

視 点

最近の小児の脳腫瘍：診断と治療の現状

鈴木 一郎

〔論文要旨〕

小児脳腫瘍は小児がんの中で白血病に次いで多いが、病理学的に多くの種類に分類され、治療法が十分に確立していないものもある。このため小児脳腫瘍全体で見ると、他の小児がんよりも治療成績が劣っており、小児がんの中で死亡患者数は最も多い。しかし、代表的腫瘍である、星細胞腫、髄芽腫、胚細胞腫瘍に関しては、外科治療・放射線治療・化学療法による集学的治療が確立されてきており、治療成績は向上してきている。治療成績の向上とともに、晩期合併症の問題が注目され始めており、今後は生存期間とともに治療後の QOL をも重視した治療プロトコールの開発が望まれる。

Key words：小児脳腫瘍，髄芽腫，胚細胞腫瘍，集学的治療，晩期合併症

I. はじめに

小児脳腫瘍は小児がんの1つに区分されるが、小児がんが全がん患者の約1%に過ぎないのに対し、小児脳腫瘍は全脳腫瘍患者の7.6%を占めている¹⁾。このことを反映して、小児脳腫瘍は小児がんの中では白血病に次いで多く、約18%を占めており、小児固形腫瘍に限ると最も多い。小児がんの中で最も多い白血病の治療成績が抗癌剤治療の進歩により近年大幅に向上し、その死亡が減少してきたために、小児がんによる死亡では、脳腫瘍が最も多くなっている。

小児脳腫瘍の正確な診断とそれに基づいた外科治療が可能になったのは、CT スキャンが導入された1970年代後半のことである。しかし、その後も補助治療の進歩が伴わず、小児脳腫瘍の患児が手術後に長期生存することは少なく、術後の長期に亘る継続医療とケアが問題とされることは少なかった。外科治療・放射線治療・化学療法を組み合わせた集学的治療のプロト

コールが整い始め、小児の脳腫瘍の治療成績が徐々に向上してきたのは今から約20年前からのことである。最近では、治癒もしくは再発せずに長期生存し、成人となった小児脳腫瘍経験者も増え始めており、治療に伴う晩期合併症も問題となってきた。

II. 臨床的特徴

小児脳腫瘍は病理学的に100種類以上の組織型に分類され、各々の診断法・治療法・経過・予後などが異なる。その中で代表的なものは星細胞腫、髄芽腫、胚細胞腫瘍などで、これらの脳腫瘍の好発部位や好発年齢は、組織型で異なる。星細胞腫は小脳、視神経路、大脳の基底部に発生することが多い腫瘍で、小児脳腫瘍の約19%を占める。髄芽腫は小脳に発生する悪性度の高い腫瘍で、好発年齢は5～14歳で、小児脳腫瘍の約12%を占める。胚細胞腫瘍は松果体およびトルコ鞍上部に発生する胎児の時の胚細胞と呼ばれる細胞由来の腫瘍で、好発年齢は10～19歳で、小児脳腫瘍の約

Diagnosis and Treatment of Childhood Brain Tumors

Ichiro SUZUKI

日本赤十字社医療センター脳神経外科

別刷請求先：鈴木一郎 日本赤十字社医療センター脳神経外科 〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22

Tel：03-3400-1311 Fax：03-3409-1604

10%を占める。

小児脳腫瘍の好発部位は成人のそれとは傾向が異なり、成人脳腫瘍が天幕上の大脳に多いのに対し、小児脳腫瘍は小脳・脳幹の存在する天幕下に発生するものが多く、小児脳腫瘍の約60%が天幕下、残りの約40%が天幕上に発生する。さらに、小児脳腫瘍は松果体部、第三脳室、下垂体・視交叉部、脳幹、ならびに小脳・第四脳室などの正中部に多いのも特徴である。天幕下の正中部には、生命に深く関わる小脳・脳幹や脳脊髄液の通路となる中脳水道—第四脳室などが存在する。このことは、小児脳腫瘍はこれら生命維持に重要な解剖学的構造に浸潤する形で発生することを意味しており、手術を含む治療を困難にしている。

小児脳腫瘍の症状は、脳腫瘍の直接的な脳障害によるものと、腫瘍による脳脊髄液のブロックにともなう水頭症によるものとに区分される。新生児・幼児期には頭蓋骨縫合が離開しており、脳腫瘍や水頭症により頭蓋内の圧が上昇しても頭囲拡大により圧は吸収されるため、典型的な頭蓋内圧の亢進症状を示すことは少ない。幼小児期を過ぎて大泉門や縫合線の閉鎖の程度が進んでくると、頭蓋内圧の亢進症状として頭痛や嘔気・嘔吐などを示す頻度が高くなる。それ以外にも、痙攣、麻痺、視力低下、聴力低下、平衡感覚の障害、体重減少、思春期早発症など腫瘍の部位によりさまざまな症状を示す。このため、他臓器の疾患を疑われて、脳腫瘍の診断が確定するまでに時間を要することも少なくない。

Ⅲ. 診 断

小児脳腫瘍の診断で、最も威力を発揮するのはCTスキャンやMRIなどの画像診断装置である。脳腫瘍の進展程度を正確に確認するためには造影剤注射は必須である。さらに正確な質的診断のために、最近では放射性同位元素を用いた核医学検査（SPECTやPET）を行うこともある。また腫瘍の中には血液中や脳脊髄液中に特異的な物質である腫瘍マーカー（ α -フエトプロテインやHCGなど）を分泌するものもあり、その測定が診断上重要となることもある。

術前の検査を駆使しても、100種類以上ある病理学的な組織型の診断を下すことは困難な場合が多い。また治療に際し、放射線照射や抗癌剤投与などを行う必要があるため、手術により採取された標本の病理学的な組織型と悪性度の確定診断は極めて重要である。

Ⅳ. 治 療

小児脳腫瘍の多くは、他の小児がんと同様に、外科治療・放射線療法・化学療法による集学的治療が基本となる。腫瘍の部位・拡がり・組織型や患児の年齢などを考慮して、手術中心の治療、放射線・化学療法を中心とした治療、両者を組み合わせた治療などのいずれにするかを選択する。例えば、同じ組織型の星細胞腫でも小脳半球のものは手術摘出のみで治療が完結することが多いのに対し、視交叉部のものは化学療法を中心に治療される。

小児脳腫瘍として最も代表的な腫瘍とされる髄芽腫に対しては、外科的に全摘出した後に、放射線・化学療法を行うのが標準的である。胚細胞性腫瘍に対しては、手術での摘出標本の病理学的診断を確定した後に、その組織型に基づいて放射線療法と化学療法を決定する。このように病理学的な組織型により、放射線療法と化学療法の重要性とその順序と内容が異なる。

1. 外科治療

小児脳腫瘍の治療の基本は、「手術によりできるだけ摘出する」ことであるが、脳の機能局在を熟知し、脳障害を引き起こさない範囲に摘出をとどめることも大切である。小児脳腫瘍は小脳・脳幹の存在する後頭蓋窩・正中部に多発すること、巨大な腫瘍も多いことなどから、術前の画像診断の詳細な検討を踏まえたうえで、熟練した脳神経外科専門医による顕微鏡下手術が基本となる。また、小児脳腫瘍は水頭症を合併することが多く、その場合には、水頭症に対する外科治療も必要となる。

最近の小児脳腫瘍手術の進歩としては、手術に際しての手術用ナビゲーションと、神経内視鏡の導入を挙げることができる。手術用ナビゲーションは術野の中の手術操作部位をリアルタイムにMRI画像等の上に表示するもので、深部脳の操作時や巨大腫瘍の摘出などに威力を発揮する。神経内視鏡は、小児の水頭症の治療や、脳室内に露出した腫瘍の低侵襲手術を可能にしている。

手術後は、摘出した標本の組織診断を確定するとともに、術後の画像診断から残存腫瘍等を評価して、再発予防に向けた補助療法を検討する必要がある。術中の所見もしくは術後の画像診断で腫瘍が全摘出されたと考えられる場合でも、悪性腫瘍の場合には境界部に

腫瘍が残存していると考えられる。また、腫瘍が脳脊髄液を介して広範に播種している場合もある。さらに視神経や脳幹などに発生した腫瘍の場合には、外科的摘出は困難である。このように、小児脳腫瘍の治療を手術のみで完結することは多くの場合困難である。そこで、放射線治療と化学療法の補助療法が必要となる。

2. 放射線治療

脳腫瘍に対する放射線照射は、照射範囲により、腫瘍のある部分への局所照射と、中枢神経全体（脳と脊髄）への全脳あるいは全脳全脊髄照射に区分される。それとは別に、放射線照射の方法により、従来の分割照射法と、定位的放射線照射法に区分される。

脳腫瘍に対する放射線治療の有効性は高いが、その反面、副作用も問題となる。放射線治療の早期障害としては、全脊髄照射による骨髄抑制（白血球減少、血小板減少など）が知られているが、化学療法を併用するとさらに増強される。治療後数年から10年以上を経過してからの晩期合併症としての、認知機能障害、成長障害、内分泌障害なども問題となる。

人の脳の髄鞘形成は3歳頃に完成するため、それ以前の3歳未満の小児には知能障害を避けるため原則として放射線照射を行わない。それ以上の年齢でも、認知障害の危険性を考慮して、極力避けるか、照射線量を減量するように努力する必要がある。このため、3歳未満の乳幼児の脳腫瘍で化学療法が有効とされるものに対しては、最初に強力な化学療法を行い、そのうえで3歳を過ぎてから、最少線量の放射線治療を行うのが望ましいとされている。

脳腫瘍周囲の正常脳が浴びる放射線線量を可能な限り抑えるために、定位放射線治療（ガンマナイフやサイバーナイフ）や陽子線治療などの新しい治療法も注目されている。定位放射線治療は腫瘍にのみ放射線を集中させ、周囲脳の被曝線量を極力減らすことを念頭に開発されている。特にサイバーナイフは、ガンマナイフのように頭蓋骨をネジで固定する必要がないため頭蓋骨が薄くて軟らかい幼児の脳腫瘍治療にも使用されている。また、陽子線は頭蓋内の決められた深さで止まり、止まる直前にエネルギーのピークを作るため、腫瘍の周囲脳に対する被曝線量を抑えての治療が期待されている。

3. 化学療法

化学療法の役割が補助的でしかない多くの成人脳腫瘍とは異なり、小児脳腫瘍には化学療法が有効なものが多い。特に小児脳腫瘍として代表的な髄芽腫や胚細胞腫瘍では化学療法の有効性が極めて高い。また、放射線療法の有効性が確立している腫瘍に関しても、化学療法により、放射線照射量の減量もしくは中止も可能となり、先に述べた放射線治療の晩期障害を軽減する効果も期待されている。

中枢神経系の血管には、分子量の大きな高分子化合物を血管内から血管外へ移行させないような機序があり、血液脳関門（BBB）と呼ばれている。このため、脳腫瘍に有効に作用する薬剤の条件の1つは、血液脳関門を通過しやすい分子量の小さい薬剤であることがあげられていた。しかし、脳腫瘍内の血液脳関門はすでに破壊されているため、浸潤性の比較的少ない髄芽腫や胚細胞腫瘍などでは分子量の大きい抗癌剤も治療効果を示すことが明らかにされている。これに対して、成人の代表的な脳腫瘍である悪性神経膠腫は浸潤傾向が強く、腫瘍周辺部の血液脳関門が未だ維持されているために分子量が小さく脂溶性の高い抗癌剤以外は有効性が低い。

小児脳腫瘍に用いられることの多い代表的な化学療法剤には、アルキル化剤（シクロフォスファミドやイフォスファミドなど）、代謝拮抗剤（メソトレキセートなど）、植物アルカロイド（ビンクリスチンなど）、白金製剤（シスプラチンやカルボプラチンなど）、その他エトポシなどがある。さらに、2006年に認可された分子量の小さいアルキル化剤のテモゾロミドは経口投与が可能で、悪性神経膠腫治療薬として成人を中心に広く使用され、小児脳腫瘍に対する有効性も現在検討されている。

化学療法剤は他の薬剤に比べて一般に副作用が強く、骨髄抑制、消化器症状（悪心、嘔吐）、脱毛などが問題となる。小児脳腫瘍に頻用される化学療法剤の副作用としては他に、アルキル化剤の出血性膀胱炎、白金製剤の消化器症状、腎障害、聴力障害、植物アルカロイドの麻痺性イレウスなどがあり、これらの薬剤使用時には予めの対策が必要である。副作用対策として、制吐剤（セロトニン受容体拮抗薬）や顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）などの開発も進歩している。

さらに、化学療法の分野では、大量化学療法、分子標的薬なども病態に応じて導入され、治療効果が確認

されている。大量化学療法とは、通常の化学療法よりも大量の抗癌剤を用いて、化学療法に感受性のある髄芽腫や胚細胞腫瘍などを治療する方法である。この治療法では、通常の化学療法よりも骨髄抑制が強く起こるため、あらかじめ採取しておいた自家骨髄あるいは自家末梢血幹細胞を、化学療法後に戻すことも併せて行われる。分子標的薬は、増殖・浸潤・転移などがん細胞の特性を規定する分子を標的とした薬剤で、脳腫瘍に対してもすでに治験が開始され効果が確認されている。今後、抗腫瘍効果の向上と副作用の軽減が期待されている。

4. 集学的治療

上に述べた、外科治療・放射線治療・化学療法をどのように組み合わせてそれぞれの脳腫瘍の治療を行うかによって、治療成績と晩期合併症の発生頻度が異なってくる。特に小児脳腫瘍の代表的腫瘍である髄芽腫は、放射線治療と化学療法が共に有効であること、放射線治療の困難な3歳未満の幼児にも多発すること、脳脊髄液を介して播種することが多いことなどから、欧米を中心に多くの多施設共同研究が実施され、集学的治療のプロトコールが提唱されている。それらの結果を踏まえて、標準治療を確立することが望まれるが、日本では小児脳腫瘍を手術する施設が分散していることもあり、本邦固有の多施設共同研究による治療成績の蓄積は難航している。

V. 治療成績と晩期合併症

小児がんの集学的治療が大幅に進歩したことにより、小児がん患児の70%以上が治癒するようになった。小児脳腫瘍の治療成績も同様に向上してきており、小児脳腫瘍の代表的腫瘍とされる髄芽腫(標準リスク群)では5年生存率が80~90%に達している²⁾。しかし、小児脳腫瘍全体で見ると、未だ小児がんのレベルには達しているとは言えず、多種類ある脳腫瘍の中には、脳幹部星細胞系腫瘍のように5年生存率がほぼ0%のものも含まれている。このように、小児脳腫瘍の治療には未だ大きな壁が立ちはだかっていると言わざるを得ない。

治療成績が向上し、長期生存者もしくは成人に達した小児がん経験者が増え始めたことにより、晩期合併症の問題も注目され始めている³⁾。小児脳腫瘍は、身体的・精神的に成長途上にある小児の脳に発生する腫瘍であるが故に、腫瘍の存在のみならず治療自体が脳を傷害する危険性をはらんでおり、他の小児がん以上に晩期合併症が問題となる。代表的な晩期合併症としては、認知機能障害、成長障害、内分泌障害、脳血管障害、二次腫瘍などが知られている。認知機能障害は主に放射線治療により引き起こされ、10年以上に亘り徐々に進行し学校生活や社会生活に支障を来すことも多い。成長障害と内分泌障害は間脳下垂体もしくはその近傍に発生した腫瘍自体もしくはその放射線治療に起因して発生することが多いが、腫瘍の脊髄播種の予防もしくは治療のために行われる全脊髄照射も成長障害の原因となっている。脳血管障害としては遅発性の脳梗塞や海綿状血管腫が報告されている。また、二次腫瘍としては良性の髄膜腫や悪性神経膠腫などが放射線照射により、また白血病が化学療法剤により遅発性に誘発されることが知られている。

小児脳腫瘍の患児は、治療終了後も長期間、脳腫瘍自体による脳脊髄障害と治療の副作用としての晩期障害に苦しめられることになる。このため、今後の小児脳腫瘍の治療は単なる生存期間の延長ではなく、患児の将来のQOLも考慮に入れた質の高い治療法の確立が期待されている。

文 献

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of brain tumor registry of Japan (1984-2000), 12th ed. Neurol Med Chir 49 (Suppl) : 2009.
- 2) Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4202-4208.
- 3) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. New Engl J Med 2006 ; 355 : 1572-1582.