

## 照射により腫瘍細胞の消失を見た Suprasellar Germinoma の1剖検例

川崎医科大学 脳神経外科, 人体病理学神経病理部門\*

中 條 節 男, 村 上 昌 穂

藤 野 秀 策, 深 井 博 志

調 輝 男\*

(昭和53年3月24日 受付)

### Regression of Suprasellar Germinoma Following Radiotherapy-An Autopsy Case

Sadao Nakajo, M. D., Masao Murakami, M. D.,

Shusaku Fujino, M. D., Hiroshi, Fukai, M. D.

Department of Neurosurgery

and

Teruo Shirabe, M. D.

Department of Human Pathology

Division of Neuropathology

Kawasaki Medical School

(Accepted on Mar. 24, 1978)

術後照射を行なった **suprasellar germinoma** の症例で, 剖検により腫瘍組織の完全消失を確認した. 治療至適線量よりも少ない照射量にもかかわらず, 腫瘍組織の消失した理由として, **germinoma** の放射線感受性そのもののほかに, 合併した感染により出現した **macrophage** による腫瘍細胞の貪食の可能性をあげ, **phagocyte** 動員による **germinoma** の免疫学的治療の可能性についてふれた.

The authors report a case of 18-year-old female with suprasellar germinoma treated with postoperative irradiation. For the complicated course of the patient, irradiation was forced to be discontinued at a small volume less than half of the ordinary dose. Postmortem examination disclosed necrotic softenings with a marked leucocytic proliferation in the region surrounding the third ventricle, without any tumor cells.

The authors suggest that, for its higher radiosensitivity than generally accepted, destruction of germinoma may be attained with the small volume of irradiation, and that small cell infiltration, appearing reactively in the vicinity of the primary

focus, may destroy the large cells of germinoma. A discussion was also made about the possibility of immunological treatment of germinoma by activated phagocytes.

## 緒 言

いわゆる two cell pattern pinealoma-germinoma は放射線感受性が高く、照射療法のみで長期生存を示す例が多数報告されている<sup>1,2)</sup>、しかし、一部の部分切除や生検例を除くと、症例の多くは非手術例であり組織未確認のため厳密に言えば腫瘍の存在そのものに対する疑問、照射療法の有効性の組織学的立証の困難さが残っている。

われわれは suprasellar germinoma の症例に術後照射を行ない、不幸にして合併症で死したが剖検で腫瘍組織の完全消失を確認しえた。germinoma の治療にあたり示唆に富む例と思われるので、考察を加えて報告する。

## 症 例

三〇由〇子 18歳 女 (A1105, 75—2249)

主 訴：無月経、肥満、全身倦怠、意識障害  
家族歴：特記事項なし

既往歴：13歳時左下腿骨折

現病歴：小学生までは発育正常、中学生(13歳)になっても初潮の発来なく、恥毛、腋毛の発生がなく、外性器の発育不全も認められた。14歳から肥満傾向、16歳頃から頭痛、全身倦怠感、寒冷に耐えられないなどの症状が発現したため、17歳時の1975年2月から4月にかけて川崎医科大学内分泌内科、神経内科へ入院した。下垂体前葉機能低下、甲状腺機能低下が内分泌学的検査で証明され、気脳撮影 (Fig. 1) で両側側脳室の拡大と第3脳室の充盈不良を認め、髄液検査で細胞増加あり、視床下部腫瘍の疑いがおかれたが、それ以上の検査・手術を忌避したため一旦退院した。同年9月頭痛、悪心、嘔吐、意識障害を来して再入院、9月30日脳神経外科へ転科した。

入院時所見：意識傾眠状態で尿失禁あり、瞳孔左右同大、対光反射正常、眼底にはうっ血乳



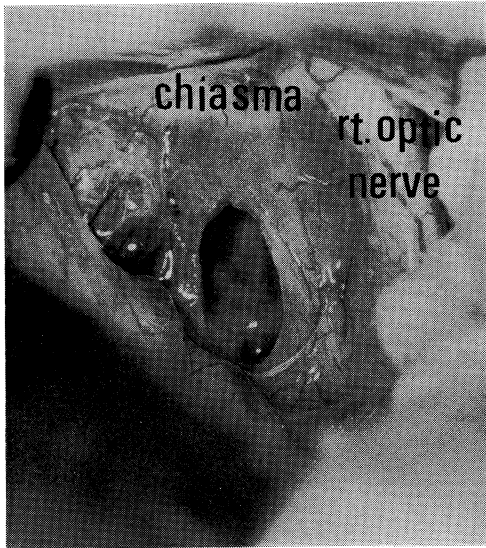
Fig. 1. Pneumoencephalography. A lateral pneumogram reveals pericallosal space, dilated lateral ventricles and 4th ventricle, in addition to well demonstrated cisterna lamina terminalis and interpeduncular cistern. Visualization of the suprasellar cistern is vague and configuration of the 3rd ventricle cannot be seen at all.

頭や視神経萎縮を認めない。四肢には運動知覚障害はないが、腱反射の亢進と下肢に病的反射を認めた。外性器発育不全が明らかであるが、尿崩症はない。

臨床経過：1975年10月1日、コンレイ脳室撮影 (Fig. 2) により第3脳室内の多胞性の腫



Fig. 2. Conray ventriculography. Beneath the anterior part of the 3rd ventricle, multilocular cystic cavity is disclosed. Due to leakage of contrast media through the roof of the 3rd ventricle, quadrigeminal cistern and its extension are observed.



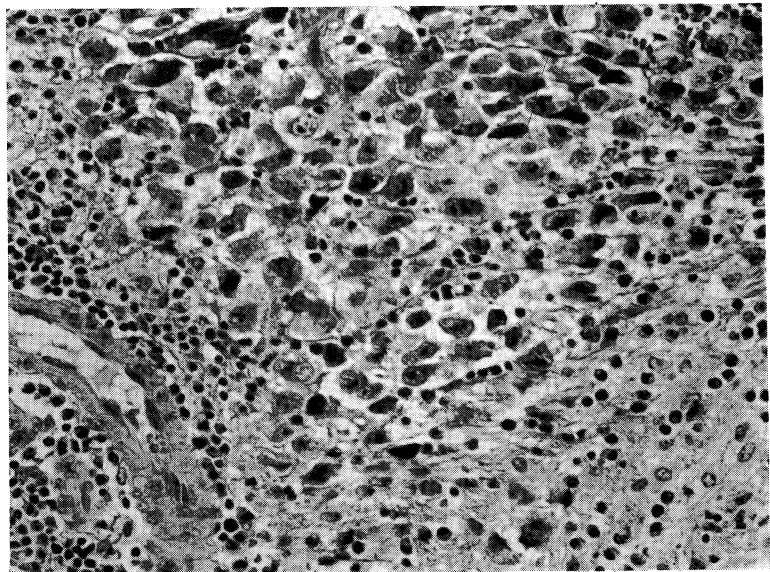
**Fig. 3.** Operative finding. Via the right frontobasal route, chiasmatic region is explored. The optic chiasma is prefixed adjacently to the planum sphenoidale and chiasmatic region is filled entirely with soft purplish tumor.

瘍腔が造影され第3脳室腫瘍と診断し、引き続き脳室ドレナージを行なった。10月3日右前頭開頭を行ない視交叉槽を検すると、視交叉は prefix の状態であり、左右の視索は外側方に広く隔たっている。その間隙には浮腫状の赤紫色調の腫瘍の存在を認め (Fig. 3), これを採取鏡検して germinoma の組織学的診断がえられた (Fig. 4)。さらに右前頭葉に uncapping を加え右側脳室に達すると、右側モンロー孔から腫瘍が突出し透明中隔は左側から右側へ張っている。透明中隔をやぶり左側室を見ると、左側のモンロー孔も腫瘍で閉塞していた。腫瘍を部分摘出し左

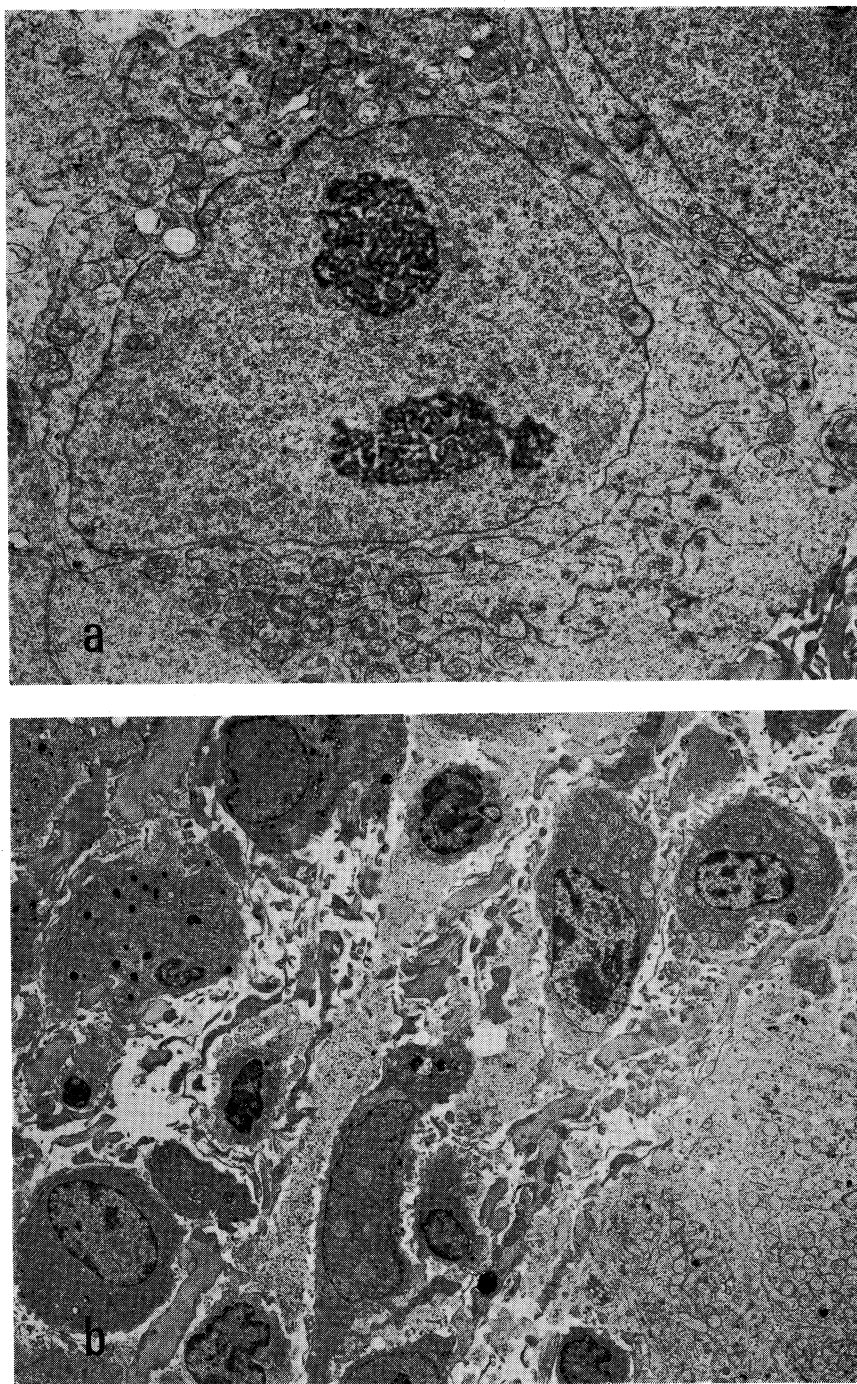
右側脳室間の交通を十分につけ手術を終了した。10月9日脳室腹腔短絡術を追加した。10月28日から6 MeV Linac X線による全脳照射を開始したが11月27日一旦回復してきた意識が再び傾眠状態となったため、計1840 rad で一時照射を中止した。12月11日から腫瘍部分への照射を再開したが意識障害に加えて発熱、貧血などの全身状態の悪化も加わり、12月24日中止のやむなきに至った。照射線量は総計2920 rad。58日間、24分画、N. S. D. 865 ret である。その後副腎皮質ホルモン投与、免疫療法 (BCG 接種) などの試みにもかかわらず症状が好転せぬまま、照射終了2ヵ月後の1976年2月19日死亡した。

#### 病理組織学的所見

(1) 手術摘除標本、光顕所見 (Fig. 4)。明瞭な核小体を有する大きな核をもつ類円型の大型の細胞と小型のリンパ球様細胞とからなる典型的な two-cell pattern を呈している。電顕所見 (Fig. 5-a, b)。大型細胞の核は比較的淡明な核質と明瞭な核小体を有し、胞体内にはミトコンドリア、粗面小胞体、グリコーゲンが多く見られる。小型細胞は形質細胞、リンパ球、



**Fig. 4.** Photomicrograph of the surgical specimen, composed of characteristic large spherical cells surrounded by small lymphoid cells (H. E.  $\times 252$ )



**Fig. 5.** Electronmicrograph of the tumor cell.

- (a) Large cell. ( $\times 4,800$ )
- (b) Small cells. ( $\times 2,400$ )

単球からなっている。

(2) 剖検所見 (脳のみ). 肉眼所見 (Fig. 6). 脳重量は固定後 1580 g. 両側頭頂—後頭部にかけての硬膜には充血が著明. 脳回は扁平で脳溝の狭小化がみられた. 脳底動脈にはアテローム硬化はなく, 左側の鉤回ヘルニアがみられ,

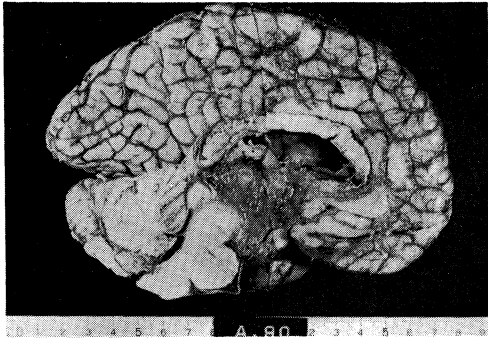


Fig. 6. Gross appearance of the brain on sagittal section. Although necrotic softening replaces whole region of the 3rd ventricle, the pineal gland is well preserved.

延髄は腫大していた. 正中矢状断では, 第3脳室は全域にわたり軟化壊死巣で占められており, 漏斗, 視交叉, 後交連, 視床下部, 中脳被蓋, 中脳水道は全てこの軟化壊死巣に埋没していた. 松果体はよく保存されており, 右側脳室後角には灰白色の小膿瘍の形成が見られた.

光顕所見. 松果体の周辺部には, 染色性の低下と萎縮を伴う軽度の細胞浸潤が認められたが, 腫瘍細胞は全く認められなかった. 壊死

組織の充満した第3脳室壁には (Fig. 7-a, b) gliosis, fibrosis とともに macrophage の増殖が著明で, 一部に好中球の浸潤も高度にみられたが腫瘍細胞の残存は皆無であった.

以上の剖検所見を要約すると, Table のようである.

## 考 察

germinoma の放射線感受性は高く, これによる治療成績の勝れていることは諸家の報告によりあきらかである<sup>1,2)</sup>. 石井ら<sup>1)</sup>によると, 43例中の18例 (41.9%) が5年以上生存し有意な生活を送り, Smithら<sup>3)</sup>も5年生存率50%をあげ照射療法を第一次にとるべき手段としている. したがって比較的手術の機会もある ectopic pinealoma にくらべて, 通常の松果体部の germinoma では臨床的診断がよりどころとなり, 組織未確認例が増すことは致し方がない. まして照射療法の有効性を手術的<sup>4)</sup>に, あるいは剖検<sup>5,6)</sup>で立証した報告はきわめて少ない. 小穴ら<sup>5)</sup>, 尾藤ら<sup>6)</sup>の例は germinoma の照射療法後それぞれ5年, 4年後に死亡しており, 原発の松果体部には腫瘍の残存はなく, 照射野外に germinoma の再発が認められている.

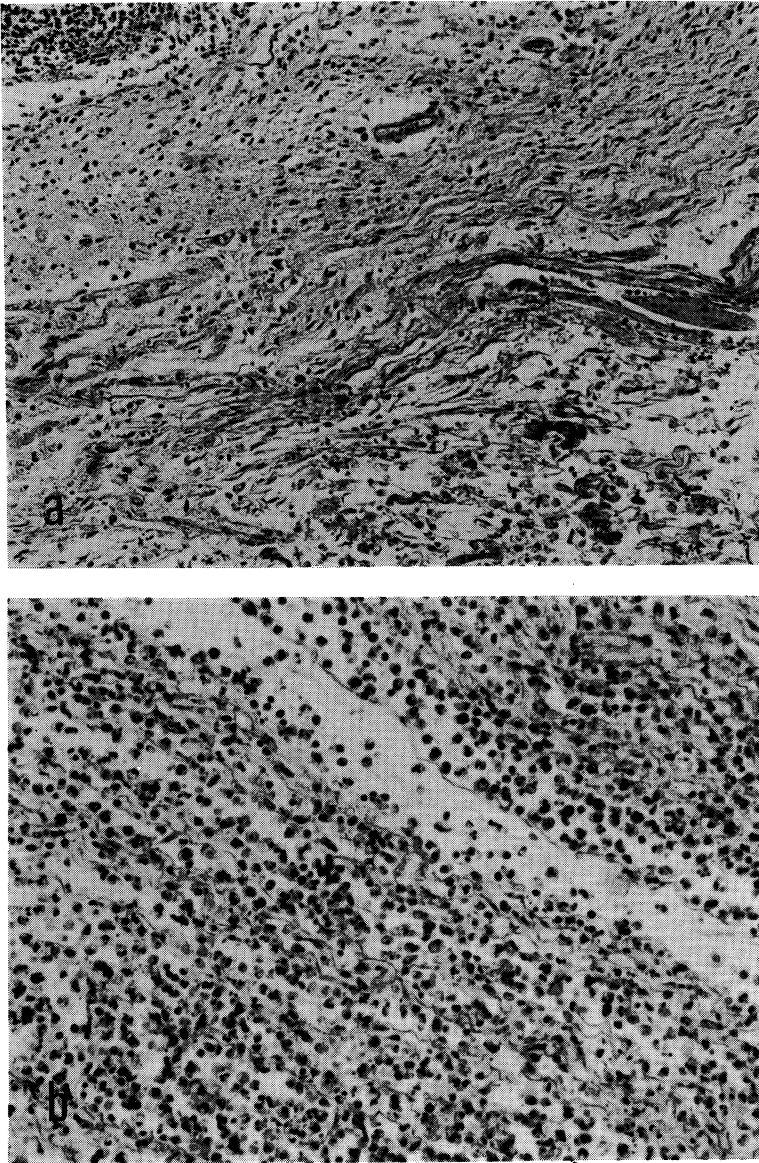
われわれの症例は, 臨床的には放射線治療の効果もなく原腫瘍の増悪進展と考えられる状態で死亡したが, 剖検所見では腫瘍組織の残存は全くなく松果体もほぼ正常の構築を有していた. 死因は, シェント手術の不調による水頭症, 脳室髄膜炎, 視床下部機能障害等の要因が重なったためと推定される.

germinoma の照射療法については, 全脳照射か部分照射か, 脊髄への予防的照射を必要とするかなど論議の絶えぬところである<sup>7,8)</sup>. 照射線量については諸家により若干の差があり, 大概 4000~6000 rad の範囲が至適とされているが, 鈴木ら<sup>9)</sup>のように, 3500 rad でも腫瘍の完全破壊をみたという報告もある. 照射線量を云々する場合, Ellis<sup>10)</sup>により提唱された N. S. D. を考慮する必要がある. これに従えば 1700 ret 前後が適当と考えられる. 一方, 1400 ret 以上の照射療法を受けた脳腫瘍例に高

Table

Summary of the autopsy findings

1. No residual tumor cell
2. Pineal body is preserved with its normal constitution
3. Inflammatory cell proliferation in the subependymal layer of the 3rd ventricle, surrounded by gliosis and fibrosis
4. A small abscess in the posterior horn of the right lateral ventricle, with inflammatory cell proliferation and gliosis
5. Loosen stroma and atrophic neuronal cells, in general
6. Old softening in the pontine nuclei



**Fig. 7.** Histological view of the wall of 3rd ventricle. (a) Marked fibrosis and proliferation of macrophages are illustrated. (H. E.  $\times 126$ ) (b) In another part, neutrophilic leucocytes are numerous in numbers. (H. E.  $\times 252$ )

率に凝固壊死が生じるという報告<sup>11)</sup>があり、照射にあたっては腫瘍病巣のみでなく周囲脳組織への影響を充分配慮する必要がある。

われわれの症例の照射量は N. S. D. 865 ret と通常の 1/2 に過ぎなかったが、腫瘍組織の残存は認められなかった。その理由として、第一には pinealoma の放射線感受性そのものが、

一般に考えられるより高く、通常至適とされる線量より以下でも十分治療効果をあげうる可能性がある。第二に、本症例にみられた感染の果たした役割を考慮すると、それによる直接の壊死作用がまずあげられる。すでに Everson<sup>12)</sup> は自然消滅を来たした癌腫 130 例について報告し、その要因として、内分泌の影響、アレルギーや免疫反応、腫瘍の栄養障害などのほか、発熱・感染をあげている。しかし、感染がいかに腫瘍の消滅を招いたかについては詳述していない。一方 Cravioto ら<sup>13)</sup> は germinoma の電顕的観察で、大型細胞が小型細胞中の phagocyte により浸潤される所見をとらえ、phagocyte を活性化することにより免疫学的に本腫瘍の破壊を起しうる可能性をのべている。われわれの症例で、第 3 脳室壁に多数みられた macrophage は、元来は合併した脳室髄膜炎に対して動員されたものではあるが、Cravioto ら<sup>13)</sup> の見解のように大型

細胞を貪食する機能を果たしたのではないかと推察される。このことが放射線感受性とあいまって腫瘍組織の消失に働いたものと考えられる。

## 結 論

術後照射療法を行なった 18 歳女子の supra-

sellar germinoma の症例で、剖検により腫瘍組織の完全消失を確認した。治療至適線量よりはるかに少ない照射線量にもかかわらず、剖検で腫瘍組織の残存の認められなかった理由として、germinoma の放射線感受性が一般に考えられる以上に高いものであるのか、合併した感染により動員された macrophage が大型細胞を貪食した可能性をあげてみた。本症例の所見は、phagocyte 動員による germinoma の免

疫学的治療の可能性を示しているように推察される。

(本論文の要旨は昭和52年6月4日第18回日本神経病理学会総会・松本で発表した。本症例の加療にあたり多大の尽力を頂いた本学神経内科野村信丞講師、放射線科今城吉成講師、内分泌内科堀野正治教授に深謝する。投稿に当り、脳神経外科技術員尾崎洋子学士の多大の協力のあったことを感謝する。)

## 文 献

- 1) 石井鏡二, 土田 正, 本多 拓, 植木幸明, 小宅 洋: 松果体腫瘍に対する治療と予後. 脳神経外科, 4: 263—270, 1976.
- 2) 小野山靖人, 山下純宏: 脳腫瘍の組織型と治療成績. 癌の臨床, 22: 662—667, 1976.
- 3) Smith, N. J., El-Mahdi, A. M. and Constable, W. C.: Results of irradiation of tumors in the region of the pineal body, Acta Radiol. (Ther.), 15: 17—22, 1976.
- 4) 竹内一夫: 脳腫瘍の放射線療法. 臨床放射線, 8: 680—688, 1962.
- 5) 小穴勝磨, 盛田健郎, 光野孝雄, 照井良彦: レ線治療約5年後死亡した1松果体腫瘍剖検例の検討. 脳と神経, 18: 81—86, 1966.
- 6) 尾藤昭二, 榊 三郎, 郷間 徹, 片山正一: 放射線治療4年後に死亡した Pinealoma の剖検例, 脳神経外科, 3: 1009—1014, 1975.
- 7) Bradfield, J. S. and Perez, C. A.: Pineal tumors and ectopic pinealomas. Analysis of treatment and failures, Radiology, 103: 399—406, 1972.
- 8) El-Mahdi, A. M., Phillips, E. and Lott, S.: The role of radiation therapy in pinealoma. Radiology, 103: 407—412, 1972.
- 9) 鈴木二郎, 堀 重昭, 中道五郎: 松果体部腫瘍の放射線治療—そのヨード油脳室造影による経時的追跡. 脳と神経, 20: 454—463, 1968.
- 10) Ellis, F.: Nominal standard dose and the ret, Brit. J. Radiol. 44: 101—108, 1971.
- 11) 中村仁志夫: 放射線壊死の病理学的研究—脳腫瘍剖検例にみられた壊死像の組織学的特異性の検討—。脳と神経, 29: 105—116, 1977.
- 12) Everson, T. C.: Spontaneous regression fo cancer, Ann. N. Y. Acad. Sci., 114: 721—735, 1964.
- 13) Cravioto, H. and Dart, D.: The ultrastructure of "Pinealoma", J. Neuropath. exp. Neurol., 32: 552—565, 1973.