

博士論文

強度変調放射線治療による全身照射の治療計画方法と臨床成績の検討

竹中 亮介

目次

略語	4
要旨	8
1. 序文	
1.1. 全身照射について	9
1.2. Helical TomoTherapy による強度変調放射線治療	13
1.2.1. Helical TomoTherapy の仕組み	13
1.2.2. 空気を含む領域での強度変調放射線治療	19
1.2.3. 全身照射における線量率の効果	23
1.3. 本論文の目的	24
1.4. 倫理面への配慮	25
2. 固定誤差に関して頑健な線量処方体積の検討	
2.1. 方法	26
2.1.1. 対象	26
2.1.2. CT 撮影	28
2.1.3. 治療計画	29
2.1.4. 固定誤差による線量分布の乱れの評価	31
2.2. 結果	32

2.2.1. 処方体積の異なる 3 つの元計画の比較	32
2.2.2. 横方向に移動させた CT へ照射した場合の線量分布の変化	35
2.3. 考察	38
2.4. 結論	47
3. 臨床成績	
3.1. 方法	48
3.1.1. 対象	48
3.1.2. 前処置の概要	49
3.1.3. ドナーの選定	50
3.1.4. 経過観察	51
3.1.5. 過去の移植症例との比較と統計解析	52
3.2. 結果	54
3.2.1. 症例背景	54
3.2.2. 全生存、無再発生存、無再発無重症有害事象発生生存	57
3.2.3. 生着	61
3.2.4. 晩期有害事象	63
3.2.5. 特定臓器の遮蔽を行なった症例	68
3.3. 考察	79

3.4. 結論	84
4. 本論文のまとめ	85
5. 謝辞	86
6. 引用文献	87

略語

略語	正式表記	日本語表記
AA	aplastic anemia	再生不良性貧血
AL	acute leukemia	急性白血病
ALD	adrenoleukodystrophy	副腎白質ジストロフィー
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AMN	adrenomyeloneuropathy	副腎脊髄ニューロパチー
AP	acute phase	急性期
Ara-C	Cytarabine	シタラビン
ATL	adult T-cell Leukemia	成人 T 細胞白血病
B-ALL	B-cell acute lymphoblastic leukemia	B 細胞急性リンパ性白血病
BMI	body mass index	ボディマス指数
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CMMoL	chronic myelomonocytic leukemia	慢性骨髄単球性白血病
CP	chronic phase	慢性期
CR	complete remission	完全寛解

Cre	creatinine	クレアチニン
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CTV	clinical target volume	臨床的標的体積
CY	Cyclophosphamide	シクロフォスファミド
CyA	Ciclosporin A	シクロスポリン
DLI	donor lymphocyte infusion	ドナーリンパ球輸注
DNR	Daunorubicin	ダウノルビシン
DSA	donor-specific antibody	ドナー特異的抗体
E2	estradiol	エストラジオール
FACS	fluorescence-activated cell sorter	蛍光活性化細胞選別
FFP	fresh frozen plasma	新鮮凍結血漿
Flu	Fludarabine	フルダラビン
FOV	field of view	有効視野
Fr	fraction	分割
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
Gy	Gray	グレイ

GVH	graft versus host	移植片対宿主
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
GVL	graft versus leukemia	移植片対白血病
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球型抗原
HVG	host versus graft	宿主対移植片
IDR	Idarubicin	イダルビシン
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
MDAPS	M.D. Anderson	M.D.アンダーソン
	prognostic scoring system	予後予測システム
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
Mel	Melphalan	メルファラン
MF	myelofibrosis	骨髄線維症
MIBG	metaiodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MIT	Mitoxantrone	ミトキサントロン
MLC	multi-leaf collimator	多葉コリメーター
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
PBSC	peripheral blood stem cell	末梢血幹細胞

PGST	progesterone	プロゲステロン
Ph	Philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
PSL	Prednisolone	プレドニゾロン
PTV	planning target volume	計画的標的体積
SD	standard deviation	標準偏差
T-ALL	T-cell acute lymphoblastic leukemia	T細胞急性リンパ性白血病
TBI	total body irradiation	全身照射
TMI	total marrow irradiation	全骨髄照射
SSD	source surface distance	線源表面間距離
UMIN	University Hospital Medical Information	大学病院医療情報ネットワーク
VMAT	volumetric-modulated arc therapy	回転型強度変調放射線治療
VOD	hepatic veno-occlusive disease	肝中心静脈閉塞症
VP-16	Etoposide	エトポシド

要旨

造血幹細胞移植前処置の全身照射において近年 Helical Tomotherapy を用いた強度変調放射線治療が試みられている。

本論文では、強度変調放射線治療を用いた全身照射において固定誤差に頑健な治療計画を行なうための線量処方体積を検討するとともに、強度変調放射線治療による全身照射を施行した症例の臨床成績を過去の寝台移動法による症例と比較した。

治療計画方法では空気を含んだ体積に対して線量を処方することがかえって線量分布の乱れの原因となることを示した。

臨床成績の比較では移植後の生存期間に統計学的有意差を認めなかったが、Helical TomoTherapy 群では肺関連有害事象が少ない傾向にあった。

1. 序文

1.1. 全身照射について

造血幹細胞移植は多くの血液悪性腫瘍ならびに一部の良性疾患に対する根治的な治療法である。一般社団法人日本造血幹細胞移植データセンターが公開している全国調査報告書によると、本邦では近年、年間約 3700 件の同種造血幹細胞移植が施行されている¹。

同種造血幹細胞移植の前には、レシピエントの血球を根絶して生着不全を抑制するとともに、体内に潜在的に残存する悪性腫瘍細胞を死滅させるために大量化学療法と全身照射（total body irradiation; TBI）による前処置が行われる。全身照射を施行せずに化学療法のみで前処置を行なう方法も報告されているが、全身照射を行なった方が予後良好とする報告が多い²⁻⁶。

全身照射は、化学療法との交差耐性の少ない治療方法であり、化学療法の移行性が不良な臓器（中枢神経系や精巣など）にも均一に有効で、代謝や排泄の効果を受けないため治療効果の個体差が少なく、さらに線量分布を調節することで特定臓器の遮蔽あるいは線量増加が可能であるという優れた特徴を有している

⁷。歴史的には 12 Gray (Gy) /6 Fraction (Fr)（総線量 12 Gy、6 分割）の全身照射をシクロフォスファミドとともに用いる前処置が最も頻繁に行われている^{8,9}。

全身照射の照射方法については治療装置と患者との距離（source surface distance;

SSD) を大きくすることによって照射野の範囲を広げて全身を照射する方法 (long SSD 法、図 1) や、1 門のビームの下を患者が何度も往復することによって全身を照射する方法 (寝台移動法、図 2) などが一般的であるが、全身照射の線量分割および照射方法についてどのような手法が他に比べて優れているかを明確に示した医学的根拠はない⁷⁻⁹。

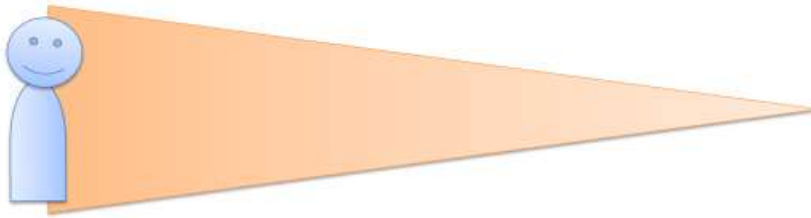


図 1 Long SSD 法

治療装置と患者の距離を大きくすることによって照射野が広がり、全身を照射できるようにする照射方法。

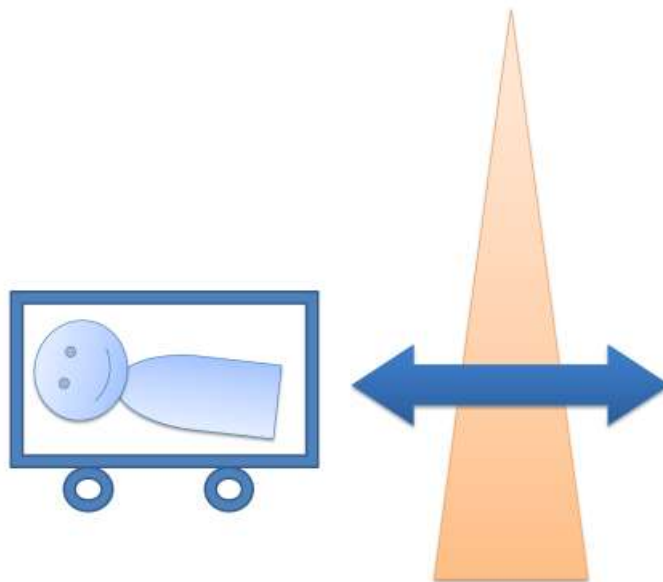


図 2 寝台移動法

移動する寝台に乗った患者が 1 門のビームの下を何度も往復することによって全身を照射する方法。

全身照射の線量を増加させることによって潜在的な悪性腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果を増強させることには期待が持たれるが、過去の報告では全身照射の線量を 12 Gy を超えて 15.75 Gy まで増加したことで腫瘍の再発率の低下を認めたものの、有害事象による死亡が増加したため全生存は向上しなかった¹⁰⁻¹⁴。全身照射の線量を増加することに一定の意義はあるものの、特定の臓器を高精度に遮蔽することができない従来の照射方法では正常臓器への障害が許容できないことが示唆される。

全身照射における正常臓器への放射線障害としてとりわけ頻度が高く重篤なものが放射線性肺障害である¹⁴⁻¹⁸。同種造血幹細胞移植の 25-80%で生じると報告によって幅が広いが、移植関連死の原因の約半数という報告もある主要な病態であり、放射線性肺障害をいかに防ぐかは重要な課題である¹⁸。

1.2. Helical TomoTherapy による強度変調放射線治療

1.2.1. Helical TomoTherapy の仕組み

Helical TomoTherapy[®] (Accuray、図 3) はコンピューター断層撮影 (computed tomography; CT) のように寝台を移動させながら層板状のビームを回転させて照射することができ、ビームを照射する際に任意の部位で射出口を開閉する機構 (開閉式多葉コリメーター、multi-leaf collimator; MLC) を有していることで、従来の治療装置では実現しえない高度に複雑な形状の線量分布を作り出すことのできる強度変調放射線治療専用機である (図 4) ^{19, 20}。



図 3 Helical TomoTherapy® (Accuray) の外観

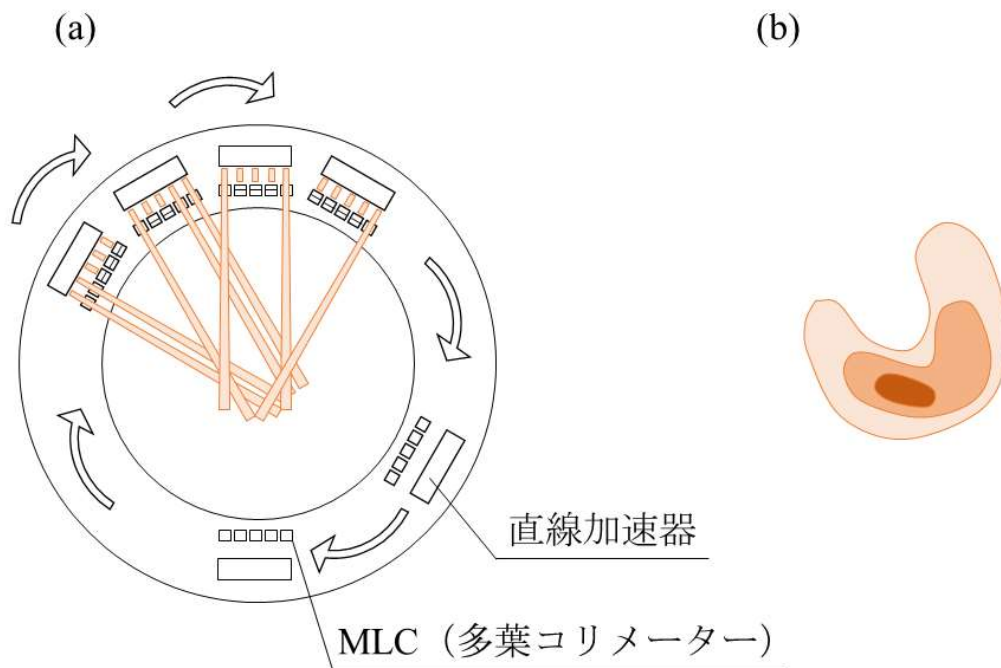


図 4 Helical TomoTherapy による照射の概念図

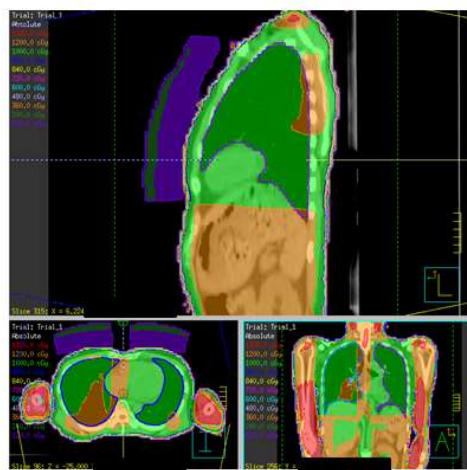
- (a) 直線加速器から射出されたビームは開かれた MLC（図では簡便のため 5 枚が描かれているが、実際には 64 枚である）を通して寝台に到達する。
- (b) 凹凸のある複雑な形状の線量分布が作成可能となる。照射野内の線量についても複雑に調整することができる。図では線量の違いを淡橙、橙、濃橙で示した。

近年、この複雑な形状の線量分布を作り出すことができるという特徴と、寝台を移動させながら頭尾に長い範囲を照射できるという特徴から、Helical TomoTherapy を全身照射に用いるという試みが報告されている²¹。従来の照射方法と Helical TomoTherapy による強度変調放射線治療との比較を表 1 に示す。従来の照射方法（Long SSD 法や寝台移動法）と Helical TomoTherapy による強度変調放射線治療との全身照射の線量分布の一例を示す（図 5）。

表 1 従来の照射方法と Helical TomoTherapy による全身照射の比較

因子	従来法	Helical TomoTherapy
線量分布	不均質	均質
線量増加/低減	困難	可能
皮膚表面線量	低線量	高線量
治療計画手法	容易	複雑
固定精度	甘さが許容可能	高精度が要求される
治療時間	約 30 分	約 60 分
線量率	低線量率	高線量率

従来の照射方法



Helical TomoTherapy

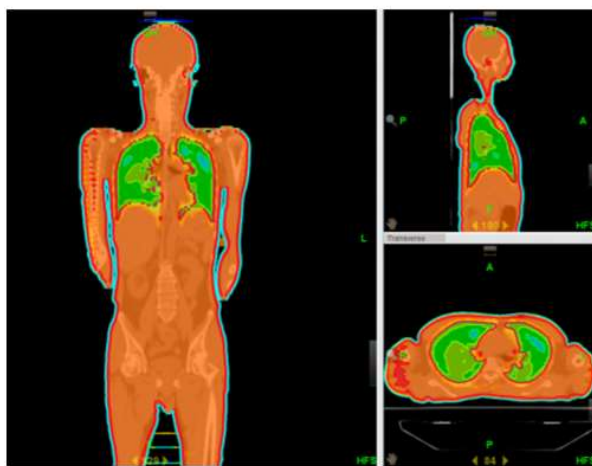


図 5 従来の照射方法と Helical TomoTherapy の線量分布の一例

橙色で塗られている部分が 12 Gy 照射されている部分、緑で塗られている部分が 10 Gy に抑えられている部分である。従来の照射方法では肺ブロックと呼ばれる鉛板を置いて肺の線量を抑える工夫をしていたが、鉛で遮蔽された肋骨への線量が下がってしまう問題があった。Helical TomoTherapy では肋骨への線量を下げることなく肺の線量を抑えることができる。

1.2.2. 空気を含む領域での強度変調放射線治療

X 線（光子）と物質の相互作用には、レイリー散乱、光電効果、コンプトン効果、電子対生成などが知られているが、このうち放射線治療に用いられる数メガボルトのエネルギーの X 線における主たる相互作用はコンプトン効果である²²。²³。コンプトン効果では、X 線が原子の軌道電子と衝突して電子を軌道外に跳ね飛ばす際に軌道電子に対して X 線のエネルギーの一部を与え X 線のエネルギーが減少する。したがって空気中のように電子密度の小さい空間ではエネルギーを与えるべき電子が少ないため、X 線はエネルギーを失いづらい。

また X 線が物質に進入してからは、入射した一次光子が物質と相互作用する他に、それによって散乱した二次電子もさらに周囲にエネルギーを与えるため、物質の表面よりも少し深部で吸収線量が高くなる現象が認められ、ビルドアップ効果と呼ばれている^{24,25}。物質の表面に対して斜めに入射したビームでは、鉛直に入射したビームと比較してビルドアップ効果によるエネルギーのピーク深が浅いため、表面の吸収線量が上昇する（図 6）。回転型の強度変調放射線治療では、皮膚表面に対して斜めに入射するビームの成分が寄与することから皮膚表面線量が上昇する傾向がある。

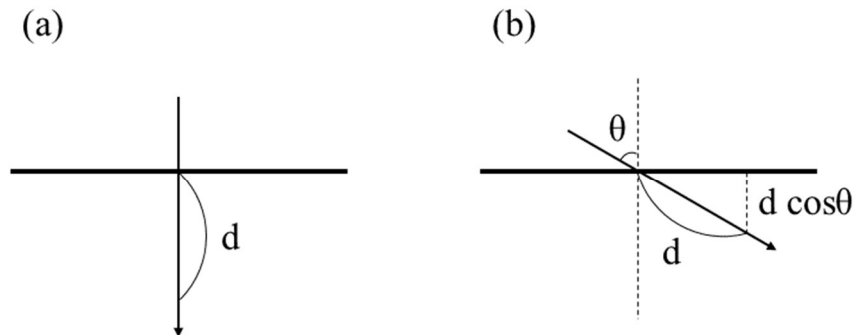


図 6 物質の表面に斜入する X 線のピーク深の概念図

- (a) 物質の表面と鉛直に入射する X 線のピーク深が d である場合、
 (b) 入射角 θ で入射する X 線のピーク深は約 $d \cos\theta$ となる。

特に強度変調放射線治療における線量処方体積が皮膚表面近傍まで存在する場合や、さらに言えば周囲空気を含む場合には、吸収線量の低下しやすい領域の線量を増加させるために表面に強いビームを照射することに繋がり、わずかな固定誤差で皮膚表面が高線量にさらされることとなる²⁶。

放射線治療のビーム作成においては、治療すべき潜在的な腫瘍の存在する領域（臨床的標的体積、**clinical target volume; CTV**）に、毎回の照射時間内に生理的な動きによって CTV が移動することを代償するマージンや、毎回の照射間で固定誤差を生じることを代償するマージンを付加して計画的標的体積（**planning target volume; PTV**）を設定し、PTV に線量を処方することが一般的である²⁷。

Helical TomoTherapy による全身照射においては全身を照射するという目的から、皮膚表面までが CTV となる。それに生理的な動き（呼吸性変動）や固定誤差（照射時間が長いため、固定誤差が大きくなることが想定される）を見込んで PTV を設定して処方体積とする場合には、必然的に周囲の空気を含んだ領域に線量を処方することとなるため、従来の照射方法と比較して皮膚表面が高線量となりやすい（図 7）。

皮膚表面での高線量を避けるための工夫として、線量処方体積から皮膚表面を除くことがしばしば行われる^{26, 28, 29}。

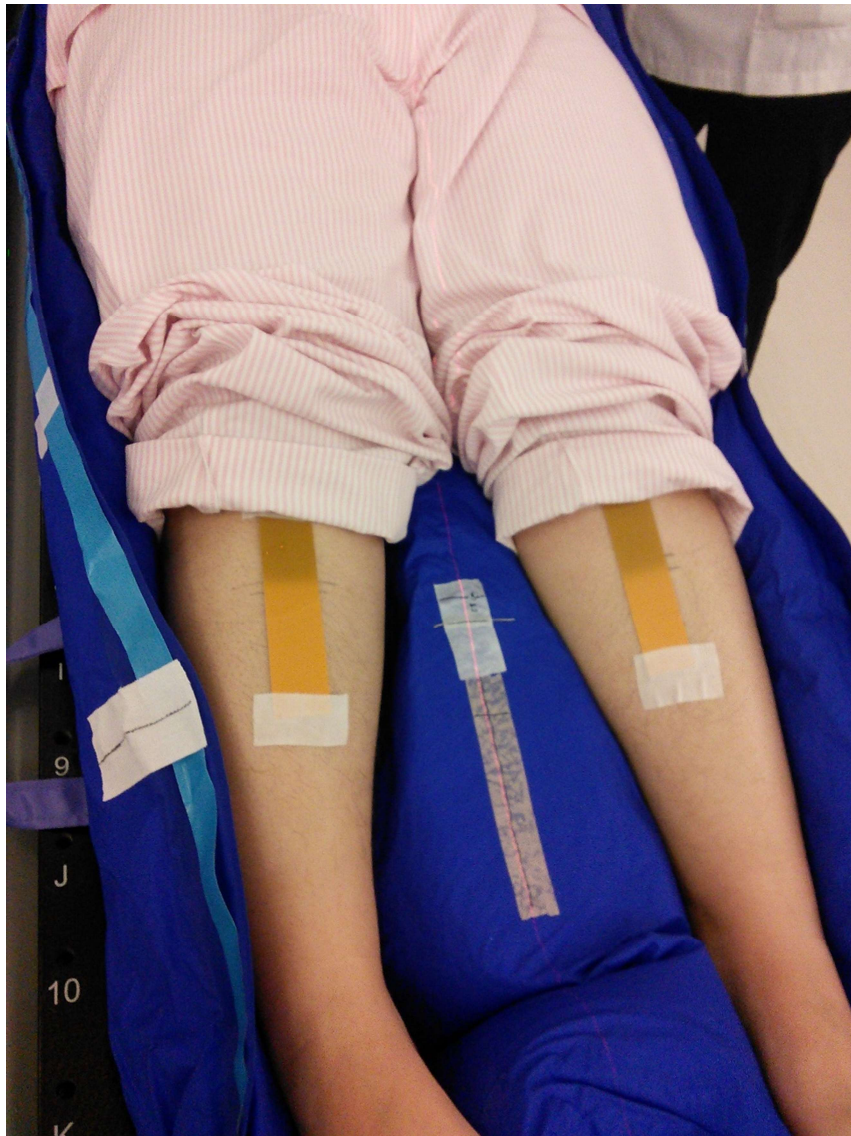


図 7 Helical TomoTherapy と従来の照射方法との表面線量の違い

頭頂部から下腿中央までを Helical TomoTherapy で照射し、下腿中央以下を従来の照射方法（long SSD 法）で照射した。下腿中央に貼付したガフクロミックフィルムが頭側のみで濃染していることから、頭側を照射した Helical TomoTherapy では皮膚表面まで高線量が照射されていることが分かる。

1.2.3. 全身照射における線量率の効果

全身照射における放射線性肺障害の頻度を上げる因子として全身照射を高い線量率（単位時間あたりの照射線量）で行なうことが知られており、全身照射の線量率を 10 cGy/min 以下に抑えることが推奨されている^{17, 18}。腎障害についても同様に高線量率であることが晩期障害のリスク因子と報告されている³⁰。

Helical TomoTherapy はその機構の特性上、線量率が 850 cGy/min と非常に高いが、強度変調放射線治療における高線量率を従来の照射方法における放射線性肺障害のリスク因子としての線量率と同様に扱ってよいかはまったく未知の事柄であり、Helical TomoTherapy による全身照射後の長期経過観察はこれまでに報告されていない。

1.3. 本論文の目的

本論文前半では治療計画方法の検討を行なう。全身照射では治療時間が長いことを懸念して照射中の固定誤差を考慮した CTV-PTV マージンを大きく取ることが望ましいように思われる。しかし一方でマージンを取った部分はすべて電子密度の低い空気の領域であり、空気を含んだ体積に線量を処方することによって体表面に強いビームが照射されてかえって固定誤差に伴う線量分布の乱れ（主として皮膚表面での高線量）が起こりうる。線量を処方する体積を CTV からマージンを取った領域にする場合と、逆に皮膚表面を除いた領域にする場合のいずれの計画が固定誤差に関して線量分布の乱れが少ないかを検討する。

本論文後半では、臨床成績の検討として 2014 年 11 月から Helical TomoTherapy を用いて強度変調放射線治療によって全身照射を行なった症例の治療成績を報告する。また、これを 2009 年 04 月から 2014 年 10 月までに寝台移動法によって全身照射を行なった症例の治療成績と比較する。

1.4. 倫理面への配慮

本研究における全身照射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「強度変調放射線治療による造血幹細胞移植前全身照射の臨床第 II 相試験」（識別番号 P2015007-11Y、UMIN000017563）として実施した。成人患者には書面によるインフォームドコンセントを行なった。未成年患者については代諾者に対して書面によるインフォームドコンセントを行なうとともに、既就学児に関しては患者本人からもアセントを得た。

2. 固定誤差に関して頑健な線量処方体積の検討

2.1. 方法

2.1.1. 対象

東京大学医学部附属病院で造血幹細胞移植前に Helical TomoTherapy による強度変調放射線治療で全身照射を施行した初期連続 10 症例を対象とした。表 2 に患者背景を示した。

表 2 患者背景

症例番号	年齢(歳)	性別	身長(cm)	体重(kg)	BMI	疾患
1	55	男性	166	50	18.0	AML
2	11	女性	135	27	14.6	T-ALL
3	31	男性	173	75	24.9	CML
4	43	女性	159	62	24.6	MDS
5	45	男性	176	74	23.7	T-ALL
6	43	女性	168	52	18.5	B-ALL
7	37	男性	159	47	18.6	ATL
8	42	女性	163	50	18.7	AML
9	43	男性	176	58	18.9	AML
10	41	女性	157	47	19.0	B-ALL

略語：AML = acute myeloid leukemia, ATL = adult T-cell Leukemia, B-ALL = B-cell acute lymphoblastic leukemia, BMI = body mass index (体重(kg)÷身長(m)²), CML = chronic myeloid leukemia, MDS = myelodysplastic syndromes, T-ALL = T-cell acute lymphoblastic leukemia.

2.1.2. CT 撮影

仰臥位で BodyFIX[®] (ELEKTA) および頭部固定シェルを用いて体動の抑制を行なった (図 8)。計画 CT は 16 列 CT である Aquilion LB[®] (東芝) で撮影し、スライス厚を 5 mm、有効視野 (field of view; FOV) を 55×55 cm とした。



図 8 計画 CT 撮影の様子

2.1.3. 治療計画

各患者に対して、線量処方体積の異なる 3 つの治療計画を作成した。それらを計画 A、計画 B および計画 C とした。それぞれの線量処方体積は以下の通りである。

肺を除く全身を臨床的標的体積 (CTV) とした。

- i. 計画 A における線量処方体積は CTV から体表面 5 mm を除いた領域 (PTV-) とした。
- ii. 計画 B における線量処方体積は CTV そのもの (PTV₀) とした。
- iii. 計画 C における線量処方体積は CTV に周囲の空気 5 mm を加えた領域 (PTV+) とした。

計画 A では PTV-の体積中の 95%に総線量 12 Gy が 6 分割で照射されるように計画を作成した (PTV-の $D_{95\%} = 12 \text{ Gy}/6 \text{ Fr}$)。計画 B および計画 C においても各々の PTV (PTV₀ または PTV+) への線量を調整して、PTV-の 95%に総線量 12 Gy が 6 分割で照射されることとした。正常臓器への線量制約として、肺の $V_{10\text{Gy}}$ (肺全体の体積に占める 10 Gy 以上照射される肺の体積の割合) が 10%以下になるように制約をかけた。また、腎臓の最大線量が 12 Gy を超えないように制約をかけた。

治療計画は TomoTherapy Planning Station (TomoHDA System ver. 2.0.2, Hi-Art ver.

4 ; Accuray) を用いた。照射幅は 5 cm、寝台移動のピッチは 0.43、モジュレーションファクター (TomoTherapy における治療ビームの複雑さの指数) の上限を 2.5 とした²¹。

2.1.4. 固定誤差による線量分布の乱れの評価

TomoTherapy Planning Station において、CT の画素は $256 \times 256 \times N$ ピクセル (N は CT のスライス数) に再構成された。今回の計画 CT の FOV は 55×55 cm であったので、軸位断面での 1 ピクセルは 0.2148 cm ($= 55/256$ cm) に相当した。固定誤差が線量分布に与える影響を評価するため、計画 CT を横方向に 2 ピクセル (4.296 mm)、5 ピクセル (10.74 mm)、10 ピクセル (21.48 mm) 移動させた CT を作成し、それぞれに治療ビームを照射したときの線量分布を計算し、元計画の線量分布との変化を評価した。評価した線量分布指標は以下の通りである。CTV (肺を除く全身) について $V_{90\%}$ (CTV に占める、処方線量の 90% が照射されている領域の割合)、 $V_{100\%}$ 、 $V_{110\%}$ 、 $D_{98\%}$ (CTV の 98% が照射されている線量)、 $D_{2\%}$ を評価した。また体表面 5 mm の $D_{98\%}$ および $D_{2\%}$ 、肺の $V_{10\text{ Gy}}$ および $V_{12\text{ Gy}}$ を評価した。すべての症例の身長が TomoTherapy で一度に照射可能な頭尾の長さである 128 cm を超えていたため、実際の治療は頭頂部から大腿中央までと大腿中央から足先までの 2 部位に分けて照射したが、今回は頭頂部から大腿中央までのビームのみについて評価した。

統計解析は JMP, version 11.2 (SAS Institute Inc.) を用いた。元の線量分布と横方向に移動させた CT にビームを照射した場合の線量分布との指標の変化の有意差は paired Student's t test で行ない、有意水準を $P < 0.05$ (両側) とした。

2.2. 結果

2.2.1. 処方体積の異なる 3 つの元計画の比較

方法に示した通り、計画 A では PTV- の 95% に総線量 12 Gy が照射されるように計画を作成した (PTV- の $D_{95\%} = 12 \text{ Gy}/6 \text{ Fr}$)。計画 B および計画 C において各々の PTV- の 95% に総線量 12 Gy が照射されることとするための PTV (PTV₀ または PTV+) への処方線量は、計画 B において PTV₀ への中央値 94.6% (範囲: 93.0%~95.0%)、計画 C において PTV+ への中央値 93.1% (範囲: 91.0%~94.0%) であった。

元計画において、CTV の $V_{100\%}$ (平均値 \pm 標準偏差) は計画 A、B および C においてそれぞれ $93.3 \pm 0.6\%$ 、 $94.9 \pm 0.4\%$ 、 $95.5 \pm 0.3\%$ であった。その他の線量分布指標は表 3 に示した。CTV の $V_{90\%}$ および $V_{100\%}$ は計画 A が他の 2 つの計画よりも低値であった ($P < 0.001$)。3 つの計画方法はすべて PTV- (CTV から体表面 5 mm を除いた領域) の 95% に総線量 12 Gy が照射されるように作成されたため、CTV の線量の相違は主として体表面 5 mm への線量の違いに依っていた。体表面 5 mm に対する線量中央値 (平均値 \pm 標準偏差) は、計画 A、B および C でそれぞれ $12.4 \pm 0.2 \text{ Gy}$ 、 $12.7 \pm 0.2 \text{ Gy}$ および $13.1 \pm 0.1 \text{ Gy}$ であった。いずれの計画方法においても肺は良好に遮蔽されていた。肺の $V_{12 \text{ Gy}}$ はいずれの計画方法でも 0% であり、 $V_{10 \text{ Gy}}$ は計画 A、B および C でそれぞれ 5.3

$\pm 3.6\%$ 、 $6.4 \pm 5.3\%$ および $7.0 \pm 2.8\%$ であった。

表 3 元計画および横方向へ移動させた CT へ照射した場合の線量分布の指標

		計画 A				計画 B				計画 C			
平均値		元計画	2 ピクセル	5 ピクセル	10 ピクセル	元計画	2 ピクセル	5 ピクセル	10 ピクセル	元計画	2 ピクセル	5 ピクセル	10 ピクセル
±標準偏差													
CTV	V _{90%} (%)	97.9±0.2	97.7±0.2	96.0±0.7	92.4±1.0	98.6±0.3	98.4±0.2	97.6±0.3	95.5±0.6	98.7±0.2	98.6±0.2	97.9±0.3	96.6±0.6
	V _{100%} (%)	93.3±0.6	93.0±0.7	90.8±1.6	84.6±4.4	94.9±0.4	94.8±0.5	93.7±0.9	90.8±1.2	95.5±0.3	95.5±0.4	94.8±0.4	93.0±0.7
	V _{110%} (%)	2.0±1.0	5.6±8.0	8.8±10.5	10.7±7.5	5.8±6.8	8.2±7.1	11.1±7.2	15.9±8.3	18.1±7.1	20.5±8.1	23.3±7.0	28.5±6.1
	D _{2%} (Gy)	13.2±0.1	13.3±0.1	13.4±0.1	13.4±0.2	13.3±0.2	13.5±0.2	14.0±0.3	14.6±0.3	13.8±0.2	14.0±0.1	14.9±0.3	16.2±0.6
	D _{98%} (Gy)	10.8±0.1	10.7±0.1	9.8±0.3	8.8±0.1	11.1±0.2	11.0±0.1	10.5±0.2	9.5±0.3	11.2±0.1	11.2±0.1	10.7±0.2	9.8±0.3
肺	Mean dose (Gy)	9.4±0.1	9.5±0.2	9.8±0.1	10.3±0.2	9.3±0.2	9.4±0.2	9.7±0.2	10.3±0.2	9.4±0.1	9.5±0.2	9.8±0.2	10.5±0.2
	V _{10 Gy} (%)	5.3±3.6	12.0±3.9	25.1±3.7	41.6±3.1	6.4±5.3	12.2±4.4	23.9±3.8	41.8±3.4	7.0±2.8	13.5±2.9	26.1±2.6	43.2±3.0
	V _{12 Gy} (%)	0.0±0.0	0.1±0.1	4.9±1.2	21.9±1.5	0.0±0.0	0.1±0.1	4.6±1.9	21.5±1.9	0.0±0.0	0.1±0.1	5.1±1.2	21.8±2.4
体表面	Mean dose (Gy)	12.4±0.2	12.4±0.2	12.1±0.3	11.8±0.2	12.7±0.2	12.8±0.2	12.8±0.2	12.6±0.1	13.1±0.1	13.2±0.1	13.4±0.1	13.3±0.1
5 mm	D _{2%} (Gy)	13.3±0.1	13.4±0.1	13.5±0.2	13.5±0.2	13.5±0.2	14.1±0.2	15.1±0.3	15.1±0.3	14.3±0.3	15.0±0.4	16.9±0.9	17.8±1.2
	D _{98%} (Gy)	9.8±0.4	9.7±0.4	8.4±1.0	6.8±0.3	11.1±0.5	11.0±0.5	10.4±0.7	8.9±0.3	12.0±0.4	11.9±0.4	11.6±0.4	11.6±0.4

2.2.2. 横方向に移動させた CT へ照射した場合の線量分布の変化

元計画および横方向に移動させた CT へ照射した場合の線量分布の一例を図 9 に、線量体積ヒストグラムの一例を図 10 に示した。

横方向に移動させた CT に照射した場合の線量分布では、3 つの計画方法のいずれにおいても元計画と比較して高線量領域（処方線量の 110%を上回る領域）と低線量領域（処方線量の 90%を下回る領域）のいずれもが拡大した。CTV の $V_{100\%}$ は 3 つの計画方法のいずれにおいても横方向への移動量が増えるにしたがって低下したが（表 3）、2 ピクセル（4.296 mm）の移動ではその低下は統計学的に有意ではなかった（計画 A において $P=0.07$ 、計画 B において $P=0.15$ 、計画 C において $P=0.72$ ）。5 ピクセル（10.74 mm）の移動では CTV の $V_{100\%}$ は統計学的に有意に低下した（いずれの計画方法においても $P<0.001$ ）。CTV の $V_{100\%}$ の低下は計画 A で最も大きかった。10 ピクセル（21.48 mm）の移動においては計画 A では CTV の $V_{100\%}$ が 90%未満に低下していたが、計画 B、C では 90%以上に保たれていた。その一方で、CTV の $V_{110\%}$ は計画 C でもっとも大きく、計画 C における 5 ピクセル（10.74 mm）移動時の $D_{2\%}$ は 14.9 Gy に達した。肺の線量はいずれの計画方法でも同等であった。いずれの計画方法でも肺の $V_{10\text{Gy}}$ は 2 ピクセル（4.296 mm）、5 ピクセル（10.74 mm）移動のそれぞれで 12%および 25%に抑えられていたが、10 ピクセル（21.48 mm）の移動では 40%に及んでいた。

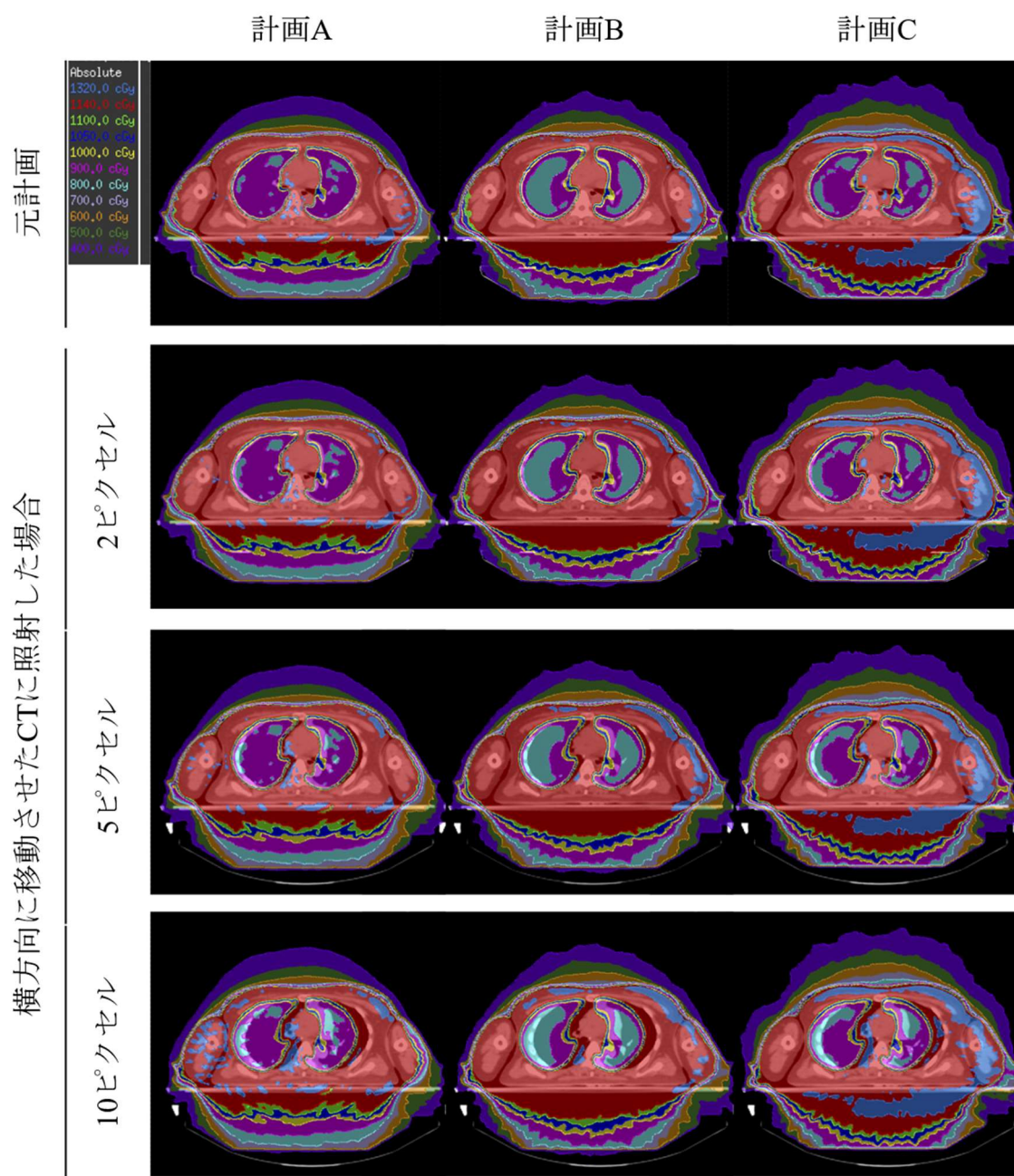
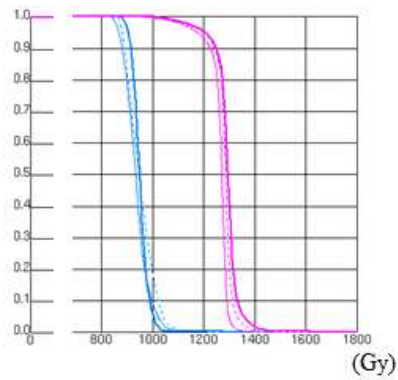


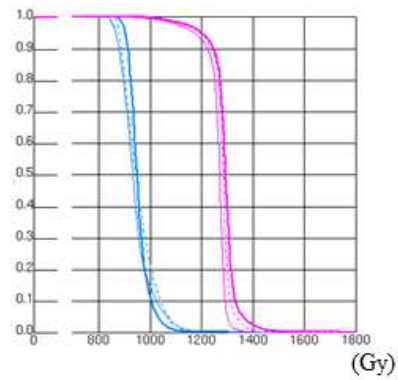
図 9 元計画および横方向に移動させた CT へ照射した場合の線量分布の一例

赤で塗られている部分が 12 Gy 照射されている領域、青で塗られている部分が 13.2 Gy (処方線量の 110%) 以上が照射されている領域である。元計画 CT の体輪郭からはみ出した領域が高線量となっている。その影響は計画 C で顕著である。

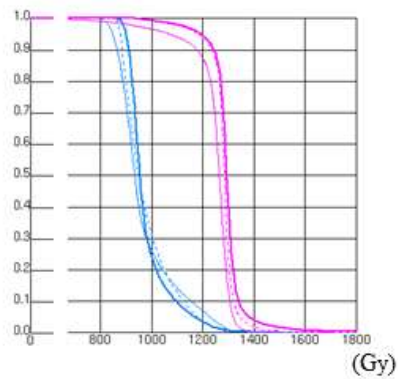
(a) 元計画



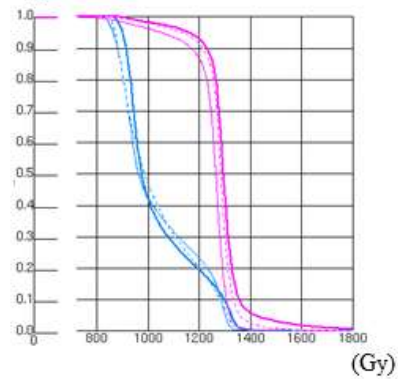
(b) 2ピクセル移動



(c) 5ピクセル移動



(d) 10ピクセル移動



—— 計画A
----- 計画B
—— 計画C

図 10 元計画および横方向に移動させた CT に照射した場合の線量体積ヒストグラムの一例

CTV の線量体積ヒストグラムを紫で、肺の線量体積ヒストグラムを青で示した。横軸は線量 (Gy)、縦軸は当該臓器において横軸の線量が照射されている体積が臓器全体の体積に占める割合である。

5 ピクセルの移動では CTV の $V_{100\%}$ が低下しており、特に計画 A で目立っている。10 ピクセルの移動では肺の $V_{12\text{Gy}}$ が 40% を超えている。

2.3. 考察

元計画における CTV への線量や肺への線量は、いずれの計画方法においても過去の強度変調放射線治療による全身照射の報告と同様のものではあった^{21, 31}。

固定誤差を再現するための横方向の CT 画像の移動において、計画 A (処方体積として CTV の表面 5 mm を除いた領域を採用した計画方法) では他の 2 つの計画方法と比較して CTV への線量が低くなる一方で、計画 C (処方体積として CTV の周囲の空気を含んだ領域を採用した計画方法) では他の 2 つの計画方法と比較して皮膚表面の高線量領域が大きい結果であった。本研究では高線量領域および低線量領域を示す指標として CTV の $V_{110\%}$ および $V_{90\%}$ を用いたが、これは American College of Radiology および American Society for Radiation Oncology による全身照射のガイドラインにおいて、全身への線量均一性を処方線量の 90% から 110% の範囲に収めることが推奨されているためである³²。肺の線量に関しては $V_{10\text{Gy}}$ が 40% を超えないことを許容範囲と考えた³³。その観点では、横方向への 10 ピクセル (21.48 mm) のずれは容認できないことが分かる。2 ピクセル (4.296 mm) のずれは線量分布にわずかな影響しか与えなかった。CTV の $V_{100\%}$ は計画 C では元計画においてもやや大きかった。これは $D_{95\%}$ を 12 Gy としたことに起因しており、周囲の空気を含んだ体積に処方する場合には $D_{95\%} = 12\text{ Gy}$ と $V_{110\%} < 10\%$ は両立しえないことが分かる。より低い処方線量であれば $V_{110\%}$ を下

げることができる。過去の報告では $D_{50\%} = 12 \text{ Gy}$ という低い線量処方を採用しているものもある^{34,35}。しかしながら、 $D_{95\%}$ への処方もまた一般的なものであり、本研究での線量分布指標は過去のそれらの報告と同等であった^{21,31}。低い線量処方であれば周囲の空気を含んだ体積に処方しても皮膚表面での高線量を避けられる傾向があるとはいえ、固定誤差によって元計画の体輪郭からはみ出した領域が高線量になりやすい影響には変わりがないため、処方体積に周囲の空気を含むことが合理的ではないだろう。強度変調放射線治療においては空気を含んだ体積に対して固定誤差を考慮した大きなマージンを取って線量を処方することが、固定誤差による高線量領域の出現を引き起こすことでかえって線量分布の乱れの原因となるという逆説的な現象を認識しておくべきである。

これまでのところ Helical TomoTherapy による強度変調放射線治療を用いた全身照射において固定誤差が線量分布に与える影響を評価した報告はない。過去には回転型強度変調放射線治療 (volumetric-modulated arc therapy; VMAT) による全骨髄照射において横方向への 5 mm のずれによる全身への線量中央値の変化が元計画と比較して 0.1% に収まったという報告がある³⁶。全身照射では全骨髄照射と比較して CTV が皮膚表面まで存在するため、固定誤差によって皮膚表面に高線量領域が出現するという現象がより起こりやすいと予想されるが、 5 mm の固定誤差が許容されるという結果は本研究と合致する。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究は治療計画機上のシミュレーションであるため、皮膚表面の絶対線量をどこまで正確に計算出来ているかは議論がある。それでもなお、本研究のシミュレーションにより 3 つの計画方法における傾向を把握することは可能である。

本研究では主として横方向への均一な移動についてシミュレーションを行なった。補足実験として他の方向への均一な移動についても同様のシミュレーションを行なったが（腹側方向への 10.74 mm の移動および頭側方向への 10 mm の移動）、本研究の結果と同様に元計画の体輪郭からはみ出した部分が高線量領域となり、その影響は計画 C において最も大きかった（図 11 および表 4）。方向による高線量領域のできやすさについていえば、腹側方向への移動の場合に最も高線量領域が出来やすく、頭側方向への移動ではその影響は少なかった。ヒトの体を模式的に直方体とした場合に腹側方向への移動で最も体輪郭からはみ出す領域が大きいことが理解できる（図 12）。

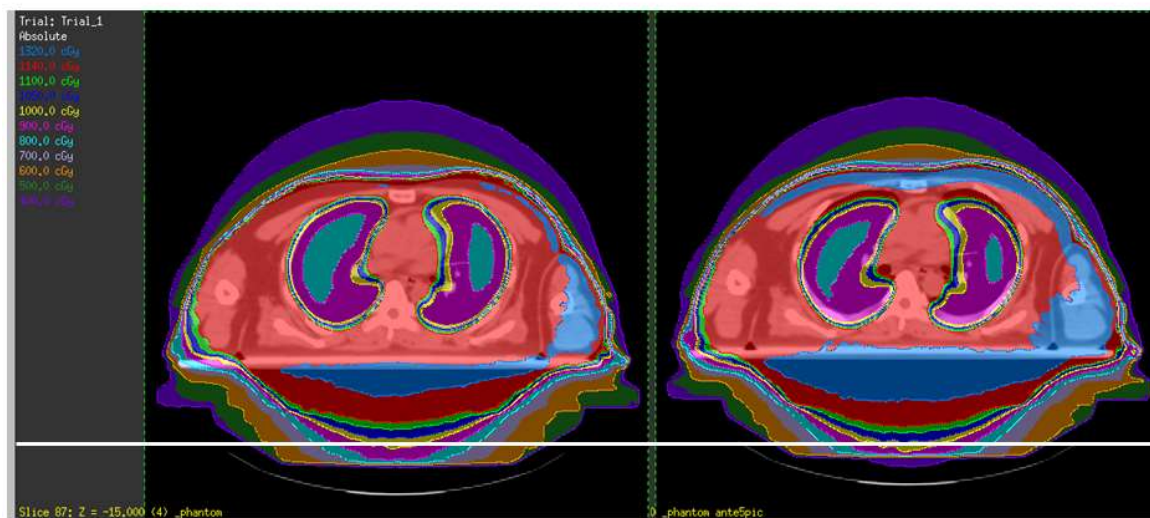


図 11 腹側へ 10 mm 移動させた CT へ照射した場合の線量分布の一例

左が元の計画の線量分布、右が腹側へ 10 mm 移動させた CT へ照射した場合の線量分布である。赤で塗られている部分が 12 Gy 照射されている領域、青で塗られている部分が 13.2 Gy (処方線量の 110%) 以上が照射されている領域である。元計画 CT の体輪郭からはみ出した腹側の領域が高線量となっている。

表 4 元計画および各方向に移動させた CT へ照射した場合の線量分布の指標

		計画 A				計画 B				計画 C			
	平均値	元計画	腹側	外側	頭側	元計画	腹側	外側	頭側	元計画	腹側	外側	頭側
	±標準偏差		10.74 mm	10.74 mm	10 mm		10.74 mm	10.74 mm	10 mm		10.74 mm	10.74 mm	10 mm
CTV	V _{90%} (%)	97.9 ± 0.2	96.0 ± 0.6	96.0 ± 0.7	97.8 ± 0.2	98.6 ± 0.3	97.5 ± 0.3	97.6 ± 0.3	98.5 ± 0.4	98.7 ± 0.2	97.8 ± 0.4	97.9 ± 0.3	98.7 ± 0.2
	V _{100%} (%)	93.3 ± 0.6	91.4 ± 1.2	90.8 ± 1.6	93.2 ± 0.6	94.9 ± 0.4	94.7 ± 0.4	93.7 ± 0.9	94.8 ± 0.5	95.5 ± 0.3	95.6 ± 0.4	94.8 ± 0.4	95.6 ± 0.5
	V _{110%} (%)	2.0 ± 1.0	9.6 ± 6.4	8.8 ± 10.5	5.3 ± 8.4	5.8 ± 6.8	19.0 ± 10.2	11.1 ± 7.2	6.8 ± 8.0	18.1 ± 7.1	40.1 ± 9.6	23.3 ± 7.0	19.2 ± 7.5
	D _{2%} (Gy)	13.2 ± 0.1	13.5 ± 0.1	13.4 ± 0.1	13.2 ± 0.1	13.3 ± 0.2	14.8 ± 0.4	14.0 ± 0.3	13.3 ± 0.2	13.8 ± 0.2	16.1 ± 0.7	14.9 ± 0.3	13.8 ± 0.2
	D _{98%} (Gy)	10.8 ± 0.1	9.8 ± 0.2	9.8 ± 0.3	10.7 ± 0.1	11.1 ± 0.2	10.4 ± 0.3	10.5 ± 0.2	11.0 ± 0.2	11.2 ± 0.1	10.7 ± 0.3	10.7 ± 0.2	11.2 ± 0.1
肺	Mean dose (Gy)	9.4 ± 0.1	9.8 ± 0.1	9.8 ± 0.1	9.4 ± 0.2	9.3 ± 0.2	9.7 ± 0.2	9.7 ± 0.2	9.4 ± 0.2	9.4 ± 0.1	9.9 ± 0.2	9.8 ± 0.2	9.5 ± 0.2
	V _{10 Gy} (%)	5.3 ± 3.6	26.9 ± 3.1	25.1 ± 3.7	6.0 ± 3.5	6.4 ± 5.3	27.1 ± 2.7	23.9 ± 3.8	6.4 ± 4.9	7.0 ± 2.8	30.3 ± 4.5	26.1 ± 2.6	7.5 ± 3.6
	V _{12 Gy} (%)	0.0 ± 0.0	3.9 ± 1.4	4.9 ± 1.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	4.1 ± 1.8	4.6 ± 1.9	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	4.6 ± 2.2	5.1 ± 1.2	0.0 ± 0.0
体表面	Mean dose (Gy)	12.4 ± 0.2	12.2 ± 0.2	12.1 ± 0.3	12.3 ± 0.2	12.7 ± 0.2	13.2 ± 0.2	12.8 ± 0.2	12.7 ± 0.2	13.1 ± 0.1	14.1 ± 0.2	13.4 ± 0.1	13.1 ± 0.1
5 mm	D _{2%} (Gy)	13.3 ± 0.1	13.6 ± 0.1	13.5 ± 0.2	13.3 ± 0.2	13.5 ± 0.2	15.4 ± 0.3	15.1 ± 0.3	13.6 ± 0.2	14.3 ± 0.3	17.7 ± 1.3	16.9 ± 0.9	14.4 ± 0.4
	D _{98%} (Gy)	9.8 ± 0.4	8.3 ± 0.4	8.4 ± 1.0	9.4 ± 0.8	11.1 ± 0.5	10.7 ± 0.6	10.4 ± 0.7	10.7 ± 0.8	12.0 ± 0.4	12.2 ± 0.4	11.6 ± 0.4	11.8 ± 0.6

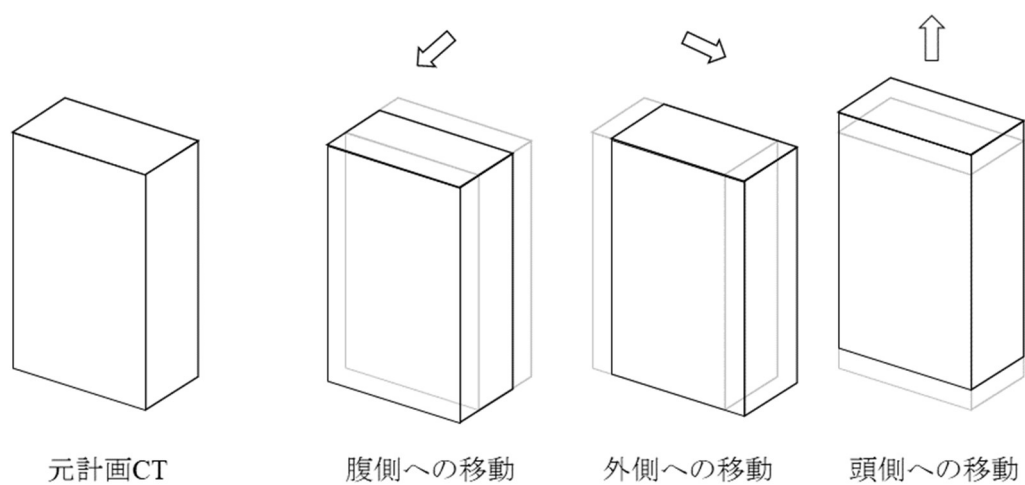


図 12 体を直方体と模したときの各方向への移動

腹側への移動において元計画 CT の体輪郭からはみ出す領域がもっとも大きく、頭側への移動ではもっとも少ないことが理解できる。

その他の固定誤差、例えば体軸のねじれ、腕や脚や顎の位置および計画 CT 撮影時からの体格変化等については考慮しきれていないが、計画 CT における体輪郭からはみ出した領域が高線量になるという本質に変化はないものと予想される。

Helical TomoTherapy による実際の治療において、少なくとも位置合わせの段階では計画 CT の体輪郭の 5 mm を超えた固定誤差が生じていないことが確認できている（図 13）。

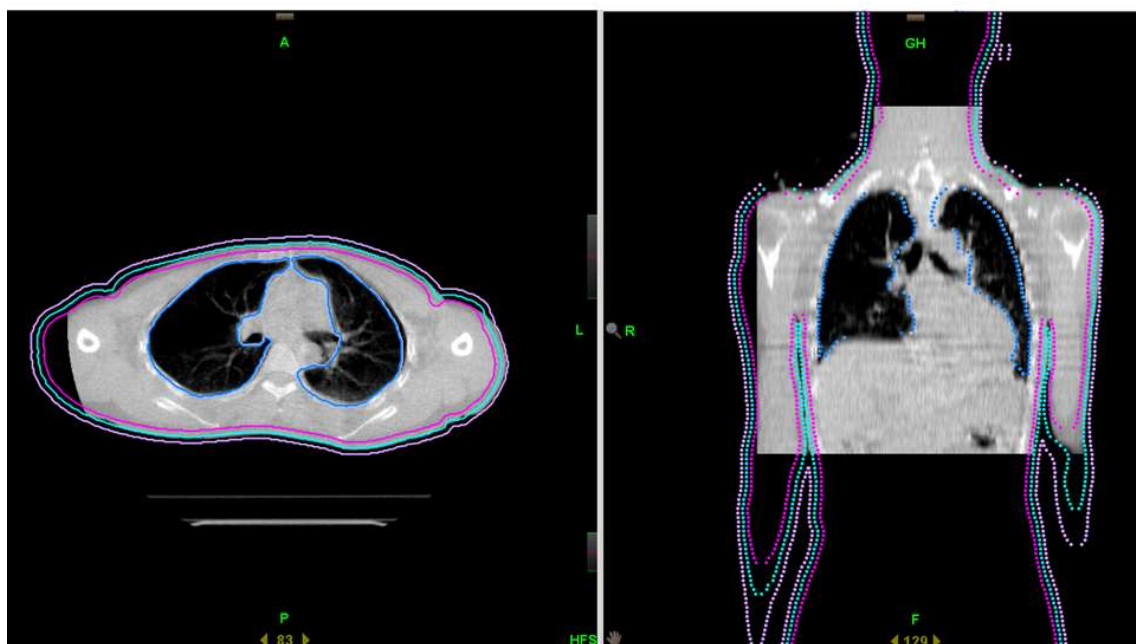


図 13 実臨床における位置合わせの一例

水色の輪郭が計画 CT 時の体輪郭、薄紫および濃紫の輪郭がそれぞれ体輪郭 ± 5 mm の輪郭を示している。

Helical TomoTherapy による全身照射の照射時間は約 60 分と長いため、長時間の治療中に各部位を治療ビームが通過する時点でより大きな固定誤差が生じていないかを検証することは今後の課題である。射出された治療ビームの情報と、標的を透過して再度装置の対側に入射したビームの情報から、治療ビームでのメガボルトの CT を再構成する手法も考案されている³⁷⁾。この手法では主に標的体積内の画像が再構成される。全身照射では全身が標的体積となるため、全身の画像を再構成可能と予想されるが、計算範囲が広くデータ量が膨大となるため画像処理に至っていない。

2.4. 結論

全身照射のように皮膚表面までが照射範囲となる照射において強度変調放射線治療を用いる際には、空気を含んだ体積に対して固定誤差を考慮した大きなマージンを取って線量を処方することが、却って固定誤差による高線量領域の出現を引き起こすことで線量分布の乱れの原因となる。また、5 mm 程度の固定誤差であれば統計学的に有意な線量分布の変化をもたらさない。

3. 臨床成績

3.1. 方法

3.1.1. 対象

2014 年 11 月以降、2017 年 08 月までの期間に東京大学医学部附属病院で同種造血幹細胞移植を施行する症例のうちで、骨髄破壊的前処置として 12 Gy/6 Fr（肺を除く全身への $D_{95\%} = 12 \text{ Gy/6 Fr}$ ）の全身照射を施行するものおよび、骨髄非破壊的前処置として 4 Gy/2 Fr の全身照射を施行するもので特定の臓器の遮蔽を行なうものに関して、Helical TomoTherapy を用いた強度変調放射線治療による全身照射を施行した。

3.1.2. 前処置の概要

個別の症例における前処置の内容については血液内科または小児科の判断で決定されたが、概略は以下の通りである。

- i. 概ね55歳以下の成人の骨髄破壊的前処置においては、cyclophosphamide (CY) 60 mg/kg/日 (2日間) および全身照射 12 Gy/6 Fr (3日間) が第一選択とされた。化学療法と全身照射のいずれを先行させるかは造血幹細胞移植の日程に応じて個別に決定された。
- ii. 高リスクの症例においては、上記 CY 60 mg/kg/日 (2日間) および全身照射 12 Gy/6 Fr (3日間) に加えて、etoposide (VP-16) 15 mg/kg/日 (2日間) や cytarabine (Ara-C) $3 \text{ g/m}^2 \times 2 \text{ 回/日}$ (2日間) を追加する前処置も用いられた。
- iii. 心機能低下症例や治療歴でのアントラサイクリン積算投与量が adriamycin 換算で 500 mg/m^2 を超える症例における骨髄破壊的前処置では、VP-16 20 mg/kg/日 (2日間)、CY 40 mg/kg/日 (1日) および全身照射 12 Gy/6 Fr (3日間) が施行された。
- iv. 骨髄非破壊的前処置では、fludarabine (Flu) $30 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ (5日間)、melphalan (Mel) $140 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ (1日) および全身照射 4 Gy/2 Fr ないし 3 Gy/1 Fr (1日) が施行された。

3.1.3. ドナーの選定

個別の症例におけるドナーの選定は血液内科または小児科の判断で行われたが、選定順の概略は以下の通りである。

- i. ヒト白血球型抗原 (human leukocyte antigen; HLA) 一致同胞または同胞以外の HLA 一致血縁者
- ii. HLA 完全一致非血縁者
- iii. HLA 一座不一致血縁者
- iv. HLA 一座不一致非血縁者
- v. 臍帯血
- vi. ハプロタイプ一致血縁者または HLA 二座不一致非血縁者

3.1.4. 経過観察

造血幹細胞移植後の経過観察および有害事象に対する治療は血液内科または小児科で行われた。造血幹細胞移植後、生着までは連日血液検査が施行された。

3 日連続で好中球が $500/\mu\text{L}$ 以上であった場合の第 1 日目を生着日とした。退院

後は移植後 3 ヶ月までは毎週、移植後 1 年までは少なくとも毎月の外来経過観

察が行われ、血液検査が施行された。呼吸機能検査および心臓超音波検査は年 2

回施行された。骨髄検査は少なくとも移植後 1 か月、3 ヶ月、1 年で施行された。

その他の時期の検査については各々の症例に応じて臨床医の判断で施行された。

3.1.5. 過去の移植症例との比較と統計解析

Helical TomoTherapy を用いた強度変調放射線治療による全身照射を施行した症例のうち、骨髄破壊的前処置である 12 Gy/6 Fr での全身照射を施行した症例について、過去（2009 年 04 月以降、Helical TomoTherapy 導入の 2014 年 10 月まで）の移動寝台法による 12 Gy/6 Fr の全身照射を施行した症例との臨床予後の比較を行なった。

骨髄非破壊的前処置の症例を比較に含めなかった理由は、Helical TomoTherapy 群における骨髄非破壊的前処置は主として再生不良性貧血や副腎白質ジストロフィー等の良性疾患で臓器遮蔽を行なうために施行していたのに対し、従来法による骨髄非破壊的前処置は主として高齢者の悪性腫瘍に対するミニ移植や再移植症例に施行されていたため、疾患群の相違から比較に適さないと考えたためである。

全生存期間、無再発生存期間、無再発無重症有害事象発生存期間について Kaplan-Meier 法で算出し、Helical TomoTherapy 群と寝台移動法群の比較には Log-rank 検定を用いた。いずれの期間も造血幹細胞移植日を観察期間の開始日とした。無再発生存期間においては再発が確認された時点をイベントとしたが、その後化学療法を施行せずに免疫抑制剤の減量ないしドナーリンパ球輸注（donor lymphocyte infusion; DLI）のみで再度寛解が得られた症例に関してはイベントと

しなかった。無再発無重症有害事象発生生存期間については上記再発に加えて
晩期有害事象（移植から 3 ヶ月以降の有害事象共通用語基準（Common
Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE）第 4 版に基づく Grade 3 以上の
有害事象）が初めて発生した時点をイベントとした。有害事象については全身照
射によるものとその他の原因によるもの（GVHD や感染症等）を厳密に区別す
ることは困難であるためすべての有害事象をイベントに含めた。

また有害事象に関連して、観察期間中に臨床的に GVHD ないし非感染症性の
肺関連有害事象が疑われ免疫抑制剤の増量が行なわれた頻度を調査した。群間
の頻度の比較には Fisher の正確確率検定を用いた。

Helical TomoTherapy 群と寝台移動法群との生着までに要した日数について、
ドナーの種類（骨髄移植、末梢血幹細胞移植および臍帯血移植）それぞれで
Wilcoxon の順位和検定を用いて比較した。

移植後 3 ヶ月以降の晩期有害事象に関しては、Helical TomoTherapy 群と寝台
移動法群での CTCAE 各項目の Grade 3、4 および 5 の発生頻度を Wilcoxon の順
位和検定を用いて比較した。

統計解析は EZR version 1.30 を用いた。

3.2. 結果

3.2.1. 症例背景

骨髄破壊的前処置を行なった症例は、Helical TomoTherapy 群（2014 年 11 月から 2017 年 08 月まで）で 32 例、寝台移動法群（2009 年 04 月から 2014 年 10 月まで）で 70 例であった。それぞれの背景を表 5 に示した。Helical TomoTherapy を用いて骨髄非破壊的前処置を行なった症例は 11 例であった。その背景を表 6 に示した。

表 5 骨髓破壊的前処置を施行した症例の背景

	TomoTherapy		寝台移動法		TomoTherapy		寝台移動法
人数	32	70	寛解期		N (%)	N (%)	
年齢(歳)	35	35		CR1	16 (50)	33 (47)	
中央値 (範囲)	(4-56)	(2-56)		CR2	5 (16)	14 (20)	
				CR3	0 (0)	1 (1)	
性別	N (%)	N (%)	非寛解		11 (34)	22 (31)	
男性	12 (38)	39 (56)	ドナー				
女性	20 (63)	31 (44)	血縁者骨髓		2 (6)	5 (7)	
疾患			非血縁者骨髓		20 (63)	36 (51)	
Ph(+)-ALL	2 (6)	7 (10)	(HLA 完全一致)		8 (25)	22 (31)	
Ph(-)-ALL	10 (31)	28 (40)	(一座不一致)		12 (38)	13 (19)	
AML	8 (25)	22 (31)	(二座不一致)		0 (0)	1 (1)	
CML	3 (9)	3 (4)	末梢血		5 (16)	11 (16)	
CMMoL	1 (3)	0 (0)	臍帯血		5 (16)	18 (26)	
ATL	1 (3)	0 (0)	前処置化学療法				
MDS	3 (9)	6 (9)	CY		23 (72)	47 (67)	
Lymphoma	3 (9)	2 (3)	CY/VP-16		7 (22)	22 (31)	
Other	1 (3)	2 (3)	その他		2 (6)	1 (1)	

略語：ALL = acute lymphoblastic leukemia, AML = acute myeloid leukemia, ATL = adult T-cell Leukemia, CML = chronic myeloid leukemia, CMMoL = chronic myelomonocytic leukemia, CR = complete remission, CY = cyclophosphamide, HLA = human leukocyte antigen, MDS = myelodysplastic syndromes, Ph = Philadelphia chromosome, VP-16 = etoposide.

表 6 Helical TomoTherapy を用いて骨髄非破壊的前処置を施行した症例の背景

症例番号	年齢（歳）	性別	疾患	線量（Gy）	ドナー
1	27	女性	AA	4	骨髄
2	12	女性	AA	3	骨髄
3	36	女性	Thymoma/MF	4	骨髄
4	22	男性	ALD	4	骨髄
5	4	男性	Other	3	末梢血
6	43	男性	ALD	4	骨髄
7	3	女性	MDS	3	骨髄
8	18	男性	Krabbe disease	4	骨髄
9	46	男性	ALD	4	骨髄
10	44	男性	ALD	4	骨髄
11	15	男性	AA	4	臍帯血

略語：AA = aplastic anemia, ALD = adrenoleukodystrophy, MDS = myelodysplastic syndromes, MF = myelofibrosis.

3.2.2. 全生存、無再発生存、無再発無重症有害事象発生生存

骨髄破壊的前処置を施行した 102 症例全体の 1 年全生存率は 82.4% (95%信頼区間 ; 73.2~88.7%)、2 年全生存率は 74.9% (95%信頼区間 ; 64.5~82.6%)、5 年全生存率は 66.6% (95%信頼区間 ; 54.8~75.9%) であった。

Helical TomoTherapy 群と寝台移動法群の、全生存期間 (図 14)、無再発生存期間 (図 15)、無再発無重症有害事象発生生存期間 (図 16) の Kaplan-Meier 曲線を示す。いずれも両群で統計学的有意差を認めなかった。

Helical TomoTherapy 群の 32 症例中の 7 例が死亡した。その原因は 5 例が原疾患の再発およびそれに随伴する臓器不全や感染症であり、無再発で死亡した症例は 2 例 (1 例が GVHD、1 例が移植後の肝不全) であった。一方、寝台移動法群の 70 症例中の 21 例が死亡した。その原因は原疾患の再発が 9 例、GVHD が 4 例、感染症が 5 例、その他の原因が 3 例であった。

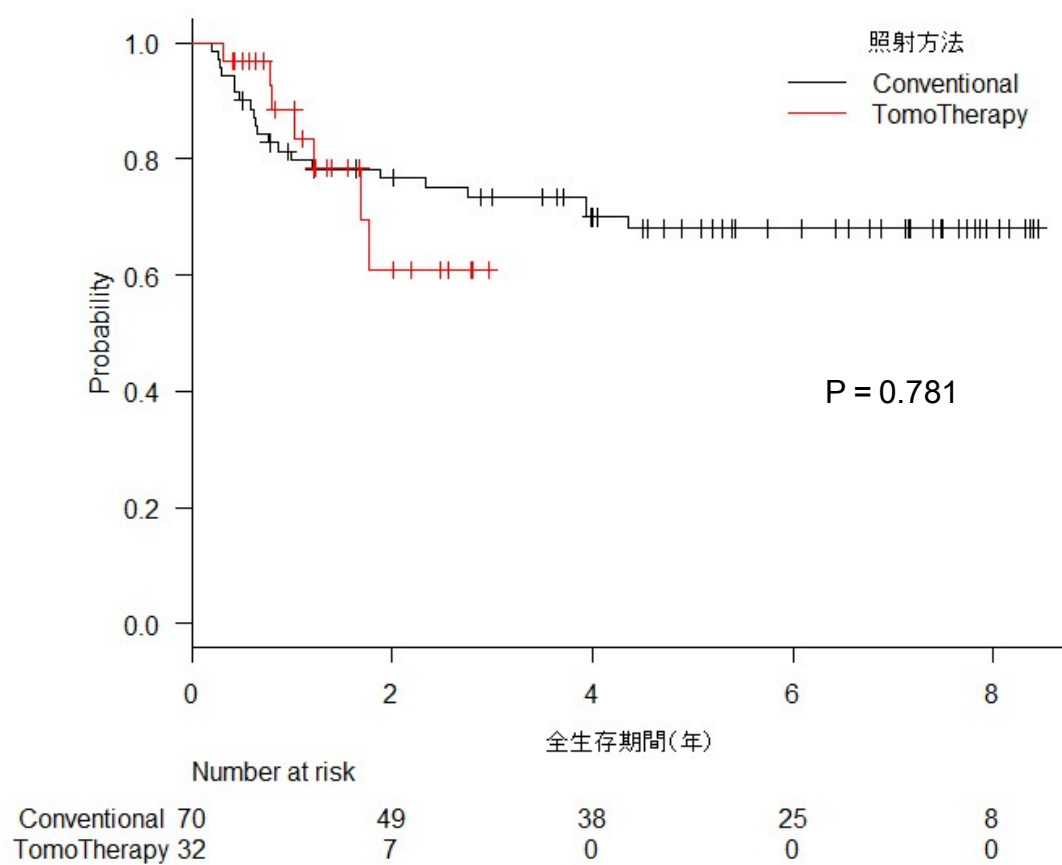


図 14 全生存期間

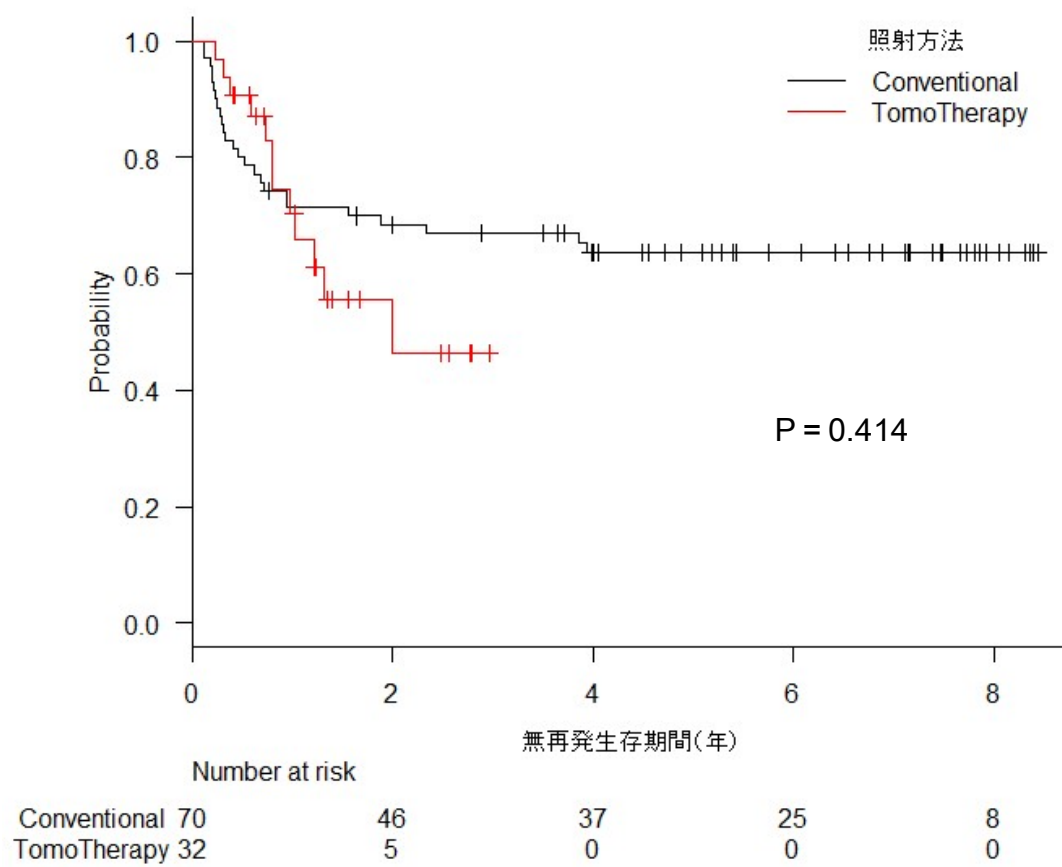


図 15 無再発生存期間

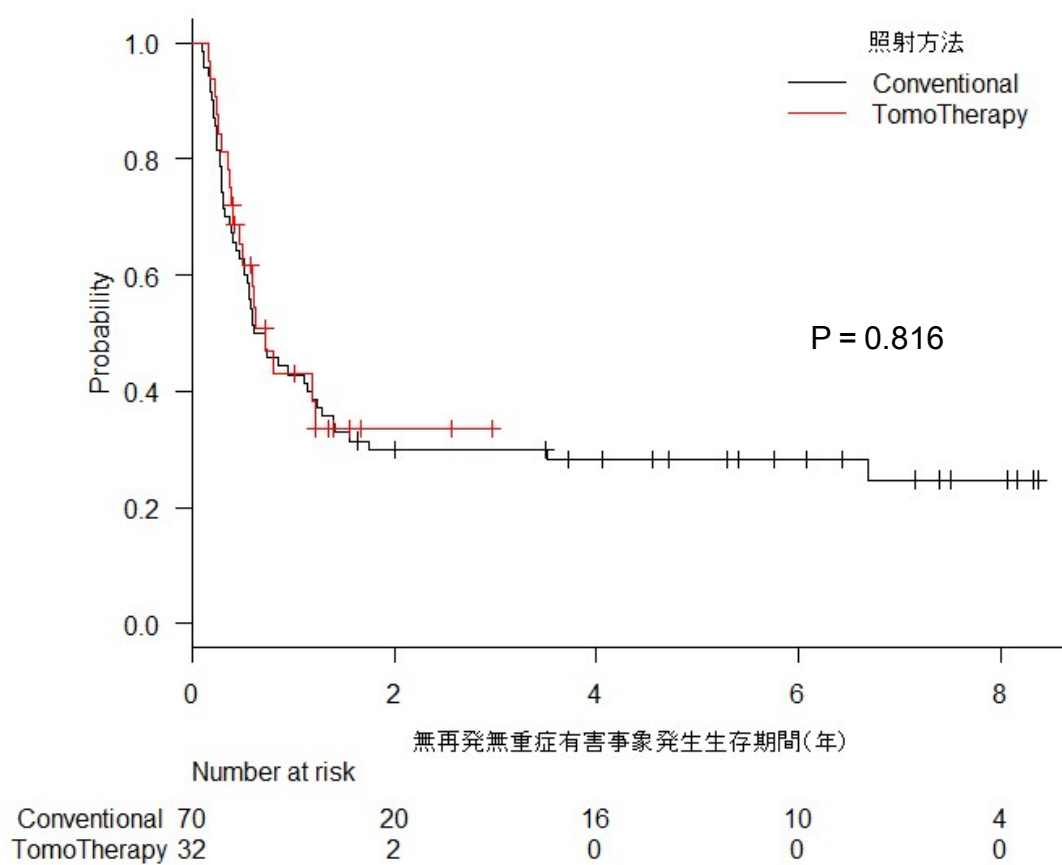


図 16 無再発無重症有害事象発生生存期間

3.2.3. 生着

骨髄破壊的前処置を施行した Helical TomoTherapy 群、寝台移動法群のそれぞれ 1 例（いずれも臍帯血移植を施行した症例）で生着不全を認めた。それらを除いて生着した症例での生着までに要した日数（中央値、範囲）は、Helical TomoTherapy 群においては、骨髄移植で 19 日（9-42 日）、末梢血幹細胞移植で 15 日（10-18 日）、臍帯血移植で 18 日（14-32 日）であった。寝台移動法群においては、骨髄移植で 20 日（14-41 日）、末梢血幹細胞移植で 14 日（11-21 日）、臍帯血移植で 22 日（16-41 日）であった。いずれのドナー種類においても両群で統計学的有意差を認めなかった（骨髄移植で $P = 0.501$ 、末梢血幹細胞移植で $P = 1.0$ 、臍帯血移植で $P = 0.19$ ）。

Helical TomoTherapy 群における 1 例で生着不全を認めた。詳細を以下に記述する。症例は 50 歳代女性、骨髄異形成症候群であった。

移植 2 ヶ月前から易疲労感を自覚し近医を受診、血液検査で汎血球減少を認めたため当院血液腫瘍内科に紹介となった。骨髄検査では芽球 12.8%であり、芽球増加を伴う骨髄異形成症候群（MDS-EB2）と診断された。高リスク群として造血幹細胞移植を行なう方針となったが、血縁者および骨髄バンクに適切なドナーが不在であったため、臍帯血移植を施行することとなった。患者と臍帯血との HLA は、宿主対移植片（host versus graft; HVG）方向は 2 座不一致、移植片対

宿主（graft versus host; GVH）方向は1座不一致であった。臍帯血の有核細胞数は解凍時患者体重当たり 2.5×10^7 個であった。移植時に臍帯血に対するドナー特異的抗体（donor-specific antibody; DSA）が陽性であることが判明したため生着不全の高リスクであり早期に再移植の判断をする方針となったが、移植後24日頃から末梢血好中球が上昇し始めた。移植後31日での骨髓検査のキメリズム解析ではレシピエント98%であり、自己血回復であった。末梢血芽球の出現は認められなかったため、前処置における化学療法および全身照射によって腫瘍細胞を制御できたものと解釈された。今後は慎重に経過観察を行ない、末梢血芽球が出現する場合には再移植を含めた治療を検討する方針となった。

臍帯血移植では輸注する血液量が少ないため、生着不全のリスクが高いと考えられている³⁸。また、レシピエントがドナーに対する抗HLA抗体を有していることが生着不全のリスク因子であることも知られており、本症例においても生着不全の主たる要因と考えられた^{39, 40}。HLAの一致度が高いほど生着率が高いことも知られているが、HVGとGVHとのいずれの方向の一致度が影響を与えるかは報告によって様々である⁴¹⁻⁴⁵。

寝台移動法群においても同様に、臍帯血移植を施行した慢性骨髄性白血病症例において生着不全を認めたが自己血回復し、原疾患に関しても移植後7年で再発なく経過している症例があった。

3.2.4. 晩期有害事象

骨髄破壊的前処置を施行した症例において認められた Grade 3 以上の晩期有害事象を表 7 に示した。

肺関連有害事象については寝台移動法群では Grade 3 以上が 22 例 (31%) に認められたのに対して TomoTherapy 群では 3 例 (9%) と少ない傾向であった ($P = 0.019$)。肺関連事象のうち非感染性有害事象は、TomoTherapy 群では Grade 4 の 1 例のみであったのに対し、寝台移動法群では Grade 3 が 9 例、Grade 4 が 1 例、Grade 5 が 2 例認められた。

一方で消化管関連有害事象については寝台移動法群では Grade 3 以上が 4 例 (6%) に対して TomoTherapy 群では 7 例 (22%) と多い傾向であった ($P = 0.014$)。

観察期間中に臨床的に GVHD ないし非感染症性の肺関連有害事象が疑われ免疫抑制剤の増量が行なわれた頻度は、TomoTherapy 群では 11 例 (34%)、寝台移動法群では 27 例 (39%) で統計学的有意差を認めなかった ($P = 0.826$) (表 8)。

両群合わせて 30 例 (29%) で免疫抑制剤の増量を要する GVHD が認められた。非感染症性の肺関連有害事象の発症がなかった 93 症例中の 29 例で GVHD が認められたが、非感染症性の肺関連有害事象に伴って免疫抑制剤の増量が行なわれた 9 症例においてはその後の経過で GVHD を発症した症例は 1 例のみであり ($P = 0.276$)、統計学的有意差は認めないものの少ない傾向であった。

表 7 Grade 3 以上の晩期有害事象の頻度

	Helical TomoTherapy 群			寝台移動法群		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
肺	2 (6)	1 (3)	0 (0)	18 (26)	1 (1)	3 (4)
感染症性	2 (6)	0 (0)	0 (0)	14 (20)	0 (0)	1 (1)
非感染症性	0 (0)	1 (3)	0 (0)	9 (13)	1 (1)	2 (3)
腎臓	2 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	4 (6)	0 (0)
心臓	1 (3)	0 (0)	1 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (1)
肝臓	2 (6)	0 (0)	1 (3)	6 (9)	0 (0)	0 (0)
消化管	6 (19)	0 (0)	1 (3)	4 (6)	0 (0)	0 (0)
泌尿器	2 (6)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
皮膚	1 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
感染症	4 (13)	3 (9)	1 (3)	19 (27)	1 (1)	5 (7)
骨軟部	1 (3)	0 (0)	0 (0)	6 (9)	0 (0)	0 (0)
中枢神経	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
白内障	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (6)	0 (0)	0 (0)

肺関連有害事象に関しては臨床的に感染症が疑われるものとそうでないものを区別した。なお、異時性に両者を発症した症例も認められたため、寝台移動法群の Grade 3 では感染症性と非感染症性の合計が肺関連有害事象全体の数と一致していない。

表 8 免疫抑制剤の増量を要した GVHD ないし非感染症性肺炎の頻度

	Helical TomoTherapy 群	寝台移動法群
	N (%)	N (%)
GVHD のみ	10 (31)	15 (21)
肺炎のみ	1 (3)	7 (10)
両方発症		
GVHD が先行	0 (0)	4 (6)
肺炎が先行	0 (0)	1 (1)
両方なし	21 (66)	43 (60)

Helcal TomoTherapy 群では、Grade 5 の有害事象として、シクロフォスファミドが原因と疑われた心不全が一例、GVHD が原因と疑われた消化管有害事象が一例、感染症が一例、および全身照射が原因と疑われた肝不全が一例認められた。全身照射に起因する肝不全と疑われた一例について詳細を以下に記述する。

症例は 50 歳代女性、慢性骨髄単球性白血病であった。移植約 4 年前から健康診断で単球増多を指摘されていたが経過観察とされていた。移植 1 年 3 ヶ月前の健康診断でも同様の単球増多を指摘され、精査加療目的で前医を受診し慢性骨髄単球性白血病、M.D.アンダーソン予後予測システム（M.D. Anderson Prognostic Scoring System; MDAPS）低リスクと診断された^{46,47}。同種骨髄移植を施行する方針となり移植 1 年前に当院血液腫瘍内科に紹介となった。同胞は HLA 3 座不一致であったため骨髄バンクに登録し、HLA 完全一致ドナーが得られたことから前処置 CY/TBI で同種骨髄移植を施行した。

移植後は CTCAE Grade3 の食思不振、嘔気、口腔粘膜炎を認めたものの徐々に回復した。移植後 1 ヶ月の骨髄検査ではドナー由来 14%キメリズムであったため移植片対白血病（graft versus leukemia; GVL）効果を期待して免疫抑制剤を漸減した。移植 42 日後に生着が得られ、移植 51 日後に退院となった。

移植 60 日後の外来で血小板 29000/ μ L、移植 67 日後に血小板 12000/ μ L と低下していたため入院となった。血小板の低下はウイルス感染による一過性の移

植片不全が疑われたが、移植 79 日後から急激に肝障害が進行し、全身状態不良で肝生検は施行困難であったことから CT および超音波所見から臨床的に肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease; VOD）と診断して移植 84 日後より遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤およびヒト血漿由来アンチトロンビン製剤による治療を開始した。急性移植片対宿主病も鑑別対象になることからステロイドパルスも同時に実施した。また、肝不全に対する支持療法として新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma; FFP）輸血、血漿交換を頻回に実施したものの、肝機能の改善を認めず移植 115 日後に肝不全により死亡した。

本症例は発症時期が典型的な報告（移植後 3 週ないし 1 ヶ月）よりも遅発性であるものの、臨床的に VOD が疑われた⁴⁸⁻⁵⁰。肝生検は全身状態不良のため施行できなかった。VOD は放射線および化学療法による肝類洞内皮細胞への障害を契機として、中心小葉肝細胞への循環障害、線維化を経て肝臓への血流閉塞を来し肝不全に至る病態と考えられている^{51, 52}。過去の報告では 12 Gy を超える全身照射において VOD の頻度が増加すると報告されており、肝臓への線量が処方線量を超えないように注意する必要があることが示唆された⁵³。

3.2.5. 特定臓器の遮蔽を行なった症例

3.2.5.1. 卵巣遮蔽

骨髄破壊的前処置を施行した症例の 1 例、骨髄非破壊的前処置を施行した症例の 4 例で卵巣遮蔽による全身照射を施行した。骨髄破壊的前処置を施行した症例について詳細を記述する。

症例は 18 歳女性、急性骨髄性白血病（赤白血病）であった。

移植約 8 ヶ月前より増悪する息切れを自覚し近医を受診したところ汎血球減少症を指摘され、前医を紹介された。骨髄検査で芽球 20%以上、赤芽球 58.2%、蛍光活性化細胞選別（fluorescence-activated cell sorter; FACS）では CD34(-)、CD13(+)、CD33(+)であり、急性骨髄性白血病（赤白血病）と診断された。寛解導入療法として idarubicin (IDR) および Ara-C を開始され完全寛解となった。その後 mitoxantrone (MIT) および Ara-C、引き続き daunorubicin (DNR) および Ara-C による地固め療法を施行され完全寛解を維持した。治療の間に卵子凍結保存を試みるも困難であったため、卵巣遮蔽による全身照射を希望されて当院血液腫瘍内科に紹介となった。

当院転院後、CY および卵巣遮蔽による全身照射（図 17）による前処置を施行し HLA-DRB1 不一致ドナーからの非血縁者間同種骨髄移植を行なった。移植後 29 日に生着を確認し移植後 59 日に退院となった。その後、無再発無重症有害事

象発生で経過している。

移植前に測定した卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone; FSH）は 49.0 mIU/mL、黄体形成ホルモン（luteinizing hormone; LH）は 28.2 mIU/mL、プロゲステロン（progesterone; PGST）は 0.5 ng/mL 以下、エストラジオール（estradiol; E2）は 82.4 pg/mL であった。移植後 6 ヶ月においては FSH 122.4 mIU/mL、LH 40.9 mIU/mL、PGST 0.5 ng/mL 以下、E2 12.9 pg/mL、移植後 1 年においては FSH 127.8 mIU/mL、LH 43.7 mIU/mL、PGST 0.3 ng/mL、E2 12.0 pg/mL 以下であり、移植後 1 年後においても月経再開には至らなかった。

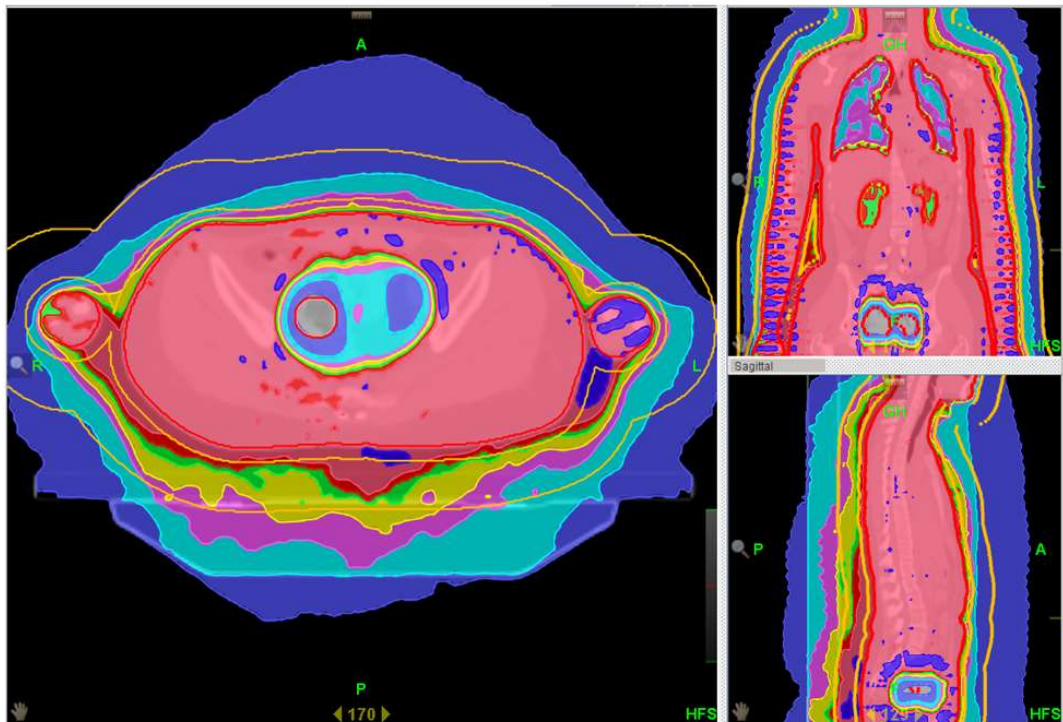


図 17 卵巣遮蔽による骨髓破壊的前処置としての全身照射

赤で示されているのが 12 Gy 照射されている領域。卵巣周囲の線量が抑制されており、緑 (10.8 Gy)、黄 (9.6 Gy)、紫 (8.4 Gy)、水色 (6.0 Gy)、薄青 (3.6 Gy) の照射領域を示している。卵巣への照射線量は 3.6 Gy 以下に抑えられている。

骨髓破壊的前処置では全身照射ならびに化学療法による不妊のリスクが非常に高い^{54,55}。本症例においても月経再開には至らなかったが、当院では過去の寝台移動法においても卵巣遮蔽を用いた全身照射による前処置での造血幹細胞移植後に妊娠出産を得た症例も報告しており（図 18）、Helical TomoTherapy ではより高精度に仙骨や骨盤リンパ節への線量を損なうことなく卵巣遮蔽を行なえるため、妊孕性を温存した全身照射について期待が持たれる^{56,57}。

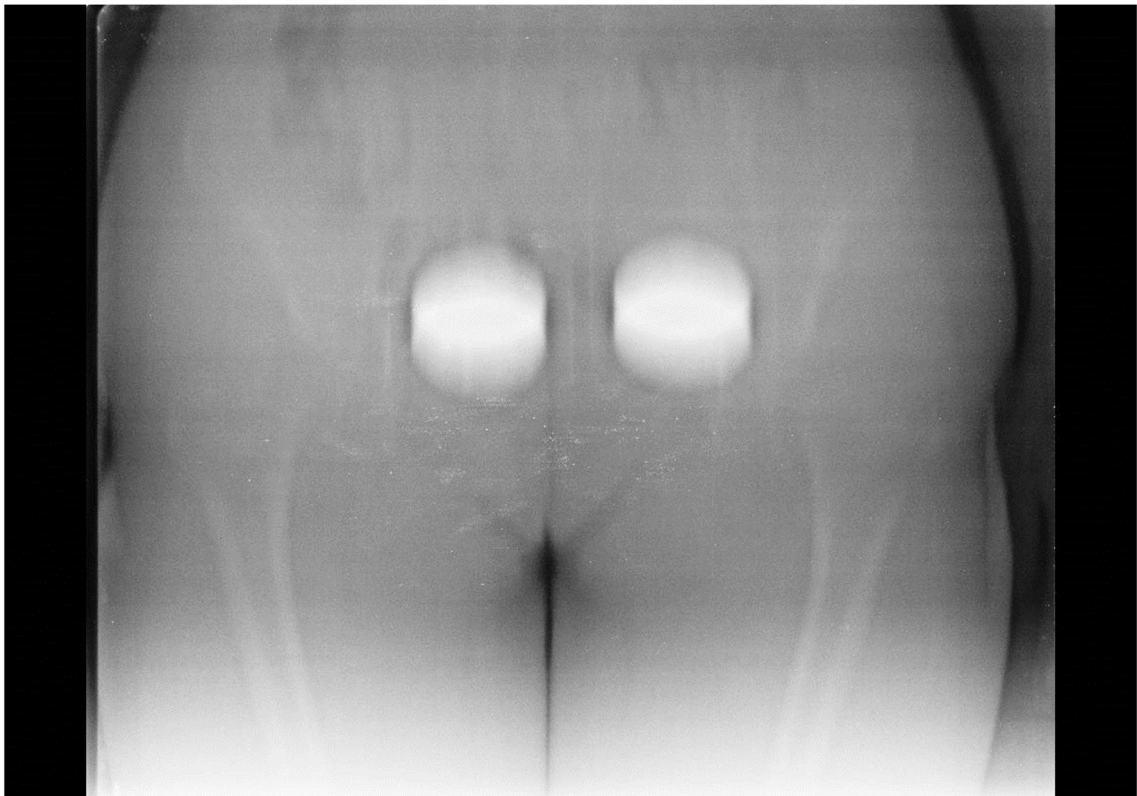


図 18 寝台移動法による卵巣遮蔽の linacography

移動寝台法で卵巣遮蔽を施行した際の治療ビームの透視像。白く抜けている部分が卵巣を遮蔽した部分である。

3.2.5.2. 副腎白質ジストロフィーにおける脳遮蔽

副腎白質ジストロフィーは副腎不全と中枢神経系の脱髄を呈する X 連鎖性形式の遺伝性疾患である。原因遺伝子として *ABCD1* 遺伝子が知られているが臨床病型は様々であり大別して、成人発症で緩徐な経過で脊髄神経障害を認める副腎脊髄ニューロパチー (adrenomyeloneuropathy; AMN) と、急速な経過で脳の脱髄を生じる大脳型とがある^{58,59}。

小児大脳型副腎白質ジストロフィーにおける同種造血幹細胞移植は長期的な神経予後を改善させる治療法と考えられており、予後改善の明確な機序は解明されていないがドナー由来の造血幹細胞がレシピエント中枢神経内でマイクログリアに分化し炎症を鎮静化させるという説が提唱されている⁶⁰⁻⁶²。

良性疾患に対する前処置としての全身照射は 4 Gy で施行しており、その程度の低線量が神経予後への悪影響を与えるか否かについては議論がある。過去の報告では、頭部への照射において 10 Gy 以下の線量の領域でも磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging; MRI) での信号変化を伴うという報告があり、また本疾患が神経障害に対して脆弱である点にも鑑みて、当院では神経予後への悪影響を懸念して Helical TomoTherapy による全身照射を開始以降、強度変調放射線治療による脳遮蔽を施行した (図 19)^{63,64}。長期の神経予後改善について今後の評価を行なう予定である。

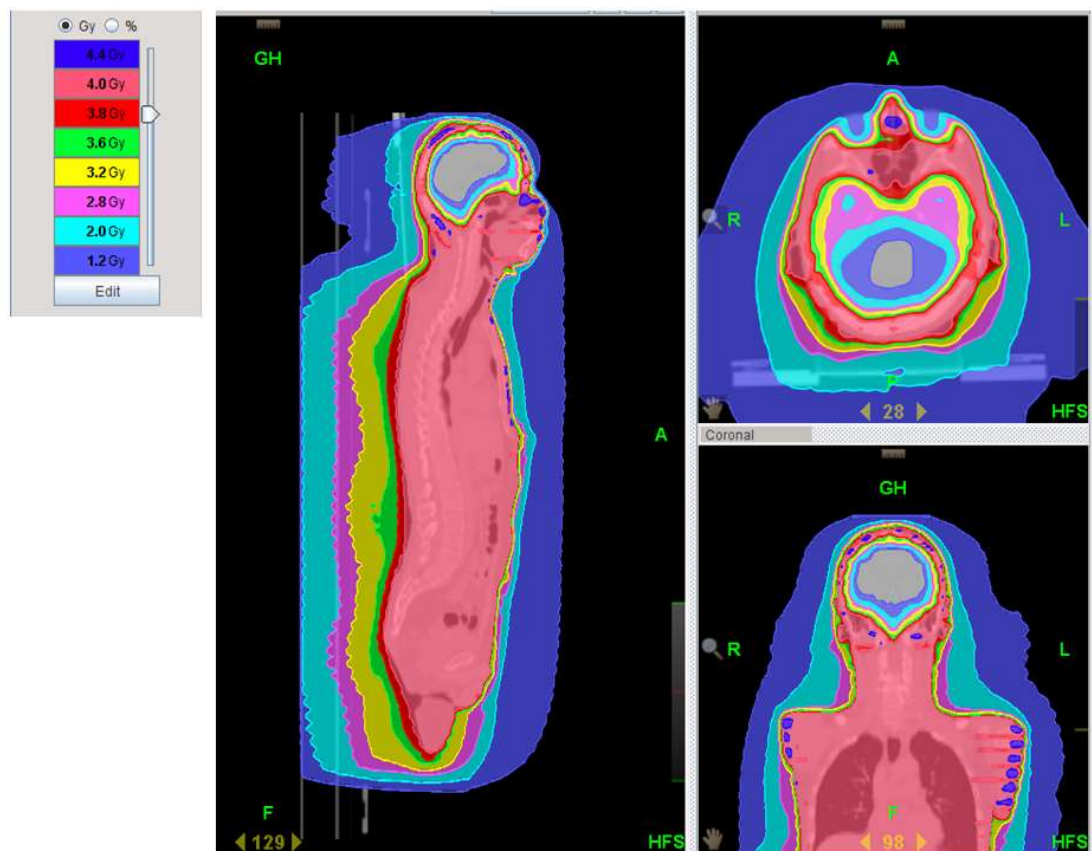


図 19 副腎白質ジストロフィーにおいて脳および眼窩を遮蔽した全身照射線量分布図の矢状断（左）、軸位断（右上）および冠状断（右下）。赤で塗られた領域が、処方線量（4 Gy）が照射されている領域。脳および眼窩を遮蔽している。脳への照射線量は概ね 1 Gy 以下に抑えられている。

3.2.5.3. 全骨髄照射 (total marrow irradiation; TMI)

神経芽腫に対する自家末梢血移植後に骨髄不全を来した 4 歳男児に対して Helical TomoTherapy による 3 Gy の全骨髄照射を施行した。本症例について詳細を記述する。

X-4 年、振戦、発汗を契機に前医を受診、副腎腫瘍を指摘され当院小児科に紹介された。腹腔鏡下右副腎切除術を施行し病理検査で *MYCN* 遺伝子の増幅を認め、予後不良群と診断された^{65, 66}。ヨード 123 メタヨードベンジルグアニジン (¹²³I-metaiodobenzylguanidine; ¹²³I-MIBG) シンチグラフィで腫瘍床および右上腕骨および右大腿骨に集積を認めた。術後化学療法、初回自家末梢血幹細胞移植および腫瘍床への地固め照射 19.8 Gy/11 Fr を施行し完全寛解となった。

X-1 年 10 ヶ月で後腹膜、右肺門および胸膜転移で再発を認めた。救済化学療法および第 2 回自家末梢血幹細胞移植、地固め化学療法、後腹膜腫瘍切除を施行した。後腹膜腫瘍切除の病理所見では残存腫瘍を認めなかった。さらに術後化学療法を施行したところ、X-1 年以降、血小板優位の汎血球減少が遷延し輸血依存の状態となった。

X-6 ヶ月に骨髄検査を施行し、治療関連の骨髄不全の診断となり、X 年に同胞をドナーとする同種末梢血幹細胞移植を施行する方針となり、前処置として全骨髄照射 3 Gy を施行した (図 20)。

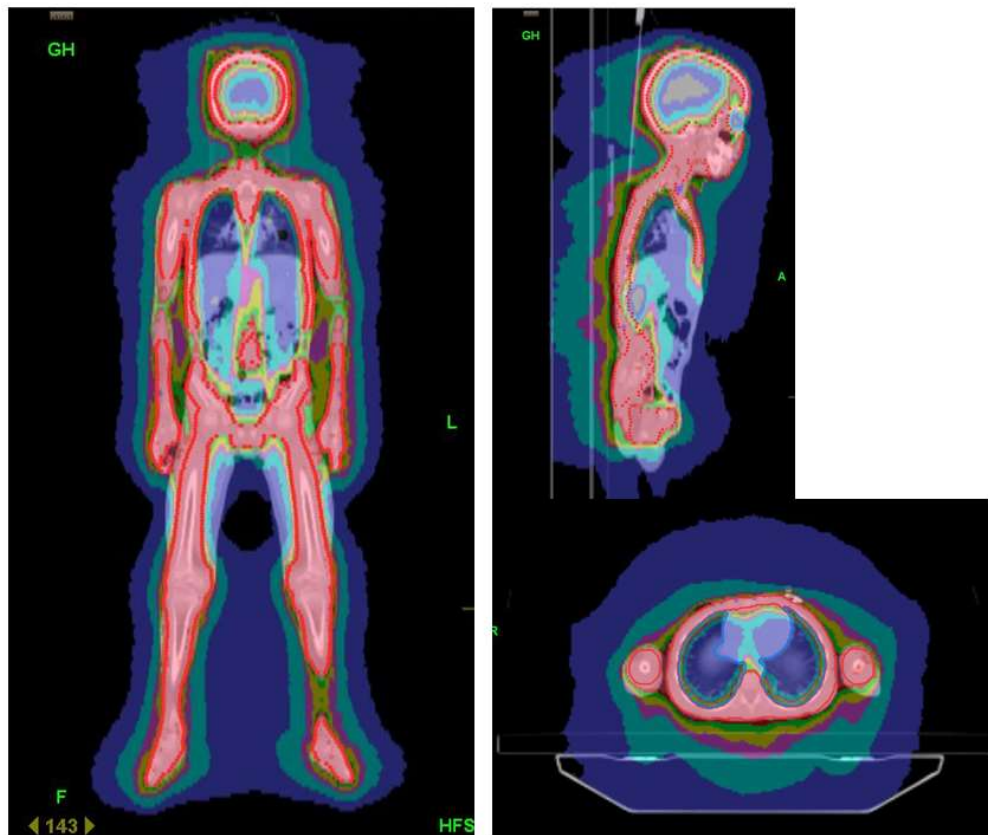


図 20 全骨髄照射の線量分布

線量分布図の冠状断（左）、矢状断（右上）および軸位断（右下）。赤で塗られた領域が、処方線量（3 Gy）が照射されている領域。各種臓器への照射線量が抑えられている。

移植 20 日後に生着を認めた。移植 1 ヶ月後の骨髓検査のキメリズム解析ではレシピエント細胞は 5%未満であった。

移植 36 日後頃より全身に掻痒感を伴う発赤が出現し急性 GVHD と診断された。プレドニゾロン (prednisolone; PSL) の投与を開始し、以降シクロスポリン (ciclosporin A; CyA)、PSL およびメトトレキサート (methotrexate; MTX) により皮膚 GVHD のコントロールは良好であった。移植後徐々に腎機能低下が進行し、薬剤性腎障害を考慮して移植後 48 日で MTX を終了し PSL も漸減した。その後も全身状態は良好で移植 92 日後に退院となった。

以降は輸血依存の状態からも脱し、移植 6 ヶ月後の ^{123}I -MIBG シンチグラフィでは神経芽腫の再発も認めなかったが、緩徐に腎機能低下が進行したため (図 21)、現在腎代替療法について導入を検討されている。

本症例における全骨髓照射での腎臓への照射線量は 1 Gy 以下に抑えられていた。初診時からの腎機能の経時変化でも初回治療時から線形の腎機能低下を示しており、今回の全骨髓照射による腎機能低下への寄与は限定的であることが示唆される。

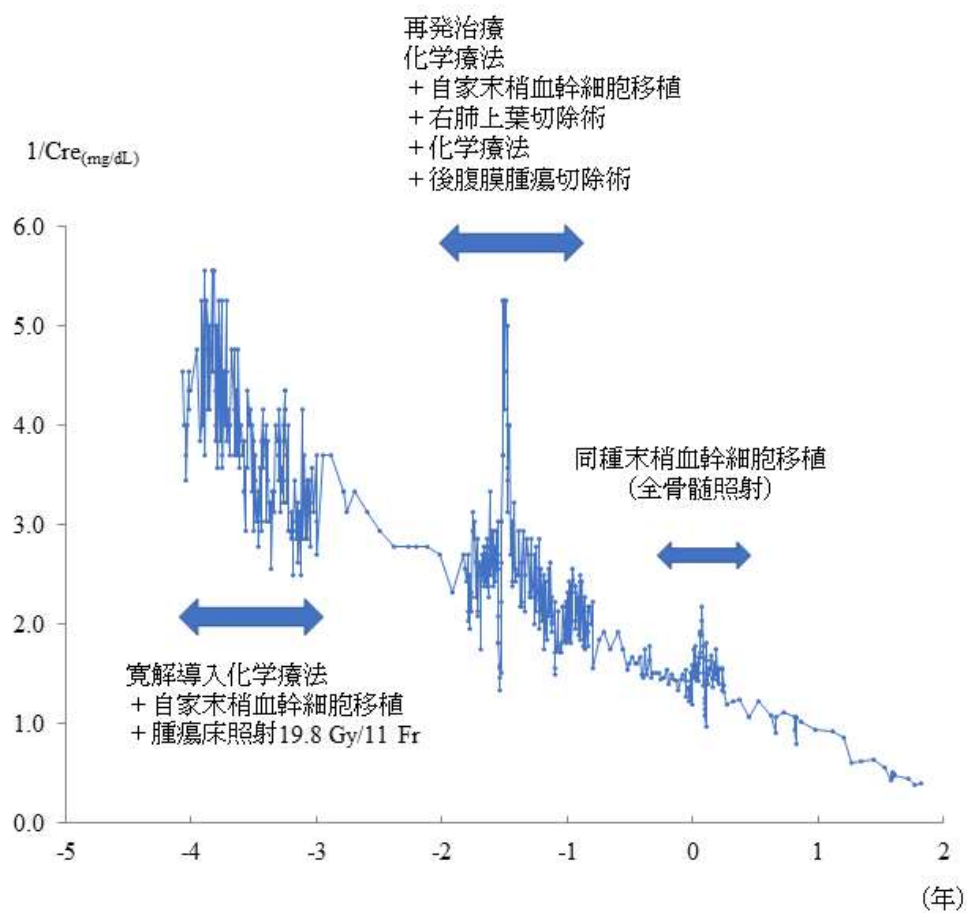


図 21 本症例の腎機能の推移

本症例の初診時からの血液検査におけるクレアチニンの逆数を時系列にプロットした。今回の同種末梢血幹細胞移植を横軸の 0 点とした。腎機能の低下は初回治療から線形の低下を示しており、今回の全骨髓照射による腎機能の低下への寄与は限定的であることが示唆される。

全骨髄照射は、全身照射による臓器障害を避けるために全骨髄のみを照射する方法である⁶⁷。本症例は治療関連の骨髄不全であり、全身の悪性腫瘍への抗腫瘍効果を求めるというよりはドナー血球が生着すれば良い病態であったことや、過去に初回治療における照射歴があったことから全骨髄照射が選択された。

悪性疾患においても、骨髄のみを照射する全骨髄照射によって前処置を施行しても全身照射による前処置の報告と比較して骨髄外再発の頻度が増えなかったという報告もあり、悪性疾患でも慎重に適応を考慮すれば全骨髄照射が選択肢となり得る可能性がある⁶⁷⁻⁷¹。また、全骨髄照射によって重要臓器の線量を増加させることなく骨髄への線量を増加させる試みも報告されている⁷²⁻⁷⁴。

3.3. 考察

過去の Helical TomoTherapy を用いた強度変調放射線治療による全身照射の報告はいずれも 10 例程度の小規模のものであり、30 例を超える 1 年以上の観察の報告はこれまでにない^{21, 31}。

本研究での検討は雑多な疾患群を含んだ解析であるため、他の報告との直接の比較は困難であるが、当院における造血幹細胞移植後の成績（1 年全生存率 82.4%、2 年全生存率 74.9%、5 年全生存率 66.6%）は本邦の全国調査や過去の報告と比較しても同等ないし良好な成績であった（表 9）^{1, 75-79}。

表 9 諸家の報告

	移植 (年)	症例数 (人)	症例群	全生存		無再発生存	
				観察期間	(%)	観察期間	(%)
Schmitz N, et al. ⁷⁵	1995-1996	156	AL, CR1, BM	6 年	57		
		81	AL, CR1, PBSC		55		
		31	AL, CR2, BM		45		
		30	AL, CR2, PBSC		49		
		188	CML, CP1, BM		64		
		76	CML, CP1, PBSC		45		
		23	CML, CP2/AP, BM		25		
		21	CML, CP2/AP, PBSC		33		
Abou-Mourad YR, et al. ⁷⁶	1981-2002	429	2 年以上生存症例	10 年	85	10 年	79
Holtan SG, et al. ⁷⁷	2000-2012	907	miscellaneous	1 年	63	1 年	53
Solh M, et al. ⁷⁸	2006-2014	531	miscellaneous	1 年	78	1 年	64
Solomon SR, et al. ⁷⁹	2010-2015	422	miscellaneous	1 年	78	1 年	68
				2 年	69	2 年	60
				3 年	60	3 年	54
				4 年	59	4 年	52
本研究							
Helical TomoTherapy 群	2014-2017	32	miscellaneous	1 年	89	1 年	70
寝台移動法群	2009-2014	70	miscellaneous	5 年	68	5 年	64

略語：AL = acute leukemia（急性白血病），AP = acute phase（急性期），BM = bone marrow（骨髄），CML = chronic myeloid leukemia（慢性骨髄性白血病），CP = chronic phase（慢性期），CR = complete remission（完全寛解期），PBSC = peripheral blood stem cell（末梢血幹細胞）。

Helical TomoTherapy による強度変調放射線治療を用いた全身照射の臨床成績は寝台移動法を用いた過去の成績と統計学的有意差を認めなかった。ただし本研究における Helical TomoTherapy 群は観察期間が短いため観察期間の前半に打ち切りが多く、信頼性のある結論を得るためには今後観察期間を延ばして評価することが必要である。当院での Helical TomoTherapy による全身照射は自主臨床試験「強度変調放射線治療による造血幹細胞移植前全身照射の臨床第 II 相試験」（識別番号 P2015007-11Y、UMIN000017563）として実施しており、骨髄破壊的前処置症例 50 例を目標に症例を登録中である。

本研究の限界の一つは、放射線関連有害事象を明確に他の有害事象と区別することは困難であるためすべての有害事象をまとめて評価せざるを得なかった点である。実際には晩期有害事象の原因として最も頻度が高いものは GVHD であり、本研究において認められた晩期有害事象も多くが GVHD であると考えられる⁷⁷⁻⁸⁰。

有害事象の頻度については、寝台移動法群では遡及的な集計であるため過小評価される可能性がある一方、Helical TomoTherapy 群では観察期間が短いことから過小評価となる可能性がある⁸¹。

過去の報告では全身照射による非感染性特発性肺炎は移植後 120 日以内に生じることが典型的とされており、Helical TomoTherapy 群の観察期間は全例で 120

日を超えており、23 例で 1 年を超えているため、肺関連有害事象の評価するために十分な観察期間が得られていると考えられる^{18, 82}。

Helical TomoTherapy 群における CTCAE Grade 3 以上の肺関連有害事象の頻度は寝台移動法群と比較して少ない傾向であった。過去の照射方法においては線量率が高いことが有害事象の頻度を増すことが知られているが、強度変調放射線治療においては適切な肺の遮蔽を行えば高線量率による有害事象増加の効果を乗り越えられる可能性が示唆されたことは重要な知見である^{17, 18, 30}。

Helical TomoTherapy 群では寝台移動法群と比較して消化管関連有害事象が多い傾向が見られた。この原因として、Helical TomoTherapy 群では肺関連有害事象が減少したことに伴って放射線肺臓炎の診断で免疫抑制剤が増量される頻度が低下したため、免疫抑制剤投与が多ければ顕在化しなかった腸管 GVHD を発症した可能性が挙げられる。また、寝台移動法群では遡及的な集計であるため有害事象の判断が過小評価される可能性がある。外来経過観察中の症例が有害事象で入院となった場合には明確に Grade 3（入院を要する）と判断できるのに対して、他の有害事象に関して入院中の症例では入院後に発生した有害事象に関してそれ単独で Grade 3（入院を要する）と判断しかねるため、遡及的な集計では Grade 2 と判断されうる状況が想定される。そのような観点から、TomoTherapy 群では肺関連事象による Grade 3 の有害事象が減ったことで消化管関連有害事

象が顕在化した可能性がある。

Helical TomoTherapy 群では寝台移動法群と比較して眼関連有害事象(白内障)が少ない傾向が見られたが、これは Helical TomoTherapy 群での観察期間が短いことに起因すると考えられる。Helical TomoTherapy による強度変調放射線治療では体表面に対する照射線量が増加するため、今後の白内障発症については注意を要する^{24-26, 83}。

本研究の結果を基にして、正常臓器への照射線量を維持したまま骨髄およびリンパ系への線量を増加する方針とするべきか、あるいは骨髄およびリンパ系への線量を 12 Gy/6 Fr に据え置いたまま正常臓器への線量を低減させる方針とするべきかは今後の課題であり、関係各科と連携して検討していく必要がある⁶⁷⁻⁷⁴。

3.4. 結論

東京大学医学部附属病院において、2014 年 11 月から 2017 年 08 月の期間に骨髄破壊的前処置による造血幹細胞移植を施行した 32 症例において、Helical TomoTherapy を用いた強度変調放射線治療による全身照射を施行した。

移植後の全生存期間、無再発生存期間、無再発無重症有害事象発生生存期間は過去の寝台移動法による全身照射での成績と統計学的有意差を認めなかった。

有害事象に関しては Helical TomoTherapy 群において肺関連有害事象が少ない傾向にあったが、全有害事象については統計学的有意差を認めなかった。

過去の報告では全身照射の線量率が高いことが移植後の肺関連有害事象を増加させることが知られているが、強度変調放射線治療においては高精度に肺を遮蔽できることで線量率効果を乗り越えられる可能性が示唆された。

強度変調放射線治療は特定の臓器への線量を増加または低減することのできる照射方法であり、本研究の結果を踏まえて、正常臓器への照射線量を維持したまま骨髄およびリンパ系への線量を増加する方針とするべきか、あるいは骨髄およびリンパ系への線量を 12 Gy/6 Fr に据え置いたまま正常臓器への線量を低減させる方針とするべきかは今後の課題であり、関係各科と連携して検討していく必要がある。

4. 本論文のまとめ

Helical Tomotherapy を用いた強度変調放射線治療による全身照射の治療計画方法と臨床成績を検討した。

本論文前半の治療計画方法の検討では、全身照射のように皮膚表面までが照射範囲となる照射において強度変調放射線治療を用いる際には、空気を含んだ体積に対して固定誤差を考慮した大きなマージンを取って線量を処方することが、却って固定誤差による高線量領域の出現を引き起こすことで線量分布の乱れの原因となることを示した。また、5 mm 程度の固定誤差であれば統計学的に有意な線量分布の変化をもたらさなかった。

本論文後半では東京大学医学部附属病院において 2014 年 11 月から 2017 年 08 月の期間に Helical Tomotherapy を用いた強度変調放射線治療による全身照射を施行した症例について臨床成績の検討を行なった。移植後の全生存期間、無再発生存期間、無再発無重症有害事象発生生存期間は過去の寝台移動法による全身照射での成績と統計学的有意差を認めなかった。有害事象に関しては Helical Tomotherapy 群において肺関連有害事象が少ない傾向にあったが、全有害事象については統計学的有意差を認めなかった。

5. 謝辞

本研究全般にわたりご指導ご鞭撻をいただきました、東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線医学講座放射線治療学の中川恵一准教授、山下英臣講師、徳島大学大学院医歯薬学研究部保健科学域保健科学部門放射線科学系医用画像情報科学の芳賀昭弘教授に厚く御礼申し上げます。

造血幹細胞移植分野での研究をお許しいただき、貴重な症例を多数ご紹介いただきました、黒川峰夫教授、本田晃助教、遠矢嵩先生をはじめ東京大学医学部附属病院血液腫瘍内科の先生方、滝田順子准教授、樋渡光輝講師をはじめ東京大学医学部附属病院小児科の先生方には心より深謝申し上げます。

全身照射の円滑な施行を支えて下さいました、放射線治療部の医師、技師、物理士、看護師、受付スタッフの皆様に深く感謝致します。ありがとうございました。

最後に、本研究にご同意いただき治療を受けられました患者様に感謝の意を表しますとともに、力及ばずお亡くなりになられた方々に深い哀悼の意を捧げます。

6. 引用文献

1. 一般社団法人日本造血幹細胞移植データセンター
<http://www.jdchct.or.jp/data/#report>
2. Blaise D, Maraninchi D, Archimbaud E, Reiffers J, Devergie A, Jouet JP, Milpied N, Attal M, Michallet M, Ifrah N. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-cytosan vs cytosan-total body irradiation as preparative regimen: a report from the Group d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. *Blood* 1992; 79: 2578-82.
3. Blume KG, Kopecky KJ, Henslee-Downey JP, Forman SJ, Stiff PJ, LeMaistre CF, Appelbaum FR. A prospective randomized comparison of total body irradiation–etoposide vs busulfan–cyclophosphamide as preparatory regimens for bone marrow transplantation in patients with leukemia who were not in first remission: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1993; 81: 2187-93.
4. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Bensinger WI, Bowden R, Bryant E, Deeg HJ, Doney KC, Fisher LD, Hansen JA. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide. *Blood* 1994; 84: 2036-43.
5. Ringdén O, Ruutu T, Remberger M, Nikoskelainen J, Volin L, Vindeløv L, Parkkali

- T, Lenhoff S, Sallerfors B, Ljungman P. A randomized trial comparing busulfan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipients with leukemia: a report from the Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood* 1994; 83: 2723-30.
6. Devergie A, Blaise D, Attal M, Tigaud JD, Jouet JP, Vernant JP, Bordigoni P, Ifrah N, Dauriac C, Cahn JY. Allogeneic bone marrow 443 transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase: a randomized trial of busulfan–cytoxan vs cytoxan–total body irradiation as preparative regimen: a report from the French Society of Bone Marrow Graft (SFGM). *Blood* 1995; 85: 2263-8.
7. Giebel S, Miszczyk L, Slosarek K, Moukhtari L, Ciceri F, Esteve J, Gorin NC, Labopin M, Nagler A, Schmid C, Mohty M. Extreme heterogeneity of myeloablative total body irradiation techniques in clinical practice: A survey of the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer*. 2014; 120:2760-5.
8. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flourney N, Goodell BW, Hickman RO, Lerner KG, Neiman PE, Sale GE, Sanders JE, Singer J, Stevens M, Storb R, Weiden PL. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*.

1977; 49:511-33.

9. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, Sale GE, Sanders JE, Singer JW, Shulman H, Storb R, Weiden PL. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med.* 1979; 301:597-9.
10. Kal HB, Loes van Kempen-Harteveld M, Heijenbrok-Kal MH, Struikmans H. Biologically effective dose in total-body irradiation and hematopoietic stem cell transplantation. *Strahlenther Onkol.* 2006; 182:672-9.
11. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, Pérez WS, Weisdorf DJ, Keating A, Gale RP, Cairo MS, Copelan EA, Horan JT, Lazarus HM, Litzow MR, McCarthy PL, Schultz KR, Smith DD, Trigg ME, Zhang MJ, Horowitz MM. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12:438-53.
12. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, Doney K, Hill RS, McDonald GB, Martin P, Sanders J, Singer J, Stewart P, Sullivan KM, Witherspoon R, Storb R, Hansen JA, Thomas ED. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid

- leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*. 1990; 76:1867-71.
13. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bryant E, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, Doney K, Hill RS, McDonald GB, Martin P, Meyers J, Sanders J, Singer J, Stewart P, Sullivan KM, Witherspoon R, Storb R, Hansen JA, Thomas ED. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*. 1991; 77:1660-5.
14. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan KM, Storb R, Thomas ED. Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial of Two Irradiation Regimens for Patients Receiving Allogeneic Marrow Transplants During First Remission of Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 1998; 92:1455-6.
15. Keane TJ, Van Dyk J, Rider WD. Idiopathic interstitial pneumonia following bone marrow transplantation: the relationship with total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981; 7:1365-70.
16. Chou RH, Wong GB, Kramer JH, Wara DW, Matthay KK, Crittenden MR, Swift PS, Cowan MJ, Wara WM. Toxicities of total-body irradiation for pediatric bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 34:843-51.

17. Carruthers SA, Wallington MM. Total body irradiation and pneumonitis risk: a review of outcomes. *Br J Cancer*. 2004; 90:2080-4.
18. Abugideiri M, Nanda RH, Butker C, Zhang C, Kim S, Chiang KY, Butker E, Khan MK, Haight AE, Chen Z, Esiashvili N. Factors Influencing Pulmonary Toxicity in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Setting of Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 94:349-59.
19. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, Paliwal B, Kinsella T. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys*. 1993; 20:1709-19.
20. Beavis AW. Is tomotherapy the future of IMRT? *Br J Radiol*. 2004; 77:285-95.
21. Hui SK, Kapatoes J, Fowler J, Henderson D, Olivera G, Manon RR, Gerbi B, Mackie TR, Welsh JS. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Med Phys*. 2005; 32:3214-24.
22. Compton AH. A quantum theory of the scattering of x-rays by light elements. *Phys Rev*. 1923; 21:483-502.
23. Bushberg JT. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. X-ray interactions. *Radiographics*. 1998; 18:457-68.

24. Bjärngard BE, Vadash P, Zhu T. Doses near the surface in high-energy x-ray beams. Med Phys. 1995; 22:465-8.
25. Kim S, Liu CR, Zhu TC, Palta JR. Photon beam skin dose analyses for different clinical setups. Med Phys. 1998; 25:860-6.
26. Thomas SJ, Hoole AC. The effect of optimization on surface dose in intensity modulated radiotherapy (IMRT). Phys Med Biol. 2004; 49:4919-28.
27. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Reports 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), ICRU Publications, Bethesda, U.S.A., 1999.
28. Lee N, Chuang C, Quivey JM, Phillips TL, Akazawa P, Verhey LJ, Xia P. Skin toxicity due to intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 53:630-7.
29. Ashburner MJ, Tudor S. The optimization of superficial planning target volumes (PTVs) with helical tomotherapy. J Appl Clin Med Phys. 2014; 15:4560.
30. Cheng JC, Schultheiss TE, Wong JY. Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 71:1436-43.
31. Gruen A, Ebell W, Wlodarczyk W, Neumann O, Kuehl JS, Stromberger C, Budach V,

- Marnitz S. Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiat Oncol.* 2013; 8:92.
32. Wolden SL, Rabinovitch RA, Bittner NH, Galvin JM, Giap HB, Schomberg PJ, Rosenthal SA; American College of Radiology; American Society for Radiation Oncology. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) practice guideline for the performance of total body irradiation (TBI). *Am J Clin Oncol.* 2013; 36:97-101.
33. Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, Osborne EM, Reddy JP, Akhtari M, Reed V, Arzu I, Allen PK, Wogan CF, Fanale MA, Oki Y, Turturro F, Romaguera J, Fayad L, Fowler N, Westin J, Nastoupil L, Hagemester FB, Rodriguez MA, Ahmed S, Nieto Y, Dabaja B. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92:175-82.
34. Salz H, Bohrisch B, Howitz S, Banz N, Weibert K, Wiezorek T, Wendt TG. Intensity-modulated Total Body Irradiation (TBI) with TomoDirect™. *Radiat Oncol.* 2015; 10:58.
35. Moliner G, Izar F, Ferrand R, Bardies M, Ken S, Simon L. Virtual bolus for total body irradiation treated with helical tomotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2015;

16:164-76.

36. Mancosu P, Navarria P, Castagna L, Reggiori G, Sarina B, Tomatis S, Alongi F, Nicolini G, Fogliata A, Cozzi L, Scorsetti M. Interplay effects between dose distribution quality and positioning accuracy in total marrow irradiation with volumetric modulated arc therapy. *Med Phys*. 2013; 40:111713.
37. Haga A, Nakagawa K, Maurer C, Ruchala K, Chao E, Casey D, Kida S, Sakata D, Nakano M, Magome T, Masutani Y. Reconstruction of the treatment area by use of sinogram in helical tomotherapy. *Radiat Oncol*. 2014; 9:252.
38. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Koc ON, Rizzieri DA, Wagner JE, Gerson SL, Lazarus HM, Cairo M, Stevens CE, Rubinstein P, Kurtzberg J. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2001; 344:1815-22.
39. Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, Kodo H, Kai S, Sato H, Kohsaki M, Azuma H, Tanaka H, Ogawa A, Nakajima K, Kato S. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood*. 2010; 116:2839-46.
40. Ruggeri A, Rocha V, Masson E, Labopin M, Cunha R, Absi L, Boudifa A, Coeffic B, Devys A, De Matteis M, Dubois V, Hanau D, Hau F, Jollet I, Masson D, Pedron B, Perrier P, Picard C, Ramouneau-Pigot A, Volt F, Charron D, Gluckman E, Loiseau P.

Impact of donor-specific anti-HLA antibodies on graft failure and survival after reduced intensity conditioning-unrelated cord blood transplantation: a Eurocord, Société Francophone d'Histocompatibilité et d'Immunogénétique (SFHI) and Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) analysis. *Haematologica*. 2013; 98:1154-60.

41. Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, Wagner JE, Baxter-Lowe LA, Wall D, Kapoor N, Guinan EC, Feig SA, Wagner EL, Kernan NA; COBLT Steering Committee. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2008; 112:4318-27.
42. Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood*. 2010; 115:1843-9.
43. Kögler G, Enczmann J, Rocha V, Gluckman E, Wernet P. High-resolution HLA typing by sequencing for HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ in 122 unrelated cord blood/patient pair transplants hardly improves long-term clinical outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36:1033-41.
44. Stevens CE, Carrier C, Carpenter C, Sung D, Scaradavou A. HLA mismatch direction

in cord blood transplantation: impact on outcome and implications for cord blood unit selection. *Blood*. 2011; 118:3969-78.

45. Matsuno N, Wake A, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Masuoka K, Miyakoshi S, Makino S, Yoneyama A, Kanda Y, Taniguchi S. Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation. *Blood*. 2009; 114:1689-95.
46. Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, Ball G, Keating MJ, Estey EH, Glassman AB, Albitar M, Kwari MI, Beran M. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. *Blood*. 2002; 99:840-9.
47. Beran M, Wen S, Shen Y, Onida F, Jelinek J, Cortes J, Giles F, Kantarjian H. Prognostic factors and risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia: validation study of the M.D. Anderson Prognostic Scoring System. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48:1150-60.
48. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*. 1984; 4:116-22.

49. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993; 118:255-67.
50. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Saral R. Venooocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987; 44:778-83.
51. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis.* 2002; 22:27-42.
52. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, Guinan E, Vogelsang G, Krishnan A, Giral S, Revta C, Carreau NA, Iacobelli M, Carreras E, Ruutu T, Barbui T, Antin JH, Niederwieser D. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16:157-68.
53. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H, Bandini G, Esperou H, Russell J, de la Rubia J, Di Girolamo G, Demuynck H, Hartmann O, Clausen J, Ruutu T, Leblond V, Iriondo A, Bosi A, Ben-Bassat I, Koza V, Gratwohl

- A, Apperley JF. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood*. 1998; 92:3599-604.
54. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, Storb R, Sullivan KM, Witherspoon RP, Thomas ED. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol*. 1988; 6:813-8.
 55. Spinelli S1, Chiodi S, Bacigalupo A, Brasca A, Menada MV, Petti AR, Ravera G, Gualandi F, VanLint MT, Sessarego M. Ovarian recovery after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation: long-term follow up of 79 females. *Bone Marrow Transplant*. 1994; 14:373-80.
 56. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, Hosoi Y, Oshima K, Ohtomo K, Ban N, Yamakawa S, Nakagawa S, Chiba S. Preservation of ovarian function by ovarian shielding when undergoing total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation: a report of two successful cases. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37:583-7.
 57. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, Nakagawa S, Sasano N, Ohtomo K, Oshima K, Kumano K, Ban N, Nannya Y, Kurokawa M, Chiba S. Ovarian shielding allows

- ovarian recovery and normal birth in female hematopoietic SCT recipients undergoing TBI. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42:697-9.
58. Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, Poustka AM, Mandel JL, Aubourg P. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature*. 1993; 361:726-30.
 59. Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet*. 2015; 8:109-21.
 60. Kühl JS, Suarez F, Gillett GT, Hemmati PG, Snowden JA, Stadler M, Vuong GL, Aubourg P, Köhler W, Arnold R. Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain*. 2017; 140:953-66.
 61. Aubourg P, Blanche S, Jambaqué I, Rocchiccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C, Rolland MO, Debré M, Chaussain JL, Griscelli C, Fischer A, Bougnères PF. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1990; 322:1860-6.
 62. Cartier N, Lewis CA, Zhang R, Rossi FM. The role of microglia in human disease:

- therapeutic tool or target? *Acta Neuropathol.* 2014; 128:363-80.
63. Connor M, Karunamuni R, McDonald C, White N, Pettersson N, Moiseenko V, Seibert T, Marshall D, Cervino L, Bartsch H, Kuperman J, Murzin V, Krishnan A, Farid N, Dale A, Hattangadi-Gluth J. Dose-dependent white matter damage after brain radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2016; 121:209-16.
64. Ravn S, Holmberg M, Sørensen P, Frøkjær JB, Carl J. Differences in supratentorial white matter diffusion after radiotherapy--new biomarker of normal brain tissue damage? *Acta Oncol.* 2013; 52:1314-9.
65. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldut A, Hero B, Iehara T, Machin D, Mosseri V, Simon T, Garaventa A, Castel V, Matthay KK; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009; 27:289-97.
66. Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Michels E, Mosseri V, Ribeiro A, Lequin D, Vermeulen J, Couturier J, Peuchmaur M, Valent A, Plantaz D, Rubie H, Valteau-Couanet D, Thomas C, Combaret V, Rousseau R, Eggert A, Michon J, Speleman F, Delattre O. Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27:1026-33.
67. Kim JH, Stein A, Tsai N, Schultheiss TE, Palmer J, Liu A, Rosenthal J, Forman SJ,

- Wong JY. Extramedullary relapse following total marrow and lymphoid irradiation in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 89:75-81.
68. ee KH, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Kim S, Seol M, Lee YS, Kim WK, Seo EJ, Park CJ, Chi HS, Lee JS. Bone marrow vs extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical course. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32:835-42.
69. Mortimer J1, Blinder MA, Schulman S, Appelbaum FR, Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Storb R, Thomas ED. Relapse of acute leukemia after marrow transplantation: natural history and results of subsequent therapy. *J Clin Oncol.* 1989; 7:50-7.
70. Solh M, DeFor TE, Weisdorf DJ, Kaufman DS. Extramedullary relapse of acute myelogenous leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: better prognosis than systemic relapse. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18:106-12.
71. Chong G, Byrnes G, Szer J, Grigg A. Extramedullary relapse after allogeneic bone marrow transplantation for haematological malignancy. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26:1011-5.

72. Wong JY, Forman S, Somlo G, Rosenthal J, Liu A, Schultheiss T, Radany E, Palmer J, Stein A. Dose escalation of total marrow irradiation with concurrent chemotherapy in patients with advanced acute leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85:148-56.
73. Corvò R, Zeverino M, Vagge S, Agostinelli S, Barra S, Taccini G, Van Lint MT, Frassoni F, Bacigalupo A. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. *Radiother Oncol.* 2011; 98:382-6.
74. Hui S, Brunstein C, Takahashi Y, DeFor T, Holtan SG, Bachanova V, Wilke C, Zuro D, Ustun C, Weisdorf D, Dusenbery K, Verneris MR. Dose Escalation of Total Marrow Irradiation in High-Risk Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23:1110-6.
75. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo JD, Loberiza FR, Gratwohl A, Champlin RE; International Bone Marrow Transplant Registry; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2006; 108:4288-90.

76. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, Forrest DL, Hogge DE, Nantel SH, Nevill TJ, Shepherd JD, Smith CA, Song KW, Sutherland HJ, Toze CL, Lavoie JC. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45:295-302.
77. Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, Bejanyan N, Arora M, Brunstein CG, Blazar BR, MacMillan ML, Weisdorf DJ. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2015; 125:1333-8.
78. Solh M, Zhang X, Connor K, Brown S, Solomon SR, Morris LE, Holland HK, Bashey A. Factors Predicting Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Multivariable Analysis from a Single Center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22:1403-9.
79. Solomon SR, Sizemore C, Zhang X, Ridgeway M, Solh M, Morris LE, Holland HK, Bashey A. Current Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival: A Dynamic Endpoint to Better Define Efficacy after Allogeneic Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23:1208-14.
80. Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol.* 2004; 125:435-54.

81. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004; 58:635-41.
82. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13:749-59.
83. Horwitz M, Auquier P, Barlogis V, Contet A, Poiree M, Kanold J, Bertrand Y, Plantaz D, Galambrun C, Berbis J, Villes V, Chastagner P, Sirvent N, Oudin C, Michel G. Incidence and risk factors for cataract after haematopoietic stem cell transplantation for childhood leukaemia: an LEA study. *Br J Haematol*. 2015; 168:518-25.