

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16427

研究課題名(和文)強度変調放射線治療を用いた全身皮膚照射の確立における技術検討

研究課題名(英文) Technical study on establishment of whole-body skin irradiation using intensity-modulated radiation therapy

研究代表者

大熊 加恵 (Okuma, Kae)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医員

研究者番号：00631136

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚悪性リンパ腫に対する全身皮膚照射は有効な治療法である一方、患者の負担が大きく、均一に照射できないという課題が長年にわたり残されている。申請者は、その解決法として強度変調放射線治療(intensity modulated radiotherapy：IMRT)を用いた全身皮膚照射の臨床試験を行った。理論的には、負担の少ない仰臥位で、ターゲットに均一な照射が実現できる手法である。電子線治療と比較し、IMRTを用いた全身皮膚照射を新たな治療法として確立することの課題を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全身皮膚電子線照射は皮膚悪性リンパ腫の治療法として確立しており、世界的には施行されている。しかしスタッフの負担や治療の複雑性から本邦で治療する施設が少なくなっている。本試験により、新しい機器を用いてより負担の少ない治療ができないか検討を行った。当該機器が導入されている施設は多くあり、この研究をもとにして治療を検討することが可能となるため、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Total body skin irradiation for cutaneous malignant lymphoma is an effective treatment method, but the burden on the patient is large and the problem that irradiation cannot be performed uniformly has been left for many years. The applicant conducted a clinical trial of total body skin irradiation using intensity modulated radiotherapy (IMRT) as a solution. Theoretically, this is a method that can achieve uniform irradiation of the target in the supine position with less burden. Compared with electron beam therapy, we investigated the problem of establishing total body skin irradiation using IMRT as a new treatment method.

研究分野：放射線治療

キーワード：皮膚悪性リンパ腫 全身皮膚照射 強度変調放射線治療

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### ・疾患の特徴

皮膚悪性リンパ腫は数年から十数年を経て進行する悪性腫瘍であり、進行期では全身の皮膚をターゲットとした全身皮膚照射が有用であることが知られている。

#### ・従来法の問題点

病変が皮膚表面に限局する当疾患では、放射線の到達深度が浅い電子線が用いられてきた。この治療法の問題点は以下の通りである。

- (1) 照射野が広く投与線量がバラつき易い。特に腋窩や乳房下、陰部などは影になりやすい。
- (2) 線源からの距離をとり、体の回転および様々な体位をとって均一な線量投与を目指す工夫が行われるが、治療計画で線量分布を描くことは実質不可能である。
- (3) 治療は全身脱衣状態で1時間程度を要するため、患者の身体的・精神的苦痛が大きい。
- (4) 治療中の患者の固定が困難であるため、治療中に数 cm 単位で体位がずれる可能性がある。これらは治療効果の不確実性につながるため、改善が望まれてきた。

#### ・施設の特徴

研究を開始した施設では当該疾患の専門外来を設置しており、本邦の中でも当該疾患患者が多く集まる。申請者は皮膚科と連携して年間30件もの当該疾患治療を行い、治療実績を積むとともに学会発表も行ってきた。

#### ・トモセラピー：従来法の改善点

近年IMRTの専用機として開発されたトモセラピー(Accuray、San Diego)が施設内に導入された。ガントリーを連続的に360度回転させながら照射を行うX線治療機器である。全身皮膚照射において以下のような利点を有する。

- (1) 照射域が広く(Field of view: FOV 40cm, 頭尾方向160cm)、体表面にほぼ平行に照射することが可能なため、皮膚の形状に合わせた照射野を作ることが理論的に可能である。
- (2) 治療計画装置で線量分布を作成することが可能である。
- (3) 仰臥位で治療を行うことができ、治療時の苦痛が軽減される。
- (4) 仰臥位で安定した姿勢のため位置精度が向上する。

#### ・臨床試験における課題

そこで、申請者はトモセラピーを用いた全身皮膚照射の探索的臨床試験について院内倫理委員会(Institutional Review Board: IRB)で承認を得た上で、実臨床での治療を開始した。その中で、

- (1) セットアップや呼吸によるずれによる線量分布への影響と、それを考慮した最適な治療計画
  - (2) 症例によっては良好な線量分布を得られない
  - (3) 急性期の骨髄抑制
- など、新たな課題が出現した。この課題を解決すべく、以下のような研究を行うこととした。

### 2. 研究の目的

本研究は、IMRTを用いた全身皮膚照射の問題点を検証し、新たな治療法として確立することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 治療計画の最適化

日々の位置ずれや治療中の呼吸によるずれが線量分布にどの程度影響を与えるかについて検証する。人体ファントムとすでに当施設内にある匿名化した全身CT(computed tomography)画像上で治療計画を行い、ターゲットにどの程度のマージンを設定すると良好な線量分布を得られるのかを検討する。それに関連し、どの程度のずれがあると実際の照射に影響が出るのかを検討し、どの程度までのずれを許容することができるかを明らかにする。

#### (2) 臨床での効果判定

臨床試験として患者の同意のもと、実臨床においてトモセラピーによる治療を行う。実際に投与される線量をガラス線量計を用いて計測し、治療計画での線量との比較、検討を行う。さらに治療効果や急性期有害事象・患者の生活の質(Quality of Life: QOL)について評価を行う。

#### 4. 研究成果

##### (1)治療計画装置における線量分布の比較：

すでに当施設内にある匿名化した全身 CT 画像のうち、体格の異なる複数の画像を用いて治療計画を行い、線量分布にどういった違いが生じるのかを確認した。特に、頭部・体幹部・四肢など、照射する部位による線量分布の均一性には相違があり、特に体幹部については背腹方向の厚みにより、皮膚表面線量が低下する症例があることがわかった。頭部や四肢では個人の体格差による線量分布に大きな差はなく、良好な線量分布を得ることができた。

##### (2)実臨床における線量測定

IRB 承認済みの臨床試験をさらに進めた。治療時にはガラス線量計を用いて頭頂部・顔面・腋窩・体幹部・四肢などの実測を行い、治療計画上の線量分布と実測値が一致するか確認した。治療計画上の線量分布と、実測値との比較を行ったところ、計測上は 5%以下の誤差しか認めず、十分精度の高い治療が可能であった。

##### (3)治療効果と有害事象

治療中・治療後の経過観察で治療効果の判定を行うとともに、採血などを用いて急性期有害事象を観察した。

トモセラピーを用いて全身もしくはそれに準ずる広範囲な皮膚病変に対する治療を行った原発性皮膚リンパ腫 24 症例、53 照射について、観察可能であった。

その内訳は、全 24 症例において、頭頸部皮膚を対象としたものが 19 回、体幹部+両上肢を対象としたものが 18 回、下肢皮膚を対象としたものが 16 回の計 53 回が施行された。2015 年 6 月から 2015 年 8 月までの初期 3 症例(菌状息肉症 2 例、原発性皮膚 T 細胞リンパ腫 1 例)には 10Gy/10fr で治療を行っていたが、その後の菌状息肉症症例に対しては 20Gy/10fr まで線量増加した。

菌状息肉症 20 症例、47 照射の全奏効率は 100%と非常に良好であった。その内訳は CR が 38 照射(80.9%)、goodPR が 4 照射(8.5%)、PR が 5 照射(10.6%)で、CR 率の高さが目立つ結果となった。

照射終了日を起算日とし、生存期間中央値は 22 か月(95%信頼区間 13.6-30.4 か月)であった。菌状息肉症 20 症例中 7 症例の死亡を認めた。うち 5 症例は原病死、2 症例は治療関連死であった。治療関連死について、1 症例では移植関連 GVHD、別の 1 症例はトモセラピーによる治療関連白血球・好中球減少による発熱性 好中球減少 Grade 5 が死因であった。

前者は皮膚照射後 5 か月に造血幹細胞移植を受けたが、生着 10 日後に全身性の紅斑と下痢で GVHD を発症し、最終的に移植 10 か月後(体幹部+両上肢皮膚照射 15 か月後)に細菌性とウイルス性の感染症によって死亡した。後者は放射線治療によっては汎血球減少(白血球減少 Grade4、好中球減少 Grade3、貧血 Grade4、血小板減少 Grade4)を発症し、体幹部+両上肢皮膚照射終了の 16 日後にニューモシスチス肺炎を発症し、照射 2 か月後に死亡した。

全体の結果として、本治療における奏効率は、一般的に行われる全身皮膚電子線照射と比較して良好であるものの、その奏効期間は決して長いものではなかった。さらに、体幹部と両上肢皮膚を対象にした症例においては、重篤な骨髄抑制が認められた。臨床経過と有害事象の観点から、全身の皮膚照射としては従来の電子線皮膚照射が依然として標準治療であるとの結論となった。一方で、照射精度は許容範囲内であることがわかり、トモセラピーを用いた IMRT による非負傷者は適応症例や部位を慎重に選択すれば有用な照射方法であると結論づけた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大熊加恵
2. 発表標題 菌状息肉症に対する低用量放射線治療
3. 学会等名 日本皮膚悪性腫瘍学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kae Okuma
2. 発表標題 Technical results of total skin irradiation using helical TomoTherapy.
3. 学会等名 The 76th Annual meeting of the Japan Radiology Society
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kae Okuma
2. 発表標題 Technical results of total skin irradiation using helical TomoTherapy.
3. 学会等名 European Society for Radiotherapy and Oncology (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----