

### 13. 「小児がん経験者」への経済的・社会的支援活動

林 三枝

(ハートリンク事務局)

ハートリンク共済は、平成17年8月、小児がん経験者の医療保障制度として設立され3年が経過いたしました。現在加入者は、「本人プラン」27都道府県、「家族プラン」14都道府県におよんでいます。3年間の中で、入院給付金の支払いは「家族プラン」加入の一人だけでした。他にも、チャリティーコンサートなどを催し、今回は収益金の一部を「小児がん公開国際シンポジウム2008」に寄付させていただきました。ハートリンク共済は現在、治療終了後7年経過していても投薬中の方はご加入いただけません。投薬中の方のご加入には「家族プラン」1000人加入という条件があります。ハートリンクの社会支援活動にご賛同いただける方は是非社会貢献の一つとしてご加入頂きたいとお願い致します。

#### ・特別企画「私の仕事紹介」

##### □病棟保育士

石村 繭子

(富山大学附属病院)

##### □チャイルド・ライフ・スペシャリスト

世古口さやか

(三重大学医学部附属病院 CLS)

#### ・特別講演

##### □こどもの居場所があるということ

～人が建物をつくり 建物が人をつくる～

大野 尚子

(聖路加国際病院 小児保育士)

### 2007年度関東甲信越地区小児がん登録研究会

日時：2008年6月28日

場所：東京大学医学部附属病院入院棟 A15 階  
大会議室

世話人：岩中 督

(東京大学小児外科)

### 1. 肝内多発腫瘍と食道周辺リンパ節腫大を認めた yolk sac tumor の1例

星野 論子, 楯川 幸弘, 金子 道夫

堀 哲夫, 小室 広昭, 瓜田 泰久

工藤 寿美, 藤代 準, 神保 教広

(筑波大学大学院 小児外科)

今回我々は、肝内多発腫瘍と食道周囲リンパ節の腫大を認めた、肝原発と思われる、珍しい yolk sac tumor の一例を経験したため、文献的考察を加え、これを報告する。

患児は3歳男児。腹痛、発熱を主訴に近医受診。CTにて肝内多発腫瘍、リンパ節転移、腹水を認め、一部腫瘍被膜が破綻しており、腫瘍破裂も疑われ、当院緊急入院となった。精査にてAFPは55822と高値、画像より肝芽腫を疑い、生検後、CITAを開始。その後、病理にてYolk sac tumorの診断となり、BEPに変更。CITA1コース後、BEP1コース後、AFPは346と化学療法は奏効した。

Yolk sac tumorの肝原発例は13例と稀であり、画像的にも肝芽腫との判別は困難であった。

### 2. 化学療法後に拡大左葉切除を行った総肺静脈還流異常症を合併した stage IV肝芽腫の1例

田中 秀明, 高安 肇, 藤野 明信

種村比呂子, 武藤 充, 森川 信行

黒田 達夫, 本名 敏郎

(国立成育医療センター 外科)

症例は4歳男児、前医循環器科で総肺静脈還流異常術後フォローを受けていた。上腹部腫瘤触知され肝芽腫、肺転移疑われ当科紹介。入院時AFP380,450ng/ml、開腹生検、画像検索にてPRETEXT IV、stage IV肝芽腫と診断。上記心臓手術後左肺血流不全あり、機能的に右片肺の状態、転移巣も右肺に多数存在した。CITA4回施行後AFP3349ng/mlまで低下し拡大肝左葉切除、右葉後区域部分切除を行った。病理で切除断端は腫瘍陰性であった。CITA1回追加し現在AFP330ng/mlまで低下。肺転移巣は縮小したものの右肺に多数残存する。今後の大量化学療法、造血幹細胞移植を考慮する上で、右肺転移巣切除の適応、術式、リスクの評価において苦慮する症例である。

## 初診時切除不能肝芽腫7例の臨床的検討

岡本 竜弥<sup>1)</sup>, 西島 栄治<sup>1)</sup>, 田浦 康明<sup>1)</sup>, 高野 洋一<sup>1)</sup>, 岡本 光正<sup>1)</sup>, 中尾 真<sup>1)</sup>  
 荒井 洋志<sup>1)</sup>, 尾藤 祐子<sup>1)</sup>, 横井 暁子<sup>1)</sup>, 竹田 洋樹<sup>2)</sup>, 長谷川大一郎<sup>2)</sup>  
 川崎圭一郎<sup>2)</sup>, 小阪 嘉之<sup>2)</sup>, 吉田 牧子<sup>3)</sup>

## 要 旨

過去10年間に当院にて経験した初診時切除不能肝芽腫7例を検討した。化学療法後5例に腫瘍摘出術を施行し、1例に一次的肝移植を行った。現在2例が無病生存中、2例が再発後にそれぞれ肝移植、転移巣切除を行い無再発生存中である。切除不能肝芽腫に対する肝移植は、化学療法と共に、選択され得る治療の1手段と考えられ、また、病理標本の検討から、移植後の経過も含めて、高分化型肝芽腫は予後良好である可能性が考えられた。

Key Words: 肝芽腫, 肝移植, 組織型

## I はじめに

現在、本邦における肝芽腫の治療は概ね Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) -2 のプロトコルに従い、分類 I-II の切除可能な腫瘍については外科的切除もしくは化学療法後に切除を行い、分類 III-IV においては、全身化学療法、肝動注療法、もしくは大量化学療法を用いて腫瘍の縮小を得た後に、外科的切除へ向かう方針である<sup>1)</sup>。しかしながら、時として化学療法への反応性に乏しく、完全切除へ持ち込めない症例や、1クール、2クールと化学療法を経るうちに遠隔転移を来たす症例も経験され、プロトコルに従って治療が進まない症例が存在するのも事実である。今回我々は、当科にて過去10年間に経験した初診時切除不能肝芽腫7症例の経過を報告し、治療の問題点について考察する。

## II 症例と対象

1995-2004年の間に当院にて経験し、長期成績の明らかな7例につき提示する。術前化学療法としては、2002年以前の症例は、神経芽腫のいわゆる newA1 療法を modify した当院独自のレジメンである CVCT (1クール5日間, CDDP (20 mg/m<sup>2</sup>, day1-5) + VP16 (100 mg/m<sup>2</sup>, day 1-5) + CPM (600 mg/m<sup>2</sup>, day1のみ) + TPH - ADR (30 mg/m<sup>2</sup>, day5のみ)) を行い、2002年以降の症例については、JPLT-2 のプロトコルに従い治療を行っている。

## III 結 果

自験例7例の概要を表1に示す。以下、各症例の経過を簡単に提示する。

症例1: 2歳6か月男児。腹部膨満で気付かれ当院入院。入院時 AFP 140,000 ng/ml。エコーおよびCTにて肝右葉および左葉内側区域全部を占拠する腫瘤を認めた (PRETEXT III)。肝生検

1) 兵庫県立こども病院 外科  
 2) 同 血液腫瘍科  
 3) 同 病理検査科

表1 症例の概要

症例	性別	初診時年齢	初診時 AFP 値 (ng/ml)	PRETEXT	病期	病理所見 (生検)
1	男	2歳 6か月	140,000	Ⅲ	Ⅲa	高分化型
2	男	1歳 8か月	97,290	Ⅳ	Ⅲb	施行せず
3	男	1歳 1か月	45,000	Ⅲ	Ⅲa	高分化型
4	男	3歳 10か月	3,358	Ⅲ	Ⅲa	高分化型
5	男	6歳 10か月	970,000	Ⅲ, M	Ⅳ	高分化型
6	女	13歳 2か月	25,800	Ⅳ	Ⅲb	低分化型
7	男	4歳 2か月	100,000	Ⅲ	Ⅲa	高分化型

を行い、組織型は高分化型と診断した。約7か月間 CVCT を中心とした化学療法を行い、AFP 値の低下 (1,800 ng/ml) および CT 画像上の縮小が得られたため拡大右葉切除を施行した。腫瘍は完全切除し、断端陰性であった。現在 (初診後 14 年) 無病生存中である。

症例 2: 1 歳 8 か月男児。発熱、腹痛、腹部膨満を主訴に発見され、当院入院。入院時 AFP 97,290 ng/ml。CT 上腫瘍は全区域に認められたが (PRETEXT Ⅳ)、遠隔転移は認めなかった。全身状態不良との判断から生検は行わなかった。約 9 か月間に渡り CVCT を中心とした化学療法を行い、AFP は正常化し、腫瘍も肝右葉 S6, S7, S8 及び左葉内側区域に局限したため、拡大肝右葉切除術を施行した。肉眼的には全摘と考えたが、術後病理にて中肝静脈切除断端は陽性で、腫瘍の組織型は mesenchymal type と診断した (今回組織標本の再検討を行ったところ、間質成分内に見られる上皮成分はほぼ高分化型であり、本邦分類では高分化型に属するものと考えられる)。術後経過は良好にて退院し、術後 3 か月目に化学療法目的に再入院して加療開始したが、化学療法中に肺炎を併発し、敗血症にて術後 4 か月目に死亡した。

症例 3: 1 歳 1 か月、男児。腹部腫瘍の精査目的に入院し、CT にて肝臓の左 3 区域を占める境界不明瞭な腫瘍 (PRETEXT Ⅲ) を同定した。入院時 AFP 45,000 ng/ml。肝生検にて高分化型肝芽腫と診断。CVCT にて著明な腫瘍縮小が得ら

れ、肝 S4 の部分切除を行い腫瘍は完全切除された。術後化学療法中に AFP は陰性化し、現在 (初診後 11 年 3 か月) も無病生存中である。

症例 4: 3 歳 10 か月男児。腹部腫瘍に気付かれ精査目的に入院。CT にて肝左 3 区域を占める腫瘍 (PRETEXT Ⅲ) を指摘され、肝生検の結果、高分化型肝芽腫と診断した。入院時 AFP 3,358 ng/ml。CVCT 施行するも腫瘍の縮小に乏しく、化学療法開始後 4 か月目に拡大左葉切除術を施行した。しかしながら、右肝静脈と腫瘍組織が接しており、完全にマージンを保った腫瘍切除は困難で、切除標本の切除断端も陽性だった。

術後、末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を併用した大量化学療法 (HDC) を施行したが、術後 1 年 8 か月目に肝切除断端への再発を来とし、核出術を施行した。初回手術術後 4 年 8 か月に残肝への多発転移が認められたため、術後 4 年 9 か月目に生体肝臓移植を行った。現在 (初診後 10 年 4 か月) は無再発生存中である。

症例 5: 6 歳 10 か月男児。腹痛精査のため受診。初診時の CT およびエコーにて肝右 3 区域を占める腫瘍および多発肺転移を認めた (PRETEXT Ⅲ, M)。初診時 AFP 970,000 ng/ml。肝生検施行し、高分化型肝芽腫と診断した。半年間の CVCT 後に肝右 3 区域切除術を行い、原発巣を切除した。術後 PBSCT を伴う HDC を行い、肺転移巣が左肺葉 S8 のみに局限したため、術後 4 か月目に転移巣の切除を行った。その後も化学療法を行っていたが、初回手術後 1 年 7 か月目に多

表2 症例のまとめ

JPLT-2 参加以前							
症例	PRETEXT	病理所見 (生検時)	化学療法 (CVCT)	手術	病理所見 (根治術時)	残存腫瘍	経過
1	Ⅲ	高分化型	PR	拡大右葉	高分化型	なし	生存
2	Ⅳ	施行せず	PR	拡大右葉	Mesenchymal type (高分化型)	顕微鏡的残存	化学療法死
3	Ⅲ	高分化型	PR	肝部分切除(S4)	高分化型	なし	生存
4	Ⅲ	高分化型	NC	拡大左葉	高分化型	顕微鏡的残存	残肝再発, 肝移植後生存
5	Ⅲ, M	高分化型	PR	右3区域切除 + 肺部分切除	高分化型	なし	腫瘍死
JPLT-2 参加以降							
症例	PRETEXT	病理所見 (生検時)	化学療法 (CITA + ITEC)	手術	病理所見 (根治術時)		経過
6	Ⅳ	低分化型	PD	-	-		腫瘍死
7	Ⅲ	高分化型	PD	一期的肝移植	混合型		肺転移, 切除後生存

発肺転移を来たし、術後2年9か月で腫瘍死した。

症例6: 13歳2か月女児。腹部腫瘍精査にて入院。CTにて肝臓全区域を占める腫瘍を(PRETEXT Ⅳ)認めた。入院時AFP値25,800 ng/ml。肝生検は低分化型肝芽腫であった。CITA 4クール施行するも縮小効果なく、さらにITECを2クール追加したが効果は得られなかった。生体肝移植を予定し化学療法を継続していたが、受診後5か月目に頭蓋骨、胸骨への転移を認め移植は断念した。その後の化学療法も効果なく、受診後1年で腫瘍死した。

症例7: 4歳2か月男児。肝左3区域をしめるPRETEXT Ⅲ。肝生検にて高分化型肝芽腫と診断した。受診時AFP値100,000 ng/ml。CITA 2クールおよびITEC 3クール施行するも腫瘍の縮小が得られず、AFP値も1,730,000 ng/mlと急激に増加を来たした。生体肝移植が施行され、術後摘出肝の病理組織所見は混合型肝芽腫であった。術後化学療法としてCPT-11を3クール施行した。移植後3年目に左肺への単発の転移を認め、転移巣切除およびPBSCT併用大量化学療法を行った。現在(初診後4年9か月)は無再発生存中である。

全症例の経過、治療のまとめを表2に示す。7

例中4例(症例1,2,3,5)は術前化学療法にて腫瘍の縮小を得た。2例(症例1,3)は完全切除を施行し無病生存中である。1例(症例2)は切除断端陽性であり、術後化学療法中に死亡した。また、初診時遠隔転移陽性であった1例(症例5)においては、化学療法及び切除にて腫瘍の消失を得たものの、その後肺転移の再発により腫瘍死した。化学療法無効例は3例(症例4,6,7)であり、腫瘍切除を行った1例(症例4)については、術後局所再発を繰り返したがRescue transplantationを行い無病生存中である。JPLT-2参加後の2症例(症例6,7)ともに化学療法が無効であり、移植を選択したが、1例(症例6)は待機中に遠隔転移を来たし治療を断念した。残る1例(症例7)はPrimary transplantationを施行した。術後3年目に遠隔転移を認めたが、現在PBSCTを含む化学療法及び切除にて無再発生存を得ている。

#### IV 考 察

肝芽腫の根治には原発巣の完全切除が必須である。しかし、初診時に切除可能な肝芽腫の割合はおよそ50-60%であり<sup>1)</sup>、術前化学療法により切除率、治癒率の向上が得られるようになった現在でも、なお依然として切除可能に至らない肝芽腫

が経験される。今回我々は初診時切除不能な自験例7例の治療経過を再検討した。

JPLT-2参加前5例について、我々の施設では、CDDP, TPH-ADRにVP-16及びCPMを加えたレジメンを術前化学療法に採用しており、概ね縮小効果は良好であった。しかしながら、症例2においては、術後のadjuvant therapyに同一レジメンを施行したところ、骨髄抑制時に肺炎を合併し、致命的な転帰となった。術前化学療法よりCPM/VP-16を用いる事で、切除不能、転移例等のいわゆる高リスク群に対する初回治療強度の増強が得られる可能性は示唆されるものの、その毒性の許容の有無については今後も検討を要する。また、腫瘍の残存した症例2, 4ともに残肝再発を来しており、完全切除の重要性が再認識させられる。腫瘍残存の要因として、腫瘍が特に肝静脈などの大血管に浸潤し、化学療法後もこれが残存した点が最も大きな要因であると考えられる。腫瘍全体の縮小効果が得られた場合でも、血管系への浸潤を十分に評価しておくことが、適切な肝切除術の決定に必要なと思われる。

JPLT-2参加後に当院で経験した2症例については、CITA/ITEC共に効果不良であった。JPLT-2の中間報告<sup>3)</sup>によれば、CITA/ITECの効果は概ね良好であり、PRETEXT III症例で、CITAにて治療の開始された25例のうち、ITECへ移行した症例はわずか2例のみであった。また、同報告<sup>3)</sup>のなかで、PRETEXT IV症例は、12例全例がCITAで治療を開始し、5例がITECへ移行していた。このITECへ移行した5例中4例に手術が行われ、2例が完全切除可能という結果であった。

これらの結果を踏まえると、我々が経験した2症例は、化学療法への不応性が非常に強い肝芽腫に属するものと推察される一方で、特に症例6のようなPRETEXT IV症例に対しては、治療早期から化学療法を強化する試みも必要であることが示唆される。

この2症例については、共に化学療法への反応性に乏しく、腫瘍の増大が急速であったものの、肝外病変を認めなかったため、HDCよりも肝移

植を優先した。残念ながら症例6においては、待機中に転移を来し移植には至らず、化学療法も考慮したものの、ご家族の希望により緩和医療へ移行となった。

今回提示の通り、化学療法無効例(症例6, 7)、化学療法後も切除可能に至らない例(症例2, 4)、また残肝再発例(症例4)については、さらなる治療選択が必要であり、現状においてはHDCもしくは肝臓移植を選択することが考え得る<sup>1)</sup>。現行のJPLT-2では、HDCを行い、その後肝切除を行う事が推奨されている<sup>2)</sup>。しかしながら、Otteらの報告によれば、症例切除不能、全身化学療法無効例のうち、遠隔転移を伴わない、もしくは化学療法にて遠隔転移が消失した症例に対する一期的な肝移植成績は、6年生存率82%と極めて高く<sup>4)</sup>、ドナーの問題がクリア出来るならば、HDCを行わず早期に肝臓移植を考慮する事も治療の選択肢の一つと考えられる。

今回の我々の集計からは、化学療法著効例は全て高分化型の肝芽腫であった一方、症例6の低分化型及び症例7の混合型肝芽腫において化学療法不応であり、菱木らの報告にもあるように<sup>5)</sup>、腫瘍の組織型は予後に寄与する因子である可能性が推察される。特に、症例7のように生検段階で高分化型と診断されたものの、切除標本では混合型を示した1例から推測すると、化学療法に反応しない腫瘍組織を含んだ肝芽腫において予後不良であると想像される。さらに当科経験症例においては、肝移植術後成績についても、症例4(高分化型)は経過良好である一方、症例7(混合型)においては肺転移を来しており、原発巣の組織型は移植術後にも予後因子となる可能性が考えられた。現在は2症例共に無再発生存中であるが、今後とも慎重に経過観察を続ける必要があると考えている。

最後になるが、初診時に遠隔転移を伴った肝芽腫症例についても、治療法の更なる検討が必要であろう。今回提示の通り、自験例5は高分化型肝芽腫であり、化学療法への良好な反応性と外科的切除にて一旦はdisease freeの状態へと持ち込めたが、転移巣再発は回避出来なかった。本症例に

対しては、転移巣切除後の CBDCA, IFM, Thiotepa を用いた HDC を後療法として行ってはいたものの、再発のコントロールは不可能であった。草深らの報告にあるように<sup>6)</sup>、こういった症例に対しては、薬剤耐性が出現する以前の治療初期段階からの強力な化学療法が、今後検討されるべき課題であると考えている。

## V 終わりに

当科における過去 10 年間の初診時切除不能肝芽腫例につき経過及び治療成績を報告した。症例数が少なく、これらの知見のみから一定の結論は得られないが、更なる症例の積み重ねとグループスタディの結果により、肝芽腫の組織型と治療の関連を明らかにすることが、治療選択の決定にある一定の役割を果たすものと考えられた。(本稿の要旨は第 29 回日本小児がん学会 (2008 年 11

月、幕張)) にて報告した。

## 文 献

- 1) 佐々木文章：小児肝芽腫治療の治療戦略. 日外会誌, 106 : 427-430, 2005
- 2) 大沼直躬, 他：日本小児肝がんグループスタディ. 小児外科, 32 : 798-805, 2000
- 3) 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. 小児がん, 41 : 205-210, 2004
- 4) Otte JB, et al: Liver transplantation for hepatoblastoma: Results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer*, 42 : 74-83, 2004
- 5) 菱木知郎, 他：肝芽腫の病理組織分類と病態に関する検討. 小児外科, 38 : 627-631, 2006
- 6) 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 治療例. 小児がん, 39 : 51-56, 2002

## Outcome of 7 children with unresectable hepatoblastoma

Tatsuya OKAMOTO<sup>1)</sup>, Eiji NISHIJIMA<sup>1)</sup>, Yasuaki TAURA<sup>1)</sup>, Yoichi TAKANO<sup>1)</sup>  
 Mitsumasa OKAMOTO<sup>1)</sup>, Makoto NAKAO<sup>1)</sup>, Hiroshi ARAI<sup>1)</sup>, Yuko BITOH<sup>1)</sup>  
 Akiko YOKOI<sup>1)</sup>, Hiroki TAKEDA<sup>2)</sup>, Daiichiro HASEGAWA<sup>2)</sup>  
 Keiichiro KAWASAKI<sup>2)</sup>, Yoshiyuki KOSAKA<sup>2)</sup>, Makiko YOSHIDA<sup>3)</sup>

1) *Kobe Children's Hospital, Departments of Surgery*

2) *Hematology and oncology*

3) *and Pathology*

We reviewed our 10 years experience with unresectable hepatoblastoma cases and found a total of 7 cases. 5 cases underwent tumor resection after chemotherapy, and primary transplantation was performed in 1 case. In 4 of the cases, the patients survived after treatment. 2 cases were disease free, and 2 cases were event free after rescue transplantation and resection of metastasis, respectively. Our results suggested that liver transplantation was an acceptable therapeutic strategy for unresectable hepatoblastoma as effective as chemotherapy. pathological review revealed that well differentiated hepatoblastoma related to a favorable prognosis, including cases of liver transplantation.

Key Words: hepatoblastoma, liver transplantation, histological type