

症 例

経過中2回の局所再発, 3回の肺転移をきたした後, 4年以上寛解を維持している Wilms 腫瘍の1例

A case of Wilms tumor in remission after two times of local relapse and three times of lung metastases

大植 孝治¹⁾, 井上 雅美²⁾, 奥山 宏臣¹⁾, 窪田 昭男¹⁾, 川原 央好¹⁾
河 敬世²⁾, 西川 正則³⁾, 森本 静夫³⁾, 中山 雅弘⁴⁾
Takaharu OUE¹⁾, Masami INOUE²⁾, Hiroomi OKUYAMA¹⁾, Akio KUBOTA¹⁾
Hisayoshi KAWAHARA¹⁾, Keisei KAWA²⁾, Masanori NISHIKAWA³⁾
Shizuo MORIMOTO³⁾, Masahiro NAKAYAMA⁴⁾

要 旨

Wilms 腫瘍の予後は良好となったが再発例の治療成績は未だ満足のゆくものではない。我々は頻回に再発した後, 最終的に寛解を得た右腎原発 Wilms 腫瘍 (Stage I) 症例を経験した。本例は2回の局所再発と3回の肺転移をきたし, 3回の大量化学療法, 2回の開腹摘出術, 2回の肺転移巣摘出術及び2回の放射線療法を施行した後4年間の寛解を維持している。その経過が特異的であるので報告し, 再発腫瘍に対する治療について考察する。

Key words : Wilms 腫瘍, 再発腫瘍, 肺転移, 化学療法, 骨髄移植

Wilms tumor, recurrence, lung metastasis, chemotherapy, autologous bone marrow transplantation

I 緒 言

Wilms 腫瘍の治療成績は集学的治療の導入と, NWTS や SIOP を中心とする大規模なグループスタディの成果により格段に向上した^{1), 2)}。病期と組織型をもとにリスク分類し, 低リスクの症例に対する治療の軽減が図られる一方, 高リスク症例に対しては, より強力で効果的な治療法を求めている。

プロトコールの改変がなされてきており, 初発例の生存率は約 85% にまで向上した^{1), 2)}。しかし unfavorable histology (UH) 症例や再発例の治療成績は満足すべきものではない³⁾⁻⁴⁾。今回我々は局所に2度, 肺に3度の再発を認め, 4回の摘出術と3回の自家骨髄移植併用大量化学療法 (HDC) を行った Wilms 腫瘍 favorable histology (FH) 症例を経験したので, その治療経過を報告する。

II 症 例

4歳10ヶ月, 女児

主 訴: 熱発, 左側腹部腫瘍

1) 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科,
2) 同 血液腫瘍科, 3) 同 放射線科, 4) 検査科病理
1) Department of Pediatric Surgery, 2) Hematology & Oncology,
3) Radiology and 4) Pathology, Osaka Medical Center &
Research Institute for Maternal & Child Health

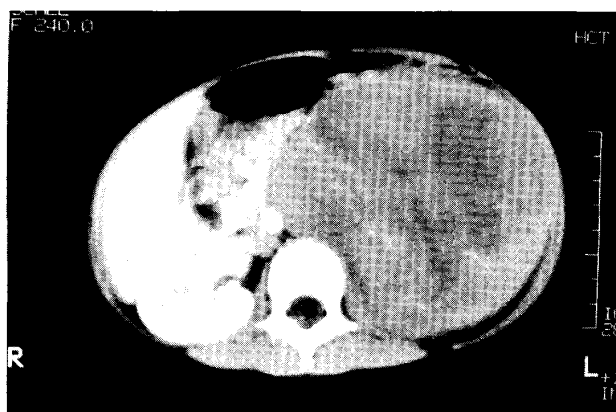


図1 入院時 腹部CT (95.9.19)

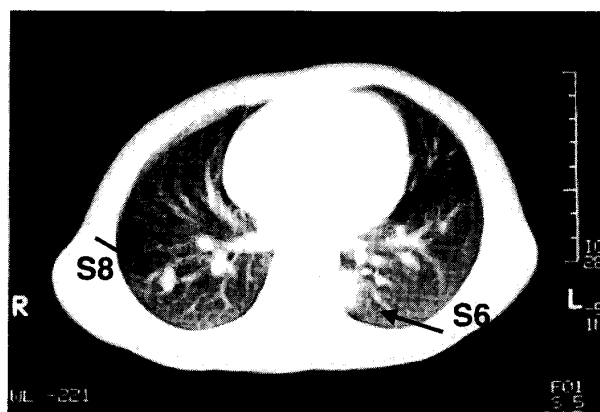


図2 初回再発時 胸部CT(96.2.20)

既往歴, 家族歴: 特記すべきこと無し

現病歴: 1995年7月, 熱発にて近医を受診した際, 左側腹部膨隆を指摘された。腹部CTにて左腎原発腫瘍を指摘され, 加療目的にて当センターに転院となった。

身体所見: 40℃の熱発を認め, 全身状態は不良であった。左上腹部に, 10×10cmの表面平滑, 弾性硬の巨大な腫瘍を触知した。腫瘍の右縁は正中を越えていた。

画像所見: 腹部CT, エコーにて左腎に長径約15cmの腫瘍を認め, Wilms腫瘍と診断した(図1)。

検査所見(表1): 血液検査では, 軽度の貧血と血小板減少を認め, FDPが高値であることから, 巨大腫瘍に起因するDICと考えられた。CRP, NSEが高値を示し, LDH, ferritinは著明な高値

を示した。尿検査では, 血尿や蛋白尿は認めなかった。

治療経過(初回): 40℃の熱発がみられ全身状態が不良であったこと, CRPの上昇, DICの所見がみられたこと, 腫瘍が巨大であることから開腹手術は困難と考えられた。そこで, 化学療法にて縮小させ, 全身状態を安定させた後に腫瘍を摘出する方針とした。NWTS3¹に準じた化学療法を開始したが, オンコビン(VCR) 1mg/m²を1回, アクチノマイシンD(ACD) 15μg/kgを3回投与したところで水痘に罹患したため, 中止を余儀なくされた。幸い化学療法の効果により腫瘍は縮小し, NSE, LDH, CRPは著明に低下, 熱発もおさまり全身状態が改善したため, 10/9左腎摘出術および, 大動脈, 左右腎動脈周囲リンパ節のサンプリングを施行した。摘出腫瘍は被膜に覆われ,

表1 入院時検査成績

・検血, 止血		・生化学		・検尿	
WBC	3500 /mm ³	BUN	13.5 mg/dl	ph	6.0
RBC	402 万 /mm ³	Crn	0.5 mg/dl	蛋白	—
Hb	10.9 g/dl	TP	6.0 g/dl	糖	—
Ht	32.9 %	Alb	3.6 g/dl	潜血	—
Plt	9.1 万 /mm ³	GOT	233 IU/l	ケトン	—
PT	89 %	GPT	17 IU/l	・腫瘍マーカー	
PTT	38 %	γGTP	20 IU/l		
Fibri	300 mg/dl	LDH	9830 IU/l		
FDP	81.6 mg/dl	TB	1.1 mg/dl	NSE	208 IU/l
		DB	0.3 mg/dl	Ferritin	29930 mg/dl
		CRP	4.0 mg/dl		

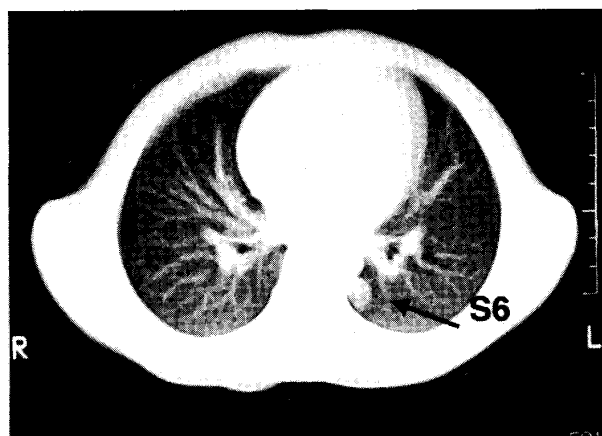


図3 2回目再発時 胸部CT(97.2.13)



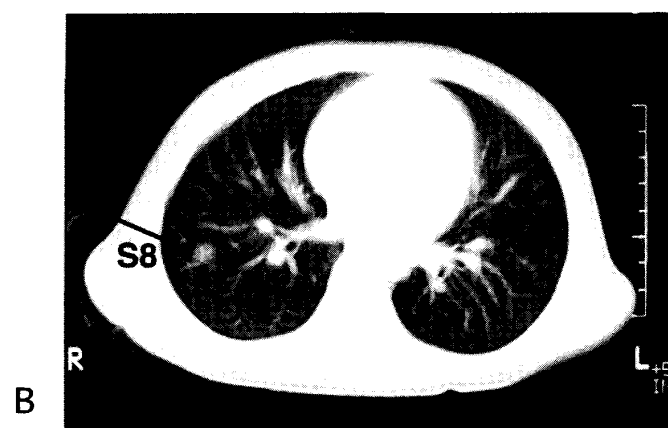
図4 3回目再発時 腹部CT(97.7.01)

大きさ $15.5 \times 12.3 \times 9.5\text{cm}$, 990g で、断面は乳白色充実性で部分的に出血，壊死がみられた。周囲への浸潤，腎静脈への進展も無く，肉眼的に全摘できた。病理組織診断は，nephroblastoma, mesenchymal type (post chemotherapy), favorable histology であった。被膜内浸潤はあったが被膜を越えた浸潤や血管内への浸潤は確認できず，また組織学的にリンパ節転移を認めなかったため，Stage I と診断した。術後経過は良好で，NWTS 3 Regimen L による化学療法を施行し，95 年 12 月 26 日に退院した。

初回再発：1996 年 2 月（治療開始後 5 ヶ月），フォローアップのために撮影した胸部 X 線写真で肺の陰影を指摘され，CT にて両側肺転移（左 S6，右 S8）が確認された（図 2）。直ちに入院し，進行神経芽腫に対する厚生省班プロトコール newA1 を 4 コース施行した後，イフォマイド



A



B

図5 4回目再発時 A:腹部CT, B:胸部CT(99.7.22)

(IFO) $12.5\text{g} / \text{m}^2$, メルファラン (LPAM) $210\text{mg} / \text{m}^2$ による HDC を施行し，CD34 positive selection による purging を行って，自家骨髄移植を行った。これらの治療により左右の肺転移巣はほぼ消失したため寛解を得たと判断し，治療を終了して退院した。

2回目再発：1997 年 2 月（治療開始後 18 ヶ月）胸部 CT にて左肺 S6 に転移巣が再び出現したため（図 3），左開胸にて左肺 S6 部分切除術を施行した。

3回目再発：1997 年 7 月（治療開始後 1 年 9 ヶ月），食欲不振が出現し，母親が腹部腫瘍に気づき来院，腹部エコー，CT で左腎床部に $6 \times 8\text{cm}$ の再発腫瘍が確認された（図 4）。直ちに入院し，開腹手術を施行，再発腫瘍を摘出し，腎床部に 10Gy の術中照射を行った。さらに，前回より術後の化学療法を強化し，newA1 を 2 コース施行した後，HDC2 回法 (double megatherapy) を施

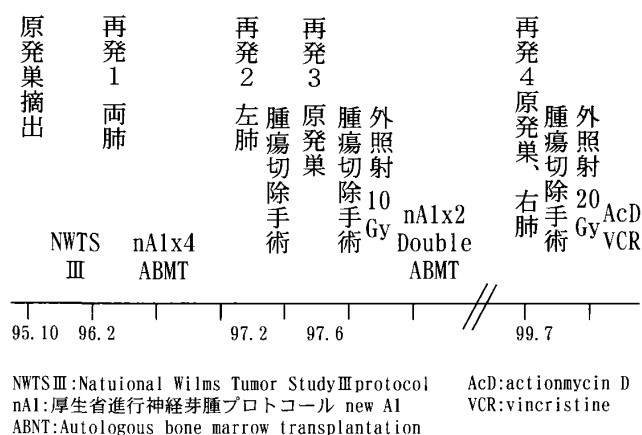


図6 臨床経過

行した。1回目の移植にはエトポシド (VP16) 800 mg/m², LPAM 210 mg/m², カルボプラチン (CBDCA) 1,200 mg/m²を, 2回目の移植にはブスルファン (Bu) 20 mg/kg, チオテパ (TEPA) 800 mg/m²を前処置として用いた。

4回目再発: 1999年7月 (治療開始後3年11ヶ月), フォローアップのために撮影したCTで, 右肺S8の転移巣及び, 左後腹膜 (前回照射野より頭側) に径3cmの再発腫瘍が確認された (図5)。直ちに入院し, 摘出術を施行した。開腹して膈後面の再発腫瘍を全摘した後, 胸腔鏡下肺部分切除術にてS6の転移巣を摘出した。術後腫瘍床に20Gyの放射線治療を行った。術後の治療に関しては, 頻回再発後であることから完治のために強力な化学療法を施行すべきであるとの意見もあっ

たが, 既にHDCを3回施行しており, それ以上強力な化学療法を行うよりQOLを重視して退院させるべきである, という意見も出された。両親と話し合った結果, 家族の希望を優先して退院させ, 外来にてアクチノマイシンD (AcD 45 µg/kg) およびオンコビン (VCR 1.5 mg/kg) による化学療法を1年間施行して治療を終了した。幸いその後の再発はみられず, 最後の手術から4年6ヶ月 (治療開始後8年6ヶ月) を経過した現在も, 無病生存中である (図6)。

なお, 再発腫瘍の病理組織診断は原発巣, 転移巣で若干の組織垂型の違いは見られるものの, 全てが腎芽腫, FHであった⁵⁾。

III 考 察

近年の集学的治療の進歩とグループスタディの成果により, Wilms腫瘍の治療成績は向上し, 遠隔転移を持たない favorable Histology (FH) では90%以上の治癒率が得られている^{1), 2)}。しかし約15%の症例に再発が見られ, その治療成績は未だ満足のものではない^{3), 4)}。また再発例に対する治療も確立されていないのが現状である。Paulinoらは21例の再発例を解析し, 再発部位として肺が57%と最も多く, 次いで腹部14%, 骨14%, 肝10%であり, また再発例の5年生存率は33%にとどまり, 特に腹部の再発と, 初診時にStage IVの症例の予後が不良であったと報告している。またGrundyら⁴⁾は, NWTSの登録例を解析し,

表2 High risk Wilms腫瘍に対するHDCの適応条件

SFOPの適応条件(Pein et al.1998) ⁷⁾	GPOHの適応条件(Kremens et al.2002) ⁸⁾
1. 初診時 Stage IV: 再発あるいは進行	1. 初診時 Stage IV: 再発あるいは進行
2. Unfavorable histology の再発	2. 2回以上の再発
3. 12ヶ月以内の早期再発	3. 放射線照射野内の再発
4. 2回以上の再発	4. 骨, あるいは脳転移
5. 胸部と腹部の同時再発	5. 術後6ヶ月以内の早期再発
6. 骨, あるいは脳転移	6. Unfavorable histology の再発
7. リンパ節転移を含む再発	7. 局所以外のリンパ節転移
8. 放射線照射野内の再発	8. Clear cell sarcoma の初回寛解

HDC: high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue

SFOP: French Society of Pediatric Oncology

GPOH: German Society of pediatric Oncology and Hematology

再発例の予後不良因子として早期の再発, UH, 初診時の Stage IV を挙げている. 自験例は, 初回手術後わずか4ヶ月で肺に再発していることから予後不良の症例と考えられ, 再発腫瘍に対する強力な治療が必要であった.

最近では再発例に対する強力な salvage regimen が導入されるようになり, 特に FH の再発例に対する治療成績は少しずつ向上してきている^{6), 7)}. Abu-ghosh ら⁶⁾は, 再発例の中でも特に予後不良の因子として, UH 例, 早期の再発, 3 剤以上の化学療法後, 肺以外の遠隔転移, 放射線照射後の局所再発を挙げ, これらの因子を持つ症例にたいし IFO,CBDCA,VP-16 の3剤を組み合わせた ICE 療法を行い, 80% 以上が反応し, 63.6% の3年生存率を得たと報告している.

Wilms 腫瘍予後不良例に対する HDC 適応や効果については, いくつかの施設からの報告が散見されるが, まだ結論は出ていない. ヨーロッパのグループ^{8), 9)}では, 表2に示すような予後不良の条件を満たす Wilms 腫瘍症例に対し, HDC を施行し, 一定の成果をあげている. French Society of Pediatric Oncology Study は, 予後不良の再発例 29 例に対し L-PAM, VP-16, CABCA による HDC を行い, 50% の disease free survival (DFS), 60% の overall survival (OS) が得られたと報告しており⁸⁾, German Cooperative Wilms Tumor Studies では, high risk の再発例 23 例に対して同様の HDC を行い, 60.9% の OS, 48.2% の DFS が得られたと報告している⁹⁾.

当センターでは小児悪性腫瘍 high risk 症例に対し, 1993 年より造血幹細胞移植を併用した HDC を積極的に導入しており, 特にリスクの高

い症例には HDC 2 回法を施行している^{10), 11)}. Wilms 腫瘍に対しては UH 症例, 遠隔転移例, 再発例などの予後不良症例を HDC の適応としており, 現在までに CCSK の2例, 再発例1例(本例), 肺転移例の2例の計5例に HDC を施行した(表3). このうち3例で寛解が得られ, 4例で長期生存が得られており, HDC の治療効果が期待できると考えている. 今後も症例を増やし, high risk Wilms 腫瘍に対する HDC の効果を検討してゆきたい.

自験例では2回目の再発時に後腹膜腫瘍を摘出した際に腫瘍床に 10Gy の術中照射を行ったが, 2年後に術中照射野より頭側の, 腓後面に再発した. 腹腔内臓器の放射線障害を軽減する目的で, 術中開窓照射を行ったが, 腓より頭側に照射することが困難であるため, 腫瘍床の頭側が照射野に入らず, 2回目の局所再発につながったものと考えている. 照射野内の再発が見られなかったことより放射線治療による再発防止効果は期待できると考え, 3回目の再発の際には腫瘍床全体を完全に照射野に含めるようにして, 20Gy の外照射を行った.

Wilms 腫瘍の肺転移に関しては, Green らが, NWTS I から III に登録された症例のうち, 初めの再発が肺に局限していた 211 例について解析し, 全肺照射に化学療法を行った症例において肺転移巣の切除は予後の改善に寄与しなかったと報告している¹²⁾. 我々の施設では2例の初回肺転移症例に HDC を施行して寛解を得ており(表3, case 4, 5), 自験例も初回の肺転移に対しては HDC による寛解を期待して外科切除は行わなかった. しかし, 施行後約1年後に左側, 3年後に右側に肺転

表3 当院で ABMT を施行した Wilms 腫瘍

Case	組織型	病期	移植前の状態	ABMT 回数	転帰 (治療開始後年月)
1	CCSK	I	2 nd CR	Double	生存 (10Y 4 M)
2	CCSK	III	2 nd CR	Double	再発→腫瘍死 (5 Y 4 M)
3	favorable	I	1 st relapse	Single	再発→生存 (8 Y 3 M)
4	favorable	IV	1 st CR	Single	生存 (7 Y 8 M)
5	favorable	IV	1 st CR	Single	生存 (7 Y 6 M)

CCSK : clear cell sarcoma of kidney, CR : complete remission

移が出現し、摘出術を施行した。2回目、3回目の肺転移が初回再発時と同部位に発生したことから初回再発時の転移巣が再燃した可能性が高く、初回再発時に肺転移巣を摘出していたらその後の肺転移の出現は防げた可能性が高いと考えている。化学療法施行後にも関わらず出現した転移巣は、すでに化学療法に対して耐性を獲得している可能性があり、摘出可能なものに関しては積極的な外科切除も考慮すべきであると考えられた。

自験例のように、再発を繰り返す場合、通常は治療強度を上げていかなければ、根治を得ることは困難である。今回も、1回目の再発では通常化学療法に加えて大量化学療法を施行し、3回目の再発では大量化学療法を2回施行する、というように治療強度をあげていったにも関わらず、さらに4回目の再発を見た。この時点で、これ以上の治療強化が困難であったこともあり、治療方針をQOL重視に切り替えて外来での維持的な化学療法に切り替えたが、幸いその後の再発は見えていない。治療強度を落としたにもかかわらず、寛解を維持できている理由としては、もともと予後良好の組織型であったのに加え、再発時に外科手術で完全に腫瘍組織を摘出し、十分な放射線治療を行ったことが寄与していると考えられ、再発時においても、局所療法は重要であると考えられた。

文 献

- 1) D'Angio, et al: Treatment of Wilms' tumor: results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer*, 64: 349-360, 1989
- 2) Graf N, et al: The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies (International Society of Pediatric Oncology). *Urol Clin North Am*, 27: 443-450, 2000
- 3) Paulino AC: Relapsed Wilms' tumor: is there a role of radiation therapy? *Am J Clin Oncol*, 24: 408-413, 2001
- 4) Grundy DM, et al: Prognostic factors for children with recurrent Wilms' tumor: Results of the second and third National Wilms' tumor study. *J Clin Oncol*, 7 : 638-647, 1989
- 5) 中山雅弘, 他: 治療に難渋している腎芽腫の症例. *病院病理*, 16: 26, 1998
- 6) Abu-Ghosh AM, et al: Ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with poor-risk relapsed Wilms' tumor: a Children's Cancer Group report. *Ann Oncol*, 13: 460-469, 2002
- 7) Dome JS, et al: Improved survival for patients with recurrent Wilms tumor: the experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Hematol Oncol*, 24: 192-198, 2002
- 8) Pein F, et al: High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: A French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol*, 16:3295-3301, 1998
- 9) Kremens B, et al: High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with nephroblastoma. *Bone Marrow transplant*, 30: 893-898, 2002
- 10) 井上雅美, 他: 進行神経芽腫に対する double megatherapy の効果. *小児外科*, 33:1198-1205, 1996
- 11) Oue T, et al: Megatherapy with hematopoietic stem cell rescue as a preoperative treatment in unresectable pediatric malignancies. *J Pediatr Surg*, 38:130-133, 2003
- 12) Green DM, et al: The role of surgical excision in the management of relapsed Wilms' tumor patients with pulmonary metastasis: A report from the national Wilms' Tumor Study. *J Pediatr Surg*, 26: 728-733, 1991