

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 竹中 亮介

1. 序文

造血幹細胞移植は血液悪性腫瘍に対する根治的な治療法である。造血幹細胞移植前処置として施行される全身照射において、照射方法の違いによる成績の優劣を明確に示した医学的根拠はない。近年、放射線による有害事象を低減させるために **Helical Tomotherapy** を用いた強度変調放射線治療が試みられている。

2. 固定誤差に関して頑健な線量処方体積の検討

<背景>

本研究前半では **Helical Tomotherapy** による強度変調放射線治療計画方法の検討を行った。全身照射においては全身を照射するという目的から、皮膚表面までが臨床的標的体積 (CTV) となる。それに生理的な動き (呼吸性変動) や固定誤差を見込んで計画的標的体積 (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。電子密度の低い空気の領域では X 線はエネルギーを失いつらいため、そこに線量を処方した場合には、体表面付近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。

<方法>

本研究では、**Helical Tomotherapy** によって全身照射を施行した初期 10 症例について、線量処方体積の異なる 3 つの計画を作成した。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。

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。

<結果>

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 $V_{100\%}$ (処方線量の 100% が照射されている体積) 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、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 $V_{110\%}$ (処方線量の 110% を上回る領域の体積) 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 $D_{2\%}$ (CTV 体積中の 2% が照射されている最大線量) 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。

<考察>

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。

3. 臨床成績

<背景>

本研究後半では、臨床成績の検討として、2014年11月以降に 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まとめた。

<方法>

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 の全身照射を施行するものに関して、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。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。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ログランク検定を用いた。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、その後に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。

<結果>

骨髄破壊的前処置を行なった症例は、Helical TomoTherapy 群で 32 例、寝台移動法群で 70 例であった。102 症例全体の 1 年全生存率は 82.4%、2 年全生存率は 74.9%、5 年全生存率は 66.6%であった。Helical TomoTherapy 群と寝台移動法群とで、全生存期間（ $P = 0.781$ ）、無再発生存期間（ $P = 0.414$ ）、無再発無重症有害事象発生生存期間（ $P = 0.816$ ）はいずれも統計学的有意差を認めなかった。

肺関連有害事象については寝台移動法群に対して TomoTherapy 群で少ない傾向であった（ $P = 0.019$ ）。一方で消化管関連有害事象については TomoTherapy 群で多い傾向であった（ $P = 0.014$ ）。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。

<考察>

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。

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。

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 32 例中 30 例で 120 日を超えており、20 例で 1 年を超えているため、肺関連有害事象の評価には値すると考えられる。

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全身照射の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高精度に肺を遮蔽すれば線量率の効果を克服できる可能性が示唆されたことは重要な知見である

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。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、また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。