

ししんけいこうしゅ 視神経膠腫

子ども達とその家族のために.

(更に詳しく知りたいときは、[医療者向け](#)の項目も参考にしてください)

ししんけいこうしゅ 1. 視神経膠腫とは？

ししんけいこうしゅ しかく
視神経膠腫(optic glioma)とは、視覚系を担当する細胞やその周囲から発生する
のうしゅよう しろしんけいこうしゅ
脳腫瘍のひとつで、視路神経膠腫(optic pathway glioma : OPG)とも呼ばれています。

ここでは、OPG と呼ぶことにします。

しかく
視覚系とは、目から入った情報を脳に送る一連の情報システムのことで、このシス
テムのおかげで私達は“見る”ことができます。このシステムには、視神経、
しこうさ しさく しほうせん しかく
視交叉、視索、視放線が含まれています。視覚系のどこかに OPG が発生すると、腫
瘍が情報の流れを障害して、しりょくていか しやししょうがい
視力低下や視野障害などの眼の症状が発生します。そ
の程度は、OPG の発生部位や腫瘍増大速度などによって決まります。OPG は、約5%
しつめい ちゅ
が失明すると報告されていますが、治癒率が高い腫瘍であることも事実です。

2. OPG の発生率は？

のうしゅよう
OPG は、小児脳腫瘍の3~5%を占める腫瘍です。OPG の70%程度は10歳までに発
症し、多くの症例では5歳以下で診断されます。過去の報告によると、症状が出現し
た時の平均年齢は8.8歳で、男女間に発生率の差はありませんでした。
しんけいせんいしゅしょう
神経線維腫症1型(NF1)はこの腫瘍が発生するリスクが高く、NF1の子ども達の20%
程度がOPGを罹患するといわれています。

3. OPG の症状は？

のうしゅよう
一般的に、脳腫瘍では年齢や腫瘍の発生部位によって様々な症状が出現します。
OPG も同様です。OPG の症状の特徴として次の3つが重要です。

しやし しりょくていか しやししょうがい
① 眼の問題: 斜視、視力低下、視野障害などが出現します。

- ② 眼球突出がんきゅうとっしゅつ : 眼窩内に発生した場合、眼球が前方へ押し出されることがあります。
- ③ ホルモンにようほうしやうの問題ししゅんきそうはつ : 発達の異常、体重増加や減少、尿崩症や思春期早発などの
内分ないぶん泌びつ障しょう害がいが出現することがあります。

3 歳以下しりよくていかの小さな子ども達は視力低下を訴えることが難しく、視力検査しりよくけんさで初めて指摘されることがあります。そのため、次の症状が手がかりになることがあります。

- ① 成長がゆっくり
- ② 頭を傾けたり揺すったりする行動
- ③ 眼球突出がんきゅうとっしゅつ

また、脳内の内分ないぶん泌びつ機き能ねいを担たん当とうする部位は視路しろと近いので、OPG が影響を及ぼして次のような症状が出現することがあります。

- ① ホルモン産生障害
- ② 食欲低下
- ③ 睡眠障害
- ④ 不安定な歩行、バランスが取れない

4. OPG の診断方法は？

OPG を治療する際、最初に行わなければならないことは正確な診断です。通常、OPG は MRI や CT などの画像検査(図1, 2)や眼科の検査などを組み合わせて診断されます。画像検査では、腫瘍の部位や進展具合を見極めます。造影剤ぞうえいざいを用いて脳がんかと眼窩を含む MRI を施行すると、約 80%の症例で腫瘍がみつかりと報告されています。造影剤ぞうえいざいの投与によって全体的に均一に造影される腫瘍が見つかったり、不均一に造影される腫瘍が見つかったりと様々です。多くの場合は、画像検査の結果から診断することができます。

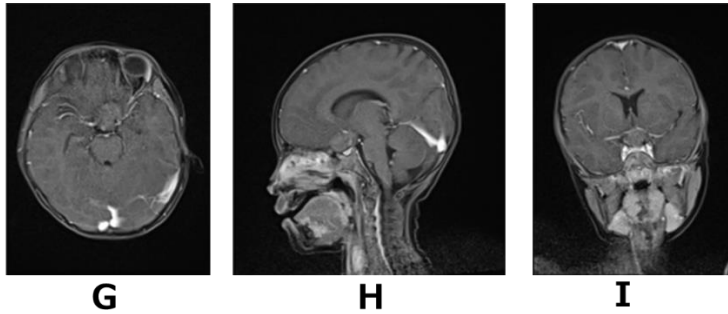


図1 2歳男児 視路神経膠腫のCTとMRI
 治療前CT (A,B)では等吸収域を示す腫瘍が左
 眼窩内から視交叉部に認められる。MRI
 (C~F)では、T1WIで等信号、強く均一に造
 影される腫瘍が描出される。水頭症を来して
 いる。神経内視鏡下第三脳室開窓術を施行し
 水頭症を解除、腫瘍生検を行った。その後、
 カルボプラチンとビンクリスチンを用いた化
 学療法を施行した。治療終了時MRI (G~I)で
 は腫瘍の縮小と造影効果の減弱を認める。

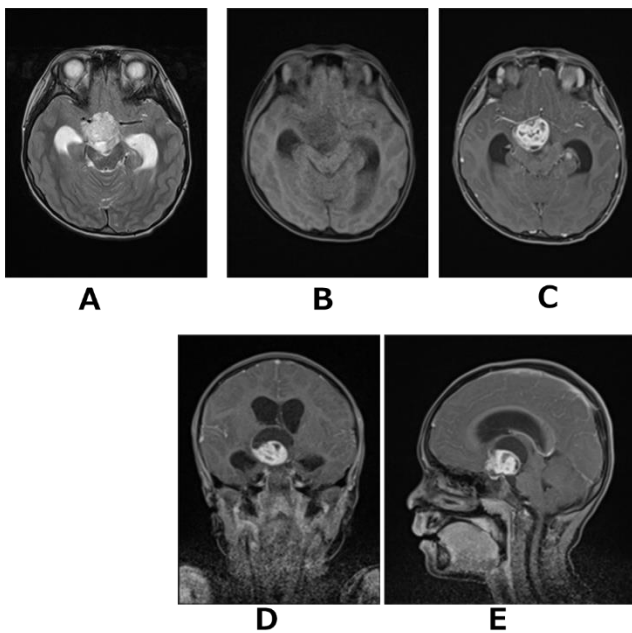


図2 6歳男児 視路神経膠腫のMRI
 MRIでは、T1WI (B)で等信号、T2WI (A)で
 高信号、のう胞を伴う強く不均一に造影され
 る腫瘍が描出される (C~E)。水頭症を来して
 いる。神経内視鏡下第三脳室開窓術、のう胞
 開窓術を施行し水頭症を解除、腫瘍生検を
 行った。その後、カルボプラチンとビンクリ
 スチンを用いた化学療法を施行している。

5. OPG の治療方法は？

OPG の増殖は非常にゆっくりですが、^{しんけい しこうさ}視神経、視交叉、正常脳組織などの周囲の
 構造物に確実に影響を及ぼします。多くの症例では、視力は変わりなく安定とされて

いますが、40%の子ども達では腫瘍は大きくなり続けると報告されています。そのため、OPG の治療方法の選択は、次の項目を考慮して総合的に判断する必要があります。

- ① 年齢^{きおうれき}、既往歴^{せいかつれき}、生活歴^{しりょくていか}
- ② 視力低下^{しりょくていか}や視野障害^{しやしやうがい}の程度
- ③ 腫瘍の予想される病理診断^{びりりしん断}、発生部位^{はっせいぶい}、サイズ
- ④ 腫瘍がどういうふうに進展しているか
- ⑤ 患児が、処置^{しよち}、薬剤^{じやくざい}、治療^{ちりやうほう}などに耐えられるのか
- ⑥ NF1 の状況^{けいかかんさつ}

現在^{けいかかんさつ}、経過観察^{けいかかんさつ}、化学療法^{かがくりやうほう}、放射線治療^{ほうしやせんちりやう}、手術^{しゆじゆ}が OPG の主な治療法として用いられています。どの治療法を選ぶのか、どれとどれを組み合わせる治療を行うのかは、様々な要因によって決まります。

1) 経過観察^{けいかかんさつ}

80%の子ども達は、はじめ視力低下^{しりょくていか}が進みますが、その後視力低下^{しりょくていか}は止まるといわれています。しかし、それは必ずしも腫瘍の増大、進行が止まったことを意味しないことも重要です。経過観察^{けいかかんさつ}でも、良好な長期的予後を示すことが報告されています。

2) 化学療法^{かがくりやうほう}

現在^{けいかかんさつ}、多くの症例では化学療法^{かがくりやうほう}（抗がん剤投与）が第一選択として用いられます。化学療法^{かがくりやうほう}は、腫瘍細胞の増殖や複製を阻害し、腫瘍が大きくならないようにしたり、視力の回復を期待したりする目的で用いられます。ただし、化学療法^{かがくりやうほう}の効果が出るまでには数ヶ月を要することがあります。

化学療法^{かがくりやうほう}の適応は、画像上の腫瘍増大あるいは眼の症状や神経学的所見が進行する症例です。10 歳以上では、化学療法^{かがくりやうほう}が第一選択としている報告もあります。化学療法^{かがくりやうほう}が視力改善に効果があるのかは依然として不明ですが、改善 14%、悪化 9%、不変 77%というデータを発表している報告があります。ホルモンに問題があると分かった場合、ホルモン補充を受けることがあります。

3) 手術

現在, OPG に対しては腫瘍摘出術が第一選択になることはありません. しかし, 腫瘍が大きい場合などには, 症状や視力の改善を目的として腫瘍の減量を外科的に行うことがあります. 一般的に OPG に対する手術の役割は次の3つといわれています.

- ① 腫瘍生検 しゅようせいけん
- ② 腫瘍減量 しゅようげんりょう
- ③ 救済的摘出 きゅうさいてきてきしゅつ

それぞれの役割に対するポイントを表1にまとめました.

役割	ポイント
腫瘍生検	MRI で診断がつくこと, 標的治療が確立していないことから, 生検の役割は議論の余地がある ⇨ 悪性が疑われる場合, 非典型例のみ施行
腫瘍減量	頭蓋内圧亢進, 水頭症, 内分泌異常, 神経学的異常, 視力障害, 眼球突出を含む視機能障害が進行している場合
救済的摘出	3 歳以下の症例で進行例

4) 放射線治療 ほうしゃせんちりょう

化学療法や手術で腫瘍が制御できない場合, 放射線治療を行うことがあります. 放射線治療は, 腫瘍細胞にダメージを加えて腫瘍を小さくしたりします. OPG の場合, 腫瘍の近辺には視神経, 間脳下垂体, 視床下部や血管などの重要な構造物が含ま

れるので、放射線治療の副作用や晩期合併症を常に考えて置かなければなりません。
血管病(もやもや病)は OPG放射線治療最大の合併症と考えられています。

6. OPG の予後は？

OPG の生存率は 90%程度と報告されています。年長児や NF1 症例では、より良好な生存率です。

失明する可能性は 5%以下とされています。どれくらい視力が残るかは治療前の視力に比例すること、診断時年齢が低い子ども達のほうが視力を温存する可能性が高いことも分かっています。

初期治療から長時間経過したあとでも腫瘍の再発は起こります。通常、腫瘍はもとの場所に再発しますが、他の脳の部分や脊髄に再発することもあります。局所放射線治療や化学療法が治療法の選択肢となります。

7. 長期的に必要なケアは？

OPG は再発したり、播種したりします。また、長期的には様々な問題に直面します。これらのことから、定期的に MRI を撮影したり、眼科の検査や内分泌の検査を行ったりする必要があります。

<医療者向け>

1 はじめに

視神経に発生する原発性腫瘍は少なく、以下の腫瘍が発生することがあります。

- ① 視神経膠腫
 - ② 視神経鞘髄膜腫
 - ③ 神経節膠腫
 - ④ 原発性リンパ腫
- ③ 神経節膠腫と④ 原発性リンパ腫は非常にまれです。視神経膠腫と視神経鞘髄膜腫は、眼腫瘍の4%程度を占めると報告されています。視神経膠腫は、毛様細胞性星細胞腫が主体の低悪性度神経膠腫に分類されます。

2 病因

視神経膠腫は、大脳皮質までの視路に発生する低悪性度神経膠腫で、正確には視路神経膠腫 (optic pathway glioma: OPG) と呼ばれます。本解説では OPG と呼ぶことにします。視路は、視神経、視交叉、視索、視放線、更に視床下部が含まれます。OPGは、散発性にあるいは神経線維腫症 (neurofibromatosis type 1: NF1) に関連して発生します(1)。散発性に発生する場合、MAPK 伝達経路に関わる遺伝子異常を認めることが特徴です。代表的なものは、BRAF 遺伝子(7q)異常で、異常形態として BRAF-KIAA1549 融合遺伝子発現が70%に認められます(2)。その他は、BRAF V600E 遺伝子変異、その他の BRAF 融合遺伝子発現、FGFR1 遺伝子変異、NF1 遺伝子変異などです。これまでの報告によると、MAPK 伝達回路に関わる遺伝子異常が相互排他的に発現していることが特徴で、single pathway disease と呼ばれています(3)。NF1 に発生する OPG の場合、17 番長腕染色体上にある neurofibromin が不活性化され、RAS 経路活性が上昇、その結果 RAS 誘発腫瘍が生じることとなります(4)。

3 疫学

一般的に OPG の発生は10歳以下の小児に多く、小児脳腫瘍の3~5%を占めます(4)。71%は10

歳までに、20歳までに90%が発生し、平均発症時年齢は8.8歳とされています。我が国の全国脳腫瘍統計では、全脳腫瘍の0.01~0.02%を占めます。

およそ15~20%のNF1でOPGが発生するといわれていますが、症候性となるのは30~50%と見積もられています(1, 5)。

OPGの発生頻度は男女で変わりありませんが、視神経に発生するOPGでは女児に多いとされています。視神経のみに限局するOPGは全体の25%、残りの75%は視交叉を含むこととなります。

4 症状

視力低下や視野障害、眼球突出、頭痛などの症状で発症します。乳幼児では、視力低下を訴えることが困難なので、視力検査で初めて指摘されることがあります。非NF1症例では90%、NF1症例では72%で視力低下を示すと報告されています(6)。眼球突出は、NF1で多く20~30%、非NF1では5~12%とされています(6)。脳脊髄液流路閉塞による水頭症症状は約25%で認められます。その他、視床下部~間脳下垂体症状としてホルモン異常や思春期早発、間脳症候群を認めることがあり、注意が必要です。

5 診断

MRIを中心とした画像検査が中心となります(図1, 2)。Robert-Boireらは、MRIで腫瘍を指摘できるのは約80%と報告しています。MRIでは、T1WIで等~低信号、T2WIで高信号に描出され、50%以上で造影効果が認められるといわれています。視路に沿った部位に腫瘍が認められ、腫瘍サイズは様々なことが多いようです。NF1では、両側視神経にdouble-intensity tubular thickening(pseudo cerebrospinal fluid intensity signal)や視神経中央部が下方にkinkingすることが特徴とされています。

CTでは、等吸収~高吸収を示し、通常石灰化の頻度は低いと考えられています。石灰化がある場合、頭蓋咽頭腫や奇形腫が鑑別に上がります。

6 治療

自然歴:OPGは本来非常にゆっくり増大します。しかし、周囲の正常脳、構造物に浸潤する能力も持ち合わせています。

マネジメント:経過観察を含めた治療を行うかどうかは、脳神経外科医や小児血液腫瘍科医などのスタッフが参集した tumor board で決定されますが、それは症状、視機能の状態、腫瘍の進行状況、患児の年齢などを参考に総合的に決定されます。一般的には症状の進行や画像上の腫瘍増大がなければ、経過観察が第一選択となると報告されています(6, 7)。

1)経過観察

80%の症例では、視力低下が起こる初期段階をすぎると視力低下は止まると報告されています。しかし、視力の安定化は必ずしも腫瘍の増大休止を意味しているわけではありません。積極的な治療を行わず観察のみで経過を見た場合でも、良好な長期的生命予後が確保されるとされています(6—9)。

2)手術

最近まで腫瘍摘出術は治療の選択肢の一つでした。しかし、近年では、外科介入の目的は腫瘍生検、腫瘍減量、救済的手術に限定されるとの報告が多くなっています(6, 7)(表1)。現時点では、水頭症の解除、治療に抵抗する腫瘍増大がある時、3歳以下の進行例に対する救済目的などに手術が用いられています。

3)放射線治療

OPGに対する放射線治療は、現在でも議論の余地があるところです。再発症例に対し放射線治療を行う報告もありますが、副作用や晩期合併症が懸念され、施行頻度は減少しています。

4)化学療法

概して、OPGは化学療法に反応し、化学療法によって腫瘍増殖や視機能悪化は軽減されるといわれます。多くの症例で、化学療法で一過性あるいは永久的に腫瘍コントロールが可能ですが、完全消失は例外的であり、治療数年後であってもMRIで残存腫瘍を認めることが多いといわれています。

多くの症例では vincristine と carboplatin を使用した化学療法が第一選択となります。5年PFS約40%、二次がん発生や治療関連有害事象などのリスク増大は見られないとされています。その他のレジメンとして、thioguanine + procarbazine + lomustine + vincristine (TPCV)、

etoposide+cisplatin, temozolomide などが使用されています。OPG に対する化学療法の比較試験の報告は少なく, vincristine+carboplatin vs TPCV のランダム化比較試験が報告されているのみです。その報告では, 反応性は同等, 5 年 PFS は TPCV で $52 \pm 5\%$ と, $39 \pm 4\%$ の vincristine+carboplatin より高かったものの有意差は認められませんでした(10)。

VEGF 阻害薬である Bevacizumab が OPG に対し有効との報告(11)があり, 今後の臨床研究が期待されます。

MAPK 経路が活性化されていることに注目した分子標的薬の有効性が報告され始めています。MEK 阻害薬, selumetinib を用いた臨床試験で, 再発 OPG に対し 2 年 PFS 69% を達成したことが報告されています(12)。

化学療法が視力改善に効果があるのかは依然として不明です。Dodgeshun らは 改善 14%, 悪化 9%, 不変 77%と報告しています(13)。

7 予後

Khafaga らが報告した 5 年 OS 87%, 10 年 OS 75%(14)という成績は, より近年の報告では 5 年 OS 95%, 10 年 OS 91%と改善しています(15, 16)。あらゆる部位の OPG の治療成績をまとめた総説では, 腫瘍再発あるいは腫瘍増大は全体の 38%に認められたとしています(17)。

長期的にみると非 NF1 のほうが NF1 と比べて視力低下となる可能性は高いといわれています。Wan らは, 発症時若年, 視神経蒼白, 腫瘍サイズ, 眼窩錐内発生, 視床下部発生が視力低下の危険因子と報告し, これらの危険因子がなければ, 最大 90%の症例で治療後視力は安定化するとしています(18)。

参考文献

1. Robert-Boire V, Rosca L, Samson Y, Ospina LH, Perreault S. Clinical Presentation and Outcome of Patients With Optic Pathway Glioma. *Pediatr Neurol*. 2017 Oct;75:55–60.
2. Chen YH, Gutmann DH. The molecular and cell biology of pediatric low-grade gliomas. *Oncogene*. 2014 Apr 17;33(16):2019–26.
3. David T W Jones, Barbara Hutter, Natalie Jäger, et al., Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet*. 2013 Aug;45(8):927–32.
4. Fried I, Tabori U, Tihan T, Reginald A, Bouffet E. Optic pathway gliomas: a review. *CNS Oncol*. 2013 Mar;2(2):143–59.
5. Campen CJ, Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol*. 2018 Jan;33(1):73–81.
6. Iris Fried, Uri Tabori, Tarik Tihan, Arun Reginald, Eric Bouffet Optic pathway gliomas: a review *CNS Oncol*. 2013 Mar;2(2):143–59.
7. Marshall Huang; Jay Patel; Bhupendra C. Patel. Optic Nerve Glioma. *StatPearls* [Internet].
8. Sharon L Tow, Sidhartha Chandela, Neil R Miller, Anthony M Avellino Long-term outcome in children with gliomas of the anterior visual pathway *Pediatr Neurol*. 2003 Apr;28(4):262–70.
9. Y Mikaeloff, Y Chaix, J Grill, C Adamsbaum, J Bursztyn, H Rubie, A Sevely, I Jambaqué, C Kalifa, G Ponsot, J C Carrière, D Rodriguez [Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type I. Longitudinal study of 30 cases in two multidisciplinary practices] *Arch Pediatr*. 2002 Aug;9(8):797–804.
10. Joann L Ater, Tianni Zhou, Emiko Holmes, Claire M Mazewski, Timothy N Booth, David R Freyer, Ken H Lazarus, Roger J Packer, Michael Prados, Richard Sposto, Gilbert Vezina, Jeffrey H Wisoff, Ian F Pollack Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2641–7.
11. Eugene I Hwang, Regina I Jakacki, Michael J Fisher, Lindsay B Kilburn, Marianna Horn, Gilbert

- Vezina, Brian R Rood, Roger J Packer Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas *Pediatr Blood Cancer*. 2013 May;60(5):776–82.
12. Anuradha Banerjee, Regina I Jakacki, Arzu Onar-Thomas, Shengjie Wu, Theodore Nicolaides, Tina Young Poussaint, Jason Fangusaro, Joanna Phillips, Arie Perry, David Turner, Michael Prados, Roger J Packer, Ibrahim Qaddoumi, Sridharan Gururangan, Ian F Pollack, Stewart Goldman, Lawrence A Doyle, Clinton F Stewart, James M Boyett, Larry E Kun, Maryam Fouladi. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study *Neuro Oncol*. 2017 Aug 1;19(8):1135–1144.
13. Andrew J Dodgshun, James E Elder, Jordan R Hansford, Michael J Sullivan. Long-term visual outcome after chemotherapy for optic pathway glioma in children: Site and age are strongly predictive *Cancer*. 2015 Dec 1;121(23):4190–6.
14. Yasser Khafaga, Maher Hassounah, Alaa Kandil, Imaduddin Kanaan, Ayman Allam, Gamal El Husseiny, Amani Kofide, Abdulaziz Belal, Mohammed Al Shabanah, Henrik Schultz, Derek Jenkin Optic gliomas: a retrospective analysis of 50 cases *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jul 1;56(3):807–12
15. Fausto J Rodriguez, Kah Suan Lim, Daniel Bowers, Charles G Eberhart Pathological and molecular advances in pediatric low-grade astrocytoma *Annu Rev Pathol*. 2013 Jan 24;8:361–79.
16. Josué Rakotonjanahary, Emilie De Carli, Matthieu Delion, Chantal Kalifa, Jacques Grill, François Doz, Pierre Leblond, Anne-Isabelle Bertozzi, Xavier Riolland, Brain Tumor Committee of SFCE Mortality in Children with Optic Pathway Glioma Treated with Up-Front BB-SFOP Chemotherapy *PLoS One*. 2015 Jun 22;10(6)
17. J J Dutton. Gliomas of the anterior visual pathway *Surv Ophthalmol*. Mar-Apr 1994;38(5):427–52.
18. Michael J Wan, Nicole J Ullrich, Peter E Manley, Mark W Kieran, Liliana C Goumnerova, Gena Heidary. Long-term visual outcomes of optic pathway gliomas in pediatric patients without

neurofibromatosis type 1 J Neurooncol. 2016 Aug;129(1):173-8.

※ 引用文献や執筆時期が異なるため、脳腫瘍診療ガイドラインとは若干の齟齬があります。