症 例 報 告

Wilms 腫瘍の遅発性脳転移の 1 例

高 井 敬 介 齊 藤 延 人* 鈴 木 一 郎**
藤 巻 高 光* 桐 野 高 明* 金 鐘 栄***

Late Brain Metastasis of Wilms' Tumor: A Case Report

by

Keisuke Takai, M.D., Nobuhito Saito, M.D.*, Ichiro Suzuki, M.D.**, Takamitsu Fujimaki, M.D.*,
Takaaki Kirino, M.D.*, and Shoei Kin, M.D.***

from

Department of Neurosurgery, Teraoka Memorial Hospital,

*Departments of Neurosurgery and***Pediatrics, University of Tokyo Hospital, and

**Department of Neurosurgery, Japanese Red Cross Medical Center

We wish to report the case of a 12-year-old boy with brain metastasis 12 years after the resection of Wilms' tumor (stage I, favorable histology) of the left kidney as a 5-month-old. He had a history of right retroorbital metastasis as a 7-year-old. He was treated by the total removal of a right cerebellar tumor and post-operative radiotherapy and chemotherapy. He is still disease-free 3 years after surgery. The tumor was poorly differentiated and was composed of nephroblastic blastema. Abnormalities on chromosomes 1q, 9q, 18q and trisomy 8, 15 were seen in his blood sample. Abnormalities on chromosomes 1p and trisomy 3, 7, 8, 19 were also found in the tumor. To the best of our knowledge, no late brain metastasis of Wilms' tumor has ever been described. Multimodal treatment was effective in this case and we discussed this case based on the literature.

(Received March 5, 1999; accepted July 22, 1999)

Key words : Wilms' tumor, nephroblastoma, late brain metastasis

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 9 : 168-171, 2000

はじめに

Wilms 腫瘍は腎芽細胞腫 (nephroblastoma) の別称で、小児固形癌の 5~10% を占める代表的小児癌の一つである。病理学的には、後腎芽細胞群 (metanephric blastema) が発生母地と考えられ、種々の分化成熟段階を示す成分が腫瘍組織を構成する¹⁴⁾。主に血行性転移を起こし、肺転移の報告例が多いが、放射線感受性が高く、また化学療法の進歩により治療成績は近年向上している⁵⁾。Wilms 腫瘍の中枢神経系への転移は稀とされているが、なかでも遅発性脳転移は過去に報告がない³⁾

5)6)10)11)13)16)17)。われわれは、12 年の経過で眼窩、ついで脳へと転移した症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：12 歳，男児

主 訴：意識障害

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：先天性股関節脱臼。2 カ月時に小頭症を指摘された。知能発育遅延があり、肢体不自由で寝たきり、

寺岡記念病院脳神経外科／〒729-3103 広島県芦品郡新市町大字新市 37 [連絡先：高井敬介]

Address reprint requests to: Keisuke Takai, M.D., Department of Neurosurgery, Teraoka Memorial Hospital, 37 Shinichi, Oaza, Shinichi-cho, Ashina-gun, Hiroshima 729-3103, Japan

* 東京大学医学部附属病院脳神経外科

** 日本赤十字社医療センター脳神経外科

*** 東京大学医学部附属病院小児科

Fig. 1 MR images of the metastatic Wilms' tumor in the right cerebellum

A : T1-weighted image

B, C : Gd-DTPA-enhanced MR image. The tumor is homogeneously enhanced by contrast medium. It appeared to be of extraaxial origin, but was found to be an intracerebellar tumor on surgical inspection.

経口で食事摂取は可能であるが、全介助が必要であった。Lennox-Gastaut syndromeを指摘され、sodium valproic acid, carbamazepineを投与されていた。

現病歴: 5カ月時、左腎Wilms腫瘍の診断にて全摘術を施行。病期はstage Iで、組織はWilms' tumor, nephroblastic type, favorable histologyであった。術後actinomycin D (ACD), vincristine (VCR)を用いた化学療法が施行された。7歳時に右眼窩にWilms腫瘍の転移をきたし、全摘術施行後、放射線局所照射24 GyとACD, VCRを用いた化学療法が施行された。

7歳時の右眼窩内へのWilms腫瘍の転移以後、定期的にMRIにより眼窩頭蓋内の検査を受けていたが、1995年4月のMRIでは異常所見は認められなかった。1996年1月ごろから徐々に傾眠傾向が進行し、4月23日の頭部CTで右小脳腫瘍が認められ、5月17日精査加療目的で当科に入院となった。

入院時所見: 身長107 cm, 体重20 kg, 頭囲44.5 cm。意識レベルはJapan Coma Scale II-10, Glasgow Coma Scaleでeye opening 3, verbal response 2, best motor response 5であった。発達遅滞のためもともと発語は少なかったが、傾眠傾向があり、意識レベル低下、不機嫌が認められた。左方への眼振あり。咽頭反射陰性。右半身痙攣性不全麻痺。感覚系、小脳症状は不明。四肢腱反射亢進、両下肢ankle-clonus陽性。

神経放射線学的所見: 単純CTでは、右小脳に大きさ4×5×5 cmの等吸収域が認められ、造影CTでこの等吸収域は造影された。MRIでは、右小脳の腫瘍はT1強調像で低信号、T2強調像で軽度高信号、Gadolinium-DTPAで強く造影された(**Fig. 1**)。また、腫瘍によって脳幹が著明に圧排を受け、水頭症もみられた。脳血管撮影では血管の偏位が認められたが、明らかな腫瘍陰影

Fig. 2 H & E staining of the tumor

Densely packed, spindled tumor cells have small nuclei. Nuclei are oval shaped and mitosis is rarely observed.

などの異常は認められなかった。

手術所見: 1996年5月28日Wilms腫瘍の脳転移の診断にて、全身麻酔下に右後頭下開頭で右小脳の腫瘍を肉眼的に全摘した。腫瘍は灰黄白色で柔らかく、易出血性であった。正常小脳との境界は比較的不鮮明で、脳実質内腫瘍であった。

病理組織所見: HE染色標本では、腫瘍細胞は未熟で、紡錘形で密に配列し、核はやや小型。尿細管構造や分化した横紋筋様細胞はあまりみられなかった(**Fig. 2**)。転移性Wilms腫瘍と診断された。

染色体検査: 末梢血液細胞の染色体検査では30個中4個の細胞に異常が認められ、8, 15染色体のトリソミーや、1, 9染色体長腕の転座、および18染色体長腕の欠失などが認められた。培養腫瘍細胞の染色体検査では、20個中8個の細胞に、それぞれ種々の異常が認められた。3, 7, 8, 19染色体のトリソミーや、1染色体短腕

36 の過剰などである。

術後経過：術後 MRI で腫瘍の全摘が確認された。経過は良好で神経学的所見の悪化は認められなかった。術後補充療法として、局所放射線照射 33Gy と ACD, VCR を用いて、米国の The National Wilms' Tumor Study (NWTs) による同調放射線化学療法を開始したが、呼吸器感染症が認められ、化学療法は第 1 クール終了後中止した。しかしながら、術後 3 年間経過した 1999 年 6 月現在、神経症状の悪化、局所再発および他臓器転移は認めていない。

考 察

Wilms 腫瘍の治療成績は、NWTs によると、手術、放射線療法、化学療法による集学的治療により再発なしの 4 年生存率 (disease-free-survival) が 83% にまで上がっている⁵⁾。Vannucci ら¹⁶⁾は Wilms 腫瘍で死亡した 15 歳以下の小児の剖検で、31 例中 4 例に脳転移がみられたと報告している。すべての患児は肺転移を合併し、脳転移は 3 年以内に起こっていた。剖検を含まない報告では Wilms 腫瘍の脳転移の頻度は 0.6~2.2% とされ³⁾⁵⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁷⁾、診断から 5 年以内が最も多く、それ以降の脳転移は、われわれの知り得たかぎりでは過去に報告がない³⁾⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。

本腫瘍は、胎生第 5 週初めに出現する多彩な分化能力をもつ後腎芽細胞群 (metanephric blastema) が発生母地と考えられ、種々の分化成熟段階を示す成分が腫瘍組織を構成する¹⁴⁾。本腫瘍の組織像は、未熟小円形細胞群 (blastema)、上皮性構造物 (epithelial structure)、紡錘形間質細胞群 (stroma) の 3 成分からなり、腫瘍の組織型は構成成分の主体によって、腎芽型 (nephroblastic type)、上皮型 (epithelioid type)、間葉型 (mesenchymal type) に分類されている。悪性度の強いものは unfavorable histology と分類され、p 53 との関連が示唆されている¹⁾²⁾⁵⁾。

本症例の 5 カ月時の左腎 Wilms 腫瘍は nephroblastic type, favorable histology と診断されている。HE 染色標本では、胞体に乏しい小型の核をもつ、未熟な腎芽細胞を主体とする腫瘍で、一部に尿細管への分化をうかがわせるロゼット状構造や、横紋筋様細胞を含む間葉系成分が存在した。7 歳時の右眼窩内転移の HE 染色標本では、赤色に染まる胞体の豊かな小型の核をもつ横紋筋成分が認められ、間葉系成分が主体をなしていた。今回の右小脳腫瘍は主に未分化な腎芽細胞成分が主体をなし、管状構造への分化はあまりみられなかった。

Wilms 腫瘍の治療経験より提唱された先天性腫瘍に関する Collins⁴⁾の法則では、診断確定年齢+胎内腫瘍発育期間 9 カ月を越えて再発のない場合は治癒と判断することになっている。遅発性脳転移の機序は明らかではないが、本症例では、腎臓の腫瘍の手術摘出と併せて化学療法を、また眼窩の腫瘍の摘出時には放射線療法と化学療法を行い、腫瘍の発育が良好にコントロールされていたために脳への再発に時間がかかった可能性が考えられる。今回の脳転移巣は増大速度が速く、組織学的にも分化した管腔構造は著しく減少しており、薬剤分布の不十分であった脳において経過中なんらかの悪性化機転が生じ、これが発育した可能性が考えられた。

Wilms 腫瘍の発癌に関係する遺伝子座が解明されつつあり、11p13 に *WT-1* 遺伝子が存在することが明らかとなった¹⁴⁾。癌抑制遺伝子 *WT-1* の不活化は、Wilms 腫瘍患者全体の 10~15% にみられる¹⁾。WAGR 症候群は Wilms 腫瘍に無虹彩症、尿路奇形、知能発育遅延を合併し、11p13 に存在する *WT-1* 遺伝子の欠失が尿路奇形の発生と Wilms 腫瘍の発癌の原因であると考えられている¹⁵⁾。本症例では、患児の末梢血液細胞には第 1 染色体長腕 21 と第 9 染色体長腕 22 との転座が認められ、培養腫瘍細胞には第 1 染色体短腕 36 の過剰、7 トリソミーなどが認められた。Wilms 腫瘍の再発、進展について 1 染色体短腕、16 染色体長腕、7 染色体短腕などの遺伝子異常が関与することが報告されている^{2)7)~9)}。本症例においても、これらの遺伝子異常が発癌や再発に関与している可能性が示唆される。

Wilms 腫瘍の再発は予後が悪いとされている⁷⁾¹²⁾が、脳転移については、これのみでは必ずしも終末期とはいえず、手術摘出、放射線療法、化学療法による集学的治療により長期寛解する症例が報告されている³⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁷⁾。Wilms 腫瘍の再発後の長期寛解の因子は、NWTs によると、病期、病理所見、放射線治療の有無、12 カ月以降の再発、2 種類以内の化学療法剤である。本症例は、病期は stage I、組織は Wilms' tumor, nephroblastic type, favorable histology であり、原発巣の放射線治療は施行せず、ACD と VCR の 2 剤による化学療法を施行した。転移には肺循環を経由しなければならないので、脳転移をきたした症例は通常肺転移を合併しており³⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁶⁾、他臓器転移を起こしている症例は脳転移の可能性も考慮し、長期にわたる経過観察が必要と考えられた。

文 献

- 1) Bardeesy N, Falkoff D, Petruzzi MJ, Nowak N, Zabel B, Adam M, Aguiar MC, Grundy P, Shows T, Pelletier J: Anaplastic Wilms' tumour, a subtype displaying poor prognosis, harbours p53 gene mutations. *Nat-Genet* **7**: 91-97, 1994.
- 2) Cheah PL, Looi LM, Chan LL: Immunohistochemical expression of p53 proteins in Wilms' tumour: A possible association with the histological prognostic parameter of anaplasia. *Histopathology* **28**: 49-54, 1996.
- 3) Chee CP: Solitary cerebral metastasis from Wilms' tumor without pulmonary involvement. *Surg Neurol* **27**: 154-156, 1987.
- 4) Collins VP, Loeffler RK, Tivey H: Observations on growth rates of human tumors. *AJR* **76**: 988-1000, 1956.
- 5) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, Evans A, Baum E, Delorimier A, Fernbach D, Hrabovsky E, Jones B, Kelalis P, Othersen B, Tefft M, Thomas PRM.: Treatment of Wilms' tumor: Results of the Third National Wilm's Tumor Study. *Cancer* **64**: 349-360, 1989.
- 6) Gallego-Melcón S, Sanchez de Toledo JS, Doste D, López D, Moraga F, Rodriguez C, Vidal T, Bellmunt J: Late recurrent metastasis in Wilms' tumour. *Med Pediatr Oncol* **23**: 158-161, 1994.
- 7) Groot-Loonen JJ, Pinkerton CR, Morris-Jones PH, Pritchard J: How curable is relapsed Wilms' tumour? : The United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Arch Dis Child* **65**: 968-970, 1990.
- 8) Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N, Moksness J, Huff V, Paterson MC: Loss of heterozygosity for chromosomes 16 q and 1 p in Wilms' tumors predicts an adverse outcome. *Cancer Res* **54**: 2331-2333, 1994.
- 9) Grundy RG, Pritchard J, Scambler P, Cowell JK: Loss of heterozygosity for the short arm of chromosome 7 in sporadic Wilms tumour. *Oncogene* **17**: 395-400, 1998.
- 10) Ledlie EM, Mynors LS, Draper GJ, Gorbach PD: Natural history and treatment of Wilms's tumour: An analysis of 335 cases occurring in England and Wales 1962-6. *Br Med J* **24**: 195-200, 1970.
- 11) Lowis SP, Foot A, Gerrard MP, Charles A, Imeson J, Middleton H, Coakham H, Bouffet E: Central nervous system metastasis in Wilms' tumor: A review of three consecutive United Kingdom trials. *Cancer* **83**: 2023-2029, 1998.
- 12) Misra D, Gupta DK, Mitra DK, Bhatnagar V, Bajpai M, Mathur M, Rohatgi M: Management of metastatic Wilms tumor: An eleven year experience. *Indian J Cancer* **33**: 1-5, 1996.
- 13) 村田充則, 河敬世, 村山史秀, 泉 裕, 石原重彦, 寺田直弘, 原 純一, 勇村啓子, 多和昭雄, 藪内百治, 奥村賢三, 岡田 正, 内田淳正, 池田 恢: Wilms 腫瘍の脳転移—自験例および文献的考察. *日児誌* **92**: 1766-1770, 1988.
- 14) 斉藤純夫: 小児悪性腫瘍. 東京, 診断と治療社, 1987.
- 15) 土田嘉昭, 横森欣司, Choi SH: 遺伝性腎腫瘍, Wilms 腫瘍・奇形症候群. *日本臨牀* **53**: 122-128, 1995.
- 16) Vannucci RC, Baten M: Cerebral metastatic disease in childhood. *Neurology* **24**: 981-985, 1974.
- 17) 吉岡 進, 入部兼繁, 宮山東彦, 生塩之敬: 他臓器転移を伴わないウィルムス腫瘍脳転移—1 例報告と文献的考察. *脳神経* **44**: 1137-1141, 1992.

要 旨

Wilms 腫瘍の遅発性脳転移の 1 例

高井 敬介 斉藤 延人 鈴木 一郎 藤巻 高光
 桐野 高明 金 鐘米

われわれは、12 歳男児で 5 カ月時の左腎 Wilms 腫瘍 (stage I, favorable histology) 手術後、7 歳時の右眼窩転移に続き、12 年目に脳転移をきたした症例を経験した。手術、放射線療法、化学療法にて 3 年経過した現在、寛解状態である。組織診断では、腫瘍は Wilms 腫瘍の未分化な腎芽細胞成分で構成されていた。また、患児の体細胞染色体には 1, 9 染色体長腕, 18 染色体長腕の異常や 8, 15 トリソミーが、培養腫瘍細胞には 1 染色体短腕の異常や 3, 7, 8, 19 トリソミーが認められた。Wilms 腫瘍は、近年治療成績が向上した小児固形癌の 1 つであるが、脳転移は稀とされている。なかでも、遅発性転移は、われわれの知り得たかぎりでは過去に報告がなく、集学的治療により寛解せしめたので、文献的考察を加えて報告した。

脳外誌 9: 168-171, 2000