

# 小児・AYA (Adolescent and young adult) 世代のがんと陽子線治療

## 1 小児・AYA世代のがんの特徴

小児がんは、きわめて稀少ながんであり、日本では年間約2,500例が発症している<sup>1)</sup>。そのうち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、残る半数は脳脊髄や頭頸部、体幹部、四肢などに発症する固形がんである。

小児がんには、脳腫瘍、肉腫、胎児性腫瘍など、多種の組織型の腫瘍が発症し、それぞれが多様性に富んだ経過をたどることも大きな特徴である。発症時の状態や治療への反応、有害事象についてもさまざまな病態が認められ、患児1人ひとりに個性的な経過がみられる。

小児がんは発見が難しく、進行した状態で見つかることが多いが、治療に対する感受性が高いことも特徴である。現在のがん治療は、化学療法、外科療法、放射線療法が3つの柱であり、それぞれを最適に組み合わせた集学的治療の進歩により、小児がんの約70～80%が治癒する時代となった<sup>1-3)</sup>。現在の標準治療法では、遠隔転移を有する腎芽腫は約90%、神経芽腫では約40%の長期生存が期待できることが知られており<sup>4,6)</sup>、化学療法の感受性が高い腫瘍では、遠隔転移例があっても十分に根治が望める。つまり、小児がんの場合は、成人腫瘍における「根治治療」や「延命治療」といった概念がそのまま当てはまらないことも多いので、診療にあたっては注意を要する。

以上のように、成人のがんと比べると、稀少性、多様性、および高い治癒可能性があることが、小児固形がんの3つの特徴といえる。

小児がん治療の大きな問題点として、その稀少性ゆえに、豊富な経験を持つ専門医が少ないことが挙げられる。小児がんの診療にあたっては、多分野の診療科医師によるカンサーボードを実施するだけでなく、診療に携わる多種のメディカルスタッフとの密接な連携に基づいて十分な意見交換を行った後に、個々の患者の治療選択がなされるべきである。

## 2 小児・AYA世代のがんに対する放射線治療の役割と陽子線治療

小児がんの治癒率の向上によりがんサバイバーが増加し、その生活の質が明らかになるとともに、治療に伴う晩期有害事象が注目されるようになった。放射線治療は重要な局所療法としての役割を担っているが、成長・知能・内分泌機能への影響や、二次がんなどの晩期有害事象と密接な関係が指摘されている<sup>7-10)</sup>。

現在のがんの放射線治療では、X線を用いることが多い。X線は、体内に少しずつ吸収されながら透過していく性質があるため、病巣の部分以外であっても、X線の「通り道」はすべて放射線が照射される。そのため、病巣への線量の集中性を高め、正常組織への線量の低減をはかる治療法として、定位放射線治療や強度変調照射報などの技術開発が進み、成人のがんでは一般の診療技術として比較的広く用いられている。これらの治療法は、小児がんにも応用可能な技術であるが、その実施状況の報告は少ない。

一方で、陽子線治療には、陽子（水素原子核）を用いる。陽子は加速器により光の速さの約60%に加速された陽子線となる。体内に照射された陽子線は、エネルギーに応じて一定の深さで停止し、そのエネルギーを組織に与える。つまり、陽子線をコントロールして腫瘍の位置で止め、かつ腫瘍の形状に合わせて止めることによって、病巣に集中しつつ正常組織への線量の低減をはかることが可能である。小児がんの集学的治療の中で、放射線治療の1つである陽子線治療は、晩期有害事象の低減のためのモダリティとして利用されてきているのが現状である。

X線と陽子線の生体への作用を比較すると、10%程度ではあるが陽子線の作用が強いことが知られている<sup>11)</sup>。実際の治療においては、効果が同等となる線量に換算して投与することで、これまでの小児がんに対するX線治療のプロトコルをもとに治療計画を立てることが可能と考えられる。

## 3 小児・AYA世代のがんに対して陽子線治療の非適応を考慮すべき病態

前述したように、長期的な晩期有害事象の低減が、陽子線治療の第一の利点と

考えられるため、下記の状態の場合は、陽子線治療の非適応を考慮すべき病態である。

#### ①緊急的照射として実施する場合

腫瘍による脳・脊髄の圧迫が急激に発症し恒久的な障害の可能性がある場合、気管気管支または大血管などの圧迫により急激に重篤な状態に至る可能性のある場合には、小児がんにおいても緊急照射が行われる場合がある。このような場合には、最も早期に治療できる放射線治療法について検討し、早急に実施すべきである。

#### ②照射対象部位以外にも多数の活動性病巣が認められ、長期的に予後不良と考えられる場合、および明らかな対症療法として実施する場合

患児に選択できる治療法を考慮したときに、コントロール不良と予想される複数の病巣が多部位に認められる場合には、晩期有害事象の軽減が患児のメリットになりえないため、陽子線治療の適応とすべきではない。ただし、前述したように小児がんには遠隔転移を有する場合でも、十分に根治を望める病態も存在するため、陽子線治療の適応の判断は、関係する多くの診療科の参加により質の担保されたカンサーボードでの議論が必要である。

なお日本の保険適用（平成28年改定版）には、「陽子線治療は、小児腫瘍（限局性の固形悪性腫瘍に限る）に対して根治的な治療法として行った場合にのみ算定し、数カ月間の一連の治療過程に複数回の治療を行った場合でも、所定点数は1回のみ算定する」と記載され、悪性であること、根治的であることを保険適用の条件としている<sup>12)</sup>。

一方で、米国放射線腫瘍学会のモデルポリシー（2017年版）では、小児については悪性・良性を問わず陽子線治療の適応としており、原則として根治的であることを適応条件とするが、対症療法であっても有効性・安全性が優ると判断されれば、陽子線治療の適応としている<sup>13)</sup>。

## 4

### 小児・AYA世代のがんに陽子線治療を実施するうえでの注意点

小児がんを取り扱う陽子線治療施設は、小児がんに精通した小児腫瘍医、放射線腫瘍医、脳神経外科医、整形外科医などの専門医、および関連するメディカル

スタッフが勤務していることが望まれる。

小児がんは集学的治療を実施することが重要であるため、継続すべき化学療法などの標準治療が、陽子線治療を受けるために中止されることは避けるべきである。また、陽子線治療施設が最適な時期に患児を受け入れることが困難な場合も想定される。さらに、治療による有害事象等により全身状態が不良となっている場合も、転院によるリスクが生じることになる。そのような場合は、離れた陽子線治療施設に転院することが必ずしも有益ではない。

個々の患児に有用な陽子線治療を提供するためには、病院間の密な連携のみならず、医療者、メディカルスタッフの密な情報交換が必要である。

## 5 陽子線治療の最近の技術的研究課題

### ①陽子線照射方法の改良による線量分布の改善

多くの施設で用いられている陽子線治療法は、さまざまなフィルターを通して、腫瘍の形状に合わせた陽子線ビームを一度に照射する方法（ブロードビーム法）である。病巣に均等な線量が短時間で投与できるため、呼吸性移動のある巨大腫瘍などには適した治療である。しかし、ターゲットの形状によっては、ターゲット辺縁の近位部に余分な高線量域が生じることや、フィルターからの不要な中性子線の発生があり、二次がんの発生の要因になりうることが指摘されている<sup>14)</sup>。

そのため、数ミリの小さなビームを用いて、ターゲットを塗りつぶすように照射するスキヤニング法を取り入れる施設が多い。ターゲット辺縁の高線量域が生じることがないこと、また中性子の発生が少ないことが利点である。また、ターゲットおよび周辺臓器の線量を容易に変化させることが可能であるため、強度変調陽子線治療（intensity modulated proton therapy：IMPT）が可能となる<sup>15)</sup>。呼吸性移動臓器への対策や線量分布の最適化などの問題点はあるが、今後の主流になっていく照射法である。

### ②スパーサーを用いた安全性の向上

放射線治療計画においては、正常組織への線量を可能な限り低下させる努力を要する。しかし、照射したい病巣と問題となる正常組織が接している場合には、陽子線を用いて線量分布を改善しても正常組織への線量低減が十分にできず、目

的とする根治的な放射線量を投与できないことが想定される。

このため、人為的に腫瘍と正常組織の間のスペースを空けるための技術が開発されている。具体的には、手術操作でスパーサーと呼ばれる物質を挿入するもの、また注射器等を用いてゲル状の物質を投与するものなどがある<sup>16, 17)</sup>。体内に挿入する物質としては、吸収性の素材の開発が期待されている。

#### 参考文献

- 1) 公益財団法人がん研究振興財団：「がんの統計'16」
- 2) Cancer Research UK : Children's cancer survival statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/childrens-cancers/survival>  
(アクセス日, 2018/2/26)
- 3) American childhood cancer organization : US childhood cancer statistics. <https://www.acco.org/us-childhood-cancer-statistics/> (アクセス日, 2018/2/26)
- 4) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会 (編):小児腫瘍組織カラーアトラス 第4巻 小児腎腫瘍, 金原出版, 2008
- 5) Oue T, Fukuzawa M, Okita H, et al : Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol : a report from the JWiTS group. *Pediatr Surg Int* 25 : 923-929, 2009
- 6) Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al : The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system : an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27 : 289-297, 2009
- 7) Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al : Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer : the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 19 : 3163-3172, 2001
- 8) Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al : Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 297 : 2705-2715, 2007
- 9) Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al : Second neoplasms in survivors of childhood cancer : findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 27 : 2356-2362, 2009
- 10) Tukenova M, Diallo I, Hawkins M, et al : 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
- 11) Paganetti H : Nuclear interactions in proton therapy : dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles. *Phys Med Biol* 47 : 747-764, 2002
- 12) 保医発0304第3号 : p.471 (アクセス日, 2018/2/26)
- 13) ASTRO model policies, 2013.  
[https://www.astro.org/uploadedFiles/\\_MAIN\\_SITE/Daily\\_Practice/Reimbursement/](https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/)

- Model\_Policies/Content\_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf (アクセス日, 2018/2/26)
- 14) Schneider U, Hälgl R : The impact of neutrons in clinical proton therapy. *Front Oncol* 5 : 235, 2015
  - 15) Mohan R, Grosshans D : Proton therapy - Present and future. *Adv Drug Deliv Rev* 109 : 26-44, 2017
  - 16) Fukumoto T, Komatsu S, Hori Y, et al : Particle beam radiotherapy with a surgical spacer placement for advanced abdominal leiomyosarcoma results in a significant clinical benefit. *J Surg Oncol* 101 : 97-99, 2010
  - 17) Karsh LI, Gross ET, Pieczonka CM, et al : Absorbable Hydrogel Spacer Use in Prostate Radiotherapy : A Comprehensive Review of Phase 3 Clinical Trial Published Data. *Urology* 115 : 39-44, 2018