

プリンシプル血液疾患の臨床

リンパ腫・骨髄腫の 最新療法

総編集●金倉 譲
専門編集●伊豆津宏二

中山書店

序

本書が扱うリンパ腫・骨髄腫の領域では、この10年間で診断・治療の進歩がめざましく、この変化は今後も続いていくことが予想される。

リンパ腫の治療において、最近のもっとも顕著な出来事であったリツキシマブの登場から10年以上が経過した。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）や濾胞性リンパ腫ではR-CHOP療法などのリツキシマブ併用化学療法により予後の改善がみられ、多くの患者が恩恵を受けている。また、CHOP療法を基礎とした治療法では予後不良とされてきた病型でも節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型のように、特異的な治療法が見出され、その適用が予後改善につながっている病型がある。リンパ腫では正確な病型診断が適切な治療選択、さらには予後改善に結びつくということが当たり前ようになってきているが、WHO分類による病型診断が定着し、それに基づく臨床研究が報告されるようになってはじめてその段階に達したともいえる。しかし、患者が診療を受ける環境によっては、いまだWHO分類に拠る診断と治療選択の恩恵を受けられていないこともあり得る。また、正しい診断がついても現時点では効果的な治療法が見出されていない病型があるということも事実である。次世代シーケンサーを用いた解析によりリンパ系腫瘍でも病型特異的な体細胞遺伝子変異が見出されつつあり、遺伝子発現プロファイリングによるDLBCLの亜分類については免疫組織化学を含むより簡便な方法が開発されてきた。これらの情報が診療の場において病型診断の手段として用いられ、分子標的薬の開発において対象の選択基準とされる時代がすでに始まっている。

もう一つの本書のテーマである骨髄腫は、造血器腫瘍のなかで、この10年間で治療法がもっとも進歩した疾患であろう。ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミドの3つの新規治療薬の登場により骨髄腫の患者の予後が改善していることは明らかであるが、これらの薬剤やメルファラン大量療法などの従来の治療法との組み合わせは無数にあり、よりよい治療法を目指して課題は多く残されている。さらに多数の新薬が承認を目指して臨床試験に入っており、さらなる発展が期待される。

さて、リンパ腫・骨髄腫の病型や治療体系の理解は難しいという声を血液内科医からも聴くことがある。本書では、リンパ腫・骨髄腫のstate-of-the-artを、この分野でご活躍中の先生方にわかりやすくご執筆いただいた。リンパ腫・骨髄腫の診断・治療に関わるすべての人にとって、本書がリンパ腫・骨髄腫の理解に役立ち、日常診療における参考となれば幸いである。

2014年2月

虎の門病院血液内科
伊豆津宏二

第1章 リンパ腫診断総論

リンパ腫の病理・分類	吉野 正, 高田 尚良	2
リンパ腫の疫学	千原 大	14
リンパ節生検	横山 雅大	21
染色体・分子遺伝学	柴山 浩彦, 金倉 讓	26
画像診断	中本 裕士	36
Advice from Expert 検査時の血糖値		37
Advice from Expert PET/CT による放射線被曝の考え方		40
病期・予後因子	崔 日承	46
Basic Point aggressive 非ホジキンリンパ腫の 国際予後指標 (IPI) と節外病変		55

第2章 リンパ腫治療総論

分子標的薬	照井 康仁	62
放射線療法	加賀美 芳和	74
大量化学療法・自家造血幹細胞移植	賀古 真一	80
Basic Point 自家移植後の性腺機能回復		81
Basic Point リツキシマブ時代の第一寛解期での自家移植の適応		83
同種造血幹細胞移植	金 成元	87
治療効果判定・経過観察	木下 朝博	101
Basic Point FDG-PET の原理		102
Basic Point 二方向積和		105

第3章 リンパ腫治療各論

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の初回治療	宮崎 香奈	110
Advice from Expert CD5 陽性 DLBCL の治療は R-CHOP 療法でよいか		114
再発・治療抵抗性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	吉田 功	120

Basic Point GCB 型 DLBCL と ABC 型 DLBCL による治療反応性の違い — Bio-CORAL 試験より	124
原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫	富田 直人 126
Basic Point grey zone lymphoma	128
血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫	竹内 正美, 末永 孝生 131
Basic Point C-SHOT1004 試験	133
濾胞性リンパ腫	渡辺 隆 137
Basic Point FLIPI (濾胞性リンパ腫国際予後指標)	138
Advice from Expert watch and wait	140
Pitfall 再発時の F-R vs B-R 比較試験	141
Pitfall 低腫瘍量規準	143
MALT リンパ腫	石澤 賢一 146
脾リンパ腫・ヘアリーセル白血病	伊豆津 宏二 151
Advice from Expert 脾辺縁帯リンパ腫 (SMZL) の 予後予測モデル	156
原発性マクログロブリン血症・リンパ形質細胞性リンパ腫	関口 直宏 159
Basic Point IgM 骨髄腫との鑑別	159
Basic Point MYD88	162
マントル細胞リンパ腫	伊豆津 宏二 163
Advice from Expert マントル細胞リンパ腫 (MCL) の 予後予測モデル	164
バーキットリンパ腫	丸山 大 169
Basic Point バーキットリンパ腫に対する造血幹細胞移植の意義は?	170
Basic Point バーキットリンパ腫のリスク分類に基づく治療選択は必要か?	171
末梢性 T 細胞リンパ腫	徳永 隆之 174
Basic Point AITL に対するリツキシマブ併用 CHOP 療法の検討	176
節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型	山口 素子 180
皮膚 T 細胞リンパ腫	菅谷 誠 187
Basic Point 経口単剤化学療法のレジメン	188
成人 T 細胞白血病 / リンパ腫	石塚 賢治 195
Basic Point ATL 患者にはスルファメトキサゾール・トリメトプリム 合剤の予防投与が必須	202
ホジキンリンパ腫	鈴木 達也 203
原発性中枢神経系リンパ腫	近藤 英生 212

Basic Point PCNSL に CHOP 療法は意味がない？	213
Basic Point PCNSL の予後予測因子	215
Basic Point PCNSL の分子標的	216
Advice from Expert PCNSL に手術は不要か？	217
医原性免疫不全状態に伴うリンパ増殖性疾患	
— MTX 関連リンパ増殖性疾患を中心に …… 正木 康史, 中島 章夫	220
Basic Point メトトレキサート (MTX) 中止後の関節リウマチ (RA) 治療	222
AIDS リンパ腫 …… 竹下 昌孝	226
Basic Point 感染症科との連携	230
小児リンパ腫 …… 森 鉄也	232
Basic Point 小児ホジキンリンパ腫の晩期合併症	236

第4章

骨髄腫総論

骨髄腫の分子病態 …… 今井 陽一	240
Basic Point 骨髄腫細胞と骨髄間質細胞との相互作用などによって制御されるさまざまな細胞内シグナル	244
骨髄腫の診断基準 …… 磯田 淳	246
病期・予後因子 …… 原田 武志, 尾崎 修治	254
Pitfall 骨髄腫の染色体・遺伝子検査	259
多発性骨髄腫—新規薬剤の作用機序と副作用 …… 竹下 昌孝	261
Basic Point サリドマイド製剤安全管理基準 (TERMS [®]) / レブラミド適正管理手順 (RevMate [®])	263
Basic Point 次世代の骨髄腫治療薬	268
治療効果判定 …… 塚田 信弘	272
Basic Point 効果判定の実際	275
Basic Point FLC に関連する用語	276

第5章

骨髄腫各論

若年者骨髄腫の初回治療 …… 池田 直人, 角南 一貴	282
Basic Point 若年者骨髄腫の治療目標は？	285
Basic Point 移植前処置の変遷	287

Advice from Expert 新規薬剤時代に自家移植は必要か？	290
高齢者骨髄腫の初回治療	得平 道英, 木崎 昌弘 293
再発・治療抵抗性骨髄腫	張 高明 303
Basic Point 免疫調節薬 (IMiDs)	309
Basic Point プロテアソーム	310
AL アミロイドーシスの診断と治療	島崎 千尋 313
Basic Point 血清遊離軽鎖 (FLC)	316
索引	323

読者への注意

本書では、医薬品の適応、副作用、用量用法等の情報について極力正確な記載を心がけておりますが、常にそれらは変更となる可能性があります。読者には当該医薬品の製造者による最新の医薬品情報（添付文書）を参照することが強く求められます。著者、編者、および出版社は、本書にある情報を適用することによって生じた問題について責任を負うものではなく、また、本書に記載された内容についてすべてを保証するものではありません。読者ご自身の診療に応用される場合には、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

脾リンパ腫・ヘアリーセル白血病

Point

- ▶びまん性脾腫をきたす低悪性度 B 細胞腫瘍では、血液・骨髄に腫瘍細胞の出現がみられることが多い。脾摘を行わなくても診断が得られることがある。
- ▶ヘアリーセル白血病では、クラドリビン療法1コースのみにより多くの患者で長期奏効が得られる。
- ▶脾辺縁帯リンパ腫 (SMZL) では脾摘、リツキシマブ単剤療法、リツキシマブ併用化学療法などが治療選択肢となる。

脾腫は、リンパ増殖性疾患や骨髄増殖性腫瘍などの造血器腫瘍、感染症、肝疾患、自己免疫性疾患など、さまざまな原因によって起きる。リンパ増殖性疾患のうち、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫やホジキンリンパ腫などでは、脾内に結節性または腫瘤性の病変をきたすことがあるが、低悪性度 B 細胞腫瘍や一部の T 細胞腫瘍ではびまん性脾腫をきたすことが多い。

本項では、びまん性脾腫をきたす疾患の鑑別診断について、特に低悪性度 B 細胞腫瘍の鑑別を述べ、これらの疾患のうち代表的なヘアリーセル白血病 (HCL) と脾辺縁帯リンパ腫 (SMZL) の治療を紹介する。

脾リンパ腫の鑑別診断

びまん性脾腫は、腹部膨満感などの自覚症状が原因で発見されることもあるが、近年は腹部超音波検査で偶然発見されることが増えている。脾腫の原因を鑑別する際には、まず病歴、身体所見、一般血液検査から考えうる原因を探る。感染症や肝疾患など明らかな原因がない場合、特に血算の異常を示す場合にはリンパ増殖性疾患を含む造血器腫瘍を念頭において精査を進めていく。画像検査では、CT や腹部超音波検査によりリンパ節腫大など脾腫以外の病変の有無を確認する。PET-CT (positron emission tomography-computed tomography) で SUV (standardized uptake value) > 10 以上の高集積が脾臓に認められた場合には aggressive リンパ腫を念頭におく必要がある。

びまん性脾腫をきたすことが多いリンパ増殖性疾患として、SMZL、HCL、リンパ形質細胞性リンパ腫 (LPL)、慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 (CLL/SLL)、B 細胞前リンパ球性白血病 (B-PLL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫

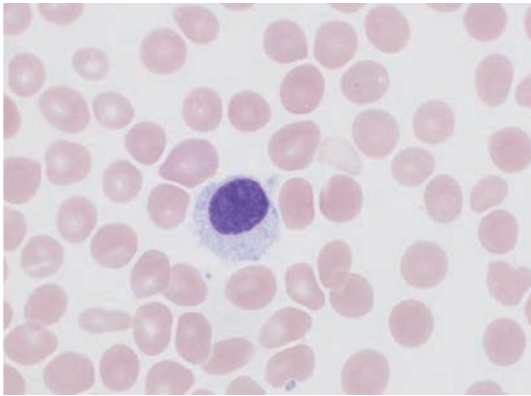
① 脾リンパ腫診断のための検査

	形態	CD5	CD23	CD10	CD20	CD11c	CD25	CD103	染色体異常	遺伝子変異	その他
CLL	小型リンパ球	++	++	-	Weak	-	-	-	del13q del11q + 12		
B-PLL	大型、明瞭な核小体	(+)	(+)	-	++	-	-	-			
MCL		++	-	-	++	-	-	-	<i>CCND1-IGH</i>		
FL	切れ込み核を有する	-	-	++	++	-	-	-	<i>BCL2-IGH</i>		
SMZL	細胞質が豊富	(+)	(+)	-	++	+	(+)	-			
LPL	小リンパ球・リンパ形質細胞様	-	-	-	++	-	-	-		MYD88 L265P	IgM M 蛋白
HCL	細胞質が豊富、毛様突起	-	-	-	++	++	++	++		BRAF V600E	
HCLv	細胞質が豊富、毛様突起、明瞭な核小体	-	-	-	++	+	-	+			
HCL-Jv	細胞質が豊富、毛様突起	-	-	-	++	+	-	-			

赤字は特に疾患特異性が高い。これらはいずれも低悪性度 B 細胞腫瘍であり、軽鎖制限 (κ もしくは λ が陽性) がみられる。() は一部の患者で陽性であることを示す。

CLL: 慢性リンパ性白血病, B-PLL: B 細胞性前リンパ球性白血病, MCL: マントル細胞リンパ腫, FL: 濾胞性リンパ腫, SMZL: 脾辺縁帯リンパ腫, LPL: リンパ形質細胞性リンパ腫, HCL: ヘアリーセル白血病, HCLv: HCL 亜型, HCL-Jv: HCL 日本型亜型

(IVLBCL), T 細胞大顆粒リンパ球性白血病 (T-LGL), T 細胞前リンパ球性白血病 (T-PLL), 肝脾 T 細胞リンパ腫 (HSTCL), aggressive NK 細胞白血病 (ANKL) などがあげられる。これらの病型では、骨髄や末梢血に腫瘍細胞が出現することが多い。このため、鑑別診断の第一ステップとして血算、白血球分画、末梢血フローサイトメトリー検査を行い、リンパ球の相対的増加や、特徴的な免疫形質の細胞の増加 (軽鎖制限など) から末梢血の腫瘍細胞の有無を確認する。次いで骨髄検査を行う。SMZL, HCL, LPL, CLL/SLL, B-PLL, MCL, FL はいずれも小型 B 細胞からなる低悪性度 B 細胞腫瘍で、塗抹標本の形態観察のみからの鑑別は困難なことが多い。フローサイトメトリー、染色体転座、遺伝子検査は鑑別診断のうえで重要な情報となる (①)。病型診断のためには主たる病変である脾臓の病理組織を得ることが理想的であるが、末梢血・骨髄の検体から疾患特異的な所見が得られれば脾臓へのアプローチなしに診断が可能である。治療として、脾摘ではなく全身治療を優先させるべき病型 (MCL, FL, CLL/SLL, HCL など) では、可能な限り血液・



② ヘアリーセル白血病の末梢血塗抹標本

強制乾燥標本（高倍率）では毛状突起は明らかではないが、特徴的な広い細胞質がみられる。

骨髄の腫瘍細胞の病型特異的な細胞生物学的特徴に基づき診断をつけることが望ましい。

骨髄・血液で腫瘍細胞が確認できず、リンパ節腫大などの病変を認めない場合には、診断のための脾摘を検討する必要がある。しかし、経過が緩徐で、症状・合併症がない場合には、脾摘により診断をつけることは必須でないかもしれない。最近、経皮的または経内視鏡的超音波ガイド下脾臓針生検や、脾全摘を伴わない腹腔鏡下脾生検の報告が増えているが、いまだ一般的な手技とはいえない。特に超音波ガイド下脾臓針生検では低悪性度B細胞リンパ腫のなかでの鑑別診断を目的とする場合、それに必要な検体が得られない可能性が高い。

ヘアリーセル白血病（HCL）の診断

典型的なHCLは、白血球（リンパ球）増加症ではなく、むしろ診断時に白血球減少症を伴うことが多い。単球減少症も特徴的である。HCLでは多くの場合、骨髄で診断が可能で、後に述べるようにプリン誘導体に対する治療反応性がきわめてよいので、脾摘は診断目的で行うべきでない。まず、血液・骨髄塗抹標本で円形～陥凹のある小型核で幅広い細胞質をもつ（目玉焼き状）小型B細胞（②）が増加していればHCLを想起する。毛状突起は通常の強制乾燥標本ではわかりにくいことが多いが、自然乾燥標本でより明瞭となる。細網線維による線維化のため、骨髄穿刺ではしばしばドライタップとなる。このため骨髄生検が必要である。骨髄生検では腫瘍細胞が間質性あるいは斑状に浸潤し、他の低悪性度B細胞腫瘍とは異なり組織学的に腫瘍細胞が大きな集塊を形成することが少ないため、CD20などの免疫組織染色を行わないと腫瘍細胞が見逃されることがある。特徴的な細胞形態とフローサイトメトリー所見（CD11c, CD25, CD103がいずれも陽性）から、ほぼHCLと断定できる。最近、BRAF V600E体細胞遺伝子変異がHCLに特異的な遺伝子異常であることが明らかになった¹⁾。今後は、遺伝子変異の確認がHCLの診断の際に重視されるようになっていこう。

WHO分類第4版には、関連する疾患としてsplenic diffuse red pulp small B-cell lymphomaとHCL亜型（HCLv）が定義されている。いずれも脾臓で

MEMO

脾リンパ腫の鑑別で“hairやvilli”の有無は重要か？

HCLやSMZLでは、細胞質が豊富でそれぞれ毛様(hairy)、絨毛様(villous)の細胞質突起を認めるのが特徴的である。これらの形態的特徴は診断を想起するうえで重要である。しかし、細胞質突起が観察されるか否かは標本の状態(日本で日常的に行われている強制乾燥標本か自然乾燥標本か)や、さまざまなアーチファクトによる影響を受けやすい。正常リンパ球でも突起が観察されることもある。よって、電子顕微鏡や位相差顕微鏡を使ってまで“hair”や“villi”の有無を確認することは勧められない。

MEMO

HCLに対する分子標的療法

HCLの疾患特異的な遺伝子異常としてBRAF V600E変異が明らかとなった。同様のBRAF遺伝子変異が見つかった黒色腫では、複数のBRAF阻害薬の効果が試され、臨床応用が始まっている。HCLはクラドリピンによる短期治療の有効性が非常に高く、治療抵抗性HCLの患者は非常にまれではあるが、このような患者においてはBRAF阻害薬の効果が期待されるところである。

はHCLと同様に赤脾髄に腫瘍細胞の浸潤がみられる。このうちHCLvではリンパ球増加症を示すことが多く、形態的にHCL様の特徴と核小体が明瞭という前リンパ球の特徴をあわせもつ点で典型的HCLとは異なる。また、免疫形質にも相違点がある。その他、WHO分類第4版で定義された疾患単位ではないが、HCL日本型亜型(HCL-Jv)が報告されている。HCL-JvではHCLと同様の細胞形態を示すが、白血球増加症をきたすことが多く、免疫形質にも相違点がある。HCLvではプリン誘導体の反応性がHCLより悪いとされている。

脾辺縁帯リンパ腫(SMZL)の診断

SMZLの典型的な症例の血液塗抹標本では短い絨毛(villi)がみられる。このため、以前はsplenic lymphoma with villous lymphocyte(SLVL)と呼ばれていた。絨毛は細胞の一極もしくは両極に集中していることが多い。しかし、絨毛がみられないことも多く、SMZLの細胞形態は特徴的所見のない小型リンパ球、リンパ形質細胞、広い細胞質をもった単球様細胞まで多様である。免疫形質ではSMZLに特異的な所見はない。CD5、CD10、CD23、CD103はいずれも陰性のことが多く、MCL、CLL/SLL、FL、HCLなど他の低悪性度B細胞腫瘍との鑑別に有用である。これまでのところSMZLに特異的な染色体異常や遺伝子異常は明らかになっていない。

骨髓生検では、初期には類洞内浸潤が特徴的で、進行に伴い結節状となる。典型的な細胞形態・免疫形質のCD20陽性細胞の類洞内浸潤が確認されたら、脾臓の組織所見がなかったとしてもSMZLと診断してよいとされている²⁾。しかし、実際にはSMZLで類洞内浸潤をきたすことは多くなく、脾摘を行わずにSMZLと他の低悪性度B細胞リンパ腫とを正確に鑑別することは困難である。

ヘアリーセル白血病(HCL)の治療

血球減少症など治療を必要とする症状を呈していなければ、無治療で経過観察(watchful waiting)を行うことが可能である^{3,4)}。以前は、脾摘がHCLに対する標準的治療の一つであった。脾摘により腹部膨満の改善や、一部の患者で貧血改善効果が得られる。しかし前述したように、HCLはほとんどの場合骨髓検査で診断可能で、より効果的な全身の治療があるため、周術期リスクや、肺炎球菌など莢膜を有する細菌による感染症の長期的リスクを考えると治療としての脾摘の優先順位も低下している³⁾。HCLに対してインターフェロンが用いられていたこともあったが、奏効割合が低く、奏効例での奏効期間は短いため今は用いられることがまれである⁴⁾。

プリン誘導体(クラドリピン、ペントスタチン)

プリン誘導体のクラドリピンはHCLに対して非常に有効で、1コースのみの治療によりほとんどの患者で長期間の奏効が期待できる。HCLに対するクラドリピン単剤療法の報告では、奏効割合98%、完全奏効割合91%で、経過観察期間中央値58か月の時点で奏効期間中央値は52か月であった⁵⁾。しかし、長期的にはクラドリピン単剤療法1コースでは再発をきたす患者が多い。26%