

呼ばれる(図8)。稀ではあるが、血管作動性腸管由来ペプチド(vasoactive intestinal peptide; VIP)を産生する神経芽腫は、難治性下痢、低カリウム血症と脱水を起こす。また神経芽腫の臨床症状として、オプソミオクローヌス(opsomyoclonus、眼球運動異常と小脳失調)がみられる症例がある。

● 用語解説 【オプソミオクローヌス】

1962年 Kinsbourne が初めて記載したため、Kinsbourne 症候群ともいう。神経芽腫の4%以下にみられる。眼球の付随運動と全身性多発性ミオクローヌスを起こす。臨床経過が長引き再発増悪し、精神発達遅延、言語障害を残すことが多い。病因は不明であるが、自己免疫機序によると考えられる。

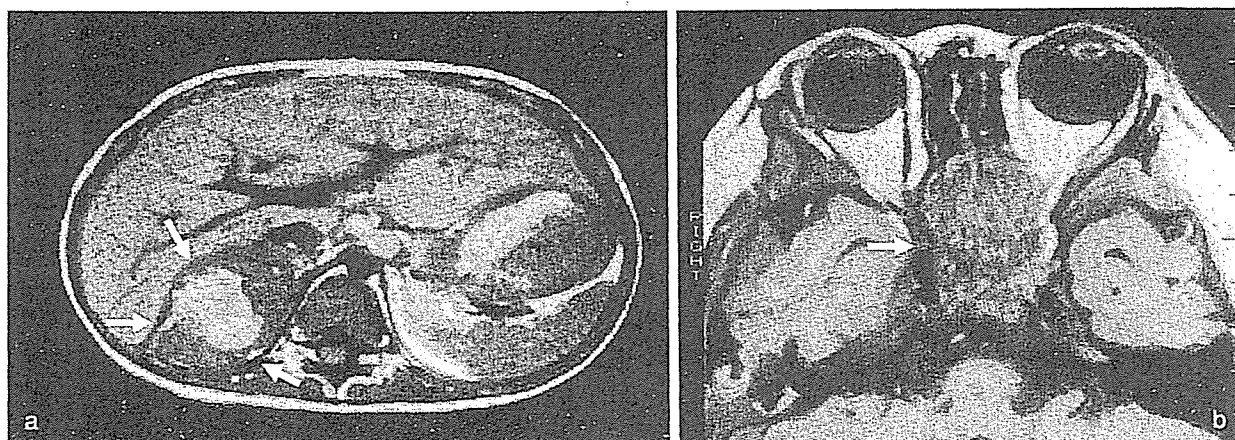


図6 神経芽腫進行例の原発腫瘍と転移巣 MRI

2歳2ヵ月の男児。MRI 水平断にて右副腎腫瘍(白矢印)(a)と左視神経・眼窩後部、篩骨洞、蝶形骨洞への骨転移(白矢印)を認めた(b)。

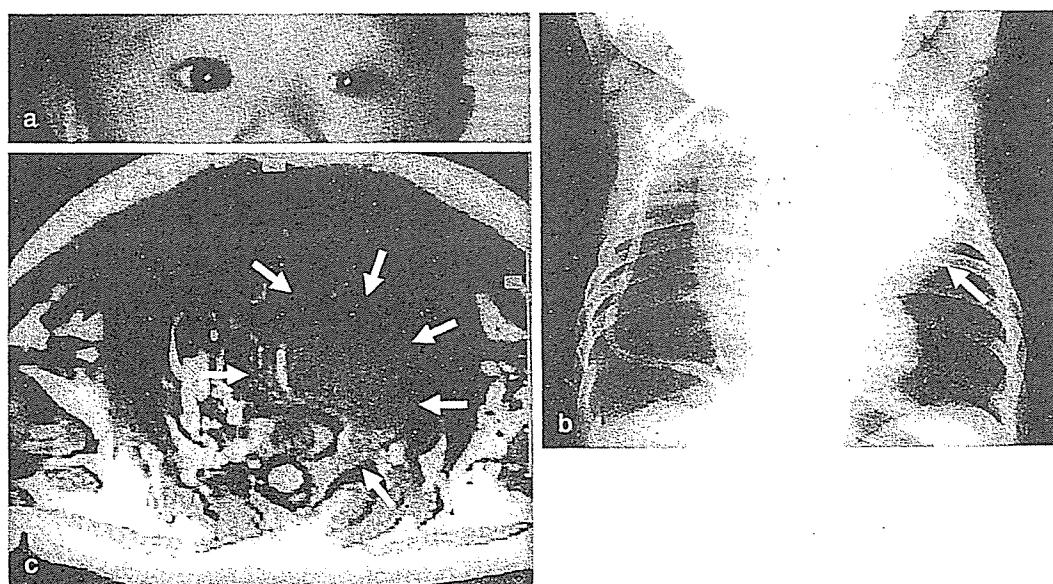


図7 Horner 症候群の神経芽腫

10ヵ月の男児。左眼瞼下垂、縮瞳、眼球陥凹を認める(a)。胸部単純X線にて左上縦隔腫瘍陰影(白矢印)(b)、胸部CTにて後縦隔に腫瘍(白矢印)(c)を認めた。

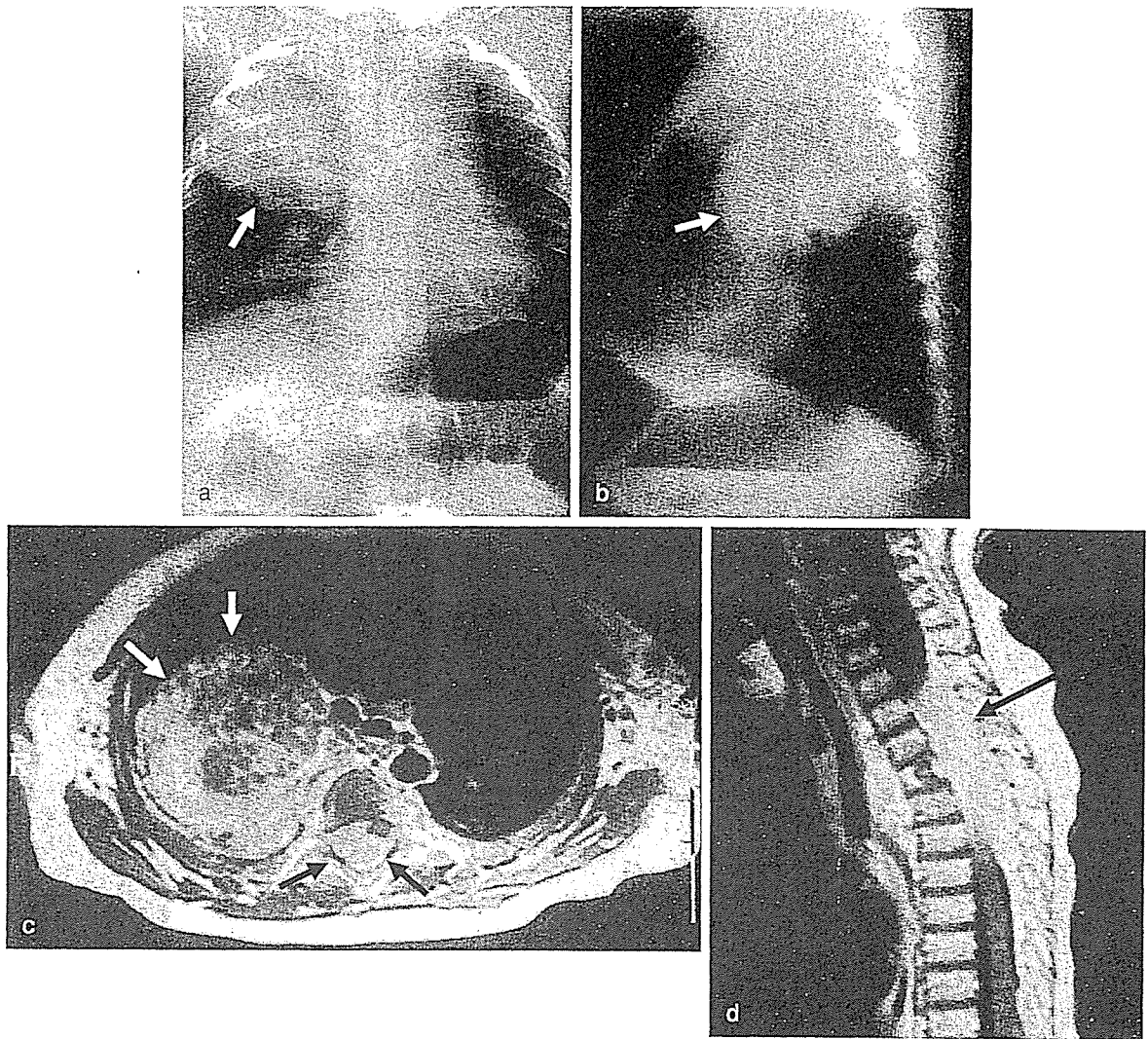


図 8 鐘型神経芽腫

5ヵ月の男児。胸部X線正面にて右縦隔に腫瘍陰影、第3肋間腔の拡大と腫瘍浸潤による背側肋骨の萎縮(a)、胸部X線側面にて縦隔中～後部に腫瘍陰影を認めた(b)。MRI水平断にて右上後縦隔腫瘍(白矢印)と脊柱内への腫瘍浸潤(黒矢印)(c)、矢状断にて脊髓への腫瘍浸潤(黒矢印)(d)を認めた。

4 診断

1 腫瘍の原発と転移部位の診断

触診、腹部エコー、CT、MRI、meta-iodobenzylguanide(MIBG)シンチ、Gaシンチ、タリウムシンチにより腫瘍の原発と転移部位を診断する。特にMIBGシンチは、放射性カテコラミン前駆物質のMIBGの同位元素が、カテコラミン産生細胞に取り込まれるため、カテコラミンを産生する神経芽腫に特異的に集積し、原発腫瘍と転移腫瘍部位の診断に有用である(図9)。

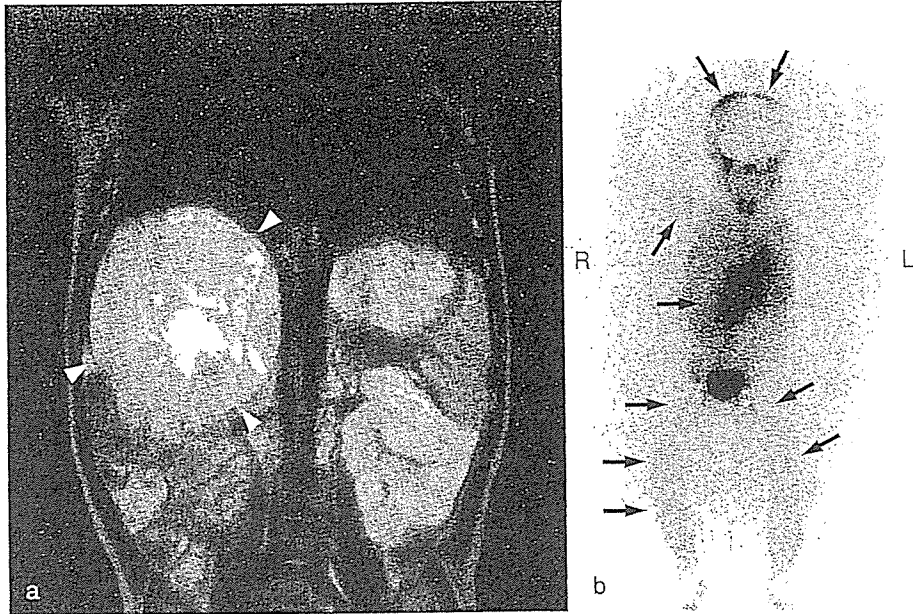


図 9 MIBG シンチ

2歳の女児。MRI 矢状断にて右上腹部に後腹膜原発腫瘍(白矢頭)(a)を認めた。MIBG シンチにて頭蓋、両側眼窩、両側上腕骨近位部、右上腹部の原発腫瘍、両側大腿近位部と遠位部、右脛骨近位部などに同位元素の集積を認めた(黒矢印)(b)。

2 尿と血液の生化学的診断

腫瘍細胞が産生するカテコラミンが体内で代謝され、尿中にバニリルマンデル酸(vanilly mandelic acid ; VMA)、ホモバニリン酸(homovanillic acid ; HVA)などが尿中に排泄される。神経芽腫例の95%では尿中VMAまたはHVAが高値を示し、診断と臨床経過の評価に役立つ。

血清中の神経特異性エノラーゼ(neuron specific enolase ; NSE)、LDH、フェリチンが高値を示すこともある。

3 腫瘍の確定診断

神経芽腫の確定診断は、病理組織診断と電子顕微鏡学的診断(カテコラミン分泌顆粒または神経線維の検出)に基づき行われる。またモノクローナル抗体(神経芽腫に比較的特異性の高い細胞表面膜抗原または細胞内蛋白に対する)を用いた腫瘍組織と骨髄転移細胞の免疫組織診断、MYCN増幅、DMS(double minute stain)、HSR(homogeneously staining regions) (い

● 用語解説 【カテコラミン】

交感神経興奮作用のある類似した化合物で、ドパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンが含まれる。

ずれも *MYCN* 遺伝子の集塊)の検出、染色体検査での 1p の欠失が神経芽腫の診断に役立つ。

超音波検査や単純 X 線検査、MRI、CT は腫瘍の原発部位、浸潤の程度、転移の有無の診断に役立つ。また MIBG シンチは神経芽腫に比較的特異的で、原発部位と転移部位の診断に有用である。

4 骨髄検査

初診時の病期の決定には、少なくとも左右 2ヵ所ずつの骨髄穿刺と骨髄生検を行い、塗抹標本、穿刺生検標本での顕微鏡学的検査が必要とされる。近年は、治療効果判定、骨髄または自家造血幹細胞移植細胞中の微小残存腫瘍の検出の目的のために、モノクローナル抗体を用いた免疫組織学法または PCR (polymerase chain reaction) 法による高感度の検査が可能である。

● 用語解説 【PCR (polymerase chain reaction) 法】

特異的 DNA セグメントの大量合成技術。神経芽腫細胞では普遍的な染色体転座がないので、神経細胞に特異的な蛋白である、① PGP 9.5、② 神経中間フィラメント、または③ カテコラミン代謝の酵素であるチロシン水酸化酵素、を PCR で増幅し、高感度に残存腫瘍 (10 万～1 千万個に 1 個の腫瘍細胞) を検出する。

5 病期分類

1 日本での病期分類

病期分類は神経芽腫の治療方針の決定と予後の把握に重要である。わが国では、Evans らによって 1971 年に提唱された病期分類を基礎に、日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の分類が用いられてきた。病期 IV S (4 S) は、新生児または乳児期に発症し、肝、皮膚、骨髄への遠隔転移がみられるが予後はよい。また Evans 分類との相違点は、病期 IV を骨転移がある IV A と骨髄転移を示す IV B の 2 つに分類する点である。

2 神経芽腫国際病期分類

最近、米国、欧州と日本の間でまとめられた神経芽腫国際病期分類 (International neuroblastoma staging system ; INSS) が、神経芽腫の病期分類に用いられている (表 1)³⁾。INSS は腫瘍の外科的切除の可能性の有無、リンパ節転移および遠隔転移の有無により病期 1～4 と 4 S に分類される。現在、世界中で広く用いられている。従来の病期分類と比較して、予後、予後因子との相関に優れ、適切な治療の判断基準になるか否かは、今後のさらなる国際的なデー

表 1 神経芽腫の国際病期分類 (INSS)

病期 1	原発部位に限局した腫瘍：肉眼的完全切除で組織学的腫瘍残存は問わない。組織学的に同側と対側のリンパ節転移はない。
病期 2 A	一側性の腫瘍で肉眼的にも不完全切除：組織学的に同側と対側のリンパ節転移はない。
病期 2 B	一側性の腫瘍で完全または不完全切除：組織学的に同側のリンパ節転移はあるが、対側のリンパ節転移はない。
病期 3	腫瘍は正中を越える。局所リンパ節転移はある、またはない。または一側性の腫瘍で対側の局所リンパ節はある。または正中部の腫瘍で、両側の局所リンパ節転移がある。
病期 4	遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝、または他臓器転移がある (但し病期 4 S は除く)。
病期 4 S	原発は病期 1 または 2 の限局性腫瘍で、転移が肝、皮膚または骨髄にのみある。

タの集積が必要である。

3 病期診断

INSS による病期診断の最小限の検査は、①原発部位では CT and/or MRI による三次元測定、可能なら MIBG シンチ、②転移巣では両側後腸骨稜での骨髄穿刺と生検、骨 X 線撮影、骨シンチまたは MIBG シンチ、腹部と肝臓の CT または MRI での三次元測定、胸部 (正面と側面) X 線で病巣がみられれば、胸部 CT または MRI が必要である³⁾。

6 マスクリーニング

神経芽腫の予後は年齢に依存する。早期発見による予後改善を目的として、6～12ヵ月の乳児の尿中 VMA と HVA を測定するマスクリーニングがわが国では行われてきた。1985 年からは国の事業となり、1988 年には VMA と HVA の測定も定量法となり、測定精度も向上した。その結果、発見症例も年ごとに増加し、2000 年には 166 例、発生頻度は出生数 5,079 人に 1 人となった。これらマスクリーニング発見例の無病生存率は 98% と非常によい⁴⁾。マスクリーニングが、予後不良とされる幼児神経芽腫の早期発見と予後の改善に貢献しているか否かは、近年、論議のあるところであった。このため、2003 年 11 月厚生労働省は、「神経芽腫マスクリーニング検査のあり方に関する検討会」を設置し、①罹患と死亡の正確な把握、②マスクリーニング実施時期の変更などの評価と検討、③臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立、の 3 つを条件として、神経芽腫マスクリーニングを 2004 年 4 月からいったん休止することとした。

7 予 後

表 2 に示すように、年齢、病期と腫瘍細胞の特性により、神経芽腫の予後は 3 つに分類される。そして予後に応じた治療が選択される。臨床的に用いられる予後因子は年齢、病期、MYCN がん遺伝子増幅と国際神経芽腫病理分類 (INPC) の所見である。

1 診断時年齢

1 歳未満の乳児発症例は予後良好で、1 歳以上の発症例は予後不良である。特に、乳児期マスキリーニングによる発見例の 5 年生存率は 98% であった。最近の研究から、年齢因子は 1.5 歳を基準とすることが国際標準となっており、表 2 もこれに準じた。

2 病期

国際神経芽腫病期分類 (INSS) の 1、2 A、2 B と 4 S を早期例、3、4 を進行例としている。また、4 S は乳児にみられ、肝、皮膚、骨髄のみに転移がある。この 4 S は遠隔転移がみられるにもかかわらず自然退縮がみられることがあり、予後がよいという特殊な腫瘍群である (表 1)。

3 MYCN 遺伝子の増幅

生物学的因子の中では最も強く予後と相関する因子である。MYCN 遺伝子は 2 番染色体短腕の 2 p 24 に位置し、この遺伝子増幅を認め、増幅コピー数が多い例ほど細胞増殖と腫瘍進展が大であり、予後不良とされる。サザンブロット法、PCR 法や FISH 法で判定が可能である。

表 2 神経芽腫の腫瘍細胞の特性による分類

生物学的因子	低リスク腫瘍(1型)	中間リスク腫瘍(2型)	高リスク腫瘍(3型)
年齢	通常 1.5 歳未満	通常 1.5 歳以上	1.5~5 歳
INSS 病期分類	1、2、4 S	3、4	3、4
MYCN 増幅	なし	なし	あり
INPC	予後良好型	予後良好型と不良型	予後不良型
染色体の倍数	高 2 倍体 3 倍体	2 倍体 4 倍体	2 倍体 4 倍体
1 p 欠失	稀	少数	あり
17 q 増加	稀	あり	あり
TRK-A 発現	高発現	低発現/なし	低発現/なし
無病 3 年生存率	95%	約 50%	約 20%

(Brodeur GM : Neuroblastoma. Elsevier Science, Amsterdam, 2000 より改変)

用語解説 【FISH(fluorescence *in situ* hybridization)法】

標識した一本鎖プローブ DNA と一本鎖にした染色体 DNA を相補的に結合させ、遺伝子の局在を蛍光顕微鏡下に細胞単位で検出する方法である。サザンブロット法では判定に 7 日要するが、FISH 法では 2~3 日の短期間で判定が可能である。

4 染色体の倍数

染色体数から 2 倍体腫瘍、3 倍体腫瘍、低 4 倍体腫瘍、高 4 倍体腫瘍に分類する。2 倍体や低 4 倍体腫瘍には進行例や年長児例が多く、予後不良と考えられる。

5 *TRK-A* 遺伝子発現

TRK-A は神経栄養因子の 1 つである神経成長因子 (nerve growth factor ; NGF) の高親和性受容体である。*TRK-A* 遺伝子の発現は、予後良好な神経芽腫で著しい発現を認める。*TRK-A* 受容体の発現があると、NGF が *TRK-A* に結合、細胞シグナル伝達が細胞核に伝達され、細胞が分化またはアポトーシスを起こすと考えられる。

6 染色体異常

1 番染色体短腕 (1 p) や 14 番染色体長腕 (14 q) の欠失、17 番染色体短腕 (17 q) の増幅は、予後不良因子であることが近年の研究で明らかとなりつつある。

8 治療

1 低リスク腫瘍 (1 型)

MYCN 遺伝子非増幅の乳児例と限局性の早期例が対象となる。これらの症例の治療は外科的腫瘍摘出のみである。一部の腫瘍摘出不能例または悪性腫瘍の臨床症状がある症例は、ビンクリスチン、シクロホスファミドなどを用いた低用量の化学療法を短期間行い、二次的根治手術で腫瘍の全摘を試みる。わが国では、乳児神経芽腫統一治療プロトコルが、京都府立医科大学小児科学教室を中心に 1994 年から行われてきた。その成績の結果から、過剰な化学療法や放射線療法の減量が行われてきた。登録された約 600 例の 5 年無病生存率は 98% である。1998 年改訂の # 9805 プロトコルについての概略を示す (図 10)。*MYCN* 遺伝子増幅の有無と病

期で治療の割付を行う。MYCN 非増幅の病期 1、2、3 の限局性腫瘍では外科的腫瘍摘出のみを行う。腫瘍が摘出不可能な症例では、低用量の術前化学療法を行い、腫瘍を縮小させ、二期的根治手術にて腫瘍の全摘出を行う⁹⁾。

なお、マスキングで発見された腫瘍に対しては、無治療観察 (外科的腫瘍摘出や化学療法を行わず、自然縮小を期待して、経過観察のみ) を行っている施設がある。十分なインフォームド・コンセントと専門医による注意深い観察が必要とされる。

用語解説 【二期的根治手術】

初診時に腫瘍が全摘できないときは生検、亜全摘、その後化学療法により腫瘍を縮小させる。その結果、正常臓器への侵襲が少なく、腫瘍の全摘が可能となる。これを二期的根治手術という。

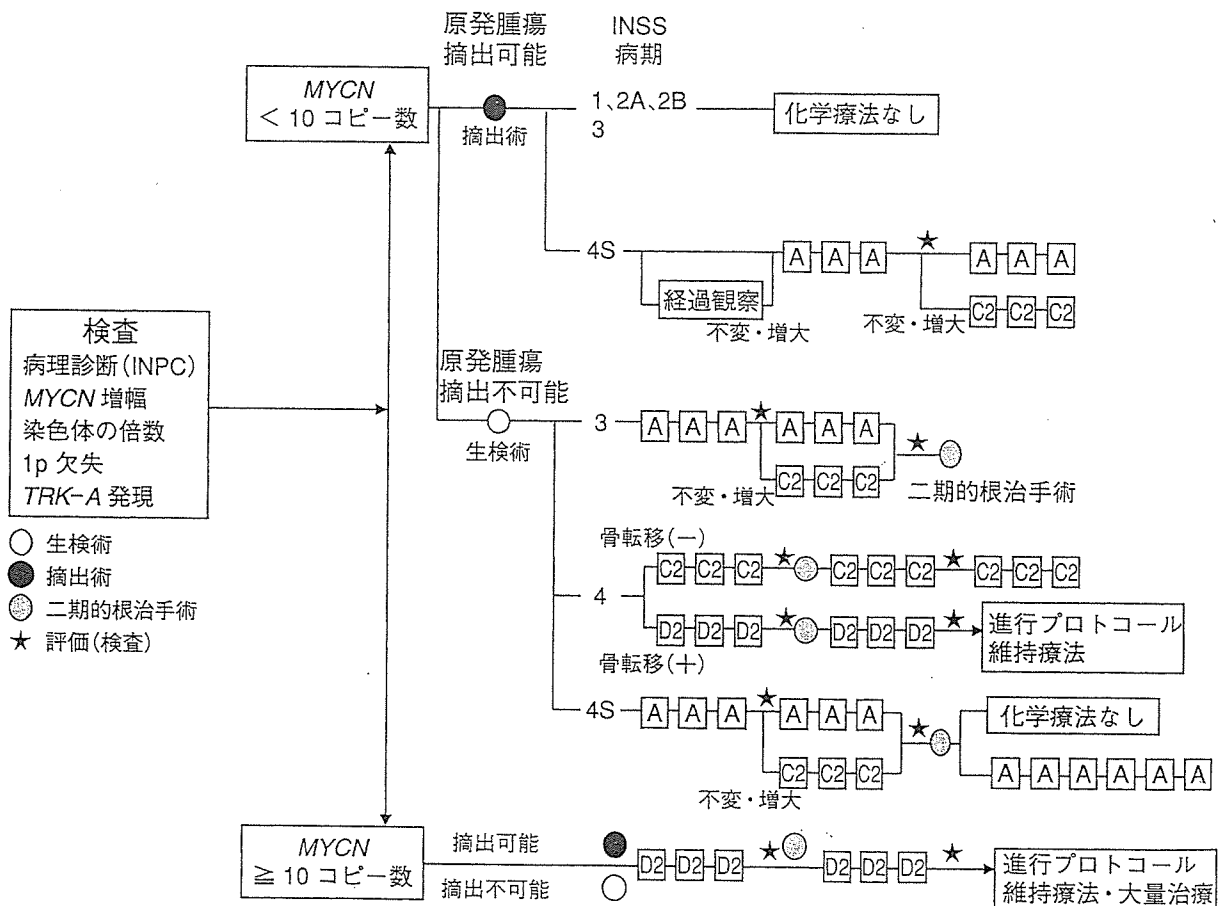


図 10 乳児神経芽腫プロトコル# 9805

[レジメン A]

ピンクリスチン day 1
シクロホスファミド day 8 2週間ごと

[レジメン C2]

ピンクリスチン day 1
シクロホスファミド day 1
ピラルビシン day 3 4週間ごと

[レジメン D2]

シクロホスファミド day 1
ピンクリスチン day 1
ピラルビシン day 3
シスプラチン day 1~5 (持続静注) 4週間ごと
(進行例のレジメン A I より低用量である)

2 中間リスク腫瘍(2型)

わが国では中間リスク腫瘍群に属する神経芽腫例の詳細な治療情報はない。欧米では、*MYCN* 非増幅の病期 4 の乳児例と *MYCN* 非増幅の病期 3 の年長児例が中間リスク腫瘍群に含まれる。中間リスク腫瘍に対しては、ビンクリスチン、シクロホスファミド、カルボプラチン、ドキソルビシンなどを組み合わせた比較的低用量の化学療法が 12~24 週間行われている。

わが国の *MYCN* 非増幅の病期 4 の乳児例は、術前に 3 クール、二期的根治手術後に 6 クールの化学療法を行い、5 年無病生存率が約 80%と予後は良好である。

3 高リスク腫瘍(3型)

高リスク腫瘍群は、発症年齢 1.5~5 歳の *MYCN* 増幅例と分類されている(表 2)。しかしわが国では *MYCN* 増幅例と *MYCN* 非増幅の病期 3 と 4 の年長児例も進行神経芽腫として治療が行われている。治療は、手術とともに高用量の化学療法を行う。米国では大規模な比較試験が行われた。その結果、大量化学療法に自家骨髄移植を施行した群の 3 年無病生存率(34.4%)は、3 クールの地固め療法を施行した群(22.4%)よりも有意に高く、大量化学療法の有効性が明らかとなった。さらに、その後 6 ヶ月間の 13-シスレチノイン酸(ビタミン A の誘導体)の投与を追加した症例の生存率は、一層良好であった⁹⁾。但し 13-シスレチノイン酸は日本においては認可されていないので、入手には米国からの直接輸入が必要となる。

その他、海外では、¹³¹I-MIBG による放射線療法(腫瘍細胞内のカテコラミン顆粒に取り込まれた同位元素が腫瘍細胞を自爆させる)、または¹³¹I でラベルした GD 2(神経芽腫細胞の細胞表面と細胞質に存在するガングリオシド)抗体を用いた抗体療法による治療が進行中である。

わが国の、進行神経芽腫症例に対するプロトコールは、筑波大学小児外科学教室を中心に

A 3(A 1)	A 3	A 3	A 3	A 3	A 3	→手術→ 大量療法+自家幹細胞移植
または						
A 3(A 1)	A 3	A 3	A 3	A 3	A 3	→手術→ 維持化学療法(C/A 2)

厚生省進行神経芽腫研究班治療プロトコール

1. レジメン 98 new A 1 シクロホスファミド day 1 ビンクリスチン day 1 ピラルビシン day 3 シスプラチン day 1~5 (持続静注)/4 週間	3. レジメン C シクロホスファミド day 1 ダカルバジン day 1~5
2. レジメン 98 A 3 シクロホスファミド day 1, 2 ビンクリスチン day 1 ピラルビシン day 3 シスプラチン day 1~5 (持続静注)/4 週間	4. レジメン new A 2 シクロホスファミド day 1 ピラルビシン day 3 カルボプラチン day 5 (C/A 2 を 4 週間ごとに繰り返す)

図 11 進行神経芽腫治療プロトコール(厚生省班会議 1998 年版)

1998年に改訂された(図11)。強力な化学療法(シクロホスファミド、ビンクリスチン、ピラルビシン、シスプラチン)による寛解導入療法を行い、原発腫瘍と遠隔転移巣の縮小を行った後に、二次的根治手術による原発巣の切除を行う。その後は中等量の維持化学療法の継続、または造血自家幹細胞移植を併用した超大量の化学療法を選択する⁷⁾。最近、多回の造血自家幹細胞移植も積極的に導入されている。大量療法のレジメンとしてはメルファラン(Melphalan; M)、エトポシド(Etoposide; E)、カルボプラチン(Carboplatin; C)の組み合わせ(Hi-MECレジメン)(High; Hi 高容量の意味)が主流である。

さらに、わが国では、治療効果を高める目的で、寛解導入療法から、自家幹細胞移植併用の超大量の化学療法までを継続して行い、手術療法を自家幹細胞移植後に行うという新たな試みが計画されている。

9 集学治療によるトータルケア

神経芽腫患児の完治のためには、最小限の副作用で治療間隔を空けないで化学療法を行い、適切な時期に最小侵襲の手術療法を行う必要がある。このため小児科医、小児外科医、放射線医、看護師、薬剤師、栄養士との連携は必須となる。腫瘍カンファレンス(tumor board)が行われ、綿密な治療計画が時期を失わず、実行される。従来のように神経芽腫の患児の生存を目的とするのみならず、いかに生活の質(quality of life; QOL)を保ち、副作用、晩期障害、成長障害がなく、心身ともに健全な状態で退院できるかが問われる。小児医療関係の医師、看護師、患児、両親、精神科医、臨床心理士、病棟保育士、院内学級の教師を含めた連携は、患児の入院生活を支え、退院後の社会生活を潤滑に進めるうえで重要な役割を果たす。

10 患児と家族への説明と指導

医師は、低リスク腫瘍の患児とその家族には、予想される良好な予後を正確に話し、無用の心配を取り除く必要がある。中と高リスク腫瘍の患児には、病期3と4の2年無病生存率は、各々65%、45%と向上し、治療に十分希望がもてることを話す。治療による骨髄抑制、感染に対する抵抗力の低下、化学療法の副作用(急性と心臓、腎臓または聴力障害などの慢性)が起こる可能性と定期検査の必要性を話す。また可能な時期には外泊や他児との交流、院内学級への通学など、患児の社会生活をできるだけ可能としたQOL向上への努力が必要である。医療関係者と両親は、患児が治療に専念できるよう、意思の疎通を密にし、協力体制を組む。退院後は1日も早い社会生活(集団生活)への復帰ができるよう、規則正しい生活や社会性を身につける指導を行う。

(杉本 徹、家原知子、細井 創)

■ 文 献 ■

- 1) 厚生労働科学研究費補助金，難治性疾患克服研究事業，小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究，平成 13～15 年度総合研究報告書，2004.
- 2) Shimada H, et al : The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer* 86 : 364-372, 1999.
- 3) Brodeur GM, et al : Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 11 : 1466-1477, 1993.
- 4) Sawada T, et al : Mass Screening for Neuroblastoma in Japan. *Medical and Pediatric Oncology* 31 : 429-434, 1998.
- 5) 家原知子 : 乳児神経芽腫における治療の軽減. *小児外科* 33(11) : 1221-1227, 2001.
- 6) Matthay KK, et al : Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid ; Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 341(16) : 1165-1173, 1999.
- 7) Kaneko M, et al : Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with *MYCN* amplification. *J Pediatr Hematol Oncol* 24 : 613-621, 2002.

33 小児

小児悪性腫瘍の治療方針は total cell kill の概念であり、化学療法の全身療法と、手術療法・放射線療法の局所療法をうまく組み合わせた集学的治療が効を奏している。集学的治療の中に組み込まれた放射線治療は、いかに照射線量を少なく、有効な時期に放射線治療を行うかが問題となってきた。

1 白血病

① 放射線治療の役割

小児白血病（表 33-1）における放射線治療の役割は、近年の dose intensity の概念により強力な化学療法が導入されたため、中枢神経予防照射、骨髄移植の前処置としての全身照射、髄外再発に対する放射線治療などに限定されてきた。

① 急性リンパ性白血病

急性リンパ性白血病（ALL）の化学療法による初期トリアルでは、中枢神経白血病的発現が多く、その中枢神経再発後の予後はきわめて不良であった。St. Jude Children's Research Hospital の randomized trial により、頭蓋・脊髄照射による中枢神経予防治療の必要性が明らかとなった。頭蓋・脊髄照射の障害を防ぐため、三者髄注〔methotrexate (MTX), cytosine arabinoside, prednisone〕により頭蓋・脊髄照射を外す試みがなされているが、T-ALL, B-Precursor ALL とともに初期白血球数 10 万以上の高リスク群（表 33-2）には頭蓋照射が必要とされている¹⁾。

② 急性骨髄性白血病

急性非リンパ球性白血病（ANLL）の大半が急性骨髄性白血病（AML）である。強力な化学療法により無病生存率の向上が得られるようになり、特に中枢神経再発低リスク群（中枢神経病変なし、診断時白血球数 70,000 以下）にて、

表 33-1 病理分類

急性リンパ芽球性白血病 (ALL)	1) B 前駆細胞型 2) (成熟) B 細胞型-バーキットリンパ腫型 3) T 前駆細胞型 4) その他
急性骨髄性 (非リンパ性) 白血病 (AML/ANLL)	1) 急性骨髄性白血病 (M0, M1, M2, M3) 2) 急性単球性白血病 (M4, M5) 3) 急性赤白血病 (M6) 4) 急性巨核芽球性白血病 (M7)
慢性白血病	1) 慢性リンパ性白血病 (小児には認められない) 2) 成人型慢性骨髄性白血病 3) 若年型慢性骨髄性白血病
骨髄異形性症候群 (MDS)	

表 33-2 東京白血病治療研究委員会 (Tokyo Children's Leukemia Study Group: TCLSG)
L99-15 リスク分類 (初期リスク: 乳児, B 細胞性を除く)¹⁾

WBC/年齢	1~6 歳	7~9 歳	10 歳~
~20K	SR	HR	HR
20~50K	HR	HR	HR
50~100K	HR	HR	HEX0
100K~	HEX12*	HEX18*	HEX18*

*HEX12: 頭蓋照射線量 12 Gy, HEX18: 頭蓋照射線量 18 Gy

Ph1, 11q23 (MLL 遺伝子再構成+) は全て HEX とする.

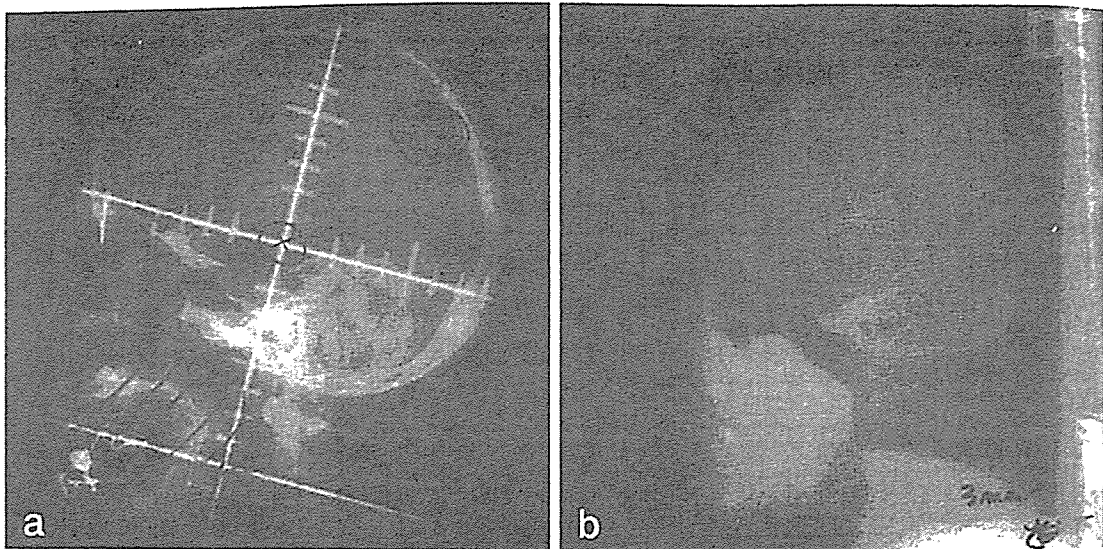
SR: 標準危険群, HR: 高危険群, HER: 超高危険群

この初期リスク判定後の治療による初期反応により危険群がさらに変更される.

頭蓋予防照射が中枢神経再発を予防するだけでなく, 骨髄再発を抑えることが明らかとなり, 骨髄移植を用いなくてもよい結果が得られた²⁾.

② 治療計画, 照射方法

中枢神経予防照射野としては前頭蓋窩の篩板から, 網膜後部, 視神経に沿うくも膜下腔を十分に含む全頭蓋内くも膜下腔, 尾側は第 2 頸椎下縁までを含む



a. “stepped” field のシミュレーション写真 b. 同リニアックグラフィ

図 33-1 予防的頭蓋照射 “stepped” field

眼窩，頬骨前縁で左右対向 2 門のビームが水平になるように，後頭側に 5 度ガントリーを振る。（獨協医科大学放射線科新井義郎先生提供）

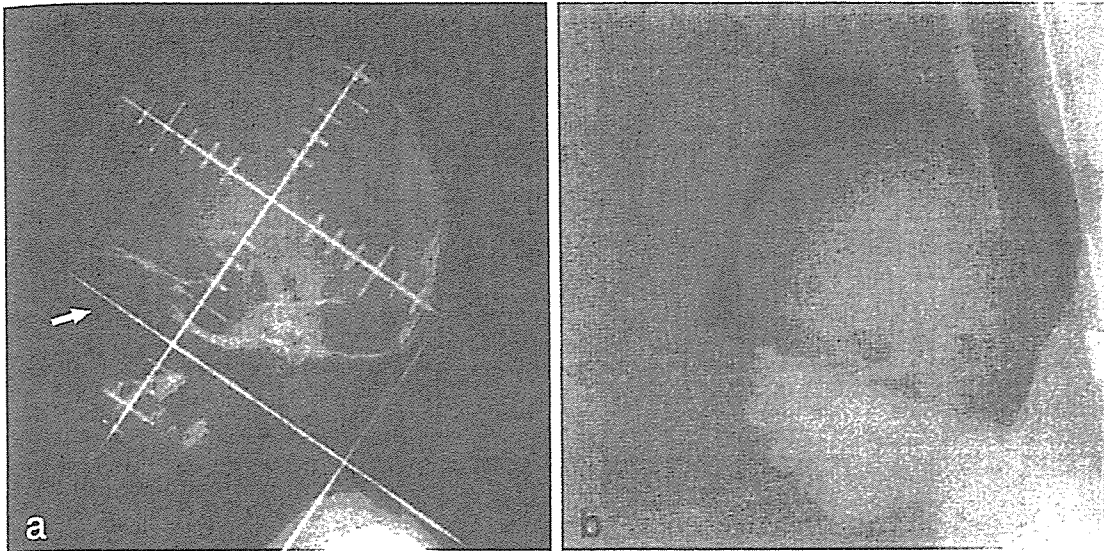
ようにデザインされた “stepped” field を用いるべきとされている³⁾。照射ビームの広がり を考慮し，ガントリーを後頭部方向に約 4～5 度振ることにより，眼球面では左右水平ビームとなるので，水晶体保護を確実にすることができる（図 33-1）。側方鉛ブロック設置可能な照射機器と鉛ブロック作成機のない施設では，簡便な矩形照射野でも注意深くシミュレーションを行えば，中枢神経再発は 5% 以下と従来の報告と変わらない（図 33-2）。

ALL 二次寛解時と ANLL 初回寛解時には全身照射（TBI）を含む強力な化学療法による前処置後の骨髄移植療法が有効である。

③ 照射線量

東京小児がん治療研究委員会では ALL 高リスク群には三者髄注，頭蓋照射 1 回左右対向 2 門照射，1 回 150～180 cGy，週 5 回法，総線量 1,800 cGy，6 歳以下 1,200 cGy が行われる¹⁾。

AML の予防的頭蓋照射線量は 1 歳未満 1,200 cGy，1 歳以上 2 歳未満 1,500 cGy，2 歳以上 1,800 cGy とする。AML の中枢神経白血病の治療線量は 2 歳未満 2,000 cGy，2 歳以上 3 歳未満 2,400 cGy，3 歳以上 3,000 cGy である²⁾。



a. 矩形照射野のシミュレーション写真： 両目尻に鉛マークを付け（矢印）、水晶体が照射野から外れるようにする。 b. 同リニアックグラフィ

図 33-2 予防的頭蓋照射 “unstepped” field (矩形照射野)

後眼窩，視神経，篩板，中頭蓋窩，後頭蓋窩ともに照射野内にある。両眼窩，頬骨前縁に鉛マーキングをし，シミュレーション時に重なるようにビームを振ると，後頭側へ 4～5 度ガントリーが振られることになる。

④ 放射線治療に伴う合併症と対策

予防的頭蓋照射の合併症としては，成長障害と性的成熟障害，知能障害などがみられており，頭蓋照射線量を 2,400 cGy から 1,800 cGy に減らすことにより GH 分泌障害や知能障害が認められなくなっている⁴⁾。放射線照射による endothelial cell の脳内微小循環系障害が発現する前に，myelin を維持する oligodendrocyte が少線量の放射線により障害を受けるので⁵⁾，髄鞘化 (myelinization) が急速に進む乳幼児には特に注意せねばならない。分割線量を 150 cGy に低めたり，1 日 2 回照射（照射間隔を 6 時間以上とる）の多分割照射法にすることにより障害を克服することができる⁶⁾。しかし，従来放射線治療の合併症といわれていた成長障害が，化学療法やステロイド剤による障害とされてきている^{7,8)}。知能障害においても，1,800 cGy 頭蓋照射・MTX 髄注併用群と MTX 髄注単独群との prospective study による比較検討では有意差がなく，両者ともに知能障害を半数以上に認めている⁹⁾。

骨髄移植療法の前処置として通常行われている分割 TBI は 1 回 TBI と比べて成長障害などの障害が少なく¹⁰⁾，成長ホルモン分泌にも影響を与えていな

い¹¹⁾。TBI を含む強力な化学療法により溶血性尿毒症症候群の危険性があり、TBI 照射時に腎臓の遮蔽（約 50%）を考慮する¹²⁾。

⑤ ALL 再発時の放射線治療

ALL 中枢神経再発時の二次寛解時には骨髄移植療法を施行する。中枢神経白血病をコントロールするために、750～1,050 cGy（150 cGy/回、予防的頭蓋照射後の再発では 750 cGy を選択）の頭蓋照射を追加する必要がある、TBI の前に照射する。

睾丸再発では、両側睾丸、副睾丸を照射野に入れ、1 回 150～200 cGy、総線量 2,400～2,500 cGy を前方 1 門照射する¹³⁾。電子線あるいは高エネルギー X 線（必要なボースを使用すること）を用い、陰茎は拳上、腹壁にテープ固定し、照射野から外す。

腎臓再発（両側）であれば、腎臓の耐容線量である 1,500 cGy/2～4 週以下（600～1,000 cGy/4～7 分割）とし¹⁴⁾、化学療法と併用する。

2 悪性リンパ腫

① 放射線治療の役割

小児ホジキン病において成人の限局性病変と同じ放射線治療が適応であるのは、成長が止まった年長児の stage I, II に対してのみである。成長期にある年少児においては、MOPP 療法（nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, prednisone）と ABVD 療法（adriamycin, bleomycin, vinblastin, DTIC）との交互併用を用い、低線量の放射線治療で制御できるようになった¹⁵⁾。

しかし ABVD 療法の肺・心筋障害と MOPP 療法の生殖腺障害を避けるため、生殖腺障害が認められず、二次白血病、骨髄異形成症の発生も認められない DAL-HD-90 が開発された。女性には OPPA（doxorubicin, vincristine, procarbazine, prednisone）、男性には OEPA（doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone）、中間期と進行期には COPP（cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone）と IF 照射にて制御可能となった¹⁶⁾。

小児非ホジキンリンパ腫は白血病と同様な dose intensity 治療のため、放射線治療の適応が限られ、縦隔腫瘍や脊髄神経圧迫に対する緊急治療と化学療法で完全寛解に入らないものを放射線治療の適応としている¹⁷⁾（図 33-3）。

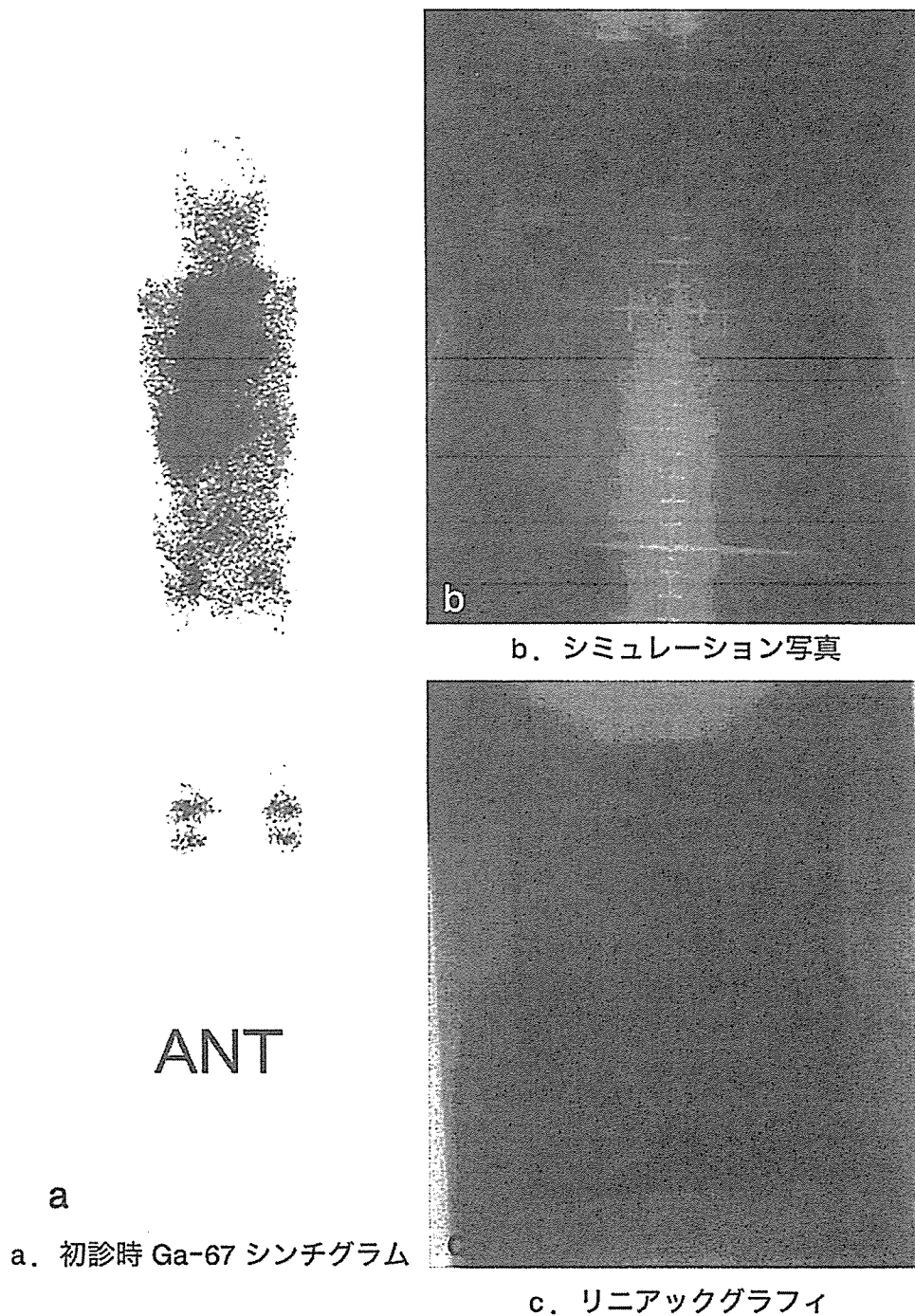


図 33-3 非ホジキンリンパ腫緊急照射としての縦隔照射野

非ホジキンリンパ腫 stage II (T-cell type), 12 歳男児. 上大静脈症候群にて, 呼吸困難を認め, 緊急放射線療法施行. 頸部・縦隔への放射線治療翌日には呼吸困難改善し, 総線量 1,000 cGy/5 回分割照射施行した.

② 照射方法, 照射線量

小児ホジキン病では初回の ABVD・MOPP 療法後, 最も腫瘍の大きな部位に involved field (IF) で 1,500 cGy/8~10 分割照射を行う. 胸郭径の 1/3 を超える

縦隔腫瘍，6 cm 以上のリンパ節病変，初回の ABVD・MOPP 療法にて完全寛解にならない部位に対しては追加照射として 1,000 cGy を 4 回あるいは 6 回の化学療法後に行う¹⁵⁾。

DAL-HD-90 では，女性には OPPA，男性には OEPA を，中間期と進行期には COPP と初期・中間期に 25 Gy，進行期に 20 Gy の IF 照射とする¹⁶⁾。

小児非ホジキンリンパ腫における緊急照射として IF で 1 回 150～250 cGy を照射すると，早いもので数時間，少なくとも 2 日以内に症状の改善がみられ，総線量は 1,000 cGy 以内とする¹⁷⁾。

③ 放射線治療に伴う合併症と対策

小児悪性リンパ腫は化学療法が主体であり，放射線治療は低線量でよく，放射線治療における合併症は問題ないものとなった。化学療法による合併症は軽視されがちであるが，発癌性を小児ホジキン病のみでみると，6 回の MOPP 治療による二次白血病が 5.5% に認められ，これは放射線治療による固形腫瘍発生の 22 倍の危険性である¹⁸⁾。また，突然変異頻度 (glycophorin A mutation assay) は，治療前と放射線治療群はコントロール群と変わらなかったが，化学療法群において著明に増加していた¹⁹⁾。MOPP 療法の二次白血病，不妊症が問題となり，それを避けるためと，薬剤耐性を獲得させないようにするため MOPP・ABVD 併用療法や OPPA，OEPA，COPP などが用いられるようになっていく。

3 ウィルムス腫瘍

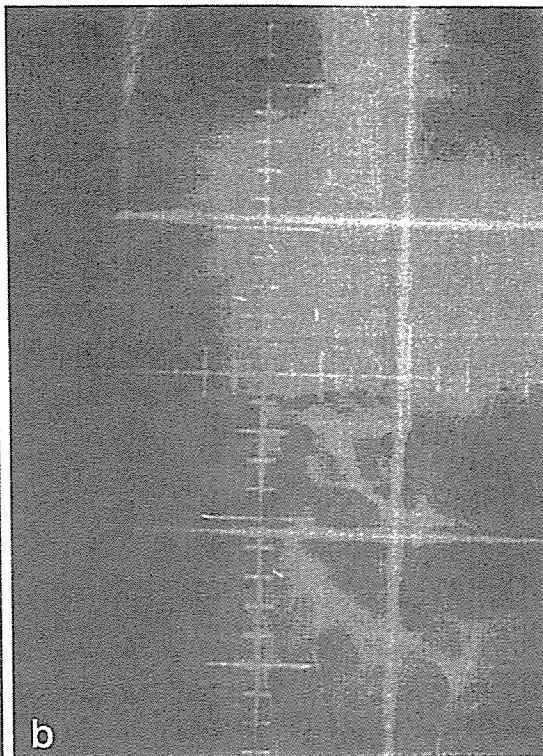
① 放射線治療の役割

ウィルムス腫瘍は年間約 50 例が小児がん全国登録に報告されている。この腫瘍は National Wilms' Tumor Study (NWTS) の randomized trial により，現在では治癒するものとなった。staging は日本では NWTS 病期分類に準じた日本小児外科学会分類が用いられている。化学療法の強化とともに，放射線治療線量は軽減化し，ほとんど放射線の合併症を問題にしないで済むようになった。

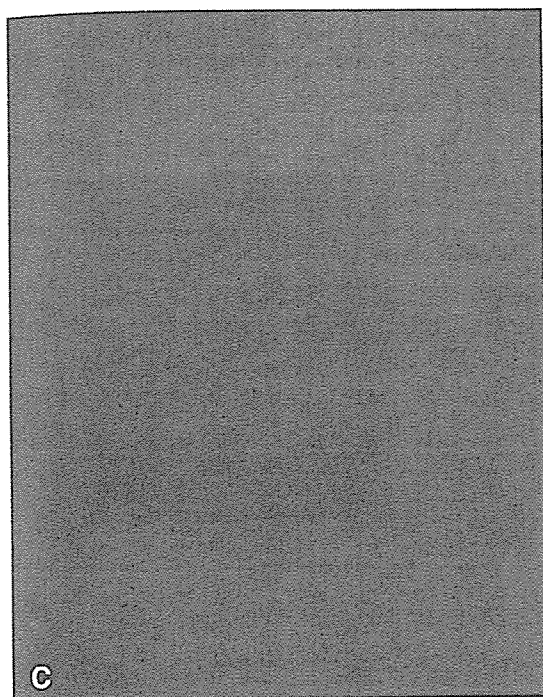
NWTS の従来の治療方針は primary surgery が主体であったのに対して，NWTS-5 では，巨大な stage III 症例に対して生検後の術前化学療法をオプションとして認めるようになった²⁰⁾。



a. 造影 CT スキャン



b. シミュレーション写真



c. リニアックグラフィ

図 33-4 ウイルムス腫瘍 3 歳女児 stage III (C1n1v1 M0 U0) の術後照射野

術前の腫瘍床，リンパ節転移範囲を十分に含み，患側のみならず対側を含む全椎体を照射野に入れること。

② 放射線治療に必要な解剖，治療計画

ウイルス腫瘍に特異的な臨床検査所見は現在の時点では認められていない。腎臓は丈夫な皮膜に覆われているため，ウイルス腫瘍は外科的摘出術が容易に行うことが可能となっている。術後照射のためには術者の見解が重要で，原発腫瘍を腎皮膜ごと全摘できたことが明らかであれば腫瘍床として側腹部外の腹壁まで照射野に入れる必要はない。リンパ節転移は頭側は横隔膜脚部，尾側は腸骨動脈領域まで達することが多い。照射野は前後 2 門にてリンパ節転移範囲とともに，局所再発をきたす危険性のある腫瘍床を十分に含み，側彎症予防のため脊椎の全幅を十分に含む (図 33-4)。

