

1 悪性リンパ腫の診断は高度に細分化

悪性リンパ腫はリンパ節を始めとする免疫装置を病変の主座とする節性、または節外性に腫瘤を形成するリンパ系腫瘍の総称ですが、様々な臨床的・生物学的な進歩によりが反映され、病理組織診断のスタンダードとして汎用される世界保健機構 (WHO) 分類では 2017 年の改定を経て現在非常に多数のサブタイプに分類されています。

このような悪性リンパ腫の複雑な病理診断の特殊性から、悪性リンパ腫が疑われる症例の組織診断を悪性リンパ腫の診断を専門的に行っている施設に全て委託している病院が少なくありません。この様な専門医による中央診断は悪性リンパ腫の正確な診断という点で利点がありますが、一方で診断に時間を要するなどのデメリットもあります。日本大学板橋病院では病理医と臨床医が密に連携して悪性リンパ腫の診断に必要な形態学的評価、組織免疫学的評価、細胞遺伝学的検査等を迅速に行うことで自施設において速やかに確定診断を行うことが可能であり、多数の診断実績をもっています。また難解症例については必要に応じて全国の悪性リンパ腫病理診断のネットワークを通じてコンサルトを行うなど常に診断技術の向上に努めています。

2 高い専門性とチームワークを要する悪性リンパ腫の治療

悪性リンパ腫は臨床的に年単位で徐々に進行する低悪性度リンパ腫、月単位で進行する中等度悪性リンパ腫、そして日～週単位で急速に進行する高悪性度リンパ腫に分類されます。低悪性度リンパ腫については病状が差し迫っていない患者さんについてはあえて治療を開始せず経過観察を行うことが少なくありませんが、中等度悪性や高悪性度のリンパ腫はすみやかな診断と治療が必要です。悪性リンパ腫はあらゆるがん腫のなかでも特に化学療法の反応性が良好なため、多くの場合化学療法を行います。また放射線治療もたいへん有効なため、かならず放射線治療チームと検討しながら治療方針の決定を行

っています。日本大学板橋病院の放射線治療センターは最新の治療装置を用いて多数の放射線治療を行っており、我々血液・腫瘍内科の心強いパートナーです。

ホジキンリンパ腫に対する ABVD 療法（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）や、非ホジキンリンパ腫に対する CHOP 療法（シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン）は悪性リンパ腫の治療が得られるようになった 1970 年代から約半世紀にわたり使用されていますが、これらの古典的殺細胞薬は現在でも悪性リンパ腫治療の主力としてよく用いられています。嘔気嘔吐、骨髄抑制、各種臓器障害などの副作用がよく知られていますが、現在ではこれらの有害事象を最小限にするための支持療法が進歩しているため、QOL を犠牲にすることなくお仕事や学業を続けながら治療をされる患者さんも少なくありません。またがん薬物療法に精通した専門看護師によるアピアランスケアの相談や高品質のウィッグなどの紹介により、脱毛などによる美容上の対策についても積極的に取り組んでいます。

また高齢者の患者さんでは CHOP の毒性はときに重症となることがあるため、一般的にキードラッグとなるシクロスポリンやドキシソルビシンを減量して投与されることがよくあります。ただし、例えば最も頻度の高いびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) に対して用いられる R-CHOP 療法（リツキシマブ併用 CHOP）は治療を目的に設計されているため、その様な減量は安全性が担保される代わりに再発リスクが増してしまいます。私たちは近年増えている高齢の悪性リンパ腫患者さんの治療強度をどのように維持していくかに長年取り組んでおり、患者さんの体力や合併症の状況にあわせてできる限りの治療強度を維持するよう工夫をしています。このような取り組みにより日大板橋病院では高齢の悪性リンパ腫患者さんについて良好な治療成績を得ており、その成果は国際的にも高く評価されています（忽滑谷ほか. Personalized treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. 2022 年 6 月欧州血液学会）。

また 2000 年代に登場した抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが登場し B 細胞性悪性リンパ腫の治療成績が飛躍的に向上したのを皮切りに、新たなアルキル化薬であるベンダムスチン、新世代の抗 CD20 モノクローナル抗体であるオビヌツズマブ、抗 CD30 抗体と殺細胞薬モノメチルアウスタウリン (MMAE) が結合したブレンツキシマブ・ベドチン、抗 CD79a モノクローナル抗体と MMAE が結合したポラツズマ

ブ・ベドチン等の新薬の登場により近年も悪性リンパ腫の患者さんの治療成績は日進月歩の向上が続いています。

以上のように悪性リンパ腫の診断と治療には幅広い専門性と特殊性があるため、熟練された腫瘍病理チーム、専門医・専門薬剤師・専門看護師からなる化学療法チーム、放射線治療チームのどれ一つの要素が欠けても成立しません。私たちは最新の診療ガイドラインに準じて既存の治療薬に積極的にこれらの新薬を導入し、診療チームが一丸となって患者さん一人ひとりに最善の治療効果を提供できるよう努めています。

3 外来通院をメインとした治療で患者さんの QOL を維持

悪性リンパ腫でよく用いられる CHOP 療法や ABVD 療法は悪心、倦怠感、食欲不振、発熱性好中球減少症などの頻度が比較的高く、外来で行う化学療法の中ではいずれも治療強度の高い治療です。そのため日本国内では初回治療を入院で実施する施設がほとんどですが、これは先進国の中でも入院医療費が安価で、外来化学療法を安全に実施するための人材育成が進んでいなかった時代がながらく続いた本邦に特有の習慣です。そこで私たちはエビデンスに基づく支持療法を最大限行うことで副作用を予防することをはじめ、看護師外来により化学療法中の療養や食事の工夫などを支援し、薬剤師外来で細やかな服薬指導を行うことで、欧米の外来化学療法センターと同じ水準のクオリティで積極的に外来化学療法導入を行っています。またリツキシマブの初回投与で比較的高頻度にみられインフュージョンリアクションと呼ばれる発熱、発疹、呼吸困難、悪心、血圧低下等の症状についても対策にとりくみ、薬剤師主導の臨床研究により外来での投与でも安全に実施することのできるプロトコルを確立しています（堤ほか. A novel rituximab administration protocol to minimize infusion-related adverse reactions in patients with B-cell lymphoma. *Int J Clin Pharm* 2022;44:366–373.）。このような入院を要さない化学療法導入により患者さんはなるべく普段通りの生活をおくることが可能となり、患者さんやご家族からご好評をいただいています。

文責：血液・腫瘍内科部長 三浦 勝浩