

超低出生体重児に肝芽腫を合併した1例

*1 和歌山県立医科大学周産期部 NICU

*2 国保那賀病院 小児科

宮脇 正和*1・樋口 隆造*1・山家 宏宣*2・南 孝臣*1

Key Words : hepatblastoma, extremely low birth weight infant

要 旨

超低出生体重児に肝芽腫が合併する頻度が高いことが報告されている。入院経過中に臨床的肝芽腫と診断された、在胎33週0日に出生体重852グラムの、不当軽量児 (small for dates) の1例を経験した。両親が肝芽腫に対する治療に同意しなかったところから、児は自然経過をとり死亡した。本症例では肝芽腫発見までにフロセミド、スピノラクトンなどの薬剤を長期に投与しており、呼吸障害に対して高濃度酸素を使用していた。また胸部、もしくは胸腹部単純X線を合計48回撮影していた。いずれかが新生児の未熟性の強い肝細胞に作用し、腫瘍化を導いている可能性がある。超低出生児に対する治療が進歩し生存率が改善している現在、肝芽腫が重要な生命予後に関与する因子となりうる。超低出生児には腹部エコーを急性期のみならず安定期にも行い、肝芽腫の早期発見につなげる必要がある。

はじめに

超低出生体重児に肝芽腫が合併する頻度が高いことが報告されている^{1)~4)}。今回、我々は在胎33週0日、出生体重852グラムで出生した small for dates の女児で、入院経過中に臨床的肝芽腫と診断した1例を経験した。両親より肝芽腫の治療に関する同意を得られなかったため、無治療で経過観察し、死亡したので発症因子等の考察も加え報告する。

症 例

症例：7か月、女児。

主訴：嘔吐

現病歴および経過：出生後経過 (図1) を示す。両親共に喫煙歴あり。母体薬剤服用等は無し。出生時 Bomsel 分類の RDS III型で人工サーファク

タントを投与し、24時間後に抜管。心エコー上、心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、動脈管開存症を認めた。他に明らかな先天異常は認めなかった。その後肺高血圧となったため、動脈管開存症に対し静注用インドメサシンを使用し、動脈管は一時閉鎖したが、再開通したため、生後2か月時に動脈管結紮術を施行。術後一時肺高血圧は改善したが、徐々に呼吸困難が出現し、PaCO₂が138.3 mmHgまで上昇。慢性肺疾患と診断しイソプロテレノール、リポ化PGE1、酸素療法を施行した。しかし効果無く肺高血圧 (pulmonary hypertension, PH) crisis となった。一酸化窒素 (NO) 吸入療法を開始したところ著効し、肺高血圧は改善した。NO吸入療法を中止すると肺高血圧が増悪することを3回繰り返したが生後6か月の PH crisis を最後に改善した。生後7か月時に1日1回から2回程度の嘔吐出現したために腹部エコーを施行したところ、肝内にモザイク様のエコー像を認めた。腫瘍発見時の血液検査所見では (表1) アルファフェトプロテイン (AFP) が85800 ng/ml と著明な高値を認める以外は、軽度のASTの上

2002年 6月25日

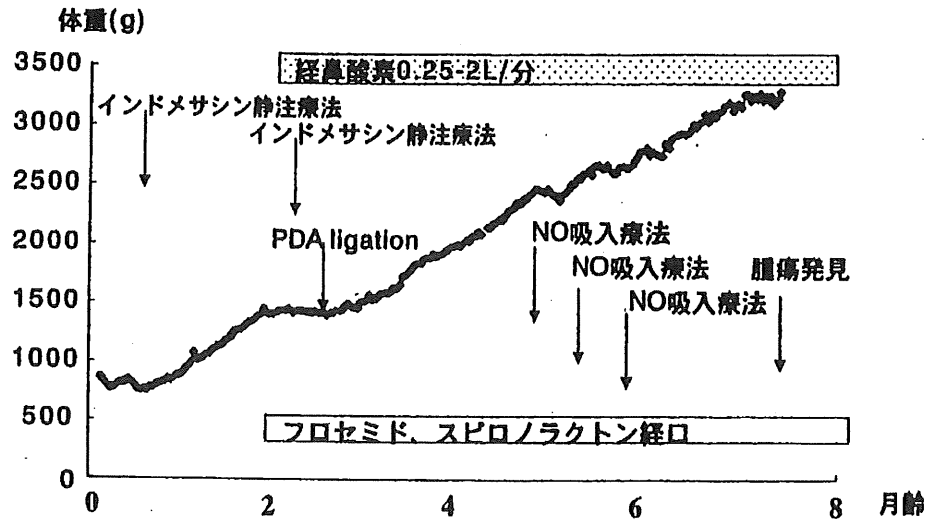


図1 出生後経過表

表1 腫瘍発見時検査成績 (7か月)

赤血球 426万	Na 142 mEq/l	Ca 10.8 mg/dl
Hb 13.1g/dl	K 3.7 mEq/l	P 5.9 mg/dl
Ht 43.7%	Cl 101 mEq/l	CRP 0.05 mg/dl
白血球 8,200	LDH 430 IU/l	
Seg 71 %	AST 81 IU/l	フェリチン 71 ng/ml
Lym 24 %	ALT 29 IU/l	CEA 1.2 ng/ml
Mon 4 %	ALP 568 IU/l	PIVKA-II 4.52 ng/ml
Baso 1%		NSE 11.0 ng/ml
血小板 40.5万		AFP 85,800 ng/ml

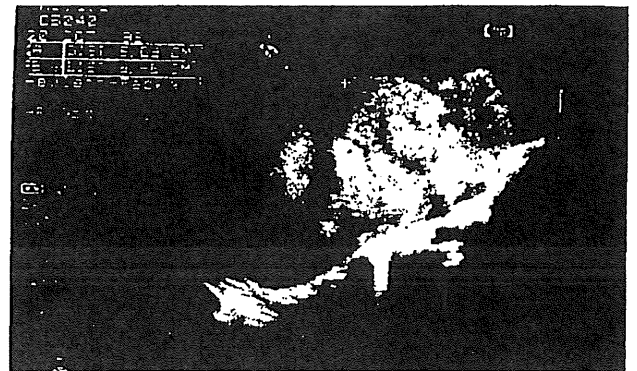


図2 日齢223 腫瘍径3.46×5.03 cm

昇を認めるのみであった。腹部エコー像で発見時すでに、腫瘍は下大静脈を圧排し、肝静脈は背側に変位していた。肝臓部は描出できなかった(図2)。腹部造影CTでは腫瘍は一部造影されており、S6に肝内転移と考えられる部位も認められた。腫瘍は4区域におよび Stage III Bと診断した(図3)。両親には、当院の小児腫瘍治療グループの医師とともに臨床的に肝芽腫であることを説明し、化学療法、肝部分切除術の必要性を説明したが、治療に関し同意を得られなかったため、無治療のまま8か月時に退院となった。その後も当院で外来フォローすることに関しては受け入れられたため、定期的な外来受診をしていたが、状態悪化と共に当院小児科に入院し、日齢331日に死亡した(図4)。表2に患児の入院時から退院までの使用薬剤を列挙した。酸素投与は日齢0から日齢13までと日齢55から死亡時まで必要であった。また、本症例では肝芽腫発見までに胸部、もしくは胸腹

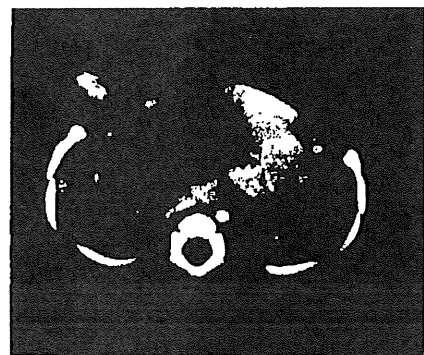


図3 日齢225 造影CT 腫瘍は4区域におよびStage III Bと診断

部単純X線を合計48回撮影している。

考 察

肝芽腫は乳幼児期に好発する肝腫瘍であり、Beckwith-Wiedemann症候群⁵⁾や18トリソミー⁶⁾、Prader-Willi症候群⁷⁾、半側肥大症⁸⁾への合

2002年 6月25日

症群でコントロール群に比べて有意に長く、スピ
ノラクトンは有意差を認めなかったとの報告も
ある¹¹⁾。また Jung-Ae Kim らはフロセミドが肝
芽腫の細胞におけるアポトーシスを阻害すると報
告しており、フロセミドが肝芽腫の原因となる可
可能性を示している¹²⁾。

今までに肝芽腫と胸腹部 X 線との因果関係に
ついての報告は無いが、胸部 X 線撮影であっても
肝臓が照射野に入るため、ほとんど毎回肝臓が被
爆していることから X 線撮影が肝芽腫発症に関
与している可能性がある。また神経芽細胞腫など
の他の小児好発腫瘍が、極低出生体重児において
発生頻度が上昇するという報告はない³⁾理由は、
胸部 X 線撮影では肝臓は照射野に入るが、腎や副
腎は入りたいためとも考えられる。しかし丸山
らのケースコントロールスタディ¹¹⁾では胸腹部
単純 X 線撮影回数において、肝芽腫群とコント
ロール群で有意差を認めなかった。

極低出生体重児の生存率が改善した現在、肝芽
腫が極低出生体重児の生命予後に関する重要な因
子となりうる。肝芽腫を早期発見するためには、
極低出生児の腹部エコーは急性期のみならず回復
期にも施行しておくべきであろう。

文 献

- 1) Feusher J, Buckley J, Robison L, et al : Prematur-
ity and hepatoblastoma : More than just an associ-
ation? J Pediatr 1998 Oct ; 133 (4) : 585-586
- 2) Ribons LA, Slovis TL : Hepatoblastoma and birth
weight. J Pediatr 1998 Apr ; 132 (4) : 750
- 3) Ikeda H, Matsuyama S, Tanimura M : Associa-

- tion between hepatoblastoma and very low birth
weight : a trend or a chance? J Pediatr 1997 Apr ;
130 (4) : 557-560
- 4) Tanimura M, Matsui I, Abe J, et al : Increased
risk of hepatoblastoma among immature children
with a lower birth weight. Cancer Res 1998 Jul
15 ; 58 (14) : 3032-3035
- 5) Sotelo-Avila, C., Gonzalez-Crussi, F. and Fowler,
J. W. : Complete and Incomplete forms of Beck-
with - Wiedemann syndrome : Their oncogenic
potential. J. Pediatr., 96 : 47-50,1980.
- 6) Tanaka, K., Uemoto, S., Asonuma, K., et al. :
Hepatoblastoma in a 2-year-old girl with trisomy
18. Eur. J. Pediatr. Surg., 2 : 298-300,1992
- 7) Hashizume, K., Nakajo, T., Kawarasaki, H., et
al. : Prader-Willi syndrome with del (15) (q11,
q13) asspcoated with hepatoblastoma. Acta
Pediatr. Jpn., 33 : 718-722,1991.
- 8) Geiser, C. F., Baez, A., Schindler, A. M., et al. :
Epithelial hepatoblastoma associated with congen-
ital hemihypertrophy and cystathioninuria : Pre-
sentation of a case. Pediatrics, 46 : 66-73,1970.
- 9) 三杉和章 : 新生児, 早期乳児の固形腫瘍, 日小外会誌,
24 : 1402-1410, 1988
- 10) 丸山憲一, 小泉武宣, 藤生 徹, 他 : 退院後の経過観
察中に肝芽腫を発症した超低出生体重児の 2 例 新
生児誌, 33 : 64-68, 1997
- 11) Maruyama K, Ikeda H, Koizumi T et al : Case-
control study of perinatal factors and hepatoblas-
toma in children with an extremely low birth-
weight. Pediatr. Int. 2000 ; 42 : 492-498
- 12) Jung-Ae Kim, Young Shin Kang, Yong Soo Lee.
Activation of Na⁺, K⁺, Cl⁻ Cotransport Mediates
Intracellular Ca²⁺ Increase and Apoptosis Induced
by Pinacidil in HepG2 Human Hepatoblastoma
Cells. Biochem Biophys Res Commun 2001 Feb
23 ; 281 (2) : 511-519

A case of hepatoblastoma in an extremely low birth weight infant

*¹Department of Pediatrics, Wakayama Medical University

*²Department of Pediatrics, Naga Hospital

Masakazu MIYAWAKI*¹, Ryuzo HIGUCHI*¹, Hironobu YAMAGA*², Takaomi MINAMI*¹

Very low birth weight (VLBW) infants have been reported to be complicated with hepatoblastoma more often than normal birth weight infants. We experienced an extremely low birth weight infant diagnosed as hepatoblastoma by echosonography. She was born at 33 weeks of gestation with birth weight of 852g. At age of 223 days, she had repeated vomiting and an ultrasound scan showed an abnormal low echo dense lesion in the liver. Serum alpha-fetoprotein level was high. The parents refused medical treatment for her hepatoblastoma. The patient died at age of 331 days old. In this patient, we administered high oxygen, furosemide, spironolactone until the hepatic tumor was discovered. She was exposed frequent x-ray irradiations during hospital stay, which could be one of causes of tumorigenicity. We should perform an abdominal ultrasound examination not only in the acute phase but also in the recovery phase of VLBW infants to discover hepatoblastoma earlier.

2002年 6 月25日

症群でコントロール群に比べて有意に長く、スピノラクトンは有意差を認めなかったとの報告もある¹¹⁾。また Jung-Ae Kim らはフロセミドが肝芽腫の細胞におけるアポトーシスを阻害すると報告しており、フロセミドが肝芽腫の原因となる可能性を示している¹²⁾。

今までに肝芽腫と胸腹部 X 線との因果関係についての報告は無いが、胸部 X 線撮影であっても肝臓が照射野に入るため、ほとんど毎回肝臓が被爆していることから X 線撮影が肝芽腫発症に関与している可能性がある。また神経芽細胞腫などの他の小児好発腫瘍が、極低出生体重児において発生頻度が上昇するという報告はない³⁾理由は、胸部 X 線撮影では肝臓は照射野に入るが、腎や副腎は入りたいためとも考えられる。しかし丸山らのケースコントロールスタディ¹¹⁾では胸腹部単純 X 線撮影回数において、肝芽腫群とコントロール群で有意差を認めなかった。

極低出生体重児の生存率が改善した現在、肝芽腫が極低出生体重児の生命予後に関する重要な因子となりうる。肝芽腫を早期発見するためには、極低出生児の腹部エコーは急性期のみならず回復期にも施行しておくべきであろう。

文 献

- 1) Feusher J, Buckley J, Robison L, et al : Prematurity and hepatoblastoma : More than just an association? J Pediatr 1998 Oct ; 133 (4) : 585-586
- 2) Ribons LA, Slovis TL : Hepatoblastoma and birth weight. J Pediatr 1998 Apr ; 132 (4) : 750
- 3) Ikeda H, Matsuyama S, Tanimura M : Associa-

tion between hepatoblastoma and very low birth weight : a trend or a chance? J Pediatr 1997 Apr ; 130 (4) : 557-560

- 4) Tanimura M, Matsui I, Abe J, et al : Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. Cancer Res 1998 Jul 15 ; 58 (14) : 3032-3035
- 5) Sotelo-Avila, C., Gonzalez-Crussi, F. and Fowler, J. W. : Complete and Incomplete forms of Beckwith - Wiedemann syndrome : Their oncogenic potential. J. Pediatr., 96 : 47-50,1980.
- 6) Tanaka, K., Uemoto, S., Asonuma, K., et al. : Hepatoblastoma in a 2-year-old girl with trisomy 18. Eur. J. Pediatr. Surg., 2 : 298-300,1992
- 7) Hashizume, K., Nakajo, T., Kawarasaki, H., et al. : Prader-Willi syndrome with del (15) (q11, q13) associated with hepatoblastoma. Acta Pediatr. Jpn., 33 : 718-722,1991.
- 8) Geiser, C. F., Baez, A., Schindler, A. M., et al. : Epithelial hepatoblastoma associated with congenital hemihypertrophy and cystathioninuria : Presentation of a case. Pediatrics, 46 : 66-73,1970.
- 9) 三杉和章 : 新生児, 早期乳児の圓形腫瘍, 日小外会誌, 24 : 1402-1410, 1988
- 10) 丸山憲一, 小泉武宣, 藤生 徹, 他 : 退院後の経過観察中に肝芽腫を発症した超低出生体重児の 2 例 新生児誌, 33 : 64-68, 1997
- 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. 2000 ; 42 : 492-498
- 12) Jung-Ae Kim, Young Shin Kang, Yong Soo Lee. Activation of Na⁺, K⁺, Cl⁻ Cotransport Mediates Intracellular Ca²⁺ Increase and Apoptosis Induced by Pinacidil in HepG2 Human Hepatoblastoma Cells. Biochem Biophys Res Commun 2001 Feb 23 ; 281 (2) : 511-519

A case of hepatoblastoma in an extremely low birth weight infant

*¹Department of Pediatrics, Wakayama Medical University

*²Department of Pediatrics, Naga Hospital

Masakazu MIYAWAKI*¹, Ryuzo HIGUCHI*¹, Hironobu YAMAGA*², Takaomi MINAMI*¹

Very low birth weight (VLBW) infants have been reported to be complicated with hepatoblastoma more often than normal birth weight infants. We experienced an extremely low birth weight infant diagnosed as hepatoblastoma by echosonography. She was born at 33 weeks of gestation with birth weight of 852g. At age of 223 days, she had repeated vomiting and an ultrasound scan showed an abnormal low echo dense lesion in the liver. Serum alpha-fetoprotein level was high. The parents refused medical treatment for her hepatoblastoma. The patient died at age of 331 days old. In this patient, we administered high oxygen, furosemide, spironolactone until the hepatic tumor was discovered. She was exposed frequent x-ray irradiations during hospital stay, which could be one of causes of tumorigenicity. We should perform an abdominal ultrasound examination not only in the acute phase but also in the recovery phase of VLBW infants to discover hepatoblastoma earlier.