

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¹⁾。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²⁾。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³⁾。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^{3, 4)}。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ク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⁶⁾。

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。



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。

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⁶⁾。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⁸⁾。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もしくはしばし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⁹⁾，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¹⁰⁾，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週の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¹²⁾。

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による骨髄破壊的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的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的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)