

総説

肝芽腫の標準治療

Standard treatment of hepatoblastoma

山岡 裕明, 仁井谷尚美, 檜山 英三

要 旨

小児肝癌の多くは肝芽腫で、かつては治療の主体が手術であり、日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) が発足するまでの治療成績は、Stage I でさえ5年生存率は70%程度であった。欧米にて肝芽腫に対する化学療法の有効性が示されるようになり、本邦では1991年にJPLTを発足させ、小児肝癌の化学療法を含めた標準治療の確立をめざして取り組み、諸外国と比較しても遜色のない成績を認めている。

Key Words: 肝芽腫, JPLT, PRETEXT, Cisplatin, THP-ADR

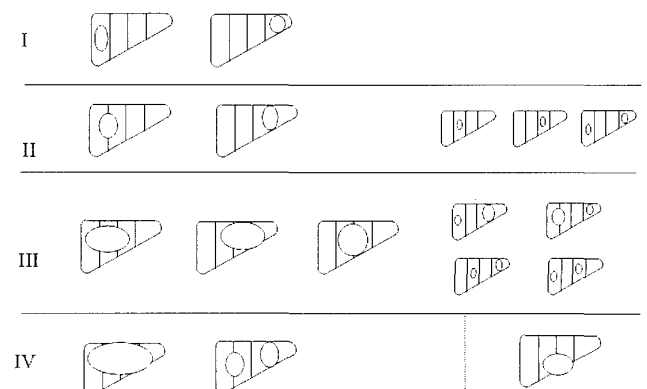
I はじめに

小児肝癌は、小児の肝臓に発生するまれな悪性腫瘍である。その大部分が肝芽腫と呼ばれる小児に特有な腫瘍で、一部に肝細胞癌が含まれ、日本では年間30~50例の発生である。1980年代までは手術による完全切除が唯一の治療手段であったが、1990年代になり、抗癌剤を併用することで、従来手術不可能であった腫瘍や、転移のある腫瘍も治癒する症例が報告されるようになり、手術後の腫瘍の再発率も減少してきた。本症の治療成績向上には、グループスタディによる研究が必須であるとの観点から、1991年に日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) が北海道大学 (代表世話人：内野純一) を中心に全国規模で結成され、その後1998年に千葉大学 (代表世話人：大沼直躬)、2006年に広島大学に研究事務局が移管されてきた。本項では、JPLTの推奨する標準治療を中心に解説する。

II 化学療法の変遷

米国のCOG (Children Oncology Group) では、Cisplatin, Vincristine, Fluorouracil を用いた

Phase IIIの無作為臨床試験 (COG-P9645) が進行しており、一方、欧州ではSIOPEL (Liver Tumor Strategy Group) がCisplatin + Doxorubicin (PLADO) の有効性をいち早く報告した。さらに、cisplatin単剤とCisplatin + Doxorubicin (PLADO) の比較試験を行いながら、肝における腫瘍の占拠部位からPRETEXT (Pre-Treatment Extent of Disease) (図1) という病期分類を提唱し、限局した症例ではCisplatin単剤での有効性を報告している¹⁾。このように、化学



肝外進展例として、次の項目を確認する。
 V: 下大静脈、かつ/または、3本すべての肝静脈内へ腫瘍が進展
 P: 門脈本幹、かつ/または、左右両方の門脈内へ腫瘍が進展
 E: VまたはP以外の肝外進展 (具体的には所属リンパ節転移と原発巣の他臓器浸潤)。ただし、所属リンパ節転移は、生検による証明が必要。
 R: 腫瘍破裂 (ただし、この項目は本来のSIOPEL PRETEXTには存在しない。)
 M: 遠隔転移

図1 PRETEXT分類

療法の併用によって治療成績の向上が得られている中で、本邦では、1991年に立ち上がったJPLT-1において、CisplatinとTHP-ADRを用いたプロトコルの治療成績²⁾は、1991年から1995年12月まで検索適格症例は74例での2年生存率は81%でSIOPEL³⁾の75%、CCG⁴⁾の72%と比較しても勝るとも劣らない治療成績であった。その治療内容の分析から、遠隔転移のない限局例は切除されれば治癒率ほぼ100%であり、切除可能なT1、T2症例（二区域までの腫瘍）に対し、欧米のほぼ半分の量の抗癌剤でほぼ同等の100%近い生存率を得ていた。しかし、腫瘍遺残や摘出術不能例、肺転移例が難治例であった。しかし、Stage III Bにおける完全切除率は55.0%にとどまっております、手術不能例においては、腫瘍なしで生存している例がなく、初期の化学療法に反応しない症例は積極的に他のSalvage therapyに移行していくべきであり、また、Stage III A、III Bの症例で、治療経過中に転移を来した症例は極めて予後が不良で、現在のfirst lineの化学療法では治癒に結び付けることは困難であった。さらに、Stage IV症例の無病生存率は30%弱であり、欧米の成績と同様に不良であった。従って、治療成績の向上のためには、Stage IV症例には造血幹細胞移植併用の超大量化学療法の試みが考えられた。

これらを踏まえて、SIOPELが提唱しているPRETEXTを導入したJPLT-2が提案され、早期例での化学療法剤減量による副作用の軽減、また、進行例に対する術前化学療法の有効性の検証を行うべく治療プロトコルを提示し、検証をおこなっている。また、近年、進行肝芽腫において、幹細胞移植を併用した大量化学療法が有効であるとの報告から、本研究では進行例にて幹細胞移植を取り入れたレジメンを作成した。一方、生体肝移植の治療法が普及するに従い、小児肝癌症例の中で局所切除が不能な症例は、肝移植療法が新たな治療のストラテジーとして2008年から保険収載され、新たな治療アームを得た。

現時点では、日本の治療成績はアメリカ、ヨーロッパ各国と比べ、遜色のない成績をあげており、

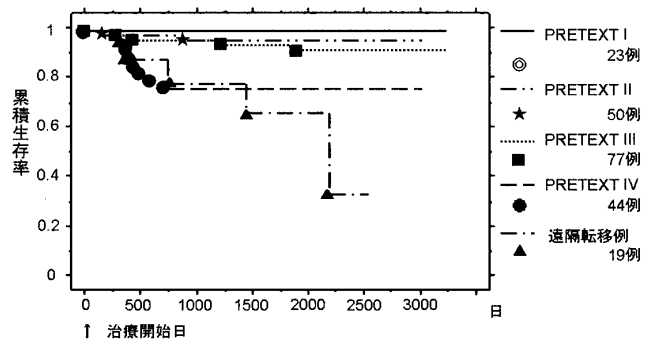


図2 Kaplan-Meier法によるJPLT-2 OS（2008年時点）（成人型肝癌症例を除く）

特に標準リスク群としている早期例に対しては、この3グループとも90%以上の成績を得ており（図2）、現在は治療軽減の方向を向いている。一方で、肝4区域を占める腫瘍（PRETEXT IV）の治療成績が満足するべきものではなく、遠隔転移例の治療成績はさらに不良であり、これらの高リスク群の治療成績向上のための検討が必要であり、多くの解決すべき問題が山積みである。

そこで、JPLTでは、小児肝癌の治療成績向上のために、全国の小児肝癌症例を対象に、早期例での治療減量と進行例での幹細胞移植を併用した大量化学療法の有効性と安全性を検証するJPLT-2プロトコルの評価判定を行っている。今後は、治療法に改良点が必要であれば、新たな治療法プロトコルを立案し、肝移植も含めた外科治療のガイドラインを作成し、より有効かつ安全な治療法を確立すべく、あらたなプロトコル作成を行う。また、治療成績が単に進行度にのみ左右されないことから、腫瘍の生物学的特性を研究し、予後予測因子や悪性度を反映する因子を同定し、悪性度の層別化から治療法を策定し、あるいは薬剤反応性を明らかにし、より有効かつ安全な治療法の開発をめざしている。

Ⅲ 標準的治療の概要

1 リスク分類

この目的で、術前の腫瘍の占拠の分類を、従来の日本小児外科学会分類のT因子による「何区域を腫瘍が占拠しているか」から、SIOPELの提唱するPRETEXT分類による「何区域が連続して

腫瘍が存在していないか」によって行なっている。

標準リスク群：遠隔転移のない PRETEXT I から III のもの

高リスク群：切除不能な腫瘍 (PRETEXT IV) または遠隔転移を有する症例

PRETEXT III のなかにも切除不能症例が存在し、これも高リスク群に分類する。また、欧米では α -fetoprotein (AFP) の低値例も高リスク群としているが、本邦ではほとんどない。

組織型では、SCU (small cell undifferentiated) 型は限局腫瘍であって予後不良であり、高リスクとすることも提唱されている。一方、purefetal 型の腫瘍は予後良好であり、PRETEXT I とともに、低リスクに分類することを COG では提唱されている。

2 標準プロトコール

RETEXT I (三区域が連続して腫瘍なし) に対して、Initial Primary Surgery を行い、PRETEXT II (二区域が連続して腫瘍なし) に対して、回数を限定した術前化学療法を行い、PRETEXT III または IV (二区域連続して腫瘍のない区域なし、または、腫瘍のない区域なし) に対しては、完全切除が見込まれるまで、「評価と化学療法の選択」を繰り返す術前反復化学療法を施行することとした。また、遠隔転移症例、肝外腫瘍進展例に対しても術前反復化学療法を施行し、とくに遠隔転移症例に対しては原則として造血幹細胞移植併用の超大量化学療法を行う。また、完全寛解に至らない治療抵抗例と再発例に対しても造血幹細胞移植併用化学療法、肝移植も考慮した治療を行うこととした。

3 標準化学療法

JPLT では、Cisplatin と THP-ADR の 2 剤による静脈内投与を first line とし、low dose の Cisplatin と THP-ADR の組み合わせを low-CITA (Cisplatin の CI と THP-ADR の TA を組み合わせ CITA, シータと呼称) とし、high dose の Cisplatin と THP-ADR の組み合わせを CITA と名付けている。

TACE (Trans-Arterial Chemo Embolization) として、Carboplatin をゆっくり動注し、その後、リピオドールに懸濁した THP-ADR を動注する CATA-L (キャタエルと呼称) を一つのアームとした。TACE は、PRETEXT II 症例に対しては術前治療として 1 回限定で、また、PRETEXT III, IV 症例に対しては治療に反応する間は切除可能となるまで反復して行う。

切除可能に至らない腫瘍に対する Salvage Therapy として、Ifomide, Carboplatin, VP-16, THP-ADR の 4 剤によるプロトコール (ITEC: アイテックと呼称) を治療プログラムの second line として組み込んでいる。

4 生検, 病理診断について

4.1 一期的切除が行われる症例を除き、化学療法が先行されるすべての症例に対して、正しい診断をつける意味で、生検を行うことが強く望まれる (必須ではない)。

4.2 一期的切除が行われる症例を除き、生後 6 か月未満、または 5 歳以上の症例と、血清 AFP が正常の症例では、生検を行うことが必須である。

4.3 生検は、正しい診断をつける意味で、原発巣に対する開腹生検を原則とするが、患児の状態や施設の体制に応じて針生検でも可とする。

病理組織分類は、日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の分類⁵⁾に基づいて行うが、SIOPEL, COG との連携で新たな病理分類を検討中である。小児腫瘍を専門とする病理医の判定が望まれるため、Central Review 方式を原則としている。

5 治療コース (図 3, 4)

コース 1 (一期的切除) 肝外進展のない PRETEXT I 症例

コース 2 (術前限定化学療法) 肝外進展のない PRETEXT II 症例

コース 3 (術前反復化学療法) PRETEXT III & IV 症例, または肝外進展症例

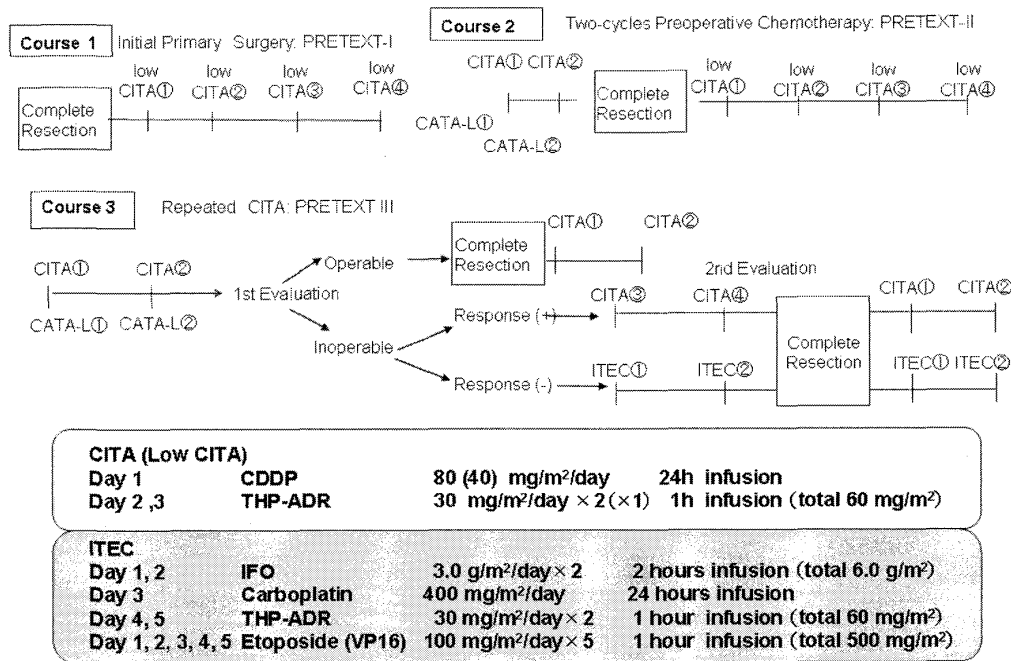


図3 コース1, 2, 3の概略

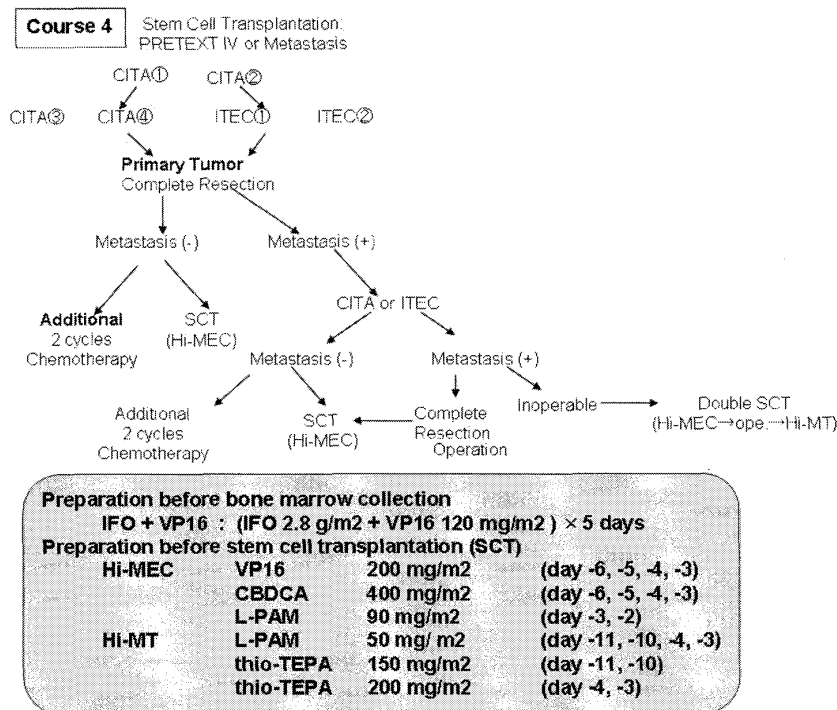


図4 コース4の概略

コース4 (造血幹細胞移植) 遠隔転移症例

6 投与方法

6.1 プロトコール名 low-CITA

Day 1 CDDP 40 mg/m²/day
24 h infusion

Day 2 THP-ADR 30 mg/m²/day
1 h infusion

6.2 プロトコール名 CITA

Day 1 CDDP 80 mg/m²/day
24h infusion
Day 2,3 THP-ADR 30 mg/m²

/day×2 1 h infusion (計 60 mg)

6.3 プロトコール名 CATA-L (TACE)

Carboplatin (200 mg/m²)

THP-ADR (30 mg/m²) +Lipiodol

Slow Transarterial Injection

6.4 プロトコール名 ITEC

Day 1,2 IFO 3.0 g/m²/day×2

2h infusion (計 6.0 g/m²)

Day 3 Carboplatin 400 mg/m²/day

24 h infusion

Day 4,5 THP-ADR 30 mg/m²/day×2

1 h infusion (計 60 mg/m²)

Day 1,2,3,4,5 Etoposide (VP16)

100 mg/m²/day

1 h infusion

(計 500 mg/m²)

※乳児の場合は以下の目安で減量する

5 か月未満では 30%量, 6 か月以上では 50%量より開始し, 副作用を観察しながら慎重に増量し, 以下に従い 1 歳時に 100%に到達する.

生後月齢	各薬剤量
6	50%
7	60%
8	70%
9	80%
10	90%
11	90%
12	100%

7 CATA-L (TACE) について (Carboplatin を動注した後に, THP-ADR)

7.1 Carboplatin は, 10 mg/ml とし, 5 分以上かけてゆっくり動注する.

7.2 使用するリピオドールの量は, 目安として腫瘍径 1 cm につき, 約 1 ml である. エマルジョンを透視下にゆっくりと動注する.

8 効果判定

術前化学療法の効果判定, および治療終了時の効果判定は判定規準⁶⁾に従い評価を行う. 著効 Complete Response (CR), 有効 Partial Response

(PR), 不変 No Change (NC), については定義に述べられた全ての要件を満たしていることが必要である. 進行 Progressive Disease (PD) に関しては定義に述べられたいずれかの要件を満たした状態である. CT または MRI により 2 方向測定を行い, 腫瘍の長径と同一平面上でそれに直角に交わる最大径の積を求める.

コース 2 以上では, 2 クール終了時に効果判定を行い, 切除可能性についても検討する. PRETEXT IV では, この時点でも切除不能であれば, 転移巣がないか消退していれば肝移植の適応を考慮することを薦める.

IV 治療抵抗例, 再発例への対応

治療抵抗例および再発例に対しては, 造血幹細胞移植 (SCT) を用いた超大量化学療法を行う. 但し, 原則として原発巣が完全摘出されていることが望まれ, 原発巣切除不能例に対して行う場合は, 肝移植の選択も考慮する. 陽子線や重粒子線であれば, 正常組織への障害が少なく, 患部に十分な線量を照射できるがその効果はまだ確立されたものはない.

V 有害事象について

副作用の判定は, WHO 癌治療結果報告基準⁷⁾による. 有害事象として, 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 下痢, 全身倦怠感, 発熱, 脱毛, 口内炎, 間質性肺炎, 過敏反応, 骨髄抑制, 肝障害, 腎障害, 聴力障害, 心毒性, 尿細管性アシドーシス, 末梢神経障害等が予想される. 特に, Cisplatin と THP-ADR の副作用が大きな問題となるため, 心エコーとクレアチニン・クリアランスが行われることが強く望まれる. 治療終了後も, 晩期障害に関して十分な経過観察が必要である.

現在, SIOPEL では, 聴力障害予防を目的に, STS (チオ硫酸ソーダ) の併用試験が開始された. また, JPLT-2 登録例では 4 名に治療終了後比較的早期に二次がんの発生がある. 今後も, 原因を探索し注意深く検討していく必要があると考える.

文 献

- 1) Perilongo G, et al: SIOPEL trials using preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. *Lancet Oncol*, 1 : 94-100, 2000
- 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 : 851-856, 2002
- 3) Pritchard J, et al: Cisplatin, Doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach—results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 18 : 3819-3828, 2000
- 4) Ortega JA, et al: Randomized comparison of cisplatin/ vincristine/ fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the children's cancer group and the pediatric oncology group. *J Clin Oncol*, 18 : 2665-2675, 2000
- 5) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会：小児腫瘍組織分類図譜第4篇 肝臓・胆嚢膵臓腫瘍，金原出版，東京，pp. 5-31, 1998
- 6) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会：小児固形悪性腫瘍治療効果判定基準．日本小児外科学会雑誌，25 : 724-726, 1989
- 7) WHO 著，高谷 治 et al (訳)：WHO 癌治療結果報告基準 (WHO オフセット出版 No. 48)，金原出版，東京，1981

症 例

肝芽腫治療後に治療関連性白血病を発症した1例

細貝 亮介¹⁾, 渡辺 輝浩¹⁾, 小川 淳¹⁾, 浅見 恵子¹⁾, 窪田 正幸²⁾

要 旨

肝芽腫に対する化学療法から約6年経過後, 治療関連性白血病を発症した1例を経験した。本邦における肝芽腫治療後の治療関連性白血病は本例を含め10例が報告されている。一方欧米における6つの主な多施設臨床研究では2例の発症が確認されている。しかし, いずれも未報告例が存在する可能性がある。肝芽腫治療後の治療関連性白血病に関しては, 発症率, 危険因子など不明な点が多く, 今後詳細な疫学的調査が望まれる。

Key Words: 肝芽腫, 治療関連性白血病, 二次癌, アントラサイクリン, エトポシド

I はじめに

治療関連性白血病は, 一次癌に対する化学療法及び放射線療法の晩期障害として, 一定の期間を経て発症する白血病の総称である。発症すれば予後不良な場合が多く, 小児癌患者の生存率向上に伴い新たな問題となっている。小児固形腫瘍治療後の治療関連性白血病の場合, 発症危険因子となる一次癌の種類としてHodgkin病や骨肉腫を挙げている報告はあるが¹⁾, 肝芽腫と治療関連性白血病の関係を詳細に調査した文献は, 我々が検索し得た範囲では認められなかった。今回, 肝芽腫に対する化学療法から約6年後に治療関連性白血病を発症した症例を経験した。

II 症 例

症例: 7歳女児

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 1歳3か月時に肝芽腫 (PRETEXT-IV)

と診断された。日本小児肝癌スタディグループ (以下 JPLT) のプロトコールに従い CITA (シスプラチン, ピラルビシン) を4コース施行したが, 腫瘍と血管の位置関係から完全切除困難と考えられた。動注化学療法 CATA-L (カルボプラチン, ピラルビシン) 3コース, ITEC (イホスファミド, カルボプラチン, ピラルビシン, エトポシド) 2コースを追加後, 腫瘍が切除可能と考えられたので, 拡大肝左葉切除術を施行した。腫瘍は完全切除されたが, 術後の α -fetoprotein は 13~50 ng/ml の間で推移し基準範囲内まで低下せず, 術後 ITEC を4コース追加した。4コース終了後も 20 ng/ml 前後と軽度高値を示したが化学療法は追加せず経過観察し, 約1年半後に正常化した。抗癌剤総投与量は, シスプラチン: 320 mg/m², カルボプラチン: 3,000 mg/m², イホスファミド: 36 g/m², ピラルビシン: 690 mg/m², エトポシド: 3,000 mg/m²だった。

現病歴: 7歳9か月時上気道感染症に罹患し, その際血小板減少を指摘されたが自然に改善した。1か月後に汎血球減少を認め, 精査のため入院した。

1) 新潟県立がんセンター新潟病院小児科

2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児外科学分野

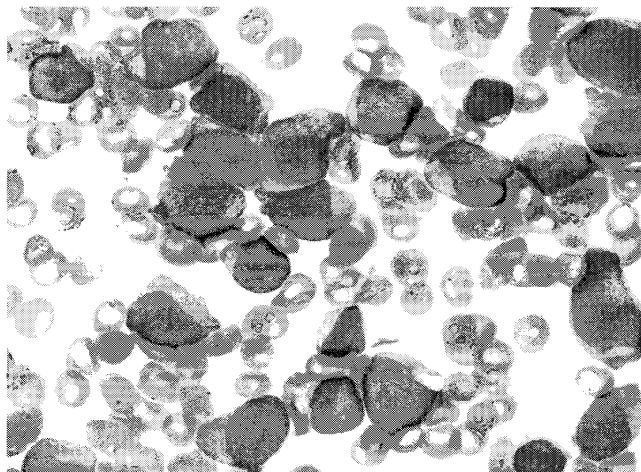


図1 急性骨髄性白血病発症時の骨髄像 (MG染色)

入院時現症：心肺に異常所見はなかった。腹部は軟で、肝臓を8~10 cm 触知した。頸部、腋窩、鼠径部リンパ節は触知しなかった。

血液・生化学検査所見：WBC1200/ μ l (Blast4.0%), RBC259 \times 104/ μ l, Hb9.0 g/dl, Plt6.5 \times 104/ μ lと汎血球減少、末梢血中の芽球を認めた。その他、生化学検査等は明らかな異常を認めなかった。

骨髄検査所見：骨髄穿刺では芽球が85.6%であり、一部はMPO陽性だった(図1)。FAB分類ではM1に相当した。骨髄芽球の表面マーカーはCD13, CD33, cyMPOが陽性、cyCD3, CD10, CD19, CD20, CD56, CD79aが陰性だった。染色体検査ではt(9;11)(p22;q23)を20細胞中17細胞に認め、RT-PCRにおいてMLL-AF9キメラ遺伝子が検出された。

入院後経過：臨床経過、特徴的な染色体・遺伝子異常から肝芽腫に対する化学療法に起因する治療関連性白血病と診断した。AML99プロトコールに従い寛解導入療法ECM(エトポシド, シタラビン, ミトキサントロン)を施行し、MLL-AF9キメラ遺伝子は陰性化した。HCEI(シタラビン, エトポシド, イダルビシン)を実施後、引き続きHLA完全一致同胞をドナーとした同種骨髄移植を行った。両親より晩期障害軽減の強い希望があり、フルダラビン25 mg/m² \times 5日, メルファラン140 mg/m² \times 1日, 全身放射線照射2Gyの前処置による骨髄非破壊的移植を選択した。移植片

対宿主病(GVHD)予防はシクロスポリンと短期メトトレキサートで行った。好中球数500/ μ l以上をday27に、血小板数2万/ μ l以上をday25に確認した。day32に施行した骨髄での性染色体FISH法で完全ドナータイプを確認し、MLL-AF9キメラ遺伝子も陰性だった。急性GVHDはGrade Iであり、計画的にday68にシクロスポリンを中止した。慢性GVHDは認めなかった。重篤な移植関連合併症は認めず経過順調だったが、移植後6か月時に再発が確認された。現在再移植に向けて準備を進めている。

III 考 察

WHO分類第4版において治療関連性白血病は独立した一病型として扱われており、原因薬剤としてアルキル化剤とトポイソメラーゼII阻害薬が挙げられている²⁾。アルキル化剤関連のものは薬剤投与後5~10年で発症するがしばしば前白血病期として骨髄異形成症候群(MDS)を伴い、5番, 7番染色体を含む不均衡転座, 欠失を認めることが多い。一方、トポイソメラーゼII阻害薬関連のものは潜伏期間が1~5年と前者よりも短くMDS期は伴わず、11q23(MLL), 21q22(RUNX1)を切断点とする相互転座を認めることが多い。しかし、実際には両薬剤が併用され、明確に区別できないことも多い。本症例ではMDS期は伴わずMLL遺伝子異常を認めたが、発症までの期間としては約6年とトポイソメラーゼII阻害薬関連のものと考えると比較的遅い発症だった。

1991年から2008年6月までの間でJPLTプロトコールへ肝芽腫396例が登録されているが、JPLTへ報告されている治療関連性白血病は本例を含め4例である(2008年6月時点 JPLT代表檜山英三先生より私信)。Kogaらは本邦における肝芽腫治療後の治療関連性白血病/MDSについて、論文及び学会報告から9例をまとめ報告した³⁾。肝芽腫治療にトポイソメラーゼII阻害薬を使用した欧米の主な多施設臨床研究では、INT-0098⁴⁾とHB89⁸⁾においてそれぞれ1名ずつ治療関連性白血病が報告されている(表1)。しかしSIOPEL-1⁶⁾では“Second malignant neo-

表1 肝芽腫に対してトポイソメラーゼII阻害薬を使用した欧米の主な多施設臨床研究

臨床研究	化学療法	平均追跡期間(range)	二次癌関連の記載
INT0098 ⁴⁾ (アメリカ)	A: CDDP, VCR, 5-FU (n=92) B: CDDP, DXR (n=81) C: DXR (n=9)	5.7年 (2.1~7.7年)	化学療法Bで1名 AMLの発症あり
POG9345 ⁵⁾ (アメリカ)	CBDCA, VCR, 5-FU CDDP, VP-16 (n=33)	6.2年 (1.3~7.0年)	記載なし
SIOPEL1 ⁶⁾ (ヨーロッパ)	CDDP, DXR (n=154)	5年 (7か月~9年)	二次癌はルーチンに 報告されていない
SIOPEL2 ⁷⁾ (ヨーロッパ)	CDDP, DXR, CBDCA (n=135)	SR: 48か月 SR as HR: 40か月 HR: 3年10か月	記載なし
HB89 ⁸⁾ (ドイツ)	IFM, CDDP, DXR (n=72)	64か月 (28~82か月)	30か月後にAML で1名死亡
HB94 ⁹⁾ (ドイツ)	IFM, CDDP, DXR VP-16, CBDCA (n=69)	58か月 (32~93か月)	記載なし

CBDCA: carboplatin CDDP: cisplatin DXR: doxorubicin 5-FU: 5-fluorouracil

IFM: ifosfamide VCR: vincristine VP-16: etoposide

SR: standard risk HR: high risk

表2 肝芽腫治療後の治療関連性白血病/骨髄異形成症候群報告例

国内症例	使用抗癌剤	二次癌の型	主な遺伝子異常
1 ¹⁰⁾	CBDCA, CDDP, THP-ADR, VP-16	MDS → AML(M1)	11 trisomy
2 ¹¹⁾	CDDP, CPA, THP-ADR, VCR, VP-16	T-NHL and MDS(→AL)※	46, XX, t(2;8)/46, XX, t (2;6) MLL 遺伝子再構成陽性
3 ¹²⁾	CDDP, THP-ADR	AML(M4)	46, XY, t(6;11)(q27;q23)
4 ¹²⁾	BUS, CDDP, CPA, IFM, L-PAM, TESPA, THP-ADR, VP-16	AML(M1)	46, XY, t(X;12)(q28; q13)
5 ¹³⁾	CDDP, DXR, 5-FU, VCR	AML(M0)	転座型染色体異常
6 ¹⁴⁾	CBDCA, CDDP, IFM, THP-ADR, VP-16	ALL	MLL 遺伝子再構成陽性
7 ¹⁵⁾	CDDP, THP-ADR	T-ALL	11q23 領域異常
8 ¹⁶⁾	CBDCA, CDDP, IFM, L-PAM, TESP THP-ADR, VP-16	AUL	46, XY, t(4;14)(p16; q11), t(13;21)(q21;q22)
9 ³⁾	CBDCA, CDDP, THP-ADR	AML(M4)	46, XY, t(11;19)(q23; p13.1)
10(本例)	CBDCA, CDDP, IFM, THP-ADR, VP-16	AML(M1)	MLL 遺伝子再構成陽性
海外症例			
11 ⁴⁾	CDDP, DXR	AML	記載なし
12 ⁸⁾	CDDP, DXR, IFM	AML	記載なし

BUS: busulfan CBDCA: carboplatin CDDP: cisplatin CPA: cyclophosphamide

DXR: doxorubicin 5-FU: 5-fluorouracil IFM: ifosfamide L-PAM: melphalan

TESPA: thiotepa THP-ADR: pirarubicin VCR: vincristine VP-16: etoposide

AL: acute leukemia ALL: acute lymphoblastic leukemia AML: acute myelogenous leukemia

AUL: acute unclassified leukemia MDS: myelodysplastic syndrome NHL: non-Hodgkin's lymphoma

※国内症例2は T-NHL 及び MDS の同時発症例

plasms were not routinely recorded on the data forms”と記載されている。そのため、他の臨床試験も含め、二次癌に関する記載がなくても未報告例が存在する可能性は否定できない。また、いずれの臨床試験も5年前後の追跡期間がとられているが本例のような遅発例もあり、追跡終了後に発症している可能性もある。

肝芽腫を一次癌とする治療関連性白血病は我々が文献を渉猟した限りでは海外よりも本邦での発症数が多かった(表2)。この中で併用抗癌剤の種類、使用量、二次癌の型などは症例毎に異なり、一定の傾向を見出すことは困難であった。発症率の人種差に関して疫学的調査はなされていないが、抗癌剤代謝関連酵素の遺伝的多型性が治療関連性白血病の発症率に関係するといわれており¹⁷⁾、本邦ではNaoeらがエトポシド代謝に関連するNQO1のSer/Ser型が治療関連性白血病発症の危険因子になると報告している¹⁸⁾。本症例を含めた本邦10例のうちエトポシド使用例は6例だったが、アントラサイクリン系は全例で使用されていた。本邦ではアントラサイクリン系にピラルビシンを使用しているのに対し、欧米の臨床試験ではドキソルビシンが使用されている。発症率の人種差、使用薬剤の違いによる影響など肝芽腫治療後の治療関連性白血病に関しては不明な点が多く、今後詳細な疫学的調査が必要であると考えられる。

本論文の要旨は第24回日本小児がん学会(2008年11月、千葉)において発表した。

文 献

- 1) Le Deley MC, et al: Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol*, 21 : 1074-1081, 2003
- 2) Vardiman JW, et al: Therapy-related myeloid neoplasms. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed), Swerdlow SH, et al eds, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008, pp127-129
- 3) Koga Y, et al: Treatment-related acute myelomonocytic leukemia with t(11;19) in a child following chemotherapy for hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 50 : 943-944, 2008
- 4) Ortega JA, et al: Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol*, 18 : 2665-2675, 2000
- 5) Katzenstein HM, et al: Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol*, 20 : 3438-3444, 2002
- 6) Pritchard J, et al: Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach—results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*, 18 : 3819-3828, 2000
- 7) Perilongo G, et al: Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma: final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOPEL 2. *Eur J Cancer*, 40 : 411-421, 2004
- 8) von Schweinitz D, et al: Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. *Eur J Cancer*, 33 : 1243-1249, 1997
- 9) 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
- 10) Koishi S, et al: Myelodysplasia in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome previously treated for hepatoblastoma with multi-agent chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*, 18 : 419-420, 1996
- 11) 坂尾詠子, 他: 肝芽腫化学療法後非ホジキンリンパ腫およびMLL遺伝子再構成を伴う骨髄異形成症候群を発症した1例. *小児がん*, 33 : 438, 1996
- 12) 雀部誠, 他: 肝芽腫の治療後に急性骨髄性白血病を発症した2例. *小児がん*, 36 : 474, 1999
- 13) 前田尚子, 他: 肝芽腫診断治療後13年を経過して2次癌・急性白血病を発症した1例. *小児がん*, 38 : 87, 2001

- 14) 岩井潤, 他: 肝芽腫治療後に MLL 陽性急性リンパ性白血病を発症した 1 例. 小児がん, 39 : 72, 2002
- 15) 高橋良博, 他: 肝芽腫の治療後に発症した急性リンパ性白血病の一例. 日本小児血液学会雑誌, 17 : 243, 2003
- 16) 加藤元博, 他: 肝芽腫に対する自家造血幹細胞移植後に分類不能型 (未分化型) 白血病を発症した 1 男児例. 臨床血液, 45 : 902, 2004
- 17) Bolufer P, et al: Profile of polymorphisms of drug-metabolising enzymes and the risk of therapy-related leukaemia. Br J Haematol, 136 : 590-596, 2007
- 18) Naoe T, et al: Analysis of genetic polymorphism in NQO1, GST-M1, GST-T1, and CYP3A4 in 469 Japanese patients with therapy-related leukemia/myelodysplastic syndrome and de novo acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res, 6 : 4091-4095, 2000

Therapy-related leukemia after chemotherapy for hepatoblastoma: a case report

Ryosuke HOSOKAI¹⁾, Akihiro WATANABE¹⁾, Atsushi OGAWA¹⁾
Keiko ASAMI¹⁾, Masayuki KUBOTA²⁾

1) Department of Pediatrics, Niigata Cancer Center Hospital

2) Department of Pediatric Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

We report an 8-year-old girl with therapy-related acute myeloid leukemia that occurred 6 years following exposure to chemotherapy for hepatoblastoma. Our patient is the 10th case of therapy-related leukemia following hepatoblastoma in Japan. On the other hand, only 2 cases have been reported in the 6 multicenter studies for hepatoblastoma performed in Western countries. However, there might be some cases left unreported, because the incidence of therapy-related leukemia has not been routinely collected in some trials. Nation-wide detailed surveys should be carried out to investigate the epidemiology, risk factors, and underlying pathophysiology.

Key Words: hepatoblastoma, therapy-related leukemia, second malignant neoplasm, anthracyclines, etoposide

症 例

完全寛解後に緩徐な血清 AFP 値の上昇に伴って
再発肺転移を認めた肝芽腫の 1 例

杉藤 公信¹⁾, 星 玲奈¹⁾, 花田 学¹⁾, 吉澤 信輔¹⁾, 植草 省太¹⁾, 川島 弘之¹⁾
 古屋 武史¹⁾, 大橋 研介¹⁾, 井上 幹也¹⁾, 池田 太郎¹⁾, 越永 従道¹⁾, 草深 竹志¹⁾
 梁 尚弘²⁾, 谷ヶ崎 博²⁾, 七野 浩之²⁾, 陳 基明²⁾, 麦島 秀雄²⁾

要 旨

症例は, 5歳男児. 肝芽腫 (PRETEXT III, 病期 II) の診断で, 化学療法と肝右葉切除術にて完全寛解を得た. 寛解後 5 か月時から血清 AFP 値の緩徐な上昇を認め, 寛解後 11 か月時の胸部 CT 検査で, 右肺に 5 mm 大の腫瘤を認め, 肝芽腫の再発肺転移と診断した. 肺切除後の補助療法に使う効果的な薬剤の選択を行った後に, 肺部分切除術を施行した. 術後補助化学療法を 2 回施行し, 肺部分切除術より 1 年を経過したが再発は認めていない.
 Key Words: 肝芽腫, 肺転移, 再発

I はじめに

肝芽腫の治療中や治療終了後に, 肺転移を認める症例は, 本邦では自験例を含め 14 例の報告がある. このような症例では薬剤耐性を示しやすいため, その治療に難渋することがある. 肝芽腫の肺転移巣に対する治療は, 切除可能であれば, 積極的に切除を試みることで治療成績が向上するとされる. 今回我々は, 肝芽腫の完全寛解後に緩徐な血清 α -fetoprotein 値 (以下 AFP) の上昇を伴った再発肺転移の 1 例を経験したので, 再発肺転移症例に対する治療戦略やその臨床的特徴について文献的考察を含めて報告する.

II 症 例

5歳男児. 在胎 40 週 3,690 g にて出生. 家族歴・既往歴に特記事項なし. 腹部腫瘤・腹痛を主訴に来院. 上腹部に表面平滑・硬・可動性不良な

10 cm 大の腫瘤を触知した. AFP は 8,940,000 ng/ml と異常高値で, 腹部造影 CT 検査で肝 S1, 4, 5, 7 にかけて最大径 11.5 cm の腫瘤を認めた. その他の画像検査 (腹部 MRI 検査, 頭部・胸部造影 CT 検査, 骨シンチグラフィー, Ga シンチグラフィーなど) で転移巣は認めなかった. 腫瘍生検では, 低分化型肝芽腫, PRETEXT III, stage II (日本小児外科学会悪性腫瘍委員会分類) と診断した. 日本小児肝癌スタディグループ (JPLT) -2 プロトコールに従って CITA 療法 (CDDP 80 mg/m², THP 30 mg/m²) を 2 回施行したが, 腫瘍の縮小効果と AFP の低下は不十分であった. そのため ITEC 療法 (IFM 3 g/m², VP-16 100 mg/m², CBDCA 200 mg/m², THP 30 mg/m²) に変更したところ, AFP の低下は認めたが腫瘍の縮小効果は不十分と判断し, TACE (CBDCA 200 mg/m², THP 30 mg/m²) + TEC 療法を施行した. AFP は著明に減少し, 腫瘍の縮小効果も得られ, 肝右葉切除術を施行した. 術後に AFP は半減期に従って低下し, ITEC 療法を 2 回施行後に完全寛解で退院となった. 寛解後 5

1) 日本大学医学部外科学系小児外科学分野

2) 日本大学医学部小児科学系小児科学分野

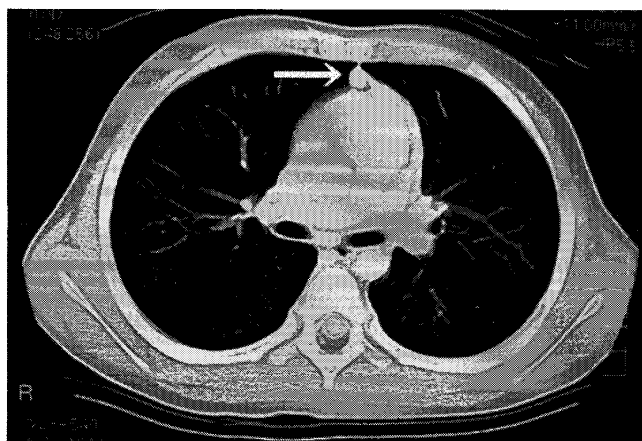


図1 寛解後7ヵ月時胸部造影CT検査：右肺S3に5 mm大の造影効果を伴う腫瘍陰影を認める(→)。

か月時より緩徐なAFPの上昇を認め、PET-CTを含め種々の画像検査を施行したが、再発転移巣は確認できなかった。その後もAFPは緩徐に上昇し、頭部・胸部・腹部CT・MRIは1-2か月、骨・Gaシンチグラフィは3か月毎に確認していたところ、寛解後11か月時の胸部造影CT検査にて右肺S3に5 mm大の造影効果を伴う腫瘍陰影を認めた(図1)。AFPの再上昇を認めてからAFP-L3分画の上昇は認めなかった。肝芽腫の再発肺転移の診断で治療を開始した。肺切除後の補助化学療法に用いる効果的な薬剤を選択するために、AFPと肺転移巣の大きさを指標にしなが、IE療法(IFM $3\text{g/m}^2 \times 2\text{days}$, VP16 $100\text{mg/m}^2 \times 5\text{days}$), VDC療法(VCR $1.5\text{mg/m}^2 \times 1\text{day}$, DOX $37.5\text{mg/m}^2 \times 3\text{days}$, CPA $1.2\text{g/m}^2 \times 1\text{day}$), CPT-11療法(CPT-11 $100\text{mg/m}^2 \times 3\text{days}$)を3週間毎に施行した。IE療法では、AFPの低下は得られず、VDC療法とCPT-11療法では転移巣の縮小効果は認められなかったが、AFPの低下を認めた。AFP低下の傾斜角度を参考に、VDC療法がより効果的ではないかと判断した。その後、胸腔鏡補助下に肺部分切除術を施行した。術後にAFPは半減期に従い減少した。術後2週目より、VDC療法を2回施行し、2回目の完全寛解を得た。病理組織所見では、肺実質内に境界明瞭な結節性病変が形成され、初発時と同様な低分化型肝芽腫の肺転移と診断された。腫瘍組織の約10%は壊死を呈していた。現在、肺部分切除術より1年を経過す

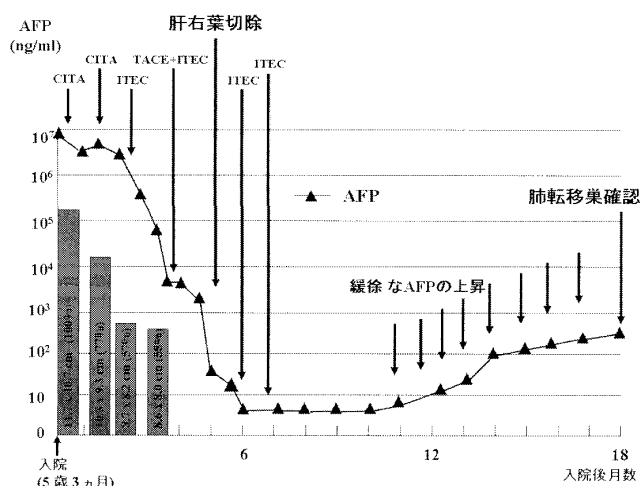


図2A 初診時から再発肺転移発見までの臨床経過と血清AFP値の推移

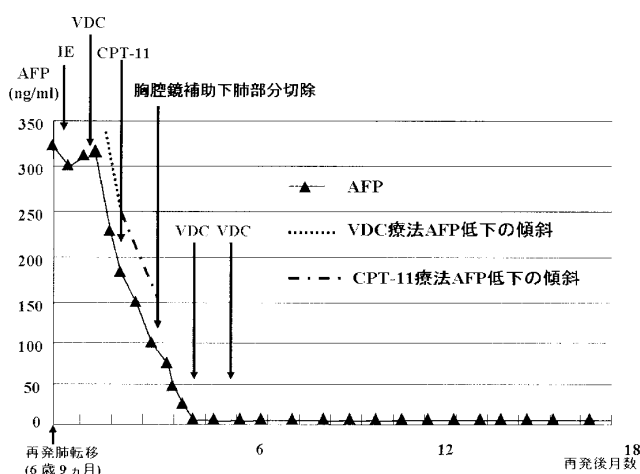


図2B 再発肺転移後の臨床経過と血清AFP値の推移

るも再発の徴候は認めない。初診時から再発肺転移巣出現までの治療経過(図2A)と再発肺転移巣に対する治療経過(図2B)をAFPの推移と別に示す。尚、本文末に薬剤の略語は記載した。

III 考 察

肝芽腫において、切除可能な再発肺転移巣に対する積極的肺切除術は意見の一致するところであるが、その治療戦略に関しては、まだ確立されていない。Children Cancer Group (COG)¹⁾, German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94²⁾の報告では、再発肺転移巣に対する治療において、外科的治療の重要性やさらに強化された化学療法の必要性が強調されている。我々が集計し得た肝芽腫の治療中もしくは治療終了後に肺

表 1A 肺芽腫の治療中もしくは終了後に肺転移を認めた本邦報告例

症例	年齢	性	初診時 AFP	初発時病理	病期	初回治療	肺転移出現時期
松下ら ³⁾	1歳	女	226,000	MEM	病期Ⅲ A	肝切除	治療終了後 2 か月
松下ら ³⁾	6歳	男	422,880	Poorly D	病期Ⅲ A	肝切除→CPA + DOX + CDDP × 3	術後補助化学療法中
松下ら ³⁾	12歳	男	53,000	Well D	病期Ⅱ	CDDP+DOX×2 →肝切除→ CDDP+DOX×3	術後補助化学療法中
大杉ら ⁴⁾	1歳	男	不詳	Well D	病期Ⅱ	TAE →肝切除→THP+CDDP×5	術後補助化学療法中
設楽ら ⁵⁾	1歳	男	40,200	Well D	病期Ⅱ	肝切除→JPLT91A2	術後補助化学療法中
Nishimura et al ⁶⁾	3歳	男	742,990	Emb	不詳	TACE(CDDP+DOX)→肝切除 →CDDP+DOX×6	治療終了後 5 か月
藤村ら ⁷⁾	1歳	女	372,778	Well and Poorly D	病期Ⅲ A	CITA×2 →肝切除→ CITA×2+ITEC×1HDC	移植後 2 か月
松山ら ⁸⁾	3歳	男	54,100	Poorly D	病期Ⅰ	肝切除	肝切除後 4 か月
草深ら ⁹⁾	1歳	男	230,000	不詳	病期Ⅱ	TACE →肝切除→JPLT91A×5	治療終了直後
草深ら ⁹⁾	9か月	男	100,000	不詳	病期Ⅱ	TACE+JPLT91A1×1 →肝切除→ JPLT91A1×3 →JPLT91A1×1	治療終了後で時期は不詳
漆原 ¹⁰⁾	7か月	男	77,600	Poorly D	PRETEXT Ⅳ	JPLT91B2×3 → TACE(THP+CDDP) ×2 →肝切除→V P-16, CBDCA, VP-16, CBDCA, THP, ACT-D, ACR など×7	術後補助化学療法中 肝切除から 1年 1か月
漆原 ¹⁰⁾	8歳	女	正常	FHC	PRETEXT Ⅱ	肝切除→神経芽腫 new A1	術後補助化学療法中 肝切除から 10 か月
佐藤ら ¹¹⁾	1歳	男	485,200	Well D	病期Ⅲ B	TACE → CITA×4 →肝切除→CITA×2	肝切除後 5年 4か月
自験例	5歳	男	8,940,000	Poorly D	病期Ⅱ	CITA × 2 → ITEC×1 → TACE+ ITEC →肝切除→ITEC×2	治療終了後 5 か月

転移を認めた症例は、自験例を含め本邦で 14 例であった(表 1A, 1B)³⁻¹¹⁾。初発時年齢は 7 か月から 12 歳(平均 3.2 歳)、男女比は男 11 例と女 3 例で男児に多い傾向であった。初診時の AFP は、fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FHC) の症例と記載のないものを除き、40,200 から 8,940,000 ng/ml (平均 987,729 ng/ml) と全例異常高値であった。初発時の病理組織像は、Children's Oncology Group (COG) の報告によると^{12,13)}、pure fetal histology (well differentiated type が含まれると考えられる)は、予後が良好とされている。病理組織分類の表記が異なるが、well differentiated type が 4 例(症例 3, 4, 5, 13)存在し、4 例中 3 例(症例 3, 4, 5)が肝切除後の補助化学療法中に肺転移を認めていることは興味深い。これら再発肺転移症例には、さらに強化された術後補助化学療法が必要であったと思われる。病期においては、病期ⅠとⅡが 14 例中 7 例(50%)と多い傾向であった。治療中ないし治療終了後の再発肺転移を伴う症例に病期ⅠとⅡの占める割合が高く、それら 7 例中 2 例(症例 4, 9)が

死に至っていた。初回治療においては、2 例(症例 1, 8)が肝切除のみで治療が終了し、その後に肺転移を認めていた。Feusner JH ら¹⁴⁾によると、病期Ⅰの肝芽腫においても、肝切除のみで術後補助化学療法を行わなければ、その 30%に肺転移や残肝再発を認めるとして、術後の補助化学療法の重要性を報告している。肝切除のみで化学療法を行わずに再発肺転移を併発した 2 例においては、術後に補助化学療法が行われていれば、肺転移再発を回避できた可能性がある。しかし、その他の 12 例では、術前・術後に TAE, TACE, 全身化学療法などが組み合わされて行われていたにも関わらず、再発肺転移を認めていた。肺転移の出現時期は、治療中が 6 例と治療終了後が 8 例と様々であった。現在のところ、治療開始時や治療中に再発の可能性が高いかどうかを予測することは、困難と考えられる。術前化学療法中に、AFP の推移と腫瘍の縮小率などを評価し、治療効果が低いと判断したならば積極的な治療変更を考慮することや、術後補助化学療法においても、通常の AFP の半減期に従って推移するかどうかを観察

表 1B 再発肺転移に対する治療と予後

症例	再発後治療	再発後 AFP 推移	転移巣病理	予後
症例 1	神経芽腫 AI × 5 → HDC → 肺切除 → CDDP+MMC×1HDC	肺切除後に正常化	不詳	第 2 回 HDC より 4 年 10 か月無病生存
症例 2	DOX+CDDP×3 → 肺切除 → CDDP+5-Fu+ACT-D → HDC	肺切除後も高値	不詳	移植後 4 日目に急性腎、心不全で死亡
症例 3	神経芽腫 rewAI → 肺切除 → 5-Fu+CPA5 → HDC	不詳	不詳	移植後 11 か月無病生存
症例 4	CDDP+THP+VP16×1 → 肺切除 → CDDP+THP+VP16×3 → CBDCA+THP+VP-16×1 → 肺切除 → CBDCA+(THP+VP-16)orIFMor5-PU×4 → 肺切除 → HDC	肺切除後も高値で HDC 後に正常化	不詳	入院後 326 日目に脳、肺転移にて死亡
症例 5	肺切除 → JPLT91B2 → 治療終了後 1 年 11 か月後に再発肺転移 → 肺切除 → 神経芽腫 newAI×7 → HDC	肺切除後に正常化	不詳	移植後 4 年 2 か月無病生存
症例 6	肺切除 → CBDCA+DOX+VP-16 → CDDP+5-Fu → CPA+VP-16 → VP-16 +IFM → HDC → 6 か月後に再発肺転移 → 肺切除	肺切除後に正常化	Emb	入院から 6 年間無病生存
症例 7	肺切除	不詳	不詳	寛解、詳細は不詳
症例 8	CITA×2 → ITEC×1 → 放射線照射 +ITEC×1 → HDC → HDC+TBI	移植前に正常化	不詳	第 2 回 HDC より 2 年無病生存
症例 9	肺切除 → VP-16 を加えた化学療法 → 肺転移を繰り返し合計 5 回肺切除、HDC も併用	不詳	不詳	肺切除後 2 年 10 か月で肺、リンパ節、脳転移で死亡
症例 10	神経芽腫 AI×1 → HDC → 肺切除	肺切除後に正常化	不詳	肺切除後 2 年無病生存
症例 11	肺切除 → VP-16+CBDCA×2 → 肺転移 → 肺切除 → HDC×2 → 肺転移 → 肺切除	最終肺切除後に正常化	不詳	最終肺切除後 9 年無病生存
症例 12	神経芽腫 newAI → HDC	不詳	不詳	初診から 3 年 2 か月肺、骨転移で死亡
症例 13	肺切除	緩徐に上昇	Well D	肺切除後 1 年 6 か月無病生存
症例 14	IE × 1 → VDC×1-CPT-11×1 → 肺切除 → VDC×2	緩徐に上昇、肺切除後に正常化	Poor D	肺切除後 1 年無病生存

MEM: Mixed epithelial—mesenchymal type, D: differentiated type, Emb: embryonal type, FHC: fibrolamellar hepatocellular carcinoma, CPA: cyclophosphamide, DOX: doxorubicin, CDDP: cisplatin TAE: 肝動脈塞栓療法, TACE: 肝動脈化学塞栓療法, THP: thiarubicin, VP-16: topotecan, Act-D, CBDCA: carboplatin, ACR: aclarubicin, IFM: ifosfamide, MMC: mitomycin 5-Fu: fluorouracil, CITA: CDDP+THP, ITEC: IFM+VP-16+CBDCA+THP, HDC: 大量化学療法, IE: IRM+VP-16, VDC: VCR (vincristine)+DOX+CPA, CPT-11: irinotecan, TBI: 全身放射線照射

することが重要である。半減期に従って推移をしないのであれば、積極的な画像検査や AFP (L3 分画) などの評価も行い、再発病巣の早期発見や治療変更を考慮すべきと考えられる。再発肺転移の治療では、14 例中 12 例 (85%) で、積極的な肺転移巣切除が行われ、8 例 (57%) で完全寛解が得られている。一方、積極的な肺切除後に、補助化学療法や HDC を行ったにも関わらず、肺転移が再発する症例や AFP が正常化しない症例も 14 例中 6 例 (43%) に認めており、これら 6 例中 3 例は死に至っていた。肺転移再発後の治療時には、各種抗癌剤が使用されている症例が多く、すでに薬剤耐性の状況に陥り、使用する薬剤の選択に苦慮し、最終的に HDC を行っても効果不十分となっている可能性が考えられる。適切な時期により効果的な薬剤を使用することの重要性が示唆される。自験例は、発症時期に差はあるが、佐藤ら¹¹⁾の報告と同様に治療終了後に緩徐な AFP の上昇を伴って肺転移巣が出現した。佐藤ら¹¹⁾は、

腫瘍が完全に切除されたこと、HDC のリスクを考慮して肺切除だけで治療を終えて 1 年 6 か月の完全寛解を得ていた。我々は、AFP の上昇が緩徐であったので肺切除に先立ち、治療効果的な薬剤の選択を行った。再発肺転移巣に対する確実な治療は肺切除ではあるが、肺切除後にさらに再々発の肺転移を発症する症例も存在し、術後に効果的な補助化学療法を加えた方がより確実と考えられる。現在 JPLT-2 治療プロトコル¹⁵⁾では、再発症例に対して再発巣の摘出と HDC を組み合わせたプロトコルが推奨されているが、本例のように再発の形式が緩徐な場合、HDC を行わなくとも、効果的な薬剤を術前に選択出来れば、肺切除と選択した薬剤による術後補助化学療法を行うことで、完全寛解を得られる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Meyers RL, et al: Surgical resection of pulmonary metastatic lesions in children with hepatoblastoma.

- J Pediatr Surg. 42 : 2050-2056, 2007
- 2) 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
 - 3) 松下 卓, 他: 自家骨髄移植を行った肝芽腫の治療. *小児外科*, 27 : 86-93, 1995
 - 4) 大杉夕子, 他: 肝芽腫に対する melphalan, thio-TEPA による double conditioning regimen を用いた大量化学療法. *小児がん*, 36 : 45-48, 1999
 - 5) 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 - 自験例および本邦における報告の分析 -. *小児がん*, 39 : 562-568, 2002
 - 6) Nishimura S, et al: High-dose chemotherapy in children with metastatic hepatoblastoma. *Pediatr Inter*, 44 : 300-305, 2002
 - 7) 藤村純也, 他: 肝芽腫の肺転移症例の治療. *小児外科*, 35 : 615-621, 2003
 - 8) 松山孝治, 他: 肝芽腫に対する複数回自家造血幹細胞移植. *小児外科*, 35 : 596-604, 2003
 - 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
 - 10) 漆原直人, 他: 小児肝癌の再発例に対する治療の検討. *小児がん*, 42 : 842-851, 2005
 - 11) 佐藤智行, 他: 進行肝芽腫の晩期肺転移に対する診断と治療. *小児外科*, 39 : 149-153, 2007
 - 12) Haas JE, et al: Histopathology and prognosis in childhood hepatoblastoma and hepatocarcinoma. *Cancer*, 64 : 1082-95, 1989
 - 13) Meyers RL, et al: Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. Jul 8. [Epub ahead of print], 2009
 - 14) Feusner JH, et al: Treatment of pulmonary metastases of initial stage I hepatoblastoma in childhood. Report from the Childrens Cancer Group. *Cancer*, 71 : 859-64, 1993
 - 15) 大沼直躬, 他: 日本小児肝癌スタディ. *小児外科*, 32 : 798-805, 2000

A Case of Hepatoblastoma with Early-phase Lung Metastasis

Kiminobu SUGITO¹⁾, Reina HOSHI¹⁾, Manabu HANADA¹⁾, Shinsuke YOSHIZAWA¹⁾
 Shota UEKUSA¹⁾, Hiroyuki KAWASHIMA¹⁾, Takeshi FURUYA¹⁾, Kensuke OHASHI¹⁾
 Mikiya INOUE¹⁾, Taro IKEDA¹⁾, Tsugumichi KOSHINAGA¹⁾, Takeshi KUSAFUKA¹⁾
 Naohiro RYO²⁾, Hiroshi YAGASAKI²⁾, Hiroyuki SHICHINO²⁾
 Motoaki CHIN²⁾, and Hideo MUGISHIMA²⁾

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

2) *Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine*

We experienced a case of a 5-year-old boy with lung metastasis over 5 months of remission after primary treatment for hepatoblastoma (PRETEXT III, stage II). The recurrent lung tumor grew slowly with a slow serum AFP elevation. At first, we select the effective chemotherapy for post-operative chemotherapy watching the serum AFP level and the lung lesions. Secondly, the lung metastatic lesion was resected completely with thoracoscopy. Thirdly, the patient was treated post-operatively with two courses of effective chemotherapy. There were no recurrences after the surgical resection of the lung metastasis for one year.

Key words : Hepatoblastoma, lung metastasis, recurrence

第31回東北小児がん研究会

日 時：2009年3月14日

場 所：ホテルコムズ仙台（宮城県仙台市）

世話人：土屋 滋（東北大学小児病態学）

仁尾 正記（東北大学小児外科学）

1. Schinzel-Giedion 症候群に合併した肝芽腫の1例

村山 晶俊, 虻川 大樹
 (宮城県立こども病院総合診療科)

佐藤 篤, 今泉 益栄
 (同 血液腫瘍科)

佐藤 智行, 仁尾 正記
 (同 外科)

武山 淳二

(同 臨床病理科)

渡邊 周永

(拓桃療育医療センター小児科)

症例は発達遅滞, 早期ミオクロニー脳症, 尿路奇形と水腎症の既往歴のある1歳2か月男児。腹部腫脹を主訴に紹介され, α フェトプロテイン異常高値と画像検査から肝芽腫と診断した。身体所見上, 顔面中央部の陥凹を含めた特異顔貌, 骨の形態異常を認め, 病歴とあわせ, Schinzel-Giedion 症候群に肝芽腫を合併した症例と考えられた。Low-CITA および肝右葉切除で根治でき, 退院後9か月間再発を認めない。

2. 術前診断に苦慮した腹部腫瘍の1例

山下 方俊, 伊勢 一哉, 清水 裕史
 多田 武志, 後藤 満一

(福島県立医科大学第一外科)

菊田 敦

(同 臨床腫瘍センター小児腫瘍部門)

伊藤 正樹

(同 小児科)

北条 洋

(同 第一病理)

【症例】3か月女児。

【現病歴】5日間の便秘後, 哺乳力も低下しだして近医で浣腸施行された。数日後, 腹部腫瘍を指摘されて某総合病院小児科に入院した。哺乳力は自然軽快し, 精査加療目的に当科紹介。

【入院時現症, 検査成績】左側腹部に可動性良好で径5cm大, 弾性硬の腫瘍を触知。血算, 生化学異常なし。AFP:243.3, NSE:13.7。CT, MRIでは多数の嚢胞, 脂肪, 微細石灰化, 軟部構造を呈し, 腫瘍内を走行する腸間膜血管をみとめた。術前診断は腸間膜リンパ管腫, 奇形腫, 脂肪芽腫, 悪性リンパ腫などを想定し, 手術を行った。

【手術所見, 病理所見】腹腔鏡で腫瘍の性状, 局在を確認したのち開腹した。腫瘍は空腸の腸間膜に存在し, 腫瘍を空腸とともに切除した。術中迅速診断で悪性所見なく, 病理診断は海綿状リンパ管腫であった。

【考察】術前検査上, 最も腸間膜リンパ管腫を疑ったが典型的でなく, 悪性腫瘍も否定できなかったため, 腹腔鏡検索を先行して開腹摘出術を行った。腸間膜リンパ管腫は, その大きさや局在によっては, 完全摘出には大量腸管切除が必要な場合もあり, 慎重な術式選択が重要である。

3. 骨盤腔原発, BAF47(-)分類不能未分化肉腫の2歳男児例

佐野 秀樹, 羽田健太郎, 小林 正悟
 望月 一弘, 伊藤 正樹

(福島県立医科大学小児科)

菊田 敦

(同 臨床腫瘍センター小児腫瘍部門)

山下 方俊, 伊勢 一哉

(同 第一外科)

北条 洋

(同 第一病理)

BAF47/hNSF5/INI1/SMARCB1 gene は Rhabdoid 腫瘍において発現が欠損することが知られているが, 近年 Epithelioid sarcoma や Extraskelatal myxoid chondrosarcoma などの他の軟部組織腫

藤原 充弘

(倉敷中央病院小児科)

症例は2歳女児，腹部打撲後の腹痛で発症した。画像上，肝右葉に8 cm 大の腫瘍を認め，腹腔内破裂・多発肝内転移・腹膜播種転移を伴っていた。開腹肝生検で神経芽細胞腫 (stage IV) と診断した。PBSCT を含む化学療法後の肝右葉切除術により完全摘除がおこなえた。術後8か月の現在，無病無再発生存である。発症時より肝臓以外に原発巣を見いだせず肝臓原発の神経芽細胞腫と考えた。

3. 右後腹膜神経節腫の1例

高野 周一，畑田 智子，清水 法男
(鳥取大学医学部附属病院小児外科)

4歳女児で右L4神経節付近から発生しL5椎間孔に食込む形状の後腹膜神経節腫を経験した。いわゆるDumb-bell型ではなく肉眼的に全摘し得たが，組織遺残の可能性もわずかに危惧された。過去の報告例によると神経原性腫瘍は成熟度が上がるほど再発時期が遅くなりCollins' lawに反する傾向がある。神経症状を伴って再手術を要した報告もあるため，良性腫瘍ではあるが長期的なフォローを検討している。

4. Frantz 腫瘍の1例

市川 徹，津村 裕昭，日野 裕史
金廣 哲也，田崎 達也
(広島市立舟入病院小児外科，外科)

症例は14歳女性。上腹部痛，嘔吐で発症。翌日殆ど摂食できなくなり次の日に当院小児科受診。右上腹部に圧痛を伴う小児手拳大腫瘤を認め，小児外科紹介となる。エコー，CTで肝下方に一部充実性部を有する嚢胞性腫瘤を認めた。臍頭部から発生，臍外性に発育したsolid-pseudopapillary tumorと診断，嚢胞内出血，炎症を伴っていた。炎症軽減後腫瘍摘出手術施行。腫瘍重量は255 g。術後一過性に臍液瘻を認めたが，約2週間で自然閉鎖，術後23日目に退院，1年経過している。

5. 術後3年で腹膜播種を認めた Solid pseudo-papillary tumor of pancreas の1例

仲田 惣一，後藤 隆文，浅井 武
高橋 雄介，中原 康雄，青山 興司
(独立行政法人国立病院機構岡山医療センター
小児外科)

本文：症例は12歳の女児。2005年5月，SPTPに対して臍尾部合併切除を行い，前医で画像検査を行いながら，経過観察されていた。2008年11月に腹痛を契機に，腹腔内に複数の腫瘤を指摘。生検でSPTPの播種と診断した。治療は，化学療法(ICE)・放射線療法を行うも無効であり，手術療法を行い，大小不同の腫瘍を計18個摘出した。今後も，肝転移等の遠隔転移も含め，定期的な経過観察が必要であると考えられた。

6. 18-trisomy に発生した胆管走行異常を伴った肝芽腫の1例

石橋 広樹，大塩 猛人，曾我美朋子
(国立病院機構 香川小児病院 小児外科)

症例は，18-trisomy の5か月，女児。生後5か月時に嘔吐，腹部膨隆が有り，エコーにて肝腫瘍を指摘された。肝右葉に径8 cm の腫瘍が有り，血清AFP値は384,789 ng/ml で，肝芽腫(PRETEXT II)と診断した。手術は，肝右葉切除を行い，術中に左肝管が胆嚢管から，分枝していることが判明し，左肝管十二指腸吻合で再建した。化学療法は行わず，術後6か月の現在，再発の徴候はない。

7. 左精巣原発巨大悪性腫瘍の1例

金川 勉，久守 孝司，田中 恒夫
(島根大学医学部消化器・総合外科)

12歳，男児で，主訴は巨大左陰嚢部腫瘍。CT検査にて左後腹膜リンパ節，左鼠径リンパ節，肺多発性転移を認めた。左精巣腫瘍摘除術を行い，病理検査にて胎児型横紋筋肉腫と診断された。IRSG分類ではClinical Group4で高リスク群。JRSR高リスクプロトコールに従って治療を行い，追加手術をもって治療を終了した。

液検査所見で WBC $12900 \times 10^3/\mu\text{l}$ と高値を認め、当初 CCAM が感染により増大したものと考え抗生剤投与を行った。その後嚢胞は軽度縮小したが気管支鏡検査後に再び増大。32 病日に開胸手術を施行した。

【手術所見】嚢胞は約 $20 \times 15 \text{ cm}$ の多房性で周囲との癒着はみられず。S3 から肺外へ発育しており、GIA を用いて嚢胞を含む肺部分切除を行った。術後経過は良好であったが病理で胸膜肺芽腫 (I 型) と診断。血液腫瘍科に転科し術後 21 日より VAC 療法を開始し、現在経過観察中である。

2. 脳転移を伴う縦隔原発絨毛癌の 1 例

関水 巨大, 植木 英亮, 村松友佳子
渡邊 修大, 前田 尚子, 後藤 雅彦
美濃和 茂, 堀部 敬三

(国立病院機構名古屋医療センター 小児科)

熊本 忠史

(三重大学 小児科)

遠隔転移を伴う縦隔原発の胚細胞腫瘍は依然予後不良であるが、今回頻回大量化学療法を含む化学療法で不確定完全寛解に (CRu) を維持している症例を経験したので報告する。

症例は 13 歳、男児。7 月頃から咳嗽、食欲低下、倦怠感、易疲労感を認め 8 月中旬に A 病院を受診。縦隔腫瘍、両肺野の多発円形病変、心嚢水貯留、頭部 CT で脳浮腫を伴う多発腫瘍影を認めため三重大学小児科に入院となった。入院時は起座呼吸で全身状態不良であった。血液検査で LDH 855 U/l, hCG β 4,200 ng/ml AFP 7 ng/ml であり、縦隔腫瘍の針生検で絨毛癌と診断された。東海小児胚細胞腫瘍 4 期プロトコールに従って BEP 療法を行い、全身状態の改善を認めたが、画像上腫瘍の縮小は認めなかった。早期に大量化学療法が必要と判断され、名古屋医療センター小児科に転院した。転院翌日より VCR, CPM, ADR による化学療法を 2 コース行って末梢血幹細胞を採取した。転院 40 日目と 66 日目からそれぞれ VP-16 750 mg/m^2 , CBDCA 700 mg/m^2 各 3 日間の大量化学療法による自家末梢血幹細胞移

植 (PBSCT) を行った。93 日目と 119 日目から VBL, IFO, ADR による化学療法を 2 コース行ったが、腫瘍マーカーの再上昇を認め、143 日目と 170 日目 (thiotepa 併用) から再度 PBSCT を行った。hCG β は一旦陰性化した再度陽性化した。転院 215 日目より paclitaxel と gemcitabine の治療を追加し、283 日目に再度 hCG β が陰性化したものの溶血性尿毒症症候群を発症したため 284 日目に治療終了とした。現在も画像上縦隔と肺の腫瘍影は残存しているが、手術や放射線照射は行わずに 6 か月間 hCG β 陰性を維持している。

本例のような胚細胞腫瘍に対して大量化学療法と paclitaxel + gemcitabine 併用療法の有用性が示唆された。

3. 腫瘍破裂にて発症した肝芽腫の 5 歳女児例

大西沙緒理, 門井 絵美, 横山 能文

長澤 朋子, 岩田孝太郎, 高木 真理

坂田 顕文, 篠田 邦大, 鷹尾 明

(岐阜市民病院 小児科)

足立 尊仁

(同 外科)

鴻村 寿

(長良医療センター 小児外科)

【症例】5 歳 4 か月女児。

【経過】上腹部膨満と腹痛にて発症。造影 CT にて腫瘍破裂と腹腔内出血を認め、S6 区域切除施行。腫瘍は全摘出が可能であった。AFP 40658.5 ng/ml であり、肝芽腫 (mixed differentiated) と病理診断。転移は認めず、CITA3 コース施行後 AFP 17.2 ng/ml まで低下。ITEC1 コース後に末梢血幹細胞を採取したが、約 1 か月で AFP の再上昇認め、ITEC 施行したが、AFP は 521 ng/ml まで増加した。化学療法抵抗性にて Hi-MEC を前処置とした Auto PBSCT を施行。day12 で生着し、day22 に AFP は 230 ng/ml まで低下したが day27 より再上昇。再度画像検索を施行したが明らかな転移巣を認めず。その後肝内再発と肺転移を認めたが、急速な腫瘍の増大にて、残肝再発巣も両葉に多発し切除不能となり、CPT-11 による化学療法を開始した。

4. 半身肥大を伴い、切除不能 PRETEXT III と多発肺転移 Stage IV の High risk 因子を併せ持った乳児期発症肝芽腫の一例

近藤 知史, 鈴木 達也, 佐藤 陽子
(名古屋市立大学病院 小児・移植外科)
伊藤 康彦, 横井 誉, 平谷 俊樹
(同 小児科)

症例は1歳男児。生後1か月に左右大腿の太さが違うことを指摘された。原因は不明。2007年7月、努力様呼吸にて近医受診し、肝腫瘍を指摘されて当院に入院。初診時に多発肺転移を認め、肝腫瘍は外側区域と後区域のみ圧迫されて残存する、切除不能のPRETEXT IIIであった。AFPは100万以上あり、肝芽腫 High risk 症例と診断し、JPLT-2 コース4にて治療を開始した。CITA3 クールと ITEC2 クール後、2008年1月30日に肝右葉切除術を施行した。術後は ITEC3 クール後 PBSCT を施行した。AFPは223.4まで上昇した後60前後を推移するため、以前から見られていた肺野の複数結節の一つを摘出した。術後11日目でAFPは31.6に低下している。

5. 重粒子線治療を選択した骨盤原発 PNET (stage IV) の1例

櫻井 直人, 大橋 浩, 岩本彰太郎
熊本 忠史, 堀 浩樹, 東 英一
駒田 美弘
(三重大学附属病院 小児科)
松峯 昭彦
(同 整形外科)
鎌田 正
(重粒子医科学センター病院)

重粒子線は、X線と比し生物学的効果が高く、腫瘍に選択的に線量を集中させ、周囲の正常組織への影響を最小限に抑えることできる。近年、骨・軟部腫瘍の中でも、体幹・骨盤・脊椎に生じた切除困難な症例や、従来のX線療法に抵抗性を示す症例などに対して、重粒子線治療が試みられ、良好な成績が報告されてきている。

今回、診断時、肺転移を伴う骨盤原発 primitive neuroectodermal tumor (PNET) の男児に

対して多剤併用化学療法後、重粒子線治療を施行した症例を経験したので、経過中の画像変化を中心に症例提示する。

【症例】12歳、9か月男児。入院2か月前より、右下腹部痛、右股関節痛が出現。その後徐々に右股関節痛が憎悪したため近医を受診。骨盤単純レントゲン検査にて右恥骨・坐骨にかけて骨融解像を認め、骨盤内腫瘍が疑われ当院に入院となった。諸検査より肺転移（一か所）を伴う右恥骨・坐骨原発のPNETと診断し、多剤併用化学療法を施行することで腫瘍コントロールをはかることができた。全化学療法終了後、肺転移巣は胸腔鏡切除術にて全摘。その後、骨盤内残存腫瘍に対しては、その治療効果と将来的QOLを考慮し、重粒子医科学センター病院に転院の上、重粒子線治療(70.4 Gy/16回)を行った。重粒子線治療施行時、急性期反応を認めることなく、同治療は計画通りを完遂できた。

6. 初発時に両側の精巣転移を認めた乳児神経芽腫の1症例

伊藤 剛
(豊橋市民病院 小児科)
金子健一郎
(名古屋大学 小児外科)

【症例】生後7か月の男児

周産期、既往歴に特記事項はなし。

【現病歴】生後7か月時に右乳房の腫瘍に気づき当院受診。貧血様顔貌と両側精巣が10mlと硬く腫大していたため精査目的で当科入院となった。

【臨床経過】入院後CT検査にて右副腎に6.3×4.0cmの腫瘍を認め尿VMA: 563 μg/mg. cre., HVA: 359 μg/mg. cre., 血清NSE: 150 ng/mlと高値を認め、右副腎腫瘍生検を施行した。結果、Neuroblastoma, poorly differentiated subtype, Low MKI Favorable Histology (INPC), MYCN: single copy (FISH, realtime PCR)で骨髄、頭蓋骨、右乳腺、両側精巣に転移を認めるstage4であった。VCR 1.5 mg/sqm, CPM 900 mg/sqm, THT-ADR 30 mg/sqm, CDDP 12 mg/sqm × 5 daysによる化学療法を4コース施行し、画像検

山田 鉄也

(同 中央検査部)

伊藤 雅文

(名古屋第一赤十字病院 病理部)

中川 温子

(国立成育医療センター 臨床検査部病理診断科)

発症時3歳の男児。平成18年4月より右後頭部の皮下腫瘍認め、増大傾向あり腫瘍全摘出術を施行。病理ではsmall round cell tumorとされるも確定診断出来ず。悪性度高く、Ewing肉腫やPNETを疑われたが、腫瘍は全摘出されており家族と相談の上、後療法は行わず経過観察とした。2年半後の平成20年12月、右腕のしびれを認めた。翌年4月の頸部MRIにてC7付近に腫瘍を認めた。全身検索で転移は認めなかった。部位や腫瘍の広がりから全摘出は不可能であり、5月7日腫瘍生検を施行。しかし前回同様病理診断に苦慮し、前回の皮下腫瘍の標本とともに、数施設の病理医へconsultとしたところ、前回、今回ともにmalignant rhabdoid tumorと診断。ICE + VDC 交替療法を開始している。本症例は、初発時から再発時に至るまで病理診断に難渋し、治療方針の決定に苦慮し、病理検討をお願いした。

4. 右肺門部腫瘍の1女児例

林祐 三子, 植木 英亮, 関水 匡大

村松友佳子, 渡辺 修大, 前田 尚子

後藤 雅彦, 美濃 和茂, 堀部 敬三

(国立病院機構名古屋医療センター 小児科)

山下友加, 堀部 敬三

(同 臨床研究センター)

森谷 鈴子

(同 研究検査科病理検査室)

症例は12歳女児。腰痛、顔色不良、るいそうを主訴に同年11月前医受診。炎症所見、X線上の浸潤影を認めた。抗菌薬不応であり、同年12月のCT上、右肺門部リンパ節腫大及び右主気管支軽度狭窄を認めた。経気管支鏡生検にて悪性腫瘍が疑われ当科紹介入院。入院時胸部CT上、右肺門周囲を中心に充実性の腫瘍を、右上葉から中葉に浸潤影を認めた。右鎖骨上リンパ節切開生検

上、cytokeratin 強陽性で、類基底細胞が大半を占める癌腫だった。骨シンチ上、多発骨転移と考えられる異常集積を認めた。年齢、腫瘍の分布、病理所見よりmidline carcinomaが疑われた。パラフィン切片を用いたFISHによりBRD4-NUT融合遺伝子を183細胞中64%に認め診断が確定した。Docetaxel + CDDPを5コース、gemcitabineを2コース施行し、右肺門部腫瘍の縮小及び骨痛の軽快を認めている。

【Ⅱ】一般演題

1. 最近7年間に当科で経験した肝芽腫8例の臨床像

坂口 大俊, 高橋 義行, 村松 秀城

西尾 信博, 濱 麻人, 永田 俊人

小島 勢二

(名古屋大学大学院医学研究科 小児科学)

河合 悠介, 田井中貴久, 小野 靖之

金子健一朗, 安藤 久實

(同 小児外科学)

【目的】原発性肝腫瘍は小児悪性腫瘍の1%に過ぎない稀な疾患であり、その80%以上は肝芽腫が占める。2002年以降、当施設で8例の肝芽腫を経験した。今回、その患者背景、治療経過、予後について検討した。

【患者背景】患者は、合計8例で、発症時年齢中央値1歳9か月(7か月~5歳4か月)、男児5例、女児3例だった。8例中4例に既往歴があり、超低出生体重児1例、極低出生体重児および尿路奇形1例、先天性ミオパチー1例、多発奇形1例だった。初診時AFPは中央値305,300 ng/ml(577~1,075,550 ng/ml)、初診時最大腫瘍径は中央値84 mm(50~150 mm)で、PRETEXT(Pre-Treatment Extent of Disease)はI:1例、II:1例、III:5例、IV:1例だった。原発巣は右葉が7例で、肝内多発例が1例だった。遠隔転移がみられた症例はなかったが、横隔膜への直接浸潤が1例にみられた。

【治療】化学療法はCDDP, THP-ADR, IFO, CBDCA, ETPからなる多剤併用療法(CITA,

low CITA, ITEC) を行った。術前化学療法に不応であった1例にはCPT-11を投与したところ、大きな合併症を引き起こすことなく腫瘍の縮小を認めた。PRETEXT-I~IIIの7例のうち、4例に肝右葉切除術、1例に肝前区域切除術、1例に肝中央2区域切除術、1例に拡大肝右葉切除術および横隔膜合併切除術を施行し、PRETEXT-IVの1例に対しては肝全摘および生体部分肝移植を施行した。

【結果】初診時AFPが577 ng/mlと比較的低かった1例は一期的切除を施行され、術中迅速診断で高分化型肝芽腫と診断されてから、化学療法を行った。その他の症例は初診時AFPが全て250,000 ng/ml以上で、画像所見と併せて肝芽腫と臨床診断し治療を進めた。切除標本の診断は全例肝芽腫で、組織型は高分化型5例、未分化型と分化型の混合型1例、化学療法後壊死組織2例だった。観察期間が中央値2.1年(0.5~6.9年)で、8例全例が無病生存している。

【まとめ】今回検討した8例の患者の内、4例が周産期異常もしくは先天奇形を伴っていた。観察期間が短いものの、PRETEXTに応じた、化学療法と手術を組み合わせることで、8例全例が無病生存している。

2. 胸壁過誤腫の2例

長江 秀樹, 漆原 直人, 福澤 宏明
福本 弘二, 鈴木 孝明, 渡辺健太郎
光永 眞貴, 長谷川史郎
(静岡県立こども病院 小児外科)

【症例1】生後0日女児。胎児期から左胸腔内(横隔膜頭側)に腫瘤影を指摘されていた。出生後CT・胸部レントゲンで左横隔膜上の第8肋骨付近の胸壁に石灰化を伴う腫瘤を認め、肋骨の融解・変形が見られた。胸壁の過誤腫が強く疑われたが確定診断のため生検を施行。病理標本では骨・軟骨・間質線維組織が見られ、胸壁の間葉性過誤腫と診断された。腫瘤は良性であり、腫瘤による呼吸・循環障害が見られなかったため経過観察とした。生後半年頃まで腫瘤は徐々に増大したが、その後は腫瘍の成長が止まり生後3年になる

が腫瘤は縮小傾向にある。

【症例2】1か月男児。CTにて右胸壁に巨大な石灰化を伴う腫瘤をみとめ、周囲の肋骨の融解像も見られた。腫瘍は非常に大きく、縦隔に接していたが明らかな浸潤像はなかった。生検を行い硝子軟骨組織・反応性骨組織・動脈瘤様骨嚢胞様の所見が見られることから胸壁過誤腫と診断した。切除すれば大きな胸壁欠損を伴うことから経過観察することとした。しかしその後、腫瘍は徐々に増大し、生検の創を破り体表に露出してきた。腫瘍の縦隔側への伸展はなく呼吸・循環器的な問題は認めなかったが、腫瘍組織は非常にもろく出血を繰り返したため、可及的な腫瘍切除を繰り返した。生後6か月頃から徐々に腫瘍の増大速度が遅くなり生後11か月には腫瘍の増大がほぼ止まったと考えられた為皮膚の閉鎖を行なった。その間、合計6回の腫瘍部分切除が必要であり、また貧血に対し複数回の輸血を必要とした。生後1年6か月目の画像では腫瘍の大きさは明らかに縮小傾向にある。乳児胸壁過誤腫は良性であり自然退縮が期待できるため、呼吸循環器的な問題がなければ保存的に見るべきであると考え。しかし症状がなくても半年頃まで腫瘍が急激に大きくなることが予想され、嚴重なフォローは必要である。

第55回東海小児がん研究会で発表した症例の経過報告です。

3. 治療に難渋した縦隔リンパ管腫症 (lymphangiomatosis) の1例

高嶋 能文, 坂口 公祥, 小倉 妙美
阿部 泰子, 堀越 泰雄, 工藤 寿子
(静岡県立こども病院 血液腫瘍科)
川嶋 達也, 植田 育也
(同 小児集中治療科)
渡邊健太郎, 漆原 直人
(同 小児外科)
高桑 恵美
(同 臨床病理科)
小山 雅司
(同 放射線科)

【症例】6歳, 男児。

【既往歴】2歳より上気道感染時に喘鳴を指摘。

【現病歴】入院約1か月前より咳嗽と喘鳴が出現し、次第に呼吸困難が増悪。前医で呼吸停止を来たし、当院PICUに搬送入院。

【経過】CT上、腫瘍は気管と大血管を巻き込み前縦隔から頸部にびまん性に進展し、両肺気管支周囲の間質肥厚あり。血液検査ではDICを認め、血性心嚢液を認めた。悪性リンパ腫を疑い、緊急的ステロイド投与を試みたが腫瘍縮小は得られず、全麻下腫瘍生検を施行。病理組織でlymphangiomatosisと診断され、局所照射9GyとIFN- α 、VCRを投与したが縮小は得られず。敗血症・ARDSを合併し、呼吸状態が悪化、胸骨開放による減圧を図ったが効果は一時的であった。その後の腫瘍切除術も部分切除に留まり、呼吸不全により入院2か月で永眠。

【まとめ】縦隔発生lymphangiomatosisは切除困難であり、放射線療法やIFN、化学療法の効果も確実でなく、治療は困難を極めた。

4. 複数回自家末梢血幹細胞移植後に晩期肺転移を繰り返す肝芽腫の1例

土居崎小夜子, 川島 希, 吉田 奈央
松本 公一, 加藤 剛二
(名古屋第一赤十字病院 小児医療センター
血液腫瘍科)
森 正一
(同 呼吸器外科)
藤野 雅彦, 伊藤 雅文
(同 病理科)

【症例】12歳男児。

【初発時】1999年12月(2歳8か月)に腹痛にて発症。AFP 54100 ng/mlと著増し、腹部MRIで肝腫瘍を認め、肝部分切除(S5, S6)を施行。Stage I (C1N0V0M0T1)肝芽腫(低分化型)と診断。術後化学療法施行せず退院。

【初回再発時】2000年4月(3歳0か月)肺の多発転移を認め、当院紹介入院。AFP 404 ng/ml。CITA2コース, ITEC2コース(1コース終了後に全肺照射15Gy)施行後の第二寛解期に、自家末梢血幹細胞移植を2回施行。初回移植前処置:

Hi-MEC (CBDCA 400 mg/m² × 4, VP-16 200 mg/m² × 4, L-PAM 90 mg/m² × 2)。二回目移植前処置: TEPA 800 mg/m², TBI 12 Gy。移植後HUS様の病態となり、EPO補充を一時的に必要とした。

【2回目再発時】2004年5月(7歳1か月)AFP 66.4 ng/ml。右肺に5mm大の孤発性腫瘍を認め、右肺部分切除術を施行。術後AFPは9.6 ng/mlまで低下。術後化学療法としてITEC施行したところ、骨髄抑制強く、1コースにて終了し退院。

【3回目再発時】2009年6月(12歳2か月)AFP 31.0 ng/ml。左肺に20mm大の孤発性腫瘍を認め、左肺部分切除術を施行。術後AFPは5.8 ng/mlまで低下。術後AFPは5.8 ng/mlまで低下。術後に化学療法を検討している。肝芽腫の晩期肺転移に対する治療について文献的考察を含めて報告する。

【Ⅲ】特別講演

「MN/CA抗原のがんワクチンへの応用について」
愛知医科大学 医学部臨床試験センター
吉川 和宏先生

第38回九州地区小児固形悪性腫瘍研究会

日時: 2009年2月28日(土)
場所: 九州大学医学部内総合研究棟2F
IT ルーム

九州地区小児固形悪性腫瘍登録センター:

田口 智章 原 寿郎

病理組織担当: 恒吉 正澄

1. TTP と Idiopathic cholestasis を合併したDLBLの14歳女児例

菱谷 好洋, 神菌 順司, 天本 正乃
市川光太郎
(北九州市立八幡病院小児救急センター)

腹腔内LN急激な腫張と発熱と血小板減少を呈して来院した14歳女児。腹腔鏡下に生検後(病理診断DLBL: Diffuse large B cell lymphoma)

の残存を認めた。前縦隔の横紋筋肉腫は稀であり、さらに乳児の alveolar type も稀と思われる。

5. 胆汁性嘔吐を呈した左後腹膜巨大成熟奇形腫の1例

山田 耕治, 中村 晶俊, 有馬 透
(北九州市立医療センター 小児外科)

東 真弓

(九州大学大学院医学研究院 小児外科)

症例は5か月女児。在胎36週0日に帝王切開で出生し、早産および低血糖で当院NICUに4生日まで入院。以後当院小児科でフォローされ、哺乳後の嘔吐を認めるも体重増加は良好で、右鼠径ヘルニアで当科でも2か月時よりフォローしていたが、腹部所見には異常を認めていなかった。5か月時に嘔吐は胆汁性となり、腹単にて左側腹部の巨大腫瘍陰影と腸管ガスの右方への圧排像を認め、エコー・CTでは嚢胞成分と充実成分が混在した径約14cmの後腹膜腫瘍が認められた。左後腹膜奇形腫の診断で当科に緊急入院となり、腫瘍摘出術と右鼠径ヘルニア根治術を施行した。腫瘍は病理にて mature teratoma と確定診断され、術後1年の現在まで再発は認めていない。

6. 胆道閉鎖症根治術後に肛門部胆管癌を発症した一例

下野 隆一, 松藤 凡, 加治 建
村上 研一, 中目 和彦, 町頭 成郎
松久保 眞, 山下 達也, 山田 耕嗣

(鹿児島大学病院小児外科)

岡島 英明, 猪股裕紀洋
(熊本大学医学部附属病院小児外科・移植外科)

畠中 敏郎, 相良 誠二, 山路 尚久
(鹿児島県立大島病院消化器内科)

症例は33歳8か月の男性。58生日に他院にて葛西手術を施行された。術後は減黄し、経過が良好であったが33歳8か月時より黄疸が出現した(血清総ビリルビン値16.9 mg/dL)。CT上肝門部に Low density の腫瘍が見られたが腫瘍切除は不能と判断し、肝移植の適応を含め熊本大学病院に転院となった。同院で減黄を行った後、開腹術

を行ったが、肝門部の腫瘍は十二指腸、脾頭部を巻き込んでおり、切除不能であった。またリンパ節転移もあることから肝移植の不適応と判断した。画像と腫瘍生検組織所見より clolangio carcinoma と診断されたが、他に有効な治療方法もなく死亡した。

7. 肝未分化肉腫と鑑別が困難であった間葉性過誤腫の8歳女児例

李 光鐘, 塚本 千佳, 岡島 英明
阿曾沼克弘, 猪股裕紀洋
(熊本大学 小児外科)

猪山 賢一

(同 病理部)

水落 建輝

(久留米大学 小児科)

【症例】8歳女児

【主訴】腹部腫瘍

【入院前経過】生来健康。6歳頃両親が上腹部膨隆に気付くも「子供だから」と経過観察。8歳時予防接種の際近医にて腹部腫瘍指摘され前医受診。肝移植バックアップも念頭に当院入院となる。

【検査結果】Echoでは肝左葉中心に15×10cm大の境界比較的明瞭で内部heteroな腫瘍をみとめた。CTでは隔壁は不均一で一部充実性の造影効果もみとめた。MRIでは多房性嚢胞性病変で内容はT1 low, T2 highであった。AFP2.0, CEA1.0, CA125 13.1, CA19-9 38.3, hCG 感度以下, uVMA6.2, uHVA 7.6, NSE15

【入院後経過】経過および検査結果では確定診断は得られず悪性の否定のためにも腫瘍全摘が最適であると判断し肝左葉切除術を施行した。腫瘍重量は1080gで中肝静脈への血管浸潤はみられなかった。腫瘍断面はmyxoidな印象であったが悪性細胞はなく間葉性過誤腫の診断を得た。

8. 2008年に経験した肝芽腫 PRETEXT Ⅲの4例

宗崎 良太, 田尻 達郎, 田中 桜
木下 義晶, 田口 智章

(九州大学大学院医学研究院小児外科)

古賀 友紀, 住江 愛子, 松崎 彰信

原 寿郎
(同 小児科)

肝芽腫においては外科的完全切除の有無が予後に大きく影響することが知られている。巨大な肝芽腫である PRETEXT III の症例においても外科的完全切除が治療目標である。そのため、術前化学療法への反応性や、腫瘍の位置、脈管への浸潤の有無、残肝容量などを考慮し、適切な手術時期に適切な術式を選択する必要があるが、治療選択を迷う症例が少なからず存在する。

2008 年に当科で治療を行った肝芽腫は全 7 例で、うち 5 例が PRETEXT III の巨大な肝芽腫であった。現在治療中の 1 例を除き、4 例について手術時期や術式を中心に臨床経過をまとめ報告する。

9. 肺転移のあった切除不能肝芽腫に化学療法施行後、生体肝移植を行った 1 例

松久保 眞, 松藤 凡, 加治 建
下野 隆一
(鹿児島大学医学部附属病院小児外科)

岡本 康裕, 西川 拓郎
(同 小児科)

猪股裕紀洋, 李 光鐘, 塚本 千佳
(熊本大学医学部附属病院小児外科・移植外科)

症例は 1 歳男児。主訴は発熱と腹部腫瘤。AFP 590,000 ng/ml と高値であり、腹部 CT で肝全体を占拠する腫瘍性病変認めまた胸部 CT で左下葉に小結節影を認めた。肝芽腫 (PRETEXT IV + 肺転移) の診断で化学療法 (CITA 療法 + ITEC 療法) 施行され肝腫瘍の縮小および肺転移巣の消失認めしたが、切除不能と判断され生体肝移植が施行された。術後 AFP は低下し、画像所見でも腫瘍の再発は認めていない。今回われわれの症例は化学療法で肺転移巣が消失したのち生体肝移植施行した貴重な症例であったため報告する。遠隔転移を有する肝芽腫の予後は不良であるため今後も厳重な経過観察が必要と思われる。

10. 急速な肝腫大に対し放射線療法が著効した神経芽腫病期 4S の一新生児例

田村 きな, 高田 斉人, 飯田 則利

(大分県立病院小児外科)

神野 俊介, 糸長 伸能
(同 小児科)

前田 徹
(同 放射線科)

ト部 省悟
(同 病理部)

孝橋 賢一, 恒吉 正澄
(九州大学形態機能病理)

10 生日に著明な腹部膨満、肝腫大にて発見された神経芽腫病期 4S の 1 新生児例を報告する。17 生日に腫瘍生検後、21 生日より化学療法を開始したが、急速な肝腫大の進行により呼吸不全、DIC を発症した。人工換気、DIC の治療を行いながら肝転移に対して放射線照射を行ったところ肝腫大は劇的に縮小し、化学療法を計 6 コース施行後治療を終了した。しかし 2 か月後に原発巣再発、肝転移の増悪、リンパ節転移をきたし、現在化学療法中である。新生児期に著明な肝腫大を伴う 4S 例の治療は容易ではない。本症例では放射線治療が奏功し治癒に向かうと思われたが再発しており、治療方針の再考を要する。

11. 骨転移の診断に苦慮した神経芽腫の 1 例

廣島 淳, 溝口 直子, 田中祥一郎
中川慎一郎, 大園 秀一, 上田耕一郎
稲田 浩子
(久留米大学小児科)

八木 実
(同 小児外科)

大島 孝一
(同 病理)

恒吉 正澄
(九州大学病理)

中川 温子
(成育医療センター病理)

症例は初発時 1 歳 6 か月女児。左副腎原発神経芽腫 (unfavorable type, Stage IV, MYCN : 253 copies) の診断で原発腫瘍の摘出。発症時、右上腕、両側大腿骨遠位端に MRI で異常信号域を認めた。05A3 療法 5 コース後、PBSCT を施行。

9. 右卵黄囊癌・左成熟奇形腫と組織型の異なる 両側卵巣胚細胞腫瘍の1例

佐々木理人, 橋本 佳子, 松尾 進
(中津市立中津市民病院)

卵巣胚細胞腫瘍には胎児性癌, 未熟・成熟奇形腫, 絨毛癌や卵黄囊癌等があり, 稀に多成分の混在する胎芽腫も発生する。しかし両側付属器でそれぞれ組織型の異なる胚細胞腫瘍は更に稀である。

【症例】10歳女児。主訴, 腹部腫瘤・排便障害。画像上, 卵巣由来と思われる石灰化・脂肪成分を含む一部嚢胞性の巨大な充実性腫瘤を指摘され, AFPの著増より卵黄囊癌が疑われ手術を施行した。手術所見上は右卵巣巨大腫瘤及び左卵巣腫瘍を認め, 右付属器摘出・左卵巣腫瘍核出術を施行。病理組織診断にて右卵黄囊癌, 左成熟奇形腫の診断であった。両側付属器に病理組織型が異なる胚細胞腫瘍を認めた本症例は極めて稀であり, 文献的考察を加え報告する。

10. 腫瘍破裂で発見された左卵巣卵黄囊癌に対側 卵巣成熟奇形腫を合併した1例

三好 きな, 上杉 達, 飯田 則利
(大分県立病院小児外科)
ト部 省悟
(同 臨床検査部)

症例は7歳女児, 腹部打撲後から激痛が持続し, 前医での腹部エコーで骨盤内に腫瘤と液体の貯留を認め, 当院に搬送された。腹部CT, MRIで10×6×11cmの左卵巣腫瘤, 6.6×4.8cmの右卵巣腫瘤を認めた。右卵巣腫瘤は内部に粗大な石灰化や脂肪成分を認め成熟嚢胞性奇形腫と診断した。血液検査で, AFPが95220ng/mlと上昇しており, 左卵巣卵黄囊癌の診断で翌日手術を行った。左卵巣腫瘍は被膜破綻しており左付属器摘除及び右卵巣摘除を行った。術後PVB療法を4クール施行したが3クール終了後にはAFPは正常化し, 術後8か月の現在も再発はない。

両側卵巣腫瘍は両側良性, 転移性腫瘍を除くと本邦での報告はまれである。本症例では片側の悪性卵巣腫瘍と対側の良性卵巣腫瘍が同時発生しており稀な症例と思われ報告する。

11. 類奇形腫成分を伴った肝芽腫の1例

孝橋 賢一, 小田 義直, 相島 慎一
(九州大学大学院形態機能病理学)
田尻 達郎, 林田 真, 田口 智章
(同 小児外科学)
神薗 淳司, 小野 友輔
(北九州市立八幡病院小児科)

症例は1歳男児。腹部膨満, 発熱を契機に受診し, 肝前区域を中心とする腫瘤が存在し, AFP54万ng/mlであることから肝芽腫(PRETEXTⅢ)と診断。CITA療法5コース施行後のAFPは858ng/mlと著明に低下したが, 腫瘍体積縮小率は軽度であった。肝拡大右葉切除術を施行し, 術後CITA療法を1コース追加して退院となった。組織学的には横紋筋細胞やグリア細胞, メラニン含有細胞, 扁平上皮, 未熟な上皮性組織など, 多彩な組織からなる類奇形腫成分が主体で, 一部に上皮性肝芽腫成分を認めた。以上より肝芽類奇形腫亜型と診断した。本亜型は肝芽腫全体の10%を占めるとされている。これらは, 肝臓原発の真の奇形腫との鑑別が問題になるが, 上皮性肝芽腫の有無により鑑別にいたる。本例の様に類奇形腫成分が主体の場合には多数の切片を検索する必要がある。

12. 前立腺原発横紋筋肉腫寛解後13年を経過して 肝腫瘍の出現した一症例

李 光鐘, 橋本晋太郎, 成田 泰子
本田 正樹, 山本 栄和, 武市 卒之
阿曾沼克弘, 猪股裕紀洋
(熊本大学 小児外科・移植外科)

【症例】19歳男性

【既往歴】4歳時発症横紋筋肉腫(前立腺部, 胎児型, 肺転移有, stageⅣ)。化学療法後骨盤内臓全摘術, 大量化学療法(PBSCT2回)後6歳より完全寛解

【主訴】上腹部痛

【経過】近医受診し肝左側領域に8cm大腫瘤を指摘された。造影CTは血管肉腫もしくはHCC疑い。造影MRIは横紋筋肉腫転移もしくはHCC疑いであった。同時にS4に16mm大腫瘤

症 例

全身状態不良により化学療法の減量を行った PRETEXT IV 肝芽腫の1切除例

上原秀一郎¹⁾, 楠木 重範²⁾, 山中 宏晃¹⁾, 上野 豪久¹⁾, 佐藤恵実子²⁾
橋井 佳子²⁾, 太田 秀明²⁾, 大植 孝治¹⁾, 福澤 正洋¹⁾

要 旨

症例は1か月, 男児. 出生時に右心不全と黄疸の遷延が認められた. 精査にてPRETEXT IVの一次的切除不能肝芽腫と診断され, 全身状態不良からJPLT-2プロトコールの抗がん剤を10%に減量して開始し, 50%まで増量した. 7コース終了後, 残存3病変に対して摘出術を行い, 2コースの化学療法のうち, 治療を終了した. 心不全を呈する新生児肝芽腫はまれであり, 全身状態を十分に観察しながら薬剤量を増量する方法は有効であった.

Key Words:肝芽腫, 新生児, 化学療法, PRETEXT IV, JPLT

I はじめに

肝芽腫は新生児期において最も頻度の高い肝腫瘍であり, 新生児期肝芽腫は全肝芽腫の10%とされている¹⁾. 新生児期, 乳児期は心, 呼吸, 肝, 腎機能などの全身機能が未熟であるため, 化学療法や手術を施行する際には学童期と比較して厳密な管理が必要である²⁾. また新生児期の肝芽腫患児では時にoncologic emergencyを呈し, 特別な全身管理を要することがある³⁾. 今回, 腫瘍内血流増大による容量負荷により心不全を呈し, 全身状態不良であったPRETEXT IV新生児肝芽腫を経験した. 心不全合併肝芽腫の報告は2例のみであり^{4,5)}, Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT)-2⁶⁾の規定抗がん剤の減量を余儀なくされた. そこで自験例の治療経過を報告し, 診断と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:特記すべきことなし.

現病歴:在胎38週4日, 胎児心音低下のため, 緊急帝王切開術で出生. 出生時体重2322g, Apgar score 5/8. 出生時に全身チアノーゼを認め, 右心不全と診断され, 日齢15まで人工呼吸管理が行われた. 利尿剤による水分コントロールで軽快したが, 出生4週後も黄疸が遷延し, 腹部CTで肝両葉に多発腫瘍が認められたため, 精査加療目的で日齢36に当科紹介入院となった.

入院時身体所見:身長47cm, 体重2637g. 血圧98/-mmHg, 脈拍154回/分. 腹部は膨隆し, 右季肋下に肝を13cm触知した.

入院時検査所見:ヘモグロビン10g/dlと貧血を認め, 総ビリルビン7.5mg/dl, AFPが630,700ng/mlと高値であった.

腹部造影CT:肝腫大が著明で, 外側・内側区域, 前区域にまたがる巨大腫瘍が存在した(図1). 後区域にも多発腫瘍を認めた.

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 入院時腹部造影 CT：肝腫大が著明で、外側・内側区域、前区域にまたがる巨大腫瘍が存在した。

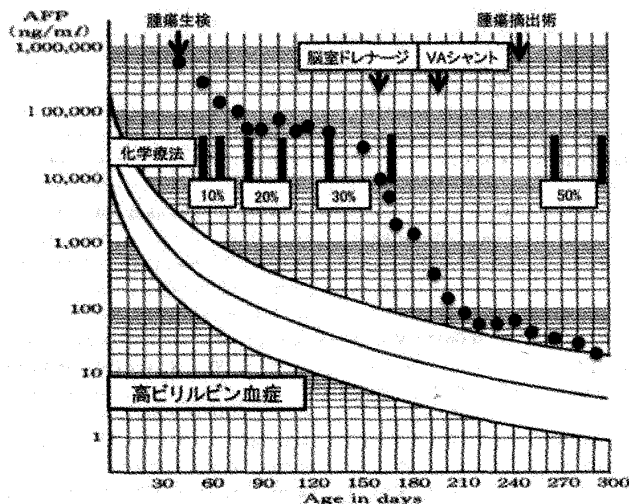


図2 治療経過と AFP の推移：AFP は化学療法を30%に増量してから減少傾向を認めた。(土田ら(9)が作成した新生児乳児期における AFP の正常範囲を示すグラフを改編し、使用した。)

その他の検査で他臓器に転移は認めなかった。

治療経過(図2)：JPLT-2プロトコル⁶⁾に従い、日齢45で開腹腫瘍生検を施行した。中央病理診断で hepatoblastoma, well differentiated predominant と診断された。本邦分類 Stage IIIB, PRETEXT IV 肝芽腫で、一期的切除は困難と判断した。

全身状態不良のため、肝移植は不可能と判断し、化学療法を先行させ、全身状態の改善を待って外科治療の適応を考慮する方針とした。日齢55から CDDP 単剤で規定量の10%に減量して化学療

法を開始した。注意深く経過を観察しながら、下記のように徐々に漸増し、日齢186に7コース目の投与を終了した。

1コース：CDDP10%のみ

2コース：CDDP10% + THP-ADP10%

3~4コース：CDDP20% + THP-ADP20%

5~7コース：CDDP30% + THP-ADR30%

化学療法5コース後に原因不明の水頭症と診断され、全身麻酔下でオンマヤリザーバー留置、第3脳室開窓術を行った。また日齢178に ventriculo-atrial shunt を施行した。

日齢208の腹部造影 CT 検査では腫瘍は S3 に1.7 cm, S5 に1.0 cm, S8 に2.2 cm と3個の腫瘍に局限していた(図3)。各病変は摘出可能と判断し、日齢228に手術を施行した。

手術所見：上腹部横切開にて開腹。少量の漿液性腹水を認めた。腫瘍は肝 S2, S5, S8 に局限しており、肝外側区域切除 + S5, S8 部分切除術により3腫瘍を全摘した。手術時間5時間30分、出血量は120 ml であった。病理組織学的には断端陰性で、S2 および S8 部分の腫瘍細胞は10%残存していたが、S5 には残存腫瘍無く、壊死組織に置き換わっていた。

術後経過：経過良好であり、術後11日目から術後化学療法を開始した。腎機能の軽度低下を認め、CDDP を CBDCA に変更して CBDCA400 mg/m² + THP-ADR 30 mg/m² を年齢相当の50%量に減量して2コース施行した。

術後2年、無病生存中である。

III 考 察

肝芽腫は全小児悪性腫瘍の1%以下と稀な疾患であるものの、新生児期においては最も頻度の高い肝腫瘍であり、新生児期肝芽腫は全肝芽腫の10%とされている¹⁾。渡邊は新生児肝芽腫本邦報告例26例を集計し³⁾、その特徴として、「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」、「一期的切除あるいは術前化学療法後に摘出術を行い、全身状態不安定な急性期を脱することが重要」などを挙げている。自験例では出生直後から心不全兆

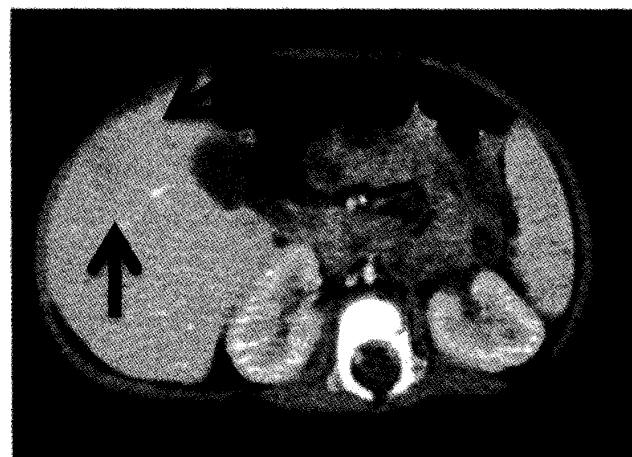
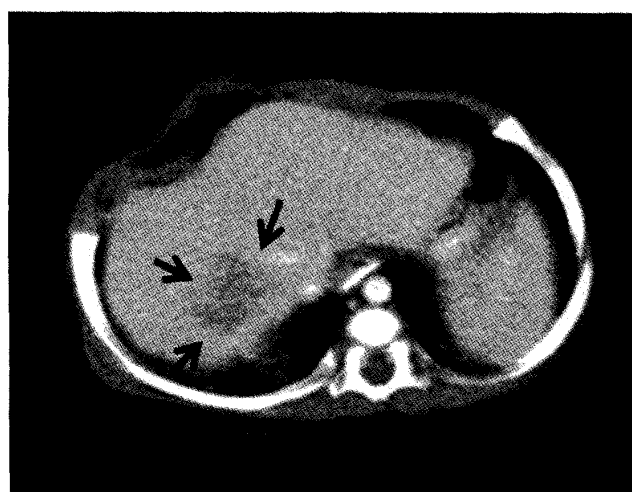


図3 化学療法7コース後腹部造影CT:4区域にまたがる腫瘍は著明に縮小し, S3に1.7cm (A), S8に2.2cm (B), S5に1.0cm (C) (矢印)にまで限局していた。

候があったが, 大きな構造上の異常はなかった。従って自験例の心不全兆候の原因は巨大な肝腫瘍による血管床の増加, あるいは腫瘍内の血流シャントによる血流量の増加による容量負荷と考えら

れた。自験例は利尿剤に対する反応性も良好で, コントロール可能であったことは幸いであった。中には胎児期や新生児期に巨大肝芽腫が発見され, 腫瘍が肝内に限局していても胎児循環不全, 著明な腹部膨満により横隔膜が挙上し呼吸不全を来す症例も存在し⁷⁾, まずは適切な全身管理を行って全身状態が不安定な時期を乗り切ることが肝要である。

自験例のような心不全兆候を認めた新生児肝芽腫はこれまで2例の報告がある^{4,5)}。両症例とも初診時には4区域にわたる巨大腫瘍が認められた。診断は画像診断のみによって行われ, 生検は行われず, いずれも乳児血管内皮腫と診断されていた。両症例ともステロイド使用ののち, 無効例として摘出術が行われ, 最終的に肝芽腫の診断に至っている。新生児期に心不全兆候を示す肝腫瘍としては血管腫⁸⁾が良く知られているが, 肝芽腫でも同様の病態をきたすことがあるので, そのことを念頭に置いて鑑別診断を行うことが重要である。

肝芽腫の鑑別診断に際しては, 血清AFP値が有用であるが, 新生児期はAFPが高値であるため, 異常かどうかの判断が難しいことがある。実際に過去の報告でも, AFPが異常高値であるものの, 新生児期・乳児期はAFPが高値という理由で異常と評価されていなかった例がある⁵⁾。我々は新生児期, 乳児期のAFP値を評価する際に, 土田ら⁹⁾が作成した新生児期・乳児期におけるAFPの正常範囲を示すグラフを用いて正常値か異常高値かを判定しているが, 自験例でもこのグラフにあてはめてAFPが異常高値であると判定した(図2)。結果的に肝芽腫を鑑別診断に挙げることができ, 腫瘍生検により肝芽腫の確定診断を得て, 治療方針を決定することが可能となった。

このように新生児期であっても, AFP値の正常範囲を正しく把握することにより異常高値かどうかを判断することは可能であり, 肝芽腫や悪性奇形腫の診断の際には有用であると考えられる。従って心不全徴候を示す血流豊富で異常な血行動態をもつ新生児肝腫瘍症例を診断・治療する際には, 適切な全身管理を行った上で, 肝芽腫の可能

性を念頭に置き、AFP 値の測定や画像検査を行う必要がある。もし肝芽腫が否定できなければ、直ちに腫瘍摘出、あるいは腫瘍生検を行い、正しい診断を得ることが重要であると考えられる。

当施設では新生児期の悪性固形腫瘍に対して、限局性で手術のみで治癒可能と考えられる場合には積極的に新生児期に摘出術を行っているが、集学的治療が必要とさ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あとに摘出術を施行している¹⁰⁾。また新生児や乳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²⁾。JPLT-2 プロトコール⁶⁾では乳児における抗癌剤の減量について5か月未満では30%量から開始し、副作用を観察しながら慎重に増量すると記載されている。自験例では化学療法開始時、生後1か月であり、心不全のコントロール中であったことから、心毒性が考えられる THP-ADR を使用せず、CDDP 単独で10%量から開始した。その後、心機能の正常化を確認してから THP-ADR を10%に減量して追加した。しかし薬剤の増量を行い、30%量になってから AFP が順調な低下傾向を示したことから、10-20%の減量では腫瘍に対しての効果は弱く、抗腫瘍効果を期待できる減量の程度は30%量程度と推察された。

最近の切除不能肝芽腫に対する肝移植は5年生存率80%、10年生存率67%と非常に良好な成績をあげている¹¹⁾。本邦でも2007年6月から肝芽腫に対する生体部分肝移植が保険適応となり、今後は移植適応の患児が増えてくると想定される。化学療法に反応不良で切除不能肝芽腫には生体部分肝移植を施行することも念頭におき、両親の Donor としての理解を図りながら、抗癌剤による治療経過中に肝移植の準備を進めておく必要がある。自験例は結果的に生体肝移植が不要であったものの、自験例のように PRETEXT IV でありながら、化学療法によく反応し、摘出可能となる症例も存在するため、安易な肝移植の施行は慎むべきであると考えられる。現在本邦で最も使用されている JPLT-2 プロトコール⁶⁾は肝芽腫に対して肝

移植が保険適応と判断される以前に作成されているため、初診時に切除不能と思われる肝芽腫に対してはどのようなタイミングで肝移植の施行を判断するのかというタイムスケジュールに関しての明確な基準は今のところ存在しない。これらの問題を解決して肝移植を含めた進行肝芽腫症例に対する標準治療を確立することが、今後の重要な課題になると考えられた。

文 献

- 1) Sallam A, et al: Neonatal hepatoblastoma: two cases posing a diagnostic dilemma, with a review of the literature. *Am J Perinatol*, 22 : 413-9, 2005.
- 2) Vasilatou-Kosmidis H: Cancer in neonates and infants. *Med Pediatr Oncol*, 41 : 7-9, 2003.
- 3) 渡邊健一郎. 新生児の肝芽腫. *小児外科* 35: 569-74, 2003.
- 4) Ingram JD, et al: Hepatoblastoma in a neonate: a hypervascular presentation mimicking hemangioendothelioma. *Pediatr Radiol* 30 : 794-7, 2000.
- 5) Lu M, Greer ML: Hypervascular multifocal hepatoblastoma: dynamic gadolinium-enhanced MRI findings indistinguishable from infantile hemangioendothelioma. *Pediatr Radiol* 37 : 587-91, 2007.
- 6) 大沼直躬, 他: 小児固形悪性腫瘍の新しい治療 小児肝癌に対する新しい治療. *小児外科* 33 : 1247-51, 2001.
- 7) Isaacs H, Jr: Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 42 : 1797-803, 2007.
- 8) Dickie B, et al: Spectrum of hepatic hemangiomas: management and outcome. *J Pediatr Surg* 44 : 125-33, 2009.
- 9) 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 : 1630-5, 1980.
- 10) 大植孝治, 他: 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. *小児がん* 45 : 307-11, 2008.
- 11) Kosola S, et al: High survival rates after liver transplantation for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *Pediatr Transplant*, Epub ahead of print, 2010.

Complete resection of PRETEXT IV neonatal hepatoblastoma treated with the modified doses of preoperative chemotherapy due to poor general condition.

Shuichiro UEHARA¹⁾, Shigenori KUSUKI²⁾, Hiroaki YAMANAKA¹⁾
Takehisa UENO¹⁾, Emiko SATO²⁾, Yoshiko HASHII²⁾, Hideaki OHTA²⁾
Takaharu OUE¹⁾, Masahiro FUKUZAWA¹⁾

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

2) Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine

A one-month-old boy with a liver tumor was referred to our hospital for diagnosis and treatment. At his birth, he had congenital heart failure perhaps due to the high flow volume of the tumor. As his serum alpha-fetoprotein was markedly elevated and the tumor occupied all segments in his liver (PRETEXT IV), the pre-operative chemotherapy began at the dose of 10% of CDDP in consideration of his general condition. The dose of anti-cancer agents gradually escalated to 50% of the protocol while under careful observation. After 7 courses of chemotherapy, complete extirpation was finally performed for the remaining three lesions, followed by 2 courses of post-operative chemotherapy. The patient has been alive without any events for 20 months after the extirpation. Neonatal hepatoblastoma appearing after with heart failure is extremely rare, but the strategies of the treatment should be carefully decided according to the patient's condition.

Key Words: Hepatoblastoma, Neonate, Chemotherapy, PRETEXT, JPLT