

論文の内容の要旨

論文題目 皮膚リンパ腫に対する Tomotherapy を用いた Helical skin radiation therapy

氏名 山田 真由香

本研究の目的は、Tomotherapy を用いた原発性皮膚悪性リンパ腫に対するヘリカル皮膚放射線治療 (Helical skin radiation therapy; HSRT) の現状と問題点、今後の展望について、主に臨床的見地から検証することである。

第一章では原発性皮膚リンパ腫に関する基礎知識をまとめている。全身皮膚に病変が広がった症例に行われる Total skin electron beam therapy (TSEBT; 全身皮膚電子線照射療法) は、今研究の対象である HSRT によって代替出来ないかを検討している従来の治療法であり、入念に記載している。TSEBT は有効で安全な照射方法であるが、その処方線量も照射方法も未だ議論の中である。また、手間と時間がかかり、患者と医療者側双方に負担の大きい照射方法であるため、実際に TSEBT を施行可能な施設は限られているのが現状である。国内外で急速に普及している Tomotherapy を用いた広範囲の皮膚照射が有用であることが判明すれば、その恩恵は大きいと考える。

さらに第一章の後半では、比較的新しい技術である Tomotherapy の基礎事項を簡単にまとめ、Tomotherapy の広範囲の皮膚照射への適正と期待について述べている。皮膚照射は非常に浅い領域を照射ターゲットとした治療となるが、放射線治療につきもののビルドアップ効果の問題を Tomotherapy ではほぼ平行の非常に浅い角度で照射可能であることから理論上解決可能である。また、最大照射野が 40×40 cm のリニアックと比較し、一度に頭尾方向に 135 cm 照射可能という広い照射域を持ち、広範囲の照射を行うのに適している。Tomotherapy では回転照射とマルチリーフコリメーターにより理論的には皮膚の形状に合わせた照射野を作ることも出来る。またその照射法から固定精度の改善、患者と医療者側双方の負担の軽減も望める。

このように Tomotherapy は広範囲の皮膚照射に期待できる治療装置となっており、2013 年頃から諸外国から症例報告が出始め、現在までに 5 報告 (合計 9 症例) 確認している。当院では 2014 年 10 月に Tomotherapy が導入され、2015 年 6 月に初めて Tomotherapy を用いた菌状息肉症に対する両下肢皮膚への HSRT が行われた。

第二章では当院の HSRT の臨床成績および物理的妥当性についてまとめた。東京大学医学部附属病院で 2015 年 6 月から 2019 年 7 月までに原発性皮膚リンパ腫に対して HSRT を行った全症例をリストアップし、そのうち鼻、踵、頭皮の一部など、ごく限られた凹凸のある小範囲に対して Tomotherapy が使われた 3 症例を除いた 24 症例について検討した。本研究にエントリーした患者の一部 (7 人) は、人を対象とした医学系研究に関する倫理指針に沿って、東京大学医学部附

属病院での自主臨床試験「皮膚悪性リンパ腫に対するトモセラピーを用いた全身皮膚照射の探索的臨床研究」(整理番号 P 2016003、UMIN000022142)に登録されている。

Tomotherapy の頭尾方向の最大照射野が 135cm であるため、成人症例の場合は全身の皮膚を頭尾方向に 2 分割以上にして照射を行う必要がある。これは海外からの諸報告でも同様である。当院では頭頸部皮膚、体幹部+両上肢皮膚、両下肢皮膚の 3 部位に全身皮膚を分割し、複数か所照射が必要な場合は 1 部位ずつ逐次的に HSRT を行った。

全 24 症例に対し、頭頸部皮膚 HSRT が 19 回、体幹部+両上肢 HSRT が 18 回(頭頸部～体幹部+両上肢皮膚 HSRT 1 回、頭頸部～胸部皮膚 HSRT 1 回を含む)、下肢皮膚 HSRT が 16 回(骨盤～両下肢皮膚 HSRT 1 回含む)の計 53 回 HSRT が施行された。うち 8 例 24 照射は逐次的に 3 部位の HSRT を行い、全身皮膚照射とみなされている。同じ部位に HSRT の再照射を受けた症例は 3 例あり、いずれも頭頸部皮膚の HSRT であった。

24 症例の患者背景は、初回 HSRT 時の年齢中央値が 66 歳(範囲 24-77 歳)で、19 人(79%)は男性であった。各 HSRT の照射終了日からの観察期間中央値は 13 か月(範囲 2-50 か月)。24 症例中 20 例(83.3%)が菌状息肉症と診断され、残りの 4 症例はそれぞれ原発性皮膚 γ δ T 細胞リンパ腫、原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫非特異が 1 例ずつであった。

線量は初期 3 例のみ 10 Gy/10 分割で行っているが、HSRT 後すぐ再発を認めたため、その後菌状息肉症症例に対しては 20 Gy/10 分割まで線量増加した。3 例が照射完遂せずに中止となっている。

HSRT の治療成績は、菌状息肉症の全奏効率は 100%、その内訳は完全奏効(Complete response; CR)が 38 照射(80.9%)、部分奏功(Partial response; PR)が 5 照射(10.6%)、good PR が 4 照射(8.5%)と良好な結果となった。T ステージごとの CR 率は、T2 症例で 6 照射(66.7%)、T3 症例で 28 照射(90.6%)、T4 症例で 3 照射(50%)であった。全身皮膚照射を行った 8 症例 24 照射では、原発性皮膚 γ δ T 細胞リンパ腫の下肢皮膚照射の PR を除いて、菌状息肉症の 7 症例 21 照射はすべて CR(100%)であった。

このように菌状息肉症の HSRT の奏効率は標準線量の TSEBT と比較しても良好であったが、一方でその奏効期間は決して長くはないことも判明した。菌状息肉症に対する各 HSRT 全 47 照射の照射終了日から照射野内再発までの期間中央値は 5 か月(95%信頼区間 3.67-6.32 か月)と、低線量 TSEBT よりも短期であった。HSRT 終了日から照射野内再発に対する再照射までの期間中央値は 15 か月(95%信頼区間 9.76-20.24 か月)、全生存は 22 か月(95%信頼区間 13.6-30.4 か月)であった。

菌状息肉症以外の病型では、原発性皮膚 γ δ T 細胞リンパ腫の症例では全身皮膚照射を 10 Gy/10 分割で行い頭頸部皮膚と体幹部+両上肢皮膚は CR、下肢皮膚は PR であった。0-5 か月で各部位に照射野内再発を認めている。原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫は頭頸部皮膚 HSRT20 Gy/10 分割で CR かつ 10 か月照射野内再発なし、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫は頭頸部皮膚 HSRT30 Gy/15 分割で CR かつ 8 か月照射野内再発なし、

末梢性 T 細胞リンパ腫非特異では頭皮膚 HSRT 頸部～胸部 26 Gy/13 分割で good PR かつ 2 か月後に照射野内再発を認めるという経過であった。

HSRT の有害事象として、体幹部＋両上肢皮膚に HSRT を行った場合、線量に寄らず 94.1 % という高確率での Grade 3 以上の骨髄抑制が判明した。20 Gy 以上の体幹部＋両上肢皮膚 HSRT を受けると、70 %以上の確率で、Grade 3 以上の白血球減少、好中球減少、血小板減少が生じる。初期の体幹部＋両上肢皮膚 HSRT で Grade 5 の発熱性好中球減少症が 1 例発生した。骨髄抑制は TSEBT では文献上生じることは稀であり、HSRT に特徴的な有害事象である。HSRT 開始時には有害事象として想定されておらず、今研究で重要な意味をもつ。頭頸部皮膚 HSRT 単独、下肢皮膚 HSRT 単独では Grade 3 以上の骨髄抑制は認められなかった。他に有害事象として局所的な放射性皮膚炎 Grade 3 を 9.3 %に認めた。Grade 2 以上の放射線肺臓炎、白内障は認められていない。

放射線治療計画システム上でのリスク臓器およびターゲットの線量についても評価した。骨線量の中央値は 7.46 Gy(範囲 6.63-9.74 Gy)、肺 V5 中央値は 29.3 %(範囲 18.15-48.51 %)であった。

ガラス線量計を用いて体表線量の実測も行い、高精度を要求される HSRT の物理的な妥当性の検討も行った。肛門周囲の皮膚を除けば体表線量は処方線量の肛門周囲の皮膚を除いた照射範囲の体表線量の結果は、処方 1 回線量 2 Gy の処方線量の 74-130 %(中央値 101 %)であった。肛門周囲は治療計画システム上でも低値であり、実測も処方線量の 47-67 %(中央値 60 %)であった。期待していたほど均質性は高くなかったが、临床上は許容範囲と判断した。

以上より、HSRT には奏効率は良好なものの、奏効期間が短く、体幹部＋両上肢皮膚を含むと骨髄抑制の有害事象が強いという欠点が判明した。時間と手間のかかる TSEBT に代替しうる方法を模索したが、今研究の検証の結果、全身皮膚を対象とした場合 HSRT は従来の治療法よりも劣るという結論に帰着した。

一方で、物理的に照射精度は許容範囲であると判明したことにより、頭頸部皮膚 HSRT や両下肢皮膚 HSRT など、単独では重篤な骨髄抑制を起こさないと予想される、局所電子線でカバーの難しい凹凸のある広範囲の皮膚に用いるには、HSRT は有用な照射方法であることもわかった。体幹部＋両上肢皮膚については今後慎重に適応症例を選択していく方針である。症例数を重ね、線量均質性の向上を目指し、有害事象軽減と治療期間短縮のため低線量化も検討し、今後も継続してデータを蓄積して安全で有効な HSRT の一助としたいと考える。