

症 例

FDG-PET/CTが再発病変の検出および⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan 内用療法後の治療効果判定に有用であった悪性リンパ腫の1例

Usefulness of FDG-PET/CT in the detection and therapy effect assessment of patient with recurrent malignant lymphoma treated by ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy; a case report.

橋本 剛史¹⁾ HASHIMOTO Tsuyoshi 吉村 真奈¹⁾ YOSHIMURA Mana 小泉 潔²⁾ KOIZUMI Kiyoshi
 藤本 博昭³⁾ FUJIMOTO Hiroaki 橋本 祐子⁴⁾ HASHIMOTO Yuuko 大屋敷一馬⁴⁾ OHYASHIKI Kazuma
 牛見 尚史⁵⁾ USHIMI Takashi 柯 偉傑⁵⁾ KO Weijey 小島 豊之⁵⁾ KOJIMA Toyoyuki
 安田 聖栄⁵⁾ YASUDA Seiei 徳植 公一¹⁾ TOKUUYE Koichi

Key Words : FDG-PET, ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan, malignant lymphoma

《はじめに》

化学放射線療法に対し難治性で、⁹⁰Y 標識抗 CD20抗体治療 (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan, 商品名ゼヴァリン) を用いた内用療法の適応となった低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫症例に対して治療前後で FDG-PET/CT 検査を行った。近年、悪性リンパ腫の国際的なワーキンググループにより提唱されている治療効果判定¹⁾に基づき、ゼヴァリン治療の8週間後におこなった FDG-PET/CT の所見から完全寛解 (CR) と判断し、その後17カ月の経過観察でも CR が維持されている1症例を経験したので文献の検討を加えて報告する。

《症 例》

患者：50代男性。

主訴：悪性リンパ腫の治療後、再々発病変に対するゼヴァリン内用治療予定。

既往歴：33年前、胃癌の診断にて胃全摘出および胆嚢摘出術。

現病歴：7年前に腰背部痛、両下肢対麻痺および単径部リンパ節腫大が出現し徐々に増悪した。単径リンパ節生検を含めた精査により悪性リンパ腫 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫：DLBCL stage IV：骨髓、椎体浸潤) と診断され、化学療法 (R-THP-COP：リツキシマブ、ピラルピシン、シクロホスファミド、ピンクリスチンおよびブレドニゾロン) 8クール施行し CT および⁶⁷Ga シンチグラフィ上、CR となり退院した。その後、外来経過観察を行っていたところ、3年前に右腋窩

リンパ節腫脹が出現し⁶⁷Ga シンチグラフィで異常集積を認めたため、リンパ腫の再燃を疑いリンパ生検で濾胞性リンパ腫 (FL) grade II と診断された。治療経過中に DLBCL から FL への形質転換が生じたものと思われた。同部に対し放射線治療 (40Gy) と抗 CD20キメラ抗体 (rituximab, 商品名リツキサン) による免疫抗体療法を併用し CT

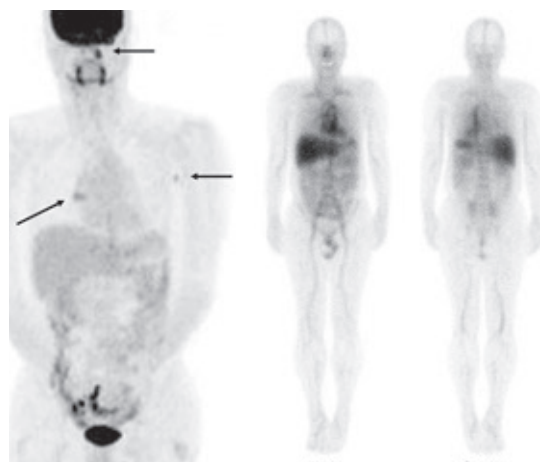


図1 ゼヴァリン治療前 FDG-PET/CT MIP 画像。左腋窩、右肺門、上咽頭左側に集積増加(矢印)を認め、リンパ腫病変の再燃が示唆された。

図2 ゼヴァリン治療前 ¹¹¹In 標識ゼヴァリンによる適格性評価画像。骨髓や肝臓、脾臓などへの異常集積は認められず、ゼヴァリン治療が可能と判断した。

1) 東京医科大学 放射線科 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1

TEL. 03-3342-6111 FAX. 03-3345-1437 e-mail: hashi244@tokyo-med.ac.jp

Department of Radiology, Tokyo Medical University

2) 同 八王子医療センター 放射線科 3) 同 第三内科 4) 同 第一内科 5) 四谷メディカルキューブ 画像診断センター

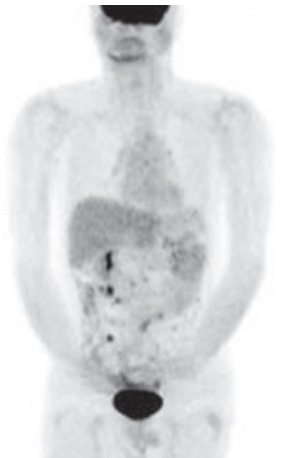


図3 ゼヴァリン治療8週間後
FDG-PET/CT MIP 画像。
治療前に認められた左腋窩、
右肺門、左咽頭扁桃への集積
はいずれも消失している。そ
の他にも異常集積は認められ
ず、CRと判断した。

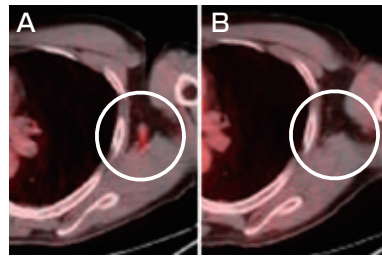


図4 治療前(A)および後(B)の左腋窩
部病変のPET/CT体軸断像。FDGの
集積消失の他、形態的にもリンパ節腫大
の縮小がみられる。

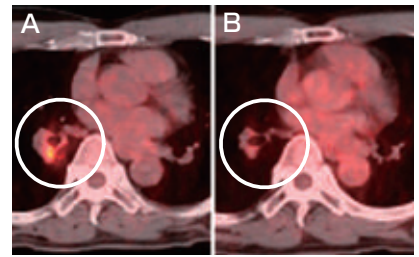


図5 治療前(A)および後(B)の右肺門部
病変のPET/CT体軸断像。CT上の形態
的改善に比べ、FDG集積の消失が治療
効果をより明瞭に表現している。

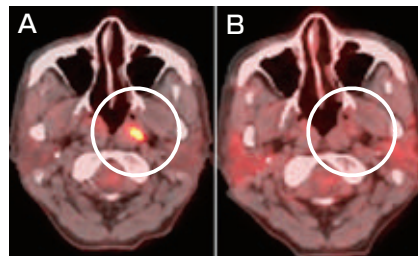


図6 治療前(A)および後(B)の上咽頭
左側病変のPET/CT体軸断像。CT上
の形態的改善に比べ、FDG集積の消失
が治療効果をより明瞭に表現している。

および ^{67}Ga シンチグラフィ上、CRとなり退院した。しかし、経過中また新たに左腋窩リンパ節腫大が出現したため、リンパ腫の再々発を疑い、3ヶ月前にFDG-PET/CTを行ったところ腫大した左腋窩リンパ節に一致する部位に加えて、右肺門、上咽頭左側に多発性のFDG集積亢進を認めたため(図1)、悪性リンパ腫の多発リンパ節病変での再々燃(re-stagingによる臨床病期 Ann Arbor II A)と診断された。難治再発性FLに対し外来にてリツキサン投与を行うとともに、ゼヴァリン投与目的で入院となった。

入院時血液検査および身体所見：WBC 5900, RBC 494万, Hb 14.1g/dL, Plt 25.2万, 好中球 2985 (50.6%), TP 6.2g/dL, LDH 122 IU/L, BUN 11.8g/dL, Cre 0.77mg/dL。Performance Status 0, 脾腫や肝腫大は認められなかった。

入院後経過：入院後、リツキサンを投与後に、 ^{111}In 標識抗CD20抗体 130MBqを投与し2および3日後にシンチグラムを撮像し骨髄および肝臓や脾臓などへの異常集積が無いことが確認され(図2)、ゼヴァリン治療適格例と判断した。7日後にリツキサンを前処置とし、ゼヴァリンを14.8MBq/kgで、全量 903MBqを投与した。即時型の有害事象は認められなかった。入院中はわずかに嘔気を自覚した以外は有害事象を認めず、入院21日後に退院となった。その後、外来にて、FDG-PET/CTを含めた病変の評価及び骨髄抑制等の副作用の経過観察を行った。ゼヴァリン投与8週間後に行ったFDG-PET/CTで、治療前に認められた左腋窩リンパ節、右肺門、上咽頭左側のFDGの異常集積は消失し、新たな病的集積の出現も認められずCRと判断した(図3)。ゼヴァリン治療前後におけるPET/CT画像の変化をみると、左腋窩リン

パ節ではFDGの集積消失のみならず、形態的にもリンパ節腫大の縮小がみられるが(図4)、右肺門(図5)および上咽頭左側(図6)の病変では、CT上の形態的改善に比べ、FDG集積の消失が治療効果をより明瞭に表現している。

経過観察中の副作用としては血液毒性として好中球減少と血小板減少が強く現れ、ゼヴァリン投与6週間後にそれぞれ好中球が1096(40.6%)、血小板が4.7万まで減少したが、G-CSF製剤の投与のみで対処し輸血は行わなかった。その後、感染症併発や出血などの重篤な合併症はなく、血液検査データの回復傾向が得られた。治療後は原疾患に関する治療は行われておらず、17ヶ月の経過観察で再発を示唆する画像的および身体所見などは認められていない。

《考 察》

悪性リンパ腫に対する治療法は、従来、化学療法や外照射による放射線治療を主体として行われてきた。しかし治療後に再発を繰り返す難治症例も多い。CD20陽性の再発または難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫とマンツル細胞リンパ腫に対し、リンパ球細胞表面抗原であるCD20に対する抗体を ^{90}Y で標識した薬剤(ゼヴァリン)を用いた内用療法が、その優れた治療効果と共に、本邦では2008年8月より保険診療可能な薬剤として供給可能になったことから注目されている。抗CD20モノクローナル抗体は単体でも、補体依存性細胞傷害作用および抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用による抗腫瘍効果によって、悪性リンパ腫の治療に用いられている(rituximab, リツキサン)。ゼヴァリンは、腫瘍細胞に対し高い特異性で付着するため、リツキサンの抗腫瘍効

果と、 ^{90}Y より放出される強いエネルギーの β 線による細胞障害効果が合わさることにより、リツキサン単独療法に比べ、治療効果は向上する。国内第II相臨床試験における奏効率は82.5%、完全寛解率は62.5%、無増悪生存期間は9.6ヵ月と良好な結果が得られている²⁾。長期予後を解析した米国での研究においても、前治療無効例を多く含む治療困難な症例群において5年生存率が53%と、高い治療効果が報告されている³⁾。

次に、ゼヴァリン治療を行った後の治療効果判定を如何に行うかが問題となってくる。従来CT等による形態学的な画像検査に基づく治療効果評価においては、治療が奏功して腫瘍が縮小しても、壊死組織や線維化からなる瘢痕が残存するために活動性病変の残存の評価が困難で、治療効果を過小評価する可能性があった⁴⁾。最近、FDGの集積の変化を治療効果判定に採用することが提案されている。悪性リンパ腫の国際的なワーキンググループ(International Harmonization Project)は、2007年に臨床応用と臨床試験に際しての治療効果判定におけるFDG-PETの利用についてのガイドラインを発表した¹⁾。それまでの悪性リンパ腫のWHO基準では、病変部に一致して画像上の異常所見があるが、無治療で3ヶ月以上変化しない場合、CRu (complete remission unconfirmed)として取り扱っていたが、新基準では、治療前にFDG集積が認められた病巣にFDGの集積が認められなくなった場合、CTでの残存腫瘍の有無にかかわらずCRと判定するとしている¹⁾。集積の判定は、基本的には病変周囲のバックグラウンドよりも高い場合を陽性と判定する¹⁾。この中でFDG-PETは、治療後少なくとも3週間後に行い、画像判定は定量的指標を用いず肉眼的に行うとも述べている¹⁾。本症例もゼヴァリン治療後、原疾患に対する追加治療は行わず、8週間後にFDG-PET/CT検査を行い、肉眼的評価で、治療前に見られた再発リンパ腫病変部への異常集積が消失したため、完全寛解が得られていると判断し、その後の経過観察でも再発徴候は見られない。もし、治療部位にFDGの異常集積が見られれば、活動性の腫瘍細胞が残存している根拠となる。特にFDG-PET/CTを用いれば、形態情報と機能情報の両者が同時に評価できる。固形癌の治療効果判定に対しても、従来、腫瘍の大きさの変化に基づく治療効果判定(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RECIST)基準⁵⁾が用いられてきたが、近年、FDGの集積変化に基づく固形癌の治療効果判定基準(PET Response Criteria in Solid Tumors: PERCIST)⁶⁾という概念が提案されている。非固形癌および固形癌の治療効果判定にPETおよびPET/CTが効果判定基準に組み込まれてきており、悪性リンパ腫においては固形癌より早く治療効果判定にFDG-PET所見が取り入れられたといえる⁷⁾。

ゼヴァリン治療において重症となりうる主な副作用として、血液毒性として好中球減少と血小板

減少が存在し、それぞれ84.4%、86.7%に見られるとされている²⁾。この治療法の血液毒性は通常の化学療法と比較して発現が遅く、治療開始から約6~8週後に最低値となり、通常2~3週間で改善するとされている⁸⁾。本症例でも投与6週間後に血液毒性による副作用のピークを迎えたが、G-CSF製剤投与により、数週間にて回復傾向が得られた。

《結 語》

従来治療に抵抗性であった悪性リンパ腫に対しゼヴァリン治療を行い、治療効果判定をFDG-PET/CTで行った。治療後17カ月の経過観察時点で、ゼヴァリン治療はCRをもたらし、治療後早期におこった国際的ガイドラインに基づく治療効果判定の妥当性が示唆された。今後、症例を増やし検討を加えていく予定である。

《文 献》

- 1) Chosen BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
- 2) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, et al. Japanese phase II study of ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer* 2009; 100: 158-164.
- 3) Gordon LI, Molina A, Witzig T, et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase I/2 study. *Blood* 2004; 103: 4429-4431.
- 4) 織内昇, 塚本憲史. 悪性リンパ腫に対するRI標識抗体療法の基礎と臨床; 悪性リンパ腫の診断と治療における核医学の役割. *血液フロンティア* 2009; 19: 1897-1904.
- 5) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.
- 6) Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50 Suppl 1: 122S-150S.
- 7) 阪原晴海. 特徴的な局所進展を示す悪性腫瘍 small round cell tumor の画像診断; 核医学. *臨床画像* 2010; 26: 26-34.
- 8) Witzig TE, White CA, Cordon LI, et al. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1263-1270.