小児脳腫瘍の未常識

藍原 康雄, 千葉 謙太郎, 村垣 善浩, 川俣 貴一

東京女子医科大学病院脳神経外科学

What's "Non-Common Sense" for Pediatric Brain Tumor?

Yasuo Aihara, M.D., Ph.D., Kentaro Chiba, M.D., Yoshihiro Muragaki, M.D., Ph.D., and Takakazu Kawamata, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University Hospital

The established best practice to treat medical diseases is "standard therapy", which is widely accepted by healthcare professionals as it is the "common sense" approach to proper treatment. Pediatric brain tumors are not exempted in these standard therapies; however, limitations apply. If allowance is made for the therapy to be reconstructed under multifaceted reexamination, these limitations pave the way to a "newer standard therapy," reverification of foundation clinical trials, and overall experience in standard therapy.

We demonstrate in this series the use of cerebrospinal fluid placental alkaline phosphatase marker as a working example of intracranial germ cell tumor diagnosis, an optic nerve glioma multidisciplinary treatment therapy, as well as the new approach to brainstem tumor treatment/diagnosis when based on evidence- and experience-based medicine. Although all these are yet to be common sense approached, they have the potential to be the next in line to become standard therapy.

(Received September 18, 2019; accepted October 24, 2019)

Key words: intracranial germ cell tumor, placental alkaline phosphatase, human chorionic gonadotropin, optic pathway glioma, pilocytic astrocytoma

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 29 : 25-34, 2020

頭蓋内胚細胞腫バイオマーカー
(新頭蓋内胚細胞腫瘍マーカー PLAP)
—髄液中胎盤性アルカリフォスファターゼ
placental alkaline phosphatase
(PLAP) 値を用いての補助的診断—

頭蓋内胚細胞腫 (頭蓋内 germ cell tumor: GCT) の診断に関しては、生検術による病理診断に加えて、血液、髄液中ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin: hCG) 値, アルファ・フェトプロテイン (α -fetoprotein: AFP) 値, 癌胎児性抗原 (carcinoembry-

onic antigen: CEA) 値などを測定するのが一般的である。特に、血液、髄液中 hCG 値, AFP 値, CEA 値が正常値を示す胚腫 (germinoma) については可能な限り生検術を行い確定診断するのが理想とされている。われわれは、これらの腫瘍マーカーに加えて、髄液中の placental alkaline phosphatase (PLAP) 値を測定することにより、浸襲的な生検術を避けることが可能な症例があり得ると考え、1999 年から GCT を疑う症例に対して探索的に髄液中 PLAP 値の測定を開始した。その結果、髄液中 PLAP 値の変化が GCT 治療後の再発・播種の判定に有用な指標となり得ることが示唆された。

連絡先: 藍原康雄, 〒162-8666 新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学病院脳神経外科

Address reprint requests to: Yasuo Aihara, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University Hospital, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

① 背景

胚細胞腫瘍 (germ cell tumor: GCT) は、原始胚細胞から胚細胞までの種々の成熟段階の細胞を発生母地とする腫瘍の総称である。そのうち頭蓋内に発生する割合は、本邦で脳腫瘍全体に対して 3.0~3.3% であり、欧米 (1% 前後) に比較して多く、性別は男性に多い (77%)。また、2/3 は 20 歳以下に発症し、小児脳腫瘍の 16.8% を占める¹⁹⁾。このうち 50~60% を占める胚腫 (germinoma) は 10~20 歳代に好発し、6 歳未満の幼少期の発生は少ない。GCT の病理組織学的分類は、①胚腫 (germinoma)、②奇形腫 (teratoma)、③卵黄嚢腫瘍 (yolk sac tumor)、④絨毛癌 (choriocarcinoma)、⑤胎児性癌 (embryonal carcinoma) の 5 型が基本で、⑥おのおの成分が混じる混合型がみられる。③以降は non germinomatous germ cell tumor (NGGCT) と総称される。好発部位は松果体部が最多 (54.0%) で、トルコ鞍上部がそれに次ぐ (20.4%)。

② 治療開発の歴史

GCT は放射線に対する感受性がきわめて高く、1970 年代から germinoma は放射線治療のみで治癒に導ける可能性が示唆されており、2001 年には、放射線治療単独 (全脳全脊髄照射: 20~24 Gy と局所照射: 36~50 Gy) で治療された germinoma 35 例の 10 年 progression-free survival (PFS) は 91% であったと報告された。しかし、化学療法に対してもきわめて感受性の高い腫瘍でもあり、特に若年者の頻度が高いことから、放射線の遅発性有害反応を軽減するという目的から、化学療法を併用することで放射線治療の範囲や処方線量を低減する臨床研究が多く行われ、現在では化学放射線併用療法が主流となっている。

特に、CT 装置導入以降の放射線治療を主体とした成績は良好であり、5 年の全生存率は 90~100%、局所制御率は 94~100% と良好な結果が報告されている¹³⁾¹⁴⁾²⁰⁾²³⁾³⁰⁾。一方、一部の症例では脳室や脊髄腔に播種をきたすこと (0~19%) が知られており、播種を予防するために全脳照射や全脳全脊髄照射、また化学療法の併用が症例ごとに選択されてきた¹³⁾¹⁴⁾¹⁸⁾²³⁾²⁴⁾。

GCT に対する化学療法について、1980 年代までは頭蓋内 GCT に限った第 II 相試験の報告はほとんど見当たらず、精巣の nonseminoma には、VAC (VCR: vincristine, AMD: actinomycin-D, CPA: cyclophosphamide)、BEP (BLM: bleomycine, ETP: etoposide, CDDP: cisplatin) 療法が有効であり¹³⁾¹⁴⁾¹⁸⁾²³⁾²⁴⁾、key drug は白金製剤であることが示された¹³⁾¹⁴⁾¹⁸⁾²³⁾²⁴⁾。さらに比較試験で BEP 療

法は PVB (CDDP, VBL: vinblastine, BLM) 療法より優れていることが明らかとなり¹³⁾¹⁴⁾¹⁸⁾²³⁾²⁴⁾、現在頭蓋外胚細胞性腫瘍に対する標準化学療法は BEP 療法とされている。

③ 胚細胞腫瘍のリスク分類と germinoma に対する治療

Matsutani らは初めて GCT の組織型に基づいてリスク分類を行った。予後良好群 (pure germinoma, mature teratoma)、予後中間群 (germinoma with STGC, malignant teratoma, germinoma または teratoma を主体とする mixed tumor)、予後不良群 (NGGCT: choriocarcinoma, yolk sac tumor, embryonal carcinoma が主体) に分類し、後方視的に治療成績を化学療法併用の有無で評価した。

リスク分類は、これまで AFP および β -hCG の腫瘍マーカーが陰性で、生検で pure germinoma と確認された症例では、予後が良好であることは世界共通の認識である。また、いずれかのマーカーが高値である、または生検にて悪性成分を含む症例では、予後不良であることも同様に共通認識といえる。ただ、pure germinoma の一亜型である germinoma with STGC や腫瘍マーカーの軽度上昇を示す症例は、その予後は中間に位置すると考えられている。しかし、予後良好群あるいは予後不良群との明確な分類基準は存在しておらず、治療方針も諸家の報告でさまざまであり、標準的治療といえるものはない。

このような背景から、これまでは以下のリスク分類を基準としていた。なお、腫瘍マーカーは血中および髄液中の高いほうを採用する。

低リスク群:

病理組織診断 pure germinoma

全腫瘍マーカー正常範囲内

中間リスク群:

病理組織診断 germinoma あるいは germinoma with STGC

腫瘍マーカー

AFP 正常範囲内

CEA 正常範囲内

$0.5 \text{ ng/ml} \leq \beta\text{-hCG} < 50 \text{ ng/ml}$

高リスク群:

病理組織診断卵黄嚢癌、絨毛癌、胎児性癌

腫瘍マーカー

$10 \text{ ng/ml} < \text{AFP}$ または

$50 \text{ ng/ml} < \beta\text{-hCG}$

④ 生検手術

胚細胞性腫瘍は発生部位、病理組織が多様であることから、標準的な外科的治療の詳細を決めることは困難である。それでも、治療全体の中では組織診断を施行することが必須であると考えられている。今日までの生検術の原則として、1) リスク分類が組織診断に基づいて行われる以上、原則的に生検は行う。2) ただし、AFP が陽性 (≥ 10 ng/ml) または β -hCG が高値 (≥ 50 ng/ml) の場合には、高度悪性 NGGCT と判断できるので組織診断は必須とはいえない。3) 化学療法 3 コース終了後画像上残存腫瘍があり、悪性腫瘍細胞の残存が否定できないときは腫瘍摘出または生検を行う。

⑤ 今日までに明らかになっていること

1) GCT のうち NGGCT は予後不良、pure germinoma は予後良好であるが HCG 産生 germinoma の位置づけについては現在のところ不明である。特にこれまで中間リスク群と分類されていた症例は、pure germinoma 近似の症例から NGGCT 近似症例まで臨床像に幅が広く、同一のプロトコルでの治療選択でよいのかという問題点がある。

2) 頭蓋外の GCT 同様、化学療法は有効で、key drug は CDDP と ETP である (PE 療法)。VBL の有効性は証明されなかった。その他の薬剤としては IFM, CPA が追加使用されているが、いずれも小規模な試験でのデータであるためその有用性は不明である。一方、頭蓋外 GCT では PE 療法に BLM を追加することが標準的とされている。

3) 放射線治療単独で germinoma は治癒可能であるが、化学療法単独で治癒するのは半数に留まる。

4) Pure germinoma については、十分な治療成績が得られており、照射線量の減量が今後の課題である。

⑥ PLAP 値をもとにした治療症例群解析

対象症例

院内倫理委員会での審査のもと、東京女子医科大学病院に通院または入院中で GCT を疑うか GCT 診断後の患者を対象に細胞診断と同時に髄液中 PLAP 値の測定を行った。ただし、髄液中 PLAP 値の変化が再発・播種の判定に有用かどうかの検討を行うために、GCT を疑った全症例ならびに GCT 治療後の経過観察時に再発を疑った症例にも測定を行った²⁾。

⑦ 結果

GCT において、測定値の幅はあったが PLAP 値は全例

高値を認めた。この結果から、PLAP 値測定は、頭蓋内 GCT の鑑別診断に有効であることが示唆された。当院での治療結果から、髄液中 PLAP 値が生検術による組織診断の確定に代わり得るとするデータでは、偽陽性・偽陰性症例は認められなかった。

そもそも、頭蓋内 GCT 症例における髄液中 PLAP 値とは、何を意味し何を評価している腫瘍マーカーなのか。これに関しては長く自験例を通じて考察してきたが、現時点では (PLAP level=reflects the proportion of germ cell population in tumor) という結論に至っている。ただし、ここで重要なことは生検術による組織診断も腫瘍全体を網羅したものではなく、確定診断として十分とはいえないことである (Fig. 1)。

画像診断による初期診断ならびに化学放射線療法の初期効果判定を詳細に評価することで、pure germinoma あるいは germinoma with STGC と臨床診断が異なる症例が多いことから、PLAP 値を基にした新規悪性度分類を提唱した¹⁾⁴⁾ (Fig. 2)。

今後、組織診断に代り得る腫瘍マーカーとなるか否か、今後多くの症例で検証を重ね、頭蓋内 GCT に対してのこれまでの良性、悪性度の定義の再検討を行い治療指針に反映されることを望む (Table 1)。

また、これまでの GCT 治療現場において困難であったのが、治療効果判定である。頭蓋内 GCT は、治療後の MRI 画像所見上、瘢痕造影所見を示すことが多く残存腫瘍との鑑別が困難なことが多い。そのため、化学療法の終了のタイミングを見極めるために、メチオニン PET などを鑑別疾患に用いるとの報告もあるがその信憑性に関しては統一した見解は得られていない。今回のわれわれの報告では、治療開始前・中・後で PLAP 値を測定することで、頭蓋内 GCT 治療のエンドポイントを明確に確定することが可能となり得ることが示唆された (Fig. 3)。

さらに、頭蓋内奇形腫 (成熟、未熟) を含め、腫瘍全体における化学療法・放射線療法に感受性を認める胚細胞成分の割合 (胚細胞性腫瘍成分の純度) を PLAP 値によって予測することにより growing teratoma syndrome の合併を回避し、より計画的な治療方針の決定が可能となることが期待できる。

今後、頭蓋内 GCT に対する新腫瘍マーカーとなり得る可能性の高い髄液中 PLAP 値の検証では、カットオフ値の設定や、測定値の意味する腫瘍の特性などについて病理診断と総合評価を進めていく必要がある。

⑧ 展望

2015 年 4 月～2019 年 4 月に国立研究開発法人日本医

Fig. 1 Based on its high sensitivity, cerebrospinal fluid (CSF) placental alkaline phosphatase (PLAP) demonstrates the potential to be the marker of choice (correlate with the amount of germ cell components). Particularly, it can overcome any difficulty in the diagnosis of histological verification in deep-seated germ cell tumors via biopsy or the inadequate reflection of malignancy because of small samples. Tm : tumor, hCG : human chorionic gonadotropin, AFP : alpha-fetoprotein

Fig. 2

A : Scatter diagrams showing the classifications of the value of PLAP/ β -hCG marker combination according to the current intracranial germ cell tumor grade classification.
B : The new intracranial germ cell tumor classification (Type 0-V) based on only the PLAP and β -hCG value combination.

Table 1 New differential diagnosis approach to intra-cranial germ cell tumors in relation to existing tumor markers and placental alkaline phosphatase

	PLAP	β -hCG	AFP	CEA
Germinoma				
Pure	+++	—	—	—
With STGC	++	+	—	—
Choriocarcinoma	+	++	—	—
Yolk sac tumor	+	—	—	+
Embryonal carcinoma	+	—	—	+
Teratoma				
Matured	—	—	—	—
Immatured	+/-	—	+	—

Fig. 3 Differential diagnosis (DDx) of three pediatric basal ganglia tumors based on CSF PLAP value

療研究開発機構（AMED）における、「小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発」事業の研究開発分担〔バイオマーカー研究，前方視的観察研究（症例集積）〕として、「頭蓋内胚細胞腫瘍における髄液PLAP測定の有用性に関する前方視的研究」が行われた。

本調査研究では，頭蓋内 GCT の患者における，初発時，治療中，再発時の髄液 PLAP を前方視的に測定し，同時に組織診断や臨床経過を収集することにより，髄液 PLAP と組織診断や臨床経過の関連を検討し，頭蓋内胚

細胞腫瘍における髄液中 PLAP 測定の有用性を評価することを計画した。すなわち，本研究の結果に基づいて，頭蓋内 GCT における髄液 PLAP と組織診断や臨床経過との関連性が示されれば，頭蓋内 GCT に対する安全な診断方法の開発にも寄与できると期待される。

髄液中 PLAP 測定は，2014 年 12 月より SRL の新規実施項目に追加され，全国の医療施設において統一された検査精度で測定可能となった。しかし，新規の腫瘍マーカーの開発・検証のみでなく既存腫瘍マーカーに対する

Fig. 4 Two types of optic glioma: (a) optic nerve (anterior type) tumor and (b) optic chiasm and optic pathway/hypothalamic (posterior type) tumor. The key point of surgical removal is to close the surgical cleavage as much as possible to the normal anatomical cleavage lines (dots) under the (direct/cortical) visual evoked potential monitoring.

試薬添付文書や交差反応性物質の添付文書には臨床検査値に影響を及ぼす十分な情報記載がないものが存在しているため、記載内容については詳細な検証が望まれる。

Optic pathway/hypothalamic glioma に対する maximum safe resection を目標とした手術戦略とその長期治療成績

① 背景

Optic pathway/hypothalamic glioma (OP/HGs) の集学的治療法として、外科的摘出術に加えて、化学療法と放射線療法の適応にて議論が多い^{5)12)26)~29)}。視神経膠腫に対する外科的手術の主な目的は debulking である。しかし、そこには、視機能障害、下垂体機能障害および視床下部障害の合併症なくして臨床経過に有効な外科的摘出術が課題となっている。

視交叉前方型であれば、患側の視力喪失はあっても病変の摘出は可能となるが、その場合でも視交叉病変と正常視神経組織との境界ラインの見極めは困難である。特に、視交叉から後方型では外科的摘出ライン (surgical

cleavage) をいかに正常神経組織との境界 (anatomical cleavage) に近づけるかが重要である¹⁵⁾ (Fig. 4)。

② 対象/方法

われわれはこれまでに、視機能と内分泌機能を温存しつつ最大限摘出を行う maximum safe resection (MaxSR) により化学療法なしで腫瘍を制御できる可能性を報告してきた³⁾。特に MaxSR を目標とした手術戦略を再考、術後の長期治療成績を検証した。当院で MaxSR による摘出術のみを行った OP/HGs の連続 17 例 (NF1 症例は除外) を対象とした。女性 7 例、年齢中央値 10 (IQR 10) 歳、観察期間中央値 125 (IQR 49) カ月であった。手術は腫瘍の局在により anterior interhemispheric approach (AIH) もしくは pterional approach (PA) を選択した。Interhemispheric/Sylvian fissure を大きく開放した後に腫瘍を確認し、直接・間接 visual evoked potential (VEP) monitor 下に視交叉/視策を形成するように可能なかぎり腫瘍を摘出した。

- ✓ **Surgery has a clear role** for diagnosis and relief of mass effect.
Primary surgical debulking of tumor is safe and effective.

Goodden et al. *J Neurosurg Pediatr* 13, 2014

What's the end point of chemotherapy ?

Fig. 5 Discussion point

Instead of adjuvant therapy including irradiation and repeating chemotherapy, surgical resection alone is the treatment strategy for OP/HGs. The goal of surgery is not a simple debulking but an extended resection ; in other words, maximum safe resection.

③ 臨床経過と合併病態

3例で術後視機能が悪化し1例で内分泌機能の増悪を認めた。8例で複数回の手術を要し、2例で二次性水頭症に対して複数回のシャント術を必要とした。1例は初回手術から104カ月後に亡くなり、5年/10年PFSとoverall survival (OS) はおおよそ73.9%/64.1%, 100%/91.7%であった。この結果は、これまでの数多くの化学療法、放射線療法を併用した治療によるOS, PFSの結果と大差がないものであった。

また、議論になることは少ないが、視神経膠腫に伴う水頭症治療の難治性について述べておきたい。単なるモンロー孔、第三脳室-中脳水道髄液路閉塞による非交通性水頭症とは異なり、腫瘍本体からの高タンパク髄液の影響もあり特に腫瘍摘出後の髄液コントロール目的での脳室-腹腔シャントは他疾患に比較してシャント不全をきたす率が高い印象がある。そのため、髄液コントロールを目的とした脳室-腹腔シャント施行の時期や脳室側シャントチューブの留置位置、使用するシャントバルブシステムの選択などには十分な考慮が必要であろう。

④ 展 望

OP/HGsに対するMaxSRの成績は約10年の観察期間では生存率、腫瘍制御率、機能温存率の点で満足できる成績であった。MaxSRはOP/HGsが増大するまでの時間を確保することで化学療法介入せずに長期生存を期待

できる治療となる可能性があると考えられた。多段階的な持続化学療法の介入による、腫瘍コントロールを第一目標とする従来の標準治療に対して、化学療法の介入なしに、多段階的な外科的摘出術のみにおいて腫瘍コントロールが可能な可能性も示唆された。しかし同時に、化学療法に感受性がある視神経膠腫の場合には、腫瘍が再発増大を繰り返し治療後期に化学療法を導入させても治療効果が乏しくなる可能性があるため、トータルの標準治療の初期に化学療法の感受性の確認も含めて化学療法のレジメンも含めて介入を検討すべきかもしれない (Fig. 5)。

脳幹部グリオーマに対する外科的アプローチの工夫

① これまでの歴史的背景

脳幹部腫瘍は発生部位と伸展様式から分類されているが、小児悪性脳腫瘍の中でも最も治療困難な病変に位置づけられる⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁷⁾。脳幹部グリオーマはその発生部位を、中脳、橋、延髄、上位頸髄に分類され予後が特徴づけられ、術後患児のQOLを考慮して積極的な外科的治療が第一選択とならない症例が多い。特にdiffuse intrinsic pontine gliomaでは、放射線治療が推奨され、組織学的診断を目的とした生検も含めて外科的介入の位置づけは低い⁷⁾⁹⁾²¹⁾。

一般的には、治療前後での脳腫瘍患児が日常生活でどの程度活動能力があるか全身状態をスコア化した評価法として KPS (Karnofsky Performance Status) が用いられる。しかし KPS の弱点として、細かい神経学的所見が評価項目に含まれていないことがある。そのため脳幹部腫瘍患児特有の症状として、気管切開をしていたり、膀胱直腸障害があったりしても、車椅子通学可能の患児の KPS は極端に低下してしまい患児の全身状態像が正しく評価されない。したがって脳幹部腫瘍治療において

は、その治療効果判定には詳細な脳神経障害の程度が評価項目に含まれている Kumar's and Samir's Score (K & SS) が推奨される¹⁶⁾。(Table 2)

② 全生存率 (OS), 無病生存率 (disease-free survival: DFS), 無増悪生存期間 (PFS) のみでは評価できない脳幹部腫瘍治療

まずわれわれが提唱したのが、脳幹部腫瘍の中でも特に外科的治療が困難とされている diffuse pontine glioma (DPG) において、病態発症初期に posterior fossa decompression (PFD) を施行することである。標準治療とされる放射線照射開始後の反応性の脳腫脹の増悪、放射線・化学療法に伴う嚢胞成分の拡大などによる後頭蓋窩の頭蓋内圧の上昇から、二次性の小脳扁桃ヘルニアや急性水頭症、激しい頭痛・嘔吐、意識障害などの症状により治療継続が困難となる症例も経験される。そのため、当院では治療完遂を目指し、放射線・化学療法前に後頭蓋窩減圧を施行している。放射線照射前の外科的治療の介入は、照射時期の遅延や感染症などのリスクがありその適応には議論の余地があるものの、疼痛の軽減など、治療中の患児の QOL の維持には有効であると考えられる。

硬膜形成を伴わない後頭蓋窩減圧開頭術は、外科的な減圧術によって患児の QOL を維持した術後および、終末期における腫瘍再増大時に水頭症を合併することな

Table 2 Kumar's and Samir's Score (K & SS)

1	Motor power	16	Speech
2	Gait	17	Swallowing
3	Sensory	18	Level of consciousness/4
4	Cerebellar /5	19	Raised ICP
5	2nd cranial nerve	20	Nystagmus
6	3rd	21	Respiratory difficulty
7	4th	22	Internuclear ophthalmoplegia /3
8	5th		
9	6th		
10	7th		
11	8th		
12	9th		
13	10th		
14	11th		
15	12th /5		

The score ranged from 22 to 100

Midline Splitting Approach

6 y. boy

Fig. 6 Surgical approach for the brain stem by pontine midline splitting is advantageous for the longer line of dissection in the axial direction and for additionally gaining a wider operative view compared with previously documented ones.

く、可能な限り長期間の減圧効果を維持することができ、治療開始時の患児の全身状態などを考慮して積極的に適応を考慮すべきである。

③ 積極的外科的摘出術の適応と新外科的アプローチの工夫

橋、延髄部位の腫瘍性病変の摘出が困難を極める中で、solid type の腫瘍であれば摘出が可能となるのが、「中脳：tectal glioma」である。この部位にはさまざまな腫瘍が発生するが小児症例の場合には、pilocytic astrocytoma の他、rosette-forming glioneuronal tumor (RGNT) の好発部位でもある¹⁰⁾。それは、単に外科的摘出術が可能か否かということに留まらず、外科的摘出術により病変部位のコントロールが良好であれば、放射線化学療法を追加施行を待機することにもつながる。

これまで多くの先人たちが、脳幹部腫瘍摘出アプローチとして脳幹部にに応じた safety entry zone を解剖学的考察のもとに提唱してきた²²⁾²⁵⁾³¹⁾。今回われわれは、脳幹正中深部における病変に対して、midline splitting approach として、新たな safety entry zone を提唱している (Fig. 6)。

Conflict of interest disclosure

著者全員は日本脳神経外科学会への COI 自己申告を完了しています。

本論文に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) 藍原康雄, 柏瀬しのぶ, 三木伸泰, 木村利美, 岡田芳和: 鞍上部胚細胞腫における血中hCG値のPitfall. *No Shinkei Geka* **41**: 65-69, 2013.
- 2) 藍原康雄, 渡辺伸一郎, 千葉謙太郎, 川俣貴一: 頭蓋内胚細胞腫のバイオマーカー—頭蓋内胚細胞腫に対する新腫瘍マーカー PLAP—. *日本臨牀* **74** Suppl 7: 425-431, 2016
- 3) Aihara Y, Chiba K, Eguchi S, Amano K, Kawamata T: Pediatric optic pathway/hypothalamic glioma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **58**: 1-9, 2018.
- 4) Aihara Y, Watanabe S, Amano K, Komatsu K, Chiba K, Imanaka K, Hori T, Ohba T, Dairoku H, Okada Y, Kubo O, Kawamata T: Placental alkaline phosphatase levels in cerebrospinal fluid can have a decisive role in the differential diagnosis of intracranial germ cell tumors. *J Neurosurg* **131**: 687-694, 2018.
- 5) Binning MJ, Liu JK, Kestle JR, Brockmeyer DL, Walker ML: Optic pathway gliomas: a review. *Neurosurg Focus* **23**: E2, 2007.
- 6) Bogucki J, Gielecki J, Czernicki Z: The anatomical aspects of a surgical approach through the floor of the fourth ventricle. *Acta Neurochir (Wien)* **139**: 1014-1019, 1997.
- 7) Bricolo A, Turazzi S: Surgery for gliomas and other mass lesions of the brainstem. *Adv Tech Stand Neurosurg* **22**:

- 261-341, 1995.
- 8) Cavalcanti DD, Figueiredo EG, Preul MC, Spetzler RF: Anatomical and objective evaluation of the main surgical approaches to pontine intra-axial lesions. *World Neurosurg* **121**: e207-e214, 2019.
- 9) Cavalheiro S, Yagmurlu K, da Costa MD, Nicacio JM, Rodrigues TP, Chaddad-Neto F, Rhoton AL: Surgical approaches for brainstem tumors in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* **31**: 1815-1840, 2015.
- 10) Chiba K, Aihara Y, Eguchi S, Tanaka M, Komori T, Okada Y: Rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle with neurocytoma component. *Childs Nerv Syst* **30**: 351-356, 2014.
- 11) Epstein F, McCleary EL: Intrinsic brain-stem tumors of childhood: surgical indications. *J Neurosurg* **64**: 11-15, 1986.
- 12) Guillamo JS, Creange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F, Barbarot S, Zerah M, Sanson M, Bastuji-Garin S, Wolkenstein P; Réseau NF France: Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain* **126**: 152-160, 2003.
- 13) Haddock M, Schild S, Scheithauer B, Schomberg P: Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **38**: 915-923, 1997.
- 14) Hardenbergh PH, Golden J, Billet A, Scott RM, Shrieve DC, Silver B, Loeffler JS, Tarbell NJ: Intracranial germinoma: the case for lower dose radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **39**: 419-426, 1997.
- 15) Hidalgo ET, Kvint S, Orillac C, North E, Dastagirzada Y, Chang JC, Addae G, Jennings TS, Snuderl M, Wisoff JH: Long-term clinical and visual outcomes after surgical resection of pediatric pilocytic/pilomyxoid optic pathway gliomas. *J Neurosurg Pediatr*, 1-8, 2019. [Epub ahead of print.]
- 16) Kumar R, Kalra SK: Pediatric brain stem lesions: introduction of a scoring system for clinical evaluation and their treatment analysis. *Childs Nerv Syst* **24**: 467-475, 2008.
- 17) Kyoshima K, Kobayashi S, Gibo H, Kuroyanagi T: A study of safe entry zones via the floor of the fourth ventricle for brain-stem lesions. Report of three cases. *J Neurosurg* **78**: 987-993, 1993.
- 18) Linstadt D, Wara WM, Edwards MS, Hudgins RJ, Sheline GE: Radiotherapy of primary intracranial germinomas: the case against routine craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **15**: 291-297, 1988.
- 19) 脳腫瘍全国統計委員会, 日本病理学会編: 臨床・病理 脳腫瘍取り扱い規約 第2版. 東京, 金原出版, 2002.
- 20) Ogawa K, Shikama N, Toita T, Nakamura K, Uno T, Onishi H, Itami J, Kakinohara Y, Kinjo T, Yoshii Y, Ito H, Murayama S: Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: a multi-institutional retrospective review of 126 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **58**: 705-713, 2004.
- 21) Ohue S, Fukushima T, Kumon Y, Ohnishi T, Friedman AH: Surgical management of brainstem cavernomas: selection of approaches and microsurgical techniques. *Neurosurg Rev* **33**: 315-322; discussion 323-314, 2010.
- 22) Parraga RG, Possatti LL, Alves RV, Ribas GC, Ture U, de Oliveira E: Microsurgical anatomy and internal architecture of the brainstem in 3 D images: surgical considerations. *J Neurosurg* **124**: 1377-1395, 2016.
- 23) Shibamoto Y, Sasai K, Oya N, Hiraoka M: Intracranial germinoma: radiation therapy with tumor volume-based dose

- selection. *Radiology* **218** : 452-456, 2001.
- 24) Shirato H, Nishio M, Sawamura Y, Myohjin M, Kitahara T, Nishioka T, Mizutani Y, Abe H, Miyasaka K : Analysis of long-term treatment of intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **37** : 511-515, 1997.
- 25) Strauss C, Lutjen-Drecoll E, Fahlbusch R : Pericolicular surgical approaches to the rhomboid fossa. Part I . Anatomical basis. *J Neurosurg* **87** : 893-899, 1997.
- 26) Taylor T, Jaspan T, Milano G, Gregson R, Parker T, Ritzmann T, Benson C, Walker D ; PLAN Study Group : Radiological classification of optic pathway gliomas : experience of a modified functional classification system. *Br J Radiol* **81** : 761-766, 2008.
- 27) Thomas RP, Gibbs IC, Xu LW, Recht L : Treatment options for optic pathway gliomas. *Curr Treat Options Neurol* **17** : 333, 2015.
- 28) Toledano H, Muhsinoglu O, Luckman J, Goldenberg-Cohen N, Michowiz S : Acquired nystagmus as the initial presenting sign of chiasmal glioma in young children. *Eur J Paediatr Neurol* **19** : 694-700, 2015.
- 29) Traber GL, Pangalu A, Neumann M, Costa J, Weller M, Huna-Baron R, Landau K : Malignant optic glioma-the spectrum of disease in a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **253** : 1187-1194, 2015.
- 30) Wolden SL, Wara WM, Larson DA, Prados MD, Edwards MS, Sneed PK : Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **32** : 943-949, 1995.
- 31) Yagmurlu K, Rhoton AL Jr, Tanriover N, Bennett JA : Three-dimensional microsurgical anatomy and the safe entry zones of the brainstem. *Neurosurgery* **10** Suppl 4 : 602-619 ; discussion 619-620, 2014.

要 旨

小児脳腫瘍の未常識

藍原 康雄 千葉謙太郎 村垣 善浩 川俣 貴一

小児脳腫瘍は稀少疾患であり難治疾患であるため、今後も明らかな治療に関するエビデンスが得られる可能性は低い。ただし、実臨床に際してはエビデンスがないことを十分に理解したうえで、治療の可能性を探る必要がある。単に技量が優れているから治療を行うのではなく、そこには治療医の哲学、十分な経験からくる評価があるはずである（いや、なければならない）。

今回は小児難治性脳腫瘍のうち、頭蓋内胚細胞腫、視神経膠腫、脳幹部腫瘍治療において、直近 5～10 年間で「何が変わり、何が変わっていないのか」を疾患概念・治療法などについて総括する。そして、積極的治療の適応がないとされる難治性症例を提示しつつ、稀少例、難治例に対する治療の考え方を学ぶ機会となれば幸いである。

脳外誌 29 : 25-34, 2020