

を経た現在腫瘍の再燃は認められない。【症例2】5歳男児。左上肢に直径4cm大の皮下腫瘍を認めた。皮膚病理所見は白血病細胞浸潤で、芽球は単球様形態を示し、CD68陽性だった。末梢血には異常は見られなかったが、骨髄に13%の芽球を認めた。AML(M5b)と診断し、化学療法を開始した。その後、速やかに皮下腫瘍消失し、完全寛解が得られたが、化学療法終了1カ月後より再度両上下肢に皮下腫瘍が出現し、再発が確認された。【考案】小児AMLでは骨髄病変に先行して髄外病変を呈する症例は約1-10.9%みられ皮膚が多く、M4・M5に多いと言われている。このような症例は、治療が遅延、減量される傾向にあり標準的治療に比べEFS、OSともに優位に低下している。また本症例の白血病細胞はCD4⁺CD56⁺で骨髄系、リンパ球系どの系統のマーカーも欠如しており、骨髄系細胞、リンパ球系細胞、樹状細胞の共通する前駆細胞が起源であると考えられた。

5. 治療終了8カ月後に再発を来したEBV associated Hodgkin's diseaseの1例

西尾 信博, 奈良 妙美, 高嶋 能文
堀越 泰雄, 三間屋純一
(静岡県立こども病院血液腫瘍科)
長谷川史郎, 漆原 直人, 古田 繁行
(同 小児外科)
浜崎 豊
(同 臨床病理科)

【症例】13歳, 男児。【経過】H14.12月(11歳)発症, 両鎖骨上窩腫瘍, 胸郭入り口部から前上縦隔, 気管から気管分岐部の右傍部に腫瘍を認めた。生検の結果, 増殖する大型の細胞はCD30(+)で未分化型大細胞癌との鑑別が問題となるも, ALK(-), EMA(-), EBER_s(+), LMP1(+)で最終的にEBV陽性Hodgkin病と診断された。ABVD療法6コース(計12回)にて, 腫瘍は消失し, H15.8.12治療終了となった。その後H16.4.1胸部CTで, 胸腺右葉に腫瘍性病変をみとめ, 手術の結果再発と診断した。今後は自家末梢血幹細胞移植を予定している。

【考案】小児のHodgkin病はそのほとんどが予後

良好であるが, 今回のように早期に再発を来す例もあり, その予後は不良である。EBV陽性Hodgkin病の病態は未だに不明な点が多く, 今後全国で統一した形で症例を蓄積していく必要があると考える。

6. 4回の手術を経てPBSCTに至った巨大肝芽腫(PLETEXT IV)の1例

小倉 薫, 長谷川史郎, 漆原 直人
宮崎 栄治, 福本 弘二, 古田 繁行
森村 敏哉, 黄司 博展
(静岡県立こども病院外科)
高嶋 能文, 堀越 泰雄, 三間屋純一
(同 血液腫瘍科)
浜崎 豊
(同 臨床病理科)
青木 克彦
(同 放射線科)

症例は1歳4カ月の女児。腫瘍は肝左葉から前区域に及び, 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。AFPは194万ng/dl。JPLT-2プロトコール4に従って全身化学療法を3クール施行したが縮小傾向なくCATA-Lに変更した。脈管への圧排所見の改善を認め拡大肝左葉切除, S6転移巣切除を行った。AFPは637ng/dlまで低下したが肺転移巣の増大を認めため右肺転移巣切除を行った。この後左肺転移巣切除, 門脈腫瘍栓摘出術を行った。AFPは128ng/dlまで低下したが, 微小残存病変によると思われるAFPの再上昇を認めためPBSCTを施行した。

7. Congenital anaplastic glioneuronal tumorの1例

小野里かおり, 管 秀, 平山 雅浩
堀 浩樹, 東 英一, 駒田 美弘
(三重大学医学部小児科)
松原 年生, 滝 和郎
(同 脳神経外科)

症例は生後1カ月の女児。出生時は頭囲を含め異常はみられなかった。1カ月健診で頭囲拡大を指摘され, 頭部CTにて水頭症と右側脳室前角に

10. 腸管に広範な浸潤を認めた anaplastic large cell lymphoma の 1 例

横井 美香, 石井 雅巳, 吉野 浩
別所 文雄

(杏林大学病院小児科)

浮山 越史, 菲澤 融司, 伊藤 泰雄

(同 小児外科)

藤野 節, 谷澤 徹

(同 病理部)

〈はじめに〉 anaplastic large cell lymphoma (ALCL) では消化管浸潤は稀である。消化管浸潤を広範に認めた一例を経験した。

〈症例〉 13 歳男児 発熱, 腹痛を主訴に入院。sIL-2R 20500U/ml。後腹膜リンパ節腫大が多数みられた。抗生剤のみで症状改善し退院した。その後は症状なく sIL-2R 正常域。10 カ月後腹痛再燃, 後腹膜リンパ節腫大増悪, sIL-2R 再上昇し再入院した。生検にて ALCL と診断した。縦隔リンパ節, 食道, 胃, 虫垂に浸潤を認めた。

〈考察〉 本症例は ALCL では稀な広範な消化管浸潤が見られた。ALCL でも自然退縮があり, 注意が必要と考えられた。

11. IgH-MRD モニタリングにて 2 つのクローンを確認した急性白血病の検討

古川 真祐, 中舘 尚也, 開田 美保
松浦由希子, 安藤 寿, 三宅 泉

(北里大学病院 小児科)

症例は 5 歳の女児。主訴は貧血。初診時 WBC 109,600/mm³ (Myel-B, 18.0%, Promyelo 16.6%), RBC165 万/mm³, PLT1.4 万/mm³, 骨髄所見では有核細胞数 332,000/mm³, 芽球様細胞が 77.2%, 芽球は POX 陽性だった。細胞表面マーカーは CD19 が 78.7%, CD33 が 97.6%, CD13 が 50.7% と biphenotypic パターンを示し, JH 再構成のみ認めた。キメラ・マルチ・スクリーニングはすべて陰性であった。当初, biphenotypic ALL と判断し, TCCSG L99-15HEX にてプレドニゾロンを開始したが, 初期反応不良であったため, POX が陽性だった点と形態学的に FAB M2 芽球も認めていたので AML 99

Intermediate risk にて治療を再開し, Day 62 に寛解を確認した。その後, 強化維持療法中の Day 194 に骨髄再発を認めた。IgH-JH のクロナリティーを検討するため, CDR III 領域にそれぞれのプライマーを設定し, nested PCR 法を実施した。初診時には 2 本の増幅バンドを認め, 腫瘍細胞は 2 クローンの可能性が考えられた。完全寛解到達後の Day 127 には, いずれも消失していたが, Day 194 の再発時には 1 本のみバンドを認めたことから, 初発時の 2 クローンのうちの 1 クローンによる再発と考えられた。以上から, 本例は IgH-MRD モニタリングにて 2 つのクローンを確認した, Stem cell にきわめて近い段階での白血化の可能性が想定された。

12. 化学療法中に敗血症, 血球貧食症候群で失った肝芽腫の 1 例

田中 潔, 中原さおり
(北里大学外科)

中舘 尚也, 古川 真祐
(同 小児科)

症例は 2 歳男児。AFP 494, 841 ng/ml。肝三区域を占拠する腫瘍で, PRETEXT III, Stage IIIA の肝芽腫と診断し, JPLT91B2 により CDDP, THP-ADR を用いた化学療法を開始した。経過中発熱が続き, 抗生物質の長期投与を必要とした。2クール終了後骨髄抑制からの回復期に 41 度に達する発熱が出現し, 血液培養からカンジダが検出された。フェリチン 35,941ng/ml, LDH3,314IU/l と上昇し, 骨髄検査で著明な血球貧食像を認めた。γグロブリン, ステロイド治療に反応せず, 2 日の経過で呼吸不全にて失った。AFP は 4,770ng/ml まで低下し, 化学療法は著効と考えられた。化学療法中には急激に経過する血球貧食症候群にも留意が必要である。

13. Ifosfamide・platinum 製剤併用化学療法における腎障害の検討

菊地 陽, 加藤 元博, 朴 明子
新井 心, 山本 将平, 望月 慎史

花田 良二

症 例

肝芽腫治療後肺転移が疑われた肺内リンパ節の1例

A case of intrapulmonary lymph nodes that was suspected pulmonary metastasis of hepatoblastoma

春本 研¹⁾, 中平 公士²⁾, 中村 哲郎²⁾, 東 孝²⁾
森内 隆喜²⁾, 吉田 達之²⁾, 小林 庸次³⁾, 井上 健³⁾

Ken HARUMOTO, Masashi NAKAHIRA, Tetsuro NAKAMURA, Takashi AZUMA,
Takayoshi MORIUCHI, Tatsuyuki YOSHIDA, Yasutsugu KOBAYASHI, Ken INOUE

要 旨

5歳男児の両側多発性の肺内リンパ節（以下本症）の症例を経験した。基礎疾患に先天性肝芽腫があり、転移性肺腫瘍が疑われたが腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。画像検査上も特徴的な所見はなく、診断には腫瘍摘出術を必要とした。

本症は成人例の報告は散見されるが小児例の報告はほとんどみられない。転移性肺腫瘍との鑑別疾患として念頭に置くべき疾患と思われる。

Key words : 肺内リンパ節, 先天性肝芽腫, 幼児, 多発性

Intrapulmonary lymph nodes, congenital hepatoblastoma, infant, multiple

I はじめに

小児期の肺腫瘍はほとんどが転移性肺腫瘍である。今回先天性肝芽腫治療後に多発性の肺腫瘍を認めた症例を経験した。画像検査上は特異的な所見はみられず、腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。腫瘍生検術にて肺内リンパ節との診断が得られた。本症は小児の報告例は極めて少ないため文献的考察を加え報告する。

II 症 例

症 例 : 5歳男児

主 訴 : 胸部CT画像における異常陰影

家族歴 : 特記すべきことなし

既往歴 : 胎児超音波検査にて肝内腫瘍を指摘されていた。出生後、呼吸循環動態は安定しており、腫瘍生検術にて Poorly differentiated hepatoblastoma との診断が得られた。術前化学療法 (JPLT94B : CDDP 80mg/m², THP-ADR 60mg/m² の50%量を1クール, 75%量を2クール) を施行後、月齢5ヶ月時拡大肝右葉切除術にて腫瘍を摘出。術後も化学療法 (JPLT94B : CDDP 80mg/m², THP-ADR 60mg/m² の75%量を1クール, および神経芽腫 protocol newA1 : CPM 1200mg/m², VP16 100mg/m², THP-ADR

1) 大阪市立大学第2外科 (小児外科)

2) 大阪市立総合医療センター小児外科

3) 同病理部

1) Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

2) Department of Pediatric surgery

3) Department of Pathology, Osaka City General Medical Center

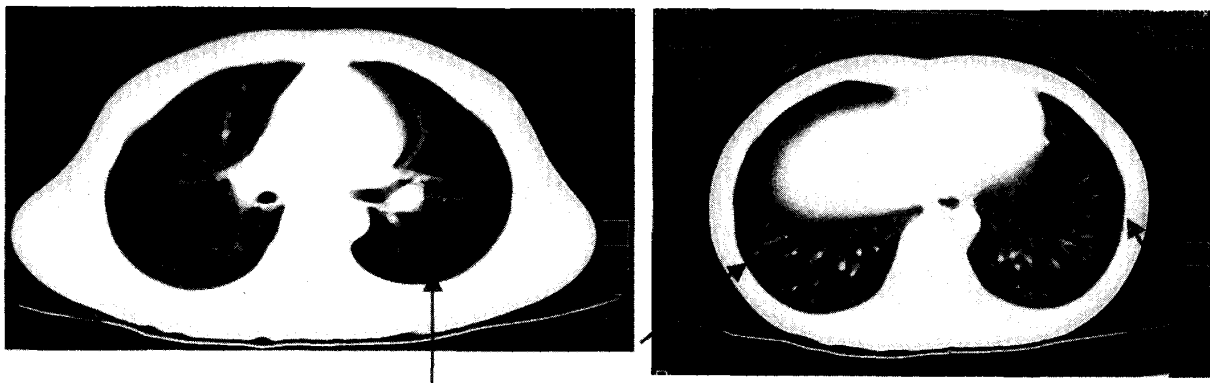


図1 胸部CT画像
左肺に3カ所、右肺に1カ所の small nodule を認めた (矢印)

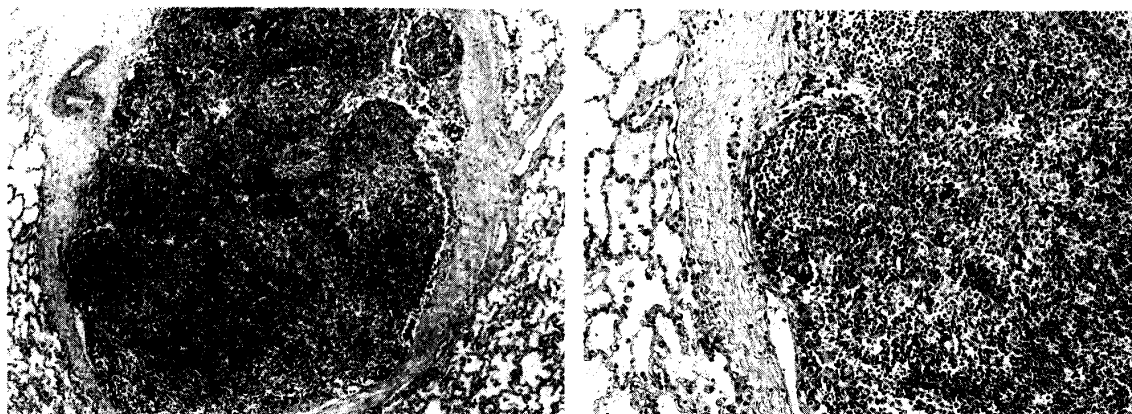


図2 摘出標本
腫瘍成分は認めず Intrapulmonary lymph nodes との診断が得られた

40mg/m², CDDP 90mg/m²の50%量を1クール、75%量を1クール) 施行し、局所再発、遠隔転移ないこと確認し外来にて経過観察を行っていた。現病歴：術後5年経過した際の胸部CT画像検査ではじめて肺の左下葉に3カ所、右下葉に1カ所の small nodule を指摘された(図1)。AFPの上昇なく約6ヶ月経過観察していたが大きさの変化はみられず、肺転移の可能性も否定できないため、診断目的で開胸下に左肺腫瘍3カ所の楔状切除術を施行した。

病理学的に腫瘍成分は認めず、1カ所は無気肺を伴う線維化巣で、残る2カ所は Intrapulmonary lymph nodes との診断であった(図2)。炭粉沈着はみられなかった。

術後追加治療することなく1年経過しているが、AFPの上昇はなく右肺の small nodule は変化な

く残存している。局所再発を含め、新たな他の腫瘍性病変の出現は認めていない。

III 考 察

小児期の肺腫瘍は転移性腫瘍が多く肺原発腫瘍はまれである¹⁾。本症例でも基礎疾患に先天性肝芽腫があったため転移性肺腫瘍を疑った。

肺内リンパ節(以下本症)は1961年にGreenbergらが初めて報告した²⁾。胸膜直下の末梢性に好発し、特徴的な画像所見はない。時にpleural indentationやspicular radiation, fuzzy margins, vascular involvementなど悪性が疑われる所見を呈することもある³⁾。

1999年以降の本症の本邦報告例は65例あり^{4)~19)}(表)、性別は男性39例、女性26例。年齢は本症例が最年少例であり、成人例がほとんど

表1 肺内リンパ節本邦報告例 (1999年以降)

症例	性別	年齢	基礎疾患	病変部	腫瘍の数	腫瘍径	悪性腫瘍の混在	発表者
1	女	6	卵巣腫瘍	右中下葉	単発	8 mm		Tanaka 4)
2	女	13	骨肉腫	両側上葉	多発	3~5 mm	あり	Tanaka
3	女	13	骨肉腫	右上葉	多発	5 mm	あり	Tanaka
4	女	58	なし	右下葉	単発	10 mm		良元 5)
5	男	76	腎癌	右中葉	単発	7 mm	あり	良元
6	女	40	なし	右下葉	単発	5 mm		良元
7	男	72	なし	右中葉	単発	15 mm		良元
8	男	41	なし	右下葉	単発	10 mm		良元
9	女	52	なし	左下葉	単発	7 mm		上吉原 6)
10	女	60	なし	左下葉	単発	8 mm		西山 7)
11	男	54	なし	右上葉	単発	5 mm		坂本 8)
12	男	53	なし	左下葉	単発	4 mm		坂本
13	女	55	不明	不明	単発	6 mm		矢満田 9)
14	男	67	不明	不明	単発	3 mm		矢満田
15	男	72	なし	左下葉	単発	7 mm		花岡 10)
16	女	64	なし	左下葉	単発	6 mm		花岡
17	男	48	不明	左上葉	単発	5 mm		Tsunezuka 3)
18	女	68	不明	左下葉	単発	4 mm		Tsunezuka
19	女	75	不明	右下葉	単発	10 mm		Tsunezuka
20	男	62	不明	左下葉	単発	6 mm		Tsunezuka
21	男	53	不明	右下葉	単発	8 mm		Tsunezuka
22	女	49	不明	右下葉	多発	8 mm		Tsunezuka
23	女	49	不明	右下葉	単発	8 mm		Tsunezuka
24	男	55	不明	左下葉	単発	8 mm		Tsunezuka
25	男	53	肺癌	右下葉	単発	6 mm	あり	櫻庭 11)
26	女	72	直腸癌	右下葉	単発	5 mm	あり	櫻庭
27	女	52	なし	右下葉	単発	7 mm		伊部 12)
28	男	60	なし	右下葉	単発	7 mm		伊部
29	女	58	なし	右中葉	単発	17 mm		伊部
30	男	57	直腸癌	右下葉	単発	5 mm		沖政 13)
31	男	33	なし	右上葉	単発	10 mm		沖政
32	女	59	乳癌	右中葉	単発	2 mm	あり	沖政
33	女	61	乳癌	右中葉	単発	3 mm	あり	沖政
34	女	69	中皮腫	右中下葉	単発	4 mm	あり	沖政
35	女	67	なし	右中葉	単発	8 mm		武政 14)
36	男	50	なし	右中葉	単発	10 mm		武政
37	男	53	なし	左下葉	単発	6 mm		武政
38	男	62	大腸癌	右下葉	単発	6 mm		武政
39	女	72	なし	右下葉	単発	10 mm		武政
40	男	56	なし	右中下葉	多発	3 mm		武政
41	男	66	肝硬変	右下葉	単発	5 mm		武政
42	男	69	高血圧	左下葉, 右中葉	多発	5~10 mm		武政
43	男	66	なし	右中葉	単発	18 mm		武政
44	男	69	なし	右中葉	単発	10 mm		武政
45	男	63	なし	右下葉	単発	8 mm		武政
46	女	64	肺癌	右下葉	単発	8 mm	あり	武政
47	男	56	尿管癌	右下葉	単発	10 mm	あり	大山 15)
48	女	77	なし	右上葉	単発	5 mm	あり	大山
49	男	63	なし	右中葉	単発	5 mm	あり	大山
50	女	67	子宮癌	左上葉	単発	14 mm		花岡 16)
51	男	62	喉頭癌	右上葉	単発	3 mm		兵頭 17)
52	女	79	胸腺嚢胞	右上葉	単発	4 mm		兵頭
53	男	66	なし	右中葉	単発	6 mm		兵頭
54	男	59	なし	右下葉	単発	5 mm		兵頭
55	男	48	肺癌	右下葉	単発	5 mm		兵頭
56	男	71	肺癌	右下葉	単発	6 mm		兵頭
57	女	62	なし	右下葉	単発	6 mm		兵頭
58	男	51	なし	右下葉	単発	8 mm		兵頭
59	男	63	気管内腫瘍	右下葉	単発	10 mm		兵頭
60	男	50	なし	右下葉	単発	5 mm		兵頭
61	男	49	なし	右下葉	単発	9 mm		兵頭
62	男	61	なし	右下葉	単発	5 mm		兵頭
63	男	40	なし	右下葉	単発	8 mm		八田 18)
64	男	46	なし	右下葉	単発	5 mm		三木 19)
65	男	5	肝芽腫	右下葉, 左下葉	多発	3 mm		本症例

で平均年齢 56.3 歳であった。小児例の報告は本症例の他は Tanaka ら⁴⁾の報告 3 例のみで、そのいずれも基礎疾患に悪性腫瘍が存在した。

その他の特徴として腫瘍径は 20mm 以下が多く、ほとんどが 10mm 以下である。実際報告例でも 61 例 (93.8%) が径 10mm 以下であった。このように小さな腫瘍として発見されることが多い背景には、CT 検査における診断能の向上が挙げられるが、稀に急速に増大する症例もある²⁰⁾ため注意が必要である。

本症は単発例が多いとされているが本症例は多発性であり、その他には 5 例の報告³⁾⁴⁾¹⁴⁾があった。1 例は画像上 1 カ所しか腫瘍を認めなかったが術中所見で多発性であることを判明した⁴⁾。また基礎疾患に悪性腫瘍があり、肺内リンパ節のほかに転移性腫瘍が混在していた症例も 12 例⁴⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾存在した。そこで多発例では、すべての腫瘍を病理学的に検索する必要があると思われた。

本症の成因として炭粉沈着の存在や喫煙歴が極めて高いことから、煙草、粉塵などの刺激物質が肺胸膜リンパ管網に流入することでリンパ組織の過形成変化が起きるためとされている²¹⁾が本症例では合致しない。小児例が少ないのはこのためかも知れないが、その成因は不明である。

小児において基礎疾患に悪性腫瘍をもたない本症は報告がなく、今後も転移性肺腫瘍との鑑別として目にする機会が多いと考えられる。ただ CT の診断能向上の点から考えると、肺原発腫瘍の鑑別疾患として今後経験する可能性も否定出来ない。その場合単発で腫瘍径が 10mm 以下、かつ画像上積極的に悪性を疑わせる所見が認められなければ本症を疑い、腫瘍増大がないことを確認しつつ経過観察することも可能かと考える。

しかし確定診断にはやはり摘出術が必要と考えられる。最近では本症に対し VATS (video assisted thoracoscopic surgery) の報告が多い^{3) 5) 7)~14)16)~19)}。本症例では当科で VATS の経験がなかったため開胸手術を選択したが、両側例でもあり VATS のよい適応であったと考えられた。また残存する右肺の腫瘍も厳重な経過観察が必要と考える。

IV 結 語

先天性肝芽腫治療後に肺転移が疑われた肺内リンパ節の 1 症例を経験した。本症は成人では比較的良好に目にする疾患だが小児例もあることを考慮し、肺腫瘍の鑑別疾患として念頭に置く必要がある。

文 献

- 1) Hancock BJ, et al: Childhood primary pulmonary neoplasms. *J Pediatr Surg*, 28 : 1133-1136, 1993
- 2) Greenberg HB : Benign subpleural lymph node appearing as a pulmonary coin lesion. *Radiology*, 77 : 97-99, 1961
- 3) Tsunozuka Y, et al : Intrapulmonary lymph nodes detected by exploratory video-assisted thoracoscopic surgery : appearance of helical computed tomography. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 6 : 369-372, 2000
- 4) Tanaka Y, et al : Intrapulmonary lymph nodes in children versus lung metastases. *Med Pediatr Oncol*, 33 : 580-582, 1999
- 5) 良元章浩, 他 : 末梢小型肺癌と鑑別困難であった肺内リンパ節の 5 例. *日呼吸会誌*, 37:898-901, 1999
- 6) 上吉原光宏, 他 : 胸膜下肺内リンパ節の 1 手術例 本邦報告例を加えての検討. *胸部外科*, 52:341-343, 1999
- 7) 西山順滋, 他 : 健診にて発見された肺内リンパ節の 1 例. *呼吸*, 18 : 1360-1363, 1999
- 8) 坂本和裕, 井出 研 : 自然気胸を契機に発見された肺腫瘍の検討. *日呼外会誌*, 13 : 730-735, 1999
- 9) 矢満田健, 他 : 原発性肺癌を疑い胸腔鏡下肺部分切除術を施行した症例の検討. *肺癌*, 39 : 137-143, 1999
- 10) 花岡孝臣, 他 : 胸腔鏡下肺生検で判明した胸膜下肺内リンパ節の 2 例. *日臨外会誌*, 61 : 2936-2939, 2000
- 11) 櫻庭 幹, 他 : 肺内転移との鑑別を要した肺内リンパ節の 2 例. *日呼外会誌*, 14 : 93-96, 2000
- 12) 伊部崇史, 他 : 胸膜下肺内リンパ節の 3 切除例. *日本胸部臨床*, 60 : 187-191, 2001
- 13) 沖政盛治, 他 : 肺内リンパ節 5 症例の経験. *日臨外会誌*, 62 : 2390-2393, 2001
- 14) 武政聡浩, 他 : 肺内リンパ節症例の臨床病理学的検討. *日呼吸会誌*, 39 : 322-327, 2001

- 15) 大山眞一郎, 他: 原発性肺癌の肺内転移との鑑別を要した肺内リンパ節の3症例. 日呼吸会誌, 39:434-437, 2001
- 16) 花岡孝臣, 西村秀紀: 転移性肺腫瘍と鑑別困難であった肺内リンパ節の1例. 日呼外会誌, 15:575-578, 2001
- 17) 兵頭 剛, 他: 肺内リンパ節のHRCT所見12症例の検討. 臨床放射線, 47:135-139, 2002
- 18) 八田理恵子, 他: 胸部高分解能CTにて肺腺癌との鑑別が問題となった肺内リンパ節の1例. 日呼吸会誌, 40:980-983, 2002
- 19) 三木 誠, 他: Multiplanar reconstruction (MPR) 画像で血管収束像を認めたが, 胸腔鏡下肺生検の結果, 肺内リンパ節であることが判明した1例. 仙台赤十字病院医学雑誌, 13:51-54, 2004
- 20) Kradin, et al: Intrapulmonary lymph nodes; clinical, radiologic, and pathologic features. Chest, 87:662-667, 1985
- 21) 稲富恵子, 他: 小結節影として認められた胸膜下肺内リンパ節の1例. 肺癌, 33:953, 1993

研究会

日本小児肝癌スタディグループ研究会 2005

日時: 2005年1月22日(土)

場所: 明治製菓本社・地下一階講堂

1. 腎尿細管性アシドーシスを合併した肝芽腫の1例

武之内史子, 吉田 英生, 松永 正訓
幸地 克憲, 黒田 浩明, 菱木 知郎
山田 慎一, 佐藤 嘉治, 照井 慶太
大沼 直躬

(千葉大学大学院小児外科)

症例は月齢3カ月の男児。肝芽腫の診断で当科紹介となった。来院時K 8.0mEq/lと異常高値であったが、K freeの輸液で速やかに改善した。開腹生検の後、術前化学療法(CITA 30% dose)を開始した。経過中、Kを含む輸液に変更したところ、4日後に明らかな心電図異常を伴う高K血症の発作を起こした。直ちに高K血症に対する治療を行い、心電図異常は消失、K値も速やかに低下した。腎機能障害を疑って精査を行い、IV型腎尿細管性アシドーシス(以下IV型RTA)の診断となり、治療として重曹投与を開始した。また、以後の化学療法ではシスプラチンをカルボプラチンに変更した。術前2回の化学療法後に肝右葉切除術を施行した。術後、肝内転移を認めしたが、術後6回の化学療法を施行し転移は消失した。K値のコントロールは良好で、現在患児は外来経過観察中である。

肝芽腫とRTAの合併は他に報告例が無く、稀な症例と思われるので報告した。

2. 性早熟で発見されたHCG産生肝芽腫の一例

鈴木 信, 鈴木 則夫, 黒岩 実
坂元 純, 土田 嘉昭

(群馬県立小児医療センター外科)

小笠原水穂, 嶋田 明, 設楽 利二
(同 血液腫瘍科)

畠山 信逸

(同 放射線科)

性早熟症を伴ったHCG産生肝芽腫の報告は稀であり、またその予後は極めて不良とされている。今回我々は二次性徴を主訴にみつかった肝芽腫の1男児例を経験したので報告する。

症例は3歳2ヶ月の男児。平成15年末より急速な身長増加と陰毛の出現があり、平成16年4月、3才児検診の際異常を指摘された。腹部超音波で肝右葉の腫瘤病変があり紹介入院した。AFP 433,000 ng/ml, HCG-β 0.45, MRIでは10.6×9.3×10.2cmの腫瘍で、門脈・下大静脈への癒着・浸潤を認めた。初回開腹時、腫瘍の門脈周囲への癒着が強固であり生検のみとし、lowCITA1回, CITA1回, JEB1回, ITEC2回の化学療法で、画像上径10cm大であった腫瘍が、7cmまで縮小し、その時点で腫瘍の全摘出術(肝右葉切除)を施行。術後の経過は良好で半減期に応じたAFP値の低下を認め、術後化学療法としてITEC半量にて4回施行し治療終了。現在寛解を維持している。

3. Beckwith-Wiedemann 症候群と片側肥大に合併した肝芽腫の1例

宇野 武治, 横森 欣司, 大植 孝治
小田嶋貴之

(自治医科大学小児外科)

郡司 勇治, 柏井 良文, 桃井真里子
(同 小児科)

安田 是和

(同 消化器外科)

Beckwith-Wiedemann 症候群と片側肥大は、overgrowth syndromeを代表するもので、IGF 2遺伝子の過剰発現によるものと考えられ、Beckwith-Wiedemann 症候群の約8%に悪性腫瘍の発生が見られる。今回、我々はBeckwith-Wiedemann 症候群と片側肥大に肝芽腫を合併した1例を経験したので報告する。

症例は6ヶ月の女児。6ヶ月検診にて腹部腫瘤を指摘された。エコー、CT検査にて肝のS5, S6に7×8cm大の充実性腫瘤を認め、AFP 42900

ng/ml の高値から、肝芽腫と診断した。患児は、生下時体重 4774 g の巨大児で、巨舌、右耳垂線状溝が見られることから Beckwith-Wiedemann 症候群と診断され、左顔面上肢の半身肥大も認められた。

治療は、腫瘍が大きいため化学療法を先行させることとして、CDDP、THP-ADR による化学療法を 4 クール施行した。腫瘍は肝 S6 に 4 × 2.5 cm 大まで縮小し、AFP 3152 ng/ml と低下した。生後 11 ヶ月、肝 S5、S6、S7 の亜区域切除で腫瘍を全摘した。病理診断は、低分化型であった。術後 AFP の高値が遷延したが、画像診断上は腫瘍が消失していたため、術後化学療法を 5 クール施行し治療を終了した。術後 8 ヶ月の現在、AFP 13 ng/ml と正常上限まで低下した。

4. 超低出生体重児に発生した肝芽腫の 1 例

新山 新, 高松 英夫, 田原 博幸
加治 建, 池江 隆正
(鹿児島大学小児外科)

下野 隆一
(鹿児島市立病院新生児センター)

野口 啓幸
(鹿児島市立病院小児外科)

川上 清
(同 小児科)

3 才 2 か月の男児、在胎 25 週 1 日、双胎の第 2 子として 726g で出生。1 才 6 か月時に母親が腹部の腫瘤に気が付き、AFP が 35 万 ng/ml と高値であった。MRI 検査で腫瘍は肝 3 区域を占拠しており開腹肝生検の結果、well differentiated hepatoblastoma Stage III B と診断された。CITA を 5 クール (1, 5 クールは 1/1 dose, 2, 3, 4 クールは 1/2 dose) 施行後、2 才 2 か月時に拡大肝右葉切除術が施行された。術後肝切除面からの胆汁瘻を認めたため、胆汁瘻閉鎖術を 2 回施行したが完治しなかった。胆汁流出部分を直接空腸で覆う肝空腸吻合術を施行した。術後経過は良好で腫瘍摘出術 11 か月の現在、再発・転移は認めていない。

5. 化学療法中に敗血症、血球貪食症候群で失った肝芽腫の 1 例

田中 潔, 中原さおり
(北里大学外科)

中舘 尚也, 古川 真祐
(同 小児科)

症例は 2 歳男児。治療前 AFP 494,841 ng/ml。肝右葉、左葉内側区域を占拠する腫瘍を認め、PRETEXT III, Stage IIIA の肝芽腫と診断した。JPLT91B2 により CDDP, THP-ADR を用いた化学療法を開始した。経過中発熱が続き、抗生物質の長期投与を必要とした。2 クール (1 クール目は半量投与) 終了後骨髄抑制からの回復期に 41 度に達する発熱が出現し、血液培養からカンジダが検出された。フェリチン 35,941 ng/ml, LDH 3,314 IU/l と上昇し、骨髄検査で著明な血球貪食像を認めた。γグロブリン、ステロイド治療に反応せず、2 日の経過で呼吸不全にて失った。AFP は 4,770 ng/ml まで低下し、剖検所見で腫瘍は高分化型肝芽腫、腫瘍はほとんどが壊死に陥っており化学療法は著効と考えられた。感染症に起因する血球貪食症候群、ARDS と考えられた。化学療法中には急激に経過する血球貪食症候群にも留意が必要である。

6. 化学療法 12 コース後に初回摘出術を施行した肝芽腫の 1 例

鮎川 浩志, 堀田 紀子, 高橋 一雅
松重 武志, 新屋 苑恵, 福田 謙
鈴木 康雄, 古川 漸
(山口大学小児科)

井上 隆, 濱野 公一
(山口大学第一外科)

生後 9 カ月、男児。腹部膨隆で紹介、径 13cm の肝腫瘍を認め、AFP 544 万 ng/ml、開腹肝生検を施行し肝芽腫、高分化型、Stage IIIA (T3C0V0N0)、PRETEXTIV と診断した。JPLT-2 に登録し治療を開始したが、腫瘍が肝門部で左右の門脈ともに接し圧排していたため全摘が困難で、化学療法 (主に CITA) を 12 コース施行した。腫瘍は縮小を続け、AFP 18ng/ml に低下、診断から 12 カ月

後に腫瘍を全摘した。腫瘍はほとんどが癒痕化していたが、中肝静脈の一部に腫瘍細胞を認めたため、術後化学療法を2コース行い治療終了した。現在治療終了後5カ月で寛解を維持している。

7. プロトコルを逸脱し救命しえた PRETEXT-III の一症例

李 光鐘, 鎌形正一郎, 広部 誠一
東間 未来, 志関 孝夫, 猿渡由美子
宮本 純平, 林 隼
(東京都立清瀬小児病院外科)
高山 順, 金子 隆
(同 血液腫瘍科)

【症例】3歳2ヵ月女児。【経過】2003.9.20 腹部腫瘤に気付く。被膜下出血を伴う肝左3区域にわたる腫瘍性病変。門脈左枝から右枝前後区域枝分岐手前まで腫瘍の進展がみられ、PRETEXT-III P (+) R (+)。AFP 330900ng/ml。腫瘍内出血あり生検は行わず JPLT-2 のコース 3-1 を開始した。CITA 2クール終了後AFPは6100, CTで縮小率71%。しかしながら門脈への進展は不変。CITA 4クール後も門脈進展あり。門脈進展に対してITECの効果に期待しITECを2クール行った後手術に向かう方針とした。ところがITECを1クール行うもAFPは横ばいで門脈進展も変わりがなかった。この時点でプロトコルを逸脱し手術した。手術は拡大左葉切除に門脈部分切除を伴った。術後CITA 1クール後PBSCTを行い10ヵ月無病生存している。【まとめ】残存予定肝に血管浸潤があり手術時期に苦慮したPRETEXT-III症例を報告した。今回の症例はCITAに「反応あり」と言えるがresectabilityに関係する門脈進展には影響を与えていなかった。ITECは1クールで反応無かったため中止し手術を選択した。

8. 手術時期の決定に苦慮した末、拡大肝左葉切除術を施行した PRETEXT-III 肝芽腫の一例

荒木夕宇子, 松藤 凡, 堀田 亮
(聖路加国際病院 小児外科)
細谷 亮太, 草川 功, 真部 淳

藤田真智子, 青山 千晶
(同 小児科)

症例は6ヶ月(修正3ヶ月:在胎29週1日, 体重1362gで出生)の男児。主訴は嘔吐・不機嫌・腹部膨満。腹部CTでは、肝左葉および右葉の前区域を占める径9.5cmの腫瘍を認めた。血清AFPは164万ng/ml。開腹生検の結果、高分化型肝芽腫(fetal type)・PRETEXT-III(Stage IIIA)と診断され、JPLT-2の術前反復化学療法(CITA)計4コースを施行した。腫瘍の縮小は順調であったが、3コース目以後の反応には鈍化がみられた。また、4コース終了時の肝機能の増悪のため手術を2週間延期した際、AFPの再上昇がみられた。手術時期の再考も迫られたが、化学療法と残存肝の機能の限界と考え、化学療法を追加せずに生後12ヶ月時に手術(中肝静脈拡大肝左葉切除術)を施行し、腫瘍を全摘し得た。化学療法への反応性と残存肝機能のバランスを考えると3コース終了時点での手術施行が妥当であったと考えられる。

9. 3rd.CR後に胸膜転移・多発肝内転移にて再発した肝芽腫肺転移症例の治療戦略(続報)

平井みさ子, 金子 道夫, 堀 哲夫
小室 広昭, 瓜田 泰久, 工藤 寿美
五藤 周, 川上 肇
(筑波大学大学院小児外科)
福島 敬, 高橋 実穂
(同小児科)
松枝 清
(同放射線科)

2002年登録巨大肝芽腫多発肺転移症例の2年9ヶ月間の治療経過を報告する。症例は初診時1歳3ヶ月の男児(高分化型, PRETEXT IV, 両肺多発転移, AFP428235ng/ml, β -カテニン欠変異あり)。化学療法6クール施行後、拡大肝左葉切除。その後肝脾膿瘍となり4ヶ月間化学療法休止。この間に右肺下葉切除。2歳1ヶ月大量化学療法施行し1st.CR。この際重症Fanconi症候群を来した。2歳4ヶ月肝断端再発・左肺転移再燃。各々切除し2nd.CR。2歳11ヶ月多発胸膜転

移・肝内転移. 各々切除し 3rd.CR. 3歳3ヶ月残
肝中央に肝内転移. ラジオ波焼灼したが胸膜転
移・肝転移再発. 胸膜転移は切除, 肝転移は切除
不能 (AFP12000ng/ml). 全身状態は良好で, 1
年以上の休薬で腎障害の改善傾向見られ, パラプ
ラチンやシスプラチンの分割投与など工夫して化
学療法再開. 8ヶ月間加療し薬剤性心筋障害・心
不全が顕著化. 現在4歳1ヶ月で AFP2000ng/
ml前後. 肝外病変はCT上なし. CPT-11の投与
を試みている. 肝移植の是非を含め難治症例の治
療戦略について諸家のご意見を頂きたい.

10. 当科における肝芽腫 PRETEXT IV 症例の治療 成績

中村 潤, 吉田 茂彦, 石井 智浩
天江新太郎, 佐藤 智行, 西 功太郎
林 富
(東北大学小児外科)
土屋 滋
(同 小児腫瘍科)

過去13年間に経験した肝芽腫14例中7例が
PRETEXT IV (病期 IIIB: 6例, IV: 1例) に相
当し, 診断時5ヵ月~2歳3ヵ月の男児6例, 女
児1例で, 組織は高分化型4例, 低分化型3例で
あった. 6例がCITAで術前化学療法を開始した
が, 2例はITECに変更し, 腹腔内出血を併発した
1例にはTAEを行った. 縮小効果はいずれもPR
で, 血清AFP値が最低レベルに下降後早急に3
区域切除を施行し腫瘍を全摘できた. うち1例は
転移再発したが肺部分切除後PBSCTで治療を終
え, 現在腹腔内出血で発病した1例を除く根治6
例全てが診断後2年1ヵ月~12年3ヵ月無病生
存中である. 縮小不十分な場合の速やかな化学療
法の変更, 破裂例に対する有効なTAE, 腫瘍サイ
ズや血清AFP値の推移に基づく根治術施行時期
の適切な設定が良好な治療成績につながったと考
えるが, 今後もこれらのフォローアップと症例を
重ねた検討が必要である.

11. 術後3年9ヵ月で局所再発をきたした AFP 非産生肝芽腫の1例

平川 均, 上野 滋
(東海大学外科系小児外科学)
加藤 優子
(同 形態系病理診断学)

症例は, 6才女児. 経過は, 2才0ヶ月時, 腹
部腫瘍を主訴に来院, AFP130万 ng/ml で
StageIIIAと診断. CITAが無効でITECに変更し,
TACE後に2才9ヵ月で手術を行った. 尾状葉原
発で, 葉切除することなく腫瘍摘出術を行った.
病理診断は高分化型肝芽腫で, 切除断端陽性で
あった. 術後ITECを2kr投与, AFPは正常化し
外来で3ヵ月毎に経過観察していた. 6才6ヶ月
時, 腹部超音波検査で尾状葉部に2.5cm大の腫瘍
を認めたが, AFPは6.6ng/mlであった. 腫瘍生
検の結果, 肝芽腫再発と病理診断された. また,
胸部CT検査では, 胸膜直下に3ヵ所, 3~5mm
大の結節陰影を認め, 転移性肺病変が疑われた.
現在CITAにて加療中である. 症例を供覧し, 今
後の治療方針についてご意見を賜りたい.

12. 画像診断上の unresectable tumor に対し, 左 肝3区域切除による腫瘍全摘を施行しえた肝 芽腫の1例

星野 健, 小森 広嗣, 大野 道暢
中尾志生子, 下島 直樹, 森川 康英
北島 政樹
(慶應義塾大学 外科)

PRETEXT III 症例, 現在2歳男児. 7クルルの
化学療法にても, 原発巣の縮小は得られず, 術前
化学療法の限界と判断され, 手術治療目的にて紹
介入院となった. 画像上, 腫瘍は左葉全体から,
右前区域にわたって存在し, 門脈右枝, 右肝静脈,
肝部下大静脈は腫瘍に圧排され, 総肝管における
腫瘍浸潤による左右胆管の拡張を認めた. ex-
situ hepatectomy の準備をして手術に臨んだが,
結果的にはpringle法にて左3区域切除, 肝管空
腸吻合が完遂された. 術後3ヶ月現在, AFPは
正常範囲となり, 追加化学療法中である. 肝移植
手術を応用した技術をバックアップとして準備す
ることにより, 切除困難例に対する積極的なアプ
ローチが可能となった. これにより, 化学療法と

の進歩と相まって、難治性小児肝癌の成績向上につながる可能性が示唆された。

13. 肝腫瘍に対する MD (multi detector)-CT 3 D 再構築による術前評価の有用性

高橋由紀子, 田尻 達郎, 木下 義晶
東 真弓, 竜田 恭介, 田口 智章
水田 祥代

(九州大学大学院医学研究院 小児外科)

家入 里志, 橋爪 誠

(同 先端医光学診療部)

近年, MD-CT による三次元画像解析が報告されているが, 小児領域では報告例は少ない。今回当科で術前の肝腫瘍 3 例に施行したので報告する。

症例 1 は肝芽腫の 3 歳男児。2D-CT 画像にて残存肝容量の volumetry が可能であり, 術前に切除線を決定できた。症例 2 は 43 生日の血管内皮腫の男児。MD-CT3D 再構築によって左肝動脈から腫瘍への栄養血管の走行が同定された。症例 3 は肝芽腫の 1 歳女児。MD-CT3D 再構築によって, volumetry を行い切除線を決定し, また選択的な血管系の描出が可能であった。

小児領域においては, 被爆量, 造影のタイミング, 造影剤の量, 解像度などが問題点としてあげられるが, 小児肝腫瘍においても MD-CT は血管造影を行うことなく非侵襲的に切除線の決定や血管走行の奇形を同定することができ, より安全で確実な手術を行うために有用であると考えられた。

14. ハーモニックスカルペル (HS) を用いた肝芽腫切除術

佐々木隆士, 米倉 竹夫, 保木 昌徳
小角 卓也, 大割 貢

(近畿大学医学部奈良病院小児外科)

【緒言】HS は, ブレードの摩擦熱による組織蛋白の変性を利用し, 比較的低温で優れた凝固切開能を示す。HS の肝切除術への使用は小児での報告は少ない。【症例】S5 原発の低分化型肝芽腫の 1 歳 3 ヶ月男児と, S 2+3 原発の高分化肝芽腫の 9 ヶ月男児。共に肝外進展のない PRETEXT II 症例で, 術前 CITA を 2 コール施行後に手術を

行った。【手技】肝門部の処理後, 辺縁と被膜下をシアーズ型 HS にて凝固切開。次いでオープンブレード型のブラントエッジを用い, 切離線と直角に 1 cm ぐらいの幅で往復させて肝組織を削ぎ落とすようにした。これにより肝組織自身や細かい脈管はそのまま凝固切開されるが, 比較的太い脈管は損傷なく露出し, 確実・容易に処理することができた。切離断面に出血は少なく, 実質の焼け焦げや炭化組織の付着もなかった。術後経過は共に良好であった。【結語】肝芽腫に対する肝切除術において, HS は有用であった。

15. 化学療法に抵抗性で肝移植を選択した肝芽腫の一例

長谷川大一郎, 溝脇 領, 米良 和子
矢内 友子, 小阪 嘉之

(兵庫県立こども病院血液腫瘍科)

田中 朋子, 渡辺 高志, 津川 二郎

楯川 幸弘, 高見澤 滋, 佐藤志以樹

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)

【症例】4 歳男児

【主訴】腹部腫瘍

【現病歴】平成 16 年 3 月腹部腫瘍にて発見された肝芽腫 (pure fetal type)。初診時 AFP 1,880,000 ng/ml。腫瘍は肝左葉・右葉の一部を占拠し門脈腫瘍塞栓(+), 胆管浸潤(+), 画像上 PRETEXT-III であった。生検後 JPLT-2 protocol に則り CITA を 2 コース, ITEC を 3 コース行なったが AFP は高値が持続し, 画像上も腫瘍の縮小が見られず, ITEC を 3 コース行なったが無効であった。化学療法に抵抗性であり, 且つ遠隔転移も見られなかったことから平成 16 年 10 月, 京都大学移植外科にて血型一致母親から生体肝移植を行なった。腫瘍は全摘し得たが, 術前画像にて指摘できなかった衛星結節が右葉にみられた。児は移植後軽度の拒絶兆候, GCV 耐性 CMV 感染症など見られ

たが移植後3ヶ月間無病生存中であり、化学療法抵抗性の肝芽腫症例に対する肝移植の有用性が示唆された。

16. 肝芽腫に対する肝移植後化学療法におけるイリノテカンの安全性について

小林 道弘, 新井 真人, 水島 康浩
宮崎 真紀, 松原 央, 平松 英文
足立 壮一, 中畑 龍俊
(京都大学医学部 小児科)
上田 幹子, 笠原 群生, 田中 紘一
(同 移植外科)

我々は以前より、肝芽腫に対する生体肝移植(LRLT)後の化学療法の安全性と効果について検討を行っており、治療抵抗例に対しては新しい治療戦略が必要であることを報告してきた。今回、イリノテカン(CPT-11)を採用し、LRLT後投与における安全性について検討した。以下を満たす症例について20mg/m²×10daysを1コースとする治療を行った。①同意が得られた。②肝芽腫のsalvage療法に用いられる各種薬剤の使用歴があり、かつ効果が認められなかった。③全身状態が良好である。④下痢を認めない。【結果】4症例に対し、合計7コース施行した。有害事象は全般的に軽度であり、非血液毒性はGrade2以内であった。消化器症状によるLRLT後免疫抑制剤(FK506)の血中濃度の変動も許容範囲であり、肝機能障害も軽度であった。LRLT後CPT-11投与は安全に施行可能であり、CPT-11は新たな治療戦略の1つとなり得ると考えられる。

17. Liver transplantation for unresectable hepatoblastoma

金子 道夫
(筑波大学臨床医学系小児外科)

J.B.Otte

(Universite Catholique de Louvain)

摘除困難あるいは転移を有する肝芽腫の治療には未だ改善の余地がある。筑波大ではこれまで化学療法で縮小させた後に可能な限り切除を試みてきたが、肝内再発や転移巣の再燃などの問題が未解決であった。OtteらSIOPELグループはこれ

らに肝移植を導入し、その治療成績を世界の主要施設調査を行って、進行肝芽腫に対する肝移植の方針を提起した。切除困難な肝芽腫は術前化学療法で縮小させ、転移巣の完全消失を見た場合には肝移植を施行し、その治療成績は他の疾患に対する肝移植と成績は変わらないことから、この方針の重要性を示した。再発・再燃例や不完全切除例に対する肝移植の治療成績は30%程度であるが、この群の治療成績が非常に悪いことを考えれば、十分治療のオプションに成りうると考えられた。我が国も肝移植を当初から念頭に置いた治療戦略を考えるべきである。

18. 肝芽腫に対する tamoxifen の抗腫瘍効果

佐々木文章, 岡田 忠雄
(北海道大学小児外科)

ソン・バイルン

(同 第一外科)

【はじめに】肝芽腫の進行例、再発例の予後は必ずしも良好ではない。

Tamoxifen (TAM) はER (-) の非乳がん腫瘍にも抗腫瘍効果を持つことが知られている。臨床的にも肝細胞癌の治療としてTAM投与が行われている。TAMが肝芽腫に対し抗腫瘍効果をもつか、抗腫瘍効果があるならば、どのような機序によるのか、について検討した。対象として細胞Huh-6を用いた。

【結果】TAM10μM濃度、48時間接触で著明な増殖抑制が認められた。Tunel染色陽性細胞がTAM10μM 48時間接触で最も多く認められた。Caspase-3発現をWestern blotで見ると、TAM10μM 48時間が最も高発現であった。しかし、Fas, Caspase-8, Caspase-9の発現は認められなかった。

【結論】TAMはin vitroにおいて肝芽腫細胞(Huh-6)に対し抗腫瘍効果を有した。TAMの抗腫瘍効果は、apoptosisを介している。Apoptosisの経路は、本研究では不明であった。

19. 肝芽腫細胞株 Huh 6 における p53 細胞質局在機構の解析

山本 英輝, 尾崎 俊文, 中川原 章
(千葉県がんセンター生化学研究部)

一般的に小児がんでは機能喪失を伴う p53 の変異は少ないが, 一部の神経芽腫においては p53 の細胞質局在が報告されており, p53 の細胞内局在の変化がその機能を制御する分子機構の一つであると考えられている。我々は, 肝芽腫由来の Huh6 細胞において p53 が細胞質で過剰発現していることを見出した。Huh6 細胞をシスプラチンで処理すると p53 の安定化による核内蓄積に伴うアポトーシスの誘導が認められた。一方, 過酸化水素による酸化障害に应答して p53 の核内移行の促進が観察され, Huh6 細胞はアポトーシスに陥ることが判明した。また, 阻害剤を用いた実験から, 酸化ストレスによる p53 の核内移行はアセチル化によって制御されている可能性が示唆された。従って, 肝芽腫においては DNA 障害の違いによって p53 は異なる制御を受けている可能性が考えられた。

20. Whole Genome Array を用いた肝芽腫のマイクロアレイ解析

檜山 英三, 山岡 裕明, 小林 健
(広島大学病院小児外科)
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 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, Whole Genome Array (CodeLink 55K) による網羅的遺伝子発現解析を行った。肝芽腫と肝細胞癌, 肝芽腫では高分化型と低分化型で有意に発現変化した遺伝子群を抽出した。肝芽腫では MAPK 系は Growth/mutagenesis 系が亢進し, Apoptosis の経路では抑制系の遺伝子が有意に発現していた。さらに, Wnt シグナル系は多くが発現上昇し, Translation signal の中にも一部発現上昇がみら

れた。これらの詳細な解析から, 将来分子診断, 分子標的となる遺伝子が解明される可能性が示唆された。

21. JPLT 病理部門からの報告—Central review を中心に—

堀江 弘
(千葉県こども病院病理)

小林 庸次
(大阪市立総合医療センター病理部)

2004年11月現在の病理中央診断への登録状況は全登録30例中14例(46.7%), うち2例では生検ならびに手術標本が提出されたので計16標本であった。登録例中半数に類骨形成を認め, いわゆる間葉型肝芽腫に相当するものであった。これまでの集計では例年2~3割程であり, その理由は明かではないが, 化学療法後症例が多かったことが, その一因なのかもしれない。AFPが400ng/mlと軽度上昇をみるのみの8才女児例の生検標本では, 腺腫との鑑別を要するほどに高度に分化した腫瘍性病変で, 純高分化型肝芽腫に相当するものであることが疑われた。また, 腫瘍細胞の異型性が目立ち, 偽腺管構造, 類骨形成, 扁平上皮や紡錘形細胞分化などの多様性を示す1才6ヶ月児の低分化型肝芽腫が経験され, これらの臨床経過に興味もたれる。なお, 塞栓術療法を施行した5ヶ月児の肝切除例において高度の細胆管形成を腫瘍内に認め, その病理発生にも興味を持たれた。

第2回日本ウィルムス腫瘍スタディグループ研究会

日時: 2005年2月19日(土)

場所: キリンビール株式会社原宿本社会議室

1. 蛋白尿で発見された左嚢胞性腎悪性腫瘍の12歳女児例

新井 真理, 仁科 孝子, 村越 孝次
鈴木 完, 佐藤かおり

W1-3

切除不能肝芽腫に対する生体肝移植の経験

長谷川 利路¹⁾、木村 拓也¹⁾、井原 欣幸¹⁾、田附 裕子¹⁾、米田 光宏¹⁾、草深 竹志¹⁾、福澤 正洋¹⁾、奥山 宏臣²⁾、井上 雅美³⁾

大阪大学 小児外科¹⁾、大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科²⁾、大阪府立母子保健総合医療センター小児科³⁾

【背景と目的】肝芽腫の根治には腫瘍の完全切除が必須であり、進行例には術前の化学療法などが行われるが、中には治療に抵抗する切除不能例、切除後も残存肝に再発する症例が存在する。このような症例には1990年代から肝移植が治療選択に加えられ、本邦でも生体肝移植が行われている。今回、自家骨髄移植2回法を含む大量化学療法にても切除不能の肝芽腫に対し、生体部分肝移植を行い、良好に経過している症例を報告する。

【症例】2歳男児。在胎28週、726g超低出生体重で出生し、1才5ヶ月時に腹部腫瘤に気付かれた。腫瘤は右側腹部の大半を占め、腰部までに至り、血清AFP値は186,699ng/mlと著明に高く、CT、MRI所見にて肝両葉にわたる巨大な腫瘍を認め、肝芽腫と診断された。腫瘍は右葉および尾状葉内に位置し下大静脈を取り巻いていた。JPLT-CITAから化学療法を開始するも反応は不十分で、2回の自家骨髄移植併用の大量化学療法を行ったがAFPは一旦低下するも再上昇し、画像上腫瘍は増大した。肝動脈塞栓療法も奏効せず、従来の治療法では腫瘍切除は不可能と判断した。この時点で父親(血液型不適合)から生体肝移植ドナーとなる意志が表明された。患児の肝予備能は良好であり、全身CT・腫瘍センチ・骨センチ・PETにて遠隔転移はみられなかった。門脈、下大静脈は、腫瘍により圧排されるものの明らかな浸潤はみられず、下大静脈造影により奇静脈系の側副血行路が十分に描出されていたことより、腫瘍とともに下大静脈合併切除を予定した。開腹時、腹腔内播種なく、下大静脈を含めた肝全摘出により手術の根治性が得られえることを確認した後、ドナーの手術を開始した。大腿静脈にカテーテルを留置し下大静脈圧をモニターしたが、切除後に血行動態に変化はなかった。グラフト肝の左肝静脈を肝上部下大静脈の断端に吻合した。術中迅速診断で肝門部リンパ節転移のないことを確認し、グラフト肝管を下部総胆管に吻合した。術後経過は良好で、AFPも順調に低下し術後6ヶ月目で7ng/mlで、画像検査上も再発・転移の兆候はない。【まとめ】内科的治療が無効な、切除不能肝芽腫においては、遠隔転移や腹膜播種、リンパ節転移を認めない場合、肝移植がよい適応と思われた。本症例では側副血行が術前より発達していたため、下大静脈の合併切除が可能であった。

W1-4

Positron Emission Tomography (PET)を利用した小児固形腫瘍の診断・治療戦略

細野 亜古¹⁾、辻 尚子¹⁾、河本 博¹⁾、渡辺 温子¹⁾、牧本 敦¹⁾、立石 宇貴秀²⁾、寺内 隆司²⁾

国立がんセンター中央病院 小児科¹⁾、国立がんセンター中央病院 放射線科²⁾

【背景】Positron Emission Tomography (PET) は¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) を使用し、ブドウ糖代謝を画像化する方法である。腫瘍細胞はブドウ糖の消費量が高いため、FDGは正常細胞に比べ腫瘍に強く集積する。成人領域では、すでに種々の癌腫でその診断や転移部位の検索に使用されており、小児領域でも悪性リンパ腫で有効性が示されている。我々は、小児固形腫瘍患児に対してPETを施行し、診断と治療方針決定の目的における使用可能性を検討した。

【方法】22人の小児固形腫瘍患者(横紋筋肉腫11人、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍5人、骨肉腫1人、神経芽腫2人、Wilms腫瘍1人、網膜芽腫1人)に対して、化学療法前後にPETを施行した。

【結果】2005年1月より22人の小児固形腫瘍患児に計43回のPETを施行し、以下の見解を得た。(1)骨軟部肉腫等、化学療法前後で腫瘍サイズの変化が乏しい腫瘍の化学療法に対する効果判定:骨肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の各1例で1-2コースの化学療法後に腫瘍サイズでは軽度縮小しか認めなかったが、PETにてSUV値の著明な低下を認めた。その後MRIでも腫瘍サイズ縮小を確認し、効果ありと判断した。(2)再発部位の検索:化学療法でCRとなった症例にも定期的にPETを施行し、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽腫、網膜芽腫の各1例で症状出現とほぼ同時期に再発巣を確認する事が可能であった。(3)増悪の早期発見:化学療法抵抗性横紋筋肉腫の1例において、各コースの前後でPETを施行した。異常集積像の増加やSUV値の上昇を認め、増悪との判断で速やかに治療法を変更する事が可能であった。(4)残存腫瘍のフォローアップ:手術にて切除困難な部位の残存腫瘍を認める神経芽腫、Wilms腫瘍の各1例で治療終了時にPETを施行し、SUV値の上昇を認めず、治療終了とした。その後もPETにてフォローアップを施行しているがSUV値の上昇を認めていない。

【結語】PETは従来の核医学検査に比べて解像度が高く、短時間で全身を撮像する事が可能である。存在診断のみならず、SUV値の計測による質的診断も可能であることから、従来のCTやMRIと組み合わせる事によって、より確実な治療効果判定を行う事ができ、それに基づく迅速な治療方針決定が可能になる事が期待される。

OO2-3

センダイウイルスにより活性化された樹状細胞による抗腫瘍免疫遺伝子治療の開発

竜田 恭介¹⁾、田尻 達郎²⁾、岡野 慎士³⁾、柴田 智子³⁾、井上 誠⁴⁾、長谷川 護⁴⁾、米満 吉和³⁾、居石 克夫³⁾、水田 祥代²⁾

九州大学大学院医学研究院小児外科¹⁾、九州大学病院小児外科²⁾、九州大学大学院医学研究院病理病態学³⁾、ディナバック株式会社⁴⁾

〔背景と目的〕 樹状細胞(DC)を用いた免疫治療は、難治性悪性腫瘍に対する新しい治療として期待され、世界中で臨床試験が実施されているが、現時点での有効性は未だ不十分であることが想定される。これまで我々は、全く新しい概念に基づく細胞質型 RNA ウイルスベクター(組換えセンダイウイルスベクター:SeV)を開発し、その高い有効性を示してきた。また最近、我々は、SeV がヒト及びマウス樹状細胞(DC)へ高効率に感染可能でありと同時に極めて高い活性化を誘導し、さらに効率よく細胞傷害性 T 細胞(CTL)を誘導可能であることを示した。本研究では、SeV によって活性化された DC(SeV/DC)を用いた抗腫瘍免疫療法の可能性についてマウス神経芽腫、及びメラノーマの細胞株を用いて検討した。

〔方法と結果〕 腫瘍細胞は B16 メラノーマ(C57L6)及び神経芽細胞腫 C-1300(A/J)を用いた。マウスの骨髄の単核球分画より DC を分化誘導し、これに tumor lysate を pulse 後、SeV を用いて活性化させ、この SeV/DC106 個を皮下担癌マウス腫瘍内に毎週 1 回、計 3 回投与した。B16 において治療遺伝子を持たない SeV-GFP で高い抗腫瘍効果を認め、6 割では腫瘍の完全消退が得られた。B16 に感受性のある interferon-b(IFN-b)を発現する SeV/DC を用いると治療効果は増強され、8 割で腫瘍の完全消退、全例で長期生存、そして高い CTL 活性が得られた。C-1300 においても SeV-GFP は、コントロール、LPS で活性化させた群と比較し、有意な腫瘍抑制効果が得られた。また C-1300 も IFN-b に感受性があることが確認されたため、現在 IFN-b を発現する SeV/DC において実験中である。

〔考察〕 SeV を用いた免疫療法は DC を強力かつ安定に活性化し、マウス神経芽腫、メラノーマに対して抗腫瘍効果を認めた。今後、更に導入する遺伝子の検討を含め、サルによる安全性試験を経た臨床応用へ向けて研究を進めていきたい。

OO3-1

肝芽腫における RASSF1A プロモーター領域メチル化と β カテニン変異、染色体異常、臨床所見との関係

菅原 和華¹⁾、春田 雅之¹⁾、渡邊 直樹¹⁾、金子 安比古¹⁾、恒松 由記子²⁾、菊田 敦³⁾、駒田 美弘⁴⁾、堀越 泰雄⁵⁾、子川 和宏⁶⁾、稲田 浩子⁷⁾、加藤 剛二⁸⁾、飯塚 進⁹⁾、遠藤 幹也¹⁰⁾

埼玉県立がんセンター・臨床腫瘍研究所¹⁾、国立成育医療センター・小児腫瘍科²⁾、福島県立医科大学医学部・小児科³⁾、三重大学医学部・小児科⁴⁾、静岡県立こども病院・血液腫瘍科⁵⁾、防衛医科大学校病院・小児科⁶⁾、久留米大学医学部小児科⁷⁾、名古屋第一赤十字病院小児科⁸⁾、国立札幌病院小児科⁹⁾、岩手医科大学小児科¹⁰⁾

〔背景〕 RASSF1A(RAS association domain family I)は細胞周期、微小管の安定性、アポトーシスに関与する癌抑制遺伝子で、そのプロモーター領域のメチル化が多くの小児および成人がんで報告されている。しかし、肝芽腫での RASSF1A メチル化分析の報告は少なく、その生物学的意義は不明である。〔対象・方法〕 肝芽腫(HB) 47 例について、MSP (methylation-specific PCR) 法により RASSF1A のプロモーター領域のメチル化を解析し、 β カテニン変異、染色体異常、臨床所見との関係を検討した。

〔結果・考察〕 RASSF1A メチル化の頻度は、47 例中 21 例(44.7%)と高率であった。メチル化例の平均年齢は 44.7 か月で、非メチル化例(19.3 か月)より高かった。I・II 病期は全て非メチル化例(6/6)で、反対に III、IV 期の 64.3%(9/14)はメチル化例であった。 β カテニン変異はメチル化例の 90.9%(20/22)にみられ、非メチル化例(42.3%, 11/26)の頻度より高かった。CGH・染色体分析の結果、4q-はメチル化例にはみられなかったが(0/16)、非メチル化例の 35%(7/20)にみられた。死亡、再発例はメチル化例の 14 例中 8 例に対し、非メチル化例では 20 例中 2 例であり、メチル化例の予後が不良であった(P=0.01)。肝芽腫は β カテニン変異の頻度が高く、予後不良な RASSF1A メチル化群と 4q-の頻度が高く、予後良好な RASSF1A 非メチル化群に分類可能かもしれない。

003-2

肝芽腫および肝芽腫細胞株 Huh6 における p53 の細胞質局在機構の解析

山本 英輝¹⁾、尾崎 俊文¹⁾、中西 満¹⁾、菊地 弘展¹⁾、吉田 佳織¹⁾、堀江 弘²⁾、桑野 博行³⁾、中川原 章¹⁾千葉県がんセンター研究局 生化学研究部¹⁾、千葉県こども病院 病理²⁾、群馬大学大学院 病態総合外科³⁾

【背景及び目的】一般的に小児がんにおいては機能喪失を伴う p53 の変異は極めて稀であるが、一部の神経芽腫においては野生型 p53 の細胞質局在が報告されており、p53 の細胞内局在の変化がその機能を制御する重要な分子機構の一つであると考えられている。今回、我々は肝芽腫由来の細胞株である Huh6 細胞において p53 が細胞質で特異的に過剰発現し、過酸化水素処理によるアポトーシスに伴って細胞核に移行することを見出したので報告する。【結果および考察】肝芽腫 8 例の p53 について免疫染色を行ったところ、3 例において核のみならず細胞質にも p53 が陽性であった。そこで、肝芽腫細胞株 Huh6 を細胞質および細胞核画分に分離し、p53 の細胞内局在をウエスタン法を用いて解析したところ、細胞質における p53 の過剰発現が認められた。細胞質に局在する p53 は、恒常的にその Ser-15 がリン酸化を受けていた。Huh6 細胞をシスプラチンで処理すると、p53 の蛋白質レベルでの安定化による核内蓄積が観察され、細胞はアポトーシスに陥った。一方、Huh6 細胞では過酸化水素処理に反応して p53 の核内移行の促進が検出され、アポトーシスの誘導が認められた。p53 は DNA 損傷に反応してそのアミノ末端領域のリン酸化や、カルボキシル末端領域のアセチル化を含む化学修飾を受けることによって安定化し活性化することが知られている。興味深いことに、Huh6 細胞をデアセチラーゼに対する阻害剤で処理すると、酸化ストレスに反応した p53 の核内移行が著しく阻害されるとともに、p53 依存性のアポトーシスの抑制が認められた。最近、神経芽腫において PARC が p53 のカルボキシル末端領域に結合し、p53 を細胞質にアンカーする機能を持つことが報告された。免疫沈降実験から、Huh6 細胞においても p53 と PARC との結合が検出された。さらに、過酸化水素処理に反応した p53 の核内移行に伴って、p53 と PARC との結合が減少することが判明した。従って、p53 のアセチル化による修飾を介した PARC との結合の有無が、肝芽腫における過酸化水素に反応した p53 の核内移行および p53 依存性のアポトーシスの実行に重要な役割を担っていることが示唆された。

003-3

肝芽腫肝移植後の CMV 再活性化リスクとモニタリング

丹羽 明¹⁾、小林 道弘¹⁾、由井 理洋¹⁾、新井 真人¹⁾、梅田 雄嗣¹⁾、平松 英文¹⁾、足立 壮一¹⁾、中畑 龍俊¹⁾、上田 幹子²⁾、江川 裕人²⁾、田中 紘一²⁾京都大学 小児科¹⁾、京都大学 移植外科²⁾

【緒言】治療抵抗性肝芽腫に対する生体肝移植 (LRLT) は近年適応が広がりつつある。LRLT 後の化学療法の意義については意見が分かれており、再発予防効果の一方で通常の LRLT 例以上に肝芽腫症例では免疫抑制状態となり、CMV などウイルス感染のリスクが増強する可能性がある。我々は LRLT 後の化学療法施行例における CMV モニタリングとして、従来の抗原血症に加え MHC テトラマー法を用いた宿主免疫能の解析も行っている。今回、これらのモニタリングの有用性について報告する。

【方法】対象は、当院で肝芽腫に対し LRLT が施行された 16 症例 (年齢中央値 4.6 歳)。抗原血症 (pp65/C7HRP) は通常法で測定し、HLA-A2402/0201 を有する症例については MHC テトラマーを用いて末梢血中の CMV 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CMV-CTL) の頻度を測定した。

【結果】ドナーは全例 CMV 既感染であった。患者の術前 CMV-IgG は 16 例中 8 例陽性、7 例陰性、1 例不明であった。術後 CMV 抗原血症陽性例の年齢中央値は 6.6 歳 (0 ~ 12 歳) だった。術前 CMV-IgG 陽性、陰性例における術後の CMV 抗原血症 (再活性化) は、それぞれ 2 例、3 例で、いずれも免疫抑制剤使用下の化学療法中に発症していた。13 例が血型適合、3 例が不適合移植で、CMV 抗原血症 5 例はいずれも適合移植例に発生していた。テトラマーアッセイを経時的に施行できた 3 例はいずれも術後抗原血症を認めたが、1 例は当初から CMV-CTL 陽性であり、無治療で改善した。2 例は術前の CMV-CTL 陰性で、それぞれ術後 28 日、63 日目に CMV 抗原陽性となり、抗ウイルス剤を投与した。1 例は 2 か月後に CMV-CTL が陽転したが、もう 1 例は 3 か月経過時点でお陰性である。

【結論】生体肝移植の安全性向上に伴い、今後肝芽腫 LRLT 症例は増加すると考えられ、CMV 感染対策は重要である。通常のウイルス量モニタリングに加え、テトラマー法を用いた特異免疫能の把握が有用であることが示された。さらなる症例の集積と検討が必要である。

OO3-4

グループスタディによる肝芽腫の最新の治療成績 (JPLT-2 最終報告から)

松永正訓¹⁾、佐々木文章²⁾、橋都浩平²⁾、林奘²⁾、林富²⁾、
麦島秀雄²⁾、大沼直躬²⁾

千葉大学医学部附属病院小児外科 / 日本小児肝癌スタディグループ¹⁾、日本小児肝癌スタディグループ²⁾

[はじめに]1991年から1998年までに行なわれたJPLT-1の治療成績に基づき、1999年からJPLT-2がスタートした。JPLT-2では術前病期分類にSIOPELのPRETEXTシステムを取り入れ、4区域腫瘍や遠隔転移症例といった難治性腫瘍に対しては治療の強化を図った。2005年度JPLT-2最終報告に基づき、肝芽腫の最新の治療成績につき分析を加え報告する。
[対象と方法]1999年から2004年までに小児肝悪性腫瘍156例の登録を頂いた。このうち143例が肝芽腫で、123例は治療を終了している。これら123例を解析の対象とした。男女比は男児76例、女児47例で、診断時月齢は0から177ヵ月まで、平均28ヵ月であった。PRETEXT-Iが7例、PRETEXT-IIが38例、PRETEXT-IIIが38例、PRETEXT-IVが19例、遠隔転移症例が21例であった。PRETEXT-Iのみ一期的切除とし、それ以外ではCITA(静脈内投与)またはCATA-L(経動脈的抗がん剤塞栓療法)で治療を開始し、治療抵抗症例にはITECを用いた。ITECでも難治性の腫瘍や、遠隔転移症例に対しては造血幹細胞移植を推奨した。
[結果と考案]PRETEXT-IからIIIの83例中、死亡症例は6例であり、治療成績は良好であった。とりわけPRETEXT-IIIの38例中、37例が生存しているのが注目される。その反面、PRETEXT-IIの38例中、5例に死亡が認められており、JPLT-1と同様な問題点が残った。術後抗がん剤のLow-CITAでは十分な効果が得られていない可能性がある。一方、PRETEXT-IVでは19例中、6例が死亡、遠隔転移症例では21例中、11例が死亡していた。これらをHigh Risk Groupとすると、High Risk GroupではJPLT-1と比べ明らかな治療成績の改善はうかがえない。なお、High Risk GroupではCITAのみで治癒するケースはまれであり、ITECでレスキューされる症例が散見された。また、造血幹細胞移植は、治療後AFPが正常化しない症例などの一部の症例で効果をあげていた。
[まとめ]High Risk Groupに対してはなお一層の治療強化が必要である。ITECは2nd Lineに使用するよりも、腫瘍が薬剤耐性を獲得する前に当初からCITAと交互に使用していく方法も考慮すべきである。

OO4-1

小児固形腫瘍におけるATBF1遺伝子の解析

陳玉彦¹⁾、滝田順子¹⁾、井田孔明¹⁾、康勝好¹⁾、五十嵐隆¹⁾、
小林美由紀²⁾、花田良二³⁾、菊地陽³⁾、林泰秀⁴⁾

東京大学大学院医学系研究科 小児科¹⁾、東京大学大学院医学系研究科 無菌治療部²⁾、埼玉県立小児医療センター 血液腫瘍科³⁾、群馬県立小児医療センター⁴⁾

【目的】ATBF1遺伝子は16番染色体長腕(16q)に座位し、16qのホモ接合体欠失がよくみられる前立腺癌、乳癌、胃癌の候補がん抑制因子として見出され、さらに予後とも相関することが報告された。我々はこの遺伝子が小児固形腫瘍の発症や進展に関与しているか否かを検討した。

【方法】小児固形腫瘍45株[神経芽腫(NB)26株、横紋筋肉腫(RMS)7株、Ewing肉腫12株]を用いて、real-time RT-PCR法によりATBF1の発現量を検討した。また、前立腺癌で変異の報告が多いエクソン9-10について直接塩基決定法により変異の検索も行った。

【結果】Real-time RT-PCR解析の結果、ATBF1の発現量が1/2以上低下している細胞株はNB26株中6株(23%)、RMS7株中2株(28%)、Ewing肉腫12株中2株(16%)で検出された。ATBF1の発現消失はみられなかった。さらに直接塩基決定法で解析した結果、RMS細胞株の1株でエクソン9のmissense変異(E1900A)が検出され、この細胞株ではATBF1の低発現が認められた。

【考察】NB、RMS、Ewing肉腫においてそれぞれの一部の細胞株でATBF1の低発現が認められ、その中のRMSの1株でmissense変異が検出されたことから、ATBF1は一部の小児固形腫瘍の発症または進展に関与する可能性が示唆された。細胞株における全coding regionの検索および新鮮腫瘍の解析も行っており、合わせて報告する。

OP7-6

von Recklinghausen 病に若年発症した悪性神経鞘腫の 1 例

坂田 尚己¹⁾、上田 悟史¹⁾、吉田 洋²⁾、八木 誠²⁾、佐藤 隆夫³⁾、竹村 司¹⁾

近畿大学医学部小児科¹⁾、近畿大学医学部小児外科²⁾、近畿大学医学部病理³⁾

von Recklinghausen 病は、皮膚の色素斑、神経系腫瘍を呈する遺伝性疾患群である。その原因遺伝子と考えられる Neurofibromin 遺伝子は、癌抑制遺伝子の一つとして考えられており、その機能異常により悪性腫瘍発症頻度が成人では高いことが知られている。今回、我々は、von Recklinghausen 病に合併した悪性神経鞘腫の若年発症例を経験したので文献学的考察を加えて報告する。

症例は 6 歳の男児。生下時に右足底に柔らかい腫瘤があり、当科で経過観察されていた。また、皮膚のカフェオレ斑および虹彩結節も認められ、von Recklinghausen 病と考えられていたが、その疾患の家族歴はなかった。2004 年 11 月に急性耳下腺炎に罹患し、その後より右頸部の腫瘤の増大に気づいた。直径 3cm 大の弾性硬の腫瘤は、良性腫瘍ということで 2005 年 1 月 24 日に完全摘出された。病理組織所見では、紡錘状の核を有し境界不明瞭な繊維状の細胞が密に束状に増生した部分と、細胞密度が低く myxoid な基質を有する部分が混在した。核のクロマチンの増量があり、mitosis が目立ち核型不整、大小不同などの異型性が認められ、増殖性も高かった (MIB-1 index = 19.4%)。また、免疫染色で S100 蛋白が強陽性であった。以上の所見より悪性神経鞘腫と診断された。Ga シンチ、胸腹部 CT 所見で他臓器への転移は認めなかった。本腫瘍の小児期発症の報告は少なく natural history は明らかでないが、これまでの報告では局所再発の頻度が高く、放射線療法および化学療法に感受性が低いため、遠隔転移した場合の予後は不良であった。本例は完全摘出されたが、5 か月後に局所再発したため、術後の化学療法を考慮している。

OP8-1

超低出生体重児で 2000g 未満の時期に発症した肝芽腫の 1 例

木下 義晶¹⁾、田尻 達郎¹⁾、増本 幸二¹⁾、田口 匠平¹⁾、高田 齊人¹⁾、高橋 由紀子¹⁾、東 真弓¹⁾、竜田 恭介¹⁾、宗崎 良太¹⁾、永田 公二¹⁾、田口 智章¹⁾、水田 祥代¹⁾、村山 康郎²⁾、山下 博徳²⁾、孝橋 賢一³⁾、恒吉 正澄³⁾

九州大学大学院医学研究院小児外科¹⁾、国立小倉病院小児科²⁾、九州大学大学院医学研究院形態機能病理学³⁾

【はじめに】低出生体重児の新生児期の治療において酸素や利尿剤の投与日数が肝芽腫の発症に関与しているとの報告が増加している。当科で出生体重が 420g で、1 歳 4 ヶ月時の体重が 2000g に満たない時期に肝芽腫を発症し、外科的に切除を行ったが、術後の合併症により救命できなかった症例を経験した。低出生体重児は肝芽腫発症時において心、肺、腎機能に問題があることが多く、化学療法を含めて治療法の選択、術後管理など難しい面が多い。今回の症例の結果をふまえてこのような症例に対する治療法を考察する。

【症例】在胎 23 週 4 日、420g にて出生。出生時より人工呼吸管理となり抜管まで 129 日を要した。肺低形成に対して利尿剤、気管支拡張薬の長期投与を行っていた。1 歳 4 ヶ月時、右季肋部に腫瘤を触知し、超音波検査にて肝 S5 領域に径 3cm 大の腫瘤を認め、また血清 AFP 値 107,120ng/ml と上昇を認めたため肝芽腫の診断で当科へ紹介、入院となった。入院時体重 1908g であり、著明な慢性栄養障害と腎機能障害を認め、持続酸素投与が必要な状態であった。入院後腫瘤は急激に増大し、腫瘍破裂の危険性を伴う状況となり治療の選択に迫られた。治療方針について術前化学療法も検討されたが、本症例のような心、肺、腎機能障害を合併する低出生体重児に術前化学療法を施行したという文献的報告がないこと、また手術のみにて再発なく経過をみている症例の報告はあることより本症例においても化学療法を施行せず、手術治療のみを行うこととした。手術は肝右葉切除術を行い、術中合併症なく全摘し得た。しかし術後経過において元来存在していた慢性肺疾患に手術の侵襲が加わり ARDS となり呼吸状態が悪化した。また同時に術後イレウスとなり全身状態が急激に悪化した。種々の治療により呼吸状態は一旦改善し、抜管できたがイレウスは増悪し、手術による治療を余儀なくされ、術後 15 日目にイレウス解除術を施行した。しかし再度 ARDS の状態となり、ECMO を導入し Lung rest を図り、全身状態の改善を期待したが効果なく救命することができなかった。

【考察】低出生体重児に肝芽腫が高率に発症することは近年報告が多くあるが、その周術期の管理についてプロトコールは規定されていない。本症例のように肝芽腫発症時に慢性肺疾患、心疾患、腎機能障害が存在するハイリスクな症例が多いため治療方針は症例によって充分事前に検討されることが必要であると思われる。

OP8-2

治療終了5年後にAFP正常値で肺転移を来した肝芽腫の一例

佐藤 智行¹⁾、中村 潤¹⁾、吉田 茂彦¹⁾、石井 智浩¹⁾、天江 新太郎¹⁾、和田 基¹⁾、中村 恵美¹⁾、田中 祐¹⁾、今泉 益栄²⁾、林 富¹⁾

東北大学 小児外科¹⁾、宮城県立こども病院血液腫瘍科²⁾

＜症例＞1歳5ヶ月時に腹部膨満で発症、開腹腫瘍生検にて高分化型肝芽腫の診断を得た。初診時の進行度はstage 3Bであったため、日本小児肝癌スタディーグループ (JPLT) のJPLT-1に基づき91B2療法が選択された。化学療法施行初日に腫瘍破裂をきたし、TAEにて止血した。術前91B2を4クール施行した後、左3区域切除を施行し、腫瘍の全摘を得た。術後91B2を2クール追加し、治療を終了した。初診時AFP 37100ng/mlであったが、治療終了時には正常化していた。治療終了1年後にAFPが64.5ng/ml、1年8ヶ月後に178.3ng/mlまで一時的に上昇したものの、明らかな再発転移の所見は得られなかった。その後AFPは正常化し、5年間無病生存が得られていた。治療終了5年後に経過観察のため行ったCTにて右肺S6領域に6mm大の腫瘍を発見、さらに半年後のCTにて8mmに増大していることが判明した。AFPは正常域であったが、腫瘍を胸腔鏡下に摘出した結果、初回手術時(生検時)と非常に類似した病理組織像(高分化型肝芽腫)が得られ、肝芽腫の肺転移であることが証明された。

＜考察＞肝芽腫の再発は一般的に治療終了後2年以内に見られるとされている。2003年時点でのJPLTの報告ではJPLT-1に登録された初診時遠隔転移のない114症例中8例で肺への再発転移が見られている。しかし、治療終了後5年以上経過してから確認された症例の報告は無く、完全切除後5年以上経過してから再発した肝芽腫症例は文献的にも検索し得なかった。さらに本症例ではAFPが正常値で推移していたことも留意すべきである。根治手術時の切除標本では大部分が高分化型であるが、低分化型が混在していたことが判明している。根治手術前AFPが高値を呈していたのはAFPが主に低分化型の部分から産出されていたこと、今回AFPが正常なのはAFP非産生性の部分が再発したためであることが考えられた。現在、根治手術時切除標本と肺転移巣に対してAFP染色を行っており、その病態について詳細な検討を加え、報告する予定である。

今回我々は治療終了5年後にAFP正常値で肺転移を来した肝芽腫の一例を経験した。完全切除が可能であった症例の経過を観察していく上で非常に示唆に富む症例であった。

OP8-3

Beckwith-Wiedemann 症候群と片側肥大に合併した肝芽腫の1例

馬場 勝尚¹⁾、横森 欣司¹⁾、大植 孝治¹⁾、宇野 武治¹⁾、小田 嶋 貴之²⁾、郡司 勇治³⁾、柏井 良文³⁾、桃井 真里子³⁾、安田 是和²⁾

自治医科大学小児外科¹⁾、宇都宮社会保険病院²⁾、自治医科大学小児科³⁾

Beckwith-Wiedemann 症候群と片側肥大に肝芽腫を合併した1例を経験したので報告する。

症例は6ヶ月の女児。家族歴、既往歴に特記すべきことはなかった。39週4774gにて出生した巨大児で、巨舌、右耳垂線状溝、左顔面上肢の半身肥大が認められ Beckwith-Wiedemann 症候群と診断されていた。6ヶ月検診にて腹部腫瘤を指摘されたため当科を受診した。腹部CTにて肝のS5、S6に7×8×8cm大の内部不均一で境界やや不明瞭な充実性腫瘤を認めた。造影効果は認められなかった。MRIでは右腎は背側に圧排されており、下極との境界は不明瞭であった。腹部エコーでは腫瘍は右腎臓、胆嚢と接していたが明らかな浸潤を認めなかった。下大静脈は圧排されていたが、明らかな浸潤、腫瘍塞栓は認められなかった。右肝静脈は右方へ圧排されていた。中肝静脈は2本あり、右側は途中で走行が追えず、門脈の前枝、後枝の分枝も確認できなかった。胸部CT、頭部CTでは明らかな転移巣を認めなかった。AFP 42900 ng/ml と高値を示した。以上より肝芽腫、PRETEXT II と診断した。

治療は、腫瘍が大きいため化学療法を先行させることとした。JPLT-2のプロトコールに従い CDDP, THP-ADR による化学療法を4クール施行したところ腫瘍は肝S6に4×2.5 cm 大まで縮小し、AFPは3152 ng/ml と低下した。生後11ヶ月、肝S5、S6、S7の亜区域切除で腫瘍を全摘した。病理診断は、低分化型肝芽腫であった。術後AFPの高値が遷延したが、画像診断上は腫瘍が消失していたため、術後化学療法をCDDP、THP-ADRにより5クール施行し治療を終了した。術後1年2ヶ月の現在、AFP 13 ng/ml と正常上限まで低下している。

OP8-4

化学療法施行後完全切除可能となった肝門部肝芽腫の1例

宮内 勝敏¹⁾、渡部 祐司¹⁾、土居 崇¹⁾、堀内 淳¹⁾、石田 也寸志²⁾、
田内 久道²⁾、徳田 桐子²⁾、石丸 愛幸子²⁾

愛媛大学第二外科¹⁾、愛媛大学小児科²⁾

【はじめに】肝門部浸潤肝芽腫は PRETEXT IV に分類され、以前は手術施行しても腫瘍が残存し予後不良の進行癌であったが、化学療法の発達と肝移植の登場で予後が大きく改善されてきた。今回われわれは化学療法施行後手術施行した肝門部浸潤肝芽腫の1例を経験したので報告する。

【症例】1歳2ヶ月の男児。在胎31週0日、胎児仮死のため帝王切開で出生した。出生時体重1182g、Apgar 8/9。RDSII度を認め日齢5まで酸素投与され、また高ビリルビン血症に対し光線療法が施行された。未熟児網膜症と鼻涙管閉塞症のため眼科通院中だった。7ヶ月検診で右上腹部に硬い腫瘤を触知し近医に入院した。AFP 78170.7ng/ml と上昇し、腹部CTで肝右葉S5-6を主体に径7.5cmの内部不均一で石灰化を伴った腫瘍を認めた。腫瘍は一部S4に突出し、肝門部で門脈を圧排して肝芽腫、PRETEXT IV、Stage IIIBと診断された。シスプラチン・ピラルピシン (PLADO) による化学療法が開始された。4クール終了した段階でAFP値が再上昇(234.9 → 719.8ng/ml)したために、化学療法をイホマイド・ピラルピシン・エトポシド・カルボプラチン (ITEC) に変更された。その後家族の都合で当院に転医した。当院紹介時体重6.3kg。右季肋部に肝を4.5cm触知した。WBC 4200、TP 6.3g/dl、GOT 43 IU/l、GPT 27 IU/l、AFP 148 ng/ml。入院後化学療法(ICE)を更に1クール(合計6クール)施行後画像診断を行なった。腹部CTで腫瘍が縮小し、肝門部の門脈圧排の改善を認めたため、腫瘍完全切除が可能と判断し、1歳2ヶ月で手術施行した。開腹すると、肝門部の結合織は硬化していたが、門脈本幹および左枝への浸潤を認めなかった。一部S4を含む肝右葉切除を施行した。切除肝重量は240g、腫瘍の大きさ7x5x3.5cm、腫瘍被膜形成はなかったが、境界明瞭で断端距離0.5cmであり完全切除と判断した。術後化学療法(ICE)を2クール追加施行し、AFPは3.5ng/mlと正常域で経過している。

【結語】肝門部浸潤肝芽腫に対して6クルールの化学療法施行後完全切除可能となった症例を経験したので文献的考察とともに報告する。

OP8-5

肝未分化肉腫の1例

篠木 敏彦¹⁾、熊本 忠史¹⁾、出口 隆生¹⁾、堀 浩樹¹⁾、駒田 美弘¹⁾、大竹 耕平²⁾、渡辺 秀樹²⁾、井上 幹広²⁾、内田 恵一²⁾、
櫻井 洋至³⁾、上本 伸二³⁾

三重大学 小児科¹⁾、三重大学 小児外科²⁾、三重大学 第1外科³⁾

【症例】12歳女児。

【現病歴】生来健康であったが、平成17年4月に38℃前後の発熱が出現して近医を受診した。咽頭炎として治療されて一旦解熱したが、5日後から再び38℃台の発熱が夜間に出現して同院を再診した。血液検査でLDH 728IU/lと上昇し、腹部エコーとCTで肝右葉に径約10cmの腫瘍が認められ、精査加療目的で当院紹介入院となった。

【入院時所見】腹部は平坦で軟。肝は肋骨弓下3cmに触知、表面平滑で軟、圧痛を認めなかった。その他の理学所見では異常を認めなかった。血液検査ではWBC 10,980/μl、GOT・GPTは正常であったがLDH 741IU/l、CRP 4.81mg/dlと上昇を認めた。腫瘍マーカーではフェリチンが664.0ng/ml、sIL-2R 970.2U/mlと上昇を認めたが、CEA、AFP、CA19-9、PIVKA2は正常で、HBV・HCVも陰性であった。腹部CTでは、肝右葉内に辺縁が明瞭で内部はやや不均一な径約12×10cmのlow density massを認めた。腫瘍内に石灰化は認められなかった。ダイナミックCTでは腫瘍は辺縁部および内部の隔壁様部位にのみ強い造影効果を認めた。また肝外への浸潤は認められなかった。MRIでは、腫瘍はT1強調でlow、T2強調では不均一なhigh intensityで、内部に一部出血を疑ったが脂肪組織は認めなかった。

【入院後の経過】抗生剤の使用のみでWBC 7,700/μl、CRP 0.49mg/dlに改善した。画像所見から肝未分化肉腫と診断し、平成17年5月11日に肝右葉切除術が施行された。病理所見では、肝右葉内に境界明瞭な径11.5cmの腫瘍を認め、内部は灰褐色で壊死・出血を混じり、粘液を入れた嚢胞が散見された。組織学的にも腫瘍は線維性被膜に覆われ、やや淡明な胞体の紡錘型細胞が不規則に配列・増殖していた。一部に異形細胞・分裂像も認め、病理診断も肝未分化肉腫であった。腫瘍は完全摘出されたため、術後の化学療法を行わずに退院、経過観察とした。

【考察】肝未分化肉腫は従来予後不良とされていたが、近年は横紋筋肉腫に準じた化学療法の併用により成績の改善を認めている。報告された症例の検討から、完全切除例では手術のみでも予後良好であると判断して、本症例では化学療法を実施しなかった。文献的考察を加えて報告する。

OP9-1

小児肝腫瘍におけるβ-カテニン異常の検討

山岡 裕明¹⁾、檜山 英三¹⁾、西村 真一郎²⁾、小林 正夫²⁾広島大学病院 小児外科¹⁾、広島大学病院 小児科²⁾

【目的】小児の肝腫瘍のうち、悪性腫瘍の大多数は肝芽腫である。肝芽腫は、神経芽細胞腫、腎芽腫に比べ、発現・予後などに関する分子生物学的解明は、以前は一定の見解が得られていなかった。ここ数年β-カテニンの異常が報告されて以来、分子生物学的検索が積極的に行われてきており、我々の経験した肝腫瘍症例におけるβ-カテニンの検討を行ったので報告する。

【方法】手術にて採取した肝腫瘍20例23検体よりDNAを抽出し、β-カテニンのhot spotであるexon 3を含む領域を、PCR法を用い電気泳動にてdeletionを検出し、deletionの無いものは、exon 3領域をダイレクトシーケンス法にて検索を行った。また、免疫染色は対照として成人のHCC症例4例を加え、抗β-カテニン抗体による免疫染色を行った。

【結果】肝芽腫16症例中、6例にlarge deletionを認めた。良性腫瘍であるhemangioma、肝過誤腫、focal nodular hyperplasiaには、β-カテニンの異常を認めなかった。Large deletionを認めない症例においては、肺転移を伴わない2例にpoint mutationを認め、16例中8例に遺伝子異常を認めた。また、肺転移を伴う症例3例は、β-カテニンの遺伝子異常は認めなかった。免疫染色では、肝芽腫18例全例に核の染色を認め、対照とした成人のHCC症例4例は、核の染色は認めなかった。

【考察】肝芽腫の分子生物学的解明において、未だ責任領域は特定されていないが、β-カテニンの遺伝子異常のみでは原因は特定できず、他の遺伝子解明が必要であると考えられた。肝芽腫症例は、全例免疫染色で核が染色され、対照とした成人HCC例は核が染色されないため、臨床上の鑑別に有効であると考えられた。今回、肝芽腫症例で、16例中8例にβ-カテニン遺伝子の異常を認めた。このβ-カテニン遺伝子異常を認めた8例中7例が生存しており、β-カテニン遺伝子異常は化学療法に奏効し、予後が期待できるものと考えられた。当科で経験した肺転移例は3例ではあるが、β-カテニン遺伝子異常を認めず、β-カテニン遺伝子異常があれば肺転移は起こしにくい可能性が示唆された。

OP9-2

肝芽腫の治療戦略、特に進行・難治例の外科治療について

黒岩 実¹⁾、鈴木 則夫¹⁾、嶋田 明²⁾、設楽 利二²⁾、林 泰秀²⁾群馬県立小児医療センター外科¹⁾、群馬県立小児医療センター血液腫瘍科²⁾

【はじめに】JPLT-1の経験より得られた予後不良因子は切除不能(両葉の多発、大血管への進展)と遠隔転移である。過去24年間に当施設で治療を行った肝芽腫例を検討し、治療方針につき考察する。【対象】自験肝芽腫は11例で、18 trisomyと肝切除前の計2例を除いた9例を検討対象とした。男女比は4:5で、年齢は6月~4歳に分布し、術前病期は1期:1、2期:4、3期:2、4期:2例であった。【結果】合併疾患は1例に胆石症が、他の1例に思春期早発症が認められ、術前合併症は2例に腫瘍破裂が見られた。1例は保存的に治療され、他の1例は開腹生検時に発見、止血された。9例全例に化学療法が行われた。4例は術後のみ、他の4例では術前・後で施行され、残りの1例は両葉多発例であった(腫瘍死)。両葉多発例を除き、8例に肝切除が行われた。4例は一次的に原発巣が摘除され、術後化学療法が施行された。うち1例は術後肺転移が明らかとなり、2回の転移巣切除後にABMTを施行し、治療終了後6年間無病生存中である。他の1例(腹膜播種が存在)も術後に2回の腹腔内再発を来したが、再発巣切除+PBSCTでAFPは正常化し治癒が期待される。Delayed primary operationが施行された4例の術前病期は2、3A、3B、4であり、全例で原発巣の摘除が可能であった。2期(HCG産生腫瘍)、4期(下大静脈に腫瘍塞栓)症例は腫瘍破裂を合併し、後者は原発巣摘除と同時に下大静脈(IVC)の腫瘍塞栓も摘除された。この例は術後2年でAFPが再上昇したことからIVC内の腫瘍再発が判明し、再度腫瘍塞栓摘除が行われAFPは順調に下降している。今後BMT(PBSCT)を施行する予定である。【考察】肝切除(原発巣切除)後に再発ないし転移を来した3例中2例は腫瘍破裂や血管内腫瘍塞栓などのrisk factorを有していた。残る1例(病期2)では2回の術後肺転移に対して積極的な治療(化学療法と切除+BMT)にて救命することができた。腹腔内の2回再発例においても切除+PBSCTにて治癒が期待される。両葉多発例に対しては肝切除の適応はなく、SIOPEL-1報告にもあるようにprimary LT(肝移植)の適応と考えられる。【結語】risk factorを有する肝芽腫症例では嚴重な術後の経過観察が必要である。術後の局所再発や肺転移に対しても積極的な切除とBMT(PBSCT)を含めた集学的治療にて治癒が期待できる。切除不能例や残存再発例、特に前者に対しては今後LTが治療選択肢になるであろう。

OP9-3

画像上「治癒切除困難」と考えられた肝芽腫に対する積極的な外科治療の適応

小森 広嗣、星野 健、岡村 淳、堀田 亮、山田 洋平、大野 通暢、中尾 志生子、下島 直樹、淵本 康史、森川 康英、北島 政樹

慶應義塾大学医学部外科学教室

肝芽腫の治療方針としては、完治を得るための条件として腫瘍の完全切除が必須である。今回我々は、化学療法後縮小を得たものの、画像上、完全腫瘍切除が困難と考えられた肝芽腫の3例の手術経験をえたので報告する。

症例1：PRETEXT IV 症例。9クルールの化学療法を行ったが、十分な腫瘍縮小は得られず、肝静脈本幹は、3本とも閉塞。右中肝静脈根部、門脈右枝本幹は腫瘍に接していた。手術は左3区域切除（横隔膜合併切除、右上肝静脈合併切除）がPringle法のみで完遂された。肺転移巣切除後、9ヶ月現在、CRを保っている。

症例2：PRETEXT III 症例。7クルールの化学療法後にも、原発巣の縮小は得られず、内科的治療の限界と判断され、手術的治療目的にて紹介。画像上、腫瘍は左葉全体から、右前区域にわたって存在し、門脈右枝、右肝静脈、肝門部下大静脈は腫瘍に圧排され、総肝管における腫瘍浸潤による、左右胆管の拡張を認めた。本症例も、pringle法により、左3区域切除が可能であった。術後4ヶ月現在、AFPは正常範囲となり、追加化学療法を行っている。

症例3：PRETEXT IV 症例。4クルールの化学療法後も、十分な腫瘍の縮小が得られず、内科的治療の限界と判断され、外科的治療目的にて紹介となった。腫瘍は尾状葉、内側区域、後区域にかけて多発しており、右肝静脈、肝門部下大静脈は腫瘍により圧排されており、門脈左枝、中・左肝静脈は腫瘍により閉塞を認めた。手術はpringle法により、左3区域切除が可能であった。術後1ヶ月現在、AFPは順調に低下している。術後化学療法の予定である。

以上の3例は、術前にはEx-situ hepatectomyの可能性も考慮し、これを準備した上で手術に臨んだが、結果的にはすべてpringle法にて手術を完遂することができた。これには術中超音波検査による詳細な血管系の同定が有用であった。さらに、肝移植手術を応用した技術をバックアップとして準備しておくことで、手術治療にふみきることが可能であった。化学療法の進歩と組み合わせ、難治性肝癌の治療成績向上につながる可能性が示唆されたので報告する。

OP9-4

小児肝癌の術後再発例に対する治療の検討

漆原 直人¹⁾、小倉 薫¹⁾、宮崎 栄治¹⁾、福本 弘二¹⁾、古田 繁行¹⁾、木村 朱理¹⁾、長谷川 史郎¹⁾、堀越 泰雄²⁾、高嶋 能文²⁾、西尾 信博²⁾、奈良 妙美²⁾、岡田 直樹²⁾、三間屋 純一²⁾、青木 克彦³⁾、浜崎 豊⁴⁾

静岡県立こども病院 外科¹⁾、静岡県立こども病院 血液腫瘍科²⁾、静岡県立こども病院 放射線科³⁾、静岡県立こども病院 臨床病理科⁴⁾

小児肝癌の再発例の治療を中心に検討した。【対象】1992～2004年に経験した小児肝癌は10例（肝芽腫8例、HCC2例）。原発巣はPRETEXT-I 3例、II 4例、IV 3例。1例で初診時から肺転移を認めた。治療はJPLTに準じて行われ、原発巣は全例切除され、PBSCTが肝芽腫3例とHCC2例に施行された。術後に4例で遠隔転移・再発がみられ1例が死亡、3例で転移・再発巣切除が行われ遺残病変なく生存している。【再発例】症例1：7月男児。（肝芽腫IV）尾状葉原発で、CITA3クルール目よりAFP上昇と腫瘍縮小効果がなくなり動注治療を行い、1歳2月に拡大肝右葉切除を施行。術後治療を継続したが、2歳3月に両肺転移が発見され両肺転移巣を切除した。術後治療を行っていたが再度AFP上昇し3歳1月に右肺転移巣を切除。術後2回PBSCTを行い直後はAFPが正常化したが、再び軽度上昇し正常化しなかった。4歳11月で左肺転移が発見され左肺転移巣切除を行った。4回の肺転移切除を行った後、9年経過し再発はない。症例2：1歳4月女児。（肝芽腫IV）左葉から右葉前区の腫瘍と後区にも腫瘍を認め、両肺転移を認めた。CITA2クルール行い肺転移は縮小したが、原発巣はあまり縮小しなかった。ITEC変更後も縮小傾向なくCATA-Lを施行後、1歳8月に拡大肝左葉切除とS6の転移巣を切除した。術後に縮小していた肺転移巣の増大を認め右肺転移巣を切除し、さらに左肺転移巣を切除した。1歳11月に門脈腫瘍栓を切除し術後2回のPBSCTを行った。PBSCTの直後は、AFPが正常化したが再びAFPが上昇し2歳6月に残肝再発にて切除を行った。術後AFPは正常化し7ヶ月経過するが再発徴候はない。症例3：8歳5月女児。（HCC II）右葉の腫瘍で生検でfibrolamellara carcinomaと診断。治療の効果は少ないと考え肝右葉切除後に治療を続けていたが、9歳4月に両肺多発転移が出現した。以後も治療を続けるが効果なく10歳8月にPBSCTを行ったが効果なく、骨転移も出現し死亡した。症例4：10歳6月男児。（HCC II）右葉に限局した腫瘍で動注治療を行い右葉切除を行った。術後HCCと判明しAFPの下がり順調であったが、ITEC行った後に、Hi-MEC前処置でPBSCTを行った。13歳8月に残肝再発が発見され切除した。最終手術から5年経過するが再発徴候はない。【まとめ】再発例でも腫瘍切除で治癒が期待でき、病態に合わせた適切なHDCによる微小残存腫瘍と転移巣のコントロールと積極的な再発巣切除が重要である。

OP9-5

肝芽腫難治症例における CPT-11、陽子線治療の経験～肝内・肝外に転移再発を繰り返す症例の治療戦略

平井 みさ子¹⁾、金子 道夫¹⁾、福島 敬²⁾、高橋 実穂²⁾、堀 哲夫¹⁾、小室 広昭¹⁾、瓜田 泰久¹⁾、工藤 寿美¹⁾、五藤 周¹⁾、渡邊 美穂¹⁾、星野 諭子¹⁾

筑波大学臨床医学系小児外科¹⁾、同、小児科²⁾

【目的】初診時に多発肺転移を伴い切除不能な肝芽腫では完全寛解(CR)を得ることは難しい。一時CRを獲得しても肝外・肝内に転移再発を繰り返したり、治療中に新病巣を生じる症例では尚更である。当科では肝外・肝内問わず可能な限り積極的に腫瘍は摘出しているが、切除不能の場合、ラジオ波焼灼(RFA)や陽子線照射等の局所治療も試みている。また、副作用等で化学療法(Cx)継続不可能な場合、CPT-11 投与にて生活の質を維持しつつ腫瘍抑制効果を得、更なる治療(肝移植の可能性)への希望を保っている。当科での難治症例2例の具体的な取り組みを報告し、難治性小児がんの治療における光明を探りたい。【症例1】初診時1歳3ヶ月男児。巨大肝芽腫、多発肺転移(AFP428235ng/ml(以下単位略)、高分化型、 β -カテニン欠失変異)。JPLTプロトコールに則りCx6クール施行後、拡大肝左葉切除術。その後肝脾膿瘍となり4ヶ月間化学療法休止。この間に肺転移巣増大し右肺下葉切除術。2歳1ヶ月時(AFP50)大量化学療法(HDC)施行。CRを得たがシビアナ Fanconi 症候群発症し以後Cx断念。2歳4ヶ月、肝断端再発・左肺転移再燃。各々切除し2nd.CR。2歳11ヶ月、多発胸膜転移・肝内転移と新病巣出現。各々切除し3rd.CR。3歳3ヶ月、残肝中央に肝内転移。RFA 施行したが直後に胸膜転移・他部位肝内転移が判明。胸膜転移は切除。多発肝内転移巣は切除不能(AFP12000)。1年間休業し腎障害改善傾向で、薬剤投与方法を工夫してCx再開。Cx8クール施行し(AFP300)肝外病変再発無く肝移植も検討したが、4歳0ヶ月、薬剤性心筋障害・心不全が顕著化。カルベジロール等にて心不全はコントロール可能で、以後CPT-11(30mg/m²×14日間/月)投与している(AFP一時300)。現在4歳6ヶ月(AFP1600)で一見元気。残存する肝内転移巣へ陽子線照射(6Gy/回×8回=48Gy)施行中。【症例2】初診時13歳10ヶ月男児。肝芽腫、肝内転移、肺転移(AFP82万、高分化型)。Cx6クール後、肝右3区域切除術。術後CxしAFP正常化した。転移部位不明で再上昇。術後8ヶ月(15歳2ヶ月)多発肝内転移。肝移植希望されるも直後に左腸骨転移、多発肺転移判明(AFP3万)。以後VCR+CPT-11投与(30mg/m²×3日間/3週、肝機能障害と消火器症状で減量)している(AFP一時700)。現在15歳10ヶ月(AFP6000)。肺転移巣消失、全身状態良好。骨転移は放射線照射(45Gy)で退縮。残存する肝内転移巣へ陽子線照射(1.8Gy/回×34回=61.2Gy)施行中。

OP9-6

肝芽腫における根治術後再発症例の検討

中村 潤¹⁾、吉田 茂彦¹⁾、石井 智浩¹⁾、天江 新太郎¹⁾、佐藤 智行¹⁾、林 富¹⁾、土屋 滋²⁾

東北大学 小児外科¹⁾、東北大学 小児腫瘍科²⁾

【はじめに】JPLTにより肝芽腫(以下、本症)の治療成績は向上したが、根治術後の再発例が散見され、これらの治療に難渋する場合も少なくない。今回、本症再発自験例を検討したので報告する。

【結果】JPLTプロトコールを導入した1992年1月～2005年6月に経験した本症15例のうち、4例(27%)に再発した。**初発時肝外進展例**:1歳2カ月・男児(PRETEXT IV・壁側胸膜転移)、8歳11カ月・男児(PRETEXT III・肺転移)、2歳3カ月・女児(PRETEXT III・下大静脈内進展)の3例であった。遠隔転移2例の組織はともに低分化型で、化学療法で原発巣縮小、転移巣消失後に根治術を行った。前者では血清AFP値は正常範囲内であったが、術後8カ月の画像検査で肺に孤立性結節が発見され、肺部分切除の結果再発と判明。PBSTで治療を終え、再根治術後2年9カ月無病生存中である。後者では術後血清AFP値の下降が不十分で、ITEC、PBSTを行ったが奏効せず、根治術後9カ月で残肝と肺に各々孤立性に再発した。肺と残肝を部分切除したものの、3カ月後残肝に再々発し再度部分切除したが、10カ月後に肺多発転移、脳転移を生じ再根治術後1年5カ月で死亡した。下大静脈内進展例の組織は高分化型で、化学療法で原発巣縮小のち根治術を行った際、右肝静脈から下大静脈に進展する腫瘍塞栓が確認された。1年4カ月後に肺に孤立性に再発し肺部分切除を行い、再根治術後10年10カ月無病生存中である。**初発時肝限局例**:1歳6カ月・男児(PRETEXT IV)。組織は高分化型で、化学療法で原発巣縮小のち根治術を行ったが、化学療法中の腫瘍破裂に伴う腹腔内出血でTAEを併用した。血清AFP値は正常範囲内であったが、根治術後5年5カ月の画像検査で肺に孤立性結節が発見され、肺部分切除の結果再発と判明。再根治術後1カ月無病生存中である。【考察・まとめ】本症根治術後の再発に関し、転移や肝外進展例では嚴重に注意するとともに、残肝や肺のみならず脳転移にも留意する必要がある。再発が肺の孤立性病変のみであれば切除により良好な予後が期待でき、血清AFP値が正常であっても画像上再発が疑われる場合には積極的切除を試みるべきであると考えられた。再発反復の治療抵抗例に対するより有効な治療法の開発や、再発を予知可能とする生物学的予後因子の探索が望まれるが、今後も非再発例も含め綿密な経過観察が必要である。

OP10-1

肝未分化肉腫に対して生体肝移植を施行し寛解を得た一例

長沖 優子¹⁾、堀田 成紀²⁾、大浜 和憲³⁾、岡島 英明⁴⁾、猪股 裕紀洋⁴⁾

富山県立中央病院 小児科¹⁾、石川県立中央病院 小児内科²⁾、石川県立中央病院 小児外科³⁾、熊本大学医学部付属病院 移植外科・小児外科⁴⁾

小児肝腫瘍に対する生体肝移植の適応に関しては明確な基準はない。今回我々は切除不能肝未分化肉腫に対して化学療法施行後に生体肝移植を施行し、発症後一年の現在、寛解を得ている症例を経験したので報告する。

症例：15歳男児。気管支喘息で近医に通院中に異常な眼球結膜の黄染に気づかれ紹介となった。画像上充実性と嚢胞性部分が混在する10×8×10cm大の腫瘤を肝門部に認めた。CA19-9、PIVKA-2高値を認め、腹腔鏡下生検にて肝未分化肉腫と診断された。横紋筋肉腫治療プロトコルに準じてCPM、ActinomycinD、VCRからなるレジメンで化学療法を開始した。1クール施行後腫瘍は縮小傾向がみられたが、腫瘍の主要部分は肝門部を占めており切除不可能と判断した。術前に肝外病変がないことを評価し母親をドナーとして生体肝移植を施行した。術後1ヵ月から化学療法を再開し、現在寛解を得ている。

近年切除不可能例や難治例の肝芽腫に肝移植を施行し良好な成績が報告されているが、未分化肉腫に対して移植を行った報告はない。小児肝未分化肉腫に対しては化学療法とともに完全切除することにより成績が向上してきている。切除不能例に対しては化学療法とともに肝全摘、肝移植を行うことが有効な治療選択肢の一つと成りうると考えられた。

OP10-2

肝肺症候群を来した肝限局性結節性過形成 (FNH) の一例

北河 徳彦¹⁾、大浜 用克¹⁾、武 浩志¹⁾、福里 吉充¹⁾、村上 徹¹⁾、中谷 研介¹⁾、工藤 博典¹⁾、気賀沢 寿人²⁾、相田 典子³⁾、田中 祐吉⁴⁾、田中 水緒⁴⁾

神奈川県立こども医療センター外科¹⁾、神奈川県立こども医療センター血液科²⁾、神奈川県立こども医療センター放射線科³⁾、神奈川県立こども医療センター病理科⁴⁾

大型の肝限局性結節性過形成 (FNH) を認め、肝肺症候群 (HPS) を来した症例を報告する。【症例】6歳男児。慢性型血小板減少性紫斑病 (ITP) によりガンマグロブリン治療中、スクリーニングの腹部エコーで肝に腫瘤像を認めた。CTおよびMRIで外側区と内側区～前区にそれぞれ長径7.5cm、5.0cmの腫瘤を認め、両者ともに索状構造が存在するためFNHを疑った。生検では両腫瘤とも悪性像は無く、FNHに矛盾しなかった。また腫瘤以外の部分にも血流障害に起因すると思われる軽度の慢性変化を認めた。生検時の動脈血酸素飽和度が低かったため精査したところ、肺血流シンチにて35%のシャント率を認め、HPSと診断した。現在、肝移植を考慮中である。【考察】通常HPSは肝硬変などの慢性肝障害が原因となる。したがって胆管閉塞などを来していないFNHの腫瘤そのものが原因とは考えにくい。一方、FNHの原因の一つとして血流障害が挙げられており、何らかの血流障害から肝全体の変化を来し、形態的には一部がFNHまで進んだのではないかと考えている。HPSの原因を、その肝全体の変化とするならば説明は可能であると思われる。一方、肝の血流障害を来した原因は不明で、ITPとの関連(出血・血栓など)も疑われるが、明らかではない。肝硬変を原因としたHPSに対して肝移植は有効であるが、本症例のような病態に対しての肝移植の有効性は不明であり、慎重に適応を決定したい。

OP10-3

肝芽腫との鑑別を要した肝間葉性過誤腫の1男児例

佐伯 勇¹⁾、廣瀬 龍一郎¹⁾、山田 耕治¹⁾、林 洋¹⁾、松本 幸一²⁾、
山崎 文明³⁾

佐賀県立病院好生館 外科¹⁾、佐賀県病院好生館 放射線
科²⁾、佐賀県病院好生館 病理³⁾

【はじめに】肝間葉性過誤腫は稀な肝良性腫瘍であり、小児の肝腫瘍の約6%を占めると報告されている。今回私たちは、肝芽腫との鑑別を要した1歳男児例を経験した。

【症例】1歳4カ月の男児。以前より腹部膨隆に気付かれていた。不機嫌、不活発を主訴に前医を受診し、腹部CT上肝右葉に10cm大の腫瘤を指摘され、肝芽腫疑いにて当科紹介入院となった。右肋骨弓下に6cmの弾性硬な腫瘤を触知し、腫瘍マーカーはAFPが56.3と軽度高値、CA19-9が169.8と高値を示すのみであった。MRIにて腫瘤内に多数の隔壁様構造と増強されない小嚢胞様構造を多数認め、隔壁様構造はゆっくり増強されており、充実部もゆっくりと漸増性に増強されていた。肝間葉性過誤腫、肝芽腫、肝未分化肉腫を鑑別として考慮し、術中迅速病理診断の結果悪性であれば化学療法を行い、二次的切除を、間葉性過誤腫であれば肝切除を行う方針で、インフォームドコンセントを行った上で開腹手術を施行した。

【手術所見】腫瘍は肝右葉に白色の腫瘤として認められ、外側方に突出していた。迅速病理診断にて、間葉性過誤腫の確診を得た。肝実質切離開始後、腫瘍前面に到達すると、腫瘍は被膜に覆われ、鈍的操作で肝実質との剥離が可能であったため、腫瘍核出術を施行した。

【病理組織所見】腫瘍は12×12×9cmで、595gであった。剖面は白色浮腫状で、充実性成分の中に一部小嚢胞が散在していた。組織学的には、疎で粘液浮腫状の間質を背景にして、大小様々な多数の胆管、血管、リンパ管が含まれていた。特に胆管周囲ではややfibrousな組織が取り囲んでいた。部分的に小嚢胞状を呈する部分では、壁は扁平な一層の細胞で覆われ、内腔には粘液が含まれていた。切除断端は陰性であった。

【術後経過】術後経過は良好で、術後8日目に退院となった。

【考察】肝間葉性過誤腫は嚢腫型、実質型、混合型に分類され、約40%で軽度のAFPの上昇を認める。多くを占める嚢腫型や混合型のものに比べ、自験例のような実質型の場合は肝芽腫との鑑別が困難とされる。画像上の特徴に関して文献的考察を加えて報告する。

OP10-4

原発巣に対して縮小手術(肝S7・S8部分切除術)を、肺転移巣に対して部分切除術を施行した肝芽腫の1例

檜 顕成¹⁾、大野 康治¹⁾、谷水 長丸¹⁾、池田 理恵¹⁾、林 信一¹⁾、
米川 浩伸¹⁾、高橋 浩司¹⁾、山崎 太郎²⁾、石井 沙織²⁾、三浦
信之²⁾、里見 昭¹⁾

埼玉医科大学病院 小児外科¹⁾、埼玉医科大学病院 小児科²⁾

【目的】肝芽腫は初診時にすでに切除不能か或いは遠隔転移を有する症例が約1/3を占めているが、根治には原発巣の完全切除が必須である。今回我々は化学療法で肝腫瘍の縮小、肺転移巣の消失後にS7・S8部分切除術を施行し、その後再燃した肺転移巣に対して部分切除術を施行した肝芽腫の1例を経験したので報告する。

【症例】2歳男児。発熱、下痢を主訴に受診。腹部膨満著明で右肋骨弓下に肝臓を4横指触知した。

【検査成績】腹部エコー及びCTでは、肝S7・S8に11cm大、辺縁不整、内部不均一な腫瘍を認め、胸部CTでは左肺下葉S10に3cm大の浸潤影を含めた多発転移巣を認めた。AFPは217220ng/mlと異常高値を示した。肝針生検でHepatoblastoma (well differentiated)の診断を得、病期はJPLT-2/PRETEXT II・遠隔転移(M)であった。

【治療経過】modified JPLT-2 Course4 (CITAx2、PLADOx2、ITECx1)を施行した。CT上肝原発巣は7cm大に縮小し、肺転移巣は消失した。この時点で切除術を施行した。開腹時S7・S8表面に腫瘍を認めた。術中エコーにより、右門脈及び右肝静脈への腫瘍の浸潤及び他病変(衛星結節)の無い事を確認した。肝門処理後、S7・S8部分切除術を施行。腫瘍は7.5x7x4.7cmの充実性腫瘍であった。術直前のAFP値は8785 ng/mlで、術後1ヵ月には9.8 ng/mlと正常化した。術後ITEC2クールを終了した時点でAFP2484 ng/mlと再上昇を認めた。CT上左肺下葉S10の再燃病巣によるものと判断し、肝切除術後6ヶ月時にS10部分切除術を施行した。肺切除術後1ヶ月にはAFP9.1 ng/mlと正常化し、その後PLADO3クールを追加し化学療法終了とした。化学療法終了後6ヶ月の現在再発を認めていない。

【結語】術前化学療法が有効で、縮小手術で腫瘍の完全切除が期待できる症例には、区域切除だけでなく部分切除も含めた術式も考慮すべきと考える。

OP10-5

AFP 上昇を伴わずに再発した肝芽腫に対する治療経験

平川 均¹⁾、上野 滋¹⁾、檜 友也¹⁾、岩崎 正之²⁾、井上 裕靖³⁾、
矢部 普正³⁾、加藤 優子⁴⁾、井野元 智恵⁴⁾

東海大学外科学系小児外科学¹⁾、東海大学外科学系呼吸器外
科学²⁾、東海大学専門診療学系小児科学³⁾、東海大学基盤診
療学系病理診断学⁴⁾

症例は7才女児。

2才時に肝芽腫発症。AFP130万ng/mlでPRETEXT-IIIと診
断し、CITA、ITEC、TACEを行った。腫瘍は尾状葉原発で
肝外性に発育、葉切除せず腫瘍摘出した。病理診断は高分化
型で、切除断端陽性、術後ITECを2kr投与、AFPは正常化し、
外来で3ヵ月毎に血清AFP値と腹部超音波検査により経過
観察していた。術後3年9ヶ月が経過した6才6ヶ月時、腹
部超音波検査で尾状葉部に2.5cm大の腫瘍を認めたが、AFP
は6.6ng/mlと高値を示さなかった。

6才7ヶ月時、肝生検施行し、低分化型の肝芽腫再発と診断
された。一方、肺(両側)には3ヶ所、転移を疑わせる結節
陰影も認めた。JPLT2プロトコル上、SCT併用の超大量
化学療法の適応と考えられたが、まずCITA2kr施行して反
応を見たところ、肝原発巣の縮小認め、肺転移巣も3ヶ所か
ら2ヶ所に減少した。CITAに反応あるものの、依然として
手術適応にはならず、肺結節陰影の病理像を確認すべく6才
10ヶ月時、胸腔鏡下に肺生検術を施行。病理にて再発肝と
同様の組織像が見られた。

7才1ヶ月時、TEPA+L-PAMのダブルコンディショニ
ング後に自家骨髄移植を施行した。治療効果判定のための腹部
超音波、MRI検査ともに、肝腫瘍サイズの著明な縮小を認め、
また胸部CT上右中肺野の転移巣も消退した。

治療効果は充分であり、肝原発巣に対し外科的切除が可能と
考えられ、7才3ヶ月時、残存肝腫瘍に対し、腫瘍摘出術を
施行した。腫瘍は、肝外性に下大静脈後面に発育していたが、
肝右葉を脱転して、血管を損傷することなく腫瘍を一塊に摘
出することができた。病理では、腫瘍細胞は残存し、切除断
端は陰性であった。

今後は、CITA2kr追加する予定である。

以上の症例について、若干の文献的考察を加え報告をする。

OP11-1

ヒルシュスプルング病術後患児に発症した肝芽腫の一症例

浅桐 公男¹⁾、田中 芳明¹⁾、甲斐田 章子¹⁾、秋吉 建二郎¹⁾、
溝手 博義²⁾

久留米大学 小児外科¹⁾、筑後市立病院²⁾

ヒルシュスプルング病術後患児に発症した肝芽腫の一症例を
経験したので報告する。

【症例】1歳7ヶ月の男児。17生日にヒルシュスプルング病
に対して人工肛門造設術を施行され、8ヶ月時にヒルシュス
プルング病根治術(Duhamel法)、人工肛門閉鎖術を施行さ
れていた。その後、排便状態は良好であったが、1歳6ヶ月
時に可動性良好で弾性硬な右上腹部腫瘤に気付かれ精査を開
始した。

【検査所見】腹部単純X-pで右上腹部結腸ガスの下方への圧
排像、腹部エコーにて肝右葉に内部不均一、周囲との境界
不明瞭な腫瘤を認めた。CTにて肝右葉から右腎上端まで肝
外性に発育したenhance効果のある径10cm大のlow density
massを認め、MRIでは同部位に腫瘍を認めたが、大血管の
圧排像等は認めなかった。また腫瘍、骨シンチグラフィーで
明らかな遠隔転移は認められなかった。血管造影では栄養血
管は肝動脈A5,6で、門脈との交通は否定的であった。また
血中AFP値は12,761ng/mlと異常高値を認めた。以上から肝
芽腫の診断にて手術を施行した。

【手術所見】右上腹部横切開にて開腹。肝右葉前区域(S5,6)
から尾側へ肝外に発育する被膜に覆われた表面不整で約
10cm大の腫瘍を認め、一部は腹膜および結腸と強固に炎症
性に癒着していた。術中エコーにて腫瘍境界を検索し、1cm
のマージンを保ちCUSAを用いて肝部分切除術を施行した。
切除は15分クランプ7分デクランプを3回施行にて完了し
た。臨床診断は肝芽腫 Stage I (T1,C1,V0,N0,M0)。

【病理所見】腫瘍は10x7.5x6.2cm、238g。断面は多結節
型で内部に隔壁、出血巣、壊死巣を認めた。組織学的には
hepatoblastoma, poorly differentiated type、脈管浸潤(+)
、surgical margin (-)であったが、ごく一部に高分化相当の
adult type HCCに類似した所見が認められた。病理診断は
Stage I (c1,v1,n0,m0)であった。

【術後経過】手術後の経過は良好で、術前に16,976ng/mlま
で上昇していたAFP値は術後2ヶ月時には14.2ng/mlまで低
下した。化学療法は術後2ヶ月時からLow CITAを4クール
施行し終了した。化学療法終了時のAFP値は1.8ng/mlであ
った。

現在化学療法終了後2年経過しているが、血清AFP値は正
常域で推移し、再発は認めていない。

【結語】ヒルシュスプルング病術後患児に発症した肝芽腫の
一症例を経験した。

OP11-2

小児型化学療法が有効であった17歳発症の成人型肝細胞癌

川村 哲夫¹⁾、望月 一弘¹⁾、伊藤 正樹¹⁾、赤井 畑 美津子¹⁾、
菊田 敦¹⁾、鈴木 仁¹⁾、伊勢 一哉²⁾、斉藤 拓朗²⁾、後藤 満一²⁾、
北條 洋³⁾

福島県立医科大学小児科学講座¹⁾、福島県立医科大学外科学
第一講座²⁾、福島県立医科大学病理学第一講座³⁾

症例は18歳女性。17歳時に肝腫瘍破裂で発症、同日当学
附属病院にて緊急手術を施行した。術前検査では出血に伴
う貧血、Tumor markerではAFP 451475ng/ml、PIVKA2も
867mAU/mlと高値を示し、画像上では肝内多発性で他臓器
への転移、浸潤は認めなかった。摘出された腫瘍は最大径
11cmでStage3、PRETEXT4に相当した。腫瘍は肝内に残存
しており、化学療法目的に術後当科に転科した。最終的な病
理診断は肝細胞癌であったが、AFPが極めて高値であり肝
芽腫様の組織像も伴っていた点から、JPLT-2のプロトコ
ルに従い小児型の化学療法 course3 適応と考え CITA (CDDP
80mg/m², THR-ADR 30mg/m²x2days) を8クール施行した。治
療は極めて有効であり、残存腫瘍はほぼ消失、AFPも7ク
ール終了後6.2ng/mlと正常化した。現在も再発、転移を認め
ず生存中である。今回の症例の様に肝細胞癌に対し、小児型
化学療法が著効を示した報告は国内では確認されず、今回文
献的考察と共に報告する。

OP11-3

肝臓に腫瘍性病変を認めた先天性門脈欠損症の2例の検討

田中 水緒¹⁾、佐藤 由紀子¹⁾、田中 祐吉¹⁾、阿部 泰子²⁾、村
上 徹³⁾、北河 徳彦³⁾、武 浩志³⁾、福里 吉充³⁾、大浜 用克⁴⁾、
相田 典子⁴⁾、加藤 啓輔⁵⁾

神奈川県立こども医療センター 病理科¹⁾、神奈川県立こ
ども医療センター 腫瘍科²⁾、神奈川県立こども医療センター
外科³⁾、神奈川県立こども医療センター 放射線科⁴⁾、茨城
西南医療センター 小児科⁵⁾

【はじめに】今回我々は、肝臓に腫瘍性病変を認めた門脈欠
損症の2例を経験し、各々の組織について検討を加えたので
報告する。【症例1】1歳0ヶ月。女児。38週2200gにて出
生、マスキリングにて高ガラクトース血症を指摘され
たのを契機に先天性門脈欠損症と診断された。肝機能障害が
進行し肝移植の適応と診断され、1歳0ヶ月時生体部分肝移
植術を施行。摘出された肝臓は128g、14×7×4cm。摘出肝内
に5-21mm大の境界明瞭な結節を9個認めた。結節は病理学
的に良性結節性病変と診断された。術後軽快退院し、経過観
察中である。【症例2】1歳6ヶ月、女児。39週2070gで出
生。門脈欠損症及びファロー四徴症の診断で経過観察中、肝
右葉より突出する腫瘍を認め、摘出術が施行された。術前の
AFP 10290。組織学的には過形成病変を伴う肝芽腫（胎児型）
であった。完全摘除できたこと、および合併疾患があり高
リスクであることより、化学療法および放射線療法はなされ
ず、外来で経過観察されている。【考察】門脈欠損症の肝臓
に腫瘍性病変が発生した症例は検索し得た限りで14例報告
があり、良性病変として focal nodular hyperplasia, adenoma 等、
悪性腫瘍として hepatocellular carcinoma 及び hepatoblastoma
を認めている。門脈欠損症に腫瘍性病変が合併することは知
られているが、その発生のメカニズムにはまだ不明な部分
が多い。自験例の症例2は過形成病変内に肝芽腫が存在して
おり、その発生機序を考察するうえで大変興味深い。自験例
について形態学的、免疫組織化学的検索および分子生物学的
に検討を行い報告する。

OP11-4

腫瘍内石灰化を認め不幸な転帰をとった肝芽腫の1例

高尾 智也¹⁾、後藤 隆文²⁾、浅井 武²⁾、片山 修一²⁾、秋山 卓士²⁾、青山 興司²⁾

重井医学研究所附属病院 小児科¹⁾、国立病院機構岡山医療センター 小児外科²⁾

症例は1歳6ヶ月の男児で、主訴は肝腫大である。児は、在胎37週5日、2550gで出生したが、胎便の排泄が認められず、日齢3日に当科紹介となった。肛門の外観は正常であったが、その奥に膜様閉鎖が確認され、鎖肛(直腸膜様閉鎖)の診断にて平成14年12月30日(日令4日)に人工肛門造設術を受けた。その後は順調に経過し、平成15年9月3日に鎖肛根治術を施行され、平成16年4月7日に人工肛門閉鎖術を施行された。その後近医で肝腫大を指摘され、7月12日に当科外来を受診した。腹部超音波、腹部造影CTで石灰化を伴う肝腫瘍を認め、AST・ALT上昇、AFP 86000ng/mlと上昇しており、肝芽腫の疑いで7月13日に入院。同日、肝生検を施行し肝芽腫と診断された。JPLT-2 PRE-TEXT 3、T3、N0、M0 stage 3にて、CITA療法2クールを施行後に第1回目の末梢血幹細胞採取を施行した。腹部超音波や腹部造影CT上では、中心部は壊死を来たしていても拘わらず、周囲組織の石灰化像に変化はなく腫瘍の大きさも変わらずAFPの正常化もしないため、ITEC療法に変更することとした。ITEC療法を70%量で行い第2回目の末梢血幹細胞採取を施行し、ITECの2回目を通常量で行った。ITEC療法施行後も腫瘍の縮小は認められず外科的治療を行うか検討をしていたところ、同年11月8日に急に呼吸状態が悪化し敗血症性ショックとなり心肺停止となった。蘇生処置を行い心拍は戻ったが再び状態が悪化し死亡した。剖検を行ったところ、腫瘍は周囲の石灰化で骨様であり中心は壊死していた。また、肝内には転移巣なのか異形成なのか区別に苦慮する病変が多数存在していた。今回我々は、腫瘍の石灰化を伴い手術時期の決定が困難であったうえに肝内に多発性転移を示唆するような鳥状病変を認めた不幸な転帰をとった肝芽腫の1例を経験したので報告する。

OP11-5

極低出生体重児に発症した肝芽腫の一例

石田 和夫¹⁾、尾花 和子¹⁾、大澤 一記¹⁾、堀 義城¹⁾、川上 義²⁾

日本赤十字社医療センター 小児外科¹⁾、日本赤十字社医療センター 新生児科²⁾

近年、極低出生体重児の救命率が高まるとともに肝芽腫発症の報告が増加しつつある。我々は長期の人工呼吸を要した慢性呼吸障害、肝機能障害の後、1歳11ヶ月で発症した肝芽腫の男児例を経験した。

症例は1歳11月の男児。在胎26週3日、帝王切開にて出生。出生時体重588g。Apgar2点にて気管内挿管され、その後慢性呼吸障害にて約10ヶ月間人工呼吸管理を受けていた。生後7ヶ月に高度の肝機能障害をきたした。経過中長期に利尿剤(フロセマイド)が使用された。1歳で退院。在宅酸素療法にて外来経過観察となった。1歳半時痙攣重積で入院治療を受けた。抗痙攣剤、利尿剤、鉄剤など継続服用していた。1歳11月時停留精巣にて手術、術後発熱が続くため再受診。受診時著名な肝腫大を認め緊急入院となった。超音波、CTで肝右葉を占める巨大な腫瘍を認めた。入院時の α -fetoprotein 213.697ng/mlと高値で穿刺組織診で肝芽腫(PLETEXT2)と診断。日本小児肝癌スタディーグループのプロトコールに従い術前化学療法CITAを2クール行った後、肝右葉切除を行い現在術後のlow CITAを施行中である。周産期から長期に重症管理が行われたこのような低出生体重児の肝腫瘍の発生要因や診断について文献的に若干の考察を行い報告する。

小児肝癌の再発例に対する治療の検討 Treatment of recurrent hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children

漆原 直人¹⁾, 小倉 薫¹⁾, 宮崎 栄治¹⁾, 福本 弘二¹⁾, 古田 繁行¹⁾, 木村 朱里¹⁾
 福澤 宏明¹⁾, 長谷川史郎¹⁾, 堀越 泰雄²⁾, 高嶋 能文²⁾, 西尾 信博²⁾
 奈良 妙美²⁾, 岡田 直樹²⁾, 三間屋純一²⁾, 青木 克彦³⁾, 浜崎 豊⁴⁾
 Naoto URUSHIHARA¹⁾, Kaoru OGURA¹⁾, Eiji MIYAZAKI¹⁾, Kouji FUKUMOTO¹⁾
 Shigeyuki FURUTA¹⁾, Jyuri KIMURA¹⁾, Shirou HASEGAWA¹⁾, Yasuo HORIKOSI²⁾
 Yoshifumi TAKASHIMA²⁾, Nobuhiro NISHIO²⁾, Taemi NARA²⁾, Naoki OKADA²⁾
 Jyunichi MIMAYA²⁾, Katuhiko AOKI³⁾, Yutaka HAMAZAKI⁴⁾

要 旨

小児肝癌で治療経過中あるいは終了後に再発をきたした肝芽腫 (PRETEXT-IV) の2例と HCC (PRETEXT II) の2例の4例について報告した。再発部位は肺転移再発2例, 残肝再発2例であった。3例は HDC が施行された後での再発であったが, 3例とも外科的に再発巣切除のみが行われ術後に化学療法を施行していないが再発徴候はない。HCC の1例は多発肺転移再発巣が切除できずに HDC を施行したが効果なく死亡した。再発をきたした4例中, 再発巣が切除できた3例が長期生存している。再発例でも外科的に切除できれば予後は比較的良好で, 通常の化学療法には抵抗性であっても切除可能であればできるかぎり外科的切除を目指すべきであると思われた。

Key words : 肝芽腫, 肝細胞癌, 再発, 肺転移

hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, recurrence, lung metastasis

I はじめに

小児肝癌では, 1991年より日本小児肝癌スタディグループ (Japanese study group for Pediatric Liver Tumor: JPLT) による JPLT-1 の治療プロトコルがスタートし 1999年12月からは JPLT-2 による新たなプロトコルを開始している¹⁾。この JPLT により小児肝癌の治療成績

は向上しているが, 進行例や再発例の予後はいまだ不良とされている²⁾。そこで当院で JPLT の治療プロトコルに準じて治療が開始された 1992～2004年の過去13年間に当院で経験し治療が終了した小児肝癌を対象に治療経過中あるいは終了後の再発例の治療を中心に検討した。

II 対 象

1992～2004年の13年間に経験し治療が終了した小児肝癌は10例で肝芽腫8例, 肝細胞癌 (以下 HCC) 2例であった (表1)。原発巣は JPLT-2 の治療前原発腫瘍の占拠分類である Pre-

1) 静岡県立こども病院 外科, 2) 血液腫瘍科, 3) 放射線科, 4) 臨床病理科

1) Department of Surgery, 2) Hematology and Oncology, 3) Radiology, and 4) Pathology, Shizuoka Children's Hospital

Treatment Extent of Disease (PRETEXT) 分類では PRETEXT- I 3例, II 4例, IV 3例であった。PRETEXT-IV の 1例で初診時から肺転移を認めた。治療は JPLT のプロトコールに準じて行われ、治療抵抗例や再発例では病態にあわせてプロトコールを変更した。原発巣は全例で完全に切除された。PRETEXT-IV の 3例と HCC の 2例の計 5例で末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を併用した大量化学療法 (HDC) を施行した。この内、4例が完全寛解 (CR) あるいは微小残存腫瘍 (MRD) の状態で HDC が施行されており、2例は原発巣完全切除後の CR の状態で 1回の HDC が、1例は肺転移再発を繰り返し 3回の肺切除後に 2回の HDC が、1例は初回から見られた肺転移巣切除後に門脈腫瘍栓が出現しこれを摘出した後に 2回の

HDC を施行した。治療は全例で終了し 9例が遺残病変なく生存し、HCC の 1例が死亡した。

III 結 果

原発巣は全例完全に切除され、治療経過中あるいは終了後に肝芽腫 (PRETEXT-IV) の 2例と HCC (PRETEXT II) の 2例の計 4例で再発がみられた (表 2)。症例 1 で肺転移再発、症例 8 で門脈腫瘍栓と残肝再発、症例 9 で肺・骨転移再発、症例 10 で残肝再発がみられた。症例 9 を除いた 3例は、CR あるいは MRD の状態で HDC が施行された後での再発で、3例とも外科的に再発巣切除のみが行われ術後に化学療法を施行していないが以後再発徴候はない。HCC の 1例は多発肺転移巣が切除できず、この時点では通常の化学療法、

表 1 小児肝癌 10 例 (肝芽腫 : 8 例, HCC : 2 例) 1992~2004

	年齢	性	組織型	PRETEXT	初診時遠隔転移	再発	PBSCT+HDC	予後
1.	7m	M	肝芽腫 (低分化)	IV	—	両肺	2	生
2.	1y4m	F	肝芽腫 (高分化)	I	—	—	—	生
3.	4m	M	肝芽腫 (高分化)	II	—	—	—	生
4.	1m	M	肝芽腫 (高分化)	I	—	—	—	生
5.	3y	M	肝芽腫 (高分化)	I	—	—	—	生
6.	1y2m	M	肝芽腫 (低分化)	IV	—	—	1	生
7.	1y2m	F	肝芽腫 (高分化)	II	—	—	—	生
8.	1y4m	F	肝芽腫 (低分化)	IV	両肺	門脈腫瘍栓残肝	2	生
9.	8y5m	F	HCC	II	—	両肺, 骨	1	死
10.	10y6m	M	HCC	II	—	残肝	1	生

表 2 小児肝癌再発 4 例

	再発前手術	再発前 HDC	初回再発	再発巣手術	再発後 HDC	HDC 後の再発	HDC 後再発の手術	最終手術後の化学療法	予後
1.	拡大右葉切除	なし	両肺	肺転移切除 3回	術後 HDC 2回	肺	肺転移切除	なし	生 9y
8.	拡大左葉切除 S6 部分切除 両肺転移切除	なし	門脈腫瘍栓	門脈腫瘍栓 切除	術後 HDC 2回	肝	肝部分切除	なし	生 9m
9.	右葉切除	なし	両肺	なし	HDC 1回				死
10.	右葉切除	1回	肝	肝部分切除	なし	なし	なし	なし	生 5y

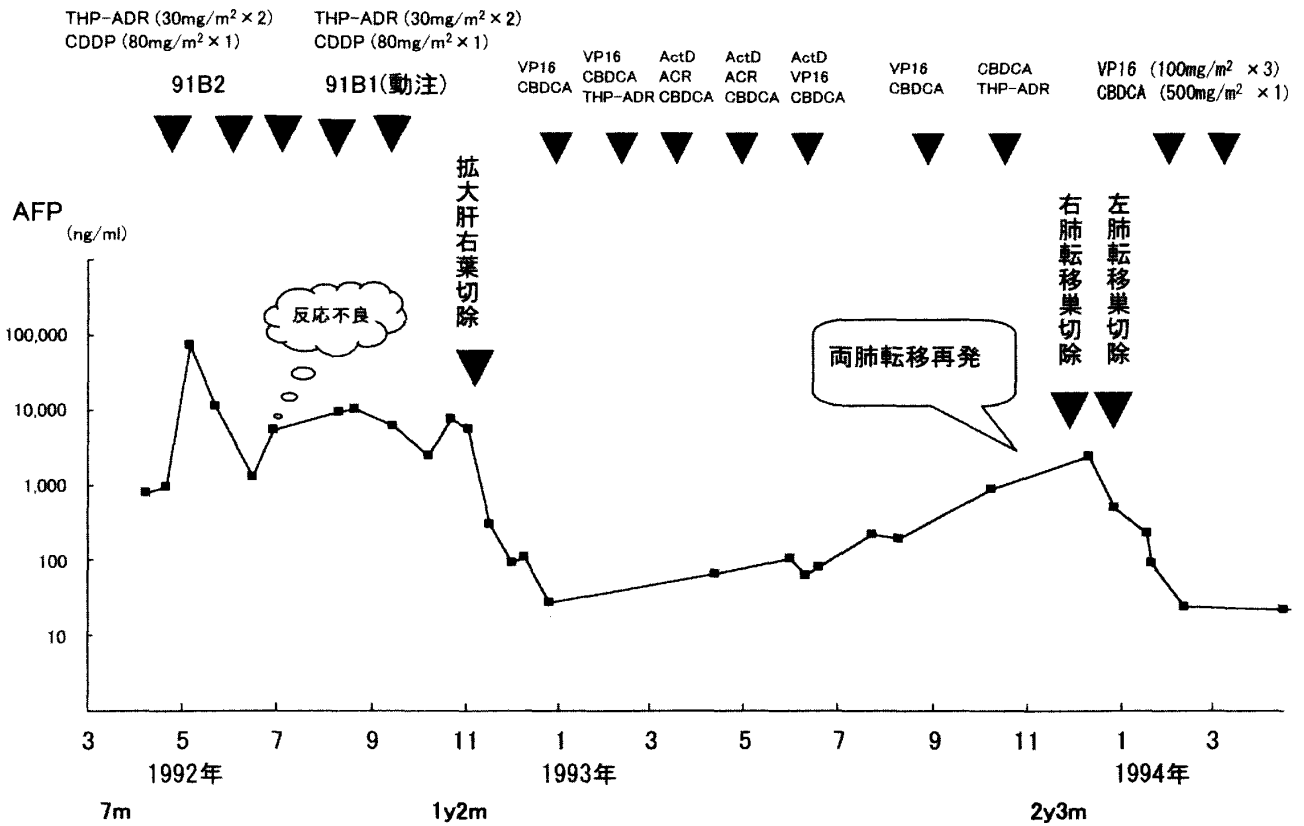


図1 症例1の臨床経過

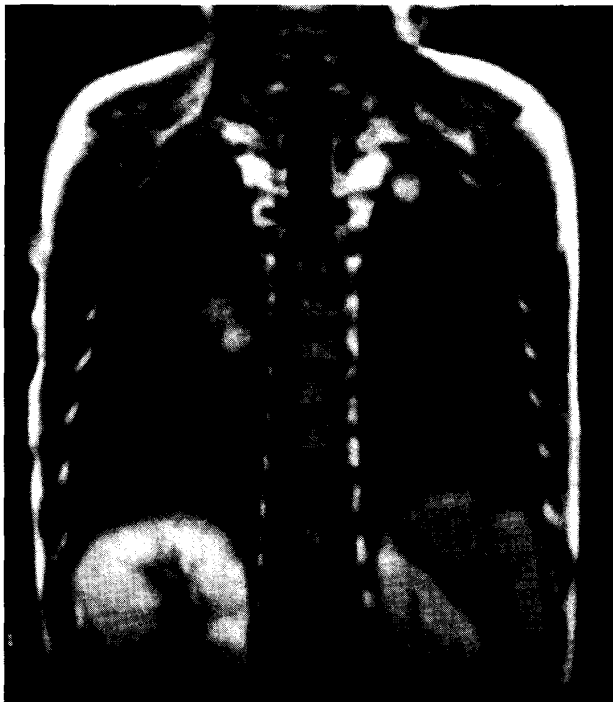


図2 症例1の肺転移再発

HDC ともにまったく効果がなく死亡した。現在、再発例 4例中再発巣が切除できなかった HCC の 1 例が死亡し、再発巣が切除できた 3 例が長期生存している。

IV 再発例

症例 1: 7 ヶ月 男児。肝芽腫 (低分化型, PRETEXT-IV) 術後肺転移。

1992 年 4 月に肝腫瘍を発見され、尾状葉を原発とする 11 × 9.6 cm 大の腫瘍で肝門部を圧排し AFP 77,600 ng/ml と高値であった。初診時切除不能と診断し、開腹生検を行いプロトコール 91B 2 による治療を開始した。しかし 3 クール目より AFP の上昇と腫瘍の縮小効果が少なくなり 8 月 13 日に動注カテーテルを留置し 91B1 による動注化学療法を 2 回を行い、11 月 5 日の 1 歳 2 ヶ月に拡大肝右葉切除を施行した。術後も化学療法を継続したが、肝腫瘍切除後に一旦低下した AFP が

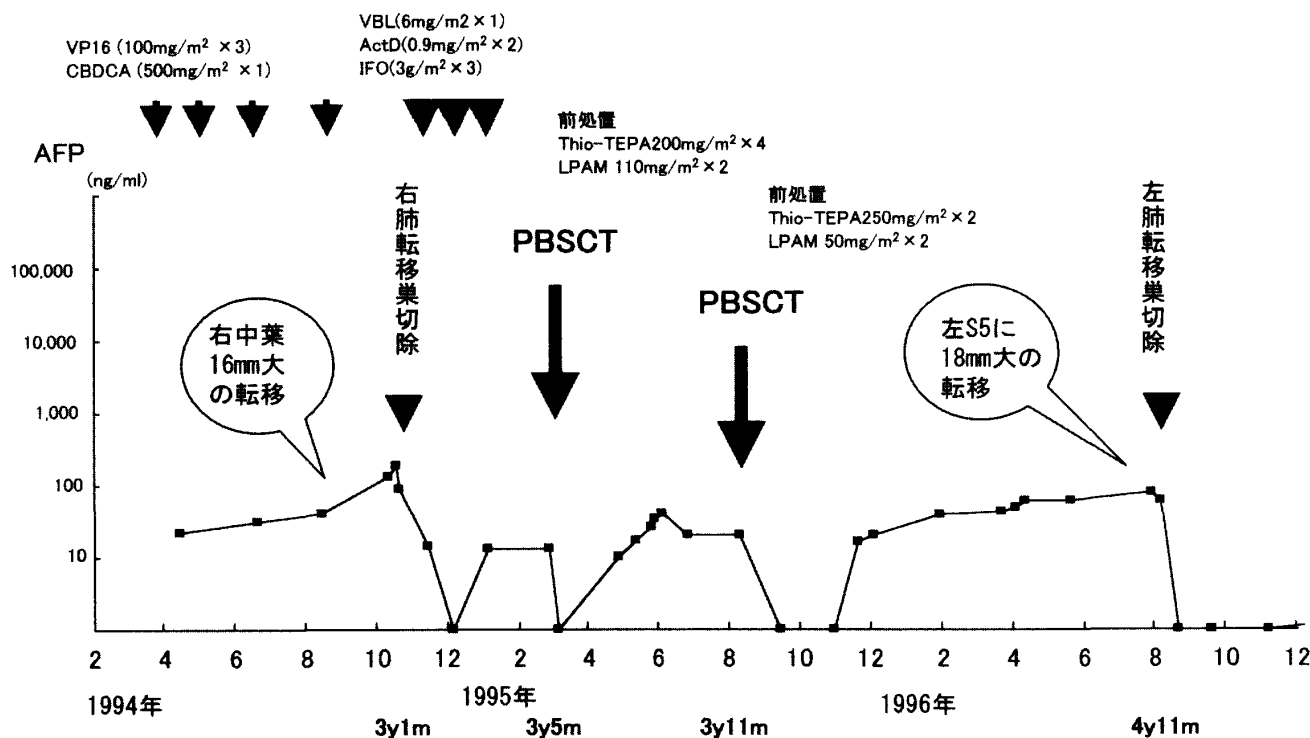


図3 症例1 肺転移再発後の臨床経過



図4 症例8のCT. 1歳4ヵ月の女児, 腫瘍は肝左葉から前区域におよびS6にも肝内転移を認めた.

徐々に上昇した(図1). 再発部位が画像上はつきりせず経過を見ていたところ, 2歳3ヶ月になった1993年11月に両肺転移巣(右肺S6,8,左肺尖部)が発見された(図2). 12月16日に右肺S6の3cm大の腫瘍とS8の2cm大の腫瘍を切除し, 1994年1月18日に左肺尖部の2cm大の腫瘍を切除した. 術後にVP16, CBDCAによる化

学療法を継続していたが再びAFPの上昇がみられ右肺中葉の転移巣が発見され, 3歳1ヶ月の1994年10月18日に右肺中葉の転移巣を切除した. これまでの化学療法に抵抗性と判断し, 術後1回目のPBSCTをThio-TEPA(200mg/m²×4days), LPAM(110mg/m²×2days)を前処置として1995年3月2日に行った. HDC直後は



図5 症例8の胸部CT. 初診時に両肺多発転移を認めた.

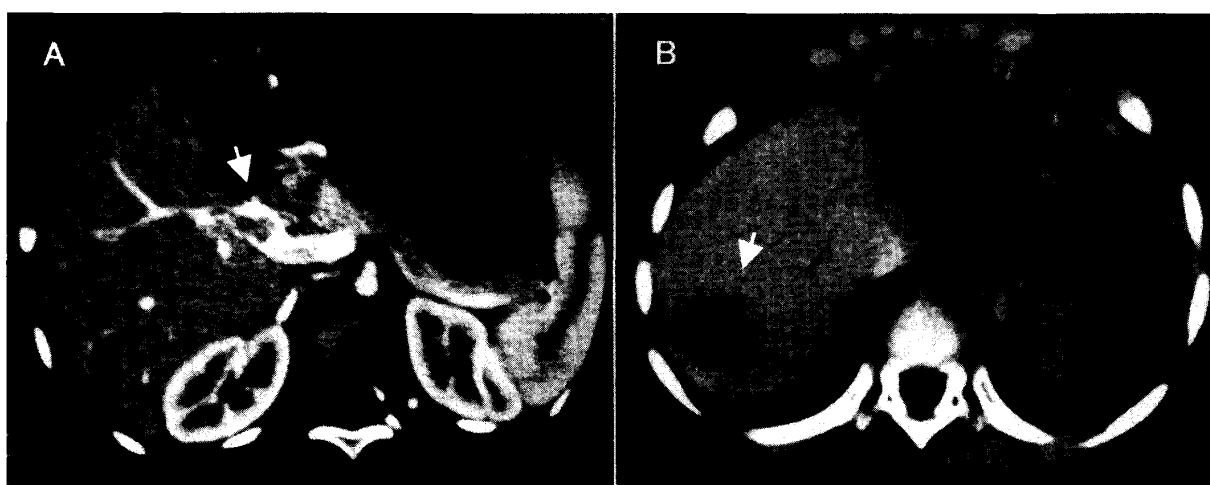


図6 A: 2歳時(初回術後3ヶ月)の門脈腫瘍栓 B: 2歳7ヶ月(初回術後10ヶ月)の残肝再発

AFPが一旦正常まで低下したが、再度上昇傾向となり 9月8日に Thio-TEPA (250 mg/m²× 2days), LPAM (50mg/m²× 2days) を前処置として 2 回目の PBSCT を行った。2 回目の移植直後も AFP は正常化したが、12 月より再び軽度上昇し正常化することはなかった。2 回目の PBSCT から 11 ヶ月後の 4 歳 11 ヶ月で左肺 S 5 に再び転移巣が発見され 1996 年 8 月 6 日に左肺転移巣切除を行った(図 3)。計 4 回の肺転移巣切除を行った後、AFP は正常化し術後に化学療法は施行せず現在 9 年経過するが再発はみられない。

症例 8 : 1 歳 4 ヶ月 女児。肝芽腫(低分化型, PRETEXT-IV) 初診時肺転移, 術後門脈腫瘍栓, 残肝再発。

2003 年 10 月に食欲不振, 発熱が出現し肝腫瘍を発見された。肝左葉全体と右葉前区域に及ぶ大

きな腫瘍と S6 の後区域にも腫瘍を認め(図 4), AFP1,340,000 ng/ml と異常高値を示した。また両肺転移(右中葉 1 個, 右下葉 2 個, 左下葉 1 個)と右胸水を認めた(図 5)。CITA2 クール行い肺転移巣は縮小したが、原発巣の縮小率は 23% 程度であり縮小しなかった。化学療法を ITEC に変更したが、原発巣の縮小傾向はなく塞栓化学療法である CATA-L とスポンゼルによる肝動脈塞栓術を施行した後、2004 年 2 月 27 日に拡大肝左葉切除と S6 の腫瘍を切除した。病理検査では腫瘍の大部分が viable であった。術後は縮小していた肺転移巣の増大を認め 3 月 23 日に 3 ヶ所の右肺転移巣を切除し、さらに 5 月 11 日に左肺転移巣を切除した。その間には、PBSCH レジメンに従い IFO, VP16 を投与し PBSCH を行った。しかしその頃より再び AFP が上昇しはじめ残肝

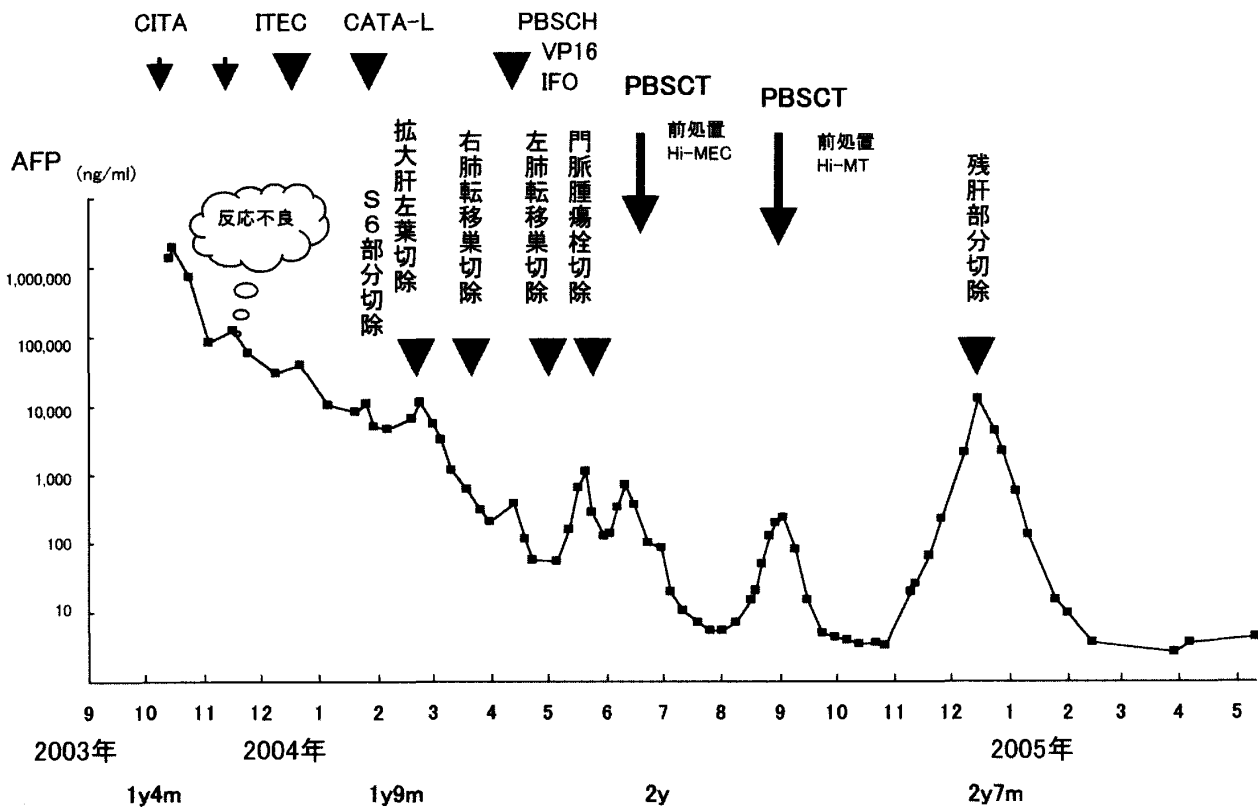


図7 症例8の臨床経過

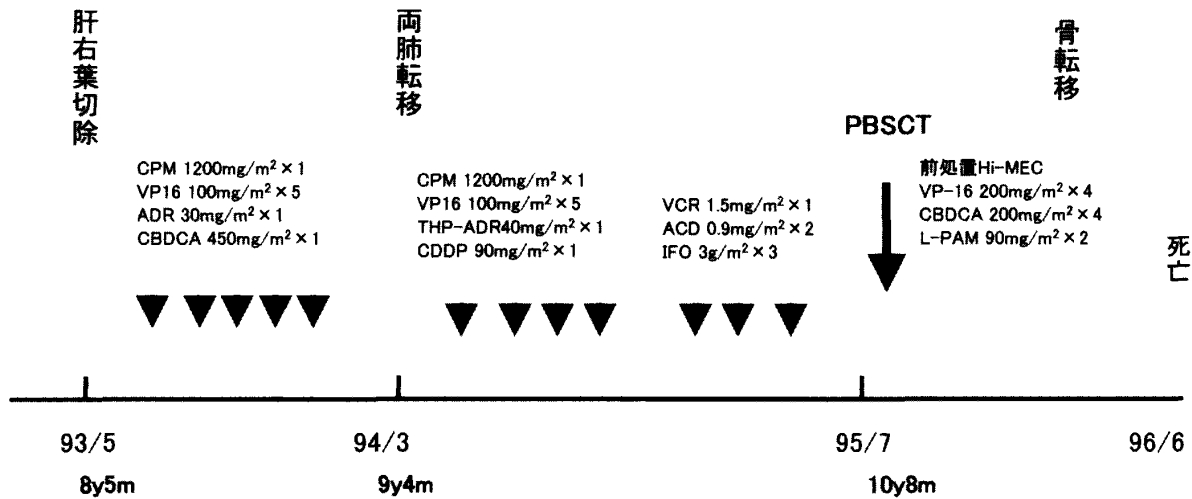


図8 症例9の臨床経過 HCC (fibrolamellar carcinoma)

への右門脈内に腫瘍栓が発見され5月21日に門脈腫瘍栓を摘出した(図6A)。術後の6月16日にHi-MECを前処置として1回目のPBSCTを行い、9月10日にHi-MTを前処置とした2回目のPBSCTを行った。移植直後には、AFPは一時正常化するもののその後再び急速に上昇した(図7)。しかしAFPが上昇してくるにもかかわらず画像

上再発巣がはっきりせず経過をみていたところ、12月に残肝S7に3cm大の腫瘍が発見された(図6B)。血管造影とPETにてメイン腫瘍以外にも後区域内に再発が疑われる部位があり、開胸開腹にて後区域全摘・横隔膜合併切除を行った。切除標本では3cm大のメイン腫瘍以外に4mm大の転移巣があった。術後すみやかにAFPは正常

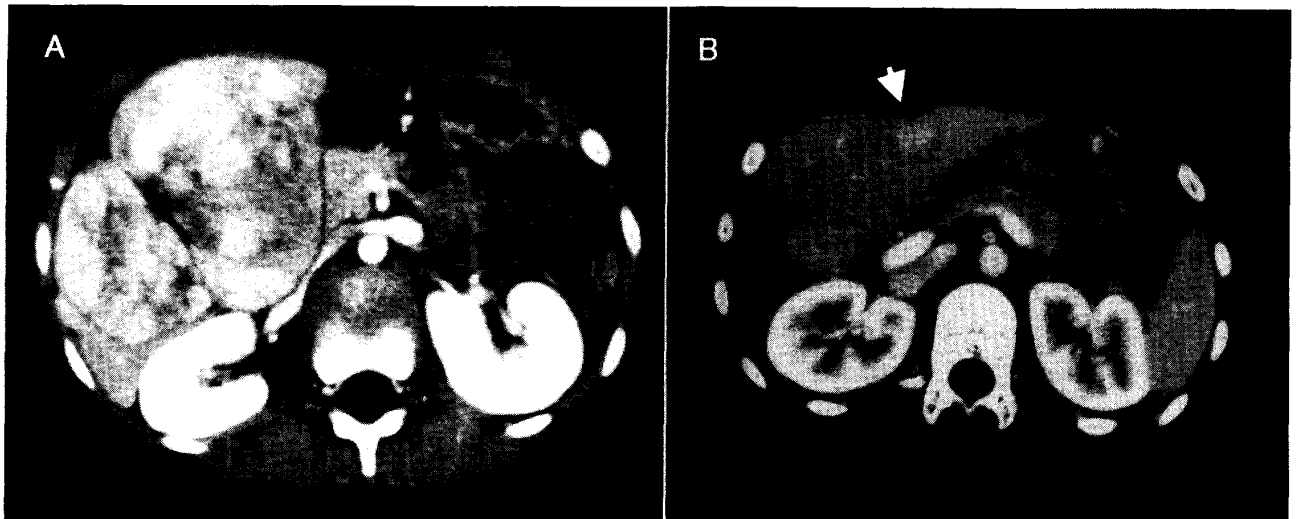


図9 症例10 HCC A:10歳の初診時CT B:13歳8ヶ月の残肝再発

化し化学療法なしで最終手術から9ヶ月経過するが再発の徴候はない。

症例9:8歳5ヶ月 女児. HCC (fibrolamellar hepatocellular carcinoma, PRETEXT-II) 肺・骨転移再発.

再発をおこすまでの治療経過は以前に報告している³⁾. 1993年4月に父親が腹部腫瘤に気づき肝腫瘍が発見された. 肝右葉に局限した12×12cm大の腫瘍でAFPは正常であった. 5月11日に開腹生検を施行し fibrolamellar hepatocellular carcinoma と診断され, 化学療法の効果は少ないと考えられ腫瘍は切除可能であることから外科的切除を優先し5月18日に肝右葉切除を行った. 術後は薬剤感受性試験の結果から神経芽腫に用いられるNew A1プロトコールに準じて化学療法を続けていたが, 術後10ヵ月後の1994年3月に両肺に多発転移が出現した. 以後も化学療法を続けるが効果なく1995年7月にHi-MECを前処置としたPBSCTを行ったが効果なく, 骨転移も出現し初診から3年2ヶ月で肺骨転移にて1996年6月死亡した(図8).

症例10:10歳6ヶ月 男児. HCC(PRETEXT-II) 残肝再発.

1997年6月に腹痛が出現し肝腫瘍が発見された. 肝右葉のS5,6にまたがる腫瘍でAFP 2,815 ng/mlと高値であった(図9A). プロトコール91A1の動注化学療法を1回行った後, 6月26日に肝右葉切除を行った. 術後の切除標本の病理検

査でHCCと判明した為, 術後AFPの下がりには順調であったが, ITECの2/3量で2回の化学療法を行った後に, 11月にHi-MECを前処置としたPBSCTを行った. 以後AFPは正常値で経過していたが, 治療終了後3年近く経過した2000年8月よりAFPが70 ng/mlに上昇し初回手術より3年2ヵ月後の13歳8ヶ月に残肝S3に2.5cm大の再発が発見され9月19日に残肝部分切除を施行した(図9B). HBs抗原・抗体とHCV抗体ともに陰性で腫瘍以外の肝は正常で肝硬変などの所見はなかった. 術後すみやかにAFPは正常化し化学療法なしで, 最終手術から5年近く経過するが再発の徴候なくAFPも正常値を維持している(図10).

V 考 察

小児肝癌の治療には原発腫瘍の完全切除が必要であり, 最近では切除困難であった腫瘍が術前化学療法により切除可能となり治療成績も向上している⁴⁾. 本邦では1991年よりJPLTによる治療プロトコールJPLT-1がスタートし, CDDPとTHP-ADRによる術前後の化学療法により小児肝癌の治療成績はそれ以前に比べ著しく向上した²⁾. しかし進行例や治療経過中の再発転移例の治療が困難であることから1999年12月からの新たなプロトコールJPLT-2では進行例や遠隔転移例の治療を強化し, CITAで治療を開始し, 治療抵抗例ではITECさらに難治例や再発例に対しては造

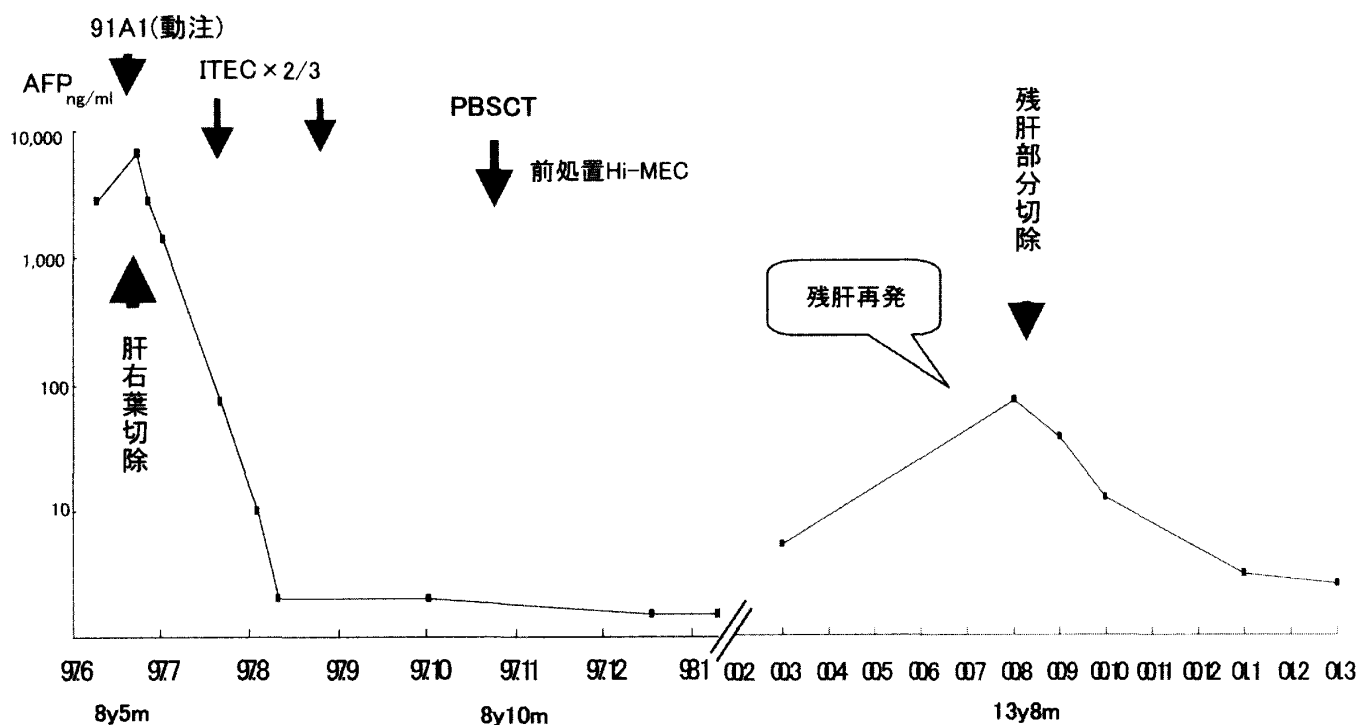


図 10 症例 10 の臨床経過

血幹細胞移植 (SCT) を併用した HDC を行うことになっている¹⁾。そこで今回は、当院で経験した小児肝癌で治療経過中あるいは終了後に再発をきたした 4 例について検討してみた。4 例の内訳は肝芽腫 2 例と HCC 2 例で、肝芽腫の 2 例は PRETEXT IV の進行例であったが、HCC では 2 例ともに PRETEXT II の症例で肺転移再発巣が切除できなかった 1 例が死亡している。

肝芽腫では、原発巣が完全切除できた後の再発例では再発巣が切除できれば予後が十分に期待できる⁵⁾。JPLT からの報告^{1) 5)}では、JPLT-1 に登録された肝芽腫のうち遠隔転移を伴った stage IV の再発例は全例死亡している。一方、遠隔転移がない stage I ~ III では原発巣が完全切除された 90 例中 12 例 (13.3%) に術後再発が見られ、残肝再発 4 例、肺転移再発 8 例であった。再発に対する治療として残肝再発の 4 例全例が外科的に再切除されており、この内、1 例では術前に化学療法が、残り 3 例では術後に化学療法が行われ全例生存している。8 例の肺転移再発では化学療法が全例に施行されているが、化学療法のみで CR になった症例はなく 6 例で再発巣の全摘が行われ 5 例が生

存している。SCT 併用 HDC が手術前に 1 例と転移巣摘出後に 2 例の計 3 例に施行され、その内 2 例で再再発をきたし 1 例が再切除により生存し 1 例が死亡している。結局 12 例の再発で再発巣が完全切除された 8 例が CR となっている。Fuchs らも肺転移再発例では生存例の全例が肺転移巣切除を受けているとし⁶⁾、再発巣の積極的な外科的切除が重要である。

しかし再発例に対しては手術だけでは不十分なことも事実で、JPLT-2 のプロトコールでは再発例に対して、再発巣が摘出可能であれば切除後に HDC を行うことになっている。設楽らは再発例に対して HDC を施行した 14 例を集計しているが⁷⁾、転移再発巣切除の後に HDC が 11 例に施行され 9 例が長期生存している。再発例では、それまでに行ってきた通常の化学療法では効果があまり期待できないし、また HDC は残存腫瘍が最小の時期に行うことが重要で⁸⁾、外科的に切除可能であれば積極的に切除を行った後に微小転移巣に対して HDC を行う方が良いと思われる。

HDC 後の再発に関しては切除可能であれば外科的切除が第一選択である。西村は原発巣切除後

の肺転移例に対して転移巣切除と HDC を行った後に再発をきたした 2 例を報告している⁸⁾。1 例では再発巣の切除のみ、1 例は切除後 2 回目の HDC を行い CR となっている。HDC 後の再発は抗癌剤の再投与が有効である可能性は少なく外科的切除第一選択で術後 AFP が正常化すれば化学療法の追加は不要と述べている。また草深も HDC 後の再発例で肺転移巣切除のみで CR となった症例を報告しているが⁹⁾、初回治療で HDC が施行されてない症例の再発例では転移巣切除後に HDC を加えるべきであるとしている。自験肝芽腫では HDC 後の再発が 2 例にみられた。症例 1 で原発巣切除後に両肺転移再発を繰り返し 3 回の肺転移巣切除を施行したが再び AFP が上昇し 2 回の PBSCT を併用した HDC を施行した。しかしその後再び AFP が上昇し経過をみて肺転移巣がはっきりした時点で 4 回目の肺転移巣を切除した。今であれば、原発巣切除後に AFP が上昇してきた時点で HDC が行われたであろうと思われる。症例 8 では、術前の CITA, ITEC に対する反応が悪く原発巣切除後に初診時から見られた両肺の転移巣を切除したが、術後に AFP が急速に上昇し残肝の右門脈腫瘍栓が発見されこれも摘出した。通常の化学療法では効果が少ないと思われ、その後 2 回の PBSCT 併用 HDC を施行したが AFP の下がりには移植直後の一時的なもので、その後 AFP が再び上昇し残肝再発をきたした。しかし残肝再発部を切除した後は AFP は完全に正常化している。この症例では経過からして抗癌剤抵抗性の腫瘍増殖の勢いが強く、また門脈腫瘍栓がみられたことより初回から残肝に転移巣があったことが強く疑われるが、積極的な腫瘍切除と HDC により微小転移のコントロールがうまく行われたものと考えている。

HCC は一般に予後不良で肝芽腫に比べて抗癌剤に対して極めて抵抗性である。症例 9, 10 は PRETEXT II で原発巣が完全切除されたにもかかわらず再発をきたした。とくに症例 9 は特殊型とされる fibrolamellar hepatocellular carcinoma で、術前から AFP が正常で腫瘍マーカーとなるものがなく微小転移あるいは再発を早期にとらえる

ことは困難であった。術後 10 ヶ月後に多発肺転移が出現したが、この時点では通常の化学療法、HDC ともにまったく効果がなかった。症例 10 では、前回の経験もあり原発巣は完全に切除され AFP も順調に低下したが、肝右葉の大きな腫瘍であったことより再発の危険が高いと考え術後に Hi-MEC を前処置とした PBSCT を行った。この症例では術後 3 年以上経過して残肝に再発がみられたが切除のみで治癒している。HCC では再発率も高く予後も極めて不良である。一般の化学療法には抵抗を示すことから術後の HDC に効果があるかは不明であるが、症例 10 では微小転移のコントロールに十分効果があったとも考えられ今後の検討課題である。

VI まとめ

小児肝癌で再発をきたした 4 例中、再発巣が切除できた 3 例が長期生存している。再発例でも外科的に切除できれば予後は比較的良好で、通常の化学療法には抵抗性であっても切除可能であればできるかぎり外科的切除を目指すべきで、術後は微小転移巣に対して HDC を考慮する必要がある。また HDC 後の再発では、抗癌剤の効果は期待できず外科的切除が第一選択で術後の AFP の推移を慎重にみて正常化すれば化学療法なしで治癒が期待できる。治療終了後も AFP を定期的に測定し上昇傾向があるならば再発を疑い早期に再発巣を発見することが重要である。

文 献

- 1) 大沼直躬, 他: 小児肝癌に対する新しい治療. 小児外科, 33: 1247-1251, 2001
- 2) Sasaki F, et al: Outcome of hepatoblastoma treated with 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
- 3) 関 聖史, 他: 全摘可能であった特殊な成人型肝がん. 小児外科, 27: 32-36, 1995
- 4) Tiao GM, et al: The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection, and liver transplantation. J

- Pediatr, 146: 204-211, 2005
- 5) Matsunaga T, et al: Analysis of treatment outcome for children with recurrent or metastatic hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int*, 19: 142-146, 2003
- 6) Fuchs J, et al: Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma : a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94. *Cancer*, 95: 172-182, 2002
- 7) 設楽利二, 他: 肝芽腫再発例に対する造血幹細胞移植の検討—自験例及び本邦における報告の分析—. *小児がん*, 39: 562-568, 2002
- 8) 西村真一郎, 他: 肝芽腫肺転移巣の治療. *小児外科*, 29: 1437-1443, 1997
- 9) 草深竹志, 他: 肝芽腫の肺転移症例の治療. *小児外科*, 35: 622-627, 2003

藤井 邦裕, 力石 健, 植松 貢
 渡辺 哲, 佐藤 智樹
 (東北大学病院小児科)
 笹原 洋二, 久間木 悟, 土屋 滋
 (同 小児腫瘍科)
 中村 潤, 佐藤 智行, 林 富
 (同 小児外科)

2 症例とも 1 歳未満のダンベル型神経芽腫で N-MYC の増幅は認めず予後良好群と診断された。しかし四肢麻痺や呼吸困難などの症状を伴っていたため、緊急減圧目的に椎弓半切除と術後化学療法を施行した。2 例とも腫瘍の縮小傾向と腫瘍マーカーの低下を確認し、自然退縮を期待して腫瘍は残存していたが無治療経過観察とした。現在まで再燃徴候は認めていないが、それぞれ軽度と重度の麻痺が残った。重度の麻痺が残った症例では、圧迫によると思われる脊髄変性が MRI で認められた。脊髄圧迫が高度な場合は早急に減圧手術を行うべきだと考えられた。

2. 東北地区神経芽腫プロトコール NB2000 の経過報告

今泉 益栄, 渡辺 新, 土屋 滋
 林 富
 (東北地区進行神経芽腫スタディグループ)

進行神経芽腫を対象とした東北地区 NB2000 プロトコール治療成績の中間解析を行った。期間は 1999 年 1 月から 2005 年 2 月時点、症例は 22 例 (stage III 3, IV 19) で、全体の Progression-free survival は 31.8% であった。CR/VGPR 率は、化学療法と手術および術中照射後 12 例 (54.5%) であり、その後の MT/PBSCT 終了時点では 10 例 (45.5%) であった。MT/PBSCT 後の 13-cis-RA 治療を行った 15 例 (CR 9, PR/NR 6) 中、9 例が PD となり CR 維持は 6 例のみであった。非腫瘍性合併症による死亡は 5 例 (22.7%) (感染症 4 例と VOD 1 例) で全例 MT/PBSCT に伴う合併症であった。一方、10Gy 以上の術中照射を実施した症例では、原発部・周辺からの再発が見られず有効性が示唆された。遠隔部の再発と MT/PBSCT の合併症の対策が重要と考えられた。

3. 治療に難渋している進行肝芽腫の 1 例

水野 大, 川副 浩平
 (岩手医科大学第三外科)
 遠藤 幹也
 (同 小児科)

症例は 10 歳男児。腹痛にて発症した右葉原発の肝芽腫。画像上、両葉にわたる多発肝内転移、膵転移、横隔膜浸潤、門脈本管の閉塞を認めた。初診時より肝芽腫が強く疑われたものの、進展様式が非典型的で、組織診断にも時間を要したため、組織診断を待たずに神経芽腫プロトコール A3 にて化学療法を開始した。3クール施行後に肝内転移巣は画像上消失し、AFP も 130ng/ml まで低下したため、原発巣切除を行った。肉眼的には原発巣および肝内転移巣を切除し得、腫生検でも腫瘍細胞は認めなかったが、術後 AFP 再上昇。CT、MRI では膵以外に腫瘍性病変認めず、PET でも膵に一致した集積のみであった。膵病変は画像上増大傾向認めないが、現在も AFP 徐々に上昇しており、今後の治療に苦慮しているところである。

4. 当科における肝芽腫 PRETEXT IV 症例の治療成績

中村 潤, 吉田 茂彦, 石井 智浩
 天江新太郎, 佐藤 智行, 西 功太郎
 林 富
 (東北大学小児外科)
 土屋 滋
 (同 小児腫瘍科)

過去 13 年間の肝芽腫 14 例中 7 例が PRETEXT IV (病期 III B: 6 例, IV: 1 例) に相当し、診断時 5 ヶ月～2 歳 3 ヶ月の男児 6 例、女児 1 例であった。6 例が CITA で術前化学療法を開始したが、2 例は ITEC に変更し、腹腔内出血を併発した 1 例には TAE を行った。全例 PR となり、血清 AFP 値が最低レベルに下降後早急に 3 区域切除を施行した。1 例は転移再発したが肺部分切除後 PBSCT で治療を終え、現在根治 6 例全てが診断後 2 年 2 ヶ月～12 年 4 ヶ月無病生存中である。縮小不十分な場合の速やかな化学療法の変更、破裂例に対する有効な TAE、腫瘍サイズや

血清 AFP 値の推移に基づく根治術施行時期の適切な設定が良好な治療成績につながったと考える。

5. 小児型化学療法が有効であった 17 歳発症の成人型肝癌

川村 哲夫, 望月 一弘, 伊藤 正樹
赤井畑美津子, 菊田 敦, 鈴木 仁
(福島医科大学小児科)

伊藤 一哉, 斉藤 拓朗, 後藤 満一
(同 第一外科)
北條 洋
(同 第一病理)

症例は 18 歳女性。17 歳時に肝腫瘍破裂で発症、同日緊急手術を施行した。腫瘍は肝内多発性で Stage III, PRETEXT IV に相当した。病理診断では肝細胞癌であったが、AFP が 451475ng/ml と極めて高値であり肝芽腫様の組織像も伴っていた点から、JPLT-2 のプロトコールに従い小児型の化学療法 course3 適応と考え CITA (CDDP, THR-ADR) を 8 クール施行した。治療は極めて有効であり、残存腫瘍はほぼ消失し AFP も 7 クール以降正常化した。現在も再発、転移を認めず生存中であり、文献的考察と共に報告する。

6. 両側ウィルムス腫瘍の 1 例

森井真也子, 吉野 裕顕, 蛇口 達造
蛇口 琢, 加藤 哲夫
(秋田大学小児外科)
矢野 道広, 高田 五郎
(同 小児科)

症例は 1 歳女児、腹部腫瘤を主訴に入院した。腹部 CT にて両側腎に多発する巨大な腫瘍を認めた。遠隔転移はなかった。両側腫瘍生検にて左側は腎芽型小巣亜型、右側は胎児性横紋筋腫型腎芽腫であり、退行性変化はなかった。化学療法を先行し、腫瘍サイズ縮小と境界明瞭化をまって腎温存術を行う方針とした。2 ヶ月後の画像評価で右側腫瘍サイズが増大しており、腎温存腫瘍核出術を予定した。左側はサイズ縮小してきており化学療法を継続したのち腫瘍切除術を行う予定である。

7. 当科における CPDN 3 例の治療経験

佐藤 智行, 中村 潤, 吉田 茂彦
石井 智浩, 天江新太郎, 西 功太郎
林 富
(東北大学小児科)
土屋 滋
(同 小児腫瘍科)

Cysticpartially differentiated nephroblastoma (以下 CPDN) は腎に局限する腫瘍性囊腫性病変で発生頻度は腎芽腫全体の 0.5% とされ、非常にまれな腫瘍である。当科では現在までの 38 年間に CPDN を 3 例経験しており、腎芽腫全 50 例中の 6% に該当する。3 症例はすべて男児、腫瘍の局在は全例右腎で右腎摘出が行われている。診断時の平均月例は 7.6 ヶ月、平均腫瘍径は長径で 12.7 cm、腫瘍重量は平均 753 g であった。2 例が病期 I、1 例が病期 II であり、術後補助療法として病期 I の 1 例に AMD 5 日間投与、他の 2 例では EE-4A が行われた。3 例の経過観察期間はそれぞれ 1 ヶ月、4 年 11 ヶ月、20 年と様々であるが、再発・転移は認めず、生存率は 100% である。CPDN は自験例・報告例から考慮して非常に予後良好であり、術後補助療法の必要性について再検討が必要であると思われる。

8. 12 歳女子に発生した若年性腎細胞癌の 1 例

田村 孝史, 川守田直樹, 稲葉 康雄
相馬 文彦
(八戸市立市民病院泌尿器科)

近年、Xp11 を切断点とする均衡型相互転座とそれに伴う TFE3 関連融合遺伝子の形成を特徴とする小児腎細胞癌の存在が示唆されている。我々は本疾患と思われる 1 症例を経験した。症例は 12 歳女子、主訴は左下腹部痛・血尿、CT で左腎に直径 5cm の石灰化を伴う腫瘤とリンパ節腫大あり、「左腎細胞癌 (T1bN2 M0)」の診断で H16/7/27 左根治的腎適除術を施行。病理検査で砂粒体様石灰化・偽乳頭状増殖・胞巣状に増殖し胞体は淡明な腫瘍細胞を認め、抗 TFE 抗体による免疫染色陽性であった。術後補助療法未施行だが 8 ヶ月の現在再発なし。小児腎細胞癌では成人

(H1N1), 60.0% (H3N2), 38.1% (B) が, 接種後に感染阻止能の指標とされる抗体価 40 倍以上を獲得した. しかし, 化学療法中の患児における抗体価上昇率は治療終了後の児と比較して有意に低かった. (H1N1:41.7% vs 90.0%, $p = 0.006$, H3N2: 25.0% vs 83.3%, $p = 0.015$). 多変量解析では, 化学療法の有無, 免疫グロブリン値, 白血球数が抗体上昇と関連する因子であった.

2. 当科において経験したHodgkinリンパ腫の2例

船越 康智, 岡田 雅彦, 上玉利 彰
森内 浩幸
(長崎大学小児科)

小児のHodgkinリンパ腫は, 化学療法・放射線療法に感受性が高く, 予後良好な悪性腫瘍の一つである. 日本では年間 20 例程度と発症頻度が少なく, 現在のところ定まった治療プロトコルはない. また, 治療上の問題点としても, 2次がんの発生や性腺障害などがあり, 放射線療法の適応や照射野・照射線量についても議論されている. 今回, 私たちはHodgkinリンパ腫2例を経験したので報告する. 症例1は左頸部腫瘍で発症した15歳女児, 縦隔にも病変があり stage II EA と診断. 症例2は左頸部腫瘍で発症した15歳女児, 縦隔・腰椎・その他多臓器に病変と認め stage IV B と診断. 2症例とも化学療法のみを行い, 放射線照射は施行しなかったが, 現在まで寛解を維持している.

3. 髄芽腫の1例

水落 建輝, 中川慎一郎, 上田耕一郎
稲田 浩子
(久留米大学小児科)
下川 尚子
(聖マリア病院脳神経外科)
檜垣 浩一
(聖マリア病院病理)

髄芽腫の治療成績は, 集学的治療の進歩により向上してきている. 我々は, 12年前より脳外科で摘出・診断された小児悪性脳腫瘍の化学療法を行っている. 今回, 放射線照射量の減量(3歳末

満は無)を目的とした日本小児脳腫瘍コンソーシアムのプロトコルに準じて治療を行った. 症例は17歳女性. 平成16年4月に発症, 前医にて全摘出後紹介となった. 標準リスク群として, 局所50Gy, 全脳・全脊髄24GyとCPA, CDDPをKey drugとした化学療法5クールを行った. 経過中, 自家末梢血幹細胞(PBSC)の採取を行い, 骨髄回復遅延時に輸注したが, 超大量化学療法は行わず治療終了した.

4. 超低出生体重児に発生した肝芽腫の1例

鈴東 昌也, 新山 新, 佐辺 直也
池江 隆正, 加治 建, 田原 博幸
高松 英夫
(鹿児島大学小児外科)
義岡 孝子
(同 病理)
野口 啓幸
(鹿児島市立病院小児外科)
川上 清
(同 小児科)

3才2ヶ月の男児. 在胎25週1日, 726gで双胎の第2子として出生. 1才6ヶ月時に母親が腹部の腫瘍に気付いた. AFPが35万ng/dlと高値であり, MRI検査で腫瘍は肝3区域を占拠していた. 開腹肝生検の結果, well differentiated hepatoblastoma Stage III a (T3, c1, v0, m0)と診断された. 術前に化学療法を計5クール(1,5クールにCITA, 2,3,4クールにlow-CITA)施行した. 2才2ヶ月時に拡大肝右葉切除術を行った. 術後胆汁瘻に対する手術を要したが, 腫瘍摘出術12ヶ月の現在再発, 転移を認めていない.

5. 肝未分化肉腫に対する生体肝移植の1例

上野美佳子, 林田信太郎, 岩崎 寛智
須田 博子, 武市 卒之, 岡島 英明
阿曾沼克弘, 猪股裕紀洋
(熊本大学小児外科・移植外科)

症例は15才男児. 2004年7月黄疸を主訴に近医受診. 肝腫瘍を指摘され, 生検の結果, 肝未分化肉腫と診断された. VAC療法を開始したが,

れ3.7cm, 105分, 12ml, 9日であった。予後良好な腫瘍性病変や悪性腫瘍に対する化学療法中で術後の速やかな回復が要求される症例は minimally invasive surgery としての VATS 法の良い適応である。

6. 小児腹部嚢胞性疾患の検討

亀岡 一裕, 東島 潤, 宮谷 知彦
金本 真美

(愛媛県立中央病院小児外科)

大藤 佳子, 藤澤 由樹
(同 小児科)

梶原 真人
(同 新生児科)

前田 智治, 古谷 敬三
(同 病理)

画像診断上, 内部が均一な cystic pattern を呈する疾患は多彩であり, 臨床症状のみでの術前診断は比較的困難である。1991年1月～2004年12月に当科で経験した小児腹部嚢胞性疾患は39例である。このうち術前診断し得た新生児肝嚢胞, 新生児嚢胞状神経芽腫, 大網嚢腫の3例の Echogram, CT, MRI などの画像検査を供覧し, 種々の検査を組み合わせることで局在を明らかにすることが, 正確な診断には必要であることを強調した。

7. 腸管穿孔で発症した空腸小児期線維性過誤腫 (FHI) の1例

山田 弘人, 佐々木 潔
(高知医療センター小児外科)

7ヵ月女児, pre-shock 状態で当院救急外来受診。腸管穿孔の診断で緊急手術を施行。Treitz 靱帯から60cm 肛門側の空腸にほぼ全周性の腫瘤が存在, 切除端々吻合施行。永久病理標本でFHIと診断。FHIは良性の乳幼児線維性増殖疾患で, 発部位は上腕, 腋窩, 大腿で, 消化管に発生したFHIの報告はない。自験例では, 腫瘍が急激に増大し腸管内腔を閉塞したため, 腸管穿孔をおこした可能性が考えられる。

8. 腸重積で発症した盲腸原発悪性リンパ腫の1例

財前 善雄, 村守 克己, 近藤 剛
野口 伸一, 松尾 進

(松山赤十字病院小児外科)

津下 充, 雀部 誠, 小谷 信行
(同 小児科)

西山 泰由
(同 病理)

症例は13歳, 男児。平成15年8月から時々腹痛が出現, 徐々に頻度が増え, 10月に当院小児科を紹介された。腹部エコーで Target sign を認め, 腹部CTにて肝彎曲部に5cm大の腫瘤と腸重積像を認めた。腸重積を伴う回盲部腫瘍と診断し, 回盲部切除術を施行した。組織学的には Malignant lymphoma, Burkitt's type であった。術後小児白血病研究会プロトコールによる化学療法を行い, 治療開始後1年6か月現在, 再発転移を認めていない。

9. 若年性ポリポージスの1例: 大腸内視鏡検査はどのくらいの間隔で施行すべきか?

今治 玲助, 高田 佳輝, 高橋 雄介
(広島市立広島市民病院小児外科)

症例は3才男児。主訴は血便。平成15年4月に血便を主訴に大腸ファイバーを施行し若年性ポリポージスと診断され, 平成16年2月当科を受診した。受診時 Hgb7.0g/dl と著明な貧血を認め保存的治療にて一旦改善したがその後増悪したため平成16年7月に全身麻酔下に約50個のポリペクトミーを施行した。術後経過良好であったが4ヵ月後には再度増悪し同12月に約55個, 最大36mmの有茎性ポリープを切除した。

10. 大腸ポリポージス (FAP) 家系に発症した肝芽腫と大腸腺腫症

松岡 尚則, 谷口 寛, 中野 琢己
秋森 豊一, 濱田 伸一, 杉本 健樹
小林 道也, 荒木京二郎

(高知大学医学部腫瘍局所制御学)

森澤 豊, 前田 明彦, 岡田 泰助

久川 浩章, 藤枝 幹也, 脇口 宏
 (同 小児・思春期科)
 松浦喜美夫
 (仁淀地区国民健康保険組合病院)
 上岡 数人
 (高知県立安芸病院外科)
 森畑東洋一
 (もりはた小児科)

2歳6ヵ月時風疹罹患時に肝腫大を指摘される。3歳時肝のS6, S8に肝芽腫と診断。化学療法を2クール後, 肝右葉切除術施行。術後化学療法3クールが行われた。父親・叔父・父方祖母が大腸腺腫症と診断。19歳時に大腸内視鏡施行となった。これまでの本邦での肝芽腫と大腸腺腫症の合併報告例5例であり, 大腸腺腫症家系に発生した肝芽腫は3例であった。肝芽腫と大腸腺腫症には関連があるため注意が必要と考えられた。

11. 肝門部浸潤肝芽腫の1例

土居 崇, 宮内 勝敏, 渡部 祐司
 堀内 淳, 三次麻衣子, 河内 寛治
 (愛媛大学第二外科)
 田内 久道, 徳田 桐子, 石丸愛幸子
 石田也寸志, 貴田 嘉一
 (同 小児科)

1歳1ヵ月男児。7ヵ月健診で腹部腫瘤を指摘された。AFP 78170 ng/ml, 肝S5～S6一部S4に浸潤する石灰化を伴った腫瘤を認め, 肝芽腫と診断。肝門部で門脈を圧排しPRETEXT-IVと判断した。化学療法6コース施行した後, AFPが38 ng/mlまで低下し, 門脈への圧排が改善したため一部S4を含む肝右葉切除術を行った。肝門部への浸潤が術前化学療法により軽快し摘出可能となった。

12. 演題取り下げ

13. 腫瘍破裂で発症した Frantz 腫瘍の1例

諸富 嘉樹, 春本 研, 林 宏昭
 (大阪市立大学小児外科)

10歳の女児, 突然の腹痛で発症した。CTで膵

腫瘍の破裂と診断され紹介入院となった。Frantz 腫瘍(Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas)の破裂と考え緊急開腹した。膵体部の5×5cm大の腫瘍で, 核出できた。NSE高値だったが術後は正常化した。若年女性に好発のborderline 腫瘍で, 症候性に乏しく, 破裂の報告は少ない。

14. 術中迅速組織診にて悪性リンパ腫が疑われた Wilms 腫瘍の1例

三宅 孝典, 斎藤 博昭, 池口 正英
 (鳥取大学医学部附属病院第一外科)
 清水 法男
 (同 小児外科)
 堀向 健太
 (同 小児科)

症例は1歳1ヵ月の女児。母親が腹部の腫瘤に気づき当院に入院。腎芽腫の術前診断にて手術を施行したが迅速組織診にて悪性リンパ腫を強く疑われたためゴアテックスメンブレンを用いて腸管を覆い手術を終了した。術後の組織診断は腎芽腫で, 再手術にて腫瘍を摘出した。本症例は予後不良な退形成腎芽腫で術後に肺転移が出現したが, 化学療法により転移巣はすべて消失した。今後, 予後不良症例に対する有効な治療法の確立が望まれる。

15. Castleman 病と考えられた1例

山岡 裕明, 檜山 英三, 末田泰二郎
 (広島大学病院小児外科)
 溝口 洋子, 中村 和洋, 宮河真一郎
 (同 小児科)

症例: 6歳, 女児。主訴: 発熱。既往歴・家族歴に特記すべき事なし。現病歴: 入院8日前より38℃台の発熱が出現, 顔色不良も認め近医受診。白血球・血小板増多, 貧血, 高CRP血症認め当院入院。腹部CTで, 左後腹膜に4×3×4cm大の造影されない内部均一の腫瘤を認めた。摘出後, 速やかに解熱, CRP低下, 貧血の改善, IL-6は正常化。リンパ濾胞の過形成で悪性所見なく, 臨床症状と合わせCastleman病と診断。