

症 例

診断時根治術を施行した新生児肝芽腫の1例

伊崎 智子¹⁾, 木下 義晶¹⁾, 田尻 達郎¹⁾, 宗崎 良太¹⁾, 竜田 恭介¹⁾
東 真弓¹⁾, 西本 祐子¹⁾, 孝橋 賢一²⁾, 恒吉 正澄²⁾, 田口 智章¹⁾

要 旨

17 生日の女児。肝右葉から突出する 9 cm 大の腫瘤を認め、PRETEXT II の肝芽腫の術前診断で 27 生日に肝右葉切除術を施行した。術後は JPLT-2 (日本小児肝がんスタディグループ) に規定された投与量を減量して low CITA を施行し、明らかな副作用は認めず完了できた。全身状態を充分考慮した、診断時外科的根治術も有効かつ安全な治療法であると考えられる。

Key words : 肝芽腫, 新生児, 化学療法, 診断時根治術

はじめに

新生児期に発見される肝芽腫症例は 3.5% 程度と比較的稀である¹⁾。今回新生児期に発見され、一期的に腫瘍切除を行い、術後に化学療法を行い治癒せしめた症例を経験した。新生児期症例の治療法について文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：17 生日，女児

主訴：皮下出血斑，黄疸，腹部膨満

現病歴：妊娠歴に特記すべきことなし。妊娠 38 週 3 日，回旋異常のため吸引分娩にて出生。出生体重 3586g。出生時より，足底，右臍径部に皮下出血斑を認めた。2 生日より黄疸に対し光線療法を受けた。皮下出血斑が拡大傾向にあり，4 生日に前医へ紹介，腹部超音波検査にて直径 6 cm の hypoechoic lesion があり，保存的に加療されていた。超音波にて経過観察されていたが，AFP 高

値であり，血腫とされていた部分がモザイクパターンを示すようになり，造影 CT でも周辺が増強され内部は低吸収を示す腫瘤であったため肝芽腫が疑われ，当院へ紹介となった。

入院時現症：体重 3730g。右肋骨弓下に約 10cm の弾性硬な腫瘤を触知，可動性不良で，表面は不整であった。右臍径部に 3×5 cm の皮下出血斑を認めた。

入院時検査所見：白血球 19,820 / μ l，ヘモグロビン 7.8 g/dl，血小板 $56.7 \times 10^4 / \mu$ l，総蛋白 6.6 g/dl，アルブミン 4.3 g/dl，LDH 519 U/l，ALP 275 U/l， γ -GTP 192 U/l，総ビリルビン 9.5 mg/dl，直接ビリルビン 1.5mg/dl，AST 31 U/L，ALT 8 U/L，PT 9.9 秒 (コントロール 12.3 秒)，APTT 41.6 秒 (コントロール 34.7 秒)，フィブリノーゲン 194 mg /dl，AFP 318,009ng/ml，AFP-L3 分画 85.1%，PIVKA-II 383 mAU/ml，フェリチン 573.6 ng/ml，hCG 0.5mIU/ml 以下 MRI (20 生日)：肝右葉 S5，S6 より尾側へ突出する 9×7 cm 大の巨大な腫瘤を認める。内部は，T1，T2 とも延長し，中心部は出血を思わせる T1 短縮を伴っていた。他臓器への浸潤は認めなかつ

1) 九州大学大学院医学研究院小児外科

2) 九州大学大学院医学研究院形態機能病理

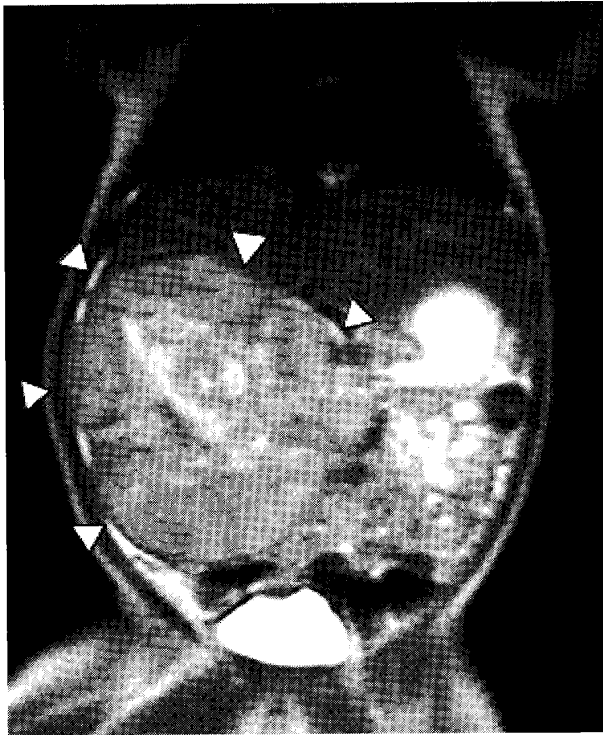


図1 MRI画像
肝右葉から尾側に突出した9×7cm大の腫瘤(△)あり、
腫瘤内部には出血したと思われるT1短縮を認める。

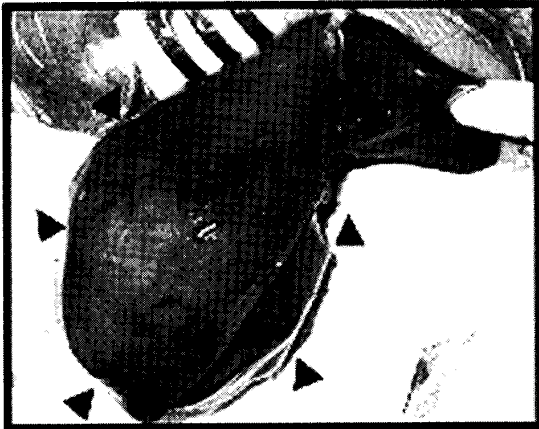


図2 手術所見
腫瘍(▲)は肝右葉から尾側に突出するように発育しており、
被膜の破綻はみられなかった。

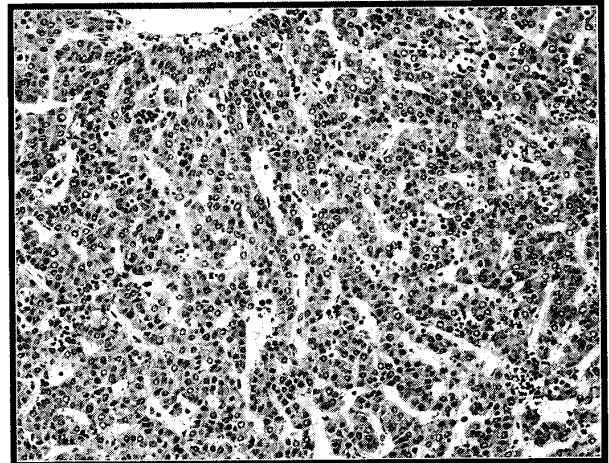


図3 組織所見
腫瘍細胞は正常肝に似た索状配列を呈しており高分
化型肝芽腫の所見である。

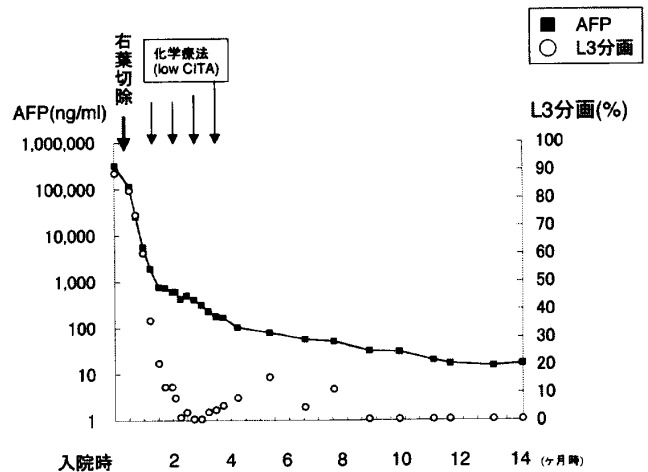


図4 治療経過
low CITA(day1; CDDP: 40mg/m²/day, day2; THP-
ADR: 30mg/m²/day)は各々30, 30, 40, 50%doseとした。

ように腫瘍は存在した。肝被膜を破り露出している所見はなく、周囲臓器への浸潤も認めず型どおりに肝右葉切除術を施行した(図2)。術中出血量は400g、手術時間は3時間16分であった。術中に右上葉無気肺を生じたため術翌日抜管としたが、全身状態は安定しており、肝機能も術後5日目には正常化した。経口摂取も術後3日目から再開できた。

病理組織診断は高分化型肝芽腫であった(図3)。

術後経過：術後化学療法としてlow CITA (Day1; シスプラチン(以下CDDPと略す): 40mg/m²/day,

た。(図1)

以上より肝芽腫(PRETEXT II)が最も考えられた。DICなどの徴候なく、全身状態は比較的良好であり、比較的安全に肝切除可能と判断し、手術にて一期的に切除可能であると判断し、手術を先行させることとした。

手術所見(27生日): 肝右葉から尾側に突出する

表1 新生児肝芽腫本邦報告例のまとめ (渡邊²⁾を改変)

No.	日齢	性	在胎週数 (w)	出生体重 (g)	症状	病期	組織	術前補助療法	手術	術後補助療法	予後	文献
1	0	*	*	*	*	*	*	*	なし	*	死亡	5)
2	22	F	42	*	腹部膨満, 肝腫大	*	*	なし	あり	なし	生存	6)
3	2	F	*	*	*	*	*	なし	あり	なし	生存	7)
4	3	F	*	*	腹部膨満, 黄疸	Ⅲ	高分化型	*	あり	*	死亡	8)
5	0	M	38	3,200	腹部膨満, チアノーゼ	I	高分化型	なし	あり	なし	生存	9)
6	23	F	40	3,298	腹部腫瘍	*	低分化型	ADR VCR	なし	*	死亡	10)
7	0	M	38	3,580	腹部腫瘍	Ⅱ	高・低分化型	なし	あり	なし	死亡	11)
8	0	F	38	3,450	腹部膨満	Ⅳ	低分化型	動注, 静注, 放射線	あり	放射線, 化学療法	死亡	11)
9	9	F	39	2,960	黄疸	Ⅱ	高分化型	なし	あり	化学療法	生存	11)
10	3	M	*	3,600	腹部膨満, 呼吸促進	Ⅲ	高分化型	なし	なし	*	死亡	12)
11	13	F	*	2,500	黄疸, 腹部腫瘍	Ⅱ	高分化型	なし	あり	なし	生存	12)
12	2	F	39	2,724	腹部膨満, 黄疸	ⅢA	高分化型	なし	あり	なし	生存	1)
13	25	F	*	*	腹部膨満, 肝腫大	*	低分化型	ADR, VCR, 5FU 動注	あり	ADR, CDDP, VP16	生存	13)
14	9	M	*	3,050	腹部膨満, 黄疸	*	低分化型	なし	あり	なし	死亡	14)
15	0	F	42	3,060	腹部膨満	I	高分化型	なし	あり	なし	生存	15)
16	0	F	35	3,701	Beckwith-Wiedemann 症候群	I	高分化型	なし	あり	VCR, CPM, THP, 5FU	生存	16)
17	24	M	37	*	貧血, 高ビリルビン血症	ⅢA	高分化型	JPLT91B2×4	あり	(CDDP+THP-ADR)×4	生存	17)
18	0	M	41	2,756	腹部膨満	*	高・低分化型	なし	あり	なし	生存	18)
19	4	M	*	*	腹部膨満, 胆汁性嘔吐	*	高分化型	(CDDP+THP-ADR)×4	あり	(CDDP+THP-ADR)×2	生存	19)
20	2	F	38	2,245	嘔吐, 腹部腫瘍	I	高分化型	なし	あり	なし	生存	20)
21	10	M	40	3,690	腹部腫瘍	ⅢA	*	TACE	あり	*	不明	21)
22	0	M	38	2,834	腹部腫瘍, 胎児診断	ⅢA	高分化型	なし	あり	なし	生存	4)
23	4	M	37	2,250	腹部膨満, 呼吸促進, 破裂	*	*	なし	あり	JPLT91A2×4	生存	22)
24	0	M	38	3,146	腹部膨満	Ⅱ	高分化型	(CBDCA+THP-ADR)×1	あり	CBDCA+THP-ADR×5 (通常の1/3~1/4)	生存	23)
25	0	M	37	1,918	肝腫大	I	高分化型	なし	あり	CDDP+THP-ADR	生存	24)
26	6	M	36	2,332	腹部腫瘍	*	低分化型	(CDDP+THP-ADR)×2	あり	あり	生存	25)
27	10	M	38	3,324	胎児診断	ⅢA	低分化型	JPLT91B2×3 (50%, 50%, 75%)	あり	JPLT91B2×1(75%) newA1(50%, 75%)	生存	3)
28	17	F	38	3,586	腹部腫瘍, 黄疸, 貧血	Ⅱ	高分化型	なし	あり	low CITA×4 (30%, 30%, 40%, 50%)	生存	自験例

*は記載なし

Day2; THP- アドリアマイシン (以下 THP-ADR と略す): 30mg/m²/day) を減量して4回 (30% 量, 30% 量, 40% 量, 50% 量) 施行し, 治療を終了した. 明らかな副作用はなく, AFP 及び L3 分画も順調に低下した (図 4). 術後1年を経過しているが再発を認めていない.

考 察

肝芽腫は小児期における肝臓に発生する悪性腫瘍として最も頻度が高いが, 新生児期の発見例は3.5%程度と稀である¹⁾. 本邦では2003年に渡邊²⁾が, 2006年に春本ら³⁾が新生児肝芽腫または先天性肝芽腫症例として集計し報告している. 今回自験例を含めた28症例について検討した (表 1). 多くは腹部腫瘍を主訴とし, 胎児診断例は春本ら³⁾と山本ら⁴⁾の2例のみであった. 出生体重は平均3009 ± 530 g, 在胎週数も37週から41週が半数を占めており, 成熟児, 満期産として出生する患児が多かった. 病期は検索し得た18例ではI期からIII期までが各5例 (28%), 5例 (28%), 7例 (39%) ずつあり, 遠隔転移例は1例であった. JPLT-2 の中間報告では, 遠隔転移症例が解析された83症例中18人報告され約1/4をしめることに比較すると²⁶⁾, 新生児では遠隔転移例が少ないと言える. 病理所見は, 高分化型が15例と65%を占めた.

肝芽腫の治療においては腫瘍の完全摘出が重要である. 摘出不能例であっても術前化学療法によって摘出可能となることが明らかになってきており, 初回手術時に生検を選択するか, 摘出を選択するかは議論のあるところである²⁷⁾. 本邦において新生児期に術前化学療法なしで腫瘍切除した群では17症例中15症例で生存していた. 報告例における術前の全身状態が明らかでないため, どのような判断で術前化学療法と手術の選択をしたのか詳細は不明であるが, 術前, 術後の化学療法は各々9例 (35%), 12例 (52%) に施行されている (表 1). プロトコール名の記載はないものの CDDP と THP-ADR を用いた治療が行われている症例が多かった. また, 術前後の化学療法を施行せずに外科的切除のみで再発を認めていない症

例^{1) 4) 6) 7) 9) 12) 15) 18) 20)} も9例報告されている. 予後に関しては, 短期間の観察期間の症例が多いため一概には言えないが, 外科的に切除できた24症例において死亡症例は3例あり, その原因は肺浮腫, 肺転移, 核黄疸, 誤嚥であった. 術前精査中に腫瘍破裂した症例²²⁾ や, 待機中に状態が悪化し死亡した症例¹²⁾ も報告されているが, 摘出例における周術期の死亡例は肺浮腫の1例¹⁾ のみであり, 腫瘍の完全摘出が可能で, 周術期管理が良好であれば, 予後は良好である. 海外報告例では Schweinitz の Review では詳細は不明なものの, 新生児肝芽腫症例6例中, 4例が primary resection を受け tumor free であると記載しており²⁸⁾, Sirota らは腫瘍破裂で2生日に腫瘍切除し, 術後経過良好であった症例を報告している²⁹⁾. また, 新生児期を含め生後3か月以内の肝腫瘍症例26例にて, 肝芽腫4例を含め13例が肝切除を受け, Kasabach-Merrit 症候群を呈した血管内皮腫症例が術死しているが, 他は経過良好であった³⁰⁾. 肝切除後の死因としてはベースにある凝固異常, 出血, 心不全が重要な因子であると考えられ, 新生児期でも循環動態が安定しており, 凝固異常がなければ肝切除は治療手段として有効と考える.

JPLT-2 では乳児では月齢に合わせて薬剤投与量を減量し, 5生月以下の症例では30%量に減量するよう勧告されている. 我々もこれに従い薬剤量を決定したが, 明らかな副作用は認めなかった. 藤野らは25~33%量を投与しており, 軽度の心機能低下以外の副作用が無かったことを報告している²³⁾. また, 仲田ら²⁵⁾は, JPLT-2 のプロトコールを用いているが15%から20%と減量して投与し, 副作用なく腫瘍縮小を得, 腫瘍摘出を可能にしたと報告しており, 新生児症例でも有効と考えられる.

新生児期の肝芽腫は稀であることから, 診断の困難さが問題となる. 肝血管内皮腫との鑑別が困難であった症例²¹⁾ も報告されているが, 本症例では, AFP が高値であり, 肝芽腫を強く疑わせる所見であった. 本症例では AFP-L3 分画が高く, 今後肝芽腫のマーカーとしての有用性が期待される.

おわりに

新生児期に発症した肝芽腫の1例を経験した。自験例はPRETEXT IIであったが一期的に根治術を先行し術後化学療法を減量して施行し、副作用無く完了できた。全身状態を充分考慮した診断時根治術も有効かつ安全な治療法であると考えられる。

文 献

- 1) Honzumi M, et al.: Hepatoblastoma in neonates. *Jpn J Surg*, 20: 331-334, 1990
- 2) 渡邊健一郎: 新生児の肝芽腫. *小児外科*, 35: 569-574, 2003
- 3) 春本 研, 他: 胎児超音波で発見された先天性肝芽腫の1例. *日小外会誌*, 42: 45-49, 2006
- 4) 山本雅樹, 他: 6年の寛解後に2回目の再発を来した胎児期発症肝芽腫の1例. *小児がん*, 38: 546-548, 2001
- 5) 丸山寅己, 田中邦輔: 新生児肝悪性腫瘍の2例. *日小外会誌*, 5: 169, 1968
- 6) 永原 進, 他: 新生児に発生せる Hepatoblastoma の1例. *日小外会誌*, 8: 346, 1972
- 7) 大熊晟夫, 他: 乳幼児肝右葉全切除の3経験例. *日小外会誌*, 11: 565, 1975
- 8) 川口広樹, 他: 新生児肝腫瘍の1例. *日小外会誌*, 13: 998-999, 1975
- 9) 磯谷正敏, 他: 生後3日目に肝切除を行った肝芽腫の1例. *日小外会誌*, 17: 614, 1981
- 10) 須田秀利, 他: Congenital hepatoblastoma の1例. 昭和59年度小児悪性腫瘍研究会記録・小児肝腫瘍の基礎と臨床, 68. 1985
- 11) 藤原利男, 他: 先天性肝芽腫の1例. *日小外会誌*, 24: 467, 1988
- 12) 大川由美, 他: いわゆる先天性肝芽腫の2例. *北海道外科雑誌*, 35: 14-17, 1990
- 13) 義岡孝子, 他: 肝芽腫の1例. *小児がん*, 27: 565, 1990
- 14) 大沼直躬, 他: 悪性腫瘍-新生児期の診断計画と検査の選択. *小児外科*, 23: 69-75, 1991
- 15) 寺倉宏嗣, 他: 肝切除を行った新生児肝芽腫の1例. *埼玉県医学会雑誌*, 26: 738-740, 1992
- 16) 高橋 敦, 他: 肝芽腫を合併した Beckwith-Wiedemann 症候群の1新生児例. *小児がん*, 30: 465, 1993
- 17) 田中芳明, 他: 小児肝癌プロトコール治療により完全摘出できた新生児肝芽腫の1例. *小児がん*, 30: 465, 1993
- 18) 江並朝猛, 他: 新生児肝芽腫の1例. *小児がん*, 32: 309, 1995
- 19) 知名耕一郎, 他: 先天性肝芽腫の1例. *小児がん*, 33: 418, 1996
- 20) 河崎正裕, 他: 新生児肝芽腫の1例. *小児がん*, 36: 317-318, 1999
- 21) 池田信二, 他: 肝・胆道疾患. *臨婦産* 54: 274-280, 2000
- 22) 高田晃平, 他: 腫瘍破裂をきたした新生児肝芽腫の一例. *小児がん*, 39: 414, 2002
- 23) 藤野寿典, 他: 拡大右葉切除術及び術後化学療法で寛解を得ている先天性肝芽腫の1例. *小児がん*, 40: 214-218, 2003
- 24) 秋吉健介, 他: 肝血管内皮腫との鑑別を要した先天性肝芽腫の1例. *日小会誌*, 107: 814, 2003
- 25) 仲田惣一, 他: 新生児肝芽腫の一例. *小児外科*, 39: 332-336, 2005
- 26) 松永正訓, 他: 肝芽腫の集学的治療における外科療法役割. *小児がん*, 41: 205-210. 2004
- 27) Piotr Czauderna, et al: Surgical treatment of hepatoblastoma in children. *Pediatr Radiol*, 36: 187-191, 2006
- 28) Schweinitz D: Neonatal liver tumours. *Semin Neonatol*. 8: 403-410. 2003
- 29) Sirota L, et al.: Hemoperitoneum as the presenting sign of hepatoblastoma in a newborn. *Pediatr Surg Int*. 7: 131-133. 1992
- 30) Schweinitz D, et al. Liver Tumors in Neonates and Very Young Infants: Diagnostic Pitfalls and Therapeutic Problems. *Eur J Pediatr Surg*. 5: 72-76. 1995

A case of a neonatal hepatoblastoma treated by primary radical operation

Tomoko IZAKI ¹⁾, Yoshiaki KINOSHITA ¹⁾, Tatsuro TAJIRI ¹⁾, Ryota SOUZAKI ¹⁾
Kyosuke TATSUTA ¹⁾, Mayumi HIGASHI ¹⁾, Yuko NISHIMOTO ¹⁾
Kenichi KOUHASHI ²⁾, Masazumi TSUNEYOSHI ²⁾, Tomoaki TAGUCHI ¹⁾

1) *Department of Pediatric Surgery, Kyushu University School of Medicine*

2) *Department of Anatomic Pathology, Kyushu University School of Medicine*

We treated a 17-days-old girl with hepatic mass of 9cm in size protruded from right hepatic lobe, which was preoperatively diagnosed a hepatoblastoma categorized as PRETEXT II. She underwent right lobe hepatectomy at 27-days-old. Postoperative chemotherapy with a modified regimen, low CITA, in which dosage was reduced following the JPLT-2 protocol, was prescribed without any obvious side effects. Primary resection under appropriate condition is an alternative treatment, which is safe and effective.

Key words : Hepatoblastoma, neonate, chemotherapy, primary resection

青山 興司

(国立病院機構岡山医療センター 小児外科)

秋山 卓士

(広島市民病院 小児外科)

症例は8か月男児。近医で下腹部腫瘤を指摘され、CTで石灰化を有する骨盤内腫瘤を認め紹介となった。腫瘍は膀胱頸部に強固に癒着していたが肉眼的には完全摘出できた。迅速組織診では横紋筋肉腫、最終病理診断は横紋筋肉腫によく分化した神経節細胞が散見され、malignant ectomesenchymomaであった。VAC12クール+RT Total 41.4Gy 施行しシンチ、CTで再発および転移はなく寛解状態で治癒終了。現在、神経因性膀胱にて自己導尿中であるが経過良好である。

12. 副腎皮質癌の2例

高橋 雄介, 久守 孝司

(島根大学医学部付属病院 小児外科)

吉川 陽子, 竹谷 健, 金井 理恵

(同 小児科)

症例1: 12歳男児。発熱、倦怠感を主訴。肝臓に10cm, 右副腎に6.5cmの腫瘤あり。肝生検の結果肝細胞癌の術前診断で肝右葉切除, 右副腎腫瘍切除施行。組織診断は右副腎皮質癌, 肝転移合併。術後3年間再発なく生存している。

症例2: 4歳女児。思春期早発症の主訴。テストステロン高値, 左後腹膜に5.5cmの腫瘤。腹腔鏡下後腹膜腫瘍切除施行。組織診断は左副腎皮質癌。術後3か月で再発, 集学的治療中である。

13. 術前化学療法が奏功し切除しえた巨大肝芽腫の1例

西山久美子, 中川 賀清, 中岡 達雄

矢野 常広, 植村 貞繁

(川崎医科大学 小児外科)

症例は3歳男児, 腹部腫瘤で発症。画像診断で肝両葉にわたる巨大な腫瘍を指摘。AFPが660,000ng/mlと上昇し, 生検にて肝芽腫と診断し, 日本小児肝癌スタディグループ(JPLT)治療プロトコールに則り, CITA2コース, CATA-L1コースを施行した。腫瘍の縮小を得た後, 肝拡大

左葉切除術にて腫瘍を全摘出した。その後CITA2コースを追加し, 現在AFPは正常範囲内となり経過観察を行っている。

14. 年長児にみられた肝芽腫PRETEXT IIIの1例

佐々木 潔

(高知医療センター 小児外科)

西山 律雄

(同 小児科)

志摩 泰生

(同 消化器外科)

症例は13歳の男児。腹部腫瘤を主訴に近医を受診後当院に紹介された。CTで肝右葉前区域と肝左葉にまたがる16×12cm大の腫瘍が存在した。針生検で高分化型肝芽腫と診断。JPLT-2の化学療法コース3-1に従い, CITAを4クール施行後, 肝拡大左葉切除術を施行した。腫瘍本体の一部と被膜外の腫瘍結節がviableだった。ミクロの所見では, いわゆるlight and dark patternを呈していた。術後CITAを2クール後, therapy offとした。現在治療終了後14か月したが, 再発なく経過は良好である。

15. Beckwith-Wiedemann 症候群に発症した肝芽腫の1例

山岡 裕明, 檜山 英三, 鬼武 美幸

(広島大学病院 小児外科)

小野 厚, 佐藤 貴, 西村真一郎

小林 正夫, 末田泰二郎

(同 小児科)

5か月女児。在胎30週0日, 体重1,202g, 母親子宮筋腫のため切迫流産傾向があったため緊急帝王切開にて出生。健康診断にて腹部膨隆認め, AFP 837,305ng/dlと高値を示し, 造影CTで肝芽腫が疑われ当院紹介。PRETEXT IIIと診断。化学療法後, 拡大肝右葉切除術施行し経過良好。巨舌, 右下肢肥大もありBeckwith-Wiedemann症候群に発症した肝芽腫と考えられた。

16. 胎児診断された副腎嚢胞性腫瘍

日高登志子, 宮内 勝敏, 角岡 信男

(国立病院機構香川小児病院 小児外科)

症例は1歳男児で主訴は左側頭部腫脹。生後8か月、CT, MRI検査で側頭骨に腫瘍を認め生検で神経芽腫と診断された。さらに、右後縦隔、大動脈周囲リンパ節、肝、骨髄、胸椎にも腫瘍を認めた。縦隔が原発と推測され、stage IV神経芽腫として、CPM, VCR, THP-ADR, CDDPによる化学療法を7クール施行した。その後、大動脈周囲以外の腫瘍は消失した。大動脈周囲のリンパ節郭清術を施行し6か月が経過するが再発の徴候は認めていない。

22. 初発後5年を経過して再発した神経芽細胞腫 IV S (続報)

吉田 篤史, 渡辺 泰宏, 野田 卓男
尾山 貴徳
(香川大学医学部 小児外科)
伊藤 進, 今井 正, 西庄 佐恵
(同 小児科)

症例は生後5か月に発症した左副腎原発の神経芽細胞腫IV Sの男児である。原発巣摘除後に「1歳未満で発見された神経芽腫治療プロトコール」を施行しtherapy off後9か月で完全寛解となった。5歳6か月でVMA, HVAの上昇があり、精査にて肝右葉に再発を認めたため、Regimen 98A3さらにPBSCT施行し、残存する肝腫瘍を摘出した。術中に摘出したリンパ節は腫瘍細胞で占められていた。

第29回近畿小児がん研究会

日時：2007年3月3日(土)
場所：関西医科大学附属枚方病院13階講堂
(大阪府枚方市)
会長：濱田 吉則(関西医科大学小児外科)

1. 1か月健診をきっかけに発見された乳児肝芽腫の1例

山中 宏晃, 米田 光宏, 大植 孝治
佐々木隆士, 奈良 啓悟, 田中 夏美

谷 岳人, 福澤 正洋
(大阪大学医学部附属病院 小児外科)
楠木 重範, 滝沢 祥子, 太田 秀明
(同 小児科)

【症例】1か月男児。

【現病歴】39w0d, 3,088gにて出生。1か月健診にて黄疸、肝腫大を指摘され近医受診。AFP高値、腹部超音波検査にて肝腫瘍を認めた為、精査加療目的に当科紹介入院となった。

【検査所見】AST:179 U/L, ALT:30 U/L, T-bil:22.2mg/dl, D-bil:1.3mg/dl, AFP:182,490ng/ml
【腹部造影CT】左葉内側域～右葉前区域に8.4×6.0cmの腫瘍を認めた。

【治療経過】開腹腫瘍生検を施行し、poorly differentiated hepatoblastomaと診断した。本邦分類C1N0V1M0T2 stage II, SIOPEL PRETEXT IIIと判断し、JPLTプロトコールCITAに従って術前化学療法を開始した。なお1か月の乳児であるため薬剤投与量は約30%に減量し、また肝機能異常を認めた為、1コース目のみTHP-ADRの投与を中止した。2コース終了後、腫瘍径は6×5cmと縮小し、AFPも40,400ng/mlと低下したため生後3か月時に肝垂区域切除(S4下1/2+S5)を施行した。腫瘍はS4の下半分とS5を占拠していたが、腫瘍に沿って切離することで全摘出できた。術後8日目にAFPは2,077ng/mlまで低下、その後胆汁瘻を併発するも順調に回復し、術後34日より術後化学療法としてCITA2コース(30%減量)を投与した。AFPは術後化学療法1コース終了後755ng/ml(L3分画15.8%)、2コース終了後の現在(生後5か月)、381ng/mlと低下傾向を認めるものの月齢相当ではやや高値である。なお、CT上残肝および肺野に明かな腫瘍影を認めていない。

【まとめ】生後1か月時に黄疸と肝腫大をきっかけに発見された肝芽腫症例を経験した。乳児期早期、肝機能異常をもつ症例の治療方針について検討を加え報告する。

2. 食道閉鎖症を合併した肝芽腫の1例

宮地 充, 土屋 邦彦, 家原 知子

細井 創, 杉本 徹
(京都府立医科大学小児科)

津田 知樹, 木村 修, 出口 英一
岩井 直躬
(同 小児外科)

【症例】1歳10か月女児

【既往歴】在胎28週1日, 体重952gで双胎の第2子として出生。食道閉鎖症Gross C型と診断され, 当院小児外科にて1歳2か月時に食道食道吻合術を施行された。吻合部の狭窄のため胃瘻より経管栄養を行っている。

【現病歴】1歳10か月時に不明熱の精査のため施行された腹部CTにて肝外側区域, 前区域, 後区域に腫瘍を指摘された。開腹腫瘍生検にて肝芽腫PRETEXT IIIと診断され, 化学療法目的に小児科へ転科。

【現症】身長77cm, 体重8.2kg, 胸部異常所見なし, 肝5横指触知, 辺縁不整。

【転科時検査】WBC 10,300 / μ l, Hb 10.8 g/dl, Plt 80.8×10^4 / μ l, LDH 264 IU/l, AST 37 IU/l, ALT 18 IU/l, T-bil 0.10 mg/dl, CRP 0.63 mg/dl, AFP 4,515 ng/ml, 胸部CTで肺転移を認めない。

【経過】JPLT-2プロトコールに従ったが, 誤嚥性肺炎, 低栄養, MRSA・緑膿菌保菌のリスクを考慮し, CITA療法を減量して施行した。術前化学療法として, 50%, 50%, 78%, 100%量で4クルールの治療を施行した。4クール目に重症感染症を併発したが抗生剤投与にて改善した。画像検査にて腫瘍の縮小を確認し, 外科的切除を行った。切除標本で顕微鏡学的遺残を認め, 術後4クルールのCITA療法を予定した。75%量で治療を再開したが重症感染症を併発したため, 残りの3クールは50%量での治療を行った。治療終了時, 画像上, 再発の所見は認めず, AFPは正常域である。

【考察】本症例は食道閉鎖症を合併し, 治療関連毒性を生じやすい状態であったが, 肝芽腫の治療を完遂し, 寛解を維持している。先天奇形, 染色体異常を伴う肝芽腫症例の治療について文献的考察を交えて報告する。

3. 初診時腹腔内播種をきたしていた肝芽腫症例

太田 依子, 野村 明孝, 奥野計寿人
馬場 典子, 加藤 博文, 多賀 崇
太田 茂, 竹内 義博
(滋賀医科大学小児科)
木村 暢佑, 廣田 常夫
(公立甲賀病院小児科)

肝芽腫は完全切除可能例では比較的に予後良好であるが, 切除不能の場合は一般に予後不良である。我々は切除不能の肝内転移および腹腔内播種, 小骨盤腔内への転移をともなう肝芽腫症例を経験したので報告する。

症例は入院時1歳2か月の男児, 在胎26週, 生下時体重764gの超低出生体重児として出生, 頭蓋内出血に伴う水頭症のためVPシャントが施行されていた。H17年4月に腹部膨満を主訴に近医を受診し腹部単純Xp上, 肝に石灰化像を認め当科紹介となった。AFP118,729ng/ml, 腹部MRIにて肝内に辺縁不明瞭な多結節性腫瘍, 小骨盤腔の転移性病変, 腹腔内播種がみられ, 肝芽腫と診断した。入院後CDDP, THP-ADRによる化学療法を開始し, 3クール終了時にはAFP28.7ng/mlまで低下し, 腫瘍も37%の縮小を認めていた。しかし, 治療中にClostridium difficile腸炎に罹患し, VODの併発を認めた。VCM, メトロニダゾールなどの投与により軽快した。その後, VCM, ポリミキシンを予防内服としICE療法に変更した。6クール施行するも, AFP値は100台~200台と下げ止まり, 腫瘍は縮小せず残存した。このためCPT-11療法を6クール施行。治療中AFPの一時的な低下を認めたが, 再び上昇傾向となったため中止した。AFP45.1ng/ml, 肝内および骨盤腔内残存腫瘍があり外科的治療は不可能で, かつ化学療法に伴う腎障害のため続行は困難であると考え, L-PAM, Tiotepaを前処置としH18年7月に自己末梢血幹細胞移植を行った。移植後経過は順調であり, VOD, 感染症などの合併症は認めなかった。

4. 新生児期に破裂し腹膜播種, 残肝再発した肝芽腫の1例

高田 晃平, 徳原 克治, 濱田 吉則
 (関西医科大学附属枚方病院 小児外科)
 中野 崇秀, 野田 幸弘, 河崎 裕英
 金子 一成
 (同 小児科)

新生児期に破裂し, 救命, 腫瘍切除を施行した後に, 腹膜播種と残肝再発を来して死亡した肝芽腫症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

〈症例〉1歳8か月の男児. 主訴は腹部膨満, 腹痛. 出生前診断なし. 出生直後に腹部膨満を指摘され, 当院 NICU に緊急搬送された. 肝腫瘍の診断で手術待機中の第4生日に腫瘍の破裂, 出血性ショックを来したため, 緊急に肝外側区域切除術にて腫瘍を全摘し止血した. 病理組織診断は Hepatoblastoma embryonal type で T3C3V0N0 M0, Stage III A, 切除断端に腫瘍は陰性であった. 全身状態が安定した後に JPLT 91A2 を半量で6クール施行した. 腫瘍の再発は認めず, 術前には 1,147,680ng/dl であった AFP 値も 264.8ng/dl と減少し, 生後6か月で退院した. 生後11か月以後, 外来通院が途切れていた. 1歳8か月時, 前日からの腹部膨満と腹痛を主訴に緊急入院をした. 著明な腹部膨隆と臍下に至る肝腫大を触知した. 腹部 CT 検査にて肝脾腫および腹水を認め, 肝はほとんどが腫瘍で占められていた. 血液検査にて Hb 10.5 g/dl の貧血, 肝逸脱酵素の上昇, 低蛋白血症を認めたが, 止血凝固系の異常は認めなかった. 血清 AFP 値は 5,800ng/dl であった. 肝芽腫再発の診断で化学療法を計画したが, 第7病日, 顔色不良と腹部膨満の増悪を認め, Hb 6.6 g/dl と貧血は進行し, 腹腔穿刺で血性腹水を認めた. 緊急動脈造影検査で脾臓腹側の腹膜播種巣の破裂・腹腔出血を確認して塞栓療法を施行したが, 第8病日死亡した.

〈考察〉われわれが文献的に検索しえた限り本邦の小児破裂肝芽腫は自験例を含め 19 例で, 14 例が救命されていた. しかし, その後の再発, 予後に関する情報は記載されていない. 自験例は肝再発以外に腹膜播種再発を認め, 破裂肝芽腫の予後を考える上で貴重な症例であった.

5. 肝細胞癌を発症した小児HBVキャリアの1例

矢内 友子, 森 健, 光田 好寛
 今西 宏之, 荻野 芽子, 早川 晶
 竹島 泰弘, 松尾 雅文
 (神戸大学大学院医学系研究科 小児科)

前田 耕作
 (同 第二外科)

[症例] 9歳男児. 母体 HBeAg 陽性. 生下時の母子感染防止策 (HBIG + ワクチン) にも関わらず, HBV キャリアとなり経過観察されていた. 咳嗽と腹痛, 右側腹部の腫瘤を認めたため近医を受診し, 腹部エコーにて肝腫瘍を認め当院紹介入院となった. 入院時血液検査では WBC 6800/ μ l, Hb 18.8g/dl, Plt 19.4×10^4 / μ l, AFP 148844ng/ml, PIVKA-II 1980mAU/ml, GOT 151IU/l, GPT 59IU/l, LDH 258IU/l, TB 1.0mg/dl, HBsAg 陽性, HBsAb 陰性, HBeAg 陰性, HBeAb 陽性, HBV-DNA <2.6 Log コピー/ml であった. エリスロポエチンは 66.3mIU/l だった. HBV は遺伝子型 C であり, コアプロモーター領域の変異は認めなかったが, プレコア領域に nt1896A の変異を認めた. CT では肝右葉をしめる肝腫瘍と両葉への肝内転移, 門脈腫瘍塞栓, 多発性肺転移を認めた. 生検の結果, 肝硬変を伴わない中分化型肝細胞癌と診断し, JPLT-02 に則り CITA を開始した. 1コース終了後の AFP 39326ng/ml, PIVKA-II 1017mAU/ml であり, 原発巣, 転移巣ともに縮小傾向である. ラミブジン内服を行っており, 肝機能の悪化は認めていない.

[考察] 小児の肝細胞癌はしばしば HBV や代謝性肝疾患などに合併し, 小児悪性肝腫瘍の 0.8-2.5% を占める. 本症例は HBV キャリアであり, 持続的 HBV 感染を背景に肝細胞癌を発症したと考えられた. また, 肝細胞癌の腫瘍随伴症候群として赤血球増加症を伴っていた. 腫瘍随伴症候群を伴う肝細胞癌は腫瘍量が多く予後不良と考えられている. 小児の肝細胞癌において, 腫瘍切除不可能な症例は予後不良であり, さらなる化学療法の効果が期待される.

症 例

術前超大量化学療法を行った PRETEXT IV 乳児肝芽腫 2 症例の検討

武藤 充, 広部 誠一, 東間 未来, 小森 広嗣, 奥村 健児, 金子 隆*)
 米山 浩志*), 杉田 真弓*), 福岡 講平*), 森川 征彦**), 鎌形正一郎, 林 隼

要 旨

CITA・ITEC が無効な乳児肝芽腫 (PRETEXT IV) 2 例を経験した。自家骨髄移植と併用し, 超大量化学療法を試行した。Hi-MEC は奏効せず, Hi-MT で腫瘍の完全切除が可能であった。JPLT-2 プロトコルを遵守し, 術前超大量化学療法を導入した報告例として本邦初である。薬剤抵抗性で原発巣切除が不能な症例に Hi-MT は適正と思われた。自験例をふまえ, 切除予困難な乳児肝芽腫の治療戦略を検討する。

Key words : 乳児肝芽腫, 切除不能肝腫瘍, 超大量化学療法, 術前化学療法, PRETEXT IV

はじめに

PRETEXT IV 症例のうち CITA 後に切除可能となるのは約半数で, 原発巣完全切除率は 33% に留まる¹⁾。いかに腫瘍をコントロールし完全切除に導くか, 試行錯誤が行われている。

われわれは, 「小児肝癌に対する JPLT-2 プロトコル」(以下プロトコル) に定められた化学療法が無効であった PRETEXT IV 乳児肝芽腫 2 例を経験し, 超大量化学療法 (以下 High-dose chemotherapy: HDC) を術前に試行した。文献考察をふまえ, 治療の問題点を検討する。

症 例

症例 1 : 11 か月男児。腫瘍は肝内側区・外側区・肝門部・前区域を占め (図 1 a), AFP は 168 万 ng/ml であった。両側肺に多数の転移巣を伴う低分化型肝芽腫, stage IV (T4, C1, N0, V0, M1) であった。心機能, 腎機能は正常であった。

経過 : CITA2 クール後, AFP は 11300 ng/ml へ

著減したが腫瘍縮小率は 36% であった。CITA 2 クールを追加したが効果は不十分であり, ITEC へ変更し 2 クール行った。肺転移巣は消失せず, 肝静脈流入部近傍では増大傾向がみられた (図 1 b)。生後 1 歳 5 か月, プロトコルに従い Hi-MEC を試行し自家骨髄移植を行った。AFP は 617 ng/ml と依然高値であり, 肝静脈根部の状況は改善せず摘出困難であった (図 1 c)。骨髄抑制中に AFP が 1540 ng/ml へ上昇し, 腫瘍の制御をねらい CATA-L を 2 回試行した。治療開始から 10 か月, 腫瘍の縮小と肺転移巣の消失がみられた。後区域のみを残した 3 区域切除を行ったが, 門脈右枝近傍で腫瘍被膜を損傷し, 追加切除と 12 Gy の術中照射を行った。術後 2 か月, AFP は 16600 ng/ml へ上昇し, 肝内に 2 か所の再発巣が出現した。生体肝移植の準備をすすめ, 全身状態が回復するまでマイクロ波を用いた局所焼灼術を姑息的に繰り返した。しかし, 術後 9 か月で腫瘍死した。

症例 2 : 4 か月男児。黄疸 (T-bil 2.4 mg/dl) と高コレステロール血症 (482 mg/dl) をみとめた。腫瘍は肝内側区・外側区・肝門部を占め (図 2 a),

都立清瀬小児病院外科, *) 血液腫瘍科, **) 病理部

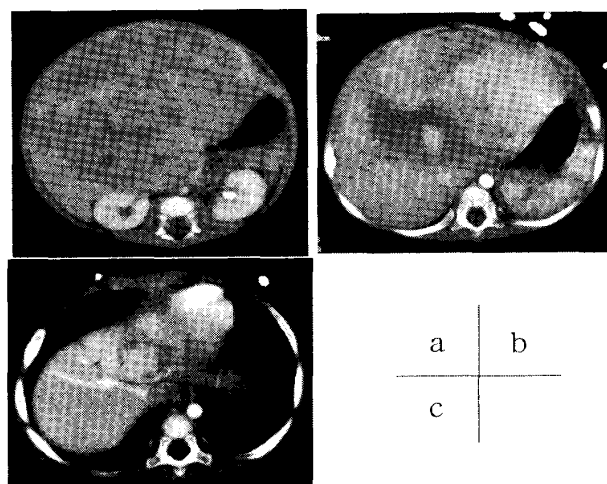
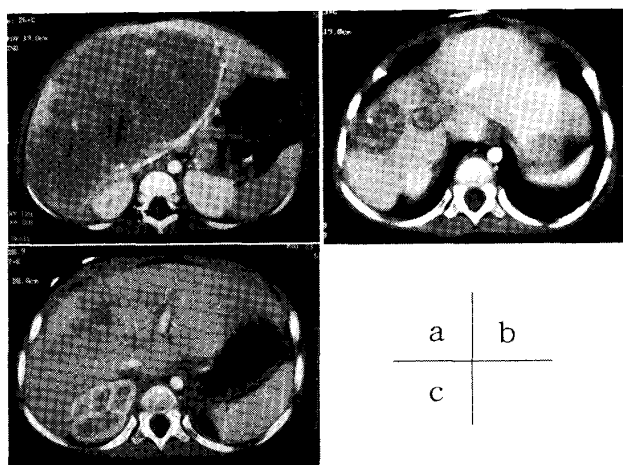


図 1 (症例 1)

- a = 入院時 CT. 腫瘍は、内側区・外側区・肝門部・前区域を占拠している.
- b = ITEC 終了後 CT. 肝静脈根部と腫瘍境界は不明瞭で、定型的肝切除による腫瘍摘出は困難である.
- c = 術前 HDC 後 CT. 腫瘍 volume の著変はみられず、門脈右枝と腫瘍境界が一部不明瞭である.

図 2 (症例 2)

- a = 入院時 CT. 腫瘍は、内側区・外側区・肝門部を占拠している.
- b = ITEC 終了後 CT. 肝静脈根部と腫瘍境界は不明瞭である.
- c = 術前 HDC 後 CT. 腫瘍は中肝静脈に接していたが、右肝静脈との境界は明瞭である.

AFP は 140 万 ng/ml であった. 遠隔転移はなく, stage III B (T4, C0, N0, V0, M0) の低分化肝芽腫であった. 心機能・腎機能は正常であった.

経過: プロトコールに従い CITA 30% 当量を 2クール行った. AFP は 22 万 ng/ml と依然高値で, 腫瘍縮小率は 21% であった. ITEC へ変更し, 50%・60% 当量で計 2クール行った. AFP は 29 万 ng/ml と微増し, 腫瘍縮小率は 10% に留まった (図 2 b). 生後 9 か月, 生体肝移植の準備を進めた上で, Hi-MT を試行し自家骨髄移植を行った. AFP は 2.6 万と 90% 以上の減少をみとめ, 53% の腫瘍縮小率を得た (図 2 c). 治療開始から 7 か月, 拡大肝左葉切除を行い顕微鏡的完全切除を果たした. CITA 100% 当量を 2クール行い, 治療を終了した. 術後 10 か月の現在, 再発徴候はみられていない.

考 察

JPLT-2 プロトコール開始以降, 当院では 7 例の乳児肝芽腫症例を経験している. うち 2 例が PRETEXT IV で, いずれも術前化学療法は奏効しなかった. プロトコール内容に関し自験例が示唆する問題点として, 次の 3 点を考える. (1)ITEC

に反応不良な原発巣切除不能症例に対する HDC レジメンは適当か. (2)術前 HDC が奏効しない場合の治療方針はどうするのか. (3)乳児症例に対する抗がん剤投与量は適正か. 個々について検討を加える.

(1)本邦で術前に HDC を施行した肝芽腫報告例は, 検索し得た限り草深ら²⁾の 1 歳 9 か月男児の 1 例のみである. 乳児期に術前 HDC が試行された報告例はなく, 症例 2 が本邦初の報告となる. したがって, その適応・方法・治療効果については未だ不明な点が多く, 導入の判断にエビデンスはない. 短期間に抗癌剤の dose intensity を強めることで治療効果を期待している.

症例 1 は, 6 クールの化学療法後も手術不能であり, プロトコールに従い治療抵抗例として Hi-MEC を試行したが, 原発巣完全切除には至らなかった. ITEC が奏効しなかった理由として Etoposide・Carboplatin への薬剤抵抗性を考えると, 続く HDC では Hi-MEC 3 剤のうち Melpharan 1 剤にしか積極的な抗腫瘍効果は望めなかったといえる. 症例 2 は, 症例 1 の経験から Hi-MT を選択した. 結果として, HDC は奏効し顕微鏡的完全切除が得られた.

自験2症例の如く、ITEC治療効果が乏しく、薬剤抵抗性が背景に考えられる場合にはHDCレジメンを慎重に判断する必要がある。腫瘍進展形態、薬剤に対する生体反応が異なるため、両症例の単純な比較を論拠とすることは難しいが、作用機序の異なるMelpharanとthio-TEPA2剤に効果を期待し、Hi-MTをfirst choiceとする方が望ましいと考える。尚、HDCレジメンはプロトコル量を遵守した。副作用は、症例1に出血性膀胱炎がみられ、膀胱瘻を造設し膀胱洗浄を行った。症例2には特に副作用の発現はみられなかった。2次がんや不妊等、長期的な副作用について、今後十分な経過観察が必要である。

(2)術前HDCが奏効しない場合には、集学的治療オプションとしてTACE・局所凝固壊死療法・焼灼術・凍結療法・重量子線、陽子線照射療法等³⁾があげられるが、どれも完治にいたる有用な報告はない。現状では、①星野が示唆するように生体肝移植ができる条件を整えた上で果敢に肝切除を試みる¹⁾か、②長谷川らが示唆するように肝外転移巣の消失を確認した上でHDC2か月後を目途に肝移植を試行する⁵⁾かの二つの選択枝が考えられる。

症例1は、前者の方針を選択したが、肝移植準備が遅れてしまった。術中被膜損傷のため術後すぐに肝内転移巣が出現したが、2度目のHDCは骨髄が疲弊しており耐えられる見込みがなかった。腫瘍焼灼術で対処したが、症例を失った。Casas-Melleyらは、初回3クール of 化学療法で切除困難な場合は、移植センターとの連携を図り以降の治療を遂行すべきであると報告している⁶⁾。Backup体制を整えるタイミングは重要で、少なくともHDC試行前に移植準備を整えておくべきであった。

肝芽腫症例における移植適応についてOtteらは、腫瘍切除が不完全に終わり再発をきたした場

合の肝移植は推奨されない⁷⁾としている。一方、HDC後の生体肝移植報告例はこれまで1例のみである⁵⁾。いずれの選択枝も確実ではなく未だ解決できない問題が残っている。

(3)症例2は、薬剤投与量が不十分であったため初期治療効果が乏しかったと考えられる。検索し得た限り、乳児プロトコル量で奏効しなかったという報告例はない。大きな副作用がなく、治療効果に乏しい場合には、2クール目以降の投与量を増量しても良いのではないかと考える。今後、乳児肝芽腫症例が蓄積され、重篤な副作用を回避しうる抗癌剤至適用量がプロトコルに具体的に示されることを期待する。

まとめ

ITEC反応不良な肝芽腫に対しては、生体肝移植の準備を整えた上でHi-MTの施行を推奨する。

文 献

- 1) 松永正訓, 他: 肝芽腫の集学的治療における外科療法の役割. 一日本小児肝癌スタディーグループからのJPLT-2中間報告—小児がん, 41: 205-210, 2004
- 2) 草深竹志, 他: PRETEXT-IV, 両肺転移を伴う進行肝芽腫に対し集学的治療を施しCRを得た1治験例. 小児がん, 39: 51-56, 2002
- 3) 齋知光, 他: 肝芽腫の集学的治療. 小児外科, 35: 609-614, 2003
- 4) 星野健. : 切除困難が予想された進行肝芽腫の治療戦略. 小児外科, 39: 159-162, 2007
- 5) 長谷川利路, 他: 大量化学療法後の切除不能肝芽腫(PRETEXT IV)に対する生体肝移植の経験. 小児がん, 43: 43-49, 2006
- 6) A. T. Casas-Melley, et al: Successful liver transplant for unresectable hepatoblastoma. J Pediatr Surg, 42: 184-187, 2007
- 7) Otte JB, et al: The contribution of transplantation to the treatment of liver tumors in children. Semin Pediatr Surg, 14: 233-238, 2005

Pre-operative High-dose chemotherapy for infantile hepatoblastoma (PRETEXT IV) — review of our two cases

Mitsuru MUTO, Seiichi HIROBE, Miki TOMA, Koji KOMORI, Kenji OKUMURA
Takashi KANEKO ^{*)}, Hiroshi YONEYAMA ^{*)}, Mayumi SUGITA ^{*)}, Kohei HUKUOKA ^{*)}
Masahiko MORIKAWA ^{**)}, Syoichiro KAMAGATA, Akira HAYASHI

Department of Surgery,

Department of Hematology and Oncology^{)} ,*

*Department of Pathology^{**)} , Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital*

We report on two cases of infantile hepatoblastoma specified as PRETEXT (Pre-Treatment Extent of Disease) IV. Regimen CITA and ITEC prescribed by the JPLT-2 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) protocol were invalid in both cases. Then, the extensive high-dose chemotherapy followed by an autologous bone marrow transplant were tried. Consequently, regimen Hi-MEC (Melpharan + Etoposide + Carboplatin) showed a poor response. On the other hand, regimen Hi-MT (Melpharan + thio-TEPA) had a great effect and the tumor could be excised completely. This is the first report about "preoperative high-dose chemotherapy" based on the JPLT-2 protocol. Hi-MT was thought to be a suitable treatment when standard chemotherapy was not effective. The treatment strategy for unresectable infantile hepatoblastoma was considered based on our experience.

Key words : infantile hepatoblastoma, unresectable liver tumor, high-dose chemotherapy, preoperative chemotherapy, PRETEXT IV

卵管は暗赤色化していた。右卵巢腫瘍摘出術及び右卵管末梢側切除術を行い、重さ 1,780g で内容液は粘性ある血性成分であり腫瘍上皮は高円柱状で異型性はなかった。右卵管捻転を来した腫瘍内出血を呈した病期 I a の卵巢 MA で化学療法は行っていない。

2. 術前化学療法後肝芽腫切除術施行した症例の手術時と剖検時の組織学的特徴の比較

木村 幸子, 横山 繁昭, 垣本 恭志
(北海道立子ども総合医療療育センター
検査部病理)

小田 孝憲, 工藤 亨
(同 血液腫瘍科)

西堀 重樹, 菊地 仁, 縫明 大
平間 敏憲
(同 小児外科)

水口 徹, 桂巻 正
(札幌医科大学 第一外科)

症例は初診時 10 歳 8 ヶ月 (死亡時 12 歳 4 ヶ月) 女児。初診時より肺転移を認めた肝芽腫である。化学療法および腫瘍塞栓術施行後、第 278 病日に肝右三区域切除術、下大静脈内腫瘍切除・血管形成術および肝左葉の肝内転移巣に対し核出術および腫瘍焼灼術を施行した。術後、化学療法続けるも肺転移巣の再増大と腰椎への新しい転移を認め、第 592 病日呼吸不全のため死亡され病理解剖を施行した。

手術時の組織像は高分化型肝芽腫の像を示すものが多く、多核細胞や核内偽封入体を認める腫瘍細胞からなる結節も認められたが、これらの異型は化学療法後の変性像を見ているものと考えられた。また高分化型肝芽腫の結節内に核が大型化し細胞質の好塩基性の増加した腫瘍細胞が偽腺管を形成して増殖する低分化型肝芽腫の像も認められた。大索状構造は一部に認められ、この組織像は予後不良の組織型と考えられており、転移先は大索状構造が主体であろうと予測した。

剖検時の組織像は上記の低分化型肝芽腫の像を示すものが主体で一部高分化型肝芽腫を呈するものも認められる混合型を示し、大索状型を示す部

分は、むしろ少なかった。

画像診断の発達により、全国的に腫瘍症例の剖検率は低下しているが、今回の剖検で病理学的予後診断の再考をうながす貴重な所見を得て、剖検の重要性を再認識した。

3. Multifocal Neuroblastoma の 2 例

鈴木 大介, 稲本 潤, 市川 瑞穂
金田 眞, 有賀 正
(北海道大学病院 小児科)

岡田 忠男, 佐々木文章
(同 小児外科)

佐藤 智信, 小林 良二
(北楡病院 小児科)

初発時に両側副腎に病変を有する乳児期発症の神経芽腫 2 症例を経験した。1 例はマススクリーニング陽性例、1 例は皮下腫瘍・腹部腫瘍を主訴とした症例であった。2 症例ともに片側の副腎は全摘出し、対側の副腎は温存して腫瘍のみ摘出した。1 例は術後化学療法を 9 クール、もう 1 例は化学療法を行わず経過観察としているが原発部位に再発の徴候はなく残存する転移性病変も縮小している。

手術時の腫瘍の病理所見はいずれも Favorable Histology で N-myc は single copy であった。一般的に multifocal neuroblastoma は生命予後が良好であるとされている。しかしながらその定義は未だ曖昧であり注意深い経過観察が必要と思われる。

4. 進行神経芽腫に対する造血幹細胞移植 12 例の検討

佐藤 智信, 安田 一恵, 小林 良二
小林 邦彦
(札幌北楡病院 小児科)

稲本 潤, 鈴木 大介, 市川 瑞穂
金田 眞
(北海道大学 小児科)

【背景】進行神経芽腫に対しては造血幹細胞移植が積極的に施行されているが、その 5 年生存率は高々 50% でありいまだに不十分である。また手

術療法や放射線療法といった局所療法をどの時期に行うのが効果的なのかもしばしば議論される。

【対象と方法】第一寛解期で造血幹細胞移植を施行した1歳以上でINSS stage4の進行神経芽腫11例とstage3でMYCN増幅のみられた1例の計12例につき検討した。男8例、女4例で年齢の中央値は3.5歳、観察期間は33ヶ月(中央値)であった。移植の種類は自家4例、同種8例で、前処置はTBIを含むレジメン8例、HiMEC 4例であった。【結果】12例全例が生着した。寛解生存中は5例、再発腫瘍死は5例であった。移植関連死が2例みられた。また局所療法を移植後に施行した症例では再発がみられなかった。

【考察】同種移植は難治性進行神経芽腫に対して今後試みられるべき治療戦略と思われた。また移植を含めた化学療法を局所療法に先行させて早期に全身コントロールを計ることが肝要であると思われた。

第30回東北小児がん研究会

日時：2008年3月15日

場所：仙台国際センター（宮城県仙台市）

世話人：土屋 滋（東北大学小児科）

林 富（東北大学小児外科）

1. sarcoid granuloma を伴う肝芽腫の1例

牛嶋裕美子, 望月 一弘, 佐野 秀樹
伊藤 正樹, 菊田 敦, 細矢 光亮
(福島県立医科大学 小児科)

伊勢 一哉

(同 第一外科)

北條 洋

(同 第一病理)

6か月女児。PRETEXT IIIの肝芽腫で発症時AFP185万 $\mu\text{g/ml}$ 。生検組織は高分化型で腫瘍内にサルコイド反応あり。CITA2コース、ITEC4コース後の縮小率は72.8%であった。腫瘍は門脈本管に接していたが、浸潤の有無の画像判断は困難であった。サルコイド反応を伴う肝芽腫、

JPLT4例と当科4例の計8例を後方視的に検討したところ、遠隔転移例はなく、全例高分化型で、追跡可能な7例全例が生存していた。サルコイド反応は肝芽腫の予後良好因子の一つと考えられたため、腫瘍全摘を試みた。門脈への癒着はなく拡大左葉切除により腫瘍は全摘出可能であった。

2. Wilms 腫瘍治療終了6年後に発症した肝腫瘍の1例

佐藤 篤, 藤井 邦裕, 今泉 益栄
(宮城県立こども病院 血液腫瘍科)

安藤 亮, 佐藤 智行, 仁尾 正記
(同 外科)

齊藤美穂子, 島貫 義久
(同 放射線科)

武山 淳二

(同 臨床病理科)

症例は8歳の男児。生後6か月で左腎原発ウィルムス腫瘍 stage II を発症、腫瘍全摘後、JWiTS Regimen EE4A で治療された。しかし治療終了8か月で腹腔内に再発し、残存腫瘍摘出やPBSCT等を行って、1歳6か月で治療を終了した。以後約6年間寛解を維持していたが、8歳時定期的検査で径約2cmの孤発性肝腫瘍を認めた。SPIO造影MRIで腫瘍は正常肝組織と同じintensityを呈し、Focal Nodular Hyperplasia (FNH) が疑われた。その後腫瘍は増大傾向を示したため摘出され、肝組織過形成はあるが中心癒着を欠く病理所見から、FNH様過誤腫との診断に至った。小児悪性腫瘍治療終了7-8年後のFNH発症が、特にVOD合併例において報告されており、悪性腫瘍患児の外來経過観察では本症を念頭においた腹部超音波検査が重要で、FNHの診断にはSPIO造影MRIが有用であった。

3. 乳児期に発症した膠芽腫

矢野 道広, 深谷 博志, 蛇口 美和
澤石由記夫, 矢野 珠巨, 渡部 泰弘
高橋 勉

(秋田大学 小児科)

生後5か月時に発症した膠芽腫を経験した。瘰

症 例

JPLT のプロトコールに従って 術前化学療法を施行した新生児肝芽腫の 1 例

大植 孝治¹⁾, 山中 宏晃¹⁾, 谷 岳人¹⁾, 上原秀一郎¹⁾, 米田 光宏¹⁾
楠木 重範²⁾, 時政 定雄²⁾, 橋井 佳子²⁾, 太田 秀明²⁾, 福澤 正洋¹⁾

要 旨

症例は 1 か月男児. PRETEXT III 肝芽腫の診断にて, JPLT プロトコールに従い薬剤投与量を 30% に減量した化学療法を開始した. 2 コース終了後全摘術を施行し, 術後 2 コースを追加した. 治療終了時の AFP は月齢の正常値より高値であったが, 順調に低下を示し, AFP-L3 分画が正常化したこと, 画像上腫瘍を認めないことから腫瘍残存無しと判断して治療を終了した. JPLT のプロトコールは生後 1 か月でも安全に施行でき, かつ有効であった.

Key words : 肝芽腫, α フェトプロテイン, JPLT, 新生児, 化学療法

I はじめに

新生児期に発生する悪性腫瘍の頻度は低く, 全小児悪性腫瘍の約 2% に過ぎない. 内訳としては神経芽腫, 白血病が多く, 肝芽腫の頻度はさらに低いと報告されている¹⁾. このため 1 施設で経験される症例は限られており, 治療法や予後に関しても不明な点が多い. 今回我々は 1 か月健診にて発見された新生児期発症肝芽腫の 1 例に対し, 日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) のプロトコールに従って治療を行った²⁾. 肝芽腫の治療効果判定には血清 α -fetoprotein (以下 AFP) が用いられるが, 新生児・乳児期は正常でも AFP は高値を示し, また正常範囲も広いため, AFP による治療効果の判定には注意を要する. 自験例においても化学療法, 手術により AFP は順調に低下を示したが, 治療終了時には完全に正常化せず問題

となった. そこで自験例の治療経過を報告し, 新生児期発症肝芽腫の治療に関して考察を加えた.

II 症 例

症例: 1 か月, 男児.

既往歴, 家族歴: 特記すべきこと無し.

現病歴: 在胎 39 週 0 日, 自然分娩に出生した. 1 か月健診にて黄疸, 肝腫大を指摘され近医を受診した. 腹部超音波検査にて肝に径約 5 cm の腫瘍が認められ, AFP も高値であったため, 肝悪性腫瘍を疑われて当科紹介入院となった.

入院時身体所見: 皮膚及び眼球結膜に黄染を認め, 心窩部から左上腹部にかけて弾性硬, 可動性不良の 5 cm 大の腫瘍を触知した.

入院時検査所見 (表 1): 貧血を認め, 生化学検査では AST, LDH, T-Bil が高値を示した. 腫瘍マーカーでは AFP, NSE が高値を示した.

画像所見: 腹部エコー及び CT (図 1) にて, 肝左葉内側区域から中肝静脈を越えて右葉前区域に至る 8.4 × 6.0 cm 大の腫瘍を認め, 造影では不

1) 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科

2) 同 小児科

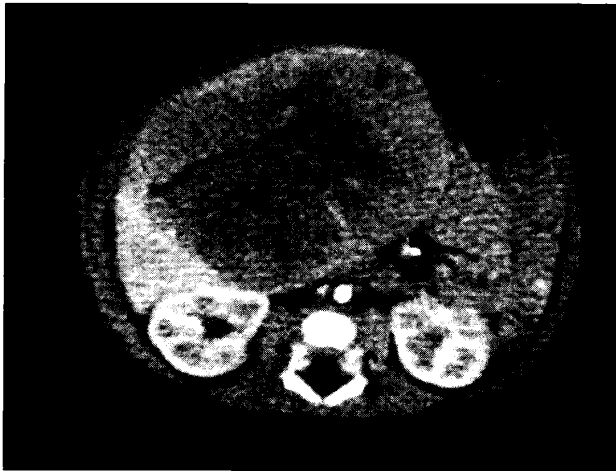


図1 入院時腹部CT:肝左葉から右葉の内側にかけて、 8.4×6.0 cmの腫瘍陰影を認めた。腫瘍は造影により不均一に増強された。

均一に増強された。下大静脈への進展は認めず、胸部CTにて肺転移は認められなかった。以上の所見より本邦分類 stage II, PRETEXT IIIと判断した。

治療経過: JPLT のプロトコールに従い²⁾、直ちに開腹生検を施行し、中央病理診断に提出した。病理診断は当院病理部、中央病理診断共に低分化型肝芽腫 (hepatoblastoma, poorly differentiated type) であった。術前に JPLT プロトコール CITA2

表1 入院時検査所見

末血		生化学	
WBC	4190 / μ l	Na	138 mEq/l
RBC	251×10^4 / μ l	K	4.5 mEq/l
Hb	7.7 g/dl	Cl	106 mEq/l
Ht	21.8 %	BUN	3.0 mg/dl
Plt	35.5×10^4 / μ l	Crn	0.2 mg/dl
		TP	4.9 g/dl
止血		Alb	3.5 g/dl
PT	74 %	AST	240 U/l
APTT	40 sec	ALT	32 U/l
Fib	186 mg/dl	γ GTP	371 U/l
AT-III	42 %	T-Bil	20.1 mg/dl
		D-Bil	1.4 mg/dl
腫瘍マーカー		CRP	2.0 mg/dl
AFP:	182,490 ng/ml		
AFP-L3:	11.7 %		
NSE:	59.2 ng/ml		
LDH:	1502 U/l		



図2 手術前腹部CT:化学療法2コース施行後、腫瘍は 4.5×5.0 cmに縮小した。

コースを施行したが、1か月の乳児であるため、抗癌剤の投与量はJPLTの規定に従い通常の30%に減量した。2コース終了後の腹部CT(図2)にて腫瘍径は 4.5×5.0 cmと明らかに縮小を示し、治療開始2か月目(日齢100)に摘出術を施行した。腫瘍は肝左葉内側区域の下半分と右葉前区域を占拠していたが、肝区域切除術(S4下半分+S5)にて全摘出できた。手術時間6時間11分、出血量は710mlであった。摘出標本は $6.0 \times 5.0 \times 3.0$ cm, 49gで被膜は保たれており、顕微鏡的にも断端は陰性であった。中央は壊死していたが、辺縁部には腫瘍の生存する部分が見られた(図3)。術後の経過は良好で、術後2週間目に化学療法を再開した。

AFPの推移と術後経過:入院時AFPは182,490 ng/mlであったが、化学療法1コース終了時65,350 ng/ml, 2コース終了時40,400 ng/ml, 摘出術後2,077ng/mlと順調に低下した。4コース終了時(月例7か月)のAFPは177ng/mlであった。AFP-L3分画は初診時、化学療法2コース, 3コース終了時点でそれぞれ11.7%, 15.8%, 14.6%と基準値の10%を超えていたが、4コース終了時は6.0%に低下していた。図4は自験例のAFPの推移を、土田ら³⁾が作成した新生児・乳児期におけるAFPの正常範囲を示すグラフに重ねてプロットしたものである。化学療法を4コース終了した時点ではAFPはまだ正常値まで低下していなかったが、それまで順調な低下を示しており、



図3 摘出標本断面：被膜は保たれており，組織学的にも断端は陰性であった．腫瘍の中央は化学療法により壊死に陥っていたが，辺縁部には腫瘍の生存する部分が見られた．

AFP-L3分画が正常化していたこと，画像診断で腫瘍を認めなかったことから腫瘍残存無し，と判断し治療を終了して退院した．AFPは退院3か月後に14 ng/mlまで低下し，6か月後(1歳時)には5 ng/ml以下となった．治療開始後2年を経過した現在，再発なく外来通院中である．

III 考 察

渡邊らは新生児肝芽腫の本邦報告例26例をまとめて報告し⁴⁾，その特徴として，1) 出生直後から巨大で著明な腹部膨満，呼吸障害を呈することが多く，しばしば全身管理が必要となる，2) 病理学的には高分化型が多く，転移は少ない，3) 一期的あるいは術前化学療法後摘出術を行い，急性期を脱することが重要である，4) 完全摘出できれば予後は良好である，などを挙げている．自験例は1か月健診で発見されたため全身状態不良となるほど巨大ではなかったが，JPLTのプロトコルに従って術前化学療法を施行し，縮小させてより安全かつ低侵襲にて切除する方針とした．

AFPは肝芽腫の腫瘍マーカーとして診断，化学療法の効果判定，再発のフォローなどに広く用いられているが，新生児・乳児期はもともとAFPが高値であり，正常範囲も広いためその評価には

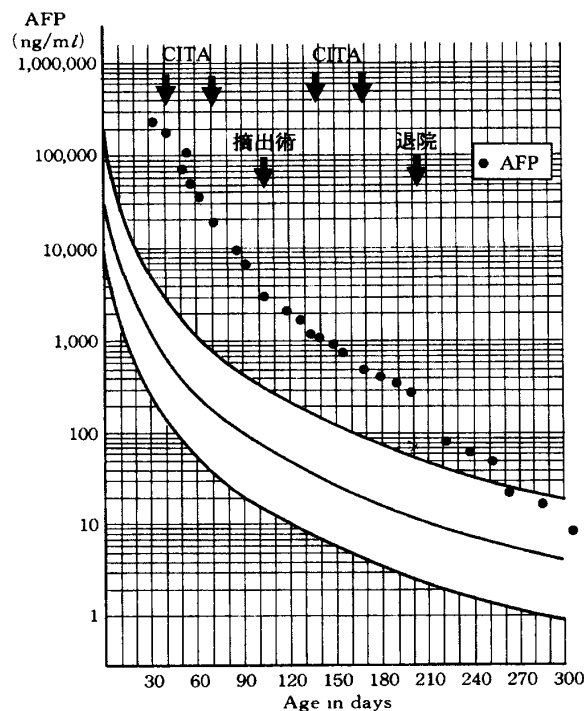


図4 治療経過とAFPの推移：AFPの推移を，土田らが作成した新生児乳児期におけるAFPの正常範囲を示すグラフに重ねてプロットした．治療によりAFPは順調に低下を示したが，治療終了時には正常範囲よりやや高値を示していた．

注意を要する．このため新生児・乳児期はAFPの診断価値が低いとする報告もあるが¹⁾，我々は図4のように正常範囲を示すグラフにAFPの値を重ねてプロットすることにより，診断や治療効果の判定に役立てている．本症例のAFPは治療と共に順調に低下したが，プロトコル終了時にも177 ng/mlと正常範囲よりやや高値を示し問題となった．JPLTの規定ではCITAを4コース終了した時点でAFPが正常化していれば治療を終了し，正常化していない場合はさらに化学療法を追加することになっているが，それまでAFPが順調に低下傾向を示しており，画像上腫瘍を認めないこと，AFP-L3分画が正常化していたことからこのAFP上昇は腫瘍性のものではないと判断し，治療を終了した．幸いその後もAFPは順調に低下し，1歳までに正常値となった．

新生児は薬物動態が年長児と異なるため，化学療法を施行するにあたって注意を要する．腎機能や肝機能が未熟なため薬剤の排泄や代謝が遅く，

そのため抗癌剤の半減期が長くなり副作用が顕著となることが報告されている⁵⁾。従って抗癌剤を投与する場合は副作用に十分留意し、投与量を減量する必要がある。今回は JPLT の規定に従って薬剤を通常の 30% に減量して投与したが、骨髄抑制も軽度であり、その他重篤な合併症を認めることなく無事治療を終了することができた。また 30% の投与量でも AFP の低下や腫瘍の縮小が得られており、この投与量は適切であったと考えられる。我々は本症例含めて新生児発症の悪性固形腫瘍を 16 例経験しており、うち 10 例に化学療法を施行した⁶⁾。化学療法の薬剤は通常の 30% から 50% に軽減して投与したが、化学療法による有害事象で死亡した例は 1980 年代に経験した初期の神経芽腫 2 例のみで、最近の 8 例では安全に終了できている。逆に新生児期に巨大な腫瘍を摘出した症例のうち 2 例が術後多臓器不全に陥り死亡した。これらの経験から我々は新生児期の悪性固形腫瘍に対し、限局性で手術のみで治癒可能と考えられる場合は摘出術を施行するが、集学的治療が必要と考えられる進展例では原則として化学療法を先に施行して腫瘍の縮小を図った後に摘出術を施行している。初回の化学療法は通常の 30 ~ 50% に減量して投与し、腫瘍の反応と副作用の状

況をみながら、必要に応じて徐々に増量することにより重篤な有害事象は防げると考えているが、新生児に対する抗癌剤治療に関しては二次癌の発生や発達障害などの長期的な副作用に関して不明の点が多く、今後も長期にわたる経過観察が必要である。

文 献

- 1) Moore SW, et al: The epidemiology of neonatal tumours. *Pediatr Surg Int*, 19: 509-519, 2003
- 2) 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(6): 851-856, 2002
- 3) 土田嘉昭, 他: α フェトプロテイン-特に新生児乳児期の正常値について- *小児内科*, 12: 1630-1635, 1980
- 4) 渡邊健一郎: 新生児の肝芽腫. *小児外科*, 35(5): 569-574, 2003
- 5) Vasilatou-Kosmidis H: Cancer in neonates and infants. *Med Pediatr Oncol*, 41: 7-9, 2003
- 6) 米田光宏, 他: 新生児期に発見された悪性固形腫瘍症例の検討. *日本周産期新生児医学会誌*, 42: 714-720, 2005

A case of neonatal hepatoblastoma treated by JPLT protocol

Takaharu OUE¹⁾, Hiroaki YAMANAKA¹⁾, Akihiro YONEDA¹⁾

Gakuto TANI¹⁾, Shuichiro UEHARA¹⁾, Shigenori KUSUKI²⁾

Sadao TOKIMASA²⁾, Yoshiko HASHII²⁾, Hideaki OHTA²⁾, Masahiro FUKUZAWA¹⁾

1) *Department of Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine*

2) *Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine*

A one-month-old boy with hepatoblastoma was treated according to the protocol of the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT). Serum alpha-fetoprotein was markedly elevated and the tumor occupied the most of the medial segment of the left lobe and part of the right lobe (PRETEXT III), therefore pre-operative chemotherapy was started. The anti-cancer agents were reduced to 30 % of the standard adult dosage, because the toxicity is more increased in neonates and infants than in older children. After two courses of chemotherapy, the tumor size was decreased and complete tumor resection was safely performed. Two more courses of chemotherapy were added. Serum alpha-fetoprotein was decreased but was not in the normal range. However AFP-L3 was normalized and no tumor was detected by CT scan, therefore we terminated the treatment. The patient has been alive without the tumor for 2 years.

Key words : hepatoblastoma, α -fetoprotein, AFP-L3, neonate, chemotherapy

瘍と根部の潰瘍から静脈性出血を認め、エピネフリン局注にて止血を行った。内視鏡所見からGISTを疑い他臓器転移を否定した上で第6病日に胃部分切除を行った。病理ではCD34, KIT, s-100が陽性で狭義のGISTの診断となった。

4. Peutz-Jeghers 症候群の学童期に発生した de novo 発癌の 1 例

田中 桜, 田尻 達郎, 家入 里志
木下 義晶, 宗崎 良太, 田口 智章
(九州大学大学院医学研究院 小児外科)
孝橋 賢一, 恒吉 正澄
(同 形態機能病理)

11歳女児。回腸・回盲部・S状結腸の多発性ポリープと口唇色素沈着及び家族歴から Peutz-Jeghers 症候群と診断された。39°C 台の発熱、間欠性腹痛および嘔気を認め当科受診。入院時、恥骨上に表面平滑・弾性硬の腫瘤を触知。骨盤部造影CTおよびMRIにてダグラス窩に左卵巢由来の径5cm大の腫瘤壁は不整な腫瘤性病変を認め、内部は一部嚢胞性で一部充実製。腫瘍マーカーはAFP43.180, AFP-L3 70.6, CA125 44.8。入院後翌々日に開腹下左付付属器摘出術施行。病理組織診断で卵黄嚢癌の所見であった。術後PVB療法を計3クール施行後、術後3か月目に経過良好にて退院。現在、術後1年で無病生存中である。Peutz-Jeghers 症候群の患者では腫瘍抑制遺伝子であるproteinkinase (LKB1・STK11) の変異が報告されている。Peutz-Jeghers 症候群の患者において学童期でのde novo発癌の例は世界で過去に報告がなく、Peutz-Jeghers 症候群の特定なタイプと悪性胚細胞腫瘍の発生との関連性に関して、今後遺伝子解析を含めた注意深い経過観察が必要である。

5. 転移性脳腫瘍を契機に気付かれた前縦隔原発絨毛癌の 1 例

町頭 成郎, 松藤 凡, 加治 建
下野 隆一, 村上 研一, 中目 和彦
高松 英夫
(鹿児島大学病院 小児外科)

河野 嘉文, 岡本 康裕
(同 小児科)

小児の前縦隔原発絨毛癌は稀であり治療も難渋することが多い。我々は転移性脳腫瘍を契機に気付かれた前縦隔原発絨毛癌、転移性多発肺腫瘍の症例に対して、原発腫瘍切除、肺腫瘍切除を施行した1例を経験したので報告する。症例は17歳、男児。16歳11か月時に食欲低下、頭痛を主訴に近医受診しMRI検査で頭蓋内腫瘍を指摘され、精査にて前縦隔、両側肺野の腫瘍性病変が確認された。当院・脳神経外科で緊急開頭術、頭蓋内腫瘍が摘出され、病理診断で転移性絨毛癌、前縦隔原発と診断された。化学療法目的で小児科転科し化学療法(PEB療法)4クール施行後、当科で原発腫瘍、肺転移腫瘍切除を行った。術後に脳腫瘍再発しγ-ナイフ施行、現在化学療法(ICE療法)施行中である。

6. 当初血管内皮腫と診断した肝芽腫の 1 例

八牧 愉二, 川上 清
(鹿児島市立病院 小児科)
野口 啓幸,
(同 小児外科)
李 光鐘, 猪股裕紀洋
(熊本大学小児外科・移植外科)

1歳5か月の男児。胎児肝腫瘍を指摘され、在胎34週3日、1804gで出生。AFP48万ng/mlと高値のため肝生検を行ったが肝血管内皮腫と診断。無治療で経過観察したがAFP高値が続き、肝脾腫も増大したため生後6か月時再入院。CTでは腫瘍が肝門部を中心に肝両葉にまたがり存在。再度肝生検を施行し肝芽腫と診断。CITA療法2クール、ITEC療法3クール行い腫瘍はわずかに縮小したが、肝門部を巻き込んでおり摘出困難と判断し、肝移植も考慮し熊本大学小児外科へ転移。同科で肝拡大右葉切除術を行い、同院病理でも肝芽腫の診断であった。肝血管内皮腫と肝芽腫が混在する症例の報告があり、本例も同様の貴重な症例と思われた。