

成人型ウィルムス腫瘍の1例

矢野 道広¹⁾・蛇口 美和¹⁾・平井 大士^{1,2)}・小玉 浩弥¹⁾
高橋 勉¹⁾・伊藤 卓雄³⁾

¹⁾秋田大学医学部附属病院 小児科, ²⁾中通総合病院 小児科, ³⁾市立横手病院 泌尿器科

(received 18 January 2013, accepted 18 February 2013)

A case of adult Wilms' tumor

Michihiro Yano¹⁾, Miwa Hebiguchi¹⁾, Daishi Hirai^{1,2)}, Koya Kodama¹⁾,
Tsutomu Takahashi¹⁾ and Takuo Ito³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Akita University Hospital

²⁾Department of Pediatrics, Nakadori General Hospital

³⁾Department of Urology, Yokote Municipal Hospital

Abstract

Wilms' tumor is the most common malignant renal tumor in children. According to years of research efforts by international multi-institutional cooperative groups, many of its characters have been well analyzed and are now largely clarified. Wilms' tumor in adults, however, is very rare, and has a worse prognosis than in children. Due to its rarity, there have been only a few comprehensive reports about adult type tumors. Because there are currently no recommended treatment strategies for these adult patients, we commonly treat them with protocols developed for children. We herein report a case of adult Wilms' tumor in an 18-year-old male. A right renal tumor was excised by urologists at the referring hospital. The histopathological examination revealed that the tumor was a mixed type Wilms' tumor. Therefore, he was referred to our pediatric division to undergo postoperative treatments. Although we treated him with a protocol for children, the tumor relapsed in the lungs with multiple metastases. After that, he was treated again with whole-lung irradiation and more intensive chemotherapies. During the treatment period, he suffered from both nausea and neurotoxicity due to the chemotherapy. His disease is now in remission. Since the observation period is still short, the curative effect of the treatment is unknown.

Key words : adult Wilms' tumor, treatment strategy, prognosis, adverse event

諸 言

ウィルムス腫瘍 (Wilms' tumor, WT) は小児において最も頻度の高い腎悪性腫瘍であり, 大部分は5歳以下に発症する。成人での発症は極めて稀であり, 予後は小児より不良である。その稀少性から, 成人型に特化した治療は確立されておらず, 小児に対する方針を基にして, 症例ごとに検討し, 導入しているのが実情である。今回我々は, 18歳男性に発症したWT症例を経験した。腫瘍は右腎臓に局限し, 腹腔鏡下に全摘され, 病理学的に混合型WTと診断された。その後, 日本ウィルムス腫瘍スタディ (Japanese Wilms Tumor Study, JWITS) グループの2剤から成る化学療法 regimen EE-4Aを行った。しかし, 1年後に肺転移で再発

Correspondence : Michihiro Yano, M.D.
Department of Pediatrics, Akita University Graduate
School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
Tel : 018-884-6159
Fax : 018-836-2620
E-mail : yanomi@doc.med.akita-u.ac.jp

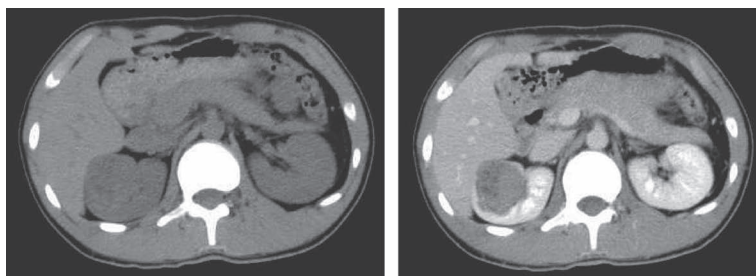


図1. 初発時の腹部単純CT（左）および造影CT（右）. 右腎臓に造影効果の弱い、最大径45 mmの表面が不整な腫瘍を認める。

し、12 グレイの全肺照射を行い、JWiTS の4 剤から成る化学療法 regimen I を行った。現在は完全寛解で、外来で経過観察を続けている。一般に予後不良とされる成人 WT に対して、小児型の治療をそのまま適用することがどの程度有効であるか不明である。また副作用などの安全性も考慮する必要がある。ここでは、これらの点について本例の経験を基に考察した。

症 例

症例は18 歳男性。下腹部の鈍痛と肉眼的血尿のため前医の救急外来を受診し、腹部CTで右腎臓に最大径が45 mmの腫瘍を認めた（図1）。単純CTでは、ほぼ等吸収で一部にわずかな低吸収域を認めた。造影CTでは、造影効果は乏しく、動脈相早期の造影効果や、早期 wash out の所見も認めなかった。腫瘍表面はやや不整で、正常腎実質との境界が不明瞭な部分もあった。

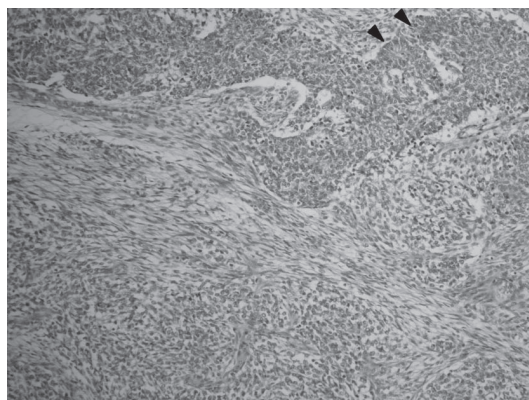


図2. 摘出腫瘍のH-E染色像。腎芽細胞、ロゼット様構造（矢印）を伴う上皮成分および未熟な間葉系成分の3つの成分を含んでおり、mixed type WTの所見を示す。

た。偽被膜は認めていない。年齢からは腎細胞癌が疑われたが、画像所見からはWTの可能性も考えられた。腫瘍は腎臓内に留まり、遠隔転移は認めず、TNM分類はT1bN0M0であった。同院で腹腔鏡下根治的腎摘除術が施行され、腎門部リンパ節への転移は認めなかった。腫瘍は、腎芽細胞、ロゼット様構造を伴う上皮成分および未熟な間葉系成分の3つの成分を含んでおり、mixed type WTと診断された（図2）。退形成（anaplasia）は認めなかった。また、腎洞と腎静脈内への浸潤が認められ、一部に脂肪組織への浸潤を認めた。以上より、臨床病期はstage II、病理病期はstage III（pT3b, inf β, v(+), pN0）と評価された。疾患の特性から、小児がん治療の専門施設での管理が望ましいと判断され、当科へ紹介された。

成人型WTに対する推奨治療が無いため、JWiTSの治療指針を基に本人、両親と協議を行い、外来での治療の希望もあり、actinomycin-Dとvincristine（VCR）の2剤で18週の治療を行うregimen EE-4Aを実施した（図3）。週1回外来で治療を行ったが、投与数時間後に生じる強い嘔気、倦怠感、摂食困難のため、投与日ないし翌日は前医で補液を受けていた。また、VCRによる手指の感覚異常や軽度の運動障害を認めたが、治療終了後には回復した。これらの所見は、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）で、悪心・嘔吐がgrade 3、神経障害がgrade 2に相当した。治療は予定通り18週で終了し、当科および前医の外来で経過観察を行った。

自覚症状無く経過していたが、約1年後の胸部CTで肺に多発結節が指摘された。両肺野に10数個散在し、最大径は15 mm、多くは7～8 mmであり、肺転移による再発と診断した。原発部位での再発所見は認めなかった。当科に入院し、まず全肺野に12 グレイ、8分割の放射線照射を行った。その後の化学療法には

〈 regimen EE-4A 〉

Week	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	A			A			A			A			A			A			A
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V		V1			V1			V1

〈 regimen I 〉

Week	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
		V	V		V	V	V	V	V		V	V	V1	V1					V1						V1
	D1						D1						D1						D1						D1
				C2			C1			C2			C1			C2			C1			C2			C1
				E2						E2						E2						E2			

A : actinomycin D	1.35 mg/m ² (max 2.3)	D1 : doxorubicin	45 mg/m ²
V : vincristine	1.5 mg/m ² (max 2.0)	C1 : cyclophosphamide	440 mg/m ² x 3days
V1 : vincristine	2.0 mg/m ² (max 2.0)	C2 : cyclophosphamide	440 mg/m ² x 5days
		E2 : etoposide	100 mg/m ² x 5days

図3. 初発時に用いた regimen EE-4A (上) と、再発時に用いた regimen I (下)。

JWiTS の regimen I を採用した。使用薬剤は VCR, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide の 4 剤で、これらを 24 週間にわたり使用した (図 2)。投与時は、5-HT₃ 受容体拮抗薬、dexamethasone, NK1 受容体拮抗薬を併用した十分な消化器症状対策を必要とした。以前認められた VCR による神経障害の再発が懸念され、抑制効果があると言われるグルタミン酸投与を行ったところ、神経症状はほとんど認められず効果的であった。それ以外の重篤な合併症を認めず、7 か月の入院治療を終了した。完全寛解を得て、再び外来で経過観察を行っている。現時点で、観察期間は 40 日足らずであるが、徐々に体力が回復してきており、職業復帰への意欲を示している。

考 察

WT は小児において最も頻度の高い腎腫瘍であり、すべての腎悪性腫瘍の 95% を占める¹⁾。本邦では、年間 70~100 例発生していると推測されている²⁾。大部分は 5 歳以下に発症し、片側性 WT の平均診断時年齢は、男女児でそれぞれ、3 歳 1 か月、3 歳 7 か月である²⁾。

成人型 WT は小児と比較して極めて頻度の低い疾患で、100 万人あたり 0.2 人とされている¹⁾。本邦の

文献報告を基にした多数例の集計には、1919 年から 2004 年までの 153 例の報告をまとめた大町らの報告³⁾と、2008 年までの 180 例の報告をまとめた米田らの報告⁴⁾に留まり、非常に稀少であることがうかがえる。

一般に、成人型 WT の予後は、小児と比較して不良とされる⁵⁾。米国の Surveillance, Epidemiology and Result (SEER) 癌統計によれば、1973 年から 2007 年に登録された小児 2,190 例、成人 152 例において、5 年 overall survival はそれぞれ 88%, 69%, 5 年 disease-specific survival はそれぞれ 89%, 73% と報告されている¹⁾。成人型 WT の予後不良の要因については諸説ある。成人では組織学的に anaplasia を持つ unfavorable histology の頻度が高く、加えてこのような症例では進行が速く、stage が高くなることが挙げられている³⁾。また、小児ではいずれの stage においても、それに応じた追加治療が行われるが、成人では様々な理由により 29% で追加治療が行われていない⁴⁾。この背景には、泌尿器医が WT の経験に乏しく、対応が遅れたり不十分となることも想定されている¹⁾。特に、術前に WT の可能性が念頭に無いと、対応が遅れる可能性がある。そのため、WT が疑われた時は、WT 診療に携わっている小児科医との連携を行うことが望ましい¹⁾。

WT の治療研究は、歴史的に 2 つの国際グループが

主導してきた。1つは北米を中心とする National Wilms Tumor Study (NWTs) で、2000 年からは Children's Oncology Group (COG) に引き継がれている。もう1つは欧州を中心とする International Society of Paediatric Oncology (SIOP) である。2つのグループの方針の大きな違いは病期分類の扱いで、NWTs/COG が化学療法前に必ず摘出術または生検を行い、組織学的腫瘍進展度を評価するのに対し、SIOP は術前化学療法を先行している点である。本邦では、JWiTs が NWTs/COG の方針を基に、小児腎腫瘍の包括的研究を主導している。成人型 WT に特化した治療指針は、その稀少性からいずれのグループからも提唱されていない。そのため症例ごとに対応策を検討する必要がある、多くは小児への治療指針を適用しているのが実情のようである^{5,6)}。個々の対応であるため、臨床効果や安全性についても包括的に解析するのは困難である。

本症例では、当科紹介時はすでに全摘されており、COG が用いている改訂 NWTs 臨床病期⁷⁾ によれば stage II に相当したことから、小児に準じて、JWiTs の regimen EE-4A を採用した。この時、摘出後からの時間経過の観点から、治療の upgrade の必要性を検討した。すなわち、小児に実施する JWiTs のプロトコルでは、術後5日以内に初回の化学療法を行うこととされ、本例では1か月を経過していたことから、治療強度に不足が生じないかという懸念であった。しかし、この状況では upgrade すべきとのエビデンスはなく、さらに本人から仕事を続けながら治療を受けたいという強い希望もあり、外来で実施可能な regimen EE-4A のままとした。残念ながら再発に至っているが、もし治療の upgrade を行ったら、再発を予防できたかどうかは判断できない。また、組織学的に favorable histology であったこともあり、再発を予見するのは困難であったと思われる。

次に再発後の治療選択であるが、小児においても推奨治療は無く、個々の状況から判断しているのが現状である。原発部位には異常を認めなかったため、まず小児 WT の転移部位への放射線照射法にならい、全肺照射を行った。その後の化学療法は、JWiTs の regimen I を採用したが、これは予後不良である unfavorable histology である場合や、clear cell sarcoma of kidney (CCSK) に対して設定された、最も強力な治療内容である。治療は予定通り終了したが、観察期間はまだ1か月を過ぎた時点であり、効果については評価で

きない。

本例の治療中の副作用については、小児に対して行っている時よりも強く出現した印象があった。悪心・嘔吐は CTCAE grade 3 で、特に積極的な対応が必要であった。催吐レベルの低い治療時でも 5-HT₃ 受容体拮抗薬、dexamethasone、NK1 受容体拮抗薬の併用を必要とした。また初発時治療において、VCR による手指の感覚異常や運動機能障害があり、CTCAE grade 2 であった。日常生活や仕事においては、大きな支障とはならなかったが、再発時の治療の際には、諸家の報告を基にグルタミン酸を投与したところ^{8,9)}、grade 1 以下に抑えられ有効であった。Reinhard らは、SIOP の治療を成人に使用した際に、最も頻度の高い副作用は VCR による神経毒性であったとしており⁵⁾、年長者に VCR を多用する治療の際には、グルタミン酸投与は有効な手段と考えられた。

より積極的な強化治療として、小児の再発例では、自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法の報告^{10,11)} や、さらに double megatherapy として実施した報告¹²⁾、肺転移に対して胸腔鏡下肺部分切除術 (VATS) を行った報告¹³⁾ などが見受けられる。このような小児の再発時に行っている治療を、成人の初発時から計画的治療に組み入れることも、予後の改善につながる一案と思われる。

文 献

- 1) Ali, A.N., Diaz, R., Shu, H.K., Paulino, A.C. and Esiaishvili, N. (2012) A surveillance, epidemiology and end results (SEER) program comparison of adult and pediatric Wilms' tumor. *Cancer*, **118**, 2541-2551.
- 2) 越永従道 (2009) 小児腎腫瘍—臨床的側面. 小児がん **46**, 287-294.
- 3) 大町哲史, 玉田 聡, 伊藤哲二, 坂本 亘, 松村健太郎, 仲谷達也 (2006) 成人型 Wilms' tumor の1例—本邦報告例の検討—. 泌尿紀要 **52**, 851-854.
- 4) 米田 傑, 真殿佳吾, 加藤大悟, 谷川 剛, 藤田和利, 矢澤浩治, 細見昌弘, 伊藤喜一郎, 山口誓司 (2009) 成人型ウィルムス腫瘍の1例 (本邦報告 180 例の検討). 大阪府総医誌 **32**, 76-80.
- 5) Reinhard, H., Aliani, S., Ruebe, C., Stöckle, M., Leuschner, I. and Graf, N. (2004) Wilms' tumor in adults: results of the Society of Pediatric Oncology

- (SIOP) 93-01/Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) study. *J. Clin. Oncol.*, **22**, 4500-4506.
- 6) Krishnan, J., Pietras, J., Nachmann, M. and Brown, G. (2012) Adult Wilms' tumor with a unique presentation of high-grade fever, photophobia, and headache. *Rev. Urol.*, **14**, 31-34.
 - 7) Metzger, M.L. and Dome, J.S. (2005) Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist*, **10**, 815-826.
 - 8) Mokhtar, G.M., Shaaban, S.Y., Elbarbary, N.S. and Fayed, W.A. (2010) A trial to assess the efficacy of glutamic acid in prevention of vincristine-induced neurotoxicity in pediatric malignancies: a pilot study. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, **32**, 594-600.
 - 9) Jackson, D.V., Wells, H.B., Atkins, J.N., Zekan, P.J., White, D.R., Richards, F.2nd., Cruz, J.M. and Muss, H.B. (1988) Amelioration of vincristine neurotoxicity by glutamic acid. *Am. J. Med.*, **84**, 1016-1022.
 - 10) Ha, T.C., Spreafico, F., Graf, N., *et al.* (2013) An international strategy to determine the role of high dose therapy in recurrent Wilms' tumour. *Eur. J. Cancer*, **49**, 194-210.
 - 11) Campbell, A.D., Cohn, S.L., Reynolds, M., *et al.* (2004) Treatment of relapsed Wilms' tumor with high-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue: the experience at Children's Memorial Hospital. *J. Clin. Oncol.*, **22**, 2885-2890.
 - 12) Maurer, K., Heitger, A., Schwaighofer, H., Fink, F.M. and Niederweiser, D. (1997) Double high-dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell rescue in relapsed Wilms' tumor. *Bone Marrow Transplant.*, **20**, 1111-1113.
 - 13) 田辺好英, 長江逸郎, 高橋総司, 青木達哉, 小柳泰久, 平野 隆, 加藤治文, 松浦恵子, 鶴田敏文, 星加明德 (2002) Wilms 腫瘍術後肺転移に胸腔鏡下肺部分切除術 (VATS) を施行した小児例. 日小外会誌 **38**, 887 (会議録).