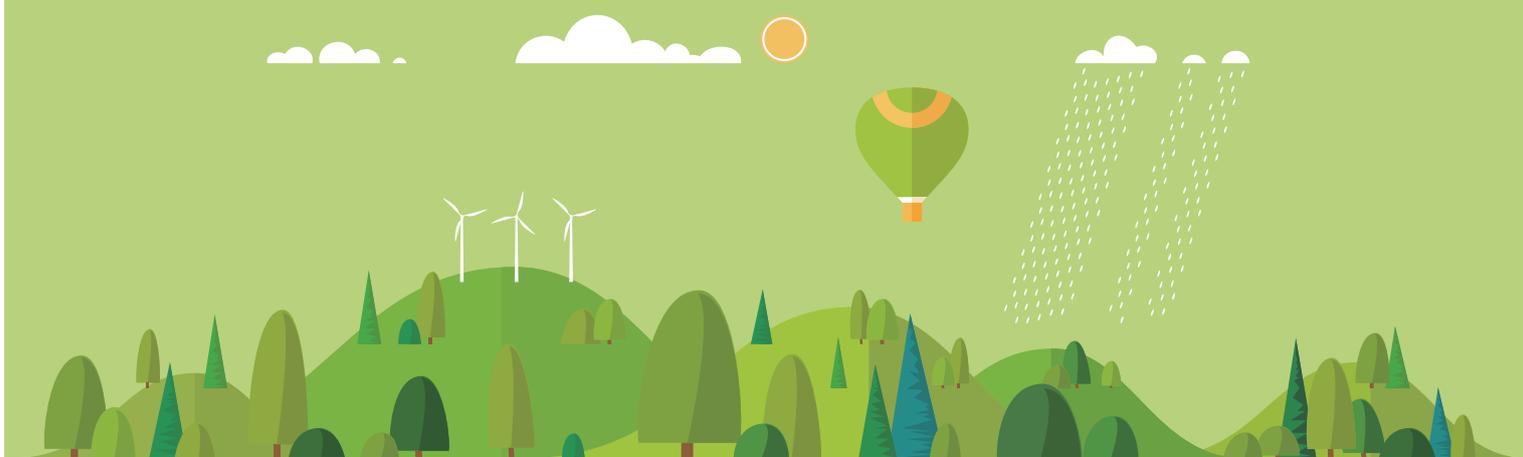
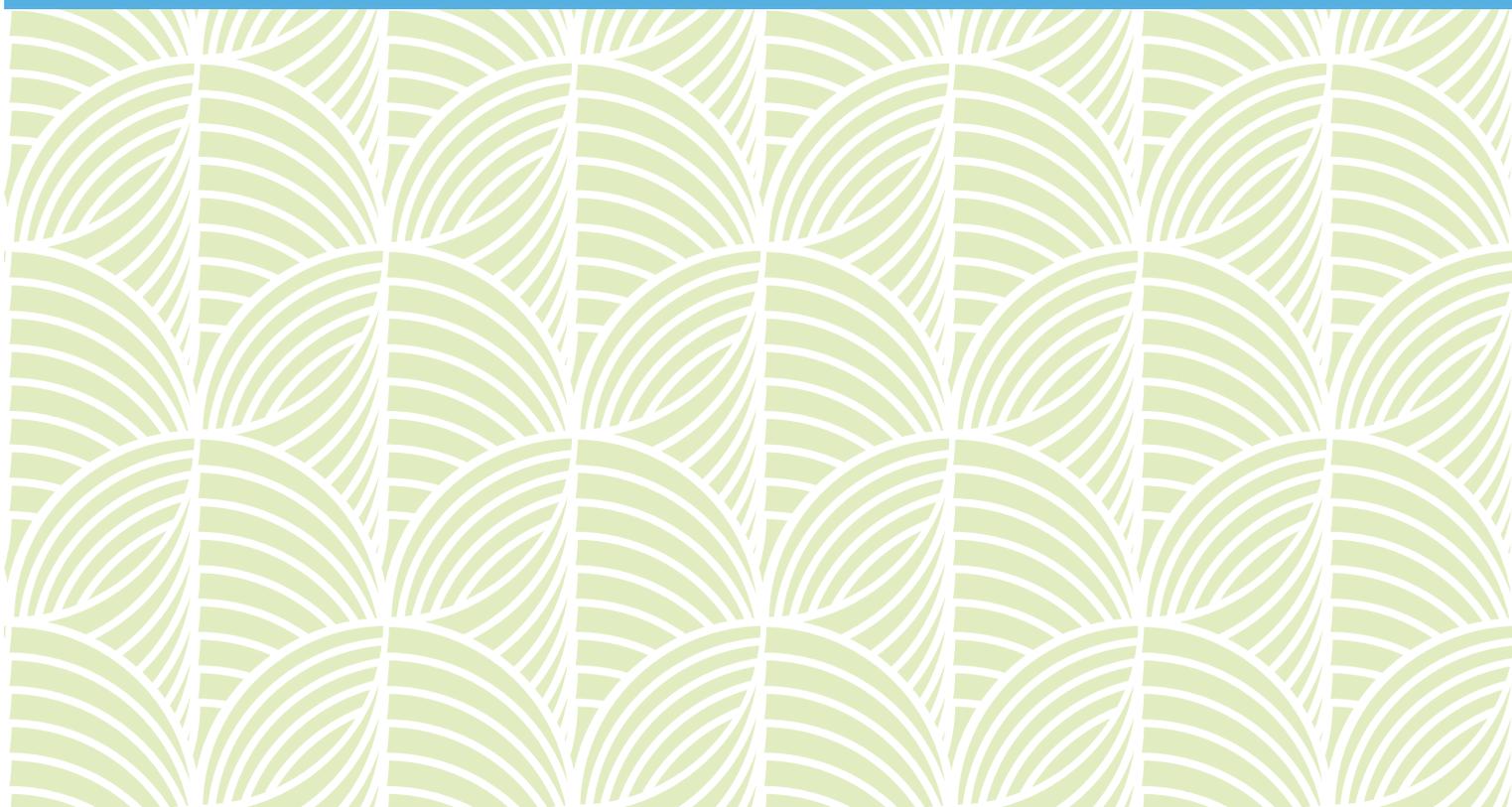


# 「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」 と診断された方へ



作成：平成27-29年度日本医療研究開発機構(AMED)研究費  
「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の新規難治性病型に対する治療研究」班  
監修協力：一般社団法人 グループ・ネクサス・ジャパン



# はじめに

この冊子は、「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」と診断された患者さんと、そのご家族のために、この病気や治療のことについて、よりよく知っていただくことを目的として作成しました。

病院で担当の医師から病気や治療について説明を聞いても、ことばの意味が分からず、理解しにくいことがあるかもしれません。また、病気や治療について本やインターネットで調べようとしても、患者さんやご家族のために書かれた、適切な説明を見つけることはなかなか難しいのではないかと思います。そのような際にこの冊子を参考にしてみてください。

同じ「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」でも、患者さんによって、病気の性質や進み方が違ったり、もともとの体の状態が違ったりして、勧められる治療が異なることがあります。このため、この冊子に書いてあることが、必ずしも全ての患者さんに当てはまるわけではありません。分からないことがあれば、担当の医師や看護師、薬剤師等の医療スタッフに聞いてみてください。





## 01 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とは

リンパ腫は、リンパ球という白血球(血液細胞の一種)が「がん」化しておこる病気で、がん(悪性腫瘍)の一種です。1年間に新たにリンパ腫と診断される人は、2017年の予測で31,000人(出典:国立がん研究センターがん情報サービス)とされており、「がん」の中では8番目に多いとされています。

※リンパ球には、もともと細菌やウイルスなどの病原体や、異常になった細胞を排除する働き、すなわち免疫の働きをもつ細胞で、リンパ節などの組織で増えて、血液の中を移動する性質があります。

リンパ腫にはさまざまな種類がありますが、「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma)」はリンパ球のうち、B細胞が「がん」化しておこる非ホジキンリンパ腫で、リンパ腫の中では最も頻度の多いタイプです。治療を始める前、はやい経過で病変が大きくなる(週から月の単位で病変が大きくなる)のが典型的で、このような経過を示す、「アグレッシブリンパ腫」あるいは「中等度・高悪性度リンパ腫」の代表的な病気です。

## 02 どのように診断されるの？

リンパ腫は、手術や、内視鏡や針による検査で病変を採取し(生検とよびます)、それを顕微鏡でみる検査や(病理診断とよびます)、他の検査の結果を総合して診断されます。「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」の場合も同様に必ず生検を行って診断されます。

「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」の中でも、できる場所やリンパ腫の細胞の性質によって、いくつかの細かいタイプがあることが分かっています。このタイプにより、治療の効きやすさ(治りやすさ、逆に再発のおこりやすさ)が違ってくる場合があります。





## 03 治療前に行う検査

生検によりリンパ腫と診断された方では、治療法を決めるため、いくつかの検査が行われます。これらの検査を生検の結果が出る前に行うこともあります。

### 診察

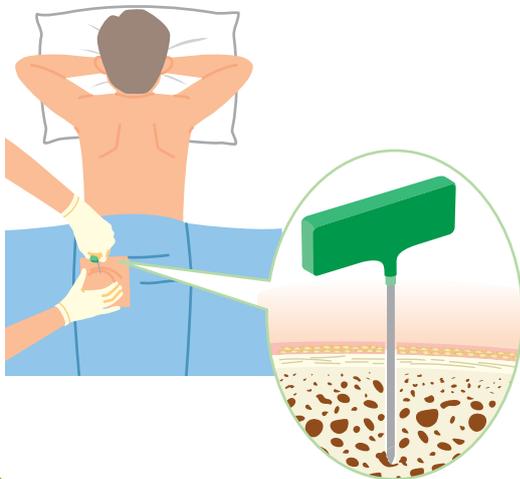
医師が診察し、症状の経過などを伺う(問診といいますが)とともに、触診・聴診などの身体検査を行います。

### CT検査

リンパ腫の病変が体のどこにあるかをみる検査です。触診では分かりにくい体の奥の病変の有無もみて、病変の大きさや広がりを記録することができます。

### 骨ずい検査

骨ずいにリンパ腫の細胞がないかを確認するための検査です。骨ずいは、骨の中にある血液の細胞を作っている部分です。主にうつ伏せで、腸骨(腰の骨)から検査を行います。痛みを伴うため、局所麻酔を用いて行います。

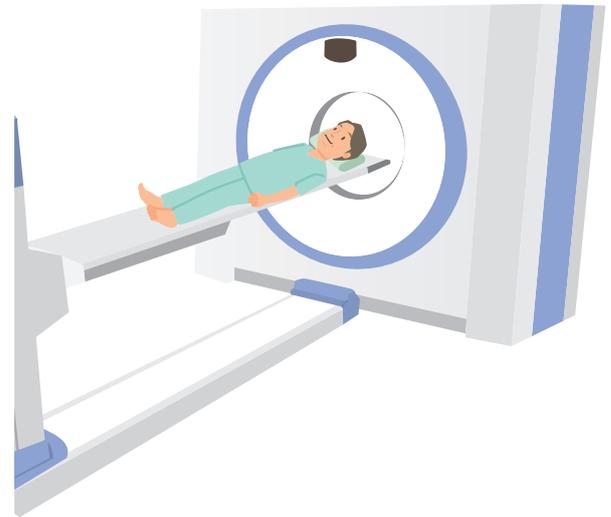


### 血液検査

リンパ腫による変化の有無や、臓器のはたらきの異常など、治療上の問題がないかを調べます。

### PET-CT検査

リンパ腫の広がりをみるための検査です。FDGというブドウ糖にアイソトープ(放射性物質)をくっつけたお薬を注射して行います。



### 上部消化管内視鏡検査

食道、胃、十二指腸にリンパ腫の病変がないかを確認するための検査です。

### 心臓超音波検査・心電図

心臓の動きに問題がないか、不整脈がないかなどを確認し、治療を選ぶ上での参考にします。





## 血液検査データの見方

### （末梢血検査・白血球分画）

末梢血検査は、白血球、赤血球、血小板の数を調べたり、赤血球中のヘモグロビンの濃度を調べたりする検査です。貧血の程度はヘモグロビン濃度によって評価されることが多いです。

白血球分画は、白血球を好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球など種類別に分類する検査で、結果は割合(%)で報告されます。

#### ● 好中球数

好中球(こうちゅうきゅう)は、細菌や真菌(カビ)を食べて殺すはたらきのある白血球です。好中球の割合は、桿状核球(かんじょうかくきゅう)と分葉核球(ぶんようかくきゅう)に分けて報告されることもあります。

例えば白血球数 $1,800/\mu\text{L}$ 、好中球割合が10%の場合、好中球数は $180/\mu\text{L}$ となります。

好中球数が $500\sim 1,000/\mu\text{L}$ 未満(好中球減少症)になった場合、細菌に対する抵抗力が低下しており、発熱などがみられた際に特に注意が必要です。

#### ● ヘモグロビン(血色素)

赤血球の中にある酸素を運ぶタンパク質です。貧血の程度を評価します。

#### ● 血小板数

血小板(けっしょうばん)は、出血をした際に傷口をふさぎ、血を止める作用のある血液の細胞です。

### （生化学検査）

#### ● 乳酸脱水素酵素(LDH)

細胞にとって必要な酵素の一つです。さまざまな細胞に存在しますが、血液細胞の中にも多く含まれており、細胞が破壊されるとLDHが血液中に流れ出るため高値となります。リンパ腫で高値となることがあります。

### （腫瘍マーカー）

#### ● 可溶性IL-2レセプター(sIL2R)

リンパ腫の患者さんで、リンパ腫の活動性のめやすとなる「腫瘍マーカー」として用いられています。しかし、リンパ腫以外のさまざまな原因でも高値となる場合があります。またリンパ腫であっても高値とならない場合もあり、確定診断のためには他の検査などと組み合わせて診断することが必要です。





## ( ウイルスマーカー )

### ● B型肝炎抗原・抗体

HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体を検査し、B型肝炎キャリアでないか、B型肝炎にかかったことがある(既往感染)かなどを調べます。

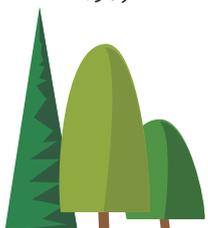
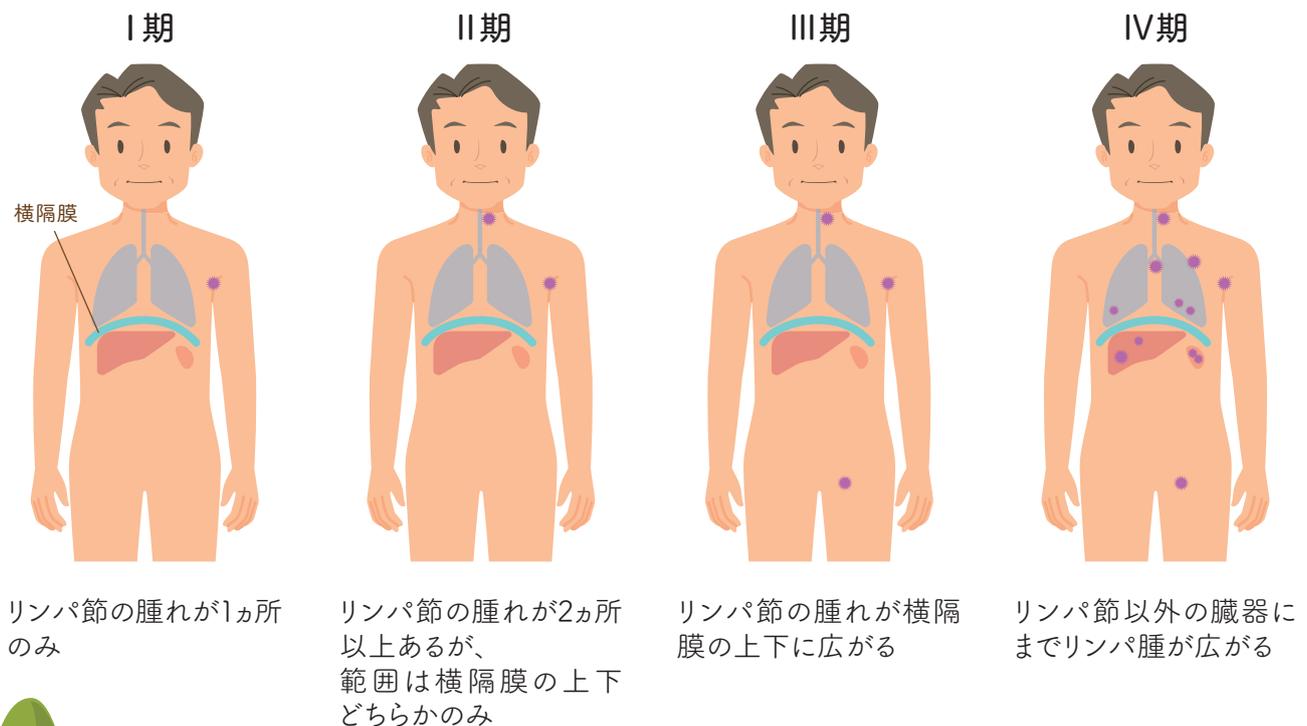
### ● B型肝炎ウイルスDNA(HBV-DNA)

治療によってはB型肝炎ウイルスの再活性化が起きる場合があるため、B型肝炎キャリアの方やB型肝炎にかかったことがある(既往感染)方は、リンパ腫に対する治療前から治療終了後、一定期間を過ぎるまでB型肝炎ウイルスの再活性化がおきていないかを調べます。

## 04 病期(ステージ)

病期(ステージ)は、リンパ腫病変の広がり の程度をあらわします。リンパ腫では、I~IV期の4段階に分かれています。数字が小さいほどリンパ腫のある場所が限られており、I、II期を限局期、III、IV期を進行期と呼びます。

病期を把握するためにCT検査やPET-CTなどの画像検査、骨ずい検査などを行います。





## 05 国際予後指標(こくさいよごしひょう) (IPI)

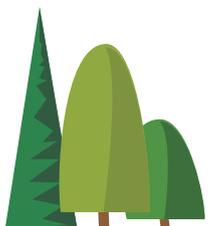
以下のリスク因子の数の合計を国際予後指標(IPI)とよんでおり、リスク因子の数が多いほど予後がよくない(治りにくい、生存割合が低い)とされています。

ただし、その他の病気や患者さんの状態、受けた治療の内容などによって、治療成績は異なってきます。

### リスク因子

- 年齢61歳以上
- 身体活動度(パフォーマンス・ステータス)が2かそれより悪い  
※身体活動度2とは:  
歩行可能で自分の身の回りのことはすべてできるが、作業はできない状態。  
日中の半分以上はベッドの外で過ごしている。
- 血清LDH値が正常上限値を超える
- 節外病変が2つ以上  
例えば、肺と骨ずいに病変があるような場合。
- ステージIII以上

	リスク因子の数
低リスク	0, 1
低・中間リスク	2
高・中間リスク	3
高リスク	4, 5

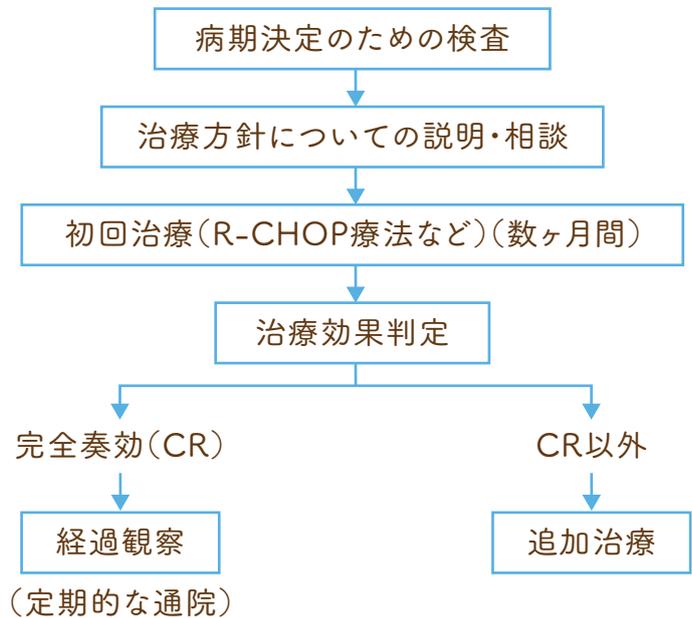




## 06 初回治療の流れ

R-CHOP\*療法の場合、1回目の治療(とくにリツキシマブの点滴)を入院して行うことが多いですが、体調がよければその後は通院で行われることが一般的です。仕事や家事などへの治療の影響は患者さんによってさまざまですので、ご自分で判断する前に医師と相談することをお勧めします。

\* R-CHOP療法:8ページ参照



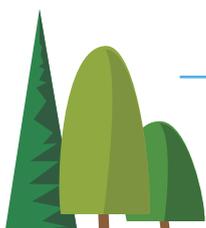
## 07 一般的な治療方針

「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」に対して最も多く用いられている標準的な初回治療はR-CHOP療法です。リンパ腫が生じる部位(例:精巣、縦隔など)や、病気のタイプによっては、ほかの治療法が検討されることがあります。

この他に、治療法の有効性や安全性を調べるための臨床試験への参加が選択肢となることがあります。この中には未承認の新しい治療薬(治験薬)の有効性や安全性を調べるための臨床試験も含まれます。

病期	一般的な治療方針
限局期 (ステージI, II)	R-CHOP療法6~8コース +/- 局所放射線治療 または R-CHOP療法3コース + 局所放射線治療
進行期 (ステージIII, IV)	R-CHOP療法6~8コース +/- 局所放射線治療

参考文献:日本血液学会編「造血器腫瘍診療ガイドライン」2013年版





## 08 薬物療法

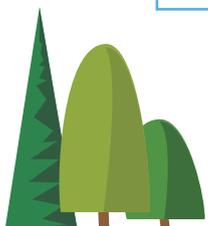
もっともよく行われている化学療法はR-CHOP療法です。「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」のうち、一部の特殊なタイプではDA-EPOCH-R療法を行うことがあります。ここではその2つを示します。

**R-CHOP療法** ……3週毎に6～8回行います。

治療薬名	用量	投与方法	投与日						
			0	1	2	3	4	5	
リツキシマブ (R)	375mg/m <sup>2</sup>	点滴静注	CHOP当日 または前日・翌日 など						
シクロホスファミド (C)	750mg/m <sup>2</sup>	点滴静注		○					
ドキシソルビシン (H)	50mg/m <sup>2</sup>	点滴静注		○					
ビンクリスチン (O)	1.4 mg/m <sup>2</sup> (最大 2mg)	静注		○					
プレドニゾロン (P)	100 mg (または 40mg/m <sup>2</sup> )	経口		○	○	○	○	○	



- リツキシマブは、CHOP療法の各サイクルにあわせて、CHOP療法の当日や、前日～数日後のいずれかに1回ずつ点滴します。
- 高齢の方や合併症を有する場合には、薬剤を減量する場合があります。
- 抗がん薬終了後に、G-CSFやPEG-G-CSF(白血球を増やすお薬)を用いることがあります。





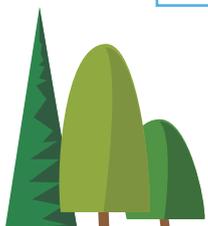
## DA-EPOCH-R療法

・・・3週毎に6～8回行います。

治療薬名	用量	投与方法	投与日					
			0	1	2	3	4	5
リツキシマブ (R)	375mg/m <sup>2</sup>	点滴静注	DA-EPOCH療法 開始当日または 前日・翌日など					
シクロホスファミド (C)	750mg/m <sup>2</sup>	点滴静注						○
ドキソルビシン (H)	10mg/m <sup>2</sup> /日	持続点滴 静注		○	○	○	○	
エトポシド (E)	50mg/m <sup>2</sup> /日	持続点滴 静注		○	○	○	○	
ビンクリスチン (O)	0.4mg/m <sup>2</sup> /日	持続点滴 静注		○	○	○	○	
プレドニゾン (P)	60mg/m <sup>2</sup> /日	経口		○	○	○	○	○



- リツキシマブは、DA-EPOCH療法の各サイクルにあわせて、DA-EPOCH療法の当日や、前日～数日後のいずれかに1回ずつ点滴します。
- ドキソルビシン、エトポシド、ビンクリスチンは4日間(96時間)かけて持続点滴を行います。腕の表面の静脈から点滴した場合、抗がん薬が血管外にもれる可能性があるため、中心静脈カテーテル、末梢挿入型中心静脈カテーテル(PICC)、皮下埋め込み型ポートのいずれかから点滴をします。
- 高齢の方や合併症を有する場合には、薬剤を減量する場合があります。
- 抗がん薬終了後に、G-CSFやPEG-G-CSFを用いることがあります。治療開始後、週に何度か血液検査を行い、その結果に応じて、次の抗がん薬(ドキソルビシン、エトポシド、シクロホスファミド)の量が決められます。





## R-CHOP療法やDA-EPOCH-R療法による副作用

### リツキシマブの輸注関連反応

リツキシマブの点滴開始後、発熱、寒気、吐き気、頭痛、かゆみ、発疹などがあらわれることがあります。これらの症状は、主にリツキシマブの点滴日におこり、とくに開始直後や、点滴の速度を早くした直後にはじまることが多いです。

リツキシマブの点滴開始前に予防するためのお薬を内服していただきますが、それでもこのような反応がみられることがあります。とくに1回目の点滴の際に多くみられ、2回目以降は少なくなります。

### 化学療法による副作用

R-CHOP療法やDA-EPOCH-R療法の治療期間中、リツキシマブの輸注関連反応以外に10%以上にみられる副作用として、脱毛、末梢神経障害(しびれ)、吐き気、便秘、倦怠感、発熱性好中球減少症、発熱、無力症、食欲低下などがあります。検査値の異常としては、好中球減少症、白血球減少症、貧血があります。この他、プレドニゾン(ステロイド)に関連した不眠や高血糖などがあります。

#### ● 脱毛

最初の抗がん薬の投与から2～3週後頃に髪の毛が抜けはじめます。全ての髪の毛が同時に抜けるわけではなく、髪の毛がまばらに残る方もいます。抗がん薬の投与が終わって、1～2ヶ月後からゆっくりと髪の毛が生え始めます。半年後には数センチ程度にのびますが、髪質が変わってクセ毛になることがあります。

#### ● 便秘

ビンクリスチンのため、腸のぜん動が低下して、便秘が起こりやすくなります。便秘が重症になると麻痺性腸へいそくをおこすことがあります。便秘を防ぐため、水分を十分とるとともに、適度な運動をこころがけることをお勧めします。普段から便秘がちな方には酸化マグネシウムなどで便通をよくすることを勧めすることがあります。

#### ● 末梢神経障害(しびれ)

ビンクリスチンのため、手足の指先・手のひら・足の裏の感覚がにぶくなったり、ピリピリする異常な感覚がおきたり、痛みを感じたりすることがあります。症状が強くなると、箸や鉛筆を使う、ボタンをかける、携帯電話などを操作するなど日常生活に支障が出てくる場合があります。さらには歩行などに支障がでることもあります。症状が重い場合にはビンクリスチンの減量や中止をお勧めすることがあります。





### ● 吐き気・食欲不振

抗がん薬治療の当日から3日目くらいまでにおこることが多く、長い場合は1週間ほど続くことがあります。比較的良好に吐き気を抑えることができる吐き気止めの薬が開発されており、抗がん薬治療の際には予防的に用います。それでも吐き気がある場合、吐き気止めを追加したり、予防の方法を工夫することができますので、医師、看護師、薬剤師などにお伝えください。



### ● カテーテル感染症

DA-EPOCH-R療法のように、中心静脈カテーテルを入れて化学療法を行う場合、カテーテルに付着した細菌が原因となって高熱が出る場合があります。カテーテルを入れた患者さんが発熱した場合は、抗生物質の投与を開始するとともに、いったんカテーテルを抜くことをお勧めすることができます。

### ● 抗がん薬の血管外漏出

ドキシソルビシンやビンクリスチンなどの抗がん薬が血管の外に漏れると、皮膚に障害が出る場合があります。抗がん薬の点滴中に、針先の痛みや異常を感じたら、すぐに医師・看護師・薬剤師などにお伝えください。

### ● 倦怠感(つかれやすさ)

抗がん薬投与の当日から数日間、つかれやすい、だるいといった症状がみられることがあります。また、プレドニゾロンの内服が終わった翌日から数日間、倦怠感が強くなる場合があります。

### ● 好中球減少症と感染症

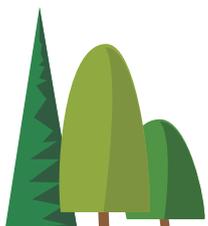
抗がん薬の投与から1~2週後に血液中の白血球(好中球)の数が少なくなります。この時期には感染症による高熱が出る場合があります。38℃以上の高熱が出た場合は抗生物質の内服または点滴が必要です。

### ● 静脈炎・血管痛

腕の血管からの点滴では、抗がん薬の投与により血管の痛みが出ることがあります。点滴中におこることもありますが、抗がん薬治療が終わってから数日続くことがあります。

### ● プレドニゾロンによる副作用

プレドニゾロン内服により、高血糖、血圧上昇、不眠、胃粘膜障害などがみられることがあります。





### ● 心毒性

ドキシソルビシンにより、心臓の動きが悪くなったり、不整脈が出やすくなったりすることがあります。このため、治療を始める前に心機能の確認を行います。心機能が低下した方ではドキシソルビシンの減量や中止をすることがあります。治療終了後数年以上経ってから心不全がみられることもあります。

### ● 出血性膀胱炎

シクロホスファミドが変化した物質が膀胱内にたまって、膀胱の粘膜を障害し、まれに血尿を伴う膀胱炎をおこすことがあります。これをふせぐため、CHOP療法の当日は、なるべく多めに水分をとり、なるべく排尿の回数を多くして、膀胱に長い時間尿を貯めないようにすることをお勧めします。



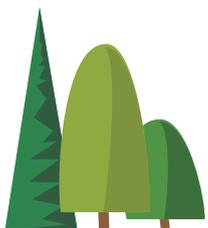
これらの副作用が全ての患者さんで起こるわけではありません。この他にも起こりうる副作用がありますが、体調で何か気づくことがあれば、担当の医師・看護師・薬剤師に相談をしてください。

## 長期的な副作用

抗がん薬治療中に生じる副作用のうち末梢神経障害は数ヶ月以上にわたって続くことが多くあります。

この他、治療が終了してから数年以上経過した後にも起こりうる副作用があり、晩期障害とよばれています。晩期障害には、抗がん薬治療や放射線治療に関連した別の血液がん（白血病など）や固形がん（乳がんなど）の二次発がんや、ドキシソルビシンに関連した心機能低下、精巣や卵巣機能に対する影響などがあります。

薬剤や治療によっては不妊になるリスクがありますが、リンパ腫に対する治療開始前にもしくは治療と並行して、卵子や精子の凍結保存などの妊孕性（にんようせい；生殖能力のこと）を温存する治療が可能な場合もあります。拳児を希望される方は治療を始める前に担当の医師に相談することをお勧めします。



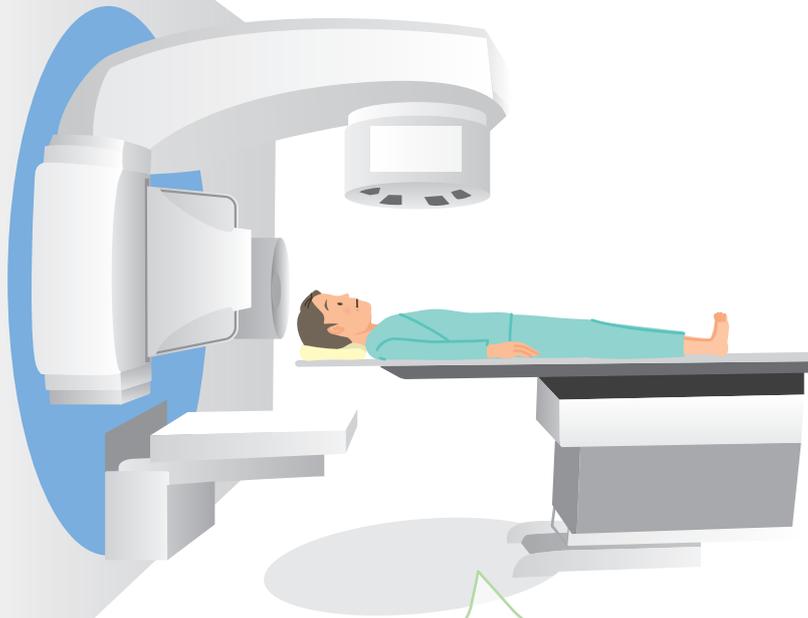


## 09 放射線療法

放射線療法は、体の外から高いエネルギーのX線を照射して行う治療で、照射した範囲に対して効果のある局所治療です。

放射線療法は、月曜日から金曜日(平日)に1日1回照射し、4~5週間続けて行います。

照射の場所によらず共通してみられる副作用として軽い皮膚炎があります。この他に、照射の範囲によって異なる副作用があります。のど(頸部)への照射では、口内炎や、だ液が減って口の渇きがおこることがあります。口の渇きは治療後、数年以上の長期にわたって続くことがあります。この他に、数年以上経過してみられる晩期障害(二次発がん)の可能性もあります。



限局期(I, II期)の「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」の場合、R-CHOP療法を3~4回行い、その後、病変があった領域に対して放射線療法を追加することが選択肢となります。

進行期(III, IV期)などでは、もともと巨大な病変があった場合や、R-CHOP療法終了後にPET-CTで陽性の病変が残ってしまった場合など、治療が不十分と考えられる場合、その場所に対する放射線療法が選択肢となります。





## 10 中枢神経再発予防

「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」では、一部の患者さんで、脳や、ずい膜(脳・せきずいを囲む膜)にリンパ腫が再発することがあります。これを中枢神経再発とよびます。中枢神経再発をおこすと、まひなどの症状やけいれんをおこしたり、意識が低下したりすることがあります。

中枢神経再発の可能性が高いと考えられる場合、高用量メトトレキサート療法やメトトレキサートなどのずいくう内注射(ずい注)を予防治療として行うことがあります。

### 高用量メトトレキサート(MTX)療法

メトトレキサート(MTX)という抗がん薬を点滴した後、MTXによる副作用を軽減するために、MTXの血中濃度を確認しながら水分やホリナートカルシウムという薬の点滴を数日間続けます。副作用として粘膜炎(口内炎や下痢など)、肝機能障害、腎機能障害などがおこることがあります。

### ずいくう内注射療法(ずい注)

ベッドに横向きに寝た状態で背中から針を刺して、脳・せきずいの周りがあるずいくう内にメトトレキサート(MTX)などの抗がん薬を注射します。ずい注の副作用として多いものに頭痛などがあります。

## 11 治療効果判定

からだの表面にリンパ腫の病変がある場合には、ご自分でも治療効果が出て病変が小さくなるのが実感できると思います。このような治療効果をより客観的に評価をするため、予定した治療が終了した時点でCT検査やPET-CT検査などにより治療効果判定を行います。

治療前、腫れて大きくなっていったリンパ節が、CT検査で消失または正常の大きさの範囲に縮小した場合や、PET-CT検査で陽性病変が消失した場合に完全奏効(CR)とよびます。

「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」に対してはじめて治療を行う場合、まずは完全奏効(CR)を目指します。

病変がある程度小さくなっているものの、病変の消失にいたっていない場合を部分奏効(PR)といいます。この場合、病変部への放射線治療を追加することがあります。

病変の縮小の程度が不十分な場合や、治療中に病変が大きくなったり新しい病変があらわれたりした場合には、他の薬物治療(二次治療)への変更を検討します。

なお、PET-CTによる治療効果判定は、治療による影響を避けるため、最後の化学療法から6～8週間(少なくとも3週間)、放射線治療の場合には3ヶ月間空けて行うことが勧められています。



## 12 治療後の経過観察

---

治療が終わり、治療効果が得られたことが確認されたら、定期的な経過観察に移ります。経過観察では、診察と血液検査を行います。

この他に、一定の期間、定期的なCT検査をお勧めすることがあります。その頻度や期間は担当の先生にご相談ください。

症状や血液検査の結果から再発が疑われる場合、定期的な検査以外にCT検査などを行うことがあります。

## 13 再発・難治性の場合

---

いったん完全奏効(CR)となったのち、再びリンパ腫の病変が出てくることを再発とよびます。また、治療によって完全奏効(CR)に至らず、病変が残ったり、治療を行っているにも関わらず、病変が大きくなる(進行)場合、再燃あるいは難治性とよびます。

「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」が、再発または難治性となった場合、最初に受けた治療以外の薬物治療(二次治療)や自家末梢血幹細胞移植を含む造血幹細胞移植を検討することとなります。





## 患者さんへ

「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」では、数ヶ月にわたる治療が必要で、これまでの生活や仕事にも少なからず影響がある可能性があります。しかし、治療によって多くの方がこれを治すことが可能です。どのような治療を行うかは、病気やあなたの体の状態を調べる検査を受けた上で、担当の医師とよく相談してください。同じ「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」であっても、病変の場所やタイプによって勧められる治療法が異なることがあります。また新しい治療薬が次々に開発されており、これらを用いた臨床試験への参加も候補となることがあります。

仕事あるいは家庭への影響での心配ごとがあれば、一人だけで悩まずに周囲の人や医療スタッフに相談することをお勧めします。治療やその他のことを決める際にセカンド・オピニオンを活用することもよいと思います。

この冊子を、患者さんやそのご家族が、病気や治療に対する理解を深めるのに役立てていただければ幸いです。

平成27-29年度日本医療研究開発機構(AMED)研究費  
「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の新規難治性病型に対する治療研究」班

代表: 山口素子(三重大学)

本小冊子編集代表: 伊豆津宏二(国立がん研究センター中央病院)

