

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

日本放射線腫瘍学会・日本小児血液がん学会 編

ガイドライン作成委員会

委員長

櫻井 英幸（筑波大学・医学医療系・放射線腫瘍学）

委員（五十音順）

相部 則博（京都府立医科大学・放射線科）

阿江 啓介（癌研究会有明病院・整形外科）

秋元 哲夫（国立がん研究センター病院・放射線治療科）

石田 裕二（静岡県立静岡がんセンター・小児科）

岩田 宏満（名古屋市立西部医療センター・名古屋陽子線治療センター・陽子線治療科）

大島 淳二郎（北海道大学病院 小児科）

淡河 恵津世（久留米大学・放射線科）

河村 淳史（兵庫県立こども病院 脳神経外科）

小阪 嘉之（兵庫県立こども病院 血液腫瘍内科）

角 美奈子（癌研究会有明病院・放射線治療科）

副島 俊典（兵庫県立粒子線医療センター附属神戸陽子線センター・放射線治療科）

高田 彰憲（三重大学・放射線科）

出水 祐介（兵庫県立粒子線医療センター附属神戸陽子線センター・放射線治療科）

寺島 慶太（国立成育医療センター・脳神経腫瘍科）

中尾 朋平（筑波大学・医学医療系・小児科学）

野崎 美和子（獨協医科大学埼玉医療センター・放射線科）

橋本 孝之（北海道大学・医学研究院・放射線医学教室）

原田 英幸（静岡県立静岡がんセンター・放射線腫瘍科）

福島 敬（筑波大学・医学医療系・小児科学）

藤 浩（国立成育医療センター・放射線治療科）

細野 亜古（国立がん研究センター東病院）

正木 英一（亀田総合病院・放射線科）

水本 斉志（筑波大学・医学医療系・放射線腫瘍学）

宮地 充（京都府立医科大学・小児科）

茂木 厚（国立がん研究センター東病院・放射線治療科）

森脇 健介（神戸薬科大学・医療統計学研究室）

山本 哲哉（横浜市立大学・脳神経外科）

専門委員（五十音順）

日本脳神経外科学会推薦委員

松尾 孝之（長崎大学・医学部・脳神経外科学）

松村 明（筑波大学・医学医療系・脳神経外科学）

日本整形外科学会推薦委員

高橋 満（静岡県立静岡がんセンター・整形外科）

実務協力者（五十音順）

斉藤 高（筑波大学・医学医療系・放射線腫瘍学）

鈴木 涼子（筑波大学・医学医療系・小児科学）

福島 紘子（筑波大学・医学医療系・小児科学）

## 目次

### ガイドラインの基本的事項

#### 総論

##### I. 小児・AYA 世代のがんと陽子線治療

1. 小児・AYA 世代のがんの特徴
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
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
4. 小児がんに関し陽子線治療を実施するうえでの問題点
5. 小児がんに対する陽子線治療の研究課題

##### II. 陽子線治療を用いた小児がん治療におけるシステマティックレビュー

###### SR-1: 陽子線治療の線量分布に対する医学物理学的研究のシステマティックレビュー

SR-1.1: 全脳全脊髄照射 (cerebrospinal irradiation; CSI)

SR-1.2: 頭蓋内局所照射

SR-1.3: 頭頸部, 体幹部照射

###### SR-2: 陽子線治療による二次がん発症に関するシステマティックレビュー

###### SR-3: 陽子線治療の費用対効果に関するシステマティックレビュー

#### 各論

CQ1 髄芽腫に対する陽子線治療は推奨されるか?

CQ2 上衣腫に対する陽子線治療は推奨されるか?

CQ3 頭蓋咽頭腫に対する陽子線治療は推奨されるか?

CQ4 頭蓋内胚細胞腫瘍に対して陽子線治療は推奨されるか?

CQ5 横紋筋肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか?

CQ6 神経芽腫に対して陽子線治療は推奨されるか?

CQ7 骨肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか?

CQ8 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing sarcoma family of tumors, ESFT) に対して陽子線治療は推奨されるか?

CQ9 切除不能または不完全切除された脊索腫、軟骨肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか?

#### 略語集

## Clinical question・推奨一覧

各論

CQ1 髄芽腫に対する術後放射線治療として陽子線治療は推奨されるか？

**推奨**髄芽腫に対する術後放射線治療として、陽子線治療を行うことは推奨できる（エビデンスレベル B、強く推奨）。

CQ2 上衣腫に対する術後放射線治療として陽子線治療は推奨されるか？

**推奨**上衣腫に対する術後放射線治療として、陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベル C、弱く推奨）。

CQ3 切除不能および術後に遺残した頭蓋咽頭腫に対して陽子線治療は推奨されるか？

**推奨**切除不能および術後に遺残した頭蓋咽頭腫に対する放射線治療として、陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベル C、弱く推奨）。

CQ4 頭蓋内胚細胞腫瘍に対する全脳室照射、全脳全脊髄照射において陽子線治療は推奨されるか？

**推奨**頭蓋内胚細胞腫に対する全脳室照射、全脳全脊髄照射において陽子線治療は提案できる（エビデンスレベル D、弱く推奨）。

CQ5 横紋筋肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか？

**推奨**横紋筋肉腫に対して陽子線治療を施行することを提案する（エビデンスレベル C、弱く推奨）。

CQ6 神経芽腫の原発巣に対する放射線治療として陽子線治療は推奨されるか？

**推奨**神経芽腫の原発巣に対する放射線治療として、有害事象の低減が期待できる場合、陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベル D、弱く推奨）。

CQ7 切除不能または不完全切除された小児骨肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか？

**推奨**切除不能または不完全切除された小児骨肉腫に対する放射線治療に陽子線治療を用いることは提案できる（エビデンスレベル C、弱く推奨）。

CQ8 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（Ewing sarcoma family of tumors, ESFT）に対して陽子線治療は推奨されるか？

**推奨**小児 ESFT に対する放射線治療として、有害事象の低減が期待できる場合、陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベル D、弱く推奨）。

CQ9 切除不能または不完全切除された脊索腫、軟骨肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか？

**推 奨** 切除不能または不完全切除された小児脊索腫・軟骨肉腫に対する放射線治療として、陽子線治療を行うことを提案する（エビデンスレベルC，弱く推奨）。

## ガイドラインの基本的事項

### 1. はじめに

小児およびAYA (Adolescent and young adult) 世代のがんに対する集学的治療のなかで、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、二次がんを含む長期の有害事象と密接な関係があることが示唆されている。陽子線治療は、その線量分布上の特性により、腫瘍への効果を保ちつつ正常臓器への線量および照射体積を減らすことで、小児およびAYA 世代の患者の成長/発達障害、認知機能低下、内分泌機能障害、妊孕性低下、二次発がんなどのリスク軽減が期待されている放射線治療である。

本邦においては、陽子線治療が2016年4月から保険収載された初めての疾患が小児がんであり、成人のがんよりも優先的に保険収載された背景がある。しかし、小児がんという稀少疾患に対して、特殊な放射線治療法が保険収載されたため、本領域について専門性の高い知識と経験を有する医療者は限られていると考えられる。また、小児がんに対する陽子線治療は、施設間の連携を進め広域でセンター化すべき医療であるが、どのような患者に優先的に陽子線治療を勧めるべきかを明らかにした指針も認められない。

そこで、小児がんに対する陽子線治療の特徴とこれまでの治療結果を科学的手法で集積し、関係する医療者および患者家族へわかりやすい形で示す事が重要と考えられたため、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会から推薦された委員会を組織し、本ガイドラインの作成に至った。

### 2. ガイドラインの目的と対象

#### (1) 目的

本ガイドラインの目的は、稀少疾患である小児がんに対する陽子線治療についての科学的データを集積し示すことである。これらのデータを示すことによって、医療者と患者・家族の情報共有を深め、十分な情報のもとに意思決定のための資料とすることである。小児がんは、多岐に渡る疾患、病態、患者環境があるため、本ガイドラインの記載内容と異なる診療行為を制限するものではなく、個々の患者の損益を考慮し、最適な治療法の選択が行われることが重要である。

#### (2) 対象

本ガイドラインは、小児およびAYA 世代のがんの診療に携わる医療者を主な対象とするが、医療を受ける患者や家族の医療の理解のための資料としても利用されることを期待している。疾患や治療法に関して、患者・家族と医療者との相互に理解を深め十分な納得の上に、個々の患者にとって最適な治療が実施されることを期待している。また、医療者の教育に利用されることも想定される。対象とする疾患は、小児およびAYA 世代のがんとしたが、クリニカルクエスションとしては小児特有のがんを中心に取りあげることとした。

### 3. ガイドライン作成の経緯

本ガイドラインは、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会により、共同で作成されたものである。両学会から脳腫瘍を含む小児固形腫瘍の診療に携わっている会員を推薦のうえ、作成委員会を組織した。2016年6月18日に第一回作成会議を行い、委員によりシステマティックレビューのテーマや各疾患におけるクリニカルクエスチョンを決定するとともに、各項目について2名以上の作成担当者を決定した。その際、放射線腫瘍医、小児科腫瘍医、小児脳神経外科医などの複数の専門領域の担当者を、各項目にバランスよく配置した。すなわち、単一の専門領域の担当者のみでの作業にならないように、委員の配置を行った。

### 4. ガイドライン作成方法

#### (1) 作成形式

本ガイドラインは、小児がんと陽子線治療についての総論部分と、代表的疾患に特化した各論部分から構成することとした。

総論部分では、小児がんの特徴、陽子線治療の特徴、小児がんに関し陽子線治療を実施するうえでの問題点、などを記載した。また、陽子線治療の利点と考えられる線量分布の改善、二次がん発症率の低減について、システマティックレビューの手法を用いて論文を抽出し、その結果を提示した。陽子線治療では、費用対効果について疑問を持つ医療者も多いと考えられたため、同様にシステマティックレビューの手法を用いてその結果を提示した。これらの総論部分のシステマティックレビューは、臨床的アウトカムに基づく解析では無いため、エビデンスレベルの等級および推奨の強さを明示することは行わなかった。

各論部分は、脳腫瘍を含む代表的な小児固形がんを対象とした陽子線治療の研究状況について、クリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューを実施した。Mindsからの提言<sup>1)</sup>では、稀少疾患などのエビデンスが少ない領域での診療ガイドラインの作成に当たっては、バイアスリスクの評価などに努力を傾けず、全体としてどこまでのエビデンスが得られているかについて、定性的なシステマティックレビューを行う方法が提案されている。各論部分では、クリニカルクエスチョン毎に行われた定性的システマティックレビューをもとに、クリニカルクエスチョンに対する全体的なエビデンスレベルの評価を行い、ガイドライン作成委員会における合議により推奨の程度を決定した。

#### (2) 文献検索

各CQについて2名以上のシステマティックレビュー担当者が決定された。クリニカルクエスチョン毎に文献検索式が決定され、文献データベースであるPubMedから検索式を用いて文献検索が行われた。検索式から得られた文献の表題と抄録内容から、2名以上の担当者が独立して1次文献選択を実施した。1名の担当者のみで抽出された文献は再評価が行

われ、担当者間で協議し最終的に統一された1次選択文献が決定された。その後、1次選択文献の本文の内容を検討し、2次選択文献が決定され、クリニカルクエスションの回答を作成する資料とした。

### (3) エビデンスレベルの等級と推奨の強さの決定

本ガイドラインでは、個々の文献のエビデンスレベルの評価は実施せず、患者にとっての重要なアウトカム（生存、有害事象、QOLなど）に対して、エビデンス総体に基づいてエビデンスレベルの等級を決定した。評価基準は、Minds2014の指針<sup>2)</sup>に基づき4段階評価とした。

#### 【エビデンスレベルの等級】

- A（強）：効果の推定値に強く確信がある。
- B（中）：効果の推定値に中等度の確信がある。
- C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である。
- D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない。

本ガイドラインで扱う疾患は、小児疾患であるという特殊性とその稀少性のため、陽子線治療とX線治療とのランダム化比較試験は存在せず、また、倫理的・社会的側面から今後も行われる可能性は低いと考えられる。このため、エビデンスの評価は、研究デザインを尊重した評価ではあるが、研究デザインによる評価の限界性を考慮し、Minds2014の指針<sup>2)</sup>をもとにエビデンスレベルを判断した。

また、等級を下げる要因として、①バイアスリスク、②非直接性、③非一貫性、④不精確、⑤出版（報告）バイアス、等級を上げる要因として、①介入による大きな効果、②容量一反応勾配、③可能性のある交絡因子による効果の減弱、について会議上で議論した後、に等級を決定した。

推奨の強さについては、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスレベル、益と害のバランス、患者の価値観や希望、負担、およびコストや資源を考慮し総合的に判断すべきであるが、小児腫瘍という疾患特異性を考慮して、特に有害事象（害）を重要視して推奨の強さを決定した。

推奨の強さは、基本的に4つのカテゴリー（強く推奨、弱く推奨、弱く推奨しない、強く推奨しない）のいずれかに決定した。推奨の強さを決められないときは「なし」を選択する事とした

委員による推奨決定会議にて、システマティックレビューの結果と推奨文案が提示され、文言の訂正と推奨の程度を合議した後に、アウトカム全般にわたる全体的なエビデンスレベルの等級および推奨の強さを委員の挙手により決定した。一度目の挙手で2/3を超えた場合は決定とするが、満たなかった場合は、再度議論した後に挙手を行い、1/2を越える



場合に決定とした。結論に至らない場合には、無記名投票も想定していたが、最終的に実施された CQ は無かった。

#### 推奨会議

小児・AYA 世代の陽子線治療ガイドライン第 3 回委員会（2017 年 7 月 15 日@フクラシア東京ステーション）

小児・AYA 世代の陽子線治療ガイドライン第 4 回委員会（2018 年 4 月 13 日@横浜 TKP ランドマークタワー）

#### 5. ガイドラインの外部評価とパブリックコメント

本ガイドラインは、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会により、共同で作成されたものであるが、代表的疾患として、脳腫瘍および骨軟部腫瘍を含むため、両学会のガイドライン委員会とともに、日本脳神経外科学会、および日本整形外科学会から外部評価を受けた。また、2018 年〇月〇日から〇月〇日の間、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会のホームページを通じて、患者・市民から意見公募が行われた。これらの外部評価による意見をもとに最終稿が作成され、日本放射線腫瘍学会および日本小児血液・がん学会の承認を経て発刊に至った。

#### 6. ガイドラインの公開と改定

本ガイドラインは出版後 1 年間、日本放射線腫瘍学会、日本小児血液・がん学会のホームページに公開予定とする。改定は 5 年後に行う予定である。推奨が大きく変更になるような研究成果が公表された時には、その都度改定を検討する。

#### 7. 資金と利益相反

本ガイドラインの作成のため、公益財団法人がんの子供を守る会による研究助成を受けた。また、国立研究法人日本医療研究開発機構における革新的がん医療実用化研究事業「小児がん、AYA 世代のがんの標準的治療法の開発に関する臨床研究（領域 6-1）」研究開発課題名：小児および AYA 世代の横紋筋肉腫およびユーイング肉腫患者に対するリスク層別化臨床試験実施による標準的治療法の開発（研究代表者、細井創）による研究助成を受けた。

日本放射線腫瘍学会の利益相反に関する指針に従って、作成委員、専門委員、実務協力者について利益相反の申告を得たので下記に示す。ただし、本ガイドラインの作成は、医療および関連領域の専門家が、科学的に公平な立場で実施したものであり、特定の団体や医薬品、医療用装置等との利害関係により影響を受けたものではない。

## 1) 経済的 COI

1. 役員・顧問職：なし
2. 株：なし
3. 会議出席・講演料など：なし
4. 原稿料など：なし
5. 研究費：味の素株式会社，株式会社日立製作所，立山マシン株式会社
6. 奨学（奨励）寄附金：大塚製薬株式会社，バイエル薬品株式会社，ファイザー株式会社，サノフィ株式会社
7. 寄附講座への所属：なし
8. その他の報酬：旭化成ファーマ、デロイト・トーマツ・コンサルティング、武田薬品工業、アステラス・アムジェン・バイオフーマ

## 2) アカデミック COI

1. 自らの学術論文を引用している  
SR-3 費用対効果：（文献9）藤 浩  
CQ-2 上衣腫：（文献2）水本斉志，山本哲哉，櫻井英幸  
CQ-5 横紋筋肉腫：（文献8）福島 敬，櫻井英幸  
CQ-6 神経芽腫：（文献1）藤 浩，石田裕二 （文献5）水本斉志，福島 敬，櫻井英幸
2. 所属機関は粒子線治療施設である  
櫻井英幸，秋元哲夫，石田裕二，岩田宏満，大島淳二郎，河村淳史，小阪嘉之，副島俊典，出水祐介，中尾朋平，橋本孝之，原田英幸，福島 敬，細野亜古，水本斉志，茂木厚，松村 明，高橋 満，斉藤 高，鈴木涼子，福島紘子

## 参考文献

- 1) Mindsからの提言 稀少疾患など，エビデンスが少ない領域での診療ガイドライン作成 <http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/Proposal2.pdf>
- 2) 監修（福井次矢，山口直人），編集（森實敏夫，吉田雅博，小島原典子），Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014，医学書院

## I. 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 2500 例が発症している (1)。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、患児一人一人に個性的な経過が見られる。

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のも特徴である。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 (1-3)。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 (4-6)、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、成人腫瘍での「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上で注意を要する。

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つの特徴と言える。

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。小児がんの診療当たっては、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とともに、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 (7-10)。

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ゆく性質があるため、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。このため、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計る治療法として、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、陽子線治療では、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%に加速された後に陽子線となる。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計ることが可能である。つまり、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(11)。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線治療のプロトコールをもとに治療計画をた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、陽子線治療を利用するための第1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、及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得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。

なお日本の保険適応(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、数か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応の条件としている(12)。

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判断している(13)。

#### 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、小児がん精通小児腫瘍医、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、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ような場合も、転院によるリスクが生じることになる。このような場合は、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場合がある。

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得ることが指摘されている (14)。

このため、数 mm 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 (IMPT: intensity modulated proton therapy) が可能となる (15)。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、今後は主流になってゆく照射方法である。

##### 2) スペ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が必要である。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、手術操作でスペ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 (16-17)。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. がん統計'16 公益財団法人がん研究振興財団
2. Cancer Research UK. Children's cancer survival statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/childrens-cancers/survival> (2018/2/26 に検索)
3. American childhood cancer organization. US childhood cancer statistics. <https://www.acco.org/us-childhood-cancer-statistics/> (2018/2/26に検索)
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、東京、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* 2009; 25:923-9.
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* 2009; 27:289-97.
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* 2001;19:3163-72.
8. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007; 297:2705-15.
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* 2009; 27:2356-62.
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* 2010; 19:707-15.
11. Paganetti H. Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles. *Phys Med Biol* 2002; 47:747-64.
12. 保医発 0304 第 3 号 : p.471 (2018/2/26 に検索)
13. ASTRO model policies (2013).  
[https://www.astro.org/uploadedFiles/MAIN\\_SITE/Daily\\_Practice/Reimbursement/Model\\_Policies/Content\\_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf](https://www.astro.org/uploadedFiles/MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf) (2018/2/26に検索)
14. Schneider U, Halg R. The impact of neutrons in clinical proton therapy. *Front*

Oncol 2015; 5:235.

15. Mohan R, Grosshans D. Proton therapy - Present and future. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 109:26-44.
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* 2010; 101:97-9.
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* 2017