

## 徳島市民病院の理念

# 「思いやり・信頼・安心」

## 悪性リンパ腫診療について

内科主任医長 橋本 年弘

悪性リンパ腫は、白血病とともに代表的な血液悪性疾患です。日本で年間発症率は人口10万人あたり約10人とされ、増加傾向にあります。全身のあらゆる臓器に発症することが知られており、リンパ節に病変を認める節性、リンパ節以外に病変を認める節外性があります。治療にあたっては、化学療法や放射線療法などの集学的治療が必要です。



節性リンパ腫はリンパ節を病変の主座としますが、リンパ節腫脹をきたした症例のすべてが悪性リンパ腫ではありません。成人においては直径1cmを超えるリンパ節がリンパ節腫脹とみなされ、反応性および腫瘍性に大別されます。反応性としては、細菌、抗酸菌およびウイルス感染症、自己免疫疾患、内分泌疾患等があります。腫瘍性としては、転移性腫瘍、悪性リンパ腫等のリンパ性腫瘍が考えられます。リンパ節腫脹を認めた場合は、その経過、疼痛、発熱などの症状に関する詳細な病歴聴取を行う必要があります。また触診所見は重要であり、反応性リンパ節腫脹の場合は自発痛および圧痛があり周囲に発赤などを伴いリンパ節は比較的柔らかいことが多く、痛みを伴わない比較的硬いリンパ節は腫瘍性であることが多いとされます。

これら臨床症状や病歴、検査データ（末梢血検査、生化学検査、血清学的検査、ウイルス抗体価など）、画像所見などを総合的に判断し、反応性リンパ節腫大が否定である場合、リンパ節生検を検討することになります。

悪性リンパ腫の可能性を疑いリンパ節生検を行う場合は、標本をホルマリン固定するだけでなく、フローサイトメーターによる表面抗原解析、免疫組織染色、遺伝子検索による検討が必須です（図1）。

単核細胞分離（フローサイトメトリーなど）  
培養（染色体検査など）

ホルマリン固定（形態診断、免疫染色など）  
スタンプ

新鮮凍結（DNA、RNA抽出、免疫染色など）

図1：悪性リンパ腫を疑った場合のリンパ節処理

## 悪性リンパ腫診断分類

悪性リンパ腫病理診断に用いられるWHO分類4版が2008年10月に改訂されました。疾患単位として、個々のリンパ腫を予後および治療反応性を含む臨床病態、形態像、免疫学的表現型、特定の染色体／分子異常などにより定義しています。細胞由来について骨髓系細胞、リンパ球系細胞、樹状細胞／組織球性細胞系列に区分し、それぞれの細胞系統についての腫瘍に対応する正常細胞の分化段階を推測しています。

リンパ球系腫瘍に対する分類は前駆細胞性、成熟B細胞性、成熟T/NK細胞性、ホジキンリンパ腫、組織球／樹状細胞性に大別され、さらに移植後リンパ増殖性疾患群と区分がなされています。

臨床的には、非ホジキンリンパ腫は進行のスピードが速い高悪性度から緩徐な経過をとる低悪性度に分類することができ、進行度、治療法、治療効果、予後が異なります。的確な診断を行うことが、その後の臨床経過、予後を推定し、治療法を選択するために大変重要になります。

以下に代表的疾患群とその臨床的特徴を挙げます。

### <低悪性度非ホジキンリンパ腫>

#### 濾胞性リンパ腫

全悪性リンパ腫の約7%を占めるB細胞由来リンパ腫です。緩徐な経過をとり、無症状で表在リンパ節腫脹としてみつけることが多いですが、一部は後腹腔、腸間膜、腸骨領域リンパ節などの占拠症状で発見されることがあります。また骨髓病変がみられることが多いとされています。

## MALTリンパ腫

全悪性リンパ腫の約8%を占めるB細胞由来リンパ腫です。胃などの消化管病変が多く、肺、頸部、眼などにも生じます。発症にヘリコバクター・ピロリ菌による慢性胃炎や自己免疫性疾患との関連が指摘されています。

## ＜中悪性度非ホジキンリンパ腫＞

### びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）

全悪性リンパ腫の約30%を占める最も頻度の高い中悪性度リンパ腫の代表的病型ですが、不均一な多くの疾患の集合体です。

## マンテル細胞リンパ腫

全悪性リンパ腫の約3%を占めるB細胞由来リンパ腫です。初発時に全身リンパ節腫脹を認めることが多く、脾臓、骨髄や消化管に節外病変を生じ、白血化していることもあります。

## ＜高悪性度非ホジキンリンパ腫＞

### バーキットリンパ腫

全悪性リンパ腫の約1%を占め、小児非ホジキンリンパ腫の約19%を占めます。B細胞由来で、腹部リンパ節から生じることが多く、短期間で大きくなり腹部膨満感や呼吸困難が現れることがあります。

## リンパ芽球性リンパ腫

全悪性リンパ腫の約4%で、小児や若年成人に多く、小児非ホジキンリンパ腫の約35%を占めます。T細胞、B細胞いずれか由来で、横隔膜より上半身に生じやすく、咳や息切れなどが現れることがあります。また骨髄や中枢神経病変を生じやすい特徴があります。

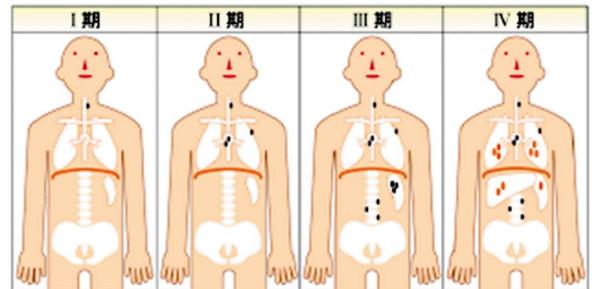
## ＜ホジキンリンパ腫＞

全悪性リンパ腫の約4%を占めます。頸部や縦隔リンパ節病変が多く、脾臓病変がみられることもあります。また、発熱、体重減少、寝汗などが多くみられます。

## 病 期 分 類

悪性リンパ腫の病期判定は、横隔膜上・下の病変分布を考慮したAnn Arbor分類に基づいて評価します(図2)。胸部X線検査、CT、MRI、ガリウムシンチグラフィ、<sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose ポジトロン・エミッション・トモグラフィ（FDG-PET）、骨髄検査、腰椎穿刺、消

化管検査などにより病期診断を行います。また、38度以上の発熱、半年間に10%以上の体重減少、寝汗のB症状の有無による評価も行います。



- Ⅰ期：病変が一つのリンパ節領域に限局する場合
- Ⅱ期：横隔膜の上下いずれかの二つ以上のリンパ節領域に病変を認める場合
- Ⅲ期：横隔膜にまたがって二つ以上の病変を認める場合
- Ⅳ期：節外臓器にびまん性に病変を認める場合

図2：悪性リンパ腫病期分類（Ann Arbor病期分類）

## FDG-PET, PET-CT

FDG-PETやPET-CTでは悪性細胞のブドウ糖代謝を調べることで、病変の活動性および分布を評価することができます。悪性リンパ腫においても病期判定、化学・放射線療法後の治療効果判定、再発診断などに有用です(図3)。

FDG-PETとくにPET-CTでは、小病変や形態的異常のない病変を検出できる利点があります。治療後に残存活動性病変の評価にも有用であり、PET-CTを用いた治療効果判定も示されています。治療後のPET検査は、治療随伴性炎症による疑陽性を避けるために、化学療法後は3週間、できれば6-8週間、放射線治療後は8-12週間治療終了後から時間をあけて行うことが推奨されています。

（なお、FDG-PET/PET-CTは徳島大学病院と連携して行っております。）

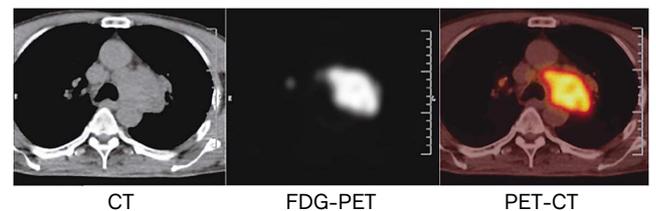


図3：悪性リンパ腫のPET-CT像

## 悪性リンパ腫の治療法選択

悪性リンパ腫の治療法を選択するうえで、病理組織、進行のスピードによる分類に加えて予後因子が重要です。ホジキンリンパ腫の予後因子としては、臨床病期、浸潤リンパ節領域数、巨大病変の有無、B症状、赤沈などがあげられています。特に進行期ホジキンリンパ腫では、血清アルブミン値、ヘモグロビン値、年齢、性別、臨床病期、白血球数、リンパ球数により予後予測がなされています。また非ホジキンリンパ腫の中で最も多いタイプとされるDLBCLでは、臨床病期、年齢、全身状態、リンパ節以外の病変、血清LDH値を用いた国際予後因子（International Prognostic Index: IPI）が頻用されています（図4、5）。また、マウス・ヒトキメラ型CD20モノクローナル抗体リツキシマブの登場により、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫では、1970年代より用いられてきたCHOP療法からリツキシマブ併用CHOP療法へ標準的治療法が移行してきています。さらにリツキシマブ併用CHOP療法を標準治療とした予後予測モデルが提唱されてきており、今後参考にされていくと思われます。

### <DLBCLの治療>

治療方針の決定には、病期分類とIPIが考慮されます。I, II期の限局期症例で巨大病変を有しない症例では化学療法後に放射線療法の追加が検討され、臨床病期IIIおよびIVでは化学療法が主体となります。IPI高または高中心危険群では初回治療に引き続く末梢血幹細胞移植併用大量化学療法が考慮されます。さらに、中枢神経系原発DLBCLなど治療上配慮を要する節外原発DLBCLの治療は別個の対応がなされています。このように、DLBCLの治療法決定においては化学療法単独での治療成績、照射の要否、CD20抗原発現、病勢、節外浸潤部位が重要な要素となります。

### <濾胞性リンパ腫、MALTリンパ腫の治療>

濾胞性リンパ腫やMALTリンパ腫の臨床病期IあるいはIIの限局期の場合には、原則として放射線療法が行われます。病期IIの場合でも複数病変があり、距離が離れている場合には進行期と同じ治療を行うことがあります。臨床病期IIIおよびIVの場合には、リツキシマブ併用化学療法が一般的治療であり、局所放射線療法を追加する場合もあります。濾胞性リンパ腫では特化された予後因子（FLIPI）が提唱されており、再発難治症例ではRI標識抗CD20抗体を用いることもあります。

### <高悪性度リンパ腫の治療>

リンパ芽球型リンパ腫は、急性リンパ性白血病とほぼ同じ化学療法が行われます。中枢神経浸潤を来す可能性が高いので、化学療法剤の髄腔内投与が予防的に行われます。パーキットリンパ腫には有効な化学療法が開発されています。予後不良であることが予測される場合には、造血幹細胞移植を選択することもあります。

### <ホジキンリンパ腫の治療>

限局期（臨床病期IあるいはII）の場合、化学療法と放射線療法を組み合わせることが原則となります。進行期（臨床病期IIIあるいはIV）の場合は、化学療法が主体となります。ホジキンリンパ腫に対する代表的な化学療法は、ABVD療法です。発症時に非常に大きな腫瘍があった場合や、化学療法後に腫瘍が残存した場合には、放射線療法が追加されることがあります。

## おわりに

悪性リンパ腫診療は血液内科医のみならず、プライマリケア医、各専門分野の医師、病理医、放射線医、コメディカルスタッフなどの多くの医療者の協力を必要とします。医療従事者が密接に連携し、質の高い診療を提供できるよう努力したいと考えております。今後ともよろしくお願い致します。

### <国立がんセンターがん対策情報センターより>

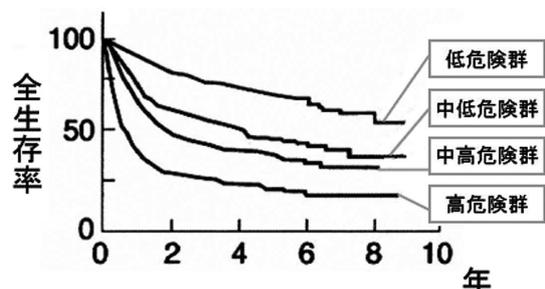
- ・年齢 $\geq$ 61歳
- ・節外病変 $\geq$ 2カ所
- ・LDHが高い
- ・病期 $\geq$ III期
- ・日常活動性(PS) $\geq$ 2

低危険群：0~1  
 低中心危険群：2  
 高中心危険群：3  
 高危険群：4~5

The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 329:987-994,1993

図4：国際予後因子（全年齢）（International Prognostic Index:IPI）

### <国立がんセンターがん対策情報センターより>



出典：N Engl J Med 329:987-994,1993（著者ら改変）

図5：国際予後因子によるリスク別侵襲性非ホジキンリンパ腫の予後

# 徳島市民病院がん症例検討会

平成21年度徳島市民病院がん症例検討会を開催いたします。  
多数の先生方の出席をお待ちしておりますので、是非ご参加ください。

日 時	平成21年9月18日(金) 19時30分より
場 所	徳島市医師会館2階 大会議室
内 容	「脾出血を契機に発見された脾癌の1例」 徳島市民病院 後期研修医 三上 千絵 「脾臓癌の症例と治療」 徳島市民病院 外科診療部長 三宅 秀則

\*登録医の先生方には、別にご案内を送らせていただいております。



## 外来診療担当医師の臨時変更



変更日	科目	区分	変更前	変更後
平成21年9月 7日(月)	眼科	-	大木	休診
平成21年9月 9日(水)	眼科	-	大木	休診
平成21年9月 9日(水)	整形外科	一診	湊	休診
平成21年9月11日(金)	内科	三診	河野	休診
平成21年9月11日(金)	小児科	-	西岡	休診
平成21年9月15日(火)	小児科	一診	西岡	休診
平成21年9月15日(火)	産婦人科	産科	井川	休診
平成21年9月16日(水)	産婦人科	婦人科	井川	休診
平成21年9月17日(木)	小児科	二診	森(一)	休診
平成21年9月18日(金)	小児科	-	松岡	休診
平成21年9月25日(金)	内科	二診	杉田	休診
平成21年9月25日(金)	整形外科	一診	千川	休診
平成21年9月28日(月)	整形外科	二診	千川	休診
平成21年9月30日(水)	小児科	二診	山上	休診

※発行日時点の情報です。今後、変更する場合があります。

## 統計コーナー

### 診療科別「地域医療支援病院」の紹介率・逆紹介率

科名	7月							6月		5月	
	初診患者数(人)	初診時間外(人)	初診紹介患者(人)	初診即入院(人)	逆紹介患者(人)	紹介率(%)	逆紹介率(%)	紹介率(%)	逆紹介率(%)	紹介率(%)	逆紹介率(%)
内科	355	155	123	28	81	64.0%	37.9%	56.4%	32.9%	57.7%	43.4%
小児科	306	156	93	80	75	61.6%	42.4%	49.3%	25.1%	71.3%	39.5%
外科	221	45	153	25	123	86.3%	67.6%	76.0%	62.3%	79.3%	89.6%
整形外	288	62	151	14	185	67.4%	79.4%	77.5%	94.6%	73.3%	102.1%
脳神経	108	29	42	13	100	54.2%	120.5%	60.3%	106.8%	56.7%	104.5%
皮膚科	80	10	23	1	7	32.9%	10.0%	34.1%	15.9%	37.8%	5.4%
泌尿器	61	6	38	2	15	69.1%	27.3%	63.1%	20.0%	66.7%	15.8%
産婦人	104	13	51	6	22	55.9%	23.7%	56.8%	17.3%	68.4%	19.0%
眼科	18	2	11	0	2	68.8%	12.5%	27.3%	63.6%	66.7%	66.7%
耳鼻咽	18	2	1	0	2	6.3%	12.5%	25.0%	18.8%	11.8%	23.5%
放射線	76	0	74	0	101	97.4%	132.9%	97.5%	125.9%	100.0%	135.5%
合計	1,635	480	760	169	713	66.2%	58.7%	64.3%	56.9%	68.2%	65.9%

平成21年7月の紹介患者数(再診患者を含む)  
326医療機関より1,064名ご紹介いただきました。  
ありがとうございました。

