

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08219

研究課題名(和文) 化学療法を受けた悪性リンパ腫における放射線感受性の多様性に関する研究

研究課題名(英文) A study of the diversity of radiosensitivity in chemoresistant malignant lymphomas

研究代表者

玉木 義雄 (Tamaki, Yoshio)

筑波大学・医学医療系・客員研究員

研究者番号：60188422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：化学療法後に残存または再発した、濾胞性リンパ腫(FL)とびまん性大細胞性B細胞性リンパ腫(DLBCL)の放射線治療効果について解析した。FL6例では全例が放射線治療後に完全寛解(CR)し、照射野外再発を1例に認めた。DLBCLの12例では、CR:9、PR/SD:3であった。GCB(germinal B-cell like)タイプの5例ではCRは3例であったが、non-GCBの5例では全例がCRとなった。CR後の再発はnon-GCBの2例に認められた。これらの結果から、cell of originは、化学療法抵抗性のDLBCLに対する放射線治療の治療用効果の予測に有用であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学療法抵抗性のB細胞性リンパ腫の放射線感受性について、その生物学的背景との関連性に言及した報告は乏しかった。今回の研究成果から、びまん性大細胞性B細胞リンパ腫(DLBCL)のcell of originが、化学療法抵抗性DLBCLの放射線治療効果の予測因子になることが示唆された。本研究の成果が、DLBCLの分子病理学的背景や遺伝子異常と放射線感受性の関係に関する研究を進展させる契機となることを期待する。

研究成果の概要(英文)：The effect of radiotherapy for follicular lymphoma (FL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) that remained or relapsed after chemotherapy was analyzed. All of 6 cases with FL had complete remission (CR) after radiotherapy, and one had recurrence in the field of radiotherapy. The response among 12 cases of DLBCL was CR:9, PR/SD:3. Three of 5 cases with GCB (germinal B-cell) type had CR, while all of 5 with non-GCB type had CR. Relapse after CR was observed in 2 with non-GCB type. These results suggest that cell of origin is a useful predictor of therapeutic efficacy in radiotherapy for chemorefractory DLBCL.

研究分野：放射線治療

キーワード：悪性リンパ腫 放射線感受性 化学療法抵抗性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

B 悪性リンパ腫は、化学療法および放射線に対する感受性が高い疾患とされている。しかし、化学療法後の残存病変や再発病変に対する放射線治療の至適線量は 30Gy ~ 55Gy までと幅があり、化学療法で完全寛解になった症例と比べて高い線量を投与することが推奨されている。化学療法抵抗性の B 細胞性リンパ腫に対する至適線量は、多くの臨床試験や遡及的研究から得られた結果であり、その生物学的な背景は未解明で、分子病理学的観点や遺伝子異常との関連性を検討する意義があると考えられた。

2. 研究の目的

びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫悪性リンパ腫 (DLBCL) および濾胞性リンパ腫 (FL) のうち、化学療法後に完全寛解 (CR) に至らなかった症例および再発例について、放射線治療効果と分子病理学的所見との関連性について解析する。また、悪性リンパ腫以外の疾患で、特異的な放射線感受性を呈した症例について検討する。

3. 研究の方法

(1) 化学療法後の残存や再発病変に対して放射線治療を行った B 細胞性リンパ腫の臨床データを遡及的に解析し、免疫組織染色による病理分類と放射線治療効果との関連性を検討した。
(2) 悪性リンパ腫以外の造血器腫瘍ならびに関連疾患で、その治療過程で放射線感受性に関して特異的な経過を呈した症例について検討した。

4. 研究成果

(1) 化学療法抵抗性の悪性リンパ腫に対する放射線治療効果に関する検討

2018 年 11 月以降に登録された悪性リンパ腫の中から、化学療法後の残存または再発に対して放射線治療を行った濾胞性リンパ腫 (FL) とびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫 (DLBC) 18 例を対象とした。

症例の内訳は、FL が 6 例、DLBCL が 12 例で、性別は男性 10 例、女性 8 例、年齢は 55 歳から 80 歳 (中央値 70 歳) であった。化学療法後の残存が 6 例、再発が 12 例で、放射線治療前の化学療法のレジメン数は 1 : 11 例、2 : 4 例、3 : 3 例であった。

組織型別の放射線治療効果を (Table 1) に示した。FL では全例で PET 検査による効果判定が行われ、完全寛解 (CR) となった。DLBCL の 12 例では、CR:9、PR/SD (以下 non-CR):3 であった。GCB (germinal center B-cell) タイプの 5 例では CR は 3 例であったが、non-GCB の 5 例では全例が CR となった。cell of origin が未確定 (ND) の 2 例では、CR 1 例、non-CR が 1 例であった。投与線量 (EQD2) は、CR 群で 30-50Gy (中央値 40Gy)、non-CR 群で 40-50Gy (中央値 40Gy) で差はなかった。

Response	FL	GCB	non-GCB	ND
CR/CMR	6	3	5	1
PR/PMR/SD	0	2	0	1
Total	6	5	5	2

FL: follicular lymphoma, GCB: germinal center B-cell, ND: not determined
CR: complete response, CMR: complete metabolic response, PR: partial response, PMR: partial metabolic response, SD: stable disease

次に、CR 後の再発様式について検討した。放射線治療後の経過観察期間は 1 ~ 38 か月 (中央値 7.6 か月) であった。再発は 4 例で認められ、組織型別には FL が 1 例、non-GCB が 2 例、ND が 1 例で、GCB には再発を認めなかった (Table 2)。照射野内再発は non-GCB の 1 例のみで、その他の 3 例は照射野外に再発を認めた。

Relapse pattern	FL	GCB	non-GCB	ND	total
in field	0	0	1	0	1
out of field	1	0	1	1	3
no relapse	5	3	3	0	11
total	6	3	5	1	15

GCB: germinal center B-cell, ND: not determined, FL: follicular lymphoma

以上の結果から、化学療法抵抗性の DLBCL において、GCB タイプと non-GCB タイプは、放射線治療の効果および、治療後の再発頻度において差異が認められた。化学療法抵抗性の DLBCL に対する放射線治療効果の予測には、cell of origin が有用であることが示唆された。

当初の予定では、ホルマリン固定材料を用いた miRNA の網羅的解析を行い、miRNA の発現異常と放射線治療効果の関係について検討する予定であった。しかし、本研究の期間中に、各種固形癌におけるがん遺伝子パネル検査が保険診療として行われるようになり、患者さんのホルマリン固定材料の保管が重要となった。悪性リンパ腫では遺伝子パネル検査は未だ一般的ではないが、生検材料が小さいものが多く、miRNA 解析に供することで貴重な生体資料を失う可能性があ

るため断念することにした。代替手段として培養細胞を用いた研究を行う準備をすることにした。

(2) 特異的な放射線感受性を示した症例の検討

悪性リンパ腫類縁疾患で、放射線治療に対して特異的な反応を呈した症例を経験し、学会報告並びに論文報告した。その概要は以下の通りである。

化学療法後に再燃した芽球性形質細胞腫瘍 (BPDCN) の皮膚病変に 8Gy/2fr の放射線治療を行ったところ、腫瘍の縮小ならびに非照射部位の皮膚病変が自然退縮した。他の BPDCN の一例では、皮膚病変に 57Gy/19fr の照射をおこなったが、照射野内外に再燃をきたした。BPDCN は最近確立された疾患概念であり、放射線感受性に関する報告は少なく、今後の症例集積が必要である。

成人に発症したランゲハンス細胞組織球症 (LCH) で、再発を繰り返し化学療法と放射線治療を受けていた。我々の施設には、頭蓋骨から脳硬膜に達する病巣の治療を目的に受診した。小児の LCH は極めて放射線感受性が高く、10Gy 前後で完全寛解するとされている。しかし、低線量では脳硬膜に浸潤する LCH の局所制御率が低いことが一部で報告されていた。そのため、30Gy/10fr の比較的高線量を投与したところ、2年以上の長期にわたり局所制御された。成人の LCH は極めてまれで、至適線量に関しては確立されておらず、比較的大きな病巣には低線量よりも中等度の線量が適していると考えられた。

造血器腫瘍ではないが、術後に再発をきたし低血糖発作を伴う孤立線維性腫瘍 (SFT) で、骨盤内の巨大腫瘍が 15Gy/5fr の放射線治療で PR となり、低血糖症状も改善した。放射線に高感受性を示す SFT はこれまで報告例がなく、貴重な症例と考え文献報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hiroshima Y, Tamaki Y, Sawada T, Murakami M, Ishida T, Saitoh T, Kojima H, Okumura T, Sakurai H	4. 巻 2(2)
2. 論文標題 A Case Report of Radiotherapy for Skull Lesions of Langerhans Cell Histiocytosis With Dural Invasion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Diagn Progn.	6. 最初と最後の頁 258-262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/cdp.10103.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ishida Toshiaki, Ohno Toshiki, Saito Takashi, Hiroshima Yuichi, Akito Shikama, Tatsuo Iijima, Yoshida Akihiko, Mizumoto Masashi, Sakurai Hideyuki, Tamaki Yoshio	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 A Recurrent Solitary Fibrous Tumor With an Exceptional Response to Low-Dose Radiotherapy: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 e21199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.21199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 玉木義雄、廣嶋悠一、斎藤 高、土方真吾、堀 光雄、大越 靖、斎藤仁昭、飯島達生
2. 発表標題 皮膚病変に対して放射線治療を行った芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の2例
3. 学会等名 第59回日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤雅明、二村保徳、斎藤 高、石田俊樹、玉木義雄、櫻井鉄也、櫻井英幸.
2. 発表標題 機械学習を用いた子宮頸がん放射線治療後の予後予測
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新津 光、石田俊樹、加沼玲子、斎藤 高、玉木義雄.
2. 発表標題 放射線治療を施行したMerkel細胞癌の4例
3. 学会等名 第458回日本医学放射線学会関東地方会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0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	小島 寛 (Kojima Hiroshi) (10225435)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	水本 斉志 (Mizumoto Masashi) (20512388)	筑波大学・医学医療系・准教授 (12102)	

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
---------	---------