

## [7] 悪性リンパ腫（成人） 第2版

### 7 悪性リンパ腫（成人） 第2版（小椋美知則） 114

- I . 対象患者 115
- II . 予後因子 115
  - 1. 濾胞性リンパ腫 115
  - 2. 中・高悪性度非ホジキンリンパ腫 (aggressive NHL) 116
  - 3. マントル細胞リンパ腫 116
  - 4. ホジキンリンパ腫 117
- III . 各リンパ腫病型の臨床成績と移植適応 118
  - 1. 濾胞性リンパ腫 118
  - 2. 粘膜関連リンパ組織 (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue : MALT) リンパ腫 121
  - 3. マントル細胞リンパ腫 (MCL) 121
  - 4. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) を中心とする aggressive B-NHL 124
  - 5. 末梢性T細胞リンパ腫 127
  - 6. T-リンパ芽球性リンパ腫 127
  - 7. Burkitt リンパ腫 128
  - 8. 節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型 (Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type : ENKL) 128
  - 9. aggressive (急性型, リンパ腫型) 成人T細胞性白血病 / リンパ腫 (ATLL) 128
  - 10. ホジキンリンパ腫 129

## 悪性リンパ腫(成人) 第2版

(2014年5月改訂)

### はじめに

悪性リンパ腫は標準的治療により、進行期を含めた全初発例のホジキンリンパ腫では5年生存割合は70%以上、また、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫 (aggressive non-Hodgkin lymphoma : aggressive NHL) の代表的疾患群であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) の I 期, non-bulky II 期症例では4年生存割合は87%に達し, bulky II 期, III 期, IV 期のいわゆる進行期症例でも標準的化学療法である R-CHOP (もしくは R-CHOP like) 療法で60～80歳の高齢初発 DLBCL では10年全生存割合43.5%, 18～60歳の若年初発低リスク DLBCL では6年無イベント生存割合74.3%の好成績が得られている。

しかし、ホジキンリンパ腫, あるいは aggressive NHL での難治例, 低悪性度(indolent) NHL の難治再発例, そしてマンツル細胞リンパ腫(mantle cell lymphoma : MCL), 進行期のナチュラルキラー (natural killer : NK) /T 細胞性リンパ腫, 成人 T 細胞性白血病リンパ腫(adult T-cell leukemia lymphoma : ATLL) など標準的治療法がまだ確立していない難治性の NHL など, 治癒率の向上を目指すための新しい治療戦略が求められている疾患群がまだまだ多く存在する。

こうした難治性リンパ腫の治癒を目的とした治療法として自家造血幹細胞移植を併用した大量化学放射線療法が補助療法の進歩により比較的 safely に実施可能となってきた。わが国には大規模な第 III 相比較試験での造血幹細胞移植の検証データはないが, 欧米では大規模な prospective randomized study が実施・報告され, 高度のエビデンスにより, 有効性・適応が確立しているものも多く, 本ガイドラインはこうした臨床研究による, エビデンスレベルにより適応の確立の度合いを分けた<sup>1)</sup>。

キメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブの臨床導入以降, DLBCL や濾胞性リンパ腫などの B 細胞リンパ腫の治療成績は飛躍的に向上し, 2002 年版ガイドライン刊行時と比べ, B 細胞リンパ腫に対する造血幹細胞移植の適応にも大きな影響を与えてきている。本改訂版

は、リツキシマブによるB細胞リンパ腫の治療成績向上など、初版以降10年余のリンパ腫治療進歩に伴う改訂である。

## I . 対象患者

自家移植の適応年齢上限は65歳、通常と同種移植については55歳とする考えがおおむねコンセンサスを得ているが、主要臓器機能、performance status、疾患の状態など、ほかの適格条件を全て満たしたうえであることはいうまでもない。

## II . 予後因子

### 1 . 濾胞性リンパ腫

#### 1 )Follicular Lymphoma International Prognostic Index( FLIPI )

2004年、欧米の研究グループは、4,167例の濾胞性リンパ腫のデータを解析した結果、年齢61歳以上、病期Ⅲ期もしくはⅣ期、ヘモグロビン値12g/dL未満、病変リンパ節領域5箇所以上、血清LDH値高値(正常を超える値)の5つが予後不良因子として同定され、Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)として報告され、No-LASH (No. of nodal areas, LDH, Age, Stage and Hemoglobin)として記憶することが推奨された。この予後不良因子の保有数でlow risk(0～1/5), intermediate risk(2/5), poor(high)risk(3～5/5)の3つのrisk groupに分類され、5年生存割合は各群で90.6%, 77.6%, 52.5%, 10年生存割合は70.7%, 50.9%, 35.5%であった<sup>2)</sup>。

#### 2 )FLIPI2

FLIPIの報告後、リツキシマブを含む薬物治療後の初発濾胞性リンパ腫を対象として、予後因子の見直しが必要とされた。Federicoらは、初発進行期濾胞性リンパ腫で治療を受ける942例(59%がリツキシマブを含む治療を実施)を対象にprospectiveな登録研究を実施して、2009年に新たな5つの予後予測因子を報告しFLIPI2と命名された<sup>3)</sup>。予後因子は、(a)β<sub>2</sub>ミクログロブリン高値(正常上限値超)、(b)リンパ腫細胞の骨髄浸潤あり、(c)ヘモグロビン値12g/dL未満、(d)最大腫瘍径6cm以上、(e)61歳以上の5つであり、保有因子数0がlow risk群、1～2個がintermediate群、3～5個がhigh risk群で、3年無増悪生存割合および3年生存割合は各91%, 99%(low risk), 69%, 96%(intermediate risk), 51%, 84%(high risk)であった。

FLIPI2のリスク群別の治療戦略は実施されていないが、前向き試験のほとんどでリスク群別の成績解析が実施されている。

## 2. 中・高悪性度非ホジキンリンパ腫( aggressive NHL )

### IPI 予後因子分類

第一世代以上の併用化学療法で治療された aggressive NHL を対象とした米国の大規模共同研究により、多変量解析で抽出された重要な予後不良因子は年齢 61 歳以上, PS(Performance Status) 2～4, LDH 高値(正常値を超えるもの), 節外病変数 2 カ所以上, 病期Ⅲ～Ⅳの 5 つの因子とされ, International Prognostic Factor (IPI) として 1993 年に発表された<sup>4)</sup>。IPI は 60 歳以下では PS (Performance Status) 2～4, LDH 高値(正常値を超えるもの), 病期Ⅲ～Ⅳの 3 つの因子が予後不良因子となり, Age-adjusted Index が用いられている。保有するこの 5 つの IPI もしくは Age-adjusted Index の数により症例を low risk group, low intermediate risk group, high intermediate risk group, high risk group の 4 群に層別化すると, 完全奏効率は全年齢層ではそれぞれ 87%, 67%, 55%, 44%, 60 歳以下では 92%, 78%, 57%, 46%, さらに 5 年生存割合は全年齢層では 73%, 51%, 43%, 26%, 60 歳以下では 83%, 69%, 46%, 32% となり, この予後予測モデルが, 完全奏効割合や生存割合とよく相関することが示され, リスクグループ別に有効な治療法を設定することが可能となった。

## 3. マントル細胞リンパ腫

### MIPI( Mantle cell lymphoma International Prognostic Index )

2008 年, Hoster らは German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) と European Mantle Cell Lymphoma Network での MCL に対する 3 つの臨床試験に登録された MCL455 例の解析により, 新たな予後予測因子 (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index : MIPI) を発表した<sup>5)</sup>。白血球数 (WBC High), 年齢 (Age), LDH, ECOG の performance status の 4 つの因子 (各頭文字をとって WHALE と覚える) の各因子ごとに 0～3 点のポイントを割り当てて, 合計 0～3 点を low risk, 4～5 点を intermediate risk, 6～11 点を high risk とし, 3 つのリスク群に分けることを提唱した。複雑な計算式で求める MIPI score は, 計算機を必要とする煩雑さから simplified MIPI が提唱された。各リスク群の全体に占める割合と, 生存割合中央値は各 low risk 群で 44%, 中央値に到達せず (5 年生存割合は 60%), intermediate risk 群で 35%, 51 カ月 (5 年生存割合は 40%), high risk 群で 21%, 29 カ月 (5 年生存割合は 20%) であった。

さらに, Ki-67 の陽性率を加味することでさらに強い予後相関が認められることも報告し, Ki-67 染色陽性度を MIPI score に加える MIPIb も提唱された。MIPI は 5 年生存割合が 60% の比較的予後良好な low risk 群を同定でき, その割合も全体の 44% になること

から、今までは IPI に関係なく初発進行期ということで若年と高齢とで治療研究が実施されてきたが、MIPI が十分に浸透し、国際的に利用されることとなれば、MIPI でのリスク別の治療研究が進む可能性がある。

## 4 . ホジキンリンパ腫

### 1 )Cotswolds 分類

病期が重要な予後予測因子である<sup>6)</sup>。このほかに、巨大縦隔腫瘍、B 症状、病型、赤沈などが重要な予後予測因子とされてきているが、進行期ホジキンリンパ腫では aggressive NHL で認められるような very high risk group を特定するような予後因子は大規模な解析でも認められていない。

### 2 )初発早期( 限局期 )ホジキンリンパ腫に対する予後因子( risk factor )

欧州の臨床腫瘍研究グループを中心に、stage I , II の早期ホジキンリンパ腫に対する予後因子が同定され臨床試験に使用されてきた。ドイツの German Hodgkin Study Group (GHSg) の初発早期 (stage I , II) ホジキンリンパ腫の risk factor は、( a ) 巨大縦隔腫瘍 (正面撮影胸部 X 写真で胸郭横径の 3 分の 1 以上)、( b ) 節外病変 (照射可能な限局的節外病変)、( c ) 3 カ所以上の節性病変、( d ) 血沈高値 (stage I A , II A では 1 時間値 50mm 以上、stage I B , II B では 1 時間値 30mm 以上) の 4 つであり、保有数が 0 であれば予後良好早期ホジキンリンパ腫、保有数が 1 以上であれば予後不良早期ホジキンリンパ腫とされ、それぞれの予後リスク群の早期ホジキンリンパ腫に対してランダム化比較試験が実施され、新たな標準的治療が確立した。

### 3 )初発進行期ホジキンリンパ腫に対する International Prognostic Score( IPS )

( a ) 血清アルブミン値 4 g/dL 以下、( b ) ヘモグロビン値 10.5g/dL 以下、( c ) 男性、( d ) 45 歳以上、( e ) 臨床病期 V 期、( f ) 白血球数増多 (15,000/ $\mu$ L 以上)、( g ) リンパ球減少症 (600/ $\mu$ L 以下、白血球数の 8 % 以下、またはその両方) の 7 つが予後因子となり、因子数により無進行率 (the rate of freedom from progression of disease) は、( a ) 予後因子が 0 : 84%、( b ) 予後因子が 1 : 77%、( c ) 予後因子が 2 : 67%、( d ) 予後因子が 3 : 60%、( e ) 予後因子が 4 : 51%、( f ) 予後因子が 5 以上 : 42% となるのが最近報告されたが、5 年生存割合が 50% を下回るような極めて予後不良の群を同定することができなかったこともあり、現在では臨床試験も含め治療選択の指標として使用されていない<sup>7)</sup>。初発進行期症例に対する化学療法 2 コース後の PET (中間 PET) の判定結果による予後予測に基づく、治療選択の有用性に対する臨床試験が国際的に検証中である。

ホジキンリンパ腫は非ホジキンリンパ腫と比してその治癒率が高く、予後良好な症例には不妊、二次発がんなどの治療に伴う毒性をさらに低減することが求められており、正確

な予後予測はその意味でも極めて重要である。

### Ⅲ. 各リンパ腫病型の臨床成績と移植適応(表)

#### 1. 濾胞性リンパ腫

##### 1) 化学療法の成績

濾胞性リンパ腫の約10～15%がI期およびnon-bulky II期の限局期症例であり、病巣部放射線照射(領域照射, involved field radiation therapy: IFRT)による局所制御で10年のfailure-free survivalは50～60%, また全生存割合は60～80%と長期間の疾患制御が可能である<sup>8)</sup>。IFRTと経過観察のランダム化比較試験はないが、6,568例の米国のSurveillance, Epidemiology and End Results database (SEER) 研究では、限局期濾胞性リンパ腫に対するIFRTでの10年/20年の全生存割合と疾患特異的生存割合は各62%/35%と79%/63%であり、非照射症例では48%/23%と66%/51%であり、IFRT群が有意に優れていることが示された<sup>9)</sup>。このように、10年生存割合が50%以上であることから、限局期症例に対する造血幹細胞移植の適応はない。一方、Ⅲ期、Ⅳ期の初発進行期濾胞性リンパ腫ではリツキシマブ併用化学療法により、従来の化学療法と比較して明らかな全生存割合の改善が認められることが複数のランダム化比較第Ⅲ相試験によって検証された<sup>10～12)</sup>。現時点では、初発進行期低腫瘍量濾胞性リンパ腫に対しては、watch & waitが標準的治療法であり、リツキシマブ単独療法がランダム化比較第Ⅲ相試験で検証中である。高腫瘍量初発進行期症例に対しては、R-CHOP療法などのリツキシマブ併用化学療法が標準的治療法である。欧米では、リツキシマブ併用化学療法による奏効後のリツキシマブ維持療法が、ランダム化比較第Ⅲ相試験による無増悪生存改善検証により承認されている。

##### 2) 初発例に対する自家造血幹細胞移植の成績

初発進行期濾胞性リンパ腫に対する、化学療法対化学療法後の自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の複数のランダム化比較第Ⅲ相試験において、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法群の全生存割合の優位性が認められなかっただけでなく、自家移植群に二次発がんが有意に多く認められたことから、初発進行期濾胞性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の適応は否定された<sup>13～16)</sup>。自家移植よりも治療関連死亡率の高い同種移植の初発進行期濾胞性リンパ腫に対する適応もないことは言うまでもない。

##### 3) 再発例に対する移植療法

再発濾胞性リンパ腫に対しては、標準的治療法は確立していない。ベンダムスチン、クラドリビン、フルダラビンなどの承認薬剤、もしくはそれらとリツキシマブとの併用療法、

表 移植の適応

組織型	病期 /risk	同種移植		
		自家移植	HLA 適合同胞	非血縁
濾胞性リンパ腫	初発限局期	NR	NR	NR
	初発進行期	NR	NR	NR
	初回再発進行期	NR	NR	NR
	複数再発進行期 ,高腫瘍量再発*	R'	R'	R'
粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫	初発限局期	NR	NR	NR
	初発進行期	NR	NR	NR
	再発	NR	NR	NR
マントル細胞リンパ腫	初発限局期	NR	NR	NR
	初発進行期	R	NR	NR
	再発	NR	R	R
aggressive B-NHL <sup>a)</sup> びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫など	初発限局期	NR	NR	NR
	初発 L, L-I risk <sup>b)</sup>	NR	NR	NR
	初発 H-I, H risk <sup>b)</sup>	CRP	NR	NR
	救援治療に感受性ある再発	R	NR	NR
	救援治療に感受性ある初回治療不応例	R	NR	NR
aggressive T-NHL 末梢性 T 細胞リンパ腫	PTCL-NOS			
	初発 <sup>#</sup>	CRP	CRP	CRP
	再発	R	R	R
	ALK 陰性 ALCL			
	初発 <sup>#</sup>	CRP	CRP	CRP
	再発	R	CRP	CRP
	ALK 陽性 ALCL			
	初発	NR	NR	NR
	再発	R	CRP	CRP
	AITL			
初発 <sup>#</sup>	CRP	CRP	CRP	
再発	R	CRP	CRP	
Highly aggressive NHL <sup>c)</sup> T- リンパ芽球性リンパ腫	初発	CRP	CRP	CRP
	再発	R	R	R
進行性 NK/T 細胞性リンパ腫	初発限局期	NR	NR	NR
	初発進行期	CRP	CRP	CRP

(つづく)

表 移植の適応(つづき)

組織型	病期 /risk	同種移植		
		自家移植	HLA 適合同胞	非血縁
aggressive 成人T細胞白血病 /リンパ腫(急性型,リンパ腫 型)	初発	CRP	CRP	CRP
	再発	CRP	CRP	CRP
Burkitt リンパ腫	初発	NR	NR	NR
	再発	R	R	R
ホジキンリンパ腫	初発限局期	NR	NR	NR
	初発進行期	NR	NR	NR
	再発	R	NR	NR

<sup>a)</sup>aggressive B-NHL : びまん性大細胞型リンパ腫を中心とする中悪性度B細胞リンパ腫

<sup>b)</sup>L : low risk group, L-I : low intermediate risk group, H-I : high intermediate risk group, H : high risk group( International Prognostic Index( IPI )による)

<sup>c)</sup>highly aggressive NHL : T-リンパ芽球性リンパ腫(lymphoblastic lymphoma), 進行性NK/T細胞性リンパ腫, 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL), Burkitt リンパ腫などの高悪性度非ホジキンリンパ腫

\*他の疾患群のRが, 移植療法が標準的治療法として第一選択推奨レベルであるのに対して, 濾胞性リンパ腫の再発進行期における移植医療は, 複数回再発もしくは高腫瘍量再発であっても標準的治療法としては未確立であり, 多くの治療オプションの選択肢の一つであるためR'と記載した。

# low risk(aalPI)は除く; aalPIによるlow risk群は移植非適応

(筆者作成)

イブリツモブチウキセタンによる放射免疫療法などが実地医療では選択オプションとなる。自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法も再発濾胞性リンパ腫の治療オプションであるが, 高い治療毒性を認める一方で治癒を期待できないため, 高腫瘍量再発や2回以上の難治性再発例の治療オプションとして推奨され, 日本血液学会の「造血器腫瘍診療ガイドライン」でも初回再発での治療選択肢にはあげられていない<sup>17)</sup>。自家移植後再発例に対しては, RISTを中心とした同種移植療法が治療選択として考慮される。自家移植は治療関連死亡は少ないが, 再発が移植後も一定の割合で続く。一方, 同種移植では治療関連死亡率が高いが再発は少なく, 両治療間での全生存割合での差がないことが報告されている<sup>18~21)</sup>。最近では, 自家移植例でも生存曲線の平坦化が示されるようになってきているが, 治療関連骨髄異形成症候群(t-MDS)や治療関連急性骨髄性白血病(t-AML)の増加が課題とされている。こうしたことから, 日本血液学会刊行の「造血器腫瘍ガイドライン2013年版」では, 再発濾胞性リンパ腫に対して, 自家移植と同種移植は両者とも治療選択肢となることが記載されている<sup>17)</sup>。

## 2 . 粘膜関連リンパ組織 ( Mucosa-Associated Lymphoid Tissue : MALT )リンパ腫

MALT リンパ腫は胃, 甲状腺, 唾液腺, 眼窩, 肺, 腸管などの MALT から発生し, リンパ上皮性病変を病理的特徴とする低悪性度(indolent)B 細胞リンパ腫である。H. Pylori 陽性の限局期 ( I 期, II - 1 期) には lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin などの H. pylori 除菌療法, 除菌無効例には胃に対する放射線療法で良好な予後が報告されている<sup>22)</sup>。胃以外の限局期 MALT リンパ腫は放射線療法, 外科的切除術により極めて良好な生命予後が期待できる。胃原発を含め, 進行期 MALT リンパ腫は 10 ~ 15 年の生存割合, 原因特異的生存割合が 90%以上と極めて良好な生命予後が期待できる<sup>23, 24)</sup>。従って, 原発部位を問わず, MALT リンパ腫は限局期, 進行期, 再発期全てで移植療法の適応はない。

## 3 . マントル細胞リンパ腫( MCL )

MCL は 1992 年 Banks らにより distinct entity として propose され, CD5, 19, 20, 22, 24 陽性, CD10, CD23 陰性で, BCL-1 遺伝子の再構成を生じる t (11;14) (q13;q32) 転座が通常認められ, cyclin D1 の過剰発現を伴っているリンパ腫である<sup>25)</sup>。

### 1 )化学療法の成績

#### ① リツキシマブ開発以前の成績

わが国の全国集計の報告でも, 128 例の MCL の予後解析では 5 年生存割合が約 30%, 10 年生存割合が約 10%であった<sup>26)</sup>。1997 年に The International Lymphoma Study Group Classification が発表され, NHL の中でも 5 年生存割合が 30%未満の最も予後不良の特徴ある疾患群として分類された<sup>27)</sup>。すなわち, CHOP 療法などの通常の化学療法では治癒することはほとんど期待できない。

#### ② リツキシマブ導入後の成績

米国から, 初発例の MCL44 症例に対する 6 コースの R-CHOP 療法によって, 高い完全奏効割合 (44%) と, 分子生物学的寛解 (48%) が報告された。しかし, 再発は早く PFS 中央値は 18.4 カ月と短いものであり, R-CHOP 療法では治癒は期待できず, むしろ自家移植を実施するための寛解導入療法と, 自家末梢血幹細胞採取に際しての *in vivo* purging への応用を示唆し<sup>28)</sup>, MCL が他の B 細胞リンパ腫と比べ R-CHOP の効果が低く R-CHOP 療法の限界があることが示された。ドイツの German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) は, 初発例の MCL122 症例に対する CHOP 6 サイクルと R-CHOP 療法 6 サイクルのランダム化比較第 III 相試験試験を実施した。R-CHOP 療法は CHOP 療法に比べ全奏効割合 (94% vs 75%; P = 0.0054), 完全奏効割合 (34% vs 7%; P = 0.00024),

治療成功期間中央値 (21 vs 14 カ月;  $P = 0.0131$ ) の全てにおいて有意に優れた成績を示したが、無増悪生存割合では有意差は認められず、R-CHOP では MCL には治癒は期待できないことを示し、かつ、寛解後のさらなる治療改善の必要性を示した<sup>29)</sup>。このように、長期無増悪生存割合の改善が期待できないものの、高用量シタラビンや大量化学療法が実施困難な高齢初発進行期 MCL では、標準的治療法として実地医療で使用されてきた。しかし、European Mantle Cell Lymphoma Network では、60 歳以上のⅡ期～Ⅳ期の初発 MCL に対して、初回導入療法として R-CHOP 療法対 R-FC (フルダラビン、シクロホスファミド) 療法のランダム化比較を実施し、奏効症例に対してリツキシマブ維持療法対インターフェロン- $\alpha$  維持療法の 2 回目のランダム化比較を実施する第Ⅲ相試験を行い、その結果を 2012 年に報告した<sup>18)</sup>。560 例が登録され、年齢中央値は 70 歳であった。その結果、R-CHOP 療法による奏効後、リツキシマブ維持療法の実施群で、有意に全生存割合が優れていることが報告され<sup>30)</sup>、高齢初発 (Ⅱ期以上の) 進行期 MCL に対しては、R-CHOP 療法後のリツキシマブ維持療法が標準的治療法である。

## 2) 若年、初発進行期 MCL に対する自家造血幹細胞移植の成績

R-CHOP 療法でも極めて予後不良の MCL に対する、治癒を目標とした治療戦略として、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が試みられていて、治療強度の高い導入化学療法 (Hyper-CVAD/MTX-Ara-C 療法) 後に同種造血幹細胞移植療法もしくは自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を行った良好な成績を M.D. Anderson Cancer Center が初めて報告した<sup>31)</sup>。同種骨髄移植は MCL の発症年齢中央値が 63 歳ということもあり、多くの症例には適応がなく、自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法が多く試みられてきている。MCL の約 50～80% が骨髄・末梢血などに進展するⅣ期で、Ⅲ期、Ⅳ期を合わせると 89% に達し、ほとんどの症例が診断時に進行期であり、自家造血幹細胞移植片からの腫瘍細胞の除去 (purging) が重要となり、リツキシマブと治療強度の高い化学療法との併用による *in vivo* purging が注目されている。Voso らは CHOP 3 コース施行後に、高用量のシタラビンとミトキサントロンをリツキシマブと併用して 3 例の MCL と 15 例の濾胞性リンパ腫症例で、PCR での評価可能な 7 例において PCR 陰性の腫瘍混入のない自家移植片の採取が可能であったと報告している<sup>32)</sup>。Magni らは、MCL を含む indolent NHL において大量シタラビンとリツキシマブとの併用により高い purging 効率を得られることを報告した<sup>33)</sup>。Romaguera らは、Hyper-CVA/MAD 療法にリツキシマブを併用した R-hyper-CVAD/MA 療法を 97 症例に実施し、全奏効割合 97%、完全奏効割合 87% と優れた奏効性を報告した。観察期間中央値 40 カ月で、3 年の治療成功率と全生存割合は、各 64%、82% と優れた成績を示したが、治癒を示唆する plateau 曲線は得られなかった。本治療法は、極めて優れた治療成績を示したが、5 例の急性治療関連死亡と 4 例の治療関連 2 次性白血

病の発症が認められ、治療毒性の軽減が今後の課題といえる<sup>34)</sup>。また、R-hyper-CVAD/MA 療法は SWOG によって多施設共同臨床第Ⅱ相試験として追試され、全奏効割合 88%、完全奏効割合 58%、3 年の無増悪生存割合 66%と MDACC 単施設での成績をほぼ追試し得たが、毒性が強いため、十分な経験のあるセンター病院での実施と、65 歳以下の症例に限定することが勧められた<sup>35)</sup>。Geisler らは、北欧のグループによる自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の有望な成績を報告した<sup>36)</sup>。リツキシマブと高用量シタラビンによる寛解導入療法を実施しながら自家末梢血幹細胞を採取保存し、自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法を行うことによって、リツキシマブおよび高用量シタラビンを使用しなかった以前の同じグループの成績と比べ、4 年全生存割合の明らかな改善が認められた (55%対 81%,  $p = 0.002$ )。

こうしたことから、若年初発進行期 MCL に対してはリツキシマブおよび高用量シタラビンを併用した強力な寛解導入療法に引き続いて、自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法を実施することが、現時点で最も良好な無増悪生存割合が期待できる治療方針とのコンセンサスが得られている。

### 3)再発 MCL に対する同種造血幹細胞移植の成績

同種骨髄移植では、Graft versus lymphoma (GVL) 効果により生存曲線が plateau になることが知られ治癒の期待ができる治療法であるが、移植ドナーの確保、高齢移植の困難性、治療関連死亡率の高さ (早期死亡で 30 ~ 40%) から、移植適合ドナーの存在する若年症例が主な対象になってきた。MCL では発症年齢中央値が 63 歳ということもあり、多くの MCL 症例には通常の骨髄破壊的な同種骨髄移植は実施が困難とされてきた。しかし、欧米で開発されたフルダラビン、シクロホスファミドの 2 剤、またはフルダラビン、ブスルファン、抗胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin : ATG) の組み合わせ、あるいはシクロホスファミド、ATG、胸腺照射の組み合わせによる骨髄非破壊的かつ免疫能破壊的なレジメンによる同種移植 (reduced intensity stem cell transplantation : RIST) は前治療による毒性が低く、比較的高齢者にも安全に GVL 効果による治癒を期待した同種造血幹細胞移植を実施できる点で注目され、急速に臨床研究が進んできた。米国から 2003 年に、18 例の再発 MCL に対する RIST の良好な成績が示された<sup>37)</sup>。13 例はフルダラビン 30mg/m<sup>2</sup>、3 日間とシクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>、3 日間と高用量リツキシマブの非骨髄破壊的レジメンで治療され、5 例は cisplatin 25mg/m<sup>2</sup>、4 日間とフルダラビン 30mg/m<sup>2</sup>、2 日間とシクロホスファミド 1,000mg/m<sup>2</sup>、2 日間で治療され、GVHD 予防にはタクロリムスとメトトレキサートが使用された。年齢中央値は 56.5 歳で、前治療歴中央値は 3 レジメン、自家造血幹細胞移植の治療歴は 5 例 (28%) に認められた後の再発 MCL 症例であったが、化学療法に感受性を示した症例は 16 例 (89%) であった。全例に移植片

生着が確認され、8例(44%)は血小板輸血や赤血球輸血を必要としなかった。Grade 3以上のGVHDは1例も認めなかった。移植後10日目の死亡率は0%、17例に完全奏効が得られた。3例に増悪を認めたが、1例はドナーリンパ球の輸注により再び完全奏効を得た26カ月の観察期間中央値で3年の無イベント生存割合は82%であった。

このように優れた成績が報告されているが、単施設からの少数例の報告にとどまっているため、多数例での臨床試験により有用性と安全性のさらなる検討や検証が必要である。現時点では、リツキシマブと治療強度の高い化学療法の併用と自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法で分子生物学的寛解を目指す治療戦略に抵抗性か、自家移植による寛解後の再発例を対象としてRISTの臨床研究を進めるべきである。

## 4. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)を中心とする aggressive B-NHL

### 1) 初発限局期

米国の Southwest Oncology Group (SWOG) は初発限局期 (stage I, IE, non-bulky II, non-bulky II E) の DLBCL で、stage modified IPI を1つ以上保有する DLBCL に対して R-CHOP 3 コース (リツキシマブは総計4回使用) 終了後、40-46Gy の IFRT 療法の phase II study を実施し、4年無増悪生存割合 (progression-free survival: PFS) と4年の全生存割合は各々88%と92%で、以前、SWOG が同じ対象群に実施した CHOP 3 コース後 IFRT<sup>38)</sup> での4年無増悪生存割合、全生存割合の各78%、88%と比べて改善を示した<sup>39)</sup>。本試験は phase II ではあるが、米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の治療ガイドラインにも推奨されているように、限局期 DLBCL に対しては、R-CHOP 3 コース後の IFRT、もしくは (後述の MInT trial でのエビデンスを基にして) R-CHOP 6 コースを推奨していて、このいずれかの治療法が初発限局期 DLBCL の標準的治療法である。したがって、この対象群に対する移植療法の適応はない。今後は、IFRT の必要性や、治療途中で PET による治療方針の決定の有用性などが臨床試験で検証されるものと思われる。T細胞性の aggressive NHL 初発症例に対する標準的治療法は依然として CHOP 療法である。

### 2) 初発進行期

1993年に報告された、米国の臨床腫瘍研究グループである SWOG/ECOG の共同研究による CHOP 療法と第二、第三世代の多剤併用化学療法との大規模なランダム化比較第Ⅲ試験では初発例で、bulky stage II, stage III, stage IV の進行期 aggressive NHL (Working Formulation の D~H と J) が対象とされ、CHOP 療法の奏効割合は80%、完全奏効割合は44%、3年生存割合は54%であり、第二、第三世代の多剤併用化学療法と CHOP

は生存割合などの有用性で同等であり、毒性はCHOPが最も低かった<sup>40)</sup>。この結果、CHOPはaggressive NHLに対する標準的治療として確立した。リツキシマブの開発、臨床導入以後、フランスのGELAによる60歳以上80歳以下の高齢、初発進行期DLBCLに対する、8コースのCHOP療法対8コースのR-CHOP療法のランダム化比較臨床第Ⅲ相試験の結果、完全奏効割合で63%対76% ( $p = 0.005$ )、2年の無イベント生存割合で38%対57% ( $p < 0.001$ )、全生存割合で57%対70% ( $p = 0.007$ )のようにR-CHOP群の優位性が検証された<sup>41)</sup>。ドイツを中心としたMInT trialでの18歳以上60歳までの若年DLBCLのlow risk群、low-intermediate risk群に対するCHOP like レジメン対R-CHOP like レジメンのランダム化比較臨床第Ⅲ相試験の結果、完全奏効割合、無イベント生存割合、全生存割合の全てでR-CHOP群の優位性が検証され、全年齢層での低リスク群DLBCLに対する標準的治療法はR-CHOP療法であることが確立した<sup>42)</sup>。GELAとMInt trial、そして米国での高齢者DLBCLに対する第Ⅲ相ランダム化比較試験の結果と合わせ、全年齢層、全リスク群の初発進行期DLBCLに対する標準的治療法は(3週間ごとの標準的)R-CHOP 6-8コースとのコンセンサスが得られている。DLBCLを含む若年、初発高リスク群aggressive NHLに対して、R-CHOP療法もしくはCHOP療法(T細胞リンパ腫に対して)後の奏効例に対する地固めのな(up-front settingでの)自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法の有用性はSWOGを中心とした米国Intergroupによる大規模ランダム化比較試験によって検証された<sup>43)</sup>。18～65歳でAge-adjusted IPIのhigh risk群およびhigh intermediate risk群のaggressive NHLの適格370例が登録され、R-CHOPもしくはCHOP 5コース後に部分奏効もしくは完全奏効が確認された症例がR-CHOPもしくはCHOP 3コース追加(計8コース)の地固め療法、もしくは1コースのR-CHOP(またはCHOP)追加後に自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の地固め療法にランダム化割り付けされた。Primary end pointの1つである2年無増悪生存割合では、標準治療群対自家移植群で55%対69% ( $p = 0.005$ )と有意に自家移植群が優れていたが、もう1つのprimary end pointである2年全生存割合では71%対74% ( $p = 0.30$ )と自家移植地固め療法の優位性は認められなかった。標準治療群の再発例が自家移植で救済されたために有意差が認められなかったと推定されたが、二自家移植を高リスク初発例全例に実施する場合の二次発がんの増加を鑑みると、全生存割合で優位性を示せなかった自家移植療法は初発高リスク群aggressive NHLに対する標準的治療法とはならなかった。したがって、初発高リスク群DLBCLを中心とするaggressive B-NHLに対する地固めのup-frontでの自家移植併用大量化学療法は依然として研究的治療法である。

### 3) 救援療法に感受性のある再発性 aggressive NHL (主として DLBCL)

Parma グループは、中高悪性度群 NHL の再発 215 症例に DHAP 療法(dexamethasone,

high-dose Ara-C, CDDP)を2コース実施し完全奏効もしくは部分奏効となったいわゆる chemotherapy-sensitive 再発症例の109例に対し、conventional therapyであるDHAP療法を4コース続けて再発時5cmを越えるbulky massに照射を加える(involved field radiation therapy:IFRT)群と、IFRT後に自家骨髄移植を併用した大量化学療法(BEAC療法)を実施する群との無作為比較試験を実施した<sup>44)</sup>。1995年に報告されたその結果では、5年の無イベント生存割合は自家骨髄移植群が46%、DHAP群が12%( $p = 0.001$ )、全生存割合では自家骨髄移植群が53%、DHAP群が32% ( $p = 0.038$ )と2群間に統計学的有意差を認めた。

Parmaグループの研究結果を受け、救援療法(salvage chemotherapy)に感受性のある再発性中高悪性度NHLに対しては自家造血幹細胞移植を併用した大量化学放射線療法の適応が、state of the artとして確立し、こうした症例に対しては本療法の実施を考慮すべきとのコンセンサスが得られた。治療体系にリツキシマブが導入された今日でも、65歳以下DLBCLのR-CHOP後初回再発例に対する標準的治療法は自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法である。救援化学療法の至適レジメンの確立と、R-CHOP療法後の再発に再びリツキシマブを併用することの有用性の検証を目的として、欧州の研究グループは、初回再発DLBCLに対する2つの救援化学療法レジメン(R-DHAPとR-ICE)をランダム化比較し、奏効例を再度ランダム化して自家造血幹細胞移植併用大量化学療法後のリツキシマブ維持療法の有無を比較するCORAL studyを実施した<sup>45)</sup>。その結果、3コース終了後のR-DHAP群とR-ICE群の奏効割合は62.8%と63.5%で有意差はなく、奏効不良因子として、初発時の診断後12カ月未満での再発(奏効率は12カ月未満で46%、12カ月以上で88%)、再発・治療抵抗時のage-adjusted IPI(2~3で51%、0~1では71%)、初発時にリツキシマブ投与歴(R-CHOP治療例で51%、CHOP治療例で83%)が有意差を持って同定された( $p < 0.001$ )。3年の無イベント生存割合、全生存割合ともに2群間で有意差を認めなかったが、上記の3つの因子は3年無イベント生存割合でも有意な予後不良因子として同定され、診断後12カ月未満で21%(12カ月以上で45%)、リツキシマブの初発時投与例で21%(非投与例で47%)、再発時age adjusted IPIが2~3で18%(0~1では40%) ( $p < 0.001$ )であり、R-CHOP後の再発例に対する新たな救援療法の開発が急務であることを示した。

#### 4) びまん性大細胞型B細胞性NHL 予後不良群の初発例：初回化学療法でCRに到達しない初回化療不応 aggressive NHL

初回化学療法で完全奏効に到達しない初回化療不応例(induction failure)のaggressive NHLについては、Voseらは184例のretrospectiveな解析でこうした症例でも救援化学療法に感受性があれば自家造血幹細胞移植を併用した大量化学放射線療法を実施によ

る効果が期待できることを historical control による retrospective analysis で報告しており、こうした症例にも自家移植併用の大量化学療法の適応がほぼ確立している<sup>46)</sup>。

## 5 . 末梢性 T 細胞リンパ腫

末梢性 T 細胞リンパ腫は、aggressive NHL であり、末梢性 T 細胞リンパ腫非特定 (Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified : PTCL-NOS), 分化大細胞型リンパ腫 (Anaplastic large cell lymphoma : ALCL), 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma : AITL) が末梢性 T 細胞リンパ腫の代表的疾患群であり、この 3 つの病型で T/NK 細胞リンパ腫の約 70% を占め、PTCL-NOS が最多頻度疾患群で T/NK 細胞リンパ腫の約 25% を占める。リツキシマブの開発以前に DLBCL などの aggressive B-NHL と同じ CHOP 療法などの anthracycline を含む薬剤併用化学療法をした場合、ALK 陽性 ALCL を除く、PTCL-NOS を中心とする PTCL の予後は、DLBCL と比べて明らかに不良であった<sup>47, 48)</sup>。T-NHL におけるリツキシマブのような画期的分子標的薬の開発が遅れたこともあって、PTCL に対する標準的治療法は現在でも CHOP 療法であり、5 年生存割合は PTCL-NOS で 45%、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (Angioimmunoblastic lymphoma : AITL) で 36% と不良であるのに対し、ALCL では 75% と良好な予後が報告されている<sup>49)</sup>。こうしたことから、ALK 陽性の ALCL 初発例に対しては移植療法の適応はない。ALK 陽性 ALCL を除く PTCL-NOS, AITL, ALK 陰性 ALCL などの PTCL 初発例を対象とした up-front での auto-PBSCT 併用大量化学療法の第 II 相試験結果がドイツ、北欧から報告され、3 年生存割合 48% (ドイツ試験)<sup>50)</sup>、5 年生存割合 (北欧試験) 51% の成績<sup>51)</sup> が出ているが、無作為化比較試験の報告はなく、高度なエビデンスはない。NCCN ガイドラインでは ALK 陽性 ALCL を除く PTCL-NOS, AITL などの PTCL 初発例 (低リスク群は移植非適応であり除く) に対しては、PBSCT 併用大量化学療法の地固めの治療法を考慮すべきとされ研究の実施が望ましい。再発例は ALK 陽性 ALCL を含めその予後は不良であり、PBSCT 併用大量化学療法の地固めの治療法を積極的に考慮すべきである。

## 6 . T-リンパ芽球性リンパ腫

Highly aggressive NHL のひとつである T-リンパ芽球性リンパ腫は、多くの症例が初発時より骨髄浸潤や白血化をきたし標準的化学療法のみではその予後が不良のため、また、急性リンパ性白血病と生物学的に同一疾患であり、日本血液学会刊行の「造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版」では急性リンパ性白血病と同等の治療戦略を推奨している<sup>17)</sup>。一方、ドイツから成人 T-リンパ芽球性リンパ腫 45 例を対象とした急性リンパ性白

血病レジメンの治療成績が報告され、7年生存割合51%、7年無病生存割合62%であった<sup>52)</sup>。また、米国 MD Anderson Cancer Center からは、Hyper-CVAD 療法による成人 T-リンパ芽球性リンパ腫 33 例の後方視的治療研究の結果が報告され、3年生存割合70%、3年無増悪生存割合66%であり、移植療法の実施なしでの好成績が報告されている<sup>53)</sup>。ランダム化比較試験による移植療法の有用性の検証はない。日本血液学会刊行の「造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版」では、急性リンパ性白血病と同様に第1寛解期での同種移植を推奨するアルゴリズムとなっているが、欧米からの報告では T-リンパ芽球性リンパ腫の第1寛解期での移植療法は不要であるとの報告もあり<sup>54)</sup>、本学会ガイドラインでは第1寛解期の移植療法の適応は CRP とした。

## 7 . Burkitt リンパ腫

Burkitt リンパ腫は骨髄、中枢神経系の浸潤がない(大部分の症例)初発症例では強力な化学療法で80～90%の治癒率が期待されるため<sup>55, 56)</sup>、初発症例に対し up-front で造血幹細胞移植併用の大量化学療法を実施すべきではない。米国 MD Anderson Cancer Center からは、Hyper-CVAD 療法にリツキシマブを併用した R-hyper-CVAD 療法による治療成績のさらなる向上の可能性も示された<sup>57)</sup>。

## 8 . 節外性 NK/T 細胞リンパ腫 ,鼻型( Extranodal NK/T-cell lymphoma , nasal type : ENKL )

初発鼻咽頭限局期 ENKL に対しては、JCOG によって実施された臨床第 I / II 相試験の成績に基づき、RT-2/3DeVIC 療法の同時化学放射線療法が最も推奨される<sup>58)</sup>。本療法によって5年生存割合が70%であり、RT-2/3DeVIC 療法による完全奏効到達後の移植療法は推奨されない。初発進行期および初回再発 / 治療抵抗性 ENKL に対しては、わが国を中心とした国際共同臨床第 II 相試験の成績により多剤併用療法の SMILE 療法が最も推奨される<sup>59)</sup>。SMILE 療法で走行した後は自家もしくは同種造血幹細胞移植が推奨されるがエビデンスは乏しい。

## 9 . aggressive(急性型 , リンパ腫型)成人 T 細胞性白血病 / リンパ腫 ( ATLL )

初発 aggressive ATLL に対しては、JCOG9801 第 III 相試験によって CHOP-14 療法と比べ、完全奏効割合と全生存割合が優れていた VCAP-AMP-VECP 多剤併用療法が推奨され、PR もしくは CR 到達の奏効例に対して同種移植の有望性を示唆する後方視的治療研究が報告されていて<sup>60~62)</sup>、地固めの同種移植が推奨されるが、前向き試験によるエビデンス

はなく、現在、わが国で前向き試験が実施中であり今後の成績が注目される。

## 10. ホジキンリンパ腫

### 1) 初発限局期

初発限局期の予後不良因子を保有しない予後良好初発限局期ホジキンリンパ腫に対する標準的治療法は ABVD 療法 2 コース後の IFRT20Gy で 8 年無増悪生存割合 86.5%，8 年生存割合 95.1% が期待される<sup>63)</sup>。また、1 つ以上の予後不良因子を有する予後不良初発限局期ホジキンリンパ腫に対する標準的治療法は ABVD 療法 4 コース後の 30Gy の IFRT であり、5 年無増悪生存割合 87.2%，5 年生存割合 94.3% が期待できる<sup>64)</sup>。したがって、初発限局期ホジキンリンパ腫に対する造血幹細胞移植療法の適応はない。

### 2) 初発進行期

初発進行期ホジキンリンパ腫に対する標準的治療法は最低 6 コース、最大 8 コースからなる ABVD (d) 療法である<sup>65)</sup>。JCOG が実施した (ABVD 中の DTIC を原法 ABVD の DTIC の投与量の 3 分の 2 とする) ABVd 療法も我が国では、初発進行期ホジキンリンパ腫の標準的治療法とみなされている<sup>66)</sup>。5 年無増悪生存割合は 78.4%，5 年生存割合は 91.3% であり、また、ランダム化比較試験の結果、ABVD などのドキソルビシンを含んだレジメン 4 コース後に PR, CR に到達した予後不良の初発進行期ホジキンリンパ腫に対しては、up-front で自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を実施する有用性がないことが検証されており<sup>67)</sup>、初発寛解導入に引き続いて up-front での大量化学療法は予後不良進行期といえども、実施すべきではない。

したがって、初発進行期ホジキンリンパ腫に対する造血幹細胞移植療法の適応はない。

### 3) 再発ホジキンリンパ腫

ドイツで実施された、初回化療後再発のホジキンリンパ腫に対するランダム化比較臨床第Ⅲ相試験で、初回化学療法で 1 年以上の長期寛解持続後の初回再発ホジキンリンパ腫症例およびに対する自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法群が、1 年未満の短い完全奏効後の初回再発症例と同様に、標準量救済化学療法群に対し有意に優れていることが検証され、初回の化学療法後の完全奏効期間の長さにかかわらず、初回再発ホジキンリンパ腫に対しては、救済化学療法への奏効を確認後に自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法の施行が標準的治療である<sup>68)</sup>。

以上、悪性リンパ腫の中でも発生頻度の高い主な病型についてガイドラインを述べた。非ホジキンリンパ腫の subtypes についてエビデンスに基づいた移植適応のガイドラインを示すことは、実地臨床の場においては極めて有用である。しかし、現時点では本ガイドラインで触れなかった個々の稀少病型における移植適応を示すだけの十分なエビデンスに

乏しく、将来のガイドライン改訂までにエビデンスを蓄積することが大切である。

(小椋 美知則)

#### 文 献

- 1) Shipp MA, Abelloff MD, Antman KH, et al : International Consensus Conference on High-Dose Therapy With Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas : Report of the Jury . J Clin Oncol 17 : 423-429, 1999.
- 2) Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al : Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 104 : 1258-1265, 2004.
- 3) Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al : Follicular lymphoma international prognostic index 2 : a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol 27 : 4555-4562, 2009.
- 4) 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.
- 5) Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al : A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 111 (2) : 558-565, 2008.
- 6) 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.
- 7) Hasenclever D, Diehl V : A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 339 : 1506-1514, 1998.
- 8) Mac Manus 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.
- 9) Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, et al : Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation : a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. Cancer 116 : 3843-3851, 2010.
- 10) Marcus R, Imrie K, Belch A, et al : CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 105 : 1417-1423, 2005.
- 11) Marcus R, Imrie K, Solal-Céligny P, et al : Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 26 (28) : 4579-4586, 2008.
- 12) Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al : Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone - results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 106 : 3725-3732, 2005.
- 13) Sebban C, Mounier N, Brousse N, et al : Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma : the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood 108 : 2540-2544, 2006.
- 14) Deconinck E, Foussard C, Milpied N, et al : High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma : a randomized multicenter study by GOELAMS. Blood 105 : 3817-3823, 2005.

- 15) Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al : Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma : results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* **104** : 2667-2674, 2004.
- 16) Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, et al : Prospective, multicenter randomized GITMO/ II L trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis : the superior disease control of R-HDS does not translate into an over-all survival advantage. *Blood* **111** : 4004-4013, 2008.
- 17) 日本血液学会編 : 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版. 金原出版, 東京, 2013.
- 18) van Besien K, Loberiza FR Jr, Bajorunaite R, et al : Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* **102** : 3521-3529, 2003.
- 19) Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR Jr, et al : Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma : a comparison with allogeneic and autologous transplantation--The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* **21** : 3744-3753, 2003.
- 20) Ingram W, Devereux S, Das-Gupta EP, et al : Outcome of BEAM-autologous and BEAM-alemtuzumab allogeneic transplantation in relapsed advanced stage follicular lymphoma. *Br J Haematol* **141** : 235-243, 2008.
- 21) Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, et al : Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* **14** : 737-744, 2003.
- 22) Wündisch T, Thiede C, Morgner A, et al : Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* **23** : 8018-8024, 2005.
- 23) Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al : Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* **21** : 4157-4164, 2003.
- 24) Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al : Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* **101** : 2489-2495, 2003.
- 25) Banks PM, Chan J, Cleary ML, et al : Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am J Surg Pathol* **16** : 637-640, 1992.
- 26) Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al : Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma : a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood* **95** : 2253-2261, 2000.
- 27) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project : A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* **89** : 3909-3918, 1997.
- 28) Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al : Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma : molecular complete responses are not predictive of progression-free Survival. *J Clin Oncol* **20** : 1288-1294, 2002.
- 29) Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al : Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma : results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* **23** : 1984-1992, 2005.
- 30) Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al : Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* **367** (6) : 520-531, 2012.

- 31) Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al : Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation : an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* **16** : 3803-3809, 1998.
- 32) Voso MT, Pantel G, Weis M, et al : In vivo depletion of B cells using a combination of high-dose cytosine arabinoside/mitoxantrone and rituximab for autografting in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* **109** : 729-735, 2000.
- 33) Magni M, Di Nicola M, 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.
- 34) Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al : High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* **23** : 7013-7023, 2005.
- 35) Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al : A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma ; SWOG 0213. *Ann Oncol* **24** : 1587-1593, 2013.
- 36) Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al : Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue : a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* **112** : 2687-2693, 2008.
- 37) Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al : Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* **21** : 4407-4412, 2003.
- 38) 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.
- 39) Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al : Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma : Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* **26** : 2258-2263, 2008.
- 40) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, 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.
- 41) 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** : 235-242, 2002.
- 42) Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al : CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma : a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* **7** : 379-391, 2006.
- 43) Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al : Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **369** : 1681-1690, 2013.
- 44) 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.
- 45) Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al : salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-Cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* **28** : 4184-4190, 2010.
- 46) Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al : Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission : a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* **19** : 406-413, 2001.

- 47) Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al : Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* **92** : 76-82, 1998.
- 48) Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, et al : Leuk Lymphoma. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leuko Lymphoma* **51** : 813-821, 2010.
- 49) Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, et al : A Systematic Review and Meta-Analysis of Front-line Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Peripheral T-Cell Lymphoma. *ISRN Hematol* 2011 : 623924, 2011.
- 50) Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al : Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas : results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* **27** : 106-113, 2009.
- 51) d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al : Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma : NLG-T-01. *J Clin Oncol* **30** : 3093-3099, 2012.
- 52) Hoelzer D, Gökbuget N, Digel W, et al : Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **99** : 4379-4385, 2002.
- 53) Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al : Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood* **104** : 1624-1630, 2004.
- 54) Hoelzer D, Gökbuget N : T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia : a separate entity ? *Clin Lymphoma Myeloma* **9** (Suppl 3) : S214-221, 2009.
- 55) Magrath I, Adde M, Shad A, et al : Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* **14** : 923-934, 1996.
- 56) Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al : Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* **17** : 2461-2470, 1999.
- 57) Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al : Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* **106** : 1569-1580, 2006.
- 58) 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* **27** : 5594-5600, 2009.
- 59) Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al : Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK) /T-cell lymphoma, nasal type : the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol* **29** : 4410-4416, 2011.
- 60) Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, et al : Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **27** : 15-20, 2001.
- 61) Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al : Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* **19** : 829-834, 2005.
- 62) Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al : Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia : a nationwide retrospective study. *Blood* **116** : 1369-1376, 2010.
- 63) Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al : Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **363** : 640-652, 2010.
- 64) Eich HT, Diehl V, Görngen H, et al : Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field ra-

- diotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma : final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* **28** : 4199-4206, 2010.
- 65) 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.
- 66) Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, et al : Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II - IV Hodgkin lymphoma : Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol* **92** : 713-724, 2010.
- 67) Federico M, Bellei M, Brice P, et al : High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J Clin Oncol* **21** : 2320-2325, 2003.
- 68) Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al : Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease ; a randomised trial, *Lancet* **359** : 2065-2071, 2002.

## 各部会メンバー

### 急性骨髄性白血病(成人)第2版部会

神田 善伸\* 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

### 急性骨髄性白血病(小児)第2版部会

足立 壯一\* 京都大学医学研究科人間健康科学

富澤 大輔 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

長谷川大一郎 兵庫県立こども病院血液腫瘍科

高橋 浩之 済生会横浜市南部病院小児科

多賀 崇 滋賀医科大学小児科

湯坐 有希 東京都立小児総合医療センター血液・腫瘍科

### 急性リンパ性白血病(成人)第2版部会

宮村 耕一\* 名古屋第一赤十字病院血液内科

上田 恭典 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院血液内科・  
血液治療センター外来化学療法センター

### 急性リンパ性白血病(小児)第2版部会

康 勝好\* 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

### 骨髄異形成症候群(成人)第2版部会

森下 剛久\* 愛知県厚生連江南病院血液腫瘍内科

金丸 昭久 近畿大学血液・腎臓・膠原病内科

東條 有伸 東京大学医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野

中尾 眞二 金沢大学大学院医学研究科細胞移植学

### 骨髄異形成症候群(小児)第2版部会

真部 淳\* 聖路加国際病院小児科

### 悪性リンパ腫(成人)第2版部会

小椋美知則\* 国立病院機構鈴鹿病院臨床検査科

### 悪性リンパ腫(小児)部会

森 鉄也\* 聖マリアンナ医科大学小児科学教室

### 多発性骨髄腫第2版部会

角南 一貴\* 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター血液内科固形腫瘍部会

### 固形腫瘍(小児)部会

原 純一\* 大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

\*部会長