



Title	小児急性リンパ性白血病の中枢神経再発予防照射における照射野の検討
Author(s)	三好, 武美; 佐藤, 武幸; 沖本, 由理 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(6), p. 819-824
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/19655">https://hdl.handle.net/11094/19655</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 小児急性リンパ性白血病の中枢神経再発予防照射における照射野の検討

千葉大学医学部放射線医学教室<sup>1)</sup>、小児科学教室<sup>2)</sup>

三好 武美<sup>1)</sup> 佐藤 武幸<sup>2)</sup> 沖本 由理<sup>2)</sup>  
角南 勝介<sup>2)</sup> 小森 功夫<sup>2)</sup> 小田 秀明<sup>2)</sup>  
嶋 勇吉<sup>2)</sup> 有水 昇<sup>1)</sup> 中島 博徳<sup>2)</sup>

（昭和61年1月13日受付特別掲載）

（昭和61年3月20日最終原稿受付）

### Preliminary Studies of Radiation Port in Children Receiving Cranial Irradiation for Preventing Central Nervous System (CNS) Disease of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

Takeyoshi Mioshi\*, Takeyuki Sato\*\*, Yuri Okimoto\*\*, Shosuke Sunami\*\*, Isao Komori\*\*, Hideaki Oda\*\*, Yukichi Shima\*\*, Noboru Arimizu\* and Hironori Nakajima\*\*

Departments of Radiology\* and Pediatrics\*\*, School of Medicine, Chiba University

---

Research Code No. : 612.8

---

Key Words : Radiation port, Cranial irradiation, Central nervous system (CNS) leukemia, Acute lymphoblastic leukemia (ALL)

---

For preventing CNS leukemia in children with ALL, simple whole skull irradiation that included only retro-orbital spaces and not anterior part of the cribriform plate and first two cervical vertebrae had been given until March 1982 to patients who had remission after drug therapy. Since March 1982, however, such patients have received new modified cranial irradiation of Pinkel's method of preventive CNS therapy to include the cribriform plate. Pinkel's method usually includes first two cervical vertebrae in radiation port, but sometimes his method of radiation fails to reach the brain and the meninges on the anterior parts of the lamina cribrosa.

In this study, a comparison of CNS-relapse ratio between these two methods of preventive CNS therapy was carried out.

The frequency of CNS leukemia was remarkably high in patients given the simple whole skull irradiation. Of 18 patients, 7 developed CNS leukemia. Among these 7, 5 patients (71%) had occurrence of CNS-relapse within 1 year 7 months with the other one patient, making a total of 86%, having CNS-relapse within 1 year 11 months. On the other hand, 17 of 39 patients who received new modified cranial irradiation were followed up for more than 1 year 9 months, and all patient had no CNS-relapse to date.

This result showed that the irradiation of whole circulation areas of cerebrospinal fluid of the brain and the spine at first two cervical vertebra levels had great importance in preventing CNS-relapse after achievement of drug-induced remission.

## まえがき

小児急性リンパ性白血病における Central Nervous System (CNS) 再発予防のための放射線療法として、本邦では 2 つの異なる照射野が採用されている<sup>1)</sup>。その 1 つである、眼窩保護のための眼窩前部を除いた頭蓋のみの、単純な全頭蓋照射が千葉大学医学部附属病院放射線科において昭和57年3月までおこなわれてきた。もう 1 つの照射野である。上記照射野に加えて第2頸椎まで含めている Pinkel らの St. Jude Hospital 方式<sup>2)</sup>を、さらに頭蓋内の全髄液循環領域を完全に照射野に含めるべく、即ち篩板前部を完全に照射野にいれるように一部変更した照射野に改めて、以後の CNS 再発予防照射をおこなってきた。この 2 つの照射野の CNS 再発について検討した。

## 対象および方法

対象：千葉大学医学部附属病院小児科、放射線科共同で治療した小児急性リンパ性白血病の症例のうちの35例である。A 群は、下記 A 照射野で全頭蓋照射を受けた。昭和55年6月から昭和57年3月までの18例 (Standard risk 10例, High risk 8 例 (Tabl 1)), B 群は、下記 B 照射野で治療された39例のうち 1 年 9 カ月以上経過した昭和57年3

Table 1

Experimental group	Age (yrs-months)	No. of Patients	
		Standard risk <sup>1)</sup>	High rike <sup>2)</sup>
A-group	6.8(2.2-11.11)	10	8
B-group	5.5(1.5-14.0)	7	10

1) Initial WBC was less than  $2 \times 10^4/\text{cu mm}$  and patient's age was 2 yrs or more and less than 7 yrs.

2) Initial WBC was  $2 \times 10^4/\text{cu mm}$  or more, or patient's age was 7 yrs or more or less than 2 yrs.

月から昭和59年3月までの17例 (Standard risk 7 例, High risk 10 例 (Table 1)) である。

化学療法：A 群に施行された化学療法は、東京 9 次<sup>3)</sup>、10 次プロトコール<sup>4)</sup>であり、一部の症例はこれに準ずるプロトコールであった。B 群は全例が東京10次プロトコールであった。これらのプロトコールでは、Methotrexate (MTX) の髄注が、頭蓋放射線照射期間中に 5 回施行された。

## 照射野：

1) A 照射野一眼球とくに水晶体を保護するために眼窩前部を照射野から除き、眼窩後部を含めた、単純な全頭蓋のみの照射野 (Fig. 1-A, Fig. 2)。照射野からの眼窩前部の保護部の上縁は、通

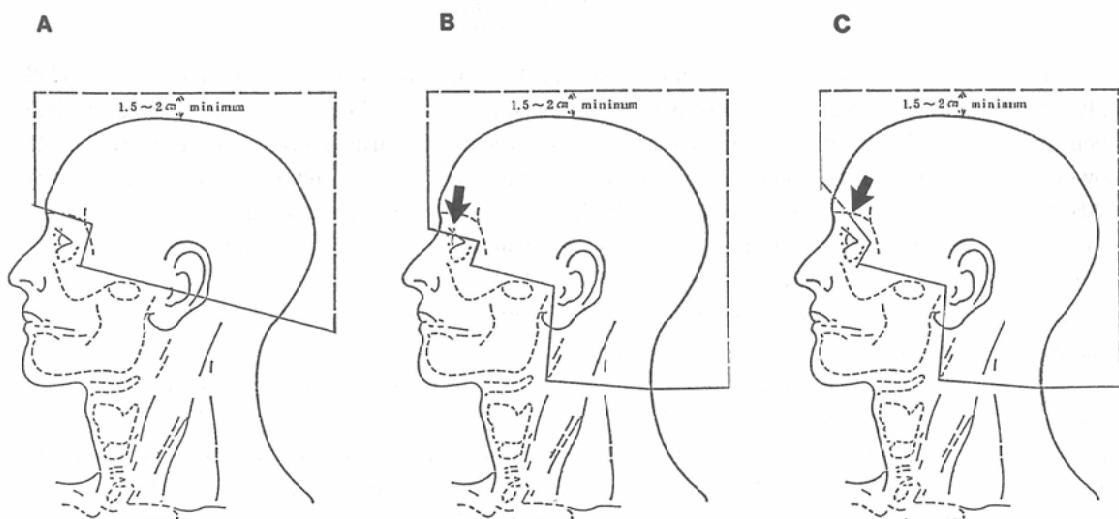


Fig. 1 Radiation ports for cranial irradiation.

A: Simple whole skull radiation port. B: New modified cranial radiation port. C: Pinkel's method in St. Jude Hospital. Arrows indicate the modified part of radiation port.

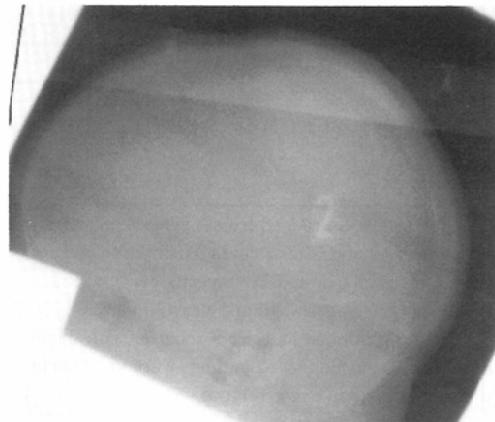


Fig. 2 Portal film of radiation port A—Simple whole skull radiation port.

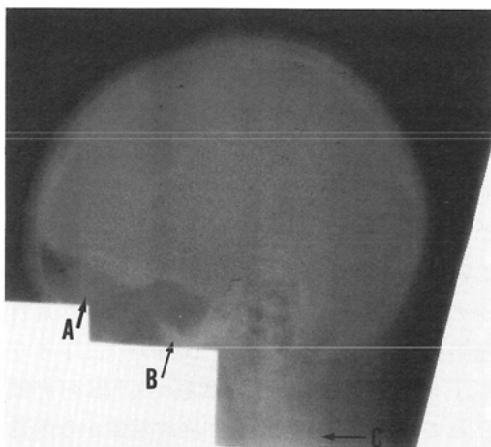
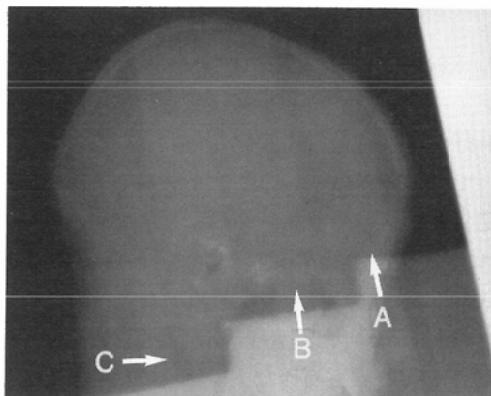


Fig. 3 Portal film of radiation port B—New modified radiation port.  
A: Lamina cribiformis. B: Frontal part of lat. lobe of brain. C: Lower limit of cervical vertebra 2.

常眼窩上縁か、それ以上の部位で切られていた。

2) B 照射野—A 照射野に加えて第2頸椎まで含める St. Jude Hospital 方式の照射野 (Fig. 1-C)を一部改めて、篩板前部まで充分に含めるようにした照射野、即ち眼球前部の保護部の上縁を、水晶体上縁近くまで下げた照射野 (Fig. 1-B, Fig. 3).

放射線、照射方法、照射線量：放射線としては、Linear Accerelator (日本電子社製) の X 線 (10 MV) が用いられた。化学療法により完全寛解に導入されたことが、骨髄で確認された時点で側方対向 2 門の予防照射がおこなわれた。投与線量は、

Standard risk では総線量 18Gy であり、10分割/14 日、High risk は 24Gy、13 分割/17 日であった<sup>4)</sup>。照射野の再現性を確保するために、原則として 3 歳未満の患者、また自発的に定位を保てない患者には、10% Trichlorethylphosphate-monosodium 液 0.8~1.0ml/kg を服用させて、睡眠下に固定具 Model FT-11 (NIKKO FINE IND. CO. LTD 製) を用いて照射をおこなった。また自発的に定位を保てる患者では、発泡スチロール性枕を使用して頭部を固定、照射を施行した。

### 結 果

A 照射野で治療された症例は、昭和 60 年 12 月 31

Table 2

Sites of Relapse	A-group	B-group
CNS	7**(5)*	0
Bone marrow	5 (1)*	3(3)*
Testis	2 (0)*	0
Other	1 (1)*	0

Duration of follow-up ranged from 3 years 8 months to 5 years 6 months and from 1 years 9 months to 3 years 8 months for groups A and B, respectively.

\* A number of relapses within 1 year 7 months.

\*\* Two of 7 patients had CNS-relapse with bone marrow relapse. So these 2 patients were involved in number of bone marrow relapse.

日までに3年8カ月以上、最長5年6カ月間観察された18例、B照射野で治療された39例中、1年9カ月以上最長3年9カ月間追跡された症例は17例であり、この両群のCNS再発の頻度が比較検討された。

Table 2に示されるごとく、A群の全追跡期間中のCNS再発は7例(再発率39%)であり、そのうちの5例は1年7カ月未満に発症した。即ち再発例の71%は1年7カ月以内に発症していた。他の2例のCNS再発は1年11カ月、4年4カ月目に骨髄再発と同時に発症した。B群では、1年9カ月以上3年9カ月にわたる観察でCNS再発は認められておらず、さらに今回検討対象から外された追跡期間1年9カ月未満の22例でも、CNS再発は認められていない。

他部位の再発は、A群では8例で、1年9カ月以内の再発は2例であり、B群では骨髄再発の3例が1年9カ月未満に生じた。またB群に準ずる比較対象外の上記22例中他部位再発2例が認められた。

### 考 察

単純な全頭蓋照射(A照射野)によりおこなわれてきたCNS再発予防照射の成績は、千葉大学医学部附属病院放射線科では極めて悪く、39%にCNS再発が認められた。第2頸椎まで照射野に含めるPinkelらのSt. Jude Hospital方式のCNS再発は国内外ともに約10%と云われている<sup>5)~11)</sup>。両者を比較して、第2頸椎まで照射野に含めることが極めて重要であると考えられた。さらにまた、

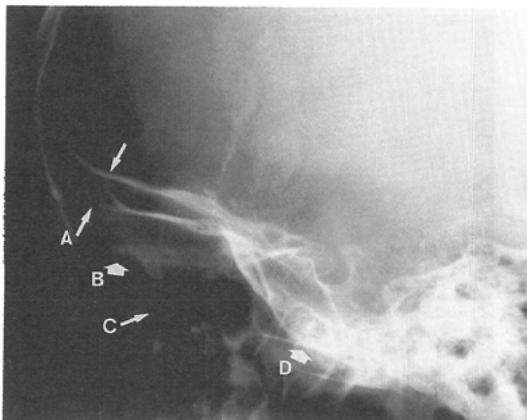


Fig. 4 X-ray film of anterior part of skull.

A: Margo aditus ad orbitam. B: Lamina cribiformis. C: Margo orbit. lat. D: Frontal part of lat. lobus of brain.

A照射野で治療された全例のリニアック・グラフィーを検討したところ、全例で篩板前上部は照射野から外れており、St. Jude Hospital方式においても、彼らの示したモデル図(Fig. 1-C)より判定して、篩板前上部がかなりの率で照射野から外れている可能性があると考えられた。Medulloblastomaの全頭蓋脊髄照射において、照射野から外れた篩板前上部からの再発も報告されている<sup>12)~15)</sup>。著者も同様な1症例、また照射野から外れた側頭葉前下部からの再発の1症例を経験している<sup>16)</sup>。解剖学的に考察すると、篩板前上部の前頭葉下部と髓膜は眼窩上縁より低い位置にある(Fig. 4)<sup>12)17)</sup>。そこで篩板前上部を完全に照射野に含めるべく、St. Jude Hospital方式を一部改めたB照射野(Fig. 1-B)を考案して、A照射野の成績と比較検討した。

A群における1年9カ月以内のCNS再発は28%であるが、B群の1年9カ月未満のCNS再発は0%であり(Table 2)、A群のCNS再発の86%は2年以内に、71%は1年7カ月未満に出現していることを考えると、極めて良好な成績であると考えられた。またSt. Jude Hospital方式の成績<sup>5)~11)</sup>と文献的考察をおこなっても良好な成績と考えられた。そして上記の結果は、第2頸椎まで照射野に含めることが極めて重要であると同時

に、篩板前上部を照射野から外さないこと、即ち頭蓋内髄液循環領域を完全に照射野に含めることとが、CNS 再発予防のために大切であることを示すものと考えられた。

欧米における小児急性リンパ性白血病の CNS 再発予防における放射線療法の思想は、化学療法剤の到達しにくい全頭蓋および全脊髄の髄液循環領域、眼球眼窩後部を照射することから始まっている<sup>2)18)21)22)</sup>。そして髓注可能な MTX の出現により、第 3 頸椎以下の全脊髄照射が除外されるようになった<sup>18)19)</sup>。しかしながら、また第 2 頸椎以上の脊髄腔が全頭蓋照射に残された理由について明確に述べた報告も見当らない。解剖学的に考察するならば、第 2 頸椎以上の髄液腔は、丁度河が河口で広がるように拡がり、髓注された MTX の濃度が希釈されて低下し、薬剤の効果が下ると考えられる。またこの部位では髄液の流れが遅く、髄液中に浮遊している白血病細胞が停滞しやすく、髄膜、クモ膜に附着しやすくなると云うことも考えられる。そして Virchow Robin 腔から、Pia matter を超えて脳表層実質内への薬剤の浸透が困難なのかもしれない<sup>20)</sup>。したがって、St. Jude Hospital 方式は、髓注された MTX の濃度が低下し、あるいは有効濃度を長時間維持できない領域を放射線に依存する方式と考えることができる<sup>18)</sup>。しかしながら、Pinkel らのこの方式のモデルは、放射線として<sup>60</sup>Co の γ 線が用いられている時代に考案されたものであり、その γ 線の半影のために眼窓前部の保護境界を眼窓上縁から下方へ下げることができず、そのまま今日まで踏襲されてきたと考えられる。

Linear Accelerator の高エネルギー X 線により先鋭な照射が可能となり、はじめて我々の B 照射野 (Fig. 1-B)のごとく、照射野を水晶体上縁近くぎりぎりまで下げることが可能となった。この B 照射野と Pinkel らの St. Jude Hospital 方式の CNS 再発に関する比較については、B 照射野による症例の観察期間がまだ短いこともあり、今後引き続き検討をつづけなければならないと考えられた。

しかしながら、CNS 白血病の予防照射におい

て、髓注された MTX の有効でない第 1、第 2 頸椎および全頭蓋の髄液腔を照射しなければならないと云う理論通りの照射をおこない、良好な結果を得たことは、放射線治療学上重要なことと考えられた。そして、この B 照射野を用いることにより、はじめて治療線量をどこまで減量し得るかと云う検討が論理的意味を持ち得るようになったと考えられた。

## 文 献

- 1) 大川智彦：小児急性白血病の放射線治療。小児医学, 12 : 1099-1112, 1979
- 2) Hustu, H.O., Aur, R.J.A., Verzosa, M.S., Simone, J.V. and Pinkel, D.: Prevention of central nervous system leukemia by irradiation. Cancer, 32 : 585-597, 1973
- 3) 東京小児白血病治療共同研究委員会研究実施綱第 9 次研究プロトコール, July, 1978
- 4) 東京小児白血病治療共同研究委員会研究実施要綱第 10 次研究プロトコール, Jan. 1981
- 5) Aur, R.J.A., Simone, J.V., Verzosa, M.S., Hustu, O.H., Barker, L.F., Pinkel, D., Rivera, G., Dahl, G.V., Wood, A., Stanger, S. and Mason, G.: Childhood acute lymphocytic leukemia. Study VIII. Cancer, 42 : 2123-2134, 1978
- 6) 横山 隆、栗谷典量、日吉保彦、長谷川恵子、伊藤正宣、金 平栄、藤本孟男：小児中枢神経系白血病の予防治療研究—各種予防治療の検討。臨床血液, 21 : 1720-1728, 1980
- 7) Muriel, F.S., Pavlovsky, S., Peñalver, J.A., hidalgo, G., Bonesana, A.G., Eppinger-Helft, M., De Macchi, G.H. and Pavlovsky, A.: Evaluation of induction of remission, intensification, and central nervous system prophylactic treatment in acute lymphoblastic leukemia. Cancer, 34 : 418-426, 1974
- 8) 林 正：小児急性白血病の治療。日本小児科学会雑誌, 81 : 1243-1247, 1977
- 9) 月本一郎：中枢神経白血病の予防と治療。小児内科, 11 : 1341-1348, 1979
- 10) Nesbit, M.E., Sather, H., Robinson, L.L., Donaldson, M., Littman, P., Ortega, J.A. and Hammond, G.D.: Sanctuary therapy: A randomized trial of 724 children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia. Cancer, 42 : 674-680, 1982
- 11) Hittle, R., Ortega, J., Donaldson, M., Karron, M. and Nesbit, M.: Effectiveness of presymptomatic treatment (preRx) on the occurrence of central nervous system (CNS) dis-

- ease in childhood lymphoblastic leukemia (ALL). Proceeding of AACR and ASCO, 256, 1975
- 12) Jereb, B., Sunderson, N., Horten, B., Reid, A. and Galichich, J.H.: Supratentorial recurrences in medulloblastoma. *Cancer*, 47 : 806—809, 1981
  - 13) Jereb, B., Reid, A. and Ahuja, R.K.: Patterns of failure in patients with medulloblastoma. *Cancer*, 50 : 2941—2947, 1982
  - 14) Jereb, B., Krishnaswami, S., Reid, A. and Allen, J.C.: Radiation for medulloblastoma adjusted to prevent recurrence to the cribriform plate region. *Cancer*, 54 : 602—604, 1984
  - 15) 越野兼太郎, 安部倉信, 小田忠久, 最上平太郎: 小児髄芽腫17例のfollow up studyを省みて。小児の脳神経, 9 : 303—308, 1984
  - 16) Sunami, K., Uozumi, A., Senba, A., Yamaura, A., Makino, H. and Miyoshi, T.: Follow up study of medulloblastoma. Special reference to combined therapy of interferon and radiation. *Neurol. Med. Chir.* (in press)
  - 17) Pernkopf Atlas of Topographical and Applied Human Anatomy: Volume one, Head and Neck. Edited by Ferner, H., W.B. Saunders Company. Philadelphia and London, 1963, p. 5.
  - 18) Aur, R.J.A., Simone, J., Hustu, O.H., Walters, T., Borella, I., Paratt, C. and Pinkel, D.: Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood*, 37 : 272—281, 1971
  - 19) Pinkel, D., Simone, J., Hustu, H.O. and Aur, R.J.A.: Nine year's experience with "Total Therapy" of childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatrics*, 50 : 246—251, 1972
  - 20) 土田昌宏, 月本一郎: 中枢神経白血病予防療法の評価。小児科, 22 : 903—915, 1981
  - 21) Johnson, R.E.: An experimental therapeutic approach to L 1210 leukemia in mice: Combined chemotherapy and central nervous system irradiation. *J.N.C.I.*, 32 : 1333—1341, 1964
  - 22) George, P. and Pinkel, D.: CNS radiation in children with acute lymphocytic leukemia in remission. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.*, 6 : 22, 1965