

JPLTのこれまでとこれから

松永 正訓

はじめに

日本小児肝癌スタディグループ (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor・JPLT) のこれまでの経過と問題点, 今後の展望につき報告させていただきます。本稿では JPLT のスタディに基づく具体的な臨床データは提示せず, グループスタディがいかに運営され, どのような問題点を抱えているかに焦点を絞り述べさせていただきます。また, 事務を担当する筆者の個人的な私見を交えて論述する部分がありますが, もちろん, これは JPLT のグループ全体を反映した意見では無いことをお断りいたします。

事務局を引き継いで

はじめに, JPLT の現在までの大きな流れを紹介します。1991年6月に北海道大学・内野純一教授を代表世話人として JPLT が発足しました。当初の JPLT-1 の目的は, 小児肝癌に対する CDDP と THP-ADR の動注療法と静注療法の効果の比較検討にありました。順調に症例数を積み重ねながらも明確な結論が得られぬまま, 1998年4月, 代表世話人が千葉大学・大沼に交代し, 引き続いて事務局も千葉大学に移りました。

グループスタディを引き継いで, まず, 始めに起こした行動は, グループスタディに対する求心力の向上です。グループスタディ事務局に対する強い求心力が無ければ, スタディは前進して行くことができません。そのきっかけとして, 当時, 最もすばやく行動できるのは Tissue Bank, Gene Bank の設立でした。幸い, 複数施設の協力

が得られ, またたくまに, 多数のサンプルが中央に集まりました。そこで, JPLT-2 では基礎研究を充実させることを重点目標として, 本邦の神経芽腫スタディグループ (厚生労働省研究班) に匹敵する Tissue Bank, Gene Bank を構築し, 希望する会員に研究を解放するという体制を整えました。しかし, 何と云っても求心力を維持するためには, プロトコールが魅力的であることが最大の要点になります。スタディ・デザインをリニューアルするにあたり, タイミング良く, 1999年3月, 小児肝癌国際会議 (スイス・ベルン) に参加することができました。これにより, 日本のグループスタディの現状を客観的に把握し, また, アメリカ・ヨーロッパのグループスタディがいかなるレベルにあり, 何を目指しているかを知ることができました。会議後, 世界に通用するスタディを立ち上げるべく, プロトコール改訂ワーキンググループを設立しました。これまでは小児外科医が中心だった JPLT に, 小児科の先生方にワーキンググループの主要メンバーとして参加して頂きました。この結果, 1999年11月, 小児肝癌の標準的治療方法を検討し, JPLT-2 プロトコールを完成させることができました。また, 年に1度, JPLT 研究会を開催し, 会員相互の勉強の場とするだけでなく, グループスタディに対する求心力向上にも役立てています。

また, グループスタディ事務局が集めた情報を外部に向かって発信して行くことも大事になります。1999年の国際会議に参加したことは, JPLT-2 の立ち上げの原動力になりました。これ以降, ほぼ毎年, SIOP/IPSO に参加し, 情報の収集と交換を行っています。一方, 日本国内では学会活動を活発にし, 日本小児がん学会, 日本癌学

会を中心に、私たちの活動を広くアピールするよう努めています。

この結果、2002年までに252例の小児肝癌の登録を頂いています。JPLT-2の登録は98例あり、年度によっては、日本小児外科学会の登録数を上回っています。

JPLT-1 から学んだこと

JPLT-1では、登録された154例の肝悪性腫瘍のうち、134例が肝芽腫適格症例でした。これらの症例の治療経過や臨床的予後因子を解析することにより、JPLT-1の治療成績が、初めて明らかになりました。JPLT-1では、当初の目的であった動注療法は症例数が少なく、動注と静注化学療法の効果比較の結論は出ませんでした。スタディとしては残念ながら失敗したと言わざるをえません。1991年当時の我が国の実情を考えると、ランダムイズ・スタディはまだ機が熟していなかったと思われます。しかし、これにより、日本全体の治療成績を初めて明らかにすることができました。これまでは、日本小児外科学会の5年追跡調査が唯一の情報であり、私たちは治療成績が十分に分からないままに肝芽腫を治療していたこととなります。また、欧米のグループスタディとの治療成績の比較もようやく可能となりました。その当時、欧米の肝芽腫に関する総説を読むと、日本の成績だけが記載されていないのが、現状だったのです。

また、具体的に予後不良因子として1歳以上、肝4区域腫瘍、遠隔転移、肝外血管侵襲なども明らかにしました。

しかし、システム全体から見た場合、いくつかの問題点があることも明らかになりました。まず、術前病期分類（日本小児外科学会分類）が国際的に通用しない点、病理中央診断ならびに基礎研究が著しく立ち後れていること。さらに、Informed Consentを含む倫理問題への取り組みが手つかずであった点です。

JPLT-1 から JPLT-2 へ

JPLT-1で学んだ以上の点に対して、JPLT-2で

は様々な改善を行いました。すなわち、

1. 術前病期分類にSIOPELのPRETEXT Systemを導入したこと。
2. 1年にわたる改定作業の後、JPLT-2治療プロトコールを開始したこと。
3. 病理Central Reviewを徹底すること。
4. Gene Bank Systemの確立と基礎研究の充実を目指すこと。
5. Informed Consentを三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、徹底して行うこと、です。

PRETEXTシステムは、外科的切除の難しさに基づく合理的な分類であり、JPLT-2では、日本小児外科学会分類に替わってスムーズにわが国に導入することができました。病理Central Reviewは、JWiTSと比べるとまだ満足すべき症例数の蓄積はありませんが、JPLT-1と比較すると大きく進歩しており、中央診断によって良性、悪性の判断が逆転した症例もあります。遺伝子解析の倫理問題には相当な労力を注ぎましたが、現在では日本のグループスタディの中では最も厳格なものができあがったと自負しています。

JPLT-2プロトコールは、静注投与のCITA、または、動注抗癌剤塞栓療法であるCATA-Lで治療を開始します。Second Lineには4剤からなるITECを使用し、さらに治療抵抗例には、造血幹細胞移植を含む治療を提案しており、治療の抵抗性に応じて3段階の構造のプロトコールになっています。これらは、実は1999年当時、日本全国でばらばらに行われていた各種治療を一本化したものに過ぎません。ある意味、スタディの意図はJPLT-1よりも後退しています。しかし、日本全国ですべての患者が同じ医療を安全に行えること、そしてその結果を数字としてまとめる事ができる点が最も重要と考えました。JPLT-2には、2002年までに98例の登録があり、肝芽腫適格症例64例が治療をすでに終了しています。現在までのところ、転移の有無で治療成績が二極化している印象を受けます。具体的内容については本稿では割愛させていただきます。

事務局の機能について

さて、グループスタディの遂行にあたり、最も重要なのは事務局の機能と考えます。現在のJPLT-2のシステムでは以下の流れで事務作業が進みます。

まず、各参加施設は、患者の発生後、速やかに事務局に登録を行います。事務局は患者を連結可能匿名化し、当該施設に Informed Consent が行われていることを確認します。各施設から事務局に送られる検体、またはプレパラートは、事務局において患者の名前が塗りつぶされ記号により匿名化されます。匿名化された検体または、プレパラートは Gene Bank, 病理 Central Review に送られ、検査結果は事務局を経由して当該施設へ送られます。各施設が責任を持ってラベルの匿名化をやって頂ければ検体またはプレパラートは事務局を経由する必要はありません。しかし、万が一、個人名が明らかになった検体が Gene Bank に送られると大きな問題になります。事務局にとって、この日常的な作業はきわめて大きな負担になっています。将来的には、参加施設の各先生方にご理解をいただき、各施設での匿名化を進めて行きたいと考えています。

臨床データはカルテ形式の時系列の調査表を用い、事務局がデータを解析します。従って、事務局においてのみ、基礎研究データと臨床データを突き合わせる事ができます。研究者は事務局に患者のデータを請求することになります。事務局が患者の個人情報を連結可能匿名化することで、データが確実に一元的に管理されることとなります。

基礎研究について

遺伝子検体、病理 Central Review の症例数も毎年、順調に蓄積されています。特に Gene Bank は、中川原章先生のお世話により世界最大規模に到達しています。

2003年7月現在の研究プロジェクトを以下に示します。

- ① DNA Ploidy
- ② β カテニン遺伝子変異

- ③ Telomerase 活性ならびに RNA compartment の解析
- ④ APC 遺伝子変異
- ⑤ Wnt シグナルの標的遺伝子 (c-myc, cyclinD1 など) の発現解析
- ⑥ 薬剤耐性遺伝子 (MDR1, MRP, MRP2/cMOAT) の発現解析
- ⑦ ゲノム解析 (LOH 解析・CGH 解析・アレイ CGH 解析)
- ⑧ 転写因子 CCAAT/enhancer binding protein α (C/EBP α) の解析
- ⑨ 血中ミッドカイン (MK) の定量
- ⑩ cDNA 発現プロファイル解析
- ⑪ マイクロアレイによる遺伝子発現解析

Gene Bank の検体を用いた研究は、世話人会の審査を経ることを条件に原則的にオープンなっています。これらのプロジェクトのうち、 β カテニンの遺伝子変異解析は、肝芽腫の発癌と進展の概念に大きなインパクトを与えたと言えます。

遺伝子に変異が入った β -catenin は、核に蓄積し、Oncogene として作用することになります。そこで、JPLT の研究プロジェクトとして、遺伝子変異の解析を行いました。この結果、68 例中、44 例、64.7% に変異を見出しました。これは、他の小児固形腫瘍では認められない高率な変異であり、肝芽腫の基礎研究は Wnt シグナルを起点に発展していく可能性が高いと考えられます。

現況の課題とその克服

JPLT やその他のグループスタディが多くの問題点を抱えている現況は申すまでもありません。それらの課題を克服するためには余りにも人的資源が不足しているのが現状です。欧米のグループスタディは煩雑な事務作業を多人数のスタッフが業務用アプリケーションソフトを用いてサーバーで管理されたコンピューターを駆使してこなしていると思われます。一方、我が国の小児固形がんのスタディグループでは、数人（あるいは個人）の医師が医療行為の合間にパソコンを使ってこなしているのが現実です。この問題を解決するのは資金力・経済力ということになりますが、日本

ではどのスタディグループも永続的で十分な経済的基盤を持っていません。JPLTでは日本で唯一各参加施設から会費（2000円／年）を頂いています。しかし、毎年20万円弱の金額はすべて切手代などの事務費で消費されます。JWiTSのようなコンピューター・ネットワークのインフラ整備は不可能です。

データの質はどうでしょうか？ JPLTでは個人の手入力、個人の統計知識で作業が行われています。人間が行うことには必ずミスがあるはずであり、これを補正する人的な、またはコンピューターの仕組みの上でのバックアップが求められます。これも経済的な基盤の上に解決される問題です。

任期はどうでしょうか？事務局の負担の大きさは当事者にしかわかり得ません。誰が何を何年間、やるのが良いのかを考える必要があります。ただし、日本のグループスタディが今のスタイルを継承する限り、事務局を負担できる施設は日本全体の中でごく一部に限られてしまうと思われれます。逆に言えば、どこの施設であれ、事務局を担当したい意欲を持つ施設がその任を果たせるようなシステム作りが必要と思います。

グループスタディが提起する治療は何を目指すべきなのでしょう？プロトコルのあるべき姿は、標準的治療ガイドラインなのか、臨床試験なのか、近年、議論が深まっています。JPLTが目指すのは、先に述べたように「日本全国ですべての患者が同じ医療を安全に行える」標準的治療ガイドラインとなっています。しかし、これで世界に通用するののかという議論があります。また、同時に、世界に通用させること自体が目的なのかという意見もあります。世界に通用するか否かの議論をする時に、研究結果が質の高いジャーナルに掲載されるか否かに話が進むことを、筆者は否定的に考えます。我が国では何よりも参加施設自体が色々な意味において十分には成熟していません。グループスタディの事務局が独りよがりに臨床試

験を押し進めても成功するとは限りません。グループスタディの原点の目的に立ち返れば、自ずと結論は明らかになるはずで、現時点では、標準的治療ガイドラインと臨床試験を組み合わせたJRSGのスタイルが最も合理的に見えます。

最後に、グループスタディで得た知的財産をいかに統合、蓄積、発展させれば良いのでしょうか？各グループスタディが抱える様々な問題を合理的に解決するためには、グループスタディ間の垣根を越えて、作業の分担と集中を行う必要があると考えます。抽象論になるかもしれませんが、日本にグループスタディは一つあれば、それで十分なはずで、また、共通のデータセンターを設置するならば、グループスタディも必然的に一つに収斂するはずで、これにより重複している多くの無駄が省けるはずで、何より参加各施設の負担も軽減されるはずで、各グループスタディの知的財産を持ち寄ることで、はじめて世界に通用するグループスタディが構築できるかもしれません。

文 献

Takayasu H, et al.: Frequent deletions and mutations of the beta-catenin gene are associated with overexpression of cyclin D 1 and fibronectin and poorly-differentiated histology in childhood hepatoblastoma. *Clin Cancer Res* 7 : 901-908, 2001.

Sasaki F, et al.: Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT- 1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) protocol- 1 : A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. *J Pediatr Surg* 37: 851-856, 2002.

Matsunaga T, et al.: Analysis of treatment outcome for children with recurrent or metastatic hepatoblastoma -Report from Japanese study group for Pediatric Liver Tumor-. *Pediatr Surg Int* 19: 142-146, 2003.

A-2) 肝芽腫, 肝細胞癌などの肝腫瘍がみられた先天性門脈閉鎖症

浜崎 豊

症例は1歳6ヶ月の女児で, 在胎27週, 出生時体重630gの未熟児であり, 生後から肝前性の門脈閉鎖があり, 門脈圧亢進症状を呈していた。1歳2ヶ月の時, 肺炎をきたし, このときに肝腫大を指摘され, CT検査では肝右葉の腫瘤が存在し, AFPの高値(151,460ng/ml)が認められた。

肝芽腫の疑いでCDDP, THPなどの化学療法を施行し, 2ヶ月でAFPは238ng/mlに低下した。化学療法施行4ヶ月後に肝右葉の切除術をおこなった。

切除肝は, 70gで断面には最大径2.5cm, 1.5cm, 0.8cmなどの結節が散在した。組織学的所見では, 高分化型肝芽腫の像が認められ(図1), 一部で石灰化や線維化傾向を伴っていた。その他に大型多形細胞からなる高分化肝細胞癌の結節や淡明な広い胞体の特徴とするhyperplastic noduleも存在した(図2)。

免疫染色では, AFPが肝芽腫部位に陽性を示し, 肝癌部ではごくわずかに陽性, 過形成部位では陰性であった。MIB1も肝芽腫部位では10-30%の陽性率であるが, その他でのlabeling indexは低かった。正常肝組織にはとくに線維増生, 肝硬変像はみられないが, 門脈域では線維増生の他, 門脈の血管壁の肥厚, 内腔の狭小化, あるいは一部で動静脈短絡所見が認められた。

以上の所見から, 本例は肝芽腫に加えて肝癌およびnodular regenerative hyperplasiaを伴った症例と考えられた。文献的にも門脈の先天性閉鎖例で肝芽腫とFNH, HCCの合併例の報告があり¹⁾, あるいはAlagilleの症候群でも肝芽腫, HCC, 過形成の合併例の報告がみられ²⁾, 本例でも門脈域の血流障害による肝細胞障害が上記病変のhistogenesisにかかわっているものと考えられる。

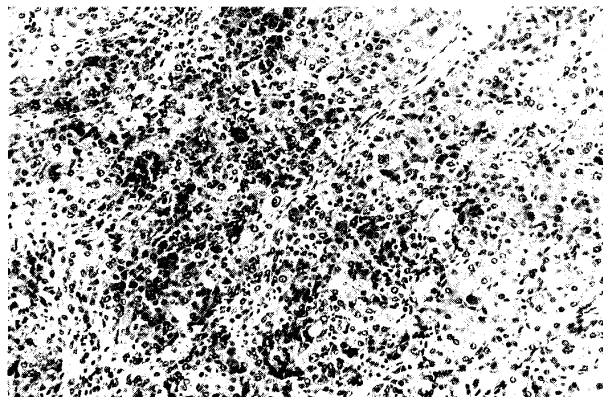


図1 肝細胞に類似し, やや好酸性の胞体をもつ小型の腫瘍細胞成分からなり, 単核球や少量の髄外造血巣を認める高分化型肝芽腫の所見を示す。

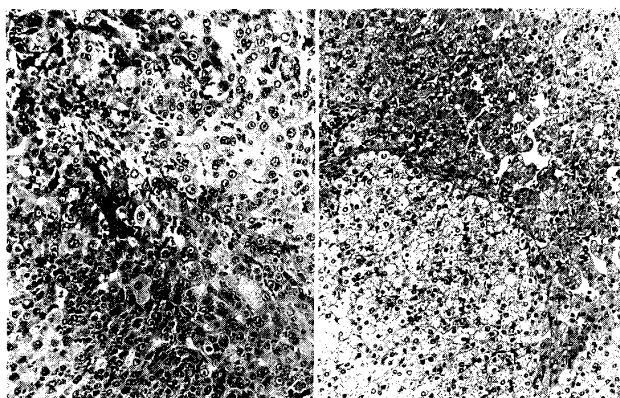


図2 やや大型, 多形細胞の目立つ腫瘍細胞の充実性増殖を示し肝細胞癌に類似した所見を示す(左)。一方で淡明な広い胞体をもつ肝細胞の過形成病変で, 周囲の肝組織を圧排し, 増生巣には門脈域は認められない(右)。

文 献

- 1) Barton JW, et al: Liver transplantation for hepatoblastoma in a child with congenital absence of portal vein. *Pediatr Radiol* 1989; 20: 113-114.
- 2) Ajima T, et al: Hepatic nodular hyperplasia in a boy with Alagille syndrome: CT and MR appearances. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 584-588.

原 著

肝芽腫の集学的治療における外科療法の役割

—日本小児肝癌スタディグループからの JPLT-2 中間報告—

The role of surgery in the multimodal treatment for hepatoblastomas

-Report from Japanese study group for Pediatric Liver Tumor-

松永 正訓^{1,2)}, 佐々木文章²⁾, 大平 睦郎²⁾, 橋都 浩平²⁾林 奂²⁾, 林 富²⁾, 松山 孝治²⁾, 麦島 秀雄²⁾, 大沼 直躬^{1,2)}Tadashi MATSUNAGA^{1,2)}, Fumiaki SASAKI²⁾, Mutsuro OHIRA²⁾Kohei HASHIZUME²⁾, Akira HAYASHI²⁾, Yutaka HAYASHI²⁾Takaharu MATSUYAMA²⁾, Hideo MUGISHIMA²⁾, Naomi OHNUMA^{1,2)}

要 旨

1999年12月から開始されたJPLT-2の治療成績を解析し、外科治療の役割を検討し報告した。2003年度までに、116例の肝芽腫の登録があり、このうち83例がプロトコールに則り、治療を終了している。非転移性腫瘍は65例で、その内訳は、PRETEXT-Iが6例、IIが20例、IIIが27例、IVが12例であった。遠隔転移症例は、18例であった。PRETEXT-I～IIIの原発巣完全切除率は91%、2年生存率は90%、PRETEXT-IVの原発巣完全切除率は33%、2年生存率は75%、遠隔転移症例の原発巣完全切除率は72%、2年生存率は35%であった。非転移症例では高率に原発巣が完全切除されており、治療成績もこれまで以上に向上している。一方、遠隔転移症例は病態がsystemic diseaseとなっており、原発巣完全切除は治癒のために必要条件であるがそれだけでは不十分であり、全身化学療法をさらに強化することも考慮する必要がある。

Key words : 肝芽腫, 日本小児肝癌スタディグループ, JPLT-2, 外科療法

hepatoblastoma, Japanese study group for pediatric liver tumor, JPLT-2, surgery

はじめに

肝芽腫の最大の予後因子は外科的完全切除の可否であるとされており、小児悪性固形腫瘍の中で

は最も外科治療の役割の大きい腫瘍と考えられている。その一方で、全体の約1/3の症例は肝4区域腫瘍または遠隔転移腫瘍であり、外科治療の役割も限定的であると思われる。日本小児肝癌スタディグループ(Japanese study group for Pediatric Liver Tumor: JPLT)では、1999年12月から新たなプロトコール、JPLT-2を開始している。今回我々は、JPLT-2の治療成績の中間報告を兼ねて、外科治療の役割を明らかにすることを目的

1) 千葉大学大学院医学研究院小児外科

2) 日本小児肝癌スタディグループ

1) Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

2) Japanese study group for Pediatric Liver Tumor (JPLT)

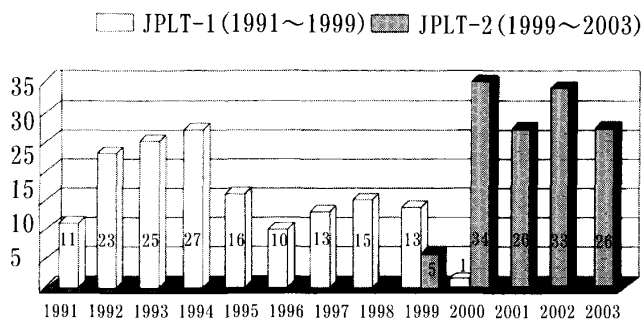


図1 JPLT 年度別登録状況

1991年にスタートしたJPLTの治療トライアルに、2003年12月までに278例の小児肝癌が登録されている。JPLT-1が154例、JPLT-2が124例である。

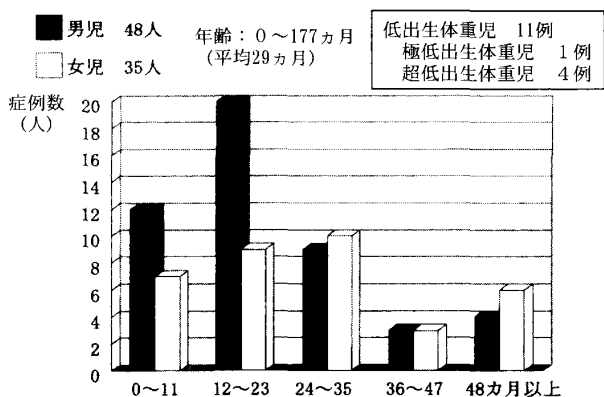


図2 解析対象の男女比と年齢分布

解析対象83例の男女比は、男児48例、女児35例で男児にやや多く、年齢は0から177ヵ月で平均29ヵ月であった。発症のピークは1歳代にあり、0歳児がこれに続いており、4歳以上の肝芽腫はまれである。また、低出生体重児を11人に認め、このうち、極低出生体重児が1例、超低出生体重児が4例だった。

に検討したので報告する。

対象と方法

1991年にスタートしたJPLTの治療トライアルには、2003年12月までに278例の小児肝癌が登録されている(JPLT-1:154例、JPLT-2:124例、図1)。JPLT-1のトライアルの狙いと治療成績はすでに報告した通りである¹⁾。今回の解析対象はJPLT-2登録症例のうち、治療の終了した症例である。

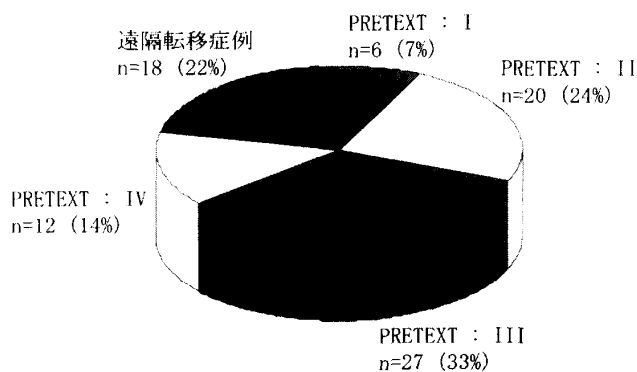


図3 PRETEXT 別症例数

遠隔転移を伴わないPRETEXT IからIIIの割合は、JPLT-1の結果とほぼ同程度であるが、PRETEXT-IVの割合はやや少なくなっており、遠隔転移症例の割合がやや高くなっているのが特徴である。

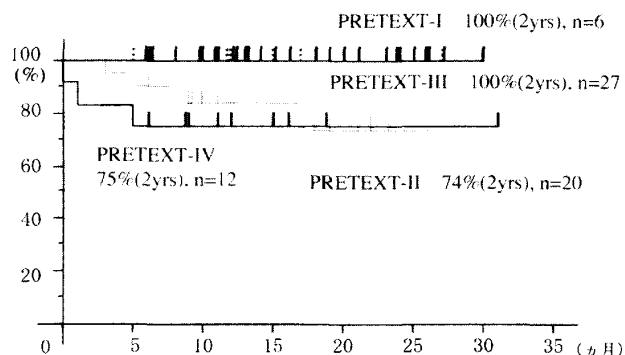


図4 非転移症例のOverall Survival

PRETEXT-IとIIIでは、100%すべての症例が生存している(PRETEXT-Iの各症例は点線で表示)。一方で、PRETEXT-II(細い線で表示)では生存率は74%に留まっている。PRETEXT-IVの生存率は75%で必ずしも不良ではない。

2003年12月末までにJPLT-2に登録された肝腫瘍124例のうち、116例が肝芽腫、成人型肝癌が6例、その他の腫瘍が2例であった。JPLT-2のガイドラインに則り化学療法を行い治療がすでに終了している肝芽腫症例は83例あり、これら83例を解析の対象とした。解析対象83例の男女比は、男児48例、女児35例で男児にやや多く、年齢は0から177ヵ月で平均29ヵ月であった。また、低出生体重児を11人に認め、このうち、極低出生体重児が1例、超低出生体重児が4例

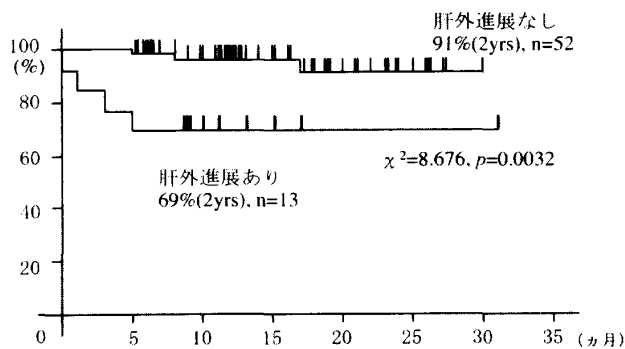


図5 肝外進展の有無による Overall Survival

肝外進展の無い腫瘍の2年OSは91%であり、極めて良好な成績である。肝外進展症例の2年OSは69%に留まっていた ($p=0.0032$)。ここで言う肝外進展とはV, P, E, Rのいずれか一つ以上を有する症例であり、遠隔転移Mは除いている。

だった。年齢分布を見ると、発症のピークは1歳代にあり、0歳児がこれに続いており、4歳以上の肝芽腫はまれである(図2)。

術前病期分類はSIOPのPRETEXT(Pre-Treatment Extent of Disease)システムで行っている。本分類は、腫瘍の無い区域が連続して何区域存在するかで1から4に分類される外科的切除の難しさに基づく分類といえる。日本小児外科学会の病期分類のT因子と一見似ているが、肝中央2区域腫瘍は、PRETEXTでは3になり、日本分類ではT2になる。肝外進展は、V(下大静脈かつ/または3本の肝静脈浸潤)、P(門脈本幹かつ/または左右の門脈浸潤)、E(V, P以外の生検で証明された肝外病変)、R(腫瘍被膜破綻)、M(遠隔転移)で表される。遠隔転移を伴わないPRETEXT IからIIIの割合は、JPLT-1の結果とほぼ同程度であるが、PRETEXT-IVの割合はやや少なくなっており、遠隔転移症例の割合がやや高くなっているのが特徴である(図3)。ただし、遠隔転移症例が全体の約20%を占めるといえるのは、欧米のデータとほぼ同様と言える²⁻⁴⁾。

PRETEXTシステムに応じた治療プロトコルを以下に紹介する。まず、肝外進展の無いPRETEXT-Iに対しては、一次的肝切除が行われる。PRETEXT-IIに対しては、Regimen CITA(シスプラチン $80\text{mg}/\text{m}^2 \times 1\text{day}$, テラルビシン 30mg

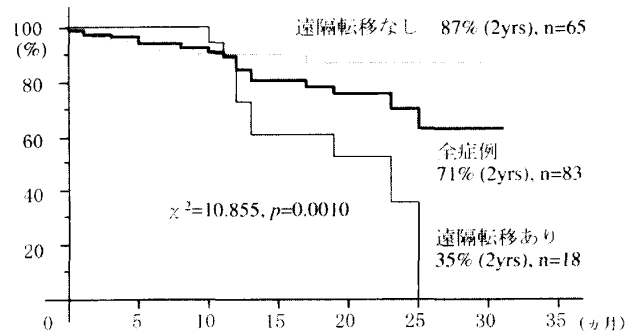


図6 遠隔転移の有無による Overall Survival

遠隔転移症例2年OSは、わずかに35%に過ぎず、遠隔転移の無い症例の合計の2年OS、87%と極端な解離がある ($p=0.0010$)。

$/\text{m}^2 \times 2\text{days}$) か動脈塞栓療法であるRegimen CATA-L(カルボプラチン $200\text{mg}/\text{m}^2$, テラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2 +$ リピオドール)のいずれかが行われたのち、肝切除を行う。術後の化学療法はCITAの1/2であるlow-CITAが4サイクルのみ行われる。肝外進展症例または、PRETEXT-III, IVに対しては、CITAまたはCATA-Lで治療が始まり、手術可能になるまで繰り返される。もし、この治療が無効な時は、4剤の組み合わせからなるRegimen ITEC(イフォマイド $3.0\text{g}/\text{m}^2 \times 2\text{days}$, カルボプラチン $400\text{mg}/\text{m}^2 \times 1\text{day}$, テラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2 \times 2\text{days}$, エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5\text{days}$)に移行する。遠隔転移症例に対しては、CITAで治療が開始される。無効の時はITECに移行する。原発巣が切除可能になり、遠隔転移巣も消失した時がもっとも手術のタイミングとして適当である。術後は、原則的に造血幹細胞移植併用によるHi-MEC(メルファラン $90\text{mg}/\text{m}^2 \times 2\text{days}$, カルボプラチン $400\text{mg}/\text{m}^2 \times 4\text{days}$, エトポシド $200\text{mg}/\text{m}^2 \times 4\text{days}$)で治療を終了するが、全治療経過が順調であった時はHi-MECは必須ではない。ITECも無効であった時は、Hi-MEC, Hi-MT(メルファラン $50\text{mg}/\text{m}^2 \times 4\text{days}$, thio-TEPA $150\text{mg}/\text{m}^2 \times 2\text{days}$, thio-TEPA $200\text{mg}/\text{m}^2 \times 2\text{days}$)のDouble Mega-therapyに進むこととしている。

統計解析は、生存分析にKaplan-Meier曲線を用い、Log rank testで有意差検定を行なった。

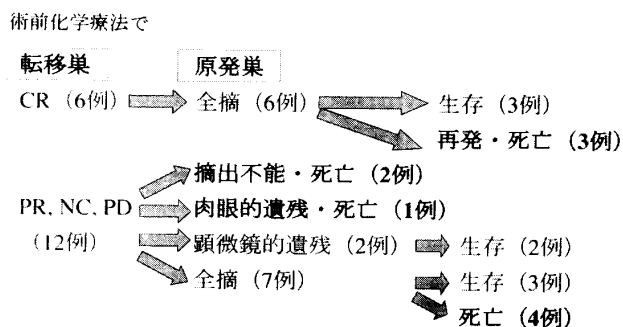


図7 遠隔転移症例 18 例の治療経過

術前化学療法で転移巣がCRになった症例が6例あり、この6例は、いずれも原発巣の全摘が達成されていた。このうち半数の症例は再発なく生存している。術前化学療法で転移巣がCRにならなかった症例は12例ある。このうち、原発巣の全摘は7例に可能であったが、結局は転移巣がコントロールできず、半数以上が死亡している。

結 果

まず、はじめに肝芽腫 83 例の全体の治療成績を解析すると、2年 Overall survival (OS) は 71%，2年 Event Free Survival (EFS) は 62%であった。この成績は JPLT-1 の 2年 OS 79%，2年 EFS 66%と比較すると現時点では若干下回っている。しかし、観察期間 2年未満の患者も多く、この生存率は今後上昇することが見込まれる。したがって、現時点での JPLT-1 との比較はまだ時期早尚である。

非転移症例の OS を病期別に見て行くと、PRETEXT-I と III では、100%すべての症例が生存している。一方で、PRETEXT-II では生存率は 74%に留まっている。PRETEXT-IV の生存率は 75%に達しており、必ずしも不良ではない(図4)。次にこれらの症例を肝外進展の有無で生存率を解析した。ここで言う肝外進展とは V, P, E, R のいずれか一つ以上を有する症例であり、遠隔転移 M は除いている。肝外進展の無い腫瘍の 2年 OS は 91%に到達しており、極めて良好な成績である。一方、肝外進展症例の 2年 OS は 69%に留まっていた。両群間は $p=0.0032$ で有意に予後に差があった(図5)。なお、肝外進展症例の約半数は PRETEXT-IV の症例であり、逆に PRETEXT-

IV の症例の半数が肝外進展を伴っていた。

次に治療経過を病期ごとに詳細に検討した。PRETEXT-I では 6 例すべてに一次的肝切除が行われ、すべて全摘が可能であった。再発もなく、この群では問題なく治療が行なわれていた。

PRETEXT-II では、14 例が CITA で、2 例が CATA-L で治療が開始されていた。また、プロトコル通りではないが、腫瘍破裂などの理由で 4 例に対して一次的肝切除が行なわれていた。すべての症例で全摘が行われていたが、再発死亡が 3 例に発生していた。

PRETEXT-III では、25 例が CITA で、2 例が CATA-L で治療が開始されていた。25 例の CITA のうち、2 例のみが ITEC に移行していた。全摘が行われたのは 27 例中 22 例であった。顕微鏡的遺残が 4 例、肉眼的遺残が 1 例あったが、術後の化学療法の効果もあり、全例が生存していた。

PRETEXT-IV では、12 例、全例が CITA で治療が開始されていた。このうち、5 例が ITEC に移行していた。ITEC 施行後に手術となった症例が 5 例中 4 例あり、このうち、2 例に完全切除が行われていた。全体として見てみると、全摘が 4 例、顕微鏡的遺残が 4 例、摘出不能が 4 例でこのうち 3 例が死亡していた。

次に遠隔転移のある症例の治療成績を Kaplan-Meier 曲線で解析した。2年 OS は、わずかに 35%に過ぎず、遠隔転移の無い症例の合計の 2年 OS, 87%と極端な解離がある ($p=0.0010$, 図6)。これら遠隔転移症例 18 例の治療経過をまとめた(図7)。術前化学療法で転移巣がCRになった症例が6例あり、この6例は、いずれも原発巣の全摘が達成されていた。このうち半数の症例は再発なく生存している。一方、術前化学療法で転移巣がCRにならなかった症例は12例ある。このうち、原発巣の全摘は7例に可能であったが、結局は転移巣がコントロールできず、半数以上が死亡していた。

最後に原発巣完全切除率と予後との関係を表に示す。PRETEXT-I から III では、完全切除率は 91%となっており、これは 2年生存率 90%という数字に直結している。PRETEXT-IV では、完

表1 原発巣完全切除率と予後

PRETEXT	完全切除率	2年生存率
I～III	48/53 (91%)	90%
IV	4/12 (33%)	75%
遠隔転移	13/18 (72%)	35%
計	65/83 (78%)	71%

全切除率は33%に留っていたが、2年生存率は75%に達していた。遠隔転移症例では原発巣完全切除率は72%と高率であったが生存率は35%に過ぎない結果であった(表)。

考 案

1991年にスタートしたJPLT-1の治療トリアルにより我が国における肝芽腫の治療成績は欧米並みになった⁵⁾。1999年11月からはJPLT-2としてプロトコルを改変し、主に4区域症例と遠隔転移症例を重点目標に治療を強化した。すなわち、Regimen CITAを基本としつつ、治療抵抗例にはITECを用い、さらにそれでも難治性の症例に対しては造血幹細胞移植併用超大量化学療法を行なう三段構えの治療戦略となっている。今回の報告はあくまで中間報告であり、明確な結論を導くことはできないが、いくつかの傾向は明らかになりつつある。

まず、非転移性腫瘍のうち、PRETEXT-I～IIIでは概ね満足のいく成績となっている。特にPRETEXT-IIIでは全例が生存しており本邦の治療レベルの高さが現れているように思われる。多くの症例で化学療法はCITAのみで治癒しており、ITECはほぼ不要であった。しかし、問題点を拾い上げると、それはJPLT-1と同様にPRETEXT-IIにおける術後再発ということになる^{6,7)}。PRETEXT-II症例では100%の完全切除が達成されながら、術後の再発死亡が3例に認められている。20例中3例の再発は、問題のある数字と言わざるを得ない。PRETEXT-IIIよりIIの方が再発が多い理由は何であろうか。それは術後の化学療法の違いと考えることができるかもしれない。PRETEXT-II以下では術後化学療法がCITAの1/2量であるLow-CITAになっている。これ

は欧米のプロトコルに比べ、抗がん剤の総量が少なくすむ日本の利点として報告してきたものであるが、治療効果としてやはり不十分なのかも知れない。今後、プロトコルを改変する際に、検討すべき課題であろう。しかし、全体としてみれば、PRETEXT-I～IIIでは高率に原発巣が完全切除されており、治療成績もこれまで以上に向上している。化学療法のCITAと外科治療の組み合わせというシンプルな治療プランでおおむね治癒可能であると言える。

PRETEXT-IVにおける、全12例中9例の生存は決して悪い成績ではなく、JPLT-1の成績を凌いでいる。しかし、このデータには現時点で担癌状態の患者も含まれており、最終的な成績はこれよりも悪くなると思われる。PRETEXT-IVでは、ITECに移行する患者が明らかに多く、治療の難しさが現れている。12例中5例がCITAからITECに移行しており、その後、このうち4例に対して手術が行なわれ、2例では完全切除が達成されていた。しかし、我々の調査では以上の治療の流れは分かっても、ITEC自体で手術不能が可能になったのかは明らかでなかった。日本小児肝癌スタディグループ研究会2004においても、ITECの効果が疑問視されたPRETEXT-IVの2例が報告されていた⁸⁾。これらのケースではITECそれ自体が無効というよりも、その使用のタイミングが重要との意見であった。PRETEXT-IV症例は、CITAのみで手術可能にするのは約半数の症例で困難であり、CITAに対する反応が悪くなる前に、予め治療プロトコルにITECを組み込み投与するのは合理的なプランと思われる。この点も将来、プロトコルを改変する際に検討すべき課題である。

遠隔転移症例では期待したような治療成績の改善が見られていない。18例中13例で原発巣が完全切除されていたのは、JPLT-1と比べて良好な切除率である。しかし、これが治療成績の向上につながっていない。もちろん、原発巣完全切除は治癒のための最低必要要件であるが、十分条件にはなり得ていなかった。術前化学療法で転移巣が完全緩解に至らない症例は、原発巣が完全切除で

きてもその予後は不良であった。転移巣のコントロールが大きな予後因子になっているが、外科的な観点から見ると原発巣切除の重要性に変わることはない。全摘に近い原発巣摘出術が行われない限り、治癒が望めないこともまた事実である。遠隔転移症例では、PRETEXT-IV 症例と同様に将来、術前化学療法を強化する必要があると思われる。

最後に造血幹細胞移植併用、大量化学療法についてふれておく。造血幹細胞移植併用、大量化学療法は遠隔転移症例 18 例中、11 例に行われていた。移植前に CR であった 3 例のうち、2 例は移植後も CR を維持したが、その後、1 例は治療関連の副作用で失っている。また、残る 1 例では再発が認められている。AFP 上昇のみが認められた 3 例においては、1 例がこれにより CR に導入できた。画像上、腫瘍のあった 5 例に対しては、2 例に明らかな効果を認め、この 2 例は現在も生存している。造血幹細胞移植は、肝芽腫に対して劇的な効果ではないものの、少なくとも一部の症例に対しては生存率の向上に貢献していると思われる。今後もさらに前向きな検討を続ける必要があると思われる。

まとめ

1999 年 11 月から開始された JPLT-2 の治療成績を、外科療法の役割を中心に中間報告として検討した。PRETEXT-I～III の症例では、おおむね良好な成績が得られている。高い原発巣完全切除率がその要因になっており、多くの症例が CITA にて治癒可能であった。外科医のスキルがそのまま治療成績の向上につながっていると思われる。一方、PRETEXT-IV では、原発巣完全切除率はいまだ満足すべきレベルではなく、術前治療の強化が必要と考えられた。また、遠隔転移症例は病態が systemic disease となっており、外科治療を含めた集学的治療のより一層の強化を考慮する必要があると思われる。

本論文の要旨は平成 15 年 11 月 27 日、第 19 回日本小児がん学会、シンポジウム「小児がん治療における外科療法の役割」(東京) で発表した。

文 献

- 1) Sasaki F, et al: Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) protocol-1 : A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. *J Pediatr Surg*, 37: 851-856, 2002
- 2) von Schweinitz D, et al: Efficiency and toxicity of ifosphamide, cisplatin, and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. *Eur J Cancer*, 33: 1243-1249, 1997
- 3) Ortega JA, et al: Randomized comparison of cisplatin / vincristine / fluorouracil and cisplatin / continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol*, 18: 2665-2675, 2000
- 4) Brown J, et al: Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma - results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL 1. *Eur J Cancer*, 36: 1418-1425, 2000
- 5) 佐々木文章, 他: 肝芽腫の治療成績. *小児外科*, 36:93-97, 2004
- 6) Matsunaga T, et al : Analysis of treatment outcome for children with recurrent or metastatic hepatoblastoma -report from Japanese study group for pediatric liver tumor- *Pediatr Surg Int*, 19: 142-146, 2003
- 7) 松永正訓, 他. 再発肝芽腫に対する治療戦略-日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) からの報告- *小児外科*, 35: 628-632, 2003
- 8) 日本小児肝癌スタディグループ研究会 2004 会議録, *小児がん*, 41 : 288-295, 2004

症 例

モザイク型 18 トリソミーに合併した肝芽腫の 1 例 Hepatoblastoma with Trisomy 18 mosaicism

高橋大二郎 宮地 良介 白幡 聡*

Daijiro TAKAHASHI, Ryosuke MIYAJI, Akira SHIRAHATA*

要 旨

モザイク型 18 トリソミーに合併した肝芽腫の 1 例を経験した。出生時多発奇形を有し、モザイク型 18 トリソミーと診断。生後 8 カ月時エコーで肝腫瘍を認め当院紹介受診した。CT, MRI で肝右葉に 6.4 × 7.0cm の造影効果のある腫瘍を認め、血液検査で AFP 14011.5ng/ml であり肝芽腫と診断し化学療法(CDDP + THP-ADR)を開始した。腫瘍は消失、腫瘍マーカーも正常化し、化学療法終了後 6 カ月経過した現在も寛解を維持している。

Key words : 肝芽腫, 18 トリソミー, モザイク型 18 トリソミー
hepatoblastoma, 18 trisomy, trisomy 18 mosaicism

I はじめに

18 トリソミーは出生 8000 対 1 ~ 2.4 の頻度で発症する染色体異常で様々な奇形を合併し、また悪性腫瘍の合併率が高いことが知られている。今回われわれはモザイク型 18 トリソミーに合併した肝芽腫の 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

症 例 : 8 カ月, 女児

主 訴 : 肝腫瘍の精査加療目的

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 母体は 42 歳, 4 回経妊 4 回経産。今回の妊娠経過中蛋白尿がみられた以外には特記事

項を認めなかった。

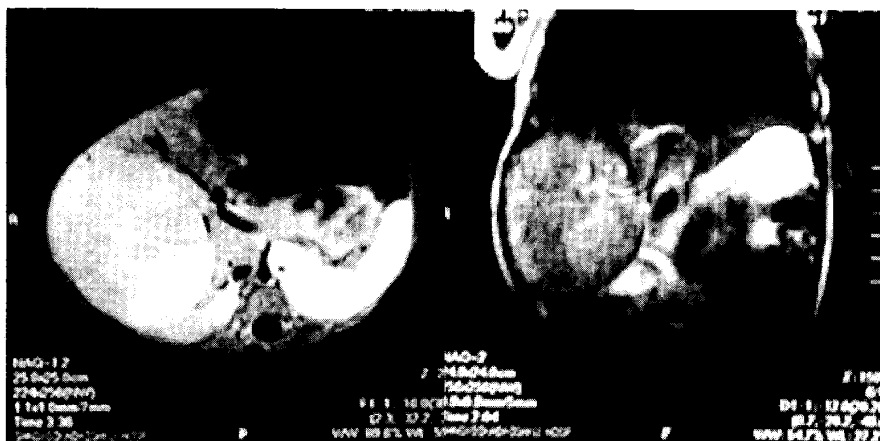
児は近医産科にて在胎 42 週 1 日, 出生体重 2698g, APGAR score 1 分 6 点, 5 分 9 点で出生した。第 1 生日に何となく元気がないこと(not doing well)を主訴に当科 NICU に入院した。多発外表奇形を認めたため、染色体検査(G-banding 法)を施行したところ 47 XX, +18 (24/30 cells), 46 XX (6/30 cells) でモザイク型 18 トリソミーと診断した。また入院中の心エコーで心室中隔欠損症を認め、第 50 生日に肺動脈絞扼術を施行され NICU を退院した。

外来経過観察中の生後 8 カ月時の神経芽細胞腫マスキングで VMA が 23.3 μg/mg・creatinine と軽度上昇し、近医で施行された腹部エコーで肝に φ9cm の腫瘍を認めたため、精査加療目的で当科入院となった。

入院時現症 : 身長 59.2cm, 体重 4728g, 網状チアノーゼと外表奇形(耳介低位, 鞍鼻, 扁平でとがった耳, 小顎, 短頸, Rocker-bottom feet) を

* 産業医科大学小児科

* Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, JAPAN



水平断 前額断

図1 入院時腹部MRI所見 (Gd-DTPA, T2 強調画像)

	Day 1 CDDP 80 mg/m ² /day continuous iv							
	Day 2-3 THP-ADR 30 mg/m ² /day continuous iv		(total 60 mg/m ²)					
化学療法	①	②	③	④	⑤	⑥		
	1/3量	2/3量	全量					
	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
生月	9	10	11	12	13	14	15	16
AFP (ng/ml)	14011.5	35170.9	22259.5	773.9		21.9	5.7	4.1
PIVKA II (mAU/ml)	605		88	22		19		28

図2 治療経過

認めた。胸部所見では聴診上胸骨左縁を最強点とする Levine IV / VI の収縮期雑音を聴取した。腹部所見では肝腫大を認め、鎖骨中線上肋骨弓下3横指触知した。表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見: WBC 7900 / μ l, Hb 10.7 g/dl, Ht 31.4 %, Plt $52.0 \times 10^4 / \mu$ l とヘモグロビン値の低下と血小板数の増加, 生化学で AST 98 IU/l, ALT 23 IU/l, γ -GTP 106 IU/l, UA 6.3 mg/dl と肝逸脱酵素と尿酸値の軽度上昇を認めた。

腫瘍マーカーは AFP 14011.5 ng/ml, PIVKA II 605 mAU/ml と著明に上昇し, 尿中VMA/HVA はそれぞれ 33.4μ g/mg \cdot creatinine, 25.5μ g/mg \cdot creatinine と VMA の軽度上昇を認めた。骨髄穿刺では癌腫の転移を認めず, 胸腹部レントゲンは特に異常を認めなかったが, 腹部造影 CT では肝右葉に造影効果のある辺縁整, 内部均一な $\phi 6.4 \times 7.0$

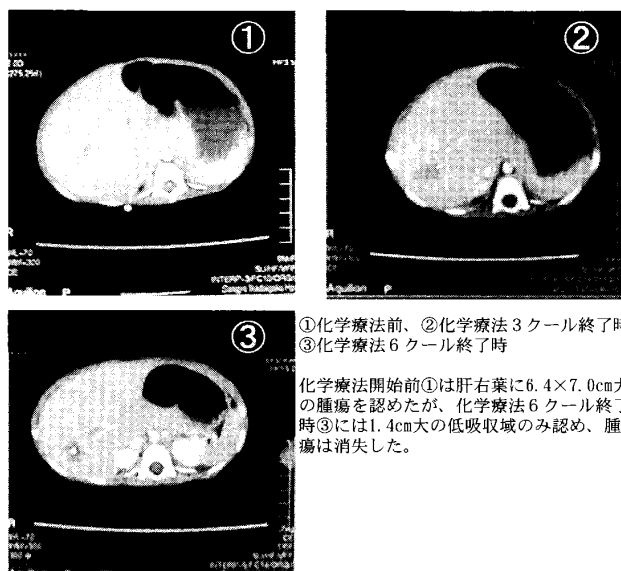


図3 CT所見

cm 大の腫瘍がみられた。腹部 MRI でも同部位に T1 強調画像で low intensity, T2 強調画像で high intensity の腫瘍を認めた (図 1)。胸部 CT では肺野に転移巣を認めなかったが, 骨シンチで右第 7, 8 肋骨と左第 8 肋骨に hot spot がみられ, 骨転移が疑われた。

入院後経過: CT, MRI 所見および AFP 高値より肝芽腫と診断し, 日本小児肝癌スタディグループのプロトコールを参考にして 10 生月よりシスプラチンとピラルピシンによる化学療法を開始した。18 トリソミーであり regimen related toxicity 出現のリスクが不明なため, 化学療法剤

投与量は1クール目を1/3量, 2クール目を2/3量, 3クール目以降は全量投与した。

入院時に認められた肝腫大は化学療法開始後縮小傾向がみられた。また画像所見上も腫瘍の縮小傾向を認めた。化学療法2クール目終了時のAFPは診断時より増加していたが, 3クール目終了後から低下傾向に転じた。

化学療法中, 骨髄抑制に伴う血小板輸注を要したが, それ以外に重篤な副作用を認めず化学療法を進めることが出来た。

化学療法6クール終了時に腫瘍は消失し, AFP 4.1ng/ml, PIVKA II 28 mAU/mlと減少した。また入院時に認められていた骨シンチでの肋骨への集積は化学療法6クール終了時には消失した。

現在化学療法終了後6カ月経過しているが, AFPの上昇なく, 画像上腫瘍再発の所見を認めず

寛解を維持している。外科的切除に関しては, 家族の同意が得られないために施行していない。

III 考 察

小児期に発症する肝腫瘍の多くは悪性腫瘍で, そのほとんどが肝芽腫である。胎児期のアルコール曝露や母親の経口避妊薬内服などの環境因子, Beckwith-Wiedemann 症候群や Prader-Willi 症候群, familial adenomatous polyp (FAP) などの疾患および低出生体重が肝芽腫の発症と関連があるとされている。さらに肝芽腫と関連がある染色体異常として, 本症例のような18トリソミーや20トリソミー, 2トリソミーなどが報告されている^{1) 2)}。

18トリソミーに合併した肝芽腫は我々が調べた限りでは自験例を含め13例の報告があるが(表1)^{3) 10)}, モザイク型18トリソミーに肝芽腫

表1 18トリソミーに合併した肝芽腫の報告例

	診断時 月 齢	性	在胎 週数 (週)	出生 体重 (g)	染色体	心奇形	手術	化学 療法	転 帰
Dasouki	33	F	42	1860	47XX,+18	VSD	-	-	診断3週後腫瘍死
Mamluk	4	F	36	1800	47XX,+18	ASD/VSD/PS/AS	-	-	4ヵ月心不全で死亡 (剖検で診断)
Tanaka	24	F	40	1750	47,XX,+18,46XX	VSD	+	-	術後2年9ヵ月生存
Bove	21	F	40	3300	47XX,+18	-	+	-	26生月腫瘍死
Teraguchi	7	F	?	2722	47XX,+18	VSD/PDA	+	-	3歳時生存
Maruyama	3	F	42	2464	47XX,+18	VSD	-	-	165生日心不全で死亡
Ariwa	10	F	39	1492	47XX,+18	VSD	+	+	303生日腫瘍死
Uemura	5	F	35	1580	47XX,+18	ASD/VSD/PDA	-	-	172生日呼吸不全で死亡
Hino	10	M	42	2448	47XY,+18	ASD/VSD/PDA	-	-	1歳1ヵ月死亡
Matsuoka	4	F	38	2736	47XX,+18	DORV/HLH/VSD/ ASD/MR/AS/PDA	-	-	145生日死亡 (剖検で診断)
Suzuki	4	F	34	1292	47XX,+18	VSD	+	+	2歳時生存
Abe	9	F	40	1700	47XX,+18	PDA	-	-	9ヵ月心不全で死亡 (剖検で診断)
自験例	9	F	42	2698	47,XX,+18,46XX	VSD	-	+	1歳8ヵ月生存

VSD: ventricular septal defect, ASD: arterial septal defect, PS: pulmonary stenosis, AS: aortic stenosis, PDA: patent ductus arteriosus, DORV: double-outlet right ventricle, HLH: hypoplastic left heart syndrome, MR: mitral regurgitation

を合併した報告は我々を含め2例のみであった。13例中12例が女児、9例が低出生体重児で12例は先天性心疾患を合併していた。また生後3から33か月の間に肝芽腫と診断されていた。治療方針に関しては肝切除術が5例、化学療法を施行された症例は3例のみであった。

予後について本症例を含め13例中4例が生存している。死亡した症例9例の内訳は、詳細不明な2例を除き、腫瘍死が3例、呼吸不全が1例、心不全が3例で、そのうち3例では剖検により初めて肝芽腫と診断されていた。

18トリソミーの生命予後はきわめて不良であり、非モザイク例の90%は生後1歳までに死亡するといわれている¹⁵⁾¹⁶⁾。

肝芽腫を合併した18トリソミーの患児に対する治療方針は確立していないのが現状である。予後不良な染色体異常の児に合併した肝芽腫では個々の症例毎に慎重に生命予後を判断し、化学療法や手術の適応を判断する必要がある。本例はモザイク型18トリソミーであり、長期の生命予後が期待されるために積極的に化学療法を行った。

IV まとめ

モザイク型18トリソミーに合併した肝芽腫の1女児例を経験した。特に重篤な副作用はなく化学療法を行うことが出来た。現在1歳9カ月、化学療法終了後6カ月経過しているが、腫瘍マーカーの上昇なく、画像上も再発の所見を認めていない。

18トリソミー児は多発奇形を合併しており、生命予後はきわめて不良であるため、肝芽腫に対する手術や化学療法など積極的治療を施行するか否かは慎重に判断する必要がある。

文 献

1) Stocker JT: Hepatic tumors in children. Clin Liver Dis, 5 :259-281,2001

- 2) Ikeda H, et al: Association between hepatoblastoma and very low birth weight: a trend or a chance? J Pediatr, 130:557-60, 1997
- 3) Dasouki M, Barr M Jr : Trisomy 18 and hepatic neoplasia. Am J Med Genet, 27:203-205, 1987
- 4) Mamlok V, et al : Trisomy 18 and hepatoblastoma. Am J Med Genet, 33:125-126, 1989
- 5) Tanaka K, et al: Hepatoblastoma in a 2-year-old girl with trisomy 18. Eur J Pediatr Surg, 2:298-300, 1992
- 6) Bove KE, et al : Hepatoblastoma in a child with trisomy 18: Cytogenetics, liver anomalies, and literature review. Pediatr Pathol Lab Med, 16 : 253-262, 1996
- 7) Teraguchi M, et al: Multiple hepatoblastoma associated with trisomy 18 in a 3-year-old girl. Pediatr Hematol Oncol 14:463-467, 1997
- 8) Maruyama K, et al: Hepatoblastoma associated with trisomy 18 syndrome : A case report and a review of the literature. Pediatr Int, 43:302-305, 2001
- 9) 有輪六朗, 他: 18トリソミーの女児に出現した巨大肝芽腫の一例. 小児がん, 29:373-375, 1992
- 10) 植村芳子, 他: 18 trisomy に合併した多発性肝芽腫の1剖検例. 日病会誌, 89:269, 2000
- 11) 日野昌雄, 他: 18 trisomy に合併した肝芽腫の1例, 小児がん, 36:527, 1999
- 12) 松岡健太郎, 宮内 潤: 肝芽腫を合併した18トリソミー症候群の一例. こども医療センター医学誌, 29:38, 2000
- 13) 鈴木律子, 他: 18トリソミーに合併した肝芽腫の切除例, 小児がん, 36:527, 1999
- 14) 阿倍 隆, 他: 肝芽腫を合併した18トリソミーの1剖検例. 小児科診療, 46:499, 1983
- 15) Van Dyke DC, Allen M. : Clinical management considerations in long-term survivors with trisomy 18. Pediatrics, 85:753-759, 1990
- 16) Rasmussen SA, et al: Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. Pediatrics, 111:777-784, 2003

研究会

(同 放射線科)

平戸 純子

(同 病理)

日本小児肝癌スタディグループ研究会 2004

日時:2004年1月30日(金)

場所:キリンビール原宿本社・会議室

1. AFP上昇を伴わず肺転移再発を認めた肝芽腫 PRETEXT-III の1例

山田 慎一, 吉田 英生, 松永 正訓
幸地 克憲, 黒田 浩明, 齋藤 武
大沼 直躬

(千葉大学大学院医学研究院小児外科)

症例は1歳女児。2002年8月、腹部腫瘤を主訴に当科入院。AFP185090ng/ml。生検にて高分化型肝芽腫(PRETEXT-III)の診断。肺転移は認められなかった。CITAを5回施行し、2003年1月肝拡大左葉切除術施行した。術後CITAを2回施行。AFP値は正常となり、4月退院。3ヵ月後、AFP値は正常のままであったが、CTにて右肺S6領域に直径3mmの再発転移を認めたため、当科再入院となった。転移は右肺1箇所のみであった。治療方針として、最初に化学療法を行い、その後必要があれば手術を行うこととして、まずITECを施行したところ、2回目のITEC後には転移巣は完全に消失した。ITECを合計3回行って治療終了とした。肝芽腫術後の再発の判定にはAFP値が極めて重要であるが、本症例のようにAFP値が正常のまま再発を認めることがあり、定期的な画像検査も重要である。

2. 術後1年6ヵ月にて α -Fetoprotein再上昇の出現した肝芽腫の1例

設楽 利二, 嶋田 明, 菊地 水穂
林 泰秀

(群馬県立小児医療センター血液腫瘍科)

鈴木 則夫, 黒岩 実, 鈴木 信
坂元 純, 土田 嘉昭
(同 外科)

畠山 信逸

症例は3歳男児。1歳6ヵ月時に肝腫瘍を指摘され当院入院。AFP40万ng/mlと著増していた。肝右葉切除施行し組織所見より肝芽腫と診断され、横隔膜への播種などからstage-III Aと診断された。術後low CITAを施行しAFPの低下がみられ退院。1年6ヵ月後に再びAFP上昇が出現。MRI, CTなどを施行するも画像上は転移巣は認められなかった。AFPのレクチン吸着性分析ではL1分画が94.0%を占めておりL3分画は6.0%と上昇はみられなかった。この結果から肝芽腫の再発よりも肝障害などが疑われたが臨床的には肝炎などの所見なく、AFP上昇の原因は検索した範囲では不明であった。AFPは130ng/mlまで上昇するもその後低下し一過性上昇と考えられた。肝芽腫のフォロー中にAFPの上昇をみた場合には再発を疑い精査を行うことは必須である。しかし再発以外のAFPの病的上昇も起こりうるので、画像所見とともにレクチン分画の検索を行いAFPの由来を確認することも重要である。

3. 治療切除後の化学療法によりAFPが変動を示した進行肝芽腫の3例

金田 聡, 窪田 正幸, 八木 実
奥山 直樹, 山崎 哲, 田中 真司
(新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児外科)

浅見 恵子, 小川 淳, 渡辺 輝浩
(県立がんセンター新潟病院 小児科)

金子 道夫

(筑波大学 小児外科)

切除困難な巨大肝芽腫3例に対しJPLTプロトコールにより化学療法を施行し治癒切除をえたが、術後化学療法後、一過性のAFPの上昇を認めた。【症例1】2歳男児、高分化型肝芽腫, stage3A, PRETEXT 3, 91Bを3クール施行後、拡大右葉切除を行った。【症例2】1歳女児、低分化型肝芽腫, stage3B, PRETEXT4, CITA, CATA-L, ITECを行い、腫瘍は縮小したが、3本の肝静脈を巻き込み完全切除は困難とされたが、Parallel MRIに

て、腫瘍陰影の中に viable とと思われる領域が特定でき、拡大左葉切除にて治癒切除を行った。【症例3】3歳女児，614gの超低出生体重児。低分化型肝芽腫，stage3B，PRETEXT 4。CITA,CATA-Lを施行し，拡大肝左葉切除と部分切除を施行した。以上の3例とも，術後施行した化学療法後に一過性のAFP上昇を認めたが，経過とともに正常域に低下した。【まとめ】治癒切除後でも，化学療法後AFPが一過性に高値を示すことがあるので，効果判定は慎重に行い，過剰な治療とならない様に注意すべきである。

4. 多発肺転移を伴った巨大肝芽腫 (PRETEXT-IV) の1例

小倉 薫，長谷川史郎，漆原 直人
岡崎 任晴，福本 弘二，湊 進太郎
川島 章子
(静岡県立こども病院 小児外科)
三間屋純一，高嶋 能文
(同 血液腫瘍科)

症例は1才4ヶ月女児。在胎38週，体重3160gで出生。顔色不良，食思不振を主訴に近医受診し，腹部腫瘤を指摘され当院紹介となった。来院時Hb 5.8mg/dlと高度の貧血を認めAFPは194万ng/mlであった。腫瘍は肝左葉をほぼ占拠し前区域に及ぶ最大径15cmの巨大腫瘍で，後区域にも肝内転移を認めた。また両肺に多発転移を認めた。肝芽腫 PRETEXT-IV，M (+) の診断でJPLT-2プロトコールのCourse4を選択し，CITAを2クール施行した。AFPは29900ng/mlと低下し，肺転移，肝内転移は消失したが main tumorはCT上23%程度の縮小率に留まった。ITECに変更し1クール施行後AFPは10114ng/mlまで低下したが腫瘍の縮小傾向はみられず，CATA-Lを施行した。腫瘍へのリピオドール集積は良好で，脈管の圧排所見の改善を認めた。AFP 4669ng/mlまで低下し，現在手術待機中である。

5. 初診時，腫瘍破裂に伴う大量の腹腔内出血を伴っていた hepatocellular carcinoma の1歳男児例

長谷川大一郎，奥野美佐子，矢内 友子
田中亮二郎，三好 麻里 小阪 嘉之
上谷 良行
(兵庫県立こども病院血液腫瘍科・救急医療室)
西島 栄治，連 利博，津川 力
(同 外科)
赤坂 好宣，金川 公夫
(同 放射線科)
吉田 牧子
(同 病理部)

1歳9ヶ月男児。腹痛と顔色不良を主訴に近医を受診。緊急開腹手術を受け，腹腔内に230mlの出血と腫瘍を認め紹介入院となった。入院時，意識レベルの低下と循環不全を認め，腹腔ドレーンから30-40ml/hrの持続出血が認められた。CT上肝左葉内側区，右葉，尾状葉に腫瘍が認められ，AFP1,290,000ng/mlであった。大量輸血を行いながら緊急開腹術を行なったところ，肝尾状葉に腫瘍破裂を認めた。可及的に止血をはかり腫瘍生検を行ったが，術後も腹腔内出血が持続し腎不全が進行したため，TAE (責任血管は両横隔膜下動脈)，引き続いてCHDFを行いながら化学療法 (VCR 0.75mg/m²，VP-16 50mg/m² × 5，THP-ADR 20mg/m²) を施行し止血し得た。病理診断の結果 (hepatocellular carcinoma) を受けて化学療法をJPLTプロトコールに変更し，CITAを3コース行ったが，AFPは現在も4000-5000ng/ml程度を推移しており画像上も腫瘍の消失を認めていない。

6. 肝未分化肉腫例の検討

佐々木文章，岡田 忠雄
(北海道大学小児外科)
藤堂 省
(同 第一外科)
佐々木伸也，伊藤 悦郎
(弘前大学小児科)

【はじめに】肝の原発性悪性非上皮性腫瘍として

は未分化肉腫が最も多い。その予後は不良である。当科で経験した肝未分化肉腫例について検討した。【対象と方法】当科で治療した小児の肝未分化肉腫は5例。年齢は1歳5か月から15歳。男2例、女3例。【結果】症状としては、腹部腫瘍は全例に、腹痛を伴う急激な肝腫大は5例中4例に認められた。AFPはいずれも正常範囲内。CT又はUSによる画像診断では、solidとcysticな部分からなる腫瘍であった。症例1～4までは全て死亡した。これらの生存期間は1.5ヶ月～4ヶ月であった。症例1は非手術例で肝動脈結紮と肝動脈カニューレーションのみが行われた。症例5は、下大静脈に浸潤していたが、合併切除を行い、術後化学療法継続により、生存している。【結論】肝未分化肉腫の治療成績の改善には、完全切除と共に系統的な化学療法が必要。このために、本腫瘍に対する化学療法プロトコルの確立が望まれる。

7. 化学療法中に肝内転移で早期再発した肝芽腫の2歳女児例

堀田 紀子, 松重 武志, 真方 浩行
 鮎川 浩志, 古川 漸
 (山口大学小児科)
 井上 隆
 (同 第一外科)

【症例】2歳4か月女児。出生歴に低出生体重なし。【経過】平成15年1月腹部腫瘍と腹痛で発症。入院時AFP 107,890ng/ml。肝芽腫(低分化型 Stage II, PRETEXT II)と診断し、JPLT-2プロトコルでCITA2コース後、肝内側区域切除術を施行、腫瘍を完全摘出し、さらにlow-CITA2コース施行した。術後AFPは980ng/mlまで低下したが、2か月後より再び上昇したため再発と判断しITECに変更。この時点では画像検査で腫瘍を認めなかった。しかし1か月後に肝右葉内に腫瘍を認めたため、肝拡大右葉・尾状葉合併切除術を施行したが、右門脈内に腫瘍塞栓を認めた。術後はCPT-11を投与したがAFPが低下することなく腫瘍死した。最終AFP値は101,400ng/mlだった。【考察】本症例は全摘後の化学療法中の早期に再発し著しく悪性度が高かった。

8. Beckwith Wiedemann syndrome 児に発生し再発を繰り返した肝芽腫の一例

野口 伸一, 宗崎 良太, 松尾 進
 (松山赤十字病院小児外科)
 雀部 誠, 大村 勉
 (同 小児科)
 大城 由美
 (同 病理)

症例は4か月、男児。出生時巨舌、臍ヘルニア、尿道下裂、気管軟化症、低血糖を認めBeckwith-Wiedemann症候群と診断されていた。4か月時、突然腹部膨満出現。Hg3.1g/dl, Ht 9.5%と著明な貧血を呈し血清AFP値は554000ng/mlと異常高値を示した。開腹したところ肝S4より下方に突出する最大径10cmの有茎性腫瘍を認め被膜の破綻・出血を伴っていた。一期的に切除し、病理診断はHepatoblastoma, well and poorly differentiated typeであった。Low CITAを4クール施行したが初回手術から6か月後に肝S5に再発を来し局所的に切除した。全摘できたため無治療にて経過を見ていたところ8か月後に肝S5に再々発を来し局所的に切除した。その後ITEC4クールを施行し9か月間寛解状態である。Beckwith-Wiedemann syndrome 児においては小児がんの発生比率は5-10%あるといわれており、注意深い経過観察が必要である。

9. 2nd CR後に多発胸膜転移、肝内転移にて再々発を来した、巨大肝芽腫肺転移(コース4超大量化学療法自家骨髄移植後)症例の治療経過

五藤 周, 平井みさ子, 堀 哲夫
 雨海 照祥, 小室 広昭, 四本 克己
 瓜田 泰久, 川上 肇, 金子 道夫
 (筑波大学臨床医学系小児外科)
 福島 敬
 (同 小児内科)

初診時(2002年4月)1歳4ヶ月男児。肝芽腫PRETEXT-4, 多発肺転移。高分化型で β -カニン欠失変異あり。化学療法6クール施行後、拡大左葉切除。術後肝脾膿瘍となり約4ヶ月治療休止。こ

の間に右肺下葉切除し、画像上 CR で Hi-MEC & 自家骨髄移植施行。この際 Fanconi 症候群・右腎萎縮となり、以後化学療法断念。移植から 3 ヶ月後、肝断端再発・左肺転移再燃。各々切除し 2nd.CR。約半年後(2003 年 12 月)、胸膜転移・肝内転移と新病巣出現。各々摘除し、現在元気で 3 rd. CR。化学療法再開の是非等、今後の治療方針に苦慮している。

10. JPLT プロトコルを逸脱した肝芽腫の 2 例

鳥飼 源史, 鎌形正一郎, 広部 誠一
吉田 光宏, 東間 未来, 志関 孝夫
玉田 一敬, 林 隼
(都立清瀬小児病院 外科)

症例 1 は 6 ヶ月の男児、腹部腫瘍にて当科を紹介され、CT とエコーにて前後区域にまたがる肝腫瘍を認めた。stage II, PRETEXT II で、JPLT コース 2 となる予定であったが、右葉切除で十分切除可能であり、化療による術式の変更が無いことなどから一次的切除を先行した。経過は順調で術後 low-CITA を 4 クール施行し治療を終了した。

症例 2 は 11 ヶ月の女児、著明な腹満と肝腫大にて当院に紹介搬送された。CT では肝右葉を中心に左葉内側区まで進展する巨大な腫瘍と両側肺の転移巣を認め、PRETEXT IV として直ちに化療を開始した。CITA 2 クール後の評価で肺転移巣は消失、腫瘍縮小率 64% と反応良好であったが、腫瘍と左肝静脈が接していたため ITEC に変更した。2 クール終了後に腫瘍と血管系との margin も確保できたため、拡大肝右葉切除術を施行した。経過中転移巣の再燃がなく、原発巣も完全切除できたため、術後 CITA を 2 クール施行して全治療を終了した。腫瘍の占拠部位、血管との関係から化療を適宜変更したり手術時期を決定することも重要と考える。

11. PRETEXT II 肝芽腫の 2 例

木下 義晶, 田尻 達郎, 橋本 佳子
東 真弓, 水田 祥代
(九州大学大学院医学研究院 小児外科)
高橋由紀子, 恒吉 正澄

(同 形態機能病理)

症例 1: 4 ヶ月, 男児. AFP 158,773ng/ml, CT にて肝左葉を占拠する腫瘍を認め、肝芽種 PRETEXT II の診断で JPLT-2 の CITA を 5 クール後 CATA-L 施行した。その後、肝左葉外側区域切除術, S4 部分切除術を行い、術後 low CITA を 2 クール施行し、治療終了。

症例 2: 3 歳, 男児. AFP 30,416ng/ml, CT にて肝右葉を占拠する腫瘍を認め、肝芽種 PRETEXT II の診断で JPLT-2 の CITA を 4 クール後 CATA-L 施行した。その際 S3 に肝内転移を認めた。その後、肝右葉切除, S3 部分切除術を行い、治療を ITEC に変更し、治療継続中である。

肝外進展のない PRETEXT-II 症例の prechemotherapy の状態ならびに initial therapy に対する反応性は症例により、多様性があるため、JPLT にて標準プロトコルならびに modify されたプロトコルで各施設にて施行された症例の臨床データを解析して、その有用性や必要性についての検討も考慮すべきではないかと考えられた。

12. 術前 CITA 4 cycles, ITEC 1 cycle 施行した PRETEXT IV 肝芽腫 2 症例— ITEC は必要であったか—

田中 潔, 本名 敏郎, 黒田 達夫
森川 信行, 北野 良博, 瀧本 康史
田中圭一朗, 川島 憲子, 町頭 成郎
(国立成育医療センター外科)

症例 1: 9 ヶ月女児. 初診時 AFP 1036901ng/ml. 腫瘍は肝右葉, 肝門部を占拠し PRETEXT IV と診断. 症例 2: 1 歳 1 ヶ月男児. 初診時 AFP 1374891 ng/ml. 腫瘍は肝右葉, 左葉内側区, 尾状葉, 肝門部を占拠し, PRETEXT IV と診断. 2 例とも生検で低分化型肝芽腫, Stage IIIB と診断し, Course 3-1 を選択. 2 cycles 終了後評価では Partial Response, CITA 2 cycles 追加するも, 腫瘍の縮小, AFP 減少ともに鈍化した. この時点で手術も考慮されたが, 症例 1 は下大静脈, 症例 2 は左肝静脈, 下大静脈, 門脈の処理に難渋することが考えられ, ITEC を追加した. 1 cycle 施行後,

腫瘍は縮小せず、血管との関係も不変で、手術に踏み切った。2例とも血管処理は比較的容易で、完全切除が可能であった。この2例に関しては、CITA 4 cycles後のITECは効果がなく、結果的には必要なかったと考えられた。

13. 肝芽腫 (stage IV) に対し tandem-auto-BMT を施行した1例

日高 啓量, 東 ゆり, 松本 公一
加藤 剛二, 松山 孝治

(名古屋第一赤十字病院 小児血液腫瘍科)

症例は初診時1歳0ヶ月の男児、肝右葉原発で両肺転移を認める stage IV, PRETEXT III, の hepatoblastoma(高分化型)であった。JPLT-2 プロトコールに従い治療を施行し、CITAを2回施行後、肝右葉切除術を施行。CITAをもう一度施行後、肺の残存病変に対し両肺部分切除術を施行した。CITAの治療後はいずれも好中球の回復が遅延した。ITECを施行後、末梢血幹細胞採取を予定したが、好中球の回復が遅延したため採取を断念し、自家骨髄採取を施行した。移植前画像上寛解であり、AFPはほぼ正常値となっていたため、tandem移植ではなく単回移植を考慮し、1回目の骨髄移植を thio-TEPA+L-PAM の前処置で行った。移植後の骨髄回復は、白血球 $1000/\text{mm}^3$ 以上・好中球 $500/\text{mm}^3$ 以上が day27, 網状赤血球 1% 以上が day69, 血小板 $2万/\text{mm}^3$ 以上が day97 と遷延した。1回目の骨髄移植後AFPの再上昇を認めため、1回目の移植から3ヶ月以上の間隔をあけ2回目の骨髄移植を CBDCA+VP-16+L-PAM の前処置で施行した。輸注細胞数は1回目とほぼ同量であった。移植後 E.faecium による敗血症を来し、出血性膀胱炎・腎不全・VOD・DIC等を併発し、肺出血のため day16 に死亡した。化学療法後の骨髄回復遅延例では、tandem-auto-HSCT の必要性を十分に検討し、同種移植も含めて幹細胞源を選択することが必要と考えられた。

14. 発症時に血小板輸注不応性の血小板減少を来した肝芽腫

中舘 尚也, 三宅 泉
(北里大学病院 小児科)
中原さおり, 石田 和夫
(同 外科)
三須 陽子, 岩淵 啓一
(同 病理部)

発症早期に血小板輸注不応性の血小板減少を認めた肝右葉原発の肝芽腫 Stage III を経験した。骨髄所見では腫瘍細胞を認めず、巨核球の減少も認めなかった。明らかな凝固系の異常も認めなかった。PAIgGが $1526\text{ng}/107\text{cells}$ と高値であり、巨核球の無効造血を思わせる所見がみられたことなどから、血小板減少の原因にITPと同様な免疫学的機序が示唆された。JPLT-2 PRETEXT III で治療し、2コースの化学療法(CITA)の後、完全切除をおこない、診断後36か月の現在、無病生存中である。

15. 肝芽腫に対する肝移植後化学療法についての検討

小林 道弘, 水嶋 康浩, 宮崎 真紀
松原 央, 平松 英文, 渡邊健一郎
足立 壮一, 中畑 龍俊
(京都大学発達小児科学)
上田 幹子, 江川 裕人, 田中 紘一
(同 移植外科)

肝芽腫に対する生体肝移植後化学療法の現状、問題点、効果、安全性について検討したので報告する。対象症例は、1997年1月から2003年8月までに京都大学移植外科において、肝芽腫に対して生体肝移植が施行された10例中、移植後化学療法を行った9例。開始時期は、移植後 day0 ~ day150 で、CDDP(or CBDCA)+ADR(or THP-ADR), CBDCA+VP-16 あるいは 5-FU, CPM の併用投与を行った。治療関連毒性は、NCI-CTC grade で grade4 の好中球減少を4例、grade3 の血小板減少を5例認めた。また、FK506 の血中濃度モニタリングを行うことで、比較的安全に行うことが可能であった。フォローアップ期間は、

4 ヶ月から 5 年 4 ヶ月で、9 名中、6 名が無再発生しており、3 名は再発死亡（いずれも肺転移）した。肝移植後化学療法の適応と内容については今後の症例の集積によりさらに検討する必要がある。

16. 肝芽腫組織における遺伝子発現解析

永田 俊人, 麦島 秀雄
(日本大学医学部先端医学講座
細胞再生移植医学部門)

〔目的〕 私共は、マイクロアレイ法を用いて、正常肝組織と肝芽腫組織との間で発現量に差がある遺伝子群の探索を行った。

〔方法と対象〕 正常肝組織 14 検体と肝芽腫組織 16 検体より抽出した total RNA から cRNA を合成した後、HCG110 アレイ (Affymetrix 社) を用いて、各組織中の約 1700 個の遺伝子発現量を決定した。さらに得られた各遺伝子の発現量から、統計学的手法と、教師付き学習法の一つである k-nearest neighbor 法 (KNN 法) とを用いて、正常肝組織と肝芽腫組織とを判別できる遺伝子群を同定した。

〔結果〕 統計学的手法と KNN 法とを用いて、正常肝組織と肝芽腫組織との間で発現量に差がある遺伝子群のうち、正常肝組織と肝芽腫組織とを 100% 正確に判別できる 26 遺伝子を決定した。

〔結論〕 得られた 26 遺伝子の中には、従来より報告されている IGF2 や IGFBP4 といった IGF-axis に属する遺伝子や、細胞周期の制御に関わる遺伝子が含まれていた。また同定された 26 遺伝子は、遺伝子発現プロファイルを用いて、正常肝組織と肝芽腫組織とを判別する際のマーカーに成りうると考えられた。

17. 肝臓における Wnt シグナル伝達経路の解析

風間 理郎, 佐藤 智行, 中村 潤
林 富
(東北大・小児外科)

野田 哲生
(同・創生・分子病態解析)

ヒトの肝細胞癌や肝芽腫の発生には Wnt シグ

ナルの異常な活性化が関与していることが示唆されている。従って、本研究では Wnt シグナルの構成因子である「APC」と「βカテニン」が、肝臓において果たす機能及び、Wnt シグナルの活性化が肝臓に引き起こす変化について解析することを目的とし、コンディショナルジーンターゲット法を用いて「肝臓特異的 APC 欠損マウス」、および、「肝臓特異的活性型変異 βカテニンマウス (肝臓特異的に変異型 βカテニンが蓄積し、Wnt シグナルが活性化される変異マウス)」を作製した。

「肝臓特異的 APC 欠損マウス」は肝臓に野生型の βカテニンを蓄積し、「肝臓特異的活性型変異 βカテニン発現マウス」と同様、①寿命の短縮、②肝臓の腫大、③門脈域の空胞化、及び肝細胞の不均一、④肝細胞の核への βカテニンの蓄積がみとめられたことより、肝臓においても APC は βカテニンの分解を促進していること、また、Wnt シグナルの活性化は、肝臓において腫瘍発生には至らないものの、「過形成」や「肝機能障害」を引き起こすことが明らかとなった。

18. 肝芽腫で高発現するセリンスレオニンキナーゼ Plk1 の機能解析

山本 英輝, 安藤 清宏, 尾崎 俊文
中川原 章

(千葉県がんセンター研究局・生化学研究部)

桑野 博行

(群馬大学大学院・病態総合外科)

〈背景と目的〉当研究部では、ヒト肝芽腫の発生および進展の分子機構を明らかにする目的で、ヒト肝芽腫およびその正常組織間での発現レベルの差を指標としたスクリーニングを行い、肝芽腫において高発現する遺伝子の一つとして Polo ドメインとセリンスレオニンキナーゼ活性領域をもつ Plk1 (Polo-like kinase1) を同定した。Plk1 は cyclin B をリン酸化し、細胞周期を調節する重要な因子であり、他の複数のがんにおいても発現が上昇していることが報告されている。しかしながら、これまでのヌードマウスを用いた実験において Plk1 は造腫瘍効果をもつことが報告されてい

るものの、癌化の分子機構については不明であった。一方、同じファミリー分子のひとつである Plk3 が、癌においてその発現が低く、また p53 をリン酸化することによってその転写活性化能をあげることが最近報告された。今回、我々は、Plk1 もまた p53 が抑制遺伝子産物と直接結合し、Plk3 とは逆にその機能を抑制することによって発がんに関与する可能性を見出したので報告する。

〈方法〉 Plk-1 の強制発現系における免疫沈降および免疫染色を行なった。また、ルシフェラーゼレポーター法を用いて Plk1 が p53 の転写活性におよぼす影響を調べた。

〈結果および考察〉 p53 野生型の COS7 細胞に Plk1 の強制発現を行ったところ、Plk-1 と p53 は核内に共存し、複合体を形成することが免疫染色法により観察された。また、この系で免疫沈降法を行うと、Plk1 と p53 の物理的な結合があることが示唆された。さらに p53 の欠失している H1299 細胞においてレポーター解析をおこなったところ、Plk1 は量依存性に p53 の転写活性を抑制した。また、Plk1 は、p53 の転写活性化能を抑制して H1299 細胞の内在性 p21 の発現を著明に低下させた。これらの結果から、Plk1 による p53 の抑制が肝芽腫をはじめとする多くのがんの発がん機構に直接関与し、さらに、その分子機構は、Plk1 と Plk3 による p53 の正と負の機能調節機構により行われている可能性が示唆された。

19. マイクロアレイを用いた肝芽腫の遺伝子発現

檜山 英三, 山岡 裕明, 小林 健
(広島大学医学部・歯学部附属病院小児外科)
松永 正訓, 林 富, 安藤 久實
水田 祥代, 堀江 弘, 金子 道夫
佐々木文章, 橋都 浩平, 中川原 章
大沼 直躬

(日本小児肝がんスタディグループ (JPLT))

JPLT に登録され肝芽腫症例のうち、充分量の RNA を抽出し得た症例を対象とし、オリゴマイクロアレイ (CodeLink) による網羅的遺伝子発現解析を行った。高分化型、低分化型で有意に発

現上昇した遺伝子群を層別化した。各々、35 遺伝子、40 遺伝子が 4 倍以上の発現上昇を認めたが、前回報告した cDNA microarray の結果と比較すると、一致した遺伝子は各々 2、2 個と少数であった。一致した遺伝子での定量 PCR は、それぞれの組織型で高発現であることが確認された。オリゴマイクロアレイと cDNA マイクロアレイの結果の差異について現在検索中であるが、これらから得られた情報は肝芽腫の発生、進展の解明に有用であることが示唆された。

20. JPLT 病理部門からの報告:登録症例の検討と sarcoid reaction を伴う肝芽腫の病理学的検討についての中間報告

堀江 弘, 小林 庸次, 松永 正訓
大沼 直躬
(日本小児肝癌スタディグループ)
北條 洋
(福島県立医科大学第一病理)

2003 年度の病理診断への登録状況は全登録 26 例中 11 例、42.3% で、副腎皮質癌肝転移例が 1 例みられた。また、1 才児の腫瘍破裂をきたした肝腫瘍は形態学的には成人型肝癌が疑われたが、臨床的には寛解には至らないものの化学療法に反応性がみられるなど、肝芽腫と矛盾しない経過をとっており、今後の経過が注目される。

JPLT 登録 4 症例と福島医大・北條らの 2 例の肝芽腫内にサルコイド反応を認めた。このような所見は Hodgkin lymphoma や胃癌などにおいて、予後良好の因子である可能性が指摘されており、その臨床病理学的意義等を検討するため、共同研究を進めているが、形態学的には高分化型肝芽腫の像が主体で、病期も 5 例が I、II 期で、いずれも良好な経過を示している。免疫組織学的検索ではこのサルコイド反応にみられるリンパ球の出現パターンはサルコイドーシスのそれと類似しており、腫瘍抗原に対する反応性病変であろうと考えている。

21. 肝切後の肝静脈狭窄に対し経皮的バルーン拡張術が奏効した肝芽腫の1例

中村 潤, 林 富, 吉田 茂彦
石井 智浩, 天江新太郎, 和田 基
佐々木英之, 川原 義典
(東北大学小児外科学)
今泉 益栄
(同 小児腫瘍学)
里見 進, 関口 悟, 榎本 好恭
(同 先進外科学)

症例は1歳1カ月男児。生後6カ月時に発病した肝限局 PRETEXT IV・高分化型肝芽腫に対し、CITA4 クールののち右3区域切除術を施行した。術後、腹腔ドレーンから大量の腹水排液が持続し、さらに胸水貯留も出現しドレナージを必要とした。超音波検査上、残肝の左肝静脈狭窄があり血流も定状波で、根治術時の中・左肝静脈損傷後の修復による狭窄が原因と考えられた。全身麻酔下に超音波ガイドによる経皮経肝的左肝静脈バルーン拡張術を行った結果、血流は脈波に改善し胸・腹水は著減してドレーン抜去後も再燃の徴候なく第90病日に退院した。4カ月後、再度左肝静脈狭窄により血流が低下したが、バルーン再拡張術が奏効し再燃や腫瘍再発の徴候なく2カ月経過し外来通院中である。グループスタディーによる有効な化学療法により肝切除率は向上してきたが、術後合併症の発生を最小限にするため術中の副損傷を回避するよう十分留意する必要がある。

22. 肝動脈再建を行い切除し得た尾状葉原発進行肝細胞癌の1例

小倉 行雄, 金子健一朗, 瀬尾 孝彦
落合 恵子, 安藤 久實
(名古屋大学小児外科)
堀部 敬三, 前田 尚子
(国立名古屋病院小児科)

症例は16歳、女児。既往歴：クレチン症。現病歴：クレチン症で通院中、腹部CTで尾状葉から肝十二指腸靱帯に至る巨大腫瘍を認め、開腹生検では肝細胞癌の診断を得た。化学療法を3クール行った後、縮小傾向を認めたため手術を行った。

腫瘍は尾状葉原発で、門脈を右背側に、固有肝動脈を左側に圧排しており、右肝動脈は途絶し、右葉は左肝動脈からの側副血行路で栄養されていた。胆管並びに右肝動脈を合併切除する、尾状葉合併左葉切除術を施行し、右肝動脈は顕微鏡下に吻合、再建した。胆道再建は胆管空腸、Roux-en-Y吻合を施行した。門脈は温存可能であった。手術時間は21時間55分、出血量：3094mlであった。病理学的には腫瘍は大部分が壊死している肝細胞癌であった。術後は特に問題なく経過し、現在追加化学療法中である。肝門部には、肝動脈、門脈、総胆管、下大静脈といった重要な構造物が存在するが、積極的に切除を行うことにより治癒切除が可能であったので報告する。

23. 残肝再発に対し、部分切除および熱凝固療法(MCT)にてCRを得たPRETEXT IIIの一例

星野 健, 千葉 斉一, 下島 直樹
田辺 稔, 森川 康英, 北島 政樹
(慶應義塾大学医学部 外科)
島崎 紀子, 嶋田 博之, 森 鉄也
高橋 孝雄
(同 小児科)

症例は2歳3ヶ月男児。AFP 1,203,000 ng/mlと異常高値を示し、肝由来の巨大な腫瘍性病変にて、肝芽腫 PRETEXT IIIと診断された。「JPLT-2プロトコール、course3-1」にのっとり、CITA2 クール後、肝右葉切除術(Complete resection)を施行。術後CITAの反応に乏しく、ITEC、さらにHi-MECを前処置とするPBSCTを施行したが、再度AFPの上昇を認めた。SCT終了後6ヶ月でAFPは1203ng/mlとなり、画像上でも再発が確認されたため、再手術を施行した。断端近傍の腫瘍に対しては、残肝部分切除を行い、術中超音波検査にてdetectされたS3の4mm大の病変に対してはマイクロ波凝固を施行した。術後1ヶ月でAFP値は正常範囲となり、術後2ヶ月現在CRを維持している。熱凝固療法は成人に対する使用経験から鑑み、その安全性、確実性という観点から、再発または治療抵抗性肝芽腫に対する外科治療のひとつの modality となりうる、と

2003 年度関東甲信越地区小児がん登録研究会

日 時：2004 年 2 月 7 日（土）

場 所：東京大学山上会館 2 F（東京大学構内）

特別講演：神経芽細胞腫マススクリーニングの休止に至る議論と今後の対応

宮本 哲也

（厚生労働省雇用均等，児童家庭局母子保健課）

1. Resectability の診断に苦慮した PRETEXT IV 肝芽腫 2 症例

田中 潔，本名 敏郎，黒田 達夫
森川 信行，北野 良博，瀧本 康史
田中圭一朗，川島 憲子，町頭 成郎
（国立成育医療センター外科）

PRETEXT IV (Stage III B) 肝芽腫 2 症例に対し，JPLT Course3-1 にて治療を開始した。CITA 4 cycles 施行後肝切除術を考慮したが，血管との剥離に難渋することが予想され，ITEC を追加した。しかし，腫瘍の縮小は乏しく，血管との関係も不変であった。手術時，血管との剥離は比較的容易で，2 例とも完全切除が可能であった。7 ヶ月経過し再発を認めない。腫瘍が血管に接している際の癒着や浸潤の評価は，画像検査では困難であった。血管との間に正常肝組織が介在していない場合には，化学療法による血管との関係に大きな改善は期待しにくいと考えられた。化学療法に伴う腫瘍内の石灰化が腫瘍縮小の妨げの一因と思われた。

2. CAPD 患児に発症した肝芽腫 2 例の経験

吉田 光宏，鎌形正一郎，広部 誠一，
鳥飼 源史，東間 未来，志関 孝夫
玉田 一敬，池田 昌弘，幡谷 浩史
林 隼
（都立清瀬小児病院 外科，腎臓内科）

症例 1：1 歳 1 ヶ月 PRETEXT- II。新生児期に CAPD 施行され以後透析必要とせず慢性腎不

全については保存的に治療されていた。

症例 2：1 歳 9 ヶ月 PRETEXT- IV。生後 4 ヶ月から継続的に CAPD 管理されていた。2 例ともプラチナの血中濃度をモニタリングしながら化学療法を施行した。free プラチナの AUC は症例 1 では CDDP24mg/m²投与時に AUC0.8mg・min/ml，CAPD 管理されている症例 2 では CDDP25mg/m²投与時に AUC（0-7 日）2.67mg・min/ml であった。CAPD 患者では free プラチナの血中濃度が高くかつクリアランスが悪い傾向にあり注意が必要であると思われた。

3. Multiple tumoral calcinosis 自然消失の経過観察中に発見された肝芽腫の 1 例

杉藤 公信¹⁾，星野真由美¹⁾，井上 幹也¹⁾
後藤 博志¹⁾，池田 太郎¹⁾，萩原 紀嗣¹⁾
越永 従道¹⁾，中村 昌徳²⁾，七野 浩之²⁾
陳 基明²⁾，麦島 秀雄²⁾
（日本大学医学部外科学講座外科 1 部門¹⁾
（同 小児科²⁾）

症例は 2 歳 9 ヶ月，男児。生後 3 ヶ月より乳児脂肪肝炎で約 1 年間プレドニン，ビタミン A，D，E，K，肝底護剤，利胆剤の内服治療を行った。生後 11 ヶ月頃より頭部，背部の皮下に結節が出現し徐々に増大，増数し，頭部の腫瘤に対して生検を施行。Tumoral Calcinosis の診断を得た。生検後 1 ヶ月で全身の結節は自然消失した。その後，22 ヶ月時に肝臓に腫瘤を認め，徐々に腫瘤の増大傾向と血清 AFP 値の上昇を認め，肝芽腫を強く疑い，33 ヶ月時に開腹腫瘍生検を施行し肝芽腫の診断を得た。Pretext II とし，CITA 療法を開始，2 クール終了後に肝部分切除術を施行。術後に Low CITA 療法を 4 クール施行し，退院となった。Multiple Tumoral Calcinosis，乳児脂肪性肝炎に肝芽腫を伴った報告例はなく，ごく稀と考え報告した。

4. 臍頭部十二指腸切除術を行った solid and cystic tumor of pancreas の 1 例

原 章彦，吉澤 穰治，芦塚 修一
山崎 洋次

いずれの治療にても抵抗性であり今後、外科的治療も考慮する必要があると考える。

3. 1 カ月時に発症した腎 clear cell sarcoma の女児例

松本 公一, 久保田勤也, 中山 淳
村井 彩子, 加藤久美子, 木戸 真二
奥村 直哉, 岡田 純一
(トヨタ記念病院小児科)
榊原 堅式, 安藤 重満
(同 小児外科)
田代 和弘
(同 検査部病理科)

中川 温子 (愛知医科大学第二病理)

症例は1カ月女児。入院当日よりの不明熱として紹介された。入院時、腹部腫瘤を触知し、出血性ショック、E.Coliによる敗血症性ショックをきたしていた。入院第4病日に左腎腫瘍摘出術を施行し、CCSK stage Iと診断した。術後合併症として、絞扼性イレウスのため約1mの小腸切除を施行した。短腸症候群の合併より放射線療法は見合わせ、術後2カ月よりNWTS-5のregimen Iによる化学療法を行い、再発なく経過観察中である。

4. 3 回の造血細胞移植を行った肝芽腫の1例

柳井 雅明, 加藤 剛二, 前田 尚子
工藤 寿子, 松山 孝治
(名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科)
梅田 隆司, 村橋 修, 杉藤 徹志
(同 小児外科)

IV期の治療抵抗性の肝芽腫に対して3度の造血幹細胞移植を行った症例を経験したので報告する。H.10.10発症の肝芽腫, stage IV. 初発時AFP 440000ng/ml. JPLT91プロトコールを2/3量にして化学療法を開始し2回目の化療後に腫瘍全摘を行い、3回目の化療後にtandem移植を計画した。L-PAM, VP16, CBDCAによる前処置にて初回PBSCT, day60にL-PAM, CY, CBDCAにて2回目のPBSCTを行い、その後肺の残存腫

瘍に15Gyの放射線照射を行った。再び肝S8に腫瘍影を認め、4回目の化療後に肝切除を行い、TBI, THIOにて3回目のauto BMTを行った。現在、最後の移植からday250を過ぎ、無病生存中で全身状態良好であるが、骨髄回復が遅延しており輸血依存が続いている。

【Ⅲ】ワークショップ1

1. 神経芽腫スクリーニング症例の無治療観察

—当院における現況—

近藤 知史, 橋本 俊, 鈴木 達也
(名古屋市立大学小児・移植外科)
真辺 忠夫
(同 第一外科)
藤井 義敬
(同 第二外科)
矢崎 信, 伊藤 康彦, 水谷 圭吾
(同 小児科)

1980年から2000年6月の間で、初診時月齢が6カ月から11カ月までの神経芽腫は194例で、腫瘍が発見されたもの44例(22.7%)のうち3例に初診時より経過観察が行われた。1997年の左縦隔原発例は、マスはVMAが21.9, HVAは36.1であった。腫瘍サイズは縮小した1歳時に手術を施行した。1998年の左上縦隔原発例は、マスはVMA25.0, HVA29.9であった。家族は手術にも化学療法にも否定的であった。書面によるインフォームドコンセントのうえで経過観察した。腫瘍は縮小し2000年6月現在、VMA10.0, HVA20.0である。2000年の後腹膜例は、マスはVMA16.3, HVA21.2で、画像上明らかに縮小が見られ観察中である。

2. スクリーニング発見神経芽腫に対する無治療経過観察の試み

川田 潤一, 渡辺 修大, 吉見 礼美
稲葉 淳, 堀部 敬三, 小島 勢二
(名古屋大学小児科, 成長発達医学)
渡辺 芳夫, 小野 靖之, 勝野 伸介
瀬尾 孝彦, 安藤 久實
(同 小児外科)

念頭に入れた注意深い経過観察をする方針である。

【Ⅱ】特別講演

肝芽腫の集学的治療—JPLTの戦略—

千葉大学小児外科教授 大沼直躬先生

座長 名古屋大学小児外科 渡辺芳夫先生

【Ⅲ】特別企画

肝芽腫の治療を体験して

名古屋大学医学部医学科6年 平田明裕君

座長 日本赤十字愛知短期大学 石黒士雄先生

【Ⅳ】一般演題

1. 肝芽腫 11 例の検討

村橋 修, 梅田 隆司, 杉藤 徹志
(名古屋第一赤十字病院小児外科)

1982年以降20年間に当院で経験した肝芽腫は11例である。手術を中心とした治療経過と治療成績を検討し報告する。症例は男児7例, 女児4例と男児が多かった。手術時の年齢は1才0ヶ月から8才0ヶ月, 平均3才1ヶ月であった。全例で根治的肝切除術が可能であった。5例は手術を先行させた。6例は腫瘍が大きかったために, 化学療法後に手術を行う delayed primary operation を選択した。このうちの2例は肝動脈への動注療法を併用した。手術術式は腫瘍の占拠部位により肝区域切除を2例, 肝右葉切除を3例, 拡大肝右葉切除を2例, 中央2区域切除を2例, 拡大左葉切除を2例に施行した。肝臓の腫瘍床に対して, また肺転移の治療のため5例に放射線治療を行った。11例中9例が生存している。生存例のうち8例は治療が完了し, 6例は5年以上の長期生存例である。1例は手術を終え, 現在化学療法中である。死亡例は1992年と1995年の症例で, 肺転移で失ったが, 1998年以降の肺転移例2例に対しては放射線治療と骨髄移植による治療で寛解が得られている。まとめ)①20年間に11例の肝芽腫を経験した。②全例で根治的肝切除術を行うことができ, 9例が生存している。③肺転移に対し骨髄移植と放射線治療が有効であった。

2. 類奇形腫成分を伴った肝芽腫の1例

生田 岳人, 宮島 雄二, 小川 昭正
久野 邦義

(安城更生病院小児科)

小倉 行雄, 堀澤 稔, 新實 紀二
(同 小児外科)

症例は, 1歳の女児。平成12年10月に発熱を主訴に来院された際, 腹部腫瘍を指摘され入院した。入院時, 腹部正中に径8cmの弾性硬の腫瘍を触知し, 肝を2横指触知した。CTで腫大した肝内に多数の低吸収域の腫瘍があり肝外へ突出した腫瘍内に石灰化を認めた。腫瘍マーカーはAFPが2248094ng/mlと著明に上昇し他にNSE47ng/ml, HCG3.1IU/lと上昇していた腫瘍が大きく切除不可能と考え, CDDP, THP-ADRを用いた化学療法を行った。化学療法に対する反応はよく, 腫瘍の縮小とAFPの著明な減少がみられ, 5クール施行後, 肝後区域及び外側区切除術を行い全摘出が可能であった。病理組織で腫瘍内に類骨形成と未熟な外胚葉系の成分を認め, 類奇形腫成分を伴った高分化型肝芽腫と診断した。術後CDDPとTHP-ADRにV-16を加えた化学療法を行い肺転移摘出術を施行した。治療終了後AFPが再上昇し腫瘍の再発を認めた。

3. 肝血管内皮腫の乳児例

渡辺 修大, 吉見 礼美, 中村 陽一
工藤 寿子, 小島 勢二

(名古屋大学小児科, 成長発達医学)

治療に難渋した乳児の肝血管内皮腫を経験した。発症は生後4カ月, 巨大肝腫を指摘され当院に紹介された。入院後プレドニン, インターフェロン α , 肝動脈塞栓術を行ったがいずれも効果がなく心不全, 呼吸不全を繰り返した。平成13年1月, 胸部に多発性の結節陰影を認め, 血管内皮腫の悪性化か疑われたが, 病理上は血管肉腫の所見は認めなかった。その後IL-2療法を行ったがcapillary leak syndromeを発症し, 呼吸不全が悪化し, 肺出血を起こした。心不全の改善もしくは腫瘍による胸部圧迫を解除する目的で平成13年5月, 部分肝切除を行った。肝切除を行った後,

に達していた。右鼠径靭帯直上を切開し摘出。腫瘍は大腿輪を通り、右鼠径靭帯下を骨盤内に入り込んでいた。

10. 生体肝移植術を施行した再発肝芽腫の1例

数佐 志保, 川口 浩史, 宮河真一郎
佐藤 貴, 小林 正夫, 山岡 裕明*
檜山 英三**, 横山 隆**, 田中 紘一***
(広島大学小児科)
(同 第一外科*)
(同 総合診療部**)
(京都大学移植外科***)

症例は12歳男児。巨大腹部腫瘍, AFP高値, 生検組織より高分化型肝芽腫, PRETEXT-IIIと診断した。化学療法後, 拡大左葉切除術施行し, AFP陰性化したが, 再び高値となり, 肝芽腫再発(S1, S6, S8)をきたした。多発性肝内再発であり, 遠隔転移を認めなかったため生体肝移植術施行し, 術後化学療法後, 軽快退院した。切除不能な多発性肝内再発肝芽腫に対して肝移植術も選択肢の一つとして考えられたので報告する。

11. 脳腫瘍治療中に発見された左腎横紋筋肉腫様腫瘍の1例

佐野 薫, 岡本 竜弥, 藤木 真人
高木 秀和, 池田 博斉, 小笠原敬三
石崎裕美子*, 横山 宏司*, 藤原 充弘*
(倉敷中央病院外科)
(同 小児科*)

症例は生後7ヶ月の男児で痙攣・呼吸障害を主訴に入院した。第4脳室から中脳水道を占拠する脳腫瘍(生検で atypical teratoid rhabdoid tumor (AT/RT))を認め化学療法・放射線治療を行った。若干の腫瘍縮小が得られたが, 1才6ヶ月時に肉眼的血尿が出現した。左腎に径3cm大の腫瘍を認め左腎摘術を行った。病理診断はMRTKであった。現在化学療法を継続中である。

12. 超大量化学療法を施行した進行期横紋筋肉腫の2例

羽原 正和, 宮河真一郎, 佐藤 貴
西村真一郎, 上田 一博
(広島大学小児科)

症例1は11歳女児, 上顎洞原発。IRS III regimen 36にて治療開始し, 局所に50.4Gyの放射線照射を行った。計11回の化学療法を施行後, TEPA/CYによる超大量化学療法を追加したが, 全身に転移を認め死亡。

症例2は2歳女児, 頭蓋内原発。IRS III regimen 36にて治療開始。計5回の化学療法後, TEPA/L-PAMによる超大量化学療法を施行した。移植後, 局所に総線量50.4Gyの放射線照射を行い, 現在まで再発なく無病生存中である。

13. Delayed primary operation を行った神経芽腫の1例

安宅 正幸, 清水 法男*, 畑田 智子*
高野 周一*, 貝原 信明, 呉 彰**
(鳥取大学病態制御外科学)
(同附属病院小児外科*)
(同 小児科**)

症例は1歳6ヶ月, 男児。神経芽腫マスキング陰性。

活気低下を主訴に近医受診, 腹部腫瘍を認め当院紹介。開腹生検で神経芽腫と診断した。CT上縦隔リンパ節転移, 腹膜播種を認め, INSS分類IV期であった。NSE, VMA, HVAはいずれも高値。N-mycは200copies, DNA ploidyはtriploid, TRK-A無発現であった。

化学療法施行後, CT上腫瘍は著明に縮小し, delayed primary operation 施行。腫瘍は直径4mmに縮小していた。術後化学療法, 放射線療法を施行。術後8ヶ月まで再発を認めない。

14. 治療終了後2ヶ月で再発したstage IV A neuroblastoma の1例

浅井 武, 後藤 隆文, 秋山 卓士
高尾 智也, 片山 修一, 高橋 雄介
青山 興司