



# 脳腫瘍

(小児内科医の立場から)

はじめに

小児期の脳腫瘍は、発育期の脳に重大な影響を与えます。また、脳腫瘍を治すための治療も、小児期の脳が発育過程にあるため、重大な影響を与えかねません。従って、小児脳腫瘍の治療には他の小児がんのそれ以上に、生命予後のみならず、機能的予後についての十分な配慮が必要です。このリーフレットでは内科的治療、すなわち抗がん剤による化学療法と脳腫瘍の晩期合併症（治療が終わった後に次第に出てくる合併症）を中心に解説します。

## 1. 治療を受けるにあたっての注意

脳腫瘍が疑われ手術を受けることになったら、予想される診断、手術のリスクと合併症、手術を担当する医師のこれまでの経験などについて質問をし、十分理解した上で手術を受けてください。その後、診断が確定したら、その疾患に対する標準的

な治療、予想される効果、副作用と晩期合併症、試験段階にある治療の有無などについて担当医とよく話し合ってください。疑問があれば他院でのセカンドオピニオンを希望されてもよいでしょう。また、放射線治療や抗がん剤治療が必要な場合は、どのような医療チームで治療を行うのかについても確認されるとよいでしょう。その上で納得のいく治療法を選択してください。米国国立がんセンターのホームページの日本語版 (<http://cancerinfo.tri-kobe.org/>)なども参考になるとと思います。

## 2. 化学療法

### (1) 脳腫瘍に対する化学療法

脳腫瘍に対する化学療法の歴史は比較的浅く、本格的な化学療法が広く系統的に行われるようになったのは 1990 年頃からです。

脳には血液中の有害な物質から脳を守るために血液脳関門というバリアーがあり、正常な脳ではこの関門のため、血液によって運ばれた抗がん剤はほとんど脳の組織内に入り込むことができません。そのため、脳腫瘍の内科的治療として放射線治療が積極的に用いられてきました。

しかし、腫瘍の部位では血液脳関門が腫瘍によって破壊されているためある程度は抗がん剤が入り込むことができ、脳腫瘍にも化学療法が効くことが知られるようになり、欧米を中心としてさかんに化学療法が行われるようになりました。また、後に述べるように髄芽腫や胚細胞腫瘍など放射線治療がよく効く

腫瘍は同時に化学療法も有効であることから、これらの腫瘍では放射線治療を徐々に化学療法に置き換えていく試みがなされています。現在おもに用いられている抗がん剤は以下の通りです。

アルキル化剤：シクロフォスファミド、イフォスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、チオテパ、メルファラン、テモゾロミド（内服）

ニトロソウレア：ニムスチン（ACNU）、ラニムスチン（MCNU）

その他：ピンクリスチン、エトポシド（内服もあり）、メソトレキサート

## （２）化学療法の目的

化学療法は以下の目的で用いられます。

手術、放射線治療だけでは十分な効果が得られない場合  
高リスク髄芽腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍（PNET）、高・中間悪性度胚細胞腫瘍、高悪性度グリオーマ、その他の腫瘍

晩期合併症を考慮して放射線治療を行わない、または線量をできるだけ減らしたい場合

標準リスク髄芽腫、低悪性度胚細胞腫瘍、低悪性度グリオーマ、3歳未満のすべての脳腫瘍（ただし、化学療法が有効なもの）

## （３）化学療法の副作用

副作用は薬剤によって異なりますが、骨髄抑制（白血球減少、血小板減少、貧血）、嘔吐はほとんどの抗がん剤で見られます。シクロフォスファミド、イフォスファミドは出血性膀胱炎と脱

毛、シスプラチン、カルボプラチンは腎障害と難聴、ビンクリスチンは神経痛や便秘などが出現することがあります。しかし、これらの副作用は予防可能なものもあり、たとえ出現したとしても経験豊富な医療チームであれば適切に対処する（支持療法といいます）ことができます。晩期の合併症については後述します。

#### （４）大量化学療法

抗がん剤には骨髄抑制という副作用があり、そのため抗がん剤の投与後に白血球や赤血球、血小板などの血液細胞が減少することがあります。通常 1～3 週間で血液細胞は回復しますが、投与量が多くなればなるほど回復に時間がかかり、白血球減少による感染症の危険性が高まります。

大量化学療法とは骨髄を破壊してしまうほどの量の抗がん剤を投与する治療法です。抗がん剤は多く投与すればするほど治療効果が大きくなり、とくに抗がん剤が届きにくい脳腫瘍では有効な治療法で、難治例に対して研究が行われています。この治療を行うためには、あらかじめ、患児の血液から血液の素となる血液幹細胞を採取して凍結保存しておく必要があります。大量の抗がん剤を投与した後にそれを身体に戻すことにより、抗がん剤の大量投与による骨髄毒性を回避することができます。しかし、このような治療はわが国および欧米において現在試験中であり、臨床試験に参加せずに大量化学療法を受けることはお薦めできません。

### 3 . 標準治療と臨床試験

脳腫瘍以外のがんにも共通することですが、がんに対する治療法は臨床試験を繰り返すことによって開発されてきました。そのようにして開発されてきた治療の中でもっとも優れた治療法が、標準治療と呼ばれるものです。しかし、小児脳腫瘍は患者さんの数が少ないこともあって治療開発が遅れており、生存率や晩期合併症の点で標準治療が必ずしも満足のいく治療法とは限りません。一方、臨床試験は標準治療よりも優れた治療法を開発することを目的として行われます。しかし、試験で予定されている治療成績は保証されたものではなく、逆に従来の治療法を下回る可能性もあります。治療選択にあたっては、それぞれの治療法の得失を十分考慮する必要があります。

### 4 . 晩期合併症

脳腫瘍による晩期合併症の内容と重症度は、発症年齢、腫瘍の発生部位と大きさ、水頭症などの腫瘍による合併症、治療法などによって決まります。脳組織は3歳頃までに完成し、その後、思春期頃まで発達していきます。従って、発症が低年齢であればあるほどその影響は大きなものとなります。

放射線治療による合併症は、照射部位と照射される線量、照射時の年齢に依存します。重要なホルモンを作っている脳の中心部位にある下垂体は放射線による障害を受けやすく、24Gyを超えるとホルモン分泌障害を来すことが多くなります。成長ホルモンが最も影響を受けやすく、その場合は成長ホルモンの定期補充を行って低身長になることを防ぐ必要があります。従

って脳への照射にあたっては可能な限り下垂体への線量が少なくなるように工夫します。

また、脳全体への照射では晩期合併症として IQ の低下が問題となります。照射時に 7 歳未満のお子さんでは 24Gy の照射でも照射後徐々に IQ が低下することが知られています。また、脳組織が完成する 3 歳未満ではさらに重度の障害となるため、最初の治療では 3 歳になるまでは放射線治療を用いないのが現在の原則です。そのほか、視神経交叉や脊髄は線量が 45Gy を超えると正常組織が壊死に陥る可能性が高く注意が必要です。

髄芽腫で必要とされる全脊髄照射では、照射部位の下端は腰の下までになりますが、女兒では時に卵巢が照射野へ含まれることもあり、その場合、将来不妊症に注意しながら経過をみなければなりません。また、背骨にも放射線が当たるために背骨の伸びが悪くなり、座高が低くなります。その程度は線量が多いほど強くなり、これも低身長の原因となります。これらのほかに放射線照射による晩期合併症として、照射部位での二次がんや血管障害の発生があげられます。

放射線治療を受けるにあたってさらに注意すべきことは、ここで述べた障害を生じる線量は蓄積されるということです。たとえば、既に 50Gy の照射を受けた場所は、放射線線量のほぼ限界に達しているので、これ以上の照射を行うことは、たとえ以前の照射から 3 年過ぎていてもできません。脳腫瘍の治療では放射線治療は極めて価値の高い治療法ですが、以上の理由によりやり直しのできない治療法でもあります。従って、治療を始める前に十分な治療計画を立てる必要があります。

化学療法による晩期合併症では、シスプラチンなどのプラチナ系抗がん剤による難聴があります。この合併症は内耳への放射線照射により、より出やすくなるので、この種の抗がん剤を使用する予定がある場合にはとくに、内耳への放射線量がなるべく少なくなるよう照射方法を工夫する必要があります。また、シクロフォスファミドやイフォスファミドなどのアルキル化剤と呼ばれる抗がん剤は二次がんや不妊症のリスクを高めます。エトポシドは二次性白血病を引き起こす可能性があります。

## 5．疾患ごとの治療指針

### (1) 髄芽腫 / テント上 PNET

この疾患は、3歳未満の髄芽腫 / テント上 PNET、3歳以上のテント上 PNET と脊髄、髄液への転移のある髄芽腫、3歳以上の転移のない髄芽腫の3群に分類した上で治療法が決められます。

3歳以上の転移のない髄芽腫の現時点での標準治療は手術後、全脳全脊髄へ 24Gy、腫瘍のあった部位への 55Gy の放射線照射後にシスプラチン、シクロフォスファミド、ビンクリスチンからなる化学療法を約1年間行います。米国ではこの方法により70～80%の5年無進行生存率が得られています。

3歳以上のテント上 PNET と転移のある髄芽腫は手術と放射線治療のみでは治癒は期待できず化学療法が必須ですが、世界的にも患者さんの数が少ないため、比較試験に基づいて決定された標準治療はまだ存在しません。しかし、全脳全脊髄への照射線量を 36Gy とし、転移のない髄芽腫と同一の化学療法を行うのが標準的治療と考えられます。これにより転移のある髄芽腫で

50～60%の5年無進行生存率が得られます。

3歳未満例では、頭部への放射線照射により重大な脳の機能低下を生じるので、原則として放射線治療は用いません。シスプラチン、エトポシド、シクロフォスファミド、ビンクリスチンを使った化学療法を1～2年行った後に放射線治療を行う方法が1993年に米国より報告されましたが、それによると2年無増悪（悪化しない）生存率34%、平均IQ60と満足できるものではありませんでした。現在、大量メソトレキサート、自家造血幹細胞救援併用大量化学療法などのさまざまな方法が研究されています。

## （2）胚細胞腫瘍

髄芽腫とならんで抗がん剤が極めて有効な腫瘍です。胚細胞腫瘍は胚細胞を起源とする腫瘍の総称で、成熟奇形腫、未熟奇形腫、ジャーミノーマ、胎児性癌、絨毛上皮腫、卵黄嚢癌などが胚細胞腫瘍にふくまれ、このうち成熟奇形腫以外は放射線治療や化学療法が必要です。治療法は腫瘍の悪性度に応じて決定されます。最も治りやすいのがジャーミノーマで90%前後の患者さんで治癒が期待できます。一方、胎児性がん、絨毛上皮腫、卵黄嚢がんなどが最も難治性で生存率は50%前後です。シスプラチン、カルボプラチン、シクロフォスファミド、イフォスファミドなどが有効な抗がん剤です。

## （3）高悪性度グリオーマ

最も悪性である膠芽腫は手術で全摘できることはほとんど無く、また、放射線治療や化学療法を行っても2年以上生存できることは極めてまれでした。しかし、このほど内服薬の抗がん

剤であるテモゾロミドがわが国でも発売され、膠芽腫の治療成績は大きく変わる可能性があります。小児でのデータは限られたものですが、成人ではテモゾロミドの連続 6 週間の内服と同時に放射線治療を行うことで米国では 26% の 2 年生存率が得られています。

#### ( 4 ) 低悪性度グリオーマ

一般的に全摘できればその他の治療は不要ですが、全摘が困難な場合は化学療法も考慮します。とくに視神経から視床下部に発生するグリオーマは乳幼児に多いこと、放射線治療により下垂体からのホルモン産生が障害されること、放射線治療による二次がんの発生が危惧されることから、化学療法が選択されます。化学療法としてはカルボプラチンとビンクリスチンを約 1 年間外来で投与するのが標準的です。化学療法の効果がある場合は、腫瘍はゆっくり小さくなり、それに伴って症状も改善していきます。しかし、化学療法によってこの腫瘍を治癒させることができるかどうかについては、まだわかっていません。多くの場合、2~4 年後に再度大きくなってきます。しかし、それまで放射線治療を遅らせ、その間の患児の成長を待つことができます。また、この腫瘍は自然に小さくなることもあり、症状がほとんど無い場合は治療をせずに経過観察する選択肢もあります。

#### ( 5 ) 上衣腫

上衣腫にはより悪性といわれる退形成性上衣腫が含まれますが、予後については通常の上衣腫と明らかな差は認められていません。上衣腫に対する化学療法が生存率を改善するとの明確

な証拠は得られていませんが、化学療法が極めて有効な場合があります。上衣腫は手術で全摘することが治癒を得るうえで最も重要なことですが、困難なことも多く、化学療法で腫瘍を小さくしたうえで、全摘を試みることも行われます。

化学療法ではカルボプラチン、エトポシド、シクロフォスファミド、ビンクリスチンなどが用いられます。

放射線治療は転移が無ければ腫瘍のあった部位へのみ行いません。米国ではテント上に発生した退形成性上衣腫以外の上衣腫で全摘できた場合は、放射線治療を行わない試みが現在行われています。

#### ( 6 ) 治療抵抗性または再発脳腫瘍

髄芽腫やグリオーマではインターフェロンベータの静脈注射が有効な場合があります。抗がん剤のような副作用がないので一度は試みてもよい治療法と思われれます。また、内服のエトポシドも上記の脳腫瘍や上衣腫で極めて有効な場合があります。ともに外来での治療が可能で QOL を維持しながら治療することができます。

( 原 純一 大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科 )

< ㄨ ㄛ >

財団法人がんと子供を守る会 発行：2007年7月

〒111-0053 東京都台東区浅草橋1-3-12 TEL 03-5825-6311 FAX 03-5825-6316 nozomi@ccaj-found.or.jp

この疾患別リーフレットはホームページからもダウンロードできます（<http://www.ccaj-found.or.jp>）

カット：永井泰子

- 2