

## 特集 全身性疾患の肺病変の画像診断

### 4. 固形腫瘍の肺病変

平井みさ子

筑波大学大学院人間総合科学研究科 臨床医学系小児外科

#### Imaging of Pulmonary Lesions in Childhood Patients with Solid Tumor

Misako Hirai

Department of Pediatric Surgery, Institute of Clinical Medicine,  
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

#### Abstract

The aim of this paper was to present important and interesting findings in the radiographic studies of pulmonary lesions related to pediatric malignant tumor for clinicians; including several short case reports from our experience. The images of metastatic pulmonary tumors detected in Wilms tumor, hepatoblastoma, and rhabdomyosarcoma were described with some clinical problems for us. A case of pleuropulmonary blastoma, one of the most important primary pulmonary malignant tumors, was difficult for clinical management because he had had treatment for pyothorax. In the patients with veno-occlusive disease, especially, pulmonary veno-occlusive disease after chemotherapy, chest radiograph and CT provided clues to the diagnosis.

**Keywords:** Metastatic lung tumor, Pleuropulmonary blastoma, Veno-occlusive disease

#### はじめに

固形腫瘍の症状の一部である肺病変といえば、もちろん転移性肺腫瘍が代表選手であり、固形腫瘍治療中の合併症である肺病変といえば、やはり抗がん剤による間質性肺炎や骨髄抑制下の respiratory syncytial virus肺炎等による respiratory distress syndromeなどが代表選手であろう。これらについては、既に諸家による成書が種々出版されており、放射線診断の専門医でもない私が教科書的に記述するのはおこがましい限りである。ここでは、本特集に小児外科医の私が書かせていただく意味を考え、臨床の現場で出会い、戸惑い、悩み、時に感嘆した、幾つかの治療経験のトピックスを簡単に症例提示しつつまとめていきたいと考えている。したがって、表題にある範疇を網羅するような内容にはなり得ないことをまずお断り

申し上げます、ご容赦いただきたいと思う。

#### 1. 転移性肺腫瘍

固形腫瘍の肺病変として最もポピュラーな分野が転移性肺腫瘍である。代表的な肺転移を来す疾患としては、頻度的にNo.1, 2を占めるのは骨肉腫、Wilms腫瘍で、Ewing肉腫などの軟部組織肉腫がこれらに次ぐ<sup>1)</sup>。一方、小児の悪性新生物のなかで白血病に次いで発生頻度の高い神経芽腫では肺転移は稀である。ここでは、グループスタディを組織しプロトコル治療の確立や治療成績の向上と取り組んでいる小児悪性固形腫瘍の中で、肺転移を来す代表的疾患における肺転移、すなわち病期Ⅳという進行症例との戦い方、治療上の落とし穴などを順次症例提示しつつ紹介していきたい。

##### i) Wilms腫瘍(腎芽腫)

Wilms腫瘍はアクチノマイシンDや放射線治療が

有効で、肺や肝に遠隔転移を伴う進行例でも、今では予後不良とは言いがたい悪性腫瘍である(National Wilms Tumor Study Group (NWTS) 4によれば、Wilms腫瘍全体の2年生存率は90%以上)<sup>2)</sup>。したがって、その治療についても、より副作用や晚期障害を軽減化する方向へプロトコルも変わってきている。しかし、病理組織型によっては腎芽腫と言いながら治療に抵抗性で未だ予後不良のものもあり、またその組織学的診断が非常に難しいのも事実である。NephroblastomaでもAnaplasiaを伴うものではFavorable histologyに比し注意が必要で、選択する治療プロトコルも異なる。症例1は、9ヶ月時発症の左腎原発Wilms腫瘍、Stage I、組織型はnephroblastic typeで、術後化学療法中に(平成元年の症例でNWTS 3のプロトコルEEで治療)術後9ヶ月で多発肺転移(Fig.1)を来した。臨床的に予後良好因子が揃った症例での肺転移再発に正しく油断大敵の感があったが、やはり本症例でのポイントは組織分類(Focal Anaplasiaであった可能性)であったと考えている。'96年からはNWTS 5をベースにした日本ウィルムス腫瘍スタディグループ(JWTS)により中央組織診断が行われており<sup>3)</sup>、ここで診断を受けることが治療上非常に重要であることを銘記して頂きたい。なお、症例1は肺転移再発時1歳半で、放射線治療はせずにNWTS 3プロトコルDDで化学療法追加し、現

在16歳で健在である。Wilms腫瘍の肺転移巣に関しては化学療法と放射線療法で治療可能で、骨・軟部組織肉腫や肝芽腫などの肺転移と異なり、その治療成績に必ずしも外科的切除は影響しない<sup>1,4)</sup>。

## ii) 肝芽腫

肝芽腫治療の基本は外科的切除である。それに加えてシスプラチンとTHP-アドリマイシンの化学療法が有効で、完全切除可能例の治療成績は日本小児肝癌スタディグループ(JPLT)の報告でも治癒率ほぼ100%と非常に良好である<sup>5,6)</sup>。しかし一方で非完全切除例や肺転移例は無病生存率がそれぞれ50%、30%程度と難治性で、治療成績向上のため'99年のプロトコルからは造血幹細胞移植併用超大量化学療法(HDC)も組み込まれた<sup>6)</sup>。しかし、肝芽腫治療の基本はやはり外科的切除で肺転移巣に関しても考え方は同様である。多くの臨床家が肝芽腫の肺転移に対する積極的な切除術、複数回の肺転移巣再発に対する手術の有効性を報告している<sup>1,7,8)</sup>。症例2は、1歳3ヶ月時発症の巨大肝芽腫(PRETEXT-IV、組織型は高分化型)で初診時に両肺に20箇所以上の多発肺転移を認めた(Fig.2a)。'99年改訂JPLTプロトコルに則り術前化学療法6クール施行後、原発巣摘除術(拡大左葉切除)施行。肺転移巣は右下葉の1ヶ所まで縮小(Fig.2b)したが、肝脾膿瘍の為に術後化学療法ができず、肝切除後1ヶ月で増大傾向が見られた



Fig.1 Metastatic pulmonary tumors detected in a one-year-old girl with stage I Wilms tumor after chemotherapy

a : Enlarged left hemithorax of high-resolution enhanced CT image clearly shows a mass in the left upper lobe.

b : Enlarged right hemithorax of high-resolution enhanced CT image demonstrates a mass in the right lower lobe.

ため (Fig.2c) 右肺下葉切除術を施行し、画像上完全寛解 (CR) となった。肝腫瘍改善後にHDCを追加し腫瘍マーカーの $\alpha$ -fetoprotein (AFP)も正常化した。シビアな腎尿管障害を来し以後の化学療法は断念、2歳3ヶ月で治療終了。その後、2歳4ヶ月で残肝断端再発・左肺下葉転移再発 (Fig.3a) し各々部分切除して2nd CR、2歳11ヶ月で肝内転移 (尾状葉1箇所)・左胸膜転移 (2箇所)

(Fig.3b) 出現し各々切除して3rd CR、3歳3ヶ月に肝内転移 (残肝中央に1箇所) に対しラジオ波焼灼し、左胸膜転移再発 (1箇所) (Fig.3c) を切除。いずれの再発・転移巣も長径数mm程度で発見し積極的に早期に切除することで、化学療法ができずとも治療効果を上げてきた。複数回の手術を行う覚悟ならば、切除によって機能障害を来さないよう、できるだけ小さな再発腫瘍を検出する努

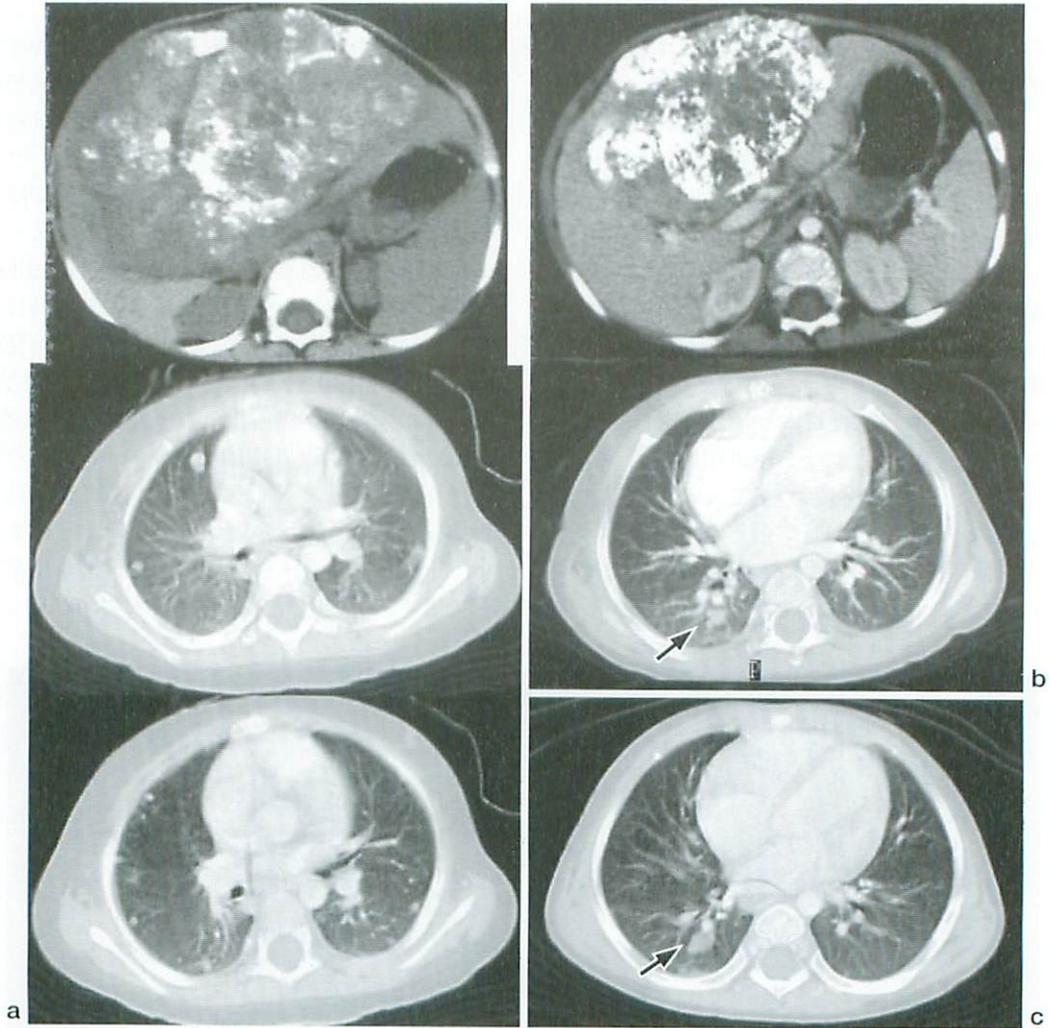


Fig.2 Multiple pulmonary metastases in a one-year-old boy with hepatoblastoma  
 a : Unenhanced CT shows a huge hepatic mass with calcification. Enhanced CT images demonstrate multiple pulmonary metastases. (before treatment)  
 b : Enhanced CT images show a hepatic tumor and a residual pulmonary mass (arrow) after chemotherapy.  
 c : Enhanced CT shows that the residual pulmonary tumor increases in size (arrow) after hepatectomy.

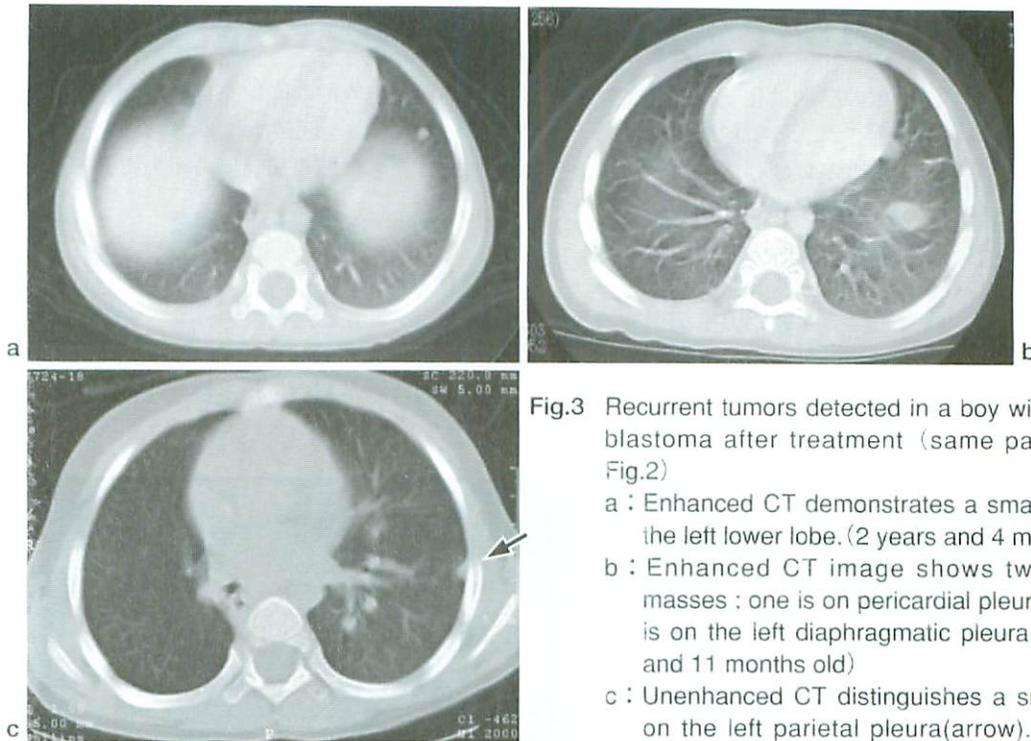


Fig.3 Recurrent tumors detected in a boy with hepatoblastoma after treatment (same patient with Fig.2)

- a : Enhanced CT demonstrates a small tumor in the left lower lobe. (2 years and 4 months old)
- b : Enhanced CT image shows two pleural masses : one is on pericardial pleura, another is on the left diaphragmatic pleura. (2 years and 11 months old)
- c : Unenhanced CT distinguishes a small mass on the left parietal pleura(arrow). (3 years and 3 months old)

力は当然の要件である。肺・胸膜病変に関する評価はCTが最も有効であった。その後ついに肝内多発転移を来したが、幸い1年間の休薬で腎機能が回復し3歳4ヶ月から化学療法を再開、現在3歳7ヶ月で肺・胸膜病変の再発はなく元気に治療継続中である (never give up! )。

### iii) 横紋筋肉腫

横紋筋肉腫は、将来骨格筋となる胎児の中胚葉または間葉組織に由来する悪性骨軟部腫瘍で、発生部位は様々である。治療成績も病理組織型や腫瘍の進展度、年齢、発生部位、初回手術での残存腫瘍の程度により大きく異なる為、米国Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) ではリスク分類をした上で治療プロトコルを設定している<sup>9)</sup>。本邦でも2003年に日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) がIRS-IVおよびVをベースに低リスク群A・B、中間リスク群、高リスク群と4種類のリスク別治療プロトコルを発行し<sup>10)</sup>、グループスタディがスタートした。他の要因に関わらず肺転移がある症例は全て高リスク群となるが、低リスクおよび中間リスク群 (基本はVAC療法) と高リスク群 (半分は神経芽腫new A1レジメン様) では化

学療法の内容が全く異なる。すなわち、治療開始時点で肺転移の有無は必ず診断されていなければならない。症例3は、17歳時発症の前立腺原発横紋筋肉腫で、初診時胸部レントゲン写真では異常所見なく胸部CT上ごく小さな結節を数箇所認めた (Fig.4a) が、放射線診断上は多発肺転移 (または胸膜播種) とは決定できなかった。他の要因が中間リスク群適当であった為、最初の化学療法はそのプロトコルに則り施行。1ヵ月後のCTで前述の小結節が消失したことで改めて肺転移と診断し高リスク群プロトコルへ変更。本症例にとっては治療開始の化学療法がリスク群により全く異なることは非常に悩ましい事態であった。現在治療開始後半年で腫瘍はほぼ消退し、HDCを施行して順調に加療中である。Fig.4b)に10歳女児の骨盤部原発横紋筋肉腫多発肺転移症例のはっきり肺転移を診断できる初診時胸部レントゲン写真と胸部CTを対照として示す。(この症例も高リスク群プロトコルを完遂しCRを獲得している。)

### iv) 悪性胚細胞性腫瘍

悪性胚細胞性腫瘍は白金製剤を組み込んだ化学

療法プロトコールにより、画期的に治療成績が向上し、遠隔転移症例でも60~70%の5年生存率が報告されている<sup>11, 12)</sup>。治療の原則は化学療法で、外科治療は機能温存手術とされ、放射線感受性は高いがその必要性について定説はない。症例4は、10歳女児の巨大な卵巣原発卵黄嚢癌で、初診時に癌性胸膜炎(著明な両側胸水・細胞診class V)、腹膜播種、腰椎転移を認め既にカヘキシー様であった(Fig.5)。が、原発腫瘍切除後PVB療法1クールで胸水消失、2クールで腹腔内残存腫瘍消失、3クール後に腰痛のため腰椎転移部に20Gy照射し、

4クールで腫瘍マーカー(AFP)完全正常化。以後治療終了し現在21歳で再発なく健在である。末期状態からの驚異的な回復を目の当たりにした症例であった。なお、胚細胞性腫瘍(奇形腫群腫瘍)は良性悪性ともに肺原発腫瘍の報告もある。

## 2. 原発性肺腫瘍

原発性肺腫瘍はきわめて稀である。(’93年にHancockらが集計した報告<sup>13)</sup>から、文献1に疾患の頻度別表があるのでご参照いただきたい。)その中で、悪性度が高く予後不良な悪性腫瘍の代表

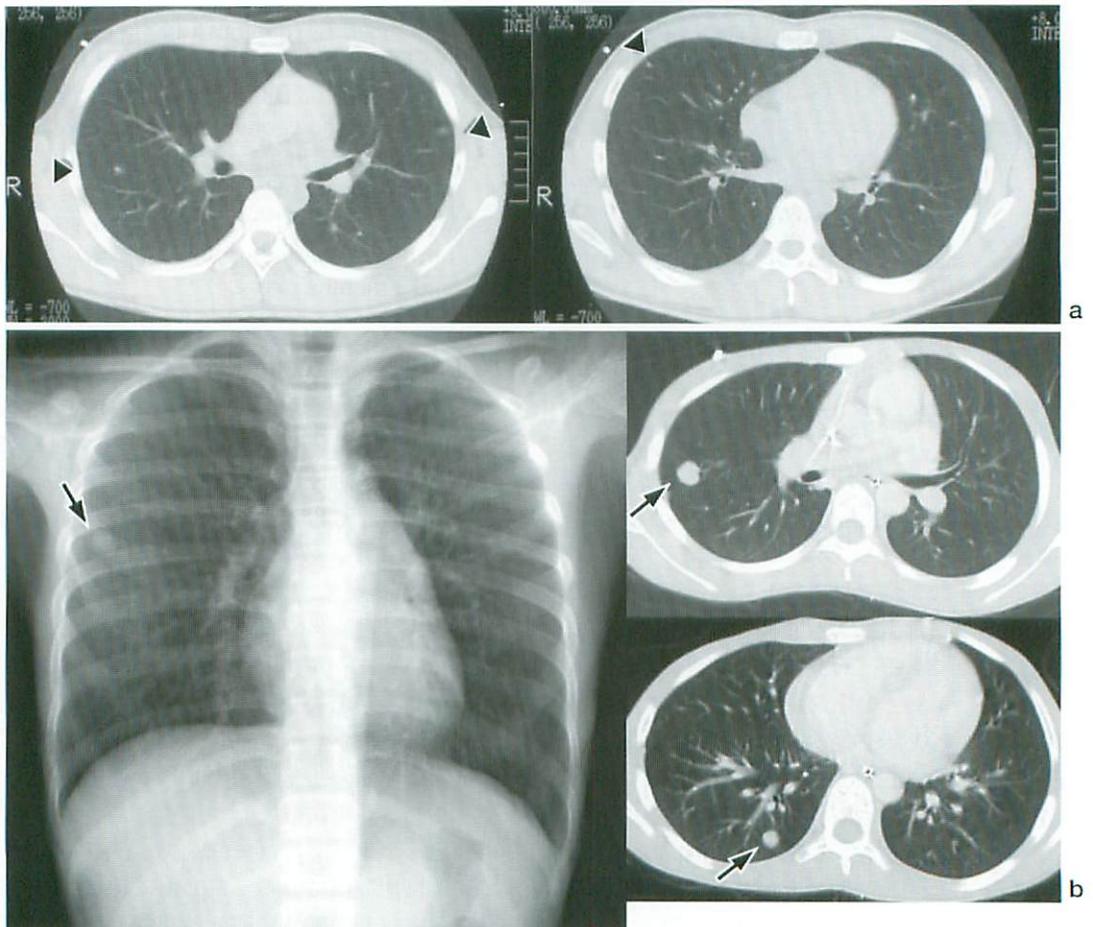


Fig.4 Metastatic pulmonary tumors detected in patients with rhabdomyosarcoma  
 a : Unenhanced CT images show small parenchymal opacities (arrowheads) in a 17-year-old boy with rhabdomyosarcoma (arrowheads). These lesions are too small and too indistinct to establish as for metastatic tumors by radiological examinations.  
 b : Radiograph and unenhanced CT images clearly demonstrate multiple pulmonary metastases (arrows) in a 10-year-old girl with rhabdomyosarcoma.

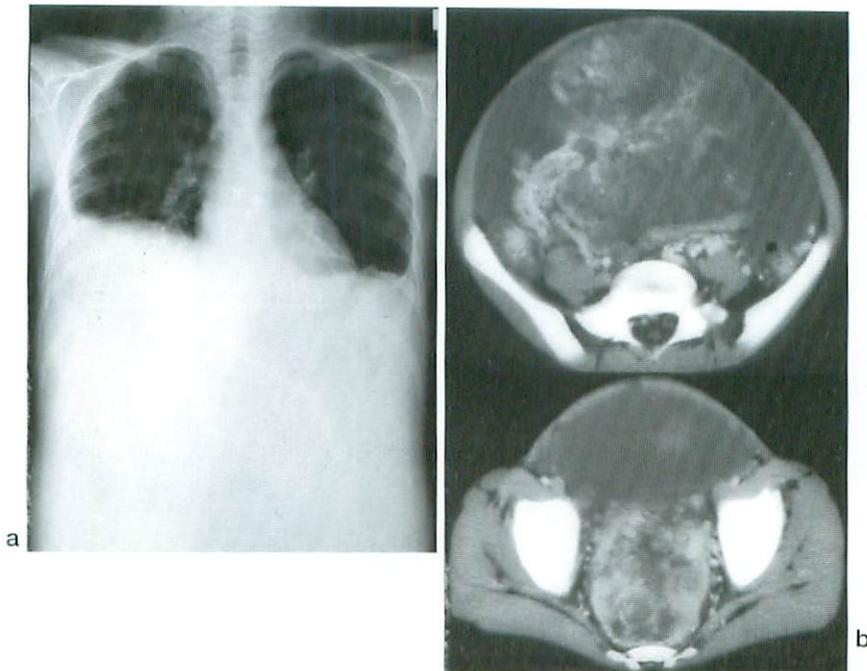


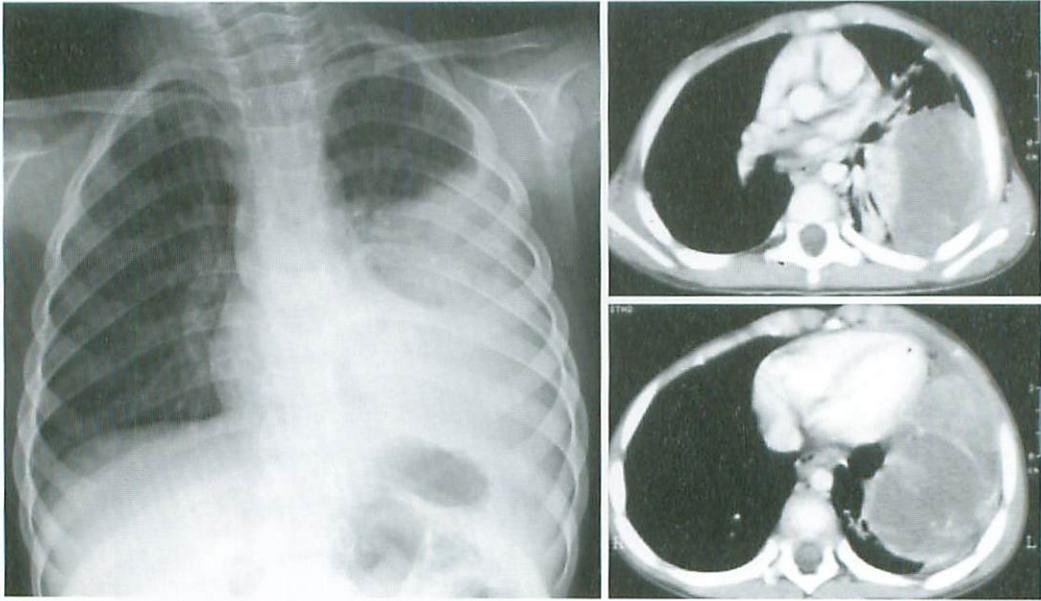
Fig.5 Carcinomatous pleurisy and peritonitis related to yolk-sac carcinoma in a 10-year-old girl

a : Chest radiograph shows bilateral massive pleural effusion.

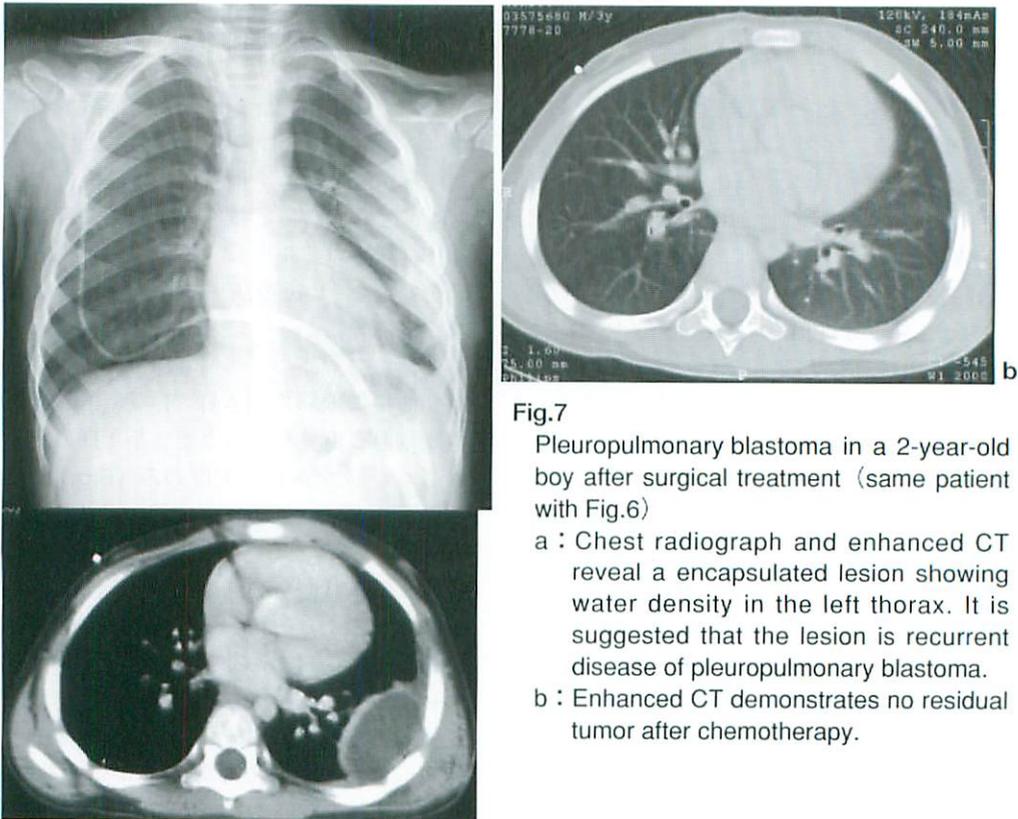
b : Enhanced CT images demonstrate a huge ovarian tumor and disseminated masses with ascites.

である肺芽腫について、その診断および治療上の問題点を紹介する。症例5は、2歳8ヶ月時発症の左下葉原発肺芽腫(現在投稿中)、主訴は発熱と不整脈、1週間以上続く高熱、CRPの上昇、LDH高値、胸部レントゲン写真より肺炎と診断され前医入院、抗生剤投与で解熱せず、CTにて隔壁形成を伴う左胸水を診断(Fig.6)され胸腔穿刺で血性胸水150ml吸引されるも改善なく、胸腔ドレナージ施行されるも無効、バリダーゼ(ワイスレダリー、武田)胸腔内投与も無効であった。胸水培養は陰性、細胞診class 2で、無菌性難治性胸膜炎および膿胸と診断され、前医で開胸手術を施行。術中所見では胸水はほとんど無く左肺舌区に連続した囊胞成分が混在する充実性腫瘍で、非常に軟らかく崩れ易く吸引で崩しながらの切除となった。左下葉は強く圧排されて無気肺となっていたが、肺実質とのつながりは僅かで、舌区のごく一部を切除するに留まっている。2週間後に病理診断で肺芽腫が疑われて加療目的に当科へ紹介された。(pleuropulmonary blastomaの病理組織学的確定

診断は、国立成育医療センター研究所の秦順一先生にご高診いただいた。)来院時は既に画像上評価できる病変がなく、術中播種は確実であり、術後3週間近く経過しており、肺芽腫に有効とされる治療プロトコールがないことから治療方針の決定に苦悩した。VAC療法やnew A1レジメンが選択された症例報告が多いことから、横紋筋肉腫高リスク群治療プロトコールを選択した。治療経過中、原発部位に限局性胸水様の陰影(Fig.7a)が消長を繰り返し再発を疑ったが、半年間の化学療法後ごく軽微な胸膜の肥厚のみ(Fig.7b)となり、その後HDCを1回施行、画像上CRで治療終了し最近(3歳6ヶ月)退院した。放射線治療は、術中播種などから照射範囲の設定に悩み(左全胸部照射するか否か)、標的病変がなくその有効性も不確定なため今回は行っていない。肺芽腫は非常に珍しい腫瘍で、症状も基本的には肺や気管を圧排して生じる無気肺や肺炎によるものなので、診断当初に本疾患を思い浮かべることは困難である。しかし、肺炎等の治療経過や画像診断の経過が非



**Fig.6** Pleuropulmonary blastoma in a 2-year-old boy  
Chest radiograph and enhanced CT images demonstrate a huge mass with solid and cystic pattern in the left thorax. The left lower lobe is unclear. It is necessary to make a differential diagnosis from pyothorax.



**Fig.7**

Pleuropulmonary blastoma in a 2-year-old boy after surgical treatment (same patient with Fig.6)

- a : Chest radiograph and enhanced CT reveal a encapsulated lesion showing water density in the left thorax. It is suggested that the lesion is recurrent disease of pleuropulmonary blastoma.
- b : Enhanced CT demonstrates no residual tumor after chemotherapy.

定型的な場合、侵襲的な診断治療手技を実施する前に、やはり腫瘍性病変も疑うことが重要であろう。本症例でも、胸水の分布としてはカプセル化しているような所見もみられ、臈胸と断定するには充実性部分の形状が腫瘤状 (Fig.6) で、前医では外科的治療を行う前にかかなり悩まれていた経緯がある。小児悪性腫瘍の治療経験のある施設へのコンサルテーション・システム作りも、これからの小児医療のあり方として重要であると考え、肺芽腫 (Pulmonary blastoma, 小児ではPleuropulmonary blastoma) は、その形態的性状から、Cystic pattern, Solid and Cystic pattern, Solid patternと分類され (本症例はSolid and Cystic pattern)、その画像所見も多彩である。Cystic patternの方が比較的予後が良く、Solid patternが最も予後不良と言われている<sup>14)</sup>。治療の基本は外科的切除である。系統的リンパ節郭清や胸膜 (心膜も含む)・横隔膜の合併切除、胸壁合併切除など、腫瘍浸潤や伸展が疑われる部位を含めた徹底的な手術も試みられているが、必ずしも肉眼的完全切除が治癒に結びつかないのも事実である。'90年に雨海らが報告<sup>14)</sup>した過去30年間の40例の肺芽腫症例報告のまとめによると、死亡率は47.2%、うち80%は術後1年以内死亡で、初発時年齢2歳未満症例の死亡率が78%に対し、2歳以上症例の死亡率は41%である。最近はHDCも含め術直後からの手を緩めない化学療法で粘り強く戦っている症例報告 (学会報告) も少なくない。

### 3. 固形腫瘍治療中の合併症としての肺病変 ～VOD (veno-occlusive disease)

最近の強力な化学療法プロトコール治療で注目されている副作用として、VOD (静脈閉塞性疾患) がある。血液腫瘍におけるHDCや横紋筋肉腫IRS-IV以降のVAC療法での発症<sup>15)</sup> がある。通常は肝VODで、①高ビリルビン血症、②肝腫大・右上腹部痛、③腹水または原因不明の2%以上の体重増加、のうち2つ以上を満たす場合とされる<sup>16)</sup>。症例6は1歳3ヶ月の傍髄膜原発横紋筋肉腫で、中間リスク群プロトコールで治療中に重症VODを発症した。本症例では肝VODと言いつつ、著明な胸水と心拡大 (Fig.8) や腎尿細管障害も来し、VODの病態は肝に限局されるものではないことを認識

した (現在投稿中)。治療には厳重な水分管理と利尿剤、利胆剤のほか、フラグミン (ファルマシア、キッセイ)、フサン (鳥居)、ステロイド、が有効であったが、最も重要なことはVOD発症を早期に疑い、これらの治療を早急に開始することである。本症例では最も鋭敏な指標は血小板の異常な減少と体重増加であった。なお、原発腫瘍はVAC療法2クールで著明に縮小している。症例7 (当院小児科症例) は、5歳のパーキットリンパ腫で、寛解導入されながら非常に稀な肺VOD (pulmonary veno-occlusive disease)<sup>17~19)</sup> を発症し死亡した (現在投稿中)。本症例では肝VODの所見は乏しく、多呼吸、チアノーゼ、呼吸困難となった。病態的には原因不明の肺高血圧症である。肺VODの確定診断は肺生検による広範な微小肺静脈の内膜の線維性肥厚による狭小化または閉塞の証明である<sup>17)</sup>。早期診断には胸部レントゲン写真 (肺動脈の拡大とうっ血) とCT (血管陰影の増強、葉間の肥厚) (Fig.9) が有用だが、治療は困難で致死性的かつ急速な経過を辿ることが多い<sup>17~20)</sup>。第一に本病態の

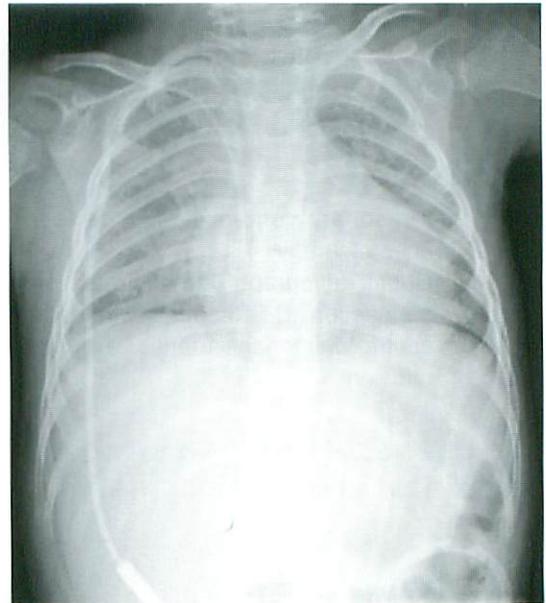


Fig.8 Veno-occlusive disease occurred to a one-year-old boy with rhabdomyosarcoma treated with VAC regimen  
Chest radiograph demonstrates pleural effusion and cardiomegaly in a child with severe veno-occlusive disease of the liver.

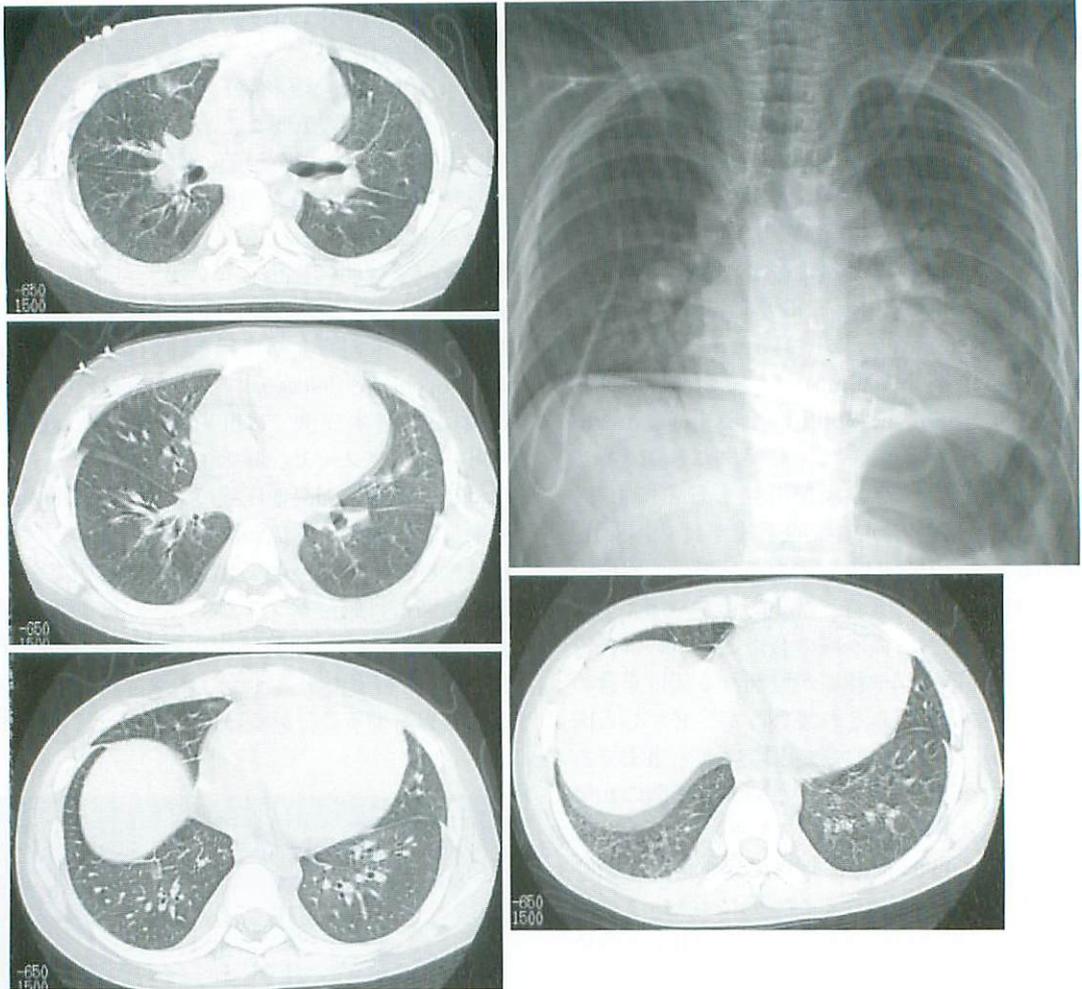


Fig.9 Pulmonary veno-occlusive disease in a 5-year-old boy with Burkitt's lymphoma after chemotherapy

Chest radiograph demonstrates prominent proximal pulmonary arteries and pulmonary congestion. CT images reveal bilateral smooth interlobular septal thickening, enlarged central pulmonary arteries, a ground-glass attenuation and small pleural and pericardial effusion.

存在を認識することが重要であると考え、原疾患は固形腫瘍ではないが、あえてここに紹介する。

#### おわりに

小児の固形腫瘍に関連する肺病変について、筆者の乏しい治療経験を幾つか交えて簡単に症例提示しつつまとめてみた。臨床上少しでも参考にしていただけの情報となり得れば幸甚である。

#### ●文献

- 1) 山崎洋次：まれな腫瘍（胸壁、縦隔、肺、消化管など）。小児がん，赤塚順一，土田嘉昭，藤本孟男，山崎洋次編。大阪，医薬ジャーナル社，2000，p693-696.
- 2) 横森欣司：腎腫瘍1) Wilms腫瘍，小児がん，赤塚順一，土田嘉昭，藤本孟男，山崎洋次編。大阪，医薬ジャーナル社，2000，p534-555.
- 3) 日本ウィルムス腫瘍グループスタディ：治療試験及び生物学的検討（治療プロトコール集），1997発行，2001更新版。

- 4) LaQuaglia MP : The surgical management of metastases in pediatric cancer. *Semin Pediatr Surg* 1993 ; 2 : 75-82.
- 5) 日本小児肝癌スタディグループ：グループスタディによる小児肝癌の治療（2）治療成績について，*小児がん* 1995 ; 32 : 121-124.
- 6) 日本小児肝癌スタディグループ：小児肝癌治療プロトコール，JPLT-2. 1999改訂版.
- 7) 岩瀬 眞，他：肝芽腫の肺転移因子について，*小児外科* 1991 ; 23 : 450-456.
- 8) Black CT, et al : Aggressive excision of pulmonary metastases is warranted in the management of childhood hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 1991 ; 26 : 1082-1086.
- 9) 上井義之：軟部腫瘍1) 横紋筋肉腫，*小児がん*，赤塚順一，土田嘉昭，藤本孟男，山崎洋次編，大阪，医薬ジャーナル社，2000，p608-616.
- 10) 日本横紋筋肉腫研究グループ：高リスク横紋筋肉腫に対する大量化学療法 第II相試験実施計画書（治療プロトコール集） 第1版，2003.
- 11) 金子道夫：奇形腫群腫瘍（胚細胞性腫瘍），*小児がん*，赤塚順一，土田嘉昭，藤本孟男，山崎洋次編，大阪，医薬ジャーナル社，2000，p665-674.
- 12) Wollner N, Ghavimi F, Wachtel A, et al : Germ cell tumors in children: gonadal and extragonadal. *Med Pediatr Oncol* 1991 ; 19 : 228-239.
- 13) Hancock BJ, et al : Childhood primary pulmonary neoplasms. *J Pediatr Surg* 1993 ; 28 : 1133-1136.
- 14) 雨海照祥，真田 裕，宮野 武，他：小児肺芽腫の治療経験—小児肺芽腫報告例の検討—，*日小外会誌* 1990 ; 26 : 839-845.
- 15) Ortega JA, Donaldson SS, Ivy SP, et al : Venooclusive disease of the liver after chemotherapy with vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide for the treatment of rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, Childrens Cancer Group, the Pediatric Oncology Group, and Pediatric Intergroup Statistical Center. *Cancer* 1997 ; 79 : 2435-2439.
- 16) McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al : Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984 ; 4 : 116-122.
- 17) Mandel J, Mark EJ, Hales CA, et al : Pulmonary Venooclusive Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1964-1973.
- 18) Maeda K, Yamaki S, Murakami A, et al : Severe unilateral pulmonary vascular changes in a child with polysplenia. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002 ; 10 : 359-361.
- 19) Holcomb BW, Loyd JE, Ely EW, et al : Pulmonary venooclusive disease. A case series and new observations. *Chest* 2000 ; 118 : 1671-1679.
- 20) Murakami T, Horigome H, Yamaki S, et al : Pulmonary venooclusive disease associated with partial anomalous pulmonary venous connection. *Pediatrics International* 2003 ; 45 : 747-750.