

表 1c 成熟奇形腫と未熟奇形腫の臨床像の比較 (術前の臨床像)

臨床項目	成熟	未熟	P 値
人工呼吸の必要性			<.0001
あり	8	20	
なし	39	11	
昇圧剤の必要性			<.0001
あり	5	16	
なし	42	14	
新生児輸血の必要性			<.0001
あり	1	13	
なし	45	17	
DICの有無			0.0129
あり	1	5	
なし	46	22	
術前輸血の必要性			0.0006
あり	3	11	
なし	44	18	

手術においては、未熟奇形腫で仰臥位で行われる場合が多く、成熟奇形腫では腹臥位で行われることが多かった。術中出血量は成熟奇形腫 74.7±48.8ml に対し、未熟奇形腫 414.9±59.4ml と明らかに未熟奇形腫で大量出血を来していた。術中輸血は未熟奇形腫の 9 割近くの症例で行われているのに対し、成熟奇形腫では 3 割程度で有意に少なく、術中心マッサージも成熟奇形腫では 1 例のみであったのに対し、未熟奇形腫では 1/4 の症例で行われていた (表 1a, 表 1d)。

術後も未熟奇形腫では DIC を併発することが多く、頭蓋内出血のリスク、下肢運動障害のリスクも高かった (表 1d)。

表 1d 成熟奇形腫と未熟奇形腫の臨床像の比較 (術中術後の臨床像)

臨床項目	成熟	未熟	P 値
開腹の有無			0.0099
あり	10	14	
なし	37	14	
手術体位			0.0044
仰臥位	5	10	
側臥位	0	1	
腹臥位	35	10	
複数	7	8	
術中輸血の有無			<.0001
あり	16	26	
なし	31	3	
術中心マッサージの有無			0.0019
あり	1	7	
なし	46	21	
周術期 DIC の有無			0.0027
あり	2	8	
なし	45	20	
頭蓋内出血の有無			0.0084
あり	0	4	
なし	46	24	
下肢運動障害の有無			0.0019
あり	1	6	
なし	45	17	
予後			0.0437
妊娠中絶	2	1	
IUFD	1	1	
死亡	2	8	
生存	46	23	

表 2a 再発症例の詳細（初回治療時の所見）

症例	週数	性別	体重 (g)	AFP 値 (ng/ml)	手術日齢	Altman 分類	腫瘍性状	手術結果	重量 (g)	最大径 (cm)	組織診断
1	38	女	3140	180512	11	Ⅲ型	嚢胞	全摘	-	5.5	成熟
2	40	男	3252	-	21	Ⅲ型	嚢胞	全摘	-	11	成熟
3	41	女	3274	-	10	Ⅲ型	嚢胞優位	全摘	226	7	成熟
4	38	女	2730	44482	4	Ⅱ型	嚢胞	全摘	10	3	成熟
5	35	男	3130	371520	6	Ⅰ型	充実優位	全摘	768	18	成熟
6	33	男	4615	177900	1	Ⅰ型	嚢胞	全摘	2100	13.6	未熟

表 2b 再発症例の詳細（再発時の所見）

症例	組織診断	再発時月齢	再発部位	再発腫瘍組織	再発後手術数	化学療法	追跡期間(月)	転帰
1	成熟	12?	局所	悪性	1	4 コース	29	生存
2	成熟	9	局所	成熟→悪性	2	3 コース	22	生存
3	成熟	12?	局所、両肺	悪性	1	5 コース	37	生存
4	成熟	22	局所	不明(手術未)	0	なし	24	生存
5	成熟	16	局所	良性→悪性	2	3 コース	26	生存
6	未熟	7	局所	成熟	1	なし	24	生存

3. 発例の検討

前述のように、妊娠中絶や子宮内死亡なく出生に至り、かつ組織診断名が記載されていた 79 症例中、再発と記載があったのは 6 例 (7.6%) であった (表 2a)。

初回治療では、全例新生児期に手術が施行され、Altman 分類はⅠ型 2 例、Ⅱ型 1 例、Ⅲ型 3 例であった。腫瘍の性状は嚢胞 4 例、嚢胞優位 1 例、充実優位 1 例であった。腫瘍重量 10g から 2100g、腫瘍最大径 3cm から 18cm までと腫瘍の大きさはさまざまであった。組織診断は、1 例の未熟奇形腫を除いて全例成熟奇形腫で、全例腫瘍全

摘が行われていた (表 2a)。

症例 4 は、初回手術後 1 年 9 ヶ月時点で局所に嚢胞を認め、再発疑いにて手術予定となっている。症例 6 は初回手術時は未熟奇形腫で、術後 7 ヶ月で再発を認め、再度腫瘍摘出術を施行し、組織診断は成熟奇形腫であった (表 2b)。

あとの 4 例は何れも悪性成分を含む再発を認めている。全例初発時は成熟奇形腫で腫瘍全摘されているにも関わらず、16 ヶ月までに再発を来している。症例 2 は 9 ヶ月時の初回の再発時には成熟奇形腫であったが、11 ヶ月時の再々発の組織は悪性所見

であった。症例 3 は再発時に両肺転移を来していたが、化学療法が奏効し寛解導入できている。症例 5 は 1 歳 4 ヶ月時の再発では悪性所見がなかったが、1 歳 9 ヶ月時の再々発では卵黄嚢癌の成分を認め、JEB 療法を 3 コース施行している (表 2b)。

4 例の悪性再発例を含め、6 例全例とも生存中で、初回治療からの追跡期間は 22 から 37 ヶ月である (表 2b)。

D. 考察

今回の病理組織診断からの検討では、報告があった 84 例において悪性例は 1 例も認められなかった。ただしアンケート項目が、成熟、未熟、悪性の 3 項目の中から選択するのみであったことから、それぞれの成分が腫瘍内にどの程度存在していたかどうかの詳細は不明である。実際、自施設での検討で、当初悪性と診断していたが、「focal embryonic component を有する immature teratoma」に診断が変更された症例があった。卵黄嚢成分が複数の focus を形成していたが、AFP 染色陰性で、総合的に未熟奇形腫という診断となった。大きな腫瘍を呈することが多い仙尾部奇形腫症例において、全断面を詳細に検討することは難しく、grade の高い未熟な組織が focal に存在している場合には、必ずしも病理診断で捉えられていない症例もあると思われる。欧米の教科書には、出生時に存在する仙尾部奇形腫のうち悪性症例が 8% を占めるという記載もみられることから、出生前診断された仙尾部奇形腫において悪性例は存在しないとは言い切れないが、今回の検討からその頻度はかなり低いと考えられた。

また、出生前診断された仙尾部奇形腫は、

未熟奇形腫において腫瘍径が大きく、増殖速度が速く、充実成分が多いことが明らかとなった。充実成分が多いことは腫瘍細胞数も多いと考えられ、AFP を産生する未熟な細胞が多ければ、未熟奇形腫において AFP が有意に高値であることも理解できる。

また臨床像も未熟奇形腫において明らかに重篤であった。分娩様式は緊急帝王切開の率が高く、在胎週数も未熟奇形腫では平均 32 週で、36 週が平均の成熟奇形腫に比し明らかに早産となる可能性が高かった。これも腫瘍細胞が多いため、腫瘍が必要とする循環血液量も多くなり、胎児の状態を悪化させ、結果的に早期娩出に至る場合や胎児理由による緊急帝王切開となりやすいことが考えられる。

実際、出生直後の胎児状態も未熟奇形腫において明らかに不良で、Apgar score は 1 分、5 分とも有意に低く、ヘモグロビン量も少なかった。腫瘍被膜破綻や腫瘍表面からの出血が有意に多いこととも関連していると思われる。皮下浮腫や DIC を合併し、人工呼吸、昇圧剤、輸血を要する症例が未熟奇形腫に多く見られた。

手術に関しても、腫瘍の血流をコントロールするために開腹術を要することが多く、手術体位も仰臥位が多く選択されている。術中出血量も平均で 5 倍以上の出血が未熟奇形腫でみられ、輸血を要する頻度、術中心マッサージを要する頻度も明らかに未熟奇形腫で多かった。

周術期に関しても DIC、頭蓋内出血、下肢運動障害の合併率が未熟奇形腫において有意に高かった。予後も出生後の死亡例が成熟奇形腫 48 例中 2 例であるのに対し、未熟奇形腫 31 例中 8 例と高率に認められた。

過去に出生前診断された仙尾部奇形腫症例について、多数例の病理組織所見と臨床像について検討した報告はわずかで、今回の検討内容と比較するのは難しい。2008年に Mann らは UK Children's Cancer Study Group での検討を報告しており²⁾、この中に 98 例の仙尾部奇形腫が含まれているが、不完全切除、腫瘍破裂、若年、進行例、組織の grade が高い症例が予後不良因子として、仙尾部奇形腫の 5 年 OS（全生存率）および EFS（無事象生存率）は、成熟奇形腫で 98.5%および 79.9%、未熟奇形腫 93.8%および 74.4%であった。しかしながら出生前診断の有無や年齢については記載がなく、出生前診断例や新生児症例がどの程度含まれているかは不明である。古くは 1983 年に Tapper らが自施設で経験した奇形腫全体をまとめて報告³⁾した際に、未熟奇形腫は成熟奇形腫に比し有意に腫瘍サイズが大きいと報告している。この中で仙尾部奇形腫は 93 例含まれ、そのほとんどは新生児症例と思われるが、73 例の成熟奇形腫中再発 2 例、20 例の未熟奇形腫中再発は 3 例と記載されているものの、未熟奇形腫の臨床像が成熟奇形腫に比し、重篤で予後不良であるという明確な記載はみられなかった。

再発に関しては、今回産児の 7.6%に認められた。ただし、今回のアンケート調査では「再発の有無」という項目は設けていないため、記載漏れがある可能性も考えられる。したがって、最低 7.6%の再発率と考えるべきと思われる。6 例の再発例は 1 例を除いて初発時は成熟奇形腫であった。このことから、腫瘍細胞の未熟性は再発の予後不良因子にはなっていないと思われる。成熟または未熟奇形腫においても一定の頻

度で再発がみられることは報告されている^{2, 4)}。また、悪性化して再発する例も多く、再発時期は 2 歳までが多いとされており、今回の観察結果とも合致する。再発の原因として腫瘍遺残が指摘されているが、今回の症例はすべて全摘されていた。仙骨合併切除が行われたかどうかの質問はしていないが、近年の常識からはほぼ全例合併切除されていると思われる。ただし、悪性化して再発した症例でも全例寛解導入できており、22 ヶ月から 37 ヶ月の追跡期間の間に死亡例はみられなかった。

今回の検討により、未熟奇形腫の特徴である、充実成分が多い、腫瘍サイズが大きく増殖速度が速い、母体年齢が若いという因子をもつ症例は、出生後も児の状態が重篤になることが予想されることから、適切な周産期管理を行った上で、患児の全身状態を維持しながら手術のタイミングを計る必要があると思われる。また、再発症例を組織学的に予想することは難しいため、長期フォローにおいては、血清 AFP 値測定や画像診断を適宜行いながら、悪性化して再発する症例を早期発見することが望まれる。たとえ悪性化しても治療反応性は良好であることが多いため、早期発見早期治療が重要であると思われる。

E. 結論

出生前診断された仙尾部奇形腫において、悪性例はみられず、成熟奇形腫が 61%、未熟奇形腫が 39%であった。

未熟奇形腫は成熟奇形腫に比し、有意に臨床的に重篤な症状を呈し、予後不良で合併症を有する頻度も高かった。したがって、未熟奇形腫に対する治療成績の改善を目指

した治療指針を作成する必要がある。

再発例は少なくとも生産児の7.6%に認められ、悪性化して再発した例が2/3を占めた。成熟奇形腫、全摘例にも再発がみられていることから、全例慎重にフォローするべきである。ただし再発例においても治療に対する反応は良好で、全例救命できていたことから、早期発見早期治療が大切であると思われた。

<参考文献>

- 1.) Helikson MA: Teratoma, in Ziegler MM, Azizkhan RG and Weber TR (eds): Operative Pediatric Surgery, The McGraw-Hill companies, 2003, pp 1193-1202
- 2.) Mann JR, Gray ES, Thornton C, et al: Mature and immature extracranial teratomas in children: the UK Children's Cancer Study Group Experience. J Clin Oncol 26:3590-3597, 2008
- 3.) Tapper D, Lack EE: Teratomas in infancy and childhood. A 54-year experience at the Children's Hospital Medical Center. Ann Surg 198:398-410, 1983
- 4.) Lo Curto M, D'Angelo P, Cecchetto G, et al: Mature and immature teratomas: results of the first paediatric Italian study. Pediatr Surg Int 23:315-322, 2007

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 米田光宏, 西川正則, 上原秀一郎, 井上雅美, 三谷泰之, 野瀬恵介, 中井弘, 川原央好, 窪田昭男, 中山雅弘, 大植

孝治, 太田秀明, 福澤正洋, 河敬世
(2010) 小児外科領域の放射線診断・治療-最近の話題 神経芽腫における IDRF の概念. 小児外科 42: 627-632

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

新生児期の呼吸循環管理に関する研究

研究分担者 中村 知夫 国立成育医療研究センター 周産期診療部新生児科 医長

研究要旨

仙尾部奇形腫は、新生児腫瘍の中でもっとも頻度の高い腫瘍であり、近年の胎児超音波診断の進歩により早期診断例が増加しているが、多くの患者数を用いて出生前後の臨床経過について述べた報告は少なく、各専門施設がそれぞれ少数の症例に対応しているため、胎児治療の意義や適応も含めて治療方針が確立していない。本分担研究では、出生前診断のついた仙尾部奇形腫患者の生後の呼吸、循環管理に影響を及ぼす因子を明らかにし、新生児期の呼吸循環管理の問題点を明確にするため、出生前診断のついた仙尾部奇形腫患者で、生直後からの人工呼吸管理、昇圧剤、輸血に影響を及ぼす因子について、後方視的に検討した。2000年から2009年の間に出生前診断のついた101例の仙尾部奇形腫のうち、分娩後手術を施行でき生存退院できた72例を対象とした。人工呼吸管理、昇圧剤使用、輸血に影響を及ぼす共通因子として、胎児期羊水過多、在胎週数、アプガースコア、ヘモグロビン値が挙げられた。その他、人工呼吸管理因子として、診断時期、胎児期水腎症、腫瘍の大きさ、病理組織、腫瘍型、被膜剥離が挙げられた。昇圧剤使用因子として、病理診断、栄養血管が挙げられた。輸血因子として、胎児期水腎症、腫瘍型、腫瘍増大速度、被膜剥離、BEが挙げられた。組織未熟型に多くみられる、胎児期の早期からの腫瘍増大による羊水過多、水腎症をおこす循環不全の進行症例では、早産、仮死での分娩となり、人工呼吸管理をはじめとする新生児期からの集中治療が必要となると考えられる。更に、このような症例では、腫瘍栄養血管が太く、腫瘍増大による循環不全に加え、胎盤被膜の剥離、組織内外への出血による高度の貧血とそれに伴う、心不全が増悪した状態で出生となっていると考えられた。胎児期からの腫瘍拡大による胎児循環不全と高度の貧血を合併し、早産となる症例では生直後からの人工呼吸管理、昇圧剤、輸血などの集中治療を必要とすることが多かった。これらの救命できた症例の合併症、神経学的発達予後に加え、救命が難しかった症例も検討に加え、生命的予後だけでなく、QOLの改善を目的として、生後の治療だけでなく、胎児治療を含めた出生前からの嚴重な母体胎児管理についても検討する必要があると考えられる。

A. 研究目的

胎児診断された仙尾部奇形腫についての治療実態と自然歴を明らかにし、罹患胎児を合併症なく救命するための集学的治療指針を作成することであり、本分担研究では、出生前診断のついた仙尾部奇形腫患者の生後の呼吸、循環管理に影響を及ぼす因子を明らかにし、新生児期の呼吸循環管理の問題点を明確にすることである。

B. 研究方法

出生前診断のついた仙尾部奇形腫患者で出産となった患者のうち生存退院となった症例について生直後からの人工呼吸管理、昇圧剤、輸血について、後方視的に検討した。48 か所の周産期センターにおいて、2000年から2009年の間に出生前診断のついた101例の仙尾部奇形腫のうち、母体搬送4例、人工流産11例、子宮内死亡3例を除いた83例が分娩となった。手術前死亡3例、手術を施行できた80例中、術後新生児期死亡6例、術後新生児期以降死亡2例を除いた、術後生存退院となった72例を検討の対象とした。
(倫理面への配慮)

本研究は各施設の倫理委員会の承認の元を実施する。患者の特定ができないよう、情報収集は患者番号で行い、患者や家族の個人情報の保護に関して十分な配慮を払う。また、患者やその家族のプライバシーの保護に対しては十分な配慮を払い、当該医療機関が遵守すべき個人情報保護法および臨床研究に関する倫理指針に従う。本研究は後方視的観察研究であり、介入的臨床試験には該当しない。

C. 研究結果

性別 男児 21例：女児 51例
出生在胎日数(中央値) 259日(範囲；182-287)、早産児 34例：満期産児 38例

出生体重(中央値) 2938g(範囲；1020-5014)

分娩様式 経膈分娩 11例(1例のみ 35週の早産児) 帝王切開 60例：予定帝王切開 37例(早産児：14例、満期産 23例)、緊急帝王切開 23例(早産児：18例、満期産 5例)、不明 1例

出生直後の状態

アプガースコア：1分(中央値) 8(範囲；1-9)、5分(中央値) 9(範囲；5-10)
血液ガス：生直後 pH(中央値) 7.31(範囲；6.83-7.42)、生直後 BE(中央値) -4.4(範囲；-16.8-+1.9)

生直後から人工呼吸管理を行った例：20例；全例 182-253日(26-35週)の早期産、

生直後から昇圧剤を使用した例：14例中、13例が 182-258日(26-35週)の早期産、生直後のヘモグロビン値： 14.8 ± 3.4 g/dlで、10g/dl以下の症例は、全例 26-33週の早期産、

胎児期の状態

正期産児：胎児期羊水過多は2例のみ
早産児：胎児水腫(5例)、胎児腹水(1例)、心拡大(13例)、水腎症(4例)
羊水過多(18例)：胎児水腫+心拡大+水腎症(2例)、胎児水腫+心拡大(3例)、心拡大(2例)、水腎症(1例)

腫瘍の状態

腫瘍重量：(中央値) 573.3g(範囲；10-2112)、

腫瘍重量体重： $19.4 \pm 15.4\%$ (0.1%-49.5%)、正期産児ではすべて 21%以下

組織型：成熟型 47例、未熟型 23例(18例が早産児)、欠損 2例、

腫瘍表面の出血：あり 5例、なし 64例、不明 3例

腫瘍栄養血管：あり 24例、なし 41例、不明 7例

(1) 生直後から人工呼吸管理を行った例

20 例 (28%) → すべて 182-253 日
(26-35 週) の早期産

項目	OR	95%CI	P
出生前診断日	0.88	0.78-0.98	0.024
1 回目超音波検 査羊水過多	12.9	2.4-69.8	0.0005
2 回目超音波検 査水腎症	15.1	1.5-146.7	0.0035
2 回目超音波検 査羊水過多	10.3	3.1-35.9	<0.0001
出生在胎日数	0.86	0.78-0.91	<0.0001
AS1	0.31	0.15-0.51	<0.0001
AS5	0.01	0.0005-0.07	<0.0001
病理診断	10.1	3.05-33.6	<0.0001
腫瘍型	0.34	0.11-1.01	0.048
腫瘍体重比	6199	41-3544359	0.0021
最大径	1.24	1.10-1.43	<0.0001
被膜剥離	6.1	1.70-22.2	0.003
出生時 Hb	0.55	0.35-0.74	<0.0001

(2) 生直後から昇圧剤を要した症例

14 例 (20%) → 13 例が 182-258 日
(26-35 週) の早期産

項目	OR	95%CI	P
1 回目超音波 検査羊水過多	5.1	1.1-23.9	0.03
2 回目超音波 検査水腎症	8.8	1.3-60.5	0.01
2 回目超音波 検査羊水過多	7.2	1.9-26.7	0.001
出生在胎日数	0.94	0.91-0.97	<0.0001
AS1	0.5	0.34-0.69	<0.0001
AS5	0.3	0.15-0.55	<0.0001
出生時 Hb	0.63	0.46-0.79	<0.0001
病理診断	14	3.3-59	<0.0001
腫瘍体重比	195	0.28-174.0	0.02
栄養血管	8.6	2.1-35.8	0.003

(3) 生直後のヘモグロビン値 14.8 ± 3.4
g/dl → 10 以下はすべて 26-33 週の
早期産

(4) 生直後に輸血を要した症例
8/69 (12%)

項目	OR	95%CI	P
2 回目超音波 検査水腎症	16.8	2.3-125.3	0.0006
2 回目超音波 検査羊水過多	5.9	1.2-28.0	0.02
出生在胎日数	0.94	0.9-0.97	<0.0001
AS1	0.54	0.38-0.75	<0.0001
AS5	0.32	0.15-0.6	0.002
腫瘍型	0.18	0.04-0.84	0.002
腫瘍増大速度	4	1.1-16.3	0.03
被膜剥離	27.5	4.5-167.8	<0.0001
出生時 Hb	0.67	0.5-0.84	0.0002
出生時 BE	0.72	0.53-0.92	0.006

D. 考察

組織未熟型に多くみられる、胎児期の早期からの腫瘍増大による羊水過多、水腎症をおこす循環不全の進行症例では、早産、仮死での分娩となり、人工呼吸管理をはじめとする新生児期からの集中治療が必要となると考えられる。更に、このような症例では、腫瘍栄養血管が太く、腫瘍増大による循環不全に加え、胎盤被膜の剥離、組織内外への出血による高度の貧血とそれに伴う、心不全が増悪した状態で出生となっていると考えられた。

E. 結論

胎児期からの腫瘍拡大による胎児循環不全と高度の貧血を合併し、早産となる症例では生直後からの人工呼吸管理、昇圧剤、輸血などの集中治療を必要とすることが多かった。これらの救命できた症

例の合併症、神経学的発達予後に加え、救命が難しかった症例も検討に加え、生命的予後だけでなく、QOLの改善を目的として、生後の治療だけでなく、胎児治療を含めた出生前からの嚴重な母体胎児管理についても検討する必要があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) HOT TOPICS IN NEONATOLOGY 2010:
Important Factors that Influence the Clinical Course of Sacrococcygeal TeTeratomas in Neonates ; December 5-7, 2010, Washington DC
- 2) 第55回日本未熟児新生児学会、国立成育医療研究センターにおける新生児仙尾部奇形腫の管理上の問題点；
2010年、11月5-7日、神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

結果

対象症例 72例
性別 男児 21例: 女児 51例
在胎日数(中央値) 259日(範囲:182-287)
早産児34例: 満期産児38例
出生体重(中央値) 2938g(範囲:1020-5014)

分娩様式

経膈分娩 11例(1例のみ 35週の早産児)
帝王切開 60例
予定帝王切開 37例(早産児:14例、満期産23例)
緊急帝王切開 23例(早産児:18例、満期産5例)
不明 1例

出生直後の状態

アプガースコア
1分(中央値) 8 (範囲:1-9)
5分(中央値) 9 (範囲:5-10)

血液ガス
生直後 pH(中央値) 7.31 (範囲:6.83-7.42)
生直後 BE(中央値) -4.4 (範囲:-16.8→+1.9)

出生直後の状態

生直後から人工呼吸管理 20例
→ すべて182-253日(26-35週)の早期産
生直後から昇圧剤を使用 14例
→ 13例が182-258日(26-35週)の早期産
生直後のヘモグロビン値 14.8±3.4 g/dl
→ 10以下はすべて26-33週の早期産

胎児期の状態

- 正期産児
胎児期羊水過多2例のみ
- 早産児
胎児水腫(5例)、胎児腹水(1例)、心拡大(13例)、水腎症(4例)
羊水過多(18例):
 - 胎児水腫+心拡大+水腎症(2例)
 - 胎児水腫+心拡大(3例)
 - 心拡大(2例)
 - 水腎症(1例)

腫瘍の状態

腫瘍重量(中央値) 573.3g (範囲:10-2112)
腫瘍重量体重 19.4±15.4% (0.1%-49.5%)
正期産児ではすべて21%以下
組織型
成熟型 47例
未熟型 23例 (18例が早産児)
欠損 2例
腫瘍表面の出血 あり 5例 なし 64例 不明 3例
腫瘍栄養血管 あり 24例 なし 41例 不明 7例

人工呼吸管理

項目	OR	95%CI	P
出生前診断日	0.88	0.78-0.98	0.024
1回目超音波検査羊水過多	12.9	2.4-69.8	0.0005
2回目超音波検査水腎症	15.1	1.5-146.7	0.0035
2回目超音波検査羊水過多	10.3	3.1-35.9	<0.0001
出生在胎日数	0.86	0.78-0.91	<0.0001
AS1	0.31	0.15-0.51	<0.0001
AS5	0.01	0.0005-0.07	<0.0001
病理診断	10.1	3.05-33.6	<0.0001
腫瘍型	0.34	0.11-1.01	0.048
腫瘍体重比	61.99	41-354.359	0.0021
最大径	1.24	1.10-1.43	<0.0001
被膜剥離	6.1	1.70-22.2	0.003
出生時Hb	0.55	0.35-0.74	<0.0001

昇圧剤

項目	OR	95%CI	P
1回目超音波検査羊水過多	5.1	1.1-23.9	0.03
2回目超音波検査水腎症	8.8	1.3-60.5	0.01
2回目超音波検査羊水過多	7.2	1.9-26.7	0.001
出生在胎日数	0.94	0.91-0.97	<0.0001
AS1	0.5	0.34-0.69	<0.0001
AS5	0.3	0.15-0.55	<0.0001
出生時Hb	0.63	0.46-0.79	<0.0001
病理診断	14	3.3-59	<0.0001
腫瘍体重比	195.2	0.28-174.0	0.02
栄養血管	8.6	2.1-35.8	0.003

輸血

項目	OR	95%CI	P
2回目超音波水腎症	16.8	2.3-125.3	0.0006
2回目超音波羊水過多	5.9	1.2-28.0	0.02
出生在胎日数	0.94	0.9-0.97	<0.0001
AS1	0.54	0.38-0.75	<0.0001
AS5	0.32	0.15-0.6	0.002
腫瘍型	0.18	0.04-0.84	0.002
腫瘍増大速度	4	1.1-16.3	0.03
被膜剥離	27.5	4.5-167.8	<0.0001
出生時Hb	0.67	0.5-0.84	0.0002
出生時BE	0.72	0.53-0.92	0.006

結果

- 人工呼吸管理、昇圧剤使用、輸血に影響を及ぼす共通因子として、胎児期羊水過多、在胎週数、アプガスコア、Hb値が上げられた。
- その他、人工呼吸管理因子として、診断時期、胎児期水腎症、腫瘍の大きさ、組織、被膜剥離が上げられた。
- 昇圧剤使用因子として、栄養血管が上げられた。
- 輸血因子として、胎児期水腎症、腫瘍増大速度、被膜剥離、BEが上げられた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

胎児仙尾部奇形腫に対する interventional radiology の位置づけ

研究分担者 野坂 俊介 国立成育医療研究センター 放射線診療部 医長

研究要旨

出生前診断された仙尾部奇形腫は、巨大腫瘍が多く、高拍出性心不全や腫瘍内出血から胎児水腫、子宮内・周産期死亡に至ることが多い。しかし、各専門施設が少数例に対応しているため、治療方針が確立されていない。本分担研究の目的は、出生前診断された仙尾部奇形腫について多施設共同研究を行い、治療実態と成績を明らかにし、罹患胎児を合併症なく救命するための集学的治療指針を策定する際に、interventional radiology（経カテーテル的動脈塞栓術/TAE）の位置づけを検討することである。出生後に行われた手術例 80 例に先行する TAE の頻度は全体の 2.5% と少なかった。しかし、腫瘍切除に際し、開腹による腫瘍血管の先行遮断が約 30% に行われていたことを考慮すると、開腹することなく同等の効果が期待できる TAE の適応の明確化ならびに手技の確立は重要と思われた。手技の安全性ならびに目的血管への到達の確実性からは頸動脈からのカテーテル/シース挿入は、今後検討すべき方法と言える。

A. 研究目的

仙尾部奇形腫は新生児の腫瘍で最も頻度の高い腫瘍である。出生前診断された仙尾部奇形腫は、巨大腫瘍が多く、高拍出性心不全や腫瘍内出血から胎児水腫、子宮内・周産期死亡に至ることが多いとされている。しかし、各専門施設がそれぞれ少数例に対応しているため、治療方針が確立されていない。本分担研究の目的は、出生前診断された仙尾部奇形腫について多施設共同研究を行うことにより、治療実態と成績を明らかにし、罹患胎児を合併症なく救命するための集学的治療指針を策定するうえで、

interventional radiology（経カテーテル的動脈塞栓術）の位置づけを検討することである。

B. 研究方法

1. 対象

出生前診断された仙尾部奇形腫について、国内の周産期母子医療センター 48 施設に対して行った後方視的アンケート調査の結果から 101 例の胎児に関する情報が得られた。本分担研究の対象は、101 例の胎児のうち、最終的に出生し、新生児期に手術が施行された 80 例である。

2. 経カテーテル的動脈塞栓術実施例の検討

対象 80 例のうち、経カテーテル的動脈塞栓術(TAE)を試みた症例数、TAE の目的、カテーテル挿入経路、シース/カテーテルサイズ、手技の詳細(手技上の問題点含む)、合併症、である。

3. 腫瘍血管の先行遮断例の検討

対象 80 例のうち、TAE と類似の有用性がある腫瘍血管の先行遮断例の数を検討した。

C. 研究結果

1. TAE 実施例の検討

対象 80 例中、TAE が行われたのは 2 例で、TAE の目的は 2 例とも腫瘍への血流低下であった。カテーテル挿入経路は、臍動脈、右大腿動脈がそれぞれ 1 例であった。

症例 1 は、臍動脈からアプローチの 1 例で、出生直後に挿入された 4Fr. の臍動脈カテーテルを用いて手技が行われた。従って、シースは使用されていない。当初カテーテル先端は、右内腸骨動脈末梢にあり、カテーテルは血管内で屈曲し、屈曲部分は腹部大動脈内にあることが先行して行われた CT で確認されていた。カテーテルからの造影所見では、右内腸骨動脈末梢はカテーテル先端部から末梢ですでに閉塞していることが確認された。左内腸骨動脈主体にゼラチンスポンジ細片を用いて塞栓術が行われた。正中仙骨動脈へカテーテル先端を誘導することはできなかった。塞栓術後、左内腸骨動脈により栄養される腫瘍部分の濃染は少なくなったことが確認された。一時的に左下肢の血流低下を認めたものの改善し、最終的に塞栓術に起因した合併症は認めら

れなかった。臍動脈カテーテルは一般的に透視下でのカテーテルの認識ならびにガイドワイヤーを併用したカテーテル先端の位置変更が容易でないことが判明した。本例は翌日に手術が行われた。

症例 2 は、右大腿動脈からの 1 例で、3Fr. のシースが留置された後、マイクロカテーテルが用いられ、その先端を主な腫瘍栄養血管である正中仙骨動脈に誘導試みるも不可能で、塞栓術は実施できなかった。シース/カテーテル抜去・止血に続いて同日に腫瘍摘出術が行われた。術後、右下肢血流障害ならびに右下肢拘縮が認められている。

2. 腫瘍血管の先行遮断例の検討

対象 80 例のうち、腫瘍血管の先行遮断について記載があったのは、71 例で、そのうち腫瘍血管の先行遮断が行われたのは 22 例であった。

D. 考察

出生前診断され、出生後新生児期に手術が行われた仙尾部奇形腫 80 例のうち、術前に TAE が試みられたのは 2 例(2.5%)と少なく、本手技が一般的とは言い難い結果であった。仙尾部奇形腫に対する TAE については、過去の報告例は極めて少なく、検索し得た限りでは、Cowles ら [1] が報告した TAE と術前ラジオ波焼灼術 (radio-frequency ablation/RFA) に続いて外科的切除を行った 1 例のみである。

Cowles らの症例 [1] は、出生前診断された仙尾部奇形腫で、大きさは最大 17cm と巨大であった。出生後右大腿動脈アプローチで血管造影が行われ、主な栄養血管である両側内腸骨動脈がゼラチンスポンジの懸濁

液と液体接着剤を用いて塞栓された。TAE の後に超音波ガイド下に RFA が行われてから手術的に切除され、術中の出血はわずかであった。TAE と RFA に要した時間は約 3 時間、切除開始までに要した時間は 30 分以内で、切除には 1 時間を要し、手術中の血管処理は不要であった。

Angel ら[2]は、巨大で多血性の仙尾部奇形腫の切除に先行して開腹下に主な栄養血管を処理することにより、腫瘍摘出時に児の血行動態の安定化が得られたと報告している。Cowles ら[1]は、TAE と RFA の併用は開腹することなく腫瘍への血流を低下させることができることを強調している。

今回の検討で対象とした 80 例のうち、TAE と類似の効果が予想される腫瘍血管の先行遮断例の数はその有無が明確な 71 例中 22 例(31%)で、TAE が安全かつ確実に実施できれば、今後検討すべき術前治療法になり得ると思われた。

巨大で多血性の仙尾部奇形腫に対する TAE の実際については、対象となる患児が新生児と極めて小さいことに加え、適切なカテーテル挿入経路選択の問題が大きい。

実際に今回 TAE が試みられた 2 例中、症例 1 は、部分的塞栓術となっており、臍動脈をカテーテル挿入経路とする方法の限界が示唆された。臍動脈からのカテーテル挿入におけるさらなる問題点は、挿入可能なカテーテルが血管造影専用のカテーテルではないため、透視下での認識が容易でなく、またカテーテルの操作性が悪いことがあげられる。一方、臍動脈からのカテーテル挿入の利点は、下肢血流に直接影響を与えない点である。症例 2 は、臍動脈からのカテーテル挿入が困難で、右大腿動脈経由のカ

テーテル/シース挿入となった。TAE 実施可能な最小のシースである 3Fr. のシースを挿入し、マイクロカテーテルを総腸骨動脈に進め、ガイドワイヤーを用いてカテーテル先端を主な栄養血管である正中仙骨動脈へ誘導試みるも不可能であった。これは、総腸骨動脈に対して正中仙骨動脈が鋭角に分岐しているためと思われた。また、本例は、シース留置中ならびに抜去後下肢の血流障害を生じたことは、TAE を行う場合に解決しなければならない重要な問題である。

近年、小児心疾患に対する経カテーテル的治療の際のカテーテル挿入経路に関しては、様々な方法があり、橈骨動脈、腋窩動脈、上腕動脈、頸動脈などが含まれる[3]。特に、体格が小さく若年の場合は、頸動脈からのアプローチが選択される頻度が高く、合併症も少ない[3]。

仙尾部奇形腫が多血性の場合、正中仙骨動脈や内腸骨総脈が主な栄養血管となることが多く、栄養血管分岐部より末梢の動脈である大腿動脈への血流は減少し、内腔も細径になることは容易に理解できる。このような場合、頸動脈（この場合は左総頸動脈）から下行大動脈にカテーテルを進めれば、左右内腸骨動脈あるいは/および正中仙骨動脈にカテーテル先端を誘導するのは主に左右あるいは前後方向の選択だけなので比較的容易であると思われる。頸動脈からのシース/カテーテル挿入に当たっては、経験豊富な小児循環器科医/外科医に指導を受けながら実施すべきである。

E. 結論

出生前診断された仙尾部奇形腫に対して出生後に行われる手術に先行する TAE の頻

度は全体の 2.5%と一般的ではない。しかし、腫瘍切除に際し、開腹による腫瘍血管の先行遮断が約 30%に行われていることを考慮すると、開腹することなく同等の効果が期待できる TAE の適応の明確化ならびに手技の確立は重要である。手技の安全性ならびに目的血管への到達の確実性からは頸動脈からのカテーテル/シース挿入は、今後検討すべき方法と言える。

F. 健康危険情報

該当事項なし

<文献>

- 1] Cowles RA, et al: Preoperative angiography with embolization and radiofrequency ablation as novel adjuncts to safe surgical resection of a large, vascular sacrococcygeal teratoma. *Pediatr Surg Int* 22: 554-556, 2006
- 2] Angel CA, et al: Experience with vascular control before excision of giant, highly vascular sacrococcygeal teratoma in neonates. *J Pediatr Surg* 33: 1840-1842, 1998
- 3] Davenport JJ, et al: The successful use of alternative routes of vascular access for performing pediatric intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 72: 392-398, 2008

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takayasu H, Kitano Y, Kuroda T, Morikawa N, Tanaka H, Fujino A, Muto M, Nosaka S, Tsutsumi S, Hayashi S,

Sago H. Successful management of a large fetal mediastinal teratoma complicated by hydrops fetalis. *J Pediatr Surg.* (2010) 45:e21-e24

- 2) Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A, Shigeta T, Tanaka H, Mastuno N, Hashimoto M, Kondo Y, Nosaka S, Nakazawa A. Posttransplant bilioportal fistula with portal vein thrombosis: a case report. *Transplant Proc.* (2010) 42:3862-3864
- 3) Miyasaka M, Nosaka S, Morimoto N, Taiji H, Masaki H. CT and MR imaging for pediatric cochlear implantation: emphasis on the relationship between the cochlear nerve canal and the cochlear nerve. *Pediatr Radiol.* (2010) 40:1509-1516
- 4) Iizuka Y, Kohda E, Tsutsumi Y, Masaki H, Nosaka S, Morota N, Kobayashi S, Konishi Y. Pediatric high-flow, cervical spinal, macro-arteriovenous fistula, treated with the endovascular cotton candy glue injection technique. *Childs Nerv Syst.* (2010) 26:1633-1638
- 5) 野坂俊介, 正木英一. 小児消化管異物の回収. *IVR 会誌.* (2010) 25:90-96
- 6) 野坂俊介, 宮崎 治, 正木英一. 小児における IVR の展開. *小児外科.* (2010) 42:640-643

2. 学会発表

- 1) Nosaka S, Miyasaka M, Miyazaki O, Tsutsumi Y, Okamoto R, Kitamura M, Masaki H. The utility of CT with

limited area following ultrasound for the diagnosis of pediatric acute appendicitis. The 10th AOSPR meeting, Colombo, 2010. Aug 20-22

- 2) 宮坂実木子、野坂俊介、杉山宗弘、正木英一. 小児急性虫垂炎に対する US の診断能：988 件/7 年間の臨床経験. 第 69 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2010. 4. 8-11
- 3) 杉山宗弘、宮坂実木子、野坂俊介、正木英一. 小児急性虫垂炎に対する CT の至的範囲の検討. 第 69 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2010. 4. 8-11
- 4) 野坂俊介、笠原群生、宮崎 治、阪本靖介、福田晃也、重田孝信、正木英一. 小児生体肝移植後の血管吻合部狭窄に対するステント留置の経験. 第 39 回日本 IVR 学会総会, 東京, 2010. 5. 20-22
- 5) 野坂俊介. 小児腹部領域のインターベンショナルラジオロジー. 第 46 回日本小児放射線学会, 宇都宮, 2010. 6. 25-26
- 6) 松岡貴子、宮崎 治、杉山宗弘、野坂俊介、北野良博、笠原群生、中川温子. Solid-pseudopapillary tumor に類似した隣芽腫の 1 例. 第 46 回日本小児放射線学会, 宇都宮, 2010. 6. 25-26
- 7) 堤 義之、宮崎 治、北村正行、宮坂実木子、杉山宗弘、岡本礼子、岡田良行、野坂俊介、正木英一、黒田達夫. 超音波が診断に有用であった新生児神経芽腫 stage IVs の 1 例. 第 46 回日本小児放射線学会, 宇都宮, 2010. 6. 25-26
- 8) 宮坂実木子、野坂俊介、笠原群生、岡本礼子、堤 義之、正木英一. 先天性門脈閉鎖症の頭部 MRI 所見：生体肝移植前後の比較. 第 46 回日本小児放射線

学会, 宇都宮, 2010. 6. 25-26

- 9) 宮坂実木子、野坂俊介、宮崎 治、守本倫子、正木英一. 診断に苦慮した喉頭異物の 1 例. 第 46 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 横浜, 2010. 9. 18-20

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kitano Y</u> , Okuyama H, Saito M, <u>Usui N</u> , Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, <u>Nakamura T</u> , Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, <u>Sago H</u> .	Reevaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia: A multicenter survey in Japan.	Ultrasound Obstet Gynecol	37(3)	277-282	2011
Okuyama H, <u>Kitano Y</u> , Saito M, <u>Usui N</u> , Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, <u>Nakamura T</u> , Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, <u>Sago H</u> .	The Japanese experience with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review.	Pediatric Surg Int	27	DOI: 10.1007/s00383-010-2805-0	2011
<u>Usui N</u> , <u>Kitano Y</u> , Okuyama H, Saito M, Morikawa N, Takayasu H, <u>Nakamura T</u> , Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Masumoto K, <u>Sago H</u> .	Reliability of the lung to thorax transverse area ratio as a predictive parameter in fetuses with congenital diaphragmatic hernia.	Pediatr Surg Int	27(1)	39-45	2011
Nose S, <u>Usui N</u> , Soh H, Kamiyama M, Tani G, Kanagawa T, Kimura T, Arahori H, Nose K, Kubota A, Fukuzawa M.	The prognostic factors and the outcome of primary isolated fetal ascites.	Pediatr Surg Int	27	DOI: 10.1007/s00383-011-2855-y	2011
<u>Sago H</u> , Hayashi S, Saito M, Hasegawa H, Kawamoto H, Kato N, Nanba Y, Ito Y, Takahashi Y, Murotsuki J, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T.	The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery.	Prenat Diagn	30(12-13)	1185-1191	2010
Takayasu H, <u>Kitano Y</u> , Kuroda T, Morikawa N, Tanaka H, Fujino A, Muto M, <u>Nosaka S</u> , Tsutsumi S, Hayashi S, <u>Sago H</u> .	Successful management of a large fetal mediastinal teratoma complicated by hydrops fetalis.	J Pediatr Surg	45(12)	e21-e24	2010
<u>Usui N</u> , Kanagawa T, Kamiyama M, Tani G, Taniguchi Y, Kimura T, Fukuzawa M.	Current status of negative treatment decision-making for fetuses with a prenatal diagnosis of neonatal surgical disease at a single Japanese institution.	J Pediatr Surg	45(12)	2328-2333	2010
Souzaki R, Tajiri T, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, <u>Taguchi T</u> .	Successful treatment of advanced pancreatoblastoma by a pylorus-preserving pancreatoduodenectomy after radiation and high-dose chemotherapy.	Pediatr Surg Int	26(10)	1045-1048	2010

Takahashi Y, Tajiri T, Masumoto K, Kinoshita Y, Jeiri S, Matsuura T, Higashi M, <u>Taguchi T.</u>	Umbilical crease incision for duodenal atresia achieves excellent cosmetic results.	Pediatr Surg Int	26(10)	963-966	2010
Masumoto K, Esumi G, Teshiba R, Nagata K, <u>Taguchi T.</u>	Usefulness of exchanging a tunneled central venous catheter using a subcutaneous fibrous sheath	Nutrition	27	DOI:10.1016/j.nut.2010.05.005	2010
Jeiri S, Nakatsuji T, Akiyoshi J, Higashi M, Hashizume M, Suita S, <u>Taguchi T.</u>	Long-term outcomes and the quality of life of Hirschsprung disease in adolescents who have reached 18 years or older-a 47-year single-institute experience	J Pediatr Surg	45(12)	2398-2402	2010
<u>Kanamori Y.</u> , Iwanaka T, Sugiyama M, Nakahara S, Kawashima H, Hatanaka A, Komura M, Takazawa Y.	Antenatally diagnosed, intermittently worsened hydronephrosis caused by a ureteral polyp.	Pediatr Int	52(1)	e11-e13	2010
Mizuno Y, Tuchda S, Kakiuchi S, Ishiguro A, Goishi K, Kamei Y, <u>Kanamori Y.</u> , Yamazaki Y, Sekine T, Igarashi T.	A case report: Prenatal intervention for severe anterior urethral valve.	Pediatr Int	52(2)	e92-e95	2010
<u>Kanamori Y.</u> , Iwanaka T, Sugiyama M, Komura M, Takahashi T, Yuki N, Morotomi M, Tanaka R.	Early use of probiotics is an important therapy in infants with severe congenital anomaly.	Pediatr Int	52(3)	362-367	2010
Ohisi A, Takahashi S, Ito Y, Ohishi Y, Tsukamoto K, Nanba Y, Ito N, Kakiuchi S, Saito A, Morotomi M, <u>Nakamura T.</u>	Bifidobacterium septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele	J Pediatrics	156	679-81	2010
Miyasaka M, <u>Nosaka S.</u> , Morimoto N, Taiji H, Masaki H.	CT and MR imaging for pediatric cochlear implantation: emphasis on the relationship between the cochlear nerve canal and the cochlear nerve.	Pediatr Radiol.	40	1509-1516	2010
北野良博、奥山宏臣、臼井規朗、森川信行、増本幸二、高安 肇、中村知夫、石川浩史、川滝元良、林聡、稲村 昇、野瀬恵介、左合治彦	胎児左横隔膜ヘルニアにおける胃右胸腔内脱出の意義	日本周産期・新生児医学会雑誌	46(4)	1123-1126	2010
奥山宏臣、北野良博、斉藤真梨、臼井規朗、森川信行、増本幸二、高安 肇、中村知夫、石川浩史、川滝元良、林 聡、稲村 昇、野瀬恵介、左合治彦	胎児横隔膜ヘルニアに対するgentle ventilationの治療成績：本邦における多施設共同研究。	日本周産期・新生児医学会雑誌	46(4)	1138-1142	2010

白井規朗、金川武司、神山雅史、谷 岳人、谷口友基子、木村 正、福澤正洋	出生前に消極的治療方針が選択された新生児外科症例の検討	日本周産期・新生児医学会雑誌	46(1)	32-38	2010
白井規朗、神山雅史、谷 岳人、金川武司、福澤正洋	周産期医療と倫理：胎児異常の出生前診断を受けた妊婦におけるインターネット情報の利用状況と医療倫理	日本周産期・新生児医学会雑誌	46(4)	1101-1104	2010
谷 岳人、大植孝治、白井規朗、神山雅史、鎌田振吉、金川武司、谷口友基子、福澤正洋	出生前診断された卵巣嚢腫における胎児期の自然経過と出生後の治療に関する検討	日本周産期・新生児医学会雑誌	46(4)	1218-1220	2010
田口智章、家入里志	先天異常の長期フォローアップ ヒルシユスプルング病	周産期医学	40(8)	1239-1243	2010
米田光宏、西川正則、上原秀一郎、井上雅美、三谷泰之、野瀬恵介、中井 弘、川原央好、窪田昭男、中山雅弘、大植孝治、太田秀明、福澤正洋、河敬世	小児外科領域の放射線診断・治療-最近の話題 神経芽腫におけるIDRFの概念	小児外科	42	627-632	2010
野坂俊介、宮崎 治、正木英一	小児におけるIVRの展開	小児外科	42	640-643	2010