肺転移を有する肝芽腫に対する治療戦略

広島大学第1外科, 同 総合診療部*

山 岡 裕 明 檜 山 英 三* 横 山 隆*

Treatments for Hepatoblastoma with Lung Metastasis

Hiroaki YAMAOKA, Eiso HIYAMA* and Takashi YOKOYAMA*

*First Department of Surgery, *Department of General Medicine,
Hiroshima University Faculty of Medicine*

従来、外科治療のみでは治療が困難な肺転移を有する肝芽腫進行例、再発例の治療成績は悪く、肺転移は予後不良因子の1つと考えられていたが、最近集学的治療にて治癒する報告がなされてきている。当院では肺転移を有する進行肝芽腫の4症例を経験した。症例は全例男児で、組織型は1例がpoorly differentiated typeで、3例はwell differentiated typeであった。初診時肺転移を2例に認め、1例は化学療法で肺転移は消失したが、1例は化学療法後に外科的摘出術を行った。後者は肺転移巣が再発し、再摘出後に2度目の骨髄移植を行って生存中である。また、治療中肺転移を示した症例は2例で、1例は化学療法で肺転移は消失し、1例は外科的摘出術を行い骨髄移植を併用し、良好な成績を得た。

肝芽腫の肺転移に対しては、化学療法を第一とし、その後に可能な症例では残存する転移巣を積極的に切除し、骨髄移植を併用した大量化学療法が有効と考えられた。

索引用語：肝芽腫(hepatoblastoma)、肺転移(lung metastasis)、外科治療(surgery)、化学療法(chemotherapy)、骨髄移植(stem cell transplantation)

はじめに

かつては肝芽腫は化学療法に対する反応性が乏しく、外科治療が唯一の治療手段とされた時代もあったが、近年化学療法の有効性が示されるようになり、術前の化学療法によるdelayed primary手術や、術前transcatheter arterial embolization (TAE)療法の有効な症例も報告されて、それに伴い外科治療のあり方が一変してきた。従来、外科治療のみでは治療が困難な肺転移を伴う進行例、再発例の治療成績は悪く、肺転移は予後不良因子の1つと考えられていたが、化学療法とともに積極的な外科治療および自家骨髄移植の導入など集学的治療にて治癒する報告がなされてきてい

る^{1)~8)}。当院では肺転移をともなう進行肝芽腫の4症例を経験し、2例は化学療法で治癒し、2例は肺部分切除を行い、その内3例は自家骨髄移植を導入した化学療法を行い良好な成績を得ているので、肝芽腫特に肺転移を伴う進行例に対する外科治療のあり方について文献的考察を加え報告する。

症 例

症例1：3歳5カ月、男児(**Fig.1**)。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：発熱および腹痛を主訴に近医受診し、腹部腫瘤を認め、総合病院を紹介される。CTにて肝右葉に11×9 cm大の腫瘍を認め、 α -feto-

Fig. 1 Clinical course of case 1

protein (AFP) は742,990ng/mlと高値で、肝芽腫を疑われ当科へ紹介入院となった。

入院後、TAEおよび肝動注化学療法(CDDP 50mg, ADR10mg)を行い、1カ月後に肝右葉切除術を施行した。手術時に左葉内側域に肝内転移を認めたため、楔状切除術も追加した。病理組織は、hepatoblastoma, poorly differentiated typeであった。その後、AP療法(ADR 30mg/m²×2 days, CDDP 20mg/m²×5 days)を4クール、TP療法(THP 30mg/m²×2 days, CDDP 20mg/m²×5 days)を2クール施行した。化学療法終了後、画像上再発は認めず、AFPも測定感度以下となったため退院となった。

退院後4カ月目にAFPが再上昇し、CTにて両肺野に転移巣を認めた。両肺転移巣切除術と自家骨髄採取を行い、TECb療法(THP 25mg/m²×2 days, VP-16 100mg/m²×5 days, CBDCA 120mg/m²×5 days)1クール、FCEP療法(5-FU 400mg/m²×1 days, CPM 1,200mg/m²×1 days, VP-16 100mg/m²×5 days, CDDP 20mg/m²×5 days)2クール、EI療法(VP-16 100mg/m²×3 days, IFO 2,500mg/m²×3 days)1クールを追加した。THP 25mg/m², IFO 2,500mg/m², CDDP 30mg/m², 5-FU 600mg/m²を用いた超大量化学療法と自家骨髄移植を行い、AFPは、測定感度以下にならなかったものの、画像上転移巣は認められなかったため、外来で経過観察とな

った。

退院後3カ月より再びAFPが上昇したが、その3カ月後にCTで両肺に5mm大の転移巣を認めた(Fig. 2)。経過観察していたが、新たな転移巣は出現せず、AFPも70ng/ml程度で推移したため、他に転移は無いものと考え、治療開始2年8カ月(退院後10カ月)時に、腋窩正中切開第6肋間開胸にて両側転移巣切除を施行し、AFPは測定感度以下となった。

その後も外来で経過観察していたところ、治療開始5年2カ月(両肺部分切除後2年6カ月)の時点で、再びAFPが徐々に上昇し、3カ月後のCTにて左肺に1cm弱の転移巣を認めたため、胸腔鏡による摘出術を施行した。転移巣は、左肺舌区の肺表面に近く、比較的容易に発見でき、エンドカッターにて切除した。術後再びAFPは測定感度以下となり、術後6カ月現在再発の徴候は認めていない。

症例2：10歳7カ月、男児(Fig. 3)。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：腹部膨満、嘔吐、発熱を主訴とし、近医総合病院を受診した。腹部CTで肝両葉に腫瘤陰影、胸部レントゲン写真で両肺に多発性の転移巣を認め(Fig. 4)、AFP 1,223,990ng/mlと極めて高値で、肝芽腫と診断され、当院小児科に紹介入院となった。

入院後、開腹肝生検を施行した。病理組織は、

Fig. 2 Lung metastases of cases 1 and 3 arrows: lung metastases

Fig. 3 Clinical course of case 2

hepatoblastoma, well differentiated typeであった。AP療法3クール終了後、腫瘍は肝右葉に局限し(Fig. 4), 胸部X線上肺転移は消失した。また、この時点で肝右葉切除術を施行した。AP療法2ク

ール追加し、AFP測定感度以下となった時点で自家骨髄採取を行い、TECb療法1クール施行し、THP 30mg/m², VP-16 200mg/m², CBDCA 400 mg/m², 5-FU 600mg/m²にて超大量化学療法お

Fig. 4 Chest X-ray, MRI, and CT of case 2

よび自家骨髄移植を施行した。自家骨髄移植後、肝障害と並行してAFPの軽度上昇を認めたが、その後測定感度以下となった。治療終了後5年現在、AFPは測定感度以下であり、画像上再発の徴候は認めない。

症例3：1歳2カ月，男児（Fig. 5）。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：嘔吐，下痢，咳嗽を主訴に，近医受診し加療されるが改善なかった。検査のため他医入院したが，意識消失をきたし，腹部CTで肝内に腫瘍を認め，肝腫瘍内出血のためのショック状態と診断され，当科に緊急入院となった。CT上肝右葉に腫瘤を認め，左葉にも結節状の腫瘍を認めた。また，CT上両肺に転移巣を認めた（Fig. 2）。AFPは，641,180ng/mlと高値であった。

肝芽腫と診断し，TAEを行い出血をコントロールした後，AP療法を3クール，ECb療法（VP-16

180mg/m²×3 days，CBDCA 180mg/m²×3 days）1クールを施行し，肝両葉部分切除術を施行した。病理組織は，hepatoblastoma, well differentiated typeであった。その後，TEP療法（THP 20mg/m²×3 days，VP-16 100mg/m²×5 days，CDDP 20mg/m²×5 days）を2クール追加したものの，肺転移は消失しないため，腋窩正中切開にて第6肋間開胸で両肺転移巣切除および自家骨髄採取を行った。TP療法1クール後，AFPは測定感度以下とはならず，20.8ng/mlであったが，L-PAM 90mg/m²，VP-16 200mg/m²，5-FU 600mg/m²による超大量化学療法と自家骨髄移植を施行した。その後もAFPは測定感度以下にはなかった。1カ月後より，AFPが徐々に増加し始め，CTにて右下肺に転移巣を認めたため，再び肺部分切除術を施行し，再度THP 25mg/m²，CDDP 30mg/m²，5-FU 600mg/m²を用いた超大量化学

療法を行い、自家骨髄移植を施行した。その後、AFPは測定感度以下となり、治療終了後5年現在、AFPは測定感度以下で、画像上再発は認めない。

症例4：1歳9カ月、男児（Fig. 6）。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：上腹部の膨隆を主訴に近医を受診し、腹部腫瘤を認め、当科紹介された。肝左葉に腫瘤を認め、AFP 204,800ng/mlと高値で、肝芽腫と

診断し、拡大肝左葉切除術を施行した。病理組織は、hepatoblastoma, well differentiated typeであった。術後40日頃より、AFPの減少が増加へと転じ、VCR, EDXによる化学療法を施行した。術後2カ月の胸部X線で、右肺門部に転移を認めた。その後、VCR, ADRによる化学療法を追加し、化学療法開始後約2カ月の時点で、CT上転移は消失し、AFPも測定感度以下となった。以後16年間AFPは測定感度以下で、画像上再発を認めない。

Fig. 5 Clinical course of case 3

Fig. 6 Clinical course of case 4

Table 1 Cases of hepatoblastoma with lung metastases

Case	Age at diagnosis	Sex	Pathology*	Staging	Lung metastases at admission	Status / Tumor-free survival period
1	3Y5M	M	poorly	IIla	(-)	Alive / 6M
2	10Y7M	M	well	IV	multiple	Alive / 5Y
3	1Y2M	M	well	IV	solitary in both lobe	Alive / 5Y
4	1Y9M	M	well	IIla	(-)	Alive / 16Y

* poorly : poorly differentiated type well : well differentiated type

症例のまとめ

症例はTable 1のごとく、全例男児で、組織型は症例1のみpoorly differentiated typeで、他はwell differentiated typeであった。初診時肺転移は2例に認め、1例は化学療法で肺転移は消失した。1例は化学療法を行うが消失せず、外科的摘出術を行ったが、その後再発し、再手術を行い、2度目の骨髄移植を行って生存中の症例である。治療中肺転移を示した症例は2例で、比較的古い症例で、化学療法で転移は消失し、1例は外科的摘出術を行った。術後6カ月から16年で、全例再発の徴候なく生存中である。

考 察

初診時肺転移を認めない症例で、治療中に肺転移が出現する場合は、これは、化学療法が不十分であったり、十分であっても薬剤耐性の腫瘍細胞が肺転移を形成したものと考えられる。Feusnerら⁹⁾は、局所再発の認められない肝芽腫肺転移例は、肺転移は診断時には存在していたもので、積極的な転移巣の外科的治療が予後を期待できる主な治療法であると述べている。

初診時より肺転移を認める症例は、転移巣として診断できない微小転移が存在するため術前化学療法の適応である。症例1は、超大量化学療法後、自家骨髄移植を行った後に再び肺転移を認めたが、結果的には初診時の微小転移の再燃の可能性が高く、外科的切除術を3回行い、現在再発を認めていない。症例3は、肺転移巣切除後AFPは正

常化しなかったが、画像上再発を認めないため、超大量化学療法後、自家骨髄移植を行った。超大量化学療法を行ったにも関わらず、肺転移再発を認め、再び外科的切除術を行い、再度超大量化学療法および自家骨髄移植を行った。以上から、微小転移が残存する可能性がある場合、特にAFPが重要な腫瘍マーカーである肝芽腫では、このAFPが測定感度以下とならない場合は、超大量化学療法後に自家骨髄移植を行うのみでは、根治に至らない可能性が危惧される。特に、超大量化学療法後の再発では、使用薬剤に限界があり、たとえ化学療法が無効でも、積極的な外科的治療が有力な手段となりうることを念頭においておく必要がある。

微小肺転移の存在を有効に診断する手段が求められる一方、肺転移の高リスク群が明かになれば、肺への放射線療法などを組み合わせることで、根治性を高めることが可能となる¹⁰⁾。岩渕ら¹¹⁾は、1) 1歳以上の症例、2) 腫瘍重量が500g以上の症例、3) 腫瘍被膜の血管内に腫瘍塞栓を認める症例を肺転移危険群として、術後化学療法を行うことが重要であると述べている。症例4は、1) 1歳9カ月、2) 腫瘍重量510g、3) は認めないものの、岩渕らの報告に合致した症例であるが、16年前の症例であり、化学療法を行わず様子観察を行い、後に肺転移を認めた。

しかし、化学療法や放射線療法には限界があり、呈示した症例のごとく積極的に外科的治療にて治癒に至らしめた症例も少なくなく、肺転移に対する外科的切除も有効な一手段とすべきである。

症例1、3のように、肺転移がそれぞれ1個であれば問題はないが、複数転移の場合、転移巣がいくつまで手術適応とするかという問題も生じる。これは、全部切除可能なら数に関係なく手術適応と考え、片肺で9個切除したとの報告もある¹²⁾。両側肺転移の場合、両側肺を同時に摘出するか、別々に摘出するか問題となるが、肺部分切除であり、両側肺転移症例は2例とも同時に摘出した。術後管理などで、特に難渋するようなことはなかった。また、手術が複数回に及ぶこともあり、肺葉切除は侵襲が大きく、肺部分切除で十分と考える。小児では、腋窩正中切開にて第5ないし6

肋間開胸で、十分肺部分切除可能である。また、繰り返す開胸にて胸郭の変形や胸郭運動の障害で拘束性肺機能障害の報告もあり¹²⁾、できるだけ侵襲の少ない手術、胸腔鏡手術が望ましいと考える。症例1, 3とも、胸郭の変形は認めていない。

小児悪性腫瘍では、2年経過すれば治癒したものとするが、自験例のように、術後2年以上経過して肺転移再発を認めており、十分な観察が必要であると考えられた。再発の早期発見のためには定期的なAFPの検査が重要である。悪性腫瘍の経過観察では、CTを3カ月毎に撮るべきとの報告があり¹³⁾、症例1ではAFP再上昇後3カ月後にCT画像上再発を認めた。

結 語

肝芽腫の治療方針として、初診時、肺転移巣が認められない場合は、一期的に腫瘍切除可能ならば切除し、化学療法を行う。一期的な腫瘍切除不能の場合は、化学療法を行い、delayed primary operationを行う。初診時に肺転移巣が存在する場合は、全例が術前化学療法の適応である。術前化学療法が奏功し、肺転移巣が消失した症例では、原発巣の切除後、化学療法を追加し、AFPの正常化を待って超大量化学療法を行う。術前化学療法後も肺転移巣が残存する場合は、原発巣・肺転移巣切除後、化学療法を追加し、超大量化学療法を試みるべきである。

化学療法終了後または化学療法中に肺転移を認めた場合は、可及的に肺転移巣を切除し、化学療法を追加し、超大量化学療法も適応となる。

肝芽腫肺転移4例中3例が化学療法が有効とされるwell differentiated typeであったため、外科的治療を組み合わせると良好な結果を得ている。しかし、組織型によっては化学療法に抵抗性の症例も存在し、これらの症例に対する外科切除の有効性に問題が残ると考えられる。

症例1のように、肺部分切除を複数回必要とする場合もあるので、胸腔鏡下切除術も念頭にいれるべき手技と考える。ただし、胸腔鏡の場合、肺

転移巣を明確にできない事も考えられ、VATS (Video-assisted thoracoscopic surgery) も考慮すべき方法と考えられた。

また、2年間再発がないとはいえ、その後の再発の可能性もあり、十分な経過観察が必要であると考えられた。

なお、本論文の要旨は外科系連合学会第25回学術集会(東京)にて発表した。

参考文献

- 1) 須貝道博, 清藤 大, 鈴木伸作他: 小児悪性固形腫瘍肺転移例の検討. 小児がん36: 179-183, 1999
- 2) 大沼直躬, 田辺政裕, 吉田英生他: 肝芽腫の集学的治療の検討. 小児がん35: 521-524, 1998
- 3) 萩野教幸, 岡部郁夫, 岩田光正他: 肺転移を伴った進行肝芽腫の1治験例. 小児外科23: 1039-1044, 1991
- 4) 加藤哲夫, 吉野裕顕, 蛇口達造他: 肺転移を伴った肝芽腫の治療方針. 小児外科27: 71-79, 1995
- 5) 川上 清, 高松英夫, 四位昭人他: 肝芽腫肺転移巣に有効な治療法. 小児外科27: 80-85, 1995
- 6) 松下 卓, 矢島周平, 大平陸郎: 自家骨髄移植を行った肝芽腫の治療. 小児外科27: 86-93, 1995
- 7) 山口秀人, 石井榮一, 宮崎澄雄: 肝芽腫と幹細胞移植併用療法. 小児外科27: 1223-1227, 1995
- 8) 西村真一郎, 藤田直人, 佐藤 貢他: 肝芽腫肺転移巣の治療. 小児外科29: 1437-1443, 1997
- 9) Feusner JH, Krailo MD, Haas JE, et al: Treatment of pulmonary metastases of initial stage I hepatoblastoma in childhood. Cancer 71: 859-864, 1993
- 10) 大沼直躬, 田辺政裕, 吉田英生他: 転移性肺腫瘍の放射線療法. 小児外科29: 1466-1470, 1997
- 11) 岩渕 真, 広田雅行, 八木 実他: 肝芽腫の肺転移因子について. 小児外科23: 450-456, 1991
- 12) 石田治雄, 林 勉, 鎌形正一郎他: 転移性肺腫瘍の外科療法. 小児外科29: 1449-1455, 1997
- 13) La Quaglia MP: The surgical management of metastases in pediatric cancer. Semin Pediatr Surg 2: 75-82, 1993