

悪性リンパ腫と白血病の違い

—最新の WHO 第 5 版分類・ELN/ESMO ガイドラインに基づく鑑別診断と治療戦略—

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FACP, FAAAAI

Clinical Professor, Department of Allergy and Immunology
University of California San Francisco (UCSF) School of Medicine

1. 序論：なぜこれらを区別することが重要か

悪性リンパ腫と白血病は、いずれもリンパ球系細胞の悪性腫瘍として密接に関連するが、病態生理・臨床症状・診断アプローチ・治療戦略において本質的な違いを有する。特に2022年に改訂されたWHO第5版分類および国際コンセンサス分類（ICC）の登場により、従来の形態学的分類から遺伝子・分子生物学的特性に基づく精緻な分類体系へと大きく移行している。

医学生・研修医が習得すべき核心は、「どこで」「どのような細胞が」「どの速度で」増殖しているかを理解した上で、個々の患者に適した診断・治療戦略を選択する能力である。

特に腫瘍緊急症（Oncologic Emergency）の早期認識は生死を分けるため、本資料では最新の臨床的知見を含めて詳説する。

2. 基本概念：血液腫瘍の発生と分類の枠組み

血液腫瘍は、造血幹細胞から成熟血液細胞に至る分化過程のいずれかの段階でがん化が生じることで発症する。主要な分類軸は以下の3点である。

- 発生部位：リンパ組織（リンパ節・脾臓・粘膜関連リンパ組織）中心か、骨髄・末梢血中心か
- 細胞の成熟度：未分化な「芽球（blast）」か、成熟した細胞か（急性 vs 慢性の鑑別の核心）
- 細胞系列：リンパ球系（B細胞・T細胞・NK細胞）か骨髄球系（顆粒球・単球・赤血球・血小板）か

これらの軸を組み合わせることで、WHO第5版分類では100以上の病型が定義される。臨床的には「どこに」「何が」存在するかを素早く把握し、生検・骨髄検査・フローサイトメトリー・染色体・遺伝子解析などの最適な診断手順へ誘導することが初診医の最重要課題となる。

3. 悪性リンパ腫・急性白血病・慢性白血病の比較表

以下の比較表は、3疾患グループの主要な特徴を概括したものである。臨床の間では「白血化したリンパ腫」や「リンパ節腫脹を伴う白血病」など境界的な病態も存在することに留意されたい。

比較項目	悪性リンパ腫	急性白血病 (AL)	慢性白血病 (CL)
発症場所	リンパ節・脾臓・リンパ組織	骨髄・末梢血	骨髄・末梢血 (成熟細胞)
増殖様式	固形の腫瘍 (しこり) を形成	骨髄内・血液中で爆発的増殖	緩徐に増加・血液循環
主な症状	痛みのないリンパ節腫脹 発熱・体重減少・盗汗 (B 症状)	貧血・出血傾向・易感染性 (正常造血の抑制による)	無症状～疲労感 脾腫・リンパ節腫脹 (初期は無症状多い)
進行速度	型による (低悪性度：年単位 高悪性度：週単位)	週～月単位 (急速)	年単位 (緩徐)
診断の要 (主要検査)	生検 (病理組織学的診断) PET-CT, IHC, FISH	骨髄検査 末梢血塗抹・芽球分類 FCM, 染色体・遺伝子検査	末梢血塗抹・FCM 骨髄検査・染色体検査 (Ph染色体・BCR::ABL1等)
主な治療	化学療法・放射線療法 抗 CD20 抗体(R-CHOP 等) 免疫チェックポイント阻害薬 CAR-T細胞療法	強力化学療法 分子標的薬 (FLT3 阻害薬等) CAR-T療法・HSCT	分子標的薬 (TKI) が第一選択 CML：長期共存・TFR目標 CLL：BTK阻害薬・BCL-2阻害薬

【臨床上の重要ポイント】

悪性リンパ腫と急性リンパ性白血病(ALL)は、現在の WHO 分類および ICC では同一疾患の異なる臨床的表現型として捉え、同様の治療プロトコルが適用される。

骨髄浸潤が 25%以上の場合を ALL、それ未満をリンパ芽球性リンパ腫(LBL)と定義するが、この区別は治療方針には直接影響しない。

※ B 症状とは、B 症状とは、悪性リンパ腫において予後 (病状の見通し) に関わるとされる、以下の 3つの全身症状を指す。

- 盗汗 (ひどい寝汗)：寝具やパジャマを替えなければならないほど、夜間に大量の汗をかくのが特徴。
- 発熱：原因不明の 38℃を超える熱が続くことがある。
- 体重減少：特別な理由がないのに、半年以内に体重が 10%以上減少することを指す。

これらの症状の有無は、病期 (ステージ) の決定において「A (症状なし)」または「B (症状あり)」として区別される。B 症状がある場合は、一般的に病気が進行しやすい状態であると判断され、治療方針を決定する上での重要な情報となる。

4. 悪性リンパ腫の詳細分類と最新治療

4-1. ホジキンリンパ腫 (HL) vs 非ホジキンリンパ腫 (NHL)

悪性リンパ腫は大きく**古典的ホジキンリンパ腫 (cHL)**と**非ホジキンリンパ腫 (NHL)**に二分される。

日本ではcHLが約10%、NHLが約90%を占める。

NHLはさらに**B細胞性** (約70~80%)、**T/NK細胞性** (約20~30%)に分類される。

ホジキンリンパ腫の最大の組織学的特徴は、腫瘍細胞の大部分を炎症性反応性細胞が占め、腫瘍細胞本体 (Reed-Sternberg細胞・ホジキン細胞) は全細胞の1~2%にすぎない点にある。

この炎症性微小環境 (TME) がPD-L1を高発現し、免疫チェックポイント阻害薬 (ニボルマブ・ペンブロリズマブ) の奏効を予測する重要な生物学的背景となっている。

【補足】DLBCL (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫) の概要

- **名称:** びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (Diffuse Large B-cell Lymphoma)。
- **特徴:** 悪性リンパ腫の中で**約30~40%を占める最多のタイプ**。比較的早く進行する (月単位) が、治療の反応が良い。
- **発症場所:** リンパ節 (首、脇の下、足の付け根) に痛みのないしこりができることが多いが、約4割は胃、腸、骨、脳などリンパ節以外から発生 (節外病変) する。
- **症状:**
 - リンパ節の腫れ、しこり。
 - B症状と呼ばれる発熱、体重減少、寝汗。 (前述)
 - 症状がないことも多い。
- **患者層:** 高齢者に多いが、どの年齢層でも発症し、やや男性に多い。

治療法

1. **標準治療 (初回治療):** 免疫化学療法が中心。リツキシマブ+CHOP療法 (R-CHOP) が長年の標準でしたが、近年はPola-R-CHP療法も承認されています。

R-CHOP療法: **R:** リツキシマブ (抗CD20抗体) + **C:** シクロホスファミド + **H:** ドキソルビシン + **O:** ビンクリスチン + **P:** プレドニゾロン

Pola-R-CHP療法: ポラツズマブ ベドチン (抗体薬物複合体: ADC) + リツキシマブ + シクロホスファミド + ドキソルビシン + プレドニゾロン。

(標準的なR-CHOPと比較して、5年間の無増悪生存期間 (PFS) が改善され、主に高齢者を含む中~高リスク患者の初回治療に推奨されている)

2. **再発・難治性の場合:** **CAR-T細胞療法**、**二重特異性抗体**、追加の化学療法などが選択される。
3. **経過:** 治療の進歩により、**約60%以上が治癒**すると期待されていますが、約20%が再発・難治性となる。

診断

リンパ節などの細胞を採取して顕微鏡で調べる病理検査 (生検) で、大きな細胞が組織全体に「びまん性 (一面に)」に増殖している様子を確認して診断する。

4-2. 悪性度による分類と代表的病型・最新標準治療

分類（悪性度）	進行スピード	5年生存率の目安	代表的な病型と最新標準治療
低悪性度 (Indolent)	年単位	70～90%	濾胞性リンパ腫（FL）：R-bendamustine, R-CVP MALTリンパ腫：H.pylori除菌、放射線 小リンパ球性リンパ腫（SLL）：ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬（BTK-i）
中悪性度 (Aggressive)	月単位	60～70%	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）：R-CHOP ± polatuzumab vedotin 末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）：CHOP系、brentuximab vedotin NK/T 細胞リンパ腫：SMILE, pembrolizumab
高悪性度 (Highly Aggressive)	週単位	40～60% (強力治療で)	バーキットリンパ腫（BL）：R-CODOX-M/IVAC, DA-EPOCH-R リンパ芽球性リンパ腫（LBL）：ALL準拠プロトコル（予防的CNS照射） 大細胞型 B 細胞リンパ腫（high-grade, double/triple hit）：DA-EPOCH-R

4-3. 診断フローの要点

悪性リンパ腫の確定診断には、組織生検が必須であり、細胞診のみでは不十分である。診断に必要な最低限の検査手順は以下の通りである。

- 生検(コア針生検 or 外科的摘出生検)→ HE染色・免疫組織化学（IHC）・FISH・遺伝子再構成検査
- 骨髄生検・骨髄穿刺：骨髄浸潤の評価（Stage決定に必須）
- PET-CT(FDG-PET)：病期診断・治療効果判定（Deauville基準）の標準モダリティ
- 細胞表面マーカー(フローサイトメトリー)：CD19/20/3/10/56等によるリンパ球系統の同定
- 次世代シーケンシング(NGS)：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)等でMYC/BCL2/BCL6再構成（double/triple hit）の評価

5. 白血病の詳細分類と最新治療

5-1. 急性・慢性白血病の概要と分子標的時代の治療戦略

白血病は「急性」と「慢性」に大別され、この区別は細胞の成熟度（芽球比率）によって決まる。

WHO第5版では急性白血病の定義を芽球比率 20%以上としているが、

AML related genesを伴うものについてはいかなる芽球比率でもAMLと診断する。

現代の白血病治療は、単なる化学療法から「遺伝子変異を標的とした個別化医療」へと劇的に変化している。FLT3、NPM1、IDH1/2、TP53、BCR::ABL1など、具体的な遺伝子変異プロファイルが治療選択と予後予測の中心を担う。

5-2. 主要白血病の最新治療一覧 (2024～2025 年基準)

病型	主な遺伝子異常	予後 (5年 OS)	最新治療のポイント (2024～2025)
急性骨髄性白血病 (AML)	FLT3-ITD, NPM1, IDH1/2, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11	25～40% (遺伝子型依存)	FLT3変異: midostaurin / gilteritinib併用 (Grade A) IDH1/2変異: ivosidenib, enasidenib (分子標的薬) MRD陰性化目標。適応症例は同種HSCT venetoclax + azacitidineが高齢者に標準化
急性リンパ性白血病 (ALL)	BCR::ABL1 (Ph+), Ph-like, ETV6::RUNX1, KMT2A再構成	小児: 80～90% 成人: 40～60%	Ph+ALL: TKI(ponatinib, dasatinib)+ 化学療法 (Grade A) CAR-T 療法 (tisagenlecleucel: 小児・若年成人承認) blinatumomab (BiTE) が再発・難治に有効 MRD評価による治療強度調整が標準
慢性骨髄性白血病 (CML)	BCR::ABL1 (Ph染色体)	慢性期: 90%以上	TKI 療法 (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib) が第一選択 (Grade A) 深い分子奏効 (DMR) 後の治療中断 (TFR) が現実的 目標 急性転化阻止: asciminib (STAMP阻害薬) が有望
慢性リンパ性白血病 (CLL)	del(17p), TP53, IGHV変異状態, del(11q)	70～85% (病期依存)	BTK 阻害薬 (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib) が第一選択 venetoclax+obinutuzumab (固定期間投与): 高リスクにも有効 (Grade A) TP53変異・del(17p): BCL-2/BTK阻害薬が優先

※ grade A などの表示は、エビデンスレベル

6. 腫瘍緊急症 (Oncologic Emergency) の認識と対応

血液腫瘍診療において、以下の緊急病態を見逃すことは生死を分ける。特に腫瘍成長速度の速い高悪性度リンパ腫・急性白血病での発症リスクが高く、救命のためには「確定診断を待たずに」緊急対処を要することも少なくない。

緊急症	主な症状・メカニズム	好発疾患	対処・予防
腫瘍崩壊症候群 (TLS)	化学療法後のがん細胞崩壊 →高K血症・高尿酸血症・ 低Ca血症・急性腎不全 (治療開始12～72h以内)	バーキットリンパ腫 ALL・高悪性度NHL	ラスブリカーゼ (高リスク) アロプリノール (低～中リスク) 大量補液 (3L/m ² /日) 頻回電解質モニタリング
上大静脈症候群 (SVCS)	縦隔腫瘍による上大静脈圧迫 →顔面浮腫・上肢浮腫 呼吸困難・頭痛・意識障害	DLBCL・縦隔原発B細胞 リンパ腫・ALL	ステロイド先行投与 緊急放射線療法 (70%に有効) ステント留置 (重篤例)
脊髄圧迫症候群 (MSCC)	硬膜外腫瘍による脊髄圧迫 →背部痛・下肢麻痺 排尿排便障害 (不可逆的麻痺の恐れ)	NHL・MM・多発骨転移	高用量デキサメタゾン緊急投与 緊急MRI 放射線療法 or 外科的減圧

緊急症	主な症状・メカニズム	好発疾患	対処・予防
白血球うっ滞症 (Hyperleukocytosis)	末梢血芽球>10万/ μ L →肺・脳血管閉塞 呼吸不全・意識障害・脳出血	AML・ALL (芽球比率が高い)	Leukapheresis (緊急細胞除去) 直ちに化学療法開始 輸血は慎重に(粘度上昇)
播種性血管内凝固 (DIC)	全身性凝固活性化→ 血栓と出血の併存 (脳・消化管出血のリスク)	AML (特にAPL) NHL (高悪性度)	APL: ATRA + ATO (緊急) ヘパリン・AT製剤 血小板・FFP補充

【臨床上の注意点】腫瘍崩壊症候群 (TLS) は治療「前」にもspontaneousに発生し得る (特にバーキットリンパ腫)。治療開始前のリスク評価 (血清尿酸値・腎機能・LDH・腫瘍量) を必ず行い、高リスク例には予防的ラスブリカーゼ投与と大量補液を開始する。

7. 診断・鑑別のアルゴリズム (臨床実践ガイド)

7-1. リンパ節腫脹を主訴とする患者へのアプローチ

リンパ節腫脹を来した際に鑑別すべき主な病態は悪性リンパ腫・転移性腫瘍・感染症 (EBV, CMV, 結核, MAC等)・自己免疫疾患 (SLE, RAなど) であり、以下のアルゴリズムを参考に診断を進める。

- ・ ステップ 1: B 症状 (発熱・体重減少 10%以上・盗汗) の確認 → 陽性なら悪性腫瘍の可能性が高い
- ・ ステップ 2: リンパ節の性状 (硬さ・可動性・圧痛の有無・単発 vs 多発)
- ・ ステップ 3: 末梢血液検査 (CBC・塗抹・LDH・尿酸・可溶性 IL-2 受容体)
- ・ ステップ 4: 単純 CT (頸部～骨盤) にて病変範囲の把握
- ・ ステップ 5: 生検 (コア針生検推奨) → 病理組織診断確定
- ・ ステップ 6: PET-CT + 骨髄生検 → Stage 決定・治療方針決定

7-2. 末梢血塗抹検査での鑑別ポイント

末梢血塗抹は「白血病か否か」を判断する最初の窓口であり、病棟・外来問わず研修医が習熟すべき基本技術である。主な鑑別所見を以下に示す。

- ・ 芽球 (blast) の出現: 核/細胞質比が高く、核小体明瞭 → AML/ALL を強く示唆
→ 即日血液内科コンサルト
- ・ 小型成熟リンパ球の増多 (スメアー細胞陽性): CLL を示唆
- ・ 大型異形リンパ球 (伝染性単核球症類似): EBV 感染・成人 T 細胞白血病 (ATL) と鑑別
- ・ フィラデルフィア染色体陽性細胞の存在: CML/Ph+ALL の可能性 → BCR::ABL1 PCR 確認

8. 主要参考文献（PubMed 形式）

以下に示す文献・ガイドラインは、本資料作成の主要エビデンス基盤である。研修医・医学生はこれらの原文にアクセスし、批判的吟味（Critical Appraisal）の習慣を養うことを強く推奨する。

No.	文献・ガイドライン	Evidence Grade	主要内容
1	Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748.	Level I (国際標準分類)	WHO第5版：リンパ系腫瘍の最新分類。形態・免疫表現型・遺伝子に基づく精緻な病型定義。日本でも標準採用。
2	Campo E, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report From the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-1253.	Level I (国際コンセンサス)	ICC（国際コンセンサス分類）：WHO第5版と並行して用いられる新分類体系。遺伝子変異・シグナル経路を重視した分類。
3	Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations. Blood. 2022;140(12):1345-1377.	Grade A (ELNガイドライン)	AML最新管理指針。ELNリスク層別化、MRD評価基準、FLT3・IDH1/2変異への分子標的薬使用、venetoclaxの位置付け。
4	Hochhaus A, et al.	Grade A	CML治療の国際標準。TKI選択基準、治療反応評価（MMR,

No.	文献・ガイドライン	Evidence Grade	主要内容
	European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. <i>Leukemia</i> . 2020;34(4):966-984.	(ELN推奨)	MR4.5)、治療中断 (TFR) の条件を明示。
5	Tilly H, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guideline. <i>Ann Oncol</i> . 2023;34(1):10-34.	Grade A (ESMO CPG)	DLBCL最新治療指針。R-CHOP標準治療、polatuzumab vedotin追加 (R-CHOP-Pola) の適応、CAR-T療法 (axicabtagene ciloleucel) の位置付け。
6	Eichhorst B, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. <i>Ann Oncol</i> . 2021;32(1):23-33.	Grade A (ESMO CPG)	CLL治療指針。BTK阻害薬 (ibrutinib, acalabrutinib)、venetoclax + obinutuzumabの比較と適応、TP53変異・del(17p)への対応。
7	Hoelzer D, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. <i>Ann Oncol</i> . 2016;27(Suppl 5):v69-v82. (Updated 2022)	Grade A (ESMO CPG)	ALL治療指針。Ph+ALLへのTKI併用、blinatumomab、CAR-T (tisagenlecleucel) の使用基準。MRD評価の重要性。
8	Cairo MS, et al. Recommendations for	Grade B (国際推奨)	TLSリスク評価と予防管理の国際基準。ラスブリカーゼ・アロプリノール使用指針、水分補給プロトコル。現在も標準的に参照。

No.	文献・ガイドライン	Evidence Grade	主要内容
	the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases. Br J Haematol. 2010;149(4):578-586.		
9	Locke FL, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1). Nat Med. 2019;25(2):208-214.	Grade A (Phase 1/2 trial)	CAR-T (axicabtagene ciloleucel) の長期安全性・有効性。再発難治性大細胞型B細胞リンパ腫への有効性を確立。FDA/PMDA承認の基盤。
10	DiNardo CD, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020;383(7):617-629.	Grade A (RCT)	VIALE-A試験：高齢AML患者へのazacitidine + venetoclax vs azacitidine単独。有意な生存延長。高齢AML標準治療確立に貢献。

上記文献に加え、以下の国内外ガイドラインも参照されたい：

- ①造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版（日本血液学会）
- ②NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology（B-cell Lymphoma, AML, CML, CLL; 最新版）
- ③日本リンパ網内系学会悪性リンパ腫診療ガイドライン。

9. まとめ：臨床判断のための要点

1. **悪性リンパ腫**はリンパ節に「しこり」を作るが、白血病は主に骨髄・血液に異常細胞が増殖する。ただし病期進行により両者の表現が重複することがあり（白血化・骨髄浸潤）、WHO第5版分類では連続したスペクトラムとして捉えることが基本である。
2. **診断の根幹**は「組織生検＋遺伝子・分子プロファイリング」であり、細胞診のみでは診断・治療方針の決定に不十分である。PET-CTは病期診断と治療効果判定の標準モダリティである。
3. **治療は分子標的時代**に入り、CMLはTKIで長期共存・治療中断（TFR）が実現し、CLLはBTK/BCL-2阻害薬で大きく予後改善。AML/ALLもCAR-T療法・BiTE抗体・分子標的薬が実用化され、個別化医療が急速に進んでいる。
4. **腫瘍緊急症（TLS・SVCS・MSCC・DIC等）**の早期認識と迅速対応は研修医が身につけるべき必須の臨床スキルである。特にTLSは治療前・治療早期に発生し得るため、高リスク患者の事前同定と予防管理が重要である。
5. **WHO第5版・ICC分類の変更点**を理解し、「AMLにはいかなる芽球比率でも診断されるサブタイプがある」「LBLとALLは同一疾患スペクトラム」などの最新概念を実臨床に活かすことが求められる。