小児脳腫瘍に対する化学療法の適法と問題点

澤 村 豊

Chemotherapy for Pediatric Brain Tumors

by

Yutaka Sawamura, M.D., Ph.D.

from

Department of Neurosurgery, Hokkaido University School of Medicine

According to the Pediatric Brain Tumor Foundation of the United States, brain tumor is becoming the leading cause of death in patients below the age of 34 and the mortality rate of brain tumor is the highest among all pediatric cancers. Social recognition for this issue is sadly lacking in our country.

Pediatric brain tumors differ from adult brain tumors in several ways. First of all, the histological types of tumors encountered in children are uncommon and various. This variety makes the management strategy complex. The appropriate selection of management including surgery, radiation therapy, and chemotherapy for individual patients is very difficult when concerning their optimal outcomes. Although not well established, chemotherapy may be useful for medulloblastomas, PNETs, germ cell tumors, pilocytic astrocytomas in very young children, etc.

In Japan, the medical care system for children with brain tumors who require chemotherapy has been lacking and is far behind that found in Western countries. Centralization of institutes where pediatric brain tumors are managed is seriously needed at present.

(Received July 17, 2002 ; accepted November 6, 2002)

Key words : brain tumor, chemotherapy, child, management

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 12 : 405-411, 2003

はじめに

小児悪性疾患において、脳腫瘍は死因の主たるものである²¹⁾²⁴⁾。小児に発生する固形がんのなかでは最も頻度が高く²⁴⁾、白血病による死亡率の低下とともに20歳以下のがん死の中では脳腫瘍が最大の原因となった。Pediatric Brain Tumor Foundation of the United Statesによれば、34歳までのがん死のleading causeとなり、すべての小児がんのなかで最も死亡率が高いとされている。残念ながら、本邦においての小児脳腫瘍の治療体制と水準は望むべきレベルにはないのが現状であろう。本稿にお

いてその問題点を探ってみたい。

化学療法を行ううえでの観点からみた 成人脳腫瘍との差異

小児の脳腫瘍は成人脳腫瘍とはいくつかの点で異なった特徴を有する²⁹⁾。第1点として挙げられることは、小児の脳腫瘍の病理組織が実に多彩であるということである。例えば筆者は、髄芽腫、PNET、膠芽腫、退形成性星細胞腫、星細胞腫、毛様細胞性星細胞腫、退形成性乏突起膠腫、乏突起膠腫、退形成性上衣腫、上衣腫、ジャー

北海道大学医学部脳神経外科／〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目〔連絡先：澤村 豊〕

Address reprint requests to: Yutaka Sawamura, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Hokkaido University School of Medicine, North-15, West-7, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060-8638, Japan

ミノーマ、胎児性癌、未熟奇形腫、混合性胚細胞腫瘍、絨毛上皮癌、中枢神経原発リンパ腫、松果体芽細胞腫、神経芽細胞腫など、化学療法の適応となり得るよく知られた組織型をすべて経験しているが、個々の腫瘍の頻度を鑑みれば、その頻度はきわめて低い²²⁾。さらにこのほかにも、症例報告されるような稀な腫瘍病理組織診断を挙げれば、枚挙に暇がない。

またこれらは組織型がどうであろうと、小児を死に導く可能性のある疾患であるがゆえにすべて悪性腫瘍であるともいえる。この特徴はさらに問題を投げかける。上記のほぼすべての組織型において、発生年齢、部位、予後、治療法が異なるために、個々の腫瘍に応じて最善の治療法を選択しなければならないということである。年長児の小脳に発生する星細胞腫と幼児の視床・脳幹部に発生する星細胞腫では、同一の組織診断であっても、生命予後と治療法に天地ほどの開きがある²⁸⁾³²⁾。

第2点には、この治療法の選択の複雑さである。まず外科治療の観点からみれば、概して小児悪性脳腫瘍は、外科手術による全摘出術の可否が生命予後を決定づけることが多い¹⁾¹⁹⁾。例えば、退形成性上衣腫や胎児性がんでは、全摘例においては生存が期待できるが、亜全摘に終われば放射線化学療法を駆使しても長期生存を期待することはきわめてむずかしい¹⁴⁾。もちろん発生部位によっては外科切除は困難となり、視床下部と視交叉を侵す毛様細胞性星細胞腫の乳児例は、適切な画像診断の基に侵襲的な手術を避け、化学療法を選択する必要がある⁴⁾¹⁶⁾。

化学療法が、個々の腫瘍組織型に応じて薬剤の選択が必要になる一方、放射線治療は、組織型に加えてさらに腫瘍発生部位と診断時年齢によって、照射線量と照射野を厳密に検討して計画しなければならない。

第3点には、成人の悪性脳腫瘍に対する化学療法は効果の判然としないものが多いが、小児悪性脳腫瘍では化学療法単独で顕著な効果を見ることが少なくないことである⁵⁾²⁹⁾。例えば、成人に好発する腫瘍が播種した場合には、化学療法の効果は期待できないことが多いが、小児に好発する播種したジャーミノーマは、ただ1～2回の化学療法でほとんど例外なく消失する³⁶⁾。いくつかの組織型における小児脳腫瘍においての化学療法は、長期予後を改善することが証明されており、後療法として化学療法が必須のものも少なくない。例えば、PNETや播種をきたした髄芽腫の進行例では、手術と放射線のみでの生存率は低いが、化学療法を加えることで改善するし、半数以上が長期生存するという報告もある⁶⁾²⁰⁾²⁶⁾²⁷⁾。胚細胞腫瘍では、組織分類亜型に応じた化学療法と放射

線治療の適切な選択が、長期予後の良否にかかわる³⁾³⁵⁾。このように成人の悪性脳腫瘍よりも小児脳腫瘍における化学療法の役割は大きい⁵⁾²⁴⁾。

第4点には、発達過程にある乳幼児の中枢神経は、放射線に対して耐性が低く脆弱であり、特に3歳以下の小児に放射線治療を行えば、重篤な中枢神経発育障害を招く確率が高いことである⁹⁾¹²⁾¹⁸⁾²⁴⁾³⁰⁾。そのため、3歳以下の小児に発生した悪性腫瘍、あるいは全摘できない low-grade glioma に対しては、補助療法として化学療法を単独で用いなければならない¹³⁾¹⁵⁾¹⁹⁾。3歳になってからも、成人と同様の放射線治療ができるわけではなく、年齢に正の相関となるように放射線量を調節するために、低年齢児ほど化学療法の役割は大きいし、また治療期間が長期になる。一方、反比例して、低年齢児ほど化学療法を投与すること自体が技術的にむずかしい。

第5点として、同じような組織型であっても、成人より小児の方が予後が良好なことがあるという事実である。例えば、成人における膠芽腫や退形成性星細胞腫や星細胞腫などの astrocytic tumors では、化学療法単独治療によって腫瘍の退縮をみることはほとんどないのに反し、同様の組織診断を受けた小児例では化学療法が奏効することをしばしば経験する。小児において、膠芽腫が摘出可能である部位に存在すれば、治癒を期待しつつ手術・放射線・化学療法の計画を立てる気持ちが生じることがあるのも経験的事実である。WHO grade I とされる毛様細胞性星細胞腫も、成人例と小児例では化学療法反応性の差が大きい⁴⁾。

第6点には、成人脳腫瘍においては脳機能を温存するという観点での治療法を目指し、たとえ神経脱落症状を後遺してもそれは固定し変化しないことが多いが、一方、脳腫瘍から生存し得た小児は、その後に成長しあらゆる事柄を会得しなければならないことである。放射線化学療法によって生存し得た小児では、神経内分泌障害が生ずる可能性が高いので、早期診断のため内分泌機能の定期的な検査が必要であり、成長ホルモンの補充によって身長を伸ばし、性ホルモンの補充によって生殖器の発育と性機能の発達を促す必要がある⁷⁾¹⁷⁾。

治療中における化学療法の副作用は、cisplatin による聴力障害や種々の薬剤による骨髄抑制、嘔吐などがあり、実際には通常量の化学療法であっても副作用のため治療中に化学療法剤の減量をせざるを得ない場合が多い²⁾²⁵⁾。しかし、これらの急性期副作用は成人脳腫瘍にも通じる一般的なものであり、副作用対策は年々進歩している。

一方、治療後長期にわたり問題となる小児特有の副作

用もある。化学療法剤の量が一定量を超えれば、精巣や卵巣の発育を妨げて、原発性性腺機能低下症を招くことも治療前から両親に説明する必要がある²⁾。例えば、胚細胞腫瘍の化学療法で汎用される cisplatin, bleomycin, etoposide の併用は、投与量依存性に精巣機能低下を生じ妊孕力の喪失をきたす³⁸⁾。

また、高次脳機能障害があれば学習能力の低下を免れないため、それを予測し適切な時期に心理テストの結果などをみて、両親を指導して養護学校などでの教育へ導くことも、治療を受けもった臨床医の仕事の一部になる⁸⁾。小児脳腫瘍の切除の後では、成人よりも高頻度に症候性局在関連てんかんが生じるので、小児神経科医との協力が必須となる。単純に記述はできないが、化学療法の薬剤量と治療期間は、これらの遅発性障害の発生頻度を鑑みつつ、計画することも多い²⁾⁶⁾³⁸⁾。

第7点として、放射線と化学療法の遅発性二次障害としての脳血管障害と二次腫瘍が問題となる。このリスクは、成人より小児の方が明らかに高く、ほとんどの場合が放射線治療関連の遅発性合併症である²⁾²³⁾³⁴⁾³⁷⁾⁴²⁾。脳腫瘍に罹患した小児は治療後、数年～10年の期間を経ても、10代あるいは20代の若年期にある。この時期に、内頸動脈系の閉塞による脳梗塞を発症したり、膠芽腫や髄膜腫の二次腫瘍が発生する。近年、脳腫瘍から生還する患児が増加して、長期生存例をみる機会が多くなるのに比例して、この問題の重要性が増している。

代表的な小児脳腫瘍の化学療法

① 髄芽腫

髄芽腫は、小児の小脳に発生し、強い浸潤・転移性格を有する悪性脳腫瘍である¹¹⁾。日本脳腫瘍統計における発生頻度は、小児に限れば脳腫瘍の13%を占める。しかし、日本においては症例が多施設に分散するために、各施設においてはきわめて稀な腫瘍として捉えられる。また本邦から、統計学的手法で評価しうるまとまった化学療法の成績は発表されたことがない。日本脳腫瘍統計での5年生存率は40%程度であるが、欧米では化学療法を併用することにより、5年生存率が80%以上に達したという治療成績の報告もある^{13)20)22)26)～28)}。しかし、欧米からの文献においても、患者母集団の選択方法の異なりにより、報告される治療成績に格差が大きく、おおむね5年生存率で60%程度と考えるのが妥当であろう。

化学療法を選択する目的で、予後の悪いハイリスク群とそれ以外のスタンダードリスク群に大別することが多い。文献によって異なるが、ハイリスク群とは、3歳以

下の乳幼児、髄腔内転移の存在、術後の明らかな残存腫瘍の存在のいずれか一つを含むものと、おおむね理解される。一方、髄芽腫においては、どのような状況下においても放射線治療は必須のものである²⁵⁾。

治癒率を高める、あるいは脳機能を温存する目的で、放射線治療に加えて化学療法を併用する試みが長年にわたりになされてきた。vincristine, CCNU, cisplatin の併用化学療法により、全脳脊髄照射線量を従来の36 Gyから24 Gyにまで減量し、播種のない症例では治療成績の悪化をみなかったとの報告がある²⁵⁾²⁶⁾。しかし、現時点では結論は得られず、この妥当性を証明する目的で行われているランダム化比較試験の結果が待たれる。

照射線量を減じずに化学療法を用いた臨床試験では、vincristine, CCNU, prednisolone を併用することで、ハイリスク群の予後は放射線治療単独群に比べ有意に改善したが、スタンダードリスク群の症例の生存率には、有意差がなかったという報告がある¹⁰⁾。この報告のように、ハイリスク群に化学療法を用いることではコンセンサスがあるといつてよいが、スタンダードリスク群に対しては現時点でも、放射線照射線量の減量を可能とするための効果的な化学療法の確立が模索されている状況である⁶⁾¹³⁾²⁵⁾³⁰⁾³¹⁾。この意味では、スタンダードリスク群において、化学療法の絶対的な適応はないものと判断される。

現在、ハイリスク群に関しては、carboplatin, cisplatin, etoposide, ifosfamide, cyclophosphamide など、さまざまな薬剤を併用した臨床試験が行われている。しかし実際には、先に示した vincristine, CCNU, prednisolone 併用療法を上回る予後の改善をもたらした報告はない。また最近、末梢血幹細胞救済療法(PBSCT)を応用する、大量化学療法の有用性が検討されているが、結果は否定的なものが多く⁴¹⁾、髄芽腫に対するPBSCTを用いる大量化学療法³⁹⁾は、得るものに比べてあまりに侵襲の大きい治療法であり、再発例に対する salvage therapy 以外にはなされるべきではないであろう。

3歳以下の症例に関しては、遅発性放射線障害の問題から、化学療法を用いて、放射線治療の開始時期を遅らせることを目的とした治療方針が試みられているが⁶⁾⁹⁾¹²⁾¹⁵⁾⁴⁰⁾、化学療法の期間中かつ照射前に再発をきたす症例が稀ならずあるのが現状であり、これも今後の検討課題である。

しかしながら最低限、2歳未満の小児には、広範囲の放射線治療は避けるべきであり¹³⁾¹⁵⁾、現実問題として、手術の後には、化学療法によって寛解導入あるいは維持をするしか方法がない。筆者は、ifosfamide, cisplatin,

etoposide を併用する ICE 化学療法を行っている³³⁾。

② テント上 PNET

テント上 PNET (supratentorial primitive neuroectodermal tumor) は、小児大脳半球あるいは鞍上部に発生する未分化な、きわめて悪性度の高い腫瘍群をいう。神経芽細胞腫、松果体芽腫などを含むが、後頭窩髄芽腫はこの中に入れない。臨床的に広義の意味では、頭蓋内に発生するすべての小児未分化脳腫瘍を指すこともあり、髄芽腫を含めて posterior fossa PNET などという用語も用いられる。これは、これらの腫瘍が類似した予後と化学療法反応性を有するためでもある。

発症後は急速に重篤な状態に陥ることも念頭に置き、診断と治療を急がなければならない。術後の数週間、病理診断を待ったり、術後合併症の治療を行っている間に、著明な腫瘍再増大に遭遇したなどということも多い。基本的な治療方針として、開頭手術による摘出と術後の放射線治療を計画する。放射線治療は必須である。54 Gy 程度の腫瘍局所照射と全脳脊髄照射を行うが、髄芽腫と同様に、全脳脊髄照射線量は患児の年齢によって、慎重に判断されなければならない⁴⁰⁾。

病理所見と臨床像の類似性から、髄芽腫に準じた治療方法が選択されることが多いが、いまだに決め手となる化学療法はなく、生命予後は照射量のみに関連するという報告もある⁴⁰⁾。髄芽腫と同様の CCNU, vincristine, prednisolone 併用化学療法による PNET の治療成績は、3 年治癒生存率で 35% と、髄芽腫に比べ著しく不良なものであった³⁾。さらに、髄芽腫において 5 年治癒生存率 90% を得たという報告がある vincristine, CCNU, cisplatin 併用化学療法を行った結果も、PNET においての 5 年治癒生存率は 33% にすぎない⁴¹⁾。

筆者は PNET に対して髄芽腫と同様に、積極的全摘出術、全脳脊髄放射線照射に加えて、ifosfamide, cisplatin, etoposide を用いる ICE 化学療法を行っている。2 歳になるまでは、全脳脊髄放射線治療を行わずに化学療法を先行させ、3 歳以上の患児には、化学療法を 1 コース行った後で放射線治療を加える。この化学療法は、術後 2 年間の間に 6~8 コース継続する。この治療方針にて 15 歳以下の PNET 8 症例を治療したが、1 例を失ったのみである。この治療法は確立されたものではないが、1991 年までに筆者自身が経験し、手術と放射線治療で治療した 8 症例のすべてが死亡したことと比較すれば、良好な成績と考えてよく、今後も継続され、検証されるべき治療法とも思われる。

髄芽腫では、化学療法単独で顕著な腫瘍縮小を認める

ことが少なからずあるが、類似の組織像ではあっても、PNET では同様の効果は期待しないほうがよい²¹⁾⁴⁰⁾。PNET に対しての化学療法は、必要な補助治療手段ではあるが、化学療法単独でコントロールできる腫瘍ではないことを十分考慮に入れて、治療にあたるべきである。

③ Pilocytic astrocytoma (毛様細胞性星細胞腫)

WHO では、pilocytic astrocytoma を grade I として規定している。すなわち、手術全摘出できれば予後の良い腫瘍として知られる。しかしながら、浸潤性腫瘍であるので当然、部位によっては摘出が不可能なものもある。特に、視床下部と視神経交叉を母地として発生する pilocytic astrocytoma は、乳幼児に好発し、全摘出不能なことが多く、重篤な遅発性放射線障害を鑑みれば放射線治療も選択しがたい。このような状況から、近年、この腫瘍に対しては化学療法が第一選択肢として用いられる。

pilocytic astrocytoma は、他の low-grade astrocytoma に比べて化学療法感受性のよい腫瘍としてすでに知られており、Brown ら⁴⁾は、11 症例に化学療法を用いて、8 例において腫瘍縮小あるいは腫瘍の増大停止を認め、化学療法は放射線治療の困難な幼児に適応があると結論している。ここで重要なことは、pilocytic astrocytoma に対する化学療法は、5~10 コースあるいはそれ以上の回数を重ねなければならないことであり、また、化学療法単独で pilocytic astrocytoma が消失して治癒する頻度は、とても低いことを認識して治療を行うことであろう。

筆者は、cisplatin 20 mg/sq.m/day (day 1~5) と vincristine 1.4 mg/sq.m/day (day 1, 8, and 15) を用いる化学療法を行っている¹⁶⁾。原則として 4 コース目までは 4 週間ごとに繰り返し、5 コース以降は腫瘍の縮小状況に応じて投与期間を延ばし、計 6~8 コースを投与する。視交叉と視床下部に主座を置く 6 例への効果は、PR (partial response) が 4 例、DS (disease stabilized) が 2 例であった。化学療法反応性を評価するために行った MRI 上での特徴的な所見は、化学療法を 1 コース終了するごとに、MRI 上でごくわずかに腫瘍サイズが縮小することであった。1 コースで PR となった症例はなく、PR の所見を得るには、少なくとも 4 コースの投与を必要とした。DS と評価した 2 症例でも腫瘍縮小効果は認められ、結局全例で腫瘍サイズは縮小した。

このように、pilocytic astrocytoma の化学療法反応性は遅く、初期治療で画像上の治療効果がみえなくとも、化学療法を重ねることで、腫瘍縮小が生じることに留意する必要がある。diencephalic syndrome の 3 例は、成長ホルモン (血清 GH) が正常化し、体重増加がみられ、化

学療法のみで症状の寛解を得ることができた。

MRI 上で再燃を認めた 4 症例での治療開始時点から再燃までの期間は、26 カ月、34 カ月、55 カ月、65 カ月であった。この 4 例のうち 3 例に放射線治療を行ったが、照射時年齢はそれぞれ 4 歳、8 歳、8 歳である。再燃に対する手術摘出は、放射線治療前後にあるいは単独で salvage therapy として行った。それぞれの手術時年齢は、4 歳、7 歳、8 歳である。全例が顕著な精神発達遅延なく生存しており、生下時より全盲であった 1 例を除いては、日常生活可能な視機能を温存できている。pilocytic astrocytoma への化学療法は腫瘍縮小効果とともに、乳幼児に対する放射線治療や手術摘出の時期を大幅に遅延させる効果があったものと判断される。

今後の問題点

Grill¹⁴⁾らは、フランスで行われた、小児の上衣腫に対する多剤併用化学療法の成績を、2001 年に公表した。procarbazine, carboplatin, etoposide, cisplatin, vincristine, cyclophosphamide を併用する化学療法であり、5 歳以下、73 例もの小児が登録され治療を受けている。彼らの成績でも、4-year progression free survival rate は 22%にとどまり、上衣腫の予後の悪さが改めて浮き彫りにされた感がある。また、退形成性上衣腫は、補助療法後に残存した腫瘍をさらに全摘出しないと、生命予後が期待できない腫瘍であることも次第に明らかとなってきた。

このように小児の脳腫瘍は、全般的にはいまだ予後が不良ながらも、組織型と年齢に応じて、どのような治療手段が現時点での最善であるかは、年々明瞭になってきている。しかし、その理解にはきわめて膨大な知識を要し、かつ難解複雑である。

この他にも、胚細胞腫瘍や星細胞系腫瘍などにおいて、きわめて複雑な化学療法のプロトコルがある。筆者自身も茫漠たる知識と経験の中で、患児を治療しているのが日常であり、わが国においての専門家 (pediatric neuro-oncologist; 小児神経腫瘍医) の育成が急務であることは言を待たない。そのためには同時に、患児を治療する施設のセンター化が遂行されなければならない。そこで初めて、専門医の訓練と小児脳腫瘍の集学的な治療を、高水準で行うことができるものと考えている。

長期にわたる小児脳腫瘍への化学療法は、プロトコルに記載のある薬剤をただ投与すればよいというものではない。解決しなければならない、あるいは対応しなければならないさまざまな問題がある。第 1 に、小児の脳腫瘍に対しては、保険診療上認められた薬剤がない。し

たがって、原則的には本邦では化学療法を保険診療内で行うことができない。第 2 に、確立され、一般化された治療法がほとんどないために、両親へのインフォームド Consent とともに、施設内の倫理委員会で逐一承認をとることが社会的な要求となっている。第 3 に、長期入院をする患児の教育のために、院内学級の病院内併設が求められる。第 4 に、付き添う母親と家族のための精神的支援と宿泊厚生施設の設置なども、近年では過度の要求ではない。第 5 に、患児を治療する病棟のスタッフの教育と訓練、業務の効率化とクリティカルパスの作成なども、長期間を要し簡単なことではない。

さらに問題点を列挙すればきりがないのであろう。小児脳腫瘍の化学療法は、社会的なシステムの再構築がなければ、望ましい水準では遂行することができない治療法である。

一方、生存し得た患児の精神知能障害や、神経内分泌機能障害による発育障害は、前述した遅発性後遺症の発生とともに、児童の発育を見守る両親や社会にとっての長年にわたるきわめて大きな負担となる。それゆえに今、ただ生存率を求めるのではなく、高次脳機能障害などの後遺症をなくし、患児が成長した後に、彼らが自立できる道を残しうる治療法が求められている。これらを化学療法を含めた治療成績の向上によって軽減することの意義は、社会経済学的にもきわめて大きく、小児脳腫瘍という重要な問題への社会的な認識の高まりが期待される。

文 献

- 1) Albright AL, Spoto R, Holmes E, Zeltzer PM, Finlay JL, Wisoff JH, Berger MS, Packer RJ, Pollack IF: Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery* **47**: 879-885, 2000.
- 2) Allen JC: Complications of chemotherapy in patients with brain and spinal cord tumors. *Pediatr Neurosurg* **17**: 218-224, 1991.
- 3) Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, Fujieda K, Miyasaka K, Sawamura Y: Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol* **20**: 857-865 2002.
- 4) Brown MT, Friedman HS, Oakes WJ, Boyko OB, Hockenberger B, Schold SC Jr: Chemotherapy for pilocytic astrocytomas. *Cancer* **71**: 3165-3172, 1993.
- 5) Chastagner P, Bouffet E, Grill J, Kalifa C: What have we learnt from previous phase II trials to help in the management of childhood brain tumours? *Eur J Cancer* **37**: 1981-1993, 2001.
- 6) Chintagumpala M, Berg S, Blaney SM: Treatment controversies in medulloblastoma. *Cur Opin Oncol* **13**: 154-159, 2001.
- 7) Clarson CL, Del Maestro RF: Growth failure after treat-

- ment of pediatric brain tumors. *Pediatrics* **103**: 371-376, 1999.
- 8) Dietrill M, Bromberg J, Lavally B, Portales LA, Sanfeliz A, Patenaude AF: Development of social skills in boys with brain tumors: A group approach. *J Psy Oncol* **14**: 23-41, 1996.
 - 9) Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, Sanford RA, Mulhern RK, James HE, Freeman CR, Seidel FG, Kun LE: Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* **328**: 1725-1731, 1993.
 - 10) Evans AE, Jenkin RDT, Sposto R, Ostega JA, Wilson CB, Wara W, Ertel IJ, Kramer S, Chang CH, Leikin SL, Hammond GD: The treatment of medulloblastoma: Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* **72**: 572-582, 1990.
 - 11) Fouladi M, Gajjar A, Boyett JM, Walter AW, Thompson SJ, Merchant TE, Jenkins JJ, Langston JW, Liu A, Kun LE, Heideman RL: Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* **17**: 3234-3237, 1999.
 - 12) Gajjar A, Mulhern RK, Heideman RL, Sanford RA, Douglass EC, Kovnar EH, Langston JA, Jenkins JJ, Kun LE: Medulloblastoma in very young children: Outcome of definitive craniospinal irradiation following incomplete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* **12**: 1212-1216, 1994.
 - 13) Gentet JC, Bouffet E, Doz F, Tron P, Roche H, Thyss A, Plantaz D, Stephan JL, Mottlolese C, Ponvert D, Carrie C, Raybaud C, Brunat-Mentigny, Choux M, Philip T, Zucker JM, Bernard JL: Preirradiation chemotherapy including "eight drugs in 1 day" regimen and high-dose methotrexate in childhood medulloblastoma: Results of the M7 French Cooperative Study. *J Neurosurg* **82**: 608-614, 1995.
 - 14) Grill J, Le Deley MCL, Gambarelli D, Raquin MA, Couanet D, Pierre-Kahn A, Habrand JL, Doz F, Frappaz D, Gentet JC, Edan C, Chastagner P, Kalifa C: Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: A multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* **19**: 1288-1296, 2001.
 - 15) Jeng MJ, Chang TK, Wong TT, Hsien YL, Tang RB, Hwang B: Preirradiation chemotherapy for very young children with brain tumors. *Childs Nerv Syst* **9**: 150-153, 1993.
 - 16) Kato T, Sawamura Y, Tada M, Ikeda J, Ishii N, Abe H: Cisplatin/vincristine chemotherapy for hypothalamic/visual pathway astrocytomas in young children. *J Neuro Oncol* **37**: 263-270, 1998.
 - 17) Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML: Radiation-induced hypopituitarism is dose dependent. *Clin Endocrin* **31**: 363-373, 1989.
 - 18) Maor MH, Fields RS, Hogstrom KR, van Eys J: Improving the therapeutic ratio of craniospinal irradiation in medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **11**: 687-697, 1985.
 - 19) Marec-Berard P, Juvet A, Thiesse P, Kalifa C, Doz F, Frappaz D: Supratentorial embryonal tumors in children under 5 years of age: An SFOP study of treatment with postoperative chemotherapy alone. *Med Pediatr Oncol* **38**: 83-90, 2002.
 - 20) McIntosh S, Chen M, Sartain PA, Duncan C, Fishburn R, Klatskin EH, Schwartz AD, Venes JL: Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma. *Cancer* **56**: 1316-1319, 1985.
 - 21) 西基, 三宅浩次, 武田武夫, 畑江芳郎: わが国における悪性新生物による小児死亡の変化—脳腫瘍と白血病を中心として. *小児がん* **37**: 185-191, 2000.
 - 22) 脳腫瘍全国統計委員会: 脳腫瘍全国集計調査報告 **9**, pp.34-35.
 - 23) Omura M, Aida N, Sekido K, Kakehi M, Matsubara S: Large intracranial vessel occlusive vasculopathy after radiation therapy in children: Clinical features and usefulness of magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* **38**: 241-249, 1997.
 - 24) Packer RJ: Brain tumors in children. *Curr Opin Pediatr* **8**: 549-557, 1996.
 - 25) Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, Muraszko K, Rorke LB, Wara WM, Cohen BH, Boyett JM: Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A children's cancer group study. *J Clin Oncol* **17**: 2127-2136, 1999.
 - 26) Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS, Mulne L, Boyett J, D'Angio G, Wechsler-Jentsch K, Reaman G, Cohen BH, Bruce DA, Rorke LB, Molloy P, Ryan J, Lafond D, Evans AE, Schut L: Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* **81**: 690-698, 1994.
 - 27) Packer RJ, Sutton LN, Goldwein JW, Perilongo G, Bunin G, Ryan JR, Cohen BH, D'Angio G, Kramer ED, Zimmerman RA, Rorke LB, Evans AE, Schut L: Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J Neurosurg* **74**: 433-440, 1991.
 - 28) Pencalet P, Maixner W, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, Cinalli G, Zerah M: Pierre-Kahn A, Hoppe-Hirsch E, Bourgeois M, Renier D: Benign cerebellar astrocytomas in children. *J Neurosurg* **90**: 265-273, 1999.
 - 29) Pollack IF: Pediatric brain tumors. *Semin Surg Oncol* **16**: 73-90, 1999.
 - 30) Reddick WE, Russell JM, Glass JO, Xiong X, Mulhern RK, Langston JW, Merchant TE, Kun LE, Gajjar A: Subtle white matter volume differences in children treated for medulloblastoma with conventional or reduced dose craniospinal irradiation. *Mag Res Imag* **18**: 787-793, 2000.
 - 31) Ris MD, Packer R, Goldwein J, Jones-Wallace D, Boyett JM: Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: A children's cancer group study. *J Clin Oncol* **19**: 3470-3476, 2001.
 - 32) Rubin G, Michowitz S, Horev G, Herscovici Z, Cohen IJ, Shuper A: Rappaport ZH: Pediatric brain stem gliomas: An update. *Childs Nerv Syst* **14**: 167-173, 1998.
 - 33) Sawamura Y, Ikeda J, Ishii N, Kato T, Tada T, Abe H, Shirato H: Combined irradiation and chemotherapy using ifosfamide, cisplatin, and etoposide for children with medulloblastoma/posterior fossa primitive neuroectodermal tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **36**: 632-638, 1996.
 - 34) Sawamura Y, Ikeda J, Shirato H, Tada M, Abe H: Germ cell tumours of the central nervous system: Treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical

- cal outcomes. *Eur J Cancer* **34**: 104-110, 1998.
- 35) Sawamura Y, Kato T, Ikeda J, Murata J, Tada M, Shirato H: Teratomas of the central nervous system: Treatment consideration based on 34 cases. *J Neurosurg* **89**: 728-737, 1998.
- 36) Sawamura Y, Shirato H, Ikeda J, Tada M, Ishii N, Kato T, Abe H, Fujieda K: Induction chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy for newly diagnosed central nervous system germinoma. *J Neurosurg* **88**: 66-72, 1998.
- 37) Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS, Byrne J, Packer RJ, Goldstein AM, Reaman GH: Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* **23**: 431-436, 2001.
- 38) Stephenson WT, Poirier SM, Rubin L, Einhorn LH: Evaluation of reproductive capacity in germ cell tumor patients following treatment with cisplatin, etoposide, and bleomycin. *J Clin Oncol* **13**: 2278-2280, 1995.
- 39) Strother D, Ashley D, Kellie SJ, Patel A, Jones-Wallace D, Thompson S, Heideman R, Benaim E, Krance R, Bowman L, Gajjar A: Feasibility of four consecutive high-dose chemotherapy cycles with stem-cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor after craniospinal radiotherapy: Results of a collaborative study. *J Clin Oncol* **19**: 2696-2704, 2001.
- 40) Timmermann B, Kortmann R-D, Kühl J, Meisner C, Dieckmann K, Pietsch T, Bamberg M: Role of radiotherapy in the treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumors in childhood: Results of the prospective German brain tumor trials HIT 88/89 and 91. *J Clin Oncol* **20**: 842-849, 2002.
- 41) Thomas PRM, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, Albright L, Allen JC, Packer RJ, Linggood R, Mulhern R, Stehbens JA, Langston J, Stanley P, Duffner P, Rorke L, Cherlow J, Friedman HS, Finlay JL, Vietti TJ, Kun LE: Low-stage medulloblastoma: Final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* **18**: 3004-3011, 2000.
- 42) Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S: Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. *Eur J Cancer* **33**: 253-262, 1997.
- 43) Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, Allen JC, Stevens KR, Stanley P, Li H, Wisoff JH, Geyer R, McGuire-Cullen P, Stehbens JA, Shurin SB, Packer RJ: Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: Conclusions from the children's cancer group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* **17**: 832-845, 1999.

要 旨

小児脳腫瘍に対する化学療法の適法と問題点

澤村 豊

Pediatric Brain Tumor Foundation of The United States によれば、小児の脳腫瘍は、すべての小児がんのなかで最も死亡率が高く、34歳までのがん死の leading cause になりつつあるという。しかし、本邦においてはこの認識は低い。

また成人例と異なり、小児の脳腫瘍の最大の特徴は、その組織型が多彩であることである。組織型の多彩さは、治療法の複雑さと同義であり、予後を鑑みた個々の患児に至適な手術、放射線・化学療法の計画を立てることは容易ではない。化学療法が必須とされ有効と考えられる代表的小児脳腫瘍には、髄芽腫、PNET、胚細胞腫瘍、乳幼児の毛様細胞性星細胞腫などがあるが、確立された化学療法の適応と実施手段はいまだ少ない。

また、小児に対する化学療法を長期にわたって行うためには、施設内倫理委員会の認証、インフォームドコンセント、患者・家族教育と精神的支援、看護師教育、調剤の安全確保、無菌管理のための設備、家族のための宿泊施設斡旋、院内学級教育、小児慢性疾患の迅速な手続き、保険審査と医療費対策、病棟内での患児と母親のストレス解消の援助など、さまざまな治療以外のケアがなされなければならない。本邦における小児脳腫瘍治療施設のセンター化が望まれている時代であろう。

脳外誌 12: 405-411, 2003