放射線照射にて消失し、6年後に脳室内腫瘍にて再発した Germinoma の1例

飛驒 一利・会田 敏光・阿部 弘

Recurrent Germinoma Successfully Treated with Cisplatin

Case Report

Kazutoshi HIDA, Toshimitsu AIDA and Hiroshi ABE

Department of Neurosurgery, Hokkaido University, Sapporo

Abstract

A 23-year-old male with a suprasellar germinoma was initially treated with local irradiation, and the tumor completely disappeared. Three months later, he complained of pain in the left thigh. Myelography revealed multiple spinal metastases at the Th5 to Th8 and Th11 to L5 levels. The tumors were removed through a laminectomy, and the histopathological diagnosis was typical germinoma. Whole spinal irradiation was administered postoperatively. Neurological examination on discharge revealed no abnormality other than hypalgesia over the left L5 segment. Six years later, tumor was found in the lateral ventricles. The human chorionic gonadotropin (HCG) and HCG β subunit levels were markedly elevated in both serum and cerebrospinal fluid (CSF). Irradiation considerably decreased the size of the tumor but did not completely eradicate it. Subsequent chemotherapy with cisplatin resulted in complete disappearance of the intraventricular tumor, as evidenced by computed tomography (CT). The serum and CSF levels of HCG and HCG β subunit were well correlated with the tumor size, as shown by CT. The authors emphasize the curative potential of cisplatin in the treatment of recurrent germinoma.

Key words: germ cell tumor, germinoma, cisplatin, radiation therapy

I はじめに

頭蓋内 germ cell tumor の再発例の予後は不良であり、その治療に苦慮するところである。今回我々は、初回鞍上部 germinoma の診断にて放射線照射を行い CT 上腫瘍の消失を認め、6年の経過にて脳室内に塊状に腫瘍の再発を認めた1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

＜患者＞ 23才、男性

主訴：頭痛、物忘れ

既往歴：3才時ジフテリア、5才時結核

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1979年5月頃、口渇、多飲、多尿にて発症し、しだいに全身倦怠感、食欲の低下、脱毛などが出現してきた。以後3ヵ月間で体重が9kg減少し、8月より1日2回程度の嘔吐を認めるようになり、10月8日当院内科に入院した。入院時、CT scanにて鞍上部に増強像を認め(Fig. 1 left), 11月1日当科外来を受診した。この際神経学的には異常なく、血管撮影および気脳写を施行し、鞍上部 germinoma の疑いにて総線量4480 rad の放射線照射を施行した。照射後、CT 上腫瘍の縮小および増強像の消失を認め(Fig. 1 right), 1980年2月19日内科を退院した。

北海道大学脳神経外科

Address reprint requests to: K. Hida, M.D., Department of Neurosurgery, Hokkaido University, North-15, West-7, Kita-ku, Sapporo 060.

受稿 1987年12月23日 受理 1988年6月10日

Fig. 1 *left*: Enhanced computed tomography (CT) scan obtained before initial treatment, showing a high-density mass at the suprasellar cistern. *right*: CT scan taken after irradiation shows complete disappearance of the tumor.

Fig. 2 Photomicrograph of the tumor, showing the characteristic two cell types (*i.e.*, "large" and "small" cells). HE stain, $\times 400$.

同年5月20日頃より左下肢の大腿後面から膝にかけて放散痛が出現し、しだいに腰全体に痛みが出現し、6月6日当科外来を受診した。この際、神経学的には左アキレス腱反射消失、左大腿後面の hypalgesia、左 Lasègue 徴候陽性の所見がみられ、6月18日当科入院となった。なお、血清 alpha-fetoprotein (AFP) は正常値であった。

第1回目入院および経過：入院時に施行した下降性脊髓腔造影にて Th5・6 レベルに充盈欠損、L1 レベルの完全ブロックを認め、上行性脊髓腔造影では L2~4 レベルに充盈欠損、L5~S1 レベルに完全ブロックを認めた。germinoma の脊髓播種を疑い、6月25日、Th5~8 および Th11~L5 の椎弓切除と腫瘍の摘出術を施行した。腫瘍は、two cell pattern を示す典型的 germinoma であった (Fig. 2)。術後全脊髓に総線量3000 rad の放射線照射を施行した。照射後、左大腿後面の hypalgesia 以外に神経学的

Fig. 3 Enhanced CT scan on the second admission, showing a large, high-density mass in the bilateral lateral ventricles.

異常なく、自宅退院した。その後は外来通院にて、汎下垂体機能低下に対し補充療法がなされつつ、社会復帰していた。

第2回目入院および経過：1986年1月上旬より物忘れがひどくなり、仕事でも家庭でも根気がなくなった。頭痛・悪心が続き、何度か嘔吐した。2月10日当科外来を受診し、CTにて両側側脳室に充満する腫瘍を認めたため (Fig. 3)、同日当科入院となった。

入院時、神経学的に①軽度意識障害 (I-1)、②両側うっ血乳頭、③左大腿後面の hypalgesia、④左 Lasègue 徴候陽性であった。また、血清学的検査では AFP は (-) であったが、human chorionic gonadotropin (HCG) は 216 IU/l、HCG β は 7.3 ng/ml と高値を示した。なお、髄液細胞診では腫瘍細胞を認めなかった。

以上の所見より、germinoma の再発と診断し、2月12日より全脳に5000 rad の放射線照射を施行したところ、意識はしだいに改善し腫瘍も著明に縮小した (Fig. 4)。さらに、残存腫瘍に対して4月1日より cisplatin 療法を行ったところ、腫瘍は完全に消失した (Fig. 5)。また、HCG および HCG β 値は、照射後4週目よりまったく正常になった。なお、cisplatin の投与方法は、Einhorn ら³⁾に従い、cisplatin 20 mg/m² を生理食塩水500 ml に溶かし2時間で

Fig. 4 Enhanced CT scan obtained after irradiation, disclosing marked reduction of the tumor size.

Fig. 5 Enhanced CT scan obtained after cisplatin therapy, demonstrating complete disappearance of the tumor.

滴下し、同時にマニトール500 mlと1日2000 mlの補液を行った。これを5日間連続し、3週間隔で3クール施行した(cisplatin総量450 mg)。

以前に全脊髄に放射線照射を行っていることから、骨髄抑制防止のため vinblastine および bleomycin の使用は見合せた。現在患者は社会復帰し、公務員として元気に働いている。

Ⅲ 考 察

本稿では、本症例における再発様式および頭蓋内 germ cell tumor の再発症例に対する治療、そして腫瘍マーカーについて主に考察を加える。

本症例は初発部位が鞍上部でありながら3ヵ月後に脊髄転移、さらに6年後に側脳室内に再発しているが、再発までの経過がかなり長い点、および腫瘍の再発が局所再発ではなく、初回とは異なる部位である点において興味深い。会田ら¹⁾の報告でも germinoma で約5年後に再発した症例が2例あり、Neuwelt¹⁷⁾も12年後に再発した症例を報告しており、germinoma では非常に長期間を経て再発する可能性があると言える。また、特に Neuwelt の報告例では、

初回鞍上部 germinoma で放射線照射にて消失し、12年後に第四脳室と左側頭葉に再発しており、再発部位が初発部位とまったく異なるという点で本症例と類似している。

本症例の再発の機序としては、①初回全脳室系に播種した残存腫瘍細胞からの再発、②脊髄転移部位からの頭蓋内への再転移、あるいは③まったく新たな germinoma の発生など^{8,15)}が考えられるが、初回の放射線の照射野が8×9.5 cm と全脳室系を網羅するには小さいことから、放射線照射の照射野から外れたために残存した腫瘍細胞から再発したと考えている。Neuwelt¹⁷⁾の症例でも照射野が5×5 cm と狭いことから、我々と同様の機序にて再発したものと考えられる。なお、まれではあるが、松果体部 teratoma の全摘出15年後に鞍上部に germinoma を認めた1例²⁰⁾も報告されており、再発との鑑別の意味で興味深いと思われる。会田ら¹⁾は、germ cell tumor の再発は初回治療後その12.3%に認められたとしており、再発7例のうち、teratoma の全摘出例を除く6例が死亡あるいは再増悪したとしている。再発した頭蓋内 germ cell tumor に対して、手術+放射線という治療の組み合わせだけでは予後は不良であるといえる。

近年、Einhorn ら³⁾が睾丸腫瘍に対する cisplatin, vinblastine, bleomycin による多剤併用療法にて、47例中30例に完全寛解を得たという好成績を報告して以来、再発 germ cell tumor に対し特に cisplatin の使用が多数行われている⁷⁾。頭蓋内再発 germinoma に対しても、Neuwelt¹⁷⁾により germinoma の2例に対し cisplatin, vinblastine, bleomycin を用いた良好な成績が報告されて以来、多くの試みがなされつつある(Table 1)^{4,9,11,13,16,19)}。その結果をみると、germinoma に対し著効を示すのはもちろんのこと、teratoma や choriocarcinoma、そして一部の embryonal carcinoma に対しても有効であり、再発および脊髄転移をきたした germinoma に対し放射線照射を行わず cisplatin を中心とした抗癌剤のみにて完全消失を得たとする報告もある^{4,19)}。他の抗癌剤と比べた cisplatin の有用性を示すもの^{5,14)}として、Kida ら¹⁰⁾は AFP 産生 germinal cell tumor 17例を手術+放射線+ACNU および adriamycin などによる治療群(7例)と手術+放射線+cisplatin などによる治療群(10例)に分け、前者では1例を除いて増悪したが、後者では腫瘍の完全消失の5例を含み100%の初回治療効果が得られたと報告している。

germ cell tumor と AFP あるいは HCG といった腫瘍マーカーとの関係は、Kurman ら¹²⁾により組織型との関連について報告されているが、germ cell tumor の53%が腫瘍マーカー陽性であると言われている。この腫瘍マーカーは腫瘍の構成組織に対する治療、とりわけ放射線照射などによ

Table 1 Reported cases involving chemotherapy of recurrent intracranial germ cell tumors

Author (Year)	Histo-pathological diagnosis	No. of cases	Chemotherapy	Follow-up CT finding
Neuwelt (1980) ¹⁷⁾	germinoma	2	C+V+B	reduction, disappearance
Nakajima <i>et al.</i> (1981) ¹⁶⁾	embryonal carcinoma	1	C+V+B	disappearance
Kirshner (1981) ¹¹⁾	germinoma	1	C+V+B	reduction
Siegel (1983) ¹⁹⁾	germinoma	1	C+V+B	disappearance
Gay (1985) ⁴⁾	germinoma	1	C+V+B	disappearance
Kato and Kageyama (1984) ⁹⁾	embryonal carcinoma	2	C	enlargement, no change
Matsukado <i>et al.</i> (1986) ¹³⁾	germinoma	1	C+V+B	disappearance
"	teratoma	2	C+V+B	no change, reduction
"	yolk sac tumor	1	C+V+B	enlargement
"	chorio-carcinoma	1	C+V+B	reduction
"	embryonal carcinoma	1	C+V+B	enlargement
"	unknown	3	C+V+B	enlargement, reduction, disappearance

C indicates cisplatin; V, vinblastine; B, bleomycin.

り修飾され変化しうるものが最近報告されている^{2,6)}が、同時に腫瘍マーカー(血液中および髄液中)の値は、治療の効果判定の指標としてCT上の計測とともに大きな役割を担っている^{10,16-18)}。本症例でも、血液中および髄液中のHCG・HCG β 値はCT上の腫瘍の大きさと良く相関した。

本症例では再発時にHCGおよびHCG β が高値を示したが、一部のgerminomaにおいては組織中にHCGを産生する組織を含んでいるもの^{2,21)}(germinoma with syncytiotrophoblastic giant cell)がある。本症例も以前の病理学的所見はgerminomaであり、今回も放射線治療および化学療法が著効を示したことから、その可能性が高いと言える。また、腫瘍マーカー陽性のgerm cell tumorは、陰性の群に比べて生存率が低いと言われている²⁾が、これらHCGを産生するgerminomaは放射線照射および化学療法に対し良く反応することから、腫瘍マーカー陽性とはいえ別に考えねばならない。

なお、最近泌尿器科領域の再発germ cell tumorに対して、podophyllotoxinの誘導体であるVP-16の有効性が報告されており²²⁾、今後頭蓋内の再発germ cell tumorに対

してもcisplatinとの併用療法が考えられる。

IV 結 語

1. 23才男性で、初回鞍上部germinomaの診断のもとに放射線治療が行われ腫瘍の消失を認めたが、3ヵ月後に脊髄転移、さらに6年後に側脳室内に腫瘍の再発を認めた1例を報告した。

2. 頭蓋内germ cell tumorの再発例の予後は不良であるが、本症例では放射線照射に加えcisplatinによる化学療法を併用し、腫瘍の完全消失を認めた。

3. 再発例および脊髄転移を認めるgerm cell tumor、特にgerminomaの症例に対しては、cisplatinを中心とした化学療法の積極的使用を試みるべきである。

文 献

- 1) 会田敏光, 阿部 弘, 都留美都雄: 頭蓋内germ cell tumorの治療成績—特に再発例, 脊髄転移例の検討—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 23: 447-455, 1983
- 2) 有田憲生: 頭蓋内原発germ cell tumorにおける腫瘍マーカーの診断および治療への応用. *Neurosurg* 4: 99-111, 1985
- 3) Einhorn LH, Donahue J: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 87: 293-298, 1977
- 4) Gay JC: Systemic metastases in primary intracranial germinoma. *Cancer* 55: 2688-2690, 1985
- 5) Ginsberg SJ: Systemic chemotherapy for a primary germ cell tumor of the brain: A pharmacokinetic study. *Cancer Treat Rep* 65: 477-483, 1981
- 6) 宝金清博, 阿部 弘, 会田敏光, 馬淵正二, 都留美都雄, 中村仁志夫: 放射線治療後alpha-fetoproteinが異常高値を示した頭蓋内原発germ cell tumorの1例. *脳神経外科* 11: 217-221, 1983
- 7) Jacob AJ: Treatment of recurrent and persistent germ cell tumors with cis-platin, vinblastine, and bleomycin. *Obstet Gynecol* 59: 129-132, 1982
- 8) Jennings MT, Gelman R, Hochberg F: Intracranial germ-cell tumors: Natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63: 155-167, 1985
- 9) 加藤恭三, 景山直樹: 悪性脳腫瘍に対するcisplatinの効果—基礎的および臨床的検討—. *癌と治療* 11: 1794-1800, 1984
- 10) Kida Y, Kobayashi T, Yoshida J, Kato K, Kageyama N: Chemotherapy with cisplatin for AFP-secreting germ-cell tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 65: 470-475, 1986
- 11) Kirshner JJ: Treatment of a primary intracranial germ cell tumor with systemic chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 9: 361-365, 1981
- 12) Kurman RJ, Scarding PT: Cellular localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. A new approach to classification utilizing tumor mark-

- ers. *Cancer* 40: 2136-2151, 1977
- 13) 松角康彦, 阿部 弘, 田中隆一, 小林達也, 山下純宏, 西本 詮, 生塩之敬, 佐藤 潔, 松谷雅生, 高倉公朋, 佐野圭司: 頭蓋内悪性 germ cell tumor に対する cisplatin-vinblastine-bleomycin 3 者併用療法(PVB 療法) —第Ⅱ相試験—. *癌の臨* 32: 1387-1395, 1986
 - 14) 松谷雅生: 頭蓋内 germ cell tumor に対する化学療法. *Neurosurgeons* 4: 125-134, 1985
 - 15) Nagasawa S, Handa H, Yamashita J: Suprasellar germinoma occurring two years after total removal of pineal teratoma. *Surg Neurol* 22: 481-485, 1984
 - 16) 中島 麓, 朴 信史, 藤津和彦, 桑原武夫: Cis-platinum を含む多剤併用療法が奏効した alpha-fetoprotein 産生原発性頭蓋内胎児性癌の 1 例. *脳神経外科* 9: 371-375, 1981
 - 17) Neuwelt EA: Suprasellar germinomas (ectopic pinealomas) aspects of immunological characterization and successful chemotherapeutic responses in recurrent disease. *Neurosurgery* 7: 352-358, 1980
 - 18) Ono N: A suprasellar embryonal carcinoma producing alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin; treated with combined chemotherapy followed by radiotherapy. *Surg Neurol* 18: 435-443, 1982
 - 19) Siegel T: Successful chemotherapy of recurrent intracranial germinoma with spinal metastases. *Neurology (NY)* 33: 631-633, 1983
 - 20) 土田 正, 田中隆一, 小林啓志, 植木幸明, 小泉隆徳, 小宅 洋: 松果体部奇形腫全摘, 15年後に発症した two cell pattern pinealoma の一例. *脳と神* 28: 893-899, 1976
 - 21) 生塩之敬, 有田憲生: 松果体腫瘍の marker. *Clin Neurosci* 4: 184-186, 1986
 - 22) Williams SD: VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. *Cancer* 46: 2154-2158, 1980
- [別刷請求先: 〒060 札幌市北区北15条西7丁目, 北海道大学脳神経外科, 飛騨一利]