

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¹⁾。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^{1, 2)}, 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^{3, 4)}。

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

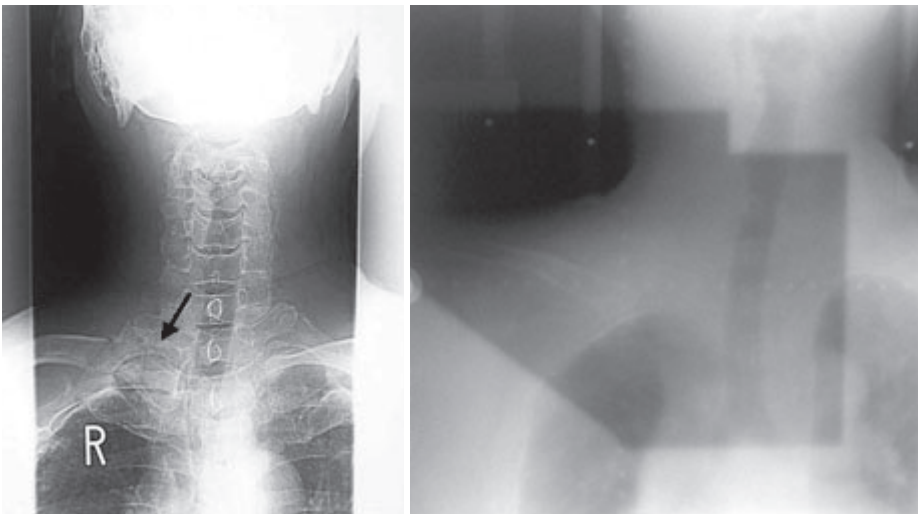


図1. 右鎖骨胸骨端の孤立性形質細胞腫（SPB）に対する照射野

（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⁵⁾。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^{6, 7)}、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⁶⁾、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⁷⁾。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^{8, 9)}、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^{8, 9)}、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¹¹⁾、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¹²⁾、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^{13, 14)}。

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¹⁵⁾。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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。

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. *Radiother 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)