

小児・AYA世代の 腫瘍に対する陽子線治療 診療ガイドライン **2019年版**

Clinical practice guidelines of proton beam therapy for pediatric & AYA tumors

公益社団法人 日本放射線腫瘍学会

Japanese Society for Radiation Oncology

一般社団法人 日本小児血液・がん学会

The Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology

編

序

現在のがん治療は、外科療法、放射線療法、化学療法が3つの柱であると考えられています。放射線治療は、外科治療と並ぶ重要な局所療法であり、成人の腫瘍では多くの疾患において標準的治療となっています。一方、小児がんは稀少疾患でありながら、三大治療を適確に組み合わせた集学的治療により治療成績が向上してきました。しかし、小児には多種・多様の腫瘍が発症するため、専門医でさえ放射線治療の方針決定には難渋することも多いのが現状です。また最近では、小児がんの治療成績の向上とともに、成長、知能、内分泌機能への影響や、二次がんなどの放射線治療にともなう晩期有害事象が注目される時代となってきております。

さて、平成28年4月から、新しい放射線治療の1つである陽子線治療が、20歳未満の小児がんに対して日本で初めて保険適用となりました。つまり、日本では成人のがんに先行して小児への利用が認められたということになります。陽子線治療は、その物理的特性から、正常組織への線量を減らすことで小児への有害事象が低減することが期待されており、欧米諸国でも小児に対して近年利用されてきた方法です。しかし、稀少疾患に対して新しい放射線治療が適応となったことで、本領域について専門の医療者は限られており、広く小児がんに対する陽子線治療の特徴について科学的に集めたデータを、医療者だけでなく国民に対してわかりやすく提示することが必要であると考えられます。

このような背景の中で、今回『小児・AYA世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン』を発刊することは、まさにタイムリーな企画であったと考えております。稀少疾患のガイドライン作成には困難な面が多かったと思われますが、多様化する医療の中で適切な診療の提供のために、今後大いに役立つものと考えております。

最後に、櫻井英幸委員長をはじめとするガイドライン作成にご尽力頂いた諸先生方に深い感謝の意を申し上げますとともに、本ガイドラインが小児・AYA世代の腫瘍の診療の進歩に大きく貢献することを祈念し、序文のことばとさせていただきます。

平成31年3月

公益社団法人日本放射線腫瘍学会理事長
茂松 直之

『小児・AYA世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン』 発刊に寄せて

今から20年程前、米国横紋筋肉腫治療研究グループIntergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)の最新臨床試験(IRS-V)のフルプロトコールを初めて手にした時、その内容の膨大さと詳細さ、緻密さに目を見張ったものでした。なかでも本グループの放射線治療担当医たちの作成したリスク群別・発生部位別放射線治療チャートの緻密さには感銘さえ覚えたものです。

放射線治療は、肉腫をはじめとする小児がんの集学的治療において、外科手術、化学療法と連動し、その治療成績の改善に大きく貢献してきました。原発部位や所属リンパ節・遠隔転移の有無に応じて、細かに規定された照射野や照射量、またその施行のタイミングと併用する全身化学療法の組み合わせなど、複雑ではあるものの洗練された試験治療計画は、成長過程にあり、治癒後も長い人生のある患児に対して、いかに最小限の副作用で最大限の効果を提供できるかを考え抜いた放射線治療医たちの葛藤の証しであると感じました。

病巣がたとえ患者の身体の深部にあっても、他の放射線治療に優るとも劣らない効果と副作用の圧倒的な軽減が図れる陽子線治療の恩恵を最も受けるのは、小児がん患児と考えられます。その効果の検証は今後も数十年にわたり、国際的に、科学的に行っていくかねばなりません。患児とその保護者が放射線治療の選択肢として陽子線をもつ現代においては、医療者はその適応とメリットとデメリットについても熟知しておかねばなりません。

このため、日本小児血液・がん学会は、患児およびその保護者に適切な情報を提供し、その意志決定を支援するため、日本放射線腫瘍学会が世界に先駆け取り組んだ『小児・AYA世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン』完成に全面的に協力いたしました。

櫻井英幸委員長をはじめ、ガイドライン作成に取り組まれた諸先生方に敬意を表するとともに、本ガイドラインの完成が多くの小児・AYA世代の患者とその家族にとって福音となることを祈念し、記念すべき本ガイドラインの完成をお祝い申し上げます。

平成31年3月

一般社団法人日本小児血液・がん学会理事長
細井 創

『小児・AYA世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン』発刊にあたって

日本放射線腫瘍学会は、国内の陽子線治療の評価を行うため、小児がんの陽子線治療に対する実施状況を全国的に集約し、平成27年秋に先進医療会議に対して報告した。しかし、この結果と比較するための標準治療の情報を、国内で十分に集めることができなかったため、本領域に関するシステマティックレビューを外部委員の評価を受けつつ実施し、合わせて報告することとなった。この結果、平成28年度診療報酬改定において、小児腫瘍に対する陽子線治療が保険収載されたわけであるが、「本作業が厚生労働省の資料として利用されるだけでなく、広く医療者や国民に情報を届けるべきである」という日本放射線腫瘍学会の西村恭昌 前理事長のご意見を受け、日本放射線腫瘍学会・粒子線治療委員会が、その受け皿となった。

ガイドライン作成にあたっては、日本放射線腫瘍学会と日本小児血液・がん学会の共同作成という形で、両学会から委員が推薦され作成委員会を組織した。また、日本脳神経外科学会および日本整形外科学会からは専門委員を派遣していただき、内容に関する詳細なご助言をいただいた。

本文の構成としては、まずガイドラインの基本事項を記載した後、前半部分では総論として、小児・AYA世代のがんと陽子線治療の一般的事項について記載し、線量分布、二次がん、費用対効果についてのシステマティックレビューを掲載した。これらの総論部分は、臨床的アウトカムに基づく解析ではないため、エビデンスレベルの等級および推奨の強さを明示せず、レビューの結果を客観的に提示し解説するように心がけた。後半の各論部分では、脳腫瘍を含む小児の代表的固形がんを取り上げ、システマティックレビューの結果を掲載した。小児がんという特殊性と稀少性のため、X線治療と陽子線治療のランダム化試験は存在せず、研究デザインによる評価の限界性および小児腫瘍という疾患特異性を考慮して、特に有害事象に関する情報を重要視して推奨の強さを決定した。

本ガイドラインの作成にあたり、毎回の会議で熱い議論を交わした作成委員のご尽力に感謝するとともに、複数回にわたりの確なご助言をいただいた日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会のガイドライン委員会、日本脳神経外科学会および日本整形外科学会の専門委員、そして実務協力者の先生方、出版にあたり積極的なご協力をいただいた金原出版の諸氏に深く感謝の意を申し上げたい。本ガイドラインの利用が、小児がんの診療において適切な情報提供と意志決定に寄与することを願っている。

平成31年3月

小児・AYA世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン作成委員会委員長
櫻井 英幸

ガイドライン作成委員会

委員長

櫻井 英幸 （筑波大学医学医療系放射線腫瘍学）

委員（五十音順）

相部 則博 （京都府立医科大学放射線科）
阿江 啓介 （がん研究会有明病院整形外科）
秋元 哲夫 （国立がん研究センター病院放射線治療科）
石田 裕二 （静岡県立静岡がんセンター小児科）
岩田 宏満 （名古屋市立西部医療センター名古屋陽子線治療センター・陽子線治療科）
大島淳二郎 （医療法人社団まつもと小児科）
淡河恵津世 （久留米大学放射線科）
河村 淳史 （兵庫県立こども病院脳神経外科）
小阪 嘉之 （兵庫県立こども病院血液腫瘍内科）
角 美奈子 （がん研究会有明病院放射線治療科）
副島 俊典 （兵庫県立粒子線医療センター附属神戸陽子線センター放射線治療科）
高田 彰憲 （三重大学放射線科）
出水 祐介 （兵庫県立粒子線医療センター附属神戸陽子線センター放射線治療科）
寺島 慶太 （国立成育医療センター脳神経腫瘍科）
中尾 朋平 （筑波大学医学医療系小児科学）
野崎美和子 （獨協医科大学埼玉医療センター放射線科）
橋本 孝之 （北海道大学医学研究院放射線医学教室）
原田 英幸 （静岡県立静岡がんセンター放射線治療科）
福島 敬 （筑波大学医学医療系小児科学 埼玉医科大学国際医療センター小児腫瘍科）
藤 浩 （国立成育医療センター放射線治療科）
細野 亜古 （国立がん研究センター東病院）
正木 英一 （亀田総合病院放射線科）
水本 斉志 （筑波大学医学医療系放射線腫瘍学）
宮地 充 （京都府立医科大学小児科）
茂木 厚 （国立がん研究センター東病院放射線治療科）
森脇 健介 （神戸薬科大学医療統計学研究室）
山本 哲哉 （横浜市立大学脳神経外科）

専門委員（五十音順）

日本脳神経外科学会推薦委員

松尾 孝之 （長崎大学医学部脳神経外科学）
松村 明 （筑波大学医学医療系脳神経外科学）

日本整形外科学会推薦委員

高橋 満 （静岡県立静岡がんセンター整形外科）

実務協力者（五十音順）

斉藤 高 （筑波大学医学医療系放射線腫瘍学）
鈴木 涼子 （筑波大学医学医療系小児科学）
福島 紘子 （筑波大学医学医療系小児科学）

CONTENTS

序

『小児・AYA世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン』発刊に寄せて

『小児・AYA世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン』発刊にあたって

Clinical questions・推奨一覧 8

ガイドラインの基本的事項 10

総論 I

小児・AYA (Adolescent and young adult) 世代のがんと陽子線治療 17

総論 II

陽子線治療を用いた小児がん治療におけるシステマティックレビュー (SR) 23

SR-1 : 陽子線治療の線量分布に対する医学物理学的研究の
システマティックレビュー 23

SR-1.1 : 全脳全脊髄照射 (craniospinal irradiation : CSI) 23

SR-1.2 : 頭蓋内局所照射 27

SR-1.3 : 頭頸部, 体幹部照射 31

SR-2 : 陽子線治療による二次がん発症に関するシステマティックレビュー 35

SR-3 : 陽子線治療の費用対効果に関するシステマティックレビュー 38

各論

CQ1 髄芽腫に対する術後放射線治療として陽子線治療は推奨されるか? 44

CQ2 上衣腫に対する術後放射線治療として陽子線治療は推奨されるか? 49

CQ3 切除不能および術後に遺残した頭蓋咽頭腫に対して陽子線治療は
推奨されるか? 54

CQ4 頭蓋内胚細胞腫瘍に対する全脳室照射, 全脳全脊髄照射において陽子線治療は
推奨されるか? 58

CQ5 横紋筋肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか? 61

CQ6 神経芽腫の原発巣に対する放射線治療として陽子線治療は
推奨されるか? 67

CQ7 切除不能または不完全切除された小児骨肉腫に対して陽子線治療は
推奨されるか? 71

CQ8 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing sarcoma family of tumors : ESFT)
に対して陽子線治療は推奨されるか? 75

CQ9 切除不能または不完全切除された脊索腫, 軟骨肉腫に対して陽子線治療は
推奨されるか? 79

略語集 88

Clinical questions・推奨一覧

各論

CQ 1 髄芽腫に対する術後放射線治療として陽子線治療は推奨されるか？

推奨 髄芽腫に対する術後放射線治療として、陽子線治療を行うことは推奨できる（エビデンスレベルB，強く推奨）。

CQ2 上衣腫に対する術後放射線治療として陽子線治療は推奨されるか？

推奨 上衣腫に対する術後放射線治療として、陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベルC，弱く推奨）。

CQ3 切除不能および術後に遺残した頭蓋咽頭腫に対して陽子線治療は推奨されるか？

推奨 切除不能および術後に遺残した頭蓋咽頭腫に対する放射線治療として、陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベルC，弱く推奨）。

CQ4 頭蓋内胚細胞腫瘍に対する全脳室照射，全脳全脊髄照射において陽子線治療は推奨されるか？

推奨 頭蓋内胚細胞腫瘍に対する全脳室照射，全脳全脊髄照射において陽子線治療は提案できる（エビデンスレベルD，弱く推奨）。

CQ5 横紋筋肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか？

推奨 横紋筋肉腫に対して陽子線治療を施行することを提案する（エビデンスレベルC，弱く推奨）。

CQ6 神経芽腫の原発巣に対する放射線治療として陽子線治療は推奨されるか？

推奨 神経芽腫の原発巣に対する放射線治療として、有害事象の低減が期待できる場合、陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベルD，弱く推奨）。

CQ7 切除不能または不完全切除された小児骨肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか？

推奨 切除不能または不完全切除された小児骨肉腫に対する放射線治療に陽子線治療を用いることは提案できる（エビデンスレベルC，弱く推奨）。

CQ8 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（Ewing sarcoma family of tumors：ESFT）に対して陽子線治療は推奨されるか？

推奨 小児ESFTに対する放射線治療として，有害事象の低減が期待できる場合，陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベルD，弱く推奨）。

CQ9 切除不能または不完全切除された脊索腫，軟骨肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか？

推奨 切除不能または不完全切除された小児脊索腫，軟骨肉腫に対する放射線治療として，陽子線治療を行うことを提案する（エビデンスレベルC，弱く推奨）。

ガイドラインの基本的事項

1 はじめに

小児およびAYA（Adolescent and young adult）世代のがんに対する集学的治療の中で、放射線治療は重要な局所療法としての役割を担っているが、二次がんを含む長期の有害事象と密接な関係があることが示唆されている。陽子線治療は、その線量分布上の特性により、腫瘍への効果を保ちつつ、正常臓器への線量および照射体積を減らすことで、小児およびAYA世代の患者の成長/発達障害、認知機能低下、内分泌機能障害、妊孕性低下、二次がんなどのリスク軽減が期待されている放射線治療である。

本邦においては、陽子線治療が2016年4月から保険収載された初めての疾患が小児がんであり、成人のがんよりも優先的に保険収載された背景がある。しかし、小児がんという稀少疾患に対して、特殊な放射線治療法が保険収載されたため、本領域について専門性の高い知識と経験を有する医療者は限られていると考えられる。また、小児がんに対する陽子線治療は、施設間の連携を進め広域でセンター化すべき医療であるが、どのような患者に優先的に陽子線治療を勧めるべきかを明らかにした指針も認められない。

そこで、小児がんに対する陽子線治療の特徴とこれまでの治療結果を科学的手法で集積し、関係する医療者および患者家族へわかりやすい形で示すことが重要と考えられたため、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会から推薦された委員会を組織し、本ガイドラインの作成に至った。

2 ガイドラインの目的と対象

①目的

本ガイドラインの目的は、稀少疾患である小児がんに対する陽子線治療についての科学的データを集積し、示すことである。これらのデータを示すことによって、医療者と患者・家族の情報共有を深め、十分な情報のもとに意思決定するた

めの資料とする。小児がんは、多岐にわたる疾患、病態、患者環境があるため、本ガイドラインの記載内容と異なる診療行為を制限するものではなく、個々の患者の損益を考慮し、最適な治療法の選択が行われることが重要である。

②対象

本ガイドラインは、小児およびAYA世代のがんの診療に携わる医療者を主な対象とするが、医療を受ける患者や家族の医療の理解のための資料としても利用されることを期待している。疾患や治療法に関して、患者・家族と医療者の間の理解を深め、十分な納得のうえに、個々の患者にとって最適な治療が実施されることを期待している。また、医療者の教育に利用されることも想定される。対象とする疾患は、小児およびAYA世代のがんとしたが、クリニカルクエストには小児特有のがんを中心に上げることとした。

3 ガイドライン作成の経緯

本ガイドラインは、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会により、共同で作成されたものである。両学会から推薦された脳腫瘍を含む小児固形腫瘍の診療に携わっている会員による作成委員会を組織した。2016年6月18日に第1回作成会議を行い、委員によりシステマティックレビューのテーマや各疾患におけるクリニカルクエスト（CQ）を決定するとともに、各項目について2名以上の作成担当者を決定した。その際、放射線腫瘍医、小児科腫瘍医、小児脳神経外科医などの複数の専門領域の担当者を、各項目にバランスよく配置した。すなわち、単一の専門領域の担当者のみでの作業にならないように、委員を配置した。

4 ガイドライン作成方法

①作成形式

本ガイドラインは、小児がんと陽子線治療についての総論部分と、代表的疾患に特化した各論部分から構成した。

総論部分では、小児がんの特徴、陽子線治療の特徴、小児がんに関し陽子線治療を実施するうえでの問題点などを記載した。また、陽子線治療の利点と考えられる線量分布の改善、二次がん発症率の低減について、システマティックレビューの

手法を用いて論文を抽出し、その結果を提示した。陽子線治療では、費用対効果について疑問を持つ医療者も多いと考えられたため、同様にシステマティックレビューの手法を用いてその結果を提示した。これらの総論部分のシステマティックレビューは、臨床的アウトカムに基づく解析ではないため、エビデンスレベルの等級および推奨の強さを明示しなかった。

各論部分は、脳腫瘍を含む代表的小児固形がんを対象とした陽子線治療の研究状況について、CQを設定し、システマティックレビューを実施した。Mindsからの提言¹⁾では、稀少疾患などのエビデンスが少ない領域での診療ガイドラインの作成にあたっては、バイアスリスクの評価などに努力を傾けず、全体としてどこまでのエビデンスが得られているかについて、定性的なシステマティックレビューを行う方法が提案されている。各論部分では、CQごとに行われた定性的システマティックレビューをもとに、CQに対する全体的なエビデンスレベルの評価を行い、ガイドライン作成委員会における合議により推奨の程度を決定した。

②文献検索

各CQについて2名以上のシステマティックレビュー担当者が決定された。CQごとに文献検索式が決定され、文献データベースであるPubMedを用いて検索式を用いて文献検索が行われた。検索式から得られた文献の表題と抄録内容から、2名以上の担当者が独立して一次文献選択を実施した。1名の担当者のみで抽出された文献は再評価が行われ、担当者間で協議し最終的に統一された一次選択文献が決定された。その後、一次選択文献の本文の内容を検討し、二次選択文献が決定され、回答を作成する資料とした。

③エビデンスレベルの等級と推奨の強さの決定

本ガイドラインでは、個々の文献のエビデンスレベルの評価は実施せず、患者にとっての重要なアウトカム（生存、有害事象、QOLなど）に対して、エビデンス総体に基づいてエビデンスレベルの等級を決定した。評価基準は、Minds2014の指針²⁾に基づき4段階評価とした。

エビデンスレベルの等級

- | |
|--|
| A（強）：効果の推定値に強く確信がある。
B（中）：効果の推定値に中等度の確信がある。
C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である。
D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない。 |
|--|

本ガイドラインで扱う疾患は、小児疾患であるという特殊性とその稀少性のため、陽子線治療とX線治療とのランダム化比較試験は存在せず、また、倫理的・社会的側面から今後も行われる可能性は低いと考えられる。このため、エビデンスの評価は、研究デザインを尊重した評価ではあるが、研究デザインによる評価の限界性を考慮し、Minds2014の指針²⁾をもとにエビデンスレベルを判断した。

また、等級を下げる要因として挙げられたのは、①バイアスリスク、②非直接性、③非一貫性、④不精確、⑤出版（報告）バイアス、等級を上げる要因として、①介入による大きな効果、②容量－反応勾配、③可能性のある交絡因子による効果の減弱、について会議で議論した後に等級を決定した。

推奨の強さについては、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスレベル、益と害のバランス、患者の価値観や希望、負担、およびコストや資源を考慮し総合的に判断すべきであるが、小児腫瘍という疾患特異性を考慮して、特に有害事象を重要視して推奨の強さを決定した。

推奨の強さは、基本的に4つのカテゴリー（強く推奨、弱く推奨、弱く推奨しない、強く推奨しない）のいずれかに決定した。推奨の強さを決められないときは「なし」を選択することとした。

委員による推奨決定会議にて、システマティックレビューの結果と推奨文案が提示され、文言の訂正と推奨の程度を合議した後に、アウトカム全般にわたる全体的なエビデンスレベルの等級および推奨の強さを委員の挙手により決定した。一度目の挙手で2/3を超えた場合は決定とするが、満たなかった場合は、再度議論した後に挙手を行い、1/2を超える場合に決定とした。結論に至らない場合には、無記名投票も想定していたが、最終的に実施されたCQはなかった。

推奨会議

- 小児・AYA世代の陽子線治療ガイドライン第3回委員会
(2017年7月15日、於 フクラシア東京ステーション)
- 小児・AYA世代の陽子線治療ガイドライン第4回委員会
(2018年4月13日、於 TKPガーデンシティ PREMIUM横浜ランドマークタワー)

5 ガイドラインの外部評価とパブリックコメント

本ガイドラインは、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会により、共同で作成されたものであるが、代表的疾患として、脳腫瘍および骨軟部腫瘍を含むため、両学会のガイドライン委員会とともに、日本脳神経外科学会、および日本整形外科学会から外部評価を受けた。また、日本放射線腫瘍学会では2018年7月20日から8月15日の間、日本小児血液・がん学会では2018年8月4日から8月10日の間、学会のホームページを通じて、学会会員および患者、市民から意見公募が行われた。これらの外部評価による意見をもとに最終稿が作成され、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会の承認を経て発刊に至った。

6 ガイドラインの公開と改訂

本ガイドラインは出版1年後、日本放射線腫瘍学会、日本小児血液・がん学会のホームページに公開予定とする。改訂は5年後に行う予定である。推奨が大きく変更になるような研究成果が公表された時には、そのつど改訂を検討する。

7 資金と利益相反

本ガイドラインの作成のため、公益財団法人がんの子供を守る会による研究助成を受けた。また、国立研究法人日本医療研究開発機構における革新的がん医療実用化研究事業「小児がん、AYA世代のがんの標準的治療法の開発に関する臨床研究（領域6-1）」研究開発課題名：小児およびAYA世代の横紋筋肉腫およびユーイング肉腫患者に対するリスク層別化臨床試験実施による標準的治療法の開

発（研究代表者、細井創）による研究助成を受けた。

日本放射線腫瘍学会の利益相反に関する指針に従って、作成委員、専門委員、実務協力者について利益相反の申告を得たので下記に示す。ただし、本ガイドラインの作成は、医療および関連領域の専門家が、科学的に公平な立場で実施したものであり、特定の団体や医薬品、医療用装置等との利害関係により影響を受けたものではない。

①経済的COI

1. 役員・顧問職：なし
2. 株：なし
3. 会議出席・講演料など：なし
4. 原稿料など：なし
5. 研究費：味の素株式会社，株式会社日立製作所，立山マシン株式会社
6. 奨学（奨励）寄附金：大塚製薬株式会社，バイエル薬品株式会社，ファイザー株式会社，サノフィ株式会社
7. 寄附講座への所属：なし
8. その他の報酬：旭化成ファーマ，デロイト・トーマツ・コンサルティング，武田薬品工業，アステラス・アムジェン・バイオフーマ

②アカデミックCOI

1. 自らの学術論文を引用している。
SR－3 費用対効果：（文献9）藤 浩
CQ－2 上衣腫：（文献2）水本斉志，山本哲哉，櫻井英幸
CQ－5 横紋筋肉腫：（文献8）福島 敬，櫻井英幸
CQ－6 神経芽腫：（文献1）藤 浩，石田裕二，（文献5）水本斉志，福島 敬，櫻井英幸
2. 所属機関は粒子線治療施設である。
櫻井英幸，秋元哲夫，石田裕二，岩田宏満，大島淳二郎，河村淳史，小阪嘉之，副島俊典，出水祐介，中尾朋平，橋本孝之，原田英幸，福島 敬，細野亜古，水本斉志，茂木 厚，松村 明，高橋 満，斉藤 高，鈴木涼子，福島紘子

参考文献

- 1) Mindsからの提言 希少疾患など，エビデンスが少ない領域での診療ガイドライン作成.
<http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/Proposal2.pdf>
(公益財団法人日本医療機能評価機構ウェブサイト，2016年7月12日掲載)
- 2) 福井次矢，山口直人（監），森實敏夫，吉田雅博，小島原典子（編）：Minds診療ガイドライン作成の手引き2014，日本医療機能評価機構，医学書院，2014

小児・AYA (Adolescent and young adult) 世代のがんと陽子線治療

1 小児・AYA世代のがんの特徴

小児がんは、きわめて稀少ながんであり、日本では年間約2,500例が発症している¹⁾。そのうち約半数は白血病や悪性リンパ腫などの血液系腫瘍であり、残る半数は脳脊髄や頭頸部、体幹部、四肢などに発症する固形がんである。

小児がんには、脳腫瘍、肉腫、胎児性腫瘍など、多種の組織型の腫瘍が発症し、それぞれが多様性に富んだ経過をたどることも大きな特徴である。発症時の状態や治療への反応、有害事象についてもさまざまな病態が認められ、患児1人ひとりに個性的な経過がみられる。

小児がんは発見が難しく、進行した状態で見つかることが多いが、治療に対する感受性が高いことも特徴である。現在のがん治療は、化学療法、外科療法、放射線療法が3つの柱であり、それぞれを最適に組み合わせた集学的治療の進歩により、小児がんの約70～80%が治癒する時代となった¹⁻³⁾。現在の標準治療法では、遠隔転移を有する腎芽腫は約90%、神経芽腫では約40%の長期生存が期待できることが知られており^{4,6)}、化学療法の感受性が高い腫瘍では、遠隔転移例があっても十分に根治が望める。つまり、小児がんの場合は、成人腫瘍における「根治治療」や「延命治療」といった概念がそのまま当てはまらないことも多いので、診療にあたっては注意を要する。

以上のように、成人のがんと比べると、稀少性、多様性、および高い治癒可能性があることが、小児固形がんの3つの特徴といえる。

小児がん治療の大きな問題点として、その稀少性ゆえに、豊富な経験を持つ専門医が少ないことが挙げられる。小児がんの診療にあたっては、多分野の診療科医師によるカンサーボードを実施するだけでなく、診療に携わる多種のメディカルスタッフとの密接な連携に基づいて十分な意見交換を行った後に、個々の患者の治療選択がなされるべきである。

2 小児・AYA世代のがんに対する放射線治療の役割と陽子線治療

小児がんの治癒率の向上によりがんサバイバーが増加し、その生活の質が明らかになるとともに、治療に伴う晩期有害事象が注目されるようになった。放射線治療は重要な局所療法としての役割を担っているが、成長・知能・内分泌機能への影響や、二次がんなどの晩期有害事象と密接な関係が指摘されている⁷⁻¹⁰⁾。

現在のがんの放射線治療では、X線を用いることが多い。X線は、体内に少しずつ吸収されながら透過していく性質があるため、病巣の部分以外であっても、X線の「通り道」はすべて放射線が照射される。そのため、病巣への線量の集中性を高め、正常組織への線量の低減をはかる治療法として、定位放射線治療や強度変調照射報などの技術開発が進み、成人のがんでは一般の診療技術として比較的広く用いられている。これらの治療法は、小児がんにも応用可能な技術であるが、その実施状況の報告は少ない。

一方で、陽子線治療には、陽子（水素原子核）を用いる。陽子は加速器により光の速さの約60%に加速された陽子線となる。体内に照射された陽子線は、エネルギーに応じて一定の深さで停止し、そのエネルギーを組織に与える。つまり、陽子線をコントロールして腫瘍の位置で止め、かつ腫瘍の形状に合わせて止めることによって、病巣に集中しつつ正常組織への線量の低減をはかることが可能である。小児がんの集学的治療の中で、放射線治療の1つである陽子線治療は、晩期有害事象の低減のためのモダリティとして利用されてきているのが現状である。

X線と陽子線の生体への作用を比較すると、10%程度ではあるが陽子線の作用が強いことが知られている¹¹⁾。実際の治療においては、効果が同等となる線量に換算して投与することで、これまでの小児がんに対するX線治療のプロトコルをもとに治療計画を立てることが可能と考えられる。

3 小児・AYA世代のがんに対して陽子線治療の非適応を考慮すべき病態

前述したように、長期的な晩期有害事象の低減が、陽子線治療の第一の利点と

考えられるため、下記の状態の場合は、陽子線治療の非適応を考慮すべき病態である。

①緊急的照射として実施する場合

腫瘍による脳・脊髄の圧迫が急激に発症し恒久的な障害の可能性がある場合、気管気管支または大血管などの圧迫により急激に重篤な状態に至る可能性のある場合には、小児がんにおいても緊急照射が行われる場合がある。このような場合には、最も早期に治療できる放射線治療法について検討し、早急に実施すべきである。

②照射対象部位以外にも多数の活動性病巣が認められ、長期的に予後不良と考えられる場合、および明らかな対症療法として実施する場合

患児に選択できる治療法を考慮したときに、コントロール不良と予想される複数の病巣が多部位に認められる場合には、晩期有害事象の軽減が患児のメリットになりえないため、陽子線治療の適応とすべきではない。ただし、前述したように小児がんには遠隔転移を有する場合でも、十分に根治を望める病態も存在するため、陽子線治療の適応の判断は、関係する多くの診療科の参加により質の担保されたカンサーボードでの議論が必要である。

なお日本の保険適用（平成28年改定版）には、「陽子線治療は、小児腫瘍（限局性の固形悪性腫瘍に限る）に対して根治的な治療法として行った場合にのみ算定し、数カ月間の一連の治療過程に複数回の治療を行った場合でも、所定点数は1回のみ算定する」と記載され、悪性であること、根治的であることを保険適用の条件としている¹²⁾。

一方で、米国放射線腫瘍学会のモデルポリシー（2017年版）では、小児については悪性・良性を問わず陽子線治療の適応としており、原則として根治的であることを適応条件とするが、対症療法であっても有効性・安全性が優ると判断されれば、陽子線治療の適応としている¹³⁾。

4

小児・AYA世代のがんに陽子線治療を実施するうえでの注意点

小児がんを取り扱う陽子線治療施設は、小児がんに精通した小児腫瘍医、放射線腫瘍医、脳神経外科医、整形外科医などの専門医、および関連するメディカル

スタッフが勤務していることが望まれる。

小児がんは集学的治療を実施することが重要であるため、継続すべき化学療法などの標準治療が、陽子線治療を受けるために中止されることは避けるべきである。また、陽子線治療施設が最適な時期に患児を受け入れることが困難な場合も想定される。さらに、治療による有害事象等により全身状態が不良となっている場合も、転院によるリスクが生じることになる。そのような場合は、離れた陽子線治療施設に転院することが必ずしも有益ではない。

個々の患児に有用な陽子線治療を提供するためには、病院間の密な連携のみならず、医療者、メディカルスタッフの密な情報交換が必要である。

5 陽子線治療の最近の技術的研究課題

①陽子線照射方法の改良による線量分布の改善

多くの施設で用いられている陽子線治療法は、さまざまなフィルターを通して、腫瘍の形状に合わせた陽子線ビームを一度に照射する方法（ブロードビーム法）である。病巣に均等な線量が短時間で投与できるため、呼吸性移動のある巨大腫瘍などには適した治療である。しかし、ターゲットの形状によっては、ターゲット辺縁の近位部に余分な高線量域が生じることや、フィルターからの不要な中性子線の発生があり、二次がんの発生の要因になりうることが指摘されている¹⁴⁾。

そのため、数ミリの小さなビームを用いて、ターゲットを塗りつぶすように照射するスキニング法を取り入れる施設が多い。ターゲット辺縁の高線量域が生じることがないこと、また中性子の発生が少ないことが利点である。また、ターゲットおよび周辺臓器の線量を容易に変化させることが可能であるため、強度変調陽子線治療（intensity modulated proton therapy：IMPT）が可能となる¹⁵⁾。呼吸性移動臓器への対策や線量分布の最適化などの問題点はあるが、今後の主流になっていく照射法である。

②スペーサーを用いた安全性の向上

放射線治療計画においては、正常組織への線量を可能な限り低下させる努力を要する。しかし、照射したい病巣と問題となる正常組織が接している場合には、陽子線を用いて線量分布を改善しても正常組織への線量低減が十分にできず、目

的とする根治的な放射線量を投与できないことが想定される。

このため、人為的に腫瘍と正常組織の間のスペースを空けるための技術が開発されている。具体的には、手術操作でスパーサーと呼ばれる物質を挿入するもの、また注射器等を用いてゲル状の物質を投与するものなどがある^{16, 17)}。体内に挿入する物質としては、吸収性の素材の開発が期待されている。

参考文献

- 1) 公益財団法人がん研究振興財団：「がんの統計'16」
- 2) Cancer Research UK : Children's cancer survival statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/childrens-cancers/survival> (アクセス日, 2018/2/26)
- 3) American childhood cancer organization : US childhood cancer statistics. <https://www.acco.org/us-childhood-cancer-statistics/> (アクセス日, 2018/2/26)
- 4) 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 小児腎腫瘍, 金原出版, 2008
- 5) 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
- 6) Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al : The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system : an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27 : 289-297, 2009
- 7) Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al : Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer : the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 19 : 3163-3172, 2001
- 8) Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al : Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 297 : 2705-2715, 2007
- 9) Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al : Second neoplasms in survivors of childhood cancer : findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 27 : 2356-2362, 2009
- 10) Tukenova M, Diallo I, Hawkins M, et al : Long-term mortality from second malignant neoplasms in 5-year survivors of solid childhood tumors : temporal pattern of risk according to type of treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19 : 707-715, 2010
- 11) Paganetti H : Nuclear interactions in proton therapy : dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles. *Phys Med Biol* 47 : 747-764, 2002
- 12) 保医発0304第3号 : p.471 (アクセス日, 2018/2/26)
- 13) ASTRO model policies, 2013.
https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/

- Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf (アクセス日, 2018/2/26)
- 14) Schneider U, Hålg R : The impact of neutrons in clinical proton therapy. *Front Oncol* 5 : 235, 2015
 - 15) Mohan R, Grosshans D : Proton therapy - Present and future. *Adv Drug Deliv Rev* 109 : 26-44, 2017
 - 16) Fukumoto T, Komatsu S, Hori Y, et al : Particle beam radiotherapy with a surgical spacer placement for advanced abdominal leiomyosarcoma results in a significant clinical benefit. *J Surg Oncol* 101 : 97-99, 2010
 - 17) Karsh LI, Gross ET, Pieczonka CM, et al : Absorbable Hydrogel Spacer Use in Prostate Radiotherapy : A Comprehensive Review of Phase 3 Clinical Trial Published Data. *Urology* 115 : 39-44, 2018

陽子線治療を用いた 小児がん治療における システマティックレビュー (SR)

SR-1：陽子線治療の線量分布に対する医学物理学的研究の
システマティックレビュー

SR-1.1：全脳全脊髄照射 (craniospinal irradiation : CSI)

1 方法と結果

PubMedを用いて「Key word : proton, (child OR children OR childhood OR pediatric OR pediatrics), (dose OR volume OR comparison), 言語 : English, 期間 : 1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、840編の文献が該当した。この840編の中から、2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児、陽子線治療、DVH評価」に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみに抽出された文献は再評価を行い、81編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、文献を「症例数、疾患名、照射部位、DVHの比較の有無」により分類し、「X線治療とDVH上での比較がある文献、X線治療と陽子線治療の差が数値化されている文献、10例以上の解析が行われている文献」のすべてを満たす23編（全脳全脊髄8編、脳局所9編、頭頸部/体幹部6編）を最終的に選択した。本項では、全脳全脊髄照射について検討した8編について、その意義を検討した。

CSIにおけるX線治療と陽子線治療の線量分布比較は数多く報告されている。Cochranらは、髄芽腫を中心とした39例に対して、CSI 23.4Gy (RBE) + 後頭蓋窩30.6Gy (RBE) の照射を施行した場合、X線3D-CRTより陽子線治療の方が、晩期有害事象として白内障につながる水晶体への線量を約1/5に有意に低減させることを報告している ($p=0.0001$)¹⁾。Yoonらは、CSI 36Gy (RBE) 施行の10症例において、陽子線治療により、X線による3D-CRT、IMRTよりも、食道、胃、肝臓、肺、脾臓、腎臓をはじめとした多数の臓器において、平均線量が

低減され正常組織の照射体積を減らすことが可能であり、X線より過剰絶対リスクが低下可能であるという予測を報告している²⁾。

Brodinらは、10例の髄芽腫において、X線3D-CRT、VMAT、IMPTによるCSIを比較した結果、陽子線治療により病巣への線量の集中性が改善し、視交叉、下垂体や脳幹などの多数の臓器への線量低下が可能で、陽子線治療は二次がんリスクとこれらの臓器への有害事象の低減に寄与することを報告している³⁾。また、X線による3D-CRT、VMATとIMPTによるCSIと比較すると、心臓の平均照射線量を低減することが陽子線治療では可能であり、X線より、生命予後を1.09～1.46年改善することが可能で、二次がんリスクも15～22%低下可能であるという予測を報告している⁴⁾。

Howellらは、18例の髄芽腫において、X線の3D-CRTと陽子線治療によるCSI 23.4Gy (RBE) を比較すると、陽子線治療では、食道、心臓、肝臓や甲状腺などの正常臓器への低線量域（線量の5～20%が照射される体積）を有意に縮小することが可能であったと報告している ($p<0.01$)⁵⁾。またSongらも、30例の髄芽腫や胚細胞腫瘍において、CSI 19.8～39.6Gy (RBE) を施行した場合、X線の3D-CRTと陽子線での治療計画の比較では、陽子線治療のほうが、有意に肝臓と腸管の照射体積や平均線量を低減させることが可能であったと報告している⁶⁾。

Zhangらは、17例の髄芽腫において、X線の3D-CRTと陽子線治療によるCSI 23.4Gy (RBE) の線量分布を比較した場合、陽子線治療は、胃、大腸、肝臓、肺、心臓、乳房、前立腺、膀胱、甲状腺など多岐にわたる正常臓器への照射線量を低減し、特に心臓では中央値線量を10.4Gy (RBE) から0.2Gy (RBE) と低減できたとしており、予測計算では二次がんや心疾患リスクの有意な低減 ($p=0.001$) に寄与することを報告している⁷⁾。

Munckらは、24例の小児腫瘍のうち、11例のCSI [23.4～36Gy (RBE)] + 局所boost [19.8～32.4Gy (RBE)] が施行された症例に対して、X線3D-CRTと陽子線で線量分布比較を施行すると、海馬、蝸牛、下垂体など、頭蓋内臓器への線量低減が陽子線治療により可能となるため、将来的な高次脳機能障害や、記憶力低下、聴力低下、成長ホルモン抑制などの機能障害の低減にも寄与しうることを報告している⁸⁾。

表 線量分布の比較：全脳全脊髄照射

著者, 報告年, 文献番号	症例数	評価項目	照射方法	リスク臓器線量	備考
Cochran et al, 2008 (1)	39 (MB30, PB3, GCT2, others4)	左右水晶体	3D-CRT/PBT (Lateral) / PBT (Angled) ・全脳全脊髄 23.4 GyE + 後頭蓋窩 30.6 GyE	3D-CRT/PBT (Lateral) / PBT (Angled) ・左-右水晶体 D5% (Gy) 23.5/21.5/6.1~24.3/18.4/7.9 ・左-右水晶体 D50% (Gy) 15.7/17.5/3.3~21.2/15.5/4.4 ・左-右水晶体 D90% (Gy) 7.7/12.2/1.7~11.1/11.0/2.1 (p=0.0001)	・特になし
Yoon et al, 2011 (2)	10 (ALL1, MB2, PNCT2, PB1, GCT3, others2)	食道, 胃, 肝臓, 肺, 膀胱, 腎臓など	3D-CRT/IMRT/PBT ・局所照射 ・全脳全脊髄 36 GyE	3D-CRT/IMRT/PBT 平均線量 (GyE) : 食道 34.6/22.9/19.4, 胃 3.6/4.5/0.6, 肝臓 8.0/6.1/0.3, 肺 4.6/4.0/2.5, 膀胱 22.9/13.3/0.2 腎臓 4.3/4.9/2.2, その他低線量域を縮小	・過剰絶対リスクの予測計算あり
Brodin et al, 2011 (3)	10 (MB)	視交叉, 下垂体, 視床下部, 脳幹, 小脳, 甲状腺, 視神経, 水晶体, 網膜, 蝸牛	3D-CRT/RapidArc/IMPT ・全脳全脊髄 23.4 GyE or 36 GyE + 後頭蓋窩 30.6 GyE or 18 GyE Boost	・3D-CRT/RapidArc/IMPT ・Conformity Index (PTV) 0.61/0.73/0.89	・二次がんリスクと有害事象予測計算あり
Brodin et al, 2012 (4)	10 (MB)	心臓	3D-CRT/VMAT/IMPT ・全脳全脊髄 36 GyE + 後頭蓋窩 18 GyE Boost	3D-CRT/VMAT/IMPT ・心臓平均線量 (Gy) : 18.9/7.3/- ・生命予後 : VMAT/IMPT 1.09/year ・3D-CRT/VMAT 0.37/year ・二次がん : 33%/40%/18%	・治療による寿命短縮, 二次がんの予測計算あり
Howell et al, 2012 (5)	18 (MB)	食道, 心臓, 腎臓, 肝臓, 肺, 甲状腺	3D-CRT/PBT ・全脳全脊髄 23.4 GyE	3D-CRT/PBT V20~V5 : 食道 65.87~99.61/3.89~24.67, 心臓 2.80~60.68/0.03~1.31, 腎臓 2.03~8.89/0.60~10.58, 肝臓 3.09~24.78/0.08~1.10, 肺 3.07~11.69/2.27~11.31, 甲状腺 11.91~92.50/0.00~0.76 (%) (p<0.01 腎臓・肺 V10,V5以外)	・特になし
Song et al, 2014 (6)	30 (MB, GCT など)	肝臓, 腸管	3D-CRT/PBT ・全脳全脊髄 19.8~39.6 GyE	3D-CRT/PBT ・肝臓照射体積 : 61/8 (%) ・肝臓平均線量 : 9.7/0.7 (GyE) ・腸管照射体積 : 59/14 (%) ・腸管平均線量 : 11.9/1.1 (GyE) (p<0.001)	・特になし
Zhang et al, 2014 (7)	17 (MB)	胃, 大腸, 肝臓, 肺, 心臓, 乳房, 前立腺, 膀胱, 甲状腺	3D-CRT/PBT ・全脳全脊髄 23.4 GyE	3D-CRT/PBT 中央値線量 : ・胃 3.4/0.1, 大腸 5.6/0.2, 肝臓 5.1/0.2 ・肺 3.2/1.8, 心臓 10.4/0.2, 乳房 1.7/0 ・前立腺 0.9/0, 膀胱 1.9/0, 甲状腺 15.3/0.1 (GyE)	・二次がん, 心疾患リスクの予測計算あり (p=0.001)
Munck et al, 2016 (8)	24 (全脳全脊髄11, 頭蓋内8, 頭頸部3, 傍髄膜3)	海馬, 蝸牛, 下垂体, 甲状腺, 心臓, 肺	3D-CRT/PBT ・全脳全脊髄 23.4~36 GyE + 局所 Boost 19.8~32.4 GyE	3D-CRT/PBT 平均線量 : 海馬 42.5/36.9, 蝸牛 37.7/33.7 下垂体 36.5/33.8, 甲状腺 18.6/0.2 心臓 17.3/0.6, 肺 5.6/3.0 (GyE)	・全脳全脊髄照射を施行した11例での比較のみ記載 ・その他成長ホルモン低下の抑制など

GyE : Gy (RBE), MB : 髄芽腫, PB : 松果体芽腫, GCT : 胚細胞腫瘍, PNCT : 原始神経外胚葉腫瘍, PBT : 陽子線治療

2 解説

小児がんに対するCSIにおいて、医学物理学（線量分布）の視点から、従来のX線治療と比較して、陽子線治療では正常組織への線量分布が改善することは明らかであると考えられる。正常臓器への照射線量の低減は、成長障害や知能低下といった晩期有害事象や心疾患などの生命予後リスクの低減に寄与すると考えられる。また、将来の二次がんの予測からは、陽子線治療による低減が期待できる。しかしながら、有害事象や二次がんの減少といった陽子線治療による利益の厳密な評価については、実臨床において長期的な経過観察が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Cochran DM, Yock TI, Adams JA, et al : Radiation dose to the lens during craniospinal irradiation-an improvement in proton radiotherapy technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70 : 1336-1342, 2008
- 2) Yoon M, Shin DH, Kim J, et al : Craniospinal irradiation techniques : a dosimetric comparison of proton beams with standard and advanced photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 637-646, 2011
- 3) Brodin NP, Munck Af Rosenschöld P, Aznar MC, et al : Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol* 50 : 806-816, 2011
- 4) Brodin NP, Vogelius IR, Maraldo MV, et al : Life years lost—comparing potentially fatal late complications after radiotherapy for pediatric medulloblastoma on a common scale. *Cancer* 118 : 5432-5440, 2012
- 5) Howell RM, Giebler A, Koontz-Raisig W, et al : Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton and photon craniospinal irradiations for medulloblastoma. *Radiat Oncol* 7 : 116, 2012
- 6) Song S, Park HJ, Yoon JH, et al : Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors. *Acta Oncol* 53 : 1158-1164, 2014
- 7) 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
- 8) Munck af Rosenschöld P, Engelholm SA, Brodin PN, et al : A Retrospective Evaluation of the Benefit of Referring Pediatric Cancer Patients to an External Proton Therapy Center. *Pediatr Blood Cancer* 63 : 262-269, 2016

SR-1.2：頭蓋内局所照射

1 方法と結果

PubMedを用いて「Key word：proton, (child OR children OR childhood OR pediatric OR pediatrics), (dose OR volume OR comparison), 言語：English, 期間：1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、840編の文献が該当した。この840編の中から、2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児，陽子線治療，DVH評価」に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみに抽出された文献は再評価を行い、81編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、「文献を症例数，疾患名，照射部位，DVHの比較の有無」により分類し、「X線治療とDVH上での比較がある文献，X線治療と陽子線治療の差が数値化されている文献，10例以上の解析が行われている文献」のすべてを満たす23編（全脳全脊髄8編，脳局所9編，頭頸部/体幹部6編）を最終的に選択した。本項では，脳局所照射について検討した9編について，その意義を検討した。

小児脳腫瘍に対する陽子線局所照射について10例以上のDVH解析を行っている9編の文献すべてで正常脳の平均線量が評価され，すべての解析でX線治療と比較して，陽子線治療により正常脳の平均線量の低減が可能であった^{1,9)}。照射法が不均一であるものの，脳への局所照射では陽子線治療を用いることにより通常のX線治療（3D-CRTもしくはIMRT）と比較して正常脳の平均線量を22～42%低減可能であった^{2,7,9)}。Merchantらは視神経の神経膠腫10例に対するX線治療と陽子線治療のDVH比較および機能予測評価を行い，陽子線治療がDVH上の計算では視機能温存に寄与すると報告している¹⁾。

Brodinらは髄芽腫への局所ブースト照射の際に，陽子線治療を用いて海馬への照射を最小限にすることにより作業効率，記憶などの機能温存に寄与すると報告している⁶⁾。Freundらは放射線生物学的反応モデル（NTCP）を用いて，脳局所照射時の影響予測を行い，陽子線治療を用いると有害事象のリスクが5割以下になると報告している⁷⁾。また，側頭葉，視床下部，下垂体，海馬，脳幹，視交

表 線量分布の比較：脳の局所照射

著者, 報告年, 文献番号	症例数	評価項目	照射方法	正常脳の平均線量	陽子線による正常組織 の線量 (X線との比較)	備考
Merchant et al, 米 St Jude 2008 (1)	40 (OPG, CR, EP, MB 各 10)	正常脳, 側頭葉, 視床下部, 蝸牛	・ Proton (PBT) ・ Photon (XRT)	数値記載なし (DVH上は低下)	すべてのROで線量低下 (DVH上)	・ IQ 低下 (MB) XRT 15/5y, PBT 5/5y ・ WIAT (OPG) XRT 12/5y, PBT 4/5y
Macdonald et al, 米 MGH 2008 (2)	17 (EP)	正常脳, 側頭葉, 脳幹, 下垂体, 視交叉, 蝸牛, 視床下部	・ Proton, IMPT, IMRT ・ 局所照射 ・ 55.8 GyE	・ テント上 IMPT 5, PBT 7, IMRT 12 ・ テント下 IMPT 6, PBT 9, IMRT 13	視床下部以外のすべての ROで線量低下	特になし
Macdonald et al, 米 MGH 2011 (3)	22 (GCT)	正常脳, 全脳室, 側頭葉, 視交叉, 視神経	・ IMRT, 3D-CPT, IMPT ・ 全脳室照射 ・ 23.4 GyE	IMRT / 3D-CPT / IMPT 15.7 / 10.0 / 9.4	全脳室以外のすべての ROで線量低下	特になし
Boehling et al, 米 MDA 2012 (4)	10 (CR)	正常脳, 脳幹, 血管, 海馬	・ IMRT, 3D-CPT, IMPT ・ 局所照射 ・ 50.4 GyE	IMRT / 3D-CPT / IMPT 8.3 / 7.0 / 6.2	血管以外のすべてのRO で線量低下	特になし
Beltran et al, 米 St Jude 2012 (5)	14 (CR)	正常脳, 側頭葉, 蝸牛, 海馬, 全身, 視神経, 視交叉, 脳幹	・ IMRT, DSP, IMPT ・ 局所照射 ・ 54 GyE	IMRT / DSP / IMPT 12.22 / 9.48 / 7.58 (p = 0.001)	脳幹以外のすべてのRO で線量低下	特になし
Brodin et al, スウェーデン, Sahlgrenska Hp 2014 (6)	17 (MB)	正常脳, 海馬, 蝸 牛, 下垂体, 眼 球, 耳下腺, 視交 叉	・ 3D-CRT, IMRT, PBT ・ Boost部分 ・ 30.6 GyE	3D-CRT / IMRT / PBT 6.1 / 5.9 / 3.8	すべてのROで線量低下	・ IMRT-PBT比較 ・ Organization 25% ↓ ・ Memory 12% ↓ ・ Task efficiency 31% ↓
Freund et al, 米, Mary Bird Hp 2015 (7)	13 (GI 8, EP 5)	正常脳, 脳幹, 視交叉	・ IMRT, PSPT, IMPT ・ 局所照射 ・ 59.4 GyE	IMRT / PSPT / IMPT 17.5 / 7.9 / 10.3	すべてのROで線量低下	NTCP ・ PSPT/IMRT 0.5 ・ IMPT/IMRT 0.32
Park et al, 韓, Goyang-Si PC 2015 (8)	17 (GCT)	正常脳, 側頭葉, 海馬, 下垂体	・ IMRT, PSPT, SSPT ・ 全脳室照射	IMRT / PSPT / SSPT 22.1 / 19.8 / 17.5 (p=0.05)	下垂体以外のすべての ROで線量低下	特になし
Harabi et al, 独, Heidelberg 2016 (9)	36 (GL, 30歳以下)	正常脳, 脳幹, 脳室, 海馬, 視神経, 内耳, 視交叉, 視床	・ 3D-CRT, PBT ・ 局所照射 ・ 54 GyE	3D-CRT / PBT 37.2 / 23.1 (p=0.001)	すべてのROで線量低下	特になし

OPG: 視神経腫瘍, CR: 頭蓋咽頭腫, EP: 上衣腫, MB: 髄芽腫, GCT: 胚細胞腫瘍,
GI: 神経膠腫, WIAT: Wechsler individual achievement test, RO: リスク臓器, IMRT-PBT比較: Boosted risk differences,
DSP: 重散乱体陽子線治療, PSPT: Passive scattered proton therapy, SSPT: スポットスキミング陽子線治療

又、視神経、蝸牛、内耳、眼球などのDVH評価が行われ、表のようにほとんどのリスク臓器は陽子線治療により線量の低減が期待できる。一部のリスク臓器においては陽子線治療とX線治療が同程度の照射線量となるが、陽子線治療が放射線治療よりもリスク臓器の線量が増加する報告は認められなかった。

以上のように、小児頭蓋内腫瘍に対する局所照射において、陽子線治療とX線治療を比較した文献すべてで、陽子線治療によってリスク臓器の照射線量低減が可能であると報告されている。

2 解説

本章で検討したすべての文献で、陽子線治療はX線治療と比較してリスク臓器の照射線量低減が可能であったと報告されている。また、3編の文献では、線量低下により晩期有害事象が減少すると予測している。したがって、線量分布の改善が実際の有害事象の低減に直接結びつくとは断定できないことを考慮する必要はあるが、陽子線治療による頭蓋内局所照射においてリスク臓器の線量低減が可能であると考えられた。ただし、これらはDVHを用いた線量分布の比較による検討結果であり、陽子線治療の評価には長期的な経過観察と症例数の蓄積が不可欠と考えられる。

参考文献

- 1) 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
- 2) MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, et al : Proton radiotherapy for childhood ependymoma : initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71 : 979-986, 2008
- 3) MacDonald SM, Trofimov A, Safai S, et al : Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors : early clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 : 121-129, 2011
- 4) Boehling NS, Grosshans DR, Bluett JB, et al : Dosimetric comparison of three-dimensional conformal proton radiotherapy, intensity-modulated proton therapy, and intensity-modulated radiotherapy for treatment of pediatric craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : 643-652, 2012
- 5) Beltran C, Roca M, Merchant TE : On the benefits and risks of proton therapy in

- pediatric craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : e281-287, 2012
- 6) Brodin NP, Munck af Rosenschöld P, Blomstrand M, et al : Hippocampal sparing radiotherapy for pediatric medulloblastoma : impact of treatment margins and treatment technique. *Neuro Oncol* 16 : 594-602, 2014
 - 7) Freund D, Zhang R, Sanders M, et al : Predictive Risk of Radiation Induced Cerebral Necrosis in Pediatric Brain Cancer Patients after VMAT Versus Proton Therapy. *Cancers (Basel)* 7 : 617-630, 2015
 - 8) Park J, Park Y, Lee SU, et al : Differential dosimetric benefit of proton beam therapy over intensity modulated radiotherapy for a variety of targets in patients with intracranial germ cell tumors. *Radiat Oncol* 10 : 135, 2015
 - 9) Harrabi SB, Bougatf N, Mohr A, et al : Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlenther Onkol* 192 : 759-769, 2016

1 方法と結果

PubMedを用いて「Key word：proton, (child OR children OR childhood OR pediatric OR pediatrics), (dose OR volume OR comparison), 言語：English, 期間：1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、840編の文献が該当した。この840編の中から、2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児，陽子線治療，DVH評価」に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみが抽出した文献は再評価を行い、81編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、文献を「症例数，疾患名，照射部位，DVH比較有無」で分類し、「X線治療とDVH上での比較がある文献，X線治療と陽子線治療の差が数値化されている文献，10例以上の解析が行われている文献」のすべてを満たす23編（脳局所9編，全脳全脊髄8編，頭頸部/体幹部6編）を最終的に選択した。本章では，頭頸部および体幹部照射について検討した6編について，その意義を検討した。

Kozakらは，傍髄膜横紋筋肉腫に対するIMRTと陽子線治療の線量分布比較を行い，陽子線治療によって多くの臓器で有意な線量低減が達成できたことを報告している（眼球，水晶体，網膜，視神経，視交叉，脳耳下腺，下垂体，涙腺）。しかし，陽子線治療による治療計画がIMRT以上に左右差の大きな線量分布を形成する可能性も報告しており，陽子線治療により非対称性成長発育のリスクが高まる可能性が示唆されている。著者は，これらの線量分布が臨床的にどのような結果をもたらすのか，長期的な評価が必要であると結論付けている¹⁾。Ladraらは，頭頸部原発横紋筋肉腫に対し，IMRTと陽子線治療の線量を視交叉，下垂体，視床下部，脳幹，小脳，甲状腺，視神経，水晶体，網膜，蝸牛，耳下腺について比較し，甲状腺と患側の蝸牛を除く全臓器において陽子線治療が線量を有意に低減させることが可能であったと報告している²⁾。この報告では，IMRTの平均累積線量は陽子線と比較して頭頸部では1.8倍，眼窩では3.5倍高かった。また陽子線治療により，眼窩原発症例全例で側頭葉，涙腺，視床下部，下垂体，上

顎、対側の水晶体と網膜について、骨盤原発症例では性腺、骨盤骨、大腿骨頭すべてで線量が有意に低減していた。さらに、Grantらは、耳下腺腫瘍に対するX線/電子線治療群11例と陽子線治療群13例での線量分布、急性期有害事象との比較を報告している³⁾。線量分布比較では、陽子線治療群において、眼・視神経・下垂体・側頭葉・甲状腺・脊髄・耳下腺・口腔・内耳のうち、甲状腺・患側眼・側頭葉・口腔・患側顎関節・患側蝸牛以外で線量を低減しえたと報告している。Grade 2/3の急性有害事象に関しては、皮膚障害はX線/電子線群で54%に対し、陽子線単独群では53%と同等であった。粘膜障害はそれぞれ91%対46%、食欲低下は27%対0%であり、皮膚障害以外の急性障害を有意に低減したと報告している。ただ、同側頸部照射の頻度はX線/電子線群で多く[X線/電子線群 vs. 陽子線治療群：8/11 (73%) vs. 4/13 (31%), $p=0.10$]、その解釈には注意を要する。

縦隔への照射については、Andolinoらによる10～18歳の女性ホジキンリンパ腫患者10例の検討では、乳房への照射回避を目的にしたリンパ領域照射において、X線の3D-CRTに対して陽子線治療を行うことで肺・心臓・甲状腺・脊髄・食道のうち、乳房、肺と甲状腺の平均線量、乳房の最大線量を低減可能であったと報告している⁴⁾。同様の検証はHoppeらより報告されているが、X線3D-CRT、IMRT、陽子線治療を比較し、陽子線治療で心臓に対する平均線量を低減可能であったと報告している⁵⁾。この報告では、X線の3D-CRTとIMRTの比較では心臓への平均線量に有意差は認めなかった。

腹部への照射については、Hill-Kayserらが腹部原発神経芽腫におけるIMRTと陽子線治療の比較を行っているが、患側腎においては線量の有意差はなかったものの、肝臓と対側腎の線量が有意に低減可能であったと報告している⁶⁾。肝臓の20%体積および50%体積へ照射される線量は、ともに陽子線でIMRTより有意に低減していた($p<0.001$)⁴⁾。さらに、腸管の50%体積へ照射される線量は陽子線でIMRTより有意に低減していた($p=0.01$)。

2 解説

頭頸部腫瘍では眼球、脳、内耳などへの影響が、体幹部腫瘍では心、肺、肝、腎や消化管および性腺などへの放射線治療の影響が問題となる。

表 線量分布の比較：頭頸部・体幹

著者，報告年， 文献番号	症例数	評価項目	照射方法	リスク臓器平均線量	備考
Kozak et al, 米, MGH 2009 (1)	10 (PRMS)	眼球，水晶体，網膜， 視神経，視交叉，脳， 蝸牛，下垂体，耳下腺	IMRT, PBT ・局所照射 ・50.4 GyE/28回	IMRT/PBT ・網膜 9.0/2.8 ・視神経 16.3 / 6.7 ・耳下腺 28.7 / 14.1 ・蝸牛 32.4 / 11.4 ・眼球，水晶体，脳は有意差なし	特になし
Ladra et al, 米, MDA 2014 (2)	54 (PRMS)	視交叉，下垂体，視 床下部，脳幹，小脳， 甲状腺，視神経， 水晶体，網膜，蝸牛	IMRT, PBT ・局所照射	ほぼ全てのROで線量低減	特になし
Grant et al, 米, Baylor College 2015 (3)	24 (耳下腺腫瘍)	眼，視神経，下垂体， 側頭葉，甲状腺，脊髄， 耳下腺，口腔，内耳	Photon + PBT, PBT, alone 局所照射 60 GyE	甲状腺，患側眼，側頭葉， 口腔以外のROで線量低減	特になし
Andolino et al, 米, Indiana Univ 2011 (4)	10 (縦隔HL)	肺，心臓，甲状腺， 脊髄，食道	3D-CRT, PBT ・リンパ領域 21 GyE	3D-CRT / PBT ・肺 10.6 / 9.1 ・甲状腺 21.5 / 15.8 ・その他は有意差なし	特になし
Hoppe et al, 米, Florida Univ 2012 (5)	13 (縦隔HL)	心臓，上大静脈，上 行大動脈	3D-CRT, IMRT, PBT ・リンパ領域+Boost	3D-CRT / IMRT / PBT ・心臓 21 / 12 / 8 (p=0.005) ・その他は有意差なし	特になし
Hill-Kayser et al, 米, Pennsylvania Univ 2013 (6)	13 (腹部NB)	肝臓，腎臓	IMRT, PBT ・局所照射 ・21.6 GyE	D20, IMRT / PBT ・肝臓 1,155 / 142 (p=0.001) ・同側腎 2,069 / 2,141 (p=0.2) ・対側腎 634 / 100 (p=0.02)	全身，消化 管も線量低 下の記載あ り

PRMS：傍髄膜横紋筋肉腫，RO：リスク臓器，HL：ホジキンリンパ腫，NB：神経芽腫

本項で検討したすべての抽出文献にて陽子線治療がX線治療よりも正常組織の線量低減を達成しやすいことが報告されていることから，陽子線治療は従来のX線治療よりも良い線量分布を提供できる可能性は高いと考える。しかし，陽子線治療は線量分布の左右差をIMRT以上に大きくする可能性を有しているとの報告も存在し，陽子線治療特有の線量分布がどのようなリスクを孕んでいるのかについては慎重に評価されるべきであろう。

今回のSRは線量分布の比較による検討結果であり，多くの症例による長期的な経過観察に基づいた，陽子線治療の線量分布と臨床的評価との対比が不可欠である。

参考文献

- 1) Kozak KL, Adams J, Krejcarek SJ, et al : A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 179-186, 2009
- 2) Ladra MM, Edgington SK, Mahajan A, et al : A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. *Radiother Oncol* 113 : 77-83, 2014
- 3) Grant SR, Grosshans DR, Bilton SD, et al : Proton versus conventional radiotherapy for pediatric salivary gland tumors : acute toxicity and dosimetric characteristics. *Radiother Oncol* 116 : 309-315, 2015
- 4) Andolino DL, Hoene T, Xiao L, et al : Dosimetric comparison of involved-field three dimensional conformal photon radiotherapy and breast-sparing proton therapy for the treatment of Hodgkin's lymphoma in female pediatric patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : e667-e671, 2011
- 5) Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, et al : Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84 : 449-455, 2012
- 6) Hill-Kayser C, Tochner Z, Both S, et al : Proton versus photon radiation therapy for patients with high-risk neuroblastoma : the need for a customized approach. *Pediatr Blood Cancer* 60 : 1606-1611, 2013

SR-2：陽子線治療による二次がん発症に関する システマティックレビュー

1 方法と結果

PubMedを用いて「Key word：proton, (child OR children OR childhood OR pediatric OR pediatrics), (secondary OR radiation-induced), (cancer OR tumor OR neoplasm OR malignancy), 言語：English, 期間1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、158編の文献が該当した。158編の文献を2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児、陽子線治療、照射後二次がんの頻度やリスク評価」に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみが抽出した文献は再評価を行い、70編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、「症例数、インシリコ予測か臨床成績か、疾患名、照射部位」で文献を分類し、「X線治療と陽子線治療の二次がん発症頻度・リスクを比較している文献で、かつ10例以上の解析が行われている文献5編（インシリコ予測3編、臨床成績2編）」を最終的に選択した。

インシリコ予測では、Zhangらは17名の髄芽腫全脳全脊髄照射患者のデータを用いて、X線に対する陽子線の二次がん発症の生涯寄与リスク比は0.10～0.22と予測している¹⁾。Brodinらは10名の髄芽腫全脳全脊髄照射患者のデータを用い、organ-equivalent-dose (OED) コンセプトに従って、X線3D-CRT、VMAT、IMPTの二次がん発症リスクを推定し、IMPTは二次中性子の影響を考慮しても、他のX線を用いた照射よりもリスクが低かったと報告した²⁾。Yoonらは10例の全脳全脊髄照射患者のデータを用いてOEDコンセプトに従い、3D-CRT、トモセラピー、陽子線治療の二次がん発症リスクを推定し、X線による治療では、リスクは陽子線と比較して少なくとも5倍になり、また二次中性子の影響を考慮しても陽子線治療でリスクが軽減されると報告した³⁾。

臨床成績では、Chungらは558例の陽子線患者（小児44例）と、年齢や性別、治療時期、がんの組織型、部位が同一の、米国SEERがん登録患者から抽出された558名のX線治療患者（小児44例）とを比較し、二次がん発症率は陽子線で

5.2%, X線で7.5%, 10年累積発症率は陽子線で5.4%, X線で8.6%, ハザード比は0.52 ($p=0.009$)と報告している(ただし, この中に含まれている小児がん患者には二次がん発症はみられなかった)⁴⁾。またSethiらは, 網膜芽細胞腫84症例において, 放射線誘発または照射野内の10年累積二次がん発症率は, X線14%に対して陽子線で0%と, 有意に減少したと報告した⁵⁾。

2 解説

全身療法としての化学療法と, 局所療法としての手術療法・放射線治療を組み合わせた集学的治療の進歩により, 小児がんの治療成績は向上している。成績向上とともに増加する長期生存例の二次がん発症については, 化学療法および放射線治療の関与が示唆されている。

今回のシステマティックレビューでは, 小児がんに対する全脳全脊髄照射のインシリコ解析において, 陽子線治療は正常組織の線量を低減し, 二次がん発症リスクが低減できるとの報告が認められた。広範囲の照射を実施する全脳全脊髄照射においては, 陽子線治療の利益である正常組織線量の低減効果が大きくなるため, その影響は大きいと予想される。逆に, 照射範囲が限定的な場合は, 陽子線治療の二次がん発症に対する利益は小さくなる可能性がある。

また, 陽子線治療は, X線治療と比較して有意に二次がん発症頻度を低下させるという実際の臨床成績の報告があるが, ランダム化比較試験ではない。しかし, 二次がん発症割合をエンドポイントとして設定する臨床試験は現実的に実施困難と考えられるため, 臨床的エビデンス収集に限界がある。陽子線治療による二次がん発症低減についての今後の評価のためには, 実臨床において長期的な経過観察が必要と考えられる。

参考文献

- 1) 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
- 2) Brodin NP, Munck Af Rosenschöld P, Aznar MC, et al : Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol* 50 : 806-816, 2011

表 陽子線治療とX線治療の二次がん発症頻度・リスクの比較

著者, 報告年, 文献番号	解析方法	症例数 (治療期間) (疾患)	照射方法	二次がん発症頻度・リスク	備考
Zhang et al, 2014 (1)	・ インシリコ	17 (髄芽腫)	・ X線 ・ 陽子線 ・ 全脳全脊髄 23.4 Gy	生涯寄与リスク比 (陽子線/X線) ・ 発症率 0.10～0.22 ・ 死亡率 0.20～0.53	・ 二次中性子の 影響を考慮
Brodin et al, 2011 (2)	・ インシリコ	10 (髄芽腫)	・ X線 (三次元原 体, 回転強度変 調) ・ 陽子線 (強度変 調) 全脳全脊髄 23.4, 36 Gy	(23.4, 36 Gy) ・ 三次元原体 (45%, 54%) ・ 回転強度変調 (56%, 71%) ・ 強度変調陽子線 (7%, 9%)	・ デンマーク人 の平均寿命で 補正した二次 固形がん発症 リスク ・ 二次中性子の 影響を考慮
Yoon et al, 2011 (3)	・ インシリコ	10 (脳腫瘍, 白血 病)	・ X線 (三次元原 体, トモセラビ ー) ・ 陽子線 全脳全脊髄 36 Gy	X線によるリスクは少なくとも 5倍	・ 二次中性子の 影響を考慮
Chung et al, 2013 (4)	・ 多施設共同 研究 ・ 後ろ向き研 究	・ X線 558 (小児 44) ・ 陽子線 558 (小 児44) (1973～2001) (泌尿器, 脳, 頭 頸部腫瘍等)	・ X線 ・ 陽子線 ・ 局所照射	・ X線 42 (7.5%) ・ 陽子線 29 (5.2%) 10年累積発症率 ・ X線 8.6% ・ 陽子線 5.4% ハザード比 0.52 (p=.009)	・ 米国 SEER デ ータベースよ り X線対照群 を抽出 ・ 小児の二次が ん発症なし
Sethi et al, 2013 (5)	・ 多施設共同 研究 ・ 後ろ向き研 究	・ X線 31 ・ 陽子線 55 (1986～2011/ 網膜芽細胞腫)	・ X線 ・ 陽子線 ・ 局所照射	10年累積発症率 ・ X線 14% ・ 陽子線 0%	・ 放射線誘発ま たは照射野内 病変を二次が んと定義

- 3) Yoon M, Shin DH, Kim J, et al : Craniospinal irradiation techniques : a dosimetric comparison of proton beams with standard and advanced photon radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81 : 637-646, 2011
- 4) Chung CS, Yock TI, Nelson K, et al : Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 87 : 46-52, 2013
- 5) Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, et al : Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. Cancer 120 : 126-133, 2013

SR-3：陽子線治療の費用対効果に関する システマティックレビュー

1 背景

陽子線治療はその物理学的特性から照射に伴う有害事象を軽減することが期待されるが、高額な費用がかかる点が問題である。このような新しい治療の費用対効果の妥当性は、客観的指標に基づいて議論される必要がある。

増分費用効果比（Incremental cost-effectiveness ratio：ICER）は新規診療の費用対効果を客観的に評価する医療経済学的指標である。新規診療を受けた患者の質調整生存年〔Quality-adjusted Life Year：QALY，生活の質（Quality of life：QOL）を考慮した生存年〕と標準的な治療法のQALYを求め、新しい治療が1 QALY延長するのに必要な追加費用をICERと定義する。このICERが、設定された基準値や同時期の新規治療のICER、支払意思額（Willingness to pay：WTP）より低い場合、費用対効果が優れると判断される。

また陽子線治療を受けた患者では、治療後の有害事象が軽減することで、従来の治療を受けた場合よりも医療費の総額が減少することがあり、そのような場合も費用対効果が優れていると判断される。

2 方法と結果

PubMedを用いて「Key word：（proton beam OR proton therapy OR proton radiotherapy），（cost OR cost-effectiveness OR economics），言語：English，期間1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、335編の文献が該当した。この335編の文献から、独立した専門医2名、医療経済学者1名がタイトルおよび抄録に基づいて22編の文献を一次選択した。この22編の文献から、本文の内容により、「陽子線治療，費用対効果」に関連する文献12編を最終的に選択した。

陽子線治療の費用対効果研究12編のうち、成人を対象とした研究は8編、小児を対象としたものが4編であった。成人を対象とした研究は「乳癌2編^{1, 2)}，前立

腺癌2編^{3,4)}，頭頸部癌2編^{5,6)}，眼窩内悪性黒色腫1編⁷⁾，肺癌1編⁸⁾」であった。小児は「髄芽腫3編⁹⁻¹¹⁾，脳腫瘍1編¹²⁾」であった。

成人を対象とした研究では，陽子線治療が対象疾患全体において費用対効果が優れているという結論は得られていないが，対象疾患の一部において，費用対効果がよいことが示された。乳癌に対する陽子線治療では，左側乳癌で平均心臓線量が5Gy (RBE) 以上の場合や，心臓障害のリスク因子がある場合に費用対効果が優れていた¹⁾。前立腺癌に対する陽子線治療は，強度変調放射線治療 (IMRT) や定位放射線治療 (SBRT) よりも費用対効果が劣るものの，若年者や高線量が必要な高リスクの症例など，選択された症例では陽子線治療の費用対効果が良好であった⁴⁾。頭頸部癌に対する陽子線治療では，嚥下機能の低下，口腔内乾燥などの有害事象が15%減少するが，23例のうち8例 (35%) のみ費用対効果が良好であった⁵⁾。頭頸部癌に対する陽子線治療，IMRTと通常の放射線治療の費用対効果を比較した研究では，IMRTの方が費用対効果が優れているとしているが，明らかに有害事象の軽減につながる進行症例については，陽子線治療の費用対効果は良好であると報告していた⁶⁾。眼窩内悪性黒色腫に対する陽子線治療は，摘出術よりも費用対効果が劣ると報告されているが，治療間 (陽子線治療，摘出術，密封小線源治療) の差は少なかった⁷⁾。Stage I 非小細胞性肺癌に対する陽子線治療，炭素線治療，X線治療，体幹部定位放射線治療については，手術不適応症例に対しては体幹部定位放射線治療と炭素線治療が，手術適応症例には体幹部定位放射線治療が最も費用対効果が優れていた⁸⁾。

小児に対する陽子線治療の費用対効果に関する4つの研究はすべて脳腫瘍についてのもので，体幹部腫瘍の報告はなかった。小児脳腫瘍の場合，成長ホルモン分泌不全症，IQ低下，聴覚障害，甲状腺機能低下症などの有害事象を軽減できることが陽子線治療の効用と考え，費用対効果が検討されていた。いずれも陽子線治療による有害事象軽減が，費用対効果を向上させると報告していた。4つの研究のうち3つ⁹⁻¹¹⁾ は髄芽腫治療に関するもので成長ホルモン分泌不全症，IQ低下や聴覚神経障害のリスクを減らすため，陽子線治療は費用対効果が優れているとしていた。小児脳腫瘍症例において視床下部と照射野が近い場合には，陽子線であっても照射の影響を避けられず成長ホルモン分泌不全症が生じることが述べられていた。また，治療を受ける年齢によって費用対効果は変化し，4歳時治療

表 陽子線治療の費用対効果を報告した文献

文献番号	参考文献	解析方法	疾患	治療の比較	
1	Mailhot Vega RB et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016	A Markov cohort model	乳癌	・ PBT vs. XRT	
2	Lundkvist J et al, Radiother Oncol. 2005	A Markov cohort model	乳癌	・ PBT vs. XRT	
3	Parthan A et al, Front Oncol. 2012	A Markov cohort model	前立腺癌	・ IMPT or IMRT vs. SBRT	
4	Konski A et al, J Clin Oncol. 2007	A Markov cohort model	前立腺癌	・ PBT vs. IMRT	
5	Cheng Q et al, Radiother Oncol. 2016	A Markov cohort model	頭頸部癌	・ PBT vs. XRT	
6	Ramaekers BL et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013	A Markov cohort model	頭頸部癌	・ IMPT (全症例) vs. IMRT ・ IMPT (対象限定) vs. IMRT	
7	Moriarty JP et al, PLoS One. 2015	A Markov cohort model	眼窩内悪性黒色腫	・ 密封小線源治療 vs. 摘出術 ・ PBT vs. 摘出術	
8	Grutters JP et al, Cancer Treat Rev. 2010	A Markov cohort model	非小細胞肺癌 (Stage I)	・ CIT vs. SBRT ・ PBT vs. CIT	
9	Hirano E et al, J Radiat Res. 2014	A Markov cohort model	髄芽腫	・ PBT vs. XRT	
10	Mailhot Vega RB et al, Cancer. 2013	Monte carlo simulation model	髄芽腫	・ PBT vs. XRT	
11	Lundkvist J et al, Cancer. 2005	A Markov cohort model	髄芽腫	・ PBT vs. XRT	
12	Mailhot Vega R et al, Cancer. 2015	A Markov cohort model	小児脳腫瘍	・ PBT vs. XRT	

QALY : Quality-adjusted life-year (質調整生存年), PBT : Proton beam therapy (陽子線治療), CIT : Carbon ion therapy (炭素線治療), XRT : X-ray radiation therapy (X線放射線治療), IMPT : Intensity modulated proton radiotherapy (強度変調陽子線治療), IMRT : Intensity modulated radiation therapy (強度変調X線治療), SBRT : Stereotactic body radiation therapy (定位放射線治療), QOL : Quality of life (生活の質), ICER : Incremental cost-effectiveness ratio (増分費用効果比), WTP : Willingness to pay (支払い意思額)

	増分費用効果比	支払い意思額	結論
	・ > \$50,000/QALY	\$100,000/QALY or \$50,000/QALY	陽子線治療は費用対効果が優れるケースもある。心臓リスク要因があり、平均心臓線量が5 Gy以上では費用対効果がある。
	・ €66,608/QALY	—	心臓疾患リスクなど特定のリスク因子を伴う例では、陽子線治療の費用対効果が高い。
	・ SBRTと比べて費用が大きく効果が小さい（増分費用：\$46,560,増分効果：—0.047QALY）	・ €50,000/QALY or €66,000/QALY	長期間での治療効果が等しいと仮定すれば、IMRTやPBTと比較して、SBRTの費用対効果が優れている。
	・ 70歳では\$63,578/QALY ・ 60歳では\$55,726/QALY	・ \$50,000/QALY	IMRTと比較してPBTの費用対効果は劣るが、若年者や高線量投与が必要な症例については費用対効果が良好な可能性がある。
	・ €118,546/QALY	・ €80,000/QALY	陽子線治療を行うことにより6カ月後には100%の症例で、12カ月後では91%の症例で嚥下障害や口腔内乾燥などの有害事象軽減につながるが、費用対効果が良好であると結論づけられたのは23例中8例（35%）であった。
	・ €99,510/QALY（全症例）	・ €80,000/QALY	費用対効果が優れているのはIMRTであるが、陽子線治療有効例に限定した場合にはIMPTは費用対効果が優れることがある。
	・ 密封小線源治療 \$77,500/QALY ・ PBT \$106,100/QALY	・ \$50,000/QALY	摘出術が費用対効果が優れているが、陽子線治療や密封小線源治療と摘出術の費用対効果の差はわずかであり、一部では陽子線治療や密封小線源治療も費用対効果が良好な事もある。
	・ PBTはCITと比較して劣位（手術不能）	・ €80,000/QALY	手術不能のStage Iの非小細胞肺癌の治療として、CITはSBRTよりも費用対効果が優れている。手術適応なStage Iの非小細胞肺癌に対して、SBRTはCITに比べ、費用対効果が優れている。
	・ EQ-5D：\$21,716/QALY ・ HUI 3：\$11,773/QALY ・ SF-6D：\$20,150/QALY	・ \$46,729/QALY ・ JPY 5 million/QALY	蝸牛線量を減少させる。EQ-5D, HUI3, SF-6DなどのQOLの尺度を使用しても、PBTの費用対効果が優れていた。
	・ XRTと比べて費用が小さく効果が大きい（増分費用：▲\$32,579,増分効果：3.46QALY）	・ \$50,000/QALY	シミュレーションによると陽子線治療例のICERは全例で基準値より低く、PBTの費用対効果は優れている。
	・ XRTと比べて費用が小さく効果が大きい（増分費用：▲\$23,647,増分効果：0.683QALY）	—	治療に適した髄芽腫症例の治療においては、従来の放射線療法に比べてPBTは費用対効果が優れている。IQ低下と成長ホルモン分泌不全症（GHD）が費用節約に最も重要で費用対効果に重要なパラメータである。
	・ 費用節減▲\$430,200/QALY	・ \$50,000/QALY	小児脳腫瘍に対するPBTにおいて、成長ホルモン分泌不全症やIQ低下を避けることで費用対効果は良好となる。ただし、視床下部と腫瘍との位置が近い場合には費用対効果が劣る場合がある。

例と12歳時治療例の費用対効果を比較すると、4歳時治療例の方が費用対効果に優れていた¹²⁾。

3 解説

これらの研究はすべて、放射線治療計画により算出される臓器線量と、臓器線量と効果関係のモデルにより、有害事象の軽減を推定している。小児脳腫瘍、特に髄芽腫に対する陽子線治療については、有害事象の軽減により費用対効果が優れているとの報告が認められた。

ただし、臓器線量と効果関係のモデルの妥当性や、陽子線治療による有害事象の軽減が、十分に検証されているわけではない。治療技術の費用対効果の解析は、特定の時期の特定の施設の治療技術に要する費用を前提としており、この時期や提供体制により、費用対効果が大きく変化することを理解する必要がある。また、抽出された研究の多くは外国での状況を解析したものであり、本邦での解釈には注意を要する。

参考文献

- 1) Mailhot Vega RB, Ishaq O, Raldow A, et al : Establishing Cost-Effective Allocation of Proton Therapy for Breast Irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 95 : 11-18, 2016
- 2) Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, et al : Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer. Radiother Oncol 75 : 179-185, 2005
- 3) Parthan A, Pruttivarasin N, Davies D, et al : Comparative cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated and proton radiation therapy for localized prostate cancer. Front Oncol 2 : 81, 2012
- 4) Konski A, Speier W, Hanlon A, et al : Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? J Clin Oncol 25 : 3603-3608, 2007
- 5) Cheng Q, Roelofs E, Ramaekers BL, et al : Development and evaluation of an online three-level proton vs photon decision support prototype for head and neck cancer-Comparison of dose, toxicity and cost-effectiveness. Radiother Oncol 118 : 281-285, 2016
- 6) Ramaekers BL, Grutters JP, Pijls-Johannesma M, et al : Protons in head-and-neck cancer : bridging the gap of evidence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 85 : 1282-1288, 2013
- 7) Moriarty JP, Borah BJ, Foote RL, et al : Cost-effectiveness of proton beam therapy for intraocular melanoma. PLoS One 10 : e0127814, 2015
- 8) Grutters JP, Pijls-Johannesma M, Ruyscher DD, et al : The cost-effectiveness of particle therapy in non-small cell lung cancer : exploring decision uncertainty and areas for future

- research. *Cancer Treat Rev* 36 : 468-476, 2010
- 9) Hirano E, Fuji H, Onoe T, et al : Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. *J Radiat Res* 55 : 320-327, 2014
 - 10) Mailhot Vega RB, Kim J, Bussière M, et al : Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma. *Cancer* 119 : 4299-4307, 2013
 - 11) Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, et al : Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer* 103 : 793-801, 2005
 - 12) Mailhot Vega R, Kim J, Hollander A, et al : Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children. *Cancer* 121 : 1694-1702, 2015

髄芽腫に対する 術後放射線治療として 陽子線治療は推奨されるか？

推奨

髄芽腫に対する術後放射線治療として、陽子線治療を行うことは推奨できる（エビデンスレベルB，強く推奨）。

1 背景

髄芽腫においては、放射線治療は多くの症例における有効な局所治療として広く用いられている。治療法の進歩により小児がん全体の治療成績は向上し、長期生存者は増加しているが、長期生存に伴う晩期有害事象や二次がんのリスクが相対的に増加していることが知られており、治療に伴う長期的なQOLの低下が問題となっている。陽子線治療は従来の放射線治療と比較して線量集中性に優れ、正常組織への影響を最小限に抑えることができると期待されている。本項では以下の手順で文献検索・選択を行い、小児髄芽腫において、医学的知見から陽子線治療が推奨されるかを検討した。

2 サイエнтиフィックスステートメント

PubMedを用いて「Key word：proton AND（medulloblastoma OR cranio-spinal irradiation），言語：English，期間：1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、149編の文献が該当した。149編を2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児，陽子線治療，髄芽腫」に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみに抽出された文献は再評価を行い、35編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討のうえ、「レビュー，線量分布に関するもの（SR1に該当），費用対効果に関するもの（SR3に該当）」を除外し、髄芽腫に対する陽子線治療の治療成績・有害事象について記載がある9編を最終的に選択した。選択された研究には、ランダム化比較試験をはじめと

するエビデンスレベルの高い報告はない。そのため、髄芽腫に対する治療成績を報告した後ろ向き研究の結果を中心に、その意義を検討した。

髄芽腫に対する標準治療は「切除＋放射線治療（全脳全脊髄照射＋局所追加照射）＋化学療法」である。選択された9編の文献の陽子線治療内容（全脳全脊髄照射および局所追加照射の線量）に大きな差異はみられず、X線治療での全脳全脊髄照射および局所追加照射の線量と同等であった。これは、陽子線治療がX線治療と同様に用いられていることをよく示しており、それを反映して9文献のうち8文献には有害事象（主として晩期）に関する記載があったが、一方で生存率や再発率に関する記載があったのは4編の文献のみであった。

陽子線治療による治療成績（生存率や再発率）については、1研究¹⁾で陽子線治療とX線治療の比較がなされており、無増悪生存率、全生存率とも有意差がなかったことが報告されている。他の報告^{2,4)}においても従来のX線治療の報告^{5,8)}と同等と考えられた。

陽子線治療による有害事象については、3研究^{1,9,10)}で陽子線治療とX線治療との比較がなされており、急性有害事象⁹⁾、晩期有害事象（内分泌障害¹⁰⁾、二次がん¹⁾）いずれにおいても従来のX線治療以上の有害事象は出でならず、同一研究内での比較ではないが、晩期の聴力障害^{2,3,11)}、内分泌障害^{2,3)}、知能障害^{3,12)}、中枢神経系障害³⁾においても従来のX線治療の報告¹³⁻¹⁸⁾と比較して良好な結果が報告されている。なお中枢神経系障害については、標準リスク76例、高リスク35例の計111例に対する陽子線治療で4例（3.6%）に症状を有する有害事象を生じたとする報告¹⁹⁾があったが、他の複数の論文を含めて委員会内で検討した結果、従来のX線治療と大きな差異はないと判断した。

3 解説

髄芽腫に対する陽子線治療は、従来のX線治療と比較して、有害事象の発生を増やすことなく同等の治療成績（生存率や再発率）を提供できると考えられる。このことは、前向き試験^{3,19)}を含む複数の報告により示されており、エビデンスレベルはBであると判断された。有害事象の低減を報告する文献も複数存在したが、X線治療とのランダム化比較試験は存在せず、集学的治療が施行される髄芽腫においては、有害事象に関するX線治療との正確な比較は困難である。

表 小児髄芽腫に対する陽子線治療の成績

著者、 報告年、 文献番号	解析方法	症例数 (治療期間)	観察期間 中央値	照射方法 線量中央値 または範囲	無増悪生存率	全生存率	晩期有害事象
Eaton BR et al, 2016 (1)	・ M/R	SR群のみ ・ PBT : 45 ・ XRT : 43 (2000 ~ 2009)	・ PBT : 6.2年 ・ XRT : 7.0年	PBT or XRT ・ CSI : 23.4 Gy(E) ・ Boost : 54 Gy(E)	6年 PBT : 78.8% XRT : 76.5% (有意差なし)	6年 PBT : 82.0% XRT : 87.6% (有意差なし)	二次がん ・ PBT : 0% (0/45) ・ XRT : 7% (3/43)
Jimenez RB et al, 2013 (2)	・ S/R	15 (MB : 12) (2002 ~ 2010)	39/42ヵ月 (全例/生存)	PBT ・ CSI : 21.6 GyE ・ Boost : 54 GyE	【局所再発率】 3年 7.7%	3年 85.6%	・ Grade 3 聴力障害 : 13% (2/15) ・ Grade 2 内分泌障害 : 20% (3/15)
Yock TI, 2016 (3)	・ S/P ・ Phase II	59 (2003 ~ 2009)	7.0年 (生存)	PBT ・ CSI : 23.4 GyE ・ Boost : 54 GyE	5年 全例 : 80% SR群 : 85% HR群 : 70% ※XRTでは SR群 : 85 ~ 86% HR群 : 59 ~ 71% (5, 6)	5年 全例 : 83% SR群 : 86% HR群 : 75% ※XRTでは SR群 : 85 ~ 86% HR群 : 68 ~ 82% (5, 7, 8)	・ Grade 3 ~ 4 聴力障害 : 16% (7年) ・ 全検査知能指数 : 年1.5ポイント低下 ・ 何らかの内分泌機能不全 : 63% (7年) ・ 成長ホルモン欠乏が最多 : 55% ・ Grade 3 白内障 : 7% (4/59) ・ Grade 3 肥満 : 3% (2/59) ・ Grade 3 脳幹壊死 : 2% (1/59) ・ Grade 4 脳卒中 : 2% (1/59) ・ 心・肺・消化器 障害なし
Sethi RV et al, 2014 (4)	・ S/R	109 (2002 ~ 2011)	38.8ヵ月	PBT ・ CSI : 18 ~ 36 GyE ・ Boost : 54 GyE	【再発率】 15% (16/109)	89% (97/109)	N/A
Song S et al, 2014 (9)	・ 施設 : S ・ PBT : 解析 P ・ XRT : 解析 R	・ PBT : 30 (MB : 9) (2008 ~ 2012) ・ XRT : 13 (MB : 4) (2003 ~ 2012)	N/A	CSI ・ PBT : 32.1 GyE ・ XRT : 29.4 Gy	N/A	N/A	【急性期有害事象】 ・ Grade 3 ~ 4 血小板減少 PBT : 23% vs XRT : 54% (p=0.012) ・ 下痢 PBT : 0% vs XRT : 23% (p=0.023)
Eaton BR et al, 2016 (10)	・ M/R	SR群のみ PBT : 40 XRT : 37 (2000 ~ 2009)	PBT : 5.8年 XRT : 7.0年	PBT or XRT ・ CSI : 23.4 Gy(E) ・ Boost : 54 Gy(E)	N/A	N/A	・ 甲状腺機能低下 PBT : 23% vs XRT : 69% (p<0.001) ・ 性ホルモン欠乏 PBT : 3% vs XRT : 19% (p=0.025) ・ 何らかのホルモン補充療法が必要 PBT : 55% vs XRT : 78% (p=0.030) ・ 身長標準偏差値 PBT : -1.19 ± 1.22 vs XRT : -2 ± 1.35 (p=0.030)
Moeller BJ et al, 2011 (11)	・ S/R	19 (2006 ~ 2009)	N/A	PBT ・ CSI : 23.4 ~ 36 GyE ・ Boost : 54 ~ 55.8 GyE	N/A	N/A	・ Grade 3 ~ 4 聴力障害 : 5% (1年) ※IMRTでは 6 ~ 18% (14, 15)
Pulsifer MB et al, 2015 (12)	・ S/R	60 (MB : 23) (2002 ~ 2013)	2.5年 (平均)	PBT ・ CSI : 23.4 GyE ・ Boost : 54 GyE or ・ PBI : 52.2 GyE	N/A	N/A	・ 全検査知能指数 : 有意な低下なし (CSIとPBIで有意差なし)
Giantsoudi D et al, 2016 (19)	・ S/P	111 (2002 ~ 2011)	4.2年	PBT ・ CSI : 18 ~ 36 GyE ・ Boost : 50.4 ~ 59.4 GyE	N/A	N/A	・ 中枢神経系障害 全Grade : 3.6% (5年) Grade 3以上 : 2.7% (5年)

M : 多施設研究, R : 後ろ向き研究, SR : 標準リスク, PBT : 陽子線治療, XRT : X線治療, CSI : 全脳全脊髄照射, Boost : 局所追加照射後総線量, S : 単施設研究,
MB : 髄芽腫, P : 前向き解析, HR : 高リスク, IMRT : 強度変調放射線治療, PBI : 部分脳照射後総線量

しかし、髄芽腫においては、X線治療に対する陽子線治療の線量分布（SR1, 21頁参照）および費用対効果（SR3, 36頁参照）に関する優位性を示す文献も複数あり、髄芽腫に対する術後放射線治療として陽子線治療を施行することは有用であると考えられ、推奨会議においては益と害を鑑み、賛成多数（95%）で「強く推奨」となった。

参考文献

- 1) Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al : Clinical Outcomes Among Children With Standard-Risk Medulloblastoma Treated With Proton and Photon Radiation Therapy : A Comparison of Disease Control and Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94 : 133-138, 2016
- 2) Jimenez RB, 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
- 3) Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al : Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma : a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol* 17 : 287-298, 2016
- 4) Sethi RV, Giantsoudi D, Raiford M, et al : Patterns of failure after proton therapy in medulloblastoma ; linear energy transfer distributions and relative biological effectiveness associations for relapses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88 : 655-663, 2014
- 5) Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al : Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 7 : 813-820, 2006. Erratum in : *Lancet Oncol* 7 : 797, 2006
- 6) Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al : Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 24 : 4202-4208, 2006
- 7) Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, et al : Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy : a Children's Oncology Group Phase I/II study. *J Clin Oncol* 30 : 2648-2653, 2012
- 8) Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, et al : High-risk medulloblastoma : a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol* 31 : 2936-2941, 2013
- 9) Song S, Park HJ, Yoon JH, et al : Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors. *Acta Oncol* 53 : 1158-1164, 2014

- 10) Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al : Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol* 18 : 881-887, 2016
- 11) Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, et al : Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiat Oncol* 6 : 58, 2011
- 12) Pulsifer MB, Sethi RV, Kuhlthau KA, et al : Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients With Brain and Central Nervous System Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93 : 400-407, 2015
- 13) Huang E, Teh BS, Strother DR, et al : Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma : early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 : 599-605, 2002
- 14) Polkinghorn WR, Dunkel IJ, Souweidane MM, et al : Disease control and ototoxicity using intensity-modulated radiation therapy tumor-bed boost for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : e15-20, 2011
- 15) Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, et al : Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 5 : 399-408, 2004
- 16) de Ruiter MA, van Mourik R, Schouten-van Meeteren AY, et al : Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment : a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 55 : 408-417, 2013
- 17) Murphy ES, Merchant TE, Wu S, et al : Necrosis after craniospinal irradiation : results from a prospective series of children with central nervous system embryonal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 : e655-60, 2012
- 18) Christopherson KM, Rotondo RL, Bradley JA, et al : Late toxicity following craniospinal radiation for early-stage medulloblastoma. *Acta Oncol* 53 : 471-480, 2014
- 19) Gantsoudi D, Sethi RV, Yeap BY, et al : Incidence of CNS Injury for a Cohort of 111 Patients Treated With Proton Therapy for Medulloblastoma : LET and RBE Associations for Areas of Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95 : 287-296, 2016

上衣腫に対する 術後放射線治療として 陽子線治療は推奨されるか？

推奨

上衣腫に対する術後放射線治療として、陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベルC，弱く推奨）。

1 背景

小児上衣腫では、年齢・腫瘍の発生部位・組織型・腫瘍の摘出割合に応じて外科的切除や化学療法、放射線治療が施行されている。上衣腫は小児脳腫瘍の中では比較的高線量の投与が必要とされているため、特に正常組織への線量低減が望まれる疾患である。陽子線治療は、その優れた線量集中性により、正常組織の線量低減が可能であると報告されている。晩期有害事象や二次がんのリスクが相対的に高い小児では、特に陽子線治療の役割が期待されるが、実際の治療効果・有害事象については不確定な要素が多く更なる検証が必要と考えられる。本項では、以下の手順で文献検索・選択を行い、小児上衣腫に対する放射線治療において、陽子線治療が推奨されるかを検討した。

2 サイエнтиフィックステートメント

PubMedを用いて、「Key word : proton AND ependymoma, 言語 : English, 期間 : 1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、74編の文献が該当した。この74編の中から、2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児、陽子線治療、上衣腫」に関連する文献を抽出した。1人の専門家のみに抽出された文献は再評価を行い、22編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、上衣腫に対する陽子線治療の治療成績・有害事象について記載がある8編を最終的に選択した。選択された研究には、ランダ

ム化比較試験をはじめとするエビデンスレベルの高い報告はない。そのため、上衣腫に対する治療成績を報告した後ろ向き研究の結果を中心に、その意義を検討した。

上衣腫に対する陽子線治療は、Aresらが50例の上衣腫に対して54～60Gy (RBE) [中央値 59.4Gy (RBE)] の術後照射を施行し、5年局所制御率が78%、5年生存率が84%と報告している¹⁾。晩期有害事象はGrade 1～2が38%、Grade 3以上が6%であったが、テント下上衣腫の症例で1例の脳幹壊死を認めた。Mizumotoらは6例の上衣腫に対して50.4～61.2Gy (RBE) [中央値 56.7Gy (RBE)] の術後陽子線治療を施行し、24.5カ月の経過観察期間で6例中5例が局所制御可能であったと報告している²⁾。早期有害事象は全例で脱毛を認め、4例に皮膚炎 (Grade 1～2) を認めた。晩期有害事象は痙攣発作と脱毛遷延を認めたが、いずれも保存的治療で対処可能であった。MacDonaldらは上衣腫70例について陽子線治療とIMRTのDVH上での比較を行い、陽子線治療が下垂体、脳、海馬、蝸牛などの正常組織の照射線量を低減することが可能であったと報告している。治療成績は50.4～60.0Gy (RBE) の術後照射で3年局所制御率が83%、3年無増悪生存率が76%、3年生存率が95%であった^{3,4)}。晩期有害事象は知能指数・適応能力の機能的な評価を行い、照射時と照射後約2年の比較で知能指数・適応能力に低下はなかったと報告している。

そのほかEatonらは、20例の小児上衣腫の再発に対する陽子線治療再照射について報告している。初回に52.2～59.4Gy (RBE) の陽子線治療もしくは放射線治療が施行されている再発例に対して、50Gy (RBE) 以上の再照射が施行可能であったと報告している⁵⁾。37.8カ月の経過観察期間中21.4%にGrade 2の晩期有害事象を認めたが、重篤な晩期有害事象は認められなかった。

Guntherらは上衣腫に対する陽子線治療 (n=37) とIMRT (n=35) 施行後の脳幹の画像上変化について報告している。この報告では、脳幹の画像上変化は陽子線治療で有意に多いとしているが、症状を有する症例数はほぼ同数であった⁶⁾。陽子線治療とX線治療施行後の画像上変化の臨床的な意義については、現時点では評価困難であるが、陽子線治療に特有な有害事象の有無については長期的な経過観察が必要と考えられる。Indelicatoらは、脳幹部に50.4Gy (RBE) 以上の陽子線照射が施行された313例 (うち上衣腫73例) について解析し、2年間

表1 小児上衣腫に対する陽子線治療の治療成績

著者, 報告年, 文献番号	解析方法	症例数 (治療期間) (病理)	経過観察 中央期間 (全体/生存者)	局所制御率	無増悪 生存率	全生存率
Ares et al, 2016 (1)	S/R	50 (2004～2013) (Grade 2 : 4, Grade 3 : 46)	43.4 カ月	5年 : 8.0% (±7.5%)	—	5年 84% (±6.8%)
Mizumoto et al, 2015 (2)	S/R	6 (2009～2012) (Grade 2 : 2, Grade 3 : 4)	24.5 カ月	5/6	—	All were alive
Macdonald et al, 2013 (3,4)	S/R	70 (2000～2011) (Grade 2 : 37, Grade 3 : 33)	46 カ月 (生存者)	3年 : 83%	3年 : 76%	3年 : 95%

S : 単施設, R : 後ろ向き解析

の晩期有害事象出現率は3.8%, Grade 3以上の脳幹晩期有害事象は2.1%で認められたと報告している⁷⁾。従来のX線治療と同程度の発生率と考えられるが, より長期的な経過観察・評価が必要と考えられる。Kuhlthauらは142例(うち上衣腫ならびに悪性神経膠腫 31例)の陽子線治療を施行された脳腫瘍症例について, 照射後のQuality of Life (QOL)の評価を行い, 全脊髄照射と化学療法施行歴がQOLの低下に関与していると報告している⁸⁾。

3 解説

上衣腫に対する術後陽子線治療の局所制御率, 無増悪生存率, 全生存率は, 従来のX線治療と同程度であると考えられる。症例数・経過観察期間ともに不十分な状況ではあるが, 現時点で陽子線治療特有の有害事象や, 陽子線治療を行ったことによる有害事象増加の報告はない。一方で, 陽子線治療を用いたことによる明らかな有害事象減少の報告もなく, 陽子線治療のメリットの評価については長期的な経過観察が必要と考えられる。X線治療とのランダム化比較試験は存在しないが複数の報告が存在し, 従来のX線治療と同程度の治療効果(治療成績と有害事象)を陽子線治療が達成可能であることは確信度が高いと判断し, エビデンスレベルはCとした。リスク臓器への照射線量低減が可能であることは報告されているが, 高精度X線治療よりも低減できるという明らかなエビデンスは

表2 小児上衣腫に対する陽子線治療の有害事象

著者、報告年、 文献番号	症例数（治療期間） （病理）	経過観察 中央期間 （全体／生存者）	早期有害事象	晩期有害事象	二次がん
Ares et al, 2016 (1)	50 (2004～2013) (Grade 2 : 4, Grade 3 : 46)	43.4 カ月	—	Grade 1～2 : 19 (38%) ・ Asymptomatic transient MRI change : 9 ・ Alopecia or hair thinning : 7 Grade 3以上 : 3 (6%) ・ Unilateral Deafness : 2, Brain stem necrosis : 1	No Patient
Mizumoto et al, 2015 (2)	6 (2009～2012) (Grade 2 : 2, Grade 3 : 4)	24.5 カ月	Alopecia : all Dermatitis (Grade1/2) : 4	Grade 1～2 : 2 (33%) ・ Seizure : 1 ・ Prolonged alopecia : 1	No Patient
Macdonald et al, 2013 (3, 4)	70 (2000～2011) (Grade 2 : 37, Grade 3 : 33)	46 カ月 (生存者)	—	・ Intelligence : 108.5→111.3 (2.05年後) ・ Adaptive skill : 100.1→100.8 (2.21年後)	No Patient

現時点では存在しない。X線治療に対する優位性の判断は今後の課題ではあるが、長期的には晩期有害事象や、二次がんのリスク低減が期待できる治療である。このため、陽子線治療を上衣腫に用いることは妥当であると考えられる。益と害に関し議論され、推奨会議においては全会一致で「弱く推奨」となった。

参考文献

- 1) Ares C, Albertini F, Frei-Welte M, et al : Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. J Neurooncol 128 : 137-145, 2016
- 2) Mizumoto M, Oshiro Y, Takizawa D, et al : Proton beam therapy for pediatric ependymoma. Pediatr Int 57 : 567-571, 2015
- 3) 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
- 4) MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, et al : Proton radiotherapy for childhood ependymoma : initial clinical outcomes and dose comparisons. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71 : 979-986, 2008
- 5) Eaton BR, Chowdhry V, Weaver K, et al : Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma. Radiother Oncol 116 : 301-308, 2015
- 6) Gunther JR, Sato M, Chintagumpala M, et al : Imaging Changes in Pediatric Intracranial

- Ependymoma Patients Treated With Proton Beam Radiation Therapy Compared to Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93 : 54-63, 2015
- 7) Indelicato DJ, Flampouri S, Rotondo RL, et al : Incidence and dosimetric parameters of pediatric brainstem toxicity following proton therapy. *Acta Oncol* 53 : 1298-1304, 2014
 - 8) Kuhlthau KA, Pulsifer MB, Yeap BY, et al : Prospective study of health-related quality of life for children with brain tumors treated with proton radiotherapy. *J Clin Oncol* 30 : 2079-2086, 2012

切除不能および術後に 遺残した頭蓋咽頭腫に対して 陽子線治療は推奨されるか？

推奨

切除不能および術後に遺残した頭蓋咽頭腫に対する放射線治療として、陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベルC、弱く推奨）。

1 背景

小児頭蓋咽頭腫では外科的切除が第一選択となるが、再発を繰り返す症例や手術が困難な症例に対して放射線治療が施行されている。陽子線治療は、その優れた線量集中性により、正常組織の線量低減が可能であると報告されている。晩期有害事象や二次がんのリスクが相対的に高い小児では特に陽子線治療の役割が期待されるが、実際の治療効果・有害事象については不確定な要素が多くさらなる検証が必要と考えられる。本項では、以下の手順で文献検索・選択を行い、小児頭蓋咽頭腫に対する放射線治療において、陽子線治療が推奨されるかを検討した。

2 サイエнтиフィックスステートメント

PubMedを用いて、「Key word：proton AND craniopharyngioma，言語：English，期間：1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ46編の文献が該当した。この46編の中から、2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児，陽子線治療，頭蓋咽頭腫」に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみに抽出された文献は再評価を行い、24編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、頭蓋咽頭腫に対する陽子線治療の治療成績・有害事象について記載がある6編を最終的に選択した。選択された研究には、ランダム化比較試験をはじめとするエビデンスレベルの高い報告はない。このため、頭蓋咽頭腫に対する治療成績を報告した週及的研究の結果を

中心に、その意義を検討した。

Bishopらは多施設共同研究で頭蓋咽頭腫に対する陽子線治療とIMRTの治療成績とを比較し、生存期間・局所制御・有害事象の比較を行ったが、いずれの項目も有意差を認めなかった¹⁾。この報告では陽子線治療21症例とIMRT 31症例で同様の照射線量〔局所照射50.4～54.0Gy (RBE)〕が用いられている。陽子線治療後の3年生存率は96%、局所制御率は67%であった。陽子線治療後の経過観察期間が33カ月（IMRTは106カ月）と短い、16例で内分泌障害、4例で視床下部性肥満症を認め、X線治療と比較して同様の傾向を示した。Winkfieldらは52.2～54.0Gy (RBE)の局所陽子線治療によって、24例の頭蓋咽頭腫全例が40.5カ月の経過観察期間で局所制御が得られたと報告している²⁾。また、陽子線治療中の腫瘍サイズの変化に対応するために、少なくとも2週間に1回程度の画像評価を推奨している。Fitzekらは小児5例を含める15例の頭蓋咽頭腫に対する局所陽子線治療53.4～67.5Gy (RBE)について報告し、10年生存率72%、10年局所制御率85%であったと報告している³⁾。15例中10例がX線治療との併用であった。小児5例の有害事象は、5例全例で陽子線治療前から施行していた甲状腺ホルモンの補充継続が必要であった。また5例全例が高校を卒業し、うち3例は大学在学中もしくは卒業したと報告している。Luuらは頭蓋咽頭腫に対する局所陽子線治療50.4～59.4Gy (RBE)によって、60.2カ月の経過観察期間中に15例中14例で局所制御可能であったと報告している⁴⁾。晩期有害事象については、照射後36カ月に汎下垂体機能低下と照射後34カ月に脳血管障害を認めた。また、照射後59カ月に照射範囲外に髄膜腫を認めている。Indelicatoらは脳幹部に50.4Gy (RBE)以上の照射が施行された313例（うち頭蓋咽頭腫68例）について解析を行い、2年間の晩期有害事象出現率は3.8%で、Grade 3以上の脳幹晩期有害事象が2.1%に認められたと報告している⁵⁾。従来のX線治療と同程度の有害事象発生率と考えられるが、より長期的な経過観察・評価が必要と考えられる。Laffondらは小児頭蓋咽頭腫に対して陽子線治療を施行した29例のQOL調査を行い、平均観察期間6年2カ月時点では正常範囲内であったと報告している⁶⁾。

3 解説

頭蓋咽頭腫に対する陽子線治療の局所制御率、無増悪生存率、全生存率は、従

表1 小児頭蓋咽頭腫に対する陽子線治療の治療成績

著者, 報告年, 文献番号	解析方法	症例数 (治療期間)	経過観察 中央期間 (全体/生存者)	局所制御率	無増悪 生存率	全生存率
Bishop et al, 2014 (1)	M/R	21 (1996～2012)	33 カ月	3年：67.0%	—	3年：94.1%
Winkfield et al, 2009 (2)	S/R	24 (2001～2007)	40.5 カ月	24/24	—	All were alive
Fitzek et al, 2006 (3)	S/R	5* ¹ (1981～1988)	13.1 年 (生存者)	10年：85%	—	10年：72%
Luu et al, 2006 (4)	S/R	16 (1991～2000)	60.2 カ月	14/15	—	3例死亡* ² ・再発：1 ・敗血症：1 ・梗塞：1

S：単施設研究，M：多施設研究，R：後ろ向き研究

*¹：20歳以上10例と併せて解析

*²：再発例のため陽子線治療以外の治療歴あり。陽子線治療との直接の因果関係は不明

来のX線治療と同程度であった。現時点で陽子線治療特有の有害事象や、陽子線治療を行ったことによる有害事象増加の報告はない。一方で、陽子線治療を用いたことによる明らかな有害事象低下などの報告もなく、陽子線治療のメリットの評価については長期的な経過観察の結果が待たれる。X線治療とのランダム化比較試験は存在しないが、複数の報告が存在し、従来のX線治療と同程度の治療効果（治療成績と有害事象）を陽子線治療が達成可能であることは確信度が高いと判断し、エビデンスレベルはCとした。しかし、今後の長期的な研究によっては有害事象を低減する可能性も有した治療であるため、頭蓋咽頭腫に対する治療として陽子線治療を用いることは妥当であると考えられた。推奨会議では、全会一致で「弱く推奨」となった。

参考文献

- 1) Bishop AJ, Greenfield B, Mahajan A, et al : Proton beam therapy versus conformal photon radiation therapy for childhood craniopharyngioma : multi-institutional analysis of outcomes, cyst dynamics, and toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 90 : 354-361, 2014
- 2) Winkfield KM, Linsenmeier C, Yock TI, et al : Surveillance of craniopharyngioma cyst growth in children treated with proton radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73 : 716-721, 2009

表2 小児頭蓋咽頭腫に対する陽子線治療の有害事象

著者, 報告年, 文献番号	症例数 (治療期間) (病理)	経過観察 中央期間 (全体/生存者)	早期有害事象	晩期有害事象	二次がん
Bishop et al, 2014 (1)	21 (1996～2012)	33 カ月	—	• Endocrinopathy : 16 • Hypothalamic obesity : 4 • Vascular : 2 • Vision : 1	No Patient
Winkfield et al, 2009 (2)	24 (2001～2007)	40.5 カ月	—	—	No Patient
Fitzek et al, 2006 (3)	5 ^{*1} (1981～1988)	13.1 年 (生存者)	• Nausea 1 • Fatigue 3 • Headache 4	• Five children finished high school. • Three of them attended or attending college.	No Patient
Luu et al, 2006 (4)	16 (1991～2000)	60.2 カ月	• Few acute side effect	• Panhypopituitarism 1 • Cerebrovascular accident 1 (Repeated surgery for rec)	Meningioma ^{*2}

* 1 : 20歳以上10例と併せて解析

* 2 : 陽子線治療照射範囲外に, 照射後59カ月で出現。陽子線治療前に放射線治療・手術の既往あり

- 3) Fitzek MM, Linggood RM, Adams J, et al : Combined proton and photon irradiation for craniopharyngioma : Long-term results of the early cohort of patients treated at Harvard Cyclotron Laboratory and Massachusetts General Hospital. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64 : 1348-1354, 2006
- 4) Luu QT, Loreda LN, Archambeau JO, et al : Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma : preliminary report. Cancer J 12 : 155-159, 2006
- 5) Indelicato DJ, Flampouri S, Rotondo RL, et al : Incidence and dosimetric parameters of pediatric brainstem toxicity following proton therapy. Acta Oncol 53 : 1298-1304, 2014
- 6) Laffond C, Dellatolas G, Alapetite C, et al : Quality-of-life, mood and executive functioning after childhood craniopharyngioma treated with surgery and proton beam therapy. Brain Inj 26 : 270-281, 2012

頭蓋内胚細胞腫瘍に対する全脳室照射、 全脳全脊髄照射において陽子線治療は 推奨されるか？

推奨

頭蓋内胚細胞腫瘍に対する全脳室照射，全脳全脊髄照射において陽子線治療は提案できる（エビデンスレベルD，弱く推奨）。

1 背景

頭蓋内胚細胞腫瘍はGerminomaとNon-germinomatousの2つに分類され、Germinomaの生存率は90%以上、Non-germinomatousの生存率は70%程度とされる。いずれの種類においても放射線治療が中心的な役割を担っており、全脳室、全脳、全脳全脊髄照射など広範な照射が行われる。そのため、放射線治療技術により照射される正常臓器の体積が大きく変化し、治療後経過の違いも生じる疾患である。本項では、以下の手順で文献検索・選択を行い、頭蓋内胚細胞腫に対する放射線治療において、陽子線治療が推奨できるか検討した。

2 サイエンティフィックステートメント

PubMedを用いて「Key word：proton, AND (germ cell tumor OR whole ventricle OR germinoma), 言語：English, 期間：1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で検索した結果、26編の文献が該当した。26編の文献から独立した専門家3名がタイトルおよび抄録に基づいて2編の文献を一次選択し、本文の内容により最終的に2編を採択した。

陽子線治療による臨床的成果と線量分布の比較を示す論文が1編¹⁾、線量分布の比較を行った文献が1編みられた²⁾。臨床的成果を示した研究は、単施設の後方向き解析であり、GerminomaとNon-germinomaの治療成績は従来のX線治療（3D-CRT, IMRT）と同等であった¹⁾。陽子線治療による内分泌障害の頻度は、従来のX線治療と比較して違いはみられていない。この研究の線量分布の

表 頭蓋内胚細胞腫瘍に対する陽子線治療の文献

著者、報告年、 文献番号	解析方法	症例数	経過観察 中央期間	局所 制御率	無増悪 生存率	全 生存率	線量分布 比較	陽子線治療 リスク臓器線量
MacDonald et al, (2011)	S/R 線量分布比較 (全脳室照射7例 のみ)	22	28 カ月	100%	95%	100%	陽子線治療 vs. IMRT	・全脳平均線量低減 ・側頭葉平均線量 低減・視神経平 均線量低減 (全脳室照射例)
Park et al, (2015)	線量分布比較	17 ・全脳室照射 10 ・全中枢神経 照射 7	—	—	—	—	陽子線治療 vs. IMRT	・全脳、側頭葉、 海馬の線量低減

S：単施設研究，R：後ろ向き研究

比較検討では，Germinomaの全脳室照射では，陽子線治療がIMRTより脳全体，側頭葉，視神経の線量が少ないことが示されている。もう1つの線量分布の比較研究でも，陽子線治療による全脳室照射と全脳全脊髄照射が，IMRTと比べて脳全体の平均線量が少なく，病巣の部位により下垂体，海馬，側頭葉などの線量も軽減できることが示されている²⁾。

3 解説

小児脳腫瘍としては，比較的稀な疾患であること，発生部位や治療標的が多様であることなどから，陽子線治療例と従来のX線治療例の大規模な比較や優越性を検証しにくい疾患である。頭蓋内胚細胞腫の代表的な有害事象である内分泌機能低下は，他の神経障害と同様に，原疾患の進展度や手術の影響を受けやすく，また，他の脳腫瘍治療よりも軽微であることが知られており，放射線治療技術による有害事象に差が生じにくい。このような背景から，臨床的成果に基づいて，陽子線治療の有用性を示している報告は乏しい。文献は症例数が限られた後ろ向き研究であったため，エビデンスレベルはDとした。しかし全脳全脊髄照射のように，他の疾患において陽子線治療の有用性が示されている治療法については，頭蓋内胚細胞腫においても同様の利点が期待できる。また治療計画上，陽子線治療による正常臓器の線量が軽減できる例は多いことから，推奨会議におい

ては全会一致で「弱く推奨」となった。

参考文献

- 1) MacDonald SM, Trofimov A, Safai S, et al : Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors : early clinical outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79 : 121-129, 2011
- 2) Park J, Park Y, Lee SU, et al : Differential dosimetric benefit of proton beam therapy over intensity modulated radiotherapy for a variety of targets in patients with intracranial germ cell tumors. Radiat Oncol 10 : 135, 2015

横紋筋肉腫に対して 陽子線治療は推奨されるか？

推奨

横紋筋肉腫に対して陽子線治療を施行することを提案する（エビデンスレベルC，弱く推奨）。

各論
CQ5

1 背景

横紋筋肉腫においては、放射線治療は多くの症例に対して有効な局所治療として、広く用いられている。治療法の進歩により小児がん全体の治療成績は向上し、長期生存者は増加しているが、長期生存に伴う晩期有害事象や二次がんのリスクは相対的に増加していることが知られており、治療に伴う長期的なQOLの低下が問題となっている。体幹部に発症する他の小児固形がんと比べ、横紋筋肉腫で用いられる投与線量は多いため、放射線治療による正常組織への長期的な影響が懸念される腫瘍である。陽子線治療は従来の放射線治療と比較して線量集中性に優れ、正常組織への影響を最小限に抑えることができると期待されている。本項では、以下の手順で文献検索・選択を行い、横紋筋肉腫に対する放射線治療において、陽子線治療が推奨されるかを検討した。

2 サイエнтиフィックステートメント

PubMedを用いて「Key word : proton AND rhabdomyosarcoma, 言語 : English, 期間 : 1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、62編の文献が該当した。62編を独立した3人の専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「陽子線治療、横紋筋肉腫」に関する文献を抽出した。1人の専門家のみにより抽出された文献は再評価を行い、3人の合意を得た33編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、「陽子線治療の治療成績（5症例以上の報告）、線量分布比較」について記載のある文献を抽出し、12編を最

最終的に選択した。選択された研究には、ランダム化比較試験をはじめとするエビデンスレベルの高い報告はない。このため、横紋筋肉腫に対する治療成績を報告した遡及的研究の結果を中心に、その意義を検討した。

横紋筋肉腫症例に対するX線治療と陽子線治療との線量分布解析の報告は4編の文献が存在した¹⁻⁴⁾。これらの報告では、陽子線治療とX線によるIMRTとの線量分布比較が行われているが、いずれも、標的線量の分布は同等であるが、陽子線治療において積算線量と正常リスク臓器の線量低減が可能であったと報告している。

横紋筋肉腫に対する陽子線治療の治療成績は、9編の文献で報告されている^{2, 5-12)}。これらのうち、症例数が20以上の報告が4文献あり、このうち3文献において治療成績と有害事象に関する詳細な報告がなされている。最大数83症例を報告したLeiser Dらの解析からは、5年の局所制御率は78.5%、全生存率は80.6%であった⁵⁾。有害事象においては、進行例を多く含んでいたが（Stage III：41%、Stage IV：13%、傍髄膜例の71%が頭蓋内進展例）、5年のestimated late non-ocular toxicityは3.6%であったと報告している。横紋筋肉腫に対する陽子線治療唯一の前向き第Ⅱ相試験の中間解析報告⁶⁾では、中央期間47カ月で、5年の局所制御率は81%（低リスク群：93%、中間リスク群：77%）、5年無病生存率69%（低リスク群：93%、中間リスク群：61%）、5年全生存率78%（低リスク群：100%、中間リスク群：70%）と報告されている。X線治療（3DCRT）によるCOG試験の治療成績（低リスク群：5年無病生存率68～73%、5年全生存率93～97% / 中間リスク群：4年無病生存率68～73%、4年全生存率79%）と治療成績は同等であったと結論付けられている（この第Ⅱ相試験にはCOG試験よりも予後不良な傍髄膜病変を多く含んでいた：64% vs. 35%）。部位別の局所制御率と無再発生存期間の比較においても過去の治療成績と同等であったと報告している。また、有害事象に関しては、Grade 3以上の重篤な有害事象は早期有害反応で17%、晩期有害反応で7%とIRS-Ⅳの報告（3DCRTによる治療）と比べて低い発生率であったと報告している。39症例の傍髄膜腫瘍に対する陽子線治療の報告を行ったWeber DCらは、経過観察平均期間41カ月で、5年の無増悪生存率、全生存率はそれぞれ72%（95%信頼区間：67～94%）、73%（95%信頼区間：69～96%）、5年のGrade 3以上の有害事象無発生率は95%であったと解析し、陽

子線治療の有用性を報告している⁷⁾。

3 解説

文献検索を行った結果、症例数が多くかつ長期的な経過観察がなされている文献は少なく、また、他治療とのランダム化比較試験も存在しなかった。エビデンスの強さは高くないものの複数の報告で、従来のX線治療と同等の線量を標的に処方した場合、陽子線治療が過去のX線治療（3DCRT治療が主体）と同等の治療成績を達成可能であることが示されており、陽子線治療の治療効果はX線治療と相当であると考えられた。有害事象に関しては、従来の3DCRTによるX線治療に比べて劣っているとする報告はなく、低減する可能性を示唆する報告を複数認めた。X線治療に比べ有害事象が低減する可能性は示唆されるが、今回のreviewで得られた有害事象低減に関するエビデンスは限定的であり、現時点ではX線治療と陽子線治療との比較は困難であると結論付けた。

X線治療（IMRTを含む）との線量分布比較研究では、複数の報告で陽子線治療がX線治療と同等の標的線量を確保しながら正常組織への線量を低減できることが報告されており、有害事象の低減が期待できると考えるが、陽子線治療による有害事象の低減効果を確認するためにはさらなる長期的な経過観察に基づくエビデンスの蓄積が必要であると考えられる。近年、陽子線治療による前向き試験が行われており、今後の長期報告が期待される。

以上より、陽子線治療は、従来の治療成績を担保したまま有害事象の発生を高めることなく施行可能であると考えられる。そのため、陽子線治療を施行することはX線治療と同様に有用であると考えられる。限定的ではあるが陽子線治療により有害事象が低減する可能性は示唆されており、今後のエビデンス集積が期待される。

前向き臨床試験の報告を認めたが、報告結果は中間解析結果であること、前方視的報告が1編しかないことから、エビデンスの強さをCと判断し、推奨の強さは賛成多数（95%）で「弱く推奨」となった。

表1 小児横紋筋肉腫に対する陽子線治療の治療成績

著者、報告年、 文献番号	解析方法	症例数 (治療期間)	病理 原発部位	経過観察期間 (全体/生存者) (中央値)	局所制御率 (制御数)	無増悪生存率 (生存数)	全生存率 (生存数)
Cotter SE et al, 2011 (2)	S/R	7 (2002～2008)	・予後不良部位 (膀胱・前立腺) : 7	27カ月 (全体) (中央値)	・局所再発 : 1	・局所再発 : 1 ・領域再発 : 1	・無病生存 : 5 ・担癌生存 : 1 ・原病死 : 1
Leiser D et al, 2016 (5)	S/R	83 (2000～2014)	・胎児型 : 74, 胞巢型 : 9 ・予後良好部位 : 24 眼窩/頭頸部/泌尿生殖器 : 17/3/4 ・予後不良部位 : 59 傍髄膜/膀胱・前立腺 : 46/6 ・その他 : 7	44カ月/55.5カ月 (中央値)	5年 : 78.5% [69.5～88.5%]	—	5年 : 80.6% [71.8～90.4%]
Ladra MM et al, 2014 (6)	M/P	57 (2005～2012)	・胎児型/Botryoid型 : 41 ・胞巢型/未分化型 : 16 ・予後良好部位 : 19 眼窩/頭頸部/会陰部/胆管 : 13/4/1/1 ・予後不良部位 : 38 傍髄膜/膀胱・前立腺 : 27/5 その他 : 6	47カ月 (生存者) (中央値)	5年 : 81%	5年 : 69%	5年 : 78%
Weber DC et al, 2015 (7)	S/R	39 (2000～2012)	・胎児型 : 38, 未分化型 : 1 ・予後不良部位 (傍髄膜) : 39	41カ月/47カ月 (平均値)	—	5年 : 72% [67～94%]	5年 : 73% [69～94%]
Fukushima H et al, 2015 (8)	S/R	5 (2007～2013)	・胎児型 : 4, 不明 : 1 ・予後不良部位 (膀胱・前立腺) : 5	36カ月 (全体) (中央値)	・無再発 : 5	・無再発 : 5	・無病生存 : 5
Ladra MM et al, 2015 (9)	S/R	24 (2004～2012)	・胎児型 : 24 ・予後不良部位 (傍髄膜) : 24	3.1年/4.1年 (中央値)	3年 : 59% [24～65%]	3年 : 52% [30～80%]	3年 : 64% [40～80%]
Childs SK et al, 2012 (10)	S/R	17 (1996～2005)	・胎児型 : 11, 胞巢型/未分化型 : 4/2 ・予後不良部位 (傍髄膜) : 17	5年 (生存者) (中央値)	—	5年 : 59% [33～79%]	5年 : 64% [37～82%]
Yock T et al, 2005 (12)	S/R	7 (1995～2001)	・胎児型 : 5, 胞巢型 : 1, 不明 : 1 ・予後良好部位 (眼窩) : 7	6.3年 (全体) (中央値)	・局所再発 : 1	・局所再発 : 1	・無病生存 : 7

S : 単施設研究, M : 多施設研究, P : 後ろ向き研究, R : 前向き研究, [] 内の数値 : 5%信頼区間

表2 小児横紋筋肉腫に対する陽子線治療の有害事象

著者 (報告年)	症例数 (治療期間) (原発部位)	経過観察期間 (全体/生存者)	早期有害事象	晩期有害事象	二次がん
Cotter SE et al, 2011 (2)	7 (2002～2008) ・予後不良部位 (膀胱・前立腺) : 7	27 カ月 (全体) (中央値)	—	尿道括約筋障害 : 1, 間欠性血尿 : 1, 夜尿症 : 1, 水腎症 : 1	0 例
Leiser D et al, 2015 (5)	83 (2000～2014) ・予後良好部位 : 24 眼窩/頭頸部/泌尿生殖器 : 17/3/4 ・予後不良部位 : 59 傍腫瘍/膀胱・前立腺/その他 : 46/6/7	44 カ月/55.5 カ月 (中央値)	・Grade 3 : 15 粘膜炎 : 12, 皮膚炎 : 3	Grade 3 : 27 ・白内障 12 (眼窩病変で9例出現) ・聴覚低下 2 (傍腫瘍病変で出現) ・視力障害 13 (傍腫瘍が眼窩病変で出現)	2 例
Ladra MM et al, 2014 (6)	57 (2005～2012) ・予後良好部位 : 19 眼窩/頭頸部/会陰部/胆管 : 13/4/1/1 ・予後不良部位 : 38 傍腫瘍/膀胱・前立腺/その他 : 27/5/6	47 カ月 (生存者) (中央値)	・Grade 3 : 13 (17%) 皮膚炎 : 5, 眼乾燥 : 2, 嚥 下痛 : 3, 粘膜炎 : 1, 耳炎 : 1, 肝逸脱酵素上昇 1 ・Grade 2 : 57 (61%) 皮膚炎 : 18, 眼乾燥 : 4, 嚥 下痛 : 4, 粘膜炎 : 19, 耳 炎 : 1, 下痢 : 2, 膀胱痙攣 : 1, 腹痛 : 1, 倦怠感 : 3	Grade 3 : 3 (7%) 白内障 : 1, 慢性耳炎 : 1, 網膜症 : 1 Grade 2 : 20 (28%) 眼乾燥 : 3, 顔面変形 : 3, 鼻出血 : 1, 皮膚 乾燥 : 1, 慢性耳炎 : 1, 内分泌障害 : 3, 耳垢堆積 : 3, 聴力障害 : 2, 海綿腫 : 1, 便秘 : 1, 骨格筋障害 : 1	0 例
Weber DC et al, 2016 (7)	39 (2000～2012) ・予後不良部位 (傍腫瘍) : 39	41 カ月/47 カ月 (平均値)	—	Grade 1 : 8 (20.5%) 顔面変形, 皮膚炎, 脱毛, 色素沈着, 白内障, 齦歯・鼻・副鼻腔・中耳の慢性炎症, 眼乾燥, 認知機能低下 Grade 2 : 10 (25.6%) 歯发育障害, ホルモン分泌障害 Grade 3 : 3 (8%) 白内障, 聴力障害	0 例
Childs SK et al, 2012 (10)	10 (1996～2005) ・予後不良部位 (傍腫瘍) : 10	5 年 (無再発症例) (中央値)	—	成長障害 : 3, 内分泌障害 : 2, 顔面変形 : 7, 歯发育障害 : 3, 齦歯 : 5, 鼻副鼻腔充血 : 2, 視力障害 : 1, 眼瞼下垂 : 1, 眼乾燥 : 1, 聴力障害 : 5, 発語障害 : 2, 開口障害 : 2	—
Yock T et al, 2005 (12)	7 (1995～2001) ・予後良好部位 (眼窩) : 7	6.3 年 (全体) (中央値)	—	・眼乾燥 : 2 ・眼窩骨非対称/眼窩陥凹 : 7	—

参考文献

- 1) Ladra MM, Edgington SK, Mahajan A, et al : A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. *Radiother Oncol* 113 : 77-83, 2014
- 2) Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A, et al : Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma : clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 1367-1373, 2011
- 3) Fogliata A, Yartsev S, Nicolini G, et al : On the performances of Intensity Modulated Protons, RapidArc and Helical Tomotherapy for selected paediatric cases. *Radiat Oncol* 4 : 2, 2009
- 4) Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ, et al : A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 : 179-186, 2009
- 5) Leiser D, Calaminus G, Malyapa R, et al : Tumour control and Quality of Life in children with rhabdomyosarcoma treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol* 120 : 163-168, 2016
- 6) Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, et al : Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 32 : 3762-3770, 2014
- 7) Weber DC, Ares C, Albertini F, et al : Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Pediatric Parameningeal Rhabdomyosarcomas : Clinical Outcome of Patients Treated at the Paul Scherrer Institute. *Pediatr Blood Cancer* 63 : 1731-1736, 2016
- 8) Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, et al : Tailor-made treatment combined with proton beam therapy for children with genitourinary/pelvic rhabdomyosarcoma. *Rep Pract Oncol Radiother* 20 : 217-222, 2015
- 9) Ladra MM, Mandeville HC, Niemierko A, et al : Local failure in parameningeal rhabdomyosarcoma correlates with poor response to induction chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92 : 358-367, 2015
- 10) Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, et al : Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma : clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : 635-642, 2012
- 11) Timmermann B, Schuck A, Niggli F, et al : Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood : First experiences at the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 497-504, 2007
- 12) Yock T, Schneider R, Friedmann A, et al : Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma : clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 1161-1168, 2005

神経芽腫の原発巣に対する 放射線治療として陽子線治療は 推奨されるか？

推奨

神経芽腫の原発巣に対する放射線治療として、有害事象の低減が期待できる場合、陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベルD，弱く推奨）。

各論
CQ 6

1 背景

放射線治療は、神経芽腫においてハイリスク症例における有効な局所治療として一般的に用いられている。治療法の進歩により小児がん全体の治療成績は向上し、長期生存者は増加しているが、長期生存に伴う晩期有害事象や二次がんのリスクが相対的に増加していることが知られており、治療に伴う長期的なQOLの低下が問題となっている。また、神経芽腫は年少児に多いため、低線量であっても長期の有害事象が出現する可能性が懸念される腫瘍である。陽子線治療は従来の放射線治療と比較して線量集中性に優れ、正常組織への影響を最小限に抑えることが可能であると期待されている。本項では、以下の手順で文献検索・選択を行い、神経芽腫において医学的知見から陽子線治療が推奨されるかを検討した。

2 サイエнтиフィックスステートメント

PubMedを用いて「Key word：proton AND neuroblastoma，言語English，期間：1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ116編の文献が該当した。116編の文献を3人の専門家により、独立してタイトルおよび抄録に基づいて、「神経芽腫，陽子線治療」に関連する文献を抽出した。1～2人のみで抽出された文献は再評価を行い、3人の合意を得た文献を採択し、8編を一次選択した。その後、8文献の本文の内容を検討して「Clinical study, Clinical trial, meta-analysis, Randomized controlled trial, case report（症例数5以上，報告論文数が少ないため観察期間は問わない）」の条件をすべて満たし、

神経芽腫に対する治療成績、有害事象、線量分布の改善性について記載がある5編を最終的に選択した。

神経芽腫の放射線治療において、5例以上の陽子線治療とX線治療との線量分布比較解析の報告は4編存在し、これらの報告ではIMRTを含めたX線治療と陽子線治療との線量分布が比較されていた^{1,4)}。いずれの報告においても、標的体積へは同等の線量集中性を達成しながら正常組織への線量は陽子線治療（特にIMPT）で有意に低減可能であったと報告している。しかし、治療前にX線治療によるIMRTと陽子線治療（拡大ビーム法）の両者の治療計画を作成し、より優れていると判断された治療方法で実際に治療したとする報告⁴⁾では、13例中11例で陽子線治療が選択されたが、残りの2症例では腎臓への線量低減がIMRTの方が優れていたためIMRTが選択されていた。二次がん発生リスクに関する報告は2文献あり、陽子線治療（特にIMPT）によるリスク低減の可能性が示唆されている^{1,2)}。また、中性子線の影響を考慮した二次がんのリスク解析では、スキャンニング法に比べて、拡大ビーム法による陽子線治療において二次がんのリスクが懸念されるとの報告もある^{1,2)}。

神経芽腫に対する陽子線治療を行った治療成績の報告は3文献存在した。Hattangadi JAらは、9例のハイリスク神経芽腫（HR-NB）に対して陽子線治療を施行し、38カ月の観察期間中央値で局所は無再発、有害事象も許容範囲内であったと報告している（晩期有害事象：軽微な色素沈着1例、脱毛1例）³⁾。Hill-Kayser Cらは、13例のHR-NBに対してIMRTと陽子線治療のプランを作成し、より優れた線量分布の治療計画で治療を行った。13例中、11例で陽子線治療が採用され、観察期間中央値は16カ月と短い局所無再発を維持していると報告している⁴⁾。Oshiro Yらは、再発症例を含めた14例（21部位）の治療成績を報告している⁵⁾。治療開始後の観察期間中央値（全体：21カ月、生存者：30カ月）における3年の局所領域制御率は82%、急性有害事象として重篤なものはなく、晩期有害事象として1例に治療後28年において大動脈狭窄（腸管虚血症状あり）と無症候性の椎体圧迫骨折を認めたと報告している。

3 解説

X線治療との線量分布比較の報告から、神経芽腫に対する陽子線治療は、多く

表1 小児神経芽腫に対する陽子線治療の治療成績

著者, 報告年, 文献番号	解析 方法	症例数 (治療期間) (INSS stage)	経過観察 中央期間 (全体/生存者)	局所制御率	無増悪生存率	全生存率
Hattangadi et al, 2012 (3)	S/R	9 (2005～2010) (Stage IV : 9)	38 カ月	・ 全例局所制御	遠隔再発 : 4	・ 無病生存 : 5 ・ 担癌生存 : 2 ・ 原病死 : 2
Hill-Kayser et al, 2013 (4)	S/R	13* (2011～2012) (HR, 13)	16 カ月	・ 全例局所制御	—	・ 生存 : 11
Oshiro et al, 2013 (5)	S/R	14 (1984～2010) ・ 初期治療8 (Stage III : 2, Stage IV : 6, HR : 7) ・ 再発治療6 (IR : 2, HR : 4)	・ 21 カ月 (全体) ・ 30 カ月 (生存者)	・ 局所領域制御 3年制御率 : 82% ・ 局所領域再発 形式 照射野内 : な し 照射野辺縁 : 2	・ 初期治療例 無再発 : 6 遠隔再発 : 2 ・ 再発治療例 無再発 : 1 領域再発 : 1 遠隔再発 : 4	・ 初期治療例 無病生存 : 6 担癌生存 : 1 原病死 : 1 ・ 再発治療例 無病生存 : 1 原病死 : 5

S : 単施設研究, R : 後ろ向き研究, HR : high risk, RD : recurrent disease

* : 13例中11例で陽子線治療を施行。残り2例はX線によるIMRTを施行

表2 小児神経芽腫に対する陽子線治療の有害事象

著者 (報告年)	症例数 (治療期間) (INSS stage)	経過観察 中央期間 (全体/生存者)	早期有害事象	晚期有害事象	二次がん
Hattangadi et al, 2012 (3)	9 (2005～2010) (Stage IV : 9)	・ 38 カ月	・ 皮膚炎 Grade 1 : 5 ・ 倦怠感 Grade 1 : 3 ・ 食欲低下 : 2 ・ 粘膜炎 Grade 2 : 1	・ 皮膚色素沈着 1 ・ 脱毛 (小領域) 1	記述なし
Hill-Kayser et al, 2013 (4)	13* (2011～2012) (HR, 13)	・ 16 カ月	・ 記載なし	・ 腎機能障害なし	記述なし
Oshiro et al, 2013 (5)	14 (1984～2010) ・ 初期治療8 (Stage III : 2, Stage IV : 6, HR : 7) ・ 再発治療6 (IR : 2, HR : 4)	・ 21 カ月 (全体) ・ 30 カ月 (生存者)	・ 皮膚炎 Grade 1 : 2 ・ 脱毛 : 2 ・ 咽頭炎 Grade 1 : 1	・ 大動脈狭窄 (腸管 虚血症例あり) : 1 ・ 椎体成長障害 : 1 ・ 脱毛 : 1 ・ 皮膚色素沈着 Grade 1 : 1	なし

HR : high risk

* : 13例中11例で陽子線治療を施行。残り2例はX線によるIMRTを施行

の症例でX線治療よりも良好な線量分布を提供できる可能性はあるが、一部の症例においてはX線によるIMRTの方が良好な線量分布を提供可能な場合も存在しうるため、その適応にあたっては十分な検討が必要であると考える。

陽子線治療による神経芽腫に対する治療成績の報告は少なく、いずれも症例数が少ない単施設の報告であった。他治療とのランダム化比較試験も存在しない。小児腫瘍という稀少疾患であり、X線治療とのランダム化試験が困難な性質を鑑みても今回のreviewで得られたエビデンスの強さは限定的であり、Dとした。

推奨判定は現段階では知見が限定的であるため困難ではあるが、X線治療と比較し有害事象の低減が期待できる場合は陽子線治療を行うことは妥当であると判断し、推奨の強さは賛成多数（85%）で「弱く推奨」とした。今後の陽子線治療に関するエビデンスの蓄積が期待される。

参考文献

- 1) 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, 2013
- 2) 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
- 3) Hattangadi JA, Rombi B, Yock TI, et al : Proton radiotherapy for high-risk pediatric neuroblastoma : early outcomes and dose comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 : 1015-1022, 2012
- 4) Hill-Kayser C, Tochner Z, Both S, et al : Proton versus photon radiation therapy for patients with high-risk neuroblastoma : the need for a customized approach. *Pediatr Blood Cancer* 60 : 1606-1611, 2013
- 5) Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, et al : Clinical results of proton beam therapy for advanced neuroblastoma. *Radiat Oncol* 8 : 142, 2013

切除不能または不完全切除された 小児骨肉腫に対して陽子線治療は 推奨されるか？

推奨

切除不能または不完全切除された小児骨肉腫に対する放射線治療に陽子線治療を用いることは提案できる（エビデンスレベルC，弱く推奨）。

各論
CQ 7

1 背景

骨肉腫は稀少がんである原発性悪性骨腫瘍の中では最も発生頻度が高く、日本整形外科学会および国立がん研究センターによる全国骨腫瘍登録における年間新規患者数は約200～250人とされる。骨肉腫の標準治療は術前術後化学療法を併用した手術療法が第一選択であり、放射線の感受性は低いとされている。しかしながら、完全切除が困難な場合や術後の断端陽性症例では手術による局所制御の補助療法として、また切除不能症例には主治療として放射線治療が選択される。

陽子線治療は、その優れた線量集中性により、正常組織の線量低減が可能であると報告される新規治療法であり、長期的な晩期有害事象や二次がんのリスクの低減が期待されるが、小児骨肉腫に対して実際の治療効果・有害事象についてはほとんど知られておらず、検証が必要と考えられる。本項では、以下の手順で文献検索・選択を行い小児骨肉腫に対する放射線治療において、陽子線治療が推奨されるかを検討した。

2 サイエнтиフィックスステートメント

PubMedを用いて「Key word：proton therapy AND osteosarcoma，言語：English，期間：1991年1月1日から2016年9月30日まで」の検索式で文献検索したところ、43編の文献が該当した。43文献を2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児，陽子線治療，骨肉腫」に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみが抽出した文献は再評価を行い、9編の文献を一次選択し

た。その後、文献本文の内容を検討し、骨肉腫に対する陽子線治療の治療成績・有害事象について記載がある2文献を最終的に選択した。選択された研究には、ランダム化比較試験をはじめとするエビデンスレベルの高い報告はない。そのため、骨肉腫に対する治療成績を報告した遡及的研究の結果を中心に、その意義を検討した。

DeLaneyらは、1980年より2002年に治療した切除不能および不完全切除された骨肉腫41例（年齢8～70歳，中央値29歳）に対するX線および陽子線治療[10～80Gy (RBE)，中央値66Gy (RBE)]を行った41例の成績を報告している。発生部位は頭部17例，脊椎8例，骨盤7例，その他体幹部1例，四肢8例であった。5年局所制御率68%，5年生存率65.5%であった。重篤な晩期有害事象(Grade)は記載されていないが10例(24%)に認められ，骨壊死1例，失明1例，脳壊死1例などと，二次がんとして急性リンパ球性白血病1例を認めた¹⁾。

DeLaneyと同一施設のCiernikらは，切除不能・不完全切除された骨肉腫に対し1983年より2009年にX線および陽子線治療[68.4±5.4Gy (RBE)]を行った55例（年齢2～76歳，中央値29歳）の成績を報告している。5年局所制御率72%，5年生存率67%であり，Grade 3以上の遅発性有害事象が17例(30%)で生じたと報告している。二次がんとして，急性リンパ球性白血病と上顎癌（扁平上皮癌）の発症が認められた²⁾。

3 解説

Ciernikらの報告にあるように，放射線抵抗性と考えられている骨肉腫の局所制御には高い線量投与が必要である。広範切除が困難な頭部や脊椎，骨盤領域の腫瘍に対しては，正常組織線量を抑えながら腫瘍に高線量を照射可能な粒子線治療が期待されている。炭素線治療に関してはKamadaらが骨肉腫15例を含む57例に対して52.8～73.6Gy (RBE)の照射を行い，3年局所制御率73%と高い局所制御率を報告している³⁾。今回選択された2文献は，陽子線治療を放射線治療に組み込んだ高線量処方により良好な局所制御を達成しており，炭素線治療と同様に陽子線治療を用いることの有用性が示唆される。また，これらの結果は，従来のX線治療のみによる治療成績と比べて劣ってはおらず，むしろ良好であると考えられ，骨肉腫に対して陽子線治療を治療に組み込むことは有用であると考え

表 切除不能・不完全切除骨肉腫に対する陽子線治療の成績

著者, 報告年, 文献番号	解析 方法	症例数	年齢 中央値 (範囲) (歳)	部位	照射方法線 量平均値 (範囲) (Gy[E])	観察期間 中央値 (範囲) (カ月)	局所 制御率	全生存率	遅発性有害事象
DeLaney et al, 2005 (1)	S/R	41	29 (8~70)	・頭部: 17 ・四肢: 8 ・脊椎: 8 ・骨盤: 7 ・体幹部: 1	陽子線治療 + X線治療 66 (10~80)	55.6 (3~190)	5年: 68%	5年: 65.5%	10 (24%) ・骨髄炎および骨壊死: 1 ・下垂体機能低下: 1 ・失明: 1 ・白内障: 1 ・移植片感染: 3 ・深部静脈血栓症: 1・脳壊死: 1 ・骨折: 1 ・放射線リコール反応: 1 ・二次がん: 1 (ALL)
Ciernik et al, 2011 (2)	S/R	55	29 (2~76)	・脊椎: 17 ・仙骨骨盤 骨: 13 ・頭蓋骨: 22 ・その他: 3	陽子線治療 + X線治療 68.4±5.4	44 (3~92)	3年: 82% 5年: 72%	2年: 84% 5年: 67%	Grade 3以上: 17例 (30.1%) 19イベント (35%) ・Grade 3 疼痛: 3 ・Grade 3 脳神経障害: 1 ・Grade 3 下肢運動障害: 2 ・Grade 3 腸管機能障害: 1 ・Grade 3 頭痛: 1 ・Grade 4 眼球障害: 4 ・Grade 4 片側失明 ・眼痛: 1 ・Grade 4 片側難聴 ・失明: 1 ・Grade 4 歩行障害: 2 ・Grade 4 上顎骨変形: 1 ・Grade 5 二次癌: 2 (ALL, SCC上顎癌)

S: 単施設研究, R: 後ろ向き研究, ALL: Acute lymphocytic leukemia, SCC: 扁平上皮癌

られる。また、今回選択された2文献において、小児・AYA世代の症例は約半数を占めていると考えられた。後方視的解析であること、他の放射線治療との比較試験が存在しないことからエビデンスは限定的であるが、骨肉腫は稀少な疾患であるため、症例数は少ないながら長期観察が行われていることから、信頼に値するデータと判断しエビデンスレベルはCとした。推奨会議においては、小児に対して陽子線治療を行うことの益と害を鑑み、全会一致で「弱く推奨」となった。

参考文献

- 1) DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, et al : Radiotherapy for local control of osteosarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61 : 492-498, 2005
- 2) Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, et al : Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. Cancer 117 : 4522-4530, 2011
- 3) Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, et al : Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 20 : 4466-4471, 2002

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（Ewing sarcoma family of tumors：ESFT）に対して陽子線治療は推奨されるか？

推奨

小児ESFTに対する放射線治療として、有害事象の低減が期待できる場合、陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベルD、弱く推奨）。

各論
CQ 8

1 背景

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（Ewing sarcoma family of tumors：ESFT）は原発性悪性骨腫瘍の中では骨肉腫、軟骨肉腫について頻度の高い腫瘍で、小児では骨肉腫について多い。ESFTは放射線感受性の高い腫瘍の1つであり、化学療法導入以前より標準的治療として応用されてきた。現在の標準治療は手術療法、化学療法、放射線治療の集学的治療であり、放射線治療は切除不能例の局所療法として、または完全切除が困難な場合や、縮小手術による機能温存を目的とした局所補助療法として選択されてきた。

陽子線治療は従来の放射線治療と比較して線量集中性に優れ、正常組織への影響を最小限に抑えることができるため、本疾患において特に発生頻度が高い二次がんリスクの抑制が期待されるが、実際の治療効果・有害事象についてはほとんど知られておらず、検証が必要と考えられる。本項では、以下の手順で文献検索・選択を行い、小児ESFTに対する放射線治療において、陽子線治療が推奨されるかを検討した。

2 サイエнтиフィックステートメント

PubMedを用いて「Key word：proton therapy AND Ewing sarcoma，言語：English，期間：1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索を行い、21編の文献を選択した。

この21編の文献を2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、

「小児，陽子線治療，ESFT」に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみが抽出した文献は再評価を行い，2文献を一次選択した。その後，文献本文の内容を検討し，ESFTに対する陽子線治療の治療成績・有害事象について記載がある1文献を最終的に選択した。選択された研究は，ランダム化比較試験をはじめとするエビデンスレベルの高い報告ではなかった。そのため，ESFTに対する治療成績を報告した遡及的研究の結果に基づきその意義を検討した。

Rombiらは2003年より2009年に治療された30例（骨盤4例，14例の椎体を含む体幹部15例，頭頸部4例，頭蓋底および頭蓋骨7例）のESFTに対する陽子線の治療成績を報告した。POG 9354による化学療法と中央値54Gy（RBE）〔45～59.4Gy（RBE）〕のESFTに対する陽子線治療が併用された。陽子線治療実施時の年齢は1.8～21歳（中央値10歳）であった。3年局所制御率86%，3年無再発生存率60%，3年生存率89%と報告されている。急性有害事象としては30例中5例でGrade 3の皮膚炎を認めている。晩期有害事象としては5例の脊柱側弯を認め，1例は高度と診断されている。二次がんは30例中4例に認め，3例は急性骨髄性白血病であり，1例が骨髄異形成症候群と診断された。二次がん発症までの期間の中央値は27カ月（17～35カ月）であり，3年二次がん発生率は15%であった¹⁾。

小児腫瘍の放射線治療における陽子線治療の医学物理学（線量分布）における有用性はSR1～3に述べられているが，Leeらは8例の小児腫瘍でIMRTを含むX線や電子線治療と陽子線治療についてDVHを用いて比較検討している。骨盤軟部腫瘍3例中1例がESFTの症例であったが，陽子線治療により卵巣線量の低減（2Gy以上の照射体積0%），骨盤骨や椎体の線量低減が示されている²⁾。

3 解説

ESFTは小児および青年期の腫瘍の5%を占める。ESFTの約1/4が軟部組織原発であり，他の3/4は骨原発であり，新規発症のESFTのうち75%が限局性で，25%が転移を有する腫瘍とされる。手術療法，放射線治療，化学療法の集学的治療により限局性ESFTの長期生存率は70～80%に向上したが，転移性ESFTの長期生存率は20%以下と，依然として不良である。頭頸部や骨盤原発の巨大腫瘍など広範切除困難と考えられる症例を除き，可能な限り原発巣に対する外科的切

除を行い、切除度や組織学的奏効割合に応じて適切な放射線治療を行うのが標準治療となっている。50～60Gyが根治線量とされ、小児がんの中でも高い線量を必要とする腫瘍の1つであり、放射線治療の影響が懸念される腫瘍である。

ESFT治療後に5年以上の生存が得られた症例における晩期有害事象は、放射線治療単独群で52.6%、手術＋放射線治療群で40%、手術単独群で25%とする報告がある³⁾。晩期有害事象は、放射線治療症例では照射部筋肉の萎縮、脚長差、二次がん（肉腫）が報告され、手術と放射線治療に共通するものとして脊柱側弯、四肢関節の可動域制限が報告されている。ESFTの治療に関連する問題点の1つに二次がんの発生がある。Navidらの報告によると、放射線治療に係る二次がんは237例中4例で発症し、2例は照射野内の骨肉腫であり、60Gy超過すると発生率が有意に上昇するとしている⁴⁾。Kutteschらも60Gyを超える症例での二次がんの発生を報告している⁵⁾。

ESFTにおける陽子線治療は長期間の経過観察を含め、十分なエビデンスのない領域であるが、X線治療と比較すると優れている可能性がある。ESFTにおいてX線治療や重粒子線治療との非ランダム化比較試験は存在せず、後方視的報告も限定的であり、エビデンスレベルはDと評価した。しかしながら、高線量投与が求められるESFTにおいては、X線治療と比較して線量分布の改善により有害事象の低減が期待できる場合において、局所制御と安全性に優れた放射線治療として検討できると考えられ、推奨会議においては、賛成多数（95%）で「弱く推奨」となった。

参考文献

- 1) Rombi B, DeLaney TF, MacDonald SM, et al : Proton radiotherapy for pediatric Ewing's sarcoma : initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : 1142-1148, 2012
- 2) 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 : 362-372, 2005
- 3) Paulino AC, Nguyen TX, Mai WY, et al : Dose response and local control using radiotherapy in non-metastatic Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 49 : 145-148, 2007
- 4) Navid F, Billups C, Liu T, et al : Second cancers in patients with the Ewing sarcoma family of tumours. *Eur J Cancer* 44 : 983-991, 2008
- 5) Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB, et al : Second malignancies after Ewing's

sarcoma : radiation dose-dependency of secondary sarcomas. J Clin Oncol 14 : 2818-2825, 1996

切除不能または不完全切除された脊索腫，軟骨肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか？

推奨

切除不能または不完全切除された小児脊索腫，軟骨肉腫に対する放射線治療として，陽子線治療を行うことを提案する（エビデンスレベルC，弱く推奨）。

各論
CQ9

1 背景

頭蓋底脊索腫，軟骨肉腫では手術療法が第一選択となることが多いが，完全切除が困難なことが多い部位であることや，機能温存のための集学的治療の手段として放射線治療が選択される。陽子線治療は，従来の放射線治療と比較して正常組織への線量低減が可能であることから，晩期有害事象や二次がんリスクの低減が期待される。本項では，以下の手順で文献検索・選択を行い，小児頭蓋底脊索腫，軟骨肉腫に対する放射線治療において，陽子線治療が推奨されるかを検討した。

2 サイエнтиフィックステートメント

PubMedを用いて「Key word : proton therapy AND (chordoma OR chondrosarcoma)，言語 : English，期間 : 1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索を行い，217編の文献が該当した。217編を2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて，「脊索腫・軟骨肉腫」に対する陽子線治療の治療成績に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみが抽出した文献は再評価を行い，両専門家が採択した44編の文献を一次選択した。その後，文献本文の内容を検討し，文献の中から治療成績や晩期有害事象に関する記述が乏しいもの，症例数が10未満のもの，観察期間中央値（または平均値）が3年未満のもの，症例に20歳以下を含まないものを除外し，11編（頭蓋底9文献，脊椎2文献）を最終的に選択した。

選択された研究には、ランダム化比較試験をはじめとするエビデンスレベルの高い報告はない。このため、小児の脊索腫・軟骨肉腫に対する治療成績を報告した週及的研究の結果を中心に、その意義を検討した。

頭蓋底脊索腫に対する陽子線治療成績は、小児が含まれる13例から290例までの症例で7つの文献があった。陽子線治療は63～95Gy (RBE) で施行され、成績は5年局所制御率は46～81%, 5年全生存率は62～89%であった。Grade 3以上の晩期有害事象の発生は0～23%と報告されている^{1-6, 8)}。Hugらは小児を含む33例(年齢10～85歳, 中央値48.7歳)の頭蓋底脊索腫に対して手術に併用した陽子線治療の報告を行い、66.6～79.2Gy (RBE) [中央値71.9Gy (RBE)] で陽子線治療30例, 陽子線/X線併用3例の5年局所制御率が59%, 5年生存率が79%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象は4例7%で発生し、それぞれ側頭葉壊死1例, 聴覚低下2例, 部分痙攣1例, 両側視覚障害1例であった¹⁾。Munzenriderらは290例(年齢1～80歳, 中央値39歳)の頭蓋底脊索腫に対して手術に併用した陽子線/X線併用治療の報告を行い、66～83Gy (RBE) で照射した5年局所制御率が73%, 5年生存率が80%と報告している。晩期有害事象については、229例の頭蓋底軟骨肉腫の照射症例と併せた519例中、脳幹の無障害5年生存率が92%, 10年生存率が87%であった²⁾。Igakiらは13例(年齢14～74歳, 中央値61歳)の頭蓋底脊索腫に対して生検のみ6例, 部分切除5例, 亜全摘2例の不完全切除症例に併用した陽子線治療を行い、63～95Gy (RBE) [中央値72Gy (RBE)] で照射した5年局所制御率が46%, 5年生存率が66.7%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象についてはGrade 4の脳壊死が1例, Grade 4の口腔潰瘍が1例発生した³⁾。Aresらは64例(年齢12～74歳, 中央値44.5歳)の頭蓋底脊索腫, 軟骨肉腫をまとめ、42例の脊索腫に対する陽子線治療の成績を報告した。併用手術に関する記載はなかった。67～74Gy (RBE) [中央値73.5Gy (RBE)] の照射により5年局所制御率が81%, 5年生存率が62%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象については、Grade 3の片側視神経障害が1例とGrade 3の脳壊死が2例発生した⁴⁾。Rombiらは26例(年齢3.7～20.8歳, 中央値13.2歳)の小児頭蓋底脊索腫, 軟骨肉腫について、そのうち19例の脊索腫に対し4例の肉眼的全切除, 14例の亜全摘, 生検のみ1例に併用した陽子線治療を73.8-75.6Gy (RBE) [中央値74Gy (RBE)] で施行し、5年局所制御率が81

%, 5年生存率が89%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象の発生は認めなかった⁵⁾。McDonaldらは39例（年齢17～78歳，中央値52歳）の小児を含む頭蓋底脊索腫で術後照射25例と再発症例の照射14例に対する陽子線治療を70.2～79.2Gy（RBE）[中央値77.4Gy（RBE）]で施行し5年局所制御率が69.6%，5年生存率が81.4%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象はGrade 3の難聴を1例，Grade 4の脳壊死を1例に認めた⁶⁾。Weberらは151例（年齢35.6歳 ± 18.3歳）の頭蓋底脊索腫に対し，腫瘍全摘4例と147例の亜全摘手術に併用して重粒子線治療を中央値72.5Gy（RBE）で施行し5年局所制御率が75.8%，5年生存率が86.4%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象は同部位に発生した71例の軟骨肉腫に同等の照射を施行した症例と併せた222例において，Grade 3側頭葉壊死が13例，Grade 3片側視神経症が5例，Grade 3の片側難聴が3例，Grade 3の小脳壊死が1例，Grade 4の両側視神経症2例，Grade 4の脊髓壊死1例であった⁸⁾。2011年に発表された頭蓋底脊索腫に関するメタアナリシスは1999年以降の23研究807症例を対象とし，不完全切除例は完全切除例と比較して5年再発リスクが3.83倍，死亡リスクが5.85倍高いことが報告されている¹²⁾。

頭蓋底軟骨肉腫に対する陽子線治療成績は^{2, 4, 5, 7, 9)}，5年局所制御率は80～98%，5年全生存率は75～94.9%であり，脊索腫よりも良好な効果が報告されている。Grade 3以上の晩期有害事象の発生は0～13%と報告されている。Munzenriderらは229例（年齢10～80歳，中央値39歳）の頭蓋底軟骨肉腫に対して手術に併用した陽子線/X線併用治療の報告を行い，66～83Gy（RBE）で照射した5年局所制御率が98%，5年生存率が91%と報告している。晩期有害事象については290例の頭蓋底軟骨肉腫の照射症例と併せた519例中，脳幹の無障害5年生存率が92%，10年生存率が87%であった²⁾。Aresらは22例の頭蓋底軟骨肉腫に対する陽子線治療の成績を報告した。併用手術に関する記載はなかった。63～74Gy（RBE）[中央値68.4Gy（RBE）]の照射により5年局所制御率が94%，5年生存率が91%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象についてはGrade 4の片側視神経障害が1例であった⁴⁾。Rombiらは26例（年齢3.7～20.8歳，中央値13.2歳）の小児頭蓋底脊索腫，軟骨肉腫について，そのうち7例の頭蓋底軟骨肉腫に対し2例の肉眼的全切除，4例の亜全摘，1例の生検のみの手術に併用した陽子線治療を54～72Gy（RBE）[中央値66Gy（RBE）]で施行し，5年局所制御率が80

%, 5年生存率が75%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象の発生は認めなかった⁵⁾。Weberらは77例(年齢10.2~70歳, 中央値38.9歳)の頭蓋底軟骨肉腫に腫瘍を亜全摘以上切除した手術に併用して重粒子線治療を64~76Gy (RBE) [中央値70Gy (RBE)] で施行し5年局所制御率が94.2%, 5年生存率が93.5%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象は6例(7.8%)で発生し, Grade 3の難聴が3例, Grade 4のCNS(小脳, 脊髄)壊死が2例, Grade 4の視神経症が1例であった⁷⁾。Feuvretらは159例(年齢12~83歳, 中央値40歳)の頭蓋底軟骨肉腫に腫瘍全摘13例, 部分摘出133例, 生検のみ13例の手術に併用して, 陽子線/X線照射併用治療を67~71Gy (RBE) [中央値70.2Gy (RBE)] で施行し, 5年局所制御率が96.4%, 5年生存率が94.9%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象の発生は11例(6.9%)あり, Grade 3の片側難聴8例, Grade 3の脳壊死1例, Grade 5の脳壊死1例(SRT再照射後), Grade 5の二次がん(脳幹部グリオーマ発生)1例であった⁹⁾。

脊椎・仙尾骨の脊索腫・軟骨肉腫に対する陽子線治療は小児を含む報告が少ないが, 選択された2文献において5年局所制御率は62~81%, 5年全生存率は81~84%であった。R0手術達成例でより良好な局所制が報告されている^{10, 11)}。Delaneyらは50例の脊椎仙尾骨脊索腫および軟骨肉腫それぞれ36例, 14例(年齢3.2~20.8歳, 中央値13.2歳)に対し, R0手術8例, R1手術17例, R2手術12例, 生検のみ13例の手術に併用して陽子線/X線併用治療を59.4~77.4Gy (RBE) [中央値76.6Gy (RBE)] で施行し, 5年局所制御率がそれぞれ94%, 47%, 全体の5年生存率が84%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象の発生は6例(13%)に認め, 二次がん1例, 仙骨神経障害2例, 勃起障害1例, 仙骨不全骨折1例, 直腸出血1例であった¹⁰⁾。Rotondoらは126例, 127部位(年齢5~88歳, 中央値53.2歳)の脊椎・仙尾骨脊索腫に対しR0手術34例, R1手術57例, R2手術30例, 病理学的マージン不明6例の手術と併用して陽子線/X線併用治療を46.3~83.6Gy (RBE) [中央値72.4Gy (RBE)] で施行し, 5年局所制御率が62%, 5年生存率が81%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象の発生は26例(20.6%)に認め, 放射線後創部感染10例, 不全骨折6例, 運動神経障害4例と二次発がん, 骨壊死, 直腸出血, 直腸炎, 無月経, 勃起不全がそれぞれ1例発生した¹¹⁾。

3 解説

脊索腫と軟骨肉腫は腫瘍増大速度が緩やかであることや、高度な局所浸潤性、低い遠隔転移率などの特徴が類似しているため、臨床研究で同時に検討されることが多い腫瘍である。頭蓋底および脊椎骨（仙骨・尾骨）が好発部位であり、標準的治療は切除および術後照射と考えられている。治療成績は脊索腫より軟骨肉腫が良好なことが多い。

2011年に発表された頭蓋底脊索腫に関するメタアナリシスは1999年以降の23研究807症例を対象としているが、不完全切除例は完全切除例と比較して5年再発リスクが3.83倍、死亡リスクが5.85倍高く、可及的に腫瘍を完全切除することの重要性、および、不完全切除例における術後照射の必要性が示唆される¹²⁾。さらに照射時の腫瘍体積が小さいほど局所制御率が高いことから、先行する手術において可及的に完全切除することが重要であると、ここでも示されている⁶⁾。Stacchiottiらのposition paperによると、頭蓋底脊索腫に対する既存治療としての術後X線治療による成績は、5年局所非再発生存率45～56%、5年全生存率55～74%であり、今回検索された陽子線治療の成績よりもやや不良であり、陽子線治療による総線量増加により治療成績が向上した可能性が考えられる¹³⁾。一方、2017年に発表された再発脊索腫治療のposition paperにおいて、術後照射の治療成績が定位照射を含むX線治療、ガンマナイフ、重粒子線治療および陽子線治療で検討されているが、局所制御率において有意差はみられていない¹⁴⁾。これらは、同一疾患であっても対象となる状態が異なるため、解釈には注意が必要である。

頭蓋底脊索腫・軟骨肉腫に対する陽子線治療の遅発性有害事象については、重篤とされるGrade 3以上の発生頻度は6～8.1%であり、視神経・視交叉や脳幹などのリスク臓器と腫瘍の占拠部位や浸潤性を考慮すると、優れた結果と考えられる。

米国放射線腫瘍学会（American Society for Radiation Oncology：ASTRO）の陽子線治療モデルポリシーでは、頭蓋底腫瘍（主として脊索腫、軟骨肉腫）および脊椎腫瘍（通常のX線治療では脊髄の耐容線量を超えてしまう場合および脊髄に照射歴がある場合）はグループ1（陽子線治療を推奨する）に分類されて

表1 頭蓋底脊索腫・軟骨肉腫に対する陽子線治療の成績

著者, 報告年, 文献番号	解析 方法	組織型	症例数	年齢 (歳) 中央値 (範囲)	手術	観察期間 (月) 中央値 (範囲)	局所制御率	全生存率	
Hug EB et al, 1999 (1)	S/R	脊索腫	33	48.7 (10~85)	手術	33.2 (7~75)	3年: 67% 5年: 59%	3年: 87% 5年: 79%	
Munzenrider JE et al, 1999 (2)	S/R	脊索腫	290	39 (1~80)	手術	41 (1~254)	5年: 73%/98% 10年: 54%/94%	5年: 80%/91% 10年: 54%/88%	
		軟骨肉腫	229	39 (10~80)					
Igaki H et al, 2004 (3)	S/R	脊索腫	13	61 (14~74)	腫瘍全摘: 2, 部分 摘出: 5, 生検: 6	69.3 (14.6~123.4)	3年: 67.1% 5年: 46%	3年: 84.6% 5年: 66.7%	
Ares C et al, 2009 (4)	S/R	脊索腫	42	44.5 (12~74)	記載なし	平均値38 (14~92)	5年: 81%/94%	5年: 62%/91%	
		軟骨肉腫	22						
Rombi B et al, 2013 (5)	S/R	脊索腫	19	13.2 (3.7~20.8)	腫瘍全摘: 4, 腫瘍 亜全摘: 14, 生 検: 1	平均値 46 (4.5~126.5)	5年: 81%/80%	5年: 89%/75%	
		軟骨肉腫	7		腫瘍全摘: 2, 腫瘍 亜全摘: 4, 生検: 1				
McDonald MW et al, 2016 (6)	S/R	脊索腫	39	52 (17~78)	術後照射: 25 再発治療: 14	51 (2~106)	5年: 69.6%	5年: 81.4%	
Weber DC et al, 2016 (7)	S/R	軟骨肉腫	77	38.9 (10.2~70.0)	手術	平均値69.2 (4.6~190.8)	5年: 94.2% 8年: 89.7%	5年: 93.5% 8年: 93.5%	
Weber DC et al, 2016 (8)	S/R	脊索腫	151	43.3±18.1	腫瘍亜全摘: 147, 腫瘍全摘: 4	平均値50 (4~176)	5年: 75.8%/93.6% 7年: 70.9%/93.6%	5年: 86.4% 7年: 80.0%	
		軟骨肉腫	71	35.6±18.3	腫瘍亜全摘: 68, 腫瘍全摘: 3				
Feuvret L et al, 2016 (9)	S/R	軟骨肉腫	159	40 (12~83)	腫瘍全摘: 13, 部 分摘出: 133, 生 検: 13	77 (2~214)	5年: 96.4% 10年: 93.5%	5年: 94.9% 10年: 87%	

S: 単施設研究, R: 後ろ向き研究

表2 脊椎脊索腫・軟骨肉腫に対する陽子線治療の成績

著者, 報告年, 文献番号	解析 方法	組織型	症例数	年齢 中央値 (範囲) (歳)	手術	観察期間 (月) 中央値 (範囲)	局所制御率	全生存率	
Delaney et al, 2014 (10)	S/R	脊索腫	36	13.2 (3.2~20.8)	R0: 8, R1: 17, R2: 12, Bp: 13	87 (33~174)	5年: 81% (94%/47%) 8年: 74%	5年: 84% 8年: 65%	
		軟骨肉腫	14						
Rotondo et al, 2015 (11)	S/R	脊索腫	126例 127部位	53.2 (5~88)	R0: 34, R1: 57, R2: 30, 不明: 6	41	5年: 62% 10年: 49%	5年: 81% 10年: 53%	

S: 単施設研究, R: 後ろ向き研究

照射方法 線量中央値（範囲）（Gy[E]）	Grade 3以上の遅発性有害事象
71.9 (66.6～79.2) 陽子線治療30/X線治療/陽子線治療3	4 (7%) ・側頭葉壊死：1, 聴覚低下：2, 部分痙攣：1, 両側視覚障害：1
陽子線治療/X線治療 66～83	・脳幹障害なく生存：5年：92%, 10年：87% ・側頭葉障害：2年：8%, 5年：13% ・視神経症：4.4%, 聴力低下：45% ・脳神経障害：56%, 内分泌障害：40%
72 (63.0～95.0)	Grade 4 脳壊死：1, 脳壊死：1, Grade 4 口腔潰瘍：1
陽子線治療8/X線治療+陽子線治療 5 陽子線治療 73.5 (67～74) /68.4 (63～74)	4 (6%) ・Grade 3 片側視神経症：1, Grade 3 脳壊死：2 ・Grade 4 片側視神経症：1
陽子線治療 74 (73.8～75.6) /66 (54～72)	・Grade 3以上：なし, Grade 2：5 (19%) ・片側聴力低下, 部分的下垂体機能低下, 中耳炎 ・鼻粘膜痂皮形成 (8イベント, 重複あり)
陽子線治療 77.4 (70.2～79.2)	3 (7.6%) ・Grade 3 難聴：2, Grade 4 壊死：1
陽子線治療 70 (64～76)	6 (7.8%) ・Grade 3 難聴：3 ・Grade 4 CNS (小脳/脊髄) 壊死：2, Grade 4 視神経症：1
陽子線治療 72.5±2.2	18 (8.1%) 症例, 25 イベント (重複あり) ・Grade 3 側頭葉壊死：13, Grade 3 片側視神経症：5, Grade 3 片側難聴：3, ・Grade 3 小脳壊死：1, Grade 4 両側視神経症：2, Grade 4 脊髄壊死：1
X線治療+陽子線治療 70.2 (67～71)	11 (6.9%) ・Grade 3 片側難聴：8, Grade 3 脳壊死：1 ・Grade 5 壊死 (SRT再照射後)：1, Grade 5 二次がん (脳幹部グリオーマ)：1

照射方法 線量中央値（範囲）（Gy[E]）	Grade 3以上の遅発性有害事象
陽子線治療/X線治療 76.6 (59.4～77.4)	6例 (13%) ・二次がん：1 ・仙骨神経障害：2 ・勃起障害：1 ・仙骨不全骨折：1 ・直腸出血：1
陽子線治療/X線治療 72.4 (46.3～83.6)	・RT後創部感染：10 ・縫合不全：3 ・術後創部感染：7 ・不全骨折：6 ・運動神経障害：4 ・インプラント破損：3 ・二次がん：1 ・髄液瘻：1 ・骨壊死：1 ・直腸出血：1 ・放射線直腸炎：1 ・無月経：1 ・勃起不全：1

いる¹⁵⁾。小児症例については、標的病変周囲の正常臓器の線量を可及的に低減させる必要があるため、より陽子線治療が勧められるべきと考える。

小児・AYA世代を対象としたX線治療や重粒子線治療との比較試験は存在せず、エビデンスレベルはCと評価した。推奨会議においては、陽子線治療による局所制御の向上および有害事象の低減の重要性について議論したが、小児・AYA世代を対象とした報告が限定的であり、推奨会議においては全会一致で「弱く推奨」となった。

参考文献

- 1) Hug EB, Loredó LN, Slater JD, et al : Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. J Neurosurg 91 : 432-439, 1999
- 2) Munzenrider JE, Liebsch NJ : Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Onkol 175 (suppl 2):57-63, 1999
- 3) Igaki H, Tokuyasu K, Okumura T, et al : Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60 : 1120-1126, 2004
- 4) Ares C, Hug EB, Lomax AJ, et al : Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base : first long-term report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75 : 1111-1118, 2009
- 5) Rombi B, Ares C, Hug EB, et al : Spot-scanning proton radiation therapy for pediatric chordoma and chondrosarcoma : clinical outcome of 26 patients treated at Paul Scherrer Institute. Int J Radiat Oncol Biol Phys 86 : 578-584, 2013
- 6) McDonald MW, Linton OR, Moore MG, et al : Influence of Residual Tumor Volume and Radiation Dose Coverage in Outcomes for Clival Chordoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 95 : 304-311, 2016
- 7) Weber DC, Badiyan S, Malyapa R, et al : Long-term outcomes and prognostic factors of skull-base chondrosarcoma patients treated with pencil-beam scanning proton therapy at the Paul Scherrer Institute. Neuro Oncol 18 : 236-243, 2016
- 8) Weber DC, Malyapa R, Albertini F, et al : Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. Radiother Oncol 120 : 169-174, 2016
- 9) Feuvret L, Bracci S, Calugaru V R, et al : Efficacy and Safety of Adjuvant Proton Therapy Combined With Surgery for Chondrosarcoma of the Skull Base : A Retrospective, Population-Based Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 95 : 312-321, 2016
- 10) DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al : Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. J Surg Oncol 110 : 115-122, 2014
- 11) Rotondo RL, Folkert W, Liebsch NJ, et al : High-dose proton-based radiation therapy

- in the management of spine chordomas : outcomes and clinicopathological prognostic factors. J Neurosurg Spine 23 : 788-797, 2015
- 12) Di Maio S, Temkin N, Ramanathan D, et al : Current comprehensive management of cranial base chordomas : 10-year meta-analysis of observational studies. J Neurosurg 115 : 1094-1105, 2011
 - 13) Stacchiotti S, Sommer J ; Chordoma Global Consensus Group : Building a global consensus approach to chordoma : a position paper from the medical and patient community. Lancet Oncol 16 : e71-83, 2015
 - 14) Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P, et al : Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma : a position paper by the Chordoma Global Consensus Group. Ann Oncol 28 : 1230-1242, 2017
 - 15) Astro model policies
https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf

略語集

略字	全文	日本語	解説
3D-CRT	Three-dimensional conformal radiotherapy	三次元原体照射	治療計画CTを撮影し、三次元的に標的臓器や正常臓器への照射線量を定める照射方法。
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病	病名。
ASTRO	American Society for Radiation Oncology	米国放射線腫瘍学会	
AYA	adolescent and young adult	思春期・若年成人	小児期と成人期の間にあたる世代。15～29歳（39歳と定義している場合もある）。
COG	Children Oncology Group	米国小児がんグループ	
CQ	clinical question	臨床的疑問	診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書。
CR	craniopharyngioma	頭蓋咽頭腫	病名。
CSI	craniospinal irradiation	全脳全脊髄照射	全脳と全脊髄領域に放射線治療を施行すること。
DSP	double-scatter proton therapy	重散乱体陽子線治療	散乱した粒子線の中心部分をより散乱させたり遮断させたりして、照射位置で平坦な照射野を得る方法。
DVH	dose-volume histogram	線量体積ヒストグラム	輪郭入力された各体積（体全体、標的、危険臓器など）を三次元で線量計算し、線量と体積の関係をグラフ化したもの。
D95%		（線量分布の評価指標）	（DVH上で）PTV（およびCTV）の容積の95%を包含する線量（Gy）。
EP	ependymoma	上衣腫	病名。
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension	イー・キュー・ファイブ・ディー	QOLを評価するための質問票。
ESFT	Ewing sarcoma family of tumors	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍	病名。
GCT	germ cell tumor	胚細胞腫瘍	病名。
GHD	growth hormone deficiency	成長ホルモン欠乏症	病名。
GI	glioma	神経膠腫	病名。
Gy	gray	グレイ	放射線が物質（人体も含む）にあたったときにどれくらいのエネルギーが吸収されたかを表す単位。
GyE	gray equivalent		GyE=Gy（RBE）。
Gy（RBE）	gray（relative biological effectiveness）		吸収線量以外の条件は同一であって、同範囲、同種類、同範囲で同種類の、同じレベルの生物影響を生ずるのに必要な標準放射線の吸収線量と、今考えている放射線の吸収線量に対する比で補正された線量。陽子線治療のRBEは1.1を用いている。
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫	病名。
HR-NB	high risk neuroblastoma	高危険群神経芽細胞腫	病名。
HUI3	Health Utilities Index 3		QOLを評価するための質問票。
ICER	incremental cost effectiveness ratio	増分費用効果比	「1単位の効果」（生存年、QALY等々）を獲得するのに必要な費用。（費用がどのくらい増加するか）／（効果がどのくらい増加するか）で計算される。
IMPT	intensity modulated proton therapy	強度変調陽子線治療	陽子線治療を用いた高精度な治療技法の1つ。複数方向から不均一なビームを照射し、それらを組み合わせた結果として、標的により精度の高い照射を行うこと。
IMRT	intensity modulated radiation therapy	強度変調X線治療	多分割絞りなどを用いて、空間的または時間的な放射線強度の調整を同一部位に対する複数方向からの照射について行うことで、3次元での線量分布を最適なものとする照射方法。
IQ	intelligence quotient	知能指数	知能の水準あるいは発達を測定した検査の結果を表す数値。知能のおおまかな判断基準とされると同時に、知的障害などの診断や支援に利用される。
IRS	intergroup rhabdomyosarcoma study	横紋筋肉腫治療研究	

略字	全文	日本語	解説
MB	medulloblastoma	髄芽腫	病名。
NB	neuroblastoma	神経芽腫	病名。
NTCP	normal tissue complication probability	正常組織障害発生率	投与された線量によって、周囲正常組織の障害がどの程度発生するかを示している。
OPG	optic pathway glioma	視経路膠腫	病名。
PB	pineoblastoma	松果体芽腫	病名。
PBT	proton beam therapy	陽子線治療	放射線の一種である粒子線（陽子線）を病巣に照射することにより悪性腫瘍を治療する方法。
PNET	primitive neuroectodermal tumor	原始神経外胚葉腫瘍	病名。
POG	pediatric oncology group		
PRMS	parameningeal rhabdomyosarcoma	傍髄膜横紋筋肉腫	病名。
PSPT	passive scattering proton therapy		散乱した粒子線の中心部分をより散乱させたり、遮断させたりして照射位置で平坦な照射野を得る方法。
PTV	planning target volume	計画標的体積	治療計画において用いられる幾何学的な概念。臨床的標的体積に処方線量が確実に照射されるように定義される。
QALY	quality adjusted life years	質調整生存比	生存年と生活の質を考慮して算出された指標。
QOL	quality of life	生活の質	一個人が生活する文化や価値観の中で、目標や期待、基準、関心に関連した自分自身の人生の状況に対する認識。
RapidArc			360度回転のガントリを使用したシングルアーク照射またはマルチアーク照射によって高精度な3D線量分布を形成する照射技術。
RBE	relative biological effectiveness	生物学的効果比	放射線の種類により生物学的影響の強さが異なることを表すための指標であり、ある生物学的効果を与える線量を、同等の効果を与える基準放射線の線量で割って逆数にしたもの。陽子線治療のRBEは1.1を用いている。
RO	risk organ	リスク臓器	標的周辺にある放射線治療により有害事象が懸念される臓器。
RT	radiotherapy/radiation therapy	放射線治療	放射線を用いた治療の総称。
SBRT	stereotactic body radiation therapy	定位放射線治療	小さな領域に対して細い高エネルギー放射線ビームを用いて線量を集中的に照射する技術。
SCC	squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	病名。
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program		
SF-6D	Short Form 6 Dimension		QOLを評価するための質問票。
SR	systematic review	システマティックレビュー	特定の問題に絞って、類似したしかし別々の研究の知見を見つけ出し、選択し、評価し、まとめるために、明確で計画された科学的方法を用いる科学研究。別々の研究からの結果の定量的統合（メタアナリシス）を含むことも含まないこともある。
SSPT	spot scanning proton therapy	スポットスキャン陽子線治療	腫瘍を照射する陽子ビームを細いまま移動させて、次々とピンポイントに照射していく技術。
SVC	superior vena cava	上大静脈	
VMAT	volume modulated Arc Therapy	強度変調回転放射線治療	360度回転のガントリを使用したシングルアーク照射またはマルチアーク照射によって、高精度な3D線量分布を形成する照射技術。
V20			20 Gy以上照射される対象臓器の体積（％）。
WIAT	Wechsler individual achievement test		読み書き障害の評価方法。
WTP	Willingness to pay	支払い意思額	ある事象を獲得する対価として支払うことに同意するための最大限度の価値の大きさ。
XRT	X-ray radiation therapy	X線放射線治療	X線を用いた放射線治療、X線分割外照射。

小児・AYA世代の腫瘍に対する 陽子線治療診療ガイドライン 2019年版

定価(本体 2,800 円＋税)

2019年4月1日 第1版第1刷発行

編 者 公益社団法人 日本放射線腫瘍学会
一般社団法人 日本小児血液・がん学会

発行者 福村 直樹

発行所 金原出版株式会社

〒113-0034 東京都文京区湯島2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288

振替口座 00120-4-151494

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

©2019

検印省略

Printed in Japan

ISBN978-4-307-07111-6

印刷・製本／シナノ印刷



＜出版者著作権管理機構 委託出版物＞

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつと事前に、出版者著作権管理機構（電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail : info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。

乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。