

IV. 白血病

1. 放射線療法の目的・意義

小児白血病における放射線治療の役割は、近年強力な化学療法が導入されたため、中枢神経予防照射、骨髄移植の前処置としての全身照射 (TBI)、髄外再発に対する放射線治療などに限定されてきた

1) 急性リンパ性白血病

急性リンパ性白血病 (ALL) の化学療法による初期の臨床試験では、中枢神経白血病の発現が多く、その中枢神経再発後の予後はきわめて不良であった。St. Jude Children's Research Hospitalのランダム化臨床試験により、頭蓋・脊髄照射による中枢神経予防治療の必要性が明らかとなった。近年、三者髄注 (メソトレキセート、シタラピン、プレドニン) により頭蓋・脊髄照射を外す試みがなされているが、T細胞性-ALLとB前駆細胞性-ALLともに、治療開始前の白血球数10万以上の高リスク群には頭蓋照射が必要とされている。

2) 急性骨髄性白血病

急性非リンパ球性白血病 (ANLL) の大半が急性骨髄性白血病 (AML) である。強力な化学療法により無病生存率の向上が得られるようになった¹⁾。

2. 病態による放射線療法の適応

一次治療の中では (A) 予防的全頭蓋照射、(B) 骨髄移植の前処置としての全身照射、(C) 髄外再発病変 (中枢神経・辜丸・卵巣・眼球・腎臓など) への照射がある。

- (A) 予防的全頭蓋照射は、寛解導入療法直後の中枢神経予防相において三者髄注と併用して行われる。
- (B) ALL二次寛解時とANLL初回寛解時にはTBIを含む強力な化学療法による前処置後の造血幹細胞移植が有効である。
- (C) 初診時や再燃時に髄外病変が認められる場合、腫瘍量減量や症状緩和を目的として病巣に局限した放射線治療が行われる。

3. 放射線治療計画

(A) 予防的全頭蓋照射

1) 標的体積

GTV：予防的照射であるのでGTVはない。

CTV：全頭蓋内の髄液が存在するくも膜下腔。

PTV：CTVにセットアップマージンをつけてPTVとする。中枢神経予防照射野としては前頭蓋窩の篩板から、網膜後部、視神経に沿うくも膜下腔を十分に含む全頭

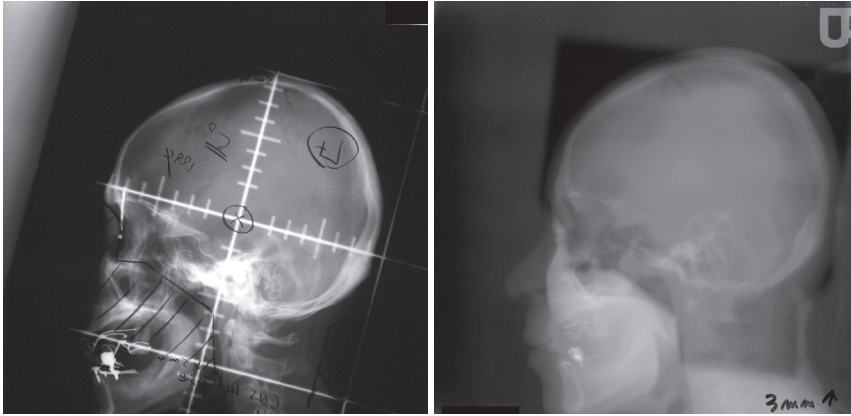


図1. “stepped” field (ヘルメット型)
 (Yoshio Arai, MD. University of Pittsburgh Physicians 提供)

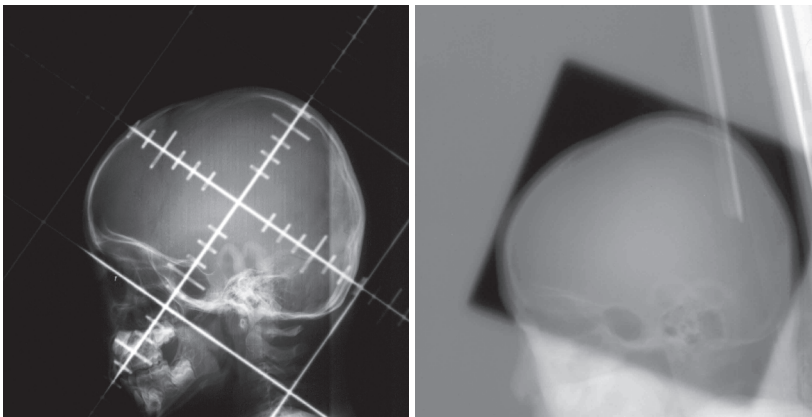


図2. 矩形照射野
 (両目尻にマーキングし、同部で水平ビームになることを確認)

蓋内くも膜下腔，尾側は第2頸椎下縁までを含む範囲とする。⁶⁰Coで照射する場合は，線量の均一性を保つため，頭蓋骨の外側1cmのマーzinは取る必要がある。

2) 二次元治療計画

上記のPTVを含むようにマルチリーフコリメーターもしくは低融点鉛ブロックを用いた“stepped” field (ヘルメット型) が望ましい (図1)²⁾。こうした装置のない施設では，簡便な矩形照射野でも注意深くシミュレーションを行えば，中枢神経再発は5%以下と従来の報告と変わらない (図2)。水晶体保護の為に，眼球面で左右水平ビームとなるように，ガントリーを後頭部方向に約4～5度振ることも考慮する。

(B) TBI : TBIについては成人白血病の項目を参照すること

(C) 髄外浸潤・再発病変への照射**1) 標的体積**

GTV：画像診断で認められる髄外再発病巣。

CTV：進展予測範囲をとる方が良いとのエビデンスはない。

PTV：CTVにセットアップマージンをつけてPTVとする。

2) 治療計画

他の小児がんの照射法に準じる。髄外白血病病変（中枢神経、辜丸、卵巣、眼球、腎臓など）への照射時に、三次元治療計画法が有用な場合がある。

4. 放射線治療**1) 照射法**

再現性を確保するために、シェルなどの固定具をできるだけ使用する。頭蓋照射では、左右対向二門照射が基本である。

2) 線量分割**(A) 予防的全頭蓋照射**

東京小児がん治療研究委員会では、ALLの6歳を越える高リスク群の患児に対しては、総線量18Gy/10~12回/2~3週間（1回線量は1.5~1.8Gy）、6歳以下には12Gy/8回/2週間で治療される。

(B) TBIは成人白血病を参照すること。

(C) 髄外浸潤・再発病変への照射

ALL中枢神経再発時の二次寛解時には造血幹細胞移植療法を施行する。その際に、中枢神経白血病をコントロールするために、TBIの前に7.5~10.5Gy/5~10回/1~2週間（1.5Gy/回）の頭蓋照射を追加する必要がある。予防的头蓋照射後の中枢神経再発では総線量を7.5Gyとする。

辜丸再発では、両側辜丸・副辜丸を照射野に含み、総線量24~25Gy/12~18回/3~4週を前方一門で照射する³⁾。電子線あるいは高エネルギーX線（必要なボラスを使用すること）を用い、陰茎は照射野から外す。

腎臓再発の場合は15Gy/8~10回/2~4週を照射し、また両側であれば腎臓の耐容線量を考慮して6~10Gy/4~7回とし化学療法と併用する⁴⁾。

AML初診時に中枢神経白血病が認められた場合の治療線量は、2歳未満の患児では20Gy/10~14回/2~3週間、2歳以上3歳未満では24Gy/12~16回/2~3週間、3歳以上では30Gy/15~20回/3~4週間である¹⁾。

3) 併用療法

ALLは寛解導入療法→中枢神経予防療法→初期強化療法→定期強化療法→維持療法としての化学療法が行われる。その中枢神経予防相において、予防的全頭蓋照射が行われる。

5. 標準的な治療成績

国立小児病院におけるALL予防照射野は矩形照射野を用いたが、中枢神経単独再発例は5%であり、59例中42例(71%)に寛解が維持されている。

欧米では、ALLは全身治療として化学療法と中枢神経再発予防治療(髄注化学療法、または全頭蓋照射)にて60~70%が治癒する。

6. 合併症

予防的頭蓋照射の合併症としては、成長障害と性的成熟障害、知能障害などが見られており、頭蓋照射線量を24Gyから18Gyに減らすことにより成長ホルモン分泌障害や知能障害が認められなくなっている⁵⁾。放射線照射による脳内微小循環系の血管内皮細胞障害が発現する前に、髄鞘(myelin)を維持する乏枝神経膠(oligodendrocyte)が小線量の放射線により障害を受けるので⁶⁾、髄鞘化(myelination)が急速に進む乳幼児には特に注意せねばならない。分割線量を1.5~1.8Gyに下げたり、1日2回照射(照射間隔を6時間以上あける)の過分割照射法にすることにより有害反応の発生頻度を低く抑制することができる。しかし、従来放射線治療の合併症と言われていた成長障害が、化学療法やステロイド剤による有害反応でもあるとされてきている。知能障害においても、18Gy頭蓋照射・メソトレキセート髄注併用群とメソトレキセート髄注単独群とのランダム化比較試験の検討では有為差がなく、両者ともに知能障害を半数以上に認めている⁷⁾。

予防的頭蓋照射による二次がん累積リスクは導入化学療法寛解30年後では20.9±3.9%とされ、頭蓋照射を行わない群の0.95±0.9%よりも高いリスクである。しかし、予後不良とされる発がんは初期の10年に認められており、遅い時期の二次がんは良性腫瘍とされている⁸⁾。

骨髄移植療法の前処置として通常行われている分割照射のTBI(線量・分割・期間などは成人に準じる)は1回照射のTBIと比べて成長障害などの障害が少なく、成長ホルモン分泌にも影響を与えていない⁹⁾。TBIを含む強力な化学療法により溶血性尿毒症症候群の危険性があり、TBI照射時に腎臓の遮蔽(線量を約50%に減ずる)を考慮する。

7. 参考文献

- 1) Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al. Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the Childhood Acute Myelogenous Leukemia Study BMF-87. *J Clin Oncol* 11: 279-286, 1993.
- 2) Cherlow JM, Steinherz PG, Sather HN, et al. The rule of radiation therapy in the treatment of acute lymphoblastic leukemia with lymphomatous presentation: a

- report from the Childrens Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27 : 1001-1009, 1993.
- 3) Askin FB, Land VJ, Sullivan MP, et al. Occult testicular leukemia : testicular biopsy at three years continuous complete remission of childhood leukemia : a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 47 : 470-475, 1981.
 - 4) Stoffel TJ, Nesbit ME, Levitt SH. The role of radiotherapy in renal involvement in acute childhood leukemia. *Radiology* 117 : 687-694, 1975.
 - 5) Halberg FE, Kramer JH, Moore IM, et al. Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22 : 13-16, 1992.
 - 6) Van der Kogel A : Mechanisms of late radiation injury in the spinal cord. *Radiation Biology in Cancer Reserch*. New York, Raven Press. p461, 1980.
 - 7) Ochs J, Mulherm R, Fairclough D, et al. Comparison of neurophysiologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial or parenteral methotrexate : a prospective study. *J Clin Oncol* 9 : 145-151, 1991.
 - 8) Pui CH, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 349 : 640-649, 2003.
 - 9) Brauner R, Fontoura M, Zucker JM, et al. Growth and growth hormone secretion after bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 68 : 458-463, 1993.

(国立成育医療センター放射線治療科 正木英一)