

# 小児科診療 UP-to-DATE

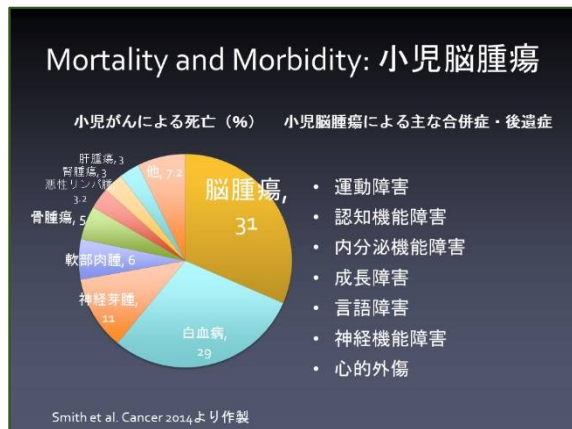
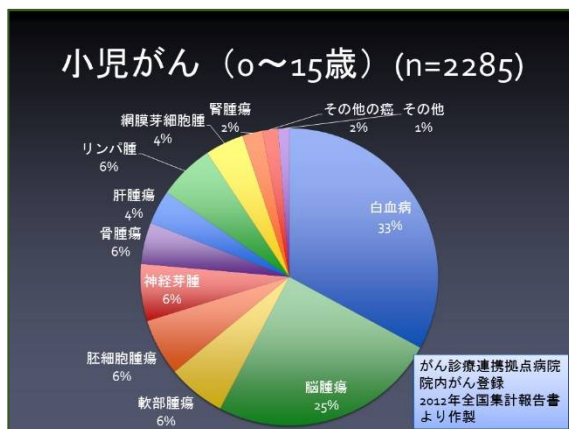
2018年10月3日放送

## 小児の脳腫瘍の最新治療

東京慈恵会医科大学 脳神経外科  
教授 柳澤 隆昭

### はじめに

小児脳腫瘍は、小児がんの約20~25%を占め、白血病につぐ、小児期もっとも頻度の高い固形腫瘍です。20世紀医学の最大のサクセス・ストーリーとされる小児がん治療の中で、外科的治療、放射線治療、化学療法を併用する集学的治療の導入によって、他の小児がんと同様にその治療は進歩していますが、現在小児がんによる死因の首位を占め、小児がんによる合併症・後遺症の最大の要因となっています。このため、小児脳腫瘍患者の生存率の向上と、Quality of Life (QOL)の向上は、小児がん診療に残された最大の課題と言えます。



### Challenge: 治療進歩を妨げる小児脳腫瘍の特徴

生存率の向上と、QOLの向上というふたつの目標を妨げる要因としては、第1に小児脳腫瘍の

頻度が上げられます。小児脳腫瘍は、全体でも乳がんの100分の1、稀少がんに分類される成人脳腫瘍の10分の1の頻度で、100種類以上もの腫瘍から構成されます。従って個々の腫瘍はきわめて稀で、疫学的方法を応用した臨床試験による新しい治療の開発が困難です。また小児脳腫瘍の診断・治療はこれらの腫瘍の違いに加えて、更に発症部位や発症年齢を考慮して行う必要があり、きわめて複雑で困難になります。

第2の要因としては、小児期は、中枢神経系の形成期にあるため、手術や放射線治療による障害が、成人に比較して大きくなりやすく、大きな進歩をとげているこれらの治療を用いることに制限があることがあげられます。たとえば、小脳の星細胞腫は、腫瘍の全摘出で高い生存率が達成されますが、手術のみでも認知機能障害が一定の患者に認められることが明らかにされています。髄芽腫は、脳脊髄全体に放射線を照射する全脳脊髄照射が有効な治療ですが、乳幼児に実施した場合、年々IQが低下する重い認知機能障害をもたらしてしまうため、その採用が困難です。

このような多くの制限がある中でも、小児脳腫瘍の治療・研究には大きな進歩がみられ、さらに大きな進化をとげようとしています。本日は髄芽腫を例に、この進歩と進化の様子をご紹介します。

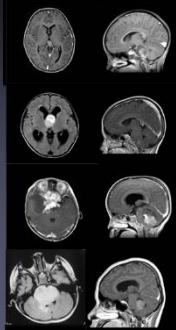
## 髄芽腫治療の進歩

髄芽腫は、主に小脳から第四脳室に進展する腫瘍によって、閉塞性水頭症を発症し、診断に至る悪性の胎児性腫瘍です。診断時に、約40%に脳脊髄への転移を認め、診断後も転移しやすい腫瘍です。小児脳腫瘍の初期診断は、一般的に困難ですが、髄芽腫における発症から診断までの時間を解析した研究によると、転移のある例の方が、転移のない例よりも、診断までの時間が半分と短く、早期診断により転移例を減らすことはできないことが明らかになっています。

白血病と同様に不治の病であった髄芽腫の治療に最初の光をもたらしたのは、アメリカの高名な脳外科医 Harvey Cushing であると言われていいます。数々の脳外科手術のパイオニアである Cushing は、自らの手術所見として、原発腫瘍以外に、播種し転移した腫瘍があることを認識し、

### 小児脳腫瘍:多様性 (>100種類)

- 低悪性度神経膠腫 Low-grade glioma
- 頭蓋咽頭腫 Craniopharyngoma
- 上衣腫 Ependymoma
- 血管芽腫 Haemangioblastoma
- 胚細胞性腫瘍 Germ cell tumours
- 髄芽腫 Medulloblastoma
- s-PNET Supratentorial PNET
- 松果体芽細胞腫 Pineoblastoma
- AT/RT Atypical teratoid/rhabdoid tumour
- 脈絡叢腫瘍 Choroid plexus tumour
- 高悪性度神経膠腫 High grade glioma
- 脳幹部腫瘍 Brain stem tumours



### 髄芽腫(Medulloblastoma)

- 小脳虫部から第四脳室に進展する腫瘍により閉塞性水頭症を発症
- 診断時に40%に播種(転移)を認める



### 髄芽腫治療の進歩 1

- 1919年 アメリカの脳外科医Harvey Cushingが術後放射線治療を提唱
- 1926年 Cushingらが4例の術後放射線治療4例の報告: 12ヶ月~34ヶ月の生存。

術後に放射線照射を行うことを1919年に提案し、これにより12~34ヶ月の延命が認められたことが1926年に報告されます。

さらに大きく進歩をもたらしたのは、アメリカのEdith Pattersonらで、診断時に転移のない例でも、後に転移をすることが多いことから、1949年、腫瘍部位への放射線照射に加え、中枢神経系全体、すなわち脳・脊髄全体に予防的に放射線照射することを提唱しました。今日全脳脊髄照射(cranio-spinal irradiation: CSI)と呼ばれる治療です。この新しい放射線治療の導入と、手術の技術の進歩による手術関連死亡率の低下があいまって、1950年台から生存率の向上が始まり、長期生存が達成されるようになりました。

その後、白血病や頭蓋外の胚細胞腫瘍など一部の固形腫瘍における化学療法の成果をうけて、再発髄芽腫を中心に、抗がん剤の臨床第II相試験がおこなわれ、髄芽腫が、多くの抗がん剤あるいはその併用治療に高い感受性を持つ腫瘍であることが明らかにされました。このため、放射線治療との併用効果が期待され、従来の術後放射線単独治療をコントロール群とし、術後に放射線治療・化学療法を併用する新規治療群を設定した大規模なランダム化試験が1975年、北米とヨーロッパで同時に行われました。当初併用群が有効と思われ、さらに併用治療の臨床試験が続きましたが、最終的解析では、両群の生存率に差がないという結果が出てしまいました。しかし、この失望をもたらした臨床試験の解析から、今日高リスク群(high-risk group)とされる、術後に腫瘍が大きく残存するか、診断時に転移のあった患者では、併存治療群では、生存率の向上を認めることが明らかにされ、それ以外の今日標準リスク群とされる群では、両群に生存率の差がないことが示されました。以後、髄芽腫では、標準リスク群、高リスク群に臨床的に分類して、それぞれの群ごとに臨床試験が行われるようになりました。標準リスク群では、それまで全脳脊髄照射に用いられた30~36Gyの線量では、認知機能障害など重篤な障害があることから、これを減量する試みが始まりました。そのまま23.4Gyに減量したのでは、再発率が上昇して無理であったため、化学療法を併用することで生存率を下げずに全脳脊髄照射線量を減量する臨床試験が行われ、2006年には

## 髄芽腫治療の進歩 2

- 1948年：EdithPattersonらが、術後に腫瘍部位への放射線照射以外に中枢神経系全体（脳・脊髄）に予防的に照射することを提唱
- 5年生存率：1950年-5%  
1975年-60%

## 髄芽腫治療の進歩 3

- 1975年：北米Children's Cancer Group(CCG), ヨーロッパInternational Society of Paediatric Oncology(SIOP)による術後放射線治療化学療法併用治療のランダム化試験
  - コントロール群：術後放射線治療単独
  - 実験群：術後放射線治療・化学療法併用

## リスク群

- 標準リスク群 Standard risk group
  - 全摘~亜全摘：残存腫瘍(< 1.5 cm<sup>2</sup>)
  - 転移がない
- 高リスク群 High risk group
  - 他のすべて
    - 残存腫瘍が大きいもの(≥ 1.5 cm<sup>2</sup>)
    - 転移 (M1-2-3)



81%の生存率を保ちながら全脳脊髄線量を 23.4Gy に減量できることが示され、以後これが標準治療となりました。放射線治療・化学療法併用が有効とされた高リスク群では、その後放射線治療中に化学療法を同時に実施する放射線化学療法の導入、術後療法開始前に、末梢血幹細胞を採取し、これを用いて連続して大量化学療法を行う治療が導入され、生存率が向上しました。全脳脊髄照射の障害が甚大となる乳幼児では、抗がん剤の脳室内注入を導入した治療、大量化学療法の導入で、約半数では、放射線照射なしに救命できることができるようになっていきます。

QOL の向上に関してはなお課題が残ります。全脳脊髄照射の線量を 23.4Gy に減量してもなお認知機能障害は無視できない程度のもので、このため記憶の中核、近年は神経形成や再生の機能も持ち、神経幹細胞の存在も明らかにされている海馬への影響を軽減する試みが行われ、後頭蓋窩全体に行われていた強化照射を、腫瘍周囲に狭めて、海馬に及ぶ線量を減らす臨床試験が行われ、さらに認知機能障害が軽減されることが示されました。

障害の軽減から、さらに一歩進んで、近年の中核神経系の可塑性の所見をもとに、脳に対する放射線治療を受けた患者に有酸素運動を行う効果を検証するランダム化試験が行われ、運動介入によって海馬体積が正常人の体積まで増加し、処理速度など認知機能も回復することが明らかになりました。障害の軽減から、さらに障害からの回復の可能性が期待されるようになりました。

近年は髄芽腫を先頭に、小児脳腫瘍における分子生物学的研究の進歩が著しく、分子生物学的解析により、髄芽腫が少なくとも 4 つ、あるいはそれ以上の生物学的に異なった腫瘍群から構成されることが明らかになりました。これらの分子分類は、これまで用いられてきた臨床的リスク分類以上に、予後と相関することが示され、この分子分類を導入した臨床試験も始まりました。腫瘍特異的遺伝子異常に基づく分子標的治療も試みられています。

## 長期フォローアップと未来への展望

小児脳腫瘍には、今日もなお救命が困難な脳幹部グリオーマから、15 年生存率が 90%をこえる低悪性度神経膠腫まで、予後も異なる様々な腫瘍がありますが、なお救命そして QOL の向上からは大きな課題が残されています。髄芽腫を例にみたように、著しい発展をとげている小児脳腫瘍の分子生物学的研究から、他の腫瘍においても毛様性星細胞腫における BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤治療のように、分子標的治療の可能性が広がり、さらに生存率の向上と、QOL の向上に寄与

### 髄芽腫治療の進歩 4

- 北米 Children's Oncology Group (COG) 臨床試験 A9961 (2006結果発表)
  - 標準リスク群で、化学療法を併用することで、5年生存率81%を達成しながら、全脳脊髄線量を23.4グレイに減量することに成功

### 髄芽腫治療の進歩 5

- 認知機能障害の軽減：標準リスク群で、腫瘍への強化照射野を後頭蓋窩から腫瘍床に狭め、海馬への線量を軽減することで、障害をさらに軽減することに成功 (2014年結果報告)
- 認知機能障害からの回復：照射後に有酸素運動を行うことにより、海馬体積が増加し、認知機能も回復 (2017年結果報告)

することが期待されます。

治癒後の患者は、その後、なお再発や二次がんの可能性、認知機能障害、内分泌機能障害、成長障害、聴覚や視覚の障害、心理社会的問題など様々な障害や問題と向き合いながら生きていく必要がありますし、後にあらたに障害が発症する可能性もあります。成人期までにわたる、総合的な長期のフォローアップが必要であり、診療と支援が必要であり有効です。髄芽腫の例にみたように、生存率の向上の、障害の軽減、さらに障害からの回復と、基礎的研究、臨床的研究によって、今後も新たな治療の開発により、進歩と進化を続けていく可能性があると思います。最後に、皆様の患者さんへのご支援をお願い申し上げます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>