は36%
移植時時点で非奏功群は7%



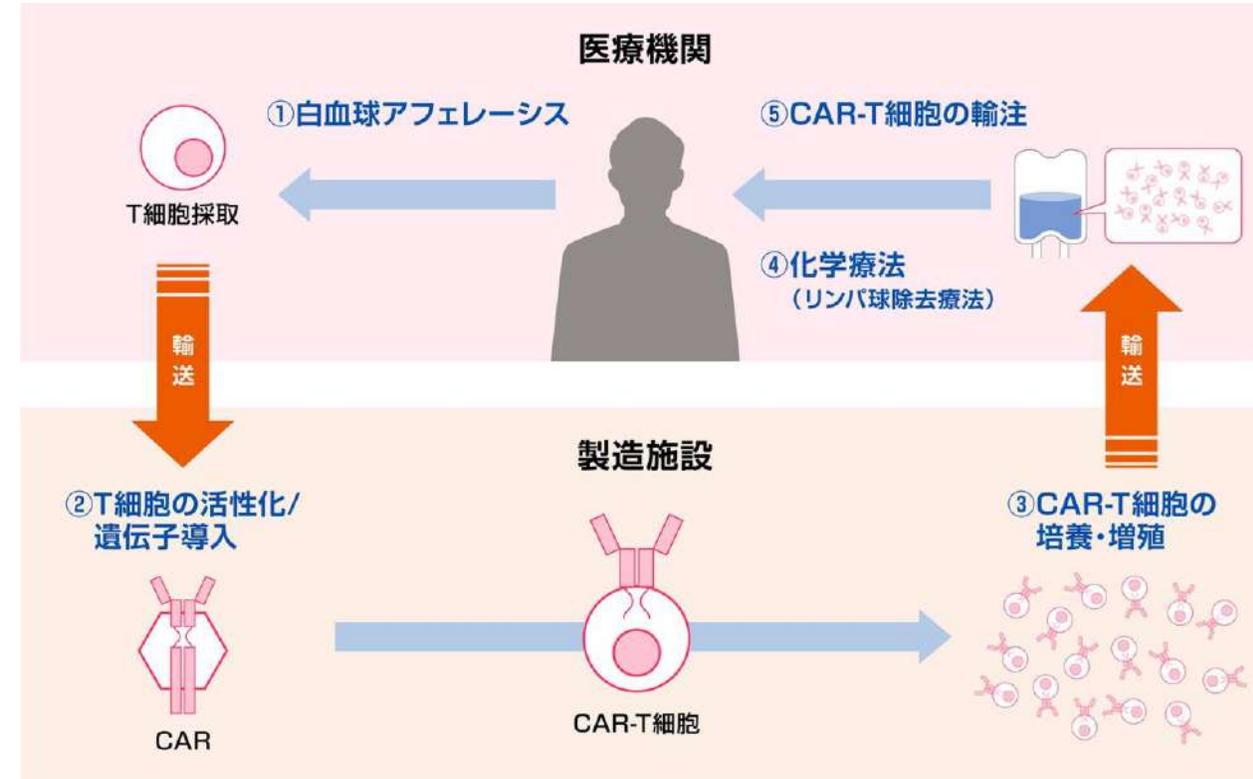
	Number at risk					
	0	1	2	3	4	5
CR/PR	31	13	10	9	8	5
NIR	37	8	4	2	1	1



	Number at risk					
	0	1	2	3	4	5
BM	22	9	7	6	4	3
CB	27	8	5	3	3	2
PB	18	3	1	1	1	0

悪性リンパ腫 CAR-T療法

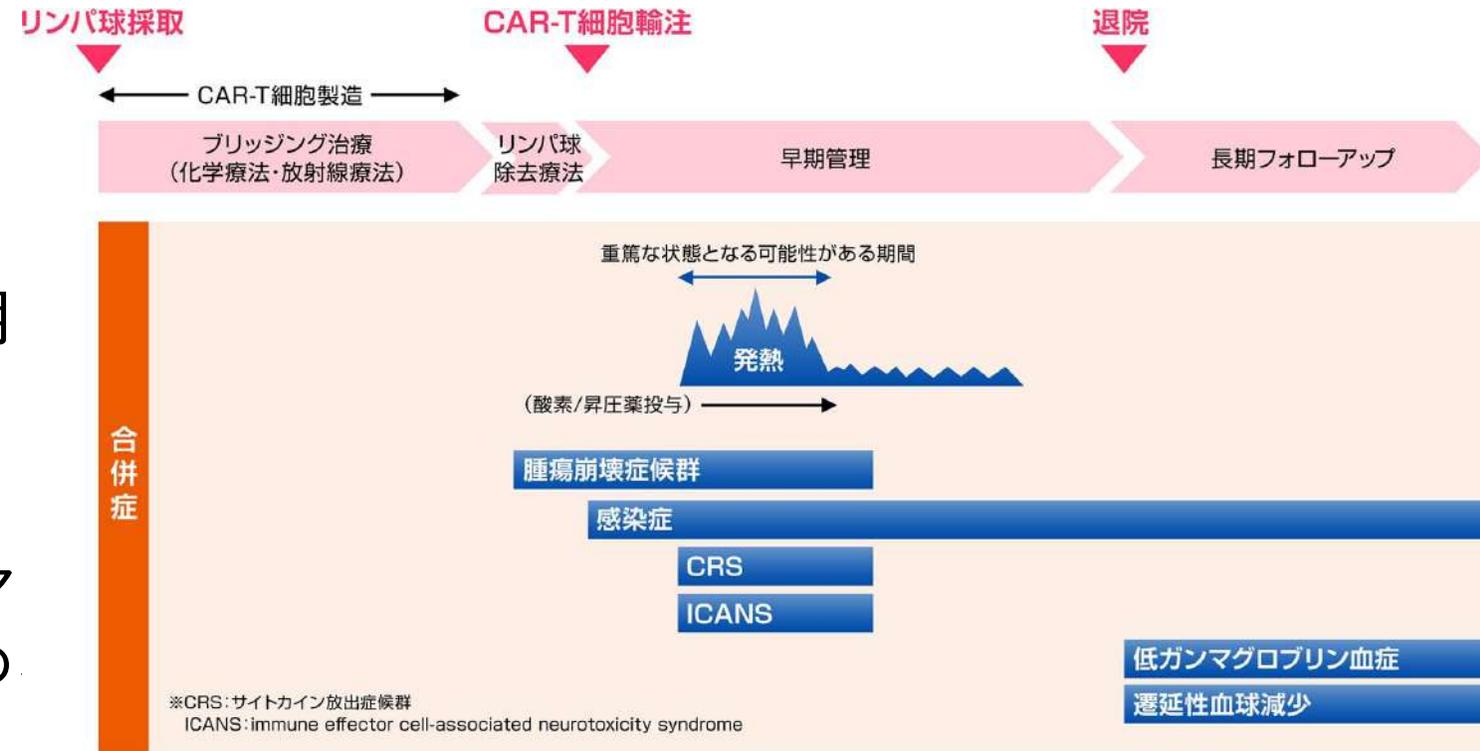
- 自分のT細胞を採取
- T細胞に癌細胞を認識する遺伝子を導入しCAR-T細胞を作成
- CAR-T細胞を培養・増殖し体に戻す
- 悪性リンパ腫のほかに、急性リンパ性白血病や多発性骨髄腫でも適応あり
- 限定された施設でのみ治療可能（九州では大分大学を含め4施設のみ）
- 悪性リンパ腫にはキムリア®、イエスカルタ®、ブレヤンジ®の3種類のCAR-Tがある



悪性リンパ腫

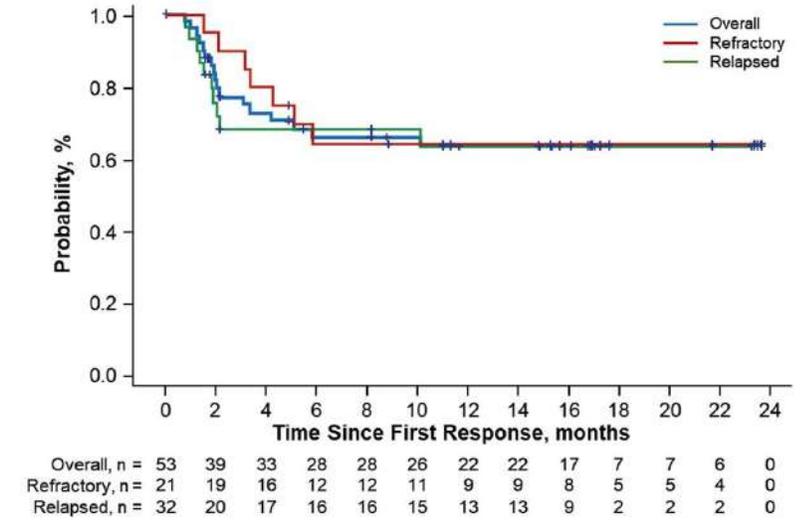
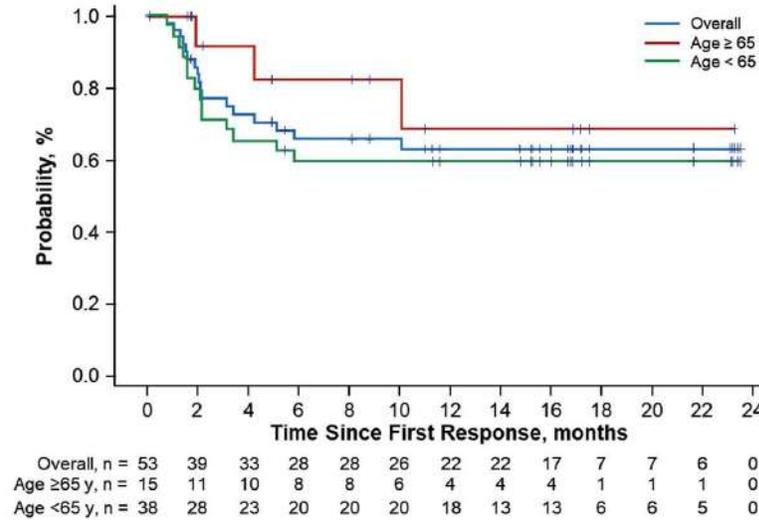
CAR-T療法の副作用

- CAR-Tは、化学療法や移植とはまた違った副作用に注意する必要あり
- CRSやICANSという特徴的な副作用に注意
 - * CRS…高度の炎症による副作用
 - * ICANS…神経症状を中心とした副作用
- 長期的には血球減少や低ガンマグロブリン血症が遷延するため感染症に注意

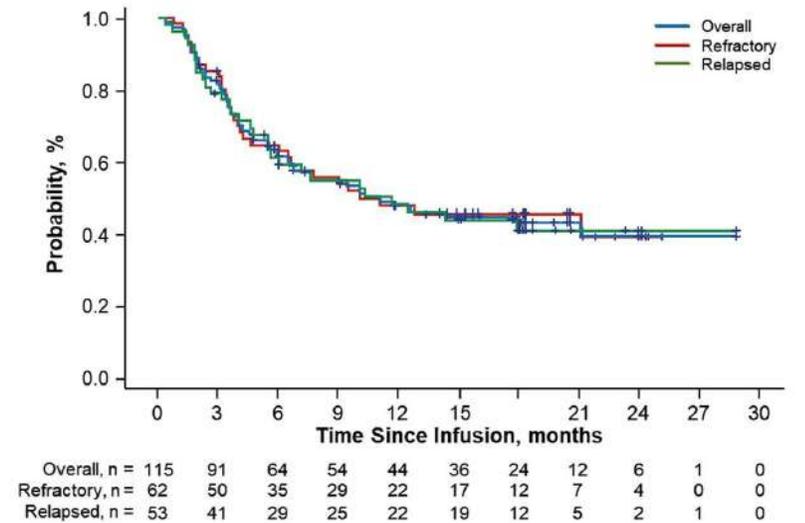
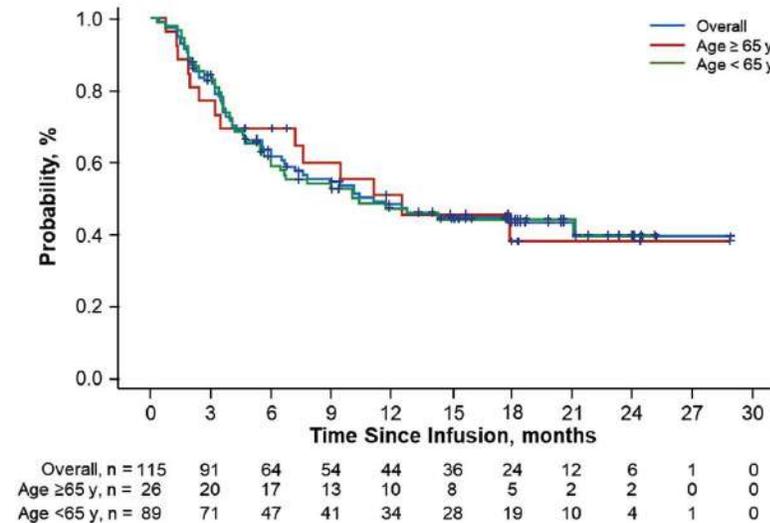


悪性リンパ腫 CAR-T療法の治療効果

Duration of Response by Age Group and Relapsed/Refractory Status



Overall Survival by Age Group and Relapsed/Refractory Status



キムリア®長期成績

1年半後も再発なし
→64%

1年半後の生存→43%

Q&A

質問①

- ✓ 低悪性度リンパ腫の進行速度の記録は？
- ✓ どのくらい検査を継続すればよい？

Answer（低悪性度リンパ腫として代表的な濾胞性リンパ腫を想定回答）

- ✓ 進行速度は年単位。患者によって異なるが、診断から数か月～数年で治療開始となることが多い（中には5年以上経過観察のみの方も）
- ✓ 病勢が落ち着いていれば数か月ごとの頻度で外来。CTやPET-CTは1年毎
- ✓ 病勢が悪くなってくれば外来の頻度は短くなる
- ✓ 病気が落ち着いていても基本的には外来通院は続けることが多い

Q&A

質問②

- ✓ 寛解後の経過観察はどのように行う？
- ✓ 検査が必要な場合はどの診療科で？検査内容・頻度・期間は？
- ✓ 注意すべきことは？

Answer

- ✓ 治療後半年ほどは1か月毎の外来。寛解維持していれば2～3か月毎とだんだんと期間が長くなる
- ✓ 検査内容は、血液検査、画像検査（レントゲン、CT etc）など。血液検査は外来毎に、CTは半年～1年毎に
- ✓ 5年間寛解が維持できていれば、そこで定期通院は終了とすることが多い
- ✓ 治療中・治療直後は感染症。感染予防の徹底と熱や呼吸症状、腹部症状に注意
- ✓ 治療後の長期的なリスクとしては、二次がんの発生。定期的な健康診断を

最後に

- 悪性リンパ腫と言いつても様々なタイプがあり、治療法も全く異なる
- 多くのリンパ腫は化学療法で治癒が期待できる
- 難治性のタイプについても、近年続々と新規治療が登場しており、今後もより治療成績は向上していくものと予測される
- 万が一、ご自身や家族が悪性リンパ腫と診断されたら最寄りの血液内科専門医にご相談ください

