

延髄と松果体に同時に発生した胚腫の1例

野本和宏¹⁾, 後藤博美²⁾, 亀野力哉²⁾, 藤森大智²⁾, 佐藤俊輔²⁾, 渡邊一夫²⁾

1) 富永病院脳神経外科 〒556-0017 大阪府大阪市浪速区湊町 1-4-48

2) 総合南東北病院脳神経外科

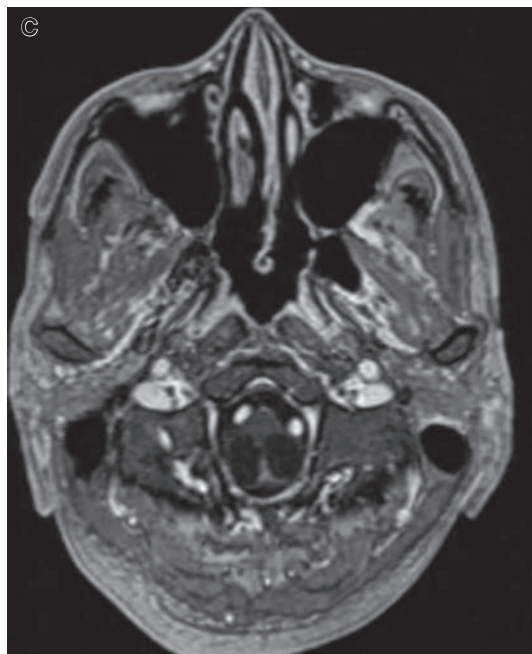
症

例は40歳男性。主訴は頭痛，四肢の感覚障害，起立性低血圧，嚥下障害を認めた。頭部MRIで延髄背側に嚢胞を主体とし，Gdで造影効果を伴う充実成分を有する腫瘍性病変を認めた。また松果体に不規則な造影効果を伴う病変を認めた。延髄病変より生検を行った際に明らかな播種性病変は認めなかった。病理組織学的所見でtwo cell patternを認め，免疫染色でPLAP，c-kitが陽性であることから，胚腫と診断した。術後放射線化学療法を行い両病変とも消失した。同時発生する胚細胞腫瘍の組み合わせとしては松果体と神経下垂体部が多く，脳幹病変との組み合わせは稀である。特異的な画像所見や臨床所見がないため，術前鑑別診断に苦慮するのが現状である。

Key Words

germinoma, germ cell tumor, medulla oblongata

Key Slide



(Received January 15, 2024; Accepted March 21, 2024)

I. 諸 言

頭蓋内胚細胞腫（central nervous system germ cell tumor : CNSGCT）は松果体および神経下垂体に多く発生し、大脳基底核が続くとされる¹⁾。稀な発生部位として視床、第四脳室、延髄の報告も散見される。また同時発生することもあり、その多くは松果体と神経下垂体である。今回、延髄と松果体に発生した胚腫の1例を経験した。延髄と松果体発生の胚腫の報告は、筆者が渉猟した限りで報告はなく、単発発生でも延髄の胚腫発生報告は約30例程度^{2, 3)}と稀有であるため、文献的考察を含めて報告する。

II. 症例報告

症 例：40歳、男性。

現病歴：当院初診の2カ月前から、咳嗽、頭痛、両手のしびれを自覚した。1カ月前に細菌性肺炎で他院に入院した際、嚥下障害の精査に施行された頭部MRIで延髄に腫瘍性病変を指摘された。精査加療のために当科を紹介され受診した。

既往・家族歴：特記すべきものはなし。

身体所見：意識清明、麻痺なし、四肢末梢の感覚鈍麻と異常感覚あり、軽度の嚥下障害あり、起立性低血圧あり。

画像所見：頭部MRIで延髄背側に嚢胞を主体とし（Fig. 1A, B）、Gdで造影効果を伴う充実成分を有する腫瘍性病変がみられた（Fig. 1C）。また、松果体に不規則な造影効果を伴う病変を指摘された（Fig. 1D）。明らかな脳室拡大はなかった。頭部CTでは両病変に石灰化はなかった。松果体と延髄の病変に¹¹C-methionine-PET（MET-PET）で高集積がみられた（Fig. 1E, F）。¹⁸F-fluorodeoxyglucose

（FDG）ではいずれも集積はなかった。

手術所見：術前に一時的体外ペーシングを留置した。体位は腹臥位で、術中モニタリングはMEP, SEP, 下位脳神経モニタリングを使用した。正中後頭下開頭、C1 laminectomyを行い、腫瘍にアプローチした。大槽を開放し、髄液を排出すると延髄に膨隆した腫瘍性病変が確認された。肉眼的に病変の表面は脳皮質、または脳室壁で覆われていた（Fig. 2A）。視認される範囲での第四脳室壁には明らかな播種所見は認めなかった。淡黄色漿液性の内容液を有する嚢胞を開放し（Fig. 2B）、正常組織とは色調の異なる黄色調の腫瘍組織を複数採取した。術中迅速病理結果で胚腫と報告を受けたため、腫瘍摘出を終了した。

病理組織学的所見：リンパ球の浸出が目立つ組織を認め、そのなかに淡明な胞体と大型類円形核をもった腫瘍細胞がシート状に増生しており、two cell patternを呈していた（Fig. 3A, B）。また、免疫染色でPLAP, c-kitが陽性であった（Fig. 3C, D）。免疫組織学的所見も含め胚腫と診断した。

術後経過：術後血液腫瘍マーカーを測定するとHCG 0.6 mIU/mL（基準値0.5以下）、AFP 3.4 ng/mL（基準値10.0以下）、CEA 0.9 ng/mL（基準値5.0以下）であった。MRIで頸胸椎移行部レベルに脊髓背側の淡い造影病変を認め、播種を疑う所見であった。そのため全脳全脊髓照射（23.4 Gy/13 fr）とCARE療法（Day 1 : carboplatin : 450 mg/m², Day 1 ~ 3 : etoposide : 150 mg/m²）を4週ごとに3コースを行い、腫瘍は消失した（Fig. 4A, B）。嚥下障害、感覚障害、起立性低血圧は改善し、ADL自立で退院となった。

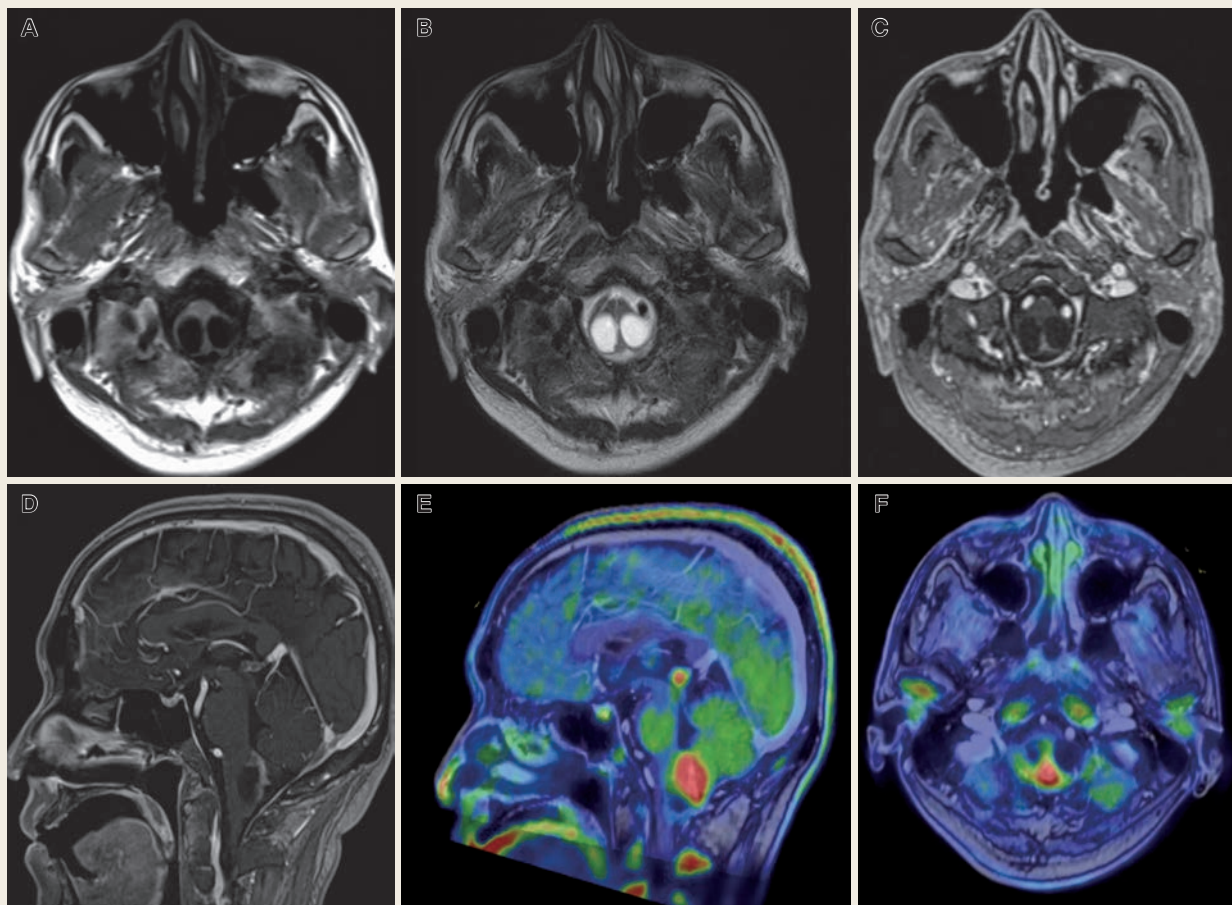


Fig. 1 Preoperative images

MRI revealed a mixed solid and cystic mass in the dorsal medulla oblongata and in the pineal gland with heterogeneous enhancement on T1-weighted images with gadolinium (A : T1WI, B : T2WI, C : Axial T1WI-Gd, and D : Sagittal T1WI-Gd) . MET-PET detected strong MET uptake in the medulla oblongata and pineal gland (E and F) .

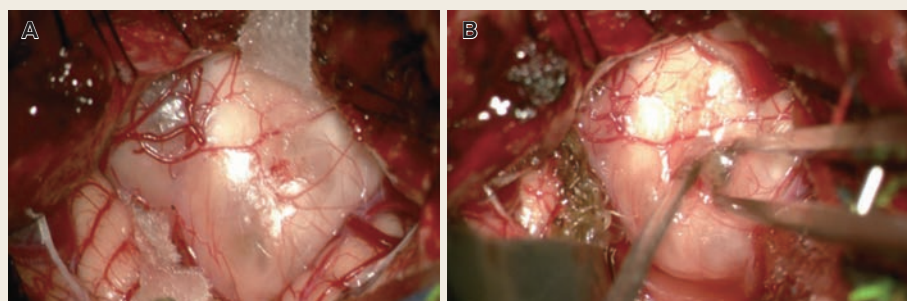


Fig. 2 Intraoperative images

A : The tumor was a yellowish-white and cystic lesion located on the medulla oblongata.

B : The cyst contained fluid with a pale yellow color.

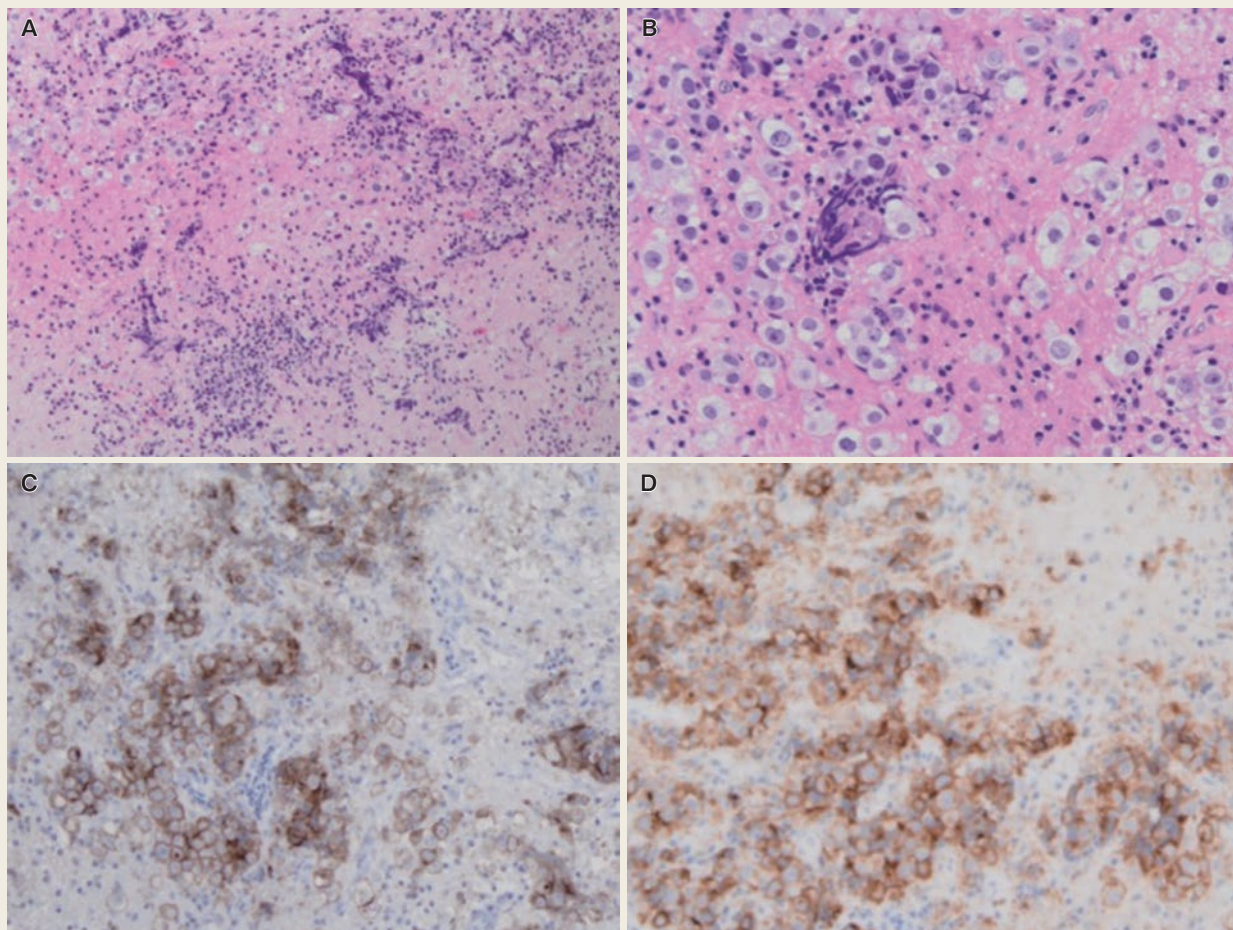


Fig. 3 Histopathological images

Hematoxylin and eosin (HE) staining showed large spheroidal cells with oval nuclei and small lymphocytes (A : $\times 40$ and B : $\times 200$). Immunohistochemical examination showed positivity for PLAP (C) and c-kit (D) in the tumor cells.

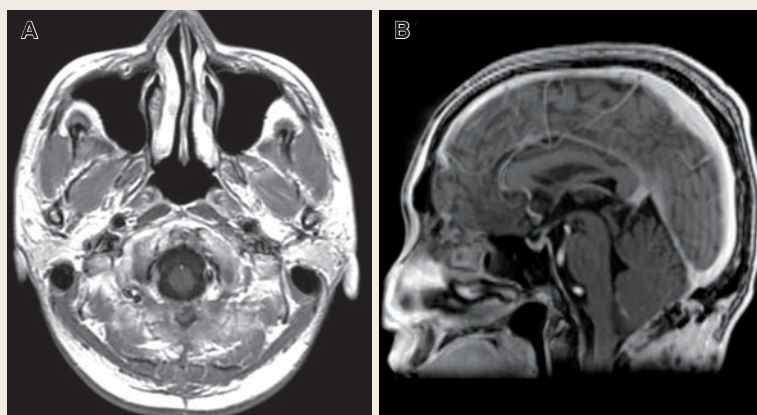


Fig. 4 Post-chemoradiation therapy images three months after surgery

MRI (T1w-Gd) shows the disappearance of tumors in the medulla and pineal gland (A and B).

Ⅲ. 考 察

CNSGCT のサブタイプの 1 つである胚腫は原始生殖細胞に類似した細胞からなる腫瘍で、原発性脳腫瘍のなかで 0.5 ～ 2% を占める⁴⁾。胚腫は正中線上から発生し、松果体、神経下垂体からの発生が 86% を占め、大脳基底核が続く、頻度は少ないが視床、第四脳室、延髄にも発生することが知られている⁵⁾。好発年齢は 10 ～ 12 歳で、東アジアに多く、性差は男：女 = 1.88：1 である⁶⁾。2 病変に同時発生する胚腫は bifocal germinoma と呼称され、胚腫の 6 ～ 10% でみられる^{7, 8)}。

また、同時に発生する病変は、松果体と神経下垂体の組み合わせで多い。生命予後は単発病変よりも不良との報告⁹⁾があり、単発病変よりもやや高齢で発症する傾向がある¹⁰⁾。本症例では血液腫瘍マーカーが陰性であったことや後治療によって両病変とも消失したことから、松果体病変も胚腫と考えられた。胚腫は局所浸潤や播種を来することも知られており、同時多発に発生した腫瘍に対してこれらが浸潤性病変か播種性病変なのか、多中心性発生なのかという問いに結論を出すことを難しいのが現状である。

本症例では術中所見上、延髄実質から発生し、第四脳室壁に明らかな播種所見を認めなかったことから、松果体と多中心性に発生した胚腫と考えられた。なお、確定診断後の全脳全脊髄 MRI において確認された脊髄の造影病変は播種と考えるが、術前から発生していたものなのか、手術操作に伴う播種かは判断できなかった。ただ、手術による播種と想定した場合、ほかの悪性腫瘍においても術後早期に検出することは少ないため、術前から発生していたと考える。

臨床症状に関しては病変によって異なるが、延髄の胚腫は臨床症状としては頭痛や錐体路障害、皮質脊髄路障害による運動障害、感覚障害や下位脳神経障害が認められる¹¹⁾。また、腫瘍の圧迫、浸潤によって呼吸中枢である孤束核、疑核を障害することもある。本症例でも呼吸中枢の障害によって嚥下障害から細菌性肺炎を合併したと推察した。また、起立性低血圧に関しても孤束核を含む圧受容体神経回路の障害によって出現したと考えられた。

本症例では画像上の松果体に病変を有することから胚腫も鑑別には挙がるが、主に延髄に首座を置く非典型的な画像所見のため、術前から積極的に胚腫を疑うのは困難であった。延髄発生の胚腫の報告もこれまで 30 例程度と非常に稀であり、画像所見でも他疾患と区別できるような特徴的な所見は知られていない。MET-PET が胚腫の検出に有用という報告¹²⁾があり、本症例においても病変の検出には有用であった。一方で上衣腫、膠芽腫、乏突起膠腫、毛様細胞性星細胞腫においても同様の所見を呈することもあり¹³⁾、特異度としては高くないと考えられる。

胚腫は化学療法と放射線治療の感受性が強く、5 年生存率は 90% と予後良好な腫瘍である¹⁴⁾。そのため適切な診断と治療によっては長期生存が見込むことができる。しかし、成人の胚腫は小児例と比較して有意に無増悪生存期間ならびに全生存期間が低く、さらに成人の多発病変の胚腫は単発例よりも無増悪生存期間が有意に低い傾向にある¹⁵⁾。原因は明らかではないが、成人発症の胚腫は稀であるため治療経験や最適な治療提案が少ないことや脊髄への播種が原因の 1 つと考えられる。Kang らの報告¹⁵⁾では成人の胚腫 29 例中

7例（24.1％）に再発を認めており、うち5例はbifocal germinomaから脊髄への播種を認めた。初期治療の段階で脊髄播種を伴う胚腫症例において、本邦の「2021年版脳腫瘍診療ガイドライン」では明確な治療指針はない。Kangらは成人のbifocal germinomaに対しては高い脊髄再発率から初期段階での全脳全脊髄照射を推奨しており、今までの治療変遷から化学療法のみでは胚腫は治癒を期待できないことと成人例であったことから、本症例において全脳全脊髄照射を選択したことは妥当と考えた。成人の多発病変の胚腫においては脊髄への再発にも注意しながらMRIの長期的なフォローアップをすることが重要である。

IV. 結 語

延髄と松果体に同時に発生した胚腫の1例を報告した。特有な臨床的特徴や画像所見がないため術前診断は困難であるが、本症例のように延髄の腫瘍性病変を認めた際は胚腫も鑑別の1つとして考慮する必要がある。また、多発病変は慎重な長期フォローが必要である。

COI 本論文に対し開示すべきCOIはありません。

文献

- 1) Finlay J, et al: The management of patients with primary central nervous system (CNS) germinoma: current controversies requiring resolution. *Pediatr Blood Cancer* 51: 313-6, 2008
- 2) Albiña P, et al: Primary germinoma of the medulla oblongata: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons* 3: CASE21315, 2022
- 3) Karita H, et al: Preoperatively difficult-to-diagnose medulla oblongata germinoma: A case report and literature review. *Surg Neurol Int* 14: 366, 2023
- 4) Echevarría ME, et al: Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist* 13: 690-9, 2008
- 5) Osorio DS, Allen JC: Management of CNS germinoma. *CNS Oncol* 4: 273-9, 2015
- 6) Jennings MT, et al: Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63: 155-67, 1985
- 7) Thakkar JP, et al: Primary CNS germ cell tumors: current epidemiology and update on treatment. *Med Oncol* 30: 496, 2013
- 8) Jennings MT, et al: Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63: 155-67, 1985
- 9) Esfahani DR, et al: Pediatric Suprasellar Germ Cell Tumors: A Clinical and Radiographic Review of Solitary vs. Bifocal Tumors and Its Therapeutic Implications. *Cancers (Basel)* 12: 2621, 2020
- 10) Takami H, et al: Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT Consortium. *Neuro Oncol* 21: 1565-77, 2019
- 11) Yip CM, et al: Dyspnea and choking as presenting symptoms in primary medulla oblongata germinoma. *Surg Neurol Int* 5 (Suppl 4): S170-4, 2014
- 12) Okochi Y, et al: Clinical use of (11) C-methionine and (18) F-FDG-PET for germinoma in central nervous system. *Ann Nucl Med* 28: 94-102, 2014
- 13) Kaschten B, et al: Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med* 39: 778-85, 1998
- 14) Calaminus G, et al: SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol* 15: 788-96, 2013
- 15) Kang YM, et al: Bifocal lesions have a poorer treatment outcome than a single lesion in adult patients with intracranial germinoma. *PLoS One* 17: e0264641, 2022

A case of germinoma occurring in the pineal gland and medulla oblongata

Kazuhiro NOMOTO¹⁾, Hiromi GOTO²⁾, Rikiya KAMENO²⁾, Daichi FUJIMORI²⁾,
Shunsuke SATOH²⁾, Kazuo WATANABE²⁾

1) Department of Neurosurgery, Tominaga Hospital

2) Department of Neurosurgery, Southern Tohoku General Hospital

A 40-year-old male presented with headaches, numbness in both hands and feet, orthostatic hypotension, and swallowing difficulties. MRI revealed a mixed solid and cystic lesion in the dorsal medulla oblongata and pineal gland with heterogeneous enhancement on MRI T1-weighted images with gadolinium enhancement. A biopsy from the medullary lesion was conducted, and no evidence of dissemination was found. Histopathological examination revealed a ‘two-cell pattern’ with positive immunostaining for PLAP and c-kit, confirming the diagnosis of germinoma. After undergoing radiotherapy and chemotherapy treatment, both lesions have disappeared. While the incidence of concurrent germ cell tumors is frequently observed in both the pineal gland and suprasellar regions, the co-occurrence in brainstem lesions is uncommon. Moreover, the occurrence of germinoma in the brainstem itself is rare, and due to the lack of specific imaging and clinical findings, preoperative differential diagnosis remains challenging.