

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¹⁾。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)^{1~5)}。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。

限局期の中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⁶⁾。

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^{3,4)}。

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

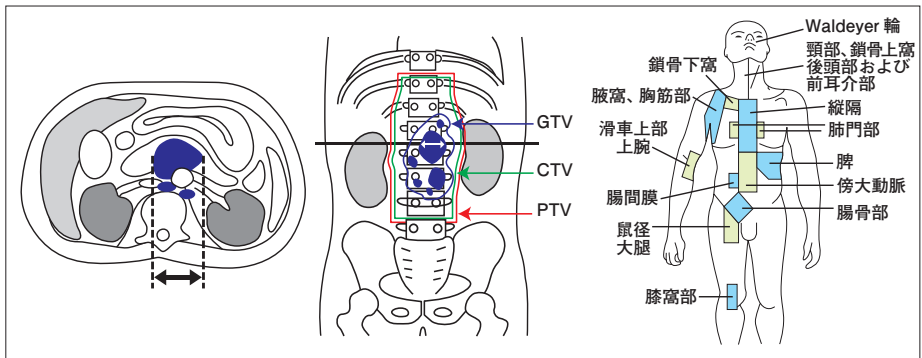


図 1. 二次元放射線治療計画の例

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)