

〈症例報告〉

強度変調放射線治療を施行した胃 MALT リンパ腫の 1 例

小西 圭, 釋舎 竜司, 余田 栄作, 神谷 伸彦, 平塚 純一

川崎医科大学放射線医学 (治療), 〒701-0192 倉敷市松島577

抄録 症例は60歳代男性で, 下肢浮腫を主訴に受診. ネフローゼ症候群を認め, 精査の結果, 胃 MALT リンパ腫および膜性腎症と診断された. *Helicobacter pylori* 陰性であり, 除菌は行わず放射線療法の方針となり, 強度変調放射線治療を用いた30.6Gy/17回の全胃照射を施行した. 従来の三次元原体照射と比較し, 強度変調放射線治療を用いることで, 両腎の照射線量を低減できた. 照射後24カ月の時点で, 腫瘍は寛解を維持しており, 放射線治療の副作用による腎機能の低下も認めていない. 強度変調放射線治療を用いた全胃照射は, 安全かつ有用な照射方法と考えられた.

doi:10.11482/KMJ-J41(1)19 (平成26年12月19日受理)

キーワード: 強度変調放射線治療, IMRT, 胃 MALT リンパ腫

緒 言

近年放射線治療の技術は目覚ましく進歩している. コンピュータの発展と共にその上で行われるシミュレーション技術の進歩が, 放射線治療計画と照射技術の高精度化を支えている. 近年普及してきた強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy; IMRT) では, より正確に病変に高線量を与え, 隣接する正常組織へ与える線量を下げることが可能になった. これによって有害事象が軽減されるとともに, これまで有害事象のために制限されていた標的線量を安全に増加させることも可能となった. IMRT は前立腺癌・頭頸部癌・脳腫瘍などに広く用いられており, 良好な治療成績が報告されている. 今回我々は, 二次性膜性腎症による腎機能低下を合併する胃 MALT リンパ腫に対し, IMRT による放射線治療を実施し, 腎への照射線量の低減と良好な腫瘍制御を得ることができたので報告する.

症 例

患者: 60歳代 男性

主訴: 両下肢浮腫

既往歴: 50歳代 胆摘術, 60歳代 大腸腺腫に
対し内視鏡的治療

現病歴:

両下肢浮腫を主訴に近医受診, ネフローゼ症候群が疑われ当院紹介・入院となった. 血液検査で総蛋白5.3 g/dL, アルブミン2.5 g/dL, 総コレステロール279 mg/dL, クレアチニン 1.37 mg/dL, 尿検査では一日尿蛋白6.4g を認め, ネフローゼ症候群と診断された (表1). 腎生検にて膜性腎症と診断され (図1), 二次性膜性腎症のスクリーニングとして上部消化管内視鏡検査を施行したところ, 胃角後壁大弯側に不整陥凹病変を認め (図2), 生検で胃 MALT リンパ腫と判明した (図3). 臨床病期は Lugano I 期, 血清 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) IgG 抗体検査 <3 U/mL で *H. pylori* 陰性であった. 尿素呼

別刷請求先

小西 圭

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学放射線医学 (治療)

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (464) 1132

Eメール: konishik@med.kawasaki-m.ac.jp

表1 当科紹介時の検査結果

CBC		Urinalysis		Chemistry	
WBC	6780 / μ L	Color	yellow	TP	5.3 g/dL
RBC	429 $\times 10^4$ / μ L	Cloudiness	(-)	Glc	101 mg/dL
HGB	13.2 g/dL	pH	5.5	A/G	0.89
HCT	38.3 %	Uric protein	(3+)	T-Bil	0.5 mg/dL
MCV	89.3 fL	Urinal sugar	(\pm)	ALP	359 IU/L
MCH	30.8 pg	Ketone body	(-)	T-Chol	279 mg/dL
MCHC	34.5 %	Bilirubin	(-)	γ -GT	31 IU/L
PLT	24.2 $\times 10^4$ / μ L	Uric blood	(1+)	LDH	229 IU/L
MPV	9.5 fL	Urobilinogen	Normal	Alb	2.5 g/dL
IPF	1.1 %	Gravity	1.013	Glb	2.8 g/dL
RET	1.5 %	sediment		ChE	533 IU/L
differential count		Sq epithelium	1~4 /HPF	ALT (GPT)	28 IU/L
Blast	0 %	Tubular epithel.	1~4 /HPF	AST (GOT)	27 IU/L
Promyelo	0 %	RBC	5~9 /HPF	CRE	1.37 mg/dL
Myelo	0 %	WBC	1~4 /HPF	BUN	33 mg/dL
Meta	0 %	Bacteria	(-)	UA	8.3 mg/dL
Band (Stab)	0 %	Mucus thread	(\pm)	CRP	0.07 mg/dL
Seg	65 %			Na	141 mEq/L
Eosino	2 %			K	4.7 mEq/L
Baso	1 %			Cl	109 mEq/L
Mono	5 %				
Lymph	27 %				
A-Ly	0 %				
Atypical cell	0 %				
Erythroblast	0 %				
Megakaryocyte	0 %				
size	Normocytic				
colour	Normochromia				
Aniso	Moderate				
Poik	Slight				
Poly	Normal				
NEUT#	4407 / μ L				
LYMPH#	1831 / μ L				

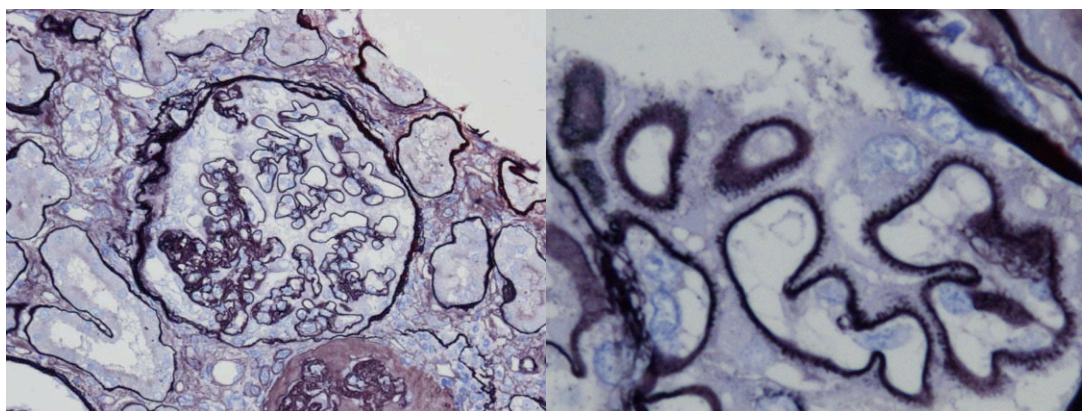


図1 腎生検鏡検像

PAM 染色 左：弱拡大 対物 $\times 40$ 右：強拡大 対物 $\times 400$ びまん性の糸球体壁肥厚が認められる

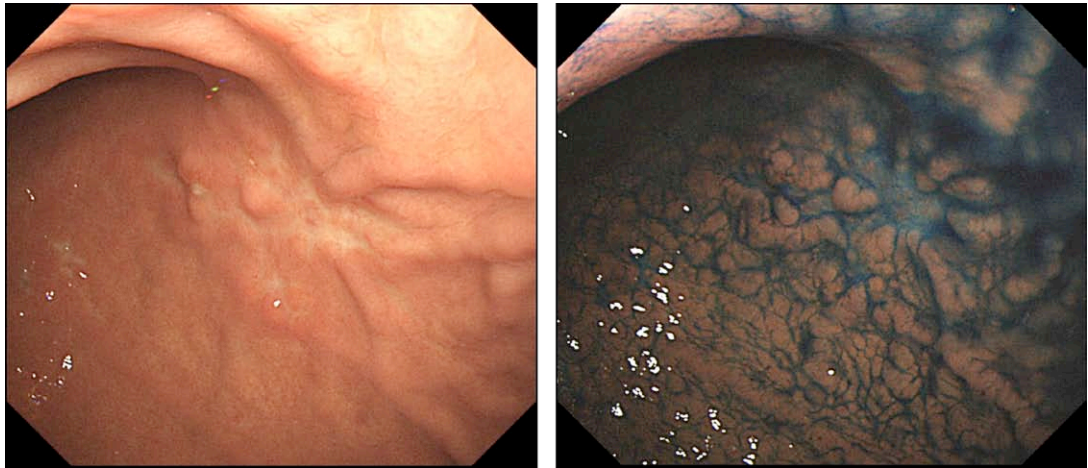


図2 上部消化管内視鏡検査
胃角後壁大弯側に不整陥凹病変 (0-II c 病変) を認める

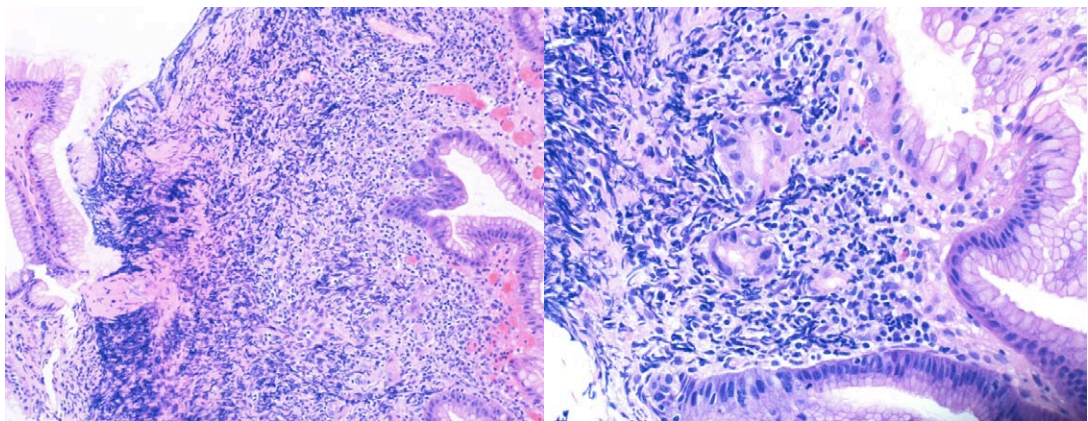


図3 胃生検鏡検像
HE 染色 左: 弱拡大 対物×40 右: 強拡大 対物×400 lymphoepithelial lesion (LEL) 著明な病理組織像を認めた.
粘膜固有層内への CCL (centrocyte-like) 細胞の著しい浸潤が見られ lymphoepithelial lesion の形成も明らかであった.
Wotherspoon grade 5の病理診断にて MALT リンパ腫の診断確定となった

気試験にても $<0.3\%$ で *H.pylori* 陰性であった.
また fluorescence in situ hybridization (FISH) 法の結果は MALT1陰性, API2-MALT1陰性であり, 除菌は行なわず放射線治療の方針となった.

放射線治療

腎機能低下を避けるため, 強度変調放射線療法を考慮した. 治療時の標的位置再現性を高くするため, 放射線治療は前夜から絶食で朝一番に行い, 毎回照射時にはリニアック同室透視を用いた画像誘導を併用した. 標的設定は, 空腹

時胃全体を臨床標的体積 (clinical target volume; CTV) とし, CTV に20mm (頭尾側は25mm) のマージンを付けて計画標的体積 (planning target volume; PTV) とした. また, リスク臓器として両側腎, 肝臓, 脊髄を設定した. 治療には coplanar ビーム 7 門による IMRT を用い, 処方線量は PTV の平均線量で30.6Gy/17回とし, 20Gy 以上照射される腎体積 (V20) が低くなるよう留意した. 線量分布を図4, 線量体積ヒストグラム (dose-volume histogram; DVH) を図5に示す.

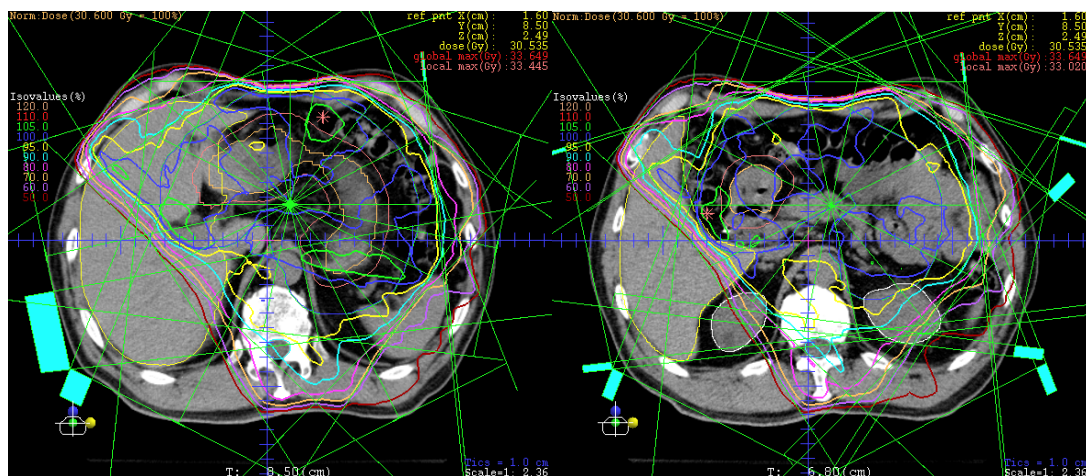


図4 強度変調放射線療法における線量分布図

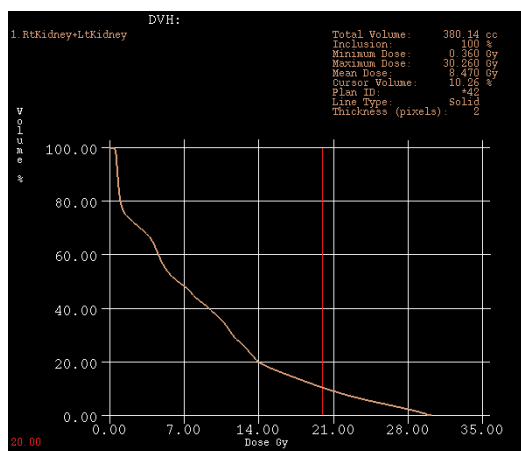


図5 強度変調放射線療法における線量体積ヒストグラム (dose-volume histogram)

なお、位置精度確認のため治療期間中に2度のCTを行い、胃の位置変動が想定範囲内であることを確認している。

治療後の経過

治療は中断なく完遂できた。治療後3カ月の内視鏡で胃病変は癒痕を呈するのみと改善し同部位の生検組織で治癒を確認し(図6)、24カ月時点でも再燃なく経過している。ネフローゼ症候群については、特発性膜性腎症の疑いで引き続き当院腎臓内科にて治療継続中であるが、腎機能は徐々に低下しており特発性膜性腎症の

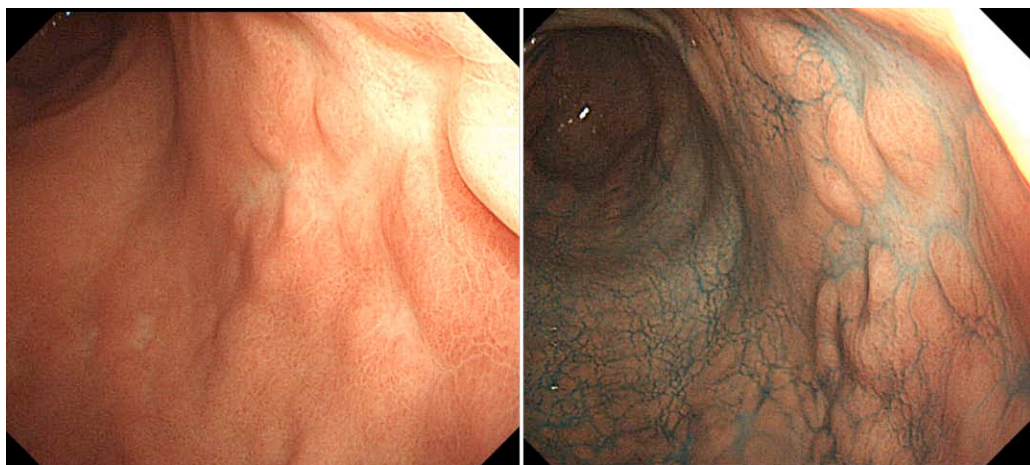


図6 上部消化管内視鏡検査

RT終了3カ月後：胃病変は癒痕を呈するのみ。組織生検で治癒を確認した

増悪と考える。急性期有害事象として放射線性胃粘膜炎を認めたが、治療終了後に自然軽快した。現在までのところ、放射線治療による晩期有害事象は認めていない。

IMRT と従来の照射方法との比較

今回実際に照射を行った IMRT の治療計画とは別に、従来の照射方法による治療計画も作成

し、IMRT の有用性を検証した。治療標的とリスク臓器は IMRT と同様に設定し、従来法として 4 門による三次元原体照射の計画を作成（図 7），PTV 中心処方 30.6Gy/17回の条件で、線量分布および DVH を IMRT の計画と比較検討した（図 8，表 2）。三次元原体照射では両腎の V20が21.46%，V15が28.19%であるのに対し、IMRT ではそれぞれ10.27%，17.70% となり、

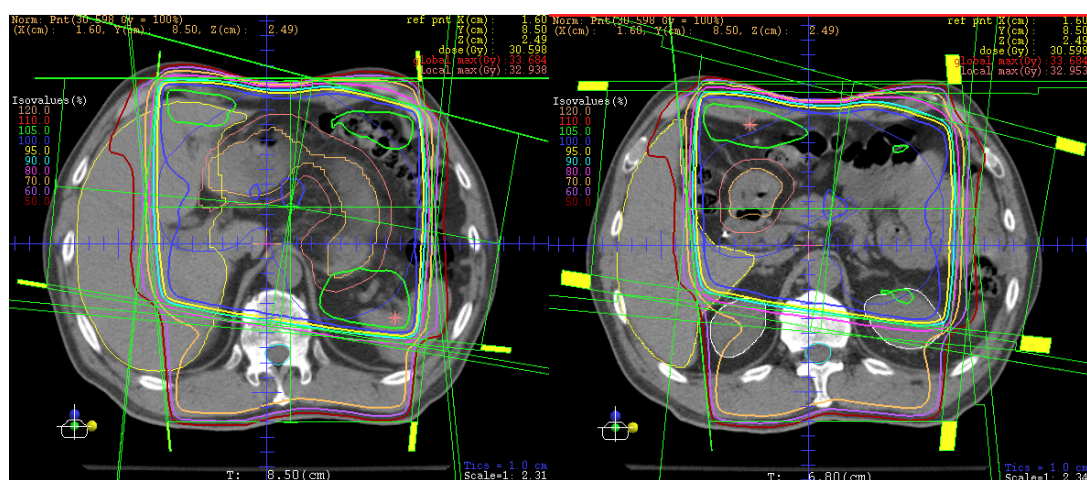


図 7 通常の三次元原体照射における線量分布図

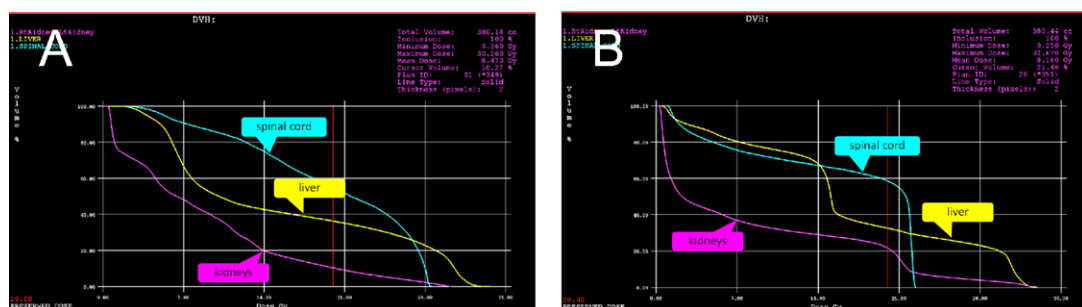


図 8 強度変調放射線療法および三次元原体照射における線量体積ヒストグラムの比較

A：IMRT，B：三次元原体照射

表 2 線量体積ヒストグラム比較

		Dose-Volume Histogram 比較								
		MAX	min	mean	V30	V28	V23	V20	V15	V12
IMRT	PTV	33.68Gy	12.48Gy	30.6Gy						
	liver	33.66Gy	0.7Gy	15.27Gy	14.61%			36.22%		
	bilat. kidney	30.26Gy	0.36Gy	8.47Gy		2.25%	6.72%	10.27%	17.7%	27.85%
3D CRT	PTV	33.68Gy	22.74Gy	31.47Gy						
	liver	32.94Gy	0.43Gy	16.73Gy	16.74%			32.5%		
	bilat. kidnev	32.67Gv	0.25Gv	8.16Gv		3.9%	7.19%	21.46%	28.19%	30.55%

三次元原体照射に比べ IMRT では腎の線量が低く抑えられている

腎線量の低減が可能であった。

考 察

MALT リンパ腫は胃原発の悪性リンパ腫のうちの19%を占め、*H. pylori* の存在などが刺激となり発症すると考えられている¹⁻³⁾。NCCN ガイドライン⁴⁾によると、限局期の胃 MALT リンパ腫の治療は、*H. pylori* 陽性例であればまず除菌治療の適応であり、除菌治療に抵抗性の場合や *H. pylori* 陰性例に対しては、放射線治療が標準治療とされている。同ガイドラインでは30Gy の全胃照射が推奨されているが、これまでの報告では20～35Gy/10～20回の放射線治療で、局所制御73～100%・10年全生存率83～89%とされている^{1,2,3,5)}。

照射野の設定に際しては、胃全体を CTV とし、呼吸性移動等を考慮して2cm またはそれ以上のマージンを付けて PTV とするのが一般的である³⁾。胃の拡張による PTV の拡大は望ましくないので、治療計画 CT 撮影時および実際の治療時は、空腹で実施することが推奨される。ただし、空腹時でも胃の大きさ、形状、蠕動、呼吸性移動等は一定とは限らないので、EPID (Electronic Portal Imaging Device)、OBI (On Board Imager)、CT、その他のいずれかで実際の呼吸性移動等を確認して治療計画を作成し、治療開始後も再確認することが望ましい。今回の症例においても、これまでの報告や推奨に従って PTV マージンを20mm (頭尾側は25mm) とし、絶食下で治療を行い、毎回照射時にリニアック同室透視を用いた画像誘導を併用した。位置再現性を確認するために治療期間中に撮影した CT では、胃の inter-fraction error は想定範囲内であったが、本例が牛角胃であったことも位置誤差を小さくできた一因と考えられた。

一方、リスク臓器の線量制約に関しては、古典的には Emami らが提唱したモデル⁶⁾があり、最近では三次元原体照射に適したモデルが QUANTEC により提唱されている⁷⁾。後者によると、腎の V12<55%、V20<32%、V23<30%、

V28<20% であれば臨床的な腎障害の発生頻度は5%未満であり、また腎の平均線量が15～18Gy 以下であれば腎障害の頻度は5%未満とされている。本例においては、三次元原体照射でもこれらの条件をクリアできたが、この線量制約はあくまで正常腎を対症とした指標であり、もともと腎機能障害を有する患者に適用し得るかは不明である。組織学的には放射線治療による腎傷害は10～20Gy の照射線量で発生するとされており⁸⁾、V10～V20をできるだけ低く抑えることが、腎障害の発生防止に直結すると考えられる。Della Bianca C らは、胃悪性リンパ腫に対して IMRT を施行し、三次元原体照射に比べ腎の V15を低減することが可能であったと報告している⁹⁾。本例でも IMRT を適用することで、腎の V10～V20を低減させることが可能であった。

IMRT の DVH では、PTV の最小線量が12.48Gy と三次元原体照射よりも低くなっており、一見線量が不足しているように見える。しかし、この低線量域は皮下直下の build-up 領域内であり、実際には腹壁皮下脂肪織の部分である。PTV から皮下7mm を引いて DVH を再計算すると最低線量は26.650Gy となり、胃 MALT リンパ腫の治療線量を25Gy とする報告¹⁰⁾もあることから、この線量は許容範囲内と考えた。IMRT においては、皮下直下を含めて高線量を投与しようとする、inverse planning の特性上、標的内の線量均一性の低下、不要な高線量域の出現、照射時間延長などの弊害が生じやすくなる。DVH の数値だけを追求せず、線量分布を十分に吟味し、臨床的に最適な治療計画を作成することが肝要と考える。

本例では胃 MALT リンパ腫に腎障害を合併していたため、腎線量を低減させる目的で、IMRT を用いて放射線治療を行った。同様に、意図すれば肝線量の低減も可能であり、これら正常臓器の線量に配慮が必要な症例においては、IMRT は有用な治療法であると考えられる。

Conflict of interest: 利益相反事項なし.

References

- 1) Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, Glick JH: Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 22: 3032-3038, 2004.
- 2) Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, Linch D, Robinson M, Jack A, Hoskin P: Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* Jul 100: 86-92, 2011.
- 3) Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J: Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 16: 1916-1921, 1998.
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (2014.9.8)
- 5) Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Crump M, Tsang RW: Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 116: 3815-3824, 2010.
- 6) Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 109-122, 1991.
- 7) Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam KJ, Deasy JO: Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: S10-19, 2010.
- 8) Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW: In Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- 9) Della Bianca C, Hunt M, Furhang E, Wu E, Yahalom J: Radiation treatment planning techniques for lymphoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 745-751, 2005.
- 10) Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Crump M, Patterson BJ: Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 21: 4157-4164, 2003.

〈Case Report〉

Gastric MALT lymphoma treated with the intensity modulated radiation therapy: A case report.

Kei KONISHI, Ryoji TOKIYA, Eisaku YODEN, Nobuhiko KAMITANI,
Junichi HIRATSUKA

Department of Radiation Oncology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

ABSTRACT We present a case of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in a 60s year-old male *Helicobacter pylori* negative patient. The patient presented with lower extremity oedema and nephrotic syndrome. Thorough examination revealed the presence of gastric MALT lymphoma and nephrotic syndrome. We chose a treatment strategy involving radiation therapy, and carried out whole stomach irradiation using intensity modulated

radiation therapy (IMRT) at a total dose of 30.6 Gy delivered in 17 fractions. Using IMRT the maximum and V20 dose to the bilateral kidney was lower than using conventional 3D conformal radiation therapy. The patient has been in complete remission for 24 months after IMRT, and no further renal impairment has been detected. In conclusion, we consider that IMRT is a reliable and valuable modality for whole stomach irradiation.

(Accepted on December 19, 2014)

Key words : MALT lymphoma, Intensity modulated radiation therapy

Corresponding author

Kei Konishi

Department of Radiation Oncology, Kawasaki Medical
School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 464 1132

E-mail : konishik@med.kawasaki-m.ac.jp