

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

ワルデンストレーム マクログロブリン血症/ リンパ形質細胞性 リンパ腫

2013 年 第 2 版

NCCN.org



監訳：日本血液学会
制作：臨床研究情報センター

* Kenneth C. Anderson, MD/Chair ‡
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Melissa Alsina, MD ‡
Moffitt Cancer Center

William Bensinger, MD † ‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

J. Sybil Biermann, MD ¶
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Adam D. Cohen, MD
Fox Chase Cancer Center

Steven Devine, MD †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Benjamin Djulbegovic, MD, PhD † ‡ †
Moffitt Cancer Center

Edward A. Faber, Jr., DO ‡
UNMC Eppley Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Cristina Gasparetto, MD †
Duke Cancer Institute

Francisco Hernandex-Illizaliturri, MD †
Roswell Park Cancer Institute

Carol Ann Huff, MD †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Adetola Kassim, MD ‡ †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Amrita Y. Krishnan, MD, FACP ‡
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Michael Liedtke, MD ‡
Stanford Cancer Institute

Ruby Meredith, MD, PhD §
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Noopur Raje, MD † ‡
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Seema Singhal, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

George Somlo, MD † ‡ †
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Keith Stockerl-Goldstein, MD † †
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital
and Washington University School of Medicine

* Steven P. Treon, MD, PhD †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center | Massachusetts General Hospital Cancer
Center

Donna Weber, MD † ‡ †
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Joachim Yahalom, MD §
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Furhan Yunus, MD
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Cancer Institute

NCCN Staff

Rashmi Kumar, PhD
Dorothy A. Shead, MS

[NCCN ガイドライン委員会に関する情報開示](#)

† 腫瘍内科学
‡ 血液学
‡ 骨髄移植
¶ 外科/腫瘍外科学
§ 放射線療法/放射線腫瘍学
€ 小児腫瘍学
† 内科学
* 作成委員会メンバー

[委員会メンバー](#)

[更新](#)

[診断、精査、治療の適応（WMLPL-1）](#)

[初回治療、再発（WMLPL-2）](#)

[リンパ形質細胞性リンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症の WHO 診断規準 ワルデンストレームマクログロブリン血症の国際ワークショップ診断規準 \(WMLPL-A\)](#)

[推奨される治療レジメン（WMLPL-B）](#)

[WM/LPL の治療効果判定規準（WMLPL-C）](#)

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN 加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

[NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。本 NCCN ガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCN ガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、NCCN ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2012

ワルデンストレームマクログロブリン血症/リンパ形質細胞性リンパ腫ガイドライン 2013 年第 1 版から 2013 年第 2 版への変更点は以下の通りである：

考察

- 診療アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察部分の記述が更新された。

ワルデンストレームマクログロブリン血症/リンパ形質細胞性リンパ腫ガイドライン 2012 年第 1 版から 2013 年第 1 版への変更点は以下の通りである：

WMLPL-1

- 精査の項：「血算、白血球分画、血小板」が「血算、白血球分画、血小板数」に変更された。

WMLPL-B

- 救援療法、「ofatumumab（リツキシマブ投与に不耐容の患者に対して）」に次の脚注が追加された：「リツキシマブ投与に不耐容の患者には、単剤または多剤併用療法として ofatumumab を使用することができる。」。
- 脚注 4 が「これらのレジメンでは治療に関連する神経障害を認めることがあるため、疾患関連の神経障害がある患者では使用を避けるべきである。考察を参照のこと。」に変更された。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

診断

精査

治療の適応

必須 ^{a,b}

- 代表的な病変部位を含む 1 つまたは複数のパラフィンブロックから作製されたすべてのスライドを血液病理学的に検討する。診断を得るのに十分な検査材料が得られてない場合は再生検を施行する。
- 診断確定に必要な免疫表現型検査
 - 典型的な免疫表現型：CD19+、CD20+、sIgM+。CD5、CD10、CD23 については、10～20%の症例で陽性となることがあるため、診断の除外にはつながらない。

必須

- 病歴と診察
- 血算、白血球分画、血小板数
- 一般検査（生化学、血清、尿等）
- 免疫グロブリン定量/免疫固定法
- 血清蛋白電気泳動（SPEP）
- β₂ミクログロブリン
- 血清粘稠度^c
- 骨髄穿刺および骨髄生検
- 胸部/腹部/骨盤 CT

特定の状況で有用

- C 型肝炎検査^d
- B 型肝炎検査（特に、リツキシマブ投与を予定している場合）
- クリオクリット^{d,e}
- 寒冷凝集素
- 神経科へのコンサルテーション^f
- 抗 MAG 抗体/抗 GM1 抗体^f
- 筋電図^f
- 腹壁脂肪生検および/または骨髄組織のコンゴールレッド染色によるアミロイドの検索^f
- 眼底検査（IgM が 3.0g/dL 以上または過粘稠症候群が疑われる場合）

以下に関連する症状：

- 過粘稠症候群
- 神経障害
- 臓器腫大
- アミロイドーシス
- 寒冷凝集素症
- クリオグロブリン血症
- 疾患に伴う血球減少
- 巨大リンパ節腫大

初回治療
(WMLPL-2)
を参照

^a リンパ形質細胞性リンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症の WHO 診断規準を参照(WMLPL-A)

^b リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）には、LPL 全体の 5%未満に過ぎないものの、IgG 型、IgA 型、非分泌型という病型も存在する。IgM 型以外の LPL に対する治療も IgM 型 LPL に対する治療と同様であるが、これらの病型では、M 蛋白に伴う過粘稠症候群や自己免疫関連の神経障害をみる可能性は低い。

^c 血清粘稠度が 4cP 未満の患者では、過粘稠症候群の症状は、ほとんどみられない。

^d クリオグロブリン血症が疑われる患者で考慮する。

^e クリオクリットが陽性となった場合は、最初の血清 IgM 検査を再検し、以降の血清 IgM 値はすべて加温条件下で測定すること。

^f 疾患に関連した末梢神経障害が疑われる患者の場合。

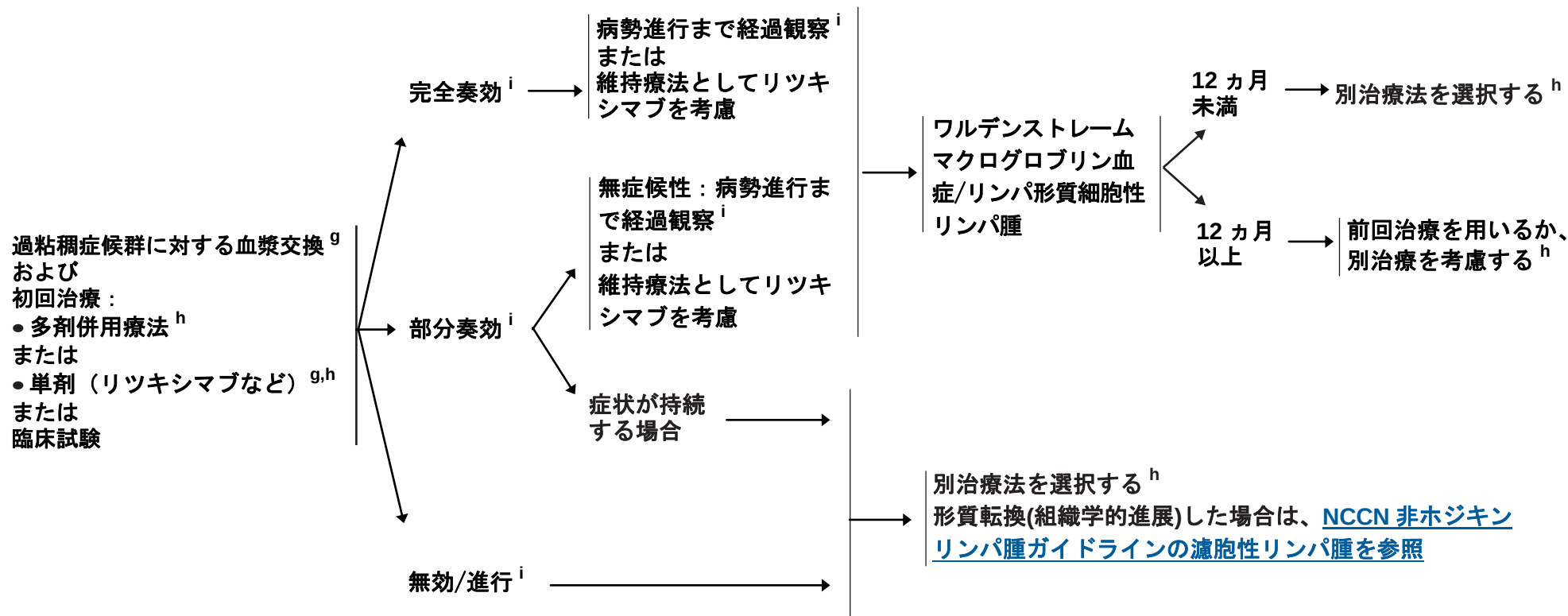
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN Guidelines Version 2.2013 ワルデンストレームマクログロブリン血症/ リンパ形質細胞性リンパ腫

初回治療

再発



^g 過粘稠症候群を合併している患者には血漿交換を施行すべきであり、IgM 値が 5000mg/dL 以上の患者でリツキシマブを含むレジメンの治療を開始する前にも血漿交換を行うべきである。これらの患者では、その後も IgM 値を綿密にモニタリングしていくべきであり、過粘稠症候群を来した場合、あるいは、リツキシマブを含む治療中に IgM 値が 5000mg/dL 以上となった場合、血漿交換を再び考慮すべきである。

^h [推奨される治療レジメンを参照 \(WMLPL-B\)。](#)

ⁱ [WMLPL の治療効果判定規準を参照 \(WMLPL-C\)。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

リンパ形質細胞性リンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症の WHO 診断規準

●リンパ形質細胞性リンパ腫：

- 小型 B リンパ球、形質細胞様リンパ球、形質細胞で構成される腫瘍である
- 通常は骨髄、ときにリンパ節および脾臓を侵す
- 形質細胞への分化傾向を示すことがある他の小型 B 細胞リンパ系腫瘍の診断規準を満たさない

●ワルデンストレームマクログロブリン血症：

- リンパ形質細胞性リンパ腫の骨髄病変と IgM 型の単クローン性免疫グロブリン血症（濃度は問わない）を認める

出展：Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds): World Health Organization Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2008.

ワルデンストレームマクログロブリン血症の国際ワークショップ診断規準

ワルデンストレームマクログロブリン血症の診断規準案

- IgM 単クローン性免疫グロブリン血症（濃度は問わない）
- 小型リンパ球、形質細胞様細胞および形質細胞による骨髄浸潤
- びまん性、間質性または結節型の骨髄浸潤
- CD19+、CD20+、sIgM+。CD5、CD10、CD23 については、ワルデンストレームマクログロブリン血症でも症例によっては発現することがあるため、診断の除外にはつながらない。

Elsevier 社から許可を得て転載。Owen RG. Developing diagnostic criteria in Waldenstrom's macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:196-200.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

推奨される治療レジメン

(レジメンの順序はアルファベット順であり、いずれかが望ましいことを示すものではない)

初回治療:

幹細胞毒性なし

- bortezomib ± リツキシマブ^{1,2,3,4}
- bortezomib/デキサメタゾン^{3,4}
- bortezomib/デキサメタゾン/リツキシマブ^{1,2,3,4}
- シクロホスファミド/ドキソルビシン/ビンクリスチン/prednisone/
リツキシマブ^{1,4}
- リツキシマブ¹
- リツキシマブ/シクロホスファミド/prednisone¹
- リツキシマブ/シクロホスファミド/デキサメタゾン¹
- サリドマイド ± リツキシマブ^{1,4}

造血幹細胞毒性の可能性あるか、形質転換（組織学的進展）のリスクあり（または不明）

- ベンダムスチン ± リツキシマブ¹
- クラドリビン ± リツキシマブ^{1,5,6}
- chlorambucil^{5,6}
- フルダラビン ± リツキシマブ^{1,5,6}
- フルダラビン/シクロホスファミド/リツキシマブ^{1,5,6}

¹ 過粘糊症候群を認める患者には、まず血漿交換を施行すべきである。また、IgM 値が 5000mg/dL 以上の無症候性のワルデンストレームマクログロブリン血症患者にリツキシマブまたは ofatumumab を投与する場合も、リツキシマブに関連した IgM 値の一過性上昇 (IgM flare) による血清粘稠度の増悪を回避するため、事前に血漿交換を考慮すべきである。

血清 IgM 値が高値の患者に対する初回治療サイクルでは、リツキシマブまたは ofatumumab の投与を控えることも選択肢である。

² 過粘糊症候群を認める患者と IgM 値の迅速な低減が必要な患者では特に考慮すること。

³ bortezomib を投与する患者には带状疱疹予防。

⁴ これらのレジメンでは治療に関連する神経障害を認めることがあるため、疾患関連の神経障害がある患者では使用を避けるべきである。考察を参照のこと。

救済療法:

幹細胞毒性なし

- alemtuzumab
- bortezomib ± リツキシマブ^{1,2,3,4}
- bortezomib/デキサメタゾン^{3,4}
- bortezomib/デキサメタゾン/リツキシマブ^{1,2,3,4}
- シクロホスファミド/ドキソルビシン/ビンクリスチン/prednisone/リツキシマブ^{1,4}
- everolimus
- ofatumumab (リツキシマブ投与に不耐容の患者に対して)^{1,7}
- リツキシマブ¹
- リツキシマブ/シクロホスファミド/prednisone¹
- リツキシマブ/シクロホスファミド/デキサメタゾン¹
- thalidomide ± リツキシマブ^{1,4}

造血幹細胞毒性の可能性あるか、形質転換（組織学的進展）のリスクあり（または不明）

- ベンダムスチン ± リツキシマブ¹
- クラドリビン ± リツキシマブ^{1,5,6}
- chlorambucil^{5,6}
- フルダラビン ± リツキシマブ^{1,5,6}
- フルダラビン/シクロホスファミド/リツキシマブ^{1,5,6}

造血幹細胞移植

- 一部の症例では、以下のいずれかと造血幹細胞移植の併用が適切となる場合がある:

- 造血幹細胞移植併用大量化学療法
- 同種造血幹細胞移植（骨髄破壊的または非破壊的）⁸

⁵ ワルデンストレームマクログロブリン血症患者では、形質転換（組織学的進展）や MDS/AML の発症をみることがある。

⁶ 自家造血幹細胞移植の候補となりうる患者では避けること。

⁷ リツキシマブ投与に不耐容の患者には、単剤または多剤併用療法として ofatumumab を使用することができる。

⁸ 理想的には臨床試験の枠内で施行すべきである。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験: NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

推奨文献 (WMLPL, 2 of 2)
を参照

WMLPL-B
(1 of 2)

推奨文献

- Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. J Clin Oncol. 2009;27:1492-1501.
- Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2007;25:3344-3349.
- Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Zervas C, et al. Predictive factors for response to rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma. 2005;5:270-272.
- Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2009;27:120-126.
- Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol. 2002;20:2327-2333.
- Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). Leuk Lymphoma. 2004;45:2047-2055.
- Ghobrial IM, Gertz M, Laplant B, et al. Phase II trial of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in relapsed or refractory Waldenstrom macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2010;28:1408-1414.
- Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2010;28:1422-1428.
- Hunter ZR, Branagan AR, Manning R, et al. CD5, CD10, and CD23 expression in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma. 2005;5:246-249.
- Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9:62-66.
- Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. J Clin Oncol. 2009;27:250-255.
- Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009;114:2375-2385.
- Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009;113:3673-3678.
- Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009;27:3830-3835.
- Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2008;112:4452-4457.
- Treon SP, Soumerai JD, Hunter ZR, et al. Long-term follow-up of symptomatic patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia treated with the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab. Blood. 2011;118:276-281.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

WM/LPL の治療効果判定規準^{1,2}

コンセンサスに基づく WM における治療効果の分類と病勢進行の診断規準を表 1 に要約する。病勢の代替マーカーとして IgM 値を用いることに伴う重要な懸念として、腫瘍細胞の死滅とは無関係に測定値が変動することがある（特にリツキシマブ、bortezomib、everolimus などの新規分子標的薬を使用する場合）。リツキシマブは血清 IgM 値の急上昇（spike）や一過性上昇（flare）を惹起するが、それは単剤での使用時にも他剤（シクロホスファミド、ヌクレオシドアナログ、サリドマイドなど）との併用時にも起こることがあり、数週間から数ヵ月にわたって持続する一方、bortezomib と everolimus は、特定の患者では腫瘍細胞の死滅と無関係に IgM 値を抑制することがある。さらに Varghese らによる研究では、リツキシマブや alemtuzumab などの選択的 B 細胞除去作用のある薬剤の投与を受けた患者では、IgM 産生形質細胞が残存し続ける結果、それらによる治療効果や治療に対する評価が歪められる可能性があることを示した。したがって、血清 IgM 値が臨床的な進行と一致しないと思われる状況では、その患者の腫瘍量を明らかにするために骨髄生検を考慮すべきである。

表 1. ワルデンストレームマクログロブリン血症に関する第 6 回国際ワークショップで採択された最新の治療効果判定規準の要約

完全奏効 (Complete Response)	CR	IgM 値が正常範囲内で、免疫固定法による検査で単クローン性蛋白が消失し、骨髄浸潤の組織学的所見を認めず、リンパ節腫大/臓器腫大が消失し（ベースライン時に存在した場合）、かつ WM に起因する症状や症候を認めない。免疫固定法による再検査で CR を再確認する必要がある。
最良部分奏効 (Very Good Partial Response)	VGPR	血清 IgM 値が 90% 以上低下し、身体所見または CT でリンパ節腫大/臓器腫大の縮小を認める（ベースライン時に存在した場合）。疾患の活動性を示す新たな症状や症候を認めない。
部分奏効 (Partial Response)	PR	血清 IgM 値が 50% 以上低下し、身体所見または CT でリンパ節腫大/臓器腫大の縮小を認める（ベースライン時に存在した場合）。疾患の活動性を示す新たな症状や症候を認めない。
小奏効 (Minor Response)	MR	血清 IgM 値の低下幅が 25% 以上 50% 未満である。疾患の活動性を示す新たな症状や症候を認めない。
安定 (Stable Disease)	SD	血清 IgM 値の変化が 25% 未満の低下から 25% 未満の上昇までに収まり、かつリンパ節腫大/臓器腫大の進行、血球減少、疾患または WM の徴候に起因した臨床的に有意な症状を認めない。
進行 (Progressive Disease)	PD	定量検査により血清 IgM 値の 25% 以上の上昇が 2 回連続で確認されるか、疾患に起因する臨床的に有意な所見（貧血、血小板減少症、白血球減少症、巨大リンパ節腫大/臓器腫大）または WM に起因する症状（原因不明の 38.4°C 以上の繰り返す発熱、盗汗、10% 以上の体重減少、過粘稠症候群、神経障害、症候性のクリオグロブリン血症、アミロイドーシス）を認める。

¹ Treon SP, Merlini G, Morra E, et al. Report from the Sixth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymph Myeloma Leukemia 2011; 11:69-73.

² Varghese AM, Rawstron AC, Ashcroft AJ, et al. Assessment of bone marrow response in Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymph Myeloma 2009; 9:53-5.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1: 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A: 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B: 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3: いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

概要

ワルデンストレームマクログロブリン血症 (WM) は、IgM 型単クローン性免疫グロブリン血症を伴い、リンパ形質細胞の骨髄浸潤を主病変とする B 細胞の疾患である¹。Revised European-American Lymphoma (REAL) および世界保健機関 (WHO) による定義のように、本病態はリンパ形質細胞性リンパ腫 (LPL) の一種と考えられている^{2,3}。

診断

WM/LPL の診断では、形質細胞様/形質細胞の分化傾向を示す小型リンパ球の特徴を示すリンパ形質細胞集団の骨髄浸潤を証明することが鍵となる。骨髄浸潤については、免疫表現型検査 (フローサイトメトリーおよび/または免疫組織化学検査) で sIgM+、CD19+、CD20+、CD22+のプロファイルを確認すべきである¹。最新の WHO 分類によ

ると、WM でみられるリンパ球は CD5、CD10、CD23 は陰性となるのが典型的とされている³。しかしながら、例外もあるため、これをもって診断を除外すべきではない。約 10~20%の症例で CD5、CD10 または CD23 が陽性となることがある^{4,5}。

精査

WM の診断を確定するには、骨髄中のリンパ形質細胞を組織学的に確認することに加えて、血清中に IgM 型単クローン性蛋白を証明する必要がある¹。M 蛋白 (これは IgM である) の同定および定量には、血清蛋白電気泳動 (SPEP)、免疫グロブリン定量法および免疫固定法が用いられる。

IgM は五量体で、過粘稠症候群の主要な原因である。したがって、診断時には血清粘稠度の上昇による特徴的な臨床症候や症状がないか評価すべきである。WM 患者では血清粘稠度の上昇 (1.8 センチポアズ [cP] を上回る) を認めることが大半である。血清粘稠度が 4.0cP を超えると症状が現れるのが一般的である。しかしながら、患者によっては血清粘稠度が 3.0cP 程度の値でも、介入を要する網膜の変化・出血をみることがある⁶。クリオグロブリン血症が疑われる患者では、血清 IgM 測定用の検体は温浴下で採取・処理すべきである。

WM 患者では、約 10%未満の頻度で、単クローン性 IgM が寒冷凝集素活性を示すことがある⁷。これはつまり、その単クローン性 IgM は生理的な温度を下回ると特異的な赤血球抗原と相互作用し、慢性の溶血性貧血を起こすことを意味する。寒冷凝集素価は大半の患者で 1000 倍を上回る。最大 20%の WM 患者では、単クローン性 IgM がクリオグロブリン (I 型) として挙動することがあるが、症候性となるのはそのうちの 5%以下である。寒冷凝集素またはクリオグロブリンの存在が

IgM 値の測定に影響を及ぼすことがあるため、診断時に寒冷凝集素およびクリオグロブリンの検査を施行すべきである⁸。

WM の予後判定には β_2 ミクログロブリンおよび WM IPSS スコアが有用である^{9,10}。ただし、治療に関連した決定へのこれらの利用については、依然として検討が必要である⁹。

WM ではほぼ常に骨髓病変がみられるため、片側の骨髓穿刺および生検を施行してリンパ形質細胞の増殖を確認する。診断時の胸部、腹部および骨盤 CT は適切な病期診断に有用であり、症候性患者ではリンパ節腫大、脾腫、その他の髓外病変部位の評価が可能となる。

末梢神経障害がみられる WM 患者では、ミエリン関連糖蛋白 (MAG) やその他の糖蛋白または脂質に対する抗体を認めることがある^{8,11}。末梢神経障害のある患者ではアミロイド沈着の有無を評価するために、皮下脂肪生検および/または骨髓組織のコンゴレッド染色とともに、MAG およびガングリオシド M1 (GM1) に対する血清中自己抗体の検査を考慮してもよい。そのような患者については神経科へのコンサルテーションを考慮すべきである。神経障害の病型判定に筋電図検査が有用となることもある。

ワルデンストレームマクログロブリン血症患者、特にクリオグロブリン血症を認める患者は、基礎疾患として C 型肝炎が合併していることがあるため、肝機能検査と C 型肝炎の血清学的検査も施行すべきである¹²⁻¹⁴。米国食品医薬品局 (FDA) は、リツキシマブ療法の開始前に B 型肝炎の感染リスクが高い患者ではスクリーニング検査をするよう推奨している。B 型肝炎ウイルスのキャリアでは、リツキシマブ療法の施行中と治療終了後の数ヵ月間は、診察と臨床検査により B 型肝炎再活性化の症候と症状の綿密なモニタリングを行うべきである。

初回治療

NCCN WM/LPL 委員会の見解では、WM/LPL と診断された患者では症状がみられる場合にのみ治療を開始すべきである。治療の対象となる症状としては、過粘稠症候群、神経障害、症候性のリンパ節腫大または臓器腫大、アミロイドーシス、クリオグロブリン血症、寒冷凝集素症、血球減少などが挙げられる⁹。

WM の治療については、いくつかのレビューで詳細に考察されている^{8,15}。過粘稠症候群を認めるような迅速な疾患制御を要する患者には、まず血漿交換が推奨される。血漿交換終了後、可及的速やかに治療を開始すべきである。初回治療の選択肢としては、経口アルキル化薬 (例えば、chlorambucil)、ヌクレオシドアナログ (クラドリビンまたはフルダラビン)、リツキシマブ単剤、リツキシマブとシクロホスファミド、bortezomib、ヌクレオシドアナログ、thalidomide またはベンダムスチンとの併用などが挙げられる。

造血幹細胞移植を検討している場合は、経口アルキル化薬またはヌクレオシドアナログの長期使用は避けるべきである。ヌクレオシドアナログには、形質転換 (組織学的進展)、骨髓異形成および急性骨髓性白血病のリスク上昇との関連が報告されている¹⁶。

幹細胞毒性のない初回治療レジメン

WM 患者のリンパ形質細胞には CD20 が発現していることから、B リンパ球抗原の CD20 を標的とするモノクローナル抗体であるリツキシマブが WM の治療に使用され、良好な成績を上げている。リツキシマブは WM 患者において単剤で効果を示すが、標準投与または投与回数を増やすことでのリツキシマブ単剤の奏効率には 25~45% と幅がある¹⁷⁻¹⁹。リツキシマブ投与開始後、患者の 40~50% で IgM 抗体価の

一過性上昇 (IgM flare と呼ばれる) が報告されており、多剤併用療法の一部としてリツキシマブを使用した患者でも報告されている^{20,21}。リツキシマブに関連した IgM flare が生じると、過粘稠症候群のほか、神経障害やクリオグロブリン血症などの IgM に関連した合併症の増悪を招く可能性がある。IgM flare は数ヵ月にわたり持続することもあり、治療の不成功は意味しないものの、過粘稠症候群を軽減するために血漿交換が必要となることがある。リツキシマブ投与に先立って過粘稠症候群のリスクを最小限に抑えるため、IgM 高値 (典型的には 5,000mg/dL 以上) の患者には予防的な血漿交換を考慮してもよい。bortezomib およびデキサメタゾンとの併用療法としてリツキシマブを使用する患者では、IgM flare のリスクが低くなる可能性がある²²。リツキシマブは抗 MAG IgM 抗体に関連した神経障害がある患者でも適切な治療選択肢とみなすことができる²³。

Bortezomib には、WM の管理において単剤²⁴、リツキシマブとの併用²⁵ またはリツキシマブおよびデキサメタゾンとの併用^{22, 26} で高い有効性が認められている。

ある第 II 相試験で WM 患者 27 例に bortezomib が投与され、うち 44% は未治療例で、56% は治療歴を有していた²⁴。bortezomib の投与は、病勢進行を認めるか最良奏効達成後 2 サイクルが経過するまで標準スケジュールで行われた²⁴。この試験での全奏効率は 78% で、44% の患者で大奏効 (major response) が得られた。2~4 サイクルの治療後に 20 例で感覚神経障害が生じた。発現した神経障害は 20 例中 14 例で消失し、1 例は 2~13 ヶ月時点で 1 グレードの改善がみられた。

WM の新規診断患者に bortezomib+リツキシマブを週 1 回投与した第 II 相試験では、65% の大奏効を含めて全奏効率は 88% であった。この

試験における 1 年無増悪生存率の推定値は 79% であった²⁵。

リツキシマブとステロイド+bortezomib との併用が WM 患者で効果を示すことが判明している。Waldenström's Macroglobulinemia Clinical Trials Group (WMCTG) による試験では、WM の新規診断患者にリツキシマブ+デキサメタゾンとの併用で bortezomib が投与され (週 2 回投与)、83% の部分奏効を含めて全奏効率は 96% であった²²。中央値で 2 年間の追跡では、最良部分奏効 (very good partial response) 以上の効果が得られた患者全員を含めて、80% の患者で進行がみられなかった。この試験は週 2 回の bortezomib 投与で実施され、患者の 30% に Grade 3 の末梢神経障害が観察された。リツキシマブ投与に不耐容の患者では、bortezomib とデキサメタゾンの併用が代替療法の選択肢と考えられる。

感覚神経障害は、bortezomib ベースのレジメンで観察される主要な毒性である。したがって、bortezomib に関連する末梢または自律神経障害の発症について評価を行うことが重要である。帯状疱疹ウイルスの再活性化を回避するため、帯状疱疹の予防が推奨される。

Bortezomib を含む治療に対する代替治療の 1 つに、リツキシマブとステロイドを含むシクロホスファミドベースのレジメンがある。Dimopoulos らの研究では、WM 患者におけるリツキシマブ+シクロホスファミド+デキサメタゾンの併用 (R-CD) 療法による全奏効および完全奏効率がそれぞれ 78% および 7% であった²⁷。治療反応が得られた患者における 2 年無増悪生存率は 80% であった。R-CD レジメンには、Grade 3~4 の好中球減少症の発現率が 9%、リツキシマブに関連する何らかの毒性の発現率が約 20% と、良好な忍容性が認められた。

シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+prednisone

＋リツキシマブの併用（CHOP-R）は、WM 患者で効果および忍容性のあることが報告されている造血幹細胞温存レジメンである²⁸⁻³¹。WM 患者で少なくとも 90%の奏効率を示すことが報告されている^{28,31,32}。69 例（大半が WM 患者）を対象としたランダム化試験では、CHOP にリツキシマブを追加することより、CHOP のみと比べて、より高い全奏効率（94%対 67%）および長い無増悪期間中央値（63 カ月対 22 カ月）が得られた³¹。ある後ろ向き研究では、CHOP-R、シクロホスファミド＋ビンクリスチン＋prednisone＋リツキシマブ（CVP-R）または CP-R による治療を受けた症候性 WM 患者の転帰が検討された²⁸。3 コホートのベースライン特性は、年齢、前治療、骨髓病変、ヘマトクリット、血小板数、血清 β_2 ミクログロブリン値については同程度であったが、血清 IgM 値は CHOP-R 群でより高かった。全奏効率は CHOP-R（96%）、CVP-R（88%）、CP-R（95%）の 3 群間で同程度であった。シクロホスファミドを含むレジメンへのビンクリスチンの追加は、WM 患者では神経障害リスクとの関連性が報告されている²²。ビンクリスチンに起因する神経障害、発熱性好中球減少症、入院などの治療関連の有害事象は、CP-R 群と比べて CHOP-R および CVP-R 群でより高率に認められた²⁸。

リツキシマブに thalidomide を併用する治療は、WM 患者治療における造血幹細胞毒性のない代替治療選択肢の代表である。このレジメンの全奏効率は 70%、無増悪生存期間の中央値は 3 年である³³。Thalidomide の開始用量を低め（50～100mg/日）に設定すれば、WM 患者の神経障害リスクを低減することができる。lenalidomide の投与は、WM 患者ではヘマトクリットの急激な低下につながることもあり、控えるべきである³⁴。

以上のデータに基づき、この NCCN WM/LPL ガイドラインでは、造血

幹細胞を温存できる初回治療レジメンとして、リツキシマブ単剤、R-CD、CP-R、CHOP-R、bortezomib＋リツキシマブ、thalidomide＋リツキシマブ、bortezomib＋デキサメタゾン＋リツキシマブ、bortezomib＋デキサメタゾンを選択肢として記載する^{17-19,22,25,27-31}。リツキシマブベースの多剤併用療法では 70～90%の奏効率が報告されている^{13,14}。

幹細胞毒性が想定されるか不明の初回治療レジメン

クラドリビンやフルダラビンなどのヌクレオシドアナログの単剤投与あるいはリツキシマブおよび/またはシクロホスファミドとの併用投与について、治療歴のない WM 患者を対象とした研究により、生存期間の延長を伴う良好な全奏効率が得られることが判明している³⁵⁻⁴⁰。しかしながら、ヌクレオシドアナログは合併症として免疫抑制を引き起こす可能性がある⁴¹。さらにヌクレオシドアナログについては、これを含む治療を受けた WM 患者において、形質転換（組織学的進展）と骨髓異形成症候群や二次性急性骨髓性白血病の発症率が高まることを示した報告もある¹⁷。したがって、造血幹細胞移植の候補となりうる若年患者では特に、ヌクレオシドアナログの使用は制限すべきである。

アルキル化薬である chlorambucil の単剤投与では、奏効率に 31～92%という大きな幅が認められる⁴²。Chlorambucil による治療はさらに、薬剤投与による染色体切断に起因した骨髓異形成や急性白血病など、長期的な合併症の問題も抱えている⁴³。その上、chlorambucil は造血幹細胞障害を引き起こすこともある。Chlorambucil は WM で有効性が証明された治療薬ではあるが、より新しい多剤併用療法が利用可能となっているため、現在では治療選択肢が限られた患者のみで使用されている。

前向き多施設共同研究において、治療歴がない化学療法による前治療を受けたことのある WM 患者 43 例に対して、フルダラビン+シクロホスファミド+リツキシマブ (FCR) レジメンによる治療が施行された⁴⁰。この研究では、患者の大半 (65%) が一次治療として FCR を受けたが、28%は再発例で、7%は前治療で難治性の患者であった。FCR は速やかな治療反応をもたらし、高い完全奏効および最良部分奏効率 (全奏効率 79%) を示した。しかしながら、FCR に伴う二次悪性腫瘍の潜在的リスクと骨髄抑制の頻度が高かった。

Study Group for Lymphomas (StiL) による最近の試験では、治療歴のないインドレント非ホジキンリンパ腫患者の大規模コホートにおいて、ベンダムスチン+リツキシマブ (BR) と CHOP-R との有効性が比較検討された⁴⁴。この試験には 42 例の WM/LPL 患者が参加し、うち 40 例で治療効果の評価が可能であった⁴⁵。この試験での BR による全奏効率は CHOP-R と同程度であった (それぞれ 96%と 94%)。中央値で 26 カ月間の追跡では、進行が BR 群の 23 例中 2 例と CHOP-R 群の 17 例中 7 例で認められた。この試験では、BR 群で Grade 3~4 の好中球減少症、感染性合併症、脱毛症の発現率が低かった。以上の結果から、WM の一次治療として BR が CHOP-R より望ましい選択肢である可能性が示唆される。

以上のデータに基づけば、当 NCCN ガイドラインでは、造血幹細胞毒性の可能性のある初回治療レジメンとして、ヌクレオシドアナログ (クラドリビンまたはフルダラビン) の単剤投与またはリツキシマブおよび/またはシクロホスファミドとの併用、chlorambucil、ベンダムスチンの単剤投与またはリツキシマブとの併用を選択肢として記載する。

初回治療後のフォローアップ

治療効果の評価

WM については、コンセンサスに基づき統一された治療効果判定規準が

WM 国際ワークショップ (International Workshops on WM) によって策定されている^{15, 46}。WM の治療に対する反応は M 蛋白の減少によって定義される。第 6 回 WM 国際ワークショップで合意された治療効果カテゴリーの最新の要約によると、小奏効 (minor response) は少なくとも 25% の M-spike の減少、部分奏効 (partial response) は 50%以上の M 蛋白の減少、最良部分奏効 (very good partial response) は 90%以上の M 蛋白の減少、完全奏効 (complete response) は免疫固定法で血清陰性となった場合と定義されている。安定 (stable disease) の定義は、電気泳動による血清 IgM 値の変化が 25%未満の低下から 25%未満の上昇までに収まり、かつリンパ節腫大/臓器腫大の進行、血球減少、疾患や WM の徴候に起因した臨床的に有意な症状を認めない場合とされている。進行 (progressive disease) の定義は、蛋白電気泳動による血清 IgM 値の 25%以上の上昇を 2 回連続で認めた場合である。

病勢の代替マーカーとして IgM 値を用いることに伴う重要な懸念として、腫瘍細胞の死滅とは無関係に測定値が変動することがある (特にリツキシマブ、bortezomib、everolimus などの比較的新しい分子標的薬を使用する場合)。リツキシマブは血清 IgM 値の急上昇 (spike) や一過性上昇 (flare) を惹起するが、それは単剤での使用時にも他剤 (シクロホスファミド、ヌクレオシドアナログ、thalidomide など) との併用時にも起こることがあり、数週間から数ヶ月にわたって持続する^{8,20,21}。一方、bortezomib と everolimus は、特定の患者では腫瘍細胞の死滅と無関係に IgM 値を抑制することがある⁴⁷⁻⁴⁹。Varghese らによる研究では、リツキシマブや alemtuzumab などの選択的 B 細胞除去作用のある薬剤を受けた患者では、IgM を産生する形質細胞が残存し続ける結果、IgM の減少率など相対的な治療効果や治療法に対する評価をおこなうと、その結果が歪められる可能性のあることが示された⁵⁰。したがって、血清 IgM 値が臨床的な進行と一致しないように思われる状況では、その患者の腫瘍量を明らかにするために骨髄生検を考慮すべきである。

当 NCCN ガイドラインには第 6 回 WM 国際ワークショップで合意された治療効果カテゴリーの最新の要約⁵¹が掲載されている（アルゴリズムの表 1 を参照）。初回治療の終了後には、表 1 に概要を示したコンセンサス委員会の規準を用いて治療に対する反応を評価することを当 NCCN 委員会は推奨する。当 NCCN ガイドラインに概要を示した WM/LPL 患者に対するその後の管理方針は、初回治療反応の評価に基づいて決定されている。

初回治療に対して反応が得られた患者に対するフォローアップの選択肢としては、病勢進行までの経過観察かリツキシマブによる維持療法の施行が考えられる⁵²。

初回治療に対して反応が得られない患者と症状が持続する患者に対しては、別のレジメンを用いることが考えられる。

IgM に関連した末梢神経障害の治療

IgM に関連した末梢神経障害の治療では、まず血漿交換を施行することであるが、特に IgM パラプロテインのために末梢神経障害が急速に進行している患者においては重要となる。症候性の神経障害に対する効果が現れるのには、典型的には、週 1 回・2～3 カ月間の血漿交換を施行する必要があるであろう。しかしながら、血漿交換を永続的な治療として施行すべきではなく、化学療法による地固め療法を考慮すべきである。血漿交換の終了後には IgM 値は 4～6 週間でベースライン値に戻る。

リツキシマブを併用する化学療法がよく用いられており、いくつかの研究（プラセボ対照試験を含む）で抗神経抗体の抗体価低下を伴った感覚機能の改善が観察されている。進行の遅い軽度の神経障害を認める患者では、最初の介入としてリツキシマブの単剤投与を考慮してもよい。IgM 関連の中等度から重度の神経障害がみられる患者と IgM 関

連神経障害の進行が急速な患者では、より確実なパラプロテインの減少を得るため、CP-R または R-CD が望ましいであろう。リツキシマブ投与に関連して IgM flare を来した患者では、IgM 関連神経障害症状も flare を来すことがある。患者が血漿交換または治療を受ける一方で、ガバペンチン、ガバペンチン前駆体、デュロキセチンによる症状緩和と治療を検討してもよい⁵³⁻⁵⁵。

維持療法

リツキシマブによる維持療法については、リツキシマブの投与歴がなかった WM 患者でリツキシマブを含むレジメンで奏効が得られた 248 例の転帰を調査した研究が最近報告された⁵⁶。86 例（35%）がリツキシマブによる維持療法（M-rituximab）を受けた。コホート間にベースライン特性および導入後の治療効果カテゴリーの差はみられなかった。導入期間中のリツキシマブ投与回数の中央値は両コホートとも 6 回であり、M-rituximab を受けた患者は 2 年間で 8 回の投与を受けた。導入療法後の治療効果判定実施後、経過観察コホートでは 162 例中 16 例（10%）で更なる改善がみられたのに対して、M-rituximab を受けた患者群では 86 例中 36 例（41.8%）で改善がみられた（ $P<0.0001$ ）。無増悪生存期間（56.3 カ月対 28.6 カ月、 $P=0.0001$ ）と全生存期間（未到達対 116 カ月、 $P=0.0095$ ）は、ともに M-rituximab を受けた患者の方が長かった。以前の治療状況や導入療法がリツキシマブ単独であったか多剤併用であったかには関係なく、無増悪生存期間に明らかな改善が認められた（ $P\leq 0.0001$ ）。M-rituximab を受けた患者では、血清 IgM 値による最良効果は低めで（ $P<0.0001$ ）、ヘマトクリット値は高めであった（ $P=0.001$ ）⁵⁶。M-rituximab を受けた患者群で感染症関連の有害事象の発現数が増加したが、大部分は Grade 2 以下であった（ $P=0.008$ ）。この観察研究で得られた知見は、リツキシマブを含む

レジメンによる導入療法で反応が得られた WM 患者では、M-rituximab による治療をおこなうことで、臨床的な転帰が改善することを示唆している。WM 患者における M-rituximab の役割を明らかにすることを目的とした前向き研究がドイツの StiL グループによって現在進行中である。

当 NCCN 委員会は、初回治療で完全奏効が得られた患者と部分奏効が得られた無症状の患者には、リツキシマブによる維持療法を考慮することを推奨する。

救済療法

当 NCCN ガイドラインの推奨に従えば、12 ヶ月以上持続する奏効が得られた患者の場合は、再発に対する二次ないし救済療法として初回治療と同じレジメンを用いるのが妥当であり、それ以外の場合は、別の単剤または併用療法が推奨される。

寛解期間が 12 ヶ月未満であった患者と一次治療のレジメンに対して病勢進行または抵抗性を示した患者では、二次治療として異なるクラスの薬剤の単剤または併用治療を考える。この場合でも、自家造血幹細胞移植を予定している患者では、アルキル化薬やヌクレオシドアナログなど造血幹細胞を傷害する薬剤の使用を避けることが重要であり、特に造血幹細胞を事前に採取していない場合は、造血幹細胞毒性のないレジメンを勧める必要がある。初回治療の選択肢として挙げたレジメンは、すべて救済療法でも有効な選択肢である。

救済療法として bortezomib を使用した場合の全奏効率は、単剤で 60%、リツキシマブとの併用^{24,47,48,57,58,59} またはリツキシマブ+デキサメタゾン⁶⁰ との併用で 70~80% である。Bortezomib の投与を受ける患者では、週 2 回投与では 30%、週 1 回投与では 10% の患者で

Grade 3 の末梢神経障害が発現する。したがって、bortezomib に関連した末梢または自律神経障害の発症について評価することは重要である。Bortezomib とステロイドを併用する場合は、帯状疱疹の予防を強く考慮すべきである。

ベンダムスチンをベースにした治療法は、単独およびリツキシマブとの併用で高い奏効率と持続的な奏効期間をもたらすことから、再発・難治性の WM で有効である。治療歴のある WM 患者を対象とした第 II 相試験では、ベンダムスチンベースの治療により 83.3% の全奏効率が得られた⁶¹。難治例が大半を占める WM/LPL 患者集団での無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 13.2 ヶ月であった⁶¹。

さらに当 NCCN 委員会は、リツキシマブ投与に不耐容の患者を対象として、everolimus^{62,63}、alemtuzumab⁶⁴⁻⁶⁶、ofatumumab などの新規薬剤による単剤⁶⁷ または併用療法⁶¹ を救済療法の選択肢として挙げる。

mTOR 阻害薬である everolimus は、WM で有効性が期待できる薬剤であり、単剤で高い効果を示し、毒性も管理可能であるため、再発・難治性の WM 患者に対する新たな治療戦略を可能にする。前臨床データからは、WM では mTOR 経路の活性が亢進していることと、WM 細胞株で mTOR 阻害薬により有意な細胞障害活性がみられることが示されている。これらの研究結果に基づき、再発・難治性 WM 患者 50 例を対象とする everolimus 単剤の第 II 相試験が開始された⁶³。この試験では、パラプロテインの減少のみで評価した everolimus に対する全奏効率が 70% であった。6 および 12 ヶ月時点の無増悪生存率は、それぞれ 75% と 62% と推定された。報告された頻度の高い毒性は、大半が血球減少による血液毒性であった。肺毒性が 10% の患者で報告された。Everolimus 投与を受ける WM 患者では、血清 IgM 値と骨髄の腫瘍量の

程度が一致しないことがよくあるため、臨床的に治療効果判定が必要と考えられる場合は骨髄生検の再施行を考慮すべきである⁴⁹。

alemtuzumab は、CD52 を標的とする完全ヒト化ヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、他のリンパ腫の治療において有効性が確立されている^{68,69}。WM 患者では、CD52 は骨髄のリンパ形質細胞上に広く発現している⁷⁰。多くの治療歴を有する WM 患者を対象とした上記とは別の症例集積研究で alemtuzumab による高い奏効率が報告されている⁶⁵。また多施設共同第 II 相試験では、症候性 LPL/WM 患者 28 例を対象として alemtuzumab の有効性が検討された⁶⁶。うち 23 例には治療歴があった。この試験での全奏効率は 76% であり、32% では大奏効 (major response) が得られ、無増悪期間の中央値は 14.5 カ月であった。血液学的および感染性の合併症は、サイトメガロウイルス (CMV) の再活性化を含め、治療歴のある患者でより頻度が高く、治療に関連性のない死亡が 3 例に認められた。長期の追跡では、4 例が晩発性の自己免疫性血小板減少症 (AITP) を発症し、うち 1 例では死亡につながったことが判明した。

一部の WM 患者では、造血幹細胞移植 (SCT) もまた救済療法の選択肢となる⁷¹。この NCCN WM/LPL ガイドラインで選択肢の 1 つとして、SCT は、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を指す。骨髄破壊的または骨髄非破壊的同種 SCT については、臨床試験の枠内での施行を検討すべきである。

リツキシマブ投与に不耐容の患者の管理

ofatumumab は、CD20 分子の細胞外の大ループと小ループに存在するエピトープに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体 (IgG1) である^{72,73}。この抗体は in vitro において、CD20 の発現量が低い細胞にお

いても補体依存性細胞傷害作用を誘導し、その作用はリツキシマブより強力である^{74,72}。WM 患者 (リツキシマブ投与に不耐容の患者を含む) における ofatumumab の役割が、最近発表された 2 つの試験で明らかとなった^{61,67}。それらの試験により、ofatumumab はリツキシマブに不耐容の WM 患者にも問題なく単剤または併用投与が可能であり、それにより反応が得られることが実証された。したがって当 NCCN 委員会では、リツキシマブ投与に不耐容の患者には ofatumumab の単剤または併用療法を考慮してよいと考えている。ただし、ofatumumab にはリツキシマブと同様に IgM flare のリスクがあるため、過粘稠症候群を認める患者または IgM が高値の患者に ofatumumab を使用する場合には、リツキシマブと同様の注意を考慮すべきである。

当 NCCN ガイドラインで示した WM/LPL に対する治療選択肢は、すべてアルファベット順に提示されており、その順番は、いずれかの治療法が望ましいことを明示的ないし暗示的に示すものではない。当 NCCN 委員会は、可能であれば臨床試験の枠内で治療を進めることを強く奨励する。

参考文献

- Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:110-115. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12720118>
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577857>
- Swerdlow S, Campo E, Harris, NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.: Lyon, France: IARC Press; 2008. p194.
- Hunter ZR, Branagan AR, Manning R, et al. CD5, CD10, and CD23 expression in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005;5:246-249. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794857>
- Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, et al. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol* 2005;124:414-420. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16191510>
- Menke MN, Feke GT, McMeel JW, et al. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1601-1606. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102008>
- Crisp D and Pruzanski W. B-cell neoplasms with homogeneous cold-reacting antibodies (cold agglutinins). *Am J Med* 1982;72:915-922. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6807086>
- Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-2385. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19617573>
- Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:116-120. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12720119>
- Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163-4170. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196866>
- Garces-Sanchez M, Dyck PJ, Kyle RA, et al. Antibodies to myelin-associated glycoprotein (anti-Mag) in IgM amyloidosis may influence expression of neuropathy in rare patients. *Muscle Nerve* 2008;37:490-495. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18236455>
- Leleu X, O'Connor K, Ho AW, et al. Hepatitis C viral infection is not associated with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2007;82:83-84. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955461>
- Santini GF, Crovatto M, Modolo ML, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: a role of HCV infection? *Blood* 1993;82:2932. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8219244>
- Silvestri F, Barillari G, Fanin R, et al. Risk of hepatitis C virus infection, Waldenstrom's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathies. *Blood* 1996;88:1125-1126. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8704227>
- Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009;27:120-126. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047284>

16. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. J Clin Oncol 2009;27:250-255. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064987>
17. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma 2002;3:163-166. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12521393>
18. Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). Leuk Lymphoma 2004;45:2047-2055. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15370249>
19. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, et al. Extended rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. Ann Oncol 2005;16:132-138. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598950>
20. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. Cancer 2004;101:2593-2598. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15493038>
21. Treon SP, Branagan AR, Hunter Z, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Ann Oncol 2004;15:1481-1483. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367407>
22. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol 2009;27:3830-3835. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506160>
23. Zivkovic SA. Rituximab in the treatment of peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. Expert Rev Neurother 2006;6:1267-1274. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009914>
24. Chen CI, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007;25:1570-1575. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353550>
25. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. Am J Hematol 2010;85:670-674. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20652865>
26. Chen C, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:74-76. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362979>
27. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2007;25:3344-3349. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577016>
28. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:62-66. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362976>
29. Ise M, Sakai C and Kumagai K. [Complete response achieved after rituximab plus CHOP therapy in a patient with rapidly progressing Waldenstrom's macroglobulinemia]. Rinsho Ketsueki 2009;50:34-38. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225227>
30. Treon SP, Hunter Z and Barnagan AR. CHOP plus rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma

2005;5:273-277. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794864>

31. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009;23:153-161. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18818699>

32. Abonour R, Zhang LA, Rajkumar V, et al. Phase II pilot study of rituximab + CHOP in patients with newly diagnosed Waldenstrom's Macroglobulinemia, an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (Study E1A02) [abstract. *Blood* 2007;110:Asbtract 3616. Available at
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/3616>

33. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2008;112:4452-4457. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18713945>

34. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2009;15:355-360. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118065>

35. Dimopoulos MA, Kantarjian H, Estey E, et al. Treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Intern Med* 1993;118:195-198. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8093333>

36. Foran JM, Rohatiner AZ, Coiffier B, et al. Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:546-553. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080598>

37. Laszlo D, Andreola G, Rigacci L, et al. Rituximab and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine combination treatment for patients with Waldenstrom macroglobulinemia: clinical and biologic results of a phase II multicenter study. *J Clin Oncol* 2010;28:2233-2238. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368573>

38. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:3673-3678. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19015393>

39. Weber DM, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:243-247. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12720145>

40. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer* 2012;118:434-443. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21732338>

41. Cheson BD. Infectious and immunosuppressive complications of purine analog therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2431-2448. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666104>

42. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol* 2000;108:737-742. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792277>

43. Rodriguez JN, Fernandez-Jurado A, Martino ML and Prados D. Waldenstrom's macroglobulinemia complicated with acute myeloid leukemia. Report of a case and review of the literature. *Haematologica* 1998;83:91-92. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9542328>

44. Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the firstline treatment of patients with follicular, indolent and mantle cell lymphomas: results of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas (StiL) [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 2596. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/2596>
45. Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: first interim results of a randomized phase III study of the Studygroup Indolent Lymphomas (StiL) [abstract]. Proceedings of the 5th International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia; Stockholm, Sweden 2008;Abstract 139. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362960>
46. Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M, et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. Blood 2006;107:3442-3446. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16410453>
47. Treon SP, Hunter ZR, Matous J, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. Clin Cancer Res 2007;13:3320-3325. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545538>
48. Strauss SJ, Maharaj L, Hoare S, et al. Bortezomib therapy in patients with relapsed or refractory lymphoma: potential correlation of in vitro sensitivity and tumor necrosis factor alpha response with clinical activity. J Clin Oncol 2006;24:2105-2112. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16606971>
49. Treon S, Tripsas C, Ioakimidis L, et al. Prospective, multicenter study of the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) as primary therapy in Waldenstrom's Macroglobulinemia [Abstract]. Blood 2011:Abstract 2951. Available at <http://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/Paper44858.html>
50. Varghese AM, Rawstron AC, Ashcroft AJ, et al. Assessment of bone marrow response in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:53-55. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362973>
51. Treon SP, Merlini G, Morra E, et al. Report from the Sixth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011;11:68-73. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454194>
52. Treon S, Hanzis C, Manning R, et al. Maintenance rituximab is associated with improved progression free and overall survival in Waldenstrom's Macroglobulinemia [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 3750. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/3750>
53. Benedetti L, Briani C, Grandis M, et al. Predictors of response to rituximab in patients with neuropathy and anti-myelin associated glycoprotein immunoglobulin M. J Peripher Nerv Syst 2007;12:102-107. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17565535>
54. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. Ann Neurol 2009;65:286-293. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19334068>
55. Pestronk A, Florence J, Miller T, et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:485-489. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12640069>
56. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. Br J Haematol 2011;154:357-362. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615385>

57. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica* 2005;90:1655-1658. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330439>
58. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1422-1428. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20142586>
59. Agathocleous A, Rohatiner A, Rule S, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2010;151:346-353. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20880120>
60. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006;91:929-934. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818280>
61. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:133-135. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454214>
62. Ghobrial IM, Gertz M, Laplant B, et al. Phase II trial of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in relapsed or refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1408-1414. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20142598>
63. Ghobrial IM, Gertz MA, LaPlant B, et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory waldenstrom's macroglobulinemia [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 587. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/587>
64. Hunter ZR, Boxer M, Kahl B, et al. Phase II study of alemtuzumab in lymphoplasmacytic lymphoma: Results of WMCTG trial 02-079 [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24:Abstract 7523. Available at http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/7523
65. Owen R, Rawstron AC, Osterborg A, et al. . Activity of alemtuzumab in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia [abstract]. *Blood* 2003;102: 644a:Abstract 2380.
66. Treon SP, Soumerai JD, Hunter ZR, et al. Long-term follow-up of symptomatic patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia treated with the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab. *Blood* 2011;118:276-281. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566092>
67. Furman RR, Eradat H, Switzky JC, et al. A phase II trial of ofatumumab in subjects with Waldenstrom's macroglobulinemia [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 1795. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/1795>
68. Wierda WG, Kipps TJ and Keating MJ. Novel immune-based treatment strategies for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:6325-6332. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155015>
69. Ravandi F and O'Brien S. Alemtuzumab in CLL and other lymphoid neoplasms. *Cancer Invest* 2006;24:718-725. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118783>
70. Treon SP, Kelliher A, Keele B, et al. Expression of serotherapy target antigens in Waldenstrom's macroglobulinemia: therapeutic applications and considerations. *Semin Oncol* 2003;30:248-252. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12720146>
71. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*



2010;28:2227-2232. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368570>

72. Teeling JL, Mackus WJ, Wiegman LJ, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. J Immunol 2006;177:362-371. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/16785532>

73. Pawluczkwycz AW, Beurskens FJ, Beum PV, et al. Binding of submaximal C1q promotes complement-dependent cytotoxicity (CDC) of B cells opsonized with anti-CD20 mAbs ofatumumab (OFA) or rituximab (RTX): considerably higher levels of CDC are induced by OFA than by RTX. J Immunol 2009;183:749-758. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/19535640>

74. Quintas-Cardama A, Wierda W and O'Brien S. Investigational immunotherapeutics for B-cell malignancies. J Clin Oncol 2010;28:884-892. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/20048186>