

総説

第35回 日本小児放射線学会教育講演より

放射線治療の進歩と小児がん

三橋紀夫, 野崎美和子*, 新部英男

群馬大学医学部 放射線医学講座

*現 独協医科大学越谷病院 放射線科

Progress in Radiation Therapy and Role of Radiation Therapy in Pediatric Oncology

Norio Mitsuhashi, Miwako Nozaki*, Hideo Niibe

Department of Radiology and Radiation Oncology, Gunma University School of Medicine

*Department of Radiology, Dokkyo University School of Medicine, Koshigaya Hospital

Abstract The aim of radiation therapy is to deliver a precise dose of irradiation to a defined tumor volume with minimal damage to surrounding normal tissue, resulting in prolongation of survival with a high quality of life. Knowledge of radiation biology, radiation physics and clinical treatment planning with computers has increased rapidly. Radiation therapy has a major role in the management of most types of pediatric cancer because such cancers are relatively sensitive to radiation therapy. Radiation therapy in childhood however requires a delicate balance of efficacy and potential unique late toxicities.

In this paper, the advances in radiation oncology, biology, and physics are reviewed and the place of radiation therapy in the most common pediatric cancers is also discussed.

Key words Radiation therapy, Pediatric oncology, Radiosensitivity

はじめに

小児がんの治療成績の改善は目覚ましく、半世紀前には20%以下であった治癒率は現在では60%を越えるようになり、20歳から30歳の成人1,000人に1人が小児がんからの生還者になると推定されている。小児は成人と比較して身体的発育や精神的発達の過程にあること、また生命的予後が長いことから、小児がんの治療に際しては、腫瘍を制御するだけでなく後期や晩発の有害事象の軽減に細心の注意を払わなければ

ならない。小児がんの治療成績の改善は化学療法の進歩に負うところが大きい。化学療法の歴史はいまだ浅く、晩期有害事象について評価するのに十分な時間が経過しているとは言い難い。一方、放射線治療は有害事象を恐れるあまり小児がんの治療法として近年では敬遠されがちであるが、レントゲン博士が1895年にX線を発見して以来すでに100年を越える歴史があることから、後期や晩発の有害事象に関して多くのデータが集積されている。また、小児がんには放射線感受性が高く局所制御が容易である腫

瘍が多いこともあり、適応を正しく選べば有力な局所治療法の1つであることには変わりがない。

放射線治療の原則は、正常組織の耐容線量を腫瘍組織の治療線量で除した値である治療可能比（Therapeutic ratio : TR）を出来るだけ1よりも大きくする工夫である。たとえば、放射線感受性の高い腫瘍でも広範囲に進展している場合には、正常組織の耐容線量が腫瘍の制御が可能な線量よりも小さくなり、放射線治療での治癒は望めなくなる^{1,2)}。一方、放射線感受性の低い腫瘍であっても限局していれば、多くの線量を照射しても重篤な正常組織障害が起らないことから放射線治療による治癒が十分期待できるのである。したがって、放射線治療による腫瘍の治癒は、腫瘍の放射線感受性と、正常組織の耐容線量とのバランスの上に成り立っていると言える（Fig.1）。

近年、放射線治療は目覚ましい進歩を遂げ、局所制御率の向上とともに後期有害事象の軽減が可能な照射法がいくつも確立している。そこで、放射線物理学や放射線生物学から得られた多くの知見がいかに治療可能比の向上に寄与してきたかについて解説するとともに、放射線治

療が小児がん治療にどのように貢献できるかについて、当科での治療経験をもとにいくつかの腫瘍について紹介する。

放射線治療の進歩

1. 治療可能比の向上

1) 空間的線量配分の改善

空間的線量配分とは、正常組織への照射を極力避け、いかに腫瘍病巣にのみ線量を集中させるかということであり、放射線物理学に基づく知見の寄与が大きい。Fig.2に放射線の種類による線量分布の違いを示した。最近のコンピュータ技術の進歩に伴い、高エネルギーX線を用いてX線発生源であるガントリーや治療ベットの回転させ、ごく細いビームで三次元的にX線を病巣部に集中照射する定位放射線照射法³⁾や Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) が確立されつつある。また、線量分布に優れた陽子線や重粒子線治療が本邦でも実用化され、局所制御率の向上が期待されている⁴⁾。

2) 時間的線量配分の改善

時間的線量配分とは、照射後の放射線障害か

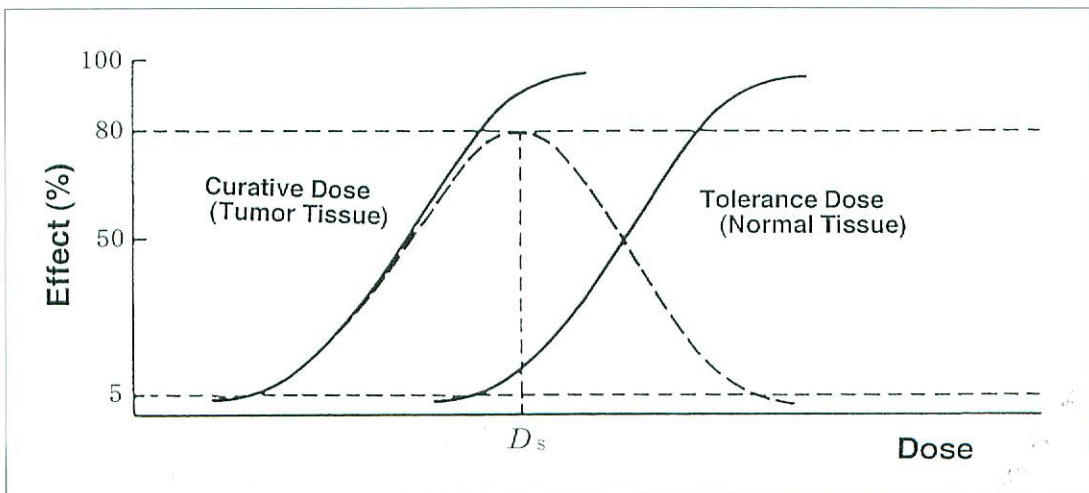


Fig.1 Theoretic curves for tumor control and normal tissue tolerance as a function of radiation dose

The greater the separation of the tumor control curve and the normal tissue tolerance curve, the greater number of uncomplicated curves will result. A dose at the peak of the uncomplicated curve (dashed line) is recommended as an optimal choice.

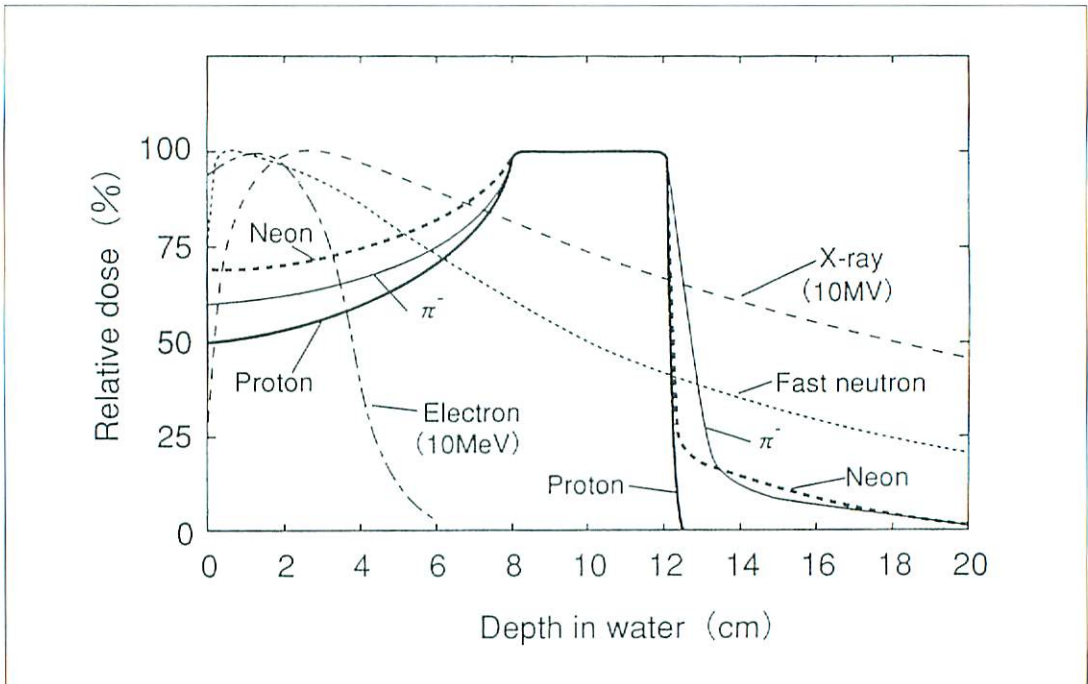


Fig.2 Central axis percentage depth dose curves for different radiation

Doses are normalized at depth of maximum dose. Cobalt gamma-rays exhibit similar depth dose curve to fast neutron. Proton, neon and pion depth dose curves demonstrate the Bragg peak.

らの回復が正常組織と腫瘍組織とで違うこと、あるいは腫瘍によって放射線感受性が異なることを利用して、治療線量をいかに分割照射するかを決定することで、放射線生物学的知見に負うところが大きい²⁾。分割照射法の放射線生物学的根拠は、腫瘍組織と正常組織との間に照射の休止期に起る放射線損傷からの回復能に違いがあることである。すなわち、腫瘍組織に対しては再分布と再酸素化による放射線感受性の増強を、正常組織に対しては照射休止期に重致死障害からの回復を図ることによって治療可能比を大きくしようとするものである。こうした回復能の違いを有効に利用して最大限の照射効果を引き出すべく、単純分割照射法の他にも不均等分割照射法、1回大線量照射法、持続照射法などさまざまな照射法が考案されている (Fig.3)。これまでは外照射法としては1日に1回連日照射する単純分割照射法が汎用され

てきたが、近年1日に2回以上の照射を行う多分割照射法が臨床応用されるようになった。

2. 多分割照射法

正常組織の放射線による反応には、照射期間中に認められる急性反応と照射終了後数ヵ月から数年して出現してくる後期反応とがある。急性反応には放射線粘膜炎などがあるが、一時的で許容しうる反応である。一方、放射線脊髄症や肺線維などの後期反応は患者を長期間にわたって苦しめるだけでなく、時としては致死的となるため、許容することのできない反応である。近年、早期反応と後期反応の線量-効果関係の解析から、1回の照射線量を減ずることによって腫瘍細胞の照射効果を低下させることなく、正常組織の後期性反応を軽減させることができることが明らかとなった。また、全照射期間が長くなると、照射期間中にもかかわらず腫

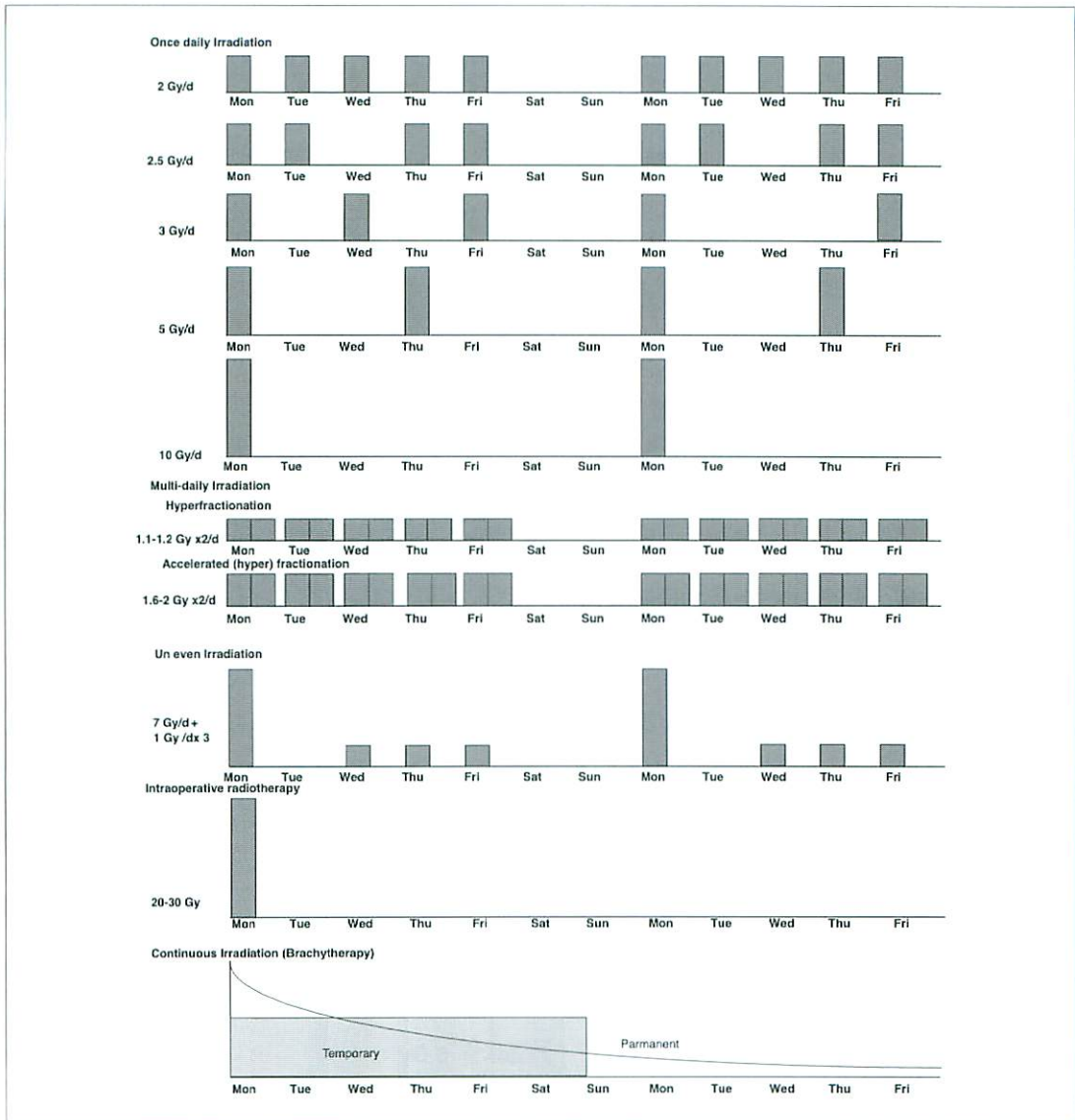


Fig.3 Radiation therapy schedules applicable to treatment of tumors

瘍細胞の再増殖(Accelerated repopulation)が起こり、局所制御率を低下させる原因となることが明らかとなり、できる限り短期間で放射線治療を終了させる工夫が必要となってきた³⁾。こうした放射線生物学的根拠に基づいて、1日に2回以上の照射を行う多分割照射法が考案され、臨床応用されている。

過分割照射法(Hyperfractionation)は、1回の照射線量を1.1~1.2Gyと少なくし、正常組織が照射による亜致死障害から十分に回復

するのに必要な4~6時間の間隔を置いて1日に2回以上の照射を行う方法である。従来と同じ総線量を用いれば、後期反応を軽減することができるし、従来の方法と同程度の後期反応が容認できるのであれば、総線量を増加し局所制御率の向上が期待できる。本法の放射線生物学的根拠は、1) 1回線量を減ずれば後期反応の耐容線量が増加する、2) 1回線量が少なく酸素効果の影響が少なく、低酸素細胞にも効果が期待できる、3) 照射回数が多くなるため、

放射線感受性の高いG₂M期にある腫瘍細胞が照射を受ける機会が増加する、などである。

加速照射法(Accelerated fractionation)は、2 Gy前後の1回線量を1日2回以上照射し、単純分割照射法と同程度の総線量を照射する方法であるが、高度な急性反応が出現する。本法の放射線生物学的根拠は、全治療期間を可能な限り短縮して、治療期間中の腫瘍細胞の加速再増殖を最小とすることである。

加速過分割照射法(Accelerated hyperfractionation)は、1回線量を1.5~1.6Gyと多少減じて、単純分割照射法と同程度の総線量を照射する方法であり、過分割照射法と加速照射法の折衷的な治療法である。

3. 放射線感受性に関する最近の分子生物学知見

分子生物学の進歩に伴い、放射線生物学の分野にも分子生物学的手法が積極的に取り入れられ、腫瘍細胞の放射線感受性とがん関連遺伝子やアポトーシス関連蛋白との関係が明らかになりつつある⁶⁾。

照射を受けた細胞の死には、照射によって無限増殖能を失い、分裂を繰り返すうちに死に至る“分裂死”(mitotic death)と、照射後分裂を介することなく直接に死に至る“間期死”(Interphase death)とがあることが知られている。これまで、分裂死は小線量でも起こるが、間期死は大線量を受けたときでないと起こらないと考えられてきた。しかし近年、アポトーシスの研究が進むにつれて、放射線によってもアポトーシスが誘導され、この細胞死の形態は間期死の1型であることが明らかとなった。そこで、p53がん抑制遺伝子(p53)やその下流に位置するbcl-2やbax遺伝子、ならびにp21をはじめとする細胞周期関連遺伝子を対象として、放射線誘発アポトーシスやp53を起点とするシグナル伝達経路と放射線感受性の関係について、多くの研究がなされてきた。われわれも、p53のstatusの異なる細胞を用いて、放射線感受性の相違や照射によるアポトーシス誘導能の違いについて研究を進め、野性型のp53を有する細胞では、変異型のp53を有する細胞に比し

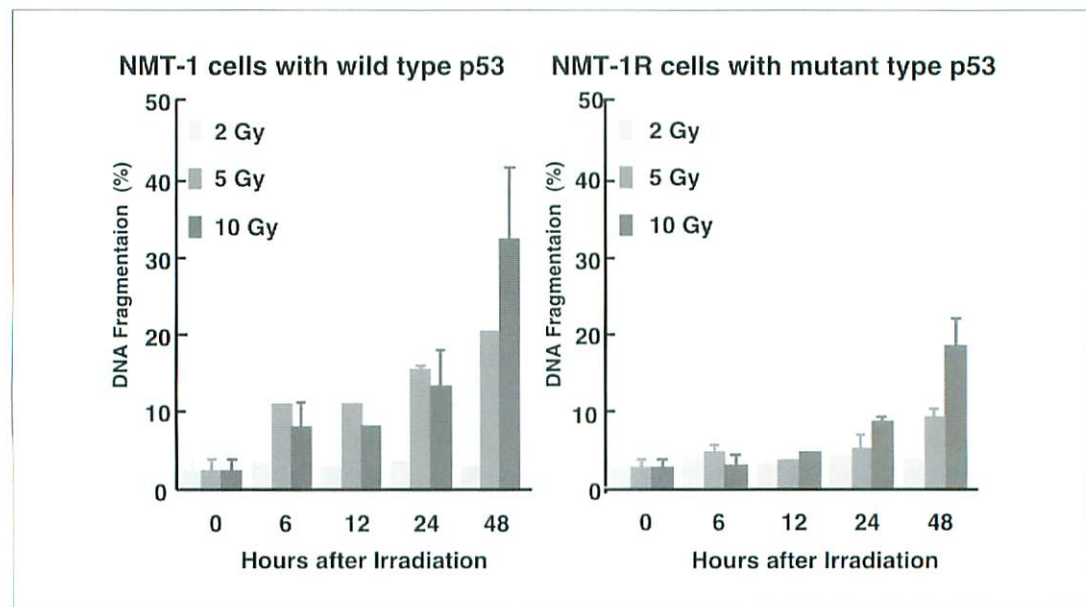


Fig.4 DNA fragmentation assay in measurement of radiation-induced apoptosis
Radiation-induced apoptosis occurs more frequently in NMT-1 with wild type p53, compared with NMT-1R with mutant type p53.

て放射線感受性が高く、照射によって誘導されるアポトーシスの頻度が高いことを明らかにした⁷⁻⁹⁾ (Fig.4). また、最近では放射線によって誘発されるアポトーシスはp53を介する経路だけでなく、IRF-1やセラミドを介する経路などもあると考えられている⁶⁾.

一方、血液系腫瘍細胞や悪性リンパ腫細胞を除くと、多くの固形細胞では照射によって誘導されるアポトーシスの頻度はたかだか10~20%に過ぎないこと、活性型rasの発現によって誘導される細胞死などアポトーシス以外の細胞死の存在が明らかになりつつあること、また細胞増殖の機序と制御に関する新しい知見が集積されたことから、放射線感受性の決定因子としてのアポトーシスの役割に疑問がではじめている。特に、上皮細胞増殖因子受容体 (Epidermoid Growth Factor Receptor ; EGFR) に関する研究では、照射によって、EGFRとその下流のシグナル伝達経路の活性化が起こり、これが照射中の細胞の再増殖に関与していることが明らかとなりつつある。そこで、EGFRをはじめとするチロシンキナーゼ型受容体を起点とする細胞増殖に関係するシグナル伝達をインヒビターを用いて抑制することで放射線増感効果が期待されている。こうしたことから、放射線感受性の決定因子としては、p53に代表されるDNA損傷を起点とする細胞死のシグナル伝達経路の活性化ばかりでなく、細胞膜上の受容体を起点とするシグナル伝達経路の活性化も重要であると考えられるようになりつつある。

小児がんに対する放射線治療の 現状ならびに問題点

本邦の小児がんに対する放射線治療の現況に関する調査報告はほとんどされていない。国立小児病院の正木らが平成元年から3年にかけて行った全国主要39施設の現状調査では、年間400例前後の小児がん患者が放射線治療を受けており、小児悪性新生物全国登録症例の約1/3に当たる¹⁰⁾。放射線治療症例数の多い疾患を列

挙すると白血病、脳・脊髄腫瘍、神経芽腫、悪性リンパ腫、ウイルス腫瘍の順となる。この調査報告から明らかなように、本邦の現状は多くの施設で小児がんの放射線治療が行われているものの、1施設当たりの年間症例数は極めて限られている。当院での小児に対する放射線治療症例数はTable 1に示したごとくで、1977年から1986年にかけての10年間と1987年から1996年にかけての10年間とでは症例数に大きな変化は見られない。しかし、疾患別頻度をみると、最近の10年間では、神経芽腫の症例が減少している。

小児がんの多くは放射線感受性が高いが、小児は発育途上であることなどから遅発性正常組織反応が重篤な障害に結びつきやすいという特徴をもっている。放射線治療後の有害事象としては、1) 骨・軟部に対する影響、2) 知的発達に対する影響、3) 性腺をはじめとする内分泌機能に対する影響、4) その他諸臓器に対する影響、5) 二次癌の発生などがある。

また、小児の照射にあたっては照射時の固定に工夫が必要となる。新生児であれば、固定具や拘束帯を用いて強制的に拘束することによって照射は可能であり、また3歳以上になれば、多くの患児は納得し、成人と同様に照射をすることができる。最も放射線治療が困難な小児は、拘束することもできず、また聞き分けもない乳

Table 1. Changes in number of children treated with radiation therapy in Gunma University Hospital

	1977~1986	1987~1996
Brain tumor	62(33)	61(38)
Leukemia	53(26)	40(23)
Neuroblastoma	24(8)	5(2)
Malignant lymphoma	16(9)	15(9)
Rhabdomyosarcoma	6(3)	8(7)
Wilms tumor	5(3)	5(5)
Osteosarcoma	4(2)	6(5)
Other Malignancy	29(13)	25(15)
Benign Disease	9(2)	15(9)
Total	208(99)	180(113)

幼児である。彼等に対する照射は、午睡の時間に合わせたり経口鎮静剤を投与したりして行うが、ときとして、全麻が必要になることがある。

疾患別にみた当科での治療成績と 小児がんに対する放射線治療適応

1. 白血病 (Leukemia)

化学療法の進歩につれて、放射線治療の適応は限られたものとなり、照射線量も極力少なく抑えるようになった。現在の小児白血病に対する放射線治療の主な役割は全脳に対する予防照射と、骨髄移植の前処置としての全身照射 (Total body irradiation ; TBI) である。全脳に対する予防照射は急性リンパ性白血病の高度危険群に限られ、総線量も現在では18Gyである。また、全身照射に関しては、いかにして大照射野を作るかが問題で、当科では床置き移動ベッドを考案して全身照射を施行している¹¹⁾。

白血病に対するその他の放射線治療の適応としては、中枢神経系への再燃や眼窩、睪丸浸潤に対する適応があり、いずれも1回1～1.5Gyの照射を数回行えば症状は軽快する。

2. 脳腫瘍 (Brain tumor)

小児に好発する5大腫瘍の組織型は膠腫 (19%)、髄芽腫 (16%)、頭蓋咽頭腫 (11%)、胚細胞系腫瘍 (8%)、上衣腫 (6%) であるが、その他に脳幹部膠腫、網膜芽腫、奇形腫などがある。いずれの腫瘍に対しても放射線治療が積極的に行われており、当科での治療成績に関してはすでに報告している^{12,13)}。髄芽腫や胚細胞系腫瘍では化学療法の併用で治療成績の向上が報告されるようになったために、照射線量を減じ化学療法を併用する試みが増えている¹⁴⁾。

3. 神経芽腫 (Neuroblastoma)

神経節腫へ分化したり、自然退縮がみられるため、臨床像や生物学的特性によって治療法が選択されている。手術療法 (切除術, Second look operation), 化学療法 (James法), 放

射線療法が行われている。放射線感受性は高いが、低危険群には原則として不要とされている。根治線量としては15～30Gy、対症療法としては20Gyが選択される^{14～16)}。

化学療法との併用で術後照射線量の軽減がはかられ、1歳以下では20Gy/2.5～3 weeks、2歳までは24Gy/3 weeks、2歳以上では30Gy/3～4 weeksが推奨されている。正常組織への照射を極力避ける目的で術中照射 (10～20Gy) が行われる機会が増えている。また、新しい治療法として¹³¹I-MIBGが期待されている。

当科で放射線治療を行った症例は1990年までに35例であるが、症例数は1980年代前半に集中している。病期の内訳はⅡ期：4例、Ⅲ期：10例、Ⅳ期：21例であったが、術後照射例が15例であった。放射線治療後に腫瘍の摘出術が行われた18例について、照射線量と腫瘍細胞の残存との関係を見ると、30Gy以下の照射線量であった9例全例に組織学的な腫瘍の残存が認められた (Table 2)。長期生存しえたのは11例であったが、照射線量が30Gyを越えた3例全例には、側弯などの脊椎に対する後期放射線反応が認められた。また、腎障害、肝障害ならびに心障害がおのおの1例に認められた。以上の経験から、放射線を主体とした治療によって局所制御を目指すのであれば、30Gy以上の照射が必要となる¹⁷⁾。しかし、30Gy以上の線量は重篤な有害事象を起こす危険性が高いことから、化学療法の併用によって照射線量を減じたり、病巣にのみ線量を集中させる照射法の確立が必要である。

Table 2. Local control and radiation dose for neuroblastoma

Radiation Dose (Gy)	Histological Findings		
	—	±	+
<30	0	0	0
30 ≤ <40	3	1	2
40 ≤ <50	0	1	0
50 ≤	2	0	0

— : Fibrosis without residual tumor cells

± : Degenerated residual tumor cells in necrotic tissue

+: Viable residual tumor cells

4. ウィルムス腫瘍 (Wilms' tumor)

胎生期の後腎構造細胞の小集落より発がんした腫瘍で、未分化小円形細胞、上皮様構造、間質成分の3要素からなり、発生途中の腎組織に似た組織像を呈する。発生年齢によって予後が異なるばかりでなく、組織像により予後が異なり、予後良好群と不良群 (CCSK (Clear cell sarcoma of kidney), MRTK (Malignant rhabdoid tumor of kidney)) に分類されている。好発転移部位は肺ならびに肝臓で、骨転移や骨髄浸潤は稀とされている。

現在はNWTs-5プロトコルが進行中であり、術後に Vincristine, Actinomycin D, Adriamycinを中心とした化学療法が行われている。放射線療法はTable 3に示すごとの基準で行われている。化学療法ならびに放射線治療の開始のタイミングが重要とされており、放射線治療は術後10日以内、化学療法は5日以内に開始しなければならない^{14, 18)}。

当科ではこれまでに放射線治療を行ったウィルムス腫瘍は15例であるが、そのうち12例には原発巣部への術後照射を、残りの3例に対しては転移巣 (肺転移2例、骨転移1例) への照射を行った¹⁹⁾。術後照射は6例に対して全腹部へ、3例に対して患側腹部へ、残りの3例に対しては患側腹部+腫瘍床へ照射を行った。化学療法が確立する以前の症例が多いこともあり総線量は16~30Gyであった。肺転移に対しては12Gy

を、骨転移に対しては36Gyの照射を行った。骨転移で紹介されたCCSK例を含め、15例全例が無病生存中であり、重篤な後期放射線反応は認められていない。

5. 横紋筋肉腫 (Rhabdomyosarcoma)

原発部位は泌尿生殖器、四肢、頭蓋・傍中枢神経領域、頭頸部、眼窩、体幹、後腹膜であり、組織型には、胎児型(57%)、ブドウ肉腫型(約5%)、紡錘細胞型、胞巣型(約20%)、多形型がある。IRS病期分類案が多く用いられているが、外科的取り組み方によってグループ分けが異なる可能性があるため、TNM分類が用いられるようになってきた。

治療はIRSやSIOPのプロトコルに準じて行われることが多い。化学療法を先行させて縮小手術をすることもある。化学療法としてはVAC療法(+ADM)が主体であり、現在はIRS-IVプロトコルが進行中である。放射線療法はGroup I に対しては利益がないとされているが、Group III に対しては不可欠な治療法である。局所制御に要する線量は広範囲に40Gy、さらに絞って5~15Gy (Current guidelinesは2cmのmarginsをとって50.4Gy (1.8Gy×28Fr.))が必要とされている^{14, 20~22)}。1995年までに放射線治療を行った初回治療例は16例であり、病期ではⅢ期が10例と、組織亜型では胎児型が9例と、発生部位では頭頸部が9例と

Table 3. Radiation therapy requirements for NWTs-5

	Favorable Histology	Anaplastic Tumors	CCSK, MRTK
Stage I	No RT	No RT	Flank 10.8 Gy
Stage II	No RT	Flank or Whole abdomen 10.8 Gy	Flank 10.8 Gy
Stage III	Flank 10.8 Gy	Flank or Whole abdomen 10.8 Gy	Flank 10.8 Gy
Stage IV	Whole lung 12 Gy	Whole lung 12 Gy	Whole lung 12 Gy
	Abdomen 10.8 Gy if operable Stage III	Flank or Whole abdomen 10.8Gy	Flank or Whole abdomen 10.8 Gy

Radiation Therapy (RT) is recommended to start within 10 days after operation

最も多かった²³⁾。照射線量は組織学的腫瘍残存に対しては30Gy以上を、肉眼的腫瘍残存に対しては40Gy以上を、巨大腫瘍には55Gy以上を原則とした。局所制御は良好であったが、4例に照射野の隣接部位再発が認められた。Ⅲ群の5年生存率は69%であるが、頭頸部に発生した7例は全例5年生存している (Fig.5)。5年以上生存しえた症例には40Gy以上の照射がされていたが、重篤な有害事象は認められず、2例に骨の発育障害、1例に白内障が認められたのみであった。以上から、小児横紋筋肉腫の放射線感受性は高く、小腫瘍であれば、40Gy程度の線量で局所制御は可能と考えられる。有害事象を避けるためには照射総線量を減ずるのではなく、可能なかぎり照射野を小さくするよう心がけるべきであるが、隣接部位再発の危険性が増加することを念頭におくべきであろう。また、治癒線量の照射にもかかわらず腫瘍の完全消失に至らないことがときとしてあるが、腫瘍の残

存ではなく壊死物質などの吸収遅延の可能性もあるので、新たな治療の追加に踏み切る前に、PET検査をするなど両者の鑑別が必要である^{24,25)}。

6. 緊急照射の適応となる小児腫瘍

小児腫瘍のうち、緊急照射の適応となる疾患ならびに病態についてTable 4に列挙したが、いずれも1回1～1.5Gy程度の照射を数回行うことで、症状の顕著な改善をみる²⁶⁾。T細胞型の縦隔リンパ腫に対しては、化学療法を優先する考え方もあるが、放射線治療は化学療法に比較して効果の出現が早いことから、まず放射線治療によって、症状の改善をはかった上で化学療法に移行すべきであると考えている。

カサバツハ・メリット症候群は出血傾向を伴った巨大血管腫であり、進行すると致死的になる。ステロイド治療が第一選択として行われることが多いが、緊急照射の適応となると考え

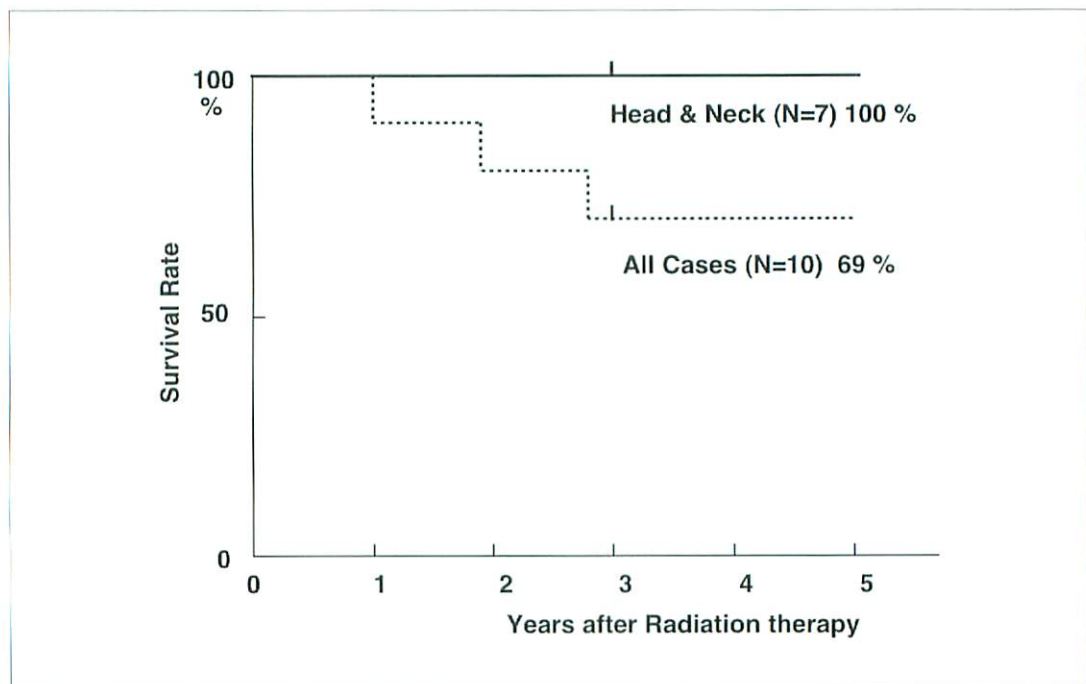


Fig.5 Surviving curves for stage III rhabdomyosarcoma

Rhabdomyosarcoma arising from head and neck region have a high cure rate. (Nozaki M, et al: Radiation therapy for rhabdomyosarcomas in child. Jpn J Pediatr Oncol 36 (1) : 53-56, 1999.)

Table 4. Indications of emergency radiation therapy for pediatric tumor

Tumor
1. Mediastinal T-cell Lymphoma
2. Huge Liver Metastasis of Neuroblastoma
3. Brain and/or Spinal Cord Metastases
4. Testicular or Orbital Infiltration of Leukemic cells
5. Kasabach Merritt Syndrome
Symptoms
1. SVC Syndrome
2. Compression of Airway, Large Vessels, Spinal Cord and Biliary Tract
3. Pain for Bone Metastases
4. Bleeding from Tumor

られる^{14,27)}。ただし、広範な出血斑によって血小板が消費されている血管腫の範囲を把握することが困難な場合が少なくない。

おわりに

小児腫瘍の多くは放射線感受性が高いことから放射線治療にて腫瘍を制御することは比較的容易である。一方、小児は肉体的にも精神的にも発育途上にあること、ならびに生命予後が長いことから、成人では問題となることの少ない有害事象が患児の生活の質を低下させることに繋がる可能性が高いことも事実である。したがって、不用意な放射線治療は厳に慎むべきであるが、最新の放射線腫瘍学の知識を持ってすれば、こうした懸念の多くは克服できるものと言える。小児がんの放射線治療に関してマイナス面のみが強調されて、放射線治療の適応があるにもかかわらず、放射線治療が差し控えられたり、不適切な治療が行われているきらいがあることは、放射線腫瘍医の一人として非常に残念である。本稿が小児がんを日々戦っておられる小児科医ならびに小児外科医にとって何らかの参考となれば望外の喜びである。

●文献

- 1) 三橋紀夫, 新部英男: 放射線治療の最前線. 癌の臨床 1998; 44: 1149-1157.
- 2) 三橋紀夫: 放射線生物学からみた放射線治療. 泌尿器外科 1999; 12: 872-878.
- 3) Mitsuhashi N, Sakurai H, Niibe H, et al: Stereotactic radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Laryngoscope 1999; 109: 805-809.
- 4) 辻井博彦: 荷電粒子線治療の実績と臨床的評価 1998; 55: 272-279.
- 5) Hayakawa K, Mitsuhashi N, Niibe H, et al: The effect of overall treatment time of radiation therapy on local control of T1-stage squamous cell carcinoma of the glottis. Laryngoscope 1996; 106: 1545-1547.
- 6) 三橋紀夫: 臨床医がみたアポトーシス機構. 放射線生物研究(赤本) 1999; 34: 190-204.
- 7) Mitsuhashi N, Nozaki M, Niibe H, et al: A radioresistant variant cell line NMT-1R, isolated from radiosensitive rat yolk sac tumour cell line, NMT-1: differences of early radiation-induced morphological changes, especially apoptosis. Int J Radiat Biol 1996; 69: 747-753.
- 8) Mitsuhashi N, Ishikawa H, Niibe H, et al: A quantitative study of radiation-induced apoptosis in two rat yolk sac tumour cell lines with different radiosensitivities in vitro. Anticancer Res 1997; 17: 3605-3608.
- 9) Maebayashi K, Mitsuhashi N, Niibe H, et al: P53 mutation decreased radiosensitivity in rat yolk sac tumor cell line. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 677-682.
- 10) 正木英一, 亘理 勉: 本邦における小児放射線治療の現状調査; 小児放射線治療懇談会アンケート調査. 小児がん 1994; 31: 12-14.
- 11) 三橋紀夫: 床置き移動ベッドを用いた全身照射法. 臨床放射線科のコツと落とし穴“治療”

- 小塚隆弘編. 東京, 中山書店 1999, p184-185.
- 12) 加藤真吾, 早川和重, 新部英男, 他: Medulloblastomaの放射線治療. 癌の臨床 1992; 38: 1431-1438.
 - 13) 長谷川正俊, 早川和重, 新部英男, 他: 小児悪性神経膠芽腫の放射線治療. 小児がん 1997; 34: 14-17.
 - 14) 正木英一, 野崎美和子, 松谷雅生, 他: 小児がん患者の放射線治療(適応と線量). 日放腫会誌 1998; 10(Suppl.): 11-14.
 - 15) Marcus KC, Tarbell NJ: The changing role of radiation therapy in the treatment of neuroblastoma. Seminars in radiation oncology (The role of radiation therapy in childhood cancers) 1997; 7: 195-203.
 - 16) Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 1993; 11: 1466-1477.
 - 17) 野崎美和子, 三橋紀夫, 新部英男, 他: 神経芽腫の放射線治療成績について. 小児がん 1994; 31: 21-24.
 - 18) Thomas PRM: Wilms' tumor: Changing role of radiation therapy. Seminars in radiation oncology (The role of radiation therapy in childhood cancers) 1997; 7: 204-211.
 - 19) 野崎美和子, 三橋紀夫, 新部英男, 他: 腎芽腫の放射線治療について. 小児がん 1995; 32: 179-183.
 - 20) Wharam MD: Rhabdomyosarcoma of parameningeal sites. Seminars in radiation oncology (The role of radiation therapy in childhood cancers) 1997; 7: 212-216.
 - 21) Breneman JC: Genitourinary rhabdomyosarcoma. Seminars in radiation oncology (The role of radiation therapy in childhood cancers) 1997; 7: 216-224.
 - 22) Flentje M, Weirich A, Graf N, et al.: Abdominal irradiation in unilateral nephroblastoma and its impact on local control and survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 163-169.
 - 23) 野崎美和子, 斎藤吉弘, 新部英男: 小児横紋筋肉腫の放射線治療. 小児がん 1999; 36: 53-56.
 - 24) 野崎美和子, 三橋紀夫, 新部英男, 他: 横紋筋肉腫の放射線治療後に腫瘍残存が疑われた2症例. 小児がん 1997; 34: 50-54.
 - 25) Mitsuhashi N, Hayakawa K, Niibe H, et al: Clinical PET in diagnosis and evaluation of radiation response for patients with nasopharyngeal tumor. Anticancer Res 1998; 18: 2827-2832.
 - 26) 正木英一, 佐伯守洋, 本名敏郎, 他: Onco-logic emergencyにおける放射線治療. 小児がん 1993; 30: 61-68.
 - 27) Mitsuhashi N, Nozaki M, Niibe H, et al: Outcome of radiation therapy for patients with Kasabach-Merritt syndrome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 467-473.