

特別講演

主催 埼玉医科大学内科学（血液内科部門） ・ 後援 埼玉医科大学卒後教育委員会

平成16年1月28日 於 埼玉医科大学第四講堂

びまん性大細胞型リンパ腫の治療戦略

新津 望

（北里大学医学部内科学 IV）

本邦において最も多い悪性リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。成人リンパ腫治療研究グループの調査では、DLBCLが非ホジキンリンパ腫の55%を占めている。近年、リツキシマブをはじめとする新規薬剤の臨床投入と造血幹細胞移植の応用等によりリンパ腫の治療は急速に進歩しつつあるが、年齢、全身状態（PS）、臨床病期を除いて、治療方針の選択に最も重要な示唆を与えるのは細胞表面マーカーと染色体（遺伝子）の情報である。これらを初診時にできる限り詳細に解析しておくことがきわめて重要である。

DLBCLは適切な化学療法により約半数の症例が長期寛解を得ることができるため、治癒を目指す腫瘍として化学療法の標的とされてきた。現在、限局病期（I期）のDLBCLの「標準的治療」は、3コースのCHOP療法後に領域放射線照射（involved field radiotherapy; IF-RT）を行う方法とされている。しかし、60歳以上、PS2-4、血清LDH（>正常）、bulky massの存在を認める症例においてはより強力な治療が必要である。一方、高齢者においてはIF-RTの併用効果に疑問があり、70歳以上ではCHOP療法後のIF-RTは生存率を悪化させたという報告もある（ASH 2002）。進行病期（II, III, IV期）のDLBCLの治療はinternational prognostic index（IPI）を用いて層別化する傾向にある。IPIは本来CHOP療法における予後予測評価法であるが、他の化学療法を行う場合にも準用されることが多い。（ただし、第3世代化学療法においては正しく予後を反映しないという結果が一部で見られている。）IPIによる層別化ではlow risk群は、完全寛解（CR）率87%、5年生存率73%であり、この群では6～8コースのCHOP療法を行うことが「標準的治療」と考えられる。しかし、6コースでよいか8コース必要かという比較試験の報告はない。進行病期のlow-intermediateからhigh riskでは、第二・第三世代の多剤併用療法によって単施設のphase II studyの成績では60～80%にCRが得られ、長期

生存例も50～60%に認められ、CHOP療法を凌駕することが期待された。しかし、1993年にSWOG/ECOGによる第二・第三世代化学療法と第一世代のCHOP療法を比較検討した大規模な多施設共同第III相試験が行われ、CHOP療法と第二・第三世代化学療法との間で奏効率・生存率に差が認められず、毒性がCHOP療法で有意に低かったことより、CHOP療法が現時点での「標準的治療」とであると結論づけられた。ただ、low-intermediateからhigh risk群に関してはCHOP療法では満足すべきCR率、生存率が得られていないのが現状であり、今後より一層治癒率の向上を目標とした治療方法の開発が必要である。

そこで1998年に演者らを含めた日本国内7施設と6名の血液病理学者によってAdult Lymphoma Treatment Study Group（ALTSG）が設立された。リンパ腫の治療評価は正確な病理診断がきわめて重要であるとの認識から、ALTSGでは年に2回集まり、病理診断のcentral reviewを行っている。

現在、ALTSGでは化学療法の新規プロトコールとしてCycloBEP療法を開発し、その臨床研究を行っている。最近、CycloBEP療法の治療成績がまとまり、高い寛解率と生存率が確認されたが、今後CHOP療法との比較やリツキシマブとの併用効果について検討される予定である。

リツキシマブはB細胞リンパ腫の95%以上に発現する細胞表面抗原であるCD20を標的とするマウス/ヒトのキメラ型抗体で、Bリンパ球を特異的に攻撃する作用をもつ新規薬剤である。最近DLBCLに対して保険適用が認められたことで、リツキシマブの効果的投与法の模索が続いている。Coiffierらの報告では、CHOP療法とリツキシマブの併用（R-CHOP療法）はCHOP療法単独に比べてDLBCL罹患高齢者のCR率、生存率ともに高かった。R-CHOP療法は今後、特に高齢者のDLBCLに対する新しい「標準的化学療法」になる可能性がある。Mounierらがbcl-2の発現の有無で両

群の差を調べるとbcl-2陽性群でR-CHOP療法の優位性が示されたが、bcl-2陰性群では差が認められなかった。今後、投与方法（量，回数，投与日）の検討とともにリツキシマブ有効例の表現型等の解析により層別化が必要であろう。また、造血幹細胞移植における*in vivo* purgingの方法論と有効性についても検討が重ねられるであろう。

その他の抗体療法薬として、海外ではtositumomab (Bexxar) と ibritumomab (Zevalin) が既に臨床に投入さ

れているが、後者は国立がんセンターでの治験が終了し、本邦でも今後造血幹細胞移植を前提とした症例への応用が期待されている。

DLBCLは、DNAマイクロアレーなどにより原因遺伝子の同定が急速に行われることにより、分子標的療法の開発が盛んに行われると思われる。この病型は近い将来「治癒可能な疾患」となる可能性があり、そのため専門施設での最先端の治療が望まれる。

（文責 脇本直樹）