

肝芽腫に対する二施設間連携による集学的治療

本郷悠太¹⁾ 三田篤義^{1)*} 大野康成¹⁾ 吉澤一貴¹⁾ 増田雄一¹⁾
内田恵理子²⁾ 小森一寿²⁾ 坂下一夫²⁾ 副島雄二¹⁾

- 1) 信州大学医学部外科学教室消化器・移植・小児外科学分野
2) 長野県立こども病院血液腫瘍科

Multimodality Treatment for Hepatoblastoma in Cooperation between Two Facilities

Yuta HONGO¹⁾, Atsuyoshi MITA¹⁾, Yasunari OHNO¹⁾, Kazuki YOSHIKAWA¹⁾, Yuichi MASUDA¹⁾
Eriko UCHIDA²⁾, Kazutoshi KOMORI²⁾, Kazuo SAKASHITA²⁾ and Yuji SOEJIMA¹⁾

- 1) *Division of Gastroenterological, Hepato-Biliary-Pancreatic, Transplantation, and Pediatric Surgery, Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine*
2) *Department of Hematological Oncology, Nagano Children's Hospital*

Hepatoblastoma usually requires multimodality treatment including chemotherapy and operation such as extended hepatectomy and liver transplantation. In our medical area, the public pediatric hospital is available to perform chemotherapy for a pediatric patient with hepatoblastoma, while major hepatectomy is able to be performed in our hospital. A 3-year-old girl was referred to the public pediatric hospital with a chief complaint of fever and abdominal distention, and received a diagnosis of hepatoblastoma (PRETEXT II) by abdominal CT scan and liver biopsy. Six courses of chemotherapy were performed at the pediatric hospital and the tumor size reduced to one twentieth. She was transferred to our hospital to undergo an extended right lobectomy. Her postoperative course was uneventful and she returned to the pediatric hospital for chemotherapy. There was no recurrence thereafter. We have experienced a total of 4 cases of hepatoblastoma including the above between 2016 and 2019. Although 1 out of 4 cases (25 %) had a postoperative complication, all were alive without recurrence for 4 years. Thus, when both chemotherapy and surgery for hepatoblastoma could not readily be performed in the same facility, it seems necessary to cooperate between two facilities to perform multimodality treatment. *Shinshu Med J 69: 83–87, 2021*

(Received for publication September 29, 2020; accepted in revised form December 9, 2020)

Key words: hepatoblastoma, postoperative complications, chemotherapy, disease-free survival

肝芽腫, 術後合併症, 化学療法, 無再発生存

I はじめに

肝芽腫とは小児悪性固形腫瘍の中で神経芽腫, 腎芽腫について3番目に多い腫瘍疾患である。小児の肝臓に発生する悪性腫瘍の中では最も多いが, 国内で年間30~50例と非常に稀な疾患である¹⁾。治療前の腫瘍進展度の評価にはPRETEXT (Pre Treatment Extent

of Tumor) 分類が用いられ, 腫瘍が1つの肝区域にのみ存在し, 隣接する他の3区域には存在しないものをPRETEXT I, 腫瘍が1~2区域に存在し, 隣接する2区域には存在しないものをIIと定義する。さらに肝外性因子として, 脈管との位置関係や転移等を付記してリスク分類を行い, 術前術後の化学療法と手術療法を組み合わせることにより治療成績が向上することが知られており, ほぼすべての症例で, 手術と化学療法による集学的治療が行われる。肝芽腫の症例数は長野県内では年間1例程度と非常に少なく, 化学療法を行う施設は限られており, 当院では行っていない

* 別刷請求先: 三田篤義 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部外科学教室
消化器・移植・小児外科学分野

E-mail: mita@shinshu-u.ac.jp

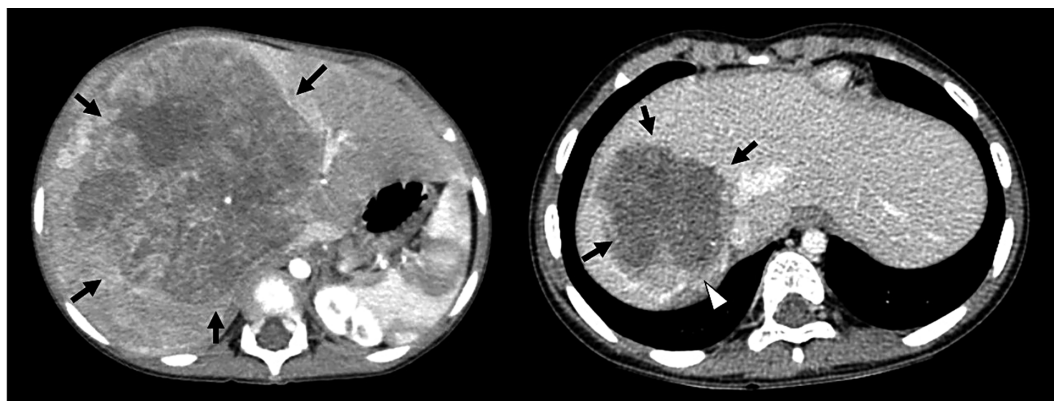


図1 腹部造影CT (左:化学療法前 右:化学療法後)

内部不均一な造影効果を伴う充実性腫瘍を認めた。化学療法にて、腫瘍径は105×105×125 mmから60×45×40 mmへと20分の1程度まで縮小した。

い。一方、長野県内では当院が唯一小児に対する肝切除を行っている施設である。そこで今回、小児専門施設と連携して、術前化学療法、肝切除、術後化学療法の集学的治療を行った肝芽腫症例について報告する。

II 症 例

3歳4か月、女児。

既往歴：なし。

家族歴：なし。

現病歴：発熱、嘔吐、腹部膨隆を主訴に小児専門施設である前医を紹介受診した。腹部CTにて右肝葉を占拠する105×105×125 mmの内部不均一な造影効果を伴う充実性腫瘍が認められ、肝生検にて肝芽腫と診断されて、化学療法(シスプラチン+ドキシソルビシン)6コースが実施された。化学療法後、腫瘍は60×45×40 mmと20分の1程度まで縮小し、腫瘍摘出術目的に当科に紹介となった。

身体所見：身長96 cm (-0.1SD)、体重12.8 kg (-1SD)、腹部は平坦軟で腫瘍を触知しない。CT上、腫瘍は下大静脈に接し、右肝静脈及び中肝静脈根部は途絶しており、脈管浸潤ありと考えられた(図1)。術式は拡大右葉切除術を選択し、手術時間は5時間36分、出血量は280 gで摘出を終えた。摘出検体では腫瘍径は50×46 mmで、内部は一部壊死しており、右肝静脈は腫瘍で途絶していたが、中肝静脈への浸潤は認めなかった。Surgical Marginは2 mmであった(図2)。病理組織学的所見としては、胎児型と胎芽型が混在する胎児・胎芽混合型 combined fetal and embryonal typeであった(図3)。術後経過は良好で、術後合併症なく、術後9日に退院し、化学療法目的に

前医に再入院した。

α -フェトプロテイン(以下AFP)は初診時60,500 ng/mlと異常高値を示したが、術前化学療法後、204 ng/mlまで顕著に低下し、手術後21 ng/mlまで低下した(図4)。

2016年から2019年にかけての当院における肝芽腫手術症例4例を示す(表1)。発症年齢は1歳~3歳、男児3例、女児1例。全例PRETEXT II以上で1例は肺転移が存在していた。全例小児専門施設にて術前化学療法を先行し、腫瘍縮小を確認し、手術目的に当院に転院した。いずれの4症例もPRETEXT II以上で葉切除以上が必要な症例であり、肝切除専門施設での手術が必要と考えられた。術後合併症は術後感染を1例に認めた。この症例は、術前化学療法後31日目に白血球数3,290/mm³で手術を行ったところ、術翌日に40℃の発熱とともに白血球数が1,270/mm³に低下し、重症感染症と診断した。抗菌薬に加えて、顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)、免疫グロブリンの投与により重篤化せずに比較的速やかに改善し(Clavien-Dindo分類 II)、術後8日目に転院できた。4例の術後平均在院日数は8.5日で、全例2週間以内に化学療法目的に小児専門施設へ転院となっており、術後4年間、全例無再発生存中である(表1)。

III 考 察

我々は2016年から2019年にかけて計4例の肝芽腫を経験し、1例(25%)に術後合併症を認めたが、全例無再発生存中である。小児専門施設との病院間の密な連携により、肝芽腫に対して良好な治療成績を得られた。

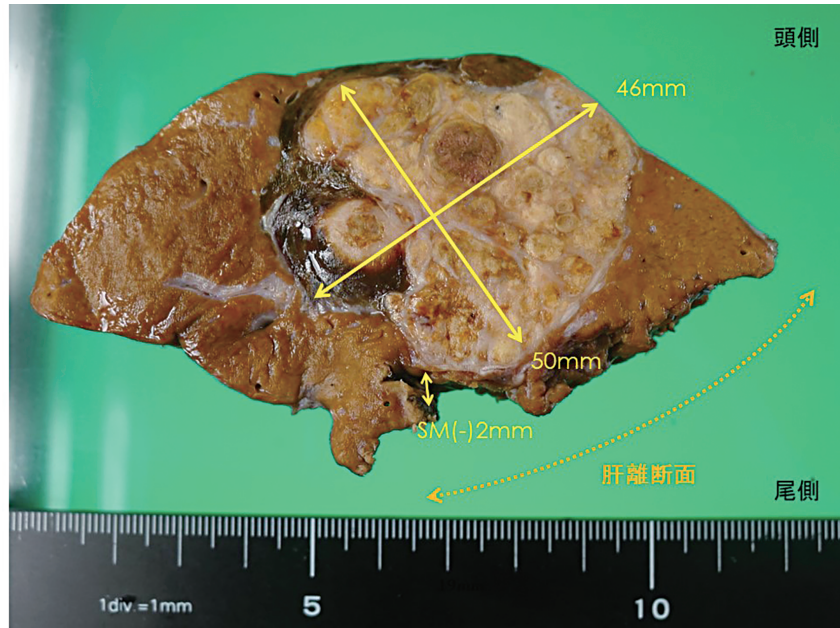


図2 摘出標本肉眼所見
腫瘍径は50 mm×46 mmで、内部は一部壊死していた。腫瘍は右肝静脈に浸潤していたが、中肝静脈への浸潤は認めず、Surgical Margin (SM)は2 mmであった。

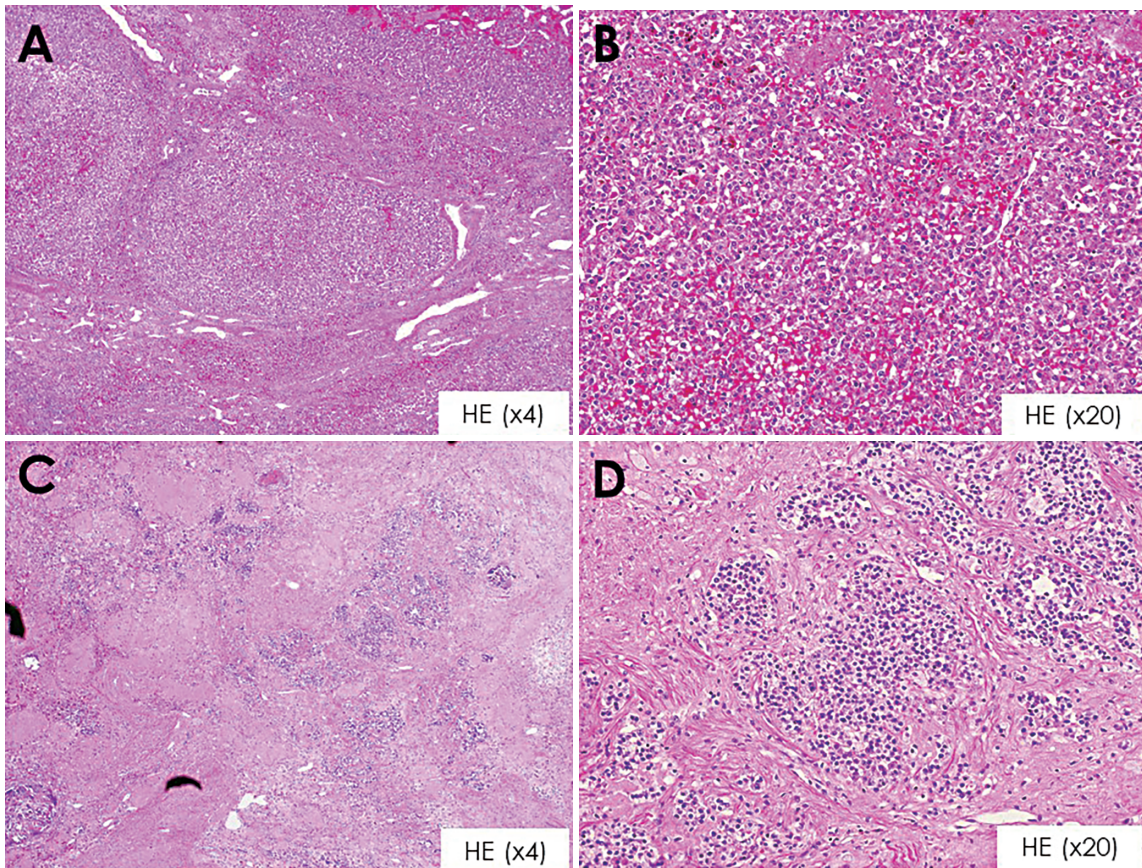


図3 病理組織学的所見
A, B：胎芽型：円形核と好酸球の胞体をもつN/C比の高い細胞の集簇を認める。
C, D：胎児型：小型円形核を持つ細胞が腺管様構造を形成している部分や紡錘形、小型円形、もしくは大型で多形性を示す細胞を認める。

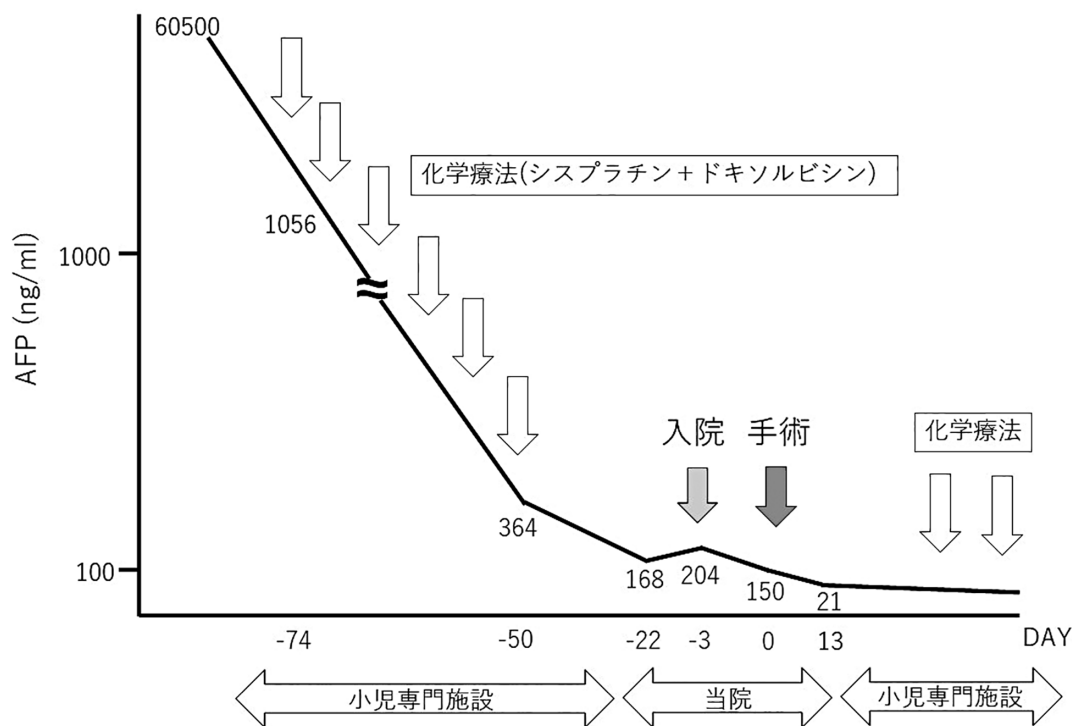


図4

α-フェトプロテイン(AFP)は初診時60,500 ng/mlと著しく高かったが、術前化学療法後には204 ng/mlまで顕著に低下した。手術後にはさらに21 ng/mlまで低下した。

表1 肝芽腫4例の内訳

年齢/性	PRETEXT分類	リスク分類	術前化学療法	術式	術後合併症	在院日数	転帰
3歳4か月/F	II	中間	PLADO	拡大右葉切除	無	9日	生存 (3年5か月)
1歳3か月/M	III 遠隔転移(肺)	高	高容量CDDP	拡大後区域切除	無	8日	生存 (2年3か月)
1歳6か月/M	II	標準	CITA	右葉切除	感染症	8日	生存 (2年6か月)
1歳9か月/M	III	標準	CDDP	拡大左葉切除	無	9日	生存 (1年5か月)

CDDP：シスプラチン，PLADO：シスプラチン+ドキソルビシン，CITA：シスプラチン+ピラルピシン

FN：発熱性好中球減少症

肝芽腫は、1980年代までは外科的切除²⁾³⁾が唯一の治療法であった。1990年代より化学療法併用の有効性が示されるようになってきた。しかし症例数が少ないため、長期予後や無病生存期間などの治療成績は不明で、治療に関するエビデンスに乏しかった。そのような状況を打破するべく、本邦ではJapanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT)が組織され、臨床試験であるJPLT-1が1991年から6年間かけ

て行われた。また米国ではChildren Oncology Group (COG)、欧州ではSociety of International Pediatric Oncology-Epithelial Liver Tumor Study Group (SIOPEL)⁴⁾による化学療法についての無作為臨床試験が行われてきた。その後JPLT-1にPRETEXTを組み込んだ新しい多施設臨床研究JPLT-2が行われ、現在の治療の基準になっている。PRETEXTでリスク分類を行った後に、化学療法及び肝切除術/肝移

植¹⁾を行い、術後化学療法を行うことが現在一般的な治療法とされている。JPLT-2の成績であるが、PRETEXT I-IVで遠隔転移の無い症例の5年生存率はそれぞれ100%、87.1%、89.7%、78.3%、無病生存期間は78.3%、76.2%、72.2%、68.3%と良好な一方で、遠隔転移例では5年生存率は43.9%、無病生存期間は20.8%と不良であった⁵⁾。腫瘍の進展範囲が広がるにつれて生存率は低下し、特に遠隔転移症例は有意に低下している。進行症例の治療成績は良いとは言えないのが現状である⁶⁾⁷⁾。

長野県では肝芽腫に対して化学療法を行う小児専門施設と、肝切除を行う大学病院とで施設が別れており、集学的治療を行うには施設間連携が必須である。特に本症例のように腫瘍が広範に進展している症例では、化学療法により腫瘍縮小効果が得られたタイミングを見計らって、残肝機能に配慮しながら十分な Surgical Margin を確保した拡大肝切除を行う必要があり、密な連携が欠かせない。さらに術後化学療法についても、術後速やかに化学療法を行うために連携が欠かせない⁸⁾。二施設間の連携は、診療情報提供書や電話によるものの他、医療情報連携手段として長野県下の各病院と接続している信州メディカルネットを活用し、各々の病院における治療内容や検査結果を直接閲覧す

る方法も取り入れて行った。このような連携により2016年から2019年にかけての当院で経験された4症例は、PRETEXTのプロトコルに則って術前化学療法を行った後に、全例で根治切除術を行い得た。在院日数は最大9日であり、プロトコル通りの術後化学療法を加えることができた。在院日数が短いことが術後化学療法までの期間の短縮に繋がり⁹⁾、良好な生存率や無病生存期間が得られたのかもしれない。

一方、術後合併症として感染症を経験しており、術前化学療法の影響からの回復と腫瘍の進行の双方を見極めながら侵襲度の高い手術を行うタイミングを図るためには、二施設間の連携が欠かせないことが示唆された。

少子化が進む現代において、肝芽腫の症例数は今後も減少していくと考えられ、当院で肝芽腫に対する化学療法を行う体制を構築することは難しく、今後も専門施設との連携が必要である¹⁰⁾¹¹⁾。密な連携により¹¹⁾、それぞれの専門施設の強みを生かした集学的治療が可能となり、良好な治療成績を維持していけるであろう¹²⁾。

この論文において申告すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Meyers RL, Tiao G, de Goyet JD, et al: Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation. *Curr Opin Pediatr* 26: 29-36, 2014
- 2) 山岡裕明, 檜山英三, 横山 隆: 肺転移を有する肝芽腫に対する治療戦略. *日外科系連会誌* 26: 1317-1323, 2001
- 3) 山岡裕明, 仁井谷尚美, 檜山英三: 肝芽腫の標準治療. *小児がん* 47: 25-30, 2010
- 4) Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J, et al: SIOPEL trials using preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. *Lancet Oncol* 1: 94-100, 2000
- 5) Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al: Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int* 27: 1-8, 2011
- 6) 山田洋平, 星野 健, 森禎三郎, 他: 下大静脈浸潤をきたした肝芽腫に対する生体肝移植手術の工夫 体外循環の有用性について. *日小外会誌* 53: 1311-1315, 2017
- 7) 阪本靖介, 笠原群生: 肝芽腫に対する肝移植. *日本小児血液・がん学会雑誌* 51: 464-469, 2014
- 8) 藤也寸志, 谷水正人: 地域連携クリティカルパスの現状と課題. *がんの地域連携クリティカルパスの現状と課題医療* 68: 452-456, 2014
- 9) 天野日出, 川嶋 寛, 田中裕次郎, 他: 完全腹腔鏡下肝部分切除術を施行した肝芽腫の1乳児例. *日小外会誌* 53: 1073-1078, 2017
- 10) 實川友美, 若林知宏, 川嶋雄平, 他: 地方病院における小児終末期医療の難しさ 4症例を振り返って. *臨小児医* 66: 35-38, 2019
- 11) 大植孝治, 佐々木隆士, 阪 龍太: 小児悪性固形腫瘍における多施設共同研究の現況. *兵庫医大医学会誌* 40: 37-42, 2016
- 12) 市川光太郎: 救急医学 現状と課題 (Vol.5) 小児救急医療の現状と課題. *医学のあゆみ* 264: 188-194, 2018

(R 2. 9. 29 受稿; R 2. 12. 9 受理)