頭蓋内胚細胞腫の治療

—世界と日本—

西川 亮

埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科

Treatment of Central Nervous System Germ Cell Tumors : Global Stream and Japan

Ryo Nishikawa, M.D.

Department of Neuro-Oncology/Neurosurgery, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University

Central nervous system germ cell tumors (CNSGCT) are more common in eastern Asia, and especially, the Japanese experience with CNSGCT has been leading the understanding and treatment of this disease. However, other countries such as the USA, Europe, and Korea have been performing clinical studies recently. The treatment strategy for germinoma is somewhat converging into the most advanced Japanese regimen. On the other hand, the basic understandings of treatments for non-germinomatous GCTs in the USA, Europe, and Japan, are still far different. We would need mutual understanding for real progress in the treatment of this rare disease in the future.

(Received February 17, 2015 ; accepted February 25, 2015)

Key words : germ cell tumor, chemotherapy, radiotherapy
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 24 : 445-451, 2015

はじめに

頭蓋内胚細胞腫 (germ cell tumor : GCT) はわが国をはじめとする東アジアに頻度が高い小児脳腫瘍である。これまでわが国がその病態解明や治療成績において世界をリードしてきたといっても過言ではない。しかし一部を除く諸外国のみならず国内においても、その成果が広く十分に理解されているとは言い難い。

2014 年 5 月の日本脳神経外科コンgres総会において、筆者はこの頭蓋内胚細胞腫における①厚生労働科学研究費補助金松谷班の研究成果と、②国際的な治療研究の動向、そして③国際コンセンサス形成の試みについて紹介した。①と③は論文未発表あるいは投稿中であるの

で、本稿では②国際的な治療研究の動向について解説する。

Germinoma においては、先験的な松谷班の治療方針に向かって世界的な治療方針が収斂しつつあることがわかる一方、non-germinomatous GCT においては、治療方針のみならず分類・病態の理解からも各国のコンセンサス形成に至る道のりは依然として遠い。

わが国における治療研究

厚生労働省科学研究費補助金による松谷班は 1995 年度からスタートし、2003 年までに 223 例の頭蓋内胚細胞腫を登録した (Fig. 1)。この当時の治療プロトコルは

連絡先：西川 亮，〒350-1298 日高市山根 1397-1 埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科

Address reprint requests to : Ryo Nishikawa, M.D., Department of Neuro-Oncology/Neurosurgery, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University, 1397-1 Yamane, Hidaka-shi, Saitama 350-1298, Japan

Fig. 1 The Matsutani study started in 1995 as a Health and Labor Science Research Grant study, and ended in 2003

Fig. 2 The treatment protocols of the Matsutani study

CARE: carboplatin+etoposide, RT: radiotherapy, Ext L: extended local irradiation, L: local irradiation, ICE: ifosfamide+cisplatin+etoposide, WB: whole brain irradiation, WSP: whole spine irradiation, Intermed.: intermediate prognosis group, Malign.: poor prognosis group

治療のタイミングなどに微修正が繰り返されているが、大筋は以下のとおりである³⁾。

1) 頭蓋内胚細胞腫を組織型により予後良好群、予後中間群、予後不良群の3群に大別する²⁾。つまり手術により組織確認をすることが原則で、腫瘍マーカー値は分類等には考慮しない。ただし例外として、HCGあるいはAFPがそれぞれ2,000 mIU/ml, 2,000 ng/ml 以上の場合には組織診断なしでも予後不良群として治療を開始してよいとした。

2) Germinoma には、carboplatin+etoposide による化学療法に、松果体とトルコ鞍を両方含む拡大局所照射(現在は全脳室照射) 24 Gy を併用する (Fig. 2)。

3) 予後中間群においては、放射線照射の線量を上げるとともに、化学療法の強度も上げる。

4) 予後不良群においては、全脳脊髄照射を行い、さらに化学療法を ifosfamide+cisplatin+etoposide (ICE)

に変更し強度を上げる。

さて、欧米ではどうだろうか。

欧米における治療研究

① 北米グループ

Children's Oncology Group (COG) が治療研究を行っている。これはまず non-germinomatous GCT (NGGCT) に対して ACNS0122 試験, germinoma に対して ACNS0232 試験を立ち上げそれぞれ終了となった後に、新しく ACNS1123 試験が現在進行中である。

ACNS0122 試験は NGGCT に対して行われたが、組織が germinoma でも、あるいは組織未確認でも、HCG が 50 IU/dl (=500 mIU/ml) あるいは AFP が 10 ng/ml を越えた場合は NGGCT とみなして登録適格とした。このように微妙な違いはあるが、基本的には NGGCT が対象

Fig. 3 Protocol schema of the ACNS0122 study, by courtesy of Dr. Keita Terashima

CR : complete response, PR : partial response, SD : stable disease, PD : progressive disease

であるから、松谷班における予後中間群と予後不良群を併せた症例群が対象と考えるとよいことになる。治療法は、まず carboplatin+etoposide と ifosfamide+etoposide の交代レジメンによる導入化学療法を行い、腫瘍が残存した場合には second-look surgery を行った (Fig. 3)。また、導入化学療法によって、あるいはさらに second look surgery によってでも、腫瘍が消失したら放射線照射であるが、照射線量は全脳脊髄照射 36 Gy+局所 18 Gy である。したがって、松谷班の治療方法と比べると予後中間群に対しては放射線照射の範囲が広く線量も多くなる可能性がある。そして、もし腫瘍が残っている場合には、地固めに high-dose 化学療法を追加するという方法を探索した (Fig. 3)。この最後の部分、腫瘍が導入化学療法によっても second-look surgery によっても消失しない場合に放射線照射ではなく high-dose chemotherapy を行うという考え方は独特である。結果は未発表である。

ACNS0232 は germinoma が対象の研究で、放射線照射単独群と化学療法併用放射線照射群を比較する試験であ

る (Fig. 4)。Table 1 は各群の放射線照射範囲と線量を示したものである。少々わかりにくいだが、放射線照射単独群 (Regimen A) の場合の照射野は通常 (Local disease) 全脳室 24 Gy+局所 (Involved Field) 21 Gy と、これも松谷班と比べると線量が多い (局所線量は 55 Gy に達する)。一方化学療法先行群 (Regimen B) では carboplatin+etoposide の化学療法で CR の場合には局所照射 30 Gy のみとなる。松谷班の germinoma では化学療法併用で放射線照射は全脳室照射であるから、今度は照射範囲が狭い。

この試験は実際の患者登録はきわめて不調で早期中止となった。放射線照射単独と化学療法+放射線照射併用を比較することはきわめて重要なコンセプトだと考えるが、一方 COG の次の研究における germinoma のプロトコルには放射線照射単独群がないこと (後述) から想像すると、おそらく放射線照射単独治療をコントロール群に掲げたことが登録不調の原因と考えたのかもしれない。

Fig. 4 Protocol schema of the ACNS0232 study, by courtesy of Dr. Keita Terashima

Table 1 Radiation dose and fields of the ACNS0232 study, by courtesy of Dr. Keita Terashima

Regimen A (radiotherapy alone)

Staging	Large field		Boost field		Total dose (Gy)
	Volume	Dose (Gy)	Volume	Dose (Gy)	
Local	Ventricular	24	Involved Field	21	45
Occult multifocal	Ventricular	24	Involved Field	21	45
Disseminated	Craniospinal	24	Involved Field	21	45

Regimen B (chemotherapy and radiotherapy)

Response	Chemotherapy cycles	Staging	Large field		Boost field		Total dose (Gy)
			Volume	Dose (Gy)	Volume	Dose (Gy)	
CR (Complete Response)	2	Local	IF (Involved field)	30	None	0	30
		Disseminated	Craniospinal	21	IF	9	30
		Occult multifocal	Ventricular	21	IF	9	30
CR or MRD (Minimal Residual Disease)	4	Local	IF	30	None	0	30
		Disseminated	Craniospinal	21	IF	9	30
		Occult multifocal	Ventricular	21	IF	9	30
PR (Partial Response)	4	Local	Ventricular	24	IF	21	45
SD (Stable Disease)		Disseminated	Craniospinal	24	IF	21	45
PD (Progressive Disease)		Occult multifocal	Ventricular	24	IF	21	45

Fig. 5 Protocol schema of the germinoma part of the ACNS1123 study, by courtesy of Dr. Keita Terashima

その「次の研究」すなわち現在走っている臨床研究は ACNS1123 である。これは NGGCT と germinoma のそれぞれを対象としている。NGGCT ではやはり化学療法を先行させて CR になれば、あるいは PR 以上の場合に second look surgery を行ってそれで CR になった場合も、いずれも放射線照射を行う、というのは先行する ACNS0122 と同様である。しかし、今回は全脳脊髄ではなく全脳室 30.6 Gy+局所 boost 23.4 Gy となった。そして導入化学療法によって CR にならず second look surgery によっても CR にならなかった場合は off protocol となっている（図省略）。化学療法は carboplatin+etoposide と ifosfamide+etoposide を交互に行うものである。以上の治療法は松谷班の中間群あるいは予後不良群とは依然として隔たりがある。たとえば、化学療法が放射線照射と同時に先行である点、予後不良群でも全脳脊髄照射を行わない点（off protocol としてカバーするのかもしれないが）あたりが大きく違う。ただ欧米では、disseminated disease である場合には全脳脊髄照射とする傾向がある。Disseminated disease は腰椎穿刺で髄液を採取し細胞診で判定する。

ACNS1123 の germinoma 部分のプロトコルは Fig. 5 のようである。今回は放射線照射単独という治療法は

消滅し、すべて化学療法先行から始まる治療法となった。化学療法によって CR になれば全脳室 18 Gy+局所 12 Gy、CR にならなければ、前回と同様に可能であれば second look surgery を行う。そしてこの second look surgery によって viable な腫瘍細胞が認められれば off protocol となる。成熟奇形腫であった場合、あるいは viable な腫瘍細胞が認められなかった場合は、CR と判断し、先ほどと同じ全脳室 18 Gy+局所 12 Gy の放射線照射となる。さらに、導入化学療法によって CR にはならなかったが松果体では 1 cm を超え 1.5 cm 以下、neurohypophyseal では 0.5 cm を超え 1.5 cm 以下の腫瘍が残ったという場合には、「やや」治療抵抗性ということになり放射線照射の全脳室線量が 24 Gy となるというきめの細かさである。

松谷班のプロトコルとの違いは、化学療法を放射線照射に完全に先行させること、化学療法で CR であれば全脳室 18 Gy に下げること（局所の boost は 12 Gy で行うが）、そして germinoma でも second look surgery を行い、viable な腫瘍が観察された場合は治療抵抗性として、おそらく化学療法の intensity を上げるか、全脳脊髄照射を行うか、いずれにせよ off protocol とする、といった点である。だいぶ違うようではあるが、基本は化学療法+

Fig. 6 Protocol schema of the SIOP GCT 96 study (Modified from reference 4)

Fig. 7 Protocol schema of the SIOP GCT-II study, by courtesy of Dr. Keita Terashima

放射線照射であり，放射線照射は全脳室照射という点は共通していて，見方によってはだいぶ似てきたともいえる。

② ヨーロッパグループ

ヨーロッパでは International Society of Paediatric Oncology (SIOP) が治療研究を行っている。彼らの最初の臨床試験は CNS GCT 96 と呼ばれる。これは germinoma に対する試験と NGGCT に対する試験に分かれ

る。Germinoma に対する試験は次の 2 つのポイントがある。

1) 髄液細胞診あるいは MRI によって播種のある metastatic germinoma と播種のない non-metastatic germinoma に分類する。

2) どちらも放射線照射対化学療法併用放射線照射を比較する試験である。

放射線照射単独群の照射範囲と線量は全脳全脊髄 24 Gy + 局所 boost 18 Gy である。化学療法は carboplatin +

etoposide と ifosphamide+etoposide の交替療法で、加える照射は non-metastatic germinoma では 40 Gy の局所照射であり、metastatic germinoma では照射単独群と同じ線量、照射範囲である (Fig. 6)。すなわち、全脳脊髄照射対化学療法局所照射の比較試験であり、次の SOIP 試験とも、また松谷班の治療方法ともだいぶ様相を異にする。また、細胞診・MRI によって metastatic/non-metastatic に分類する点も耳新しいが、松谷班では基本的に germinoma は脊髄播種を起こすことはきわめてまれであるという認識に立っている (松谷 personal communication)。またわが国からであるが、germinoma では脊髄照射は生存期間延長に寄与していないという報告がある⁴⁾。さて、この CNS GCT 96 は結果が発表されている。全脳脊髄照射の全生存が優れているが、化学療法併用照射と有意の差は出ていない。詳細は論文を参照されたい¹⁾。

これを受けて行われている GCT-II の germinoma に対する臨床試験では、放射線照射単独治療は姿を消し、化学療法先行で CR の場合の照射は全脳室 24 Gy となった (Fig. 7)。すなわち、化学療法を先行すること以外は、かなり松谷班プロトコルに近づいてきたといえるのではないだろうか。

まとめ

今回は詳述することができなかったが、韓国も本疾患としては大規模な試験を行っている。米国、欧州、そし

て韓国が着々と臨床試験を進めている中で、わが国はもっと自らの経験や理論を声を出して主張し、同時に彼らの意見にも耳を傾け、地球規模での治療の進歩に貢献することを考えるべきである。わが国が、本疾患の治療における先進国として、きちんと責任を果たす仕事ができているのかどうか、実は甚だ心許ない。

COI: 著者は原稿料・講演料を MSD, エーザイ, 中外製薬, ノーベルファーマから受け、Roche の advisory board に就任しています。

文 献

- 1) Calaminus G, Kortmann R, Worch J, Nicholson JC, Alapetite C, Garrè ML, Patte C, Ricardi U, Saran F, Frappaz D: SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol* 15: 788-796, 2013.
- 2) 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.
- 3) 西川 亮: 中枢神経胚細胞腫瘍治療の基本方針. 脳外誌 15: 171-176, 2006.
- 4) 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.

要 旨

頭蓋内胚細胞腫の治療

—世界と日本—

西川 亮

頭蓋内胚細胞腫はわが国にその頻度が高く、これまで病態の理解や治療成績もすべてわが国が世界をリードしてきたといって過言ではない。しかし欧米、そして最近では韓国が着々と臨床試験を組み立てて結果を出してきている。本稿では特に米国と欧州の臨床試験の流れをたどり、先験的なわが国の治療方針に収斂しつつある germinoma 治療と、いまだ病態の理解や治療方針に隔たりのある non-germinomatous GCT の治療方法について考察する。

脳外誌 24: 445-451, 2015