

小児

I. 総論

1 小児がん放射線治療

①小児がんの治療方針は total cell kill の概念であり、全身の化学療法と、局所の手術療法・放射線療法をうまく組み合わせた集学的治療である。従来、小児がんでは一期的根治術が目指されていたが、化学療法の飛躍的進歩により術前治療が功を奏し、二期的手術が比較的安全に行われるようになった。その結果^{1,2)}、術後照射の照射線量をいかに少なくできるか、いかに有効な時期に行うかが重要な臨床的課題である。

②現在、一般的に行われている小児がんの治療では、初診時の画像診断により原発腫瘍の病名診断および病期診断が行われる。さらに生検により病理組織の確定診断（がん遺伝子診断などのリスク診断も含む）が行われ、治療方針が決定される。

一期的手術後に肉眼的腫瘍が残存となる StageⅢ（横紋筋肉腫では GroupⅢ）が予期される場合は、化学療法を4～5コース行った後、機能温存を優先した全摘術が可能かどうかの画像評価を行い、可能な場合に二期的手術が採用される。通常、StageⅢでは術後照射の適応が検討され、肉眼的残存および顕微鏡的残存の場合の GTV の設定に初診時の腫瘍巣を採用するのか、化学療法後（二期的手術前）の縮小した腫瘍巣とするのかは疾患ごとに異なっている。

照射範囲の可及的縮小、すなわち晩期合併症のリスクの最小化という目的のもとに臨床試験が欧米で行われ、いくつかの疾患群では、化学療法後の縮小した腫瘍巣を GTV とすることが可能であることが示された。これは原発巣

表 1 小児の正常組織耐容線量（Intergroup Rhabdomyosarcoma Study プロトコルによる）

臓器	年齢	耐容線量（標準分割照射の場合）
両側全腎臓		14.4 Gy
全肝臓		23.4 Gy
両側全肺		14.4 Gy
全脳	>3 歳	30.6 Gy
	<3 歳	23.4 Gy
視神経ならびに視交叉		46.8 Gy
脊髄		45.0 Gy
胃腸管（部分）		30.0 Gy at 1.5 Gy/fraction
全腹部（～骨盤部）		30.6 Gy
水晶体		14.4 Gy
涙腺/角膜		41.4 Gy

周囲への顕微鏡的浸潤は化学療法でコントロール可能であることが実証された結果と考えられる³⁾。

陽子線は、ブラッグピークにより腫瘍に局限した照射が可能であり、正常組織への障害を軽減できることから、小児がん治療に有効性が期待されている。また、IMRT に比べて低線量域が少ないため二次がんの発生リスクを減少すると考えられる。しかし、過度の線量集中により、成長障害による変形が起こることが懸念されるので、適応を慎重に選定しなければならない。

小児の正常組織耐容線量（Intergroup Rhabdomyosarcoma Study プロトコールによる）を表 1 に示す。この耐容線量は、化学療法を併用した場合の毒性増強の可能性を考慮していないことに注意しなければならない。

■ 文献

- 1) Tournade MF, Com-Nougé C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months : results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. J Clin Oncol 15 19 : 488-500, 2001. (レベルⅡ)
- 2) Silvan AM, Gordillo MJ, Lopez AM, et al. Organ-preserving management of rhabdomyosarcoma of the prostate and bladder in children. Med Pediatr Oncol 29 : 573-575, 1997. (レベルⅤ)
- 3) Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. Cancer 100 : 1268-1275, 2004. (レベルⅤ)

Ⅱ. 小児腎腫瘍（ウィルムス腫瘍と他の小児腎腫瘍）

1 放射線療法の意義と適応

1) 臨床研究グループの意義

ウィルムス腫瘍の治療成績は、外科療法・化学療法・放射線療法を組み合わせた集学療法により予後良好群で治癒率 90% 以上に達している。

米国の National Wilms' Tumor Study (NWTs) と欧州の Societe Internationale d'Oncologie Pediatric (SIOP) の臨床研究が治療成績の向上に大きく貢献してきた。わが国では日本ウィルムス腫瘍スタディグループ (Japan Wilms Tumor Study Group : JWITS) が中心になり NWTs に準じたリスク別プロトコール研究が行われてきた¹⁾。今後の課題は、予後良好群の治療成績を維持しながら晩期有害事象を減少させること、予後不良群の治療成績を向上させること、予後予測因子を解明していくことの 3 つで、稀少疾患である小児腫瘍での臨床研究グループの役割は大きい。

2) 病理組織分類

ウィルムス腫瘍とは、腎芽腫 (nephroblastoma) とその亜型をいう。予後は病理組織型と密接に関係している。予後良好組織型 (favorable histology : FH) には、腎芽腫 (混合型, 上皮型, 間葉型) と嚢胞性部分的分化型腎芽腫などが含まれ、予後不良組織型 (unfavorable histology : UH) には、限局型またはびまん型退形成腎芽腫 (diffuse anaplasia : DA) が含まれる。腎明細胞肉腫 (clear cell sarcoma of the kidney : CCSK) と腎横紋筋肉腫様腫瘍 (Rhabdoid tumor of the kidney : RTK) は、腎芽腫とは発生起源の異なる別の腫瘍で、予後不良である。成人型の腎細胞癌は小児では稀である^{2,3)}。

3) 病期分類

JWITS では COG (Children's Oncology Group) の腎腫瘍病期分類を用いている。COG 術後分類を表 1 に示す^{4,5)}。

4) 放射線療法の適応

病理組織型と病期をもとにリスク分類を行い治療方針が決められる。COG で公表されている治療プロトコールと放射線治療ガイドラインの概略を表 2 と表 3 に示す。

予後良好な FH ではⅠ～Ⅱ期に放射線治療は行わないこと、Ⅲ期で術後腹部照射 10.8 Gy/6 回を行うこと、残存腫瘍にブースト照射を行うこと、広範な腹腔播種では全腹部照射 10.5 Gy/7 回を行うことが定められている^{4,5)}。

NWTs では、術後照射開始の 10 日以上遅延ならびに腹部照射の省略や照射範囲の不足が腹部再発の要因であったこと、腹膜播種や術中腫瘍細胞残存に腹部照射が有効であったことが報告されている^{6,7)}。NWTs で FH の肺転移例の EFS が 80% であったこと、CT のみで検出された小転移巣に対して全肺照射の有効性が示せなかったこと、全肺照射例で肺と心臓の有害事象の頻度が高かったことなどから、COG では初期化学療法で肺転移が消失した場合に全肺照射を省略する臨床試験 AREN0533 が行われている^{4,5,8)}。高リスク群では治療強化が図られ、Ⅰ～Ⅱ期 DA とⅠ～Ⅲ期 CCSK で術後腹部照射 10.8 Gy、Ⅲ期 DA とⅠ～Ⅲ期 RTK で術後腹部照射 19.8 Gy を行う臨床試験 AREN0321 が行われている^{4,5)}。わが国では、RTK の治療強化、両側性腎芽腫の腎機能温存、肺転移に対する全肺照射の省略などを試みる多施設共同臨床研究プロトコールが検討され、一部が開始されている¹⁾。

表 1 Children's Oncology Group 病期分類 [4, 5]

：ウィルムス腫瘍，腎ラブドイド腫瘍（RTK），腎明細胞肉腫（CCSK）

病期	概要
I	腫瘍は腎に限局しており完全摘除されている。腎被膜は完全に保たれ術前もしくは術中の腫瘍破裂はない。腎洞への明らかな浸潤を認めない。切除断端を越えた腫瘍遺残はみられない。
II	腫瘍は腎被膜を越えて進展しているが完全に摘除されている。切除断端を越えた腫瘍遺残はみられない。以下のいずれかの場合があてはまる。 1. 腫瘍の局所進展すなわち腎被膜の最外側表面から腎周囲組織へ進展しているか腎洞への腫瘍浸潤がある。 2. 腎洞の血管または腎外の血管に腫瘍浸潤または腫瘍塞栓がある。腫瘍は腎被膜を越えて浸潤しているが完全に切除され切除断端に腫瘍細胞の露出がない。
III	腫瘍が腹部の範囲で遺残している。以下の項目が一つ以上あてはまる。 1. 腹部のリンパ節（腎門部のリンパ節，大動脈周囲リンパ節など）に転移を認める。 2. 術前または術中に腫瘍の漏れ spillage がある場合（程度，部位を問わない）や腫瘍が被膜を破って進展している場合など腹腔内に腫瘍汚染が認められる。 3. 腹膜播種がある。 4. 肉眼的あるいは組織学的に腫瘍が切除断端を越えて進展している。 5. 周囲重要組織への浸潤があり腫瘍全摘ができない。 6. 腫瘍全切除（腎摘）前に腫瘍生検（針生検，吸引生検も含む）を行った場合*。 7. 腫瘍を一塊に切除しなかった（例えば腫瘍とは別に切除した副腎内に腫瘍が発見された場合，下大静脈内腫瘍血栓を腎とは別に摘出した場合など）。 8. 腫瘍が連続性に胸部下大静脈または心腔に進展している場合には，腹部外であるが病期Ⅲに分類する。
IV	StageⅢの領域を越えて肺，肝，骨，脳などへの血行転移を認める。または腹部・骨盤以外のリンパ節に転移を認める。ただし副腎内に腫瘍が存在する場合はこれを遠隔転移として扱わずそれ以外の因子で病期分類する。
V	初診時に両側腎に腫瘍がある。

2 放射線療法^{1, 4)}

1) 標的体積

- ①局所病期Ⅲに対して術後腹部照射を行う。CTV は，術前 CT/MRI を参照し腫瘍と患側腎の輪郭を包含して 1 cm のマージンを加える。椎体骨が不均等に照射されると骨の成長が不均衡になり側弯が生ずるので，CTV に椎体骨全体を含める。
- ②残存腫瘍（GTV）には，術後 CT/MRI を参照しマージン 1 cm を加えてブースト照射を行う。傍大動脈リンパ節が病理組織学的転移陽性例にはリンパ節領域全体を CTV として標的体積に含める。
- ③術前や術中の腫瘍破裂や広範な腹膜播種例では全腹部照射を行う。全腹部照射の照射野の上縁は横隔膜を包含し呼吸性移動範囲を照射野内に含める。下縁は腹膜反転部の最下端を MRI または CT で確認して設定する。両側大腿骨頭を遮蔽する。
- ④Ⅳ期の多発性肺転移に全肺照射を行う場合は，CT で肺尖部上端と横隔膜下端を確認し，呼吸性移動範囲を照射野に含める。両側上腕骨頭と肩関節を遮蔽する。

側腹部照射，全腹部照射，全肺照射の照射体積の例を図 1 に示す。

表2 Children's Oncology Group 腎腫瘍プロトコルの概要 [4, 5]

リスク分類	集学的治療		
	外科療法	放射線治療法	化学療法
超低リスク FH ウィルムス腫瘍 ＜2 歳，Ⅰ期，腫瘍量＜550 g	腎摘出術 —		—
低リスク FH ウィルムス腫瘍 ≥2 歳，Ⅰ期，腫瘍量≥550 g	腎摘出術 —		EE4A
Ⅱ期，LOH (—)	腎摘出術 —		EE4A
標準リスク FH ウィルムス腫瘍 Ⅰ/Ⅱ期，LOH (+)	腎摘出術 —		DD4A
Ⅲ期，LOH (—)	腎摘出術	腹部照射	DD4A
Ⅳ期，DD4A で肺転移消失，LOH (—)	腎摘出術	腹部照射，全肺照射省略	DD4A
高リスク FH ウィルムス腫瘍 Ⅲ期，LOH (+)	腎摘出術	腹部照射	M
Ⅵ期，反応不良の肺転移，肺外転移，LOH (+)	腎摘出術	腹部照射，全肺照射，転移巣照査	M
高リスク UH 腎腫瘍 Ⅰ-Ⅳ期，巣状退形成性	腎摘出術	腹部照射	DD4A
Ⅰ期，びまん性退形成性	腎摘出術	腹部照射	DD4A
Ⅰ-Ⅲ期，CCSK	腎摘出術	腹部照射	I
Ⅱ-Ⅳ期，びまん性退形成性	腎摘出術	腹部照射，全転移巣照射	UH1
Ⅳ期，CCSK	腎摘出術	腹部照射，全転移巣照射	UH1
Ⅰ-Ⅳ期，RTK	腎摘出術	腹部照射，全転移巣照射	UH1

FH (favorable histology)：予後良好組織型

UH (unfavorable histology)：予後不良組織型

LOH (loss of heterozygosity at 1p/16q)

Regimen：EE4A；V (vincristine)/A (dactinomycin)：[VA]，DD4A；V (vincristine)/A (dactinomycin)/D (doxorubicin)；[VAD] M；VAD/Cy (cyclophosphamide)/E (etoposide)：[CyE]，I；(VDCy/CyE，UH1：VDCy/CyC (carboplatin) E

CCSK (clear cell sarcoma of the kidney)：腎明細胞肉腫

RTK (rhabdoid tumor of the kidney)：腎ラブドイド腫瘍

2) 放射線治療計画

術後腹部照射は，術前 CT/MRI をもとに標的体積を成形して前後対向二門で照射する。ブースト照射では術後 CT/MRI をもとに三次元治療計画により三次元放射線治療を行う。

3) 照射法と照射のタイミング

①X 線エネルギーは 6 MV 以上を用いる。ビームが肺組織を通過する場合は 10 MV 以下を用いることが望ましい。

②術後照射は手術日を 0 日として術後 9 日以内に開始する。病理組織診断が早期に確定できない場合や術後合併症などの場合でも可能な限り術後 14 日以内に開始する。術後照射の開始遅延により局所制御が低下することが知られている^{4,6,7)}。

腹部照射と全肺照射が必要とされる症例では原則として両者を同時に開始するが，COG の AREN0533 では局所病期Ⅲで肺転移のみを有する FH 例に対して腎摘出術後に術後腹部照射と化学療法を同時に開始して，6 週間後に肺転移が完全消失した場合に全肺照射を省略し，肺転移が残存する場合は，その後に全肺照射と化学療法を同時併用するプロトコル治療が行われている^{4,5)}。この場合に腹部照射と全肺照射が異なる時期に照射されることになるので，照射容積の重複によってリスク臓器の照射線量が増量することが議論となっている。

表 3a Children's Oncology Group 腎腫瘍プロトコルの放射線治療ガイドライン [4, 5]

(1) 原発巣への放射線治療

原発巣の病期と組織型	照射線量*	照射範囲
I/II期, FH ウィルムス腫瘍	—	—
III期, FH ウィルムス腫瘍	10.8 Gy/6 fr	腹部照射**
I-III期, 巣状退形成性		
I-II期, びまん性退形成性		
I-III期, CCSK***		
III期, びまん性退形成性	19.8 Gy/11 fr	腹部照射**
I-III期, RTK	(≤12月 10.8 Gy/6 fr)	

*照射のタイミング：照射開始は可能な限り化学療法開始とほぼ同時に開始する。手術日を0日として術後9日以内に照射開始するが、照射開始が医学的に不可能な場合や中央病理診断が遅れた場合でも遅くとも14日以内に開始する。

**広範な腫瘍細胞のこぼれ、術前または術中腫瘍破裂、腹膜播種、腹水腫瘍細胞陽性の場合には全腹部照射を施行する。全腹部照射が10 Gyを超える場合は、健側腎の遮蔽が必要である。健側腎への照射線量は14.4 Gyを超えない。術後肉眼的腫瘍残存にブースト照射10 Gyを行う。

***COG プロトコル (AREN0321) では、I期 CCSK で中央病理診断とリンパ節サンプリングが施行された症例で腹部照射が省略可能かについて臨床試験を行っている。

表 3b Children's Oncology Group 腎腫瘍プロトコルの放射線治療ガイドライン

(2) 再発ならびに転移巣への放射線治療

再発・転移部位	照射線量 (照射線量)
局所再発腫瘍	12.6-18 Gy (<12月, 腹部照射) 21.6 Gy (≥12月, 前回照射≤10.8 Gy: 腹部照射), 肉眼的残存腫瘍へのブースト照射 9 Gy
肺転移 (FH; favorable histology)	12 Gy/8 fr (全肺照射)*
肺転移 (UH; unfavorable histology)	12 Gy/8 fr (全肺照射)
脳転移 (多発性)	30.6 Gy/17 fr (全脳照射)
脳転移 (1~3個)	21.6 Gy/14 fr (全脳照射) + 10.8 Gy (ブースト照射)
肝転移	19.8 Gy/11 fr (全肝照射)
骨転移	25.2 Gy/14 fr (転移病巣+3 cm マージン)
切除不能リンパ節転移	19.8 Gy/11 fr

*COG プロトコル (AREN0533) では、化学療法著効 (3剤化学療法施行6週目のCTで中央画像診断によって腫瘍消失が確認された) 症例に対して全肺照射が省略可能かについて臨床試験を行っている。

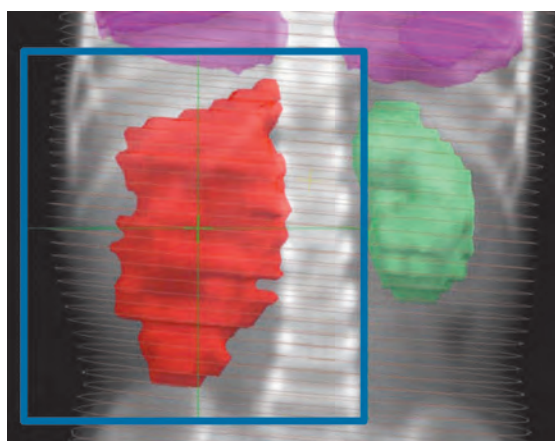
4) 線量分割

通常分割照射 (1.8 Gy/回, 5回/週) が基本である。術後腹部照射では10.8 Gy/6回を照射し、残存腫瘍にブースト照射10.8 Gy/6回を行う。

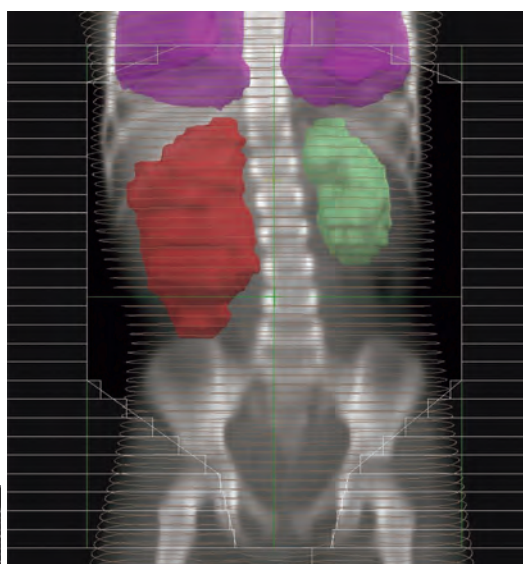
全腹部照射や全肺照射など、照射野が大きい場合は1回1.5 Gyで照射する。広範な腹腔播種では全腹部照射10.5 Gy/7回を標準照射とする。全肺照射では、12 Gy/8回を照射する。

5) 併用療法

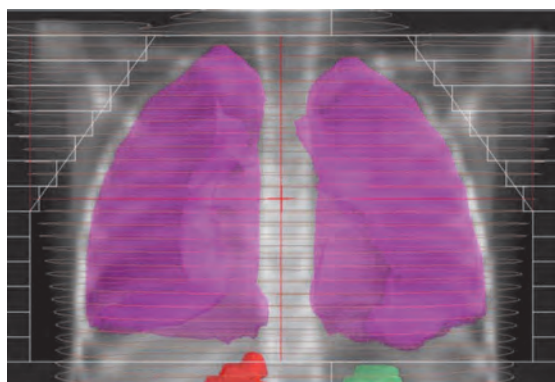
腫瘍摘出術と術後照射と多剤化学療法による集学療法が基本である。化学療法のレジメンは病理組織型と病期分類をもとにしたリスク分類に従って選択される。低リスクではビンクリスチンとア



a. 側腹部照射



b. 全腹部照射



c. 全肺照射

図1 ウィルムス腫瘍の標準的照射野

前後対向二門照射が基本である。

赤：腫瘍（GTV）＋患側腎

緑：正常腎

紫：肺

- 腫瘍摘出術後の側腹部照射では、術前 CT/MRI による画像所見を参照して、腫瘍と患側腎の輪郭を包含して 1 cm のマージンを加えたものを CTV とし、さらに椎体骨全体を含めた照射野を成形する。
- 全腹部照射野では、照射野の上縁は横隔膜を包含し下縁は閉鎖孔底部となるが、腹膜反転部の最下端を MRI または CT で確認して設定する。両側大腿骨を遮蔽する。
- 全肺照射では、照射野上縁は鎖骨上、下縁は横隔膜を含めたレベルに設定する。CT で肺尖部上端と横隔膜下端を確認し、透視下に横隔膜の呼吸性移動を確認する。全肺照射に際しては両側上腕骨頭・肩関節を遮蔽する。

クチノマイシン D の 2 剤併用、標準リスクではビンクリスチン、アクチノマイシン D、ドキソルビシンの 3 剤併用が一般的である。表 2 に COG レジメンを示す^{4,5)}。

放射線治療と化学療法が同時併用されるが、放射線治療期間中は有害事象軽減のために薬剤を減量することが推奨されている^{4,5)}。

3 標準的な治療成績

- ①腎芽腫 FH（Ⅰ～Ⅳ期）の病期別 4 年 RFS/OS は、94/98%，86/98%，87/94%，76/86%で、腎芽腫 FA-DA（Ⅰ～Ⅳ期）の RFS/OS は 68～68/89～79%，80～83/80～82%，88～71/100

～71%, 61～33/72～33%であった。CCSK (I-IV) のRFS/OSは, 100/100%, 87/97%, 74/87%, 36/45%であった。RTKのOSは, I-II期で42%, III～IV期で16%であった⁵⁾。

米国の治療成績はNCI (National Cancer Institute) によってインターネット上に公表されている。

②日本では, JWITS-1 プロトコルでの組織型別5年RFS/OSは, 腎芽腫で82/91%, CCSKで73/75%, RTKで17/22%であった⁹⁾。

4 有害事象

1) 筋肉骨格系の成長障害

腎芽腫治療後の長期生存例では, 側彎症と筋骨格系の発達異常が高い頻度で報告されている。側彎症の発生頻度は線量依存性で, NWTsでは10～12 Gy, 12.1～23.9 Gy, 24～40 Gyで, 8%, 46%, 63%に側彎症が認められた¹⁰⁾。

現在では, 高エネルギーX線を用いて低線量の照射が行われるようになり椎体骨全体を含めた照射が実施されていることから発生頻度は低下している。

2) 腎障害

放射線治療施行例で照射線量依存性に腎機能が低下し, 12 Gy未満, 12～24 Gy, 24 Gy超の各照射線量で, クレアチニークリアランス異常が19%, 32%, 73%に認められたと報告されている¹¹⁾。

3) 心障害

心障害は, ドキソルビシン使用と全肺照射に関連して発症している。NWTsでは20年の観察期間で, ドキソルビシンを初回治療に使用した症例の4.4%, 再発治療に使用した症例の17.4%にうっ血性心不全が発症した¹²⁾。うっ血性心不全は, 15年の経過観察間で全肺照射例の5.4%に認められたが, 非全肺照射例では1.0%であった¹¹⁾。

4) 妊娠への影響

女性の出産への影響では, 腹部照射を受けた女性に低体重児や未熟児あるいは先天異常の発生が多い傾向があり, 特に25 Gy以上の腹部照射を受けた女性に頻度が高かった。

腹部照射で骨盤が照射野内に含まれない場合には妊孕性が保たれ, 全腹部照射10.5 Gyまでの照射線量の場合にも妊孕性が保たれる可能性があるが, 高線量の腹部骨盤照射例では, 流産や胎児死亡の発生が高かった¹³⁾。

5) 二次がんへの影響

NWTsに登録された患児の15年(平均観察期間7.5年)累積二次がん発生率は, 1.6%で, 二次がん発生の相対リスクは8.4倍で, ドキソルビシンと35 Gy以上の照射併用例では相対リスクが36.3倍であったと報告されている¹⁴⁾。

■ 参考文献

- 1) 日本ウィルムス腫瘍スタディグループ (JWITS). <http://jwits.umin.ac.jp/index.html>
- 2) 小児腎腫瘍. 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会編. 小児腫瘍組織カラーアトラス第4巻. 東京, 金原出版, 2008.
- 3) 小児腎腫瘍. 日本小児がん学会編. 小児がん診療ガイドライン 2011年版. 東京, 金原出版, pp37-96, 2011.
- 4) Kalapurakal JA, Thomas PRM. Wilms tumor. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, et al, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology (6th edition). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp1655-1664, 2013.
- 5) <http://www.cancer.gov/types/kidney/hp/wilms-treatment-pdq/>
- 6) Kalapurakal JA, Sierra ML, Breslow NE, et al. Intraoperative spillage of favorable histology Wilms tumor

cells : influence of irradiation and chemotherapy regimens on abdominal recurrence. A report from the national Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 : 201-206, 2010.

- 7) Kalapurakal JA, Green DM, Haase G, et al. Outcomes of children with favorable histology Wilms tumor and peritoneal implants treated in National Wilms Tumor Studies-4 and -5. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 77 : 554-558, 2010. (レベルⅣb)
- 8) Grundy PE, Green DM, Dirks AC, et al. Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on National Wilms Tumor Studies-4 and -5 : a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 59 : 631-635, 2012. (レベルⅣb)
- 9) Oue T, Fukuzawa M, Okita H, et al. Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol : a report from the JWITS Group. *Pediatr Surg Int* 25 : 923-929, 2009. (レベルⅣb)
- 10) Paulino AC, Wen BC, Brown CK, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Biol Phys* 46 : 1239-1246, 2000. (レベルⅣb)
- 11) Dgler RM, Wolf JE, Anderson RA, et al. Long-term complications and post-treatment follow-up of patients with Wilms' tumor. *Semin Urol Oncol* 17 : 55-61, 1999. (レベルⅣb)
- 12) Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 19 : 1926-1934, 2001. (レベルⅣb)
- 13) Kapapurakal JA, Peterson S, Peabody EM, et al. Pregnancy outcomes after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood Wilms tumor survivor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 : 1364-1368, 2004. (レベルⅣb)
- 14) Breslow NE, Takahashi JR, Whitton JA, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 13 : 1851-1859, 1995. (レベルⅣb)

Ⅲ. 横紋筋肉腫

1 放射線療法の意義と適応

①横紋筋肉腫は全身のあらゆる部位から発生し、組織型が多いため、放射線治療の適応と至適線量を論ずる場合には、発生部位と組織型や切除の状態などが重要な因子となる。

②組織型は胎児型群（紡錘細胞型、葡萄状型、退形成型、胎児型）、および胞巣型群（多形型、胞巣型）と分類される。胎児型は小児で最も多い亜型であり、頭頸部か泌尿生殖器の発生が多い。胎児型群に比べ胞巣型は予後が悪い。

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG、現在は Children's Oncology Group ; COG) の提唱している病期分類（術前ステージ分類、術後グループ分類）の実用性が高い。病期、外科病理グループおよび組織型に基づき、再発のリスクが低い群、中間の群、高い群の3群に分類している。

診断時に遠隔転移があれば高リスク群、予後良好部位に発生した腫瘍であれば、腫瘍の大きさやリンパ節転移の有無にかかわらず、また切除の有無にかかわらず低リスクである。予後不良部位に発生しても胎児型で遠隔転移がなく、肉眼的に全切除されていれば低リスク群である。その他はすべて中リスク群になる。胞巣型は転移がなければ中リスク群で、あれば高リスク群である（表1、2）^{1,2)}。

最初の手術で病理組織学的に完全に腫瘍が取りきれた胎児型例を除いて、術後照射を行わないと局所再発を予防できない^{3,4)}。

放射線照射の時期や線量、範囲は、腫瘍の発生場所や広がり、手術での腫瘍切除状態、組織型などにより細かく規定されている。わが国でも日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）において、IRSGの治療ガイドラインを基にした治療の臨床試験が行われている。

初回の手術で外科グループⅠ（胎児型以外）またはⅡの場合は導入化学療法を数回行った後に放射線治療を行う。初回の手術で外科グループⅢまたはⅣの場合は、導入化学療法を行った後に再評価して二期的手術を検討する。この手術の切除状態により放射線療法の照射野および線量を決定する。

診断時に頭蓋内に腫瘍が進展している場合や、脳神経圧迫や浸潤などによる脳神経麻痺あるいは

表1 原発部位と TNM 分類の定義

用 語	定 義
予後良好部位	眼窩；傍髄膜を除く頭頸部（頭皮、耳下腺、中咽頭、口腔、喉頭）；腎臓、膀胱、前立腺を除く泌尿生殖器（傍精巣、腔、外陰部、子宮）；胆道系
予後不良部位	傍髄膜（鼻咽頭、鼻腔、副鼻腔、中耳、乳頭洞、翼口蓋窩、側頭下窩）、膀胱、前立腺、四肢、その他予後良好と考えられていないすべての部位（体幹、後腹膜等）
T1	解剖学的発生部位に限局している腫瘍（ $a \leq 5$ cm, $b > 5$ cm）
T2	腫瘍進展および/または周辺組織への固着（ $a \leq 5$ cm, $b > 5$ cm）
N0	臨床的所属リンパ節転移なし
N1	臨床的所属リンパ節転移あり
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

表2 骨軟部肉腫の外科病理学的グループシステム

グループ	定義
I	完全切除された限局性腫瘍であり、病理学的に断端陰性。 所属リンパ節転移はない。
II	肉眼的に全切除された限局性腫瘍で、以下の条件を満たすもの； (a) 切除断端に顕微鏡的病変を認める。 (b) 領域リンパ節に転移を認めるが肉眼的に全切除された。最も遠位の郭清リンパ節に転移を認めない。 (c) (a) および領域リンパ節に転移を認め最も遠位の郭清リンパ節に転移を認める。
III	不完全切除または生検のみで、肉眼的残存を認める限局性腫瘍。
IV	遠隔転移が診断時に認められる。

脊髄圧迫症状があるような傍髄膜腫瘍で、外科グループⅢの場合は化学療法と同時に Day0 から緊急照射を行う⁵⁾。

2 放射線療法

1) 標的容積

① GTV

理学所見や CT/MRI 所見を参考に、切除前で化学療法前の病変（原発部位とリンパ節転移があればその転移領域）を推定して設定する。

グループⅣでは原発部位と同時に、転移部位へ耐容線量限度内で照射する。

② CTV

GTV + 1.5 cm（体外にまでは延長しない）。病理学的に転移の認められたリンパ節だけでなく、摘出されたすべての腫大したリンパ節領域を含む。腹腔内原発で腹膜播種の危険性が認められる場合、CTV は全腹部となる。

③ PTV

CTV に各施設の日々の設定誤差と、照射野内の生理的な動きの誤差を加えて設定する。

照射期間中の PTV の縮小について、総線量が 36 Gy か 41.4 Gy の場合には PTV は変更しない（正常組織の耐容線量は考慮する）。総線量が 45 Gy および 50.4 Gy の患者では、腫瘍線量が 36 Gy（リンパ節転移陰性例）または 41.4 Gy（リンパ節転移陽性例）となった後に PTV を GTV + 5 mm に縮小する。縮小後の PTV は照射開始時の GTV より小さくならないようにする。

傍髄膜腫瘍で頭蓋浸潤している場合、頭蓋病変と隣接する髄膜を含む原発巣に 2 cm マージンを加え PTV を設定する。びまん性の髄膜浸潤や多発性脳転移がない場合には全脳照射の必要はない⁶⁾。

IRSG では高リスク群で再評価後に残存腫瘍ありと判定した場合の照射線量は 50.4 Gy としているが、JRSRG の第Ⅱ相試験では、超大量化学療法を行うため耐容線量を考慮して 45 Gy に抑えている。

2) 治療計画

治療計画のためには CT シミュレーションと三次元治療計画が望ましい。小児では骨格系への副作用のリスクを考慮して、前後対向二門照射や左右対向二門照射になることが多い。三次元治療計

表 3 外科病理学的グループ，組織型，病巣部位に応じた線量と CTV

グループ I	
胎児型	照射は省略。
胞巣型	36 Gy（化学療法前の病巣）。
グループ II	
N0（切除後に顕微鏡的残存あり）	36 Gy（化学療法前の病巣）。
N1（浸潤のあるリンパ節）	41.4 Gy（化学療法前の原発巣と所属リンパ節）。
グループ III	
眼窩・眼瞼	45.0 Gy。
眼窩以外	膨隆性で非浸潤性の腫瘍で化学療法により著効した場合には 36 Gy で，照射野（化学療法前の病巣）を縮小し 50.4 Gy。浸潤性の腫瘍では照射野の縮小はせずに 50.4 Gy まで。
グループ IV	
遠隔転移	照射が安全に行える場合はすべての転移巣は他のグループと同様に扱う。 例外：肺（多発肺転移）は 6 歳以上は 15 Gy で，6 歳未満は 12 Gy。

画において，顔面骨への線量集中による顔面変形の可能性について考慮すべきである。

3) 照射法

4～6 MV の X 線または適当なエネルギーの電子線を用いる。陽子線を用いてもよい。将来の成長を考慮して，不均等な照射にならないように照射法を選択する。追加照射には小線源治療も選択できる。

4) 線量分割

放射線治療を省略できるのは胎児型で外科グループ I のみ^{7,8)}。それ以外は 1 回線量 1.8 Gy の通常分割照射法が標準である。

残存病変の程度によって放射線治療の線量を決定する。

- ・化学療法で部分寛解になった手術不能部位の病巣：50.4 Gy/28 回（超大量化学療法を行う／行った患者では 45 Gy/25 回，眼窩・眼瞼は 45 Gy/25 回）
- ・術後肉眼的残存病変のある病巣：45 Gy/25 回
- ・術後顕微鏡的残存病変のある病巣，および化学療法によって完全寛解に達した病巣：41.4 Gy/23 回
- ・手術にて完全切除が行えた病巣（断端陰性）：36 Gy/20 回
- ・大きな腹部骨盤病変で全腹部照射を必要とする場合：1 回 1.5 Gy で総線量 30 Gy/20 回

5) 併用療法

横紋筋肉腫は，集学的治療が必要な腫瘍である^{8,9)}。化学療法の標準的治療は VAC 療法である。

胞巣型群や初診時から遠隔転移のある高リスク群では，自己末梢血幹細胞移植を併用した超大量化学療法の臨床試験が進行中である。

3 標準的な治療成績

5年無病生存率は、IRSGのデータでは、低リスク群、中リスク群、高リスク群の各々で、90%以上、60~80%、20~40%と報告されている¹⁰⁾。

4 合併症

本章「ウィルムス腫瘍¹²⁾ 323ページ、ユーイング肉腫¹³⁾ 339ページ」を参照。

■ 参考文献

- 1) Lawrence W Jr, Gehan EA, Hays DM, et al. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma : a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). J Clin Oncol 5 : 46-54, 1987. (レベルⅣa)
- 2) Rodary C, Flamant F, Donaldson SS. An attempt to use a common staging system in rhabdomyosarcoma : a report of an international workshop initiated by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). Med Pediatr Oncol 17 : 210-215, 1989. (レベルⅣa)
- 3) Schuck A, Mattke AC, Schmidt B, et al. Group II rhabdomyosarcoma and rhabdomyosarcomalike tumors : Is radiotherapy necessary? J Clin Oncol 22 : 143-149, 2004. (レベルⅢ)
- 4) Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma : a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 29 : 1312-1318, 2011. (レベルⅢ)
- 5) Michalski JM, Meza J, Breneman JC, et al. Influence of radiation therapy parameters on outcome in children treated with radiation therapy for localized parameningeal rhabdomyosarcoma in Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group trial II through IV. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59 : 1027-1038, 2004. (レベルⅣb)
- 6) Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. Cancer 61 : 209-220, 1988. (レベルⅡ)
- 7) Wolden SL, Anderson JR, Crist QM, et al. Indication for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma : A report from the intergroup rhabdomyosarcoma studies I to III. J Clin Oncol 17 : 3468-3475, 1999. (レベルⅢ)
- 8) Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) : Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols. Sarcoma 5 : 9-15, 2001. (レベルⅣb)
- 9) Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 71 : 1904-1922, 1993. (レベルⅡ)
- 10) Survival rates for rhabdomyosarcoma by risk group. Atlanta, American Cancer Society, 2014. <http://www.cancer.org/cancer/rhabdomyosarcoma/detailedguide/rhabdomyosarcoma-staging-survival-rates>

IV. 神経芽腫

1 放射線療法の意義と適応

- ①神経芽腫は、胎生期の神経堤細胞を起源とする細胞が癌化したものであり、体幹の交感神経節、副腎髄質に多く発生する。発生部位の約 65%が腹部で、その半数が副腎髄質であり、それ以外には頸部、胸部、骨盤部などから発生する。

悪性度の高いものがある一方、自然退縮を生じるものなど、さまざまな腫瘍動態を示す。

- ②発生頻度は小児がんの中では白血病・脳腫瘍に次いで多くみられる。年齢分布では0歳で最も高いピークがあり、3歳に第2の低いピークをもつ二峰性のパターンを示す。

- ③予後因子としては、診断時年齢、病期分類（表1）、病理分類、腫瘍細胞の染色体数、腫瘍組織中の MYCN 癌遺伝子の増幅などが挙げられる。

国際神経芽腫リスクグループ（International Neuroblastoma Risk Group：INRG）では画像評価（Image-defined Risk Factors：IDRF）による病期分類を作成しており、今後のわが国における臨床試験においても、この分類が使用されることになっている（表2）。

- ④治療方針は一般に米国小児腫瘍学グループ（COG）のリスク分類に従って決定される（表3）。このうち低リスク群および中リスク群では放射線療法を施行しないのが一般的である。

- ⑤高リスク群では放射線療法は欠くことのできない治療となる。化学療法、造血幹細胞移植を伴う大量化学療法、手術療法に組み合わせた形で放射線療法を行う。

放射線療法は原発巣だけでなく、転移巣にも行われ、根治的治療の一環として骨転移などに放射線療法を行う。

- ⑥脊髄圧迫がある場合には緊急照射が検討される。

図1 神経芽細胞腫国際病期分類（INSS）

病期	定 義
1	限局した腫瘍で、肉眼的に完全切除されている。顕微鏡的残存の有無は問わない。同側のリンパ節にはミクロの転移はない（原発に隣接して切除したリンパ節の転移は問わない）。
2A	限局した腫瘍で、肉眼的に不完全切除だが、腫瘍に接していない同側のリンパ節にはミクロの転移を認めない。
2B	限局した腫瘍で、切除の状態（完全、不完全）は問わないが、腫瘍に接していない同側のリンパ節に転移を認める。ただし、腫大した対側のリンパ節にはミクロの転移があってはいけない。
3	以下の3つの状況のうち、いずれか1つが認められた場合 ・完全に切除することが困難な腫瘍で、体の正中を越えて対側まで浸潤するが、同側の局所リンパ節の転移の有無は問わない。 ・片側の限局した腫瘍だが、対側のリンパ節へ転移を認める。 ・体の正中部に発生した腫瘍で、両側に広がっており、完全に切除できない、もしくは両側のリンパ節転移を認める。正中とは脊椎と定義する。
4	腫瘍の原発部位は問わないが、遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝臓、皮膚、および/またはその他の臓器への転移を認める（次の4Sは除く）。
4S	原発巣は限局しており、病期1、2A、2Bに相当するが、皮膚、肝臓、および/または骨髄に限定した転移を認める（1歳未満の乳児に限定）。骨髄への浸潤は10%以下である。MIBGシンチグラフィでは所見は認めない。

表2 国際神経芽細胞腫リスク群病期分類 (International Neuroblastoma Risk Group Staging System)

病期	定義
L1	IDRF 陰性の限局性腫瘍で他臓器への浸潤なし。頸部、胸部、腹部、骨盤部などの1カ所の部位に限局したものに限る。IDRF 陰性の脊椎間内腫瘍。
L2	IDRF 陽性の限局性腫瘍で他臓器への浸潤あり。
M	遠隔転移あり (MSを除く)。
MS	原発巣はL1, L2の腫瘍で正中を超えない。骨髄 (10%未満)、皮膚、肝臓への転移あり。

本病期分類は、初診時の画像診断にて行われる。

IDRF: Image-defined risk factors

表3 リスク分類 (COG 分類)

リスク	定義
低リスク	- MYCN 遺伝子増幅がない病期 1, 2A, 2B - MYCN 遺伝子増幅がない病期 3 の乳児例 - 病理分類で予後良好群に属し、DNA index が1以上の病期 4S
中リスク	- MYCN 遺伝子増幅がない1歳～1歳半の病期 3 の児 - MYCN 遺伝子増幅がない1歳未満の病期 4 の乳児 - MYCN 遺伝子増幅がなく、国際病理分類で予後良好群に属し、DNA index が1以上の1歳～1歳半の病期 4 の乳児 - MYCN 遺伝子増幅がなく、かつ国際病理分類で予後不良群に属するかまたは、DNA index が1の病期 4S の乳児
高リスク	- MYCN 遺伝子増幅がある病期 2A, 2B, 3, 4, 4S - MYCN 遺伝子増幅がない1歳半以上の病期 3 の児で、国際病理分類で予後不良群に属するもの - MYCN 遺伝子増幅がない、1歳半以上の病期 4 - MYCN 遺伝子増幅がない1歳～1歳半の病期 4 で、国際病理分類で予後不良群もしくは DNA index が1を示すもの

⑦4S 期症例で、肝転移増大による呼吸困難が出現した場合、肝臓への照射も考慮する。

⑧再発神経芽腫に対する放射線療法も有効であり、種々の再発部位に緩和的放射線療法が試みられる。

2 放射線療法

1) 高リスク群原発巣

①標的体積・リスク臓器

GTV

寛解導入化学療法後 (骨髄破壊の大量化学療法前) の診断画像での原発巣、および初発時に認められた所属転移リンパ節。

CTV

GTV に1.0～1.5 cm マージンをとり CTV とする。解剖学的・病理学的な進展形式を考慮して修正する。初診時にリンパ節転移がある場合は、リンパ節の頭尾方向に1.5 cm、外側に1 cm の

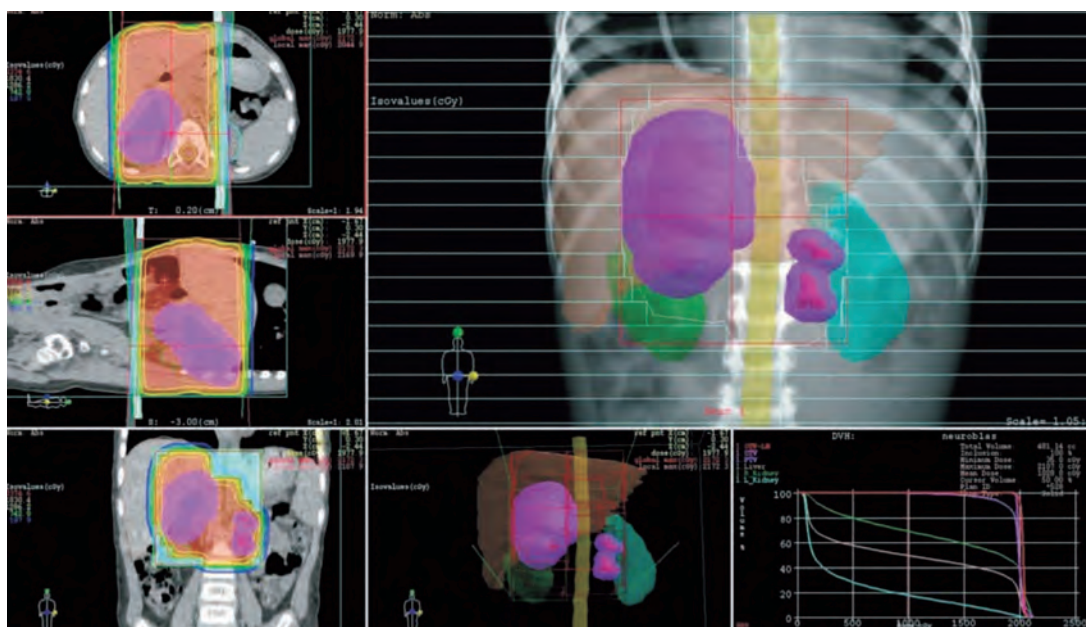


図 1 神経芽腫の治療計画図

右副腎原発の高リスク群の神経芽細胞腫。導入化学療法後の治療評価画像を参考に、GTVを術後の画像に入力して、1.5 cm マージンをつけ CTV とした。さらに、PTV は CTV + 0.5 cm のマージンで設定した (GTV は示していない)。0.5 cm のリーフマージンをつけ、19.8 Gy/11 回の処方線量を与えたが、肝臓と健側腎の線量制約を満たせないために、リーフマージンを削っている。

健側腎の 50% の線量は 1.6 Gy、25% の線量は 6.2 Gy で制約を満たした。

肝臓の 50% の線量は 9.9 Gy、25% の線量は 19.6 Gy で制約はわずかに満たせないが計画を承認した。

マージンをつけ、所属リンパ節領域がすべて照射野に含まれるようにする。リンパ節転移がない場合、所属リンパ節領域に予防的照射は行わない。椎体が CTV に含まれる場合は、必ず椎体全幅を CTV に含める。

リンパ節転移には注意する必要がある。腹腔内原発の場合、横隔膜脚を超えて連続的に後縦隔リンパ節転移をきたすことが多く、腹部大動脈分岐部以下の総腸骨動脈周囲リンパ節転移も起こる。初診時の所見、手術所見を参考に、リンパ節転移領域がすべて照射野に含まれるようにすることが大切である。

PTV

PTV は CTV に患者の体位固定などに伴う各施設の毎日の設定誤差と、生理学的な動きの誤差を加えたものと定める。

②治療計画

三次元治療計画を用いる。照射野に脊椎がかかる場合は、側彎症予防のため、椎体が不均等に照射されないように注意する (図 1)。

③エネルギー・照射法

腹部の場合には前後対向二門照射で行い、処方線量を調節する。IMRT は低線領域が広く広がるため、通常は使用しない。電子線による術中照射の有効性も報告されている。

④線量分割

- (1) 20 Gy 程度の線量が神経芽腫術後の腫瘍床への照射線量として施行されることが多い。
- (2) 肉眼的残存腫瘍が認められる場合には 10.8 Gy/6 回の追加照射を GTV へ行う。
- (3) 原発巣への術中照射の報告も多く^{1,2)}、腫瘍床へ電子線エネルギーは 5~6 MeV で 10~12 Gy の照射を行う。

照射線量に関しては Children's Cancer Group の CCG-3891 の結果に基づいた放射線療法の有用性に絞った報告がある³⁾。化学療法、原発巣の手術に引き続いて縦隔や腹部病変には 10 Gy/5 回、それ以外は 20 Gy/10 回の放射線療法を行い、その後に化学療法を続ける群と造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を併用した群とを比較検討した報告である。造血幹細胞移植を併用した群では 10 Gy の全身照射が併用されており、合計 20 Gy の放射線治療が局所制御に有効であると報告している。また、Kushner らも 21 Gy/14 回の過分割照射を施行して良好な局所制御を報告している⁴⁾。

併用療法

寛解導入化学療法、骨髄破壊の大量化学療法 + 自家末梢幹細胞移植、手術療法後に放射線療法を行う。

2) 高リスク群転移巣

- ①骨転移、骨髄転移に対しても可能な限り照射を検討する。

Polishchuk らは初診時転移のあった骨転移のうち、照射しなかった骨転移部は 25.3% (128/506) が再発したのに対し、照射した骨転移部は 15.8% (3/19) しか再発しなかったと報告している⁵⁾。

- ②寛解導入化学療法後の再評価 MIBG シンチグラフィで陽性所見の残存する骨転移、骨髄転移に対し、可能な限り原発巣と同様に 19.8 Gy/11 回を照射することが推奨される。

3) 4S 期肝転移による呼吸困難症状に対する緩和照射

新生児に腹部膨満で発見される 4S 期は予後良好であるが、肝転移が巨大で呼吸不全を併発している場合があり、緊急的に肝臓へ 2~6 Gy/2 回~4 回 (日本神経芽腫研究グループ JNBSG では 4.5 Gy/3 回) で照射する^{6,7)}。

4) 再発神経芽腫に対する緩和照射

骨や軟部組織の転移に対する緩和的照射の線量分割の定説はない。1 回 2~8.5 Gy で合計 4~32 Gy の総線量が有効である⁸⁾。

3 標準的な治療成績

INGR のリスク分類で、5 年無再発生存率をもとにグループ化すると、超低リスク >85%, 低リスク >75~≤85%, 中リスク ≥50~≤75%, 高リスク <50% に分類される。

4 合併症

本章「ウィルムス腫瘍¹²⁾ 323 ページ, ユーイング肉腫¹³⁾ 339 ページ」を参照。

■ 文献

- 1) Grill AM, Sutton E, Dewitt KD, et al. Long-term outcome and toxicities of intraoperative radiotherapy for high-risk neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69 : 858-864, 2007. (レベルⅣb)
- 2) Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al. Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47 : 985-992, 2000. (レベルⅣb)

- 3) Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch MS, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma : A Children's Cancer Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 28-39, 2009. (レベルⅣb)
- 4) Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, et al. Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol* 19 : 2821-2828, 2001. (レベルⅣb)
- 5) Polishchuk AL, Li R, Hill-Kayser C, et al. Likelihood of bone recurrence in prior sites of metastasis in patients with high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89 : 839-845, 2014. (レベルⅣb)
- 6) Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy : A children's Cancer Group Study. *J clin Oncol* 18 : 477-486, 2000. (レベルⅣb)
- 7) Schleiermacher G, Rubie H, Hartmann O, et al. Treatment of stage 4s neuroblastoma - report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). *Br J Cancer* 89 : 470-476, 2003. (レベルⅣb)
- 8) Caussa L, Hual T, Michon J, et al. Role of palliative radiotherapy in the management of metastatic pediatric neuroblastoma : A retrospective single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 : 214-219, 2011. (レベルⅣb)

V. ユーイング肉腫

1 放射線療法の意義・適応

①ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（Ewing's Sarcoma of Family Tumors：ESFT）は、小児期～青年期の骨・軟部組織に発生する小円形細胞肉腫である。

骨ユーイング肉腫、骨外性ユーイング肉腫以外に、Primitive neuroectodermal tumor (PNET)、Neuroepithelioma、Askin 腫瘍などは t(11；22)(q24；q12) など共通の染色体転座を有していることより、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）と呼ばれるようになった。

②ESFT は小児期～青年期に最も多く発症する肉腫であり、この時期の腫瘍の約 5% を占めるとされる。

③ESFT の 75% は骨原発であるが 25% は軟部組織原発とされ、75% が限局型であり 25% は診断時に転移を有するとされる。原発部位は、四肢 41%，骨盤 25%，肋骨 12%，椎体 8%，肩甲骨 4%，頭蓋骨 4% である。

ESFT では病理学的診断に加え分子生物学的診断を行うことで診断がより確実となっている。免疫組織学的染色で、MIC2 遺伝子産物で表面膜蛋白の 1 つである CD99 が陽性であれば ESFT の可能性が高く¹⁾、細胞遺伝学的検査では 22 番染色体のバンド q12 にある EWS 遺伝子座の変異が同定されており、ESFT のキメラ遺伝子である EWS-FLI（約 85%）、EWS-ERG（約 15%）などが検出されれば確定診断となる^{2,3)}。

④病期は限局型と転移型に分類され、予後も異なることが知られている。診断時に 25% は転移型であり、転移部位は肺・骨・骨髄に多く、リンパ節・肝臓・中枢神経への転移は少ない。

腫瘍の進展範囲把握および全身検索として MRI、CT、PET または骨シンチグラフィ、骨髄穿刺を施行する。

⑤治療の基本は多剤併用化学療法、外科治療、放射線療法による集学的治療である。ESFT は放射線感受性が高い腫瘍であり、限局型に対する局所治療として、放射線療法が手術併用もしくは単独で応用されている。

放射線療法単独では、手術もしくは手術と放射線療法を組み合わせた治療に比べて局所再発率が高いという報告や、照射部位からの二次がんの発生、成長期の四肢長管骨では骨端線障害による四肢の发育障害の可能性があり、切除が可能な病巣に対しては広範切除術 20 が実施されている⁵⁻⁷⁾。

⑥転移型 ESFT においても、QOL と予後の向上を目的とした放射線療法は有用とされている。

肺転移を有する症例に対する全肺照射は、臨床試験においても推奨される放射線療法として検討されてきた。EICESS92 では、化学療法で病巣がコントロールされていても、全肺照射（14 歳未満は 14 Gy、14 歳以上は 18 Gy）を推奨している。全肺照射を行う場合は、12 Gy から 14 Gy が照射線量として推奨されるが、放射線照射による肺機能異常の出現率は高く、十分注意する必要がある。

2) 予後因子

局所型では、体幹部・骨盤部原発、15 歳以上、腫瘍体積 100 cm³ 以上、診断～再発の期間が 2 年以内、および化学療法に対する組織学的治療奏効度が予後因子となる。

転移型では、肺単独転移が肺外転移のある症例に比べ予後は良好とされる⁴⁾。

発熱、貧血、血清 LDH 高値、症状発現から診断されるまでの期間等も予後因子として報告されている。

2 放射線療法

1) 標的体積・リスク臓器

放射線療法は多剤併用化学療法や外科療法により腫瘍が縮小した後に実施される。治療開始前に治療計画に必要な GTV の把握を行っておく必要がある。

① GTV

GTV は治療開始前に理学所見や画像診断により診断された、骨・軟部組織病変およびリンパ節病変である。腫瘍が化学療法に反応して正常組織の偏位が改善している場合は、縮小に対応しつつ腫瘍の治療前の浸潤範囲を含む設定を行う必要がある。術後照射の治療計画を作成する場合の GTV は、残存した病変となる。

② CTV

GTV+1~1.5 cm 程度に設定される。

③ PTV

患者の固定再現性と生理的変動（呼吸や消化管の変動など）を考慮し必要なマージンを設定する。

リスク臓器は、病変の部位によって異なる。

2) 治療計画

①放射線療法の照射体積の設定において、従来の伝統的照射体積であった病変部の存在する骨において骨髓腔全体をカバーする照射野と GTV をもとに計画する照射野が比較検討され（POG8346）、前者の広範な照射野の必要性が否定された⁸⁾。以降の臨床試験では GTV に適切なマージンを設定する ICRU Report 62 に沿った照射野が使用されている。

ESFT の治療において必要となるのが、局所制御に重要な線量を確保しつつリスク臓器の線量を耐容線量以下になるべく低減する工夫である。この問題を解決する手段として、3次元治療計画は必須であり、さらに施設により実施可能な放射線療法方法として、陽子線治療、小線源治療、定位放射線治療、強度変調放射線治療（IMRT）などがある。陽子線治療はリスク臓器への線量低減とともに照射体積の低減による二次がんの発症率低下が期待されている。IMRT ではリスク臓器の線量低減が期待されているが、小児の場合には低線量領域の増加および治療時間延長は大きな問題として認識される必要がある。

②仙骨の骨病変の周囲に軟部病変が存在する症例についての治療計画例を図 1 に示す。

3) エネルギー・照射法

①治療体位は、仰臥位を基本とし、シェルや体幹部固定具を適切に使用し、再現性のよい固定を工夫する。四肢では患肢のローリング対策も重要である。

②エネルギー・線質としては、通常、四肢には 4 MV X 線以上を、体幹部・骨盤部では 6 MV X 線以上を用いる。ビームが肺組織を通過する場合は 10 MV 以下を用いることが望ましい。

4) 線量分割

①ESFT の治療において、放射線療法は、化学療法の導入以前より標準治療の一環として用いられ、50~60 Gy が根治線量として用いられてきた。

転移型および再発時の積極的治療、および緩和的治療にも幅広く応用されている。ESFT の放射線療法において、線量・分割方法や実施のタイミング、最適な照射体積は臨床試験における検討の課題となっている。

②手術が併用される場合の総線量はその切除度合（十分な広範切除以上の切除縁か、辺縁切除や

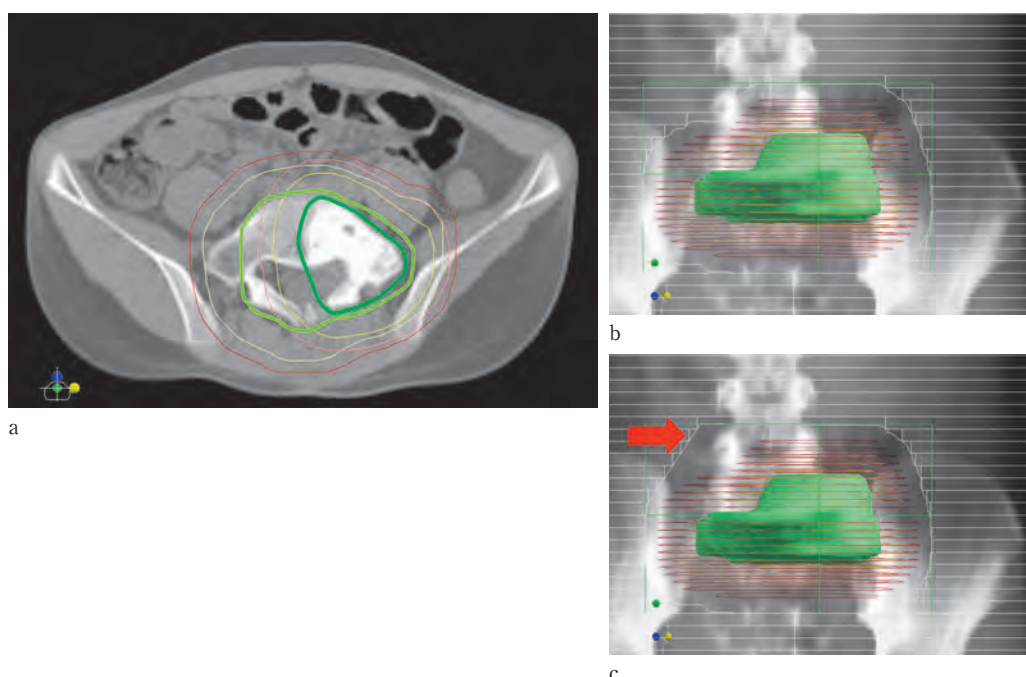


図 1 仙骨の骨病変の周囲に軟部病変が存在する症例

- a: 黄緑: 開始時 GTV, 緑: 追加照射用 GTV。化学療法により軟部病変は著明縮小している。開始時 GTV では軟部病変の浸潤領域をカバーしつつ、腫瘍縮小により偏移していた正常組織が本来の位置に戻ったことに留意した設定を行う。追加照射用の GTV は化学療法や手術後の残存腫瘍で設定するが ESFT の場合骨病変の画像上の変化は残存していることが多い。
- b: 通常の治療計画では腰椎の右側は照射野に含まれない。
- c: 腰椎を全幅照射野に含むよう照射野が拡大されている点に注意 (太矢印)。

腫瘍内切除などの不十分な切除縁か) や化学療法の病理学的奏効度、非切除の場合には画像上の化学療法の奏効度により線量が設定されていることが多いが、40 Gy 未満の症例ではたとえ小病変といえども局所制御率が低下しているとする報告⁹⁾もある。

- ③1 回線量を小さくすることにより有害事象の低減が期待され、標準分割照射で 1.8 Gy/回とすることが多く、また全肺照射や広範な腹部照射などでは 1.5 Gy/回が選択されることもある。

表 1 にわが国で行われた VDC-IE 療法の臨床第 2 相試験 (JESS04) で使用した線量設定を示す。手術における切除度合および病理学的奏効度により、線量設定が異なる。

5) 併用療法

- ①手術においては、他の骨・軟部肉腫の手術と同様に広範切除が行われる。手術施行例では、十分な広範切除以上の切除縁が達成された場合に比較し、辺縁切除や腫瘍内切除などの不十分な切除縁しか得られなかった場合で局所再発率が高い^{5,7)}。このような不十分な切除縁しか得られなかった場合や組織学的奏効度が不良の場合、術後に放射線療法が追加される。
- ②治療は化学療法により開始されるが、初期化学療法実施中に手術適応が検討される。この際、広範以上の切除縁をもって手術を行うことが可能な症例では手術が実施される。
- ③次のように手術が困難な症例は放射線療法が優先され、治療効果により可能と判断された場合にあらためて手術が検討される。

表 1 JESS04 における切除度合・病理学的奏効度と放射線治療の総線量

切除度合	病理学的奏効	総線量	
		開始時 PTV	縮小 PTV
治癒切除・広範切除	問わず	照射なし	
不十分な広範切除	良 好	照射なし	
	不 良	45 Gy/25 回	なし
辺縁切除	良 好	45 Gy/25 回	なし
	不 良	45 Gy/25 回	10.8 Gy/6 回
部分切除・切除不能・術前照射	画像的 CR	45 Gy/25 回	5.4 Gy/3 回
	画像的非 CR	45 G/25 回	10.8 Gy/6 回

CR：Complete Response

- 頭蓋骨・顔面骨・椎体・寛骨臼周囲の骨盤などの切除により重大な機能損失を招く部位の病変。
- 外科的に切除が難しく大きな病変。
- 初期化学療法に良好な反応を示さず、手術が機能的に許容範囲外の結果になると判断される場合。

④有効性の高い薬剤は、ドキソルビシン（DXR）、シクロホスファミド（CPA）、ビンクリスチン（VCR）、イホスファミド（IFM）、エトポシド（VP-16）、アクチノマイシン（ACD）の6剤が挙げられ、限局例に対する標準的な化学療法は4～6剤を組み合わせた多剤併用化学療法が用いられている。

米国では1988～92年のINT-0091⁶⁾によると、限局型に対しては治療期間短縮 VDC（VCR+DXR+CPA）IE（IFM+VP-16）療法が標準となっている。Children's Oncology Group により2001～5年に実施されたAEWS0031試験ではVDC+IE療法を治療期間圧縮（2週間ごと）群と標準治療期間（3週間ごと）群で比較した前方視的ランダム化比較試験で、治療期間圧縮群で5年無増悪生存率が有意に改善した（73% vs 65%, $P=0.048$ ）、毒性は同等であった¹⁰⁾。この結果、米国における標準治療は治療間隔短縮 VDC-IE 療法となっている。

3 標準的な治療成績

①標準治療は、多剤化学療法・外科療法・放射線療法による集学的治療であり、これにより限局型 ESFT の長期原病生存率は70～80%に向上したが^{6, 10)}、転移型 ESFT の長期原病生存率は20%以下である⁴⁾。

わが国では、2004年より日本ユーイング肉腫研究グループ（JESS）において、外科療法および放射線療法などの局所治療を標準化したうえで、VDC-IE療法の臨床第二相試験が実施され（JESS04）、手術・放射線療法を含めた集学的治療の安全性・有効性が確認されている。

4 合併症

①ESFT の放射線療法で、有害事象対策として注意が必要な事項を以下に示す。

- ①リンパ浮腫対策として四肢などで辺縁に1～2 cm の照射されない正常組織を残す。
- ②膀胱炎対策として CPA や IFM 使用時には膀胱線量を低減させる。
- ③DXR や ACD の併用時は、湿潤性皮膚炎を生じやすいとされるため、特に6 MV 以下のエ

エネルギー X 線を使用する際は、接線照射となる部位、皮膚の摩擦の起きやすい部位では注意を要する。

- ④薬物によっては、化学療法施行時に、リコール現象と呼ばれる遅発性の炎症が知られており、照射野に一致した皮膚や粘膜の炎症を生ずる可能性がある。
- ②放射線療法後の機能的予後は良好であることが多いが、骨・軟部組織ともに成長抑制を生ずることと、皮下組織の線維化を起こす可能性があることに注意すべきである。骨の高線量領域では骨折のリスクもある。
- ③治療成績の改善により長期生存者が増加するとともに、化学療法や放射線療法による二次がんが増加しており、長期にわたるフォローアップが重要となっている。

小児では、成長とともに本人にも十分説明し、よりよい QOL を得るための工夫を他の医療者とともに重ねていく必要がある。

■ 参考文献

- 1) Ambros IM, Ambros PE, Strehl S, et al. MIC2 is specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 67 : 1886-1893, 1991. (レベルⅣa)
- 2) Dellatre O, Zucman I, Prougastel B, et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumors. *Nature* 359 : 162-165, 1992. (レベルⅠ)
- 3) Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors—a subgroup of small round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 331 : 294-299, 1994. (レベルⅠ)
- 4) Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic Factors in Ewing's tumor of bone : Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 18 : 3108-3114, 2000. (レベルⅠ)
- 5) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bone : Final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 19 : 1818-1829, 2001. (レベルⅡ)
- 6) Grier H, Krailo M, Tarbell N, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 348 : 694-701, 2003. (レベルⅡ)
- 7) Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors : results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 55 : 168-177, 2003. (レベルⅠ)
- 8) Donaldson SS, Torrey M, Link MP, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma : end results of POG #8346. *Pediatric Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42 : 125-135, 1998. (レベルⅡ)
- 9) Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Billups CA, et al. Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients : outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 : 830-838, 2004. (レベルⅢ)
- 10) Womer RB, West DC, Krailo M, et al. Randomized controlled trial of Interval -compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma : A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30 : 4148-4154, 2012. (レベルⅡ)

Ⅵ. 小児白血病

小児白血病の放射線療法は、ALL の中枢神経浸潤に対する全頭蓋照射（cranial irradiation：CrI）、髄外病変への照射および造血幹細胞移植前処置としての全身照射（total body irradiation：TBI）が主なものである。本項ではそれぞれについて解説する。

白血病は急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）と急性骨髄性白血病（acute myeloblastic leukemia：AML）に分類される。小児 ALL では年齢、白血球数、中枢神経浸潤の有無、表面抗原による免疫学的分類、染色体・遺伝子異常の検査結果、治療開始後のプレドニゾン反応性を組み合わせて層別化し、リスクに応じた治療が行われる。

さらに化学療法後の骨髄芽球割合、微小残存病変などの情報を追加して治療方針を決定する¹⁾。小児 AML は白血病細胞の形態学的診断（FAB 分類）、染色体・遺伝子分析（WHO 分類）を行い、Down 症候群に伴う AML、APL（急性前骨髄球性白血病：FAB 分類 M3）、その他の AML に分類して治療を行う。その他の AML については、白血病細胞の染色体・遺伝子分析結果および初期治療反応性に基づくリスク分類を用いて、層別化治療を行う¹⁾。

【A】中枢神経浸潤に対する全頭蓋照射（cranial irradiation：CrI）

1 放射線療法の意義と適応

放射線療法は最も強力な殺白血病細胞効果をもつ治療法である。化学療法薬剤は blood-brain barrier（BBB）を通過しにくいいため、髄腔内投与が行われるが、脳室内、脳溝、脳実質内には行き渡らない。これに対し、放射線療法はくも膜下腔および脳実質内にあるすべての白血病細胞に対して、確実にその効果を発揮する。

中枢神経浸潤の診断は CNS-1（髄液中に芽球なし）、CNS-2（芽球があり髄液中 WBC 5/ μ l 以下）および CNS-3（髄液中に芽球があり髄液中 WBC 5/ μ l 以上、あるいは CNS 浸潤による脳神経症状あるいは画像所見）に分類される。

初回治療の中で CrI が有益とされるのは、高リスクグループの中でも、年齢や初診時白血球数、腫瘍細胞の生物学的特性、CNS 分類などによって選別された 15～20% の症例であり、いまだ検討が続いている。現在では、ほとんどの症例で予防照射は省略可能である^{1,2)}。また、初診時 CNS-2 は CrI を行わなくとも化学療法の強化によって中枢神経再発を防ぐことができる。

CNS-3 は全身化学療法と髄注を強化し、さらに CrI の適応となる。

中枢神経再発時は大量化学療法後に CrI あるいは全脳全脊髄照射（Craniospinal irradiation：CSI）を行う。予後不良症例に CSI が選択される。

AML において、中枢神経再発率は 5～10% であるが、予防的 CrI の有効性については明らかではない。中枢神経浸潤再発時も髄腔内化学療法が中心となる。

2 放射線療法

1) 標的体積

CrI の標的（CTV）は白血病細胞が浸潤し得る全くも膜下腔および脳実質である。注意すべき部

位は頭蓋底であり、篩板と側頭蓋窩を十分に含める。この部分の頭蓋骨内側縁の輪郭を骨条件のCT上で作成し、これが照射野に十分含めることを確認する。また視神経の輪郭も作成し、視神経周囲のくも膜下腔を照射野に含める。

白血病では網膜浸潤の可能性があるため、眼球後半部分を含め、眼球前面と水晶体は照射野外にはずす。照射野下縁は第一あるいは第二椎体下縁となるように設定し、椎体全体を含める。

2) 放射線治療計画

三次元的治療計画を行う。

3) 照射法

脳表にあるくも膜下腔が標的となるため、エネルギーは6 MV以下にしなければならない。頭部をシェルで固定し、通常左右二門で行う。頭蓋骨が未発達の乳幼児では、前頭蓋窩と眼球がきわめて近く、前頭蓋窩を照射野に含めると水晶体をはずせないことも多い。

水晶体が照射野に入ってしまう場合は、標的体積を十分に照射することを優先する。対策としてビームを後方に3〜5度、傾けることで水晶体の線量を減らすことができる。患者の協力が得られる場合は、治療計画時および照射時に下方視させることで、水晶体の照射量を減らすことができる。

4) 総線量と線量分割

各施設で採用している治療プロトコールに従う。一般的には1.5〜1.8 Gy/回、通常分割（1日1回）で照射する。予防的CrIの線量は12〜18 Gy（日本では12 Gy）である。

初回診断時CNS-3の場合、CrIの線量は12〜24 Gyである。脊髄への照射は省略される傾向にある。さらにCNS-3であっても、全身および髄腔内投与の化学療法の強化によって放射線治療を省略する検討がなされている^{3,4)}。

中枢神経再発では、CSI 15 Gy程度を照射後に、引き続きCrIのみを数Gy（3〜9 Gy）追加する。

第一寛解期が18カ月以上の晩期再発の場合はCrI 18 Gyのみでも十分であるという報告があり⁵⁾、再発時でも脊髄への照射を行わない検討がなされている。

5) 併用療法

白血病の治療は化学療法が中心となる。CrIは寛解導入療法と強化療法後、維持療法開始前に行われる。

3 標準的な治療成績

最近の小児ALLの全体的な治療成績はリスクにもよるが治癒率は80〜89%である⁶⁾。日本の報告でも、10年生存率は70〜80%に達する^{7,8)}。

診断時CNS-3であっても、5年event-free survival (EFS)は70%に達する⁹⁾。中枢神経再発後のsecondary EFS（4年）は、18カ月以内の早期再発例では52%、18カ月以降の再発では78%であり、再発までの時間が長い方が予後良好である³⁾。AMLの治癒率は60%程度である⁵⁾。

4 合併症（CrIによる有害事象）

1) 急性期有害事象

Somnolence Syndrome。

CrI後4〜8週間で発症し、無気力、易刺激性、食欲不振を示す。特に治療を要せず、通常1〜3週間で回復する。急性期にはステロイドが有効である。

2) 晩期有害事象

①白質脳症

CrI とメソトレキセートの静脈投与の併用が、発生に関与する。

照射数カ月後に発症し、麻痺や痙攣、失調などの症状を呈する。20 Gy 以下での発生は稀である。

②認知障害、知能低下、学習障害

年齢との関連があり、照射時に 5 歳以下、特に活発な中枢神経の発達段階にある 3 歳以下の症例、線量が多い症例ほど顕著である¹⁰⁾。

③内分泌障害

視床下部下垂体の障害により、成長ホルモン分泌不全が生じる。閾値は 18~20 Gy である。発症は照射時年齢と線量に依存する。思春期前（特に 5 歳以下）であった症例に低身長が顕著に生じる。CrI 20 Gy を受けた症例では成人後、肥満およびメタボリックシンドロームをきたすことが報告されている¹¹⁻¹³⁾。これも視床下部下垂体障害による成長ホルモン分泌低下が一因と考えられている。CrI を受けた患者には長期の内分泌学的な観察が必要である。

④二次がんの発生率

小児 ALL 全体の 10 年二次がん発生率は 1% 程度である¹⁴⁾。また小児白血病全体の診断後 30 年の二次がん発生リスクは 2.43% である¹⁵⁾。二次がんでは AML、髄膜腫以外の脳腫瘍、骨髄異型性症候群の発生率が高く、これらの腫瘍は予後不良である¹⁶⁾。

CrI 後の二次がんは中枢神経腫瘍（髄膜腫と high grade glioma）の発生が多く、特に低年齢（5 歳以下）で CrI を受けた症例のリスクが高い。また発生には線量依存性がある。

B 髄外病変への照射

①ALL 精巣（睾丸）浸潤

①近年の化学療法の改善によって、精巣再発は減ってきている。再発時には睾丸の局所治療を行う。

②精巣の腫脹は片側でも、両側に浸潤していることが多く、照射を行う際は必ず両側に照射する。

③照射は、陰嚢の厚みによって電子線あるいは X 線一門を選択する。必要に応じてボラスを使用する。1.5~2 Gy/回総線量 15~24 Gy を照射する。

発泡スチロールの台を両足ではさむように固定し、陰嚢をこの台の上に乗せる。陰茎を反転させて腹壁表面にテープで固定し、精巣が陰嚢内に存在することを確認する。

② その他の髄外病変

ALL、AML とともに眼窩、リンパ節、唾液腺、乳腺、骨、筋肉内など、さまざまな部位に髄外病変を形成することがある。通常、髄外病変は化学療法で制御されるため、化学療法が何らかの理由でできない、あるいは化学療法抵抗性となった症例のみに、放射線治療が行われる。

美容的に問題となる顔面などの部位や疼痛部位に緩和照射が行われる。肉眼的腫瘍に 1~2 cm 程度のマージンをつけた照射野とし、通常分割 12~18 Gy で症状改善が認められる。

初診時および再発時、縦隔腫瘍による気管支狭窄や硬膜外病変による脊髄圧迫症状の急速な進行

があり、緊急を要する場合は放射線療法の適応がある。診断が確立し化学療法が開始されるまでの期間、1.5～2 Gy/回、数回の放射線療法が有効である。

㉓ 全身照射 (Total body irradiation : TBI)

1 放射線療法の意義と適応

①造血幹細胞移植の前処置として行われる。照射の目的は、亜致死量の化学療法と全身への放射線照射によって、腫瘍細胞を死滅させ、かつ宿主を免疫抑制状態としてドナーからの造血幹細胞を受け入れられるようにすることである。

造血幹細胞移植は、主として第一寛解期の高リスク AML、再発 AML に適応がある。ALL については、初期治療で非寛解の ALL や染色体分析の結果によって、第一寛解期に造血幹細胞移植が行われる。再発 ALL では再発後リスク分類に基づいて適応を決定する。

②薬剤のように血流や薬剤代謝に左右されず、その効果が全身に均一に及び、薬剤の到達しにくい中枢神経系にも効果を発揮する。

2 放射線療法

1) 標的容積

標的容積は身体全体である。処方線量を全身に均一に、かつ過不足なく照射することを目標とする。体厚や組織の密度の不均一があるため、部位によって線量の差が生じることは避けられず、処方線量の 5～10% の増減が許容されている。TBI の追加照射として、頭蓋内あるいは精巣に追加照射が行われることがある。

2) 照射法

左右二門照射は仰臥位で行うため、再現性のある安定した体位をとることができる。両腕を体幹両側につけると、肺が遮蔽され、肺への過剰な線量を減らすことができる。

前後二門照射は肺や腎臓を遮蔽しやすいという利点がある。

3) 治療計画

仰臥位、左右二門照射を行うことが多く、リニアックガントリーを回転させ SSD を計算し、身体全体が照射されるように照射野を設定する。頭部、頸部、腹部、足部の 3～4 カ所の左右方向の体厚を測定し、最も体厚が厚いレベルにおける体厚中心をアイソセンタ (処方点) とする。

アイソセンタに処方線量を照射し、同時に足部、頭部のファントムで線量を実測する。これらの実測値から、線量が均一になるように頭部、頸部、足部に対応した補償フィルターの厚みを計算し補正する。

2 回の照射の場合、間隔は 6 時間以上空け、照射ごとに寝台の向きを変更し、1 日で左右二門照射となるようにしている方法が多い。

4) 総線量と線量分割

総線量は 10～12 Gy であり分割回数はさまざまである。12 Gy/6 回/3 日 (1 日 2 回照射) あるいは 12 Gy/5 回/5 日である。

総線量 14 Gy を超えると TBI に随伴する有害事象が増える。線量率は 5～10 cGy/min が望ましい。

中枢神経単独再発のときは CrI 6～12 Gy を TBI に先行して行い、TBI と合わせて 18～25 Gy 程

度を頭蓋に照射することがある。同様に、精巣再発の場合、精巣照射 4 Gy 程度と TBI を併用することがある。

近年、移植後の免疫学的抗腫瘍効果を期待した、骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植が一部の小児症例に対しても用いられている。この場合、フルダラビンなどの抗腫瘍薬に加え 2 Gy から 6~8 Gy 程度の低線量の TBI が用いられることがある。有害事象が従来の方法に比較して明らかに低く、移植リスクの高い症例に行われる。

5) 併用療法

標準的な方法は大量サイクロフォスファミドを中心とした化学療法と TBI の併用である。正常組織の毒性を避けるため化学療法は同時に行わず、連続して行う。化学療法、TBI の順番については、統一された見解はない。

3 標準的な治療成績

高リスク AML において、一次寛解期で造血幹細胞移植後を行った場合、70~75% の 5 年生存率が得られている。AML 化学療法後の再発では、救命方法は移植しかない。高リスク ALL において、初回再発時の造血幹細胞移植後は 65% の長期生存率が得られている¹⁷⁾。

移植前処置に TBI を行う場合と化学療法のみ（サイクロフォスファミドとブスルファン）を行う場合を比較すると、治療成績はほぼ同等である。

4 合併症（TBI による有害事象）

さまざまな移植合併症があるが、TBI や前処置に使われる化学療法や免疫抑制剤などの相互作用によって生じる。また Graft Versus Host Disease (GVHD) の症状は TBI の併用で増強される。特に TBI に関連が深いものについて記載する。

1) 急性期の有害事象

悪心、嘔吐、下痢、脱毛、耳下腺炎症状がある。粘膜炎症状、口腔内乾燥も生じる。

2) 晩期の有害事象

① 間質性肺炎（interstitial pneumonia：IP）

IP は時には致死的となる有害事象で、その発生率は TBI の方法に深く関与している。

1 回照射（分割をしない）あるいは線量率 10 cGy/min 以上の場合、IP 発生率が上がる。現在の分割照射方法では、造血幹細胞移植の前処置において、TBI の有無は IP の発生に影響しないといわれている。

② 白内障

TBI 後の白内障は線量率、1 回照射、線量に依存している。12~15 Gy の分割照射による TBI 後の 5 年発生率は約 13% である⁶⁾。ステロイドの使用によって発生率が上がる。TBI 時にレンズを遮蔽することは眼球内再発のリスクがあるため、推奨されていない。

③ 性機能障害

TBI は卵巣機能異常を起こし、思春期前ではほぼ全例に第二性徴の遅れが認められる。適切なホルモン療法によって誘発することができる。

思春期後では 50% は無月経となる。女性、男性とも TBI および造血幹細胞移植後の妊娠は報告されているが、TBI を含まない前処置と比較して妊娠率、出生率が低い^{18, 19)}。TBI 後の女性においては妊娠しても流産の確率は 50% と高く、TBI は早産、低体重出生の危険因子である²⁰⁾。TBI 後の甲状腺機能低下は 43% に、成長ホルモンの低下は 34% に認められる。

④肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease：VOD）あるいは類洞閉塞症候群（Sinusoidal obstructive syndrome：SOS）

痛みを伴う肝腫脹、腹水、黄疸、脳症、体重増加などが生じる。14 Gy 以上の放射線治療や他の化学療法が誘因となっている。

⑤二次がん

成人を含めた全疾患の造血幹細胞移植後の二次がんは 15 年で 13～20% という報告がある²¹⁾。一般の 4 倍のリスクである。小児白血病に限れば、移植後の二次がんとしての固形腫瘍は 15 年で 11% という報告がある。

診断時に 5 歳以下の場合、特に高い。低年齢、TBI は発生リスクを増強する因子である²²⁾。

■ 参考文献

- 1) 日本小児血液学会編. 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2011 年版, 第 2 版. 東京, 金原出版, 2011.
- 2) Richards S, Pui CH, Gayon P. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 60 : 185-195, 2013. (レベル I)
- 3) Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360 : 2730-2741, 2009. (レベル IVa)
- 4) Sirvent N, Suciu S, Rialland X, et al. Prognostic significance of the initial cerebro-spinal fluid (CSF) involvement of children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) treated without cranial irradiation : results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group study 58881. *Eur J Cancer* 47 : 239-247, 2011. (レベル IVa)
- 5) Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation : a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 24 : 3142-3149, 2006. (レベル IVa)
- 6) Halperin EC, Perez CA, Brady LW, ed. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology (5th edition). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- 7) Tsurusawa M, Shimomura Y, Asami K, et al. Long-term results of the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group studies 811, 841, 874 and 911 on childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 24 : 335-344, 2010. (レベル IVa)
- 8) Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia* 24 : 383-396, 2010. (レベル IVa)
- 9) Cherlow JM, Sather H, Steinherz P, et al. Craniospinal irradiation for acute lymphoblastic leukemia with central nervous system disease at diagnosis : a report from the Children's Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 : 19-27, 1996. (レベル IVa)
- 10) Krull KR, Brinkman TM, Li C, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia : a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 31 : 4407-4415, 2013. (レベル IVa)
- 11) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 21 : 1359-1365, 2003.
- 12) Robison LL, Green DM, Hudson M, et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 104 : 2557-2564, 2005.
- 13) Chemaitilly W, Li Z, Huang S, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy : a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol* 33 : 492-500, 2015. (レベル IVa)
- 14) Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002 : a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 24 : 285-297, 2010. (レベル IVa)
- 15) Maule M, Scelo G, Pastore G, et al. Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma : an international study. *J Natl Cancer Inst* 99 : 790-800, 2007. (レベル IVb)
- 16) Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 31 : 2469-2476, 2013. (レベル IVa)
- 17) Kun ECHLSCNJTLE. Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, et al. Pediatric Radiation Oncology (5th edition). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

- 18) Chow EJ, Liu W, Srivastava K, et al. Differential effects of radiotherapy on growth and endocrine function among acute leukemia survivors : a childhood cancer survivor study report. *Pediatr Blood Cancer* 60 : 110-115, 2013. (レベル IVb)
- 19) Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation : a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transplant* 17 : 157-166, 2011. (レベル IVb)
- 20) Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation : a retrospective survey. *Lancet* 358 : 271-276, 2001. (レベル IVb)
- 21) Lowe T, Bhatia S, Somlo G. Second malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 13 : 1121-1134, 2007.
- 22) Socie G, Curtis RE, Deeg HJ, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 18 : 348-357, 2000.

Ⅶ. 小児がんの陽子線治療

1 放射線療法の意義と適応

- ①低線量照射される領域を増やすことなく線量集中性の高い照射ができ、標的体積が大きくても線量集中性が保たれる陽子線の利用価値は高い。

小児がんの放射線療法では、照射に起因する合併症が起きやすく、長期間患者に負担をもたらす。問題となりやすい成長途上の臓器の障害や二次がんは、少ない線量でも誘因になるので、低線量の照射でも回避する必要がある。X線に比べ障害が軽減できるという陽子線治療の優位性や、陽子線治療の線量あたりの抗腫瘍効果の同等性は、比較試験によって検証されているわけではない¹⁾。

- ②わが国の小児がんに対する陽子線治療は、先進医療として提供されてきたが、2016年4月に保険診療の対象となり、適格例については保険診療として適用できるようになった。

米国では7つの陽子線治療施設が小児がんの治療を行っており、最も陽子線治療の提供体制が整った状況にある。米国の唯一の大規模小児がん臨床試験グループであるChildren's Oncology Group (COG) は、グループで行う試験において、X線治療と同様に陽子線治療を適用し、前向きに治療成績や障害の軽減を解析しようとしている。COGでは1997年より横紋筋肉腫、2000年より脳腫瘍の臨床試験で陽子線の使用を認めている。また、小児がん患者のほとんどがCOGを中心とした全国的な臨床試験に参加し、その試験で規定された治療が行われるので、実質的に陽子線治療が適用されている状況にある¹⁾。なお、米国では2010年より小児がん陽子線治療例の登録が行われている。米国の放射線治療が必要な小児がん患者の数は年間約3,000人といわれており、約1/4が陽子線治療を受けている。発生部位別の内訳をみると、中枢神経病変、頭蓋病変が68%と大半を占め、その他の部位は眼・頭頸部が13%、胸部が6%、腹部骨盤が10%である²⁾。

2 脳腫瘍の陽子線治療

- ①髄芽腫の陽子線治療では、全中枢神経照射と腫瘍床周囲の照射が組み合わされる。陽子線により蝸牛や脳の線量の軽減、心毒性と二次がんのリスクの軽減が期待できる。髄芽腫の陽子線治療例は、X線治療例よりもQOLが高い。

髄芽腫の治療計画の比較研究では、蝸牛や脳の線量の軽減と心毒性と二次がんのリスクの軽減がみられている^{3,4)}。髄芽腫の陽子線治療の報告では、X線と同等の治療効果が得られている。しかし、感音性難聴は有意な減少はみられていない⁵⁾。感音性難聴の発症は、放射線療法以上に化学療法の投与量に依存することが知られている。米国の多施設の共同研究で、過去のX線治療例と比べ、陽子線治療例が治療後のQOLが良いことが報告されている⁶⁾。

- ②上衣腫では手術後の病理像や残存状況により、術後に陽子線治療が行われる。X線治療と同等の高い無病生存率が得られている。

治療計画上の研究によると、陽子線治療では脳、蝸牛、視床下部の線量が少なくなる³⁾。単施設の陽子線治療例の後向き解析では、X線と同等の高い無病生存率が得られており、神経認知機能や内分泌機能が保持されている⁷⁾。

- ③非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍(AT/RT)は予後不良の脳腫瘍であるが、陽子線治療例の良好な治療成績が報告されている。

AT/RTは、全中枢神経照射と腫瘍床の照射が組み合わせられることが多く、陽子線を用いることで、蝸牛の線量が減らせることが知られている⁹⁾。従来よりも良好な治療成績が、複数の陽子線治療施設から報告されているが、最新の化学療法を併用したX線治療と比較する研究は行われていない^{8,9)}。AT/RTの陽子線治療後に、画像上脳壊死所見がみられることがある。症状を伴うことは稀であり、一過性で消失することが多い。陽子線治療に特徴的な現象であるのか明確になっていない⁹⁾。

3 骨軟部腫瘍の陽子線治療

①横紋筋肉腫は多様な部位に発症し、化学療法後に術後照射や根治的照射が行われる。頭部の病巣では陽子線を用いることで、視神経、脳神経、水晶体、蝸牛などの線量が軽減できる。骨盤部の病巣の陽子線治療では大腿骨頭、膀胱、精巣などの線量を軽減できる。

米国の複数の施設による第Ⅱ相試験では頭頸部の病巣を中心に登録されており、X線治療と同等の治療効果が得られており、重篤な障害はみられていない¹⁰⁾。

②体幹部のユーイング腫瘍に対する陽子線治療では脊椎、骨盤骨の線量が軽減できる。ユーイング腫瘍の陽子線治療例では、X線と同等の生存期間が得られている。

体幹部ユーイング腫瘍の治療計画の比較研究では、腰椎、骨盤骨の線量が軽減できることが報告されている¹¹⁾。ユーイング腫瘍の陽子線治療例では、重篤な有害事象は稀である¹²⁾。治療後に白血病がみられるが、ユーイング腫瘍では抗がん剤による白血病の増加が知られており、その可能性は否定できない¹²⁾。

③体幹部や頭頸部の切除困難な骨肉腫に対する陽子線治療では、重要臓器の線量を耐容内に保ちながら、X線治療よりも高い線量の治療が行われてきた。

陽子線治療により70～90%と高い局所制御率が得られているが、切除との比較検討は十分にはなされていない¹³⁾。

④頭蓋底の軟骨肉腫や脊索腫は陽子線治療による術後照射が行われている。X線治療よりも高い線量を投与することで、高い局所制御率が得られており、晩期合併症も稀であることが複数の施設から報告されている^{13,14)}。

4 神経芽腫の陽子線治療

Ⅲ期およびⅣ期の神経芽腫では、原発病巣に対する術後照射が行われる。神経芽腫は後腹膜に発症すること多く、腎臓、肝臓、肺、胃、腸管が照射される体積に含まれることが多い。陽子線治療の治療計画の研究では、X線治療よりも、これらの臓器の線量が減ることが示されており、これらの臓器の二次がんのリスクや、消化器症状の軽減が期待できる^{15,16)}。複数の陽子線治療施設の治療例の報告では、X線治療と同等の生存期間、局所制御が得られており、重篤な有害事象は稀である。^{17,18)}。

■ 参考文献

- 1) Merchant TE. Proton beam therapy in pediatric oncology. *Cancer J* 15 : 298-305, 2009. (レベルⅥ)
- 2) Chang A, Yock T, Mahajan A, et al. Pediatric Proton Therapy : Patterns of Care across the United States. *Int J Particle Ther* 1 : 357-367, 2014. (レベルⅤ)
- 3) Merchant TE, Hua CH, Shukla H, et al. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors : Comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer* 51 : 110-117, 2008. (レベルⅤ)
- 4) Zhang R, Howell RM, Taddei PJ, et al. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and

- cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiother Oncol* 113 : 84-88, 2014. (レベル V)
- 5) Jimenez R, Sethi R, Depauw N, et al. Proton radiation therapy for pediatric medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors : Outcomes for very young children treated with upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87 : 120-126, 2013. (レベル IVb)
 - 6) Yock TI, Bhat S, Szymonifka J, et al. Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumor survivors. *Radiother Oncol* 113 : 89-94, 2014. (レベル IVb)
 - 7) MacDonald SM, Sethi R, Lavally B, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma : Clinical outcomes for 70 patients. *Neuro Oncol* 15 : 1552-1559, 2013. (レベル IVb)
 - 8) McGovern S, Okcu M, Munsell M, et al. Outcomes and acute toxicities of proton therapy for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90 : 1143-1152, 2014. (レベル IVb)
 - 9) De Amorim Bernstein K, Sethi R, Trofimov A, et al. Early clinical outcomes using proton radiation for children with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86 : 114-120, 2013. (レベル IVb)
 - 10) Ladra M, Szymonifka J, Mahajan A, et al. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 32 : 3762-3770, 2014. (レベル III)
 - 11) Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma : how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 362-672, 2005. (レベル V)
 - 12) Rombi B, Delaney T, MacDonald S, et al. Proton radiotherapy for pediatric Ewing's sarcoma : Initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : 1142-1148, 2012. (レベル IVb)
 - 13) Ladra MM, Yock TI. Proton radiotherapy for pediatric sarcoma. *Cancers (Basel)* 6 : 112-127, 2014. (レベル VI)
 - 14) Hug E, Sweeney R, Nurre P, et al. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 : 1017-1024, 2002. (レベル IVb)
 - 15) Hillbrand M, Georg D, Gadner H, et al. Abdominal cancer during early childhood : A dosimetric comparison of proton beams to standard and advanced photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 89 : 141-149, 2008. (レベル V)
 - 16) Fuji H, Schneider U, Ishida Y, et al. Assessment of organ dose reduction and secondary cancer risk associated with the use of proton beam therapy and intensity modulated radiation therapy in treatment of neuroblastomas. *Radiat Oncol* 8 : 255-226, 2013. (レベル V)
 - 17) Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, et al. Clinical results of proton beam therapy for advanced neuroblastoma. *Radiat Oncol* 8 : 142-150, 2013. (レベル IVb)
 - 18) Hattangadi J, Rombi B, Yock T, et al. Proton radiotherapy for high-risk pediatric neuroblastoma : Early outcomes and dose comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 : 1015-1022, 2012.