

ウイルス腫瘍9例の臨床的観察

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）

村	山	和	失
中	島	慎	一
勝	見	哲	郎
久	住	治	男
黒	田	恭	一

金沢大学医学部附属病院検査部（部長：松原藤継教授）

松 原 藤 継

WILMS' TUMOR: A CLINICAL OBSERVATION OF
NINE CASES

Kazuo MURAYAMA, Sin-ichi NAKASHIMA, Tetsuo KATSUMI,

Haruo HISAZUMI and Kyoichi KURODA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, Japan**(Director: Prof. K. Kuroda)*

Fujitugu MATSUBARA

*From the Central Clinical Laboratory, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan**(Director: Prof. F. Matsubara)*

We have treated 9 cases of Wilms' tumor during the past 15 years from 1965 to 1979. This series includes an adult Wilms' tumor of 16-year-old man and 2 cases given a clue by renal trauma.

Among laboratory findings, an abnormal increase of red cell sedimentation rate was observed in 7 of 8 cases, CRP-positive in 6 of 8 cases, dysproteinemia, particularly a high level of α_2 -globulin in 7 of 8 cases and an abnormal high level of LDH in 6 of 7 cases.

Renal arteriography was performed in 6 cases; 5 children and 1 adult. These children showed an irregular tumor vascularity such as creeping vine or spaghetti pattern and the adult case had an avascular tumor.

All the cases received a combination of radical operation and chemotherapy, and 3 cases underwent an additional irradiation therapy. One case is undergoing chemotherapy and irradiation for a lung metastasis at present. One case died of lung metastases and 1 case of acute renal failure. The remaining 6 cases have had no complaint from the malignancy to date. The adult case who was treated with radical operation, irradiation and chemotherapy; cyclophosphamide and COPP, is alive over 10 years.

緒 言

ウイルス腫瘍は小児の腹部悪性腫瘍の代表的なものであり、近年その治療成績は放射線療法に加え化学療法の導入によって著しく向上している。われわれは

過去15年間に9例のウイルス腫瘍を経験しているが、このうち1例は16歳のいわゆる成人例であり、また2例は腎外傷を契機に発見された症例で、それぞれ報告してきた。今回は全例の臨床的成績について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

1965年より1979年までに金沢大学医学部附属病院泌尿器科を受診したウイルス腫瘍9例を対象とした(Table 1). 症例 1, 2, 3, 5, 6および9はそれぞれ日本泌尿器科学会北陸地方会で報告した¹⁻⁵⁾.

年齢: 7カ月から16歳にわたり, 15歳以下の小児8例中4例が5歳以上であった.

性別・患側: 男女比は1:2で, 患側は右腎3例, 左腎6例であった.

合併症: 症例8に両側第2・第3合趾症の奇形を認めた. 症例4および6は当科初診の約6カ月と2年前より高度の蛋白尿を伴った慢性腎炎として当院小児科で治療中であり, 小児科初診時の排泄性腎盂造影では2例とも腎盂像に異常を認めなかった.

初発症状: 主症状は腹部腫瘍4例, 肉眼的血尿3例および発熱2例であった. 症例6は鉄棒で遊技後に, 症例9は友達に腹部に乘られた後に症状が発現し, 2例とも腹痛を伴っていた. 発熱を主訴とした症例3は

37~38°Cで, 腫瘍摘除後には平熱となり, 症例8は38~39°Cの弛張熱が約2週間続き, 入院時にはほぼ平熱となっていた.

腹部所見: 9例中8例に腹部腫瘍を触知し, うち2例は正中線を越えていた. 術前放射線療法を施行した2例(症例1, 2)と術前化学療法を施行した3例(症例5, 8, 9)中2例では腫瘍の縮小を認めたが, 症例9では腫瘍の大きさは不変であった.

検 査 成 績

検尿所見: 慢性腎炎を合併した2症例に高度の蛋白尿を認め, 腫瘍摘除後も消失しなかった. 顕微鏡的血尿は症例1に認めた.

血液化学的所見: 赤沈1時間値20mm以上の亢進を8例中7例に, CRP陽性を8例中6例に認めた. 血清蛋白量減少を9例中3例(うち2例は慢性腎炎合併例)に, 血清蛋白分画ではalbumin減少を8例中7例に, α_1 -globulin増加を8例中4例に, α_2 -globulin増加を8例中7例に, β -globulin増加を8中3例に,

Table 1. 症 例

症例番号	年 齢	性	初 発 症 状	腹部所見	合併症・その他	報 告 書
1	12歳	女	腫 瘍		死亡(1年)	大島ら ¹⁾
2	7カ月	男	腫 瘍			大島ら ¹⁾
3	16歳	男	発 熱			松浦ら ²⁾
4	1歳0カ月	女	血 尿		慢性腎炎・死亡 (4カ月)	
5	6歳	女	腫 瘍			大滝ら ³⁾
6	5歳	女	腫瘍・発熱・腹痛		慢性腎炎・外傷	打林ら ⁴⁾
7	1歳7カ月	女	血 尿			
8	3歳	女	発 熱		合 趾 症	
9	9歳	男	血尿・腹痛		外 傷	川口ら ⁵⁾

γ -globulin 増加を8例中3例に、反対に減少を3例に認めた。また LDH 高値を7例中6例に認めた。

これらの異常値は慢性腎炎合併例を除いて腫瘍摘除後3カ月以内にはほぼ正常値となった。症例9では術後4カ月目に肺転移が発見され、同時に一度正常化した α_2 -globulin の再増加が認められた。

排泄性腎盂造影所見：9例中4例では腎盂腎杯像が描出されず、腫瘍の位置との関係では下極5例中の3例と中部2例中の1例であった。このうちの1例（症例5，中部）の化学療法後の再検査では腫瘍の著明な縮小とともに、ほぼ正常に近い腎盂像がえられた（Fig. 1）。

腎動脈造影所見：6例に施行したが、その特徴は諸家⁶⁻⁹⁾の報告と同様であり、間接所見として腎内分枝の stretching と splaying を、直接所見として血管径不整を伴った屈曲蛇行する腫瘍血管の新生および種々の大きさの avascular area を認めた。腫瘍血管新生は3例に比較的豊富であり（しかし腎細胞癌におけるほど豊富ではない）、うち2例（症例1, 9）に術後肺転移を認めた。腎動脈以外からの血管分布は3例に認められ、うち1例（症例5，Fig. 2）では脾、助間および上腸間動脈よりの血行が認められ、試験開腹におわった第1回目手術時に腸間膜への浸潤が認められた。症例3（成人例）は Fig. 3 に示すように腫瘍部の大部分が avascular area であり、retrospective に Cremin ら⁹⁾ のいう spider leg 状の血管を腫瘍部の周囲にわずかに認めた。

術 前 診 断

前述した検査のほかに、最近の症例では超音波検査所見などと合わせて診断を行なったが、9例中7例ではその術前診断は可能であった。症例3は超音波検査が施行されなかったが、その血管像より腎囊胞と、症例6はその発症経過より外傷性腎破裂および腎周囲膿瘍と診断した。遠隔転移については胸部撮影および骨、肝スキャンニングをルーチンの検査として行なったが、施行しえた全例に転移を示唆する所見は認められなかった。

治療および経過

概略を Table 2 に示したが、以下に個々の症例について述べる。なお全例に根治的手術が行なわれたが、症例3および6ではその術前診断より経腰的に手術が行なわれた。

症例1：12歳，女，初診1965年7月27日

術前に⁶⁰Co を 2500 rad 照射し、術直後よりCOPP 12.5 mg/日×35日と cyclophosphamide (CY) 50 mg/日×25日の化学療法に加えて術後1カ月目より⁶⁰Co による放射線療治を開始したが、600 rad で白血球減少を認めたため中止した。その後他院にて経過観察中、術後1年目に肺転移にて死亡した。剖検は行なわれなかった。

症例2：7カ月，男，初診1965年9月24日

術前に⁶⁰Co を 1500 rad 照射し、術直後よりCOPP

Table 2

症 例	腫瘍重量	進展度	組 織 分 類	治 療		転 帰
				術 前	術 後	
1	2500	I	腎芽型・大巣亜型（放）	R	R+COPP, CY	1年・肺転移・死亡
2	760	I	雑およびその他（放）	R	R+COPP, CY	14年・健在
3	2500	I	上 皮 型	—	R+COPP, CY	10年・健在
4	400	I	雑およびその他（放）	—	AMD, VCR	4カ月・腎不全・死亡
5	120	III	間葉型（化）	AMD	AMD, VCR	4年・健在
6	540	III	腎芽型・大巣亜型	—	AMD, VCR	2年2カ月・H.D.中
7	105	I	放腎芽型・小巣亜型	—	AMD	2年・健在
8	150	I	放間葉型（化）	AMD, VCR	AMD	1年6カ月・健在
9	470 g	I	腎芽型・大巣亜型（化）	AMD, VCR	AMD, VCR+R	10カ月・肺転移

* National Wims' Tumor Study による分類

** 日本病理学会小児悪性腫瘍組織分類委員会による分類
（放）；放線療法後，（化）；化学療法後
R；放射線療法（症例9のみ肺照射）

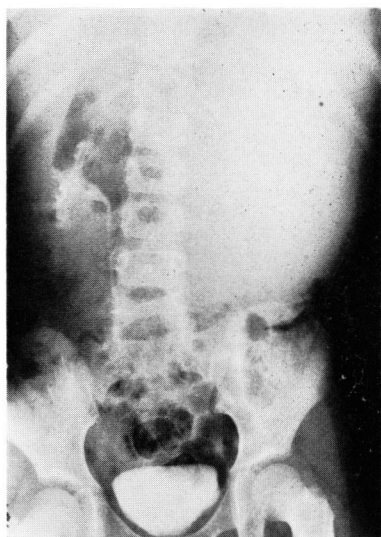
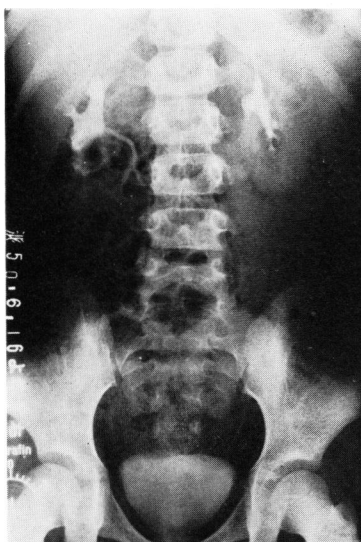


Fig. 1 A 化学療法前



B 化学療法後

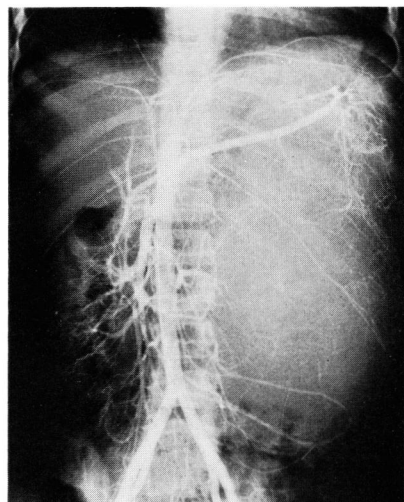


Fig. 2

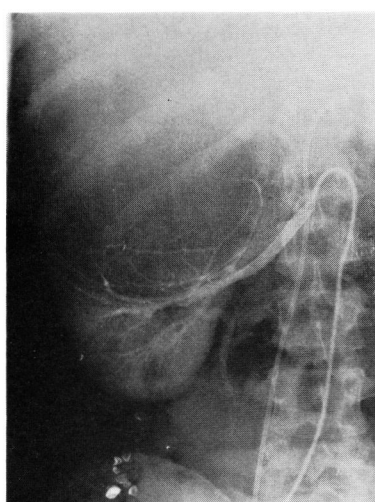


Fig. 3

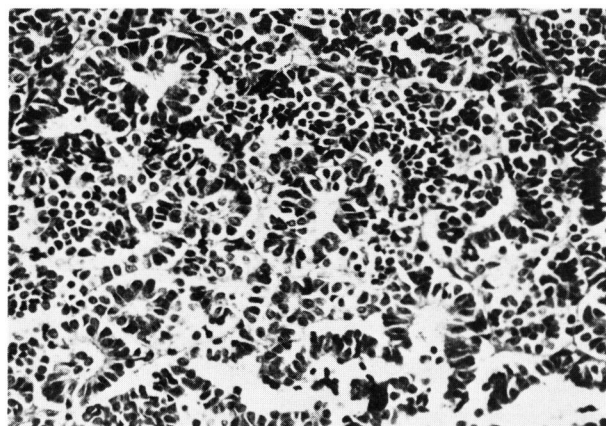


Fig. 4

5 mg/日×5日と CY 40 mg/日×6日の化学療法に加えて術後5日目より ^{60}Co を 1400 rad 照射した。術後14年経過し再発転移なく健在である。

症例3：16歳，男，初診1969年2月22日

術直後より COPP 12.5 mg/日×30日と CY 100 mg/日×30日の化学療法に加えて術後1ヵ月目より Betatron による放射線療法を 4000 rad 施行した。術後10年経過し再発転移なく健在である。

症例4：1歳0ヵ月，女，初診1973年11月5日（慢性腎炎合併例）

術直後より actinomycin D (AMD, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ×5日：1クール) と vincristine (VCR, 0.05 mg/kg/週) 6回，さらに AMD 2クール目と VCR 1回施行し当院小児科で経過観察中，術後4ヵ月目に急性腎不全で突然死亡した。剖検は行なわれなかったが，臨床的に再発転移を思わせる所見は認められなかった。

症例5：6歳，女，初診1975年5月13日

1回目手術時に腸間膜まで腫瘍の浸潤を認め，根治手術は無理と判断し試験切除にとどめた。その後 AMD 2クール施行したところ腫瘍の著明な縮小を認めたため再度手術を施行，腸間膜への浸潤は消失し腫瘍は比較的容易に摘除できた。その後 AMD 7クールと VCR 3回の化学療法を施行した。術後4年経過し再発転移なく健在である。

症例6：5歳，女，初診1977年10月24日

慢性腎炎合併例で外傷性腎破裂と診断した症例であるが，術中に腫瘍被膜の一部を破り腫瘍塊が流出した。術後腎機能に注意しながら AMD (5クール) と VCR (3回) の化学療法を継続中，術後9ヵ月目より進行性の腎機能低下を認めたため化学療法を中止し血液透析療法を開始した。現在2年2ヵ月経過し再発転移を認めていない。

症例7：1歳7ヵ月，女，初診1978年1月23日

術後 AMD 9クールの化学療法を終了し，現在2年経過し再発転移を認めていない。

症例8：3歳，女，初診1978年7月31日

術前に AMD 1クールと VCR 1回の化学療法施行，現在 AMD による術後化学療法を継続中であり，1年6ヵ月経過し再発転移を認めていない。

症例9：9歳，男，初診1979年3月1日

術前に AMD 1クールと VCR 1回の化学療法施行，術後 AMD 2クール施行後の4ヵ月目に右中肺野に2個の転移巣が発見され AMD 1クールと VCR 3回施行したが，転移巣に変化が認められないため ^{60}Co を右全肺野に 600 rad，ひきつづき限局性に 900 rad 照射し，転移巣は消失した。その後 VCR を継

続して観察中7ヵ月目に左下肺野に1個の転移巣が出現したために ^{60}Co を限局性に 1200 rad の照射し，転移巣は消失した。しかし9ヵ月目に左上肺野にあらたに2個の転移巣が出現し，1200 rad の照射により消失した。現在10ヵ月目であるが，一度消失した左下肺野の転移巣に再発を認め，放射線療法に加えて化学療法を adriamycin に変更して治療中である。

摘出腫瘍重量：105～2500 g で平均 838 g であった。

腫瘍進展度：National Wilms' Tumor Study¹⁰⁾ による分類では，症例5と症例6（被膜の破裂）がグループⅢで，残りの7例はグループⅠであった。死亡した2例はともにⅠグループであった。

病理組織所見

日本病理学会小児悪性腫瘍組織分類委員会¹¹⁾による分類では Table 2 に示したごとく，腎芽型4例，間葉型2例，上皮型1例と雑およびその他が2例であった。雑およびその他の2例はともに3つの型が錯綜し，単純には1つの型に分類できなかった。症例5の化学療法後の摘出腫瘍組織では，一部に上皮様細胞が roset formation を示す部位が認められるのみで大部分は xanthogranuloma 様の像を呈し，治療による出血と壊死に対する反応と推定されたが間葉型に分類した。症例8は大部分が loose fibrous tissue であり間葉型と分類したが，化学療法による変性の可能性が考えられた。症例9は上記2症例のように化学療法によると考えられる変性像は認められなかった。症例3では肉眼的に腫瘍の大部分が多数の大きい嚢胞（内腔に凝血を入れるか，黄色壊死物質が附着する）からなり，その間あるいは周囲に新生病巣が認められた。同部は大部分が Fig. 4 に示すように上皮様細胞が管状構造を形成しており，上皮型と分類した。

考 察

日本小児外科悪性腫瘍委員会のウィルムス腫瘍297例の集計¹²⁾ (1971～1976) によれば男女比は男160例，女136例（不明1例）であり，患側は左腎153例，右腎130例，両側10例（その他，不明3例）で，男女比と患側についてはあまり差はないようである。年齢分布については1, 2, 3, 4および5歳以下のしめる割合はそれぞれ24, 47, 67, 81および87%であり，自験例では年長児の症例が多いようである。16歳以上の成人ウィルムス腫瘍は比較的多く，Klaproth¹³⁾ によればウィルムス腫瘍1106例中，成人例は49例（4.4%）である。本邦においては戎野ら¹⁴⁾ が28例の成人例を集

計し、その後14例の報告¹⁵⁻²⁷⁾がみられる。本邦42例の年齢分布は16~19歳10例、20歳代9例、30歳代5例、40歳代8例、50歳代4例、60歳代4例および70歳代が2で若い年代にやや多いようであるが、Culp²⁸⁾、Altug²⁹⁾の集計による年齢分布ではそれほど特徴はないようである。

初発症状は腹部腫瘍が圧倒的に多く、血尿の出現頻度は10~20%である^{12,30)}。自験例では発熱を2例に認めたが、恵比須ら³⁰⁾によればその出現頻度は168例中21例(12.5%)である。また自験例では2例が腎外傷を契機に症状が発現したが、同様の症例が長田ら³¹⁾、吉田ら³²⁾によって報告されている。一般に病的腎は正常腎に比して軽度の外力で損傷を受けやすく、さらに小児ではその頻度が高いとされ小児腎外傷の診断には常に病的腎の存在を考慮する必要がある。

診断は幼小児がおもな対象であること、早期診断治療の必要性のあることより、なるべく苦痛の少ない最小限の検査によって行なわれるべきである。自験例では排泄性腎盂造影で腎盂像が描出されない症例が9例中4例あり、これらの症例は最終的に血管造影によって確定診断を行なった。腫瘍血管像の特徴として creeping vine, spaghetti pattern^{7,8)}あるいは spider leg, spiral corkscrew⁹⁾などと表現されている小血管の走行異常と血管径の不整さらに種々の avascular area の存在があげられているが、Cremin⁹⁾はウイルス腫瘍に特異的なものではないと述べている。本検査法は腫瘍の質的診断価値に加えて対側腎の異常の有無、さらに症例5のごとく局所進展度の判定に有用である⁹⁾。腫瘍の血管新生は腎細胞癌のそれほど著明ではないが、3例で比較的豊富であり、うち2例に術後肺転移が認められた。永原ら³⁴⁾は10例のウイルス腫瘍の血管像を検討し、術後転移を認め死亡した3例はいずれも vascularity が高く、これが予後に影響する因子ではないかと述べている。Clark³³⁾は文献的に集計した67例の血管像で91%に新生血管像を認めたと述べている。自験例では6例中5例に明らかな新生血管像が認められたが、他の1例は成人例で腫瘍の大部分が avascular area であった。本邦における過去10年間の成人ウイルス腫瘍で血管造影所見の記載のある14例について検討すると avascular と表現されているものが7例^{2,14,16-18,23,27)}、hypovascular が3例^{15,24,35)}、その他が4例^{17,20,22,26)}であり、一方明らかな腫瘍血管が認められたのは3例^{15,17,27)}のみであり、成人ウイルス腫瘍の血管像の特徴は avascular type が多いことと言えよう。この理由については明らかではないが本例⁹⁾のごとく腫瘍部が出血、壊死あ

るいは囊胞性変化を伴う症例^{14,19,23,24,27,35)}が多くみられることより、このような組織学的変化がその一因と考えられる。そのほか診断の助けとなるものは血清化学的所見であり³⁶⁾、自験例においても高率に赤沈亢進、CRP 陽性、dysproteinemia 特に α_2 -globulin 増加および LDH 高値が認められた。これらの所見は一方ではウイルス腫瘍の発育進展が最いことを裏付けるものと考えられる。

ウイルス腫瘍の治療成績は AMD の導入によって著しく向上しており³⁷⁻³⁹⁾、そのほか予後を左右する生体側の因子として腫瘍の進展度、組織型および年齢などがあげられている。一般に1~2歳未満で手術が行なわれた症例の予後は良いとされている。この理由について Lemerle⁴⁰⁾は病期と年齢、組織型と年齢はある程度相関すると述べ、Perez⁴¹⁾も2歳以上の症例で予後が悪いものは病期が進行した症例であると述べている。しかし D'Angio⁴²⁾は同じ病期(グループI)でも2歳を境として再発率に違いがあると述べている。成人ウイルス腫瘍は一般に予後不良とされているが、Culp²⁸⁾によれば文献的に集計した97例のうち予後の明らかな55例中、死亡例は45例(82%)で多くの症例は1年以内の死亡であり、一方生存例10例のうち3年以上経過しているものは8例で、さらに5年以上は5例であると述べている。そのほか Farrow⁴³⁾の30年、Olsen⁴⁴⁾の3年6カ月の生存例が散見される。本邦においては長期観察例の報告が少なく、わずかに宇山ら^{15,21)}の5年生存例がみられるのみで、自験の成人例は10年経過しており貴重な症例と考えられる。

つぎに病期との関係であるが、最近の積極的治療によって進行例あるいは再発例でも永久治癒が期待される症例の報告^{45,46)}も多い。症例9は AMD, VCR の化学療法に抵抗を示す肺転移を繰り返し、放射線療法の併用でコントロール中であるが、今後化学療法を adriamycin に変更して観察する予定である。最後に組織型と予後に関して、一般に上皮性の成分が管腔様構造を形成するものは分化型とされ予後が良好であるとされている^{47,50)}。ちなみに自験の成人例はいわゆる分化型とされる組織像であった。

結 語

われわれは1965年より1979年までの15年間に9例のウイルス腫瘍を経験し、これらの症例について臨床的観察を行なった。これらの症例のうち1例は16歳男のいわゆる成人例であり、2例は腎外傷を契機に発見された。

血液化学的所見では、赤沈亢進が8例中7例に、CRP陽性が8例中6例に、dysproteinemia特に α_2 -globulin増加が8例中7例に、LDH高値が7例中6例に認められた。

腎動脈造影が6例、小児5例と成人例1例に施行された。小児例はcreeping vineあるいはspaghetti pattern様の腫瘍血管新生を示した。成人例はavascular tumorであった。

全例が根治的手術および化学療法を受け、うち3例は放射線療法の併用を受けた。1例は現在、術後の肺転移に対して化学療法と放射線療法を受けている。2例が死亡し、1例は肺転移、1例は急性腎不全であった。残りの6例は現在までに再発転移を認めていない。成人例は根治的手術、放射線療法およびcyclophosphamideとCOPPの化学療法を受け、現在10年経過し健在である。

本論文の要旨は第29回泌尿器科中部総会において発表した。

文 献

- 1) 大島浩太郎・ほか：日泌尿会誌，57：902，1966.
- 2) 松浦 一・ほか：日泌尿会誌，61：1026，1970.
- 3) 大滝三千雄・ほか：日泌尿会誌，69：1371，1978.
- 4) 打林忠雄・ほか：日泌尿会誌，70：731，1979.
- 5) 川口正一・ほか：第296回日本泌尿器科学会北陸地方会で発表
- 6) McDonad, P. and Hiller, H. G.: Clin. Radiol., 19: 1, 1968.
- 7) Meng, C. H. and Elkin, M.: Am. J. Roentgenol., 105: 95, 1969.
- 8) 福岡 洋・ほか：日泌尿会誌，61：1102，1970.
- 9) Cremin, B. J. et al.: Brit. J. Radiol., 45: 415, 1972.
- 10) D'Angio, G. J. et al.: proc. Natl. Cancer Conf., 7: 627, 1973.
- 11) 日本病理学会小児悪性腫瘍組織分類委員会：日小外会誌，8：333，1972.
- 12) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会：日小外会誌，15：507，1979.
- 13) Klapproth, H. J.: J. Urol., 81: 633, 1959.
- 14) 戎野庄一・ほか：泌尿紀要，20：149，1974.
- 15) 宇山 健・森脇服介：臨泌，26：581，1972.
- 16) 草暗佑幸・ほか：日泌尿会誌，64：77，1973.
- 17) 竹内秀雄・ほか：日泌尿会誌，65：140，1974.
- 18) 小川由英・ほか：日泌尿会誌，66：122，1975.
- 19) 疋田政博・ほか：日泌尿会誌，66：796，1975.
- 20) 菅原博厚・ほか：日泌尿会誌，67：571，1976.
- 21) 宇山 健・ほか：西日泌尿，38：528，1976.
- 22) 藤沢保二：西日泌尿，38：947，1976.
- 23) 八木淳一郎・ほか：外科，39：408，1977.
- 24) 小林克己・ほか：臨泌，32：69，1978.
- 25) 内山俊介・ほか：日泌尿会誌，69：412，1978.
- 26) 赤座英之・ほか：日泌尿会誌，70：426，1979.
- 27) 青木清一・ほか：泌尿紀要，25：369，1979.
- 28) Culp, O. S. and Hartman, F. W.: J. Urol., 60: 552, 1948.
- 29) Altug, M. et al.: J. Urol., 91: 212, 1964.
- 30) 恵比須貞福・ほか：小児科診療，25：76，1962.
- 31) 長田幸夫・ほか：西日泌尿，33：678，1971.
- 32) 吉田正林・ほか：臨泌，33：285，1979.
- 33) Clark, R. E.: Am. J. Roentgenol., 113: 476, 1971.
- 34) 永原 暹・ほか：日小外会誌，12：191，1976.
- 35) 谷村 晃・ほか：西日泌尿，35：567，1973.
- 36) 大久保雄二郎：日小外会誌，7：383，1972.
- 37) Farber, S.: JAMA., 198: 826, 1966.
- 38) Fernbach, D. J. and Martyn, D. T. JAMA., 195: 1005, 1966.
- 39) 日台英雄・ほか：臨泌，33：559，1979.
- 40) Lemerle, J. et al.: Cancer, 37: 2557, 1976.
- 41) Perez, C. A. et al.: Cancer, 32: 609, 1973.
- 42) D'Angio, G. J. et al.: Cancer, 38: 633, 1976.
- 43) Farrow, G. M. et al.: Cancer, 22: 556, 1968.
- 44) Olsen, B. S. and Bischoff, A.: Cancer, 25: 21, 1970.
- 45) 角田昭夫：外科治療，31：635，1974.
- 46) 中川公彦・ほか：日小外会誌，15：485，1979.
- 47) 角田昭夫・ほか：外科，31：1425，1968.
- 48) 鈴木昭一・ほか：日小外会誌，15：393，1979.
- 49) Lawler, W. et al.: Cancer, 40: 1519, 1977.
- 50) Jereb, B. and Standstedt, B.: Cancer, 31: 1473, 1973.

(1980年2月4日受付)