

症 例

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 Living-related liver transplantation for unresectable hepatoblastoma (PRETEXT IV) after high-dose chemotherapy

長谷川利路¹⁾, 木村 拓也²⁾, 井原 欣幸¹⁾, 田附 裕子¹⁾
 米田 光宏¹⁾, 草深 竹志¹⁾, 福澤 正洋¹⁾, 奥山 宏臣³⁾, 井上 雅美⁴⁾
 Toshimichi Hasegawa¹⁾, Takuya Kimura²⁾, Yoshiyuki Ihara¹⁾
 Yuko Tazuke¹⁾, Akihiro Yoneda¹⁾, Takeshi Kusafuka¹⁾
 Masahiro Fukuzawa¹⁾, Hiroomi Okuyama³⁾, Masami Inoue⁴⁾

要 旨

症例は2歳の男児。右腹部に巨大な腫瘤を触知。血清AFP値186,699ng/ml, CTで腫瘍は右葉, 尾状葉内に位置し下大静脈を取り巻き, 肝芽腫と診断された(PRETEXT IV)。骨髓移植を含む大量化学療法も奏効せず, 遠隔転移はないが切除は不可能と判断され, Primaryに生体肝移植を行った。奇静脈系の側副血行路が十分発達し, 下大静脈を合併切除した。術後AFP値は順調に低下し再発・転移の兆候はない。化学療法後にも切除不能で, 遠隔転移の無い肝芽腫では, Primary肝移植がよい適応で, 生体移植は治療を計画的に行える点で優れている。

Key words : 肝芽腫, PRETEXT, 生体肝移植, 大量化学療法, 骨髓移植
 hepatoblastoma, PRETEXT, living-related liver transplantation, high-dose chemotherapy, bone marrow transplantation

I はじめに

肝芽腫の治療成績は, 肝切除が治療の主体で

あった1966-1988年において, 本邦集計の5年生存率は34.6%で, このうち日本小児外科学会分類のStage III Bでは7.9%, Stage IVでは長期生存がまったく見られなかった¹⁾。その後, Cisplatin, Adriamycinを主体とした化学療法が導入され, 特に術前化学療法による腫瘍の縮小が得られることから, 切除率の向上とともに, 治療成績は向上した。1991年に組織された日本小児肝癌スタディグループ(JPLT-1)の最近のデータによると, 6年生存率は73.4%と向上したが, stage III B, IVではそれぞれ50.3%, 38.9%と未だ満足の行くものではない²⁾。特にstage IVで3区域, 4区域を占める群では, 6年生存率12.1%と極めて不良であ

1) 大阪大学小児外科 2) 近畿大学奈良病院小児外科

3) 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科

4) 同小児科

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

2) Department of Pediatric Surgery, Nara Hospital, Kinki University

3) Department of Pediatric Surgery, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

4) Department of Pediatrics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

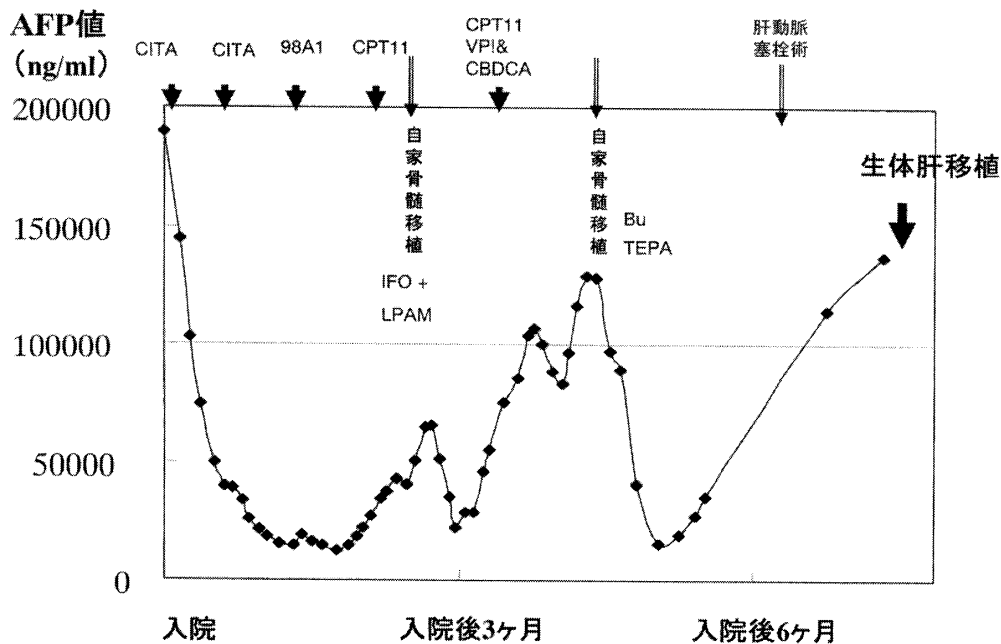


図1 治療経過と血清 AFP 値の推移

自家骨髄移植 2 回法を含む大量化学療法後も、腫瘍の縮小は得られず、血清 AFP 値も再上昇した。

る³⁾。海外の成績も同様の傾向で、1990-1994 年の SIOPEL-1 登録では、5 年 Event-free-survival は 66%であったが、PRETEXT III 群、IV 群ではそれぞれ、56%、IV 46%であった⁴⁾。

このような予後不良な進行症例には内科的治療に抵抗する切除不能例、切除後にも残存肝に再発する症例が多く含まれる。これらに対しては従来の治療では根治できず、1990 年代から肝移植が治療選択に加えられるようになり、本邦でも生体肝移植が行われるようになった⁵⁻⁸⁾。

今回、我々は自家骨髄移植 2 回法を含む大量化学療法後においても切除不能と判断された肝芽腫症例に対し、生体肝移植を行ったので、その経過を報告するとともに、肝芽腫に対する肝移植の成績、予後因子、適応、管理方法等について文献的考察を加えた。

II 症 例

症例：2 才、男児

主訴：腹部膨満

既往歴：在胎 28 週、726g にて出生。

現病歴：1 歳 5 ヶ月頃より腹部膨満が出現し体幹のほぼ右半分を占める腫瘍が触知された。血清 Alfa-fetoprotein (AFP) 値は 186,699ng/ml。CT、MRI 所見にて腫瘍は右葉および尾状葉から左葉にかけて位置し下大静脈を取り巻いていた。これらより肝芽腫と診断し、肺転移無く肝の 4 区域に存在するため病期は日本小児外科学会分類でⅢ B、PRETEXT IV と判断された。

治療経過(図 1)：腫瘍の縮小を図るべく、CITA より化学療法を開始した。AFP は一旦低下したが、再び上昇し自家骨髄移植 2 回法を併用した Double Megatherapy を行った結果、AFP は 2 万まで低下した。しかしながら、その間にも腫瘍のサイズは縮小せずその後 AFP は再び上昇傾向を続け、肝動脈塞栓術も効果なく、従来の方法では切除困難と考えられた。

大量化学療法後の画像所見、及び検査結果

腹部 CT 所見(図 2)：腫瘍は右葉と尾状葉から左葉にかけて存在し、下大静脈を取り巻いていた。左肝静脈は、腫瘍に極めて近接し、特に下大静脈



図2 腹部CT所見

腫瘍は右葉と尾状葉から左葉にかけて存在し、下大静脈(→)を取り巻いていた。左肝静脈(⇨)は、腫瘍に極めて近接し、特に下大静脈に流入する部位で著明であった。



図3 腹腔動脈造影

肝右葉の腫瘍(→)は、S7, S8に分枝する右肝動脈、右下横隔膜動脈より、尾状葉から左葉への腫瘍(⇨)は、左肝動脈、尾状葉枝、中肝動脈、右下横隔膜動脈、腹腔動脈根部からの分枝などから栄養されていた。

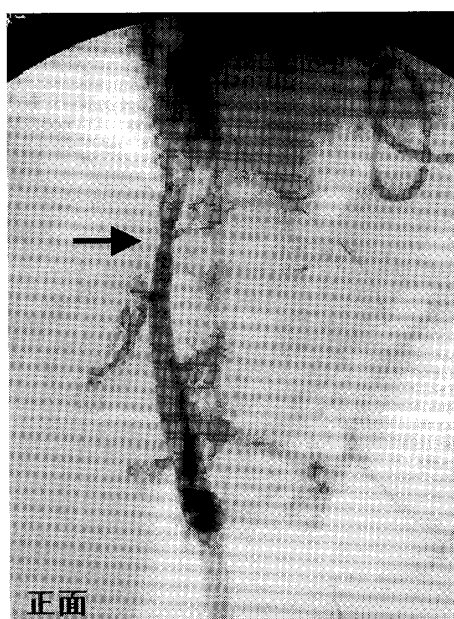
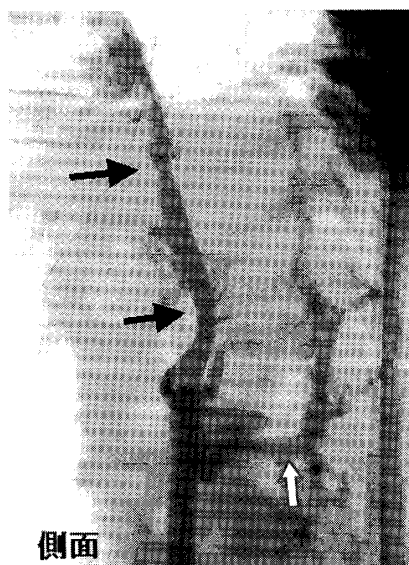


図4 下大静脈造影

下大静脈は、横隔膜下で狭小化と尾状葉の腫瘍による前方より圧排がみられた(→)。また、腰静脈-奇静脈系を介した側副血行路(⇨)が十分に描出された。



側面

に流入する部位で著明であった。

腹部血管造影(図3): 肝右葉の腫瘍は、右肝動脈のS7, S8分枝、右下横隔膜動脈より栄養され、尾状葉から左葉外側区域の腫瘍は、左肝動脈、中

肝動脈、右下横隔膜動脈、腹腔動脈根部からの分枝などから栄養されていた。

下大静脈造影(図4): 大静脈は、横隔膜のすぐ尾側で狭小化し、さらに尾側で尾状葉の腫瘍によ

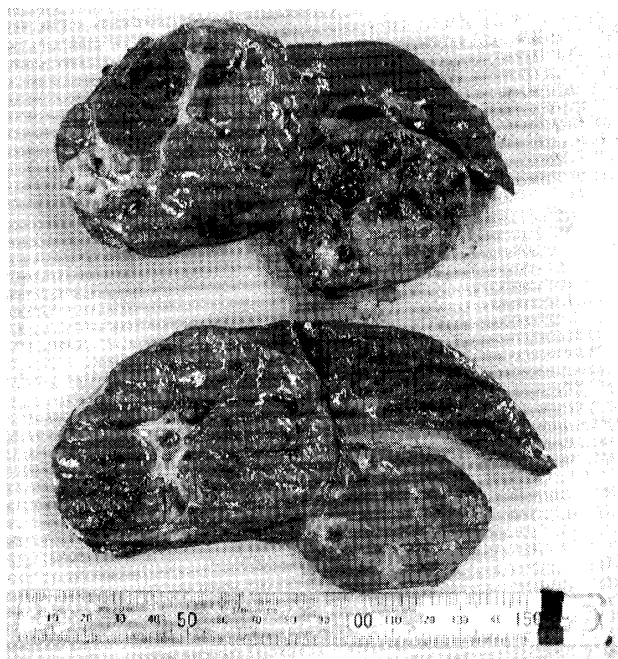


図5 摘出肝

重量 590 g. 腫瘍は右葉，尾状葉から左葉に広がり，下大静脈を圧排していたが，下大静脈内腔，および肝静脈，門脈内への浸潤はなかった。

り前方より圧排されていた。また，腰静脈－奇静脈系を介した側副血行路が十分に描出された。

頭部，胸部 CT，骨シンチグラム，PET：遠隔転移を示す所見なし。

一般血液検査：WBC 5130/mm³，RBC 288万/mm³，Hb 9.5g/dl，Ht 27.6%，Plt 8.3 万/mm³，AST 24 U/L，ALT 19U/L，GGTP 33U/L，ChE 3613U/L，T. Bil 0.5mg/dl，Alb 4.4g/dl，T Chol 164mg/ml，Creatinine 0.1mg/dl，BUN 17mg/ml，CRP <0.2 mg/dl，PT 84%，HpT 130%

術前評価：腫瘍が肝の両葉に存在し左肝静脈に近接，下大静脈を著しく圧排するも側副血行路が発達しており遠隔転移ないことから，肝切除は困難であるが下大静脈の合併切除による肝全摘出で根治性が得られるものと判断された。

生体肝移植手術：ABO 血液型不適合の父親の外側区域グラフトを用いた。手術に先立ち大腿静脈からカテーテルを留置し下大静脈圧モニターとした。まず開腹所見で，横隔膜や腹壁，リンパ節に転移がないこと，下大静脈を含めた肝全摘出に

より手術の根治性が得られることを確認した後，ドナーの手術を開始した。門脈，肝動脈，胆管への浸潤は見られなかった。肝上下大静脈は，腫瘍より十分離れた部位での切除が可能で，肝下部の下大静脈は腫瘍内に巻き込まれていた。クランプテスト前後で下大静脈圧は + 3mmHg 程度上昇するのみ (17-20 → 20-23mmHg) で，これを確認した後，下大静脈を含んで肝を摘出した。循環動態は安定していた。左肝静脈，門脈，肝動脈を吻合した後，胆管胆管吻合を行った。手術時間 12 時間，出血量 1230cc。

摘出肝，及び組織学的所見 (図 5)：重量 590 g. 腫瘍は右葉，尾状葉から左葉に広がり，下大静脈を圧排していたが，下大静脈内腔への浸潤はなく，肝静脈，門脈内への浸潤もなかった。組織学的に高分化型がメインであるが，一部に低分化型の細胞も見られた。

術後経過 (図 6)：ABO 血液型不適合移植のため，免疫抑制剤として，Tacrolimus，Cyclophosphamide，steroid を用い，良好に経過した。AFP は術後リニアに減少し，術後 9 ヶ月の現在，7ng/ml で，画像所見上肺などへの再発はない。

III 考 察

肝芽腫における肝移植の絶対的禁忌は，化学療法後にも Viable Cell が肝外に存在するものであり，治療開始時に肺などに遠隔転移が見られる症例でも切除や化学療法により転移巣が消失している場合には適応ありと考えられる。逆に肝移植の適応について考えてみると，原発巣の化学療法後においても腫瘍が両葉に多発，または肝静脈や門脈に近接するために肝切除が不可能な症例，または肝切除後の残存・再発が肝の中心に存在，または多発する症例，或いは化学療法等により進行する肝不全を伴っている症例で，肝外転移がないものである。すなわち，適応症例としては，4 区域に多発，或いは中心に存在する PRETEXT IV の患児が多くを占める。

本症例では自家骨髄移植 2 回法を併用した大量化学療法を行ったが，その結果切除可能には至らず肝移植を選択した。これまでに大量化学療法後

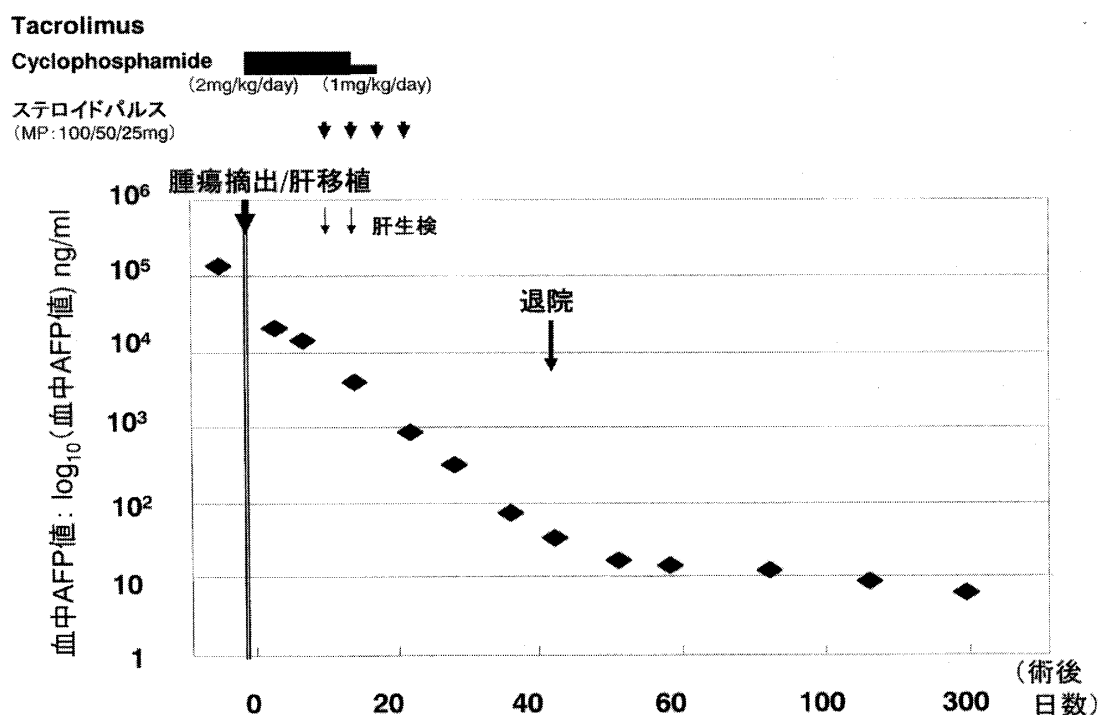


図6 術後経過と血清 AFP 値

術後は良好に経過し、血清 AFP 値は術後リニアに減少した。

に肝移植が行われた症例は報告されていない。今回申し出があった生体ドナーは ABO 血液型不適合で、その選択に時間を費やしたが、化学療法の反応に乏しい症例では、ドナーの確保が可能であれば、速やかに肝移植を計画するべきであると思われる。

肝芽腫に対する肝移植の治療成績は、SIOPEL1 スタディーによると、PRETEXT II, 2 例, III, 2 例, IV, 8 例の 12 例の解析で、2 年生存率 83.3%, 5 年生存率 75% である^{9,10)}。日本肝移植研究会 2004 年登録の 15 例の解析では、2 年、5 年生存率はそれぞれ 79.4, 66.2% である¹¹⁾。

肝芽腫に対する肝移植の予後因子について、Otte ら⁹⁾はこれまでの世界の報告例 147 例における生存率を分析している。治療開始時に肺転移のあるものの生存率 (58%) は無いもの (74%) に比し低いものの、有意差はない。また脳死 (71%)・生体 (82%) の別、移植後の化学療法施行例 (77%) と非施行例 (70%), 年齢、性差に

についても、有意差は見られていない。しかしながら、肝切除を試みずに行う Primary 移植の生存率が 86% であるのに対して、肝切除後残存・再発に対する Rescue 移植が 39% と、有意に低値であった。したがって、腫瘍の残存が少しでも懸念される場合には、無理な切除は避け、Primary 肝移植を選択すべきであると思われる。血管浸潤の有無については、全症例の生存率に有意差がなかったものの (有: 54%, 無: 78%), Primary 肝移植症例だけについてみると、脈管浸潤のあるものが有意に生存率は低かった。しかしながら、SIOPEL1 スタディーで 71% が⁹⁾、Pittsburgh のデータでは 8 例中 7 例 (87.5%) が Disease free で生存している⁷⁾。今後の症例と長期成績の集積が必要であるが、脈管の合併切除と腫瘍の全摘術が可能であれば、肝移植の絶対的禁忌ではない。今回の症例では、下大静脈が腫瘍に取り囲まれていたが、肝摘出に際しこれを合併切除することにより、腫瘍の根治性が得られたと思われる。また

側副血行路が発達していたため、肝摘出後下大静脈圧の上昇や血行動態の変動は見られなかったが、人工血管や自己静脈グラフトを使用して、再建している報告も見られる^{12,13)}。

肝移植の適応であると判断された場合、家族へのインフォームドコンセント、ドナーの評価など、準備期間が必要である。Otteら⁹⁾の分析のように、生体肝移植と脳死移植の間に成績の差はないため、計画性の点から言えば生体肝移植では適切な時期を選べることから、脳死移植に比し有利であるといえる。今回の症例では、肝移植の時期が最後の大量化学療法より3ヶ月以上、肝動脈塞栓術より1ヶ月以上経過していたため、血小板や白血球低下、貧血、腎機能障害は、軽度みられる程度であった。化学療法による副作用が消失していれば、腫瘍の再増殖が起こらないよう、なるべく早く、通常の化学療法なら2-3週間、大量化学療法なら2ヵ月を目途に肝移植を行うべきであると思われる。

肝移植後免疫抑制剤による悪性腫瘍の発生などが懸念されるが、術後の化学療法の必要性については、再発を防ぐ一方で、担癌患者がすでに免疫抑制状態にあること、免疫抑制剤との相乗効果などから、未だ一定の見解が得られていない。我々の症例では、肝移植前の大量化学療法に対する反応性が乏しかったこと、摘出標本にて脈管浸潤が見られなかったこと、術後にAFPがリニアに低下したことなどから、Cyclophosphamideの免疫抑制剤としての併用以外の化学療法は行っていない。移植後9ヶ月の現時点では長期的成績を議論できないが、血清AFP値9ng/mlで肺、局所再発はないため、肝移植により寛解に導入できたものと考えている。しかしながら、移植前に良好に反応していた症例や、脈管浸潤が見られたものなどでは、移植後早期に、開始される場合が多い。

化学療法を行うにあたり、免疫抑制剤の副作用を増強する危険性がある。特にCisplatinによる、TacrolimusやCyclosporinnの腎毒性の相乗効果に注意する必要がある。そのような場合には他の免疫抑制剤の使用も検討すべきである¹⁴⁾。逆にまた免疫抑制療法により、腫瘍が再発しやすいこと

も考えられ、術後の免疫抑制療法は非悪性疾患におけるよりも低濃度の最小限にとどめておくべきである¹⁰⁾。

IV まとめ

大量化学療法後の切除不能巨大肝芽腫(PRETEXT IV)に対して、生体肝移植を行った。本症例では遠隔転移を認めず、側副血行路が術前より発達していたため、下大静脈の合併切除と肝全摘出、肝移植により、根治性が得られた。化学療法後にも切除不能で、遠隔転移の無い肝芽腫では、Primary肝移植がよい適応であり、生体ドナーが得られる場合、化学療法に続いて肝移植を計画的に行える点で優れた方法であると思われる。

本稿の主旨は、第21回日本小児がん学会合同ワークショップ「難治性小児がん・白血病の治療戦略」(平成17年11月26日、於宇都宮)で発表した。

文 献

- 1) 岡本英三, 他: 小児肝癌の長期成績—付 アンケート調査. 日小外会誌, 25: 959-970, 1999
- 2) Sasaki F, et al: Outcome of hepatoblastoma treated with 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) Matsunaga T, et al: Analysis of treatment outcome for children with recurrent or metastatic hepatoblastoma. Pediatr Surg Int, 19: 142-146, 2003
- 4) Brown J, et al: Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma- Results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) studySIOPEL 1. Eur J Cancer, 36: 1418-1425, 2000
- 5) Koneru B, et al: Liver transplantation for hepatoblastoma. The American experience. Ann Surg, 213: 118-121, 1990
- 6) Tagge EP, et al: Resection including transplantation, for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: Impact on survival. J Pediatr Surg, 27: 292-297, 1992
- 7) Reyes J, et al: Liver transplantation and

- chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer on children and adolescence. *J Pediatr*, 136: 795-804, 2000
- 8) 上田幹子, 他: 肝芽腫と肝移植. *小児外科*, 35: 591-595, 2003
- 9) 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
- 10) Otte JB, et al: Liver transplantation for hepatoblastoma: Indications and contraindications in the modern era. *Pediatr Transplant*, 9: 557-565, 2005
- 11) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. *移植*, 39: 634-642, 2004
- 12) Huguet C, et al: Resection of the suprarenal inferior vena cava. The role of prosthetic replacement. *Arch Surg*, 130: 793-797, 1995
- 13) Chardot C, et al: Living-related liver transplantation and vena cava reconstruction after total hepatectomy including the vena cava for hepatoblastoma. *Transplantation*, 73: 90-92, 2002
- 14) Lee WS, et al: Renal function following liver transplantation for unresectable hepatoblastoma. *Pediatr Transplant*, 7: 270-276, 2003

症例は12歳女児。2年前程前より右上腹部腫瘍に気付いていたが、随伴症状なく放置していた。平成17年8月、近医受診。腹部超音波で充実性の腫瘍を認め当科紹介となった。性、年齢、経過から本症を疑うも、画像上はcysticな部分を認めず、確定診断には至らなかった。開腹所見では脾頭部全面から発生し、胃十二指腸動脈から栄養される球形の腫瘍を認め、脾・十二指腸を温存し摘出した。術後経過は良好で第8病日に退院した。脾solid cystic tumorは多彩な名称で呼ばれてきたが、近年はcysticな部分は二次的变化と考えられ、全体がsolidな症例もあり、solid pseudopapillary tumorと呼ばれる。

5. 根治術後に腎機能障害を発症した両側性・家族性ウィルムス腫瘍の1例

中村 恵美, 佐藤 智行, 田中 拓
和田 基, 天江新太郎, 石井 智浩
吉田 茂彦, 林 富
(東北大学小児外科)

久間木 悟

(同 小児腫瘍科)

熊谷 直憲, 西尾 利之, 森本 哲司
根東 義明, 土屋 滋
(同 小児科)

症例は5歳6ヶ月女児。7ヶ月時に両側性・家族性ウィルムス腫瘍(右:腎芽腫腎芽型, 左:FRN)と診断され、術前化学療法を施行、縮小効果は得られず1歳時に3回に分けて根治術を施行、両側腎を温存した。術後3年2ヶ月を経過して蛋白尿を指摘、巣状糸球体硬化症と診断された。術後腎障害の原因として、良好な腎機能を保持するには温存腎の容量が十分ではなかった可能性や本症例ではWT1遺伝子変異が確認されており、これによる腎障害の可能性が考えられた。本症例を経験して適切な手術時期の検討と術後の定期的な腎機能評価の必要性が示唆された。

6. Stage 3B 肝芽腫の1例

蛇口 琢, 蛇口 達造, 吉野 裕顕
森井真也子, 加藤 哲夫

(秋田大学小児外科)

矢野 道広, 高田 五郎

(同 小児科)

症例は1歳11ヶ月、男児。平成17年6月より腹部膨満があり近医にて整腸剤などの投与で様子をみられていた。9月前医で肝腫大を指摘され肝腫瘍が疑われたため当院小児科へ紹介入院。CTにて肝左葉中心に肝右葉前区まで達する巨大に腫瘍を認めた。AFP 256354ng/mlと著明な上昇を認め肝芽腫が疑われ開腹腫瘍生検を施行した。生検にて類奇形腫成分を含んだ肝芽腫あるいは肝原発の奇形腫が疑われた。PRETEXT-Ⅲであり、当院小児科にてJPLT-2のコース3-1による治療が開始された。現在まで5回CITAを行い腫瘍は治療に反応してきたが腫瘍の縮小速度は鈍化してきており手術を考慮する時期と思われる。手術は三区域切除が妥当と思われる。部位的に完全切除が難しい可能性があり摘出困難な場合肝移植を考慮しなければならない。

7. 化学療法が奏功した傍髄膜領域原発横紋筋肉腫の1例～今後の治療方針について～

菅原 和華, 遠藤 幹也, 石井 まり
柿坂佳菜恵, 千田 勝一
(岩手医科大学小児科)

水野 大

(同 小児外科)

症例は3歳9ヶ月女児、半年前から出現する左眼球運動障害と左頬部腫脹で前医を受診、悪性リンパ腫疑いで当科紹介された。血液検査所見でLDH上昇(2963IU/L)、画像検査で左上顎部(7×6.5×4cm)、右頸部および鎖骨上窩リンパ節、上縦隔に腫瘍を認めた。入院後気管圧排症状が進行するため、緊急的放射線照射とCDDP+THP-ADR投与を行ない、改善をみた。その後胞巣型横紋筋肉腫と診断された。98newA1またはA3を5クール施行し著明に改善したが、側頭下窩に2cmの異常陰影を残した。手術困難なため超大量化学療法を考慮してこの治療の間に幹細胞採取を2回行なった。今後放射線療法、HiMECによる超大量化学療法を予定している。

10. 肝転移をきたした胃原発卵黄嚢癌併合奇形腫の1例

田中 潔, 中原さおり, 北村 真樹
中村 和徳
(北里大学外科)

中舘 尚也, 古川 真祐, 野々田 豊
飯島真紀子
(同 小児科)

症例は2歳男児。左腎前面の径15cmの多房性嚢胞性腫瘍と、最大径17cmまでの多発性肝腫瘍を認めた。初診時AFP 607,970ng/ml (L2 60.1%, L3 33.9%)であった。肝腫瘍の生検にて卵黄嚢癌の診断を得た。化学療法により肝腫瘍は著明に縮小しAFPも4 ng/mlまで減少したが、左腎前面の腫瘍はほぼ不変であった。開腹所見では、胃体部後壁原発の腫瘍で胃部分切除にて摘出した。病理所見は成熟奇形腫であった。残存肝腫瘍の生検では腫瘍細胞は消失していた。奇形腫内の卵黄嚢癌が肝転移をきたしたが、卵黄嚢癌成分が化学療法により消失したと推察された。遠隔転移を伴った胃原発奇形腫は稀である。

11. 肝内・肝外に転移再発を繰り返す肝芽腫難治症例における、CPT-11の治療効果

平井みさ子, 金子 道夫, 堀 哲夫
小室 広昭, 瓜田 泰久, 井上成一朗
渡邊 美穂, 星野 論子
(筑波大学小児外科)
福島 敬, 高橋 実穂
(同 小児科)

CPT-11投与開始後1年以上の経過を有する2例(①1歳初発, 現5歳 ②14歳初発, 現17歳)を報告。化学療法(Cx)による多臓器障害を伴う症例①にも, Cxが無効だった②でも, CPT-11は投与可能で当初PR。しかし, 短期間の休薬や減量で容易に残存腫瘍は増大しPD。共に, 最終的には抑制できてはいない。担癌状態ではCPT-11の効果に限界はあるが, 時間的猶予を得, ①では臓器障害が改善傾向で局所治療も施行できた(現在AFP40)点, ②では副作用が意外に強くCPT-11は中止しているが長期経過でも全身状態良好

で手術も積極的に行える点では, DPT-11の意義は大きい。

12. 診断に苦慮したMesenchymal chondrosarcomaの1男児例

佐藤 隆介, 富澤 大輔, 青木 由貴
小野 敏明, 長澤 正之, 森尾 友宏
水谷 修紀
(東京医科歯科大学 発達病態小児科学)
岸本 誠司
(同 頭頸部外科)

8歳男児。右上顎の腫脹を主訴に当院歯学部を受診。生検の結果Ewing肉腫と診断され当科へ紹介入院となった。VDC-IEによる化学療法を計5クール施行。腫瘍の縮小はあまり認められなかったが, その後外科的に全摘出された。摘出検体について病理学的に検討したところ, Ewing肉腫に合致しない点が判明したため, さらにキメラ遺伝子についての検索や他施設へのコンサルトも行い, 最終的にMesenchymal chondrosarcomaと診断された。

腫瘍は全摘出されており, 化学療法・放射線療法は有効でないこともあり, 以降は無治療経過観察とした。現在治療終了1年経つが, 再発徴候はなく全身状態も良好である。

日本小児肝癌 スタディグループ研究会 2006

日時: 2006年1月27日(金)

場所: 明治製菓本社・地下一階講堂

1. 多発奇形を合併した肝芽腫の1例

平山 裕, 窪田 正幸, 奥山 直樹
山崎 哲, 大滝 雅博, 佐藤佳奈子
(新潟大学大学院 小児外科学分野)
渡辺 輝浩, 小川 敦, 北嶋 妙
高地 貴行, 浅見 恵子
(新潟県立がんセンター 小児科)

【症例】生後9ヶ月の男児。在胎39週6日, 2715g

で出生した。

【経過】生下時より PDA, ASD, 右腎無形成, 左腎過形成, 先天性水腎症, 脊髄奇形を指摘された。日齢 18 で PDA 結紮術施行。以後, 腹部エコーにて泌尿器系奇形の経過観察を行っていた。生後 9 ヶ月時, 腹部エコーにて肝右葉 + S5 領域に偶然径 6cm 大の腫瘍性病変を指摘され, 腹部 CT では右葉の病変に加え S1 にも径 2cm 大の腫瘍性病変を指摘された。AFP は 28,887ng/ml と軽度上昇であったが, 開腹肝腫瘍生検にて肝芽腫 (低分化型優位) と診断された。PRETEXT II の肝芽腫 (占拠病変 S5~8, S1) に対し, 術後 CITA 2 クール (1/2 量, 2/3 量) を施行した所で腫瘍の縮小が認められたため, 根治術 (肝右葉 + 尾状葉切除) を施行した。肉眼的には完全摘出できたが, 病理診断では下大静脈側で腫瘍が露出している所見があり微小遺残も危惧された。しかし, 腎を含む多発奇形を有していることもあり可能性だけで治療強度を上げることはできず, low CITA (2/3 量 ~ 規定量) を 6 クール施行して治療を終了した。化学療法終了後 6 ヶ月の現在, 再発の所見は認めていない。

2. 大腸線腫症の父親をもつ PRETEXT IV 巨大肝芽腫の 1 例

小倉 薫, 漆原 直人, 宮崎 栄治
福本 弘二, 福澤 宏明, 木村 朱里
長谷川史郎
(静岡県立こども病院 外科)
岡田 直樹, 堀越 泰雄, 三間屋純一
(同 血液腫瘍科)
浜崎 豊
(同 臨床病理科)
青木 克彦
(同 放射線科)

【症例】7 カ月男児 【家族歴】父親が大腸線腫症

【経過】不機嫌を主訴に近医受診。腹部腫瘤を認め当院紹介。原発腫瘍は S4 に存在し径約 10cm, S6 に 3 cm, S3 に 2 cm の肝内転移巣を認めた。AFP 218963ng/ml と上昇を認め, 肝芽腫 PRETEXT IV と診断。JPLT-2 プロトコール 3 に従って CIT

A を 1 コース施行。AFP は 72143ng/ml と低下した。肝内転移巣は縮小したが main tumor は縮小を認めず。2 コース目前には AFP 再び上昇傾向に転じたため 2 コース目は ITEC に変更。AFP 44720ng/dl まで低下も画像上縮小傾向なく, 手術の方針となった。CATA-L を施行し, AFP は 26358ng/ml まで低下。脈管への圧排所見の改善を認め, 肝左三区域切除, S6 肝内転移巣切除を行った。腫瘍は低分化型肝芽腫であった。手術後 AFP は 20ng/ml まで低下した。その後 PBSCT を行い AFP は 4.8ng/ml まで低下。PBSCT 後 3 ヶ月の経過観察中に再発兆候を認めていない。

3. 新生児肝芽腫の 1 例

伊崎 智子, 田尻 達郎, 宗崎 良太
竜田 恭介, 東 真弓, 西本 祐子
木下 義晶, 田口 智章
(九州大学大学院 小児外科)
大中 愛子, 高畑 靖
(福岡市立こども病院 新生児科)
高橋由紀子, 生野久美子, 野口 伸一
長寄 彰
(同 外科)
孝橋 賢一, 恒吉 正澄
(九州大学大学院 形態機能病理)

17 生日の女児。在胎 38 週 3 日, 3586g, 吸引分娩にて出生した。出生時より皮下出血があり, 貧血, 黄疸, 腹部膨満の進行を認めた。画像上肝右葉に被膜下血腫と思われる所見を認め保存的に加療されていたが, 徐々にモザイク状の腫瘤を呈するようになった。CT 所見と併せて肝芽腫が疑われ当院へ紹介となった。AFP は 318000ng/ml, L 3 分画は 85.1% と高値を示し, 肝芽腫の診断により PRETEXT II 症例であったが切除可能と考え, 術前化学療法を施行せずに 27 生日に肝右葉切除術を施行した。病理診断は肝芽腫高分化型であった。術後化学療法は low CITA を modify し 4 クール施行し, 副作用は認めなかった。術後 3 ヶ月時再発を認めていない。新生児では腎機能, 心機能, 代謝機能が未熟であるため, 手術で完全に切除可能ならば診断時根治術を治療法の 1 つに

加えてもよいと考えられた。

4. 肝芽腫を合併した Sotos 症候群の 1 例

古村 眞, 金森 豊, 杉山 正彦
朝長 哲弥, 鈴木 完, 橋都 浩平
(東京大学 小児外科)
高橋 寛, 康 勝好, 井田 孔明
滝田 順子
(同 小児科)

症例は、新生児無呼吸発作と低血糖を合併し、PDA、ASD に対する根治術をうけた男児。

成長とともに、過成長を認めたが、半側肥大、巨舌、そして臍の異常を認めなかった。精神発達遅滞を認め、手足が大きく、前頭部は広く突出し、長頭傾向を認める大頭で、眼瞼浮腫を認め、症候学的 Sotos 症候群と診断された。1 歳 6 ヶ月、不明熱精査 α -fetoprotein 84211ng/ml と高値を伴う肝腫瘍を診断した。腫瘍生検にて肝芽腫を診断した。腫瘍は、肝右葉を占拠し、娘結節が左葉にも認められ、PRETEXT III で拡大右葉切除術が必要であった。術前後各二回の CITA 療法を施行し、術後 6 ヶ月再発転移を認めていない。Sotos 症候群と肝芽腫の合併はまれではあるが、Beckwith-Wiedemann 症候群の肝芽腫合併症例は散見される。近年、Sotos 症候群の責任遺伝子 (NSD1) 異常と Beckwith-Wiedemann 症候群の 11p5 染色体異常がオーバーラップすることが報告されており、本症例の遺伝子検索が重要と思われた。

5. 肺・胸膜・肝内転移を繰り返し、腎障害・心筋障害も来した、2002 年登録肝芽腫難治症例における治療経過（続報）～CPT-11、陽子線照射、ラジオ波焼灼 (RFA) の効果

平井みさ子, 金子 道夫, 堀 哲夫
小室 広昭, 瓜田 泰久, 渡邊 美穂
星野 論子
(筑波大学大学院 小児外科)
福島 敬, 高橋 実穂
(同 小児科)
松枝 清, 橋本 孝之
(同 放射線科)

【症例】5 歳 1 ヶ月男児。1 歳 4 ヶ月初発、PRETEXT-IV、多発肺転移、高分化型

【経過】1 年目：JPLT2 コース 4。問題点①初回 CITA で腸炎、敗血症②多発肝脾腫瘍③大量化学療法 (HDC) でファンコニー症候群、右腎萎縮。

2 年目：残肝断端再発、肺転移再燃、胸膜転移、肝内転移を次々と来し切除術のみで CR。残肝中央部転移には RFA。最終的に肝内新病巣多発 (AFP12000)。

3 年目：HDC 後 1 年で化学療法再開。CITA 変法 8 クールで PR (AFP380)。問題点④薬剤性心筋障害、心不全。休薬し肝内新病巣出現。

4 年目：CPT-11 投与 ($30\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \times 14\text{日}/\text{月}$) 当初 PR。感染症で休薬後、肝転移増大。陽子線照射し PR で CPT-11 続行。再度感染症で休薬、肝内新病巣出現 (AFP5000)。RFA 施行し VGPR。現在 CPT-11 (7 日間/月) 投与続行中。AFP40 前後で stable。

6. “拡大”中央 2 区域切除術をおこなった PRETEXT 4 肝芽腫の 1 例

佐藤 智行, 中村 潤, 吉田 茂彦
石井 智浩, 天江新太郎, 和田 基
田中 弘, 林 富
(東北大学 小児外科)
藤井 邦裕
(同 小児科)
久間木 悟, 土屋 滋
(同 小児腫瘍科)
関口 悟
(同 移植再建内視鏡外科)

症例は 2 歳 2 ヶ月の男児、感冒にて近医を受診した際に肝腫大に気づかれた。当院初診時 AFP 34,077ng/ml, MRI 上腫瘍は肝全区域を占拠するも遠隔転移なし。開腹肝生検の結果、高分化肝芽腫、PRETEXT 4, Stage 3B と診断した。JPLT-2 プロトコールに則り、CITA を 2 クール行ったが、腫瘍縮小効果はほとんど見られなかった。ITEC に変更したところ 3 クール終了時点で AFP 1,800ng/ml に低下、肝外側区域・後区域の腫瘍が画像上消失した。血管造影の結果から肝外側区域

の温存は可能であると判断した。右肝静脈は腫瘍に接し開存が確認できなかったが、右下肝静脈が拡張し、十分な血流量も保たれていたため肝後区域の温存も可能と判断、肝中央二区域切除を行う方針で手術に臨んだ。術中に肝内微小転移巣、血管への浸潤がないか慎重に検討した後、右肝静脈後区域枝を結紮しても肝後区域の鬱血をきたさないことを確認、肝後区域の静脈還流は右下肝静脈が主体であると判断できたため、予定通り中央2区域切除を行った。術後は順調に経過し、術後3週間で化学療法 (ITEC) を再開した。現在2クール目を施行中で AFP も正常範囲内に保たれている。

当科では JPLT が発足した 1992 年以降に 8 例の PRETEXT IV 症例を経験している。1 例は病勢の進行が著しく診断後 2 ヶ月で失ったが、7 例で根治手術が施行可能であった。内訳は左 3 区域切除 3 例、右 3 区域切除 3 例、今回報告した中央 2 区域切除 1 例である。根治術後 2~152 ヶ月経過しており、内 1 例が根治術後 71 ヶ月で肺転移再発巣切除術をうけたものの全例生存中である。適切な化学療法の施行、切除範囲の適切な選択で PRETEXT IV 症例に対しても高い生存率が期待できると考えられる。

7. CITA, ITEC 施行後も切除困難な部位に残存したため肝移植を余儀なくされた肝芽腫の 1 例

増山 宏明, 福本 泰規, 岡本晋弥彦
小沼 邦男, 河野 美幸, 伊川 廣道
(金沢医科大学 小児外科)

症例は 27 週、464 g で出生した女児。1 才 1 か月、体重 5950g 時に腹部腫瘤を指摘され、CT・MRI 上 S4 を中心に S2・3, S5 に広がる巨大な腫瘤を認めた。AFP は 2,494,000ng/ml。肺転移はなく、ガリウム・骨シンチで遠隔転移なし。肝芽腫 PRETEXT-III と診断し、JPLT-2 プロトコールの course3-1 を施行。CITA 施行後腫瘍は縮小し、AFP も低下したが、6 回終了時の画像検査では門脈左右分岐部の腫瘍は門脈に接し切除不能と判断され、2 回の CITA を追加した。その後 AFP は上昇し、化学療法では限界があると考え、肝移植を

選択した。肝移植の準備期間中、ITEC を 1 クール施行した。AFP は若干低下したが腫瘍縮小効果はなかった。父をドナーとした肝移植を施行。切除標本では右肝門部に viable な部位が 2 か所あり、それぞれ fetal, embryonal type であった。移植後化学療法としてイリノテカンを 2 クール投与し、移植後 10 ヶ月再発転移なく AFP も正常で経過している。

8. Primary Surgery として肝移植を行った肝芽腫の 1 例

本多 昌平, 岡田 忠雄, 佐々木文章
(北海道大学医学部 小児外科)
嶋村 剛, 鈴木 友巳, 谷口 雅彦
山下健一郎, 藤堂 省
(同 第一外科)

症例は 10 ヶ月女児である。在胎 40 週、3,120g にて出生した。生後 6 ヶ月時に黄疸が出現し、精査にて右 3 区域を占める 12cm 大の腫瘍を認めた。AFP 2,438,000ng/ml で、腫瘍生検にて低分化型の肝芽腫 (PRETEXT III) に対して CITA3 クール施行。AFP は 3,155ng/ml、長径 8.5cm まで縮小したが、その局在は左右肝静脈の根部に接しており肝切除による腫瘍の完全切除は困難と判断し、母親の肝外側区域グラフトを用いた生体肝移植術を施行した。腫瘍は 73 × 56 × 45mm 大で、病理組織診断上肝静脈、門脈への脈管浸潤を認めず、肝門部リンパ節転移もみられなかった。術後 3 週目の AFP は 4.2ng/ml であり、現在 CITA による術後化学療法を継続中である。本例のごとく初回肝切除で完全切除が困難と考えられる例では、primary surgery として肝移植を念頭におき治療方針を立てることが必要である。

9. 肝芽腫 PRETEXT III 症例、コース 3 終了後の残肝再発、再々発に対し、部分切除および熱凝固療法にて CR を得た 1 例

堀田 亮, 星野 健, 岡村 淳
中尾志生子, 山田 洋平, 小森 広嗣
淵本 康史, 田辺 稔, 森川 康英
北島 政樹

(慶應義塾大学医学部 外科)

嶋 晴子, 嶋田 博之, 森 鉄也
高橋 孝雄
(同 小児科)

症例は5歳男児。平成14年10月(2歳時), 腹部腫瘍精査にて発見された肝芽腫 PRETEXT III (診断時 AFP 1,203,000 ng/ml) に対し, CITA 2 コース後, 肝右葉切除術 (Complete resection) を施行。術後 CITA の反応に乏しく, ITEC, さらに Hi-MEC を前処置とする PBSCT を施行したが, 再度 AFP の上昇を認めた。SCT 終了後 6 ヶ月目に画像上再発が確認され平成15年11月再手術を施行。断端近傍の再発性腫瘍に対し残肝部分切除を施行。術中超音波検査にて detect された S3 の 4 mm 大の病変に対してはマイクロ波凝固 (MCT) を施行した。術後 1 ヶ月で AFP 値は正常範囲となり, 画像的にも再発性病変は認めず 2nd CR と判断したが, 再手術から 2 年後の平成17年8月に AFP 再上昇精査の MRI にて S2 に再発を確認。10月に MCT を試みるも AFP は正常化せず。MRI 上も MCT 後断端近傍に局所再発が疑われたため, 同年12月14日再発腫瘍切除術を施行した。術後病理にて断端は陰性。術後 2 ヶ月現在 CR を維持している。熱凝固療法は成人に対する使用経験から鑑み, その安全性, 確実性という観点から, 再発または治療抵抗性肝芽腫に対する外科治療のひとつの modality となりうる, と考えられた。

10. 初回 CITA 施行時腸炎から敗血症に至り救命しえなかった巨大肝芽腫 stage IV の 1 例

渡邊 美穂, 瓜田 泰久, 金子 道夫
堀 哲夫, 小室 広昭, 平井みさ子
星野 論子, 平井 浩気
(筑波大学 小児外科)

2歳11ヶ月男児。肝芽腫, 多発肺転移と診断され, JPLT-2 プロトコール course4 に従い CITA 施行した。day 9 から低 Na 血症を伴う下痢が出現, 補液, 抗生剤, GCSF 製剤による治療に反応せず, day14 には腎不全, DIC, 呼吸不全へと進行し day15 死亡に至った。初回 CITA で腸炎から急激かつ激烈に多臓器不全に進展した原因とし

て門脈閉塞に伴う腸管血流の低下が関与していると考えられた。副作用の少ないと考えられる CITA であっても門脈腫瘍塞栓を合併している症例では投与量の減量等の配慮が必要と考えられた。

11. CATA-L・腫瘍摘出・ITEC の治療経過中に肝硬変をきたした巨大肝芽腫の 1 例

矢野 潤, 浅井 康一, 井澤 和司
横山 淳史, 鶴見 文俊, 津村 久美
菊池 清
(島根県立中央病院 小児科)
加藤 文英
(同 新生児科)
城原 幹太, 倉科 彰夫
(同 小児外科)
渡邊健一郎, 足立 壮一, 中畑 龍俊
(京都大学医学部小児科)
阪本 靖介, 重田 孝信, 高田 泰次
江川 裕人
(同 移植外科)

【症例】1歳0ヶ月女児。特記すべき既往なし。

【経過】平成17年3月に画像検査にて 87 × 72mm の肝腫瘍を認め, 血清 AFP 値 >1710000ng/ml, 肝外進展・遠隔転移なく肝芽腫 PRETEXT III と診断。JPLT-2 のプロトコールに従い, CATA-L を施行。左右肝動脈から半量ずつ動注。4週間後の効果判定では腫瘍縮小率 103% の NC であったが, 摘出可能と判断し拡大肝切除術を行った。非腫瘍部病理検査では線維化進行, Liver fibrosis, F3 であった。術後1ヶ月より術後化学療法 ITEC を施行。開始後1週間より肝機能障害と黄疸の遷延を認め, 2回目の化学療法を断念。AFP は正常化, 肝芽腫再発所見なし。黄疸の増悪に対し平成17年11月に PTCD を施行, 肝生検で Liver cirrhosis, F4 で生体肝移植待機となった。

【考察】肝硬変に至った原因として先天性肝疾患は否定的であり, 腫瘍による二次的変化以外に, CATA-L の影響なども考えられる。

12. JPLT-2 最終報告—治療成績と副作用—

松永 正訓, 佐々木文章, 橋都 浩平

林 豊, 林 富, 麦島 秀雄
大沼 直躬
(日本小児肝癌スタディグループ)

1999年から2004年までにJPLT-2プロトコルで治療をした126例の肝芽腫を解析対象とした。病期別の症例数と3年Overall Survival (OS)は、以下の通りであった。PRETEXT-I (n=7, OS=100%), PRETEXT-II (n=38, OS=88%), PRETEXT-III (n=40, OS=100%), PRETEXT-IV (n=18, OS=68%), 遠隔転移 (n=23, OS=42%)。全症例の肝原発巣完全切除率は79%に達しており、特にI~IIIではほぼ満足できるレベルであった。肝移植は6例に行なわれており、プライマリー肝移植の3例はすべて生存、レスキュー肝移植の3例中2例は再発した。造血幹細胞移植併用大量化学療法で明確な治療効果を示した例はわずかだった。治療終了後の副作用検査の施行率と副作用発現率は以下の通りであった。心エコー (施行率81%, 機能低下5%), Ccr (施行率65%, 50ml/min未満4%), 聴力 (施行率42%, 聴力低下9%)。CITA関連による副作用死を1例にのみ認めた。全体の成績は向上しつつあるが、進行症例に対する新たな治療レジメンの策定や副作用検査の施行率に課題が残った。

13. 類奇形腫成分を伴う肝芽腫と診断した1例

矢野 道広, 深谷 博志, 平井 大士
高田 五郎
(秋田大学 小児科)
蛇口 琢, 森井真也子, 吉野 裕顕
蛇口 達造, 加藤 哲夫
(同 小児外科)

【症例】1歳11ヶ月男児。出生歴に低出生体重なし。
【経過】平成17年6月より腹部膨満がみられ9月12日に肝腫大を指摘され翌13日当科へ紹介。右季肋下に表面不整な硬い腫瘤を触知し腹部CTで一部に粗大な石灰化を含む最大径11cmの腫瘍を認めた。AFP 256,354ng/ml。生検では奇形腫に相当する成分を認め、類奇形腫型肝芽腫 (PRETEXT III) と診断しJPLT-2のコース3-1を開始した。腫瘍は縮小しAFPも低下したが腫瘍は門

脈、肝静脈に近接しており摘出困難であったためCITAを繰り返し4回終了した。現在画像での精査中である。摘出不可能な場合はITECへの変更あるいは肝移植も考慮しなければならない。

【考察】診断について肝細胞由来の細胞が確認されておらず類奇形腫型肝芽腫よりは肝原発の奇形腫と現段階では考えるべきかもしれない。摘出標本での病理検索が重要である。

14. 成人型肝細胞癌か肝芽腫か？—病理診断に難渋した1例—

鈴東 昌也, 高松 英夫, 田原 博幸
下野 隆一, 林田 良啓, 新山 新
松田 博光
(鹿児島大学病院 小児外科)
義岡 孝子
(同 病理部)
伊地知 修, 河野 嘉文
(同 小児科)

13歳男児。在胎25週2日、644gで帝王切開で出生。生下時より5ヶ月間の人工呼吸管理を受けた。肝腫瘍破裂による腹腔内出血を認め、当科へ紹介された。入院時Hb7.3g/dl, AFP 234.9ng/ml, HBs抗原, HCV抗体陰性。遠隔転移を認めず、S2, S3に局限する肝腫瘍破裂の診断で、一期的肝外側区域切除を施行した。術後、JPLT-2のプロトコルに従って、化学療法を施行した。術後2年8ヶ月の現在、再発の兆候は無い。年長児であったことや、異型細胞の索状配列から、当初、病理診断は中分化型肝細胞癌 (Stage IV, PRETEXT I) であったが、再検討の結果、腫瘍細胞が比較的小型なことや、核異型が軽度であること、細胞索が2, 3層で細いことから、高分化型肝芽腫へと訂正された。

15. Telangiectatic focal nodular hyperplasia of the liver の乳児例

檜 友也, 上野 滋, 平川 均
(東海大学 外科学系 小児外科学)
加藤 優子
(同 基盤診療学系病理学)

【症例】2ヶ月，女児．

【経過】妊娠経過中に特に異常なし．生後1ヶ月より頻回の嘔吐のために近医受診し，偶然に肝腫瘤を指摘された．精査目的にて当院受診し，肝後区域に約5cmの腫瘤を認めた．また，AFPは27210.5と高値を認めた．肝芽腫の診断と確定診断のために開腹生検術を行った．病理診断にてTelangiectatic focal nodular hyperplasia of the liverであった．現在，生後6ヶ月で腫瘍のサイズや形態に変化なく経過観察中である．

【考察】乳児のTelangiectatic FNHは非常に稀で，本邦では4例の報告がある（自験例を含む）．診断には高分化型肝芽腫との鑑別に難渋した．

16. JPLT-2 病理報告

堀江 弘

（千葉県こども病院病理，
日本小児肝癌スタディグループ）

小林 庸次

（大阪市立総合医療センター病理部，
日本小児肝癌スタディグループ）

2005年度病理登録報告ならびに2000-2005年にわたるJPLT-2病理登録症例についての第一次的な解析報告を行った．2005年度登録例は12症例（13検体）で全27例の44.4%であった．4症例の非肝癌症例が見られたのが大きな特徴で，その内訳はYolk sack tumor，未分化肉腫，未熟奇形腫，限局性結節性過形成（末梢血管拡張型）であった．また，1例にサルコイド様肉芽腫を伴う肝芽腫症例を認めた．6年間の病理登録例は2006年1月現在，85例で全登録例の49.5%であった．そのため統計学的に分析しうるデータとは言い難いが，3例の限局性結節性過形成が経験され，新生児期における肝芽腫との鑑別に重要な疾患であることが示された．また，肝芽腫に合併するサルコイド肉芽腫が2例みられたが，JPLT-1例などを加えると7症例になり，その臨床的意義の解析は今後の課題であろう．いわゆる間葉成分を有する肝芽腫27例についても，若干の分析を加え報告した．

17. 治療終了後早期に再発したβカテニン変異とRASSF1Aメチル化を有する肝芽腫例

中舘 尚也，古川 真祐，開田 美保

橘田 一輝，石井 正浩

（北里大学病院 小児科）

中原さおり，田中 潔

（同 外科）

岩淵 啓一

（同 病理部）

菅原 和華，金子安比古

（埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所）

症例は1歳6か月の男児で，腹部膨満と肝腫大を主訴に北里大学病院へ精査入院となった．正常妊娠37週，出生時体重2720gで出生している．入院時AFP147,037ng/mlと極めて高値であり，肝生検からは，腫瘍組織はN/C比が高く核・クロマチンに富む多形ないし短紡錘形の細胞から成り，小腺管様もしくはロゼット様配列を示すHepatoblastoma, poorly differentiatedと診断された．JPLT臨床病期分類はPRETEXT IIIに相当した．PRETEXT III Regimenに則り，JPLT-2レジメンコース3をしたがい加療した．腫瘍の十分な縮小が得られた後，拡大右葉切除術にて肝腫瘍を全摘した．残肝組織内には腫瘍細胞を認めなかったため，術後CITAを2コース行い全4CITAコースにて，CR確認後Therapy offとした．この時点でのAFPは20ng/mlであった．しかし，Therapy off後からAFP値が徐々に上昇し始め，約1か月半で切除断端と肝内に再発と両肺に遠隔転移を確認した．再発後は短期間で治療抵抗性へ進行し，再発後10か月，全経過17か月で原病死した．本例の腫瘍細胞からはβ-カテニン変異とRASSF1Aのメチル化を確認した．RASSF1Aは，多くの悪性腫瘍でメチル化による不活性化を確認され，癌抑制遺伝子と考えられる．Wakaらの報告では本邦の肝芽腫例ではRASSF1Aメチル化例は進行例に多く予後が不良であった．また，β-カテニン変異は癌遺伝子として肝芽腫の発生機序に関与していると報告されているが，予後との関連は明確ではない．しかし，本例の早期再発，治療抵抗性の獲得に，β-カテニン変異および

RASSF1A メチル化の2つの遺伝子異常が関与している可能性が推測された。

18. 肝芽腫におけるアレイ CGH の解析: 予後診断チップの開発へ向けた試み

二村 好憲, 大平 美紀
(千葉県がんセンター 生化学)

鈴木 郁美, 大羽 成征, 石井 信
(奈良先端大情報科学研究科)

富岡 伸元
(北海道大学 第1外科, カルフォルニア大学
サンフランシスコ校 (UCSF))

檜山 英三, 松永 正訓, 林 富
安藤 久實, 水田 祥代, 堀江 弘

金子 道夫, 佐々木文章, 橋都 浩平
大沼 直躬

(日本小児肝がんスタディグループ (JPLT))

Burt Feuerstein
(UCSF)

中川原 章

(千葉県がんセンター 生化学, JPLT)

緒言: 肝芽腫には化学療法の有効性を施行前に評価する指標, あるいは予後因子が求められている。われわれは, 肝芽腫の分子生物学的特徴を解明し, 腫瘍の悪性度や患者の予後予測ができる診断システムの構築を目指し, arrayCGH を用いて解析した。

対象・方法: 解析症例は, JPLT に登録された肝芽腫 58 症例で, 非腫瘍関連死亡症例と肝細胞癌症例は除いた。カルフォルニア大学サンフランシスコ校で作成した arrayCGH を用い, whole genome をカバーした解像度約 1Mb, 2464 の BAC clone を搭載していた。

結果: カラー行列から, 肉眼的に染色体の増減が 2 染色体以下の群・Silent 群と, それ以上の群・Aberrant 群に分けた。ゲノムアレイの解析結果から, 1) Silent 群, Aberrant 群の間には病期・ β カテニンの変異有無・化学療法の有無, 月齢, 組織型などの割合に統計学的有意差はみられなかったが, Silent 群には高分化型が, Aberrant 群には低分化型が多い傾向であった。2) Silent 群は

Aberrant 群と比較して統計学的有意に予後良好であった。3) Silent 群は, 1q Gain の頻度が高かった。4) Aberrant 群においては, 1q の Gain/Loss に加えて, 1p Loss, 2 番・20 番染色体の gain が高頻度にみられた。

考察: 1) 肝芽腫において, カラー行列による染色体の増減パターンを用いることで, 予後診断が可能であることが判明した。2) 肝芽腫では, ゲノム異常がほとんど見られずに発症している症例が比較的多く存在し, 小児だからこそ, 環境因子などによるさまざまなゲノム異常がまだそれほど生じてないことが予想される。これらのことから, 腫瘍化の過程では, 1q gain が早期に関与し, 1q の Gain/Loss に加えて, 1p Loss, 2 番・20 番染色体の gain が悪性化に関与する可能性が示唆された。したがって, 早期に出現するゲノム異常領域を解析することは, 肝芽腫の成因, あるいは悪性化のメカニズムを解明することに役立つと考えられた。

19. 小児肝腫瘍の診断および予後因子としての β -カテニン異常

山岡 裕明, 檜山 英三
(広島大学病院 小児外科)

西村真一郎, 小林 正夫
(同 小児科)

小児悪性肝腫瘍の, β -カテニン遺伝子 (CTNNB1) 異常について検索した。1986 年 12 月から 2004 年 11 月までに経験した小児悪性肝腫瘍 17 例と, 肝良性肝腫瘍 4 例を対象とし, 肝切除時に採取凍結した腫瘍標本より DNA を抽出した。

CTNNB1 の異常は, hot spot とされる exon 3 を PCR 法にて欠失を検索し, 欠失の認めなかった症例では exon 3 をシーケンス解析した。また, β -カテニン, E-カドヘリン, サイクリン D1 の発現を, 免疫染色にて検討した。

肝芽腫では, CTNNB1 異常が高頻度に認められ, CTNNB1 遺伝子に異常を認めない症例においても, β -カテニンの核への蓄積を認めた。以上から, β -カテニン染色による核での蓄積は, 小児肝悪性腫瘍, 特に肝芽腫の臨床診断に有用で

あると考えた。また、 β -カテニンとサイクリン D 1 の細胞膜での発現は、悪性肝腫瘍の予後因子となる可能性が考えられた。

20. 末梢血幹細胞移植後に 2 回の再発をきたした肝芽腫の 1 例

岸本 朋子, 柴田 真理, 新川 友子
樋口 万緑, 吉岡 章
(奈良県立医科大学 小児科)
金廣 裕道, 中島 祥介
(同 小児外科)

【症例】1 歳 8 か月, 男児。

【経過】2003 年 10 月に腹部腫瘤で発症。径 12cm の肝腫瘍と肺転移を認め、AFP は 22.7 万 ng/ml, 生検にて PRETEXT III, stage IV 肝芽腫と診断した。CITA2 クールと ITEC1 クール施行し、肺転移巣はほぼ消失、AFP は 1.4 万 ng/ml まで低下した。原発巣に対し拡大肝右葉切除術を施行後、ITEC2 クール施行し、HiMEC にて末梢血幹細胞移植を行い AFP は正常化した。しかし移植後 2 か月と 5 か月に残肝再発と肺への再々発を認めた。肝部分切除術と肺部分切除術を各々 CITA, CPT-11 単剤にて術前化学療法施行後に行った。再々発術後には、CPT-11+CDDP, CPT-11+CBDCa をそれぞれ 2 クールずつ施行し 2005 年 4 月に治療終了した。

【結語】再発後、化学療法の強度は弱めたが現在まで再発は認めていない。肝芽腫の治療には化学療法の工夫に加え、外科的切除が必須であると考えられた。

21. auto PBSCT 後も肺・肝内転移巣の残存する PRETEXT IV 肝芽腫の 1 例

柳澤 真弓, 村松 秀城, 渡辺 修大
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)

【症例】5 歳 男児 出生歴に低出生体重なし。家族歴に家族性ポリポーシス (祖母・父) あり。

【経過】2005 年 2 月発症の PRETEXT IV の肝芽腫の症例。初診時 CT にて肝左葉の原発巣および

多発性肝内転移巣、多発性両肺転移巣を認めた。AFP 異常高値 (168000 ng/mL), および腫瘍生検の病理検査より肝芽腫 (well differentiated type) と診断した。以後 JPLT2 プロトコールに準じて CITA (CDDP+THP-ADR) 3 コース, ITEC (IFO+THP-ADR+VP-16+CBCDA) 2 コースの化学療法を施行した。肝内転移巣・肝原発巣の著明な縮小を認めたが、肺転移巣は画像上変化がみられなかった。2005 年 7 月、原発巣摘出術として肝外側区域切除術施行。2005 年 8 月に TEPA+L-PAM の前処置で自家末梢血造血幹細胞移植を行った。消化管合併症 (多量の下痢) が見られたが、生着とともに改善した。移植後 day30, day 44 に多発性肺転移巣に対し肺部分切除術を施行した。術後 AFP の漸増が見られたため、2005 年 10 月より CPT-11 (40mg/m²/day × 3days/week) の投与を行っている。現在 AFP 値は 100ng/mL 前後で安定しているが、2005 年 11 月の CT で複数の肝内転移巣残存を認めている。今後の治療方針について考察する。

22. 肝芽腫再発の 2 例—肝芽腫における化学療法についての考察

朴 明子, 嶋田 明, 小笠原水穂
設楽 利二, 林 泰秀
(群馬県立小児医療センター 血液腫瘍科)
鈴木 信, 鈴木 則夫
(同 外科)
鈴木 政夫
(同 心臓外科)
平戸 純子

(群馬大学大学院医学系研究科 病態病理学)

【症例 1】1 歳 6 ヶ月男児, AFP 400,000ng/ml, 肝芽腫 stage III A と診断し、肝右葉切除術施行後、CDDP と THP による化学療法を施行したが、治療終了後 2 回再発を繰り返した。自家骨髄移植を併用した大量化学療法を施行したが、移植後 2 ヶ月時に AFP の上昇とともに右肺下葉に単発の結節として再発した。胸腔鏡下腫瘍摘出術を施行後 AFP は正常化, CPT-11 による治療を 3 コース施行し、寛解を維持している。

【症例 2】2 歳女兒，AFP 473,000ng/ml，肝芽腫 stage IV と診断し，CDDP，THP，IFO，VP-16，CBDCA を含む化学療法を計 7 コース施行後，拡大右葉切除術及び下大静脈内腫瘍塞栓摘出術を施行した．術後化学療法を 2 コース施行し，AFP は正常化したが，治療終了より 2 年 3 ヶ月後に下大静脈内腫瘍として再発した．再発後腫瘍摘出術と化学療法 3 コース施行したが，AFP は正常化せず，両肺野に多発性の結節として再発している．

23. 治療終了のタイミングに苦慮した肝芽腫 Stage IV の 1 例

光永 哲也，吉田 英生，松永 正訓
幸地 克憲，菱木 知郎，山田 慎一
佐藤 嘉治，中田 光政，大沼 直躬
(千葉大学大学院小児外科)

【症例】1 歳女兒．初診時 AFP 2,365,600ng/ml．肝内・肺転移を認める肝芽腫（高分化型，Stage

IV，PRETEXT IV，M）に対し，JPLT-2 プロトコールで治療を開始した．CITA3 クールで肺転移消失．CITA5 クールで右葉病変が消失し，肝左葉切除術施行．術後 2 クールの CITA による追加治療を選択しプロトコールを終了，画像上は CR を得たが AFP は 15～25 ng/ml で陰性化しなかった．さらに CITA1 クール，ITEC 2 クールを追加したが AFP は 15ng/ml 前後にとどまり治療終了のタイミングに苦慮したが，AFP 13.2ng/ml で退院とした．その後 AFP は徐々に減少していき，退院後 5 ヶ月で AFP は 7.2ng/ml，画像検査でも CR を維持している．

【考察】本症例は JPLT-2 プロトコールで CR に至ったが AFP が陰性化せず，治療終了のタイミングに苦慮した．肝芽腫 Stage IV の予後は楽観を許さず，治療終了として良い具体的根拠が必要と考えられる．

24004-2

慢性活動性 EB ウイルス感染症の経過中にランゲルハンス細胞組織球症を合併した 1 女児例

伊豆 亜加音¹⁾、坂田 尚己¹⁾、戸口 直美¹⁾、藤田 真輔¹⁾、木村 雅友²⁾、佐藤 隆夫²⁾、竹島 俊一³⁾、桑江 優子³⁾、中山 雅弘³⁾、竹村 司¹⁾

近畿大学医学部小児科¹⁾、近畿大学医学部病理部²⁾、大阪府立母子保健総合医療センター病理部³⁾

【はじめに】慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) では、悪性リンパ腫・EB ウイルス関連リンパ増殖症の合併を比較的多く認める。今回我々は、CAEBV の経過中にランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) を発症した 1 例を経験したので報告する。

【症例】3 歳女児。平成 16 年 2 月 (当時 1 歳) に発熱と脾腫を認め、近医を受診したところ、血液検査にて貧血を認め、精査加療目的にて当院紹介受診となった。入院後、EBV real time PCR で 11000 copies / 10⁶WBC と EBV 感染を認めたが、血球貪食症候群の合併はなかった。ステロイド療法を開始したところ症状は改善したため、徐々にステロイドを漸減し、免疫抑制剤 (シクロスポリン) の併用投与を開始した。その後も EBV の持続感染を認め、VCA-IgG 高値、EBNA 陰性となり CAEBV と診断した。しかし、平成 17 年 6 月頃 (2 歳時) より右側頭部の膨隆と眼球突出を認め、眼窩 CT にて両側蝶形骨・右側頭下窩の破壊、軟部腫瘍を認めた。また骨シンチグラフィにて右眼窩周囲の集積上昇を認めた。全身骨 X-p では頭蓋骨・坐骨に punched out 像が認められた。確定診断のために眼窩腫瘍の生検を施行したところ、病理検査所見にて免疫染色にて CD1a、S-100 陽性のランゲルハンス細胞の増殖を認め LCH と診断した。腫瘍組織に EBER-1 陽性細胞の浸潤を認めたため、CAEBV としての治療を施行した。レジメとして、エトポシド投与、CHOP 療法、CAPPIZI 療法、キロサイド大量療法を行った。平成 17 年 11 月の眼窩 CT にて両側蝶形骨・右側頭下窩の骨破壊を伴う軟部腫瘍は縮小し、骨化傾向となった。また、EBV real time PCR は 36 copies / 10SUP>6 WBC と正常化し、寛解状態に至った。現在は外来にて経過観察中である。

【考察】これまで我々の知る限りでは、LCH が CAEBV に合併したという報告例はない。ランゲルハンス細胞への EBV 感染は認められなかったが、EBV 感染細胞の腫瘍組織への集積があり、発症に関与した可能性も推察された。

24004-3

肝芽腫を合併した 18 トリソミーの 1 例

小川 昌宏、大橋 啓之、後藤 盾信、大森 雄介、佐々木 直哉、藤原 卓、東川 正宗、井上 正和

山田赤十字病院

症例は在胎 29 週、緊急帝王切開で出生した女児。体重 789g、重症仮死で肺高血圧、左心機能低下を認め、後に副腎不全を合併した。このため一酸化窒素を含めた集中治療を生後 2 ヶ月頃まで必要とした。心室中隔欠損、小脳低形成、馬蹄腎の合併奇形を認めた。肝腫大のため生後 9 ヶ月時に腹部超音波検査が施行され、肝内に 4cm 大の充実性腫瘍を認めた。血中 AFP は 71384ng/ml であった。肺高血圧の進行から生後 10 ヶ月に永眠された。死後の組織学検査より高分化型肝芽腫と診断された。文献検索しえた 8 例の肝芽腫を合併した 18 トリソミーの報告において、本症例と同じく長期生存の女児に発症しており組織型は高分化型であった。18 番染色体で肝芽腫に関連した責任遺伝子の報告はみられないが長期管理において注意すべき点であると考えられた。

24OP6-2

超高密度オリゴヌクレオチドアレイによる Sotos 症候群患者に発症した肝芽腫の解析

加藤 元博¹⁾、滝田 順子¹⁾、高橋 寛¹⁾、水口 雅¹⁾、古屋 彩香¹⁾、康 勝好¹⁾、井田 孔明¹⁾、山本 豪²⁾、南谷 泰仁²⁾、真田 昌²⁾、半下石 明²⁾、小川 誠司³⁾、五十嵐 隆¹⁾

東京大学小児科¹⁾、東京大学血液内科²⁾、東京大学造血再生医療講座³⁾

Sotos 症候群は 5 q 3 5 領域の NSD1 の変異または欠失などによって生じる過成長症候群であり、神経芽腫などの腫瘍の発症が一般人口よりも多いことが知られているが、肝芽腫を発症したという報告は検索した限り皆無である。また、肝芽腫は小児の肝原発腫瘍で最も頻度が高く、Beckwith-Wiedemann 症候群に高頻度に合併することは知られているが、その発症の原因は明らかにされていない。

Affymetrix 社の GeneChip500K アレイは全ゲノムを網羅的に解析する超高密度オリゴヌクレオチドアレイであるが、このゲノムアレイから得られるハイブリダイゼーションシグナルを我々が開発した CNAG アルゴリズムを用いて解析することにより、腫瘍ゲノムに生じたゲノムコピー数の変化・LOH を高精度かつ高解像度に定量することが可能である。

今回、われわれは Sotos 症候群の 2 才の男児において、肝芽腫を発症した症例を経験した。Sotos 症候群の肝芽腫発症はこれまでに報告はなく、肝芽腫の発症に関与する遺伝子の探索において極めて貴重な症例であると考え、Affymetrix 社の GeneChip 500K アレイおよび CNAG プログラムを用いて腫瘍ゲノムの解析を行った。その結果、Sotos 症候群の原因となる 5 q 3 5 領域の欠失に加えて、これまでわれわれが解析した肝芽腫にも見られた 2 番染色体の増幅などの共通するゲノム異常が複数検出された。これらのゲノム異常がみられた領域には肝芽腫の発症において重要な遺伝子が存在する可能性が示唆された。本症例の臨床像とゲノムアレイの解析結果を報告する。

24OP6-3

高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた肝芽腫におけるゲノム異常の網羅的解析

鈴木 信¹⁾、加藤 元博²⁾、南谷 泰仁²⁾、山本 豪²⁾、黒岩 実³⁾、高橋 篤¹⁾、池田 均⁴⁾、桑野 博行¹⁾、小川 誠司²⁾、林 泰秀⁵⁾

群馬大学大学院 病態総合外科¹⁾、東京大学医学部 造血再生医療寄付講座²⁾、群馬県立小児医療センター 外科³⁾、獨協医科大学越谷病院 小児外科⁴⁾、群馬県立小児医療センター 血液腫瘍科⁵⁾

肝芽腫は小児期に発症する希な腫瘍であるが、本症におけるゲノム異常は極めて限られた報告にとどまり、その成因は全く不明である。今回 19 例の肝芽腫について、10 万個の SNP 特異的プローブを有する高密度オリゴヌクレオチドアレイ (GeneChip100K) と独自に開発した解析プログラム CNAG を用いて、ゲノムコピー数異常ならびにヘテロ接合性の消失について、ゲノムワイドな解析を行った。

比較的小数例の解析ではあるが、今までの肝芽腫に関する染色体異常と同様に、1q、2(q)、17q、および 20 番染色体の増加を含む、特徴的な染色体異常のプロファイルが認められ、肝芽腫が遺伝学的に比較的均一な癌腫であることが示唆された。コピー数の減少としては、4q および 11q 末端にも共通する欠失領域が確認された他、5p13.1(154kb)、3q13.11(705kb)、6q21.33(222kb)、6p12.1(182kb)、7q35(250kb)、9p(52kb)、11q24.2(304kb) の欠失や、ERBB4 遺伝子を含む 2q の増幅、3p および 11q22.3 の高度増幅領域など、従来の解析法では検出困難と思われる多数の微細な異常も見いだされた。一方、SNP アレイの特性を用いたアレル不均衡の解析では、欠失に伴う LOH に加え、11p にアレル数の変化を伴わない LOH(Uniparental disomy) が 2 症例で認められた。

今回我々は病期・予後等の臨床像との比較も含め、ゲノムワイドな解析の詳細および関連を検討し報告する。

24OP6-5

成人型小児肝癌に対する臨床病理学的検討

須貝 道博¹⁾、大橋 大成¹⁾、棟方 博文¹⁾、照井 君典²⁾、伊藤 悦朗²⁾

弘前大学医学部付属病院小児外科¹⁾、弘前大学医学部小児科²⁾

小児肝癌の約 15% を占める成人型肝癌は肝硬変を伴うことは成人例に比して少ないが、予後は不良である。今回われわれは成人型小児肝癌の予後に関し、臨床病理学的検討を加えたので報告する。

【対象】 過去 27 年間に当科で経験した小児肝癌 21 例中成人型肝癌は 6 例 (28%) を対象とした。6 例の年齢は 1 歳から 14 歳で男子 4 例、女子 2 例であった。これら 6 例の臨床所見と病理所見により予後に対する検討を行った。

【結果】 4 例に対し腫瘍摘出術、2 例に腫瘍生検術が施行された。全例に術後化学療法が施行され、内 3 例は JPLT プロトコルに基づき治療された。6 例中 4 例が生存中である。生存例の PRETEXT 分類は I, II, IV で待機中の 1 例を除き全例で腫瘍の完全摘出が可能であった。病理所見では腫瘍被膜の存在、断端腫瘍細胞陰性、腫瘍内、外の結合組織の増生が著明で、他に嚢胞形成、腫瘍細胞の脂肪変性がみられた。また MIB1 染色施行例ではいずれも陰性であった。JPLT による治療が 3 例に施行され、AFP 値は 1 例で陰性、2 例が 100000ng/ml 以上であった。一方死亡例 PRETEXT 分類は 2 例とも IV で 1 例は完全腫瘍摘出例、もう 1 例は腫瘍生検例であった。いずれも術前化学療法未施行例で病理所見ではいずれも間葉成分がほとんどみられなく、腫瘍内出血、血管侵襲が著明であった。また腫瘍の核分裂像も顕著であった。腫瘍摘出例では腫瘍細胞と正常肝細胞の間に隔壁のみられない所があり、正常肝細胞中に腫瘍細胞が小結節状に認められた。AFP 値はいずれも 10000ng/ml 以上であった。

【結論】 成人型肝癌 6 例中 3 例が disease free で生存 1 例が待機中である。生存例の特徴として JPLT 施行例、腫瘍被膜形成例、結合組織増生例、腫瘍細胞の脂肪変性や嚢胞形成例があげられた。一方死亡例では著明な核分裂像、腫瘍内出血、血管侵襲、腫瘍細胞肝内浸潤例に加え、PRETEXT 分類 IV であった。

24OP6-6

局所・肺転移再発を繰り返す AFP 非産生肝芽腫の難治例

平川 均¹⁾、上野 滋¹⁾、檜 友也¹⁾、岩崎 正之²⁾、中川 知己²⁾、矢部 普正³⁾、森本 克³⁾、長村 義之⁴⁾、上山 義人⁴⁾、加藤 優子⁴⁾

東海大学 外科学系小児外科学¹⁾、外科学系呼吸器外科学²⁾、専門診療学系小児科学³⁾、基盤診療学系病理診断学⁴⁾

症例：8 才女児。

2 才時に肝芽腫発症。AFP130 万 ng/ml で PRETEXT-III と診断し、CITA、ITEC、TACE を行った。腫瘍は尾状葉原発で肝外性に発育、葉切除せず腫瘍摘出した。病理診断は高分化型で、切除断端陽性、術後 ITEC を 2kr 投与、AFP は正常化し、外来で 3 ヶ月毎に血清 AFP 値と腹部超音波検査により経過観察していた。術後 3 年 9 ヶ月が経過した 6 才 6 ヶ月時、腹部超音波検査で尾状葉部に 2.5cm 大の腫瘍を認めたが、AFP は 6.6ng/ml と高値を示さなかった。

6 才 7 ヶ月時、開腹腫瘍生検術施行し、低分化型の肝芽腫再発と診断された。一方、肺 (右側のみ) には 3 箇所、転移を疑わせる結節陰影も認めた。JPLT2 プロトコル上、SCT 併用の超大量化学療法の適応と考えられたが、まず CITA2kr 施行して反応を見たところ、肝原発巣の縮小認め、肺転移巣も 2 箇所となった。

6 才 10 ヶ月時、肺結節陰影の病理像を確認すべく、胸腔鏡下に右肺生検術を 2 箇所に対し施行し、肉眼的に肺転移巣は消失した。病理で再発肝と同様の組織像が見られた。

7 才 1 ヶ月時、TEPA + L-PAM のダブルコンディショニング後に自家骨髄移植を施行した。治療効果判定のための画像検査では、肝腫瘍径の著明な縮小を認めた。

7 才 3 ヶ月時、残存再発肝腫瘍に対し、腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は、肝外性に下大静脈後面に発育していたが、肝右葉を脱転して、血管を損傷することなく腫瘤を一塊に摘出することができた。病理で切除断端は陰性であった。術後 IFO と VP-16 による化学療法を 2kr 追加した。

8 才 1 ヶ月時、追加化学療法後 8 ヶ月で、腹部超音波検査で再び肝に 2cm 大の腫瘍と両側肺転移巣が見つかった。

8 才 2 ヶ月時、開腹したが、画像上尾状葉再発と考えられた腫瘍は、尾状葉下の傍大動脈にある腫瘍で下大静脈に強固に接しており静脈壁の一部を合併切除して、腫瘍摘出した。リンパ節転移は認められなかった。

8 才 3 ヶ月時、残存する両側肺転移巣に対し、イリノテカン 30mg/m² を 1 週間に 3 回、3 週に渡り投与したが、転移巣の数に変化はないが、腫瘍径はやや増大した。

8 才 4 ヶ月時、右肺転移巣 1 箇所を胸腔鏡下に摘出、3 週間後に左 3 箇所も摘出する予定である。術後はイリノテカンを増量して治療に当たる予定である。以上、発症から 6 年間に渡って治療に難渋している肝芽腫例について報告をする。

24OP6-7

肝芽腫の病理組織分類と病態に関する検討

菱木 知郎、松永 正訓、堀江 弘、小林 庸次、林 富、林 典、佐々木 文章、檜山 英三、橋都 浩平、麦島 秀雄、大沼 直躬

日本小児肝癌スタディーグループ

【はじめに】 肝芽腫の病理組織型と病態・予後との関与については古くから検討が重ねられてきたが、統一した見解は得られていない。今回、肝芽腫の病理組織型と治療経過・予後との関連を JPLT-2 登録症例につき解析し、本腫瘍の病理と病態の関係を考察した。

【対象】 1999 年より 2005 年 1 月まで JPLT-2 に登録され 2005 年 8 月現在で治療が完了した全小児肝癌 156 例中、肝芽腫と診断されたものは 143 例であった。うち詳細の明瞭な 126 例中、一期的切除または治療前の生検にて未治療の検体が得られ、病理組織分類の記載が明らかであった 89 例を今回の解析の対象とした。病理診断は登録医が報告した病理組織分類を用いた。

【結果】 89 例のうちわけは高分化型 33 例、低分化型 50 例、未熟型 3 例、高分化+低分化型が 3 例であった。以下、高分化型 33 例（高分化群）と低分化型 50 例（低分化群）につき比較検討した。病期別では高分化群に進行症例が少ない傾向がみられたが、統計学的有意差はなかった。両群の累積 3 年生存率は高分化群 93.1%、低分化群 68% で、高分化群の方が有意差をもって生存率が高かった ($p=0.0451$, Log-rank test)。無病 3 年生存率では高分化群 80.1%、低分化群 55.6% でその差が顕著となった ($p=0.0297$ Log-rank test)。一期的切除を行わず術前化学療法を行った 70 例につきその効果を検討したところ、CITA から ITEC へのコンバートは高分化群では 28 例中わずか 4 例であったのに対し、低分化群では 42 例中 17 例が ITEC へ移行した ($p=0.0192$, χ^2 検定)。また遠隔転移症例 19 例において、CITA または ITEC により高分化群では 7 例中 6 例で転移巣が消失したが低分化群では 12 例中転移巣が消失したのは 3 例のみであった ($p=0.0198$, Fisher 直接確率法)。

【考察】 化学療法の修飾を受けていない肝芽腫サンプルを用いた病理組織学的検討により、高分化型肝芽腫の予後は低分化型のそれより有意に良好であることがわかった。低分化型腫瘍は初期治療への反応も悪く、難治性となる傾向にあった。肝芽腫の予後因子はいまだ少ないが、今回の解析から病理組織型が肝芽腫の治療方針を決定する上で重要な予後因子となりうることが示唆された。

24OP6-8

肝芽腫難治症例における 4th.CR 獲得～CPT-11、陽子線治療、ラジオ波焼灼、外科治療の役割と評価

平井 みさ子¹⁾、金子 道夫¹⁾、福島 敬²⁾、高橋 実穂²⁾、堀 哲夫¹⁾、小室 広昭¹⁾、瓜田 泰久¹⁾、工藤 寿美¹⁾、渡邊 美穂¹⁾、星野 論子¹⁾

筑波大学臨床医学系小児外科¹⁾、筑波大学臨床医学系小児科²⁾

【目的】 肝外・肝内に転移再発を繰り返す肝芽腫症例では完全寛解 (CR) を得ることは難しい。我々は、肺・胸膜・肝内転移を繰り返し大量化学療法 (HDC) や長期間の化学療法 (Cx) で腎障害・心筋障害も来した難治症例において 4th. CR を獲得した。治療の詳細を報告し、CPT-11、陽子線治療、ラジオ波焼灼も含め本症例に施行してきた集学的治療について各々の役割と評価を考察する。【症例】 5 歳 7 ヶ月男児。1 歳 3 ヶ月初発。巨大肝芽腫で多発肺転移 (AFP428235ng/ml (以下単位略)、高分化型)。【治療経過】 JPLT2 に則り Cx6 ケル施行後、拡大肝左葉切除術。初回 CITA で腸炎、敗血症。その後多発肝脾腫瘍で術後 Cx 休止。肺転移巣に対し右肺下葉切除術後、2 歳 1 ヶ月 (AFP50) HDC 施行。ファンconi-症候群・右腎萎縮。CR (AFP13) で以後 Cx 中止。2 歳 4 ヶ月、肝断端再発・左肺転移再燃。各々切除し 2nd.CR。2 歳 11 ヶ月、多発胸膜転移・肝内転移と新病巣出現。各々切除し 3rd.CR。3 歳 3 ヶ月、残肝中央に転移。ラジオ波焼灼 (RFA) 施行したが直後に胸膜転移・他部位肝内転移が判明。胸膜転移切除後 Cx 再開 (AFP12000)。CITA 変法 8 ケルで PR (AFP380)。4 歳 0 ヶ月、薬剤性心筋障害・心不全 (HF) 出現。同時に RFA 痕の後背側に肝内新病巣出現。以後 CPT-11 投与に。当初 PR だったが徐々に病巣増大。4 歳 6 ヶ月 (AFP1600) 肝内転移巣へ陽子線照射 (AFP485)。その後 RFA 針刺入部周囲に肝内新病巣出現。4 歳 10 ヶ月 (AFP5000) 再び RFA 施行し著効 (AFP40)。その後徐々に AFP 再上昇し 2 回目 RFA 痕周囲に肝内新病巣出現。HF がコントロールでき 5 歳 4 ヶ月 (AFP500) 肝部分切除術施行。術後 HF と重症感染症の治療に難渋するも 4th.CR 獲得。5 歳 7 ヶ月 (AFP6) 退院。【考察】 全経過を通し CITA が有効。HDC は副作用の重篤さに比し有効とは実感できず。CPT-11 は腫瘍が小さい時には抑制効果が認められるが消失はできず、増大時には無効。2nd.CR 時に CPT-11 を開始できればより効果的だったか。外科治療は必須だが HF のため手術できず工夫を要した。陽子線照射は有効だが、腫瘍の大きさ・個数・部位には制限がある。残肝中央再発時に陽子線治療を行うべきであったのだが、多発肝腫瘍のために肝内転移巣の評価が困難で照射部位を決定できなかった。RFA は腫瘍が小さくても複数でもエコーで見えるならば施行可能だが、その治療痕周囲や穿刺部周囲に新病巣が出現した。しかし急速に腫瘍量を減じることができ、治療の時間を稼ぎ得たことは有用であった。

24OP6-9

家族性大腸腺腫症の家系内に発症した肝芽腫の1例

福澤 宏明¹⁾、漆原 直人¹⁾、谷 守通¹⁾、宮崎 栄治¹⁾、松岡 尚則¹⁾、
福本 弘二¹⁾、光永 真貴¹⁾、長谷川 史郎¹⁾、岡田 直樹²⁾、堀越
泰雄²⁾、三間屋 純一²⁾、奈良 妙美²⁾、高嶋 能文²⁾、浜崎 豊³⁾、
青木 克彦⁴⁾

静岡県立こども病院 外科¹⁾、静岡県立こども病院 血液腫
瘍科²⁾、静岡県立こども病院 病理³⁾、静岡県立こども病院
放射線科⁴⁾

【はじめに】家族性大腸腺腫症の家系では高率に肝芽腫が発症することが注目されている。今回、大腸ポリポシスの既往のある父親を持った肝芽腫の1例を経験した。肝芽腫は現在寛解の状態にあるが、今後、大腸ポリポシスも含めたフォローアップが必要であり文献的考察を加えて報告する。【症例】7ヶ月、男児。家族歴：父・大腸腺腫症、母・水腎症。右季肋部の腫瘤にて発見された。CT検査で前区域・内側区域に9cm、S6に1.8cm、S3に1.8cm、1.0cmの腫瘤を認めた。開腹下肝生検にて肝芽腫 PRETEXT IVと診断した。JPLT-2のプロトコールに従いCITA1コース行なったが反応に乏しいため2コース目はITECに変更した。しかし腫瘍の縮小効果に乏しくTACEを施行。これにより腫瘍は縮小したため肝左3区域切除＋S6部分切除を施行した。手術後末梢血幹細胞移植を施行し現在、9ヶ月経過し再発なく生存中である。【考察】家族性大腸腺腫症のAPC遺伝子異常により、β-カテニンの分解が阻害され細胞内にβ-カテニンが蓄積しそれが肝芽腫の発生に関与している可能性が考えられている。家族性大腸腺腫症家系においては、847倍の肝芽腫の発症リスクがあるとされている。肝芽腫は現在、無再発生存中であるが父親が大腸ポリポシスであり今後は大腸ポリポシスも含めたフォローが必要である。父親、本人とも遺伝子検索は行なわれていないが、今後は大腸癌な

24OP6-10

思春期早発症で発見された肝芽腫の1例

浜野 志穂¹⁾、脇坂 宗親¹⁾、北川 博昭¹⁾、島 秀樹¹⁾、木下 明俊²⁾、
近藤 健介²⁾、曾根田 瞬²⁾

聖マリアンア医科大学 小児外科¹⁾、聖マリアンナ医科大学
小児科²⁾

【はじめに】肝芽腫は腹部膨満や腹部腫瘤を主訴に発見されることが多い。今回われわれは思春期早発症で発見されたhCG産生肝芽腫を経験したので、若干の文献的考察を加え、報告する。

【症例】症例は1歳4ヶ月の男児。他院で陰嚢水腫を疑われ当院紹介となった。受診3ヶ月前から食欲の亢進を認め、2ヶ月前から両側陰嚢肥大に両親は気付いていた。精巣・陰嚢腫大を認め、精査目的で入院となった。体重13.2kg (+3.2SD)、身長79.4cm (+0.2SD)で、精神発達には異常を認めなかった。上腹部正中から臍部にかけ6～7cm大の硬い腫瘤を触知した。陰莖長は5cm、精巣は左4ml、右3ml、柔かく細かい陰毛をまばらに認めた。腫瘍マーカーはAFP34万1千と高値、HCGも異常高値であった。ホルモン検査ではIGF-1高値、LHとFSH感度以下、エストラジオール、テストステロン高値を認めた。腹部CTで、肝左葉に内部が不均一で辺縁が不整なlow densityの腫瘤を認め、肝外進展は認めないPRETEXT-Iと判断した。肝芽腫による性早熟症であり、腫瘍摘出術を予定した。肝左葉外側区域切除により、完全切除が可能であった。摘出腫瘍は大きさ8×7×7cm、重量327gであった。組織学的所見では高分化、低分化成分が混在する肝芽腫で、神経性成分、扁平上皮化生、軟骨などを認めteratoid componentsを伴うと診断された。化学治療はJPLTプロトコールに則り施行した。術後AFP、hCG、テストステロンは速やかに低下を認めた。また、成長曲線で認められた診断前のスパートは術後からなくなり、治療終了時の体重は+3.2SDから+2.5SDまで低下した。現在治療は終了し、外来で経過観察中である。

【考察】本症例の陰莖および精巣腫大、恥毛の出現はhCGのLH作用によりLeydig cellからテストステロンが分泌され生じたと考えられ、よって術後術後速やかな低下を認めた。本症例では転移は認められず、肝区域切除により腫瘍の全摘が可能で、思春期早発症が早期発見につながった。hCG産生肝芽腫は全肝芽腫症例の2%と希少疾患であり、さらに調べ得た限りでは本邦の報告例はわずか9例であった。神経性成分を伴う肝芽腫は予後不良との報告もあり、慎重な経過観察が必要と考える。また乳幼児の診察では、成長加速現象や外性器の異常などの思春期早発徴候にも留意すべきである。

24OP6-12

重症先天性心疾患を伴う 18 トリソミーに合併した肝芽腫の 1 例

渡辺 眞、嶋田 博之、島崎 紀子、嶋 晴子、高橋 孝雄

慶応義塾大学病院 小児科

【はじめに】肝芽腫を合併した 18 トリソミーは、現在までに 13 例報告されているが、化学療法が行われたのは 3 例に過ぎない。今回、先天性心疾患、重度心不全を有する 18 トリソミーにおいて、肝芽腫に対する化学療法を行ったので報告する。【症例】1 歳女児。在胎 34 週、出生体重 1,225g で出生。妊娠 30 週の胎児検査で標準型 18 トリソミーを疑われ、出生後の染色体検査で確定診断された。両大血管右室起始を認めたが外科手術は行われなかった。肺高血圧、心不全の進行に対して、強心剤、利尿剤が投与され、経過観察されていた。生後 10 か月、腹部超音波検査、腹部 CT・MRI 検査で肝右葉後区域に右肝静脈・下大静脈の圧排を伴う 26mm × 27mm 大の腫瘤を認めた。血清 AFP は 249,800ng/ml であった。生検により肝芽腫と診断した。心不全を合併していたため、下大静脈を圧排する腫瘍の摘出は困難と判断した。そこで、心毒性の少ない CCG 8881/POG 8945 regimen A を選択、さらに腎毒性のある CDDP を省略し、VCR、5-FU を体重換算に減量して投与した。化学療法後に遅延一期的切除を行う方針である。【考察】18 トリソミーは平均生存期間が 14.5 日と予後不良な奇形症候群であるが、合併症に対する積極的な治療により生命予後が改善することがわかってきた。肝芽腫を合併した場合にも、一期的切除が行われる症例が増加している。本症例では、右肝静脈・下大静脈が圧排されていたこと、心不全が高度であったことから、一期的切除は困難であった。しかし、このような症例における術前化学療法の実施方法、有効性、安全性に関する知見は少ない。本症例では、心不全の急性増悪を避けるため、治療効果より安全性を重視して、心毒性、腎毒性、骨髄抑制の少ない VCR、5-FU を選択した。今後は、治療反応と副作用を評価して、同薬剤の増量、他剤の追加投与、または、化学療法の中止を検討する予定である。【結語】重症先天性心疾患を有する 18 トリソミーに合併した肝芽腫の 1 例を経験した。今後、18 トリソミーに合併した肝芽腫に対して化学療法が選択される場合が増加する可能性がある。個々の症例の病態に合わせて、慎重に治療計画を選択することが重要である。

24OP6-13

精神運動発達遅滞を伴う 8p、15q 部分トリソミーに合併した肝芽腫の 1 歳女児例

嶋 晴子、嶋田 博之、小崎 健次郎、島崎 紀子、渡辺 眞、斉藤 伸治、森 鉄也、高橋 孝雄

慶応義塾大学 小児科

【はじめに】肝芽腫は Beckwith-Wiedemann 症候群や 18 トリソミーなどの遺伝性疾患に合併することが知られているが、今回、私たちは精神運動発達遅滞を伴う 8p、15q 部分トリソミーに合併した肝芽腫の 1 例を経験したので報告する。【症例】1 歳女児。6 年間の不妊治療の末、体外受精-胚移植 (IVF-ET) により妊娠。在胎 35 週 1,575g で出生。生後 3 ヶ月時、心室中隔欠損に対しパッチ閉鎖術が行われた。12 ヶ月時、腹部腫瘤を指摘され当科入院。血清 AFP は 206,000ng/ml。生検の結果、肝芽腫と診断した。入院時、定頸を認めず、運動発達年齢 2 ヶ月、精神発達年齢 4 ヶ月であった。染色体核型は 47,XX,+der(15)t(8;15)(p21.3;q13) であり、派生染色体付加による 8p および 15q 部分トリソミーを認めた。両親の染色体検査から派生染色体は 8 番染色体および 15 番染色体の均衡型転座を有する母親由来であることが判明した。肝芽腫に対しては、術前化学療法、遅延一期的切除を行い、治療終了後 3 ヶ月の現在まで寛解を維持している。【考察】肝芽腫発症のメカニズムを明らかにするには、肝芽腫を合併した遺伝性疾患に認められる遺伝子異常の解析が重要である。本症例では、germline に付加された 8p および 15q 領域内の遺伝子のなかに肝芽腫発症の素因となるがん遺伝子が存在する可能性がある。また、最近、生殖補助医療 (ART) による妊娠でインプリンティング異常が誘導されることが報告されている。肝芽腫はインプリンティング病である Beckwith-Wiedemann 症候群や Prader-Willi 症候群に合併することが知られ、とくに、Beckwith-Wiedemann 症候群の責任遺伝子座 11p15 領域に位置する IGF2 遺伝子の過剰発現が肝芽腫に認められることは有名である。本症例においても、IVF-ET により 11p15 領域のインプリンティング異常が生じた可能性がある。また、11p15 領域が片親性ダイソミーである可能性も否定できない。本症例における肝芽腫発症の素因を明らかにするには、今後、トリソミーである 8p および 15q 領域、およびインプリンティング異常の可能性のある 11p15 領域に存在する遺伝子異常を解析する必要がある。

24OP6-14

生体肝移植後に肺転移をきたし自家末梢血幹細胞移植を施行した肝芽腫の一例

梅田 雄嗣¹⁾、栗屋 智就¹⁾、丹羽 明¹⁾、由井 理洋¹⁾、平松 英文¹⁾、渡邊 健一郎¹⁾、足立 壮一¹⁾、中畑 龍俊¹⁾、伊藤 幸司²⁾、尾池 文隆²⁾、阪本 靖介²⁾、江川 裕人²⁾、上本 伸二²⁾

京都大学 小児科¹⁾、京都大学 肝胆膵・移植外科²⁾

〔はじめに〕近年切除不能な肝芽腫症例に対してより積極的に肝移植が試みられるようになったが、移植後再発も少なからず認められる。今回我々は生体肝移植（LRLT）後に肺転移を認めた肝芽腫症例に対して自家 PBSCT を施行したので報告する。

〔症例〕症例は6歳男児、4歳2か月時に腹部腫瘤で他院を受診し、AFP 1,880,000ng/ml と異常高値を認め、精査にて肝芽腫（PRETEXT-III, 肺転移なし）と診断された。JPLT-2 プロトコルに従い CITA 2 コース、ITEC 3 コースを施行し、Irinotecan も試みたが腫瘍の縮小を認めず、AFP も高値が持続した。4歳8か月時、母をドナーとした LRLT を施行、術後は Irinotecan を3コース施行し、AFP は正常化し画像上も再発所見を認めず、拒絶予防目的で FK506 を内服継続し、外来フォローとなった。5歳6か月時（LRLT から10ヶ月後）AFP 68ng/ml と上昇し、胸部 CT にて左肺上葉に孤発性の転移巣を認めた。左肺部分切除術を施行後、Nogitecan を投与後に末梢血幹細胞採取を施行し、L-PAM、TEPA（Hi-MT）の前処置にて自家 PBSCT を施行した。LRLT 後明らかな移植片拒絶を認めなかったため、前処置直前に腎障害を避けるため FK506 投与を一旦中止した。day-1 より発熱を認めたため、抗生剤投与を開始した。day4 には再び高熱を認めたが、生着症候群の診断のもと day5 より m-PSL 1mg/kg/day を開始し、翌日には解熱した。day11 より FK506 を再開したが、同日肝逸脱酵素・胆道系酵素の急激な上昇を認めた。肝生検を施行後、FK506 を増量、m-PSL 10mg/kg/day を開始した。病理所見より軽度の移植肝急性拒絶反応と判明した。PSL は3日間で一旦漸減中止したが、再度肝逸脱酵素・胆道系酵素の上昇傾向を認めたため、再度 m-PSL 5mg/kg/day の投与を行い、漸減中止した。現在 PBSCT 後7ヶ月を経過し、AFP 値の上昇はなく無病生存中である。

〔考察および結語〕本例では初発時より種々の化学療法に抵抗性を示したため、未使用の L-PAM、TEPA を用いて大量化学療法を行った。肝移植後に PBSCT を施行した肝芽腫症例の報告はほとんどなく、免疫抑制剤の投与方法など症例を重ねて検討していく必要があると考えられた。

24OP6-15

当院で治療を行った肝芽腫 10 例の検討

村松 秀城、渡辺 修大、松本 公一、加藤 剛二

名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科

1994 年 4 月～2006 年 4 月（11 年間）に当院で治療を行った肝芽腫 10 例の臨床経過につき報告する。年齢の中央値は 3 歳（1～5）、男性 5 例女性 5 例であった。観察期間の中央値は 48 ヶ月（10～146）である。18 トリソミーに合併した症例が 2 例、FAP の家族歴を有する症例が 2 例存在した。病期は I 期 3 例、III A 期 2 例、IV 期 5 例であった。初発時より遠隔転移（全例肺転移）を有する症例は 5 例であった。

18 トリソミーに合併した 2 症例（ともに I 期）は化学療法に耐えられないと判断し、外科的切除のみで経過観察しており、現在までのところ再発は見られていない。他の 8 症例は、JPLT プロトコルに準じて全身化学療法を施行した。6 例（IIIA 症例 1 例、IV 期症例 4 例、I 期症例で肺転移再発した 1 例）に対して、自家末梢血幹細胞移植を施行した。うち 3 例は複数回移植を行った。

I 期・IIIA 期の 5 症例は全例無病生存中である。IV 期 5 症例のうち 1 例は原病死、1 例は自家骨髄移植の合併症のため死亡した。1 例は手術後の化学療法および放射線療法後も肺転移巣が残存し、治療継続中である。他の 2 症例は治療終了し、無病生存が得られている。

24OP6-16

生体肝移植の適応となった肝芽腫 2 例の検討

長谷川 利路¹⁾、奥山 宏臣¹⁾、窪田 昭男¹⁾、川原 央好¹⁾、渡辺 高士¹⁾、井上 雅美²⁾、河 敬世²⁾、木村 拓也³⁾、福澤 正洋⁴⁾

大阪府立母子センター 小児外科¹⁾、大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍内科²⁾、近畿大学奈良病院 小児外科³⁾、大阪大学 小児外科⁴⁾

化学療法や手術療法の改良とともに肝芽腫の治療成績は向上しているが、内科的治療に抵抗する切除不能例や切除後にも残存肝に再発する進行例の予後は未だ不良である。これらに対し肝移植が治療選択に加えられるようになり、本邦でも生体肝移植が行われるようになった。今回当院で肝移植の適応が考慮された 2 例を経験したので報告する。2 例はいずれも、超低出生体重児で、新生児期に長期の呼吸管理を受けた。症例 1 は、1 歳時に肝両葉にわたる腫瘍がみられ、生検にて低分化型肝芽腫と診断された (PRETEXT IV)。血中 AFP 値 30000ng/ml。肝動脈塞栓療法にて腫瘍は縮小し、拡大左葉切除を行ったが、術後胆汁ろう、逆行性胆管炎が出現し、肝機能が悪化した。局所再発や遠隔転移無く AFP 値 4.2ng/ml であった。感染に伴い肝機能は徐々に悪化し (T.Bil 21.3mg/dl, PT54%)、術後肝不全に対し、内科的治療は奏功せず、家族より生体肝移植の希望が申し出られた。しかしながら、ドナーの評価と術前準備を行う間に、感染がさらに悪化し、肝不全が改善せずに死亡した。症例 2 は 1 歳時に右腹部に巨大な腫瘍を触知。CT で腫瘍は右葉、尾状葉内に位置し下大静脈を取り巻き、肝芽腫と診断された (PRETEXT IV)。血中 AFP 値 186,699ng/ml。骨髄移植を含む大量化学療法を行い、AFP 値は低下するも腫瘍の縮小は得られず、切除は極めて困難と判断された。肝機能等に問題は無く、遠隔転移なく、ABO 不適合の父親をドナーとして Primary に生体肝移植を行った。奇静脈系の側副血行路が十分発達し、下大静脈を合併切除した。術後経過は良好で、1 年で AFP 値は 7ng/ml まで低下し再発・転移の兆候はない。まとめ：肝芽腫における肝移植の適応は、原発巣の化学療法後においても腫瘍が両葉に多発、または肝静脈や門脈に近接するために肝切除が不可能な症例、または肝切除後の残存・再発が肝の中心に存在、または多発する症例、或いは化学療法等により進行する肝不全を伴っている症例で、肝外転移がないものと考えられる。症例 1 は肝切除後感染と肝不全の進行のため移植の時期を逸した。症例 2 は大量化学療法後にも肝切除は極めて困難と考えられ、Primary の肝移植を行った。また生体移植は化学療法に続いて治療を計画的に行える点で優れている。

24OP7-1

Ewing 肉腫と横紋筋肉腫における receptor tyrosine kinase の発現と変異の解析

嶋田 明¹⁾、朴 明子¹⁾、外松 学¹⁾、林 泰秀¹⁾、滝田 順子²⁾、花田 良二³⁾

群馬県立小児医療センター血液腫瘍科¹⁾、東京大学小児科²⁾、埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科³⁾

はじめに) Ewing 肉腫 (ES) と横紋筋肉腫 (RMS) は難治性であり、さらなる治療戦略の向上が望まれている。近年 receptor tyrosine kinase(RTK) が癌の増殖・分化に関与し、これを直接標的とする分子創薬の研究が成人癌では盛んに行われているが、小児がんに関する治験はまれで、また ES と RMS における RTK の発現プロファイルは不明なままである。対象と方法) ES 細胞株 12 株、臨床検体 10 例と RMS 細胞株 7 株、臨床検体 11 例について、KIT, PDGFR α , β , RET について RT-PCR で発現を、direct sequence 法で変異の解析を行った。結果) KIT は ES 細胞株の 12/12 株、臨床検体の 7/10 例で陽性で、いずれも GNNK- isoform が優位であった。exon 8-11, 16-18 を検索し、SCMC-ES-1 で 541aa A/C の SNP がみられたが、activating mutation はみられなかった。PDGFR α は ES 細胞株、臨床検体とも全例で陽性であった。exon 8-13, 17, 18 を検索し、SCMC-ES-1 で 824aa C/T と 603aa G/A の SNPs がみられたが、activating mutation はみられなかった。PDGFR β は細胞株の 9/12 株、臨床検体の 4/10 例で陽性だった。RET は細胞株の 8/12 株、臨床検体の 3/10 例で発現がみられ、その多くが RET9 isoform で、RET51 isoform の発現はみられなかった。RMS で KIT は細胞株の 6/7 株、臨床検体の 9/11 例で陽性で、いずれも GNNK- isoform が優位であった。SCMC-RMS に 809aa の silent mutation がみられたが、activating mutation はみられなかった。PDGFR α は細胞株の 7/7 株、臨床検体の 8/11 例で陽性、PDGFR β は細胞株の 4/7 株、臨床検体の 2/11 例で陽性だった。RET は細胞株の 2/7 株、臨床検体の 3/11 例で陽性であった。特に胞巣型 0/6、胎児型 3/5 で陽性、PAX-FKHR キメラ陽性の細胞株では 4 株中全例で RET の発現がみられなかった。RET については SCMC-ES-1、SJRS1 で 769aa G/T SNP がみられたが、activating mutation はみられなかった。考案と結語) 近年 Gleevec が ES の細胞増殖抑制に有効であるという報告があり、ES、RMS において、KIT、PDGFR の activating mutation はみられなかったものの、KIT の GNNK- isoform や PDGFR α が Kinase inhibitor の良い分子標的になることが示唆される。また ES で RET51 isoform の発現がみられないこと、また胞巣型 RMS で RET の発現がみられないことは興味深く、さらに詳細な検討を行い報告する。

24OP8-17

胚細胞性腫瘍、肝芽腫における腫瘍マーカーとしての AFP-L3 分画の有用性（続報）

東 真弓、木下 義晶、田尻 達郎、竜田 恭介、宗崎 良太、高橋 由紀子、田口 智章

九州大学 小児外科

AFP は成人の肝細胞癌、小児の胚細胞性腫瘍、肝芽腫等における腫瘍マーカーとして、その有効性は確立しているが、小児においては、生後 10 ヶ月程度までは生理的に高値を示すため、判断に苦慮する場合がある。また、治療後に AFP 総値が完全には正常化せず、治療の追加を考慮する症例もある。このような場合、腫瘍細胞成分の存在を示す指標として、AFP の L3 分画に着目されている。AFP には、レクチン親和性の差異から 3 分画に分類され、L1 分画は非腫瘍性肝病変、L2 は胚細胞性腫瘍、L3 は肝癌、肝芽腫で高値を示す。当院における院内検査では、L2 を含む L3 分画の測定が可能である。昨年の本学会において、当科での胚細胞性腫瘍、肝芽腫症例における AFP 総値および L3 分画の腫瘍マーカーとしての有用性を検討し報告した。今回、症例数を増やし、経過との関連を検討したので報告する。対象は、卵黄嚢癌 1 例、未熟奇形腫 3 例、成熟奇形腫 3 例、肝芽腫 2 例の計 9 例。化学療法経過中および腫瘍切除前後の AFP 総値および L3 分画を測定した。胚細胞腫瘍、肝芽腫とも、化学療法経過中は、腫瘍の縮小に伴い AFP 総値は低下が見られたが、腫瘍が存在する間は L3 分画は高値のままであった。腫瘍の完全切除により、L3 分画は正常化した。腫瘍が残存した症例では、正常化せず、その後の経過中に再度上昇が認められた。新生児症例においても、腫瘍の全摘後も AFP 総値は高値であったが、L3 分画は正常であり、成長に伴い AFP 総値は低下し、腫瘍の再発は認められなかった。以上の経験から、AFP-L3 分画は腫瘍の悪性成分を鋭敏に反映し、治療効果の判定、経過観察時において有用であった。胚細胞性腫瘍、肝芽腫において AFP-L3 分画の測定により、過剰な治療の防止も含め、残存腫瘍に対するより適切な治療を行うことが可能であると考えられた。

24OP8-18

化学療法を先行させた高アンモニア血症合併 fibrolamellar hepatocellular carcinoma の 1 学童例

林 宏昭¹⁾、大野 耕一¹⁾、中村 哲郎¹⁾、東 孝¹⁾、吉田 達之¹⁾、中平 公士¹⁾、原 純一²⁾、大杉 夕子²⁾、真鍋 隆夫³⁾、井上 健⁴⁾

大阪市立総合医療センター 小児外科¹⁾、大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科²⁾、大阪市立総合医療センター 放射線科³⁾、大阪市立総合医療センター 病理部⁴⁾

症例は 11 歳の男児。主訴は全身倦怠感。近医受診し、腹部腫瘤指摘され、当科入院となった。入院時右肋弓下に表面平滑・弾性硬の圧痛を伴う腫瘤を 5 横指触知した。入院時血液検査では肝機能は AST 77IU/l、ALT 83IU/l と軽度異常を認めるのみであったが、アンモニア値が 679 μ g/dl と著明な高値を呈していた。腫瘍マーカーは血清 α FP は 19.5ng/ml と軽度上昇にとどまっていたが、PIVKA2 は 7690mAU/ml と著明な上昇を認めた。腹部造影 MRI および CT では肝右葉全域を占める内部不均一で中心性瘢痕を有する腫瘍を認め、肝細胞癌が疑われた。入院当初は意識清明であったが、徐々に朝方の傾眠傾向が目立つようになった。分岐鎖アミノ酸製剤等の治療を行い、アンモニア値は改善してきたが、傾眠傾向はさらに増悪した。肝生検にて fibrolamellar hepatocellular carcinoma と診断された。また左葉には著明な脂肪肝が見られ、正常肝組織は右葉の一部に存在しているのみであった。1 期的切除は困難と考え、CITA 療法を先行させた。効果判定 CT にて腫瘍の縮小は認められず、5-FU 製剤を中心にした化学療法を数クール行うも縮小は見られなかった。98A1 regimen を施行したところ脳浮腫に伴う意識障害、痙攣発作を来とし、集中治療室管理を要した。高アンモニア血症は血清・尿中アミノ酸分析により、先天性尿素サイクル異常によるものと診断され、アルギニン製剤、安息香酸ナトリウムの投与を開始した。アンモニア値は徐々に低下し意識清明となった。98A1 regimen 1 コース投与により腫瘍の縮小を認めたが、再投与は危険が伴うと判断し、非常に hypervascular な腫瘍であるため、肝動脈塞栓術を施行した。若干の腫瘍サイズの縮小を認めたため、1 ヶ月後に再度施行したところサイズの縮小を認めず、塞栓術の限界と考え、肝切除術に踏み切った。画像検査にて、尾状葉への腫瘍浸潤、傍下大静脈リンパ節腫大を認めたが、肉眼的には尾状葉への腫瘍の浸潤はなく、また術中迅速病理検査にてリンパ節転移を認めなかったため、中肝静脈を含む拡大右葉切除術を施行した。病理検査にて一部被膜浸潤を認めるものの、腫瘍断端は陰性であり、脈管侵襲は認めなかった。術後経過は順調で、現在内服 5-FU 製剤の投与にて経過観察中である。