OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	悪性リンパ腫診療の新展開
Author(s)	飛内, 賢正
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(3), p. 81-88
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20640
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

総　説

悪性リンパ腫診療の新展開

飛内　賢正

国立がんセンター中央病院特殊病棟部

New Trends in the Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphoma

Kensei Tobinai

The present status of the following aspects of diagnosis and treatment of malignant lymphoma are reviewed, and future directions are discussed.

1. Epidemiology
2. Pathological classification
3. Molecular analysis of oncogenesis and disease progression
4. Staging classification and response evaluation
5. State-of-the art therapy of major subtypes
   1) Hodgkin's lymphoma
   2) Aggressive non-Hodgkin's lymphoma
   3) Indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma
   4) Salvage therapy for relapsed cases
6. New agent development focusing on antibody therapy
   1) Principles and history of antibody therapy
   2) Clinical development of rituximab in the USA and Japan
   3) Radioimmunotherapy

Recently, the importance of evidence-based medicine has been widely recognized not only by physicians but also by patients themselves. To further improve the therapeutic results, it is extremely important to conduct well-designed clinical trial consecutivety.

Research Code No.: 510

Key words: *Malignant Lymphoma*

Received Oct. 22, 2002

Hematology Division, National Cancer Center Hospital

本論文は第38回日本医学放射線学会秋季臨床大会(2002年10月)の教育講演において,「悪性リンパ腫診療の新展開」の演題で発表されたもので,日本医学放射線学会編集委員会より執筆依頼した.

別刷請求先
〒104-0045　東京都中央区築地 5-1-1
国立がんセンター中央病院内科
飛内　賢正

はじめに

悪性リンパ腫の診療と研究に関する今後の展望について私見を述べる.

疫学に関する予測

1. 欧米における非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma; NHL)の増加傾向

米国では,2000年のNHLの年間発生数が約55,000例と推定されている[1].米国国立癌研究所により,米国の特定地域の1973年以降のがん登録を基に,各種がん発生の推移を検討するためのSurveillance, Epidemiology and End Results (SEER)Programが施行されている.1978～1995年のNHL発生について,病理組織型,年齢,性,人種差の検討結果がGrovesらによって報告された[2].米国における人口10万人当たりのNHL年間発生数は,白人男性が17.1人,白人女性が11.5人,黒人男性が12.6人,黒人女性が7.4人と,明らかな人種差と性差が存在する.濾胞性リンパ腫の白人における発生頻度は黒人の2～3倍であるが,近年,黒人男性における増加傾向が著しい.末梢T細胞リンパ腫は白人より黒人に多い.高悪性度リンパ腫は男性における増加傾向が顕著である.主な病型別にNHLの推移を検討することの必要性が示唆される.

NHL Classification Projectにより,世界の8つの地域における,REAL分類[3]に基づくNHLの各病型の相対頻度が検討され,香港のNHL病型別発生状況が欧米と大きく異なっていることが報告された[4].香港では,濾胞性リンパ腫が少なく,末梢T細胞リンパ腫や鼻NK細胞リンパ腫の発生頻度が高い.

2. 日本人のリンパ系腫瘍の疫学的特徴

Table 1に,わが国において今後増加が予想される病型と減少が予想される病型に関する私見を示す.欧米白人に比し,日本人では濾胞性リンパ腫の発生頻度が低いことが知られている[5].1980年代に大阪地区で実施された調査では濾胞性リンパ腫の増加傾向は明らかではなかった[6].一方,近

Table 1 日本人のリンパ系腫瘍の発生に関する今後の予測

今後，増加が予想される病型
1. 低悪性度B細胞リンパ腫 濾胞性リンパ腫など 2. 日和見B細胞リンパ腫 1) HIV感染者に発生するB細胞リンパ腫 2) 臓器移植後の免疫抑制剤投与例に合併するB細胞リンパ腫
今後，減少が予想される病型
1. 慢性結核性膿胸に続発する大細胞型Bリンパ腫（pyothorax-associated lymphoma; PAL） 2. 成人T細胞白血病リンパ腫

年，都市部のセンター病院を受診したNHL患者における濾胞性リンパ腫患者の比率が上昇傾向にあることが報じられている[7]．ハワイ在住の日系移民における悪性リンパ腫の病理組織学的検討によると，ハワイ日系移民における濾胞性リンパ腫の発生頻度は米国白人と本土在住日本人の発生頻度の中間的データであった[8]．生活様式の欧米化にともない，濾胞性リンパ腫は，わが国においても増加する可能性がある．

慢性結核性膿胸に続発するB細胞リンパ腫（pyothorax-associated lymphoma; PAL）はIuchiら日本の研究者により提唱された中高悪性度B細胞リンパ腫の一疾患単位[9]で，日本からは100例以上の報告があるにもかかわらず，欧米からほとんど報告がなく，肺結核に対する人工気胸術の既往がPAL発症の危険因子であることが報告された[10]．人口気胸術を受けた慢性結核性膿胸患者の高齢化を考慮すると，PALは今後減少していく病型であろう．

成人T細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma; ATL）に関する疫学調査によると，ATL患者の発生数の減少傾向は明らかではない．しかし，病因ウイルスであるhuman T-cell leukemia virus type-I（HTLV-I）の主たる感染経路である母児間感染防御のための介入研究（妊婦検診で判明したHTLV-I キャリア妊婦に対する母乳保育回避の勧奨と母乳分泌抑制）の成果と，妊婦のHTLV-I キャリア率の減少により，将来的にはATL発症の減少につながることが期待される．

3．NHL発生を増加させる因子

感染性因子としては，Epstein-Barr virus（EBV），HTLV-I, human herpesvirus-8（HHV-8），*Helicobacter pylori*などが，化学的および物理的因子としては化学療法，放射線治療，殺虫剤などが挙げられる．免疫不全状態におけるNHLの発生増加はよく知られており，先天性免疫不全症候群のほか，AIDS，免疫抑制剤を投与されている臓器移植後の患者などでNHLの合併頻度が高い．また，自己免疫疾患による炎症病変の局所にMALT（mucosa-associated lymphoid tissue）リンパ腫が高頻度に発生することが判明している．

病理組織分類に関する展望

米国と日本ではWorking Formulation[11]が広く使用されてきたが，REAL分類[3]，さらにはWHO分類[12, 13]に移行しつつある．

従来の病理組織分類を大きく変貌させる可能性を秘めているのは，DNA microarray法を始めとする遺伝子および遺伝子発現の研究である．びまん性大細胞型Bリンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL）が，DNA microarray法による遺伝子発現プロフィルから胚中心B細胞型と活性化B細胞型に大別され，予後が大きく異なることが報じられた[14]．また，抗CD20抗体の臨床導入によって，適切な治療選択のためには免疫学的表現型検索は必須の臨床検査になった．このような観点からも，腫瘍の発生母地に基づくREAL/WHO分類の基本理念が覆ることは考えがたい．

病因論や腫瘍発生の分子機構に関する研究の今後の展望

Table 2 に，リンパ系腫瘍における代表的な染色体異常とがん関連遺伝子について示す．B細胞腫瘍に認められる多くの染色体転座にかかわっているのが免疫グロブリン重鎖（IgH）の遺伝子座である14q32であり，κ鎖の2p11とλ鎖の22q11も転座にかかわることが多い．Ig遺伝子座の，もう一方の転座部位にがん関連遺伝子が存在し，濾胞性リンパ腫

Table2　リンパ系腫瘍における代表的な染色体異常と癌関連遺伝子

染色体異常	癌関連遺伝子	遺伝子産物の機能	疾　患
t(8;14)(q24;q32)	*c-myc*	cell cycle progression	バーキットリンパ腫/B-ALL/B-SNC
t(2;8)(p11;q24)			バーキットリンパ腫/B-ALL/B-SNC
t(8;22)(q24;q11)			バーキットリンパ腫/B-ALL/B-SNC
t(11;14)(q13;q32)	*bcl-1*	cell cycle progression (cyclin D1)	マントル細胞リンパ腫
t(14;18)(q32;q21)	*bcl-2*	anti-apoptosis	濾胞性リンパ腫
t(14;19)(q32;q13)	*bcl-3*	transcription factor	B-CLL
3q27	*bcl-6*	transcription factor	びまん性大細胞型Bリンパ腫
t(2;5)(p23;q35)	*NPM/ALK*	tyrosine kinase	anaplastic large cell lymphoma
t(11;18)(q21;q21)	*cIAP2*	anti-apoptosis	MALTリンパ腫
t(1;19)(q23;p13)	*E2A-PBX1*	ホメオボックス遺伝子	pre-B ALL

B-ALL, B-acute lymphoblastic leukemia; B-SNC, B-small non-cleaved cell lymphoma; B-CLL, B-chronic lymphocytic leukemia

における*bcl-2*(18q21)，マントル細胞リンパ腫における*bcl-1*(11q13)などが代表的なものである．これらの腫瘍では，がん関連遺伝子のDNA再構成による過剰発現が認められる．*Bcl-2*の遺伝子産物はapoptosisを抑制し，*bcl-1*の遺伝子産物(cyclin D1)はcell cycleに関与する．また，DLBCLの一部に，染色体3q27に位置する*bcl-6*遺伝子の再構成と発現高進が認められる．*Bcl-1*遺伝子転座のpartner遺伝子は，Ig遺伝子以外に，H4 histone gene, heat shock protein genesなど多岐にわたっており[15]，Ig遺伝子以外の遺伝子と再構成している症例は予後が悪いことが報じられている[16]．

t(11; 18)型MALTリンパ腫の遺伝子異常が解明され[17]-[19]，18番染色体上の*MLT*遺伝子が11番染色体上の*API2*遺伝子と融合し，*API2*のapoptosis抑制効果がMALTリンパ腫の腫瘍化に関与すると考えられている．最近，MALTリンパ腫症例の約1/3が他臓器に浸潤することが報告された[20]．われわれの検討では，t(11; 18)型MALTリンパ腫の約2/3に他臓器浸潤を認め，t(11; 18)型MALTリンパ腫は他臓器に播種しやすい一群を形成する可能性が示唆される．

がん抑制遺伝子の研究も進められており，*p53*遺伝子変異がATLや濾胞性リンパ腫の進展に関与することが報告されている．この他，*p16(CDKN2)*遺伝子変異がATLやBリンパ腫で検出されている．*p53*遺伝子変異を中高悪性度Bリンパ腫症例は予後不良であり，国際予後因子指標(international prognostic index; IPI)[21]によるrisk groupとの関連を検討すると，lowおよびlow-intermediate risk群において，*p53*遺伝子変異が不良な予後因子であった[22]．

分子遺伝学的検討は，悪性リンパ腫の腫瘍発生，進展の理解に有用であるばかりでなく，疾患の本態や疾患概念の整理，ひいては正確な病型診断に寄与することは疑う余地がない．

病期診断，治療効果の評価方法に関する今後の展望

ホジキンリンパ腫の病期診断，治療効果判定にはCotswolds病期分類[23]が使用されている．NHLではAnn Arbor病期分類[24]が慣習的に用いられてきたが，節外発生例における不整合が指摘されてきた．胃原発NHL例の治療選択においては，所属リンパ節のみに限局したII_1期と所属リンパ節領域を越えて広がったII_2期を分けたルガノ分類[25]の方が実用性が高い．

病期評価および治療効果判定の画像診断検査はCT scanが基本である[26]．低悪性度リンパ腫ではgallium scanの陽性率が高くないが，ホジキンリンパ腫や中高悪性度リンパ腫におけるgallium scanの有用性について多くの報告があり，残存病変の評価に有用とされている．Single-photon emission computed tomography(SPECT)gallium scanの有用性に関する複数の報告がある[27], [28]．MRIやpositron emission tomography(PET)についても有用性を示唆する多くの報告がある．

NHLの新たな抗腫瘍効果判定規準として，国際ワークショップ規準[26]が提唱され，多くの臨床試験に採用されつつある．

主な疾患単位に対する現在の標準治療

1．早期ホジキンリンパ腫

Bulky massとB症状を認めない早期ホジキンリンパ腫に対する標準的治療は試験開腹で決定された病理病期に基づくextended-field radiotherapy(EF-RT)とされてきた．しかし，近年，臨床病期に基づき，化学療法単独，および化学療法と照射野を縮小した放射線治療併用のcombined modality treatment(CMT)の臨床試験が盛んに行われ，EF-RTに劣ら

ない良好な治療成績が報告されている[29)-31)]．一方，長期生存例の増加に伴い，白血病，乳がん，肺がんなどの二次性悪性腫瘍[32)]や，生殖機能障害，晩期の心機能障害，肺機能障害などが指摘されるようになってきた．

2．進行期ホジキンリンパ腫

MOPP療法［nitrogen mustard, vincristine（VCR）, procarbazine, prednisolone（PSL）］，ABVD療法［doxorubicin（DOX）, bleomycin（BLM）, vinblastine（VLB）, dacarbazine（DTIC）］，MOPP/ABVD交代療法などが代表的な併用化学療法レジメンである．Cancer and Leukemia Group B（CALGB）によって施行された進行期症例に対するMOPP療法，ABVD療法，MOPP/ABVD交替療法の3群比較試験によると，ABVD療法とMOPP/ABVD交替療法の無再発生存率はMOPP療法より有意に優れていた[33)]．毒性はMOPPを含んだ治療法の方が強く，生殖機能障害や二次性悪性腫瘍のなどを考慮すると，標準的治療はABVD療法である．

3．限局期中高悪性度リンパ腫

I，II期の限局期例では化学療法とinvolved-field radiotherapy（IF-RT）のCMTが推奨される．その場合の化学療法はCPA，DOX，VCR，PSLによるCHOP療法が標準的であり，70%以上の症例に長期無病生存が期待できる．CHOP 8コース群とCHOP 3コース後にIF-RTを追加する群を比較したSouthwest Oncology Group（SWOG）による第III相試験によると，後者のCMT群の治療成績が有意に上回っており，毒性もCMT群の方が軽度であった[34)]．同様の比較試験はEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）によっても施行されており，CHOP 8コース→IF-RT群の有効性がCHOP 8コース群を上回るとする中間解析結果が報告された[35)]．

したがって，bulky mass（−）の限局期症例，特にI期症例ではCHOP 3コース→IF-RTが標準的治療である．Bulky mass（+）の限局期症例においてもCHOP療法→IF-RTのCMTが標準的であるが，CHOP療法のコース数が3コースで十分か，あるいは8コース必要かは明らかでない．

4．進行期中高悪性度リンパ腫

非交差耐性薬剤を組み込んだ第2世代化学療法と，治療期間を短縮した第3世代化学療法による良好な成績が単施設からの第II相試験結果として報告されたが，CHOP療法と第2/3世代の併用化学療法の治療効果を比較する大規模な第III相試験ではCHOP療法を凌駕する治療法は見いだされていない[36)-40)]．

5．限局期低悪性度Bリンパ腫

30-40 GyのIF-RTが一般的な治療選択であり，50%以上に10年無病生存が期待できる[41), 42)]．

6．進行期低悪性度Bリンパ腫

Watchful wait（病勢進行までの無治療経過観察），アルキル化剤単剤，DOXを含まない併用化学療法，DOXを含む併用化学療法，化学療法とinterferon-αの併用，自家および同種造血幹細胞移植などの多種類の治療が検討されてきたが，標準治療が確立されていない．進行期低悪性度Bリンパ腫は，生存期間中央値が7～10年と長いが，組織学的進展などによって大半の患者が死に至ることが問題である．

7．再発・再燃例に対する救援療法

DHAP療法，ESHAP療法，EPOCH療法，ICE療法などが中高悪性度リンパ腫の救援化学療法としてよく用いられている．これらは，初回治療として濫用されるVCR，DOX，CPAなどと非交差耐性のcisplatin，cytosine arabinoside，etoposideや大量のステロイドを含んだものや，VCR，DOXの投与方法を少量持続点滴に変えることにより薬剤耐性の打破をねらったものである．救援化学療法の治療成績は，報告により大きなバラツキが存在することに注意が必要である．再発・再燃中高悪性度リンパ腫に対する救援化学療法の一般的な治療成績は奏効率20～60%（完全奏効率5～30%）で長期生存率は10%未満とされている．

初回化学療法による完全奏効到達後の再発後にDHAP療法が奏効した中高悪性度リンパ腫を対象として，自家造血幹細胞移植併用大量化学療法群とDHAP療法継続群を比較した第III相試験の結果が報告され，overall survival，event-free survival（EFS）の両者において大量化学療法群が勝っていた[43)]．本比較試験結果の意義はLyon Consensus Conferenceにおいて検証されており，救援化学療法が奏効した中高悪性度リンパ腫の初回再発例では大量化学療法が第一選択であることが合意されている[44)]．

新規薬剤，抗体療法の臨床導入

リンパ系腫瘍に対する新規薬剤としては，fludarabine，cladr. bineなどのプリン誘導体，interferon-αなどがあるが，最も注目を集めているのは抗体療法である．

1．抗体療法の原理と治療研究の変遷

現在，治療薬としてのモノクローナル抗体（monoclonal antibody; mAb）は，非抱合型抗体，immunotoxinもしくはchemoimmunoconjugate，radioimmunoconjugateの3種に大別される．非抱合型抗体の主な作用機作は補体依存性細胞傷害反応と抗体依存性細胞介在性細胞傷害反応（ADCC）である．Immunotoxinはtoxinを抱合したmAbであり，chemoimmunoconjugateは抗がん剤を抱合したmAbであるが，mAbが反応した際に腫瘍細胞内にinternalizeされる性質を有する標的抗原が選択されることが多い．

2．キメラ抗体の利点

キメラ型抗CD20抗体であるrituximabはヒトIgG1κの定常部とIgG1型マウス抗CD20抗体重鎖および軽鎖の可変部がキメラ化された抗体であり，gene constructをChinese hamster ovary cellにtransfectすることにより量産される[45)]．異種抗

体産生率低下がキメラ抗体の第一の利点であるが，血中半減期が長くなる利点もある．定常部をヒト型に変えることにより，ヒト補体系やADCC effector cellの活性化効率が約1,000倍に増強される．

3．Rituximabの臨床開発

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約35kDaのhydrophobic phosphoproteinで，calcium channel，B細胞の活性化や細胞増殖，分化などに関与する．特異抗体が反応してもmodulateせず，血中に遊離しない抗原であり，radioimmunotherapyにおいても，しばしば標的とされる．

Rituximabの第Ⅰ相試験が再発Bリンパ腫患者を対象に施行され，単回投与で10，50，100，250，500 mg/m^{2}と増量が行われた[46]．発熱，悪心，震え，起立性低血圧などのadverse drug reaction（ADR）が認められたが，いずれもgrade 2以下で血液毒性は軽微であった．15例中6例に腫瘍縮小効果を認めた．

引き続き，週1回4週投与による第I/II相試験が施行され[47), 48)]，47例の再発・再燃Bリンパ腫患者を対象に，125, 250, 375 mg/m^2/w × 4 weeksと段階的増量が行われ（第Ⅰ相部分），安全性が確認された375 mg/m^{2}に37例が登録された（第II相部分）．全179回の輸注により234件のADRが認められた．内13件（6%）がgrade 3で，震え，倦怠感，血小板減少，疼痛，貧血，気管支攣縮などであり，grade 4のADRは2件のみであった．大半（71%）のADRが初回投与時に認められ，投与回数を増すほどADRが軽減する傾向を示した．47例中9例に11件の感染症が発生したが，いずれも回復した．

Phase II doseである375 mg/m^2/w × 4 weeksで治療された37例中34例が低悪性度Bリンパ腫であり，3例（9%）に完全奏効が，14例（41%）に部分奏効が得られた．奏効17例のtime to progression（TTP）中央値は10.2カ月であった．

再発・再燃低悪性度Bリンパ腫を対象に，375 mg/m^2/w × 4 weeksの投与法で大規模第II相試験が施行された[49]．166例中79例（48%）が奏効し，9例が完全奏効であり，奏効79例のTTP中央値は13.0カ月であった．ADRの大半は初回投与時に観察され，grade 2までの発熱や悪寒が主なものであった．

4．わが国におけるrituximabの臨床開発

1996年，わが国においてrituximabの第I相試験が開始された[50]．250 mg/m^2/w × 4 weeksに4例，375 mg/m^2/w × 4 weeksに8例の計12例の再発Bリンパ腫症例が登録された．主なADRは初回投与時に認められたgrade 2までの感冒様症状や発疹であり，grade 4の血液毒性やgrade 3以上の非血液毒性は1例も認められなかった．末梢血B細胞は初回投与2時間後にはほぼ消失したが，日和見感染は認められず，異種抗体は検出されなかった．適格11例中2例に完全奏効を，5例に部分奏効を認めた．Rituximab血中濃度半減期は445±361 hoursと長く，投与を重ねるごとに血中濃度の上昇傾向を認めた．大半の症例において投与終了3カ月時点でrituximabが検出可能であった[50]．

引き続き，再発・再燃低悪性度Bリンパ腫とマントル細胞リンパ腫を対象に第II相試験が行われ，低悪性度Bリンパ腫適格61例中完全奏効14例，部分奏効23例，奏効率61%という高い抗腫瘍効果が得られた．マントル細胞リンパ腫症例の奏効率は46%（6/13）であった[51]．

5．Rituximabの将来性

Rituximabは，apoptosisを誘導し，抗がん剤耐性のBリンパ腫細胞株の薬剤感受性を増強することが確認された．骨髄毒性が軽度である点からも有望視されるのが化学療法との併用である．未治療例を主とする低悪性度Bリンパ腫を対象に，CHOP療法とrituximabの併用第II相試験が行われた[52]．ADRの大半はCHOP療法によると考えられた．奏効率は95%（38/40）で，22例が完全奏効に達した（完全奏効率55%）．治療前にPCR法により*bcl-2*遺伝子再構成が末梢血もしくは骨髄に検出され，治療が完遂された8例中7例で*bcl-2*遺伝子再構成が陰性化し，自家造血幹細胞移植のためのin vivo purgingへの応用が期待される[53]．

さらに，中悪性度Bリンパ腫に対するrituximab単独の抗腫瘍効果（奏効率31%）が報告され[54]，欧米においてCHOP + rituximab vs. CHOPの複数の第III相試験が施行されている．中でも，未治療高齢者DLBCLに対して施行されたGELA studyの結果が注目されている．Rituximab併用群が完全奏効率，event-free survival, 生存においてCHOP単独群に勝っており，DLBCLに対する新たな標準治療確立の可能性が示唆されている[55]．

わが国では，単剤の第Ⅰ相，第II相試験に引き続き，未治療進行期低悪性度Bリンパ腫に対するCHOP + rituximabのランダム化第II相試験（同時投与法と連続投与法を比較）と，再発・再燃中悪性度Bリンパ腫を対象とした単剤の第II相試験が終了した．

6．Radioimmunotherapy

標的抗原を発現していない隣接腫瘍細胞にも抗腫瘍効果を発揮することが期待でき，^{131}Iや^{90}Yを抱合したマウス型抗CD20抗体に関する優れた治療成績が報告されている．^{90}Yはβ線としてのエネルギー量が^{131}Iより大きく，path lengthも長いことより，高い殺細胞効果が期待でき，pure β-emitterのために遮蔽設備が不要という利点もある．Fig. 1に^{90}Yを抱合したマウス型抗CD20抗体であるibritumomab tiuxetan（Zevalin）の模式図を示す．Ibritumomab tiuxetanは再発・再燃低悪性度Bリンパ腫に対するrituximabとのランダム化比較試験においてrituximabを上回る抗腫瘍効果を発揮することが判明した[56]．また，rituximab不応の低悪性度Bリンパ腫症例に対しても高い有効性を発揮することより[57]，2002年に米国食品医薬品庁（FDA）によって，悪性腫瘍に対する初のradioimmunotherapyとして認可された．Ibritumomab

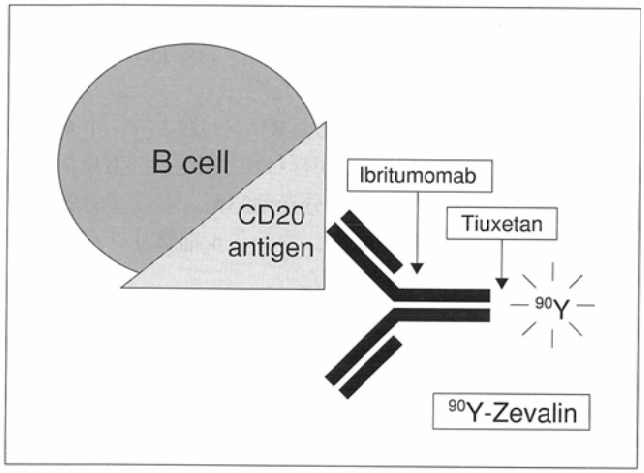

Fig. 1 マウス型抗CD20抗体ibritumomab tiuxetan(Zevalin)の模式図

tiuxetanのわが国への導入を目指して第I相試験が施行されている.

おわりに

Internetの普及により,患者が入手できる医学情報量は飛躍的に増加している.一方,医師・患者ともevidenceに基づく標準治療の重要性が認識されるようになり,新たな標準治療確立のための臨床試験の重要性はますます高くなりつつある.ご参考までに,Table 3に,悪性リンパ腫の診療と研究に関する今後の展望(私見)をまとめてみた.

Table 3 悪性リンパ腫の診療と研究に関する今後の展望(私見)

1. 悪性リンパ腫に罹患する患者全体数の増加が予想される.
2. 病型により増減の推移が異なることが予想されるが,基本的には欧米白人における病型分布に近づくものと思われる.
3. 免疫学的表現型検索は必須の臨床検査となり,遺伝子および遺伝子発現検索の重要性の認識が高まり,臨床検査に導入されていくであろう.
4. REAL/WHO分類のように,免疫学表現型,分子遺伝学的特徴に基づいた,疾患単位のリストとしての病理組織分類が当面使用されていくであろう.
5. Evidence-based medicine(EBM)の普及により,医師および患者側において標準治療の重要性に関する認識が高まり,新たな標準治療確立のための臨床試験研究はますます重要度を高めるであろう.
6. 情報化によって,患者が医学情報にアクセスしやすくなり,専門病院に集中する傾向が一層強まり,セカンドオピニオンが増加するであろう.
7. 抗体療法,分子標的治療,遺伝子治療など,従来の抗がん剤とは異なる開発理念に基づいた治療薬剤の開発が推進されるであろう.
8. 化学療法と放射線治療のcombined modality treatmentは一層普及し,放射線治療の,のべ施行数が更に増加していくであろう.
9. 造血幹細胞移植の新たな治療法の研究が継続され,対象に適した移植方法が選択されるようになるであろう.
10. 悪性リンパ腫の診療は,"正確な病型診断に基づく疾患特異的治療"の流れが一層強くなり,全体的は確実に進歩していくであろう.

文　献

1) Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 50: 7–33, 2000
2) Groves FD, Linet MS, Travis LB, et al: Cancer surveillance series; Non-Hodgkin's lymphoma by incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. J Natl Cancer Inst 92: 1240–1251, 2000
3) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal form the International Lymphoma Study Group. Blood 84: 1361–1392, 1994
4) Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD: Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Ann Oncol 9: 717–720, 1998
5) Kadin ME, Berard CW, Nanba K, et al: Lymphoproliferative diseases in Japan and western countries. Human Pathol 14: 745–772, 1983
6) Ohsawa M, Aozasa K, Tsujimura T, et al.: Non-Hodgkin's lymphomas of follicular center cell type in Osaka, Japan. Eur J Cancer Clin Oncol 25: 1875–1878, 1989
7) Katsumata N, Matsuno Y, Nakayama H, et al: Prognostic factors and a predictive model of follicular lymphoma: a 25-year study at a single institution in Japan. Jpn J Clin Oncol 26: 445–454, 1996
8) Yanagihara ET, Blaisdell RK, Hayashi T, et al: Malignant lymphoma in Hawaii-Japanese: A retrospective morphologic study. Hematol Oncol 7: 219–232, 1989
9) Iuchi K, Ichimiya A, Akashi A, et al: Non-Hodgkin's lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax. Cancer 60: 1771–1775, 1987
10) Aozasa K, Ohsawa M, Iuchi K, et al: Artificial pneumothorax as a risk factor for development of pleural lymphoma. Jpn J Cancer Res 84: 55–57, 1993
11) Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and descriptions of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 49: 2112–2135, 1982
12) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting–Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 17: 3835–3849, 1999
13) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, France, 2001
14) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 403: 503–511, 2000
15) Akasaka H, Akasaka T, Kurata M, et al: Molecular anatomy of BCL6 translocations revealed by long-distance polymerase chain reaction-based assays. Cancer Res 60: 2335–2341, 2000
16) Akasaka T, Ueda C, Kurata M, et al: Nonimmunoglobulin (non-Ig)/BCL6 gene fusion in diffuse large B-cell lymphoma results in worse prognosis than Ig/BCL6. Blood 96: 2907–2909, 2000
17) Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, et al: The apoptosis inhibitor gene API2 anda novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissu lymphomas. Blood 93: 3601–3609, 1999
18) Akagi T, Motegi M, Tamura A, et al: A novel gene, MALT1 at 18q21 in low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Oncogene 18: 5785–5794, 1999
19) Kobayashi Y, Nakata M, Maekawa M, et al: Detection of t(11; 18) MALT lymphoma with dual color fluorescence in situ hybridization and/or RT-PCR. Diagn Mol Pathol, 10: 207–213, 2001
20) Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. Blood 95: 802–806, 2000
21) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 329: 987–994, 1993
22) Ichikawa A, Kinoshita T, Watanabe T, et al: Mutations of the p53 gene as a prognostic factor in aggressive B-cell lymphoma. N Engl J Med 337: 529–534, 1997
23) 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 7: 1630–1636, 1989
24) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al: Report of the committee on Hodgkin's disease staging. Cancer Res 31: 1860–1861, 1971
25) Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al.: Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 5: 397–400, 1994
26) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 17: 1244–1253, 1999
27) Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Israel O, et al: Single-photon emission computed tomography quantitation of gallium citrate uptake for the differentiation of lymphoma from benign hilar uptake. J Clin Oncol 13: 942–946, 1995
28) Vose JM, Bierman PJ, Anderson JR, et al: Single-photon emission computed tomography gallium imaging versus computed tomography: predictive value in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 14: 2473–2479, 1996
29) Horning SJ, Hoppe RT, Hancock SL, et al: Vinblastine, bleomycin, and methotrexate: An effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease. J Clin Oncol 6: 1822–1831, 1988
30) Gobbi PG, Pieresca C, Frassoldati A, et al: Vinblastine, bleomycin, and methotrexate chemotherapy plus extended-field radiotherapy in early, favorably presenting, clinically staged

Hodgkin's patients: The Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Experience. J Clin Oncol 14: 527–533, 1996
31) Horning SJ, Hoppe RT, Mason J, et al: Stanford-Kaiser Permanente G1 study for clinical stage I to IIA Hodgkin's disease: Subtotal lymphoid irradiation versus vinblastine, methotrexate, and bleomycin chemotherapy and regional irradiation. J Clin Oncol 15: 1736–1744, 1997
32) Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, et al: Second cancers following Hodgkin's disease. J Clin Oncol 16: 536–544, 1998
33) Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 327: 1478–1484, 1992
34) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 339:21–26, 1998
35) Glick JH, Kim K, Earle J, et al: An ECOG randomized phase III trial of CHOP versus CHOP plus radiotherapy for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma. Proc Am Soc Clin Oncol 14:391, 1995 (Abstract)
36) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al: et al: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 328:1002–1006, 1993
37) Gordon LI, Harrington D, Andersen J, et al: Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 327:1342–1349, 1992
38) Cooper IA, Wolf MM, Robertson TI, et al: Randomized comparison of MACOP-B with CHOP in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 12:769–778, 1994
39) Jerkeman M, Anderson H, Cavallin-Stahl E, et al: CHOP versus MACOP-B in aggressive lymphoma: a Nordic Lymphoma Group randomized trial. Ann Oncol 10:1079–1086, 1999
40) Linch DC, Hudson BV, Hancock BW, et al: A randomised comparison of a third-generation regimen (PACEBOM) with a standard regimen (CHOP) in patients with histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A British National Lymphoma Investigation report. Br J Cancer 74:318–322, 1996
41) MacManus MP, Hoppe RT: Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. J Clin Oncol 14:1282–1290, 1996
42) Lawrence TS, Urba WJ, Steinberg SM, et al: Retrospective analysis of stage I and II indolent lymphomas at the National Cancer institute. Int J Rad Oncol Biol Phys 14:417–424, 1988
43) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 333:1540–1545, 1995
44) Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, et al: International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Report of the jury. J Clin Oncol 17:423–429, 1999
45) Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al: Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 83: 435–445, 1994
46) Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, et al: Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. Blood 84: 2457–2466, 1994
47) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, et al: Results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 15: 3266–3274, 1997
48) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al: IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood 90: 2188–2195, 1997
49) McLaughlin P, Grillo-Lopez, Link BK, et al: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 16: 2825–2833, 1998
50) Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M, et al: Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in relapsed B-cell lymphoma. Ann Oncol 9: 527–534, 1998
51) Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, et al: Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: A Japanese phase II study. Ann Oncol. 13: 928–943, 2002
52) Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al: Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. J Clin Oncol 17: 268–276, 1999
53) Magni M, Nicola MD, Devizzi L, et al: Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: Evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. Blood 96: 864–869, 2000
54) Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al: Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: A multicenter phase II study. Blood 92: 1927–1932, 1998
55) 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. 346: 235–2342, 2002
56) Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al: Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 20: 2453–2463, 2002
57) Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al: Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 20: 3262–3269, 2002