

発傾向が強いと報告されている。Calaminus らの報告¹⁸⁾では、再発症例は初発時病期に関わらず、すべて mitotic index が高い症例であったとしている。本症例でも初発時に I 期であったが、腫瘍の大きさは 5 cm を越え、病理所見では核分裂像が多く見られていたことから、初発時に化学療法を追加すべきであったと考えられる。

JGCT の治療においては原発腫瘍の完全切除に重点を置き、必要に応じて化学療法を含めた集学的治療を考慮すべきと考えられるが、症例数も少なく統一されたものはないため、多数例での検討が必要である。

文 献

- 1) Young RH, et al: Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol*, 8: 575-596, 1984
- 2) Vassal G, et al: Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children: a clinical study of 15 cases. *J Clin Oncol*, 6: 990-995, 1988
- 3) Schumer ST, Cannistra SA: Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol*, 21: 1180-1189, 2003
- 4) Schultz KA, et al: Pediatric ovarian tumors: a review of 67 cases. *Pediatr Blood Cancer*, 44: 167-173, 2005
- 5) 川口文夫, 他: 卵巣原発若年性顆粒膜細胞腫の 1 例. *小児がん*, 31: 416-420, 1994
- 6) 内藤真一, 他: 若年性顆粒膜細胞腫の 1 例. *日小外会誌*, 29: 79-81, 1993
- 7) 徳原克治, 他: 腫瘍破裂, 大量腹水貯留を伴った卵巣若年性顆粒膜細胞腫の 1 幼児例. *小児がん*, 43: 18-21, 2006
- 8) 吉岡秀人, 他: 若年性顆粒膜細胞腫の 1 小児例. *小児外科*, 33: 905-907, 2001
- 9) Colombo N, et al: Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol*, 67: 265-268, 1986
- 10) Zambetti M, et al: cis-platinum/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*, 36: 317-320, 1990
- 11) Gershenson DM, et al: Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Obstet Gynecol*, 87: 527-531, 1996
- 12) Hornesley HD, et al: Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 72: 131-137, 1999
- 13) Brown J, et al: The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol*, 97: 489-496, 2005
- 14) Ozols RF: Paclitaxel (Taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol*, 27: 3-7, 2000
- 15) Hines JF, et al: Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 60: 484-488, 1996
- 16) Crew KD, et al: Long natural history of recurrent granulosa cell tumor of the ovary 23 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 96: 235-240, 2005
- 17) Colombo N, et al: Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol*, 25: 2944-2951, 2007
- 18) Calaminus G, et al: Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol*, 65: 447-452, 1997

A case of relapsed juvenile granulosa cell tumor of the ovary with primary stage I

Sachiko TAKIZAWA ¹⁾, Koji KAWAMOTO ¹⁾, Shigenori KUSUKI ¹⁾
Sadao TOKIMASA ¹⁾, Yoshiko HASHII ¹⁾, Hideaki OHTA ¹⁾, Takeshi KUSAFUKA ²⁾
Akihiro YONEDA ²⁾, Masahiro FUKUZAWA ²⁾, Junichi HARA ²⁾, Keiichi OZONO ¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine*

2) *Department of Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine*

3) *Department of Pediatric Hematology-Oncology, Osaka City General Hospital*

We report a 10-year-old girl with relapsed juvenile granulosa cell tumor of the ovary. She was diagnosed as stage Ic at the primary operation and underwent no further treatment. Five months later she relapsed as stage IIIc and was given five courses of combination chemotherapy containing PEB regimen, followed by removal of tumors with affected side of oophorectomy and partial hysterectomy. Two years after postoperative chemotherapy she is doing well free of disease. This case suggests that caution is needed even in the case with primary stage I.

Key words : ovary, juvenile granulosa cell tumor, relapse, PEB

症 例

胃原発 diffuse large B-cell lymphoma の2小児例

太田 秀明¹⁾, 伊集院育子¹⁾, 滝沢 祥子¹⁾, 楠木 重範¹⁾
時政 定雄¹⁾, 橋井 佳子¹⁾, 米田 光宏²⁾, 福澤 正洋²⁾, 大園 恵一¹⁾

要 旨

non-Hodgkin lymphoma (NHL)のうち節外性リンパ腫の原発部位として消化管はその最多を占めるが、小児では腸原発が最も多く、胃原発 NHL の報告例は少ない。今回我々は胃原発 diffuse large B-cell lymphoma の2例を経験した。ともに吐血、腹痛、嘔吐といった消化器症状で発症し、1例では腹部腫瘍も触知されていた。2例とも上部消化管内視鏡検査により潰瘍性病変を認め、胃粘膜生検により組織学的診断確定に至った。B-NHL に対するブロッコ型の化学療法を中心に治療を行い、1年以上の寛解を維持している。診断及び治療効果判定に内視鏡検査及び FDG-PET は有用であった。

Key words: 小児, 胃原発, 非ホジキンリンパ腫, びまん性大細胞型リンパ腫

I はじめに

成人における節外原発 non-Hodgkin lymphoma (NHL) では胃が最も多い原発部位とされているが、小児では消化管でも多くは腸原発であり、胃原発 NHL の報告は少ない。今回我々は、胃原発 diffuse large B-cell lymphoma (DLBL) の2例を経験したので報告する。

II 症 例

症例1: 11歳男児。

主訴: 吐血。

既往歴: 1歳時、6歳時に熱性痲疹。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成17年7月突然の吐血のため近医に救急搬送され、上部消化管内視鏡検査で胃体中上

部大弯側に Borrmann II 型の潰瘍性病変が確認された(図1A)。潰瘍周境より生検を行い、病理組織像で核異型をともなった CD20 (+) CD79a (+) CD3 (-) CD45RO (-) を示すリンパ芽球のびまん性浸潤がみられたため(図2A, B)、加療目的にて当科紹介入院となった。

入院時身体所見: 眼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄染なし。呼吸音、心音に異常なし。腹部は平坦。軟で、圧痛なく、腹部腫瘍は触知せず。表在リンパ節腫大なし。

入院時検査所見: 血算は正常。LDH は正常であったが、sIL-2R 698 IU/ml とやや高値を認めた。入院後の経過: FDG-PET では、胃に一致した左上腹部に強い集積がみられたが、他の部位に転移を疑わせる集積はなかった(図3A)。骨髓、髄液に異常細胞を認めず、胃原発 DLBL, stage III (St. Jude 分類) と診断し、JACLS(小児白血病研究会) NHL-B02p プロトコール(図4)にて治療を開始した。化学療法1コース後に施行した内視鏡検査では潰瘍性病変の癒着化がみられ、化学療法全コ

1) 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻病態総合医学小児科学

2) 同 外科系臨床医学専攻外科学講座小児成育外科

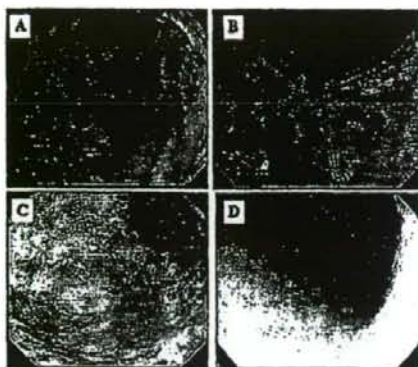


図1 胃の内視鏡所見

- A Case 1 (初発時)
胃体中上部大弯側にあるBorrmann II型潰瘍病変を認める。
- B Case 1 (治療終了時)
胃粘膜は正常化している。
- C Case 2 (初発時)
胃前底部の粘膜面は正常、全周性の狭窄、前壁を中心に3/4周にわたる潰瘍病変。潰瘍底は発赤が強く易出血性、白苔が付着。周囲の形成はみられない。
- D Case 2 (B-02p 2コース終了後)
胃粘膜は正常化している。

一ス終了後に癒痕部位(図1B)の胃粘膜生検を行ったところ、異常細胞の浸潤はみられなかった。同時に施行したFDG-PETでも異常集積はなかった(図3B)。その後潰瘍病変の再燃を一過性に認めたが、生検により異常細胞は確認できず、FDG-PETでも異常所見なく、治療終了後17か月の現在まで寛解を維持している。

症例2: 15歳男児。

主訴: 腹痛、嘔吐、黄疸。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 母が乳がんのため死亡。

現病歴: 平成17年10月中旬より腹痛、嘔気、全身倦怠感が出現し、近医にて眼球結膜の黄染、心窩部の腫瘍を指摘され入院となった。

近医入院時身体所見: 眼球結膜に黄染あり、呼吸音、心音に異常なし。腹部は平坦、軟でグル音が減弱、心窩部に可動性の乏しい手拳大の腫瘍が触

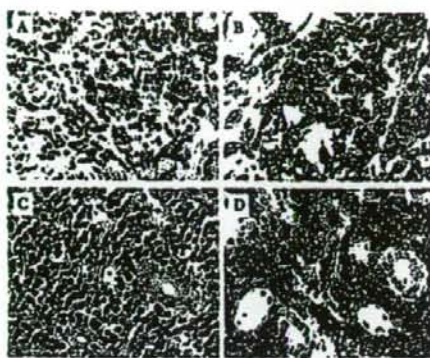


図2 腫瘍病理所見

- A Case 1 (HE染色)
正常胃粘膜構造はみられず、壊死組織、肉芽組織中に異形性の強い大型のリンパ芽球の集積を認める。
- B Case 1 (CD20抗体染色)
芽球はCD20陽性である。
- C Case 2 (HE染色)
萎縮した胃粘膜の間に異形性の強い大型のリンパ芽球が増殖している。
- D Case 2 (CD20抗体染色)
芽球はCD20陽性である。

知され、右下腹部に圧痛あり、表在リンパ節腫大なし。

近医入院時検査所見: 白血球数及び分画、血小板数は正常、赤血球数343万/ μ l、ヘモグロビン値9.9g/dl、ヘマトクリット値29.7%とやや貧血がみられたが、明らかな下血、吐血などの消化管出血は認めなかった。AST 74 IU/l、ALT 170 IU/l、総ビリルビン値6.8mg/dl、直接ビリルビン値4.2mg/dlとトランスアミナーゼの上昇及び直接ビリルビン優位の黄疸を認めた。この黄疸は、腫瘍の肝門部圧排による胆汁排泄障害のためと考えられた。LDHは正常であったが、sIL-2R 1,618 IU/mlと高値を認めた。

近医入院後の経過: 同日行われた上腹部CTにて肝門部を圧排する7cm大の腫瘍が認められ、上部消化管内視鏡検査では胃前底部の全周性の狭窄及び前壁を中心に4分の3周にわたる潰瘍性病変が確認された(図1C)。潰瘍底は発赤が強く易出血

性で、周境の形成はみられなかった。同部位より採取された胃粘膜病理組織像では、萎縮した胃底腺の間に CD20 (+) CD79a (+) CD3 (-) CD43 (-) を示す核異型をともなった大型リンパ芽球のびま

ん性浸潤が認められた (図 2C, D)。骨髄検査、髄液検査には異常を認めなかった。また FDG-PET では上腹部にのみ強い集積がみられた (図 3C)。以上より胃原発 DLBL, stage III と診断され、化学療法が開始された。CHOP 療法 1 コール施行後より腫瘍は縮小傾向となり黄疸も軽快、その後 rituximab 併用 CHOP 療法を施行され経過は良好であった。

当科入院後の経過：家族の希望により同年 12 月に当科に転院となり、JACLS NHL-B02p プロトコル (図 4) に準じて治療を再開した。化学療法 2 コース終了後の上腹部 CT では腫瘍は消失、上部消化管内視鏡検査でも潰瘍性病変は消失していた (図 1D)。4 コース終了後に施行した FDG-PET でも上部腹部を含め全身に異常集積はみられず (図 3D)、平成 18 年 5 月に治療を終了した。現在治療終了後 14 か月寛解を維持している。

III 考 察

non-Hodgkin lymphoma (NHL) のうちリンパ組織以外に発生する節外性リンパ腫は 25-40% とされており¹⁾、成人領域ではその多くは胃原発であるが、小児では腸原発が多く胃原発リンパ腫はまれである。Temnim らの報告²⁾では成人節外性リンパ腫の約 20% が胃原発で最多であるのに対し、小児では腸管原発が約 50% で最も多く、胃原発例は認められていない。本邦の成人消化管原発 NHL の集計³⁾では、胃原発 NHL は消化管原発 NHL の 75% (455 例中 342 例) を占め、その内訳では low-grade B-cell lymphoma が 56%、DLBL が 38%、T-cell lymphoma が 6% などとなっている。一方、Nakagawa らによる本邦小児

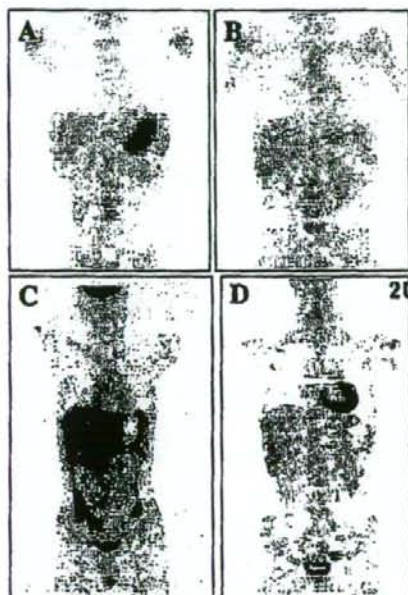


図 3 FDG-PET 所見

- A Case 1 (初発時)
胃に一致して取り込みあり。
- B Case 1 (治療終了時)
取り込みは消失している。
- C Case 2 (初発時)
胃に一致して不正形な取り込みを認める。
- D Case 2 (B-02p 4 コース終了後)
取り込みは消失している。

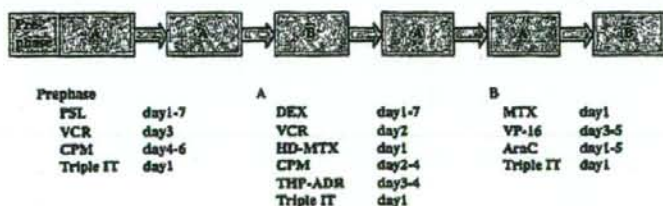


図 4 JACLS NHL-B02p プロトコル (概略)

症例の集計⁴⁾をみると NHL のうち約 60% が節外性でそのうち約 20% が消化管原発とされているが、消化管の詳しい内訳は不明であった。また、小児全体の NHL の組織分類では lymphoblastic lymphoma (30-40%) 及び Burkitt's lymphoma (35-50%) が多く⁵⁾、成人に比べ DLBL は比較的少ない。小児の胃原発 DLBL の報告は散見される程度でまとまったものはなく⁶⁾、本腫瘍は小児ではまれな腫瘍とされる。

近年、low-grade MALT リンパ腫の成分が DLBL に混在する病型も成人では報告されており⁷⁾、MALT リンパ腫の発症に H. pylori 感染の関与が示唆されている。今回報告した 2 症例とも組織に MALT リンパ腫の成分は混在しておらず、pylori 菌の検査はなされていないが、pylori 菌の関与は否定的と考えられる。

今回、治療としては B リンパ腫に対してよく使われる短期間ブロック型の治療である JACLS B-02p を使用した。治療への反応は速やかで、観察期間が短いとは言え、両症例とも 1 年以上完全寛解を維持しており有効であったと考えられる。最近になって、rituximab の出現により成人領域での DLBL の寛解率は上昇しており⁸⁾、成人領域での rituximab の有用性は確立されている。小児領域では rituximab を標準治療薬として使用しているプロトコールは見当たらず、今後の検討課題である。

病期を含めた診断及び治療効果判定には、内視鏡検査と FDG-PET が有用であった。内視鏡検査は侵襲性がやや高いものの、年長児では比較的簡単に施行可能で、直接病変部を観察でき、必要に応じて生検が可能である点で有用性は高い。実際、今回の 2 症例とも、治療開始後に粘膜病変の正常化を確認でき、生検によって寛解の確認も可能であった。一方、FDG-PET の NHL における有用性は早くから知られていたが、胃も含めた消化管原発 NHL⁹⁾ や DLBL¹⁰⁾ において診断及び治療効果判定に有用であると報告されている。本 2 症例においても、病期診断、治療効果判定、さらに、治療終了後のフォローに有用であった。

胃原発 DLBL は化学療法のみで治癒が十分期

待できる疾患であり、不用意な胃切除は避けるべきである。FDG-PET は胃癌では有用性が低いとされているが¹¹⁾、本疾患では上述のとおり陽性率が高く、胃内視鏡と生検に組み合わせることで診断は容易である。特に小児の場合、胃切除によってもたらされる栄養障害、ダンピング症候群などの QOL の低下を避けることは重要である¹²⁾。

文 献

- 1) Krol AD, et al: Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol*, 14: 131-139, 2003
- 2) Temmim L, et al: Clinicopathological features of extranodal lymphomas: Kuwait experience. *Oncology*, 67: 382-389, 2004
- 3) Nakamura S, et al: Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer*, 97: 2462-2473, 2003
- 4) Nakagawa A, et al: Pathology review for paediatric non-Hodgkin's lymphoma patients in Japan: a report from the Japan association of childhood leukaemia study (JACLS). *Eur J Cancer*, 40: 725-733, 2004
- 5) Perkins SL: Work-up and diagnosis of pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Pediatr Dev Pathol*, 3: 374-390, 2000
- 6) Choe BK, et al: A case of primary gastric lymphoma in a child. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28: 296-299, 2006
- 7) Ferreri AJ, Montalban C: Primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Crit Rev Oncol Hematol*, 63: 65-71, 2007
- 8) Sehn LH, et al: Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*, 23: 5027-5033, 2005
- 9) Pfreundschuh M, et al: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*, 7: 379-391, 2006

- 10) Kumar R, et al: 18F-FDG PET for evaluation of the treatment response in patients with gastrointestinal tract lymphomas. *J Nucl Med*. 45: 1796-1803, 2004
- 11) Dupuis J, et al: Respective prognostic values of germinal center phenotype and early (18) fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 92: 778-783, 2007
- 12) Kostakoglu L, et al: FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer*. 107: 2678-2687, 2006
- 13) Esteves FP, et al: Gastrointestinal tract malignancies and positron emission tomography: an overview. *Semin Nucl Med*. 36: 169-181, 2006

Two children with primary gastric diffuse large B-cell lymphoma

Hideaki OHTA¹⁾, Ikuko IJUIN¹⁾, Sachiko TAKIZAWA¹⁾
 Shigenori KUSUKI¹⁾, Sadao TOKIMASA¹⁾, Yoshiko HASHII¹⁾
 Akihiro YONEDA²⁾, Masahiro FUKUZAWA²⁾, Keiichi OZONO¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine*

2) *Department of Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine*

We here report two children with primary gastric non-Hodgkin lymphoma (NHL). Both patients presented with gastric symptoms such as hematoemesis and epigastralgia. An endoscopic examination revealed ulcerated area on the stomach and a biopsy led a diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma in both patients. Following a combination chemotherapy oriented for B-NHL, they remain in complete remission. Studies using endoscopy and FDG-PET were useful for diagnosis and evaluation of therapeutic effect.

Key words : children, gastric, non-Hodgkin lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma

症 例

再発 Wilms 腫瘍 2 例に対する大量化学療法

楠木 重範¹⁾, 滝沢 祥子¹⁾, 時政 定雄¹⁾, 橋井 佳子¹⁾, 太田 秀明¹⁾
米田 光宏²⁾, 福澤 正洋³⁾, 草深 竹志³⁾, 原 純一⁴⁾, 大園 恵一¹⁾

要 旨

再発 Wilms 腫瘍の 2 症例に対して thio-TEPA, L-PAM による大量化学療法を施行した。症例 1 は初回治療終了後 2 か月後に肺・縦隔リンパ節転移で再発した症例。症例 2 は治療中に局所及び肺転移再発をきたした症例であった。症例 1 では残存するリンパ節に放射線療法を追加し再発後 4 年 1 か月の現在も無病生存中であり、症例 2 では大量化学療法により転移巣の著明な縮小を認め、大量化学療法の有効性が示唆された。

Key words: ウィルムス腫瘍, 再発, 大量化学療法

I はじめに

Wilms 腫瘍の治療成績は、米国治療研究グループ (NTWS) が中心となり、actinomycin-D, vincristine, doxorubicin などの化学療法を放射線治療・手術と併用することにより改善してきた。しかし、favorable histology (FH) の約 10~15% と unfavorable histology (UH) 症例の約 50% においては再発を認め^{1,2)}、その治療成績は満足すべきものではない。今回、我々は Wilms 腫瘍再発例 2 例に対して大量化学療法を施行したので報告する。

II 症 例

【症例 1】 9 歳女児

【現病歴】 9 歳 3 か月時、肉眼的血尿を主訴に近医を受診し、腹部 CT にて充実性腫瘍を認め、加療目的にて当院転院となる。

【入院時現症】 全身状態は良好であり、腹部腫瘍は触知せずリンパ節腫脹も認めなかった。

【入院時検査所見】 腹部 CT にて左腎に径 6 cm 大の充実性腫瘍を認めたが、リンパ節転移、腫瘍血栓、腎静脈壁への浸潤および肝臓などへの遠隔転移は認めなかった。胸部 CT では肺転移、リンパ節腫大は認めず、骨シンチでも転移巣は認めなかった。血液検査では LDH の軽度上昇を認めた以外は異常値を認めず、骨髄にも異常細胞は認めなかった。

【治療経過】 左腎摘出術 (腫瘍摘出術)・リンパ節廓清を施行し腫瘍は全摘出された。病理組織診断は Wilms 腫瘍 stage II (C1 N0 V0 M0 U1)、FH であった (図 1)。手術後 6 日目より JWITS Regimen EE-4A (actinomycin-D, vincristine) を施行。9 歳 9 か月時の胸部 CT では再発所見は認めなかった。9 歳 10 か月時に化学療法を終了した。

化学療法終了後 2 か月の 10 歳 0 か月時の胸部 CT、MRI にて右肺 S1 に径 14 mm 及び 10 mm 大の腫瘍、右縦隔リンパ節腫脹 (気管右腹側で径 22 × 14 mm) を認めた (図 2A)。腹部 CT・骨シンチでは再発巣は認めなかった。原病の右肺・右縦隔リンパ節転移再発と診断し、右肺部分切除術 (転移巣切除術)、転移リンパ節部分切除術を施行した。

1) 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学
2) 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科
3) 日本大学医学部外科講座 小児外科部門
4) 大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科

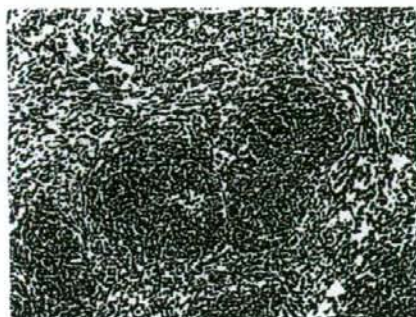


図1 脳腫瘍病理組織像(症例1, 初発時)
腎芽細胞と間葉成分の境界が明瞭に区画され、腎芽型・小葉型と考えられる。

再発腫瘍の病理組織像は初発時と同様であった。手術後4日目より、初発時に使用していない抗癌剤を組み合わせたNew A1 regimen (cyclophosphamide, cisplatin, THP-adriamycin, vincristine)を計5コース施行した。第5コース施行後の胸部MRIにて気管右腹側の縦隔リンパ節腫脹は径 10×15 mmと残存しており(図2B)、早期再発例であることから予後不良と考え、thio-TEPA, L-PAMによる大量化学療法を施行した(図4)。New A1による化学療法中は腎機能低下を認めず投与量の変更はなかったが、大量化学療法前の腎機能評価でクレアチニンクリアランスが76 ml/minと低下を認めたため前半のthio-TEPA, L-PAMの投与量を20%減量した。後半の薬剤投与前のクレアチニンクリアランスは90 ml/minと悪化を認めず、後半の投与量も規定の20%減とした。大量化学療法後、重度の粘膜炎と感染症による発熱を認めたが、他の臓器障害はみられなかった。自家末梢血幹細胞移植後27日目より上記リンパ節に30.6Gy(1.8Gy/回 \times 17)の放射線照射を施行した。治療終了後、上記のリンパ節は径 7×5 mmとなった(図2C)。現在、再発後4年1か月、治療終了後3年5か月を経過しているが無病生存中である。

【症例2】 3歳女児

【現病歴】 3歳8か月時に肉眼的血尿を主訴に近

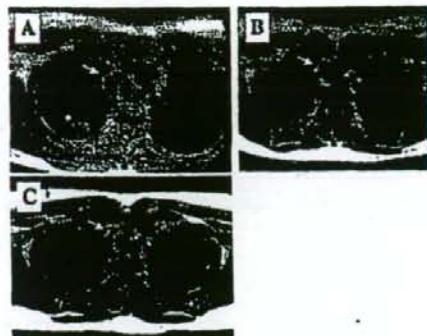


図2 胸部MRI所見(症例1)
リンパ節転移(矢印)、肺転移(黒印)
A: 再発時 B: 大量化学療法前 C: 大量化学療法後

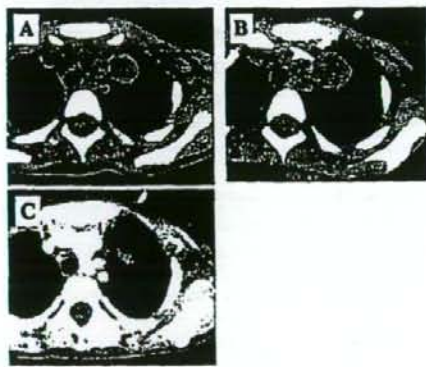


図3 腹部CT所見(症例2)
A: 再発時 B: 化学療法2コース後
C: 大量化学療法後

医を受診した。左季肋部に腫瘍を触知し、腹部CTにて左腎に腫瘍を指摘された。またGaシンチでも腫瘍への集積を認めたが、遠隔転移は認めなかった。血液検査ではLDHが1,601 IU/mlと上昇を認めた。左腎摘出術を施行され、組織学的にWilms腫瘍(FH, stage II C2 N0 V1 M0 U1)と診断、JWITS EE-4A Regimenを開始されたが、治療開始2か月後に胸部CTにて両肺野に多発性肺転移を認めたため、化学療法をJWITS I Regimen (adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, etoposide)に変更し放射線照射(全肺12Gy, 局所

	day-11	day-10	day-4	day-3	day-0
TEPA 200mg/m ² /d	●	●	●	●	PBSCT
LPAM 70mg/m ² /d	●	●	●	●	↓

図4 大量化学療法 regimen

Day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
BU 4mg/kg/d							●	●	
Flu 30mg/m ² /d	●	●	●	●	●	●			
ATG 2mg/kg/d		●	●	●	●				

図5 脐帯血移植 regimen (症例2)

追加照射 7.5Gy) を施行された。しかし、4歳2か月時に肺転移巣の増大を認めたため、化学療法を中止し右肺転移巣の摘出術を施行されたが、4歳3か月時に局所再発と左肺に新たな転移巣(図3A)を認めたため当院紹介入院となった。

【治療経過】 当院入院後、初発時に使用していなかったCDDPを加えたTHP-adriamycin + CDDPの化学療法を2コース施行したところ、肺転移巣の縮小は認めなかったが(図3B)、造影CTにて腹部腫瘍内の壊死像を認めたため化学療法が有効であると判断し、thio-TEPA, LPAMによる大量化学療法を施行した(図4)。この間の腎機能に関して、再発時には異常はなく化学療法第2コース前にクレアチニンクリアランスの低下(81.4 ml/min)を認めたが投与量の変更はしていない。大量化学療法前のクレアチニンクリアランスは153 ml/minと低下を認めなかったが、後半のthio-TEPA, LPAM投与前に85.1 ml/minまで低下したため投与量を20%減量した。大量化学療法後にはさらに腎機能の悪化(クレアチニンクリアランス43.5 ml/min)を認めた他、重度の粘膜炎、感染症、肺水腫、心機能低下を認めたが、抗生剤、カテコラミン等の投与により回復した。

大量化学療法後、肺転移巣の著明な縮小を認め(図3C)、大量化学療法前に801 IU/mlと高値であったLDHも正常化した。4歳7か月時に左後腹膜腫瘍摘出術を施行し一旦退院となった。肺転移巣については、肺へ既に照射されていること、大量化学療法からの全身状態の回復が不十分で

あったこと、画像上再増大がみられないことを考え、この時点では経過観察の方針とした。しかし、4歳11か月時に左肺転移巣の再増大を認めたため、左側肺部分切除術を施行。摘出腫瘍の近傍リンパ節及び右肺門部への転移を認めたため、両親に同意を得た上でfludarabine, busulfan, anti-thymocyte globulin (ATG)を前処置とするミニ移植(HLA2座不一致脐帯血移植)を施行した(図5)。しかし、移植後2週間より右肺門部転移巣の増大と左胸腔胸椎左側に胸膜に沿って新たな腫瘍の出現を認め、癌性胸膜炎を併発し永眠された。

III 考 察

近年 Wilms 腫瘍の治療成績は向上しているが、favorable histology (FH) の約10-15%と unfavorable histology (UH) 症例の約50%においては再発を認める^{1,2)}。再発 Wilms 腫瘍の予後は腫瘍の組織型、初回寛解期間(診断から12か月以内の再発例は予後不良)、初回化学療法 regimen (初発時の化学療法に3剤以上の抗がん剤を使用した症例は予後不良)などの多くの因子に左右され^{3,4)}、再発 Wilms 腫瘍の予後を Grundy ら⁵⁾ は 30 ± 3%、Dome ら⁶⁾ は 1984 年以降の 20 例では 63.6 ± 15.7% と報告している。

再発 Wilms 腫瘍に対する大量化学療法の有効性はまだ十分に確認されていないが、有効であったとの報告が散見され^{7,8)}、欧州のグループ⁹⁾ では大量化学療法の適応として、2回以上の再発、放射線照射野内の再発、骨あるいは脳転移、早期

再発などをあげている。

症例1では初回寛解期間は9か月と早期の再発であり、New A1 regimenを5コース施行後も上縦隔リンパ節に腫瘍が残存したため、大量化学療法の適応と考えた。症例2は治療中再発であり予後不良の症例と考え、大量化学療法の適応とした。症例2の初発時原発巣では、ほぼ腎芽細胞で構成され (blastemal dominant)、大部分はロゼット配列を持たない diffuse blastemal patternであった。diffuse blastemal patternはFHに分類されるが悪性度が高く予後不良との報告⁸⁾もある。

Kremensらは high riskの再発例23例に対し、L-PAM, etoposide, carboplatinを用いた大量化学療法を施行し、48.2%のEFS (event-free survival)が得られたと報告している⁹⁾(表1)。また、Campbellらは再発例13例に対し、thio-TEPA/cyclophosphamide ± carboplatinなどを用いた大量化学療法を施行し、60.0%の4年EFSが得られたと報告している⁶⁾(表1)。また、この13例中4例に対しては、大量化学療法を2回施行しており、1回目の大量化学療法前に部分寛解、2回目の大量化学療法前に完全寛解であった症例が31か月無病生存している。

難治性 Wilms 腫瘍に対する治療においては、大量化学療法と並んで局所治療も重要である。上述のCampbellらの報告では、大量化学療法を1回

のみ施行した9例中3例に死亡例を認め、その3例は再発時に手術、放射線照射が施行されておらず、局所治療の重要性も指摘されている。大植らも頻回再発例にもかかわらず、大量化学療法と再発巣に対する局所療法を十分に施行することにより無病生存している症例を報告している⁹⁾。今回報告した症例1も大量化学療法前に腫瘍が残存していたにもかかわらず、大量化学療法と上縦隔リンパ節へ30.6Gyの放射線照射をすることにより良好な経過を得ており、転移巣に対する局所療法も重要であると考えられた。

症例2においては、graft-versus-tumor効果を期待してミニ移植を施行したが、移植前より残存していた腫瘍が急激な速さで増大し、癌性胸膜炎を併発した。免疫抑制状態が急激な腫瘍の増大の一因になった可能性もある。

難治性 Wilms 腫瘍に対する大量化学療法の有効性については十分確認されていないが、通常の化学療法では効果が得られない症例に対して thio-TEPA, L-PAMを用いた大量化学療法を施行することにより、腫瘍縮小効果が期待でき、残存部位に対する局所療法を併用することにより治療率が向上する可能性が示唆された。

IV 結 語

難治性 Wilms 腫瘍に対する thio-TEPA, L-PAM

表1 再発 Wilms 腫瘍に対する大量化学療法の報告

	n	High dose chemotherapy	EFS	OS
Pein et al ⁷⁾ (1998)	28	L-PAM/ETP/CTX	50±17% (3yr)	60±18% (3yr)
Kremens et al ⁹⁾ (2002)	23	L-PAM/ETP/CTX	48.2%	60.9%
Campbell et al ⁶⁾ (2004)	13	TT/CTX/CBDCA (2) TT/CTX (5) TT/ETP (1) CBDCA/ETP/CTX (1) 2 cycle of HDC (4) No.1: CBDCA/ETP/CTX No.2: L-PAM/CTX	60% (4yr)	73% (4yr)

EFS, event-free survival; OS, overall survival; ETP, etoposide; CTX, cyclophosphamide; TT, thio-TEPA; CBDCA, carboplatin; HDC, high dose chemotherapy

を用いた大剂量化学療法の有効性が示唆された。

病理所見をご教授いただきました大阪市立総合医療センター病理部 小林庸次先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Green DM, et al: Treatment of children with clear-cell sarcoma of the kidney: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 12: 2132-2137, 1994
- 2) Weirich A, et al: Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. *Ann Oncol*. 15: 808-820, 2004
- 3) Grundy P, et al: Prognostic factors for children with recurrent Wilms' tumor: results from the Second and Third National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*. 7: 638-647, 1989
- 4) Dome JS, et al: Improved survival for patients with recurrent Wilms tumor: the experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Hematol Oncol*. 24: 192-198, 2002
- 5) Kremens B, et al: High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with nephroblastoma. *Bone Marrow Transplant*. 30: 893-898, 2002
- 6) Campbell AD, et al: Treatment of relapsed Wilms' tumor with high-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue: the experience at Children's Memorial Hospital. *J Clin Oncol*. 22: 2885-2890, 2004
- 7) Pein F, et al: High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology study. *J Clin Oncol*. 16: 3295-3301, 1998
- 8) Beckwith JB, et al: Histological analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol*. 27: 422-428, 1996
- 9) 大植孝治, 他: 経過中2回の局所再発, 3回の肺転移をきたした後, 4年以上寛解を維持しているWilms腫瘍の1例. *小児がん*, 41: 251-256, 2004

High dose chemotherapy for two children with relapsed Wilms' tumor

Shigenori KUSUKI¹⁾, Sachiko TAKIZAWA¹⁾, Sadao TOKIMASA¹⁾
Yoshiko HASHII¹⁾, Hideaki OHTA¹⁾, Akihiro YONEDA²⁾, Masahiro FUKUZAWA²⁾
Takeshi KUSAFUKA³⁾, Junichi HARA⁴⁾, Keiichi OZONO¹⁾

1) Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine

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

3) Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

4) Department of Pediatric Hematology/Oncology, Osaka City General Hospital

Two children with relapsed Wilms' tumor underwent high-dose chemotherapy consisting of thio-TEPA and L-PAM. The disease recurred at lung and mediastinal lymph nodes two months after completion of primary therapy in Patient 1, and at local lesion and lung during initial therapy in Patient 2. Patient 1, who later received irradiation to residual tumor, is free of disease four years and one month after relapse, and Patient 2 had marked reduction of tumor size by high-dose chemotherapy, suggesting effectiveness of high-dose chemotherapy for treatment of relapsed Wilms' tumor.

Key words : Wilms' tumor, relapse, high-dose chemotherapy

小児がん治療後長期フォローアップの現状

三 善 陽 子* 太 田 秀 明 虫 明 聡 太 郎 大 園 恵 一

はじめに

近年、小児がんにおける診断技術および治療法が飛躍的に進歩し、長期生存が可能となってきた。この結果、小児がん経験者 (childhood cancer survivors: CCSs) が増加し、彼らの長期 QOL の確保が重要な課題となりつつある。本稿では、海外および国内における長期フォローアップの現状および、当科における CCSs のフォローアップ状況について報告する。

I. 小児がん治療後の晩期障害

小児がんの診断技術と治療法の進歩は目覚ましく、5年以上の長期生存率は80%近くになってきている¹⁻³⁾。しかしその一方で、がんの治療後にも、疾患自体の侵襲および、化学療法、外科的治療、放射線療法による直接的または間接的障害である晩期障害 (晩期合併症: late effects) が生じてくるのが問題となっている。たとえ同じ種類のがんに罹患しても、腫瘍の部位、治療時の年齢や性別、治療法の種類や投与量などによって、晩期障害の種類や頻度は異なってくる。医療は日進月歩であり、治療法や治療プロトコルは時代とともに変遷してきている。医療者が患者ごとにおこりうる晩期合併症を予測しながらフォローアップを継続し、早期に診断および加療する必要がある。

小児がんの治療後には、われわれ内分科医が診療する成長障害、肥満、やせ、成長ホルモン分泌不全症、性腺機能低下症、思春期早発症、妊孕性低下や早発閉経、甲状腺機能異常、副腎皮質機

能低下症、中枢性尿崩症、骨塩量低下、高プロラクチン血症、耐糖能異常といった内分泌疾患以外にも⁴⁾、肝機能異常、神経学的異常、腎尿路系の異常、気管支および肺の異常、心血管系の異常、脊椎四肢の異常、歯牙口腔の異常、皮膚の異常、耳鼻科的異常、眼科的異常、二次がん、教育や社会面の問題、心理的・精神的問題など、疾患の種類や治療内容によって多種類の晩期障害が生じる可能性がある^{5,6)}。これらの問題点を早期に発見し、早期に対応していくためには、各分野の専門医が互いに連携して診療にあたり、成人期へのスムーズな移行と長期フォローアップに取り組みなくてはならない。小児は成人に比べると治療終了後の人生が長いので、放射線照射による視床下部・下垂体機能異常⁷⁾のように、時間経過とともに徐々に異常が生じてくる可能性がある。また性腺機能低下症は、二次性徴が発来しないまたは不十分であることで、思春期になってはじめて異常が明らかとなる。晩期障害はプラトーンに達することなく増加し続けると報告されており、また複数の障害が生じてくる^{8,9)}。小児期に明らかな異常を認めない症例でも、成人後に問題点が生じてくる可能性があることを念頭において、成人へのトランジションを含め、長期フォローアップを継続する必要がある。

II. 海外および日本の長期フォローアップの現状

海外においては小児がん治療後のフォローアップに関して、以前よりさまざまな取り組みがなされている。英米では小児がん長期フォローアップの多施設共同研究の結果などからガイドラインが策定され、ホームページ上でも公開されている¹⁰⁻¹⁵⁾。北米の Childhood Cancer Survivor

* 大阪大学大学院医学系研究科小児科学
〔〒565-0871 吹田市山田丘2-2〕

Study の現状 (<http://www.survivorshipguidelines.org/>) は、小児科医への啓蒙を目的として日本小児科学会雑誌の総説に取り上げられた^{16,17)}。これらのガイドラインは、医療関係者も患者もインターネットで自由にアクセスできる。晩期障害に関する優れたテキストブック¹⁸⁾や、患者の視点にあわせた患者自身が必要とする情報の提供を目的とするホームページなどもあり、その情報量は膨大である。長期フォローアップを専門にする医師、看護士、ソーシャルワーカーなどによるチーム医療が行われている施設もあり、医療体制として日本よりも遙かに進んでいるのが現状である。

近年、日本国内でも小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究班(藤本純一郎班長)が生まれ、国全体としての体制作りに取りかかっている。血液腫瘍の分野においては日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG) 長期フォローアップ委員会(石田也寸志委員長)、日本小児内分泌学会においては小児がん経験者の内分泌合併症に関する委員会(略称CCS委員会:横谷 進委員長)がそれぞれ長期フォローアップ体制の確立に取り組んでおり、本特集号のなかで各先生が詳細を述べておられる。固形腫瘍や脳腫瘍の分野に関しても長期フォローアップ体制作りが始まりつつあるが、国内の小児がんの治療法には、複数のグループによる治療プロトコルの違いが存在している。各施設が診察する小児がんの患者数にも限りがあるため、小児がん全体としての横断的なフォロー体制が必要とされている。晩期障害の現状を把握し、フォローの質を均一に向上させるためには、個人情報の保護に十分配慮しつつ、国内全体の小児腫瘍専門施設の一層の連携と情報共有が望まれる。

Ⅲ. 当科における長期フォローアップの試み

当科では CCS の長期フォローアップを目的とする「血液免疫長期外来」を設置している。晩期障害における内分泌学的異常の頻度が高いことから、内分泌外来と診察時間をあわせて診察にあたっている。腫瘍医から内分泌科医に紹介された段階で、患者ごとに A4 用紙 1 枚の腫瘍治療サマリー (cancer treatment summary) を作成して

る(図)。診察前にさっと目を通すことで慌ただしい外来診療のなかでも、患者の治療歴および問題点が簡略に把握することができる。また医師の転勤やカルテの別冊化などにより情報が散逸していくのを防ぐ目的でも有用である。

以下に、現在当科でこころみている長期フォローアップの方針を述べる。診察時には身体的、精神的健康面のチェックと同時に、腫瘍再発の有無、二次がん発生の有無を確認する。毎回身長と体重を測定して成長曲線上にプロットし、成長障害の有無や栄養状態を確認する。採血(検血、生化学検査、腫瘍マーカー)、検尿、血圧測定を行い、思春期レベル(Tanner stage)、肥満度、腹囲、arm span、側彎の有無などをチェックする。定期的に骨年齢、骨塩定量検査(骨密度、体組成評価)、各種ホルモン基礎値を評価する。各症例の問題点に応じて、内分泌学的負荷試験、頭部画像検査、脳波検査、知能検査、心電図、心エコー、胸部 X 線、呼吸機能検査などを追加している。学齢期の小児は学校で定期的に検診をうけているため、尿検査、聴力検査、心電図検査などの異常を指摘されなかったか確認する。CCS の診察においては、小児科内の専門医(腫瘍、内分泌、神経、循環器など)との連携だけでなく、関連各科との連携も重要である。小児外科、脳神経外科、泌尿器科、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科、整形外科、歯科、臨床心理士、ソーシャルワーカーなど、多くのスタッフが診療に参加する必要があり、小児科医は必要な診療科への橋渡しをするコーディネーターとしての重要な役割を担っている。

がんの治療後は、時間経過とともに 1~2 カ月ごと、3~4 カ月ごと、1 年ごととフォロー間隔を広げていくが、受診が途切れてしまわないように長期フォローの重要性をくり返し説明する必要がある。小児期に治療された症例では、児自身に対しては疾患の告知や説明が十分にされないままという場合が往々にしてみられる。晩期障害に対する過剰な不安を抱かせないように心理面に十分配慮しつつ、自立を促しながら患者教育にあたることを望まれる。小児慢性特定疾患としての医療費の補助が、小児がんの治療終了後 5 年で終了し、内分泌学的異常を認める症例でも補充療法な

患者名			性別	男・女
ID番号				
生年月日	西暦 () 年 () 月 () 日	年齢		
発症時年齢	() 歳	再発時年齢	() 歳	
治療終了後年数	() 年			
疾患分類	血液腫瘍・脳腫瘍・固形腫瘍			
疾患名				
合併症	なし・あり(疾患名:)			
再発回数	なし・あり()回			
入院歴 (退院日明記)				
治療終了日	() 年 () 月 () 日 1. 化学療法終了日: 入院中・退院後外来 2. 移植施行症例では移植日			
GVHD	なし・あり ステロイドの中止日: () 年 () 月 () 日 免疫抑制剤の中止日: () 年 () 月 () 日			
化学療法	プロトコール名			
放射線療法	照射日または期間			
	照射部位と線量	局所 () Gy (部位:) 頭部 () Gy・頸部背髄 () Gy・背髄 () Gy TBI () Gy・その他の部位 ()		
外科的治療	手術日 術式			
移植	再移植 移植日 ドナー 細胞 貯蔵量	なし・あり()回 () 年 () 月 () 日 自家・血縁者 ()・バンク 骨髓・末梢血・臍帯血・CD34 TBI 大量化学療法 ()		
入院中の問題点				
現在の問題点	1. 特に関心 2. あり () 循環器、呼吸器、内分泌、低身長、代謝系、免疫不全、消化管、肝臓、 腎臓、骨軟骨組織、皮膚、神経、心臓、視覚、聴覚、その他			
病名告知	あり・なし			
記入日	() 年 () 月 () 日	記載者		

図 当院にて使用中の cancer treatment summary

どを施行していない場合は対象とならず、費用負担の軽減も今後の重要な課題である。

IV. 当科における内分泌学的晩期障害の現状

1. 対象と方法

当院における CCSs の内分泌学的晩期障害の現状を検討したので概要を報告する(論文投稿中)。小児科血液腫瘍免疫グループ・小児外科・脳神経外科で小児がんの治療後も外来フォローを継続し、小児科内分泌外来へ 2007 年末までに紹介

された患者のうち、原疾患の治療終了後 2 年以上が経過した 122 名(男性 62 名, 女性 60 名)を対象とした。各患者のカルテと cancer treatment summary をもとに、原疾患の治療内容と内分泌学的合併症の現状を後方視的に解析した。治療終了日は、化学療法、外科的治療、放射線療法、移植のいずれかのうちで、最後に施行された治療法の終了日と定義した。治療内容に関して、化学療法は抗がん剤の種類が多岐にわたり、また治療プロトコールが時代とともに変遷しているため、今

回の解析では化学療法と一括して検討した。放射線療法に関しては、頭部、頭蓋内局所、脊髄、局所（頭部以外）と分類した。移植患者においては、全身照射 TBI (total body irradiation) の有無を含めた前処置の内容を検討した。

内分泌学的異常の検討項目を以下に列挙する。

1) 成長障害は、現在の身長が同性、同年齢の -2 SD 以下、あるいは年間成長速度が2年以上にわたって -1.5 SD 以下のものとした。ただし成長ホルモン治療患者は、上記の基準にかかわらず成長障害を含めた。2) 肥満は、肥満度が20%以上とし、体脂肪率を測定したものは男児25%以上、女児は11歳未満30%以上、11歳以上35%以上とした。やせは、やせ率が20%以上とした。3) 性腺機能低下症に関しては、血中 FSH, LH が年齢別基準値より低値を中枢性性腺機能低下症、高値を原発性性腺機能低下症と分類した。原発性性腺機能低下症の女児では FSH, LH の上昇幅が高く異常が明瞭であるが、男児では上昇幅が低く正常者との境界が近接しているため当院における成人正常値を超した FSH 20mIU/ml 以上を異常とした。診察時には思春期レベル (Tanner stage) を確認し、女児では初潮年齢と月経異常の有無、血中 estradiol 値を、男児では精巣容積、血中 testosterone 値を評価した。4) 思春期早発症の診断は、厚生労働省脳下垂体機能障害に関する調査研究班の作成した中枢性思春期早発症の診断の手引き (平成15年度改訂) を参照とした。5) 甲状腺機能異常は、原発性甲状腺機能低下症 (TSH \geq 10 μ U/ml)、原発性甲状腺機能低下症疑い ($5 \leq$ TSH < 10 μ U/ml)、中枢性甲状腺機能低下症 (< FT4 0.8 ng/dl かつ TSH 上昇反応不良) に分類した。異常値を示した症例については、抗甲状腺自己抗体の有無を検討した。診察時には甲状腺腫の有無を触診にて確認した。6) 副腎皮質機能低下症の評価に関しては、血中 cortisol 値は外来での随時採血のため参考値とし、血中 DHEAS が年齢別基準値より低値、24時間尿中 cortisol 30 μ g/m² 未満のいずれかに該当するものとした。7) 中枢性尿崩症は、多尿で治療として DDAVP 点鼻が必要かつ有効な症例とした。

2. 結果

原疾患の治療終了後2年以上が経過した小児がん経験者122名 (男性62名、女性60名) の、現在の年齢は平均17.3 (4~36) 歳、治療終了後年数は平均8.8 (2~30) 年であった。対象疾患は、血液腫瘍および顆粒球疾患が67名で、その内訳は急性リンパ性白血病34名、急性骨髄性白血病12名、非ホジキンリンパ腫8名、慢性骨髄性白血病3名、再生不良性貧血3名、若年性骨髄単球性白血病2名、Hodgkin 病2名、骨髄異形成症候群・Wiscott-Aldrich 症候群・白血球接着不全症が各1名であった。脳腫瘍患者は26名で、その内訳は、胚細胞腫11名、髄芽腫9名、頭蓋咽頭腫6名であった。固形腫瘍29名の内訳は、神経芽腫7名、横紋筋肉腫8名、肝芽腫4名、PNET 2名、Wilms 腫瘍2名、胚細胞腫・上咽頭癌・奇形腫・好酸球性肉芽腫・卵巣未分化胚細胞腫・卵巣顆粒膜細胞腫が各1名であった。現在20歳以上の成人例は38名 (31%) であった。

CCS 122 例の治療内容と晚期障害を以下に示す。治療内容として、頭蓋咽頭腫の6例を除いた116例 (95%) に化学療法が、外科的治療が57例 (47%)、放射線療法が72例 (59%)、移植が65例 (53%) に行われていた。放射線療法の総線量として、血液腫瘍患者の頭部では3~24 Gy、TBI 12 Gy、脳腫瘍では全脳18~30 Gy、頭蓋内局所10~54 Gy、脊髄18~32 Gy、固形腫瘍では20~45 Gy と、症例により大きく幅がみられた。移植が行われた65名のうち、前処置として血液腫瘍24例においてTBIが、1例にTLIが使用され、残りの40例には大量化学療法が用いられていた。

CCS 122 例の晚期障害として、内分泌学的異常を82名 (67%) に認めた。多くみられたものから列挙すると、性腺機能低下症60名 (49%)、成長障害39名 (32%)、甲状腺機能異常26名 (21%)、肥満20名 (16%)、中枢性尿崩症11名 (9%)、やせ10名 (8%)、副腎皮質機能低下症9名 (7%)、思春期早発症3名 (2%) であった。ホルモン補充療法は、性腺補充療法29名 (男性7名、女性22名)、甲状腺ホルモン22名、成長ホルモン治療13名、DDAVP 点鼻10名 (うち1

名は使用中), 副腎皮質ステロイド 9 名に行われていた。血液腫瘍および固形腫瘍の治療後では移植後患者において、脳腫瘍ではとくに頭蓋咽頭腫の治療後に、内分泌学的合併症の頻度が高かった。

上記に述べた内分泌学的問題点以外にも、骨密度低下、高インスリン血症、脂肪肝、視力・視野障害、高音域聴覚、小脳失調、てんかん、四肢麻痺、学習障害・IQ 低下、脚長差、腎機能異常、輸血後 C 型慢性肝炎、心筋障害、頭部発毛不良など、脳腫瘍治療後患者を中心に多種類の問題点を認めた。

3. 考察とまとめ

今回われわれが行った内分泌学問題点の検討において、疾患の種類および治療内容により各症例の抱える問題点の種類や頻度が異なり、とくに放射線照射と移植の影響が大きいと考えられた。治療プロトコルは時代とともに変遷しており、治療時年齢による抗がん剤や放射線照射への感受性の違いがあるため、同じ疾患で同様な治療が行われていても、症例ごとの評価と対応が必要であった。近年は、化学療法、外科的治療、放射線療法、移植を組み合わせた集学的治療が行われており、単一の治療法による問題だけでなく複合的な障害が生じていた。今回の検討でも明らかになったように、小児がん治療の晩期障害として性腺機能障害、成長障害の頻度が高く、いずれも小児の成長とともに明らかになってくる問題点であるため、定期的なフォローの継続が極めて重要と考えられた。

おわりに

小児がんの治療後には時間経過とともにさまざまな晩期障害が生じてくる可能性がある。成人へのトランジションを含め、長期 QOL の確保をめざしたフォローアップ体制づくりが重要である。

文 献

- 1) Foundation for promotion of cancer research (2007) Cancer statistics in Japan-2007 http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistica/bac/number/2007_jp.html
- 2) American Cancer Society (2007) Cancer Facts & Figures 2007 http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1x_Cancer_Facts_Figures_2007.asp
- 3) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Service Guidelines "Improving Outcomes in Children and Young People with Cancer" (2005) <http://www.nice.org.uk>
- 4) Meacham L: Endocrine late effects of childhood cancer therapy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 33 (7): 217-242, 2003
- 5) Dickerman JD: The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 119 (3): 554-568, 2007
- 6) Bassal M, Mertens AC, Taylor L, et al: Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 24 (3): 476-483, 2006
- 7) Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al: Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol* 31: 363-373, 1989
- 8) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al: Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 355 (15): 1572-1582, 2006
- 9) Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al: Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 297 (24): 2705-2715, 2007
- 10) Aslett H, Levitt G, Richardson A, et al: A review of long-term follow-up for survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* 43 (12): 1781-1790, 2007
- 11) Aslett H, Levitt G, Richardson A, et al: A review of long-term follow-up for survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* 43 (12): 1781-1790, 2007
- 12) Children's Oncology Group (2006) Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 2.0-March 2006 <http://www.survivorshipguidelines.org/>
- 13) SIGN Long term follow up of survivors of childhood cancer (2005) A national clinical guideline January 2004; Updated March 2005. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign76.pdf>
- 14) UK Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG): Practice Statement "Therapy Based Long Term Follow Up" (2nd ed, 2005) <http://www.ukccsg.org.uk/public/followup/PracticeStatement/index.html>
- 15) Maeser G, Chesler M, Jankovic M, et al: SIOP Working Committee on Psychosocial issues in

- pediatric oncology: guidelines for care of long-term survivors. *Med Pediatr Oncol* 27 (1): 1-2, 1996
- 16) 石田也寸志: 北米 Childhood Cancer Survivor Study による小児がん経験者の長期的な問題点—第1編. *日小児会誌* 110 (11): 1513-1522, 2006
- 17) 石田也寸志. 北米 Childhood Cancer Survivor Study による小児がん経験者の長期的な問題点—第2編. *日小児会誌* 110 (11): 1523-1533, 2006
- 18) Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, et al (eds): *Survivors of childhood and adolescent cancer: A multidisciplinary approach*, 2nd ed. Springer-Verlag, Germany, 2005

Long-term Follow-up of Childhood Cancer Survivors

YOKO MIYOSHI, HIDEAKI OHTA, SOTARO MUSHIAKE, KEIICHI OZONO

Department of Developmental Medicine (Pediatrics), Osaka University Graduate School of Medicine

Key words: Childhood cancer survivors, Late effects, Long-term follow-up, Endocrinological abnormality, Quality of life.
Jpn. J. Pediatr. Surg., 40(6): 697~702, 2008.

With improvement in diagnosis and treatment of cancer, the number of childhood cancer survivors (CCSs) has been increasing in Japan. The importance of quality of life during the lifetime of CCSs is recognized nowadays, and late effects of cancer treatments are essential and important issues. We retrospectively evaluated 122 patients (62 males and 60 females) attending our hospital more than two years after their cancer treatments. Endocrinological abnormalities were found in 82 (67%) out of 122 survivors. These abnormalities were caused by the combined effects of cancer itself and various treatments. Because these clinical or laboratory endocrine abnormalities may be revealed even years later, long-term follow-up is highly important.

* * *

症 例

JPLTのプロトコールに従って 術前化学療法を施行した新生児肝芽腫の1例

大植 孝治¹⁾, 山中 宏晃¹⁾, 谷 岳人¹⁾, 上原秀一郎¹⁾, 米田 光宏¹⁾
楠木 重範²⁾, 時政 定雄²⁾, 橋井 佳子²⁾, 太田 秀明²⁾, 福澤 正洋¹⁾

要 旨

症例は1か月男児。PRETEXT III肝芽腫の診断にて、JPLTプロトコールに従い薬剤投与量を30%に減量した化学療法を開始した。2コース終了後全摘術を施行し、術後2コースを追加した。治療終了時のAFPは月齢の正常値より高値であったが、順調に低下を示し、AFP-L3分画が正常化したこと、画像上腫瘍を認めないことから腫瘍残存無しと判断して治療を終了した。JPLTのプロトコールは生後1か月でも安全に施行でき、かつ有効であった。

Key words: 肝芽腫, α フェトプロテイン, JPLT, 新生児, 化学療法

I はじめに

新生児期に発生する悪性腫瘍の頻度は低く、全小児悪性腫瘍の約2%に過ぎない。内訳としては神経芽腫、白血病が多く、肝芽腫の頻度はさらに低いと報告されている¹⁾。このため1施設で経験される症例は限られており、治療法や予後に関しても不明な点が多い。今回我々は1か月健診にて発見された新生児期発症肝芽腫の1例に対し、日本小児肝癌スタディグループ(JPLT)のプロトコールに従って治療を行った²⁾。肝芽腫の治療効果判定には血清 α -fetoprotein(以下AFP)が用いられるが、新生児・乳児期は正常でもAFPは高値を示し、また正常範囲も広いため、AFPによる治療効果の判定には注意を要する。自験例においても化学療法、手術によりAFPは順調に低下を示したが、治療終了時には完全に正常化せず問題

となった。そこで自験例の治療経過を報告し、新生児期発症肝芽腫の治療に関して考察を加えた。

II 症 例

症例: 1か月、男児。

既往歴、家族歴: 特記すべきこと無し。

現病歴: 在胎39週0日、自然分娩に出生した。1か月健診にて黄疸、肝腫大を指摘され近医を受診した。腹部超音波検査にて肝に径約5cmの腫瘍が認められ、AFPも高値であったため、肝悪性腫瘍を疑われて当科紹介入院となった。

入院時身体所見: 皮膚及び眼球結膜に黄疸を認め、心窩部から左上腹部にかけて弾性硬、可動性不良の5cm大の腫瘍を触知した。

入院時検査所見(表1): 貧血を認め、生化学検査ではAST、LDH、T-Bilが高値を示した。腫瘍マーカーではAFP、NSEが高値を示した。

画像所見: 腹部エコー及びCT(図1)にて、肝左葉内側区域から中肝静脈を越えて右葉前区域に至る8.4×6.0cm大の腫瘍を認め、造影では不

1) 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科
2) 同 小児科

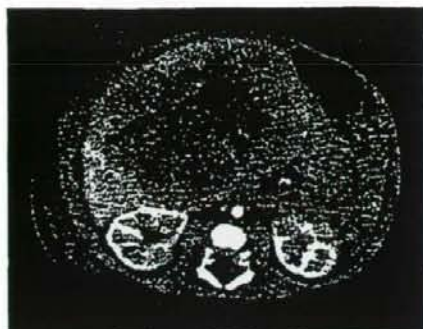


図1 入院時腹部CT: 肝左葉から右葉の内側にかけて、 8.4×6.0 cmの腫瘍陰影を認めた。腫瘍は造影により不均一に増強された。

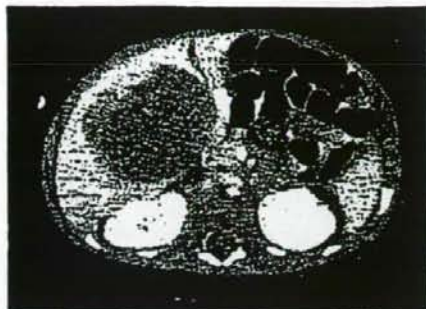


図2 手術前腹部CT: 化学療法2コース施行後、腫瘍は 4.5×5.0 cmに縮小した。

均一に増強された。下大静脈への進展は認めず、胸部CTにて肺転移は認められなかった。以上の所見より本邦分類 stage II、PRETEXT IIIと判断した。

治療経過: JPLTのプロトコルに従い²⁾、直ちに開腹手術を施行し、中央病理診断に提出した。病理診断は当院病理部、中央病理診断共に低分化型肝芽腫 (hepatoblastoma, poorly differentiated type)であった。術前にJPLTプロトコルCITA2

コースを施行したが、1か月の乳児であるため、抗癌剤の投与量はJPLTの規定に従い通常の30%に減量した。2コース終了後の腹部CT(図2)にて腫瘍径は 4.5×5.0 cmと明らかに縮小を示し、治療開始2か月目(日齢100)に摘出術を施行した。腫瘍は肝左葉内側区域の下半分と右葉前区域を占拠していたが、肝区域切除術(S4下半分+S5)にて全摘出できた。手術時間6時間11分、出血量は710mlであった。摘出標本は $6.0 \times 5.0 \times 3.0$ cm、49gで被膜は保たれており、顕微鏡的にも断端は陰性であった。中央は壊死していたが、辺縁部には腫瘍の生存する部分が見られた(図3)。術後の経過は良好で、術後2週間目に化学療法を再開した。

AFPの推移と術後経過: 入院時AFPは182,490 ng/mlであったが、化学療法1コース終了時65,350 ng/ml、2コース終了時40,400 ng/ml、摘出術後2,077 ng/mlと順調に低下した。4コース終了時(月例7か月)のAFPは177 ng/mlであった。AFP-L3分画は初診時、化学療法2コース、3コース終了時点でそれぞれ11.7%、15.8%、14.6%と基準値の10%を超えていたが、4コース終了時は6.0%に低下していた。図4は自験例のAFPの推移を、土田³⁾が作成した新生児・乳児期におけるAFPの正常範囲を示すグラフに重ねてプロットしたものである。化学療法を4コース終了した時点ではAFPはまだ正常値まで低下していなかったが、それまで順調な低下を示しており、

表1 入院時検査所見

末血		生化学	
WBC	4190 / μ l	Na	138 mEq/l
RBC	251×10^4 / μ l	K	4.5 mEq/l
Hb	7.7 g/dl	Cl	106 mEq/l
Ht	21.8 %	BUN	3.0 mg/dl
Pit	35.5×10^4 / μ l	Crn	0.2 mg/dl
		TP	4.9 g/dl
止血		Alb	3.5 g/dl
PT	74 %	AST	240 U/l
APTT	40 sec	ALT	32 U/l
Fib	186 mg/dl	γ GTP	371 U/l
AT-III	42 %	T-Bil	20.1 mg/dl
		D-Bil	1.4 mg/dl
腫瘍マーカー		CRP	2.0 mg/dl
AFP	182,490 ng/ml		
AFP-L3	11.7 %		
NSE	59.2 ng/ml		
LDH	1502 U/l		