

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591393

研究課題名（和文） 胃悪性リンパ腫の予防と治療に関する基礎的および臨床的研究

研究課題名（英文） Basic and clinical study for the protection and the treatment of gastric malignant lymphoma.

研究代表者

早瀬 尚文 (HAYABUCHI NAOFUMI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：20108731

研究成果の概要(和文):胃初発 MALT リンパ腫の再燃を押さえるため、血液中の CD20/CXCR3 陽性 B リンパ球をターゲットとした新しい治療体制の構築を目指した。未治療の MALT リンパ腫 18 例で検討したところ、放射線治療後のこの細胞の減少率によって再燃の有無に違いがあった。このことから、MALT リンパ腫の血液中のこの B リンパ球を押さえることは、再燃を減らすために有効ではないかと考えた。しかし、正常ボランティア 10 名の値を計測したところ、細胞数、細胞の割合とも放射線治療前の MALT リンパ腫患者のそれを上回るという結果になった。CD20/CXCR3 陽性 B リンパ球を MALT リンパ腫の予防や治療へ応用するためには根本的な改善策が必要と考えられる。

研究成果の概要(英文): In order to reduce the relapse of gastric MALT lymphoma, we have targeted about the CD20/CXCR3 positive B-cells in peripheral blood. Relapse rates appeared to be different by reducing rates of the CD20/CXCR3 positive B-cells after radiation therapy to the stomach among the 18 gastric MALT lymphoma patients. But number and rates of these cells of the 10 normal volunteers were exceeded more than those of MALT lymphoma patients. There needs fundamental improvement to use the CD20/CXCR3 positive B-cells for the protection and the treatment of gastric MALT lymphoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線腫瘍学・悪性リンパ腫

## 1. 研究開始当初の背景

## (1) 研究の背景

## ①これまでの研究成果

胃悪性リンパ腫はほぼ全例が非ホジキンリンパ腫であるが、従来は胃癌の1%程度でそれほど多いものではなかった。しかし、MALT リンパ腫の概念が定着したことや高齢者の

増加で、胃悪性リンパ腫はそれ以前より数倍に達するようになって胃悪性腫瘍の数%を占めるようになった。かつては MALT リンパ腫以外の非ホジキンリンパ腫（以下、非 MALT リンパ腫と略す）では胃切除（多くは胃全摘術）を行い、その後必要なら化学療法が行われていた。また MALT リンパ腫では

H. Pylori の除菌治療が第一選択として行われるが、無効な場合は非 MALT リンパ腫と同様胃切除が行われていた。我々は治療後の QOL を重視して MALT リンパ腫、非 MALT リンパ腫とも胃切除を行わない治療について臨床研究を続けてきた。その一部は基盤研究 B-1 : 課題番号 14370286 として 2002 年から 2004 年における科学研究費の補助を受けている。これまでの研究の結果、MALT リンパ腫、非 MALT リンパ腫とも QOL が著しく落ちる胃切除治療は行わないでもよい成績をあげられることをあきらかにした。さらに、MALT リンパ腫では予想外に全身のいろいろな臓器からの再燃が少なくないこと、その原因として CD20/CXCR3 陽性 B リンパ球の関与があることを明らかにして基盤研究 B-1 : 課題番号 14370286 で報告した。ならば、CD20/CXCR3 陽性 B リンパ球は MALT リンパ腫のマーカーにできるのではないかと考えられる。さらにすすめば予防も可能になるのではなからうか。一方、非 MALT リンパ腫でも放射線治療と化学療法でよい成績があげられるが、治療によって難治性の胃炎や腎機能障害などの合併症がおこる場合があることがわかった。非 MALT リンパ腫では今後は、胃切除は必要ないとしても多剤併用化学療法単独の方がよいのか、放射線治療+化学療法の方がよいのか、また放射線治療を行うなら線量をどう設定するのか、など前向き試験が必要である。

## ②国内外の研究との位置づけ

MALT リンパ腫の H. Pylori の除菌治療が無効な場合の放射線治療については、これまでの我々の研究で既に確立できたと思われる。しかし、その予防については H. Pylori の除菌治療がとりあげられているだけで、CD20/CXCR3 陽性 B リンパ球を対象とした研究は世界的に全くない我々の独創的な研究である。一方、非 MALT リンパ腫における放射線治療を併用した治療も欧米でもきわめて少数でその報告はほとんどみられない。さらに、化学療法単独治療と放射線治療+化学療法の比較試験はこれまで全く報告がない。

### (2) 何をどこまで明らかにするのか

① 胃 MALT リンパ腫に対して CD20/CXCR3 陽性 B リンパ球がマーカーになるのか。

② 胃 MALT リンパ腫は予防可能になるのか。

③ 胃 MALT リンパ腫の放射線治療の線量は 30Gy から減らすことができるのか。

④ 胃非 MALT リンパ腫の放射線治療の線量は 40Gy から減らすことができるのか。

⑤ 胃非 MALT リンパ腫では放射線治療は必ず必要か。多剤併用化学療法だけでも十分なのか。

### (3) 特色、予想される結果とその意義

胃 MALT リンパ腫では CD20/CXCR3 陽性 B リンパ球をマーカーとして使うことができる可能性がある。さらに研究がうまくすすめば胃 MALT リンパ腫は予防可能となる。

一方、胃非 MALT リンパ腫ではすでにこれまでのわれわれの研究で、胃切除する必要性はなくなったが、治療の方法として多剤併用化学療法だけでよいのか、放射線治療を併用しなければならぬのかは未知であったが、それを明らかにすることができる。さらに放射線治療を併用する場合は放射線の線量はどれだけ必要なのかも明らかにすることができる。

以上のことから、QOL を重視した患者にやさしい悪性腫瘍治療の標準化の一步になると思われる。これは単に該当患者さんの負担が少なくてすむことから、やさしいがん治療が行われるようになるだけでなく、手術中心であった日本のがん治療、特にますます増える高齢者のがん治療の大きな変換を求めるものになる可能性がある。さらに、胃切除を行わない、また抗癌剤の併用を胃 MALT リンパ腫では用いない、など無用な治療をできるだけ排除する視点をとっていることから、入院期間の短縮や増え続ける医療費の削減にも大きな成果が期待される。

## 2. 研究の目的

胃初発非ホジキンリンパ腫 (MALT リンパ腫、非 MALT リンパ腫) の予防と新しい治療体制の構築を目指す。具体的には MALT リンパ腫のマーカーとしての CD20/CXCR3 陽性 B リンパ球の可能性を探ること。さらにはほぼ確立した感のある胃初発非ホジキンリンパ腫の非切除治療ではあるが、放射線治療の照射野の決定や照射方法、さらには線量について前向き試験を行って新しい治療体制を確立する。

## 3. 研究の方法

(1) CD20/CXCR3 陽性 B リンパ球の抗体を作成し、胃 MALT リンパ腫の治療 (除菌治療や放射線治療) を行う前後で観察する。さらに胃以外の MALT リンパ腫にも範囲を拡げる。

(2) 胃リンパ腫の非切除治療は治療後の合併症として比較的少ないながら胃の末梢血管傷害性出血 (Gastric vascular ectasia) や腎障害などがあるが、このような合併症をどう低減させるか、新しい治療法の確立を目指す。

## 4. 研究成果

胃初発 MALT リンパ腫は生存率が高いが再燃の多い疾患であることから、再燃を押さえる新しい治療体制の構築を目指した。MALT リン

パ腫の再燃に深い関係を有することを我々がすでに明らかにした血液中の CD20/CXCR3 陽性 B リンパ球をターゲットとした。未治療の MALT リンパ腫 18 例(年齢 22 歳から 77 歳、平均 64.9 歳)について、放射線治療前後に血液中のこのリンパ球の測定を試みた。その結果、治療前に比べて放射線治療後の測定結果で、その減少数が 50%以上の 8 例では再燃はなかったが、50%以下であった 9 例のうち 2 例で再燃が見られた。このことから、MALT リンパ腫の血液中のこの B リンパ球を押さえることができれば、再燃を減らすことが可能ではないかと考えた。念のため、正常人の値を計測することにした。ボランティア 10 名(年齢 28 歳から 48 歳、平均 38.5 歳)の血液中のこのリンパ球を測定したところ、細胞数、細胞の割合とも放射線治療前の MALT リンパ腫患者のそれを上回るという意外な結果になった。対象患者の年齢の違いなど、考慮すべき点はあるにしても、残念ながらこのままでは CD20/CXCR3 陽性 B リンパ球を MALT リンパ腫の治療へ応用することは難しいと判断せざるを得なかった。

なお、非 MALT リンパ腫(その多くはびまん性大細胞型の B 細胞リンパ腫)ではリツキシマブを併用した CHOP 療法後に放射線治療を行い、優れた成績が得られている。しかしながら、放射線治療後に胃粘膜障害が出現することがあり、その頻度(20%程度)や時期(12ヶ月から24ヶ月の間)、さらには治療法についてもまとめ、報告した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

- ① 久能由記子, 魚住淳, 廣瀬靖光, 有川俊二, 早瀬尚文, 胃悪性リンパ腫放射線治療後の胃粘膜障害—放射線治療後に発生する gastric antral vascular ectasia—. *Gastroenterological Endoscopy*, 55(1):48-55, 2013 査読あり
- ② Watanabe Y, Suefuji H, Hirose Y, Kaida H, Suzuki G, Uozumi J, Ogo E, Miura M, Takasu K, Miyazaki K, Nakahara K, Ishibashi M, Okamura T, Ohshima K, Hayabuchi N. <sup>18</sup>F-FDG uptake in primary gastric malignant lymphoma correlates with glucose transporter 1 expression and histologic malignant potential. *Int J Hematol*, 97(1): 43-49, 2013 査読あり  
DOI 10.1007/s12185-012-1225-4
- ③ Kawata H, Arimura H, Suefuji H, Ohkura S, Saida Y, Nashiki K, Hayashida K, Kawahara T, Ohishi A,

Hayabuchi N. Automated estimation of number of implanted iodine-125 seeds for prostate brachytherapy based on two-view analysis of pelvic radiographs. *J Radiat Res*, 53(5): 742-752, 2012 査読あり  
DOI 10.1093/jrr/rrs018

- ④ 早瀬尚文  
賞等推薦委員会 放射線腫瘍学会の歩みと将来の展望  
日本放射線腫瘍学会 25 周年記念誌 J ASTRO の歴史と放射線治療が拓く輝かしい未来, 公益社団法人日本放射線腫瘍学会 73, 2012 査読あり
- ⑤ 早瀬尚文  
放射線腫瘍医の立場からがん診療を考える  
JCR ニュース, 日本放射線専門医会・医会事務局, 186: 10-11, 2012 査読あり

[学会発表](計 12 件)

- ① 末藤大明, 早瀬尚文, 渡邊祐子, 宮田裕作, 服部睦行, 江藤英博, 鈴木弦, 淡河恵津世, 岡村孝, 大島孝一  
久留米大学病院における Hodgkin 病の根治的放射線治療成績  
日本放射線腫瘍学会第 25 回学術集会, 東京国際フォーラム, 2012. 11. 23-25
- ② 渡邊祐子, 末藤大明, 服部睦行, 江藤英博, 鈴木弦, 淡河恵津世, 大島孝一, 岡村孝, 中島格, 早瀬尚文  
久留米大学で治療した頭頸部限局期 DLBCL における予後因子の検討  
日本放射線腫瘍学会第 25 回学術集会, 東京国際フォーラム, 2012. 11. 23-25
- ③ 宮田裕作, 末藤大明, 渡邊祐子, 江藤英博, 鈴木弦, 淡河恵津世, 早瀬尚文, 渡辺靖友, 岡村孝, 大島孝一  
久留米大学病院における胃悪性リンパ腫 (PGML) の放射線治療  
日本放射線腫瘍学会第 25 回学術集会, 東京国際フォーラム, 2012. 11. 23-25
- ④ 早瀬尚文  
放射線治療の最近の進歩  
第 26 回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会, ヒルトン福岡シーホーク, 2012. 11. 17-18
- ⑤ 早瀬尚文  
特別講演 放射線治療最近の進歩  
社会保険久留米第一病院学術講演会, 社会保険久留米第一病院, 2012. 11. 12
- ⑥ Yuko Watanabe, Hiroaki Suefuji, Yasumitsu Hirose, Hayato Kaida,

Chikayuki Hattori,  
Hidehiro Eto, Gen Suzuki, Etsuyo Ogo,  
Masatoshi Ishibashi, Takashi Okamura,  
Koichi Oshima,  
Naofumi Hayabuchi

<sup>18</sup>F-FDG uptake in primary gastric  
malignant lymphoma correlates with  
glucose transporter 1 expression and  
tumor aggressiveness

The XVI Meeting of the European  
Association for Haematopathology,  
Lisboa, Portugal,

2012. 10. 20-25

- ⑦ 永田翠, 東南辰幸, 内田政史, 楠元正志  
角明子, 隈部力, 藤本公則, 中島収, 佐  
田通夫, 早瀬尚文  
肝原発悪性リンパ腫の1例  
第9回肝細胞イメージングカンファレン  
ス, ホテルセントラーザ博多,  
2012. 8. 31
- ⑧ 淡河恵津世  
最新の放射線治療—粒子線治療—  
唐津東松浦医師会学術講演会, 唐津市  
シーサイドホテル, 2012. 7. 27
- ⑨ 早瀬尚文  
放射線って何?怖くないの?医療では  
どう使っているの?  
九大仏青放射線勉強会, 九州大学仏青  
会館, 2012. 7. 7
- ⑩ 末藤大明, 宮田祐作, 渡邊祐子, 服  
部睦行, 江藤英博, 鈴木弦, 淡河恵  
津世, 早瀬尚文,  
岡村孝, 大島孝一  
MALT リンパ腫における末梢血  
CXCR3/CD20 陽性細胞の推移  
平成 24 年度科学研究費補助金 基盤研  
究 (A)「早期の癌に対する標準的放  
射線治療 方法確立と適応決定に関す  
る研究」第 1 回全体会議, 鳴子観光ホ  
テル, 2012. 6. 15-16
- ⑪ 早瀬尚文  
特別講演 皮膚悪性リンパ腫に対する  
放射線治療  
第 32 回埼玉先端血液懇話会, パレスホ  
テル大宮, 2012. 5. 17
- ⑫ Etsuyo Ogo, Toshi Abe, Katsumasa  
Nakamura, Chikako Yamauchi, Gen  
Suzuki, Naofumi Hayabuchi  
Radiation related pneumonia after  
breast conserving surgery during and  
until 3 months after radiotherapy  
112th Annual Meeting of American  
Roentgen Ray Society (ARRS 2012),  
Vancouver, Canada,  
2012. 4. 29-5. 4

[図書] (計 2 件)

① 末藤大明, 早瀬尚文  
悪性リンパ腫—C.節外性リンパ腫(胃)  
臨床放射線腫瘍学—最新知見に基づいた  
放射線治療の実践, 日本放射線腫瘍学会・  
日本放射線腫瘍学機構編, 株式会社南江堂,  
東京, 427-431, 2012

② 淡河恵津世  
乳癌 B.乳房切除術後  
臨床放射線腫瘍学—最新知見に基づいた  
放射線治療の実践, 日本放射線腫瘍学会・  
日本放射線腫瘍学機構編, 株式会社南江堂,  
東京, 321-324, 2012

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

早瀬 尚文 (HAYABUCHI NAOHUMI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号: 20108731

### (2) 研究分担者

大島 孝一 (OOSHIMA KOUICHI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号: 50203766

### (3) 研究分担者

末藤 大明 (SUEFUJI HIROAKI)

久留米大学病院・助教

研究者番号: 00320200

### (4) 研究分担者

渡邊 祐子 (WATANABE YUKO)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号: 70404465

### (5) 研究分担者

芝本 雄太 (SHIBAMOTO YUTA)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究  
院)

研究者番号: 20144719

### (6) 研究分担者

中村 和正 (NAKAMURA KAZUMASA)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究  
院)

研究者番号: 20144719

### (7) 研究分担者

末藤 伸子 (SUEFUJI NOBUKO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号: 50341342

### (8) 研究分担者

淡河 恵津世 (OGO ETUYO)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号: 20204729

(9) 研究分担者

鈴木 弦 (SUZUKI GEN)  
久留米大学・医学部・助教  
研究者番号：80279182