

症 例 報 告

両側性巨大腎芽腫における術前化学療法と画像所見

畑中政博, 山岸純子, 石丸由紀, 田原和典
大谷祐之, 中井秀郎¹⁾, 野崎美和子²⁾, 池田 均
獨協医科大学越谷病院 小児外科, 同 泌尿器科¹⁾, 同 放射線科²⁾

Preoperative Chemotherapy and Radiological Findings in a Patient with Huge Bilateral Nephroblastoma

Masahiro Hatanaka, Junko Yamagishi, Yuki Ishimaru, Kazunori Tahara
Yushi Otani, Hideo Nakai¹⁾, Miwako Nozaki²⁾, Hitoshi Ikeda

Departments of Pediatric Surgery, Urology¹⁾, and Radiology²⁾, Dokkyo Medical School Koshigaya Hospital

Abstract We present a patient with synchronous huge bilateral nephroblastoma, in whom treatment was begun with preoperative chemotherapy and followed by delayed tumor enucleation to preserve functioning renal tissue. During the preoperative chemotherapy, tumor response was observed by repeated CT and MRI. Radiological findings of the tumor were retrospectively examined and included changes in volume and images and the relationship with the renal parenchyma and the vessels in the hilum. The macroscopic and histologic findings of the excised tumors were also examined and compared with the radiological findings. We conclude that following a patient with radiological examinations is extremely important in determining the effectiveness of preoperative chemotherapy and the timing of delayed surgery.

Keywords Nephroblastoma, Wilms' tumor, Bilateral tumor, Preoperative chemotherapy

はじめに

腎芽腫では同時性両側性の症例を除き、治療開始時に患側腎の摘出を行い、その後、進行度に応じた化学療法、放射線療法を行う治療が一般的である。わが国では腎芽腫に対する術前化学療法の経験が乏しく、治療に対する反応の予測が困難で、手術の可否や時期の判断は決して容易とは言えない。今回、同時性両側性巨大腎芽腫に対し術前化学療法を行い、腫瘍の縮小後に腫瘍のみを摘

出する腎温存腫瘍核出術を施行したので、術前化学療法にともなう腫瘍の画像所見の変化について検討した。

症 例

症例は1歳、男児。当院の泌尿器科で尿道下裂形成術を施行され、術後の通院時に腹部膨隆、血尿を契機に左右両側腹部の腫瘍を発見された (Fig.1)。造影CTでは左右の腫瘍ともに一部、不均一に造影される充実性の腫瘍で、右側腫瘍は腎実質を内側

原稿受付日：2006年10月10日，最終受付日：2006年11月27日

別刷請求先：〒343-8555 越谷市南越谷2-10-50 獨協医科大学越谷病院 小児外科 畑中政博

で腹側と背側へ二分するように腎門部に達し、左側腫瘍は腎実質を背側へ圧排していた(Fig.2). MRI



Fig.1 The abdomen was distended and tumors were palpated in the right and the left abdomen.

intensity, T2強調画像で不均一なhigh intensityを示した. 造影T1強調画像では腫瘍内部にT2強調画像のhigh intensityと一致した非造影部分を認め、

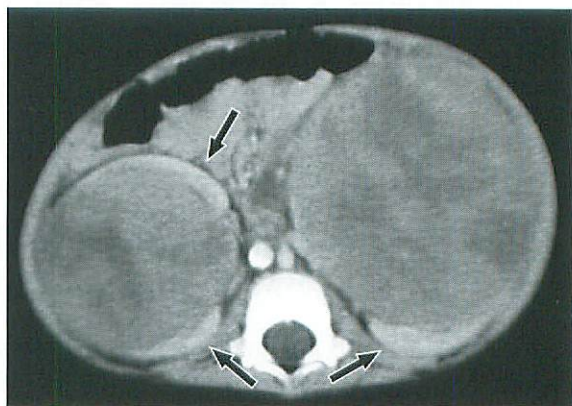
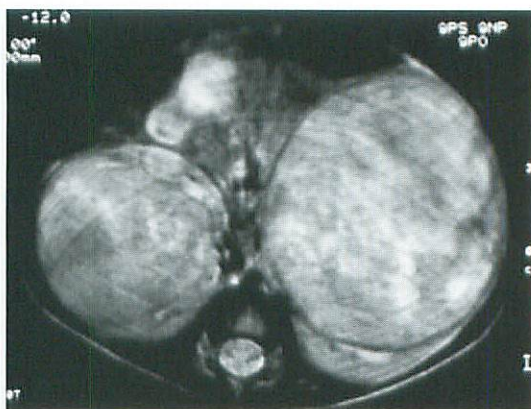


Fig.2 Enhanced CT at admission showed heterogeneously enhanced tumors. Arrows indicate compressed renal parenchyma.



a	b
c	

Fig.3 MRI on admission

a : T1WI

b : T2WI

c : Enhanced MRI (T1WI) showed non-enhanced areas of the tumors compatible with necrosis.

広汎な壊死が存在すると思われた。また、一部腫瘍内にT1強調画像T2強調画像ともにhigh intensityであり出血巣が存在すると思われた(Fig.3)。腫瘍に圧排された正常腎実質が明瞭に描出され、腎機能は良好であると考えられた。以上より、両側腎腫瘍と診断し、開腹生検を施行した。腫瘍の病理組織型は両側とも腎芽型の腎芽腫、favorable histologyで、病期はstage Vと診断された。

治療経過と画像所見の変化

日本ウィルムス腫瘍スタディグループ(JWiTS)の治療プロトコル regimen DD-4A (actinomycin D, vincristine, THP-adriamycin) に従い治療を開始した。化学療法開始直後に腫瘍は左右ともに理学所見上、一時的な縮小傾向を示したが、治療開始3週後のCTでは腫瘍体積の縮小傾向は明らかでなくなり、左側腫瘍はむしろ増大傾向を示した(Fig.4)。このため化学療法を regimen RTK (carboplatin, etoposide, cyclophosphamide) に変更した。Regimen RTKに変更後、再度、腫瘍の縮小傾向を認めたが効果は持続せず、特に左側腫瘍は再び、増大傾向を示した。画像上で計測した腫瘍径から相対的な腫瘍体積比を計算すると、右側腫瘍では治療開始前に比し76%の腫瘍縮小効果を

認めたが、左側では2.3倍に腫瘍体積が増大した。

腫瘍内部の性状を画像所見からみると、Regimen DD-4Aを開始3週後の造影CTでは両側とも非造影領域が増大し、腫瘍内部に壊死領域が広がっており、右腎では高吸収域の部分が単純と造影で一致してみられ出血巣と思われた(Fig.5)。Regimen RTKに変更し5週を経過すると、MRIにおいて腫瘍の内部にT1強調画像でlow intensity, T2強調画像でhigh intensityの境界明瞭な多数の嚢胞が出現しているのが認められ、腫瘍中心部にはT1強調画像、T2強調画像ともにhigh intensityを示す領域が認められ腫瘍内出血と考えられた(Fig.6)。腫瘍と正常腎組織との関係を見ると、腫瘍は左右ともに腎門部すなわち腎血管から遊離したことが確認された。さらに5週後のRegimen RTK 10週目においてMRIによる評価を行った。腫瘍内部の所見は5週前とほぼ同様であったが、左側腫瘍の腹側への増大が顕著であった(Fig.7)。

以上の臨床経過と画像所見の経時的変化から、化学療法によるこれ以上の腫瘍の縮小効果は期待しがたいこと、さらに腫瘍は左右ともに腎門部から遊離したと判断できたことから、治療開始18週目に正常腎を残して左腎腫瘍核出術を施行した。さらに4週後、同様に右腎腫瘍核出術を施行した。

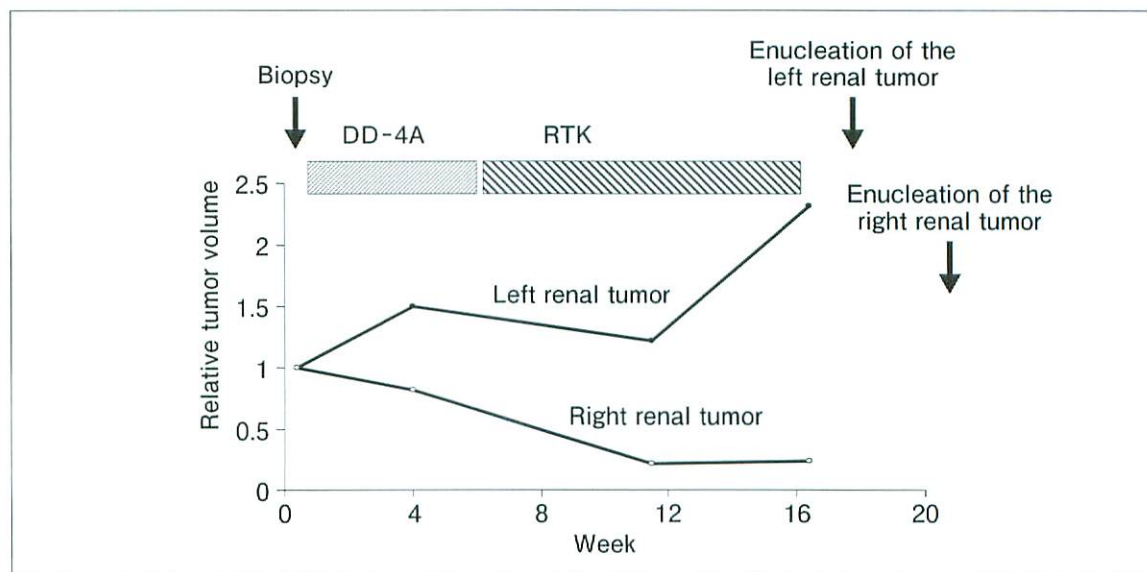
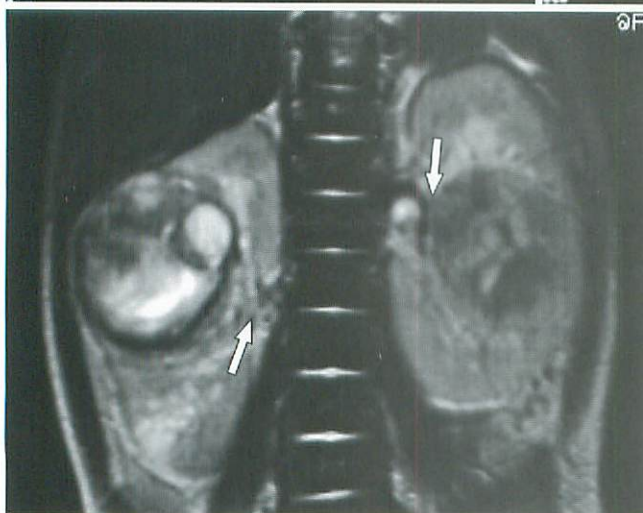
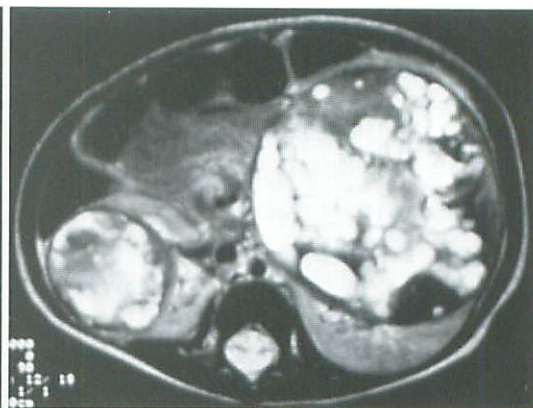
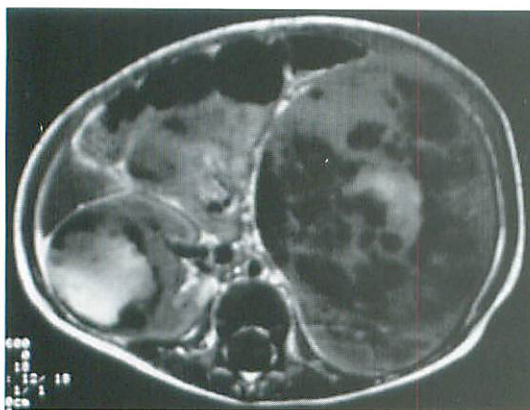


Fig.4 The relative volume was calculated from the diameters measured on CT or MRI images. The right tumor showed a 76% reduction in volume, but there was a 2.3 times increase in the left.



Fig.5 Enhanced CT at Week 3 of regimen DD-4A showed large non-enhanced areas compatible with necrosis.



a	b
c	

Fig.6 MRI at Week 5 of regimen RTK showed multiple cysts within the tumors.

a : T1WI

b : T2WI

c : T2WI. The tumors were separated from the renal hila (arrows) .

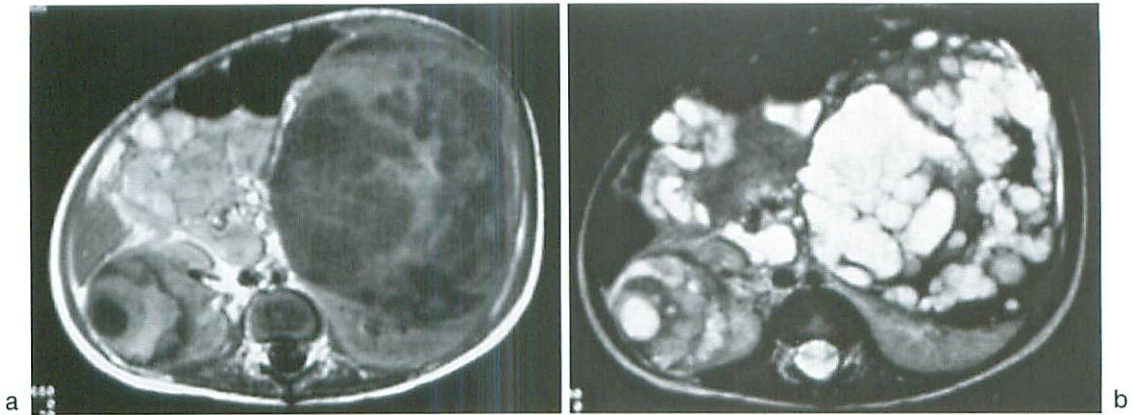


Fig.7 MRI at Week 10 of regimen RTK showed findings similar to those at Week 5 except for a marked increase in size of the left tumor in a ventral direction.

左腎腫瘍は $14 \times 10 \times 9$ cm, 重量は915 g, 右腎腫瘍は $5 \times 5 \times 4.5$ cm, 重量は70 gで、断面はいずれも乳白色で大小の嚢胞と充実性部分が混在していた (Fig.8). 組織学的には両側ともに大部分が分化した横紋筋組織や膠原線維で占められており、一部に上皮性の腎芽腫組織が残存していた。

考 察

一般に片側の腎芽腫では治療開始時に患側腎の摘出を行い、その後、進行度に応じた化学療法や放射線療法が行われる。一方、同時性両側性の腎芽腫に対しては、腎機能を温存することを第一義的な目的とし当初から腫瘍切除を行うことは避け、両側腫瘍の生検後に化学療法を施行し腫瘍の縮小後に腫瘍切除を行う、より保存的な治療法が選択される^{1,2)}。

両側性腎芽腫の頻度は腎芽腫全体の5.6～6%であり^{2,3)}、わが国における腎芽腫の発生頻度が年間数十例程度であることを考えると、わが国における両側性腎芽腫の症例は1年間にわずか2～3例程度に過ぎない。したがって腎芽腫に対する術前化学療法の経験が少なく、腫瘍の化学療法に対する反応の予測や手術時期の決定などは決して容易でないことも事実である。

今回の症例では初回の術前化学療法はactinomycin D, vincristine, THP-adriamycinの3剤からなるregimen DD-4Aを用いた。開腹生検時の病期診断で尿管浸潤により右腎腫瘍が病期Ⅲ相当と判断されたためである。Regimen DD-4A開始直後、左



Fig.8 Cut surface of the left tumor
Multiple cysts of various sizes are seen within the solid areas of the tumor.

右の腫瘍ともに理学所見上、縮小傾向を示したが、効果は一時的で特に左側の腫瘍はその後、増大した。Carboplatin, etoposide, cyclophosphamideからなるregimen RTKに変更した後は、両側の腫瘍ともに再度、縮小を認め、結果的に右側腫瘍では76%の縮小効果を得た。しかし、左側腫瘍はregimen RTKの後半に増大に転じ、最終的に腫瘍体積は2.3倍に増加した。腫瘍内部の性状は画像上、両側とも同様の変化を示したが、特に左側の腫瘍では多数の嚢胞が出現した。おそらくこのため左側では化学療法による腫瘍縮小効果が得られず、嚢胞内への液体貯留などによって腫瘍体積が増大したものとも考えられた。Shambergerらは術前化学療法に不応性の腎芽腫の病理組織所見を解析し、分化した横紋筋組織や間質により腫瘍が

置換されている場合には化学療法に抵抗性で、化学療法を継続しても合併症の危険を増大させるのみであると警告している³⁾。今回の症例でも摘出腫瘍の大部分は分化した横紋筋組織や膠原線維で占められており、すでに化学療法に対する反応は限界にあったものと考えられる。

手術に関しては、上記のごとく腫瘍の縮小効果に限界を認めたこと、さらに画像上、腫瘍が腎門部から遊離したと判断されたことからその時期を決定した。しかし、結果的にはregimen RTKの後半には治療効果がほとんど認められず、より早い段階で腫瘍の摘出術を行い得たと考えている。International Society of Pediatric Oncologyの片側腎芽腫に対する術前化学療法の検討では、投与期間4週間と8週間の間に生存率等の差はなく、化学療法の期間を延長することの利点はないとしている⁴⁾。しかし、4週投与例よりも8週投与例において腫瘍の縮小効果が得られていることも事実で、今後、術前化学療法の期間に関してはさらなる検討が必要であろう。

今回、自験例において腎芽腫の術前化学療法に対する反応を画像により追跡し、また画像所見を摘出腫瘍の病理所見と比較する機会を得た。その結果、腎芽腫は術前化学療法に反応するものの、化学療法により嚢胞性変化の強い症例や、腫瘍が分化した横紋筋組織や線維組織に置換された症例では腫瘍全体の縮小効果が得にくい可能性も示唆された。これまで腎芽腫においては両側例を除き、術前に化学療法が施行されることはほとんどなく、化学療法による画像所見の変化に関する知見は乏しい。従って画像所見の変化と化学療法の効果や組織学的変化との関連に関しては、今後の症例を重ねた検討が必要であると考えている。いずれに

しても術前化学療法の効果と手術時期の判断には画像所見の詳細な検討が重要であり、腫瘍体積の変化は勿論、内部性状の変化、腫瘍と腎実質との関係、腫瘍と腎門血管との関係などを細かく解析し、術前化学療法の有効性や手術の可否、その時期の判断などを行うべきと考えられた。

まとめ

両側性巨大腎芽腫の1例において術前化学療法を施行し、腫瘍の縮小後に腫瘍のみを摘出する腎温存腫瘍核出術を施行した。術前化学療法にともなう腫瘍の画像所見の変化と摘出腫瘍の病理所見から、腎芽腫の術前化学療法に対する反応と手術時期の判断に関し考察した。

●文献

- 1) Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, et al : Extended followup of bilateral Wilms tumor : Results of the National Wilms Tumor Study. J Urol 1991 ; 146 : 514-518.
- 2) Kumar R, Fitzgerald R, Breatnach F : Conservative surgical management of bilateral Wilms tumor : Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group. J Urol 1998 ; 160 : 1450-1453.
- 3) Shamberger RC, Haase GM, Argani P, et al : Bilateral Wilms' tumors with progressive or nonresponsive disease. J Pediatr Surg 2006 ; 41 : 652-657.
- 4) Tournade MF, Com-Nougé C, de Kraker J, et al : Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months : Results of the ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor trial and study. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 488-500.