

悪性新生物「中枢神経腫瘍」

1. 疾患名ならびに病態

悪性新生物「中枢神経腫瘍」

脳・脊髄に生じる腫瘍が中枢神経腫瘍である。小児脳腫瘍は小児がんの約 20%を占めるが、その内訳は、腫瘍の性質、予後、治療方針がまったく異なる非常に多様な腫瘍より成る。小児脳腫瘍は成人脳腫瘍とも性質が異なり、正中線上に多く、幼小児は後頭蓋窩腫瘍が多い。小児・思春期の代表的な脳腫瘍としては、中枢神経胎児性腫瘍（髄芽腫、非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍（AT/RT）など）、中枢神経胚細胞腫瘍（ジャーミノーマ、非ジャーミノーマ）、上衣腫、神経膠腫（低悪性度、高悪性度）などが挙げられる。中枢神経腫瘍の臨床的悪性度は、必ずしも病理組織学的悪性度とは一致せず、切除可能性や化学療法・放射線治療反応性なども影響する。脳脊髄に腫瘍があるということ自体が重篤な症状につながるため、脳脊髄腫瘍は組織学的悪性度によらず悪性新生物として扱われる。近年の脳腫瘍の分子遺伝学的研究の進歩により脳腫瘍の診断や分類は大きく変化しており、過去に代表的診断名のひとつだった CNS-PNET は WHO 2016 分類からは削除された。小児脳腫瘍はいまだに鑑別が困難な場合も少なくないが、今後ますます治療標的を視野にいれた分類が導入されると思われる。フォローアップでは治療年代による診断・治療法の変化に注意が必要である。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

脳腫瘍は、大脳（前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉）、松果体、基底核、視床下部下垂体（鞍上部）、脳幹部、小脳など様々な部位から発生する。悪性度により進行度や浸潤度は異なるが、初発症状としては、脳圧亢進症状（頭痛、嘔吐、傾眠・意識障害、痙攣など）や、腫瘍の発生部位に起因する局在症状（麻痺、失調・歩行障害、視力視野障害、成長障害・尿崩症等の内分泌障害など）が主である。乳児では、頭囲拡大、落陽現象、機嫌が悪い、元気がない、哺乳不良、体重増加不良といった状態から診断に至ることもある。脊髄腫瘍は、麻痺やしびれ、背部痛などから診断される。進行度が早くないものは診断に至るまでに年単位を要することがある。また症状が出現しても画像検査上腫瘍がすぐに見つからず、画像診断までに時間を要すこともある。

◇ 診断の時期と検査法

脳脊髄腫瘍は多様な疾患より成るため、特定の診断時期はない。症状や神経学的所見等から脳脊髄腫瘍が疑われたら、CT MRI 等の画像検査を行い、腫瘍の有無を確認する。水頭症が疑われる場合は眼底検査で乳頭浮腫の有無を確認する。脳転移や肉腫等の鑑別で体幹部の画像検査や核医学検査が必要になることもある。脳腫瘍は発生部位や画像所見のみから診断することは困難で、通常確定診断には病理組織診断が必要である。胚細胞腫瘍では血液や髄液の腫瘍マーカー（HCG- β 、AFP など）が診断の補助となりうる。髄芽腫など播種しやすい

い腫瘍では髄液細胞診も検討する。びまん性脳幹神経膠腫、NF-1 に合併する視神経膠腫、結節性硬化症に合併する上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)などでは、例外的に画像診断のみで治療を開始してよく、生検は必須とされない。

◇ 経過観察のための検査法

画像 (CT, MRI) 検査と神経学的所見での経過観察が基本である。鞍上部腫瘍では視力視野障害や内分泌機能にも注意する。胚細胞腫瘍では、血液や髄液の腫瘍マーカーの経過も観察する。視神経膠腫や基底核胚細胞腫瘍などでは、明らかな画像変化を伴わずに視機能障害や麻痺などの症状が進行し、治療介入が必要になることがある。高悪性度腫瘍の画像経過観察は、寛解後最初の1-2年は2-4か月毎、3年目以後は4-6か月毎、5年目以後は6-12か月毎と徐々に間隔をあけていく。全摘できた低悪性度腫瘍では術後急性期を超えれば6-12か月毎の観察となるが、非全摘の場合、症状や残存腫瘍の増大速度を鑑みながら観察ペースを検討する。

◇ 治療法

脳腫瘍治療の基本は外科的全摘出で、腫瘍の診断、年齢、播種の有無などにより、放射線治療や化学療法が組み合わせられる。脳幹グリオーマや視神経膠腫などの生命中枢・機能中枢の腫瘍では、切除は困難なため腫瘍安定化が治療の目標になる。またジャーミノーマでは化学療法や放射線治療の有効性が高いため、腫瘍切除が行われないこともある。放射線治療の方法、線量、範囲は、疾患、年齢、腫瘍範囲などによって異なる。一般的に組織学的高悪性度の中枢神経腫瘍では放射線治療が大きなウェイトを占めることが多いが、全摘出できた乳児高悪性度腫瘍などはこの限りではない。化学療法は、髄芽腫、AT/RTなどの胎児性腫瘍や、胚細胞腫瘍では、治療の中心的役割になる。その他の腫瘍では化学療法は、腫瘍安定化や腫瘍容積縮小など、手術・放射線治療のための補助的役割か、化学療法は行われない。近年の治療開発で、結節性硬化症の上衣下巨細胞腫(SEGA)に対するmTOR阻害剤、BRAF変異のある神経膠腫に対するBRAF阻害剤やMEK阻害剤、NF-1の神経叢腫に対するMEK阻害剤など、一部の腫瘍では遺伝子変異などに基づく標的治療が導入されている。

◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症は、神経合併症と内分泌合併症である。神経合併症には、頭痛・嘔吐、意識障害、痙攣、失調、ふらつき、歩行困難、上肢や下肢の麻痺、眼球運動障害、視力視野障害、顔面神経麻痺、嚥下障害、認知機能障害、高次脳機能障害などが挙げられる。内分泌合併症には、成長障害・下垂体前葉機能障害、思春期早発、中枢性尿崩症(多飲多尿)、間脳症候群・やせ、中枢性塩類喪失、視床下部障害などがある。学校検診などで成長曲線の異常(伸び率の低下など)に気づかれて腫瘍の診断に至ることもある。腫瘍浸潤によって生じた神経合併症や内分泌合併症は、しばしば腫瘍寛解後も残存し、適切なフォローや治療を要す。脳腫瘍では、診断時に合併していた神経障害や下垂体障害(成長ホルモン分泌不全症や尿崩症など)が、腫瘍治癒後も残存する場合が少なくない。また成長発達につれて腫瘍または腫瘍治療に起因する長期的影響が顕性化してくる場合もある。そのため小児期には、ほとんど合併症がない場合から、複数診療科・多職種で医療や支援を必要とする場合まで個人差が大きい。治療の影響は5年、10年以上経過して明らかになることも多いので、長期フォローが重要である。脳脊髄腫瘍の主な合併症は、内分泌代謝・性腺障害と神経・認知機能障害

である。間脳下垂体障害や性腺障害には、成長発達期の特性にあわせた小児内分泌専門家によるきめ細やかな補充治療が必要である。神経障害には、麻痺、失調、痙攣、眼球運動障害、顔面神経麻痺、嚥下障害、膀胱直腸障害、歩行障害などがあり、状態によって神経科やリハビリテーション科とも相談し、身体障害者手帳の取得や、装具・車椅子、栄養や排泄のための医療デバイス使用を考慮する、小児脳腫瘍患児の認知機能障害は、獲得した機能の喪失よりも、成長発達につれ徐々に生じる周囲との差異として認識されることが多い。発達や行動、学習状況、進級、進学、友人関係や社会生活に注意し、適宜適切な発達相談や知能検査を行って、教育委員会や学校などと連携して学習支援や学習環境の整備を行う。脳腫瘍患児は境界域知能で特別な支援の対象にはならない場合や、下位項目のばらつきが大きい場合、知能検査に現れない高次脳機能障害がある場合がある。腫瘍による視機能障害やプラチナ製剤による聴力障害は、認知機能や教育や就労の選択に大きく影響する。また術後無言症例では認知機能への影響が強い場合があることに注意する。福祉手帳は支援教育とは直接関係しないが、教育の選択肢（特に特別支援学校）、就労支援、各種サービスや割引につながりうる。近年のがんゲノム医療の進歩で導入され始めた分子標的薬の長期的な影響は未解明のものが多く今後の情報が待たれる。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

脳腫瘍の経過観察の方法や、移行・転科のタイミングは、疾患、治療内容、原疾患の経過、合併症、年齢、教育、地域、施設、患者家族の利便性等によって異なる。脳腫瘍によっては担癌状態で安定し長期経過観察する場合もあることから、移行・転科にあたっては脳神経外科の意向を確認する。再発リスクが高い例、脳神経外科的観察が必要な例、シャント挿入例などは、引き続き脳神経外科の管理を要す。移行・転科では、認知機能障害や神経障害の状態により、医療のみならず地域の福祉・支援との連携・移行にも注意する。脳腫瘍治療後の認知機能は、福祉対象の知的障害には該当しない境界域であることがしばしばである。高次脳機能障害や発達障害のある例では、自ら特性を生かした専門的な進路を選択していく場合もあるが、自立に向けて教育支援・就労支援が必要になる場合もあり、無理のない生活・学習・就労環境を探ることが精神・心理的安定につながる。原疾患や晩期合併症に関する知識の共有や自己健康管理指導は、患者の認知機能や発達度にあわせ、単純化や視覚情報を多くするなど伝え方を工夫する。移行に伴う環境変化に自力で対応しにくいケースもあるため、家族やサポートする多職種、医療機関相互の連携を密にとって移行を進める。

◇ 成人期の診療の概要

下垂体障害、糖代謝・脂質代謝異常、性腺障害は、移行先医療機関の体制によって、小児科・内科、内分泌代謝科、脳神経外科、婦人科、泌尿器科などが担当する。てんかんがある場合は神経内科または脳神経外科が管理する。精神心理的合併症の診療を要す例もある。知能障害、精神障害、身体障害は個別性が高く、手帳取得の有無により就労支援や就労状況、社会生活支援が変わる。脳腫瘍の長期予後や経過観察の方法は、疾患、治療内容、治療後の年数、年齢、地域、医療機関や福祉施設、患者家族の利便性等によって異なるが、特に放射線治療後では二次性脳腫瘍や脳血管障害に注意する。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

必要に応じて原疾患の再発や二次性脳腫瘍の有無、脳血管障害の観察を行う。内分泌・性腺障害がある例や、糖代謝異常・脂質代謝異常のある例では適切に治療を行う。痙攣などの神経合併症や、精神心理的合併症に対する診療を要す場合もある。一定線量以上の放射線治療を受けている例を中心に、若年成人のうちから認知機能低下・高次脳機能障害が問題になって、家庭・仕事・社会生活に支障をきたす場合もあるので、必要に応じて適切に評価し環境を整備するようにする。

◇ 生殖の問題

生殖への影響は疾患・罹患時年齢、治療内容等により様々である。下垂体機能障害例では妊娠に至っても妊娠の維持継続が困難な場合がある。アルキル化剤投与例、大量化学療法施行例などでは生殖機能障害を生じうるため精子・卵子卵巣の凍結保存を行っている場合もあるが、診断時の腫瘍治療の緊急性、二次性徴前等により保存が困難なことも多い。抗けいれん剤など胎児に影響しうる常用薬がある例、シャント挿入例、低悪性度腫瘍の腫瘍残存例、母体の臓器障害や機能障害、心理社会的問題がある例では、主治医、かかりつけ医、脳神経外科医、腫瘍医、関係の専門家などと事前に相談する。また脳腫瘍では遺伝性疾患を背景にもつこともあるため、必要例では遺伝カウンセリングも検討する。

◇ 社会的問題

認知機能障害に対する就学支援には、普通級、支援級、特別支援学校などの教育コースの選択、学習環境の整備、課題の時間配分等の配慮、公立校、私立校など教育体制の選択、就労準備段階としての就学支援などがあり、学校や地域の教育委員会とも相談が可能である。全IQが正常範囲でも特定の認知の要素の障害が困難の原因であることがある。高次脳機能障害例では判断力低下や周囲との関係不全、易疲労にも注意し、環境調整や十分な休憩に配慮する。就労は、多少の特性があっても大学院など高等教育に進み専門家として社会で活躍する場合もあれば、知能障害、精神障害、身体障害等により、就学や就労、社会生活に障壁がある場合もあり、個人差が大きい。療育手帳、身体障害者手帳、精神障害者保健福祉手帳を取得している場合、障害者雇用枠での就労が検討できる。就労支援は、学校の就職課、地域のハローワーク、地域の障害者職業センターなどのほか、就労移行支援事業所、就労継続支援事業所などがある。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

小児中枢神経腫瘍は小児慢性特定疾患事業に基づく医療費助成の対象で、成人後は通常の社会保険制度が適用されるが、晩期合併症の種類によっては、下垂体機能障害など小児慢性特定疾患ないし指定難病医療費助成の対象になる場合がある。結節性硬化症、神経線維腫症などの基礎疾患は指定難病である。

◇ 生活支援

小児がん患児は特別児童扶養手当の対象になる。また知的障害（重度、中軽度）は療育手帳（愛の手帳やみどりの手帳等自治体により違う名称のところもある）の対象になるが、療育

手帳の制度は自治体によって異なる。重度はIQ 35、中度は自治体によるがIQ 70-75程度が基準である。重度は障害児福祉手当の、成人の重度、中度は特別障害者手当や障害基礎年金の対象になる。手帳取得者は交通費や入場料などの各種割引、共済、税制上の優遇制度などが受けられる。

◇ 社会支援

手帳取得の有無や、患者家族のニーズ、利用可能なサービス、地域性などにより就学支援、就労支援、就労状況は変わる。手帳取得の有無によらず、障害児は放課後や長期休暇時等に放課後等デイサービスが受けられる。

【参考文献】

- 1) 小児がん治療後の長期フォローアップガイド「脳腫瘍」 JCCG 長期フォローアップ委員会 長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ編 前田尚子責任編集, クリニコ出版、東京 2021
- 2) 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 日本小児がん研究グループ脳腫瘍委員会 神経心理評価ワーキンググループ 編 http://jccg.jp/wp-content/uploads/tebiki_ver1.2_2020.9.30.pdf
- 3) 小児, 思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017年版「脳」日本癌治療学会編 金原出版社 東京 2017

【文責】

日本小児血液・がん学会
国立成育医療研究センター小児がんセンター
清谷知賀子
(監修) 山形大学脳神経外科 園田順彦