

# 小児脳腫瘍の集学的治療における外科的治療の意義

長嶋 達也, 河村 淳史, 山元 一樹

## 要 旨

集学的治療の進歩に伴い小児悪性脳腫瘍患児の長期生存が期待できるようになり, 良好な QOL の確保が重要な課題となっている。胚腫や脳幹神経膠腫などの腫瘍を除いて, 腫瘍の摘出度と生存期間は相関するため, 小児脳腫瘍においても外科的治療が集学的治療の基本となる。手術の役割は組織診断, 腫瘍減量, 水頭症の管理など多岐に渡る。治療プロセス全体としての質を高めるためには, 化学放射線治療の効果や腫瘍の生物学的性質に対する深い理解に基づく的確な手術戦略が必要である。神経症状を悪化させることなく出来る限り腫瘍容積を減量することが外科的治療の基本となる。

**Key Words:** 小児脳腫瘍, 集学的治療, 脳神経外科

## I はじめに

集学的治療の進歩に伴い小児悪性脳腫瘍患児の長期生存が期待できるようになり, 手術, 化学・放射線治療に関連する様々な障害を残さない良好な QOL の確保が課題となる。胚腫や脳幹神経膠腫などの腫瘍を除いて, 腫瘍の摘出度と生存期間は相関するため, 小児脳腫瘍においても外科的治療が集学的治療の基本となる。手術による障害を残すと化学放射線治療の時機を逸して生存の可能性を低下させるし, 長期生存した場合も生活の質を大きく低下させるので神経症状を悪化させないことが外科的治療の前提となる。

手術の役割は組織診断, 腫瘍減量, 水頭症の管理など多岐に渡る。治療プロセス全体としての質を高めるためには, 化学放射線治療の効果や腫瘍の生物学的性質に対する深い理解に基づく的確な手術戦略が必要である。脳腫瘍は種類により手術

戦略が大きく異なることから, それぞれの腫瘍における手術の意義について述べる。

## II 脳腫瘍各論

### 1. 髄芽腫

最も一般的な小児脳腫瘍であり, 小児脳腫瘍の 20%, 後頭蓋窩腫瘍の 30% を占める。可能な限り肉眼的全摘出 (Gross Total Removal, GTR) に加えて化学・放射線治療が標準的治療である。小脳虫部に発生するものが 90% を占め, 脳幹を腹側に圧排するように発育して水頭症で発症する (図 1)。

初期治療として水頭症の管理が重要である。意識障害を呈するほど頭蓋内圧が高い例では, 外脳室ドレナージを留置して脊髄 MRI を含めて精査した後に腫瘍摘出術を行う。頭蓋内圧亢進症状が比較的軽い例では, ステロイドと高浸透圧剤投与下に早急に精査を行った後に腫瘍摘出術を行うが, 検査に時間を費やして手術時期を逸してはならない。摘出術後の約 1 週間は髄液ドレナージを留置

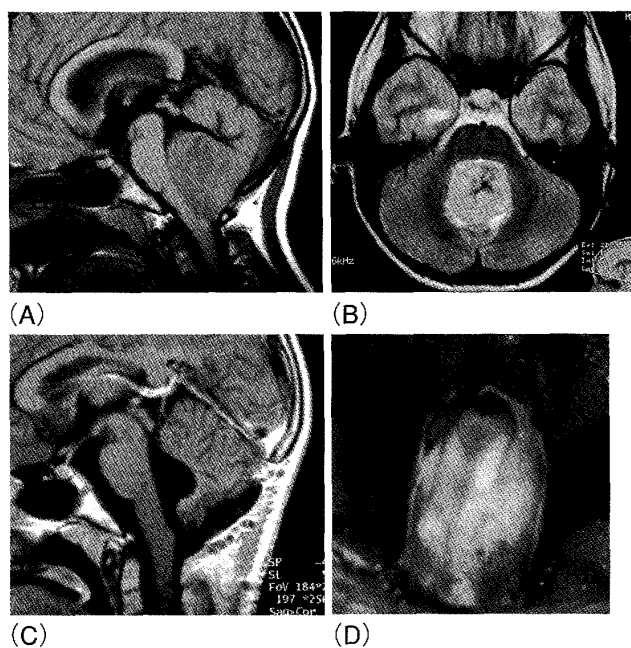


図1 9歳，女兒，髓芽腫。

A, B: 術前 MRI にて典型的な第 4 脳室内腫瘍を示す。  
C: 術後 MRI で残存を認めない。  
D: 手術写真は，腫瘍摘出後に明らかになった第 4 脳室底を示す。頭側端に中脳水道を認める。

するが，水頭症が持続し 11-30%に脳室-腹腔短絡術に移行する例がある。水頭症の管理を的確に行い，補助療法に速やかに引き継ぐことが外科的治療の重要な役割の一つといえる。

Albright (1996) らは髄液播種のない例では  $1.5\text{ cm}^2$  以下の残存腫瘍例はそれ以上大きい残存腫瘍例よりも 5 年 PFS が良いこと (3 歳未満で 20%の差，3 歳以上で 24%の差) を報告した<sup>1)</sup>。これに基づき術後 MRI で  $1.5\text{ cm}^2$  以上の残存腫瘍はハイリスク群に分類される。一方，髓芽腫の多くが脳幹に浸潤しているという報告もあり (CCG-921)，全摘出にはリスクが伴う<sup>1)</sup>。化学放射線治療に感受性の高い腫瘍であることから，手術による脳幹症状の発現は許容できない。Albright らは摘出度 90%以上を達成できたのは 80%の例であったとしている。著者らの経験では約 80%の例で術後 MRI により残存腫瘍を認めず，約 95%の例で  $1.5\text{ cm}^2$  以下まで摘出可能であった。

手術死亡率は概ね 2%以下である (著者らは手術死亡を経験していない)。髓芽腫の術後の 25%程度に発症する小脳性無言 (cerebellar mutism)

が臨床的に問題となる<sup>2)</sup>。Dentatorubrothalamic tract の障害が関与するといわれている<sup>3)</sup>。術後 48-72 時間後に無言，無為，ハイピッチの啼泣，口囲失行，小脳失調などで発症する。特異的な治療はなく，脳浮腫に対する治療を行う。数週以内に回復し始めるが，持続例も報告されており，長期的には小脳性の発語，認知障害が残る。

## 2. 上衣腫

上衣腫は小児脳腫瘍の第 3 位を占める WHO grade II の腫瘍であり，現在の標準的な治療は可及的 GTR と放射線治療である。小児上衣腫全体の 5 年生存率は 50-60%が一般的であり，治療困難な腫瘍である。悪性型 (anaplastic ependymoma, WHO grade III) が 25%に存在するが，組織型と予後は必ずしも相関しない。予後不良因子として，乳児期発症，術後の残存腫瘍，組織学的悪性度，髄腔内播種が指摘されている。

生命予後と QOL を決める最大の因子が手術であることから「外科医の腫瘍」と呼ばれる。Sutton (1990) は GTR or near GTR の 5 年生存率が 60%，STR (亜全摘，摘出率 90%以下) では 21%であったとし<sup>4)</sup>，Pollack (1995) は GTR の 5 年生存率が 80%，GTR 以外では 22%であったとしている<sup>5)</sup>。Perilongo (1997) は，10 年生存率で見ても GTR では 70%，STR では 32%と摘出度に依存することを示した<sup>6)</sup>。Robertson (CCG-921) は，残存腫瘍  $1.5\text{ cm}^2$  以下の 5 年 PFS は 66%，それ以上では 5 年が PFS 11%と報告している<sup>7)</sup>。再発の 70%は局所であり，局所制御が予後決定の最大因子である。一方，GTR と near GTR の間に生存率の差を認めないことから，第 4 脳室底に浸潤した腫瘍に対する過度の摘出は術後 QOL の観点から勧められない。摘出度と合併症の発生は外科医の技術に大きく左右されるため，熟練した脳外科医が行うべき手術といえる。

天幕上上衣腫は純粋に脳室内に存在することは少なく，脳室に隣接して存在し脳室を圧迫している例も多い。天幕上上衣腫は GTR の率が高く摘出のみで治療する例も報告されている<sup>8)</sup>。一方，第 4 脳室上衣腫は治療が困難である。腫瘍は発生

部位から(1)小脳半球, (2)第4脳室天井, (3)第4脳室底, (4)小脳橋角部に分けられる。発生部位により手術戦略やリスクが異なる。Ikezakiらは10年生存率が第4脳室底側方発生では0%, 第4脳室底正中発生では50%, 天井発生では100%であることから, 長期予後は第4脳室壁の発生部位によることを報告した<sup>9)</sup>。第4脳室底に付着した腫瘍を摘出すると, 高率に眼球運動障害や顔面神経麻痺を発症する。延髄付着部の摘出は呼吸・嚥下障害をきたしうるため特に慎重な操作を要する。小脳橋角部上衣腫は下位脳神経を巻き込むように発生するため手術リスクが高い(図2)。

術後MRIで残存腫瘍を認める場合, 再増大は避けられない。局所再発が主体であり再手術の意義が大きいことが髄芽腫との最大の違いである。Foremanらは再摘出術で重い合併症なく80%のGTRを達成している<sup>10)</sup>。再手術における原則も可及的なGTR, 腫瘍の減量にある。

文献例では上衣腫の全摘率は42-62%であり<sup>11)</sup>,

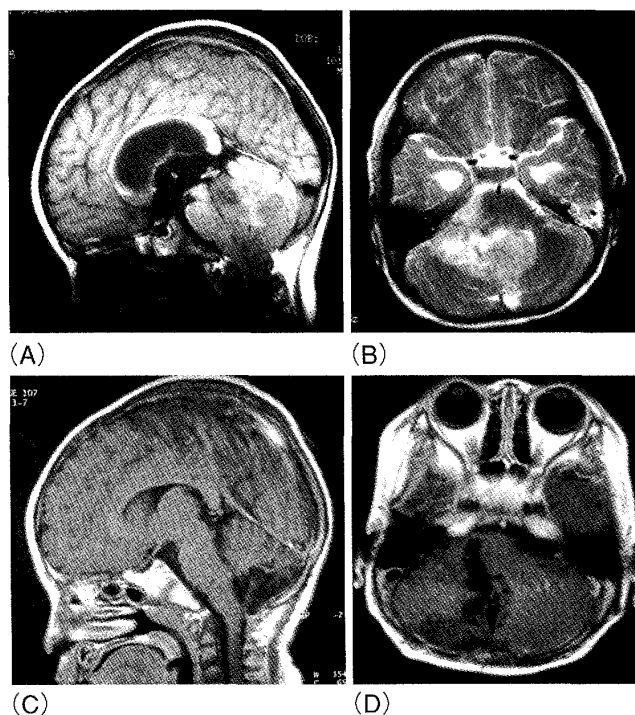


図2 1才, 男子の第4脳室外側の上衣腫。

A: 術前MRI矢状断は, 第4脳室を占拠し尾側は椎管内にまで伸展する典型的な上衣腫を示す。

B: MRIT2軸状断におけるLuschka孔を経て外側に進展する所見が手術の困難なことを示す。

C, D: 術後MRIで残存を認めない。

特に第4脳室底発生の上衣腫については外科的治療に限界があることから, 長期予後の改善には新たな補助治療の開発を待たなければならない。

### 3. 胚細胞腫瘍

わが国では全脳腫瘍の3%, 小児脳腫瘍の15%を占める。松果体部(約50%), 神経下垂体部(約30%), 基底核部の順に発生する。部位, 組織型の多様性, 播種の有無により治療戦略は多岐にわたり, 個々の例における最適な治療法の選択については議論が残される。成熟奇形腫は全摘出が治療ゴールとなるが, それ以外は集学的治療の対象となる。

胚腫は病理診断確定後に化学放射線治療が主体となる。生検は部位, 水頭症の有無により開頭術, 内視鏡手術, 定位的手術などの方法を症例ごとに選択する。水頭症を伴う神経下垂体部腫瘍では内視鏡的生検が, 松果体部腫瘍では内視鏡的生検と第3脳室底開窓術が選択肢となる(図3)。基底核部発生例は定位的生検術の良い適応である。胚腫は化学放射線治療に高感受性であるため, 手術による腫瘍減量の意義はほとんどない。しかし, 神経下垂体部腫瘍のように内視鏡的第3脳室底開窓術の対象にならない場合には, 腫瘍減量により髄液路を確保することにより髄液短絡術を避けうるという意義がある。

胚腫以外の悪性胚細胞腫瘍(Non germinomatous germ cell tumors, NGGCs)の治療は, 生検あるいは腫瘍マーカーによる診断に基づく化学放射線治療が基本である。Kochiら(2003)は, 混合性胚細胞腫, 卵黄嚢腫, 胎児性癌, 未熟奇形腫などのNGGCsに対して化学放射線治療を先行し, 残存した腫瘍を全摘出することにより良好な成績を報告している<sup>12)</sup>。残存腫瘍は奇形腫であることが多い<sup>12,13)</sup>。著者らの経験も, 化学放射線治療後に残存した腫瘍を全摘出するというアプローチを支持している(図4)。

### 4. 視神経・視交叉・視床下部毛様性星細胞腫

視神経, 視交叉, 視索, 視床下部から発生するlow grade astrocytomaを一括してoptic pathway

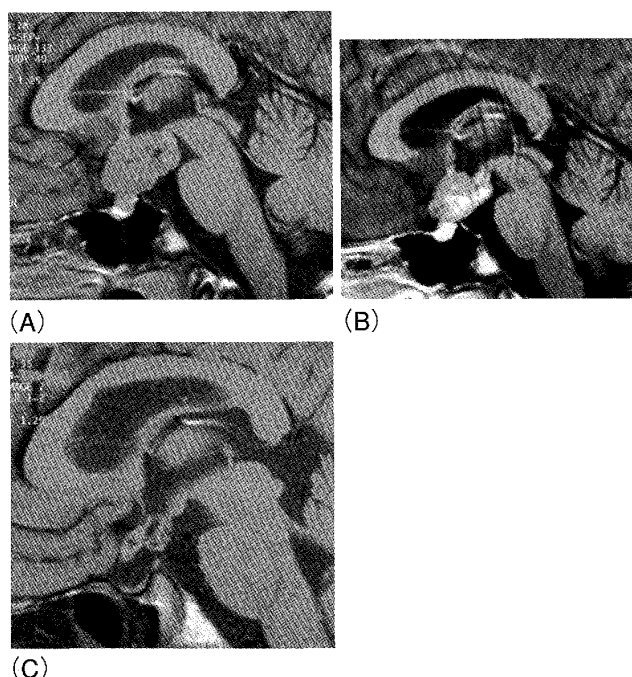


図3 15才，女児，神経下垂体部の胚腫

A：術前 MRI はトルコ鞍内から鞍上部にかけて存在する腫瘍を示す。

B：神経内視鏡的腫瘍生検術後の MRI 矢状断画像は，第3脳室内の腫瘍の一部が摘出されていることを示す。

C：化学放射線治療後に完全寛解になり 6 年後の MRI で再発を認めない。治療終了後 15 年経過し治癒と判断された。

glioma と呼ぶことが多い。主として乳幼児（3 歳未満）に発生し，脳腫瘍全国集計調査結果で全脳腫瘍の 0.01-0.02% の稀な腫瘍である。大部分が WHO grade I の毛様性星細胞腫であるが，一部に grade II に分類される毛様類粘液性星細胞腫（pilomyxoid astrocytoma, PMA）が存在する。

10 年生存率は 74-96% と報告されており，緩徐に変化する腫瘍であることから，QOL を保ちながら生存期間を延長することが治療ゴールとなる。無症状例では経時的 MRI，眼科検査，内分泌検査により経過観察をして腫瘍の性質を見極める。水頭症や占拠性病変としての症状を呈した場合には手術適応となる。

視交叉・視床下部に発生した腫瘍は，通常直径 3 cm 以上の大きな腫瘍として診断されることが多く，乳幼児例の 21% は間脳症候群（いそそう，食欲低下，眼振など）で発症する。全摘出は視機能障害や間脳障害が必発であるため，部分摘出や亜全摘出にとどめる。Packer らが示したように，

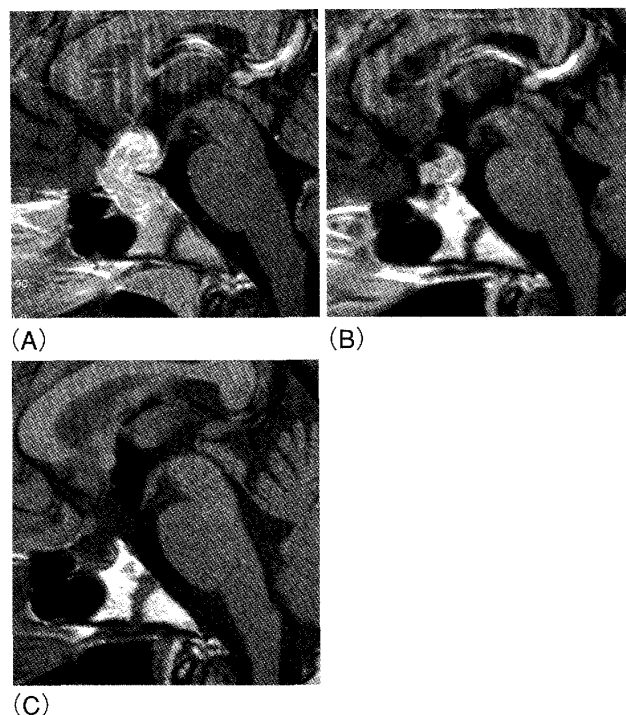


図4 7歳女児，神経下垂体部の混合性胚細胞腫

(Embryonal carcinoma, teratoma, germinoma)

A：治療前 MRI はトルコ鞍内から鞍上部に Gd で増強される腫瘍を示す。

B：生検に引き続き化学放射線治療を施行した後の MRI は内部が不均一な残存腫瘍を示す。

C：全摘出術後の MRI。病理診断は奇形腫であり，悪性細胞の残存は認めなかった。治療後 8 年経過しており，治癒と判断された。

この腫瘍は化学療法感受性を有することから<sup>14)</sup>，神経障害を残すような手術は避けなければならない。手術のゴールは，水頭症がある場合には髄液循環路の確保，周囲組織の減圧，組織診断であり，亜全摘以下の摘出にとどめて視床下部，視交叉の機能温存を優先する（図 5）。手術と化学療法の組み合わせにより，間脳症候群が回復し知能，内分泌の障害無く成長する例がある<sup>15)</sup>。

## 5. 天幕上 high-grade astrocytoma

小児においても大脳半球悪性グリオーマの予後は発生部位と腫瘍摘出度に相関する<sup>16,17)</sup>。積極的摘出（>90%）における 5 年 PFS 35% に比して，90% 以下の摘出度では 17% と有意の差を認めている。手術により新たな神経症状が出たり既存の症状が悪化する率は 14% であった。基本的に全摘出できない腫瘍と考えてよい。

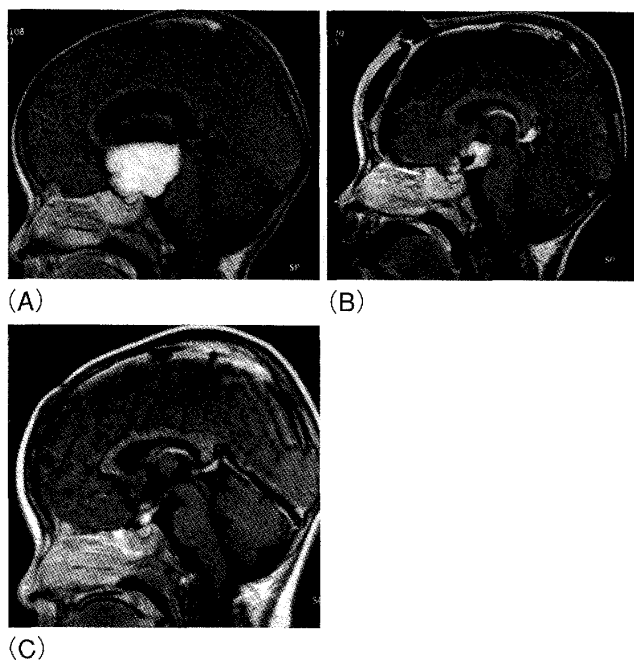


図5 2才，女児，間脳症候群で発症した視交叉・視床下部星状神経膠細胞腫。

A：MRIにて鞍上部に水頭症を伴う腫瘍を認める。MRI上は嚢胞性に見えるが手術所見では大部分が実質性腫瘍であった。

B：術後MRIで腫瘍の減量は十分達成されており，水頭症も消失した。

C：化学療法にてさらに縮小してわずかな残存を認めるのみとなった。6歳時点で視神経障害，内分泌障害，知能障害を認めない。

周囲を圧排して増大する腫瘍では，開頭による組織診断と出来る限りの腫瘍減量が手術のゴールとなるが，浸潤性の深部腫瘍では，定位的あるいはナビゲーションによる生検で組織診断を確定し，補助療法を選択する。術中超音波断層撮影，ナビゲーション，術中MRIなどの技術的進歩により，摘出度が向上している。成人では可能な覚醒下手術は，小児では適用困難である。また，幼小児では機能的MRIによる言語や運動中枢同定も適用困難であるなどの制約がある<sup>18)</sup>。

#### 6. 天幕上 low-grade astrocytoma

天幕上 low-grade astrocytoma の予後を決定する最大の因子は腫瘍摘出度と腫瘍発生部位であり（両者は関連している）<sup>19)</sup>，外科的治療の意義は大きい。GTRの5年PFSは75%を超えており，多くの報告では100%とされる。多くは pilocytic

astrocytoma であり diffuse astrocytoma に比して予後は良好である。いずれにしる成人の low-grade astrocytoma に比べると遙かに予後良好であり，QOLを保った長期生存のためには手術による障害は許されない<sup>18)</sup>。GTRができれば補助治療は不要であるが，深在性腫瘍の場合にはGTRは困難である。神経症状を出さないように十分減圧することにより，放射線照射を避けたり遅らせたりすることができる。

#### 7. 天幕上 PNET, ATRT

肉眼的全摘を行っても短期間に再発し化学・放射線療法の成績も不良である。ReddyらはGTRまたはnear GTRの方が予後がよい傾向を示したとしているが（ $P=0.21$ ），全摘出の意義は不明である<sup>20)</sup>。ATRTは5歳以下の乳幼児の小脳，大脳，脳幹に発生する極めて予後不良の腫瘍である。外科的治療により頭蓋内圧のコントロールと組織診断が得られる。Chiらは20例を対象に積極的な手術と化学放射線治療を行い2年PFS 53%，overall survival 70%を報告している。GTRは11例（55%），STRが6例（30%）であったが，肉眼的全摘の意義は不明である<sup>21)</sup>。

いずれの腫瘍も術後は速やかに化学放射線治療に引き継ぐことが重要であり，手術合併症による遅れは避けなければならない。

### Ⅲ ま と め

小児の悪性脳腫瘍は，たとえどれほど優れた技術を持った脳外科医がいても単独で治癒をもたらすことのできない疾患である。脳外科医は優れた治療チーム作り上げてその一員としての役割を果たすことが求められている。外科的治療の要点は，QOLの低下や化学放射線治療の遅れをもたらすような手術合併症を生じないことである。その上でできる限り腫瘍を減量すること，可能ならば肉眼的全摘出を追求しなければならない。

### 文 献

- 1) Albright AL, et al: Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the

- Children's Cancer Group. Neurosurgery, 38 : 265-71, 1996
- 2) Morris EB, et.al: Proximal dentatohalamocortical tract involvement in posterior fossa syndrome. Brain, 132 : 3087-95, 2009
- 3) Pollack IF, et. al: Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology. Neurosurgery, 37 : 885-93, 1995
- 4) Sutton LN, et.al: Prognostic factors in childhood ependymomas. Pediatr Neurosurg, 16 : 57-65, 1990-1991
- 5) Pollack IF, et.al: Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. Neurosurgery, 37 : 655-66, 1995
- 6) Perilongo G, et.al: Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian Pediatric Neuro-oncology Group. Med Pediatr Oncol, 29 : 79-85, 1997
- 7) Robertson PL, et al: Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. J Neurosurg, 88 : 695-703, 1998
- 8) Palma L, Celli P, et.al. The importance of surgery in supratentorial ependymomas. Long-term survival in a series of 23 cases. Childs Nerv Syst 16 : 170-5, 2000
- 9) Ikezaki K, et.al. Correlation of microanatomical localization with postoperative survival in posterior fossa ependymoma. Neurosurgery 32 : 38-44, 1993
- 10) Foreman NK, et. al: Second-look surgery for incompletely resected fourth ventricle ependymomas: technical case report. Neurosurgery, 40 : 856-60, 1997
- 11) Shu H K, et.al: Childhood intracranial ependymoma. twenty-year experience from a single institution. Cancer, 110 : 432-41, 2007
- 12) Kochi M, , et.al: Successful treatment of intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors by administering neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy before excision of residual tumors. J Neurosurg, 99 : 106-14, 2003
- 13) Friedman A, et.al: Management of Malignant Pineal Germ Cell Tumors with Residual Mature Teratoma. Neurosurgery, 48 : 518-523, 2001
- 14) Packer RJ, et. al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. J Neurosurg, 86 : 747-54, 1997
- 15) Gropman AL, et.al. Treatment of Diencephalic Syndrome with Chemotherapy. Growth, Tumor Response, and Long Term Control. Cancer, 83 : 166-72, 1998
- 16) Campbell JW, et.al: High-grade Astrocytomas in Children: Radiologically Complete Resection Is Associated with an Excellent Long-term Prognosis. Neurosurgery, 38 : 258-264, 1996
- 17) Wisoff JH, et.al. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945. J Neurosurg, 89 : 52-9, 1998
- 18) Pollack IF, et. al: Supratentorial hemispheric gliomas. in Principle and Practice of Pediatric Neurosurgery. Albright AL, et.al eds, Thieme, New York, 2008, pp511-530,
- 19) Pollack IF, et. al: Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. J Neurosurg, 82 : 536-47, 1995
- 20) Reddy AT, et. al: Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation, and chemotherapy. Cancer, 88 : 2189-93, 2000
- 21) Chi SN, et.al: Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. J Clin Oncol, 27 : 385-9, 2009

# The role of surgery in multidisciplinary treatment of pediatric brain tumors

Tatsuya NAGASHIMA, Atsufumi KAWAMURA, Kazuki YAMAMOTO

*Department of Neurosurgery, Kobe Children's Hospital*

Surgical treatment plays a central role in the management of most brain tumors except pontine glioma and germinoma. Treatment is often multidisciplinary and has become increasingly complex.

Questions remain with regard to the surgical treatment of pediatric brain tumors. For example, what is the best operative approach for the fourth ventricle ependymoma that is invasive of the brain stem? Complete resection of ependymomas that invade the fourth ventricle floor are much more difficult and achieved with higher complication rates. Although total removal is the single most important prognostic factor, it was achieved in only 60% of patients in past studies.

Medulloblastoma of the fourth ventricle usually involve the vermis, but can involve the brain stem. GTR of the tumor is the goal of surgery. However, a small amount of residual tumor ( $<1.5\text{cm}^2$ ) invading the brain stem do not appear to influence overall outcome. Cerebellar mutism is a unique surgical complication that is characterized by mutism, abulia, high pitched cry, and oral motor apraxia.

The indications of surgery in chiasmatic/hypothalamic astrocytomas are still evolving. The risks of aggressive resection are significant and there is increasing evidence that chemotherapy is an effective treatment for these tumors. The goals of surgical treatment include biopsy, subtotal resection, and decompression of surrounding neural structures with minimal morbidity.

There is overwhelming evidence that cytoreductive surgery is beneficial to children with both benign and malignant gliomas. PNET and ATRT are very malignant tumors resistant to chemo- and radiotherapy. The role of GTR is less clear in these tumors.

---

Key words: Pediatric Brain Tumor, Multidisciplinary Treatment, Neurosurgery