

末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 併用大量化学療法後に 完全切除された縦隔原発悪性胚細胞性腫瘍の 1 例

服部健史^{1,3}・馬場顕介¹・小倉滋明¹・
山本宏司¹・田中明彦²・朝比奈肇³

要旨 **背景** . bleomycin , etoposide , cisplatin を用いた BEP 療法に抵抗性の縦隔原発悪性胚細胞性腫瘍の標準的治療は確立されていない . **症例** . 25 歳 , 男性 . 胸痛を主訴に当科を受診した . 胸部 CT で前縦隔に 10 × 13 cm の巨大腫瘍を認めた . NSE , AFP , β-HCG の軽度上昇を認め , 経皮的針生検では精上皮腫と診断された . BEP 療法を開始したが , 1 , 2 コース目では腫瘍縮小効果を認めたものの , 3 コース目では腫瘍の再増大が認められた . その後 , 放射線療法 (30 Gy / 15 Fr) に変更したが , 無効であった . そのため , 末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation : 以下 PBSCT) 併用大量化学療法を施行したところ , 腫瘍の縮小を認めたために手術を施行した . 手術により腫瘍は完全切除され , 術後 1 年の現在まで再発は認められない . 摘出腫瘍の組織学的所見では , 精上皮腫の成分は壊死巣の中に見られるのみで , その他の部分は未熟奇形腫と診断された . **結論** . BEP 療法に抵抗性の縦隔原発悪性胚細胞性腫瘍に対して , PBSCT 併用大量化学療法は積極的に試みるべき治療法の 1 つと考えられた . (肺癌 . 2004;44:709-714)

索引用語 縦隔腫瘍 , 悪性胚細胞性腫瘍 , 末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 併用超大量化学療法

A Case of Mediastinal Germ Cell Tumor Completely Resected After High-dose Chemotherapy and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

Takeshi Hattori^{1,3}; Kensuke Baba¹; Shigeaki Ogura¹;
Hiroschi Yamamoto¹; Akihiko Tanaka²; Hajime Asahina³

ABSTRACT **Background.** Mediastinal malignant germ cell tumors are relatively rare and treatment for cisplatin-resistant patients is not established. **Case.** A 25 year-old man was admitted to our hospital because of chest pain. Chest CT film showed a large tumor (10 × 9 cm) in the anterior mediastinum. Percutaneous needle biopsy of the tumor revealed seminoma. The chemotherapy with BEP and radiotherapy were ineffective. Therefore, high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) was performed and tumor decreased. Subsequently, tumor was completely resected and there has been no sign of recurrence for one year. **Conclusion.** High-dose chemotherapy with PBSCT was effective treatment for cisplatin-resistant mediastinal malignant germ cell tumor. (*JJLC*. 2004;44:709-714)

KEY WORDS Mediastinal tumor, Malignant germ cell tumor, Peripheral blood stem cell transplantation

市立札幌病院 ¹呼吸器科 , ²呼吸器外科 ; ³北海道大学医学部第 1 内科 .

別刷請求先 : 服部健史 , 市立札幌病院呼吸器科 , 〒060-8604 札幌市中央区北 11 条西 13 丁目 .

¹The Respiratory Department, ²The Respiratory Surgery Department, Sapporo City General Hospital, Japan; ³The 1st Department

of Medicine, Hokkaido University Hospital, Japan.

Reprints: Takeshi Hattori, The Respiratory Department, Sapporo City General Hospital, Nishi 13, Kita 11, Chuo-ku, Sapporo 060-8604, Japan.

Received February 16, 2004; accepted August 18, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

胚細胞性腫瘍は原始生殖細胞（胚細胞）に由来する腫瘍で、化学療法に対する感受性が高く、cisplatinの導入以後の治療成績は飛躍的に向上している。現在ではBEP療法が標準的治療であり、大多数の症例では完治可能となっている。しかし、縦隔原発例、化学療法に抵抗例、再発例の治療成績はいまだ不良であり、標準的治療は確立されていない^{1,2}

今回、著者らはBEP療法および放射線療法に抵抗性であったが、PBSCT併用大量化学療法が奏功し、手術で完全切除が得られた縦隔原発悪性胚細胞性腫瘍の1症例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症例

症例：25歳，男性。

主訴：胸痛，全身倦怠感。

現病歴：平成14年3月初旬から咳嗽時の胸痛が出現し，同下旬には発熱，全身倦怠感も出現した。その後，胸痛が増強したために4月8日当科受診し，胸部異常陰影を認めためたために4月12日に精査目的で当科入院となった。

既往歴：6歳時，扁桃切除。

家族歴：母，肺結核。



Figure 1. Photograph of a chest X-ray film before chemotherapy. A large tumor is found in the upper mediastinum.

生活歴：喫煙・20本/日×10年間。飲酒・機会飲酒。アレルギー（-）。輸血歴（-）。

入院時現症：身長167.1cm。体重58.1kg。血圧120/70mmHg。脈拍76/分，整。体温36.8。胸部・聴診上で異常はなかった。腹部・平坦で軟，圧痛なく，腫瘍も触れなかった。下肢・浮腫なし。表在リンパ節・触知しなかった。神経学的所見・異常はなかった。

一般検査所見（Table 1）：尿，便，末梢血に異常はなかった。生化学では，ALP（608 IU/l），LDH（1283 IU/l）， γ -GTP（87 IU/l）の上昇を認めた。血清学では，CRPの軽度上昇（2.73 mg/dl），可溶性IL-2レセプター（998 U/ml）高値を認めたが，抗アセチルコリン受容体抗体は陰性であった。腫瘍マーカーではNSE（66 ng/ml），AFP（116 ng/ml）， β -HCG（2.5 ng/ml）の軽度上昇を認めた。

胸部X線写真（Figure 1）：両側肺門から外側に突出する巨大な腫瘍陰影を認めた。

胸部CT（Figure 2A）：前縦隔に胸壁まで達する10×13cmの巨大な腫瘍を認め，心臓，大血管を強く圧排していた。上大静脈は開存しているが，左腕頭動脈は同定できなかった。内部は不均一で，cysticな部分を認め，周囲に

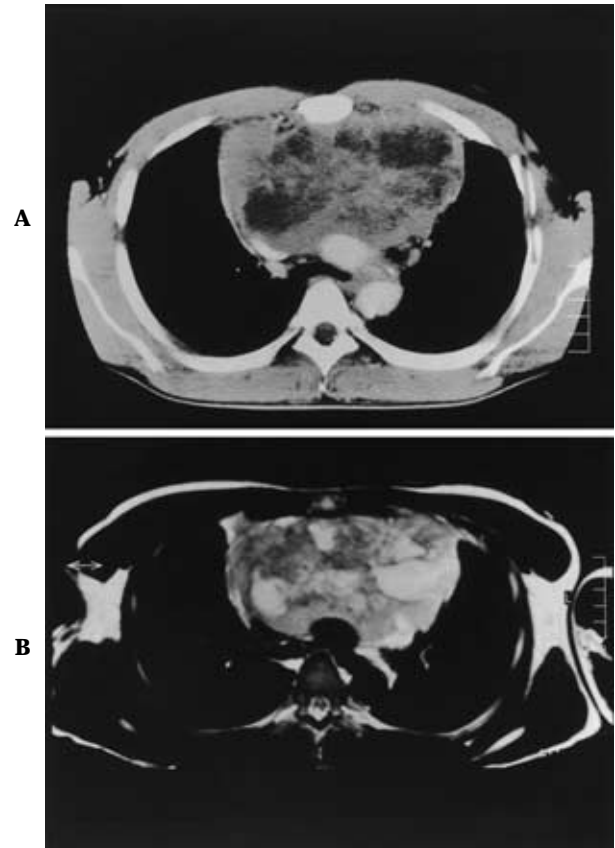


Figure 2. Photographs of chest CT and MRI before. A large tumor has various density contents.

圧排性に増殖していた。しかし、リンパ節腫大、胸水は認めなかった。

胸部 MRI (Figure 2B): 内部は筋肉と同程度の信号で、不均一に Gd で造影されており造影効果のない嚢胞状構造を認めた。

入院後経過: 診断のために腫瘍のエコー下経皮的針生検を施行した。経皮的針生検所見 (Figure 3A) では、淡明な胞体と N/C 比の高い核小体をもつ大型の腫瘍細胞が索状に充実性増殖していたが組織挫滅が強く H-E 染色のみでの判断は困難であった。そのため腫瘍細胞が placental-ALP による免疫染色 (Figure 3B) で陽性であることとあわせ、総合的に精上皮腫と診断された。全身検索では他部位に異常は認めず、縦隔原発精上皮腫と診断した。

治療は、周囲組織への圧排浸潤が著明であることから、手術は不可能と考え、導入化学療法として BEP 療法 (bleomycin; 20 mg/m², day 1-3, etoposide; 100 mg/m², day 1-5, cisplatin; 20 mg/m², day 1-5) を開始した。腫瘍は 1 コース後で約 50% (2 方向測定)、2 コース後で上乗せ 20% の縮小を認め PR (初回比 60% 縮小) であったが、3 コース後は腫瘍の再増大を認めた (Figure 4A, 4B)。そのため、放射線療法 (30 Gy/15 Fr) に変更したが、無効であった。

難治性の縦隔胚細胞腫瘍として、その後 PBSCT 併用大量化学療法を考え、salvage 化学療法の標準的 regimen

である cisplatin, CBDCA, ifosfamide, etoposide, vinblastin を用いた VIP/VeIP 療法を選択し、etoposide + ifosfamide + cisplatin + vinblastin (etoposide; 500 mg/m², day 1, ifosfamide; 4 g/m², day 1, cisplatin; 50 mg/m², day 1, vinblastin; 0.11 mg/kg, day 1-2) を行い、末梢血幹細胞 (CD34 陽性細胞) を 6.32 × 10⁶ cells/kg 採取凍結した。そして、CBDCA + ifosfamide + etoposide (CBDCA; 300 mg/m², day 1-5, ifosfamide; 1.5 g/m², day 1-5, etoposide; 300 mg/m², day 1-5) による大量化学療法 1 コースを施行したところ、15% の腫瘍縮小を認め、肺動脈への圧排は軽減し (Figure 4C)、AFP, HCG, NSE も正常化した (Figure 5)。

この時点で再検査した腫瘍の経皮的針生検所見では、精上皮腫の組織像は認めず、気管支粘膜様の腺管を認め、奇形腫の疑いと診断された。以上のことから、追加治療として手術を施行した。腫瘍は心膜と癒着をしていたが心膜の内側への浸潤は認めなかった。上大静脈、無名静脈への腫瘍浸潤は認めず剥離可能で心膜の一部とともに腫瘍は完全切除された。

摘出腫瘍は、大きさ 15 × 9 × 7 cm、重量 1290 g の弾性硬の腫瘍で、断面では乳白色の充実性部分に加えて、嚢胞、出血、壊死巣などが認められた。組織学的所見では、壊死巣に placental-ALP 陽性の精上皮腫の成分を認めたが、viable cell は認められなかった。他の腫瘍部分は嚢胞と線維組織、配列の不整で核異型を伴う筋肉成分、一部

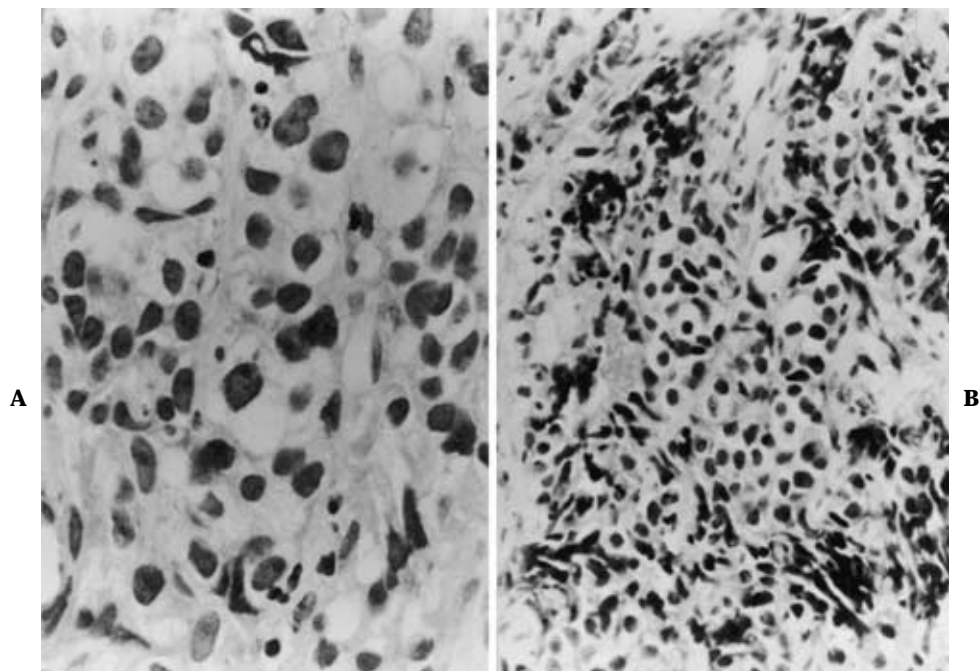


Figure 3. Microphotographs of needle biopsy specimens. **A**: Pathological diagnosis is seminoma (H & E, × 40) **B**: Tumor cells are stained by placental-ALP (× 10)

の軟骨に辺縁の分化の不明な部分を認め未熟奇形腫と診断された (Figure 6,7).

その後は、術後化学療法を追加しないで経過観察中であるが、術後1年の現在まで再発を認めていない。

考 察

胚細胞性腫瘍 (germ cell tumor : 以下 GCT) のほとんどは性腺に発生し、性腺外に発生するものは2~5%と稀である！性腺外のもは後腹膜、縦隔、松果体などに発

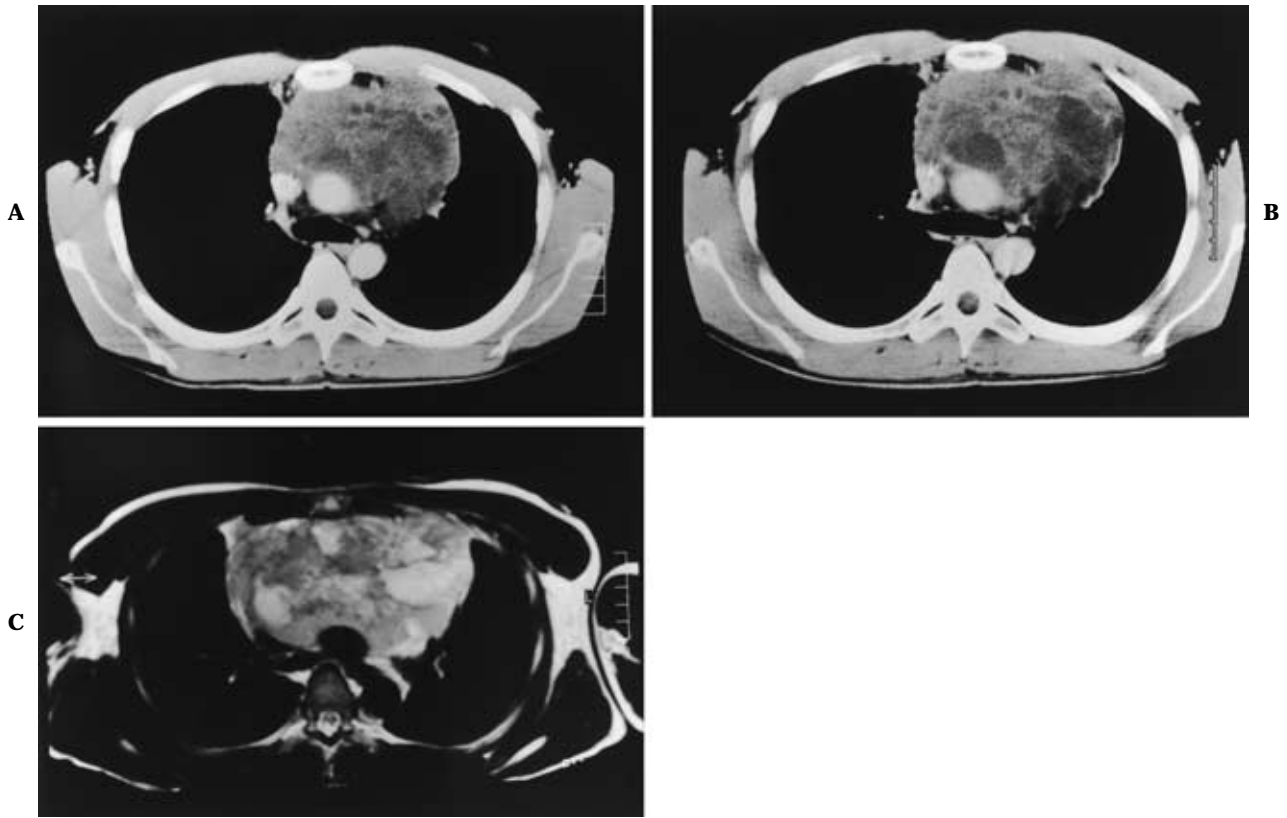


Figure 4. Photographs of chest CT films after 2 course of chemotherapy (A), 3 course of chemotherapy (B), and HDCT with PBSCT (C)

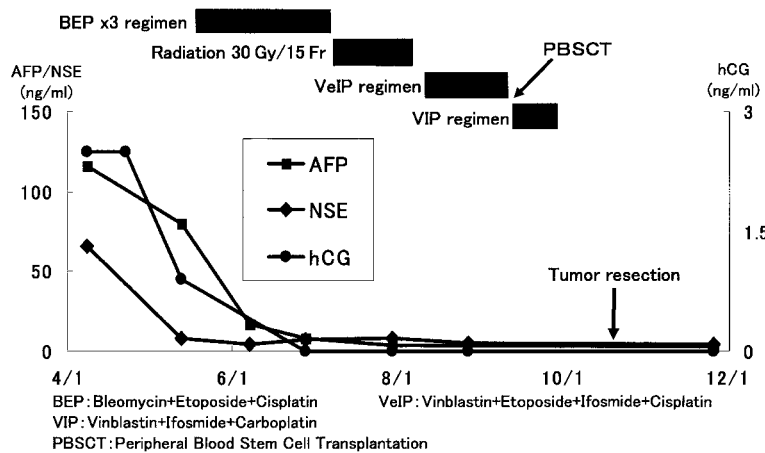


Figure 5. Clinical course of the patient. AFP, HCG, and NSE decrease after chemotherapy.

生するが、縦隔原発 GCT は縦隔腫瘍全体の約 10% を占めている。その中では良性の成熟奇形腫が多く、悪性 GCT は 10~20% と言われている。悪性 GCT は、若年、男性に好発し、組織学的には精上皮腫、胎児癌、卵黄嚢癌、絨毛癌などに分類されているが、治療効果と予後に

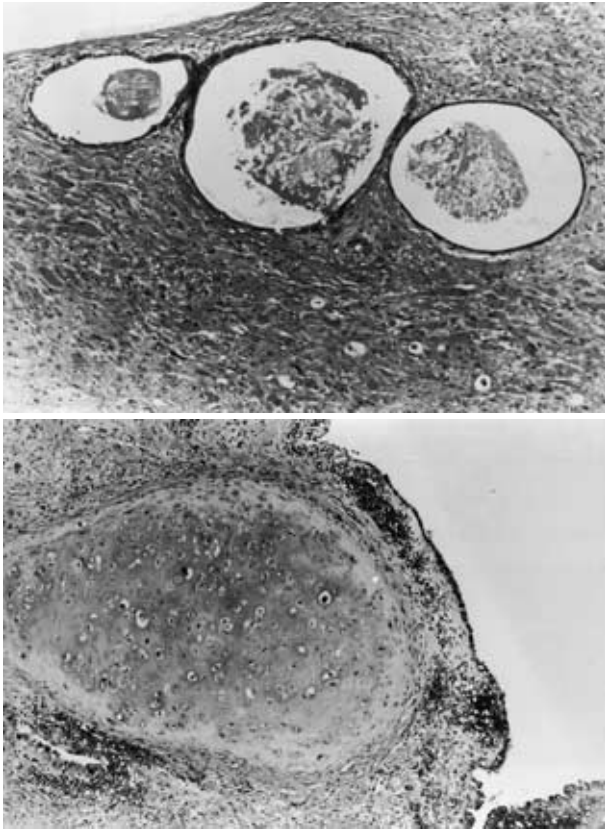


Figure 6, 7. Microphotograph of a tumor. The tumor is immature teratoma.

より精上皮腫 (seminoma) と非精上皮腫 (non-seminoma) GCT の 2 つに分けられている。縦隔原発 GCT での頻度は、前者が 25~30%、後者が 70~75% と言われている。³

本症例は、腫瘍の経皮的生検で精上皮腫と診断された。精上皮腫は放射線や抗癌剤に対する感受性が高く、治療に対する反応も良好である。しかし、放射線や抗癌剤による治療後に抵抗性の部分が残る、再発することから、手術による完全切除が必要とされている。そのため、現在では浸潤範囲が少ない場合は手術を先行させるが、浸潤範囲が広範な場合には術前に化学療法あるいは放射線療法を追加して腫瘍縮小を図った後に手術することが推奨されている。⁴

術前化学療法は、現在では従来の cisplatin, vinblastin, bleomycin を用いた PVB 療法より治癒率が高く、毒性も低い BEP 療法の標準的治療と考えられており、1~3 コースが行なわれている。² また、術前放射線療法としては 30~50 Gy が照射されている。⁴ これらの術前治療により、ほとんどの症例が切除可能となっている。しかし、縦隔原発例、HCG や AFP の上昇例などでは治療に対する反応が悪いことが報告されている。^{2,4} 本症例でも、縦隔原発で NSE, HCG, AFP の軽度上昇を認めており、BEP 療法、放射線治療とも無効であった。

このような通常の化学療法や放射線療法に抵抗性の精上皮腫に対しては、主として非精上皮腫 GCT に対して開発された自家骨髄移植 (autologous bone marrow transplantation: 以下 ABMT) や末梢血幹細胞移植 (PBSCT) の併用大量化学療法 (high dose chemotherapy: 以下 HDCT) が試みられている。^{4,8} 性腺 GCT に対する ABMT 併用 HDCT の奏効率に比べて、縦隔原発例、特に非精上皮腫 GCT に対する治療成績は不良である。^{8,9} Brounら⁶

Table 1. Laboratory Findings on Admission

< Urine >		< Chemistry >		< ESR >	32.0 mm/h
occ.	-	TP	7.1 g/dl (6.5-8.2)	< Serology >	
pro.	-	BUN	3.3 mg/dl (6-20)	CRP	2.73 mg/dl (0-0.39)
glu.	-	Cr	0.7 mg/dl (0.4-0.8)	Ach-R-Ab	-
< CBC >		Na	140 mEq/l (135-145)	sIL-2R	998 U/ml (0-459)
WBC	5000/ μ l	K	4.2 mEq/l (3.5-5.0)	< Tumor Marker >	
neu.	76.9%	Cl	105 mEq/l (98-108)	CEA	1.9 ng/ml (1.0-6.5)
lym.	12.0%	UA	5.4 mg/dl (2.5-7.0)	CYFRA	1.0 ng/ml (0-2.0)
eos.	2.0%	TB	0.3 mg/dl (0.2-1.2)	NSE	66 ng/ml (0-10)
bas.	0.2%	GOT	22 IU/l (5-40)	AFP	116 ng/ml (1-10)
mon.	8.9%	GPT	23 IU/l (4-45)	β -HCG	2.5 ng/ml (0-0.5)
RBC	473 \times 10 ⁴ / μ l	ALP	608 IU/l (103-335)		
Hb	14.0 g/dl	LDH	1283 IU/l (119-229)		
Ht	43.0%	γ -GTP	87 IU/l (5-30)		
PLT	35.4 \times 10 ⁴ / μ l	PG	92 mg/dl (88-112)		

は、12例の縦隔原発非精上皮腫に対してABMT併用HDCTを行っているが、4例に治療関連死を認め、CR例が1例もなかったことから、有効性はなかったと報告している。Beyerら⁷も310例のGCTに対するABMT併用HDCTの効果の検討から、縦隔原発非精上皮腫が予後不良因子の1つであると述べている。

しかし、最近ではABMTに代わりPBSCTが手技の容易さ、造血回復の早さなどから広く行われるようになっており、縦隔原発GCTでの有効例が散見されるようになってきている^{9,10}。平山ら⁹は遠隔転移のある前縦隔原発絨毛癌に対して、PVeBV療法3コース後に完全寛解し、その後PBSCT併用HDCT1コース追加したところ、その後2年間再発を認めなかった例を報告している。伊藤ら¹⁰も、前縦隔原発の卵黄嚢癌と奇形腫の混合腫瘍に対して、BEP療法2コース後にPBSCT併用HDCT2コースを行い、完全切除できた例を報告している。本症例でも、PBSCT併用HDCTにより腫瘍の縮小を認め、その後完全切除されている。したがって、化学療法や放射線療法に抵抗性の精上皮腫に対しては、PBSCT併用HDCTは積極的に試みるべき治療法と考えられた。

また、本症例の摘出腫瘍では精上皮腫の成分の他に未熟型奇形腫の成分が認められたが、術前の化学療法や放射線に感受性のない腫瘍成分が残存したと考えられ、本症例は混合性胚細胞腫瘍であったと考えられた。さらに、本症例ではNSEの軽度上昇を認めた。精上皮腫には特異な腫瘍マーカーはないが、HCG、AFPの上昇例が1~7%程度と報告されている^{11,12}。精上皮腫でのNSEの上昇の報告は見当らなかったが、HCGやAFPの推移に一致しており、精上皮腫と関連あるものと考えられた。

謝辞：末梢血幹細胞移植を行っていただきました市立札幌病院免疫血液内科山本聡先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第82回日本肺癌学会北海道地方会で発表

した。

REFERENCES

1. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *NEJM*. 1997;337:242-253.
2. 木村 剛, 秋元成太. 進行性胚細胞腫瘍の化学療法, 癌と化学療法. 1998;25:1873-1890.
3. 吉竹 毅, 鈴木 毅, 糸山進次. 縦隔原発胚細胞性腫瘍 悪性胚細胞性腫瘍および本邦報告例, 日本胸部臨床. 1997;56:699-706.
4. 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, 日本胸部臨床. 1997;56:713-720.
5. 笠井正晴, 木山善雄. 胚細胞腫瘍, 癌と化学療法. 1995;22:1749-1755.
6. Broun ER, Nichols CR, Einhorn LH et al. Salvage therapy with high-dose chemotherapy and analogous bone marrow support in the treatment of primary nonseminomatous mediastinal germ cell tumors. *Cancer*. 1991;68:1513-1515.
7. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol*. 1996;14:2638-2645.
8. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, et al. High-dose carboplatin, etoposide and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol*. 1996;14:1098-1105.
9. 平山泰生, 坂牧純夫, 近江直仁, 他. 末梢血幹細胞移植術併用の超大量化学療法により2年間完全寛解を続けている縦隔原発進行絨毛癌の1例. 癌と化学療法. 1993;20:1087-1091.
10. 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. 日呼吸器外科学会雑誌. 2002;16:548-552.
11. Raghaven D, Sullivan AL, Peckham MJ, et al. Elevated serum alphafetoprotein and seminoma. Clinical evidence for a histologic continuum? *Cancer*. 1982;50:982-989.
12. Nichols CR. Mediastinal germ cell tumors. Clinical features and biological correlates. *Chest*. 1991;99:472-479.