

筑波大学

博士（医学）学位論文

小児がんに対する陽子線治療と X 線治療
の晩期有害事象差の予測研究

2017

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

瀧澤 大地

0. 要旨

I. 背景

- I-1. 小児がん晩期有害事象に関する社会的背景
- I-2. 小児がん晩期有害事象に関する医学的背景
- I-3. 小児腫瘍に対する放射線治療の役割と問題点
 - I-3-1. 小児脳腫瘍
 - I-3-2. 小児体幹部腫瘍

II. 目的

III. 対象と方法

- III-1. 小児脳腫瘍
 - III-1-1. 上衣腫症例と胚細胞腫症例についての線量比較
 - III-1-2. 小児脳腫瘍モデルケースでの線量比較
- III-2. 小児体幹部腫瘍における2次がん発症率の推定

IV. 結果

- IV-1. 小児脳腫瘍
 - IV-1-1. 上衣腫症例と胚細胞腫症例についての線量比較
 - IV-1-2. 小児脳腫瘍モデルケースでの線量比較
- IV-2. 小児体幹部腫瘍における2次がん発症率の推定

V. 考察

- V-1. 小児脳腫瘍
- V-2. 小児体幹部腫瘍

VI. 結論

VII. 引用文献

VIII. 用語集

0. 要旨

目 的： 本研究は、小児がん治療において、X 線治療に比較して陽子線治療を用いることで、晩期有害事象をどれだけ軽減できるかを比較した。陽子線治療を行うことで、共通の条件で陽子線治療を行う場合に比較し、脳の発育障害を低減する効果がどの程度か、2 次発がんはどの程度減るのか、逆に陽子線治療によって晩期有害事象が増えるケースはあるのかといった点を調べた。

対象と方法： 知能発達障害について、2009 年 - 2011 年に治療を行った上衣腫症例 6 例と、胚細胞腫症例 6 例を対象に、陽子線治療、IMRT、3D-CRT、の 3 つの方法で、共通の条件で治療を行った場合に、知能指数 (IQ) の低下量がどれだけ異なるかを調べた。また、腫瘍の大きさが同じで腫瘍の位置が異なるケースと、腫瘍の位置が同じで、腫瘍の大きさが異なるケースをモデルケースとして作成し、腫瘍の部位と大きさが異なる場合にそれぞれの方法での IQ への影響がどれだけ異なるかを調べた。

次に、2 次発がん率について、2011 年 - 2014 年に治療を行った腹部神経芽腫 10 例を対象に陽子線と、IMRT の 2 つの方法で、肝臓、胃、小腸の 2 次発がん率がどれだけ異なるかを比較した。

結 果： 上衣腫症例において、陽子線治療、3D-CRT、IMRT における平均脳線量は、それぞれ処方線量に対し、15.5%、25.8%、26.8%であった。胚細胞腫症例において、陽子線治療、3D-CRT、IMRT における平均脳線量は、それぞれ処方線量に対し、50.6%、63.6%、62.1%であった。平均脳線量の結果と、処方線量、治療時年齢を基に、陽子線治療と X 線治療での 10 年後の IQ の期待値の差を求めた。上衣腫では 3.4-12.8 (中央値 5.7) ポイントの差がつき、胚細胞腫では 1.5-5.3 (中央値 4.35) ポイントの IQ 予測値の差がついた。モデルケースにおいて、陽子線治療は腫瘍が大きく、辺縁に存在する場合ほど、X 線治療に比較し、平均脳線量を大きく減らした。

腹部神経芽腫に対する 2 次発がん率は、IMRT が陽子線に比較して、肝臓、小腸、胃において、それぞれ中央値で 3.62 倍、2.00 倍、2.57 倍高くなった。3 臓器合計の 2 次発がん率は 1.31-43.9 倍 (中央値 2.46 倍) 高くなった。

結 論： 小児脳腫瘍に対し、陽子線治療を用いることで X 線治療に比較して、IQ の継時的な減少を抑制する効果が期待される。特に腫瘍が大きく、辺縁に位置するケースほど陽子線を用いるメリットが大きくなる。

また、小児腹部神経芽腫に対し、陽子線治療を行うことで、X 線治療に比較して、2 次発がん率を 1/2-1/3 程度に低減することが期待される。

I. 背景

I-1. 小児がん晩期有害事象に関する社会的背景

がんは昭和 56 年以降、国民の死因の第一位を占め、国民の 2 人に 1 人はがんに罹患する時代となっている。我が国のがん対策の基本方針は、2006 年に成立したがん対策基本法に基づき、2007 年の第一次がん対策推進基本計画から、その 5 年後の 2012 年に改訂された第 2 次がん対策推進基本計画が策定され現在に至る。このがん対策推進基本計画には、分野別施策およびその成果や達成度を測るための個別目標として 9 項目が設置されている。小児がんはがん研究、がん登録、早期発見など、他の 8 項目とならぶ独立した個別目標となっており、特に「小児へのがん対策の充実」は四つの重点課題項目の一つともなっている。

国内での小児がん罹患患者数は年間 2000 人で稀少疾患である。しかし、4 歳以上の病死の原因の第 1 位であり重要な疾患である。成人がんと比較すると、腫瘍の種類が多く、それぞれが多様性に富む疾患であるのが特徴である。

小児がんの治療成績は手術、放射線治療、抗がん剤などを組み合わせた集学的な治療の進歩によって徐々に改善し、1950 年代で 30%以下であった小児がんの生存率は、現在 80%まで上がってきている。特に骨髄移植や大量化学療法などの抗がん剤治療の進歩が、成績向上に大きく寄与していると考えられるが、放射線治療も非常に有効な治療手段であり、年間約 800 例で用いられている。

一方で、長期生存率の改善に伴い課題となっているのが、晩期有害事象の軽減である。生存率は上がっていても、治療後の生活の質に重大な影響を及ぼすケースも多く、就労、社会的自立などの問題が提起されている¹⁾。平均年齢が 75 歳を超える前立腺がんのような疾患に比べ、治療後の人生が長い小児がんでは、数十年後の晩期有害事象を軽減する意味は大きいといえる。

I-2. 小児がん晩期有害事象に関する医学的背景

小児がんに対する治療について、特に問題になる晩期有害事象として、成長障害と 2 次発がんの 2 点があげられ、小児がん治療の方針を考えるうえで、医学的な難しさの一因となっている。成長障害は骨格の成長が止まるようなもの、臓器機能の成熟、発達が止まるものなどがあげられ、治療が必要ない軽微なものから、心機能障害、肝不全、重度骨髄抑制など日常生活の質を大幅に損なうものや致死的なものまで多岐にわたる。

²⁾⁻⁵⁾ たとえば、放射線治療時に椎体の片側を照射すれば、経時的に反対側は成長し側

弯症になってしまうので、あえて健側も含めて治療するなど、成人治療とは全く異なる観点での治療が考慮される。

臓器機能の成熟、発達障害はあらゆる臓器で見られるが、特に学童期までの小児において、小児脳腫瘍への放射線治療は精神発達遅滞の原因となることが知られている。このため、化学療法を増強し、放射線治療の強度を落として、晩期有害事象を軽減する試みも行われている。⁶⁾⁷⁾

2次発がんについては、体幹部小児がんの原病再発以外での死因の第一位となっており、原病の診断から20年以上たつてからも発症することが知られている。⁸⁾⁹⁾。放射線治療も抗がん剤治療もどちらも2次発がんの原因となることが知られている。特に腹部への照射は、胃腸の2次発がんの原因となり、抗がん剤以上に大きな影響を及ぼす可能性が示唆されている。¹⁰⁾

小児がん治療における、晩期有害事象としての成長障害や2次発がんの問題に対する治療の工夫は、まだまだ基礎となるデータが少なく、研究段階である。ガイドラインも明瞭な基準を示せておらず、臨床現場判断による面が大きいのが実情である。そのため、小児がん治療における長期的な放射線治療の影響を評価する基礎データが必要と考えられる。

こうした背景の中、小児がんに対する放射線治療の手段として、X線治療の方法を、従来の2次元照射から、より高精度で複雑な治療である3次元原体照射や強度変調放射線治療に切り替えることが行われてきている。また、更なる晩期有害事象の低減に向け、国内では小児がんに対し、陽子線治療を受ける症例が増え¹¹⁾、2016年度からは小児がんに対する陽子線治療が保険適応となった。

陽子線は物理特性としてブラッグピークを持つ。陽子線治療は、腫瘍の形状に合わせた拡大ブラッグピークを作ることで、腫瘍の前後の正常組織の被曝線量を X 線治療と比較して下げることができる。(図 1) 結果として、X 線治療と比較して正常組織の晩期有害事象の軽減が期待される。

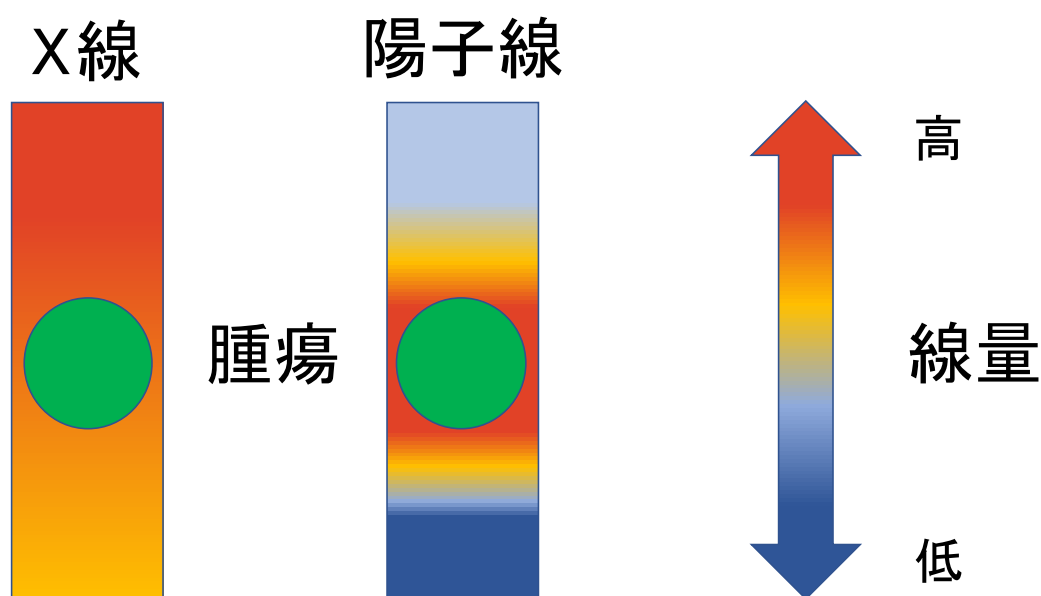


図 1. 陽子線と X 線の線量分布の違い。

しかし、陽子線施設はすべての都道府県にあるわけではなく、保険収載されても、現実には通院などの都合から、X 線治療で治療を受けるケースは多い。小児がんに対する放射線治療時の治療法選択において、具体的かつ、担当となる医療者、患児家族にも理解しやすい指標を提示することは、症例に応じた最適な治療選択につながり、国民健康福祉の向上と医療資源の効率的運用にもつながるものと考えられる。

I-3. 小児腫瘍に対する放射線治療の役割と問題点

I-3-1. 小児脳腫瘍

小児脳腫瘍は小児固形がんの部位別では最多の腫瘍であり、手術を中心に、抗がん剤、放射線治療も行われ、治療成績は徐々に向上している。放射線治療は小児脳腫瘍に対して有効な治療であるが、長期生存例が増えてきている現在において、晩期有害事象に伴う知能発達への影響が大きな問題となる。放射線治療後の知能指数 (IQ: Intelligence Quotient) 低下の程度は、照射時の年齢、線量、照射体積、脳の中での腫瘍の局在と照射部位、といったものに影響を受けることが知られている。⁶⁾⁷⁾¹⁴⁾⁻¹⁹⁾

髄芽腫に対する全脳、全脊髄照射症例 27 例の結果から、ウォルターらは、観察期間中央値 4.8 年において、1 年間に 3.9 ポイントの IQ 低下がみられ、更に時間経過とともに知能低下が継続すると報告している。¹⁸⁾

現在、放射線治療機器の進歩に伴い、世界的に強度変調放射線治療 (IMRT; Intensity Modulated Radiation Therapy) による高精度放射線治療が可能な施設が増えてきている。しかし、IMRT は従来の 3 次元原体照射 (3D-CRT; Three-dimensional Conformal Radiotherapy) に比較して、線量集中性を高め、特定のリスク臓器の線量を減らす効果があるものの、逆に正常組織に対して照射される領域は広がってしまう点が弱点である。例としてシャロンらは回転照射を用いた IMRT により、左右方向からの 3D-CRT での照射に比較して、海馬を含み、記憶機能との関連性が高いことが知られている側頭葉の線量を落としていることを報告している。²⁰⁾ しかし、この方法は結果的に側頭葉線量を落とした代わりに、前頭葉、後頭葉の照射される領域は拡大しており、平均脳線量が 3D-CRT に比較して減らせているかどうかについては報告されていない。

一方、陽子線治療は急峻なエネルギーピークを持ち、病巣への線量集中性を高めつつ、正常組織の照射される範囲を減らすことができる特性により、X 線治療である IMRT に比較して、線量分布上の優位性があることが報告されている。²¹⁾ マクドナルドらは、小児胚細胞腫および、小児上衣腫において、陽子線治療が IMRT と同等の標的体積への線量のカバーを達成しながら、周囲正常組織の線量を減らせることを報告している。

²²⁾²³⁾

以上のような過去の多数の報告から、小児脳腫瘍に対する陽子線治療が、X 線治療に比較し、標的体積に対する線量集中性が高く、周辺正常組織への線量を減らせることは、多くの研究者が認めている。しかし、陽子線を用いることで、正常組織への線量低下から、脳平均線量がどれだけ減り、疾患別に IQ を X 線治療に比較しどれだけ温存できるかという点を解析しているものは少ない。⁴⁸⁾ また、陽子線治療が、どのような位置や大きさの腫瘍に特に有用なのかということをも明らかにした報告はない。

I-3-2. 小児体幹部腫瘍

小児体幹部腫瘍は神経芽腫が最も頻度が高く、大半が副腎後腹膜原発の腹部腫瘍である。シュナイダーらの報告によれば、放射線治療による 2 次発がんの発症率は、照射線量、および照射体積、照射時年齢によって規定され、照射線量・体積を減らすことができれば、2 次発がん率が低下する。²⁴⁾⁻²⁶⁾ しかし、小児の腹部臓器の 2 次発がん率について解析している文献は少なく、⁴⁷⁾ 特に小児の腹部神経芽腫に対する放射線治療の 2 次発がん率についてまとめた報告はない。

今回、代表的体幹部小児腫瘍である神経芽腫を対象として、放射線治療による2次発がん率を解析することは、意義のあることと考えられる。

II. 目的

本研究の目的は、小児がんに対する放射線治療において、陽子線治療がX線治療に比較して、どれだけ晩期有害事象を減らす効果があるのかを定量的に示すことである。陽子線治療がブラッグピークの形成により線量集中性が高く、X線治療に比較して正常組織の被曝量を抑えられることが、これまで数々の文献で報告されており、晩期有害事象の減少が期待される。¹¹⁾⁻¹⁴⁾ 今回我々は、陽子線治療を行うことで、共通の条件でX線治療を行う場合に比較して、脳の発育障害を低減する効果がどの程度か、2次発がんはどの程度減るのか、逆に陽子線によって晩期有害事象が増えるケースはあるのかといった点を調べた。

III. 対象と方法

III-1. 小児脳腫瘍

III-1-1. 上衣腫症例と胚細胞腫症例についての線量比較

小児脳腫瘍に対し陽子線治療を用いることで、X線治療を用いた3D-CRTおよびIMRTに対し、どれだけ脳の発育障害への影響を低減することができるかということについて、平均脳線量をIQの予測式を用いて評価した。

IQ予測式には下記の式に示すマーチャントらの方法を用いた。⁶⁾

$$IQ = 93.11 + (0.028 \times \text{年齢} - 0.0095 \times \text{平均脳線量}) \times \text{時間}$$

*年齢は照射時年齢、平均脳線量の単位はGy、時間の単位は月

この予測式は、マーチャントらが、髄芽腫を中心とした小児の胎児性脳腫瘍に対する、治療線量の異なる全脳照射を含むプロトコールでの治療症例39例を対象に、観察期間中央値42.7ヶ月でのIQの経時的変化の計測を行い、放射線治療とIQの低下の相関する因子を調べた結果として照射時の患児の年齢、平均脳線量、照射後の経過時間に有意相関性を認め、関係性を予測式として示したものである。

対象として筑波大学附属病院陽子線治療センターにおいて 2009 年 - 2011 年に治療を行った上衣腫および胚細胞腫症例を用いた。(表 1) 両腫瘍を選んだ理由は、上衣腫は小児脳腫瘍のなかで、腫瘍の局在に応じた術後腔への局所的照射を行う疾患であること、胚細胞腫は比較的広い範囲の解剖学的な全脳室照射をおこなう疾患であることである。期間内で、広範囲の脳室内播種のために上衣腫で例外的に全脳室を含む照射を行っているもの 1 例については対象から除外し、他は期間内の全例とした。それぞれの症例について、陽子線治療、3D-CRT、IMRT での線量評価を行い、平均脳線量から将来の IQ 予測値を算出した。

表 1. 2009 年 - 2011 年陽子線治療を受けた上衣腫 6 名と、胚細胞腫 6 名

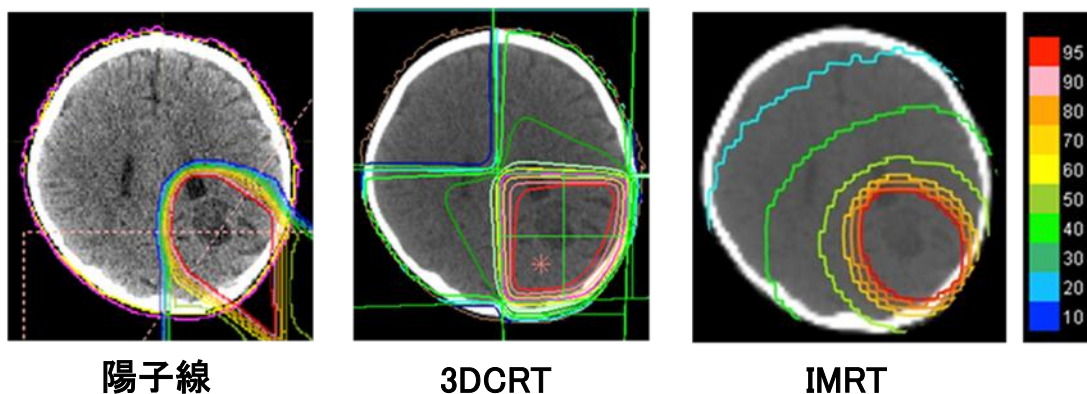
No.	年齢	性別	腫瘍	CTV (cc)	平均脳線量(%)	平均脳線量(%)	平均脳線量(%)	相対線量低下率(%)	相対線量低下率(%)	腫瘍局在
	(y)				[3D-CRT]	[IMRT]	[陽子線]	(3DCRT-陽子線) / 3DCRT	(IMRT-陽子線) / IMRT	
1	6	M	上衣腫	6.9	11	11.5	5.1	53.6	55.7	第4脳室
2	6	M	上衣腫	74	20.5	20.1	14.4	29.8	28.4	第4脳室
3	2	F	上衣腫	6.1	17.8	17.1	6.5	63.5	62	頭頂葉
4	3	F	上衣腫	42.5	30	31.8	15.4	48.7	51.6	後頭葉
5	4	M	上衣腫	116.3	48.5	53.1	34.8	28.2	34.5	後頭葉
6	3	F	上衣腫	48	27	26.9	16.7	38.1	37.9	頭頂葉
7	11	M	胚細胞腫	344.8	74	72.1	61.2	17.3	15.1	松果体
8	16	F	胚細胞腫	150.2	60.5	61.8	48.5	19.8	21.5	松果体
9	10	M	胚細胞腫	168.8	54.5	56.3	42.3	22.4	24.9	下垂体
10	14	M	胚細胞腫	200.6	63	62.7	49.2	21.9	21.5	松果体
11	14	F	胚細胞腫	216.7	67	60.6	55	17.9	9.2	下垂体
12	12	F	胚細胞腫	353.8	62.5	58.9	47.4	24.2	19.5	下垂体

陽子線治療はサーモプラスチックマスクを個別に作成して治療計画および照射を行った。エネルギーは 155 - 250 MeV を使い、リニアアクセラレーターとシンクロトロンを通して、リッジフィルター、マルチコリメーター、ダブルスキュアリングシステム、各症例別に作成したボラスを用いてビームを作成した。計画 CT は 2 mm スライスで撮影した。1 名の患者に対する複数の照射方法において、すべての治療計画は同じ CT を用いて、線量分布がターゲットに関して同等の条件となるように調整し、2 名の放射線専門医が最適と判断するものを作成した。言い換えれば、病巣への線量分布がそれぞれの治療計画で最適となり同等となる様に治療計画を実施した。

臨床的標的体積 (CTV ; Clinical Target Volume) は、上衣腫については術後腔+0.5 cm - 1.0 cm で、胚細胞腫については全脳室+0.5 cm - 1.0 cm で治療を行っている。比較に用いた計画標的体積および、リスク臓器はすべて共通輪郭を放射線治療支援ソフトウェアである MIM (MIM Maestro™) で囲い直して使用した。3 つの計画方法の共通線量制約として、計画標的体積 (PTV ; Planning Target Volume) はすべて 95%線量範囲内に入るものとし、リスク臓器の最大線量は両側水晶体が 4 Gy 未満、脳幹及び視交叉が 50 Gy 未満として作成した。IMRT の計画作成にはヘリカルトモセラピーによる回転照射を用い、3D-CRT の計画作成には眼球を通らない角度からの 2 門以上の固定多門照射を用いた。

それぞれの計画は以上の線量制約を満たす範囲で臨床的に最適化し、可能な限り平均脳線量を落とせるものとした (図 2)。

術後腔局所照射



全脳室照射

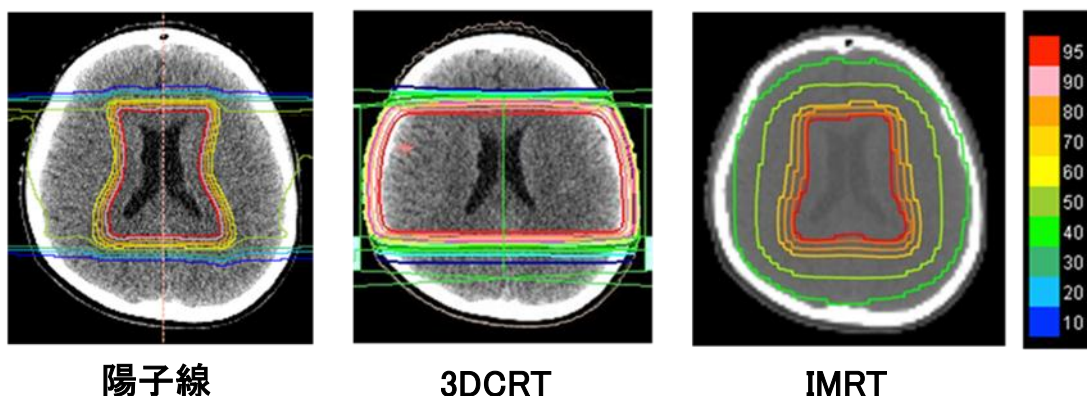


図 2. 上衣腫と胚細胞腫それぞれの、陽子線治療、3D-CRT、IMRT の治療計画例。

陽子線治療計画の拡大ブラッグピーク (SOBP ; Spread-Out Bragg Peak) 幅は 1 cm 単位で PTV の線量制約を満たす範囲で最小の幅を選択した。陽子線計画および 3D-CRT のリーフマージンも PTV の線量制約を満たす範囲で最小のものを選択した。

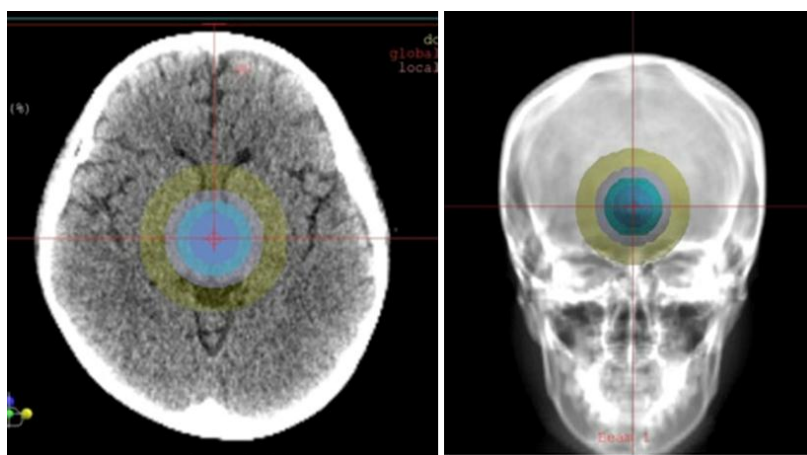
処方線量はそれぞれの症例で、局所照射、全脳室照射に実際に用いた線量とし、上衣腫では 45 - 61.2 Gy (中央値 52.2 Gy)、胚細胞腫で 24 - 30.6 Gy (中央値 30.6 Gy) であった。陽子線の線量は X 線の等価線量として計算を行った。

以上の条件で、陽子線治療、3D-CRT、IMRT それぞれの方法での平均脳線量の結果を統計解析した。統計解析は SPSS による t 検定を行った。

III-1-2. 小児脳腫瘍モデルケースでの線量比較

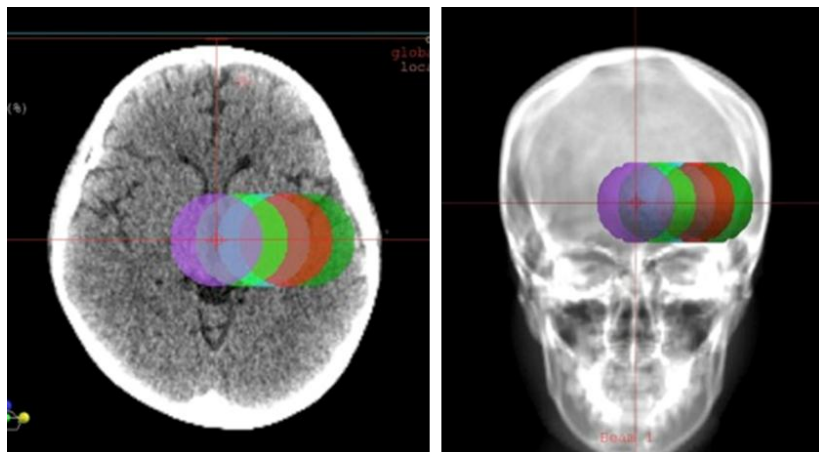
腫瘍の位置と大きさが異なる場合で、それぞれどのような条件で陽子線治療のメリットが大きくなるのか、逆に X 線治療が勝るようなケースもあるのかということについて、標的の大きさが同じで中心座標が異なるケースと、標的の大きさが異なり中心座標が同じであるケースをモデルケースとして作成して解析した。

まず位置が同じで大きさが異なるケースとして、脳の中心部をアイソセンターとして、直径 2 cm、3 cm、4 cm、6 cm の球形の PTV を設定した。(図 3)



・図 3 位置が同じで大きさが異なるケース。

次に直径 4 cm の球形の PTV を脳を中心から左右方向 (X 軸方向) に 1 cm ずつ動かして、位置が異なり大きさが同じケースを作成した。(図 4)



・図 4 位置が異なり大きさが同じケース。

治療計画の線量制約や条件は①と同様として、陽子線治療、3D-CRT、IMRT それぞれの方法での平均脳線量(Gy)/処方線量(Gy)を調べ、相対的脳平均線量低下率(%)を算出した。

なお、相対的脳平均線量低下率は下記の式で定義した。

相対脳平均線量低下率(%)

$$= \frac{\text{IMRT or 3DCRT 脳平均線量 (Gy)} - \text{陽子線脳平均線量(Gy)}}{\text{IMRT or 3DCRT 脳平均線量(Gy)}}$$

Ⅲ－２．小児体幹部腫瘍における２次がん発症率の推定

小児腹部神経芽腫に陽子線治療を用いることで、X線 IMRT での治療に比較して、どれだけ２次発がん発症率が変わるのかという点について、胃、小腸、肝臓について検討した。

対象は筑波大学附属病院陽子線治療センターで、陽子線治療を 2010 年 11 月 - 2014 年 12 月にうけた腹部神経芽腫全例である 10 名を対象とした。これらの症例は、当院院内倫理委員会での承認をえたうえで臨床試験として、法的保護者による文書での包括的な同意を得たうえで治療が行われている。内訳は表 2 のとおりで、男児 6 名、女児 4 名、年齢は 2 - 6 歳、中央値 3 歳であった。原発巣は副腎が 8 例、後腹膜が 2 例であった。神経芽腫国際病期分類 (INSS ; International Neuroblastoma Staging System) Stage は、2 例がステージⅢで、8 例がステージⅣであった。StageⅢで照射を行った 2 例は、いずれも化学療法、手術の後に active な腫瘍が残ったために照射が行われている。処方線量の中央値は 27.9 Gy で範囲は 19.8 Gy - 30.6 Gy であった。PTV の体積は中央値 93.7 cc で範囲は 15.8 cc - 229.5 cc であった。

表 2. 2010 - 2014 年に治療した腹部神経芽腫 10 例

No.	年齢 (y)	性別	局在	PTV (cc)	Prescribed dose	INSS Stage	INSS Risk
1.	4	M	右副腎	146.29	30.6Gy/17fr	Ⅳ	高
2.	3	F	右副腎	149.02	30.6Gy/17fr	Ⅲ	中
3.	2	F	左副腎	102.54	30.6Gy/17fr	Ⅲ	中
4.	6	M	後腹膜	15.78	25.2Gy/14fr	Ⅳ	高
5.	2	M	右副腎	84.83	19.8Gy/11fr	Ⅳ	高
6.	3	M	後腹膜	229.52	30.6Gy/17fr	Ⅳ	高
7.	5	M	右副腎	48.44	19.8Gy/11fr	Ⅳ	高
8.	3	F	左副腎	50.13	19.8Gy/11fr	Ⅳ	高
9.	2	M	右副腎	25.76	19.8Gy/11fr	Ⅳ	高
10.	5	F	左副腎	172.96	30.6Gy/17fr	Ⅳ	高

線量体積分布 (DVH ; Dose Volume Histogram) の比較のため、治療計画は実際に陽子線治療を行った際のCTをもとに、共通のPTVおよび、リスク臓器の関心領域 (ROI; Region Of Interest) をMIM上で作成し、そこに同一のPTVカバーとリスク臓器の線量制約内で、2名の放射線治療専門医が妥当と判断し、臨床的に最適化した治療計画を陽子線とIMRTそれぞれについて作成した。小腸は計画CT範囲に全体積は含まれないものがあるため、頭尾方向でPTVの存在するスライス範囲内での体積を対象とした。CTVスライス計画CTは全例2mmスライスで撮影した。計画の条件として、PTVは処方線量の95%以上で全体積が含まれ、計画全体の最大線量が107%を超えないこととし、健側の腎臓の線量は $V10 < 10\%$ となるように計画を行った。IMRTには10MVの強度変調回転照射法 (VMAT ; Volumetric Modulated Arc Therapy) を用い、陽子線治療はエネルギーとして155 - 250 MeVを用い、リッジフィルター、マルチコリメーター、ダブルスキャタリングシステム、各症例別に作成したボラスを用いてビームを作成した。処方線量はそれぞれの症例で、実際に用いた線量とした。陽子線の線量はX線の等価線量として計算を行った。(図5.)

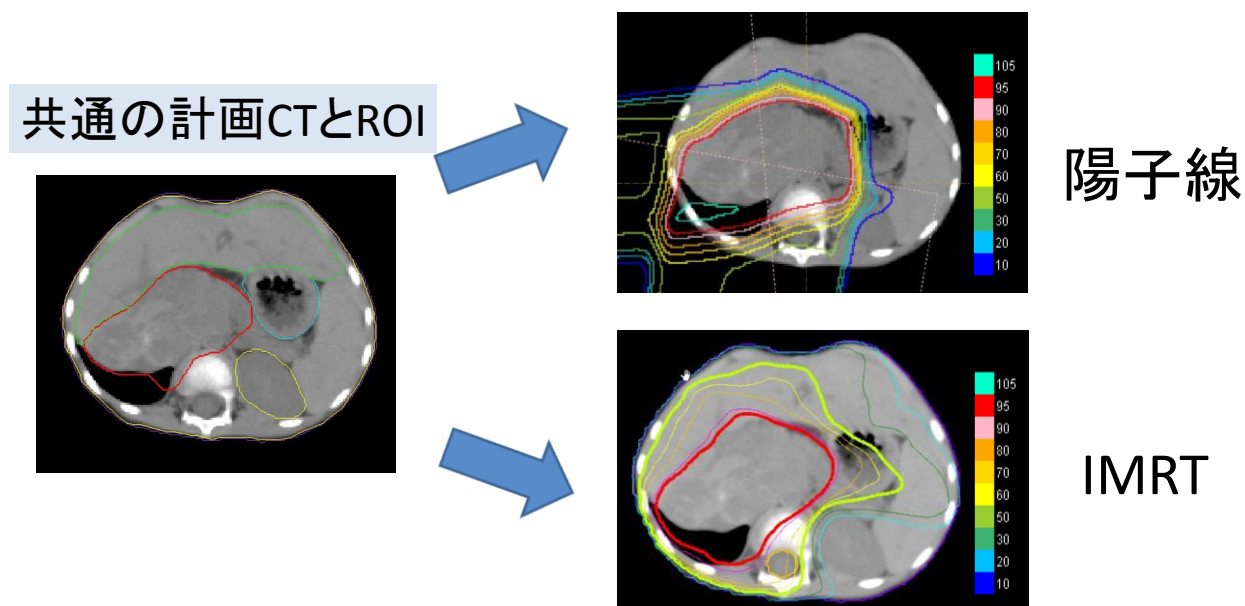


図5. 腹部神経芽腫に対するIMRT、陽子線治療の線量分布図の一例。

臓器別の2次発がんの発症率の算出には、シュナイダーらの方法を用いた。²⁵⁾²⁶⁾ シュナイダーらの方法は、過去の原爆被害による2次発がん報告の結果と、ホジキンリンパ腫に対する放射線治療後の2次発がん率の報告をもとに作成された、以下に示す4つの2次発がん率の算出モデル式を臓器別の実測結果にあてはめ、それぞれの臓器で有意と考えられる2次発がん率の算出モデルを示している。

*RED=risk equivalent dose (単位体積当たりの臓器ごとのリスク等価線量)、D=線量、 D_T =総線量、 $d_f=1$ 回線量、 $\alpha \cdot \beta$ =線量と細胞死の関係を示す線量、細胞生存曲線(LQモデルに)基づく、臓器別の定数、R=細胞レベルでの再増殖、修復が起きた際の影響を考慮した場合の臓器別の定数。

Linear model : 原爆被爆者の2次発がん率から求められた1次関数での2次発がん予測モデル。

$$RED(D) = D$$

Full model : 機械計算によって作られた、分割照射を考慮した2次発がん予測モデル。

$$RED(D) = \frac{e^{-dD}}{\alpha'R} \left\{ 1 - 2R + R^2 e^{\alpha'D} - (1-R)^2 e^{-\frac{\alpha'R}{1-R}D} \right\}$$

$$\alpha' = \alpha + \beta \frac{d_f}{D_T} D$$

Bell shape model : 再増殖、細胞修復がすべての細胞で起きないと仮定した2次発がん予測モデル。(R=0)

$$RED(D) = D \exp(-\alpha'D)$$

Plateau model : 再増殖、細胞修復がすべての細胞で起きると仮定した2次発がん予測モデル。(R=1)

$$RED(D) = \frac{1 - \exp(-\alpha'D)}{\alpha'}$$

・使用した2次発がん率算出モデルはそれぞれの臓器に対し、シュナイダーらが有意とした下記のものを用いた。²⁶⁾

肝臓 : linear model , full model ($\alpha=0.323$, $R=0.29$), bell-shaped model ($\alpha=0.243$, $R=0$), plateau model ($\alpha=0.798$, $R=1$), $\beta=4.3$, $\gamma_e=-0.021$, $\gamma_a=3.6$

小腸 : full model ($\alpha=0.591$, $R=0.09$), bell-shaped model ($\alpha=0.480$, $R=0$), $\beta=8.0$,
 $\gamma_e=-0.056$, $\gamma_a=6.9$

胃 : full model ($\alpha=0.460$, $R=0.46$), bell-shaped model ($\alpha=0.111$, $R=0$) $\beta=9.5$,
 $\gamma_e=-0.002$, $\gamma_a=1.9$

* γ_e および γ_a はそれぞれの臓器での年齢調整変数。

それぞれの臓器全体における2次発がん率を、上記モデル式から求めたREDと、線量体積分布から求めた。

$$OED = \frac{1}{V_T} \sum_i V(D_i) RED(D_i)$$

*OED=organ equivalent dose (臓器ごとのリスク等価線量)、 V_T =臓器全体の体積、
 $V(D_i)$ =線量体積分布

OEDに被曝時の年齢、性別、時間経過に伴う臓器別の定数を加え、2次発がん危険度を求めた。

$$EAR(D, e, a, s) = OED \cdot \beta_{JP} \cdot \exp\left(\gamma_e(30 - e) + \gamma_a \ln\left(\frac{a}{70}\right)\right) \cdot (1 \pm s)$$

*EAR= excess absolute risk (2次発がん絶対危険度)、 e =被曝時年齢、 a =現在年齢、
 s =性別補正值 (女 : 0.17、男 : -0.17)

各モデルで算出した各臓器での2次発がんの発症率を、照射時年齢+潜伏期間（照射後5年-75歳までの範囲で積分し、各臓器別の生涯2次発がん発症率（LAR：Life Attributable Risk）を求めた。⁴⁶⁾

$$LAR(D, e, a) = \int_{a=e+L}^{a_{max}} EAR(D, e, a, s) \cdot \frac{s(a)}{s(e)} da$$

*L=潜伏期間。固形がんであることから5年間として計算した。

各臓器のモデル式ごとのLARの平均値を、各臓器のLARとして、陽子線とIMRTでのLARの差と、平均の検定（t検定）による統計解析を行った。統計解析にはJMP Proを用いた。

IV. 結果

IV-1. 小児脳腫瘍

IV-1-1. 上衣腫症例と胚細胞腫症例についての線量比較

・上衣腫症例（局所照射症例）

上衣腫 6 例の陽子線治療、3D-CRT、IMRT それぞれの方法での平均脳線量について、図 6 に示した。それぞれの方法での平均脳線量は処方線量に対し、15.5%、25.8%、26.8% であった。平均脳線量は陽子線治療がそれぞれ 3D-CRT ($p=0.001$)、IMRT ($p=0.003$) に対して有意に低く、差は 5.7%から 18.3%（中央値 10.5%）であった。陽子線治療の相対的脳平均線量低下率は、3D-CRT に対して 28.2% - 63.4%（中央値 43.4%）、IMRT に対して、28.4% - 62.0%（中央値 44.7%）であった。3D-CRT と IMRT の間には平均脳線量の統計学的有意差はなかった ($p=0.296$)。

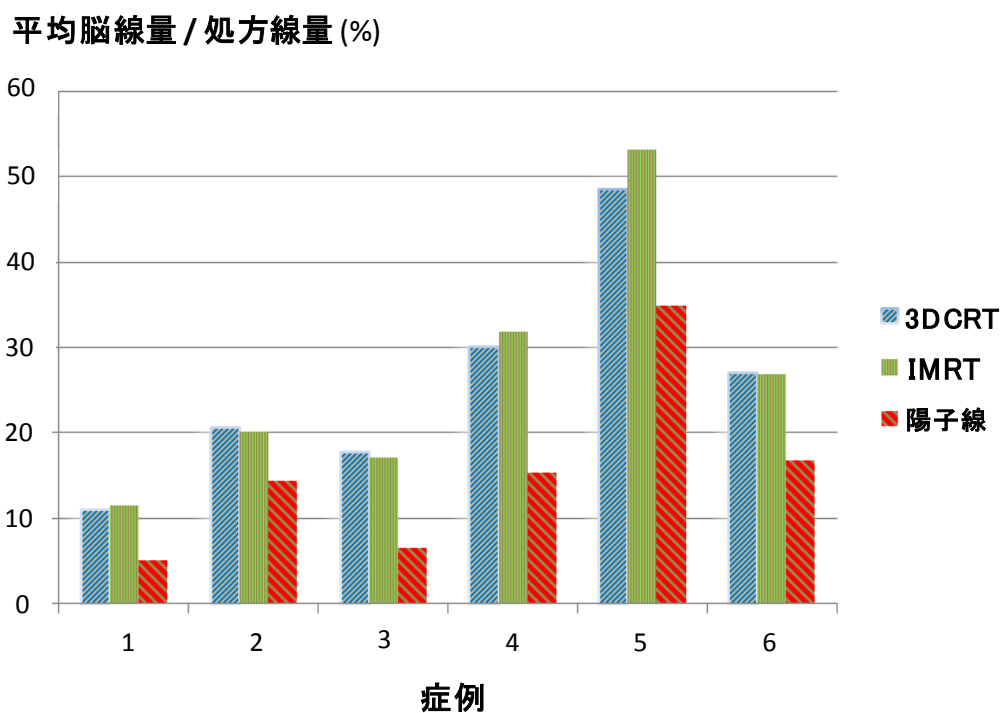
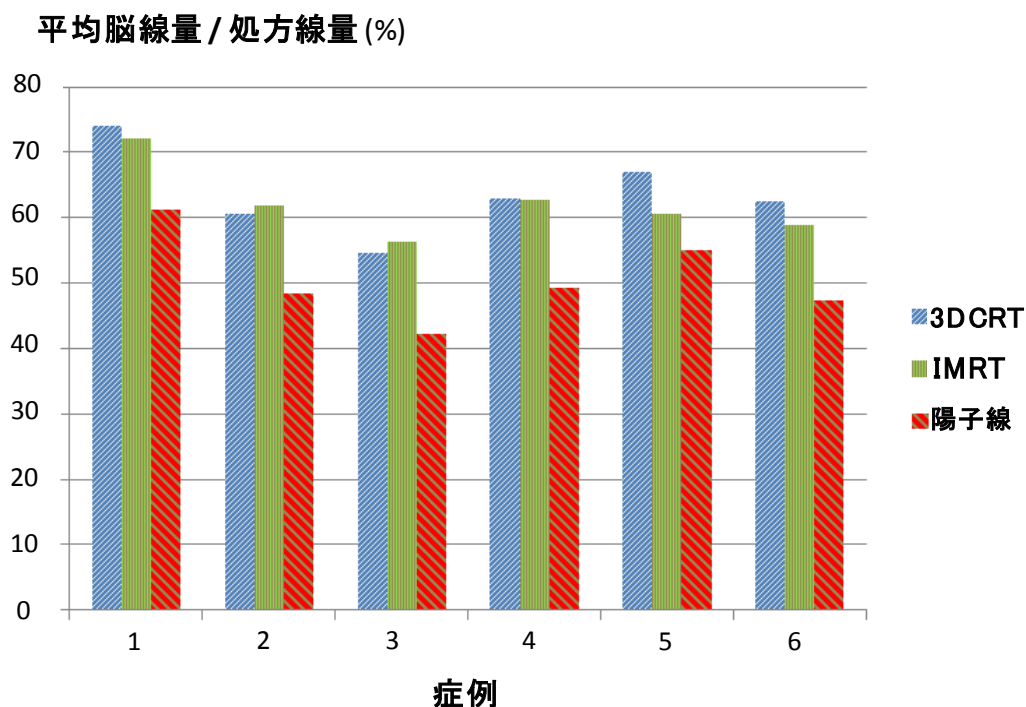


図 6. 上衣腫症例の治療方法別の平均脳線量

・胚細胞腫症例（全脳室照射症例）

胚細胞腫 6 例の陽子線治療、3D-CRT、IMRT それぞれの方法での平均脳線量について図 7 に示した。それぞれの方法での平均脳線量は処方線量に対し、50.6%、63.6%、62.1%であった。平均脳線量は陽子線治療がそれぞれ 3D-CRT ($p=0.000$)、IMRT ($p=0.000$) に対して有意に低く、差は 5.6%から 15.1%（中央値 12.5%）であった。陽子線治療の相対的脳平均線量低下率は、3D-CRT に対して 17.3% - 24.1%（中央値 20.9%）、IMRT に対して、9.2% - 24.9%（中央値 20.5%）であった。3D-CRT と IMRT の間には平均脳線量の統計学的有意差はなかった ($p=0.287$)。



* 図 7. 胚細胞腫症例の治療方法別の平均脳線量

次に算出した平均脳線量の結果を、IQ の予測式にあてはめ、それぞれの治療方法での 10 年後の IQ の期待値の差を算出した (表 3)。上衣腫では IQ で 3.4-12.8、中央値 5.7 ポイントの差がつき、胚細胞腫では 1.5-5.3、中央値 4.35 ポイントの IQ 予測値の差が認められた。

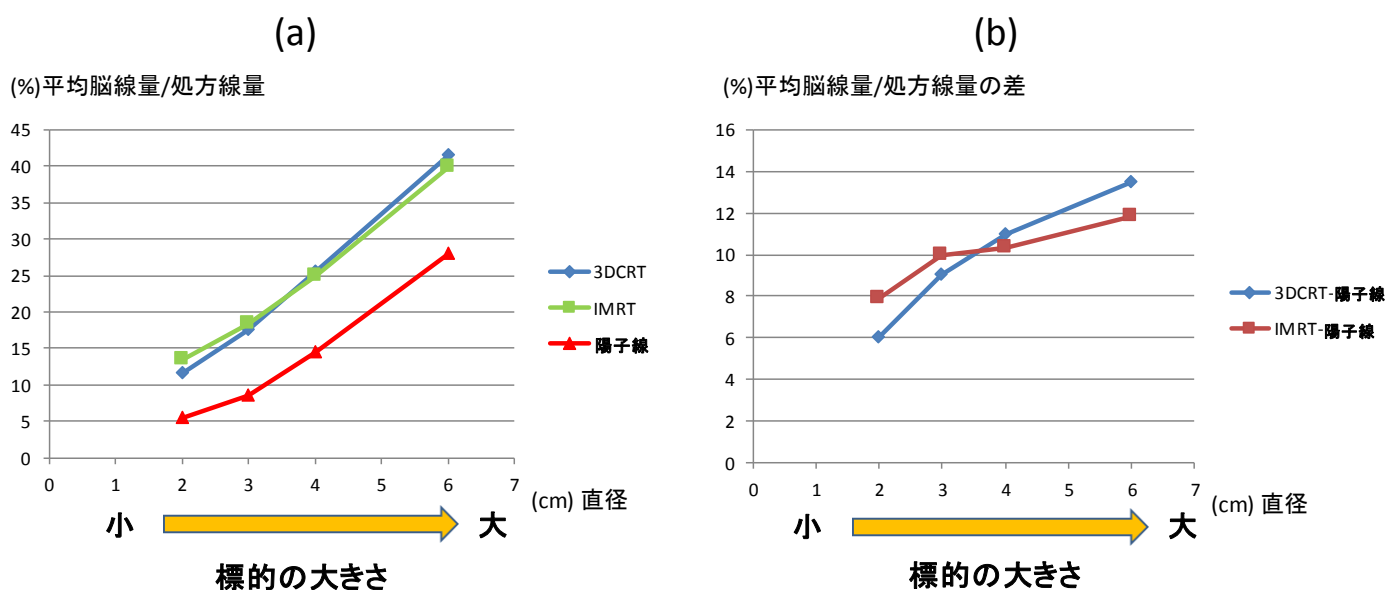
表 3. 陽子線治療に代えて X 線で治療していた場合の 10 年後の IQ 予測値の差

No.	年齢	性別	Tumor	処方線量 (Gy)	平均脳線 量の差(%)	平均脳線 量の差(%)	IQ予測値 の差	IQ予測値 の差
	(y)				(3D-CRT- PBT)	(IMRT- PBT)	(PBT- 3DCRT)	(PBT- IMRT)
1.	6	M	上衣腫	50.4	2.97	3.23	3.4	3.7
2.	6	M	上衣腫	54	3.29	3.08	3.8	3.5
3.	2	F	上衣腫	50.4	5.7	5.34	6.5	6.1
4.	3	F	上衣腫	59.4	8.67	9.74	9.9	11.1
5.	4	M	上衣腫	61.2	8.38	11.2	9.6	12.8
6.	3	F	上衣腫	45	4.64	4.59	5.3	5.2
7.	11	M	胚細胞腫	30.6	3.92	3.34	4.5	3.8
8.	16	F	胚細胞腫	30.6	3.67	4.07	4.2	4.6
9.	10	M	胚細胞腫	30.6	3.73	4.28	4.3	4.9
10.	14	M	胚細胞腫	30.6	3.92	3.83	4.5	4.4
11.	14	F	胚細胞腫	24	2.88	1.34	3.3	1.5
12.	12	F	胚細胞腫	30.6	4.62	3.52	5.3	4

IV-1-2. 小児脳腫瘍モデルケースでの線量比較

- ・ 標的の位置が同じで大きさが異なるケース

アイソセンターが脳の中で、直径が 2 cm、3 cm、4 cm、6 cm の球形 PTV に対し陽子線治療を行った場合の平均脳線量は、それぞれ図 8 で示す通り、陽子線治療で 5.5%、8.5%、14.5%、28.0%、3D-CRT で、11.5%、17.5%、25.5%、41.5%、IMRT で、13.4%、18.5%、24.9%、39.8%であった。



* 図 8: a. アイソセンターが共通で PTV の直径が 2、3、4、6 cm の際の陽子線治療、3D-CRT、IMRT での (%平均脳線量/処方線量)
b. 3D-CRT と陽子線、IMRT と陽子線それぞれの、(%平均脳線量/処方線量の差)

いずれの大きさでも、陽子線の平均脳線量が 3D-CRT ($p=0.008$)、IMRT ($p=0.001$) に比較して有意に低かった。3D-CRT と IMRT の間には平均脳線量の統計学的有意差はなかった ($p=0.886$)。いずれの方法を用いた場合でも PTV が大きくなるほど有意に平均脳線量は増加した (陽子線治療 $p=0.000$ 、3D-CRT $p=0.002$ 、IMRT $p=0.003$)。また、PTV が大きくなるほど、陽子線と 3D-CRT ($p=0.023$)、IMRT ($p=0.048$) との平均脳線量の差も有意に大きくなり、大きさと陽子線による平均脳線量の低減効果には正の相関性が認められた。

よって、標的が大きくなるほど、3D-CRT、IMRT に比較して陽子線による平均脳線量の低減効果は大きくなることがわかった。

- ・位置が異なり大きさが同じケース

まず 3D-CRT と陽子線治療の照射方法として、左右対向 2 門照射を用いたものを検討した。(図 9) IMRT は回転照射を用いた。直径 4 cm の球形の PTV が、脳中心のアイソセンターを原点として、右方向 (x 軸正の方向) に それぞれ 0 cm、1 cm、2 cm、3 cm、4 cm 移動したものの平均脳線量は、陽子線治療で、14.5%、14.0%、14.0%、14.0%、14.0%、3D-CRT で、25.5%、25.0%、25.0%、25.0%、24.0%、IMRT で 24.9%、24.5%、23.9%、23.0%、22.1%であった。(図 10)

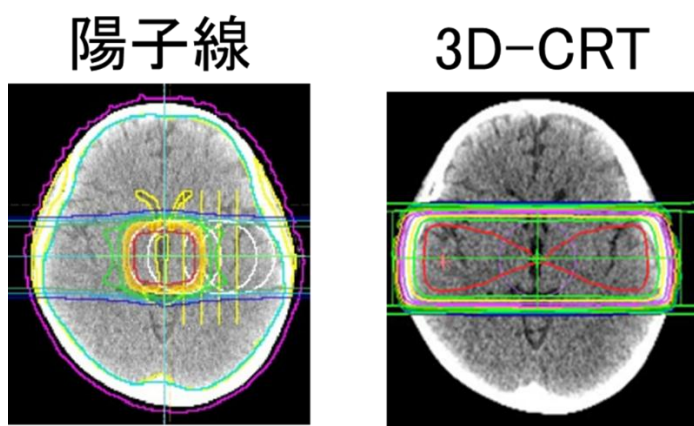


図 9. 位置が異なり大きさが同じケースでの陽子線と 3D-CRT 左右対向 2 門照射例

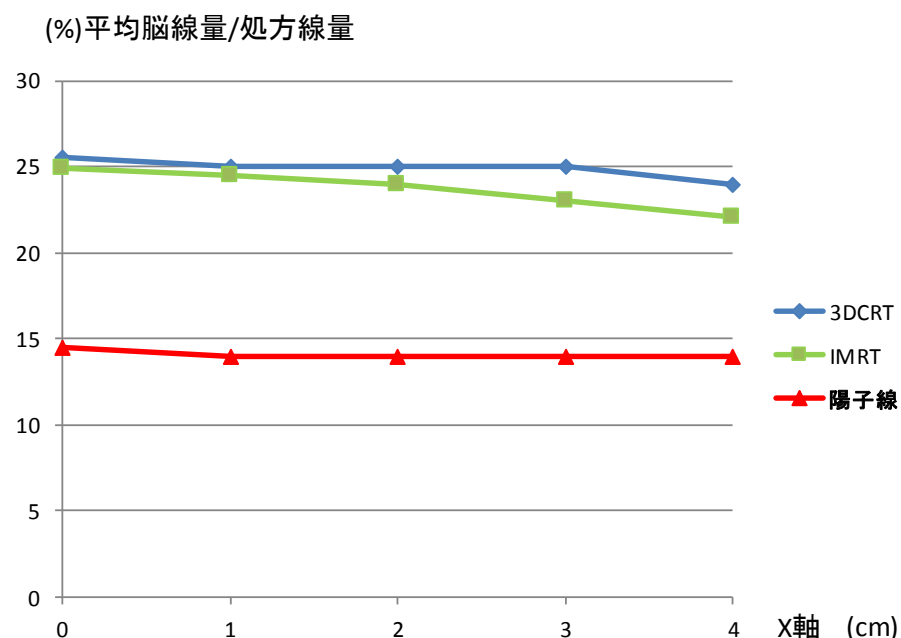


図 10. 直径が同じで、アイソセンターの位置が X 軸方向に移動した場合の、それぞれの位置での平均脳線量。3D-CRT と陽子線治療に左右対向 2 門照射を用いたもの。

すべての PTV の位置において、陽子線は有意に 3D-CRT ($p=0.000$)、IMRT ($p=0.000$) に比較して平均脳線量が低かった。また、この場合では IMRT は 3D-CRT に対して、有意に平均脳線量が低かった ($p=0.018$)。PTV の位置と脳平均線量の関係について、陽子線では有意差はなく ($p=0.182$)、3D-CRT では、外側に PTV が移動するほど平均脳線量は減っているようであるが、統計的有意差とはならなかった ($p=0.058$)。IMRT においては、外側に PTV が移動するほど、有意に平均脳線量が低下した ($p=0.016$)。

次に、3D-CRT と陽子線治療の照射方法として、より実臨床的に用いられることが多い、病変側からの斜向 2 門照射を用いたものを検討した。(図 11) IMRT はこの場合でも同じ回転照射を用いた。この場合で、同様に直径 4 cm の球形の PTV が、脳中心のアイソセンターを原点として、右方向 (x 軸正の方向) に それぞれ 0 cm、1 cm、2 cm、3 cm、4 cm 移動したものの平均脳線量は、陽子線治療で、14.5%、14.0%、12.3%、10.2%、8.4%、3D-CRT で、25.5%、25.0%、23.5%、22.0%、21.5%であった。(IMRT は前述のものと同じ結果。)(図 12)

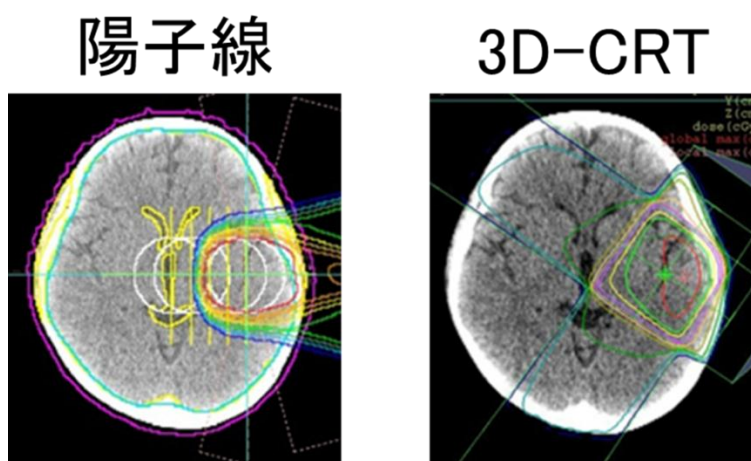
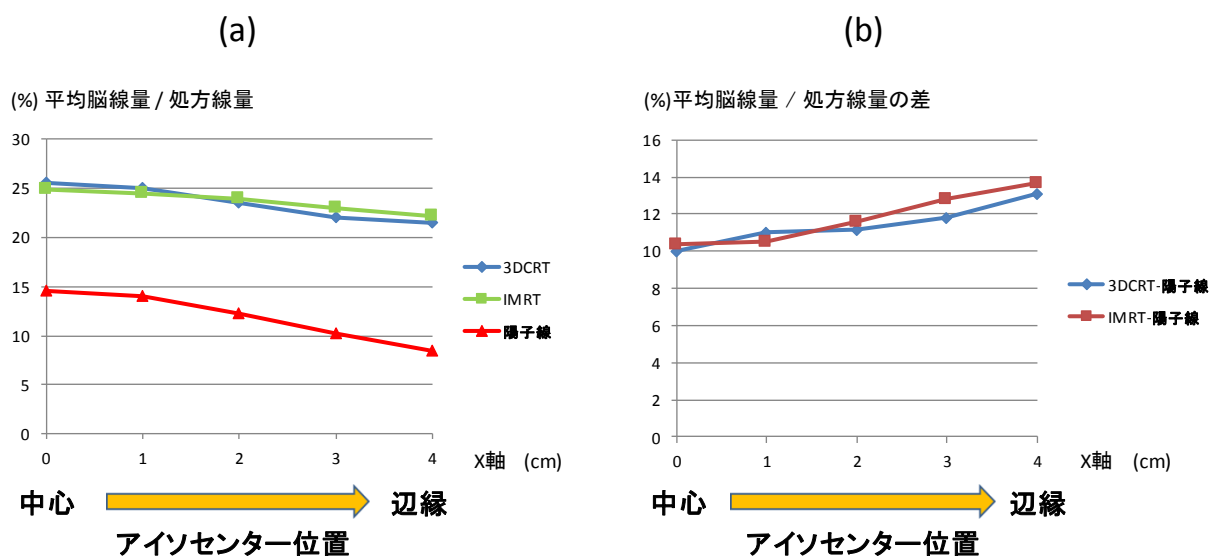


図 11. 位置が異なり大きさが同じケースでの陽子線と 3D-CRT 斜向 2 門照射例



* 図 12: a. 直径が同じで、アイソセンターの位置が X 軸方向に移動した場合の、各位置での平均脳線量。3D-CRT と陽子線治療に左右対向 2 門照射を用いたもの。
b. 3D-CRT と陽子線、IMRT と陽子線それぞれの (%) 平均脳線量/処方線量の差。

いずれの PTV の位置においても、陽子線は、3D-CRT ($p=0.000$)、IMRT ($p=0.000$) に比較して有意に平均脳線量を低下させた。IMRT と 3D-CRT の間には有意差はなかった ($p=0.649$)。PTV の位置と陽子線治療と 3D-CRT ($p=0.006$)、IMRT ($p=0.004$) の平均脳線量の差には有意な正の相関性があり、PTV の位置が中心部よりも辺縁側に存在するほど、陽子線治療と 3D-CRT、IMRT の平均脳線量の差は大きくなった。

IV-2. 小児体幹部腫瘍における2次がん発症率の推定

対象とした10症例の、IMRT、陽子線の治療計画における、それぞれの臓器別のDVHの結果を図13に示す。

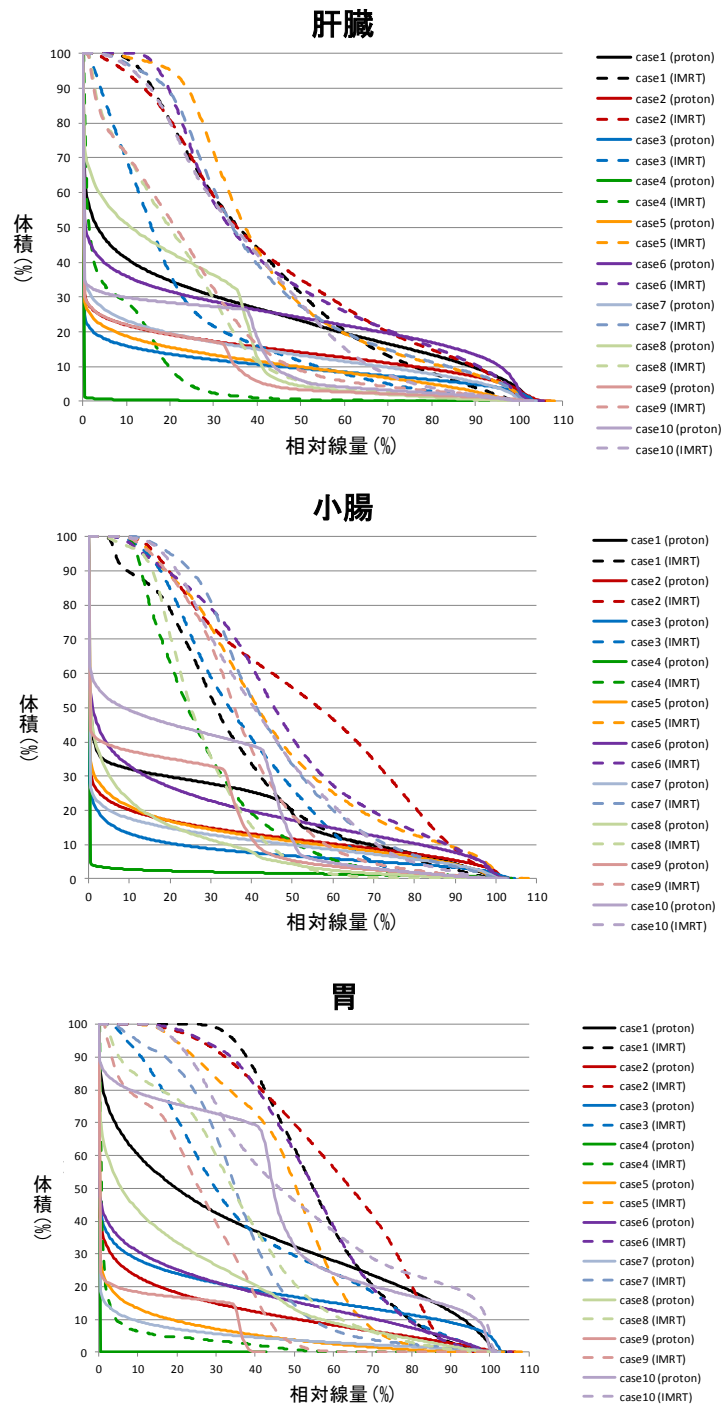


図13. 肝臓、小腸、胃、各臓器のIMRT、陽子線それぞれでの線量分布 (実線が陽子線、点線がIMRT)

3つの臓器すべてにおいて、相対線量 50%以下の領域が著明に陽子線治療の場合において少なくなっている。それぞれ陽子線治療を用いることで、IMRT に比較して、処方線量の 50%が照射されている体積の絶対値の差が、肝臓において 11%、小腸において 17%、胃において 46%低下している。陽子線を用いることで、線量集中性が高くなり、相対線量が低い領域が小さくなっているといえる。

それぞれの臓器の LAR は肝臓において、IMRT で 0.450 - 1.482、平均で 1.068、陽子線で 0.008 - 0.934、平均で 0.362 であった。小腸において IMRT で、0.450 - 2.128、平均で 0.875、陽子線で 0.038 - 1.084、平均で 0.461 であった。胃において、IMRT で 0.627 - 5.308、平均で 3.496、陽子線で 0.000 - 3.383、平均で 1.391 であった。

臓器毎の LAR の差を図 14 に示す。LAR の差の平均は肝臓で 0.706 ($p < 0.0001$)、小腸で 0.415 ($p = 0.0054$)、胃で 2.105 ($p = 0.0003$)であった。肝臓・小腸・胃、いずれの場合でも LAR は陽子線 IMRT に比較して統計学的に有意に高くなった。また、LAR の総計の差は 1.376 - 5.047 で、平均は 3.225 ($p < 0.0001$) であった。

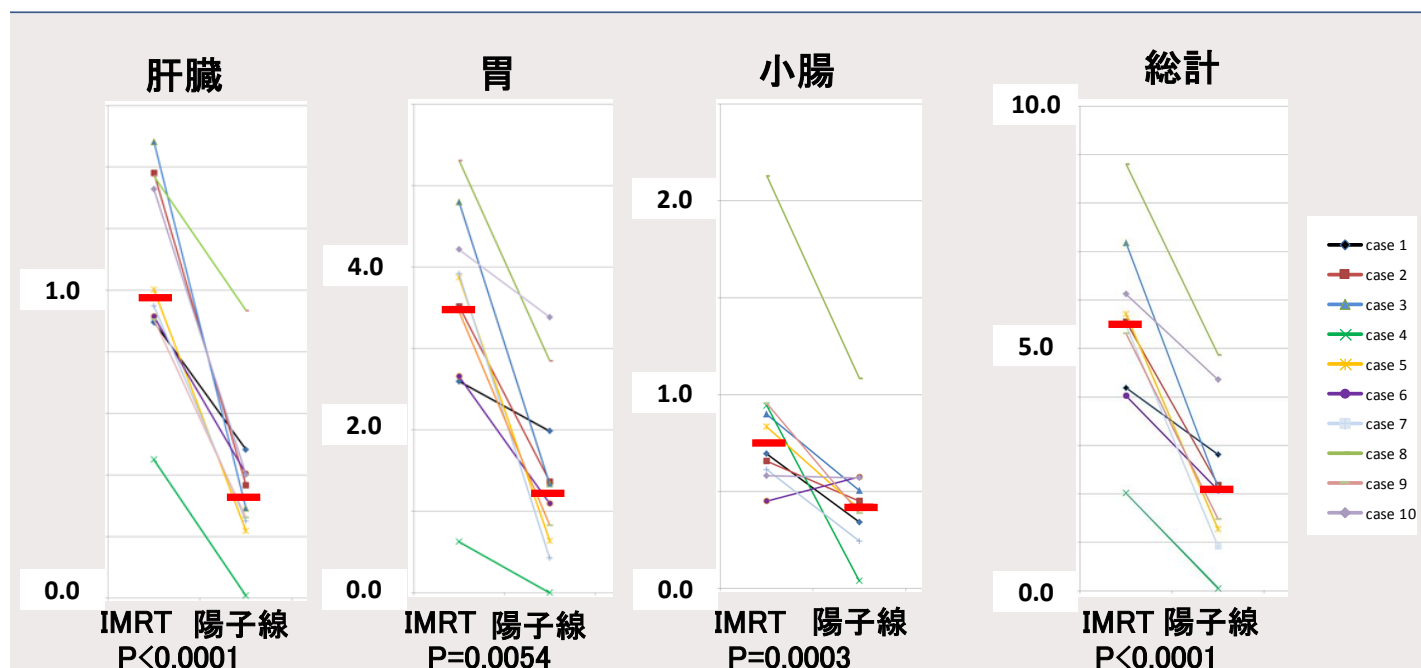


図 14. 各臓器別の LAR の差と合算結果 (赤の太線はそれぞれの中央値)

この結果を各症例別の (IMRT での LAR) / (陽子線での LAR) の結果を、IMRT と陽子線の LAR の比率として、計算したものを表 4 に示す。

表 4. 各症例での各臓器別 IMRT での LAR と陽子線での LAR の比

IMRT/陽子線	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7	症例8	症例9	症例10	中央値
肝臓	1.86	3.77	5.09	58.8	4.59	2.27	3.8	1.47	3.46	3.31	3.62
小腸	2.03	1.46	1.78	24.6	2.03	0.78	2.52	1.96	2.46	1.02	2.00
胃	1.31	2.57	3.59	NC	6.05	2.43	9.25	1.86	4.15	1.25	2.57
3臓器合計	1.49	2.54	3.37	43.9	4.50	1.94	5.97	1.81	3.58	1.41	2.46

症例 4 は PTV が最も小さく陽子線治療での LAR が極めて小さい値となったため、比率では極端に大きな差となっている。中央値で考えても肝臓で 3.62 倍、小腸で 2.00 倍、胃で 2.57 倍の差となっており、3 臓器合計の LAR の比率でも、1.31-43.9 倍、中央値で 2.46 倍の LAR となっている。今回の 10 症例に関して、IMRT で治療した場合と比較して陽子線を用いることで、2 次発がんの発症率を各臓器別におおよそ 1/2-1/3 程度に低減できると予想できた。

V. 考察

V-1. 小児脳腫瘍

小児脳腫瘍において、陽子線治療が X 線治療に比較して正常脳の被曝線量を減らすことは、そのビームの性質から容易に推測は可能である。小児脳腫瘍に対する放射線治療による晩期有害事象として、IQ への影響以外にも感情面や行動面の成長障害も遷延することが報告されており、正常脳組織への放射線の影響の大きさは治療選択に当たって重要なポイントとなっている。²⁷⁾⁻³⁴⁾ 今回の陽子線治療と 3D-CRT、IMRT の平均脳線量の比較研究の結果も、すべての例において、過去の報告と同様に、陽子線治療は 3D-CRT、IMRT に比較して平均脳線量を有意に低下させることが明らかとなった。³⁵⁾³⁶⁾

10 年後の IQ 予測値は、上衣腫では IQ で 3.4 - 12.8、中央値 5.7 ポイントの差がつき、胚細胞腫では 1.3 - 5.3、中央値 4.35 ポイントの IQ 予測値の差が認められた。上衣腫のほうがより差が大きい理由は、患児の年齢が胚細胞腫に比較し低いこと、また投与線量が高いことに起因していると考えられる。部位について考えると、相対的脳平均線量低下率が、局所照射を行う上衣腫では約 40%、全脳室照射を行う胚細胞腫では約 20%低下しており、脳の中心部を当てる胚細胞腫より、全体的に辺縁に近い上衣腫のほうが大きくなっている。この結果はモデルケースの結果と一致する。さらに、最も大きな IQ の差が見込まれた症例 5 は局所照射の行われた中で最も体積が大きい症例であり、照射体積が大きく、PTV が辺縁にあるケースで最も陽子線を使うメリットが大きいとするモデルケースの結果と一致している。

陽子線治療を用いることで平均脳線量が、局所照射を行う上衣腫では約 40%、全脳室照射を行う胚細胞腫では約 20%低下するという定量的な結果は、これまで報告されていない。小児脳腫瘍に対する放射線治療を用いる場合に、上衣腫、胚細胞腫以外の疾患であっても、陽子線治療のメリットを考える際の指標として有用と考えられる。

今回の結果を元に IQ 低下について考察すると、仮に 4 歳児が上衣腫で治療を受ける場合に、陽子線でなく X 線治療を行った場合、中学校入学時点で陽子線を用いて治療していた場合より約 5 ポイント IQ が低くなることが予測され、同様に 13 歳の胚細胞腫の患児が陽子線でなく X 線治療を受けた場合で、高校卒業段階で陽子線を用いて治療していた場合より約 3 ポイント IQ が低くなることが予測される。この結果は小児脳腫瘍に対する放射線治療方法を選択したり、患者説明を行う上で重要な知見と考えられる。

加えて、新たな知見として、陽子線治療が IMRT や 3D-CRT に比較し、特に腫瘍が中心よりも辺縁に存在し、かつ体積の大きいものに対して治療した場合に平均脳線量を下げ

る幅が大きくなることが明らかとなった。逆に、腫瘍が小さく中心部にあるケースにおいて陽子線と X 線での平均脳線量の差が最も小さくなると予測されるが、今回の研究範囲で、陽子線治療よりも X 線治療を行った場合のほうが平均脳線量が下がるケースは認められなかった。腫瘍の局在が脳の中心部に近くて腫瘍が小さいケース、たとえば松果体部への局所照射などを考える場合には、知能発達の面について、陽子線を受けるメリットは小さくなると予測される。

今後の課題点としては、本研究症例を含め、小児がんの長期フォローによる IQ の実測を行い、IQ 予測モデル自体の正確さを検証していくことや、小児脳腫瘍の放射線治療晚期有害事象としての認知機能低下が、脳の部位の中でも、側頭葉の海馬部分の線量が特に大きく影響しているという報告が出ており、部位別の線量体積分布が認知機能に及ぼす影響を加えていくことで、より正確に IQ の予測値の差を算出できるようにすることがあげられる。³⁷⁾ また、今回の研究では母集団の数が少なく、上衣腫の腫瘍局在がテント上、テント下での差があるのかという点の検討ができなかったが、母集団が大きくなれば、より正確な腫瘍部位別の IQ の予測値の差も推定できるようになるかもしれない。こうした知見を積み重ねることで、各小児脳腫瘍症例により適した治療法選択や、治療計画が選択できるようにしていくことが将来的な目標となる。

V-2. 小児体幹部腫瘍

腹部神経芽腫の治療成績も全体としては改善してきており、長期生存例が増え、2次発がんを抑制することは重要と考えられる³⁸⁾。原爆被曝者の2次発がん発症率の研究から、特に5 Gy以下の領域に関して臓器の被曝線量と2次発がん率に直線的相関性があることは既に報告されている。²⁶⁾ 小児がんに対し陽子線治療を用いることは、X線治療に比較して2次がん発症率を下げるのが期待されるが、定量的検討結果の報告は乏しく、⁴⁷⁾ その中でも疾患別に2次がん発症率をまとめたものは、中枢神経腫瘍である髄芽腫に対するものが多く、腹部腫瘍に関するものは少ない。³⁹⁾⁻⁴⁵⁾ 特に腹部神経芽腫についてまとめたものはなく、本研究の意義があると考えられる。

今回2次がん発症率の研究の中で議論した臓器は肝臓・小腸・胃であるが、CT撮像範囲の全身に関するDVHが図15になる。

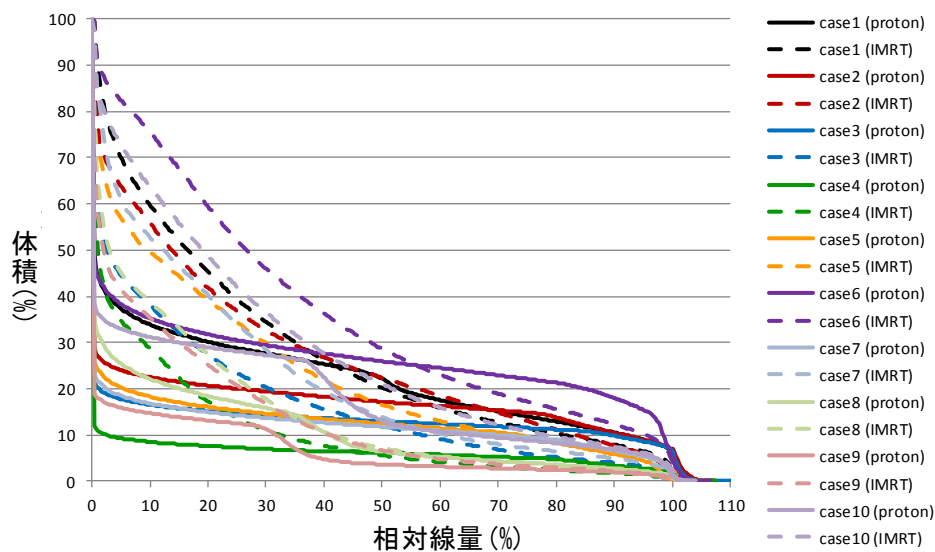


図 15. CT 撮像範囲の全身に関する陽子線と IMRT での DVH

陽子線治療は全体的に見ても相対線量 50%以下の領域を減らしており、10 症例の V1 の平均は陽子線で 987 cc、IMRT で 2362 cc であり、V5 の平均は陽子線で 751 cc、IMRT で 1648 cc であった。このことから、陽子線治療を用いることによる相対線量の低い領域の低減は、今回議論していない他の臓器にも当てはまると考えられる。肺や大腸に関して腹部神経芽腫の部位によってはある程度の範囲が照射されるが、その場合も各臓器で相対線量の低い領域が減り、2次発がん率の低下に寄与する可能性があると考えられる。

また今回は、神経芽腫に対する放射線治療時の3つの臓器での2次がん発症率のみを議論したが、筋肉や骨といった部位にできる2次性の骨軟部肉腫に関しても、相対線量が低い領域が発症に影響しているとする報告があり、⁸⁾²⁶⁾ 陽子線治療はX線治療に比較して、2次性悪性新生物全体のリスクを下げている可能性もあると考えられる。反面で、腫瘍の形や、位置によっては、拡大ブラックピークの関係でX線より陽子線治療で皮膚線量が高くなるような疾患もありうると思われ、状況によっては皮膚がんの2次発がん率で陽子線のほうが、リスクが増すようなケースも有りうると思えられる。

今後の課題として、本研究で求めたLARは、極めて小さい値を扱っており、積分の計算アルゴリズムの組み方によって、LARの計算結果が変わる可能性がある。よって、今回の研究では、計算アルゴリズムによっても変化しづらい陽子線とX線でのLARの比率について議論しているが、LARの小数点以下の数値の信頼性は低いものと考えられる。また、今回用いた2次発がんモデルは原爆被曝者と、ホジキンリンパ腫症例の2次発がん率を元にした、成人を含めての2次発がんモデルであり、²⁴⁾⁻²⁶⁾小児に特化したモデルではない。今後長期フォローによって、今回用いた2次発がん予測モデルの検証に加え、より高精度な年齢別の小児の2次発がん予測モデルを同時に作成していくことが課題といえる。

VI. 結論

小児腫瘍に対する放射線治療として陽子線治療を用いることで、X線治療に比較して平均脳線量が、局所照射を行う上衣腫では約40%、全脳室照射を行う胚細胞腫では約20%低下する。腫瘍が大きく辺縁に位置するものほど、平均脳線量を下げる効果が大きくなり、IQの経時的減少を抑制する効果が高いことが期待される。陽子線治療のほうがX線治療より平均脳線量が増すケースはなかった。陽子線治療はX線治療に比較し、放射線治療晩期有害事象としての知能発達の障害を軽減する可能性がある。

また、小児腹部神経芽腫に対する陽子線治療とIMRTを比較した結果、肝臓、小腸、胃に関して照射に伴う2次発がん率を1/2 - 1/3に下げることが期待される結果となった。陽子線治療はX線治療に比較し、相対線量が低い領域を減らすことで、2次発がん率を低減する可能性がある。

VII. 引用文献

1. Hori M, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Sep; 45(9): 884-91.
2. Bitsko MJ, Cohen D, Dillon R, et al. Psychosocial Late Effects in Pediatric Cancer Survivors: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Feb; 63(2): 337-43
3. Irma WEM, Helena JH, Rob M, et al. Risk of Symptomatic Stroke After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Long-Term Follow-Up Cohort Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Nov 1; 96(3): 597-605.
4. Follin C, Erfurth EM. Long-Term Effect of Cranial Radiotherapy on Pituitary-Hypothalamus Area in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Curr Treat Options Oncol*. 2016 Sep; 17(9): 50.
5. Bitsko MJ, Cohen D, Dillon R, et al. Psychosocial Late Effects in Pediatric Cancer Survivors: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Feb; 63(2): 337-43.
6. Merchant TE, Kiehna EN, Li C, et al. Modeling radiation dosimetry to predict cognitive outcomes in pediatric patients with CNS embryonal tumors including medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 May; 65(1): 210-21.
7. Mostow EN, Byrne J, Connelly RR, et al. Quality of life in long-term survivors of CNS tumors of childhood and adolescence. *J Clin Oncol*. 1991 Apr; 9(4): 592-9.
8. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. : Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 18; 93(8): 618-29.

9. 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 Jul 1; 19(13): 3163-72.
10. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med*. Jun 5, 2012 156(11): 757-766.
11. Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, et al. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. *Cancer Sci*. 2017 Mar; 108(3): 444-447.
12. Oshiro Y, Okumura T, Kurishima K, et al. High-dose concurrent chemo-proton therapy for Stage III NSCLC: preliminary results of a Phase II study. *J Radiat Res*. 2014 Sep; 55(5): 959-65.
13. Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a comparison of three treatment protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15; 81(4): 1039-45.
14. Jouglar E, Wagner A, Delpon G, et al. Can We Spare the Pancreas and Other Abdominal Organs at Risk? A Comparison of Conformal Radiotherapy, Helical Tomotherapy and Proton Beam Therapy in Pediatric Irradiation. *PLoS One*. 2016 Oct 20; 11(10): e0164643.
15. Hoppe-Hirsch E, Brunet L, Laroussinie F, et al. Intellectual outcome in children with malignant tumors of the posterior fossa: influence of the field of irradiation and quality of surgery. *Childs Nerv Syst*. 1995 Jun; 11(6): 340-5.
16. Ris MD, Packer R, Goldwein J, et al. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 1; 19(15): 3470-6.
17. Spiegler BJ, Bouffet E, Greenberg ML, et al. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol*. 2004 Feb 15; 22(4): 706-13.

18. Walter AW, Mulhern RK, Gajjar A, et al. Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol*. 1999 Dec; 17(12): 3720-8.
19. Meadows AT, Gordon J, Massari DJ, et al. Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. *Lancet*. 1981 Nov 7; 2(8254): 1015-8.
20. Qi XS, Stinauer M, Rogers B, et al. Potential for improved intelligence quotient using volumetric modulated arc therapy compared with conventional 3-dimensional conformal radiation for whole-ventricular radiation in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Dec; 84(5): 1206-11.
21. Armoogum KS, Thorp N. Dosimetric comparison and potential for improved clinical outcomes of paediatric CNS patients treated with protons or IMRT. *Cancers (Basel)*. 2015 Apr 28; 7(2): 706-22.
22. MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, et al. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 15; 71(4): 979-86.
23. MacDonald SM, Trofimov A, Safai S, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors: early clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jan 1; 79(1): 121-9.
24. Schneider U, Lomax A, Lombriser N. Comparative risk assessment of secondary cancer incidence after treatment of Hodgkin's disease with photon and proton radiation. *Radiat Res*. 2000 Oct; 154(4): 382-8.
25. Schneider U, Zwahlen D, Ross D, et al. Estimation of radiation-induced cancer from three-dimensional dose distributions: concept of organ equivalent dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1; 61(5): 1510-5
26. Schneider U, Sumila M, Robotka J. Site-specific dose-response relationships for cancer induction from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy. *Theor Biol Med Model*. 2011 Jul 26; 8: 27.

27. Mizumoto M, Oshiro Y, Takizawa D, et al. Proton beam therapy for pediatric ependymoma. *Pediatr Int*. 2015 Aug; 57(4): 567-71.
28. Mizumoto M, Oshiro Y, Ayuzawa K, et al. Preparation of pediatric patients for treatment with proton beam therapy. *Radiother Oncol*. 2015 Feb; 114(2): 245-8.
29. Willard VW, Conklin HM, Wu S, et al. Prospective longitudinal evaluation of emotional and behavioral functioning in pediatric patients with low-grade glioma treated with conformal radiation therapy. *J Neurooncol*. 2015 Mar; 122(1): 161-8.
30. Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, et al. Tailor-made treatment combined with proton beam therapy for children with genitourinary/pelvic rhabdomyosarcoma. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015 May-Jun; 20: 217-22.
31. Taddei PJ, Mirkovic D, Fontenot JD, et al. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams. *Phys Med Biol*. 2009 Apr 21; 54(8): 2259-75.
32. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012 Aug 4; 380(9840): 499-505.
33. Kim JY, Park J. Understanding the Treatment Strategies of Intracranial Germ Cell Tumors: Focusing on Radiotherapy. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015 May; 57(5): 315-22
34. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol*. 2016 Mar; 17(3): 287-98
35. Ares C, Albertini F, Frei-Welte M, et al. Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. *J Neurooncol*. 2016 May; 128(1): 137-45.

36. Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH, et al. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1; 89(5): 1060-8.
37. Merchant TE, Schreiber JE, Wu S, et al. Critical combinations of radiation dose and volume predict intelligence quotient and academic achievement scores after craniospinal irradiation in children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Nov 1; 90(3): 554-61.
38. Patterson DM, Shohet JM, Kim ES. Preclinical models of pediatric solid tumors (neuroblastoma) and their use in drug discovery. *Curr Protoc Pharmacol*. 2011 Mar; Chapter 14: Unit 14.17.
39. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010 Aug 21; 376(9741): 624-30.
40. Stokkevåg CH, Engeseth GM, Ytre-Hauge KS, et al. Estimated risk of radiation-induced cancer following paediatric cranio-spinal irradiation with electron, photon and proton therapy. *Acta Oncol*. 2014 Aug; 53(8): 1048-57.
41. Packer RJ, Zhou T, Holmes E, et al. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro Oncol*. 2013 Jan; 15(1): 97-103.
42. Christopherson KM, Rotondo RL, Bradley JA et al. Late toxicity following craniospinal radiation for early-stage medulloblastoma. *Acta Oncol*. 2014 Apr; 53(4): 471-80.
43. Hillbrand M, Georg D, Gadner H, et al. Abdominal cancer during early childhood: A dosimetric comparison of proton beams to standard and advanced photon radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2008 Nov; 89(2): 141-9.

44. Keegan THM, Bleyer A, Rosenberg AS, et al. Second Primary Malignant Neoplasms and Survival in Adolescent and Young Adult Cancer Survivors. *JAMA Oncol.* 2017 Nov 1; 3(11):1554-7.
45. Holmes JA, Chera BS, Brenner DJ, et al. Estimating the excess lifetime risk of radiation induced secondary malignancy (SMN) in pediatric patients treated with craniospinal irradiation (CSI): Conventional radiation therapy versus helical intensity modulated radiation therapy. *Pract Radiat Oncol.* 2017 Jan-Feb; 7(1): 35-41.
46. Tamura M, Sakurai H, Mizumoto M, et al. Lifetime attributable risk of radiation-induced secondary cancer from proton beam therapy compared with that of intensity-modulated X-ray therapy in randomly sampled pediatric cancer patients. *J Radiat Res.* 2017 May 1; 58(3): 363-71.
47. Chung C, Yock T, Nelson K, et al. Proton beam therapy for pediatric malignancies: a retrospective observational multicenter study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Sep 1; 87(1): 46-52.

VIII. 用語集

IQ ; Intelligence Quotient

知能指数。知能検査の結果の表示法の一つで、同年齢集団内での位置を示す。

IMRT ; Intensity Modulated Radiation Therapy

強度変調放射線療法。複数のビームの照射野の形状を変化させ、腫瘍の形に適した放射線治療を行う X 線治療の照射方法。

3D-CRT ; Three-dimensional Conformal Radiotherapy

3次元原体照射。3次元的に照射される放射線の形を、ビーム角度ごとの腫瘍の形に合わせて放射線治療を行う X 線治療の照射方法。

ブラッグピーク

粒子線のエネルギー特性で、加速された粒子線が、体の浅い部分ではあまりエネルギーを放出せず、特定の深さで一気にエネルギーを放出する性質。

リニアアクセラレーター

直線加速器。電気を帯びた粒子に電圧をかけて直線的に走らせ、高いエネルギーまで加速する装置。

シンクロトロン

円形加速器。粒子の加速にあわせて、磁場と電場をコントロールすることで、加速粒子の軌道半径を一定に保ちながら加速をおこなう装置。

リッジフィルター

粒子線治療において腫瘍の厚みに合わせてブラッグピークの幅を変化させる機器。

マルチコリメーター

粒子線の形を腫瘍の形に合わせて整形させるための機器。

ダブルスキャッタリングシステム

2つの散乱体を組み合わせて粒子線を側方方向に広げ、平坦化させる方法。

ポーラス

腫瘍の形状にビームの奥行きをあわせるための機器。

CTV ; Clinical Target Volume

臨床的標的体積。腫瘍体積に微小浸潤範囲を加えたもの。

MIM ; MIM Maestro™

放射線治療計画支援装置。マルチモダリティでの画像の重ね合わせや、腫瘍、リスク臓器の輪郭作成を行える。

PTV ; Planning Target Volume

計画標的体積。臨床的標的体積に位置合わせ時の誤差と臓器の移動を含めたもの。

SOBP ; Spread-Out Bragg Peak

拡大ブラッグピーク。ブラッグ・ピークを腫瘍の奥行き方向に一様に広げたもの。

DVH ; Dose Volume Histogram

線量体積分布。放射線治療計画において、臓器別に、照射線量ごとにどれだけの割合の臓器体積が含まれるかを示したグラフ。

ROI ; Region Of Interest

関心領域。3次元放射線治療計画時に各臓器および、標的の輪郭を規定した領域。

VMAT ; Volumetric Modulated Arc Therapy

強度変調回転照射法。IMRT の照射方法の一つで、ガントリーを回転させながら、放射線が出る部分の形状を段階的に変化させて照射する X 線治療方法。