

多様な病気：悪性リンパ腫
-ざっくりと理解しよう！-

第14回
血液学を学ぼう！

2014.11.10

本日の内容

「悪性リンパ腫を

ざっくりと理解する！」

- ◆リンパ系腫瘍にはどんなものがあるの？
- ◆そもそも悪性リンパ腫って？
- ◆リンパ節生検でわかることは？
- ◆病変のひろがりの決め方は？
- ◆Hodgkinリンパ腫と非Hodgkinリンパ腫の違いは？
- ◆代表的な6つのB細胞性リンパ腫について

リンパ系腫瘍

◆前駆リンパ球腫瘍

◆成熟B細胞腫瘍

◆成熟TおよびNK細胞腫瘍

◆Hodgkinリンパ腫

◆免疫不全症関連
リンパ増殖性疾患

◆前駆リンパ球腫瘍

=

急性リンパ性白血病

前駆リンパ球腫瘍 precursor lymphoid neoplasms

- ・ B リンパ芽球性白血病/リンパ腫 B lymphoblastic leukaemia/lymphoma (B-ALL/LBL)
 - B リンパ芽球性白血病/リンパ腫, 非特異群 B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS
 - B リンパ芽球性白血病/リンパ腫, 共通した遺伝子異常をもつ B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
- ・ T リンパ芽球性白血病/リンパ腫 T lymphoblastic leukaemia/lymphoma (T-ALL/LBL)

Hodgkinリンパ腫	B細胞腫瘍	T・NK細胞腫瘍	病態
	<ul style="list-style-type: none"> ● 慢性リンパ性白血病 (128頁) / 小リンパ球性リンパ腫 ● 有毛細胞白血病 (129頁) 	<ul style="list-style-type: none"> ● T細胞性前リンパ球性白血病 	<div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold;">未成熟</div>
	<div style="background-color: #00a08a; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold;">ALL</div> <ul style="list-style-type: none"> ● B前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫 	<ul style="list-style-type: none"> ● T前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫 ● 成人T細胞白血病/リンパ腫 (130頁) 	
<ul style="list-style-type: none"> ● Hodgkinリンパ腫 (120頁) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Burkittリンパ腫/白血病 (127頁) ● びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (126頁) ● 濾胞性リンパ腫 (126頁) ● MALTリンパ腫 (126頁) ● マントル細胞リンパ腫 (126頁) 	<div style="background-color: #00a08a; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold;">代表的な非Hodgkinリンパ腫</div> <ul style="list-style-type: none"> ● 末梢性T細胞リンパ腫 (127頁) ● 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 ● 菌状息肉腫/Sézary症候群 (127頁) 	<div style="background-color: #00a08a; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold;">白血病</div>
	<ul style="list-style-type: none"> ● 原発性マクログロブリン血症 (リンパ形質細胞性リンパ腫) (140頁) ● 多発性骨髄腫 (形質細胞骨髄腫) (134頁) 		<div style="background-color: #00a08a; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold;">悪性リンパ腫</div>
			<div style="background-color: #00a08a; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold;">免疫グロブリン異常</div>
			<div style="background-color: #e67e22; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold;">成熟</div>

リンパ系腫瘍

疾患に関連した **“二次性”** のリンパ系腫瘍



免疫不全症関連リンパ増殖性疾患 immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders

- ・ 先天性免疫異常症関連リンパ増殖性疾患 lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders
- ・ HIV 感染症関連リンパ腫 lymphomas associated with HIV infection
- ・ 移植後リンパ増殖性疾患 post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
- ・ 他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患 other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders

◆免疫不全症関連
リンパ増殖性疾患

リンパ系腫瘍

◆前駆リンパ球腫瘍

◆成熟B細胞腫瘍

◆成熟TおよびNK細胞腫瘍

◆Hodgkinリンパ腫

◆免疫不全症関連
リンパ増殖性疾患

悪性リンパ腫

} 非Hodgkinリンパ腫

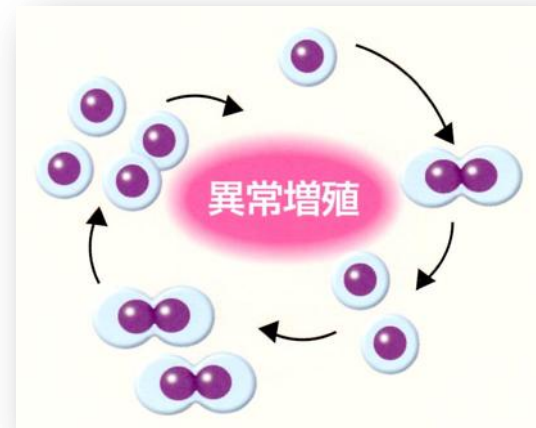
リンパ系腫瘍の分類

非Hodgkinリンパ腫

Hodgkinリンパ腫	B細胞腫瘍	T・NK細胞腫瘍	病態
<ul style="list-style-type: none"> • Hodgkinリンパ腫 (120頁) 	<ul style="list-style-type: none"> • 慢性リンパ性白血病 (128頁) / 小リンパ球性リンパ腫 • 有毛細胞白血病 (129頁) <p style="text-align: center;">ALL</p> <ul style="list-style-type: none"> • B前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫 • Burkittリンパ腫/白血病 (127頁) • びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (126頁) • 濾胞性リンパ腫 (126頁) • MALTリンパ腫 (126頁) • マントル細胞リンパ腫 (126頁) • 原発性マクログロブリン血症 (リンパ形質細胞性リンパ腫) (140頁) • 多発性骨髄腫 (形質細胞骨髄腫) (134頁) 	<ul style="list-style-type: none"> • T細胞性前リンパ球性白血病 • T前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫 • 成人T細胞白血病/リンパ腫 (130頁) <p style="text-align: center;">代表的な非Hodgkinリンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none"> • 末梢性T細胞リンパ腫 (127頁) • 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 • 菌状息肉腫/Sézary症候群 (127頁) 	<p style="text-align: center;">未成熟</p> <p style="text-align: center;">白血病</p> <p style="text-align: center;">悪性リンパ腫</p> <p style="text-align: center;">免疫グロブリン異常</p> <p style="text-align: center;">成熟</p>

悪性リンパ腫とは

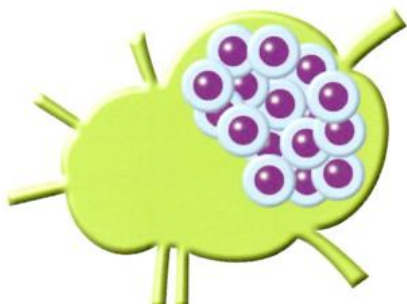
- **リンパ球が“がん化”して無制限に増殖し、リンパ節やリンパ組織にかたまりを作る病気**



リンパ節



リンパ節内でかたまりをつくる



発熱、倦怠感、寝汗などの風邪に似た症状

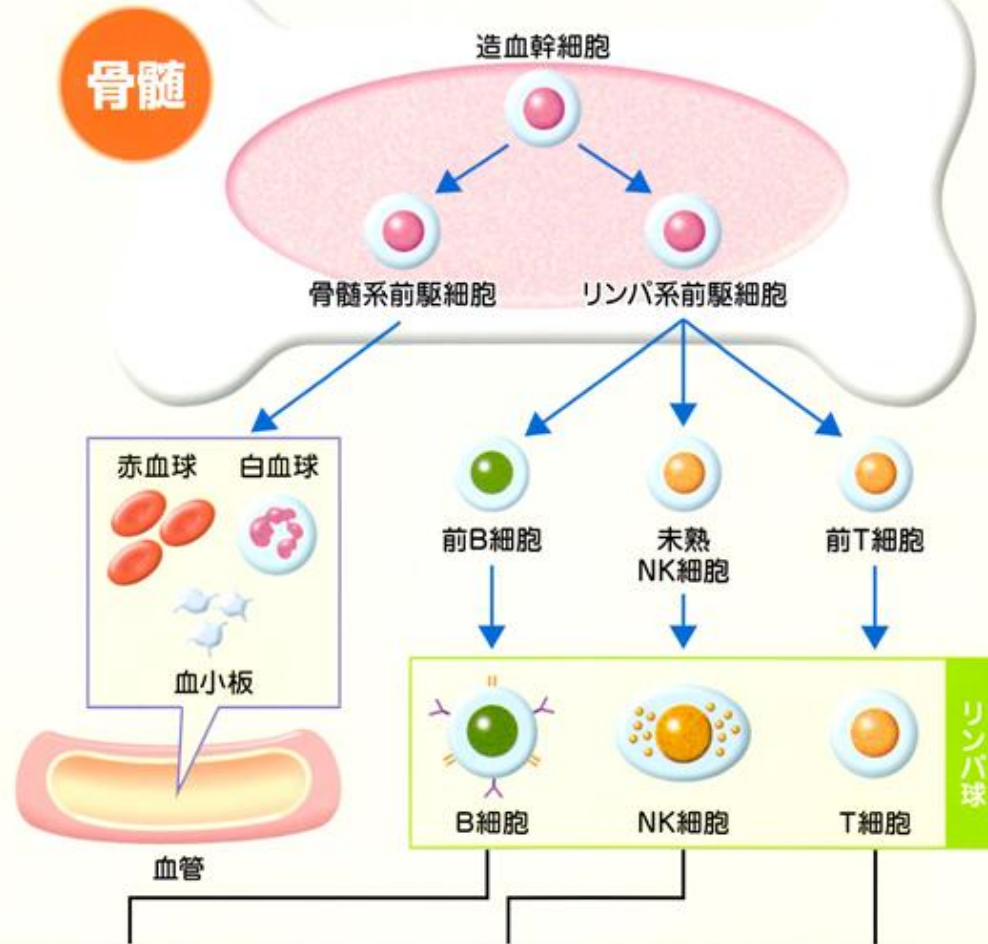


リンパ節腫脹



体重減少

造血幹細胞からリンパ球へ



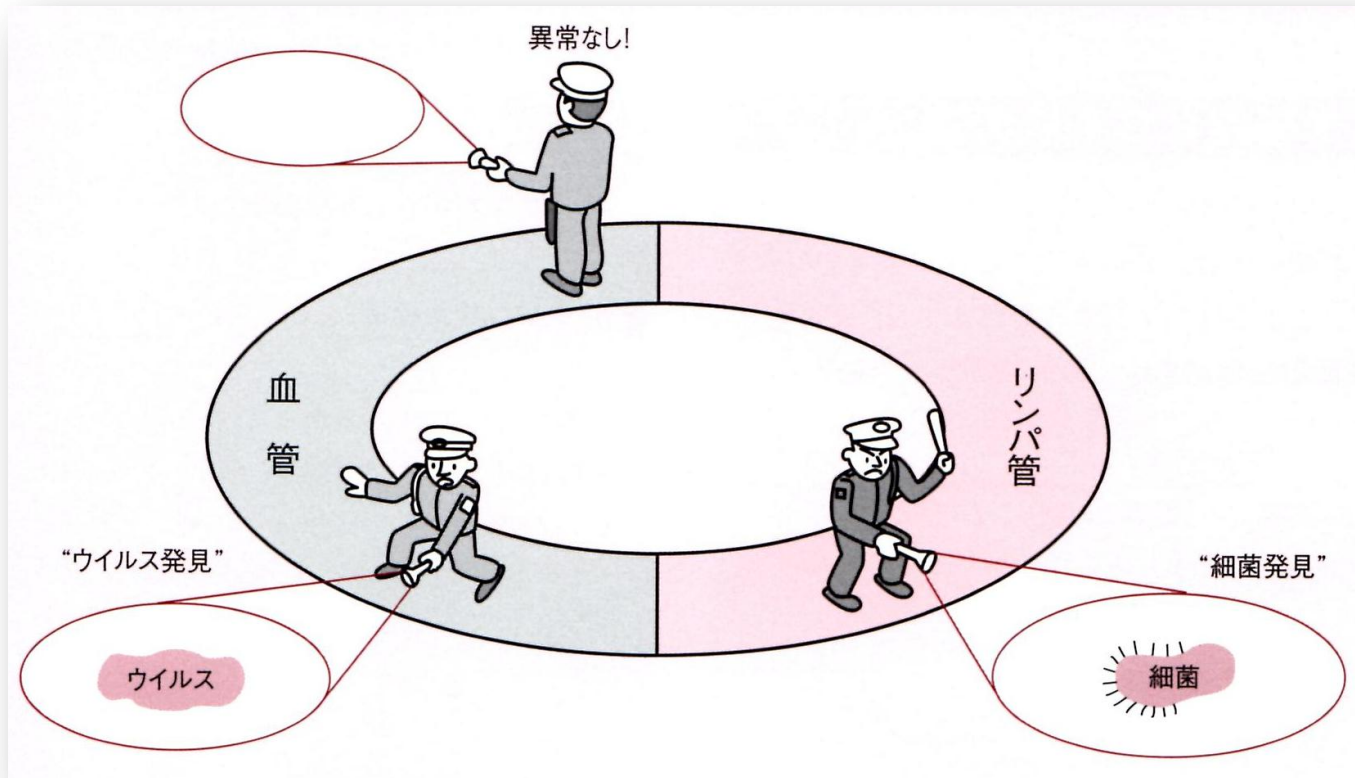
B細胞は「抗体」をつくり
ます。T細胞などは抗体
を目印にして異物を攻撃
します。

ウィルスに感染した細胞
や、がん細胞を攻撃します。

T細胞はB細胞などの働
きを助けます。また、T細
胞自身が異物を攻撃する
こともあります。

リンパ球の役割

⇒ 体内に侵入してきた**異物**を除去する



ウイルス

がん細胞

細菌

リンパ球の役割

⇒ 体内に侵入してきた異物を除去する



B細胞は「抗体」をつくり
ます。T細胞などは抗体
を目印にして異物を攻撃
します。

ウイルスに感染した細胞
や、がん細胞を攻撃します。

T細胞はB細胞などの働
きを助けます。また、T細
胞自身が異物を攻撃する
こともあります。

抗 体
目 印

攻 撃

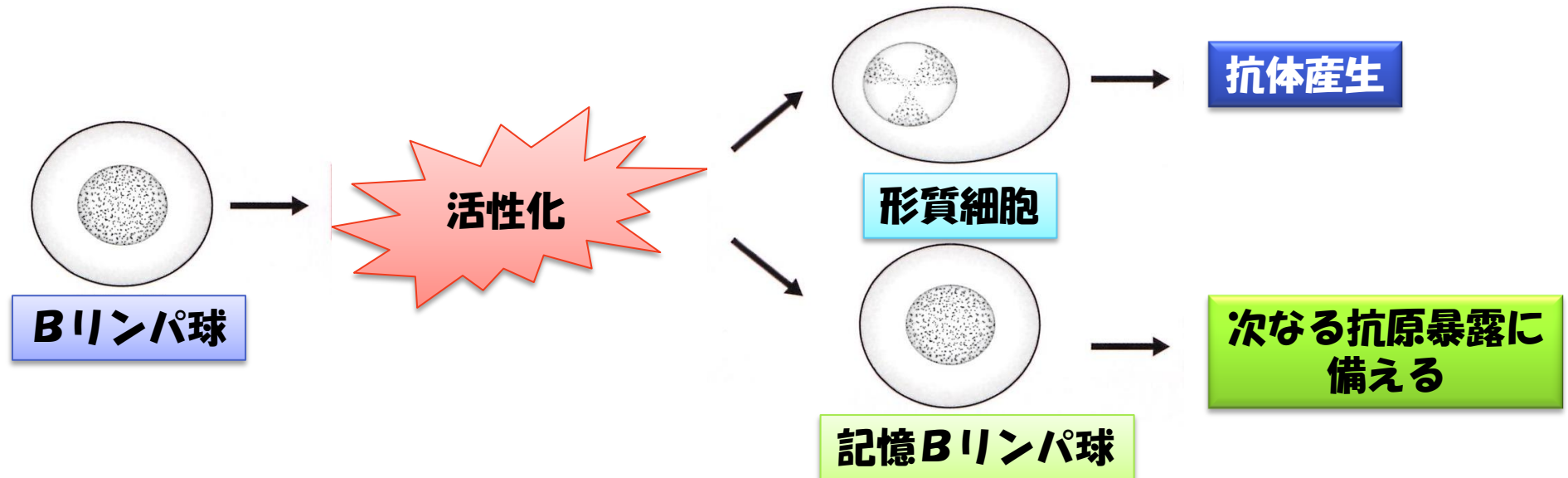
助ける
攻 撃

Bリンパ球（B細胞）の役割



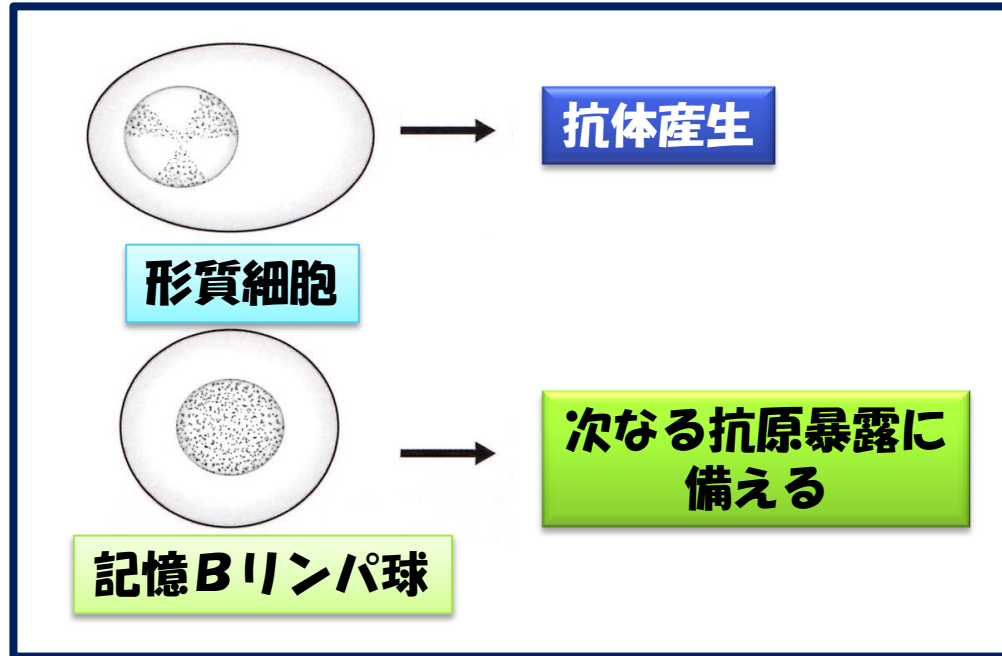
B細胞は「抗体」をつくり
ます。T細胞などは抗体
を目印にして異物を攻撃
します。

- ① 抗体（免疫グロブリン）の産生
- ② T細胞への抗原提示



Bリンパ球（B細胞）の役割

- ① **抗体**（免疫グロブリン）の産生
- ② T細胞への**抗原提示**



抗体：免疫システムによって**非自己**と認識される物質に特異的に結合して、それを傷害するタンパク質

抗原提示：抗原提示細胞（マクロファージや樹状細胞など）が、細菌などの外来性および内因性抗原を細胞内へ取り込んで分解を行った後に、細胞表面へその一部を提示する免疫機構である。

目 印

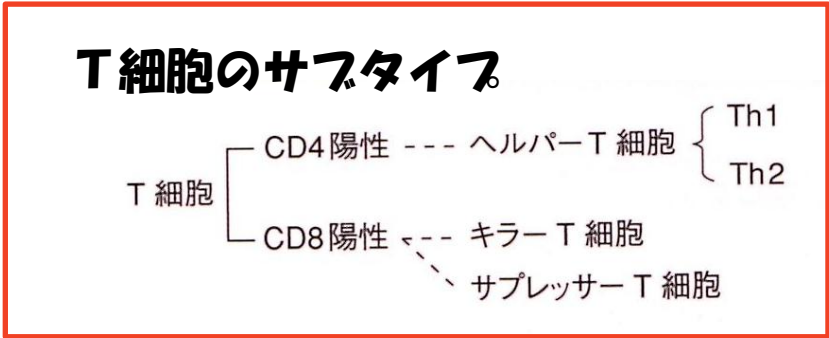
提示された抗原はT細胞などにより認識され、細胞性免疫及び液性免疫を活性化する。

Tリンパ球（T細胞）の役割

助ける



T細胞はB細胞などの働きを助けます。また、T細胞自身が異物を攻撃することもあります。



**ヘルパーT細胞から放出されるサイトカインが、
B細胞から形質細胞への分化、免疫グロブリンの産生を促進させる**

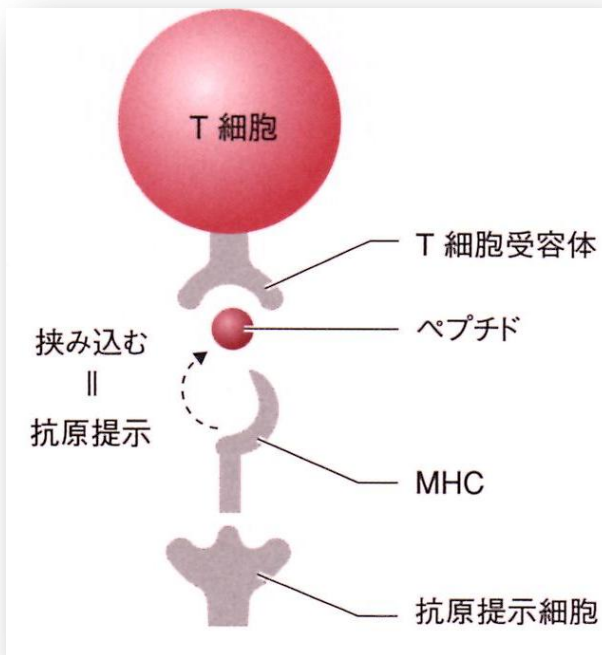
Tリンパ球（T細胞）の役割



T細胞はB細胞などの働きを助けます。また、T細胞自身が異物を攻撃することもあります。

T細胞は細胞膜表面上に**T細胞受容体**を持っている

(TCR:T cell receptor)



T細胞は、T細胞受容体を通じて抗原提示細胞が抗原提示するペプチドを認識し、**次の行動を開始する**

- ペプチド：二つ以上のアミノ酸がペプチド結合によって連なった化合物の総称。
- MHC（主要組織適合抗原複合体）：同一の動物種内で著しい個体差を示すタンパク質で細胞の膜表面に存在し、その個体差は遺伝的に決定されている。最も強い拒絶反応をもたらすものを主要組織適合抗原という。ヒトのHLA抗原がその代表的なものである。

Tリンパ球（T細胞）の役割



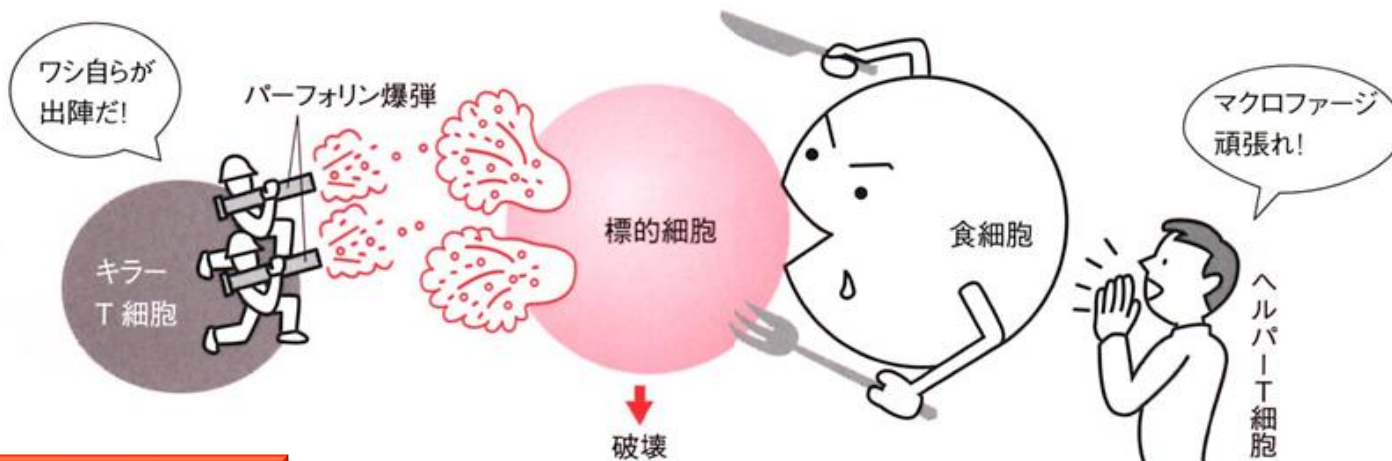
T細胞はB細胞などの働きを助けます。また、T細胞自身が異物を攻撃することもあります。

T細胞は、T細胞受容体を通じて抗原提示細胞が抗原提示するペプチドを認識し、**次の行動を開始する**



T細胞は抗原提示されたペプチドが異常なペプチド（非自己）であると判断すると、そのペプチドの産生源を**破壊**すべく行動を開始する。

攻撃



キラーT細胞

ヘルパーT細胞

助ける

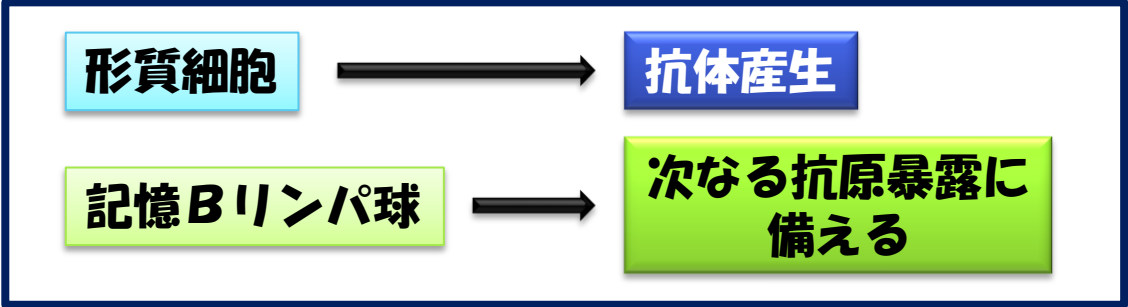
小さなまとめ

リンパ球の役割

⇒ 体内に侵入してきた**異物**を除去する

◆ Bリンパ球 (B細胞)

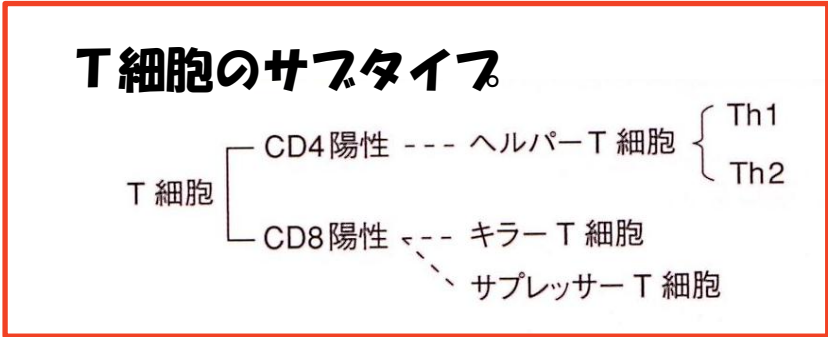
抗体
目印



◆ Tリンパ球 (T細胞)

助ける

- ヘルパーT細胞から放出されるサイトカインが、形質細胞への分化、免疫グロブリンの産生を促進させる
- ヘルパーT細胞がマクロファージの破壊活動を支援する



攻撃

キラーT細胞が破壊活動をおこなう

リンパ節が腫れてる人を診たら

①**感染**によるリンパ節腫脹

②**悪性腫瘍**によるリンパ節腫脹

..... 原発性のものと転移性のものがある

③**その他**

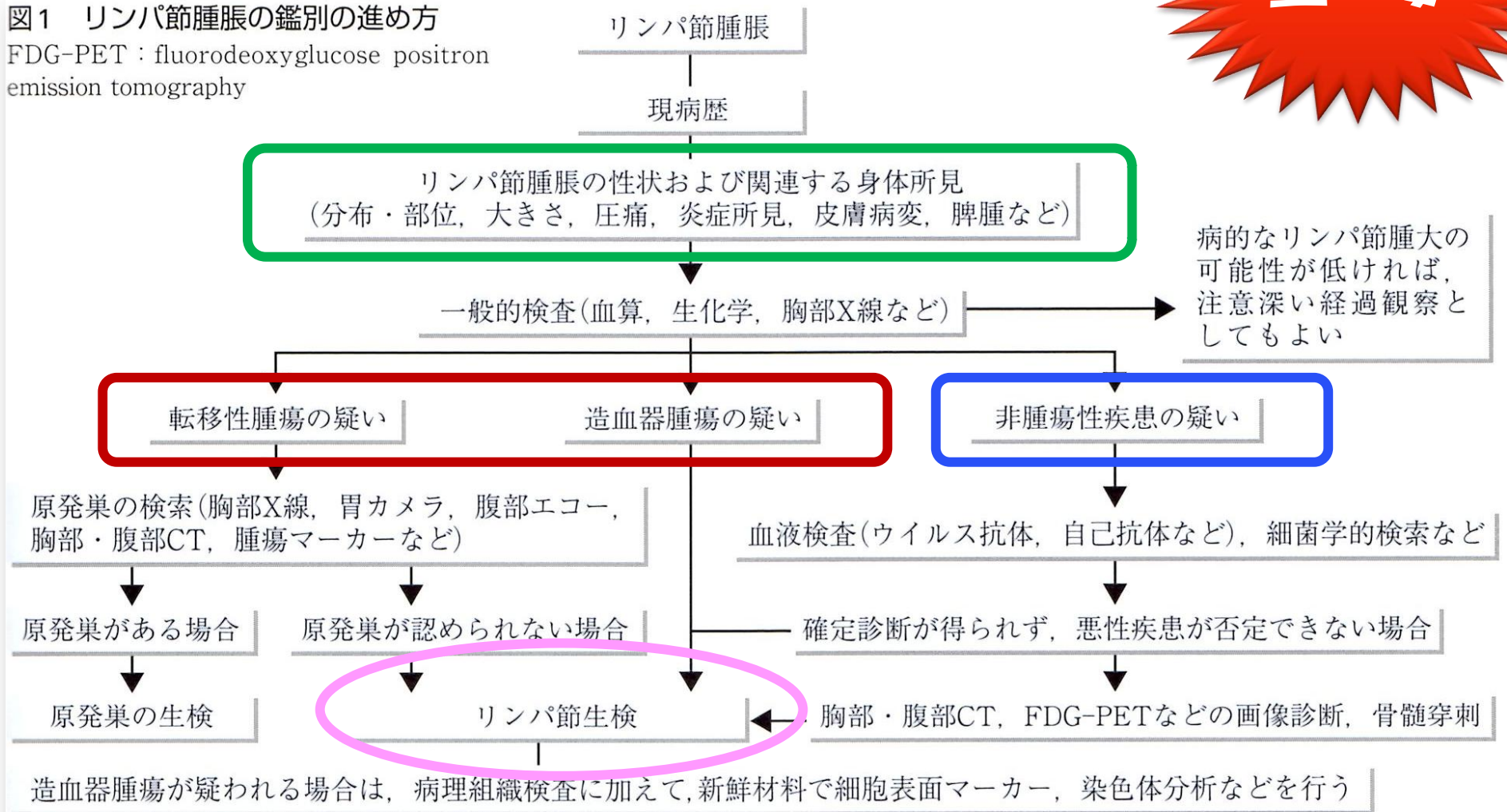
- ・ 膠原病
- ・ サルコイドーシス



リンパ節腫脹の鑑別診断



図1 リンパ節腫脹の鑑別の進め方
FDG-PET : fluorodeoxyglucose positron emission tomography



リンパ節生検



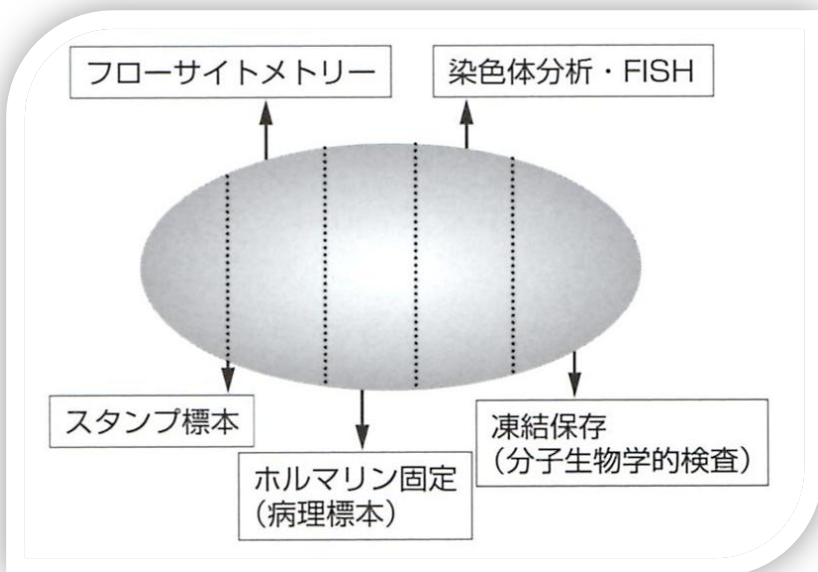
腫れているリンパ節を手術で採取する

■ 病理検査

■ フローサイトメトリー・免疫染色

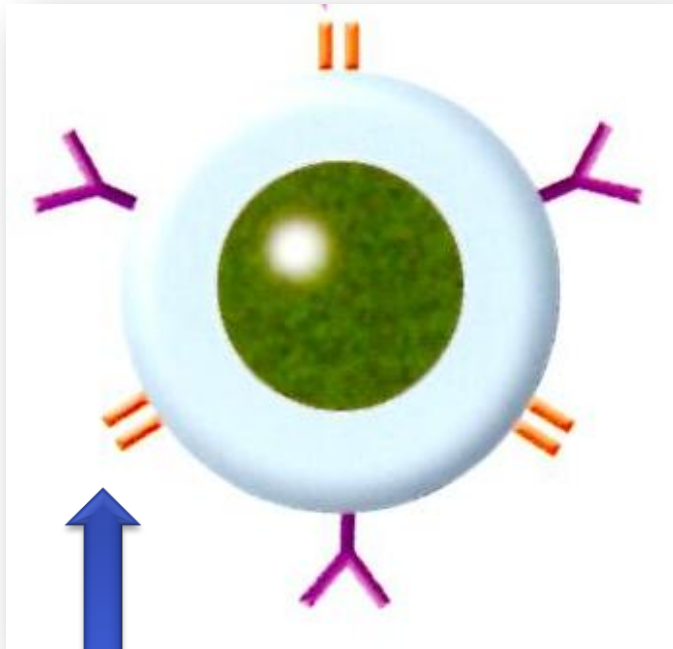
■ 染色体分析・FISH法

■ 分子生物学的検査



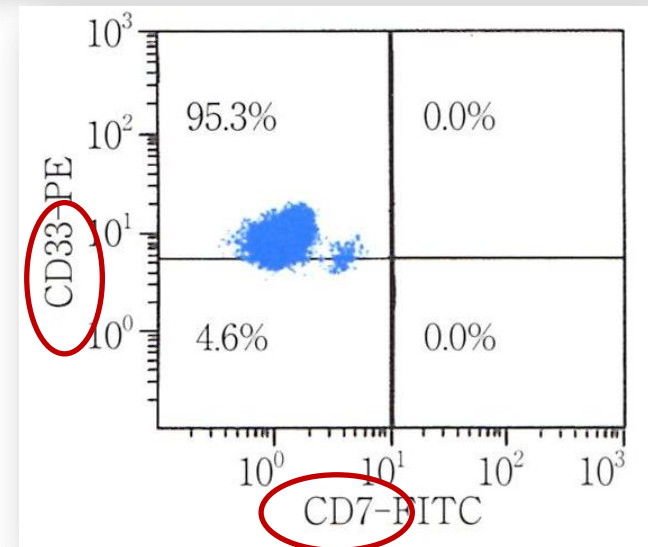
リンパ節生検標本を用いた検査

■ フローサイトメトリー



細胞の表面には目印がついている

白血球	マーカー
B細胞	CD10 CD19 CD20 CD22
T細胞全般	CD2 CD3 CD5 CD7
ヘルパー T細胞	CD4
細胞傷害性 T細胞	CD8
NK細胞	CD16 CD56
顆粒球	CD13 CD33
単球	CD14
マクロファージ	CD68 CD163
Langerhans細胞	CD1a
巨核球	CD41 CD42 CD61
造血幹細胞	CD34

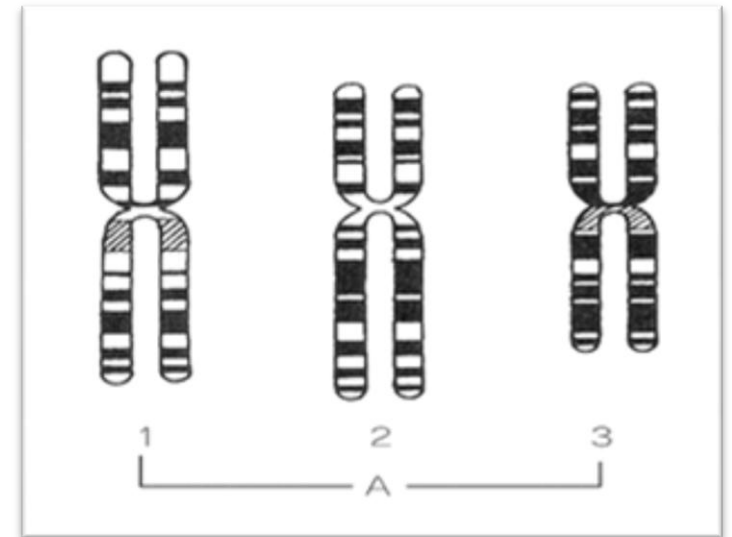
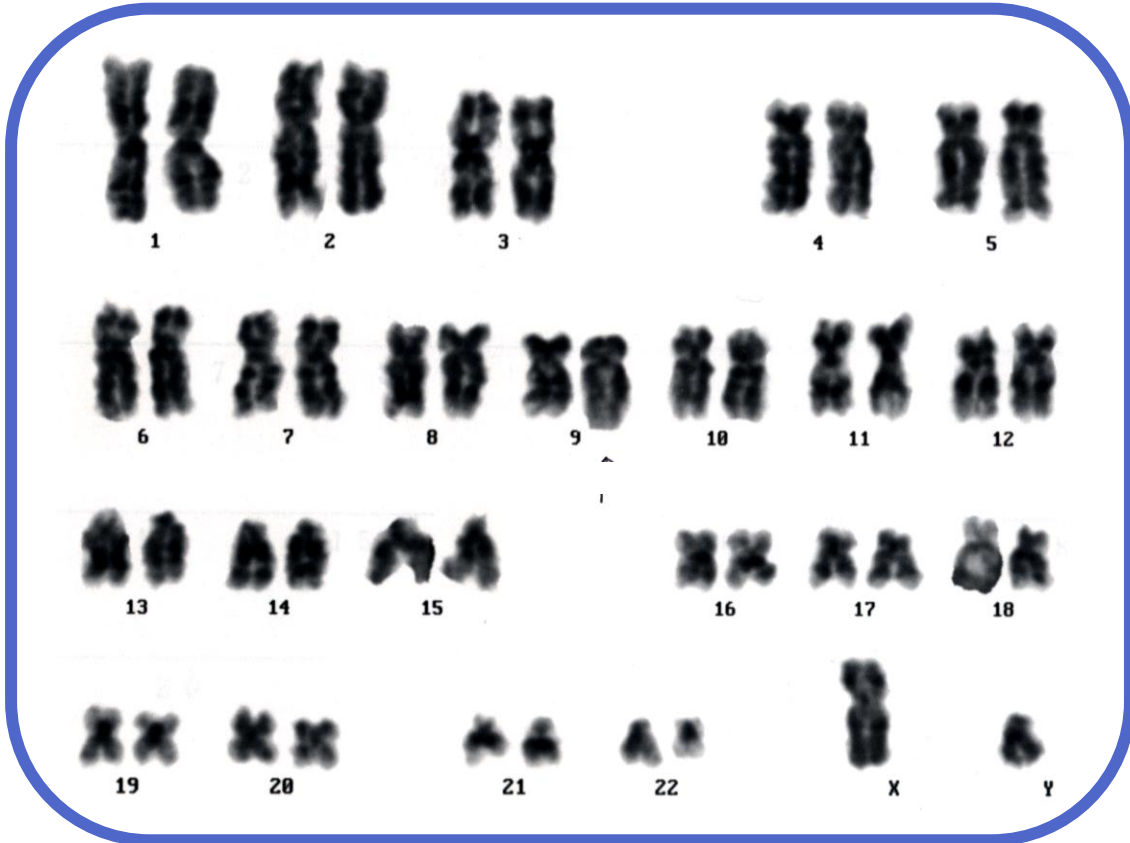


リンパ節生検標本を用いた検査

■ 染色体分析

G-バンド法

- Giemsa(ギムザ)と呼ばれるDNAに結合する色素を用いる。
- ギムザ染色によって染色体は不均一に染まるために、縞模様のバンドとして目に見える状態となる。
- 個々の染色体は、番号ごとに決まった縞模様を見せるので、染色体上の番地を決める地図として利用される。



リンパ節生検標本を用いた検査

■ 染色体分析

表2 FL に認められる染色体異常

染色体異常	頻度 (%)
t(14;18) (q32;q21)	77
+7	20
+18	17
3q27-28	14
6p11-15	14

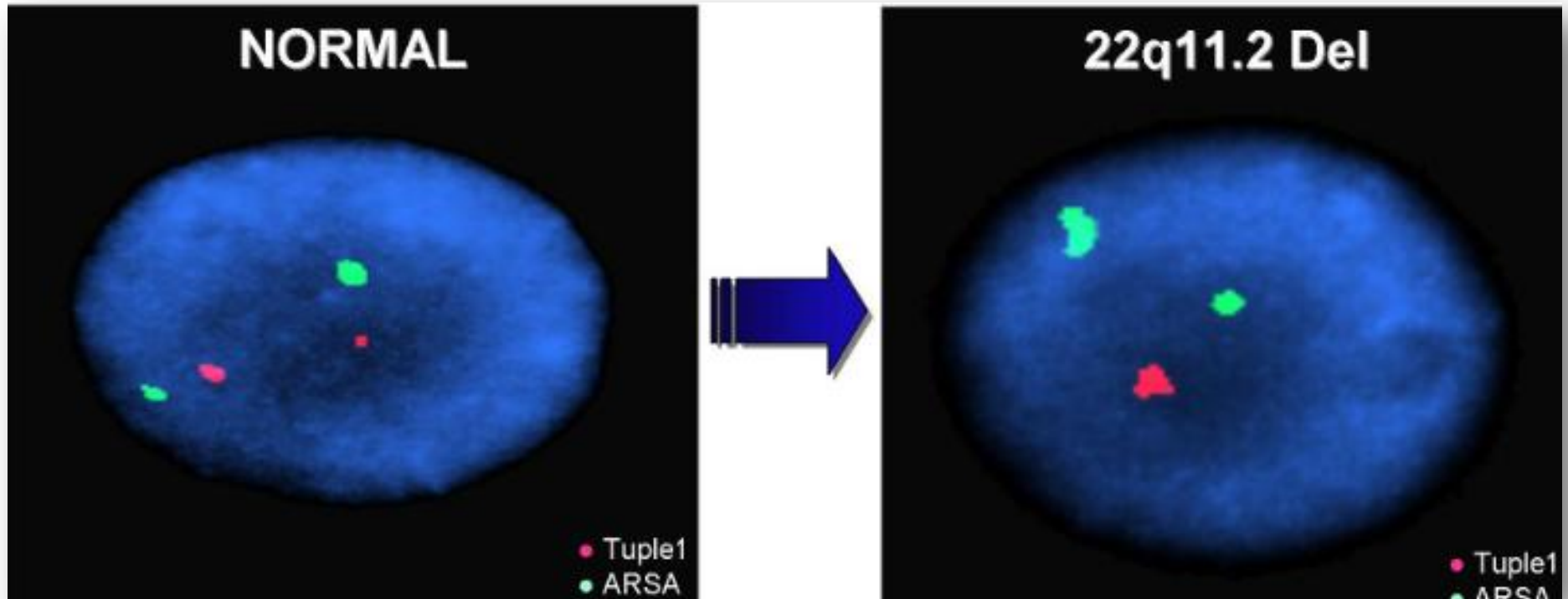
表2 非Hodgkinリンパ腫における代表的な染色体異常と癌関連遺伝子

染色体異常	癌関連遺伝子	遺伝子産物の機能	疾患
t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11;q24) t(8;22)(q24;q11)	<i>c-myc</i>	cell cycle progression	<u>Burkittリンパ腫/B-ALL</u>
t(11;14)(q13;q32) t(14;18)(q32;q21) t(2;8)(p11;q21) t(18;22)(q21;q11)	<i>bcl-1 / cyclin-D1</i> <i>bcl-2</i>	cell cycle progression negative regulator of apoptosis	<u>マントル細胞リンパ腫</u> <u>濾胞性リンパ腫</u>
t(11;18)(q21;q21) t(1;14)(p22;q32) 3q27	<i>API2/MLT</i> <i>bcl-10</i> <i>bcl-6</i>	negative regulator of apoptosis regulator of apoptosis transcriptional repressor	MALTリンパ腫 MALTリンパ腫 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
t(9;14)(p13;q32) t(14;19)(q32;q13) t(2;5)(p23;q35)	<i>pax-5</i> <i>bcl-3</i> <i>NPM/ALK</i>	transcriptional regulator transcription regulator tyrosine kinase	リンパ形質細胞リンパ腫 B細胞性慢性リンパ性白血病 anaplastic large cell lymphoma

リンパ節生検標本を用いた検査

■ FISH法

蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
(fluorescence in situ hybridization, FISH)

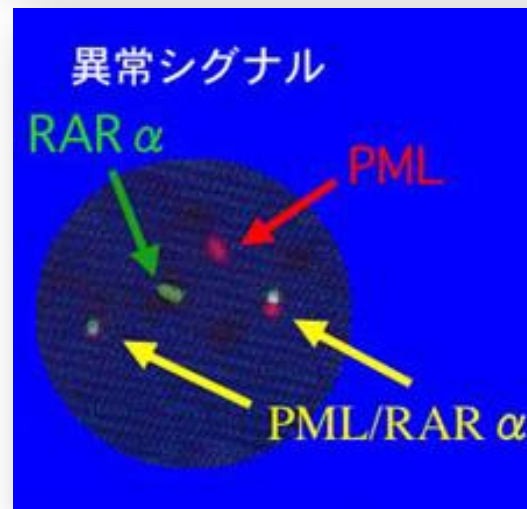
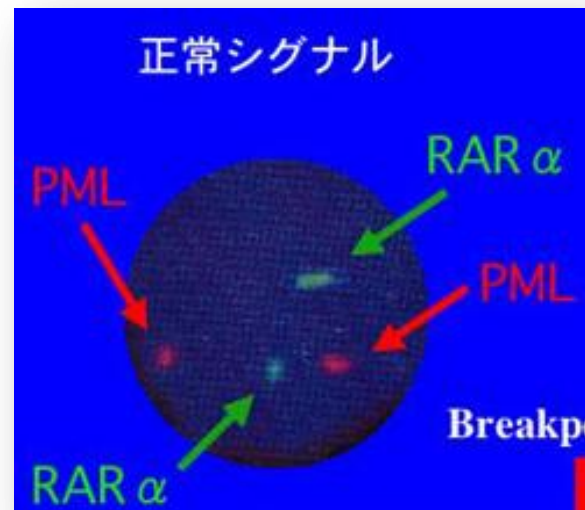
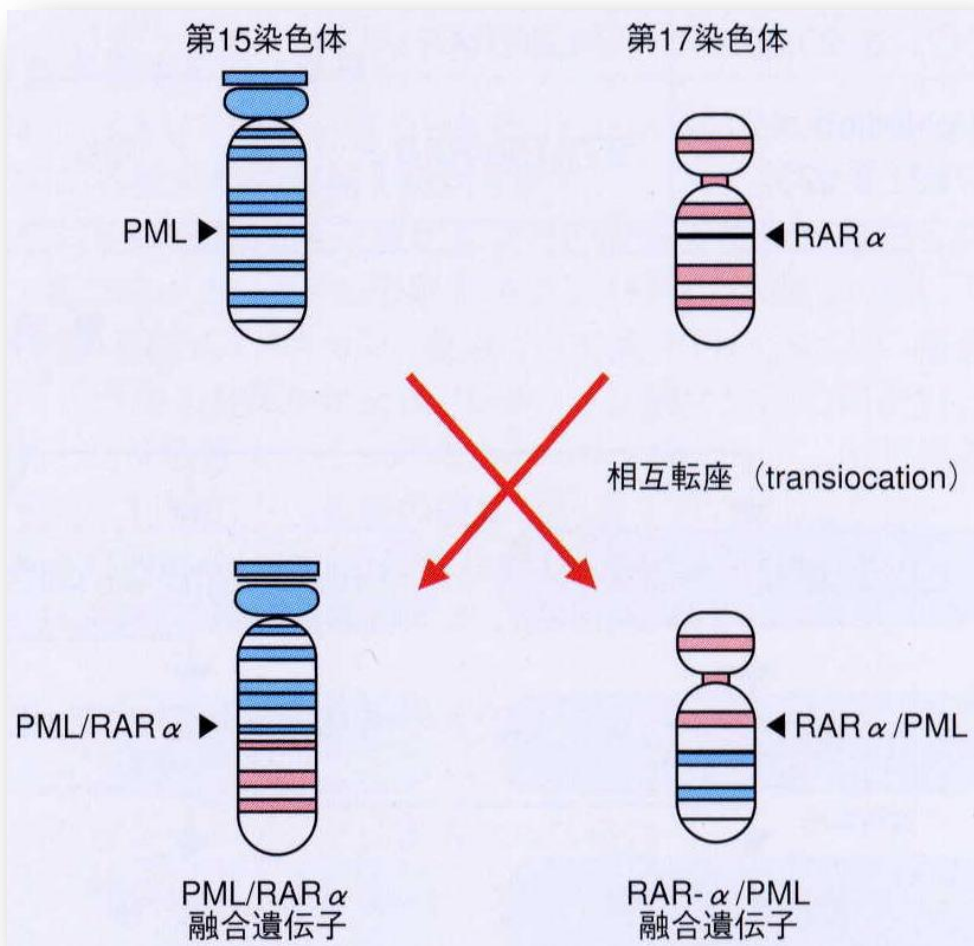


● 22番染色体長腕を認識
(22q)

リンパ節生検標本を用いた検査

■ FISH法

蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション
(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)



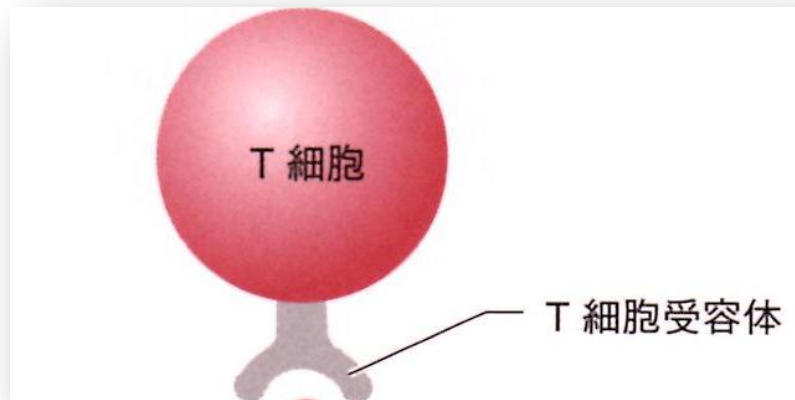
急性前骨髄球性白血病

リンパ節生検標本を用いた検査

■ 分子生物学的検査

Tリンパ球（T細胞）の役割

- ◆ T細胞は細胞膜表面上に
T細胞受容体を持っている
(TCR:T cell receptor)



Bリンパ球（B細胞）

- ◆ B細胞は**免疫グロブリン**産生能を持っている

||

細胞膜上に**免疫グロブリン**があればB細胞とみなす

細胞がそれぞれ同一の
T細胞受容体遺伝子（TCR）
あるいは
免疫グロブリン遺伝子（IGH）
を持っていると**腫瘍**と考える

リンパ節生検のまとめ

■ 病理検査



悪性リンパ腫か否かを診断する

■ フローサイトメトリー・免疫染色



T細胞性かB細胞性かを診断する

■ 染色体分析・FISH法

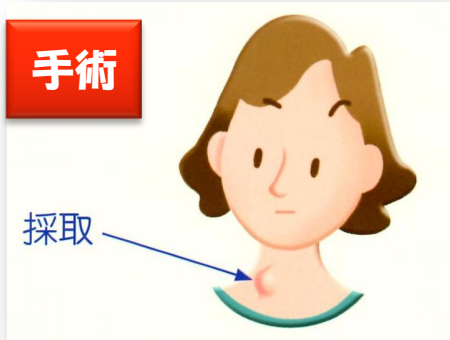


疾患特異的な染色体異常があると、
診断に有用である

■ 分子生物学的検査



腫瘍性と非腫瘍性の鑑別ができる

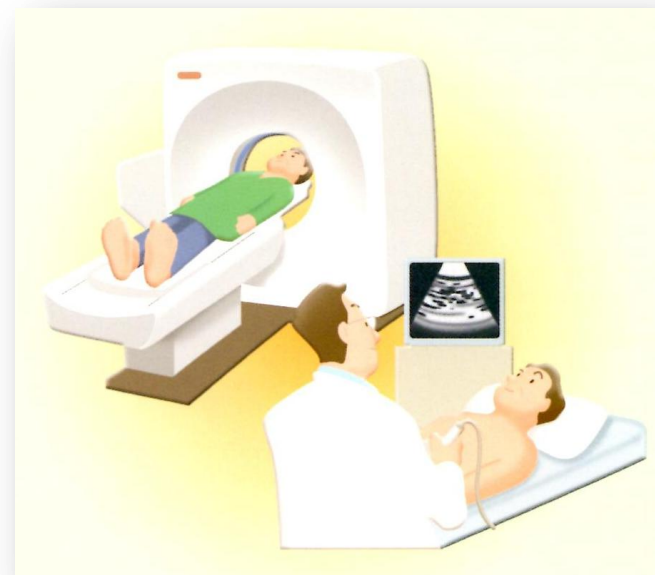


悪性リンパ腫と診断されると

➡ 病気の広がりをみる

①画像検査

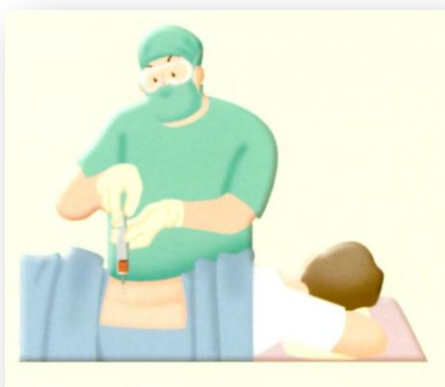
CT
MRI
PET
PET/CT



②骨髄検査

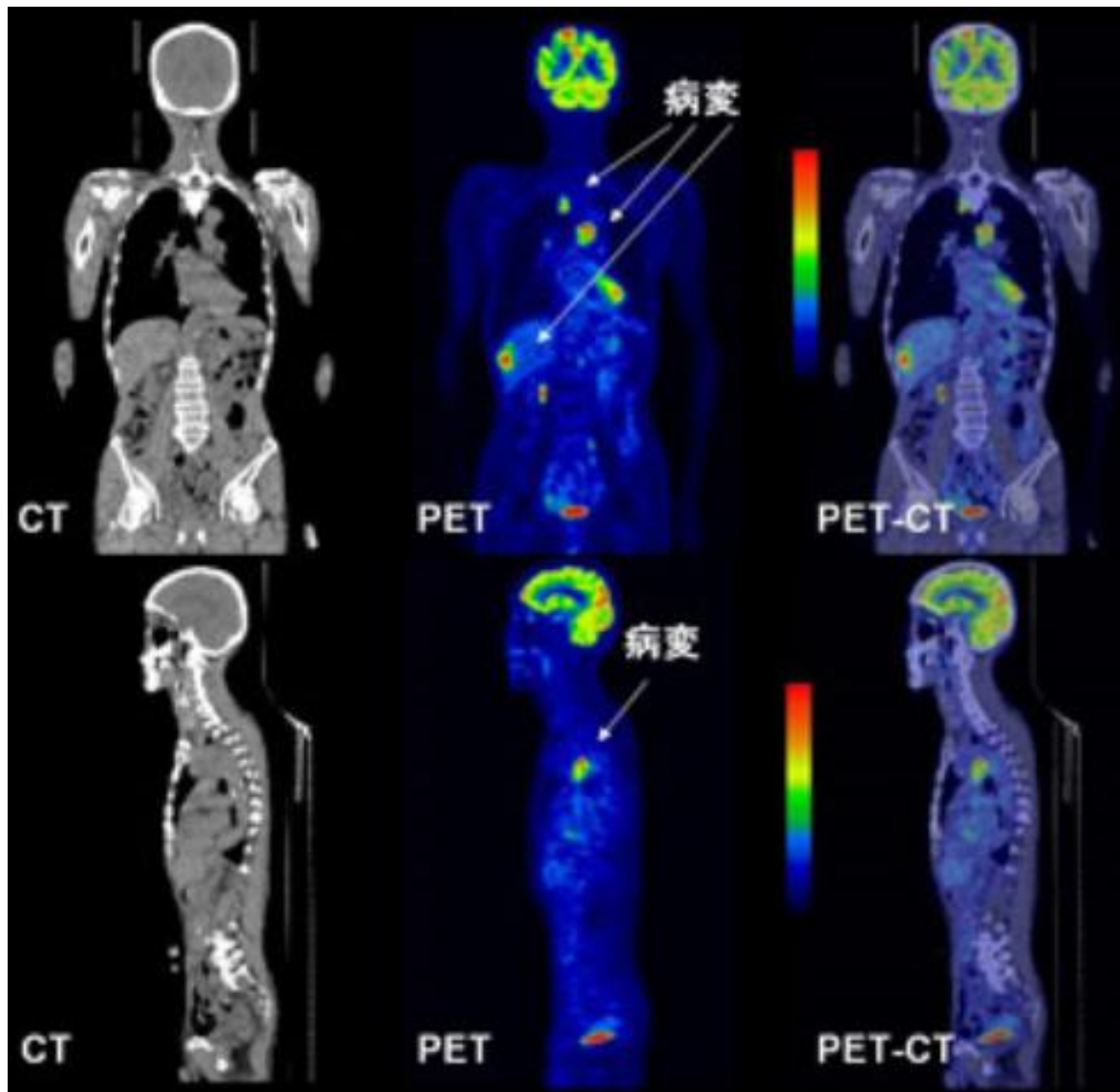
骨髄穿刺

： 局所麻酔後、お尻の骨に針を刺して
骨髄液を採取する



悪性リンパ腫と診断されると

①画像検査



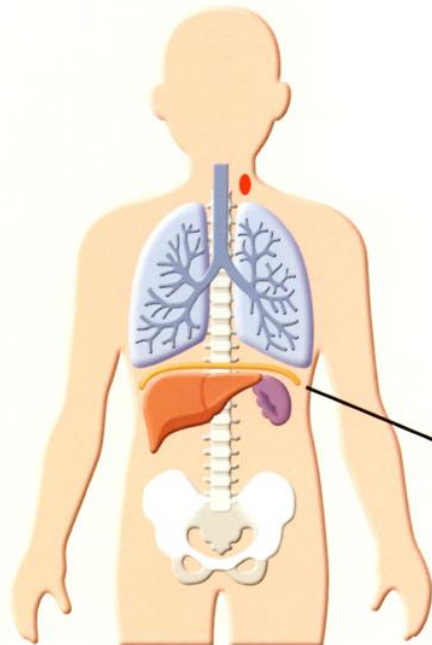
病気のひろがり = 病期分類

I 期 ~ IV 期

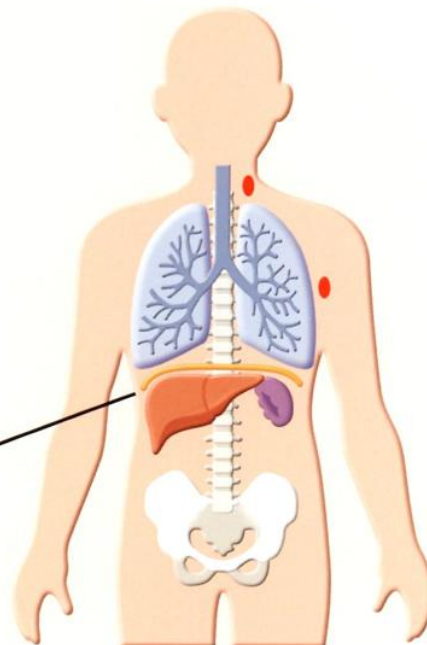
広がっていない

I 期

II 期



横隔膜

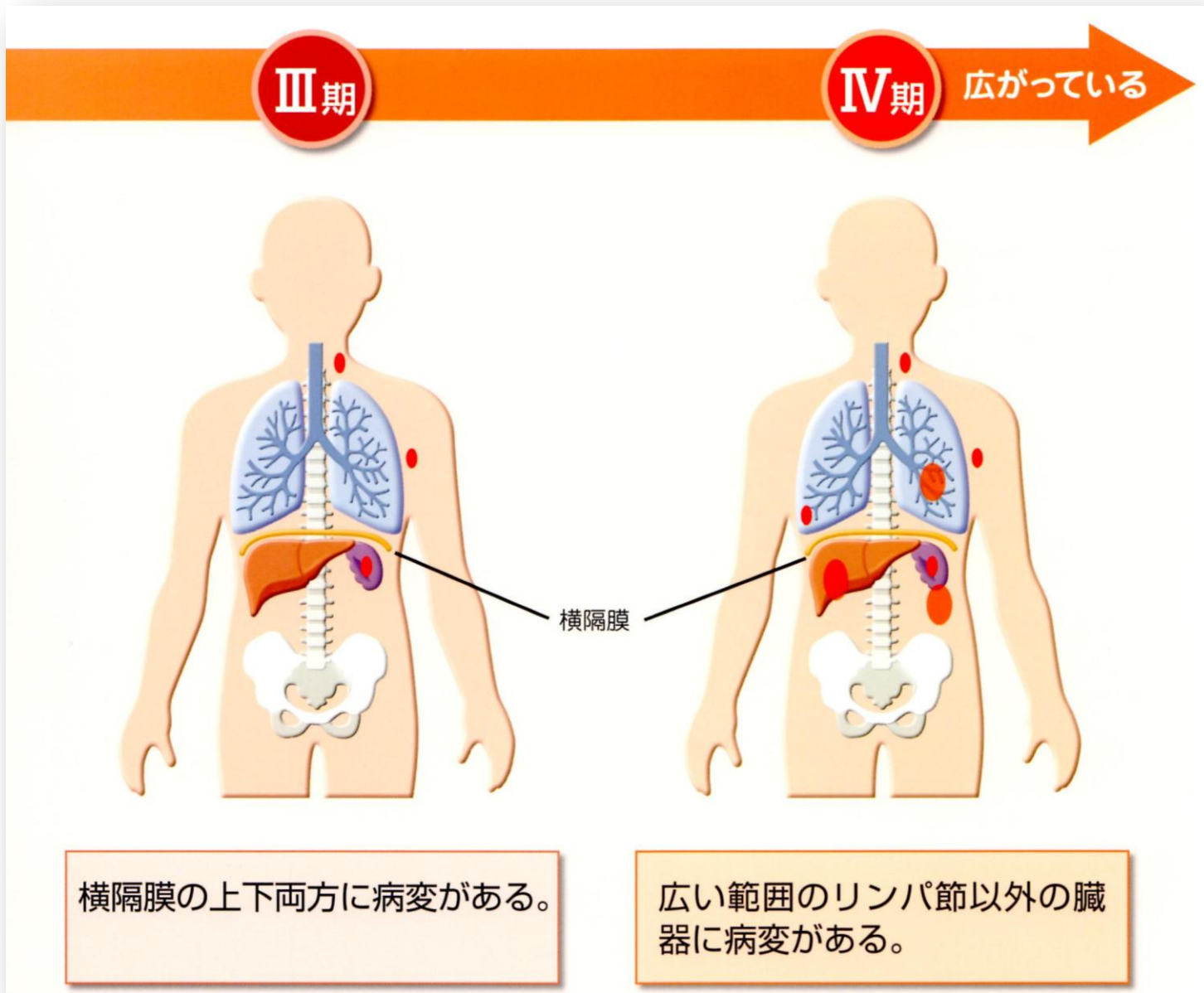


1つのリンパ節領域、あるいは1つのリンパ節以外の臓器に病変がある。

2つ以上のリンパ節領域、あるいは1つのリンパ節領域と1つ以上のリンパ節以外の部位に病変がある(横隔膜の上下どちらかのみ)。

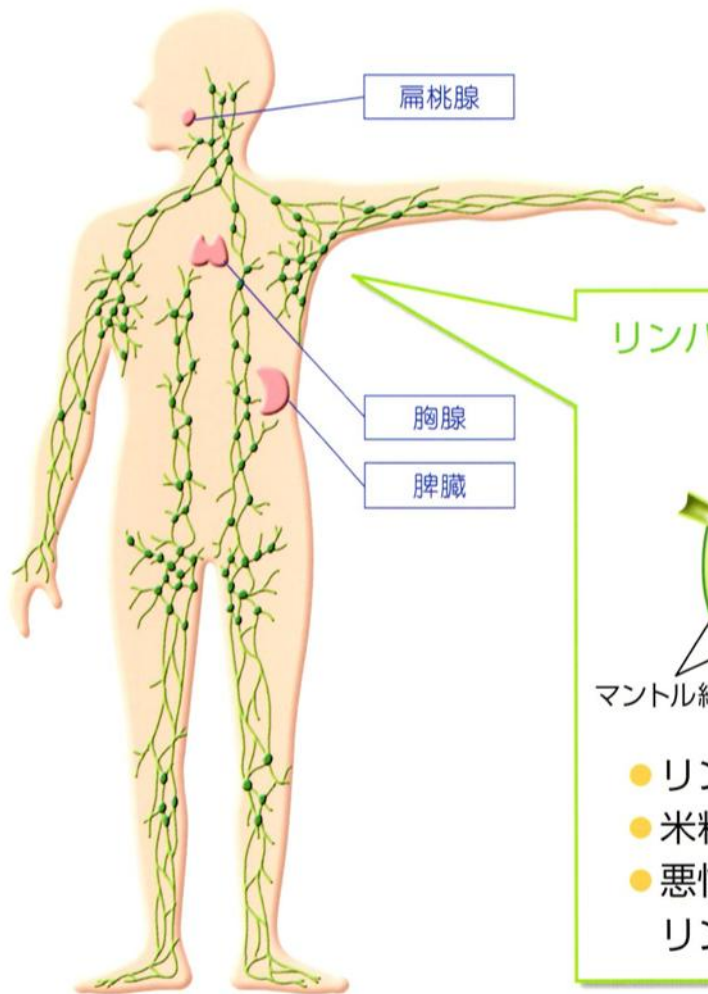
病気のひろがり = 病期分類

I期 ~ IV期

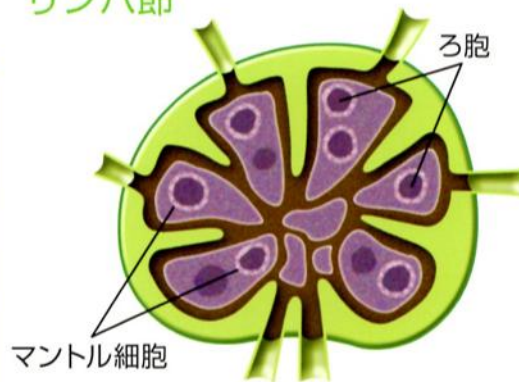


リンパ節とリンパ組織

扁桃腺、胸腺、脾臓なども
リンパ組織



リンパ節



- リンパ管の途中にある器官。
- 米粒～ソラ豆程度の大きさ。
- 悪性リンパ腫の約半数はリンパ節に生じます。

ざっくりとした

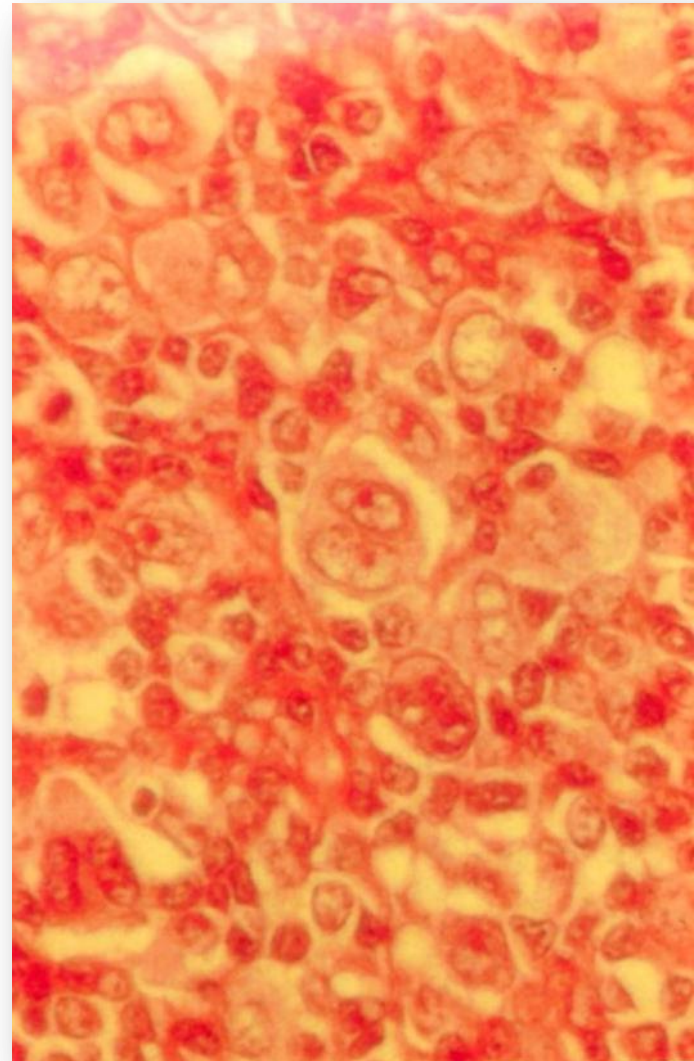
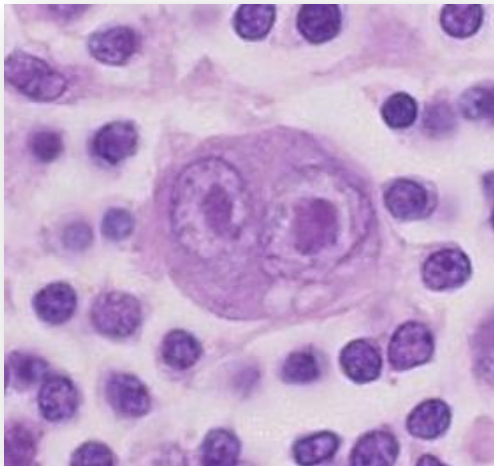
Hodgkinリンパ腫と非Hodgkinリンパ腫の違い

	Hodgkinリンパ腫	非Hodgkinリンパ腫
頻度	10%	90%
好発年齢	二峰性 (若年層と中高年層)	60歳代
初発部位	リンパ節	リンパ節 (60%) 節外 (40%)
進展様式	連続性	非連続性
細胞の由来	B細胞性	B細胞性 (90%) T細胞性 (10%)
分類	病期分類が重要	組織分類が重要
白血病化	しにくい	しやすい
予後	比較的良好	Hodgkinリンパ腫より 悪い

Hodgkinリンパ腫

◆ **Hodgkin細胞**
(大型・単核で核小体が明瞭)

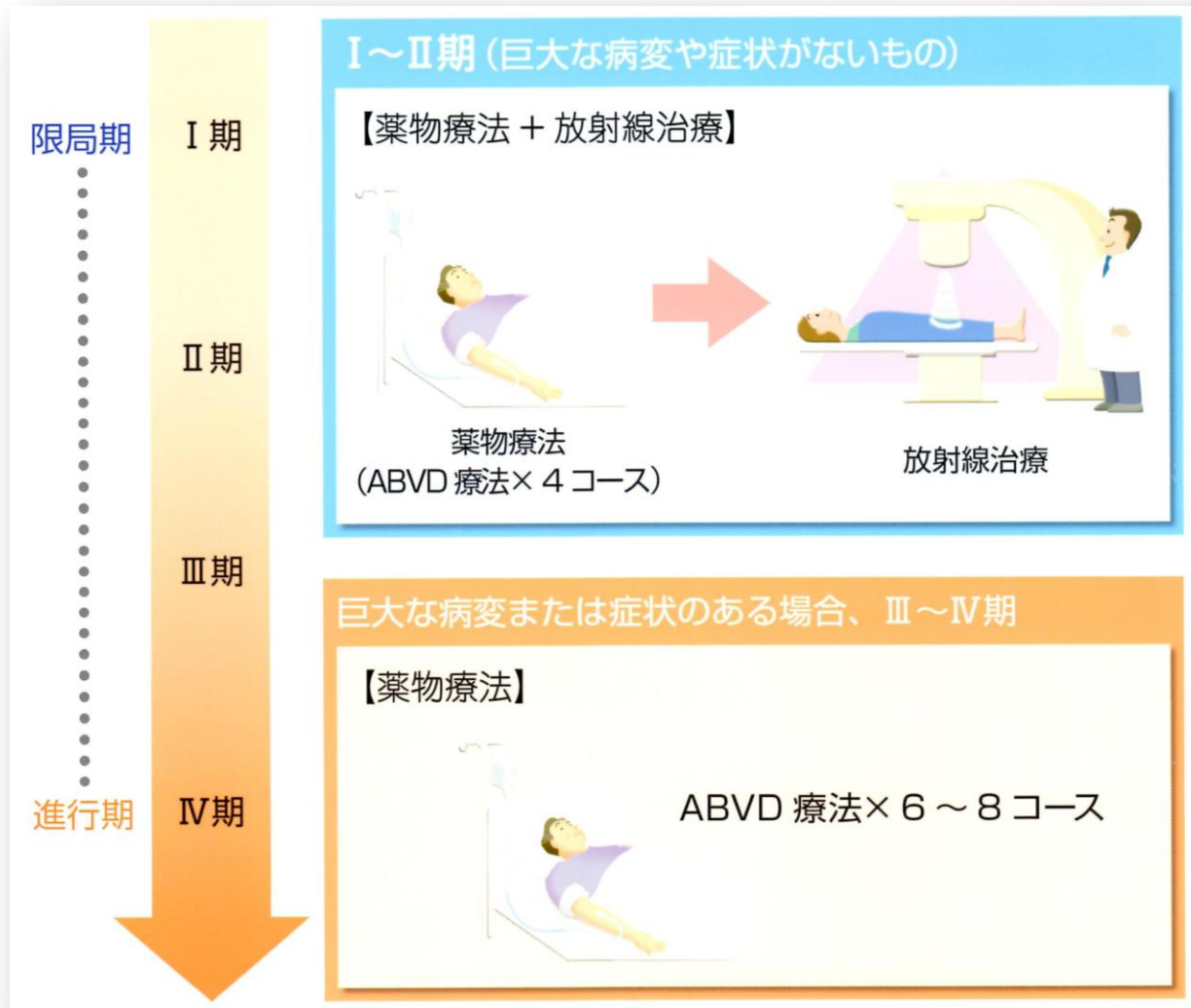
◆ **Reed-Sternberg細胞**
(Hodgkin細胞が大型化・
多核化したもの、核は鏡像、
巨大核小体)



Hodgkinリンパ腫

治療

病気の広がりによって治療法が決まる




Hodgkinリンパ腫

治療

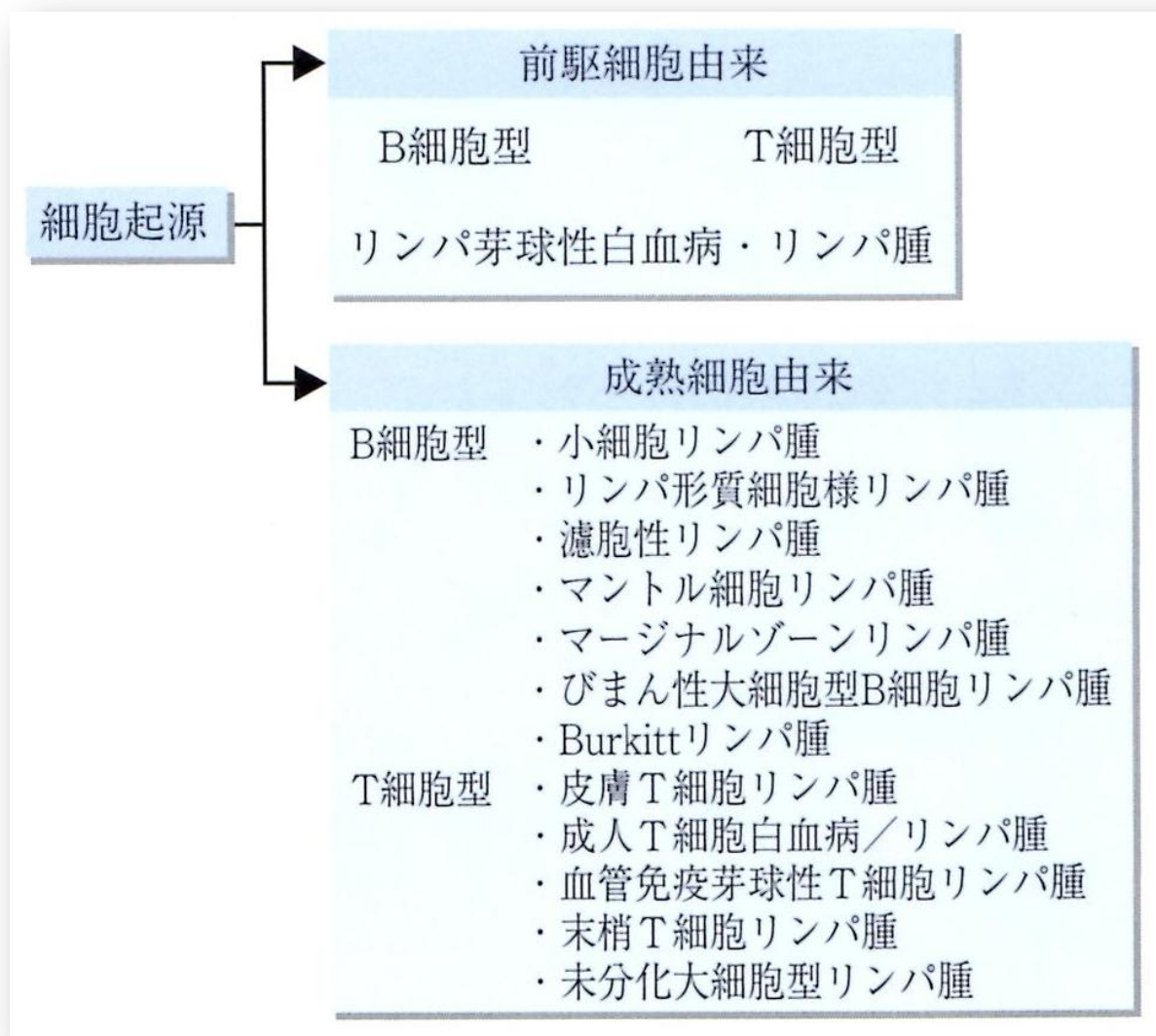
代表的な治療は**ABVD療法**！

● ABVD 療法

	投与量	1コース目				2コース目
		1	2～14	15	16～28 (日)	1・・・
ドキソルビシン	25mg/m ²		休み		休み	くりかえし
ブレオマイシン	10mg/m ²					
ビンブラスチン	6mg/m ²					
ダカルバジン*	375mg/m ²					

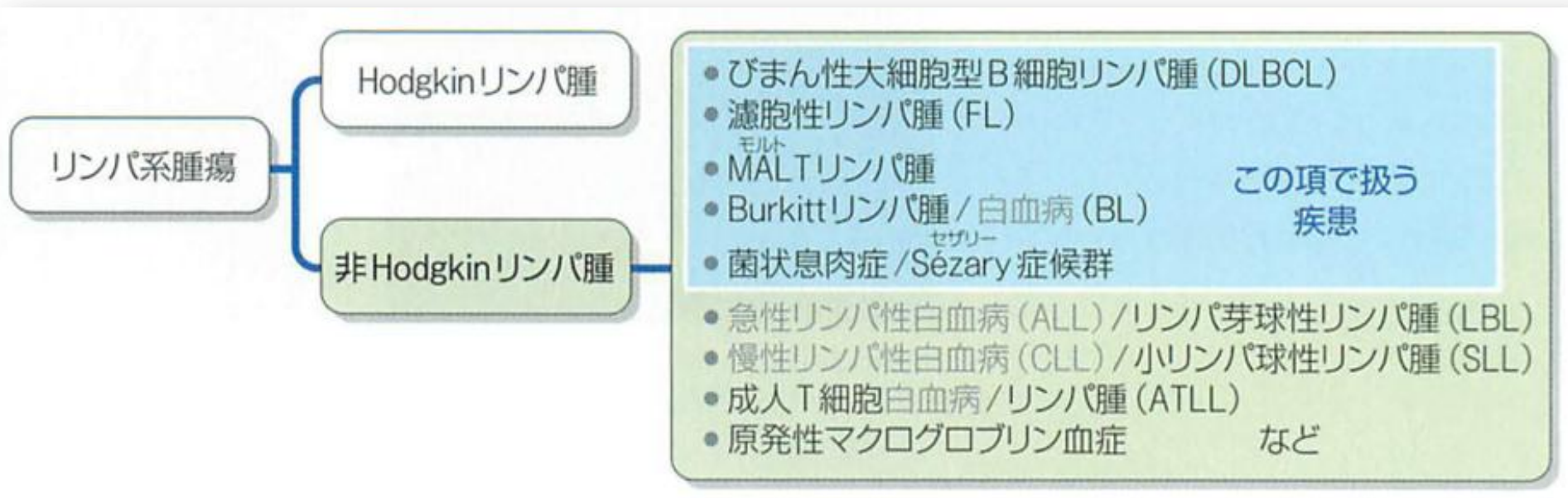
非Hodgkinリンパ腫

WHO分類による疾患単位



非Hodgkinリンパ腫

腫瘍を形成するリンパ系腫瘍の中でHodgkinリンパ腫以外のもの



非Hodgkinリンパ腫

病気の進む速さで分ける

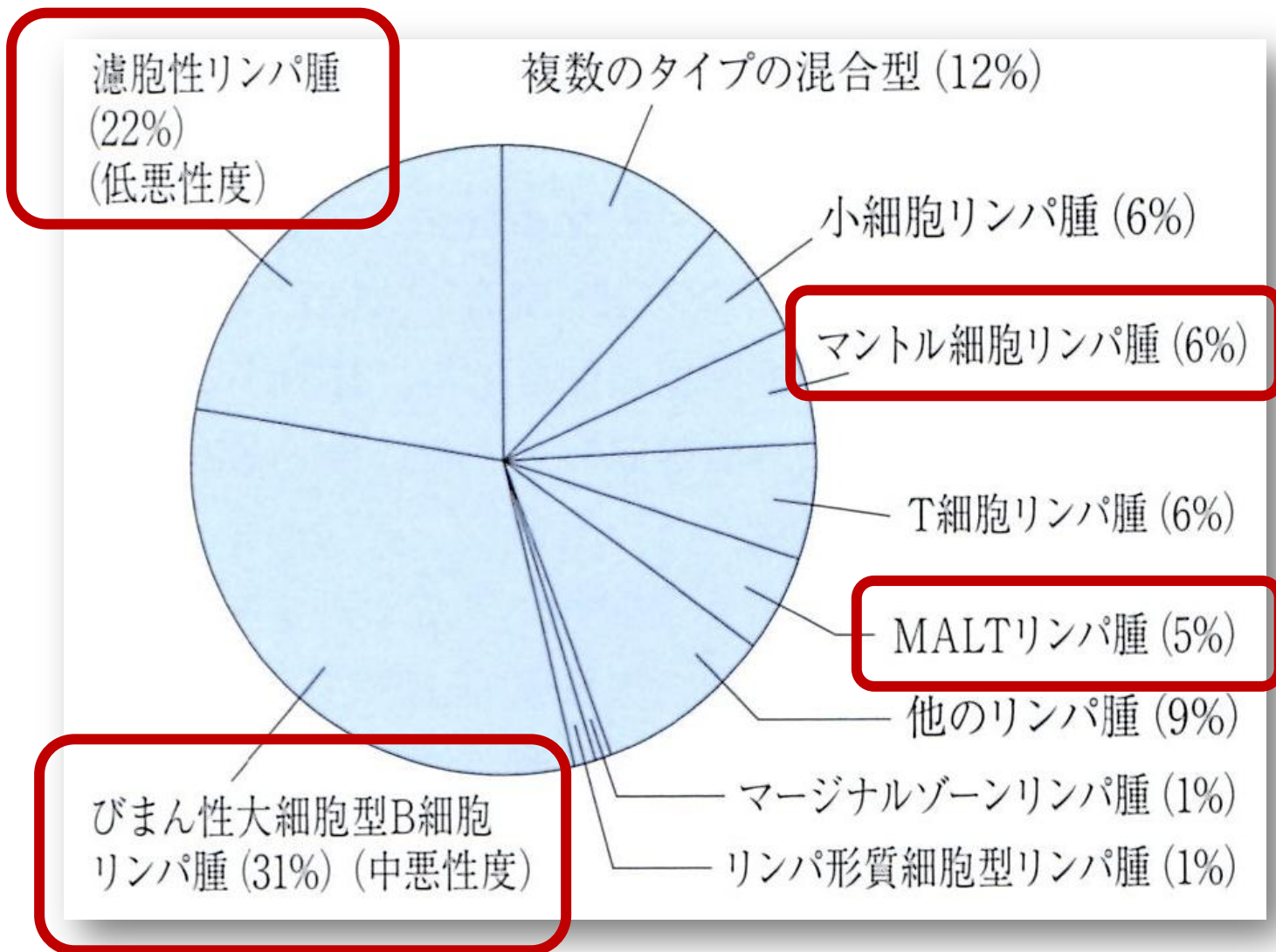
ゆっくり進むタイプ (年単位で進行)	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫 など
速く進むタイプ (月単位で進行)	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マントル細胞リンパ腫 など
直ちに治療が必要なタイプ (週単位で進行)	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫 など

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 : DLBCL

diffuse large B-cell lymphoma

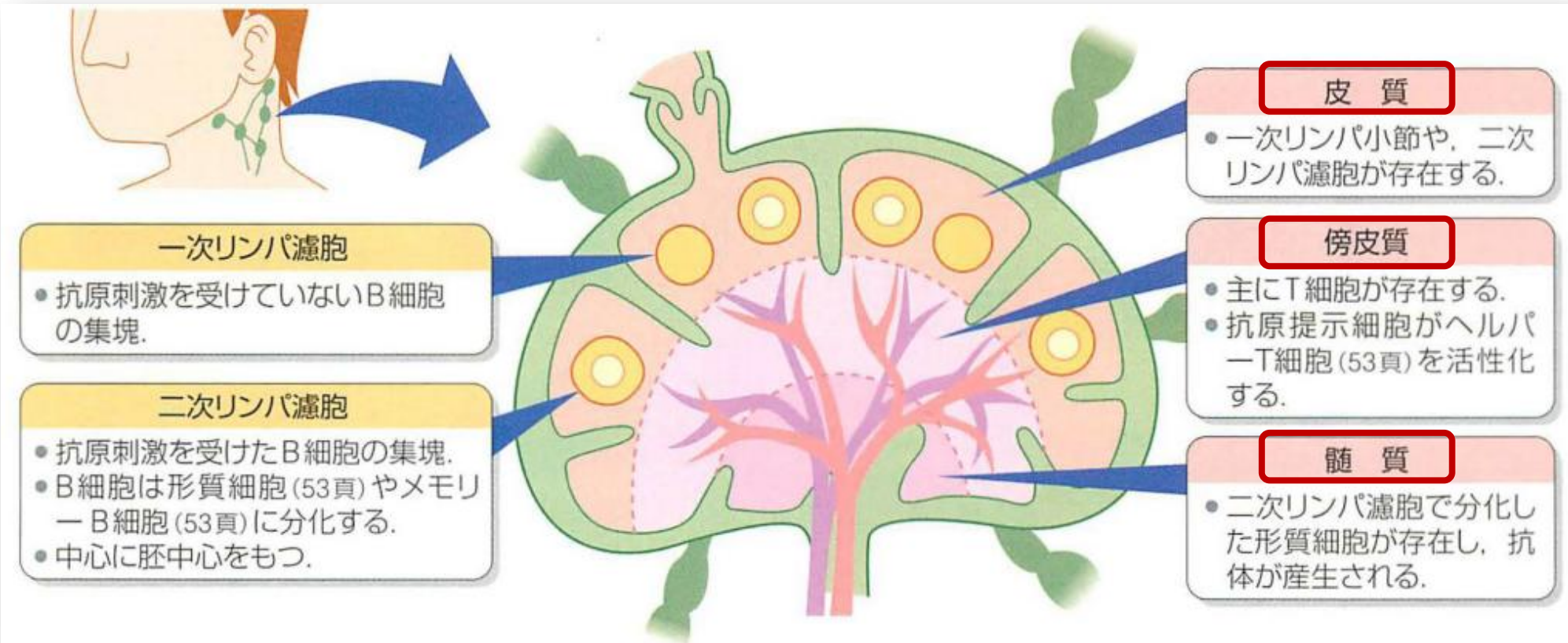
非Hodgkinリンパ腫

疾患頻度



リンパ節の構造

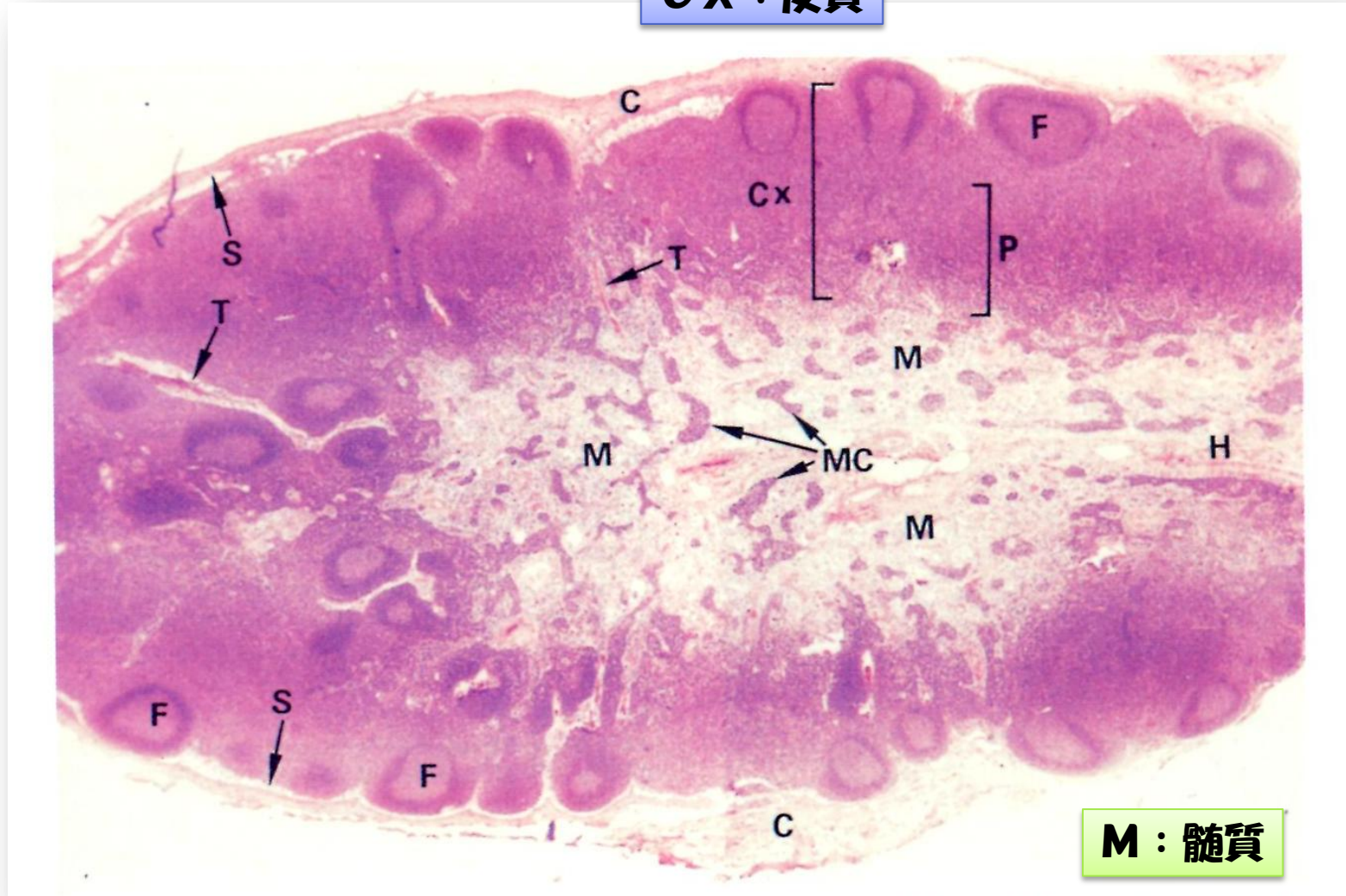
- リンパ節の構造は、外側から**皮質**、**傍皮質**、**髄質**に分けられる。



リンパ節の構造

F : 濾胞 (二次濾胞)

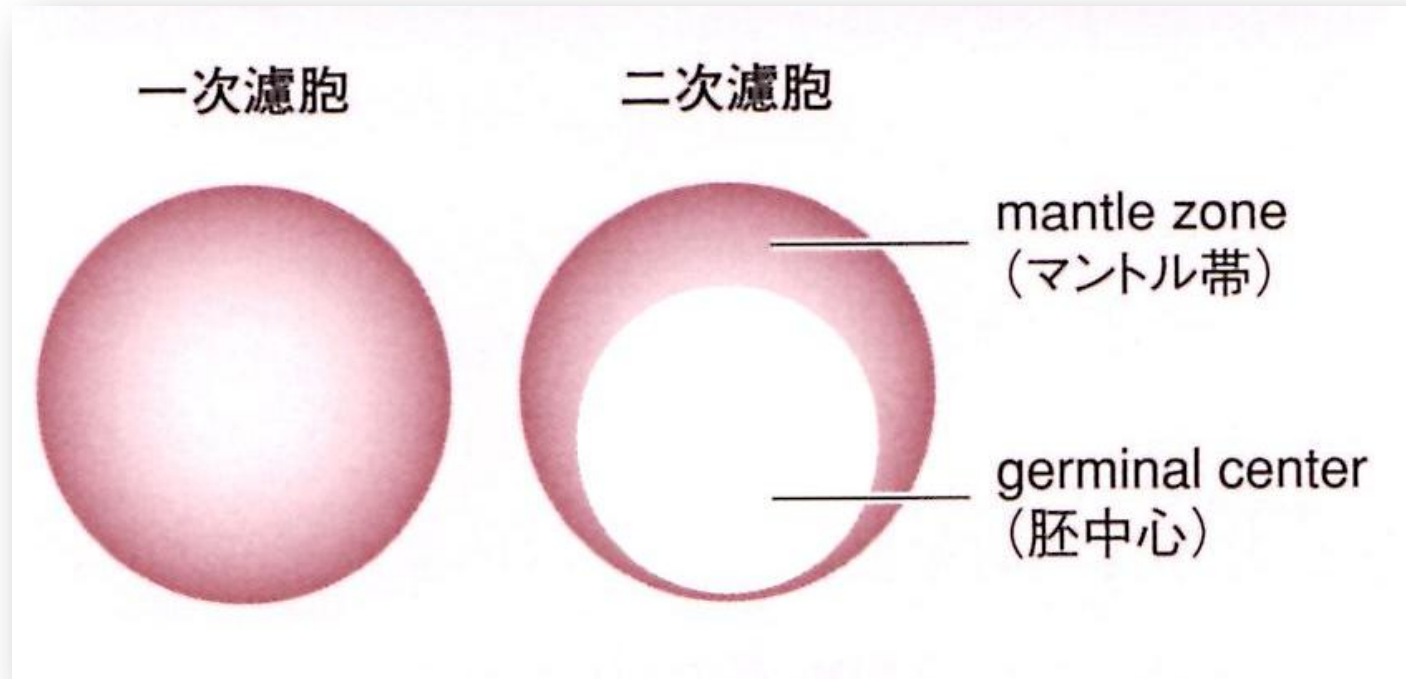
CX : 皮質



M : 髄質

リンパ濾胞

⇒ 杯中心があるのが二次濾胞、
ないのが一次濾胞



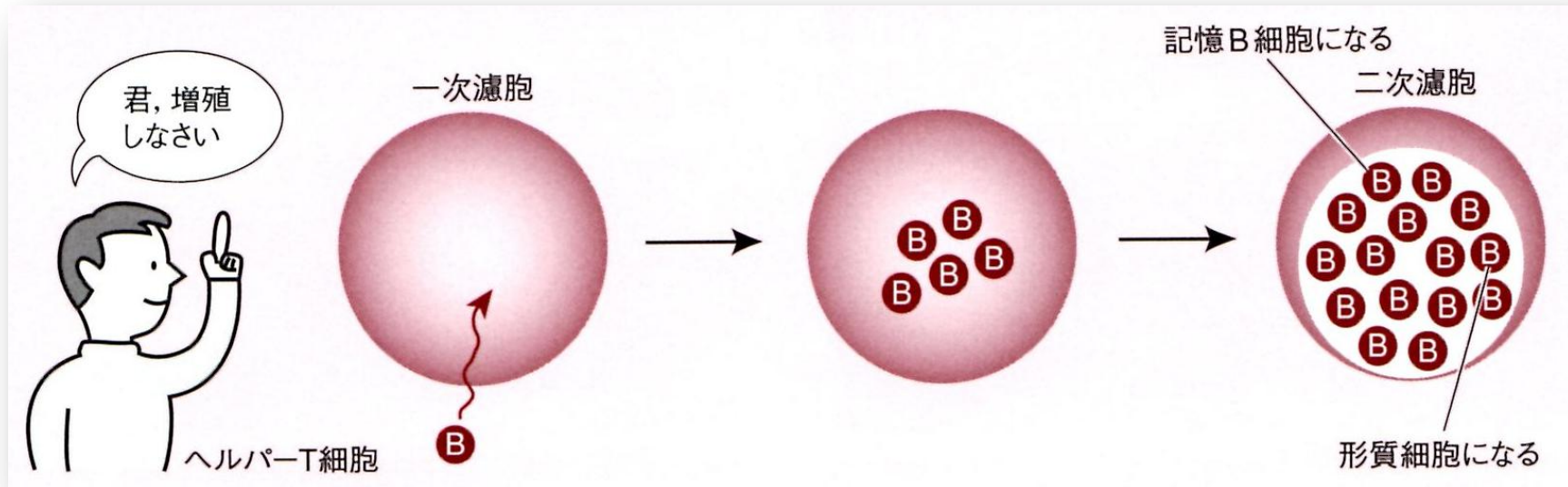
二次濾胞は染まりの悪い中心部とそれを取り囲む青い輪からなる。

染まりの悪い部分：杯中心

青い輪：マントル帯

リンパ濾胞

二次濾胞の形成



① **ヘルパーT細胞**に増殖するように命じられた**B細胞**が一次濾胞の中に入る

② 一次濾胞の中で**B細胞**は盛んに増殖する

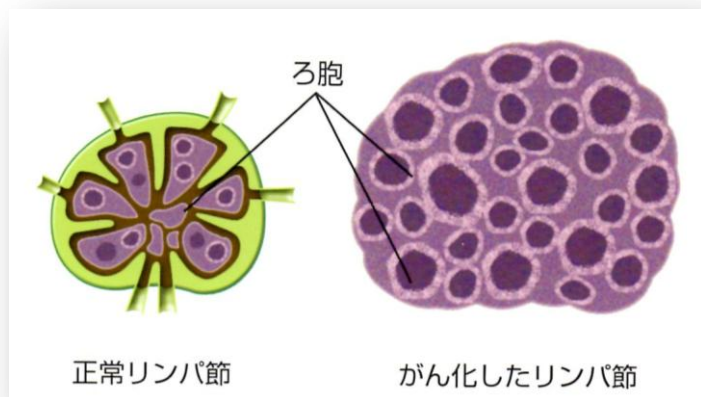
③ **B細胞**が盛んに増殖した結果が**杯中心**で、一次濾胞は周囲に押しやられる

④ 杯中心で増殖した**B細胞**は杯中心を出て、一部はマントル帯で**メモリーB細胞**として残り、一部は**形質細胞**に分化する。

杯中心での**B細胞**の増殖が終わると、杯中心はしぼみ、一次濾胞に戻る。

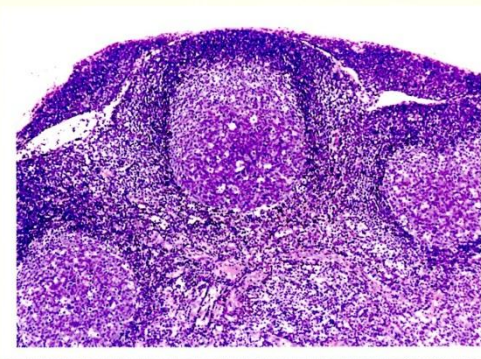
①濾胞性リンパ腫

- 全悪性リンパ腫の約20%
- B細胞由来
- リンパ節は腫れるが、他の症状が出にくい
- 骨髄への浸潤が多い

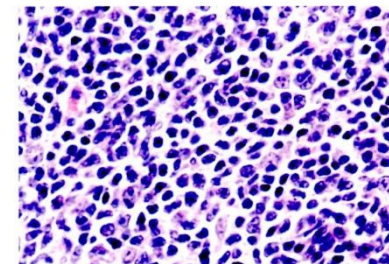
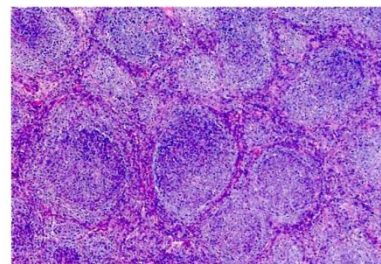


年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マンテル細胞リンパ腫
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫

● 正常なリンパ節の組織標本



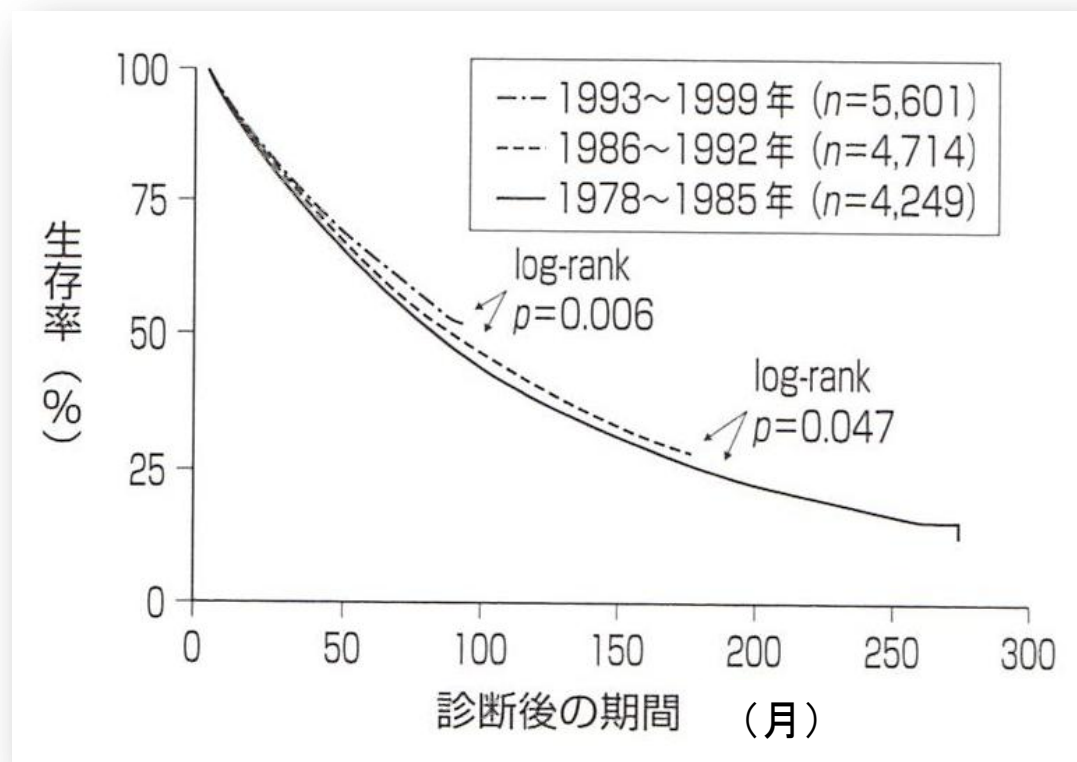
● ろ胞性リンパ腫の組織標本



濾胞性リンパ腫

- 経過が緩慢であり、進行期症例でも生存期間中央値は7~10年と長い
- 化学療法の効果が悪く、治癒が得られにくい

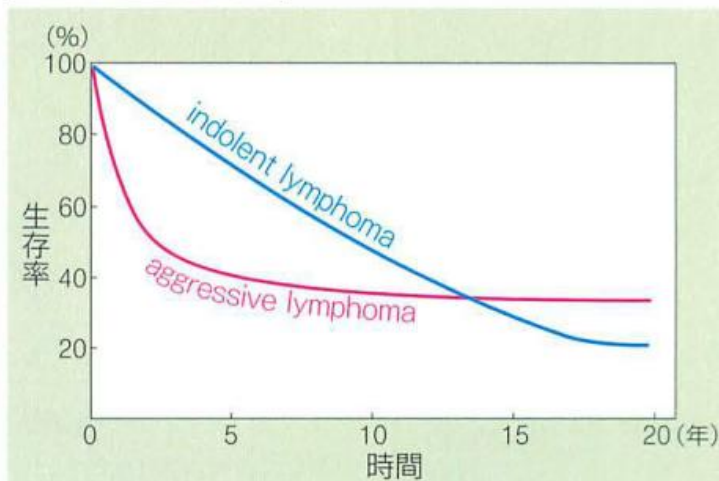
年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マントル細胞リンパ腫
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫



indolent lymphoma と 濾胞性リンパ腫

aggressive lymphoma びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)

生存曲線の違い



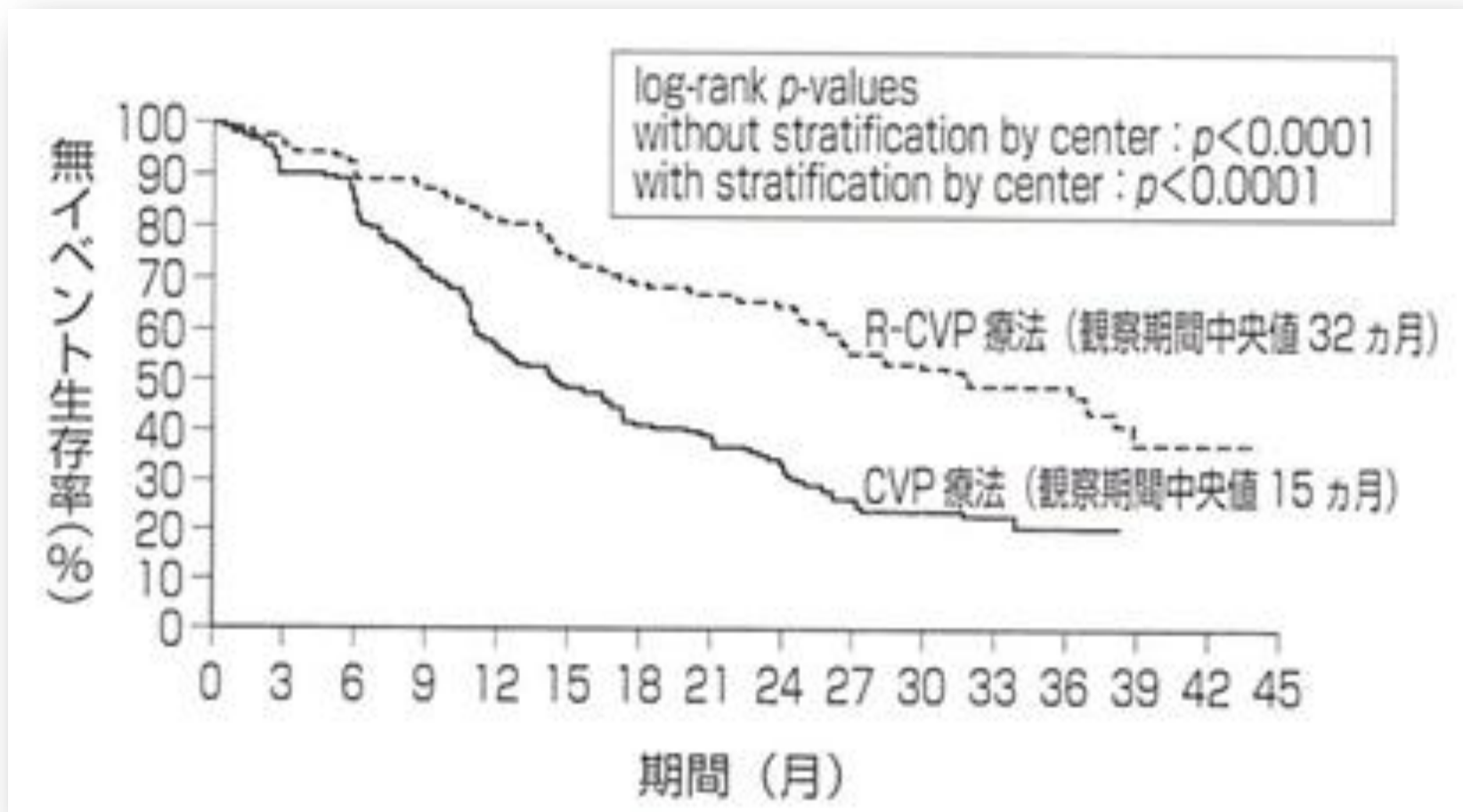
	indolent lymphoma	aggressive lymphoma
定義	慢性に経過するもの	経過が早く、早急な治療が必要
治療効果	治療に反応する	治療が奏功しにくい
短期予後	良好	不良
長期予後	治療効果は一時的で、再発と寛解を繰り返し、治癒が望めない	いったん治療に反応すれば治癒が望める
生存曲線	平坦にならずに徐々に低下し、10年以降では曲線が交差してしまう	発症から年月が経つと生存曲線が平坦になり、治癒が得られ長期予後れる

濾胞性リンパ腫

治療

どちらの治療を選びますか？

CVP療法 vs R-CVP療法



濾胞性リンパ腫

治療

CVP療法

C : シクロホスファミド
V : ビンクリスチン
P : プレドニゾン

R-CVP療法

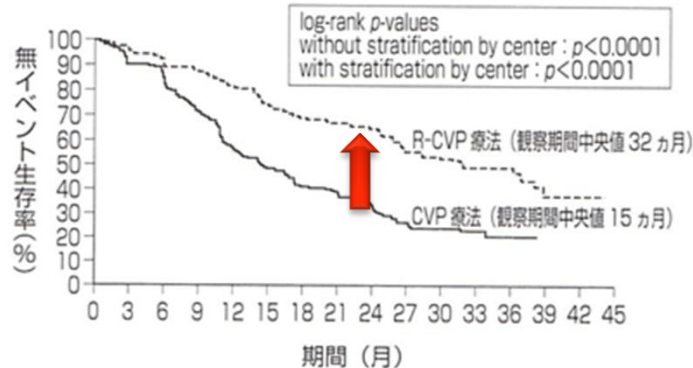
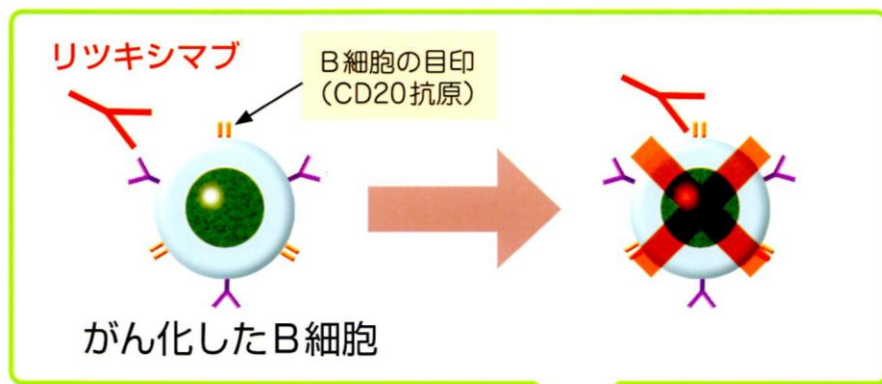
+

R : リツキシマブ

● R-CVP 療法

	投与量	1コース目					2コース目
		1	2	3	4~7	8~28(日)	1...
リツキシマブ	375mg/m ²		休み				くりかえし
シクロホスファミド	750mg/m ²	休み			休み		
ビンクリスチン	1.4mg/m ²	休み			休み		
プレドニゾン	40mg/m ²	休み		 毎日服用	休み		

- 抗CD20モノクローナル抗体
- リンパ腫細胞の細胞表面に「CD20抗原（B細胞の目印）」というタンパク質が確認されたときに用いる
- CD20に結合したリツキシマブは、腫瘍細胞をやっつける



- 投与する 30 分前に副作用を軽くするためのくすりを内服します。
- 通常、抗がん剤に先行して点滴で投与します。
- 患者さんによって異なりますが、約 4 ～ 5 時間かかります。



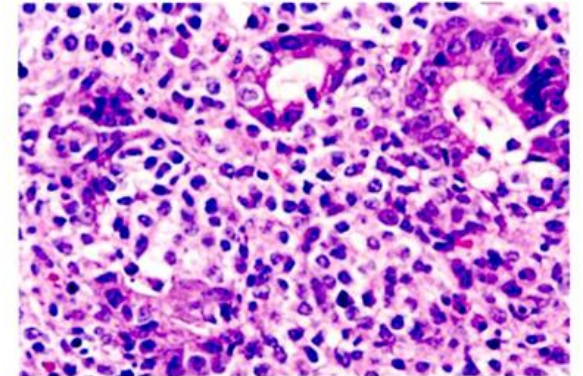
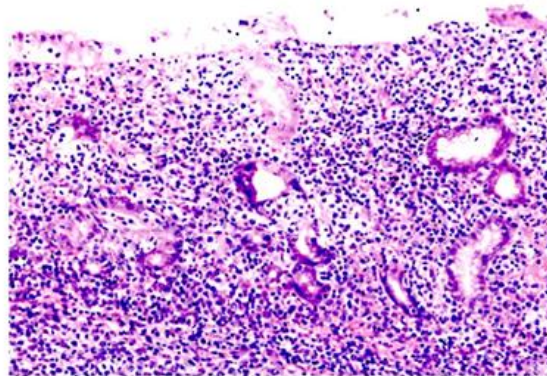
② MALT (モルト) リンパ腫

- 全悪性リンパ腫の約15%
- B細胞由来
- **ヘリコバクター・ピロリ**による慢性胃炎や自己免疫疾患にかかった経験のあるひとが多い
- 胃などの消化管や肺、頭や首、眼など様々な部位に生じるが、自覚症状は乏しい（消化管に発症するのが50%で、**胃**がもっとも多い）

年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	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
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫

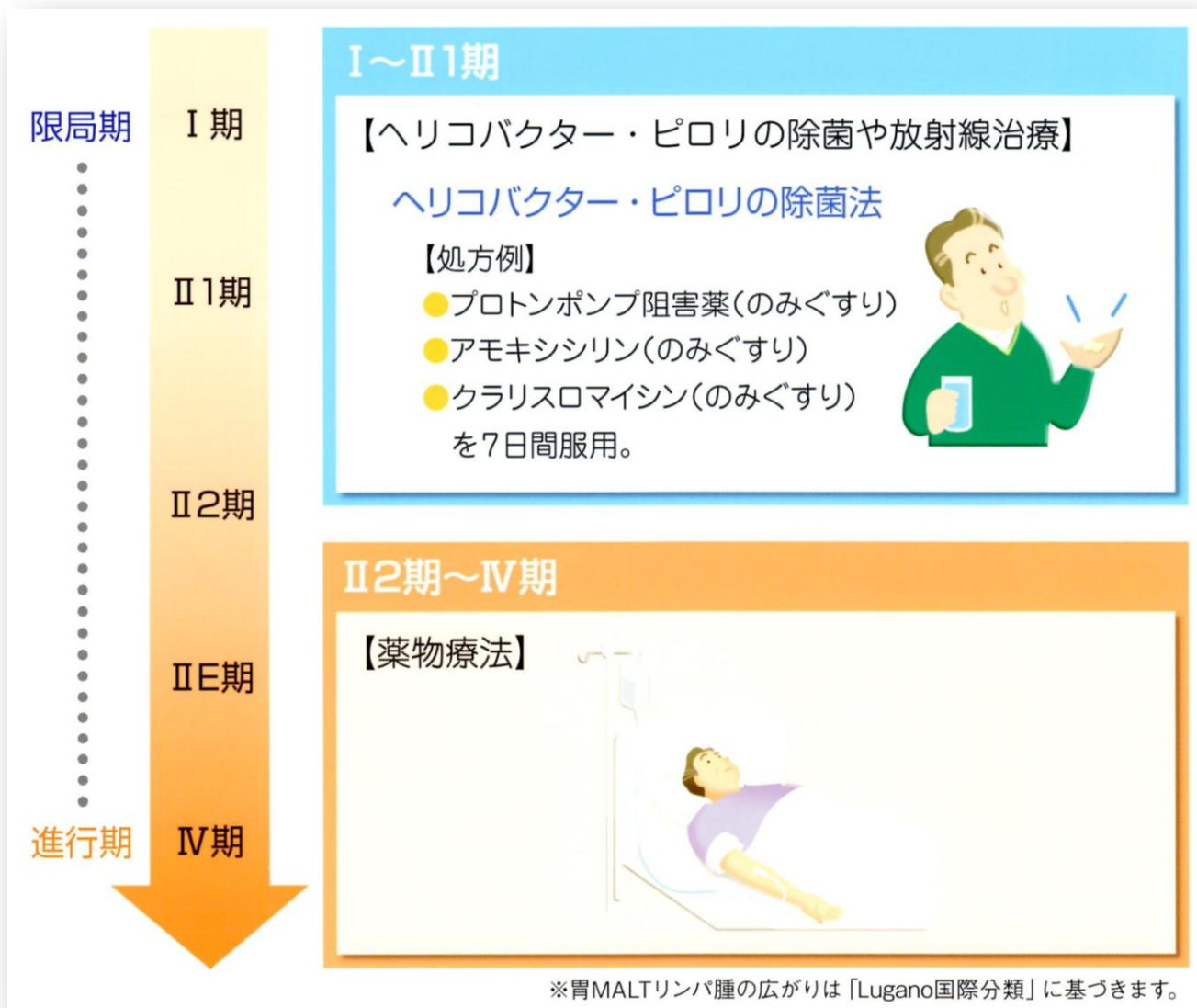


モルト
● MALT リンパ腫の組織標本

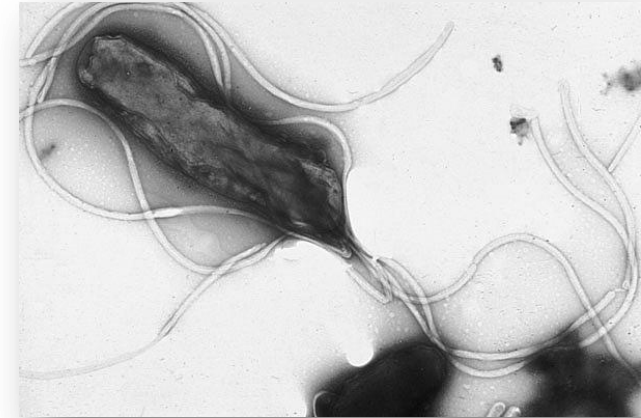


②MALT（モルト）リンパ腫

胃MALTリンパ腫の治療



ヘリコバクター・ピロリ



◆ ヒトなどの胃に生息するらせん型の細菌である。

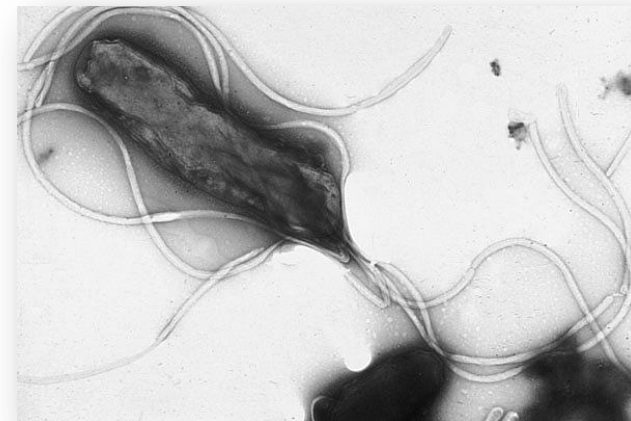
- 胃の内部は胃液（塩酸）によって強酸性であるため、細菌が生息できない環境だと考えられていた。しかし、ヘリコバクター・ピロリはウレアーゼと呼ばれる酵素を産生しており、この酵素で胃粘液中の尿素をアンモニアと二酸化炭素に分解し、生じたアンモニアで、局所的に胃酸を中和することによって胃へ定着できている。

1874年	ドイツのG. BöttcherとM. Letulleがヒトの胃内らせん菌を発見
1892年	イタリアのジュリオ・ビツォツェロが、イヌの胃内にらせん菌を発見
1899年	ポーランドのヴァレリー・ジョヴォルスキーがヒトの胃内に生息する細菌を発見
1954年	アメリカの病理学者 エディ・パルマーが、ヒトの胃の生検1100例の結果で胃内に細菌を認めなかったと報告
1983年	オーストラリアのロビン・ウォレンとバリー・マーシャルによる再発見

ヘリコバクター・ピロリ

◆ ヒトなどの胃に生息するらせん型の細菌である。

- ヘリコバクター・ピロリの感染は、慢性胃炎、胃潰瘍や十二指腸潰瘍のみならず、胃癌や MALT リンパ腫やびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫などの発生に繋がることが報告されている。
- また、特発性血小板減少性紫斑病、小児の鉄欠乏性貧血、慢性蕁麻疹などの胃外性疾患の原因となることが明らかとなっている。



ヒト悪性腫瘍の原因となり得る唯一の細菌である

癌	発癌ウイルス
肝臓癌	B型肝炎ウイルス
悪性リンパ腫 上咽頭癌	EBウイルス
T細胞白血病	ヒトT細胞白血病ウイルス
性器肛門周囲癌	パピローマウイルス
カポジ肉腫	カポジ肉腫ヘルペスウイルス

日本ヘリコバクター学会のガイドライン

H. pylori 感染診断

◆ 除菌判定は除菌治療薬終了後4週以降に行う

内視鏡による生検	検査法	特徴
必要	① 迅速ウレアーゼ試験	治療後の感度はばらつきが大きい。特異度が高いため、陽性の場合には感染陽性と判定して差し支えない。
	② 鏡検法	H. pylori と他の細菌の鑑別には、免疫染色が有用である。
	③ 培養法	唯一の直接的証明法である。
不必要	① 尿素呼気試験	非侵襲的、簡便で感度、特異度ともに高い。尿素呼気試験陰性の場合には、除菌成功の信頼性は高い。
	② 抗H. pylori 抗体	血清、全血、尿、唾液を用いて測定可能である。除菌成功後も血清抗体の陰性化には1年以上を要することがあるため除菌の成否を早く知りたい場合には適さない。
	③ 便中H. pylori 抗原	非侵襲的、簡便で、感度、特異度ともに高い。

ヘリコバクター・ピロリ菌の発見と 胃炎や消化管潰瘍におけるその役割の解明

← 正式な
受賞理由

ロビン・ウォレン

(John Robin Warren)

1937年6月11日～

オーストラリアの病理学者

2005年ノール生理学・医学賞受賞

西オーストラリア大学名誉教授



バリー・マーシャル

(Barry James Marshall)

1951年9月30日～

オーストラリアの微生物学者

2005年ノール生理学・医学賞受賞

西オーストラリア大学教授



科学



なぜ彼らは
ノーベル賞を
とれたのか

ノーベル賞の

21世紀の知を読みとく

《生理学医学賞編》

利根川 進
ロジャー・スペリー
デヴィッド・ヒューベル
スタンリー・プルシナー
アルヴィド・カールソン
バーバラ・マクリントック
トルステン・ヴィーセル

矢沢サイエンスオフィス◆編著

パリー・マーシャル
ロビン・ウォレン
リュック・モンタニエ
ハラルド・ツア・ハウゼン
ロバート・ファーチゴット
マリオ・カベッキ
C・ニュースライン・フォルハルト
リーランド・ハートウェル

最近30年から、荣誉に輝いた
15人の受賞者を選び、

彼らの「人」と 研究を解説!

創立40周年記念刊行



技術評論社



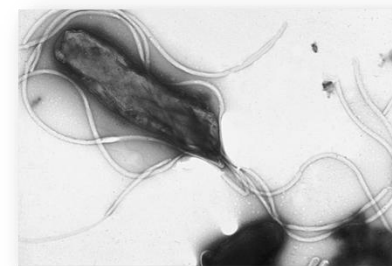
ヘリコバクター・ピロリ菌の発見と胃炎や消化管潰瘍におけるその役割の解明

ウォレン

1979年6月、ウォレンは慢性の重い胃炎に内視鏡で生検を行った。

顕微鏡像で粘膜の表面に青い線状の模様が見えた。

染色して電子顕微鏡で見ると、湾曲した無数の細菌であった。



しかし、同僚たちはだれも信じなかった。

「細菌は胃の中では生きられないよ」

ただひとりマーシャルだけが興味を示し、一緒に研究するようになった。

マーシャル

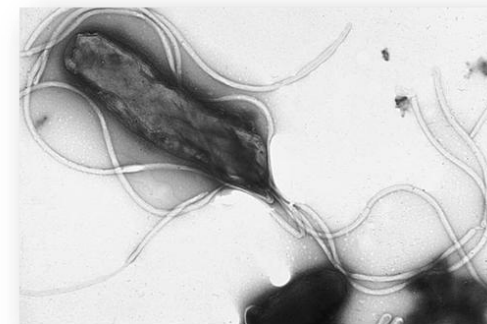
消化性潰瘍の患者からたくさん同様の細菌が見つかった。



ヘリコバクター・ピロリ菌の発見と胃炎や消化管潰瘍におけるその役割の解明

培養

採取した検体を微生物研究室に送り、培養を依頼した。
しかし、数か月たってもその細菌は増殖しなかった。



培養できない！！

ある日、担当者から細菌のコロニーができたという報告があった。

コロニーができた理由は、

- 研究室の慣例で増殖しなければ培養後48時間で廃棄していた。
- たまたま**多忙**のため5日間放置していたところ、この細菌が増殖した。

偶然の産物

ヘリコバクター・ピロリ菌の発見と胃炎や消化管潰瘍におけるその役割の解明

しかし、それでもだれも信用してくれなかった。

ある病気の原因を特定の微生物と認めるには「**コッホの原則**（4条件）」を満たす必要があった。

中でも困難だったのが、

③培養後数世代を経た微生物であっても感染して同じ病気を発症させる。

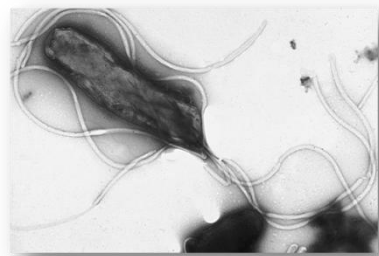


ヘリコバクター・ピロリ菌の発見と胃炎や消化管潰瘍におけるその役割の解明

人体実験

1984年7月、マーシャルは培養しておいたピロリ菌の入った茶色い溶液を一息に飲みほした。

(ピロリ菌が10億個含まれていた)



マーシャル



3日目 胸焼け

5日目 大量に嘔吐

その後、毎日症状は続き、口臭もどんどんひどくなった

10日目 内視鏡でピロリ菌を確認

自らの身体で「コッホの原則」を証明した



2005年
ノーベル生理学・医学賞受賞

③びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

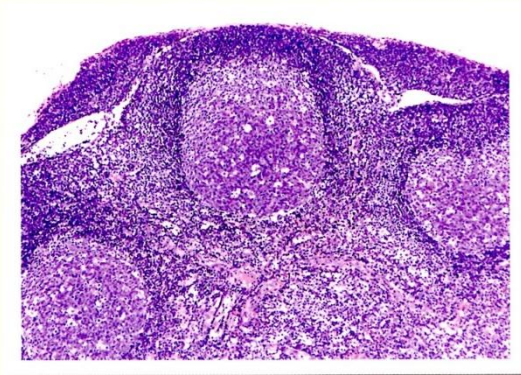
DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma

- 全悪性リンパ腫の約1/3
- B細胞由来
- リンパ節をはじめ、全身の様々な臓器に病変を生じることがある

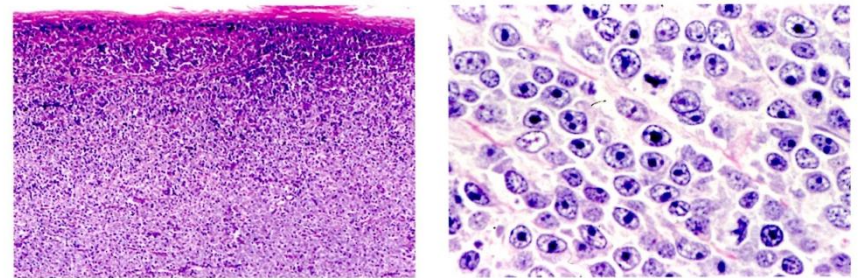


年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マンテル細胞リンパ腫
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫

● 正常なリンパ節の組織標本



● びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) の組織標本



③びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma

年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	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
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫

限局期

I 期

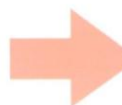
大きな病変のないI期

【薬物療法 (+ 放射線治療)】



薬物療法

(放射線治療するときは3コース
しないときは4~8コース)



放射線治療

II 期

III 期

上期以外

【薬物療法】



8 コースくりかえす

進行期

IV 期

チョップ
R-CHOP療法

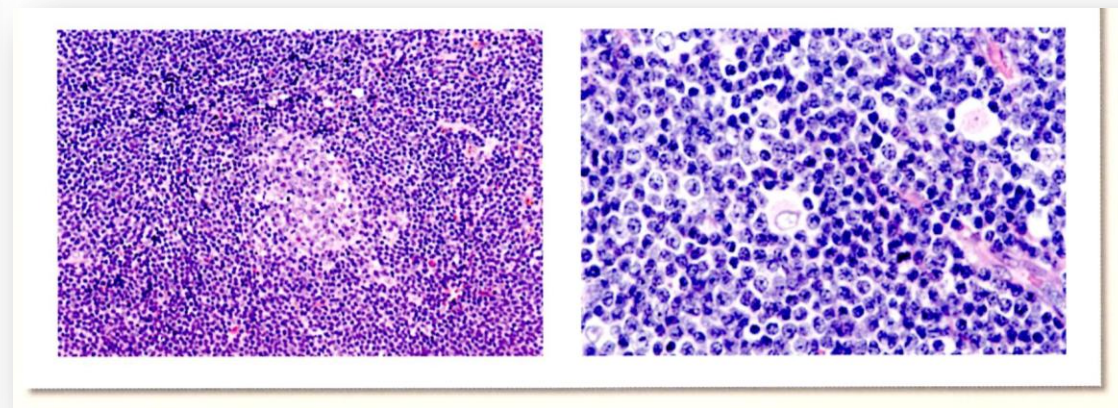
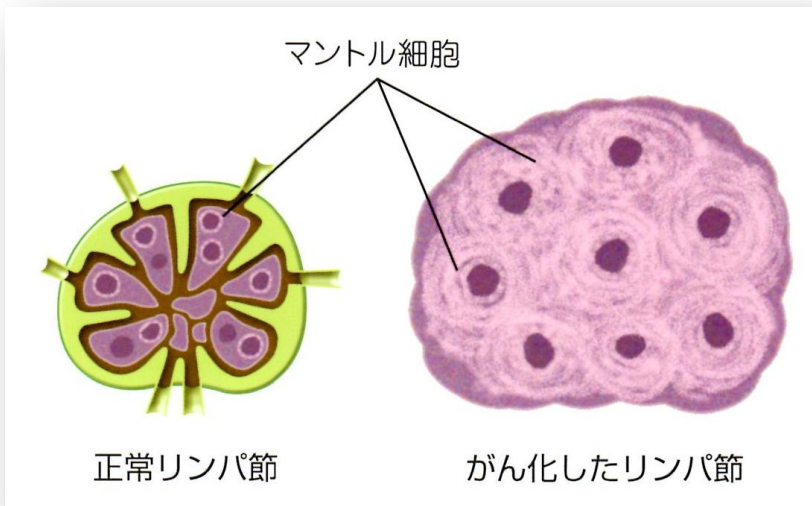
● R-CHOP療法

	投与量	1 コース目					2 コース目	
		1	2	3	4~7	8~21 (日)	1...	
リツキシマブ	375mg/m ²	*	休み					くりかえし
シクロホスファミド	750mg/m ²	休み			休み			
ドキシソルピシン	50mg/m ²	休み			休み			
ピンクリスチン	1.4mg/m ²	休み			休み			
プレドニゾン	100mg/日	休み			毎日服用	休み		

④マントル細胞リンパ腫

- 全悪性リンパ腫の約3%
- B細胞由来
- 全身のリンパ節が腫れるとともに、脾臓や骨髄、消化管に病変を生じることがある

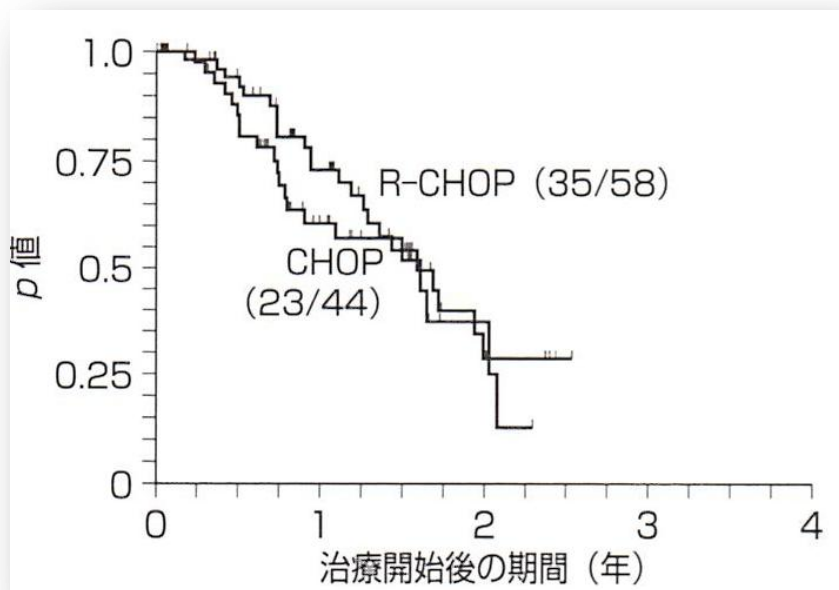
年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マントル細胞リンパ腫
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫



④マントル細胞リンパ腫

治療と予後

年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	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
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫



CHOP療法に比べてR-CHOP療法の方が予後が改善するが、生存曲線の平坦化は認められず**予後不良疾患**である

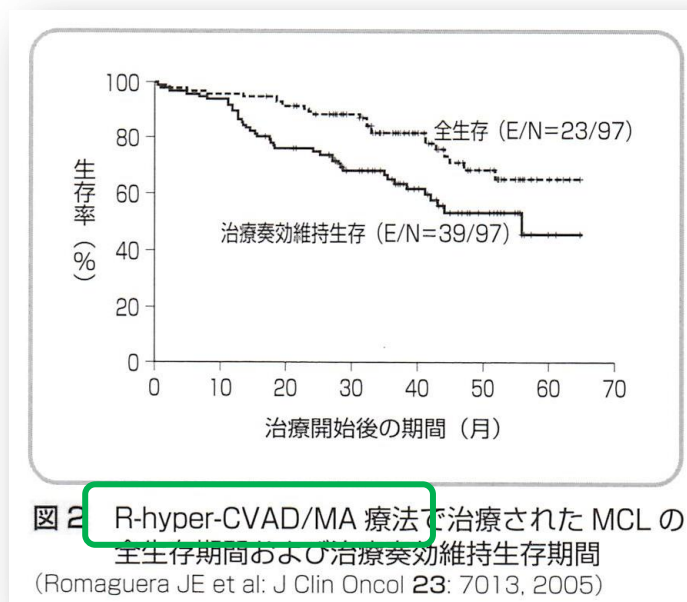


図2 R-hyper-CVAD/MA療法で治療されたMCLの全生存期間および治療奏効維持生存期間 (Romaguera JE et al: J Clin Oncol 23: 7013, 2005)

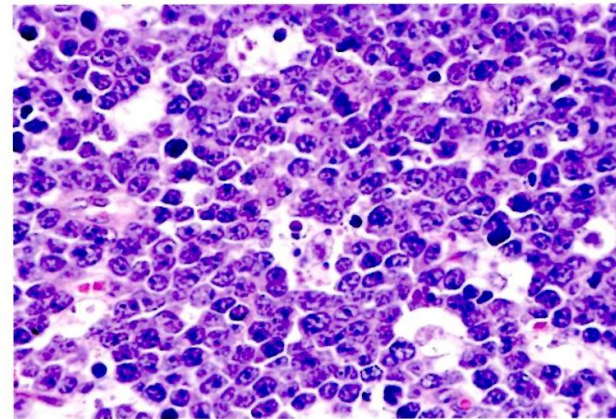
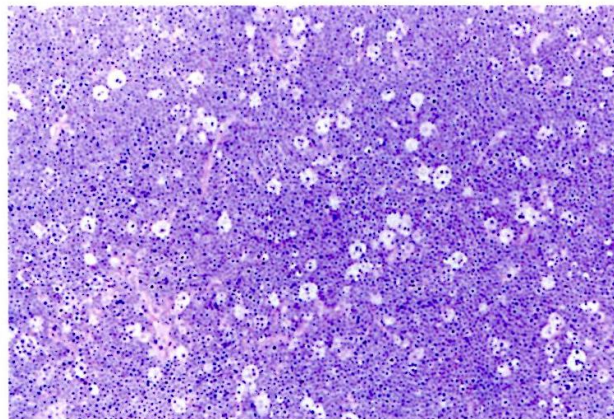
治療強度を強めた化学療法後に、大量放射線化学療法を用いた**自家造血幹細胞移植**によって予後が改善する。

(比較的若い人にしかできない)

⑤バーキットリンパ腫

- 全悪性リンパ腫の約1%
- 子供では約19%
- B細胞由来
- 腹部のリンパ節から生じることが多い
- 短期間で大きくなり、腹部膨満や呼吸困難が現れることがある

年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マンテル細胞リンパ腫
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫



⑤バーキットリンパ腫

治療と予後

- 長期無再発生存率は**0~30%**と予後不良である。
- **短期強力化学療法**が標準的治療である。

年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	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
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫

●薬物療法のスケジュール例(CODOX-M療法)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16(日)	
シクロホスファミド						休み											
ビンクリスチン		休み							休み								
ドキソルビシン		休み															
メトトレキサート	休み										休み						
ロイコボリン	休み											休み					
G-CSF	休み													→			

↑
シタラピン 髄注

↑
シタラピン 髄注

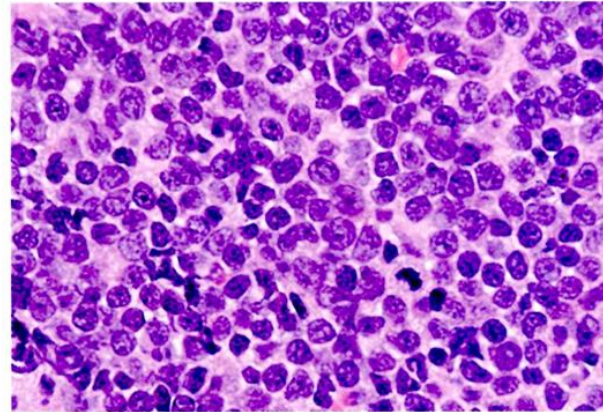
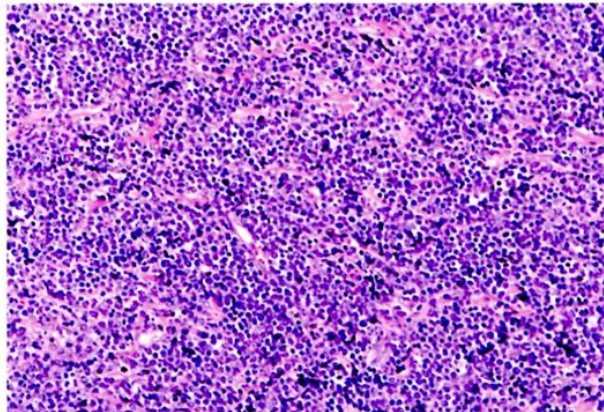
↑
メトトレキサート 髄注

⑥リンパ芽球性リンパ腫

- 全悪性リンパ腫の約4%
- 子供では約35%
- T細胞、B細胞いずれにも由来
- 横隔膜から上に生じることが多い
- 骨髄や中枢神経にも病変が生じやすい

年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マンテル細胞リンパ腫
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫

プリントは間違っています。
ごめんなさい。



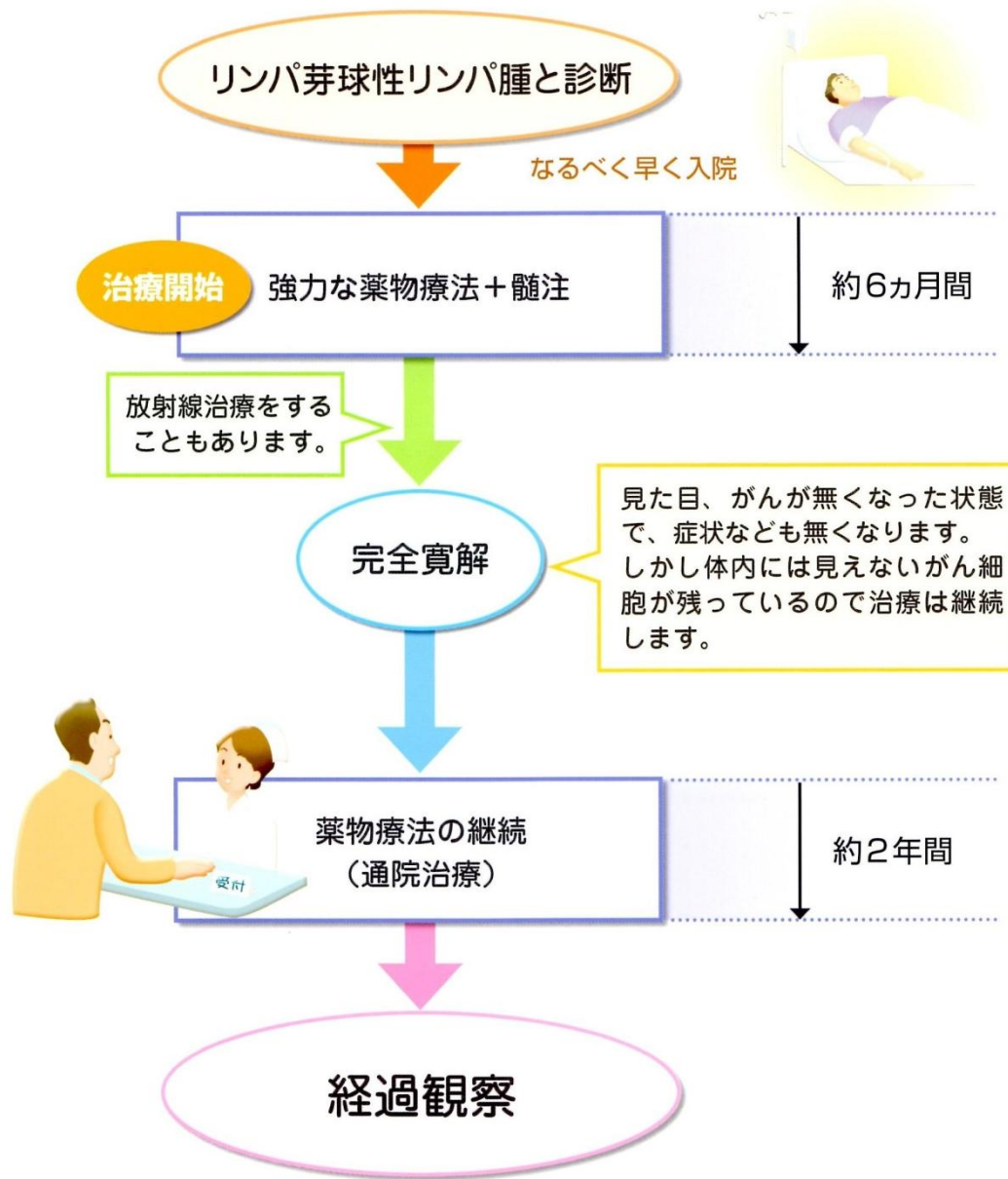
⑥ リンパ芽球性リンパ腫

治療と予後

- ✓ 腫瘍細胞の増殖速度が速く、予後不良である

■ リンパ芽球性リンパ腫の治療の流れの例 ※※

※※Hyper CVAD 療法の場合



年	濾胞性リンパ腫 MALT (モルト) リンパ腫
月	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
週	バーキットリンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫

本日のまとめ

	Hodgkinリンパ腫	非Hodgkinリンパ腫
頻度	10%	90%
進展様式	連続性	非連続性
細胞の由来	B細胞性	B細胞性 (90%) T細胞性 (10%)
分類	病期分類が重要	組織分類が重要
白血病化	しにくい	しやすい
予後	比較的良好	Hodgkinリンパ腫 より悪い

生存曲線の違い

