

術前化学療法が有効であった成人型 Wilms' tumor の 1 例

山岸 敦史¹, 櫻井 俊彦¹, 内藤 整¹
 槻木 真明¹, 加藤 智幸¹, 長岡 明¹
 富田 善彦¹, 岩場 晶子², 山川 光徳²

¹山形大学附属病院腎泌尿器外科学分野, ²人体病理学講座第一

SUCCESSFUL TREATMENT OF A CASE OF ADVANCED ADULT WILMS' TUMOR WITH PRE-SURGICAL CHEMOTHERAPY, IRRADIATION AND RADICAL NEPHRECTOMY

Atsushi YAMAGISHI¹, Toshihiko SAKURAI¹, Sei NAITO¹,
 Masaaki TSUKIGI¹, Tomoyuki KATO¹, Akira NAGAOKA¹,
 Yoshihiko TOMITA¹, Akiko IWABA² and Mitsunori YAMAKAWA²

¹The Department of Urology, Yamagata University

²The First Department of Pathology, Yamagata University

A 37-year-old male was referred with a huge renal mass and multiple lung lesions. Abdominal and chest computed tomographic scan revealed a 11 × 15 × 17.5 cm right renal tumor and multiple lung metastases. Neither tumor was enhanced, and no lymph adenopathy was detected. Percutaneous needle core biopsy was performed and the tumors were diagnosed as Wilms' tumor histologically supported by immunohistological positive staining to WT-1 and CD56. Since lung metastases were detected and the renal tumor reached the abdominal aorta on the left side, presurgical systemic chemotherapy (ifosfamide + carboplatin + etoposide; ICEx 4 courses) was performed. The renal tumor and the lung metastases were markedly decreased in size and subjected to a radical nephrectomy. Histological examination confirmed the diagnosis of Wilms' tumor without anaplastic change categorized as mesenchymal type. As an adjuvant therapy, irradiation to renal bed (40 Gy/20 fr) and bilateral lung (12 Gy/8 fr) were performed. Six months after the end of the therapy, no evidence of recurrence was detected.

(Hinyokika Kiyō 57 : 189-192, 2011)

Key words : Adult Wilms' tumor, Neoadjuvant chemotherapy

緒 言

Wilms' tumor は小児に多い疾患であるが、稀に成人にも認められ、有転移症例に対する治療法は外科的切除、化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療がなされている。しかし予後は小児に比して不良であり、有転移症例については5年生存率50%とされている¹⁾。今回われわれは成人型 Wilms' tumor に対し術前化学療法を施行し、良好な結果を得られたためその概要につき文献的考察も含めて報告する。

症 例

患者：37歳，男性
 主訴：右腹部腫瘍
 家族歴：特記すべき事項なし
 既往歴：特記すべき事項なし
 現病歴：2009年1月より無痛性の右腹部腫瘍を自覚していた。6月に前医を受診し、CT検査で巨大右腎

腫瘍と多発肺転移を認め当科紹介，受診した。

入院時現症：身長 159.5 cm, 体重 55.8 kg. 血圧 115/86 mmHg, 脈拍73回/分. リンパ節触知せず. 右季肋部から臍部まで及ぶ腫瘍を触知した。

入院時検査所見：血算, 生化学, 尿検査に特記すべき所見なし。

画像所見：腹部CTで右腎下極腹側から突出する腫瘍を認めた (Fig. 1). 大きさは 11 × 15 × 17.5 cm, 辺縁は比較的明瞭で淡く造影される被膜を認め、周囲浸潤は認めなかった。腫瘍内部は不均一で変性壊死と思われる低造影領域を中心に認めた。下大静脈内への浸潤やリンパ節腫大は認めなかった。胸部CTでは両肺に造影不良な円形結節を多数認め、肺転移と考えられた。頭部CT, 骨シンチグラフィでも異常所見は認めなかった。

入院後経過：以上の所見から、腎細胞癌 cT2N0M1 の診断で分子標的薬の使用を念頭におき、6月18日経皮的針生検 (20 G × 5 本) を施行したところ、N/C

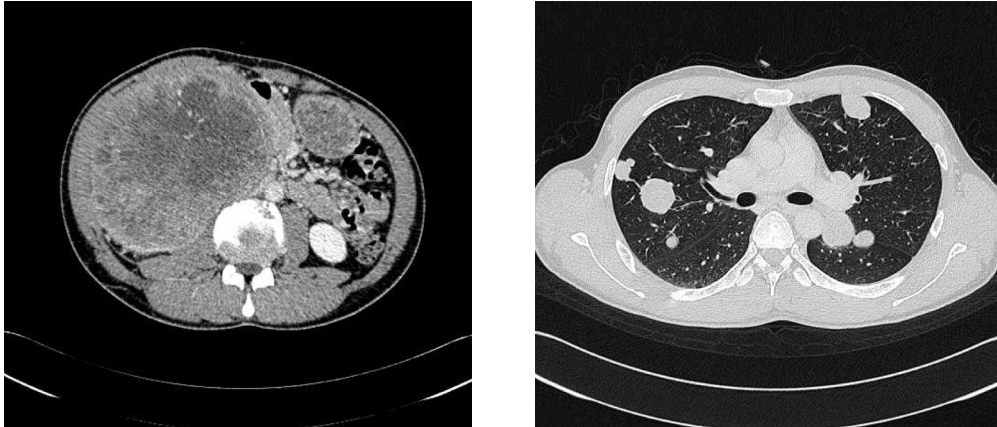


Fig. 1. Enhanced CT scan, examined before treatment, shows a huge renal mass at the right kidney and multiple bilateral lung metastases.

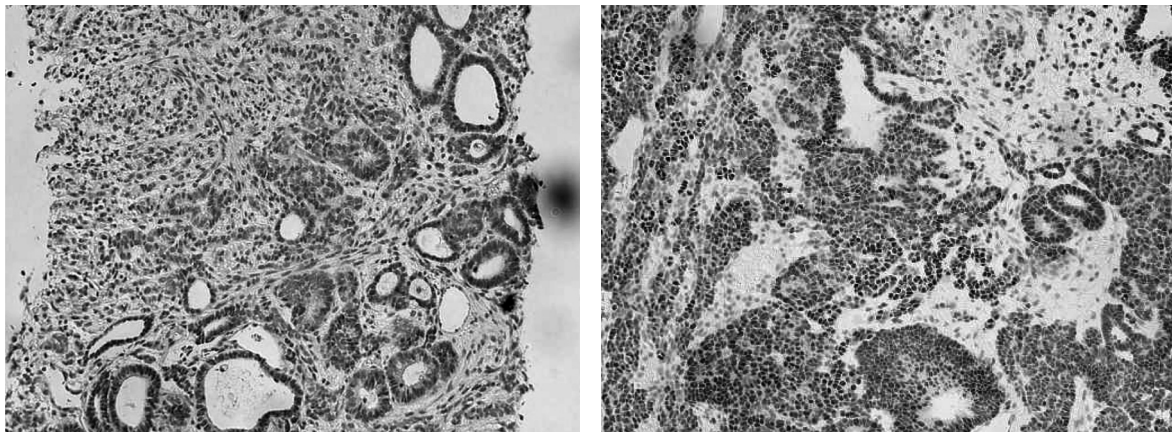


Fig. 2. Microscopic view of tumor biopsy. Right: Stained with Hematoxylin-Eosin. A complex of epithelial and non-epithelial pattern. Left: Tumor tissues were well immunostained with WT-1.

比が大きくクロマチンが濃染した核をもつ腫瘍細胞が密に認められ、腎癌よりも Wilms' tumor などの未分化癌が疑われた。腫瘍組織の量が診断に十分でなかったため、6月24日、再度、経皮的針生検（16 G × 5 本）を行った。悪性上皮性・非上皮性混合腫瘍の像を認め、免疫染色で WT-1 と CD56 が陽性であり、Wilms' tumor の診断となった (Fig. 2)。腫瘍が巨大であったため、術前化学療法を施行。生検で組織型までは判別できなかったが、成人では小児に比し予後不良であること、多発肺転移があることを考慮し、Ifosfamide (IFM) + Carboplatin (CBDCA) + Etoposide (VP-16) による化学療法 (ICE 療法) を選択した。IFM 1,800 mg/m² + CBDCA 400 mg/body + VP-16 100 mg/m² を day 1, 2 に投与し IFM + VP-16 同量を day 3, 4, 5 に投与した。Grade 3 の白血球減少, grade 4 の血小板減少を認め、2 コース目, 3 コース目は用量を80%へ、4 コース目は70%へ減量したが、いずれも grade 3~4 の白血球減少と血小板減少を認めた。腫瘍は著明に縮小し、11月2日右腎摘出術 + 右腎門部リンパ節郭清を施行した。腫瘍と腎臓を Gerota 筋膜ごと一塊に摘出した。摘出標本は肉眼的に 8.5 × 7.5 × 7.5

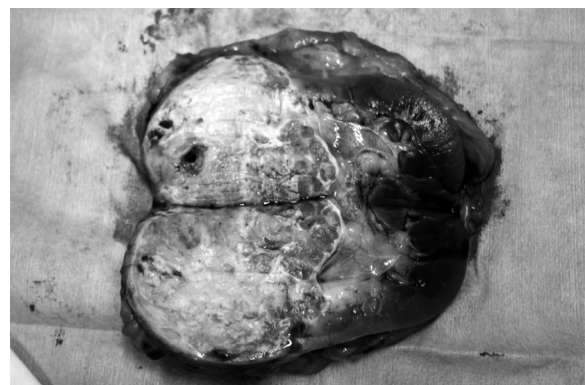


Fig. 3. The tumor was 8.5 × 7.5 × 7.5 cm large, capsulated and contained white and yellow components.

cm の腫瘍を認め、断面は白色部と黄色部が混在、線維性被膜で境界されていた (Fig. 3)。病理組織では腫瘍の4分の1が壊死しており、化学療法の効果と考えられた。Viable な腫瘍は管状・索状・ロゼット状に配列する上皮成分が約30%、線維組織、平滑筋、神経組織などの間葉成分が約70%で、後腎芽細胞成分や退形成性変化は認めなかった。以上の所見から favorable

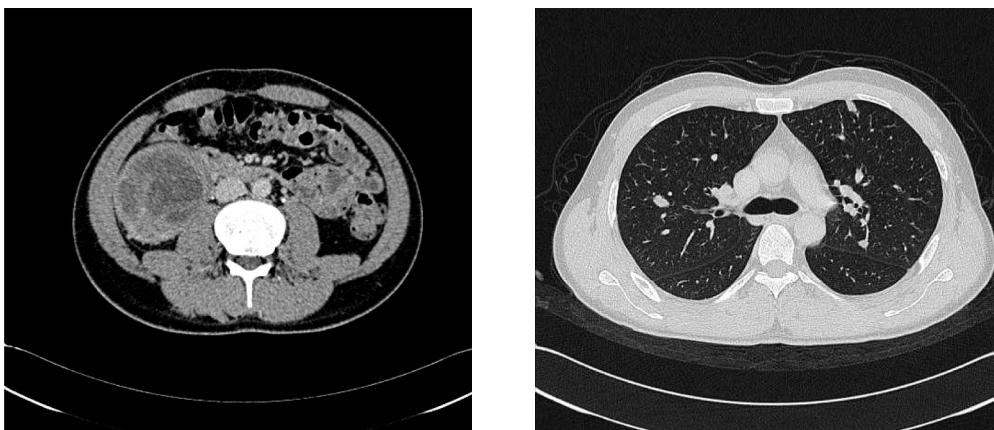


Fig. 4. Enhanced CT scan examined after 4 courses of chemotherapy. The tumor volume decreased extremely. In the lungs, almost all tumors had disappeared but a few small nodules remained.

histology/ mesenchymal type と診断した。腎被膜に浸潤を認めず、リンパ節に転移を認めなかった (0/3)。病理学的には原発巣は pT2N0 であったが、経皮的針生検および術前化学療法を施行している点から、腫瘍床に放射線療法 (40 Gy/20 fr) を施行した。また、両側多発性肺転移に対し全肺放射線照射 (12 Gy/8 fr) を施行した。

2010年3月現在術後4カ月が経過したが、再発なく良好に経過中である。

考 察

腎芽腫は小児腎悪性腫瘍の約87%を占め、好発は2～5歳 (平均3.5歳)、95%が10歳以下に発症する。しかし、稀ではあるが大人にも発生し、その予後は小児に比してやや不良である。大町らが本邦で報告された成人型腎芽腫153例の検討を行っているが、それによれば平均年齢36.4歳、男女差・左右差はほぼ1:1であり、両側性が5例認められている。症状は腹部腫瘍、疼痛、血尿、膨満感などがあるが、進行するまで症状が出現しにくい。近年では検診などの普及を反映して偶発腫瘍として見つかる例も33%と多い²⁾。CTでは内部不均一な低吸収領域があり、その多くは一部に造影効果が認められる。血管造影検査を行った症例では70%が hypovascular で11%が hypervascular であった³⁾。MRIでは T1・T2 強調画像ともに高信号を呈することが多いとされている⁴⁾。しかし、いずれも腎芽腫をほかの腎腫瘍や腎盂腫瘍と鑑別できる程の特異的所見はなく、画像検査で確定診断をつけるのは難しい。さきの大町らの報告では、詳細の分かる1981年以降の報告112例を調査したところ、術前から腎芽腫と診断できた症例はわずか4%のみであった^{5,6)}。腎芽腫の確定診断は病理組織学的検査により行われるが、組織型は大きく favorable histology (FH) と、核の退形成 (anaplasia) を認める unfavorable histology (UH) と

の2つに分類される。FH 症例の2年生存率は87%であるのに対し、UH 症例の2年生存率はわずか18%と予後不良である。UH は小児では約10%に認められるが、大町らの報告では組織型が判断しえた43例中22例 (51%) が UH であり、小児に比して明らかに割合が高い。また、成人の場合は病期が進んだ状態で発見されることが多い。これらが成人型の予後が悪い原因と考えられる²⁾。

腎芽腫の治療については、米国の National Wilms Tumor Study Group (NWTs) では腎摘後に術後化学療法を行うのに対し、欧州系の Society of Pediatric Oncology (SIOP) では術前化学療法後に腎摘術を施行する方法をとっている。NWTs のプロトコルでは最初に腎摘術を行うことにより、病理を把握した上で化学療法の適応が判断できる利点がある。一方、SIOP のプロトコルにおける最大の利点は、腫瘍径縮小による手術合併症の減少である。手術合併症が NWTs-5 の統計で9.8%であったのに対し、SIOP-93-01 の報告では6.4%と少ない。また、tumor spillage (術中の腫瘍播種) も15.3%対2.2%と有意な差が出ている。Tumor spillage は再発の大きなリスクであり (RR=3.7)、これらを減らせることは大きな利点といえる⁷⁾。一方で、病理診断ができないままに治療を開始することから、誤診の可能性があること、low risk 症例に対して過剰な化学療法をしてしまう可能性があること、化学療法による病理所見の変化が起こりうること、などが欠点として挙げられている⁸⁾。このように双方に利点・欠点が存在するが、いずれの方法でも治療成績はほぼ同等とされている⁹⁾。近年の化学療法・放射線療法の進歩により腎芽腫の予後は大きく改善されつつあり、とくに FH 症例においては stage IV の有転移症例であっても4年無再発率は79%、4年生存率は80.9%となっている。しかし、その一方で、UH 症例においては stage IV で4年無再発率・生存率

ともに33.3%と非常に低い¹⁰⁾。NWTSG, SIOP どちらも low risk 症例に対しては actinomycin D と vincristin を用いた化学療法が主に行われているが, high risk 症例における効果は十分とは言えない。そのような症例に対しては幹細胞移植を併用した high dose chemotherapy や etoposide を用いた新しい化学療法が考案されている。今回本症例に用いた ICE 療法もその一つであり, Abu-Ghosh らは ICE 療法を用いて再発例および poor risk 症例11例を加療し, overall response rate 82%, 3 year event free survival 63.6%という良好な結果を得ている¹¹⁾。また, 本邦では細川らが stage III, FH の成人型 Wilms' tumor の1例に対して ifosfamide, cisplatin, etoposide の3剤による adjuvant 療法を施行し良好な結果を得ている¹²⁾。本症例は巨大原発巣, 有転移症例から poor risk を強く疑い ICE による術前化学療法を施行した。血球減少のため減量を余議なくされたが, 反応は良好であり, その結果手術で原発巣を一塊に摘除することができた。

NWTSG, SIOP ともに肺転移を有する症例に対しては両肺への全肺照射が施行されている。本症例においても, 化学療法後肺に小さな結節影が複数残存していたため, 腎床とあわせて両肺に術後補助放射線照射を行った。照射後も肺には小結節影が残存したが, そのような残存結節影に対する追加治療の必要性については議論の分かれるところであり, 今後は定期的に経過観察を行い, 再増大がみられた場合に追加治療を検討する方針である。全肺照射における重篤な副作用として, 放射性肺臓炎がある。NWTSG-3 ではその頻度は13%と決して少なくないが¹³⁾本症例ではその所見を認めしていない。

結 語

ICE 療法による術前化学療法が奏功した成人型 Wilms' tumor の1例を経験した。本症例のように原発巣が巨大で手術困難が予想される症例においては, 術前化学療法を行うことにより手術をより安全に施行し, また予後の改善も期待できると考えられた。

文 献

1) Reinhard H, Aliani S, Ruebe C, et al. : Wilms' tumour

- in adults : results of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) Study. *J Clin Oncol* **22** : 4500-4506, 2004
- 2) 大町哲史, 玉田 聡, 伊藤哲二, ほか : 成人型 Wilms' tumor の1例. *泌尿紀要* **52** : 851-854, 2006
- 3) Kioumeh F, Couchran ST, Layfield L, et al. : Wilms tumor (Nephroblastoma) in the adult patient : clinical and radiological manifestations. *Am J Roentgenol* **152** : 299-302, 1989
- 4) 多田信平 : 全身の MRI, 141-143, 金原出版, 東京, 1992
- 5) 松永尚文, 林 邦明, 二川 栄, ほか : ウィルムス腫瘍の血管造影診断. *臨放* **26** : 1385-1389, 1981
- 6) 渡辺温子, 河上千尋, 齋藤 勇, ほか : 成人ウィルムス腫瘍. *日小児血液会誌* **18** : 334, 2004
- 7) Ritchey ML, Godzinski J, Shamberger RC, et al. : Surgical complications following nephrectomy for Wilms tumor : prospective study from NWTSG and SIOP. Presented at the American Academy of Pediatrics Annual Meeting, 2004
- 8) Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, et al. : Wilms tumour : prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol* **38** : 2-17, 2008
- 9) Arya M, Shergill IS, Gommersall L, et al. : Current trends in the management of Wilms' tumor. *BJU Int* **97** : 899-900, 2006
- 10) Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. : Treatment of anaplastic histology Wilms' Tumor : results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* **24** : 2352-2358, 2006
- 11) Abu-Ghosh AM, Krailo MD, Goldman SC, et al. : Ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with poor-risk relapsed Wilms' tumor : a Children's Cancer Group report. *Ann Oncol* **13** : 460-469, 2002
- 12) 細川幸成, 細木 茂, 花房隆範, ほか : 成人型 Wilms' tumor の1例. *泌尿紀要* **47** : 641-643, 2001
- 13) Green DM, Finklestein JZ, Tefft ME, et al. : Diffuse interstitial pneumonitis after pulmonary irradiation for metastatic Wilms' tumor : a report from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* **63** : 450-453, 1989

(Received on September 27, 2010)
(Accepted on December 10, 2010)