

良性疾患

▶ 良性疾患全体

- 良性疾患では、疾患それぞれにおいて放射線治療の内容自体には大きな変化はない。しかし、近年得られた知見に基づいた細部の記載の変更および追加を適宜行っている。
- これまで取り上げてきた疾患のうち、2016 年度版では血管系の疾患を血管腫、動静脈奇形と分類していたが、2020 年度版から血管腫・血管奇形、脳動静脈奇形に変更した。
- 血管腫・血管奇形においては、「②放射線治療 5 線量分割」において採り上げる疾患を前回よりも増やし、また「③の標準的な治療成績」も、より詳細な記述に変更した。
- 2020 年度版より、脾腫による症状緩和のための放射線治療を新たな項目として採り上げた。

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ことが一般的である。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。眼症の実際の発生率は人口10万人に対して女性16人、男性3人と女性に多い¹⁾。

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

- 甲状腺眼症の重症度分類としてアメリカ甲状腺学会のNOSPECS分類が広く用いられる²⁾。また活動性を表すスコアとしてはclinical activity score (CAS) が用いられることが多い³⁾。治療法は重症度・活動性に応じて選択される。放射線治療は活動性のある中等症から重症症例および最重症例に対して適応とされており、ステロイドホルモン（パルス療法）との併用が推奨されている⁴⁾。

2 放射線治療

- 頭頸部固定具を作成し、CT画像をもとにする三次元治療計画法が進められる。

近年ではIMRTを施行することにより、targetのcoverageは改善するという報告が認められる⁵⁾。また、IMRTにより十分な症状コントロールが得られ、かつ合併症も軽微であったとの報告があるが、本邦においては保険診療等の関係でIMRTの施行は現実的ではない⁶⁾。

1 標的体積・リスク臓器

CTV：外眼筋と球後部の脂肪組織。

PTV：5 mmのset-up marginをCTVに加えて設定する（図1）。

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、照射野から外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 MVX線を用い側方からの任意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。

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/20回/20週と10 Gy/10回/2週および20 Gy/10回/2週を無作為に比較した試験では、20 Gy/10回/20週の長期照射で有効性と安全性が高かったと報告されている⁷⁾。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⁸⁾。悪性疾患と異なり1 Gy/週といった長期の治療により有効性を認める可能性はあ

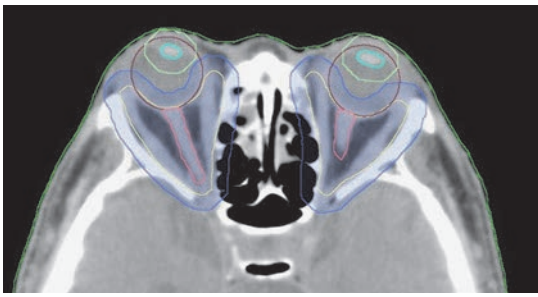
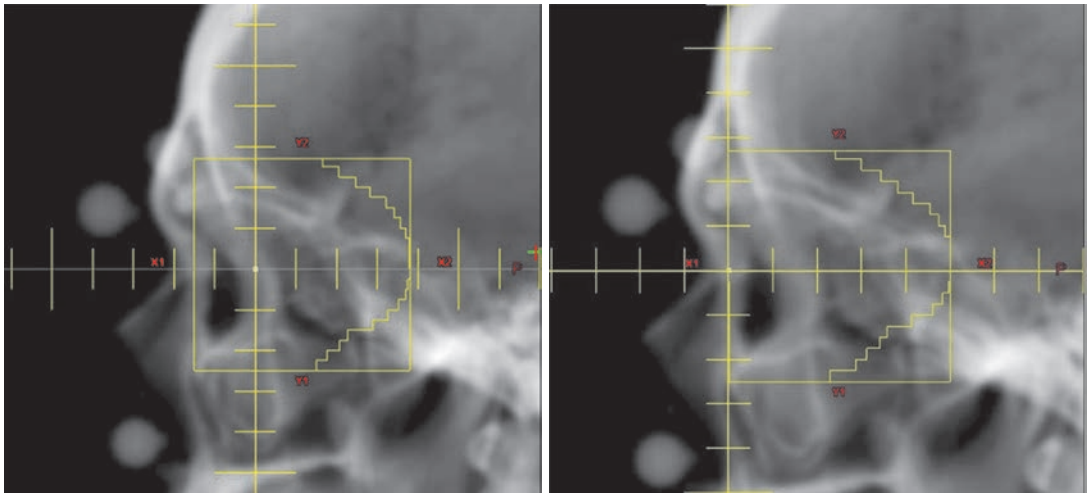


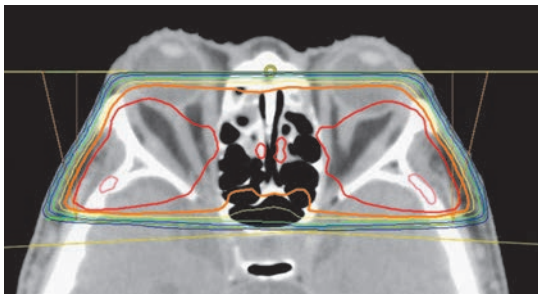
図1 甲状腺眼症に対する治療計画

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。水晶体の線量を低減化するために、5 mm のマージンをつけると有効な場合がある。



(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 (a) と線量分布 (b)

(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) ハーフビーム法の線量分布図 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良い。図では 4 MVX 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 マージンの領域を参考にして照射野から外している。

るが、10 週、20 週といった治療期間は実臨床的には非現実的であるといえる。

3 標準的な治療成績

- 放射線治療単独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 52%、27%であったと報告されており、その有効性が

証明されている。ステロイドが投与できない患者に対してその代用となりうるとの報告もある⁹⁾。

- ステロイドについては経口投与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¹⁰⁻¹²⁾。奏効率は経静脈的ステロイド投与が約70%、経口ステロイド投与が約50%である^{10, 11)}。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という報告が多く、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¹³⁻¹⁵⁾。しかし、近年のメタアナリシスにおいては、放射線治療とステロイドの併用により奏効率は有意に上昇するというものと、上昇するものの有意ではないとするものもある^{9, 16, 17)}。

眼瞼の浮腫などの症状の改善は照射中に認められることもあるが、CAS等のスコアの改善は照射終了後1年にわたる期間で認められるとする報告が多い^{9, 13, 18, 19)}。

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²⁰⁾。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⁴⁾。

4 合併症

- 主な晩期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を用いて適切に三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^{21, 22)}。また、放射線照射後15年が経過して発症した網膜症の報告もある²³⁾。

3 眼球乾燥

- 12%に認められたという報告があり²⁴⁾、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²⁵⁾。

参考文献

- 1) Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. N Engl J Med 362 : 726-738, 2010.
- 2) Werner SC. Modification of the Classification of the Eye Changes of Graves' Disease : Recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. J Clin Endocrinol Metab 44 : 203-204, 1977.
- 3) 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.
- 4) Lee VHF, Ng SCY, 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.
- 5) 「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」作成委員会 編. バセドウ病悪性眼球突出症（甲状腺眼症）の診断基準と治療指針 2018（第2次案）.
<http://www.japanthyroid.jp/doctor/img/basedou02.pdf>
- 6) Li YJ, Luo Y, He WM, et al. Clinical Outcomes of Graves' Ophthalmopathy Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy. Radiat Oncol 12 : 171, 2017.

- 7) 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.
- 8) de Deus Cardoso CC, Giordani AJ, Wolosker AMB, 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.
- 9) Grassi P, Strianese D, Piscopo R, et al. Radiotherapy for the Treatment of Thyroid Eye Disease-A Prospective Comparison : Is Orbital Radiotherapy a Suitable Alternative to Steroids? Ir J Med Sci 186 : 647-652, 2017.
- 10) 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.
- 11) Aktaran S, Akarsu E, Erbagci 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.
- 12) Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, et al. Randomized, Single Blind Trial of Intravenous Versus Oral Steroid Monotherapy in Graves' Orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab 90 : 5234-5240, 2005.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Abboud M, Arabi A, Salti I, et al. Outcome of Thyroid Associated Ophthalmopathy Treated by Radiation Therapy. Radiat Oncol 6 : 46, 2011.
- 16) Gao G, Dai J, Qian Y, et al. Meta-analysis of Methylprednisolone Pulse Therapy for Graves' Ophthalmopathy. Clin Exp Ophthalmol 42 : 769-777, 2014.
- 17) Tu X, Dong Y, Zhang H, et al. Corticosteroids for Graves' Ophthalmopathy : Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int 2018 : 4845894, 2018.
- 18) Ng CM, Yuen HKL, 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.
- 19) Kim JW, Han SH, Son BJ, et al. Efficacy of Combined Orbital Radiation and Systemic Steroids in the Management of Graves' Orbitopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 254 : 991-998, 2016.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Wakelkamp IMMJ, 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.
- 23) Hurltikova K, von Arx G, Fichter N, et al. Radiation Retinopathy 15 Years After Orbital Irradiation for Thyroid Orbitopathy. Klin Monbl Augenheilkd 233 : 508-510, 2016.
- 24) 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.
- 25) 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.

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

術後照射の場合

GTV：術後であり GTV は存在しない。

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。深部方向は真皮層までが有効線量範囲に含まれるよう、5 mm 程度に設定する。

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。

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ため、患者の症状より必要となる治療範囲を設定する。

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）。PTV の形状に合うブロックを低融点鉛などで作成する。

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。エネルギーは術後照射の場合は 4～6 MeV を使用し、単独照射の場合は病変の厚みによって適宜調整する。CTV は皮膚表面から存在するのでビルドアップ補正に 5～10 mm 程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。

また、施設で使用できる最も低電圧の電子線の使用を考慮するが、超低電圧の電子線を用いた術後照射の報告では高い再発率が示されており³⁾、前記の「深部 5 mm 程度を有効照射領域とする」ことを考慮したセッティングとする。

4 線量分割

- 術後照射は 15 Gy/3 回/3 日で治療されることが多いが^{4,5)}、線量効果関係が認められ、非再発率は BED 30～40 Gy (α/β 比 10 Gy として) 程度でプラトーとなる⁶⁾。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 4～5 Gy 程度と多めにするほうがよい⁷⁾。1 回線量増加に伴い、治療期間中の合併症発



図1 PTV設定の一例

透明フィルム創傷被覆材（商品名：テガダームTM）を貼付してある。術創に5～10 mmのマージンを加えた領域をPTVとしてマーキングする。

生の低減や患者拘束期間の短縮にもつながる。ケロイド発生部位により必要な術後照射線量が異なり、再発しやすい前胸壁（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日と線量増減を考慮する^{8,9)}。最適な治療開始時期については諸説あるが、多くの施設では手術直後に開始しており、24時間以内、特に6～7時間以内に開始するのが望ましい^{10,11)}。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^{3,12)}。

- 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¹³⁾。

5 併用療法

- 手術のみでは再発率75～100%とされており、術後放射線治療の同意を得てから施行されるべきである。再発リスクが高いと推定される場合や再発傾向のある場合はステロイドの局所注入や貼付剤を使用することがある。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¹⁴⁾。術後照射での

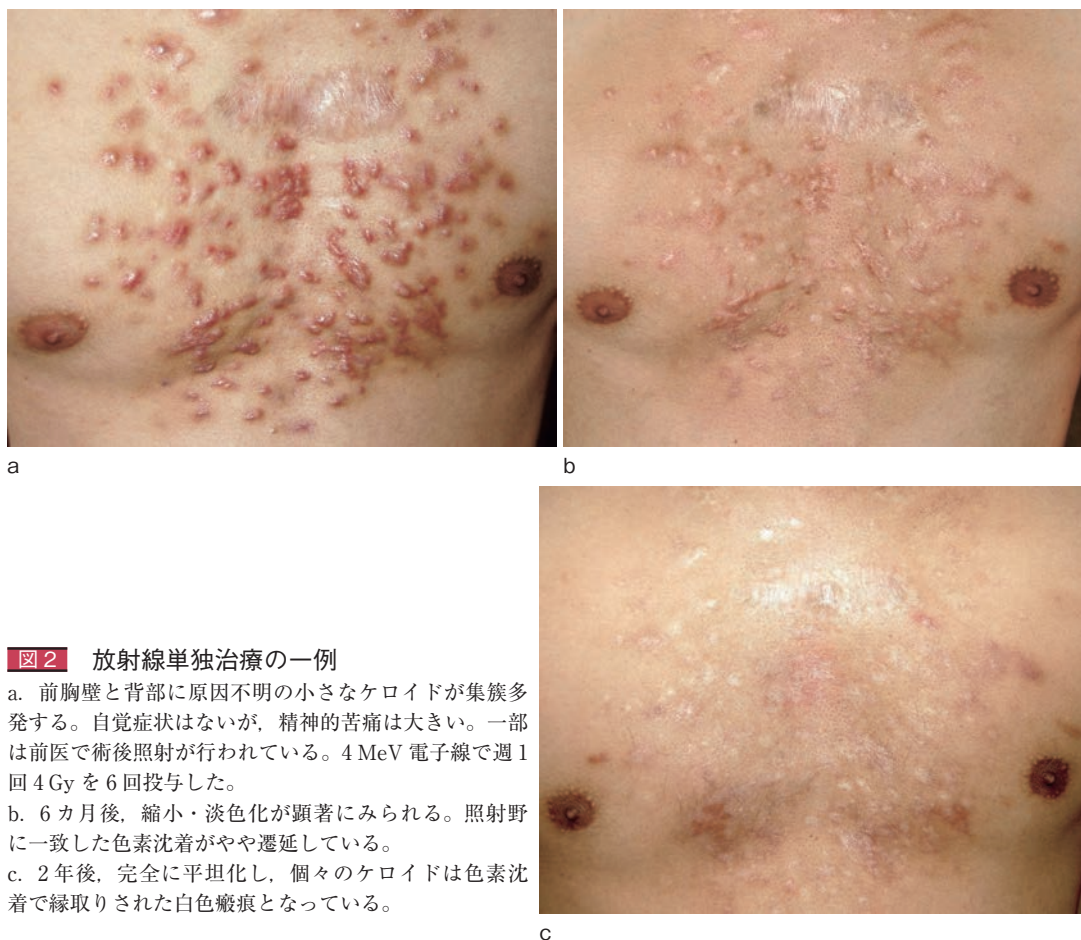


図2 放射線単独治療の一例

- 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。

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⁸⁾。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)¹⁵⁾。

4 合併症

1 急性期有害事象

- 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。稀に一時的な色素脱出を認める。

2 晩期有害事象

- 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うる。
- 標準的治療では二次発がんの報告はないが¹⁶⁾、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。

参考文献

- 1) Guix B, Henriquez I, Andrés 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.
- 2) Kuribayashi S, Miyashita T, Ozawa Y, et al. Post-keloidectomy Irradiation Using High-Dose-Rate Superficial Brachytherapy. *J Radiat Res* 52 : 365-368, 2011.
- 3) van de Kar AL, Kreulen M, van Zuijlen PPM, et al. The Results of Surgical Excision and Adjuvant Irradiation for Therapy-Resistant Keloids : A Prospective Clinical Outcome Study. *Plast Reconstr Surg* 119 : 2248-2254, 2007.
- 4) 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.
- 5) Leer JW, van Houtte P, Davelaar J. Indications and Treatment Schedules for Irradiation of Benign Diseases : A Survey. *Radiother Oncol* 48 : 249-257, 1998.
- 6) 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.
- 7) Flickinger JC. A Radiobiological Analysis of Multicenter Data for Postoperative Keloid Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 : 1164-1170, 2011.
- 8) 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.
- 9) Ragoowansi R, Cornes PGS, Moss AL, et al. Treatment of Keloids by Surgical Excision and Immediate Post-operative Single-Fraction Radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 111 : 1853-1859, 2003.
- 10) Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J, et al. Optimizing Radiotherapy for Keloids : A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities. *Ann Plast Surg* 78 : 403-411, 2017.
- 11) van Leeuwen MCE, Stokmans SC, Bulstra AEJ, et al. Surgical Excision With Adjuvant Irradiation for Treatment of Keloid Scars : A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 3 : e440, 2015.
- 12) Kovalic JJ, Perez CA. Radiation Therapy Following Keloidectomy : A 20-year Experience *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 : 77-80, 1989.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Miyashita T. Personal communication, 2015.
- 16) Botwood N, Lewanski C, Lowdell C. The Risks of Treating Keloids With Radiotherapy. *Br J Radiol* 72 : 1222-1224, 1999.

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 β 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、 β 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、さらに2013年には7施設47症例と激減している。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。

GTV：術後であり，GTV は存在しない。

CTV：術創全体。

PTV：CTV に～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。

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。 β 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 β 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 3～50%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⁸⁾，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⁾。自己結膜移植にシクロスポリンを併用する方法や術中 MMC 塗布法の成績が良好という報告もあり，これらを含め治療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.
- 2) Jürgenleimk-Schulz IM, Hartman LJC, Roesink JM, et al. Prevention of Pterygium Recurrence by Postoperative Single-Dose Beta-Irradiation : A Prospective Randomized Clinical Double-Blind Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59 : 1138-1147, 2004.
- 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.
- 4) Paryani SB, Scott WP, Eells-Jr JW, et al. Management of Pterygium With Surgery and Radiation Therapy. The North Florida Pterygium Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28 : 101-103, 1994.
- 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.
- 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.
- 7) Cooper JS, Lerch IA. Postoperative Irradiation of Pterygia : An Unexpected Effect of the Time/Dose Relationship. Radiology 135 : 743-745, 1980.
- 8) Isohashi F, Inoue T, Xing S, et al. Postoperative Irradiation for Pterygium : Retrospective Analysis of 1,253 Patients From the Osaka University Hospital. Strahlenther Onkol 182 : 437-442, 2006. Strahlenther Onkol 182 : 437-442, 2006.
- 9) Brenner DJ, Merriam Jr GR. Postoperative Irradiation for Pterygium : Guidelines for Optimal Treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30 : 721-725, 1994.
- 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.
- 11) Nakamatsu K, Nishimura Y, Kanamori S, et al. Randomized Clinical Trial of Postoperative strontium-90 Radiation Therapy for Pterygia : Treatment Using 30 Gy/3 Fractions vs. 40 Gy/4 Fractions. Strahlenther Onkol 187 : 401-405, 2011.
- 12) Zeng W, Liu Z, Dai H, et al. Anti-fibrotic, anti-VEGF or Radiotherapy Treatments as Adjuvants for Pterygium Excision : A Systematic Review and Network Meta-Analysis. BMC Ophthalmol 17 : 211, 2017.
- 13) Fonseca EC, Rocha EM, Arruda GV. Comparison Among Adjuvant Treatments for Primary Pterygium : A Network Meta-Analysis. Br J Ophthalmol 102 : 748-756, 2018.
- 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.

IV

血管腫・血管奇形

1 放射線療法の意義と適応

1 疾患の定義・分類と放射線治療の意義

- ・血管腫（hemangioma）は良性的増殖性の血管異常（vascular anomaly）の一部の病態に対する慣用的な呼称である。動静脈奇形と動静脈瘻は内部の血流が high flow，そのほかのほとんどが毛細管奇形・静脈奇形等あるいは反応性の血管増殖で，low flow である。
- ・原理的に放射線治療はいずれの増殖性血管異常にも制御的に作用しうる。抗血管新生作用のある成長因子阻害剤，ステロイド， β -blocker，等の薬物治療が先行あるいは併用されていることが多い。良性病変の場合には放射線治療による二次発がんリスクに十分に注意する必要がある。

2 適応となりうる病態

- 乳児血管腫や、房状血管腫（Tufted angioma）やカボジ肉腫（Kaposi sarcoma）等の増殖性の病変で、外科的治療が奏功しないカサバツハ・メリット現象（Kasabach-Merritt phenomenon：KMP）を発症あるいは切迫状態となった場合。他の治療が困難で、症状のある巨大肝血管腫。
- 脊椎血管腫のほとんどは無症状で進行せず治療を要しないが、痛みがあり、破骨細胞抑制剤・外科的手術・経皮的椎体形成術（骨セメント注入療法）などのIVR治療等が困難または不適応の疼痛性脊椎血管腫に考慮する。
- 門脈圧亢進性消化管出血を呈する他治療抵抗性の臍動静脈奇形。
- 視力障害を発生する脈絡膜新生血管症は抗VEGF治療薬やレーザーで治療されるが、難治性の場合に放射線治療が用いられることがある。同症のうち、スタージウェーバー症候（Sturge-Weber syndrome）等で全/半周性に広範に発達し難治性の脈絡膜血管腫を形成した時、腫瘤の縮小、脈絡膜下液の吸収、視機能の改善を目的として放射線治療が行われることがある。また、加齢性黄斑変性症に伴うブドウ膜下脈絡膜新生血管症の制御の目的で放射線治療が行われることがある。
- 脳動静脈奇形は別項。

2 放射線治療

1 標的体積

GTV

- 動静脈奇形ではナイダスをGTVに含める。クリッペル・トレノネー・ウェーバー（Klippel-Trenaunay-Weber）症候群などナイダスが多発する等で、ナイダス部分を選択的に抽出できない時はナイダスを含む可及的最小体積をGTVとする。
- 毛細管・静脈奇形等のlow flowの腫瘤には空間占拠性部分全体をGTVとし、巨大な場合は正常組織を守るために部分的照射が許容される。KMPの場合にはKMPを発症している部分をGTVとする。

CTV=GTV

PTV：一般的マージン設定法に従う。

2 リスク臓器

- 小児・成人で放射線によって成長障害をきたす可能性のある臓器・将来に発がんの可能性のある臓器への照射では、耐容線量という概念は成立せず、最低限にとどめる。消化管・脊髄等は少なくとも標準的な耐容線量を遵守する。

3 放射線治療計画

- 正常組織回避に努めた計画を行う。緊急照射の場合には先行する他治療や他の選択肢を確認し、照射が妥当であることを判断しなければならない。

4 エネルギー・照射法

- 4～10 MVのX線、表面であれば電子線が用いられる。陽子線などの粒子線や小線源治療が用いられることもある。

5 線量分割

- 病変のある臓器の耐容線量以内の線量が処方されることが多い。

KMP：原疾患によって用いられる線量が異なる。乳児血管腫に合併する KMP では反応が得られれば早期終了するプログラムで 1 回 1～2 Gy で 10 Gy 以下を目指す^{1,2)}。TA/KS に合併する場合には 20 Gy/5 回等の報告がある³⁾。

巨大肝血管腫：15～30 Gy/15～22 回^{4,5)}。

脊椎血管腫：36～40 Gy/18～20 回^{6,7)}。

臍動静脈奇形：40 Gy/20 回相当以上^{8,9)}。

脈絡膜新生血管症：多くの報告では 20 Gy/10 回程度の X 線外部照射が行われる¹⁰⁾。

陽子線治療も用いられることがある¹¹⁾。

加齢性黄斑変性症に伴うブドウ膜下脈絡膜新生血管症には 8 Gy/4 回を推奨する報告がある¹²⁾。

3 標準的な治療成績

- KMP：乳児 KMP では、全例で腫瘍の消退を認め 40 日以内に血小板数が 10 万以上に回復が報告されている²⁾。成人の TA/KS そのものへの奏効率は初回照射例で 87%と報告されている³⁾。
- 巨大肝血管腫への奏効率は観察期間 12 カ月で 75%⁴⁾、40～67 カ月で 100%が観察されている⁵⁾。
- 脊椎血管腫への除痛効果はメタアナリシスで平均追跡期間 36 カ月で奏効率 82%が報告されている⁶⁾。
- 臍動静脈奇形 40 Gy～44 Gy/20～22 回で奏功したという報告がある^{8,9)}。
- 脈絡膜新生血管症 20 Gy 相当の照射で網膜下液の消失は 100%，腫瘍の消退は 91.5%，視機能の改善は 52%得られたとの報告がある¹¹⁾。
- 加齢性黄斑変性症に伴う視機能低下は放射線治療群が非照射対象群より優れていたという報告がある¹²⁾。

4 合併症

- 一般に乳幼児では線量が低くても被照射領域の成長障害、白血病を含む二次がんのリスクが高い。成人でも体積線量依存的な臓器障害リスクのほかに二次がんリスクがある。二次がんリスクは LNT 仮説に基づく理論の報告が多く真の頻度は不明ながら¹³⁾、良性病変の治療での二次がんリスクは回避に努める。脈絡膜血管腫への 20 Gy 相当の照射では白内障が 28%，黄斑障害が 8%に報告されている¹²⁾。

参考文献

- 1) 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.
- 2) Ogino I, Torikai K, Kobayashi S, et al. Radiation Therapy for Life- Or Function-Threatening Infant Hemangioma. *Radiology* 218 : 834-839, 2001.
- 3) Tsao MN, Sinclair E, Assaad D, et al. Radiation Therapy for the Treatment of Skin Kaposi Sarcoma. *Ann Palliat Med* 5 : 298-302, 2016.
- 4) Biswal BM, Sandhu M, Lal P, et al. Role of Radiotherapy in Cavernous Hemangioma Liver. *Indian J Gastroenterol* 14 : 95-98, 1995.
- 5) Gaspar L, Mascarenhas F, da Costa MS, et al. Radiation Therapy in the Unresectable Cavernous Hemangioma of the Liver. *Radiother Oncol* 29 : 45-50, 1993.
- 6) 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.
- 7) Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D, et al ; German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Dis-

eases. Radiotherapy for Symptomatic Vertebral Hemangiomas : Results of a Multicenter Study and Literature Review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77 : 217-225, 2010.

- 8) Sato M, Kishi K, Shirai S, et al. Radiation Therapy for a Massive Arteriovenous Malformation of the Pancreas. AJR Am J Roentgenol 181 : 1627-1628, 2003.
- 9) Shimizu K, Sunagawa Y, Ouchi K, et al. External beam radiotherapy for angiographically diagnosed arteriovenous malformation involving the entire pancreas. Jpn J Radiol 31 : 760-765, 2013.
- 10) Schilling H, Sauerwein W, Lommatzsch A, et al. Long-term Results After Low Dose Ocular Irradiation for Choroidal Haemangiomas. Br J Ophthalmol 81 : 267-273, 1997.
- 11) Levy-Gabriel C, Rouic LL, Plancher C, et al. Long-term Results of Low-Dose Proton Beam Therapy for Circumscribed Choroidal Hemangiomas. Retina 29 : 170-175, 2009.
- 12) Valmaggia CI, Ries G, Ballinari P. Radiotherapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration : A Randomized Clinical Trial. Am J Ophthalmol 2133 : 521-529, 2002.
- 13) Mazonakis M, Damilakis J. Cancer Risk After Radiotherapy for Benign Diseases. Phys Med 42 : 285-291, 2017.

V

脳動静脈奇形

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⁾。血管奇形は先天的または後天的に発生し、発生過程には血管の傷害への反応シグナルの異常が関与する²⁾。なお血管奇形の一部は血管腫と慣用的に呼ばれることがある。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を減弱させ症状を緩和し出血を予防することである。

【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、破裂により出血等が生じる。大規模なメタアナリシス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 1 年以内が多く、全体の年間死亡率は 0.68%/年だった⁵⁾。本邦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%で、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、動脈瘤合併での高い⁷⁾。

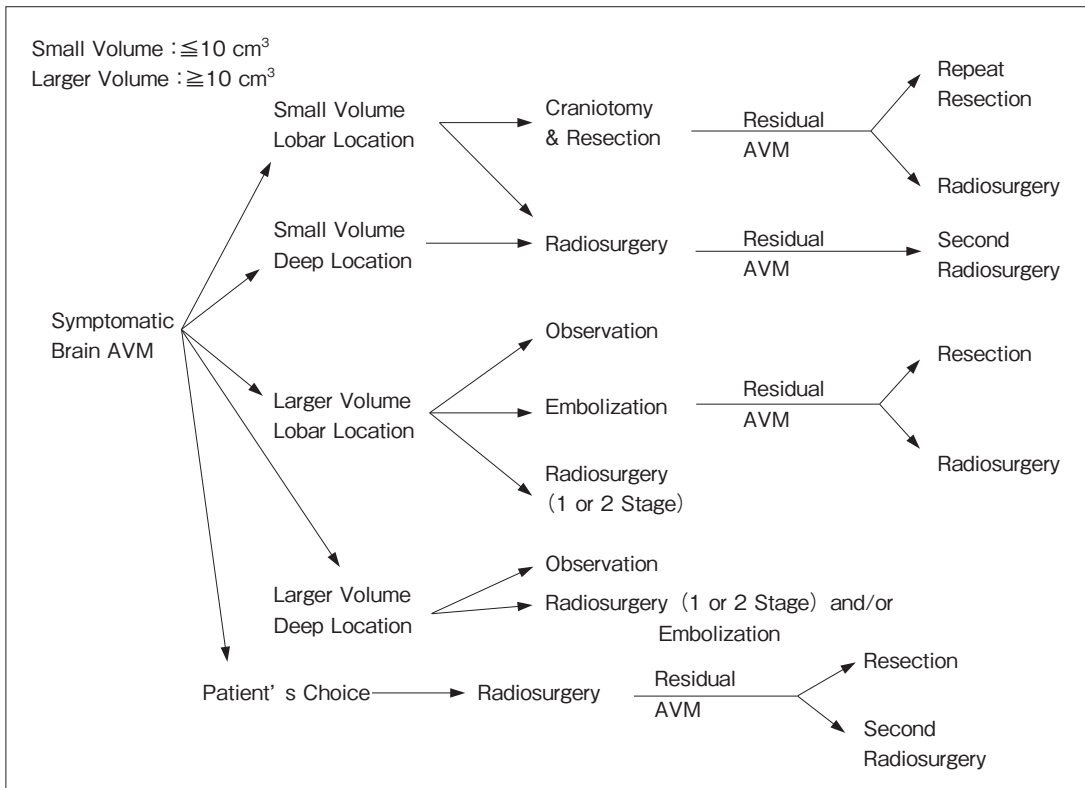
【治療法選択】自然経過、出血の既往、緊急性、治療介入のリスクやデメリットを考慮して治療法が選ばれる。未破裂 AVM に対する治療介入のランダム化比較試験では、33 カ月時点での総死亡/症候性脳卒中の発生率は血管内治療群 30.7%、内科的管理群 10.1%と後者が低かった⁸⁾。SRT では未破裂 AVM に対して出血リスクを軽減させる効果が示唆されている (後述)⁹⁾。

3 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、AVM の体積、深度や機能的部位、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、放射線治療が選択される (表

表 1 Intracranial Arteriovenous Malformation Management Algorithm¹¹⁾

この管理アルゴリズムは幅広い概要である。通常、治療方法の決定は、外科医の経験に基づく患者の希望に沿った推奨に影響される。



1)。

多くの場合、Spetzler-Martin grade¹⁰⁾ (表 2) I, II に手術が優先され、II～III に血管内塞栓術後の手術または放射線治療、II～V で完全な閉塞が期待できる場合に放射線治療が推奨される¹¹⁾。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 SRT のよい適応となることがある。

【SRT の利点】従来の放射線治療法に比べ脳の被照射体積 (IR) を少なくできる。しかし X 線での SRT では周囲脳組織の被照射線量体積が AVM のサイズに依存して増加するため大きな AVM では SRT のメリットは減少する。

【陽子線治療や重粒子線治療】サイズ依存性のデメリットは X 線よりも少ない。AVM の体積が 10 cm³ を超える高リスク AVM¹²⁾、被ばく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始めている^{13, 14)}。

【血管内治療】多様な技術があるが、血管内治療では完全にすべてのナイダスを塞栓することは技術的に難しく術後に再増大しやすい。応急処置、手術前治療、放射線治療前に体積を減少させる処置¹⁵⁾、不完全照射の補完治療¹⁶⁾ としての報告がある。小脳 AVM は照射前塞栓は照射単独より閉塞率が低かったという報告もある¹⁷⁾。部分的に治療を組み合わせる方法は必ずしもより安全とはいえない。

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)

		点数
サイズ	<3 cm	1
	3.0~6.0 cm	2
	>6.0 cm	3
周囲脳の機能的重要性	None eloquent (重要性が低い)	0
	Eloquent (重要性が高い)	1
導出静脈の型	表在性のみ	0
	深在性	1

2 放射線治療

1 標的体積・リスク臓器

- 標的体積：悪性腫瘍に対する GTV・CTV の概念を AVM に適用すれば，ナイダスを GTV，ナイダス化する血管のある領域を CTV としてよい。ナイダスの特定に 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。
- リスク臓器：大脳，海馬，橋，延髄，脊髄，小脳，視神経，視交叉，水晶体，内耳，骨（小児のみ）。

2 放射線治療計画

- 高精度の定位照射を実現するために治療用台上での CT 照合や定位用金属フレーム固定等を用いる。

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)，SRS では 6 MVX 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 1 例を示す。視神経は 8~10 Gy 以下にする。

【大きな AVM に対する SRT】10 cm³ を超える AVM に対する安全な定位放射線治療は確立されていない。分割回数増加や，血管内治療との組み合わせ以外に，PTV を分割する方法の報告があるが，安全性は未確立である。

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る。通常分割放射線治療 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)}。AVM のサイズが大きくなると十分な線量で安全にカバーしにくくなり成績は劣りやすい²¹⁾。ナイダスの完全閉塞までは 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。
- 照射後閉塞するまでの期間 (latency period) の出血リスクは，1.8~5.0%/年と治療前と大差ない²¹⁻²³⁾ が，詳細な研究では出血リスクは治療前から 54% 減少し（出血リスクの高い既出血例で

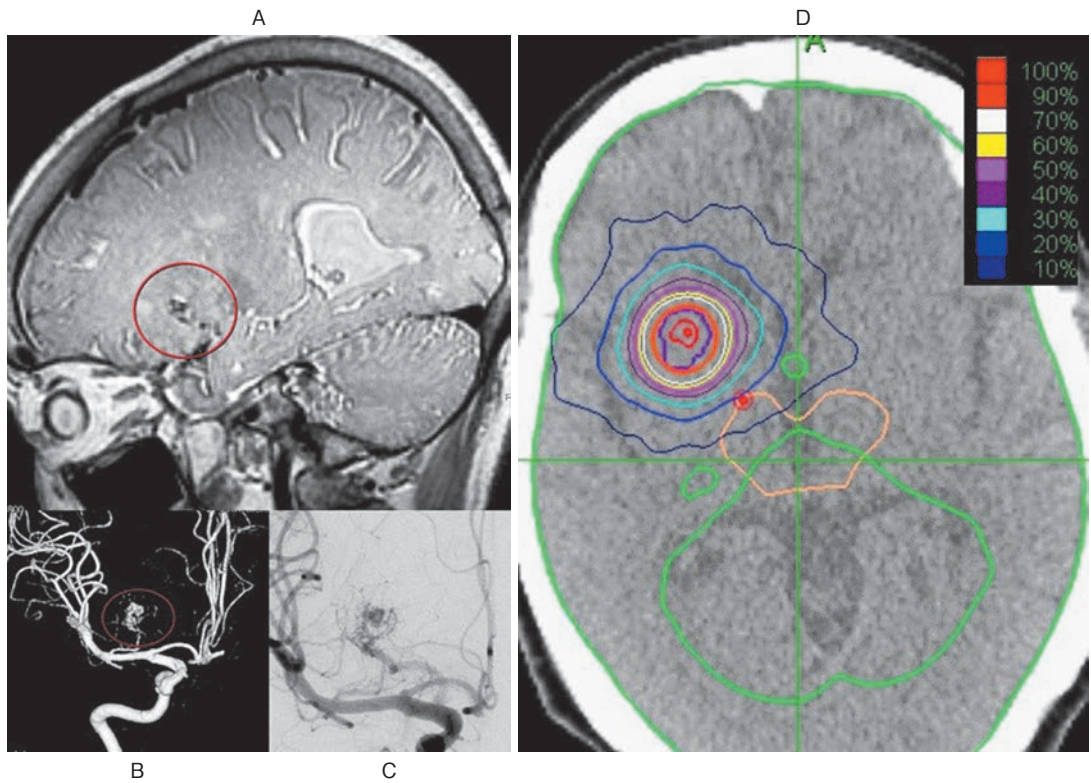


図 1

大脳基底核動静脈奇形。MRIにて大脳基底核にナイドス塊と、背尾側に向かう流出静脈を認める (A)。MRAで中大脳動脈からの流入動脈とナイドス塊を認める (B)。血管造影では流出静脈も認める (C)。サイバーナイフにてナイドス塊に対して辺縁線量 20 Gy の単回照射を施行 (D)。

は 65% 減少), 完全閉塞後で 88% 減少することが観察された²⁴⁾。出血リスクのもとと低い未破裂 AVM でも閉塞後には出血リスクが 86% 減少することが観察された⁹⁾。SRT は出血既往および未破裂 AVM の出血リスクをいずれも減少させる。

- 小児の AVM に対する X 線による SRT²⁵⁾, 陽子線による SRT, 成人への陽子線治療成績²⁶⁾ もおおむね同様の成績が報告されている。

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 年後には 40% 程度に一時的な浮腫がナイドス周囲に生じるが, それに症状が伴うのは全体の 10~20% である。5 年目以降ものう胞形成などの報告があり, できるだけ長期観察を要する。なお, 脳 AVM の照射後も二次悪性腫瘍の発生が報告されている²⁷⁾ ので, 生じうるこれらの合併症に関しては十分な説明のもとに同意を得る必要がある。部分塞栓術後や部分照射後での定位放射線治療の有害事象の増加については議論があり推奨できない。
- なお, 脳 AVM に脳動脈瘤の合併した場合は両方を考慮した対応が要求され, また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と, その場合閉塞までの期間での妊娠は出血リスクが高くなること²⁸⁾ や, 帝王切開が経膣分娩より高リスクであること, 小児では治療の必要

性も危険部位への浸潤率も治療合併症の発生率も高いことなど、臨床にあたっては詳細に確認検討しておくべきことも多い¹⁹⁾。

参考文献

- 1) Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA Classification. *Semin Pediatr Surg* 23 : 158-161, 2014.
- 2) Kim H, Pawlikowska L, Chen Y, et al. Brain Arteriovenous Malformation Biology Relevant to Hemorrhage and Implication for Therapeutic Development. *Stroke* 40 : S95-S97, 2009.
- 3) Kataoka H, Miyamoto S, Nagata I, et al. Venous Congestion Is a Major Cause of Neurological Deterioration in Spinal Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery* 48 : 1224-1230, 2001.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Gross BA, Du R. Natural History of Cerebral Arteriovenous Malformations : A Meta-Analysis. *J Neurosurg* 118 : 437-443, 2013.
- 7) Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al ; international ARUBA investigators. Medical Management With or Without Interventional Therapy for Unruptured Brain Arteriovenous Malformations (ARUBA) : A Multi-centre, Non-Blinded, Randomised Trial. *Lancet* 383 : 614-621, 2014.
- 8) Maruyama K, Shin M, Tago M, et al. Radiosurgery to Reduce the Risk of First Hemorrhage From Brain Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery* 60 : 453-458, 2007.
- 9) Spetzler RF, Martin NA. A Proposed Grading System for Arteriovenous Malformations. 1986. *J Neurosurg* 108 : 186-193, 2008.
- 10) Radiosurgery Practice Guideline Initiative. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Intracranial Arteriovenous Malformations (AVM) Radiosurgery Practice Guideline Report #2-03. 2009. <https://muh.org.au/wp-content/uploads/2018/07/irsa-avm-guidelines.pdf>
- 11) Vernimmen FJAI, Slabbert JP, Wilson JA, et al. Stereotactic Proton Beam Therapy for Intracranial Arteriovenous Malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 : 44-52, 2005.
- 12) Walcott BP, Hattangadi-Gluth JA, Stapleton CJ, et al. Proton Beam Stereotactic Radiosurgery for Pediatric Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery* 74 : 367-373, 2014.
- 13) Levy RP, Fabrikant JL, 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.
- 14) Gobin YP, Laurent A, Merienne L, et al. Treatment of Brain Arteriovenous Malformations by Embolization and Radiosurgery. *J Neurosurg* 85 : 19-28, 1996.
- 15) Yen CP, Varady P, Sheehan J, et al. Subtotal Obliteration of Cerebral Arteriovenous Malformations After Gamma Knife Surgery. *J Neurosurg* 106 : 361-369, 2007.
- 16) Ding D, Starke RM, Yen CP, et al. Radiosurgery for Cerebellar Arteriovenous Malformations : Does Infratentorial Location Affect Outcome? *World Neurosurg* 82 : e209-e217, 2014.
- 17) Redekop GJ, Elisevich KV, Gaspar LE, et al. Conventional Radiation Therapy of Intracranial Arteriovenous Malformations : Long-Term Results. *J Neurosurg* 78 : 413-422, 1993.
- 18) Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, et al ; Special Writing Group of the Stroke Council, American Stroke Association. 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Pollock BE1, Flickinger JC, Lunsford LD, et al. Hemorrhage Risk After Stereotactic Radiosurgery of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery* 38 : 652-659, 1996.
- 22) Steiner LI, Lindquist C, Adler JR, et al. Clinical Outcome of Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations. *J Neurosurg* 77 : 1-8, 1992.
- 23) Ding D, Yen CP, Starke RM, et al. Radiosurgery for Ruptured Intracranial Arteriovenous Malformations. *J Neurosurg* 121 : 470-481, 2014.
- 24) Maruyama K, Kawahara N, Shin M, et al. The Risk of Hemorrhage After Radiosurgery for Cerebral Arterio-

- venous Malformations. N Engl J Med 352 : 146-153, 2005.
- 25) Starke RM, Ding D, Kano H, et al. International Multicenter Cohort Study of Pediatric Brain Arteriovenous Malformations. Part 2 : Outcomes After Stereotactic Radiosurgery. J Neurosurg Pediatr 19 : 136-148, 2017.
- 26) Hattangadi-Gluth JA, Chapman PH, Kim D, et al. Single-fraction Proton Beam Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 89 : 338-346, 2014.
- 27) Kaido T, Hoshida T, Uranishi R, et al. Radiosurgery-induced Brain Tumor. Case Report. J Neurosurg 95 : 710-713, 2001.
- 28) 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.

VI 脾腫

1 放射線療法の意義と適応

1 意義

- 脾腫のほとんどは続発性で治療の原則は原疾患のコントロールであるが、脾腫による症状を緩和する目的で脾臓摘出や脾照射が行われる。脾臓摘出では 36% に合併症を認め、6% に術後死亡が報告されている¹⁾。一方、放射線治療は脾臓摘出に比べ低侵襲で、とくに高齢や全身状態不良の患者に対して有用性が高い。

2 適応

- 疼痛や腹部膨満、頻回の輸血を要する血球減少など脾腫に起因する症状があり、原疾患の治療を含め他の方法では改善が困難な場合、脾照射の適応となる。骨髓線維症、特発性血小板減少性紫斑病、肝硬変など良性疾患を背景にする場合のほか、リンパ腫や白血病など腫瘍の脾臓浸潤に対しても症状緩和が期待できる。

2 放射線治療

1 標的体積・リスク臓器

CTV : 脾臓全体。

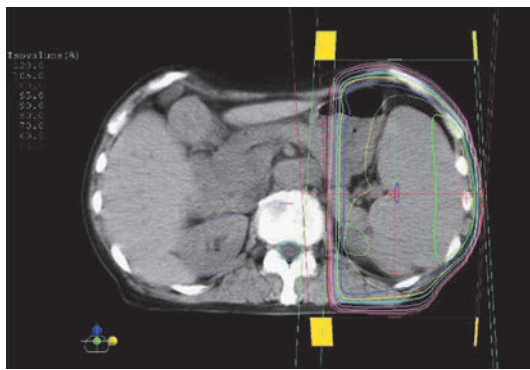
PTV : CTV に左右腹背方向 0.5~1 cm 程度、頭尾側方向 1~2 cm 程度のマージンをつけた領域とする。

リスク臓器

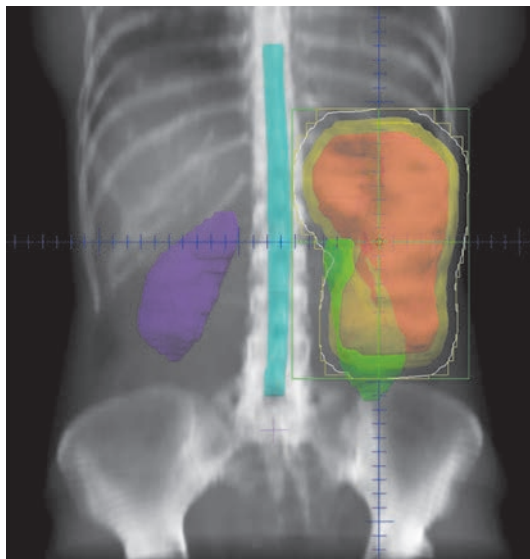
- 脾臓での髄外造血が高度な場合は照射後の血球減少が懸念されるため注意を要するが、線量制約は明らかでない。その他、照射野内に含まれる消化管、肝、腎、脊髄などについては、後述する。線量分割においてはとくに問題となる有害事象は想定されない。

2 エネルギー・照射法および線量分割

- 6~10 MV の X 線を用い、前後対向 2 門で照射する (図 1a, b)。確立された至適線量分割はなく、1 回線量 0.1~2.5 Gy、総線量 0.15~40 Gy とさまざまな報告があるが、連日または週 3 回で 10 Gy/10 回を照射する報告が多い^{2,3)}。3 Gy/6 回、5 Gy/5 回や 6 Gy/12 回など低線量でも効果は変わらないとされている⁴⁾。
- 脾臓での髄外造血が高度な場合は 1 回線量 0.1~0.5 Gy、週 2~3 回の照射とし、採血結果を見ながら重度の血球減少を生じる前に治療を終了するのが安全である⁵⁾。



(a)



(b)

図1 脾腫に対する照射の線量分布図 (a) と DRR (b)

3 標準的な治療成績

- 治療成績をレビューした文献²⁾によると、全体の奏効率が85～90%，症状別には脾腫，疼痛，血球減少の改善がそれぞれ72%，59%，78%とされている。効果の持続期間は6～12カ月で，30%の患者が再照射を受けている。

4 合併症

- 有害事象は約20%の患者で見られ，90%以上が血球減少に関連するものであり，その多くがGrade 3～4である。白血球減少に伴う敗血症や血小板減少に伴う出血が原因で，死亡に至る例も1%と報告されている。血球減少の程度は治療前の血球数や照射線量と相関せず⁶⁾，また骨髄線維症に伴う脾腫では血球減少のnadirが急峻という報告もあり⁷⁾，注意を要する。ただし，このような血球減少は放射線治療の直接的な有害事象ではなく，原病の経過や脾臓での髄外造血の影響が大きいと考えられる。したがって，髄外造血が高度と判断される場合には，1回線量を低くし採血を頻回に行うなど，慎重に対応することが重要である。なお，治療に伴う嘔気や腹痛な

どの上腹部症状は稀（1％）である。

参考文献

- 1) Bickenbach KA, Gonen M, Labow DM, et al. Indications for and efficacy of splenectomy for haematological disorders. *Br J Surg* 2013 ; 100 (6) : 794-800.
- 2) Zaorsky NG, Williams GR, Barta SK, et al. Splenic irradiation for splenomegaly : A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017 ; 53 : 47-52.
- 3) Osorio JI, Watkins JM, Strange C, et al. Radiation therapy for palliation of Eisenmenger's syndrome-associated painful splenomegaly. *Radiat Med* 2008 ; 26 (2) : 84-87.
- 4) Bruns F, Bremer M, Dettmer A, et al. Low-dose splenic irradiation in symptomatic congestive splenomegaly : report of five cases with literature data. *Radiat Oncol* 2014 ; 27 ; 9 : 86.
- 5) 坂田耕一. 第7章 各領域の治療 7-80 造血器腫瘍・白血病. 大西洋, 唐澤久美子, 唐澤克之編, *がん・放射線療法* 2017. 東京, 学研メディカル秀潤社, p1121, 2017.
- 6) Kitanaka A, Takenaka Katsuto, Shide Kotaro, et al. Splenic irradiation provides transient palliation for symptomatic splenomegaly associated with primary myelofibrosis : a report on 14 patients. *Int J Hematol* 2016 ; 103 (4) : 423-428.
- 7) Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T, et al. Myelosuppression toxicity of palliative splenic irradiation in myelofibrosis and malignant lymphoma. *Hematology* 2015 ; 20 : 203-207.