

中期の術後 10 年以降の死亡 7 例の内訳は、腫瘍再発死亡が 3 例、二次癌関連死亡 2 例（下垂体腺腫, MDS）、エンドキサンによる肺線維症 1 例、根治術関連腎不全に対する腎移植後死亡 1 例であった（表 2）。無病生存例は前期が 13 例、後期が 13 例であった。前期生存 7 例に、輸血後肝炎・腎消失、右下肢成長障害、逆行性射精・腹部良性腫瘍によるイレウス、腎消失、SLE、低身長を各 1 例ずつ認めた。中期生存例では、大量化学療法施行 5 例全例に聴力障害があり、このうち 2 例は喃語であった。心筋障害を認めた 1 例は後に腎癌を併

発し、女兒の 1 例には無月経を認めた。更に、James 療法を施行した 4 例の内、1 例にイレウスと思春期早発があった（表 3）。

### ま と め

神経芽腫長期生存例においては、治療法と関連した多彩な長期的問題点が存在し、長期フォローによるこれら合併症の早期発見と適切な治療の重要性が再認識された。

### 3 髄芽腫の治療成績と今後の展望

西山 健一・吉村 淳一・藤井 幸彦

新潟大学脳研究所脳神経外科

#### Clinical Outcome and Perspective in Future for Treatment of Medulloblastoma

Kenichi NISHIYAMA, Junichi YOSHIMURA and Yukihiro FUJII

*Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, University of Niigata*

#### Abstract

Clinical outcome of treatment for 64 patients with medulloblastoma were analyzed and our current strategies with historical comparisons were discussed. From 1992 to present, 25 patients were treated with our current regimen with maximum resection, receiving 36Gy of cerebrospinal irradiation (CSI) with a posterior fossa boost of 18 - 24Gy starting within two weeks after surgery. The 5 - year overall survival was 79.2%. This is relatively high, however the late radiation injury of cognitive dysfunctions and endocrinological sequelae were observed in younger children. We consider that reducing the dose of CSI to 24Gy with induction of adjuvant chemotherapy in average - risk patients is considered to be appropriate for preventing late radiation injury and improving the survival rate.

**Key words:** medulloblastoma, radiotherapy, chemotherapy

Reprint requests to: Kenichi NISHIYAMA  
Department of Neurosurgery Brain Research  
Institute University of Niigata  
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8585 Japan

別刷請求先：〒951-8585 新潟市中央区旭町通 1-757  
新潟大学脳研究所脳神経外科分野 西山 健一

## はじめに

髄芽腫は原発性脳腫瘍の1.2%,小児脳腫瘍の13.2%を占め,5~9歳児の小脳虫部に好発する悪性脳腫瘍である。その治療予後は全脳全脊髄照射法の確立と化学療法の進歩により,5年生存率が60%を超えるまでに向上した<sup>1)</sup>。一方で,生存率向上に伴い,長期生存者の放射線障害によるQOL低下(知能低下,低身長)が問題となっている。海外では先んじて,放射線障害を軽減する目的で照射量を減量し化学療法を強化する試みがなされ標準リスク群では全脳全脊髄照射量を23.4Gyまで減量して良好な成績を報告している。

このような背景から,新潟大学脳神経外科でも生存率を維持しつつ放射線障害を軽減し,患児のQOL向上を目指す新たな髄芽腫の治療プロトコルを考案している。今回の報告では当科における髄芽腫治療法の変遷および現在の集学的治療と治療成績を報告し,今後の治療を展望する。

## 当科の治療法

現存する資料から後方視的に検討し得る2007年までに,当科で治療した髄芽腫64例を報告対象とする。発症時年齢は0~55歳で,性別は男性45例,女性19例。各年代における基本的治療方針は,1982年以前の20例は生検または部分摘出と局所照射を施行,1983~1991年の19例は可及的摘出と全脳全脊髄照射を施行,1992年以降の25例は現行の集学的治療を施行している。1992年以降の25例では,術前の頭部MRIおよび術後早期の脊髄MRIと術中髄液採取を行い,播種病変を検索した。現行の集学的治療法(図1)は,腫瘍の可及的摘出後14日以内に全脳全脊髄照射(全脳全脊髄36Gy,後頭蓋窩55~60Gy)を開始。播種例では播種病変に8~14Gyの追加照射を行っている。更に照射終了後3ヵ月以内に維持化学療法(PE療法: CBDCA450mg/m<sup>2</sup> × day1, VP-16 150mg/m<sup>2</sup> × day1-3 or ICE療法: IFOS 900mg/m<sup>2</sup> + CDDP 20mg/m<sup>2</sup> + VP-16 60mg/m<sup>2</sup> × day1-5)を開始し,約2年間で8~12

コースを施行する。尚,再発時は再手術,髄腔内化学療法,大量化学療法,ガンマナイフ,追加局所照射などを症例毎に検討して組み合わせて施行し追加治療とした。

## 治療成績

対象とした64症例に関して,生存率,予後因子,長期生存者のQOLを以下に記す。尚,生存期間は診断確定から死亡または最終診療日までとし,2008年4月時点で解析を行った。生存率はKaplan-Meier法にて算出し,Logrank検定により有意差検定を行い危険率5%未満をもって有意とした。

1982年までの20例は,摘出8例(全摘3例を含む),生検12例。局所照射40~60Gyで,5年生存率は5.0%であった。1983~1991年の19例は,摘出14例(全摘7例を含む),生検5例。全脳全脊髄照射量は原則36Gyだが,3例で18~24Gyに減量され,後頭蓋に対しては50~60Gy施行。5年生存率は73.7%であった。1992年以降の25例の詳細に関しては図2に示した通りで,5年生存率は79.2%であった。

予後因子の検討では,1982年までの20例と1983~1991年までの19例の間に有意差をもって予後の改善が認められ( $p < 0.0001$ ),全脳全脊髄照射の有効性が確認された。維持化学療法の効果については,1983~1991年までの19例と1992年以降の現行法治療の25例の間に有意差は認められなかった( $p = 0.238$ )(図3)。現行法の25例において照射開始が術後2週間以内の16例と照射開始が2週間以降となった9例での5年生存率は86.3%,66.7%であったが,統計学的な有意差は認めなかった( $p = 0.110$ )(図4)。治療前播種の有無(図5),初期治療終了時点での寛解の有無(図6),手術摘出度(図7)で有意差は認められなかった。36Gyの全脳全脊髄照射に伴う内分泌障害(図8)と高次脳機能障害(図9)に関しては,治療時年齢が幼少であるほど強い傾向が示唆された。

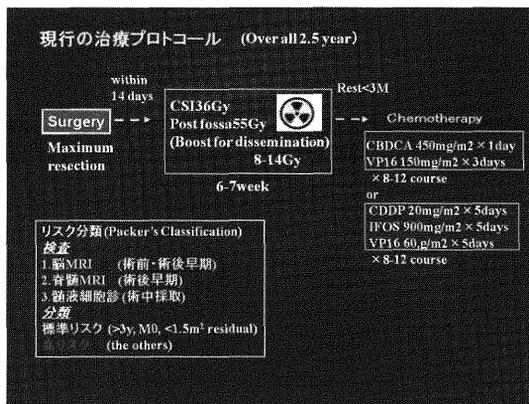


図1 治療プロトコール (1992年～)

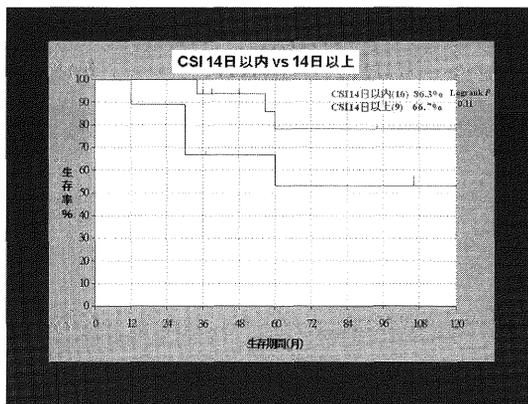


図4 放射線治療開始時期による比較

CSI+Cx: 25例の内訳

Male : Female	16 : 9
Age at diagnosis	4 - 26y (median 10y)
Follow up period	12-202m (mea 93.3m)
Chang's stage	M0 14 cases M1-3 11
Operation	total/subtotal 20 partial/biopsy 5
Response after CSI	CR 20 PR 5

図2 現行の治療を施行した25例の内訳

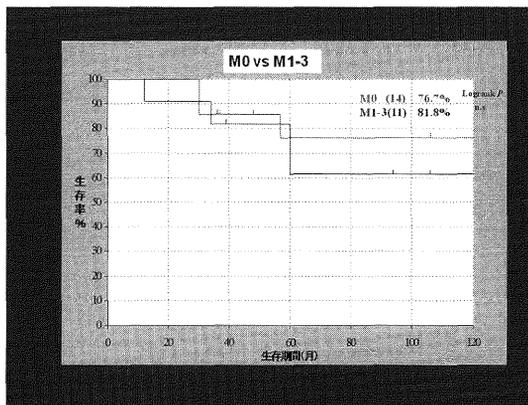


図5 治療前播種の有無による比較

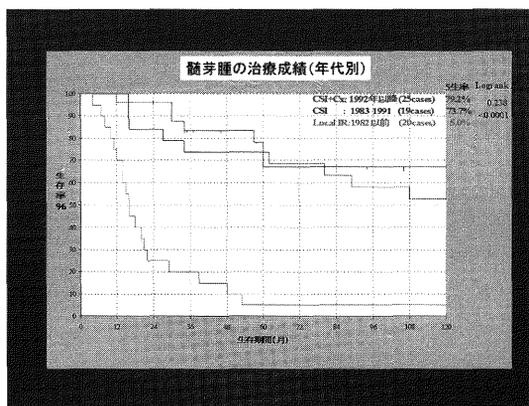


図3 5年生存率

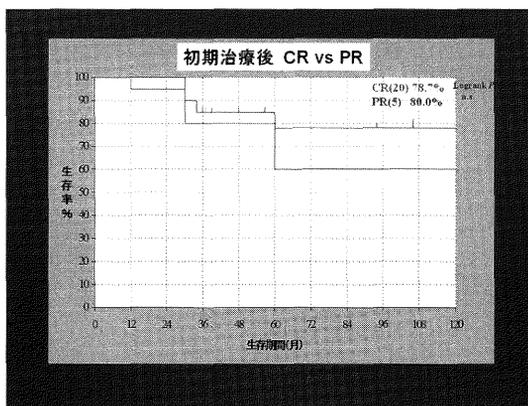


図6 初期治療終了時点での寛解の有無による比較

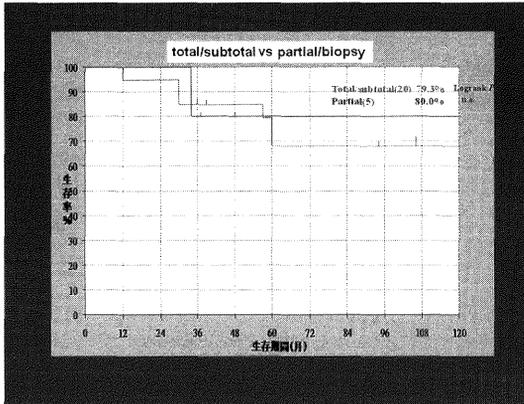


図7 手術摘出度による比較

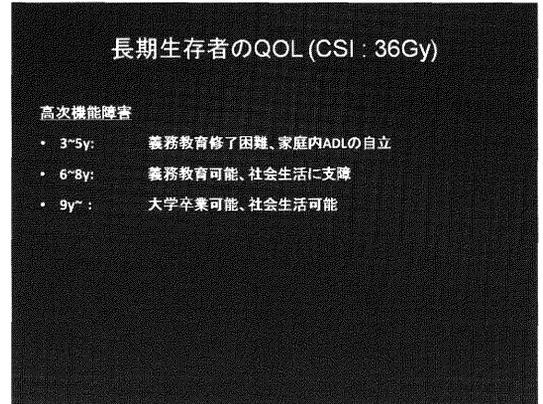


図9 全脳全脊髄照射 36 Gy に伴う高次脳機能障害

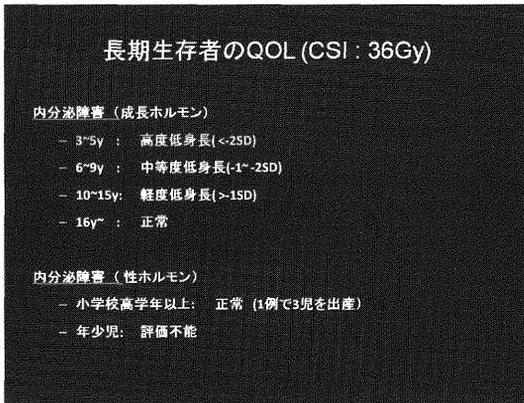


図8 全脳全脊髄照射 36 Gy に伴う内分泌障害

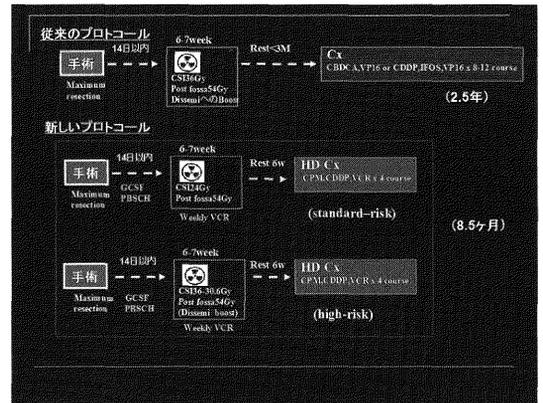


図10 新しい治療プロトコール

### 今後の展望

当科の髄芽腫治療成績は、特に1992年以降において本邦および海外からの報告（5年生存率：47～85%）と比較して良好であることが確認された。1992年以降の当科での治療法は、36Gyの全脳全脊髄照射量の投入、術後早期の放射線照射、再発時における集学的治療（髄腔内化学療法、大量化学療法、ガンマナイフ、追加照射）の積極的投入が特徴と思われる。特に術後早期からの36Gyの全脳全脊髄照射は、放射線照射が髄芽腫に必須な治療であることを考えると、当科における5年生存率向上に寄与する因子ではないかと推

察している<sup>2)~4)</sup>。この早期照射を施行するために、手術合併症を起こさず速やかに術後治療に移行できるように留意し、脳研究所病理学分野にお願いして組織診断の迅速化を徹底して頂いている。また放射線科との事前打ち合わせを周到に行うなど、臨床と基礎医学各分野間の連携が重要と考えている。

現在の治療プロトコールで救命困難な20%の症例に対しては、更なる治療法の工夫が必要である。我々はadjuvant化学療法の強化を検討しており、St Jude hospitalからの報告を参考に新たな治療プロトコールを考案している（図10）。これは、化学療法強化により照射後骨髄抑制の遷延化が障

害になるが、この解決策として照射前に G-CSF 単独で末梢血幹細胞を採取して adjuvant 化学療法 の救援に用いる方法である。この方法であれば、術後照射の開始を遅らせず化学療法も強化できる利点がある。

また 36Gy の全脳全脊髄照射は生存率向上に大きく関与するが、晩期放射線障害である知能低下、低身長の問題を残す。幼少時期であるほどその程度は強く線量の減量が望ましいが、36Gy と 24Gy の線量比較では生存率に 10% 程度の差を認める報告がある<sup>5)</sup>。一方で化学療法を併用すれば、Standard risk 群に含まれる非播種例ではそれほど差はないとの報告<sup>6)</sup>もあり、非播種例で化学療法を併用する場合では 24Gy への減量は容認されると我々は考えている。これに対して High risk 群と定義される播種例では依然として予後不良であり、安易に照射量を減量すべきではない。現時点では full dose の全脳全脊髄照射に加えて、大量化学療法や髄腔内化学療法を組み合わせた集学的治療による生存率向上への努力の方を照射量減量より優先すべきと考える。

## 結 語

現行の集学的治療法による髄芽腫治療成績は、5 年生存率 79.2% であった。これは他施設との比較で良好な治療成績である。術後早期に開始する 36Gy の全脳全脊髄照射が有効と推察しているが、一方では放射線晩期障害例を確認している。よって今後の治療指針として、standard risk 群では 24Gy への照射減量に化学療法を強化して QOL 向上を目指す。一方、high risk 群では 36Gy の照射量を維持し大量化学療法を導入して更なる生存率向上に努めたい。

## 文 献

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969 - 1996) 11th Edition. Neurol Med Chir (Tokyo) 43 (suppl), 2003.
- 2) Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D and Gilbertson RJ: Risk - adapted craniospinal radiotherapy followed by high - dose chemotherapy and stem - cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma ( St Jude Medulloblastoma - 96) : longterm results from a prospective, multicentre trial. Lancet Oncol 7: 813 - 820, 2006.
- 3) 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 and Schut L: Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. J Neurosurg 81: 690 - 698, 1994.
- 4) 林 俊哲, 隈部俊宏, 日下康子, 白根礼造, 富永悌二: 髄芽腫に対する治療と転帰. 小児の脳神経 29: 229 - 235, 2004.
- 5) Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, Phillips A and Neidhardt MK: Prospective randomized trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International society of paediatric oncology (SIOP) and the (German) society of paediatric oncology (GPO) : SIOP II. Medical and Pediatric Oncology 25: 166 - 178, 1995.
- 6) Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Lorke - Adams L, Burger PC, Robertson PL, Bayer L, LaFond D, Donahue BR, Marymont MH, Muraszko K, Langston J and Spoto R: Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average - risk medulloblastoma. J Clin Oncol 24: 4202 - 4208, 2006.

1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: