

良性疾患

I. 甲状腺眼症

1 放射線療法の意義と適応

1) 定義

甲状腺眼症とは、甲状腺機能亢進症（バセドウ病）に関連した眼窩内の炎症に伴う症状とするのが一般的である。自己免疫反応が原因で複視や眼球突出などが引き起こされる。その他の症状としては眼瞼の浮腫、流涙、眼痛などがある。炎症が高度な症例ではCTやMRIでも外眼筋の肥厚や脂肪組織の増加が容易に確認できる。

2) 意義

放射線治療の目的は急性期症状の改善と再燃の予防であるが、その機序は眼窩内に浸潤したリンパ球に対して直接作用し、そのリンパ球が誘因の症状を抑制することである。

3) 適応

甲状腺眼症の症状はスコア化（clinical activity score：CAS）されており¹⁾、重症度に応じて治療法が選択される。放射線治療の適応は中等症から重症例である。ステロイドも同様に有効であり、放射線治療とステロイドの同時併用によってそれぞれ単独で治療を行うより奏効率が上昇する^{2,3)}。特に急性期でかつ症状が顕著な場合に有効である。

2 放射線治療

頭頸部固定具を作成し、CT画像をもとにする3次元治療計画法が進められる。

近年、IMRT、tomotherapyによりtarget coverageが改善するという報告が散見されるが、実際の臨床においては保険適用等の問題があり、これらの施行については今のところ現実的ではない^{4,5)}。

1) 標的体積・リスク臓器

① CTV

外眼筋と球後部の脂肪組織。

② PTV

5 mmのsetup marginをCTVに加えて設定する（図1）。

③ リスク臓器

水晶体や下垂体の線量に十分留意し、必要に応じてそれらの防護のため、照射野からはずすように留意すべきである。

2) エネルギー・照射法

照射は通常4～6 MV X線を側方からの任意2門照射を行うが、その際ハーフビーム法を用いるか、それぞれのビームを後方に2～5度傾けるなどして前縁を揃え、水晶体の防御に配慮する（図2a, b）。Wedge Filterを使用するかどうかは線量分布に応じて判断する。

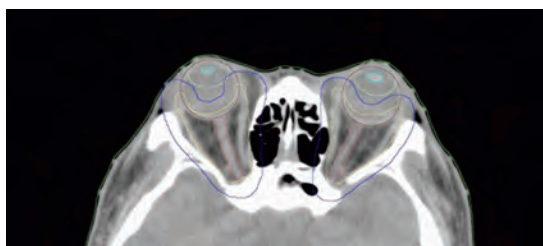
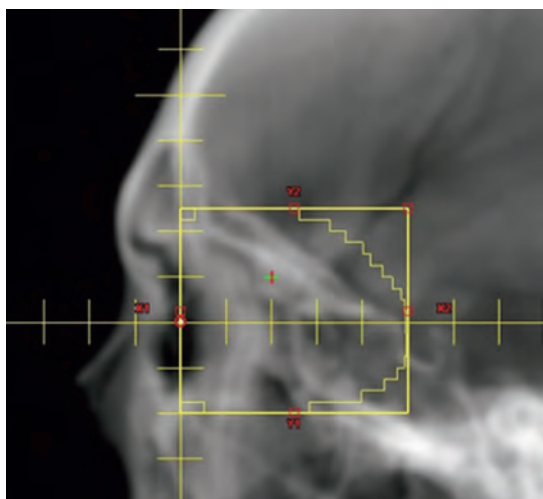
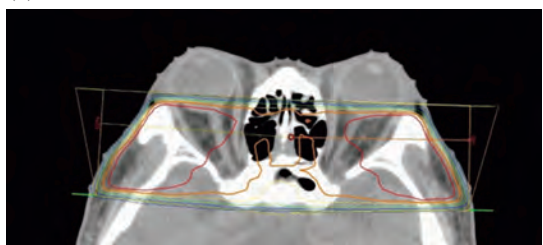
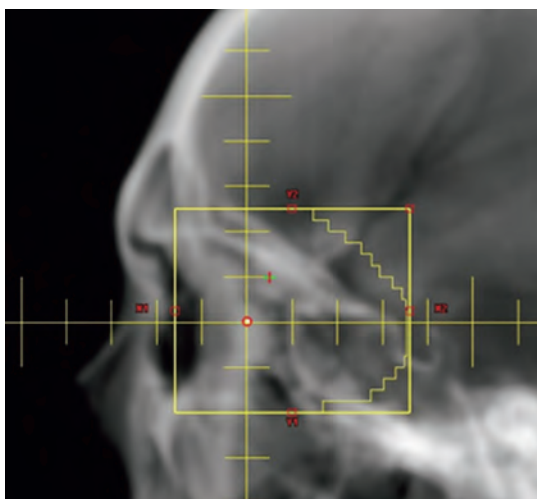


図 1 甲状腺眼症に対する治療計画図
外眼筋と球後部眼窩内組織を CTV とする。PTV は通常 5 mm の setup margin を CTV に加えて設定するが、水晶体の防護も考慮する (図 1)。リスク臓器である水晶体に 5 mm のセーフティマージンをつける。



(a)



(b)

図 2 ハーフビーム法と線束を後方に傾ける方法の DRR と線量分布

(a) ハーフビーム法 (右) と線束を後方に傾ける方法 (左) の DRR。

(b) 線量分布図。PTV 中心が副鼻腔の複雑な骨構造と含気部に存在することもあり、その場合には不均質補正を行う方がよい。図では線束を後方に傾けた方法で 4 MV X 線と 15 度ウェッジを使用している。水晶体に関しては 5 mm マージンの領域も照射野からはずしている。

3) 線量分割

標準的な線量は 20 Gy/10 回/2 週である。しかし、20 Gy/10 回/2 週と 10 Gy/10 回/2 週および 20 Gy/20 回/20 週を無作為に比較した試験では、線量の高低で効果に差はないが、より長期間の照射で有効性と安全性が高かったと報告されている⁶⁾。また、低線量かつ長期間の 10 Gy/10 回/10 週の有効性も報告されている⁷⁾。

3 標準的な治療成績

①放射線治療の有効性に関しては、20 Gy/10回の照射群と0 Gyの模擬照射群における無作為比較試験において奏効率がそれぞれ54%、27%であったと報告されており、放射線治療の有効性が証明されているが、一般的にはステロイド投与が優先されることが多い⁸⁾。

②ステロイドについては経口よりもパルス療法を含めた静脈内投与がより効果が高いとされる^{2,9,10)}。一般的な奏効率は50～70%と考えられるが、ステロイドパルス療法と放射線治療の同時併用では90%を超える高い効果が得られる場合が多く、中等度以上の症例に関しては標準的治療となりつつある¹¹⁻¹³⁾。

眼瞼の浮腫や眼球突出などの症状の改善は照射中に認められる場合もあるが、多くの視機能異常は、通常終了後1～2カ月くらいで効果がみられ、安定するのに6カ月以上かかる。喫煙により治療効果が落ちるという報告もあるため、禁煙が望ましい¹⁴⁾。甲状腺眼症の患者への放射性ヨード(I-131)内服療法は眼症を一過性に増悪させてしまうリスクがあることは知っておくべきである¹⁵⁾。

4 合併症

主な晩期の有害事象は下記のとおりである。

1) 水晶体

照射野に含まれる場合は白内障が必発であるが、CTを用いて適切に3次元治療計画を行えば十分に発症を防ぐことができる。もし、発症した場合でも水晶体再建術で治療可能である。

2) 放射線網膜症

20 Gyという線量では発症は稀であるが、高血圧や糖尿病を合併する場合はリスクが高く、特に糖尿病については禁忌とする報告もあるため注意して治療を行う必要がある^{16,17)}。

3) 眼球乾燥

12%に認められたという報告があり¹⁸⁾、留意すべきである。

4) 二次発がん

報告自体がほとんどないが、照射15年後に発生した皮膚の色素性基底細胞癌に関する報告がある¹⁹⁾。

■ 参考文献

- 1) Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf) 47 : 9-14, 1997. (レベルⅢ)
- 2) Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, et al. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy : systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 94 : 2708-2716, 2009. (レベルⅠ)
- 3) Ng CM, Yuen HK, Choi KL, et al. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy : a preliminary study. Hong Kong Med J 11 : 322-330, 2005. (レベルⅡ)
- 4) Lee VH, Ng SC, Choi CW, et al. Comparative analysis of dosimetric parameters of three different radiation techniques for patients with Graves' ophthalmopathy treated with retro-orbital irradiation. Radiat Oncol 7 : 199, 2012. (レベルⅤ)
- 5) Nguyen NP, Krafft SP, Vos P, et al. Feasibility of tomotherapy for Graves' ophthalmopathy : Dosimetry comparison with conventional radiotherapy. Strahlenther Onkol 187 : 568-574, 2011. (レベルⅣb)
- 6) Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S, et al. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy : a randomized, single blind trial. J Clin Endocrinol Metab 85 : 102-108, 2000. (レベルⅡ)
- 7) de Deus Cardoso CC, Giordani AJ, Wolosker AM, et al. Protracted Hypofractionated Radiotherapy for Graves'

Ophthalmopathy : A Pilot Study of Clinical and Radiologic Response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : 1285-1291, 2012. (レベルⅣb)

- 8) Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 15-20, 2004. (レベルⅡ)
- 9) Aktaran S, Akarsu E, Erbağci I, et al. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract* 61 : 45-51, 2007. (レベルⅡ)
- 10) Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol Metab* 90 : 5234-5240, 2005. (レベルⅡ)
- 11) Tsujino K, Hirota S, Hagiwara M, et al. Clinical outcomes of orbital irradiation combined with or without systemic high-dose or pulsed corticosteroids for Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 : 857-864, 2000. (レベルⅣb)
- 12) Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy : results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 3562-3567, 2001. (レベルⅡ)
- 13) Abboud M, Arabi A, Salti I, et al. Outcome of thyroid associated ophthalmopathy treated by radiation therapy. *Radiat Oncol* 6 : 46, 2011. (レベルⅣb)
- 14) Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 87 : 773-776, 2003. (レベルⅢ)
- 15) 日本核医学分科会 腫瘍・免疫核医学研究会, 「放射性ヨード内用療法」委員会, 「甲状腺 RI 治療」委員会 編 : バセドウ病の放射線ヨード内服療法に関するガイドライン 改訂第3版.
- 16) Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 3561-3566, 2003. (レベルⅣb)
- 17) Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy : Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 111 : 1557-1562, 2004. (レベルⅣb)
- 18) Matthiesen C, Thompson JS, Thompson D, et al. The efficacy of radiation therapy in the treatment of Graves' orbitopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : 117-123, 2012. (レベルⅣb)
- 19) Haenssle HA, Richter A, Buhl T, et al. Pigmented basal cell carcinomas 15 years after orbital radiation therapy for Graves ophthalmopathy. *Arch Dermatol* 147 : 511-512, 2011. (レベルⅤ)

Ⅱ. ケロイド

1 放射線療法の意義と適応

1) 意義

疼痛や搔痒の自覚症状の改善と、醜形による精神的苦痛からの解放を目的とする。

2) 適応

ケロイド患者は若年者が多く、生命予後が長いため、他の保存的治療に抵抗する難治性・再発性ケロイドが放射線治療の適応となる。原則として外科的切除の後、再発予防を目的とした放射線治療を行う。放射線単独治療は術後照射と比べて投与線量が多く、整容面での速効性がないため、切除不能で症状が強く他の治療が無効な場合に適応となる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

①術後照射の場合

CTV

縫合部を含めた手術創全体。

PTV

CTV に 5～10 mm のマージンを加える。深部方向には 5 mm 程度でよい。

技術的に照射可能部位であるか、事前に形成外科医と打ち合わせておく。

②放射線治療単独の場合

GTV

周囲の発赤浸潤を含めた範囲。

CTV=PTV

辺縁線量低下を考慮して GTV に適宜マージンを加える。広範多発症例では症状緩和が主目的となる。患者の症状を詳しく聞いて、治療範囲を設定する。

③リスク臓器

ケロイドの発生部位によるが、甲状腺と乳腺の防護には留意する。

2) 放射線治療計画

術後照射は手術後早期に開始する。透明フィルム創傷被覆材で術創を被い、清潔下に術創を直視し PTV をマーキングする (図 1-b)。低融点鉛などでブロックを作成する (図 1-c)。

3) エネルギー・照射法

PTV が平坦で、10 cm 程度の長さであれば、電子線照射で最適な線量分布が得られる。エネルギーは 4～6 MeV を使用する。CTV は皮膚表面から存在するのでビルドアップ補正に 5 mm 程度の厚さのボラスを併用する。

照射野が細長い場合は両端で線量が減少するため、個々の症例で線量を実測すべきである。CTV が強い曲面上にあるときは組織内照射¹⁾や小線源によるモールド法²⁾を考慮するが、モールド法は保険適用がない。

4) 線量分割

①術後照射は 15 Gy/3 回/3 日で治療されることが多いが^{3,4)}、線量効果関係が認められ、非再発



a



b



c

図1 術後照射の一例

BCG 接種痕より発生したケロイド。掻痒，疼痛が強い。保存的治療では改善しないため，切除後放射線照射を行った。

a. 術前所見

周囲の色素沈着は先行治療の影響である。

b. 術創所見

透明フィルム創傷被覆材（商品名：テガダーム）を貼付してある。PTV をマーキングし，ブロック作成用の型取りをする。

c. 低融点鉛で作成したブロック

率はBED 30 Gy (α/β 比 10 Gy として) 程度でプラトーとなる⁵⁾。これは 20 Gy/4 回/4 日あるいは 18 Gy/3 回/3 日に相当する。

ケロイド術後照射での α/β 比は 2 Gy 程度と低いという報告もあり、総線量低減のためにも 1 回線量を 5 Gy 程度と多めにする方がよい⁶⁾。ケロイド発生部位により必要な術後照射線量が異なり、前胸壁(胸骨部)・肩甲骨部・下腹壁(恥骨上部)では 20 Gy/4 回/4 日、再発の少ない耳垂部では 10 Gy/2 回/2 日、その他の部位では 15 Gy/3 回/3 日程度を照射する^{7,8)}。最適な治療開始時期については諸説ある。多くの施設では手術直後に開始しており、24~48 時間以内に開始したい。しかし、数日の遅れは治療効果に影響を与えないという報告もある^{3,9)}。

②放射線治療単独では 24~30 Gy/4~5 回/2~5 週を投与する(図 2)。37.5 Gy/5 回/5 週で 97% に著効を認めたという報告がある¹⁰⁾。

5) 併用療法

手術のみでは再発率 75~100%とされており、放射線治療の同意を得てから実施しなければならない。再発リスクが高いと推定される場合、あるいは再発傾向のある場合はステロイド局所注入を行うことがある。また、トラニラストを経口投与することもある。

創部が安定するまで(白色瘢痕になるまで)、局所に過度な外力が加わらないよう、運動制限やシリコンシート装着などの自己管理に努めることも重要である。

3 標準的な治療成績

放射線治療を他治療と比較した唯一のランダム化比較試験では、耳介ケロイドの術後 12 カ月の再発が術後照射例 12.5%に対して、術後ステロイド皮下注射例 33%であった¹¹⁾。術後照射での部位別再発率は耳介や頸部で 10~20%である。胸骨部などの皮膚張力の強い部位では 15 Gy/3 回では 30~40%と高いが、20 Gy/4 回では 15~20%程度に改善する⁷⁾。放射線単独治療では掻痒や疼痛などの自覚症状の改善は比較的早期に 90%程度で得られるが、他覚所見の改善時期は数カ月から数年と非常に緩徐である(図 2)¹²⁾。

4 合併症

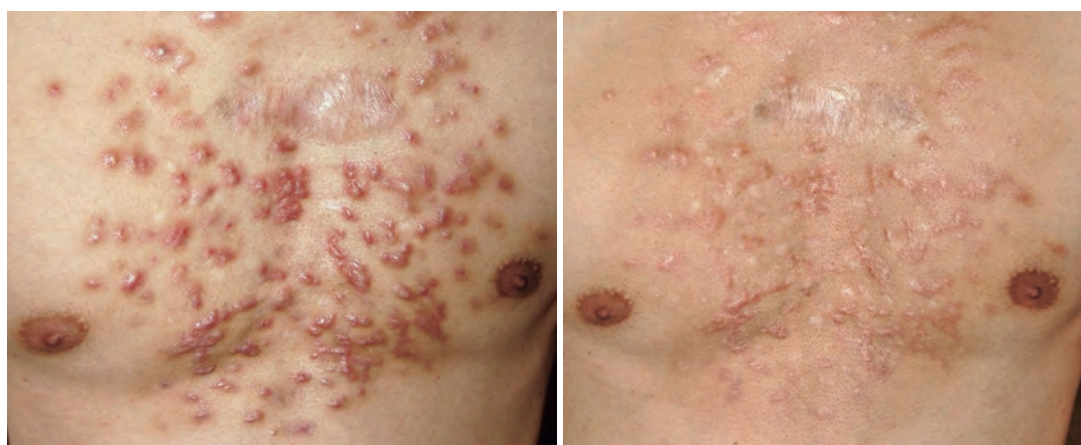
1) 急性反応

照射野内の色素沈着はほぼ必発である。総線量が多いほど強いが、個人差が大きい。数年間にわたり遷延することもある。稀には一時的な色素脱出を認める。

2) 晩発反応

発汗と皮脂の減少、皮膚萎縮、毛細血管拡張を生ずることがある。併用されるステロイド局所療法でも皮膚萎縮が生じ得る。

標準的治療では二次発がんの報告はないが¹³⁾、確率的影響である発がんリスクについて情報提供したうえで、同意を得なければならない。



a

b



c

図2 放射線単独治療の一例

- a. 前胸壁と背部に原因不明の小さなケロイドが集簇多発する。自覚症状はないが、精神的苦痛は大きい。一部は前医で術後照射が行われている。4 MeV 電子線で週1回4 Gyを6回投与した。
- b. 6カ月後、縮小・淡色化が顕著にみられる。照射野に一致した色素沈着がやや遷延している。
- c. 2年後、完全に平坦化し、個々のケロイドは色素沈着で縁取りされた白色瘢痕となっている。

参考文献

- Guix B, Henriquez I, Andres A, et al. Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy : A seven-year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 : 167-172, 2001. (レベルⅣb)
- Kuribayashi S, Miyashita T, Ozawa Y, et al. Post-keloidectomy irradiation using high-dose-rate superficial brachytherapy. *J Radiat Res* 52 : 365-368, 2011. (レベルⅤ)
- Borok TL, Bray M, Sinclair I, et al. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 : 865-870, 1988. (レベルⅣb)
- Leer JW, van Houtte P, Davelaar J. Indications and treatment schedules for irradiation of benign diseases : a survey. *Radiother Oncol* 48 : 249-257, 1998. (レベルⅣb)
- Kal HB, Veen RE, Jürgenliemk-Schulz IM. Dose-effect relationships for recurrence of keloid and pterygium after surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 245-251, 2009.
- Flickinger JC. A radiobiological analysis of multicenter data for postoperative keloid radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 : 1164-1170, 2011. (レベルⅣb)
- Ogawa R, Miyashita T, Hyakusoku H, et al. Postoperative radiation protocol for keloids and hypertrophic scars : statistical analysis of 370 sites followed for over 18 months. *Ann Plast Surg* 59 : 688-691, 2007. (レベルⅣb)
- Ragoowansi R, Cornes PG, Moss AL, et al. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 111 : 1853-1859, 2003. (レベルⅣb)
- Kovalic JJ, Perez CA. Radiation therapy following keloidectomy : a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 : 77-80, 1989. (レベルⅣb)
- Malaker K, Vijayraghavan K, Hodson I, et al. Retrospective analysis of treatment of unresectable keloids with primary radiation over 25 years. *Clin Oncol* 16 : 290-298, 2004. (レベルⅣb)

- 11) Sclafani AP, Gordon L, Chadha M, et al. Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy : a randomized, prospective study and review of the literature. *Dermatol Surg* 22 : 569-574, 1996. (レベルⅡ)
- 12) Miyashita T. Personal communication, 2015. (レベルⅥ)
- 13) Botwood N, Lewanski C, Lowdell C. The risks of treating keloids with radiotherapy. *Br J Radiol* 72 : 1222-1224, 1999. (レベルⅣb)

Ⅲ．翼状片

1 放射線療法の意義と適応

翼状片は良性疾患であるが、異物感や充血などの症状を有し、角膜に浸潤すると視力障害の原因となるため治療の適応となる。外科的切除が基本であるが、手術単独では高率に再発するため、術後補助療法の1つとしてベータ線照射が行われている¹⁻⁴⁾。また、症状の強い早期例（0.5～4.5 mmの小病変）に放射線単独治療を行った報告もある⁵⁾。

術後併用療法としてマイトマイシン C（MMC）塗布療法が多くの施設で行われており、ベータ線照射を行っている施設は減少している。眼科用 Sr-90 アプリケータの供給は現在停止しており、日本放射線腫瘍学会の定期構造調査では 1999 年には 542 症例の治療が行われていたが、2009 年は 11 施設で 90 症例と激減している。これは放射能減衰による治療時間の延長が一因と思われる。手術方法も、従来の強膜露出法（再発率 20～70%）から自己結膜移植法や羊膜移植法の導入により、術後照射なしでも再発率が 10%未満に低下するようになった。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

術後照射が原則である。

① CTV

術創全体。

② PTV

CTV に 1～2 mm のマージンを加える。

専用アプリケータの有効域は 12 mmφ あるいは 9 mmφ であり、その範囲に PTV が含まれない場合は術後照射の適応外であり、代替法を考慮する。

③ リスク臓器

結膜と角膜である。

初回治療で標準的線量を投与する場合はほとんど問題にならない。再発治療時にリスクが増加する。ベータ線照射では水晶体は十分深部に存在するため白内障のリスクは皆無である。

2) エネルギー・照射法・線量分割

術後早期に専用アプリケータによるベータ線照射を行う。専用アプリケータは毎回洗浄、消毒し、点眼表面麻酔し術創表面に密着させる。照射線量評価点は結膜表面すなわちアプリケータ表面とする。分割照射では 25～60 Gy/3～7 回、1 回照射では 20～30 Gy を投与する。

放射能減衰表からあらかじめ照射時間を計算してから、ストップウォッチでアプリケータ密着時間を計る。術後 4 日以降に照射を開始した場合、3 日以内の開始と比較して治療成績が低下するという報告がある⁶⁾。一方、手術直後からの開始では治療成績が低下するとの報告もある。密着不良による線量不足がその原因と考えられる^{7,8)}。手術法や技術にも依存するため、各施設での事前の打ち合わせが必要である。

分割回数は 1 回から 4 回程度までの報告が多い。前処置の煩雑さを考慮すると分割回数は少なくしたいが、1 回照射では合併症がやや多くなり、翼状片の α/β 比は 25 Gy 前後と推定されることもあり、分割照射の方が望ましいとする報告もある⁹⁾。なお、微小病変の放射線単独治療の報告では 50 Gy を週 1 回 4 分割で投与している⁵⁾。

3 標準的な治療成績

標準的な強膜露出法単独では再発率 30～50%であるが、術後照射により 2～10%に減少する。

照射線量 20 Gy と 40 Gy の比較では、再発率それぞれ 16%と 0%と線量に依存し¹⁰⁾、若年者（特に 40 歳以下）や再治療例では再発率が高くなるという報告や⁹⁾、30 Gy/3 回と 40 Gy/4 回の比較では再発率に差がないとの報告がある¹¹⁾。術後ベータ線照射の代替治療として術中 MMC 塗布法があるが、両者の成績の評価は定まっていない^{12, 13)}。

4 合併症

1) 急性・亜急性期有害事象

灼熱感、羞明感、異物感、充血（いずれも一過性で軽度である）。

2) 晩期有害事象

強膜軟化（分割照射でリスクが減少する¹⁴⁾）。放射線発がんの報告はない。

■ 参考文献

- 1) van den Brenk HAS. Results of prophylactic postoperative irradiation in 1,300 cases of pterygium. *AJR* 103 : 723-733, 1968. (レベルⅣb)
- 2) Jürgenleimk-Schulz IM, Hartman LJC, Roesink JM, et al. Prevention of pterygium recurrence by postoperative single dose β -irradiation : a prospective randomized clinical double-blind trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 1138-1147, 2004. (レベルⅣb)
- 3) Viani GA, Stefano EJ, de Fendi LI, et al. Long-term results and prognostic factors of fractionated strontium-90 eye applicator for pterygium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 : 1174-1179, 2008. (レベルⅣb)
- 4) Paryani SB, Scott WP, Eells-Jr JW, et al. Management of pterygium with surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 : 101-103, 1993. (レベルⅣb)
- 5) Pajic B, Greiner RH. Long term results of non-surgical, exclusive strontium-/yttrium-90 beta-irradiation of pterygia. *Radiother Oncol* 74 : 25-29, 2005. (レベルⅤ)
- 6) Nishimura Y, Nakai A, Yoshimasu T, et al. Long-term results of fractionated Strontium-90 radiation therapy for pterygia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 : 137-141, 2000. (レベルⅣb)
- 7) Cooper JS, Lerch IA. Postoperative irradiation of pterygia : an unexpected effect of the time/dose relationship. *Radiology* 135 : 743-745, 1980. (レベルⅣb)
- 8) Isohashi F, Inoue T, Xing S, et al. Postoperative Irradiation for Pterygium : Retrospective analysis of 1,243 patients from Osaka University Hospital. *Strahlenther Onkol* 182 : 437-442, 2006. (レベルⅣb)
- 9) Brenner DJ, Merriam-Jr GR. Postoperative irradiation for pterygium : guidelines for optimal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30 : 721-725, 1994. (レベルⅣb)
- 10) Yamada T, Mochiuzki H, Ue T, et al. Comparative study of different β -radiation doses for preventing pterygium recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 1394-1398, 2011. (レベルⅣb)
- 11) Nakamatsu K, Nishimura Y, Kanamori S, et al. Randomize clinical trial of postoperative strontium-90 radiation therapy for pterygia : treatment using 30 Gy/3 fractions vs. 40 Gy/4 fractions. *Strahlenther Onkol* 18 : 401-405, 2011. (レベルⅡ)
- 12) Amano S, Motoyama Y, Oshika T, et al. Comparative study of intraoperative mitomycin C and β irradiation in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol* 84 : 618-621, 2000. (レベルⅣb)
- 13) Simsek T, Gunalp I, Atilla H. Comparative efficacy of beta-irradiation and mitomycin-C in primary and recurrent pterygium. *Eur J Ophthalmol* 11 : 126-132, 2001. (レベルⅣb)
- 14) Viani GA, de Fendi LI, Fonseca EC, et al. Low or high fractionation dose β -radiotherapy for pterygium? A randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : e181-e185, 2012. (レベルⅡ)

IV. 血管腫

1 放射線療法の意義と適応

1) 意義

血管腫に対する放射線治療の役割は、代替治療の開発と二次発がんのリスクにより、現在ではきわめて限定的なものとなっている。

2) 適応

機能障害や形態異常、あるいは制御困難な疼痛等の不都合を合併した場合、他治療が無効であるか施行不能な場合に放射線治療の適応となる。稀だが、以下の病態での治療報告例が散見される。

① Kasabach-Merritt 症候群を併発した血管腫（以下 KMP）

ステロイド、インターフェロン、ビンクリスチン、ラパマイシン、プロプラノロール等の薬物療法、レーザー療法、凍結療法が有効であるが^{1,2)}、それらが無効であった場合には動脈塞栓術や放射線治療が考慮される。病状の推移から早期の放射線治療が必要となることもある。

② 脊椎血管腫

稀に疼痛を伴う他、圧迫骨折の原因となり得る。外科手術や経皮的エタノール注入、経皮的セメント注入療法も行われているが、疼痛緩和に放射線治療が有効である。

③ 脈絡膜血管腫

Sturge-Weber 症候群に随伴して発生し、網膜剝離や黄斑変性による視覚障害を伴うことがある。光線力学療法を含むレーザー療法が一般的だが、黄斑部や視神経乳頭近傍に病巣が存在する場合は放射線治療が考慮される。

④ 巨大肝血管腫

放射線治療を行い有効であったとの症例報告がみられる³⁾。

ISSVA 分類 (ISSVA : The International Society for the Study of Vascular Anomalies) では上記 4 項目のうち①は境界悪性の血管性腫瘍、②～④は静脈奇形・毛細血管奇形に分類され、異なる病態である。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

① GTV

各種画像診断を用いて認識される腫瘍。多発病変ではその一部を限定して標的とすることもある。

② CTV=GTV

③ PTV

PTV マージン設定法は悪性腫瘍と同様である。

④ リスク臓器

小児症例では脊柱や四肢の成長障害や機能障害の防止に配慮する。また、発がんリスク軽減のため、可及的に少線量での治療を検討する。脊椎血管腫においては、頸椎では食道、胸椎では肺、腰椎では消化管と腎の障害防止に留意する。

2) 放射線治療計画

3 次元治療計画が望ましいが、緊急照射が求められることもあり、必ずしも十分な治療計画がで

きないことも多い。その場合でも固定法を工夫し、PTV 縮小に努める。

3) エネルギー・照射法

4~10 MV の X 線照射を選択することが多いが、皮膚病変には適切なエネルギーの電子線を用いてもよい。その際、必要に応じボースを使用する。脈絡膜血管腫では X 線照射の他、小線源治療や陽子線治療の報告もある^{4,5)}。

4) 線量分割

① KMP

1 回線量を 1~1.5 Gy 程度にして、総線量は 10 Gy/6~10 回/1~2 週程度にとどめておく^{6,7)}。反応が乏しい場合には線量増加を適宜考慮する。

② 脊椎血管腫

34~40 Gy/17~20 回/3.2~4 週が推奨されている^{8,9)}。

③ 脈絡膜血管腫

18~20 Gy/20 回が推奨されている¹⁰⁾。

3 標準的な治療成績

① KMP

ほぼ 1 週間以内で効果が現れ、57~100%の有効率が報告されている^{6,7,11)}。

② 脊椎血管腫

除痛効果は 36~44 Gy で 82%と大多数に有効であるとされているが⁹⁾、効果発現は緩徐で、1 カ月後で約 60%、80%に到達するのはおよそ 18 カ月後との報告がある¹²⁾。

③ 脈絡膜血管腫

視機能改善が 50%で得られたとの報告がある¹⁰⁾。

4 合併症

1) 血管性腫瘍

皮膚病変では、照射範囲の成長障害と白血病などの二次発がんの報告がある。多くは半世紀前のものであるが、発がんリスクがわずかに増加すると報告されている¹³⁾。ただし現在とは治療方法や線量評価法が異なるため、今日の治療の参考にするには慎重さが求められる。

2) 脊椎血管腫

発がんリスクを試算した報告があり、標準照射線量よりやや少ない 20~30 Gy の 1 門照射で 0.6%、2 門照射で 0.9%の発がんリスクがあるという¹⁴⁾。

■ 参考文献

- 1) Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ, et al. Kasabach-Merritt phenomenon : a retrospective study of treatment with vincristine. J Pediatr Hematol Oncol 24 : 459-462, 2002. (レベル V)
- 2) Hermans DJ, van Beynum IM, van der Vijver RJ, et al. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome : a new indication for propranolol treatment. J Pediatr Hematol Oncol 33 : e171-e173, 2011. (レベル V)
- 3) Gaspar L, Mascarenhas F, Sá da Costa M, et al. Radiation therapy in the unresectable cavernous hemangioma of the liver. Radiother Oncol 29 : 45-50, 1993. (レベル V)
- 4) Fujimoto LT, Anderson SF. Iodine-125 plaque radiotherapy of choroidal hemangioma. Optometry 71 : 431-

438, 2000. (レベルV)

- 5) Zografos LI, Egger E, Bercher L, et al. Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol* 126 : 261-268, 1998. (レベルIVb)
- 6) Ogino I, Torikai K, Kobayasi S, et al. Radiation therapy for life- or function-threatening infant hemangioma. *Radiology* 218 : 834-839, 2001. (レベルV)
- 7) Mitsuhashi N, Furuta M, Sakurai H, et al. Outcome of radiation therapy for patients with Kasabach-Merritt syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 : 467-473, 1997. (レベルV)
- 8) Rades D, Bajrovic A, Alberti W, et al. Is there a dose-effect relationship for the treatment of symptomatic vertebral hemangioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 : 178-181, 2003. (レベルIVb)
- 9) Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D, et al. Radiotherapy for symptomatic vertebral hemangiomas : results of a multicenter study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77 : 217-225, 2010. (レベルIVb)
- 10) Schilling H, Sauerwein W, Lommatzsch A, et al. Long term results after low dose ocular irradiation for choroidal hemangiomas. *Br J Ophthalmol* 81 : 267-273, 1997. (レベルV)
- 11) Shin HY, Ryu KH, Ahn HS. Stepwise multimodal approach in the treatment of Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr Int* 42 : 620-624, 2000. (レベルIVb)
- 12) Miszczyk L, Ficek K, Trela K, et al. Radiotherapy of painful vertebral hemangiomas : the single center retrospective analysis of 137 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : e173-e180, 2012. (レベルIVb)
- 13) Dondon MG, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al. Cancer mortality after radiotherapy for a skin hemangioma during childhood. *Radiother Oncol* 72 : 87-93, 2004. (レベルIVb)
- 14) Beyzadeoglu M, Dirican B, Oysul K, et al. Evaluation of radiation carcinogenesis risk in vertebral hemangioma treated by radiotherapy. *Neoplasma* 49 : 338-341, 2002. (レベルV)

V. 動静脈奇形

1 放射線療法の意義と適応

1) 定義

血管奇形 (vascular malformation : VM) は、動静脈奇形 (arteriovenous malformation : AVM)、静脈奇形、海綿状血管奇形、静脈毛細管奇形、リンパ管奇形および混合型に分類される¹⁾。これらはすべて先天的異常 (奇形) で説明されていたが、分子医学的機序の解明に伴い後天的な形成も説明されはじめた²⁾。これらの一部は血管腫という慣用的な呼称でも呼ばれる。AVM は流入動脈、ナイダス (nidus)、および流出静脈の3つの部分より成る。

2) 意義

AVM に対する放射線治療の目的はナイダスを制御し、trans-nidal flow を減弱させて症状を緩和し、出血を予防することである。

①脳 AVM の自然経過と出血リスク

脳 AVM では、trans-nidal flow により盗血流³⁾、静脈圧亢進に伴う静脈性浮腫⁴⁾、AVM 体積の増大圧排による頭痛、痙攣発作、破裂による出血等が生じる。大規模なメタ解析によると未出血例の初回出血率は2.2%/年、再出血率は4.5%/年、再出血は一年以内が多く、全体の年間死亡率は0.68%だった⁵⁾。わが国からの報告では年間出血率は未出血群で3.12%、既出血群で6.8%、最初の1年が15.42%でその後年々低下し5年以後は1.72%であった⁶⁾。出血リスクは、出血の既往、深部、への流出静脈の存在、動脈瘤合併例で高い⁷⁾。

②治療法選択

自然経過、出血の既往、緊急性、治療介入のリスクやデメリットを考慮して手術、血管内治療、放射線治療、内科治療が選ばれる。未破裂 AVM に対する治療介入の最近のランダム化比較試験では、33 カ月時点での総死亡/症候性脳卒中の発生率は血管内治療群 30.7%、内科管理群 10.1%と後者が低かった⁸⁾。

2) 適応

脳 AVM の治療の基本は手術であるが、患者の年齢、医学的状況、出血の既往、AVM の体積、部位、症状を含む因子を考慮して、保存的経過観察や血管内塞栓術、放射線治療、手術といった管理・治療手段を選択することが推奨されている⁹⁾ (表1)。

多くの場合、Spetzler-Martin grade¹⁰⁾ (表2) I, II には手術が優先され、grade III では塞栓術後手術、IV, V では非手術の方法が考慮される。しかし運動や言語等に関する機能領域 (eloquent area) に病変が局在する場合や、手術リスクが高い場合、深部の小さな AVM などは放射線治療、特に定位放射線治療のよい適応となることがある¹¹⁾。

①定位放射線治療法

従来の放射線治療法に比べ高線量が照射される脳の被照射体積 (IR) を少なくできる。しかし X 線での定位放射線治療では周囲脳組織の被照射線量体積は AVM のサイズに依存して増加するため、大きな AVM では定位放射線治療のメリットは減少する。

②陽子線や炭素イオン線治療

サイズ依存性のデメリットは X 線よりも少ない。まだ試験段階であるが AVM の体積が 10 cm³ を超える高リスク AVM¹²⁾、被曝の影響をより受けやすい小児への粒子線治療の有用性が検討されている^{13, 14)}。

表 1 Intracranial Arteriovenous Malformation Management Algorithm⁹⁾

この管理アルゴリズムは幅広い概要である。最終的な判断は、通常、脳外科医の経験に基づく、患者の希望に沿った推奨によって影響される（原文から）。

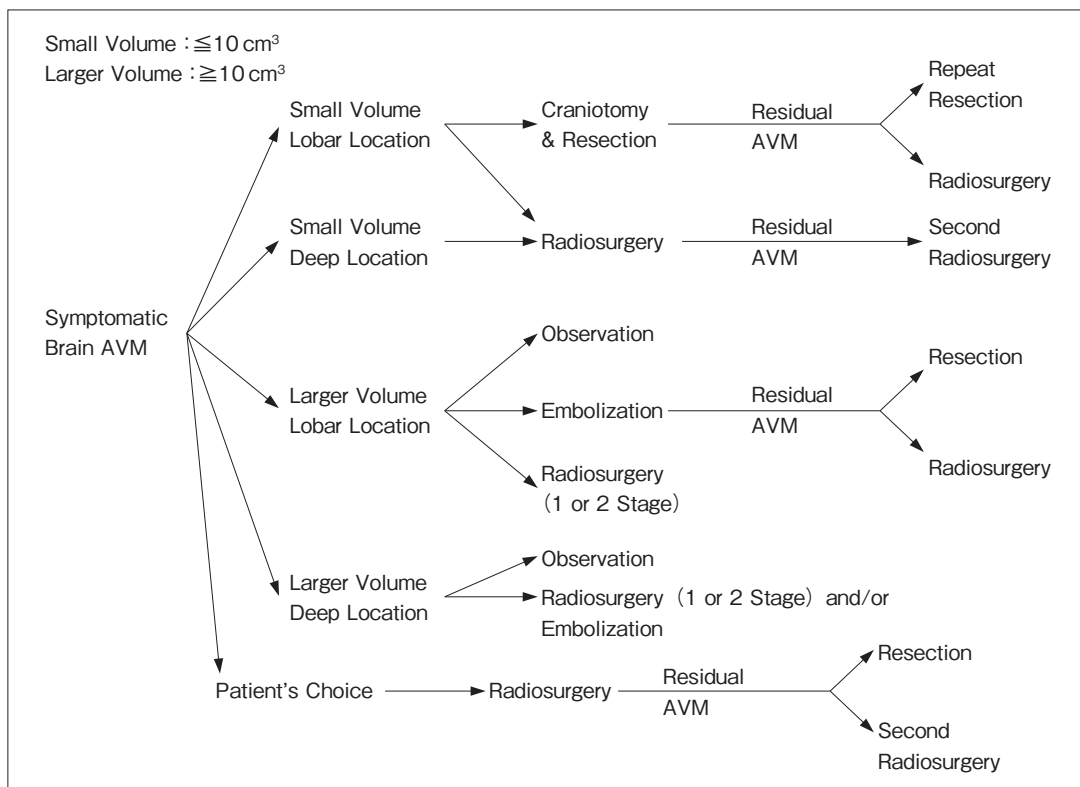


表 2 Spetzler-Martin AVM grading scale¹⁰⁾

大きさ、周囲脳の機能的重要性、導出静脈の型の点数の合計点数を grade とする。重症度 (grade) = (大きさ) + (機能的重要性) + (導出静脈の型) = (1, 2, 3) + (0, 1) + (0, 1)

項目		点数
大きさ	<3 cm	1
	3.0~6.0 cm	2
	>6.0 cm	3
周囲脳の機能的重要性	Non-eloquent (重要性が低い)	0
	Eloquent (重要である)	1
導出静脈の型	表在性のみ	0
	深在性	1

③塞栓術

物理的にナイドスを塞ぐ方法だが、すべてのナイドスの全区間を塞栓することは困難であり、かつ再開通しやすく、単独治療には限界がある。そのため、塞栓術は専ら応急処置や術前処置の目的で行われている。また、放射線治療の被照射線量体積の縮小を目的とする前治療¹⁵⁾として、あるいは不完全な照射後治療¹⁶⁾として塞栓術

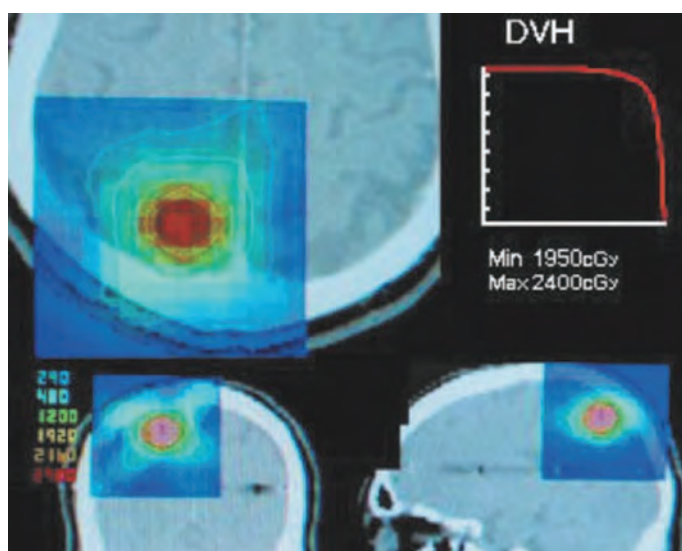


図1 小さな脳AVMに対する定位手術的照射での線量分布
PTVの辺縁線量で平均2138 cGy, 最小1950 cGyがPTVに照射される。

が行われるが、いずれも評価は未定である。なお、小脳AVMでは照射前の塞栓術実施例は照射単独例より閉塞率が低かったという報告もある¹⁷⁾。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

①標的体積

腫瘍に対するGTV・CTVの概念を、AVMに援用すればナイダスをGTV、ナイダス化し得る血管のある領域をCTVとしてよい。ナイダスの特定にはAngio-CT等が役立つことがある。CTVに各施設の照射精度に合わせたマージンを加えてPTVとする。

②リスク臓器

大脳、橋、延髄、小脳、脊髄、視神経、水晶体。

2) 放射線治療計画

高精度の定位照射を実現するため治療台上でのCT照合や定位用金属フレーム固定を用いる。

3) エネルギー・照射法および線量分割

線源としてガンマナイフではコバルト60 (^{60}Co)、定位手術的照射では6 MV X線が多く用いられる。PTVに対し1回20 Gy程度の辺縁線量が多く用いられる。**図1**に脳AVMに対する定位手術的照射の一例を示す。必ずしも少ない線量がより安全とはいえず、PTVが大きい場合に標的を分割して複数のセッションで照射する方法がより安全とはいえない。視神経線量は8~10 Gy以下にする。

3 標準的な治療成績

ナイダスの完全閉塞率は、投与した線量、標的の体積、経過時間の影響を受け、分割放射線治療40~50 Gyでは20%¹⁸⁾、16~20 Gyの1回定位放射線治療では65%~80%でそれ以上ではプラトーとなる^{19,20)}。直径が大きくなると十分な線量で安全にカバーしにくくなるために成績は劣りやす

い²¹⁾。おおむね AVM の閉塞まで 1～5 年，平均 3 年を要し，2～3 年で 40～50%，5～6 年で 70～80% が閉塞する。

照射後の AVM が完全に閉塞するまでの数年の期間（latency period）の出血リスクの増減にはながら議論があった。最近，特に出血の既往のある患者において照射後に出血の発生率が有意に低下していたこと²²⁾，また同施設から初回出血の発生率も閉塞後では 86% 減少したと報告¹²⁾されており，定位放射線治療は未破裂 AVM に対しても出血リスクを軽減させる効果があると考えられる。

4 合併症

周囲組織の障害により広範な浮腫，のう胞形成，放射線壊死を生じる危険性がある。2～3 年後に 40% 程度でナイドス周囲に一時的な浮腫が生じ，全体の 10～20% で症状を伴う。5 年目以降も嚢胞形成などの報告があり，長期観察が必要である。照射後の二次悪性腫瘍発生の症例報告がある²³⁾。部分塞栓術後や部分照射後の定位放射線治療は有害事象増加の議論があり推奨できない。

小児では治療の必要性，危険部位への浸潤率，治療合併症の発生率のすべてが高く，治療前に詳細な評価が必要である¹⁹⁾。また，放射線治療後 AVM が消失するまでの数年は latency period といい，かつて再出血リスクの増加が懸念されたが今では否定されている^{22, 25)}。なお，妊娠が予想される場合には予防的治療が戦略的に推奨される。この場合の閉塞までの期間内の妊娠は出血リスクが高く²⁴⁾，帝王切開が経膣分娩より高リスクとなる。

■ 参考文献

- 1) Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg* 23 : 158-161, 2014. (レベル VI)
- 2) Kim H, Pawlikowska L, Chen Y, et al. Brain arteriovenous malformation biology relevant to hemorrhage and implication for therapeutic development. *Stroke* 40 : S95-97, 2009. (レベル VI)
- 3) Taylor CL, Selman WR, Ratcheson RA. Steal affecting the central nervous system. *Neurosurgery* 50 : 679-688 ; discussion 88-89, 2002. (レベル V)
- 4) Kataoka H, Miyamoto S, Nagata I, et al. Venous congestion is a major cause of neurological deterioration in spinal arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 48 : 1224-1229 ; discussion 9-30, 2001. (レベル I)
- 5) van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 306 : 2011-2019, 2011. (レベル I)
- 6) Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, et al. Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 107 : 965-972, 2007. (レベル IVa)
- 7) Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations : a meta-analysis. *J Neurosurg* 118 : 437-443, 2013. (レベル I b)
- 8) Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA) : a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 383 : 614-621, 2014. (レベル II)
- 9) Radiosurgery Practice Guideline Initiative. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Intracranial Arteriovenous Malformations (AVM) Radiosurgery Practice Guideline Report #2-03. Harrisburg, International RadioSurgery Association (IRSA), 2009. <http://www.irs.org/AVM%20Guideline.pdf> (レベル VI)
- 10) Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. 1986. *J Neurosurg* 108 : 186-193, 2008. (レベル VI)
- 11) Maruyama K, Shin M, Tago M, et al. Radiosurgery to reduce the risk of first hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 60 : 453-458 ; discussion 8-9, 2007. (レベル IVa)
- 12) Vernimmen FJ, Slabbert JP, Wilson JA, et al. Stereotactic proton beam therapy for intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 : 44-52, 2005. (レベル V)
- 13) Walcott BP, Hattangadi-Gluth JA, Stapleton CJ, et al. Proton beam stereotactic radiosurgery for pediatric cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 74 : 367-373 ; discussion 74, 2014. (レベル IVb)
- 14) Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, et al. Stereotactic heavy-charged-particle Bragg peak radiosurgery for the treatment of intracranial arteriovenous malformations in childhood and adolescence. *Neurosurgery* 24 : 841-852, 1989. (レベル V)
- 15) Gobin YP, Laurent A, Merienne L, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization

- and radiosurgery. J Neurosurg 85 : 19-28, 1996. (レベルⅤ)
- 16) Yen CP, Varady P, Sheehan J, et al. Subtotal obliteration of cerebral arteriovenous malformations after gamma knife surgery. J Neurosurg 106 : 361-369, 2007. (レベルⅣb)
- 17) Ding D, Starke RM, Yen CP, et al. Radiosurgery for cerebellar arteriovenous malformations : does infratentorial location affect outcome? World Neurosurg 82 : e209-217, 2014. (レベルⅢ)
- 18) Redekop GJ, Elisevich KV, Gaspar LE, et al. Conventional radiation therapy of intracranial arteriovenous malformations : long-term results. J Neurosurg 78 : 413-422, 1993. (レベルⅤ)
- 19) Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, et al. AHA Scientific Statement : Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations : a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. Stroke 32 : 1458-1471, 2001. (レベルⅥb)
- 20) Seifert V, Stolke D, Mehdorn HM, et al. Clinical and radiological evaluation of long-term results of stereotactic proton beam radiosurgery in patients with cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 81 : 683-689, 1994. (レベルⅥb)
- 21) Miyawaki L, Dowd C, Wara W, et al. Five year results of LINAC radiosurgery for arteriovenous malformations : outcome for large AVMS. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44 : 1089-1106, 1999. (レベルⅥb)
- 22) Maruyama K, Kawahara N, Shin M, et al. The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. N Engl J Med 352 : 146-153, 2005. (レベルⅥb)
- 23) Kaido T, Hoshida T, Uranishi R, et al. Radiosurgery-induced brain tumor. Case report. J Neurosurg 95 : 710-713, 2001. (レベルⅤ)
- 24) Tonetti D, Kano H, Bowden G, et al. Hemorrhage during pregnancy in the latency interval after stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg 121 : 226-231, 2014. (レベルⅤ)
- 25) Ding D, Yen CP, Starke RM, et al. Radiosurgery for ruptured intracranial arteriovenous malformations. J Neurosurg 121 : 470-481, 2014. (レベルⅣa)