〔第47回総会シンポジウム—全身照射法の技術的諸問題—〕

全身照射法の技術的諸問題

座長	秦	潔	大阪府立成人病センター
演者	小 幡 康 範	名古屋大学医療技術短期大学部	
	熊 谷 孝 三	国立熊本病院	
	津 田 政 行	東海大学病院	
	菊 地 峻	東京女子医科大学病院	
	井 澤 一 雄	大阪府立成人病センター	

1. 放射線治療医の立場から

小 幡 康 範

名古屋大学医療技術短期大学部診療放射線技術学科

Key word: Total Body Irradiation

TECHNICAL PROBLEMS OF TOTAL BODY IRRADIATION (TBI) FROM
A STANDPOINT OF RADIATION ONCOLOGIST

YASUNORI OBATA

Department of Clinical Radiation Technology, Nagoya University, College of Medical Technology

Summary

In 1957, E.D. Thomas tried to treat some patients with leukemia by bone marrow transplantation (BMT) after TBI. Also he began modern BMT with a large dose of chemotherapy and 10 Gy single TBI in 1979.

From the recent results, 12Gy/6fr/3days is mostly used for dose fractionation. Dose rate must be reduced under 10 cGy/min. Not many hospitals use a bioclean equipment. A half reduction of the eye dose may be acceptable. Five year survivals of leukemia patients treated with TBI and BMT are 60~70% for the good risk group and 30~40% for the poor risk group. Probabilities of developing interstitial pneumonia (IP) is 35% but does not tend to be the cause of death.

1. 全身照射法 (TBI) の歴史

現在 TBI は骨髄移植 (BMT) の前処置として多く施行されている。この結びつきは、1957年 Thomas が試みたもので¹⁾、彼は BMT の仕事で1990年ノーベル医学生理学賞を受賞しているが、もともとは TBI も BMT も

独立に臨床に応用され始めたものである。TBI のほうが少し早く1905年 Dessauer が白血病の治療法として示唆した後、1925年に Teshendorf は臨床に応用している。一方、BMT のほうは少し遅れて1935年 Osgood が再生不良性貧血の患者の治療に弟から骨髄を移植したのがはじまりである²⁾。1957年 Thomas が TBI と BMT を結びつ

〔第47回総会シンポジウム〕 1. 放射線治療医の立場から (小幡)

けて白血病の治療に用いたが、そのときの照射は、3日間に30 R, 17日間に600 R, 8日間に450 Rといったもので特に一定していなかった¹⁾。

その頃、BMTのほうは1958年 Mathé がベオグラード原子炉事故の障害者に移植を試みて6人中5人が回復したと報告している²⁾。1979年になって Thomas は、抗癌剤サイクロフォスファミド (CY) の大量投与と1回 TBI (10 Gy) を前処置とし、患者とヒト白血球抗原 (HLA) が一致した同朋を提供者として BMT を施行し、良好な結果を得てから、この方法が広く普及することになる。その後、1987年になって Clift, Doney らは1回 TBI よりも分割 TBI のほうが成績が良いことを見出し、これが現在の主流となっている。

一方の TBI については、1975年 Johnson は多分割低線量で進行悪性リンパ腫の治療に応用している³⁾が、わが国でも、1987年東北大学の坂本により低線量 TBI に抗腫瘍効果があるとの報告がされている⁴⁾。そのしくみは、一般に免疫担当細胞が放射線などで損傷を受けると免疫能が低下し、抗腫瘍効果も抑制されてしまうが、サブレッサー T 細胞は放射線の感受性が高いので、低線量で早く減少し始め、このような条件下では、抗腫瘍効果が得られるというものである。今後 TBI が BMT と関係なく施行される場面も多くなることが予想される。

2. BMT の治療成績

Table 1 に厚生省がん研究正岡班が日本の BMT を集計したものを示す⁶⁾。BMT は年々登録数が増加し、1986

年は120例、全合計で489例となっている。症例の内訳は、急性リンパ性白血病 (ALL)、急性非リンパ性白血病 (ANLL) がそれぞれ148例、141例とほぼ同数で多く、次いで慢性骨髄性白血病 (CML) の67例と再生不良性貧血 (AA) の62例が多い。結局、白血病が多くて73%を占めている。BMT は1987年には167例とさらに増加している。

これらは BMT を施行した症例数で、このうちどれだけが TBI を行ったかは数値として示されていない。そこで、名古屋第一赤十字病院の症例を見ると、1977年～1990年10月までに総計109例の BMT を行っているが、そのうち TBI を施行したのは84例 (77%) になる。ところが再生不良性貧血には主に全リンパ節照射 (TLI) を行っているので、再生不良性貧血を除くと97例中83例 (85%) である。現在のところ、BMT には、再生不良性貧血を除いて、ほとんどの症例に TBI が併用されていると考えて良い。

正岡班の集計による BMT の治療成績を Fig 1 に示す⁷⁾。白血病の治療成績は上段の図に見られるように、年代を追うに従って良好となっている。1975年～1980年は TBI 1回10 Gy 大量照射例が多く、末期の症例に対する試験的な治療であったが、1981年からは分割 TBI となり、対象もより早期の症例への治療が増え、1982年12月から移植片対宿主病 (GVHD) 予防としてそれまで使われていたメソトレキセート (MTX) にシクロスポリン A (CYA) が追加され始めているという背景があり、成績が急速に向上している。現在、全体として、BMT による白

Table 1 Distribution of the cases of BMT in Japan (Masaoka, 1988)

	ALL	ANL	CML	MDS	malig lymph	solid tumor	AA	SCID	計
1975	1	0	0	0	1	0	0	0	2
76	0	1	0	0	0	0	0	0	1
77	1	2	1	0	0	0	0	0	4
78	2	0	0	0	1	0	1	0	4
79	4	4	0	0	3	0	1	0	12
80	5	6	2	0	3	2	1	0	19
81	5	12	3	0	2	5	2	0	29
82	12	11	7	0	5	0	6	0	41
83	22	18	6	0	4	2	9	0	61
84	30	27	10	0	2	0	13	1	83
85	34	29	17	0	11	5	14	3	113
86	32	31	21	3	9	8	15	1	120
Total	148	141	67	3	41	22	62	5	489

Fig. 1 Results of treatment for leukemia due to BMT (Inoue, 1989)

血病全体の5年生存率は約40%となっている。

また、下段の図に見られるように、同様に間質性肺炎(IP)の発症率もその年代に従って低下してきている。現在、全体として、IPの発症率は約35%となっている。

Fig. 2 は名古屋地区における骨髄移植の症例数の推移である⁸⁾。BMT は Thomas の報告のすぐ後、1959年から始まっているが、やはり成績不良で一時的に中断している。1974年から再開されて、1989年で総計400例となり、全国の約1/3を名古屋地区で施行していることになる。症例の内訳を見ると、やはり白血病が多く、約70%を占めている。

白血病のうち、急性リンパ性白血病(ALL)の成績を見ると(Fig. 3)⁹⁾、第1寛解期が一番良くて、5年生存率で70%、第2寛解期になると40%と悪化する。再発時はもっと悪くなる。急性骨髄性白血病(AML)との差は見られない。年齢を29歳で分けると、29歳以下の症例のほうが成績が良く、また、慢性GVHDありなしでみると、あるほうが成績が良いようである¹⁰⁾。確かに小児例の成績は良好である。ただ小児の場合は成長に伴う成長障害

Fig. 2 Number of cases of bone marrow transplantation in Nagoya area (Codera, 1991)

Fig. 3 Survival rates by remissions after bone marrow allo-transplantation against ALL by Nagoya Bone Marrow Transplantation Group (Yamauchi, 1990)

や機能障害などが今後の問題となる。

再発率とGVHDの関係を見ると、急性、慢性のGVHDを合併したほうが再発は少ないようで⁹⁾、これは移植された骨髄が患者の白血病細胞を非自己として反応するGVLの効果があるためと思われる。

Fig. 4 は名古屋骨髄移植グループの急性非リンパ性白血病(ANLL)の成績であるが¹¹⁾、やはり寛解期の回数で異なり、第1で5年60%、第2で30%である。全国登録によるものは第1 60%、第2 40%とほとんど同じにな

Fig. 4 Survival rates by remissions after bone marrow allotransplantation against acute non-lymphatic leukemia (Kodera, 1990)

Fig. 5 Results of treatment for CML by Nagoya BMT Group (Kodera, 1991)

る¹²⁾。同様となるのは全国の中に名古屋の症例がかなり多く含まれるのであたりまえと言えば、あたりまえである。

名古屋 BMT グループの慢性骨髄性白血病 (CML) の治療成績を Fig. 5 に示すが、5 年生存は慢性期治療 70%，急性悪化期治療 30% となっている⁹⁾。

結局、現在のところ、白血病は良好な状態の時に治療すれば 5 年生存率 60~70% が得られるが、不良な時期の

治療では 30~40% であるという結果になる。

3. TBI の方法と IP の発症

1985 年の Cardozo らの報告によると¹³⁾、移植に伴う合併症としては IP が最も頻度が高く、50% の発症頻度で、致死率も 50% と高くなっている。IP の原因は 50% がサイトメガロウイルス (CMV) によるもので、50% が特発性のものである。そのため、現在では血小板輸血には CMV 抗体価 (-) の Doner のものを用いて、CMV による IP を少なくしている。死亡例も IP が 25%，再発が 15%，GVHD が 10% で、この 3 つに対する対策が BMT の成績を上げるためには必要であるということになる。特に放射線側としては TBI による IP の発症をいかに防ぐかということが大きな課題となる。

1989 年に行なわれた TBI の全国調査の結果では⁷⁾、TBI の線量としてはほぼ 12 Gy をほとんどの施設が採用している。1 日 1 回で分割をしているのが 12 施設、1 日 2~3 回が 20 施設。12 Gy/6 fr/3 日が一番多いようである。名古屋第一赤十字病院では 12 Gy/4 fr/2 日で施行している。線量率は 5.0~9.9 cGy/min. が 20 施設と最も多く、まだ Bioclean box や gown を使用している施設も見られるが、12 施設は何もせずに TBI をしているようである。セットアップや照射時の処理を考えると何もなしで十分ならば、それに越したことはないように思われる。

TBI と IP の関係については 1986 年の分析によると¹⁴⁾、1 回 TBI では、10 Gy 以下の肺吸収線量症例では 5 cGy/min. を境にして 13% 対 60% と発症率に差が見られるが、分割 TBI では、分割回数や線量率で比べても線量依存性は見られなかった。しかし、1 回 TBI と分割 TBI では明らかに IP 発症率に差が見られる。現在は 1 回 TBI をしている施設はほとんどないと思われるが、TBI を施行する場合は分割 TBI が好ましい。

名古屋第一赤十字病院で BMT を開始した時、コバルト装置は TBI のできない型式だったので、最初の頃は TBI を愛知県がんセンターで施行していた。そのときは、ライナック 6MVX 線側方対向 2 門で、線量は最初の 1 例は 8 Gy 1 回であったが、その後は、9.6 Gy/4 fr/2 日で、体厚の補正は階級状のアクリル板 compensator を体軸より 38 cm 離して設置して、線量は腹部を基準として $\pm 10\sim 15\%$ の誤差におさまっていた。

TBI を始めた頃の 1982 年に開かれた BMT 班会議の TBI 小委員会に出席したのだが、その当時はまだ新潟大、国立金沢病院、九州がんセンター、京大など 1 回 10

Gy の施設も多く、体厚補正については、新潟では米を使っていると聞いて、なるほどさすがに米どころと皆で納得したような状況であった。眼のシールドも必要ないという施設もあったが、名古屋第一赤十字病院では慢性 GVHD から失明した 1 例があり 1/2 線量にシールドして減量することにしていて、その後、眼のシールドによる再発は見られず、1/2 線量は妥当であろうと考えている。

1984 年 8 月からは名古屋第一赤十字病院に 6MVX 線ライナックが設置され、自院で TBI をすることが可能となったので、それ以後、4 m 離れた側方対向 2 門で、体厚補正は照射口に厚さを調節した鉛の板を置いて行っている。線量はこのときから 12 Gy/4 fr/2 日に増量している。口内炎を少なくするためにプロテゼ様のプロテクタをはめ、眼は半量にシールドしている。線量補正の結果を実測してみると、 $\pm 3\%$ で補正されていることが確認された。補正をしない場合では、下腿部で最大 130% となっていた。

IP の発症が生存率に関係しているため、内科のほうから、肺の線量を減らせば IP が少なくなるので、肺のシールドをしてほしいという要求があった。体厚の補正だけでは肺の部分は実効厚が薄いので腕のかからない前方の肺では線量が 120~130% になっていた。肺シールドをして肺の線量を 12 Gy よりも少なくするためには、側方 2 門と側臥位の前後 2 門を組み合わせる必要があり、側臥位の長時間照射に対してポジショニングと患者の care

Fig. 6 Correction of body thickness and lungs by Pb plate at lateral two field of TBI.

の点で問題があり、1988 年 1 月以降、取りあえず、肺の線量を体の他の部と同じ 12 Gy に補正減少して、結果を見て、まだ IP が問題となるようならば、その次は肺の線量をさらに少なくするように手段を考えるということになった。補正の方法については、今までの体厚補正に加えて、腕の厚さを補正する鉛板を体に近く置いて腕の影響をなくし、肺は、CT の情報から幅と厚さを計算した鉛を、体厚の補正と同様に照射口の位置に設置するものとした (Fig. 6)。線量分布を見ると、上段は全く補正フィルタを使わない場合で、肺前方に 130% の高線量域が見られる。中段は肺補正のみで腕の補正がない場合。下段は腕の補正も加えた場合で、多くても 110% におさまって

Fig. 7 Improvement of intracorporeal dose distribution by the correction of body thickness and lungs.

Fig. 8 Incidence of interstitial pneumonia (1985.12~1990.6)

〔第47回総会シンポジウム〕 1. 放射線治療医の立場から (小幡)

いる (Fig. 7). 肺の補正をしたときの IP の発症率を補正しなかったときと比較してみた。1977年から1985年8月までは、化療に CY が用いられ、GVHD 予防には MTX が用いられているが、1985年12月以降は、化療は CY に サイトシンアラビノサイド (CA) が加えられ、GVHD 予防にも MTX に CYA が加えられている。全体の生存率も IP 発症率も違ってきているので、1985年12月以降で、1987年10月までの肺補正をしなかった7例と、1988年1月から1990年6月までの12例で比較した (Fig. 8)。補正なしの症例は IP 発症率70%、補正した症例では50%であった。減少はしたもののまだ50%あり全国の40%よりもやや高いという結果であった。しかし、その間で、死亡した症例の死因を調べてみると、補正しなかったほうは、5例中3例が死因 IP であったが、補正したほうでは3例中に IP での死亡は見られなかった。つまり、IP にはなるが、それが原因で死亡することがなかったという結果であった。これは IP に対する処置、治療がうまくなったということが大きいと思われる。したがって、名古屋第一赤十字病院ではこれ以上の肺線量減少を今のところ要求されていない。放射線科としては TBI は手の掛る大変な照射なので、できるだけ簡単な方法でやりたいと考えている。

4. BMT の今後の方向

BMT について、1983年に Santos が大量のブサルファン (BU) と CY を使って、TBI なしで BMT を施行し良好な成績を報告し、さらに1987年 Tutschka が少量の BU で同様に報告してから、日本でも TBI なしの BMT が試みられている。Fig. 9 が TBI なしの成績で¹⁵⁾、結果は良さそうなので、これは TBI がなくなると考えられたが、最近の結果では、Santos, Tutschka ほどの成績は得られないということで、良好な状態の症例には

Fig. 9 Results of treatments for tumor in hematopoietic organs by pretreatments by Nagoya BMT Group (Kodera, 1990)

TBI なしが試みられるが、一般的には TBI はまだ必要である。内科としては、強力な BU + CY に TBI を組み合わせてさらに成績が向上しないかを検討したいということであった。

線量を増量することについては、1990年8月に行われたアメリカ、シアトルでの国際臨床血液学会でシアトルの Buckner らは、線量を増やせば再発は減少することは確かであるが、最終的な結果としての生存率は向上しないと報告している。結局 GVL 効果も減少してしまうからなのであろうか。現在のところ12 Gy という線量はあまりすぐには変えられないと考えられる。

線量率については10 cGy/min. 以下ならば問題はなさそうであるが、肺線量を減らした場合はどうなのか。また、装置の都合で高線量率と低線量率を併用し、平均で10 cGy/min. 以下となっている場合はどうなのか等は、まだ結論が出ていない今後の問題である。

5. ま と め

- ① 現在の TBI は線量は12 Gy、6分割、3日が多い。
- ② 線量率は10 cGy/min. 以下にすべきである。
- ③ Bioclean 用具は使用しない施設も多い。
- ④ 眼の線量は1/2で問題なさそうである。
- ⑤ 成績は、白血病の良好な状態での治療で、5年生存率が60~70%、不良な状態での治療では、30~40%である。
- ⑥ IP 発症率は35%、死因となることが少なくなっている。

正岡班のデータは大阪大学の井上俊彦先生が中心となり集計されたものを引用させていただいた。

名古屋骨髄移植グループのデータの使用を許していただいた名古屋第一赤十字病院内科小寺良尚先生および名古屋第一赤十字病院の TBI のデータを作っていただいた放射線治療技術課藤井洋司先生に謝意を表す。

参考文献

- 1) E.D. Thomas, H.L. Lochte Jr, W.C. Lu, et.al, Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy., N. Engl. J. Med. **257**, 491-496, (1957)
- 2) E.E. Osgood, M.C. Riddle, T.J. Mathews, Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report., Ann. Int. Med. **13**, 357-367, (1939)

- 3) G.Mathé, H.Jammet, B.Pendic, et.al, Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés a haute dose accidentelle., *Rev. Fr. Ét. Clin. Biol.* **4**, 226-238, (1959)
- 4) R.E.Johnson, Total body irradiation (TBI) as primary therapy for advanced lymphosarcoma., *Cancer* **35**, 242-246, (1975)
- 5) 坂本澄彦, 宮本美弥子, 低線量全身照射による腫瘍効果の増強, *Oncologia* **20**, 86-88, (1987)
- 6) 正岡 徹, 骨髄移植の現況と問題点, 図説臨床[癌]シリーズ No. **21** 骨髄移植, 6-10, メジカルビュー社, 東京, (1988)
- 7) 井上俊彦, 母里知之, 飯野祐他, 骨髄移植療法と全身照射法の治療スケジュールについての国内調査, *日放腫会誌* **1**, 119-126, (1989)
- 8) 小寺良尚, 私信 (1991)
- 9) 山内辰也, 大野竜三, 急性リンパ性白血病に対する同種骨髄移植, *日本臨牀* **48**, 2073-2079, (1990)
- 10) 平林憲之, 矢野邦夫, 横幕省三他, 同種骨髄移植を行った急性白血病91例の治療成績, *臨床血液* **29**, 313-319, (1988)
- 11) 小寺良尚, 急性非リンパ性白血病, *日本臨牀* **48**, 2080-2086, (1990)
- 12) 井上俊彦, 全身照射と骨髄移植, *医学のあゆみ* **150**, 1026-1029, (1989)
- 13) B.L.Cardozo, A. Hagenbeek, Interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation: pathogenesis and therapeutic considerations, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **21**, 43-51, (1985)
- 14) 井上俊彦, 骨髄移植療法における放射線の全身照射治療について, *放治システム研究* **4**, 17-29, (1987)
- 15) 小寺良尚, 骨髄移植—その問題点—, *臨床科学* **26**, 675-682, (1990)