

**Fig. 3.** The overall survival curves of the group with higher radiation dose ( $>30.6$  Gy) (red line) and the group with lower radiation dose ( $\leq 30.6$  Gy) (blue line) among the good responders to chemotherapy.

## DISCUSSION

A randomized controlled trial conducted by the Southwest Oncology Group (SWOG) showed that three cycles of CHOP followed by IFRT was nearly equivalent to eight cycles of CHOP alone for localized aggressive NHL [1]. In this trial, the radiation dose was not fixed, and ranged from 40–55 Gy, as determined by the individual radiation oncologists. The majority of the patients received a relatively high ( $>45$  Gy) dose. Generally, administration of a higher radiation dose is associated with a higher rate of adverse events. The head and neck area, which is the common origin of aggressive NHL, contains organs that are vulnerable to radiation. Hypothyroidism occurs in 25–50% of patients whose thyroid glands receive irradiation at a dose of 30–40 Gy [3, 17]. A radiation dose of  $>26$  Gy to the salivary gland significantly increases the rate of xerostomia in patients suffering from head and neck malignancies [18]. Moser *et al.* reported that risk of cardiovascular disease was significantly increased in patients receiving a radiation dose  $>40$  Gy as treatment for aggressive NHL [19].

Until recently, the optimal radiation dose for aggressive NHL had not been directly confirmed by a randomized controlled trial. Tsang *et al.* reported that the approaches of the experts in Western countries differed considerably in this regard [20]. A randomized phase III trial was conducted in the UK to verify the effectiveness of reduced dose for local control in NHL [5]. The results of this trial indicated that 30 Gy had the same efficacy as 40–50 Gy in cases of aggressive NHL. These results were convincing due to the large number of patients enrolled in this trial. However, the trial population was relatively heterogeneous. In practice, clinicians are required to make a decision for a patient's specific situation. It is sometimes problematic to adapt the result of a phase III trial, which has some diversity, to such a specific situation [21], and the results of other studies for the specific condition must be taken into consideration. Therefore, we evaluated

the validity of a decrease in radiation dose for patients with a specific situation, i.e. localized DLBCL showing a good response to chemotherapy.

There have been several investigations regarding the optimal radiation dose for good responders to chemotherapy. Fuller *et al.* concluded that a dose of  $\geq 40$  Gy was needed for these patients to achieve excellent local control [22]. However, other investigators suggested that it was unnecessary to use such a high dose in these cases. Kamath *et al.* reported that 30 Gy was sufficient for good responders to chemotherapy, especially those with non-bulky tumors [7]. Krol *et al.* performed a retrospective study to evaluate the results of combined modality therapy [6]. In their investigation, radiation dose was adopted according to the response to chemotherapy, with good responders to chemotherapy receiving either 26 or 40 Gy; they found no difference in the outcome between patients receiving 26 and those receiving 40 Gy. Similarly, our study did not indicate any benefit of a radiation dose  $>30$  Gy. The results of the present study may yield additional validation for adoption of a decreased radiation dose for good responders to chemotherapy.

The present study had several problems due to its retrospective approach. The lower dose group contained more patients who had undergone R-CHOP than the higher dose group. This may represent a possible bias, but there is no way to validate this. In addition, this study contained other limitations as follows: results from only a single institute, a relatively small sample size, a long study period, and heterogeneity of the treatments.

The efficacy of radiation dose reduction for poor responders to chemotherapy remains a concern. Attending physicians in our facility have consistently administered relatively high doses to patients who have shown a poor response to chemotherapy. Therefore, we were unable to obtain meaningful information about dose reduction for these patients from our database. Further analyses regarding this issue are required.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to Mrs I. Koiwai and Mrs Y. Ogawa for technical assistance.

## REFERENCES

1. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR *et al.* Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;**339**:21–6.
2. Persky DO, Unger JM, Spier CM *et al.* Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008;**26**:2258–63.
3. Sklar C, Whitton J, Mertens A *et al.* Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the

- Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:3227–32.
4. Travis LB, Hill DA, Dores GM *et al*. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003;**290**:465–75.
  5. Lowry L, Smith P, Qian W *et al*. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011;**100**:86–92.
  6. Krol AD, Berenschot HW, Doekharan D *et al*. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone chemotherapy and radiotherapy for stage I intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphomas: results of a strategy that adapts radiotherapy dose to the response after chemotherapy. *Radiother Oncol* 2001;**58**:251–5.
  7. Kamath SS, Marcus RB, Jr, Lynch JW *et al*. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**44**:563–8.
  8. Nieder C, Licht T, Andratschke N *et al*. Influence of differing radiotherapy strategies on treatment results in diffuse large-cell lymphoma: a review. *Cancer Treat Rev* 2003;**29**:11–9.
  9. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982;**49**:2112–35.
  10. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J *et al*. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol* 1999;**10**:1419–32.
  11. Miller TP. The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;**22**:2982–4.
  12. Ferreri AJ, Abrey LE, Blay JY *et al*. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol* 2003;**21**:2407–14.
  13. Shikama N, Ikeda H, Nakamura S *et al*. Localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: a survey by the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**51**:1228–33.
  14. Shikama N, Izuno I, Oguchi M *et al*. Clinical stage IE primary lymphoma of the nasal cavity: radiation therapy and chemotherapy. *Radiology* 1997;**204**:467–70.
  15. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B *et al*. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;**17**:1244.
  16. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME *et al*. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;**25**:579–86.
  17. Thomson AB, Wallace WH Treatment of paediatric Hodgkin's disease. a balance of risks. *Eur J Cancer* 2002;**38**:468–77.
  18. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer* 2006;**107**:2525–34.
  19. Moser EC, Noordijk EM, van Leeuwen FE *et al*. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;**107**:2912–9.
  20. Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. Staging and management of localized non-Hodgkin's lymphomas: variations among experts in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**52**:643–51.
  21. Montori VM, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine. *JAMA* 2008;**300**:1814–6.
  22. Fuller LM, Krasin MJ, Velasquez WS *et al*. Significance of tumor size and radiation dose to local control in stage I–III diffuse large cell lymphoma treated with CHOP-Bleo and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**31**:3–11.

# Successful Concurrent Chemoradiotherapy with Cisplatin plus Vinorelbine for Locally Advanced Thymic Carcinoma

Toshirou Fukushima<sup>a</sup> Kazunari Tateishi<sup>a</sup> Masayuki Hanaoka<sup>a</sup>  
Keiichirou Koiwai<sup>b</sup> Shigeru Sasaki<sup>c</sup> Tomonobu Koizumi<sup>c</sup>

<sup>a</sup>First Department of Internal Medicine, and Departments of <sup>b</sup>Radiology and <sup>c</sup>Comprehensive Cancer Therapy, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

## Key Words

Thymic malignancy · Chemotherapy · Mediastinal tumor · Radiotherapy

## Abstract

Little information is available about the usefulness of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced thymic carcinoma due to a rare anterior mediastinal tumor. We experienced a case of locally advanced thymic carcinoma that responded well to concurrent thoracic radiotherapy combined with cisplatin plus vinorelbine chemotherapy. The patient showed remarkable tumor regression and has remained disease free for over 4 years following combined therapy. Concurrent chemoradiotherapy seems to be effective for locally advanced thymic carcinoma, and cisplatin plus vinorelbine could be an alternative chemotherapy regimen in combination with thoracic radiotherapy in patients with thymic carcinoma.

© 2014 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Thymic carcinoma is a thymic epithelial neoplasm with cytological malignant features and a clinical course that tends to be much more aggressive than that of thymoma [1, 2]. Due to its rarity, however, the optimal therapy for advanced thymic carcinoma remains undetermined. In cases of locally advanced thymic carcinoma, a multimodality treatment including chemotherapy, surgery, and radiotherapy may improve the outcome [2–9].

Tomonobu Koizumi, MD  
Department of Comprehensive Cancer Therapy  
Shinshu University School of Medicine  
3-1-1, Asahi, Matsumoto 390-8621 (Japan)  
E-Mail [tomonobu@shinshu-u.ac.jp](mailto:tomonobu@shinshu-u.ac.jp)

Concurrent chemoradiotherapy is a strategy for unresectable disease. However, optimal chemotherapy combined with thoracic radiotherapy for locally advanced thymic carcinoma has been extremely limited because of the small numbers of reports about effective treatment [2–9]. Here, we describe a case of inoperable locally advanced thymic carcinoma successfully treated with concurrent radiotherapy with cisplatin plus vinorelbine chemotherapy.

### Case Report

A previously healthy 53-year-old man was admitted to a local hospital because of an abnormality on chest radiography detected during health screening in October 2009. Chest computed tomography (CT) revealed an abnormal mass in the anterior and middle mediastinum (fig. 1). <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) showed positive uptake in the mediastinal mass and right supraclavicular lymph node (fig. 2). The patient suddenly developed hoarseness, and left recurrent nerve paralysis was detected. He was referred to our hospital for further examination. Physical examination and laboratory studies revealed no specific findings. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration was performed for the mediastinal mass. The histological findings revealed undifferentiated type of carcinoma and the tumor cells were positive for CD 5. These findings were consistent with thymic carcinoma. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed no brain metastasis. According to the classification of Masaoka et al. [10], the patient had advanced disease with supraclavicular lymph node metastasis (IVb).

Concurrent chemoradiotherapy was selected as treatment. The chemotherapy regimen consisted of cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1) and vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup>, days 1 and 8) every 4 weeks and concurrent thoracic radiation therapy (2 Gy × 30 fractions, total 60 Gy). Partial response was achieved when 4 cycles of chemotherapy had been completed (fig. 3). He has remained well for approximately 4 years without any evidence of relapse.

### Discussion

We reported our experience with successful concurrent chemoradiotherapy and cisplatin plus vinorelbine for locally advanced unresectable thymic carcinoma. Several case reports and series studies indicated the usefulness of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced thymic carcinoma [2–9]. Platinum compounds are generally used in chemotherapy, but combined agents varied between reports. There have been frequent reports of the clinical usefulness of vinca alkaloids and etoposide [2–9]. On the other hand, with regard to studies on >10 thymic carcinoma patients to evaluate the efficacy of a single regimen, cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide or cisplatin, doxorubicin, vincristine, and cyclophosphamide showed relatively high response rates in metastatic advanced thymic carcinoma [11, 12]. These data suggested that thymic carcinoma is sensitive to chemotherapy. Thus, vinca alkaloids or etoposide are included in these regimens as an active agent against thymic carcinoma.

Vinorelbine is a newer semisynthetic vinca alkaloid and has greater activity than vindesine against metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). To our knowledge, there have been no previous reports regarding the combination of cisplatin plus vinorelbine with thoracic radiotherapy for the treatment of thymic carcinoma. Our experience suggests that

cisplatin/vinorelbine is a useful chemotherapeutic regimen for concurrent thoracic radiotherapy in patients with thymic carcinoma.

Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine is a commonly used regimen for locally advanced NSCLC [13, 14]. Naito et al. [13] demonstrated encouraging efficacy and safety of this therapy for inoperable stage III NSCLC. They reported a median survival time of 21 months and a 3-year survival rate of 33%. In addition, grade 3 or 4 adverse events of leukopenia were observed (67%), but incidences of radiation pneumonitis and esophagitis were 6 and 4%, respectively, which were apparently low compared with other reports. Thus, concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine is highly active and well tolerated in lung cancer patients. Both cisplatin and vinorelbine may be expected to exert considerable synergistic interactions with concurrent radiotherapy [15]. Thus, concurrent radiotherapy could be performed with the administration of chemotherapeutic agents as radiosensitizers. Combined chemoradiotherapy may contribute to a better outcome and may be a valuable therapeutic tool for locally advanced thymic carcinoma. Thus, a novel regimen of chemotherapy suitable for thoracic radiotherapy is important for beneficial outcome and safety even in patients with thymic carcinoma.

Resectability of the remaining tumor following induction therapy may be an important issue in patients with locally advanced thymic carcinoma [2–9]. However, the residual tumor after chemoradiotherapy in the present case remained inoperable because of the involvement of large vessels. Based on several previous reports [2–9], chemoradiotherapy followed by surgery may contribute to a better clinical outcome in certain patients with locally advanced thymic cancer. Further clinical experience and studies are required.

In summary, the present case suggested that concurrent chemoradiotherapy is effective for locally advanced thymic carcinoma. In addition, vinorelbine is a novel agent with good activity against thymic carcinoma, which merits further clinical investigation as a chemotherapeutic option in patients with thymic carcinoma.

### Disclosure Statement

The authors declare there are no potential conflicts of interest.

### References

- 1 Suster S, Rosai J: Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991;67:1025–1032.
- 2 Yano M, Sasaki H, Yokoyama T, Yukiue H, Kawano O, Suzuki S, Fujii Y: Thymic carcinoma: 30 cases at a single institution. *J Thorac Oncol* 2008;3:265–269.
- 3 Greene MA, Malias MA: Aggressive multimodality treatment of invasive thymic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:434–436.
- 4 Chen YY, Huang CH, Tang Y, Eng HL: Concurrent chemoradiotherapy for unresectable thymic carcinoma. *Chang Gung Med J* 2004;27:515–522.
- 5 Rea F, Marulli G, Di Chiara F, Schiavon M, Perissinotto E, Breda C, Favaretto AG, Calabrese F: Multidisciplinary approach for advanced stage thymic tumors: long-term outcome. *Lung Cancer* 2011;72:68–72.
- 6 Wright CD, Choi NC, Wain JC, Mathisen DJ, Lynch TJ, Fidias P: Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVA thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2008;85:385–389.
- 7 Shimono M, Hiraki A, Ueoka H, Tanimoto Y, Aoe M, Sakae K, Kaneda K, Sakugawa M, Kiura K, Harada M: Successful treatment with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery for a patient with thymic adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2001;21:2519–2522.
- 8 Morio A, Nakahara K, Ohse Y, Tahara M, Goto T, Yakumaru K, Korenaga T: Efficacy of induction chemoradiotherapy in thymic cancer: report of a successful case and review of the literature. *Int J Clin Oncol* 2002;7:201–204.

Fukushima et al.: Successful Concurrent Chemoradiotherapy with Cisplatin plus Vinorelbine for Locally Advanced Thymic Carcinoma

- 9 Tagawa T, Ohta M, Kuwata T, Awaya H, Ishida T: S-1 plus cisplatin chemotherapy with concurrent radiation for thymic basaloid carcinoma. *J Thoracic Oncol* 2010;5:572–573.
- 10 Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485–2492.
- 11 Yoh K, Goto K, Ishii G, Niho S, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, Nagai K, Suga M, Nishiwaki Y: Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide is an effective treatment for advanced thymic carcinoma. *Cancer* 2004;98:926–931.
- 12 Agatsuma T, Koizumi T, Kanda S, Ito M, Urushihata K, Yamamoto H, Hanaoka M, Kubo K: Combination chemotherapy with doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, and platinum compounds for advanced thymic carcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:2130–2134.
- 13 Naito Y, Kubota K, Nihei K, Fujii T, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Saijo N, Nishiwaki Y: Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:617–622.
- 14 Sekine I, Nokihara H, Sumi M, Saijo N, Nishiwaki Y, Ishikura S, Mori K, Tsukiyama I, Tamura T: Docetaxel consolidation therapy following cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:810–815.
- 15 Fukuoka K, Arioka H, Iwamoto Y, Fukumoto H, Kurokawa H, Ishida T, Tomonari A, Suzuki T, Usuda J, Kanzawa F, Saijo N, Nishio K: Mechanism of the radiosensitization induced by vinorelbine in human non-small cell lung cancer cells. *Lung Cancer* 2001;34:451–460.

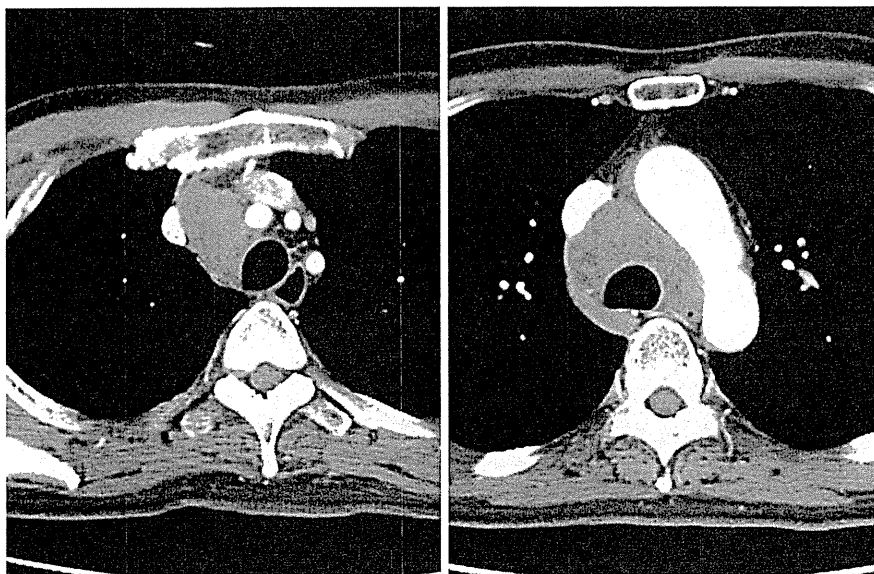


Fig. 1. Chest contrast-enhanced CT showed mediastinal tumor with lymph node enlargement surrounding the trachea.

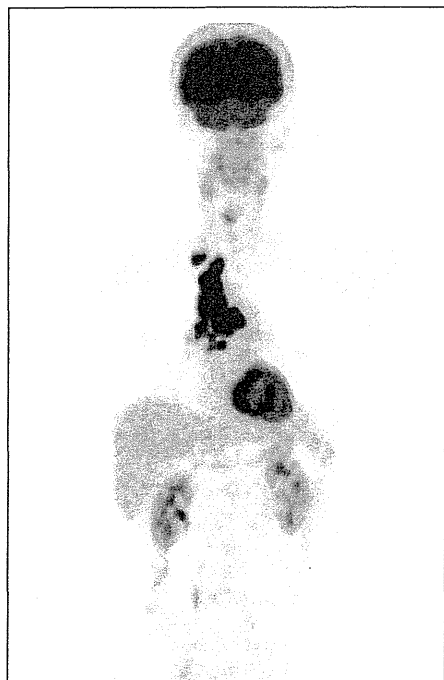


Fig. 2. FDG-PET before treatment revealed increased uptake in the mediastinal lesion and right supraclavicular lymph node.

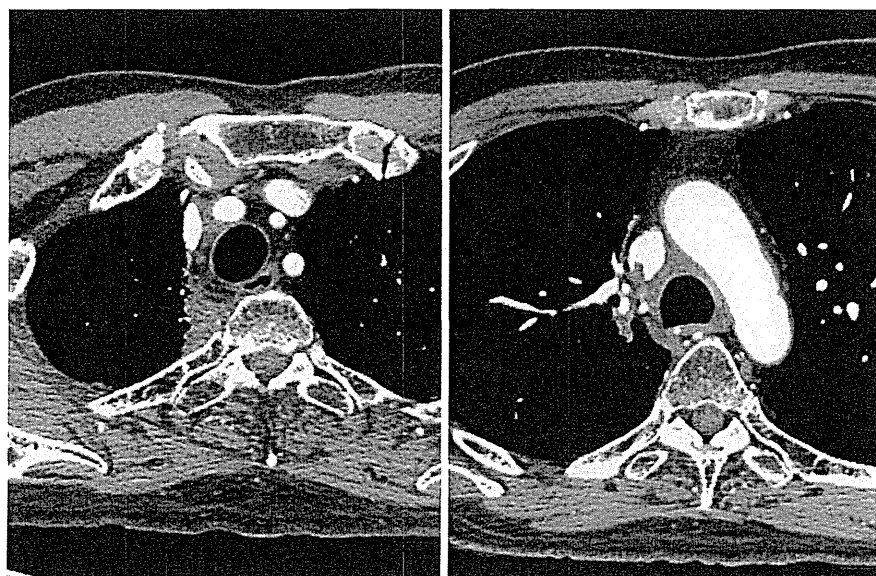


Fig. 3. Chest contrast-enhanced CT showed a reduced mediastinal mass after 4 cycles of chemotherapy and concurrent thoracic radiotherapy.

## 綜 説

## 前立腺癌の放射線治療

佐々木 茂

信州大学医学部包括的がん治療学教室

## Radiation Therapy for Prostatic Cancer

Shigeru SASAKI

Department of Comprehensive Cancer Therapy, Shinshu University School of Medicine

**Key words** : prostatic cancer, radiation therapy, intensity modulated radiation therapy, image-guided radiotherapy, brachytherapy

前立腺癌, 放射線治療, 強度変調放射線治療, 画像誘導放射線治療, 小線源治療

## I はじめに

高齢化社会の到来により日本のがん患者数は年々増加しているが、年齢とともに罹患率の高くなる前立腺癌では罹患数増加が著しく、2020年には男性の癌において肺癌に次いで2番目に多い癌になると予想されている<sup>1)</sup>。

前立腺癌の予後因子には臨床病期、治療前のPSA (prostatic specific antigen)、組織のGleason scoreなどがあり、これらからリスク分類<sup>2)</sup>をして治療方針を決めるのが一般的である。根治的な治療としては外科的治療または放射線治療があり、現在では放射線治療の効果は一般に広く認知されているが、1980年代までは照射技術は発展途中で前立腺局所に十分な線量を照射することができず、根治治療としての効果は限られていた。治療効果が高くなってきた要因は、画像技術診断、コンピュータ技術の進歩による線量計算、複雑な照射法を可能とする照射装置の開発などにより前立腺局所への線量の集中性が高まり周囲臓器への影響が少なくなってきたことによるもので、治療成績も前立腺全摘除術に劣らない程度になってきている。照射法もエックス線外照射だけでなく、陽子線や重粒子線照射の臨床応用や小線源治療が選択肢に加わってきている。

前立腺癌に対する放射線治療の適応は、根治治療だけでなく局所進行前立腺癌や遠隔転移に対する症状緩和目的でも広く行われているが、今回は根治的治療としての放射線治療の方法について解説する。

## II 前立腺癌の放射線治療

## A 三次元放射線治療

前立腺癌に対して外照射が使用され始めたのは1980年以前からであるが、この当時の治療技術は、骨盤骨を目安にしたり膀胱造影検査で前立腺位置の推定をしたりして照射範囲を決定する方法がとられていた。照射野形状は矩形など単純な形にしかなることができず、また照射方向も前後対向2門照射や4門照射などに限られていた。前立腺が照射野内に収まっているかの判断は単純、造影X線写真のみでは難しく、前立腺を照射範囲に確実に入れようとする直腸や小腸、大腸、膀胱といった周囲のリスク臓器にまで広く照射せざるを得なかった。癌を制御するための照射線量よりもこれら骨盤内リスク臓器の耐容線量のほうが一般に低いため、骨盤部の放射線治療では直腸炎や潰瘍などの消化管障害や膀胱炎や尿道炎による排尿障害といった放射線有害反応が出やすく、有害反応を考慮すると前立腺への高線量投与は困難で、結果として60 Gy前後の低い照射線量で治療を行うことになり、治療率は満足のものではなかった。

画像診断におけるCTやMRI装置の進歩とともに1980年代から放射線治療計画にCT画像が利用でき

別刷請求先: 佐々木 茂 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部包括的がん治療学教室

E-mail: s\_sasaki@shinshu-u.ac.jp



るようになると、これらの状況が改善してきた。コンピュータ技術の進歩により CT 画像を用いた治療計画、線量計算が可能となり、どの場所にどのくらい照射されるかが推定できるようになった。また照射装置にも進歩がみられ、多分割コリメータ (multi leaf collimator, MLC) を用いることで複雑な照射野形状が容易に作成でき、前立腺の形状に合わせて多方向から照射ができるようになった。これらの技術を総合して現在の三次元放射線治療 (three-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT) が成り立っている。

三次元放射線治療を行うことで前立腺への照射線量は 70 Gy 前後まで増やすことができるようになり、それとともに治療効果も改善されてきた。手術療法との直接比較の臨床試験はないが、照射線量 70 Gy での放射線治療で低リスク群前立腺癌の 10 年生化学的無増悪生存率は約 80%、中リスク群で約 50% となり、前立腺全摘除術に近い成績になった<sup>3)</sup>。

## B 強度変調放射線治療

三次元放射線治療を用いることで前立腺への照射可能な線量を増やすことができたが、一方で直腸や膀胱への照射線量を減らすことは難しかった<sup>4)</sup>。この問題を解決する方法として、三次元放射線治療をさらに発展させた強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) が開発された。一つの照射野内での線量強度を MLC や特殊なフィルターを用いることで変化させた強度変調ビームを複数組み合わせる照射法である。IMRT 物理技術ガイドライン<sup>5)</sup>では、IMRT の定義を「リスク臓器等に近接する標的への限局的な照射において、空間的・時間的に強度変調を施した線束を利用し、逆方向治療計画にてリスク臓器等を避けながら標的の形状と一致した最適な 3 次元線量分布を作成し治療する照射療法」としている。図 1 に強度変調ビームを 5 門組み合わせた前立腺癌への IMRT の例を示す。5 方向からのビームは前立腺に

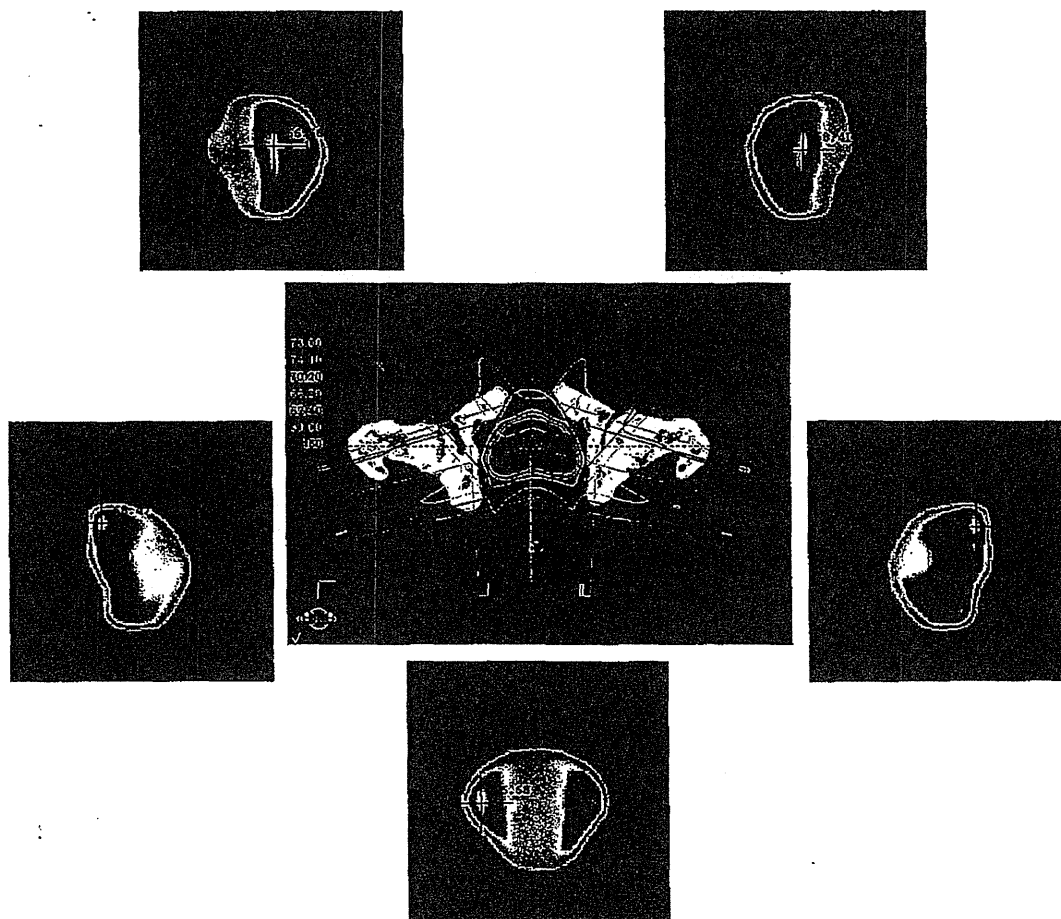


図 1 強度変調放射線治療で用いる強度変調ビーム

前立腺癌に対する 5 門照射による IMRT。中央が線量分布図で、周囲の画像が各照射野平面内の線量強度を表している。

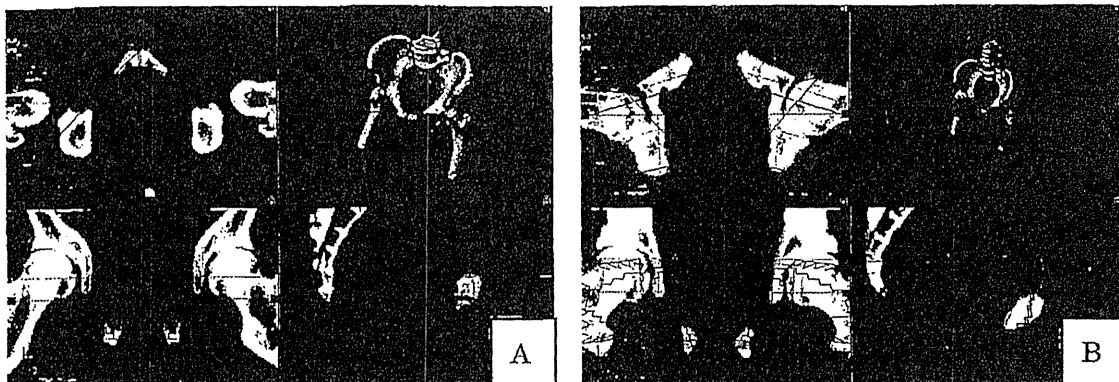


図2 三次元放射線治療と強度変調放射線治療の線量分布の比較  
 赤線：前立腺辺縁，茶線：直腸壁，赤い範囲は72 Gy 以上照射される範囲。  
 A：三次元放射線治療（3D-CRT）：直腸前壁は前立腺と同程度照射される。  
 B：強度変調放射線治療（IMRT）：三次元放射線治療より直腸前壁の線量が少なくなっている。

線量を集中し直腸や膀胱への線量を少なくするように最適化され、一つ一つの照射野内で線量強度が変調されている。3D-CRTより複雑な線量分布を作ることがIMRTでは可能となり、治療部位とリスク臓器が近接するような領域の放射線治療に有効性が示されている。前立腺癌でもIMRTを用いることで前立腺周囲の正常組織、特に直腸壁や膀胱壁への線量を有意に減少させることができ、結果として前立腺内の照射線量を3D-CRTよりさらに増やすことが可能になってきた<sup>9)10)</sup>。図2に前立腺癌に対する3D-CRTとIMRTの線量分布図の比較を示す。横断面の線量分布をみると、3D-CRTでは70 Gy以上の線量域が類円形から菱形になっており前立腺後方に近接する直腸前壁にも同程度の線量が照射されるが、IMRTでは直腸前壁の線量が壁の形に合わせて陥凹しており、また70 Gy以上の線量域が前立腺の形に合わせて広がっているのがわかる。IMRTによる前立腺癌の治療では照射線量を74-78 Gy/37-39回程度まで増加して治療することが一般的になっている<sup>8)</sup>。

強度変調ビームを作る方法にはいくつかあるが、照射装置に付属しているMLCを利用する方法が最も多い。そのほかには物理保障フィルタを用いる方法<sup>9)</sup>、バイナリマルチリーフコリメータを利用したIMRT専用治療装置<sup>10)11)</sup>（トモセラピー<sup>®</sup>，日本アキュレイ株式会社）、ロボットアームを利用した方法<sup>10)11)</sup>（サイバーナイフ<sup>®</sup>，日本アキュレイ株式会社）などがある。

治療計画の準備については3D-CRT，IMRTともに治療計画用CTを撮影し、標的である前立腺やリス

ク臓器である直腸，膀胱の輪郭を入力，描出するところまでは同じであるが，その後の治療計画法が大きく異なる。3D-CRTでは照射野形状や照射量を医師の経験に基づいて人間が調節し，線量計算を行って線量分布などを確認してプランが決定される方法がとられる。これを順方向治療計画（forward planning）という。一方，IMRTでは標的となる前立腺や周囲のリスク臓器への最大線量や最小線量，これら臓器の照射される体積割合などを治療計画装置に入力し，その条件を満たす照射法をコンピュータに繰り返し計算させ，多数のプランのなかから指定した条件に合う最適なプランを求めている。これを逆方向治療計画（inverse planning）という。逆方向治療計画による最適化計算は前立腺やリスク臓器の線量制約の設定だけでなく，それぞれの条件に優先順位を付けることもでき，これらの条件を少し変化させるだけでプランも大きく変わる可能性がある。複数の条件で複数の最適化されたプランを作り，平均線量や最大線量などの線量指標を人間が確認し，最終的に採用されるプラン一つを決定する。

プランが決定されるとそのデータを放射線治療装置にデータ転送し登録を行うが，IMRTのデータ量は3D-CRTと比べると膨大であるため，登録ミスがないかを複数人で確認する。次に，計算結果と実際の照射線量の誤差が小さいことを確認するために治療前の線量検証を行うが，3D-CRTでは強度変調を行っていない均一な照射ビームを使用しているために検証にはそれほど時間はかからないのに対して，IMRTでは複雑な照射法であったり線量分布が複雑であるため，

線量検証には特別な技術が必要で、なおかつ治療精度を高めるためにも検証には高い精度が要求され、検証時間も長くなる<sup>12)</sup>。線量検証は、電離箱を用いた評価点線量の検証、フィルムを用いた線量分布検証で確認を行うが、照射開始できるようになるまでには1例当たり2週間程度かかるのが一般的である。

IMRTを実践するにあたって必要な装置等については、厚生労働省が定める施設基準があり、強度変調照射が可能な放射線治療装置、治療計画用CT、逆方向治療計画可能な放射線治療計画システム、画像誘導放射線治療が可能な機器、照射線量を検証するための各種機器などを備えていることが求められる。また、単に必要な装置をそろえるのみでなく、照射位置や強度変調ビームの精度を保つために3D-CRTなどの通常放射線治療よりもより多くの品質管理を行うことや、十分な医療スタッフを配置することも必要とされる。治療計画、機器の精度管理、線量の検証には多大な労力と時間がかかるため、診療報酬算定においては人員配置に関する施設基準がある。具体的には専従の常勤放射線治療医師2名以上、専従の常勤診療放射線技師、機器の精度管理・治療計画の検証・照射計画補助作業を専属に行う技術者（医学物理士、放射線治療品質管理士等）が配置されていることが求められる<sup>9)</sup>。

### C 画像誘導放射線治療

前立腺癌に対するIMRTなど、高精度放射線治療が一般的になるに従い、治療時の患者の体位の再現性が問題となってくる。より正確な位置合わせのために画像誘導放射線治療（image-guided radiation therapy, IGRT）が必ず併用して行われる。IGRTのガイドライン<sup>13)</sup>では「2方向以上の2次元照合画像、または3次元照合画像に基づき、治療時の患者位置変位量を3次元的に計測、修正し、治療計画で決定した照射位置を可能な限り再現する技術」とされている。これを実現するのに必要な位置照合装置として、放射線照射装置と同室内に設置された2方向以上の透視が可能な装置、画像照合可能なCTなどがある。また、これらの装置はソフトウェアを用いて放射線治療の基準画像と照合画像を比較し治療ベッドの移動量を計測できることが求められる。診療報酬上は「毎回の照射時に治療計画時と照射時の照射中心位置の3次元的な空間的再現性が5mm以内であること」とされている。肺腫瘍や肝腫瘍に対する体幹部定位放射線治療でも患者の固定精度や照射位置照合が必要であり、前立腺の治療と同じように画像誘導放射線治療が用いられてき

た。最近では時間的制約が少なければ高精度治療のみに限らず、すべての領域の通常放射線治療にもIGRTが用いられるようになりつつある。

IGRTの位置照合のために用いられる画像を撮影する装置は放射線治療装置に装備された位置合わせ専用装置（On Board Imager, OBI）によるもの、もしくは同室に設置された位置照合装置である。OBIではMV X線である治療ビームを直接用いてEPID（electronic portal imaging device）でとらえることで、放射線治療前や治療中の静止画像や透視画像の撮影が行える。得られた画像と治療計画装置から得られた画像を照合し患者の治療位置を正確に合わせるだけでなく、治療ビームの形状の確認や、治療中の患者や体内臓器の動きを監視することも可能である。OBIのMV X線画像と放射線治療設定時のX線画像を用いた画像照合の例を図3に示すが、基準となる画像（エックス線シミュレータ画像や治療計画用CTから作成した画像）と照射開始前に撮影したMV X線の静止画像を比較して、骨構造による位置照合を行っている。また、放射線治療装置の治療ビームと垂直方向にkV X線管球とフラットパネルディテクタを搭載したシステムも最近では多くなり、MV X線より鮮明な静止画像や透視画像が得られるようになった。このkV X線で360度方向から撮影することで、放射線治療の体位でCT撮影（cone-beam computed tomography, CBCT）でき、平面画像だけでなく3次元の位置情報が得られるため、患者や照射部位の位置合わせがさらに高精度になってきた。CBCTでは通常のCTと同じく3次元データが得られるため、骨をランドマークに照射野位置を調整するのと異なり、軟部組織による位置合わせが可能である。図4に前立腺部照射時のCBCTを用いた位置照合を示す。ターゲットである前立腺の位置を確認することができる。さらにCBCTでは治療時の膀胱内の尿の貯留状態や直腸内の便やガスの状態まで見ることができ、これら臓器の容積変化による前立腺の位置変位も防ぐことができる。

OBI以外の治療室同室内に設置された位置照合装置としてExacTrac X-Rayシステム<sup>®</sup>（BrainLAB AG, Germany）がある。この装置は治療室の床面にX線管球を埋め込み、治療台に寝ている患者を2方向からX線撮影し、治療計画用CTから再構成した画像と比較することで患者の位置を確認するシステムである。このシステムでは治療寝台の移動が前後左右上下の3軸だけでなく、ベッドの傾きも調節することがで

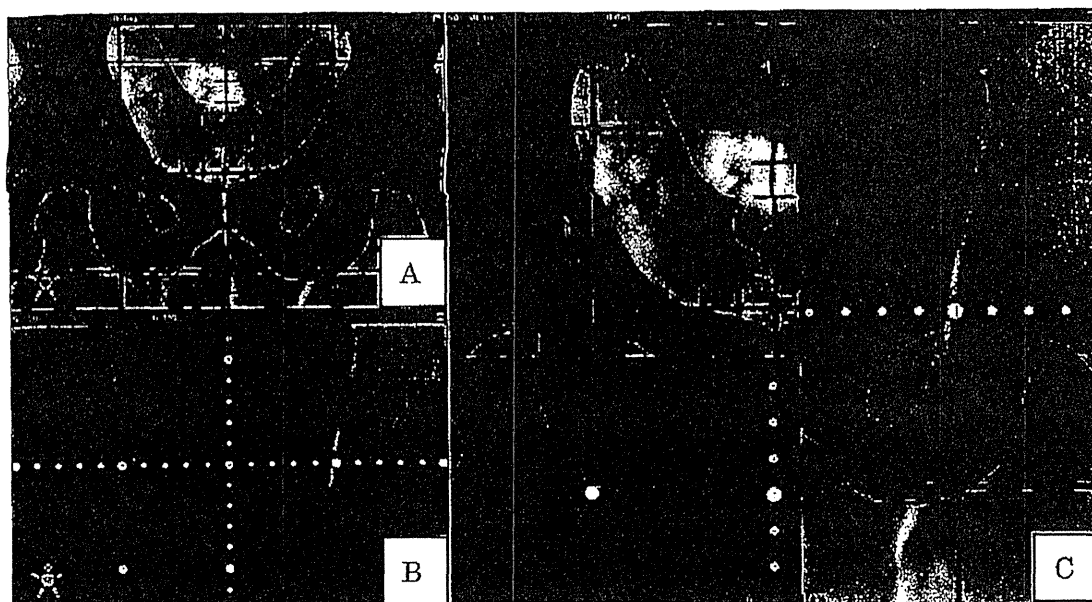


図3 KV-X線画像, EPIDを用いた画像照合

- A: 放射線治療設定時のKV-X線画像。
- B: 放射線治療装置のMV-X線画像(EPID)。
- C: KV-X線画像とEPIDをタイル状に重ね合わせた画像。骨をランドマークとして画像を比較し、治療計画時と放射線治療時の治療体位や照射野中心を確認し、照射位置を修正して治療ができる。

き、6軸方向の移動調整ができるので、従来よりも高い精度での位置再現性が可能となる。ExacTrac X-Rayシステムによる位置照合の例を図5に示す。

#### D 重粒子線治療, 陽子線治療

陽子線や重粒子線(主に炭素線)は、体内に入っても表面近くではエネルギーを放出せず、停止する直前にエネルギーを放出して大きな線量を組織に与える特性があり、これをブラッグピークという。フィルターなどを用いることにより、病巣の深さや大きさに合わせてブラッグピークの深さや幅を拡げること、病巣に効率よく線量を集中させることができ、周囲臓器への有害反応を減らすことができる。この線量の集中性は通常のエックス線治療より粒子線治療の方が優れる。エックス線治療では線量の集中性を高めるために多方向から照射する必要があるのに対して、粒子線治療では少ないビーム数で治療することができる。生物学的効果の面では、陽子線はエックス線治療とほぼ同等であるのに対し、重粒子線では腫瘍細胞のDNA切断割合が陽子線やエックス線より高く、放射線の治療効果を表す指標である生物学的効果比(Relative Biological Effectiveness, RBE)が陽子線やエックス線の約3倍である。このため、重粒子線治療は前立腺癌のみでなく、陽子線やエックス線治療で制御困難な腫

瘍に対しても効果が期待できる。

陽子線や重粒子線による前立腺癌の治療では1回の照射線量を増加させて治療期間を短縮したり、総線量を増加させたりする研究が行われており、有害反応を増やすことなく制御率を高める研究が行われている。照射スケジュールは陽子線においては1日1回、週5回、74 GyE/37回から78 GyE/39回程度が行われている。重粒子(炭素線)では治療期間の短縮を考え1日1回、週4回、57.6 GyE/16回前後の照射が行われている。

粒子線治療による有害反応の軽減や治療効果の向上が期待される一方、医療費が高いこと、治療できる施設が限られることなどが問題である。

#### E 小線源治療

前立腺癌に対する小線源治療は、放射性物質を前立腺内に埋め込んだり一次的に挿入したりすることによる照射法である。外部照射と比べると治療期間が短く短期入院で治療可能であり、直腸の有害反応が少なく前立腺に高線量を照射できるという利点がある。また手術と比較しても浸襲が少なく神経障害であるインポテンツの発生率が少ないといった点が優れている<sup>14)</sup>。最近では前立腺全摘除術、放射線外照射と並ぶ根治治療として小線源治療が日本国内でも広まってきた。

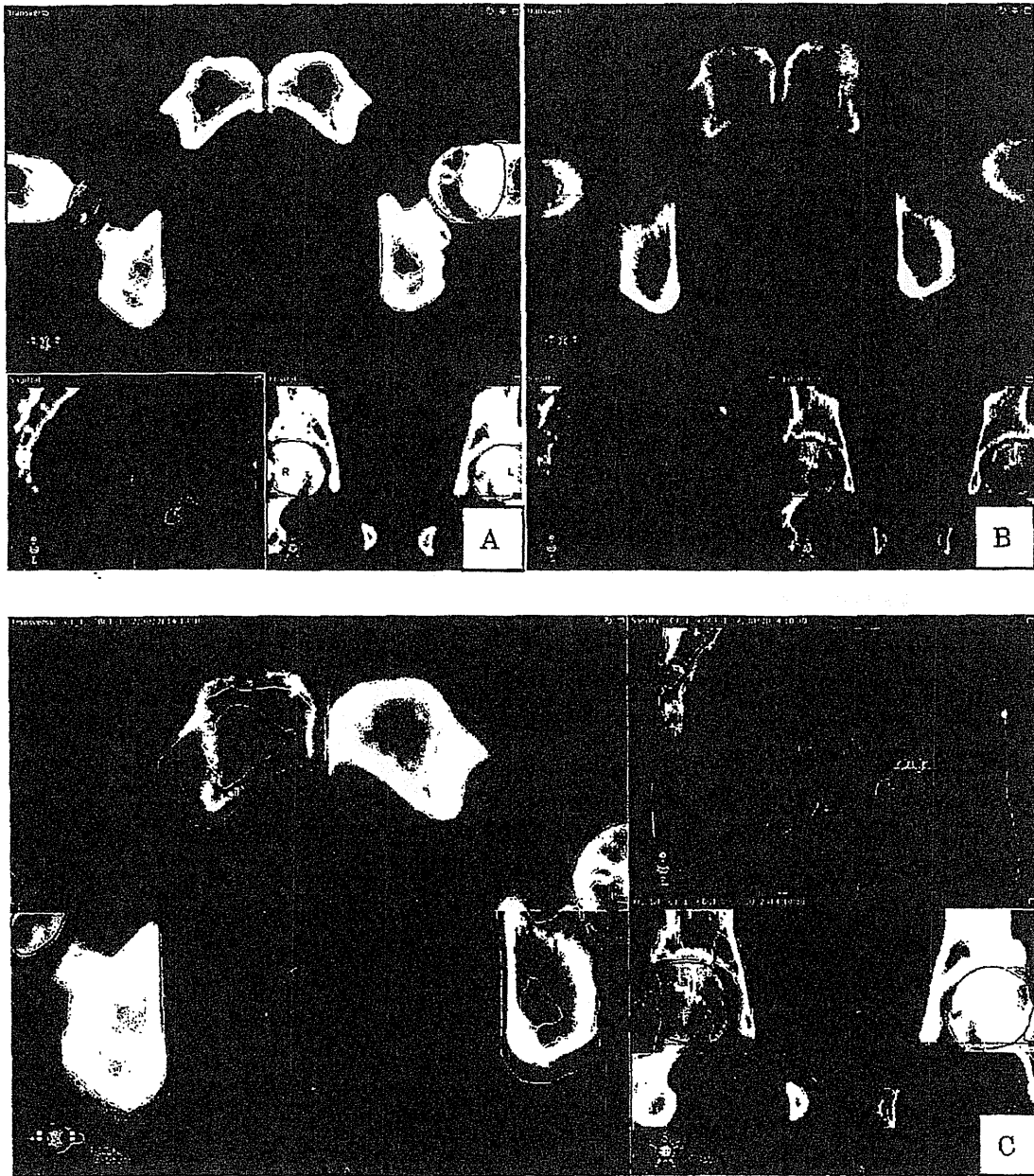


図4 CBCTを用いた画像照合

- A：治療計画用 CT に前立腺や膀胱などの輪郭を入力した画像。
- B：放射線治療装置の MV X線を用いて撮影した CBCT。
- C：治療計画用 CT と CBCT をタイル状に重ね合わせた画像。照射範囲に前立腺が入っていることや、直腸内にガスなどの内容物がないことが確認でき、照射位置の精度を高めることが可能。

小線源治療は用いる線源の強さにより、低線量率組織内照射 (low dose rate brachytherapy, LDR) と高線量率組織内照射 (high dose rate brachytherapy, HDR) に分けられる。日本では2003年からヨウ素125 (125-I) シード線源を用いた LDR 密封小線源永久挿入療法が開始され、現在国内で治療可能な施設は120を超える。日本国内で使用できる LDR のヨウ素

125 (125-I) シード線源はチタン製カプセルに密封されておりサイズは直径0.8 mm、長さ4.5 mmである。ヨウ素125からは出る放射線はエネルギーが非常に低いため線源の数ミリ周囲にしか強い放射線は照射されないため前立腺に集中して高線量を照射することができる (図6)。HDR では線源としてイリジウム192 (192-Ir) が使用され、前立腺内に留置したアプ

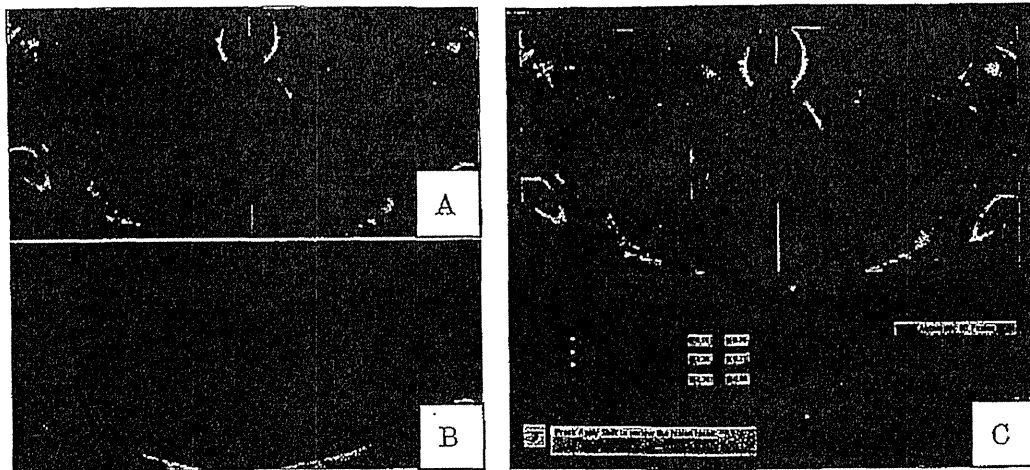


図5 ExacTrac X-rayによる画像誘導放射線治療

- A：放射線治療装置の床から透視用X線を照射し、天井にあるイメージプレートで2方向の画像を得る。
- B：放射線治療計画用CTから合成したDR画像。
- C：2つの画像を比較して治療位置の誤差量を計算し治療ベッドを移動することで計画時と治療時の位置誤差量を1mm以内にすることができる。

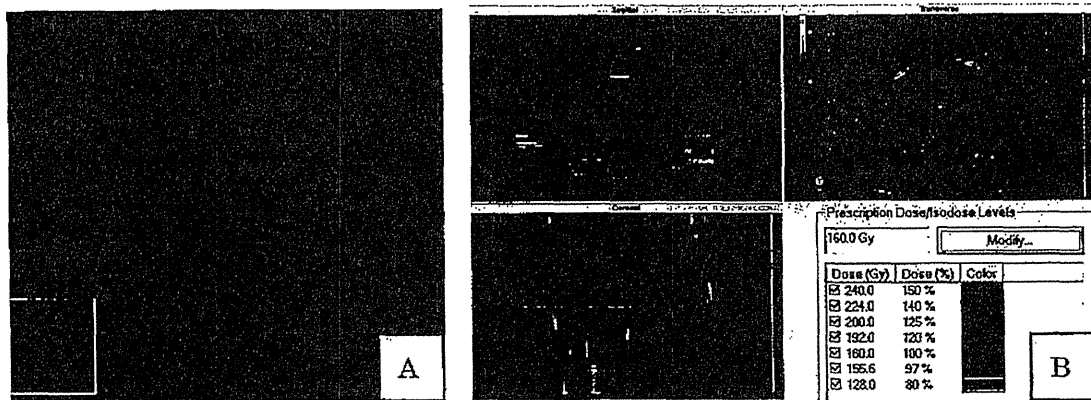


図6 小線源治療の線量分布図

- A：前立腺内の線源配置：赤が前立腺、青が直腸壁、緑のチューブが尿道、緑の粒子が線源。
- B：線量分布図：赤が前立腺辺縁、緑が160 Gy以上照射される範囲。前立腺の形に合わせて線量が集中している。

リケータ針の中に一次的に挿入して照射を行う。線源の挿入は機械的に遠隔操作で行われるため、患者以外の術者や介護者に被曝がないことが利点であるが、国内で治療可能な施設はLDRと比べ少ない。ここではLDR密封小線源永久挿入療法を中心に治療の流れを以下に説明する。

治療の数週間前に経直腸超音波 (transrectal ultrasound, TRUS) による前立腺形態の確認を行う。この際には経会陰的に線源刺入用のアプリケータ針が恥骨弓に干渉されないか確認し、TRUSから前立腺形態を放射線治療計画に入力し線源配置をプランして線量計算を行い、治療時の線源強度や線源個数を決定す

る。

実際の治療時は泌尿器科医がアプリケータ針の刺入、線源の留置を行い、放射線治療計画と線源配置の指示は放射線科医が行っている施設が多い。手技の際の麻酔は腰椎麻酔で行うことが多いが一部施設では全身麻酔も行われている。麻酔後にTRUSやX線透視をガイドに線源刺入用アプリケータ針を会陰部から前立腺に20本程度を刺入していく。TRUS画像を治療計画装置に入力し再度治療計画を行い、予定している線源配置や留置数でよいかを確認したのちにアプリケータ針から線源を挿入し前立腺内に留置していく。小線源治療の術中風景と線源留置後の術後X線写真を図7に

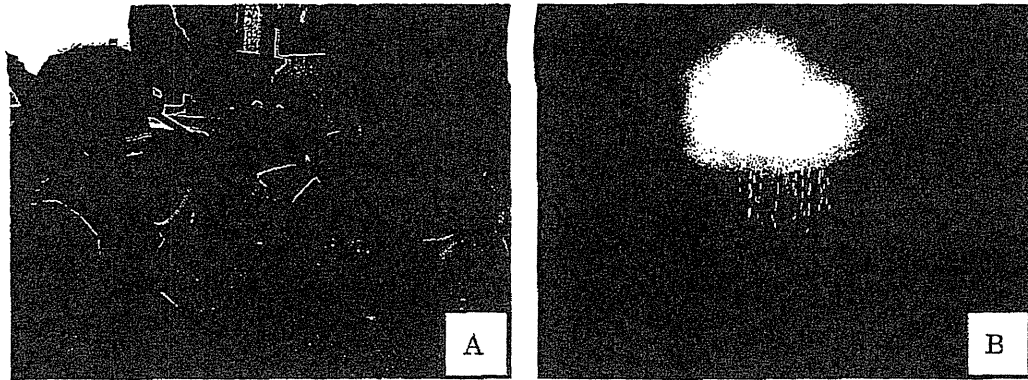


図7 低線量率密封小線源治療

A：術中の様子：会陰部から線源を刺入。  
B：治療後の骨盤部X線画像。前立腺内に線源が留置されている。

示す。

LDR 小線源治療での照射線量は小線源治療単独で144-160 Gyを照射することが一般的である。線源配置は前立腺の辺縁に配置して尿道の線量を減らす辺縁配置法がとられる。前立腺癌の治癒率と相関する因子として、前立腺体積の90%をカバーする最低線量(D90)や処方線量の100%が照射される前立腺体積の割合(V100)がある。治療計画や線源を配置するときにはこれらD90やV100などの指標が規定値以上になるように注意する<sup>15)</sup>。

前立腺への照射線量を維持して尿道や直腸への線量を減らすことで排尿障害や直腸潰瘍といった有害反応を減らすことができる。尿管の有害反応に相関する因子として処方線量の150%以上照射される尿道の体積

割合(V150)や、直腸障害の因子として処方線量の100%が照射される直腸容積などが知られているので、前立腺癌125-Iシード治療診療指針<sup>16)</sup>などで推奨されているパラメーターを順守できるようにする。

### III ま と め

前立腺癌に対する放射線治療はそれぞれに治療強度を高めつつ有害反応を減らすことができるようになってきた。そのため早期前立腺癌においては手術、外部照射または組織内照射など、治療の選択枝は以前よりかなり広がった。これら治療の治療期間、入院の有無、合併症、医療費などを考慮して、患者の考えに合った治療法が選択できるよう助言するためにも、それぞれの治療法の利点欠点を十分理解することが大切である。

### 文 献

- 1) 大野ゆう子, 中村 隆, 村田加奈子, 津熊秀明, 味木和喜子, 大島 明: 日本のがん罹患の将来推計. 大島 明, 黒石哲生, 田島和雄(編), がん・統計白書-罹患/死亡/予後-2004. pp 201-217, 篠原出版新社, 東京, 2004
- 2) Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW: Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 69: 1095-1101, 2007
- 3) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, Rhude M, Rocha S, Wein A, Richie JP: Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol* 166: 2185-2188, 2001
- 4) Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, Cowen DM, Venkatraman ES, Levegrun S, Burman CM, Kutcher GJ, Fuks Z, Liebel SA, Ling CC: Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 685-698, 2001
- 5) Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, Sanguineti G, Bianchi C, Cattaneo GM, Foppiano F, Magli A, Piazzolla A: Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol* 64: 1-12, 2002

前立腺癌の放射線治療

- 6) IMRT 物理 QA ガイドライン専門小委員会, 日本放射線腫瘍学会 QA 委員会: 強度変調放射線治療における物理・技術ガイドライン2011 (略称: IMRT 物理技術ガイドライン)
- 7) Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, Hunt M, Wolfe T, Venkatraman ES, Jackson A, Skwarchuk M, Leibel SA: Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 55: 241-249, 2000
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prastate Cancer, Version 2. 2014, <http://www.nccn.org>
- 9) Chang S: Compensator-intensity-modulated Radiotherapy —A Traditional Tool for Modern Application. *European Oncological Disease* 1: 82-87, 2006
- 10) Mackie TR: History of tomotherapy. *Phys Med Biol* 51: 427-453, 2006
- 11) Fenwick JD, Tomé WA, Soisson ET, Mehta MP, Rock Mackie T: Tomotherapy and other innovative IMRT delivery systems. *Semin Radiat Oncol* 16: 199-208, 2006
- 12) 日本放射線腫瘍学会 QA 委員会: 多分割コリメータによる強度変調放射線治療の機器的精度確保に関するガイドライン (Ver.1). *日放腫会誌* 16: 197-203, 2004
- 13) 日本医学物理学会, 日本放射線腫瘍学会, 日本放射線技術学会 (編): 画像誘導放射線治療臨床導入のためのガイドライン (略称: IGRT ガイドライン), 2010
- 14) Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R: American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 789-799, 1999
- 15) Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, Rosenstein BS: Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 527-533, 2006
- 16) 日本放射線腫瘍学会: シード線源による前立腺永久挿入密封小線源治療の安全管理に関するガイドライン 第五版, 2011

(H 26. 9. 19 受稿)



## ランダム皮膚生検にて診断し得た血管内大細胞型B細胞リンパ腫の2例

関口 和<sup>1)2)\*</sup> 五味大輔<sup>1)</sup> 小林孝至<sup>1)</sup> 坂本明之<sup>1)</sup>  
 佐々木 茂<sup>1)</sup> 伊藤俊朗<sup>2)</sup> 石田文宏<sup>2)3)</sup> 日根野晃代<sup>4)</sup> 小泉知展<sup>1)</sup>

- 1) 信州大学医学部包括的がん治療学教室  
 2) 信州大学医学部内科学第二教室  
 3) 信州大学医学部保健学系病因・病態検査学領域  
 4) 信州大学医学部内科学第三教室 (脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

### Two Cases of Intravascular Large B-cell Lymphoma Diagnosed by Random Skin Biopsy

Nodoka SEKIGUCHI<sup>1)2)</sup>, Daisuke GOMI<sup>1)</sup>, Takashi KOBAYASHI<sup>1)</sup>, Akiyuki SAKAMOTO<sup>1)</sup>  
 Shigeru SASAKI<sup>1)</sup>, Toshiro ITO<sup>2)</sup>, Fumihiko ISHIDA<sup>2)3)</sup>, Akiyo HINENO<sup>4)</sup> and Tomonobu KOIZUMI<sup>1)</sup>

- 1) *Department of Comprehensive Cancer Therapy, Shinshu University School of Medicine*  
 2) *Department of Medicine, Division of Hematology, Shinshu University School of Medicine*  
 3) *Department of Biomedical Laboratory Sciences, Shinshu University School of Health Sciences*  
 4) *Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine*

Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) is a rare subtype of extranodal large B-cell lymphoma. Most patients show non-specific symptoms including fever, elevated lactate dehydrogenase (LDH) and thrombocytopenia. IVLBCL tumor cells are frequently hard to detect because of the selective growth of lymphoma cells in the lumina of small vessels without apparent mass lesions. We experienced 2 cases diagnosed as IVLBCL by random skin biopsy, who had no visible skin lesions. One had suffered from left partial hemiparesis and was initially diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the central nervous system. However, her condition worsened notwithstanding whole brain radiation therapy for DLBCL. The other patient was thought to suffer from a collagen disease. She too had shown a poor response to high doses of corticosteroid for fever and severe thrombocytopenia. Blood examination revealed severe thrombocytopenia and increased serum LDH levels in both cases. Since we suspected these patients to be suffering from IVLBCL, random skin biopsies were performed, although no skin lesions were present in either case. Large B cell lymphoma cells in the venules were recognized in the specimens, resulting in the diagnosis of IVLBCL.

Random skin biopsy is a safe and useful diagnostic tool in patients with IVLBCL and should be performed in patients who are suspected of having this disease. *Shinshu Med J 62 : 295-302, 2014*

(Received for publication February 17, 2014 ; accepted in revised form June 5, 2014)

**Key words :** malignant lymphoma, intravascular large B-cell lymphoma, thrombocytopenia, random skin biopsy

悪性リンパ腫, 血管内大細胞型B細胞リンパ腫, 血小板減少, ランダム皮膚生検

### I 緒 言

血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (intravascular large

B-cell lymphoma : IVLBCL) は, 節外性B細胞リンパ腫の稀な一病型であり, 中悪性度リンパ腫に分類されている。中高年に多く認められ, B症状と呼ばれる発熱, 盗汗, 体重減少を呈し, 血液検査では貧血, 血小板減少, LDH 高値を示すことが多い<sup>1)</sup>。また, その腫瘍細胞は小血管, 特に毛細血管や小静脈内で増殖

\* 別刷請求先: 関口 和 〒390-8621  
 松本市旭3-1-1 信州大学医学部包括的がん治療学教室  
 E-mail : nodokas@shinshu-u.ac.jp

し、血管外に明らかな腫瘍を形成する事は基本的にはない点の特徴である<sup>2)</sup>。IVLBCL 症例は、以前は生前診断が困難で致命的な経過となる症例が多かったが、最近では疾患概念が認知され、適切な方法とタイミングで診断がなされた結果、治療が奏功し、長期生存の症例が報告されている<sup>3)-5)</sup>。骨髄生検組織で診断される症例が最も多いが、肝生検や経気管支肺生検、皮膚生検などで診断される症例も散見される<sup>6)-10)</sup>。今回我々は、明瞭な皮膚病変は認めなかったが、ランダム皮膚生検にて IVLBCL と診断し得た 2 症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## II 症 例 (1)

症例：78歳、女性。

主訴：左不全片麻痺，発熱。

既往歴：数年前より高血圧症に対しロサルタン，脂質異常症に対しアトルバスタチンの内服歴あり。76歳時に心筋梗塞に対して冠動脈ステント留置術が施行され，また胃前庭部低分化型腺癌に対し内視鏡下粘膜剝離術を施行された。喫煙歴および飲酒歴はなし。

現病歴：201X年3月初旬，左不全片麻痺にて近医外来を受診し，頭部CT検査にて右頭頂葉にlow density area を認め，脳腫瘍が疑われ同院へ入院した。同年3月下旬，腫瘍生検のため当院脳神経外科へ転院した。

入院時現症：身長146 cm，体重51 kg，体温36.7℃，血圧93/56 mmHg，脈拍56回/分，経皮的動脈血酸素

飽和度96%（室内気吸入下），意識は清明であり，表在リンパ節は触知せず，肝脾腫もなかった。左四半盲視野障害を認めたが，転院時には明らかな麻痺は認めなかった。Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) は1であった。

入院後経過：開頭生検が施行され，その組織所見で，CD10陰性，CD20陽性，CD79a陽性の大型でクロマチン粗造な核をもつ異型細胞が血管周囲の神経組織に浸潤増殖している像を認め（図1），悪性リンパ腫（diffuse large B cell lymphoma：DLBCL）と診断された。化学療法目的に4月初旬に当科へ転科した。開頭生検当日夕方より，38℃後半の発熱を認め，手術前は14万/ $\mu$ lであった血小板数が転科時には6.7万/ $\mu$ lと減少を認め，さらに貧血とLDH高値を認めた（表1）。発熱の原因として，術後感染症を考え，抗菌薬の投与を行ったが改善は認められなかった。また症状や血液検査所見から血管炎や膠原病は否定的であった。腫瘍熱と考え全脳照射を施行したが，発熱は持続していた。血小板減少は，薬剤性血小板減少症を考慮し被偽薬を中止したが，改善は認められなかった。骨髄穿刺を施行したが，血小板の造血能や形態には異常なく，DLBCLの骨髄浸潤を疑わせる異常細胞の増殖も認めなかった。徐々に倦怠感が強くなり，全身状態は増悪しPS4まで低下した。CTでは肺のモザイク状異常陰影と脾臓の軽度腫大のみで明らかな腫瘍形成を認めた部位はなかった。Fludeoxyglucose (18F)-positron emission tomography (FDG-PET) 検査では，右第

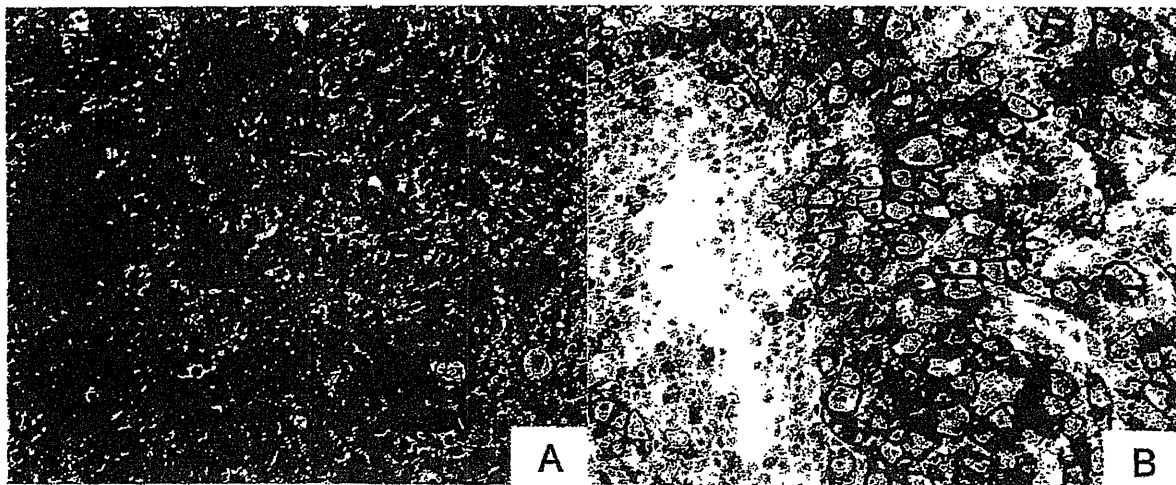


図1 脳腫瘍生検標本（症例1）

血管周囲の神経組織と考えられる背景に CD20陽性（図1 B）の大型でクロマチン粗造な核をもつ異型細胞が密に浸潤増殖している像を認める。（A：H.E.  $\times$ 200，B：CD20免疫染色  $\times$ 200）

ランダム皮膚生検で診断したIVLBCL

表1 入院時検査所見 (症例1)

<Complete blood cell count>			<Chemistry/Serology>	
WBC	7840	/ $\mu$ l	TP	4.1 g/dl
seg	65	%	Alb	2.1 g/dl
band	6	%	BUN	21 mg/dl
mono	14	%	Cr	0.56 mg/dl
eos	2	%	T-bil	0.97 mg/dl
bas	0	%	ALP	51 U/l
lymph	9	%	LDH	380 U/l
metamyelo	3	%	AST	22 U/l
myelo	1	%	ALT	36 U/l
RBC	343	$\times 10^4$ / $\mu$ l	$\gamma$ GTP	95 U/l
Hb	10.8	g/dl	Na	130 mEq/l
Ht	31.7	%	K	4.4 mEq/l
Plt	6.7	$\times 10^4$ / $\mu$ l	Cl	96 mEq/l
MCV	92.4	fl	ferritin	289 ng/ml
			CRP	2.56 mg/dl
<Coagulation test>			<Tumor marker>	
PT	14.8	sec	sIL-2R	645 U/ml
% PT	56.9	%		
APTT	37.1	sec		
FDP-DD	1.4	mg/ml		

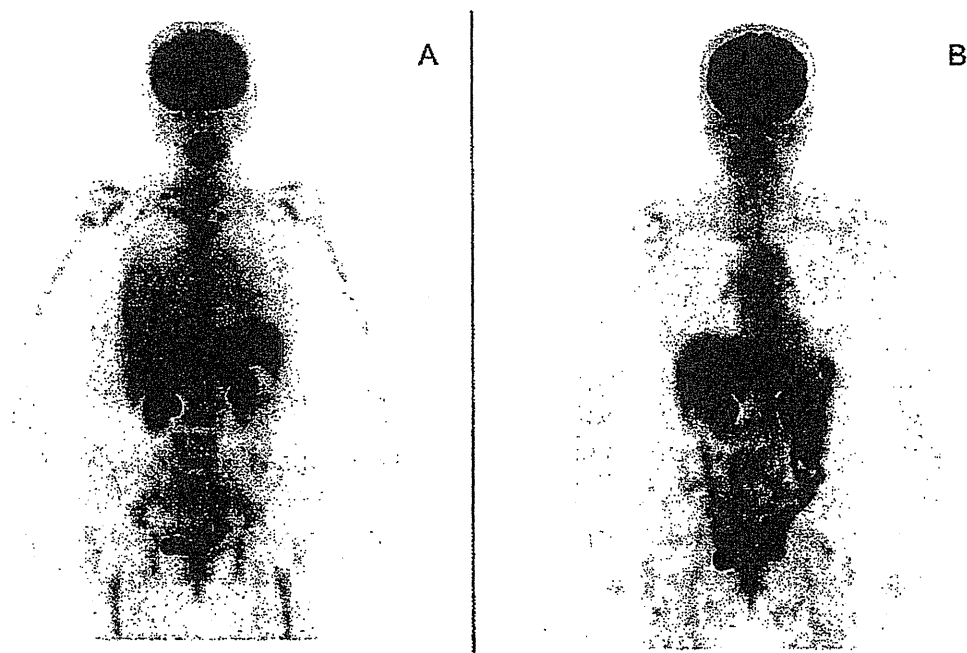


図2 FDG-PET画像 (症例1)

- A (治療前): 右第1肋間筋, 左副腎, 肺野, 右横隔膜上リンパ節, 脾臓, 骨髄に集積を認める。  
 B (治療後): 異常集積を認めない。

1肋間筋, 左副腎, 肺野, 右横隔膜上リンパ節, 脾臓, 骨髄への集積を認めたが, いずれも1cm以内であった (図2)。臨床所見および臨床経過よりIVLBCL

を疑い, 皮膚科にてランダム皮膚生検を施行した。3カ所すべての皮膚生検標本で皮下脂肪組織の毛細血管内のみCD3陰性, CD20陽性, MUM1陽性の大型異

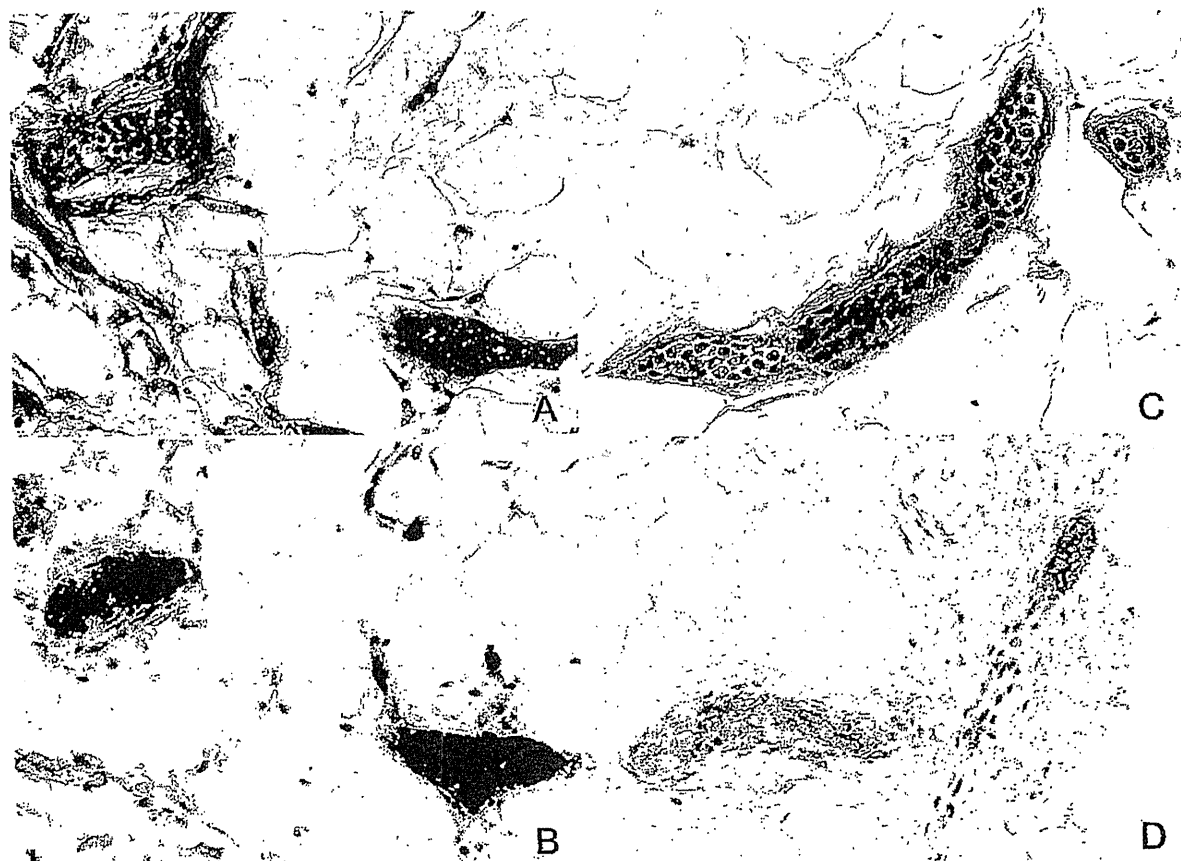


図3 皮膚生検標本 (A, B: 症例1, C, D: 症例2)

A, B: 皮下脂肪組織の毛細血管内に大型で1~2個の核小体を有し、クロマチンの粗大な核を有するCD20陽性の細胞の集簇を認める。

C, D: 皮下脂肪組織小葉内の血管内にCD20陽性の核小体が明瞭な類円形の核を持つ中型の異型細胞の増殖を認める。

(A, C: H.E ×200, B, D: CD20免疫染色 ×200)

型細胞の集簇を認め、IVLBCLの診断に合致する所見であった(図3 A, B)。全身状態が不良なため、プレドニゾロン(50mg/日, 5日間), リツキシマブ(R)の先行投与を行ったところ, 解熱し血小板数は徐々に回復した。Rを計3回投与した後, miniCHOP療法(サイクロフォスファミド: 400mg/m<sup>2</sup> day1, ドキソルビシン: 25mg/m<sup>2</sup> day1, ビンクリスチン: 1mg/body day1, プレドニゾロン: 40mg/m<sup>2</sup> day1-5, 3週毎)を行い, その後R併用のminiCHOP療法を継続し, 計6コース施行し完全寛解となった。現在, 治療11カ月後で無病生存している。

中枢神経病変と皮膚病変の関係および異同に関して検討した。それぞれの病変のバラフィン切片からgenomic DNAを抽出し, IgH CDRIII領域を含むPCR法にてB細胞クローナリティ解析を施行した<sup>11)</sup>。両病変より同一サイズのモノクローナルピークを認め,

同一クローン由来であることが示唆された。

### III 症例(2)

症例: 70歳, 女性。

主訴: 発熱, 乾性咳嗽。

既往歴: 20歳代で虫垂炎の手術歴があった。50歳代に近医で高血圧症, 2型糖尿病を指摘され, 食事運動療法にてコントロールをされていた。60歳より縦隔内甲狀腺腫にて当院乳腺内分泌外科に定期通院され, 無治療にて経過観察されていた。

現病歴: 201X年6月中旬より38℃以上の発熱と乾性咳嗽が出現し, 7月に精査目的で当院脳神経内科リウマチ・膠原病内科に入院した。

入院時現症: 身長148cm, 体重52kg, 体温37.8℃, 血圧108/70mmHg, 脈拍74回/分, 経皮的動脈血酸素飽和度94%(酸素1L/分, カメラにて投与)であっ