

小児期固形腫瘍の放射線治療の現状と将来展望

亀井 哲也

富山医科薬科大学放射線医学教室

はじめに

10年間の当院の小児固形腫瘍の放射線治療の現状についてまとめ、問題点を指摘し、治療成績向上のための方策について考察した。

小児腫瘍に対する放射線治療の最近の傾向

10年間に放射線治療を行った小児腫瘍は合計44例で、内訳は脳腫瘍が15例と最も多く、次いで悪性リンパ腫、骨軟部腫瘍、acute lymphocytic leukemia (ALL) が各7例、神経芽腫が5例であった。その他の腫瘍としては鼻咽頭腫瘍が2例、acute myelogenous leukemia (AML) が1例であった。最近、ALL に対する全頭蓋予防照射が治療プロトコル内に組み入れられ¹⁾、ALL の治療数が急増している。悪性リンパ腫については、放射線治療例は減少していると言われているが、当院での減少傾向についてははっきりしない。一方、脳腫瘍、神経芽腫、軟部腫瘍に対する放射線治療は全国的に増加傾向がみられるという²⁾。放射線感受性の高い Wilms 腫瘍や

網膜芽腫は当院の放射線治療症例には含まれていなかった。

放射線治療例の年齢別頻度

当院の ALL も含めた小児腫瘍(放射線治療例)の年齢別頻度について、症例を6歳までの乳幼児期と7-15才の学童に分けると、乳幼児期に多かったものは神経芽腫、脳腫瘍(各5例)、ALL(4例)、悪性リンパ腫(3例)であり、学童期では脳腫瘍(10例)、骨軟部腫瘍(5例)、悪性リンパ腫(4例)、ALL(3例)が多かった。一般の小児癌の発生頻度をある程度反映しているが、手術のみでは治療成績の向上が望めない脳腫瘍や放射線高感受性腫瘍の比率が高かった。

小児固形腫瘍の放射線治療の現状と治療成績

1. 脳腫瘍15例の部位別内訳は小脳(5例)、鞍上部および松果体(5例)、橋(3例)などが多く、大脳は2例と少なかった。組織型別内訳は髄芽腫が5例、

表1 髄芽腫の放射線治療成績

症 例	手術方法	照射部位と線量(Gy)	生存期間	備 考
1. O. H. 11Y, M	subtotal + VPS	全脳40, 後頭蓋10 全脊髄24	3Y10M, D	3Y8M 後 頸髄再発
2. Y. N. 10Y, F	subtotal + VPS	後頭蓋50	1Y1M, D	組織診ミス CSF 再発す
3. O. S. 1Y, M	partial + VPS	全脳30.5, 後頭蓋9 全脊髄30	9M, D	再手術要す
4. F. K. 10Y, M	subtotal + VPS	全脳42, 後頭蓋8 全脊髄30	1Y5M, D	CSF 再発す
5. N. M. 9Y, F	subtotal + VPS	全脳39.6 全脊髄40.5	2Y9M, A	再発なし

(注: M; 男, F; 女, Y; 年, M; 月, A; 年存, D; 死亡: 以下同じ)

表2 鞍上部腫瘍の放射線治療成績

症 例	照射部位	線量(Gy)	生存期間	備 考
1. T. Y. 8Y, F	鞍上部	30	8Y9M, A	17歳で生理なし
	全脳, 全脊髄	9	再発なし	CSF 播種あり
2. H. K. 14Y, F	全脳	22	6Y5M, A	20歳で生理なし
	全脊髄	13	再発なし	部分切除症例
	鞍上部	28		
3. T. T. 10Y, F	鞍上部	20	4Y10M, A	14歳で生理なし
	全脳	30	再発なし	

表3 橋腫瘍の放射線治療成績

症 例	手術等	線量(Gy)	生存期間	備 考
1. T. N. 3Y, M	生検, VPS	40	3M, D	glioblastoma
2. H. Y. 2Y8M, F	ACNU	40	1Y2M, D	一時退院可
3. T. M. 5M, M	VPS	49.5	5M, D	

星細胞腫(grade II—III)が2例, 神経膠芽腫が2例(うち1例は橋部)で, 組織学的確定診断のついていないものとしてジャーミノーマが3例, 橋神経膠腫が2例, 松果体腫瘍が1例であった。脳腫瘍に対する手術は15例中10例に行われており, うち全摘が1例, 亜全摘が6例, 部分摘出が2例, 生検のみが1例で全摘困難な腫瘍が多かった。脳腫瘍のうち代表的な髄芽腫5例, 鞍上部ジャーミノーマ3例, 橋神経膠腫3例のサマリーを表1—3に示す。

髄芽腫にはいずれも亜全摘とVPシャントが行われ, 組織診断ミス(1例を除き)全脳および全脊髄腔照射が行われているが, 比較的短期間に脳脊髄液再発をきたしており, このことは標準的脊髄腔線量でも根治が困難なことを示しており, 抗癌剤の髄注の併用など工夫が必要と考えられる。

鞍上部ジャーミノーマの3例は全例女性で再発なく長期生存中であるが, 放射線照射の副作用としての無月経をきたしており, CSF 播種の問題と合わせて治療方法の最適化が図られなければならない。

橋神経膠腫は発生部位の特殊性から手術は行われず, 放射線治療が行われるが, 脳幹の耐容線量は低く, 根治線量が投与できず治療成績は極めて不良である。腫瘍への線量集中が可能(ブラッグピーク)で高い生物学的効果を有する重粒子線による治療が

期待される領域であり, 放医研などの重粒子線治療施設での今後の治療成果を待ちたい³⁾。

2. 悪性リンパ腫

悪性リンパ腫7例のサマリーを表4に示す。当然ながら, 予後は早期症例で極めて良好な成績を示している。現在, Hodgkin病に対する最も有効な治療手段は放射線療法であるとされ, 40Gyの照射で再発率は5%以下とされている。病期IAないしIIAの症例では放射線治療が第一選択とされているが⁴⁾, 化学療法が進歩すれば, STN(マントル+傍大動脈領域)照射などの広範囲の照射野は用いられなくなり, 主病巣のみの照射と化学療法の併用治療となる可能性がある。小児の悪性リンパ腫は非Hodgkinリンパ腫が多く, 放射線治療はHodgkin病ほど有効ではないので, 引き続き, 手術+放射線療法+化学療法の集学的治療法の1つとして限定的に用いられていくだろう。

3. 神経芽腫

神経芽腫5例のサマリーを表5に示す。縦隔原発が3例と比較的多かった。治療成績では腫瘍破裂で姑息手術で終わった症例を除き長期生存者が多かった。病期I—IIでは手術が中心で病期III—IVでは放射線治療や化学療法を含めた集学的治療が必要とされるが, 当院の治療結果から, 病期の進行した症例,

表4 悪性リンパ腫の放射線治療成績

症 例	組織型, Stage	照射部位	線量(Gy)	生存期間	備 考
1. A. R. 1Y, M	lymphosarcoma, IV	全脳	12	1M, D	脳症
2. F. S. 4M, M	not classified, IV	全脳	9	7D, D	
		頸部	20		
3. O. M. 6Y, M	lymphoblastic, IV	縦隔	5	1Y4M, D	
4. M. T. 15Y, M	follicular, I	頸部	30	6Y10M, A	
5. W. F. 8Y, F	diffuse medium, I	左眼窩	40	4Y8M, A	白内障
6. A. K. 13Y, M	diffuse small, I	副鼻腔	30	3Y4M, A	
7. Y. K. 8Y, M	lymphoblastic, I	縦隔	14	1Y8M, A	

表5 神経芽腫の放射線治療成績

症 例	組織型, Stage	照射部位	線量(Gy)	生存期間	備 考
1. A. T. 1Y, M	round cell, II	縦隔	30	9Y, A	術後再発
2. H. T. 1M, M	round cell, IVSH	右副腎, 肝	10	6Y4M, A	2nd look
3. H. M. 6M, M	GN*, IIIA	縦隔	18	5Y7M, A	化療無効
4. Y. T. 4Y, M	round cell, III	後腹膜	39	4M, D	腫瘍破裂
		術中照射	15		姑息手術
5. S. M. 8M, M	rosette-fibrillary, II	縦隔, 頸部	12	6M, A	術後照射

* GN : ganglioneuroblastoma

表6 Ewing 肉腫の放射線治療成績

症 例	部 位	線量(Gy)	生存期間	備 考
1. Y. Y. 10Y, F	rt. tibia	60	8Y, A	1年後再発照射 1年半後関節離断術
2. S. A. 11Y, F	lt. clavicle	60	1Y11M, D	1年後再発, 30Gy 追加
3. M. K. 9Y, M	rt. tibia	30	4Y8M, A	術前照射後関節離断術 現在再発なし

術後再発例, 化学療法無効例でも放射線治療を加えることにより長期生存しうることがわかる。最近の新しい治療法としては分化誘導法⁵⁾や強力な化学療法後の自家骨髄移植などの治療法や放射線治療の分野では¹³¹I-MIBGによる治療^{6, 7)}が期待されている。

4. 骨軟部腫瘍

放射線治療を行った骨軟部腫瘍7例中で主なものはEwing 肉腫(3例)と脂肪肉腫(2例)である。このうち, Ewing 肉腫のサマリーを表6に示す。術前照射の後, 待機手術(関節離断術)を行っているが, 比較的長期生存が得られている。しかし, 60Gyの

照射で1年後に再発した症例が2例もあり, 放射線高感受性腫瘍といっても, 放射線治療単独では治癒が困難なことを示している。骨肉腫と同じく遠隔転移を起こしやすい腫瘍であり, 術前化学療法の役割が高いと考えられるが, 放射線についても今後, 生物学的治療効果比の高い速中性子線治療⁸⁾が大きな役割を果たす可能性がある。

小児固形腫瘍の放射線治療上の特徴と注意点

神経芽腫や悪性リンパ腫などの放射線感受性の高

い腫瘍が対象となることが多く、治療反応性や治癒可能性も高いことが多いが、一方で Ewing 肉腫のように放射線感受性は高くても治癒可能性の低い腫瘍が存在する⁹⁾。また、放射線感受性が高くても進展した腫瘍では治癒可能性は低く、手術や化学療法との併用が必要であり、病期に合った集学的治療が必要である。実際の治療に当たっては、小児の年齢や腫瘍の大きさ、放射線感受性に応じて総線量、1回線量、照射野を決定することが必要である。また、成長に及ぼす影響を考慮し、晩発性障害で苦しむことのないように配慮することが必要である。その他、幼児小児の放射線治療の際には照射時の安静、固定に配慮する必要がある。

小児固形腫瘍の放射線治療の将来展望

1. 放射線抵抗性腫瘍に対する挑戦

放射線抵抗性腫瘍は低酸素細胞の存在が放射線抵抗性の原因となっており、低酸素細胞増感剤に期待がもたれるが、副作用の少ない有効な薬剤はまだなく、臨床で使用されるに到っていない。今後の開発に期待したい。また、低酸素細胞にも効果があるとされる温熱療法と放射線治療や化学療法との併用の有効性が報告され、成人の腫瘍の治療に用いられているが、小児への温熱療法の適用は困難であると言わざるを得ない。生物学的効果の高い速中性子線治療やブラッグピークを有する陽子線や重粒子線による治療も難治性腫瘍の治療成績向上に大きな役割を果たすと期待され、全国的な治療施設の整備が望まれる。その他、薬剤を腫瘍に効果的に集中させるターゲティング療法（埋め込み型動注カテーテル、抗癌剤封入熱感受性リポソームなど）と放射線との併用は優れた抗腫瘍効果を発揮し得る方法であるが、小児での適用は限られざるを得ない。

2. アイソトープ治療

¹³¹I-MIBG による神経芽腫の治療や抗腫瘍モノクローナル抗体による治療は多くの治験報告がみられるが、特に前者については術後残存腫瘍の治療に最

も良い効果が得られたとの報告⁶⁾がある一方で、血小板減少に注意すべきであるとの報告⁷⁾もある。この特異的な治療の有用性は高く、今後の普及が望まれるが、副作用の面で最大投与量の決定などなお検討の余地があるものと思われる。

3. 全身照射 (TBI) と骨髄移植の併用

ALL 再発例や chronic myelogenous leukemia (CML) に対して行われている TBI と骨髄移植による治療が IV 期の固形腫瘍に対しても行い得ると考えられるが、今後の治療効果の評価を待ちたい。

文 献

- 1) 藤本孟男：小児急性リンパ性白血病の予後因子による grouping と早期または晩期強化療法、癌と化学療法 10：1395—1407, 1983.
- 2) 岡野滋樹：放射線治療、小児の癌：72—78, メジカルビュー社、東京、1987.
- 3) 恒元 博：V. 粒子線治療の現況、放射線医学大系第30巻：186—194, 中山書店、東京、1983.
- 4) 真崎規江：Hodgkin 病 b. 放射線療法、日本臨床 46：905—910, 1988.
- 5) 武田武夫：神経芽細胞腫、小児の癌：100—108, メジカルビュー社、東京、1987.
- 6) Troncone L., Rufini V., Montemaggi P. et al. : The diagnostic and therapeutic utility of radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG), 5 years of experience. Eur. J. Nucl. Med. 16 : 325—335, 1990.
- 7) Sisson J. C., Hutchinson R. J., Carey J. E. et al. : Toxicity from treatment of neuroblastoma with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine. Eur. J. Nucl. Med. 14 : 337—340, 1988.
- 8) 宮本忠昭, 佐藤真一郎, 坂下邦雄ほか：粒子線治療 5. 速中性子線治療の臨床評価、日本放射線腫瘍学会誌 2 (suppl. 2) : 133—144, 1990.
- 9) 新部英男：放射線腫瘍病理学総論、放射線医学大系第35巻：171—174, 中山書店、東京、1983.