

# 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ウィ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

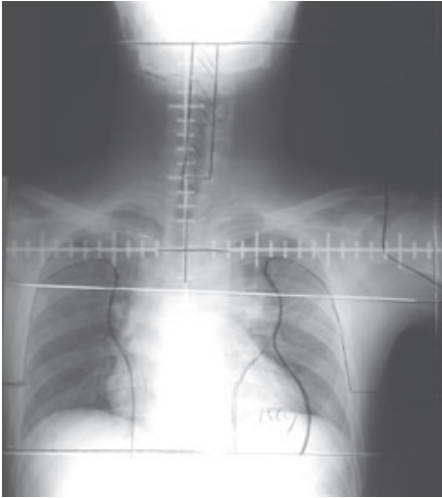


図1. 古典的なマントル照射野

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。

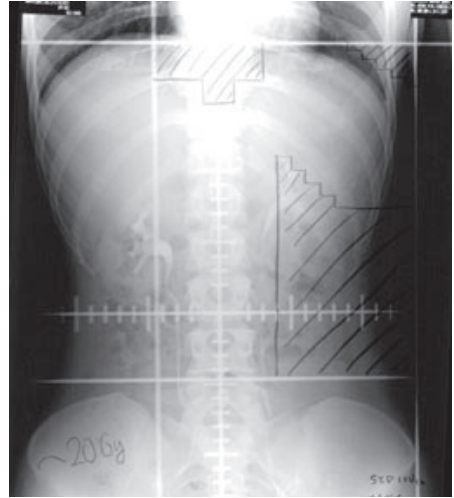


図2. 傍大動脈+脾臓照射野

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)

## II. ホジキンリンパ腫以外

### 1. 放射線療法の目的・意義

本章ではホジキンリンパ腫以外の悪性リンパ腫について述べる。新WHO分類(2001年)では、非ホジキンリンパ腫という総括的カテゴリーがないので、今後「非ホジキンリンパ腫」は遡及的研究以外に用いない<sup>1)</sup>。悪性リンパ腫に対する放射線療法の役割は、新WHO分類別に異なる(表1)<sup>1~5)</sup>。標準治療が未確立な疾患群では、患者の同意が得られれば臨床試験やデータ登録に参加することが望ましい。

限局期の低悪性度リンパ腫に対しては、放射線療法単独により治癒もしくは長期寛

表1. 放射線腫瘍医が担当することが多い悪性リンパ腫と放射線治療の役割

	新WHO分類 (2001)	限局期	進行期
低悪性度	濾胞性リンパ腫Grade I, II 辺縁帯B細胞リンパ腫 (特に節外性粘膜関連リンパ組織型: MALT) 形質細胞腫	根治照射	緩和照射
中悪性度	濾胞性リンパ腫Grade III マンツル細胞リンパ腫	薬物治療後の地固め照射 (相対的適応)	緩和照射
高悪性度	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 未分化大細胞リンパ腫 末梢性T細胞リンパ腫・非特定	薬物治療後の地固め照射 (相対的適応)	緩和照射 薬物治療後の残存病巣への救済照射 大量薬物療法+移植治療の前処置として全身照射
超高悪性度	前駆B/Tリンパ芽球性リンパ腫 パーキットリンパ腫	緩和照射 薬物治療後の残存病巣への救済照射 予防的全脳照射 大量薬物療法+移植治療の前処置として全身照射	
特殊節外性	皮膚T細胞リンパ腫・菌状息肉腫	根治照射 全身皮膚電子線照射	緩和照射
	節外性NK/T細胞リンパ腫 (鼻型)	根治照射	緩和照射
	中枢神経原発の悪性リンパ腫	根治照射 薬物治療後の地固め照射?	
特殊な病態	成人T細胞性リンパ腫	下山分類による	緩和照射
	AIDS関連リンパ腫	緩和照射・不明	緩和照射

NK/T細胞：Natural killer/T細胞

解が得られる。代表的な例を挙げると、辺縁帯B細胞リンパ腫：節外性粘膜関連リンパ組織型（マルト・リンパ腫）や濾胞性リンパ腫に対する根治照射が挙げられる。

限局期中の高悪性度リンパ腫に対しては、化学療法+/-抗体療法（R+/-CHOP×3～6：アドリマイシン，シクロホスファミド，ビンクリスチン，プレドニゾン，3～6サイクル，リツキサン）で治癒を目指し，病巣の局所制御を確実にする目的で放射線療法を用いる場合がある。代表的な例は，びまん性大細胞性B細胞リンパ腫や末梢性T細胞リンパ腫に対する根治照射が挙げられる（ECOG-1418）。

**注意：**短期間の化学療法では，遅発性の遠隔再発が認められる例があるので，後述の予後因子別に薬物療法の強度を適切に判断する必要がある（SWOG-8736）。放射線治療の適応は，利益と不利益を考慮して患者個々に検討されるべきであり，絶対的なものではない。患者には薬物療法単独（放射線治療なし）でも，生存率に差がないとの臨床試験結果（GELA LNH93-1）（GELA LNH93-4）があることも説明するべきであろう<sup>6)</sup>。

高悪性度リンパ腫や進行期例に対しては，化学療法により寛解を目指す。放射線療法は化学療法後の残存病巣や巨大病巣への追加治療として用いられる場合がある。追加照射の意義について合意はない。全身治療（化学療法や抗体療法）の投与量・サイクル数・年齢などによって，放射線療法の線量・照射野は変更する。

小児において放射線治療は，緊急時（神経系への浸潤・気道狭窄や上大静脈閉塞などの腫瘍による圧迫症状）に適応とされる。こうした場合，小線量で目的を達成できる。

特殊な節外性リンパ腫の治療については，発がん過程や悪性度・臓器の解剖学的特異性・化学療法の到達度などにより，固有の戦略が検討されている。放射線治療が重要な役割を果たす代表的な例を挙げると，皮膚原発のリンパ腫，中枢神経原発のリンパ腫，鼻NK/T細胞リンパ腫などが挙げられる。その他に，放射線治療以外の一次治療としては，胃MALTリンパ腫のピロリ菌除菌療法（標準治療），皮膚T細胞リンパ腫の紫外線治療（標準治療）がある。詳細は教科書を参照されたい<sup>3,4)</sup>。

悪性リンパ腫の発がん過程には，ウイルスや免疫系の不調が密接に関連している。成人T細胞リンパ腫・後天性免疫不全関連のリンパ腫・臓器移植関連リンパ腫など特殊な疾患群の治療に関しては，各々の臨床試験の概要を参照されたい。

## 2. 新WHO分類・予後因子分類による放射線治療の適応

新WHO分類と国際予後予測指標 International prognostic index (IPI) によって治療方針が検討されるので，それにそって放射線療法の適応が決まる（表2）。IPIには，Ann Arbor 病期・年齢・PS (Zubrod)・LDH値・節外病巣数が挙げられ，予後因子の点数化により4段階の risk group に分けられる。濾胞性リンパ腫ではFLIPIが用いられる。

放射線療法の適応である限局期とは Stage I, contiguous Stage II である。

表2. 国際予後予測指標 (International Prognostic Index)

prognostic factor	score
Age	60歳以下 = 0 60歳こえる = 1
LDH	正常値 = 0 高値 = 1
Performance status	PS0 ~ PS1 = 0 2 ~ 4 = 1
Stage	Stage I, II = 0 III, IV = 1
No. of Extranodal site	0 ~ 1 = 0 2 以上 = 1

⇒

total	risk group
0	Low
1 ~ 2	Low-Intermediate
3 ~ 4	Intermediate-High
5	High

contiguous Stage II とは、「1 節外性病変と隣接する 1 リンパ節領域もしくは連続する 2 リンパ節領域」を示し、一連の照射野 (involved field) で放射線療法が可能な病期を意味する。UICC-2002, AJCC-6th では、節外性リンパ腫の Stage II の規定が Ann Arbor 分類と異なるので、注意を要する。リンパ節領域は、Kaplan のリンパ節領域定義を修正した AJCC 規定を用いることが一般的である。その際、鎖骨上窩は頸部に、肝門部は傍大動脈領域に一括されているので注意する。鼠径部+大腿部と同様に、鎖骨下と腋窩も一括した方が実際的である。

### 3. 放射線治療の実際

#### 1) 標的体積：画像診断基準と標的体積決定方法を述べる。

悪性リンパ腫への放射線治療の適応は、相対的な場合があるので、照射による利益と不利益を十分考慮して治療計画することが重要である。従来 involved field とは、節性リンパ腫に対してリンパ節領域を照射することから発展したが、欧米のがん治療施設では各々に照射範囲を修正して用いている。リンパ節領域が、リンパ灌流を考慮した解剖学的区分としてではなく便宜的な取り決めであることを考慮するためである。involved field に関する三次元放射線治療計画について記載した教科書は少ない。

化学療法が先に行われることが多いので、これまでの身体所見記録および病巣部位の最大進展範囲を示す CT・MRI 画像を必ず準備し、設定時に GTV が確認できるようにすることが重要である。

**GTV**：腫瘍の最大進展範囲を GTV とし、治療開始前に主に X 線 CT を用い US や MRI および理学的所見を参考にして決定する。画像診断基準は、節性病巣では「短径が 1 cm 以上のリンパ節腫大」をさし、節外病巣では「X 線 CT で認められる軟部腫瘤濃度域」である。

**CTV**：Involved field の概念が確立された節性病巣と、固形がんの放射線療法経験を応用した節外性病巣の場合に分けて述べる。

節性病巣のCTVは、原則として病巣の存在するリンパ節領域（AJCC のリンパ節領域）とし、2リンパ節領域以上にまたがる病変では、両リンパ節領域をCTVとする。リンパ節領域の境界に近い病変の場合は、リンパ流に沿った進展予測範囲まで、すなわち、隣接するリンパ節領域の一部もCTVとする。放射線治療の役割に応じてリスク臓器の線量に配慮して、CTVを小さく修正する場合がある。

節外性のCTVについて規定はないが、GTV+各臓器に応じた適当なマージンとすることが一般的である。胃・十二指腸・甲状腺・唾液腺・乳腺などのように、CTに浸潤臓器全体を含めることが原則であるが、肺・肝臓・小腸・結腸・硬膜・中枢神経・皮膚では毒性の観点から、全体を含めることはしない。節外性悪性リンパ腫には、臓器ごとに眼窩付属器のマルト・リンパ腫や鼻腔のNK/T細胞リンパ腫などの特殊なリンパ腫が認められる。リンパ腫細胞の遊走能やリンパ系組織の解剖・制御に必要な線量と発症臓器の耐容線量などを考慮してCTVが決められる。

**PTV**：CTVから、呼吸性移動や患者固定の再現性誤差（照射野が大きいので5mmは許容される）などを考慮し設定する。PTVが90%等線量曲線で囲まれることが望ましい。

#### 治療計画上の注意事項の要点

1. 胸部照射の際には、放射線肺臓炎が致死的になる危険性を考慮して、次の注意事項が挙げられている。
  - a) 胸部照射のCTVは、GTVから頭尾側に5cm、左右に1.0～1.5cmの距離を保てば、必ずしも縦隔全体を照射する必要はない。
  - b) 縦隔・肺門リンパ節病巣に照射する場合は、分割せずに1つの照射野に含める。両側の肺門を含める場合は、特に化学療法後は、肺臓炎に注意して途中で縮小することが望ましい。
  - c) 肺・胸膜に浸潤していないリンパ節病変が化学療法により縮小した場合、健常肺野への過剰な照射を防ぐため、GTVを初診時の病巣範囲とせずに残存病巣や正常化したリンパ節として、CTVを治療後GTVから左右方向に1.5～2cmに設定する。
2. 胃への照射の際には、胃の体積や形態の変化を考慮して、空腹時が望ましいとされている。上腹部臓器の照射の際には、呼吸性移動や消化管蠕動に配慮して治療計画する必要がある。その際は、治療計画用CTデータ取得に配慮が必要である。
3. 特殊な皮膚T細胞リンパ腫である菌状息肉腫には、皮膚リンパ腫の病期に応じて、全身皮膚電子線照射が行われる（照射QAと低線量部位の追加などのきめ細かな配慮が必須である）。
4. 眼窩への照射の際には、結膜・付属器など病巣部位別に進展範囲を判断し、水晶体や網膜などリスク臓器に配慮して計画する必要がある。
5. 骨原発リンパ腫は溶骨性病巣であることが多く、ADL確保のため照射を先にした

ほうがよいとの意見もあるが、コンセンサスはない。疼痛緩和後の病的骨折に注意を要する。

- 造血器腫瘍の浸潤や血液疾患のため巨大脾腫から疼痛・脾機能亢進症を呈する場合に、低線量の脾臓照射を行う場合がある。髄外造血など病態を慎重に検討し、綿密な血液検査によるモニター下で実施する必要がある。

## 2) 二次元治療計画

CTVの中心付近に（空中にならないように）標的基準点を置き、位置決め写真を撮影する。診断画像を参照してGTV・CTVを位置決め写真上にマークし、internal

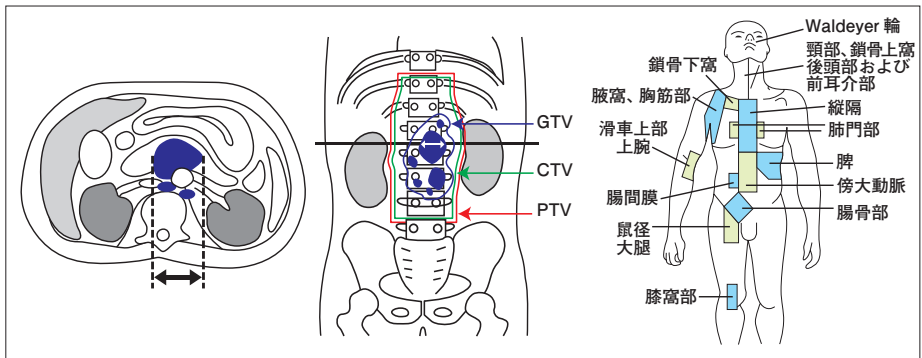


図 1. 二次元放射線治療計画の例

marginとset-up marginを考慮して PTVを設定する (図1)。

三次元放射線治療計画は、基本的には二次元治療計画と同じである。病巣進展範囲を充分含む範囲を広めにCT撮影する必要がある。

## 3) 照射法

節性病巣には前後(左右)対向二門照射などの単純な照射方法が用いられてきた。節外性病巣について、個々の臓器で固形がんの放射線療法技術に準じた照射法が用いられてきた。適切なエネルギー・照射法を用いて、処方線量を標的体積に均等に照射するように努める。

## 4) 線量分割

限局期低悪性度リンパ腫に対しては、30~36Gy/10~20回/2~5週(1回線量1.5~3Gy)で十分であるとする幅広い合意がある。

限局期中高悪性度リンパ腫に対して(R)CHOP療法後に放射線療法を用いる場合は、40~55Gyが適切である(SWOG-8736)。化学療法の薬剤投与量を減量した場合や投与期間を短縮した場合での40Gy未満の線量の有効性は、まだ確認されていない。6~8サイクルの標準(R)CHOP療法によりCRになり放射線療法を追加した場合は、30Gyでも有効である(ECOG-1418)。CHOP療法に対するPR・Slow-responderの場

合の至適線量は不明であるが、一般に50Gyを越えて有用であったという報告はない。化学療法が行えなかった場合は、50～55Gyが適切であると報告されている。また腫瘍の大きさにより照射線量を修正する考え方もある。

高悪性度リンパ腫や進行期症例における化学療法後の残存病巣や巨大病巣への追加放射線療法の至適線量は不明である。

特殊な節外性リンパ腫病巣（中枢神経・他）への放射線療法の至適線量は、いまだに検討中である。特にNK/T細胞リンパ腫には50Gy以上の線量が必要と考えられている。

症状緩和には4Gy 1回照射が有効であることが報告されている。

#### 5) 併用療法

限局期の低悪性度リンパ腫に対しては、初回の併用薬物療法の必要性は確認されていない。

中高悪性度リンパ腫に対しては、CHOP療法（アドリマイシン＋シクロホスファミド＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン）が標準化学療法であるが、CD20に対する分子標的薬剤であるリツキシマブ併用CHOP療法（R-CHOP）の有効性が確認された。高悪性度リンパ腫や進行期症例に対しては、標準治療が確認されていない。研究治療・臨床試験に参加されることが推奨される。

## 4. 代表的な治療成績

限局期低悪性度リンパ腫に対する放射線療法単独の5年生存率は70～90%である。

限局期中高悪性度リンパ腫の化学＋放射線療法による5年生存率は65～85%である。

高悪性度リンパ腫や進行期例の化学療法による5年生存率は25～60%である。

## 5. 主な有害事象

急性毒性の評価は、NCI-CTC Ver.2.0日本語訳JCOG版を、遅発性有害反応の評価は、それに添付されたRTOG/EORTC Late radiation morbidity scoring scheme日本語訳JCOG版を用いると容易である。

照射範囲が広いため放射線性脊髄症・甲状腺機能低下症に注意を要する。放射線唾液腺障害は回復しがたく、齲歯予防のため口腔衛生管理が重要である。化学療法後に放射線療法を行う場合には、遷延する骨髄抑制による感染症、帯状疱疹、重症粘膜炎・肺臓炎を認めることがある。アンスラサイクリン系薬剤投与後は左心室への線量を抑える。

脚注 EORTC：European Organization for Research and Treatment of Cancer

ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group

DHSG：Deutsche Hodgkin Studien Gruppe

GELA：Groupe d'Etude des Lymphomes d'Adulte

SWOG : Southwest Oncology Group

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

## 6. 参考文献

---

- 1) World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, edited by Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Lyon, France, IARC Press, 2001.
- 2) Part XII Lymphoid neoplasms. AJCC Cancer staging manual, 6th ED. Springer-Verlag, 2002.
- 3) The Lymphomas, edited by Canellos GP, Lister TA, Sklar JL, Philadelphia, USA, W.B.Saunders co. 1998.
- 4) Malignant Lymphoma, edited by Hancock BW, Selby PJ, MacLennan K, et al, London, UK, Arnold, 2000.
- 5) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 329 : 987-994, 1993.

(癌研究会 有明病院放射線治療科 小口正彦,  
国立がんセンター中央病院放射線治療部 伊丹 純,  
堺市立病院 池田 恢)

### Ⅲ. 骨髄腫

#### 1. 放射線療法の目的・意義

骨髄腫は単クローン性の異常形質細胞の増殖を示す腫瘍である。旧来は、SWOGの基準が比較的多く用いられてきたが、診療においてより高い有用性が得られるように2003年にInternational Myeloma Working Groupが、高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病変などの臨床所見を臓器障害 (end organ damage) として、この臓器障害を取り入れた診断基準が作成された<sup>1)</sup>。その診断基準によると、腫瘍細胞に関連して分泌される種々の因子に起因した多発性骨破壊性病巣などを有する症候性骨髄腫 (multiple myeloma (symptomatic) : MM)、M蛋白は産生されているが血中・尿中ともに分泌されない非分泌型骨髄腫 (nonsecretary myeloma)、単発性の骨融解性病変のみを認める孤立性骨形質細胞腫 (solitary plasmacytoma of bone : SPB)、骨あるいは骨髄以外の軟部に発生する髄外性形質細胞腫 (extramedullary plasmacytoma : EMP)、形質細胞腫が多発する多発性形質細胞腫 (multiple solitary plasmacytoma)、腫瘤は形成せずに末梢血中に腫瘍細胞が存在する形質細胞性白血病 (plasma cell leukemia)、その他としては診断時には治療の適応とならない monoclonal gammopathy of undetermined significance : MGUSと無症候性骨髄腫 (asymptomatic myeloma, smoldering myeloma : SMM) に分類されている。MMの治療は、melphalan や cyclophosphamide などの化学療法が主体で、放射線治療は根治的に骨髄移植の前処置である全身照射を行うこともまれにあるが、多くは除痛、骨折予防、脊椎病変による脊髄圧迫解除、根性痛の除痛など姑息的なものである。その他の特殊な照射法として、広範な病変に起因する疼痛に対し比較的広い照射野を用いる半身照射 (hemibody irradiation : HBI) がある。一方、SPBやEMPでは、放射線治療で高率な局所制御が得られるため根治目的で照射することが多い。

#### 2. 放射線療法の適応

骨髄腫などの悪性血液腫瘍への進展の可能性のあるMGUSや早期の骨髄腫と考えられるSMMでは無治療での経過観察が標準であり<sup>1, 2)</sup>、形質細胞性白血病は結節を形成しないためこの3つの病態では放射線治療は行われず。一般に、根治的放射線治療になりうるのは、局所に限局したSPBとEMPのみで、他のMM、非分泌型骨髄腫、多発性形質細胞腫に関しては、溶骨性病変や髄外腫瘤による疼痛や神経症状などに対して対症的放射線治療が行われることがほとんどである。また、骨病変に対してはbisphosphonate製剤により、疼痛軽減や脊椎病変による脊髄圧迫事象発現の減少、さらには予後の改善も報告されてきている<sup>3, 4)</sup>。

### 3. 放射線治療

#### 1) 標的体積

**MM・非分泌型骨髄腫**：除痛などの姑息照射であっても、腫瘍細胞が病変骨の骨髄全体にびまん性に浸潤することを考慮して病変骨全体の照射が原則である。多くの脊椎が病変骨の場合、脊髄圧迫のリスクの大きな部位に照射野を局限することもあるが、一般に脊椎病変では少なくとも病変骨の上下2椎体と横突起をCTVとし、脊椎以外の病変でもGTVに対して十分なマージンを持つCTVを設定する。しかし、多発した脊椎病変を有する場合は、病変による疼痛や神経症状を軽減する目的でその責任病巣を中心とした範囲に照射を行うことも多く、病変骨全体を含むと非常に照射野が大きくなってしまいう骨盤骨などでは、有害反応の発症も考慮して、MRIなどのできるだけ腫瘍を詳細に判断できる画像を参考に病巣から3 cm前後の十分なマージンを設定しCTVとすることもある。また、多発性病巣を有する疾患であることから、将来近接する部位の照射の可能性も考慮して、容易に継ぎ目を設定できるように矩形照射野が多用される。

**SPB**：CTVは病変骨全体を含み、さらに2～3 cmのマージンを付けるとする報告が多いが、病変骨全体をCTVとすると非常に照射野が大きくなってしまいう骨盤骨や長管骨である肋骨などでは、MRIなどのできるだけ腫瘍を詳細に判断できる画像を参考にGTVから3 cm前後の十分なマージンを設定しCTVとしている

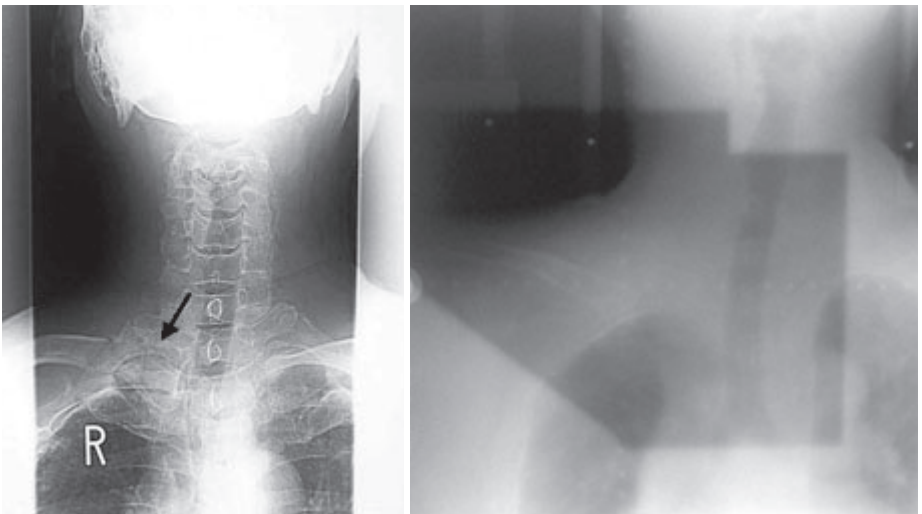


図1. 右鎖骨胸骨端の孤立性形質細胞腫（SPB）に対する照射野

（左）右鎖骨胸骨端の孤立性形質細胞腫のX線像（右）照射野は病変骨である鎖骨全体を含み、鎖骨辺縁から3 cm程度と大きなマージンを設定している

とする報告も少なくない<sup>5)</sup>。いずれにしてもSPBは周囲間質に浸潤することがあるので、CTやMRIなどでGTVの進展範囲をきちんと同定しなくてはならない(照射野例：図1)。

**EMP**：SPBよりも高頻度に所属リンパ節転移を起こすために原発巣に十分なマージンを付けた標的に所属リンパ節領域を含めてCTVとすることが推奨されてきた。しかしながら最近のいくつかの報告から<sup>6, 7)</sup>、所属リンパ節への照射の必要性については、今後の議論を必要とするところである。Alexiouらの多数症例を集めた報告では、所属リンパ節転移の頻度は頭頸部EMPで7.5%、頭頸部以外では2.6%とされているが<sup>6)</sup>、一方Strojanらの検討では、少数例ではあるが、所属リンパ節転移は頭頸部EMPで15%、頭頸部以外では60%とAlexiouよりも高頻度の報告がなされている<sup>7)</sup>。ただし、この検討ではBartlの病理組織学的グレードで intermediate 以上の場合には36% (lowでは0%) の所属リンパ節転移を認めており、今後は組織学的悪性度などの他因子を含んだ照射野の検討も必要になるかもしれない。

## 2) 線量分割

**MM・非分泌型骨髄腫**：転移性骨腫瘍は寡分割で照射されることが多いが、MM・非分泌型骨髄腫は経過の長い疾患であるので、たとえ姑息照射であっても晩期有害事象のリスクの高い大きな1回線量を用いることは好ましくない。総投与線量のコンセンサスは得られていないが、10Gy/2～5回/0.5～1週でも十分な期間の除痛が得られたとの報告や20Gy/10回/2週程度でも再照射率が変わらないとの報告があることから<sup>8, 9)</sup>、除痛目的であれば20～30Gy/10～15回/2～3週、骨折予防や脊髄圧迫症状軽減の目的であれば30～40Gy/15～20回/3～4週で照射されることが多い。なお、20Gy/10回/2週程度あれば、将来同一部への再照射や近接部位への照射の重複も可能であることも利点となる。

一方、10Gy/2～5回/0.5～1週でも十分な期間の除痛が得られたとの報告から<sup>8, 9)</sup>、この小線量にはTBIを含めた再照射の可能性を残す利点もある。HBIは1回照射で線量は3～4Gyから7.5～8.5Gyと幅があり、病変の進展範囲、患者の全身状態を考慮して選択する。

**SPB**：従来は、局所制御には40Gy/20回/4週の照射線量が必要と報告されており<sup>11)</sup>、腫瘍の大きさなどに応じて40～50Gy/20～25回/4～5週程度の照射線量を用いることが多い。しかし、最近発表された多数例の検討で、大きな腫瘍でも30Gy/15回/3週以上の照射線量で十分に局所制御が可能であるとの報告がなされており<sup>12)</sup>、SPBに関しては照射線量を下げる臨床研究が今後は必要になるであろうが、臨床にすぐに適用するかは慎重な検討が必要である。

**EMP**：EMPの放射線感受性はSPBとほぼ同等とされており、一般的に、局所制御に

は40～50Gy/20～25回/4～5週の照射線量が必要とされており、さらにいくつかの報告では、45～50Gy/22～25回/5週程度の線量が推奨されている<sup>13, 14)</sup>。

#### 4. 治療成績

**MM・非分泌型骨髄腫**：限局照射野では10～15Gy/5～8回/1～1.5週で痛みが軽減し、20Gyでかなりの除痛効果が得られ、完全消失は20～60%、軽快が30～70%程度で、無効例はほとんどない。骨折予防照射では大部分の症例で骨折が回避される。放射線治療は脊髄圧迫に対する効果も良好で、減圧を目的とした手術の併用については議論が多く、限られた症例にしか行われない。HBIでは80～90%の症例で十分な期間の除痛効果が得られる。

**SPB**：放射線治療単独での局所再発率は4～11%と報告されているが、45Gy/4.5週以上の線量では大部分が制御される<sup>15)</sup>。しかし2年以内に約半数がMMとして再発するため、10年無病生存率は15～55%と必ずしも良くなく、生存期間中央値は7～13年程度である<sup>15)</sup>。

**EMP**：照射および手術後の局所再発率は7～17%で、SPBよりもやや高率である。しかしMMへの移行が20～30%とSPBよりも少ないため、5年無病生存率は50～90%とSPBを大きく上回っている<sup>16)</sup>。

#### 5. 合併症

照射部位が全身の各部位になるため、合併症は照射部位により様々である。ただし、bisphosphonate 製剤の使用による下顎骨壊死が報告されており、下顎骨のような解剖学的に血流が乏しくなる領域を有する骨への照射時に、bisphosphonate 製剤が併用される場合には、骨壊死の注意が必要なのかもしれない。

#### 6. 参考文献

- 1) The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121: 749-757, 2003.
- 2) Guideline. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 115: 522-540, 2001.
- 3) Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in the reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 334: 488-493, 1996.
- 4) Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD003188, 2002.

- 5) Wilder RB, Ha CS, Cox JD, et al. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. *Cancer* 94 : 1532-1537, 2002.
- 6) Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, et al. Extramedullary plasmacytoma : Tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 85 : 2305-2314, 1999.
- 7) Strojjan P, Soba E, Lamovec J, et al. Extramedullary plasmacytoma : clinical and histopathologic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 : 692-701, 2002.
- 8) Leigh BR, Kurtts TA, Mack CF, et al. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25 : 801-804, 1993.
- 9) Leigh BR, Shimm DS. Response to Drs. Adamietz and Boettcher [Letter]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29 : 221, 1994.
- 10) Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer* 45 : 647-652, 1980.
- 11) Mendenhall C, Thar T, Million M. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6 : 1497-1501, 1980.
- 12) Ozsahin M, Tsang RW, Pcortmans P, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter rare cancer network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64 : 210-217, 2006.
- 13) Lieboss RH, Ha CS, Cox JD, et al. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma. *Radiat Oncol Biol Phys* 52 : 245-249, 1999.
- 14) Tournier RL, Lapeyre M, Graff CP, et al. Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region : A dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64 : 1013-1017, 2006. Erratum in : *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65 : 314, 2006. dosage error in text.
- 15) Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, et al. Solitary plasmacytoma of bone : Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16 : 43-48, 1989.
- 16) Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. *J Clin Oncol* 1 : 255-262, 1983.

(東京女子医科大学病院放射線科 前林勝也,  
大阪府立成人病センター放射線治療科 西山謹司)

## IV. 白血病

### 1. 放射線療法の目的・意義

白血病で放射線治療が姑息的に用いられることはまれで、根治的な全身照射 (total body irradiation : TBI) が白血病の放射線治療の大部分を占めている。TBIは急性・慢性のいずれの白血病も対象とし、シクロホスファミド (CY, エンドキサン) などの抗癌剤と併用され骨髄移植 (bone marrow transplant : BMT) などの造血幹細胞移植 (Hematopoietic Stem Cell Transplantation : HSCT) における前処置として行われる。TBI前処置の役割は白血病細胞の死滅と宿主の免疫担当細胞であるリンパ球の不活化による拒絶の予防の2つがあり、TBIには殺白血病細胞効果をとってみてもほとんどの薬剤と交叉耐性がないこと、薬剤が到達しにくい部位にも照射可能であり照射不能部位がないこと、危険臓器の遮蔽が可能で望ましい分布を作成できること、など、抗癌剤にはない特徴がある。さらに、白血病に対するTBIの場合には、CYと併用することにより、両役割を十分に期待できる治療と考えられている。しかし、TBIにも、急性有害事象では間質性肺炎 (interstitial pneumonitis : IP)、晩期有害事象では二次発癌の増加、などが大きな問題となることから、これらの有害事象を避けるためにブスルファン (BU, マプリン) とCYのBUCY法など抗癌剤だけの前処置も行われている<sup>1)</sup>。これら2つのBMTの成績についてのInoueらによる本邦の全国集計では、non-TBIよりTBI前処置の方が生存率、再発率の両方で良好な結果を示した<sup>2)</sup>。BUCYとTBI前処置を比較したフランスのランダム化比較試験は、急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia : AML) の第1寛解期の再発率、粗生存率、無病生存率ではTBI前処置で良かったが、慢性骨髄性白血病 (Chronic myeloid leukemia : CML) ではBUCYとTBIの間に明らかな差はないと報告している<sup>3)</sup>。他のメタアナリシスの報告などでもTBI前処置の方が、有意ではないが無病生存率と粗生存率が良好で、さらに肝静脈閉塞症 (VOD) の頻度はBUCYの側に多かった<sup>3, 4)</sup>。しかし、親戚からの移植の場合にはTBIレジメでもnon-TBIレジメでも成績に有意差がないとする報告や、TBIをメインとするレジメではIPが、BUをメインとするレジメではVODが、主とした問題となる、としている報告もみられることから、急性白血病に対するBMTの前処置としては、基本的にはTBIレジメを用いることが推奨されるが、症例に応じて検討が必要と考えられる。また、慢性骨髄性白血病 (Chronic Myelocytic Leukemia: CML) に関しては、以前から同種移植により高率に治癒が期待できることが知られていたが、症例層が高齢であり併存疾患が多いことから移植関連合併症が問題とされていた。CMLのみが対象となるわけではないが、移植関連合併症の出現を抑えることを期待され開発されたのがnonmyeloablative conditioningによる移植 (いわゆるミニ移植 (後述)) であり、現在、臨床応用されてきている。

一方、施行される頻度は低いが、TBI以外の白血病に対する放射線治療としては、

中枢神経系浸潤の予防としての全中枢神経系照射や全頭蓋照射、また、中枢神経系浸潤や腫瘍形成性病変に対する治療としての照射が挙げられる。基本的には予防的全頭蓋照射の場合には、メソトレキセート(MTX, メソトレキセート)の髄注との併用療法で白血病の治療成績が改善してきたことから、予防としての標準治療とされている。しかし、MTXの髄注と放射線照射の併用による晩期有害反応の出現が問題視されるようになり、頭蓋照射を回避したり照射線量を抑えたりする試みもなされている。一方で、中枢神経系浸潤の治療や局所病変の治療として行われる場合には、全身状態や病状に応じて腫瘍形成部位に限局した放射線治療を行う場合と全中枢神経系照射や全頭蓋照射を施行する場合がある。一般的に、放射線療法は化学療法と比較して局所の初期効果は高いので有効な治療であると考えられる。しかし、治療として全中枢神経系照射を行う場合には、予防照射よりも多い線量を投与しなければならず、その結果として骨髄抑制が強く現れることが多いため、その後の全身化学療法に支障を来たす場合も少なくなく、施行する場合には各症例に応じた検討が必要と考えられる。

## 2. 病期分類による放射線療法の意義

各々の白血病でのTBI-BMTの適応は病態で決定される再発リスクと病期とによって決定される。最も一般的な同種移植では、それぞれの疾患での適応は、CMLでは主に完全寛解後第1慢性期(可能であれば1年以内などの比較的早期)、AMLについては標準リスク、高リスク群の第1寛解期および第1再発期以降がよい適応で、再発リスクの低いt(15:17)陽性のacute promyelocytic leukemiaなどの低リスク群は化学療法での完全寛解率が高いため適応となることは少ない。急性リンパ性白血病(Acute lymphocytic leukemia: ALL)の標準リスク群では化学療法と同種移植の成績は同等でBMTの積極的な適応はないとされ、高リスク群もしくは再発早期、第2寛解期以降が適応となる<sup>6)</sup>。

## 3. 放射線治療

### 1) 照射法

TBI: 外部照射装置の最大照射野は通常40cm×40cm程度であり、全身をターゲットとするTBIでは何らかの工夫が必要となる。現在考えられている照射法には以下のものがある。

#### ①長SAD (Source axis distance) もしくはSSD (Source skin distance) 法

水平ビームでSAD (SSD) を長くして広い照射野を確保する。約4 m以上のSAD (SSD) を可能にする照射室が必要である。

#### ②スイープビーム法

ガントリーが焦点を中心として回転し、治療寝台の患者を照射する。

#### ③ビーム移動法

ガントリーがアイソセンターを中心として回転し、床に近いレベルの患者を照射する。

#### ④治療寝台移動法

ガントリーは固定され、仰臥位の患者を乗せた治療寝台が移動する。

照射方向は①では背臥位の左右対向二門と座位、立位の前後対向二門があり、②③④では前方のみまたは前後対向二門を用いることが多い。

長SAD (SSD) 法によるTBIを図1に示す。十分なSAD (SSD) を確保できる照射室があれば、他に特殊な装置を必要としないため最も良く用いられる照射法である。また、1つの照射野に全身が含まれるため、低い線量率でも照射時間が短くてすむ利点もあるが、肺線量の調節などの臓器遮蔽が難しいという欠点もある。いずれの照射法を用いるにしても、体厚のばらつき補正のための補償フィルターやビルドアップ深の線



図1. 長SAD (SSD) 法

SAD3.5mの水平ビームで、体軸は照射野の対角線にしている。臀部に見えるコードは直腸内の線量測定のための半導体線量計である。

量低下予防のためのビームスポイラーは必要とされている。水晶体の遮蔽は行われなことが多いが、肺線量の調節のための補償フィルターはしばしば用いられており、できれば肺線量が12Gy程度になるよう補償することが望ましいと考えられている。

#### その他の照射野

- **全頭蓋照射**：くも膜下腔を含んだ全頭蓋内をCTVと考え、前頭蓋底から網膜後部を十分に含め、照射野下端は第2頸椎下縁までとする。
- **緑色腫などの髄外再発病変**：進展範囲を予測したCTVを設定する有効性は明らかになっていないため、MRIなどの高精度な画像診断を用いてGTVを設定し、それに適切なマージンを用いてPTVとすることが肝要である。

#### 2) 線量と分割、線量率

TBIは当初、手順の煩雑さのために1回照射が用いられた。しかし標的である腫瘍(白血病)細胞や免疫担当細胞(リンパ球)は亜致死障害からの回復がないのに対し、障害の原因となる肺上皮細胞、血管内皮細胞などの正常細胞では回復が期待できるため分割照射の方が生物学的には望ましいと考えられる。この考えにもとづいて、1回照射と分割照射に関するランダム化比較試験がSeattle groupによって行われた<sup>6)</sup>。1回照射法は10Gy (6cGy/min)/1回 (n=27)、分割照射法は12Gy (6cGy/min)/6回/6日 (n=26)で、両照射法での間質性肺炎は11%、4%、VODは52%、19%、

白血病再発は22%，11%と，分割照射とすることで合併症は減少し，再発率は低下した。このように分割照射が臨床的にも優位であることが証明され標準照射法となった。分割照射での総線量についてもSeattle groupが2Gy×6 (12Gy) と2.25Gy×7 (15.75Gy) のランダム化比較試験を行っており，12Gyと15.75Gyで，再発(3年)はそれぞれ35%，12%と高線量群で少なかったが，合併症死が12%，32%と高線量群で有意に増加し，両群の生存率は結果的に同じになった<sup>8)</sup>。この結果はTBIの線量スケジュール設定の困難さを物語っている。現時点では多分割1.8Gy/回を2～3回/日，総線量15Gy程度が推奨される線量と考えられるが，このスケジュールは照射回数が多く煩雑なため2～3Gy/回で1～2回/日，総線量12Gyもしくはば用いられる線量スケジュールである。さらに，線量率も有害事象特に間質性肺炎の頻度を左右することが知られており<sup>9)</sup>，特に1回照射では影響が大きい，分割照射では少なくなる。本邦の調査では，各施設の線量率の中央値は6cGy/分であり<sup>10)</sup>，分割照射で用いられる線量率としては5～15cGy/分を用いている施設が多い。

TBIを併用しない全頭蓋予防照射は1回1.5～1.8Gyで18～24Gy/10～16回/2～3週，TBIを併用する場合には1回1.5Gyで9～12Gy/6～8回/1～2週が用いられることが多い。また，AMLの中枢神経白血病などへの全頭蓋照射の治療線量としては1回1.5～2Gyで30～36Gy/15～20回/3～4週が用いられる。

緑色腫などの局所病変に対して，腫瘍部位にもよるが，TBIを併用する場合には1回1.5Gy～1.8Gyで9～20Gy/6～11回/1～2週 of 照射が施行されることが多い。

CMLで特に腫瘍細胞が多いとみなされる脾臓への追加照射も行われているが，その有効性はまだ明らかではない。

#### 4. 成績

各疾患別の代表的な報告での無病生存率を以下に示す。

**CML**：慢性期 50～60%と良好だが，急性転化期では10～20%まで低下する。

**AML**：標準リスク群で約30%，高リスク群で約25%。

**ALL**：第1寛解期 55%，第2寛解期 31%，第3寛解期 26%。

#### 5. 合併症

TBIは大量化学療法と組み合わせて施行されるため，TBIのみの合併症を挙げるのは難しいが，急性期の合併症として，嘔気，粘膜炎，皮膚炎，脱毛，下痢，移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD)，間質性肺炎，VODがあり，晩期有害事象には白内障，不妊，肝・心・腎障害などがある。それらの頻度は照射法，分割，総線量などで大きく変動するが，GVHDは30～50%，間質性肺炎は12Gyの分割照射では20～40%とする報告が多い。間質性肺炎の中でサイトメガロウイルスによるものが30～40%と最も多く，原発性間質性肺炎も同程度であり，放射線による肺炎は原発性

間質性肺炎の大部分をしめると考えられている。BMT後は二次発癌も多発し、Seattle group の調査では正常人の6.7倍と報告されている<sup>12)</sup>。

## 6. ミニ移植（ミニトランスプラント）とTBI

超大量抗癌剤とTBIによる骨髄破壊の前処置を伴う造血幹細胞移植は造血器腫瘍の治療法の一つとして確立したが、治療関連死亡が多いため高齢者や臓器障害のある患者は適応から除外されてきた。しかしマウスではまったく前処置を行わなくても、多数輸注すればドナー骨髄細胞が骨髄に生着することが分かり、これをふまえてヒトのBMT後再発CMLでドナーのリンパ球輸注のみの治療が行われ、これによる寛解も確認された。これらはドナー骨髄細胞の生着には必ずしも骨髄破壊の前処置は必要がないことを示しており、その主な機序はドナーのリンパ球の持つ移植片対白血病 (graft-versus-leukemia : GVL) 効果のもつ抗腫瘍効果と考えられている。以上の成果を背景に、宿主の免疫抑制のみをもくろんだ骨髄非破壊的前処置を用いる造血幹細胞移植、いわゆるミニ移植が提唱されるに至った。このミニ移植は骨髄破壊的前処置を伴う移植とは異なり合併症も軽いため、高齢者や臓器障害のある患者にまで適応が拡大されるようになった。ミニ移植では骨髄破壊量以下のフルダラビン、クラドリピンなどの抗癌剤や抗胸腺グロブリンを前処置に用いるが、これらの薬剤は免疫抑制効果が強いが骨髄抑制効果の少ない点に特徴がある。このような前処置後に造血幹細胞移植を行い、患者とドナーの造血細胞が混在する骨髄の混合キメラもしくはすべてドナーの造血細胞に入れ替わった骨髄となる完全キメラを作り出す。再生不良性貧血のような非悪性疾患では混合キメラで十分であるが、白血病などの腫瘍では完全キメラ化を目指し大量のリンパ球を輸注する。このようなミニ移植が有望と考えられている疾患は、従来より免疫療法が有効とされ、ドナーリンパ球による抗癌免疫効果が期待される腎癌、悪性黒色腫、さらに移植片対腫瘍 (graft-versus-tumor : GVT) 効果だけでなく前処置の抗癌剤も有効な低悪性度リンパ腫、それに本来骨髄破壊の前処置を必要としない再生不良性貧血などがある。しかし再発リスクの高い腫瘍に対してはミニ移植は有効ではない。このようにミニ移植の前処置は主に宿主の免疫抑制を目指したもので抗腫瘍効果を期待するものではないだけにTBIの果たす役割は小さく、Fred Hutchinson Cancer Research Center での2Gy/1回、Massachusetts General Hospital での1Gy/1回と小線量TBIをみる程度で、ミニ移植ではTBIを併用しないプロトコルが多い。

## 7. 参考文献

- 1) Santos GW, Tutschka PJ, Brookmayer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 309 : 1347-1353, 1983.

- 2) Inoue T, Ikeda H, Yamazaki H, et al. Role of total body irradiation as based on the comparison of preparation regimens for allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in first complete remission. *Strahlenther Onkol* 169 : 250-255, 1993.
- 3) Blume KG, Kopecky KJ, Henslee-Downey JP, et al. A prospective randomized comparison of total body irradiation-etoposide versus busulfan-cyclophosphamide as preparatory regimens for bone marrow transplantation in patients with leukemia who were not in first remission : A Southwest Oncology Group study. *Blood* 81 : 2187-2193, 1993.
- 4) Hartman A, Williams S, Dillon J. Survival, disease-free survival and adverse effects of conditioning for allogeneic bone marrow transplantation with busulfan/cyclophosphamide vs total body irradiation : A meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 22 : 439-443, 1998.
- 5) Davis SM, Ramsay NKC, Klein JP, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 18 : 340-348, 2000.
- 6) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会「造血幹細胞移植の適応ガイドライン」作業部会：造血幹細胞移植の適応ガイドライン. 日本造血細胞移植学会, 2002.
- 7) Deeg H, Sullivan K, Buckner C, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission : Toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1 : 151-157, 1986.
- 8) Clift R, Buckner C, Appelbaum F, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission : a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 74 : 1867-1871, 1990.
- 9) Shank B. Total body irradiation for marrow or stem cell transplantation. *Cancer Invest* 16 : 424-425, 1998.
- 10) 井上俊彦, 目黒知之, 飯野祐, 他 : 骨髄移植療法と全身照射の治療スケジュールについての全国調査. *日本放射線腫瘍学会誌* 1 : 119-126, 1989.
- 11) Carruthers SA, Wallington MM. Total body irradiation and pneumonitis risk : a review of outcomes. *Br J Cancer* 90 : 2080-2084, 2004.
- 12) Witherspoon RP, Fisher LD, Schoch G, et al. Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *N Engl J Med* 321 : 784-789, 1989.

(東京女子医科大学病院放射線科 前林勝也,  
大阪府立成人病センター放射線治療科 西山謹司)