
 原 著

長期生存頭蓋内胚腫の機能予後を低下させる要因 (単施設における頭蓋内胚腫の長期予後)

神宮字 伸哉

新潟大学大学院医歯学総合研究科脳神経外科学分野

(主任：藤井幸彦教授)

**Factors Aggravating Functional Outcomes in Long - term Survivors
with Intracranial Germinoma
(Long - term Outcome in Patients with Intracranial Germinoma in a Single Institution)**

Shinya JINGUJI

Division of Neurosurgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science

(Director: Prof. Yukihiko FUJII)

要 旨

【目的】頭蓋内胚腫の初期治療法は、化学療法を併用した全脳室照射が主流になりつつあるが、当施設では全脳もしくは全脳脊髄への予防照射を加えた照射単独治療を基本方針としてきた。本研究では、当施設で初期治療を行った胚腫の治療成績と機能予後を分析し、長期生存例における問題点を検討することを目的とした。

【方法】1990年から2009年までに初期治療を行った46名を対象とした。男性35名、女性11名で年齢は5歳から43歳であり、病変部位は限局型30名(65%)、多発型16名(35%)であった。38名(83%)に対し照射単独治療(全脳脊髄照射32名、全脳照射6名)、7名(15%)に対し化学療法併用放射線治療、1名(2%)に化学療法単独治療を行った。平均照射線量は全脳26.9Gy、全脊髄26.6Gy、腫瘍49.8Gyであった。治療成績と機能予後の評価に加え、Karnofsky performance scale (KPS) スコアの悪化する要因を12歳以下と13歳以上の2群に分けて検討し、統計解析を行った。

【結果】追跡期間は中央値125ヶ月であり、46名中2名(4%)で再発したが、照射単独治療を行った38名には再発を認めなかった。また4名(8%)が死亡したが、腫瘍死は認めなかった。大学進学率12%、婚姻率15%、就職率56%であった。初期治療終了時KPSスコア70以

Reprint requests to: Shinya JINGUJI
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学分野 神宮字 伸哉

下の症例は、12歳以下には存在せず、13歳以上に8名いた。それらの症例は、治療終了時からの高次脳機能障害 ($p < 0.001$)、手術合併症 ($p = 0.048$)、神経症状の残存 ($p = 0.034$)、すなわち腫瘍による正常脳の障害と手術合併症に関連して有意にKPSスコアが低下していた。また経時的にKPSスコアが悪化した症例は、12歳以下に4名存在し、遅発性の高次脳機能障害が関連しており ($p = 0.007$)、13歳以上では2名存在し、治療終了時からの高次脳機能障害 ($p = 0.046$) が有意に関与していた。

【結論】胚腫に対する照射単独治療は長期的に再発を認めず、治癒が望める有効な治療法と考えられた。患者の機能予後を低下させる要因として腫瘍による正常脳の障害や手術合併症が挙げられた。また放射線照射は青年期以降の発症例では、重篤な晩期障害をきたす問題とはならなかったが、小児期発症例では高次脳機能の低下をきたす危険性があり、年齢や病変の広がりに応じた治療法を検討する必要がある。

キーワード：functional outcome, germinoma, intracranial germ cell tumor, late effect, radiotherapy

緒 言

頭蓋内胚細胞性腫瘍は、主に松果体部や神経下垂体部に発生する比較的稀な悪性脳腫瘍である¹⁾²⁾。欧米での発生頻度は全脳腫瘍の0.5%程度であるが³⁾⁴⁾、本邦では2.8%であり⁵⁾、また韓国では1.8%⁶⁾と東アジアでの発生頻度が高い。

頭蓋内胚腫（以下、胚腫）は、頭蓋内胚細胞性腫瘍の約70%を占める最も発生頻度が高い組織型であり、20歳までに60%以上、30歳までに90%以上が発症する10歳台から20歳台に好発年齢を持つ腫瘍である⁵⁾。胚腫は放射線治療と化学療法が奏功し治癒率が高く、頭蓋内胚細胞性腫瘍の中では低悪性度に分類され²⁾、長期生存例が多い。そのため胚腫では放射線照射に伴う晩期障害が問題視され、照射の影響を少なくする治療法が必要と考えられるようになった^{2)7)–9)}。現在では、化学療法を併用した全脳室照射が一般的な治療となりつつある¹⁰⁾。

当施設では成人、小児にかかわらず胚腫に対する初期治療として、主に照射単独療法を行ってきた。本研究では、当施設における胚腫の治療成績及び長期的な機能予後を初期治療時の年齢で小児期(0–12歳)、青年期(13–17歳)、成年期(18歳以上)の3つの年代に分割して分析を行い、各年代における患者の機能予後低下に関する問題点

を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

対象

1990年から2009年までに当施設で、初期治療を行った胚腫は47名であった。そのうち、化学療法中に死亡した1名を除いた46名を本研究の対象とした(表1)。男性35名、女性11名、年齢は5–43歳で小児期発症は16名(35%)、青年期発症は9名(20%)、成年期発症は21名(45%)であった。追跡期間は、25–235ヶ月で中央値125ヶ月であった。

全患者で頭部及び脊髄Magnetic resonance imaging (MRI)による評価を行った。限局型は30名(65%)であり、神経下垂体が12名(26%)で最も多く、松果体が11名(24%)とそれに続いた(表1)。多発型もしくは播種病変は16名(35%)であった。女性患者は46名中11名(24%)であったが、限局型は8名で全例が神経下垂体部であり、多発型もしくは播種病変の3名もすべて神経下垂体部病変を含んでいた。

術前に血清及び髄液中の α -fetoprotein (AFP)及び β -human chorionic gonadotropin (β -HCG)を測定し、同時に髄液細胞診も施行した。全例において血清、髄液ともAFPは10ng/ml未満、 β -

表1 頭蓋内胚腫 46 症例の発症時期, 性別, および病変部位

	小児期発症	青年期発症	成年期発症	小計 (%)
小計 [男性:女性]	16 [10:6]	9 [8:1]	21 [17:4]	46 [35:11] (100)
病変部位				
松果体部 [男性:女性]	4 [4:0]	2 [2:0]	5 [5:0]	11 [11:0] (24)
神経下垂体部 [男性:女性]	6 [1:5]	1 [0:1]	5 [3:2]	12 [4:8] (26)
大脳基底核部 [男性:女性]	1 [1:0]	3 [3:0]	2 [2:0]	6 [6:0] (13)
脳室内 [男性:女性]	1 [1:0]	0	0	1 [1:0] (2)
多発型または播種例 [男性:女性]	4 [3:1]	3 [3:0]	9 [7:2]	16 [13:3] (35)

HCG は 5 ng/ml 未満であり, 髄液細胞診は 2 名で陽性であった.

治療

全 46 名に手術を行い, 内訳は全摘出 3 名 (7%), 亜全摘出 8 名 (17%), 部分摘出 10 名 (22%), 生検術 25 名 (54%) であった. 永続的な手術合併症が 4 名 (9%) で生じ, 内訳は神経下垂体腫瘍摘出に伴う視床下部障害 2 名, 松果体腫瘍摘出に伴う深部静脈損傷による脳梗塞 1 名, 大脳基底核腫瘍生検術後の脳内出血 1 名であった. VP シヤントを施行した患者はいなかった. 44 名 (96%) で組織診断が得られた. 定位生検術を施行した基底核病変 1 名と, 開頭生検術を行った多発病変 1 名で病理組織診断が得られなかったが, 2 名とも血清及び髄液中 β -HCG が軽度上昇しており, 胚腫として治療を行った. 病理診断が得られた 44 名の内訳は胚腫 39 名, 胚腫と成熟奇形腫の混合腫瘍 5 名であった. 全摘出を行った 3 名のうち 2 名と亜全摘出を行った 8 名のうち 3 名が, 混合腫瘍であった. この 5 名は術後に放射線照射を行い, 残存病変を認めた亜全摘出の 1 名は再度摘出術を施行した.

組織診断確定後, 46 名中 38 名 (83%) に対し, 放射線単独治療 (全脳脊髄照射 32 名, 全脳照射 6 名) を行い, 7 名 (15%) に対し, 化学療法併用放射線治療を行い, 1 名 (2%) に化学療法単独治療を行った. 化学療法併用放射線治療を行った

7 名の照射範囲の内訳は, 全脳脊髄 2 名, 全脳 2 名, 局所 3 名であった. 化学療法の有無にかかわらず全脳以上の範囲に照射を行った患者は 42 名 (91%) であった. 1990-1995 年に治療を行った 7 名では 1 回線量 1.2Gy で 1 日 2 回の照射を行う過分割照射を施行し, 1996 年以降の患者は 1 日 1 回 1.6-2.0Gy の通常分割照射を施行した. 平均照射線量は全脳 26.9Gy (18.0-36.0Gy), 全脊髄 26.6Gy (23.4-36.0Gy), 腫瘍への局所照射は 49.8Gy (44.7-52.8Gy) であった. 過分割照射群での平均照射線量は全脳 32.1Gy (28.8-36.0Gy), 全脊髄 30.7Gy (28.8-36.0Gy), 腫瘍への局所照射は 49.4Gy (45.6-52.5Gy) であり, 通常分割照射群での平均照射線量は全脳 25.9Gy (18.0-30.4Gy), 全脊髄 25.9Gy (23.8-30.6Gy), 腫瘍への局所照射は 49.9Gy (44.7-52.8Gy) であった. 腫瘍への局所照射野は, 多発型と播種例では全脳室またはそれに準じる広範囲であった.

化学療法は CARE 療法 (カルボプラチン 450mg/m² × 1 day, エトポシド 150mg/m² × 3 days), または PE 療法 (シスプラチン 20mg/m² × 5 days, エトポシド 100mg/m² × 5 days) を 3 から 6 クール施行した.

評価

再発の評価は, 頭部と脊髄 MRI 及び血清腫瘍マーカーにて判定した. 全生存率と無再発生存率は, カプラン・マイヤー法を用いて算出した. 機能

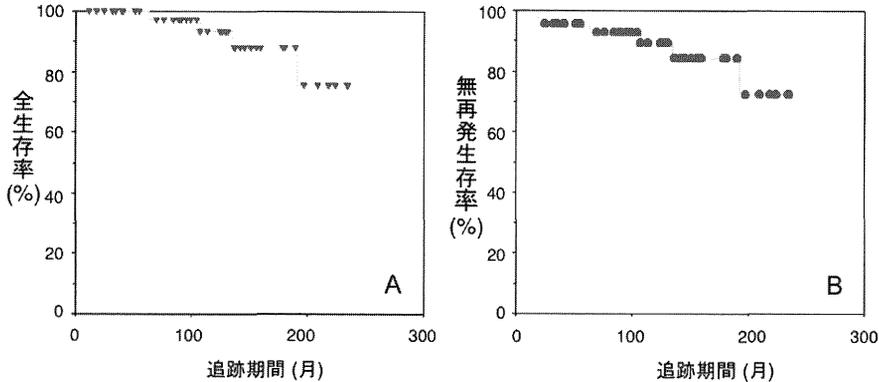


図1 カプラン・マイヤー法による頭蓋内胚腫46症例の全生存曲線(左)と無再発生存曲線(右)

予後の評価は最終外来受診日に行い、転居などで外来受診をしていない患者に関しては、電話連絡をして確認を行った。Karnofsky Performance Scale (KPS) スコアは神経症状の有無やホルモン補充の有無などを総合的に判断し、18歳以下では特別学級進学者、また18歳以上では保護雇用就業者はKPSスコアを70またはそれ以下とした。一部の患者では、ウェクスラー式知能検査を用いて Full-scale intelligence quotient (FSIQ) を測定した¹¹⁾¹²⁾。FSIQ の評価が行われていない患者の主な理由として、死亡、転居、検査を受けることが困難な全身状態、検査の拒否が挙げられた。初期治療終了時KPSスコアが低値である要因と経時的にKPSスコアが悪化した要因に関して、Fisherの正確確率検定とMann-WhitneyのU検定を用いた単変量解析を行った。P<0.05を有意差ありとした。

結 果

治療成績

46名のうち、放射線単独治療を行った38名には再発を認めなかった。放射線単独治療以外の治療を行った8名のうち2名に再発を認めた。1名は化学療法を併用した局所照射を施行し、12ヶ月

後に小脳への遠隔転移を来した。他の1名は化学療法を単独で施行し、18ヶ月後に局所再発を来した。再発した2名とも再発後に全脳脊髄照射を施行し、現在まで再発を認めていない。4名(9%)が死亡したが、死亡するまでに腫瘍の再発は認めなかった。全46名における5年、10年、15年生存率は、それぞれ100%、93.3%、88.2%で、5年、10年、15年無再発生存率は、それぞれ95.7%、89.3%、84.3%であった(図1)。

長期予後

検討した長期予後の結果を表2に示した。

ホルモン補充は26名(57%)で行われた。病変に神経下垂体を含んだ全24名に初期治療前より下垂体機能の低下を認め、何らかのホルモン補充を必要としていた。経時的变化に伴い、新たなホルモン補充を要した患者はいなかった。思春期早発症で発症した大脳基底核病変1名と分娩時下垂体茎損傷1名に成長ホルモン(GH)補充を要していた。また低身長に対するGH補充が必要な小児期発症8名全例にGH補充を施行した。健常人と比較して低身長の定義(平均身長-2標準偏差)に当てはまるのは、小児期発症例16名のうち2名(13%)であり、そのうち1名は分娩時下垂体茎損傷であった¹³⁾¹⁴⁾。

表2 頭蓋内胚腫 46 症例の長期的にみた機能予後と生活状況

	小児期発症	青年期発症	成年期発症	小計 (%)
合計	16	9	21	46 (100)
ホルモン補充 (+)	11	2	13	26 (57)
低身長 (平均身長 -2 標準偏差以下)	2	0	0	2 (4)
放射線誘発発腫瘍の発生	1	0	0	1 (2)
脳血管障害の発生	0	0	0	0 (0)
就学状況	8	3	1	12 (26)
小学生	1	-	-	1
中学生	2	0	-	2
高校生	4	1	-	5
専門学校生	1	2	0	3
大学院生	0	0	1	1
最終学歴	8	6	20	34 (74)
中学校卒業	0	1	2	3
高校卒業	4	1	9	14
特別養護高等学校卒業	1	0	0	1
専門学校卒業	2	2	3	7
短期大学卒業	1	0	1	2
四年制大学卒業	0	1	5	6
大学院卒業	0	1	0	1
治療後に結婚した症例	0	1	3	4
治療後に子供を儲けた症例	0	1	2	3
就業状況	8	6	16	30 (100)
一般雇用	4	5	9	18 (60)
保護雇用	3	1	0	4 (13)
無職	1	0	7	8 (27)
初期治療終了時 KPS スコア	16	9	21	46 (100)
100-90	15	6	9	30 (65)
80	1	3	4	8 (17)
70	0	0	4	4 (9)
40-60	0	0	4	4 (9)
直近の KPS スコア	16	9	21	46 (100)
100-90	11	6	9	26 (57)
80	2	2	4	8 (17)
70	3	1	2	6 (13)
40-60	0	0	2	2 (4)
0	0	0	4	4 (9)
経時的に KPS スコアが低下した症例	4	1	6	11 (24)

KPS: Karnofsky Performance Scale

表3 初期治療終了時 KPS スコアが 70 以下または経時的にみて KPS スコアが低下した頭蓋内胚腫 13 症例

症例	病変部位	年齢/ 性別	追跡期間 (月)	手術合 併症	治療方法	初期終了時の残存 症状	KPS スコア 初期治療終了 時/ 直近	全検査知能指数 初期治療終了時/ 直近	就業状況
1	両側基底核	5/男	146	-	全脳照射	-	100/70	87/63	保護雇用
2	神経下垂体+ 松果体	9/男	142	-	全脳脊髄照射	汎下垂体機能低下	90/70	105/68	保護雇用
3	脳室内	10/男	159	-	全脳脊髄照射	-	100/70	100/65	保護雇用
4*	松果体	11/男	197	-	全脳照射+化学療法	-	90/80	84/89	一般雇用
5†	左基底核	15/男	182	-	局所照射+化学療法	片麻痺	80/70	80/52	保護雇用
6	右基底核	18/男	179	-	全脳脊髄照射	片麻痺	70/70	66/57	無職
7	神経下垂体+ 脳室内播種	22/男	131	-	全脳脊髄照射	視床下部障害	60/40	67/-	無職
8	松果体	25/男	63	+	全脳脊髄照射	廃用症候群	40/0	測定不能/-	-
9	神経下垂体+ 松果体	26/女	151	-	全脳脊髄照射	汎下垂体機能低下	70/70	70/68	無職
10	神経下垂体	28/男	107	-	全脳脊髄照射	視床下部障害	70/0	87/90	-
11	神経下垂体+ 脳室内播種	29/男	135	-	全脳脊髄照射	汎下垂体機能低下, 視機能障害	60/0	78/-	-
12	神経下垂体	34/女	192	+	全脳照射+化学療法	汎下垂体機能低下, 視機能障害	70/0	-/-	-
13	神経下垂体+ 脳室内播種	43/女	32	+	全脳脊髄照射	視床下部障害, 汎下垂体機能低下	50/50	77/-	無職

KPS: Karnofsky performance scale, *放射線誘発性多発髄膜腫が生じ、複数回の手術を必要とした症例。†初期治療より12ヶ月後に再発し、再治療を行った症例。

放射線誘発性腫瘍は、全脳照射を施行した1名(2%)に照射後7年で頭蓋内に多発髄膜腫が生じ、数回の摘出術を必要とした。脳血管障害が生じたものはいなかった。

学歴就業状況は小児期もしくは青年期発症の25名のうち、最終診察時に19歳以上の患者は17名であり、最終学歴が普通高校卒業以上は15名(88%)であったが、その中での大学進学者は青年期発症の2名(12%)のみであり、小児期発症者では大学進学者はいなかった。高校生以下の患者も含め、特別学級に進学した患者は1名(2%)であった。現在、19才以上で学生を除いた患者は30名であった。7名が結婚しているが治療後に結婚したのは、青年期発症1名と成年期発症3名の計4名であり、これは初期治療終了時に未婚であ

り、現在、結婚可能年齢にある患者の15%(4/27)に相当した。いずれも男性で、松果体部3名、神経下垂体部1名であり、そのうちの松果体部2名、神経下垂体部1名の合計3名で子供を儲けている。女性で治療後に結婚した患者はいなかった。また22名(73%)が就業しているが、一般雇用は18名(60%)であり、4名(13%)は保護雇用もしくはそれに準じた就業であった。8名(27%)が無職であり、そのうち7名は成年期発症の患者であった。無職である8名のうち4名は就業困難な状態であったが、残り4名は就業が可能な状態と考えられたが職が得られていなかった。

長期生存に伴い機能障害を来している患者の検討
初期治療終了時 KPS スコアが 70 以下の患者は

8名（18%）であった（表2）。また初期治療終了時と最終評価時を比較してKPSスコアが悪化していた患者は11名（24%）で改善した患者はいなかった。初期治療終了時KPSスコアが70以下の患者と、最終評価時にKPSスコアが悪化していた13名を表3に示した。

初回KPSスコアが70以下でFSIQを測定した患者は8名中7名（88%）で、その内の6名のFSIQは80以下であった。またFSIQを測定していないもう1名も臨床では高次機能障害があると考えられた。よってKPSスコアが70以下の8名中7名（88%）で高次脳機能障害ありとした。症例1-3と5では直近のFSIQが初回評価と比較して20ポイント以上の低下を認め、時間経過と共に遅発性の高次脳機能障害をきたしていた。症例4は放射線誘発性多発髄膜腫が生じ、数回の手術を要したことが、また症例5は腫瘍の再発により、再治療を要したことがKPSスコアの悪化に関与していた。この13名のうち通常雇用はKPSスコア80の1名のみで、4名は保護雇用形態での就業、4名は無職、死亡した4名も治療後は仕事に従事していなかった。

経過中に4名が死亡、いずれも成年発症で治療後の独立は得られていない患者であった。3名は副腎クリーゼに関連する死亡で、もう1名は初期治療終了後より全介助の状態となり、栄養状態が不良となり衰弱死した。この4名中3名は初期治療より10年以上経過してからの死亡で、残りの1名は5年以上経過してからの死亡であった。そのうち2名に関しては介護者との死別が患者本人の死亡に間接的に影響していたと考えられた。また残りの2名も、初期治療終了後より介護者も含めた生活背景は思わしくないものであった。

初回KPSスコアが70以下の患者は小児期発症例には存在せず、青年期以降の発症例には8名存在した。全46名で単変量解析を行ったところ、青年期以降の発症例では初期治療終了時の高次脳機能障害（ $p < 0.001$ ）、手術合併症（ $p = 0.048$ ）、神経症状（ $p = 0.034$ ）が有意にKPSスコアに関連していた。性別、腫瘍部位、水頭症の有無はKPSスコア低下に有意な関連はしていなかった。

経時的にKPSスコアが悪化した患者は小児期発症例には4名、青年期以降の発症例には2名存在した。死亡した4名を除いた42名で単変量解析を行ったところ、小児期発症例では遅発性に生じた高次脳機能障害がKPSスコアの悪化に有意に関連し（ $p = 0.007$ ）、また青年期以降では初期治療終了時からの高次脳機能障害が有意にKPSスコアの悪化に有意に関連していた（ $p = 0.046$ ）。性別、腫瘍部位、水頭症の有無、神経症状、初回KPSスコアが70以下、全脳以上への照射、再治療、ホルモン補充、追跡期間は経時的なKPSスコアの悪化には有意な関連はしていなかった。

考 察

治療法

本研究期間における当施設での胚腫の主な初期治療である照射単独療法においては、全脳または全脳脊髄照射では長期的にみても再発を認めなかった。

胚腫は治癒率が高いがゆえに治療法に関しては、いまだに議論が絶えない。全脳脊髄照射による治療は本疾患に高い治癒率をもたらしたが、放射線照射に伴う晩期障害が問題となり化学療法が導入され、放射線の影響を軽減する治療法が模索されてきた。白金製剤を用いた化学療法は、胚腫に対して高い抗腫瘍効果を認めたが、化学療法単独では再発率が高いことが報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。また照射野を縮小する方法も検討されたが、限局型であっても腫瘍への局所照射のみでは化学療法を併用しても再発率が高く、全脳室以上の照射野が必要である^{7)17) - 21)}。本邦では全脳室照射24Gy程度とするのが一般的になりつつある⁸⁾¹⁰⁾¹⁶⁾²²⁾。

それに対して我々と同様全脳脊髄照射により良好な治療成績を治め、その有効性を示している施設も多く認められる^{23) - 28)}。この治療法における照射線量は全脳脊髄への予防照射25Gy前後、腫瘍への局所照射40-50Gyであり、低線量放射線治療とも表現されている^{18)21)24) - 29)}。組織診断が胚腫であり、腫瘍マーカーの測定と全脳脊髄MRIで造影病変の検索がされた上で治療計画が

立てられた照射であれば、この疾患は治癒する可能性が高いと考えられる¹⁰⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁹⁾。ただし播種病変では全脳脊髄照射が必要と考えられている一方、限局型の病変では脊髄再発は極めて少ないため、脊髄照射は省略してもいいのではないかという意見もある²⁷⁾²⁹⁾³⁰⁾。

また胚腫は10年以上経過してから再発することが稀ではなく³¹⁾、その再発形式は照射野外再発がほとんどである⁸⁾¹⁸⁾³¹⁾。全脳脊髄照射を行った患者は長期的にみても再発はほとんど認めていないが、化学療法を併用した全脳室照射を行う場合は再発に関して長期的な経過観察が必要である。

長期的にみた機能予後

本研究では長期的にみて KPS スコアが 70 以下となった患者は 12 名 (26%) であり、そのいずれの患者も満足な Quality of life (QOL) は得られていなかった。

神経下垂体病変におけるホルモン低下は治療前からほとんどの患者で認められ、放射線照射の影響で新規にホルモン補充が必要となる患者は少ないとされており^{23) - 25)28)29)32)}、当施設でも同様の結果であった。また思春期以前に、20Gy 以上の全脳照射を受けると GH 分泌不全により低身長となるリスクが高くなる³³⁾。胚腫ではいずれの治療でも GH 補充が必要となる可能性があるが、適切な GH 補充を行えば脊髄照射を行ったとしても、低身長の危険性を減らせると考える。小児期発症の患者では GH 以外にも性腺刺激ホルモンの補充のタイミングも重要であり、小児内分泌科医との連携は必要不可欠と考える。

脳腫瘍患者の放射線照射による晩期障害として二次性脳腫瘍や脳血管障害の発生の問題があるが、これは全脳照射、とりわけ 30Gy 以上の照射でその危険性が高くなると北米の Childhood Cancer Survivor Study から報告されている³⁴⁾³⁵⁾。本研究では 1 名の髄膜腫の発生を経験したのみであったが、腫瘍再発の観察と共に二次性脳腫瘍や脳血管障害の発生等の晩期障害に関しても長期的な経過観察が必要である。

放射線治療に伴う高次脳機能障害が問題となった

1980 年代の照射線量は全脳へ 35 - 50Gy 程度が主流であり¹⁾⁸⁾、成年期発症例も含め正常な社会生活を営めなくなった者も少なくなかった²⁾⁸⁾⁹⁾。それに対して髄芽腫より手術侵襲が低く、また発症年齢が高い胚腫への全脳 25Gy 程度の照射では、高次脳機能は低下しないという意見も多い¹⁸⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁹⁾³⁶⁾³⁷⁾。胚腫で機能予後が低下する主な要因は、放射線照射に伴う影響よりも治療前からの腫瘍による正常脳組織への障害や手術合併症、不適切なホルモン補充の継続によるところが大きいと言われていた²³⁾²⁷⁾³⁰⁾³⁸⁾³⁹⁾。本研究では初期治療終了の時点で KPS スコアが低い患者が青年期以降の発症例で 8 名おり、危険因子として手術合併症、高次脳機能障害、神経症状が挙げられた。言い換えると治療前からの腫瘍による正常脳組織の障害と手術合併症が初期治療終了時の患者の状態を悪くしていると考えられた。本研究の小児期発症例の中には、腫瘍による影響や手術合併症で初期治療終了時の KPS スコアが低下していた患者はいなかったが、この 2 つの因子は年齢にかかわらず危険因子になりうると考えられた。また経時的に KPS スコアが悪化する危険因子としては小児期発症例では遅発性の高次脳機能障害が挙げられた。

本研究において遅発性の高次脳機能障害をきたした小児期発症の 3 名は初期治療終了時の状態は悪くなく、再発などのイベントもなかったことより、高次脳機能障害は放射線照射に伴う晩期障害と考えざるを得なかった。この 3 名の病変は両側基底核、松果体部と神経下垂体部の多発腫瘍、脳室内腫瘍であり、我々の照射単独療法では、いずれの患者も広い範囲が局所照射野となった(表 3)。全脳室以上の範囲に 40Gy 以上の照射を行った患者では高次脳機能障害が生じたという報告もあり⁴⁰⁾、この 3 名に生じた高次脳機能障害は、低年齢時における約 25Gy の全脳照射に加えて、50Gy の局所照射が正常脳を含む広範囲に及んだことが関与しているのではないかと考えられた。

一般に小児期に癌を患った患者、その中でも特に脳腫瘍を患った患者は、成長に伴い社会適応性が低下するために学歴が低く、就職することや結婚することが困難なことが多いと言われている⁴¹⁾⁴²⁾。

胚腫でも本研究と同様に、大学進学率、就職率、婚姻率は高くないとされ⁴³⁾⁴⁴⁾、特に低年齢患者においては全脳照射を行っていても機能予後が不良であったとの報告もある³²⁾⁴³⁾。しかしながら、本研究での12歳以下の3名における高次脳機能障害は放射線治療に伴う晩期障害と考えられ、結果として成人後は保護雇用形態での職業従事となり、社会的に独立は得られなかった。放射線照射に伴う高次脳機能障害は患者のQOL低下に直結し、低年齢胚腫においては長期的な観点からの治療法の選択が必要と考えられた。

本研究において成人発症例において無職が多い理由の一つとして、本人は就業できる状態にあるにもかかわらず脳腫瘍経験者であるがゆえに、仕事が見つからないことが挙げられる。脳腫瘍患者に対する社会的認知度の低さが問題であると考えられる。

本研究の対象における死亡4名中3名は、副腎クリーゼを契機として死亡している。下垂体前葉機能低下を有する患者において身体に侵襲が加わることに伴い、相対的にコルチゾルが不足することにより引き起こされる副腎クリーゼは、適切な処置が行われないと死に直結する問題である⁴⁵⁾。本研究における死亡者はいずれも腫瘍関連死ではあったが、もう一つの死亡に至る大きな要因として介護者を含めた患者の生活環境が挙げられる。小児期や青年期に発症した患者は主に両親が介護者となり、成人しても社会的に独立が得られない患者に対しては両親が世話をしている。介護が必要な患者において家庭環境が悪いことや介護者がいなくなってしまうことは、患者自身の死亡の危険性も高めると考えられる。今後、患者の保護者の高齢化や死亡に伴う問題が、増加してくることが予想される⁴⁴⁾。

結 論

全脳以上の予防照射を加えた胚腫に対する照射単独療法は長期的に再発を認めず、治癒が望める有効な治療法と考えられた。腫瘍による正常脳の障害や手術合併症は、いずれの年齢で発症した患

者でも機能予後を低下させる要因となると考えられた。また放射線照射は青年期以降の発症例では、重篤な晩期障害をきたす問題とはならなかったが、小児期発症例では高次脳機能障害をきたす危険性があり、年齢や病変の広がりに応じた治療法を検討する必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、研究の機会を与えてくださり、また御指導いただきました新潟大学大学院医歯学総合研究科脳神経外科学分野 藤井幸彦教授に深謝申し上げます。また、研究を支えていただきました脳研究所脳神経外科の皆様にも併せて感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Jennings MT, Gelman R and Hochberg F: Intracranial germ - cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63: 155 - 167, 1985.
- 2) Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O, Funata N and Seto T: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86: 446 - 455, 1997.
- 3) Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS): Statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004 - 2007. Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL, 2011.
- 4) Wöhrer A, Waldhör T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber - Mösenbacher U, Kiefer A, Maier H, Motz R, Reiner - Concini A, Richling B, Idriceanu C, Scarpatetti M, Sedivy R, Bankl HC, Stiglbauer W, Preusser M, Rössler K and Hainfellner JA: The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population - based brain tumour registry. *J Neurooncol* 95: 401 - 411, 2009.
- 5) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1984 - 2000) 12th ed. *Neurol Med Chir.* 49 (suppl),

- 2009.
- 6) Lee CH, Jung KW, Yoo H, Park S and Lee SH: Epidemiology of primary brain and central nervous system tumors in Korea. *J Korean Neurosurg Soc* 48: 145 - 152, 2010.
 - 7) Matsutani M and Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group: Treatment for intracranial germinoma: final results of Japanese Study Group. *Neuro - Oncol* 7: 519 (abstract), 2005.
 - 8) Nakamura H, Takeshima H, Makino K, Kochi M, Ushio Y and Kuratsu J: Recurrent intracranial germinoma outside the initial radiation field: a single - institution study. *Acta Oncol* 45: 476 - 483, 2006.
 - 9) Sawamura Y, Ikeda J, Shirato H, Tada M and 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.
 - 10) Finlay J, da Silva NS, Lavey R, Bouffet E, Kellie SJ, Shaw E, Saran F and Matsutani M: The management of patients with primary central nervous system (CNS) germinoma: current controversies requiring resolution. *Pediatr Blood Cancer* 51: 313 - 316, 2008.
 - 11) Wechsler D: Wechsler Intelligence Scale for Children - Third Edition, Japanese version. Tokyo: Nihon Bunka Kagakusha, 1998.
 - 12) Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition, Japanese version. Tokyo: Nihon Bunka Kagakusha, 2006.
 - 13) The Japanese Society for Pediatric Endocrinology: Assessment of physical status of Japanese children: Standard growth curve chart on body height and weight of Japanese boy. Kyoto, Japan: The Japanese Society for Pediatric Endocrinology, 2011 (http://jspe.umin.jp/pdf/zu1_a.pdf) [Accessed 17 October]
 - 14) The Japanese Society for Pediatric Endocrinology: Assessment of physical status of Japanese children: Standard growth curve chart on body height and weight of Japanese girl. Kyoto, Japan: The Japanese Society for Pediatric Endocrinology, 2011 (http://jspe.umin.jp/pdf/zu1_b.pdf) [Accessed 17 October]
 - 15) da Silva NS, Cappellano AM, Diez B, Cavalheiro S, Gardner S, Wisoff J, Kellie S, Parker R, Garvin J and Finlay J: Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors: results of the third international CNS germ cell tumor study. *Pediatr Blood Cancer* 54: 377 - 383, 2010.
 - 16) Kanamori M, Kumabe T, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Ariga H, Takai Y and Tominaga T: Optimal treatment strategy for intracranial germ cell tumors: a single institution analysis. *J Neurosurg Pediatr* 4: 506 - 514, 2009.
 - 17) Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, Fujieda K, Miyasaka K and Sawamura Y: Induction chemotherapy followed by low - dose involved - field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol* 20: 857 - 865, 2002.
 - 18) Aoyama H: Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Prog Neurol Surg* 23: 96 - 105, 2009.
 - 19) Jensen AW, Laack NN, Buckner JC, Schomberg PJ, Wetmore CJ and Brown PD: Long - term follow - up of dose - adapted and reduced - field radiotherapy with or without chemotherapy for central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77: 1449 - 1456, 2010.
 - 20) Khatua S, Dhall G, O'Neil S, Jubran R, Villablanca JG, Marachelian A, Nastia A, Lavey R, Olch AJ, Gonzalez I, Gilles F, Nelson M, Panigrahy A, McComb G, Krieger M, Fan J, Sposto R and Finlay JL: Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 55: 42 - 46, 2010.
 - 21) Shibamoto Y: Management of central nervous system germinoma: proposal for a modern strategy. *Prog Neurol Surg* 23: 119 - 129, 2009.
 - 22) Kawabata Y, Takahashi JA, Arakawa Y, Shirahata M and Hashimoto N: Long term outcomes in patients with intracranial germinomas: a single institution experience of irradiation with or without chemotherapy. *J Neurooncol* 88: 161 - 167, 2008.

- 23) Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D and Göbel U: Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 17: 2585 - 2592, 1999.
- 24) Cho J, Choi JU, Kim DS and Suh CO: Low - dose craniospinal irradiation as a definitive treatment for intracranial germinoma. *Radiother Oncol* 91: 75 - 79, 2009.
- 25) Foote M, Millar BA, Sahgal A, Menard C, Payne D, Mason W and Laperriere N: Clinical outcomes of adult patients with primary intracranial germinomas treated with low - dose craniospinal radiotherapy and local boost. *J Neurooncol* 100: 459 - 463, 2010.
- 26) Maity A, Shu HK, Janss A, Belasco JB, Rorke L, Phillips PC, Sutton LN and Goldwein JW: Craniospinal radiation in the treatment of biopsy - proven intracranial germinomas: twenty - five years' experience in a single center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 1165 - 1170, 2004.
- 27) Ogawa K, Shikama N, Toita T, Nakamura K, Uno T, Onishi H, Itami J, Kakinohana Y, Kinjo T, Yoshii Y, Ito H and 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.
- 28) Schoenfeld GO, Amdur RJ, Schmalfuss IM, Morris CG, Keole SR, Mendenhall WM and Marcus RB Jr: Low - dose prophylactic craniospinal radiotherapy for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 481 - 485, 2006.
- 29) Rogers SJ, Mosleh - Shirazi MA and Saran FH: Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? *Lancet Oncol* 6: 509 - 519, 2005.
- 30) Shikama N, Ogawa K, Tanaka S, Toita T, Nakamura K, Uno T, Ohnishi H, Itama J, Tada T and Saeki N: Lack of benefit of spinal irradiation in the primary treatment of intracranial germinoma: a multiinstitutional, retrospective review of 180 patients. *Cancer* 104: 126 - 134, 2005.
- 31) Kamoshima Y, Sawamura Y, Ikeda J, Shirato H and Aoyama H: Late recurrence and salvage therapy of CNS germinomas. *J Neurooncol* 90: 205 - 211, 2008.
- 32) Strojjan P, Zdravec LZ, Anzic J, Korenjak R and Jereb B: The role of radiotherapy in the treatment of childhood intracranial germinoma: long - term survival and late effects. *Pediatr Blood Cancer* 47: 77 - 82, 2006.
- 33) Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL and Sklar CA: Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr* 150: 370 - 375, 375 e371, 2007.
- 34) Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, McNeil E, Stovall M, Gurney JG, Robison LL, Packer RJ and Oeffinger KC: Late - occurring stroke among long - term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 24: 5277 - 5282, 2006.
- 35) Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, Yasui Y, Kasper CE, Mertens AC, Donaldson SS, Meadows AT and Inskip PD: New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 98: 1528 - 1537, 2006.
- 36) Merchant TE, Sherwood SH, Mulhern RK, Rose SR, Thompson SJ, Sanford RA and 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.
- 37) Sutton LN, Radcliffe J, Goldwein JW, Phillips P, Janss AJ, Packer RJ and Zhao: Quality of life of adult survivors of germinomas treated with craniospinal irradiation. *Neurosurgery* 45: 1292 - 1297; discussion 1297 - 1298, 1999.
- 38) Nakamura H, Makino K, Kochi M, Ushio Y and Kuratsu J: Evaluation of neoadjuvant therapy in patients with nongerminomatous malignant germ cell tumors. *J Neurosurg Pediatr* 7: 431 - 438, 2011.

- 39) Saeki N, Murai H, Kubota M, Fujimoto N and Yamaura A: Long - term Karnofsky performance status and neurological outcome in patients with neurohypophyseal germinomas. *Br J Neurosurg* 15: 402 - 408, 2001.
- 40) Shirato H, Nishio M, Sawamura Y, Myohjin M, Kitahara T, Nishioka T, Mizutani Y, Abe H and Miyasaka K: Analysis of long - term treatment of intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 511 - 515, 1997.
- 41) Gurney JG, Krull KR, Kadan - Lottick N, Nicholson HS, Nathan PC, Zebrack B, Tersak JM and Ness KK: Social outcomes in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 27: 2390 - 2395, 2009.
- 42) Schulte F and Barrera M: Social competence in childhood brain tumor survivors: a comprehensive review. *Support Care Cancer* 18: 1499 - 1513, 2010.
- 43) Osuka S, Tsuboi K, Takano S, Ishikawa E, Matsushita A, Tokuyue K, Akine Y and Matsumura A: Long - term outcome of patients with intracranial germinoma. *J Neurooncol* 83: 71 - 79, 2007.
- 44) Sugiyama K, Yamasaki F, Kurisu K and Kenjo M: Quality of life of extremely long - time germinoma survivors mainly treated with radiotherapy. *Prog Neurol Surg* 23: 130 - 139, 2009.
- 45) Oelkers W: Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 335: 1206 - 1212, 1996.

(平成23年12月20日受付)
