

症 例

肺転移を伴った (Stage IV) favorable histology の Wilms 腫瘍: 4 例の治療経験 Stage IV favorable histology Wilms tumor with pulmonary metastasis: Four cases report

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

Shigeyuki FURUTA¹⁾, Naoto URUSHIHARA¹⁾, Kaoru OGURA¹⁾, Eiji MIYAZAKI¹⁾
Kouji FUKUMOTO¹⁾, Toshiya MORIMURA¹⁾, Shuri KIMURA¹⁾, Yasuo HORIKOSHI²⁾
Yoshifumi TAKASHIMA²⁾, Nobuhiro NISHIO²⁾, Taemi NARA²⁾, Naoki OKADA²⁾
Junichi MIMAYA²⁾, Minoru HAMAZAKI³⁾, Katsuhiko AOKI⁴⁾, Shiro HASEGAWA¹⁾

要 旨

肺転移を伴う stage IV の Wilms 腫瘍で予後良好とされる favorable histology (以下 FH) の 4 例を経験した。その内, IVC 腫瘍栓 2 例, 肝転移 1 例の合併も見られた。いずれの症例も病態が異なり治療経過が異なったが, 治療は National Wilms Tumor Study (以下 NWTS) もしくは International Society of Paediatric Oncology (以下 SIOP) に準じた治療を行なった。しかし初回治療に原発巣および転移巣ともに放射線照射は行なわず, 術前化学療法もしくは原発巣摘出後の化学療法に対する転移巣の反応を観察した。その結果, 3 例では転移巣・IVC 腫瘍栓ともに癒痕化もしくは消失した。1 例は治療終了時に肺転移巣が残存し摘出術を行なった。再発は 1 例で, 肺転移再発巣を摘出後に放射線照射, 化学療法の集学的治療を施行した。4 例全例が治療終了後 2 年以上経過し完全寛解を維持している。

Key words: Wilms 腫瘍, stage IV, 肺転移, favorable histology, 放射線照射
Wilms tumor, stage IV, pulmonary metastasis, favorable histology, radiation therapy

はじめに

Wilms 腫瘍の治療成績は NWTS, SIOP のスタンダードにより著しく向上し, 近年は治療の軽減に赴きが置かれている。なかでも予後良好とされる FH であれば, 遠隔転移を伴う stage IV であっても 4 年生存率は 70-80% と非常に良好な成績である。そこで NWTS III からは, FH には治療の軽減, 治療期間の短縮, 放射線照射の省略もしくは減量などが試みられている^{1,2,3}。当院で経験した FH/

1) 静岡県立こども病院・外科 2) 同血液腫瘍科

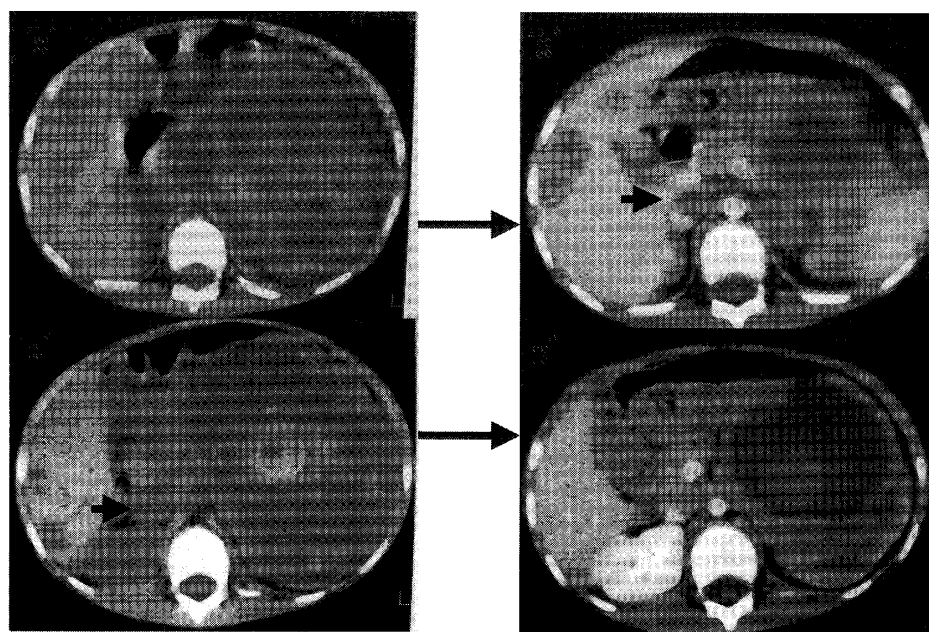
3) 同臨床病理科 4) 同放射線科

1) Department of surgery,

2) Department of Hematology / Oncology,

3) Department of pathology,

4) Department of radiology, Shizuoka Children's Medical Hospital



初診時CT（非造影）

化学療法4コース後CT（造影）

図1. 症例1の画像

左巨大腎腫瘍を認め、腫瘍内部は不均一でlow～high densityが混在していた。多発肝転移巣、下大静脈腫瘍栓も認めた。化学療法開始後4コースで原発巣、転移巣とも縮小、下大静脈も開通を認めた。（→：下大静脈腫瘍栓）

stage IVの4例も予後良好で、初回治療に原発巣および転移巣ともに放射線照射は施行しなかったが全例生存が得られている。これら4例の治療経過を中心に報告する。

症 例

症例1：6歳8ヶ月，男児。主訴は心窩部痛，腹部腫瘍。巨大な左腎腫瘍と肺転移，肝多発転移巣とIVC腫瘍栓を認めた（図1）。原発巣が巨大で，かつIVC腫瘍栓を認めたことから，SIOPの治療方針に準じ術前化学療法を行った。また多発遠隔転移を認めることから悪性度が高いと判断し，化学療法はより強力なChildren's Cancer and Leukemia Study Group-Soft Tissue Sarcoma (CCLSG-STS)プロトコール（A: VCR 1.5mg/m², ACD 0.9mg/m²/d × 2, CPM 800mg/m²/d × 2, THADR 40mg/m², B: VCR 1.5mg/m², ACD 0.9mg/m²/d × 2, IFO 3000mg/m²/d × 3, C: CDDP 20mg/m²/d × 5, ACD 0.3mg/m²/d × 5）を選択した。4コース終了後，肺転移巣は消失し

たが，原発巣，IVC腫瘍栓および肝転移巣は縮小したものの残存し（図1），左腎原発巣摘出術を行った。病理組織は殆どが変性壊死組織であったが，一部に紡錘形または円形でクロマチンに富む異型細胞が認められnephroblastomaと診断した。術後も術前同様CCLSG-STSプロトコールを10コース継続し，肝転移巣とIVC腫瘍栓は画像上残存しているものの増大傾向や造影効果なく，Gaシンチの取り込みもないことからviabilityはなしと判断して治療終了とした。本症例は超大量化学療法＋幹細胞移植も考慮していたが，化学療法の反応が良好であったことと，腎摘出後，腎機能の悪化があったことから施行しなかった。治療開始後10年10ヶ月経過するが，無病生存中である。症例2：1歳9ヶ月，男児。主訴は肉眼的血尿，腹部腫瘍。右腎腫瘍と両側肺転移を認めた（図2-a）。この症例は原発巣が切除可能であったことから一期的に右腎摘出術（腫瘍重量：657 g）を施行した。病理組織はRenal blastemal tissueが主体で，散在性に上皮成分が混在し，間質は少量

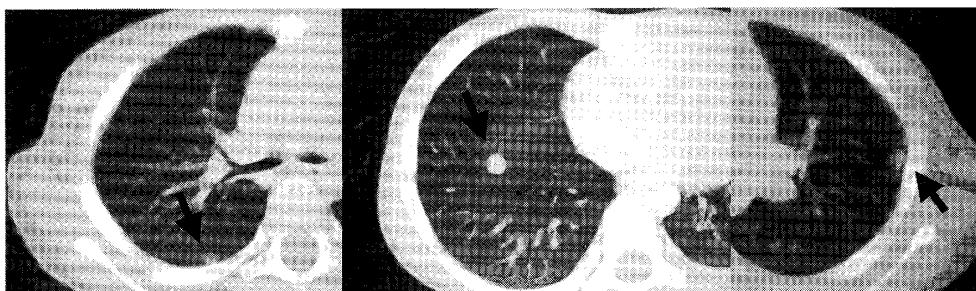


図2-a. 肺転移巣（非造影CT）

右肺 S2, 6, 8 に 1 個ずつ，左肺 S4 あるいは 8 に 1 個の肺転移巣を認めた。

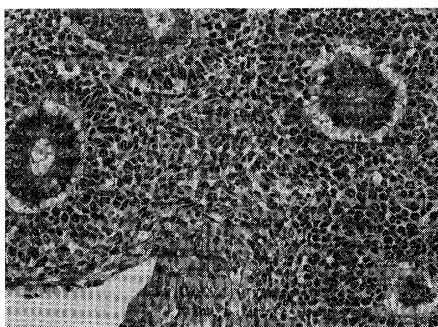


図2-b. 病理組織（nephroblastic type.）

図2. 症例2の画像と病理組織

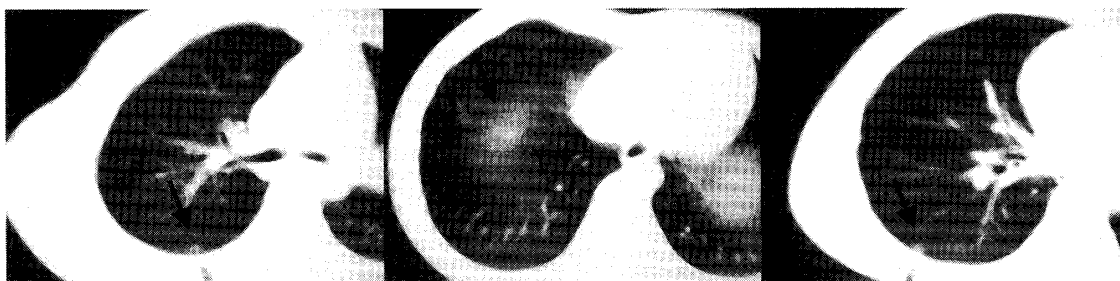
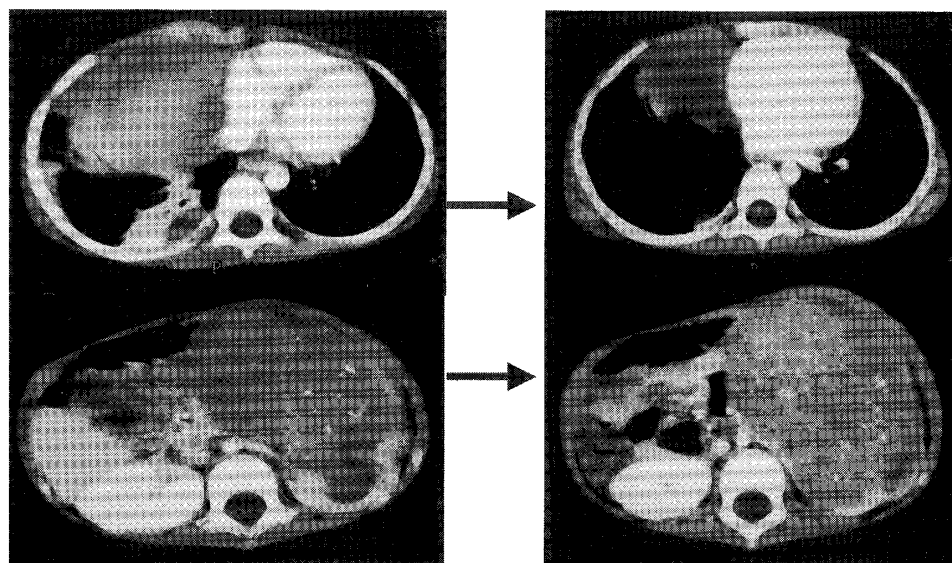


図3. 症例2の再発時CT

初回治療終了9 ヶ月後，初診時認めていた肺転移巣と一致した部位に再発した。

で nephroblastic type であった（図 2-b）。腫瘍の被膜下浸潤がみられたが，被膜外への浸潤はなかった。しかし腫瘍内，腎実質内，および腎門部付近の大きな静脈内への腫瘍浸潤を認めた。術後，Japan Wilms Tumor Study（以下 JWITS）DD-4A regimen（A: ACD 0.045mg/kg, V: VCR 0.05mg/kg, V2: VCR 0.067mg/kg, D1: ADR 1.5mg/kg, D2: ADR 1.0mg/kg）を開始した。治療開始後 24 週で肺転移巣は画像上わずかに残存するものの，増大傾向はないため瘢痕化組織と判

断し治療終了し経過観察とした。しかし術後 2 年 6 ヶ月経過して初回認めていた右肺転移巣とほぼ一致して再発が確認された（図 3）。右肺部分切除施行後，全肺照射 12Gy, JWITS I regimen（V: VCR 0.05mg/kg, V1: VCR 0.067mg/kg, C1: CPM 14.7mg/kg × 3days, C1: CPM 14.7mg/kg × 5days, D1: Adriamycin 1.5mg/kg, E2: VP16 3.3mg/kg × 5day）の集学的治療を行なった。肺転移巣の病理組織は腺管構造と fibroblast 増生からなる線維性間質成分からなり，上皮成分は分化



初診時CT (造影)

化学療法8週後CT (造影)

図4. 症例4の画像

左巨大腎腫瘍と右肺S6に巨大な転移巣を認めた。化学療法後で転移巣は縮小したが、腎腫瘍の化学療法での反応は乏しかった。

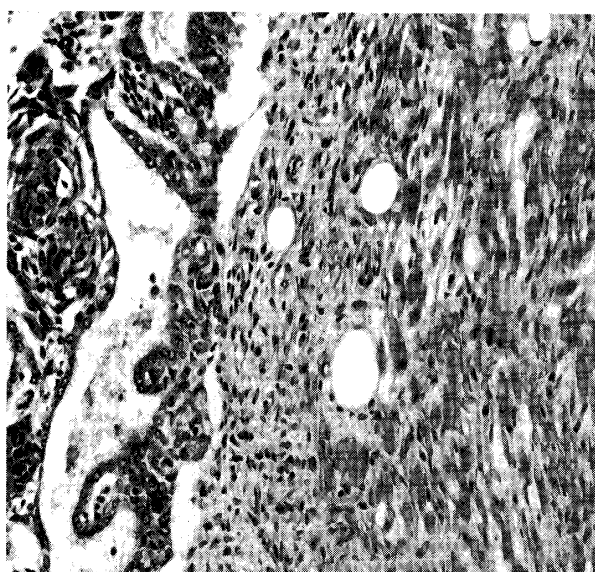


図5. 症例4の病理組織像

腎腫瘍組織の大部分は横紋筋線維、線維性組織からなり、血管腔に突出した病変内には筋線維、myoblastを認めFRNと診断した。

した腺上皮様であった。現在、肺再発巣摘出後2年4ヶ月経過したが再発は認めず、無病生存中である。

症例3：3歳、女兒。主訴は右上腹部腫瘍。右腎腫瘍と両側多発肺転移、IVC腫瘍栓を認めた。

IVC腫瘍栓を認めたことから、SIOPに準じ術前化学療法（SIOP pre op stage I～Ⅲ：V:VCR 1.5mg/m², A:ACD 15μg/kg × 3d）を4週間施行した。その結果、肺転移巣は消失、IVC腫瘍栓と原発巣も縮小し、右腎原発巣を全摘出した（重量：260g）。手術時、IVC腫瘍栓は消失していたが、腎静脈内には腫瘍栓が残存し組織学的にも僅かにviable cellが確認された。摘出した原発巣では、腫瘍の半分が壊死組織になっていたが、残り半分はviableな腫瘍組織で、blastemal cellが集簇して増殖している部分と上皮性、管状構造、糸球体構造を示す部位、横紋筋組織や軟骨組織など間葉系成分の増殖が認められる部位など多彩でnephroblastoma, complex型と診断された。術後化学療法はSIOPに準じたSIOP post op (V1:VCR 1.0mg/m², A1:ACD 10μg/kg × 5d, D:THADR 33.3mg/m²)を行ない、合計21週施行し治療を終了した。現在、5年2ヶ月経過したが無病生存中である。

症例4：2歳10ヶ月、男児。主訴は腹部腫瘍。巨大な左腎腫瘍と右胸腔を大きく占拠する巨大な肺転移を認めた（図4）。腎腫瘍の一次的摘出は困難で、腎腫瘍生検を行なった。腫瘍組織の大部分

表 1 FH/stageIV症例の内訳

症例	年代	年齢	転移巣	化学療法	放射線照射	手術	転帰	再発
1	1994	6歳8ヶ月	肺 肝 IVC腫瘍栓	術前・術後 CCLSG-STs	なし	左腎摘出（不完全）	生	なし
2	1999	1歳9ヶ月	両肺多発	術後 JWiTS-DD4A JWiTS-I（再発） 術前 SIOP	なし(初回) ①右腎摘出 12Gy(再発) ②右肺部分切除		生	あり 肺(2002)
3	2000	3歳	肺 IVC腫瘍栓	VCR+ActD: 4W 術後 SIOP VCR+ActD+THP-ADR	なし	左腎摘出	生	なし
4	2003	2歳10ヶ月	両肺多発 縦隔	術前・術後 JWiTS-EE4A	なし	①腫瘍生検 ②左腎摘出+縦隔腫瘍生検 ③右肺中葉+上・下葉部分切除	生	なし

は豊富な横紋筋線維と線維性組織からなり、上皮成分が混在していた。また血管内への浸潤傾向が見られ、血管腔に突出した病変内には筋線維、myoblastを認め、FRNと診断した(図5)。化学療法はJWiTS DD-4A regimen (A: ACD 0.045 mg/kg, V: VCR 0.05mg/kg, C: CPM 14.5mg/kg × 3days, D: ADR 1.5mg/kg)を開始。肺転移巣は縮小し、呼吸状態は軽快したが、原発腎腫瘍の治療効果は乏しく、化学療法開始8週後に左腎原発巣全摘出術を施行(腫瘍重量: 560 g)。術後も化学療法を継続したが肺転移巣は縮小せず(図4)、FRNは腫瘍全摘出できたか否かでその予後に影響するため、治療開始後20週に右肺中葉切除、上葉・下葉部分切除術を施行した。肺転移組織の大半は線維性組織からなり、ごく少量の分化した上皮成分が散見された。blastema成分や未熟上皮成分は認められなかったが、一部に横紋筋芽細胞の集簇巣が存在した。術後、化学療法は施行せず2年2ヶ月経過するが再発はみられない。

考 察

今回報告したFH/stage IVの4例を表1に示す。病理組織は、nephroblastic type 3例、fetal rhabdomyomatous nephroblastoma(以下FRN)

1例であった。治療はそれぞれ病態にあわせて施行したが、基本はNWTSもしくはSIOPに準じ

た治療である。IVC腫瘍栓を認めた症例1, 3は、SIOPに準じた術前化学療法を選択した。症例2, 4ではNWTSを基にした治療を選択し、症例2では、一期的に原発巣摘出を行なった後に術後化学療法を施行した。症例4では、原発巣の一期的摘出不可能と判断し生検を行なった後に化学療法を施行した。放射線照射に関しては、Wilms腫瘍は化学療法が奏効する腫瘍の一つで、その転移巣の多くは放射線照射なしで通常の高剤併用療法で消失可能と考えられている^{4,5,6}。そこで我々は、放射線照射の晩期合併症である放射性肺炎(拘束性換気障害)、成長障害(側弯、胸郭変形、乳房發育不全)、二次癌などの発症や^{7,8}、照射時に化学療法の減量を余儀なくされることを考慮して、初回治療において過剰な治療を避けるべく原発巣および転移巣ともに照射をせずに、術前化学療法もしくは生検・原発巣摘出後の化学療法に対する転移巣の反応を慎重に観察した。また、腹部局所照射についても腎腫瘍の病期、年齢に従って行なうことが推奨されているが省略した。

その結果、肺転移以外にIVC腫瘍栓や肝転移を認めSIOPに準じた術前化学療法を行なった症例1, 3の2例では、肺転移巣は消失し再発を認めていない。しかし症例1では、原発巣摘出後も肝転移巣とIVC腫瘍栓が残存したため、術後の強力な化学療法が長期間となり腎機能障害を惹起し、当

初予定していた幹細胞移植治療も断念せざるを得なかった。その後再発はなく、また化学療法の反応性も比較的良好であったことから、NWTS や SIOP の標準化学療法に留めることで腎機能障害を回避できた可能性があったとも考えられる。肺転移のみを認め NWTS の治療方針に準じた症例 2, 4 では、症例 2 で肺転移再発し、FRN の症例 4 は化学療法終了時肺転移巣が残存した。症例 4 は、化学療法終了後、肺残存腫瘍全摘出術を行ない CR となった。FRN の場合、化学療法後に残存する腫瘍の大部分は線維性組織で、これ以上の化学療法や放射線照射の効果は期待できない。また FRN では、腫瘍全摘出の有無で予後が左右されるため、これまでの報告同様に残存腫瘍は外科的摘出術を行なうべきである。症例 2 では、初回治療終了後 2 年経過し肺転移巣で再発した。幸い集学的治療を行ない CR となったが、問題は治療終了時の画像で肺に癒痕組織を認めたことである。結果的に同じ部位から再発したことから、外科的に切除し病理診断が必要であったと反省している。

我々は現在のところ ①初回化学療法で肺転移巣が消失すれば全肺照射はおこなわない ②治療後に癒痕組織が画像上確認できる場合には、外科的切除を行い viability の確認する ③化学療法中にも関わらず不変～増加・増大傾向にあれば、化学療法の変更、放射線照射や外科的切除を考慮する ④再発例に関しては照射も含め集学的治療を行なう、という方針を考えている。また、腹部局所照射についても省略し再発はみられていない。現在、4 例全例が治療終了後 2 年以上経過し、完

全寛解を維持している。FH/stage IV の肺転移巣に対する全肺照射の必要性に関しては今後の検討課題である。

文 献

- 1) D'Angio GJ, et al: The treatment of Wilms' tumor Results of the National Wilms's Tumor Study. Cancer, 38: 633-646, 1976
- 2) D'Angio GJ, et al: The treatment of Wilms' tumor: Results of the second National Wilms' Tumor Study. Cancer, 47: 2302-2311, 1981
- 3) D'Angio GJ, et al: Treatment of Wilms' tumor: Results of the third National Wilms' Tumor Study. Cancer, 64: 349-360, 1989
- 4) Green DM, et al: Treatment of children with stage IV favorable histology Wilms tumor: A report from National Wilms Study Group. Med Pediatr Oncol, 26: 147-152, 1996
- 5) De Kreker, et al: Wilms' tumor with pulmonary metastasis at diagnosis: The significance of primary chemotherapy. J Clin Oncol 8: 1187-1190, 1990
- 6) Green DM, et al: The treatment of Wilms' tumor patients with pulmonary metastasis detected only with computed tomography: A report from the National Wilms Tumor Study Group. J Clin Oncol 9: 1776-1781, 1991
- 7) Macklis RM, et al: Wilms' tumor patients with pulmonary metastasis. Int J Rad Oncol Biol Phys 21: 1187-1193, 1991
- 8) Green DM, et al: Diffuse interstitial pneumonitis after pulmonary irradiation for metastatic Wilms' tumor. Cancer 63: 450-453, 198