

# 悪性リンパ腫の標準療法と今後の展開

永井宏和<sup>†</sup>

IRYO Vol. 74 No. 11/12 (467-471) 2020

## 要旨

悪性リンパ腫は造血器系腫瘍で最も頻度が高い疾患である。ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に大別されるが詳細な病理組織は70種類程度に分類される。主たる病型には標準療法が確立している。多剤併用化学療法を基本とし、ホジキンリンパ腫ではABVD(ドキシソルピシン, プレオマイシン, ビンプラスチン, ダカルバジン)療法, びまん性大細胞型B細胞リンパ腫ではR-CHOP(リツキシマブ, 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)療法が標準療法として広く用いられ, それぞれ高い治療効果が報告されている。しかし, 再発・難治症例では, いまだ十分に有効な治療法が確立されていない。新たな治療薬の開発は精力的に行われており, 抗体薬, 低分子薬などの分子標的薬の開発が進んでいる。細胞療法も血液分野での開発は進んでおり, 予後の改善が期待されている。

キーワード ホジキンリンパ腫, びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, 分子標的薬

## はじめに

悪性リンパ腫は成熟リンパ系細胞の腫瘍の総称である。ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分類されてきた。これは、ホジキンリンパ腫の概念が最初に確立し、その他のリンパ系腫瘍をホジキンリンパ腫以外“非ホジキンリンパ腫”としたことによる。ホジキンリンパ腫は5、非ホジキンリンパ腫は60以上の病理組織に分類される。非ホジキンリンパ腫は細胞の表現系からB細胞リンパ腫とT細胞リンパ腫に大別される。がん・登録統計(2018)によると年間の罹患率は、対10万人で男性29.5人(部位別12位)、女性24.5人(部位別10位)となっている。

化学療法, 放射線療法が他がんと比べ有効である。ホジキンリンパ腫, B細胞リンパ腫, T細胞リンパ腫の標準療法と今後の展望について概説する。

## ホジキンリンパ腫の標準療法

ホジキンリンパ腫の治療法は限局期症例と進行期症例で異なる。悪性リンパ腫は他の悪性腫瘍と病期診断のTNM分類とは異なり, Ann-Arbor臨床病期分類(IからIV期, リンパ腫関連の症状の有無でA,Bに細分)を用いる<sup>1)</sup>。ホジキンリンパ腫ではI-II期を限局期症例, III-IV期を進行期症例とする。

限局期症例: ホジキンリンパ腫の基本となる化学

国立病院機構名古屋医療センター †医師  
 著者連絡先: 永井宏和 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター  
 〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

e-mail: nagai.hirokazu.uf@mail.hosp.go.jp

(2020年4月30日受付, 2020年9月11日受理)

Treatment of Malignant Lymphoma, Present and Future Perspective

Hirokazu Nagai, NHO Nagoya Medical Center

(Received Apr. 30, 2020, Accepted Sep. 11, 2020)

Key Words: Hodgkin lymphoma, diffuse large B cell lymphoma, molecular target drug

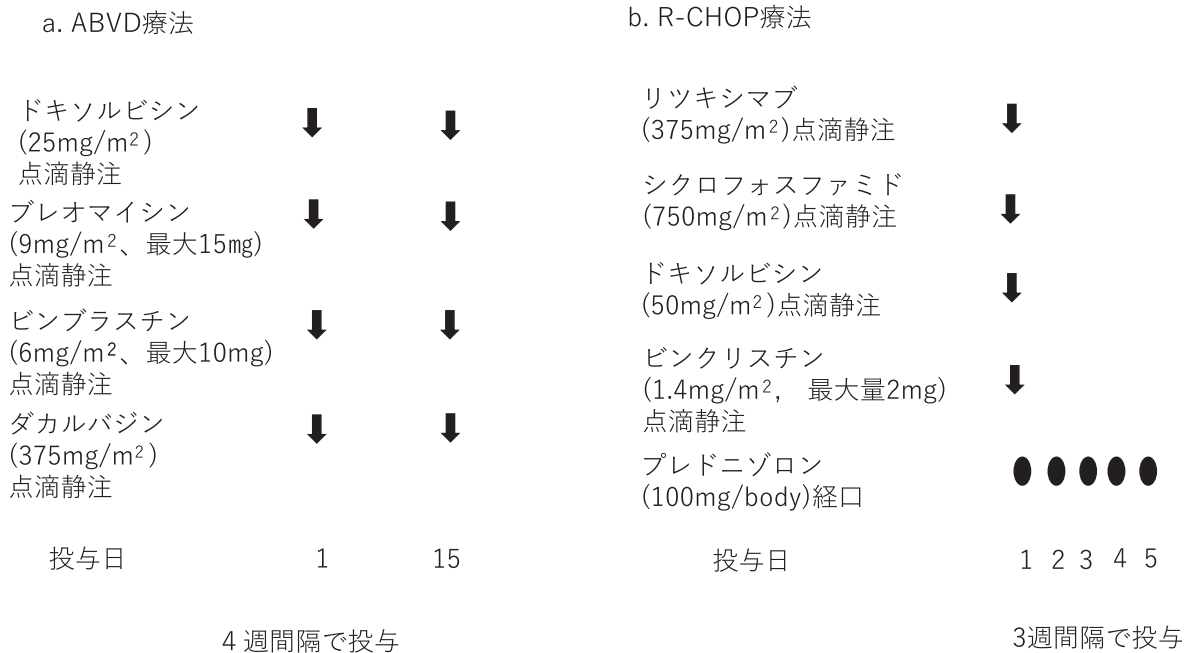


図1 ABVD療法とR-CHOP療法の概略

- a. ABVD療法はドキシソルビシン，ブレオマイシン，ビンブラスチン，ダカルバジンを2週毎に投与する。2回投与を1サイクルとする（28日毎）
- b. R-CHOP療法はリツキシマブ，シクロホスファミド，ドキシソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロンを3週毎に投与する（21日毎）

療法はABVD（ドキシソルビシン，ブレオマイシン，ビンブラスチン，ダカルバジン）療法である。限局期症例ではABVD療法4コースと領域照射：Involved field radiation therapy (IFRT) 30Gy（グレイ）の併用が標準療法である。限局期症例は予後不良因子の有無により，予後良好群と予後不良群に分けることができる。予後良好群に分類された場合，ABVD療法2コースとIFRT 20Gyに減量することが可能であり，有害事象を低減できる。また放射線療法を併用せず，ABVD療法単独での治療も適応される<sup>2)</sup>。これらの治療により限局期ホジキンリンパ腫は9割以上の症例が治癒する。

進行期症例：ABVD療法6コースが標準である。ABVD療法により進行期ホジキンリンパ腫の約7割が治癒する。ABVD療法が外来で可能な治療法である（図1）。ドイツグループは増量BEACOPP（ブレオマイシン，エトポシド，ドキシソルビシン，シクロホスファミド，ビンクリスチン，プロカルバジン，プレドニゾン）療法の開発を行った。増量BEACOPP療法の全生存率が優れていることが示されたが有害事象が高いことが問題となっている<sup>3)</sup>。

CD30抗原を標的とした分子標的薬ブレンツキシ

マブ ベドチンが開発されて，ホジキンリンパ腫に高い有効性を示すことが示された。ABVD療法からブレオマイシンを除き，ブレンツキシマブ ベドチン併用したA-AVD療法（6コース）も選択される<sup>4)</sup>。ブレオマイシンによる肺障害のリスクの高い症例や予後不良因子の多い症例に適用されることが多い。しかし，好中球減少が高度に出現し感染症リスクが高まるので注意を要する。

### B細胞リンパ腫の標準療法

悪性リンパ腫で最も頻度が高いびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）はリンパ腫全体の約3-4割を占める。次に頻度が高いのは濾胞性リンパ腫である。

1. DLBCLは月単位で進行が速いリンパ腫に分類され，標準療法はR-CHOP療法（リツキシマブ，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）である<sup>5)</sup>。限局期症例（臨床病期I期またはバルキー病変を持たないII期）にはR-CHOP療法6コースまたはR-CHOP療法3コース後に領域照射を併用する

治療法が選択される。進行期症例（臨床病期バルキー病変のあるⅡ期，ⅢまたはⅣ期）ではR-CHOP療法6コースが標準療法である（図1）。R-CHOPは外来で可能な治療法である。6割以上の症例に治癒が期待できる。

- 濾胞性リンパ腫は，年単位で進行する比較的緩徐な経過を示す。リンパ腫による症状がなく腫瘍の量が少ない場合は，低腫瘍量と判断され無治療経過観察も治療選択となる。症状があるなど腫瘍量が多いと診断された場合は，リツキシマブ併用化学療法が行われる。化学療法としてはCHOP療法，CVP（シクロホスファミド，ビンクリスチン，プレドニゾロン）療法，ベンダマスチンが選択される<sup>6)</sup>。R-CHOP療法，R-CVP療法で寛解導入された場合はリツキシマブ維持療法（2年間）も考慮する。第3世代の抗CD20抗体であるオビヌツズマブとベンダマスチンなどの化学療法の併用も選択となる<sup>7)</sup>。
- マンツル細胞リンパ腫はB細胞リンパ腫に分類される稀少病型である。若年のマンツル細胞リンパ腫の標準療法はリツキシマブ，大量キロサイドを含んだ寛解導入後に地固めの大量化学療法を行う治療法である。大量化学療法後にはリツキシマブの維持療法が推奨される。高齢者にはVR-CAP（ボルテゾミブ，リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキシソルビシン，プレドニゾロン）療法<sup>8)</sup>，R-CHOP療法+リツキシマブ維持療法，ベンダマスチン+リツキシマブ療法が選択される。

### T-NK細胞リンパ腫の標準療法

末梢性T細胞リンパ腫非特定（PTCL-NOS）が大半を占める。その他に血管免疫芽球性リンパ腫，未分化大細胞型リンパ腫（ALK陽性と陰性に分類）などがある。B細胞性リンパ腫に比べ予後が不良である。標準的にはCHOP療法が行われる。

T-NK細胞リンパ腫の一病型である節外性NK/T細胞性リンパ腫鼻型は，難治性であり，アジア地域に多い。本邦の研究開発により推奨療法が確立した。限局期の場合，病変部への領域照射（50Gy）と薬剤量を2/3としたDeVIC療法（デカドロン，エトポシド，イホスファミド，カルボプラチン）3コースを同時に施行する<sup>9)</sup>。進行期はきわめて予後不良である。SMILE療法（デキサメタゾン，メトトレ

キサート，イホスファミド，L-アスパラギナーゼ，エトポシド）などが推奨される。若年者の場合は同種造血幹細胞移植も考慮される。

### 新規治療法の開発

上述したように悪性リンパ腫は適切な化学療法の適用により良好な治療成績が報告されており，化学療法のみで高い治癒率の達成が期待できる。しかし，難治症例を経験することは多く，治療法の改善は重要な課題である。近年は分子標的療法として抗体療法や小分子薬の開発がすすんでいる。

#### 1. 抗体療法

抗体薬物複合体：ブレンツキシマブベドチン（BV）は抗CD30モノクローナル抗体に，抗チューブリン阻害薬であるMMAEが結合した抗体薬物複合体である。CD30陽性のホジキンリンパ腫や未分化大細胞型リンパ腫に対して高い有効性が報告されている。前述のホジキンリンパ腫のほかCD30陽性末梢性T細胞リンパ腫に対する初発症例に化学療法と併用される<sup>10)</sup>。両疾患とも従来の標準療法より良好な無増悪生存を認めしたが，有害事象が高くなるので注意が必要である。

抗PD-1抗体（免疫チェックポイント阻害剤）：ニボルマブとペンブロリズマブもホジキンリンパ腫に高い有効性を示す<sup>11)</sup>。有害事象は軽度のものが多いが，自己免疫疾患をはじめ，重篤なものも報告されている。化学療法との併用療法の検討も行われている。

二重特異的抗体：悪性リンパ腫に対しての上市はされていないが，期待されている抗体薬である。T細胞上のCD3抗原とB細胞上のCD19またはCD20の抗原を認識するように設計された抗体である（図2）。CD3とCD19の2重特異性抗体であるブリナツモマブは急性リンパ性白血病に保険承認されている。

#### 2. 低分子薬

B細胞受容体阻害剤：B細胞受容体シグナル伝達系のブルトンチロシンキナーゼ（BTK）やPI3キナーゼなどを標的とした低分子治療薬が開発されている。イブルチニブはBTK阻害剤であり，マンツル細胞リンパ腫，慢性リンパ性白血病に高い効果を示し，本邦でも保険承認されている<sup>12)</sup>。PI3キナー

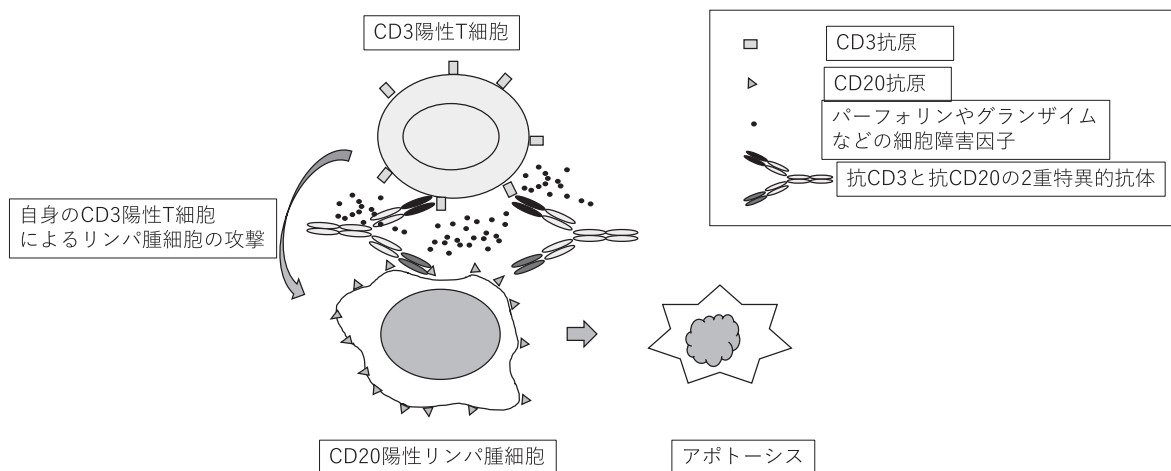


図2 2重特異的抗体の作用機序

抗CD20と抗CD3の2重特異的抗体により、CD20をもつB細胞腫瘍にCD3を発現するT細胞を誘導し活性化することにより抗腫瘍効果を発揮する。

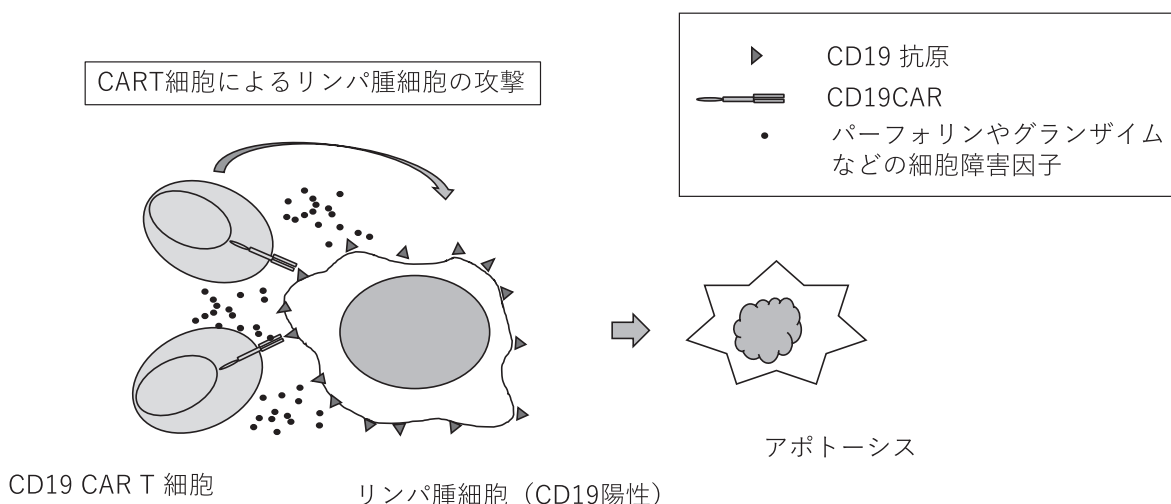


図3 CART細胞療法の機序

患者T細胞を採取し、体外でCD19CARを導入し増殖させる（CART細胞）。CART細胞はCD19陽性細胞を攻撃し抗腫瘍効果を発揮する。

ゼ阻害剤は、濾胞性リンパ腫に対して高い効果を示す。本邦でもコパンリシブ、デュベリシブなどの開発が進んでいる。

ALK阻害剤：ALK陽性未分化大細胞リンパ腫は若年者から成人にかけて発症するまれなリンパ腫である。再発・難治性症例は予後が不良であり、新規の治療薬の開発が望まれていた。ALK阻害剤はALK陽性未分化大細胞リンパ腫に対して高い有効性が期待されているため、国立病院機構名古屋医療センターを中心として、ALK阻害剤であるアレクチニブの医師主導治験を行い、有用性を示した<sup>13)</sup>。この治験結果をもとにアレクチニブは再発・難治性

ALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫が適応追加された。

### 細胞療法の開発

CART細胞療法がDLBCLで承認された。患者T細胞リンパ腫を採取し、がん特異的抗原を認識する抗体由来の部分とT細胞受容体の細胞内シグナル伝達に関わるT細胞受容体のζ（ゼータ）鎖を中心とした細胞内部分を結合させた分子（CAR：chimeric antigen receptor）を採取した患者T細胞に導入する細胞療法である（図3）。CD19陽性の再発難治性

B細胞性急性リンパ芽球性白血病とDLBCLに対してCD19 CAR Tであるチサゲンレクルユーセル（キムリア®）<sup>14)</sup>が承認されている。現時点では、治療可能施設が限られているのが問題となっている。

CAR T療法は、他の抗原を標的にしたものなど、他のがん腫においても開発が進んでいる。

---

### さいごに

---

悪性リンパ腫の化学療法は1970年代に開発が進み、1990年以降各病型で標準療法が確立した。近年の分子標的薬などの進歩により、これまでの標準療法を超える治療法が確立することが期待される。多くの大規模第3相比較試験は企業主導が多い。これら治療の最適化は研究者が行わなければならない。また、悪性リンパ腫は希少疾患のため、研究者主導の治療開発も重要である。

**著者の利益相反：**本論文発表内容に関連して以下の利益相反を開示する。

**【研究費の受け入れ】**

武田製薬，エーザイ，中外製薬，セルジーン，アストラゼネカ，バイエル薬品，全薬工業，ムンディファーマ，シンバイオ製薬

---

**【文献】**

- 1) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989 ; **7** : 1630-6.
- 2) Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010 ; **363** : 640-52.
- 3) Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003 ; **348** : 2386-95
- 4) Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018 ; **378** : 331-44.
- 5) Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002 ; **346** : 235-42.
- 6) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013 ; **381** : 1203-10.
- 7) Marcus R, Davies A, Ando K et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 ; **377** : 1331-44.
- 8) Robak T, Huang H, Jin J et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 ; **372** : 944-53.
- 9) Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol.* 2009 ; **27** : 5594-600.
- 10) Horwitz S, O'Connor OA, Pro B et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2) : a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 ; **393** : 229-40.
- 11) Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 ; **372** : 311-9.
- 12) Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013 ; **369** : 32-42.
- 13) Fukano R, Mori T, Sekimizu M et al. Alectinib for relapsed or refractory ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: an open label phase 2 trial, submitted *Cancer Sci.* 2020 Oct 3. Online ahead of print.
- 14) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019 ; **380** : 45-56.