

<特集「陽子線治療—陽子線が拓く未来の医療—」>

小児がんに対する陽子線治療と 本院における治療開始に向けた取り組み

相部 則博*, 山崎 秀哉, 山田 恵

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 Our Future Project

Norihiro Aibe, Hideya Yamazaki and Kei Yamada

Department of Radiology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

小児がん医療において、放射線治療は集学的治療の一環として行われ、重要な役割を担っている。治療の進歩により長期生存者が増加するにつれ、多くの生存者が晩期有害事象に苦しんでいるという実態が明らかとなってきた。陽子線治療の優れた線量集中度は、これらの晩期有害事象の低減に繋がる可能性があり、近年、陽子線治療への期待が高まっている。陽子線治療の小児がんへの導入は世界的に進んでおり、本邦でも2016年4月から保険収載がなされ、今後、小児がんに対する陽子線治療は増加していくことが予想される。本項では、陽子線治療開始に当たっての現在の取り組みと今後の展望について、小児がんに対する放射線治療と陽子線治療の現状を交えながら述べてみたい。

キーワード：小児がん、放射線治療、晩期有害事象、陽子線治療。

Abstract

The radiation therapy has so far played significant role in comprehensive treatment for pediatric cancers. The fact, however, has also become clear: the longer children survive by the improvement of cancer treatment, the clearer it becomes that many of them suffer from late adverse effects. Proton beam therapy (PBT), which achieves superior dose conformity, is now attracting many attentions as a cutting-edge therapy that might alleviate the radiation-induced sequelae. In April 2016, the Japanese Government approved the use of PBT through the National Health Insurance System for the treatment of pediatric cancers. This new policy will help promoting PBT for pediatric cancer treatment in Japan. Herein we would like to report on, the present status of radiation therapy for children cancers, the role of PBT for pediatric cancers, and the future perspectives of our PBT center.

Key Words: Pediatric cancer, Radiation therapy, Late adverse effects, Proton beam therapy.

平成28年12月28日受付

*連絡先 相部則博 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
wishgdib24@yahoo.co.jp

小児がん診療における放射線治療

小児がん診療においては、疾病の治療だけでなく家族を含めた患児の生涯にわたるケアとサポートが求められる。放射線治療は、集学的治療の一つとしてその有用性を認められ、小児がん治療においては広く利用されている。小児がんに対する治療は、病態理解の深化、集学的治療（手術や放射線治療による局所領域治療、薬物療法による全身治療など）の導入、臨床試験により蓄積された知見により目覚ましく進歩し、患児の生存率は着実に上昇している。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¹⁾、0～19歳の小児がん罹患患児の5年相対生存率は、1980年以前では60%に満たなかったが、2000年代に入り80%を超えるまでになっている(図1)。しかしながら、依然として5年生存率が50%に満たない難治症例も存在する。これらのうち放射線治療が関わる難治固形腫瘍としてはStage 4 神経芽腫（特にMYCN増幅症例）、転移性ユーイング肉腫腫瘍、悪性ラブドイド腫瘍、高リスク群横紋筋肉腫（特にキメラ遺伝子陽性胞巣型症例）などが挙げられ、これらの難治症例においては更に有効な集学的治療戦略が望まれている。

上記の様に難治症例を除けば、小児がん罹患患児の多くが長期生存をする時代となった反面、がん克服後の治療による晩期有害事象が問題となっている。オランダのEKZ/AMC (Emma Children's Hospital/Academic Medical Center) からの報告（観察期間中央値17年）によれば、1966～1996年に治療し5年以上生存できた患児の約75%に少なくとも1つ以上の有害事象を認めている²⁾。また、これら長期生存者の約40%でgrade 3以上の有害事象が発生し、約23%で2つ以上のgrade 3あるいは1つ以上のgrade 4以上の有害事象を経験していたことが判明した（gradingはCTCAE ver. 3.0による）。Grade3以上の有害事象として、整形外科的な障害（約14%：四肢切断、人口器具の装着、四肢運動障

害など）、2次発がん（約12%）、肥満（約9%）、生殖機能障害（約8%）などが報告されている。放射線治療を用いた場合、これらの有害事象発生相対リスクは高くなる（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）。従って、集学的治療の中で放射線治療を適切に用いることが重要である。

放射線治療は二次発がんにも関与している。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30年の2次発がん累積発生率は約9%に及び、長期生存患者の死亡原因の約20%が2次発がんに起因するものであった³⁾。小児がん治療後、40歳以上になっても2次発がんのリスク上昇が認められている⁴⁾。また、放射線の照射線量と発がんは多くの臓器で正比例関係にあり⁵⁾、2次発がんのリスク低減には低線量被曝に対しても十分な対策が必要である(図2)。

陽子線治療は、その物理学的特性（特にBragg peak）により従来のX線治療による低線量～中線量領域を軽減することが可能であり、治療効果を担保しながら有害事象の発生リスクを低減できる可能性がある(図3⁶⁾。また、生物学的効果はX線と類似しているため、薬剤との併用療法も従来と同様に安全に施行可能で同時併用の安全性を示す論文も出始めている⁷⁾。高リスクな病態には、より治療強度を高めた化学療法（新規分子標的薬や免疫療法など）が求められており、有害事象の低減を図れる陽子線治療への期待が高まっている。

陽子線治療導入の動向

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た⁸⁾。その中で、陽子線治療が最も推奨される疾患群Group1の中に小児の原発性固形腫瘍を挙げている。また、小児の良性腫瘍や対症療法における使用も妥当としており、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。

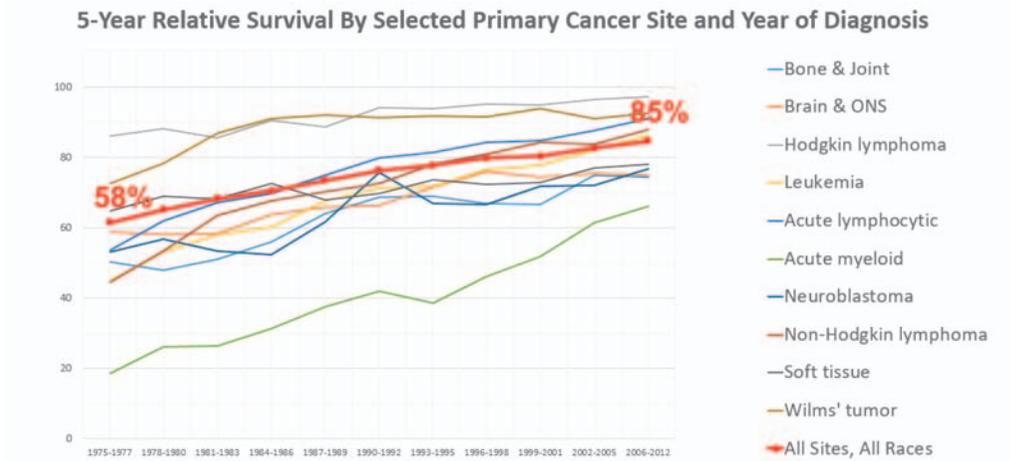


図1 NCI SEER データベースに基づく5年相対生存率の年次推移 (参考文献1より)

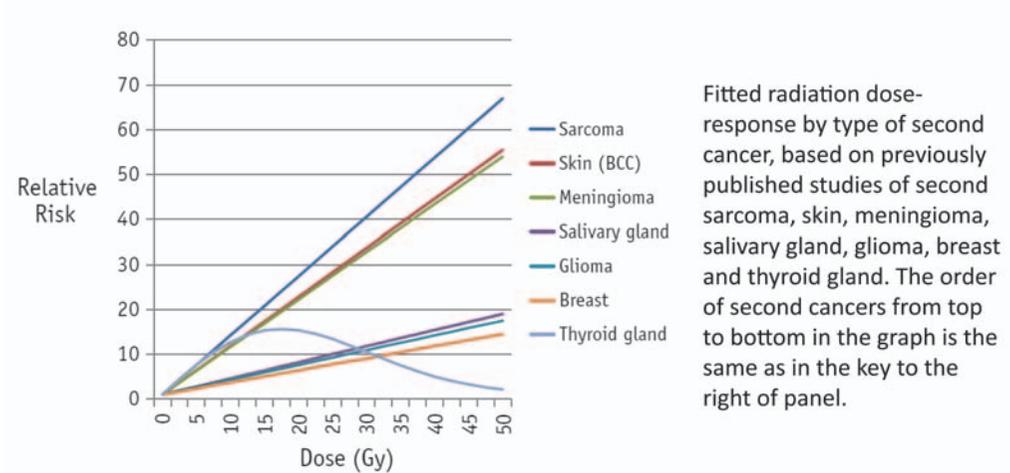


図2 Fitted radiation dose-response by type of second cancer, based on previously published studies of second sarcoma, skin, meningioma salivary gland, glioma, breast and thyroid gland. The order of second cancers from top to bottom in the graph is the same as in the key to the right of the panel. (Figure 1. of the article(5), Reuse with permission)

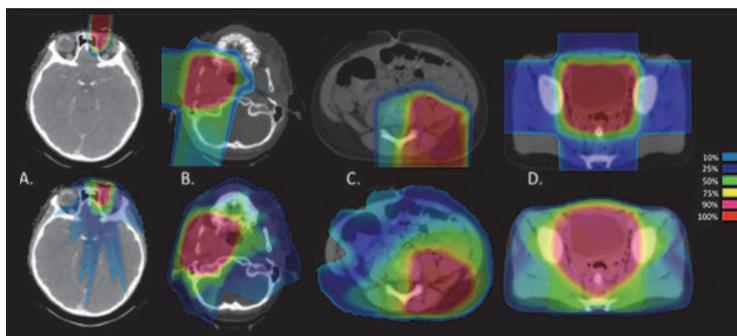


図3 Comparative proton (above) and IMRT (below) dosimetry for primaries of the (A) orbit, (B) parameninges, (C) trunk, and (D) pelvis. (Figure 1. of the article(6), Reuse with permission)

小児がんに対する陽子線治療の保険収載は様々な国で進んでいる。保険医療制度の違いがあるため解釈には注意を要するが、英国、オランダ、韓国、ドイツなどでは陽子線治療に対する公的補助が存在する⁹⁾。本邦においても2016年4月より小児がんに対する陽子線治療の保険収載がなされた。本邦における陽子線治療施設数は着実に増加しており、2019年に本院での治療が開始される頃には18の施設が稼働する予定である。

このように本邦における小児がんに対する陽子線治療の提供体制は着実に整ってきている。しかし、限られた施設数とその地域的偏在から、すべての小児がん症例に陽子線治療を提供することは現時点では困難である。限られた医療資源を有効に活用するために診療科や施設の枠を超えた連携強化を図り、適切な陽子線治療の運用を検討していくことが重要と考える。

小児がんに対する 陽子線治療の治療実績

小児がんに対する陽子線治療の有用性は、2次発がんを含めた有害事象の低減という観点から明らかだが、エビデンスとして公表されてい

る論文は限定的である。X線治療と陽子線治療の有効性や安全性（特に晩期障害）を直接比較した前向き無作為化比較試験は存在しない。小児がんにおけるエビデンスの構築は、その希少性に加え、治療の細分化により症例集積が難しく、大規模な臨床試験の実施は困難とされる。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、倫理的な側面から今後も実施は困難であろう。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。

一方で陽子線治療がX線治療と同等の治療成績を達成していることは、無作為化比較試験ではないものの、複数の後方視的・前方視的報告で示されており⁷⁾¹⁰⁾、実際に2次発がんがX線治療に比べて陽子線治療で少なかったとする報告も存在する¹¹⁾。本邦からの多施設共同研究による後方視的解析でも良好な治療成績が示されている¹²⁾。正常組織の耐用線量の観点からX線による治療が不可能・不適切と判断された症例でも、陽子線治療は可能であり、一定の治療効果が示されている（表1）。

表1 本邦における小児がんに対する陽子線治療の治療成績（多施設共同研究による後方視的解析結果）（参考文献12より）

症例数(人)	生存率(%)				
	1年	3年	5年	10年	
全症例	343	83	67	61	59
初回治療症例	257	87	74	70	-
再発治療症例	86	71	50	36	-
X線治療不可能症例*	41	71	50	31	26
X線治療不適切症例**	99	82	63	51	44

X線治療不可能症例*：毒性リスクの観点からX線治療が非適応と判断された症例

X線治療不適切症例**：正常組織への過剰線量のためX線治療が不適切と判断された症例

陽子線治療の立ち上げに向けて

本院に導入される陽子線治療装置は、北海道大学と日立が共同開発した動体追跡照射機能を搭載したスポットスキャンニング照射専用小型装置である。治療装置の詳細は別項に譲るが、様々な形状の腫瘍に精密な治療が可能であり、幅広いニーズに応じた治療が提供できる。しかし、装置だけでは安全な陽子線治療を提供することはできず、円滑な運用には人的資源の充実と運営システムの構築が必要である。

人的資源に関しては専属の医師、医学物理士、診療放射線技師、看護師が必須である。高精度機器には高度な機器管理が求められるため、本学でも複数の医学物理士を確保する予定である。治療に必要な技能を習得するために、既存の陽子線治療施設への中長期的な研修を組み、良質な治療を提供できる体制作りを現在進めているところである。

上記の人員以外にも情報管理士といった新たな職種の雇用も検討課題の一つである。これは、2016年5月から本邦で開始された全例登録に対応するためである。全例登録では、陽子線治療を行った全症例のデータを全国統一のデータベースに登録する。データベースへの登録作業は症例の治療開始時の情報だけでなく、治療終了後の病勢や有害事象についても行う必要がある。しかも、現時点では、この作業は対象症例の死亡が確認されるまで続く。症例の蓄積に伴う膨大なデータの登録、管理、運用を行うに当たり、現有の人材では不十分であり、情報管理士を含めた人材確保に関して十分に検討する必要があると考えている。

診療体制について

本学はがん拠点病院であるとともに国内に15施設指定されている小児がん拠点病院でもあり、小児がん診療には精力的な取り組みが行

われている。小児がん拠点病院と併設した形で陽子線治療が行える施設は現状国内で数施設のみである。このため、他施設からの問い合わせに柔軟に対応し受け入れる体制を構築する必要がある。

小児がんに対する陽子線治療においては、小児科、小児外科、麻酔科、脳神経外科や整形外科などの多くの診療科との連携が必須である。当大学でも、より強固なチーム医療を目指した組織作りが始まっている。これらの連携の中では麻酔科との連携も重要である。

放射線治療中の体位保持は極めて重要だが、陽子線治療に要する照射時間は約20～30分、長い場合は45分以上に及ぶ。このため、照射中の安静を保持するための鎮静や麻酔の処置といった侵襲的介入が必要になる場合がある。多くの施設では、これらの侵襲的処置を極力抑えるための事前準備（プレパレーション）が行われている。プレパレーションとは、事前に治療環境を見学し、医療従事者と交流をもち、一連の治療工程を体験するといった作業を通して、患児が段階的に治療の目的や工程を理解し、不安やストレスを和らげ、能動的に治療に望むための態勢作りである。全身麻酔を用いずにプレパレーションと鎮静のみで多くの患児に陽子線治療を提供している施設も存在する¹³⁾。しかし、乳幼児における治療や全脳全脊髄照射などの広範な領域を長時間かけて照射する症例では、静止を持続できない患者が想定される。従って、本院でも全身麻酔下での治療ができる体制作りを前提として進めていく必要がある。

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。当センターでの陽子線治療の提供開始を円滑に進め、最適な治療を小児がんに苦しむ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) "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)
- 2) 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* 2007; 297: 2705-15.
- 3) 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* 2009; 27: 2356-62.
- 4) Turcotte LM, Whitton JA, Friedman DL, Hammond S, Armstrong GT, Leisenring W, Robison LL, Neglia JP. Risk of Subsequent Neoplasms During the Fifth and Sixth Decades of Life in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3568-75.
- 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* 2016; 94: 800-7.
- 6) 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* 2014; 113: 77-83.
- 7) Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, Friedmann AM, Yong Yeap B, Goebel CP, MacDonald SM, Grosshans DR, Rodriguez-Galindo C, Marcus KJ, Tarbell NJ, Yock TI. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3762-70.
- 8) "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)
- 9) 櫻井英幸, 奥村敏之, 石川 仁, 福光延吉, 栗飯原輝人, 大西かよ子, 水元斉志, 大城佳子, 沼尻晴子, 滝澤大地, 斉藤 高, 田中圭一, 加沼玲子, 三浦航星, 坪井泰次, 榮 武二. 粒子線治療の適応疾患と世界動向. *月刊カレントセラピー* 2016; 34: 418-423.
- 10) Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F, Van Damme N, De Ruysscher D. Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 267-78.
- 11) 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* 2014; 120: 126-33.
- 12) 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* 2016; 5: 1519-25.
- 13) Mizumoto M, Oshiro Y, Ayuzawa K, Miyamoto T, Okumura T, Fukushima T, Fukushima H, Ishikawa H, Tsuboi K, Sakurai H. Preparation of pediatric patients for treatment with proton beam therapy. *Radiother Oncol* 2015; 114: 245-8.

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：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* 2014; 34(12): 7383-8.
2. Iwama K, Yamazaki H, Nishimura T, Oota Y, Aibe N, Nakamura S, Ikeno H, Yoshida K, Okabe H. Frequency and predisposing factors for interfractional rectal displacement requiring repeated precaution in prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiation therapy. *Anticancer Res* 2014; 34(12): 7373-8.
3. 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* 2014; 55(3): 575-82.
4. Kodani N, Okuyama C, Aibe N, Matsushima S, Yamazaki H. Utility of additional delayed post-therapeutic ¹³¹I whole-body scanning in patients with thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2012; 37(3): 264-7.