

審査の結果の要旨

氏名 山田 真由香

本研究は、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したものであり、下記の結果を得ている。

1. 東京大学医学部附属病院での皮膚リンパ腫に対する HSRT の臨床成績についてまとめた。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 %) と良好な成績であることが判明した。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  $\gamma$   $\delta$  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、従来の治療法である標準線量の Total skin electron beam therapy (TSEBT; 全身皮膚電子線照射療法) と比較しても良好であることが判明した。
2. 一方で HSRT 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)、また全生存は 22 か月 (95 %信頼区間 13.6-30.4 か月) であった。
3. 菌状息肉症以外の希少な皮膚リンパ腫に対する HSRT 治療成績も、各病型 1 例づつではあるが判明した。原発性皮膚  $\gamma$   $\delta$  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 HSRT 20 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 HSRT 30 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。
4. HSRT の有害事象も判明した。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

小板減少を発症する。初期の体幹部+両上肢皮膚 HSRT の 1 例では Grade 5 の白血球減少も発生した。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 に特徴的な有害事象である。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。

5. 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。
6. 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、临床上は許容範囲であることが判明した。

以上、HSRT は奏効率は良好なもの、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問題点が判明した。各国で HSRT が試験的に行われている事態に、当院でのまとまった治療成績は一石を投じることとなり、重要な貢献をなすと考えられる。よって本論文は博士 (医学) の学位請求論文として合格と認められる。