

血液・リンパ

I. ホジキンリンパ腫

1. 放射線療法の目的・意義

わが国での頻度は欧米の1/10程度である。1962年にKaplanらにより直線加速器によるマントル照射および逆Y字照射などが導入されたことにより、ホジキンリンパ腫(Hodgkin Lymphoma, 以後HL)は造血器疾患として初めて根治治療の対象となることが示された。1969年のMOPP療法(ナイトロゲンマスタード、ピンクリスチン、プロカルバジン、プレドニン)の発表により、さらにHLの治癒率が向上した。その後MOPP療法に比較して生殖機能に及ぼす影響が少なく、二次発癌(特に白血病)発生率が低いABVD療法(アドリマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダルカルバジン)が発表された。ABVD療法はMOPP療法と比較して無再発生存率を向上させ、現在ではHLの標準療法となっている。1980年代後半になると、HL治療に由来する数々の晩期障害が明らかとなり、特に限局型のHLにおいては無再発生存率を低下させることなく治療強度を減少させる試みがなされるようになった。マントル照射や逆Y字照射は、その施行された歴史が長いこともあり、20年を越えた生存者における二次癌や心血管障害の発生に大きな影響を与えることが示された。その結果、照射野を小さく絞り、線量を低く抑え、照射野外の非肉眼的病変は少ないサイクル数の化学療法で治療する趨勢ができてつつある。しかし、限局期のHLにおいては放射線治療が必須の治療であることは広く合意されている。

2. 新WHO分類・予後因子分類による放射線療法の適応

1) 病理分類

2001年に発刊された新WHO分類では、HLの病理診断根拠であるHodgkin細胞やReed-Sternberg細胞がリンパ球(大部分は二次濾胞内中心細胞)由来であることが明確になったとしてホジキン病の名称が捨てられ、リンパ球由来の悪性腫瘍であることを示すためにHLとされた。HLは表1のように亜分類される。

表1. HLの亜分類

nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL)
classical Hodgkin lymphoma
nodular sclerosis Hodgkin lymphoma (NSHL)
mixed cellularity Hodgkin lymphoma (MCHL)
lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma (LRHL)
lymphocyte depleted Hodgkin lymphoma (LDHL)

NLPHLは稀な疾患であるが、CD20陽性のL&H細胞をもつ予後良好なB細胞リンパ腫である。Classical HLでは腫瘍細胞がCD30やCD15陽性であるが、B細胞由来を示すCD20は陰性である。半数程度でEBウイルスとの関連も示唆されている。

2) 病期とリスク因子

HLの病期にはAnn Arbor分類またはその改訂版ともいえる Cotswolds 分類が用いられる。Cotswolds 分類ではAnn Arbor分類と基本的に同一であるが、bulky mass を10cm以上と定義し、Ⅱ期では更に病変存在領域数を銘記することにより、全体として腫瘍量が予後に及ぼす影響を重視している。近年では、開腹生検を用いない臨床病期が治療指針の基本である。限局病期である臨床病期Ⅰ・Ⅱ期は更にfavorableとunfavorableに分けられる。表2のようなリスク因子を有する症例はunfavorableに分類されるが、その因子は各スタディグループで必ずしも同一ではない。表2のうち、年齢のみが生存率に影響を与える因子であり、その他の因子は無再発生存率に影響を与えるのみである。

表2. 限局病期HLのリスク因子

Bulky Disease	縦隔最大径の1/3以上 10cm超の腫瘍
年齢	40歳以上
病変領域数	3 部位以上
ESR	B症状ない場合 50mm/hr以上 B症状ある場合 30mm/hr以上

3) 治療指針

Ⅲ・Ⅳ期は、進行病期 (advanced) である。治療指針は、大きくNLPHLとclassical HLに分けて考え、classical HLでは favorable, unfavorable, advanced で分けて考える。

NLPHL

予後良好であり、多くは頸部リンパ節腫大でⅠA期である。IFRTで十分であり、線量的には通常分割で36～40Gyが用いられる。晩発性の再発もある。進行例では姑息的な放射線治療や化学療法、更にはリツキサンによる治療が行われることがある。

Favorable HL

標準療法は、化学療法+放射線治療である。標準的化学療法はABVDが推奨され、2～4サイクルが施行される。ABVD後の放射線治療はIFRTである。IFRTの線量は30Gyが標準であろう。この線量は更に20Gyまで低下可能かもしれない (German Hodgkin Study Group-HD10)。

ABVD施行が困難な場合の選択肢としては、subtotal lymphoid irradiation (STLI) (病変存在領域40Gy, 予防照射30Gy) がある。無再発生存率は若干低下するものの

生存率は化学療法併用例と差はない。注意深い治療により化学療法+放射線治療と同様の無再発生存率が得られるとの報告もある。30歳以上の女性や男性患者では、二次発癌としての乳癌発生の危険も少ないのでSTLIが十分適応となる。

更に、臨床病期 I，40歳未満，B症状なく，血沈50mm未満，女性，LPHLまたはNSHL，縦隔巨大腫瘍がない very favorableといわれる患者ではマントル照射40Gy程度のみで，無再発生存率は70%程度が得られる。5年生存率は他の治療法と変わらない。

Unfavorable HL

標準治療は，化学療法+放射線治療である。ABVDを3～4サイクル施行，その後のIFRTが標準的である。縦隔の bulky mass の症例ではABVD最低4サイクルが必須であるとされているが，それ以外のリスク因子症例ではABVD3サイクルでも十分であるとも示唆されている。IFRTの線量は，30Gyが完全寛解後では標準であり，部分寛解の場合には36～40Gy必要と思われる。

Advanced HL

この場合のリスク因子は，SHAM-LAW (Stage, Hemoglobin, Age, Male, Lymphocyte, Albumin, White blood cell) である。現時点での標準療法は，6～8サイクルのABVDであり放射線治療の意義に関しては確立していない。Bulky mass (10cm以上) や化学療法効果が緩慢な例 (slow responder) へのIFRTが施行されることがある。上記化学療法で部分寛解例ではIFRTの施行により予後が向上することが示されている。その場合最低でも30Gyが必要である。

3. 放射線治療

1) マントル照射

放射線 (単独) 治療の基本はSTLI (subtotal lymphoid irradiation) であり，STLIはマントル照射と傍大動脈+脾臓照射からなる。そのいずれでも長大な照射野となることが多く，STD100cm以上とすることが多い。マントル照射のCTVは，頸部リンパ節領域 (顎下リンパ節を含む)，腋窩リンパ節領域，縦隔リンパ節領域である。マントル照射の体位は，頸部過伸展とする。上肢の位置は，拳上，akimbo (手を腸骨稜におく姿勢)，体側につける (CTシミュレーションのガントリー開口部の制限によりakimbo が不可能な場合があるため) のどれでもよい。両側頸部リンパ節領域，腋窩リンパ節領域，鎖骨下リンパ節領域，縦隔リンパ節領域，肺門リンパ節領域など上半身中枢リンパ節領域の全てを一塊にして含む照射野である。具体的には照射野上縁は口唇より2cm程度尾側とし，APの照射野上縁が乳様突起の付け根を通るように頸部伸展させる。照射野下縁は横隔膜内側縁が椎体と交わる部分として，大体第10胸椎第11胸椎の椎間部となる。外側縁は，著明な腋窩リンパ節腫大がなければ三角筋と大胸筋の交点付近とすれば腋窩リンパ節領域は全て含まれる。舌骨より頭側のリンパ節病



図1. 古典的なマントル照射野

特に鎖骨下部のブロックの位置に注意して設定する必要がある。現在この照射野をそのまま使用することは少ないが、IFRTはこのマントル照射野の一部を用いるのでマントル照射の基本を把握しておく必要がある。

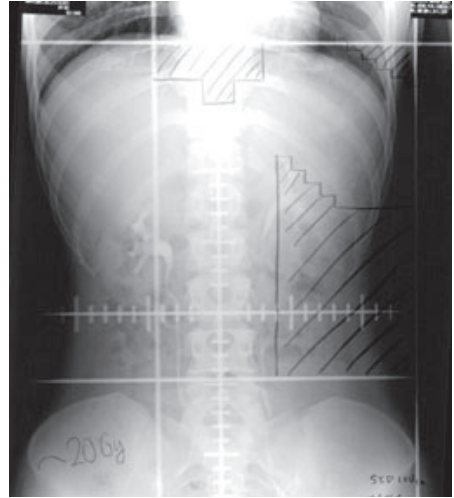


図2. 傍大動脈+脾臓照射野

マントル照射とのつなぎ目の脊椎過線量を防ぐためのブロックが入っている。最低でも脊椎横突起までを含むべきである。

変が存在する場合には、ワルダイエル輪も照射範囲とする。その場合マントル照射の上縁を中頸部から上頸部として、ワルダイエル輪に対する左右対向二門の照射野を接合する。脊椎の過線量に注意するとともに、出来る限り腫大リンパ節上での照射野接合を避ける。マントル照射の際に特に気をつけるのは、腋窩リンパ節領域を十分に含むことであり、そのため上肺野が照射されるので肺野の被曝体積を算出しておく。三次元治療計画と低融点鉛を用いたカスタムブロックで照射計画する必要がある。特に矢状断画像で頸髄の線量を算出し、30Gy以上では頸髄ブロックを後方照射野で挿入し、頸髄線量を抑えることが必要である(図1)。

2) 傍大動脈+脾臓照射

傍大動脈リンパ節領域、脾門部リンパ節領域、脾臓がCTVとなる。マントル照射に接合して設定するが、脊椎線量に注意し過線量を投与しないように注意する。照射野下縁は第4腰椎体下縁とする。CTを用いた三次元治療計画が重要である。化学療法で縮小したリンパ節領域を照射するか、治療前のリンパ節を照射するかで傍大動脈リンパ節領域照射の幅は異なる。最低でも腰椎横突起を含むようにする。腎臓、特に左腎臓が照射野内に含まれるので照射野内の腎臓体積を算出しておく。

3) Involved Field Radiation (IFRT)

原則として化学療法施行前の腫瘍存在領域を照射する。単に腫大リンパ節にマー

ンをつけた照射野ではなく、腫大リンパ節の存在したリンパ節領域を照射することが多い。リンパ節領域の定義としてはAnn Arborの図を用い、上述のマントル照射野、傍大動脈照射野の一部を流用することが多い。そのためにも正確なマントル照射野、傍大動脈照射野を理解することが必要である。また、縦隔病変の場合は、化学療法後の縮小した腫瘍を基準に照射野を設定し、肺野被曝を低減させることが必要である。

4) Involved Node Radiation (INRT)

腫大した（腫大していた）リンパ節にマージンをとって照射するもので、EORTC-GELAの新たなトライアルで採用されているが、いまだ試験段階であり日常臨床への導入段階ではない。

5) 初診時からの放射線治療医の関与

以上のような照射野を設定するが、化学療法開始前の縮小する前の病変を照射する場合も多く、初診時の状況を放射線治療医が把握しておくことが必須である。

4. 代表的な治療成績

Favorable HLの、化学療法＋放射線治療の無再発生存率85～90%であり、放射線治療単独に比較して良好であるが、両者の5年生存率は90～95%で差はない。Unfavorable HLで化学療法＋放射線治療の無再発生存率は、80%以上である。Advanced HLの、化学療法を主体とした治療での無再発生存率は、65%以上である。

5. 主な有害事象

主な急性有害事象は、マントル照射による味覚障害、唾液分泌低下、放射線肺臓炎、傍大動脈＋脾臓照射による消化管障害などである。

晩期有害事象として重要なものは、二次発癌（治療後10年以降、特に乳癌、肺癌）、心血管障害であり、これらにより長期生存が15%程度落ち込む。乳癌は25歳以下の女性患者で腋窩照射が施行されたものに多く発生する。二次発癌の全てが放射線治療に帰するわけではないが、照射野縮小、線量低減のきっかけとなっている。しかし、ABVDとIFRTがこれらの有害事象を減らすかどうかは不明である。

HLは若年者に多く、治療の生殖能力に及ぼす影響は重要である。骨盤照射を施行しなければ生殖能力に問題はないし、化学療法でもABVDであれば生殖能力に影響はほとんどない。

6. 参考文献

- 1) Specht L, Gray RG, Clarke MJ, et al. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease : a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. J Clin Oncol 16 : 830-843, 1998.

- 2) Sieber M, Tesch H, Pfistner B, et al. Rapidly alternating COPP/ABV/IMEP is not superior to conventional alternating COPP/ABVD in combination with extended-field radiotherapy in intermediate-stage Hodgkin's lymphoma : final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group Trial HD5. *J Clin Oncol* 20 : 476-484, 2002.
- 3) Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 339 : 1506-1514, 1998.
- 4) Raemaekers J, Kluin-Nelemans H, Teodorovic I, et al. The achievements of the EORTC Lymphoma Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 38 Suppl 4 : S107-113, 2002.
- 5) Klimm B, Schnell R, Diehl V, et al. Current treatment and immunotherapy of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 90 : 1680-1692, 2005.

(国立がんセンター中央病院放射線治療部 伊丹 純)