

放射線増感剤学術フォーラム2020(2020年9月26日)

岡山理科大学獣医学教育病院における 放射線増感剤SQAP併用IMRT

岡山理科大学獣医学部獣医学科
腫瘍・放射線科
教授 浅沼武敏



直線加速装置(LINAC)

「メガボルテージ放射線治療器」

Elekta社製 Synergy Platform

Elekta AB スtockホルム、スウェーデン

X線 出力エネルギー

4MV、6MV、10MV

最大出力線量率: 5.0Gy/分 at 1m(水の吸収線量率)

電子線 出力エネルギー

4MeV、6MeV、9MeV、12MeV、15MeV

最大出力線量率: 6.0Gy/分 at 1m(水の吸収線量率)

IMRTの種類

- Step and Shoot
=SML-IMRT: segmental MLC-IMRT
- DMLC-IMRT: Dynamic MLC-IMRT
=sliding window
- VMAT(volumetric modulated arc therapy)
= Rotational-IMRT
= Rapid Arc (Varian社)
- Compensating Filter 方式
- Tomotherapy

IMRTの種類

- Step and Shoot
=SML-IMRT: segmental MLC-IMRT

岡山理科大学

- DMLC-IMRT: Dynamic MLC-IMRT
=sliding window

日本獣医生命科学大学
山口大学

- VMAT(volumetric modulated arc therapy)
= Rotational-IMRT
= Rapid Arc (Varian社) 北海道大学(？SRTがメイン)

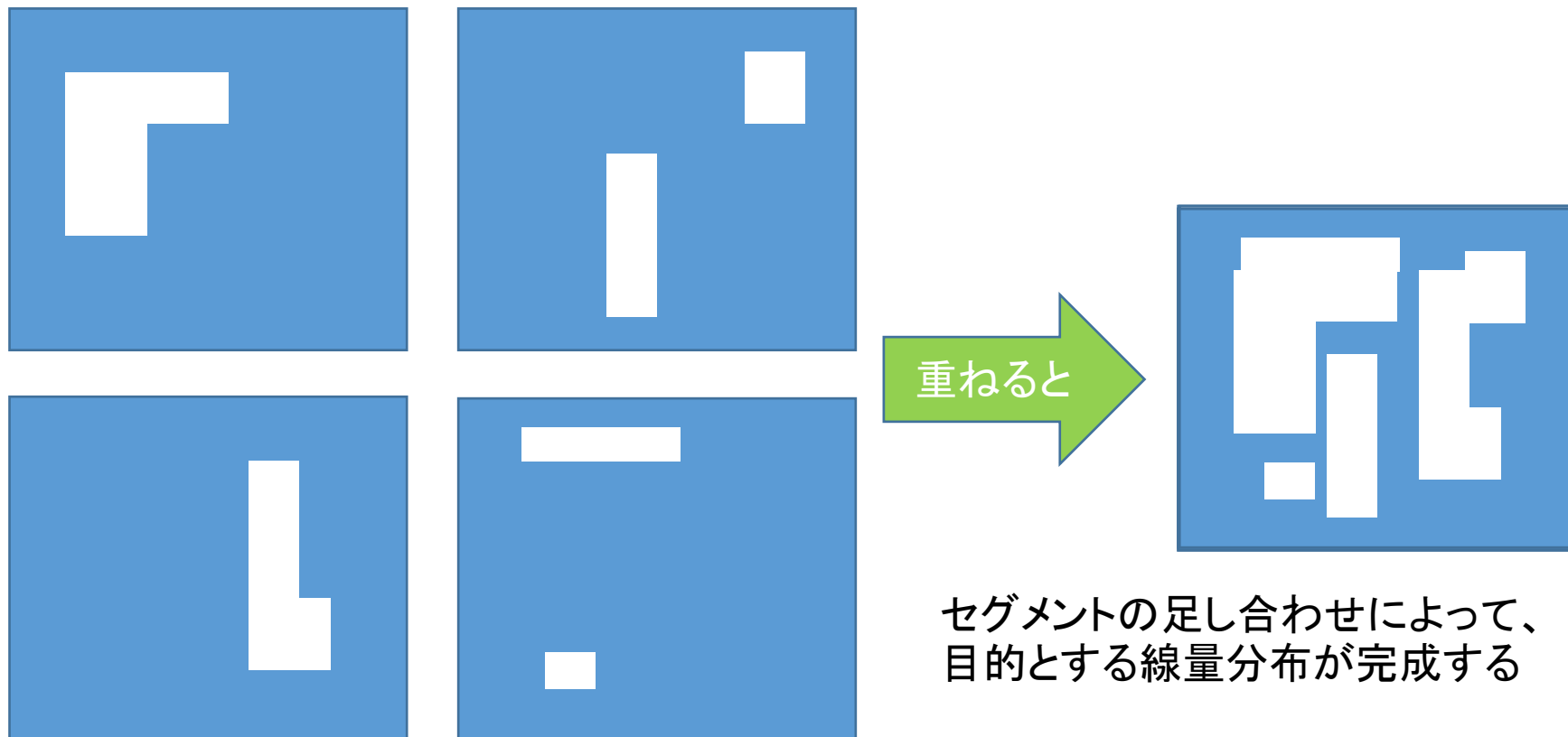
- Compensating Filter 方式

岐阜大学(2013年？)

- Tomotherapy

日本小動物医療センター(日本小動物がんセンター)

Step and Shoot = SML-IMRT: segmental MLC-IMRT

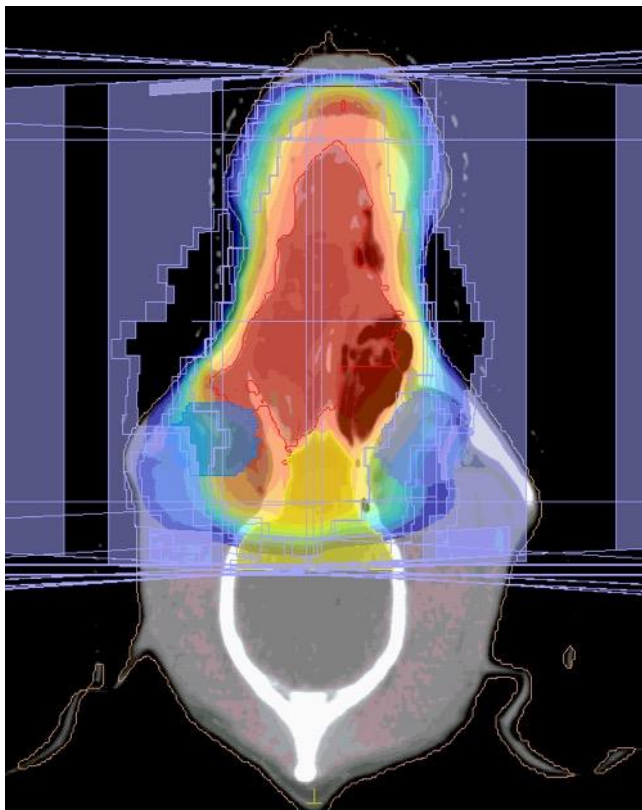


セグメント(ひとつひとつの照射野形状)

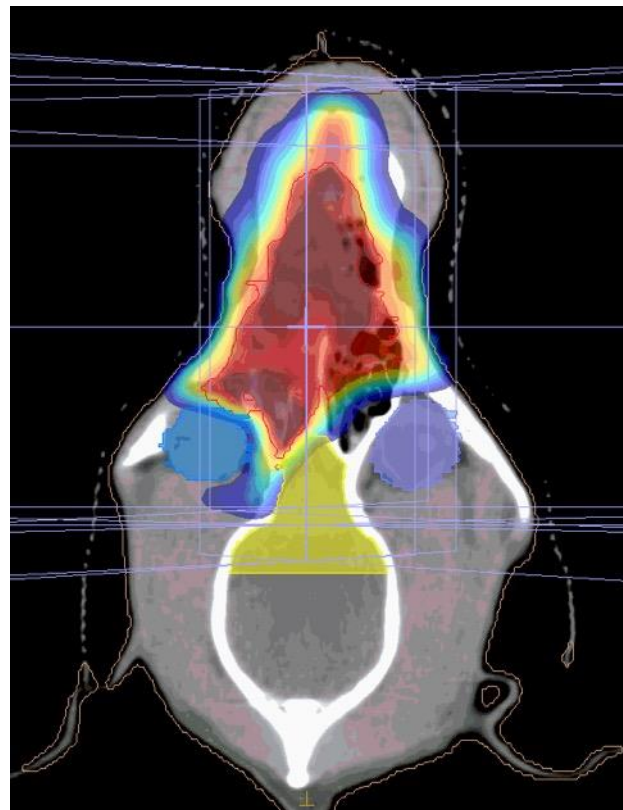
- 1つのガントリ角度あたり、10～15セグメント程度で、5～7門で照射する場合が多い。
- 治療時間は20～30分程度
- 複数のセグメントで照射される部分では、重なるセグメント形状や回数により強弱のある線量分布が作られることになる。

治療計画

線量分布の比較



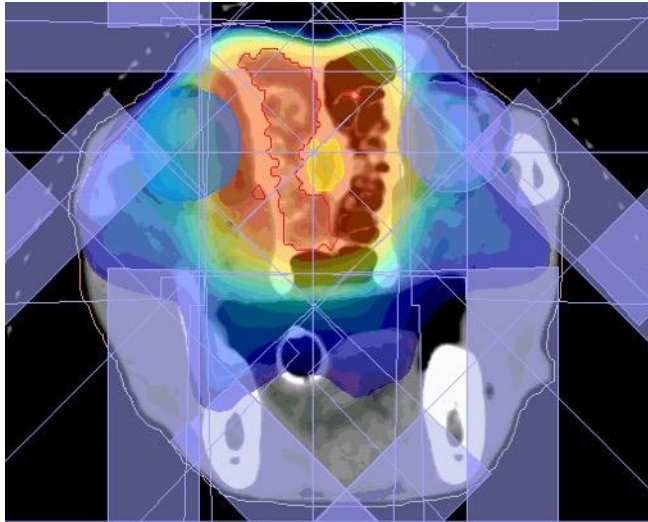
8門照射



IMRT照射

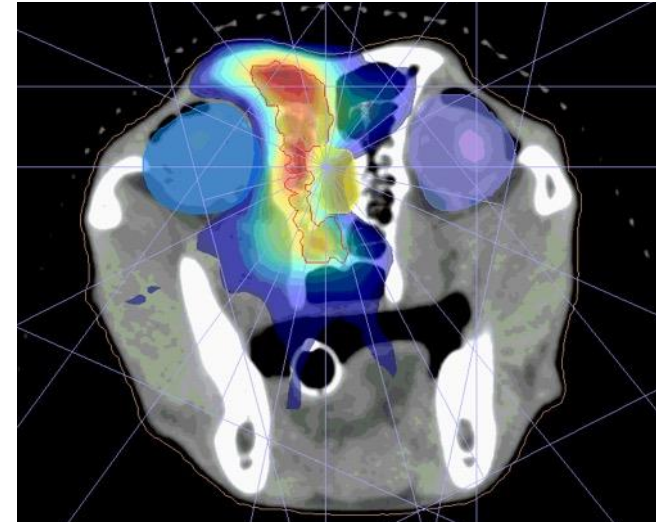
治療計画

線量分布の比較



8門照射

- 腫瘍に必要線量が付与されている
- 正常組織が大量の放射線被ばく



IMRT照射

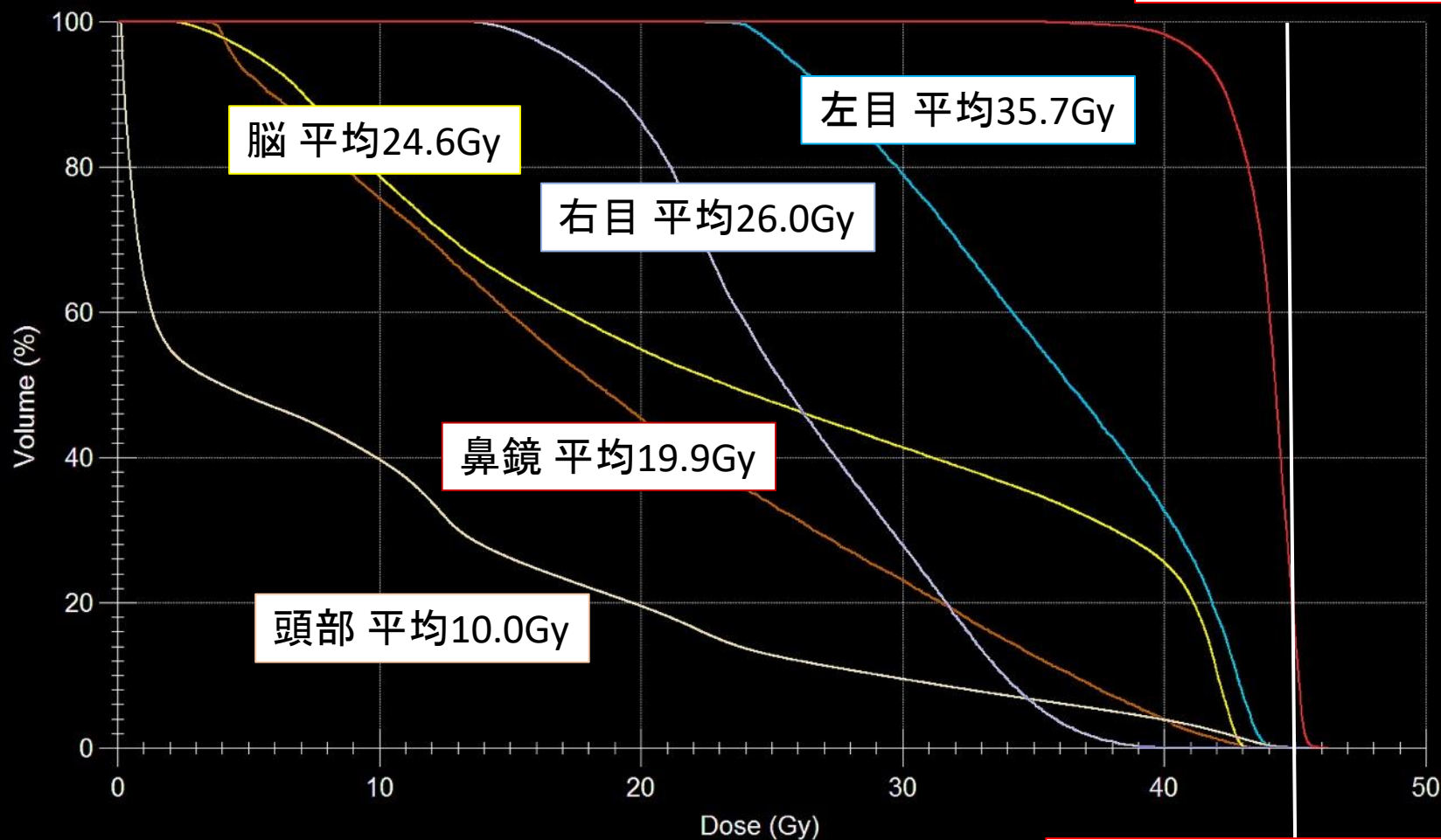
- 正常組織をできるだけ避けて照射
- 腫瘍に必要線量が付与されている

同じLINACでも照射方法が異なると線量分布も異なる

DVH—8門照射

腫瘍に45Gy、3Gy×15回照射計画

Treatment Unit not approved for Clinical use: Testing



腫瘍 平均43.9Gy

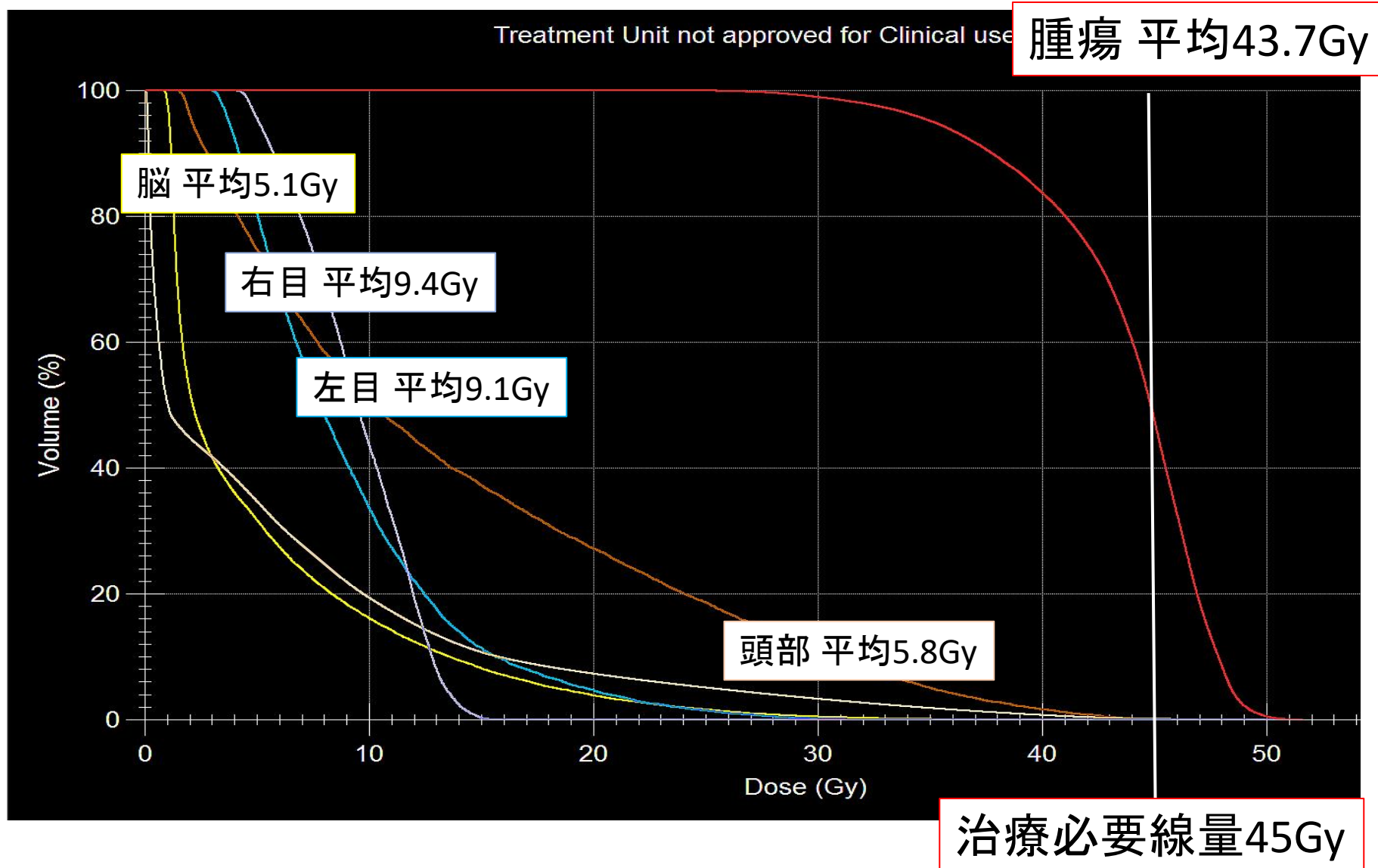
左目 平均35.7Gy

右目 平均26.0Gy

鼻鏡 平均19.9Gy

頭部 平均10.0Gy

治療必要線量45Gy



岡山理科大学獣医学教育病院における症例数

令和2年4月1日～9月18日

犬	軟骨線維肉腫	1例
	前頭洞鼻腔扁平上皮癌	1例
	口腔内メラノーマ	1例
	鼻腔扁平上皮癌	1例
猫	胸腺腫	1例
	鼻腔腺癌	2例
	前頭洞鼻腔扁平上皮癌	1例
	鼻腔内リンパ腫	1例

岡山理科大学獣医学教育病院における症例数

令和2年4月1日～9月18日

犬 軟骨線維肉腫 1例

前頭洞鼻腔扁平上皮癌 1例

口腔内メラノーマ 1例

鼻腔扁平上皮癌 1例

+ SQAP

猫 胸腺腫 1例

鼻腔腺癌 2例

前頭洞鼻腔扁平上皮癌 1例

鼻腔内リンパ腫 1例

+ SQAP

SQAP + IMRTの症例

犬 前頭洞鼻腔扁平上皮癌 の症例

IMRT 32Gy (8Gy × 4) + SQAP (4mg/kg) × 4

再照射

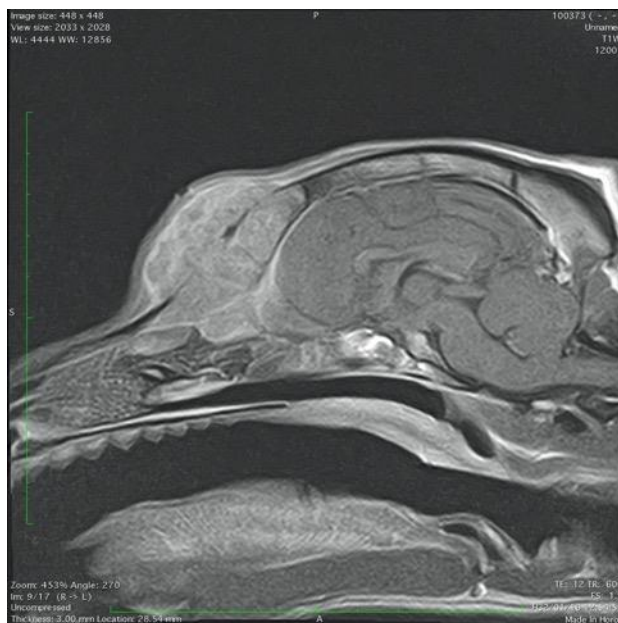
IMRT 24Gy (8Gy × 3) + SQAP (4mg/kg) × 3

扁平上皮癌(鼻腔～頭部腫瘍) W.コーギー 12歳 雄

左眼球突出、左前頭部隆起



扁平上皮癌(鼻腔～頭部腫瘍) W.コーギー 12歳 雄

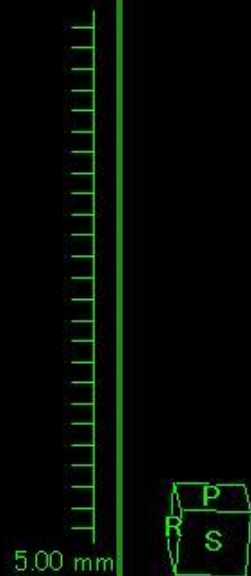


左眼球突出、左前頭部隆起
鼻腔内占拠性
左眼窩占拠性

扁平上皮癌(鼻腔～頭部腫瘍) W.コーギー 12歳 雄



2020/01/16 Thick:0.50mm



前頭骨の骨破壊

扁平上皮癌

前頭骨に浸潤し皮下に広がる病変のツル-カット生検標本

異形性の明かな類円形・多角形の上皮細胞の索状・島状増殖が認められる。

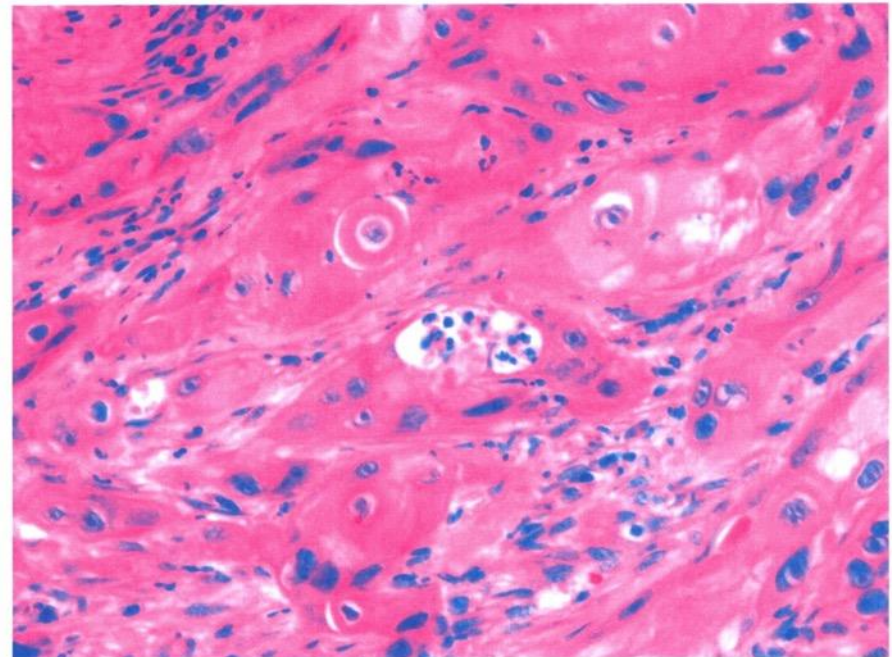
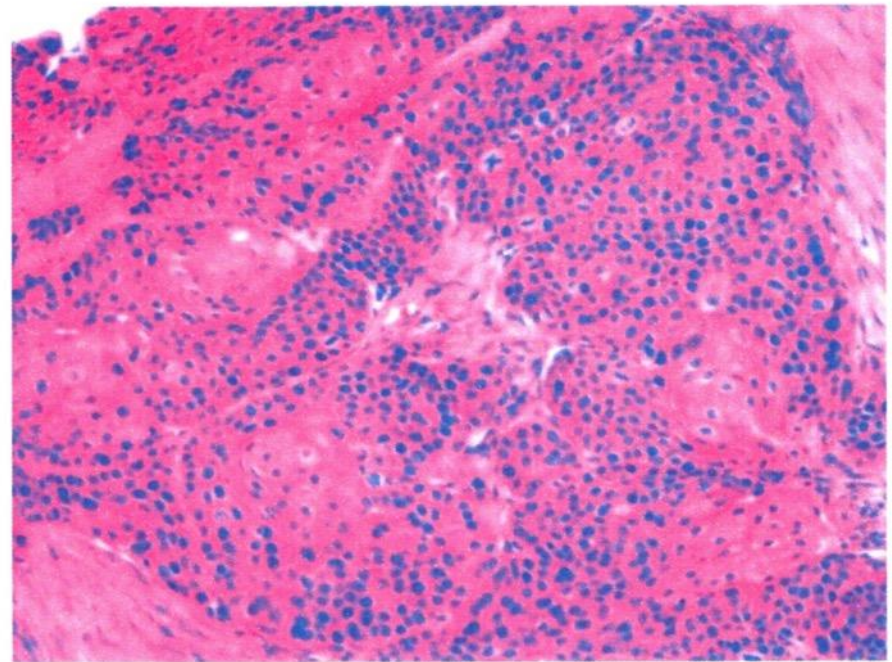
腫瘍細胞は、明瞭な細胞境界、しばしば見られる細胞間橋、少量～豊富な好酸性細胞質、中程度の大小不同を示す類円形正染核、ならびに明瞭な核小体を有する。

細胞質が強好酸性を示す、ケラチン産生を示唆する腫瘍細胞が頻見する。

異常な核分裂像が目立つ。

腫瘍細胞の極性は乱れている。

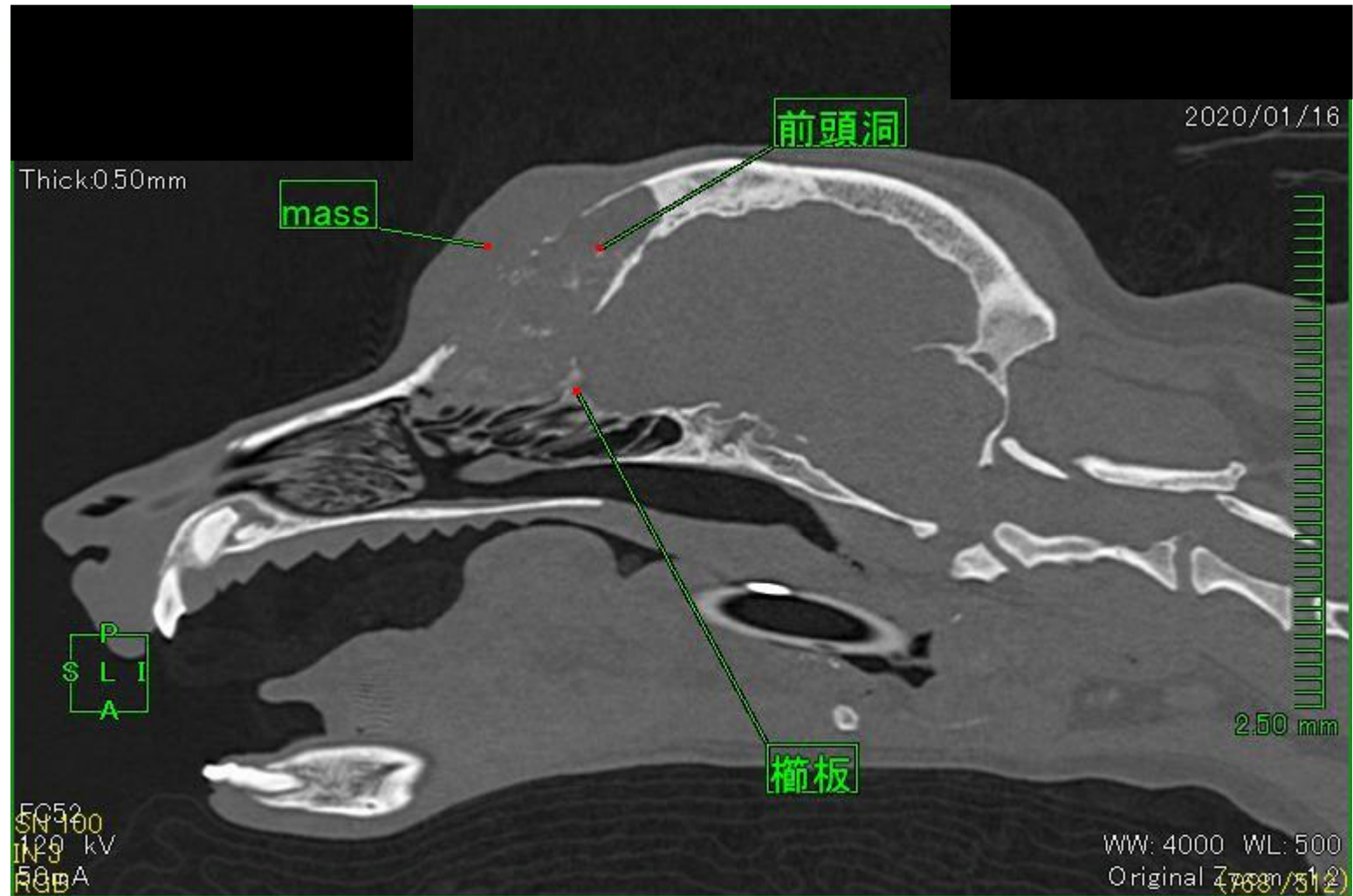
腫瘍間質は豊富な線維結合組織によって構成されている。腫瘍細胞の脈管内浸潤は認められない。



扁平上皮癌(鼻腔～頭部腫瘍)

櫛板の融解

Adams分類によるステージ4 (Vet. Radio. Ultrasound 2009, 5, 330-5)



IMRT 32Gy (8Gy × 4回) + SQAP (× 4回) 実施

鼻腔内腫瘍のステージ分類(Adamsによる鼻腔内腫瘍のステージ分類)

Vet Radiol Ultrasound. 2009 May-Jun;50(3):330-5.

Prognostic significance of tumor histology and computed tomographic staging for radiation treatment response of canine nasal tumors.

Adams WM¹, Kleiter MM, Thrall DE, Klauer JM, Forrest LJ, La Due TA, Havighurst TC.

Stage 1:

1つの鼻腔、副鼻腔または前頭洞に限定され、鼻甲介骨を越える骨転移がない
篩板の融解が無い場合のステージ1のMST(median survival time)は23.4カ月

Stage 2:

骨を巻き込んでいる(鼻甲介を超えて)が、周囲や粘膜下へのマスの証拠が無い

Stage 3

腫瘍周囲が鼻咽頭、皮下、粘膜下マスを含む

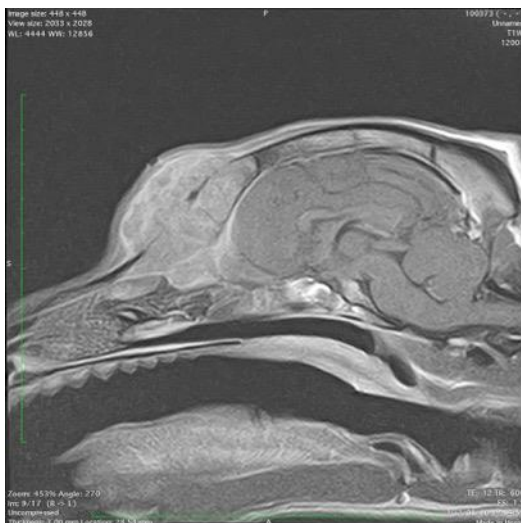
Stage 4

腫瘍による篩板の融解、MST(median survival time)は6.7カ月

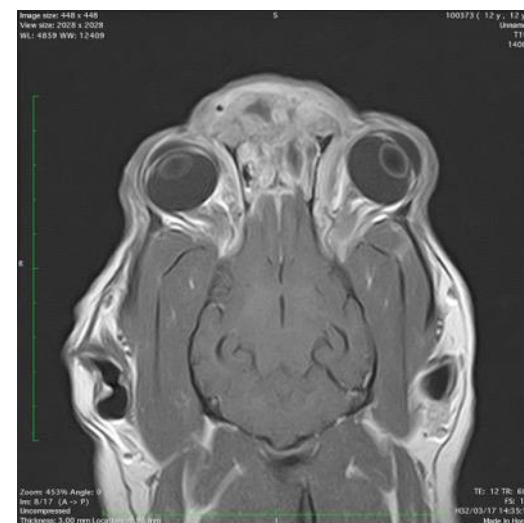
SQAP併用放射線治療：扁平上皮癌（鼻腔～頭部腫瘍）

左眼球突出、左前頭部隆起
鼻腔内占拠性
左眼窩占拠性

RT治療前



SQAP
+RT治療
終了1ヶ月後
(第60病日)

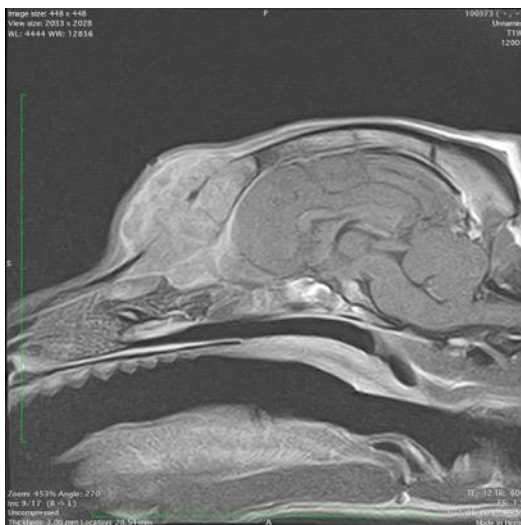


32Gy (8Gy × 4回)実施

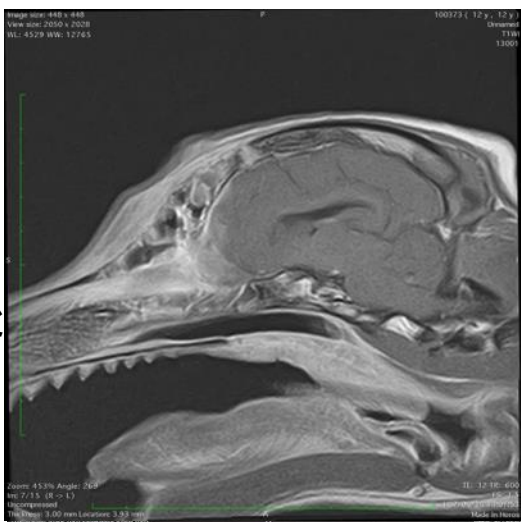
レブリチン併用放射線治療：扁平上皮癌（鼻腔～頭部腫瘍）

左眼球突出、左前頭部隆起
鼻腔内占拠性
左眼窩占拠性

RT治療前



SQAP
+RT治療
終了2ヶ月後
(第90病日)



32Gy (8Gy × 4回)実施

SQAP併用放射線治療:扁平上皮癌(鼻腔～頭部腫瘍)
32Gy (8Gy×4回)実施

左眼球突出、左前頭部隆起
鼻腔内占拠性
左眼窩占拠性

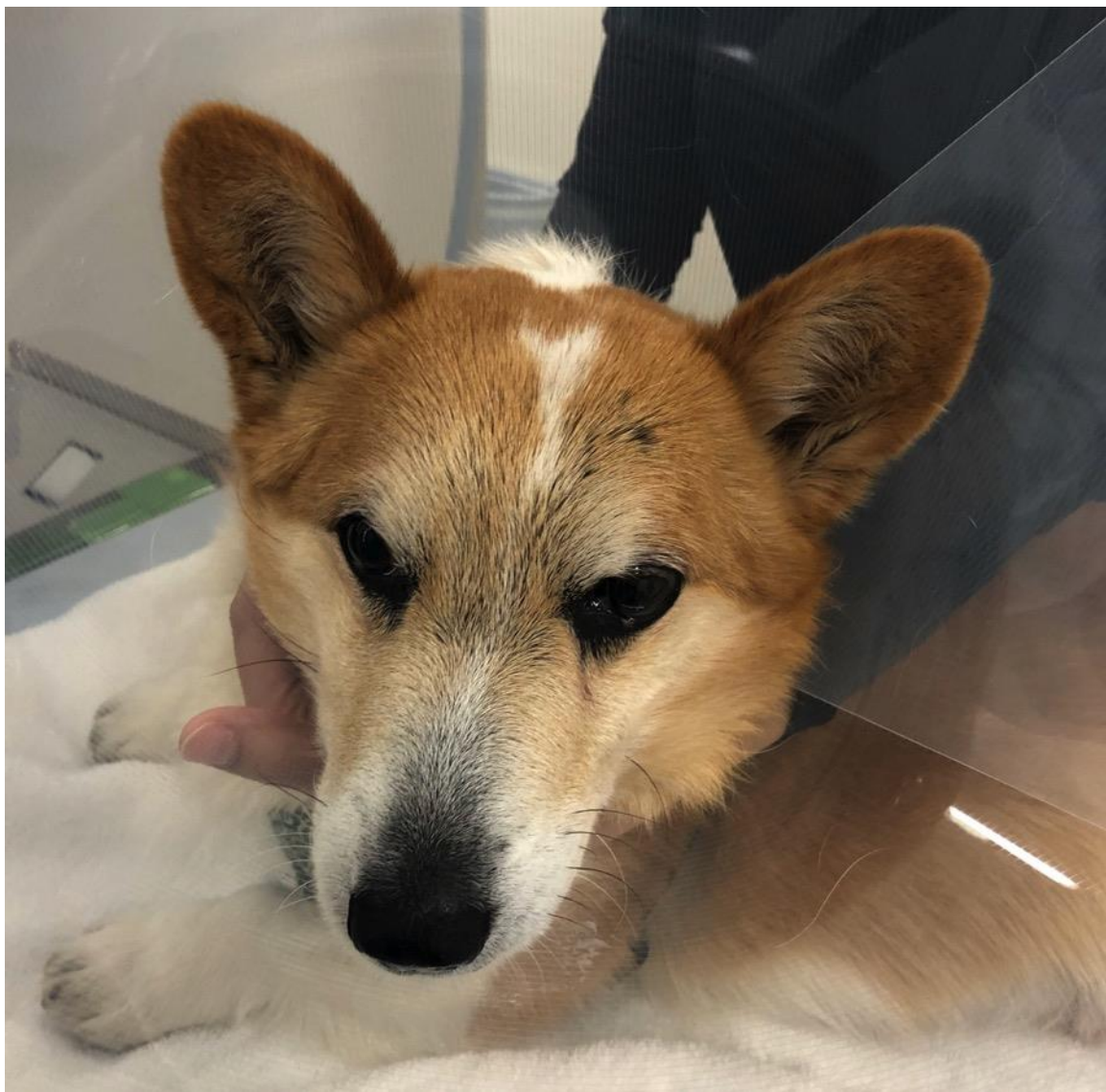
RT治療前



SQAP+RT治療
終了2ヶ月後 (第90病日)



扁平上皮癌(鼻腔～頭部腫瘍)

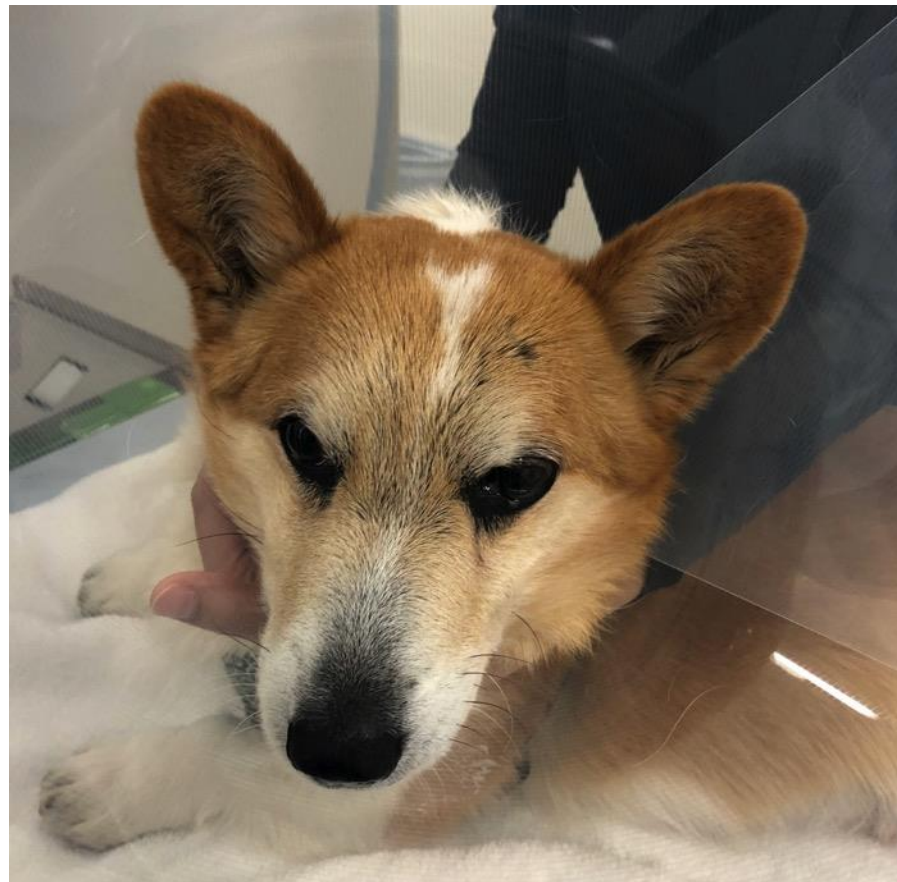


IMRT 32Gy (8Gy × 4回)
+ SQAP (4mg/kg × 4回) 実施後1ヶ月後(第60病日)

扁平上皮癌(鼻腔～頭部腫瘍)



RT治療前



IMRT 32Gy (8Gy × 4回)
+SQAP(4mg/kg × 4回)実施(第60病日)

第112病日(放射線治療終了4ヶ月後) 再発



IMRT 24Gy (8Gy × 3回) + SQAP(4mg/kg × 3回)実施

第260日(再放射線治療後4ヶ月後)現在 生存

SQAP + IMRTの症例

犬 口腔内メラノーマ の症例

IMRT 40Gy (8Gy × 5) + SQAP (4mg/kg) × 5



6/3



5月上旬 他院にて右口腔内にmassがあるとの事で来院し頬粘膜に3cm大のmassを触知。

5月中旬 上記院にて麻酔下にて頬粘膜～臼後三角部に5cm大のmassと扁桃も黒色腫大を確認したため、切除術を中止した。

5月15日 (第1病日) 他院より紹介され、岡山理科大学獣医学教育病院を受診。CT検査され、右頬骨～右頬部全域～頬粘膜～臼後三角部に大型の腫瘍を確認。

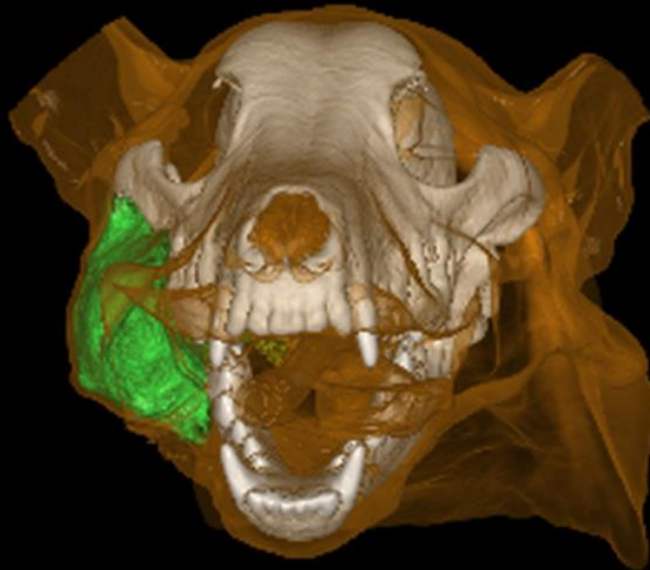
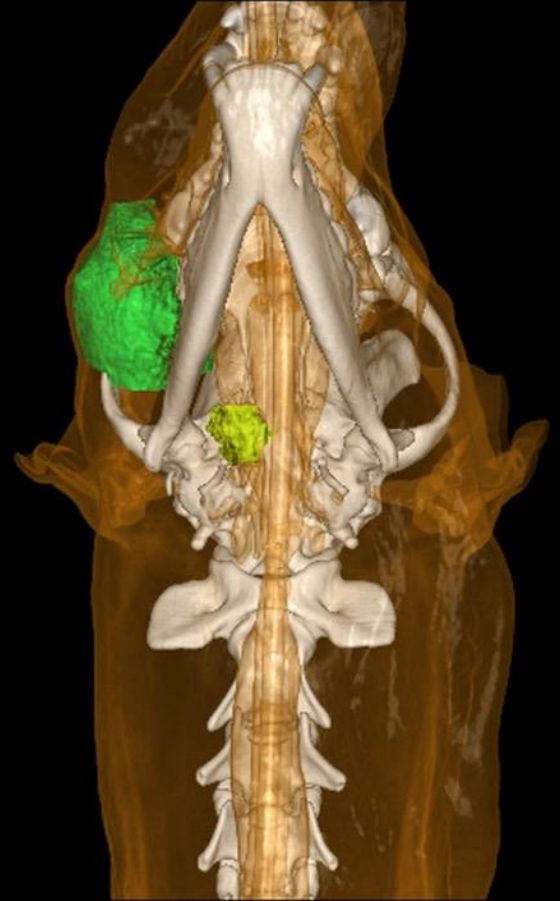
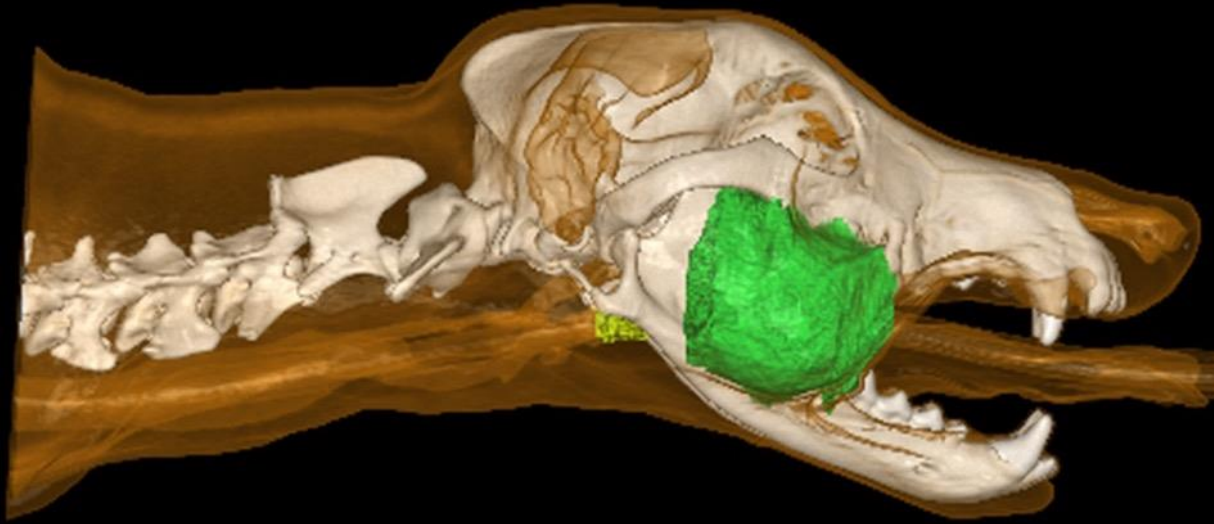
5月20日 (第5病日) 右頬部の腫瘍のツルーカット生検標本より悪性黒色腫と診断

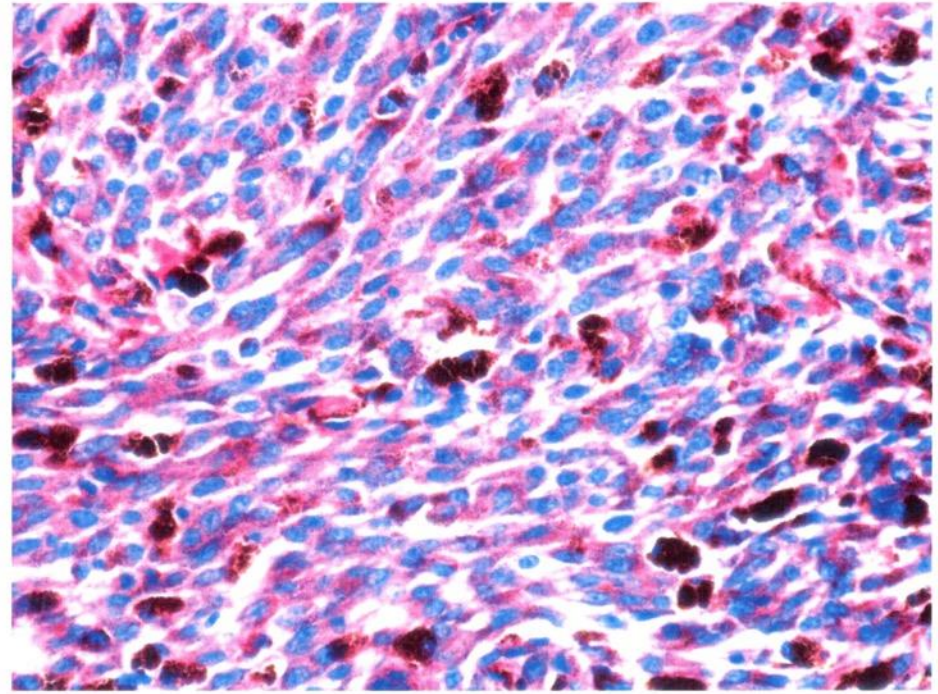
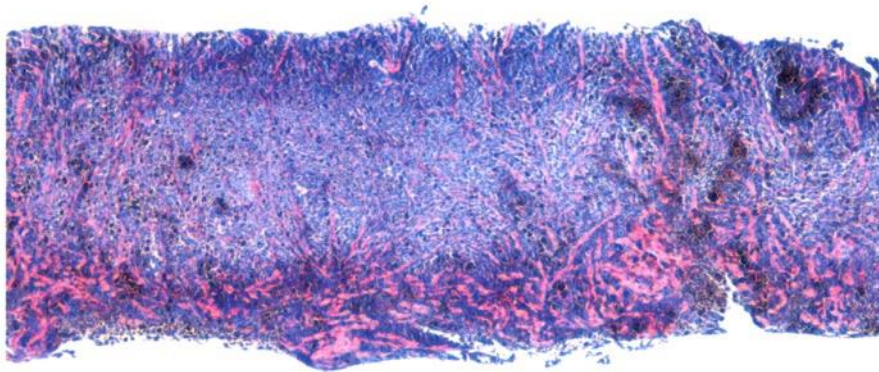
5月25日 (第10病日) 放射線治療計画CT

5月27日 (第12病日) SQAP併用IMRT治療開始

IMRT 40Gy (8Gy × 5) + SQAP (4mg/kg) × 5

右口腔～右頬部に大型の腫瘍と咽頭部に腫瘍を認める





悪性黒色腫

軽度に異型性のある短紡錘形の腫瘍細胞の偽胞巣状・錯綜状増殖によって構成される。

腫瘍細胞は、少量～中程度の弱好酸性細胞質、軽度の大小不同を示す類円形正染核、ならびに明瞭な核小体を有する。

腫瘍細胞の分裂像は多数確認され、全ての腫瘍細胞が細胞質にメラニン色素顆粒を少数～中等数含んでいる。

間質は少量の線維結合組織によって構成され、メラノファージ(メラニンを貪食したマクロファージ)が少数浸潤している。

6/10(第26病日) SQAP+IMRT3回目



6/17(第35病日) SQAP+IMRT4回目



6/24 (第42病日) SQAP+IMRT5回目



8/17 (第42病日) 放射線治療後1.6ヶ月後



5/27 (第12病日) SQAP+IMRT 1回目

6/2 (第18病日) 昨日まではとても調子がよく元気もあり食欲もあった。

今朝散歩に行ってから急に眼がショボショボしだし、眼が開かなくなった。

歩様も乱れており通常登れる玄関の段差が登れなかった。

来院時は少し改善しているが眼は開きにくそうだった。

6/3 (第19病日) SQAP+IMRT 2回目

6/5 (第21病日) 6/3は帰宅後も食餌はとれなかった。

翌日から少し腫れがひき、流動食やソフトクリームを食べることができた。

状態は改善してきている様子とのこと。

右眼は開かない状態が続いており、結膜が腫れて露出しているとのこと。

点眼の継続を指示した。

6/10 (第26病日) SQAP+IMRT 3回目 右下眼瞼に瘻が形成され膿状の液体排出

6/17 (第33病日) SQAP+IMRT 4回目 膿状の液体排出わずか、腫脹低下

6/24 (第40病日) SQAP+IMRT 5回目

6/29 (第45病日) 状態は良好だが、食事内容を変えたところ軟便になった。

食欲はあり活発に活動している様子。

右眼は見えていないようだが、障害物などにぶつかってしまうなどの不都合はない。

カルボプラチン投与(左橈側皮静脈)。

BW: 9.12kg

BSA: 0.44m²

Dose 300mg/m²

以降、白血球数が5000個/uLを超えないため、カルボプラチンの投与は中止

8/17（第94病日）放射線治療終了1.6ヶ月後

現在の血球数と化学療法の効果から考えて積極的に化学療法を行うメリットは少ないと考える。

活動性や食欲に問題が出ていないため、家庭での管理を継続してもらう。
今後は再診の間隔を広げて経過観察を行う。

9/3（第108病日）放射線治療終了2ヶ月後

右頬部の腫瘍（メラノーマ）は縮小傾向にあるが、残存所見がある

子宮蓄膿症の所見があるが、膿瘍の蓄積と異なり、子宮粘膜の肥厚のように見られる。

肺野全域に転移性病変を認める。

同日 子宮全摘出術



9/3（第108病日）放射線治療終了2ヶ月後

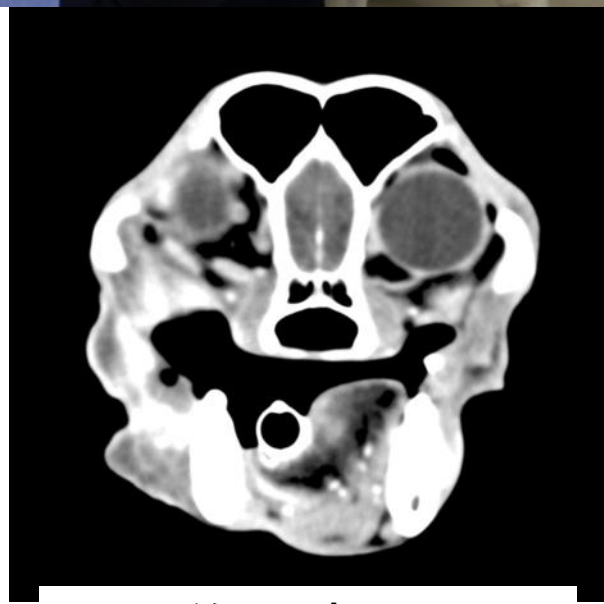
6/3



9/16



5/15 (第1病日)



9/3 (第108病日)
放射線治療終了2ヶ月後

SQAP + IMRTの症例

猫 胸腺腫 の症例

S Q A P + I M R T 16Gyで効果を認めた症例

一般に、

- ・ 胸腺腫に対する放射線治療
イヌ・ネコ・ウサギで報告あり→寛解に最低40Gy必要
- ・ 放射線障害を起こす被ばく線量
肺の被ばく線量→約20Gy（肺炎）
心臓の被ばく線量→約60Gy(心筋炎)

症例・シグナルメント

動物:猫品種:雑種

年齢:9歳9か月(3月26日紹介来院時)性別:去勢済雄

臓器:前縦隔腫瘤

臨床経過:

2018年

12月頃より呼吸が浅く速くなることあり。

2020年

2月上旬他院(A)にて去勢手術。

2月下旬呼吸速迫のためA院受診。特に検査や治療は行わなかった。

2月23日他院(B)を受診。検査でFeLV/FIV陰性。血清Caは基準範囲内。胸水貯留を指摘され、胸腔穿刺を実施。

血様液170ml(比重1.040超、TP 8.8g/dL、多数の赤血球と、少数の大小リンパ球を認める)を抜去(胸水

ではなく、腫瘤からとれたかもしれない)。抗生剤、NSAIDsを処方。

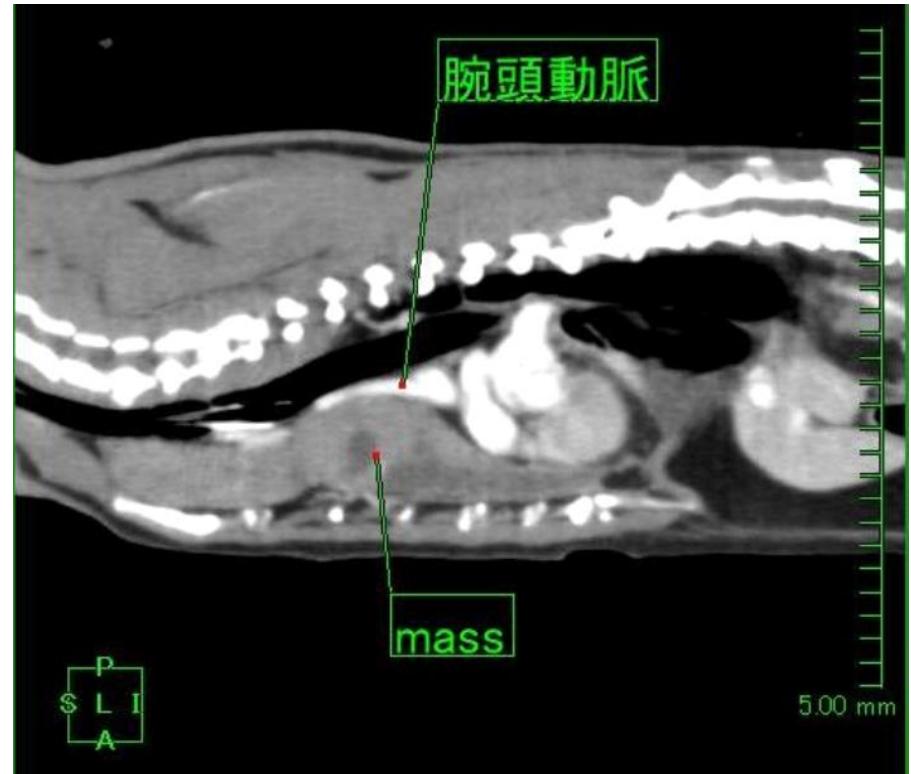
3月26日B院より紹介され、岡山理科大学獣医学教育病院を受診。安静時に症状なし。CT検査で前胸部に液体貯留と一部実質性の病変を認めた。針生検を実施(液体抜去も同時に実施)。多数の赤血球、少数の大リンパ球、

少数の角化細胞を認め、リンパ腫が疑われた。組織生検(ツルーカット。HE染色に加え、CK AE1/AE3の免疫染色も実

施)では**胸腺腫**と診断した。



CT所見



前胸部に大きさ約5×4×10 cm(横×縦・体軸方向) の腫瘍病変を認める。

- ・ 腫瘍は主に左側にて尾側まで広がり、この腫瘍により肺・心臓および前大静脈・腕頭動脈・左鎖骨下動脈は背側に圧迫される。
- ・ 肺は一部無気肺として認められる。
- ・ 腫瘍内部は液体貯留を疑う所見も認められる。

放射線治療の計画と結果

治療計画：放射線治療によって腫瘍の減量を行った後に外科手術

放射線治療の内訳

照射方法：IMRT(step and shoot)

総線量 16 Gy（2週間：2回）

1回線量 8 Gy、照射は1週間に1回

SQAP 4mg/kgを5分かけて投与した後に、投与開始15分後に照射

照射終了直後CT撮影

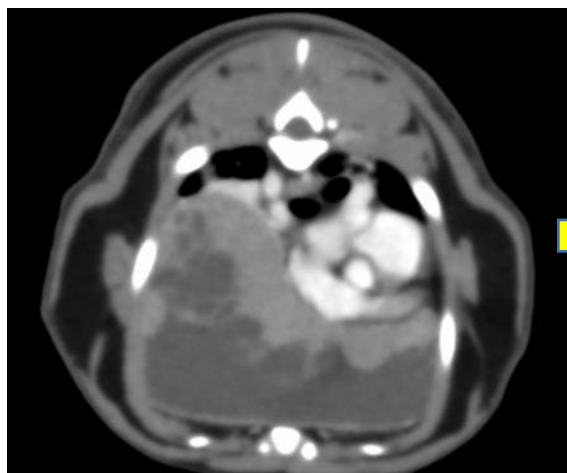
腫瘍の大きさは変化しなかったが、内部構造が液体貯留所見に変化
腫瘍内の液体吸入を行った結果、腫瘍容積が約80%減少



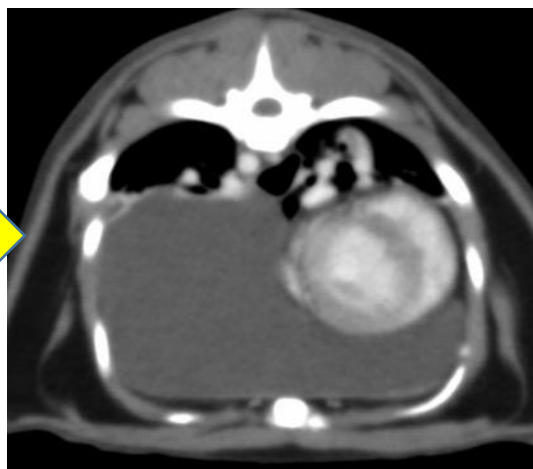
1週間前のSQAP併用8GyのIMRTのみの効果

CT所見の変化

SQAP併用IMRT8Gy
1週間後

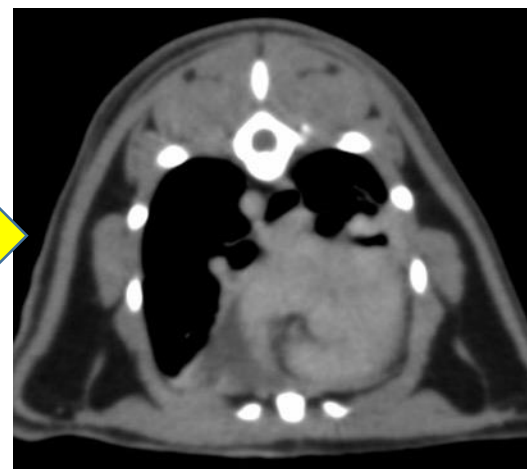


RT前



RT後

RT後、腫瘍内部全体が嚢胞
様所見に変化、軟部組織像が
消失

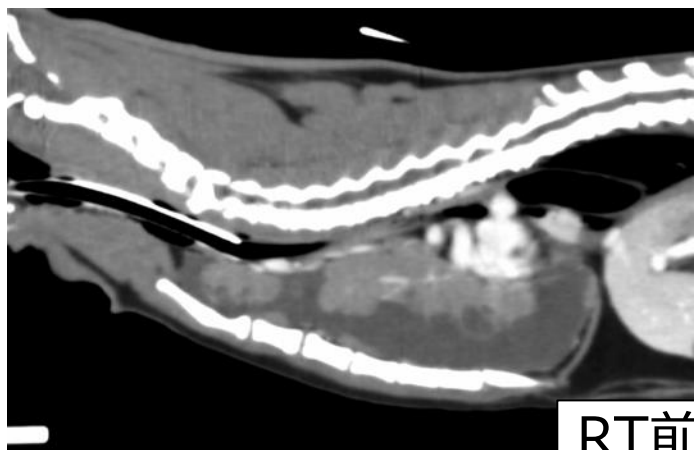


RT後 (内容物吸引後)

内容物吸引後、腫瘍容積は
80%減少

CT所見の変化

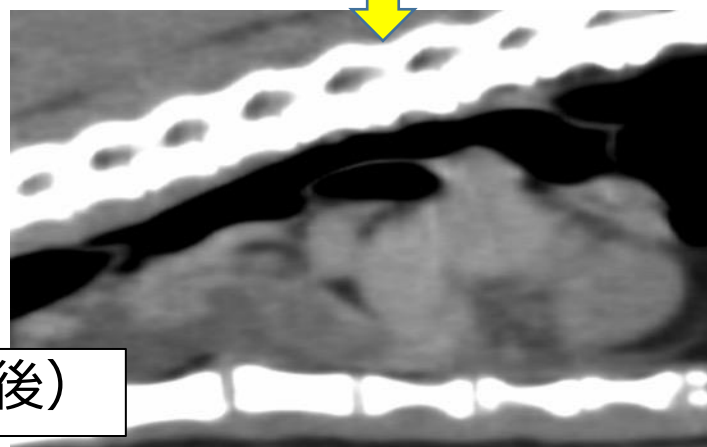
SQAP併用IMRT8Gy
1週間後



RT前



RT後



内容物吸引後、腫瘍容積は
80%減少

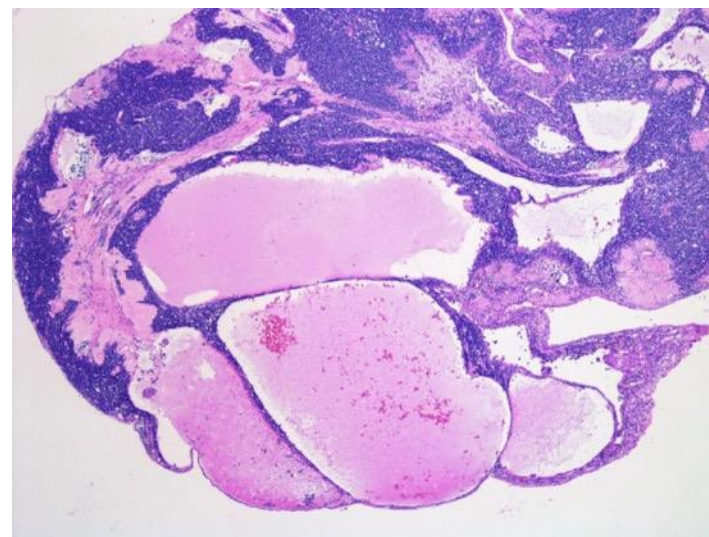
RT後 (内容物吸引後)

腫瘍の外観および病理所見

SQAP併用IMRT16Gy
2週間後



大部分は嚢胞であったが、一部充実性の組織を認めた。



摘出腫瘍の病理でも胸腺腫と診断

SQAP併用IMRT治療について

- 犬扁平上皮癌などの難治性腫瘍では、SQAP併用IMRT(32Gy)によって、顕著に腫瘍を縮小させる事ができ寛解と判断できるほどの効果を観察した。その後、照射マージン(TV:Target Volume;治療体積)の外側から再発し、再度SQAP併用IMRT(24Gy)にて部分寛解を認めたが、再々発を防ぐことが出来なかった。しかしながら、報告されているMST(median survival time)の6.7カ月を超え、9カ月経過し生存している。照射部位の皮膚の黒色変性が認められた。
- 大型の腫瘍を形成した犬口腔内メラノーマでは、SQAP併用IMRT(40Gy)によって、照射2回目までは体調不良を伴っていたが、腫瘍の縮小傾向を認め、照射3回目より食欲も回復し、QOLが向上している。照射部位の皮膚の黒色変性が認められた。肺転移が認められ、子宮蓄膿症が見られたが、4カ月経過してもQOLの低下を認めない。

SQAP併用IMRT治療について

- 心臓の尾側変位を認めるほど大型の猫胸腺腫では、SQAP 併用IMRT(16Gy)にて、腫瘍部の消失と判断できるほど腫瘍内部全体が嚢胞様所見に変化し、軟部組織像が消失していた。その後の摘出手術では血管等の臓器に損傷を与えることなく嚢胞化した胸腺を完全切除できた。20Gyを超える胸部への照射は放射性肺臓炎を引き起こすと言われているが、寛解に必要な40Gyを遙かに下回る線量とSQAP併用で寛解の効果を得た。照射部位の皮膚の黒色変性は認められなかった。

岡山理科大学獣医学教育病院では、今後もSQAP併用IMRTにより、副作用の少ない効果的な放射線治療を実施して行く予定です。