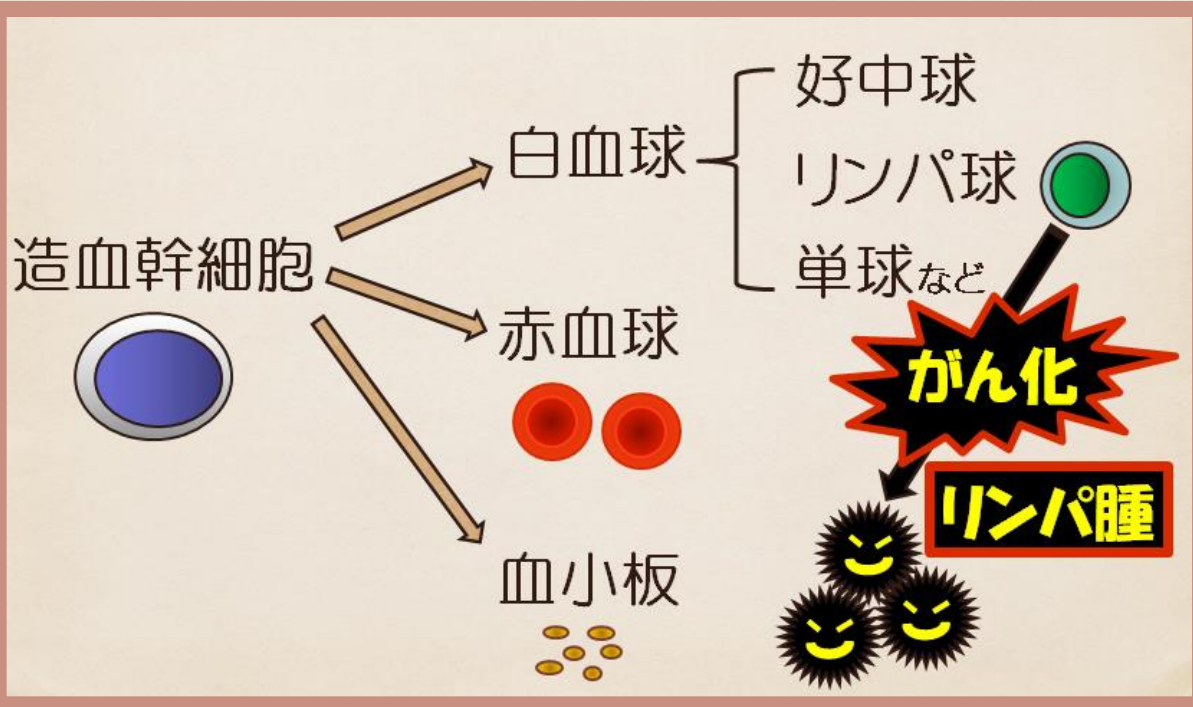


血液・細胞療法部

悪性リンパ腫診療の最新動向

悪性リンパ腫とは

悪性リンパ腫 (= リンパ腫) は血液のがんの一種で、白血球の構成成分の1つであるリンパ球が、がん化 (= 腫瘍化) した病気です (図1)。



(図1) 血液の成り立ちと悪性リンパ腫の発症

血液のおおもとの造血幹細胞が、増殖および成長(血液では分化といいます)して、成熟した白血球、赤血球、血小板がつくられます。正常のリンパ球はさらに、B細胞(=Bリンパ球)、T細胞(=Tリンパ球)、NK細胞に分類され、おのおのリンパ球より悪性リンパ腫が発症します。

悪性リンパ腫の分類

悪性リンパ腫は病理診断(主として形態学的診断)によって、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫およびNK細胞リンパ腫と3つのタイプに分類されています。各タイプは、さらに細分類化されています。

近年では、がん化がおこる遺伝子異常や増殖メカニズム(分子生物学的性質)などによる分類に基づいた疾患の理解が重要であり、これら分子生物学的性質を基に新薬の治療開発が活発に行われています。

悪性リンパ腫の病理分類

悪性リンパ腫

ホジキンリンパ腫

非ホジキンリンパ腫

B細胞リンパ腫

- びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- ろ胞性リンパ腫
- マントル細胞リンパ腫
- マルトリンパ腫
- バーキットリンパ腫
- リンパ形質細胞性リンパ腫 など

T/NK細胞リンパ腫

- 末梢性T細胞リンパ腫, 非特定
- 血管免疫芽球型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
- 未分化大細胞型リンパ腫 など

悪性リンパ腫の治療のあゆみ

1970年代～



化学療法
放射線療法

1990年代～



分子標的治療薬の開発
研究および臨床への応用

2000年代～

さらなる治療成績の改善を
目指した新薬開発および個別化
医療を目指した研究開発

悪性リンパ腫の治療のあゆみ

悪性リンパ腫における化学療法（いわゆる従来からの抗がん剤による治療）の基本は多剤併用療法（数種類の作用機序の異なる抗がん剤を組み合わせる治療）です。

1970年代に多剤併用療法としてCHOP療法の成績が報告されました。その後、治療成績を改善するために、投与する抗がん剤の種類や量を増やすなど様々な試みが行われてきました。

悪性リンパ腫の治療のあゆみ

各治療法ごとに優れた結果が示されましたが、しかしながら、それぞれの治療法を公平に比較する臨床試験をおこなったところ、CHOP療法を上回る治療法はなく、また副作用もCHOP療法が一番軽いという結果が示されました(図2)。この試験の結果をもとに、CHOP療法が悪性リンパ腫の標準治療として位置付けられました。

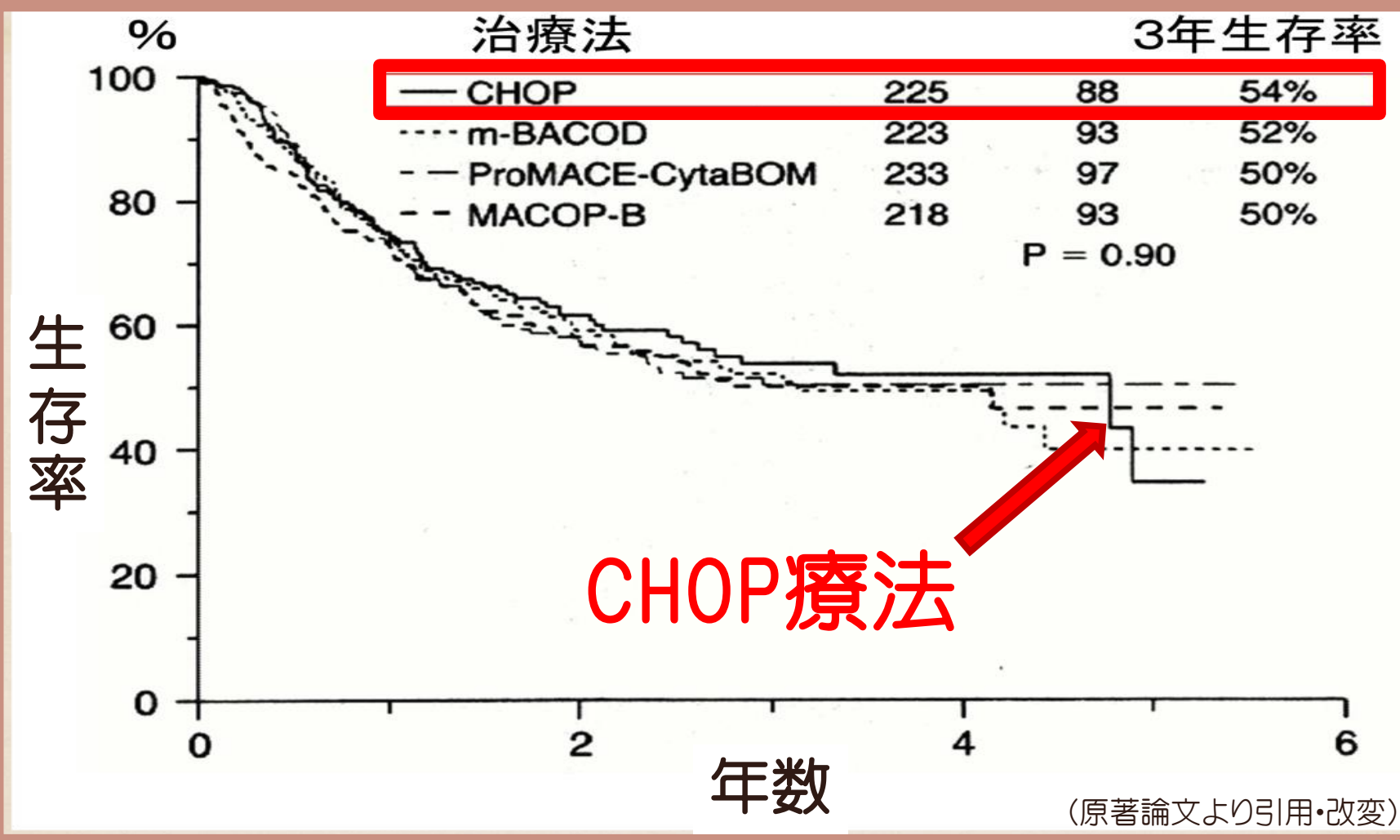


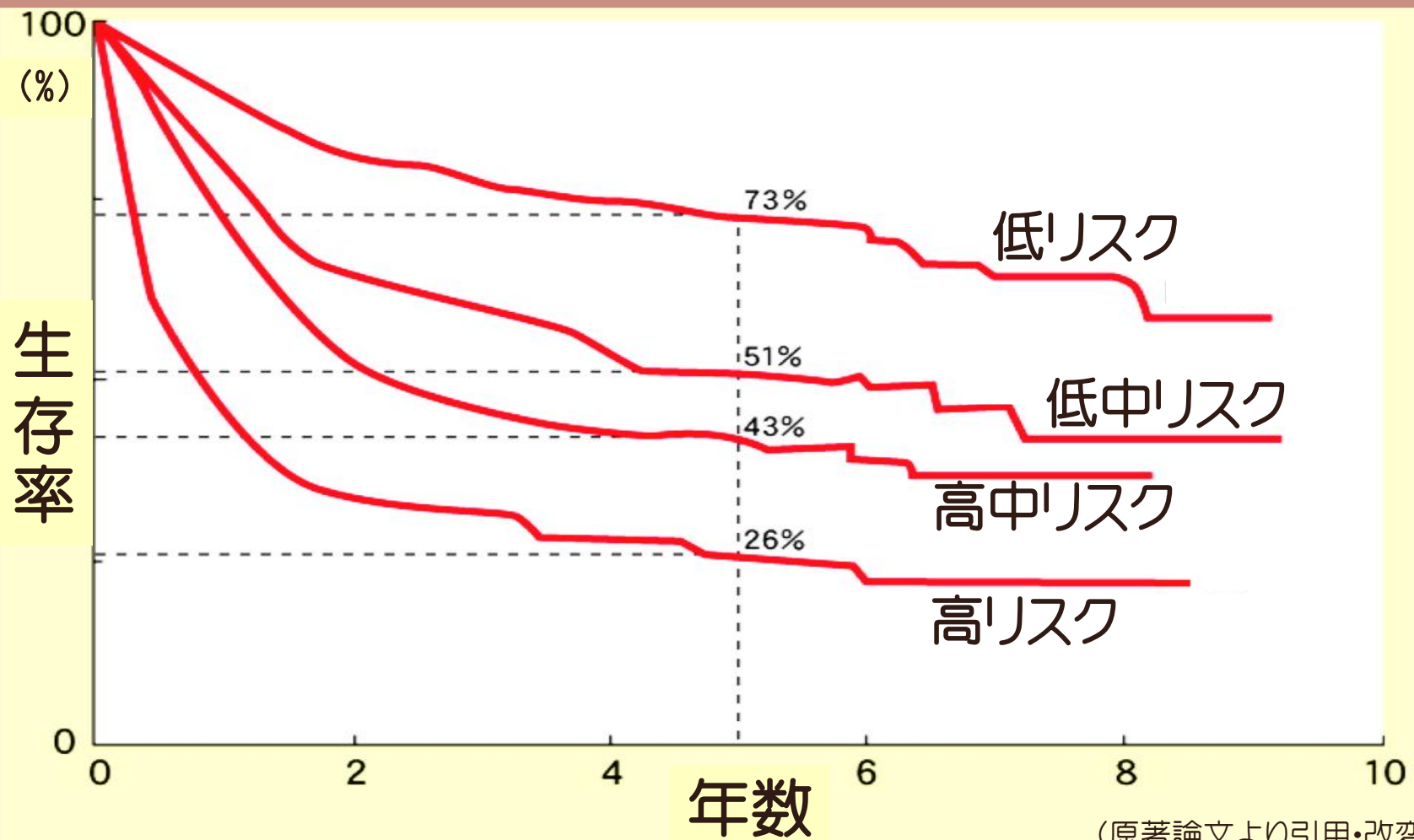
図2 ランダム化比較試験(各々の治療法を公平に比較する臨床試験)
 CHOP療法は、治療法を強めたその他の治療法と比較して同じ生存曲線を描いているのがわかります。また副作用もCHOP療法が一番軽いという結果でした。この試験の結果をもとに、CHOP療法が悪性リンパ腫の標準治療として位置付けられました。

悪性リンパ腫の予後分類

CHOP療法を受けた悪性リンパ腫の患者さんの治療目標は寛解状態をえることです。寛解状態とは、画像検査などを用いて治療前にみとめられていた異常に腫れた腫瘍(しこり)などが正常な状態になることをいいます。

CHOP療法で長期寛解を保つことができる患者さんがいる一方で、再発を認める患者さんもいます。

幾つかの検査結果を組み合わせることで、CHOP療法など従来の抗がん剤治療を受けた患者さんの再発率や生存率などを予測(予後予測)できることが報告されました。



(原著論文より引用・改変)

図3 悪性リンパ腫のリスク別予後

幾つかの検査結果を基にリスク分類をおこなうと、5年生存率は低リスクでは73%であるのに対して、高リスクでは26%であるのがわかります。高リスクの患者さんの予後を中心に改善することが課題となります。

分子標的治療の時代の幕開け

従来の抗がん剤による治療では、高リスクや高中リスクの患者さんの成績は満足すべきものではなく、治療成績を上げるために様々な試みがなされてきました。

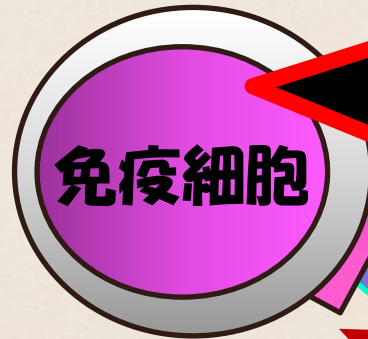
その試みのなかでも、造血幹細胞移植（骨髄移植）や分子標的療法が注目されています。

現在、がん治療において分子標的治療薬をはじめとした新薬が開発されています。その最も早期に開発された薬剤の1つが「リツキシマブ」で、現在広く臨床応用されています。

分子標的治療の時代の幕開け

リツキシマブは、B細胞リンパ腫の細胞表面に存在しているCD20抗原に結合するモノクローナル抗体です。リツキシマブがCD20に結合すると、免疫反応を含め様々なメカニズムで、B細胞リンパ腫の細胞を殺すことが知られています。

がん化したB細胞
||
B細胞リンパ腫



薬

リツキシマブ

攻撃

CD20抗原

B細胞リンパ腫



リツキシマブの予後改善効果

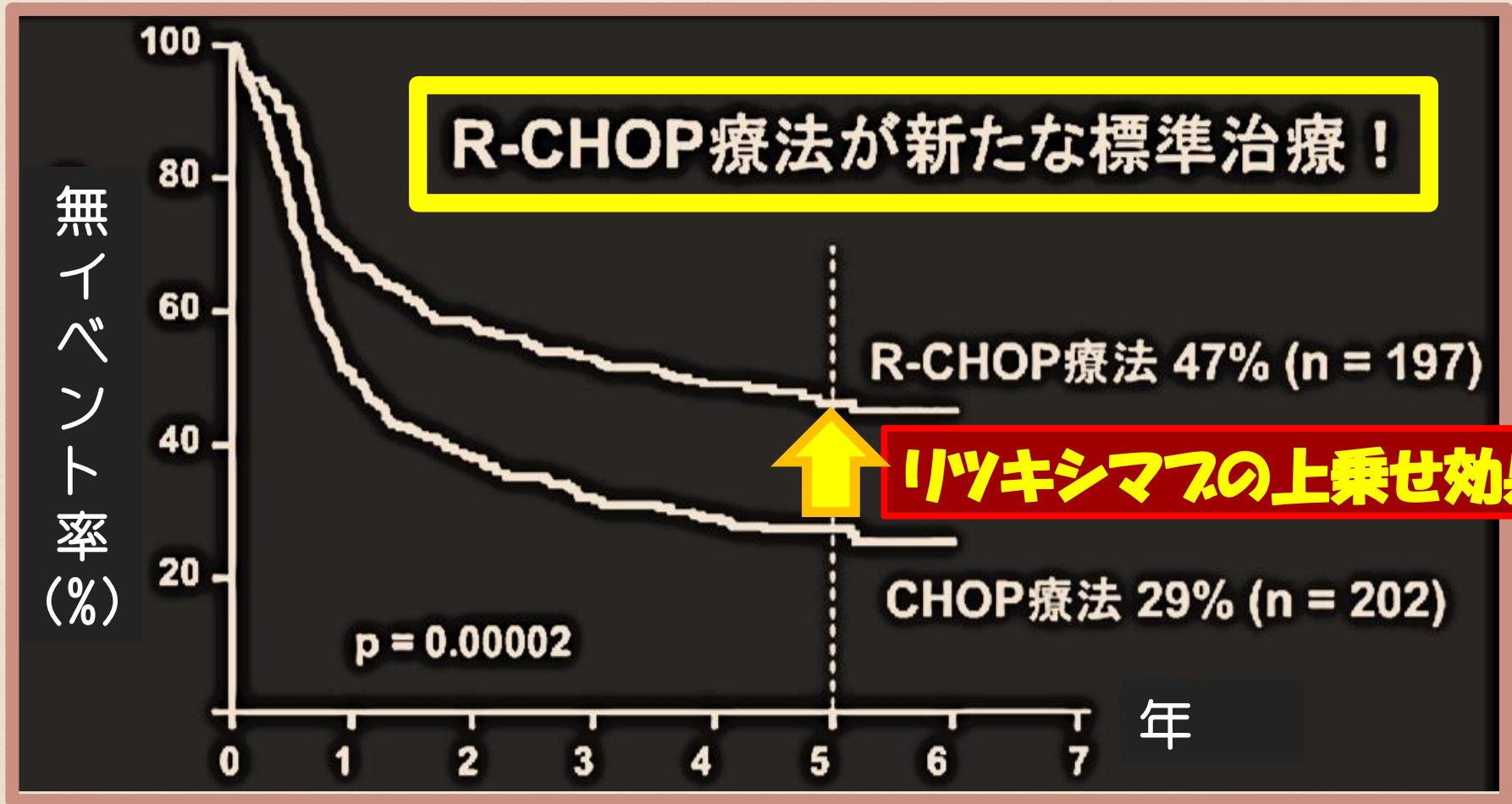


図4 リツキシマブによるB細胞リンパ腫の治療成績の向上
CHOP療法にリツキシマブ(R)を加える(R-CHOP)ことで5年無イベント率が18%向上します。

(原著論文より引用・改変)

悪性リンパ腫に対する新規薬剤

リツキシマブの開発以降、さまざまな分子標的薬やその他の新規薬剤が開発され、臨床応用がすすんでいます。これまで難治とされていた患者さんの予後が改善されてきています。

B細胞リンパ腫

- ・ イブルチニブ
- ・ オファツズマブ
- ・ イブリツモマブ チウキセタン
- ・ ベンダムスチン
- ・ ボルテゾミブ
- ・ レナリダマイド
- ・ ベネトクラックス など

T細胞リンパ腫

- ・ モガムリズマブ
- ・ ブレンツキシマブベドチン
- ・ ボリノスタット など

ホジキンリンパ腫

- ・ ブレンツキシマブベドチン
- ・ ニボルマブ など

(上記には本邦で保険適応となっていない薬剤を含みます)

分子背景に基づいた治療

悪性リンパ腫では、様々な遺伝子やタンパク発現の異常が起こっていることが知られています。

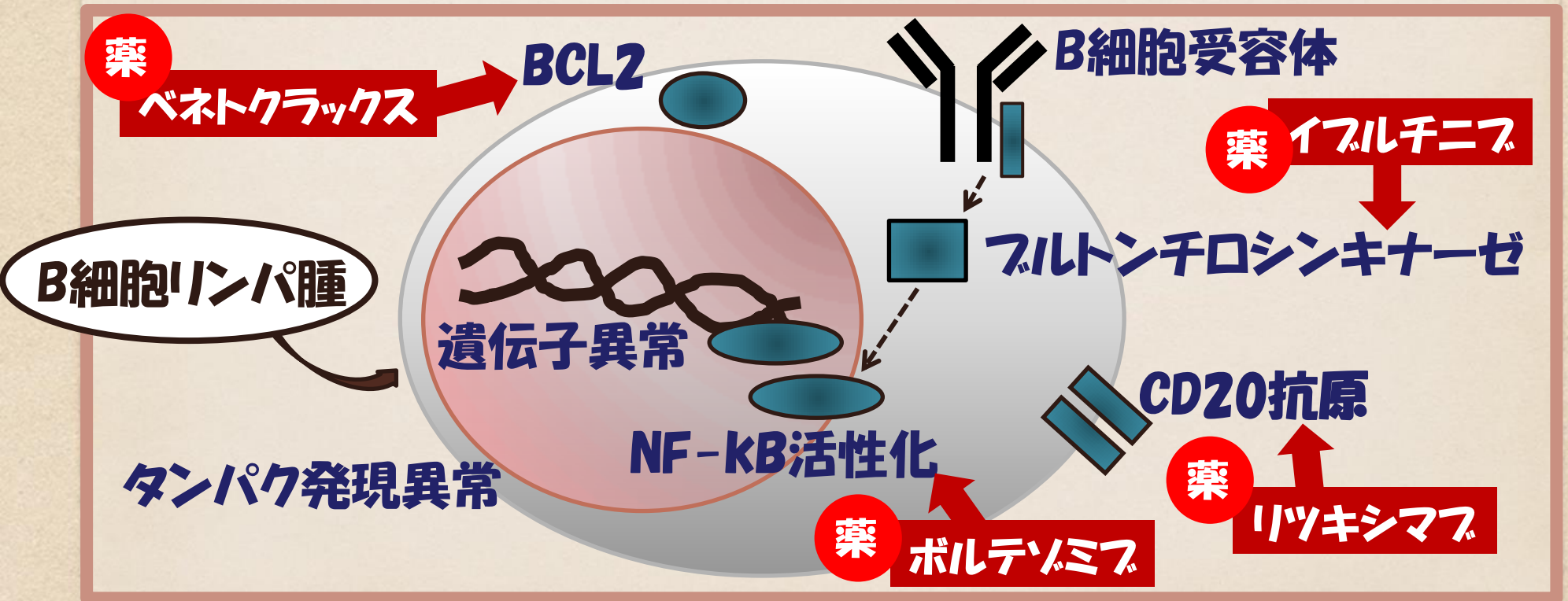


図5 B細胞リンパ腫の分子病態に基づいた分子標的治療薬の作用部位

(上記には本邦で保険適応となっていない薬剤を含みます)

分子背景に基づいた治療

B細胞リンパ腫で最多病型であるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫では、遺伝子発現の違いによっておおきく2つに分類されています(図6と7)。

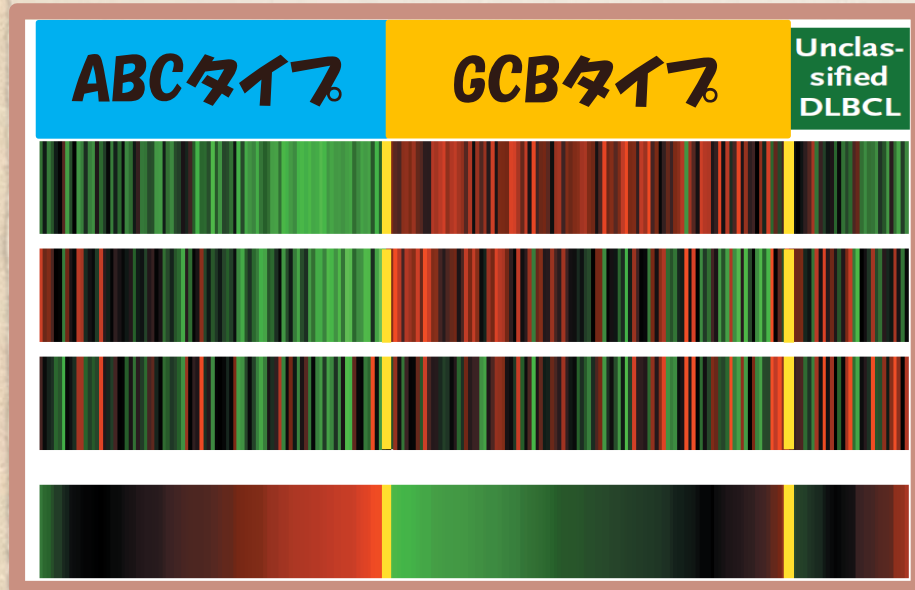


図6 分子生物学的相違による分類
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は遺伝子発現の違いによって大きく2つに分類されます。

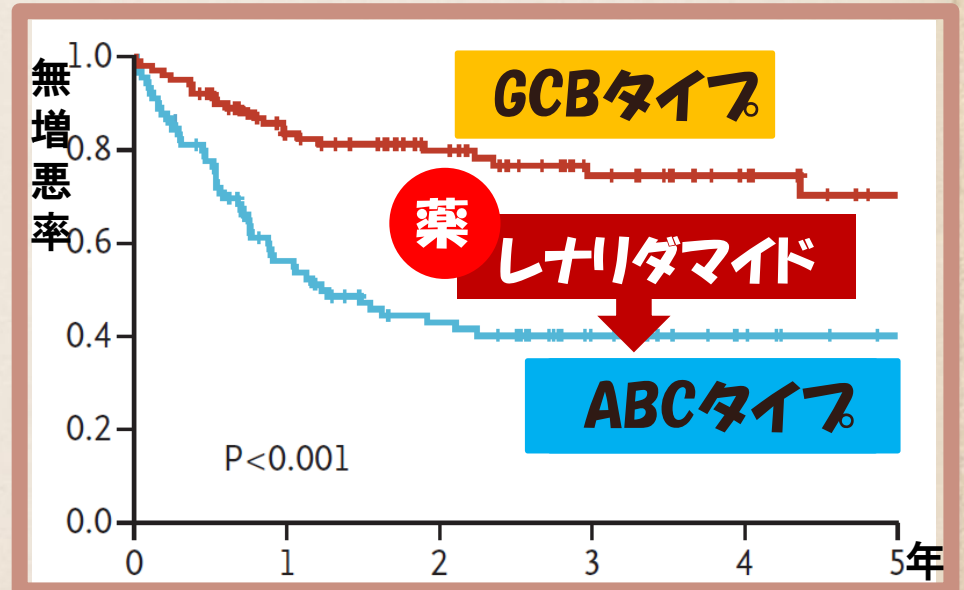


図7 遺伝子発現の違いによる生存
ABCタイプは予後不良です。ABCタイプにはレナリダマイドの有効性が期待されています。

(原著論文より引用・改変)

EBウイルスと悪性リンパ腫

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫において、EBウイルス陽性例は、EBウイルス陰性例と比較して予後不良な経過を示します(図8)。

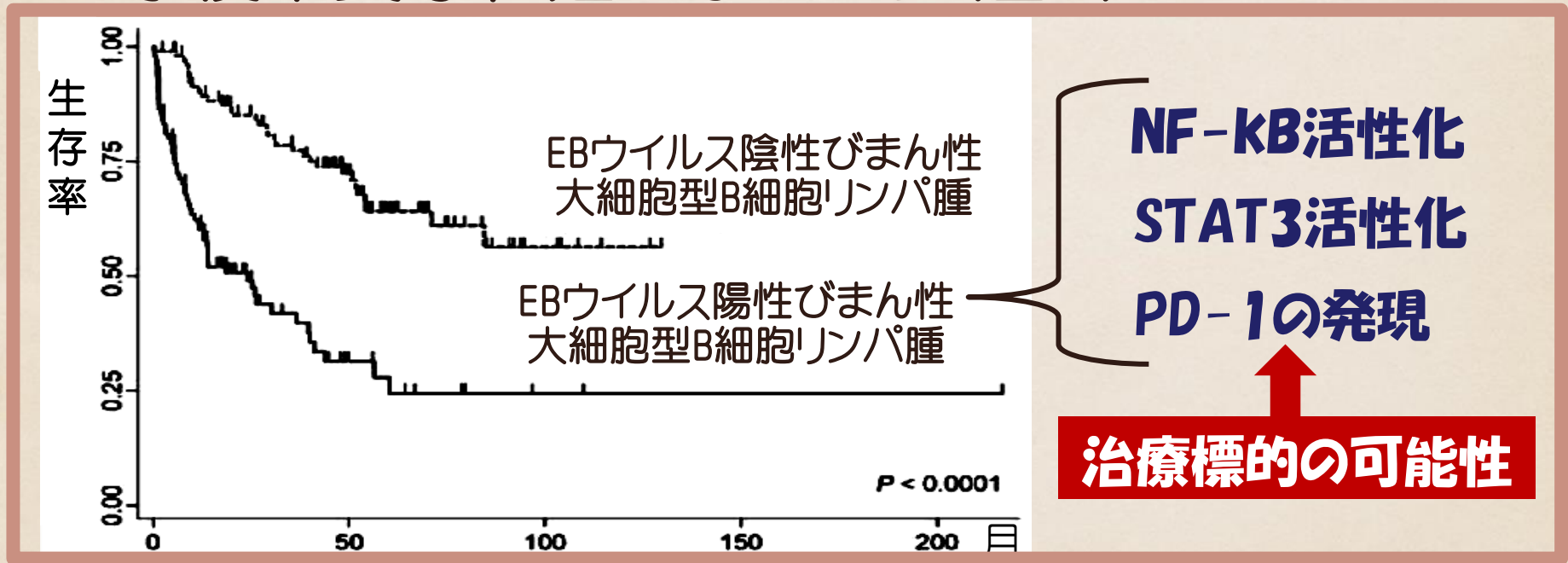
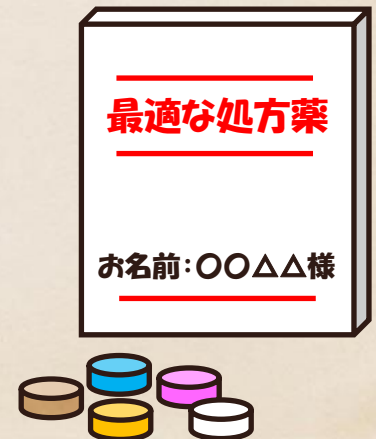
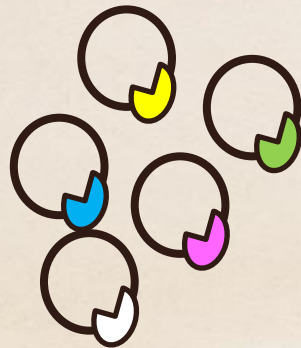
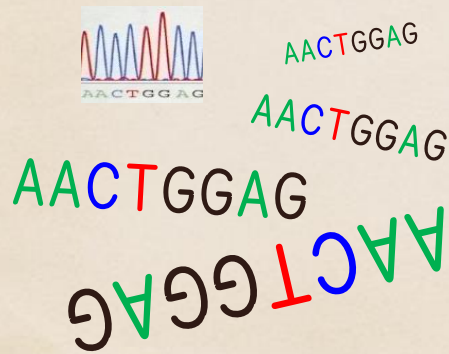


図8 腫瘍細胞へのEBウイルス感染による予後の違い
EBV陽性例は予後不良な経過を示します。新しい疾患概念として当院より報告を行いました。
(Yamamoto K.らによる論文より引用・改変)

治療の最適化へ向けた開発

疾患の分子病態に基づいた新薬の開発と共に、次世代シーケンサーをはじめとした遺伝子解析の手法などを用いて、治療開始前に、病状と共に遺伝子異常などを把握することによって、個々の患者さんごとに最適な治療選択が行えるよう、現在研究が進められています。



最後に

血液・細胞療法部では、病気と病状をもとに、患者さんと相談しながら、最新の知見に基づき、最も良いと思われる治療を選択することが大切と考えています。

当施設では、より良い治療の開発を目指して診療および研究をおこなっています。
御協力をよろしく申し上げます。