

## A Case of Hepatoblastoma in an Infant with an Extremely Low Birth Weight

Tatsuki MIYAMOTO<sup>1)</sup>, Fumio YANAI<sup>1)</sup>, Goro SHIROTANI<sup>1)</sup>,  
Naomi MORISHIMA<sup>1)</sup>, Keiko NIBU<sup>1)</sup>, Yoichiro OKA<sup>2)</sup>,  
Koushi ASABE<sup>2)</sup>, Takayuki SHIRAKUSA<sup>2)</sup>, Go YAMAMOTO<sup>3)</sup>,  
Kazuhiko MURAMATSU<sup>3)</sup> and Shinichi HIROSE<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

<sup>2)</sup> Department of Thoracic, Endocrine and Pediatric Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University

<sup>3)</sup> Department of Pediatrics, Fukuoka Tokushukai Medical Center

**Abstract :** We herein report a patient with hepatoblastoma who was born at 29 weeks and one day of gestation with a birth weight of 507 g, thus presenting as an extremely low birth weight infant. The patient received oxygen for 320 days at the neonatal intensive care unit. His care continued at the outpatient clinic because of low body weight gain until he was thereafter found to have an abdominal tumor when he was 12 months old. The histology was poorly differentiated (fetal and embryonal) type hepatoblastoma, and the clinical stage was according to the Pre-Treatment Extent of Disease System by the International Society of Pediatric Oncology. He received a liver transplant from his mother because chemotherapy was ineffective. He died 10 months after the transplantation because of a relapse of the tumor. The incidence of hepatoblastoma is higher among low birth weight children than those born with a normal birth weight. A lower birth weight correlates with a higher incidence of hepatoblastoma. The administration of oxygen, which is necessary for the low birth weight infants, is thought to be related to the occurrence of hepatoblastoma. As a result, low birth weight infants with a high risk of developing hepatoblastoma therefore need a careful follow-up.

**Key words :** Hepatoblastoma, Extremely low birth weight infant, Oxygen, Follow-up

### 超低出生体重児に発症した肝芽腫の一例

宮本 辰樹<sup>1)</sup> 柳井 文男<sup>1)</sup> 城谷 吾郎<sup>1)</sup>  
森島 直美<sup>1)</sup> 丹生 恵子<sup>1)</sup> 岡 陽一郎<sup>2)</sup>  
浅部 浩史<sup>2)</sup> 白日 高歩<sup>2)</sup> 山本 剛<sup>3)</sup>  
村松 和彦<sup>3)</sup> 廣瀬 伸一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡大学医学部小児科

<sup>2)</sup> 福岡大学医学部呼吸器・乳腺・小児外科

<sup>3)</sup> 福岡徳洲会病院小児科

**要旨 :** 症例は1歳男児。在胎29週1日、出生体重507g、双胎第一子として出生した。生後より体重増加不良で経過観察中、1歳時に腹部膨満に気付かれ肝芽腫と診断した。肝芽腫と診断されるまでに延べ320日間の酸素投与を受けていた。診断時は病期の進行例で、組織学的にも予後不良とされる低分化型(胎

児・胎芽型) 肝芽腫であった。化学療法に抵抗性で完全切除は困難であり、転院後母親からの生体肝移植術を受けたが再発し死亡した。1997年に低出生体重児と肝芽腫の関連が報告されて以降、特に超低出生体重児において肝芽腫発症例の報告が増加している。発症には酸素投与が影響を及ぼすとされる。周産期医療の進歩により低出生体重児の予後が改善したが、肝芽腫発症リスクを持つ低出生体重児では、肝芽腫の発症を念頭に置いた経過観察が重要である。

キーワード：肝芽腫, 超低出生体重児, 酸素, 経過観察

## はじめに

1997年に池田らが低出生体重児と肝芽腫の関連を初めて報告<sup>1)</sup>して以来、低出生体重児に発症した肝芽腫の報告例が散見されるようになった。特に超低出生体重児における肝芽腫が増加しており、肝芽腫発症リスクは成熟児の37.6倍であったと報告されている<sup>2)</sup>。また、低出生体重児に発症した肝芽腫は診断時には既に進行している例が多く、予後不良とされている<sup>3)</sup>。今回我々は出生体重 507g の超低出生体重児に発症した肝芽腫例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：1歳0か月，男児。

主訴：体重増加不良，腹部膨満

出生歴・既往歴：人工授精にて妊娠成立した二羊膜二絨毛膜性双胎の第一子で、在胎29週1日に本児の発育停止により緊急帝王切開にて出生した。出生体重 507g であった。未熟肺に対して人工肺サーファクタントの投与及び人工呼吸管理を施行された。また、日齢1より著明な腹部膨満がみられ、胎便栓によるイレウスと診断し保存的治療で軽快した。体重増加不良のため日齢229まで入院加療し、退院後も慢性肺疾患のため在宅酸素療法を行っていた。酸素投与は延べ320日間、利尿剤投与は20

日間である。

現病歴：体重増加不良で経過観察中、1歳時に腹部膨満の精査のため前医へ入院し、肝芽腫を疑われ当科へ紹介入院した。

入院時現症：身長 58.2cm (-7.7SD)、体重 4,506g (-5.3SD)と発育遅延を認めた。顔色不良で腹部は膨隆し、右季肋下に正中を越える縦径約 9 cm の辺縁不整でやや硬い腫瘤を触知した。脾腫は認めなかった。尿道下裂の所見を認めた。

入院時検査所見：血液検査所見では、軽度の貧血を認め AST, ALT および LDH が高値であった。-fetoprotein (AFP) 836,600ng/ml, protein induced by vitamin K absence- (PIVKA-) 6,827mAU/ml と異常高値を認めた(表1)。

腹部超音波検査では肝の S2, S3, S4 にかけて内部不均一な腫瘤を認めた(図1A)。腹部造影 CT では肝左葉に肝実質より低吸収値を呈する横径 104mm の巨大な腫瘤があり、肝右葉の一部にも肝内転移と考えられる低吸収領域を認め腫瘍は3区域に及んでいた(図1B)。

入院後経過：検査所見から肝芽腫を疑い、開腹腫瘍生検術を施行した。病理診断は低分化型(胎児・胎芽型)肝芽腫であった(図2)。検索した範囲では転移巣は無く、病期分類は International Society of Pediatric Oncology (SIOP) の Pre-Treatment Extent of Disease System (PRETEXT) 分類で病期 と判断し、日本小児肝癌スタディーグループ (JPLT: Japanese

表1 入院時検査所見

末梢血		生化学	
WBC	13,300/ $\mu$ l	TP	7.1g/dl
RBC	$409 \times 10^4$ / $\mu$ l	Alb	4g/dl
Hb	9.9g/dl	BUN	19mg/dl
Ht	31.1%	Cr	0.3mg/dl
PLT	$76.2 \times 10^4$ / $\mu$ l	T-Bil	0.5mg/dl
凝固検査		AST	175IU/l
PT 活性	90%	ALT	76IU/l
INR	1.07	LDH	704IU/l
APTT	47.8sec	ALP	595IU/l
腫瘍マーカー		-GTP	181IU/l
AFP	836,600ng/ml	TC	446mg/dl
PIVKA-	6,827mAU/ml	CRP	2.8mg/dl

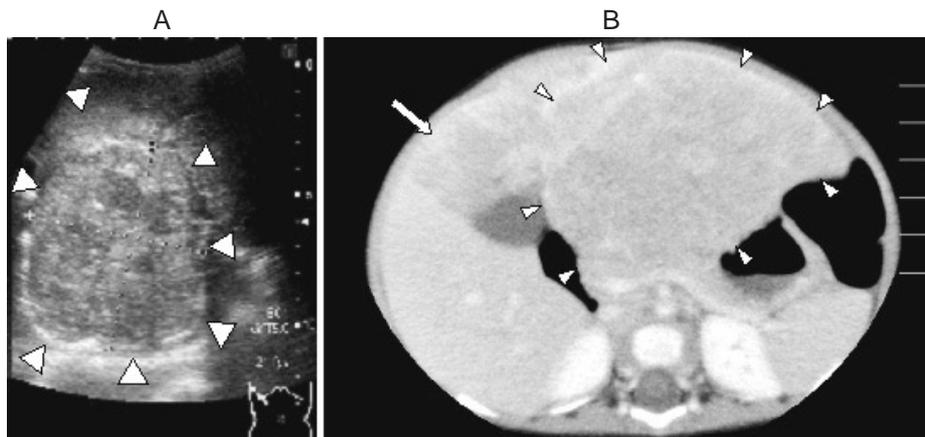


図1 入院時画像検査  
 A：腹部超音波検査．肝の S2, S3, S4 にかけて内部不均一な腫瘤（ ）を認める．  
 B：腹部造影 CT．肝左葉に肝実質より低吸収値を呈する最大横径 104mm の巨大な腫瘤（ ）を認め，肝右葉の一部にも低吸収域（⇨）を認める．



図2 腫瘍生検組織像（HE 染色）  
 クロマチン濃染の核を持つ N/C 比の高い大型の腫瘍細胞と，比較的豊富で蒼白な細胞質を持つ中～大型の細胞が混在し，塊状の細胞壊死像と膠原線維様の間葉成分がみられる．

Study Group for Pediatric Liver Tumor) の JPLT-2 プロトコールに準じて治療を開始した．Cisplatin (CDDP) と Pirarubicin (THP-ADR) による化学療法 (CITA) 1 コース目への反応は良好で，AFP が著明に低下した．2 コース施行後腹部 CT にて腫瘍は縮小していたが，AFP は初回と比べ僅かしか低下しなかった．投与量を増して 3 コース目を行ったが効果は認めなかった．このため 4 コース目の化学療法を変更し Ifosfamide (IFO), Pirarubicin, Etoposide (VP-16) および Carboplatin (CBDCA) による治療 (ITEC) を施行したが，やはり効果は無かった．化学療法に抵抗性で，その後 AFP が上昇し CT で腫瘍の増大が確認された

(図3および図4)．

一期的腫瘍切除は困難であり，生体肝移植を行う目的で入院169日目に転院した．1歳6か月時に母親からの生体肝移植術を受け，一旦寛解状態に至ったものの，10か月後に再発のため死亡した．

また，双胎の第二子については定期的に経過観察しているが現在まで肝芽腫の発症は認めていない．

#### 考 察

肝芽腫は乳幼児期に好発する肝悪性腫瘍である．本邦では日本小児がん全国登録に年間20例から30例ほどの登

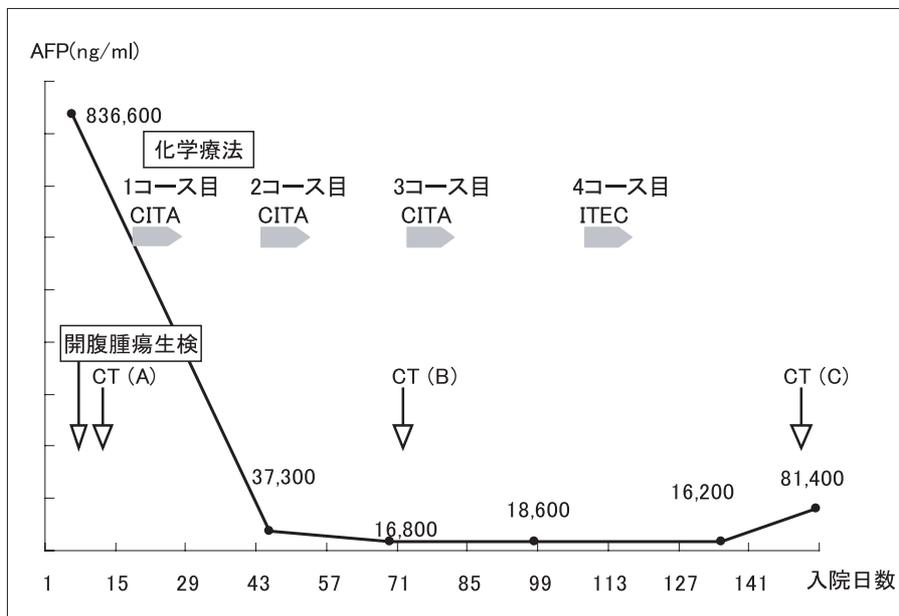


図3 臨床経過と AFP の経時的変化

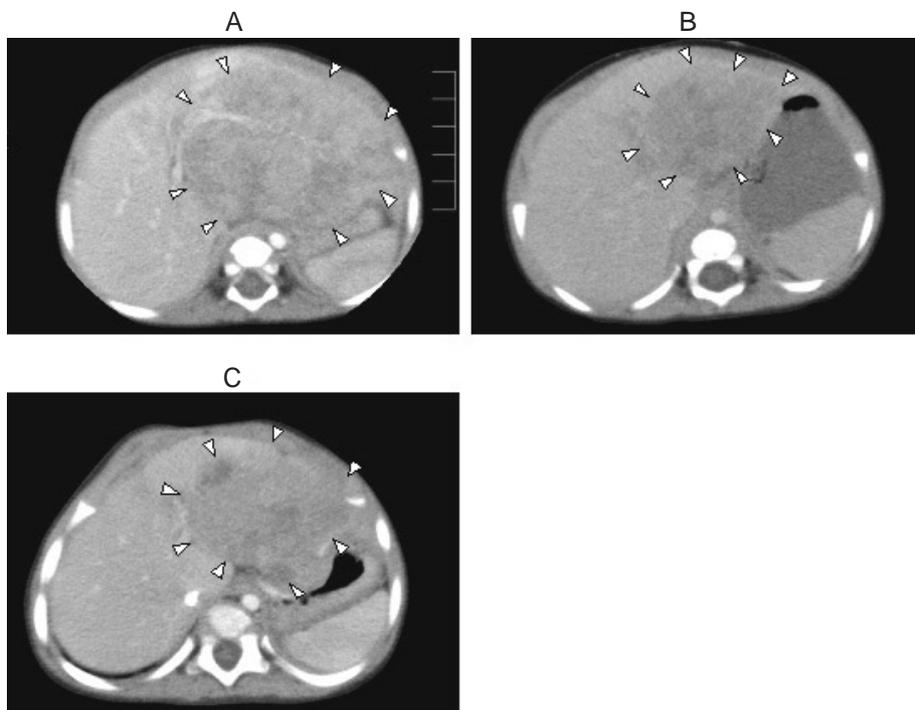


図4 化学療法前後の腹部 CT 所見  
 A：化学療法前．肝左葉を占拠する巨大腫瘍（ ）を認める．  
 B：化学療法2コース終了後．腫瘍は著明に縮小している．  
 C：化学療法4コース終了後．Bと比較し腫瘍はやや増大している．

録があり、その登録率から推計すると、年間発生率は約50例程度と考えられる。肝芽腫の発症因子として従来から先天性疾患や環境因子、染色体異常などが関与している可能性が示唆されている。

1997年に池田らが低出生体重児に肝芽腫が高率に発症していることを報告し<sup>1)</sup>、その後アメリカの Children's Cancer Group における検討<sup>4)</sup>でも池田らの報告が支持された。これまでの疫学的研究からは、出生体重が小さいほど肝芽腫発症のリスクが高く、病期の進行した肝芽腫は在胎週数の短い児に発症していることが明らかになっており、酸素の投与期間が肝芽腫発症の関連因子であると考えられている<sup>3)</sup>。低出生体重児の未熟な肝細胞に出生後の長期酸素投与による活性酸素障害が加わることで発症機序の仮説である<sup>5,6)</sup>。

一般的に肝芽腫の最大の予後因子は外科的完全切除の可否であるとされる。JPLT-1の報告では一期的切除が可能な病期 A, B, C の生存率は95%以上であるのに対し、一期的切除困難で先行化学療法が必要な病期 D, E, F の生存率はそれぞれ74%, 50%, 39%と低い<sup>7)</sup>。また、JPLT-2の中間報告でもPRETEXT-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 の原発巣完全切除率が91%, 2年生存率が90%であるのに対し、PRETEXT-1 はそれぞれ33%, 75%と低い<sup>8)</sup>。極低出生体重児に発症した肝芽腫の予後については、池田らによると病期 Bあるいは Cの進行症例が33%を占め、一般の肝芽腫に比べて進行例の割合が多く完全切除率も低かったと指摘し、2年生存率は全体で42%と低いものであった<sup>3)</sup>。

本症例は出生時より呼吸障害があり、肝芽腫発症リスクと考えられている酸素投与を延べ320日間施行されていた。また、低出生体重児の肝芽腫は進行例であるという諸家の報告<sup>2,3)</sup>にも合致し、肝芽腫と診断された時にはすでに PRETEXT 分類の病期 Cと進行例であり、化学療法に抵抗的で不幸な転帰を辿った。

完全切除に至らない進行例の肝芽腫が予後不良であることは明らかであり、肝芽腫の治療成績の向上には早期発見が重要である。因果関係はまだ不明な点も多く仮説の域を出ていないが、肝芽腫発症のリスクとして複数の報告<sup>3,10,11)</sup>で指摘されている酸素投与は低出生体重児を管理する上で欠かせないものである。低出生体重児における肝芽腫の予後を改善するためには、肝芽腫の合併を念頭に置き早期診断に努めなくてはならない。小泉らは NICU 退院後の患者のフォローアップ外来において、超低出生体重児に対し AFPを3カ月毎、腹部超音波検査を6カ月毎に、4歳になるまで行っている<sup>9)</sup>。我々の施設においても、肝芽腫発症リスクのある症例は、この

方法に準じて NICU 退院後の外来で定期的に経過観察を行っている。

今後、低出生体重児における肝芽腫スクリーニング法が確立されると共に、臨床的及び基礎的研究により肝芽腫発症のメカニズムが解明され、予後改善に反映されることが望まれる。

## 文 献

- 1) Ikeda H, Matsuyama S, Tanimura M: Association between hepatoblastoma and very low birth weight: A trend or chance? J. Pediatr. 130: 557-560, 1997.
- 2) Tanimura M, Matsui I, Abe J, et al.: Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. Cancer Res. 58: 3032-3035, 1998.
- 3) Ikeda H, Hachitanda Y, Tanimura M, et al.: Development of unfavorable hepatoblastoma in children of very low birth weight: Results of a surgical and pathologic review. Cancer 82: 1789-1796, 1998.
- 4) Feusner J, Buckley J, Robinson L, et al.: Prematurity and hepatoblastoma: More than just an association. J. Pediatr. 133: 585-586, 1998.
- 5) 池田 均, 谷村雅子: 低出生体重児と肝芽腫: 疫学研究から基礎研究へ。日本周産期・新生児医学会雑誌 41: 699-702, 2002。
- 6) Ikeda H, Hirota J, Suzuki N, et al.: Detection of hepatic oxidative DNA damage in patients with hepatoblastoma and children with non-neoplastic disease. Med. Pediatr. Oncol. 37: 505-510, 2001.
- 7) Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al.: Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) Protocol-1: A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. J. Pediatr. Surg. 37: 851-856, 2002.
- 8) 松永正訓, 佐々木文章, 大平睦郎, 他: 肝芽腫の集学的治療における外科療法の役割 日本小児肝癌スタディグループからの JPLT-2 中間報告 小児がん 41: 205-210, 2004。
- 9) 小泉武宣, 丸山憲一, 池田 均: 極低出生体重児と肝芽腫。周産期医学 32: 1098-1192, 2002。
- 10) Maruyama K, Ikeda H, Koizumi T, et al.: Prenatal and postnatal histories of very low birth weight infants who developed hepatoblastoma. Pediatr. Int. 41: 82-89, 1999.
- 11) Maruyama K, Ikeda H, Koizumi T, et al.: Case-control study of perinatal factors and hepatoblastoma in children with an extremely low birth weight. Pediatr. Int. 42: 492-498, 2000.

(平成20. 2. 4 受付, 20. 4.11 受理)