北海道脳神経疾患研究所医誌第24巻　2013. 12. P3～9

当院における頭蓋内奇形腫の長期治療成績

伊東民雄、佐藤憲市、及川光照、杉尾啓徳、尾崎義丸、中村博彦
中村記念病院 脳神経外科 脳腫瘍センター

Long-term treatment results of intracranial teratomas

Tamio Ito, Ken-ichi Sato, Mitsuteru Oikawa, Hironori Sugio, Yoshimaru Ozaki, Hirohiko Nakamura

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Brain Tumor Center, Sapporo, Japan

< Object> Intracranial teratomas are rare neoplasms that account for 0.4% of all primary brain tumors in Japan. Teratomas are subdivided into mature, immature, and mixed germ cell tumor. In Japan, teratomas have been treated by three risk groups, that is good, intermediate, and poor, based on the histological diagnosis. We report the long-term results of intracranial teratomas.
<Methods> Eleven patients with intracranial teratomas were treated at our institution. The mean age was 17.2 years, and 9 patients were male, 2 were female. Tumor locations were pineal in 9, frontal in 1, and posterior fossa in 1. These histology were subdivided into three groups: mature teratoma (MT) in 2, immature teratoma (IT) in 4, mixed germ cell tumor (MGCT) in 4 (MT with germinoma: 1, IT with germinoma: 3), and unknown in 1. Serum AFP and HCG levels were checked preoperatively in 9 patients. Five patients had elevated levels of AFP and 4 of HCG. Nine patients underwent tumor resection which were performed as primary therapy in 6, and followed after simultaneous endoscopic third ventriculostomy (ETV) and biopsy in 3. One patient underwent surgery after growing teratoma syndrome (GTS), and one patient received radiotherapy (IT with adenocarcinoma at recurrence). Postoperatively, radiotherapy was done in 7 patients, and chemotherapy was administrated in 6 (CBDCA + VP-16: 3, CDDP + VP-16: 2, CDDP + VP-16 + IFOS: 1).
<Results> Total removal was performed in 9, and partial removal in 1. Recurrences occurred in 4 (mean progression free survival: 5 years and 6 months) in which early recurrences occurred in 2 cases with IT due to inadequate postoperative adjuvant therapy. Seven patients survived, however, 4 were died after tumor recurrences (mean overall survival: 11 years). From the viewpoint of histopathological findings, 2 patients with MT survived, however, 3 in 4 with IT were died, and 4 with MGCT were survived.
<Conclusions> Good long-term results of intracranial teratomas are promising by total tumor resection. However, in IT cases, it is important to complete the initial treatment along the protocol, because early recurrences may occur by inadequate postoperative adjuvant therapy. GTS should be kept in mind after neoadjuvant therapy. Simultaneous ETV and biopsy before tumor resection are very useful to treat hydrocephalus and perform the preoperative examination sufficiently.

Key Words: intracranial teratoma, surgery, radiation therapy, chemotherapy, growing teratoma syndrome

はじめに

頭蓋内奇形腫は稀な疾患であるが、欧米に比べわが国で頻度が高い。Teratoma成分のみで腫瘍を形成することもあるが、混合型の一部の成分として発生することもある。今回我々は、頭蓋内奇形腫の長期治療成績について検討したので報告する。

対象・方法（Table 1, 2）

対象は1982年11月から2013年2月まで、当院にて治療した頭蓋内奇形腫11例である。性別は男性：9例、女性: 2例で、平均年令は17.2才（8-37才）であった。

腫瘍の部位は、松果体部: 9例, 前頭葉: 1例, 後頭蓋窩: 1例で、内訳はmature teratoma（MT）: 2例, immature teratoma（IT）: 4例, mixed germ cell tumor（MGCT）: 4例（MT with germinoma: 1例, IT with germinoma: 3例）, Unknown: 1例である。腫瘍マーカーは9例に検索され、AFPは5例が高値を（11.0-265.5)、HCGは4例が高値を示した（3.8-8.9)。

初回治療として、手術は9例に行われ（開頭術: 6例, 内視鏡的第三脳室底開窓術（ETV）＋生検術後、開頭術: 3例)、1例は化学療法1クール後、growing teratoma syndrome（GTS） をきたした後に開頭術を行い、1例は放射線療法のみが行われた。

後療法は、日本多施設共同研究の3群の予後別分類に基づいて行い（Table 3, 4)、放射線療法を7例に、化学療法を6例（CBDCA + VP-16: 3例, CDDP + VP-16: 2例, CDDP + VP-16 + IFOS: 1例） に行った。

Case summary of 11 patients with intracranial teratoma (1)

Case No.	Age	Sex	Marker AFP	Marker HCG	Path	Primary site	Initial therapy Surg	Initial therapy RT (Gy)	Initial therapy CT	Rec	PFS (mos)	FU (mos)
1	17	M	/	/	IT	frontal	TR	56.25 (L)	-	+	73	241
2	37	F	/	/	MT	vermis	TR	-	-	-	/	42
3	15	M	N	8.9	IT with G	P	TR	50 (WV:40,L:10)	CARE ×3	-	/	240
4	18	M	8.5	6.3	IT	P	TR	-	CARE ×3	+	6	51
5	17	M	31.3	N	MT with G	P	TR	50.6 (WV:39.6,L:11)	EP ×2	-	/	100
6	12	M	178.5	N	IT	P	PR	-	-	+	18	24

Path: pathology, Rec: recurrence, FU: follow-up periods, PFS: progression free survival, Surg: surgery, RT: radiotherapy, CT: chemotherapy, mos: months, TR: total removal, L: local, N: normal, WV: whole ventricle, P: pineal, PR: partial removal, N: normal

Table 1

Case summary of 11 patients with intracranial teratoma (2)

Case No.	Age	Sex	Marker AFP	Marker HCG	Path	Primary site	Initial therapy Surg	Initial therapy RT (Gy)	Initial therapy CT	Rec	PFS (mos)	FU (mos)
7	11	M	19.7	2.0	IT with G	P	TR	46 (WV)	EP ×5	-	/	222
8	19	M	N	N	/	P	/	40 + GKRS (22.5)	-	+	168	196
9	8	F	N	N	MT	P	TR	-	-	+*	66	173
10	20	M	266.5	3.8	IT	P	TR	54 (WV:30,L:24)	ICE ×6	-	/	146
11	15	M	11.0	3.9	IT with G	P	TR	50 (WV:30,L:20)	CARE ×3	-	/	14

*: metachronous

Table 2

厚生労働省がん研究助成金による他施設協同臨床試験の治療分類　主任研究者：埼玉医科大学　松谷雅生

Good prognosis group
- solitary pure germinoma
- mature teratoma

Intermediate prognosis group
- germinoma with STGC
- extensive / multifocal pure germinoma
- disseminated pure germinoma
- immature teratoma (subtotal or total removal)
- mixed germ cell tumors (germinoma + mature / immature teratoma)

Poor prognosis group
- teratoma with malignant transformation
- embryonal carcinoma
- yolk sac tumor
- choriocaecinoma
- mixed tumors (上記3腫瘍の要素を50%以上、他の癌・肉腫成分をもつもの)
- immature teratoma (partial removal)

Table 3

厚生労働省がん研究助成金による他施設協同臨床試験の治療方法　主任研究者：埼玉医科大学　松谷雅生

Good prognosis group
carboplatin-etoposide (CARE) 3コースに全脳室照射 24Gyを併用する
維持化学療法は行わない

Intermediate prognosis group
1 CARE 3コース＋全脳室照射 30Gy＋腫瘍部照射 20Gy
2 IFOS-cisplatin-etoposide (ICE) 3コース＋全脳室 24-50Gy
(ICEにてCR: 24Gy、CR以外: 1と同様の照射)
照射終了後、1の場合はCAREを3-4ヶ月毎に5回 (計8コース)
2の場合はICEを3-4ヶ月毎に3回 (計6コース)

Table 4

Poor prognosis group
ICE 3コースと全脳 30Gy＋全脊髄 24Gy＋腫瘍部 30Gyを同時に開始する
その後、ICEを3-4ヶ月毎に5回 (計8コース)

現在全国オープン参加による第II相試験が行われている
予後良好群では一次治療のみ、予後不良群では一次および二次治療を行う
中間群では一次治療終了後CRであれば化学療法は3クールのみで終了

結　果（Table 1, 2）

摘出度は、全摘出が9例、部分摘出が1例であった。再発は4例に認められた（平均無再発生存期間: 5年6ヶ月(6-168ヶ月)）(Fig.2)。内訳は、3例が初回病理はITで1例は不明である（再発時はIT with adenocarcinoma)。再発時のsalvage therapyは再手術、放射線・化学療法を組み合わせて行われたが、特に初回後療法の不十分なIT 2例で早期再発をきたした（1例はCARE 3クールのみで放射線療法なし、1例は後療法なし）(Table 5)。

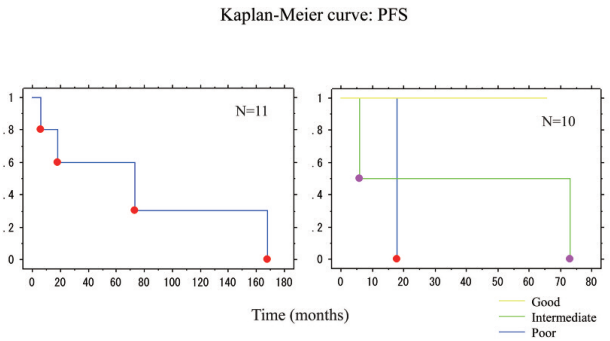

Fig.2: Kaplan-Meier survival curve for patients with intracranial teratomas (PFS).

Salvage therapy and prognosis of 5 patients with recurrence

Case No.	Age	Sex	Num of Rec	1st Path	2nd Path	Salvage therapy			GOS	FU (mos)
						Surg	RT (Gy)	CT		
1	17	M	3	IT 3rd, 4th Path: IT	IT	TR	-	ICE ×6	D	241
4	18	F	1	IT	EC	TR	50 (WV:40,L:10)	EP×3 ICE×6	D	51
6	12	M	1	IT	/	-	-	EP ×1	D	24
8	19	M	1	/	IT with malig (adenocarcinoma)	STR	-	ICE ×11	D	196
9	8	F	1	MT	G*	-	30 (WV:24,L:12)	CARE ×3	GR	173

Table 5

Num: number, EC: embryonal carcinoma, D: dead, GR: good recovery, G*: metachronous germinoma, STR: subTR, GOS: Glasgow outcome scale, malig: malignant transformation

症例9は通常の再発ではないが、初回松果体部MTで全摘出されたため後療法なしで経過観察していたが、66ヵ月後に神経下垂体部にGで再発した、いわゆる“metachronous” germinomaであった（Table 5)。

全体では、7例は生存中であるが、4例は再発後死亡した（全体での平均生存期間: 11年（14-241ヶ月））(Fig.1)。長期生存中（20年）の1例（IT with G）で10年目より脳

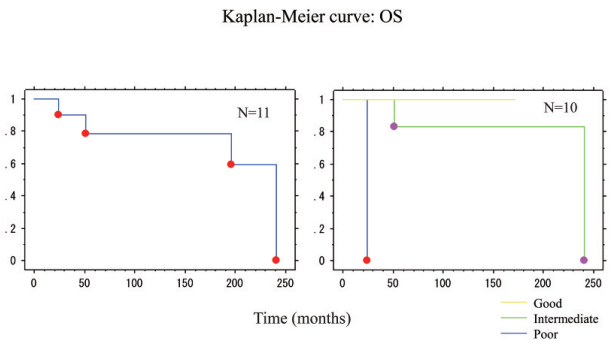

Fig.1: Kaplan-Meier survival curve for patients with intracranial teratomas (OS).

萎縮に伴うADL低下を認めている。病理組織別には、MTは2例とも生存中、ITは4例中3例が死亡（生存期間: 24, 51, 241ヶ月)、MGCT: 4例とも生存中で、本シリーズでは特に後療法の不十分なITの予後が悪かった。

代表症例

症例2

37才、女性。めまいを主訴に小脳虫部にCT, MRIで石灰化を伴った腫瘍が認められた。髄膜腫を疑って手術を行い全摘出された。病理はMTで後療法なしで経過をみているが、3年6ヶ月経過し再発はみられていない。

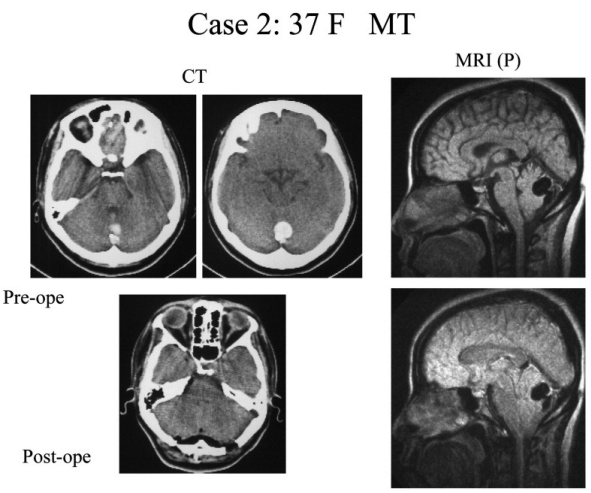

Fig.3: Case 2: 37-year-old woman, cerebellar mature teratoma.
Post-operative CT showed total removal of tumor.

症例4

18才、男性。頭痛、嘔吐にて入院。松果体部腫瘍および閉塞性水頭症を認めた。腫瘍マーカーは、AFP: 8.5（正常値：10.0未満）, HCG: 6.3（正常値：6.0未満）とHCGがやや高値を示した。Occipital transtentorial approach（OTA）にて腫瘍の全摘出が施行された（Fig.4）。病理はITであったが、術後化学療法のみが行われた（CARE therapy）。6ヵ月後に鞍上部、松果体部に再発が認められ、放射線療法（計50Gy/25F：全脳室: 40Gy, 局所: 10Gy）および化学療法（EP, ICE）が行われた。その後松果体部が増大し再手術施行、病理はembryonal carcinomaであった。Disseminationをきたし、4年3ヶ月で死亡された（Fig.5）。

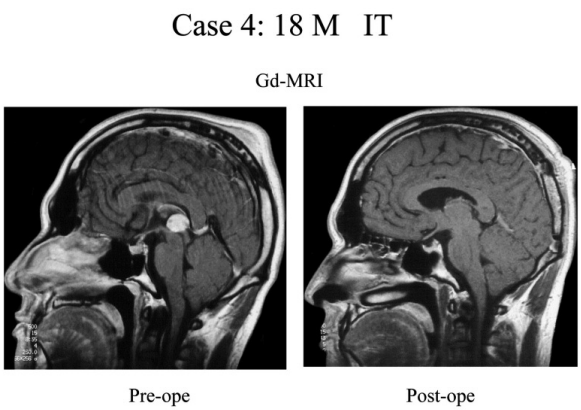

Fig.4: Case 4: 18-yaer-old man, immature teratoma in the pineal region.
Post-operative Gd-MRI showed total removal of tumor.

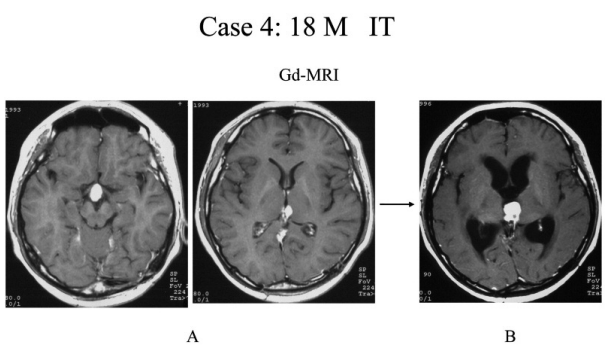

Fig.5: A: Tumor reccurence occurred in the suprasellar and pineal region after 6 months.
B: Pathological diagnosis after 2nd opreration was embryonal carcinoma.

症例9

8才、女児。頭痛、嘔吐、意識レベルの低下を認め入院。松果体部腫瘍および閉塞性水頭症を認めた（Fig.6）。腫瘍マーカーは、AFP, HCGともに正常であった。内視鏡的第三脳室底開窓術（endoscopic third ventriculostomy: ETV）を行ったのち、OTAにて腫瘍の全摘出が施行された（Fig.7）。病理はMTで後療法なしで経過観察された。

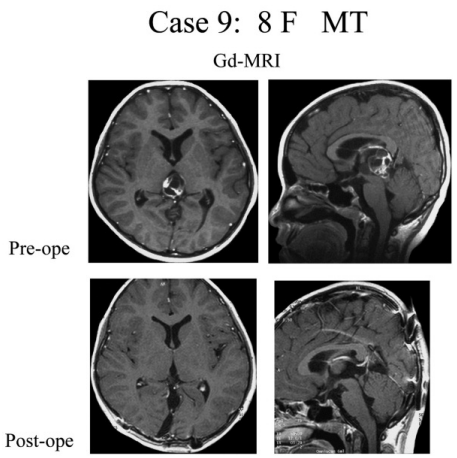

Fig.6: Case 9: 8-yaer-old woman, mature teratoma in the pineal region.
Post-operative Gd-MRI showed total removal of tumor.

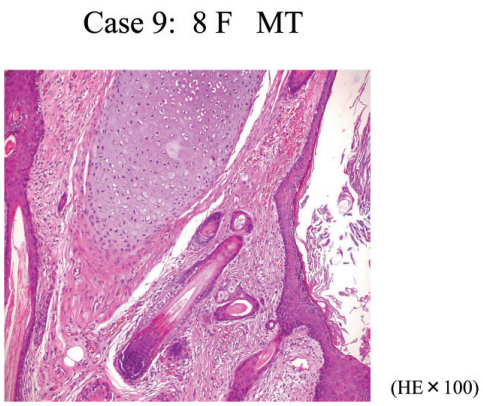

Fig.7: Pathological diagnosis was mature teratoma.

しかし、初潮後1年半で無月経となり体重も増えず、MRIにて神経下垂体部に再発および汎下垂体機能不全が認められた（Fig.9）。再手術は施行しなかったため病理はないが、“metachronous” neurohypophyseal germinomaと診断。計30Gy/15F（全脳室: 24Gy, 局所: 6Gy）の放射線療法と

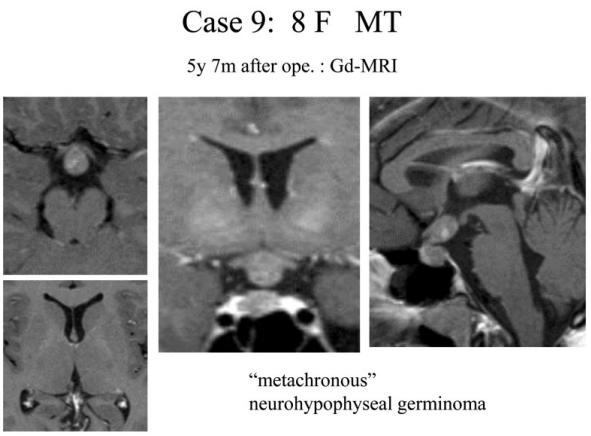

Fig.8: "Metachronous" neurohypophyseal germinoma occurred 5 years and 7 months later after the first operation.

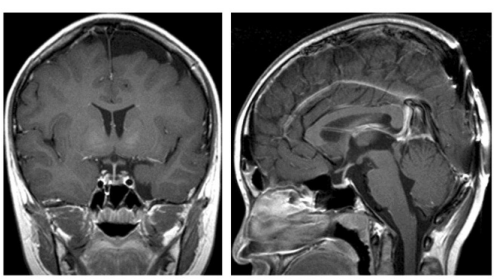

Fig.9: Gd-MRI showed complete response was achieved after 1st CARE therapy.

CARE 3クールの化学療法を行い、CRとなった（Fig.10）。14年5ヶ月経過したが、その後の再発はみられていない

症例10

19才、男性。2週間前からの頭痛、複視を主訴に入院。松果体部腫瘍および閉塞性水頭症を認めた（Fig.11）。腫瘍マーカーは、AFP: 266.5, HCG: 3.8とAFPの著明な高値を示した。内視鏡的第三脳室底開窓術（endoscopic third ventriculostomy: ETV）および生検術を行いITと診断、はじめに化学療法（ICE）を1クール施行した。しかしながら腫瘍の増大が認められ、いわゆる"growing teratoma syndrome"と診断し、OTAにて腫瘍の全摘出を施行した（Fig.13）。術後より放射線療法（計54Gy/27F：全脳室: 30Gy, 局所: 24Gy）および化学療法（ICE 5クール）が行われた。12年2ヶ月経過しているが再発なく通常の生活を送っている。

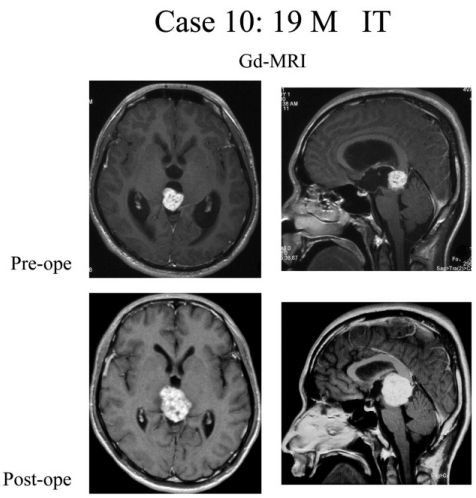

Fig.10: Case 10: 19-yaer-old man, immature teratoma in the pineal region.
"Growing teratoma syndrome" was appeared after 1 kool chemotherapy (ICE regimen).

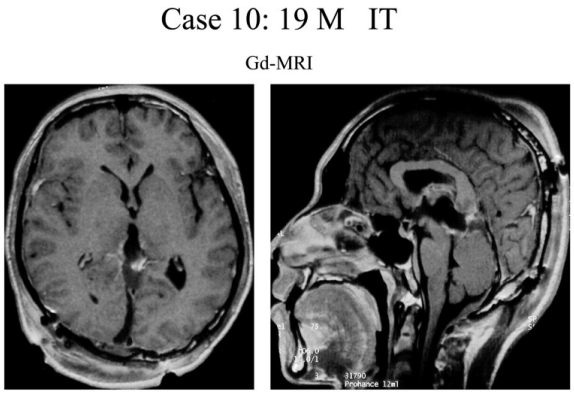

Fig.11: Post-operative Gd-MRI showed total removal of tumor.

症例11

15才、男性。頭痛、視力低下を主訴に入院。松果体部腫瘍および閉塞性水頭症を認めた（Fig.14, 16）。腫瘍マーカーは、AFP: 11.0, HCG: 3.9とAFPがやや高値を示した。内視鏡的第三脳室底開窓術（endoscopic third ventriculostomy: ETV）および生検術を行いIT + Gと診断（Fig.15）、OTAにて腫瘍の全摘出が施行された（Fig.17）。mixed GCT（IT + G）と診断され、術後より放射線療法（計50Gy/25F：全脳室: 30Gy, 局所: 20Gy）および化学療法（CARE 3クール）が行われた。1年2ヶ月経過しているが再発なく通常の生活を送っている。

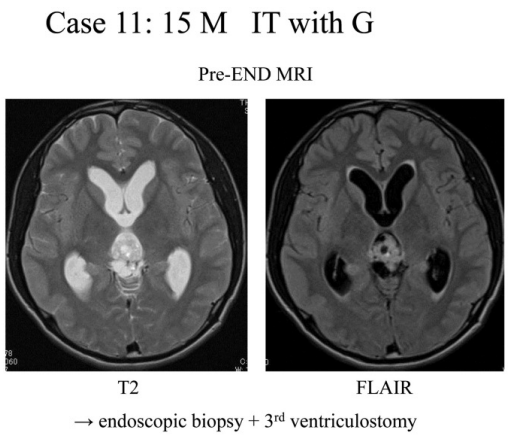

Fig.12: Pre-endoscopic surgery MRI showed pineal region tumor associated with obstructive hydrocephalus.

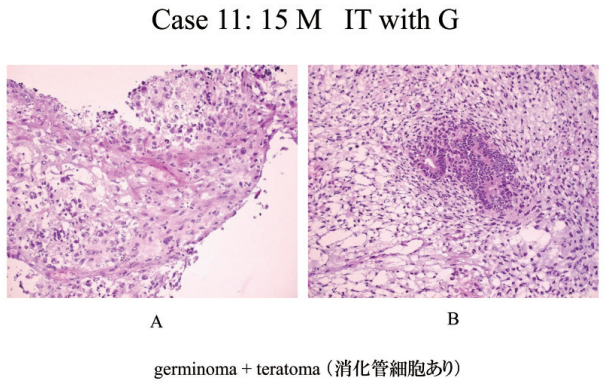

Fig.13: Pathological diagnosis of the endoscopic biopsy was mixed germ cell tumor with germinoma (A) and immature teratoma (B) component.

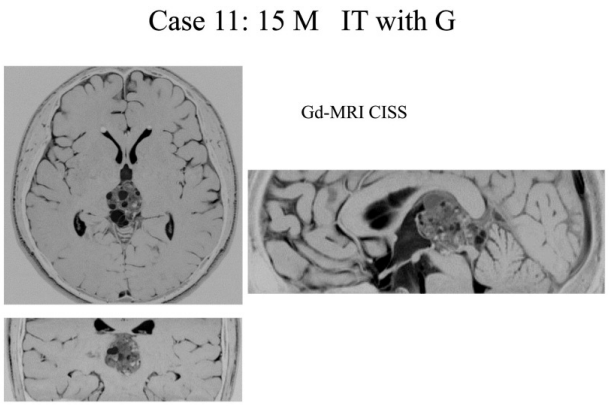

Fig.14: Pre-operative Gd-MRI showed tumor growing forward and up and down delection to the splenium.

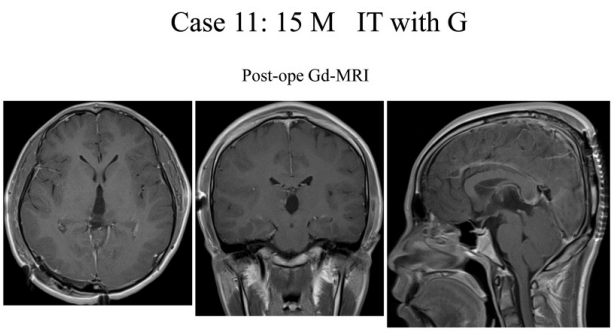

Fig.14: Pre-operative Gd-MRI showed tumor growing forward and up and down delection to the splenium.

考　察

奇形腫は胎児期の三胚葉組織の異常増殖からなる腫瘍である。構成成分がよく分化しているものと未熟な成分を含むものに分類される。WHO分類では、頭蓋内奇形腫をさらに成熟奇形腫（mature teratoma)、未熟奇形腫(immature teratoma)、悪性転化を伴う奇形腫（teratoma with malignant transformation）に分けている。また奇形腫はしばしば混合胚細胞系腫瘍（mixed germ cell tumor）の組織像の一部に認められ、成熟奇形腫と胚細胞腫あるいは未熟奇形腫と胎児性癌などの組み合わせなどがみられる。

頭蓋内奇形腫の頻度は、日本脳腫瘍統計によると全原発性脳腫瘍の0.4%である[10]。Tapperらは、小児奇形腫254例のうち、中枢神経系に発生したものは9例（3.5%）と報告している[9]。

頭蓋内胚細胞性腫瘍の治療プロトコールは、Table3, 4に示す如く、厚生労働省がん研究助成金による他施設協同臨床試験の治療分類に基づいて行われる。すなわち、Good, Intermediate, Poor prognosis groupの3つに分けられ、奇形腫も悪性度や摘出度によってこの3群のいずれかに属することになる。各群ごとの治療目標をGood prognosis groupはqualityの高い治癒に、Intermediate groupは5年生存率70%以上に、そしてPoor groupは3年生存率50%以上に設定している。

我々の治療経験は11例と少ないが、今回の検討によるとITで何らかの理由で後療法がプロトコールに基づかないで不十分に行われたものは、再発までの期間も短く予後も不良であった。

症例9のように、初回治療で松果体部成熟奇形腫が5年6ヶ月後に神経下垂体部にgerminomaと考えられる再発を認め、Ikedaらのいうmetachronous neurohypophyseal germinomaと考えられた[2]。成熟奇形腫といえども病理を変えて再発する可能性があるため注意深い経過観察が重要であると考えられた。

また、症例10ではAFPが266.5と比較的高値を示したことから、まず化学療法を選択したが、いわゆるgrowing teratoma syndrome（GTS）をきたし増大したため可及的早期に摘出術を行った症例を経験した。幸い全摘出でき14年5ヶ月で再発はみられていない。GTSは化学療法や放射線療法により、未熟奇形腫やその他の胚細胞性腫瘍が成熟奇形腫に“maturation”し、残存する成熟奇形腫がparadoxicalに増大する現象をいう。Kimらは170例の頭蓋内胚細胞性腫瘍で11例（6.5%）にGTSをきたし、mixed GCTが6例、ITが4例、yolk sac tumorが1例であったと報告している[3]。11例中全摘出を行った9例中8例は生存しているが、非全摘出に留まった2例は増大により死亡したとしており、特にITに対する安易なneoadjuvant therapyは慎むべきと考えられる。

現在我が国においては、改訂版プロトコールによる全国オープン参加の第II相試験が行われている。予後良好群では一次治療のみ、予後不良群では一次および二次治療を行う。中間群では一次治療終了後CRであれば化学療法は3クールのみで終了となる（Table 4）。今回の我々の症例11でもIT + Gの中間群で、一次治療後CRが得られたのでCARE therapy 3クールのみで終了し経過観察している（Fig.14-17）。胚細胞性腫瘍は稀少腫瘍であるため、臨床試験への積極的参加が望ましく、本改訂版プロトコールの結果が待たれるところである。

結　論

1. 頭蓋内奇形腫は、長期生存のためには手術による全摘出が重要である。
2. 開頭術に先立ちETV＋生検術は水頭症の管理や治療方針決定に有用である。
3. 不十分な後療法に留まったITは早期に再発するため、プロトコールに沿った初期治療を完遂することが重要である。
4. ITと比較しMGCTは長期予後はよいが、脳萎縮に伴うADLの低下をきたした症例があった。
5. GTSをきたす症例があるのでneoadjuvant therapyは注意を要する。

文　献

1. Huang X, Zhang R, Zhou LF: Diagnosis and treatment of intracranial immature teratoma. Pediatr Neurosurg, 2009; 45:354–360.
2. Ikeda J, Sawamura Y, Kato T, et al: Metachronous neurohypophyseal germinoma occurring 8 years after total resection of pineal mature teratoma. Surg Neurol,1998;49:205–208. Kim CY, Choi JW, Lee JY, et al: Intracranial growing teratoma suyndrome: clinical characteristics and treatment strategy. J Neurooncol,2011;101:109–115.
3. Lee YH, Park EK, Park YS, et al: Treatment and outcomes of primary intracranial teratoma. Childs Nerv Syst ,2009;25:1581–1587.
5. Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. J Neurosurg,1997;86:446–455.
6. Noudel R, Vinchon M, Dhellemmes P, et al: Intracranial teratomas in children: the role and timing of surgical removal. J Neurosurg Pediatrics,2008;2:331–338.
7. Phi JH, Kim SK, Park SH, et al: Immature teratomas of the central nervous system: is adjuvant therapy mandatory ?. J Neurosurg (6 Suppl Pediatrics),2005;103:524–530.
8. Sawamura Y, Kato T, Ikeda J, et al: Teratomas of the central nervous system: treatment considerations based on 34 cases. J Neurosurg,1998;89:728–737.
9. Tapper D, Lack EE: Teratoma in infancy and childhood. Ann Surg,1983;198: 398–410.
10. The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984–2000). 12th Ed. Neurol Med Chir (Tokyo) 49: Supplement, 2009.