症 例

初回治療終了後再発をくり返し治療に難渋した

Wilms 腫瘍の経験

名古屋第二赤十字病院小児外科

古 川 博 通

名古屋大学分院外科

石 黒 士 雄 村 橋 修

名古屋第二赤十字病院病理

額 額 博

Wilms 腫瘍は最も治癒率の高い腫瘍の一つとなったが、なかには治療に難渋する症例もある。われわれは、初診時年齢 7 歳、女兒の Wilms 腫瘍で治療成功例と考えていたにもかかわらず、2 回 3 回と再発をくり返し全経過 6 年 8 カ月で死亡した症例を経験した。

初発腫瘍は左腎の下極から発生した Wilms 腫瘍、組織型は diffuse nephroblastic subtype であった。2 回目の腫瘍は前回の腫瘍の局所再発で、同様の組織型であった。3 回目の腫瘍はその細胞の帰属性がはっきりせず悪性未熟間葉系腫瘍と診断されたが、これら 3 つの腫瘍組織像には一連の流れが認められ、3 回目の腫瘍も first tumor の間葉系成分の unfavorable な部分が転移したものと推定された。Wilms 腫瘍の治療の省力化が提唱されているが、十分な治療を行うためには的確な病理組織診断が必要であり、また治療終了後の follow up も重要である。

索引用語：Wilms 腫瘍，再発，悪性間葉系腫瘍

緒 言

Wilms 腫瘍は 1960 年代後半に actinomycin D を術後反復投与する方法が導入されて¹⁾、生存率が飛躍的に向上し、最も治癒の可能性の高い腫瘍の一つとなった²⁾³⁾。しかし中には依然として予後の悪い症例も存在する。治療成績の改善とともに予後因子の内容、比重のおかれ方も変化して、現在もっとも重要視されているのは病理組織学的所見であり、如何に効率的な治療になり得るかという観点からも検討されている^{3)~5)}。

最近われわれは 7 歳女兒の Wilms 腫瘍で、初回治療成功例と考えていたにもかかわらず 2 回 3 回と再発をくり返し、全経過 6 年 8 カ月で死亡した症例を経験した。若干の文献的考察を行い報告する。

症 例

症例：初診時年齢 7 歳 6 カ月、女兒。

主訴：左上腹部腫瘍。

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：本人が左上腹部の膨隆に気付いたが放置。1 カ月くらいの間に腫瘍が増大して近医に精査をすすめられた。

現症：左季肋下に手拳大の可動性の無い表面やや凹凸のある solid mass を触知した。Mass は正中を越えず、表在性リンパ節の腫大や体表奇形は認めなかった。

検査所見：一般血液検査、生化学検査、胸部 X 線写真に異常なく、血尿もなかった。また尿中 VMA(-)，HVA(-)，A-FP 正常値であった。

画像診断：腹部エコーでは左腎の中下極に発生した充実性の腫瘍が描出され、上極に正常な腎像、内方に拡張した腎杯が認められた。経静脈的腎盂造影で左腎盂の変形および偏位があり、腹部大動脈造影では左腎動脈と左下副腎動脈が上方へ圧排されて、わずかながら tumor stain も認められ左腎から発生した巨大な腫瘍と推測された。

手術所見：腫瘍は被膜をもち、腹腔内の他臓器への

図1 治療経過

1987年4月 残存腫瘍摘除。
化学療法、放射線療法を施行。
1989年6月 血尿・排尿困難が出現。
7月 CTで膀胱後面に腫瘍が認められた。

図2 再発腫瘍に対する治療

図3 下腹部腫瘍の摘出標本

浸潤はなかった。腫瘍の drainage vein が努張して尿管に沿って走行し、尿管は2本存在した。腎門部以外のリンパ節は触れず、転移を疑わせるリンパ節腫大はなかったが、腎静脈に腫瘍塊が嵌入していた。副腎との境界は明瞭で温存可能であった。摘除標本は $9.5 \times 11 \times 8.5$ cm, 480g, C₁ W₁ U₀ N₁ M₀ Stage II の Wilms 腫瘍であった。

病理組織学的所見：腫瘍細胞は紡錘形、濃染核で胞体の乏しいものが密に配列し、細胞配列の疎な間質様部分が不完全な分葉状構造を示す diffuse nephroblastic subtype であった。一部で rosette 様構造、横紋、平滑筋への分化が認められた。

術後経過：術後6日目より VAC 療法を開始して2年4カ月間に13クール施行し、再発徴候の無いことを確認して治療を終了した（図1）。しかし7カ月後のCTで腫瘍床に再発像が明らかとなった。

再発腫瘍に対する治療：腹部血管造影で上部は脾動脈の枝から、下部は腰椎動脈から feeding artery が認められた。直ちに VAC 療法を再開して6カ月間に5クール施行、腫瘍の縮小が得られたので再発腫瘍を適除した。組織診断は diffuse nephroblastic subtype であった。上皮様、間質様両成分の境界が明瞭でなく、腎芽細胞がびまん性に増殖する像は前回の組織像と基本的には変わっていなかったが、より分化した間葉系成分への傾向が明らかであった。術後は腫瘍床に40Gy照射、VACにCDDP、ADRを加えた化学療法を2年2カ月間続けた（図2）。その頃突然排尿困難が出現し血尿となった。膀胱鏡で外部からの圧迫像、浸潤様の所見が見られ、CTでは膀胱子宮窩より発生したと思われる腫瘍が膀胱を圧迫して内面まで侵入し、子宮頸

部に沿って下方へ進展している像であった。膀胱、子宮、膣全摘術を施行し、回腸導管を造設した（図3）。病理組織学的所見は未熟未分化な紡錘形小型細胞がびまん性充実性増殖を示し、部分的に横紋筋肉腫様の分化をみるが、細胞的組織構成的に分化方向が把握し難く、malignant immature mesenchymal tumor というより他なかった。術後は貧血が著明なため化学療法の続行が困難となり、下腹部に40Gyの照射を行ったが2カ月後に両肺転移をきたして全経過6年8カ月で死亡した（図4）。

考 察

Wilms 腫瘍は1960年代と1980年代以後とを比較すると5年生存率が30.0%から85.6%へと飛躍的に改善されたが^{1)~5)}、なかには治療に抵抗して予後の悪い症例が存在する。本腫瘍の予後因子はNWTS-III^{5)~7)}で詳細に検討され、腫瘍の大きさ、tumor spillageなどは従来考えられていた程重要な因子ではなくなり、リンパ節転移の有無が予後に与える影響が大きいと報告された。また Beckwithら⁸⁾が unfavorable histology の予後が不良であることを報告して以来病理組織学的所見と予後との関係が重要視されている。

われわれの症例では年長児であること、静脈血栓があったことなどを考慮して stage II に対しては過剰とも思える術後の化学療法を施行したが、それにもかかわらず初発腫瘍摘除後3年1カ月を経過して再発した。この再発腫瘍を摘除してからさらに化学療法、放射線療法を施行し、その途中の2年2カ月後に新たな腫瘍が下腹部に発生した。初発腫瘍と再発した2回目の腫瘍の組織像は、腎芽細胞がびまん性に増殖する像を示し間葉系成分への分化傾向が明らかで nephrob-

1989年9月 膀胱・子宮・膣全摘出術，リンパ節廓清術，
回腸導管造設術を施行。

11月 胸部X線写真で両肺野に転移像

1990年3月 死亡。

図4 下腹部腫瘍に対する治療

図5 初発腫瘍の病理組織像

図7 下腹部腫瘍の病理組織像

図6 再発腫瘍の病理組織像

lastic type, diffuse sub-type であった (図5, 6)。また再発腫瘍には rhabdomyoblast 型の細胞集簇が出現していることが注目された。しかし，3 回目の下腹部

腫瘍の組織所見では，最初 Wilms 腫瘍の未熟間葉系成分の優勢型と考えたが組織構成的に分化方向が把握し難く，明らかな nephroblastoma と指摘し得る分化像を捉えることができなくて悪性未熟間葉系腫瘍と診断された (図7)。

そこでわれわれは3回目の腫瘍が second malignant neoplasm (SMN) の可能性もあることを疑い検討を試みた。Wilms 腫瘍を初発腫瘍とした SMN はすでに多数の報告が出ているが，そのほとんどは leukemia か malignant lymphoma であり，固形腫瘍の報告は極めて少ない^{9)~12)}。SMN の定義は必ずしも明確ではないが，一般的には初発腫瘍から一年以上を経過して離れた部位に二次腫瘍が発生し，一方の腫瘍が他の腫瘍の転移でないことが証明された場合，SMN として取り扱われている¹³⁾。自験例では摘除した3つの腫

図8 大きな異形核,多極性の細胞分裂像を示す部分。

図9 円形の核と明瞭な核小体をもつ細胞からなり、特定のパターンを示さずに増殖。

瘍の組織所見に一連の流れが認められ、3回目の下腹部腫瘍も first primary tumor の再発したものであり、間葉系成分の unfavorable histology の部分が転移したものと考えられた。同一の系統あるいは異なった系統の異種臓器に二つの腫瘍が発生した場合、それぞれが独立した腫瘍であるか、あるいは一方が他方の転移であるかという決定は病理診断によるところが大きい。Wilms 腫瘍は congenital な要素を持つ腫瘍であり、その組織像は構成単位組織ではみられない間葉系分化組織に類似する成分がみられ、同一の腫瘍でも部位により多様な形態を示す¹⁴⁾。また悪性腫瘍では同一の腫瘍であっても部位により異なった組織像を示すことが稀ではなく、また部位的に異形成を示す場合もあり、転移先の組織像が初発腫瘍の組織像と異なることはしばしば経験する。

NWTS-III では従来の治療法を縮小する方向で検討が進められた¹⁵⁾¹⁶⁾。その protocol の実施には正確な病型分類と病理組織学的検索に基づいた予後因子の判

定が必要であることはいうまでもない。われわれの症例の組織標本を詳細に検討すると、初回腫瘍や2回目の腫瘍の一部に rhabdomyoblast 型の細胞が出現しており、3回目の下腹部腫瘍には円形の核と明瞭な核小体を持った円形ないし卵円形の細胞からなり特定のパターンを示さずに増殖する rhabdoid tumor の部分や大きな異形核、多極性の細胞分裂像を示す部分が見出された(図8, 9)。病理組織学的検討の重要性が痛感された。

不必要に過剰な治療はさなければならないが、予後因子の検討で, unfavorable histology が予測されれば十分な治療が必要である。治療の省力化を考慮するあまり標本の一部にでも anaplasia や clear cell pattern など unfavorable な組織型の存在を見逃すようなことがあれば不完全な治療になる恐れがある。また年齢、腫瘍重量, spillage などは重要な予後因子として取り扱われなくなったが、これらをおろそかにしてよいということではないと思う。自験例のように治療終了後に再発する症例もあり、化学療法終了後の follow up も重要である。

結 語

初回治療成功例と考えていたにもかかわらず、再発をくり返して死亡した7歳女児の Wilms 腫瘍について、治療上の問題点を中心に検討した。Wilms 腫瘍の治療にあたって晩期障害を防止するために治療の省略化が提唱されているが、そのためには十分な病理組織学的検索が必要であり、治療終了後の follow up の重要性も忘れてはならない。

文 献

- 1) Farber S: Chemotherapy in the treatment of leukemia and Wilms' tumor. JAMA 198; 826-836, 1968
- 2) D'Angio GJ, Beckwith JB, Breslow NE, et al: Wilms' tumor: An up date. Cancer 45: 1791-1798, 1980
- 3) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児の外科的悪性腫瘍の予後追跡調査結果の報告。日小児外会誌 22: 1268-1277, 1986
- 4) Leape LL, Breslow NE, Bishop HC: The surgical treatment of Wilms' tumor: Results of the National Wilms' Tumor Study. Ann Surg 187: 351-356, 1987
- 5) D'Angio GJ, Evans A, Breslow NE, et al: The treatment of Wilms' tumor: Result of the sec-

- ond National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 47: 2302—2311, 1981
- 6) Breslow NE, Palmer NF, Hill LR, et al: Wilms' tumor: Prognostic factors without metastases at diagnosis—result of the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 41: 1577—1589, 1978
 - 7) Beckwith JB: Recent result from the National Wilms' Tumor Study. *日小児外会誌* 20: 1121—1125, 1984
 - 8) Beckwith JB, Palmer NF: Histopathology and prognosis of Wilms' tumor. *Cancer* 41: 1937—1948, 1978
 - 9) Mike V, Meadows AT, D'Angio GJ: Incidence of second malignant neoplasms in children: Results of an international study. *Lancet* 2: 1326—1331, 1982
 - 10) de Vathaire F, Schweisguth O, Rodary C, et al: Long-term risk of second malignant neoplasm after a cancer in childhood. *Br J Cancer* 59: 448—452, 1989
 - 11) Crooks GM, Baron-Hay GS, Byrne GC, et al: Late effects of childhood malignancies seen in western Australia. *Amer J Pediat Hemato/Oncol* 13: 442—449, 1991
 - 12) Blatt J, Olshan A, Gula MT, et al: Second malignancies in very-long-term survivors of childhood cancer. *Amer J Med* 93: 57—60, 1992
 - 13) 渡辺 昌: 重複癌とは, 病理の立場から. *最新医* 40: 1574—1579, 1985
 - 14) 日本病理学会, 小児腫瘍組織分類委員会: 小児腫瘍組織分類図譜(新訂版). 金原出版, 東京, 1988, p6—18
 - 15) Sutow WW, Frenbach DJ, Vietti TJ: *Clinical Pediatric Oncology, Wilms' Tumor*. 3rd Ed. Mosby, ST. Louis, 1984, p588—621
 - 16) D'Angio GJ, Breslow NE, Beckwith JB, et al: The treatment of Wilms' tumor: Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 64: 349—360, 1989

A CASE OF WILMS' TUMOR WITH DEVELOPMENT OF REPEATED RECURRENCES AND METASTASES

Hiromichi FURUKAWA, Yukio ISHIGURO*, Osamu MURAHASHI* and Hiroshi KOHKETSU**

Department of Pediatric Surgery, Nagoya Daini Red Cross Hospital

*Department of Surgery, Branch Hospital Nagoya University

**Department of Pathology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

With recent remarkable advance in therapeutic methods Wilms' tumor becomes a tumor with a highest cure rate, however, sometimes we have difficulties in making the diagnosis. We experienced a case of Wilms' tumor in a 7-year-old girl whose treatment was first thought successful, but she experienced repeated recurrence (2 times) and died after her war against the disease for 6 years 8 months.

The initial tumor was Wilms' tumor arising in the lower pole of the left kidney and diffuse nephroblastoma subtype histologically. Three years later she was found to have a mass in the left abdomen and it was resected. The histological type of the resected tumor was the same as the initial tumor. Unfortunately, 2 years later she had the 3rd tumor in the lower abdomen while receiving chemotherapy. The 3rd tumor was not clearly diagnosed, whether Wilms' tumor or not. Microscopically it was composed of spindle-shaped tumor cells with high cellularity and sacromatous tissue in some parts. Development of a second malignant neoplasm was suspected. However, when the pathological differentiation of Wilms' tumor was considered, the 3rd tumor should be considered as the metastasis of original Wilms' tumor.

Against recent trend that the treatment of Wilms' tumor should be simplified, we would emphasize that, in order to approach more optimal therapy, we should investigate intensively the histological findings and survivors of Wilms' tumor should be strictly followed up even after adjuvant therapy completed.