

### ③ 照射方法, 照射線量

現在, 日本ウィルムス腫瘍グループスタディ (JWiTS) が NWTS-5 にのっとして共同研究を開始した. Favorable histology の stage III~IV, anaplastic tumor の stage II~IV, clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) の全 stage, rhabdoid tumor の stage III~IV に術後照射 1,080 cGy, 1 日 1 回 180 cGy 前後 2 門照射が必要である. 化学療法は術後 5 日から開始し, 術後照射開始も術後 9 日より遅れてはならない<sup>20)</sup> (表 33-3).

stage III となるような腹腔全体の腫瘍漏出や腫瘍播種が認められたときは, 全腹部照射を行う. 残存腎の 1/3 以上は 1,440 cGy, 肝臓の 1/2 以上は 1,980 cGy を超えないようにする.

### ④ 転移に対する放射線治療

肺転移では原則的に両全肺 1,200 cGy 照射を行う. 18 カ月以下の乳幼児に対しては化学療法を用い, 放射線治療は控える. 多発肝転移, び慢性肝転移の場合, 全肝に対して 1,980 cGy 照射する. 照射野を縮小して 540~1,080 cGy 追加照射することもある. 脳転移では全脳に 3,060 cGy 照射し, 骨転移局所にも 3,060 cGy 照射する.

## 4 神経芽腫

### ① 放射線治療の役割

神経芽腫は小児固形腫瘍の中で最も発生頻度の高い腫瘍で年間 150~200 例発生するとされてきたが, 6 カ月乳児検診時の尿中 vanillylmandelic acid (VMA), homovanillic acid (HVA) 定量によるマススクリーニングにてその発生頻度も高まってきた. 早期診断がマススクリーニングにて可能となり, 1 歳以下のマススクリーニング症例ではほとんど治癒するようになったが, 進行症例の治療成績は相変わらず悪い. staging は International Neuroblastoma Staging System (INSS) を用いる (表 33-4). INSS stage 1 と, stage 2 でリンパ節転移がなく全摘されたものには術後放射線療法は必要ない. また, これらの早期症例や stage 4S などの予後良好群に関しては, adjuvant therapy を控えるほうが治療成績がよい<sup>21)</sup>. しかし, MYCN 癌遺伝子の増幅など予後不良因子の認められる stage 2 以上の進行期には術後放射線療法が必要である (表 33-5).

表 33-4 神経芽腫国際分類 (INSS)

stage 1	完全切除された限局した腫瘍，顕微鏡的腫瘍残存は問わない；同側リンパ節に顕微鏡的転移を認めない（原発巣に所属し摘出されたリンパ節は転移を認めてもよい）。
stage 2A	不完全切除された限局した腫瘍；同側の癒着していないリンパ節に顕微鏡的転移を認めない。
stage 2B	完全または不完全切除された限局した腫瘍，同側の癒着していないリンパ節に転移あり。腫大している対側のリンパ節は顕微鏡的転移があってはならない。
stage 3	摘出不能な正中線を越える一側性の腫瘍，局所リンパ節転移はありまたはなし；または対側の局所リンパ節転移がある片側性腫瘍；または（摘出不能な）浸潤あるいはリンパ節転移によって両側に進展する正中部腫瘍。
stage 4	遠隔リンパ節，骨，骨髄，肝，皮膚または/あるいは他臓器転移（4S と確定されたものは除外する）を有する腫瘍で原発部位は問わない。
stage 4S	原発は（stage 1, 2A あるいは 2B と確定された）限局性腫瘍，転移は皮膚，肝または/あるいは骨髄に限局している（1歳以下の乳児に限る）。

## ② 放射線治療に必要な解剖

神経芽腫の発生起源は，胎生期の神経堤（neural crest）細胞から形成された神経節である。交感神経節は脊髄の両側に連鎖を形成した交感神経幹となり，その一部が副腎髄質を形成する。これらから神経芽腫が発生するため，マスキング陽性とされた患児の原発巣検索には全身検索が必要となる。小児の腫瘍検索手段の first choice とされている超音波検査について，I-123 metaiodo-benzylguanidine (MIBG) シンチグラフィが神経芽腫検索手段の特異的診断となる<sup>22)</sup>。

## ③ 治療計画

我々の標準的な進行神経芽腫治療法は，初診時に生検（開腹生検を含む）を施行し，組織診を行う。これにより嶋田病理組織分類，MYCN 癌遺伝子などの予後因子が調べられる。CDDP を含む強力な化学療法を行うことにより腫瘍の縮小をはかる。MIBG シンチグラフィによる化学療法の効果を確認しつつ，原発巣の delayed primary surgery を行う。そこで併用する術中照射は電子線エネ

表 33-5 神経芽腫療法方針

stage 1	手術 (完全摘出)	化学療法無あるいは軽い化学療法
stage 2	手術 (完全摘出)	軽い化学療法
stage 3	手術 (不完全摘出)	軽い化学療法
	手術	強力な化学療法 + / - ABMT**
stage 4	手術	強力な化学療法 + / - ABMT**
	手術 (強力な化学療法)	強力な化学療法 + / - ABMT**
stage 4S	手術 (+放射線療法**)	強力な化学療法 + / - ABMT**
	手術 (化学療法あるいは放射線療法***)	化学療法無あるいは軽い化学療法

化学療法

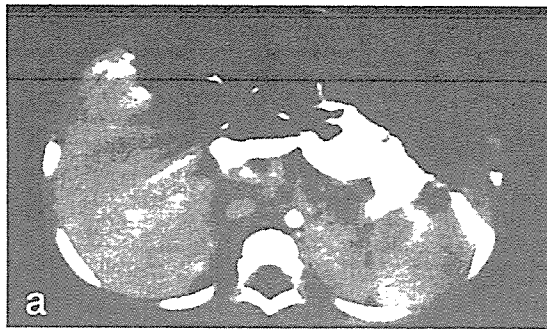
軽い化学療法: JAMES (vincristin 1.5 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup> 1週ごと)

強力な化学療法: doxorubicine, DTIC, cisplatinum などの多剤併用療法, 厚生省班プロトコル (A1, new A1, A2)

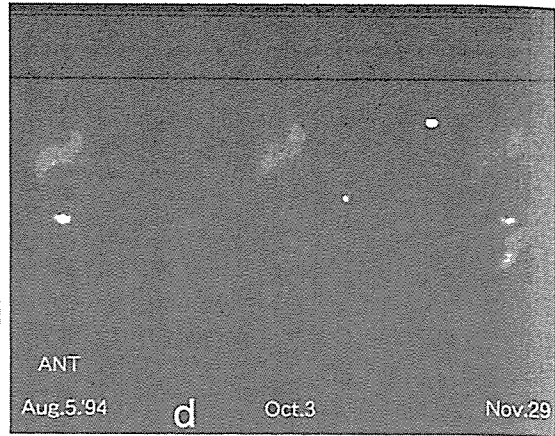
放射線療法\*: 年長児には術中照射を用いることもある。

放射線療法\*\*: 術前化学療法に併せて骨転移部に1,000~2,000 cGy 照射する。

化学療法あるいは放射線療法\*\*\*: 肝腫大が著明で呼吸不全, 肝破裂の危険性がある場合, 低線量 (450~500 cGy/5回) の放射線照射  
 射か少量の JAMES を行う。



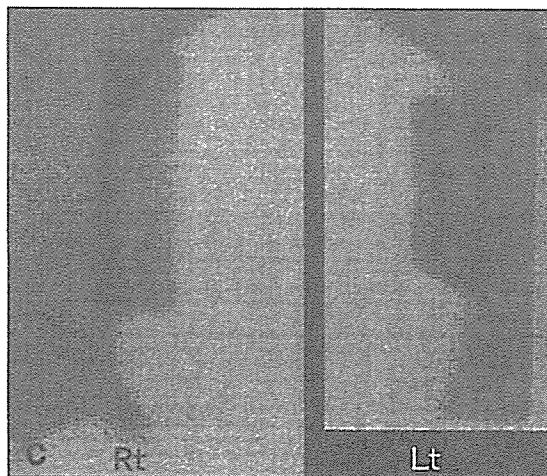
a. 腹部 CT: 左副腎腫瘍と傍大動脈リンパ節転移



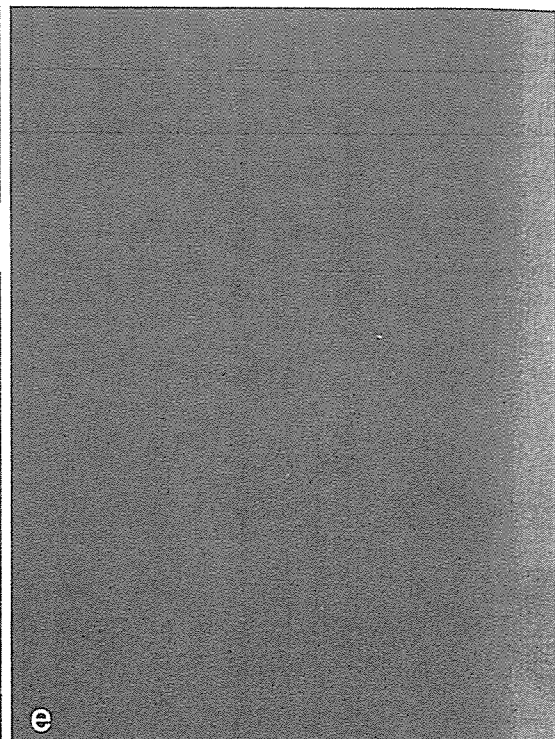
d. I-123 MIBG シンチグラム: 初診時, 3回化学療法後, 5回化学療法と両側頭骨放射線治療後



b. 頭部 CT: 両側頭部骨転移



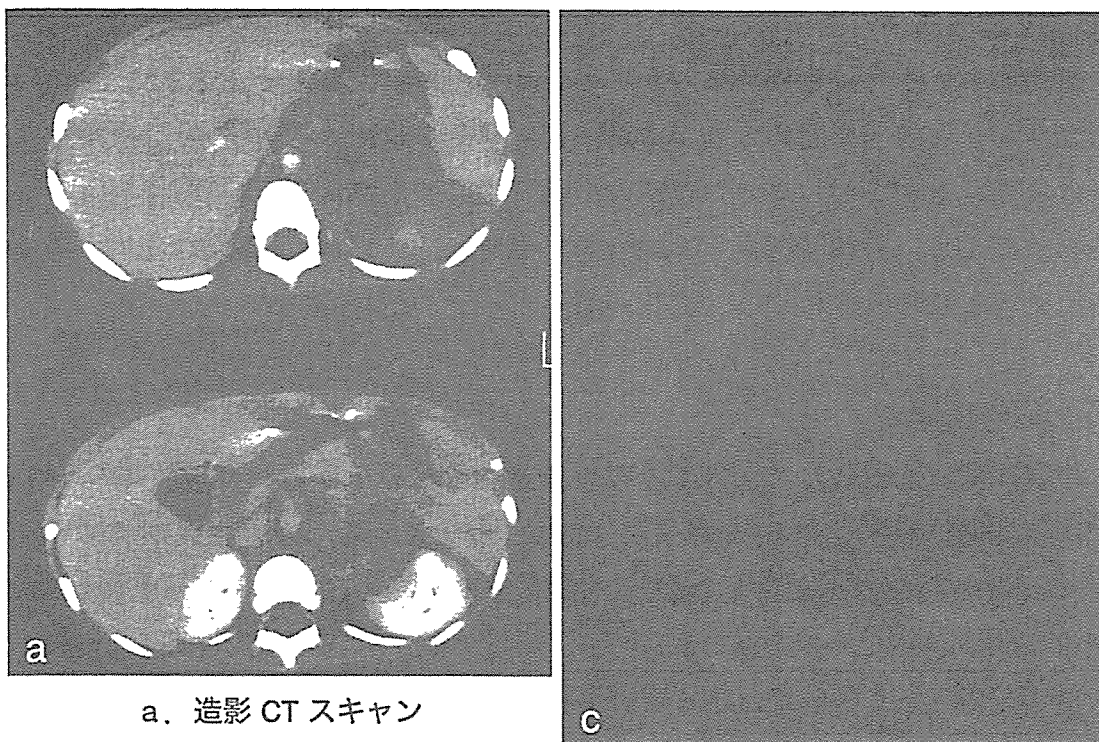
c. 両側頭骨放射線治療のリニアックグラフィ



e. TBI リニアックグラフィ: 肺 20% 遮蔽, 腎 50% 遮蔽

図 33-5 神経芽腫 stage 4, 11 カ月女児

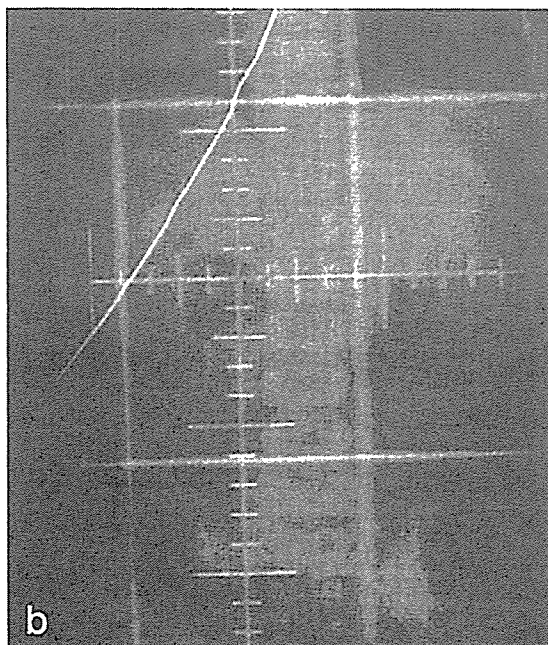
両側頭骨腫脹にて来院. 同部生検にて Neuroblastoma, Unfavorable histology, MYCN 120 copy と診断された. 化学療法 (CDDP, VP-16, THP-ADR, CPM 6cycle) と両側頭骨放射線治療 (1,920 cGy/10fx/15 days) により I-123 MIBG シンチグラムが陰性化し, 骨・骨髄転移巣が complete remission となった. 術中照射 (6 MeV 電子線 1,200 cGy) が全摘術時に行われ, 術後化学療法 (CDDP, VP-16, THP-ADR, CPM 4cycle) は術直後から開始できた. TBI (1,200 cGy/6fx/4 days (A & P ports, b.i.d.)) を全処置とする自家骨髄移植が行われ, 現在 10 年無病生存中である.



a. 造影 CT スキャン

c

c. リニアックグラフィ



b. シミュレーション写真

図 33-6 神経芽腫 3 歳男児 stage 3 (MYCN: 70 copies) の術後照射野

照射野の設定の方法はウィルムス腫瘍と同じである。なるべく正常組織を照射野に入れないよう鉛ブロックで遮蔽することも必要である。

ルギー 6 MeV で、顕微鏡的残存腫瘍の制御を目的として 1,000 cGy を照射する。最終治療として、骨髄破壊的化学療法と造血幹細胞移植による救済療法を行い、MIBG シンチにて残存している骨転移部局所に 2,000 cGy 照射する<sup>23)</sup>。なお、術中照射を行っていない場合には腫瘍巣への術後照射 2,000 cGy を行う (図 33-5)。

#### ④ 照射方法

術後照射としては腫瘍床に対して Wilms' tumor と同様な前後 2 門照射野を設定する。腹腔内原発のとき、横隔膜脚を越えて連続的に後縦隔リンパ節転移をきたすことが多い。また、腹部大動脈分岐部以下の総腸骨動脈周囲リンパ節転移も起こる。初診時所見、手術所見を参考に、リンパ節転移領域がすべて照射野に含まれるようにする (図 33-6)。

#### ⑤ 照射線量

術後放射線治療として 1 歳以下は極力放射線治療を避けたいが、2,000 cGy/2.5~3 週間は必要となる。2 歳までは 2,400 cGy/3 週間、2 歳以上は 3,000 cGy/3~4 週間の外照射が必要となる<sup>24)</sup>。骨髄破壊的化学療法においては術後照射線量は 2,000 cGy/2.5~3 週間でよい<sup>25)</sup>。

術中照射として電子線エネルギー 6 MeV 1,500 cGy から始めたが、局所再発を認めないために現在では 1,000 cGy に軽減している。術中照射全例において、照射野内局所再発は認められず、1,000~1,200 cGy (LQ モデルの抗腫瘍効果では 1,600 cGy/8 分割~2,200 cGy/11 分割、晩期障害では 3,000 cGy/15 分割~4,000 cGy/20 分割に相当) にて顕微鏡的残存腫瘍は制御されている。

#### ⑥ 放射線治療に伴う合併症と対策

骨の発育障害は年齢が低いほど強く現れる。年齢による線量と障害の関係は、1 歳以下では NSD800ret 以下 (分割線量 1,600 cGy/8 回に相当)、1 歳から 2 歳までは 900ret 以下 (2,000 cGy/10 回に相当)、2 歳以上では 1,000ret 以下 (2,400 cGy/12 回に相当) で軽度の障害が認められるのみとされている<sup>26)</sup>。また、骨発育障害は 600~1,000 cGy で現れ、2,000 cGy で明らかとなり、4,000 cGy で障害が飽和状態になる<sup>27,28)</sup>。このため、照射野設定の際、なるべく骨端線を含まないようにする。

女性において、卵母細胞の多い小児は成人に比べて不妊線量は高いが、永久不妊線量でホルモン産生能も消失するので、手術にて卵巢位置を照射野外に移動させることを考慮する。

#### ⑦ stage 4S の放射線治療

新生児期に腹部膨満で見つかる stage 4S は予後良好ではあるが、肝転移が巨

大で肝破裂あるいは呼吸不全で致命的になることが知られている。この肝転移に対し、緊急放射線治療が適応となる。1日1回100cGyを照射し、総線量500cGyで肝は縮小し、緊急事態を脱することができ、当院では全例生存を得ている。stage 4S 肝転移は6カ月後には自然消退するといわれているので、すべての肝転移が照射野内に入る必要はなく、一時的な救命処置でよい。

## 5 横紋筋肉腫

### ① 放射線治療の役割

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) により手術後の化学療法と放射線療法の有効性が示された。staging は日本では IRS の clinical grouping system に準じた日本小児外科学会分類が用いられている。IRS-IVから TNM-staging system が用いられるようになったが、放射線治療には依然として clinical grouping system が用いられている。組織分類では胎児型 (embryonal type)、組織型では胎児型に属するぶどう肉腫型 (botryoid type) は予後良好であり、胞巣型 (alveolar type) は予後不良である。

### ② 治療計画

照射時期が横紋筋肉腫においても重要である。group II では術後第 14 日、group III では生検後第 6 週という早い時期から放射線治療を開始した IRS-III では IRS-II (第 16 週目から開始) より明らかに生存率は改善されたが (82% vs 49% IRS-II)、膀胱温存率はあまり変わらず (64% vs 57% IRS-II)、臓器温存をはかるにはなるべく早い時期からすべての腫瘍に放射線治療を開始するほうがよいと考えられている<sup>29)</sup>。IRS-IV では第 9 週 (day 62) から放射線治療が開始され、傍髄膜領域で頭蓋内髄膜進展が明らかであるか、脳内進展がある症例では第 1 週 (day 0) から放射線治療を開始する。

しかし、従来の primary surgery の限界が明らかとなるに従い、最近では delayed primary surgery が外科側から提唱されてきた。腫瘍が巨大な場合あるいは骨盤内腫瘍、頭頸部腫瘍において化学療法後の delayed primary surgery により臓器温存をはかりながら腫瘍全摘が可能となり、術後放射線治療とあわせて生存率を高めることができる<sup>30~32)</sup>。この臨床研究が日本横紋筋肉腫治療研究グループ (JRSG) として現在進行中である。

### ③ 照射方法

術後照射野は横紋筋肉腫が浸潤性であることより、初診時所見を参考に腫瘍辺縁から 2 cm は充分にとるよう広めに設定する。この際、化学療法前の CT, MRI が参照されるが、例えば膀胱・前立腺原発腫瘍など臓器に限局した原発腫瘍であれば、化学療法後の著明に縮小した CT, MRI 所見あるいは術者による術中所見により、照射野を初診時所見より小さくし、他の臓器に影響を与えない照射方法を採用することも可能となる。

### ④ 照射線量

IRS-IVでは術後顕微鏡的残存 (clinical group II) には 4,100 cGy, 残存腫瘍が大きければ 5,040 cGy が必要である。1 日線量 180 cGy が標準で、照射中には放射線増感効果 (dactinomycin, doxorubicin など) のない化学療法を併用する。照射野が大きいときは 1 回線量を 150 cGy と低くする<sup>33,34)</sup>。現在、JRSG 治療研究が行われており、参加施設にあつては delayed primary surgery の成功如何により術後線量を軽減する試みが行われている。

### ⑤ 転移に対する放射線療法

四肢、泌尿生殖器、傍睪丸領域の横紋筋肉腫はリンパ節転移を起こしやすいのでリンパ節生検が必要であり、リンパ節転移が認められればリンパ節領域に 3,500 cGy/4 週の放射線治療が必要である<sup>35)</sup>。傍髄膜領域で髄膜浸潤が認められたものに対してのみ全頭蓋照射 2,340~3,060 cGy/2.5~4 週が必要である<sup>36)</sup>。

## 6 Kasabach-Merritt 症候群

### ① 放射線治療の役割

良性疾患のなかで生命に影響を与えるものとして Kasabach-Merritt 症候群がある。これは新生児期に血管腫のために血小板減少をきたし出血死のおそれのある疾患群であり、プレドニン療法に反応せず、また手術の適応がないときには緊急放射線治療の適応となる。

### ② 治療計画, 照射方法

血管腫全体を照射野に含めるが、骨幹端成長線は照射野から外すようにする。



新生児であるがゆえに、小線量 500 cGy (100 cGy/回) で様子を見る。血管腫が小さくならなくても、血小板増加が認められ、出血のおそれが無くなれば経過観察とすべきである。血小板増加が認められない場合には、追加照射を考慮し 800~1,000 cGy、場合によっては 2,000 cGy まで総線量を上げることも救命のために致し方ないと考える<sup>17)</sup>。

## 文 献

- 1) TCCSG L99-15 Protocol for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. April 1, 1999 Open.
- 2) Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al. Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the Childhood Acute Myelogenous Leukemia Study BMF-87. *J Clin Oncol.* 1993; 11 (2): 279-86.
- 3) Cherlow JM, Steinherz PG, Sather HN, et al. The rule of radiation therapy in the treatment of acute lymphoblastic leukemia with lymphomatous presentation: a report from the Childrens Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27 (5): 1001-9.
- 4) Halberg FE, Kramer JH, Moore IM, et al. Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 22 (1): 13-6.
- 5) Van der Kogel A. Mechanisms of late radiation injury in the spinal cord. *Radiation Biology in Cancer Reserch.* New York: Raven Press; 1980. p.461.
- 6) Muller-Runkel R, Vijayakumar S. Therapeutic gain with hyperfractionation in prophylactic cranial irradiation of children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Hypotheses.* 1992; 39 (4): 384-9.
- 7) Thun-Hohenstein L, Frisch H, Schuster E. Growth after radiotherapy and chemotherapy in children with leukemia or lymphoma. *Horm Res.* 1992; 37 (3): 91-5.
- 8) Caruso-Nicoletti M, Mancuso M, Spadaro G, et al. Growth and growth hormone in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr.* 1993; 152 (9): 730-3.
- 9) Ochs J, Mulherm R, Fairclough D, et al. Comparison of neurophysiologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial or parenteral methotrexate: a prospective study. *J Clin Oncol.* 1991; 9 (1): 145-51.
- 10) Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, et al. Growth following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. *Eur J Pediatr.* 1993; 152 (11): 888-92.
- 11) Brauner R, Fontoura M, Zucker JM, et al. Growth and growth hormone secretion after bone marrow transplantation. *Arch Dis Child.* 1993; 68 (4): 458-63.
- 12) 正木英一. 34. 小児腫瘍, d. 白血病 (悪性リンパ腫を含む). 大川智彦, 編. 癌放射線療法. 東京: 篠原出版; 1995. p.900-12.
- 13) Askin FB, Land VJ, Sullivan MP, et al. Occult testicular leukemia: testicular biopsy at three years continuous complete remission of childhood leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer.* 1981; 47: 470-5.
- 14) Stoffel TJ, Nesbit ME, Levitt SH. The role of radiotherapy in renal involvement in acute childhood leukemia. *Radiology.* 1975; 117: 687-94.
- 15) Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J Clin Oncol.* 1994; 12 (10):

- 2160-6.
- 16) Schellong G, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol.* 1999; 17 (12): 3736-44.
  - 17) 正木英一, 佐伯守洋, 本名敏郎, 他. Oncologic Emergency における放射線治療. *小児がん.* 1993; 30 (1): 61-8.
  - 18) Donaldson SS. Lessons from our children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 26 (5): 735-49.
  - 19) Mott MG, Boyse J, Hewitt M, et al. Do mutations at the glycophorin A locus in patients treated for childhood Hodgkin's disease predict secondary leukemia? *Lancet.* 1994; 343 (8901): 828-9.
  - 20) INT-0150/POG 9440/CCG 4941: National Wilms' Tumor Study-5: Therapeutic Trial and Biology Study.
  - 21) Evans AE, Silber JH, Shpilsky A, et al. Successful management of low-stage neuroblastoma without adjuvant therapies: a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1982 through 1992, in a single institution. *J Clin Oncol.* 1996; 14 (9): 2504-10.
  - 22) 正木英一. 神経芽腫における I-123 MIBG シンチグラフィの有用性. *日本小児放射線学会雑誌.* 1995; 11 (1): 22-33.
  - 23) Evans AE, August CS, Kamami N, et al. Bone marrow transplantation for high risk neuroblastoma at the Children's Hospital of Philadelphia: an update. *Med Pediatr Oncol.* 1994; 23: 323-7.
  - 24) Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, et al. Radiotherapy Improves the Outlook for Patients Older Than 1 Year With Pediatric Oncology Group Stage C Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 1991; 9: 789-95.
  - 25) Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer.* 2004; 100 (6): 1268-75.
  - 26) Tefft M. Radiation effect on growing bone and cartilage. *Front Radiat Ther Oncol.* 1972; 6 (Radiation effect and tolerance, normal tissue): 289-311.
  - 27) Mayfield JK. Postradiation spinal deformity. *Orthopedic Clin N Am.* 1979; 10 (4): 829-44.
  - 28) Gonzalez DG, Breur K. Clinical data from irradiated growing long bones in children. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 1983; 9 (6): 841-6.
  - 29) Lobe TE, Wiener E, Andrassy RJ, et al. The argument for conservative, delayed surgery in the management of prostatic rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg.* 1996; 31 (8): 1084-7.
  - 30) Blatt J, Snyderman C, Wollman MR, et al. Delayed resection in the management of non-orbital rhabdomyosarcoma of the head and neck in childhood. *Med Pediatr Oncol.* 1997; 28 (4): 294-8.
  - 31) Silvan AM, Gordillo MJ, Lopez AM, et al. Organ-preserving management of rhabdomyosarcoma of the prostate and bladder in children. *Med Pediatr Oncol.* 1997; 29 (6): 573-5.
  - 32) 正木英一. 術前照射が著効を示した膀胱横紋筋肉腫. *臨小放会誌.* 1985; 1 (1,2): 140-1.
  - 33) Regine WF, Fontanesi J, Kumar P, et al. Local tumor control in rhabdomyosarcoma following low-dose irradiation: comparison of group II and select group III patients. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 1995; 31 (3): 485-91.
  - 34) Donaldson SS, Asmar L, Breneman J, et al. Hyperfractionated radiation in children with rhabdomyosarcoma: results of an Intergroup Rhabdomyosarcoma Pilot Study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 1995; 32 (4): 903-11.
  - 35) Loughlin KR, Retik AB, Weinstein HJ, et al. Genitourinary rhabdomyosarcoma in children.

Cancer. 1989; 63: 1600-6.

- 36) Raney RB, Tefft M, Newton WA, et al. Improved prognosis with intensive treatment of children with cranial soft tissue sarcomas arising in nonorbital parameningeal sites: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Cancer. 1987; 59 (1): 147-55.

<正木英一>

## 1 放射線治療の基礎

### 1 X線吸収の物理

電離放射線である X 線を主に放射線治療では用いる。この高エネルギー X 線はそれ自体では生物作用を有していないが、組織内で原子中の核外電子を高速電子として発生させるコンプトン散乱といわれる間接電離を起こす。この高速電子が細胞内の水分子と作用し遊離基 free radical を発生させる。この遊離基が間接作用として放射線の生物作用である DNA 二重鎖切断を起こし、細胞の分裂死をもたらす。さらにこの DNA 切断からの修復により突然変異あるいは発がんをもたらすことになる。

### 2 放射線の生物作用

放射線治療で用いる X 線では照射中に酸素が存在しなければならない。細胞中に酸素が存在するものと、低酸素状態の細胞では明らかに放射線の効果が異なる。腫瘍組織では中心部が血管から離れているため低酸素状態となっており、放射線感受性は低いとされている。1日1回あるいは2回照射する分割照射においては、腫瘍周辺部のがん細胞が死滅するため、次の照射時には腫瘍中心部へも酸素が行き渡り、放射線感受性が高まっていくものと考えられている。

放射線照射による DNA 損傷の一部が回復する。亜致死障害(sublethal damage)と潜在的致死障害(potentially lethal damage; PLD)からの回復といわれているもので、がん細胞ではこの回復が少なく、正常組織細胞ではより回復しやすい。この回復の差が分割照射の理論的根拠とされている。

これら再酸素化と亜致死障害の回復といわれる現象は、通常では6時間後には認められているので1日2回照射は6時間以上間隔を空けるべきであるとされている。

照射時に腫瘍組織に酸素がたかさんないと放射線の効果がないということを厳守し過ぎると、「抗がん薬併用療法(骨髄機能低下時)に照射すべきでない」ということになる。小児がんにおいては化学療法の意義が高く、放射線治療は化学療法と同時併用することが多い。骨髄機能低下時においても放射線治療を継続することは、照射休止期間を設けることによる放射線効果の減弱を避ける意味でも必要であり、集学的治療の一環としての放射線治療を考慮しなければ

ならない。

腫瘍巣にのみ照射することが可能な術中照射やガンマナイフは、1回照射にて大線量を照射するものである。これらの治療法には分割照射の利点が使えず、腫瘍周囲の正常細胞・組織にかなりの影響を与える。神経芽腫で用いる術中照射では、顕微鏡的残存腫瘍に対して電子線エネルギー6 MeV 10 Gyをわれわれは採用している。この1回10 Gyという線量は、抗腫瘍効果としては16 Gy/8分割、正常組織における晩期障害の観点からは30 Gy/15分割に相当すると考えられる。そこで、1回大線量を照射するというに際し、慎重に的確な腫瘍巣の判定を行い、その利点、欠点をよく理解して適応を決める必要がある。

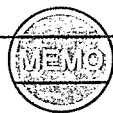
白血病などの小児がん治療に造血幹細胞移植を前提とした骨髄破壊的治療が用いられるようになり、全身照射(total body irradiation; TBI)が行われることがある。これは放射線による骨髄死という急性障害を有効活用しようとするものである。骨髄死は原爆や原子炉の事故で報告されているもので、放射線全身被曝2.5~5 Gyにより被曝数週間後に無治療であれば約半数の被曝者が骨髄障害により死亡(LD<sub>50/60</sub>)するというものである。

TBIを通常の線量率200~250 cGy/分で行うと障害が多く問題であるが、TBI1回10 Gy照射時には線量率5~8 cGy/分にして行くと生体への障害が少なく骨髄機能のみ死滅させることがわかった<sup>1)</sup>。現在はTBIでも分割照射を用いており、12 Gy/6分割/3日間の照射では線量率10~20 cGy/分でも問題ない<sup>2)</sup>。これは線量率効果と呼ばれるもので、重致死障害の修復が照射中に起こり、照射中に細胞分裂(再増殖)が起こり放射線効果が減弱し、正常細胞の障害が少なくなるものとされている。

### 3 放射線治療による急性反応および晩期合併症

放射線による有害事象として急性反応(合併症)、晩期合併症がある。急性反応は照射中から数週~数ヵ月までに生じ、放射線治療終了後6ヵ月以上経過して発生する局所的反応を晩期合併症としている。

急性反応は照射野内に存在する骨髄、皮膚、粘膜、唾液腺、生殖腺など分裂が盛んな臓器・組織に発生するものである。これらの臓器・組織の耐容線量を超えなければ、照射終了数ヵ月後には回復する可逆的な反応とされている。この耐容線量を超えて照射せざるを得ないときに、



#### 【放射線治療による生物効果】

放射線治療において1日1回200 cGy、週5回照射という分割照射が「従来法」として行われている。しかし、小児では1回線量を下げた分割照射法や、術中照射のように大線量を1回に照射することが行われており、これらの照射方法が従来法と比較してどのような効果があるかということを示す指標としてFrank Ellisが提唱したNominal Standard Dose(NSD: 単位ret)がある。また、近年はLinear-quadratic modelというものが提唱されている。

表 1 放射線治療に対する正常組織耐容線量(成人)

臓器	TD <sub>5/5</sub> 容積			TD <sub>50/5</sub> 容積			評価項目
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
腎	5,000	3,000*	2,300	—	4,000*	2,800	臨床的腎炎
膀胱	N/A	8,000	6,500	N/A	8,500	8,000	膀胱萎縮症状、容積減量
骨：大腿骨頭	—	—	5,200	—	—	6,500	壊死
骨：顎関節	6,500	6,000	6,000	7,700	7,200	7,200	関節機能の著しい制限
骨：肋軟骨	5,000	—	—	6,500	—	—	病的骨折
皮膚	10 cm <sup>2</sup>	30 cm <sup>2</sup>	100 cm <sup>2</sup>	10 cm <sup>2</sup>	30 cm <sup>2</sup>	100 cm <sup>2</sup>	毛細血管拡張症
	—	—	5,000	—	—	6,500	
	7,000	6,000	5,500	—	—	7,000	壊死、潰瘍
脳	6,000	5,000	4,500	7,500	6,500	6,000	壊死、梗塞
脳幹部	6,000	5,300	5,000	—	—	6,500	壊死、梗塞
視神経	部分容積なし	5,000	—	—	—	6,500	失明
視交叉	部分容積なし	5,000	部分容積なし	—	—	6,500	失明
脊髄神経	5 cm	10 cm	20 cm	5 cm	10 cm	20 cm	脊髄炎、壊死
	5,000	5,000	4,700	7,000	7,000	—	
馬尾神経	容積効果なし	6,000	容積効果なし	7,500	7,500	7,500	臨床的に明らかな神経障害
上腕神経叢	6,200	6,100	6,000	7,700	7,600	7,500	臨床的に明らかな神経障害
眼：水晶体	部分容積なし	1,000	—	—	—	1,800	治療を要する白内障
眼：網膜	部分容積なし	4,500	—	—	—	6,500	失明
耳：中耳/外耳	3,000	3,000	3,000*	4,000	4,000	4,000*	急性滲出性耳炎
耳：中耳/外耳	5,500	5,500	5,500*	6,500	6,500	6,500*	慢性滲出性耳炎
耳下腺*	—	3,200*	3,200*	—	4,600*	4,600*	口腔内乾燥症(TD <sub>100/5</sub> : 5,000)
喉頭	7,900*	7,000*	7,000*	9,000*	8,000*	8,000*	軟骨壊死
喉頭	—	4,500	4,500*	—	—	8,000*	喉頭浮腫
肺	4,500	3,000	1,750	6,500	4,000	2,450	間質性肺炎
心臓	6,000	4,500	4,000	7,000	5,500	5,000	心膜炎
食道	6,000	5,800	5,500	7,200	7,000	6,800	臨床的狭窄/穿孔
胃	6,000	5,500	5,000	7,000	6,700	6,500	潰瘍、穿孔
小腸	5,000	—	4,000*	6,000	—	5,500	閉塞、穿孔/瘻孔
大腸	5,500	—	4,500	6,500	—	5,500	閉塞、穿孔/潰瘍/瘻孔
直腸	100 cm <sup>3</sup>	容積効果なし	6,000	100 cm <sup>3</sup>	容積効果なし	8,000	重症直腸炎/壊死/瘻孔、狭窄
肝	5,000	3,500	3,000	5,500	4,500	4,000	肝不全

\*50%以下の容積では著明な変化は認められない。  
 耐容線量：通常照射(1日1回180~200 cGy、週5回法)での総線量  
 TD<sub>5/5</sub>：5年後に5%の確率で合併症が生じる線量  
 TD<sub>50/5</sub>：5年後に50%の確率で合併症が生じる線量  
 (文献3)による)

その臓器・組織特有の晩発性の局所反応が生じる(表1)<sup>3)</sup>。これが晩期合併症であるが、晩期合併症の中には耐容線量という概念から離れたところで発生するもの、すなわち少ない線量でも発生確率があるとされている二次発がんがある。放射線治療による二次発がんは放射線治療患者の約1%に発生するとされているが、化学療法による二次発がんはこれをさらに上回ると考えられている。

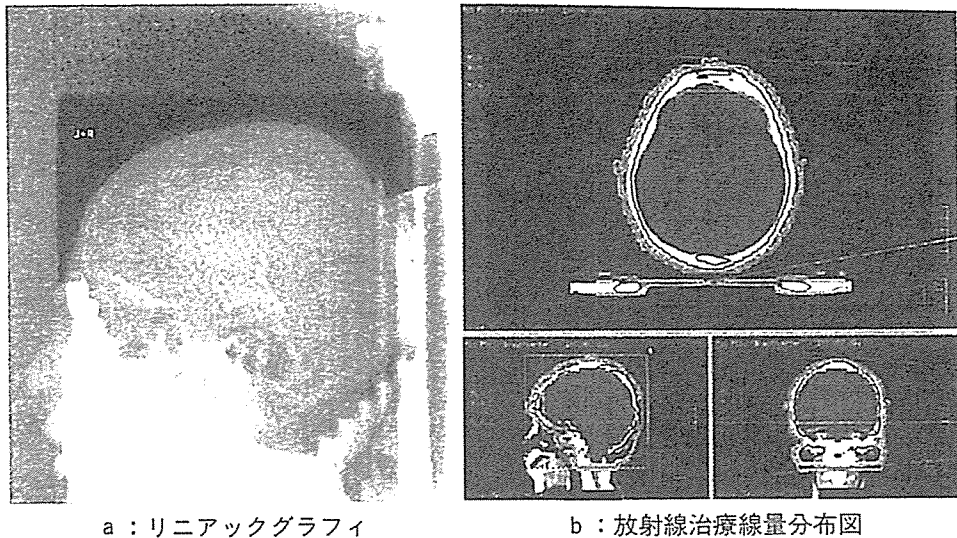


図 1 予防的頭蓋照射“stepped”field  
 眼窩頬骨前縁で左右対向 2 門のビームが水平になるように、後頭側に 5 度ガントリーを振る。ハーフ・ビームを用いることができれば、眼窩頬骨前縁をアイソセンターとして水晶体保護が可能となるように照射野を設定する。

## 2 放射線治療の実際

### 1 白血病

急性リンパ性白血病(ALL)は、中枢神経再発が多くその予後は極めて不良であったが、St. Jude Children's Research Hospital において開始された、頭蓋・脊髄照射による中枢神経予防治療により予後が改善された。

#### a 治療方針

ALL は三者随注[methotrexate(MTX)、cytosine arabinoside、prednisolone]により頭蓋・脊髄照射を省くことが可能となっているが、現在でも高リスク群には予防的全頭蓋照射が必要とされている(図 1)。6 歳を超える高リスク群の患児に対しては、左右対向 2 門照射 18 Gy/10~12 回(1 回線量は 1.8 Gy)、6 歳以下には 12 Gy/8 回で治療されている<sup>4)</sup>。

ALL 二次寛解時と急性骨髄性白血病(AML)初回寛解時には TBI を含む強力な化学療法による前処置後の造血幹細胞移植が有効である。

初診時や再燃時に髄外病変が認められる場合、腫瘍量減量や症状緩和を目的として病巣に局限した放射線治療が行われる。

#### b 合併症

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 24 Gy から 18 Gy に減らすことにより成長ホルモン分泌障害や知能障害が認められなくなってきた<sup>5)</sup>。放射線照射による脳内微小循環系の血管内皮細胞障害が発現する前に、髄鞘(myelin)を維持する乏枝神経膠(oligodendrocyte)が小線量の放射線により障害を受けるので<sup>6)</sup>、髄鞘化(myelination)が急速に進む乳幼児には特に注意せねばならない。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薬による有害反応でもあるとされてきている<sup>7)8)</sup>。知能障害においても、18 Gy 頭蓋照射・MTX 髄注併用群と MTX 髄注単独群とのランダム化比較試験の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<sup>9)</sup>。

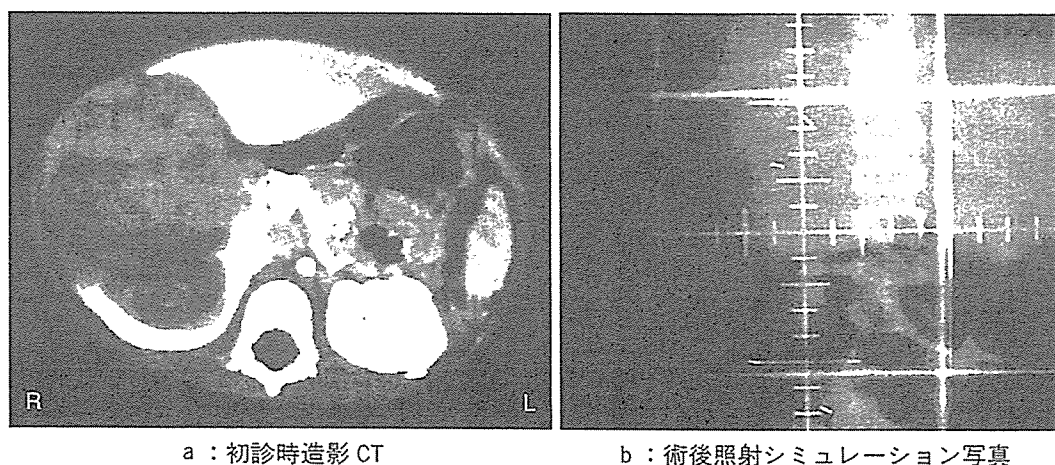
## 2 ウィルムス腫瘍

ウィルムス腫瘍は National Wilms' Tumor Study (NWTs) の randomized trial により、現在では治癒できるものとなった。化学療法の強化とともに、放射線治療線量は減量され、ほとんど合併症を問題にしなくて済むようになった。

### a 治療方針

予後良好群の stage III～IV、退形成腫瘍の stage II～IV、腎明細胞肉腫の全病期、横紋筋肉腫様腫瘍の stage III～IV に術後照射が必要である。手術日を術後 0 日とすると、化学療法は術後 5 日から開始し、術後照射開始も術後 9 日より遅れてはならない<sup>10)</sup>。Stage III となるような腹腔全体の腫瘍漏出や腫瘍播種が認められたときは、全腹部照射を行う。転移病巣に対する放射線治療は有効であり、化学療法と併用となる。

手術前(初診時)CT にて認められた原発巣、リンパ節転移巣を十分に含む照射野にて、治療線量 10.8 Gy/6 回、週 5 日間照射を原則とする(図 2)。



a : 初診時造影 CT

b : 術後照射シミュレーション写真

図 2 ウィルムス腫瘍 3 歳女児 stage III (C<sub>1</sub>n<sub>1</sub>v<sub>1</sub>M<sub>0</sub>U<sub>0</sub>)

腹部腫瘍で来院し、CT にてウィルムス腫瘍と診断され、一期的手術が施行された。術後照射野は術前の腫瘍床、リンパ節転移範囲を十分に含み、側彎症予防のため患側のみならず対側を含む全椎体を照射野とする。



## b 合併症

現在の NWTS に従って放射線治療を行えば、放射線照射による重篤な副作用は避け得る。

## 3 神経芽腫

1歳以下のマススクリーニング症例ではほとんど治癒するようになったが、進行症例の治療成績は相変わらず悪い。化学療法の強化と二期的手術あるいは遅延一期的切除により腫瘍全摘術が行われるようになったが、術後照射あるいは術中照射により初めて局所コントロールが確実なものとなる<sup>11)-13)</sup>。

### a 治療方針

International Neuroblastoma Staging System (INSS) stage 1 と、stage 2 でリンパ節転移がなく全摘されたものには術後放射線療法は必要ない。また、これらの早期症例や stage 4 S などの予後良好群に関しては、補助療法を控える方が治療成績がよい<sup>14)</sup>。しかし、予後不良因子である *MYCN* がん遺伝子の増幅が認められる stage 2 以上の進行期には術後照射あるいは術中照射を局所療法として採用することにより局所制御率が高まっている。近年、進行病期であっても予後不良因子のないものには、局所療法としての手術・放射線治療の軽減化が考えられ始めている。

手術前(初診時)CTにて認められた原発巣、リンパ節転移巣すべてにマージンをとって術後照射野とする。このマージンは、化学療法後の遅延一期的切除あるいは二期的手術が主流である現在、術者による腫瘍浸潤範囲の情報に基づく必要がある。1日線量 1.8 Gy で週 5 日間照射を原則とする。術後放射線治療として1歳以下は極力放射線治療を避けたいが、20 Gy/2.5~3 週間は必要となる。2歳までは 24 Gy/3 週間、2歳以上は 30 Gy/3~4 週間の外照射が必要となる<sup>15)</sup>。骨髄破壊的化学療法と自家造血幹細胞移植においては、骨転移巣への照射と術後照射線量は 20 Gy/2.5~3 週間とされている<sup>16)</sup>。

### b 合併症

骨の発育障害は年齢が低いほど強く現れる。年齢による線量と障害の関係は、1歳以下では NSD 800 ret 以下(分割線量 16 Gy/8 回に相当)、1~2歳は 900 ret 以下(20 Gy/10 回に相当)、2歳以上では 1,000 ret 以下(24 Gy/12 回に相当)で軽度の障害が認められるのみとされている<sup>17)</sup>。また、骨発育障害は 6~10 Gy で現れ 20 Gy で明らかとなり、40 Gy で障害が飽和状態になる<sup>18)19)</sup>。このため、照射野設定の際、なるべく骨端線を含めないようにする。

女性において、卵母細胞の多い小児は成人に比べて不妊線量は高いが、永久不妊線量でホルモン産生能も消失するので、手術にて卵巣位置を照射野外に移動させることを考慮する。

## 4 横紋筋肉腫

横紋筋肉腫は局所的に浸潤し、筋膜に沿って進展する腫瘍であり、手術のみでは局所再発を起こしやすい。そして、早期に血行性遠隔転移を起こすので化学療法を含んだ強力な集学的治療が必要である。Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)により手術後の化学療法と放射線療法の有効性が示された。

### a 治療方針

現在の標準治療である VAC 療法 (vincristine、actinomycin D、cyclophosphamide) と局所療法としての術後放射線治療は必要とされている。術後照射野は切除術前に、理学的所見や CT・MRI 所見にて認められた病変により決定される。この領域には病理学的に転移の認められたリンパ節だけでなくすべての腫大したリンパ節領域も含まれる。顕微鏡的残存腫瘍においては 41.4 Gy/23 回/5 週、肉眼的残存腫瘍において 50.4 Gy/28 回/6 週照射が標準であるが、照射野が大きいときは 1 回線量を 1.5 Gy と低くする<sup>20)~22)</sup>。Clinical group I 胎児型には放射線治療は不要であるが、胞巣型には術後顕微鏡的残存 (clinical group II) と同様な術後照射が必要である<sup>20)~22)</sup>。現在 IRS では肉眼的残存腫瘍 (clinical group III) の術後照射線量を下げたためと機能温存のために、化学療法後の二期的手術により腫瘍全摘を試みている。

### b 合併症

横紋筋肉腫の局所治療として放射線治療を施行する限りにおいて、小児正常組織への影響は免れないものであり、常に合併症を念頭におかねばならない。IRS-II、IIIでの頭頸部腫瘍(眼窩を除く)では 77%に晩期合併症が発生していた<sup>23)</sup>。

(正木英一)

- 文 献 ■
- 1) Thomas ED, Storb R, Clif RA, et al : Bone-marrow transplantation. N Engl J Med 292 : 832-843, 895-902, 1975.
  - 2) Shank B, Chu FCH, Dinsmore R, et al : Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation ; Results in seventy leukemia patients with allogenic transplants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9 : 1607-1611, 1983.
  - 3) Emami B, Lyman J, Brown A, et al : Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21(1) : 109-122, 1991.
  - 4) TCCSG L 99-15 Protocol for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. April 1, 1999 Open.
  - 5) Halberg FE, Kramer JH, Moore IM, et al : Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 22(1) : 13-16, 1992.
  - 6) Van der Kogel A : Mechanisms of late radiation injury in the spinal cord. Radiation Biology in Cancer Research, p 461, Raven Press, New York, 1980.
  - 7) Thun-Hohenstein L, Frisch H, Schuster E : Growth after radiotherapy and chemotherapy in children with leukemia or lymphoma. Horm Res 37(3) : 91-95, 1992.
  - 8) Caruso-Nicoletti M, Mancuso M, Spadaro G, et al : Growth and growth hormone in children during

- and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 152(9) : 730-733, 1993.
- 9) Ochs J, Mulherm R, Fairclough D, et al : Comparison of neurophysiologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial or parenteral methotrexate ; a prospective study. *J Clin Oncol* 9(1) : 145-151, 1991.
  - 10) INT-0150/POG 9440/CCG 4941 : National Wilms'Tumor Study-5 : Therapeutic Trial and Biology Study.
  - 11) Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, et al : Radiotherapy Improves the Outlook for Patients Older Than 1 Year With Pediatric Oncology Group Stage C Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9 : 789-795, 1991.
  - 12) 正木英一 : 特集 神経芽腫治療の進歩と問題点 ; 症例から学んだ教訓を中心として, 進行神経芽腫における術中照射療法. *小児外科* 27(5) : 557-563, 1995.
  - 13) Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al : Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47(4) : 985-992, 2000.
  - 14) Evans AE, Silber JH, Shpilsky A, et al : Successful management of low-stage neuroblastoma without adjuvant therapies ; a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1982 through 1992, in a single institution. *J Clin Oncol* 14(9) : 2504-2510, 1996.
  - 15) Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, et al : Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol* 19(11) : 2821-2828, 2001.
  - 16) Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al : Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer* 100(6) : 1268-1275, 2004.
  - 17) Tefft M : Radiation effect on growing bone and cartilage. *Front Radiat Ther Oncol* 6(Radiation effect and tolerance, normal tissue) : 289-311, 1972.
  - 18) Mayfield JK : Postradiation spinal deformity. *Orthopedic Clin N Am* 10(4) : 829-844, 1979.
  - 19) Gonzalez DG, Breur K : Clinical data from irradiated growing long bones in children. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 9(6) : 841-846, 1983.
  - 20) Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, et al : Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma ; a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma studies I to III. *J Clin Oncol* 17(11) : 3468-3475, 1999.
  - 21) Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al : Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV ; results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 19(12) : 3091-3102, 2001.
  - 22) Regine WF, Fontanesi J, Kumar P, et al : Local tumor control in rhabdomyosarcoma following low-dose irradiation ; comparison of group II and select group III patients. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 31(3) : 485-491, 1995.
  - 23) Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R, et al : Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck ; A descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies(IRS) - II and- III. IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 33(4) : 362-371, 1999.

## 神経芽腫群腫瘍の病理組織学的分類

### —International neuroblastoma pathology classification—

小林 千恵\* 金子 道夫\*\* 嶋田 博行\*\*\*

#### はじめに

神経芽腫群腫瘍は、非常に悪性度の高いものから自然退縮するものまであり、かつては「enigmatic (不可解な) tumor」と呼ばれていた。1984年に腫瘍細胞の分化度と細胞分裂・核崩壊の指標であるMKI (mitosis karyorrhexis index) に対し年齢相当の許容範囲を設定した嶋田分類が発表され、病理組織像が予後を反映することが明らかとなった<sup>1)</sup>。本分類の特徴は形態学的所見に年齢因子を加えた点で、「腫瘍細胞が“年齢に応じた分化”をとげているか否か」、「腫瘍細胞が“年齢に応じたMKI”を持っているか否か」を評価して患児の予後を判定することにある。1999年にはこの嶋田分類を基に神経芽腫国際病理分類 (International neuroblastoma pathology classification: INPC) が作成され<sup>2,3)</sup>、さらに2003年にその部分的改訂を行った<sup>4)</sup>。ここでは神経芽腫の重要な予後予測因子であるINPCについて解説する。

#### I. 神経芽腫群腫瘍の定義

神経芽腫群腫瘍は神経堤 (neural crest) 由来の、副腎髄質もしくは交感神経系組織に発生する胎児性腫瘍であり、中枢神経系以外に発生する固形腫瘍のなかで最も発生頻度が高く、日本国内で年間約200人が新規診断される<sup>5)</sup>。本群腫瘍は従来から腫瘍組織の分化度により神経芽腫 (neuro-

blastoma)・神経節芽腫 (ganglioneuroblastoma)・神経節腫 (ganglioneuroma) に細分されてきた。神経芽腫のなかには、種々の治療に抵抗し、患児が予後不良の転帰をとるものが存在する一方で、自然退縮・消退する例や、神経節芽腫や神経節腫へと分化・成熟する例など予後良好な腫瘍も含まれる<sup>6)</sup>。

神経芽腫群腫瘍の予後予測因子としては1950年代より患児の診断時年齢が注目され、一般的に乳児期発症例の多くは予後良好で、幼児期以降の発生例には予後不良のものが多くとされている。1984年になると、MYCN遺伝子<sup>7)</sup>・DNA指数<sup>8)</sup>と予後の関係が相次いで報告され、さらに同年に嶋田分類<sup>1)</sup>が発表された。その後もさまざまな予後予測因子が報告されており、現在行われている国内外のグループスタディではこれら予後予測因子を組み合わせたリスク分類を基に治療が展開されている。年齢や病期といった臨床所見に加え、生物学的予後予測因子が取り入れられるようになり、予後良好な腫瘍に対しては、無治療または最小限の治療で後遺症・晩期障害をきたさないようにし、予後不良な腫瘍群に対しては積極的な治療が試みられ、成果を上げ続けている。

#### 1. 神経芽腫 (neuroblastoma)

##### —Schwannian stroma-poor

腫瘍組織のうち Schwann 細胞 (間質細胞) が占める割合が50%未満であるものを神経芽腫と分類する。腫瘍細胞の分化度に応じ、undifferentiated, poorly differentiated, differentiating の3つの subtype に細分する。核分裂・核崩壊の指標として、腫瘍細胞5,000個中の mitosis (核分

\* 茨城県立こども病院小児科  
〔〒311-4145 水戸市双葉台3-3-1〕

\*\* 筑波大学臨床医学系小児外科

\*\*\* ロサンゼルス小児病院病理学部門