

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10477

研究課題名(和文) 悪性リンパ腫の放射線治療による免疫応答機序の解明と効果予測法の開発

研究課題名(英文) Research on therapeutic effect prediction and immune response mechanism of radiotherapy for malignant lymphoma

研究代表者

江島 泰生 (Ejima, Yasuo)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：70423233

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：非ホジキンリンパ腫の緩和的放射線治療について検討を行い、8 Gy/1-2回程度の低線量でも高い症状緩和効果があることを示した。また、再発・化学療法不応の造血器腫瘍の中枢神経浸潤は極めて予後不良であるが、全脳全脊髄照射は半数以上に奏効し、CNS浸潤の制御に有効であった。緩和照射の奏効期間は3カ月程度と短い、生命予後も短い状況においては非常に有効な治療法である。照射後の末梢血リンパ球/単球比の低下は早期増悪と生存についての予後不良因子であり、短期低線量照射を選択しようとする際の予後予測に有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低悪性度リンパ腫の緩和照射では短期低線量照射が標準的であるが、中高度悪性リンパ腫では短期低線量照射は奏効期間が短い傾向があり、比較的高線量が必要なことも多い。適切な線量分割を選択するための効果と予後の予測法を示した本研究成果は、緩和照射の有効利用に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated palliative radiotherapy (RT) for non-Hodgkin's lymphoma, and showed that even a low dose of 8 Gy/1-2 fractions was highly effective in relieving symptoms. In addition, central nervous system (CNS) involvement of recurrent or chemotherapy-refractory hematopoietic tumors has a very poor prognosis, but cranio-spinal RT was effective in more than half of the cases, and was effective in controlling CNS involvement. Although the response duration of palliative RT is short, about 3 months, it is a very effective treatment in situations where the life prognosis is short. Decreased peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio after irradiation is a poor prognostic factor for early progression and survival, and is useful for predicting prognosis when short-term low-dose RT is to be selected.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療 悪性リンパ腫 予後予測 腫瘍免疫

1. 研究開始当初の背景

放射線治療は悪性リンパ腫に対する最も強力な局所療法であり、単独または化学療法と組み合わせることによって治療成績の向上が期待できる。放射線治療の有効性は限局期のみならず、進行期においても多数の報告がある。しかし照射野外の再発も多いため、適応症例を的確に選択する手法を見出す必要がある。放射線治療を有効に用いるために治療効果予測・予後予測法の開発が望まれる。

悪性リンパ腫は、時に自然消退が得られたり、慢性炎症が発症要因になったり、血液幹細胞移植による GVL 効果など、免疫応答が大きく影響する腫瘍であると考えられる。2 Gy×2 回などの極めて低線量で高確率に寛解が得られる点も、単に放射線感受性が高いのみでなく腫瘍免疫が関係している可能性が示唆される。また、末梢血リンパ球数や単球数、およびその比率が予後に影響するという報告も見られ、免疫力を反映している可能性があるが、その機序は明らかではない。

近年、臨床応用が実現した免疫チェックポイント阻害薬は、がん治療にパラダイムシフトを起こしたとして注目されている。これらの薬剤の出現によって放射線治療が免疫に及ぼす影響が注目されつつあり、これらの併用療法に大きな期待が寄せられている。腫瘍細胞はアポトーシスなどの腫瘍死により断片化すると、抗原性をもつタンパク質として樹状細胞に貪食され、MHC クラス 分子により樹状細胞表面に抗原提示される。これを認識したナイーブ T 細胞は細胞障害性 T 細胞に分化し、抗腫瘍免疫を獲得する。局所放射線治療によって非照射部位の腫瘍も縮小する現象をアブスコパル効果と言い、以前から知られているものの、頻度は稀であり作用機序は不明であった。放射線治療は腫瘍破壊を起こすことにより腫瘍の抗原性を増加させると考えられ、実験動物ではある程度の確立でアブスコパル効果が再現されると報告があるが、実臨床では稀であることとの隔たりがあることの原因は不明である。

腫瘍免疫の分子機序が明らかになりつつあることから、以前から報告されているが臨床的意義が不明確であった放射線治療による末梢血中のリンパ球の動態と機能を解明し、免疫応答の状態を把握することで、腫瘍免疫が大きく影響する悪性リンパ腫の治療効果予測が可能ではないかという発想に至った。

2. 研究の目的

悪性リンパ腫に対する放射線治療は極めて有効であるが、局所療法であるがゆえに特に緩和照射や進行期に対しては病勢を見極めて適応や治療強度を決定することが重要である。一方、局所照射であっても全身の非照射部位の腫瘍縮小が伴ってみられることもあり、これには腫瘍免疫反応が影響していることが推測される。本研究では、放射線治療に伴う免疫反応の視点から予後・治療効果予測に有用な因子を見出すことを目的とする。これは放射線治療適応の判断に役立つのみならず、今後有望な治療法である免疫チェックポイント阻害薬と放射線治療の併用療法の適応判断と治療効果予測にも応用可能であることが期待できる。

3. 研究の方法

(1) 非ホジキンリンパ腫の緩和的放射線治療における末梢血リンパ球 / 単球比と治療効果の関連性の検討

2010 年から 2016 年に緩和的放射線治療を行った非ホジキンリンパ腫患者 17 例について後方視的検討を行った。放射線治療前後の末梢血リンパ球 / 単球比 (LMR)、LDH 値、および可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) 値を集積し、照射後 3 カ月以内の早期増悪または死亡の有無、局所制御期間、生存期間との関連について Kaplan-Meier 法と COX 比例ハザードモデルを用いて解析した。

(2) 造血器腫瘍に対する全脳全脊髄照射の意義についての検討

2008 年 4 月から 2018 年 3 月までに造血器腫瘍の播種性中枢神経系 (CNS) 浸潤に対して全脳全脊髄照射 (CSI) を行った症例について後方視的観察研究を行った。奏効率、CNS 制御期間、生存期間、無増悪生存期間、および急性期有害事象について検討した。

(3) 悪性リンパ腫に対する 1-2 回の短期緩和的放射線治療の有用性についての検討

2012 年から 2018 年に悪性リンパ腫に対して 8 Gy/1-2 回の緩和的短期照射を行った症例について後方視的に検討した。原疾患、Eastern Cooperative Oncology Group の Performance Status (PS)、前治療歴、治療効果、制御期間、最終観察日の生死および生存期間を調査した。

(4) 化学療法抵抗性のびまん性大細胞型リンパ腫 (DLBCL) に対する救済的放射線治療の検討
化学療法後の残存病変に対して救済的放射線治療を行った DLBCL 患者 20 例について後方視的検討を行い、局所制御、無増悪生存、全生存期間について LMR を含めた予後予測因子を検討する。

4. 研究成果

(1) 非ホジキンリンパ腫の緩和的放射線治療における末梢血リンパ球/単球比と治療効果の関連性の検討

症例の年齢は中央値 69 (範囲 58-88) 歳、観察期間は中央値 8 (範囲 1-20) カ月、男性 7/女性 10 例で、病理組織型は DLBCL/MF/ATL/FL/ENKL/その他がそれぞれ 3/3/3/2/1/5 例であった。17 例中 11 例が 4 Gy/1-2 回または 8 Gy/1-2 回、それ以外は 25-40 Gy/10-20 回で治療されていた。一次効果として評価不能の 1 例を除く 16 例全例で照射部位の縮小が得られた。4 例で照射後 3 カ月以内の早期増悪が見られた。早期増悪に対する LMR のカットオフ値を 2.5 としたところ、早期増悪は照射後 LMR が低い症例で多くみられ(表 1-1、図 1-1)、ROC 解析による照射後 LMR の Area under curve (AUC) 値は 0.604 であった(図 1-2)。早期増悪例の LMR は照射前より後で低下する傾向が見られた(図 1-3)。単変量解析では、LDH 高値と照射後 LMR 低値が局所制御と生存の予後不良因子であった(図 1-1、表 1-2)。

図 1-1. LMR による局所制御率(左)と全生存率(右)

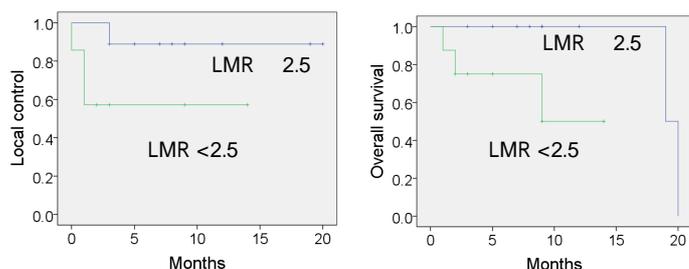


図 1-2. LMR<2.5 での早期増悪の ROC 解析

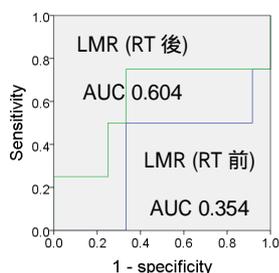


図 1-3. 照射前後での LMR 変化 (赤線は早期増悪例)

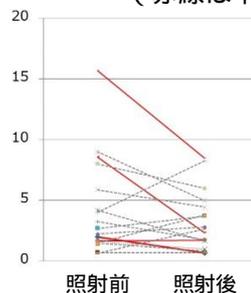


表 1-1. LMR (カットオフ値 2.5) による早期増悪の有無

照射後 3 カ月以内の増悪または死亡	LMR < 2.5	LMR ≥ 2.5
あり	3	1
なし	4	8

表 1-2. 局所制御と生存期間の予後因子解析

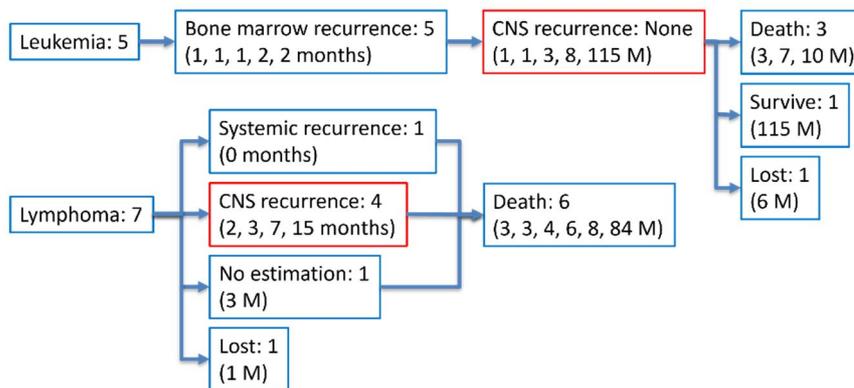
Factors	Local control		Overall survival	
	Univariate P value	Multivariate p value	Univariate P value	Multivariate p value
Pre-radiotherapy				
LMR	0.828	0.862	0.585	0.810
LDH	0.002	0.337	0.029	0.407
sIL-2R	0.500	0.827	0.532	0.568
CRP	0.577	0.441	0.719	0.397
Post-radiotherapy				
LMR	0.104	0.890	0.044	0.249
LDH	0.002	0.465	0.017	0.525
sIL-2R	-	-	-	-
CRP	0.301	0.881	0.114	0.896

(2) 造血器腫瘍に対する全脳全脊髄照射の意義についての検討

対象症例は男性 12 例、女性 1 例の計 13 例、年齢中央値 48 歳 (24-79 歳) 原疾患は白血病 5 例、進行または再発非ホジキンリンパ腫 5 例、CNS 原発 (眼球を含む) 2 例、形質細胞腫瘍 1 例であった。再発または化学療法不応の救済治療が 6 例、化学療法困難での初回根治治療が 1 例、姑息治療が 6 例であった。CSI 線量中央値は 24 Gy、1 回線量中央値は 1.6 Gy であった。2 例が追跡不能で 1 例を除いて全例死亡し、生存期間中央値は 6 カ月 (1-115 カ月) であった。5 例に CNS 再発を認め CNS 制御期間中央値は 3 カ月 (1-115 カ月)、神経症状を伴う 9 例中 6 例に奏効が得られた。追跡不能の 2 例を除いて全例に何らかの再発があり、PFS 中央値は 2 カ月 (0-15 カ月) であった。照射中の白血球減少 1000/uL 以下を 2 例、血小板減少 3 万/uL を 3 例、Grade2 以上の嘔気倦怠感を 3 例に認めた。

再発・化学療法不応の造血器腫瘍の CNS 浸潤は極めて予後不良であるが、CSI は半数以上に奏効し、CNS 浸潤の制御に有効性があると考えられた。

Results



(3) 悪性リンパ腫に対する 1-2 回の短期緩和的放射線治療の有用性についての検討

悪性リンパ腫に対し緩和照射を行ったのは 7 例で、組織型はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 4 例、NK/T 細胞リンパ腫 (ENKL)、マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、成人 T 細胞リンパ腫 (ATL) がそれぞれ 1 例であった。照射線量は 8 Gy/1 回が 6 例、8 Gy/2 回が 1 例であった。局所の一時的病勢制御目的が 3 例、皮膚腫瘍の緩和目的 3 例、疼痛緩和目的が 1 例であり、有効例は 5 例、治療直後に死亡し無効であったのが 1 例、治療直後に転院して評価不能であったのが 1 例であった。有効例のうち 2 例は同部位と隣接部位の腫瘍再燃でそれぞれ 2 か月後、3 か月後に再照射を行った。最終経過不明の 3 例を除く 4 例の初回照射からの生存期間中央値は 10 週 (1 週 ~ 4 カ月) であった。照射による有害事象は見られなかった。

悪性リンパ腫に対する 8 Gy/1-2 回の短期照射は症状緩和に有効であった。

疾患	PS	前治療歴	治療目的(部位)	照射線量	効果	制御期間	生存期間(転帰)
DLBCL	4	化学療法	疼痛緩和(胸壁)	8 Gy/1 回	無効	1w	1w(原病死)
DLBCL	4	化学療法	局所制御(腋窩)	8 Gy/1 回	有効	16w	16w(原病死)
DLBCL	3	化学療法 放射線治療	局所制御(腹腔)	8 Gy/2 回	有効	8w	12w(原病死)
DLBCL	3	化学療法 放射線治療	局所制御(骨盤)	8 Gy/1 回	有効	8w	8w(原病死)
ENKL	3	化学療法	皮膚緩和	8 Gy/1 回	不変	1w	1w(経過不明)
MCL	3	化学療法	皮膚緩和	8 Gy/1 回	有効	4w	4w(経過不明)
ATL	2	化学療法	皮膚緩和	8 Gy/1 回	有効	4w	4w(経過不明)

(4) 化学療法抵抗性のびまん性大細胞型リンパ腫 (DLBCL) に対する救済的放射線治療の検討解析中。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 江島泰生
2. 発表標題 悪性リンパ腫に対する Involved site radiation therapy
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江島泰生
2. 発表標題 悪性リンパ腫に対する放射線治療
3. 学会等名 第21回JASTRO夏季セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江島 泰生、平野 靖弘、小西 圭、仲村 祐子、市川 幹、三谷 絹子
2. 発表標題 造血器腫瘍に対する全脳全脊髄照射の意義についての検討
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第31回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江島泰生、平野靖弘、小西圭、楫靖
2. 発表標題 1-2回の短期緩和的放射線治療の有用性
3. 学会等名 第58回栃木県総合医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuo Ejima, Yasuhiro Hirano, Kei Konishi, Yuko Nakamura, Motoshi Ichikawa, Kinuko Mitani
2. 発表標題 The role of craniospinal irradiation for hematological malignancy
3. 学会等名 3rd ILROG Educational Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Kawaguchi, Yasuo Ejima, et al.
2. 発表標題 The Association of Peripheral Blood Lymphocyte -Monocyte Ratio with Prognosis in palliative radiotherapy for non-Hodgkin lymphoma
3. 学会等名 the 2nd ILROG Educational Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	梶 靖 (Kaji Yasushi) (10273947)	獨協医科大学・医学部・教授 (32203)	
研究分担者	平野 靖弘 (Hirano Yasuhiro) (50593191)	獨協医科大学・医学部・助教 (32203)	
研究分担者	小西 圭 (Konishi Kei) (20509278)	獨協医科大学・医学部・助教 (32203)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------