Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

LONG-TERM OUTCOME AND PATTERNS OF FAILURE IN PRIMARY OCULAR ADNEXAL MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE LYMPHOMA TREATED WITH RADIOTHERAPY

橋本, 直樹

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2011-09-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲5388
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005388

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学位論文の内容要旨

LONG-TERM OUTCOME AND PATTERNS OF FAILURE IN PRIMARY OCULAR ADNEXAL MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE LYMPHOMA TREATED WITH RADIOTHERAPY

眼原発 MALT リンパ腫に対する放射線治療の長期成績と再発様式

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
放射線医学
（指導教員：杉村　和朗教授）

橋本　直樹

序文

extrannodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoidtissue (MALT) lymphoma（粘膜関連リンパ組織型節外周辺帯 B 細胞リンパ腫）は、low-grade B-cell lymphoma と異なるものと認識されている。眼付属器に生じる marginal lymphoma は、節外リンパ腫の約 8%を占め、大部分は MALT タイプとされ、MALT タイプのリンパ腫の患者は他の組織型の患者より予後良好だと報告されている。

MALT リンパ腫は比較的緩徐進行型の経過をとり、長期間限局性であると考えられている。眼付属器原発 MALT リンパ腫(POAML)の初回治療に関しては現在までコンセンサスがない。放射線治療は、限局性病変への最も効果的な治療と考えられており、放射線治療による局所制御は十分であるが、少数の患者には疾患の増悪が起こる。疾患の増悪や患者の死に関する研究はわずかしかない。

我々は放射線治療単独での POAML の治療成績の報告の後、もう一つのプロトコールとして、リツキシマブを用いた標的療法を併用した放射線治療を開始した。POAML に対し放射線治療で高い局所制御を得られたという報告はあるが、全身的な再発様式は解明されていない。この研究の目的は、我々の施設で放射線治療を受けた POAML 患者の長期の経過観察の結果を調査すること、POAML の再発様式を分析すること、そして標的療法併用の放射線治療の治療成績を評価することである。

対象と方法

1991 年 3 月から 2010 年 6 月までに神戸大学医学部附属病院で放射線治療を

された、組織学的に眼付属器 MALT リンパ腫と証明された連続する 78 患者を遡及的に検討した。年齢の中央値は 60 歳、男性 42 名、女性 36 名であった。MALT リンパ腫の診断は、生検あるいは外科的切除標本により確定された。

各種画像検査で片側あるいは両側の腫瘍で、眼窩外に腫瘍がないものをステージ IE と分類した。

78 例中 58 例が放射線治療単独、20 例が放射線治療前に標的療法あるいは化学療法を施行された。

2000 年 2 月までの 17 例には様々な線量と分割回数（30-50Gy/18-25fr）が使用され、2000 年 3 月以降は、大部分(55 例)の患者に 30.6Gy/17fr が適応され、中央値は 30.6Gy であった。48 例は 4-15MeV の電子線による前方一門照射であり、48 例中 41 例に鉛ブロックが使用された。30 例に 4MV のフォトンビームが使用された。

有害事象は、CTCAE ver.3.0 に基づき、眼科医が評価、再評価した。局所制御、無再発生存、全生存、疾患特異的生存について統計学的に分析した。

結果

腫瘍の存在部位は眼瞼あるいは眼球結膜が 37 例、眼窩が 29 例、涙腺が 29 例であった。64 例が片側、14 例が両側であった。

観察期間の中央値は 66 ヶ月（3-234 ヶ月）。5 年、10 年全生存割合は、それぞれ 98.1%、95.3%、5 年、10 年疾患特異的生存割合は、いずれも 100%であった。

5 年、10 年局所制御割合は、いずれも 100%であった。5 年、10 年無再発生存割合は、それぞれ 88.5%、75.9%であった。標的療法あるいは化学療法併用放射線治療で治療された症例（5 年、10 年無再発生存割合はいずれも 100%）

は、放射線治療単独で治療された症例（5 年、10 年無再発生存割合は、それぞれ 85.3%、71.1%）に比して無再発生存割合が良い傾向が見られた(p=0.114)。10 例は、遠隔再発した。遠隔再発までの期間の中央値は 33 ヶ月であり、5 例は対側眼窩に再発し、2 例が腹部と頸部のリンパ節、2 例が胃、1 例が肺実質に再発した。高悪性度リンパ腫への転化は見られなかった。1 例がリンパ腫と関連のない理由で死亡した。放射線治療と標的治療あるいは化学療法を併用した 20 例には転移は認めなかった。

治療開始日から治療後 1 ヶ月の間に生じた放射線治療に関連した症状を CTCAE Ver.3.0 に従い急性期障害と定義した。52 例にグレード 1 の急性期障害が見られ、グレード 2 は 6 例のみであった。最も頻繁に見られた障害が、軽度の結膜炎、流涙、眼の乾燥、眼窩周囲の紅斑あるいは浮腫であった。

14 例がグレード 2 の晩期障害（白内障 14 例、網膜の障害 7 例、ドライアイ 3 例）、23 例がグレード 3 の晩期障害（白内障 23 例、ドライアイ 1 例）、1 例がグレード 4 の緑内障を生じた。グレード 3 の白内障は放射線治療後中央値 38 ヶ月（9-88 ヶ月）で見られた。

グレード 2 以上の網膜の障害の出現は照射線量が重要なリスク因子であった。グレード 2 の網膜症が 5 例、グレード 2 の黄斑円孔が 1 例見られ、これら 6 例は 36-40Gy 照射された。30.6Gy 照射された患者は、グレード 3 の網膜梗塞を生じた。グレード 3 の白内障が 36Gy 未満で治療された 61 例中 13 例、36Gy 以上で治療された 17 例中 10 例で見られた(p=0.0027)。レンズ保護法は 78 例中、44 例に使われた。レンズシールドのない 34 例中 19 例がグレード 3 の白内障を生じた一方、レンズシールドを使用した 44 例中では 4 例であった(p<0.001)。結果として、重篤な晩期障害を避けるためには 30.6Gy あるいはそれ以下の線量とレンズ保護法が推奨されると考えられる。

無再発生存の予測因子として、標的療法あるいは化学療法との併用が、放

射線治療単独より良好な無再発生存の傾向を示したが、有意差はなかった（p=0.114）。他の因子でも有意差はなかった。

考察

ステージⅠPOAML に対して、30.6Gy という線量を使うことで非常に良い局所制御を達成した。これまでには、Fung らが 30.6Gy 未満を照射された患者で局所再発割合がより高いと報告した。多くの著者が MALT を含む眼窩のロウグレードリンパ腫は、25-34Gy の線量で良好にコントロールできるとし、Tsang らは、眼窩リンパ腫で局所制御に関しては 25Gy/10-15fr で結果は非常に良好に保たれると報告した。我々の研究では、中央値 30.6Gy で 100%の局所制御を達成した。最適な線量はまだ議論の余地があると思われる。

放射線治療は、限局した MALT リンパ腫に対して、非常に良好な局所制御にもかかわらず、5-45%生じている遠隔転移の防止には役に立たない。Tsang らは放射線治療単独で非常に良好な局所制御を達成できるものの、遠隔再発のリスクは依然として重要な問題だと示した。Bayraktar らはステージⅠPOAML 患者の 5 年で 17.8%という推定累積増悪割合は 10 年で 41.5%に増加すると示した。したがって、POAML 管理の焦点は局所制御だけでなく、全身転移のコントロールも含まれる。しかし、転移のコントロールのための化学療法の重要性は MALT リンパ腫の初期治療においてはまだ広く受け入れられていない。International Extra Nodal Lymphoma Study Group による大規模な遡及的研究によりステージⅠ-Ⅳの MALT リンパ腫患者を含む 180 症例の結果が分析され、初期治療が局所療法か全身化学療法かで臨床上の結果の違いは見られなかった。放射線治療と化学療法の組み合わせの効果は十分に調査されていない。Goda らは初期の化学療法の役割は示せなかったと報告したが、すべての

患者が化学療法により反応を示したことから、疾患をコントロールするのに寄与するであろうことを示唆した。我々は 2000 年から 2011 年までに出版された、ステージⅠ-ⅡのPOAML症例の結果を含むすべての論文を調べたところ、放射線治療単独で治療された場合の局所再発、対側再発、遠隔再発について似通ったリスクが報告されていた。我々の研究では、放射線治療単独群では同じような様式の再発をしたが、放射線治療とリツキシマブ併用群では遠隔再発が減少した。

POAML の最善の治療方法は過剰治療を避けるため注意深く考えられるべきである。線量を減少させた放射線治療とリツキシマブの併用は POAML の最適な治療として提唱され得るが、併用においてどの程度線量を安全に下げられるかを考えるデータはほとんどない。我々の検討では、30.6Gy の放射線治療とリツキシマブの併用ではうまく全身的な再発のリスクを減らした。しかし、30.6Gy 未満の線量で十分な局所制御を保てるか、白内障を含む有害事象のリスクを減らすことにつながるかはまだわからない。したがって、将来の臨床研究では、併用療法の戦略において最適な線量を設定する必要があると思われる。

結論として、POAML に対する放射線治療は局所制御と全生存に対し高い効果と安全性をもつ。併用療法による全身的な再発がないことは、より低線量の放射線治療と標的療法の併用にさらなる研究の価値があることを示唆している。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲　第2214号	氏　名	橋本　直樹
論文題目 Title of Dissertation	LONG-TERM OUTCOME AND PATTERNS OF FAILURE IN PRIMARY OCULAR ADNEXAL MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE LYMPHOMA TREATED WITH RADIOTHERAPY （眼原発MALT リンパ腫に対する放射線治療の長期成績と再発様式）		
審査委員 Examiner	主　査 Chief Examiner 根木　昭 副　査 Vice-examiner 南博信 副　査 Vice-examiner 伊藤一雄		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

MALT リンパ腫は比較的緩徐進行型の経過をとり、長期間限局性であると考えられている 。眼付属器に生じる marginal lymphoma は、節外リンパ腫の約 8%を占め、大部分は MALT タイプとされている。眼付属器原発 MALT リンパ腫(POAML)の初回治療に関しては現在までコンセンサスがない。放射線治療は、限局性病変への最も効果的な治療と考えられている。放射線治療による局所制御は十分であるが、少数の患者には疾患の増悪が起こり、疾患の増悪や患者の死に関する研究はわずかしかない。そこで、橋本直樹氏は神戸大学医学部附属病院で放射線治療を受けた POAML 患者の長期の経過観察の結果を調査し、POAML の再発様式を分析するとともに、リツキシマブを用いた標的療法併用の放射線治療の治療成績を評価した。

対象は1991年3月から2010年6月までに神戸大学医学部附属病院で放射線治療をされた、組織学的に眼付属器MALTリンパ腫と証明された連続する 78 患者である。年齢の中央値は60歳、男性42名、女性36名であった。MALT リンパ腫の診断は、生検あるいは外科的切除標本により確定した。各種画像検査で片側あるいは両側の腫瘍で、眼窩外に腫瘍がないものをス テージ IE と分類した。78例中58例が放射線治療単独、20例が放射線治療前に標的療法あるいは化学療法を施行された。2000年2月までの17例には様々な線量と分割(30-50Gy/18-25fr)が使用され、2000年3月以降は、大部分(55例)の患者に 30.6Gy/17fr が適応され、中央値は 30.6Gy であった。48例は 4-15MeVの電子線による前方一門照射であり、48例中41例に鉛ブロックが使用された。30例に4MV のフォトンビ ームが使用された。有害事象は、CTCAE ver.3.0 に基づき、眼科医が評価、再評価した。局所制御、無再発生存、全生存、疾患特異的生存について統計学的に分析した。

腫瘍の存在部位は眼瞼あるいは眼球結膜が37例、眼窩が29例、涙腺が29例であった。64例が片側、14 例が両側であった。観察期間の中央値は 66 ヶ月(3-234 ヶ月)。5 年、10 年全生存割合は、それぞれ 98.1%、95.3%、5 年、10 年疾患特異的生存割合は、いずれも100%であった。5年、10年局所制御割合は、いずれも100%であった。5 年、10 年無再発生存割合は、それぞれ 88.5%、75.9%であった。標的療法あるいは化学療法併用放射線治療で治療された症例(5 年、10 年無再発生存割合はいずれも100%)は、放射線治療単独で治療された症例(5 年、10 年無再発生存割合は、それ ぞれ 85.3%、71.1%)に比して無再発生存割合が良い傾向が見られた(p=0.114)。10 例は、遠隔再発した。遠隔再発までの期間の中央値は 33 ヶ月であり、5 例 は対側眼窩に再発し、2 例が腹部と頸部のリンパ節、2 例が胃、1 例が肺実質 に再発した。高悪性度リンパ腫への転化は見られなかった。1 例がリンパ腫と 関連のない理由で死亡した。放射線治療と標的治療あるいは化学療法を併用した20例には転移は認めなかった。治療開始日から治療後 1 ヶ月の間に生じた放射線治療に関連した症状を CTCAE Ver.3.0 に従い急性期障害と定義した。52 例にグレード 1 の急性期障 害が見られ、グレード 2 は 6 例のみであった。最も頻繁に見られた障害が、 軽度の結膜炎、流涙、眼の乾燥、眼窩周囲の紅斑あるいは浮腫であった。

グレード 3 の白内障が 36Gy未満で治療された 61例中 13例、36Gy 以上で治療された 17例中 10例で見られた(p=0.0027)。レンズ保護法は78例中、44例に使われた。レンズシールドのない 34例中19例がグレード 3 の白内障を生じた一方、レンズシールドを使用した 44例中では 4例であった (p<0.001)。結果として、重篤な晩期障害を避けるためには30.6Gy あるいは それ以下の線量とレンズ保護法が推奨されると考えられる。無再発生存の予測因子として、標的療法あるいは化学療法との併用が、放射線治療単独より良好な無再発生存の傾向を示したが、有意差はなかった (p=0.114)。他の因子でも有意差はなかった。

今回の研究では、放射線治療単独群では 過去の報告と同じような様式の再発をしたが、放射線治療とリツキシマブ併用群では遠隔再発が減少した。POAMLの最善の治療方法は過剰治療を避けるため注意深く考えられるべきである。今回の検討では、30.6Gyの放射線治療とリツキシマブの併用でうまく全身的な再発のリスクを減らした。しかし、30.6Gy未満の線量で十分な局所制御を保てるか、白内障を含む有害事象のリスクを減らすことにつながるかはまだわからない。したがって、将来の臨床研究では、併用療法の戦略において最適な線量を設定する必要があると思われる。

本研究は眼付属器原発 MALT リンパ腫(POAML)の放射線治療について、その長期成績と再発様式を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかったリツキシマブとの併用療法について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。

The candidate, having completed studies on the radiotherapy for primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, with a specialty in long-term outcome and patterns of failure, and having advanced the field of knowledge in the area of combined-modality treatment, is hereby recognized as having qualified for the degree of Ph.D. (Medicine).