

<特集「陽子線時代の小児がんに対するQOLを重視した放射線治療における工夫」>

小児がんに対する陽子線治療 —当院における初期経験を踏まえて—

相部 則博*, 鈴木 弦, 山崎 秀哉

京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学

Proton Beam Therapy for Pediatric Cancer and the Report on the Initial Stage in Kyoto Prefectural University of Medicine

Norihiro Aibe, Gen Suzuki and Hideya Yamazaki

Department of Radiology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

小児がん診療においては、病態理解の深化と集学的治療の最適化が進み、小児がん患児の長期生存率は向上し、2000年代に入って小児がん全体での5年生存率は80%を超えるまでになっている。しかし、長期生存が達成できた患児が治療に伴う有害事象に苦しんでいる実態も明らかとなっており、長期的な有害事象を低減できる治療戦略が求められている。この潮流の中で、放射線治療においても晩期有害事象に十分配慮した低侵襲な治療が求められており、正常組織への放射線被曝を最小化しえる陽子線治療に期待が寄せられている。本項では、陽子線治療に期待が寄せられている背景を述べた後、陽子線治療に関するエビデンス、当院での小児がん診療に対する初期経験を提示しながら、陽子線治療の現状とその可能性について言及する。

キーワード：小児がん診療，長期的有害事象，陽子線治療。

Abstract

In the current advancement of pediatric cancer therapy, deeper understanding of clinicopathological features of the diseases and optimizing different modalities collaboratively have raised the long-term survival rate of children with cancers: since the time of 2000's, the 5-year survival rate of pediatric cancer has reached as high as 80%. On the other hand, however, it is also true that many of those cancer survivors have to contract severe late adverse effects. It is, therefore, particularly vital to set up effective treatment strategies in which we can minimize the harmfulness of treatment. As for the radiation therapy, it is also expected to reduce the incidence rate of late adverse effects. Proton beam therapy (PBT) among others has come up to draw

令和元年10月27日受付 令和元年10月28日受理

*連絡先 相部則博 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

a-ib-n24@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.128.12.871

medical attentions as a less detrimental technique that is able to minimize radiation exposure to normal tissues. Herein, first we would like to report on the background of the present-day radiation therapy for children cancers, then, the evidences of PBT for pediatric cancers, and lastly about the circumstances of the clinical practice in initial stage in Kyoto Prefectural University of Medicine.

Key Words: Pediatric cancer treatment, Late adverse effect, Proton beam therapy.

小児がん診療における放射線治療

小児がんは希少がんであり、本邦では年間約2500例が発症している。約半数は白血病や悪性リンパ腫などの血液系腫瘍であり、残る半数は中枢神経、頭頸部、体幹、四肢に発生する固形腫瘍である。様々な組織型の腫瘍が発生し、病態は多様である。また、小児がんは、抗がん治療に対する感受性が高いことも特徴である。遠隔転移を有する病態であっても、腎芽腫では約90%、神経芽腫では約40%の患児で長期生存を期待でき¹⁾、進行した病態であっても長期的な生存を目指して積極的な集学的治療が行われる。

小児がんに対する治療は、病態理解の深化、臨床試験による知見の蓄積、集学的治療の最適化により目覚ましい進歩を遂げており、放射線治療は手術と共に局所領域治療の一手段として広く用いられている。米国のNCI (National Cancer Institute) のSEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) のデータベースによれば、1980年以前では60%に満たなかった0-19歳の小児がん罹患患児の5年相対生存率は、2000年代に入り80%を超えるまでに²⁾なっている。

このように小児がん患児の多くが長期生存する時代となった反面、治療による晩期有害事象が問題となっている。オランダからの報告(観察期間中央値17年)によれば、1966-1996年に治療を受け5年以上生存できた患児のうち、約3/4の長期生存者で1つ以上の有害事象を認め、約40%ではgrade 3以上の有害事象を経験している(gradingはCTCAE ver. 3.0による)³⁾。そして、これらの有害事象発生相対リスクは、放射線治療を用いることで高くなることが報告されてい

る(grade 2以上の相対リスク、手術:化学療法:放射線治療:化学放射線治療=1:0.87:1.49:1.30)。また、二次発がんは晩期有害事象として特に問題となるが、この発生にも放射線治療が強く影響していることが報告されている。アメリカのCCSS (Childhood Cancer Survivor Study) による14,358名のコホート研究では、放射線治療後の30年の二次がん累積発生率は約9%に達し、長期生存者における死亡原因の約20%が二次がん発症に起因するものであったと報告している⁴⁾。また、放射線治療における照射線量と発がんは多くの臓器で正比例関係にあり⁵⁾、二次発がんのリスク低減には低線量被曝を含め正常組織への線量低減対策が必要である。

このように小児がん診療においては、根治を目指すだけでなく、がん克服後の長期的な有害事象にも配慮したより低侵襲な治療が求められる時代に入っており、放射線治療においても更なる低侵襲化に向けた放射線治療利用の最適化や治療方法の改善が望まれている。

小児がん診療における陽子線治療への期待

がんサバイバーにおける、治療後の長期的なQOLが明らかになると共に、治療に伴う晩期有害事象の低減が求められるようになってきている。放射線治療は集学的治療の一つとして重要な役割を担ってはいるが、成長障害、知能低下、内分泌機能障害、二次発がんなどの密接な関係が指摘されており^{3,7)}、更なる低侵襲化が喫緊の課題である。陽子線治療は、従来のX線治療に比べ、その物理特性から患児の被曝線量や被曝体積を低減することが可能であり、晩期有害事象のリスク低減に寄与すると期待されている。X

線では深部方向の放射線被曝の広がりを制御することは不可能である一方、ブラッグピークという物理特性を有する陽子線では深部方向の放射線被曝を制御することが可能であり、陽子線の利用は放射線治療における体内被曝を最小化できる可能性を有している。X線治療と陽子線治療の線量分布比較は数多く報告されている^{8,11)}。全脳全脊髄照射において、Cochran等は、髄芽腫を中心とした39例に対する線量分布比較により、白内障につながる水晶体への線量を陽子線治療によって有意に低減可能であったと報告している⁸⁾。Zhang等は17例の髄芽腫における線量分布比較により、陽子線治療は多岐にわたる正常臓器（胃、大腸、肝臓、肺、心臓、乳房、前立腺、膀胱、甲状腺など）への線量を低減可能であると報告している。特に心臓では中央値線量を10.4Gy (RBE) から0.2Gy (RBE) へと低減可能であったとしており、心疾患リスクの有意な低減が期待できるとしている⁹⁾。頭頸部腫瘍においても、Landra等はIMRT (intensity-modulated radiation therapy) と陽子線治療との多臓器（視交叉、下垂体、視床下部、脳幹、小脳、甲状腺、視神経、水晶体、網膜、蝸牛、耳下腺）における線量分布比較を行い、甲状腺と患側蝸牛を除く全臓器において陽子線治療により有意な線量低減が可能であったと報告している¹⁰⁾。二次発がん発生リスクにおいても複数の論文で陽子線治療の有効性が報告されている（表1）¹¹⁾。Chung等は陽子線治療とX線治療を比較し、二

次がん発症率は陽子線治療で5.2%、X線治療で7.5%、10年累積発症率は陽子線で5.4%、X線で8.6%、ハザード比は0.52 (p=0.09) であったと報告している¹²⁾。また、Sethi等は、網膜芽細胞腫84症例における放射線誘発または照射野内の10年累積二次がん発症率を解析した結果、X線治療では14%であったのに対し陽子線治療では0%と有意な差を認めたと報告している（ただし、経過観察期間はX線治療群で長いことは留意すべきである）¹³⁾。

このように線量集中性を高めた陽子線治療の利用は、小児がん診療の低侵襲化につながることを期待され、小児がん診療における陽子線治療の導入は世界中で進められている。米国放射線腫瘍学会（American Society for Radiation Oncology: ASTRO）は2014年に放射線治療の専門的立場から陽子線治療に関するモデルポリシーを公表し、陽子線治療の利用が推奨される疾患群 Group1の一つとして小児の原発性固形腫瘍を挙げている。また、同モデルポリシーでは、小児の良性腫瘍や対症療法における陽子線治療利用は妥当であるとしており、成長過程にある患児に対する最適な放射線治療として陽子線治療を推奨している¹⁴⁾。本邦においても2016年に保険収載化がなされ、多くの患児でその恩恵が享受されることを期待する。

小児がんに対する陽子線治療の治療成績

小児がんに対する陽子線治療とX線治療を比

表1 陽子線治療とX線治療の二次発がん発症リスク比較（文献11の表を改変）

著者 (報告年)	解析方法	症例数 (治療期間) (疾患)	照射方法	二次がん発症頻度・リスク	備考
Zhang, et al., (2014)	インシリコ	17 (髄芽腫)	X線 陽子線 全脳全脊髄 23.4 Gy	生涯寄与リスク比 (陽子線/X線) 発症率 0.10-0.22 死亡率 0.20-0.53	二次中性子の影響を考慮
Brodin, et al., (2011)	インシリコ	10 (髄芽腫)	X線(三次元原体, 回転強度変調) 陽子線(強度変調) 全脳全脊髄 23.4, 36 Gy	(23.4, 36 Gy) 三次元原体 (45%, 54%) 回転強度変調 (56%, 71%) 強度変調陽子線 (7%, 9%)	デンマーク人の 平均寿命で補正した 二次固形がん発症リスク 二次中性子の影響を考慮
Yoon, et al., (2011)	インシリコ	10 (脳腫瘍, 白血病)	X線 (三次元原体, トモセラピー) 陽子線 全脳全脊髄 36 Gy	X線によるリスク は少なくとも5倍	二次中性子の影響を考慮

較した質の高いエビデンスは限定的であり、X線治療と陽子線治療の有効性や安全性（特に晩期有害事象）を直接比較した前向き無作為化比較試験は存在しない。希少性と治療の細分化により症例集積が困難な小児がん診療においては、大規模臨床試験によるエビデンスの構築は容易ではない。また、X線治療に対する陽子線治療の優位性を示すための前向き無作為化比較試験は、倫理的側面からも今後実施される見込みは低い。このため、両治療法の比較には長期的で大規模なコホート研究やケースコントロール研究の解析結果を待たねばならない。しかし、近年になり複数のreview論文が報告され、陽子線治療の有効性と安全性が示されている¹⁵⁻¹⁸⁾。Huynh M等は、中枢神経腫瘍におけるreviewにて、陽子線治療は従来のX線治療と同等の治療効果を担保しながら毒性低減に寄与している

と結論付けている¹⁷⁾。本邦からの多施設共同研究による後方視的解析においても陽子線治療は良好な成績を示している。また、同論文では、X線による放射線治療が提供困難な症例に対しても陽子線治療は安全に実施され、その有効性を示していたことが報告されている¹⁹⁾。

本院における初期経験

本院は、本邦で15施設存在する小児がん拠点病院の1施設であるとともに、全国に3施設しかない陽子線治療施設併設型の小児がん拠点病院の1施設である。本邦における小児がんへの陽子線治療提供の一拠点として、本院は小児科を中心とした他の診療科と密に連携し、他施設症例の受入れ体制を整備している。当院に導入された陽子線治療装置は、スポットスキャニング専用最新装置であり、様々なニーズに応じた治



図1 当院の小児用治療室 *オンライン版はカラー掲載
治療室内には様々なキャラクターを配した内装装飾が施されており、35回分の照射回数に対応した35種類のキャラクタースタンプを用意し、治療終了毎にスタンプを押せるよう専用のスタンプリレー冊子を用意している。また、患児自身が乗り込み、操縦できる大型の電動自動車も配置している。

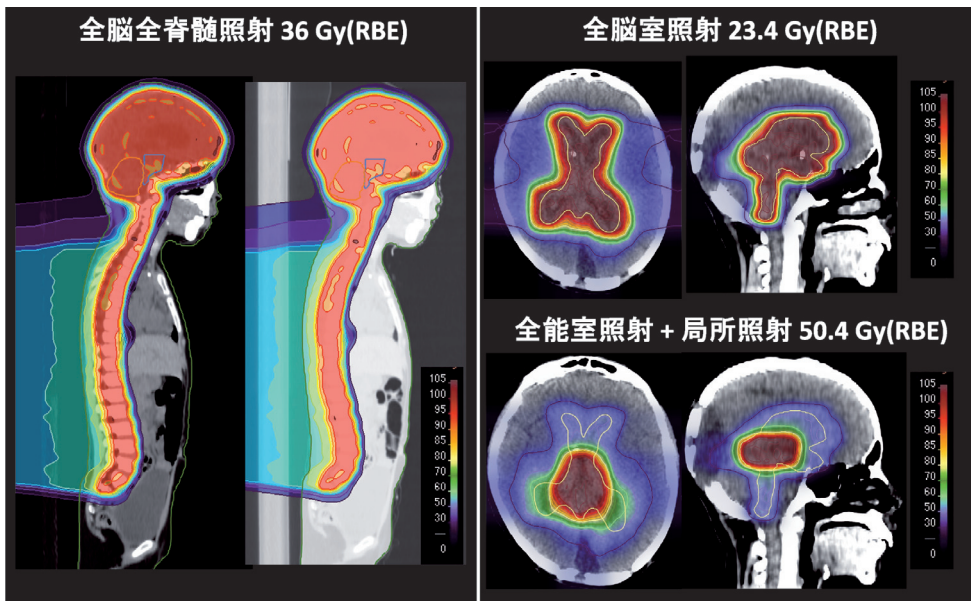


図2 全脳全脊髄照射症例と全脳室症例 *オンライン版はカラー掲載
 (左) 高リスク髄芽腫に対する全脳全脊髄照射 (鎮静下治療, 4cm幅のレンジシフトベッドを使用). 甲状腺, 心臓, 肝臓, 消化管, 骨盤部の線量低減が可能であった. (右) 混合型胚細胞腫に対する全脳室照射と局所照射. 脱毛を含めた有害事象なく治療を完遂することが可能であった.

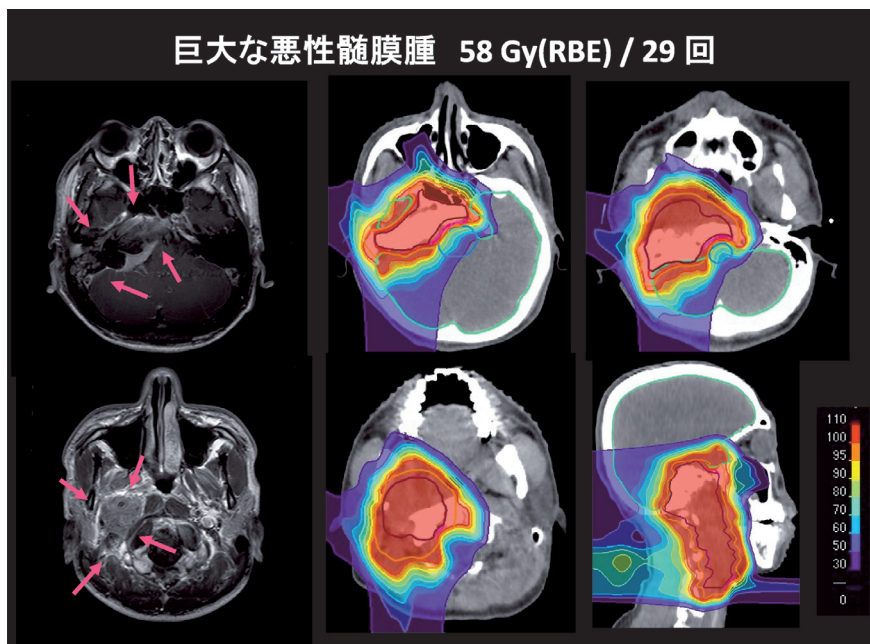


図3 頭蓋底から傍咽頭間隙へと伸展する巨大悪性髄膜腫症例 *オンライン版はカラー掲載
 IMPTにより良好な分布を作成可能であった. 口腔内への被曝を低減できたことで味覚異常を発生させることなく治療を提供できた.

療提供が可能である。また、陽子線治療室の1室には患児の不安を少しでも和らげられるよう内装装飾を施し、患児がリラックスできる環境作りを行っている(図1)。治療対象となる症例に関しては、多職種合同でのキャンサーボードを通じて、集学的治療の中で円滑に陽子線治療を提供できるよう多職種連携を図っている。2019年4月から陽子線治療提供を開始して現在で8症例への治療提供を行った(2症例において鎮静施行)。松果体腫瘍、巨大悪性髄膜腫、上衣腫、脊髄腫瘍、髄芽腫、胚細胞腫、腋窩Ewing肉腫、神経芽腫に対して治療を行い、髄芽腫症例においては全脳全脊髄照射を施行した。全症例において円滑に治療を提供し、現時点においては重篤な有害事象は発生していない。化学療法を併用しない全脳室照射では脱毛なく治療を終えることが可能であった。また、頭蓋底から傍咽頭間隙へと進展する巨大悪性髄膜腫においては、病変が口腔周囲にまで及んでいたにも関わらず、味覚障害を発生させることなく治療を提供できた。これらの症例においては、陽子線

治療ならではの線量分布の良さを活かした治療が提供できたと考えている(図2,3)。

現在、小児がんに対する吸収性スパーサー留置の保険適応化に向けた取り組みが進められている。スパーサーを留置することで、照射部位に十分な線量を投与しながら、照射部位に近接する正常組織への照射線量の低減が期待でき、根治度と安全性を更に高めた陽子線治療提供の可能性が広がっている。また、発展途上にある陽子線治療においては、更なる線量分布や照射精度の向上、正常組織への被曝低減化が期待され、低侵襲化に向けた今後の進化を期待する。

最 後 に

小児がん診療における陽子線治療の現状について述べた。陽子線治療による最適な治療を小児がんに苦しむ一人でも多くの患児達に提供できるよう尽力していきたい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) ガイドライン作成委員会委員長 櫻井英幸. 小児・AYA (Adolescent and young adult) 世代のがんと陽子線治療. 日本放射線腫瘍学会, 日本小児血液・がん学会. 小児・AYA世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン2019年版. 日本: 金原出版株式会社, 17-22, 2019.
- 2) "Browse the SEER Cancer Statistics Review 1975-2013". National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/browse_csr.php?sectionSEL=28&pageSEL=sect_28_table.08.html. (参照 2016-11-07)
- 3) Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, van den Bos C, van der Pal HJ, Heinen RC, Jaspers MW, Koning CC, Oldenburger F, Langeveld NE, Hart AA, Bakker PJ, Caron HN, van Leeuwen FE. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*, 297: 2705-2715, 2007.
- 4) Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC,

- Donaldson SS, Stovall M, Hammond S, Yasui Y, Inskip PD. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol*, 27: 2356-2362, 2009.
- 5) Inskip PD, Sigurdson AJ, Veiga L, Bhatti P, Ronckers C, Rajaraman P, Boukheris H, Stovall M, Smith S, Hammond S, Henderson TO, Watt TC, Mertens AC, Leisenring W, Stratton K, Whitton J, Donaldson SS, Armstrong GT, Robison LL, Neglia JP. Radiation-Related New Primary Solid Cancers in the Childhood Cancer Survivor Study: Comparative Radiation Dose Response and Modification of Treatment Effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 94: 800-807, 2016.
- 6) Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, Smithson WA, Robison LL. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 19: 3163-3172, 2001.
- 7) Tukenova M, Diallo I, Hawkins M, Guibout C,

- Quiniou E, Pacquement H, Dhermain F, Shamsaldin A, Oberlin O, de Vathaire F. Long-term mortality from second malignant neoplasms in 5-year survivors of solid childhood tumors: temporal pattern of risk according to type of treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19: 707-715, 2010.
- 8) Cochran DM, Yock TI, Adams JA, Tarbell NJ. Radiation dose to the lens during craniospinal irradiation-an improvement in proton radiotherapy technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70: 1336-1342, 2008.
- 9) Zhang R, Howell RM, Taddei PJ, Giebeler A, Mahajan A, Newhauser WD. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiother Oncol*, 113: 84-88, 2014.
- 10) Ladra MM, Edgington SK, Mahajan A, Grosshans D, Szymonifka J, Khan F, Moteabbed M, Friedmann AM, MacDonald SM, Tarbell NJ, Yock TI. A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. *Radiother Oncol*, 113: 77-83, 2014.
- 11) ガイドライン作成委員会委員長 櫻井英幸. 陽子線治療による二次がん発症に関するシステムティックレビュー. 日本放射線腫瘍学会, 日本小児血液・がん学会. 小児・AYA世代の腫瘍に対する陽子線治療診療ガイドライン2019年版. 日本: 金原出版株式会社, 35-37, 2019.
- 12) Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 87: 46-52, 2013.
- 13) Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, Mouw KW, Petersen R, Kim DY, Munzenrider JE, Grabowski E, Rodriguez-Galindo C, Yock TI, Tarbell NJ, Marcus KJ, Mukai S, MacDonald SM. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer*, 120: 126-133, 2013.
- 14) "PROTON BEAM THERAPY (PBT)". ASTRO Model Policies. 2014-4-20. https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf. (2016-11-7)
- 15) Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F, Van Damme N, De Ruyscher D. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 95: 267-278, 2016.
- 16) Frisch S, Timmermann B. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 29: 500-506, 2017.
- 17) Huynh M, Marcu LG, Giles E, Short M, Matthews D, Bezak E. *Cancer Treat Rev*, 70: 272-288, 2018.
- 18) Huynh M, Marcu LG, Giles E, Short M, Matthews D, Bezak E. *Radiother Oncol*, 133: 140-148, 2019.
- 19) Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, Demizu Y, Fukushima T, Ishida Y, Oshiro Y, Numajiri H, Fuji H, Okumura T, Shirato H, Sakurai H. Proton beam therapy for pediatric malignancies: a retrospective observational multicenter study in Japan. *Cancer Med*, 1519-1525, 2016.

著者プロフィール



相部 則博 Norihiro Aibe

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学・助教

略歴 2007年3月 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

2007年4月 京都府立医科大学附属病院研修医

2009年4月 京都府立医科大学附属病院専攻医（放射線診断治療学講座）

2010年4月 京都府立医科大学大学院 医学研究科統合医科学専攻

2014年3月 京都府立医科大学大学院 卒業

2014年4月～現職

専門分野：高精度外部放射線治療

- 主な業績：1. Aibe N, Yamazaki H, Nishimura T, Oota Y, Iwama K, Nakamura S, Ikeno H, Yoshida K, Okabe H, Yamada K. Analysis of intrafractional organ motion by megavoltage computed tomography in patients with lung cancer treated with image-guided stereotactic body radiotherapy using helical tomotherapy. *Anticancer Res*, **34**: 7383-7388, 2014.
2. Aibe N, Yamazaki H, Nakamura S, Tsubokura T, Kobayashi K, Kodani N, Nishimura T, Okabe H, Yamada K. Outcome and toxicity of stereotactic body radiotherapy with helical tomotherapy for inoperable lung tumor: analysis of Grade 5 radiation pneumonitis. *J Radiat Res. J Radiat Res*, **55**: 575-582, 2014.
3. Aibe N, Demizu Y, Sulaiman NS, Matsuo Y, Mima M, Nagano F, Terashima K, Tokumaru S, Hayakawa T, Suga M, Daimon T, Suzuki G (5), Hideya Y (5), Yamada K, Sasaki R, Fuwa N, Okimoto T. Outcomes of Patients With Primary Sacral Chordoma Treated With Definitive Proton Beam Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **100**: 972-979, 2018.
4. Aibe N, Karasawa K, Aoki M, Akahane K, Ogawa Y, Ogo E, Kanamori S, Kawamori J, Saito AI, Shiraishi K, Sekine H, Tachiiri S, Yoshimura M, Yamauchi C. Results of a nationwide survey on Japanese clinical practice in breast-conserving radiotherapy for breast cancer. *J Radiat Res*, **60**: 142-149, 2019.