中枢神経胚細胞腫瘍治療の基本方針

西 川 亮

Some Principles for the Treatment of Central Nervous System Germ Cell Tumors

by

Ryo Nishikawa, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Saitama Medical School

Although the optimum treatment of intracranial germ cell tumors remains controversial, there are some basic underlying principles. 1) It is important to confirm the histological type of the tumors by biopsy or extirpation. 2) The appropriate extent of surgery for germinoma still remains to be discussed. The reliability of endoscopic biopsy should be compared with the results of the definite pathology after open biopsy or extirpation of the lesion. 3) In germinoma, it is not necessary to irradiate the whole spine. A reduced-volume radiotherapy such as whole-ventricular irradiation, plus chemotherapy should replace craniospinal radiotherapy to avoid the late sequelae of large-volume radiotherapy, such as impairment of endocrinological function or neurocognitive development. Focal irradiation would lead to an increased risk of recurrence. 4) Chemotherapy alone without irradiation is not sufficient to cure germinoma patients. 5) Neoadjuvant chemo-radiotherapy followed by complete excision of the residual tumors should be considered in patients with non-germinomatous germ cell tumors.

(Received September 16, 2005 ; accepted October 31, 2005)

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

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 15 : 171-176, 2006

はじめに

中枢神経胚細胞腫瘍には多彩な組織型が含まれているが、これを3群に分ける分類が提唱されている (Table 1)¹¹⁾。この分類は、多数の症例の生存期間解析を基にした日本独自の成果である。欧米では germinoma/non-germinomatous germ cell tumor, あるいは secreting/non-secreting germ cell tumor という2群への分類が一般的であるが、これらの分類ではきめ細かな治療法の選択ができない¹²⁾。中枢神経胚細胞腫瘍の治療は、1980年以前は放射線照射が主体であったが、1980年代に化学療法が導入され治療成績が向上した。1990年代前半の治療成績

としては、5年生存率が germinoma 95%, 予後中間群約70%, 予後不良群約20%あるいはそれ以下と報告されている¹¹⁾。したがって1990年代後半からの課題は、すでに放射線照射単独によってもおよそ90%の症例が治癒可能となっている germinoma においては、治癒率を維持しつつ、治療による障害、特に放射線照射による障害を軽減すること、また予後中間群と不良群においては生存期間のさらなる延長を図ることと総括された。この課題の達成を目的として、1995年から厚生労働省がん研究助成金による研究班が組織された。2005年の時点における成果は、5年生存率において germinoma 98%, 予後中間群94%, 予後不良群64%である (松谷雅生, unpublished

埼玉医科大学脳神経外科／〒350-0495 入間郡毛呂山町毛呂本郷38〔連絡先: 西川 亮〕

Address reprint requests to: Ryo Nishikawa, M.D., Department of Neurosurgery, Saitama Medical School, 38 Morohongo, Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan

Table 1 Therapeutic classification of intracranial germ cell tumors

Group w/good prognosis
germinoma, pure
mature teratoma
Group w/intermediate prognosis
germinoma w/STGCs
immature teratoma
teratoma w/malignant transformation
mixed tumors composed mainly of
germinoma or teratoma
Group w/poor prognosis
choriocarcinoma
yolk sac tumor
embryonal carcinoma
mixed tumors composed mainly of choriocarcinoma,
yolk sac tumor, or embryonal carcinoma

data). 本稿では、この研究班の成果を踏まえたうえで、中枢神経胚細胞腫瘍治療において押さえておかなければならないポイントの幾つかについて、現時点での考え方を概説する。

中枢神経胚細胞腫瘍においては手術が必要である

いわゆる診断的照射は、組織型によってきめ細かな治療方針を選択する必要があることが認識され、また手術が十分に安全に行われるようになった現在においては、すでに過去のものである。日本脳腫瘍学会による調査によれば、日本脳神経外科学会専門医認定制度 A 項病院において、1997～2001 年までの 5 年間に行われた松果体部腫瘍手術 455 例のうちの手術死亡は 3 例 (0.7%) である (日本脳腫瘍学会による未発表データ)。これは、集計された全開頭脳腫瘍摘出手術 26,495 例における手術死亡率 0.5% とほぼ変わりがない。また、手術による組織確認を行わなかった場合、non-germinomatous germ cell tumor を germinoma と誤る率は 20～30% であり、組織診断未確認のまま治療した germinoma は、組織確認のうえ治療した germinoma よりも 10 年生存率が悪い傾向にあることも知られている¹⁰⁾。腫瘍マーカーの測定は、診断や治療方針の選択や、治療経過の判定にも重要な役割を果たす。しかし、 α -fetoprotein や human chorionic gonadotropin- β (HCG- β) が陰性でも germinoma とは限らず、immature teratoma や embryonal carcinoma、あるいはそれらを含む mixed tumor である可能性がある。Placental alkaline phosphatase¹⁹⁾ や c-Kit¹³⁾ が有意に高値である腫瘍は germinoma 成分を含んでいると考えられるが、これ

Table 2 Relapse in patients with germinomas with reducing irradiation volume (adapted from Rogers SJ, et al. 2005)

Irradiated volume	Patients	Relapse	%
Craniospinal+boost	343	13	4
Whole brain of whole ventricle+boost	278	21	8
Focal	133	31	23

らは non-germinomatous な成分の混入に関して情報をもたらすものではない。画像所見についても然りである⁷⁾。

Germinoma の手術は生検で十分か、あるいはあくまで全摘を目指すべきか

これは摘出量が予後と相関しているかどうかにかかっている。生検だけにした場合も全摘の場合も、治療成績は同様であるとの報告がある¹⁷⁾。しかし、germinoma を含む mixed tumor に対して少量の生検を行った場合に、例えば immature teratoma 成分の混入等を見逃す可能性があるが、これが実際に治療成績にどの位影響するのかについて結論を出すためには多数例の蓄積が必要であろう。最近進歩著しい神経内視鏡による生検に対しても同様の検討が必要である。中枢神経胚細胞腫瘍に対しての内視鏡生検の診断率、すなわち何箇所から生検を行ったならば十分に許容できるエラーの下に診断が下しえるか、内視鏡生検手技の危険率、また最終的には内視鏡生検で診断した症例の生存期間の評価等について、多数症例を集めた科学的なエビデンスの集積が急務である。

Germinoma に対する放射線治療の照射範囲について

—全脳照射か全脳室照射か、あるいは局所照射か—

Germinoma は放射線感受性が高いことはよく知られている。一方、放射線照射には障害の危険性があることも知られている。では、治療成績を落とさない範囲で放射線照射の範囲と線量をどこまで低減できるかという問題である。

照射方法別の治療成績について過去の文献を渉猟し解析した結果が報告されている¹⁵⁾ (Table 2)。この表をみると、まず局所照射では 23% の再発率が報告され、germinoma は局所照射では制御されないことがわかる。一般に局所照射の場合の再発は照射野外にみられることが知られていて、この腫瘍の播種を起しやすい性格を反映しているものと考えられる。前述の厚生労働省研究班の

経験においても、腫瘍辺縁から 1 cm の安全域を持たせた範囲に照射した場合の germinoma の再発率が 33.3%、腫瘍辺縁から 2 cm の安全域を持たせた範囲に照射した場合の再発率は 18.8% で、やはり局所照射では、たとえ多少のマージンを取って照射したとしても、照射野外に残存する germinoma からの再発が少なくないことが示されている（松谷雅生, unpublished data). これは、MRI 上では腫瘍の存在が検出されていなくても、内視鏡で観察すると第三脳室底などに小さな播種巣が存在することからもうなずける²⁰⁾.

一方、全脳全脊髄照射症例の再発率は 4% ときわめて少なく優れた治療効果を示している (Table 2). Germinoma に対する全脳全脊髄照射による治療成績の報告としては、例えばドイツにおける前向き多施設共同研究 MAKEI 83/86/89 を挙げることができる⁴⁾. 全脳全脊髄 30 Gy に加えて局所 15 Gy を照射した結果、5 年間 relapse-free survival は 88.8%, 5 年間 overall survival は 92.0% と報告されている. ほぼ満足すべき治療成績であろう. しかし、germinoma においては脊髄照射が必ずしも予後改善に寄与していないことは、多数例の統計学的解析によって証明されている¹⁸⁾. 脊髄照射を行わない場合、全脳照射に局所照射を追加照射した症例も、全脳室照射に局所照射を追加照射した症例も再発率に相違はなく 8% である¹⁵⁾ (Table 2). したがって、治療成績の観点からは全脳照射ではなく、大脳皮質を外して全脳室照射にまでは照射野を絞れるようである. では、全脳照射ではなく全脳室照射でとどめた場合、放射線照射による障害はどの程度低減されるのであろうか.

全脳照射による障害としては、内分泌学的障害と高次機能障害が代表的なものである. 放射線照射による内分泌学的障害の発生は古くから知られている. 小児白血病における予防全脳照射の場合の解析であるが、障害は線量に依存し、24 Gy であれば成長ホルモンの分泌障害は軽度であり、24 Gy を超えるとその障害は重くなるという報告がある⁶⁾. 全脳室照射においては、第三脳室底の漏斗陥凹等を十分に照射野に含めることが重要であるから、視床下部脳下垂体系も照射野に含まれる. したがって、内分泌学的障害を考える際には、照射野よりも線量の多寡が問題となる. 24 Gy の全脳室照射によって治療した germinoma において、治療前から存在した内分泌学的異常は改善しなかったようだが、治療によって新たに出現、あるいは悪化した障害はなかったと報告されている²⁾. ただし、この報告は全脳室照射で治療した症例数が 6 例と少なく、厚生労働省研究班による多数例の報告が俟たれる.

全脳照射による高次機能障害は、18~24 Gy の線量でも mild で遅発性ではあるが障害が出る可能性があることが報告されている. 障害は年少児ほど顕著であり、線量が少ない場合は注意力散漫と記憶力障害が主体で、高線量では認知障害を生じるとされている¹⁶⁾. 高度の認知障害であれば発見は比較的容易であるが、注意力散漫や記憶力障害を呈している場合は、それを見落とさないことが必要である. 先の MAKEI 研究では、52/56 (92.8%) が学校在学中、あるいは卒業し、35/56 (62.5%) が degree を得たので、高次機能の面でも全脳照射には問題は少ないと報告されている (ここでいう degree が大学卒業を意味するとすると相当に高い数字である) が、具体的な高次機能の検査は行われていない. 一方、全脳室照射例の報告では、WAIS 知能検査を行っても治療後の低下は認められていない²⁾¹⁴⁾. ただし高次機能については、どのような検査を行えば鋭敏に障害を検出できるか十分な検討が必要であり、また長期間にわたる追跡も重要である.

Germinoma であっても化学療法のみでは制御できない

Germinoma は化学療法にも感受性がよいことが知られている. そこで放射線照射による障害を避けるために、化学療法のみで治療を行った場合の成績はどうであろうか. 米国を中心とした国際共同研究において、bleomycin+etoposide+carboplatin による BEP 療法を 6 コース、CR を達成しない場合は途中から cyclophosphamide を加えるという方法で治療した成績が報告されている. 7/71 (9.9%) の患者が治療死したという強力な治療であったが、germinoma 症例の 82% が CR を達成している. しかし、31 カ月の追跡で 49% もの症例が再発を呈している³⁾. 日本からも同様に germinoma の 7 例を化学療法 (BEP 療法、または cisplatin+etoposide) のみで治療した結果、全例が CR を達成したが、5/7 例 (71%) が再発したと報告されている⁹⁾. 以上のように、現在の化学療法レジメンでは、放射線照射なしで germinoma を治癒させることはできない.

欧米の動向

欧米の最近の動向について紹介する. French Society for Pediatric Oncology (SFOP) と International Society of Pediatric Hematology and Oncology (SIOP) による臨床試験は、germinoma に対しては carboplatin, ifosfamide, etoposide による化学療法に局所照射 40 Gy を併用する方法

Table 3 Treatment protocol for intracranial germ cell tumors proposed by the Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group supported by the Research Grants for Cancer (12-15) from the Ministry of Health and Welfare*

Group w/good prognosis
Chemotherapy
Day 1, carboplatin 450 mg/m ²
Day 1-3, etoposide 150 mg/m ²
three courses every four weeks
Radiotherapy
starts after two courses of chemotherapy
2 Gy, 12 times, whole ventricular
Group w/intermediate prognosis
Chemotherapy
Day 1, carboplatin 450 mg/m ²
Day 1-3, etoposide 150 mg/m ²
three courses every four weeks
Radiotherapy
starts after two courses of chemotherapy
2 Gy, 15 times, whole ventricular+2 Gy, 10 times, focal boost
Salvage surgery if residual tumors are present
Additional five courses of chemotherapy every three to four months
Group w/poor prognosis
Chemotherapy
Day 1-5, ifosfamide 900 mg/m ²
Day 1-5, cisplatin 20 mg/m ²
Day 1-5, etoposide 60 mg/m ²
three courses every four weeks**
Radiotherapy
starts simultaneously with chemotherapy
2Gy, 15 times, whole brain+2Gy, 15 times, whole spine+2Gy, 15 times, focal boost (Whole brain and whole spine should be irradiated simultaneously)
Salvage surgery if residual tumors are present
Additional five courses of chemotherapy every three to four months

*, ** : refer to the supplemental note

で行われた⁵⁾。中間解析において 5 年生存率 98% (SFOP) ないし 98% (SIOP) と報告されているが¹⁾、再発症例のほとんどは脳室内播種であったために、次のプロトコールでは全脳室照射を考慮すべきであろうと考察されている。米国では Children's Oncology Group による放射線照射単独 (全脳室 24 Gy+局所 21 Gy) と放射線照射 (局所 30 Gy)+化学療法 (carboplatin, etoposide, cisplatin, cyclophosphamide) を比較するランダム化比較試験 (ACNS0232) が計画されているが、本稿脱稿の時点ではまだ実現していないようである (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/COG-ACNS0232> に概略が記載されて

いる)。いずれにせよ欧米においても germinoma に対する治療は全脳室照射+化学療法が主流となりつつある。

予後中間群・不良群に対する治療

厚生労働省研究班のプロトコールでは、予後中間群に対しては全脳全脊髄照射は必要としないが、全脳室照射に加えて腫瘍局所への追加照射が必要であり、さらに維持化学療法も必要であると規定し、予後不良群においては全脳全脊髄照射が必要で、かつ化学療法と同時に行うことと規定している (Table 3)。この治療方針は、始めに述べたような優れた治療成績の向上をもたらしたが、さらに最近の変更点として salvage surgery の導入が提案された。これは熊本大学のグループが、化学療法と放射線照射による初期治療を行った後に残存腫瘍を摘出する必要性を指摘した報告に基づいている⁸⁾。11 例の悪性胚細胞腫瘍 (予後中間群を 1 例含む) をこの方法で治療した結果、5 年生存率 90.9% という驚異的な数字が報告され、以降厚生労働省プロトコールにも取り入れられた。

課 題

今後の課題を列挙する。

- 1) Germinoma においては内視鏡手術が急速に導入されているが、その方針と役割を確立することが急務である。
- 2) 本稿では触れなかったが、HCG-β 産生 germinoma について、本当に予後中間群として扱うべきなのかどうか検討を必要とする。
- 3) 予後中間群および予後不良群においては、厚生労働省研究によって治療成績が大きく改善したが、しかし治療成績のより一層の改善が依然として課題である。照射方法や化学療法の改良、また残存腫瘍に対する salvage surgery の成績の評価が必要である。
- 4) 以上のような治療を行ったにもかかわらず、再発した腫瘍に対する治療方針については、新しい化学療法の導入も含めた検討が必要である。

Table 3 付記

* 本プロトコールは、厚生労働省研究班開始後、治療成績をフィードバックすることにより徐々に修正が加えられてきた。例えば、初期には germinoma の放射線照射を局所照射のみで行った症例があったが、照射野外の再発が少なからず発生したため全脳室に統一された。予後不良群においても、初期には予後中間群のように化学療

法を先行させる方法を採用したが、化学療法期間中に再発する症例がみられたため、放射線照射を同時に開始する方法に変更された。また、germinomaと予後中間群においては一時期、術後残存腫瘍が径2 cm以上、あるいは照射終了時点で腫瘍が消失していない場合はcarboplatin+etoposideではなくifosfamide+cisplatin+etoposideによる化学療法を行うこととしていた時期もあるが、2つの化学療法レジメンの間に治療成績に差がないことが示された結果、この規定は削除された。

＊ ＊ 放射線照射、特に全脊髄照射を同時に行うために強い骨髄抑制が出現することが多く、実際には4週間ごとに3回の化学療法を繰り返すことができない症例も少なくない。その他、播種がある場合や年少者の場合など、放射線照射方法の変更が必要な場合もある。化学療法や放射線照射には細かいノウハウもあるので、治療の実際にあたっては経験のある施設に相談することが望ましい。

本稿の要旨は、第25回日本脳神経外科コンgres総会において発表した。

文 献

- Alapetite C, Patte C, Ricardi U, Garre ML, Frappaz D, Brisse H, Kortmann R, Saran F, Nicholson J, Gaboriaud G, Calaminus G: Primary chemotherapy followed by focal irradiation for intracranial germinoma (ICG): Up-dated results of SFOP (CNS GCT-90) and SIOP (CNS GCT-96). *The First International Symposium on CNS Germ Cell Tumors*. Kyoto, September 16-19, 2003 (abstract).
- Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, Fujieda K, Miyasaka K, Sawamura Y: Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol* **20**: 857-865, 2002.
- 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. *J Clin Oncol* **14**: 2908-2915, 1996.
- Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D, Göbel U: Radiation therapy for intracranial germinoma: Results of the German Cooperative Prospective Trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* **17**: 2585-2592, 1999.
- Bouffet E, Baranzelli MC, Patte C, Portas M, Edan C, Chastagner P, Mechinaud-Lacroix F, Kalifa C: Combined treatment modality for intracranial germinomas: Results of a multicentre SFOP experience. *Br J Cancer* **79**: 1199-1204, 1999.
- Duffner PK, Cohen ME, Thomas PR, Lansky SB: The long-term effects of cranial irradiation on the central nervous system. *Cancer* **56**: 1841-1846, 1985.
- 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**: 217-226, 1994.
- 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.
- 限部俊宏, 日下康子, 城倉英史, 池田秀敏, 白根礼造, 吉本高志: 化学療法単独で治療した頭蓋内胚腫の再発. *No Shinkei Geka* **30**: 935-942, 2002.
- 松谷雅生: 脳腫瘍. 東京, 篠原出版新社, 1996, pp.281-304.
- 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.
- 松谷雅生: 胚細胞腫瘍. 山浦 晶編: 脳神経外科学大系, 13. 小児脳神経外科. 東京, 中山書店, 2004, pp.368-375.
- Miyanohara O, Takeshima H, Kaji M, Hirano H, Sawamura Y, Kochi M, Kuratsu J: Diagnostic significance of soluble c-Kit in the cerebrospinal fluid of patients with germ cell tumors. *J Neurosurg* **97**: 177-183, 2002.
- 西川 亮, 松谷雅生: 松果体胚細胞腫瘍患者の高次機能. 認知神経科学 **5**: 165-169, 2003.
- Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH: Radiotherapy of localized intracranial germinoma: Time to sever historical ties? *Lancet Oncol* **6**: 509-519, 2005.
- Roman DD, Sperduto PW: Neuropsychological effects of cranial radiation: Current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **31**: 983-998, 1995.
- 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.
- Shikama N, Ogawa K, Tanaka S, Toita T, Nakamura K, Uno T, Ohnishi H, Itami J, Tada T, Saeki N: Lack of benefit of spinal irradiation in the primary treatment of intracranial germinoma: A multiinstitutional retrospective review of 180 patients. *Cancer* **104**: 126-134, 2005.
- Shinoda J, Yamada H, Sakai N, Ando T, Hirata T, Miwa Y: Placental alkaline phosphatase as a tumor marker for primary intracranial germinoma. *J Neurosurg* **68**: 710-720, 1988.
- Wellons JC 3rd, Reddy AT, Tubbs RS, Abdullatif H, Oakes WJ, Blount JP, Grabb PA: Neuroendoscopic findings in patients with intracranial germinomas correlating with diabetes insipidus. *J Neurosurg* **100**: 430-436, 2004.

要 旨

中枢神経胚細胞腫瘍治療の基本方針

西川 亮

中枢神経胚細胞腫瘍治療におけるポイントを概説した。①組織型確認のため手術は必須である。②Germinoma の手術は生検で十分かどうかについて、特に内視鏡の普及に対応した検討が急務である。③Germinoma の術後治療は、全脳室照射に化学療法を併用する方向に向かっている。脊髄照射は不要である。全脳照射でも治療させることができるが、放射線障害の可能性が否定できない。局所照射では高率に再発する。④Germinoma であっても化学療法単独では再発する。⑤予後中間群と不良群に対しては、初期治療後の残存腫瘍に対して salvage surgery を行うことによって治療成績が改善される可能性が示された。

脳外誌 15 : 171-176, 2006

脳神経外科ジャーナル

次号予告

第 15 巻 第 4 号 2006 年 4 月

本誌 15 巻 4 号は、第 26 回日本脳神経外科コンgresプログラムおよび抄録となります。
学会当日は抄録号は改めて用意いたしませんので本誌 4 号を持参して下さい。

脳神経外科ジャーナル

次々号予告

第 15 巻 第 5 号 2006 年 5 月

特別寄稿

予防的脳神経外科手術の overview : 医師の視点 東北大学大学院 森 悦 朗

総 説

情報誘導によるグリオーマ手術..... 東京女子医科大学大学院 村垣 善浩, 他

頭蓋咽頭腫 : 治療法の選択と長期成績 名古屋大学大学院 齋藤 清, 他

頭蓋底髄膜腫の治療オプションとピットフォール

— 自然経過, 生物学的特性をふまえて — 金沢大学大学院 長谷川光広, 他

原 著

ラトケ嚢胞の長期治療成績と治療方針の検討 山形大学 竹村 直, 他

症例報告

眼窩部頭蓋骨海綿状血管腫の 1 例 日本大学 佐藤 祥史, 他

Traumatic trigeminal-cavernous fistula の 1 例 那覇市立病院 百次 仁, 他

編集の都合上内容が若干異なる場合がありますのでご了承ください。