

# 小児脳腫瘍

小児脳腫瘍をもっと詳しく知りたいあなたのために

総論



# 小児脳腫瘍

小児脳腫瘍をもっと詳しく知りたいあなたのために

総論

## 目次

小児脳腫瘍とはどんな病気ですか？	2
発育・発達と関係ありますか？	4
どれくらいの子ども達が病気になりますか？	5
小児脳腫瘍ってどこにできますか？	5
発生頻度ってどうですか？	6
WHO グレードってなんですか？	7
どういうふうに診断するのですか？	9
どんな検査がありますか？	10
どういうふうに治療するのですか？	11
フォローアップは必要ですか？	14
小児脳腫瘍の抱える問題点って何ですか？	16

## 小児脳腫瘍とはどんな病気ですか？

脳腫瘍とは、脳組織の中に正常とは異なる細胞が増殖してできる腫瘍の総称です。良性から悪性のものまで様々な種類があり、それぞれの腫瘍によって治療方針や予後が異なります。また、脳腫瘍はこどもから大人まであらゆる年齢に発生しますが、15歳未満のこども達に発生する脳腫瘍を小児脳腫瘍と呼びます。

小児脳腫瘍とは、ただ単に脳腫瘍がこどもの脳にできたという問題ではなく、大人の脳腫瘍とは異なった考え方や、こども達の発育・発達にあわせた治療に対する考え方が必要となります。そのため、脳神経外科医、神経腫瘍科医、放射線治療医、看護師をはじめとする医療スタッフや家族、学校、地域といった患児を取り巻く社会が密に連携してこども達の治療に関わることが重要です。

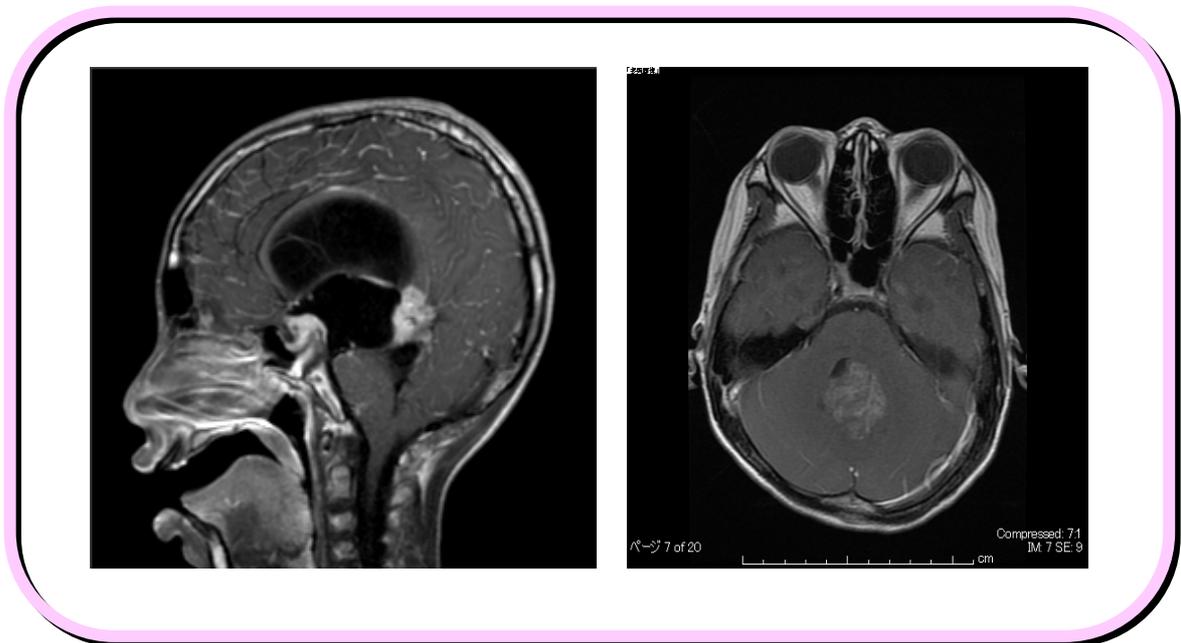


図1 小児脳腫瘍のMRI

左 胚細胞腫瘍

右 髄芽腫

## 小児脳腫瘍をもっと詳しく知りたいあなたのために

小児の中枢神経系に発生する腫瘍は、小児がんの中では白血病について二番目に多く、固形腫瘍に限ると最大の発生頻度を示す腫瘍である。アメリカでは、年間およそ 1500—2000 人の小児脳腫瘍患者が発生していると報告されている。白血病をはじめとする小児がんの治療成績が向上している近年の小児がん医療においても、小児脳腫瘍のそれは依然として満足できるものとは言えず、小児がんの中では最大の死亡原因となっている。とはいえ、近年の神経放射線検査の技術向上、それに伴う早期診断や治療への応用、腫瘍摘出術、化学療法、放射線治療を中心とした集学的治療によって、小児脳腫瘍患児の中にも長期にわたり生存していることも達も増えている。

' Medulloblastomics'という言葉がある。これは、現在の小児脳腫瘍研究を表す象徴的な言葉であり、Medulloblastoma 研究に端を発した分子生物学に基づくサブグループ分類、リスク階層化、治療強度の階層化などの研究結果を指す。

小児がん治療の原則は、正しい診断、腫瘍のステージ診断と予後予測、外科手術、化学療法、放射線治療などを組み合わせた集学的治療、そして晩期障害の予防である。また、全ての小児がん患児は小児がんを専門とする特別専門チームによって診断、治療されるべきである。がん対策推進基本計画（2012）では、がんに対する医療政策の中で重点的に取り組むべき課題としてはじめて小児がんを取り上げ、小児がん拠点病院を整備している。小児脳腫瘍の治療とは単に外科手術、化学療法、放射線治療を施行するということではなく、教育を含む療育環境、緩和医療、キャリアオーバー対応を含めた総合的で、包括的な医療であるべきである。

## 発育・発達と関係ありますか？

小児脳腫瘍を理解する場合、発育・発達期にあるこどもの脳の特徴を理解することが重要です。

こどもの脳は、急速に発達しています。特に3才までの発達が盛んで、頭の大きさを表す頭囲は脳の成長に比例して大きくなります。頭囲曲線は、母子手帳に記載されていますので参照してみてください。この発達期に、神経細胞は他の神経細胞との間に連絡網＝ネットワークを張り巡らし大きくなります。また、軸索と呼ばれる神経細胞から伸びる神経線維の部分をミエリンというリン脂質が取り囲み、神経情報の伝導速度が速くなります。これを髄鞘化とよび、髄鞘化がうまく行かず、正常に働かないといろいろな障害が出現するとされています。

中枢神経系は、体の中では最も速やかに発達します。出生時の脳の重さは、約330g（成人の脳の約25%）。生後6ヶ月で約620g、生後8ヶ月で2倍、3歳で3倍、5歳で成人脳重量の90%に達するといわれています。乳児期後半から大脳、小脳の髄鞘化、樹状突起の発達とともに、反射・運動機能の獲得が開始されます。新生児期には、幾つかの原始反射が見られますが、生後3ヶ月までの間に Moro 反射、強直性頸反射、把握反射、支持反応などは減弱ないし消失していきます。

乳幼児の精神運動発達は、反射・運動機能・言語・適応行動・社会性などの行動の発達として表現されます。乳幼児運動発達の一つの指標としてよく用いられるものを表1に示しました。

表1 発達のめやす

発達	月齢
首がすわる	3-4
寝がえりをうつ	5-6
おすわりをする	7-8
つかまり立ちをする	9-10
歩く	12-15
走る	24

## どれくらいの子ども達が病気になりますか？

脳腫瘍を俯瞰すると全年齢にわたり発生していますが、その本質は成人の腫瘍であり、15歳以下の子ども達に発生する小児脳腫瘍は全脳腫瘍の約8%に過ぎません。

一方、小児脳腫瘍は、小児悪性腫瘍全体の20-25%を占めると報告されています。白血病について2番目に多く、固形腫瘍だけを考えると最も発生頻度の高い腫瘍群です。アメリカでは、毎年約1500~2000人の子ども達に脳腫瘍が発生すると言われています。つまり小児人口10万人あたり、年間約4人の脳腫瘍患児が発生していることとなります。これは、10万人の新生児のうち、約60人が15歳になるまでに脳腫瘍になる計算となります。一方、本邦では日本脳腫瘍全国集計によれば成人を含めた脳腫瘍の発生頻度は、人口10万人に対して12.8人、そのうち15歳未満の小児に発生する頻度は7.8%といわれています。

*Memo*

## 小児脳腫瘍ってどこにできますか？

発生部位の特徴として、天幕下や正中線上に発生することが多いことが知られています。つまり生命中枢や神経内分泌中枢の近くに発生します。後頭蓋窩に発生する脳幹神経膠腫、髄芽腫、上衣腫などは前者の代表例ですし、神経下垂体部胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、視神経神経膠腫などは后者の代表です。このため、手術による腫瘍摘出が制限されたり、放射線治療の範囲や照射量などにも制限が出てきます。

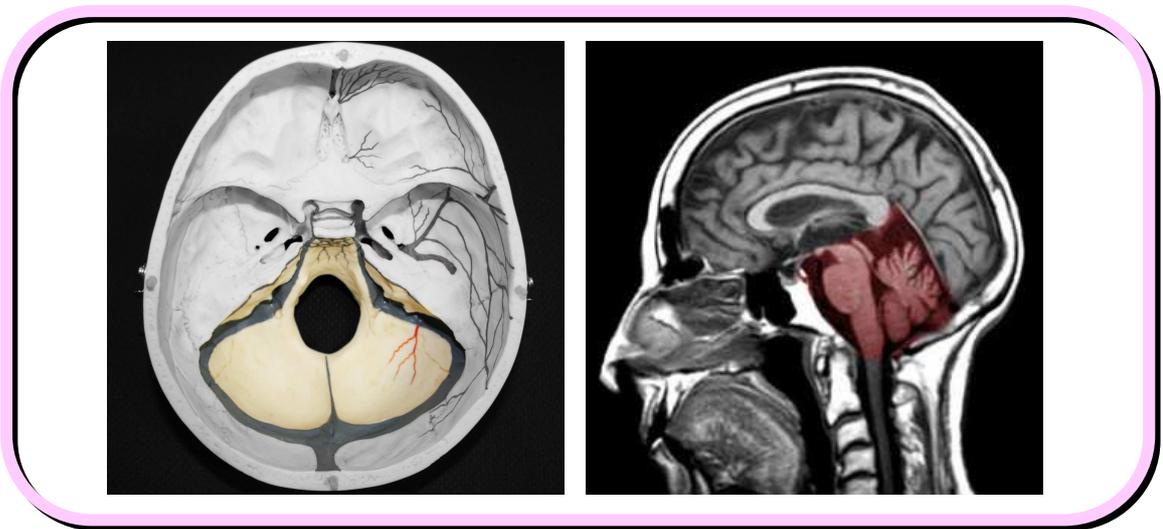


図2 後頭蓋窩：小脳や脳幹がある狭い空間

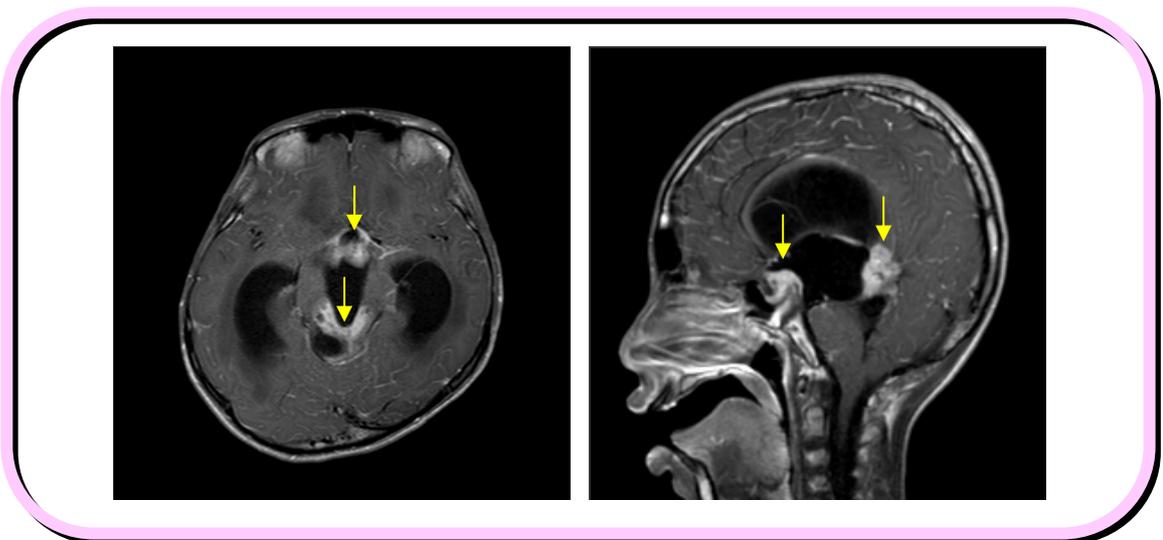


図3 正中線上に発生した脳腫瘍

## 発生頻度ってどうですか？

小児脳腫瘍の中には多くの種類の腫瘍が含まれますが、発生頻度の高いものとして星細胞腫、胚細胞腫瘍、髄芽腫、上衣腫、頭蓋咽頭腫などが挙げられます。2009年の報告によると小児期に発生する脳腫瘍は多い順に、星細胞腫（18.6%）、髄芽腫（12.0%）、ジャーミノーマ（9.4%）、頭蓋咽頭腫（8.9%）、退形成性星細胞腫（5.4%）であり、これら上位5者で全体の54%を占めます。

表2 主な小児脳腫瘍の発生頻度

組織型	WHO グレード	頻度 (%)	全脳腫瘍中頻度 (%)
星細胞腫群	I~II	19.2	1.4
胚細胞腫瘍		15.3	1.1
髄芽腫	IV	12.0	0.9
悪性神経膠腫	III~IV	9.1	0.7
頭蓋咽頭腫	I	8.9	0.7
上衣腫	II~III	6.5	0.5

## WHO グレードってなんですか？

ヒトに発生する腫瘍の組織型分類のための、国際的な標準規約である WHO 分類では、組織学的悪性度に加え、治療予後要素も含む形で、中枢神経系、末梢神経系腫瘍のグレードを定義しています。

表3 WHO グレードとその特徴

グレード	特徴	
I	低細胞分裂能	手術摘出にて治癒可能
II	低分裂能かつ浸潤性	5年以上生存可
III	組織学的悪性	2-3年生存可
IV	細胞学的悪性	1年前後で腫瘍死

WHO グレーディングでは、しばしば、低悪性度グリオーマ、高悪性度グリオーマと分類されることがあります。

表4 低悪性度、高悪性度グリオーマ

悪性度	グレード	代表的な腫瘍
低悪性度	I と II	毛様細胞性星細胞腫 びまん性星細胞腫 上衣腫
高悪性度	III と IV	退形成性星細胞腫 退形成性上衣腫 膠芽腫

#### 小児脳腫瘍をもっと詳しく知りたいあなたのために

脳腫瘍は複雑に分類されており、一つ一つの腫瘍はそれぞれ治療法も成績も異なる。特に小児脳腫瘍ではその特徴が顕著で、一つ一つの腫瘍を丹念に検討することが重要である。例えば、小児脳腫瘍では組織型＋発生部位別の議論が必要と考えられている。WHO グレード I の毛様細胞性星細胞腫は眼の神経に関連して発生するものと小脳に発生するものがあるが、同じ病理診断であってもそれらは生物学的特徴や腫瘍の臨床的挙動、治療成績など相違点を有している。そのため、治療に対する考え方に違いを生じてくる。

また、治療成績などを加味して、総合的な議論を行うためには、グレード II 以上を悪性グリオーマとして扱うほうが良いと考えられる

## どういふに診断するのですか？

まず、主訴の症状や神経学的所見を問診や診察で確認します。これらの情報を基に、鑑別すべき病気を確認し、画像検査の予定を立てます。脳腫瘍の診断には、CT や MRI といった画像診断が重要な位置を占めます。近年の画像診断時術の進歩は目覚ましいものがありますが、一つだけの画像検査で脳腫瘍を診断することはありません。複数の診断装置を用いてより多面的な情報を収集して、総合的に診断し、治療計画を立案します。

最終的な脳腫瘍診断は、腫瘍の組織診断に委ねられます。そのため多くの場合、腫瘍生検術や腫瘍摘出術が必須となります。この病理診断を基に、治療の方法（プロトコール）が決定されます。

### 小児脳腫瘍をもっと詳しく知りたいあなたのために

脳神経外科疾患の診断は、近年神経放射線学的検査に依るところが大きい。病歴や身体所見、神経症状から脳腫瘍を疑った場合、CT や MRI を施行する。病歴や神経学的所見から診察を進める場合は、頭蓋内圧亢進による症状と腫瘍局在による局所症状とを区別して考えることが重要である。前者は、頭蓋内占拠性病変、脳腫脹や脳浮腫、あるいは脳脊髄液循環障害による水頭症のために起こる頭蓋内圧亢進症状を指し、頭痛、嘔気・嘔吐、視力障害を3大徴候とする。それに加えて意識障害やけいれん、精神症状などが出現することがある。一方、後者としては運動麻痺、視力視野障害、神経内分泌異常、失語、失調など様々な症状が病変の局在により出現する。

小児の場合も同様の所見や症状が見られるが、その出現のしかたが成人例と異なることがある。一例をあげると、乳幼児で頭蓋縫合が開存している場合頭囲が拡大することによって頭蓋内圧は緩和され、その症状が捉えにくく、頭囲拡大や大泉門膨隆が唯一の所見であることもある

どんな検査がありますか？

## 頭部 CT

頭蓋骨や脳のおおまかな状態を知るために使用されます。放射線を利用して検査します。脳腫瘍の概略を把握したとき、出血や石灰化の有無を確認したいとき、水頭症を評価したいときなど、術前術後に使用されます。造影剤を使用した、造影 CT や血管構造を見る CTA という検査も行います。この造影剤にアレルギーを持っている人もいます。

## 頭部 MRI

磁力を利用する検査で、CT 検査より分解能が高く、質的により高く脳腫瘍を評価することができます。造影剤を使用して行う造影 MRI 検査は、脳腫瘍を診断、評価する上では必須の検査といえます。ただ、検査時間が長くなるため、じっとしていられない年齢のこども達には、鎮静が必要となることがあります。

## 核医学検査

MRI や CT は形に基づく情報を与えてくれますが、核医学検査は腫瘍の中やその周辺で起こっている化学反応などの情報を与えてくれます。MRI や CT で脳腫瘍が造影される前に、PET や SPECT といった核医学検査装置で腫瘍を捉えることができることもあります。また、腫瘍と放射線壊死などを鑑別するときにも使用されます。

## 髄液検査

髄芽腫や胚細胞腫瘍、上衣腫などでは、腫瘍細胞が髄液の中にあるかどうか調べることがあります。一部の脳腫瘍では、髄液播種（脳腫瘍細胞が髄液の流れに乗って脳や脊髄の他の部位に広がること）を来しやすく、治療前、治療後に評価が必要です。

## 腫瘍マーカー

胚細胞腫瘍の一部では  $\beta$ hCG（ $\beta$ -ヒト絨毛性ゴナドトロピン）や AFP（アルファフェトプロテイン）という腫瘍マーカーと呼ばれる特殊な物質を作り出しています。それら測定することで、正確な診断や、治療効果判定を行うことができます。これらは血液検査や髄液検査で知ることができます。

## 病理検査

脳腫瘍の最終診断は WHO 分類に従った病理診断によって行われます。このため腫瘍生検術や腫瘍摘出術が必要となります。前のページでもお話したように、脳腫瘍は何百種類にも分類され、その一つ一つで治療法や治療成績が異なります。したがって、正確な病理診断が必要で、それを実行するためには十分な量の腫瘍組織が必要となります。これまで、手術ができなかったり、危険性が高い場所に出来た脳腫瘍に対しては、画像検査で診断し治療していました。しかし、最近では、その考え方も少しずつ変容し、腫瘍生検を行うこともあるようです。

どういうふうに治療するのですか？

手術（外科治療）、放射線治療、化学療法（抗がん剤治療）などの複数の治療法を組み合わせで行います。これを集学的治療と呼びます。

どの治療法を組み合わせるかという選択は、腫瘍の病理診断や腫瘍のある部位などにより異なります。脳腫瘍の診断が確定したら、その脳腫瘍に対する標準的な治療法、予想される効果、副作用、治療成績、予後、晩期合併症、試験段階にある治療（治験と呼びます）の有無について、担当医とよく相談してみてください。

## 手術（腫瘍摘出術、腫瘍生検術など）

多くの小児脳腫瘍は、手術で出来る限り多くの腫瘍を取り除くことが基本的な考え方になります。しかし、腫瘍が脳の重要な部分にある場合など、すべての腫瘍を取り除くことが不可能な場合、あえて腫瘍を残し機能予後を確保します。残った腫瘍に対し、放射線治療や化学療法を施行することになります。脳腫瘍の手術、特に小児脳腫瘍の場合は、生命予後と機能予後のバランスを取った考え方が必須であり、脳神経外科医も専門治療チームの一員として活動します。

小児脳腫瘍の中には腫瘍の全摘出を必要としないものもあります。これらの腫瘍は、化学療法や放射線治療によく反応し、これまでの経験で良い治療成績が得られているものです。そのため、腫瘍生検術を行って病理診断を確定させ、治療を開始します。

腫瘍摘出術は、多くの場合開頭（頭を開ける手術）を行って施行されます。腫瘍生検術は、開頭術を行う場合、脳定位手術（コンピュータで計算して正確

に位置を決定する手術)による場合、手術用のナビゲーションを使用する場合、神経内視鏡を使用する場合、などいろいろな方法があります。

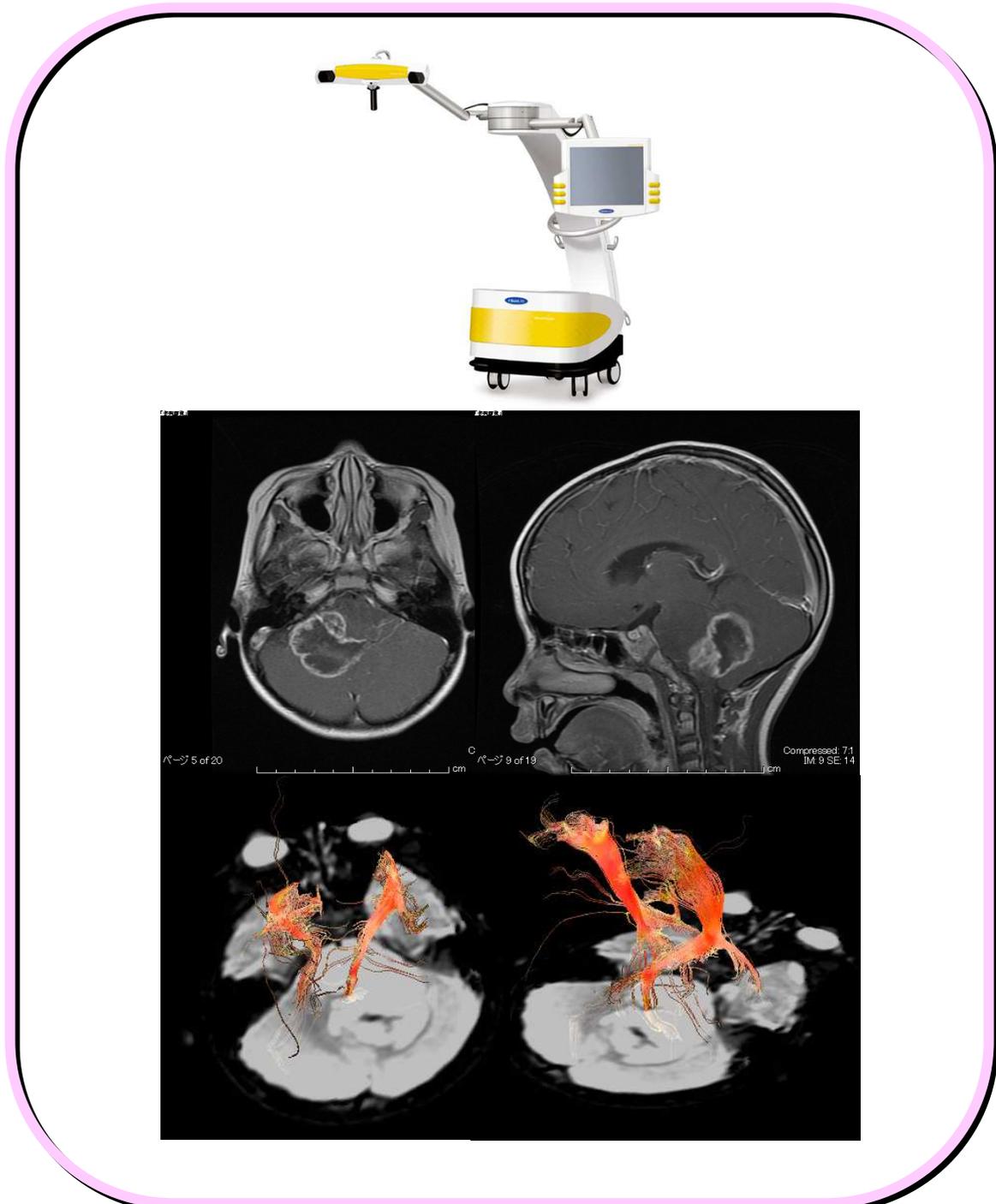


図4 ニューロナビゲータとそれを使用した後頭蓋窩腫瘍摘出術

## 化学療法（抗がん剤治療）

脳には血液脳関門（BBB）と呼ばれるバリアーがあります。これは血液中の有害な物質が脳の中に入らないように作られた特殊な機能です。そのため、血液によって運ばれてきた抗がん剤のほとんどは、正常な脳ではBBBを越えることができず脳の中に到達できません。そのため、脳腫瘍に対しては放射線治療のほうがよく用いられ、化学療法はあまり行われていませんでした。しかし、その後の研究で脳腫瘍でも抗がん剤が効くことが分かったり、BBBを通る抗がん剤の開発が進んだりして今日では集学的治療の一部を担っています。実際、膠芽腫に対してテモゾロミドという抗がん剤は、放射線治療と組み合わせる方法で放射線単独治療よりよい治療成績を示したはじめての薬剤です。

代表的な抗がん剤は以下のとおりです。

- ❖ アルキル化剤：テモゾロミド（内服、注射）、  
シクロホスファミド、イホスファミド、  
ニトロソウレア（ニムスチン：ACNU、ラニムスチン：  
MCNU）
- ❖ 白金製剤：シスプラチン、カルボプラチン
- ❖ 微小管作用抗がん剤：ビンクリスチン
- ❖ トポイソメラーゼ阻害剤：エトポシド（注射、内服）
- ❖ 代謝拮抗剤：メトトレキサート

また、分子標的治療薬と呼ばれる薬も現在使用可能です。脳腫瘍に使用される代表的な分子標的治療薬は以下のとおりです。

- ❖ VEGF 抗体：ベバシズマブ
- ❖ mTOR 阻害剤：エベロリムス

*Memo*

## 放射線治療

手術（外科治療）や化学療法（抗がん剤治療）と併用したり、単独で放射線治療を行ったりします。放射線治療の特徴をまとめると以下のようになります。

- ① 病巣部を切除しないので、形態や機能を温存することが出来る
- ② 手術不可能な部位でも治療できる
- ③ 一般的に、化学療法と比べて全身への影響が少ない
- ④ 原則的に照射部位以外には効果はない
- ⑤ 副作用に急性反応と遅発性・晩発性反応がある
- ⑥ 通院治療が可能である
- ⑦ 根治のみならず種々の目的に応じた治療が可能である。

また、脳腫瘍に対する放射線治療はリニアック、強度変調放射線治療、定位放射線治療、粒子線治療などに分けられ、それぞれの特徴を活かした方法が選択されています。

小児脳腫瘍で問題となるような合併症には以下の様なものがあります。

- ① 発達遅滞
- ② ホルモン異常
- ③ 二次がん
- ④ 脳血管障害
- ⑤ 聴力障害
- ⑥ 卵巣機能障害（不妊）

### フォローアップは必要ですか？

一般的に、がんは5年間再発がない場合、治癒とみなされます。小児脳腫瘍でも多くの腫瘍でその考え方が当てはまりますが、胚細胞腫瘍などのように5年以上経っても再発することがある腫瘍もあります。また、こども達が、どう成長、発育・発達していくのか見守る必要があります。更に、脳腫瘍治療に関連する晩期障害が出現しないのかもチェックする必要があります。これらの観点から、脳腫瘍の初期治療が終わっても、定期的に外来通院が必要になります。

## 小児脳腫瘍をもっと詳しく知りたいあなたのために

小児脳腫瘍の標準治療は、髄芽腫や胚細胞腫などの一部の腫瘍を除いて確立していない。その理由は、全体としてみると組織型の異なる腫瘍が多く発生するが、個々の腫瘍型はその数が少なく、統計学的に検討可能な臨床試験を組むことが出来ないためである。

概して、小児脳腫瘍の治療原則は成人脳腫瘍と同様である。

### 1) 神経学的症状を増悪させない範囲で可及的多量摘出を行う

年齢を問わず、ほとんどの悪性脳腫瘍では残存腫瘍が少ないほど生存期間は延長する。そのため、生存を第一目的とするならば、神経学的な症状を悪化させない範囲で可能な限り多量に腫瘍を摘出すべきである。

### 2) 放射線治療の重要性

3歳未満の児への放射線照射は、現在控えることが多い。しかし、化学療法の治療成績は、過去の放射線治療例の成績よりも劣ることが多い。脳機能の保護か、治療率の向上か、相反する選択に苦慮しなければならない。

### 3) 化学療法は放射線照射と併用し、相乗効果を期待する

放射線治療終了後も定期的に化学療法を行うほうが生存期間は延長すると考えられているが、エビデンスとして確立しているものは限られている。大量化学療法のみであるいは大量化学療法を行うことによって放射線治療容積や線量を大幅に減じる試みがなされている。これは乳幼児への放射線障害を避ける目的であるが、前項に示したように放射線治療抜きで治癒に至る脳腫瘍は少ない。

## 小児脳腫瘍の抱える問題点って何ですか？

- ❖ 小児の固形がんの中では最も発生頻度が高く、かつ死亡率の高い疾患である
- ❖ 小児悪性腫瘍による死亡の最大の原因は脳腫瘍である
- ❖ 治療法の選択が極めて難しい
- ❖ 日本においては、少ない症例が多くの施設に分散することで、治療水準の向上を妨げている
- ❖ 高度な治療のできる施設が限られており、それらの施設でも十分な治癒実績が得られていない
- ❖ 施設によって受けられる治療に大きな格差が生じている
- ❖ 高度な機能を持つ脳に対する治療の結果、救命できても重い障害が残ることが多い
- ❖ 成人後も継続する治療の経済的負担が大きい
- ❖ 障害により、成人後の自立が難しい
- ❖ 乳幼児・学童・生徒に長期の治療を行うため、保育や教育の現場での配慮が必要になる
- ❖ 入学・復学がうまく行かない
- ❖ 知能低下、機能低下、体調不良などにより学校生活にうまく適応できない
- ❖ 発達期の子どもに対する心理的な影響が大きい

上に挙げたように、小児悪性腫瘍、特に脳腫瘍が抱える課題は枚挙にいとまがありません。医学的な課題、社会的な課題、行政的な課題など、現在それぞれの専門家が地道に解決策を模索しています。そのなかでも、拠点となる病院、つまりセンターとしての病院への症例の集約化は、知識、技術、ノウハウの蓄積という意味では課題解決のための最大の試金石になる可能性があると考えています。