

【第117回生涯教育講座】

悪性リンパ腫診療の現状と進歩

すず 鈴 みや 宮 じゅん 淳 じ 司

キーワード：悪性リンパ腫，ホジキンリンパ腫，B細胞リンパ腫，
T/NK細胞リンパ腫，プレシージョンメディシン

要 旨

悪性リンパ腫（リンパ腫）は多数の病型の集合体で，B細胞リンパ腫，T/NK細胞リンパ腫，ホジキンリンパ腫に大別される。B細胞とT/NK細胞リンパ腫は成熟・分化段階により，前駆細胞由来と成熟細胞由来に分けられ，成熟リンパ腫には多数の病型がある。リンパ腫細胞の増殖速度により分けることが臨床的に有用である。リンパ腫診療では正しい病理診断（病型診断）をすることが最重要で，病理組織像に加えて免疫形質と遺伝子検索が必要で，病期診断と治療効果判定にFDG-PETが使われる。患者は年々増加し，高齢化し70%が65歳以上である。治癒を目指す場合には治療強度を落とさず，インドレントリンパ腫では病気のコントロールをし，無理をしないといった層別化治療を実施する。高齢者は予後不良で，遺伝子異常を背景にした病型による層別化だけでなく，年齢などのリスクや予後不良を示す染色体・遺伝子異常などのリスク評価の上，プレシージョンメディシンを実施する。

はじめに

悪性リンパ腫（ML）は，リンパ球系の白血病や形質細胞の腫瘍である多発性骨髄腫を含むリンパ球系腫瘍の総称で，国際的に広く用いられているWHO分類では，ホジキンリンパ腫，B細胞リンパ腫とT/NK細胞リンパ腫に3つに大別され，さらに免疫不全関連リンパ増殖異常症，組織球・樹状細胞腫瘍が大項目として設けられており，

2016年のWHO分類の改訂¹⁾では90種類以上の病型が記載されている。リンパ腫が，内科医だけでなく，血液専門医の中でも敬遠されることがあるのは，種類が多く，複雑であると考えてしまうからである。B細胞リンパ腫とT/NK細胞リンパ腫を一緒にして非Hodgkinリンパ腫（NHL）と呼ぶこともある本稿では，リンパ腫診療に必要な基本的事項と，治療の進歩について記載する。

Junji SUZUMIYA

島根大学医学部附属病院腫瘍センター／腫瘍・血液内科

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部附属病院腫瘍センター

悪性リンパ腫は多数の病型の集合体で、ひとつの疾患ではない

最近では、単にリンパ腫と呼ばれる事も多い。リンパ腫は多数の病型の集合体で、ひとつの疾患ではない。ホジキンリンパ腫は長期の生存割合が75%以上あり良好で、成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)急性型は4年生存割合が11%と不良であり、予後に関しても極めて多様である。また2001年に最初の抗体薬である、成熟B細胞に発現するCD20に対する抗体薬リツキシマブ rituximab の登場により、B細胞リンパ腫とT細胞リンパ腫を分けることは必須となった。

リンパ腫の分類を理解するとき重要な点は以下である。

- 1) 細胞系統による：B細胞とT/NK細胞で大別される。T/NK (TまたはNK という意味) 細胞性は、T細胞とNK細胞は類似の点が多いため一緒にされている。
- 2) 成熟・分化段階：B細胞とT/NK細胞リンパ腫は前駆細胞由来のものと成熟細胞由来のリン

パ腫に分けられる。前駆細胞由来は、リンパ芽球型リンパ腫だけで、これは急性リンパ性白血病と同様と考えられており、類似治療を実施されることが多い。

- 3) 増殖速度：臨床的には最も有用な分け方である。増殖が緩徐なリンパ腫(インドレント indolent リンパ腫)は年単位の増殖を示し、濾胞性リンパ腫とMALTリンパ腫が代表である。アグレッシブ aggressive リンパ腫は、月単位の増殖を示し、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)が代表である。高悪性度(ハイリーアグレッシブ highly aggressive と呼ばれる)リンパ腫は、週単位の増殖を示し、リンパ芽球性リンパ腫やBurkittリンパ腫とATLの急性型とリンパ腫型である(表1)²⁾。

リンパ腫の診断は病理組織像、免疫形質と遺伝子検索が必要である

リンパ腫診療で、最も重要なことは正しい病理診断(病型診断)をすることである。そのため、

表1 代表的なB細胞およびT/NK細胞リンパ腫

悪性度分類	B細胞リンパ腫	T/NK細胞リンパ腫
低悪性度リンパ腫 indolent lymphoma (進行が年単位)	濾胞性リンパ腫 粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫 慢性リンパ性白血病	菌状息肉症 成人T細胞白血病・リンパ腫(くすぶり型・慢性型)
中悪性度リンパ腫 aggressive lymphoma (進行が月単位)	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マントル細胞リンパ腫	末梢T細胞性T細胞リンパ腫・非特定 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 ALK陽性未分化大細胞型T細胞リンパ腫 ALK陰性未分化大細胞型T細胞リンパ腫 節外性NK/T細胞リンパ腫
高悪性度リンパ腫 highly aggressive lymphoma (進行が週単位)	Burkittリンパ腫 リンパ芽球リンパ腫	リンパ芽球性リンパ腫 成人T細胞白血病・リンパ腫(急性型、リンパ腫型)

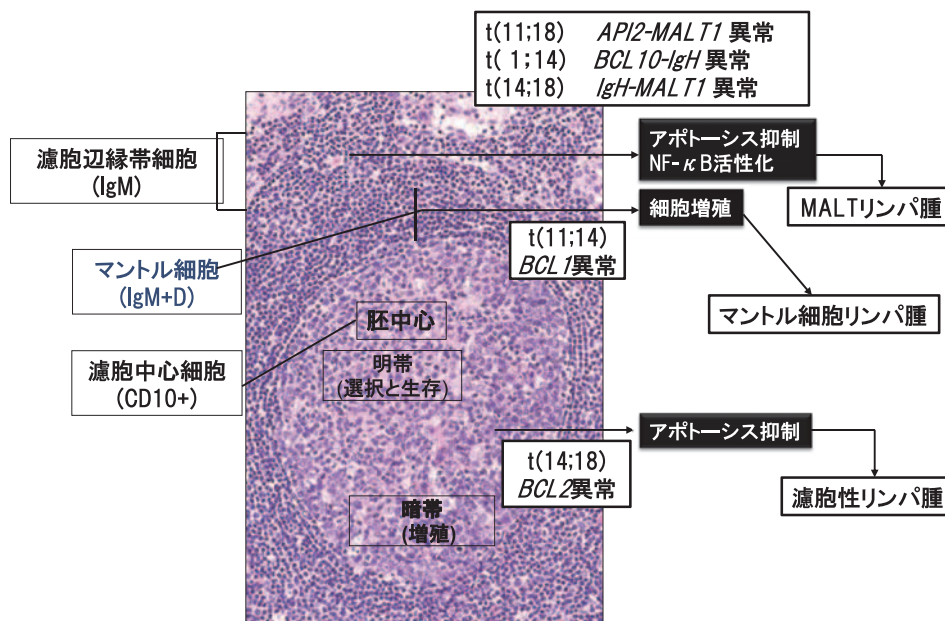


図1 リンパ濾胞と濾胞性リンパ腫、マンテル細胞リンパ腫、MALTリンパ腫の発生
 リンパ濾胞は中心に胚中心があり、外側に向かってマンテル層、濾胞辺縁帯となっておりそれぞれに、特徴のある細胞より構成されている。(筆者作成)

HE染色による病理診断に加え、フローサイトメトリー (FCM) や組織標本を使った免疫染色による免疫形質の検索が必須である。それに加えて、染色体検査 (FISH法やGバンド法) や遺伝子検査が必要である。

いくつかのB細胞リンパ腫に関しては、そのリンパ腫発生のメカニズムがよくわかっている

1) 濾胞性リンパ腫の場合：二次濾胞の胚中心細胞は、この場所では特定の抗原刺激に対する特異抗体を産生するために、細胞の増殖と選別が起きている。正常な濾胞では不要な細胞はアポトーシスにより排除されているため、胚中心細胞に、アポトーシスをブロックする BCL-2 は、産生されない。しかし、免疫グロブリン重鎖が位置する 14q32 とアポトーシスを抑制する BCL-2 が位置する 18q21.3 の転座 t (14; 18) (q32; q21.3) が生じる。この転座により、免

疫グロブリン重鎖 (IGH) のエンハンサー領域と BCL-2 の遺伝子が癒合し、その結果 BCL-2 の過剰発現が起こる。この異常により胚中心細胞に BCL-2 が発現すると、本来はアポトーシスになる胚中心細胞が、長く生存することで濾胞性リンパ腫が生じる。この発生機序からは、増殖が加速するというより細胞の寿命が延びるということが想像をされ、このリンパ腫がインドレントリンパ腫であることを示唆している (図1)。

2) マンテル細胞リンパ腫：抗原未刺激の細胞で構成されるマンテル層の細胞は、細胞周期に入らないように細胞周期関連蛋白であるサイクリン D1 (CCND1) BCL-1/CCND1 は陰性である。この細胞に染色体転座 t (11; 14) (q13; q32) により、IGH のエンハンサーとしてサイクリン D1 の過剰発現があるとマンテル細胞リンパ腫が発生する。

現在診断に使われている染色体や遺伝子検査は表2に示した。表には示していないが、ヘアリー細胞白血病は *BRAF* の V600E, リンパ形質細胞リンパ腫/原発性マクロプロブリン血症は *MYD88* の L265P 遺伝子異常の検索が診断に必要である。また *RHOA* の G17V 遺伝子異常が血管免疫芽球T細胞リンパ腫の70%にみられることが判明し, 研究レベルではあるが診断に用いられるようになった。

リンパ腫は年々患者数が増加し, 高齢化している

国立がん研究センターがん対策情報センターのデータでは, 日本人 (2011年) の年間罹患総数は24,000人, 65歳以上が70%を占め, 年齢中央値は70歳代前半である。成熟B細胞リンパ腫が68%, 成熟T/NK細胞リンパ腫が25%で, その中でもびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) がリンパ腫全体の35%と圧倒的に多い。欧米では慢性リンパ球性白血病 (CLL) が最多であるが, 日本では稀である。また欧米ではホジキンリンパ腫が多いが, 日本では少なく, 逆にATLやT細胞リンパ腫 (TCL) が多く, 病型により発生頻度が異なる³⁾。

リンパ腫は病期診断と治療効果判定に FDG-PET が使われる

病期診断, 治療効果判定に [18F] fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) が使われるが, 病型によりその検出感度が異なり, 粘膜関連型辺縁帯リンパ腫 (MALTリンパ腫) などでは, 検出感度が低いことに留意すべきである⁴⁾。FDG-PET の判定は縦隔と肝臓のFDG集積の程度を基準にして分ける five-point scale (5-PS) が用いられ, 縦隔の集積より強いが肝臓より弱いものが3で, 肝臓より集積が強いと4になる。一般的には5-PSの4以上が陽性とされている。

ホジキンリンパ腫は長期生存が75%, また限局期では90%を超えている。治療後15年以上経過すると, 放射線治療を含む治療の晩期毒性による二次がんの発生や心肺毒性のための死亡が原病による死亡より多くなる。そのため治療による晩期有害事象の軽減のために, FDG-PET 検査を治療途中に実施し (中間PET検査), FDGの集積がなければその後の治療は強度を減弱, また集積が残存すれば治療の強度を上げるような治療戦略を検証するランダム化比較試験が欧米では実施され,

表2 診断に使われるリンパ腫の染色体異常と遺伝子異常

染色体異常	遺伝子異常	リンパ腫	主に用いられる検出方法
異常蛋白 (キメラ蛋白) 産生型			
t(11;18)(q21;q21.1)	<i>API2/MALT1</i>	MALTリンパ腫	PCR法
t(2;5)(p23;q35) など	<i>ALK/NPM1</i>	未分化大細胞リンパ腫	免疫染色
正常蛋白産生型 (脱制御型)			
t(3;14)(q27;q32)	<i>BCL6/IGH*</i>	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	FISH法, Gバンド法
t(8;14)(q24;q32)	<i>c-MYC/IGH*</i>	Burkittリンパ腫	FISH法, Gバンド法 免疫染色
t(9;14)(q13;q32)	<i>PAX5/IGH</i>	リンパ形質細胞性リンパ腫 [#]	Gバンド法
t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1/IGH</i>	マントル細胞リンパ腫	FISH法, Gバンド法 免疫染色
t(14;18)(q32;q21.1)	<i>IGH/MALT1</i>	MALTリンパ腫	PCR法
t(14;18)(q32;q21.3)	<i>IGH*/BCL2</i>	濾胞性リンパ腫	FISH法, Gバンド法 免疫染色

ALK, 未分化大細胞リンパ腫キナーゼ; NPM1, ヌクレオ فسミン1; IGH, 免疫グロブリン重鎖; CCND1, サイクリンD1
*: BCL2, c-MYC の variant translocation では IGκ, IGλを, BCL6 では IG 以外の遺伝子を転座相手とする

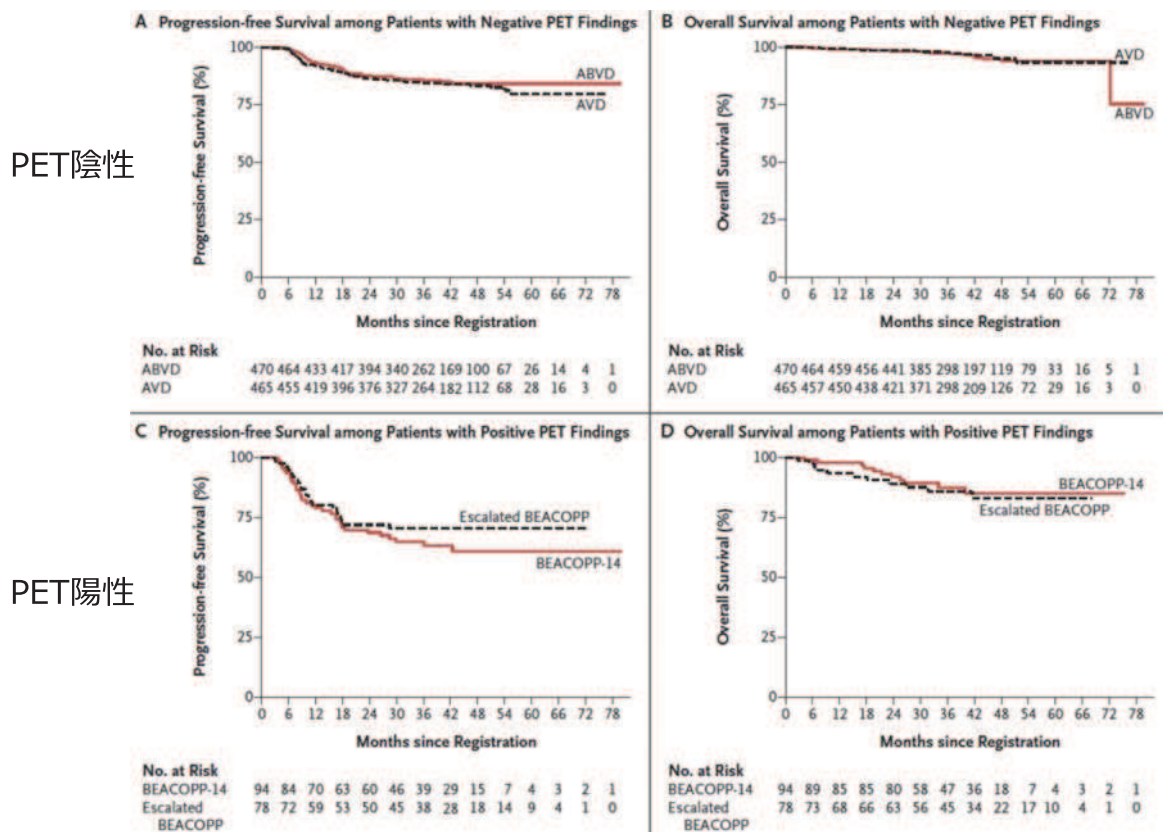


図2 中間PETを用いたResponse-Adapted Therapy (RATHL試験)の予後曲線

試験開始前に設定した非劣性マージンには達しなかったが、PET陰性例では、ABV療法はABVD療法に比べて呼吸毒性は少なく、有効性に有意差は認めなかった。本試験の結果から中間PETが陰性であれば、肺毒性の強いプレオマイシンは途中から中止できる可能性が示された。ただし、プレオマイシンの至適用量の検討は必要である。(文献5から引用)

良好な治療成績が得られている(図2)⁵⁾。

リンパ腫の治療はメリハリをつけて、プレシジョンメディシンを実施する

リンパ腫は治癒が望める腫瘍ではあるが、一部では通常の化学療法では治癒が困難である。治療法の決定には病型(病理)により治療方針が異なる(図3)。治癒を目指す場合は、治療強度を落とさず、完全奏効(CR)を目指す。さらに患者の状態とリスク因子による層別化を実施し、標準治療があるものは標準治療を実施する。しかしインドレントリンパ腫の多くの病型は、限局期では放射線治療により治癒が望めることがあるが、多

くの症例は進行期であり、通常の化学療法によりCRが得られたとしても多くの場合再発する。また高齢者に発生することが多く、治療強度の強い治療は避け、病気のコントロールを目指すことが多い。前駆型リンパ腫の場合は急性リンパ性白血病と同様の治療を実施し、原則的に治癒をめざす。また急性型やリンパ腫型のATLなど、急速に進行する予後不良なリンパ腫は可能であれば同種造血幹細胞移植(同種移植)を実施する。このように同じリンパ腫という疾患でありながら、全く異なる治療戦略であることの理解が必要である⁶⁾。

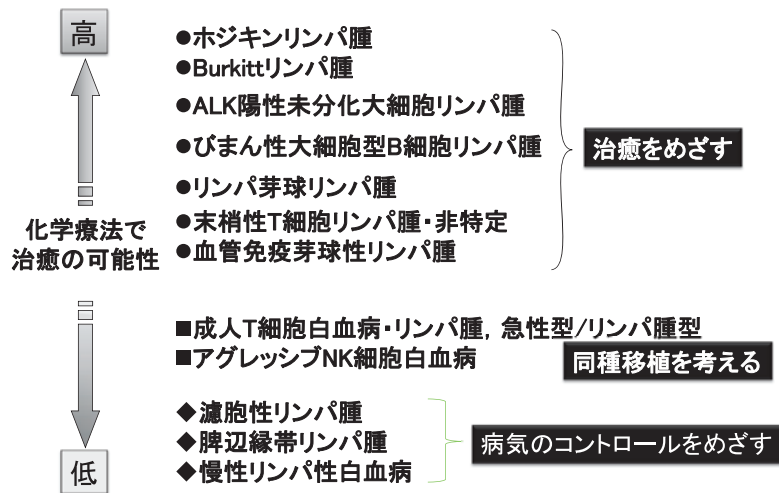


図3 リンパ腫の病型による治療目標

一般的に、通常の抗がん薬治療によりホジキンリンパ腫やアグレッシブリンパ腫はで治癒が望める可能性が高いが、濾胞性リンパ腫などのインドレトリンパ腫は、再発を繰り返し治癒の可能性は低い。成人T細胞白血病・リンパ腫やアグレッシブNK細胞白血病は、通常の抗がん薬で治癒の可能性は低く、進行がはやいため、長期生存のために同種造血幹細胞移植（同種移植）を診断時から検討する。（筆者作成）

高齢者リンパ腫患者の治療方針は高齢者機能評価 (Geriatric Assessment; GA) を用いて決定する

リンパ腫の病型により、多少異なるが、予後予測する方法が幾つか使用される。そのなかでも汎用されるのは国際予後指標（61歳以上、病期Ⅲ期以上、節外病変2個以上、PS 2~4、血清LDH正常値以上が不良因子）である。また、濾胞性リンパ腫や末梢性T細胞リンパ腫に対する予後予測モデルなどにも年齢が入っているように、高齢者はどのような病型のリンパ腫でも予後不良である。その理由は複合的ではあるが、多くは若年者と違って標準治療が実施できないことによる。DLBCLは5年生存割合が、60歳未満は52%、60-64歳は43%、65-69歳は34%、70歳-74歳は27%で、75歳以上では14%と年齢が予後の大きな因子で、高齢者のリンパ腫は予後不良である。

リンパ腫患者の3分の2は65歳以上であるため、遺伝子異常などを背景にした病型による治療選択だけでなく、高齢者のリンパ腫治療は、physical

fitnessによる治療方針の決定がなされている。標準治療が実施可能な"fit"と実施困難であるため治療強度を減じた治療が適当な"unfit", best supportive careが適当な"frail"といった層別化がされている。"fit"なアグレッシブリンパ腫高齢者患者は標準治療の実施により若年者と同様な治療成績を得ることができ、"unfit"な患者には標準治療を無理に実施しても治療成績は不良のままである⁷⁾。

代表的な病型のリンパ腫に対する標準治療法

1) ホジキンリンパ腫の標準治療

治療目的は治癒をめざす。限局期（Ann Arbor分類Ⅰ、Ⅱ期）は、化学療法併用放射線治療がランダム化比較試験の結果優れていることが証明されているため、ABVD（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）療法+領域放射線照射である。進行期（Ann Arbor分類Ⅲ、Ⅳ期）は、ABVD療法6-8コースであ

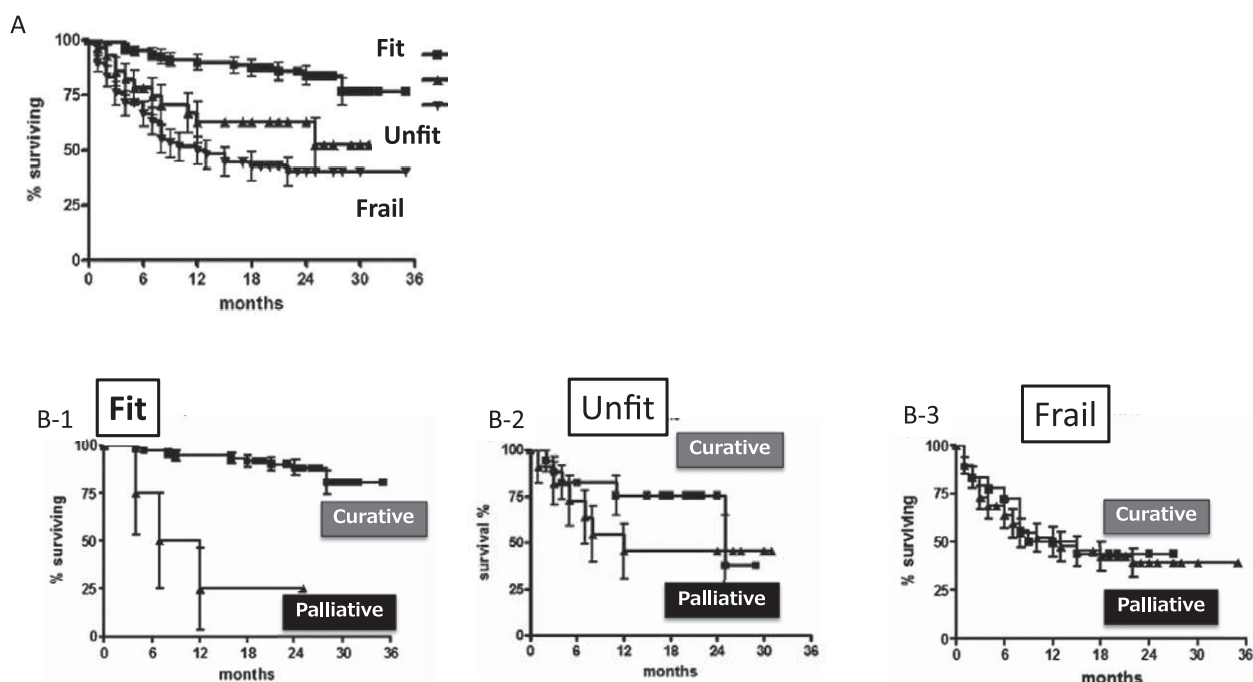


図4 高齢者機能評価 (CGA) は高齢者 DLBCL の治療方針決定に有用

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫高齢者患者173名 (年齢中央値77歳) をフィットネスにより, Fit 群: 79名 (年齢中央値74歳), Unfit 群: 28名 (年齢中央値79歳), Frail 群: 66名 (年齢中央値81歳) に分けて検討。R-CHOP 療法の治癒を目指す治療量 (Curative 量) は標準治療の70%以上と規定した。Fit の患者には標準治療を実施すれば高齢者でも治癒を目指すことが示唆される。(文献7より引用)

る⁶⁾。再発した場合は, 若年者であれば自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (自家移植) を実施し治癒を目指す。また再発・難治性ホジキンリンパ腫に対しては, 抗 CD30 抗体に微小管阻害薬のモノメチルアウリスタチン E を結合させた抗体薬であるブレンツキシマブ・ベドチンが保険承認されており, 有害事象としては好中球減少と末梢神経障害がある。また, 抗 PD-1 抗体薬ニボルマブは, ほぼすべてホジキン細胞が PD-L1 を発現していることもあり, 自家移植やブレンツキシマブ・ベドチン治療後の患者を78%含む再発・難治例に対して奏効割合87%で, 17%が完全奏効という効果を示した⁸⁾。日本でも本年から保険承認されている。

2) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の標準治療

アグレッシブリンパ腫であり, 治癒をめざす治療を実施する。リツキシマブ (R) 併用の CHOP (R, ドキソルビシン, シクロホスファミド, ビンクリスチン, プレドニゾロン) (R-CHOP) 療法が, 以前の標準治療であった CHOP 療法より 10-15% の治療成績の改善を示した。標準治療は, 限局期例は R-CHOP 療法 3 コースに領域放射線治療の併用もしくは R-CHOP 療法 6~8 コース, 進行期は R-CHOP 療法 6~8 コースである^{6,9)}。再発・再燃すると, 一般的には65歳以下の fit の患者は, 二次治療が奏効する場合は, 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (自家移植) により治癒も望めるため標準治療である。同種移植は, 自家

移植後再発患者を含む一部の患者が長期生存しており実施されているが、治療関連死亡が高く、前処置、移植時期、造血幹細胞のソースなどを確立する必要がある。

3) 濾胞性リンパ腫 (FL)

インドレントリンパ腫で最多であり、多くは進行期であるが、限局期では放射線治療により治療が得られることもあるが、多くはR併用化学療法により寛解が得られても、再発し通常の化学療法だけでは治療は困難なリンパ腫である。また、患者は高齢であることが多く、そのため治療をめざすよりは病気のコントロールを目的に治療方針を立てる。進行期で、低腫瘍量であれば、症状が出現してから治療を開始しても、早期から治療を開始した場合と生命予後は変わらないことから、無治療経過観察もしくはリツキシマブ単独治療が実施される^{6,10)}。高腫瘍量の場合はリツキシマブ (R) 併用化学療法を実施する。どの抗がん薬がよいのかは決まっていはいないが、R-CHOP 療法からドキシソルビシンを省いた R-CVP 療法 (場合によっては R-CHOP 療法) が実施され、部分奏効以上の反応が見られた場合は、R維持療法 (8週間隔, 2年間投与) により無増悪生存の延長が期待される^{10,11)}。他のインドレントリンパ腫も同様であるが、形質転換といって、アグレッシブリンパ腫に進展することがある。発熱などの症状の出現、急速なリンパ節の腫大や LDH の上昇などがみられることが多いため、経過観察をするときに注意を要する。診断は再生検で、治療は再発のアグレッシブリンパ腫に準じて実施する。

再発の場合の多くは進行期で、R併用ベンダムスチン療法が実施されることが多いが、若年者で移植の適応がある場合は、長期の治療戦略を立て

る必要がある。抗 CD20 抗体に放射線同位元素 イットリウム-90 を結合させた薬剤で、 β 線の放出により強い治療効果を示すイブリツモマブ・チウキセタンも使用される。骨髄非破壊的同種移植は比較的高齢者でも実施可能であり、長期生存が得られることがあるが、治療関連死亡も生じるため、患者とよく相談をして治療法の選択をする^{6,10)}。

リンパ腫の新しい治療薬

1) B細胞受容体 (BCR) シグナル阻害薬

BCR は免疫グロブリン重鎖・軽鎖より構成される B細胞の細胞表面に発現し、特異的な抗原刺激により活性化し、下流のシグナル伝達経路を活性化する。この伝達経路の分子のチロシンキナーゼ活性を抑制する薬剤が開発されている。Bruton's tyrosine kinase (BTK) 阻害薬であるイブルチニブ¹²⁾は本年より、日本でも再発難治慢性リンパ性白血病とマントル細胞リンパ腫に対して承認されている。他に PI3K δ 阻害薬の idelalisib (未承認薬) などがある。

2) 抗体薬

上記以外の抗体薬として、再発難治性慢性リンパ性白血病に対しては、リツキシマブと異なる CD20 エピトープを認識する抗体薬オファツムマブ、抗 CD52 抗体薬アレムツズマブが保険承認されている。モガムリズマブはケモカイン受容体 CCR4 に対する抗体薬で、日本で開発され、CCR4 を発現している ATL と末梢性 T細胞リンパ腫に対して承認されている。最近、CXCR4 ケモカイン受容体拮抗薬プレリキサホルが承認された。骨髄の間質細胞表面に発現する SDF-1 は、CXCR4 を発現している造血幹細胞の骨髄への生

着に参与していると考えられている。プレリキサホルは CXCR4 に結合し、骨髄にとどまっている造血幹細胞を末梢血中に遊離させる。この抗体薬により、今まで末梢血造血幹細胞が採取できずに、自家移植が受けられなかった患者が受けられるようになると考えられている¹³⁾。

3) ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬 ボリノスタットは再発・難治性皮膚 T 細胞リンパ腫に対して有効性が示され、本邦でも承認されている。他の HDAC 阻害薬の romidepsin も国内で開発中である。

おわりに

リンパ腫が疑われた場合の対応は病型を考慮して専門医への紹介をいただけるとよいですが、リンパ節腫脹があり確定診断がされていない場合はなるべく早めにご紹介いただければと思います¹⁴⁾。重要な点は前述しましたように、リンパ腫は単一

な病気ではないことをご理解いただきたい。インドレントリンパ腫は、無症状の場合は、あわてて治療する必要はなく、有症状になったりしてから治療しても予後が変わらないため経過観察するのもあり、慌てないでよいことを患者に伝えることが大切です。一方、ハイリーアグレッシブリンパ腫が疑われる場合は、急性白血病と対応は同様で、可能な限りはやく血液専門医を受診させる必要があります。病型を推定するためには、丁寧な診察が必要で、リンパ節腫脹など腫瘤が触知できる場合は、増殖速度を意識した問診が必要です¹⁴⁾。先生方と一緒に、リンパ腫患者さんへより良い医療が提供できるように努力したいと考えています。

COI として

奨学寄付金：協和発酵キリン，中外製薬，新日本科学 PPD，アステラス製薬，エーザイ，武田薬品。講演料：中外製薬，セルジーン

参 考 文 献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127: 2375-2390.
- 2) 鈴宮淳司 悪性リンパ腫 臨床検査のガイドライン JSLM 2015 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編 宇宙堂八木書店 東京 2015 414-419
- 3) Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol*. 164: 536-545, 2014.
- 4) Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 32: 3048-3058, 2014
- 5) Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016; 374(25): 2419-29.
- 6) 第II章リンパ腫 造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版 日本血液学会編 Web版 <http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>
- 7) Tucci A, Martelli M, Rigacci L, et al. Comprehensive geriatric assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective multicenter evaluation in 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL). *Leuk Lymphoma*. 6: 921-926, 2015.

- 8) Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 372: 311-319, 2015.
- 9) Sehn LH, and Randy D. Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* 125: 22-32, 2015.
- 10) Freedman A. Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 89: 429-436, 2014.
- 11) Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA) : a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 377(9759): 42-51, 2011.
- 12) Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 369(1): 32-42.
- 13) DiPersio JF 1, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma.. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28): 4767-73.
- 14) 鈴宮淳司 リンパ節腫大. 鈴宮淳司・竹尾高明・伊豆津宏二編 血液疾患の病身連携；プライマリーケアフィジシャンとスペシャリストの架け橋 医薬ジャーナル 大阪 2016 : 40-49