

総説

第35回 日本小児放射線学会特別講演より

小児悪性腫瘍と放射線

宮崎澄雄

佐賀医科大学 小児科

Childhood Cancers and Radiology

Sumio Miyazaki

Department of Pediatrics, Saga Medical School

Abstract The past ten to twenty years have seen not only a remarkable improvement in the survival rate of children with cancers, but also a technologic explosion in the field of diagnostic imaging. The goal of therapeutic irradiation is to achieve a favorable therapeutic ratio by causing the death of tumor cells without producing unacceptable damage to adjacent normal tissues.

Patients with hematologic disorders are predisposed to a variety of infectious complications as a consequence of perturbations of one or more components of their host defense system. Although the combination of cranial irradiation and intrathecal methotrexate is highly effective in preventing CNS (central nervous system) leukemia, the late effects pertaining to the risk of brain tumors and impairment of intellectual function promoted further investigation of modes of treatment of CNS leukemia.

Key words *Childhood cancers, Diagnostic imaging, Radiation, Infections, Late effects*

はじめに

小児悪性腫瘍は広義に解釈して白血病を含めて小児がんと総称されている。白血病および悪性リンパ腫が50%と最も多く、脳腫瘍や腹部悪性腫瘍（神経芽腫、Wilms腫瘍など）が続く。

小児悪性腫瘍の診断および治療において放射線は不可欠のものとなっている。単純X線写真、CT、MRI、シンチグラムは腫瘍そのものの診断治療のみでなく、感染症をはじめとする合併症の治療に威力を発揮している。

本講演の主題からいえば、固形腫瘍の放射線

診断と治療が重要であるが、演者は小児科医の立場から、白血病や腫瘍における感染症、白血病における頭蓋照射の問題点、さらに晩期障害について症例を中心に話題を提供したい。

1. 白血病における易感染性

白血病や悪性リンパ腫においては合併する感染症が大きな課題である。疾患自体および治療により免疫機能が低下することは周知の事実である。非特異的免疫機能を担う好中球数の減少は細菌感染を合併する。とくに緑膿菌や大腸菌による敗血症はエンドトキシンショックにより致命的な結果となりやすい。しかし多くの細菌

感染症は好中球増多因子であるG-CSFの開発により治療が比較的容易となっている。なお好中球は量的な減少のみでなく、白血病では走化能など機能低下もみられる。

体液性免疫では治療により免疫グロブリン、特にIgGの減少がみられる。悪性腫瘍における感染症において免疫グロブリン製剤の投与は補助的治療として有効なことがある。細胞性免疫の低下はリステリア菌やカンジダなど真菌の合併を招きやすい。

2. 合併する感染症

1) 細菌

甲斐ら²⁾は血液培養陽性で臨床的に敗血症と診断された白血病および悪性腫瘍77症例(53名)を対象とした。1,288回の血液培養で計109回(8.5%)、81種の菌が延べ77例で分離されている。分離菌は*S. epidermidis* 23例、*P. aeruginosa* 8例、*S. mitis* 8例、*E. coli* 8例、*S. aureus* 7例、*S. sanguis* 6例の順に多く、グラム陽性球菌が46例(57%)、グラム陰性桿菌が28例(35%)、真菌が5例、嫌気性菌が2例であったという。

細菌感染で最も重大なのはエンドトキシンショックであり、上記対象例中20例が敗血症で死亡しているが、そのうちエンドトキシンショックによるものは大腸菌4例、緑膿菌3例である。

2) カリニ肺炎

悪性腫瘍におけるカリニ肺炎の合併はしばしば重篤な結果を招くが、ST合剤の予防内服やペントミジンの使用により発症予防および治療成績が向上している。Fig.1は国立大阪病院小児科の多和昭雄博士の症例であるが、激しい呼吸困難もST合剤内服とペントミジンの吸入により回復している。カリニ肺炎の確定診断は、PCR法により、喀痰中に*Pneumocystis carinii*のDNAを検出している。

3) 真菌感染

真菌のうち最も一般的なカンジダはアムフォテリシンBなどの導入により減少傾向にある。

しかしFig.2のように急性骨髄性白血病において肝全体に拡がるカンジダ症は難治で、アムフォテリシンBの動注療法にも抵抗している。この写真は久留米大学小児科の江口春彦博士から提供されたものである。

アスペルギルスの感染は増加傾向にある。

Fig.3は岡山大学小児科の小田 慈講師の症例であるが、再生不良性貧血の患者の胸部レ線では7月23日、下は8日後の7月31日であり、心胸郭比が0.43から0.57へと急激に増大している²⁾。心エコー検査、MRIなどにより、肺動脈内塞栓と診断し手術が行われているが、術後4日目に死亡している。経過をFig.4に示す。アスペルギルスが肺内病巣から左動脈壁を穿通して増殖したものとされた。

Fig.5はHodgkin病に合併したクリプトコッカス症の剖検例における肺組織像である。悪性リンパ腫のなかでもHodgkin病はとくに細胞性免疫の低下が著明であり、クリプトコッカスの肺や脳への感染が重要である。ハトが感染源

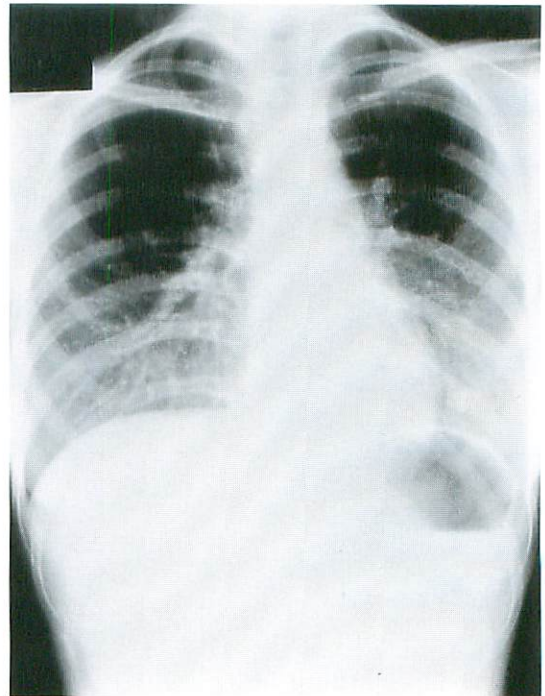


Fig.1 *Pneumocystis carinii* pneumonia in acute leukemia

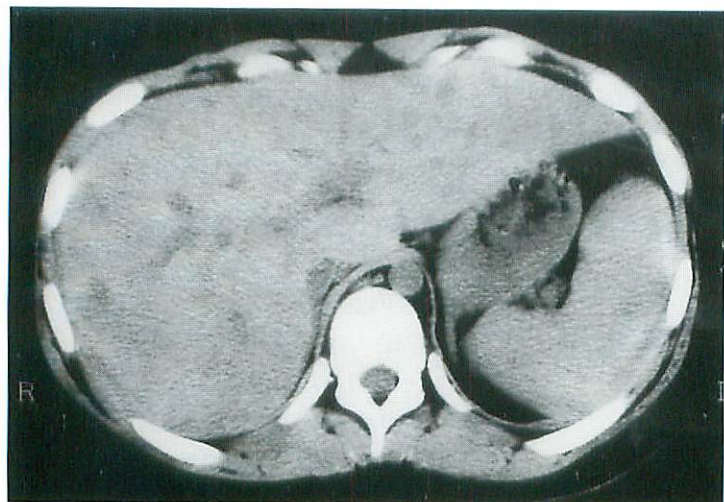


Fig.2 Invasive candidiasis of liver in acute leukemia

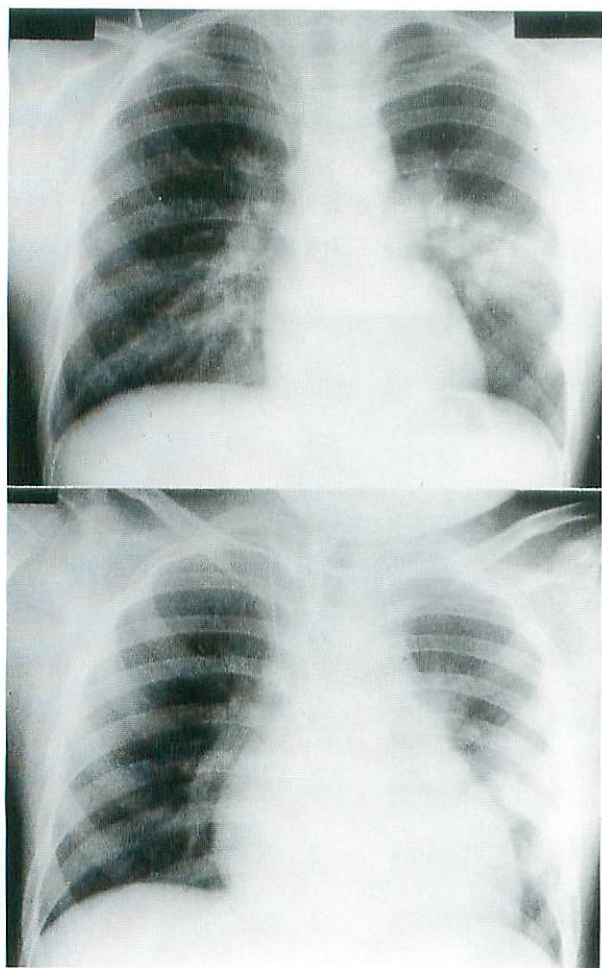


Fig.3 Fulminant pulmonary aspergillus infection in aplastic anemia

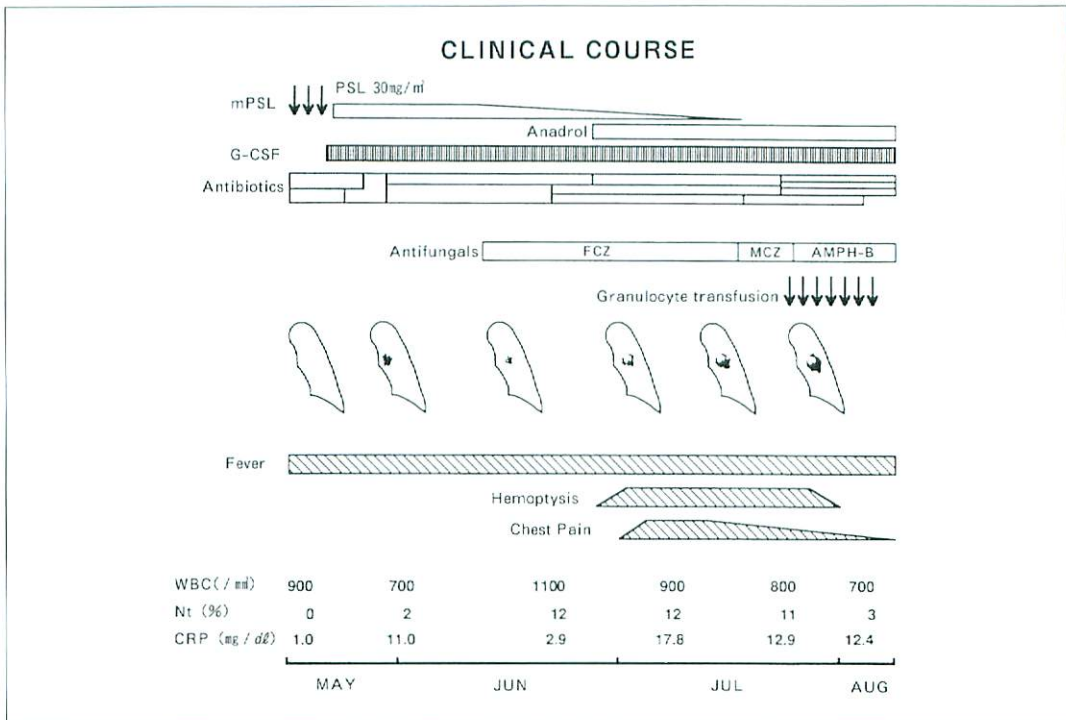


Fig.4 Clinical course of pulmonary aspergillus infection

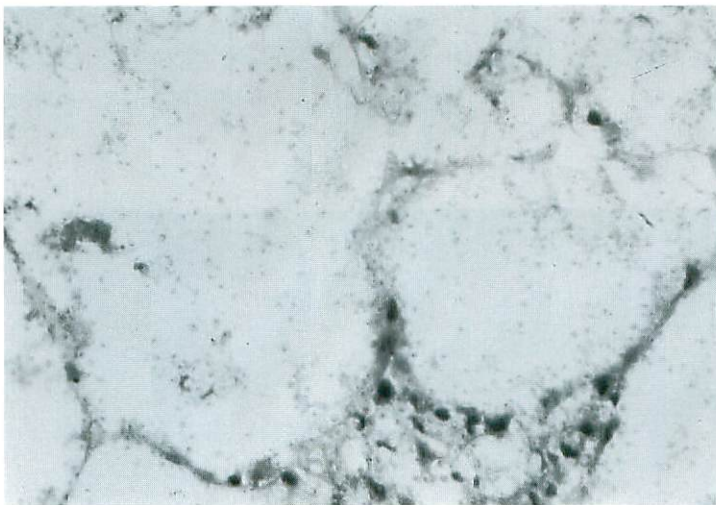


Fig.5 Histologic picture of pulmonary cryptococcosis in Hodgkin's disease

と考えられ、欧米のがん病棟ではハトが来ないように金網をめぐるしている病院が少なくない。

4) ウイルス感染

ウイルス感染としてはサイトメガロウイルス、EBウイルス、ヒトパルボウイルスB19など数多い。最近注目されているのはアデノウイルス7型(Ad7)による重症感染症である。本感

染症の臨床症状は呼吸障害をはじめとする肺症状のほか意識障害、けいれん、浮腫、下痢、嘔吐、肝機能障害など多彩な肺外症状を呈する³⁾。

国立小児病院の恒松由記子博士らは化学療法後の骨髄抑制期にAd7肺炎により死亡した2例を報告している⁴⁾。うち1例は生後3ヵ月の乳児白血病で化学療法中に発熱し4日後に肺炎を

発症し死亡した症例である。Fig.6の胸部レントゲン写真では、当初、右上葉の区域性肺炎像を認めるのみであったが、その後、肺炎は急速に左下葉、右下葉へと広がり、死亡直前には全体がすりガラス様の陰影となり、ARDS様の所見を呈している。

剖検によると、肺では大型の好塩基性の封入体や、周囲にhaloを伴った核内封入体を持つ細胞を認めており、これはAd7肺炎に特徴的な所見とされている。本症例では肺組織からAd7が分離されているが、モノクローナル抗体によるAd7抗原迅速診断キットが有用である。治療としては、抗ウイルス薬のRivavirinが欧米では使用されているが、わが国では入手が困難である。

3. 悪性腫瘍の放射線診断

白血病以外の悪性腫瘍における放射線診断はCT、MRIの開発により著しい進歩をとげている。著者は放射線科医ではないので本稿では放射線診断については省略したい。

小児悪性腫瘍のなかで、まれな成人型腫瘍については見過されやすい。Fig.7は14歳女子の左肺がんである。本患者は2ヵ月前から咳が続

き異型肺炎として治療されていた症例である。強力な化学療法にも反応せず死亡している。

4. 悪性腫瘍の放射線治療

固形腫瘍における放射線治療は脳腫瘍や進行性神経芽腫において威力を発揮している。

CCGからの進行性神経芽腫における化学療法単独群と化学療法＋放射線治療＋自家骨髄移植群における成績を比較したのがFig.8である⁵⁾。1歳以上のIV期207例中部分寛解以上の141例が対象で、74例の化学療法群と67例の化学療法＋放射線治療＋自家骨髄移植群の4年無病生存率は、それぞれ19%と40%である⁶⁾。

5. 白血病における頭蓋放射線照射と晩期障害

白血病において抗白血病剤が移行しにくい場所として中枢神経系(CNS)と睪丸が挙げられる。とくにCNS白血病は白血病の予後を著しく悪くしていた点から、Pinkelらは頭部放射線照射(24Gy)を開始して、治療成績の改善に寄与した。しかし、化学療法の進歩とともに、その放射線照射による晩期障害も問題となってきた。

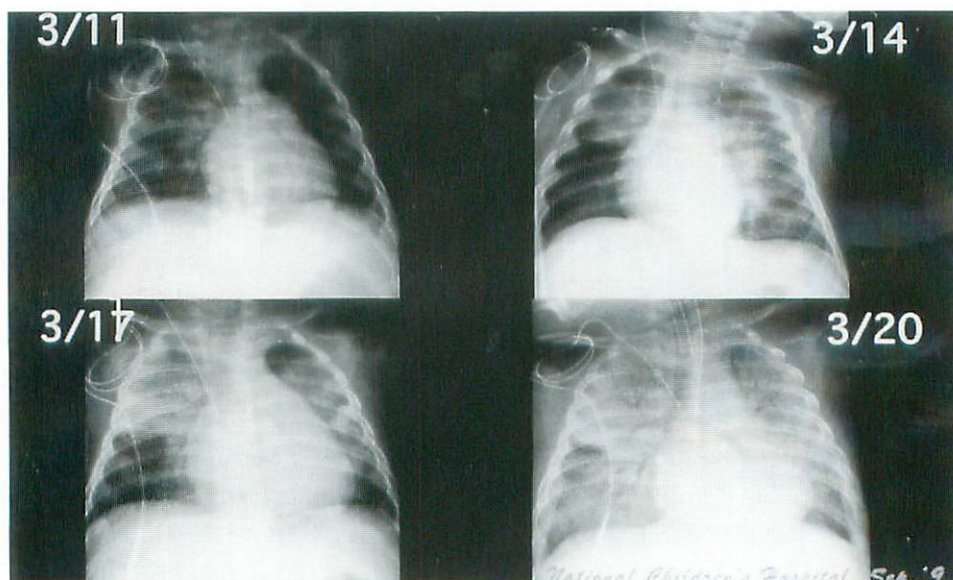


Fig.6 Pneumonia caused by adenovirus type 7 in infantile leukemia

著者ら⁷⁾の研究によると、小児の急性リンパ性白血病において24Gyの頭蓋放射線照射を行った場合、**Fig.9**のようにT、Bリンパ球ともに減少し、その回復には1年を要する。

白血病患者における晩期障害では知能低下、低身長、微細運動障害などがあるが、もっとも

主なのは白質脳症 (leukoencephalopathy) である。**Fig.10**は11歳男児の急性リンパ性白血病寛解期に発症した白質脳症のCT所見である。化学療法とメソトレキセート (MTX) 髄注、頭部放射線照射(22.5Gy)で寛解し、9年後に運動障害が出現し間もなく起立不能、発語

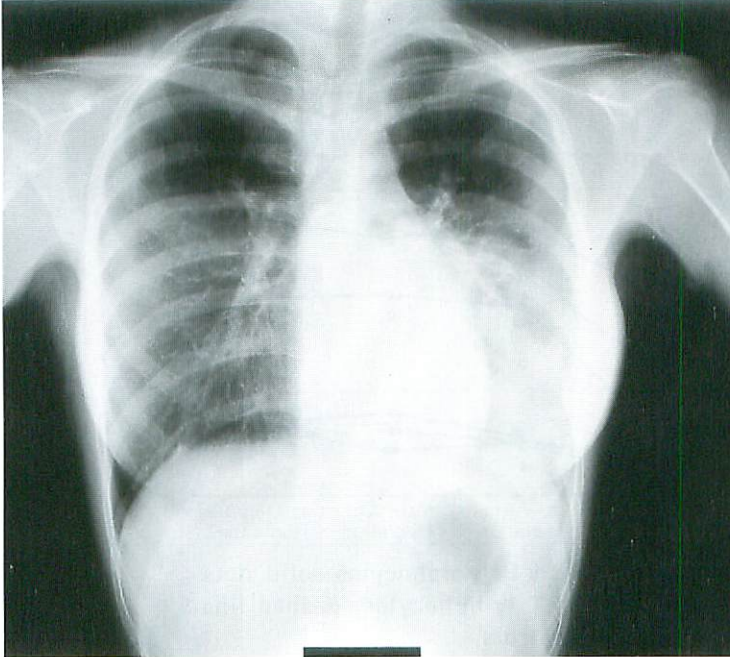


Fig.7 Left pulmonary carcinoma of a 14-year-old girl

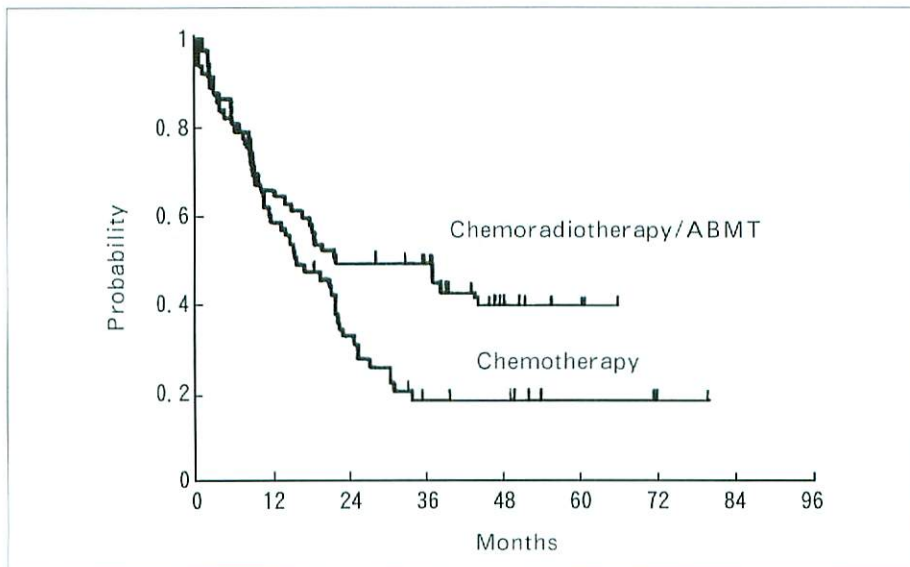


Fig.8 Event-free survival for stage IV neuroblastoma, chemoradiotherapy/ABMT vs continued chemotherapy (Stram²⁾, 1996)

不能となっている。CTでは両側大脳半球の白質の低吸収域と石灰化を認める。

白質脳症を発症する危険因子を図示したのが Fig.11である。20Gy以上の放射線照射, 50mg

以上のMTX髄注, 40-80mm²/週/週のMTX静注であり, これらの3つの因子が重なり合ったときがもっとも危険とされている。

最近では頭蓋放射線量を18-15Gyに減らし

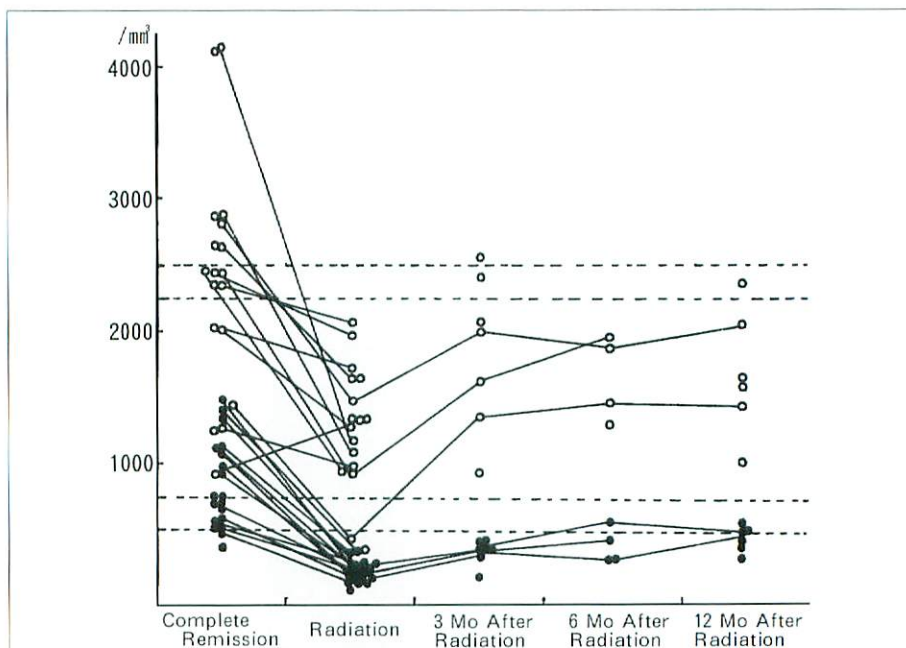


Fig.9 The absolute number of T and B lymphocytes solid dots ; B lymphocytes, open circles ; T lymphocytes, dashed line ; normal range derived from controls.

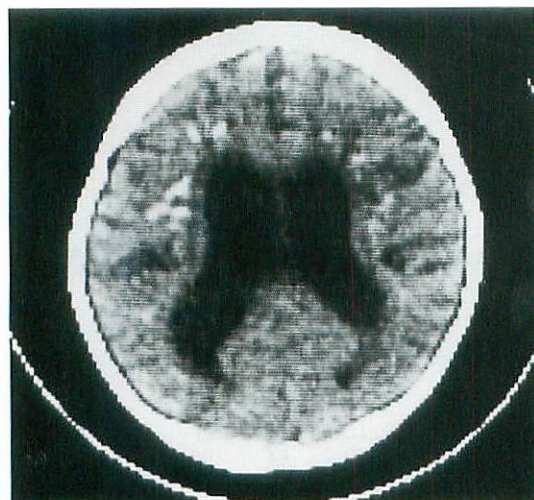


Fig.10 Leukoencephalopathy in an 11-year-old boy with acute lymphoblastic leukemia

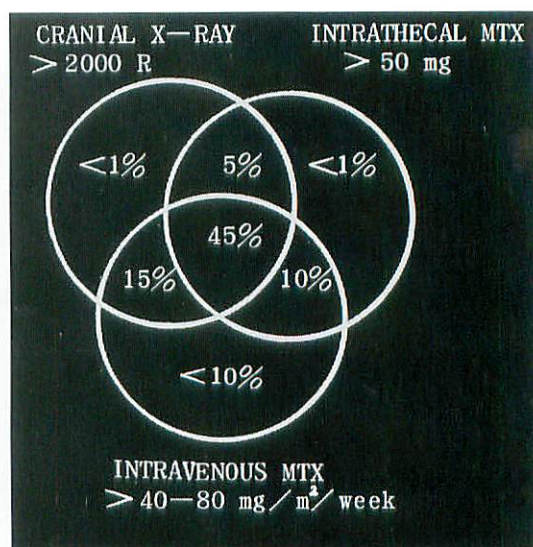


Fig.11 Risk of leukoencephalopathy

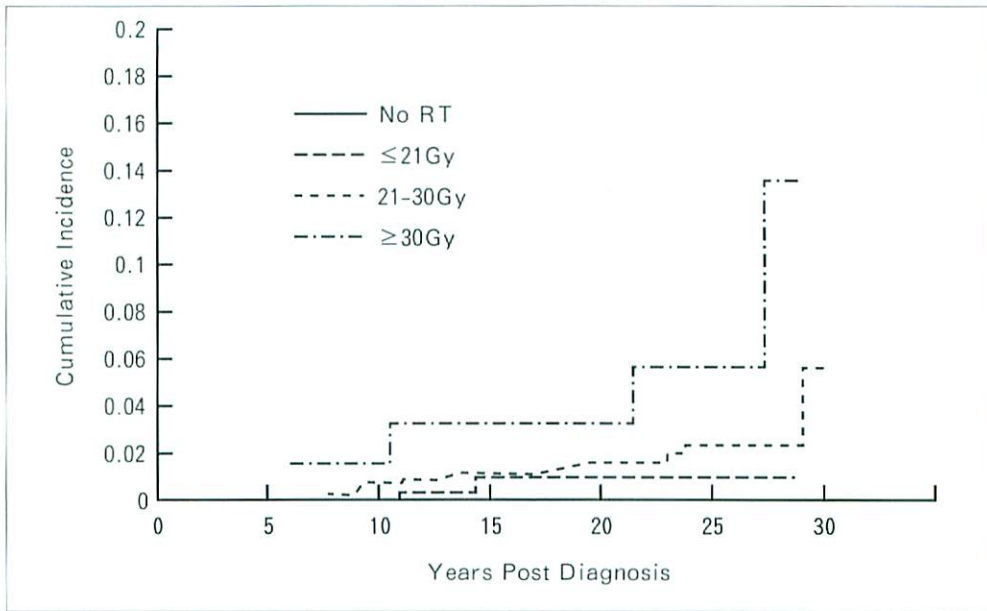


Fig.12 Cumulative incidence rate of secondary brain tumors by total radiation dose received. (Walter⁸⁾, 1998)

たり、危険因子の少ない急性リンパ性白血病では放射線照射を組み入れない方向にある。

二次がんも近年の話題である。VP-16は各種固形腫瘍に有効な薬剤であるが、総投与量が2,000mgを超えると二次がんの発生率が高いとされている。またSt. Jude病院では、小児リンパ性白血病1,612例を平均15年9ヵ月にわたって追跡調査をしたところ、20年後における脳腫瘍の発生率が1.39%に達したという⁸⁾。

Fig.12に示すように、放射線照射量の多かった例ほど脳腫瘍の発生率が高い。

放射線は小児悪性腫瘍の診断、治療および中枢神経系白血病発症予防に極めて有用ではあるが、長期的見地から照射量の設定が必要であろう。

●文献

- 1) 甲斐丈士, 松崎彰信, 岡田賢司, 他: 最近10年間における小児悪性腫瘍患者に合併した敗血症の検討. 日小血会誌 1992; 6: 378.(抄録)
- 2) 鎌田政博, 小田 慈, 佐藤恭子, 他: 侵襲性肺アスペルギルス症に続発した致死性の肺動脈塞栓. 日児誌 1994; 98: 253-258.
- 3) 西村 章, 中嶋達郎, 加藤伴親, : 重症アデノウイルス感染症の治療と管理. 小児内科 1999; 31: 184-189.
- 4) 塩田曜子, 長谷川有紀, 松元陽一, 他: 化学療法後の骨髄抑制期にアデノウイルス7型肺炎により死亡した2例. 日小血会誌 1997; 11: 269.(抄録)
- 5) 河 敬世: 進行神経芽腫の治療. 小児内科 1998; 30: 205-208.
- 6) Stram DO, Matthay KK, O'leary M, et al: Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: A report of two concurrent Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol 1996; 14: 2417-2426.
- 7) Kishida K, Miyazaki S, Take H, et al: Cranial irradiation and lymphocyte subpopulations in acute lymphocytic leukemia. J Pediatr 1978; 92: 785-786.
- 8) Walter AW, Hancock ML, Pui CH, et al: Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St. Jude Children's Research Hospital. J Clin Oncol 1998; 16: 3761-3767.