小児胚細胞腫の機能予後

金森 政之, 斎藤 竜太, 富永 悌二

東北大学大学院神経外科学分野

Functional Outcomes of Germ Cell Tumors

Masayuki Kanamori, M.D., Ph.D., Ryuta Saito, M.D., Ph.D., and Teiji Tominaga, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

Intracranial germ cell tumors are common in adolescents and young adults. Treatment is intended to achieve both tumor control and long-term functional preservation. This review describes the functional outcomes achieved by various treatment strategies for germinoma. Radiation therapy provides high tumor control rates but late complications such as poor performance status, declined intelligence, endocrine disorders, and reduced quality of life may occur. Chemotherapy and reduced dose radiation therapy to the whole ventricle were introduced to avoid these problems without compromising tumor control. Current treatments are reported to preserve intelligence, memory, executive function, and behavior compared to healthy individuals. However, this treatment strategy still has many unsolved problems with longitudinal changes in neurocognitive function and differences in functional outcomes according to the tumor site, age of onset, and other related factors.

Systematic and comprehensive accumulation of information on functional outcomes and construction of an evaluation system based on multi-disciplinary approaches will be necessary to accurately evaluate functional preservation achieved by future therapies.

(Received December 12, 2019 ; accepted January 9, 2020)

Key words : germinoma, treatment, long-term functional outcomes**Jpn J Neurosurg (Tokyo) 29 : 270-278, 2020**

はじめに

頭蓋内胚細胞腫は、日本脳腫瘍統計調査では全脳腫瘍の2.1%を占めるまれな疾患である²⁵⁾。病理学的には、胚腫、成熟・未熟奇形腫、絨毛癌、卵黄嚢腫瘍、胎児性癌からなる疾患群で、組織型によって摘出、放射線治療、化学療法の果たす役割が異なる。本邦では、1995年から松谷らが、組織診断による予後分類を提唱し、それぞれの予後分類に対する治療開発を進めてきた。この結果、good prognosis group にあたる胚腫では、10年生存率

100%、poor prognosis group でも56%と生命予後が改善している⁷⁾。その一方で、長期生存者における機能障害、内分泌障害などの晩期障害については体系的な解析が限られている。その原因として、症例数が限られていること、評価までに長期を要し、その間にも治療方法が変遷することが挙げられる。

本稿では、対象疾患を胚細胞腫の中で最も頻度が高く、腫瘍制御が達成されている胚腫を中心に、時代とともに変遷した治療方法に対応する長期機能予後について概説する。また機能予後に影響を及ぼす治療方法以外の

連絡先：金森政之，〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学大学院神経外科学分野

Address reprint requests to: Masayuki Kanamori, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Tohoku University School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8574, Japan

Table 1 The assessment battery for functional outcomes

	For children	For adults
Intelligence	WISC-III/IV K-ABC II	WAIS-III/IV
Memory	CMS K-ABC II (learning)	WMS-R
Attention	DN-CAS (attention) Digit span	CAT FAB TMT-A/B Digit span
Executive function	DN-CAS (planning)	FAB BADs D-KEFS
Social function	CBCL	ABAS-II
Quality of life	PedsQL CHQ-PF50 EORTC-QLQ-C30	SF-36 EORTC-QLQ-C30

WISC-III/IV : Wechsler Intelligence Scale for Children-third or fourth edition, K-ABC II : Kaufman Assessment Battery for Children-second edition, WAIS-III/IV : Wechsler Adult Intelligence Scale-third or fourth edition, CMS : Children Memory Scale, WMS-R : Wechsler Memory Scale-revised edition, DN-CAS : Das-Naglieri Cognitive Assessment System, CAT : Clinical Assessment for Attention, FAB : Frontal Assessment Battery, TMT-A/B : Trail Making Test-A or B, BADs : Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome, D-KEFS : Delis-Kaplan Executive Function System, CBCL : Child Behavior Check List, ABAS-II : Adaptive Behavior Assessment System-second edition, PedsQL : Pediatric Quality of Life Inventory, CHQ-PF50 : Child Health Questionnaire-Parent Form 50, SF-36 : Short Form-36 Questionnaire, EORTC-QLQ-C30 : The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30

因子, 他の小児脳腫瘍との違いについても概説を加える。

長期機能予後の評価方法

過去の報告では, 長期機能予後の評価方法は統一されておらず, 治療方法間での比較が困難であることが問題であった。近年になり臨床試験では, 腫瘍制御や有害事象と併せて長期機能予後について網羅的な情報収集が行われるようになった。

小児脳腫瘍で長期生存が得られた場合, 運動障害・知覚障害・視力・視野障害などの神経症状は日常生活の妨げになることは論をまたない。加えて, 高次脳機能障害は日常診察では見逃されるが, 社会生活には大きな影響を与える症状である。「高次脳機能障害」とは, 2001 年度に厚生労働省が策定した「高次脳機能障害支援モデル事業」の中での疾患区分である⁸⁾。中核となる症状は①記憶障害, ②注意障害(単純な作業を集中してできない, 2つのことを並行してできない), ③遂行機能障害(計画

を立てて1つのことを完遂できない), ④社会的行動障害(対人関係が築けない, 情動の制御ができない, ひきこもり)の4つである⁸⁾¹⁴⁾。高次脳機能障害に, 知能低下, 精神症状などを加えた症状を「神経心理学的合併症」と総称し, 客観的な指標が開発されている(**Table 1**)。加えて患者自身・保護者の主観に基づく quality of life (QoL) 評価の重要性も認識され, 近年報告が増加している¹¹⁾²⁰⁾²⁴⁾²⁶⁾。

治療方法と長期機能予後の関係について

① 胚腫に対する治療方法の変遷

治療方法の変遷については本誌において西川¹⁵⁾が詳細な総説を報告している。

1980 年代までは腫瘍局所へ 40~50 Gy の放射線治療を基本とした治療が行われ, 10 年生存率 82% とやや不良であるという報告もあるが¹¹⁾, 多くは 10 年生存率 90% 以上と良好な腫瘍制御率が報告されている⁶⁾¹⁶⁾²⁴⁾(**Table**

Table 2 Long-term functional outcomes in the germ cell tumor cases treated with high dose radiation therapy to tumor site or chemotherapy only

Authors	Number of the cases	Proportion of the germinoma cases	Chemotherapy (proportion of the cases)	Radiation therapy				Tumor control (follow-up periods)	Median follow-up (months)	Assessment of functional outcomes		Outcomes
				Local (Gy)	Whole ventricle (Gy) (proportion of the cases)	Whole brain (Gy) (proportion of the cases)	Craniospinal axis (Gy) (proportion of the cases)			Timing of assessment	Outcome measure	
Merchant et al. ¹²⁾	8	100%	None	50.8			25.6 (100%)	No recurrence and death (median : 69 months)	56	Longitudinal	Intelligence (WISC-R/WAIS-R) Endocrine function	No decline in IQ 87.5% Late onset endocrinopathy = 75%
Ogawa et al. ¹⁶⁾	126	100%	None	50		30 (49%)	30.4 (44%)	OS rate : 95% (10-years)	122	Cross sectional	PS (KPS) Social status Endocrine function	KPS > 90 = 84% Usual social life = 82% Late onset endocrinopathy = 3.5%
Sutton et al. ²⁴⁾	22	100%	None	50.4			36 (100%)	No recurrence and death (mean : 10.2 years)	ND	Cross sectional	QoL (SF-36)	Worse in PCS and better in MCS, compared to healthy control
Jinguji et al. ⁶⁾	46	100%	CBDCA or CDDP or VP16 (17%)	49.8		26.6 (13%)	26.9 (70%)	PFS rate : 89.3% OS rate : 93.3% (10-years)	125	Cross sectional Longitudinal	PS (KPS) Social status Intelligence (WISC-III/WAIS-III)	KPS > 90 = 57% Usual social life = 64% Delayed neurocognitive function in 19% of childhood-onset cases
Martens et al. ¹¹⁾	33	100%	IFO, VP16, CDDP or CBDCA (33%)	47			28.6 (49%)	OS rate : 82.1% (10-years)	141	Cross sectional	PS (mRS) QoL (EORTC-QLQ-C30)	mRS 0-1 = 33% Lower score in functioning scores, compared to healthy control
Tso et al. ²⁶⁾	27	64%	BEP ICE (100%)	41	ND (40%)		ND (44%)	ND	77	Cross sectional	Intelligence (WISC-IV/WAIS-III) QoL (PedsQL)	IQ < 80 = 24% Lower score in physical functions, compared to healthy control
Sands et al. ²⁰⁾	43	74%	CBDCA, VP16, BLM	No radiation (33%) Radiation (67%)	ND (7.0%)		ND (53%)	OS rate : 84%* (2-years) 49% had progression or recurrence	73	Cross sectional	QoL (CHQ-PF50/SF-36)	The cases with radiation therapy had physical health, but similar psychosocial health, compared to those treated without radiation

CBDCA : carboplatin, CDDP : cisplatin, VP16 : etoposide, IFO : ifosfamide, BEP : bleomycin, etoposide, and cisplatin for germinoma, ICE : ifosfamide, cisplatin, and etoposide for non-germinomatous germ cell tumor, ND : not described, OS : overall survival, PFS : progression free survival, * : survival rate of germinoma, WAIS-R : Wechsler Adult Intelligence Scale revised edition, WISC-R : Wechsler Intelligence Scale for Children revised edition, PS : performance status, KPS : Karnofsky Performance Status, QoL : quality of life, SF-36 : Short Form 36-item health survey, WAIS-III : Wechsler Adult Intelligence Scale third edition, WISC-III : Wechsler Intelligence Scale for Children third edition, mRS : modified Rankin Scale, EORTC-QLQ-C30 : The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30, WISC-IV : Wechsler Intelligence Scale for Children third edition, PedsQL : Pediatric Quality of Life Inventory, CHQ-PF50 : Child Health Questionnaire-Parent Form 50, IQ : intelligence quotient, Usual social life : the patient who enroll in school or who have job in usual work space, PCS : Physical Composite Scale, MCS : Mental Composite Scale

2). しかし照射による有害事象が認識され、1980年代後半からプラチナ製剤を軸とする化学療法の導入¹⁾と放射線治療に関しては線量の減量・至適な照射範囲が検討されてきた。機能温存の点から期待された化学療法単独治療では、高頻度の再発が認められ、放射線治療の必要性が再認識された²⁾。線量に関しては化学療法併用にて24 Gyまでの減量が可能となった。照射範囲については、局所照射では、全脳照射または全脳室照射と比較して再発率が高く(23%vs 8%)¹⁹⁾、再発の多くは脳室壁に発生することから、全脳室照射によって5年、10年無再発生存率・全生存率は96%以上の良好な腫瘍制御が報告されている³⁾⁷⁾¹⁵⁾。以上の経緯で現在はプラチナ製剤と全脳室照射24 Gyが本邦で標準的に行われている治療である¹⁵⁾。北米・欧州でも同様のコンセプトで臨床試験が施行されている。両者とも化学療法を先行させ、完全寛解が得られた症例に全脳室18 Gy+局所照射12 Gy(北米: ACNS1123試験)、全脳室24 Gy(CNS GCT-II試験)という内容である。

② 各治療方法における長期機能予後

Table 2, 3に各治療法の腫瘍制御および長期機能予後についてまとめた。これらの報告では、患者背景、評価時期、評価内容が多岐にわたり、系統的なレビューは難しい。このため、腫瘍局所に50 Gy前後の照射を基本とした群(高線量照射群)、化学療法単独群、および化学療法と24~30 Gyの脳室照射を併用する群(化学療法併用・低線量脳室照射群)に治療方法を分類し、得られた長期機能予後について概説する。

1. 高線量照射群

この治療法では、10年前後の機能予後について報告されている⁶⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁶⁾(Table 2)。初期治療として、腫瘍局所に約50 Gyの放射線治療が施行されていること、全脳照射・全脳脊髄照射などの広範囲の照射を受けた症例の割合が高い特徴がある。Performance status (PS)、社会的状況、知能、内分泌機能、QoLなどが評価されている。

Karnofsky Performance Status (KPS)やmodified Rankin Scale (mRS)などのPSでの評価では、KPS 90以上を維持している割合が84%とする報告¹⁶⁾があるものの、KPS 90以上あるいはmRS 1以上を維持しているのはそれぞれ57%⁶⁾、33%¹¹⁾と転帰不良を示唆する報告が多い。就職などの社会的状況についても治療後10年経過すると18~36%で通常の社会生活が営めなくなり⁶⁾¹⁶⁾、治療後の長い人生を考えると問題は大きい。

これらのPSや社会生活能力の低下の原因となる神経心理学的基盤やQoLの点から以下のように検討されて

いる。

知能に関して、Jingujiら⁶⁾は、最終経過観察時にKPS 70以下の症例は28%に存在し、その75%で全知能指数が80以下であることを報告している。Merchantら¹²⁾の経時的知能変化についての報告では、進行性知能低下は8例中1例のみで、この治療方針で知能は温存されると報告している。

本治療方針におけるQoLについて、包括的尺度であるSF-36、PedsQLや疾患特異的尺度であるEORTC-QLQ-C30などで検討されている。SF-36における身体的側面²⁴⁾、PedsQLにおける身体的機能²⁶⁾、EORTC-QLQ-C30における機能尺度¹¹⁾では健常人と比較して有意な低下が認められ、一方でSF-36における精神的側面²⁴⁾、PedsQLにおける感情・社会的機能²⁶⁾は健常人と差がない。これらの報告から、患者は精神・社会的側面よりも、身体的側面に関して問題を感じているという点が特徴的である。

内分泌機能については、経過観察中に新規のホルモン補充療法を要する割合は3.5~75%とばらつきがある¹²⁾¹⁶⁾²¹⁾。また妊孕性についても内分泌機能の一部として報告されている⁶⁾。Jingujiらの報告では、34例中男性4例(11%)が治療後に結婚し、2例の松果体部病変、1例の神経下垂体部病変の症例で、挙児が得られたと報告しており、頻度は低いながら男性では妊孕性が保たれている症例がある。

2. 化学療法単独治療

再発率が高く、全症例に適応すべき治療方法ではない。しかし将来、層別化により、化学療法単独で治療ができる症例を同定できる可能性があり、照射を回避した際の機能予後は重要な知見である。

First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Studyとして行われた臨床試験では、化学療法単独で初期治療を行う治療戦略について効果を検証している。結果、胚腫の42%、非胚腫性胚細胞腫の34%で照射を行わず腫瘍制御が得られている²⁾。これらの症例について、QoL・知能について検討されている(Table 2)。再発・残存病変があり放射線治療を要した症例と化学療法単独治療で腫瘍制御が得られた症例間でQoLを比較すると、照射を回避した症例では、身体的側面に関するQoLが高いことが示された²⁰⁾。1の結果と併せて考えると、放射線治療が身体的側面のQoLに影響することが示唆される。

3. 化学療法併用・低線量脳室照射群

機能予後に関しては、経過観察期間は短い³⁾が、評価方法の多様化や機能温存への期待を背景として、詳細な評価がなされている(Table 3)。1の時代はPS、知能、QoL

Table 3 Long-term functional outcomes in the germ cell tumor cases treated with chemotherapy, followed by reduced dose radiation therapy to whole ventricle, or with chemotherapy and proton beam therapy

Authors	Number of the cases	Proportion of the germinoma cases	Chemotherapy	Radiation therapy				Tumor control (follow-up period)	Median follow-up (months)	Assessment		Outcomes
				Total dose to tumor sites (Gy)	Whole ventricle (proportion of the cases)	Whole brain (Gy) (proportion of the cases)	Craniospinal axis (Gy) (proportion of the cases)			Timing of assessment	Outcome measure	
O'Neil et al. ¹⁷⁾	20	100%	CBDCA, VP16	30	22.5-24 (100%)			No recurrence (median : 3 years)	37	Cross sectional Longitudinal	Intelligence (WAIS-III/WISC-IV) Memory (CMS/WMS-III) Executive function (D-KEFS) Behavior (BASC-2)	No difference in the intelligence, memory, executive function, and behavior, compared to healthy control Improvement over time in the PR, WM and PS, executive function, immediate and delayed visual memory
Mabbutt et al. ¹⁰⁾	35	83%	CNS-GCT-96 (arm B) CDDP or CBDCA/VP16	26.6, 39.9 ^a (22%)	23.5-29.2 (50%)		25.8-31.5 (22%)	ND	40	Cross sectional Longitudinal	Intelligence (WAIS-III/WISC-III IV) Memory (CMS/WMS-III)	Decline over time in the WM, PS, and immediate and delayed visual memory *
Cheng et al. ²³⁾	24	100%	CNS-GCT-96 (arm B) CBDCA/VP16	40 (42%) ^b	23.4-24 (71%)	23.4 (13%)	N. D. (4.3%)	PFS rate : 96% OS rate : 100% (5-years)	61	Longitudinal	Intelligence (WAIS-III/IV/WISC-III)	Decline over time in the PS
Park et al. ¹⁸⁾	34	53%	CBDCA, VP16, CPA, BLM	30.6 or 40.6 ^c (41%) 55.8-59.4 ^d (47%) ^d	19.8 (38%)		36-39.6 (56%)	ND	44	Longitudinal	Intelligence (WAIS-III/WISC-III) Memory (Rey- Kim memory test) Executive function (Kim's Frontal Lobe Executive Neuropsychological Test) Behavior (K-CBCL)	The intelligence and memory improved Significantly lower intelligence and memory scores, compared to healthy control High frequency of the cases with impaired intelligence, memory, executive function and behavior in the basal ganglia germinoma Declined in the intelligence and memory in the neurohypophyseal germinoma

CBDCA : carboplatin, VP-16 : etoposide, BLM : Bleomycin, CNS-GCT-96 (arm B) : 2 cycles of carboplatin and etoposide, alternating with ifosfamide and etoposide, CDDP : cisplatin, CPA : cyclophosphamide, ND : not described, OS : Overall survival, PFS : Progression free survival, QoL : Quality of life, WAIS-III : Wechsler Adult Intelligence Scale-third edition, WISC-IV : Wechsler Intelligence Scale for Children-fourth edition, CMS : Children's Memory Scale, WMS-III : Wechsler Memory Scale-third edition, D-KEFS : Delis-Kaplan Executive Function System, BASC-2 : Behavioral Assessment System for Children-second edition, K-CBCL : Kim's Child Behavior Check List, PR : Perceptual Reasoning, WM : Working Memory, PS : Processing Speed, a : 26.6 Gy to the cases with neurohypophyseal lesion and 39.9 Gy to pineal lesion ; b : include the cases treated with focal radiation and with ventricular and/or radiation ; c : 30.6 Gy for germinoma with complete response to chemotherapy and 40.6 Gy for that with partial response to chemotherapy ; d : for non-germinomatous germ cell tumor ; * Decline were observed in the cases with bifocal and/or neurohypophyseal lesion

評価が中心であったが、遂行機能、記憶、社会的行動障害などの高次脳機能障害を含めた網羅的な検討がされている。以下に本治療方法で長期機能予後がどの程度温存できているのかについて概説する。

知能に関しては、Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-IVまたはWechsler Intelligence Scale for Children (WISC)-IVによる横断的検討の結果が報告され、健常人と差がないことが示されている¹⁷⁾。縦断的検討では知覚統合、作動記憶、処理速度が有意に改善したという報告¹⁷⁾とこれらが有意に低下するという報告³⁾¹⁰⁾があり結論は出ていない。

記憶に関する横断的検討でも知能と同様に健常人との差はないと報告されている¹⁷⁾。経時的には、即時性、遅延性視覚性記憶が改善するという報告¹⁷⁾と低下する¹⁰⁾という相反する報告がある。

遂行機能は、長期生存した患者が社会生活を円滑に行うために特に重要な機能であり、通常社会生活が営めなくなる症例が多い本疾患では、重要な高次脳機能である。遂行機能は、目的をもった行動を自立して遂行するための機能で、行動開始、プランニング、行為遂行、自己調整、自己抑制、柔軟性の機能から構成される²³⁾。O'Neilらは20例についてDelis-Kaplan Executive Function Systemにて遂行機能を評価し、遂行機能全般としては健常人と差はなく、さらに自己抑制の部分が治療により改善したと報告している¹⁷⁾。

行動異常についても、社会生活に直結する問題であり、実態を明らかにする必要がある。17例の横断的検討ではBehavioral Assessment System for Children Second editionによって行動・感情面の評価がされている¹⁷⁾。約3年の時点で、行動・感情面で異常を呈した症例はないと報告されている。

内分泌機能についても少数例での報告がある³⁾。この報告では、神経下垂体病変の症例は1例を除きデスモプレシンの補充の継続が必要であったが、神経下垂体病変のない症例では新たな内分泌障害をきたした症例は認めない。経過観察が短いため挙児が得られた症例はないが、すべての男性患者については凍結精子保存を行い挙児の可能性を残すべきとしている。

以上のように本治療方法では、知能、記憶、遂行機能、行動については横断的な検討では健常人と差がなく温存が達成されている可能性があるが、経時変化については不明である。また内分泌機能についても、長期の結果については不明であり、現状では凍結精子保存、卵子保存などの対策を講じるべきと考えられる。

4. 新規治療による機能予後

胚腫に対する新規治療として陽子線治療の報告がある。陽子線治療を含む粒子線治療では、ブラッグピークと呼ばれる線量分布特性があり正常組織への線量低下が得られ、機能温存が期待できる。この点について小児脳腫瘍における陽子線治療とX線治療の機能予後の比較では、知能、記憶、学習到達度、社会適合すべての点で、陽子線治療が優れていた⁵⁾。この報告では胚細胞腫は少数で、年齢中央値も7～8歳と若年であることから、結果を胚細胞腫に当てはめることはできない。Parkら¹⁸⁾は、胚細胞腫を対象として陽子線治療後の縦断的長期機能予後を報告している(表3)。胚腫では全脳室19.8 Gyに化学療法反応性に応じた10.8 Gyまたは19.8 Gyの追加局所照射が行われ、知能、記憶に関して経時的にスコアの改善が得られている。その一方で、知能、記憶の横断的評価では、健常人と比較してスコアは依然低値であり、さらなる検討が必要である。

長期機能予後に影響を与える因子

① 腫瘍の発生部位

胚腫の好発部位は松果体部、神経下垂体部、基底核部で、それぞれで特徴的な神経学的・内分泌学的徴候を呈する。これに加え、神経認知機能についても部位別に相違があることが報告されている。

X線照射や陽子線照射後の知能、記憶、精神機能、遂行機能、行動異常、社会機能などについての腫瘍部位別の横断的検討では、基底核病変を有する症例において、他の部位と比較して、すべての項目で機能異常が高頻度に認められている⁹⁾¹⁸⁾。基底核は、前頭前野、辺縁系、間脳・中脳など高次脳機能に関係する部位とネットワークを形成していることや発症前から多動性・寡動性などの異常を認めることが多いこと²²⁾²⁷⁾などから、治療による晩期合併症の要素以外に、このような機能解剖学的な背景が基盤にあると考えられる⁹⁾。また、現在までの基底核胚腫の機能予後は基底核病変に対する局所照射後の結果であり、本邦で行われている全脳照射後の長期機能予後については報告がない。今後腫瘍制御・機能合併症の点から至適な治療方法を明確にする必要があると考えられる。

部位別の経時的な機能変化についても少数例の報告がある。Mabbottら¹⁰⁾は、10例前後の松果体部、神経下垂体部胚腫症例を対象に知能、言語機能、記憶、学業などについて縦断的・網羅的解析を行い、神経下垂体部の症例では作業速度や視覚性遅延記憶のスコアが経時的に低

下することを報告している。同様に Park ら¹⁸⁾は、陽子線治療後、神経下垂体部症例では、言語・動作性知能指数、および知覚統合、作業速度、記憶指数の低下をきたし、他の部位では経時的にスコアが改善することを報告している。このような神経下垂体部症例における経時的な機能低下の原因については、明らかにされていないものの、内分泌学的異常の影響、側頭葉内側への照射、ウィリス動脈輪への照射による血管障害などが影響している可能性がある。

② 治療開始年齢

多くの小児腫瘍で治療開始年齢が低いことは晩期合併症出現の危険因子として知られている¹³⁾。胚細胞腫に対する高線量放射線治療においては12歳以下に治療を開始した小児例では、晩期認知機能低下のリスクが高い⁶⁾¹²⁾。また化学療法単独療法の有効性を検証した臨床試験²⁾でも治療時低年齢が知能指数低値に関連することが報告されている²⁰⁾。一方で、化学療法併用・低線量脳室照射療法では、14歳以下の若年者でも、言語理解、知覚統合、作業記憶、処理速度において年長児と差はないと報告されている¹⁷⁾。現行の治療方針で、若年症例の機能温存が得られている可能性があるが、症例数が少なく、今後の検証が必要である。

胚細胞腫以外的小児脳腫瘍の長期機能予後との相違について

小児脳腫瘍治療後の知能低下に影響を与える因子として、治療時低年齢、治療後の長期経過、女性、放射線治療線量・体積、水頭症の有無などが報告されている¹³⁾。これらの因子は小児脳腫瘍の病型ごとにプロファイルが異なり、長期機能予後は病型別に報告されていることが多い。

たとえば髄芽腫では発症年齢中央値が8歳²⁵⁾で後頭蓋窩に発生し、広範な放射線治療・多剤化学療法剤にて治療を行う疾患である。成人まで生存した髄芽腫症例での横断的機能評価では、知能、記憶、処理速度、遂行機能、学業すべてにおいて、健常人の平均以下のスコアであること、縦断の評価では経時的に機能低下が進行することが報告されている⁴⁾。同様に後頭蓋窩上衣腫の中で、特に治療に難渋するPFA typeでは、発症年齢が平均4.9歳で摘出、局所照射が行われるが、経時的な全知能指数、作業速度低下が報告されている²⁸⁾。これに対し、発症年齢中央値が17歳、松果体部・神経下垂体部・基底核に好発部位を有する胚細胞腫の長期機能予後は化学療法併

用・低線量脳室照射によって知能・記憶・遂行機能において健常人と差がないことが報告されている¹⁷⁾。

このように胚細胞腫は他の小児脳腫瘍と比較すると、機能予後は良好である。しかし、報告ごとに機能予後の評価時期・評価方法が異なるため単純な比較はできず、今後の前方視的な情報集積が必須である。

現在までに得られた知見の問題点と今後の展望

各治療方法によって得られる長期機能予後温存・内分泌機能温存の成否は、初診時から治療後の長期経過まで体系的・縦断的に評価をすることではじめて明らかになる。残念ながら、過去の報告の多くは横断的検討で、縦断的検討は少数例の検討に限られる。このため、従来われわれが行ってきた治療法の長期機能予後については明確な結論が得られていない。このために、臨床研究・治療においては、網羅的・体系的な機能予後評価・内分泌機能評価を評価項目に含めるようになった。たとえば臨床試験ACNS1123ではStandardized Neuropsychological and Behavioral Assessment Batteryとして知能、記憶、処理速度・注意、遂行機能、適応能力、QoLなどについて定期的に評価を行っている。日常診療においても、これらの評価は実践すべきである。日本小児がんグループ脳腫瘍委員会・神経心理評価小委員会から『小児脳腫瘍治療後の神経心理学的合併症についての手引き』が作成され¹⁴⁾、神経心理学的な評価と、それに続く認知リハビリテーション、環境調整、教育コースの選択、就労支援などの介入について具体的な方法が記載されている。このような多職種連携を基盤とした網羅的・体系的な評価体制の構築は、機能予後改善のために推進すべきと考えられる。

著者らは日本脳神経外科学会への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) Allen JC, Kim JH, Packer RJ: Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed germ-cell tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 67: 65-70, 1987.
- 2) Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, Diez B, Villablanca JG, Kellie S, Maher P, Vlamis V, Walker RW, Leibel S, Finlay JL: Chemotherapy without irradiation—a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol* 14: 2908-2915, 1996.

- 3) Cheng S, Kilday JP, Laperriere N, Janzen L, Drake J, Bouffet E, Bartels U : Outcomes of children with central nervous system germinoma treated with multi-agent chemotherapy followed by reduced radiation. *J Neurooncol* **127** : 173-180, 2016.
- 4) Edelstein K, Spiegler BJ, Fung S, Panzarella T, Mabbott DJ, Jewitt N, D'Agostino NM, Mason WP, Bouffet E, Tabori U, Laperriere N, Hodgson DC : Early aging in adult survivors of childhood medulloblastoma : long-term neurocognitive, functional, and physical outcomes. *Neuro Oncol* **13** : 536-545, 2011.
- 5) Gross JP, Powell S, Zelko F, Hartsell W, Goldman S, Fangusaro J, Lulla RR, Smiley NP, Chang JH, Gondi V : Improved neuropsychological outcomes following proton therapy relative to x-ray therapy for pediatric brain tumor patients. *Neuro Oncol* **21** : 934-943, 2019.
- 6) Jinguiji S, Yoshimura J, Nishiyama K, Aoki H, Nagasaki K, Natsumeda M, Yoneoka Y, Fukuda M, Fujii Y : Factors affecting functional outcomes in long-term survivors of intracranial germinomas : a 20-year experience in a single institution. *J Neurosurg Pediatr* **11** : 454-463, 2013.
- 7) Kanamori M, Kumabe T, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Ariga H, Takai Y, Tominaga T : Optimal treatment strategy for intracranial germ cell tumors : a single institution analysis. *J Neurosurg Pediatr* **4** : 506-514, 2009.
- 8) 国立身体障害者リハビリテーションセンター : 「高次脳機能障害支援モデル事業 中間報告書」の概要. 2003. <https://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/04/h0410-1a.html> (2020年2月閲覧)
- 9) Liang SY, Yang TF, Chen YW, Liang ML, Chen HH, Chang KP, Shan IK, Chen YS, Wong TT : Neuropsychological functions and quality of life in survived patients with intracranial germ cell tumors after treatment. *Neuro Oncol* **15** : 1543-1551, 2013.
- 10) Mabbott DJ, Monsalves E, Spiegler BJ, Bartels U, Janzen L, Guger S, Laperriere N, Andrews N, Bouffet E : Longitudinal evaluation of neurocognitive function after treatment for central nervous system germ cell tumors in childhood. *Cancer* **117** : 5402-5411, 2011.
- 11) Martens T, Rotermund R, Zu Eulenburg C, Westphal M, Flitsch J : Long-term follow-up and quality of life in patients with intracranial germinoma. *Neurosurg Rev* **37** : 445-450, discussion 451, 2014.
- 12) Merchant TE, Sherwood SH, Mulhern RK, Rose SR, Thompson SJ, Sanford RA, Kun LE : CNS germinoma : disease control and long-term functional outcome for 12 children treated with craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **46** : 1171-1176, 2000.
- 13) Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE : Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* **5** : 399-408, 2004.
- 14) 日本小児がんグループ脳腫瘍委員会 神経心理評価小委員会編 : 小児脳腫瘍治療後の神経心理学的合併症についての手引き. 日本医療研究開発機構研究費・革新的がん医療実用化研究事業「小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発」研究報告書. (2020年公開予定)
- 15) 西川 亮 : 頭蓋内胚細胞腫の治療. 脳外誌 **24** : 445-451, 2015.
- 16) Ogawa K, Shikama N, Toita T, Nakamura K, Uno T, Onishi H, Itami J, Kakinohana 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.
- 17) O'Neil S, Ji L, Buranahirun C, Azoff J, Dhall G, Khatua S, Patel S, Panigrahy A, Borchert M, Sposto R, Finlay J : Neurocognitive outcomes in pediatric and adolescent patients with central nervous system germinoma treated with a strategy of chemotherapy followed by reduced-dose and volume irradiation. *Pediatr Blood Cancer* **57** : 669-673, 2011.
- 18) Park Y, Yu ES, Ha B, Park HJ, Kim JH, Kim JY : Neurocognitive and Psychological Functioning of Children with an Intracranial Germ Cell Tumor. *Cancer Res Treat* **49** : 960-969, 2017.
- 19) Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH : Radiotherapy of localized intracranial germinoma : time to sever historical ties? *Lancet Oncol* **6** : 509-519, 2005.
- 20) Sands SA, Kellie SJ, Davidow AL, Diez B, Villablanca J, Weiner HL, Pietanza MC, Balmaceda C, Finlay JL : Long-term quality of life and neuropsychologic functioning for patients with CNS germ-cell tumors : from the First International CNS Germ-Cell Tumor Study. *Neuro Oncol* **3** : 174-183, 2001.
- 21) 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 outcomes. *Eur J Cancer* **34** : 104-110, 1998.
- 22) Sonoda Y, Kumabe T, Sugiyama S, Kanamori M, Yamashita Y, Saito R, Ariga H, Takai Y, Tominaga T : Germ cell tumors in the basal ganglia : problems of early diagnosis and treatment. *J Neurosurg Pediatr* **2** : 118-124, 2008.
- 23) Stuss DT : Functions of the frontal lobes : relation to executive functions. *J Int Neuropsychol Soc* **17** : 759-765, 2011.
- 24) Sutton LN, Radcliffe J, Goldwein JW, Phillips P, Janss AJ, Packer RJ, Zhao H : Quality of life of adult survivors of germinomas treated with craniospinal irradiation. *Neurosurgery* **45** : 1292-1297, 1999.
- 25) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008). *Neurol Med Chir (Tokyo)* **57** Suppl : 14-16, 2017.
- 26) Tso WWY, Liu APY, Lee TMC, Cheuk KL, Shing MK, Luk CW, Ling SC, Ku DTL, Li K, Yung AWY, Fung CW, Chan SHS, Ho ACC, Ho FKW, Ip P, Chan GCF : Neurocognitive function, performance status, and quality of life in pediatric intracranial germ cell tumor survivors. *J Neurooncol* **141** : 393-401, 2019.
- 27) Yeo KK, Kayser K, Margol AS, Wong KK, Robison N, Finlay J, Dhall G : Clinical and neuropsychological outcome of pediatric non-midline central nervous system germinoma treated with chemotherapy and reduced dose/volume irradiation : The Children's Hospital Los Angeles experience. *Pediatr Blood Cancer* **66** : e27983, 2019.
- 28) Zapotocky M, Beera K, Adamski J, Laperriere N, Guger S, Janzen L, Lassaletta A, Figueiredo Nobre L, Bartels U, Tabori U, Hawkins C, Urbach S, Tsang DS, Dirks PB, Taylor MD, Bouffet E, Mabbott DJ, Ramaswamy V : Survival and functional outcomes of molecularly defined childhood posterior fossa ependymoma : Cure at a cost. *Cancer* **125** : 1867-1876, 2019.

要 旨

小児胚細胞腫の機能予後

金森 政之 斎藤 竜太 富永 悌二

胚細胞腫は思春期・若年成人に好発し、腫瘍制御のみならず、機能温存を目標とすべき疾患である。胚細胞腫の中で頻度が多い胚腫では、機能温存を目指した治療開発が行われてきた。初期の放射線治療単独治療では、高い腫瘍制御率が得られるが、長期経過後の performance status、社会適応能力の低下、特に治療時低年齢症例での知能低下、内分泌障害、quality of life (QoL) 低下などの晩期合併症を生じる。近年導入された化学療法併用低線量全脳室照射では、知能、記憶、遂行機能、社会機能などの温存が得られている可能性がある。しかし経過観察期間・症例数とも不十分で継続的な評価が必要である。長期機能予後の評価には膨大な時間と労力を要するが、体系的・網羅的な情報蓄積・多職種での評価体系の構築が必要である。

脳外誌 29 : 270-278, 2020