

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：32206

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16818

研究課題名（和文）造血幹細胞移植前処置としての全骨髄リンパ系照射

研究課題名（英文）Total marrow irradiation as a conditioning therapy before allogeneic hematopoietic cell transplantation

研究代表者

竹中 亮介（Takenaka, Ryosuke）

国際医療福祉大学・国際医療福祉大学成田病院・教授

研究者番号：30823421

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：造血幹細胞移植は多くの血液疾患に対する根治的な治療法である。同種造血幹細胞移植の前には生着不全の防止のために大量化学療法と全身照射による前処置が行われるが、全身照射では正常臓器への被曝によって生じる放射線障害が時に重篤な問題となる。全身を照射するのではなく、全骨髄およびリンパ系にのみ照射することで放射線障害を避け、移植後の予後改善に繋げることが本研究の目的である。移植後1年時点における全生存割合は81.8%、無再発生存割合は54.0%、無再発無有害事象発生生存割合は42.0%であった。これらは従来の照射方法による全身照射での移植後成績の文献報告と遜色のない成績であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者や有合併症症例におけるミニ移植でも、骨髄非破壊的前処置として従来施行されている4GyのTBIをTMLIに代えることで、有害事象を増やすことなく線量増加が可能となり、血液原疾患の予後を改善できる可能性がある。さらに、若年女性においては、前処置としてTBIを行うと永久不妊がほぼ必発するが、TMLIにより卵巣への被曝を避けることで妊孕性の温存を図ることが可能となる。若年者が多い血液悪性疾患で、妊孕性を温存する治療と可能となれば、患者のQOLを飛躍的に向上できるだろう。

研究成果の概要（英文）：Hematopoietic stem cell transplantation is a radical treatment for many blood diseases. Before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, pretreatment with high-dose chemotherapy and whole-body irradiation is performed to prevent engraftment failure, but with whole-body irradiation, radiation damage caused by exposure to normal organs can sometimes be a serious problem. The purpose of this study is to avoid radiation damage by irradiating only the entire bone marrow and lymphatic system, rather than irradiating the whole body, and to improve the prognosis after transplantation. One year after transplantation, the overall survival rate was 81.8%, the recurrence-free survival rate was 54.0%, and the recurrence-free survival rate without adverse events was 42.0%. These are the results of whole body irradiation using conventional irradiation methods. The results were comparable to those reported in the literature after transplantation.

研究分野：放射線治療

キーワード：全身照射 強度変調放射線治療 造血幹細胞移植

## 1. 研究開始当初の背景

全身照射 (total body irradiation; TBI) は、多くの血液疾患において造血幹細胞移植の前処置として欠かせない治療である。しかし、TBI では正常臓器への被曝により重篤な放射線障害を合併することが大きな問題となっている。近年、当院では新規放射線治療装置 Helical TomoTherapy を用いて、TBI を強度変調放射線治療で施行する方法を確立した。強度変調放射線治療では、腫瘍の形状に合わせた線量分布を形成し、正常組織の被曝線量をより低減することで、放射線障害の合併症を減らすことができる。

## 2. 研究の目的

本研究では、強度変調放射線治療による TBI をさらに洗練させ、正常臓器への被曝線量をより低減した全骨髄リンパ系照射 (total marrow and lymphoid irradiation; TMLI) により正常臓器への放射線障害を避け、移植後の予後を改善させられるかを検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

**【方法】** 全骨髄リンパ系への線量を従来の 12Gy から 15Gy に増加させるとともに、正常臓器への被曝線量を 4Gy 以下に抑える治療ビームを作成し TMLI を施行した。

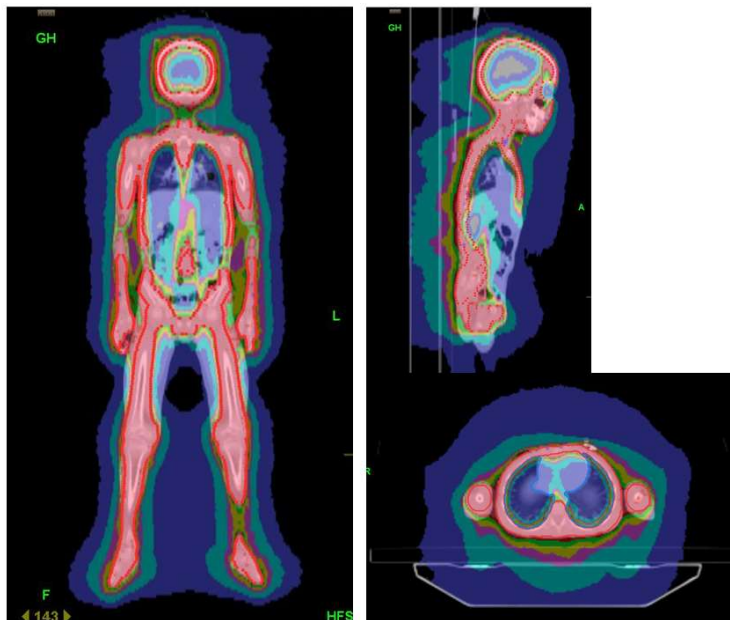
**【評価項目】** 移植後の全生存、無再発生存、有害事象を評価して、当院において過去に従来法で TBI を施行した症例との比較を行ない、TMLI の優越性を評価する。主要評価項目は移植後 1 年における無再発無有害事象発生生存率 (死亡、再発および CTCAE version 4.0 grade 3 以上の有害事象を認めない率) とした。

**【目標症例数】** 当院において 2009-2014 年の 5 年間に従来法の TBI を施行した血液疾患患者 70 症例の移植後 1 年における無再発無重症有害事象発生生存率は 40%であっ

た。これを 60%まで改善させると予想し、 $\alpha$ エラーを 0.1、検出力を 0.7 とすると必要症例数は 30 例となる。当院の骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植施行数は約 1-2 件/月（年間約 15 件）であることから、症例の登録は 2 年程度で可能となる見込みである。観察期間の 1 年および試験申請手続き等に要する期間を含め、4 年間の研究期間とした。

#### 4. 研究成果

4 年間の研究期間で 51 症例の全身照射を行った。移植後 1 年時点における全生存割合は 81.8%、無再発生存割合は 54.0%、無再発無有害事象発生生存割合は 42.0%であった。肺関連有害事象に関しては 9%と過去の全身照射の報告よりも少ない傾向であった。一方で消化管関連有害事象の発生は 22%であった。他の有害事象としては腎臓関連が 6%、心臓関連が 6%、泌尿器関連が 6%、皮膚関連が 3%、骨軟部関連が 3%、中枢神経関連が 3%であった。結果の詳細は現在論文執筆中である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Subaru Sawayanagi, Hideomi Yamashita, Yuki Nozawa, Ryosuke Takenaka, Yosuke Miki, Kosuke Morishima, Hiroyuki Ueno, Takeshi Ohta, Atsuto Katano.	4. 巻 14
2. 論文標題 Establishment of a Prediction Model for Overall Survival after Stereotactic Body Radiation Therapy for Primary Non-Small Cell Lung Cancer Using Radiomics Analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 3859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14163859	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Katsuhiko Makino, Yusuke Sato, Ryosuke Takenaka, Hideomi Yamashita, Yoshiyuki Akiyama, Yuta Yamada, Masaki Nakamura, Taketo Kawai, Daisuke Yamada, Motofumi Suzuki, Haruki Kume.	4. 巻 1
2. 論文標題 Cumulative Incidence and Clinical Risk Factors of Radiation Cystitis after Radiotherapy for Prostate Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Urol Int	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000521723	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Subaru Sawayanagi, Hideomi Yamashita, Mami Ogita, Ryosuke Takenaka, Yuki Nozawa, Yuichi Watanabe, Toshikazu Imae, Osamu Abe	4. 巻 17
2. 論文標題 Injection of hydrogel spacer increased maximal intrafractional prostate motion in anterior and superior directions during volumetric modulated arc therapy-stereotactic body radiation therapy for prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiat Oncol	6. 最初と最後の頁 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13014-022-02008-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kitaguchi Mayuka, Yamashita Hideomi, Takenaka Ryosuke, Okuma Kae, Nawa Kanabu, Nakagawa Keiichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Helical Skin Radiation Therapy Including Total Skin Radiation Therapy Using Tomotherapy for Primary Cutaneous Lymphoma With Bone Marrow Suppression as a Related Adverse Event	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Practical Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prro.2020.11.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 竹中亮介, 名和要武, 山下英臣
2. 発表標題 Helical TomoTherapyを用いた全身照射 (TBI) の治療成績: 単施設単群前向き試験
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大友 邦 (監修), 小塚 拓洋 (編集), 橋本 光康 (編集)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 528
3. 書名 人体のメカニズムから学ぶ放射線治療学	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------