原著

縦隔悪性胚細胞性腫瘍に対する 術前放射線同時併用化学療法 of 検討

南和歌山医療センター胸部・心臓血管外科¹⁾, 和歌山県立医科大学第1外科²⁾

粉川 庸三¹⁾²⁾ 尾浦 正二²⁾ 平井 一成²⁾

吉増 達也²⁾ 岡村 吉隆²⁾ 山本 修司¹⁾

金子 政弘¹⁾ 木下 貴裕¹⁾

A Study of Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Mediastinal Malignant Germ Cell Tumor

Yozo KOKAWA¹⁾²⁾, Shoji OURA²⁾, Issei HIRAI²⁾,
Tatsuya YOSHIMASU²⁾, Yoshitaka OKAMURA²⁾, Shuji YAMAMOTO¹⁾,
Masahiro KANEKO¹⁾ and Takahiro KINOSHITA¹⁾

*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,
National Hospital Organization Minami Wakayama Medical Center¹⁾
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Wakayama Medical University²⁾*

縦隔悪性胚細胞性腫瘍は極めて予後不良な疾患である。近年、術前化学療法によって、良好な結果が得られるようになったが未だ満足できるものとはいえない。当科では、画像所見と腫瘍マーカーにて悪性胚細胞性腫瘍と診断し、術前放射線同時併用化学療法 (CDDP (シスプラチン) 100mg/m², VP-16 (エトポシド) 200mg/m²を2コース, 放射線照射60Gy) を施行後、縦隔腫瘍切除術を行い、術後に同一レジメンの化学療法を2コース追加する方針で治療を行っている。以上のプロトコールに準じて治療を行った3症例においては、全症例でviable cellは認められず、組織学的完全効果が得られた。副作用もG-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) 製剤や制吐剤で対応可能であり、縦隔悪性胚細胞性腫瘍に対する術前放射線同時併用化学療法は有望な治療選択肢になりうる可能性が示唆された。

索引用語: 胚細胞性腫瘍 (germ cell tumor), 卵黄嚢腫瘍 (yolk sac tumor), 縦隔 (mediastinum), 放射線療法 (radiation), 化学療法 (chemotherapy)

緒 言

縦隔悪性胚細胞性腫瘍は適切な治療が行われなければ、極めて予後不良な疾患である。シスプラチンを用いた術前化学療法が導入され、5年生存率は50%と改善されてきたが¹⁾, まだ十分とはいえない。当科においては縦隔悪性胚細胞性腫瘍に対し、術前に放射線同時併用化学療法を行い、良

好な結果を得ており、その有効性を報告する。

対 象

1999年から2004年までに、当科で経験した縦隔胚細胞性腫瘍3例。いずれも術前の腫瘍マーカー (AFP (α -fetoprotein) もしくはhCG (human chorionic gonadotropin)) が高値であり、画像所見と合わせ、生検術を行わず、臨床診断にて縦隔

Fig. 1 Chest CT on admission showed a 7×5 cm tumor in the superior anterior mediastinum.

Fig. 2 Post concurrent chemoradiotherapy chest CT showed the tumor reduced to 30%.

胚細胞性腫瘍と診断し、治療を開始した。

方 法

当科では1999年から悪性胚細胞性腫瘍に対し、以下の術前放射線同時併用化学療法を施行している。化学療法は、シスプラチンを $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 、エトポシドを $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ をそれぞれday 1～5に4週毎に2コース、同時併用で放射線療法を縦隔に 60Gy 照射する。2コース終了後、4週目に腫瘍摘出術を行い、術後同一レジメンにて2コースの化学療法を追加する。

症例提示

症 例：26歳，男性。

検診にて胸部異常陰影を指摘され、精査目的にて当科受診。胸部CT検査にて不均一に造影される前縦隔腫瘍を認めた（Fig. 1）。腫瘍マーカーは

AFPが $23,886\text{ng}/\text{ml}$ と高値で、hCGは正常範囲内であった。画像所見と血液データ所見から生検は行わずに、縦隔悪性胚細胞腫瘍と診断し、当科のプロトコールに準じ、治療を開始した。治療経過と共にAFPは急速に低下し、術前には $31.1\text{ng}/\text{ml}$ となった。術前補助療法後の胸部CT検査にて腫瘍の縮小率は30%であり、partial response (PR)と判定した（Fig. 2）。副作用はgrade 2の白血球減少と悪心を認めたのみで、G-CSF製剤、制吐剤にて対応可能であった。胸骨縦切縦隔腫瘍切除術を施行した。病理組織結果ではviable cellを認めず、組織学的完全効果（Ef. 3）と判定した。術後化学療法を2クール施行し、術後5年9カ月経過した現在、再発、転移の徴候は認めていない。

結 果

今回、検討した3症例は年齢が26～29歳の男性であった。初診時のAFPは 393.4 から $23,886\text{ng}/\text{ml}$ と全例で高値であった。hCGは1例で $22.4\text{mIU}/\text{ml}$ と高値であったが、残り2例は正常範囲内であった。術前治療の結果、全例でAFP、hCGはともに減少し、腫瘍の縮小は1例にPRを得たが、2例はstable disease (SD)であった。手術は症例3で左腕頭静脈の合併切除を行ったが、全例に胸骨縦切開による縦隔腫瘍切除術を術中・術後合併症なく行い得た。組織学的判定では全例にEf. 3を得ることができた（Table 1）。

副作用としてはgrade 2、3の白血球減少とgrade 2の悪心を認めたが、G-CSF製剤と制吐剤にて対応可能であった（Table 2）。

遠隔成績では3例のフォローアップ期間は23カ月、36カ月、69カ月と短いものの、全例、無再発生存しており、AFP、hCGの再上昇も認めていない（Table 3）。

考 察

縦隔悪性胚細胞性腫瘍は比較的稀で悪性度の著明な疾患である。隣接臓器への圧迫もしくは浸潤による間接症状がなければ無症状である。そのため偶然撮影された胸部X線写真で進行した状態で発見されることが多い。これらのため予後は不良である²⁾³⁾。

Table 1 Results of concurrent chemoradiotherapy.

	case 1	case 2	case 3
Gender/age	male/26	male/29	male/27
AFP (ng/ml) :pre-CCRT	35178	393.4	7519.0
post-CCRT	31.1	5.7	17.2
hCG (mIU/ml) :pre-CCRT	<0.5	22.4	<0.5
post-CCRT	<0.5	1.7	<0.5
Clinical response (RECIST)	30%(PR)	0%(SD)	12%(SD)
Pathological response	Ef.3	Ef.3	Ef.3

CCRT:concurrent chemoradiotherapy,
AFP: α -fetoprotein, hCG:human chorionic gonadotropin,
RECIST:Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Table 2 Side effects of concurrent chemoradiotherapy.

Side effect (grade)	case 1	case 2	case 3
leukocytopenia	2	3	3
nausea and vomiting	2	2	2

Table 3 Prognosis and tumor markers level at present.

	case 1	case 2	case 3
Follow up time (months)	69	36	23
Outcome	Alive	Alive	Alive
AFP (ng/ml)	2.2	2.9	3.4
hCG (mIU/ml)	<0.5	0.7	<0.5

悪性胚細胞性腫瘍の治療として以前は切除手術単独や切除手術後に補助化学療法が行われてきたが、長期生存は得難く予後不良であった。しかし近年、シスプラチンを中心とした術前化学療法を施行後に、切除手術が行われるようになり治療成績が劇的に改善してきており、悪性胚細胞性腫瘍に対する術前化学療法の有効性は論を待たない¹⁾⁴⁾。

一方、放射線療法の意義については、無効とするもの²⁾⁵⁾と有効であったとするもの⁶⁾⁷⁾がある。症例数が少ないため、統一した見解には至っていない。

われわれが集めた本邦の悪性胚細胞性腫瘍の一つである卵黄嚢腫瘍の報告例を Table 4 に示す^{6)8)~29)}。現在一般的に行われている治療法である術前化学療法後に切除した例は45例で、うち8例に死亡例が認められた。また術前に放射線同時併用化学療法を施行した例は自験例を含め4例であり、ともに生存している。

術前補助療法の効果と予後の関係をみた場合、術前化学療法後に手術し、切除した検体が壊死組

Table 4 Result of therapy for mediastinal yolk sac tumor in Japan (1983-2004 year).

therapy	alive	death
operation alone	2	1
operation $\rightarrow$ chemotherapy	10	14
chemotherapy $\rightarrow$ operation	37	8
concurrent chemoradiotherapy $\rightarrow$ operation	4	0

Table 5 Clinical comparison between prognosis with and without viable cell after induction therapy.

	alive	death
viable cell(+)	19	7
viable cell(-)	15	0

織もしくは奇形腫ならば有意差をもって予後が良いという報告もあるように³⁰⁾³¹⁾、本邦の報告例においても、死亡例は切除組織中にviable cellが存在した症例で、viable cellのなかった15例は全例が生存している (Table 5)。

以上より、術前補助療法が重要であり、さらにその術前補助療法はより強力にすべきであり、viable cellをなくすことが予後の向上に寄与する可能性が考えられた。そのためには1) 化学療法のdose-escalation, 2) 放射線療法の追加が望まれる。dose-escalationとしては末梢血幹細胞移植を用いた超大量化学療法がある。しかし、高率な副作用死の報告や³²⁾、通常の化学療法と有意差はないとする報告もあるが、2次性の白血病の発生などが報告されており³³⁾、若年患者の多い本疾患では看過できない問題である。それ故、われわれは超大量化学療法の適応として、術前化学療法で縮小効果が不十分な症例や腫瘍マーカーの低下は認められるも正常化しない症例、もしくは術前化学療法が極めて有効であったが再発した症例を考えている。一方、放射線同時併用化学療法を用いた悪性胚細胞性腫瘍の治療報告はほとんどないが、すでに肺癌で標準治療になりつつあり、副作用も軽度で術前治療として適当であることを考え、本療法を行うことにした。この結果、全例で有効であり、順調な経過をたどっている。

われわれの経験した症例は3例と少ないものの、全例に生存が得られた。術前放射線同時併用

化学療法は副作用も十分対応可能なものであり、今後、縦隔胚細胞性腫瘍に対する有効な治療法となるものと思われた。

参考文献

- Nichols CR, Saxman S, Williams SD, et al: Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 65:1641-1646, 1990
- 野崎美和子, 三橋紀夫, 前原康延他: 上大静脈症候群で発症したYolk Sac Tumorの1例. *癌の臨* 29:143-146, 1983
- 梅本真三夫, 斉藤幸人, 今村洋二他: 前縦隔原発胚細胞性腫瘍 (GCT) に対するstrategyの検討. *日胸臨* 56:713-720, 1997
- 吉竹 毅, 鈴木 毅, 糸山進次: 縦隔原発胚細胞性腫瘍. *日胸臨* 56:699-706, 1997
- 門倉光隆, 加瀬昌弘, 山本記顕他: 縦隔Yolk Sac Tumorの1手術例. *肺癌* 26:333-338, 1986
- 長坂不二夫, 梅沢久輝, 工藤哲也他: 完全摘出後, 早期に再発し死亡した縦隔原発卵黄囊腫瘍の1例. *日大医誌* 56:210-215, 1997
- 西村 理, 大畑正昭, 大森一光他: 前縦隔非セミノーマ型胚細胞性腫瘍に対する治療戦略—特にinduction chemoradiotherapyについて—. *日胸臨* 56:721-726, 1997
- 渡辺 敦, 佐々木昭彦, 岩城宏之他: 前縦隔原発非セミノーマ性胚細胞腫瘍の1例. *胸部外科* 53:1052-1054, 2000
- 武田守彦, 木村啓二, 円谷智夫他: 術前化学療法が奏効した縦隔原発卵黄囊腫瘍の1例. *呼吸* 16:1094-1099, 1997
- 中島隆之, 石橋和幸, 菰田研二他: 術前化学療法により根治術が可能になった巨大な縦隔原発yolk sac tumorの1例. *日胸外会誌* 42:1203-1207, 1994
- 橋 秀雄, 迎山恭臣, 山岸洋之他: 前縦隔原発卵黄囊腫瘍の1例. *日呼外会誌* 8:491-496, 1994
- 福島松郎, 対馬敬夫, 伊藤幹也他: 術前化学療法が有効であった縦隔原発卵黄囊腫瘍の2切除例. *肺癌* 35:195-202, 1995
- 渡辺俊一, 下川新二, 田畑伝次郎他: 胸骨横断両側開胸により切除したYolk Sac Tumorの1例. *胸部外科* 48:589-591, 1995
- 秋山靖人, 近藤治男, 木村 秀他: 術前化学療法後切除した縦隔原発Yolk Sac Tumorの1例. *肺癌* 35:55-60, 1995
- 松尾敏弘, 白日高歩, 川原克信他: 縦隔原発のYolk Sac Tumorの1例. *胸部外科* 49:1110-1113, 1996
- 藤田昭久, 大淵俊朗, 森川利明他: BEF療法 (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin) 6コース後に切除を行った縦隔原発卵黄囊腫瘍の3例. *癌と化療* 23:1981-1984, 1996
- 寺島秀夫, 斉藤昌弘, 高橋雄大他: 縦隔卵黄囊腫瘍におけるリンパ節郭清の必要性について. *胸部外科* 50:826-828, 1997
- 小林優子, 木田史朗, 永沼久夫他: 化学療法後に切除し得た縦隔原発のYolk Sac Tumorの1例. *北海道勤医協誌* 24:23-27, 1997
- 藤山理世, 大西 尚, 多田公英他: 血液透析を併用し化学療法を施行した卵黄囊腫瘍の1例. *神戸病紀* 37:111-115, 1998
- 川口晶子, 岩淵勝好, 池原瑞樹他: 縦隔原発非セミノーマ性胚細胞腫瘍の1例. *山形済生館医誌* 23:74-80, 1998
- Masatoshi Omata, Mitsunori Hino, Yoshiharu Ohaki, et al: Mediastinal yolk sac tumor in woman. *Int J Clin Oncol* 4:248-252, 1999
- 高橋伸宜, 岩神真一郎, 蓮沼紀一他: 縦隔原発胚細胞性腫瘍に急性巨核芽球性白血病を合併した1例. *肺癌* 39:1017-1023, 1999
- 吉本寿美, 足立尚登, 請園なぎさ他: 縦隔原発胚細胞性腫瘍に対する治療開始後早期に急性白血病を発症した1例. *小児がん* 37:210-213, 2000
- 宮川明子, 坂部秀明, 中島滋美他: 赤白血病を合併した縦隔原発胚細胞性腫瘍の1症例. *内科医会誌* 12:501-505, 2000
- 岩丸有史, 小山孝彦, 神山育男他: Klinefelter症候群に合併した縦隔原発germ cell tumor, combined typeの1例. *日呼外会誌* 15:28-32, 2001
- 溝淵輝明, 馬場雅行, 吉田成利他: α -fetoprotein産生縦隔未熟奇形腫の1例. *日臨外会誌* 62:1409-1412, 2001
- 浦上年彦, 斉藤雄史, 佐竹 章: 化学療法, 放射線療法併用により治癒した縦隔原発yolk sac tumor併合奇形腫の1例. *日臨外会誌* 62:1413-1416, 2001

- 28) 石橋洋則, 下山武彦, 赤松秀樹他: 縦隔原発の巨大悪性胚細胞性腫瘍の1例. 胸部外科55: 815-818, 2002
 - 29) 伊藤宏之, 中山治彦, 荒井宏雅他: 末梢血幹細胞移植(PBSCT)併用大量化学療法後に切除し, 腫瘍マーカーが正常となった前縦隔胚細胞性腫瘍の一例. 日呼外会誌16: 548-553, 2002
 - 30) Vuky J, Bains M, Bacik J, et al: Role of post-chemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. J Clin Oncol 19: 682-688, 2001
 - 31) Kesler KA, Rieger KM, Ganjoo KN, et al: Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: the influence of post chemotherapy pathology on long-term survival after surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 118: 692-701, 1999
 - 32) Lamper H, Dearnaley DP, Price A, et al: High dose carboplatin and etoposide for salvage chemotherapy of germ cell tumors. Eur J Cancer 31: 717-723, 1995
 - 33) Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP, et al: Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. J Clin Oncol 16: 3386-3391, 1998
-