

希望のよりどころとしての医史学

—小児髄芽腫治療の歴史—

柳澤 隆昭

東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座

小児脳腫瘍は、白血病について頻度の多い小児期最多の固形腫瘍である。集学的治療の導入により、5年生存率は向上しているが、脳腫瘍は、小児がんによる死因の首位を占め、小児がんによる障害・後遺症の最大の要因となっている。救命とQuality of Life (QOL)の向上は、小児がん治療の最大の課題である。今日もなお治療困難な腫瘍に直面する患者・家族、医療者に対し、疾患の治療の歴史を示すことが、未来の進歩への希望の拠りどころを与えると考え、髄芽腫 medulloblastoma を例に治療の歴史と未来への展望を述べる。

髄芽腫は、小児脳腫瘍の約20%を占め、今日も診断時に約40%に髄液播種（頭蓋内や脊髄への転移）を認める悪性腫瘍である。1895年の脳腫瘍の最初の摘出の報告以来、後頭蓋蓋に発症するこの腫瘍は摘出できてもなお不治の病であった。暗黒時代に最初に光をもたらしたのは、アメリカの脳神経外科医Harvey Cushingで、術野の播種所見から、1919年に術後放射線治療を提案した。1926年には、生存期間12ヶ月から34ヶ月の延命が報告された。長期生存への道は、アメリカのPattersonらによってもたらされ、1948年、髄液播種子防のため、今日「全脳脊髄照射」と呼ばれる脳・脊髄全体への放射線照射を行うことを提唱した。これにより、手術中死亡率の低下とあいまって、5年生存率の上昇が始まった。全身化学療法の本格的な導入は、1975年北米、欧州で行われた二つのランダム化比較試験である。標準的治療であった術後放射線治療に対し、それまでに髄芽腫で良好な腫瘍縮小効果が示されていた化学療法を併用する実験的治療が、生存率を向上させると期待され、比較試験が行われた。期待に反し、1990年の最終報告では、両群の生存率に差は認めず、化学療法を併用する有用性が示されなかった。その後の一連の臨床試験でも、期待とはずれた結果が続いたが、結果の詳細な解析から、今日いうところの「リスク分類」が見いだされた。すなわち、摘出手術後に腫瘍が大きく残存しているか診断時に播種のある「高リスク群」では化学療法の併用が生存率を向上させることが示され、それ以外の「標準リスク群」では併用効果が認められないことが示された。その後、標準リスク群では、放射線治療による障害を軽減するため、全脳脊髄照射の線量の軽減が目標とされ、最初に、放射線治療単独では線量を下げると再発が多くなることが示され、生存率を下げずに軽減するために化学療法が併用されるようになった。2006年、線量を36グレイから23.4グレイに軽減しながら、81%の5年無再発生存率を達成した。高リスク群では、放射線化学療法や連続大量化学療法の導入により更に生存率が向上した。

分子生物学の導入により、2012年には、分子異常に基づいた4つの分子分類が提唱され、臨床的リスク分類より予後との相関の高い分類となることが期待された。このリスク分類による臨床試験が始まった。また分子異常に基づく分子標的薬治療の導入が始まった。

近年の中樞神経系の「可塑性」に対する所見から、放射線治療後の患者に対する運動介入の有用性が示唆され、2017年、治療後の患者において、有酸素運動によって海馬体積が増加し、認知機能も回復することが示された。治療は、障害の軽減から、障害からの回復の治療へと向かい始めた。

今日治癒可能なすべての疾患がそうであったように、不治の病であった髄芽腫も、進歩を願う絶え間ない試行錯誤のうちに、一段一段と階段を上るような進歩によって、救命とQuality of lifeの向上が達成されてきた。その進歩はなおも続くと思われる。われわれ自身も、その歴史の中にあって、現在の営みはその成否に関わらず、未来の進歩を作りあげていることを自覚することが最も大きな希望の拠りどころとなると考える。