

14 - 7 原発性胃悪性リンパ腫に対する非外科的治療の適応と有効性の評価に関する研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 石 倉 聡

研究成果の要旨

本研究班では、原発性胃悪性リンパ腫に対する非外科的治療法の臨床試験を実施し、その適応と有効性を評価する。本研究班に先立つ「消化管原発悪性リンパ腫に対する非外科的治療の適応と有効性の評価に関する研究」班では 97 例の限局期胃悪性リンパ腫の retrospective analysis から現状の把握と種々の問題点を抽出し、胃 low-grade MALT（除菌療法＋放射線照射）と胃 aggressive リンパ腫（化学療法＋放射線照射）のプロトコルコンセプトを作成した。その後病理診断基準、内視鏡効果判定基準、放射線照射法等各種小班会議等での討議を経てプロトコルを完成し、平成 11 年度には各施設の倫理審査委員会へ提出、承認が得られた施設から症例登録を開始した。平成 14 年から引き継いだ本研究班では平成 15 年 12 月までに Low-grade MALT 150 例、aggressive リンパ腫 55 例と予定症例数の登録を完了し、短期成績ながらその安全性と有効性を確認した。今後長期の経過観察による有効性の評価が待たれる。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
石 倉 聡	国立がんセンター東病院 医長	原発性胃悪性リンパ腫に対する非外科的治療の総括的研究
小 田 一 郎	国立がんセンター中央病院 医員	原発性胃悪性リンパ腫の内視鏡診断からみた効果判定に関する研究
吉 野 正	岡山大学大学院医歯学総合研究科教授	消化管悪性リンパ腫の病理組織診断からみた治療効果に関する研究
宮 田 佳典	厚生連佐久総合病院 医長	Stage ・ 胃悪性リンパ腫に対する非外科的治療の確立に関する研究
高 木 敏之	千葉県がんセンター 部長	Stage ・ 胃悪性リンパ腫に対する化学療法の評価に関する研究
玉 木 義雄	群馬県立がんセンター 部長	胃悪性リンパ腫に対する放射線治療の適応に関する研究

総括研究報告

1 研究目的

近年の MALT(mucosa associated lymphoid tissue) リンパ腫を中心とする疾患概念の変化や内科的治療の進歩により消化管リンパ腫の臨床的取扱いに世界的な

変化がみられる。しかし、本邦では組織診断基準の統一化が未だ不十分で、また治療は依然外科手術がその主体を占め臨床の現場での対応に著しい混乱が生じ

であり、その対応策を講ずることが急務である。本研究の目的は 1) 消化管悪性リンパ腫に対する非外科的治療法 (H. pylori 除菌療法・化学療法・放射線照射) の臨床試験を遂行しその適応と有効性を客観的に評価する。2) Low grade MALT リンパ腫の組織学的診断基準を確立し本邦での統一化を図る。3) 内視鏡生検組織標本を用いた分子生物学的検索と治療効果・予後との関連を検討し、この分野の本邦での指針を策定することにある。本研究班は、病理・消化器・血液内科・放射線科・外科の専門家で構成し、組織・病期診断に基づいた非外科的治療法を上記各科を横断して確立することを目的としており、臨床上極めて意義深くかつ患者にとっても胃の温存が達成されることから QOL 向上の点で大きなメリットが得られるものと期待される。今年度の計画は、1) 「Low-grade MALT リンパ腫に対する非外科的治療の多施設共同研究」と「Aggressive リンパ腫に対する非外科的治療の feasibility study」の追跡調査を継続すること、2) 中央病理診断により MALT リンパ腫の病理組織診断の統一化を行うこと、3) 診断確定や治療効果予測を目指した生検標本での biological marker の検索項目選定とその多施設共同研究体制・検体集積システムを確立すること、4) 治療効果予測を目指した内視鏡診断基準を確立すること、の 4 項目である。同時に班会議等で登録症例の review、安全性情報の徹底を随時行い、本試験の結果の信頼性を保つとともに必要があれば適宜プロトコル改訂を行う等慎重に試験を遂行する予定である。なお、最終解析までは登録終了後 5 年間の追跡を要する。

2 研究成果

本年度の成果は、1) 現在施行中の「Low-grade MALT リンパ腫」(150 例)と「Aggressive リンパ腫」(55 例)に対する臨床試験の患者登録を終了し、短期成績ながらその安全性と有効性を確認すると共に、その成果を米国臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本放射線腫瘍学会等主要学会にて公表したこと、2) MALT リンパ腫における中央病理診断システムを確立し、病理診断基準の統一化を図ったこと、3) biological marker の検索項目 (API2-MALT1) および検体収集手順を定め、予後との関連を検討する附随研究を開始したこと、4) 内視鏡所見の review により診断基準確立のための基盤を作ったこと、である。

「Low-grade MALT リンパ腫」臨床試験の短期成績

【対象・方法】対象は組織学的に診断された stage I-

II₁ (Lugano 分類) 胃 MALT リンパ腫。一次治療として *Helicobacter pylori* (HP) 除菌療法を行い、除菌抵抗例に対し stage II₁ 以内であれば、30Gy の放射線治療 (RT) を施行。【結果】'99 年 12 月から '03 年 12 月に予定症例数 150 例の登録が終了。初回効果判定の終了した 141 例中不適格 16 例を除く 125 例の内訳は、男女比; 48/77、年齢中央値; 60 歳 (35-75)、stage I/II₁; 120/5、HP +/-; 103/22、diffuse large B cell (DL) 成分なし/あり; 110/15、深達度 M/SM/MP/SS; 73/39/11/2 で、観察期間中央値は 26 ヶ月であった。125 例中 99 例 (79%) は除菌療法のみで経過観察可能で、25 例 (20%) は RT に移行し、1 例は DL に進展し外科手術を施行した。RT 施行全例において出血、穿孔を認めず、22 例 (88%) で CR を得た。Non CR 3 例中 1 例で外科手術を施行、2 例は stage IV に進展した。現在まで原病死は認めず、2 年治療成功生存率は 97.6% である。【結論】HP 除菌療法及び RT の治療効果は良好で重篤な有害反応は認めず、高率に胃温存が可能であった。長期予後については晩期毒性を含め長期の経過観察が必要である。

「Aggressive リンパ腫」臨床試験の短期成績

【対象・方法】対象は組織学的に診断された胃原発 Aggressive リンパ腫、stage I-II₁ (Lugano 分類)、75 才以下、PS 0-1、文書による同意とした。治療は、CHOP 療法 3 コース後に放射線治療 (RT) を施行した。RT は胃および胃周囲リンパ節に 30Gy/20 回、ブースト照射 10.5Gy/7 回とした。【結果】1999 年 12 月から 2003 年 2 月に予定症例数 55 例を登録。病理中央診断による不適格 3 例を除く 52 例の内訳は、男/女: 28/24、年齢 20-73 才 (中央値 61 才)、stage I/II₁: 36/16、組織型 diffuse large B cell lymphoma/その他: 52/0、International Prognostic Index low/low-intermediate: 47/5 であった。全 52 例で CHOP 療法 3 コースを完遂し、PD となった 1 例を除き RT を完遂した。出血、穿孔など重篤な有害事象は認めなかった。効果判定は CR 48 例 (92%, 95% CI: 82-98%)、PR 1 例、PD 3 例で、PR および CR 後再発の各 1 例に対し救済手術を施行した。観察期間中央値は 28 ヶ月、2 年無増悪生存率および 2 年生存率は各々 88%、94% であった。【結論】CHOP + RT 併用療法は安全かつ有効であり、本胃温存療法は治療選択肢のひとつとして考慮されることが望まれる。

以下に本研究班に先立つ「消化管原発悪性リンパ腫に対する非外科的治療の適応と有効性の評価に関する研究」班からの経過内容を記述する。

臨床試験の計画に関する諸問題とその検討

プロトコール小委員会を開催し、当研究班の臨床試験の対象症例は限局期(stage I / II₁)原発性胃悪性リンパ腫とし、臨床試験は、治療前の組織診断に基づき low-grade MALT と aggressive リンパ腫の2つに分けることを決定した。Low-grade MALT に対してはまず *H. pylori* 感染の有無にかかわらず除菌療法を一次治療として行い、肉眼的な増悪または組織学的な残存を認める場合は二次治療として放射線照射(30 Gy)を行うこととした。

aggressive リンパ腫に対しては、標準的化学療法である CHOP 療法を3コース行い、残存の有無にかかわらず放射線照射(40.5Gy)を追加することとした。

以上の各治療体系の中で、腫瘍細胞の組織学的な残存および肉眼的な増悪がみられる症例に対しては随時外科手術による救済を行うこととした。

2) 病理 review committee と中央病理診断システムの策定

Low-grade MALT リンパ腫の組織診断は、国際的に広く普及しつつある Wotherspoon らの5段階の分類を用い、grade 4 以上の症例を本臨床試験の対象とすることで合意を得た。また、専門の病理医5名による病理 review committee を組織し、各参加施設の判断に迷う症例に対し速やかに的確な助言を与えるシステムを設けた。さらに両臨床試験共に治療前の組織診断に関して本 committee による定期的な中央病理診断を行い最終的な適格性の判定を行っている。

3) 効果判定基準の統一化

Low-grade MALT リンパ腫に対する除菌療法後の効果判定に関しては未だ多くの問題を残している。特に、本研究班の臨床試験を行うに際しては除菌後の二次治療として経過に応じ放射線照射を行うこととしたが、放射線照射を行うタイミングをいつにするかは世界的にみても明確な指針は存在しない。平成10年度に行った retrospective analysis において low-grade MALT リンパ腫除菌症例61例の内視鏡および生検組織標本を経時的にすべて review し、どのタイミングで放射線照射の適応とするかを検討した。その結果、現時点では Wotherspoon 分類の grade 4 以上の症例のみを腫瘍細胞残存ありとして取り扱い、二次治療に移るタイミングとしては除菌開始から5ヶ月以降の内視鏡生検による判定で2回連続陽性となった場合に二次治療へ移行することが妥当と判断した。また、肉眼的に隆起型を呈する病変の場合は、組織所見に関わらず肉眼的な改善が得られない場合

は二次治療の放射線照射を行うこととした。

4) *H. pylori* 除菌療法と除菌効果判定の統一化

除菌療法に関しては種々の薬剤の組み合わせが報告されているが、本邦で最も普及しておりかつ除菌率の高い lansoprazole + amoxicillin + clarithromycin の3剤14日間投与のスケジュールを採択した。また、*H. pylori* 陰性の low-grade MALT に対しても除菌療法が有効性を示す症例もみられることから本臨床試験においても同様の除菌療法を行うこととした。除菌効果の判定には尿素呼気試験(UBT法)を用い、除菌失敗例に対しては lansoprazole + amoxicillin + metronidazole による再除菌を1回に限り行うことと決定した。

5) 化学療法の統一化

米国での無作為化比較試験の結果から、限局期 aggressive リンパ腫に対する治療法として化学療法(CHOP療法3コース)+放射線照射が標準的に用いられることから、今回の aggressive リンパ腫に対する臨床試験においても同様に CHOP 3コース+放射線照射(40.5Gy)で行うこととした。

6) 放射線照射法の統一化

参加予定施設の放射線治療の quality assurance に関するアンケート調査を行い、本臨床試験が実施可能な施設かどうかの選別を行った。平成11年度には参加予定施設の放射線腫瘍医による検討会を開催し、照射野設定法その他に関する具体的な検討を行った。low-grade MALT に対しては総量30Gy、aggressive リンパ腫症例には40.5Gyをいずれも1回線量1.5Gyで行うこととした。また、臨床試験遂行時の疑問点については研究事務局施設の放射線腫瘍医に随時コンサルトできる体制を設けた。

7) Endpoint と目標症例数の設定

本臨床試験のEndpointおよび目標症例数の設定は生物統計学専門家の協力のもとその設定を行った。Low-grade MALT に対しては、primary endpoint を5年治療成功生存率、secondary endpoint を生存期間、胃温存率、stage II2以上への進展例の出現頻度、有害事象の頻度と重篤度とし、目標症例数は150例とした。aggressive リンパ腫に対しては primary endpoint を臨界毒性の発現頻度、secondary endpoint をCR率、無増悪生存率、生存期間、胃温存率、有害事象の頻度と重篤度とし、目標症例数は55例と設定した。本プロトコール臨床試験の成績が外科手術成績を明らかに下回る可能性が生じたり、安全性

の点で問題が生じる可能性を想定し、効果安全性評価委員会を設置して必要に応じて審議を依頼することをプロトコルに明記した。また、重篤な有害事象や治療関連死亡が生じた場合の研究代表者への急送報告とその対応のシステムについてもプロトコルへ記載し参加施設に周知を行った。

8) 参加施設の確定

本臨床試験は臨床各科（外科・消化器内科・血液内科・放射線科）および病理医の緊密な連携が必須であり各施設内での討論を経て最終的に臨床各科での合意が確認された全国 31 施設の参加が確定した。また、施設内の倫理審査委員会が整備されていること、追跡調査が可能であることも条件としたが、全施設ともこれらの条件を満たしている。

プロトコルの施設内倫理審査と登録開始

平成 11 年 10 月に上記の諸問題の検討が終了しプロトコルが完成し、直ちに参加各施設の施設内倫理審査に入った。各施設での審査上大きな問題はなく、承認が得られた施設から順次症例の登録を開始した。平成 11 年 12 月 24 日に第一例目の登録が行われ、平成 15 年 12 月、low-grade MALT150 例、aggressive リンパ腫 55 例の予定症例数の登録を完了した。短期成績においては安全性と有効性を確認したが今後長期の追跡調査を残しているため、本研究班は本年度をもって終了し、来年度以降は厚生労働省がん研究助成金 15 指-2「がん専門医療施設を活用したがん診療の標準化に関する共同研究」班の分担研究として追跡調査を継続する予定である。

付随研究

当研究班に参加の国立がんセンター中央病院・東病院、愛知県がんセンター、四国がんセンターの 4 施設において *H. pylori* 除菌療法が普及した 1994 年以降の限局期 (stage I-II) 胃悪性リンパ腫に対し病理組織診断の見直しを行った。診断が確定した 97 例中、Low-grade MALT に対する除菌療法が施行された 66 例の内視鏡および生検組織所見の経時的推移を各々の専門医により見直し診断を行い内視鏡と組織診断 (Wotherspoon の histological grade) との対比を行った。その結果 72% の症例では、除菌あるいは再除菌により病変が軽快しており再増悪もみられずかつ肉眼像と組織所見の推移がほぼ合致していた。一方、除菌療法により全く効果が得られなかった症例が 17%、改善後に増悪した症例が 5%、組織所見が揺れ動いた症例が 5% に認められていた。今回のプロトコルで

は 2 次治療として放射線照射を規定したが、その適応のタイミングとしては除菌開始から 5 ヶ月以降、生検組織で grade 4 以上が 2 回連続で陽性となる場合を放射線照射の適応とすることが妥当であると考えられた。

分担研究者の吉野は胃 MALT リンパ腫の代表的な遺伝子異常としての t(11;18)(q21;q21) 転座と除菌に対する反応性の関連について検討し、*H. Pylori* の有無にかかわらず t(11;18)(q21;q21) 転座がある症例では除菌療法が無効であること、t(11;18)(q21;q21) 転座は *H. Pylori* とは独立した胃 MALT リンパ腫の発症因子であること、HSP60 について抗体価が除菌反応性と関係していることを示し、今後の課題として t(11;18)(q21;q21) 転座陰性症例における除菌抵抗例や高悪性度転化を起こす例の遺伝子異常の解明をあげている。

3 倫理面への配慮

本臨床試験はヘルシンキ宣言に則り、同意説明文書を用いて本人自身からの文書での同意を必須としている。その内容としては、本試験が実験的な治療であること、本試験への参加を拒否しても全く不利益を被らないこと、いつでも同意を撤回できること、プライバシーが保護されること等を含んでいる。また、試験全体としても第三者による効果安全性評価委員会を設置し、効果の点で外科的切除を下回る可能性が生じたり、安全性の点で問題が生じた場合試験を中止する規定を設けており、慎重に実施している。また参加施設では各施設の倫理審査委員会の承認のもと本試験を実施しており、倫理面への配慮を十分に行っている

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Ishikura, S., A phase II study of hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) following induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1117-1122, 2005.
2. Yamasaki R, Yoshino T, et al., Immune response in *Helicobacter pylori*-induced low-grade gastric-mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma.

14-7 原発性胃悪性リンパ腫に対する非外科的治療の適応と有効性の評価に関する研究

- J Med Microbiol. Jan;53(1):21-29,2004
3. Takenaka R, Yoshino T., et al., Serum Antibodies to Helicobacter pylori and its Heat-Shock Protein 60 Correlate with the Response of Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma to Eradication of H. pylori. Helicobacter. Jun;9(3):194-200,2004.
 4. Ogama Y, Yoshino T., et al., Prevalent hyper-methylation of the CDH13 gene promoter in malignant B cell lymphomas. Int J Oncol. Sep;25(3):685-91,2004.
 5. Matsuo T, Yoshino T., et al., Systemic malignant lymphoma 17 years after bilateral orbital pseudotumor. Jpn J Ophthalmol 48: 503-506,2004.
 6. Koirala TR, Yoshino T., et al., Induction and prevention of virus-associated malignant lymphoma by serial transmission of EBV-related virus from cynomolgus by blood transfusion in rabbits. Acta Med Okayama. Apr;58(2):67-74. 2004.
 - い、血液・腫瘍科、49 [suppl. 4] : 231-234、2004.
 10. 高木敏之、他、ワルダイエル絨悪性リンパ腫の治療法の変遷、頭頸部腫瘍、30 (3) : 363-366、2004.
 11. 玉木義雄、外部放射線治療のためのQAガイドラインの課題、新医療、81(12) : 78-81、2004 .
 12. 宮田佳典、胃癌治療 update 2004、臨床消化器内科増刊号、2004

日本語論文

1. 石倉 聡、放射線医学と病理学、各論「消化管」、病理と臨床、22(5):505-513、2004.
2. 石倉 聡、放射線治療の品質管理・品質保証、Cancer Frontier、6 : 113-117、2004.
3. 江口貴子、小田一郎、他、胃MALTリンパ腫除菌治療後のサーベイランス発生と進展からみて、胃と腸、39; 303-308、2004.
4. 滝沢耕平、小田一郎、他、十二指腸低悪性度リンパ腫に対するHelicobacter pylori (H.pylori)除菌療法、Progress of Digestive Endoscopy(消化器内視鏡の進歩)、64; 38-41、2004.
5. 江口貴子、小田一郎、他、胃MALTリンパ腫の内視鏡診断と長期経過、消化器内視鏡、16; 1399-1404、2004.
6. 吉野 正、悪性リンパ腫WHO分類の特徴、歴史的制定過程と今後の方向治療学、38:14-18、2004
7. 吉野 正、他、胃MALTリンパ腫の除菌後の経過と分子基盤、胃と腸、39 : 295 - 301、2004.
8. 吉野 正、他、病理からみたHelicobacter pylori除菌後の胃MALTリンパ腫の治療効果の判定、消化器内視鏡、16 : 1446 - 1451、2004.
9. 高木敏之、他、節性リンパ腫と節外性リンパ腫の違