

ある<sup>4)</sup>。全肺照射として14~18 Gy でよい成績をあげてはいるが<sup>3)</sup>、化学療法を使用しないときの肺耐容線量(IRS-V)である14.4 Gy 以下を目標とすべきと考えられる。骨髄破壊的化学療法が考慮されている場合にはさらに線量を下げる必要がある。

### 治療成績

化学療法を受けた限局性腫瘍では5年無病生存率は51~69.4%であり、そのうち手術・術後放射線療法を受けたものの5年無病生存率は80%、3年無病生存率は87.1%と高かったのに対して、放射線治療単独では5年無病生存率41%、3年無病生存率74.5%と低かった<sup>2)5)6)</sup>。

転移例では5年無病生存率は22~23%であるが、肺転移単独であれば予後はかなりよいとされている<sup>2)3)6)</sup>。

### 有害事象

ユーイング肉腫における放射線治療による2次癌発生絶対危険率(absolute risk)は47.99 Gy 以下で0、48~59.99 Gy では24.9例/1万人年(person-years)、60 Gy 以上では131例/1万人年であり、累積発生率はそれぞれ0%、5%、21%である<sup>7)</sup>。

## 8. 網膜芽細胞腫

### はじめに

網膜芽細胞腫は、主に乳幼児に発生する網膜原発の悪性腫瘍である。本邦での年間登録症例数は約70~90例<sup>1)</sup>であるが、長期生存率は全体で10年生存率が約9割と大変よい。遺伝性と非遺伝性の2種がある。最近13番染色体長腕(13q14)に局在する網膜芽細胞腫遺伝子(RB遺伝子)の変異によって生じることがわかってきた。片眼性の頻度が約70%、両眼性が約30%である。両眼性の全例と片眼性の一部(約15%)が遺伝性である。片眼性は2~3歳の発症が多く、両眼性では1歳未満が多い。遺伝性では、体細胞に癌抑制遺伝子であるRB遺伝子の変異を伴っており、もともと骨肉腫を始めとする悪性腫瘍が生じやすい。さらに、放射線治療や抗癌薬によって2次癌の頻度が高まる<sup>2)</sup>。放射線治療後の癌発生は、2/3が照射野内からの2次癌、1/3が照射野外からの多重癌である<sup>3)</sup>。RB遺伝子変異がある場合には、長期にわたり注意深い経過観察が必要となる。

### 病理分類

網膜芽細胞腫は、主として網膜顆粒層から生じた未分化細胞からなる。神経芽腫や髄芽腫と似た組織像が見られる。網膜芽細胞腫の特徴として、有糸分裂数やMIB-1標識指数が高いことによる著明な細胞増殖が挙げられる<sup>4)</sup>。

## 病期分類

- a. Reese-Ellsworth による病期分類は、表 13 に示すごとく局所病変の評価が中心で、Group I～IV に分類されている<sup>12)13)</sup>。
- b. セントジュード小児研究病院(St. Jude CRH)の臨床病期分類システムは、表 14 のごとく眼内外の腫瘍範囲の評価が中心で、腫瘍摘出を要し、CT や MRI 画像も用いられる<sup>14)</sup>。

## 治療方針

従来、片眼性は眼球摘出、両眼性は進行側の眼球摘出と対側の放射線照射による保存療法が行われてきた。しかし、最近では抗癌薬を積極的に使用する試験的プロトコールが増えている<sup>5-9)</sup>。抗癌薬とレーザー治療に放射線治療を組み合わせ、積極的に視機能温存を図る治療や、2次癌や顔面変形を避けるため抗癌薬とレーザー治療のみで治療するという報告もある<sup>9)</sup>。

抗癌薬治療では、カルボプラチン、エトポシド、ビンクリスチンの組み合わせが多い。その場合、エトポシドによる2次性白血病のリスクが問題になる。非遺伝性患者におけるエトポシドのリスクは、遺伝性患者における放射線治療の2次癌リスクには及ばない<sup>10)11)</sup>。しかし、遺伝性患者でのエトポシド使用による白血病リスクがどの程度であるか、あるいは化学療法と放射線治療の両方を行った場合にどの程度リスクが高まるかはわかっていない。

## 治療方法

水晶体を温存する場合は、ハーフビームにより水晶体をブロックして、眼球後側と球後眼窩領域に対してリニアック X 線による側方1門照射を行う。ただし、その場合は水晶体側の照射野辺縁における局所再発の可能性が高まるので、眼球赤道より背側のものに適応が限られる。

眼球全体に照射する場合は、X 線あるいは高エネルギーの電子線を使い、前方1門から眼窩全体に照射することが推奨される。眼球全体への側方1門照射は、ビルドアップにより角膜線量が増加するので推奨されない。また、低エネルギーの電子線は角膜炎や角膜潰瘍を起こしやすいので用いない。

照射は、再現性確保のためシェルを用い、精密な治療計画や位置ぎめを行う。乳幼児の照射は、全身麻酔あるいは鎮静が必要となるので、設備や体制が整った施設で治療することが望ましい。

照射線量は、放射線単独の場合は総線量 45～50 Gy、1回線量は 1.8～2.0 Gy である。抗癌薬併用では総線量が減量となるが、その場合の至適線量は確立されていない。

図表 13. Reese-Ellsworth による病期分類(局所病変の評価が中心)

<p>Group I : very favorable</p> <p>A. 単発腫瘍, サイズは &lt;4 DD, 眼球赤道上有るいは赤道より背側にある。</p> <p>B. 多発腫瘍, いずれもサイズは &lt;4 DD, 眼球赤道上有るいは赤道より背側にある。</p>
<p>Group II : favorable</p> <p>A. 単発腫瘍, サイズは 4~10 DD, 眼球赤道上有るいは赤道より背側にある。</p> <p>B. 多発腫瘍, いずれもサイズは 4~10 DD, 眼球赤道上有るいは赤道より背側にある。</p>
<p>Group III : doubtful</p> <p>A. 腫瘍が眼球赤道より前側にある。</p> <p>B. 単発腫瘍, 腫瘍径が 10 DD を超えるが, 眼球赤道より背側にある。</p>
<p>Group IV : unfavorable</p> <p>A. 多発腫瘍, 幾つかの腫瘍径が 10 DD を超える。</p> <p>B. いずれかの病変が網膜鋸状縁より前側に達する。</p>
<p>Group V : very unfavorable</p> <p>A. 網膜の半分以上を占める巨大腫瘍。</p> <p>B. 硝子体播種があるもの。</p>

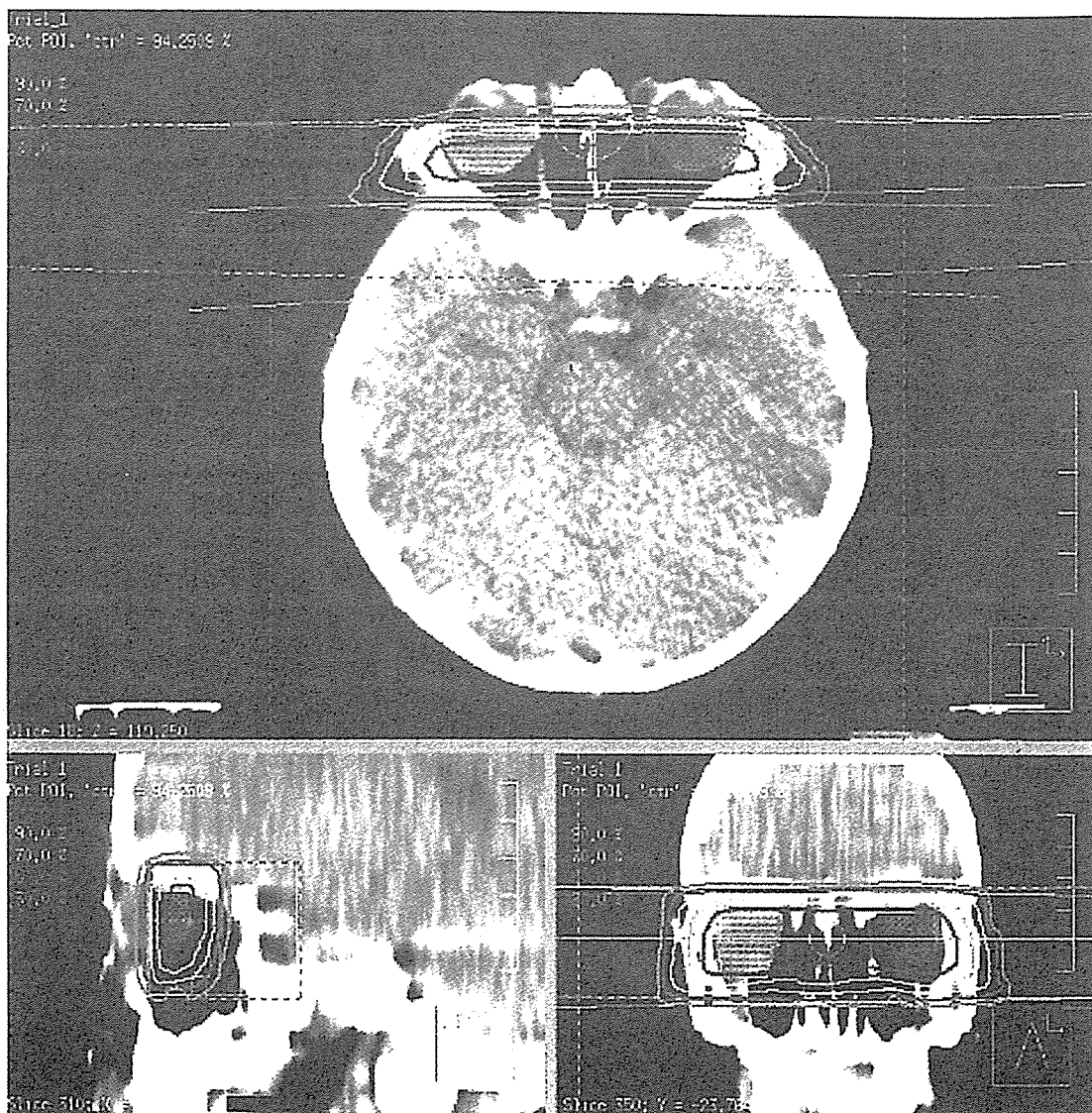
DD : 視神経乳頭径(約 1.5 mm)

Reese ら<sup>12)</sup> (Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1963 ; 67 : 164), Ellsworth<sup>13)</sup> (Trans Am Ophthalmol Soc 1969 ; 67 : 462) より引用

図表 14. セントジュード小児研究病院の臨床病期分類システム  
(眼内外の腫瘍範囲の評価。腫瘍摘出を要し CT や MRI 画像も用いる)

<p>病期 I : 網膜に局限した腫瘍</p> <p>A. 1/4 以下を占拠している。</p> <p>B. 2/4 以下を占拠している。</p> <p>C. 網膜表面の 50% 超を占拠している。</p>
<p>病期 II : 眼球に局限した腫瘍</p> <p>A. 硝子体播種を認める。</p> <p>B. 視神経乳頭に浸潤している。</p> <p>C. 脈絡膜に浸潤している。</p> <p>D. 脈絡膜および視神経乳頭に浸潤している。</p> <p>E. 導出部に浸潤している。</p>
<p>病期 III : 眼球外に局所浸潤した腫瘍</p> <p>A. 視神経の切断端より後方に浸潤している。</p> <p>B. 強膜を越えて眼窩内に浸潤している。</p> <p>C. 脈絡膜への浸潤と, 視神経断端より後方への浸潤(くも膜下浸潤を含む)を認める。</p> <p>D. 強膜を越えて眼窩内への浸潤と, 視神経断端より後方への浸潤(くも膜下浸潤を含む)を認める。</p>
<p>病期 IV : 遠隔転移</p> <p>A. 視神経を経由して中枢神経系に波及している(CNS に肉眼的腫瘍を認めるか, または脳脊髄液に腫瘍細胞を認める)。</p> <p>B. 軟部組織, 骨または他臓器に血行性転移を認める。</p> <p>C. 骨髄転移を認める。</p>

Howarth ら<sup>14)</sup> (Cancer 1980 ; 45 : 851) より引用



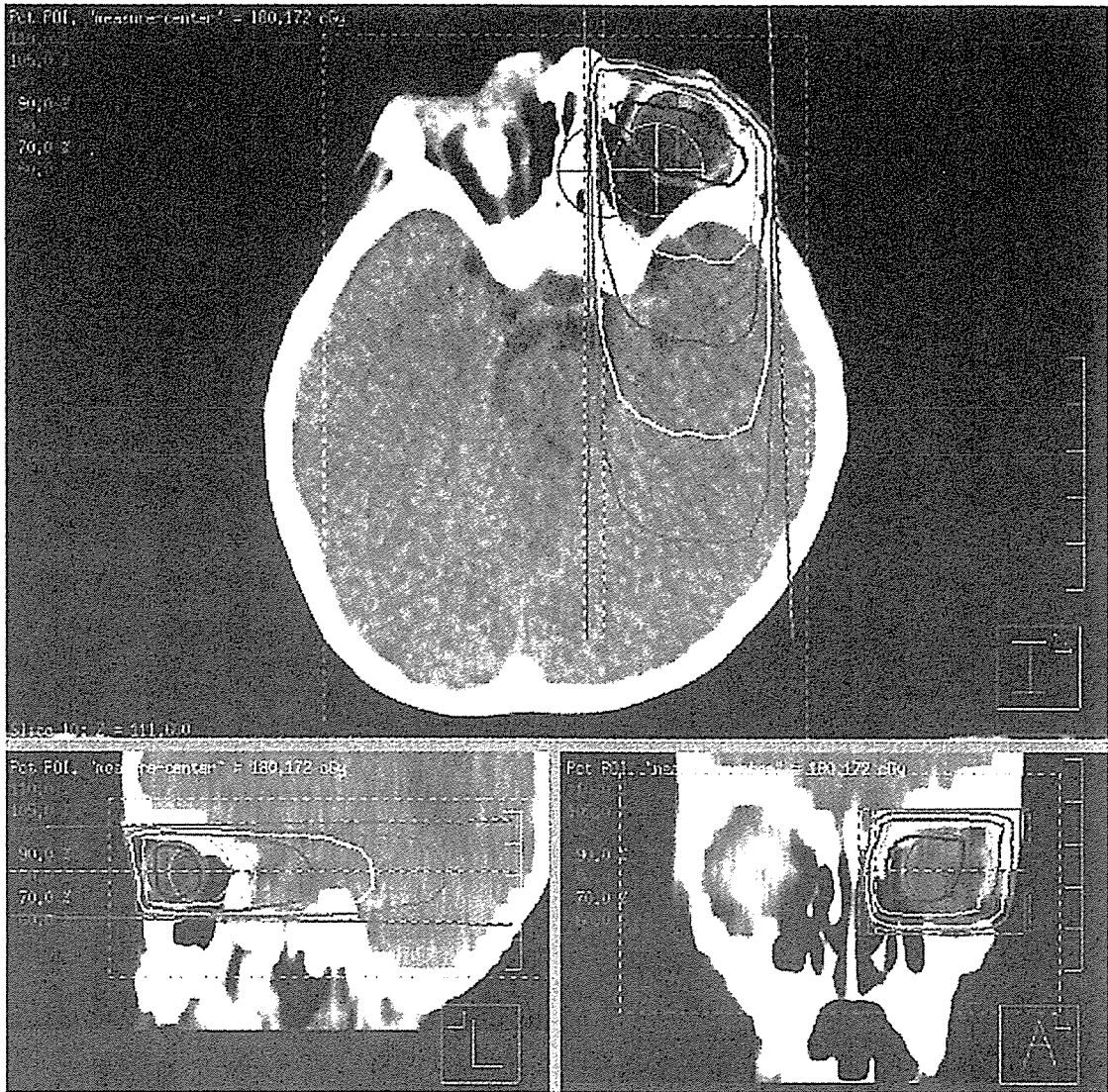
■ 図 2. 両眼網膜芽細胞腫への左右対向 2 門照射(眼球領域をねらい球後は含めない場合)  
 眼窩側壁の骨前縁に合わせると水晶体を外せる。ビーム前縁の中央をアイソセンタとして  
 ハーフビームを使用する。  
 線量は内側から 100%, 90%, 70%, 50%, 30% を表す。

## 治療成績

網膜芽細胞腫の全国登録による患者 1147 例の累積生存率は、片眼性では 5 年生存率 93.3%, 10 年生存率 92.3%, 両眼性では 5 年生存率 92.2%, 10 年生存率 86.7% であった<sup>1)</sup>。

## 有害事象と対策

照射に伴う結膜炎については眼科医の協力を得る。水晶体に治療線量を照射した場合、白内障は必発なので将来眼内レンズ交換を行う。照射後は、成長に伴い患側眼窩周囲の顔



■ 図3. 左眼球への前方1門照射

眼球全体および球後視神経を含める。下垂体への線量を減ずるためビームの鼻側辺縁にアイソセンタを置くハーフビームを使用する。シェル(樹脂マスク)を使用し、照射野の部分はくりぬく。照射時には、照射野辺縁と眼窩との位置関係を指で触れて確認する。

線量は内側から100%、90%、80%、70%、60%を表す。

面変形が出現する(ただし顔面変形は眼球摘出によっても生じる)。この場合は、一定の成長を待って形成外科による再建術を検討する。

(正木英一, 北村正幸)

## ■文献

### ◆ 1. 白血病

- 1) TCCSG L 99-15 Protocol for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. April 1, 1999

Open.

- 2) Creutzig U 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 : 279-286.
- 3) Cherlow JM 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 : 1001-1009.
- 4) Askin FB et al : Occult testicular leukemia : testicular biopsy at three years continuous complete remission of childhood leukemia : a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1981 ; 47 : 470-475.
- 5) Stoffel TJ et al : The role of radiotherapy in renal involvement in acute childhood leukemia. *Radiology* 1975 ; 117 : 687-694.
- 6) Maloney KW et al : Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia : Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994. *Leukemia* 2000 ; 14 : 2276-2285.
- 7) Schrappe M et al : Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia* 2000 ; 14 : 2205-2222.
- 8) Halberg FE 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 : 13-16.
- 9) Van der Kogel A : Mechanisms of late radiation injury in the spinal cord. *Radiation Biology in Cancer Research*. New York ; Raven Press 1980 ; 461.
- 10) Thun-Hohenstein L et al : Growth after radiotherapy and chemotherapy in children with leukemia or lymphoma. *Horm Res* 1992 ; 37 : 91-95.
- 11) Caruso-Nicoletti M et al : Growth and growth hormone in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 1993 ; 152 : 730-733.
- 12) Ochs J 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 : 145-151.

◆ 2. 小児ホジキン病

- 1) A collaborative study : Radiotherapy of stage I and II Hodgkin's disease. *Cancer* 1984 ; 54 : 1928-1942.
- 2) Goodman RL et al : Can pelvic irradiation be omitted in patients with pathologic stages IA and IIA Hodgkin's Disease ? *Cancer* 1976 ; 37 : 2834-2839.
- 3) Rosenberg SA et al : The evolution and summary result of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease : 1962-1984. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 ; 11 : 5-22.
- 4) Kaplan HS : Hodgkin's disease : unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis. *Cancer* 1980 ; 45 : 2439-2474.
- 5) Donaldson SS et al : Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 742-749.
- 6) Lange B et al : Management of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Cancer*

- 1983; 51: 1371-1377.
- 7) Schewe KL et al: Total dose, fraction size and tumor volume in the local control of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 25-28.
  - 8) Coia LR et al: Complications from large field intermediate dose infradiaphragmatic radiation: an analysis of the patterns of care of some studies for Hodgkin's disease and seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 29-35.
  - 9) Hunger SP et al: ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2160-2166.
  - 10) 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: 3736-3744.
  - 11) Donaldson SS: Lessons from our children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 735-749.
  - 12) Mott MG et al: Do mutations at the glycophorin a locus in patients treated for childhood Hodgkin's disease predict secondary leukemia? *Lancet* 1994; 343: 828-829.

◆ 3. 小児ホジキンリンパ腫

- 1) Murphy SB: Management of childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 1161-1173.
- 2) Sullivan MP et al: Pediatric Oncology Group experience with modified LSA 2-L 2 therapy in 107 children with non-Hodgkin's lymphoma (Burkitt's lymphoma excluded). *Cancer* 1985; 55: 323-336.
- 3) Wollner N et al: Primary peripheral nodal lymphoma on children. *Cancer* 1993; 71: 3670-3679.
- 4) Murphy SB et al: Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989; 7: 186-193.
- 5) Attarbaschi A et al: Malignant non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence in Austria--therapy results between 1986 and 2000. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 978-986.
- 6) Reiter A et al: Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94: 3294-3306.
- 7) 正木英一, 他: Oncologic Emergency における放射線治療. *小児がん* 1993; 30: 61-68.

◆ 4. ウイルムス腫瘍

- 1) INT-0150/POG 9440/CCG 4941: National Wilms' Tumor Study - 5: Therapeutic Trial and Biology Study.
- 2) D'Angio GJ et al: Radiation therapy of Wilms' tumor: result according to dose, field, post-operative timing and histology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4: 769-780.
- 3) Green DM et al: Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 237-245.
- 4) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児悪性固形腫瘍5腫瘍の予後調査結果の報告—1986~90年登録症例について—. *日小外会誌* 1999; 35: 716-738.



◆ 5. 神経芽腫

- 1) Castleberry RP et al: Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 789-795.
- 2) 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* 1995; 27: 557-563.
- 3) Haas-Kogan DA et al: Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 985-992.
- 4) Evans AE 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: 2504-2510.
- 5) Evans AE et al: Bone marrow transplantation for high risk neuroblastoma at the Children's Hospital of Philadelphia: an update. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 323-327.
- 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* 1999; 341: 1165-1173.
- 7) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児悪性固形腫瘍5腫瘍の予後調査結果の報告—1986~90年登録症例について—. *日小外会誌* 1999; 35: 716-738.
- 8) Tefft M: Radiation effect on growing bone and cartilage. *Front Radiat Ther Oncol* 6 (radiation effect and tolerance, normal tissue) 1972; 289-311.
- 9) Mayfield JK: Postradiation spinal deformity. *Orthopedic Clin N Am* 1979; 10: 829-844.
- 10) Gonzalez DG et al: Clinical data from irradiated growing long bones in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 841-846.

◆ 6. 横紋筋肉腫

- 1) Wolden SL 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* 1999; 17: 3468-3475.
- 2) Cris WM et al: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3039-3102.
- 3) Regine WF et al: Local tumor control in rhabdomyosarcoma following low-dose irradiation: comparison of group II and select group III patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 485-491.
- 4) Raney RB et al: Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 215-220.
- 5) Lobe TE et al: The argument for conservative, delayed surgery in the management of prostatic rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1084-1087.
- 6) Crist W et al: The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 610-630.
- 7) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児悪性固形腫瘍5腫瘍の予後調査結果の報告—1986~90年登録症例について—. *日小外会誌* 1999; 35: 716-738.
- 8) Raney RB et al: Late complications of therapy in 213 children with localized, nonor-



bital 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* 1999 ; 33 : 362-371.

◆ 7. ユーイング肉腫

- 1) Cormier JN et al : Concurrent ifosfamide-based chemotherapy and irradiation. Analysis of treatment-related toxicity in 43 patients with sarcoma. *Cancer* 2001 ; 92 : 1550-1555.
- 2) Donaldson SS et al : A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma : end results of POG # 8346. Pediatric Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 42 : 125-135.
- 3) Paulussen M et al : Ewing's tumors with primary lung metastases : survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3044-3052.
- 4) Spunt SL et al : Selective use of whole-lung irradiation for patients with Ewing sarcoma family tumors and pulmonary metastases at the time of diagnosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001 ; 23 : 93-98.
- 5) Rosito P et al : Italian cooperative study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone. a preliminary report of 6 years of experience. *Cancer* 1999 ; 86 : 421-428.
- 6) Cotterill SJ et al : Prognostic factors in Ewing's tumor of bone : analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3108-3114.
- 7) Kuttesch JF et al. : Second malignancies after Ewing's sarcoma : radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2818-2825.

◆ 8. 網膜芽細胞腫

- 1) 網膜芽細胞腫全国登録委員会 : 網膜芽細胞腫全国登録(1975-1982). *日眼会誌* 1992 ; 96 : 1442-1443.
- 2) Gallie BL et al : The genetics of retinoblastoma. Relevance to the patient. *Pediatr Clin North Am* 1991 ; 38 : 299-315.
- 3) Wong F et al : Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997 ; 278 : 1262-1267.
- 4) Schwimer CJ et al : Clinicopathologic study of retinoblastoma including MIB-1, p 53, and CD 99 immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol* 2001 ; 5 : 148-154.
- 5) Wong FL et al : Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997 ; 278 : 1262-1267.
- 6) Kingston JE et al : Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 1339-1343.
- 7) Beck MN et al : First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2881-2887.
- 8) Murphree AL et al : Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 1348-1356.

- 9) Shields CL et al : Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol 1996 ; 114 : 1330-1338.
- 10) Abramson DH et al : Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma : a possible age effect on radiation-related risk. Ophthalmology 1998 ; 105 : 573-579 ; discussion 579-580.
- 11) Mohney BG et al : Second nonocular tumors in survivors of heritable retinoblastoma and prior radiation therapy. Am J Ophthalmol 1998 ; 126 : 269-277.
- 12) Reese AB et al : The evaluation on current concept of retinoblastoma therapy. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1963 ; 67 : 164-172.
- 13) Ellsworth RM : Practical management of retinoblastoma. Trans Am Ophthalmol Soc 1969 ; 67 : 462-534.
- 14) Howarth C et al : Stage-related combined modality treatment of retinoblastoma. Results of a prospective study. Cancer 1980 ; 45 : 851-858.

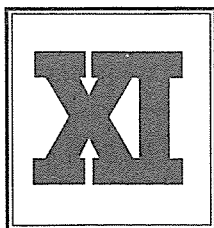
## コラム

## 全身照射(TBI)

悪性細胞を根絶させる治療法として骨髄破壊的化学療法と TBI が行われ、その前処置後の骨髄移植療法により白血病および小児悪性腫瘍の治療成績が向上した。TBI は、腫瘍根絶と骨髄移植による免疫拒否反応の制御が目的とされている。照射法は、左右対向 2 門照射、前後対向 2 門照射がある。Thomas ら<sup>1)</sup>の 1 回 10 Gy 照射法は、間質肺炎を避けるため 5~8 cGy/分の低線量率を提唱したが、分割照射では 10~20 cGy/分で問題ない<sup>2)</sup>。分割照射にて総線量 12~16 Gy、1 日 2 回 6 分割から 1 日 3 回 11 分割まで様々なプロトコルがある。肺への過線量を避けるために遮蔽を必要とし、左右対向 2 門では上腕を用いることもある。

- 参考文献
- 1) Thomas ED et al : Bone-marrow transplantation. N Engl J Med 1975 ; 292 : 832-843, 895-902.
  - 2) Shank B et al : Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. Results in seventy leukemia patients with allogenic transplants. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1983 ; 9 : 1607-1611.

(正木英一, 北村正幸)



# 小 児

## A. 悪性腫瘍の臨床

正木 英一<sup>1)</sup>, 北村 正幸<sup>1)</sup>, 宮崎 治<sup>1)</sup>, 堤 義之<sup>1)</sup>, 鹿島 恭子<sup>1)</sup>, 宮坂 実木子<sup>1)</sup>,  
佐藤 宏朗<sup>1)</sup>, 大楠 郁子<sup>1)</sup>, 黒崎 仁寛<sup>1)</sup>, 野坂 俊介<sup>1)</sup>, 岡田 良行<sup>1)</sup>, 松岡 健太郎<sup>2)</sup>

1) 国立成育医療センター放射線診療部, 2) 臨床検査部病理検査室

### 1. ウイルムス腫瘍

#### a. ウイルムス腫瘍の特徴

##### 1) 病理組織分類

ウイルス腫瘍の病理組織分類を表1に示す。

##### 2) ウイルムス腫瘍臨床病期分類

(National Wilms' Tumor Study: NWTS)

##### i) stage I

腫瘍は腎に限局し, 完全摘出できたもの。腎皮膜表面は侵されない。腫瘍破裂なし。切除断端を越えて明らかな残存腫瘍なし。

##### ii) stage II

腫瘍は腎を越えているが, 完全摘出できたもの。腫瘍の限局性の進展, 血管侵襲, 腫瘍生検あるいは側腹部に限局した局所の腫瘍漏出あり。切除断端あるいはそれを越えて明らかな残存腫瘍なし。

##### iii) stage III

腹部に限局した非血行性残存腫瘍あり。腎門部, 傍大動脈あるいはそれを越えるリンパ節浸潤あり。腫瘍漏出による腹腔全体の汚染, 腫瘍の腹腔播種, 手術断端を越えて顕微鏡的あるいは肉眼的な腫瘍進展, 重要組織への局所浸潤のため完全切除不能。

##### iv) stage IV

Stage III以上の転移 (例えば肺, 肝, 骨, 脳転移)。

##### v) stage V

診断時, 両側性のもの。

#### 3) 病期診断の進め方

ウイルス腫瘍はほとんど腹部腫瘍で発見されるため, 通常腹部腫瘍の画像診断を用いる。腹部単純X線写真, 超音波検査にてスクリーニング検査が行われるが, 病期決定には胸部単純X線写真, 造影CTが必須である。NWTS病期分類は手術後の分類であるため, 全摘可能かどうかの画像判断, すなわち一期的手術の適応を決定するため病変の占拠部位, 血管との関係, リンパ節転移の有無, 隣接臓器への浸潤の有無などの診断が必要となる。

表1 ウイルムス腫瘍の病理組織分類

favorable histology	Wilms' tumor
unfavorable histology	focal anaplasia and diffuse anaplasia (退形成腫瘍) clear cell sarcoma of the kidney (CCSK, 腎明細胞肉腫) rhabdoid tumor of the kidney (RTK, 横紋筋肉腫様腫瘍)

## b. 治療方針

favorable histologyのstage III～IV, anaplastic tumorのstage II～IV, CCSKの全病期, RTKのstage III～IVに術後照射10.8Gy 6回 8日が必要である。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>12)</sup>。術後照射野は手術前（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み、外側は側腹壁を照射野に入れる。側弯症予防のためにも、椎体全幅が照射野に入るような前後2門照射野を設定する。総治療線量10.8Gy 6回、週5日間照射を原則とする。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（横隔膜ドームから閉鎖孔まで、大腿骨頭は遮蔽）とし、1日線量1.5Gy、総線量10.5Gyとする。

一期的手術が不可能と判断された場合には、化学療法を先行させ、腫瘍縮小を待って遅延一期的手術あるいは二期的手術が行われる<sup>3)</sup>。その術後照射は一期的手術後の術後照射と同様である。

多発肝転移・びまん性肝転移の場合には全肝照射19.8Gy 11回、そして肺転移では両全肺照射12Gy 8回を行うが、18か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。ただし、胸部単純X線写真で肺転移が認められず、CTでのみ認められたものに対しては、全肺照射の適応ではない<sup>13)</sup>。

## c. 治療後の病態変化

### 1) 効果判定時期および方法

NWTSに準じた治療法を採用した日本ウィルムス腫瘍グループスタディが行われており、摘出後の術後放射線治療を採用しているため、治療後の病態変化を観察することはない。しかし、手術不能な原発巣、両側腎腫瘍、肺・肝あるいは他の転移巣の評価には化学療法開始後4週目および化学療法終了時に初診時に計測した検査手段（CTあるいはMRI）を行う。その後の経過観察は6か月ごとが推奨される<sup>1)</sup>。

## 2) 治療効果判定基準<sup>14)</sup>

### i) Complete response (CR: 著効)

すべての病巣の消失。

### ii) Partial response (PR: 有効)

すべての計測可能な病変において50%以上の縮小、どの病変にも増大がなく、新病変のないもの。

### iii) Minor response (MR)

すべての計測可能な病変において25%以上かつ50%以下の縮小、どの病変にも増大がなく、新病変のないもの。

### iv) NR (不変)

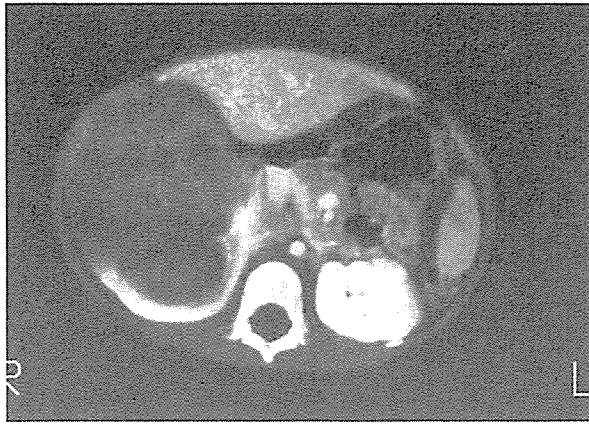
すべての計測可能な病変において25%以下の縮小、どの病変にも増大がなく、新病変のないもの。

### v) PD (進行)

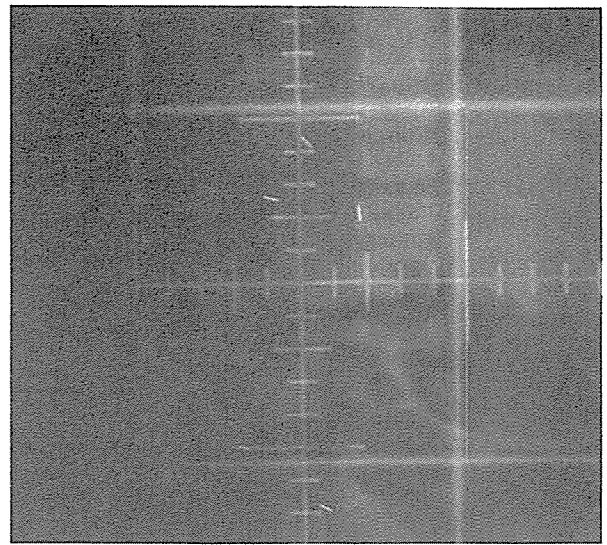
すべての計測可能な病変において25%以上の増大を認めるか、新病変を認めるもの。

## d. 症例呈示

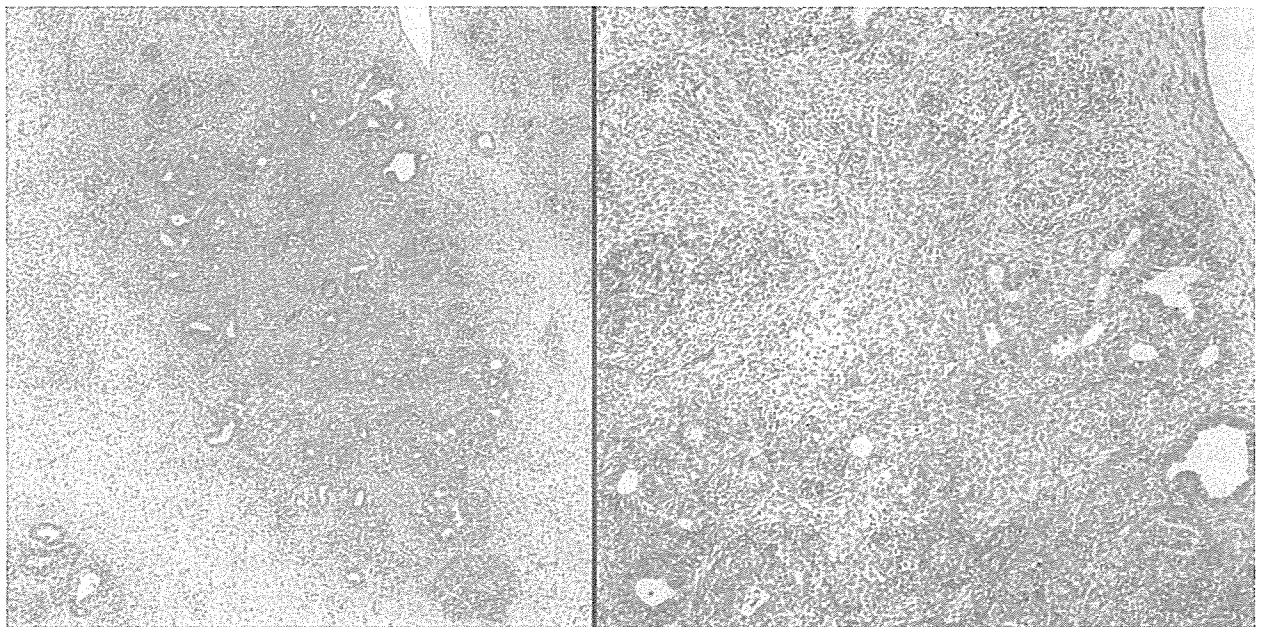
ウィルムス腫瘍の症例を図1に示す。



a 初診時造影CT



b 術後照射シミュレーション写真



HE染色弱拡大

HE染色強拡大

c 病理組織像

favorable histology: nephroblastoma, blastemal type. 腫瘍は乳白色充実性、いくつかの結節が融合して一塊となったかたちをとる。腎静脈内に腫瘍血栓を認める。組織学的にはblastemal cellsが胞巣をつくり、二相性ないし三相性配列を示し、上皮性腺管配列を見る。

図1 ウイルムス腫瘍. 3歳女兒. stageIII (C1n1v1M0U0)

腹部腫瘍で来院し、CTにてウイルス腫瘍と診断され (a)、一期的手術にて皮膜破綻なく全摘可能であったが、リンパ節転移がありstageIIIとされた。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、患側のみならず対側を含む全椎体を照射野に入れる (b)。

## 2. 神経芽腫

### a. 神経芽腫の特徴

#### 1) 病理組織分類

組織学的分類は日本病理学会小児腫瘍組織分類<sup>6)</sup>があるが、国際的には間質増生量、神経芽細胞の成熟度および神経芽細胞の核分裂-核崩壊指数の組織学的パラメータと患者の年齢に基づいて、予後良好か予後不良かを明らかにしている国際病理組織分類 (INPC) が用いられている<sup>7)</sup>。

#### 2) 神経芽腫国際分類 (International Neuroblastoma Staging System: INSS)<sup>8)</sup>

##### i) stage 1

肉眼的に完全切除された限局性腫瘍、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)。

##### ii) stage 2A

肉眼的に不完全切除された限局性腫瘍。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。

##### iii) stage 2B

肉眼的に完全または不完全切除された限局性腫瘍、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。

##### iv) stage 3

摘出不能な正中線を超える一側性の腫瘍、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中部腫瘍。

##### v) 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。

##### vi) 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)。骨髄中の腫瘍細胞は有核細胞の10%未満で、それ以上はstage 4。MIBGシンチが行われるならば骨髄の集積は陰性。

### 3) 病期診断の進め方

主訴が腹部腫瘍であれば腹部単純写真と小児の腫瘍検索手段の第一選択とされている超音波検査である。しかし、神経芽腫は骨転移を主訴とすることが多く、骨/骨髄転移の評価には<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィを実施し、陽性病変には単純X線撮影および<sup>99m</sup>Tcを用いた骨シンチグラフィにて骨転移か骨髄転移かの鑑別が必要である<sup>6), 7), 8)</sup>。治療評価を正確に行うために初診時での原発巣、リンパ節転移、肝転移などの把握にはCTスキャンおよび/またはMRIを用いる<sup>9)</sup>。

### 4) 予後因子

組織学的パラメータと患者の年齢に基づいている国際病理組織分類 (INPC) により、予後良好か予後不良かを分類している<sup>7)</sup>。腫瘍細胞の染色体数が2倍体、MYCN遺伝子の増幅、trkA遺伝子の低発現、血清NSE (neuron specific enolase) の高値が予後不良因子として知られている。

### b. 治療方針

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治療は必要ない。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、補助療法を控えるほうが治療成績が良い<sup>9)</sup>。しかし、予後不良因子であるMYCN遺伝子の増幅が認められたり、リンパ節転移のある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。

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。骨髄破壊的化学療法が行われるようになり、遅延一期的切除あるいは二期的手術が主流である現在、化学療法後の縮小した原発巣と初発時の所属リンパ節転移範囲をGTV (内眼的腫瘍体積) とする術後照射法も行われるようになってきている<sup>10)</sup>。

骨髄破壊的化学療法を用いない旧来の治療法では、1歳以上の予後不良群に対し化学療法後の手術とその3週間以内の術後照射（1歳以上2歳までは24Gy/3週間，2歳以上は30Gy/3～4週間）が必要となる<sup>11)</sup>。

TBI（12Gy/6分割<sup>12)</sup>，10Gy/3分割<sup>13)</sup>）を含む骨髄破壊的化学療法では，原発巣および骨転移部も10.8Gy/6回/8日の照射にて制御可能となる。TBIを用いない骨髄破壊的化学療法であれば20Gyを化学療法後の縮小した原発巣および初診時リンパ節転移範囲，さらに初診時骨転移巣をGTVとする照射野で行う<sup>10)</sup>。肉眼的腫瘍残存があれば10Gyのブースト照射が必要となる。術中照射を採用する場合には，電子線エネルギー6MeV，10Gyにて顕微鏡的残存腫瘍は制御されている<sup>14)</sup>，<sup>15)</sup>。

## C. 治療後の病態変化

### 1) 効果判定時期および方法

化学療法寛解導入療法で1，3，5クール終了後，および自家末梢血幹細胞移植後／自家骨髄移植後血球回復後に画像評価を行う。5クール終了後CTおよび／またはMRIにより摘出可能と判断された時点で遅延一期的手術あるいは二期的手術が行われるか，自家末梢血幹細胞移植後／自家骨髄移植後血球回復後に摘出術が行われるか各プロトコールにより異なる。その際に，転移巣の評価を<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィにて行うことが必要である<sup>6, 7, 8)</sup>。骨シンチグラフィは骨代謝を反映しているために，骨転移の治療過程でも陽性所見を認め，治療効果判定には用いることができない<sup>8)</sup>。

### 2) 治療効果判定基準<sup>8)</sup>

#### i) CR (完全寛解)

完全な原発巣，転移巣の消失。

#### ii) very good partial response (VGPR)

90%以上の原発巣の縮小。転移巣が認められない。

#### iii) PR (部分寛解)

50%以上の原発巣の縮小。計測可能な転移巣では50%以上の縮小。MIBGシンチグラフィで陽性所見が残存していてもよいが，新たな骨病変があってはならない。

#### iv) minor response (MR)

新病変のないもの。50%以下の縮小しかない病変と50%以上縮小のある病変を併せ持つ。25%以下の増大病変が一部にあってもよい。

#### v) NR (不変)

50%以下の縮小。しかし25%以下の増大であり，新病変がないもの。

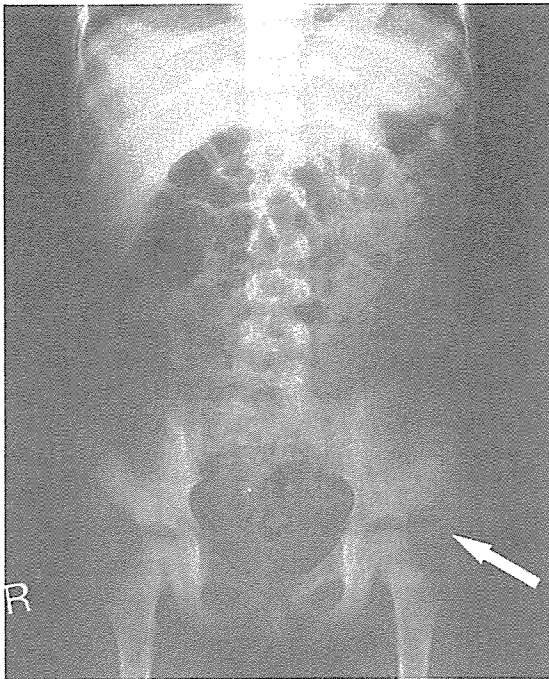
#### vi) PD (進行)

25%以上の増大を認めるか，新病変を認めるもの。

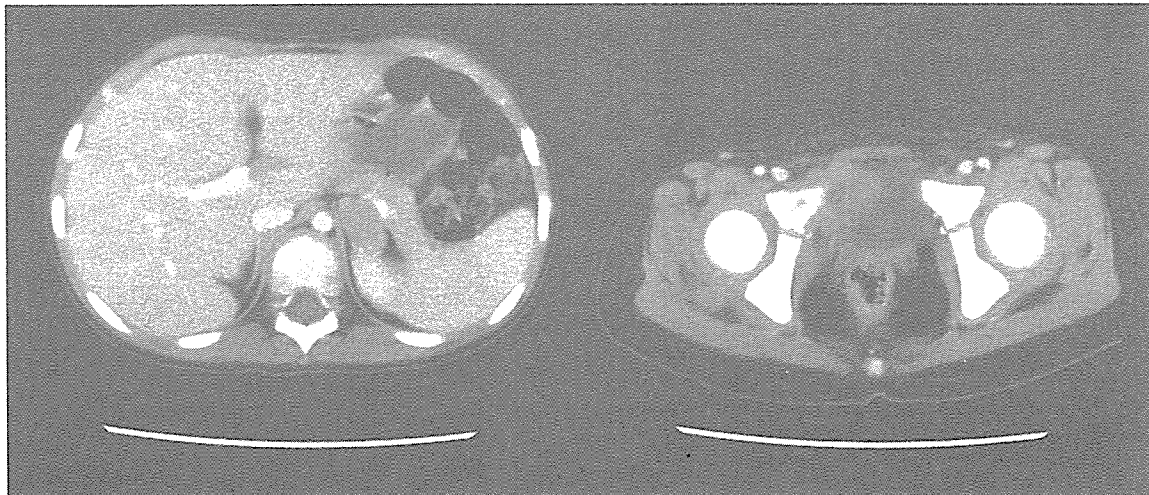
## d. 症例呈示

神経芽腫の症例を図2に示す。





a 初診時単純X線写真



b 初診時造影CT

## 図2 神経芽腫. 5歳女兒. stage 4

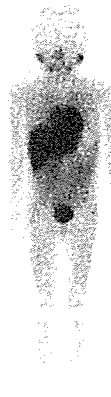
発熱，倦怠感にて来院。単純写真にて左腸骨に骨融解像を認め（a矢印），CTにて左副腎腫瘍と恥骨部腫瘍を認め（b）， $^{123}\text{I}$ -MIBGシンチグラフィにて原発巣および全身骨格に集積を認めた（c-1）。右恥骨部生検施行し，神経芽腫，INPC分類(unfavorable group, MYCN増幅と診断された。骨盤骨以外の全身骨格系への $^{123}\text{I}$ -MIBG集積は骨髓転移と考えられている。化学療法（4cycle）により $^{123}\text{I}$ -MIBGシンチグラフィが陰性化し（c-2, c-3），TEPA+L-PAMの前処置で自家末梢血幹細胞移植施行した。その後原発巣は著明に縮小し（d），delayed primary surgeryと術後照射（19.8Gy 11回）および骨盤骨転移への局所照射（19.8Gy 11回）が行われた（f, g）。



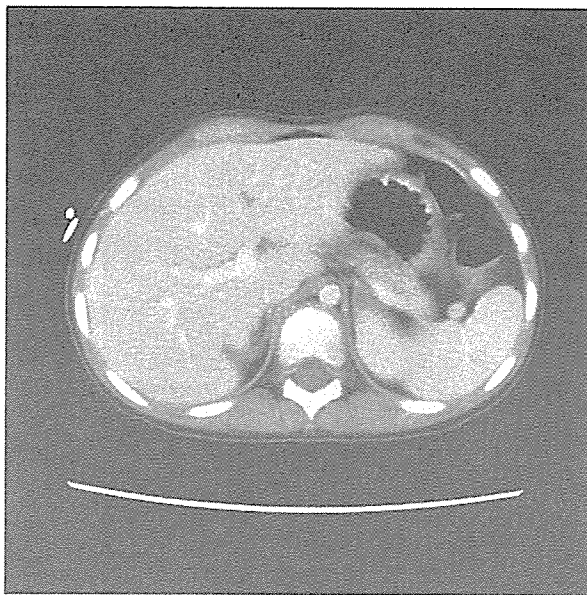
c-1 初診時  
MIBGシンチグラフィ



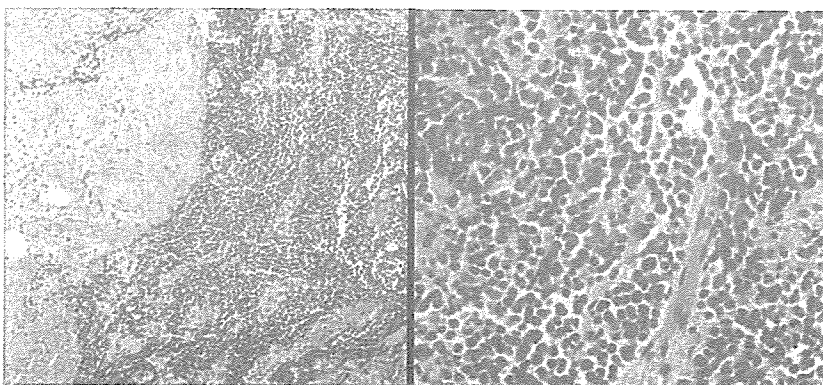
c-2 化学療法1回後の  
MIBGシンチグラフィ



c-3 化学療法2回後の  
MIBGシンチグラフィ

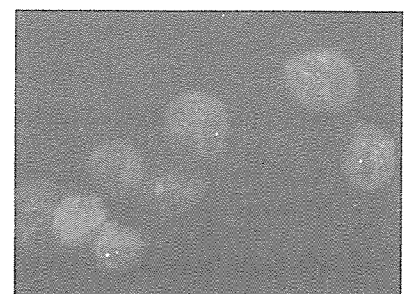


d delayed primary surgery直前の造影CT



HE染色弱拡大

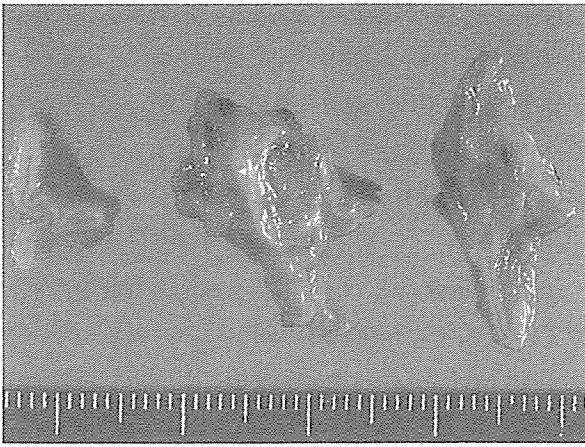
HE染色強拡大



FISH法：MYCN遺伝子の増幅

e 病理組織像（初回骨転移部生検時）

neuroblastoma, high MKI, unfavorable group (INPC), MYCN amplified, DNA index=1. 組織学的には胞体の乏しい、N/C比の高い小円形異型細胞のびまん性増殖よりなる腫瘍。多数 (>200・5000細胞) の核分裂 崩壊像が認められる。



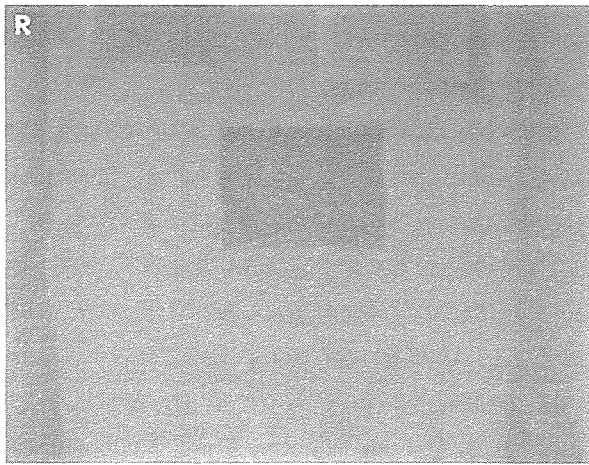
肉眼所見



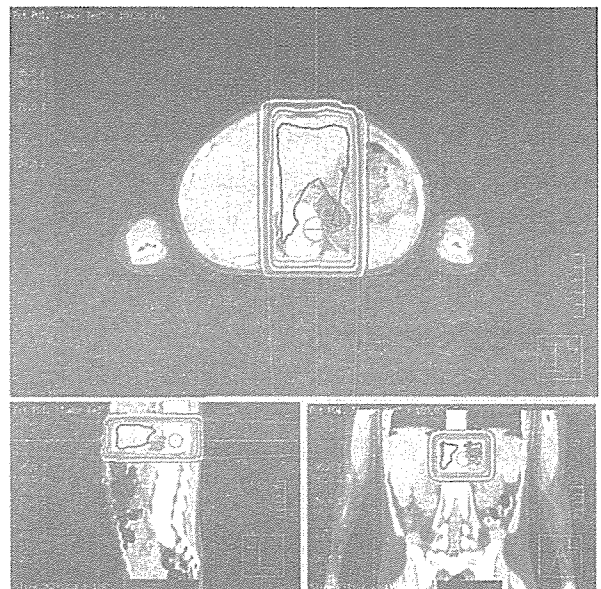
HE染色弱拡大

永久標本

Delayed primary surgery時：No residual tumor tissue (E13). 摘出された左副腎中央に7×7mm大の剖面壊死性の結節を認める。組織学的にはヘモジデリン沈着を伴った壊死組織で、一部に石灰化も認められる。腫瘍があったと考えられる部はほぼすべて壊死ないし線維化巣によって置換されており、viableな神経芽腫細胞の残存は認められない。



f リニアックグラフィ



g 放射線治療線量分布図

### 3. 横紋筋肉腫

#### a. 横紋筋肉腫の特徴

##### 1) 病理分類

組織分類では胎児型 (embryonal type)、ぶどう状肉腫型 (botryoid type) は予後良好であり、胞巣型 (alveolar type) は予後不良である。胞巣型では染色体転座によるPAX3-7-FKHRキメラ遺伝子が横紋筋肉腫の原因となるということが最近判明した。

##### 2) 病期分類

放射線治療に用いる病期分類はIntergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Grouping systemが用いられてきたが、最近術前診断によるTNM-staging systemと術後診断によるGrouping systemを併せて用いるようになり、両者を併せてのIRSによる予後分析によりリスク分けが行われるようになった。

##### 3) 病期診断の進め方

横紋筋肉腫治療の開始に先立って腫瘍の進展度を決定するための広範な画像評価が行われる。この評価には、胸部・腹部単純X線写真、造影CTを行うべきで、傍髄膜原発の場合にはMRIも必要となる。

##### 4) 予後因子

横紋筋肉腫の予後は、発生部位、切除可能性、転移の有無、転移部位の数および組織型との相関がある。

#### a) 予後良好因子

##### i) 発生部位

眼窩、頭頸部 (傍髄膜を除く)、泌尿生殖器 (膀胱、前立腺を除く)、胆道。

##### ii) 組織型

胎児型、ブドウ肉腫型、紡錘形細胞型。

#### b) 予後不良因子

##### i) 発生部位

膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜、他 (体幹、後腹膜、

会陰・肛門周囲、胸腔内、消化管、胆道を除く肝臓)。

##### ii) 組織型

胞巣型、多形型、未分化肉腫。

#### b. 治療方針

IRSのrandomized trialにより、横紋筋肉腫の標準治療であるVAC療法 (Vincristine, Actinomycin D, Cyclophosphamide) と局所療法としての手術および術後放射線治療は必要であることが明らかとなった。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>16-17-18</sup>。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、化学療法後の二次的手術により腫瘍全摘を試みている<sup>19</sup>。

治療体積は切除術前に、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。腹腔内原発で腹膜播種の危険性が認められる場合には全腹部照射となる。顕微鏡的残存腫瘍においては41.4Gy・23回・5週、肉眼的残存腫瘍において50.4Gy・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1.5Gyと低くする<sup>20</sup>。なお、正常組織耐容線量を超えないように注意し、shrinking field techniqueにより正常組織の障害を最小限にすることが必要となる。

傍髄膜領域あるいは髄膜進展が認められたものに対しては、診断がつき次第放射線治療を始めなければならない<sup>20</sup>。いわゆるゴールデンタイム (72時間以上完全脊髄機能障害があれば回復の望みがない) を超えなければ、緊急放射線治療にて不可逆的变化をきたさずにすむ。

#### c. 治療後の病態変化<sup>21</sup>

##### 1) 治療効果の評価

##### i) 治療前の評価 (時期と方法)

治療開始前4週間以内に、造影CTをスライス厚5mmで行う。

## ii) フォローアップの方法

化学療法1コースおき（あるいは2コースごと，68週ごと）に評価し，治療終了後はその2倍間隔が標準的である。

## iii) 測定方法について（治療効果判定のため）

最良なのは造影CTを同一条件で撮像し，同一条件で画像化する。

MRIは時間がかかり，体動によるアーチファクトが生じるのでCTを用いるべきである。

単純X線写真，超音波検査にて治療効果評価を行ってはならない。

## 2) 治療効果判定基準

測定可能病巣の1方向測定を行い，腫瘍の大きさを求める。

### i) CR（完全寛解・完全奏効）

4週間以上すべての測定可能病変が消失している状態。

### ii) PR（部分寛解・部分奏効）

4週間以上すべての測定可能病変が30%以上縮小している状態。

### iii) SD（不変・安定）

CR，PR，PDのいずれでもない状態。

### iv) PD（増悪・進行）

すでに存在している腫瘍の20%以上の増大，あるいは新たな腫瘍の出現。

## 3) 治療後に腫瘍残存しているときの判定

横紋筋肉腫の治療による腫瘍のviabilityの診断に<sup>201</sup>Tlシンチグラフィが用いられている<sup>22)</sup>。FDG-PETも有効である。

## d. 症例呈示

横紋筋肉腫の症例を図3に示す。