Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology

小児がん　第48巻第2号：100-104，2011

総　説

小児脳腫瘍の陽子線治療

藤　　浩[1)]，石田　裕二[2)]，中洲　庸子[3)]

はじめに

陽子線は体内の任意の深さで最大のエネルギーを付与することができる．この陽子線の特性を利用すると小児脳腫瘍の放射線治療の障害を軽減できると報告されている．本稿では小児脳腫瘍治療における陽子線の利点を放射線生物学的側面と臨床的側面から述べるとともに，実地医療への導入の状況について示す．

I　陽子線の放射線生物学的側面

加速された陽子は人体などの物質に照射すると停止する直前に最大の電離エネルギーを放出するBragg-peakという性質を持つ．このBragg-peakを重ねてつくる拡大Bragg-peakを利用すると，標的全体に最大の線量が付与され，標的より浅い部分の線量を少なく，標的より深部の線量をゼロにする線量付与ができる．この性質により陽子線では標的の形状に合わせた線量分布を形成することが容易にできる．これに対しX線では表面に高い線量が付与され，深部ほど線量が低くなる（図1）．このため一方向からの照射で標的の形状に合わせた線量分布を形成することはできない．

X線やガンマ線の定位的照射や強度変調放射線治療では，標的形状に合わせた線量分布を形成するために，集光的照射法を用いている．集光的照射では多方向から標的を照射することで，重なり部分の標的のみ線量が高くなる．図2のように集光的照射法では，小さい標的では標的体積に一致した線量分布が形成されるが，低線量領域や積

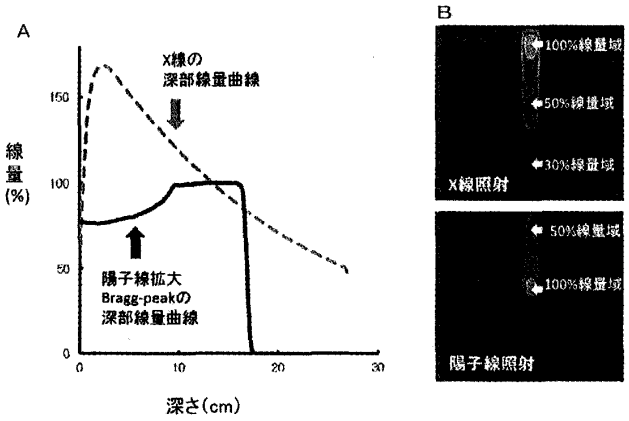

図1　X線と陽子線の一門照射の深部線量曲線（A）と二次元線量分布

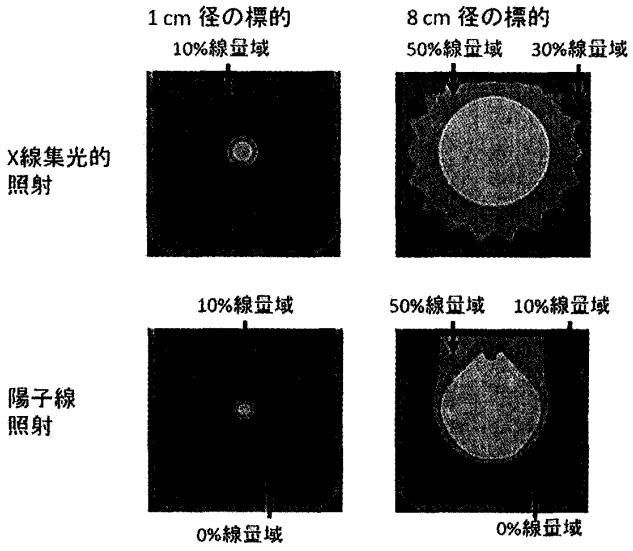

図2　X線集光的照射と陽子線の二次元的線量分布

算線量（Integral dose），すなわち臓器全体あるいは体全体の線量を積算した線量も大きくなる．X線の集光的照射法では標的体積が大きくなると，高線量領域も大きくなる．

臨床に用いられてきた粒子線の中で，中性子や重イオンによる細胞死の仕組みがX線と異なる

1）静岡県立静岡がんセンター 陽子線治療科
2）同 小児科
3）同 脳神経外科

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology

のに対し，陽子線の電離による細胞死の仕組みはX線と同様と考えられている．従って分割照射により正常組織の障害を減らせるというX線の特性は陽子線でも取り入れることができる．陽子線の相対的生物学的効果比には生物学的実験によって求められた1.1が採用されている．この値をもとにX線と同等の分割と線量を取り入れた前立腺癌や頭蓋低腫瘍の治療の報告をみると，X線と同等の線量効果関係がみられていることから，この値が妥当なものであると考えられる．

Ⅱ　小児の放射線治療の特性と陽子線治療

小児悪性腫瘍の放射線治療には成人とは異なる三つの特性がある．第1に放射線による有害事象が生じやすく，重篤になりやすい．低線量であっても二次癌，成長障害，機能障害などを引き起こす危険性が高い．第2に集学的治療が確立している疾患が多く，切除された腫瘍周囲の広範な領域を対象として，抗がん剤を併用する放射線治療が求められることが多い．第3に治療開発が強力な臨床試験体制によってもたらされてきたことがあげられる．このため，際立った特性のために評価に時間を要する治療法や，一般化しにくい治療の開発は小児悪性腫瘍の治療開発全体を停滞させる危険性をはらむ．

第1，第2の特性からみて標的の形状に合わせた線量分布を形成しやすい陽子線の性質は，小児腫瘍の放射線治療において大きな利点となる．特に陽子線が臓器や全身の低線量域や積算線量を減らせる性質は，集光的照射法よりも優れた点であり，各種臓器の有害事象の減少に役立つと考えられる．低線量領域や積算線量が寄与する二次癌のリスクは，陽子線治療ではX線治療の0.12－0.8倍まで低くなると見積もられている[1]．その他の多くの臓器の晩期障害，成長障害の減少にも役立つと考えられる．大きな標的体積においても正常組織の線量を減らせる性質から，小児腫瘍に対する術後照射や予防的照射においても陽子線が役立つ．

小児放射線治療の持つ第3の特性から見たとき，陽子線がX線と同等の生物学的効果を持つ性質の意義は大きい．陽子線治療を小児腫瘍の治療開発に導入する際に，固有の検証試験をする必要がなく，他の治療開発への影響を最小限にできる．

Ⅲ　小児の脳腫瘍に対する陽子線治療

小児脳腫瘍は小児悪性腫瘍の約20％を占めている[2]．我が国の脳腫瘍全国集計によると星細胞腫が28％で最も多く，ついで髄芽腫（12％），胚細胞腫（9％），頭蓋咽頭腫（9％），上衣腫（7％）などが上位を占める[3]．小児の星細胞腫は低悪性度のものが多く，部位により，治療方針が多様であるため，放射線治療の適応を一概に論じることはできない．しかしこれに次ぐ4疾患は放射線治療が重要な役割をに担っており，陽子線治療の利点が報告されている．これら4疾患は小児脳腫瘍の4割近くを占める．

髄芽腫

髄芽腫は発症年齢のピークが5-6歳にとされ，小脳に発生する悪性腫瘍である．標準的治療は可及的摘出と化学療法と放射線治療である．標準的リスクの患者では80％の5年生存率が期待でき，晩期障害の軽減が望まれる疾患である．

髄芽腫の放射線治療では摘出部周囲の後頭蓋窩の高線量照射（54-55.8 Gy）と全脳全脊髄に対する予防的照射（23.4-36 Gy）が行われる．陽子線を用いた後頭蓋窩照射では蝸牛，小脳，側頭葉の線量が，全脳照射では水晶体の線量が減らせる．陽子線による全脊髄照射では甲状腺，肺，食道，心臓，肝臓の線量が減らせる[4]．このような正常組織の線量軽減は白内障，抗がん剤併用による難聴，甲状腺機能低下などの有害事象の軽減が期待できる．肺や肝臓は低線量でも体積依存的に障害を生じる臓器であり，陽子線の利点が生かせる．小児がん治療後の二次癌の代表的な部位である乳腺や甲状腺に対する線量軽減の利益も大きい．

陽子線による全中枢神経症は，米国を中心に国内，韓国で実施されているが，治療実績に関する報告は少ない．昨年のASCOでPulsiferらが髄芽腫，頭蓋咽頭腫，上衣腫の陽子線治療後の高次機能変化（約2年の追跡）について報告している．

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology

この報告では髄芽腫の全中枢神経照射では経度のIQの低下がみられているが，X線治療との比較はしていない[5]．

頭蓋咽頭腫

頭蓋咽頭腫はラトケ嚢から発生する良性腫瘍である．保存的手術と術後照射の組み合わせの良好な成績（5年無病生存率90%）が報告されているが，計画的な術後照射の適応については議論が続いている．術後残存病巣や再発例なども放射線治療の適応となる．腫瘍を含む嚢胞や切除前の腫瘍周囲に50 − 55.8 Gyの分割照射が行われる．

陽子線の利点は脳全体の積算線量や側頭葉の線量を軽減できることにある．Fitzek[6]，Lun[7]らの報告によれば，頭蓋咽頭腫の陽子線の治療効果は従来のX線と同等であった．大脳の線量の軽減が期待されるが，これらの報告では長期の中枢神経有害事象の程度については示されていない．前述のPulsiferの解析では頭蓋咽頭腫と上衣腫に対する陽子線治療では短期（2.2年）での神経認知機能の低下は見られていない[5]．

胚細胞腫瘍

胚細胞腫瘍（Germ Cell Tumor）はトルコ鞍上部や松果体上部に発生し，脳室内に播種する傾向がある腫瘍である．中でも最も頻度が高く，化学療法や放射線治療が奏功しやすいgerminomaでは化学療法，放射線治療主体の治療により10年生存率90%以上が得られる．従来は化学療法と全脳全脊髄照射が行われていたが，化学療法の強度を増して，放射線治療を少なくする傾向にある．限局したgerminomaでは全脳室照射（23.4 − 25.5 Gy）が勧められる[8]．しかし大脳の中心部分を占める脳室をX線で照射すると，側頭葉などはほとんど標的と同等の線量が付与されることになる．

Bragg-peakをもつ陽子線では脳全体の積算線量，側頭葉，前頭葉の線量を軽減できる[9]．MacDonaldらは胚細胞腫瘍に対する陽子線治療実施例22例の治療効果を報告している[10]．中央値28か月の経過観察において頭蓋内での再発は見られていない．神経認知機能の低下は見られていない．胚細胞腫では全脳全脊髄照射が必要な場合がある．この場合の陽子線の利点は髄芽腫同様である．

上衣腫

テント下優位に発生する腫瘍で，4歳未満の頻度が高い．標準的な治療は最大限の腫瘍摘出のち腫瘍床に対する放射線治療（50 − 55.8 Gy）である．テント下腫瘍では腫瘍床として脳幹への照射が避けられないこと，若年例が多いことから有害事象が危惧されるが，局所治療を十分行うことで3年生局所制御率は70%まで改善してきた[11]．

陽子線治療においても照射すべき標的は同じなので，脳幹部照射による有害事象のリスクを減らすことはできない．しかしながら標的体積周囲の側頭葉，蝸牛，下垂体，視床下部，視交叉などの線量と脳全体の積算線量を減らすことができる[12]．MacDonaldらはマサチューセッツ総合病院における上衣腫に対する陽子線治療例について報告した[13]．陽子線治療により強度変調放射線治療よりも上記の臓器の線量が軽減できたこと，観察期間中央値26か月における局所制御率と生存率がそれぞれ86%，89%と良好であったこと，これまで内分泌，聴覚，神経認知機能障害は見られていないことを報告した．

Ⅳ　陽子線治療の実地医療への導入

国内に整備された治療装置でも上記の報告と同等の治療が可能である．当施設でも星細胞腫や上記4疾患の治療を行ってきたが，報告と同等の正常組織線量と急性毒性の軽減効果を得ており，他方，治療効果，晩期毒性についてはX線との明らかな差異はみられていない．

しかしながら国内において小児脳腫瘍に対する陽子線治療が十分に理解され，提供できているとは言えない．一つの理由は，小児脳腫瘍の治療では，集学的治療や治療中の麻酔など他の専門医の協力を必要とすることから，提供できる施設が限られていることにある．もうひとつの理由は陽子線治療が先進医療として高額な治療費が必要なこ

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology

とにある．

悪性腫瘍に対する陽子線治療の実地医療への導入については，EBM（Evidence based medicine）を推奨する立場から慎重な意見が聞かれる．しかし欧米では小児腫瘍に対する陽子線治療については成人の陽子線治療とは別に議論されている．その理由の一つは小児放射線治療の特性を鑑みたとき，成人よりも陽子線の利点が大きいということである．もう一つの理由は比較試験を行いにくいことにある．希少疾患であること，治療効果の差を期待していないこと，数年から数十年後の有害事象をエンドポイントとすることから，陽子線治療の比較試験は倫理的にも効率の点からも問題が多い．

米国の Children's Oncology Group（COG）はすで横紋筋肉腫，神経芽腫，髄芽腫，上衣腫，神経膠腫，ユーイング肉腫，ウィルムス腫瘍，網膜芽腫，脳幹神経膠腫のプロトコルにおける放射線治療として陽子線を用いることを承認した．米国では代表的な小児腫瘍患者の90%以上がCOGの臨床試験に登録しており，ほとんどの陽子線施設が小児を受け入れているので，晩期障害の継続的評価，X線との比較が効率的に行われる．またフランス，スイスでは陽子線治療は公的費用で賄われ，臨床試験として提供されている．主たる疾患は小児腫瘍と頭蓋低腫瘍で患者が試験の登録を希望し，施設が受け入れ可能なら，治療費の負担なく，陽子治療が受けられ，米国同様その治療結果，有害事象を解析することで，陽子線治療のエビデンスの形成を目指している．更に陽子線治療装置のない英国でさえ，小児の陽子線治療は費用償還の対象としている．

このように欧米では小児腫瘍に対する陽子線治療の実施，臨床的評価が成人のそれとは切り分けられているが，国内では成人と同等に扱われてきたため，他国ほど効率的に陽子線治療が提供できていない．

おわりに

陽子線の線量分布の特性，生物学的特性は小児脳腫瘍の治療に有益なものである．しかし，他国に比べ，粒子線治療施設が多いと言われる我が国でありながら，小児脳腫瘍に対する陽子線治療を提供する機会は限られている．他国のように国内でも小児腫瘍，小児脳腫瘍に対する陽子線治療のエビデンスの形成，実地医療への普及を図る体制が求められている．

文　献

1）Miralbell R, et al: Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumour. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 54：824-829, 2002

2）Gurney, J. et al: CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program, Bethesda, 1999. pp51-63.

3）Part I General Features of Brain Tumors, Neurologia medico-chirurgica, 49：pp. S1-S25, 2009

4）Lee, C. 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, 63：362-72, 2005

5）Pulsifer MB, et al: Neurocognitive outcomes after proton radiation for pediatric brain tumors. JClinOncol. 28(suppl)：9508, 2010

6）Fitzek MM, 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. 64：1348-135, 2006

7）Luu QT, et al.: Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma：preliminary report. Cancer J. 12：155-159, 2006

8）Khatua S, et al.: Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation, Pediate Blood Cancer. 55：42-4, 2010

9）Macdonald SM, et al.: Proton Radiotherapy for

NII-Electronic Library Service

Pediatric Central Nervous System Germ Cell Tumors: Early Clinical Outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 79 : 121-9, 2010

10) Merchant TE. Three-dimensional conformal radiation therapy for epnedymoma. Childs Nerv Syst. 25 : 1261-1268, 2009

11) Merchant TE, 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

12) MacDonald SM, et al.: Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outocomes and dose comparisons. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 71 : 979-986, 2008

NII-Electronic Library Service