OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	小児の中枢神経系白血病に対する予防的,治療的頭蓋照射
Author(s)	清野, 邦弘; 守屋, 久見子; 小林, 敏雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1980, 40(10), p. 960-966
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17269
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

小児の中枢神経系白血病に対する予防的，治療的頭蓋照射

信州大学医学部放射線医学教室
清野　邦弘　　守屋久見子　　小林　敏雄

（昭和55年2月25日受付）
（昭和55年7月24日最終原稿受付）

Prophylactic and therapeutic cranial irradiation for central nervous system leukemia in children at Shinshu University Hospital

Kunihiro Kiyono, Kumiko Moriya and Toshio Kobayashi
Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine

Research Code No.: 612.8

Key Words: *Acute lymphocytic leukemia, Central nervous system leukemia, Prophylactic cranial irradiation*

A total of 35 children with acute lymphocytic leukemia were treated with radiation therapy at Shinshu University Hospital between 1973 and 1978. Of these, 24 patients received prophylactic and 9 therapeutic cranial irradiation (2000—2400 rads total dose by opposing lateral fields) coupled with intrathecal methotrexate (IT-MTX) for central nervous system (CNS) leukemia. Three out of 24 patients receiving CNS prophylaxis have relapsed meningeal leukemia about two and a half years after therapy. Three have died in CNS remission about two years of diagnosis, 21 being still alive for over 1 year. Four out of 9 patients receiving therapeutic cranial irradiation have suffered CNS relapse in less than 6 months and have resulted in death, though the other five patients receiving cranial irradiation soon after CNS remission by IT-MTX have been alive for over a year after therapy without CNS relapse.

The prophylactic cranial irradiation combined with IT-MTX deferred and probably prevented the occurrence of CNS leukemia and produced good results in survival. In the treatment of meningeal leukemia, however, radiation therapy did not eradicate overt meningeal leukemia or prevent re-recurrence of CNS leukemia. There were no noteworthy severe complications attributable to the radiotherapy but was leukoencephalopathy in a child given repeatedly large quantities of intravenous and intrathecal MTX followed by cranial irradiation as the therapy for meningeal leukemia.

緒　言

小児の急性リンパ性白血病が，種々の抗白血病剤の併用等によって90％を越える寛解導入が得られ，かつ生存期間の延長がみられるようになるとともに，中枢神経系 central nervous system の白血病（以下 CNS 白血病）の発症が増加してきた[1)~5)]．CNS 白血病の完全制御は困難であることから，最近ではその発症以前に予防治療を行なうことが一般に受入れられており，良好な成績が報告されている[2)~7)]．

信州大学放射線科においても，小児科（赤羽太郎教授）との協議のうえ予防的頭蓋照射を併用しているが，その予報的成績を含めて，1973年以降の小児急性リンパ性白血病に対する放射線治療成績をまとめ，報告する．小児急性白血病の治療の根幹は，抗白血病剤の使用である．近年における化学療法の進歩は，寛解導入，維持率に大きな影響を与えており，その問題を無視することはできないが，今回の報告では，対象を完全寛解が得られ，かつ頭蓋照射が行なわれた症例に限定し，予防照射の有無に注目して治療成績を検討した．

対象と方法

対象：1973年より1978年の間に，信州大学放射線科において放射線診療を受けた小児急性白血病44症例のうち，急性リンパ性白血病（ALL）35例を検討の対象とした．年齢は11カ月から13歳で平均5.4歳，男24例，女11例であった．CNS 白血病に対する治療的全頭蓋照射は9例，予防的全頭蓋照射は1976年以降の24例に行なわれた．

治療：1978年以降，本学において行なわれている小児急性白血病の治療指針を，Table 1 に示した．それ以前の治療法については赤羽[3]の著書による記載があり，本表では簡単にふれるにとどめた．Vincristine (VCR)，prednisolone (Pred) あるいは L-asparaginase (L-Asp) 等の多剤併用療法によって骨髄寛解が得られた患児は，Pred 減量とともに methotrexate (MTX) の髄注が行なわれ，同時に予防的頭蓋照射を開始した．放射線治療は，主として 8MV ライナックX線による左右対向2門照射で，照射野の下限を，おおよそ眼窩上縁と乳様突起部を結ぶ線までとする全頭部に照射した．1回線量は初回50rad より漸増し，100～150rad を週5回あて照射した．頭蓋内中心部における吸収線量は Pinkel ら[6]の方法に準

Table 1　Treatment schedule for acute lymphocytic leukemia in children. (Department of Pediatrics, Shinshu Univ.)

1973—		1976—	
Induction	VCR	Induction	VCR
	Pred		Pred
	6MP		6MP
Consolidation	MTX	Consolidation	MTX-IT
	CTX		CNS irradiation
Maintenance	6MP	Maintenance	MTX
Reinduction	VCR		6MP
	Pred		CTX
1978—			
Induction	VCR : 1.5mg/m² once weekly iv. x 4–6		
	Pred : 60mg/m² daily po.		
	L-Asp : 6000u/m² every other day iv. x 8–10		
CNS leukemia prophylaxis			
	6MP : 60mg/m² daily po.		
	MTX : 10mg/m² HDC : 15mg/m²) IT x 3–5		
	CNS irradiation : 1500–2400 rads by age		
Consolidation	VEMP : for 10 days q. 2 mos. for one year then q. 3 mos. for 2 years or none		
Maintenance	6MP : 60mg/m² po. daily		
	MTX : 30mg/m² once biweekly iv., im. or po.		

Abbreviations
VCR : vincristine, Pred : prednisone, 6MP : 6-mercaptopurine, MTX : methotrexate, CTX : cyclophosphamide, HDC : hydrocortisone, L-Asp : L-asparaginase, VEMP : VCR, CTX, 6MP, and Pred, IT : intrathecal

じ，年齢により全量で1歳未満1,500rad，1～2歳2,000rad，2歳以上2,400rad を原則とした．1977年以降の21例は MTX 等の予防的髄注が併用された．照射終了後は 6-mercaptopurine, cyclophosphamide, MTX 等による維持療法，あるいは強化療法が行なわれている．

結　果

CNS白血病の放射線治療：1975年以前には，主に CNS 白血病に対して治療的全頭蓋照射が行なわれた（Table 1）．9症例のうち，MTX 髄注と併用して寛解導入が行なわれた4例は，いずれも数カ月以内に CNS 白血病が再発して1年半以内に死亡しており，CNS 白血病発症後の放射線治療には効果が期待薄であった．一方，初回 CNS 白血病発症後 MTX 髄注によって寛解を得た5症例に，再発予防のための頭蓋照射が行なわれ，1年以上の生存を得て4例が更に生存中である．

CNS白血病に対する予防的頭蓋照射：予防的全頭蓋照射を行なった24例のうち21例は完全寛解直後に照射されているが，このうち2例に CNS 白血病の発症がみられた．照射終了後2年5カ月と2年7カ月の発症であった．いずれも骨髄初回再発後2年3カ月および1年1カ月の発症であったが，CNS 白血病発症後6カ月～1年を経て生存している．これら予防照射した24例中21例が1年～6年半を経て生存中である．CNS 白血病の発症時期，率を Fig. 1 に示した．観察期間が短く症例数が少ないため有意差はなお不明であるが，予防照射による CNS 白血病の発症時期の遅延と，発症率に低下の傾向がみられた．生存例における CNS 白血病の発症率からも同様な結果が得られた（Table 2）．すなわち，非予防照射例での CNS 白血病の発症は2～3年で5生存例中3例，3～4年では4例全例に認められたが，予防照射例では2～3年で同14例中2例，3～4年でも10例中2例であった．

Fig. 2 に生存率を示した．予防照射例の3年予想生存率は85％で，明らかに生存率の改善がみられた．

照射線量と CNS 白血病発症の関係を Table 3 に示した．2,000rad 前後を照射した15例中3例に，いずれも2年以上を経過してからの CNS 白血病の発症をみた．2,400rad 前後を照射した9例には発症をみていないが，観察期間が最高2年

Table 2　Results of treatment with radiotherapy for meningeal leukemia.

Case	Age and sex	Remission induction: Drugs (IT)	Remission induction: Cranial irradiation	Duration of remission	Type of relapse	Survival** from radiotherapy	Remarks
1	7 M	MTX	+ 1000rad	3mos	CNS, HEM	16 (66) mos	Died
		MTX, HC	+ 2350	3	CNS, HEM		
2	4 M	MTX	+ 2000	1	CNS, HEM	4 (13)	Died
		MTX	+ 1100	1	CNS		
3	3 M	MTX	⟶1990*	6	HEM (no CNS)	35 (48)	Alive
4	6 M	MTX	+ 2060	4	CNS, HEM	5 (8)	Died
5	1 F	MTX	⟶1980*	3	CNS, HEM	12 (16)	Alive***
6	4 M	MTX, HC	⟶2050*	23	Testicle (no CNS)	28 (44)	Alive
7	8 M	MTX, HC +Ara-C	⟶2000*	15	Testicle (no CNS)	28 (60)	Alive
8	12 M	MTX, HC	⟶2400*	15—	None	15 (53)	Lost
9	1 F	MTX, HC +VCR	+ 1980	5	CNS, HEM	12 (24)	Died

IT represents intrathecal, MTX methotrexate, HC hydrocortisone, Ara-C cytosine arabinoside, VCR vincristine, CNS central nervous system, and HEM hematologic.

* Case 3,5,6,7, and 8 were irradiated to cranium for preventing re re-currence of CNS leukemia.

** The figures in parentheses indicate survival months from diagnosis of ALL.

*** Case 5 developed leukoencephalopathy.

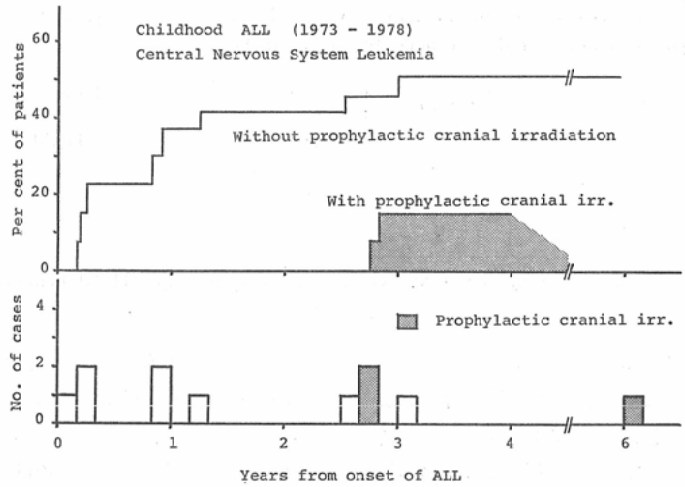

Fig. 1 Development of CNS leukemia in children with acute lymphocytic leukemia.

Table 3 The incidence of central nervous system relapse among those still alive.

Onset of ALL	Prophylactic cranial irradiation	No. of cases with CNS leukemia			
		1— 2	2— 3	3— 4	4— yrs
1973—1975	−	3/6	2/4	3/3	2/2
	+*	0/3	0/2	0/2	1/2
1976—1978	−	2/3	1/1	1/1	0
	+	0/21	2/12	2/8	1/1

CNS represents central nervous system.
* Prophylactic cranial irradiation were performed between 1976 and 1978.

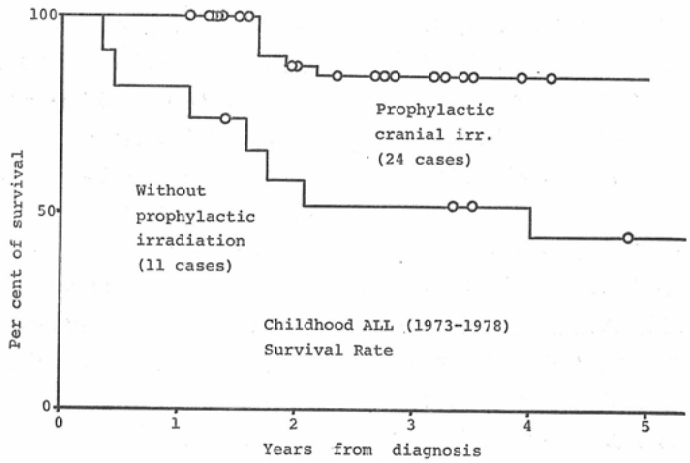

Fig. 2 Survival pattern for patients with ALL who received or not received prophylactic cranial irradiation.

Table 4 The incidence of initial hematologic and CNS relapses in patients receiving prophylactic cranial irradiation according to total dose.

Years	Dose (rad)	No. of cases	Continuous CR (1-4 years)	Initial relapse		Deaths
				CNS	HEM.	
1976—1978	1970—2150	15	4	1	8	3
1978	2360—2410	9	9	0	0	0

CR represents complete remission, CNS central nervous system, and HEM hematologic.

であるために更に追跡が必要である．

副作用：頭蓋照射が直接，間接に関係したと思われる副作用として，全例に脱毛がみられた．照射治療後の維持療法が通院により行なわれて観察不十分の症例もあったが，発熱，食欲不振，呕吐等数例における軽度な副作用を除き，照射中，照射後ともに頭痛，嗜眠，視力障害等の重篤な副作用は認められなかった．なお CNS 白血病を頻発し，MTX 大量静・髄注に頭蓋照射を併用した CNS 白血病治療例の1例に，白質脳症 leukoencephalopathy を認めた．

考　察

CNS白血病の放射線治療：CNS 白血病の寛解導入には MTX 髄注，頭蓋（と脊髄）照射，あるいはそれらの併用が用いられる．放射線治療には1,000～1,200rad は不十分で，2,000～2,500rad 以上の照射が必要とされる[9]．放射線のみでもほぼ全例に寛解が得られるものの，寛解期間は MTX 髄注単独よりも短いようであり，脊髄を含めた場合には効果が高まるようであるが副作用が強く問題である[2)9)10)]．頭蓋照射と MTX 髄注併用法も寛解期間からみると著しい効果の増強はみられていない．

今回の成績でも CNS 白血病治療効果はあまり認められず，4例の経験例のほとんどが再発をくり返し，全てが1年半以内に死亡している．しかし MTX 髄注による寛解後，CNS 白血病再発に対する予防照射を行なった5例については，再発例があるものの，4例が長期生存を保っている点は注目に値いする．

CNS白血病に対する予防的頭蓋照射：小児ALL における完全寛解を中断させる最大原因の CNS 白血病は，生存期間の延長とともに増加し，発症率は24～83%に達するとされる[1)6)]．この CNS 白血病の予防のために，Pinkel らによって MTX 髄注と頭蓋照射を併用する Total therapy が導入され，その発症の減少に成功して以来，中枢神経系に対する予防治療が必須なものとして行なわれるようになった[2)6)]．その根拠として，髄液中には発病初期に侵入した白血病細胞が存在し，systemic に投与された抗白血病剤の大部分は血液脳関門を通過しにくく，脳実質深部に潜む白血病細胞は根絶しがたいということが考えられる[12)13)]．

予防的治療法の優劣については，現時点では頭蓋照射を中心とした療法がより有効とされ，MTX の大量静注や髄注法に比べて寛解期間や生存率で優れる[5)14)]．脊髄を含めた照射では寛解，生存期間の著しい延長をもたらしたが，骨髄抑制や免疫抑制による治療の中断や長期的副作用が強いという[2)3)]．最近では頭蓋照射に MTX 等の髄注を組合わせた予防療法がとられ，我々の方法もこれに準じている．線量的には2,000rad 以上が必要のようであるが[2)3)6)]，現在のところ2,000rad と2,400rad とでの効果のちがいは不明である．今回の結果でも，2,400rad 照射例の観察期間が最高2年である反面，予防照射後の CNS 白血病の発症はいずれも2年半以後であって，2,400rad の有効性が期待されるもののまだ結論は下せない．

この予防的治療法によってほぼ完全な CNS 白血病予防効果も得られ，発症率が0～10数%に著明に減少するが[2)~6)11)]，血液学的再発に対しては

効果が薄いようである[3)11)]．5年生存率は確実に50%を越え，70～80%の報告もある[5)6)]．今回のまとめでは，初発より3年後の CNS 白血病発症率18%，生存率85%が期待された．

CNS 白血病の発症時期は，予防照射例では我々の結果を含めて2年半以降に比較的多く，その発症率低下が発症時期の延長の結果にすぎないのかという疑問は今後に残されている．CNS 白血病は発病初期の血行性転移と考えられ，従って，予防治療は初回寛解後のできるだけ早期が望ましいとされるが，今回の24経験例中3例は，長期寛解後の照射であった．

副作用：放射線照射による副作用は，対象が小児であるため特に注目される．予防照射を併用した場合には10～60%に副作用が生ずるとされ[14)~16)]，MTX 髄注単独より多いという．しかし，VCR や MTX，L-Asp のように悪心呕吐，脱毛，骨髄抑制等の副作用（特に MTX 髄注による発熱，頭痛，呕吐等）が認められている抗白血病剤が，強力かつ長期間投与されており，頭蓋への放射線照射そのものによる急性の副作用は少いと考えられる．

照射中ないし直後の脱毛は全例にみられるが，数カ月後には旧に復する．照射後6～9週の発熱，傾眠，食欲不振，悪心呕吐など脳神経系に対する影響が最も懸念されるが[15)~17)]，大体は特別な処置を必要とせず回復している．また長期間にわたる白血球減少や重篤な感染症[2)3)9)18)]，それによる完全寛解中の死亡例の増加が問題とされつつある[3)4)11)12)]．いずれも多剤併用療法との関連で照射だけによる効果ははっきりさせ難い．Leukoencephalopathy は MTX 髄注量に相関した発症率を示すとともに[19)]，放射線照射が血液脳関門を変化させ，MTX が直接脳に作用し易くなる結果，systemic な投与でも多発し易くなるとの考えがある[19)]．我々の経験例も MTX の頻回大量使用例であった．晩発性の障害については今後の検討が必要である．

まとめ

小児 ALL の CNS 白血病に対する放射線治療の経験をまとめ，報告した．

1) CNS 白血病発症後の頭蓋照射4例では，有効な結果が得られなかった．しかし，

2) CNS 初回再発に対して MTX 髄注により寛解を得，その後頭蓋に照射した5例では，CNS 白血病の再発防止の効果が認められた．

3) 予防的頭蓋照射を行なった24例では，発病3年後の CNS 白血病発症率18%，生存率85%が期待され，CNS 白血病発症の抑制，生存期間の延長等の有効な成績を得た．

本論文の要旨は，第8回臨床小児放射線研究会（1979年11月，東京）において報告した．本学小児科学教室より資料の提供と多大の助言を戴いた．ここに記して深謝する．

文献

1) Evans, A.E., Gilbert, E.S. and Zandstra, R.: The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. Cancer, 26: 404—409, 1970
2) Simone, J.V., Aur, R.J.A., Hustu, H.O., Verzosa, M. and Pinkel, D.: Combined modality therapy of acute lymphocytic leukemia. Cancer, 35: 25—35, 1975
3) Medical Research Council: Treatment of acute lymphoblastic leukaemia: Effect of "prophylactic" therapy against central nervous system leukaemia. Brit. Med. J., 2: 381—384, 1973
4) Lampert, F.: Kombinations-Chemotherapie und Hirnschädel-bestrahlung bei 530 Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukaemie. Dtsch. med. Wschr., 102: 917—921, 1977
5) 藤本孟男：小児急性白血病の治療．癌と化学療法，6：9—20，1979
6) Pinkel, D., Hustu, H.O., Aur, R.J.A., Smith, K., Borella, L.D. and Simone, J.: Radiotherapy in leukemia and lymphoma of children. Cancer, 39: 817—824, 1977
7) Wehinger, H.: Die Meningosisprophylaxe in der Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukose (ALL) und der Non-Hodgkin-Lymphome. Strahlentherapie, 153: 236—240, 1977
8) 赤羽太郎：小児白血病の診療 pp 107—150，金原出版（東京），1974
9) Sullivan, M.P., Humphrey, G.B., Vietti, T.J., Haggard, M.E. and Lee, E.: Superiority of conventional intrathecal methotrexate therapy

with maintenance over intensive intrathecal methotrexate therapy, unmaintained, or radiotherapy (2000—2500 rads tumor dose) in treatment for meningeal leukemia. Cancer, 35: 1066—1073, 1975

10) Willoughby, M.L.N.: Treatment of overt meningeal leukaemia in children: Results of second MRC meningeal leukaemia trial. Brit. Med. J., 1: 864—867, 1976

11) Dritschilo, A., Cassady, J.R., Camitta, B., Jaffe, N., Paed, D., Furman, L. and Traggis, D.: The role of irradiation in central nervous system treatment and prophylaxis for acute lymphoblastic leukemia. Cancer 37: 2729—2735, 1976

12) Simone, J.V., Holland, E. and Johnson, W.: Fatalities during remission of childhood leukemia. Blood, 39: 759—770, 1972

13) Price, R.A. and Johnson, W.W.: The central nervous system in childhood leukemia.—I. The arachnoid. Cancer, 31: 520—533, 1973

14) 月本一郎：中枢神経白血病の予防と治療．小児内科，11：41—48，1979

15) Parker, D., Malpas, J.S., Sandland, R., Sheaff, P.C., Freeman, J.E. and Paxton, A.: Outlook following "somnolence syndrome" after prophylactic cranial irradiation. Brit. Med. J., 1: 554, 1978

16) Garwicz, S., Aronson, A.S., Elmqvist, D. and Landberg, T.: Postirradiation syndrome and EEG findings in children with acute lymphoblastic leukaemia. Acta Paediatr. Scand., 64: 399—403, 1975

17) Dieterich, E. and Gutjahr, P.: Elektroenzephalographische Befunde im Spätstatus nach ZNS-bestrahlung wegen maligner Neoplasien im Kindesalter. Strahlentherapie, 155: 549—552, 1979

18) Medical Research Council: Analysis of treatment in childhood leukemia. IV. The critical association between dose fractionation and immunosuppression induced by cranial irradiation. Cancer, 41: 108—111, 1978

19) Price, R.A. and Jamieson, P.A.: The central nervous system in childhood leukemia. II. Subacute leukoencephalopathy. Cancer, 35: 306—318, 1975