

1st line で自家末梢血幹細胞移植を施行した 頭蓋内胚細胞性腫瘍 (Yolk sac tumor) の1例

渡邊 力¹⁾ 生越 剛司¹⁾ 谷口多嘉子¹⁾ 近藤梨恵子¹⁾ 七條 光市¹⁾
 松下 正民¹⁾ 高橋 昭良¹⁾ 中津 忠則¹⁾ 岡 博文²⁾ 三宅 一²⁾
 尾崎 享祐³⁾ 山下 理子⁴⁾ 後藤 哲也⁵⁾ 原田みどり⁶⁾

- 1) 徳島赤十字病院 小児科
- 2) 徳島赤十字病院 脳神経外科
- 3) 徳島赤十字病院 放射線科
- 4) 徳島赤十字病院 病理部
- 5) 徳島赤十字病院 血液科
- 6) 原田病院 小児科

要 旨

胚細胞性腫瘍は化学療法や放射線療法に感受性がよく、化学療法を強化することによって治癒が期待できる腫瘍である。今回、われわれは自家末梢血幹細胞移植を含む集学的治療を行った頭蓋内胚細胞性腫瘍 (Yolk sac tumor) を経験した。症例は14歳男子。頭痛、嘔吐、歩行異常で発症。頭部 MRI では左鞍上部から脳室周囲に広がる巨大な腫瘍を認め、血清 AFP は16,906ng/mL と著増していた。定位脳生検で yolk sac tumor+germinoma と診断した後、CDDP, CBDCA を key とする化学療法を5回と全脳全脊髄照射を行った後、ICE を前処置として自家末梢血幹細胞移植を行った。移植後腎不全を合併し、透析療法を要したが、血清 AFP は正常域となり、画像上腫瘍も消失し、毎日通学するほど元気になった。Yolk sac tumor に対し大量化学療法は有効と思われる。

キーワード：脳胚細胞性腫瘍、卵黄嚢がん、大量化学療法、自家末梢血幹細胞移植、プラチナ製剤

はじめに

胚細胞性腫瘍は化学療法や放射線療法に感受性がよく、化学療法を強化することによって治癒が期待できる腫瘍である¹⁾。したがって、大量化学療法を施行することによって強い抗がん効果がえられると思われる。自家末梢血幹細胞移植は癌に対する大量化学療法を可能にすべく用いられる骨髓救済療法で、本邦では高上、渡邊らがこの方法をがん治療に導入した^{2),3)}。非侵襲的に造血幹細胞を採取できることや移植後の生着が早いことから、自家移植ではそれまでの自家骨髓移植にかわってほとんど末梢血幹細胞移植が用いられるようになってきている。アフエレーシスによる幹細胞採取や細胞凍結保存の技術、血球減少期の支持療法の発達がこのような治療法を可能にしたと思われる^{4),5)}。今回、われわれは primary の治療として自家末梢血

幹細胞移植を含む集学的治療を行った頭蓋内胚細胞性腫瘍 (Yolk sac tumor) を経験したので報告する。

症 例

症 例：14歳男子。

主 訴：歩行異常。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：低身長を指摘されていたが検査もしていない。

現病歴：20XX年5月頃から笑った顔が左右非対称で、動きに違和感があった。同6月頃から右下肢をひきずって歩くようになった。7月19日から頭痛を訴え嘔吐も始まった。近医から脳腫瘍を疑われ当院に紹介された。

入院時現症：意識清明。右顔面神経麻痺あり、右上肢筋力低下。右末梢触覚低下、右腱反射軽度低下。胸腹

部異常なし。

入院時検査所見（表1）：血清 AFP は16,906ng/mL と著増していた。

入院時頭部 MRI 所見（図1）：左鞍上部から脳室周囲に拡がる巨大な腫瘍を認めた。

臨床経過：定位脳生検で yolk sac tumor+germinoma と診断した後（図2），Finlay らの方法⁶⁾にしたがって CDDP, CBDCA を key とする化学療法を5回（表2）と全脳全脊髄照射を行った。通常量化学療法で血清 AFP は低下し，画像上も著明な腫瘍の縮小が認められた（図3）。末梢血幹細胞は4回目の化学療法後の血球回復期に G-CSF を併用して動員し，採取し凍結保存した。化学療法を5回と全脳全脊髄照射終了後，ICE を前処置として自家末梢血幹細胞移植を行った。輸注単核球数は 4.19×10^8 /kg で，輸注 CD34 陽性細胞数は 8.2×10^6 /kg であった。前処置中から頻回の嘔吐あったが，前処置4日目に意識障害をきたし，イホマイド脳症が疑われたため，5日目のイホマイドを中止した。保存的治療にて意識は回復した。また移植前1日から乏尿となり，薬剤性と思われる急性腎不全を合併した。移植後2日目から透析療法を導入した。緑膿菌による腸炎も合併し，複数抗生剤にて治療したが，生着とともに解熱し，透析からも離脱できた。透析からの離脱には2週間かかった。好中球の500以上到達日が8日，血小板の50K以上到達日が66日であった。移植前に少し上昇していた血清 AFP も，移植後はずっと正常域で，画像上腫瘍もほぼ消失し，移植後12カ月の時点で再発は認められない。現在，血清クレアチニンが2.0mg/dL前後で推移しているが，毎日通学するほど元気になっている。

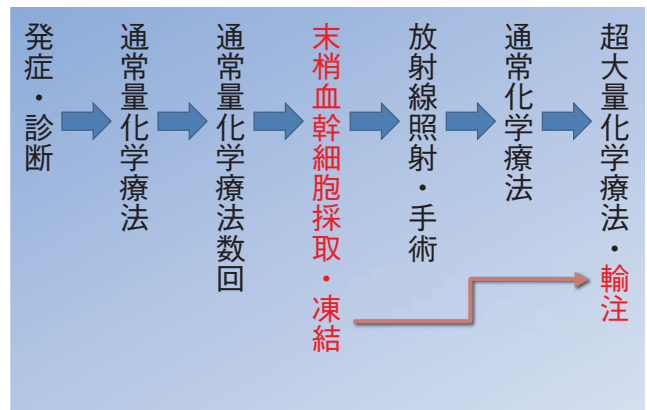


図1 集学的治療の一環としての自家末梢血幹細胞移植。治療の流れを示す。

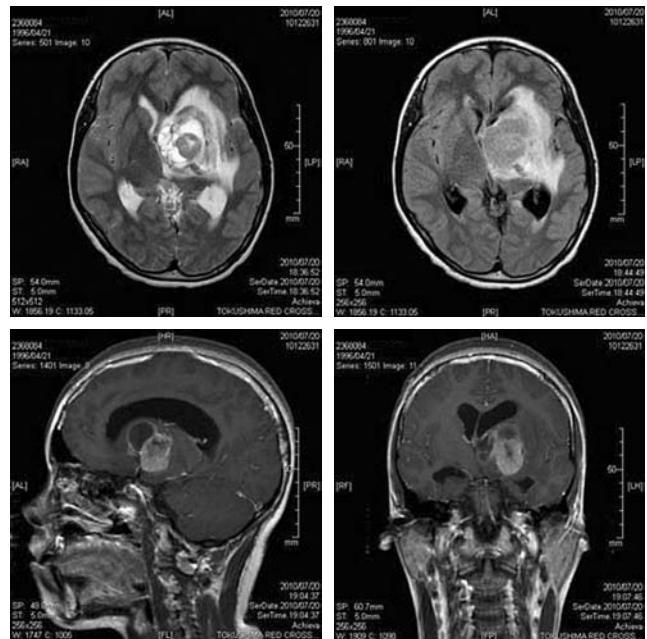


図2 発症時の脳 MRI 所見。T2 強調画像。左鞍上部から脳室周囲に拡がる巨大な腫瘍を認めた。

表1 検査成績

WBC	6,760 /uL	BUN	12 mg/dL	AFP	16,906 ng/mL
Htc	42.4 %	CRNN	0.53 mg/dL	HCGβ	<0.10 ng/mL
Hgb	14.2 g/dL	Na	137 mEq/L	LH	<0.1 mIU/mL
PLT	245 K/uL	K	4.2 mEq/L	FSH	0.2 mIU/mL
		Cl	142 mg/dL	GH	0.06 mIU/mL
PT	12.2 秒	T-bil	0.6 mg/dL		
APTT	34.2 秒	TP	7.6 g/dL	囊胞液中	
AST	19 U/L	BS	102 mg/dL	AFP	35,000 ng/mL 以上
ALT	16 U/L	CRP	0.02 mg/dL	HCGb	69.50 ng/mL
LD	233 U/L				

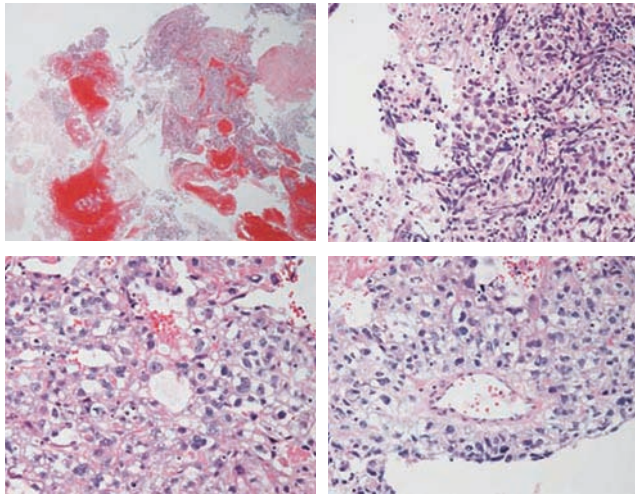


図3 定位脳生検による病理組織。Yolk sac tumorの部分とgerminomaの部分が認められた。

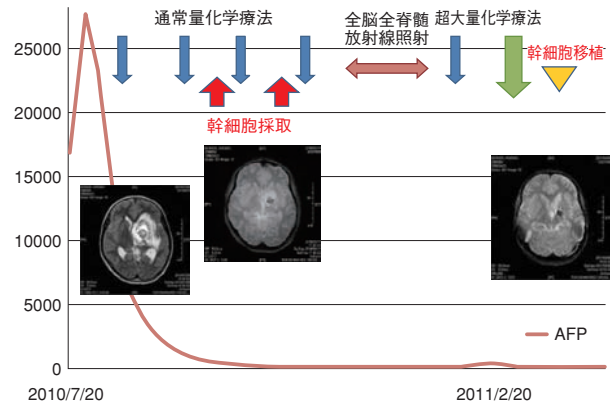


図4 臨床経過：定位脳生検でyolk sac tumor+germinomaと診断した後、CDDP, CBDCAをkeyとする化学療法を5回と全脳全脊髄照射を行った。通常量化学療法で血清AFPは低下し、画像上も著明な腫瘍の縮小が認められた。末梢血幹細胞は4回目の化学療法後の血球回復期にG-CSFを併用して動員し、採取し凍結保存した。化学療法を5回と全脳全脊髄照射終了後、ICEを前処置として自家末梢血幹細胞移植を行った。

表2 化学療法レジメン

レジメン A				
薬剤	量 (投与量)	最大量		スケジュール
Cis-platin (シスプラチン)	105mg/m ²	なし	6時間点滴	Day 1
Cyclophosphamide (エンドキサン)	2 g/m ²	なし	2時間点滴	Day 2, 3
Etoposide (ペプシド)	150mg/m ²	なし	2時間点滴	Day 1 - 3
Bleomycin (ブレオ)	15mg/m ²	なし	静注	Day 3
レジメン B				
薬剤	量 (投与量)	最大量		スケジュール
Carboplatin (カルボプラチン)	AUC = 7 mg/m ²	なし	2時間点滴	Day 1, 2
Etoposide (ペプシド)	150mg/m ²	なし	2時間点滴	Day 1 - 3
Bleomycin (ブレオ)	15mg/m ²	なし	静注	Day 3
超大量化学療法				
薬剤	量 (投与量)	1日投与量		スケジュール
Ifosfamide	16g/m ²	4 g/m ²		- 6, - 5, - 4, - 3
Carboplatin	1.8g/m ²	600mg/m ²		- 6, - 5, - 4
VP-16	1.5g/m ²	500mg/m ²		- 6, - 5, - 4

考 察

自家末梢血幹細胞移植は大量化学療法を可能とさせる骨髄救済療法である。自家移植の治療理念は化学療法剤の投与量増加により化学療法感受性のある腫瘍においてはより強い抗がん効果が得られることである。薬剤投与量増加の際には骨髄抑制が毒性制限因子となるため、健常な造血幹細胞を採取し凍結保存しておき、超大量化学療法後に凍結細胞を融解して再輸注するとこの致命的な骨髄抑制が克服できる。20年以上前から効率よく幹細胞を採取する方法（とくに採取時期が重要である）や骨髄から幹細胞を末梢血中に誘導する（これを動員という）方法について研究されている⁷⁾。とくに移植片中に腫瘍細胞が混入しないように、*in vivo purging* を行ったうえでの幹細胞採取が重要である。また、化学療法回復期の G-CSF 併用あるいは G-CSF 単独の動員法が用いられるようになり、大量幹細胞採取が可能となった。すでに成人領域の非ホジキンリンパ腫では無病生存期を改善させる治療としての *evidence* が確立されている⁸⁾。また、代表的な小児がんである神経芽細胞腫では高リスク群に対して *primary* にこの方法が用いられ予後を改善したと報告されている⁹⁾。そのほかの横紋筋肉腫などの小児がんについては、まだ研究段階である。個々の症例について有効であったとの報告例は多いが、いまだコントロール研究などがなされていないためである。髄芽腫や胚細胞性腫瘍などの脳腫瘍に対しては積極的に大量化学療法を行う施設も増えており¹⁰⁾、いわゆる *tandem transplants*、2 回続けて大量療法を行う方法も検討されている¹¹⁾。

今回われわれは腫瘍が巨大で AFP 著明高値であるため予後不良と思われた頭蓋内卵黄嚢癌を超大量化学療法を含む集学的治療で治療した。診断時から自家末梢血幹細胞移植を念頭におき、計画的に末梢血幹細胞を数回通常化学療法を繰り返した後に採取し、凍結保存した。予後不良の疾患であるが、移植後12カ月以上経て血清 AFP は正常で画像上も再発兆候ないので、超大量化学療法により抗腫瘍効果はえられたと思われる。本症例では残念ながら慢性腎不全を残してしまっただが、プラチナ製剤を中心に化学療法を行ってきた場合には、腎障害に注意した前処置（超大量化学療法）が望ましいと思われるので、今後は前処置の薬剤など

を検討する必要がある。本症例では血小板の回復が非常に遅かったが、これは腎不全、おそらく血管内皮細胞障害もあったためと思われる。通常、自家末梢血幹細胞移植後の血球回復は速い。

自家末梢血幹細胞移植はそれだけで根治的な治療というのではなく、最も効果的な強化療法と考えて集学的治療の一部として施行すべきである。難治性がんに対しては手術療法、放射線療法、通常量化学療法も重要であり、*oncologist* を中心としたチーム医療が必要である。このような 1st line で大量化学療法を行う治療戦略は予後不良が予測される悪性リンパ腫や小児がん、脳腫瘍だけでなく、成人領域での化学療法の有効な胚細胞性腫瘍、肉腫あるいは肺小細胞がんなどにも応用されていくべきであると思われる。

結 語

今回、われわれは自家末梢血幹細胞移植を含む集学的治療を行った頭蓋内胚細胞性腫瘍 (*yolk sac tumor*) を経験した。CDDP, CBDCA を *key* とする化学療法を 5 回と全脳全脊髄照射を行った後、ICE を前処置として自家末梢血幹細胞移植を行った。移植後腎不全を合併し、透析療法を要したが、血清 AFP は正常域となり、画像上腫瘍も消失した。*Yolk sac tumor* に対し大量化学療法は有効と思われた。

著者の COI (*conflicts of interest*) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M et al: Chemotherapy without irradiation—a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. *The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. J Clin Oncol* 14:2908–2915, 1996
- 2) Watanabe T, Takaue Y, Kawano Y et al: Peripheral blood stem cell autotransplantation in treatment of childhood cancer. *Bone Marrow Transplant* 4:261–265, 1989
- 3) Takaue Y, Watanabe T, Kawano Y et al: Iso-

- lation and storage of peripheral blood hematopoietic stem cells for autotransplantation into children with cancer. *Blood* 74 : 1245–1251, 1989
- 4) Watanabe T, Dave B, Heimann DG et al: Cell adhesion molecule expression on CD34+ cells in grafts and time to myeloid and platelet recovery after autologous stem cell transplantation. *Exp Hematol* 26 : 10–18, 1998
 - 5) Watanabe T, Kawano Y, Kanamaru S et al: Endogenous interleukin-8 (IL-8) surge in granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization. *Blood* 93 : 1157–1163, 1999
 - 6) Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ et al: Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. *J Clin Oncol* 22 : 846–853, 2004
 - 7) Watanabe H, Watanabe T, Suzuya H et al: Peripheral blood stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor alone and engraftment kinetics following autologous transplantation in children and adolescents with solid tumor. *Bone Marrow Transplant* 37 : 661–668, 2006
 - 8) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333 : 1540–1545, 1995
 - 9) Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R et al: Neuroblastoma. *Lancet* 369 : 2106–2020, 2007
 - 10) Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F et al: Cerebral metastases in non-seminomatous germ cell tumour patients undergoing primary high-dose chemotherapy. *Eur J Cancer* 44 : 1663–1669, 2008
 - 11) Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D et al: Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 7 : 813–820, 2006

Cerebral Yolk Sac Tumor in a 14-year-old Boy Undergoing Primary High-dose Chemotherapy with Autologous Peripheral Stem Cell Rescue

Tsutomu WATANABE¹⁾, Takeshi OGOSE¹⁾, Takako TANIGUCHI¹⁾, Rieko KONDO¹⁾, Koichi SHICHIJO¹⁾, Masatami MATSUSHITA¹⁾, Akiyoshi TAKAHASHI¹⁾, Tadanori NAKATSU¹⁾, Hirofumi OKA²⁾, Hajimu MIYAKE²⁾, Kyosuke OSAKI³⁾, Michiko YAMASHITA⁴⁾, Tetsuya GOTO⁵⁾, Midori HARADA⁶⁾

- 1) Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Neurosurgery, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Radiology, Tokushima Red Cross Hospital
- 4) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital
- 5) Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital
- 6) Division of Pediatrics, Harada Hospital

Nongerminomatous germ cell tumor is highly chemo-sensitive, and dose intensification might completely cure it. We report the case of a 14-year-old boy with yolk sac tumor in the brain who underwent high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue as consolidative therapy. The patient was admitted to our hospital because of gait disturbance and vomiting. Magnetic resonance imaging (MRI) showed huge masses in the left frontal lobe, and his serum alpha-fetoprotein (AFP) level was elevated to 16,906 ng/mL. The diagnosis of yolk sac tumor was made on the basis of the results of a histological examination. The patient received 5 courses of cisplatin (CDDP)-based chemotherapy and craniospinal irradiation. After these therapies, the patient underwent high-dose chemotherapy (ICE) with autologous stem cell rescue. The post-transplant course was complicated with acute renal failure and septic syndrome. With intensive care, including dialysis, the patient recovered; tumor reduction was achieved and the serum AFP level was normalized. Relapse was not seen within 12 months after high-dose therapy. We conclude that high-dose chemotherapy was effective for nongerminomatous germ cell tumor in the brain.

Key words: Germ cell tumor, yolk sac tumor, high-dose chemotherapy, autologous peripheral stem cell transplantation, platinum derivatives

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 17:33–38, 2012
