

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2003, vol 13, No 1

ニューロ・オンコロジイの会

Neuro-Oncology (Tokyo)

2003. vol 13. No 1

主題

“胚細胞腫の診断と治療”

“診断、治療に苦慮した症例”

第25回 ニューロ・オンコロジイの会 (2003,4)

【 目 次 】

はじめに 研究会会長 筑波大学 臨床医学系脳神経外科、人間総合科学研究所 坪井 康次

I 胚細胞腫の診断と治療

胚細胞性腫瘍の治療成績 ~北里大学におけるPE療法導入前後の治療成績の比較~	2
北里大学医学部 脳神経外科	宇津木聰 ほか
北大方式 (ICE chemotherapy followed by reduced radiation therapy) 導入後の 当科における胚細胞腫の治療成績	6
防衛医科大学校 脳神経外科	苗代 弘 ほか
胚細胞腫の治療プロトコールと治療成績	9
横浜市立大学 脳神経外科	菅野 洋 ほか
胚細胞性腫瘍に対する非生検診断による集学的治療 ~治療成績と課題~	12
慶應義塾大学 脳神経外科	吉田一成 ほか
頭蓋内 Germinoma 再発例の検討	20
筑波大学臨床医学系 脳神経外科	松下 明 ほか
Germ cell tumor の診断と治療の問題点について	24
東京女子医科大学 脳神経外科	久保長生 ほか
松果体胚細胞腫瘍患者の高次機能	30
埼玉医科大学 脳神経外科	西川 亮 ほか
頭蓋内胚細胞性腫瘍8例の治療経験	35
東京医科大学 脳神経外科	西岡 宏 ほか
Malignant germ cell tumor 6例の臨床病理学的検討	41
筑波大学臨床医学系 脳神経外科	井原 哲 ほか
治療前、経過中に自然縮小を示した Germinoma の1例	48
武藏野赤十字病院 脳神経外科	玉置正史 ほか
小脳に原発した yolk sac tumor の小児例	55
東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科	高須雄一 ほか
多発性 pure germinoma に神経内視鏡が診断・治療に有用であった1症例	60
昭和大学 脳神経外科学教室	村上幸三 ほか

II 診断、治療に苦慮した症例

短期間に再発、悪性化した小脳 astrocytoma の一例	63
千葉県がんセンター 脳神経外科 臨床病理	大里克信 ほか
診断に苦慮したトルコ鞍部腫瘍の一例	67
東邦大学医学部 脳神経外科	長尾建樹 ほか
広範な壊死を来たした頭蓋内 T cell lymphoma の 1 例	72
千葉大学 脳神経外科	佐藤 幹 ほか
側頭骨より発生した Ewing's sarcoma の 1 例	79
国立水戸病院 脳神経外科	山崎友郷 ほか

はじめに

第25回ニューロオンコロジーの会を担当させていただき、大変光栄に存じております。筑波大学といたしましては第10回に吉井與志彦先生が会長をされましたので2回目になりました。これまでの主題の多くは神経膠腫であり、吉井先生は、「悪性神経膠腫は相変わらず難治性だが、あきらめずにその治療や診断の研究を続けて、同志と情報交換していることで、オンコロジーの進歩に貢献していることになる。」と言われましたが、まさに本研究会の意義を短く言い表した表現だと思いました。半分フォーマルに、半分カジュアルに、脳腫瘍の診断と治療に携わる者が実のある情報交換とディスカッションをするのが本研究会の趣旨だと理解しております。

そこで、第25回ですが、当時、私自身が胚細胞腫の患者を複数担当していたこともあり、少し趣を変えてはと考えていたところ、「神経膠腫だけが脳腫瘍ではない。」との久保長生先生の力強いお言葉もありまして「胚細胞腫の診断と治療」とさせていただきました。驚いたことに、過去の本研究会の主題として取り上げられていなかつたことも理由のひとつです。各施設からのご報告を拝見しますと、Germinomaでは、充分な放射線治療を行えば、非手術例、生検例、全摘例間には生命予後の差はほとんど無く、術前の検査でほぼ診断がつけば神経内視鏡で生検するか、もしくは手術そのものが必要なくなる可能性すら示唆されました。今後の関心は、その非観血的診断法の向上と、放射線の線量低下を化学療法で補完して、患者の知的レベルを低下させないためにいかに「各治療の良いとこ取り」をするのかに移るのだと思います。一方、松谷先生の言われるPoor Prognosis群は、神経膠腫と同様これから集学的治療の大きな課題として残っていますが、いずれにしても臨床医としては初期療法後の患者のフォローアップがいかに重要であるかを改めて感じた次第です。

主題に関連した演題が全て臨床的研究でしたので、教育講演は同僚の高野晋吾先生に相談に乗ってもらい、筑波大学基礎医学系の大根田修先生に腫瘍血管新生に関する最新の基礎的研究成果をご紹介いただきました。その際には会員の先生方から非常に造詣の深いご意見、ご質問を多数いただき、大根田先生も大変感心しておられましたことをご報告いたします。また、恒例の症例検討のセッションでも、大変興味深い貴重な症例のご提示をいただき、お蔭様で充実した検討ができましたことをこの場をお借りしまして感謝申し上げます。

第25回ニューロオンコロジーの会の成果が、これから多くの胚細胞腫患者の治療に役立てられることを期待するとともに、今回、会長の機会を下さいました久保長生先生をはじめとする本研究会世話人の先生方、興味深い演題を発表していただいた会員の先生方、本会の運営をご支援いただいた日本化薬の皆様に改めて深謝申し上げます。

第25回 ニューロ・オンコロジイの会

筑波大学 臨床医学系脳神経外科、人間総合科学研究所

坪井 康次

胚細胞性腫瘍の治療成績 ～北里大学におけるPE療法導入前後の治療成績の比較～

Clinical analysis of patients with germ cell tumors
～Comparison of treatment outcome of before and after PE therapy
in the Kitasato University Hospital～

北里大学医学部脳神経外科¹⁾、北里研究所メディカルセンター病院脳神経外科²⁾

宇津木 聰^{1,2)}、岡 秀宏¹⁾、近藤 宏治¹⁾、谷崎 義徳¹⁾、田中 聰²⁾、藤井 清孝¹⁾

Key words : chemotherapy, germinoma, germ cell tumor, radiotherapy

【はじめに】

germinoma は放射線療法に感受性が高く、単独療法のみでも 10 年生存率は 80% 以上期待できる^{9,13)}。そのため、当施設においても germinoma を含めた germ cell tumor に対し放射線照射を中心とした治療を行ってきた。しかし、我々は長期生存例で問題となる放射線照射に起因する知能障害^{6,7)}、下垂体機能障害^{6,11)}等の副作用を回避する目的で、1996 年より放射線照射線量を減量し、化学療法を併用する治療プロトコールを作成し治療を行ってきた。

今回、今までの放射線中心の治療と放射線照射と化学療法併用の治療成績を比べその有用性を評価したので報告する。

【対象・方法】

1975 年から 2002 年までに当施設で germ cell tumor と診断し治療を行った 65 例を対象とした。これらの症例のうち、初回治療において放射照射を中心に行つた症例を A 群(n=58)とし、放射線照射を減量し、化学療法を併用した症例を B 群(n=7)として、その治療成績を比較した。入院時の診断は、画像診断、腫瘍マーカー、組織診断、放射線照射に対する反応性などを基に診断した。Other germ cell tumors は、松果体腫瘍で、腫瘍マーカーとして hCG、AFP が共に上昇している症例、germinoma with syncytiotrophoblastic giant cell(STGC)は、腫瘍マーカーとして hCG のみが上昇している症例とした。入院時 germinoma と診断され治療を行っている症例で、腫瘍マーカーと組織学的検索が行われていない症例も germinoma に含めて検討した(Table 1)。

A 群の治療方針は、germ cell tumor の腫瘍型に関わ

らず局所照射 20-30Gy に全脳または拡大局所照射 20-30Gy を加え、腫瘍に計 50-60Gy 照射するようにした。再発例に化学療法を行う場合には PVB(cisplatin+vinblastine+bleomycin)を症例によって施行した。

B 群の治療方針は、腫瘍型により治療方針を変えるもので、腫瘍マーカーとして AFP が上昇しているものは other germ cell tumor とし、それ以外の場合にできるだけ組織診断を行った。Germinoma に対しては局所照射 20Gy に化学療法として PE(cisplatin+etoposide)療法を行った。Teratoma は手術療法を中心とし、other germ cell tumors に対しては局所照射 20Gy に拡大局所照射 20Gy を加え、さらに化学療法として PE(cisplatin+etoposide)療法を 3 コース以上行った。

【結果】

teratoma を除いた A 群 55 例と B 群 7 例を比較すると、mean follow up period はそれぞれ 12.4 年、3.1 年であり、再発率は 30.9%、0%、腫瘍に関係した死亡は 10 例、0 例であった。A 群での 10 年生存率は 80.9% であった(Table 2, Fig.1)。また、A 群において、germinoma と germinoma with STGC と診断された症例を、組織学的に診断されたものと、そうでないものにそれぞれ分けてこれら 4 群を比較してみると、germinoma と診断されたもので組織学的な確認のされていないものに死亡例が多く、10 年生存率も 72.6% と低かった(Table 3, Fig.2)。死亡例は 1 例を除き全て発症より 2 年以内に死亡していた(Fig.2)。

【考察】

我々の過去に行ってきた germ cell tumor に対する放射線照射中心の治療成績は、germinoma 以外の

所照射を 20Gy とした。また、全脳照射分を化学療法で補うために cisplatin と etoposide を使用した化学療法を併用するというプロトコールを作成しこれを行ってきた。

この新しいプロトコールで行った症例の治療成績は、症例が少なく mean follow up period が 3.1 年と短いためはつきりした治療成績を述べる事はできないが、放射線照射中心の治療を行った場合、その再発がほとんど 2 年以内に起こっていること、過去の報告でも再発は 3 年以内に多いことから^{1,2,9)}、3.1 年たって再発がないということは、この新しいプロトコールで行った方がよい治療成績が得られる可能性が示唆された。

【文献】

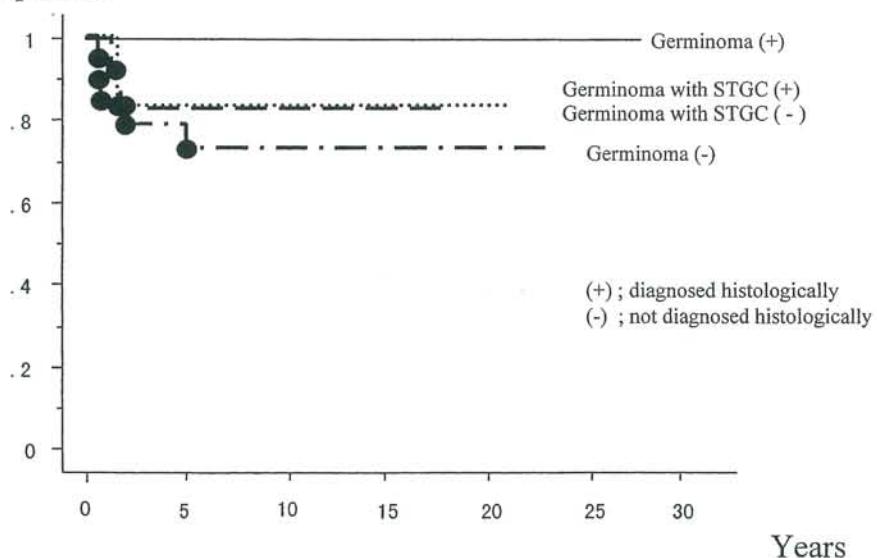
- 1) Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, Diez B, Villablanca JG, Kellie S, Maher P, Vlamis V, Walker RW, Leibel S, Finlay JL. Chemotherapy without irradiation-a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol* 14:2908-2915, 1996
- 2) Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D, Gobel U. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 17:2585-2592, 1999
- 3) Fujimaki T, Matsutani M, Funada N, Kirino T, Takakura K, Nakamura O, Tamura A, Sano K. CT and MRI features of intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 19:217-26, 1994
- 4) Matsutani M. The Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors-the Japanese experience. *J Neurooncol* 54: 311-316, 2001
- 5) Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O, Funada N, Seto T. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86:446-455, 1997
- 6) Oka H, Kawano N, Tanaka T, Utsuki S, Kobayashi I, Maezawa H, Fujii K. Long-term functional outcome of suprasellar germinomas: usefulness and limitations of radiotherapy. *J Neurooncol* 40:185-190, 1998
- 7) Radcliffe J, Packer RJ, Atkins TE, Bunin GR, Schut L, Goldwein JW, Sutton LN. Three-and four-year cognitive outcome in children with noncortical brain tumors treated with whole-brain radiotherapy. *Ann Neurol* 32; 551-554, 1992
- 8) Rappaport R, Brauner R. Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. *Pediatr Res* 25; 561-567, 1989
- 9) Shibamoto Y, Takahashi M, Abe M. Reduction of the radiation dose for intracranial germinoma: a prospective study. *Br J Cancer* 70: 984-989, 1994
- 10) Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, Perilongo G, Kishnani P, Friedman M, Goldwein JW, Meadows AT. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol* 10: 1390-1396, 1992
- 11) Sugiyama K, Uozumi T, Arita K, Kiya K, Kurisu K, Sumida M, Harada K. Clinical evaluation of 33 patients with histologically verified germinoma. *Surg Neurol* 42; 200-210, 1994
- 12) Utsuki S, Oka H, Tanaka S, Tanizaki Y, Fujii K. Long-Term Outcome of Intracranial Germinoma with hCG Elevation in Cerebrospinal Fluid but not in Serum. *Acta Neurochir (Wien)* 144:1151-1155, 2002

Table 3

	Germinoma		A群 Germinoma with STGC	
	histological diagnosis(+) n=14	histological diagnosis(-) n=19	histological diagnosis(+) n=6	histological diagnosis(-) n=13
Mean age(years)	16.8	16.3	11.2	19.5
Male:Female	1.3:1	3.8:1	2:1	1.2:1
Mean follow up(years)	14.1	13.0	12.7	10.0
Primary location (Pineal/Suprasellar/Other)	2:9:3	13:2:4	2:3:1	3:6:4
Recurrence rate(%)	21.4	31.6	16.7	30.7
Dead	0	5	1	2
10-years survival rate(%)	100	72.6	83.3	83.3

Fig. 2 Overall survival curves

Proportion



germ cell tumor を含む比率が少ないものの 10 年生存率は 80.9% であり、germinoma に対する放射線照射の成績とほぼ同じであった^{9,13)}。我々の症例のうち、germinoma と診断されているが、組織診断されていないものの成績が悪かった。これは、germinoma の診断が腫瘍マーカーや画像診断で行われており、組織学的な確認がされていないため germinoma 以外の germ cell tumor が含まれておらず^{3,5)}、さらには germ cell tumor 以外の腫瘍が含まれていた可能性もあるためと考えられた。これらの症例は、放射線照射の反応が悪い症例、再発時に化学療法を行わなかった症例、化学療法として PVB を行ったが効果がなかった症例を含んでおり、このような症例には積極的な組織学的検

索が必要で、組織学的診断にあった化学療法を行うべきと考えられた。

Germ cell tumor のうち、germinoma は小児に好発することと、長期生存できるようになったために放射線による知能障害^{6,7)}や低身長や二次成長の消失など下垂体機能障害^{6,11)}による生活の質の低下が問題となってきた。これを回避するために放射線照射の線量を減らし、化学療法を併用する治療方針が採られるようになった⁴⁾。当施設においても過去の放射線照射が局所 20Gy に加え全脳 30Gy 照射することが多かったこと、8 歳以上で 24Gy 以下の放射線照射では知能低下が見られないこと¹⁰⁾、24Gy の下垂体への放射線照射で下垂体機能障害が現れること⁸⁾より、拡大局

北大方式(ICE chemotherapy followed by reduced radiation therapy)導入後の当科における胚細胞腫の治療成績

防衛医科大学校 脳神経外科

苗代 弘、大谷 直樹、大井川 秀聰、福井 伸二、豊岡 輝繁、魚住 洋一、
石原 秀章、大貫 明、宮澤 隆仁、石原 正一郎、加藤 裕、都築 伸介、島 克司

【目的】

1995年以来、当科においても北大方式(ICE chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy)¹⁾を導入し胚細胞腫の治療を行ってきた。この治療方針の目的は、good prognosis群の晩発性放射線障害を減らし長期予後を改善することと、poor prognosis群(embryonal carcinoma, yolk sac tumor, choriocarcinoma, およびこれらの腫瘍成分が主体の mixed germ cell tumor)の生存の延長である。当科で経験した9症例の成績を検討し報告する。

【方法】

対象は、germinoma 2例、germinoma with STGC 2例、mature teratoma 1例、poor prognosis群 4例(choriocarcinoma 2例、pure yolk sac tumor 1例、mixed tumor mainly yolk sac tumor 1例)の9例である。全例、男性。平均年齢22歳(14-37)。松果体部5例、鞍上部2例、第4脳室1例、第3脳室から透明中隔に進展する1例。経過観察期間の中央値は83ヶ月。治療は1例を除きICEによる化学療法を先行した。mature teratomaの1例は、外科的全摘出のみである。

【結果および考察】

北大方式(ICE chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy)導入後の胚細胞腫の治療成績は向上している^{1,2)}。初期治療後、8例中7例でCRとなった(Fig.1)。3例に遷延する骨髄抑制、1例に多発神経炎様の症状を認めたが、重篤な副作用はなかった。germinomaの1例で5年後に局所照射範囲の辺縁に再発を来たした(Fig.2)。放射線照射野の設定が重要であることを示唆する。poor prognosis群では、4例中3例がCRとなり生存しているが(Fig.3)、治療にもかかわらずchoriocarcinomaの1例が進行性で、診断後1年8ヶ月で失った(Fig.4)。他のchoriocarcinomaの1例は、SRSを併用し長期緩解を得ている。poor prognosis群には、さらに強力な放射線化学療法を考慮すべき症例があ

る。特に頭蓋内原発のchoriocarcinomaは、poor prognosis群のなかでも最も予後不良で、症例数が極めて少ないとあって有効な治療法が確立していない¹⁻³⁾。

【文献】

- 1) Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, et al. Induction chemotherapy followed by low-dose involved field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. J. Clin. Oncol. 20: 857-865, 2002
- 2) Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. J. Neurosurg. 86:446-4550, 1997
- 3) Ushio Y, Kochi M, Kuratsu J, et al. Preliminary observations for a new treatment in children with primary intracranial yolk sac tumor or embryonal carcinoma-report of five cases. J. Neurosurg. 90:133-137, 1999

Fig.1

Overall survival of all 9 patients according to the pathological subtypes

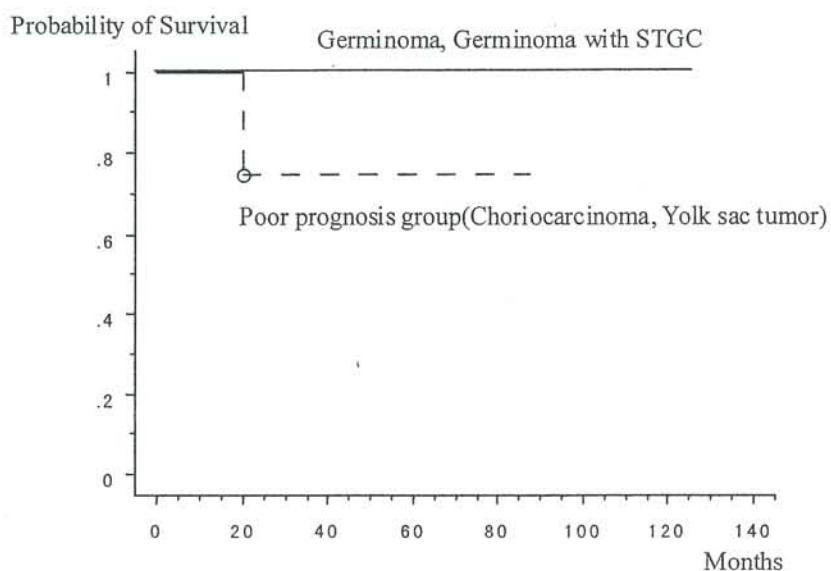


Fig.2

Seventeen years old boy presented with polydipsia and hypothermia. MRI showed a hypothalamic cystic mass lesion extending into the septum pellucidum (upper). Partial tumor removal through anterior trascallosal approach followed by ICE chemotherapy resulted in complete remission. Histological diagnosis was germinoma with STGC. Five years later, recurred in the marginal zone of the irradiation area (middle). Additional 3 courses of ICE chemotherapy was effective (lower).

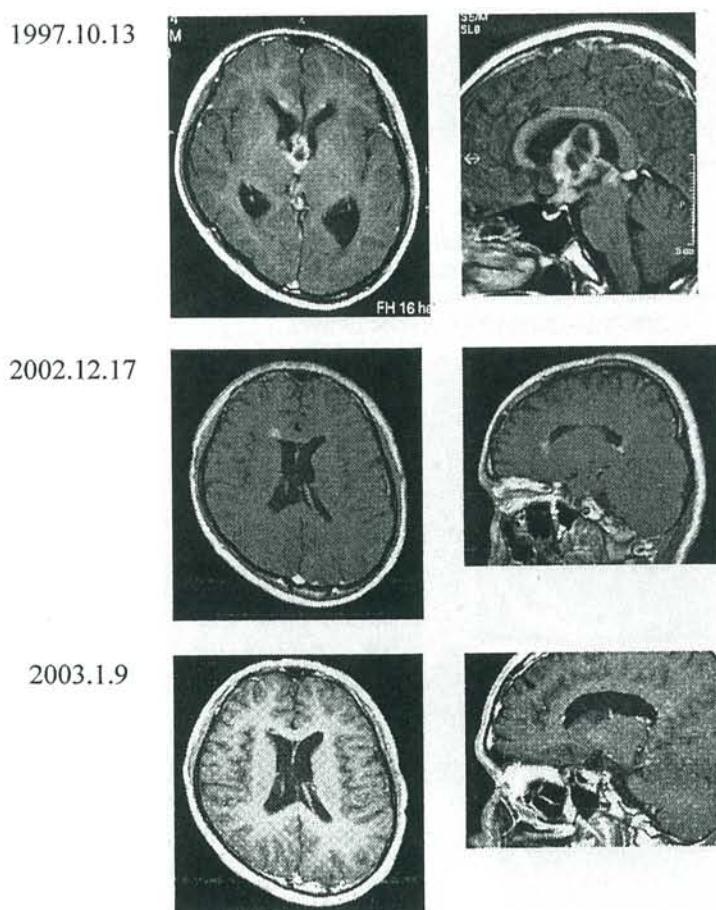
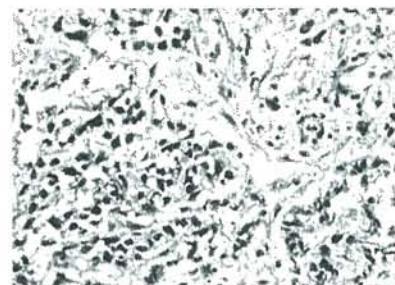
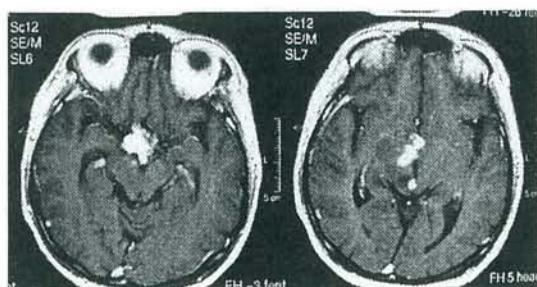


Fig.3

Twenty seven years old man presented with polyuria and left hemiparesis. MRI revealed a enhanced tumor in the suprasellar region (upper). His serum AFT was 1193 ng/ml and HCG was 0.5 mIU/ml. Histological diagnosis was pure yolk sac tumor. One course of ICE chemotherapy was effective (middle). Three courses of ICE therapy and concomitant radiation therapy (whole CNS 24 Gy with local boost of 30 Gy) resulted in complete remission (lower).

1998.2.13



1998.3.6



2002.10.31

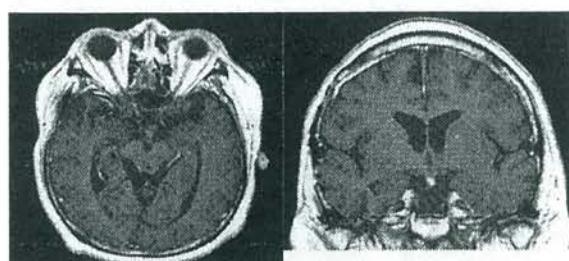
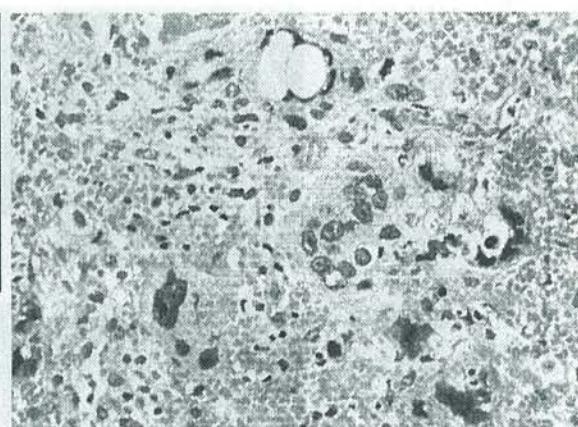
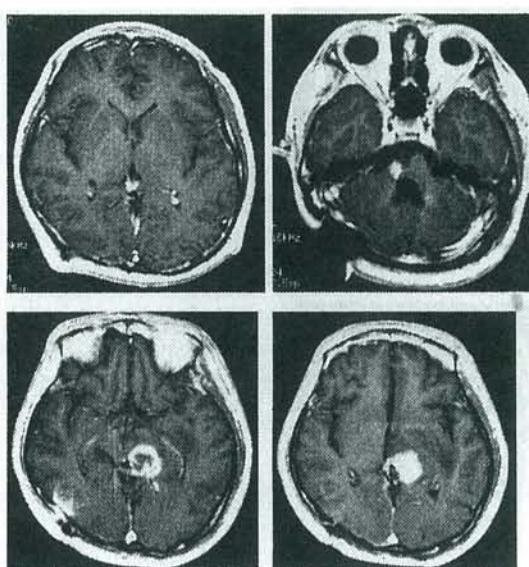


Fig.4

Enhanced MRI obtained in a 14 years old boy with a pineal tumor 1 year after completion of the initial treatment (six courses of ICE chemotherapy followed by whole CNS irradiation of 32 Gy with local stereotactic irradiation of 55 Gy) showing a small disseminated nodule (upper). His serum HCG was 2400 mIU/ml. Histological diagnosis was choriocarcinoma. Two months later, he died of progressive disease (lower).



胚細胞腫の治療プロトコールと治療成績

Treatment Protocol for Germ Cell Tumors and Treatment Outcome

横浜市立大学 脳神経外科

菅野 洋、林 明宗、伊藤 進、鈴木 伸一、山本 勇夫

【はじめに】

胚細胞腫は、本邦で多くみられる疾患であり、小児から若年者に好発する。胚細胞腫は、厳密には、germinoma のみを指すと考えられるが、ここでは胚細胞性腫瘍(germ cell tumor, GCT)と同義で用いることとする。GCT に対する治療は、腫瘍摘出術とその摘出組織の病理診断に基づいた化学療法と放射線療法によってなされる。手術(腫瘍摘出術)がこの腫瘍の治療に対して占める割合は組織型にもよるが、他の脳腫瘍に比べて決して高いものではない。とくに pure germinoma であれば、適切な治療(化学療法と放射線療法)がなされれば、高い QOL が達成できる。GCT のうち germinoma の治療法は、1980 年代にほぼ確立され、手術による腫瘍の病理組織診断後、化学療法と放射線治療による治療により治癒が期待できる。しかし、choriocarcinoma や yolk sac tumor を主体とする悪性群の場合は、長期生存が期待できずまだ治療法が確立できない段階と思われる。今回われわれの施設で、1992 年に作成したプロトコールに基づいて、GCT に対する治療を行ってきた治療成績を報告する。

【対象および方法】

横浜市立大学附属病院に入院し、原則として病理組織学的診断に基づいて(一部は、放射線学的診断と腫瘍マーカー基づいて)、GCT と診断した症例に対し、作成した以下の治療プロトコールに基づいて治療を行った。

横浜市立大学 Germ Cell Tumor 治療プロトコール 1993~

I. 対象疾患

Germ Cell Tumor(松果体部、鞍上部のみならず、その他の部位も含む)

①Germinoma(pure type) :

血清および髄液中の HCG- β 、AFP が陰性であり、病理組織学的に Germinoma と診断されたもの。

②Germinoma with syncytiotrophoblastic giant cell (STGC) :

血清あるいは髄液中の HCG- β が陽性であるが、病理組織学的には純型の Germinoma と診断されたもの。

③Malignant germ cell tumor :

病理組織学的に以下の診断がなされたもの。

- 1) choriocarcinoma
- 2) yolk sac tumor (endodermal sinus tumor)
- 3) embryonal carcinoma
- 4) teratocarcinoma
- 5) immature teratoma
- 6) 1)2)3)4)5)の混合型(何種類の組み合わせでもよい)
- 7) germinoma と 1)2)3)4)5)の混合型

④Mature teratoma

⑤Recurrence of germ cell tumor

II. 治療方針の決定

①神経学的所見、腫瘍マーカー、画像診断などにより診断する

②水頭症を認めた場合は、V-P shunt、あるいは Omma-ya reservoir の設置を行い、髄液中の腫瘍マーカーを調べる。

③直達手術あるいは生検術により、病理組織学的所見を確認する。

再発の場合も原則として病理組織所見を確認するが、必須ではない。

④病理組織学的診断に従い、次項の治療法を選択する。

III. 治療方法(1992~2001)

[1] 初発例

- 1) 腫瘍摘出あるいは生検術(Surgical resection or biopsy)
- 2) 術中あるいは術後診断確定した後、
 - A) mature teratoma : 手術による腫瘍全摘をめざす。
 - B) germinoma(pure)(胚細胞腫で他の成分を含まない場合)
 - 1) 腫瘍摘出術あるいは生検術(Surgical resection or biopsy)
 - 2) 術中あるいは術後診断確定後、化学療法と

放射線療法

①早期に化学療法(第1回目)

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
Etoposide 100mg/m ² (2hr)	↓	↓	↓	↓	↓
Carboplatin 300mg/m ² (3hrs)	↓				

②放射線療法(第1回目の化学療法の終了すぐ
に開始)

- ③全脳室系及び局所照射 計 30Gy 以上(全脳室系 20Gy + 局所 10Gy) 50Gy まで
 ④化学療法(第2回目: 1回目と同じ内容)施行、
 終了後、退院。
 外来で 1~2 ヶ月 follow
 ⑤化学療法(第3回目: 1回目と同じ内容)
 外来で 1~2 ヶ月 follow
 ⑥化学療法(第4回目: 1回目と同じ内容) **
 ** 第4回目の化学療法は場合により省いて
 もよい(骨髄抑制の状況等から判断)。
 第5回目、6回目まで行ってもよい。

C) germinoma with STGC

chemotherapy : 6 クール以上, radiation : 40Gy
 脳室系 + 局所(全脳室系 30Gy - 局所 10Gy)

D) malignant germ cell tumor(1993~2001)

chemotherapy : 8 クール以上, radiation : 50Gy
 脳室系 + 局所(全脳室系 35Gy - 局所 15Gy)

E) malignant germ cell tumor(2002~)

ICE(ifosfamide 900mg/m², cisplatin 20mg/m²(または carboplatin 100mg/m²), etoposide 60mg/m²) 5日間を1クール施行後、放射線療法 50Gy*(全脳室系 + 局所 total 50 Gy), 更に ICE 3 クール以上施行(計6 クールまで)。クールの間隔は、1~1.5 ヶ月とする。全脊髄への照射は予防的に
 は施行しない。

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
etoposide (ラステット) 60mg/m ² (1hr)	↓	↓	↓	↓	↓
cisplatin (ランダ) 20mg/m ² (2hr)	↓	↓	↓	↓	↓
Ifosfamide (イホマイド) 900mg/m ² (6hrs)	↓	↓	↓	↓	↓

[2] 再発例

A) germinoma(pure) または germinoma with STGC:
 以下(PE療法)を3 クール以上行う。

初日のみ Carboplatin(300mg/m²) および初日から 5 日間連続 Etoposide(100mg/m²)

B) malignant germ cell tumor

- 手術可能であれば、可及的摘出
- 化学療法:

1992~2001(PE)

2002~ICE(ifosfamide, cisplatin, etoposide)
 を3 クール以上。

IV. 化学療法の開始と中止

- ①初回の1 クールは、放射線療法に先立って行う。
 ②WBC 2,000 以上、血小板数 5 万/mm³ 以上とする。

V. 調査項目

- ①CT または MRI: 治療開始前および治療開始後 1~3 ヶ月毎

- ②神経症上の推移

- ③副作用および随伴症状

(副作用を認めたときは、副作用の程度、経過、処置、転帰を記録する)

④臨床検査

VI. 副作用発現時の対応

- ①骨髄抑制(白血球 < 5000/mm³)

#1 好中球減少: G-CSF で改善させる

#2 血小板 10 万以下: 放射線療法中であれば

Romurtide を投与

#3 血小板 5 万以下: 血小板輸血を考慮

②その他

悪心・嘔吐: 5-HT3 blocker 点滴

【結果】

1992年から2002年までの横浜市立大学医学部附属病院におけるGCTの治療症例は19例(男性15例、女性4例)であり、年齢は8~40歳(平均19.5歳)であった。病理組織診断は、germinoma(pure)16例(うち放射線医学的診断2例)、germinoma with STGC 1例、germinoma with immature teratoma 1例、mature teratoma 1例であった。GCTの部位は、松果体部8例(男性8例)、鞍上部6例(男性2例、女性4例)、基底核2例(男性2例)、脊髄髓内1例(男性)、視神経1例(男性)であった。手術は、松果体部例に対しては、infratentorial-supracerebellar approach にて行われ、鞍上部例に対しては pterional approach にて施行した。基底核部の1例のみに術後片麻痺を認めた以外、手術に伴う合併症、後遺症は認めなかった。放射線療法は、松果体部のimmature teratoma例以外の全例に対して行われ、ライナック外照射が17例でガンマナイフが1例であり、ライナック外照射例では照射線量35Gy以下が10例、40Gy以上が6例であった。ただし、このライナ

ック外照射例 17 例中 1 例は、初期治療は化学療法のみで、再発時に行われた。化学療法は、松果体部の immature teratoma 例以外の全例に対して行われた。ただし、うち 2 例は初期治療はライナック外照射(40Gy, 1 例; 50Gy, 1 例)のみ行われ、再発時に化学療法を行った。化学療法はすべてプロトコール通りに carboplatin と etoposide の組み合わせで最低 3 クール以上行われた。

治療成績は、平均 6.9 年の follow-up で、19 例すべて生存し、治療後の QOL はすべて 90 以上であった。このうち、手術療法のみで治癒した mature teratoma の 1 例を除き、プロトコール通りに初期治療に照射線量が 30Gy 以上の放射線治療と化学療法を行った 15 例中再発は 1 例(germinoma with STGC、胸椎硬膜外に転移)だけで、脊椎への放射線照射と化学療法を追加した。ただ、照射線量が 50Gy であった鞍上部 germinoma の 2 例はいずれも汎下垂機能不全を呈し、治療後ホルモン補充療法を必要とした。初期治療として放射線療法あるいは化学療法のどちらかしか行わなかった 3 例(うち 2 例はライナック外照射のみで、照射線量は 1 例は 40Gy で、1 例は 50Gy。うち 1 例は化学療法のみで、3 年後に再発)はすべて再発した。

【考 察】

1992 年に作成した GCT の治療プロトコールに基づく治療成績を検討した。検討症例 19 例中、初期治療として放射線療法あるいは化学療法のどちらかしか行わずプロトコールから逸脱した治療を行った 3 症例が含まれているが、これらはいずれも再発した。これに対し、プロトコール通りに治療を行った症例のうち再発例は germinoma with STGC の 1 例のみであった。今回作成したプロトコールでは放射線療法の照射線量は 30 Gy 以上となっており、この線量は GCT に対する線量として適切であると考えられる。また、放射線治療のみではたとえ照射線量が 50Gy であっても、また化学療法のみでは再発しており、初期治療として、放射線療法と化学療法が車の両輪のように必要不可欠であることを示唆している。今回の GCT の検討症例には、germinoma with immature teratoma が 1 例含まれているだけで、choriocarcinoma あるいは yolk sac tumor を主体とした予後不良の悪性群に属する GCT は含まれていない。その germinoma with immature teratoma 例も 2002 年以前であったため、ICE 療法は行われなかつたが現在初期治療後 10 年を経過し、再発をみていない。したがって 2002 年以降に作成した悪性群に属する GCT に対する ICE 療法¹⁾による治療プロトコールに従って治療が行われた例はない。ただ、著者らは 1989 年に AFP 高値を呈した yolk sac tumor を放射線治療(50Gy)と cisplatin, etoposide を用いた化学療法で治療し、未だ再発していない例を

経験しており(未発表データ)、悪性群に属する GCT に対しては ICE 療法のみが唯一の治療法ではなく、ICE 療法が強い副作用のために使用できない場合は、PE 療法を代替療法として用いるのがよいと考えられる。現在では、germinoma は治療目標として、確実に高い QOL を得ることを目指すべきであり、より悪性の GCT でも germinoma の治療レベルに少しでも近づくような治療方法を確立する努力を続けるべきであると思われる。

【文 献】

- 1) Sawamura Y, Shirato H, Ikeda J, Tada M, Ishii N, Kato T, Abe H, Fujieda K. Induction chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy for newly diagnosed central nervous system germinoma. J Neurosurg. 88: 66-72, 1998.

胚細胞性腫瘍に対する非生検診断による集学的治療 ～治療成績と課題～

Non-surgical diagnosis and managements of the intracranial germ cell tumors.

慶應義塾大学脳神経外科

吉田 一成、安達 一英、河瀬 斎

【はじめに】

Germ cell tumor(GCT)は、組織型により、治療の反応性や予後が異なることが知られている^{2,6)}。しかしながら、予後不良とされる yolk sac tumor、choriocarcinomaなどのnon-germinomatous elementも、化学療法、放射線療法に対する感受性は高く、Ushioらは、化学放射線療法を先行させた後に、摘出術を行い、良好な成績を上げている^{4,8)}。我々は、化学療法、放射線治療、手術療法を適切に行うことにより、すべてのGCTは、完治できる可能性があるとの前提に立って、1997年以降、末梢血幹細胞移植(PBSCT: peripheral blood stem cell transplantation)併用の大量化学療法も導入し¹⁰⁾、以下の指針に基づいて治療を行ってきた。

- 非生検診断を基本とする
- 化学療法先行、放射線治療を行う
- 放射線治療は、限局例で全脳室、播種例では全脳全脊髄
- Germinomaが主体と判断された症例には、再発時に十分な加療が行える余地を残す
- Yolk sac tumorや choriocarcinomaの成分を含み予後不良と判断された症例には、初期治療から造血幹細胞移植大量化学療法を併用する
- 化学放射線療法後の残存腫瘍に対して、摘出術を行う

今回は、非生検診断を基本としていることから、診断上の問題点、治療成績、今後の課題について検討した。

【対象】

対象は、1997年以降、当院、ならびに関連施設にて経験した、GCTと最終診断された14例、GCTとの鑑別を必要とした他の組織型の第三脳室近傍腫瘍6例、発表時に確定診断がなされていなかつた鞍上部腫瘍1例の、計21例である。

【GCTの治療プロトコール】

- 1) Non-secreting, low-level hCG secreting GCT
 - i) CBDCA(450mg/m2)+VP-16(150ng/m2 x3): 3 course
 - ii) Radiation 24Gy(限局例: 全脳室、播種例: 全脳、全脊髄)
 - iii) 残存腫瘍があれば、摘出術
- 2) High-level hCG and/or AFP secreting GCT
 - i) CBDCA(450mg/m2)+VP-16(100ng/m2 x3)+IFOS(2g/m2): 3 course
 - ii) Radiation 24Gy(腫瘍拡大局所)
 - iii) High dose modified ICE+PBSCT¹⁰⁾
 - iv) 残存腫瘍があれば摘出術
 - v) Radiation 26Gy(限局例: 全脳室、播種例: 全脳、全脊髄)
- 3) Recurrent GCT
 - i) CBDCA+ VP-16+ IFOS: 3 course
 - ii) High dose modified ICE + PBSCT¹⁰⁾
 - iii) Radiation 26 Gy(全脳、全脊髄)

【結果】

1) 診断上の問題点

GCTの診断:

21例中、画像、血清診断を含む臨床所見、治療に対する反応性などを総合した非生検診断により、GCTと最終診断され、治療が終了、あるいは開始されている症例は、11例であった。1997年以前に初期治療が開始された再発GCTは3例であり(表1)、3例ともに初回治療時に生検術が施行されていた(表2)。非生検診断11例中、pineal region tumorの1例は、臨床所見、画像所見から、germinoma以外の腫瘍も疑われたため、生検を予定したが、脳血管撮影後に腫瘍の縮小を認めたことから、放射線感受性の高い、germinomaと診断し、治療を開始した(図1)。発表時に、確定診断が困難であった6ヶ月の経過で腫瘍の増大を認めたsuprasellar tumorの女児も、生検を予定

表1:1997年以降のGCT症例

#	age/sex	location	hCG	AFP
1	HS 17/m	suprasellar & pineal	-	-
2	TY 22/m	suprasellar & pineal	-	-
3	ST 23/m	pineal	-	-
4	YA 33/m	pineal	-	-
5	YK 13/f	suprasellar & disseminated	-	-
6	HS 22/m	suprasellar & disseminated	-	-
7	TS 21/m	pineal & disseminated	-	-
8	NI 13/m	pineal	+	-
9	TT 16/m	suprasellar	+	+
10	YY 13/f	suprasellar	+	+
11	YN 8/f	suprasellar	++	-
12	NW 21/m	disseminated (recurrent)	+	-
13	RK 28/m	disseminated (recurrent)	+	-
14	KT' 35/m	disseminated (recurrent)	-	-

表2:再発例

#	hCG	AFP	Location of original tumor / duration to recurrence	Initial Management
12**	+	-	suprasellar / 1y 3m	partial removal chemotherapy* radiation**
13**	+	-	suprasellar & pineal / 3y 3m	endoscopic biopsy chemotherapy* radiation**
14**	-	-	pineal / 7y 4m	endoscopic biopsy chemotherapy* radiation**

*CBDCA+VP-16, **whole ventricle 30 Gy

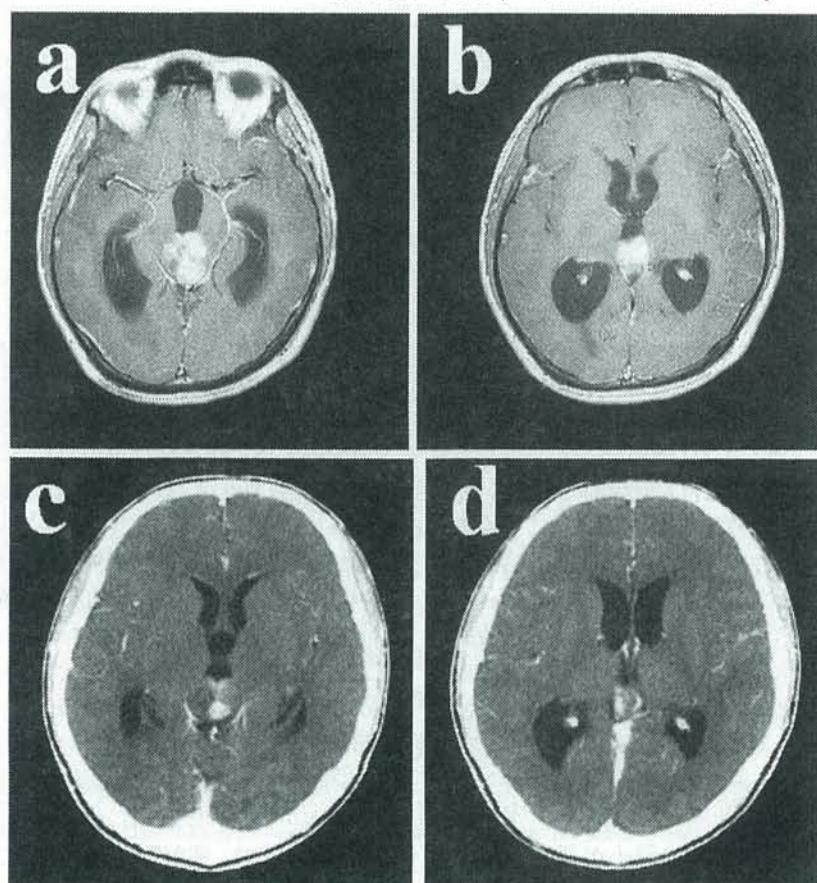


図1

a,b: 表1の症例8のGd造影MRI T1強調画像。多少浸潤傾向が見られるが、第3脳室内に限局しているようにも見えるため、biopsyを予定された。c,d: 血管撮影後に、頭痛が改善し、造影CTを施行したところ、腫瘍の縮小を認め、germinomaと診断、biopsyを中止し、化学療法を開始した。

したが、術前検査の CT、脳血管撮影後に腫瘍の縮小を認めたため、germinoma と診断し、その後治療を開始した。

GCT と鑑別要する第三脳室近傍腫瘍：

この study の期間中、2 例の pineocytoma を経験した。2 例ともに、発症年齢が高いことに加えて、MRI 画像上、腫瘍の境界が極めて鮮明で、第三脳室内に突出するように発育することから、pineocytoma との術前診断の下に摘出術が行われた。図 2 に、pineal germinoma と pineocytoma の MRI 所見の相違を示した。

図 3 に、34 歳男性の第三脳室内に限局した腫瘍の 1 例を示す。本例は、血清中では検出されなかつたが、髄液中で、hCG-beta が低濃度ではあるが、検出された。Native hCH が検出さなかつたことから、画像診断などと総合して、craniopharyngioma との術前診断にて、摘出術を行った。

尿崩症にて発症し、鞍上部に腫瘍を認め(図 4)、GCT との鑑別を要した 13 歳女児は、頸部リンパ節腫脹を認め、生検にて Langerhans cell histiocytosis と診断された。

非生検診断が困難であった症例：

前述のごとく、非生検診断が困難で、生検が予定され、術前検査中に血管撮影、CT などによる被爆に起因すると思われる腫瘍の縮小を認め、germinoma と診断した症例が 2 例あった。

明らかに悪性腫瘍と判断されるが、組織系の推定が困難であり、外科的に全摘が不可能な症例で、GCT に準じて治療を開始した症例で、その後の生検で、GCT 以外の組織診断がなされた症例は 2 例であった。

図 5 に示す 1 例は、pineal region の腫瘍の 8 歳女児で、水頭症による頭蓋内圧亢進症状にて発症し、VP-shunt 後当院に紹介された。CBDCA+VP-16 を 2 course 施行したが、腫瘍の縮小を認めないため、腫瘍摘出術を行い、anaplastic astrocytoma と診断された。その後、放射線治療、化学療法を行い、神経症状泣く順調に経過したが、広範な髄膜播種をきたし、全経過 2 年 10 ヶ月にて死亡した(図 5)。

他の 1 例は、既に本誌に報告した症例である¹⁾。非典型的ではあるが、鑑別疾患としてあげられる疾患の中で完治できる可能性があるとすれば、disseminated pure germinoma 以外にないことから、pure germinoma に準じて治療を開始、CR となつたが、治療終了後 7 ヶ月で再発した。この時点で、生検を行い、medulloblastoma と診断され、ICE+MTX 髄注 5 course、その後に全能全脊髄に対し、放射線追加治療の予定で、治療を開始した。

2) 治療成績

発表後に、術前検査中腫瘍の縮小が認められ、germinoma と診断し、生検を中止して、治療を開始し

た 1 例を加えた 21 例中 15 例が、最終的に GCT 診断された。13 例に治療が終了しており、その全例が CR となっており(表 3)、経過中の再発例はない(表 4)。Non-secreting GCT では、広範な播種を認めた症例でも、CBDCA+VP-16 3course、全脳全脊髄への 24Gy の放射線治療でコントロールされているおり、その一例を図 6 に示した。腫瘍マーカーから予後不良と判断された症例 3 例(No9-11)、再発例の 2 例(No.12.13)に PBSCT 併用大量化学療法が行われており、いずれも permanent な合併症なく、CR となっている。外科的治療は、石灰化を認めた低レベル hCG-secreting GCT の 1 例と、hCG、AFP ともに産生していた 2 例の 3 例に対して、化学放射線治療後に行われ、いずれも全摘された。3 例ともに、摘出組織には、悪性細胞ではなく、大部分が fibrosis、一例は石灰化で、ごく一部に teratoma 成分を認め、いわゆる burned out tumor と判断した。

治療を終了した 13 例の合併症は、石灰化松果体部腫瘍を摘出した際の上方注視麻痺の 1 例のみである(表 4)。

Pineocytoma の 2 例、craniopharyngioma の 1 例は、肉眼的に全適され、術後、局所に放射線治療を追加し、pineocytoma の 1 例に視野欠損を認めたが、他の 2 例は、全く合併症なく再発を認めていない。Langerhans cell histiocytosis の一例は、化学療法のため小児科へ転科した。

非生検診断が困難であった 2 例中、Anaplastic astrocytoma の一例は、前述のごとく、腫瘍死し、medulloblastoma と判明した 1 例は、現在治療中である。

【考 察】

GCT は、化学療法、放射線治療に極めて感受性が高く、pure germinoma などは、治療後の QOL をも考慮する余裕があるが、組織型によっては、致死的な結果にもなりうる^{2,6)}。小児、若年成人に発生することから、放射線治療を避けたいが、化学療法単独の治療成績は、放射線治療の成績に及ばず⁹⁾、化学療法、放射線治療、時には摘出術を加えた集学的治療が必須である。我々は、すべての GCT の完治を目指して、治療にかかるマイナス要因を排除し、予後不良と判断される症例に対して、初期治療からすべての治療手段を投入すること前提に、1997 年以降、冒頭で述べた治療方針に従って、GCT の治療を行ってきた。GCT の悪性成分に対して、摘出術の治療的意義がないことから⁷⁾、生検を行わず診断可能であれば、治療が早く開始でき、GCT は播種能の強い腫瘍であり、外科的処置により、人為的な播種の助長は避けることができ、限局例に対しては、少なくとも全能室照射にまで、照射野を縮小することも可能である。内視鏡などで生検を行った知見からは、限局してい

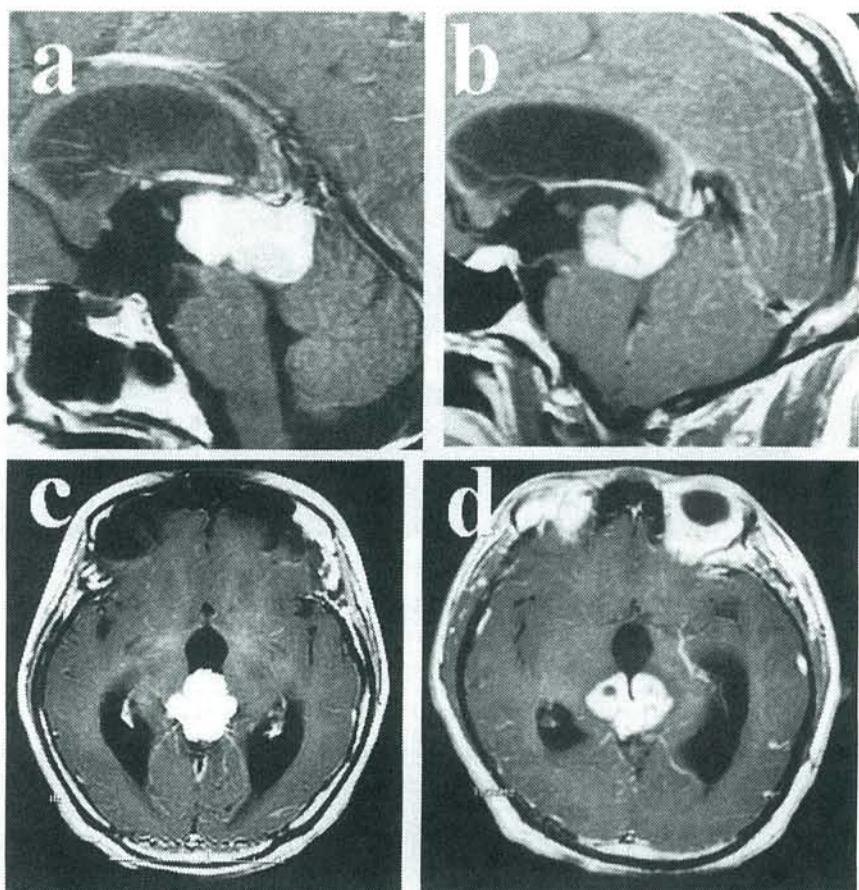


図2

Pineocytomaとgerminomaの画像所見。Gd造影MRI T1強調画像。a,b: sagittal, c,d: axial。Pineocytoma (a,c)は境界明瞭で、第3脳室内に限局しており、germinoma (b,d)は、一部境界不明瞭で、第三脳室壁の上衣下に浸潤しているように見える。

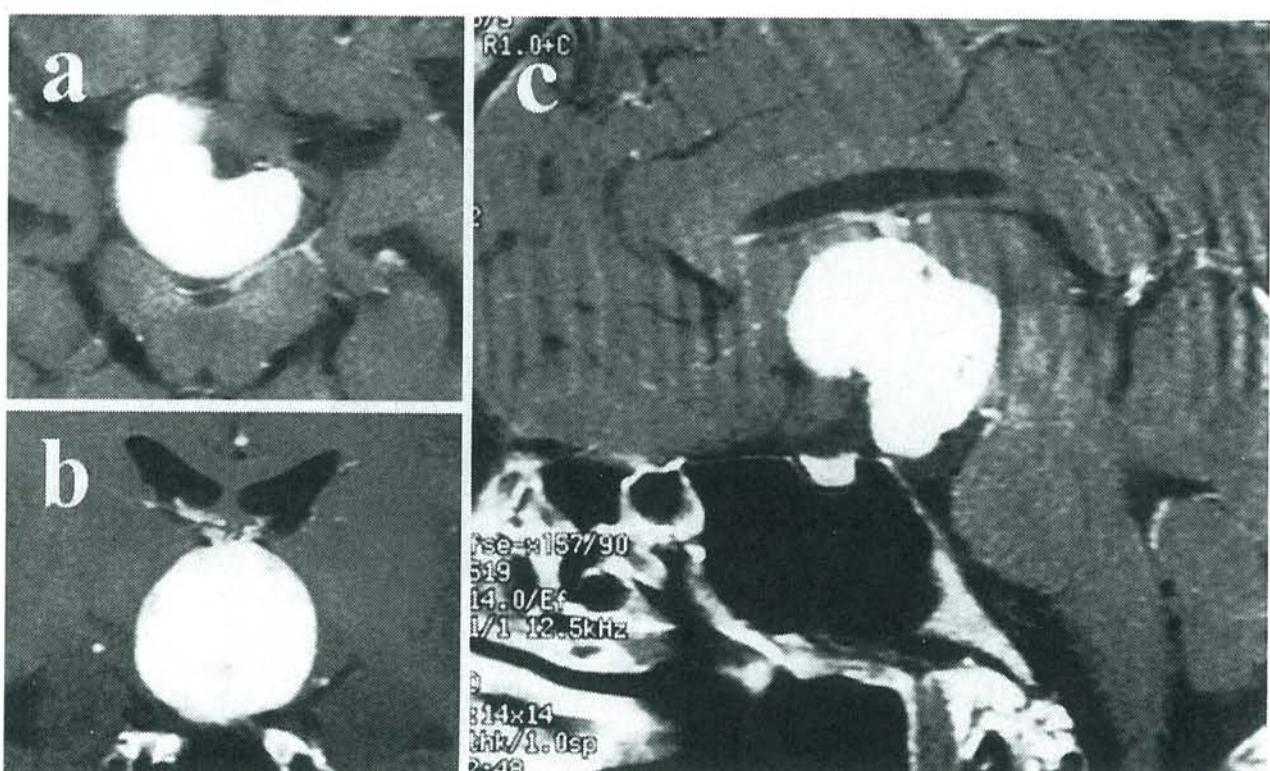


図3

頭痛にて発症した、34歳男性のGd造影MRI T1強調画像(a: axial, b: coronal, c: sagittal)。髄液中においてのみ、hCG-beta subunitが1.1ng/mlとわずかではあるが、有意に上昇しており、native hCGは陰性であったことと、第三脳室内に限局した、境界鮮明な腫瘍であったことから、craniopharyngiomaとの術前診断にて、合併症なく、全摘された。

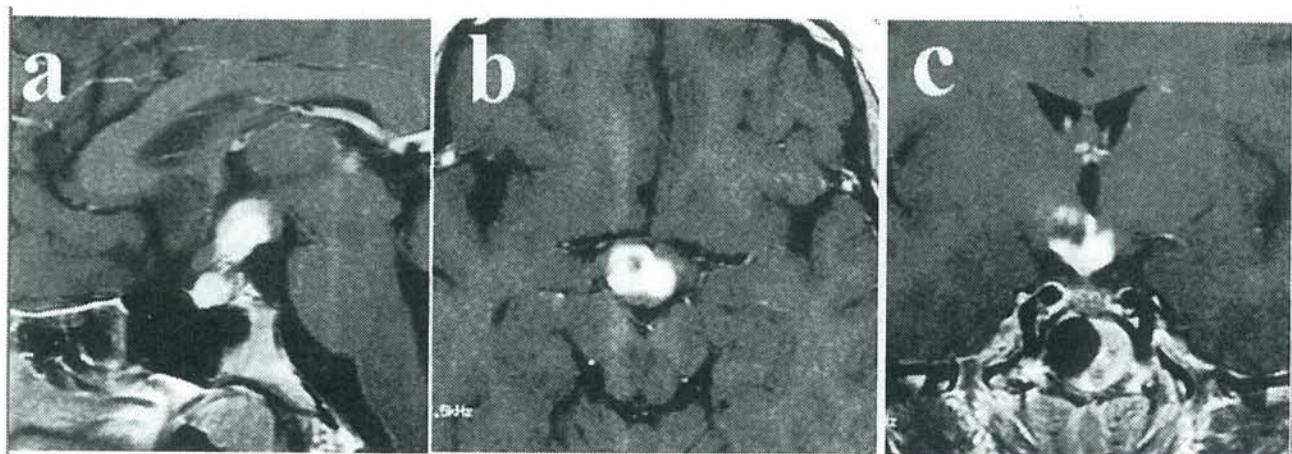


図 4

尿崩症にて発症した、13歳女児のGd造影MRI T1強調画像(a: sagittal, b: axial, c: coronal)。本例は、systemicに腫瘍が発見され、頸部リンパ節生検にて、Langerhans cell histiocytosisと診断された。

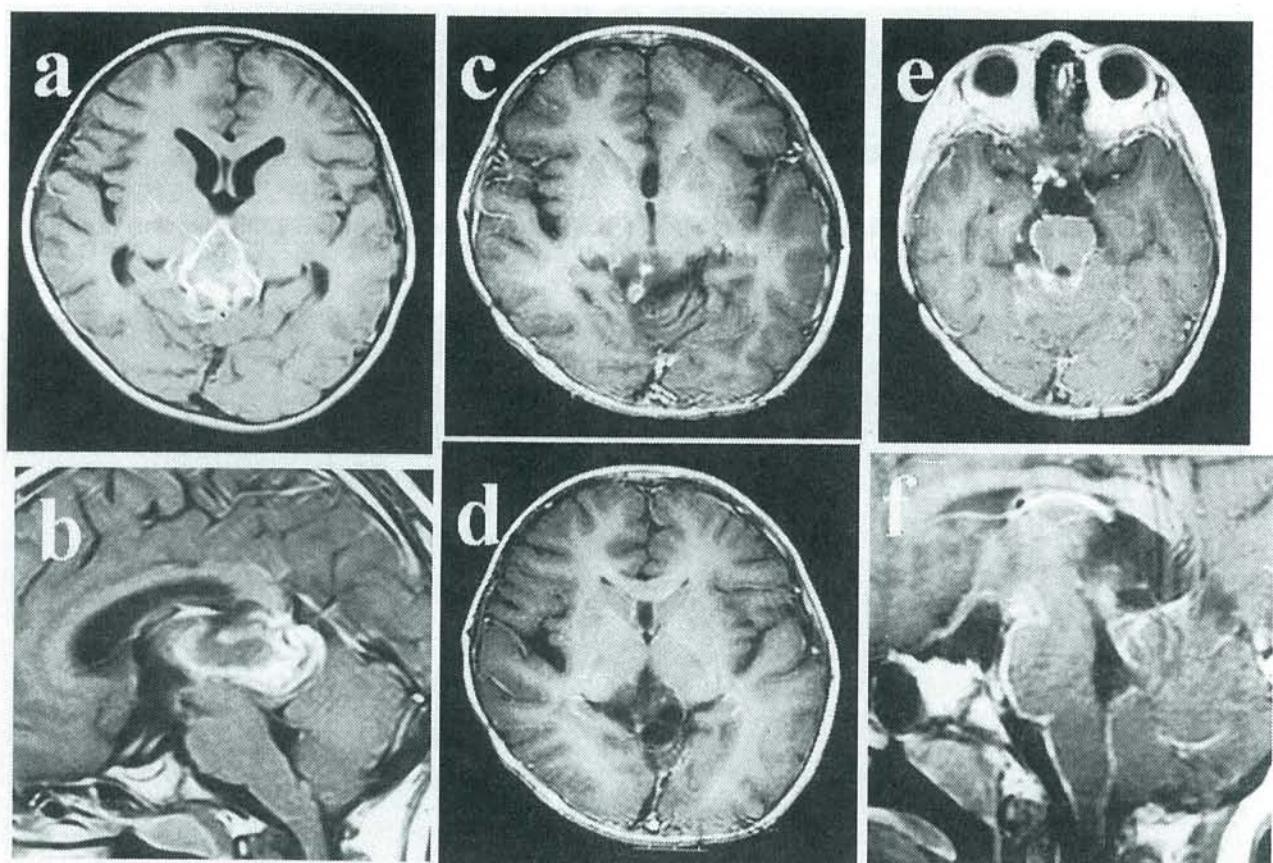


図 5

閉塞性水頭症による頭蓋内圧亢進症状により発症した、8歳女児のGd造影MRI T1強調画像(a,c,d,e: sagittal, b,f: coronal)。a,b: 発症時。Germinomaとしては、非典型であるが、悪性腫瘍であることは間違いない、全摘も困難であることから、germinomaに準じて診断的治療を開始したが、腫瘍の縮小なく、開頭亜全摘を行い、anaplastic astrocytomaと診断された。術後、同調化学放射線療法、維持療法が行われ、CRとなり(c,d)となり、神經脱落症状なく経過したが、e,dに示すごとく、広範な髄膜播種をきたし、2年10ヶ月の経過で死亡した。

表3:GCTの治療成績

#	hCG	AFP	Tumor size	Marker
1	-	-	disappeared	-
2	-	-	disappeared	-
3	-	-	disappeared	-
4	-	-	disappeared	-
5	-	-	disappeared	-
6	-	-	disappeared	-
7	-	-	disappeared	-
8	+	-	totally removed	normalized
9*	+	+	totally removed	normalized
10*	+	+	totally removed	normalized
11*	++	-	disappeared	normalized
12*	+	-	disappeared	normalized
13*	+	-	disappeared	normalized

* High -dose chemotherapy

表4:合併症と経過

#	Complication	Final symptom	follow-up
1	-	HP (hypopituitarism)	5 y 9m
2	-	HP	4 y 8m
3	-	vertical gaze palsy	2 y 9m
4	-	double vision	1 y 4m
5*	-	HP, visual disturbance	4 y
6*	-	HP, visual disturbance	3 y 9m
7	-	HP	8m
8	upper gaze palsy	upper gaze palsy	3 y 2m
9	-	HP	5 y 11m
10	-	HP	5 y 4m
11	-	HP	4 y 10m
12**	-	HP	5 y 1m
13**	-	HP	4 y 2m

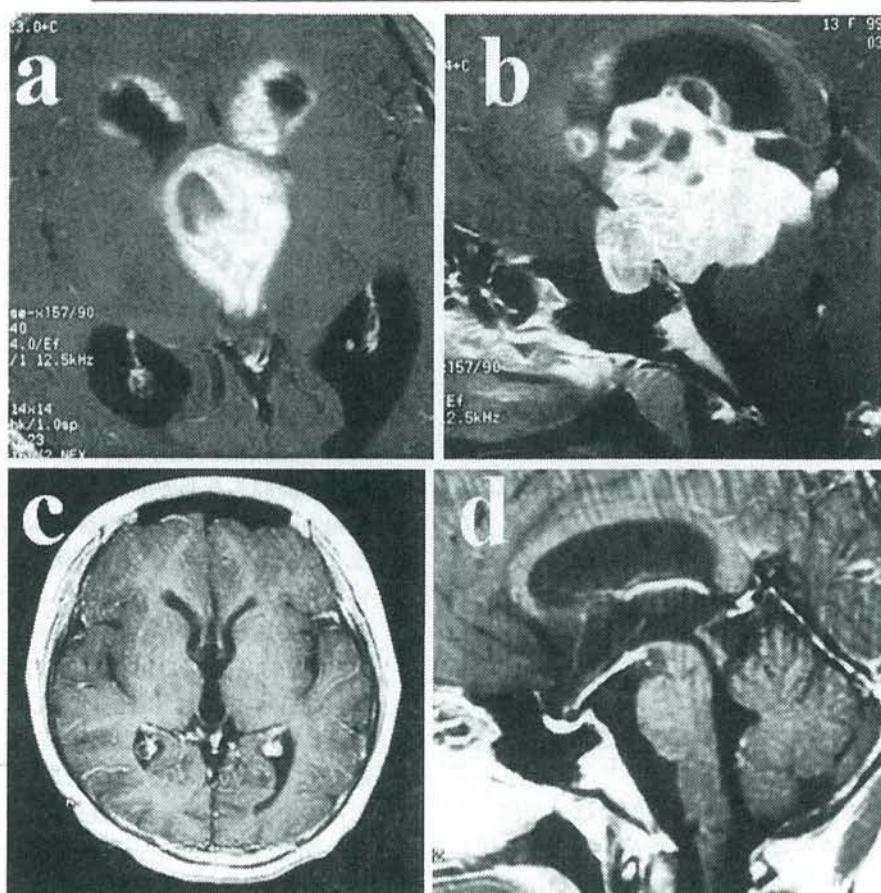


図6

表1の症例5。視力障害にて発症した、13歳女児のGd造影MRI T1強調画像(a,c: sagittal, b,d: coronal)。a,b:治療前。広範な脛膜播種をきたした、suprasellar germinomaとの診断にて、CBDCA+VP-16 3 course、全脳全脊髄照射(24Gy)施行、CRとなつた(c,d)。このような巨大な腫瘍でも、化学療法施行後早期に腫瘍の著明な縮小が見られる。

ると思われる症例でも、脳室内には播種している症例があることや、限局照射の照射野外からの再発例もあることから、これ以上の照射野の縮小は妥当ではない。

我々が、1997年以降に経験した15例のGCT中、3例が再発例であり、共通している点は、初期治療で、生検がなされていることと、全脳、全脊髄照射がなされていない点である。治療前に播種が疑われる例や、生検などにより、遠隔播種を助長する可能性がある症例では、全脳、全脊髄をターゲットとした治療が必要であると思われる。全脳、全脊髄照射が望ましいが、抗がん剤の術中髄腔内投与なども有効かもしれない。

発症時に、閉塞性水頭症を認めた症例もあるが、当院初診例では、化学療法先行させており、腫瘍の早期縮小により水頭症も改善し、shuntなどを必要とした例はなかった。VP-shuntがなされた後紹介された例では、治療後に患者の希望により、VP-shuntの抜去をおこない、水頭症の再発はなかった。

初発時から広範な脳室内播種をきたしており、巨大な腫瘍を形成し、disseminated germinomaと診断した症例も、化学療法により腫瘍は消失し、その後の24Gyの全脳全脊髄照射により、コントロールされている。予後良好と思われる症例に対しては、照射量を24Gyにとどめておくことにより、万が一再発があった時に、初期治療より強力な治療を行う余地を残すことができる。

我々は、再発例を含む予後不良例と判断された5例に対して、PBSCTを併用したICEによる大量化学療法を取り入れた集学的治療を行った。我々は、standard ICEはMarinaらの報告に準じて⁵⁾、dose escalationを行っている。一方、大量化学療法の場合は、導入当初20%のdose reductionを行い、その後も同量の投与を行っている。5例中、3例においてstandard ICE施行中に腫瘍は消失hCGは陰性化しており、hCG、AFP産生の2例では、腫瘍は消失しなかったが、マーカーは陰性化しており、大量化学療法後の摘出術の結果、腫瘍はわずかにteratoma成分を含むものほとんどが、fibrosisであり、悪性腫瘍成分は認められなかった。これらの症例すべてにおいて、CRとなっており、再発は認めておらず、治療成績は、極めて満足できるものである。但し、非生検診断による治療の開始と、dose escalationをおこなったstandard ICEが有効である可能性もあり、大量化学療法が必須であるという積極的な証拠はない。選択肢として、standard ICEの回数を5course増やすことでも、同様の成績が得られる可能性もある。

我々の症例では、マーカー陽性例では、全例、化学療法中にマーカーは陰性化したが、石灰化を認めた症例を含め、3例に腫瘍の残存を認め、摘出術を行

った。3例ともに、viableな悪性腫瘍はなく、ほとんどがfibrosisであり、いわゆるburned our tumorの所見であった。腫瘍摘出時に、3例とも、腫瘍マーカーは陰性化し、神経症状は消失しており、摘出術の必然性が問われるが、現時点では、治療効果の判定と、再発母地となる可能性の排除、growing teratoma syndromeの早期治療といった観点から、残存腫瘍の摘出は行うべきであろうと思われる。

GCTの治療は、以上のごとく、化学療法、放射線療法、摘出術の組み合わせで行われるが、そのsequenceが問題である。GCTのgerminoma成分も含むmalignant componentに対して、摘出術は治療的意義がなく、逆に播種を助長したり、化学療法を遅らせることによるdemeritが推測されるために、我々は、化学療法、24Gy放射線治療の終了後に、残存腫瘍があれば、摘出術を行っている。これは、Ushioらの治療指針とほぼ一致するものである。その際に、我々は経験していないが、悪性成分が残っている可能性があり、それらの播種を助長する可能性もあることから、術後に全能、全脊髄照射を追加する余地を残している。GCTは、化学療法単独での制御率は満足できるものではないが、放射線治療前に化学療法を行うことのmeritは指摘されている³⁾。化学療法は、通常の分割照射より、即効性があり、開始後、1-2日で症状の改善が現れ、閉塞水頭症も改善する。照射後の化学療法は、白質脳症などのside effectのリスクを増す可能性もあるため、少なくとも全脳室系以上の照射は、化学療法がすべて終了してから施行すべきのように思われる。

非生検診断を試みる限り、誤診が問題となる。是非避けなければならないのは、化学療法を必要としない良性腫瘍を正確に鑑別することである。今回のstudyの期間に、pineocytomaを2例経験したが、発症年齢はともかく、画像所見により、鑑別可能であり、摘出術が行われた。閉塞性水頭症を合併しており、誤って化学療法を先行させると大きな問題を起こす可能性があったが、2例ともpineocytomaとの術前診断の下に安全に全摘され、水頭症も改善した。第3脳室に限局する非典型的なhCG-beta産生のcraniopharyngiomaの症例も、術前診断が可能であり、合併症なく全摘された。GCTは画像上、浸潤性に発育している様子が捉えられることから、良性腫瘍との鑑別は容易であると思われる。

2例の悪性腫瘍に対して、GCTとの確信がないまま、GCTに準じて治療を開始した。共通点は、1)画像上、明らかに悪性腫瘍である、2)外科的に全摘不能である、3)GCTでなければ完治できない、と判断したことである。Anaplastic astrocytomaの症例は、どのような治療を行っても、ほぼ同様の結果になったと思われる。初期治療で、CRとなり、早期に再発し

た medulloblastoma の症例は、多くの問題を含む。Medulloblastoma も初発時に鑑別診断にあげられていたが、このように初発時から広範な播種をきたしている medulloblastoma は、根治不能と判断したことである。結果的に、pure germinoma に準ずる化学放射線療法が著効して、一旦は CR となつたことから、現在治療中で最終判断は今後の経過を追う必要があるが、初期治療からより強力な治療を行うことに、より良好な予後が得られた可能性は否定できない。本例は、生検を行うのもためらわれるような、画像上、terminal stage と思われる症例であったが、治療の反応性を考えると、初期治療時に生検を行うべきであったと考えられる。

【結語】

我々の GCT の治療結果は、満足できるものと考えている。摘出術を第一選択とする、良性腫瘍と GCT の鑑別は容易であると考えられるが、他の悪性腫瘍の鑑別は困難なこともあります、その場合には、生検を考慮すべきである。GCT のより正確な非生検診断のためには、今後も、何らかの検査法を開発するなどの努力が必要である。

【文献】

- 1) 安達一英、黒川龍、吉田一成、河瀬斌. 広範な脳室内播種で発症した脳腫瘍の一例.
－胚細胞性腫瘍の治療方針に対する考察－
Neuro-Oncology 12 (2): 6-9, 2002.
- 2) Allen JC, DaRosso RC, Danahue B, et al.: A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central nervous system.
Cancer 74: 940-944, 1994.
- 3) Bjornsson J, Scheithauer BW, Okazaki H, et al.: Intracranial germ cell tumors: pathological and immunohistochemical aspects of 70 cases.
J Neuropathol Exp Neurol 44: 32-46, 1985.
- 4) Kochi M, Itoyama Y, Shiraishi S, et al. Successful treatment of intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors by administering neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy before excision of residual tumors.
J Neurosurg. 99:106-114, 2003.
- 5) Marina NM, Roodman JH, Murry DJ, et al.: Phase I study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in treatment of newly diagnosed pediatric solid tumors.
J National Cancer Institute 86: 544-548, 1994.
- 6) Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al.: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. J Neurosurg 86: 446-455, 1997.
- 7) Sawamura Y, Tribolet N, Ishii N, et al.: Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection?
J Neurosurg 87: 262-266, 1997.
- 8) Ushio Y, Kochi M, Kuratsu J, et al. Preliminary observations for a new treatment in children with primary intracranial yolk sac tumor or embryonal carcinoma. Report of five cases.
J Neurosurg. 1999 90(1):133-7.
- 9) Yoshida J, Sugita K, Kobayashi T, et al.: Prognosis of intracranial germ cell tumours: Effectiveness of chemotherapy with cisplatin and etoposide (CDDP and VP-16).
Acta Neurochir (Wien) 120: 111-117, 1993.
- 10) 吉田一成、金子庸生、河瀬斌、他. 池田栄二、岡本真一郎、渡部玲子、石田あきら. 初期治療に PBSCT support high-dose chemotherapy を併用した hCG-, AFP-producing germ cell tumor の治療経験. Neuro-Oncology 8 (2): 48-52, 1998.

頭蓋内 Germinoma 再発例の検討

筑波大学 臨床医学系 脳神経外科

松下 明、坪井 康次、高野 晋吾、松村 明、能勢 忠男

【はじめに】

近年、Germinoma は摘出術、放射線療法、化学療法を組み合わせた集学的治療を用いることで、治療予後は飛躍的に改善されている¹⁾。しかし、個々の治療法については、まだ統一された化学療法のプロトコールは確立しておらず、放射線療法の線量と照射野についても、様々な意見が存在する^{1,2,3)}。今回、当院で経験した Germinoma の症例を retrospective に再検証し、特に再発例と初期治療法との関係を検討した。

【対象と方法】

対象は、1982 年から 1992 年に、本院にて治療を行った Germinoma の症例 22 例で、男性 18、女性 4 である(表1)。年齢は 9 歳から 38 歳、平均 17.3 歳であった。部位別では、松果体部 11 例(全て男性)、鞍上部 6 例(男性 3 例、女性 3 例)、多発性 3 例(男性 3 例)、基底核(男性 1 例)であった。そのうち、再発例は 4 例あり、全例男性で、年齢は 8 歳から 21 歳、平均年齢 16.0 歳であった。再発例の原発腫瘍の部位は、松果体部 1 例(21 歳)、鞍上部 1 例(8 歳)、多発性 1 例(20 歳)、基底核 1 例(8 歳)であった。

治療内容を検討すると、まず、外科手術が 22 例中 18 例に施行されたが、松果体部 10 例に対しては、5 例に摘出術、2 例に生検術、7 例に脳室-腹腔シャント術が施行され、鞍上部 6 例に対しては、3 例に摘出術、3 例に生検術が施行されている。また多発性では、脳室-腹腔シャント術が 1 例に施行され、基底核部の症例には定位的生検がされた。放射線化学療法について検討すると、松果体部 11 例に対しては、2 例には放射線治療のみ、1 例に化学療法のみが行われ、さらに、2 例に放射線+化学療法、4 例に化学療法+放射線、2 例に化学療法+放射線+化学療法がこの順序で行われた。鞍上部の 7 例に対しては、3 例には放射線治療のみ、2 例には放射線+化学療法、2 例には化学療法+放射線が行われた。多発性 3 例では、2 例は放射線治療のみ、1 例は化学療法のみで、基底核部の症例には化学療法+放射線が行われた。

調査時に 3 症例の転帰が不明であった。また、基底核原発で、再発時に頭蓋底への進展があった 1 例

が死亡しているが、それ以外では、3 例の再発例も含めて腫瘍は CR の状態となり、現時点で ADL-1 にて社会生活を送っている。

【代表症例】

〈症例 12〉

21 歳、男性。平成 6 年 12 月より口渴、多飲を自覚し、平成 7 年 3 月近医にて松果体部腫瘍、水頭症を指摘され、脳室-腹腔シャント術を施行された後、3 月 28 日、本院紹介入院となった。MRI では、松果体部に造影される腫瘍を認めるが、既にシャントが置かれているため水頭症は解消されている(図1)。4 月 11 日、開頭腫瘍部分摘出術を施行、病理組織は Germinoma であった。4 月 24 日より化学療法(Carboplatin + Etoposide)を 3 クール施行したところ、造影される腫瘍は MRI 上消失したので、播種予防のためにシャントは抜去された。その後経過良好であったが、5 か月経過した時点の、平成 8 年 4 月下旬、頭痛、嘔気が出現した。MRI では脳室内への播種とそれによる水頭症を認めたために再入院となり、5 月 9 日より、放射線療法(Whole brain 45Gy、Whole spine 31Gy)を行った。さらに、11 月 21 日より化学療法(Carboplatin + Etoposide)を 5 クール施行した結果 CR となり、現在まで再々発はなく ADL-1 の状態で経過している。

〈症例 19〉

15 歳、男性。平成 11 年 10 月、頭痛、嘔気、嘔吐で発症し、10 月 20 日、本院入院となった(図2)。MRI では、松果体部腫瘍と閉塞性水頭症を認め、10 月 27 日に開頭腫瘍部分摘出術、続いて 11 月 8 日から化学療法(Cisplatin + Etoposide)を 2 クールが施行した。さらに、平成 11 年 12 月 16 日より局所のみに 30.6Gy の放射線療法(図3)を行った後に、7 月 26 日から 3 クールめの化学療法(Cisplatin + Etoposide)を施行した。経過良好であったが、その 25 か月後に、MRI にて脳室内と側頭葉に再発を認めた(図2)。そこで、同年 9 月 21 日より、化学療法(Cisplatin + Etoposide)3 クールと、11 月 1 日より放射線療法(Whole brain 24Gy、Whole spine 24Gy)を追加したところ、CR となり現在まで再々発は認められない。

表1 症例

症例	年齢	性別	部位	手術	治療	全脳 照射 (Gy)	全脳 室照射 (Gy)	局所照 射(Gy)	合計 (Gy)	全脊 髓照射 (Gy)	再発 まで (月)	経過 (月)	転帰	
1	22	M	鞍上部	Partial	R	41.4		20	61.4				不明	
2	15	F	鞍上部	Biopsy	R	30.6		19.8	50.4			237	100%	
3	21	M	松果体部、脳室	Shunt	R	30.6	19.8		50.4				不明	
4	19	M	松果体部	Shunt	R	36		10.8	46.8	30.6		203	100%	
5	9	F	鞍上部		R	33.8		21	54.8			202	100%	
6	14	M	松果体部		R	35.2		19.8	55			170	100%	
7	13	F	鞍上部	Biopsy	RC	29.8		21.6	51.4			164	100%	
8	24	M	松果体部	Shunt	RC				19.8	19.8			不明	
9	18	M	鞍上部、松果体部		R	27	18		45	27		146	100%	
10	14	M	松果体部	Shunt	RC				50.4	50.4			140	100%
11	8	M	基底核	Biopsy	RC-C		17.8	32.6	50.4		46	89	死亡	
12	21	M	松果体部	Shunt, Biopsy	C-RC	45			45	31	5	89	100%	
13	20	M	鞍上部、松果体部		C-CR	30.6		19.8	50.4		39	71	100%	
14	9	M	松果体部	Shunt, Biopsy	CR				36	36			75	100%
15	22	M	鞍上部	Partial	CR			30		30			62	100%
16	19	M	松果体部	Subtotal	CR		30.6	25.2	55.8				61	100%
17	18	M	松果体部	Shunt, Subtotal	CR		30.6			30.6			56	100%
18	18	M	松果体部	Partial, Shunt	CRC		30.6			30.6			52	100%
19	15	M	松果体部	Total	CRC-CR	24			30.6	54.6	24	25	32	100%
20	13	M	鞍上部	Biopsy	CR				30	30			32	100%
21	11	M	松果体部	Partial	CR			36	9	45			23	100%

(症例11、12、13、19の4例が再発例。 R: radiation, C: chemotherapy)

図1 症例12 - 頭部MRI

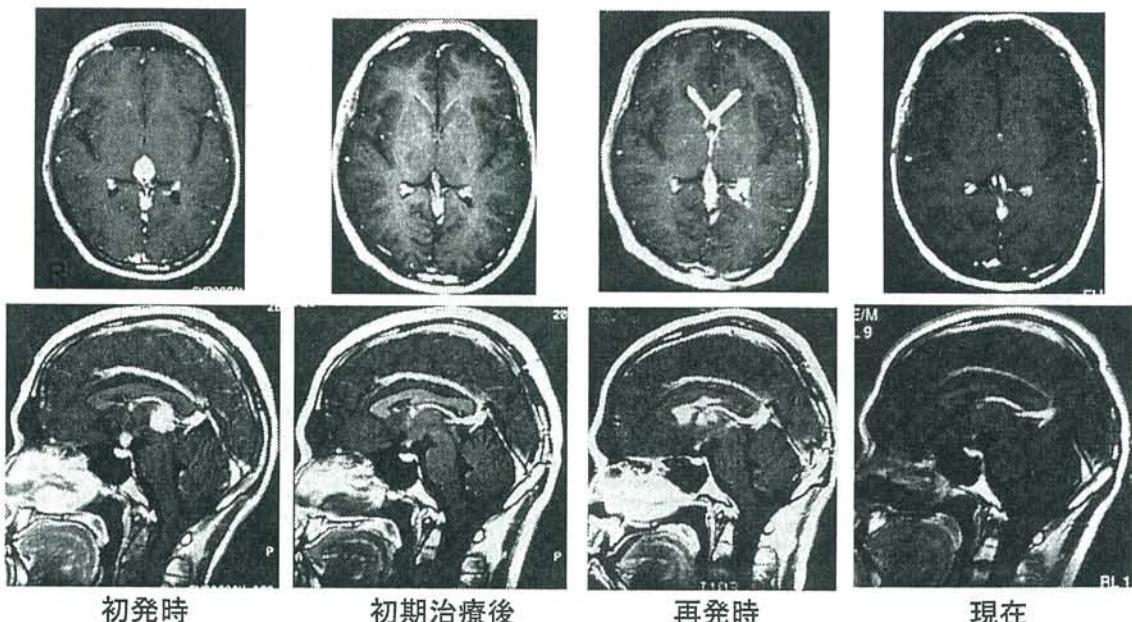


図2 症例19 - 頭部MRI (初回治療)

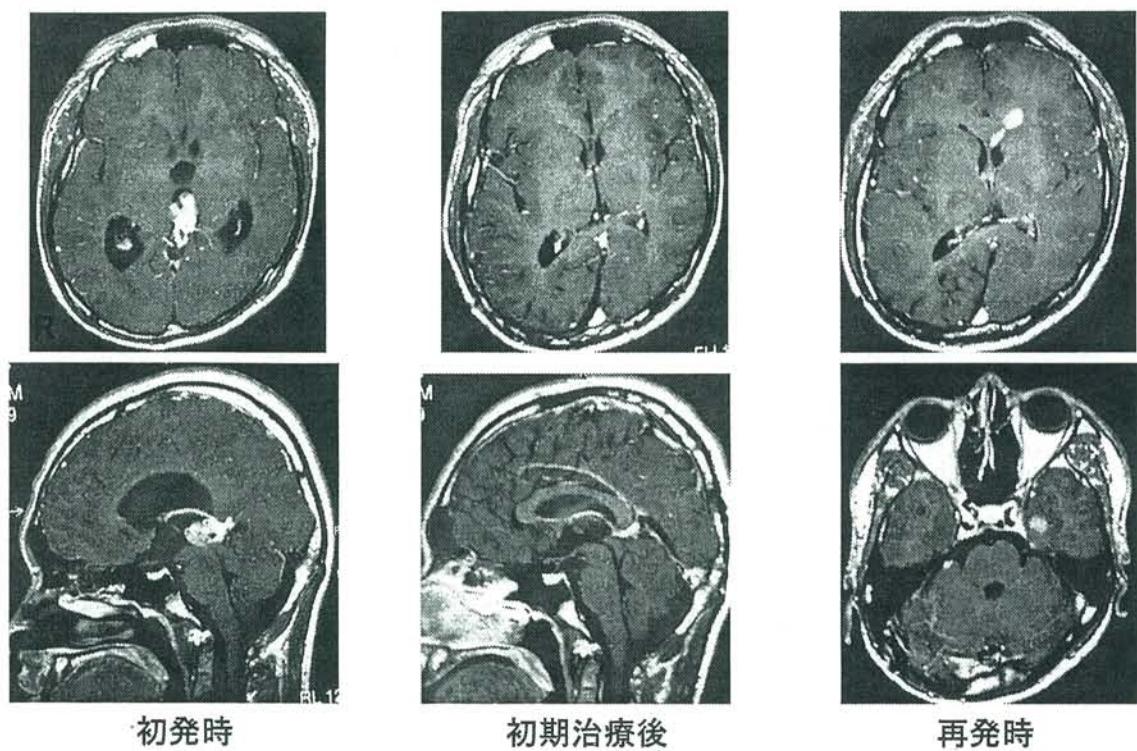
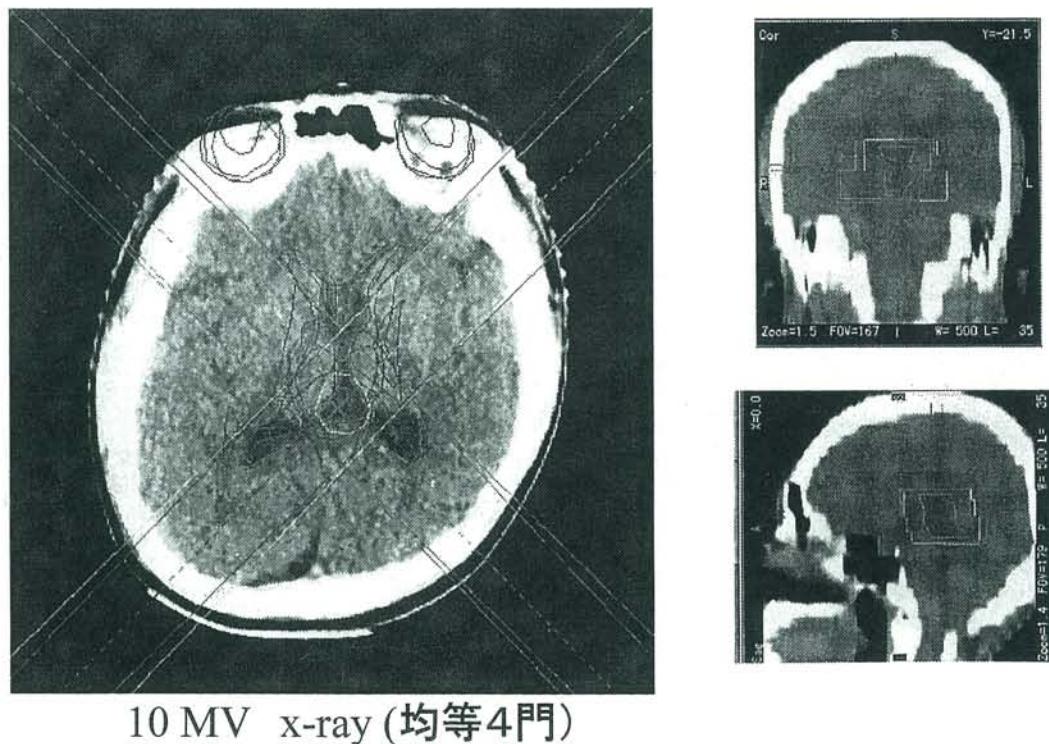


図3 症例19 - 照射計画 (初回治療時)



【結果、考察】

今回の再発例の特徴をまとめると、初期治療において、化学療法のみを行った 2 症例、化学療法と放射線療法を行った 2 症例で再発が見られ、初期治療終了から再発までの期間は、5-26か月、平均 28.7 か月であった。部位別では、松果体部 2 例、松果体部+鞍上部 1 例、基底核部 1 例で、全て男性であった。症例 19 では、初回の照射では、眼窩を避けるように 4 門で Local に照射を行ったが(図3)、左前角と側頭葉に再発を認めた。これらの部位は照射野外であることから、十分な線量が入らなかつた部位での再発と考えられた。また、症例 11 でも照射野内はコントロールされていたが、放射線照射野外の頭蓋底から鼻腔にかけての再発を認めた。この症例ではフォローアップが不十分で発見が遅れたために鼻腔から前頭蓋底への広範囲な腫瘍の進展を認め、発症から 89 ヶ月で死亡している。

一方、手術内容と転帰を比較すると、摘出術と生検術を行った症例に転帰の差は無く、Germinoma では常に全摘手術を目指す必要は無いことが示唆された。しかし、病理診断の精度をあげるため、また腫瘍摘出により第 3 脳室を開放して脳室腹腔シャントを回避するためには充分な腫瘍摘出術是有意義であると考えられる。

今回の検討では、初期に全脳または全脳室に対して放射線治療だけを行った 7 例でも良好な結果が得られている。また、照射後に再発した症例では、照射野が狭く、再発はその外に起きていることが示された。近年、他の文献でも照射野外などからの Germinoma の再発について述べられているが^{4,5,6)}、今回も Germinoma に対する放射線治療の有用性が改めて示された。現時点では Germinoma に対して放射線療法は不可欠で、初期治療では全脳室への十分な放射線治療が再発予防には有用と考えられるが、小児例に対してはできる限り線量を抑えることが、その後の知的なレベルを維持するために重要であり、今後は至適な放射線治療の確立が重要な課題である。

【文 献】

- 1) Matsutani M; Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group: Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors - the Japanese experience. *J Neurooncol.* 54(3): 311-6, 2001
- 2) Packer JR, Cohen BH, Cooney K.: Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 5(4): 312-20, 2000
- 3) Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O: Combined treatment with chemotherapy and radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Childs Nerv Syst.* 14(1-2): 59-62, 1998
- 4) Kumabe T, Kusaka Y, Jokura H, Ikeda H, Shirane R, Yoshimoto T: Recurrence of intracranial germinoma initially treated with chemotherapy only. *No Shinkei Geka* 30(9): 935-42, 2002
- 5) Shibamoto Y, Sasai K, Kokubo M, Hiraoka M: Salvage radiation therapy for intracranial germinoma recurring after primary chemotherapy. *J Neurooncol* 44(2): 181-5, 1999
- 6) Fouladi M, Grant R, Baruchel S, Chan H, Malkin D, Weitzman S, Greenberg ML: Comparison of survival outcomes in patients with intracranial germinomas treated with radiation alone versus reduced-dose radiation and chemotherapy. *Childs Nerv Syst.* 14(10): 596-601, 1998

Germ cell tumor の診断と治療の問題点について

東京女子医科大学 脳神経外科

久保 長生、川俣 貴一、丸山 隆志、村垣 善浩、
田中 雅彦、日山 博文、河本 竹正、堀 智勝

【はじめに】

頭蓋内胚細胞性腫瘍の治療に関しては確立した感があるが日常診療においては診断と治療に関してはまだまだ、様々な問題点があると考える。

今回は胚細胞性腫瘍における診断と治療において組織診断の必要性の有無、小児尿崩症症例における腫瘍存在の検討、治療における補助療法の期間、経過観察における治癒、再発に判定、放射線障害の検討などに関して我々の症例から検討したのでその一部を報告する。

胚細胞性腫瘍の治療では放射線治療および化学療法の役割がきわめて重要であり、その組織診断は必須条件と言われている。しかし、本腫瘍の発生部位が下垂体近傍の小病変であったり、松果体部であることより、直達手術や内視鏡的生検が行われるが、時に組織診断に不十分な組織標本で診断困難な場合がある。

われわれの症例を検討し組織診断なしに治療が可能であるかなど検討した。

【症 例】

当科では1972年以来、臨床経過および組織診断からいわゆる胚細胞性腫瘍と考えられる症例を110例経験している。

その発生部位は松果体部50例、傍鞍部31例、基底核部7例、脳室壁7例、前頭葉2例、松果体部と傍鞍部11例、小脳1例、延髄1例である。基底核部と前頭葉および脳室壁に関しては連続性のある症例もあるが、とりあえずは表の如く分類できる範囲で細分化した。松果体部と傍鞍部の症例は約10%である(図1)。

このうち組織診断が確実になされたのは47例であり、約43%である。組織診断がなされず、腫瘍マーカー、画像、髄液などで診断された症例は63例、57%でした。この中で脳室腹腔吻合術がされたのは24例です(図2)。

腫瘍マーカーと組織学的検索にて胚細胞性腫瘍を細分化すると胚細胞腫82例、胚細胞腫+STGCは5

例、HCG産生腫瘍13例、AFP産生腫瘍7例、AFP+HCG産生腫瘍2例、奇形腫1例である(図)。

【診 断】

本腫瘍の診断は組織診断が最終的確定診断であるが、時には画像、腫瘍マーカー、臨床症状などで胚細胞性腫瘍と診断し治療することが必要な場合がある。このような症例が増えれば侵襲的方法でなくて確定診断が行えれば、治療は放射線照射と化学療法であり、さらに非侵襲的手段で治癒にまで持つていただけると考える。

そこでわれわれは髄液胎盤性アルカリホスファターゼ(PLAP)の測定を行い、それと画像、および各種腫瘍マーカーの検討で診断する症例が増してきた。

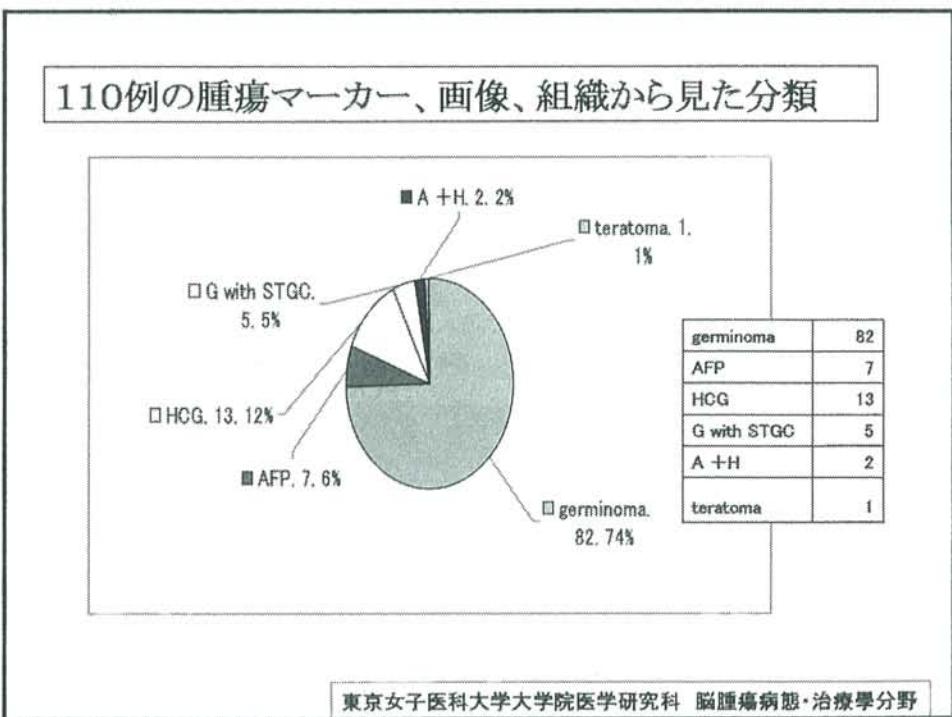
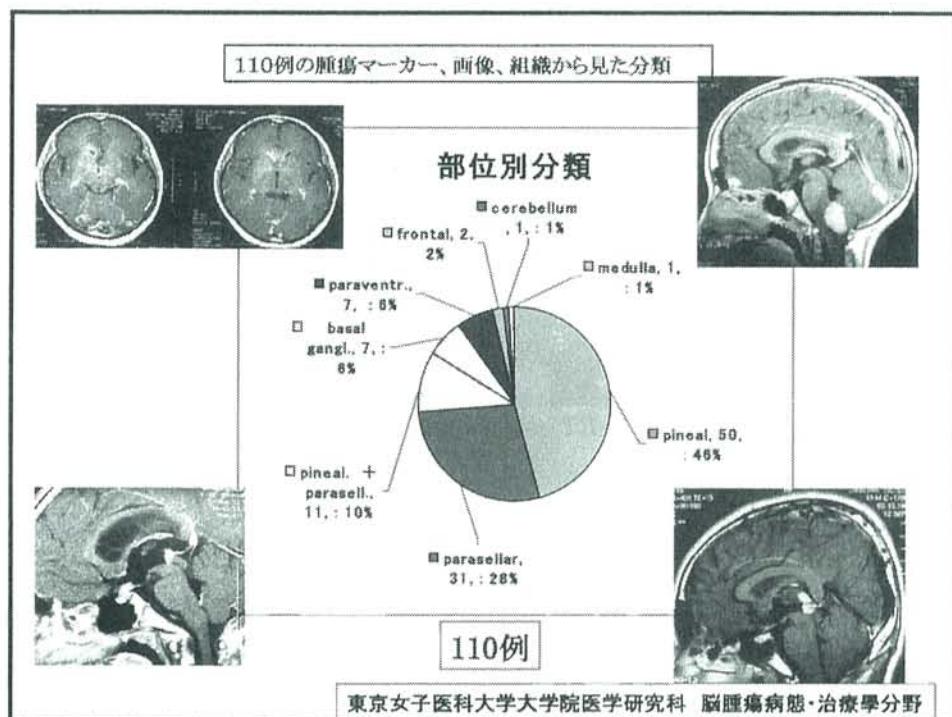
従来から胚細胞性腫瘍の確定診断は組織診断であるが、生検術においてもその組織診断は確定されないことがある。胚細胞性腫瘍ではHCG、AFP、CEAなどが測定され、胚細胞性腫瘍の分類に応用されている。これらは免疫組織化学的法にて染色可能である。しかし、PLAPは免疫染色に広く応用されているが、血清、髄液などにおいてはあまり行われていない。

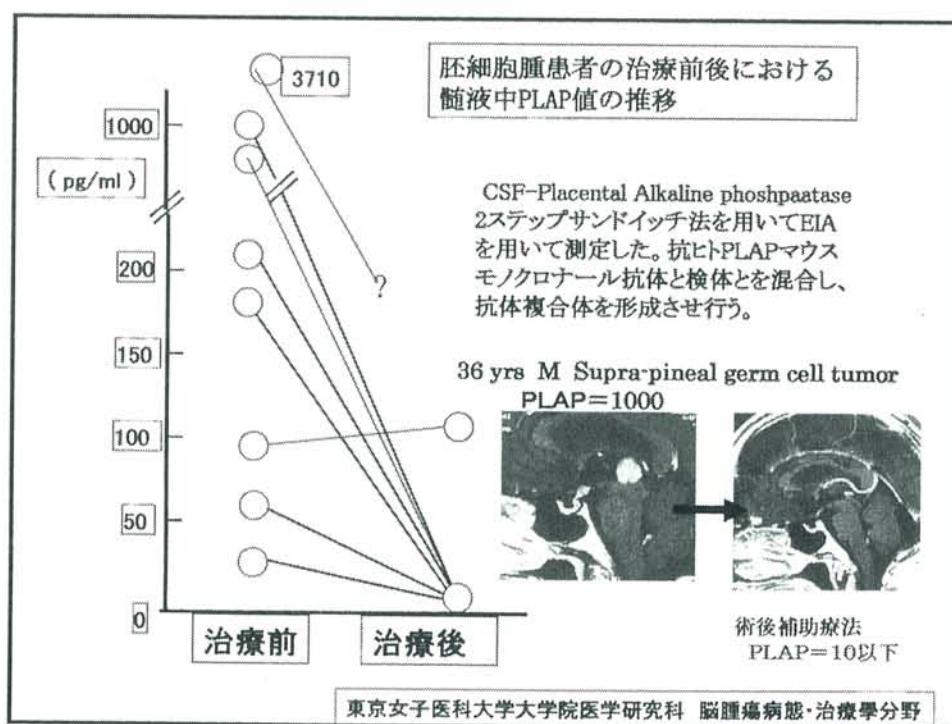
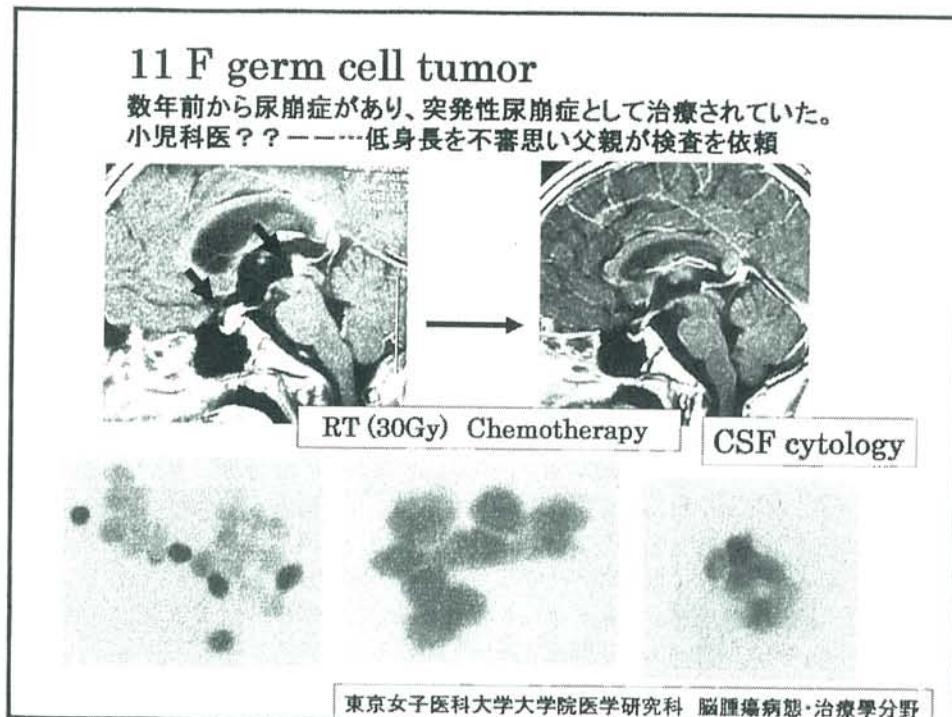
胚細胞性腫瘍の診断において組織診断が必要であることは理解できるが、すべての症例で生検手術や腫瘍摘出が可能とは考えられない。特に傍鞍部腫瘍で腫瘍が小さいときは組織診断が全例に可能ではない。

我々は1999年頃から髄液の胎盤性アルカリホスファターゼ(PLAP)の測定を試み診断に応用している。このことより手術症例がさらに減少している。

【胎盤性アルカリホスファターゼ(PLAP)の測定】

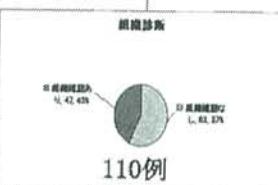
髄液中の胎盤型アルカリホスファターゼ(PLAP)を2ステップサンドイッチEIA法で測定した。一次抗体として抗ヒトPLAPマウスモノクロナール抗体と検体を混合し、PLAP/抗ヒトPLAPマウスモノクロナール抗体複合体を形成させる。次に、二次抗体として抗マウスIgG抗体を固相したウエルにこの複合





1999年から髄液PLAP測定を本格的に施行: 最近の25例の胚細胞性腫瘍での組織確認

1999-2003組織確認の有無



東京女子医科大学大学院医学研究科 脳腫瘍病態・治療学分野

11yrs M 多尿で長期経過観察：初期診断が遅れる
手術症例 術前および手術・放射線化学療法中の画像
2001.6. germinoma



Germoinoma



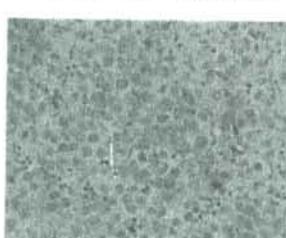
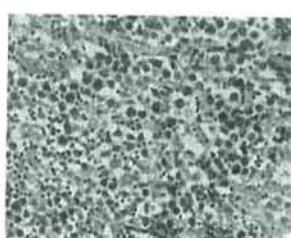
CSF PLAP 2000pg/ml



PLAP immunostain



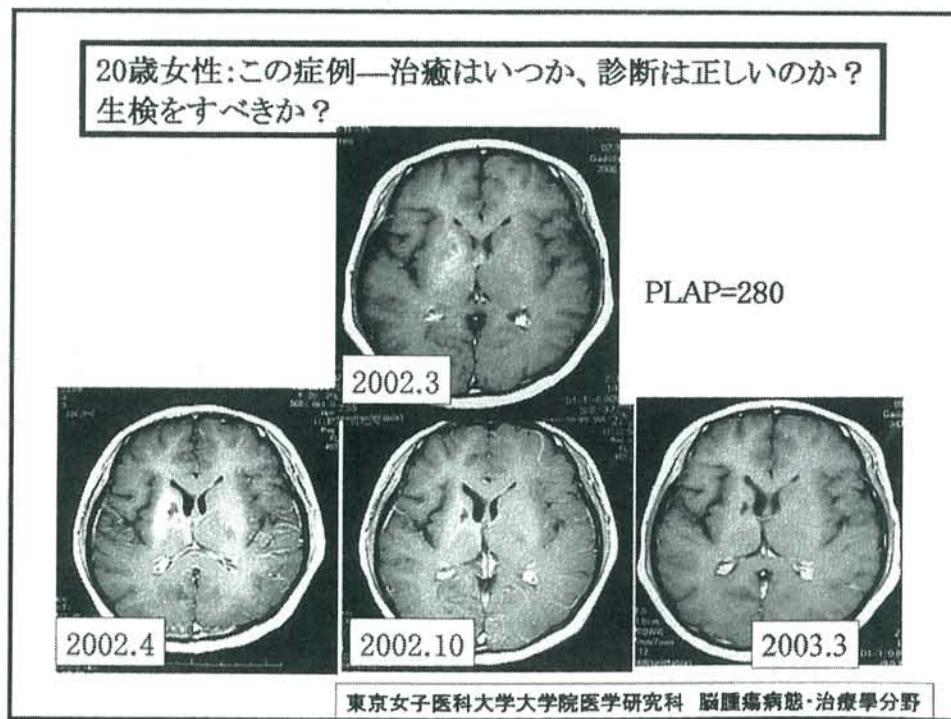
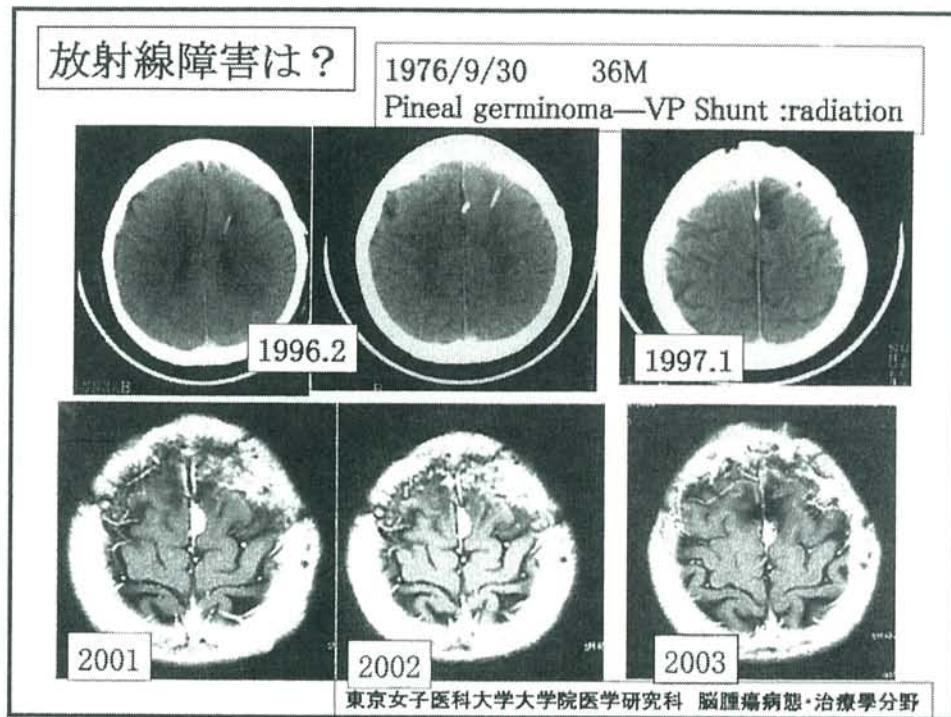
PLAP:10以下



Removal, chemotherapy(carboplatin+etoposide)

2001.7.21

東京女子医科大学大学院医学研究科 脳腫瘍病態・治療学分野



体を分注し、反応させ、発色基質液を添加、その吸光度を測定した。測定でき治療可能な症例では画像上腫瘍が小さくなつた症例では髄液 PLAP は著明に減少した(図 3,4)。

【結果】

1999年から2003年までの胚細胞性腫瘍を疑がつた症例は25例でこのうち組織確認がなされた症例は12例であり、13例約56%は画像、髄液中の胎盤型アルカリフェオスマーカー、そのほかの腫瘍マーカーなど臨床経過、臨床検査所見から診断し治療を行い良好な結果を得ている。これ以外に頭蓋咽頭腫、奇形腫、視床下部星細胞腫など画像上で胚細胞性腫瘍以外を疑う症例は手術にて当然ながら腫瘍摘出術がなされている。

胎盤型アルカリフェオスマーカー(PLAP)が免疫抗体法、PAGE 法などで簡単に測定できれば、画像、髄液細胞診を併用する事により、胚細胞性腫瘍の診断が可能と考える。現時点では髄液 PLAP が 16pg/ml の症例が最も低い値で胚細胞腫と考えられている。

【診断と治療との問題点】

現在、胚細胞性腫瘍(Germ cell tumor)は WHO 分類では以下の3群に分けられている。

1) good prognosis

pure germinoma, mature teratoma

2) intermediate prognosis

(5年生存率 70%以上を目標)

germinoma with STGC(再発率高い)

immature teratoma(亜全摘以上)

teratoma with malignant transformations

mixed tumor の内(亜全摘以上)

germinoma + teratoma

germinoma あるいは teratoma が主体で、少量の悪性要素(choriocarcinoma や embryonal carcinomaなど)を含むもの。

3) poor prognosis(3年生存率 50%以上目標)

choriocarcinoma

yolk sac tumor(endodermal sinus tumor)

embryonal carcinoma

mixed tumor の内、上記3腫瘍要素を主体(50%以上)とするもの。および

immature teratoma(部分摘出例)

teratoma with malignant transformations(部分摘出例)

これらの分類ですべての症例を診断することは臨床上不可能であるが、ある程度の臨床資料でできうる限り、上記診断を行い、適切な治療を早期に選択すべきである。このように考えてもまだまだ多くの問題点がある。すなわち

①小児尿崩症の症例

小児尿崩症の症例は特発性尿崩症の診断で長く経過を見られることがある、これらの症例には必ずMRI画像の矢状断撮影を行うべきである(図5,6)。症例は11歳の男児で小児内分泌科にて経過観察、2年間画像診断がさされていなかつたら巨大腫瘍となり、当科にて手術胚細胞腫の診断で治療し、経過良好である(図6)。

この症例も髄液 PLAP は 2000pg/ml であった。

②放射線障害特に二次性腫瘍の発生

当科の110例では1例のみに髄膜腫が発生している。症例は35歳時に松果体胚細胞腫で放射線治療を受け、腫瘍は消失していたが、20年後に大脳錐髄膜腫が発生した、2度の手術と化学療法(PE療法)にて腫瘍はわずかに見られるが約6年間増大せずにKPS=100%で仕事をしている(図7)。

③化学療法の持続期間は? 再発症例の治療は? さらに基底核部の症例の生検術は必須か? などまだまださまざまな問題が残ると考えます(図8)。

しかし、胚細胞性腫瘍の診断は

- 1) 血液腫瘍マーカー
- 2) 髄液 PLAP など腫瘍マーカー(特殊)
- 3) 髄液細胞診
- 4) 画像診断
- 5) 内分泌学的検索

これらを充分検索し、以下の治療手技選択を検討する。

1) 内視鏡での組織診断と水頭症の治療

2) 手術摘出術

鑑別診断? ? Teratoma, astrocytoma, pineoblastomaなど充分検討し治療すべきである。さらに若年症例が多いので内分泌学的検討など充分に考慮しつつ経過観察が必要と考える。

【文献】

- 1) 久保長生、田鹿安彦、村垣善浩、内布英昭、日山博文、森下克也、仁田仁恵、金澤美穂; 小児頭蓋内悪性胚細胞性腫瘍の臨床病理像、小児の脳神経: 18,17-20,1993
- 2) 久保長生、田鹿安彦、村垣善浩、高倉公朋
頭蓋内胚細胞腫の臨床病理像: ホルモンと臨床
45・増刊号: 141-144,1997
- 3) 天野耕作、久保長生、今村 強、村垣善浩、渡辺伸一郎、堀 智勝: 胚細胞腫における胎盤性アルカリフェオスマーカー(PALPA)測定の意義
日本内分泌学会誌 78;suppl. 80-82,2002

松果体胚細胞腫瘍患者の高次機能

Cognitive function in patients with pineal germ cell tumors

埼玉医科大学 脳神経外科

西川亮、松谷雅生

【はじめに】

中枢神経系胚細胞腫瘍(GCT)、特にgerminomaの治療は、患者の内分泌学的あるいは高次機能の障害を防ぐために、最小限の線量と照射野の放射線照射に化学療法を組み合わせて行う方向に向いつつある¹⁾。しかし高次機能に関しては、治療前治療後ともに未だ充分な解析がなされていない。そこで今回、松果体のGCT症例について、その高次機能の検討を試みた。

【対象患者と方法】

当科で治療し通院中あるいは入院中の松果体GCT症例9例を対象として高次機能を評価した。症例は全て男性で、年令は8~34才(中央値15.5才)。組織型はpure germinoma 3例、non-germinomatous germinomaおよびmixed tumor 6例である。17才の1例は治療前に、8才の1例は手術前後の2回、また15才の1例は他院にて放射線照射のみが行なわれた2ヶ月後に当科に紹介されたが、残存腫瘍のある状態で測定が行なわれた。その他の初期治療(手術+放射線照射+化学療法)が完了していた症例では、初期治療開始後0~15年(中央値4.5年)を経過していく、全て残存腫瘍を認めない状態で測定した。年令の近い脳神経外科的疾患12例(神経下垂体GCT 2例、基底核GCT 2例、後頭蓋窓および松果体星細胞腫放射線照射後症例4例、神絨細胞腫1例、動静脈奇形1例、軽症頭部外傷患者2例)を対照とした。神経下垂体GCTおよび基底核GCTの症例に対しては、松果体GCT患者と同様の放射線照射+化学療法が行なわれている。

16才以上の症例に対してはWechsler Adult Intelligence Scale-Revised(WAIS-R)を、5才から16才までの症例に対してはWechsler Intelligence Scale for Children, third edition(WISC-III)を施行した。検査は埼玉医科大学精神科センター心理検査室臨床心理士が担当した。

【結果】

①言語性IQと動作性IQ

全症例について、言語性IQを縦軸に、動作性IQを

横軸にプロットした(Fig.1)。松果体GCT症例9例のうち5例において、言語性IQに比べて動作性IQが10点以上低く、4例ではその差は20点以上であった。ほぼ同様の治療を受けた神経下垂体および基底核GCT 4症例の内、動作性IQが言語性IQに比べて10点以上低かった症例は片麻痺のある基底核GCTの1例のみであった。

②下位項目のパターン

各症例において下位項目の評価点平均値を求め、各下位項目評価点の平均値からのばらつきをプロットした(Fig.2,3)。この下位項目パターンは、松果体GCT症例においては類似していた。各症例の評価点平均値から4点以上低い方向へのばらつきを示した症例が存在する下位項目は、WAIS-Rでは知識、絵画完成および組み合わせ(Fig.2)、WISC-IIIでは算数、符号、絵画配列、組み合わせ、記号、および迷路であった(Fig.3)。いずれの検査においても積木はほぼ各人の平均値であった。松果体GCT症例9例10回の測定の平均を求めるとき、平均値から2点以上の低い方向へのばらつきを示した下位項目は、WAIS-Rでは絵画完成および組み合わせ(Fig.4, ●実線)、WISC-IIIでは符号、絵画配列、および記号であった(Fig.5, ●実線)。Fig.4とFig.5を見比べると、年長児と年少児は基本的には類似のパターンを示しているとも思われるが、年長児においては絵画配列が保たれていて組み合わせが低下しているのに対して、年少児においては絵画配列は低下しているが組み合わせは保たれていた。絵画配列は何コマかの漫画を与えられてストーリーを作成するという視覚的な構成力を判定する問題であるが、年少児においては他に符号問題や記号問題も障害されていて、一方視覚的な構成力の必要な積木問題が保たれていることから、むしろ視覚的な注意力の障害を反映しているのかもしれない。組み合わせ問題は視知覚と構成力、視覚運動協応等を測定する問題であるが、年長児においては視覚的な注意力を要する絵画完成が低値であり、またやはり積木問題が保たれていることから、これも視覚的な注意力の障害を反映しているのかもしれない。

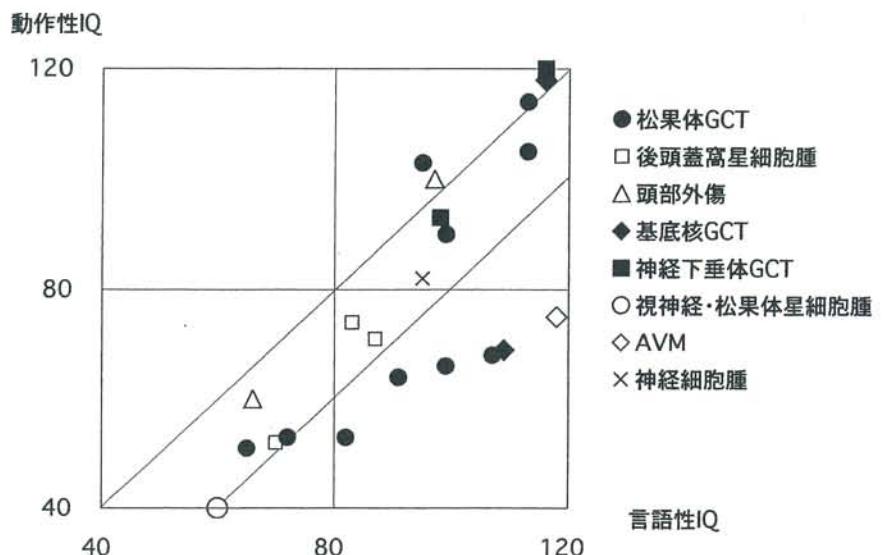


Fig.1

言語性 IQ と動作性 IQ の分布。言語性 IQ=動作性 IQ の場合と言語性 IQ-20=動作性 IQ の場合の直線を書き入れた。

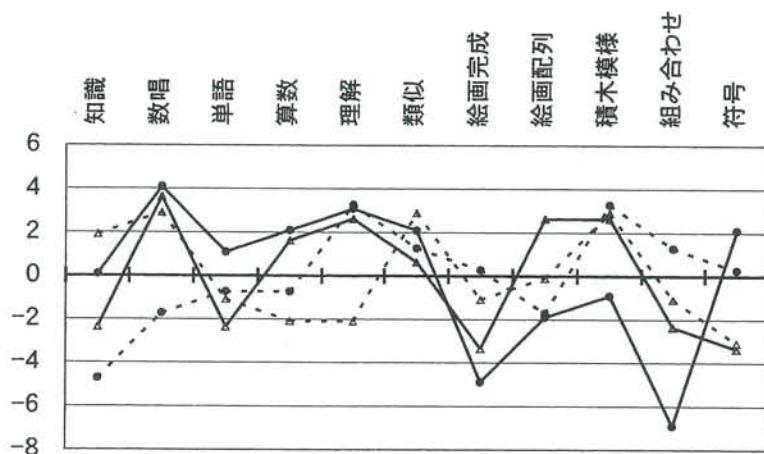


Fig.2

松果体胚細胞腫症例の WAIS-R 下位項目の、各症例の評価点平均値からのばらつき。

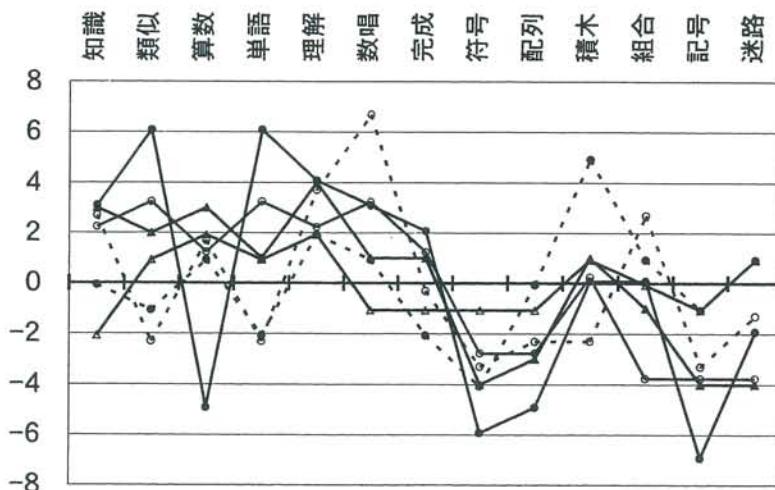


Fig.3

松果体胚細胞腫症例の WISC-III 下位項目の、各症例の評価点平均値からのばらつき。

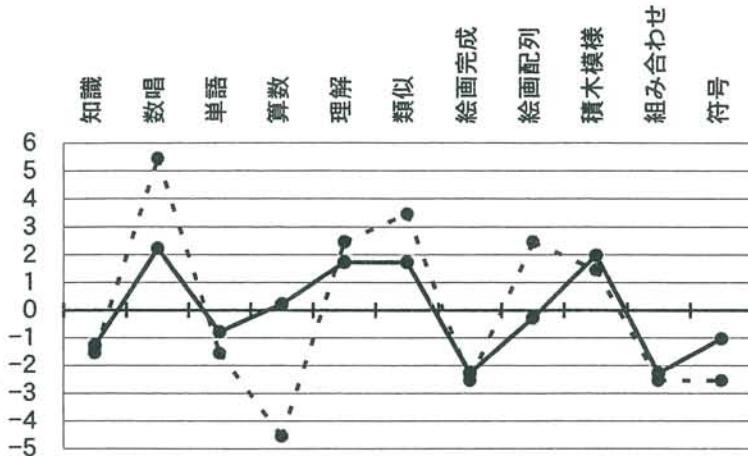


Fig.4

松果体胚細胞腫瘍症例の WAIS-R 下位項目の評価点平均値(●, 実線)。症例数=4。また●点線は、松果体胚細胞腫瘍症例と類似の下位項目パターンを示した側脳室内神經細胞腫瘍症例。

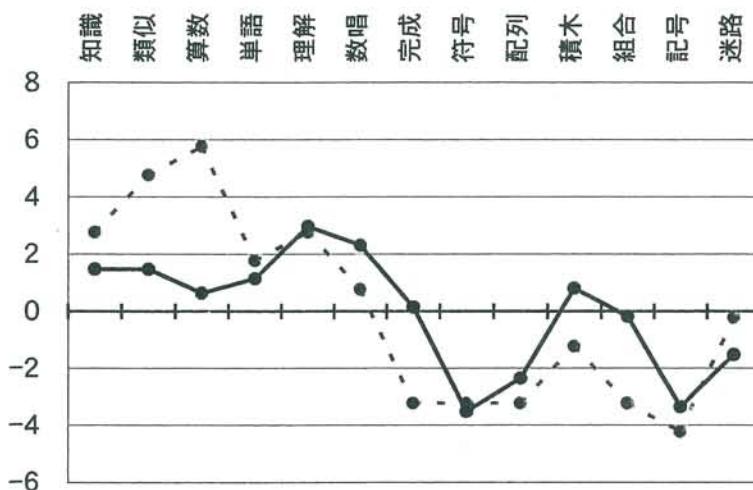


Fig.5

松果体胚細胞腫瘍症例の WISC-R 下位項目の評価点平均値(●, 実線)。症例数=5。測定数=6。1例は術前術後による測定している。また●点線は、松果体胚細胞腫瘍症例と類似の下位項目パターンを示した右頭頂葉AVM症例。

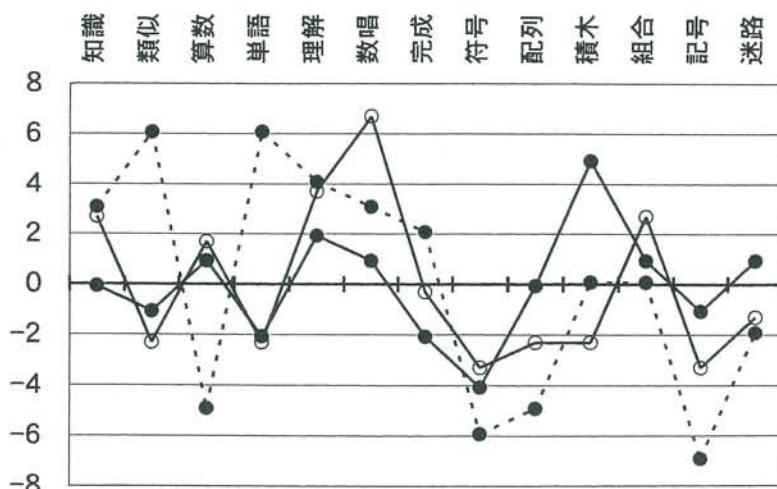


Fig.6

松果体胚細胞腫瘍の放射線・化学療法前症例の WISC-III 下位項目パターン。●実線, 8才術前; ●点線; 同じ症例の術後; ○実線, 15才術前。

と考えられる。個々の下位項目の測定する高次機能には複数の要素が含まれていて、また症例数が未だ少ないために確定的な判断は困難であるが、いずれにせよ、何らかの視覚的な機能の障害が共通して見られたことは間違いない所であろうと考えられる。

③その他の症例の下位項目パターン

右頭頂葉動脈奇形の1例(Fig.5)と側脳室内神経細胞腫の1例(Fig.4)が松果体GCT症例と同様の下位項目パターンを示した。その他の対照症例においては顕著なばらつきは認めなかった。

④手術前の症例の下位項目パターン

WAIS-Rを行った手術前松果体GCT症例の1例も絵画完成と組み合わせが低値で、治療後の症例と同様であった(Fig.2, △実線)。またWISC-IIIを施行した症例の内、術前術後に測定した1例と術前に測定した別の1例をみると、いずれも他の松果体GCT治療後の症例と類似の下位項目パターンを示していた(Fig.6, それぞれ●実線と○実線)。これはこれまで述べたような高次機能障害が、放射線照射や化学療法によるものではなく、松果体病変に固有の障害であることを示唆すると考える。術前(Fig.6, ●実線)と術後(Fig.6, ○点線)を比較した1例では、動作性IQは同様のパターンを示しているが、一方言語性IQは術後改善傾向にあった。これは実際には、術前に存在した水頭症が改善されたことの寄与が大きいものと考えられた。

⑤症例

特徴的な症例の画像を呈示する。症例は16才、ger-minoma+embryonal carcinomaの治療後3年の時点でのWAIS-Rを測定した。画像上腫瘍の残存はまったく認めていない(Fig.7)にもかかわらず、WAIS-Rにおいては極めて特徴的な絵画完成と組み合わせ問題の著しい障害を示している(Fig.2, ●実線)。

【考察】

松果体GCT患者の高次機能についての報告は限られているが、Sand Sらは、放射線照射+化学療法後4年を経過した時点で検索し、動作性IQが言語性IQに比べて13点低いことを報告している²⁾。ただし調査対象症例22例の内、松果体のみに腫瘍が存在した症例は8例である。Merchant Tらは治療前の松果体GCT症例6例の高次機能について報告しているが、その内の3例では動作性IQが言語性IQに比べて10点以上低い³⁾。一方、Kitamura Kらによれば、治療前のGCTで松果体のみに腫瘍が存在する4例において言語性IQおよび動作性IQともに正常範囲であったことである⁴⁾。しかしこれらの報告では下位項目パターンについては触れられていない。北海道大学のデータでは松果体GCT患者のWAIS-R下位項目パターンは絵画完成と符号が優位に低値であったことである(J. Ikeda, personal communication)。これは我々の結果と類似するものであるが、今後さらに症例数の蓄積が必要であろう。

松果体GCT患者の高次機能に対する放射線照射と化学療法の影響はどうであろうか。この点に関しても北海道大学からAoyama Hらが、24Gy照射の場合、治療後も優位の低下は認められなかつたと報告している⁵⁾。一方、ALLに対する18Gyの全脳照射後においても優位の言語性および動作性IQの低下が認められたとの報告も存在する⁶⁾。我々の結果では治療前においても動作性IQが低い傾向を示し、下位項目障害のパターンも治療前後ともに同様であった。これも今後、治療が行われた時点での年令、腫瘍の大きさや組織型、また照射線量や範囲、併用化学療法の内容といった種々の因子を加味した解析が必要である。

松果体GCT症例において障害されていた下位項目は、視覚情報への注意力あるいは認識の障害を示し

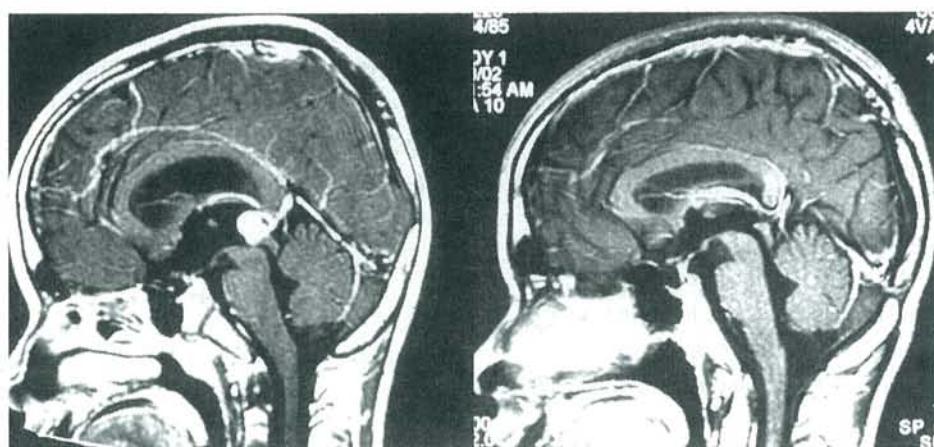


Fig.7

16才、germinoma+embryonal carcinoma症例の治療前(左)および治療後3年を経過し高次機能を測定した時点(右)でのMRIガドリニウム造影矢状断。

ていた。このパターンは治療前においても観察されたことから、これらは松果体あるいはその近傍の傷害に特異的なパターンである可能性が示唆されたと考える。大脳右半球とくに頭頂葉病変に類似のパターンの障害を認めたことは、ヒト脳における視覚情報処理経路における松果体の関与をも示唆して、興味深いところである。しかし一方、高次機能に関しては、患者の年令、組織型、腫瘍の大きさといったファクターの他にも、片麻痺や眼球運動障害と言った身体的な状況や、学校教育や家庭環境等も影響を与えると考えられる。また各下位項目は複数の脳機能を反映していると考えられているから、結果の解釈には充分に慎重でなければならず、症例の更なる蓄積が必須である。

【文 献】

- 1) Matsutani M and The Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group, Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors – the Japanese experience.
J Neuro-Oncol. 54:311-316, 2001
- 2) Sands SA, Kellie SJ, Davidow AL, et al. long-term quality of life and neuropsychologic functioning for patients with CNS germ-cell tumors: From the First International CNS Germ-Cell Tumor Study.
Neuro-Oncology 3:174-183, 2001
- 3) Merchant TE, Sherwood SH, Mulhern RK, et al. CNS germinoma: disease control and long-term functional outcome for 12 children treated with craniospinal irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 46:1171-1176, 2000
- 4) Kitamura K, Shirato H, Sawamura Y, et al. Preirradiation evaluation and technical assessment of involved-field radiotherapy using computed tomography (CT) stimulation and neoadjuvant chemotherapy for intracranial germinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 43:783-788, 1999
- 5) Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, et al. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors.
J Clin Oncol 20:857-865, 2002
- 6) Anderson VA, Godber T, Smibert E, et al. Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: a longitudinal study. *Brit J Cancer* 82:255-262, 2000

頭蓋内胚細胞性腫瘍 8 例の治療経験

8 cases of intracranial germ cell tumors: diagnostic and therapeutic strategies in our institute

東京医科大学 脳神経外科

西岡 宏、原岡 裕、三木 保、秋元 治朗、朱田 精宏、山中 成人、和田 淳

【はじめに】

頭蓋内の胚細胞性腫瘍は日本人に多くみられる腫瘍であり、多数例の報告は松谷ら⁵⁾をはじめとする本邦からのものが多い。1995年から厚生省がん研究助成金による多施設共同研究⁶⁾がなされ治療成果をあげており、本腫瘍に関しては日本は世界をリードする立場にある。従来から本腫瘍は組織型(WHO)により治療方法と予後が大きく異なっていたが、共同研究では初発例を組織型により3群に分けて群別に化学放射線治療計画を行うこととしている。これに準じた治療を開始した以降に経験した頭蓋内胚細胞性腫瘍の初発例8例の長期治療成績と当施設における診断・治療方針について報告する。

【対象と方法】

対象は頭蓋内の胚細胞性腫瘍8例、全例が男性で年齢は10~40(平均23.3)歳(Table 1)。転移性の1例(左前頭葉)を除く7例は頭蓋内原発であり、その内訳は松果体部4例、神経下垂体部2例、基底核部1例であった。

考察で述べるように当施設では、(胚細胞性腫瘍であることの)組織診断を確実かつ早急に得ること、進行性の急性水頭症に対しては積極的に外科治療を行うこと、組織像と腫瘍マーカーによる組織型の診断に基づいて共同研究に準じた化学放射線治療を迅速に開始すること、を方針としている。化学療法を継続中の1例を除く7例の観察期間は治療開始後38~124ヶ月(平均68.3ヶ月)である。

【結果】

初発症状は腫瘍の局在により様々であったが、神経下垂体部を除いた6例はいずれも閉塞性水頭症を合併していた。さらにその内3例は発症から2週間以内に頭蓋内圧亢進症状が急速に進行し意識障害を呈した状態で他院から当科に紹介入院となっていた。

8例中7例に対して組織診断と水頭症治療を目的に外科的治療を行った。腫瘍の部位と外科治療の内訳は、松果体部では内視鏡的生検術と第3脳室開窓術を

3例に、神経下垂体部では経鼻的腫瘍摘出術と開頭生検術を各1例に、基底核部ではCT誘導定位生検(+血腫吸引)術と脳室ドレナージを、そして前頭葉では開頭生検術と脳室ドレナージを各々に対して行った。組織および腫瘍マーカーによる確定診断は、germinoma 4例、HCG産生 germinoma 1例、AFP産生 immature teratoma 1例、yolk sac tumor 1例と seminoma(転移性)1例であった。なお腫瘍マーカー陽性例3例中、組織診断と一致したのは yolk sac tumor の1例であり、HCG産生 germinoma と AFP産生 immature teratoma は組織と腫瘍マーカー両者により診断された。また水頭症を伴っていた5例では外科治療により頭蓋内圧亢進症状が軽快した。

化学放射線治療により全例で神経症状の改善、腫瘍マーカーの陰性化、画像上腫瘍の完全消失(一部で不完全消失)、すなわち CR(near CR)が得られた。またホルモン補充療法が必要な神経下垂体部の2例を除いた6例のKPSは100%である。現在化学療法中の1例を除く7例は平均68.3ヶ月の観察で再発を認めていない。しかし germinoma と seminoma の6例は画像上CRが得られているのに対して、immature teratoma と yolk sac tumor 例では腫瘍マーカーは陰性化しているものの画像上腫瘍の完全消失は得られていない(このため near CRとした。なお yolk sac tumor 例は化学療法継続中)。

代表例を提示する。

〈症例1〉 21歳 男性

松果体部 pure germinoma(Fig.1)

約10日前から進行性の頭痛・複視で発症。両側のうつ血乳頭と外転神経マヒを呈し、松果体部腫瘍と閉塞性水頭症を認めたが、腫瘍マーカーは陰性。内視鏡的生検と第3脳室開窓術を行い組織診断を得た後、化学放射線療法を施行した。放射線はtotal 50Gy(拡大局所30Gy・局所20Gy)、化学療法はCBDCA+VP-16(×1)。直後よりCRが得られ、治療開始後76ヶ月を経た現在も再発を認めていない。

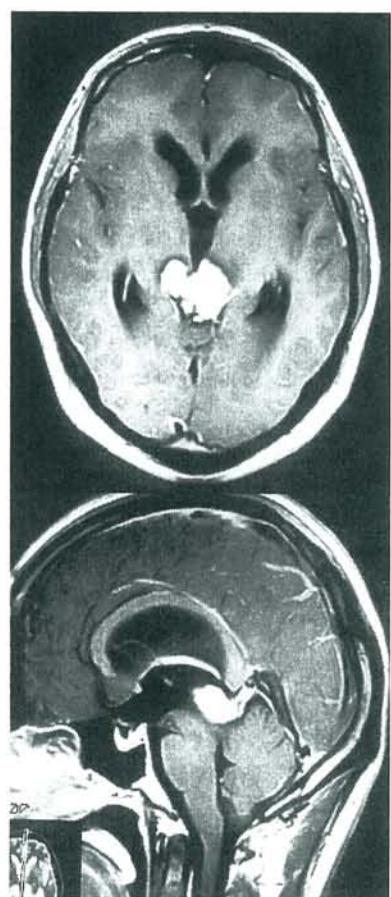
〈症例2〉 10歳 男児

松果体部 yolk sac tumor(Fig.2)

Table 1. Summary of eight patients with intracranial germ cell tumor

age gender	clinical symptom(s)	tumor location	tumor marker	surgical treatment	histology	radiation / chemotherapy	outcome (observation period)
1. 21 M male	double vision	pineal	negative	E3V+biopsy	germinoma	EF:30, F:20 Gy / CBDCA+VP16 (x1)	CR (76 ms)
2. 10 M male	IICP signs*	pineal	AFP (2192.1 ng/ml)	E3V+biopsy	yolk sac tumor	EF:30, F:30, WS:24 Gy / CBDCA+VP16 (x1) CDDP+VP16 (x1)	near CR** (9 ms)
3. 21 M male	IICP signs	pineal	negative	E3V+biopsy	germinoma	EF:30, F:30 Gy	CR (76 ms)
4. 23 M male	IICP signs	pineal	negative	(-)	(-)	EF:30, F:20 Gy / CDDP+VBL+BLM (x3)	CR (124 ms)
5. 27 M male	visual defect hypopit.	neuro- hypophysis	AFP (6850 ng/ml)	TSS	immature teratoma	EF:50 Gy / CBDCA+VP16 (x8)	near CR (65 ms)
6. 27 M male	visual defect hypopit., DI	neuro- hypophysis	negative	open biopsy	germinoma	EF:30, F:20 Gy / CBDCA+VP16 (x1)	CR (52 ms)
7. 20 M male	IICP signs* left hemiparesis	basal ganglia	HCG (15 mIU/ml)	CT biopsy +VD	germinoma	EF:30.6, F:20 Gy / CBDCA+VP16 (x8)	CR (38 ms)
8. 40 M male	IICP signs* frontal signs	frontal lobe	negative	open biopsy +VD	seminoma (metastatic)	EF:30 Gy / CBDCA+VP16 (x3)	CR (47 ms)

*: with rapid deterioration, E3V: endoscopic 3rd ventriculostomy, VD: ventricular drainage, EF:extended focal radiation, F:focal radiation, WS: whole spinal radiation, **: continuing the chemotherapy



Case-1 21M Pineal germinoma

Endoscopic biopsy
& 3rd ventriculostomy

Rad: 50 Gy (EF 30, F 20)
Chemo: CBDCA+VP16 (x 1)



CR (76 months)

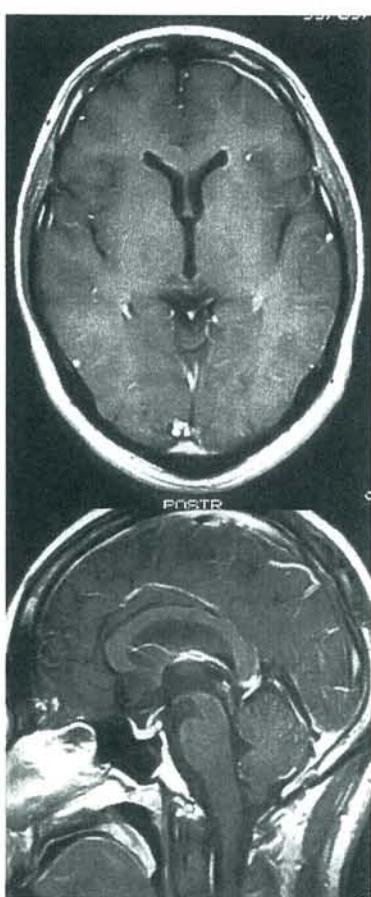
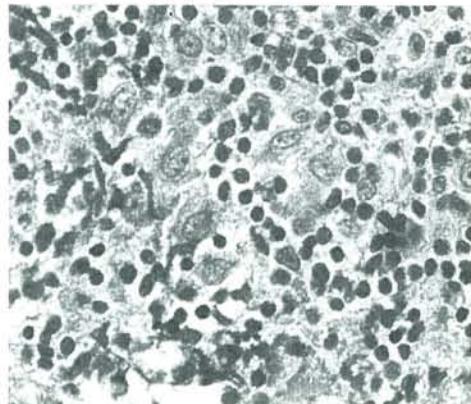
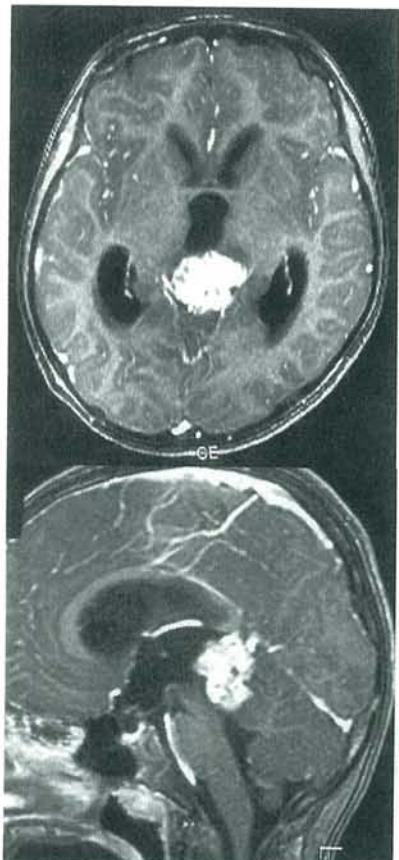


Fig.1. Case 1



Case-2 10M
Pineal yolk sac tumor

AFP: 2192.1 ng/ml

Endoscopic biopsy
& 3rd ventriculostomy

Rad: 50 Gy (EF 30, F 30, WS 24)

Chemo: CBDCA+VP16 (x1)

CDDP+VP16 (x1)



near CR (continuing the chemoTx)

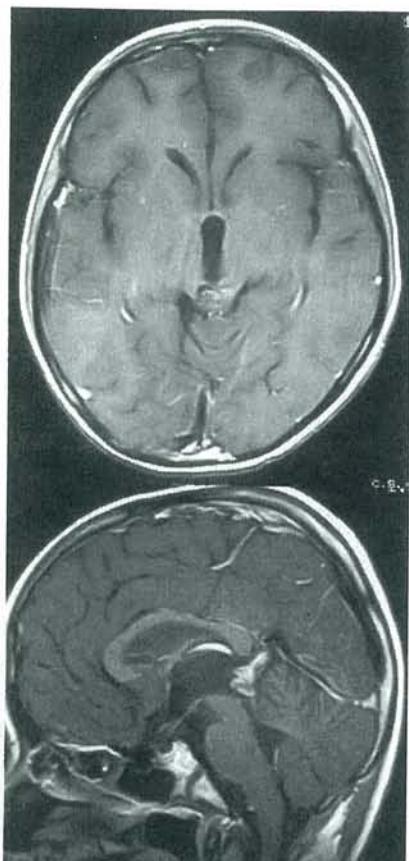


Fig.2. Case 2

Case-5 21M
Neurohypophysis
AFP-producing
immature teratoma

AFP: 6850 ng/ml

Transsphenoidal surgery

Rad: 50 Gy (EF 50)

Chemo: CBDCA+VP16 (x8)



near CR (65 months)

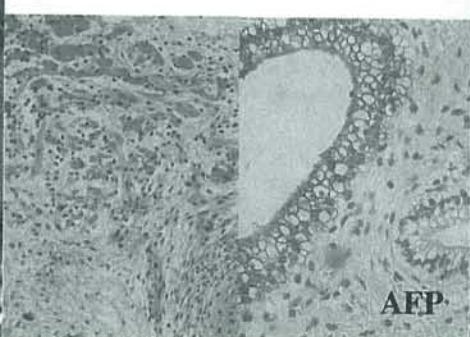


Fig.3. Case 5

頭痛・嘔吐で発症後、5日間の経過で急速に意識障害(JCS 10)が進行し他院から転院。全身けいれん、Parinaud 微候、さらに両側の眼瞼下垂・聴力低下を認めた。松果体部腫瘍と閉塞性水頭症に対して緊急で内視鏡的生検と第3脳室開窓術を行った後、直ちに化学放射線療法を開始した。その後、AFPが血清2192.1、髄液1253.2 ng/mlと判明し、組織像と合わせ yolk sac tumor の診断を得た。放射線は total 60Gy(全脳30Gy・局所30Gy)と全脊髄24Gy、化学療法は CBDCA+VP-16(×1)、CDDP+VP-16(×1)を行った。現在も骨髄抑制をみながら化学療法継続中である。 AFPは陰性化し神経症状も消失したが、松果体に小病変が残存している。

〈症例5〉 27歳 男性

神経下垂体部 AFP 產生 immature teratoma⁹⁾
(Fig.3)

7ヶ月前からの libido低下、1ヶ月前からの頭痛・視障害で発症。両耳側半盲・汎下垂体不全を認めた(全経過を通じて尿崩症なし)。非機能性下垂体腫瘍を疑い経鼻的腫瘍摘出術を行ったが、術中所見で腫瘍は弾性硬～軟・液状部分が混じており、組織所見で未熟な三胚葉成分からなる腫瘍であった。また血清 AFP 6850ng/ml、免疫組織化学でも一部の腺上皮が AFP 陽性であることから AFP 產生未分化奇形腫と診断され、化学放射線治療を開始した。放射線は total 50Gy(拡大局所)、化学療法は CBDCA+VP-16(×8)。放射線治療後 AFP は陰性化したが、MRI 上下垂体から茎部にかけて小病変が残存した。治療開始後 65ヶ月を経た現在、同病変の増大・再発はみられていない。前葉ホルモンの補充療法は継続している。

〈症例7〉 20歳 男性

基底核部 HCG 產生 germinoma(Fig.4)

頭痛・嘔気で発症し、約 10 日の経過で左不全片麻痺と意識障害が進行し他院から紹介。右基底核部に腫瘍性病変と閉塞性水頭症を認め、入院後意識障害がさらに悪化したため(JCS 200)、緊急で脳室ドレナージ術と CT 誘導定位生検(+血腫吸引)術を行った。病変の主体は血腫であり pure germinoma の組織が混在していた。HCG が血清 15、髄液 45、血腫 78000 mIU /ml、HCG-β が血清<0.1、髄液 0.3、血腫 810 であったことから HCG 產生 germinoma と診断し、直ちに化学放射線療法を開始した。放射線は total 50.6Gy(拡大局所 30.6Gy、局所 20Gy)、化学療法は CBDCA+VP-16(×8)。直後より HCG は陰性化し CR が得られ、治療開始後 38ヶ月を経た現在も再発を認めていない。

〈症例8〉 40歳 男性

左前頭葉転移性 seminoma(Fig.5)

10年前に睪丸腫瘍(seminoma)、その1年後に心のうへの転移、5年後に縦隔への転移に対して各々他院にて治療歴あり。今回は頭痛・見当識障害および遊戯

症(moria)で発症、約 14 日間の経過で頭蓋内圧亢進症状と意識障害(JCS 30)が急速に進行した。緊急で脳室ドレナージ術と開頭生検術を施行し転移性 seminoma の診断を得た後、化学放射線療法を開始した。放射線は total 30Gy(拡大局所)、化学療法は CBDCA+VP-16(×3)。早期に神経症状の消失と CR が得られ、治療開始後 47 ヶ月を経た現在も再発および新たな転移はみられていない。

【考 察】

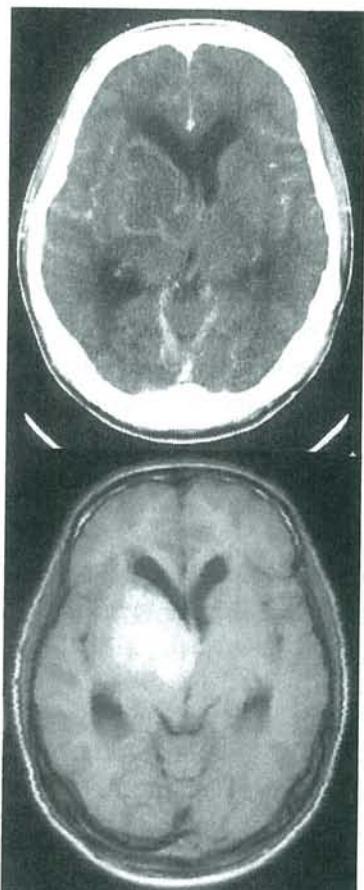
①組織診断の意義

胚細胞性腫瘍はその特徴的な発生部位、臨床像、画像所見および腫瘍マーカーなどから多くは組織なしでも診断が可能であり、外科的治療による危険を避けるために放射線治療のみで治療を行うべきだとの報告もある。しかし共同研究においても治療の第一歩は組織診断の確定にあることが強調されている。画像所見や腫瘍マーカーからの診断が困難な症例も少なくなく⁵⁾、松谷ら⁴⁾は少なくとも 20%前後の誤診率の危険性を指摘している。

②急速進行例と早期治療

松果体部と基底核部の胚細胞性腫瘍では高率に頭蓋内圧亢進症状を認め⁵⁾、神経下垂体部と germinoma 以外の腫瘍は発症から診断までの期間が短いことが多い²⁾。自験例でも神経下垂体部以外の症例 6 例は全て閉塞性水頭症を合併していた。その内松果体部の pure germinoma(3例)を除いた 3 例は発症から 2 週間以内に頭蓋内圧亢進症状が急速に進行し意識障害を呈していた。急速な神経症状の悪化の主因は急性閉塞性水頭症と考えられ、内視鏡的第3脳室開窓術または脳室ドレナージ術により症状は軽快した。

このように発症後急激に神経症状(特に意識障害)が悪化する症例に対しては、早急に診断し治療を開始する必要があるのはいうまでもない。しかし我々は前述のように診断が不確定な状態での放射線治療は可及的に避けている。また急性水頭症下での髄液採取は危険であり腫瘍マーカーの測定にも時間をしてしまう(当施設では AFP・HCG 定量に各々半日・3~5 日を要する)。このため当施設では組織診断と水頭症に対する治療を兼ねて外科的治療を積極的に(多くの場合は緊急で)行うことにしており。この場合の組織診断は胚細胞性腫瘍であることが確認できれば十分と我々は考えており、むしろ外科的治療により化学放射線治療の導入が遅れることのないように、部分摘出または生検を安全・確実に行うように各症例に応じたアプローチを選択している。組織診断と腫瘍マーカーの結果が合わない場合は当然後者の結果を優先している。水頭症が改善し症状を軽快させた後、確定診断をふまえて共同研究に準じた化学放射線療法を迅速に開始するよう努めている。

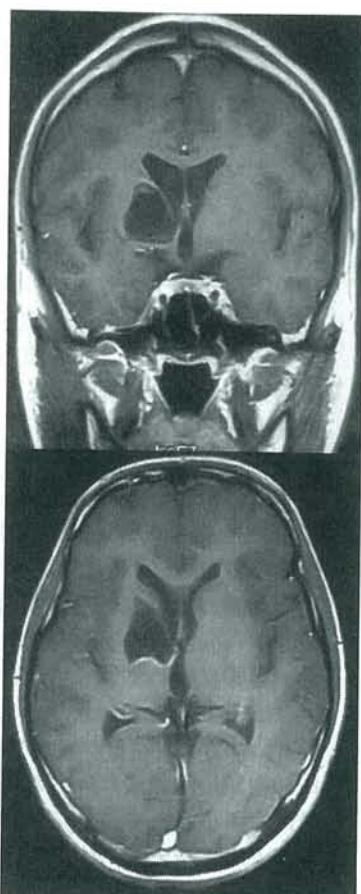


Case-7 20M
Basal ganglia
HCG-producing germinoma

HCG: 15 mIU/ml

Open biopsy &
ventricular drainage

Rad: 50.6 Gy (EF 30.6, F 20)
Chemo: CBDCA+VP16 (x8)



→ CR (38 months)

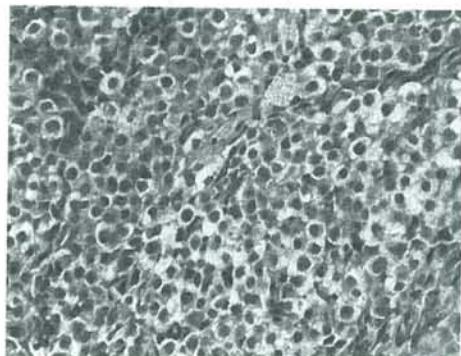
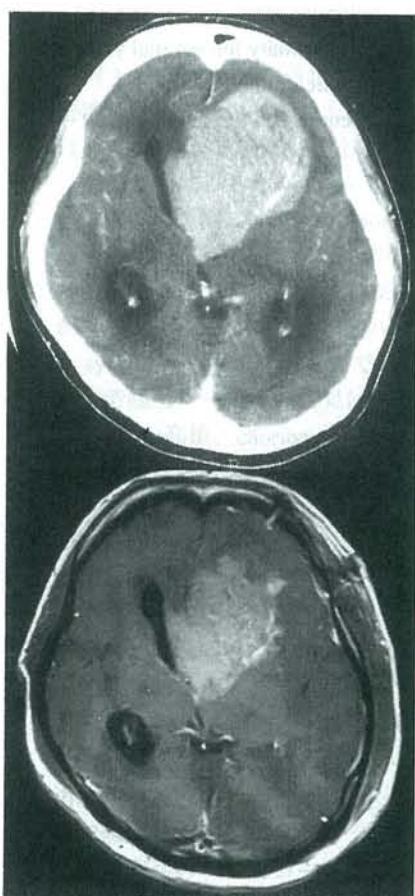


Fig.4. Case 7



Case-8 40M
Left frontal
metastatic seminoma

Open biopsy
& ventricular drainage

Rad: 30 Gy (EF)
Chemo: CBDCA+VP16 (x3)

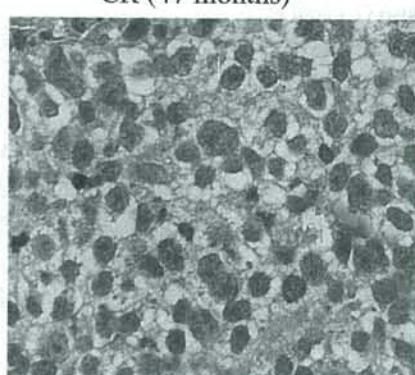
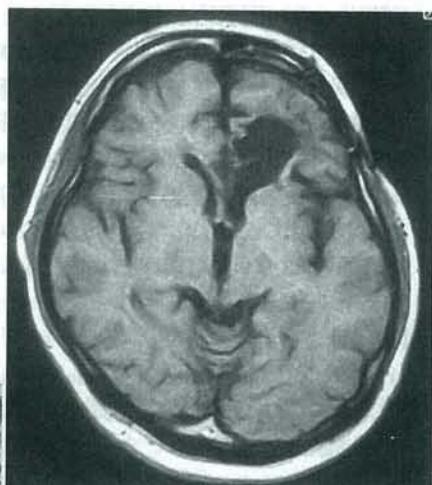


Fig.5. Case 8

③内視鏡手術の役割

最も頻度の高い松果体部腫瘍に対しては内視鏡手術が生検と第3脳室開窓術を同時に施行できるため、最も有意義な第一選択となるべきアプローチと考えている^{1,8)}。本手技に伴い腫瘍の髄腔播種を助長してしまうとの懸念もあるが、これまでの多数例の検討では否定的である³⁾。自験例でも脳室系グリオーマを含めて内視鏡手術と播種の間に有意な相関は認めていない^{7,8)}。しかし胚細胞性腫瘍は髄腔播種をきたしやすい腫瘍なので、周囲組織をよく焼却する、生検後脳室内を十分に洗浄する、生検後迅速に化学・放射線治療を開始する、などの注意は必要である³⁾。

④Salvage surgeryについて

今回の治療で最も問題となったのが、症例5(AFP産生immature teratoma)の初期治療後の神経下垂体部の残存病変であった。Salvage surgeryも考慮したが尿崩症を認めていないため慎重に経過を観察しているが、幸い治療開始後65ヶ月を経た現在も明らかな増大・再発は認めていない。このため残存腫瘍は奇形腫の成分と考えているが今後も長期の観察が必要である。一方、現在化学療法を継続中の症例2に対しては、初期治療終了後にも明らかな残存病変が認めた場合には salvage surgeryを予定している。Salvage surgeryの対象となるのは poor prognosis group の腫瘍で初期治療に成功し near CR に達した症例であるが¹⁰⁾、どの症例が絶対的な適応となるのかは今後の課題といえよう。

【結論】

頭蓋内胚細胞性腫瘍8例の長期治療成績を報告した。8例中6例に閉塞性水頭症を認め、内3例は発症後2週間以内に意識障害が進行した。当施設では組織診断を早急に得ること、その組織像と腫瘍マーカーによる組織型の診断に基づいて共同研究に準じた化学放射線治療を迅速に開始すること、を方針としている。特に松果体部腫瘍に対しては内視鏡手術がきわめて有用であった。化学療法を継続中の1例を除く7例は平均68.3ヶ月の観察でCRが得られている。

【文献】

- 1) Ferrer E, Santamarta D, Garcia-Fructuoso G, Caral L, Rumia J: Neuroendoscopic management of pineal region tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 139: 12-21, 1997
- 2) Jennings MT, Gelman R, Hochberg F: Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63: 155-167, 1985
- 3) 上川秀士、瀧本洋司：神経内視鏡手術の現況と展望. *脳外* 30: 253-272, 2002
- 4) 松谷雅生：Germ cell tumor. New Lecture 3. 脳腫瘍、第2版、pp281-303、篠原出版、1996
- 5) Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O, Funata N, Seto T: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86: 446-455, 1997
- 6) Matsutani M, Ushio Y, Abe H, Yamashita J, Shibui S, Fujimaki T, Takakura K, Nomura K, Tanaka R, Fukui M, Yoshimoto T, Hayakawa T, Nagashima T, Kurisu K, Kayama T: Combined chemotherapy and radiation therapy for central nervous system germ cell tumors: preliminary results of a phase II study of the Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. *Neurosurg Focus* 5: article 7, 1998
- 7) 三木保、伊東洋、和田淳、橋本孝朗、名倉正利：基底核、脳室系グリオーマの手術－基底核、脳室系グリオーマに対する神経内視鏡の役割－. 柴田尚武（編）：グリオーマの外科. メディカ出版, 1998, pp109-116
- 8) 三木保、伊東洋、和田淳、橋本孝朗：松果体部腫瘍に対する神経内視鏡手術. *小児の脳神経* 23: 323-331, 1998
- 9) Nishioka H, Ito H, Haraoka J, Akada K: Immature teratoma originating from the pituitary gland: case report. *Neurosurgery* 44: 644-648, 1999
- 10) Ushio Y, Kochi M, Kuratsu J, Itoyama Y, Marubayashi T: Preliminary observations for a new treatment in children with primary intracranial yolk sac tumor or embryonal carcinoma: report of five cases. *J Neurosurg* 90: 133-137, 1999

Malignant germ cell tumor 6例の臨床病理学的検討

Clinico-pathological findings of 6 cases of malignant germ cell tumor

筑波大学臨床医学系脳神経外科

井原 哲、高野 晋吾、坪井 康次、松村 明、能勢 忠男

【はじめに】

胚細胞性腫瘍の中で組織学的良性の純型成熟型奇形腫と放射線治療に高感受性をしめす純型 germi-noma を除く群の腫瘍進展像は、血行性転移、髄腔播種に進展することが多く、従来の手術+放射線という局所療法のみでは制御不能であり、長期生存は望めない^{2,7)}。

これら悪性胚細胞腫瘍群に対して、放射線治療、化学療法を組み合わせた集学的治療をおこなった自験例 6 例について、その臨床経過を病理所見とともに retrospective に検討したので報告する。

【対象と方法】

対象は筑波大学脳神経外科において、1977 年から 2003 年 3 月までに入院加療をおこなった胚細胞腫瘍症例 35 例の中で、病理組織所見および臨床経過から悪性胚細胞腫瘍と診断した 6 例を対象とした。性比は男：女=5：1 で男性優位の所見であった。

組織型別にみると yolk sac tumor が 2 例、immature teratoma が 2 例、choriocarcinoma が 1 例、embryonal carcinoma が 1 例であった。年齢は 8 歳から 44 歳まで平均 20.5 歳であり、発生部位別にみると松果体が 4 例、鞍上部が 1 例、そのいずれにも病変を認めた synchronous lesion が 1 例であった(Fig.1,2)。

血清腫瘍マーカーの所見は、yolk sac tumor 症例では AFP の高値、choriocarcinoma 症例では HCG の高値を認めた。

【結果】

治療方針

原則として開頭腫瘍摘出術を先行させ、その後全脳照射に局所照射を加え total dose 45~60 Gy の放射線治療をおこない、さらに種々の化学療法を併用するという方針で治療を行った。ただし choriocarcinoma 症例では照射を先行していたところ急速な腫瘍再増大があり再手術を要したため、総線量 19 Gy の時点で照射は終了している。

化学療法のプロトコールは時期により変遷してい

る。1990 年までは cisplatin、vinblastin、bleomycin の 3 者併用療法(PVB 療法)をおこなった。次いで 1995 年までは cisplatin と etoposide の 2 者併用療法(PE 療法)とし、1996 年から現在に至るまでは ifosfamide と cisplatin、etoposide の 3 者併用療法(ICE 療法)としている。ICE 療法に抵抗性に再増大した embryonal carcinoma 症例 1 例のみ salvage therapy として paclitaxel を加えた regimen も追加した(Fig.3)。

自験例 6 例のうち、embryonal carcinoma の 1 例を除いて他の 5 例では、最終的には seeding を起こして死亡していた。発症から seeding までの median time は 30.5 ヶ月であった。一方、Median survival time は経過の長い immature teratoma 症例が含まれるため 48.7 ヶ月となっているが、その他の 5 例の平均は約 2 年となっている(Fig.4)。

代表症例

〈症例 1〉

14 歳女児。1994 年 8 月、3 ヶ月前から続く食欲低下と頭痛の精査のため入院。MRI では、鞍上部伸展を示し Gd-DTPA で不均一な増強効果をうける腫瘍であった。腫瘍摘出術後に Germinoma の診断で放射線照射を行ったが、19 Gy の時点で腫瘍増大を認め再手術。その後の化学療法(PE 療法)で PR となつたが、1995 年 5 月肺転移と seeding のため死亡した(Fig.5)。

本症例では剖検が得られたが、その病理組織では HCG 陽性の syncytiotrophoblast を多数認め、choriocarcinoma と診断した(Fig.6)。

〈症例 2〉

28 歳男性。1980 年松果体部 Germinoma に対し放射線治療 60 Gy 行われ CR となつた。1989 年 2 月 follow up MRI にて鞍上部腫瘍を認め再発。4 コースの化学療法(PVB)を行い CR となつたが 1990 年 4 月 seeding で再再発(Fig.7)。摘出手術をおこない、さらに化学療法(PE)を追加したが 1992 年 2 月に死亡。

病理像では神経管を思わせる組織を呈するが分化度は低く、immature teratoma と診断した(Fig.8)。

この症例は、当初 germinoma として放射線治療がなされ CR となつたが 8 年後に再発。全経過は 12 年

Clinical characteristics 1

Diagnosis	Age/Sex	Location	Serum marker
YST	12/M	P	AFP 18820
YST	17/M	P	AFP 14600
IT	8/M	P, SS	negative
IT	28/M	P	negative
CC	14/F	SS	HCG 2440
EC	44/M	P	AFP 793

YST: yolk sac tumor, IT: immature teratoma, CC: choriocarcinoma, EC: embryonal carcinoma
P: pineal region, SS: suprasellar region

Fig. 1

Clinical characteristics 2

Diag.	RT	Chemo Tx.	Seeding	Survival
YST	45Gy		+	34m
YST	50Gy	PE × 5	6m	24m
IT	50Gy	PVB × 13	15m	47m
IT	60Gy	PVB × 3, PE × 1	96m	144m(22m*)
CC	19Gy	PE × 4	5m	18m
EC	50Gy	ICE × 7, ICP × 1	free	24m

*Survival time after recurrence

YST: yolk sac tumor, IT: immature teratoma,
CC: choriocarcinoma, EC: embryonal carcinoma

Fig. 2

Chemotherapy protocol for malignant germ cell tumor

- 1977-90 PVB (cisplatin, vinblastin, bleomycin)
- 1991-95 PE (cisplatin, etoposide)
- 1996- ICE (ifosfamide, cisplatin, etoposide)
ICP (ifosfamide, cisplatin, paclitaxel)
In a case refractory to ICE

Fig. 3

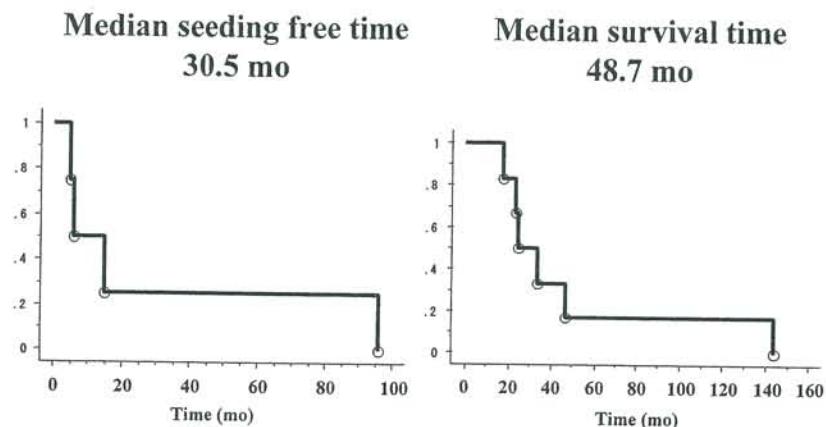


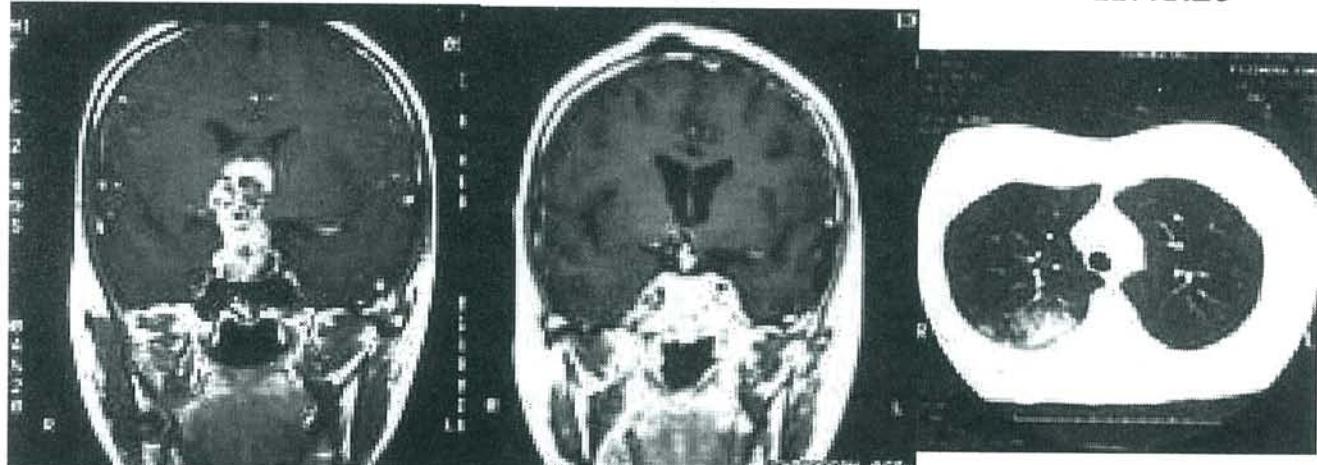
Fig. 4

14F Choriocarcinoma

H6.8.26

H7.2.8

H7.1.25



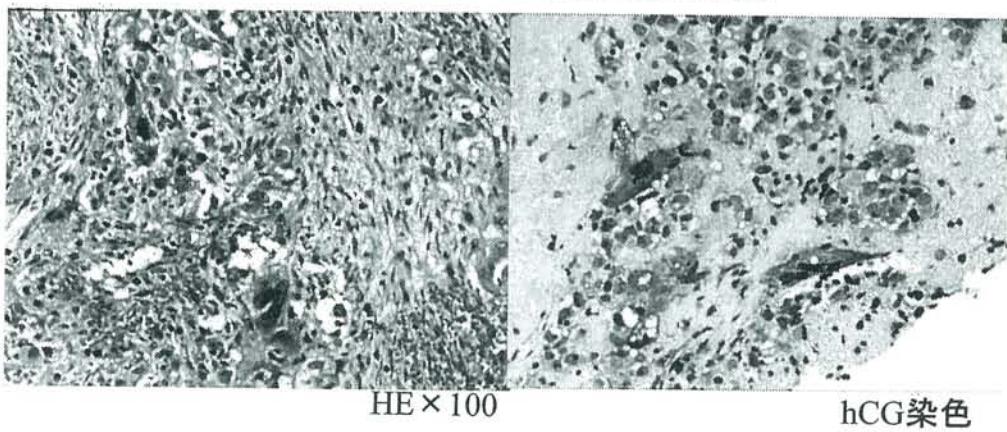
Pre-op.

Post-op.
Radiation 19Gy
PE 3course

lung meta

Fig. 5

14F Choriocarcinoma



HE × 100

hCG染色

Fig. 6

28M Immature Teratoma

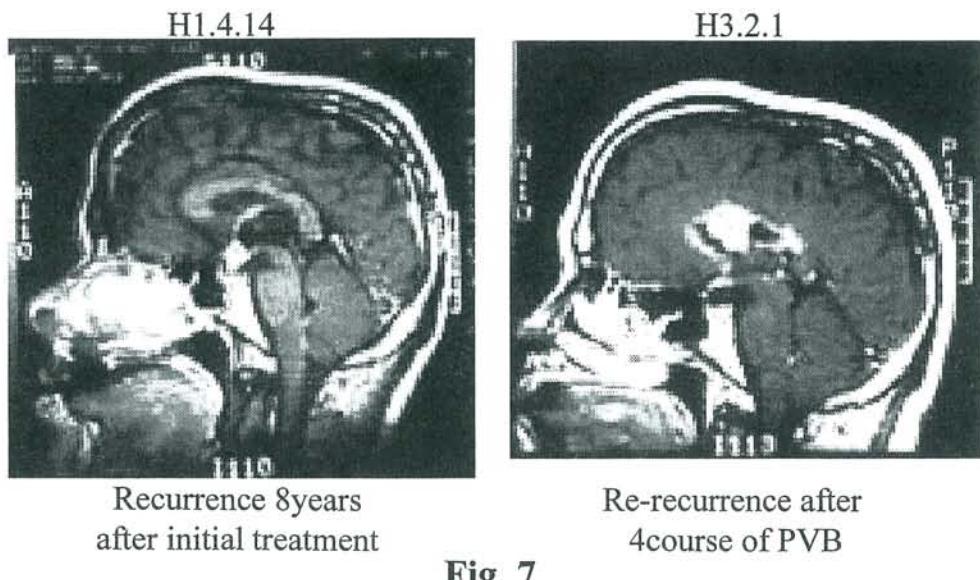


Fig. 7



Fig. 8

と長いが、immature teratoma の診断がついた時点から数えると 22 ヶ月で死亡しており、その他の 5 例とはほぼ同様の生存期間であった。

〈症例 3〉

44 歳男性。2001 年 1 月急速に増大する松果体腫瘍で発症。部分摘出後に、放射線治療 50Gy と 4 コースの化学療法(ICE)をおこない、2002 年 5 月には画像上腫瘍はほぼ消失した。しかし 2002 年 9 月に局所再発し再手術となつた。このあと paclitaxel を用いた sal-

-vage chemotherapy を行ったが奏功せず、全経過 24 ヶ月で死亡した(Fig.9)。

病理組織では初回手術のものは充実性に増殖する Cytokeratin 陽性の上皮様細胞を認め embryonal carcinoma と診断した。また一部 AFP 陽性細胞も認めた (Fig.10)。2 回目の手術の検体では、より上皮様、腺管状増殖を示すようになつていて了。AFP はごくわずかの陽性率だった(Fig.11)。

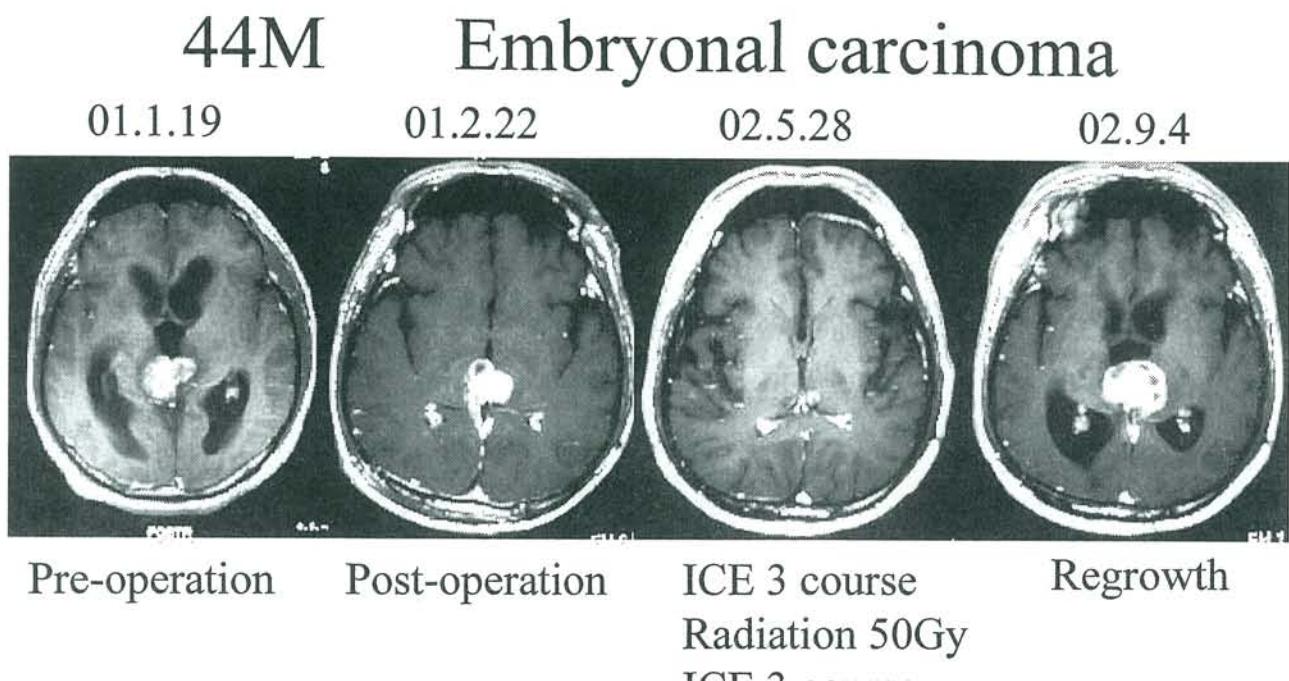


Fig. 9

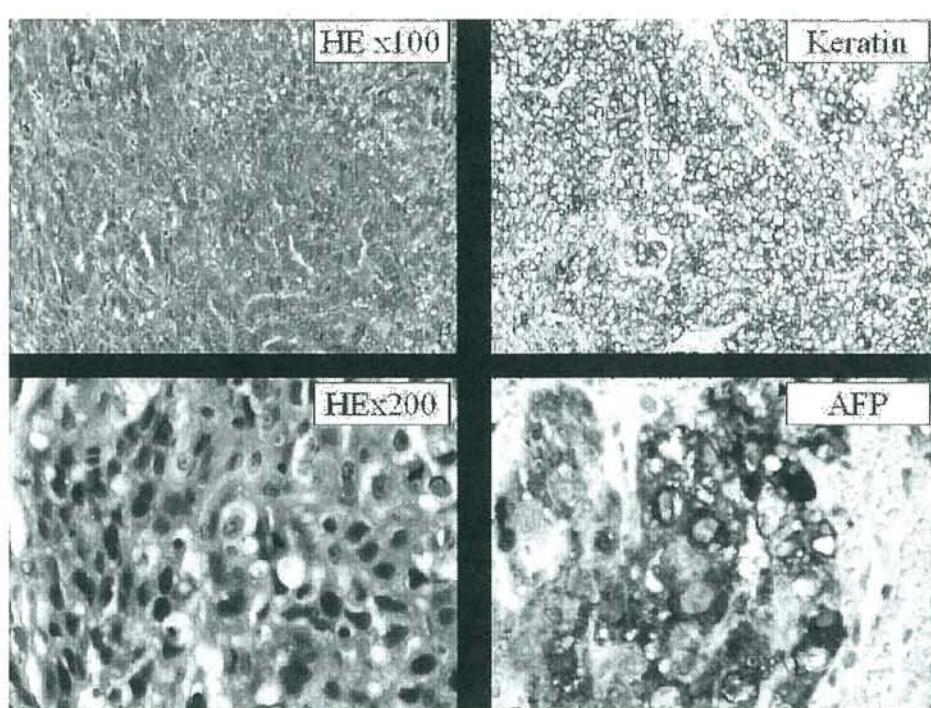


Fig. 10

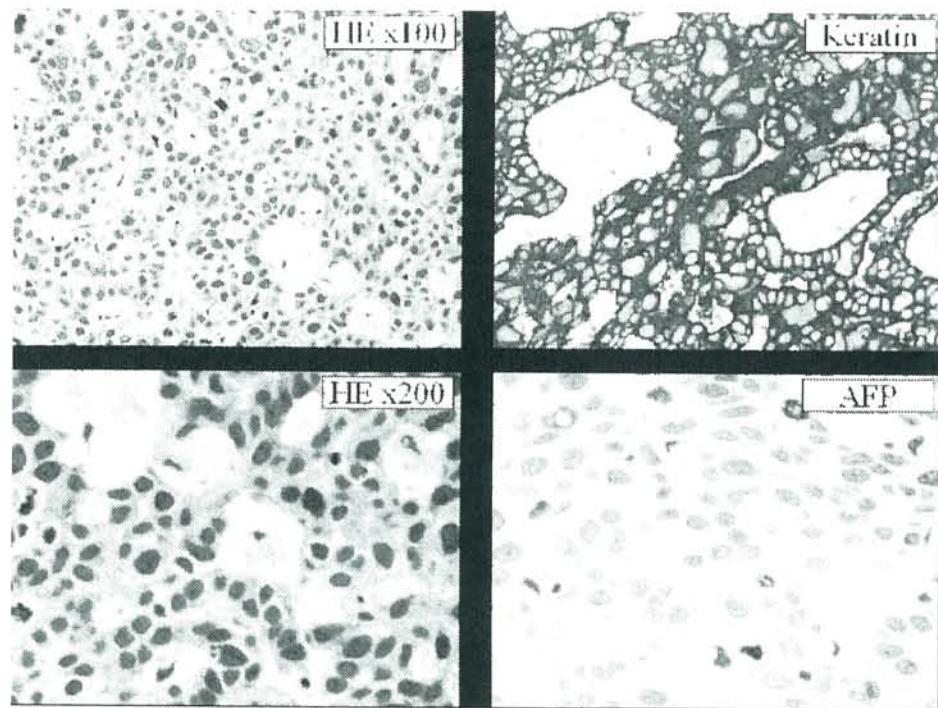


Fig. 11

【考 察】

胚細胞性腫瘍の中で純型成熟型奇形腫と純型 germinoma を除く悪性群の腫瘍進展像は、血行性転移、髄腔播種に進展することが多く、従来の局所療法のみでは制御不能であり、長期生存は望めない。過去の報告をみても 50% 生存期間は 2 年以内²⁾、あるいは 3 年生存率が純型悪性型で 27.3%、混合型で 40.0% と非常に予後不良である⁷⁾。

化学療法の有効性は組織型により異なり悪性型では PVB 療法や PE 療法が無効であるとの報告がみられる⁵⁾。我々の 6 例の治療結果においては、PVB あるいは PE の regimen で化学療法をおこなった 5 例はいずれも髄腔播種をきたして死亡している。この結果は悪性群に対する従来の化学療法の限界を示しているものと考えられた。

一方、より強力な ICE regimen で治療した embryonal carcinoma 症例は PR となり播種を起こさなかった。とはいえた所再発のために 2 年で失った。ICE 3 コースを先行させ、その後に放射線照射をおこない、さらに ICE を重ねるというプロトコールであったが、生存期間の延長は得られなかつた。悪性群の治療成績のためには Matsutani らの報告⁴⁾にもあるように、ICE 療法と放射線治療を同時に開始すべきかもしれない。

放射線治療に関しては一部症例を除いて、局所照射に全脳照射を加えて総線量 45~60Gy であった。Ger-minoma に対する放射線治療は不可欠であり非常に有効であるが¹⁾、間脳下垂体機能障害を惹起するため、化学療法を組み合わせて総線量を減らす方法がとられている^{6,8,10)}。しかし悪性群に対しては、現状の慘憺

たる治療成績を考慮すると、まず初期腫瘍制御を優先すべきであり、局所と全脳を併せて 60Gy が適切であると考えている。また、全脊髄照射をルーチンに行わなかつた自験例では高率に髄腔播種をきたした事実から考えると、全脊髄照射も初期治療に含むべきといえるであろう。

現在までのところ、悪性胚細胞腫瘍の治療成績で最もよい結果を出しているのは熊本大学からの報告である^{3,11)}。adjuvant chemo-radiotherapy を先行させその後に radical な手術をおこなうものであり、最新の報告³⁾では 11 例中 10 例が生存しておりその follow up 期間も 30 ヶ月から 177 ヶ月と長期に及んでいる。

手術法について、Sawamura らは純型 germinoma に対しては生検にとどめるべきと報告している⁹⁾。当施設での今後の治療方針としては、germ cell tumor は混合型が稀ならず存在しその病理型により治療成績が異なる⁵⁾ことから、特に悪性群の治療においては正確な組織診断が重要との立場をとり、まず開頭腫瘍摘出術を行い、悪性群との診断がついた時点で ICE 療法と放射線照射同時併用で治療を開始し、以後 ICE 療法を定期的に重ねて行く方法をとることを考慮している。しかしながら、腫瘍マーカーが当初から高値で明らかに悪性群が考えられる症例に関しては adjuvant therapy を先行させることも考慮すべきかもしれない。

【文 献】

- 1) Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, Diez B, Villablanca JG, Kellie S, Maher P, Vlamis V, Walker RW, Leibel S, Finlay JL for the first international central nervous system germ cell tumor study: Chemotherapy without irradiation-A novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: Results of an international cooperative trial. *J Clin Oncol* 14:2908-2915, 1996
- 2) Jennings MT, Gelman R, Hochberg F: Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63:155-167, 1985
- 3) Kochi M, Itoyama Y, Shiraishi S, Kitamura I, Marubayashi T, Ushio Y: Successful treatment of intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors by administering neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy before excision of residual tumors. *J Neurosurg* 99: 106-114, 2003
- 4) Matsutani M; Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group: Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors-the Japanese experience. *J Neurooncol* 54:311-316, 2001
- 5) Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O: Combined treatment with chemotherapy and radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Child's Nerv Syst* 14:59-62, 1998
- 6) Matsutani M, Ushio Y, Abe H, Yamashita J, Shibui S, Fujimaki T, Takakura K, Nomura K, Tanaka R, Fukui M, Yoshimoto T, Hayakawa T, Nagashima T, Kurisu K, Kayama T, the Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group: Combined chemotherapy and radiation therapy for central nervous system germ cell tumors: preliminary results of a Phase II study of the Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. *Neurosurg Focus* 5(1): Article 7, 1998
- 7) Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O, Funata N, Seto T: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86:446-455, 1997
- 8) Rappaport R, Brauner R: Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. *Pediatr Res* 25:561-567, 1989
- 9) Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N, Abe H: Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg* 87:262-266, 1997
- 10) Shibamoto Y, Takahashi M, Abe M: Reduction of the radiation dose for intracranial germinoma: a prospective study. *Br J Cancer* 70: 984-989, 1994
- 11) Ushio Y, Kochi M, Kuratsu J, Itoyama Y, Marubayashi T: Preliminary observations for a new treatment in children with primary intracranial yolk sac tumor or embryonal carcinoma. Report of five cases. *J Neurosurg* 90:133-137, 1999

治療前、経過中に自然縮小を示したGerminomaの1例

Suprasellar germinoma with spontaneous regression

武藏野赤十字病院 脳神経外科

玉置 正史、富田 博樹、戸根 修、佐藤 洋平、横堀 将司、松岡 義之、田村 郁

【はじめに】

胚細胞腫瘍は、生殖器原発の多彩な組織像を呈する腫瘍群の総称であるが、これら腫瘍のなかで germinoma は、精巣 seminoma や卵巣 dysgerminoma と同一の組織像を示す頭蓋内発生腫瘍である⁹⁾。seminoma では他の腫瘍に比べて自然退縮(spontaneous regression)の頻度は高いと言われているのに対して¹⁰⁾、germinoma における自然退縮の報告は少ない。今回我々はステロイドによる補償療法中に腫瘍の縮小を見た suprasellar germinoma の一例を経験した。自然退縮のメカニズムは、依然不明な点が多いが、一見、自然退縮にも見えるこの変化と、ステロイドで反応すると言われる肉芽腫様病変との併存の可能性について、文献的考察を加えて報告する。

【症例】

症 例：17歳、男児

主 訴：意識障害、食欲不振、脱水

既往歴：2000年頃より、多尿傾向があり、また体毛がやや薄いことを自覚していた。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2001年(高校1年)時頭痛が出現し、近医にて頭部MRI検査を行うも異常はないと言われていた。まもなく学校の勉強にもついていけなくなり退学した。その後は家の中にいることが多くなった。2002年1月15日頃より、食欲不振となり、17日からは傾眠傾向が出現したために、当院救命救急科に緊急入院となった。入院後、高Na血症、低張尿を認めたために、当院内分泌内科に転科した。この時の頭部CTおよびMRIで鞍上部に異常を認めたために2月8日に精査治療目的で当科転科となった。

当院入院時現症：身体所見として身長170cm、体重50kg、血圧68/41。2次性徵不良で液毛・恥毛の脱落が見られた。

当科転科時神経学的所見：意識レベルは、GCSでE4 V4 M6と、軽度の見当識障害を認めた。また視力低下および両耳側1/4半盲の視野異常を認めたが、運動系および知覚系に異常はなかった。高次機能検査で

は、記憶力低下を認め、長谷川式痴呆検査では16点(満点30)だった。WAIS-Rでは言語性IQ68、動作性IQ66、全IQ63と低値だった。内分泌学的には、視床下部性下垂体機能低下症、2次性副腎不全・性腺機能低下症・甲状腺機能低下症および尿崩症を認めた。

神経放射線学的所見：単純CTでは、鞍上部に実質部は高吸収域の腫瘍を認め、内部は低吸収域の多胞性囊胞を認めた(Fig.1)。水頭症も見られた。MRIでは腫瘍の実質部はT1強調画像・T2強調画像ともに等信号で、ガドリニウムで造影された。囊胞と思われる部分はT1強調画像でやや等信号・T2強調画像で高信号だった(Fig.2)。

入院後経過：水頭症を併発していたので、2月12日まずオルマヤ槽設置術を行い、髄液の腫瘍マーカーを検査したところ、結果はすべて陰性だった。そして脳室内経由の内視鏡による生検術を予定していたが、3月3日のCTで腫瘍の急速な自然縮小が見られたので中止となった(Fig.3)。その後のfollow-up CTでも腫瘍の縮小が見られたので、一旦外来で経過を見るにした。6月14日のMRIまで腫瘍は縮小し続けたが(Fig.4)、7月30日のMRIでは再増大していた(Fig.5)、再入院し、9月30日pterional approachによる腫瘍生検術を行った。病理診断はPLAPに陽性、HCGおよびαFPに陰性で、診断はgerminomaだった(Fig.6)。

治療経過：診断確定後、直ちにカルボプラチントリポソームによる化学療法を実施した。1クール後にはすでに腫瘍の縮小が見られたが(Fig.7)、肝機能障害が出現したために、その後の化学療法は延期となった。患者は脂肪肝を合併しており、なかなか肝機能障害からの改善が得られなかつたので、化学療法の継続を断念し放射線治療を行った。化学療法が不完全と判断し、全脳室系に30Gy腫瘍局所に46Gyの放射線治療を行った。放射線終了時のMRIでは、漏斗部にわずかの造影効果が残存している状態で、その後のfollow-upではさらなる変化を見ていない(Fig.8)。症状としては、視力視野異常は改善し、長谷川式痴呆検査では29点、WAIS-Rでは言語性IQ84、動作性

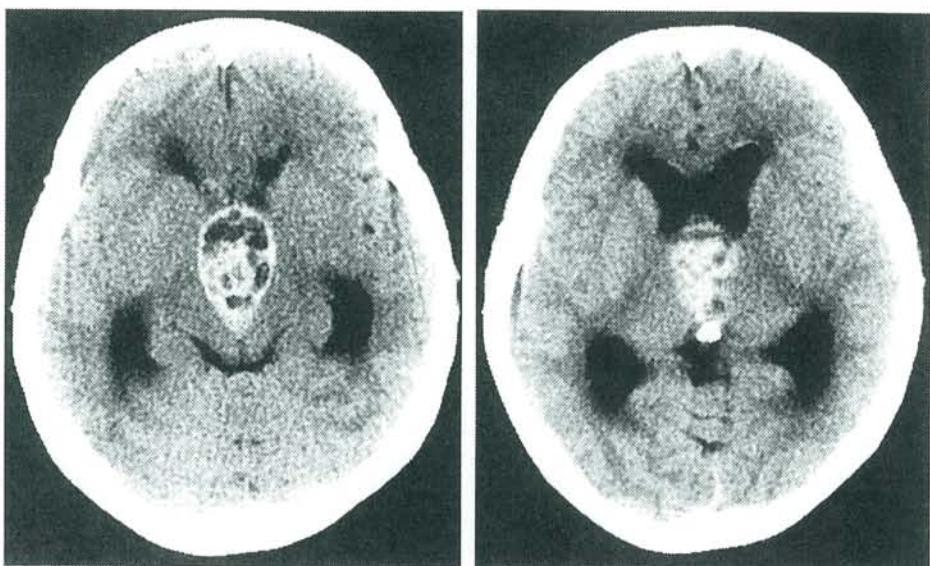


Fig.1

Plain computed tomographic (CT) scan obtained on admission

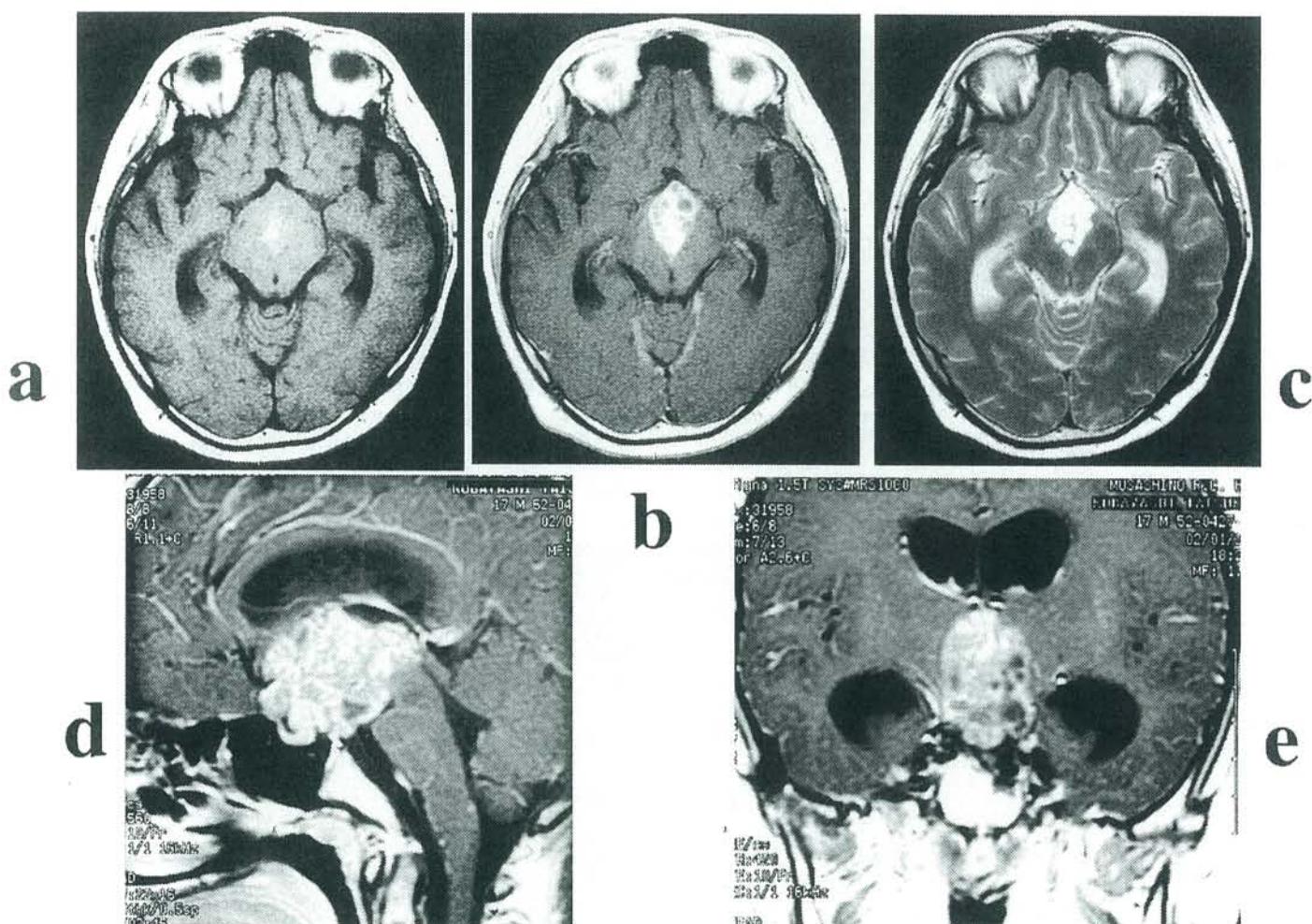


Fig.2

Initial magnetic resonance (MR) images; (a)T1-weighted image, (b)axial T1-weighted image with gadolinium enhancement (Gd), (c) T2-weighted image, (d) sagittal T1-weighted image with Gd, (e) coronal T1-weighted image with Gd



Fig.3

Plain CT scan obtained on March 3, 2002 showing spontaneous regression of the suprasellar tumor mass

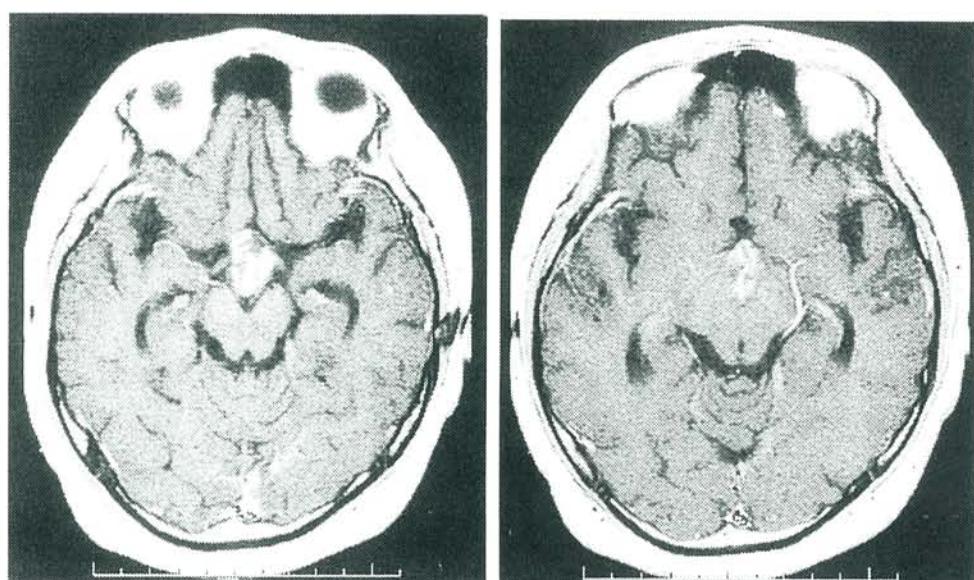


Fig.4

T1-weighted MR images with Gd on June 14 showing minimum size of the tumor

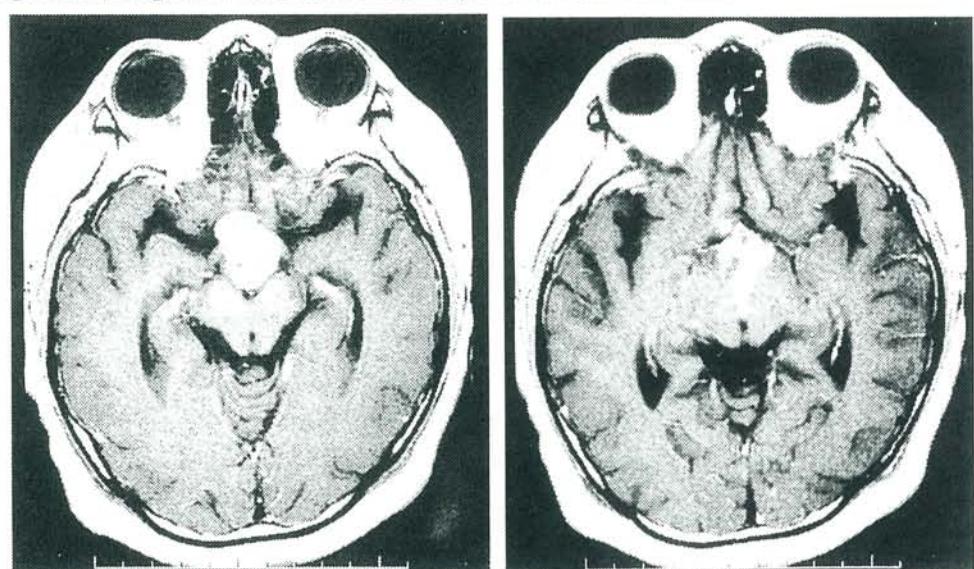


Fig.5

T1-weighted MR images with Gd on July 30 showing the tumor regrowing

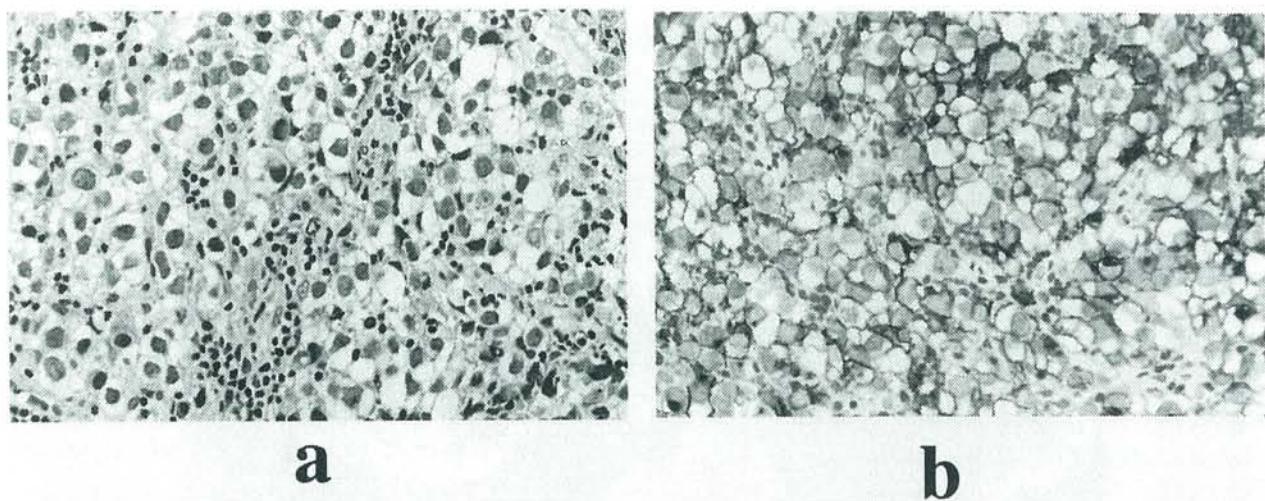


Fig.6

Photomicroographies of the surgical specimen showing two-cell pattern germinoma. (a) HE stain, (b) PLAP stain

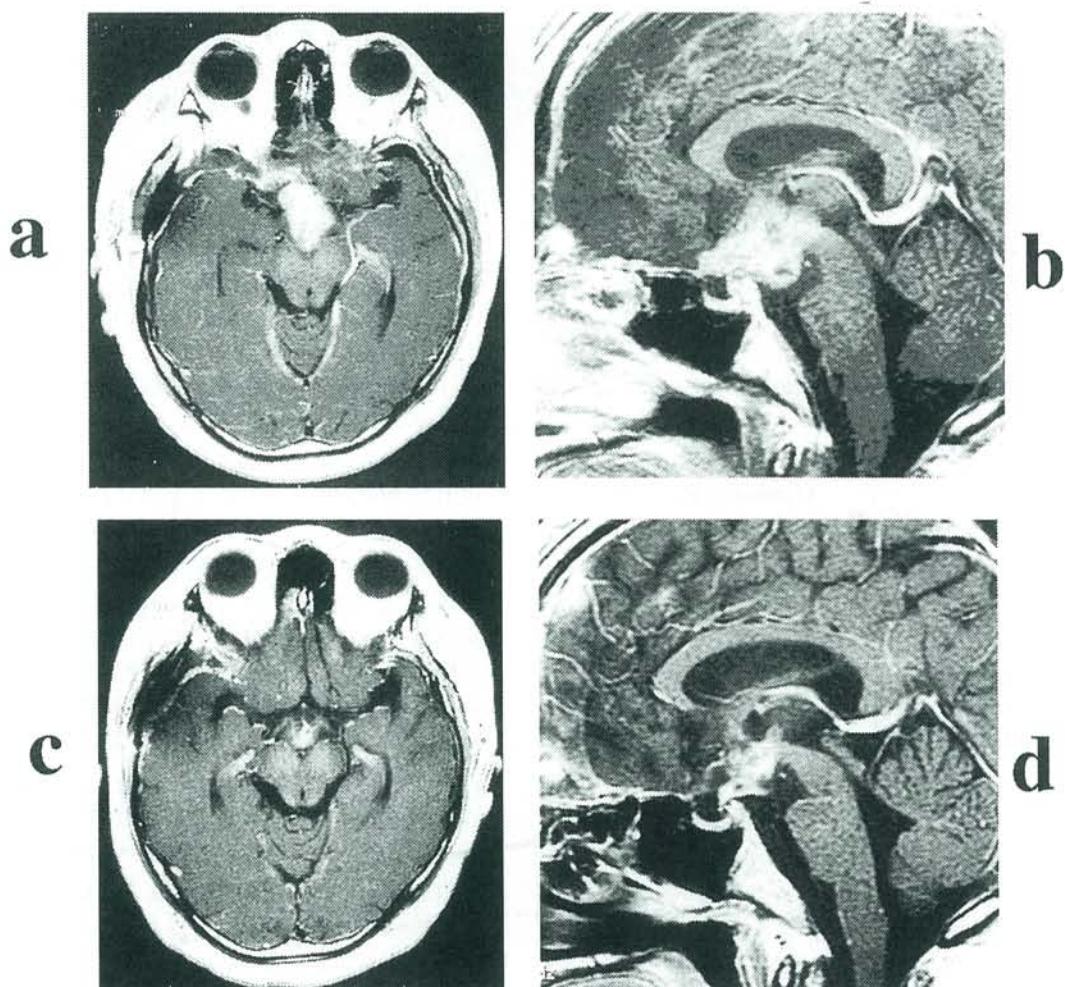


Fig.7

T1-weighted MR images with Gd; (a&b) pre-chemotherapy, (c&d) post-chemotherapy

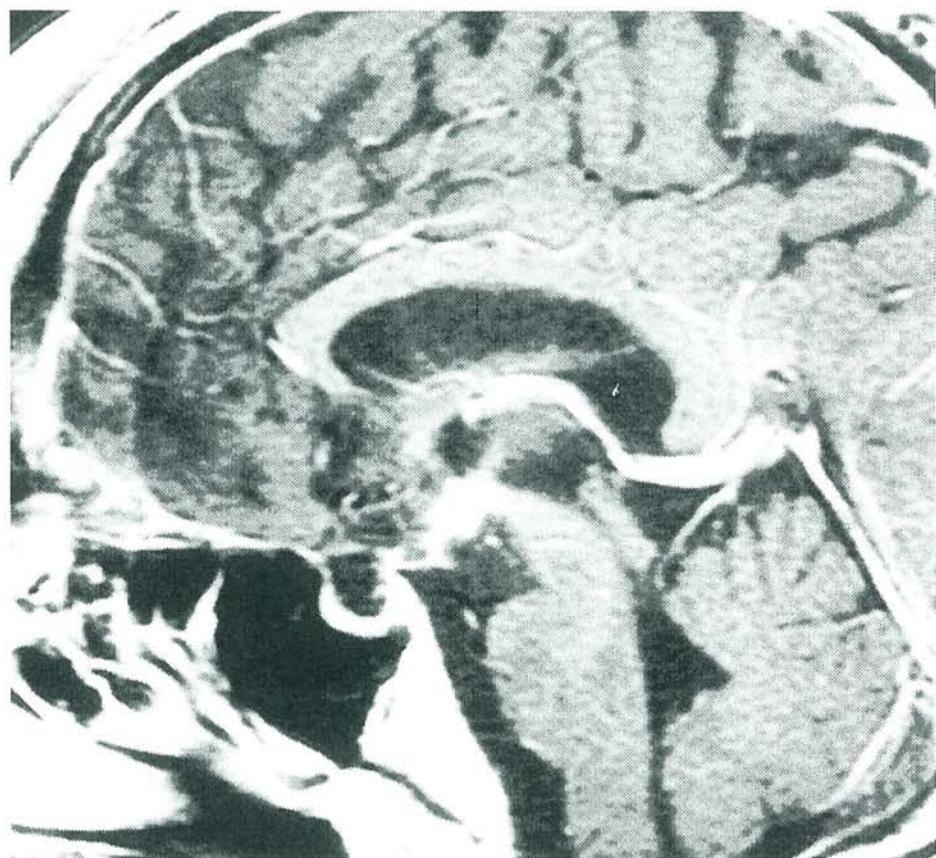


Fig.8

T1-weighted MR images with Gd after radiation therapy

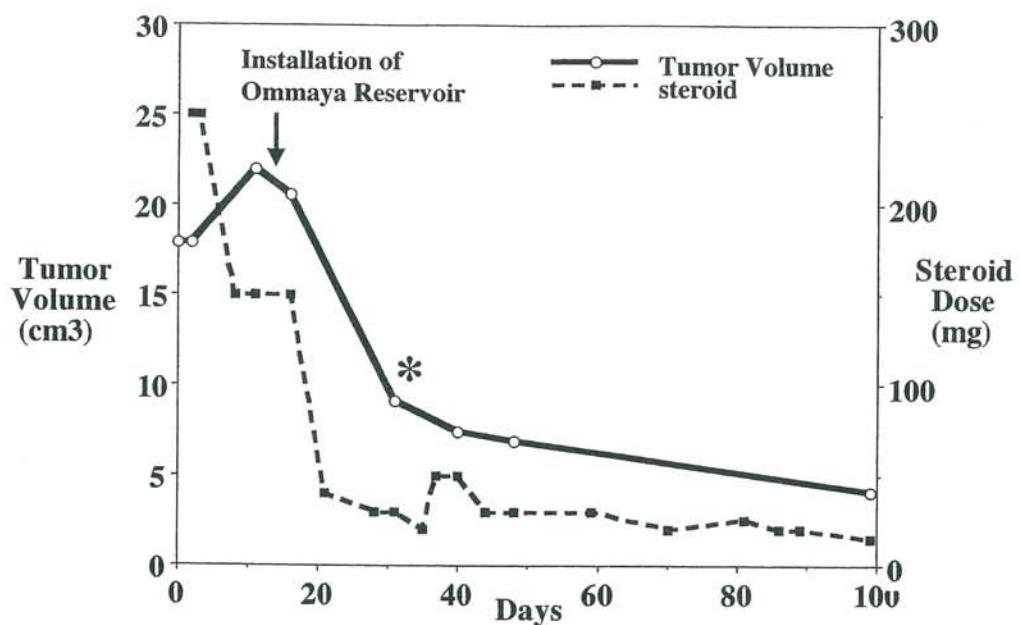


Fig.9

The changing of the tumor volume and steroid dose for initial 100 days. (*): March 3, 2002

IQ96、全IQ87といずれも改善傾向がみられた。しかし、内分泌的には、視床下部性下垂体機能低下症および尿崩症は残存した。

【考 察】

胚細胞腫瘍(germ cell tumor)は、生殖器原発の多彩な組織像を呈する腫瘍群の総称で、生殖器以外にも体軸正中線上に位置する後腹膜・縦隔・脳などにも好発する⁹⁾。これら腫瘍のなかで germinoma は頭蓋内発生腫瘍で、精巣 seminoma や卵巣 dysgerminoma と同一の組織像を示す。この germinoma における自然退縮(spontaneous regression)の報告は少なく、Ideら⁶⁾の報告にはじまる3例のみであった^{5,7)}。一方、seminoma では、このような自然退縮は他の腫瘍に比べればその頻度は高いと言われており¹¹⁾、そのメカニズムとして、組織中に炎症性リンパ球浸潤が見られるから、免疫系が関与していると推察されている^{2,11)}。

Ideら⁶⁾の報告は suprasellar germinoma の症例で、ステロイドの補償療法の開始以前の V-P shunt 後5日めに自然退縮がはじまり、おおよそ2ヶ月継続して、4ヶ月目に再増大したと報告している。Muraiら¹⁰⁾の報告は pineal germinoma の症例でやはり V-P shunt 後の2ヶ月めに腫瘍の縮小が確認された。この自然退縮を説明するために、両者ともいくつかの可能性を考察している。それらには、V-P shunt という手術侵襲そのものの免疫系への影響、shunt による髄液腔内圧の変化で腫瘍と髄液との間での圧バランスが変化し、腫瘍内水分の減少が生じ、その結果腫瘍が縮小したという可能性、その他ステロイドの関与と CT 検査などの放射線の影響などである。しかし結局のところ明確な答えに到達できず、おそらくは何らかの作用による宿主の免疫系の変化によるものと推察されている。さらに Fujimakiら⁵⁾は、小脳と松果体の2箇所に病変を有する germinoma の39歳男性例で、小脳病変を摘出した後に松果体部病変が自然退縮した症例を提示し、摘出腫瘍の病理標本を用いて免疫組織学的検討を加え、手術後のTリンパ球の増加による免疫機構の亢進が腫瘍の縮小に結びついたのだろうと推測している。

本例では、当科転科後にオンマヤ槽設置を行ったが、髄液ドレナージによる外誘導は行わなかった。Fig.9のグラフに見るよう、腫瘍の縮小は術後19日の3月3日^{*)}に確定された。この時点までに頭部CTスキャンは5回行われており、これによる放射線被爆線量は1.5Gyに相当すると換算された。10Gyで腫瘍が縮小しはじめた症例で、偶然に得られた病理解剖の結果16Gyで病理学的に germinoma が消失したと報告するものもあるが¹⁾、本例でのこの推定線量は腫瘍を縮小せしめるにはあまりにも少量と言えるだろう。従って CT による被爆線量で腫瘍が縮小しはじめ

た可能性は極めて低いと考えられた。

汎下垂体機能不全と診断してからは、ステロイド補償療法が開始されており、3月3日までは総量は1050mg(ハイドロコルチゾン)に達していた。長期のステロイド使用で腫瘍が縮小した報告⁸⁾もあるものの、Fujimakiらの症例⁵⁾と同様、本例でも腫瘍の縮小前の総投与量は決して十分とは言えず、腫瘍縮小の原因とは断定できない。しかし比較的小量のステロイドでも縮小するものとして肉芽腫様病変があり、これと germinoma との合併例も報告されているので^{4,7)}、この二つの全く異なる病変の併存の可能性もあったのではないかと推測される。Bjornssonらは³⁾その合併の頻度を4.7%と報告しているが、いざれも germinoma との合併という点は興味深い。これらは、腫瘍生検を行い、肉芽腫様病変と診断されると誤診に陥る可能性があるものとして注意を要すると報告されているが⁷⁾、逆に少量のステロイドで縮小する腫瘍を見た時、肉芽腫様病変にマスクされた germinoma の存在を念頭にいれるべきことをも示唆しているのかもしれない。

【結 論】

経過中に腫瘍の自然縮小を示した germinoma の17歳男子例を報告した。腫瘍の自然退縮を説明するメカニズムは複雑であり、未だ不明の点もあるが、本例ではステロイド補償療法が関与している可能性があると推察された。また本現象のメカニズムには、腫瘍に付随する肉芽腫様組織の可能性を念頭にいるべきと思われた。

【文 献】

- 1) Aydin F, Ghatak NR, Radie KK, et al: The short-term effect of low-dose radiation on intracranial germinoma. A Pathologic study. Cancer 69:2322-2326, 1992
- 2) Bell DA, Flotte TJ, Bhan AK: Immunohistochemical characterization of seminoma and its inflammatory cell infiltrate. Hum Pathol 18: 511-520, 1987
- 3) Bjornsson J, Scheithauer BW, Okazaki H, et al: Intracranial germ cell tumours: pathobiological and immunohistochemical aspects of 70 cases. J Neuropathol Exp Neurol 44: 32-46, 1985
- 4) Endo T, Kumabe T, Ikeda H, et al: Neurohypophyseal germinoma histologically misidentified as granulomatous hypophysitis. Acta Neurochir (Wien) 144:1233-1237, 2002
- 5) Fujimaki T, Mishima K, Asai A, et al: Spontaneous regression of a residual pineal tumor after resection of a cerebellar vermicular germinoma. J Neuro-Oncol 41:65-70, 1999

- 6) Ide M, Jimbo M, Yamamoto M, et al: Spontaneous regression of primary intracranial germinoma. A case report. *Cancer* 79:558-563, 1997
- 7) Konno S, Oka H, Utsuki S et al: Germinoma with a granulomatous reaction. Problems of differential diagnosis. *Clin Neuropathol* 21:248-251, 2002
- 8) Mascalchi M, Roncaroli F, Salvi F et al: Transient regression of an intracranial germ cell tumour after intravenous steroid administration: a case report. *J Neurol Neurosurg Psych* 64: 670-672, 1998
- 9) 松谷雅生 : germ cell tumor (胚細胞腫瘍、生殖細胞腫瘍) New Lecture 3 脳腫瘍、 pp281-304 篠原出版、 1996
- 10) Murai Y, Kobayashi S, Mizunari T, et al: Spontaneous regression of a germinoma in the pineal body after placement of a ventriculoperitoneal shunt. Case report. *J Neurosurg* 93: 884-886, 2000
- 11) Oliver RTD. Clues from natural history and results of treatment supporting the monoclonal origin of germ cell tumours. *Cancer Surv* 9: 333-368, 1990

小脳に原発した yolk sac tumor の小児例

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

高須 雄一、光山 哲滝、丸山 隆志、川俣 貴一、田中 雅彦、久保 長生、堀 智勝

【はじめに】

頭蓋内胚細胞性腫瘍は通常は松果体部や下垂体近傍に発生することが多い。しかし、全身の胚細胞性腫瘍は性腺組織など正中構造物に発生する傾向である。そのことを考えると頭蓋内においても脳室などの正中構造物周辺には本腫瘍が発生してもよいが、小脳などに発生する本腫瘍は極めてまれである。今回、我々は小脳に原発する yolk sac tumor とまれな小児例を経験したので報告する。

症 例：3歳男児。

主訴：頭痛。

既往歴：特記すべき事なし。

成 長：正常範囲内(母子手帳より参照)、つかまり立ちは1歳、2語文は2歳4ヶ月で可能であった。

入院時、身長：98cm 体重：16.0kg 頭囲：50.0cm であった。

現病歴：平成15年2月上旬より頭痛・眼気を訴え、徐々に症状強くなり近医受診。CTにて小脳腫瘍指摘され当科受診となる。

神経学的所見：意識はやや混濁傾向でJCS I-1である。瞳孔は整で不同なく、対光反射も正常であった。小脳症状では Finger to nose test が右で拙劣であるが、明らかな麻痺は認めない。

血液および髄液腫瘍マーカー：血清 CEA：0.9ng/ml, AFP：7976ng/ml, CA125：24U/ml, CA19-9：8U/ml, NS E：7.4ng/ml, HCG- β ：<0.1, AFP=12553ng/ml, 髄液：CSF-PLAP=20pg/ml である。当大学での髄液 PLAP では 10pg/ml 以下が正常である。その他全身検索では他臓器に腫瘍性病変は認められなかった。

神経放射線学的検索：単純 CT で右小脳半球約φ2.5 cm 大の cyst を伴った isodensity な mass が認められた (Fig.1)。第4脳室は左上方に圧排され、脳室拡大を認めた。MRI画像にて、T1 等信号で内側に囊胞所見を、Gd-T1 では著明に造影される 2.5×3.0cm の腫瘍陰影を、第4脳室後方に囊胞を認めた。T2 では周囲に edema が認められる。腫瘍による第4脳室の圧排を認め水頭症を呈していた (Fig.2)。脳血管撮影では MRI 画像と同様の腫瘍部位に lt.PICA と rt.SCA より栄養される vascularity に富んだ腫瘍陰影を認めた (Fig.2)。

入院後臨床経過：来院時、意識 JCS I-1 で finger nose test は両側で拙劣であった。頭痛を訴えたがグリセオールと steroid にてコントロール可能であった。

術前に施行した腫瘍マーカー精査では血清 AFP=12553ng/ml, と髄液 PLAP が \geq 20Pg/ml であり、yolk sac 成分を有する germ cell tumor ではないかと考えた。

同年2月19日腫瘍摘出術施行された (Fig.3)。術中迅速診断でも yolk sac tumor が考えられた。硬膜を開けると小脳表面は一部変色しその直下に腫瘍が認められた。腫瘍は灰白色でやわらかく、血管成分に富んでいた。腫瘍と周辺のくも膜とは比較的容易に剥離が可能であった。上矢状静脈洞付近の硬膜は肥厚しており、腫瘍の付着が強かった。上矢状静脈洞は開放していない。腫瘍は可能な限り一塊として摘出した。

病理組織学的所見：組織診断は yolk sac tumor (MIB-1=60.5%) であった。腫瘍は円形から橢円形の細胞が網状配列を呈し、一部に Schiller-Duval body と呼ばれる構造が見られた。さらに eosinophilic granular body 様の好酸性球状体が認められた。AFP 免疫染色では腫瘍細胞は陽性である。さらに腫瘍は小脳表面に浸潤している所見もみとめた。MIB-1 染色では MIB-1 陽性率は 60.5% と高値である (Fig.4,5)。さらにそのほかの免疫染色では HCG-beta 隆性、CEA 隆性、PLAP、C-kit 隆性である。これらの所見からは胚細胞などは混在していない。

術後経過：術後血清 AFP は 1044 と低下したがさらに4週間後には 1 以下となった。腫瘍はほぼ全摘出されたがパラプラチントエトポシドを併用したPE療法を施行した。また、3歳ではあるが、全脳(20Gy)、局所(20Gy)、全脊髄(30Gy)への照射を施行した。PE 化学療法は 3 クール実施している。血清 AFP は正常値を維持しており (Fig.6)、現在も再発の徵候は認めない。

【考 察】

本邦の脳腫瘍全国統計最新版¹⁾で 14 歳以下の小児での yolk sac tumor は 4070 例中わずかに 20 例である¹⁾。この数は天幕上下を含んでいるのでテント下では極

入院時 plain CT

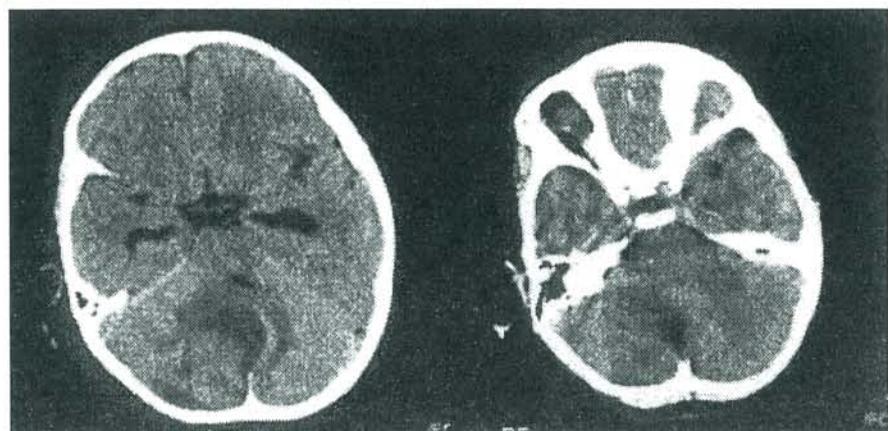
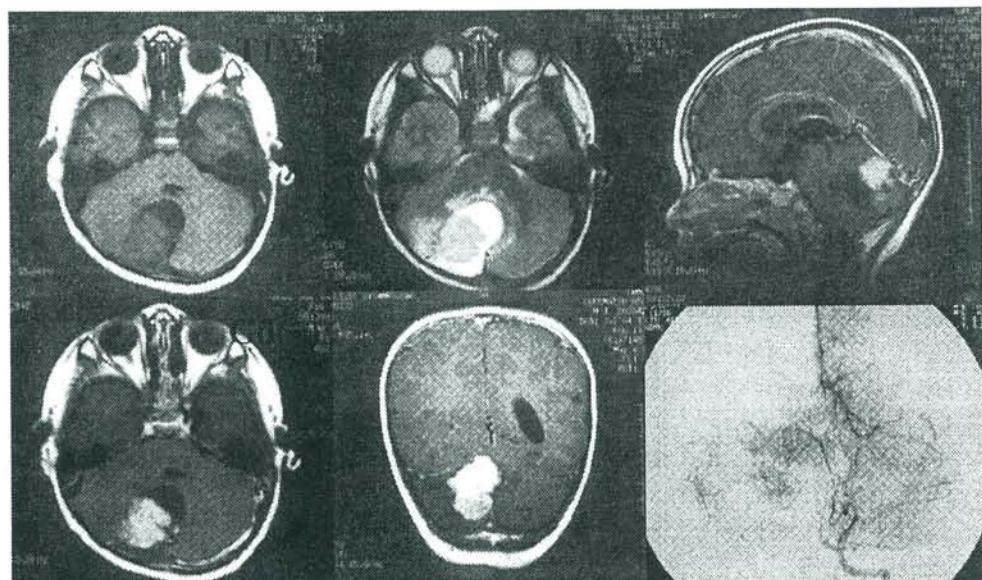


Fig.1

術前のMRIと脳血管撮影

Fig.2



術中所見と術後のMRI

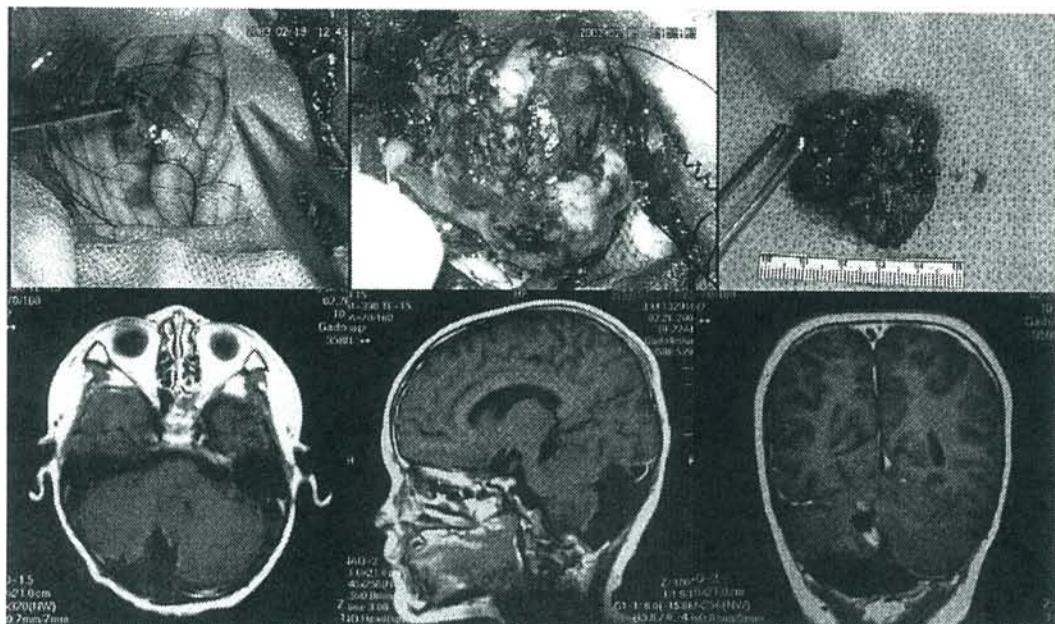


Fig.3

Pathological findings-1

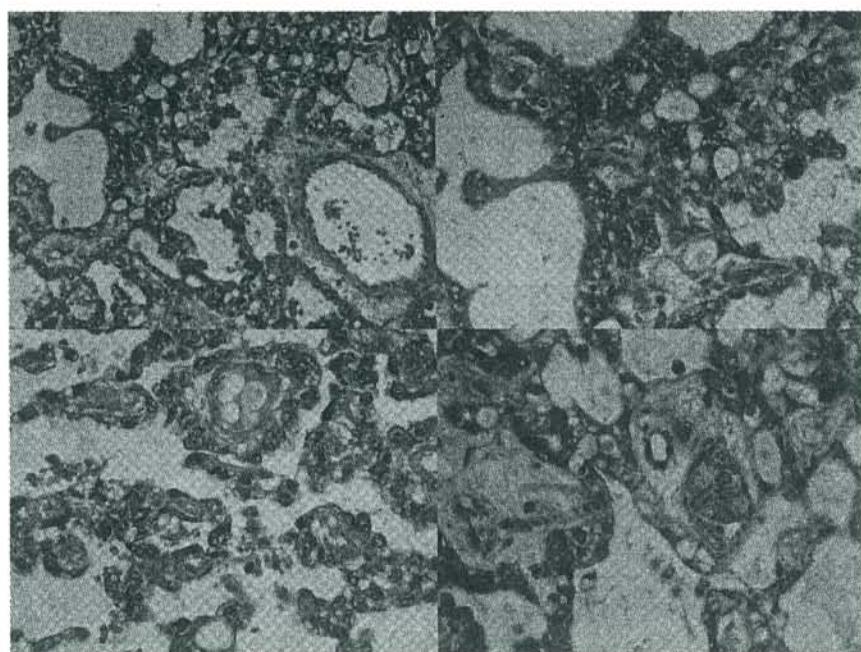


Fig.4

Pathological findings-2

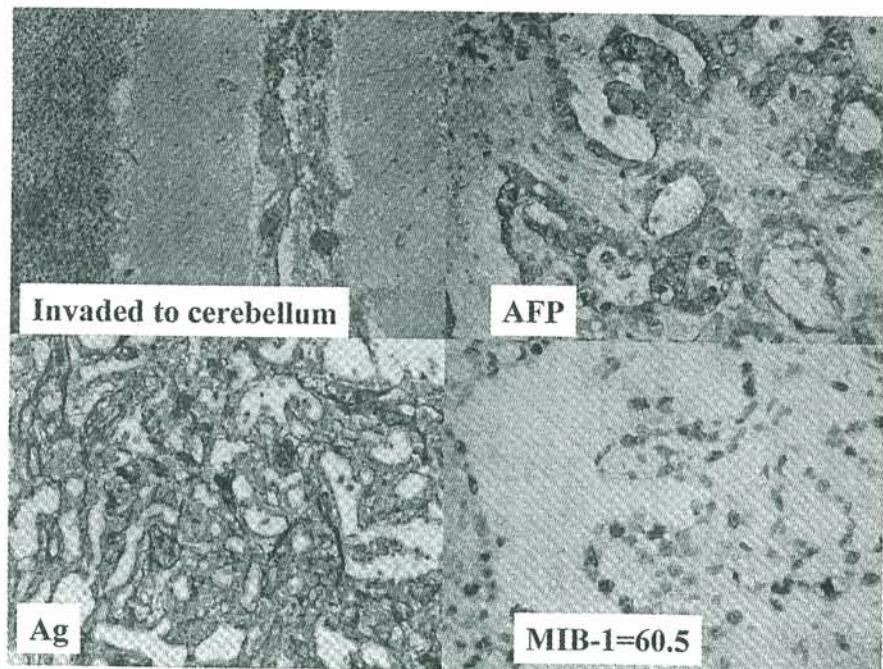
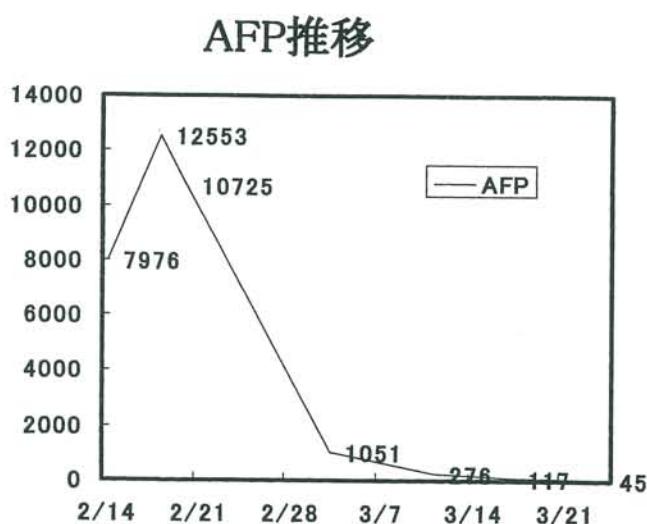


Fig.5



Half-life:7days

(TNM Classification of Malignant tumors,5th ed.) cf.hCG:3days
normally elevated in the first eight months of life
(Brewer AJ Urology 42 79-80,1993)

predictive for event-free and overall survival

(Murphy AB Cancer 73:2520-6,1994)
(Ianc SE Acta Oncologica 38:505-9,1999)

Fig.6

めてまれである。小児のテント下に発生する代表的な腫瘍は、medulloblastoma、ependymoma、astrocytomaなどである。我々の症例のように小脳に原発する yolk sac tumor の報告は極めて少ない。

我々が涉獵したところ現在までに 5 例^{2,3,4,5,6,7)}の報告があるが、3 例は PVB 療法を行っている。

頭蓋内 yolk sac tumor の治療予後は従来から極めて不良であり、Jennings らの報告によれば、頭蓋内原発の yolk sac tumor は、従来の報告から平均生存率 2 年以下、5 年生存率 0 という成績である。これらは化学療法には PVB を用いている。しかし、Ushio らは、化学療法に PE を用い、また小児例においても radiation を完遂させることによって、平均 88 ヶ月以上の event free な期間を得ている⁸⁾。

また血清 AFP 値に関しては半減期の関係上、術後すぐに正常値に戻らなくても腫瘍が摘出されれば 2~3 週間後に正常化する。われわれの症例も表に示すような推移であった。

今後も外来にて、慎重に経過を追いたい。

【文 献】

- 1) Neurologia medico-chirurgica Supplement Vol 43,
2003
- 2) Tsukamoto H, Matsushima T, Shono S, Miyazono M,
Fukui M, Kondo A. Primary yolk sac tumor of the
cerebellar vermis: case report.
Surg Neurol. 38(1): 50-56, 1992
- 3) Chik K, Li C, Shing MM, Leung T, Yuen PM.
Intracranial germ cell tumors in children with and
without Down syndrome.
J Pediatr Hematol Oncol. 21(2): 149-151, 1999
- 4) Takeda Z, Maeda H, Itoh H, Shirataki K,
Kobayashi N, Sakamoto K. Yolk sac tumor in the
cerebellum-a case report.
Kobe J Med Scipr. 31(2):63-72, 1985
- 5) Fujiware T, Honjyo Y, Nagao S, Honda C, Maba Y,
Ohmoto T. Primary cerebellar yolk sac tumor:
case report. *Surg neurol.* 42: 121-124, 1994
- 6) Nakagawa Y, Okada M, Tanimoto K, Sogabe K,
Matsumoto K, Furuya K. Primary endodermal sinus
tumor of the fourth ventricle.
No Shinkei Geka. 8(12):1177-1182, 1980
- 7) 田鹿妙子、青木信彦、水谷 弘、水口国雄、久保
長生. 小脳半球 endodermal sinus tumor の 1 例.
小児の脳神経 13(3): 225-228, 1988
- 8) Ushio Y, Kochi M, Kuratsu J, Itoyama Y,
Marubayashi T. Preliminary observations for a new
treatment in children with primary intracranial yolk
sac tumor or embryonal carcinoma.
Report of five cases. *J Neurosurg* 90: 133-137, 1999

多発性 pure germinoma に 神経内視鏡が診断・治療に有用であった 1 症例

昭和大学 脳神経外科学教室¹⁾、東京女子医科大学 脳神経外科教室²⁾

村上 幸三¹⁾、泉山 仁¹⁾、国井 紀彦¹⁾、遠藤 孝裕¹⁾、河面 倫有¹⁾、
松本 浩明¹⁾、望月 由武人¹⁾、飯田 昌孝¹⁾、阿部 琢巳¹⁾、上川 秀士²⁾、久保 長生²⁾

【はじめに】

今回当施設では、松果体部 pure germinoma に対して、神経内視鏡による neuroendoscopic surgery が有用と思われる一例を経験したので報告する。

【症 例】

患 者：8歳、男性。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：頭痛、嘔吐、複視、回転性幻覚、傾眠傾向といった症状を主訴とし、当院小児科を受診。頭部 CT 上松果体部に腫瘍を認めたため、当科紹介入院となつた。

神経放射線学的所見：plain CT で松果体部に直径約 3cm の比較的均一な高吸収域を呈する mass を認め、また内部に 1cm 弱の囊胞と思われる低吸収域と一部

に石灰化を認めた(Fig.1A)。

enhance CT では、ほぼ均一にエンハンスされた(Fig.1B)。

T1-Gd MRI では CT と同様に、松果体部にはほぼ均一に enhanceされる mass lesion を認めた(Fig.2)。各シーケンスで、松果体部以外に明らかな播種性病変を疑わせる所見は認めなかつた。また脳室拡大が認められ、中脳水道閉塞による閉塞性水頭症を伴つていだ。

入院時所見：意識はほぼ清明だが傾眠傾向があり、両側うつ血乳頭を認めた。しかし、眼球運動障害や Parinaud's sign, Argyll Robertson pupil などは認めなかつた。

また尿崩症も認めなかつた。

血液生化学所見：特記事項なし。

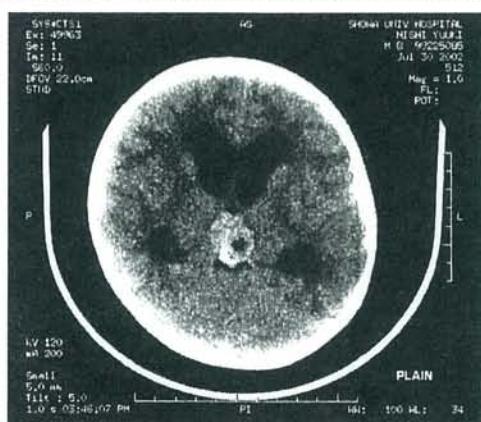


Fig.1A

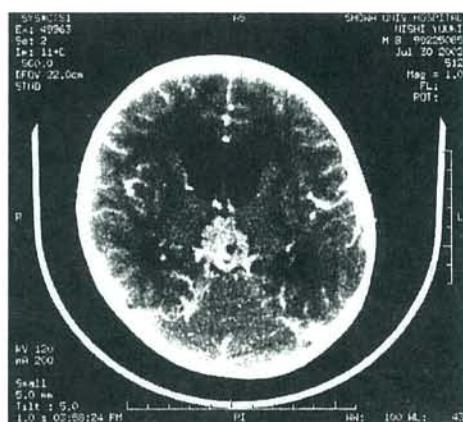


Fig.1B

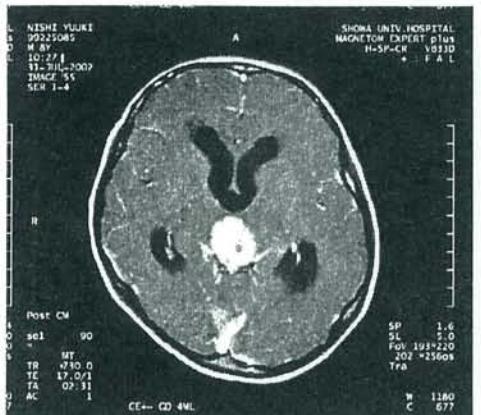


Fig.2

腫瘍マーカー：AFP が 25ng/ml と軽度上昇を示したが、その他、異常値は認めなかった。なお、後日測定された髄液中の PLAP は 141pg/ml で、異常高値を示していた。しかし髄液細胞診は陰性であった。

入院後経過：診断として松果体部の germ cell tumor、特に germinoma が考えられ、平成 14 年 8 月 2 日、神経内視鏡による生検術を施行した。

神経内視鏡術中所見：内視鏡は軟性鏡を用い、右の Kocher's point よりアプローチし、モンロー孔經由で第三脳室内を観察した。そして松果体部腫瘍による

中脳水道の閉塞を確認後、腫瘍の生検術を施行した。

次に第3脳室前半部に内視鏡を進めたところ、infundibulum recess にも腫瘍性病変を認めた(Fig.3)。これは MRI 等の画像上認められなかつたもので、多発性的腫瘍であると考えた。そこで、こちらに対しても生検術を施行した。

最後に第3脳室底開窓術として、灰白隆起の部分に鉗子で穴を開け、その穴をバルーンで拡大し、手術を終了とした。

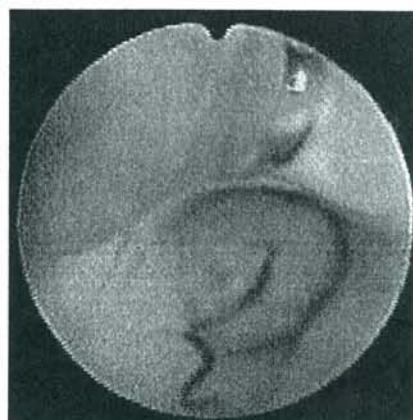


Fig.3

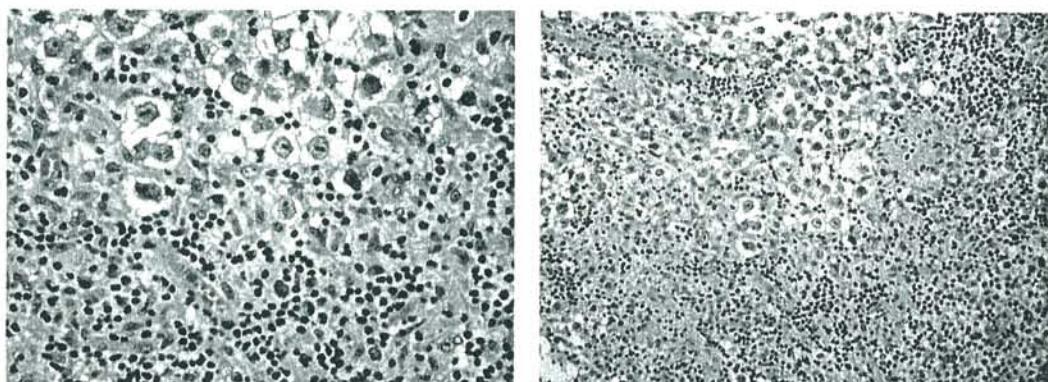


Fig.4

病理組織所見：松果体部と infundibulum recess の両腫瘍とも、同じ所見を呈しており、典型的な two cell pattern を呈していることより、pure germinoma と診断した(Fig.4)。

術後経過：水頭症による症状も改善し、食事の経口摂取も可能となった。

術後後療法についてだが、本症例は直径 2cm 以上の松果体部 pure germinoma であり、厚生省多施設共同研究による治療計画のプロトコールに従えば、多発例であるため ifosfamide 加えた ICE 療法 3 コース、という選択になる。しかし今回、ICE 療法は副作用が大きい点を考慮し、化学療法を完遂することを第

一目標として、carboplatin と etoposide を選択した¹⁾。

小児科の oncologist の協力のもと、carboplatin 450mg/m²、etoposide を 150mg/m² にて合計 3 クールを施行した。

放射線療法については、infundibulum recess の部分に tumor を認めたこともあり、化学療法 2 クール目終了後に、拡大局所照射を total で 28.8Gy 行ない、これに加えて、局所照射を 10Gy 施行した。

副作用として顆粒球減少を中心に、食欲不振・脱毛などの症状が出現したが、プロトコールを中断することなく化学療法と放射線療法を終了させた。

その結果頭部 MRI 上、腫瘍の完全消失を認め、CR

となつた。

髄液中の PLAP 値も 10 以下となり、また髄液細胞診も初回時より一貫して陰性であった。

化学療法・放射線療法終了後、12月11日の時点の MRI では、造影される mass は完全消失しており、画像上 CR であった(Fig.5)。12月24日独歩退院となつた。

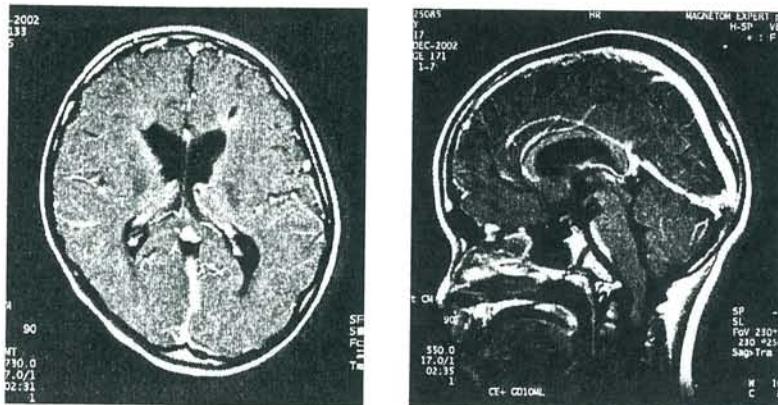


Fig.5

【考 察】

神経内視鏡の利点としては、松果体部腫瘍に対する生検術を施行するにあたり、肉眼的に第3脳室内の解剖学的構造を確認しながら低侵襲で生検術が可能である^{2,3,4)}、という点があげられる。

また水頭症を併発していた場合、同時に第3脳室底開窓術により、一期的に髄液循環の改善も期待できる^{2,3,4)}、という点が強調されている。

本症例ではこれに加えて、画像上検出できない neurohypophyseal region などの多発性の小病変も術中内視鏡にて確認ができ有用であった、という点をもう一つの利点として上げたいと思う。

最後に神経内視鏡の欠点としては、解剖学的に熟知していないければ、容易に脳実質を傷つける可能性がある点と、止血操作が確実でない点^{2,3,4)}、をあげることができる。

【結 語】

- ①松果体部腫瘍に対する神経内視鏡手術は、本例のような germinoma など radiosensitive で診断確定が優先される腫瘍において、低侵襲な生検術が可能であり、効率的であった。
- ②水頭症合併例では、第3脳室底開窓により一期的治療も可能であり、この点でも有用であると思われた。
- ③本例は腫瘍多発例であるが、画像上確認困難な病変も内視鏡下に確認できた。そのため術後の化学療法や放射線照射野の決定は確実且つ容易であった。

【文 献】

- 1) 高橋 弘ほか：脳腫瘍治療の進歩、小児医学最近の進歩 41巻13号：2290-2298, 2000.
- 2) Oi S. et al. : Efficacy of neuroendoscopic procedures in minimally invasive preferential management of pineal region tumors : a prospective study. J Neurosurg 93(2) : 245-253, 2000.
- 3) 大井 静雄：神経内視鏡手術－脳腫瘍および水頭症の治療方針の変革－、神經進歩 43巻6号：906-913, 1999.
- 4) 上川 秀士：神経内視鏡手術の現況と展望、脳神経外科 30巻3号：253-272, 2002.

短期間に再発、悪性化した小脳 astrocytoma の一例

A case of cerebellar astrocytoma with recurrence and malignant transformation in a short period

千葉県がんセンター脳神経外科 臨床病理¹⁾、川鉄千葉病院脳神経外科²⁾

大里 克信¹⁾、井内 俊彦¹⁾、大賀 優¹⁾、武内 利直¹⁾、角南 兼朗²⁾

【はじめに】

若年者の小脳に発生する astrocytic な腫瘍は比較的悪性度が低く、なかでも組織学的に pilocytic な腫瘍の予後は良好である^{1,2)}ことが知られている。我々は組織学的に悪性度が低いと診断された小脳腫瘍が短期間の内に再発、悪性化した一例を経験したので報告する。

【症 例】

32 才の技術職男性。家族歴、既往歴には特記すること認めず。2002 年 2 月頃よりときどき頭痛がするようになり、3 月には歩行時ふらつくなどの症状がみられるようになった。このため近医受診し、MRI の検査をうけた。MRI では右小脳半球に囊胞状腫瘍が存在し、Gd の造影にて囊胞の外側が僅かに造影されるのが認められた(Fig.1)。MRI 像から cerebellar astrocytoma と診断され、開頭腫瘍摘出術が施行された。Gd にて造影された部分はやや固く囊胞内は淡黄色の液で満たされ、その壁は滑らかであった。benign な腫瘍と診断されたため囊胞壁は摘出せず終刀された。摘出された腫瘍は線維が流線状に走り、その間に異型性の少ない細胞が細胞密度も少なく存在する部分と小さな間腔をつくる部分とからなり、granular body や Rosenthal fiber もみられることから pilocytic astrocytoma と診断された(Fig.2)。MIB-1 staining index は 1-2% の陽性率であった。術後、患者さんの希望で放射線治療のため当センターに転院となった。放射線照射は腫瘍摘出腔を中心とする拡大局所照射法が選択され、一回線量 2 Gy で 5 月 18 日から 7 月 26 日まで計 56 Gy が照射された。照射終了翌日の造影 MRI では摘出腔の周囲に僅かな造影像が観察された(Fig.3)。この造影された部分は 10 月 27 日の MRI でより鮮明に造影されるようになり再発と診断された。再発巣の一つは摘出腔から離れたクモ膜下に認められ、髄液播種を伴っているとも診断された。再手術は 11 月 21 日に施行された。再発部位は容易に識別することができたが術後の MRI で播種と診断された部位を取り残していることが判明され、再々手術を

12 月 17 日に行った。手術の結果、右小脳半球はほぼなくなってしまった(Fig.4)が、小脳症状は数週で自然改善し復職が可能となった。再発部位の組織は異型な核を持つ細胞が高密度に存在し、anaplastic astrocytoma と診断された(Fig.5)。MIB-1 index が 17-20% で悪性度が増していることが判明した。初回手術摘出腔の壁の組織は細胞密度は低く、また MIB-1 index も 4% の陽性率であった(Fig.6)。悪性に転化した部位とのつながりは観察できなかった。

【考 察】

本症例は臨床症状が腫瘍の大きさに比して極めて軽微な事、画像上囊胞が主体であり、既存組織の偏位が少ないと、さらに病理組織的に pilocytic であったことから当初は grade の低い astrocytic tumor であったと診断される。それが治療 5 ヶ月後には髄液播種を伴った多発性腫瘍が認められ、MIB-1 陽性の異形細胞が高密度に出現するようになり、再発した腫瘍はより悪性度が高くなっていると結論づけることができる³⁾。再発巣は摘出腔の壁とクモ膜下腔に認められたことは再発は初回手術時に悪性細胞が飛散されたか残存組織が早期に悪性化し播種したかのいずれかに起因すると言える。初回手術での摘出標本内には悪性を示唆する組織は観察されず、また再発組織像が初回摘出腫瘍像と大きく異なっていることから残存腫瘍の早期悪性化の可能性が示唆される。

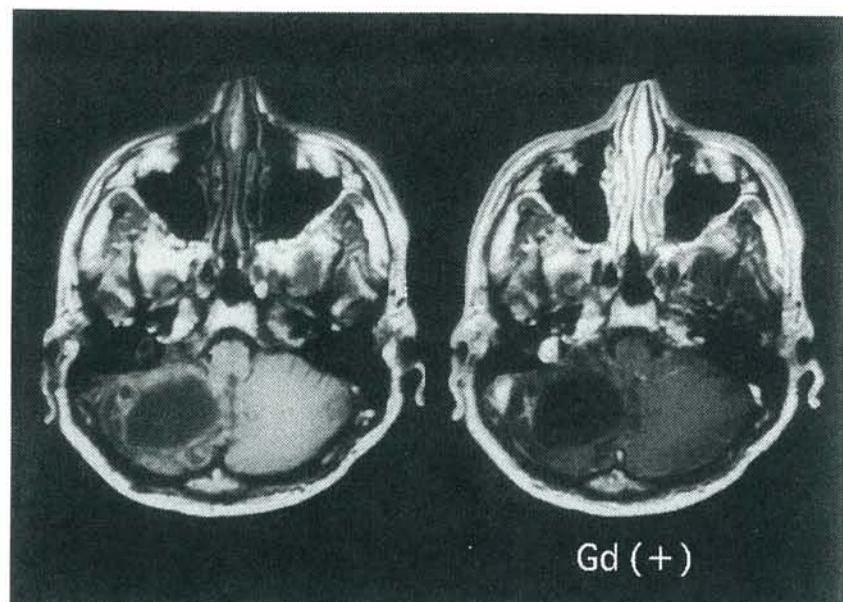


Fig.1

術前 MRI. 右小脳半球に囊胞状腫瘍が認められ、Gd にて外側部が淡く造影される

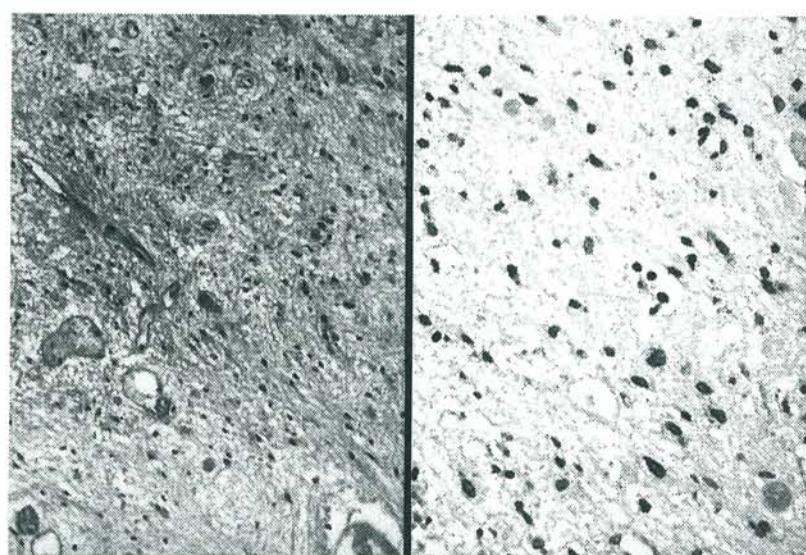


Fig.2

初回摘出標本組織像。左は HE、右は MIB-1 染色

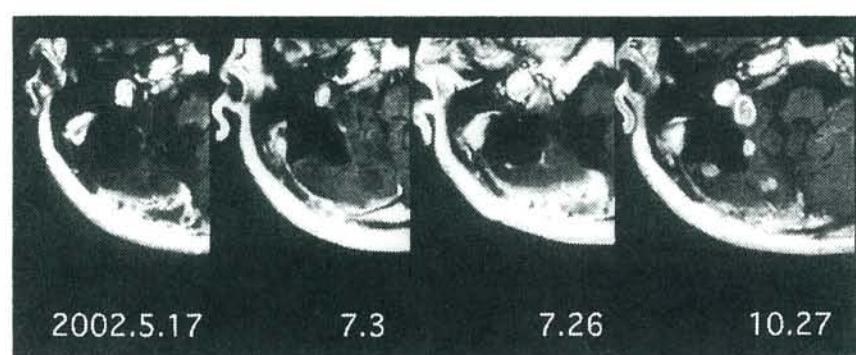


Fig.3

術後経過の造影 MRI

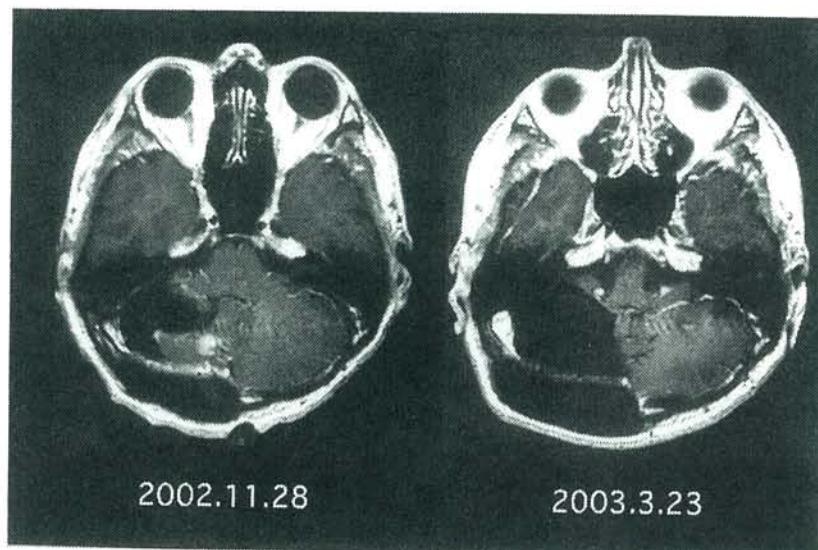


Fig.4
再手術後および再々手術後の造影MRI

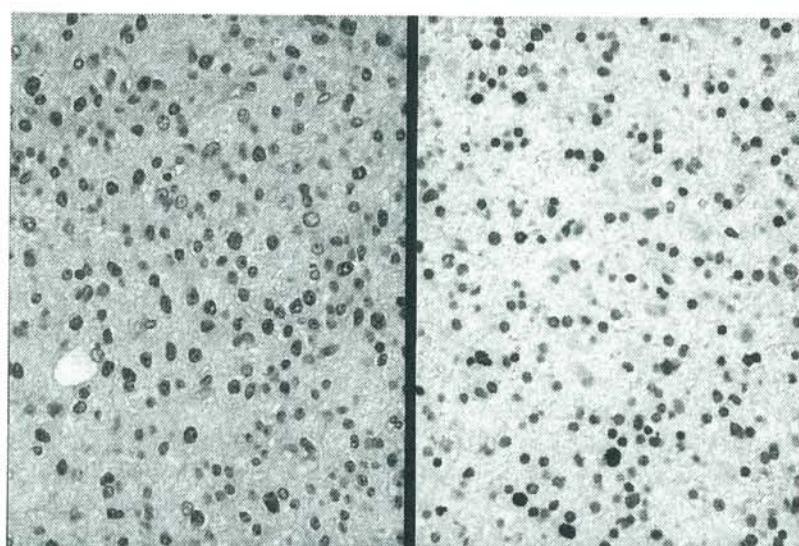


Fig.5
再摘出標本組織像(1)。左はHE、右はMIB-1染色

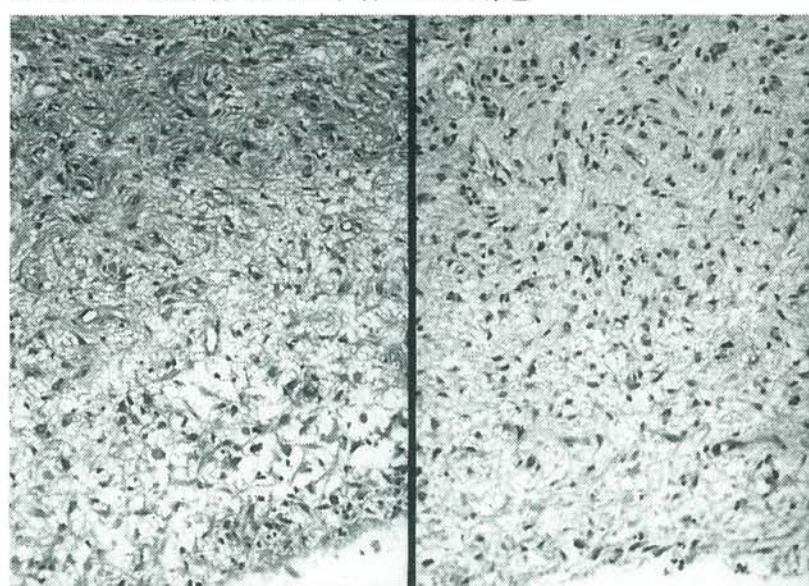


Fig.6
再摘出標本組織像(2)。左はHE、右はMIB-1染色

【文 献】

- 1) Burger PC, Scheithauer BW, Forge F; Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings. 3rd edition. Churchill Livingstone.1991
- 2) Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW; The new WHO classification of brain tumors. Brain Pathol.3;255-268,1993
- 3) Shibuya M et al; Proliferative potential of brain tuomorsl Analysis with Ki-67 and anti-DNA polymerase alpha monoclonal antibodies bromodeoxyuridine labeling and unclear organizer resion counts. Cancer 71;199=206.1993

診断に苦慮したトルコ鞍部腫瘍の一例

東邦大学医学部 脳神経外科¹⁾、病理学教室²⁾

長尾 建樹¹⁾、周郷 延雄¹⁾、清木 義勝¹⁾、柴田 家門¹⁾、羽鳥 努²⁾

【はじめに】

特異な画像所見を呈し、また臨床症状と解離した組織像を示したため、確定診断に苦慮した下垂体腺腫の一例を経験したので報告する。

【症 例】

58歳女性。

主訴：複視

現病歴：2002年11月初旬より左方向を見ると物が二重に見えるようになり近医の眼科受診。左外転神経麻痺を指摘され同年12月当科受診し、精査加療を目的として2003年1月入院した。

既往歴・家族歴：50才で閉経。その他特記すべきことはなかった。

入院時現症：意識清明で四肢麻痺は認めず。左方視にて複視あるも視野および視力障害なく、眼底所見は正常であった。

血液生化学的検査所見：一般検査で特に異常みられず、内分泌学的検査では下垂体ホルモン基礎値、負荷試験ともに正常範囲内であった。腫瘍マーカーも異常値を示したもののはなかった。

神経放射線学的所見：頭蓋単純XPではトルコ鞍の拡大と後床突起の著明な脱灰を認め(Fig.1)、CTでもトルコ鞍の拡大と、造影される腫瘍が認められた(Fig.2)。MRIではGdで不均一に造影される腫瘍が蝶形骨洞に充満し一部斜台への浸潤も認められた。側方への浸潤もみられ両側内頸動脈を巻き込んでいたが、鞍上部への進展はそれほど著明ではなかった(Fig.3, 4)。脳血管撮影では腫瘍陰影や前大脳動脈の挙上は認められなかつたが、両側内頸動脈サイフォン部が開大していた。タリウムによる脳SPECTでは腫瘍への取り込みはみられていなかつた。以上の画像所見で鞍上部への進展よりも蝶形骨洞内や斜台への骨浸潤が強いことから当初は脊索腫を疑つた。

入院後経過：経蝶形骨洞アプローチにて腫瘍摘出術を行つた。蝶形骨洞内の腫瘍は硬い石灰化した部分と比較的軟らかな組織が混在し易出血性であり切除に手間取つた。蝶形骨洞内の腫瘍を摘出していくと鞍底部は破壊されておらず、一見トルコ鞍内と連続

していないようであった。鞍底部を開放すると硬膜が認められたが、腫瘍が鞍内に進展していないと思われたため切開を加えず、できるだけ蝶形骨洞内の腫瘍を摘出し手術を終了した。術後尿崩症等の下垂体機能障害は出現せず複視も軽快した。

病理組織学的所見：ヘマトキシリンエオジン染色では骨梁の介在する組織で細胞が特定のパターンを示さずシート状に増殖していた(Fig.5)。強拡大では類円形の小さな核と比較的豊富な胞体を有する多数の細胞が均一に増殖し、また、毛細管性の間質がわずかに存在し蜂巣状構造がみられていた。明らかな管腔構造は認められなかつた(Fig.6,7)。免疫組織学的にはACTHが一部の細胞で陽性であったが、他の下垂体ホルモンは陰性だった。以上の病理組織学的検討よりACTH産生下垂体腺腫と診断した。

【考 察】

本症例は、術前の画像所見で腫瘍の鞍上部への進展よりも斜台から蝶形骨洞内へ広がりをみせ、骨への浸潤と思われる所見が術中にも観察された。さらに、鞍底部より下垂体へアプローチした部位においては蝶形骨洞内の腫瘍と下垂体との連続性が確認できず、内分泌学的異常所見も出現していなかつたことより、当初は下垂体腺腫よりも脊索腫の可能性を考えていた。しかしながら摘出病理組織像では脊索腫の像はなく、下垂体腺腫を思わせる所見であり、さらに免疫組織学的所見でACTH陽性を示していた。血中のコルチゾールが正常なACTH陽性下垂体腺腫の報告は現在まで散見されている^{1,2)}。ScheithauerらはCushing症候群などの内分泌症状を示さない23例のACTH陽性下垂体腺腫に関して報告し、いずれも腫瘍による圧迫症状で発症しており、骨や硬膜への浸潤、再発率、出血率が内分泌症状を伴うものに比べ高く、その特徴は経過がaggressive mannerであると結論している²⁾。我々の症例も骨への浸潤がみられており、また側方進展による外転神経の圧迫症状で発症している。

術中所見より腫瘍の下垂体への連続性が確認できず、ACTH陽性異所性下垂体腺腫の報告もみられる

Fig.1

SKULL XP

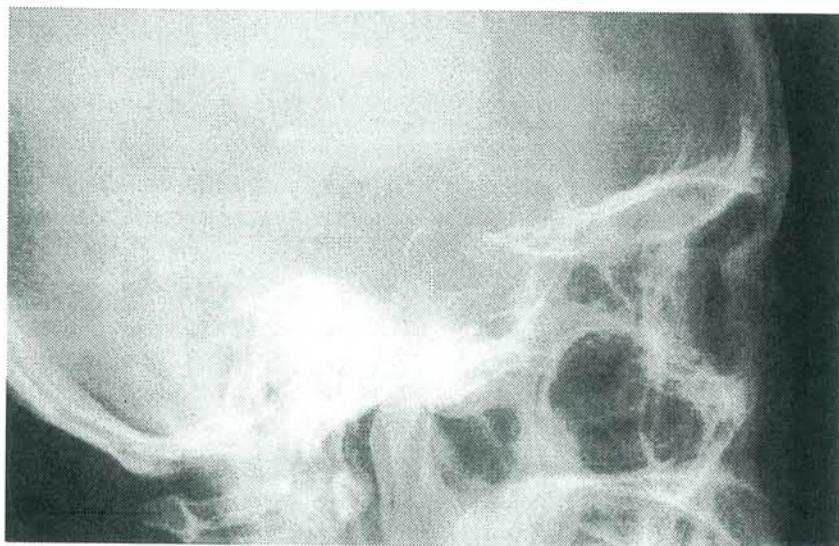


Fig.2

BRAIN CT

(PLAIN)

(CE+)

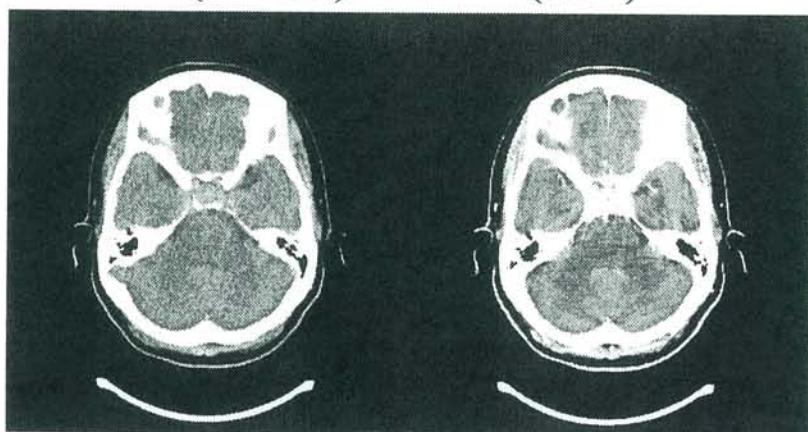


Fig.3

MRI (*coronal section*)

(T2W)

(T1W)

(CE+)

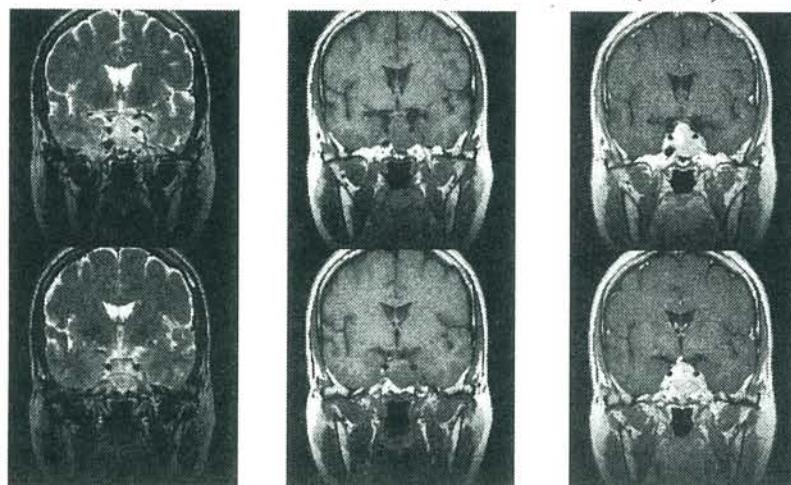


Fig.4

MRI (*sagittal section*)

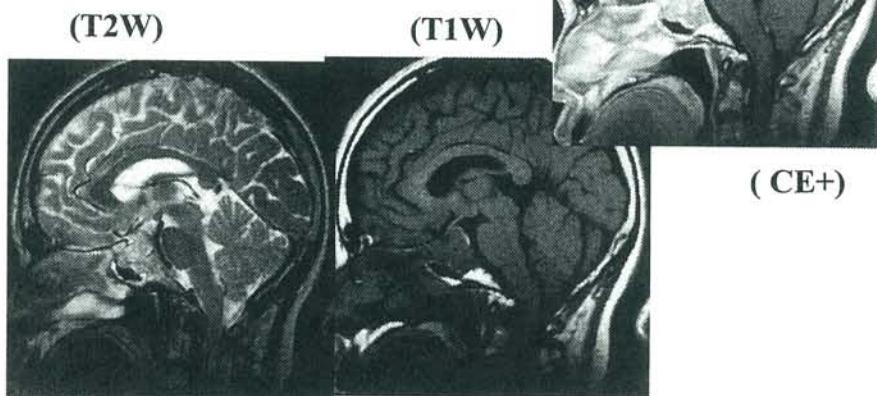


Fig.5

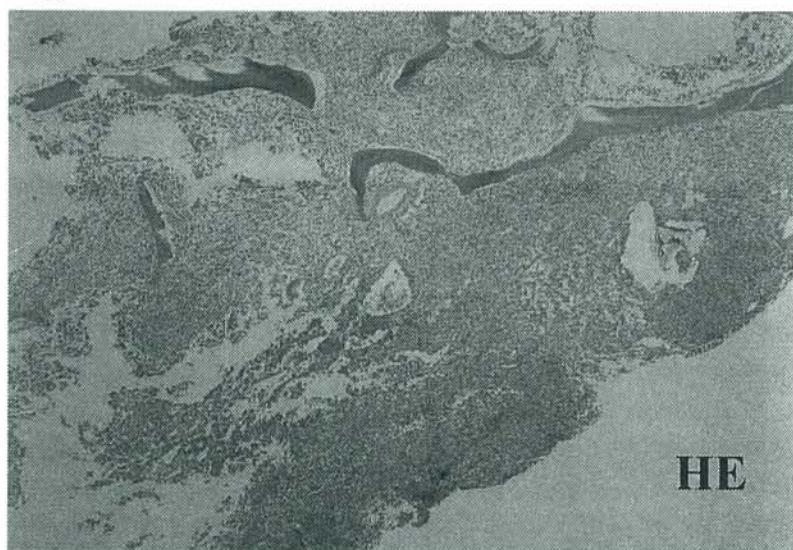


Fig.6

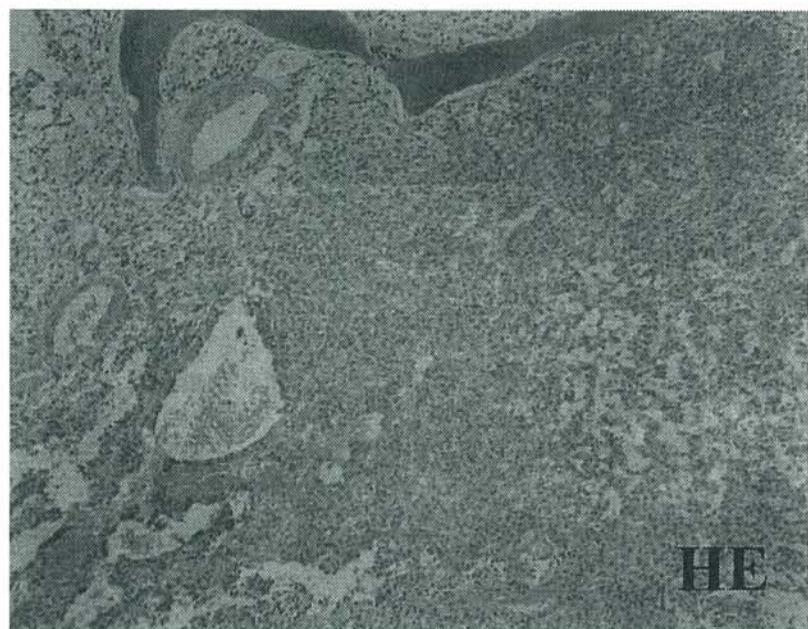


Fig.7

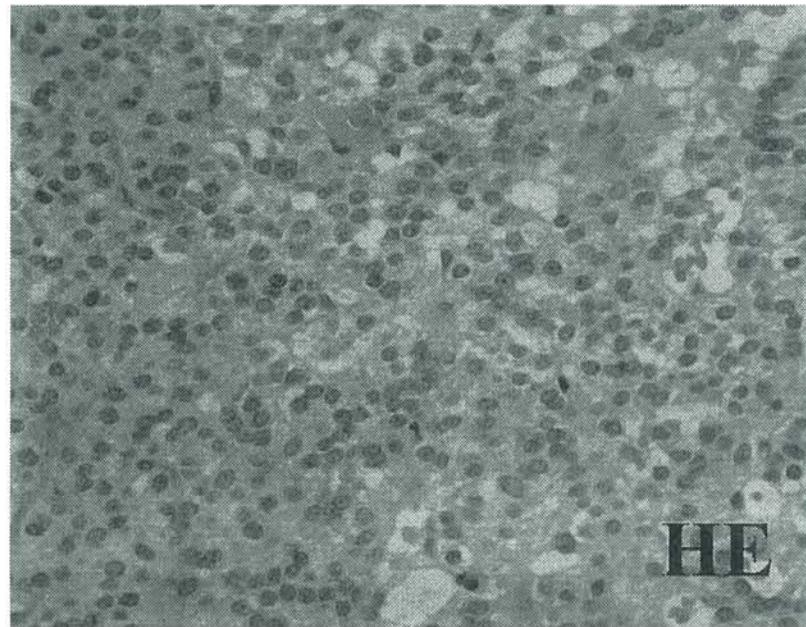
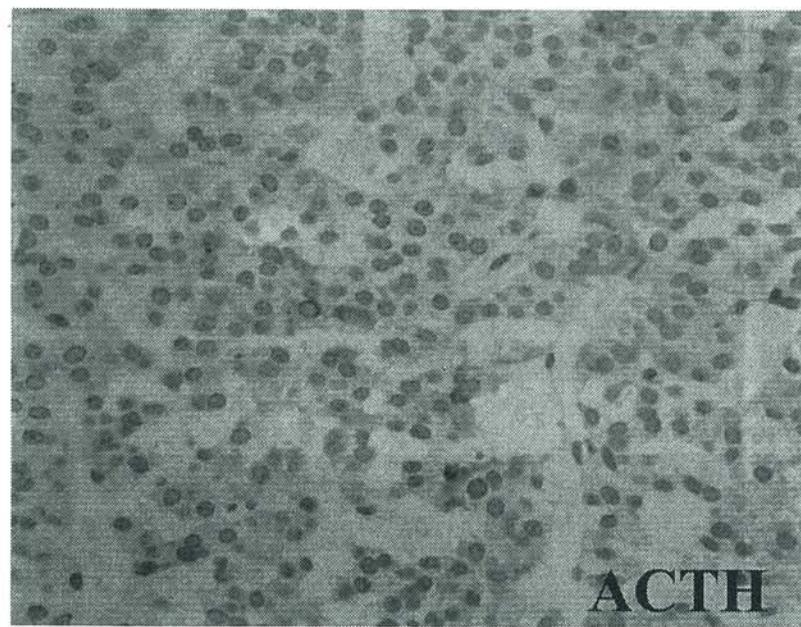


Fig.8



ことから^{3,4)}、異所性下垂体腺腫の可能性も考慮した。異所性下垂体腺腫はトルコ鞍内に腫瘍が存在せず、正常下垂体組織と腫瘍との間に連続性がないことを証明しなければならない^{5,6,7)}。しかしながら、後方の鞍底部を確認しておらず、また、下垂体内へはアブ

ローチしていないことから、画像所見を考慮しても異所性である可能性は否定的と考えられる。

画像所見や組織像から出血した経過はなさそうであるが、今後急激な経過をとる可能性があり注意深い経過観察が必要と思われた。

【文 献】

- 1) Braithwaite SS, Clasen RA, D'Angelo CM :
Silent corticotroph adenoma.
Endocr Pract 3 : 297-301, 1997
- 2) Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, et al :
Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary
gland. *Neurosurgery* 47 : 723-730, 2000
- 3) Sanno N, Tahara S, Yoshida Y, et al :
Ectopic corticotroph adenoma in the cavernous sinus.
Neurosurgery 45 : 914-918, 1999
- 4) Hata N, Inoue T, Katsuta T, et al : Ectopic pituitary
adenoma in the cavernous sinus causing oculomotor
nerve paresis. *Neurol Med Chir* 43 : 399-403, 2003
- 5) 坪井雅弘、芦立 久、三好康之、他：蝶形骨洞内
に限局した異所性下垂体腺腫の1例。
脳神経外科 27 : 1007-1011, 1999
- 6) 鈴川活水、天羽正志、大貫 明、他：プロラクチ
ンおよび成長ホルモンを産生し嚢胞を伴った異
所性鞍上部下垂体腺腫。
脳外誌 10 : 525-530, 2001
- 7) 柳原陽太郎、関野宏明、田口芳雄、他：片側眼球
突出にて発症したプロラクチン産生異所性下垂
体腺腫の1例。 *脳神経外科* 30 : 623-628, 2002

広範な壊死を来たした頭蓋内 T cell lymphoma の 1 例

千葉大学 脳神経外科¹⁾、病理部²⁾、放射線医学総合研究所³⁾

佐藤 幹¹⁾、岩立 康男¹⁾、山浦 晶¹⁾、
二階堂 孝²⁾、石倉 浩²⁾、吉川 京燐³⁾、古賀 雅久³⁾

【はじめに】

頭蓋内 lymphoma の中でも T cell type は稀な疾患といわれている。今回、脳梗塞様の画像を呈した、広範な壊死を来たした頭蓋内 T cell lymphoma の 1 例を経験したので報告する。

症 例：49 歳男性

主 訴：突然の意識消失。

既往歴：特になし。

現病歴：平成 15 年 1 月 28 日仕事中に突然の意識消失を起こし、前医に搬送された。前医到着時は意識清明で、構語障害、軽度の左片麻痺を認めた。画像所見から脳梗塞として治療を開始したが、脳腫瘍の可能性もあり、2 月 4 日、当院へ精査加療目的で転院となった。

現 症：意識清明、構語障害、軽度の左片麻痺あり。入院時の血液一般検査では異常を認めなかった。LDH: 151, HBS-AB:(-), HCV-AB:(-), HIV-AB:(-), HTLV-1:(-)

神経放射線検査：発症当日の MRI diffusion 画像では右前頭葉に高信号域を認め、脳梗塞様であった(Fig.1)。FLAIR 画像では同部に高信号域を認め、内部が不均一であり、腫瘍の存在が示唆された(Fig.2)。単純 CT では同部に不均一な低吸収域を認め、造影 MRI では淡く不均一に造影された(Fig.3,4)。MRS ではコリン、クレアチニン、NAA の集積はなく、ラクテートはわずかに集積を認め、病変部は壊死が主体であると思われ、メチオニン PET では一部に集積を認めるのみで、腫瘍は壊死組織を伴っていると考えられた(Fig.5,6)。

入院後経過：病変部は腫瘍と判断し、開頭腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は脳表からエコーで確認され、一塊として摘出された。性状は大部分が黄白色の乾酪様で、壊死と思われた。

病 理：弱拡大像では腫瘍部分と広範な凝固壊死巣を認めた(Fig.7)。腫瘍部分では血管周囲性もしくは Virchow-Robbin 腔内に单核細胞の同心円状の増殖を認め、MIB-1 で標識される細胞も血管周囲に多数認めた(Fig.8)。強拡大像では腫瘍細胞は Virchow-Robbin 腔内もしくは血管周囲性に増殖し、血管内腔が高度に狭小化したものや多形の核や細胞分裂像も認められた。腫瘍細胞は angiocentric に増殖して(Fig.9)。免疫学

的検索では腫瘍細胞には T 細胞の表面形質である CD3, CD43, CD45RO の強い発現を認めた。B 細胞マーカーの CD79α、NK 細胞マーカーの CD56, CD57, granzyme B は陰性であった。以上より病理診断は angiocentric T cell lymphoma であった(Fig.10)。

術後経過：全身検索(胸腹部 CT、Ga シンチ、骨髓穿刺)は陰性で、頭蓋内原発と考えられた。術後の血液検査で β2-microglobulin:1.2、可溶性 IL-2 receptor:332 と異常なく、また、髄液検査でも腫瘍細胞は陰性であった。化学療法として高容量メソトレキセート療法(6100 mg)を 2 クール行い、局所 40Gy の放射線療法を行った。術後の MRI では、腫瘍は摘出されており、周囲の浮腫も消失した(Fig.11)。

【考 察】

頭蓋内 T cell lymphoma は従来稀とされていたが、近年の大規模調査で、頭蓋内 lymphoma の 8.5% を占める、と比較的稀ではないとの報告がある¹⁾。しかし、T cell lymphoma の臨床像はいまだ明白とはいえない。今回、過去 6 年間に報告された T cell マーカーが陽性であった lymphoma の症例を necrosis に注目してまとめた²⁻⁷⁾ (Table 1)。いずれの症例も腫瘍は血管周囲に浸潤していたが、広範な necrosis を来たしたとの報告はなく、画像においても脳梗塞様なものはなかった。本症例は画像上も脳梗塞様であり、広範な壊死を来たした点が特異といえた。また、術前に行った MRS, PET は病変が壊死を伴っていることを示しており、病変の性状把握に有用であった。

【結 語】

頭蓋内原発 T cell lymphoma の 1 例を報告した。広範な壊死を来たした症例はまれであり、MRS, PET は病変の性状の把握に有用であった。

【文 献】

- 1) Hayabuchi N, Shibamoto Y, Onizuka Y, JASTRO CNS lymphoma study group members. Primary central nervous system lymphoma in Japan: a nationwide

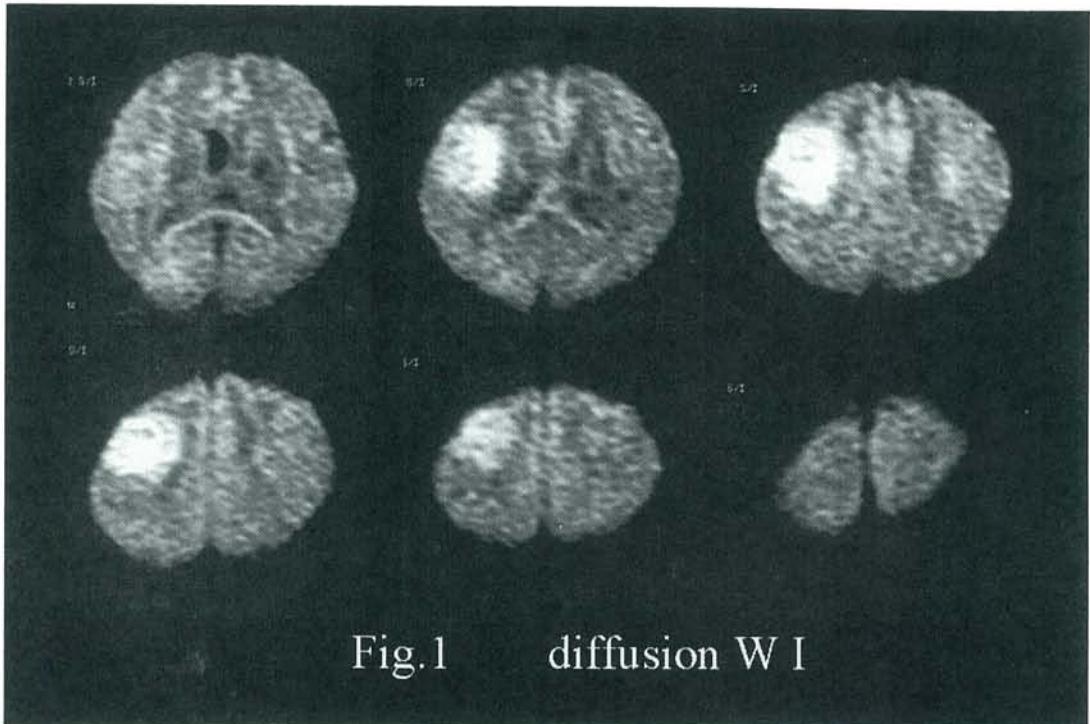


Fig.1 diffusion W I

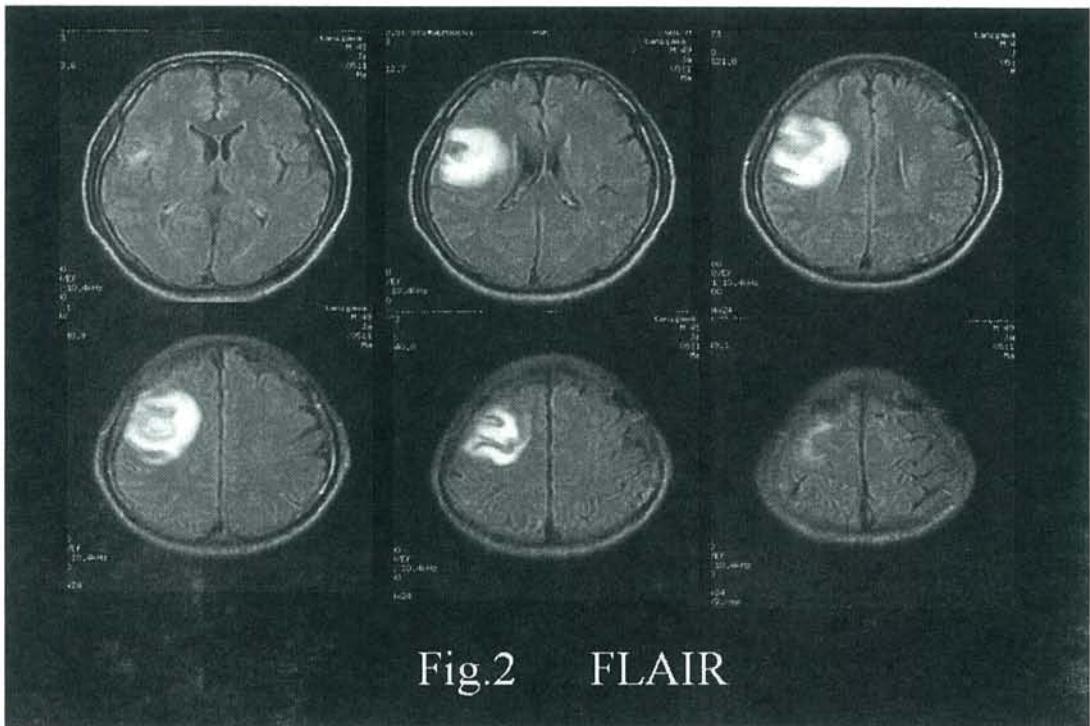


Fig.2 FLAIR

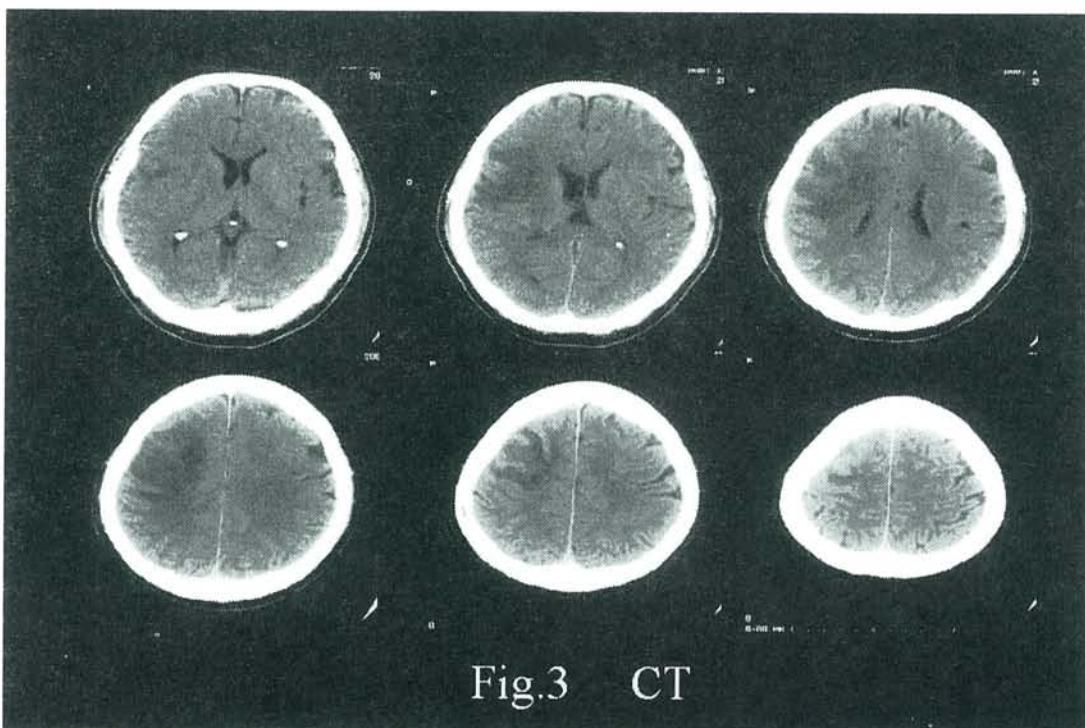


Fig.3 CT

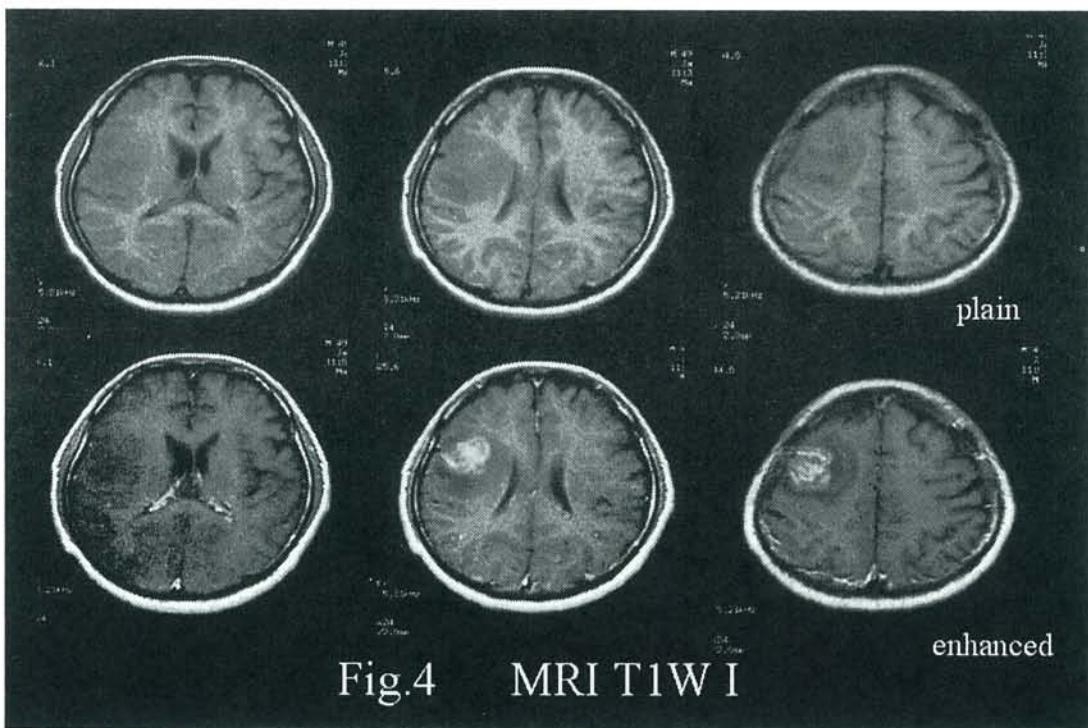
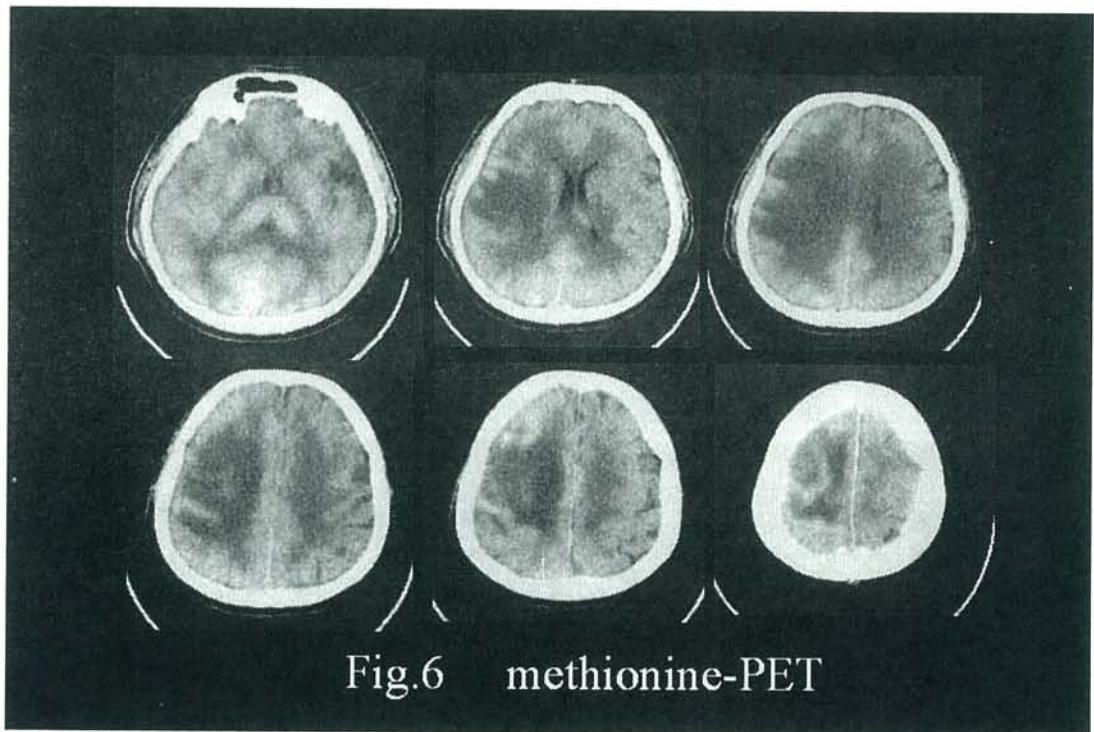
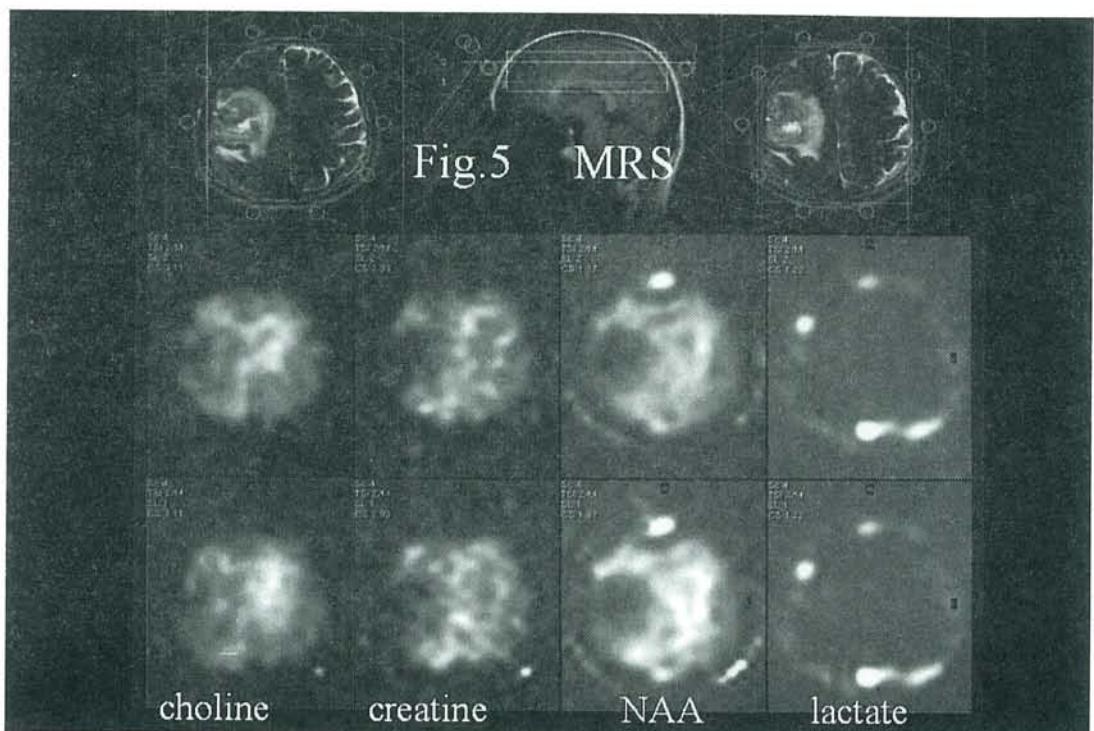


Fig.4 MRI T1W I



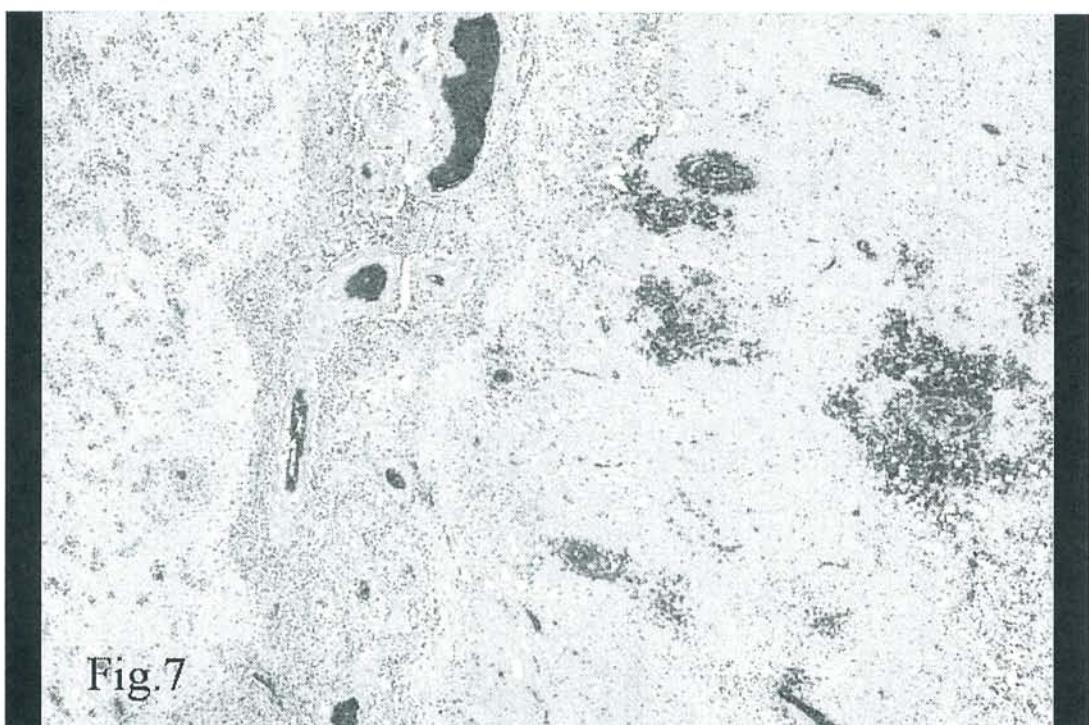


Fig.7

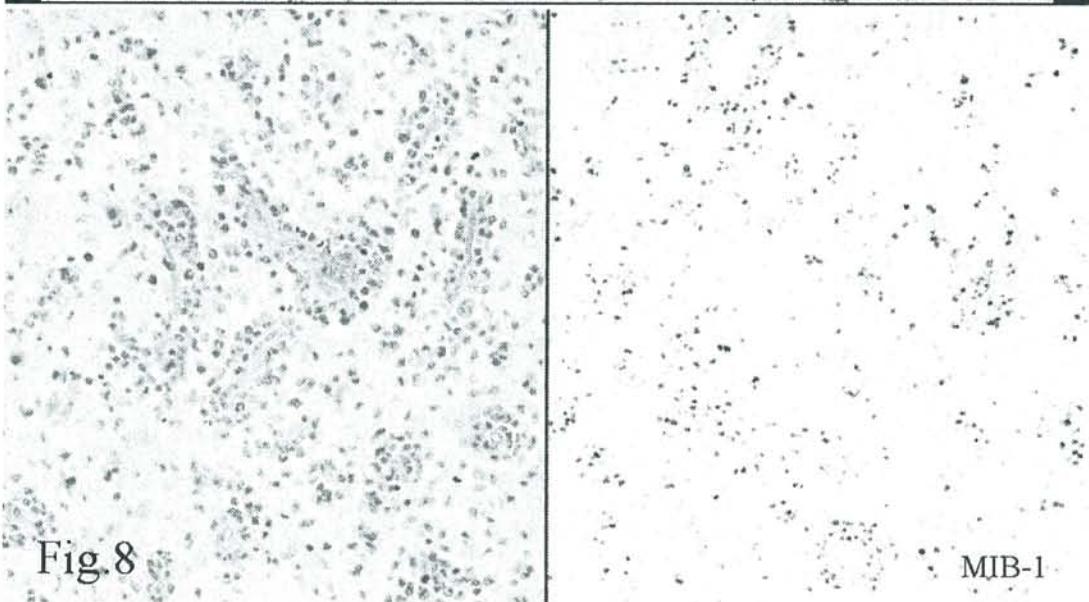


Fig.8

MIB-1

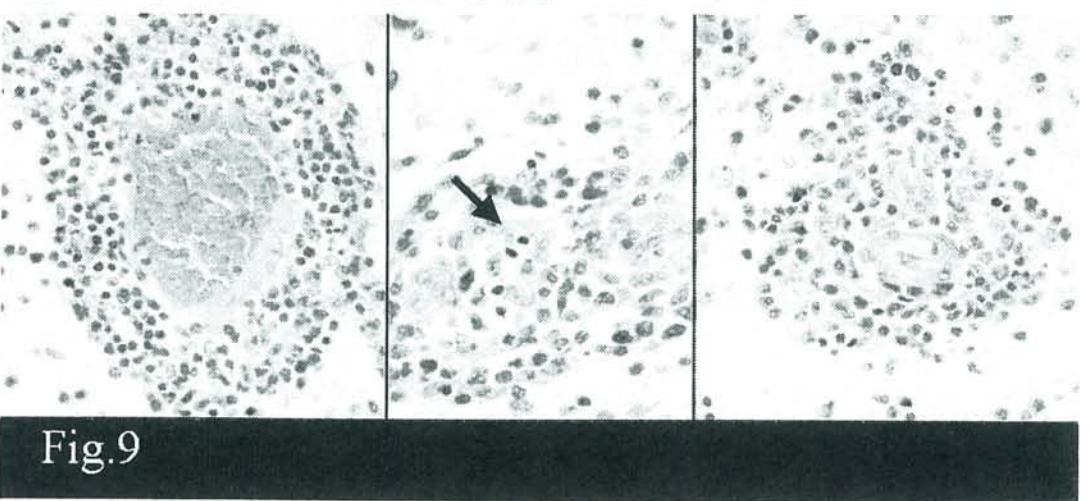


Fig.9

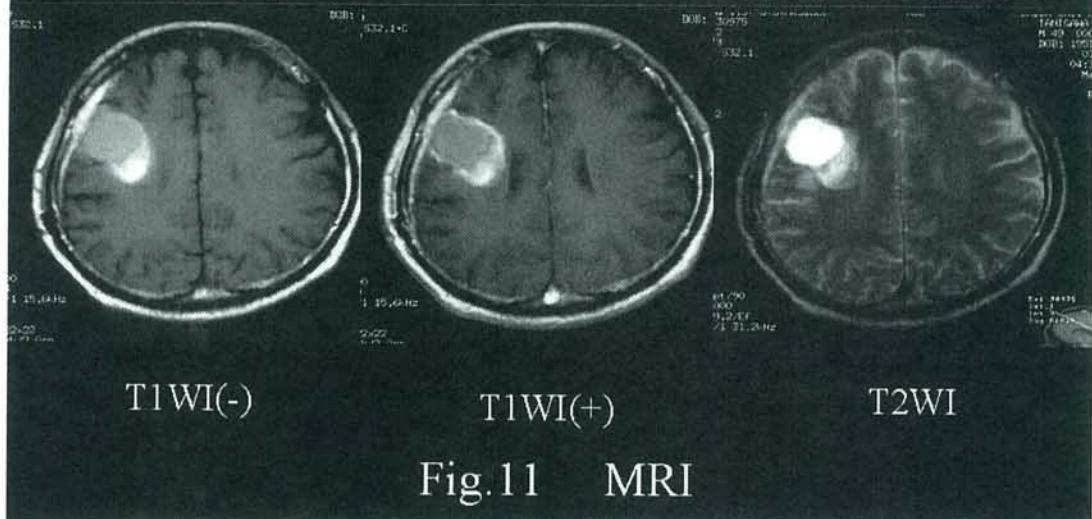
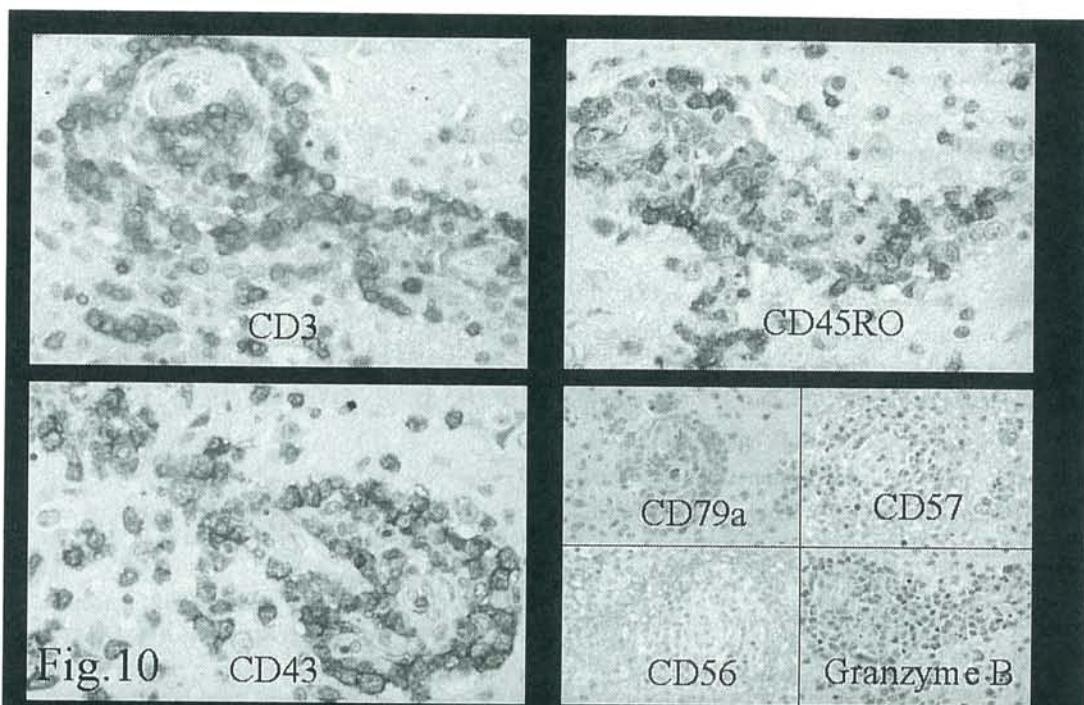


Table 1 T cell lymphoma & necrosis

	age	tumor cell	necrosis	image
Ponzoni 2002	29M	血管周囲に浸潤	なし	浮腫を伴う一部造影される病変
Kawamura 2001	49M	血管周囲に浸潤	記載なし	多発性の均一に造影される小病変
Uetsuka 1999	7M	記載なし	記載なし	大脑半球に不均一に造影される病変
Oda 1999	59M	血管周囲に浸潤	出血周辺に壊死あり	多発性出血病変
Takeshita 1999	46M	血管周囲に浸潤	なし	浮腫を伴う不均一に造影される病変
Marshall 1998	42M	血管周囲、軟膜に浸潤	あり	脳幹から大脑基底核に浮腫様病変、造影
Bindal 1997	36M	血管周囲に浸潤	記載なし	リング状に造影される病変

- survey. *Int.J.Radiation Oncology Biol. Phys.* 1999;44(2):265-272
- 2) Ponzoni M, Terreni MR, Ciceri F, Ferreri AJ, Gerevini S, Anzalone N, Valle M, Pizzolito S, Arrigoni G. Primary brain CD30 + ALK1 + anaplastic large cell lymphoma ('ALKoma'): the first case with a combination of 'not common' variants. *Ann Oncol.* 2002 Nov;13(11):1827-32.
 - 3) Kawamura T, Inamura T, Ikezaki K, Miyazono M, Ishihara S, Fukui M. Primary Ki-1 lymphoma in the central nervous system. *J Clin Neurosci.* 2001 Nov;8(6):574-7.
 - 4) Uetsuka S, Kajiwara K, Suehiro E, Nishizaki T, Ito H, Kawasaki K. T cell malignant lymphoma in the central nervous system after acute lymphoblastic leukemia in a child. *Childs Nerv Syst.* 1999 Sep;15(9):486-9.
 - 5) Oda M, Udaka F, Fujisawa M, Izumi Y, Kameyama M. [An autopsy case of intracranial T cell type malignant lymphoma with fluctuating neuropsychological symptoms] *Rinsho Shinkeigaku.* 1999 Jul;39(7):745-9.
 - 6) Takeshita M, Kubo O, Tajika Y, Kawamoto T, Hori T, Takakura K. Primary central nervous system T-cell lymphoma. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1999 Jun;39(6):452-8. Review.
 - 7) Marshall AG, Pawson R, Thom M, Schulz TF, Scaravilli F, Rudge P, Schutz TF. HTLV-I associated primary CNS T-cell lymphoma. *J Neurol Sci.* 1998 Jun 30;158(2):226-31. Erratum in: *J Neurol Sci* 1999 Jan 15;162(2):210.
 - 8) Bindal AK, Blisard KS, Melin-Aldama H, Warnick RE. Primary T-cell lymphoma of the brain in acquired immunodeficiency syndrome: case report. *J Neurooncol.* 1997 Feb;31(3):267-71.

側頭骨より発生した Ewing's sarcoma の 1 例

Primary Ewing's sarcoma arising in the temporal bone

国立水戸病院脳神経外科¹⁾、同臨床検査科²⁾、
筑波大学脳神経外科³⁾、同小児科⁴⁾、同小児外科⁵⁾

山崎 友郷¹⁾、杉田 京一¹⁾、中居 康展¹⁾、園部 真¹⁾、
大谷 明夫²⁾、坪井 康次³⁾、福島 敬⁴⁾、金子 道夫⁵⁾

【はじめに】

Ewing's sarcoma は原発性悪性骨腫瘍の約 10%を占め、主に長管骨をおかす小児悪性腫瘍の代表である。しかし頭蓋骨に発生するのは約 1%¹⁾といわれ、われわれ脳神経外科医が遭遇する頻度は低い。今回われわれは側頭骨に発生し、手術、化学療法を組み合わせて治療を行った 1 症例を報告する。

【症例報告】

症例：6 歳 女児

現病歴：出生、発達に異常なし。平成 14 年 4 月より左耳痛出現。6 月より左顔面神經麻痺出現。7 月近医耳鼻科受診した際、左中頭蓋窩から側頭下窩に脳腫瘍を認められ、当院紹介となった。

来院時現症：意識レベルは清明。明らかな運動失調はなし。末梢性左顔面神經麻痺および左顔面の知覚低下を認めた。また聴力検査にて 70dB と混合性の聽力低下を認めた。血液学的に異常を認めなかつた。

画像所見：頭部 MRI にて左側頭部から側頭下窩中心に T1 強調画像にて isointensity、T2 強調画像にて high intensity、ガドリニウム増強画像にて強く増強される腫留を認めた。mass effect を伴い midline shift を認めた。内側へは蝶形骨洞への浸潤を呈していた(Fig.1)。術前の 3-dimensional CT では左側頭骨底を中心に骨破壊像を認めた(Fig.2)。脳血管造影では左 internal maxillary artery よりの多くの細かな feeding artery を認めた。また左 middle cerebral artery が腫瘍により上方に圧排されていた(Fig.3)。

手術所見：左前側頭開頭にて腫瘍摘出術を行った。開頭時腫瘍は側頭骨に強く癒着していた。腫瘍は全体的に軟らかく、一部 fibrous な部分を認めた。易出血性であった。硬膜に強く癒着していたが、腫瘍は全て硬膜外に存在しており、硬膜内に異常所見を認めなかつた。

病理組織学的所見：H-E 染色標本で、腫瘍細胞は小

型類円形の細胞が充実性髓様に増殖していた。核分裂像が散見された。特殊免液染色を施すと MIC2、PAS、NSE に陽性となつた。MIB-1 陽性率は 22.7% であった。異常より Extraskeletal Ewing's sarcoma と診断された(Fig.4)。

術後経過：術後左側頭部に残存腫瘍と思われる abnormal enhancement を示す病変を認めた。約 2 週後の follow up 画像にて同部の mass lesion の増大を認めた(Fig.5)。全身検索にて転移のないことを確認し、はじめに化学療法を施行した。Vincristine、actinomycin-D、Cyclophosphamide、Ifosfamide、Etoposide の化学療法を 1 cycle 施行した。Follow-up の MRI 画像にて明らかな腫瘍の縮小を認め(Fig.6)、患児は現在も元気であり、顔面神經麻痺も改善している。

【考 察】

Ewing's sarcoma は小型円形細胞を特徴とする腫瘍で、中枢神経系以外の軟部組織や骨に好発する²⁾。未分化神経系の形態およびマーカーを発現している。Schmidt らが報告した 81 シリーズを要約すると、患者の平均年齢は 11.7 歳。性差は 46/35 でやや男性優位であった。病変部位は肺縦隔領域は 23 例、四肢が 34 例、骨盤が 23 例、多中心性発生が 1 例、頭頸部領域はわずか 1 例のみであった²⁾。

診断に関しては組織学的に small round cell malignancy といわれる、小型類円形の悪性細胞を特徴とする。免液組織学的特徴としては、neural marker 陽性を示し、特に MIC2 は診断特異性が高い。その他 11 番と 22 番染色体の点座が高率に認められる³⁾。

臨症経過の特徴に関するいくつかの報告を提示する。放射線感受性がとても高く、腫瘍径 8cm 以内の腫瘍に 35Gy の放射線治療を行い、5 年間の local tumor control rate が 90% を得ている⁴⁾。また化学療法感受性も非常に高く、Vincristine、actinomycin-D、Cyclophosphamide、Ifosfamide、Etoposide による 5 劑併用療

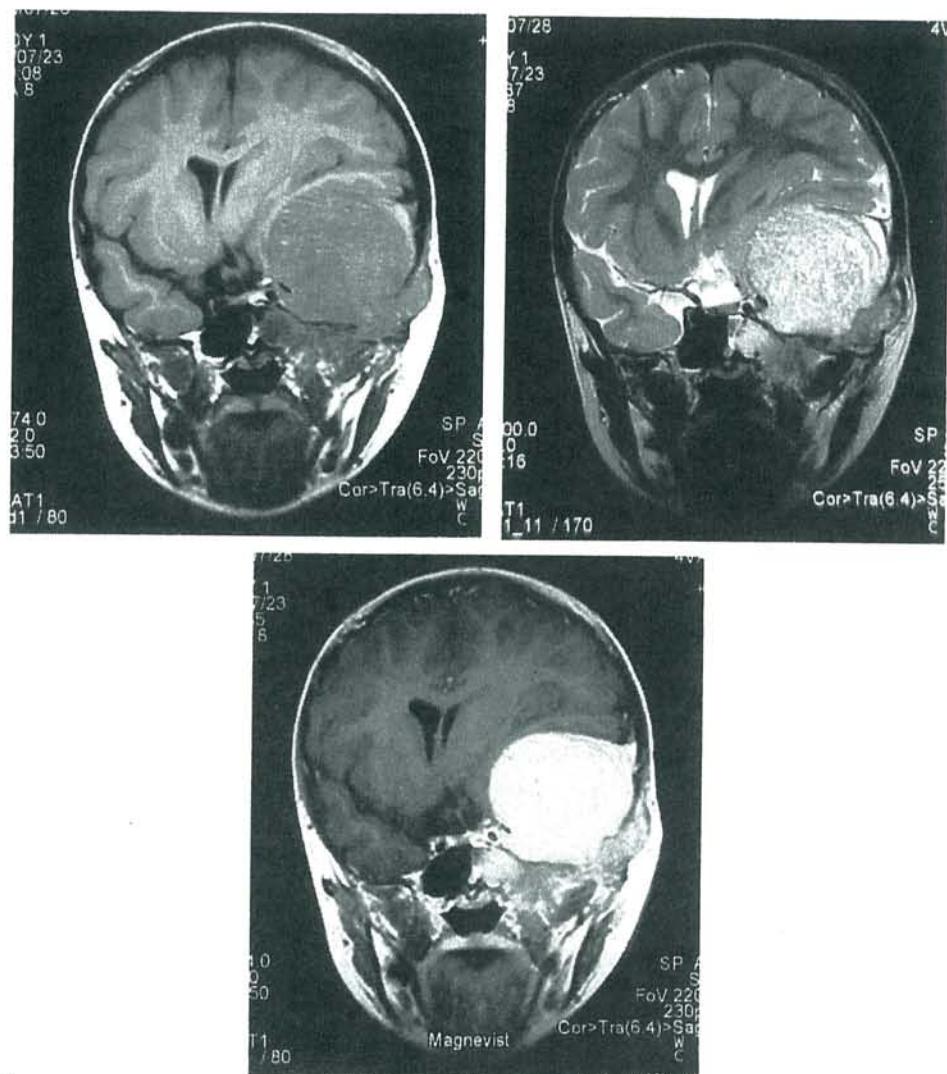


Fig.1

a: An coronal T1-weighted MR imaging demonstrating a isointensity large mass lesion mainly in the temporal and infratemporal fossa and extending into sphenoid sinus. b: An coronal T2-weigted MR imaging showing the same tumor as a high intensity lesion. c: A coronal MR imaging obtained after Gd-DTPA administration, revealing a well-enhanced mass lesion.

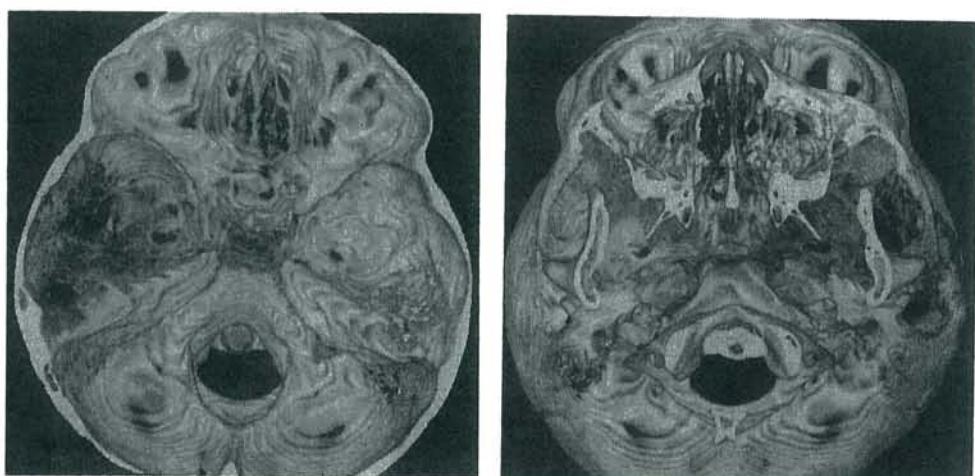


Fig.2

Three-dimensional CT scan showing an osteolytic change in temporal base.
a: cranial-caudal projection. b: caudal-craniad projection.

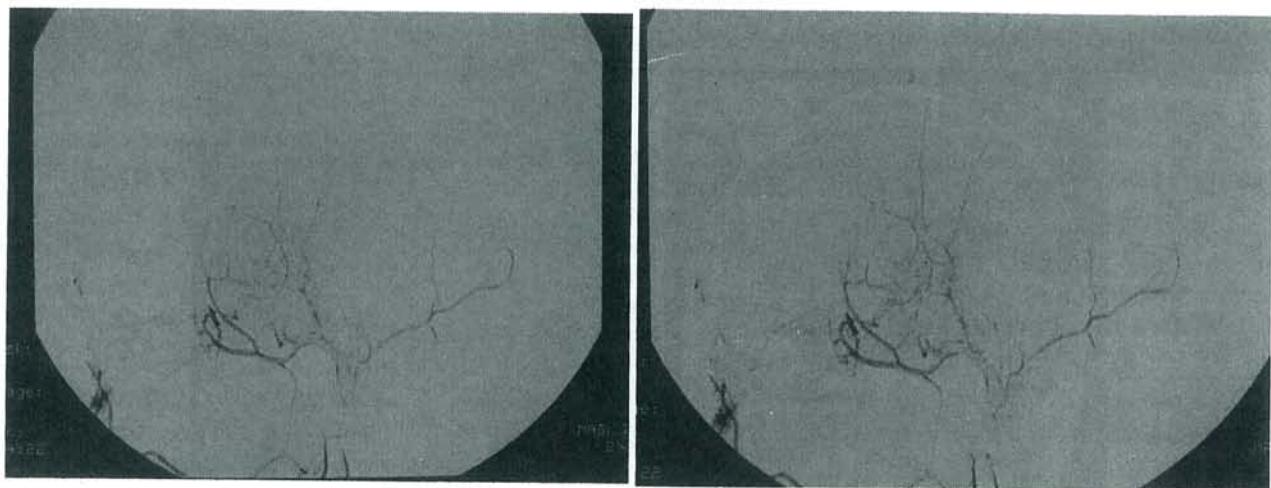


Fig.3

Angiograms showing feeding arteries from an internal maxillary artery.
a: anterior-posterior projection. b: lateral projection.



Cytokeratin (AE1/AE3) (-)
Epithelial membrane antigen (-)
S100 protein (-)
Smooth muscle actin (-)
Myoglobin (-)
Leukocyte common antigen (-)
Chromogranin A (-)
HMB45 (-)
Neuron specific enolase (一部陽性)
MIC-2 / CD99 (+)
Vimentin (+)

Fig.4

a: Photomicrographs demonstrating poorly differentiated small round cells with high cellularity and high mitotic activity (HE). b: Immunohistochemical stain for MIC2 protein is positive. c: PAS positive granules are observed.

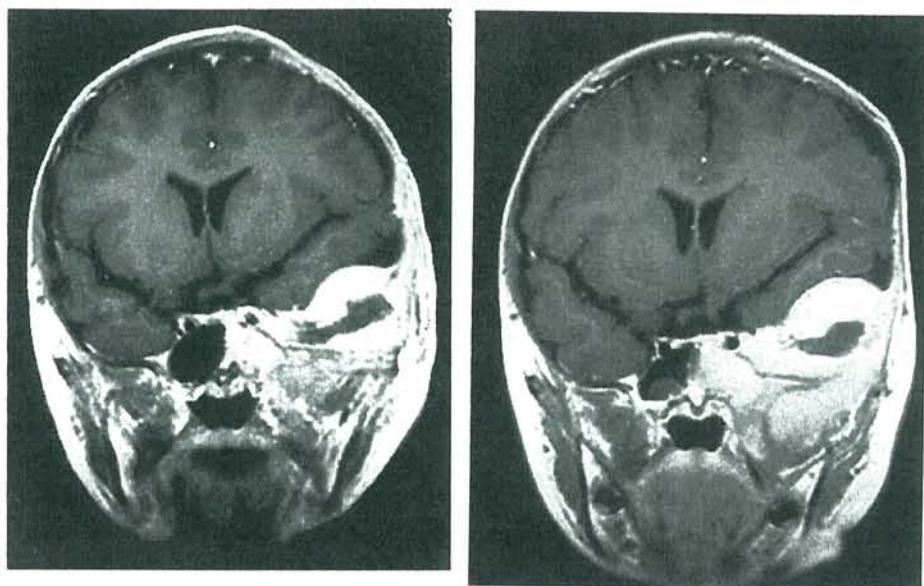


Fig.5

a: A postoperative MR imaging demonstrating a residual mass lesion in the temporal fossa obtained after Gd-DTPA administration. b: A coronal MR imaging with Gd-DTPA showing the growth of a residual mass lesion 14 days postoperation.



Fig.6

A coronal MR imaging with Gd-DTPA administration revealing remarkable reduction of residual mass lesion after combination chemotherapy.

法を 5 クール施行し、3 年の disease-free survival rate が 80%を得ている⁵⁾。また化学療法、放射線療法を、転移無し、腫瘍径 10cm 以下の症例に施行し 5 年生存率 80%を得ている⁶⁾。しかし一方診断時 30%の症例に転移巣を認めており、転移巣を持つ症例は予後が悪く、5 年生存率が 30%以下になる⁷⁾。

頭蓋内に発生した Extraskeletal Ewing's sarcoma はわれわれが文献的に涉獵した限りでは 36 例存在している。Frontal 9 例、temporal 8 例、Parietal 5 例、Occipital 4 例、Orbital 3 例、Ethmoid sinus 1 例、Petrous bone 6 例となっている。平均の Follow up 期間は 4.25 年(8か月～8年)で転移巣の報告例はない⁸⁻¹³⁾。

現在の推賞されるプロトコールは手術摘出ないしは組織生検により組織的診断をつける。その後 Vin-cristine、actinomycin-D、Cyclophosphamide、Ifosfamide、Etoposide の 5 剤による化学療法を 5 クール施行する。その後残存腫瘍に対して、可能なら手術摘出、あるいは 45Gy + 10.8GY Boost による放射線治療を行う⁶⁾。

以上より頭蓋内に生じた Ewing's sarcoma は Skeletal に生じたものに比し、診断時全身に転移している率が低く、良好な予後が期待できる疾患である。そのため正確な診断のもと的確な集学的治療が不可欠であると考えられる。

【文 献】

- 1) Alvarez-Berdecia AA, Schut L, Bruce DA: Localized primary intracranial Ewing's sarcoma of the orbital roof: Case report. *J Neurosurg* 50: 811-813, 1979
- 2) Malignant peripheral neuroectodermal tumor and its necessary distinction from Ewing's sarcoma. *Cancer* 68: 2251-2259, 1991
- 3) Alternative EWS-FL11 fusion gene and MIC2 expression in peripheral and central primitive neuroectodermal tumors. *Neuropathology* 21: 40-44, 2001
- 4) Dunst J, Jurgens H, Sauer R: Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 32(4): 919-930, 1995
- 5) Grier H, Kralo M and Link MP: Improved outcome in nonmetastatic Ewing's sarcoma(EWS) and PNET of bone with addition of ifosfamide and etoposide to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and actinomycin. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 13: a1433, 1994
- 6) Burgert EO, Nesbit ME, Garnsey LA: Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II. *Journal of Clinical Oncology* 8(9): 1514-1524, 1990
- 7) Paulussen M, Ahrens S, Craft AW; Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114(European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *Journal of Clinical Oncology* 16(9): 3044-3052, 1998
- 8) Autunes NL, Tubiana AL, Kalifa C: Intracranial Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor of dural origin with molecular genetic confirmation. *Journal of Neuro-oncology* 51: 51-56, 2001
- 9) Bhatoe HS and Deshpande GU: Primary cranial Ewing's sarcoma. *British Journal of Neurosurgery*. 12(2): 165-169, 1998
- 10) Desai KI, Nadkarni TD, Goel A, Muzumdar DP, Naresh KN and Nair CN: Primary Ewing's sarcoma of the cranium. *Neurosurgery* 46: 62-69, 2000
- 11) Peripheral-type primitive neuroectodermal tumor arising in the tentorium case report. *J Neurosurg* 90: 141-144, 1999
- 12) Steinbok P, Flodmark O, Norman MG, Chan KW and Fryer CJH: Primary Ewing's sarcoma of the base of the skull. *Neurosurgery* 19: 104-107, 1986
- 13) Watanabe H, Tsubokawa T, Katayama Y, Koyama S and Nakamura S: Primary Ewing's sarcoma of the temporal bone. *Surg Neurol* 37: 54-58, 1992

第25回 ニューロ・オンコロジイの会

研究会会長 筑波大学臨床医学系 脳神経外科

坪井 康次

TEL 0298-53-7589

E-mail neurosg@md.tsukuba.ac.jp

1) 胚細胞腫の診断と治療

主 題

2) 診断、治療に苦慮した症例

日 時 : 2003 年 4 月 12 日(土) 14:00~19:05

場 所 : 東京女子医科大学 弥生記念講堂地下 1 階 A 会議室

東京都新宿区若松町 3-1 地下鉄 : 大江戸線「若松河田」、新宿線「曙橋」下車

当日連絡先 : 03-3353-8111(内)27052 (当日控室)

事前連絡先 : 日本化薬㈱ 03-5955-1802

プログラム

I 胚細胞腫の診断と治療—I (プロトコール) (発表 10 分 討論 5 分) (14:00~15:15)
座 長 : 筑波大学臨床医学系 脳神経外科 高野 晋吾

1) 胚細胞性腫瘍の治療成績 —北里大学における PE 療法導入前後の治療成績の比較—

北里大学医学部 脳神経外科 宇津木聰、岡秀宏、近藤宏治、谷崎義徳、田中聰、藤井清孝

2) 北大方式 (ICE chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy) 導入後の

当科における胚細胞腫の治療成績

防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘、大井川秀聰、豊岡輝繁、福井伸二、大谷直樹、小林弘明、
大村朋子、宮澤隆仁、大貫 明、加藤 裕、都築伸介、島 克司

3) 胚細胞腫の治療プロトコールと治療成績

横浜市立大学医学部 脳神経外科 菅野 洋、林 明宗、鈴木伸一、山本勇夫

4) 胚細胞性腫瘍に対する非生検診断による集学的治療 —治療成績と課題—

慶應義塾大学医学部 脳神経外科 吉田一成、安達一英、河瀬 純

5) 頭蓋内 Germinoma 再発例の検討

筑波大学臨床医学系 脳神経外科 松下 明、坪井康次、高野晋吾、松村 明、能勢忠男

II 胚細胞腫の診断と治療—II (発表 10 分 討論 5 分) (15:20~16:20)

座 長 : 埼玉医科大学 脳神経外科 西川 亮

1) Germ cell tumor の診断と治療の問題点について

東京女子医科大学 脳神経外科 久保長生、川俣貴一、丸山隆志、田中雅彦、日山博文、堀 智勝

2) 胚細胞腫瘍患者の高次機能

埼玉医科大学 脳神経外科 西川 亮、松谷雅生

3) 頭蓋内胚細胞性腫瘍8例の治療経験

東京医科大学 脳神経外科 西岡 宏、原岡 裕、三木 保、秋元治朗、朱田精宏、山中成人
和田 淳

4) Malignant germ cell tumor 7例の臨床病理学的検討

筑波大学臨床医学系 脳神経外科 井原 哲、高野晋吾、坪井康次、松村 明、能勢忠男

(休憩 15 分)

III 教育講演

(16:35~17:20)

座長：筑波大学臨床医学系 脳神経外科 能勢 忠男

「血管新生における低酸素応答転写因子 HIF-2 α の機能解析」

筑波大学基礎医学系助教授、先端学際領域研究センター 大根田 修 先生

IV 胚細胞腫の診断と治療-III（症例）（発表 7 分 討論 3 分）

(17:20~18:10)

座長：筑波大学臨床医学系 脳神経外科

坪井 康次

1) 手術放射線治療後5年目に再発した化学療法抵抗性の胚芽腫の1例

杏林大学医学部 脳神経外科 田中雅樹、永根基雄、藤塚光幸、中村正直、塩川芳昭、斎藤勇

2) 治療前、経過中に自然縮小を示した germinoma の1例

武藏野赤十字病院 脳神経外科 玉置正史、富田博樹、戸根 修、佐藤洋平、横堀将司、松岡義之、田村 郁

3) 小脳 yolk sac tumor の小児例

東京女子医科大学 脳神経外科 高須雄一、光山哲淹、丸山隆志、川俣貴一、久保長生、堀 智勝

4) 多発性 pure germinoma に神経内視鏡が有用であった1症例

昭和大学医学部 脳神経外科 村上幸三、泉山 仁、国井紀彦、遠藤孝裕、河面倫有、松本浩明
望月由武人、飯田昌孝、阿部琢己

5) 1年の経過で著明な囊胞形成を示した germinoma with STGC の一例

日本医科大学 脳神経外科 田原重志、竹井麻生、足立好司、高橋 弘、寺本 明

V 診断、治療に苦慮した症例（発表 7 分 討論 3 分）

(18:15~19:05)

座長：筑波大学臨床医学系 脳神経外科

松村 明

1) 短期間に再発、悪性化した小脳 astrocytoma の一例

千葉県がんセンター 脳神経外科 大里克信、井内敏彦、大賀 優

2) 脊髄播種を来たした Pleomorphic Xantoastrocytoma の一例

東京大学医学部 脳神経外科 成田善孝、田中実、森田明夫、桐野高明、藤堂具紀

3) 診断に苦慮したトルコ鞍部腫瘍の一例

東邦大学医学部 脳神経外科 長尾建樹、周郷延雄、清木義勝、柴田家門

4) 広範な壊死を来たした頭蓋内 T-cell lymphoma の1例

千葉大学 脳神経外科 佐藤 幹、岩立康男、山浦 晶

同病理部 二階堂孝、石倉 浩

放射線医学総合研究所 吉川京燦、古賀雅久

5) 側頭骨より発生した Ewing's sarcoma の1例

国立水戸病院 脳神経外科 山崎友郷、杉田京一、中居康展、岡本宗司、園部眞

筑波大学 小児外科 金子道夫

* 参加費として、受付で1,000円頂きます

* ご参加の先生方は、日本脳神経外科専門医クレジット(3点)を取得できます

ニューロ・オンコロジイの会（第1回～第27回）

第1回	開催日	H3.4.13(土)
	世話人	東京大学医学部脳外科・松谷雅生
	テーマ演題	再発髄芽腫の治療
	講演	再発髄芽腫の治療(熊本大脳神経外科・生塩之敬)
	特別講演	最近の癌遺伝子と癌抑制遺伝子研究の展開(国立がんセンター研究所・口野嘉幸)
第2回	開催日	H3.12.14(土)
	世話人	東京女子医大学脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ演題	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断—脳放射線壊死との鑑別に於いてー(筑波大脳神経外科・吉井与志彦)
第3回	開催日	H4.4.11(土)
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対するβ-Interferon療法(獨協医大脳神経外科・永井政勝)
	教育講演	癌免疫療法の基礎と臨床—今後の展開(東北大薬学部衛生化学・橋本嘉幸)
第4回	開催日	H4.12.12(土)
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ演題	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery(国立がんセンター放射線治療部・秋根康之)
	特別講演	悪性髄膜腫瘍(九州大脳神経外科・福井仁士)
第5回	開催日	H5.4.10(土)
	世話人	国立がんセンター脳神経外科・野村和弘
	テーマ演題	転移性脳腫瘍の診断と治療
	特別講演	人がんの発生と進展にかかる癌抑制遺伝子(国立がんセンター生物学部長・横田 純)
第6回	開催日	H5.12.11(土)
	世話人	群馬大学脳神経外科・田村 勝
	テーマ演題	CNS Lymphomaの診断と治療
	教育講演	松果体実質腫瘍の病理(群馬大第一病理・中里洋一)
	教育講演	悪性リンパ腫の化学療法(東京女子医大血液内科・押味和夫)
第7回	開催日	H6.4.9(土)
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科・長島 正
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現況と今後の展望—悪性グリオーマ治療を中心にー (国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸)
	教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際(日本大学医学部放射線科・田中良明)
第8回	開催日	H6.12.10(土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋 弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫(関西医科大学脳神経外科・河本圭司)
	教育講演	遺伝子治療の現状(日本医科大学第2生化学・島田 隆)
第9回	開催日	H7.4.15(土)
	世話人	順天堂大学脳神経外科・新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩(東京大学第2外科・幕内雅敏)
	教育講演	癌免疫の進歩(順天堂大学脳神経外科・奥村 康)
第10回	開催日	H7.12.9(土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECTによる腫瘍診断—脳腫瘍への応用を含めてー(金沢大学医学部核医学科・利波紀久)
	教育講演	DNA修復と神経系(放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)

第11回	開催日	H8.4.6(土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法 一各施設のプロトコールについて-
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・橋 敏明)
第12回	開催日	H8.12.7(土)
	世話人	昭和大学脳神経外科・松本 清
	テーマ演題	高齢者(70歳以上)の髄膜腫に対する治療
	一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況
	教育講演	良性脊髄外腫瘍の治療の問題点について…特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について…(東京都立神経病院脳神経外科・高橋 宏)
第13回	開催日	H9.4.12(土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科・大谷光弘
	テーマ演題	Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて
	一般演題	Low grade gliomaの興味ある症例
	特別講演	T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH・河上 裕)
第14回	開催日	H9.12.13(土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科・秋元治郎
	テーマ演題	神經細胞系腫瘍の臨床
	テーマ演題	再発悪性グリオーマに対する治療選択
第15回	特別講演	癌化学療法の分子標的-耐性とアボトーシス (東京大学分子細胞生物学研究所・鶴尾 隆)
	開催日	H10.4.11(土)
	世話人	東邦大学脳神経外科・柴田家門
	テーマ演題	脳室内腫瘍の治療選択
	テーマ演題	脳腫瘍(原発・再発)に対する新しい治療の試み
第16回	特別講演	変異型ウィルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療 (慶應義塾大学生理学教室・矢崎貴仁)
	開催日	H10.12.12(土)
	世話人	自治医科大学脳神経外科・篠田宗次 増沢紀男
	テーマ演題	グリオーマ治療耐性とその対策
	テーマ演題	悪性グリオーマ grade III の治療方針
第17回	特別講演	アデノ随伴ウイルス(AAV)を利用した遺伝子導入法とその遺伝子治療への応用 (自治医科大学 血液学講座・遺伝子治療研究部・小澤敬也)
	開催日	H11.4.10(土)
	世話人	東京大学脳神経外科・藤巻高光
	テーマ演題	転移性脳腫瘍とどう闘うか
	テーマ演題	ependymomaの臨床像・その他
第18回	特別講演	悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法 (熊本大学脳神経外科・河内正人)
	開催日	H11.12.11(土)
	世話人	横浜市立大学医学部附属浦舟病院脳神経外科・林 明宗
	テーマ演題	その他の稀な腫瘍 (1) 脊髄(髄内)腫瘍 (2) 母斑症(Phacomatosis)に合併する脳腫瘍
	テーマ演題	QOLを重視したグリオーマの治療
第19回	特別講演	本邦における von Hippel-Lindau 病の実態と遺伝子異常: 遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム (高知医科大学泌尿器科・執印太郎)
	開催日	H12.4.8(土)
	世話人	千葉県がんセンター脳神経外科・大里克信
	テーマ演題	小児悪性脳腫瘍の診断と治療:症例報告も含む
	テーマ演題	グリオーマに対する放射線照射範囲と照射法についての工夫:有用性と副作用
特別講演	その他、最近経験した興味ある症例について	
	特別講演	神経芽細胞腫における発がんと進展の分子機構 (千葉県がんセンター生化学研究部・中川原 章)

ニューロ・オンコロジイの会 会則 (Neuro-Oncology Conference)

第一章 総 則

- 第1条 本会は、ニューロ・オンコロジイの会(Neuro-Oncology Conference)と称する。
第2条 本会は、事務局を東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科内に設置する。

第二章 目的および事業

- 第3条 本会は、脳腫瘍における日常臨床上の問題点を討議し、脳腫瘍症例の診断と治療の向上とわが国におけるneuro-oncologyの発展を目的とする。
第4条 本会は、前条の目的を達成するため以下の事業を行う。
(1) 研究会の開催
(2) 研究会発表記録等の出版、発行
(3) 関連学術団体との連絡および協力
(4) その他、本会の目的を達成するために必要とされる事業

第三章 会員および世話人

- 第5条 本会は、会員及び賛助会員によって構成される。
(1) 会員は、本会の対象領域に関心を持つ医師および医療従事者とする。
(2) 賛助会員は本会の目的に賛同する個人又は団体とする。
第6条 会員の中から世話人を置き、本会の運営を行う。世話人会が研究会会長を選出する。
第7条 世話人の中から庶務幹事と会計幹事を置く。

第四章 世話人会

- 第8条 世話人会は世話人の2/3以上の出席(含委任状)により成立し、隨時開催される。
第9条 議決は委任状を含む世話人半数以上の同意をもって決する。

第五章 研究会の開催

- 第10条 研究会は年2回の開催とする。
第11条 研究会は会長が主催する。
第12条 研究会は各回毎”テーマ”を決め、以下の内容にて行う。
(1) 症例検討
(2) 基礎及び臨床研究
(3) 教育講演または特別講演
第13条 研究会を開催するにあたり参加費を徴収する。

第六章 会 計

- 第14条 研究会等の運営は参加費及びその他の収入をもって、これにあてる。
第15条 研究会等の収支決算は会計幹事が作成し、世話人会に報告し、承認を得る。

第七章 細 則

- 第16条 本会は日本脳神経外科学会専門医クレジット対象学会で3点が認められている。
第17条 本会則を変更する場合には、世話人会の承認を要する。
第18条 本会則は、平成12年12月9日に改訂され、同日実施される。

ニューロ・オンコロジイの会事務局(庶務幹事 久保長生)

〒162 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科内 TEL 03-3353-8111(代)

FAX 03-5269-7398

ニューロ・オンコロジイの会 世話人一覧

平成15年12月13日

世話人	施設
秋元 治朗	東京医科大学附属病院
淺井 昭雄	埼玉医科大学総合医療センター
泉山 仁	昭和大学医学部附属病院
大里 克信	千葉県がんセンター
久間 祥多	神奈川県立がんセンター
栗原 秀行	桐生厚生総合病院
篠田 宗次	自治医科大学附属大宮医療センター
渋井 壮一郎	国立がんセンター中央病院
清木 義勝	東邦大学医学部附属大森病院
高橋 弘	日本医科大学附属第二病院
坪井 康次	筑波大学医学部附属病院
長島 正	帝京大学医学部附属市原病院
西川 亮	埼玉医科大学附属病院
林 明宗	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター
菱井 誠人	順天堂大学附属順天堂医院
藤巻 高光	帝京大学医学部附属病院
宮上 光祐	駿河台日本大学病院
村垣 善浩	東京女子医科大学病院
吉田 一成	慶應義塾大学病院
久保 長生	東京女子医科大学病院

編 集 後 記

第25回ニューロ・オンコロジイの会は筑波大学臨床医学系脳神経外科 坪井康次先生が会長で主題は胚細胞腫の診断と治療で、さらに診断、治療に苦慮した症例の検討および筑波大 大根田修先生の血管新生における低酸素応答転写因子 HIF-2 α の機能解析についての教育講演が行われました。早いもので本会も25回目であり、事務局として皆様のご支援でこの会が続いていることに感謝いたしております。胚細胞性腫瘍は個人的にも大変興味を持っている腫瘍で本腫瘍の診断に関しては組織診断を行わず何とか診断法が確立できないかと研鑽しています。本号では胚細胞性腫瘍の症例のまとめと貴重な症例が報告されております。皆様の日常診療に少しはお役に立つのではないかと思います。脳腫瘍の診断と治療も少しずつ進歩がみられ、ニューロ・オンコロジイの会が何らかの貢献をしているのではと感じております。本誌も発行するにはいろいろの障害もありますが、何とかこのまま継続をしたいと思います。継続は力なりをモットーに皆様のご協力で更なる発展を図るべく努力いたしますのでよろしくご支援ください。会場は東京女子医大健保会館に移りましたが都営大江戸線若松河田駅の近くで便利だと思います。第26回は防衛医科大学脳神経外科 苗代弘先生を会長に行われます。少し明るい話題をテーマにしていただいた様です。多数の先生方のご出席をお待ちしております。

Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 13 No1.2003

2003年12月 発行

編集・発行 / ニューロ・オンコロジイの会

(編集：久保長生)

事務局 ☎162-8666

東京都新宿区河田町 8-1

東京女子医科大学 脳神経外科

Tel:03-3353-8111, Fax:03-5269-7398

E-mail: okubo@nij.twmu.ac.jp (Kubo Osami,M.D.,Ph.D)