

令和3年度

かながわ県立小児医療基金研究助成による

研究成果報告

神奈川県立こども医療センター

神経筋性側弯症手術における術創感染のリスク因子調査

—小児神経筋性側弯症手術後感染リスクの探索的研究—

中 村 直 行, 百 瀬 たか子, 大 庭 真 俊
勝 山 陽 太, 栗 本 怜 美, 町 田 治 郎

背 景

神経筋性側弯症に対するインスツルメントを利用した脊椎矯正固定術の有益性は明らかであり、推奨治療とされている¹⁻³⁾。その一方で、高い合併症率が常に問題であり、中でも10-30%とされる術創感染（SSI）は最も現実的で避けたい合併症の1つである⁴⁻⁵⁾。そのリスク因子として、胃瘻、気管切開、低体重などさまざまなリスク因子が報告されている⁶⁻¹⁰⁾が、われわれの患者はその全てを有していることが少なくない。今回、重症例の多い当科の症例を利用して、感染リスク因子に関する探索的研究を行った。

方法と対象

術中洗浄法や抗菌薬投与を統一化した2017年2月から2021年5月までに、当院で単一術者により脊柱後方矯正固定術を施行された小児神経筋性側弯症患者109例（女児62, 男児47）を対象とした。手術時年齢は中央値13.9歳（9.5-19.7）であった。早期SSIが4例、遅発性SSIが3例であった。これらのSSIに関して、術前の患者データ、周術期データから、 χ^2 検定、ウィルコクソンの順位和検定を利用して解析した。

結 果

当科の症例においては、SSIに対して統計学的有意差をもって関与を示した既知のリスク因子は無かった。骨盤固定（ $p=0.163$ ）、手術終了時低体温（ $p=0.101$ ）、固定椎間数（ $p=0.176$ ）、

GMFCS（ $p=0.181$ ）、末梢ルート確保時間遅延（ $p=0.138$ ）は、今後の症例集積により有意差が生じるかもしれない。

まとめ

SSIリスクが有意に高い症例は手術適応から外したい。それを目的に今回の探索的研究を行ったが、当科の症例において現時点では明らかなものはなかった。逆に言えば、既知のリスク因子に対して、当科の神経筋性側弯症手術は対応できていると考えることができるかも知れない。

文 献

- 1) Allen BL Jr, Ferguson RL. L-rod instrumentation for scoliosis in cerebral palsy. J Pediatric Orthop 1982;2:87-96.
- 2) Modi HN, Hong JY, Mehta SS, et al. Surgical correction and fusion using posterior-only pedicle screw construct for neuropathic scoliosis in patients with cerebral palsy: a three-year follow-up study. Spine 2009;34:1167-1175.
- 3) Yazici M, Asher MA, Hardacker JW. The safety and efficacy of Isola-Galveston instrumentation and arthrodesis in the treatment of neuromuscular spinal deformities. J Bone Joint Surg Am 2000;82:524-543.
- 4) Gau YL, Lonstein JE, Winter RB, et al. Luque-Galveston procedure for correction and stabilization of neuromuscular scoliosis and pelvic obliquity: a review of 68 patients. J Spinal Disord 1991;4:399-410.
- 5) Nectoux E, Giacomelli MC, Karger C, et al. Complications of the Luque-Galveston scoliosis correction

- technique in paediatric cerebral palsy. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010;96:354-361.
- 6) Jevsevar DS, Karlin LI. The relationship between preoperative nutritional status and complications after an operation for scoliosis in patients who have cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:880-884.
- 7) McCall RE, Hayes B. Long-term outcome in neuromuscular scoliosis fused only to lumbar 5. *Spine* 2005;30:2056-2060.
- 8) Sponseller PD, Jain A, Shah SA, et al. Deep wound infections after spinal fusion in children with cerebral palsy: a prospective cohort study. *Spine* 2013;38:2023-2027.
- 9) Szöke G, Lipton G, Miller F, et al. Wound infection after spinal fusion in children with cerebral palsy. *J Pediatric Orthop* 1998;18:727-733.
- 10) Takaso M, Nakazawa T, Imura T, et al. Segmental Pedicle Screw Instrumentation and Fusion Only to L5 in the Surgical Treatment of Flaccid Neuromuscular Scoliosis. *Spine* 2018;43:331-338.

小児胚細胞腫瘍における細胞遺伝学的異常と 発症部位・年齢・予後との関連の検討

梅 本 沙代子, 田 中 水 緒, 田 中 祐 吉

背 景

胚細胞腫瘍 germ cell tumor (GCT) とは、胎生期に出現する原始胚細胞に由来する腫瘍の総称で、奇形腫（成熟 / 未熟 ; teratoma）、卵黄嚢腫瘍 (Yolk sac tumor)、絨毛癌 (choriocarcinoma)、胎児性癌 (embryonal carcinoma)、セミノーマ（部位によって名称がディスジャーミノーマ、ジャーミノーマなどと変化する）、混合型 (mixed GCT) がある。発症部位として、性腺 ; 精巣、卵巣性腺外 ; 仙尾部、縦隔、後腹膜、中枢神経などが挙げられる。

小児の GCT は稀少で、新規発症者数が、小児は成人の約 1/30 程度であり国際的にも多施設ないし多数例での報告は少なく、病態解明や予後因子の研究が成人例に比べて進んでいない。特に、小児の性腺外（仙尾部・縦隔）の胚細胞腫瘍の特性は十分に明らかにされていない。

当院は、全国的にみても単一施設として仙尾部原発例を中心に小児 GCT の症例が多く、2013 年には他施設の協力を得て、当時世界最多となる

289 例の仙尾部原発胚細胞腫瘍の臨床病理像を報告している¹⁾。仙尾部以外の症例も含めて不明点が多い小児 GCT、特に性腺外に発生する胚細胞腫瘍の臨床的、病理組織学的、分子遺伝学特性を明らかにすることを本研究の目的とする。

方 法

①仙尾部 GCT について

当院で開院時から 2018 年までに切除され、診断名に悪性腫瘍成分が含まれる 12 例、他施設で 2013 年までに切除され、診断名に悪性腫瘍成分が含まれる 36 例、計 48 例について、臨床データと病理組織を再検討した。病理組織については悪性成分と良性成分の併存に注目し、両者の量や分布について検討した。組織型の判定・分類は、日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会による小児腫瘍組織分類図譜に準じた。術前化学療法による変性等で組織型の判定が困難なものに関しては、免疫組織化学染色 (α-fetoprotein, Cytokeratin, Glypican3, LIN28, SALL4) を併用して判定した。

一定以上の領域を占める泡沫組織球の集簇は、治療により変性壊死した悪性腫瘍成分と認識した。

②縦隔 GCT について

当院で開院時から 2020 年までに切除され縦隔 GCT と診断された 32 例について、臨床データを抽出し病理組織を再検討した。病理組織については仙尾部同様に良性・悪性成分の併存や、微小構成成分の見落としがないかどうか注意して検討した。また、セミノーマ細胞が認められた症例については、成人（思春期後）のセミノーマの多くで認められる 12 番染色体異常を fluorescence in situ hybridization (FISH) で検討した。

結 果

①仙尾部 GCT

全 48 例全てで、悪性腫瘍成分は卵黄囊腫瘍 (YST) のみであり、他の悪性腫瘍成分は認めなかった。48 例中 33 例 (69 %) に奇形腫の併存を認め、15 例 (31 %) では YST のみを認めた。

YST と奇形腫の併存例 (YST + T) は、位置関係と各々の面積から、図 1 の 4 パターンに分類された。

Type a : 両者が独立して存在 (8 例)

Type b : 奇形腫内に YST が存在 (4 例)

Type c : YST 内外の奇形腫成分が 10 % 以上 (9 例)

Type d : YST 内外の奇形腫成分が 10 % 未満 (12 例)

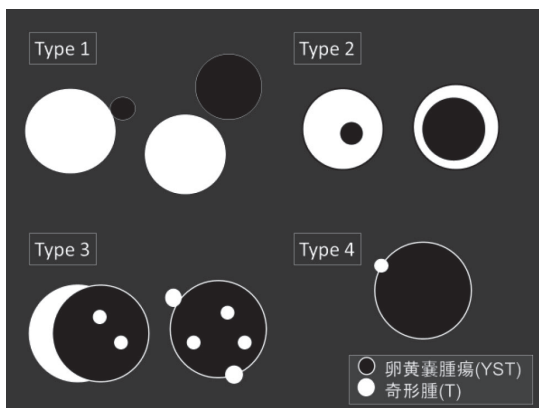


図 1 Yolk sac tumor (YST) と奇形腫の併存症例の分類
位置関係と面積比によって a から d まで 4 つのパターンに分類する。

Type a : 両者が独立して存在

Type b : 奇形腫内に YST が存在

Type c : YST 内外の奇形腫成分が 10 % 以上

Type d : YST 内外の奇形腫成分が 10 % 未満

Type a から Type d にいくほど平均年齢が高い傾向が認められた。また、YST のみの症例群は、平均年齢がやや高い傾向が認められた。

②縦隔 GCT

病理診断が確定した合計 32 例の胚細胞腫瘍の臨床病理学的所見を表 1, 2 に示す。奇形腫（成熟・未熟）が 21 例 (66 %) と最多で、YST1 例、YST + T2 例、YST + T 以外の Mixed germ cell tumor 8 例であった。8 例中 7 例にセミノーマが併存し、2 例が 10 歳未満（生後 4 ヶ月と 6 歳）であった。セミノーマ 2 例については、12 番染色体長腕の

表 1 縦隔 GCT32 例の臨床病理所見 (1)

奇形腫 21 例

組織型	年齢	症例数	治療方法	予後
MT 18 例	<1Y	2	ope のみ	alive
	1-5Y	6	リンパ節生検で YST→chemo/radi/自家骨髄移植	alive
	6-9Y	5	ope のみ	alive
	≥10Y	5	前医で絨毛癌診断→chemo 後切除検体で MT のみ	alive
IT 3 例	<1Y	1	ope のみ	alive
	1-5Y	0	ope のみ	alive
	6-9Y	0	ope のみ	alive
	≥10Y	2	生検 IT のみ AFP 上昇あり YST 併存疑い→chemo 後切除で IT のみ	alive

MT: mature teratoma, IT: immature teratoma, YST: yolk sac tumor

表 2 縦隔 GCT32 例の臨床病理所見 (2)

悪性腫瘍 11 例

	組織型	年齢	治療方法	予後
混合性胚細胞腫瘍 8 例	IT+Cho+YST+Sem	13Y	chemo/radi	alive
	IT+Cho+YST+Sem	12Y	chemo	alive
	IT+YST+Sem	6Y	chemo	alive
	Sem+IT	13Y	chemo のみ	alive
	Sem+IT	4M	chemo のみ	alive*
	Sem+MT	13Y	chemo のみ	alive
	Sem+MT	10Y	chemo	dead
	YST+MT	1Y	chemo	alive
	YST+IT	2Y	chemo	alive*
	YST	13Y	chemo	alive
同一人物再発	YST	12Y	chemo	dead
	Sem	13Y	chemo/radi	alive

MT: mature teratoma, IT: immature teratoma, YST: yolk sac tumor
Cho: choriocarcinoma, Sem: seminoma

異常につき FISH 法で検索したが、明瞭な陽性シグナルが検出できなかった（コントロールの卵巣デイスジャーミノーマでは陽性シグナルを検出した）。

考 察

①仙尾部 GCT

悪性仙尾部 GCT は全て YST であり、その 69 % に奇形腫が併存し（YST + T）を認め、過去の記載（30-40 %、症例数は明示されていない）よりもはるかに多い率を示した。これは昨年の当院のみにおける結果と概ね一致しており、YST 成分が予後に重要なため、多少の奇形腫の併存があっても顧みられてこなかった可能性をさらに示唆するものと考ええる。また、Type a から Type d にいくほど平均年齢が高い傾向が認められ、YST のみの症例群に平均年齢がやや高い傾向が認められたことは、奇形腫の形成が YST より先行することを示唆するものかもしれない。

小児の精巣 GCT においては、小児期の GCT として teratoma, prepubertal type, Yolk sac tumor, prepubertal type, mixed teratoma and YST, prepubertal type が設定されており、postpubertal type の GCT とは異なる細胞遺伝学的特徴を持つとされる。精巣では mixed teratoma and YST, prepubertal type はかなり稀なものとされているが、仙尾部では今回の検索でも高率に認められた。この理由については、精巣は比較的小さい組織のため、奇形腫成分があったとしても早々に YST 成分に置換されてしまうことも推測されるが、部位による細胞遺伝学的背景が異なることも考えられる。

②縦隔 GCT

縦隔 GCT 32 例のうち奇形腫が 21 例と最も多く

（66 %）、仙尾部と同じ傾向であった。YST + T は 2 例で、いずれも 1-2 歳の発症で、仙尾部 GCT でみられた YST + T 症例群の年齢層と概ね重なっていたが、その率はかなり低かった。セミノーマは合計 8 例で 6 例は思春期以降の症例であったが、10 歳未満の 2 症例が含まれていた（4 ヶ月と 6 歳）。縦隔腫瘍 WHO 分類（2020）ではセミノーマは一般的に 10 歳以上に発症するとされており、それ未満の発症は非常に稀で、現時点で PubMed の検索では 2 例のみ確認できる^{2,3)}。成人のセミノーマの多くが持つ 12 番染色体の異常については、検体の経年変化もあるため今回の検索では検出できなかったが、引き続き検討していきたい。縦隔 GCT のうち、特に YST + T の症例、セミノーマを含んだ症例につき、引き続き細胞遺伝学的所見を検索し、その特徴につき他部位の症例と比較検討することも行う予定である。

文 献

- 1) Yoshida M, Matsuoka K, Nakazawa A, et al. Sacrococcygeal yolk sac tumor: A clinicopathological study of pediatric sacrococcygeal germ cell tumors and a proposal of the pathogenesis of sacrococcygeal yolk sac tumors. *J Pediatr Surg* 2013;48:776-781.
- 2) Iwafuchi H, Nakazawa A, Matsuoka K, et al. Seminoma accompanying mature teratoma in an infantile mediastinal region: A rare presentation of infantile germ cell tumors. *Pathol Int* 2016;66:540-542.
- 3) Bravo-Balado A, Torres Castellanos L, Carrillo Rodriguez A, et al. Primary mediastinal pure seminomatous germ cell tumor (germinoma) as a rare cause of precocious puberty in a 9-year-old patient. *Urology* 2017;110:216-219.

Fontan 患者における肺動静脈瘻と免疫機能のメカニズムの解明

市 川 泰 広

目 的

先天性心疾患術後、とくに右室を介さずに直接静脈血が肺動脈に還流する血液循環である Fontan 手術後の患者において、遠隔期の合併症が問題となっている。肺動静脈シャント、たんぱく漏出性胃腸症などの評価に使用可能な新規バイオマーカーを開発することと、同時に正常の血液循環と比較して低下しているといわれている免疫機能に関して、分子的なメカニズムからの評価することで病態の解明を目的とする。臨床症状とこれらの解析結果を総合し、病態の解明やバイオマーカーの発見、新規治療法の確立を目指す。フォンタン手術とは、上大静脈、下大静脈の両方を肺動脈とつなぐ手術のことであり、使える心室が1つしかない先天性心疾患に対して適応となる。フォンタン手術を行うことでチアノーゼは改善するが、近年 Fontan 手術後の遠隔期の心内、心外の合併症の報告が目立つようになってきた¹⁾。心外の合併症として肺動静脈瘻、たんぱく漏出性胃腸症などが多く報告されている。肺動静脈瘻に関しては冠静脈還流に含まれる Hepatic Factor X の少ない肺血管に生じやすいといわれている²⁾。たんぱく漏出性胃腸症による免疫機能低下も重要な問題である³⁾。これらの合併症のメカニズム、治療法に関しては十分にわかっていないことも多く、メカニズムの解明、合併症の活動性のバイオマーカーの開発が望まれている。

研究方法 (図 1)

神奈川県立こども医療センターで、外来通院中および入院中の Fontan 手術後の患者から選定する。同時に、対象群として二心室修復の手術を行い、血流動態が正常に修復されている(心室中隔欠損症、ファロー四徴症、房室中隔欠損症など)の患者を選定する。

【観察・検査項目】

Fontan 循環患者、2 心室修復術後の患者(対象群)ともに下記の項目を観察する

- ①現病歴、既往歴、家族歴、身体所見、検査結果、経過 合併症
- ②血液中の蛋白/小分子、血液中の免疫担当細胞(リンパ球や好中球など)の分画のプロファイルや活性化、細胞内蛋白の発現

【観察・検査方法】

神奈川県立こども医療センターで採取した検体は、横浜市立大学医学研究科発生小児医療学の研究室で解析を行う。

- ・対象疾患の患者において、初発時を含む経過中、合併症発症時などに、血清、血漿中の蛋白および小分子の測定を ELISA、ウエスタンブロット、プロテオミクス、メタボロミクス等の手法を用いて行う。
- ・対象疾患の患者の血液中の免疫担当細胞(リンパ球や好中球など)の分画のプロファイルや活性化、細胞内蛋白の発現などをフローサイトメーターやマイクロアレイ、ウエスタンブロット等の手法で解析する。

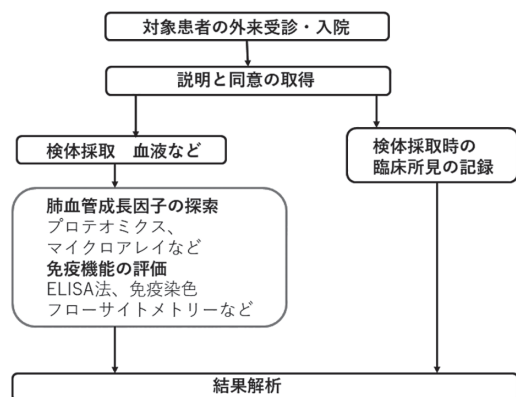


図 1 本研究のシェーマ

- ・対象症例の臨床データを診療録から抽出する。
抽出項目は、発症年齢、性別、検査データ、臨床経過などである。

【研究の進捗状況】

本研究は倫理委員会の承認を受けており、2021年2月より検体採取を開始した。2022年4月現在は検体サンプルを収集中であり、まだ論文・成果の発表ができる時期ではない。2022年夏ごろにはサンプルが集まると考えられ、検体の解析を開始する予定である。

文 献

- 1) Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart* 2016;102:1081-1086.
- 2) Imoto Y, Sese A, Joh K. Redirection of the hepatic venous flow for the treatment of pulmonary arteriovenous malformations after Fontan operation. *Pediatr Cardiol* 2006;27:490-492.
- 3) Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, et al. 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation: Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1700-1710.

小児における Methotrexate (MTX) 投与後の白質に関する magnetic resonance spectroscopy (MRS) の検討

広 川 大 輔¹⁾, 富 安 もよこ^{2,3)}, 後 藤 裕 明⁴⁾
山 本 哲 哉⁵⁾, 相 田 典 子²⁾

概 要

小児における MTX 投与後の白質の MR スペクトルの特徴、代謝物濃度については不明な点が多い。神奈川県立こども医療センター（以下、当施設）においては代謝疾患や変性疾患、腫瘍性疾患において病変部および白質部の MRS データを蓄積している。当施設では LCModel ソフトウェアを用いた MRS データ解析により代謝物濃度を得ている。今研究においては、MTX 治療を行った小児血液がん患者の MRS において白質での代謝物変化についての詳細な解析を行い、白質脳症の発症予測や重症度、発達予後に関して新たな知見を得ることを目的とする。対象は2009年1月から2017年12月に神奈川県立こども医療センターで MTX を用いた化学療法の前後で複数回の MRI/MRS を施行した症例。疾患としては小児急性リンパ性白血病（ALL）および悪性リンパ腫（ML）

の2疾患を対象とする。当施設の血液・腫瘍科で保管している臨床データから MTX を使用した該当する2疾患の症例を抽出する。抽出したデータを匿名化の上でリスト化し、診療記録から年齢、性別、疾患名、治療経過 MRS 施行日、MTX 投与時期、期間、投与量、白質脳症の有無、臨床症状、発達予後、合併症をデータとして入力。当施設の放射線科で保存している過去の MRS データからリストにある該当症例を抽出、各症例の白質部（半卵円中心）の代謝物濃度を計測し、LCModel を使用して定量解析を行う。MRS は 3T MR 装置（Siemens 社）により 1H-MRS（半卵円中心 11.0-19.4 mL; TE/TR:30/5,000 ms）データを収集。LCModel により水濃度を 35.88 M として、N-アセチルアスパラギン酸（NAA）、クレアチン（Cr）、ミオ-イノシトール（Ins）、グルタミン酸 + グルタミン（Glx）、コリン（Cho）、乳酸（Lac）

1) 神奈川県立こども医療センター 脳神経外科 2) 同 放射線科 3) 量研機構 放射線医学総合研究所
4) 神奈川県立こども医療センター 血液・腫瘍科 5) 横浜市立大学 脳神経外科

の濃度を求めた。代謝物濃度を同一症例においての経時的变化, MTX 投与時期や投与量との関連を検討する。また, 当施設で保管している健常児 MRS データとの比較も行う。得られた全 64 症例 135 検査の代謝物散布図 (図 1) より, Ins の経時的減少傾向が示唆されたが, 化学療法終了時点を基準とした統計学的解析では有意差は得られなかった (図 2)。同疾患の化学療法のプロトコールとして, 初期, 維持療法と長期にわたり MTX 髄腔内投与が行われているのに加え, 短期間の大量 MTX 静脈投与 (HD-MTX) の期間があり, HD-MTX 前後での検査を施行した症例の検討を行った。27 症例 (白質脳症症例含まず, ALL81%, ML19%) の検討 (図 3) では, 前後で Glx の減少傾向を認めたが ($p=0.003$), HD-MTX 後と健常ボランティア群との比較では有意差を認めず,

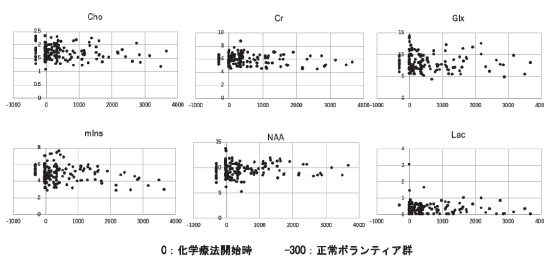


図 1 各代謝物散布図 (全 64 症例, 135 検査)

有意な変化とは言えないと判断した (図 4)。また検査施行期間を HD-MTX の前後 100 日間に絞った 7 症例の検討においても一貫して有意な変化と言える代謝物濃度の変化は認めなかった。

今後の方向性

実際に白質脳症を呈した症例 14 症例において追加でのデータ抽出を行い, 白質脳症群, 非白質脳症群, 健常ボランティア群の 3 群において代謝物濃度の比較検討を行う。また白質脳症群においては代謝物変化の推移についてのプロットを行い, 傾向についての解析を加える。同様の内容が現時点において既に報告されていない知見であるか, また過去の報告と組み合わせて得られる知見があるかどうかの文献検索をさらに進める。

データプロット (傾きの推定値入り)

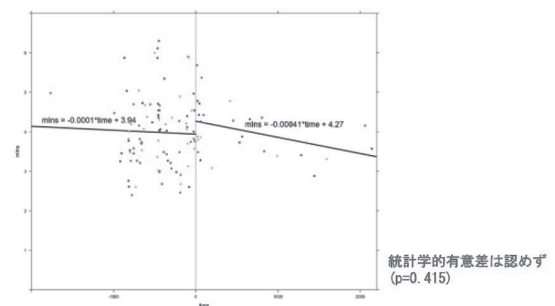


図 2 mIns 経時的減少についての検討

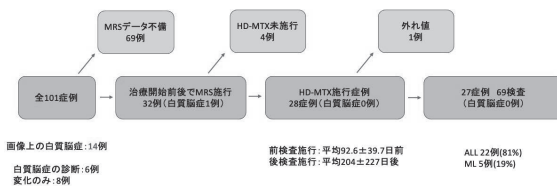


図 3 症例抽出のフローチャート

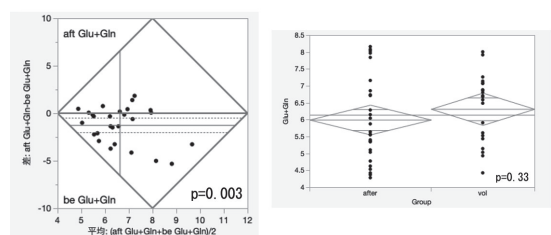


図 4 HD-MTX 前後での Glx の比較 (左) と HD-MTX 後と健常ボランティア群間の Glx の比較 (右)

小児固形腫瘍における診断に有用な新規マーカーの開発と臨床応用

田 中 祐 吉¹⁾, 田 中 水 緒¹⁾, 梅 本 沙代子¹⁾
永 原 則 之²⁾

背 景

小児固形腫瘍においては、化学療法への感受性や予後は疾患ごとに大きく異なるため、正確な病理診断が特に重要である。さらに、細胞遺伝学的・分子生物学的知見の集積により、小児固形腫瘍・血液悪性疾患の疾患単位は細分化・再編成され、特に近年では標的治療を念頭にした診断も求められるようになってきた。こうした現状では、形態学的・組織化学的・免疫組織化学的検索に加えて、細胞遺伝学的・分子生物学的手法を取り入れた組織診断は症例によっては必須であり、その診断体制を整えるのは重要である。しかし、こうした腫瘍特異的診断法をアップデートに導入することは容易ではなく、実際に施行している小児病院・施設・大学小児科は本邦でも限られている。小児がん拠点病院である当院としては、分子病理学的診断技術をリニューアルする努力が欠かせない。

われわれは従来、免疫組織化学的検索および polymerase chain reaction (PCR) 法・reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法・間期核 fluorescence in situ hybridization (FISH) 法を用いた分子生物学的診断法を開発・導入し、診断困難な小児固形腫瘍の病理診断・診療に役立ててきた¹⁻⁴⁾。今後さらに検査の対象を拡げ、精度の高い診断を目指すことが求められている。さらに近年網羅的遺伝子解析の手法として次世代シーケンサーを用いた検討が積極的に取り入れられつつある。当科でも昨年度より取り組みを開始し、今年度も従来の検査方法では診断困難な症例に対して次世代シーケンサーを用いた RNA シーケンスによる検討を継続した。

本年度は、臨床検体の病理診断に際してさらに対象症例を広げ、積極的に分子生物学的解析を行った。さらに従来の方法で特異的な遺伝子異常

が検出されなかった診断困難例に対して、次世代シーケンサーを用いた検討を行った。これらの検討結果は正確な診断と、治療に役立つ情報を臨床サイドに速やかに伝えることができることに加えて、新規の遺伝子異常の発見は検討対象腫瘍の疾患概念の確立にも寄与し得ると考える。

対 象

当科に組織診断目的で腫瘍組織が提出された症例を対象とする。また、他施設より組織診断の依頼があった症例で、分子病理学的手法を用いた症例も含めた。

方 法

1. PCR 法・RT-PCR 法

腫瘍の凍結検体もしくは formalin fixed paraffin embedded (FFPE) 検体より genomic DNA を抽出し PCR 法を行った。また同様に total RNA を抽出し、逆転写反応により cDNA を得て RT-PCR 法を行った。各々の腫瘍の組織診断をもとにそれぞれに特異的な遺伝子変異もしくは融合遺伝子を標的としたプライマーを設計し、PCR 法にて遺伝子増幅を行った。得られた増幅産物をアガロースゲル中で電気泳動し、標的とする遺伝子の確認を行った。

2. 塩基配列の確認

PCR 産物のダイレクトシーケンスを行い、塩基配列を明らかにした。

3. FISH 法

市販のプローブを用いて行った (SureFISH Agilent Technologies, Paulo Alto, CA)。FFPE 切片はプローブの浸透性を改善するために温熱処理して作成した。プローブを組織切片と反応させ、蛍光顕微鏡で観察して、1 切片につき 50 細胞確認

1) 神奈川県立こども医療センター 病理診断科

2) 日本医科大学 衛生学・公衆衛生学教室

したうえで、結果を判定した。

4. RNA シーケンス (次世代シーケンサーを用いた検討)

腫瘍の凍結検体もしくは FFPE 検体より total RNA を抽出し、逆転写反応により得た cDNA を用いて TruSight RNA Pan-Cancer Panel (Illumina 社) によるターゲットシーケンスを行った。

結 果

1. FISH 法, PCR 法, RT-PCR 法

本年度分子生物学的手法を用いて 27 症例、延 40 件の検討を行った。内訳は骨軟部腫瘍が 11 例、神経芽腫群腫瘍 5 例、頭頸部 4 例、脳腫瘍が 3 例、腎臓、尿管、卵巣、後腹膜腫瘍 (腎外腎組織) がそれぞれ 1 例ずつであった。

FISH 法を行ったのは 18 例で、9 例で遺伝子再構成、7 例で遺伝子増幅の有無、1 例で遺伝子欠失を検討した。PCR 法による遺伝子変異の検討および RT-PCR 法による融合遺伝子の検出はそれぞれ 9 例、21 例で行った。検討した遺伝子は表 1 のとおりである。

疾患特異的遺伝子異常が検出されたのは 16 例で表 2 のとおりである。FISH 法では、神経芽腫群腫瘍の 2 例で *MYCN* の増幅を、4 例の *USP6*、2 例の *ALK*、1 例の *SS18* の再構成を認めた。PCR 法では、*CTNNB1* mutation (尿管, desmoid fibromatosis)

と *BRAF* V600E (大脳, pilocytic astrocytoma) が同定された。RT-PCR 法では以下の融合遺伝子が検出された：*TPM4::ALK* (臀部軟部組織, anaplastic large cell lymphoma), *SS18::SSX1* (軟部組織, synovial sarcoma), *ASPSCR1::FOXO1* (上咽頭, alveolar rhabdomyosarcoma), *EWSR1::FLI1* および *EWSR1::ETV1* (副鼻腔および軟部組織, Ewing sarcoma), *PAX7::FOXO1* 2 例 (背部および上肢軟部組織, alveolar rhabdomyosarcoma)。

2. RNA シーケンス (表 3)

RNA シーケンスを行ったのは 24 例で、15 例は凍結検体を、4 例は FFPE 検体を、5 例で骨髄液を用いて行った。いずれもシーケンシングに十分な品質の核酸が抽出された。

融合遺伝子が検出されたのは 7 例であり、下記の 6 例では最終診断を得ることができた：*GKAP1::NTRK2* (大脳, infant-type hemispheric glioma), *PLAGL1::FOXO1* (大脳, ependymoma), *RRBP1::USP6* (胸壁軟部組織, nodular fasciitis), *CTNNB1::USP6* (顔面軟部組織, nodular fasciitis), *EML4::ALK* (肺, inflammatory myofibroblastic tumor), *VGLL2::NCOA* (副腎, infantile myofibromatosis)。軟部腫瘍 (上肢) の 1 例で *BCOR* 遺伝子の終止コドンに置換されるナンセンス変異が検出され, sarcoma with *BCOR* genetic alteration の診断を得た。

表 1 FISH 法, PCR 法, RT-PCR 法で検討した遺伝子異常 (カッコ内は件数)

FISH 法 (18) :

遺伝子再構成の検討

USP6 (4), *ALK* (2), *SS18* (1), *MYC/BCL2/BCL6* (各1)

遺伝子増幅の検討

MYCN (6), *MYC* (1)

その他の遺伝子異常の検討

11q deletion (1)

PCR 法 (9) : 遺伝子変異などの検討

BRAF V600E (5), *DICER1* (3), *CTNNB1* (1)

RT-PCR 法 (23) : 融合遺伝子の検出

KIAA1549::BRAF (3), *PAX3/7::FOXO1* (各2), *EWSR1::FLI1/ERG/ETV1/ETV4/FEV* (各2), *NPM/TPM3/TPM4::ALK* (各1), *SS18::SSX1/2* (各1), *ASPSCR1::TFE3* (1)

FISH: fluorescence in situ hybridization, PCR: polymerase chain reaction, RT-PCR: reverse transcription-polymerase chain reaction

表2 疾患特異的遺伝子異常が検出された症例

症例	病変部位	検査手法	検出された融合遺伝子	最終診断名
1	軟部組織 (上肢)	FISH	<i>MYCN</i> amplification	Neuroblastoma
2	後腹膜	FISH	<i>MYCN</i> amplification	Neuroblastoma
3	軟部組織 (腰部)	FISH	<i>USP6</i> rearrangement	Nodular fasciitis
4	軟部組織 (胸部)	FISH	<i>USP6</i> rearrangement	Nodular fasciitis
5	軟部組織 (顔面)	FISH	<i>USP6</i> rearrangement	Nodular fasciitis
6	骨 (上肢)	FISH	<i>USP6</i> rearrangement	Aneurysmal bone cyst
7	大脳腫瘍	FISH	<i>ALK</i> rearrangement	Infant-type hemispheric glioma
8	軟部組織 (臀部)	FISH/RT-PCR	<i>TPM4::ALK</i>	Anaplastic large cell lymphoma
9	軟部組織 ()	FISH/RT-PCR	<i>SS18::SSX1</i>	Synovial sarcoma
10	上咽頭	RT-PCR	<i>ASPSCR1::TFE3</i>	Alveolar soft part sarcoma
11	軟部組織 ()	RT-PCR	<i>EWSR1::ETV1</i>	Ewing sarcoma
12	副鼻腔	RT-PCR	<i>EWSR1::FLI1</i>	Ewing sarcoma
13	軟部組織 (背部)	RT-PCR	<i>PAX7::FOXO1</i>	Alveolar rhabdomyosarcoma
14	軟部組織 (上肢)	RT-PCR	<i>PAX7::FOXO1</i>	Alveolar rhabdomyosarcoma
15	尿管	PCR	<i>CTNNB1</i> mutation	Desmoid fibromatosis
16	脳腫瘍	PCR	<i>BRAF</i> V600E	Pilocytic astrocytoma

FISH: fluorescence in situ hybridization, PCR: polymerase chain reaction, RT-PCR: reverse transcription-polymerase chain reaction

表3 次世代シーケンサーを用いて特異的遺伝子異常が検出された症例

症例	病変部位	検出された融合遺伝子	最終診断名 (括弧付きは暫定診断名)
1	大脳	<i>GKAP1::NTRK2</i>	Infant-type hemispheric glioma
2	大脳	<i>PLAGL1::FOXO1</i>	Ependymoma
3	軟部組織 (胸壁)	<i>RRBP1::USP6</i>	Nodular fasciitis
4	軟部組織 (顔面)	<i>CTNNB1::USP6</i>	Nodular fasciitis
5	肺	<i>EML4::ALK</i>	Inflammatory myofibroblastic tumor
6	副腎	<i>VGLL2::NCOA</i>	Infantile myofibromatosis
7	大脳	<i>EXOC6B::BIRC6</i>	(Embryonal tumor, histologically)
8	軟部組織 (上肢)	<i>BCOR</i> p.S536*	Sarcoma with <i>BCOR</i> genetic alteration

考 察

手術検体の検索では、本年度より検討を追加した遺伝子異常を含めて、安定して結果を出すことができた。本年度は特に融合遺伝子の検討機会が例年より多かった。近年脳腫瘍やリンパ腫、神経芽腫などでは、治療法決定のためリスク分類に利用するためなど遺伝子異常の結果を付加した診断を必要な腫瘍がみられ、また標的治療の適応の有無の確認のため、Langerhans cell histiocytosis での *BRAF* V600E などルーチンで検出が求められるこ

とが増えている。そのような中で、迅速に正確な結果を返すことができていると考える。

次世代シーケンサーを用いた RNA シーケンスでは7例から融合遺伝子を検出し、6例で最終診断を得ることができた。今年度はFISH法で *USP6* 遺伝子再構成を伴う腫瘍を4例検出し、そのうち2例でRNAシーケンスを用いて融合遺伝子を同定した。2例の融合遺伝子はいずれも nodular fasciitis (NF) として非常に稀ながら報告がある⁵⁾。NFは組織所見・免疫組織学的に他の

低悪性度の紡錘形細胞腫瘍との鑑別が困難であることがしばしばあり、遺伝子異常の検出は診断を確定させるに大変有用であった。大脳で検出された *PLAGL1::FOXO1* については、pediatric-type の supratentorial neuroepithelial tumor の一部で *PLAGL1* の再構成を認める報告が最近あり⁶⁾、これに含まれる可能性がある。同症例では腫瘍の一部が脱分化した組織所見を示しており、組織学的所見の変化に関わる遺伝子の検討をさらに行いたいと考えている。新生児剖検例の副腎腫瘍から検出された *VGLL2::NCOA2* は横紋筋肉腫の稀なタイプにみられることが知られている⁷⁾。本症例は組織学的・免疫組織学的には横紋筋肉腫は否定的であり、infantile myofibromatosis の診断に至った。臨床病理学的に大変稀な症例であり、論文発表の準備をしている。大脳の1例で検出された *EXOC6B::BIRC6* は報告のない融合遺伝子であり、腫瘍発生と遺伝子異常の関連についてさらに検討を行いたい。

今回の検討では *ALK* や *NTRK*, *BRAF* など、治療のターゲットとなり得る遺伝子異常が検出された。RNA シーケンスでは他の方法では検出が困難な遺伝子異常を見つけることがあるが、一部ではその病的意義についてさらに検討が必要である。難治例を中心に今後も、標的治療を念頭に置いた診断を期待されることが予想され、対応可能な検査体制のアップデートに努める。

文 献

- 1) Kato K, Tanaka M, Toyoda Y, et al. A novel fluorescence in situ hybridization assay for synovial sarcoma. *Pathol Res Pract* 2013;209:309-313.
- 2) Tanaka M, Kato K, Gomi K, et al. Perivascular epithelioid cell tumor with SFPQ/PSF-TFE3 gene fusion in a patient with advanced neuroblastoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1416-1420.
- 3) Tanaka M, Kato K, Gomi K, et al. NUT midline carcinoma: report of 2 cases suggestive of pulmonary origin. *Am J Surg Pathol* 2012;36:381-388.
- 4) Tanaka M, Kohashi K, Kushitani K, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors of the lung carrying a chimeric A2M-ALK gene: report of 2 infantile cases and review of the differential diagnosis of infantile pulmonary lesions. *Hum Pathol* 2017;66:177-182.
- 5) Hiemcke-Jiwa LS, van Gorp JM, Fisher C, et al. USP6-Associated Neoplasms: A Rapidly Expanding Family of Lesions. *Int J Surg Pathol* 2020;28:816-825.
- 6) Sievers P, Henneken SC, Blume C, et al. Recurrent fusions in *PLAGL1* define a distinct subset of pediatric-type supratentorial neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol* 2021;142:827-839.
- 7) Alaggio R, Zhang L, Sung YS, et al. A Molecular Study of Pediatric Spindle and Sclerosing Rhabdomyosarcoma: Identification of Novel and Recurrent *VGLL2*-related Fusions in Infantile Cases. *Am J Surg Pathol* 2016;40:224-235.

右室容量負荷による右室機能および右室心筋動態への影響 －右室容量負荷解除前後における右室機能変化－

齊 藤 央

はじめに

心エコーは非侵襲的に心臓の形態や機能を評価できるモダリティである。3D エコーや speckle

tracking といった技術を用いることで、複雑な右室形態や機能を評価でき、右室機能評価のゴールドスタンダードである心臓 MRI との相関も良い

とされる。比較的簡便に行える優越性から心エコー図検査は右室機能評価において実臨床での実用化が望まれる手法である。

右室心筋層は二層構造で比較的薄く、高いコンプライアンスを保持する¹⁾。そのため容量負荷(RVVO)に対しても右室心筋の収縮性は保たれており、圧-容量曲線も健常者と同じパターンであると報告されている^{2,3)}。一方で、慢性的な右室容量負荷症例では右室心筋の線維化により右室機能低下に至る症例も存在する^{4,5)}。われわれは、右室容量負荷症例では長軸方向の収縮亢進およびふいご様運動の低下が生じると報告した。本研究の目的は右室ふいご様運動が容量負荷解除前後の右室サイズに関連するかを検討した。

方 法

2018年4月から2021年3月までの間に心エコー図検査を施行した右室容量負荷を伴う心房中隔欠損症例 57 例の内、心房中隔欠損閉鎖術が施行さ

れた 29 例を対象とした。

心房中隔欠損閉鎖術前に右室 3D データセットを Epiq 7G (Philips 社製) にて取得し、multi-planer reconstruction 法にて右室中間部の短軸像を構築した。ふいご様運動の評価として、右室中間部の短軸像で右室自由壁-心室中隔間距離を、拡張末期および収縮末期で計測し、 $[100 \times (\text{拡張末期径} - \text{収縮末期径}) / \text{拡張末期径}]$ にて右室内径短縮率 (RVFS) を算出した。閉鎖術前と閉鎖後 6 ヶ月での右室サイズ (EDAi, ESAi) と右室機能 (FAC) を比較した。また術前の RVFS と右室サイズの変化率 (%Δ) の関係を検討した。

結 果

解析対象 29 例の平均年齢は 5.4 ± 2.6 歳 (1-13 歳)、男性 16 例 (55 %) であった。閉鎖術前の右室拡張末期面積 (EDAi) は平均 $19.6 \pm 4.7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 、収縮末期面積 (ESAi) は平均 $11.1 \pm 2.7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 、面積変化率 (FAC) は平均 $43.2 \pm 6.3 \%$ であった。ま

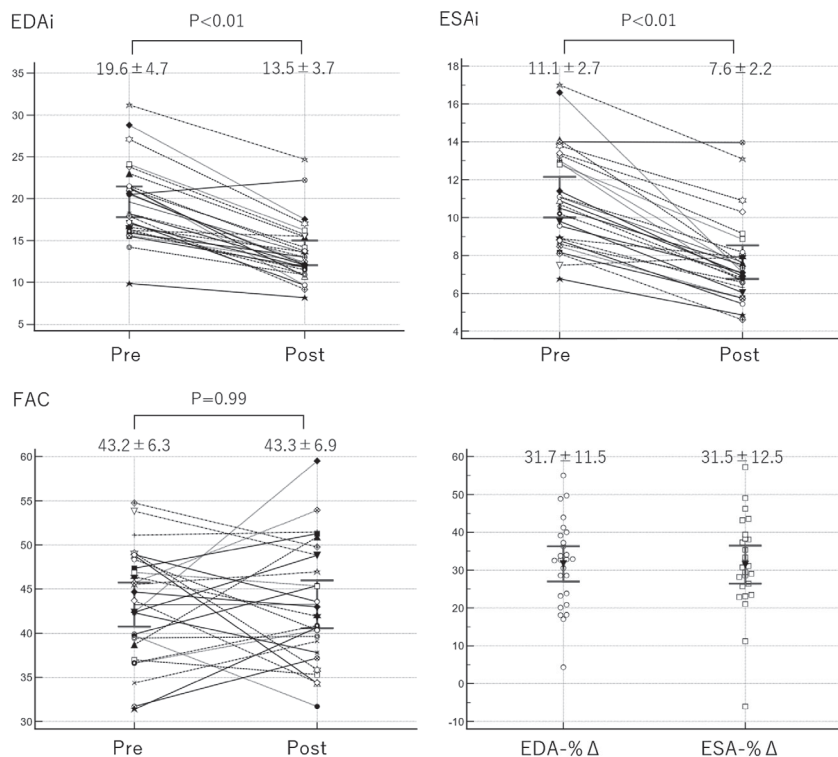


図 1 右室容量負荷前後における右室サイズおよび右室機能の変化

EDAi, 右室拡張末期面積係数; ESAi 右室収縮末期面積係数; FAC, 右室面積変化率

EDAi および ESAi は右室容量負荷解除後 6 ヶ月で、有意に減少している。一方で FAC は閉鎖術前後で有意な差は認めない。

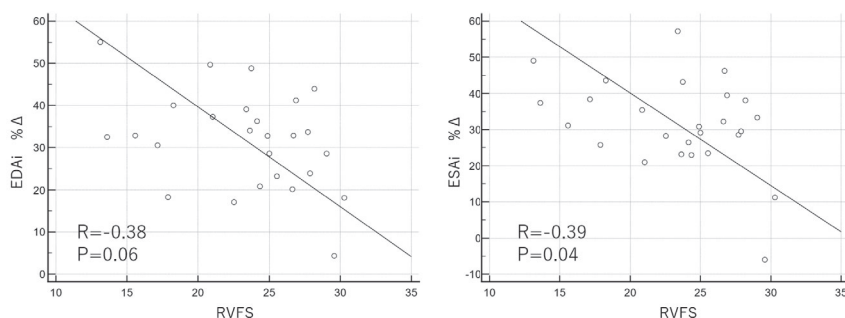


図2 右室サイズ変化率と右室内径短縮率の関係

EDAi, 右室拡張末期面積係数; ESAi 右室収縮末期面積係数; RVFS, 右室内径短縮率

EDAi および ESAi の右室容量負荷解除前後での変化率 (%Δ) は RVFS と負の相関を示す傾向である。

た RVFS は平均 $23.2 \pm 5.0\%$ であった。図1に心房中隔欠損閉鎖前後の右室サイズの変化を示す。心房中隔欠損閉鎖術後の EDAi は $13.5 \pm 3.7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ と有意に減少し ($p < 0.01$), ESAi も $7.6 \pm 2.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ と有意に減少した ($p < 0.01$)。一方で, FAC は閉鎖術前後で変化は見られなかった。EDAi の減少率 (EDA%Δ) は $31.7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ で, ESAi の減少率 (ESA%Δ) は $31.5 \pm 12.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ であった。図2に術前%FSと各減少率の関係を示す。EDAi, ESAi とともに%FSと負の相関関係となる傾向が示された (EDAi: $R = -0.38$, $p = 0.06$, ESAi: $R = 0.39$, $p = 0.04$)。

考 察

本研究では心房中隔欠損症例において, RVVO が右室機能へ与える影響および RVVO 解除後の変化を検討した。RVVO 解除により EDAi および ESAi はいずれも有意に減少したが, FAC は RVVO 解除後も変化はなかった。

右室では長軸方向の収縮が主体であるが, ふいご様運動の動きが 25 % 程度の割合で収縮に影響するとされている。われわれの既知の報告でも, RVVO では右室自由壁ストレインは正常, むしろ亢進しており, それはおそらく右室容量負荷により elastic recoil が増大し長軸方向主体の右室収縮が増した結果であると考えた。右室内膜の心筋走行は縦走しており, 左室の中層心筋にあたる輪状筋は右室には存在しないため, 長軸方向の動きが Frank-Starling 機序の影響を受けるのは理解しやすい。一方, RVFS は以前の検討により右室容量負荷がない症例では 30 % 程度であることがわかっ

ており, それと本研究の対象を比較すると容量負荷症例では低下していた。ふいご様運動の詳細なメカニズムは明らかではないが, おそらく自由壁の収縮により, 自由壁が中隔側へ偏位することが主体であると考えられる。また RVFS は RVEF の低下を最もよく検出しており, 右室機能を評価する上では重要なパラメータであると考えている。本検討において, RVFS と右室サイズの %Δ は負の関係を示していた。つまり, RVFS が低下すればするほど, RVVO 解除後に大きな容積減少が見込める結果であった。おそらく RVFS が保たれている場合は, 容量負荷に適応する形で右室駆出が亢進するため, 右室サイズを大きくしなくとも RVVO に対応できると思われる。一方で, RVFS が低下した右室は, 適応を超えた RVVO であるため右室は拡大してしまうと考える。つまり, RVFS が低下している右室にはより強い容量負荷が掛かっているため, それを解除した時に大きな改善が得られるのかもしれない。RVFS は右室機能低下を把握するほかにも, RVVO の程度を把握するのに役立つ可能性があり, 右室容量負荷症例の治療時期を検討する際に有用な指標になり得ると考えられた。

文 献

- 1) Redington AN, Rigby ML, Shinebourne EA, et al. Changes in the pressure-volume relation of the right ventricle when its loading conditions are modified. Br Heart J 1990;63:45-49.
- 2) Ishibashi Y, Rembert JC, Carabello BA, et al. Normal

myocardial function in severe right ventricular volume overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H11-16.

- 3) S  n   J, S  n  chez-Quintana D, Bossone E, et al. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1463-1482.

4) Ding J, Ma G, Huang Y, et al. Right ventricular remodeling after transcatheter closure of atrial septal defect. *Echocardiography* 2009;26:1146-1152.

- 5) Menting ME, van den Bosch AE, McGhie JS, et al. Ventricular myocardial deformation in adults after early surgical repair of atrial septal defect. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:549-557.

先天性リンパ性胸腹水症例の短期的予後予測の可能性： インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影による重症度評価

林 辰 司

背 景

先天性リンパ性胸腹水は、複数のリンパ管の異常やリンパ管の破壊により、リンパ液が胸腔または腹腔に漏れる疾患である。先天性リンパ性胸腹水は、時間の経過とともに治癒するものもあれば、呼吸不全、免疫不全、栄養障害などにより死亡するものもある。生存率は非常に多様であると報告されており¹⁾、病態を正しく評価し、適切な治療方法を確立するためには、先天性胸郭および腹水のリンパ系を調査する画像検査が不可欠である。

先天性リンパ性胸腹水の病因を解明するために、いくつかの画像診断法が報告されているが¹⁾、これらリンパ系疾患の画像診断の標準的な方法は確立されていない。リンパ管造影やMR リンパ管造影²⁾は、深部体幹リンパ系の解剖学的構造を詳細に描き出すことができるが、侵襲性が高く、リンパ管を穿刺する必要があるため、手技に熟練を要する。リンパ管シンチグラフィ³⁾は、比較的簡単に実施でき、皮下または皮内に注射するだけで済むため侵襲性も低いですが、放射性同位元素の取り扱いに問題があり、得られる画像も鮮明ではない。

インドシアニンググリーン (ICG) リンパ管造影は、成人のリンパ浮腫における皮下のリンパ異常を可視化できる、簡単に行えて低侵襲な手法である⁴⁾が、先天性リンパ性胸腹水に関する報告は少ない⁵⁾。

われわれは、ICG リンパ管造影によるリンパ異常の重症度を評価する客観的な診断法を開発し、より多くの先天性リンパ性胸腹水の児を対象に、短期的な臨床予後との関連を検討することを目的とした。

方 法

研究対象者

本研究は、神奈川県立こども医療センターの倫理委員会で承認され、全保護者から書面によるインフォームドコンセントを得た。2012年1月から2020年12月までに、当院の新生児集中治療室に入院した先天性リンパ性胸腹水症例を対象とした。リンパ性胸水あるいは腹水は、出生前または出生後に行われた胸腔穿刺または腹腔穿刺で総細胞数が1,000細胞/mL以上、リンパ球分画が80%以上と定義した⁵⁾。

- (i) ICG リンパ管造影を行わなかった児、(ii)

検査画像が保存できなかった児、(iii) リンパ管形成異常以外の機序で先天性胸腹液貯留を引き起こす可能性のある疾患（免疫性胎児水腫、複雑先天性心疾患、肝不全、風疹ウイルス、トキソプラズマ、サイトメガロウイルス、パルボウイルスB19などの先天性ウイルス感染症）を併発している児は除外した。

ICG リンパ管造影と重症度分類

ICG（ジアグノグリーン 0.25 %；第一製薬、東京）を1部位あたり 0.1–0.2 mL（0.25–0.5 mg）の量で手背または足背に皮下注射し、3–24 時間後に近赤外カメラシステム（Photodynamic Eye Neo；浜松フォトニクス株式会社、浜松）を用いて注入した ICG の体表での分布を観察した。検査の全工程はベッドサイドで行った。分類は、成人のリンパ浮腫および先天性リンパ性胸腹水症例の ICG リンパ管造影に関する既報文献に基づいて以下のように定義した；Dermal Backflow (DB) パターンあり：四肢の末端から流れてきたリンパが体幹表面のリンパ管を逆流し、体幹に蛍光像が見られる場合（図1a）。DB パターンなし：体幹表面にリンパ流の逆流が観察されなかった場合

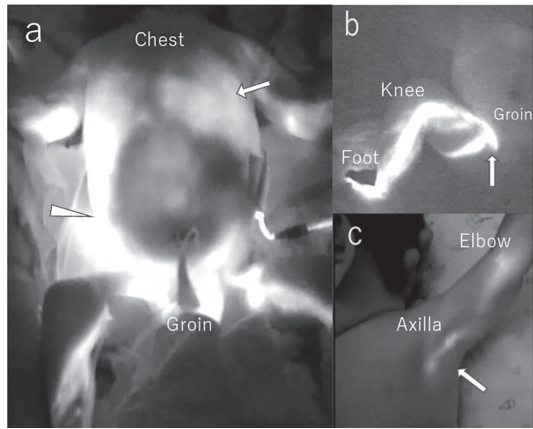


図 1 DB パターンを認める児と認めない児のリンパ管造影所見

- (a) 胸部と腹部の DB パターン。四肢末端に投与された ICG はリンパの流れに沿っているが、体幹の表面上で逆流し、胸部（矢印）と腹部（矢頭）の両方に蛍光像が生じている。
- (b) 腹部には真皮の逆流パターンはない。右足背から鼠径部に向かうリンパ流（矢印）は、体幹表面に逆流することなく深部リンパ管に流れている。
- (c) 胸部には DB パターンはない。左手背に投与した ICG は腋窩（矢印）から体幹表面に逆流しない。
- DB= dermal backflow; ICG = インドシアニンググリーン

（図1b, 1c）。上肢または下肢の少なくとも一方にリンパ液の逆流が観察された場合は DB パターンありとした。

客観性評価のため、2 検者が録画した検査動画を見てパターンの有無を評価した。

結 果

観察期間中、29 例の先天性リンパ性胸腹水症例のうち除外となった3 例を除く 26 例（うち上肢 34 か所、下肢 44 か所の計 78 か所を観察）を対象とした。18 例が DB パターンあり、8 例が DB パターンなしを示し、検者間誤差は 2/78（2.5 %）であった。

DB パターンなしの症例は DB パターンありの症例に比して短期予後は良い傾向が見られた（図2）。短期予後のうち、ドレーン留置期間については在胎週数を調整した重回帰分析でも DB パターンなしの症例ではより予後が良いことが示唆された（表 1）。

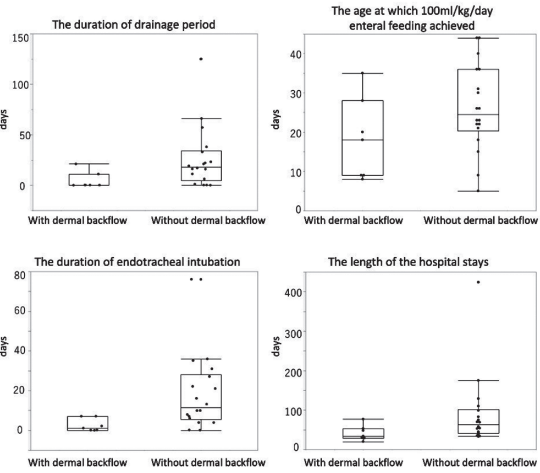


図 2 DB パターンのある児とない児の各短期予後のドットチャートと箱ひげ図

表 1 各短期予後の在胎週数で調整した重回帰分析結果

	exp(B)	95 % CI	p-value	Adjusted R ²
The duration of drainage period	2.07	1.04–4.11	0.039	0.309
The age at which 100 mL/kg/day enteral feeding was achieved	1.13	0.9–1.42	0.29	0.087
The duration of endotracheal intubation	1.6	0.95–2.7	0.073	0.356
The length of the hospital stays	1.14	0.90–1.45	0.25	0.229

exp(B)=exponentiated regression coefficient; CI=confidence interval; R2=coefficient of determination.

現在までの進捗および今後の展望

解析・執筆が終了し、本年度中に雑誌投稿予定である。

文 献

- 1) Attar MA, Donn SM. Congenital chylothorax. Semin Fetal Neonatal Med 2017;22:234-239.
- 2) Dori Y. Novel Lymphatic Imaging Techniques. Tech Vasc Interv Radiol 2016;19:255-261.
- 3) Turpin S, Lambert R. Lymphoscintigraphy of Chylous Anomalies: Chylothorax, Chyloperitoneum, Chyluria, and Lymphangiomatosis-15-Year Experience in a Pediatric Setting and Review of the Literature. J Nucl Med Technol 2020;(Table 1):123-128.
- 4) Kato M, Watanabe S, Iida T, et al. Flow Pattern Classification in Lymphatic Malformations by Indocyanine Green Lymphography. Plast Reconstr Surg. 2019;143:558e-564e.
- 5) Shibasaki J, Hara H, Mihara M, et al. Evaluation of lymphatic dysplasia in patients with congenital pleural effusion and ascites using indocyanine green lymphography. J Pediatr 2014;164:1116-1120.e1.

鼓膜換気チューブ留置術を施行した症例における乳突蜂巣の発育の検討

井 上 真 規

はじめに

滲出性中耳炎の反復例や遷延例では乳突蜂巣の発育が不良のことが多いが、鼓膜換気チューブは乳突蜂巣の発育を促すと考えられている¹⁾。今回、滲出性中耳炎に対して1歳時に鼓膜換気チューブ留置術を施行した症例において、乳突蜂巣発育を含めた滲出性中耳炎予後の検討を行ったので報告する。

対象と方法

2009年1月～2015年12月に1歳時に滲出性中耳炎に対して鼓膜換気チューブ留置術を施行された126例のうち、先天性頭蓋顔面異常や症候群の40例を除外し、最長6歳時時点で経過観察を行っていた66例127耳を対象とした(図1)。

鼓膜換気チューブ再留置術の有無で滲出性中耳炎の予後を判定した。予後因子として、初回鼓膜換気チューブ留置術施行前の1歳時と、3歳時の乳突蜂巣面積、またアデノイド切除術の有無で検討した。

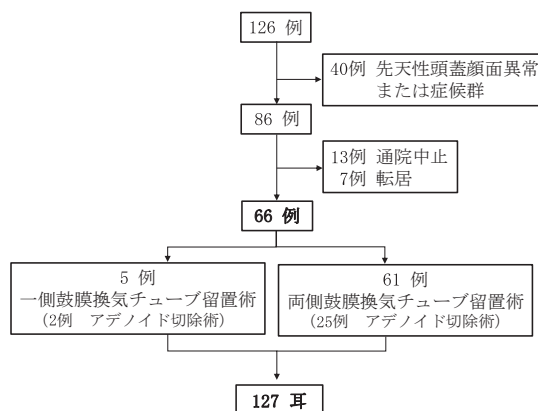


図1 対象症例

滲出性中耳炎の診療プロトコール

滲出性中耳炎の診断は pneumatic otoscope を用いて行った。3ヶ月以上の保存的治療で改善がない症例に対して全身麻酔下での鼓膜換気チューブ留置術を施行した。睡眠時無呼吸を伴うアデノイド増殖症症例ではアデノイド切除術も同時に行った。チューブは脱落がなければ3歳時に抜去とし

た。チューブ脱落または抜去後の滲出性中耳炎再発例では、3ヶ月以上の保存的治療で改善がなければ再留置を行った。1年以上滲出性中耳炎の再発がなく、鼓膜穿孔もなければ滲出性中耳炎治癒と定義し経過観察を終了した。

側頭骨単純X線検査は、初回の鼓膜換気チューブ留置術施行前と、3歳時の耳漏のない診察時に施行した。

対象症例の内訳

中央値で初回鼓膜換気チューブ留置術は1.6歳時に施行され、側頭骨単純X線検査は1歳時では1.3歳、3歳時では3.3歳時に施行された。アデノイド切除術は1.5歳時に施行された。観察期間中央値は5.2年であった。

結果

①鼓膜換気チューブ再留置術

再留置は25耳に施行され、5耳に再留置が2回施行された。再留置の施行年齢中央値は1回目は4.2歳、2回目の再留置は5.7歳であった。

②乳突蜂巣面積

(1) 1歳時の乳突蜂巣面積

中央値は再留置ありでは178 mm² (range: 70–413 mm²)、再留置なしでは190 mm² (range: 62–364 mm²)であった。

(2) 3歳時の乳突蜂巣面積

中央値は再留置ありでは314 mm² (range: 161–641 mm²)、再留置なしでは439 mm² (range: 112–799 mm²)であった。

(3) アデノイド切除術の有無

再留置を施行された25耳のうち、アデノイド切除術を施行されたのは10耳であった。

統計解析

再留置の確率についてロジスティック回帰分析にて検討を行った。1歳時の乳突蜂巣面積とアデノイド切除術では再留置との関連はみられなかった。しかし3歳時の乳突蜂巣面積が大きくなると再留置の確率は減る結果となり、3歳時の乳突蜂巣面積と再留置は有意な関連がみられた(表1)。

次に再留置の予測因子に関してROC解析にて検討を行った。再留置に有意な関連がみられた3歳時

表1 再留置の確率

Variables	OR	95 % CI	P-value
1歳時乳突蜂巣面積	1.27	0.59–2.74	0.54
3歳時乳突蜂巣面積	0.37	0.19–0.73	0.004
アデノイド切除術	0.96	0.38–2.42	0.93

OR = odds ratio; CI = 95 % confidence interval.

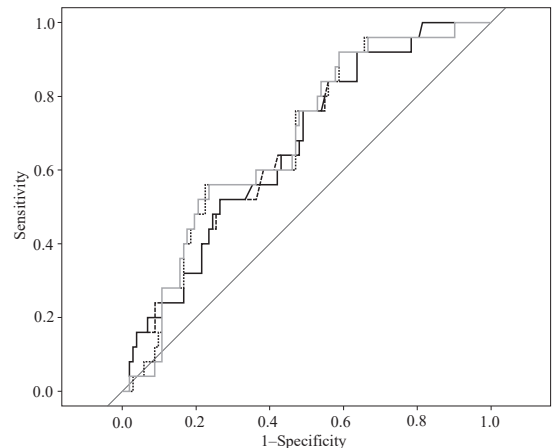


図2 再留置の予測因子

乳突蜂巣面積を含むモデルを4つ作成した。AUCにおいては、全因子(3歳時乳突蜂巣面積、1歳時乳突蜂巣面積、アデノイド切除術)を含むモデルが最もAUCは高かったが他のモデルと大差はなく、1歳時乳突蜂巣面積とアデノイド切除術は再留置の予測因子としてあまり有用ではないと考えられた。以上より3歳時乳突蜂巣面積が再留置の予測因子として有用である可能性が推察された(図2)。

考察

乳突蜂巣は滲出性中耳炎により発育が抑制され、また発育不良の滲出性中耳炎の予後は不良である²⁾。鼓膜換気チューブ留置術は中耳腔の圧を正常化し乳突蜂巣の発育速度を増加させることで滲出性中耳炎の予後に貢献するといわれている¹⁾。本検討では、鼓膜換気チューブ留置術施行前の1歳時の乳突蜂巣面積とアデノイド切除術では再留置との関連はみられなかった。しかし3歳時の

乳突蜂巣面積において面積が大きい程再留置の確率は低く、有意な関連がみられた。また3歳時の乳突蜂巣面積が再留置の予測因子として有用な可能性も推察された。

以上より、1歳時に鼓膜換気チューブ留置術を施行された滲出性中耳炎症例において、3歳時乳突蜂巣面積が滲出性中耳炎の予後因子となると考えられた。

まとめ

1歳時に鼓膜換気チューブ留置術を施行した滲出性中耳炎症例において滲出性中耳炎の予後因子の検討を行った。予後因子として、1歳時乳突蜂巣面積、3歳時乳突蜂巣面積、アデノイド切除術の有無で検討した。3歳時乳突蜂巣面積が大きい

ほど再留置の確率が低く、また3歳時乳突蜂巣面積が再留置の予測因子として有用である可能性が推察された。3歳時乳突蜂巣面積は滲出性中耳炎の予後因子となると考えられた。

文 献

- 1) Valtonen HJ, Dietz A, Qvarnberg YH, et al. Development of mastoid air cell system in children treated with ventilation tubes for early-onset otitis media: A prospective radiographic 5-year follow-up study. Laryngoscope 2005;115:268-273.
- 2) Andréasson L. Correlation of tubal function and volume of mastoid and middle ear space as related to otitis media. Acta Otolaryngol 1977;83:29-33.

神経筋性側弯症手術の治療成績 中期再評価 ー小児神経筋性側弯症固定術後の介護者満足度の変化ー

中 村 直 行, 百 瀬 たか子, 大 庭 真 俊
勝 山 陽 太, 栗 本 怜 美, 町 田 治 郎

背 景

われわれは過去、小児神経筋性側弯症手術成績を調査し、その高い介護者満足度を発表した¹⁾。同様の報告は世界に数多く、その治療効果は認知されている²⁻⁴⁾。しかし、それらの研究のほとんどが術後単回調査であり、その高い満足度がその後も維持されているのかは不明である。今回、前回調査の症例を再調査し、以前の研究結果と比較した結果を報告する。

対象と方法

前回調査患児のうち、GMFCS Level IV, Vの非歩行児19例を対象とした。そのうち1例は、本介入とは別因にて死亡していた。基礎疾患は、脳

性麻痺17例、染色体異常4例、症候性1例、筋疾患1例であった。手術時年齢は中央値(以下同)14.5歳(11.6-19.4)で、前回検査は術後経過観察期間1.4年(0.6-3.6)、今回は5.9年(4.8-8.2)であった。全例後方単独手術で、骨盤固定併用は12例であった。これらに関して、Body Mass Index (BMI)、主側弯角、Spino-Pelvic Obliquity (SPO)のほか、前回使用したBridwellら(Spine 1999)の質問票をもとに改編した独自の介護者立脚型質問票にて治療満足度を評価した。

結 果

BMIは術前中央値(以下同)15.4 kg/m²、前回調査時16.6 kg/m²、今回17.1 kg/m²であった(以

下同順)。主側弯角は 97.5° 、 36.5° 、最終 36.0° 、SPOは 22.5° 、 6.0° 、最終 6.5° であった。質問票においては、多くのドメインが前回調査時と今回で同等の評価であったが、患児のQOL、および、消化排泄のドメインは上昇した。その一方で、移乗と治療満足度が低下した。

まとめ

小児神経筋性側弯症手術は、手術後早期は治療満足度が非常に高い。しかし、経時的に移乗の困難さに不満が高じたり、治療満足度が下がる症例が見られた。

詳細は、Spine Surgery and Related Research に Accept された論文に記載いたしました。

文 献

- 1) Nakamura N, Inaba Y, Kato S, et al. Scoliosis surgery for handicapped children. Spine Surg Relat Res 2017;1:185-190.
- 2) Legg J, Davies E, Raich AL, et al. Surgical correction of scoliosis in children with spastic quadriplegia: benefits, adverse effects, and patient selection. Evid Based Spine Care J 2014;5:38-51.
- 3) Tsirikos AI, Mains E. Surgical correction of spinal deformity in patients with cerebral palsy using pedicle screw instrumentation. J Spinal Disord Tech 2012;25:401-408.
- 4) Watanabe K, Lenke LG, Daubs MD, et al. Is spine deformity surgery in patients with spastic cerebral palsy truly beneficial?: a patient/parent evaluation. Spine 2009;34:2222-2232.

膀胱尿管逆流症に対する 気膀胱下膀胱尿管新吻合術 (non-cross trigonal 法) の実施

西 盛 宏, 下木原 航 太, 郷 原 絢 子
山 崎 雄一郎

研究背景

膀胱尿管逆流症 (VUR) は蓄尿時・排尿時に膀胱尿が尿管・腎へ逆流することにより、発熱、血尿、背部痛などの尿路感染症状を呈し、放置すると慢性腎盂腎炎から患側腎機能悪化をもたらす疾患である。外科的治療法として開腹による膀胱尿管新吻合術 (Open-UCN) は長く標準術式として施行されてきたが、現在気膀胱下した膀胱内でこの手術を行う腹腔鏡下膀胱内手術 (Lap-UCN) が保険適用として施行されている。この Lap-UCN は開腹手術の Cohen 法に準じて施行されている。しかしながら Cohen 法は膀胱内に尿管を牽引し、膀胱内で尿管を交差させる方法であるため、余剰尿管長が短い症例においては十分な粘膜下トンネル長が確保できない可能性があり、また

尿道を介して尿管に内視鏡を挿入することができないため、将来的な結石、腫瘍の治療の際に難渋することが予想される。これに対する治療選択肢として、Open-UCN では尿管口をさらに末梢側に移動させる Glenn-Anderson 法が施行されているが、長い粘膜下トンネル長が取れず、VUR が残存し Cohen 法に比べて治療成績が劣るとされる。このためか Lap-UCN における Glenn-Anderson 法はいまだ施行された報告がないが、尿管膀胱接合部を頭側に移動したのち Glenn-Anderson 法を行うことにより、治療成績の向上を得ることが可能であると考ええる。今回、この Glenn-Anderson 法変法による Lap-UCN を新たな術式として確立させるべく小児医療基金として提案し、すでに 6 名に対して施行したので報告する。

目 的

Glenn-Anderson 変法による Lap-UCN の治療成績、周術期合併症を検討し、本術式の有用性と安全性について評価した。

対象と方法

当施設で 2020 年 3 月～2021 年 3 月の間に本術式を施行した VUR を有する患者を後方視的に検討した。対象の患者背景（月齢、性別、体重、患側、VUR の Grade）、周術期所見（手術時間、術中出血量、術後入院期間、周術期合併症）、術後 3 ヶ月後の VUR 消失率について検討した。

結 果

対象は 6 名、うち 1 名は術中術者判断で Glenn-Anderson 変法から Cohen 法に術式変更を行っていたため除外した。残り 5 名の患者背景は平均月

例 88 ヶ月（63–115 ヶ月、中央値 87 ヶ月）、男児 3 人女児 2 人、平均体重 20.9 kg（16.2–24.1、中央値 21.8 kg）、患側は左側 2 人、両側 3 人、最大 VUR Grade は Grade V : 1 人、Grade IV : 3 人、Grade III : 1 人であった。平均手術時間は左側例が 144 分（133–155、中央値 144 分）、両側例が 205 分（173–242、中央値 202 分）、術後入院期間は全例 2 日、周術期合併症は全例認めなかった。術後 3 ヶ月で施行した排尿時膀胱尿道造影検査では全例 VUR の消失を得た。

結 語

Glenn-Anderson 変法による Lap-UCN は有用で安全性の高い術式であった。今後新たな術式として確立させるために、症例数を増やした詳細な検討が必要と考えられた。

二分脊椎症小児における腎尿路・排泄機能障害の 早期発見・診断・治療・管理に関する研究 (第 12 報)

山 崎 雄一郎, 下木原 航 太, 江 浦 瑠美子
西 盛 宏, 郷 原 絢 子

研究背景

二分脊椎症は小児の下部尿路障害の原因疾患として頻度が高く、かつ他の小児尿路奇形と比較して腎障害および高度な排泄障害といった患児の生命、生活に多大な影響を与える重大な疾患である。神奈川県立こども医療センター泌尿器科では腎尿路・排泄機能障害に関するエビデンスの高い臨床研究を行うため 2010 年度より二分脊椎症患者に対する診察所見と各種検査結果の統合データベース作成を開始した。2010 年度はデータベース構築を目標として第 1 報を報告、以後 2021 年度

まで継続して報告してきて今回が第 12 報となる。2021 年度：二分脊椎症患者の腎瘢痕の実態－ガイドラインに準拠した尿路管理で腎瘢痕は防げるかどうかを縦断的研究により検討した。

目 的

二分脊椎症患者における腎瘢痕の経時的推移を検討した報告はまだない。今回われわれは、間欠導尿施行中の二分脊椎症患者を対象として、腎瘢痕の新生および悪化の時期を複数回の DMSA 腎シンチグラム（以下 DMSA）結果から検討した。

さらに同時期に施行した透視下尿流動態検査（以下 VUDS）パラメータについても比較しその関連性について検討した。

対象と方法

当院では 2009 年以降、間欠導尿を要するすべての二分脊椎症患者に対して、DMSA を 6 年毎（0, 6, 12, 18 歳）に施行し、加えて VUDS 悪化時に適宜施行している。また VUDS は 2 歳まで 1 年毎、以降は隔年で施行している。今回、同一患者において 12 歳までと 13 歳以降の 2 期で DMSA を施行し、その同時期（2 年以内）に VUDS も施行された 57 人を対象とし、腎瘢痕の有無および悪化・VUDS パラメータについて後方視的に検討した。なお DMSA 腎シンチグラムによる腎瘢痕診断は当院放射線科医による評価、および split renal function < 40 % の腎萎縮とした。VUDS による最大膀胱容量（MCC）、最大排尿筋圧（MDP）は本人の痛みの訴えあるいは Leak があった時点で記録し、膀胱コンプライアンス MCC/MDP（mL/cmH₂O）を計算した。

結 果

57 人中、12 歳までに腎瘢痕を認めたのは 10 人（18 %）、13 歳以降では 12 人（21 %）であった。また同一患者で 12 歳までに腎瘢痕を認め、さらに 13 歳以降に悪化したのは 10 人中 5 人（50 %）であった。VUDS において 12 歳までに腎瘢痕を認めた群の膀胱コンプライアンスは 4.5（IQR:3.9–6.2）、腎瘢痕なし群では 8.0（IQR:5.7–15.5）であり、有意に腎瘢痕あり群でコンプライアンスの低下がみられた（ $p=0.008$ ）。一方 13 歳以降に腎瘢痕を認めた群と認めなかった群でのコンプライアンスは 15.8（IQR:10.4–20.3）と 20.6（IQR:13.0–35.8）であり、有意差を認めなかった（ $p=0.20$ ）。

結 語

間欠導尿を要する二分脊椎患者では、尿路管理を継続しても経時的に腎瘢痕新生・悪化を認めた。VUDS による膀胱コンプライアンスの低下は 12 歳までの若年群の腎瘢痕出現に関与すると考えられたが、13 歳以降の腎瘢痕新生・悪化への関与は不明であった。

自閉症児の偏食による栄養障害

田 上 幸 治, 長 沢 晋 也, 森 里 美
松 井 潔

目 的

コミュニケーションや言葉の問題、ステレオタイプな行動を特徴とする自閉症児には、偏食がよくみられる合併症である^{1,2)}。偏食が重度となると、時には電解質異常やビタミン欠乏などの栄養障害をきたす。そこで本調査では、自閉症スペクトラムの小児が摂取した食品の食物レパートリー数と栄養素欠乏を調査し、その関連性を調べた。

方 法

2014 年 1 月から 2021 年 3 月までに当院の児童思春期精神科、総合診療科を受診した偏食を認める自閉症スペクトラム児に対し、アンケートを行った。研究への同意が得られた児の保護者が、日常的な 3 日間の食事記録を作成した。完成した食事記録は郵送され、評価された。日本食品標準成分表を基とした栄養計算ソフト（栄養 Pro

ver.2.24)を用い、各栄養素量を計算した。薬剤、サプリメント、経管栄養は本調査から除外された。

栄養の評価項目は摂取カロリー、タンパク質、ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、ナイアシン、葉酸、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、ヨウ素、セレンとした。各栄養素は推定平均必要量(EAR)を基準値とし、EARを満たさない項目を栄養素欠乏とした。

食物のレパートリー数は、患児が3日間で食べた食品の種類(食品名もしくは材料名)を数えた。BMIは身長と体重(kg/m^2)の測定値から計算し、BMI%タイルは、性別および年齢別の日本の小児期の成長基準によって評価し、95%タイル以上を肥満、5%タイル以下を痩せ、それ以外を正常範囲とした。

本研究は神奈川県立こども医療センター倫理委員会の承認を得ている(承認番号2102-7)。

結 果

参加者はDSM-IVの診断基準に基づき自閉症と診断された55名(男児37名、女児18名)、年齢は1-19(8.7 ± 4.6)歳であった。

本研究の参加者の3日間のレパートリー数はさまざまで、1から53(平均 21.4 ± 12.4)であった。2名が46品目以上、10名が31から45品目、21名が16から30品目、22名が15品目以下であった。

参加者の多くはいくつかの栄養素欠乏を認めたが、その数はさまざまで0から17(平均 6.6 ± 4.4)であった。1名(1.8%)は15以上の栄養素、11名(20.0%)は11から15栄養素で、21名(38.5%)は6から10栄養素で、22名(40.0%)は5栄養素まで、に不足を認めた。主な不足する栄養素はビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、カルシウムで、参加者の半数がこれらの栄養素欠乏を認めた。

食物レパートリー数と不足する栄養素の数には負の相関を認めた($r = -0.56$; $P < 0.001$)(図1)。

重度の偏食のある、本研究でレパートリー数が15未満の22人では、痩せを認めるのは4名、正常範囲は18名、肥満は0名であった。

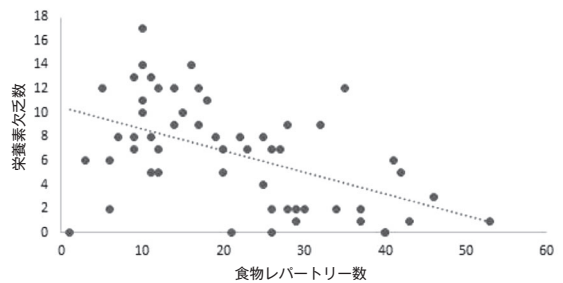


図1 食物レパートリーと栄養素欠乏

食物レパートリー数と不足する栄養素の数には負の相関を認めた($r = -0.56$; $P < 0.001$)

考 察

感覚的な過敏性やこだわりなどにより、自閉症児は偏食を示すと考えられる。食品のレパートリー数と栄養素の不足には負の相関を示し、重度の偏食は栄養障害のリスクになる。われわれは偏食のある児は多くの栄養素の不足になりやすいことを示した。

これまでの報告では自閉症児の不足しやすい栄養素として、ビタミンA、C、D、K、B12、カルシウム、亜鉛などの報告がある³⁾。われわれの研究では、ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、カルシウムであった。これまで、長期にわたるごはんとフライドポテトの偏食によるビタミンA欠乏による角膜潰瘍をきたした症例⁴⁾を経験した。今回、ビタミンDに関しては評価していないが、ビタミンD欠乏による低カルシウム性痙攣をきたした症例も経験した。米飯やフライドポテトには、ビタミンAやビタミンDが含有されておらず、たとえ痩せが目立たなくとも、これらの栄養素の栄養障害には注意が必要である。

結 論

食事のレパートリー数が少ないほど、不足する栄養素の数は増える傾向があった。しかしながら、栄養障害をきたす可能性のある重度の偏食があっても、痩せなどはないことも多い。自閉症児に係る栄養士や医療従事者は、偏食による栄養不足の可能性に配慮する必要がある。

文 献

- 1) Arnold GL, Hyman SL, Mooney RA, et al. Plasma amino acids profiles in children with autism: potential

risk of nutritional deficiencies. J Autism Dev Disord 2003;33:449-454.

2) Raiten DJ, Massaro T. Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. J Autism Dev Disord 1986;16:133-143.

3) Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, et al. Food

selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. J Pediatr 2010;157:259-264.

4) Tanoue K, Matsui K, Takamasu T. Fried-potato diet causes vitamin A deficiency in an autistic child. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012;36:753-755.

涙道内視鏡を用いた小児涙道疾患の診断と治療 ー小児涙道疾患に対する涙道内視鏡を用いた診断と治療ー

松 村 望

1. 研究目的と背景

先天鼻涙管閉塞は、涙液の排出路である涙道（鼻涙管）の先天的な閉塞により、乳幼児に目やに、流涙、感染による炎症（涙嚢炎）、などをきたす疾患である。新生児の約1割が罹患し、頻度が高い。自然治癒がみられる一方で、外科的治療を必要とする場合も少なくない。当科においては、毎年150名程度の患児が涙道閉塞症の外科的治療を希望して受診し、このうち9割以上が先天鼻涙管閉塞である。

先天鼻涙管閉塞の外科的治療の第一選択はプロービングと呼ばれ、従来は細長い針金のような道具（ブジー）を涙点から涙道内に挿入し、手探りの感触で閉塞部位をあける治療（以下、ブジー治療）が歴史的に行われてきた。この治療は通常1歳未満に局所麻酔下で行われる。しかし、自然治癒に期待し、1歳を過ぎるまで待つから最小限に外科的治療を行うことを推奨する意見もある。1歳を過ぎるまで待つと、手術に全身麻酔が必要になることに加え、ブジーを用いたプロービングの治療成績が悪化するという報告もみられる。治療のタイミングに関しては、治療成績の違い、患者満足度、費用対効果、などのさまざまな観点から検討すべき課題であり、世界的に議論が

なされているが結論が出ていない¹⁾。

このような中で、わが国（特に本研究）を中心に、先天鼻涙管閉塞に対する外科的治療の方法として、従来の盲目的操作によるブジー治療以外に、「涙道内視鏡を用いた可視下のプロービング」という新たな手段が加わり、良好な成績が相次いで報告されるようになった。近年では海外からも同様に良好な治療成績が報告されている²⁾。この結果、涙道内視鏡を用いた先天鼻涙管閉塞の治療は、わが国においては標準治療の一角を担うようになってきた。このため、涙道内視鏡を用いた先天鼻涙管閉塞開放術の治療指針を示すことが必要となってきた。このことから、日本涙道・涙液学会を中心に、Minds（日本医療機能評価機構）の形式（科学的根拠に基づくシステマティックレビューにより作成された推奨を含む形式）に基づく診療ガイドラインを作成することとなった。筆者が統括として2019年末よりガイドライン作成を開始し、コロナ禍での遅れもあったが、約2年かけて「先天鼻涙管閉塞診療ガイドライン」が概ね完成し、本年度中に一般公開を予定している。このガイドラインの中で記載した涙道内視鏡の位置づけについても本稿に述べることとする。

2. 研究成果

本研究は、院内倫理委員会の承認を得て2012年より開始した。2022年3月までに、延175例の涙道内視鏡手術を全身麻酔下で行った。

1) 治療成績

涙道内視鏡を用いた涙道閉塞症の治療を行った延175例のうち、先天奇形症候群および顔面奇形を伴わなかった152例に関しては、全例で治癒もしくは点眼などの加療を必要としない軽快が得られた。特に先天鼻涙管閉塞に関しては、治癒率（無症状で終診となった症例の割合）が100%であり、再発率はこれまで0%である。従来1歳以上での治療成績は悪化すると報告されていたが、1歳以上で最大7歳での治療であっても全例治癒した。このように、先天鼻涙管閉塞の治療としては画期的と呼べるほどの治療成績を得ることができた。

一方で、先天奇形症候群および顔面奇形をともなう症例に関しては、約半数の症例でなんらかの症状が残っており、完治には至らないケースが多いことがわかった。もっとも多い症候群はダウン症候群であるが、先天的に涙小管が低形成であったり、欠損していたり、涙道そのものが狭小であったりすることが治癒率を悪化させていることが本研究の結果として明らかになった。また、ダウン症候群の場合、生来狭小な涙道に、早期から後天性涙道閉塞を合併しやすいことも本研究で明らかになった²⁾。先天奇形症候群に伴う涙道閉塞の治療に関しては、今後の課題である。

2) 涙道内視鏡で得られた観察所見と報告

このような結果をもとに、われわれはまず2016年に High-resolution dacryoendoscopy for observation for pediatric lacrimal duct obstruction³⁾ と題する症例報告を行い、涙道内視鏡を用いた先天鼻涙管閉塞、後天性涙道閉塞（アデノウイルス感染症に伴う）、ダウン症候群に伴う涙道閉塞、にみられた所見の違いを報告した。続いて、最も代表的な疾患である先天鼻涙管閉塞に関して、涙道内視鏡所見を分類し、2019年に Transcanalicular endoscopic primary dacryoplasty for congenital nasolacrimal duct obstruction⁴⁾ として国際誌に発表した。この中で、主に以下のような内容を報告した。

- ・初回治療の先天鼻涙管閉塞は、鼻涙管下端の1ヶ所のみが閉塞部位である

- ・単純型（膜状閉塞、切れ込み型）と複雑型（癭痕型、狭窄型）に分類

単純型 73%，複雑型 27%。

- ・9%に涙道内結石を合併していた

- ・治癒率は100%であった（全例に涙管チューブを挿入）

複雑型の中の癭痕型の発生する機序に関しては、われわれが報告した「先天鼻涙管閉塞の涙液中サイトカイン濃度測定」の研究によって、先天鼻涙管閉塞の涙液中には炎症性サイトカインのIL-6が多く含まれていることがわかった⁵⁾。このことから、遷延する先天鼻涙管閉塞においては、涙道内に癭痕化が起こる機序の要因が解明され、治療時期の議論にも一石を投じた。

3) 先天鼻涙管閉塞診療ガイドラインの策定

先天鼻涙管閉塞に関しては、先に述べたように世界的に「いつ治療すべきか」の議論が近年盛んに行われてきた。さらに、わが国においては「涙道内視鏡を用いた治療」という新たなオプションが加わり、この位置づけと、それにより先天鼻涙管閉塞の治療方針や治療時期を見直す必要性が出てきた。このため、日本涙道・涙液学会を中心に「先天鼻涙管閉塞診療ガイドライン作成委員会」を発足し、2019年からガイドラインの作成にとりかかった。メンバー16名で作成し、クリニカルクエスション（以下CQ）を7つ設定し、それらに対してシステマティックレビューを行い、以下のような推奨を提示した。

「先天鼻涙管閉塞診療ガイドラインの骨子（CQと推奨）」

1. 涙嚢マッサージは推奨されるか➡実施を提案する（弱い推奨）
2. 抗菌薬局所投与は推奨されるか➡必要時のみの実施を提案（弱い推奨）
3. 生後6-15ヶ月のプロービングは推奨されるか➡実施を提案（弱い推奨）
4. 涙道内視鏡の治療は推奨されるか➡実施を提案（弱い推奨）
5. 初回不成功例に再プロービングは➡実施しないことを提案（弱い推奨）
6. 先天鼻涙管閉塞は弱視リスクを増やすか➡不明であるが、眼科的な一般検査を行う（強い推奨）

7. 先天涙嚢瘤の治療方針➡先天鼻涙管閉塞より早期の治療を提案（弱い推奨）

これらの詳細はガイドラインの発表が待たれるが、この中で特に世界的に議論のある3, 4, 5の項目に涙道内視鏡が関与している。「ブジー治療に比べて涙道内視鏡を用いた先天鼻涙管閉塞は治療成績が良好であるか」「初回のブジー治療が不成功であった場合、涙道内視鏡を用いたプロービングで成功率が高いか」といった問題が議論される必要があり、その結果、治療の方針や時期が変化してくる可能性がある。これらを検討し、ガイドラインに織り込み、明確な治療指針を示すためには、エビデンスレベルの高い論文が必要となる。このためにはランダム化比較試験（以下RCT）がゴールドスタンダードとなる。CQ1の「涙嚢マッサージの有効性」を検討するRCTは、当科と横浜市立大学の共同研究で現在実施中であり、全症例のエントリーが終わり、結果を待つ段階である。

涙道内視鏡を用いた先天鼻涙管閉塞の治療に関しては、これまで介入研究が行われたことがないためエビデンスレベルが低く、先天鼻涙管閉塞診療ガイドラインにおける推奨が弱い現状である。このため将来の改訂に向けて、涙道内視鏡治療と従来治療との比較に関する介入研究を行うべく、筆者が統括として新たなプロジェクトが動き始めている。

3. まとめと今後の課題

これまでの本研究では、小児の涙道閉塞の病態を観察することでさまざまな知見を見出し、世界的に議論のある「先天鼻涙管閉塞の治療」にあらたな一石を投じた。これらの研究成果では海外でも高く評価され、近年では涙道内視鏡は海外でも普及しつつある。

小児への涙道内視鏡の導入はわれわれの施設が

世界で最も早く、かつ症例数も多いと言って過言ではない状況にあるが、近年ではほかの施設でも小児に対する涙道内視鏡手術が実施されるようになってきた。これに伴い、先天鼻涙管閉塞の治療方法の1つとして「涙道内視鏡を用いた手術」という選択肢をどのように加えるべきか、なんらかの指針が必要となってきた。このようなニーズに基づき、「先天鼻涙管閉塞治療ガイドライン」を作成し、その中に涙道内視鏡を先天鼻涙管閉塞開放術に用いることに関する推奨を記載するに至ったことは、涙道内視鏡手術が小児の涙道閉塞症の標準治療の1つとなり得た裏付けでもあり、本研究の成果の1つと言えよう。また、今後のガイドラインの改訂に向けて、よりエビデンスレベルの高い報告を作成すべく、小児の涙道手術を含む「涙道手術レジストリ研究」を行うことを今後の課題として、動き出している。

文 献

- 1) Petris C, Liu D. Probing for congenital nasolacrimal duct obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD011109.
- 2) Li Y, Wei M, Liu X, et al. Dacryoscopy-assisted incision of Hasner's valve under nasoscopy for membranous congenital nasolacrimal duct obstruction after probing failure: a retrospective study. *BMC Ophthalmol* 2021;21:182.
- 3) Matsumura N, Goto S, Yamane S, et al. High-resolution dacryoscopy for observation for pediatric lacrimal duct obstruction. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2016;1:23-25.
- 4) Matsumura N, Suzuki T, Goto S, et al. Transcanalicular endoscopic primary dacryoplasty for congenital nasolacrimal duct obstruction. *Eye (Lond)* 2019;33:1008-1013.
- 5) Matsumura N, Goto S, Uchio E, et al. Cytokine profiles of tear fluid from patients with pediatric lacrimal duct obstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:252-256.

照明環境が早産児の睡眠覚醒リズムに与える影響について

下 風 朋 章, 兼 次 洋 介, 齋 藤 朋 子
豊 島 勝 昭

はじめに

当センターでは、既に10年前から超低出生体重（出生体重1,000 g未満）の救命率は約95 %である。また、急性期医療の質向上により、後遺症に直結する脳室内出血や視力障害や難聴は、ほとんど発生していない。しかしながら、在胎23-25週の正常発達（発達指数>85）は約4割、在胎26-27週で約7割である。生存退院することは当然のこととして、生存児のより良い発達予後が求められる。早産児が集中治療を受ける期間は限られている。発育環境やケアは重要と考えられるが、ほとんどが科学的根拠を欠いている。

NICU内の照明環境もその1つで、子宮内環境を模倣して終日暗い方が良いだろうという想定のもとで、終日の暗環境を実践しているNICUもある。一方、昼夜で明暗環境にすることで良好な体重増加が得られたという報告もあり、当NICUでも明暗環境にしていた¹⁾。しかしながら、照明のオンオフは、手動であり入院や処置により、夜でも全体が明るくなり規則正しい明暗環境ではなかった。2019年のNICU改築を契機に、照明を自動化し突然にオンオフせず、1時間かけてゆっくりとオンオフするようになった。また、夜間でも個人のベッド毎に照明が可能になり規則正しい明暗環境が得られるようになった。

アクチグラフは小型照度・活動量計で、早産児の下腿に装着するとことで、睡眠覚醒リズムと活動量を簡便かつ定量的に評価できる²⁾。

アクチグラフを活用し、規則正しい明暗環境が、早産児の睡眠覚醒リズムに及ぼす効果を示すことが、この研究の目的である

方 法

2016年以降に出生した早産（在胎23-31週）

かつ極低出生体重（<1,500 g）で出生し、呼吸循環状態が安定し、修正在胎週数34-36週にアクチグラフ装着が可能な児を対象にした。明らかな基礎疾患を認める、薬剤による鎮静や身体抑制をしている、研究参加の同意が得られない児は除外した。

睡眠・覚醒リズムを検討するためにアクチグラフ（アクティワッチ、Respironics社、米国）を使用した。アクチグラフは2つ用いて、1つは、活動を計測するために、対象の児の下腿に装着し連続的に5から7日間モニタリングした。もう1つは、頭の周囲に置いて照度を同じ期間計測し、専用ソフトウェアでデータを採取した。

昼/夜の活動比（昼は午前6時から午後6時、夜はそれ以外で定義する）を改築前（2016-2018年）と改築後（2019年以降）の異なる照明環境で比較した。

データは中央値および四分位範囲 interquartile range (IQR) で示し、2群間の相関関係はスピアマンの順位相関係数、独立2群の差は、Mann-Whitney 検定を用いた。SPSS ソフトウェア (ver. 22; IBM, Armonk, NY) を用いて統計分析を行った。

結果と進捗

改築前後で在胎週数、出生体重に明らかな違いはなかった。退院時の修正在胎週数および体重や頭囲に明らかな違いはなかった（表1）。

改築前の日中と夜間の活動量は、それぞれ2,692と2,850 counts/時であった。昼/夜の活動比は0.976であった。改築後のアクチグラフ・データはデータを処理している。

照明環境をより厳密にすることで、昼/夜の活動比の変化について解析を進める。

表 1 改築前後の背景因子

	改築前 (46 名)	改築後 (32 名)	p 値
在胎週数 (週)	27.1	27.3	0.89
出生体重 (g)	855	902	0.91
出生頭囲 (cm)	24.5	25.3	0.87
測定開始日齢 (日)	54.8	57.5	0.60
測定開始修正週数 (週)	35.3	35.7	0.068
退院時修正週数 (週)	42.2	41.9	0.069
退院時体重 (g)	2,457	2,611	0.90
退院時頭囲 (cm)	33.9	34.2	0.88

文 献

1) Brandon DH, Holditch-Davis D, Belyea M. Preterm infants born at less than 31 weeks' gestation have improved growth in cycled light compared with continuous near darkness. J Pediatr 2002;140:192-199.

2) Kaneshi Y, Ohta H, Morioka K, et al. Influence of light exposure at nighttime on sleep development and body growth of preterm infants. Sci Rep 2016;6:1-8.

¹H-MRS 法を用いた脳内代謝物の測定に関する研究

相 田 典 子¹⁾, 野 澤 久美子¹⁾, 藤 田 和 俊¹⁾
 藤 井 裕 太¹⁾, 富 安 もよこ¹⁾, 嶋 貫 勝 則²⁾
 北 川 藍²⁾, 伍 成 文²⁾

研究動機

多くの医療機関において画像診断に用いられている MR イメージング (MRI) は画像化法であるのに対し, MR スペクトロスコピー (MRS) は選択した立体体積 (ボクセル: volume element) 内のスペクトルから局所的な分子情報を得る手法である。¹H-MRS で観測可能な脳内代謝物は三十数種類におよび, それぞれ異なる化学シフト値をもつ。その信号強度は¹H の数に比例するため, 代謝物の相対または絶対濃度を求めることが可能である。

中枢神経系に異常を来す疾患の多くで, 特定の脳内代謝物 (例: 乳酸, クレアチン, コリンなど) の濃度変化が起こっていることが報告されている。MR 装置を用いて測定することができる¹H-MRS 法により, 非侵襲的にこれらの濃度を測定することができ, 臨床的な有用性が示されてきた。小児の脳内代謝物濃度に関しては, 1) 小児の成長に従って複数の脳内代謝物濃度が変化する, 2) 小児疾患によって代謝物濃度の変化が起

こる, などが知られているが, これらの詳細な報告はほとんど無い状況である。健常な小児および小児神経疾患罹患者の脳内¹H-MRS データを取得し, 年齢や疾患/症状によって分類された脳内代謝物濃度のデータベースを構築することにより, 1) 健常な小児の年齢ごとの脳内代謝物濃度, および 2) 代謝疾患/症状ごとの¹H-MRS 信号パターンなどが明らかになってくる。これら 1), 2) の情報を併せることで, 疾患に対してより詳細な診断をすることが可能になると考えられる。また, 診断名や治療方針がより早く特定/決定できたり, 現在髄液検査で行っている測定を一部減らすことができる可能性がある。さらに小児に関する報告例は健常者および疾患患者ともにほとんど無く, この研究成果を論文や学会などにより世界に発信することの意義は非常に大きい。

こども医療センター放射線科で施行されている MRI 検査では, すでに必要に応じて¹H-MRS 測定が付加されていたが, その評価法は定性的であった。データベースの構築や詳細な臨床研究を

1) 神奈川県立こども医療センター 放射線科 2) 同 放射線技術科

行うには、定量的な質の高い解析技術と専門的な知識が必要となる。量子科学技術研究開発機構（旧、放射線医学総合研究所、以下、量子研と略す）は、MRSの定量的解析に実績があり、MRSを専門に行う多くの研究者を有しており、密接に協力して研究を進めている。

平成20年よりの先行研究から、神経疾患の疑われる患児に関しては¹H-MRS法による代謝物測定を行い実績を上げてきたが、平成21年10月より3テスラ(T)MRIが稼働したことにより、さらに微量代謝物測定の精度が上がる事が期待され実現されており、測定数も増加している。

目 的

健常な小児および小児神経疾患罹患者の脳内¹H-MRSデータを取得し、脳内代謝物濃度を解析によって得る。年齢や疾患／症状などの情報も加えられた脳内代謝物濃度（¹H-MRS）のデータベースを構築し、1) 健常な小児の年齢ごとの代謝物濃度、および2) 代謝疾患／症状ごとの¹H-MRS信号パターンなどをまとめる。また、得られた¹H-MRS信号パターンを、蓄積したデータベースや脳内代謝物に関する文献の¹H-MRS信号パターンと比較し、疾患／症状の診断の一助とする。

研究方法

対象は脳MR画像を撮像する患児とする。脳MRI検査時に必要に応じて¹H-MRS測定を行う。測定は脳内の数部位（例：基底核、半卵円中心、小脳の3ヶ所が原則）について行う。1部位について得られるデータは¹H-MRSデータ：数100KB程度、および位置確認用MRIデータ：3MB程度である。¹H-MRSデータから脳内代謝物の定量的解析を行うため、パソコン(PC)上で動作するLCModelソフトウェアを用いる。LCModelはbasis-setというモデルスペクトルをソフトウェアに内蔵しており、線形解析を行うことにより、別の代謝物とピークの重なりがある代謝物についてもその絶対濃度推定が可能なソフトウェアである。*In vivo* 脳代謝物の濃度推定に世界で広く用いられている。データ転送はMRコンソールとPCをLANケーブルによって直接つないで行う。得られた代謝物濃度について、疾患や症状との関連

性、個人間における比較、個人における経時変化、論文検索による他施設における同疾患／症状の¹H-MRS信号パターンの比較など、さまざまな事象の記録や情報収集を行い、それらも含めたデータベースの構築を行う。

個人情報の漏洩防止に関しては、1) LCModelはLinux上で動作し、データベースはWindowsに保存するが、前述のPCにLinuxおよびWindowsの2つの環境を整備するため、¹H-MRSデータやLCModel解析結果データ、画像、疾患／病状／年齢の情報など、解析からデータ蓄積までに使用されるさまざまなデータを1台のPCに集約する。2) 使用するPCは¹H-MRSデータ転送以外はLANケーブルをつなぐ、転送元はネットワークから隔離されている。3) データベースは匿名化を行う。4) 解析は基本的にはセンター内で行い、¹H-MRSデータをより詳細に解析するためにセンターから研究分担者が在籍している量子研へ持ち出す場合などはセンターで匿名化を行う、などの対策をとった。

研究成果

臨床的には、平成20年からの先行研究と併せて、令和3年度末には解析症例患者（1症例で複数回、5回以上解析例も含む）番号は5,538に達し、今年度の新たな解析症例だけで427症例（昨年度396例、これには昨年度以前から継続して経過観察でMRSを施行した症例は含まれていない）、実患者数は544人（昨年度525人）、延解析人数は613例（同585例）であった。昨年度はCOVID-19流行の影響による検査数減少の影響を受け解析数も減少したがやや盛り返した。1検査につき3ヶ所のMRS取得と解析を標準とし有所見例では5-6ヶ所を計測することから、全解析数は1,862件（昨年度1,761件）である。その全例にMRSの解析報告を作成し担当医に送付した（電子カルテ体制となつてからはPACS上で配信）。10年前からは従来の神経内科系の全例解析に加えて、新生児の全例解析を継続、未だ報告のない修正40週以前の早産児での代謝物の変遷を追うことに力を注ぎ、解析したデータを検討し平成25年に論文発表¹⁾したが、その正常データをもとに新生児例の異常の検

出、病態解析を行った。その中には周産期脳障害（新生児仮死）による低酸素性虚血性脳症の治療方針の決定、早産児の退院前の脳の状態評価などが含まれる。新生児を含む低酸素性虚血性脳症と感染などに続発する急性脳症では、代謝物のうち嫌気性解糖の指標である乳酸の検出と、神経細胞活動の指標とされる NAA（N-アセチルアスパラギン酸）低下により神経予後の予想がより正確になると考えられているが、これらの変遷と患児の予後との関連を追っている。発症時には低体温療法など集中治療の適応の判断に付加情報として用いられており、現時点では臨床判断に不可欠な検査となっており、夜間休日でも急患対応を行っている。満期に近い新生児の低酸素性虚血性脳症における新生児期早期（2日から2週間）の MRS による代謝物の絶対値濃度と予後の関係を解明した研究成果は、国際 MRI 学会等（Aida N, et al. ISMRM 2016 Singapore, 柴崎ら, 第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集会）で発表を行っていたが、*Radiology* 誌に 2018 年に掲載された²⁾。今年度は、96 時間以内と 1 週間以降の 2 点における MRS 絶対濃度と拡散強調像で得られる ADC 値と予後予測能の比較を行った原著論文を *Journal of Pediatrics* に掲載することができた（Shibasaki J, et al. Comparison of Predictive Values of Magnetic Resonance Biomarkers Based on Scan Timing in Neonatal Encephalopathy Following Therapeutic Hypothermia.）³⁾。令和 3 年度の Epub ahead では、早産児の代謝物の検討を *Pediatr Res.* 誌に掲載（Tomiya M, et al. Altered brain metabolite concentration and delayed neurodevelopment in preterm neonates.）⁴⁾、また、当センターでの ¹H-MRS 研究の 1 つのまとめとなる review を日本磁気共鳴医学会の英文誌 *Magn Reson Med Sci.* 誌に 20 周年記念の invited review として掲載した（Aida N. ¹H-MR Spectroscopy of the Early Developmental Brain, Neonatal Encephalopathies, and Neurometabolic Disorders.）⁵⁾。

代謝変性疾患確定例、疑い例でも、緊急、準緊急を含め検査を施行、MRS 解析を行った。代謝疾患が疑われる症例あるいは否定が必要な症例では、神経内科・新生児科以外でも解析を施行するとともに、治療モニタリングとして脳内代謝物の

変動を MRS にて解析した。治療モニタリング関連では、West 症候群でのてんかん治療薬投与に伴う脳内 GABA 濃度変化を含む論文が神経内科より公開された（Ikeda A, et al. Elevation of brain gamma-aminobutyric acid levels is associated with vigabatrin-associated brain abnormalities on magnetic resonance imaging.）⁶⁾。

今年度も COVID-19 感染の継続により、国際学会での発表は難しい状況が続いているが、web を含めた国内学会では、相田が医学放射線学会秋季大会で「新生児脳症の画像診断、応用編 :MRS の有用性」を教育講演するなど、複数の学術発表を行った。

将来展望

当初は共同研究者である量子研に生データをメディアで送付して定量解析を行っていたため、匿名化はするものの患者データの外部持ち出しと言うことで、倫理委員会の承認を得て書面で同意をとった上での解析を行っていたが、量子研の MRS を専門とする研究者が隔週ごとに来所して解析を行う体制となったため、平成 22 年 4 月より通常 MRI データと同様の扱いとして解析を行うようになった。これにより解析症例数が増加するとともに、正常あるいは正常に準ずる MRS データの蓄積への展望が大きく開けた。また、現在は 1 日勤務の当科非常勤として臨床解析・研究に従事している。解析が迅速に行われるため主治医への情報提供が早くなり、早期診断、治療方針の決定により貢献できる体制となっている。当院ではすでに臨床の一部として欠かせない ¹H-MRS の定量解析であるが、小児領域では解明しなければならない未知のことが多く、今後もさらに多くの症例、分野で脳内代謝物の定量解析ができるように、研究費を有効活用して研究者のサポート体制を整え、放射線科・放射線技術科スタッフと神経内科・新生児科をはじめとする臨床各科、量子科学技術研究開発機構の共同研究者と連携し、現体制の臨床研究を継続して小児医療へのさらなる貢献を目指していく。今後は蓄積された数年来の膨大な解析データを臨床症状や予後との関連を進めるとともに、早産児の高次機能との関連や自閉症スペクトラムなどの代表される発達障害などと

の MRS データの関連を調べ、それらの原因に迫れる可能性はないかについても研究を広げて行きたいと考えている。

文 献

- 1) Tomiyasu M, Aida N, Endo M, et al. Neonatal brain metabolite concentrations: an in vivo magnetic resonance spectroscopy study with a clinical MR system at 3 Tesla. PLoS One 2013;28;8:e82746.
- 2) Shibasaki J, Aida N, Morisaki N, et al. Changes in brain metabolite concentrations after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Radiology 2018;288:840-848.
- 3) Shibasaki J, Niwa T, Piedvache A, et al. Comparison of Predictive Values of Magnetic Resonance Biomarkers Based on Scan Timing in Neonatal Encephalopathy Following Therapeutic Hypothermia. J Pediatr 2021;239:101-109.
- 4) Tomiyasu M, Shibasaki J, Kawaguchi H, et al. Altered brain metabolite concentration and delayed neurodevelopment in preterm neonates. Pediatr Res 2022;91:197-203.
- 5) Aida N. 1H-MR Spectroscopy of the Early Developmental Brain, Neonatal Encephalopathies, and Neurometabolic Disorders. Magn Reson Med Sci 2022;21:9-28.
- 6) Ikeda A, Tomiyasu M, Yamamoto A, et al. Elevation of brain gamma-aminobutyric acid levels is associated with vigabatrin-associated brain abnormalities on magnetic resonance imaging. Epilepsy Res 2022;181:106881 doi:10.1016/j.eplepsyres.

頭部 MRI arterial spin labeling (ASL) 画像を用いた 小児の画像診断に関する研究

藤 田 和 俊¹⁾, 相 田 典 子¹⁾, 野 澤 久美子¹⁾
 藤 井 裕 太¹⁾, 森 田 有 香¹⁾, 嶋 貫 勝 則²⁾
 北 川 藍²⁾, 伍 成 文²⁾, 丹 羽 徹³⁾

研究の動機と必要性

脳血流灌流を計測する目的は多岐にわたり、臨床ではもやもや病を含む脳血管障害、脳腫瘍、てんかん、変成疾患などの画像診断に用いられる。灌流の計測は成人領域では以前より放射性薬品である組織拡散トレーサを用いた SPECT や PET で行われてきており、近年では造影剤を急速静注し、CT や MRI を用いたダイナミック計測も普及してきた。また、MRI の検査技術の進歩から、造影剤を用いずに脳血流灌流を可視化する画像が注目をされている。ASL は動脈血のスピン（プロトン）を標識し、これを内因性トレーサとして利用することで脳血流の灌流像を得る。

こども医療センター放射線科は、1.5 Tesla および 3 Tesla MRI 装置の更新により、全脳をカバー可能な 3D のボリュームデータとして、ASL を用いた非造影の MR 灌流画像撮像が撮像できるようになった。通常の MRI 検査に引き続いて検査が可能であり、造影剤を用いないことから、繰り返し検査が可能である。しかし、小児領域でのデータの蓄積は少ない。よって、現在主流となっている放射性薬品を用いた脳血流の灌流画像と比較検討を行い、代替可能と評価されれば、患児への精神的・経済的負担も大きく軽減され、小児医療全体への貢献も期待される。

課題解決の目標

センターでは小児専門病院という特性のため、健常な小児および小児神経疾患罹患児のデータを取得し、年齢や疾患によって分類されたデータベースを構築することが可能である。脳血流 SPECT 画像や造影 MRI が必要とされる症例（脳腫瘍や脳炎など）で造影剤を用いた灌流画像撮像と既知の脳血流 SPECT の報告との比較検討を順次行う。

現在までの進捗および今後の展望

MRI 3 Tesla 装置の更新により、複数の条件の非造影剤灌流画像を同時に取得可能となってい

る。現在、post labeling delay を 480 msec, 980 msec, 1,480 msec, 1,980 msec, 2,480 msec, 2,980 msec と複数設定し、症例の蓄積を行っている。また、上述したように造影剤を用いた灌流画像撮像と既知の脳血流 SPECT の報告との比較検討を順次行う。また、脳の形態には個人差があり、厳密な比較は難しい。しかし、この個人間の脳の形態の差異を解消し、脳血流 SPECT との対比のために形態の異なる各個人の脳機能情報（この研究では脳血流）を標準脳に合わせるように変形させる技法がある。現在、標準脳による統計学的解析を行える様に検証している。

低出生体重児フォローアップについて

－ 9 歳年齢における特徴－

高橋未央¹⁾、大出幹子²⁾、蒲池和明¹⁾
尾方綾¹⁾、後藤恵¹⁾、佐久間麗¹⁾
伊藤朱真理¹⁾、藤重千聡¹⁾、広瀬真紀子¹⁾
高野則之¹⁾

はじめに

新生児・周産期医療の進歩により、低出生体重児の死亡率は激減し¹⁾、より未熟な児や重症例の生存が増加している。そのようなハイリスク児は脳性麻痺や知的障害などの神経学的合併症の頻度が高いとされており、神経学的合併症のない児であっても特に出生体重 1,500 g 未満の極低出生体重児など早産児は、身体発育や精神運動発達は正期産児とは異なる。そのため 1 人 1 人の成長発育や発達を見守り、必要な支援を行っていくことが望ましいと言われている²⁾。また、支援の対象は子どもに限らない。保護者の育児への不安も大きいことから、保護者へも適切な支援を行っていく

ことが望ましい。そのため成長経過に応じたフォローアップ検診を、新生児科医師を中心とした多職種で連携して行っていく必要がある。

フォローアップ検診はハイリスク児フォローアップ研究会によりその時期が定められており³⁾、プロトコルによる検診時期として 1 歳 6 ヶ月（修正月齢）、3 歳（暦年齢）、6 歳、小学校 3 年生が Key Age と定められている。Key Age では発達・知能検査の実施が必要とされており、当センターでは臨床心理科心理士が Key Age やその他必要とされる時期に発達・知能検査を実施し、結果を元に保護者と話し合いを行う。そこで子どもの発達状況や発達特性に対する理解を促し、発達促

1) 神奈川県立こども医療センター 臨床心理科 2) 神奈川県立精神医療センター 心理科

進的な刺激の必要性について検討を行っている。

ハイリスク児の中でも低出生体重児の発達に関する研究も多く行われており、重症例の救命のみならず、救命した児のよりよい成長発達や社会適応を考えていくことが求められている。そうした研究の多くで自閉症スペクトラム症 (ASD)、注意欠陥多動性症 (ADHD)、限局性学習障害 (LD)、発達性協調運動症 (DCD) との関連が挙げられており、早産・低出生体重児、とくに超低出生体重児や在胎 28 週未満の超早産児は発達障害や精神疾患の合併リスクが高く、知的障害を合併していることが多いとの指摘がある⁴⁾。

自閉症スペクトラム症を含む発達障害関連の特性を有する児は、発達早期からの療育的アプローチが有用とされており、フォローアップを行う中で早期に児の発達特性を把握し、必要な支援を取り入れる必要がある。多角的な視点から発達特性を把握するため、また新生児科医師からの要請もあり、2009 年 10 月頃より Key Age 初回となる 1 歳 6 ヶ月 (修正月齢) 年齢での発達検査実施時に、新版 K 式発達検査 2001 (以下 K 式) に加え、M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers/* 親記入式乳幼児期自閉症チェックリスト) を併せて実施してきた。発達検査結果に加え M-CHAT 結果から、気になる特性を有する児として挙げられた場合、ご家族に対して一層丁寧な発達に関する説明を行い、場合によっては療育機関について情報提供を行うなど、丁寧なフォローアップの実施に努めている。その中で、発達検査結果と M-CHAT 結果に乖離があり、Key Age を待たずして発達フォローが必要と判断したケースが一定数あること⁵⁾、1 歳 6 ヶ月時に M-CHAT が不通過であった児らは 3 歳時までに発達のキャッチアップが難しい可能性があること⁶⁾ が示された。当科では M-CHAT 不通過となった児に対して、Key Age (3 歳) を待たずして概ね修正 2 歳前後の年齢で再評価を行っていた。しかし修正 2 歳時に発達の再評価を行うことがより早期に療育につながるとは言えない⁷⁾ ことも明らかになり、1 歳 6 ヶ月時 (修正月齢) の発達評価実施時に十分なアセスメントを行い、必要に応じて療育機関などの地域資源についてアナウンスすることが重要であるとの認識の元、Key Age に限ったフォローアップ

の実施に努めている。

近年では、脳性麻痺、知的障害、聴力障害などの明らかな障害を残す率は著しく減少しているのに対し、早産児極低出生体重児の不器用さの問題、学業成績の不振、軽度発達障害の症状としてとらえられる行動の問題、高次脳機能障害などを持つ児の存在がより注目されるようになっていく⁸⁾。多くのフォローアップを行っている当科においても、Key Age である 6 歳年齢で実施した知能検査結果をまとめ、6 歳年齢での発達・認知特性について明らかにしてきた⁹⁾。その結果、6 歳時の全検査 IQ の平均は同年齢集団の中で平均的な水準にある一方、個人内では指標間の差が大きい場合が少なくなく、得意不得意には差が大きいことが示された。特に、個人内差の大きい群ではワーキングメモリーの落ち込みが目立っており、必要な刺激に注意を向けること、指示を聞き覚えること、文字の読み書きに関することといった就学後の集団生活で必要とされる事柄に困難が生じやすい可能性が考えられた。加えて、個人内能力差の大きい児たちの 7 割程度は 1 歳半年齢で実施した M-CHAT を通過していた。個人内差の大きさは 1 歳半年齢で実施する M-CHAT の結果からは予測がしきれないことが示唆され、年齢を追っての継続的な評価とそれに応じた支援の必要性を把握することは非常に重要であると考えられる。

発達は個人によりその経過がさまざまであり、先々を予測することは極めて難しい。中でも早産児は身体発育や精神運動発達が正常産児とは異なることから、丁寧なフォローや特有の成長発達経過を整理していくことは、子どもたちを支援していく者やその保護者にとって有用と考える。高橋ら¹⁰⁾ は低出生体重児の Key Age フォローを行う中で、1 歳半での発達評価時に“気になる子”と位置づけ丁寧にフォローを行ってきた特定対象児の 6 歳児の特性を報告した。対象児の能力特性個人内差を算出すると、その差はとても大きく能力のアンバランスさが示され、特性に合わせた支援の必要性が窺えた。個別のフォローアップの実施と並行し、低出生体重児の学齢年齢での特性や特徴を理解し必要な支援を検討していくことは極めて重要である。

当科では特定対象児らの成長を発達検査実施と

いった個として捉えることに留まらず、特定対象児の成長を継続的に捉え年齢ごとの特性や課題を明らかにすることで、よりよい低出生体重児フォローアップの実施を目指している。9歳（小学校3年生）年齢での発達・知能検査実施は、Key Age 年齢最後となる。当科ではハイリスク児フォローアップ研究会により定められた Key Age に基づき対応していることもあるが、発達の視点を踏まえると9歳以降は物事をある程度対象化して認識することができる重要な時期であることも Key Age とされる一因であるだろう。ピアジェの提唱する認知発達理論によると具体的操作期に当てはまり、論理的思考が可能となり抽象概念が扱えるようになる時期とされている。そのため学校教育における学習内容は抽象概念や論理的な思考を用いた課題が増え、低学年の比較的具体的とされる学習内容からステップアップすると言われており、記憶に関しても変化の移行期と言われており、機械的記憶（即ち、暗記）という方略から、次第に記憶材料を同じカテゴリーや関連のあるものを一括のまとまりとして扱うことのできる意味記憶へ移行する時期である¹¹⁾。他者の視点を理解し自他の尊重の意識や他者への思いやりなどを養っていく時期でもある。そのためこの時期は発達の個人差も顕著になり、文部科学省の“子供の道徳教育に関する懇談会の概要”¹²⁾においても「9歳の壁」という表現が用いられている。

9歳（小学校3年生）年齢は発達の非常に重要な時期とされ、それゆえに9歳（小学校3年生）で知能検査を実施し、知的特性を把握に必要な支援を検討していくことは子どもの成長発達を支えていくことに繋がると推察する。さらに一般的な発達段階的な視点のみならず、低出生体重児特有の知的発達の変遷についても把握する必要がある。低出生体重児の知的発達の変化について九島ら¹³⁾は、6歳から9歳にかけて実施した知能検査結果をまとめ、IQ値が10以上伸びた対象者と10以上低下した対象者の存在を明らかにしている。対して福田ら¹⁴⁾は低出生体重児の知的発達を縦断的に追うとIQが低下する例が見られていると報告し、低出生体重児の知的発達は就学期後も変化していく可能性を踏まえ、丁寧なフォローアップが求められる。

目 的

当科では長年低出生体重児の発達・知能のフォローアップを数多く行っており、これまでも Key Age フォローアップについての調査・研究を行っている^{6, 7, 9, 10, 15)}。本調査ではまず近年の Key Age フォローアップの実態を整理する。その後、9歳（小学校3年生）時の知能検査結果をまとめ、Key Age フォローアップから見える低出生体重児の発達・知能水準の変化について報告する。対象となる児のフォローアップ経過を後方視的に振り返り、発達の変遷やその背景について検討を行い、よりよい発達支援を行っていくよう今後のフォローアップ実施に有用な情報を得ることも合わせて目的とする。

対象および方法

対象者は、当センター新生児科より依頼を受け2009年10月～2022年3月の期間、当科にてハイリスク児フォローアップ検診の一環として Key Age 年齢（修正年齢1歳6ヶ月、暦年齢3歳、6歳、小学校3年生）での発達・知能検査を実施した低出生体重児378名である。その中で修正月齢1歳6ヶ月年齢時に発達検査を実施し、最終 Key Age 年齢（小学校3年生）まで実施済である210名を分析の対象とした。また対象児には他院出生後当センターでフォローアップを実施した児も含まれる。方法は診療録を後方視的に調査し、Key Age で実施した発達・知能検査結果を集計する。当科におけるフォローアップ実施状況をまとめ、9歳（小学校3年生）年齢での発達・知能検査結果について整理し、9歳（小学校3年生）時の発達（認知）特性について明らかにする。さらに低出生体重児の発達・知能水準の変化を捉えるため、対象児の修正年齢1歳6ヶ月時の発達検査結果と9歳（小学校3年生）時の知能検査結果を比較し、両者の全検査IQ（修正1歳6ヶ月時はDQ）差が±15以上の対象児を抽出し、発達・知能水準の変化についても検討する。

倫理的配慮

取扱うデータは個人情報保護に留意し、対象者個人が特定できないように配慮した。なお、本研究は当センター倫理審査委員会の承認を得ている（承認番号2102-14）。

結 果

1. Key Age 年齢ごとのフォローアップ実施状況

2009 年 10 月～2022 年 3 月の期間、修正 1 歳 6 ヶ月年齢時に発達検査を実施し、最終 Key Age 年齢（小学校 3 年生）まで実施済となった対象児は 210 名であった。Key Age 年齢ごとの対象児内訳、および発達・知能検査実施状況を表 1 に示す。修正年齢 1 歳 6 ヶ月時に行った M-CHAT 結果に基づく Key Age フォローアップ実施件数も合わせて示した。修正 1 歳 6 ヶ月時に発達評価を実施した児が 374 名であったが、Key Age が進むごとに当科で検査を実施した対象児数は減少し、9 歳年齢時のフォローアップ率は 1 歳 6 ヶ月時に実施した発達検査の約 6 割程度であった。

2. 9 歳（小学校 3 年生）時の結果

当科で実施した 9 歳時の WISC- IV 知能検査結果は表 2 のとおりである。全対象児の結果を見ると、全検査 FSIQ 平均が 90.35 と知的には平均中位水準であった。合成得点ごとに見ると、言語理解指標平均が 95.36 と高い点の特徴である。

1 歳半時に実施した M-CHAT 結果で群分けし 9 歳時の結果を比較すると、全検査 FSIQ 平均はもちろん合成得点ごとに見てもいづれも M-CHAT 通過群の方が高い結果が示された。但し、M-CHAT 通過群・不通過群共に 4 つの合成得点間では言語理解が高い結果が示されており、全対象児の結果と共通している。

3. 発達・知能水準の変化について

対象児の修正年齢 1 歳 6 ヶ月時の発達検査結果と 9 歳（小学校 3 年生）時の知能検査結果を比較するにあたり、両検査時の全検査 IQ（修正 1 歳 6 ヶ月時は DQ）差が ±15 以上の対象児の

内訳（在胎週数や出生体重、修正 1 歳 6 ヶ月時の M-CHAT 結果）は表 3-1、3-2 のとおりである。また、対象児の Key Age ごとの発達・知能検査結果平均を表 4-1、4-2 に示した。両群の在胎週数、出生体重に大きな差はないのが特徴であった。但し、修正 1 歳 6 ヶ月時に行った M-CHAT 結果は、15 以上下降した群（以下、IQ-15 以上群と略記）で通過者数が多いことが分かった。

修正 1 歳 6 ヶ月時結果より発達・知能指数が 15 以上上昇した群（以下、IQ+15 以上群と略記）は 32 名であった。結果平均を見ると、修正 1 歳 6 ヶ月時や 3 歳時の全領域平均は平均下位の発達水準となっているが、6 歳時より平均中位水準にキャッチアップしていた。また 9 歳時の言語理解指標が突出して高いといった点も特徴として挙げられる。一方で、IQ-15 以上群は修正 1 歳 6 ヶ月時の全領域平均が概ね平均中位の発達水準となっているが、3 歳検査時の全領域平均が平均下位水準に低下し、中でも言語・社会領域は境界線級水準と言語発達を含む全体的な発達の伸びが緩やかであった。6 歳検査時の全検査 IQ は平均下位水準を維持しているが、9 歳検査時の全検査 IQ 平均は境界線級となっており、徐々に発達・知能水準が低下していた。両群の対象児の能力水準の変遷を図 1-1、1-2 のとおりである。IQ-15 以上群では、9 歳検査時に境界線級水準となった児が増加し、軽度遅滞水準に位置する対象児も 8 名存在した。IQ+15 以上群では修正年齢 1 歳 6 ヶ月時は平均下位水準以上の児が半数以上であったが、Key Age フォローアップを行うにつれ平均下位水準以上の児の割合が増えていく傾向が示された。

表 1 Key Age 時期ごとの対象児数およびその内訳

	Key Age 時期			
	修正 1 歳 6 ヶ月	3 歳	6 歳	9 歳 (小学校 3 年生)
対象児数	374 例 (男児 205 例, 女児 129 例)	307 例 (男児 158 例, 女児 149 例)	238 例 (男児 117 例, 女児 121 例)	210 例 (男児 105 例, 女児 105 例)
M-CHAT 通過児	220 例	198 例	164 例	136 例
M-CHAT 不通過児	154 例	109 例	74 例	74 例
検査種別	K 式: 358 例 津守式等: 16 例	K 式: 298 例 津守式等: 9 例	WISC: 214 例 K 式: 23 例 その他: 1 例	WISC: 204 例 K 式: 3 例 その他: 3 例
平均月齢	17.99 (修正)	36.39	72.05	107.00
平均在胎週数	28.8	28.63	28.52	28.23
平均出生体重	1,119.46	1,101.13	1,088.33	1,066.20

表 2 9歳時のWISC-IV知能検査結果

	全対象児 (n=204)	合成得点(検査結果)	
		1歳6ヶ月時のM-CHAT結果 通過(n=136) 不通過(n=68)	
全検査FSIQ	90.35	93.43	84.20
言語理解	95.36	98.12	89.84
知覚推理	90.52	92.50	86.57
ワーキングメモリー	89.92	92.81	84.13
処理速度	90.55	93.00	85.63

表 4-1 IQ+15以上群のKey Age発達・知能検査結果(平均)

修正年齢1歳6ヶ月時(n=32)			3歳時(n=26)	
K式発達検査	DQ 平均	SD	DQ 平均	SD
全領域	84.75	10.98	87.54	12.55
姿勢・運動	78.25	16.09	83.38	20.07
認知・適応	86.94	12.88	87.12	13.98
言語・社会	86.34	18.28	89.85	16.26
6歳時(n=31)			9歳時(n=32)	
WISC 知能検査	IQ 平均	SD	IQ 平均	SD
全検査IQ	103.29	13.26	110.03	14.38
言語理解	100.7	12.72	114.03	16.76
知覚推理	103	13.53	107.28	13.25
WM	102.87	14.17	102.03	15.8
処理速度	101.87	15.55	101.68	13.82

表 3-1 IQ+15以上群の内訳

(n=32)			
男児：16名，女児16名			
平均在胎週数	28.94	平均出生体重	1,195.78
修正1歳6ヶ月時M-CHAT結果：通過児18名，不通過児14名			

表 3-2 IQ-15以上群の内訳

(n=29)			
男児：18名，女児：11名			
平均在胎週数	28.97	平均出生体重	1,167.66
修正1歳6ヶ月時M-CHAT結果：通過児23名，不通過児6名			

表 4-2 IQ-15以上群のKey Age発達・知能検査結果(平均)

修正年齢1歳6ヶ月時(n=29)			3歳時(n=25)	
K式発達検査	DQ 平均	SD	DQ 平均	SD
全領域	97.24	8.29	82.6	9.21
姿勢・運動	92.66	9.47	91.08	17.29
認知・適応	99.55	10.03	85.72	12.12
言語・社会	91.48	12.5	79.56	11.68
6歳時(n=21)			9歳時(n=29)	
WISC 知能検査	IQ 平均	SD	IQ 平均	SD
全検査IQ	82.8	8.95	75.24	10.81
言語理解	89.81	10.26	83.31	14.61
知覚推理	83.73	9.21	78.31	10.98
WM	81.55	12.44	77.03	12.08
処理速度	86.45	12.31	79.14	11.18

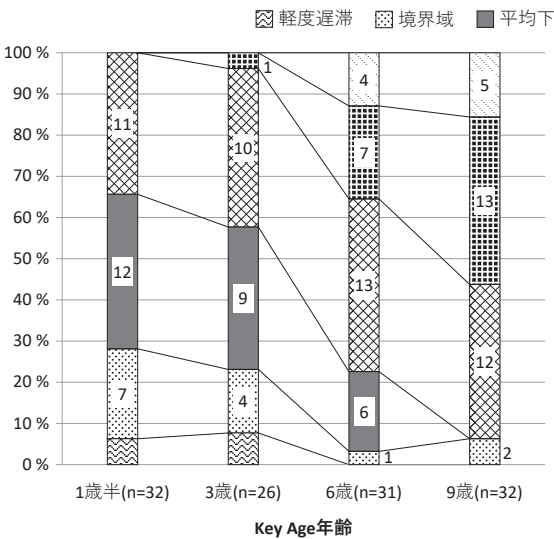


図 1-1 IQ+15以上群の発達・知能水準区分の変遷

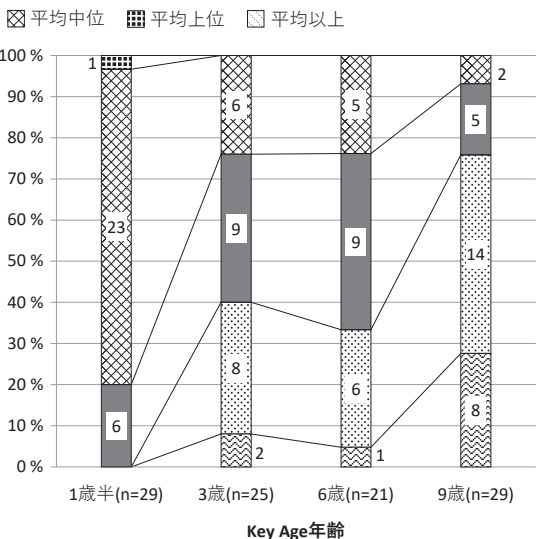


図 1-2 IQ-15以上群の発達・知能水準区分の変遷

考 察

当科における Key Age ごとの低出生体重児フォローアップ件数は表 1 のとおりであり，Key Age が進むごとに実施者数は減少しており，9 歳年齢時のフォローアップ率は修正 1 歳 6 ヶ月時に実施した発達検査の約 6 割程度であった。但し，実

際は Key Age 年齢での発達・知能検査受検を失念していたケースなどに対して，Key Age 外（例えば，4 歳や 10 歳等）でもフォローアップの一環として検査を実施している。Key Age 外で実施したケースは本調査対象児からは除外しており，フォローアップのための発達・知能検査実施件数

およびその割合は、提示された結果よりも増える
と予想する。また、発達・知能検査の実施は当科
のみに限らない。例えば、発達の遅れなどにより
早期に地域相談機関（療育センターなど）を受診
した場合、6歳年齢時に就学相談のため教育相談
機関を受診した場合など、地域機関で発達・知能
検査を実施するケースも一定数存在する。地域機
関で発達・知能検査を受検することはその結果を
療育や就学後の個別的な対応に役立てていくこと
に繋がることから、当科では状況に応じて地域機
関での発達・知能検査受検をご家族に推奨してい
る（繰り返しの発達・知能検査実施を避けるた
め、当科におけるフォローアップ実施の対象外と
なっている）。こうした現状もフォローアップ実
施率の低下の一因と考えられるが、当科実施に限
らない低出生体重児全体の発達・知能検査を通
した発達フォローの割合は比較的高いものと予想
する。

当科で実施した9歳時のフォローアップ率は修
正年齢1歳6ヶ月時の6割程度のフォローアップ
率であり、低出生体重児全体の発達・知能水準お
よびその傾向とまで言及はできないが、フォロー
アップ実施群の結果は9歳時の発達・知能検査
結果平均は平均中位水準であり、特に言語理解指
標の平均が高い点の特徴である。修正1歳6ヶ月
時に実施したM-CHAT結果（通過/不通過）で群
分けして結果やその傾向を見ていくと、M-CHAT
通過群が不通過群に比して高い結果が示されてお
り、M-CHATを通過した児らはより順調な発達
経過を辿るといえる。しかし通過群、不通過群共
に言語理解指標が高く、言葉での説明や表現に関
する力が長けている傾向はM-CHAT結果にかか
わらず一貫していると言える。

但し、発達のペースや傾向は多様である。そこ
で対象児の修正年齢1歳6ヶ月時の発達検査結果
と9歳（小学校3年生）時の知能検査結果を比較
し、両者の全検査IQ（修正1歳6ヶ月時は全領
域DQ）差が±15以上の対象児を抽出し低出生体
重児の発達・知能水準の変化を捉えることとした。
その結果、IQ+15以上群は32名、IQ-15以上群
は29名であり、各群9歳時の知能検査実施児の
15%前後の対象児がそれぞれに該当した。この
結果は6歳から9歳にかけて実施した知能検査結

果をまとめ、IQ値が10以上伸びた対象者と10以
上低下した対象者の存在を明らかにした九島ら¹³⁾
の指摘に近い結果と言える。また野口ら¹⁶⁾も超
低出生体重児の6歳時と9歳時の発達・知能検査
結果をまとめ、就学後に発達の伸びと遅れの両方
の存在を指摘している。学童期年齢に限って見て
も発達・知能水準に変化が見られるとのことだが、
低出生体重児の発達をフォローしていく上では
発達・知能水準が幼少期から学童期にかけても
発達・知能水準が大きく変化する可能性がある
ことを、フォローアップを実施する者が念頭に置
く必要があるように思われる。両群は出生体重、
在胎週数ともに大きな差がないのが特徴である
が、修正年齢1歳6ヶ月時に実施したM-CHAT
結果はIQ-15以上群で通過者が多い。過去の研
究¹⁰⁾では個人内差の大きい児たちの7割程度は
修正1歳6ヶ月時のM-CHATを通過しており、6
歳時の個人内差の大きさは修正1歳6ヶ月時の
M-CHAT結果からは予測がしきれないとの指摘
がある。同様に、M-CHAT結果が9歳時におけ
る能力の伸び悩みまでは予測することが難しいこ
とを意味する。

IQ-15以上群の各Key AgeにおけるIQ区分
別の継時的な推移を見ると、修正年齢1歳6ヶ月
時の結果はいずれも平均の範囲内の発達水準に該
当したのに対して、3歳時は境界線級の発達水準
に該当する児が明らかに増加している。また、同
群の6歳時の結果は3歳時の結果と大きな変動が
見られないが、6歳時から9歳時にかけて境界線
級や軽度遅滞水準に該当する児の人数が増加し
ていることが分かる。Key Ageフォローアップを
行っていく中では修正1歳6ヶ月時から3歳時の
推移を丁寧にフォローし、修正年齢1歳6ヶ月時
から3歳時かけて発達の伸びが緩やかな児につ
いては就学後中学年以降で再度知的発達に伸び悩む
時期が出てくる可能性が考えられ、「9歳の壁」は
IQ-15以上群に強く当てはまるように思われた。
そうした長期的な視点を持ちながらフォローアップ
を実施していくことで、ハイリスク児と呼ばれ
る子どもたちを必要時に適切な支援につなげてい
くことが可能になるであろう。

一方で、IQ+15以上群のように、加齢に伴い
発達・知的水準が伸びる児も存在する。同群は平

均下位から平均中位水準に該当する児が半数以上を占めていたが、修正1歳6ヶ月時に軽度遅滞水準や境界線級水準に該当する児も約2割強存在していた。しかしKey Age フォローアップを進める中で、軽度遅滞水準や境界線級水準に該当する児が減少し、平均中位から上位水準に該当する児が増加した。本研究における対象者の療育機関の利用の程度や就学後の支援の有無などの情報がなく背景についての言及は難しいが、九島ら¹³⁾によると就学後の知的発達の改善が見られたケースは、通級教室や民間の学習支援などを利用し、父母が積極的な学習支援を行ってきた症例が多いとの結果が示されている。低出生体重児のご家族は出生後より発達の気がかり障害の残る可能性、丁寧なフォローや対応の必要性等さまざまな事柄を伝えられており、子どもの発達支援に対して熱心な家庭が多く、積極的に発達促進的な刺激を取り入れていくケースもまた多い。さらに南ら¹⁷⁾は早産で子どもの誕生を迎えた父親の語りを分析し、医療者からの良好な働きかけは、我が子への関心を寄せるエネルギーとなっており、やがては子どもの「生きようとするいのち」を信じる力に繋がっていたと指摘をしている。発達のスピードは個人により異なるため、発達の伸びは子ども自身の生来的な潜在的な力によるものである可能性もある。しかしそのみならず、ご家族や関わる大人たちの発達を意識した丁寧な関わりといった環境的な要因が子どもの知的発達を促すことに繋がっている可能性も考えられる。

但し、本研究では各群に該当する児らの細かな能力特性や発達特性を把握まで行えていない。そのため、9歳（小学校3年生）時の発達・知能検査結果やIQ±15以上群に該当する児の日常生活場面（例えば学校等）での適応状況にまで言及することはできていない。野口ら¹⁶⁾は対象とした超低出生体重児の6%に注意欠陥・多動症と診断された児の存在を指摘しており、また先の研究でも自閉症スペクトラム症（ASD）、注意欠陥多動性症（ADHD）、限局性学習障害（LD）、発達性協調運動症（DCD）との関連が指摘されている。2014年に刊行されたDSM-5では、知的障害の診断基準を大幅に見直しており、能力水準（IQ）の値に留まらず、日常生活にどの程度適応できて

いるのかを判定して診断するよう改訂がなされた。そのため今後は、発達・知能水準の推移のみならず、例えばIQ±15以上群に該当する児がどのような発達特性を有し、日常生活への適応レベルはどの程度かといった指標も交え、低出生体重児の発達経過について捉えていく必要もあり、課題として挙げられる。

文 献

- 1) 堀内勁, 猪谷泰史, 大野勉, 他. わが国の主要医療施設におけるハイリスク新生児医療の現状(2001年1月)と新生児期死亡率(2000年1-12月). 日児誌 2002;106:603-613.
- 2) 厚生労働科学研究「周産期ネットワーク:フォローアップ研究」班(三科潤, 河野由実編集). ハイリスク児のフォローアップマニュアル 小さく生まれた子どもたちへの支援 2007;2-5.
- 3) ハイリスク児フォローアップ研究会ホームページ (<http://highrisk-followup.jp/schedule/>)
- 4) 河野由美. 早産・低出生体重児の発達障害. 医学のあゆみ 2017;260:231-236.
- 5) 平澤恭子. 小児科領域における発達の諸問題. 日本衛生学雑誌 2018;73, 46-50.
- 6) 高橋未央, 尾方綾, 小川舞, 他. 低出生体重児の発達支援について(1). 日本心理臨床学会第34回秋季大会発表論文集 2015;364.
- 7) 尾方綾, 大出幹子, 高橋未央, 他. 低出生体重児フォローアップにおける3歳時までの特徴. こども医療センター医学誌 2021;50:155-160.
- 8) 平澤恭子, 篁倫子, 竹下咲子, 他. 極低出生体重児の6歳時の発達とその支援. 東女医大誌 2013;83:137-143.
- 9) 高橋明子, 高橋未央, 尾方綾, 他. 低出生体重児の支援について(1) - 6歳での発達評価から見えること -. 日本心理臨床学会第37回秋季大会発表論文集 2018;287.
- 10) 高橋未央, 高橋明子, 尾方綾, 他. 低出生時の発達支援について(2) - “気になる子”のその後, 6歳時の特性 -. 日本心理臨床学会第37回秋季大会発表論文集 2018;288.
- 11) 佐藤公代. 児童の記憶の発達に関する研究 - 記銘材料における分類の効果. 愛媛大学教育学部紀要教育科学 1996;42:39-46.
- 12) 文部科学省. 「子どもの発達段階ごとの特徴と重視すべき課題」子どもの道徳に関する懇談会(第11回)

- 審査の概要配布資料 2009, https://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/shotou/053/shiryo/attach/1282789.htm (2022 年 4 月 27 日閲覧).
- 13) 九島玲子, 渡辺とよこ. 低出生体重児の就学前 6 歳の発達予後と就学後 9 歳での知的発達の変化. 日本新生児生育医学会雑誌 2018;30:58-65.
- 14) 福田邦明, 遠藤彰一, 太田昭, 他. 超未熟児の発達の縦断的検討. 小児科臨床 1994;47:1819-1824.
- 15) 尾方綾, 高橋未央, 小川舞, 他. 低出生体重児の発達支援について (2). 日本心理臨床学会第 34 回秋季大会 発表論文集 2015;365.
- 16) 野口聡子, 豊島勝昭, 盛一亨徳, 他. 在胎 23-25 週の児の発達予後と就学状況. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2019;55:907-912.
- 17) 南香奈, 山崎智里. 早産で子どもの誕生を迎えた父親の困難な体験とレジリエンス—はじめて子どもをもる父親の語りから—. Journal of Wellness and Health Care 2020;44:71-79.

ダウン症候群における動脈管の自然歴

勝 又 薫, 下 風 朋 章, 齋 藤 朋 子
劔 持 孝 博, 稲 垣 佳 典, 野 口 崇 宏
高 橋 恵, 波 若 秀 幸, 谷 山 禎 彦
林 辰 司, 清 水 達 人, 江 原 元 気
柴 崎 淳, 豊 島 勝 昭

背 景

ダウン症候群にはさまざまな先天性心疾患が合併するが, 中でも動脈管開存症は 7 % の頻度で見られると報告されている¹⁾。ダウン症候群では, 肺高血圧のリスクが高い²⁾。不可逆的な肺高血圧を予防するために, 適切な時期の動脈管への介入が必要である。一方で, 自分達の観察では, しばしば, ダウン症候群においては, 動脈管閉鎖時期が遅い³⁾。

今までダウン症候群における動脈管の自然歴を報告した論文はなく, 適切な介入時期に役立てるために動脈管の閉鎖時期や閉鎖に関連する因子を後方視的に検討した。

方 法

対象は, 2014 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までに生後 24 時間以内に当院に入院したダウ

ン症候群の児である。除外基準は, 動脈管依存型心疾患で PGE1 製剤を使用, 先天性動脈管欠損症, 在胎 34 週未満, 閉鎖までのフォローなし, 未閉鎖で死亡した症例である。未熟児動脈管の影響を除外する目的で, 在胎 34 週以降に限定した。出生後 24 時間以内から心臓超音波検査で, 動脈管閉鎖を確認するまで数日毎に確認した。閉鎖は心臓超音波による適正なゲインを調節しカラードプラで血流がみられないことで定義した。

動脈管の閉鎖時期や閉鎖に関連する因子を, 電子診療録を用いて後方視的に検討した。閉鎖に関連する因子として, 在胎週数, 動脈管以外の先天性心疾患, 出生後の酸素投与, 新生児遷延性肺高血圧症, 出生時 Hb, 利尿剤投与, 甲状腺機能低下症を検討した。症候性の場合, 水分制限や利尿剤投与を行い改善が乏しい場合に動脈管結紮術を実施した。症候性動脈管開存症は, 多呼吸 (呼吸

数>60回/分), 陥没呼吸, 尿量低下, 消化不良で定義した。

本研究は倫理委員会の承認を受けており, 2021年4月よりデータ採取や解析を開始した。

現在までの進捗および今後の展望

対象期間内のダウン症候群の入院は131名で, 除外症例は50名(生後24時間以降に入院18名であった(図1)。現在統計解析中である。

文 献

- 1) Bull MJ. Down syndrome. N Engl J Med 2020;382:2344-2352.
- 2) Hasegawa N, Oshima M, Kawakami H, et al. Changes in pulmonary tissue of patients with congenital heart disease and Down syndrome: a morphological and histological study. Acta Paediatr Jpn 1990;32:60-66.
- 3) 勝又薫, 谷山禎彦, 林辰司, 他. ダウン症候群における動脈管の自然歴. 日本周産期・新生児医学会学術雑誌 2019;55:475.

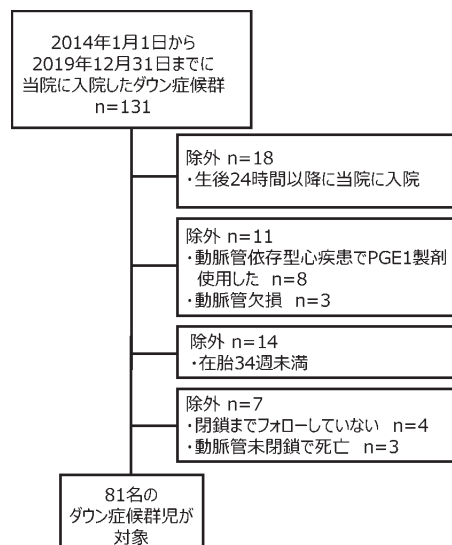


図1 本研究の対象患者

2014年1月1日から2019年12月31日までの期間, 当院に入院したダウン症候群131人のうち, 生後24時間以降に入院した18名, 動脈管依存型心疾患でPGE1製剤を使用した8名, 動脈管欠損3名, 在胎34週未満14名, 閉鎖までフォローしていない4名, 動脈管未閉鎖で死亡した3名を除く81名を本研究対象者とした。

リンパ管腫に対する病態解明および新たな治療法確立のための研究

白井秀仁¹⁾, 新開真人¹⁾, 新保裕子²⁾
北河徳彦¹⁾, 望月響子¹⁾

はじめに

リンパ管腫は, リンパ管奇形(LM)とも呼ばれる疾患で, 出生時より存在する先天性腫瘍性疾患である¹⁾。ヒトの発生段階において形成されるリンパ嚢が, 全身のリンパ系へと分化していく過程での異常から生じるリンパ管の奇形とされている。頸部に好発し占拠部位に伴い気道や嚥下に関連する障害を引き起こしうる。重症例では気道狭窄や閉塞に至り気管切開を要する例もある。

LMの治療は手術摘除か硬化療法が中心である¹⁾。

摘除は確実な腫瘍減量効果を期待できるが, 神経障害やリンパ漏などの合併症, 高い再発率など課題も多く, 特に頸部では第一選択にはなりにくい²⁾。硬化療法はOK432が唯一保険収載されている。70-80%で病変縮小効果が期待でき反復施行も可能であり, 摘除より合併症が少なく遜色ない効果を得られるため, 第一選択になりやすい。一方で, OK432は反応性腫脹が強いため, 気道周囲のLMに対しての施行は危険を伴い, 予防的気管切開などを要する事も多い。また1cm未満の嚢

1) 神奈川県立こども医療センター 外科 2) 同 臨床研究室

胞が主体である Microcystic type への効果は乏しい事が知られる。

われわれはこれまでに、リンパ管腫内皮細胞 (LM-LEC) の分離培養に成功し、この細胞を使用しての *PIK3CA* 変異の同定など基礎的研究を行ってきた³⁾。また、日本ではまだ保険適応外であるプレオマイシンによる硬化療法を行い、気道周囲の病変や OK432 抵抗例において良好な結果を報告してきた⁴⁾。

対象と方法

2021 年 4 月から 2022 年 3 月の期間に当科で LM と診断し、プレオマイシンによる硬化療法を行った患者を対象とした。

気道狭窄例に対しては過去に報告した超音波検査およびバルーンを用いた硬化療法 *ultrasound-guided balloon-assisted sclerotherapy* (UBAS) を行った⁴⁾。手順は、①術前画像評価で気道狭窄とその原因となっている LM の部分を確認、②全身麻酔下に喉頭鏡で気道評価を行い、気管挿管を行う。③目標とする気道狭窄部分にバルーンカテーテルを挿入し、バルーンを拡張させ固定留置する。バルーンは LM のうち気道狭窄の責任となっている病変部分を超音波で可視化させるためのものであり、適切な位置に適度な拡張具合で固定する必要がある。④体表より超音波をあて、バルーンを描出する事で、気道周囲の病変全体を良好に描出する事が可能である。エコーガイドで穿刺を行い、気道狭窄の責任病変部に限定したピンポイントの硬化療法を行う。穿刺針にて内容液の吸引を行い、置き換えるようにプレオマイシンを局注する。Microcystic type などこの投与が困難な場合は病変内に硬化剤を散布する形で投与する。⑤術後は腫脹対策に、気管挿管のまま最低 48 時間は経過を観察する。⑥その後気道評価を行い、抜管可能であれば、抜管を試みる。

気道狭窄例以外では超音波ガイド下に穿刺を行い、通常の手技で硬化療法を行った。表在型に対しては表在型病変に対する硬化療法と合わせて、深部の嚢胞部分に対しても硬化療法を行った。

本治療に際しては神奈川県立こども医療センター倫理委員会専門部会の承認を得た。診療録、手術記録から治療時年齢、症状、病変部位、硬化

療法回数、術後管理、治療効果などを後方視的に検討した。

結 果

症例は 15 例、男児 8 例女児 7 例であった。年齢は中央値で 2 歳 (日齢 2-12 歳) であった。病変部位は頸部 8 例、顔面・舌・頭部 5 例、腋窩・背部 2 例。新規治療が 10 例で、5 例は以前からの治療の継続であった。

本治療適応判断としては重複ありで、8 例が気道リスク、3 例が元気道リスクの継続治療、3 例が顔面病変、3 例がマイクロ型であった。

期間中の硬化療法は合計 35 回、中央値 2 (1-6) 回施行した。

症例①、②：気道リスク例

胎児診断例。1 例は胎児期に羊水過多のために頻回羊水穿刺を要しており、自験例では最重症例である。現在も気道リスクがある状態で治療継続中である。

症例③：気道リスク例

胎児診断例。他院で出生。28 週 2,209 g で出生。気道狭窄に伴い、nasal high flow を要する状態。前医では気管切開併用の治療提案があったが、気管切開回避のため当院へ転院。3 回の治療で気道リスクは大きく改善し、術後挿管管理不要となった。4 回の治療後に退院となった。退院後も治療継続し、外観の問題も概ね解消。現在は外耳道病変への治療を継続している。

症例④：気道リスク例：図 1

胎児診断例。海外で出生。39 週。ドキシサイクリン硬化療法を 2 回受けるも改善乏しく、来日して当院受診。1 回の治療で気道リスクは大きく改善し、術後挿管管理は不要となった。3 回の治療後退院とした。外観の問題もほぼ解消している。

症例⑤：気道リスク例

乳児例。出生時より口腔底の膨隆が気になっていたが、1 ヶ月頃に助産師の推奨があつて近隣のこども病院で精査。下顎内の LM と診断されたが、介入は困難と判断され当院紹介。いびきが強く、就寝時には SpO₂ が 95 % 程度まで落ち込む状態であった。2 回の治療で気道リスクは大幅に改善して、術後挿管管理が不要となった。4 回の治療で、外観の問題もほぼ解消している。

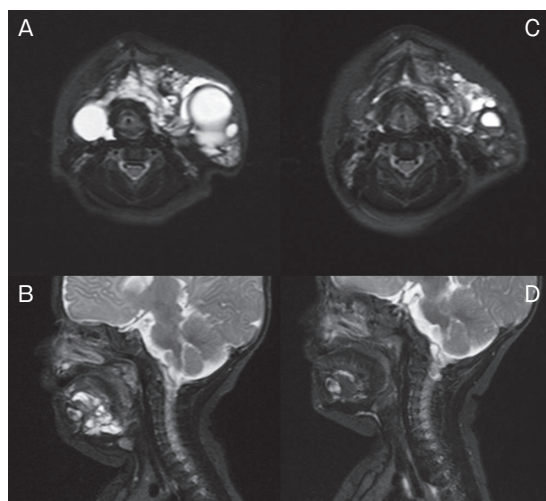


図1 症例④

頸部 LM。A, B: 治療前 MRI 画像。C, D: 治療経過中 MRI 画像。

症例⑥: 気道リスク: 対象期間前からの継続治療例
出生前診断例。両側顎～両側頸部, 縦隔へと広範に分布する病変例。超音波では気道全周が病変に覆われていた。換気不全のために日齢 0 に挿管管理を要した。1 回の治療で抜管を達成でき, 4 回の治療で自然気道を達成。6 回の治療で気道リスクはほぼ解消できたものの, 夜間呼吸不安定が残存したため在宅酸素療法を導入して退院とした。

期間内に 3 回の追加治療を行った。8 回目以降は術後挿管管理も不要となり, 現在在宅酸素療法も離脱している。

症例⑦: 腋窩: 対象期間前からの継続治療例

出生前診断例。頸部～左腋下の LM 例。出生時に換気不安定さがあり, 日齢 0 より nasal high flow 管理を要した。新生児期に気道病変に介入。1 回の治療で自然気道を確保, 3 回の治療で気道リスクは解消し, 退院した。1 年後より腋窩病変に介入開始とし, 4 回目の硬化療法を行った。

期間中に 5 回目の治療を施行するも, 病変縮小効果はほとんど得られず, 切除術を予定。

症例⑧, ⑩: 顔面

いずれも 2 歳。症例⑦は頬病変。他院では治療困難と判断され当院紹介された。2 回の治療で病変はかなり縮小した。症例⑧は左眼周辺の病変で, 朝の浮腫が強いとの訴えあり。外来で経過観察継続していたが増悪傾向のため, 2 歳になったのを契機に治療の方針とした。1 回の治療で所見

は改善した。

症例⑪: 気道リスク例

5 歳女児。近医でオルダミン・ポリドカノールの硬化療法を 2 回施行。初回は若干の縮小を得られたものの, 2 回目で治療前よりも大きく腫脹。頸部および上肢の運動制限が生じるほどであった。当院紹介となり治療開始。気道リスク例ではあるが, 術後挿管管理は不要と判断して治療を施行。2 回の治療で病変はかなり縮小している。現在次の治療の待機中である。

症例⑫

6 歳男児。人中の膨隆を認め, 近医で上唇小帯短縮が原因と判断され, 切離術が施行された。その後, 病変部はかえって目立つようになった。手術時の病理検体で LM と診断され, 当院紹介となった。人中の膨隆と上口唇内側の表在型病変を認めた。2 回の治療で膨隆も表在型も大きく改善した。

症例⑬

12 歳男児。背部の表在型 LM。度々の出血を認めており治療希望で受診。1 回の治療で病変は縮小し, 問題は解消した。

考 察

頸部 LM はしばしば呼吸器・消化器系に接し, 病変のサイズや分布によっては致命的な気道閉塞や経口摂取障害などを引き起こしうる^{5,6)}。気道狭窄を伴う LM では硬化療法後の反応性腫脹による窒息のリスクがあり⁷⁾, 長期挿管や気管切開などを要する事が多い⁸⁾。日本で唯一保険収載されているピシバニールは特に腫脹が強く, この傾向が顕著である。このため LM が気道に半周以上接する場合は気管切開を検討すべきとする報告もある⁹⁾。気管切開を必要としない硬化療法が可能であれば理想的な治療といえる。

自験例 15 例のうち, 気道リスク例および元気道リスク例は合計 11 例であった。2 例はまだ治療継続中であり, 評価困難ではあるが, 残る症例は気管切開なしでの治療を施行できている。われわれは従来の LM に対する硬化療法の方法を見直し, より効果的で安全な方法を考案した。LM の治療目標を病変の完全消退ではなく症状の軽減・消失に設定し, 気道狭窄の責任病巣に絞った硬化

療法を行うことで、副作用を最小限に抑えながら気道への効果を期待する方法である。このような硬化療法を実現する方法として UBAS を報告した⁴⁾。UBAS では狭窄した気道と狭窄の原因となっている LM 病巣を同時にリアルタイムに描出するために、狭窄した上気道内にバルーンを留置しながら頸部超音波検査を行う。通常超音波ビームは気道内の空気で反射されるため気道の描出はできず狭窄部の同定は困難である。これに対し気道狭窄部にバルーンを留置することで超音波によって狭窄した気道とその周囲の責任病変の同定が可能となる。また、バルーンはアコースティック・ウィンドウとしても役立つ。LM が上咽頭・中咽頭の背側に存在する場合、周囲は下顎骨・頸椎・頭蓋骨などに囲まれるため、超音波検査では頸部前方からアプローチせざるを得ない。気道にバルーンを留置すると有効なアコースティック・ウィンドウとなり、病変描出が可能となる。この UBAS の確立によって、気道狭窄責任部位にピンポイントで硬化療法が可能となった。本治療に使用する硬化療法剤はブレオマイシンを採用した。ブレオマイシンは、ピシバニールと異なり硬化療法後の腫脹が軽微である事が知られ、本治療の趣旨に合致する。一方でブレオマイシンは保険収載が無い点、抗癌剤である点、累積投与量に依存して発症リスクが上昇する間質性肺炎・肺線維症という重大な副作用がある点など、デメリットもある。特に肺に対する副作用の観点から、ブレオマイシンは使用量を最小限に抑える必要がある。われわれの硬化療法は部位を絞って行う方法であるため、硬化剤の使用量を最小限に抑えることができ、ブレオマイシンの安全な使用にも寄与している。われわれはこの方法を活用する事で、気道狭窄を伴う LM9 例に対し気管切開なしで治療完遂し、既に気管切開されていた 2 例に対し気管切開からの離脱に成功したと報告した³⁾。今年度は術後挿管管理の緩和を目標に掲げ、従来は術後 48 時間の挿管管理を原則としてきたが、処置終了後に抜管を試みる例が増えている。侵襲軽減につながるものと考えて。今後、さらなる症例蓄積によって、より確立した治療としていきたい。

顔面症例 3 例に対してはピシバニールによる長期反応性腫脹が QOL に及ぼす影響が大きいと判

断して、反応性腫脹の少ないブレオ治療を導入した。また顔面病変はマイクロ型である確率が高く、その点でもブレオの良い適応となりうる。3 例とも合併症としての腫脹は最小限に、比較的満足いく結果を得られている。

2022 年 4 月よりラパリムスが難治性リンパ管疾患に対して保険収載された。当院でも使用を開始している。今後の評価を検討していきたい。また既に報告した *PIK3CA* 変異³⁾ との関係性も検討すべき部分である。しかし現時点では遺伝子変異は分離培養細胞からの検出であり、摘除検体が必須であり、今後の課題である。

文 献

- 1) 臼井秀仁, 新開真人, 北河徳彦, 他. 【めずらしい腫瘍に対するアプローチ】治療法がめずらしい 頸部リンパ管腫 *JOHNS* 2020;36:1524-1528.
- 2) Gaffuri M, Torretta S, Iofrida E, et al. Multidisciplinary Management of Congenital Giant Head and Neck Masses: Our Experience and Review of the Literature. *J Pediatr Surg* 2019;54:733-739.
- 3) Usui H, Tsurusaki Y, Shimbo H, et al. A novel method for isolating lymphatic endothelial cells from lymphatic malformations and detecting *PIK3CA* somatic mutation in these isolated cells. *Surg Today* 2021;51:439-446.
- 4) Usui H, Shinkai M, Kitagawa N, et al. Lymphatic malformations compromising the upper airway in children: ultrasound-guided intralesional focal sclerotherapy with bleomycin targeting culprit lesions. *Pediatr Surg Int* 2020;36:1047-1054.
- 5) Bajaj Y, Hewitt R, Ifeacho S, et al. Surgical excision as primary treatment modality for extensive cervicofacial lymphatic malformations in children. *Int Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:673-677.
- 6) Berg EE, Sobol SE, Jacobs I. Laryngeal obstruction by cervical and endolaryngeal lymphatic malformations in children: proposed staging system and review of treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013;122:575-581.
- 7) Defnet AM, Bagrodia N, Hernandez SL, et al. Pediatric lymphatic malformations: evolving understanding and therapeutic options. *Pediatr Surg Int* 2016;32:425-433.
- 8) Manning SC, Perkins J. Lymphatic malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21:571-575.

9) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, et al. Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic

malformation: analysis of a nationwide survey in Japan. Surg Today 2019;49:410-419.

小児外科疾患における新時代手術（ナビゲーション手術，ロボット手術）の導入とチーム育成

望 月 響 子

背景と目的

外科手術は発展を続け開腹開胸手術から内視鏡手術へ、現在はロボット支援手術の保険収載も進みナビゲーション手術も進化している。小児外科領域は体腔の小ささと疾患の多彩さから成人外科に遅れてはいるが内視鏡手術は増加の一途をたどっている。2019年のNational Clinical Database annual reportでも3割以上を内視鏡外科手術企図例が占めている疾患のうちヒルシュスプルング病根治術、鎖肛根治術、胆道拡張症根治術、肺切除、漏斗鏡手術、噴門機能再建、摘脾、虫垂炎手術、鼠径ヘルニア類縁疾患手術は内視鏡外科手術企図例の割合が2018年より上昇しており、1年1年でも増加し続けている。このうち成人疾患でもあり、実際に一部の病院でロボット手術が行われている疾患は胆道拡張症（2016年腹腔鏡下手術保険収載、2022年ロボット支援腹腔鏡下手術保険収載）であり、当科でも年間10例前後の腹腔鏡下手術を行っている。今後小児疾患でもロボット手術の保険収載が増えていくと思われる。

ロボット支援下内視鏡手術導入に関する指針として術者条件、施設条件がある。術者条件としてはトレーニングコースを受講しロボット支援下内視鏡手術のcertificationを取得していること、各領域の専門医や内視鏡手術技術認定医を取得していることなどがある。施設条件としては臨床使用前に術者・助手・手術看護師を含めた医療チームとして十分な臨床見学を行うこと、臨床使用にお

いて第1例目より当該術式の熟練指導医（学会推奨のプロクター等）を招聘しその指導下に行うこと、[新しい術式を導入する指針]を各施設で作成し安全な導入に努めることなどがある。ゆえに手術支援ロボットという特殊な機械を用いる手術を導入するにあたりチーム医療は欠かせず、外科医は臨床工学技士・看護師・麻酔科医と協力しながら機器のトラブルシューティングに備えて対応する必要がある。

ナビゲーション手術は色素、赤外線カメラ、CT画像を3D構築したものを二次元でパソコン上掲示というこれまでの方法から、複合現実mixed reality（MR）技術により清潔術野に立体画像を回転させ確認できるところまで進化している。MRとはCGなどで作られた人工的な仮想世界に現実世界の情報を取り込み、現実世界と仮想世界を融合させた世界をつくる技術である。MR技術を用いたナビゲーション手術は医療画像解析における不可欠な技術として空間認識を改善させる有用なツールである。現在、広まりつつあるこのMR技術を用いたナビゲーション手術は透過型で実物の景色に画像を重ね合わせることによって複合現実をもたらす。清潔術野上に画像を描出して立体視でき、さらに術者は清潔手袋をしたまま空間で操作できる。注目したい画像を選択し、回転させたり拡大させたり動かすことが可能で、切除イメージをより直観的に理解しやすい。CT画像を3D化したホログラムを利用したMR技術

は空間認識を向上し、手術中のナビゲーションだけでなく手術シミュレーションや手技トレーニングのような教育にも有用なツールと考えられる。MR シミュレーションは医療行為での失敗や危機感を事前に繰り返し体験することで患者個別医療や繊細な医療技術の習熟ができ、滅菌術野を目視しながら手技を継続でき、術者自ら設置するガイドに沿った熟練医と若手医の体験共有・手技伝承に貢献できる可能性を秘めている。

当院小児外科においても新時代手術に向けての準備を進めていく必要がある。

方 法

ロボット支援手術においては外科医のみではなく、看護師・臨床工学技士など多職種でチーム編成を行い、知識を深めるだけでなく臨床見学を行うことを計画する。

MR ナビゲーション手術においては、術前に3D-CTを要する疾患においてCT画像を医療用画像処理ソフトウェアで三次元処理し必要な手術解剖をポリゴン化、ウェアラブルグラスで患児にレジストレーションして重畳表示させ手術シミュレーションや教育に利用する。複数回試行（有料）を行い本格的導入の必要性を判断していく。

結 果

今年度は第14回日本ロボット外科学会学術集会がコロナ禍完全web開催となったため外科医師希望者と手術室看護師4名が参加し、ロボット外科の知識を深めた。ナビゲーション手術では、肺2症例のCT画像のポリゴン化を行い手術に向けたシミュレーションを行っている（実際の手術はまだ日程が先である）。

考 察

ロボット外科学会では11の上級演題、24の一般演題のうち小児外科分野は上級演題1つのみであり発表者も限られた施設からであった。内視鏡手術でも成人が用いる5mm鉗子だけでなく小児では3mm鉗子が有用のようにロボット手術でも3.5mm術具の開発が望まれていた。また、ロボット手術手技獲得のためにVRシミュレーターや力学的フィードバックの有用性が示唆されていた。

MRナビゲーションでは体格の小さい小児ならではの末梢気管支や末梢肺動静脈の構築が難しいと感じたが、立体化して自由にターゲット構造を動かせることで空間的イメージをつかむことができた。今後他の臓器でも行う必要があると感じた。

今後の展望

ロボット手術は実際の手術見学や術者育成の段階ではないが、多職種で知識をさらに深め共通認識をもって粛々と準備を進めていく。MRナビゲーションではさまざまな臓器や術式での実臨床での有用性を検証していく。

参考文献

- 古賀寛之, 山高篤行. 小児外科をめぐるさまざまな問題と将来の展望 ロボット手術. 小児外科 2021;53:73-76.
- 永川雄一, 土田明彦. 胆膵疾患のロボット手術はどこまで進歩したか, 消化器クリニカルアップデート 2019;1:45-49
- 志賀淑之, 杉本真樹, 安部光洋, 他. 複合現実 Mixed Reality(MR), 拡張現実 Augmented Reality(AR), 仮想現実 Virtual Reality(VR)を応用した手術ナビゲーションによるロボット支援腎部分切除の経験. Japanese Journal of Endourology 2020;33:138-144.

鶏卵アレルギーに対する Baked egg diet の治療効果の検討

犬 尾 千 聡

1. はじめに

離乳食における鶏卵摂取は、1980年に改定「離乳の基本」、2005年の「授乳・離乳の支援ガイド」、2019年のガイドの改定に至るまで、症状誘発のリスクのある卵白摂取開始を遅らせる固ゆでした卵黄から摂取を開始し、全卵に移行するという摂取方法となっている。

原因食物を摂取しながら治癒を誘導する経口免疫療法の有用性が報告されているが、治療中にアレルギー症状が頻発してしまう。baked egg (BE) とは高温加熱を受けている焼き菓子などに含まれる鶏卵成分を指す。過去の報告ではBEの継続的な摂取により鶏卵アレルギーの寛解促進が示唆されている¹⁾。イギリスやカナダなどでは鶏卵アレルギーの耐性獲得を促進する目的として自宅でBEから摂取を開始する食事指導が行われている^{2,3)}。

神奈川県立こども医療センターでは、2018年から鶏卵アレルギー児、鶏卵アレルギー・ハイリスク乳児に対して、鶏卵含有のパンを用いて少量より摂取を増量していく Baked egg diet (BED) を

開始している。2歳以下の鶏卵アレルギー児に対する食事指導を従来の加熱卵 heated egg (HE) で始めた群と BE で始めた群で寛解率・臨床経過について比較検討する。

2. 方法

2015年4月から2019年8月に当院初回受診した鶏卵アレルギー児の経過を診療録を元の後方視的に検討した。baked egg を用いて食事指導を行った群 (BE 群) と加熱卵を用いて食事指導を行った群 (HE 群) と鶏卵アレルギー寛解、摂取食材によるアレルギー症状を評価した。

鶏卵摂取により明らかなアレルギー症状の既往がある、あるいはオボムコイド特異的 IgE が陽性のため鶏卵未摂取状態の2歳以下の乳幼児で受診後2年間追跡できた症例を対象とした。卵黄による消化管アレルギー症例は検討から除外した。初回受診から24ヶ月時までを評価し、24ヶ月時点での寛解率を比較検討を行った。また、24ヶ月時点での寛解例については寛解するまでの期

表 1 患者背景

	Heated Egg 群 n=43	Baked Egg 群 n=28	P-Value
性別：男児 (人)	32 (74 %)	15 (53 %)	0.07
初診時年齢 (歳)	1.16 (0.58-2.0)	1.08 (0.58-2)	0.70
鶏卵完全除去 (人)	31 (72 %)	25 (89 %)	0.14
鶏卵未摂取 (人)	12 (28 %)	3 (11 %)	0.14
鶏卵のアナフィラキシー既往 (人)	2 (4 %)	3 (11 %)	0.38
牛乳アレルギー (人)	20 (46 %)	12 (42 %)	0.81
小麦アレルギー (人)	14 (32 %)	7 (25 %)	0.59
喘息 (人)	7 (16 %)	3 (11 %)	0.73
アトピー性皮膚炎 (人)	19 (44 %)	17 (61 %)	0.23
総 IgE (IU/mL)	171 (7.1-2,447)	88.1 (6.5-1,040)	0.27
卵白特異的 IgE (U _A /mL)	29.45 (0.92-100)	26.8 (0.88-88.4)	0.39
オボムコイド特異的 IgE (U _A /mL)	7.36 (0.00-100)	22.3 (0.00-100)	0.32

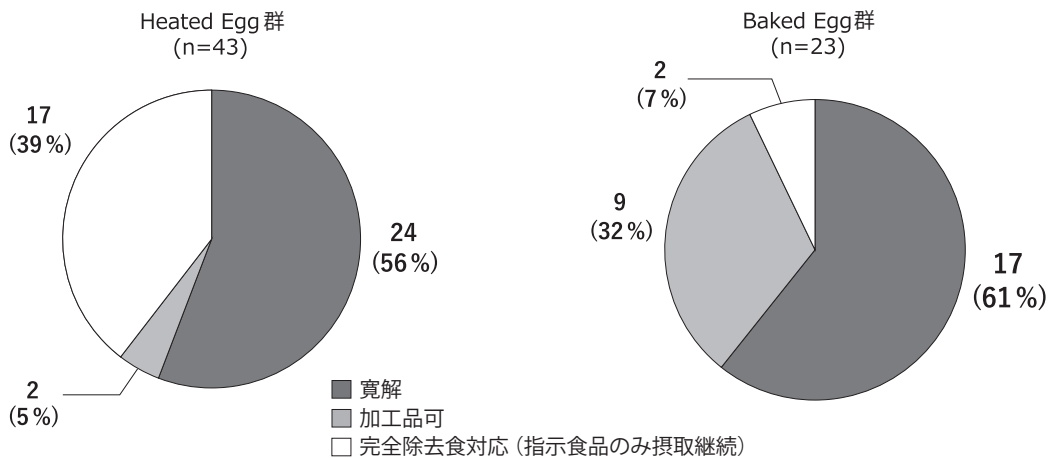


図1 24ヶ月時での鶏卵アレルギー寛解

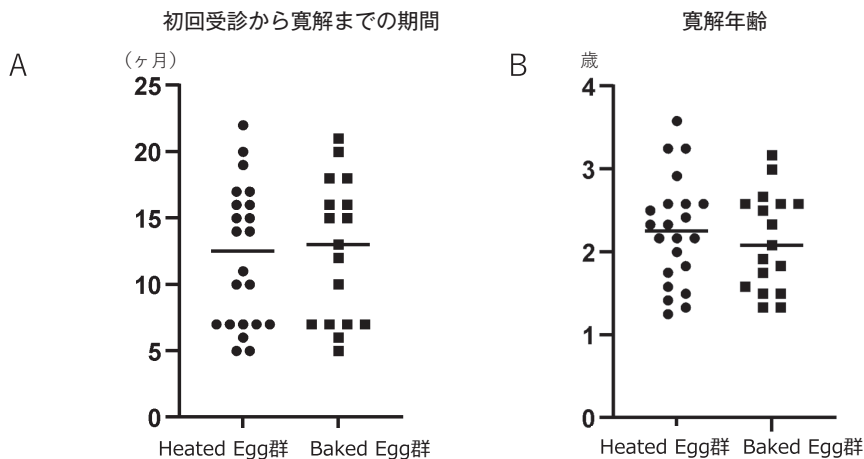


図2 鶏卵アレルギー寛解までの期間

間・寛解年齢を評価した。

統計解析はGraphpadPrism ver 9.2.0を用い、MannWhitney のU 検定と Fisher の正確検定を使用した。全ての分析において、中央値を代表値とし、範囲は四分位記で記載した。 $p < 0.05$ を有意差有りと定義した。

3. 結果

検討患者背景はBE 群28人、HE 群43人であり、オボムコイド特異的IgE はBE 群: 22.3 UA/mL, HE 群: 7.36 UA/mL だった。両群に統計的な有意差はなかった (表1)。

受診後24ヶ月後に鶏卵アレルギー寛解に至っている人数はBE 群: 61.0%, HE 群: 56%であった (図1)。両群に統計的な有意差はなかった。

当院受診から鶏卵アレルギー寛解までの期間はHE 群: 12.5ヶ月, BE 群: 13ヶ月であった (図2-A; $P = 0.805$)。鶏卵アレルギー寛解の年齢は年齢: HE 群: 2.25歳, BE 群2.08歳であった (図2-B; $P = 0.709$)。

4. まとめ

baked egg を用いた食事指導 (baked egg diet) は、寛解時期を遅らせることない。

文 献

- 1) Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473-480 e471.
- 2) Chomyn A, Chan ES, Yeung J, et al. Canadian food ladders for dietary advancement in children with IgE-mediated allergy to milk and/or egg. *Allergy asthma clinical immunol* 2021;17:83.
- 3) Leech SC, Ewan PW, Skypala IJ, et al. BSACI 2021 guideline for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2021;51:1262-1278.

新規技術を用いた小児躯幹部 MRI 画像診断に関する研究

藤 井 裕 太

研究の動機と必要性

現在小児の肺・腹部・骨盤といった部位の、いわゆる躯幹部検査の多くは CT が使われている。これは CT における良好な空間分解能、高速撮影といった利点に加え、MRI における空間分解能の低さ、撮影時間の長さや、動きへの弱さ、騒音といった旧来からの問題点が理由となっている。これは特に小児においては、長い時間、安定した鎮静が必要な原因ともなり、安全性担保の面からも高いハードルとなっている。しかし昨今、技術の進歩により MRI における撮像シーケンスは高速化し、画質の向上や撮像時間の短縮など被検者への検査負担を低減し、多くの情報を効率良く取得できるようになった。また深刻な騒音に対しても、静音性の高いシーケンスの開発が進められるなど、MRI 検査の問題点は日進月歩に改善されている。国内外において医療被ばくの観点から、CT を代用する MR 検査への期待・ニーズは高まる中、新規技術が小児躯幹部 MRI 検査の環境を変化させ、検査適応をより柔軟に行える素地は整えられてきている。

しかし、こうした新しく開発された技術は、臨床現場、特に小児領域でのデータ蓄積はまだ少ない。よってこれらの新規技術が臨床現場において従来の MRI 撮像の問題点をどれだけ改善できる

か、そして CT と代替が可能かどうか、その際に注意すべき点はどういったものがあるか、比較検討を行う必要があり、この研究成果を学会や論文などにより世界に発信することの意義は非常に大きい。

課題解決の目標

センターでは小児専門病院という特性のため、健常な小児および小児神経疾患罹患児のデータを取得し、年齢や疾患によって分類されたデータベースを構築することが可能である。このような環境にあることから、小児領域における新規技術における躯幹部 MRI の有用性の検討を行うことは責務とも考えられる。胸部・腹部領域における新規シーケンスと従来シーケンスや CT との比較検討を行い、データの収集および蓄積により得られた知見は、学会や論文で発表し、小児医療の発展に貢献する。

発展性

新規に開発された（例えば StarVIBE や PETRA など、動きに強い高速撮影技術）は、小児において実用的な肺や腹部の MRI 撮影を可能としうるが、これらのシーケンスの利点を、別の有用なシーケンス（拡散強調画像や位相強調画像など、よ

り特化された検査シーケンス)にも応用し、より臨床で有用な技術へと、新たに繋げていくことも可能となる¹⁻³⁾。

期待される成果および医療現場等への波及効果

小児期のCT撮像とその医療被ばくによる発がんのエビデンスが報告されている昨今、CT撮像の適応はこれまで以上に厳密に決定すべきであり、被ばくのないMRI撮像のニーズが高まってきている。新規技術によるMRIが将来の小児画像診断における重要な位置を占めれば、医療被ばくの問題も回避でき、また鎮静の必要性も低くなると期待される。また騒音や息どめによる患児への精神的・身体的負担は軽減され、それにより再検査、再撮像の必要性がなくなれば医療現場における検査効率の向上や経済的負担の軽減も期待できる。

具体的な研究実施計画・方法

悪性腫瘍を指摘された患児において、本来の画像診断に対して必要な従来シーケンスに加え、PETRAの胸部撮像や、StarVIBEによる腹部骨盤造影検査を行う。本来の診療業務に関しては十分に行われることを保証する。これらの検査をCT等他のmodality画像との比較を行い、診断に堪えるか評価を行う。

個人情報漏洩の防止のため、解析からデータ蓄積までのさまざまなデータは院内読影端末および1台のPCで保存する。解析は基本的にセンター内で行い、解析前後のデータをセンター外へ持ち出す場合は匿名化を行う。

これらのデータベースを構築し、研究成果を学会や論文などで世界に発信する。

研究成果

臨床的には、令和3年度には162件(111人)を撮影した。

平成29年4月の日本医学放射線学会総会で発

表した、「嚢胞性肺疾患の新生児5症例で撮影されたPETRAの肺T1強調画像と、病状評価および術前評価のため撮影された肺CT画像を比較し、区域気管支までの気道や、病変の評価が可能で、診断に堪える」とした研究(“Proton-weighted Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition (PETRA) for Assessing the Airway and Lung in Neonate and Infants.”)をMagnetic Resonance in Medical Sciences誌に投稿し、平成31年10月にpublishされた(“Imaging of Cystic Lung Lesions in Infants Using Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition (PETRA)”) ⁴⁾。

令和3年4月の日本医学放射線学会総会で「3D-USVシーケンスを用いたMRIによる小児および若年成人の肺評価」を発表した。

令和3年の日本小児放射線学会誌(2021.37(1)18-24)において、これまでの研究内容が“胸部領域の画像診断—MRIの進歩と臨床応用の拡大—”の題名で掲載された ⁵⁾

文 献

- 1) Grodzki DM, Jakob PM, Heismann B. Ultrashort echo time imaging using pointwise encoding time reduction with radial acquisition (PETRA). Magn Reson Med 2012;67:510-518.
- 2) Ida M, Wakayama T, Nielsen ML, et al. Quiet T1-weighted imaging using PETRA: initial clinical evaluation in intracranial tumor patients. J Magn Reson Imaging 2015;41:447-453.
- 3) Dournes G, Grodzki D, Macey J, et al. Quiet Submillimeter MR Imaging of the Lung Is Feasible with a PETRA Sequence at 1.5 T. Radiology 2015;276:258-265.
- 4) Nozawa K, Niwa T, Aida N. Imaging of Cystic Lung Lesions in Infants Using Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition (PETRA). Magn Reson Med Sci 2019;18:299-300.
- 5) 野澤久美子. 胸部領域の画像診断—MRIの進歩と臨床応用の拡大—. 日本小児放射線学会雑誌 2021;37:18-24.

先天性横隔膜ヘルニアの児における呼吸機能検査と予後との関連

齋 藤 朋 子, 豊 島 勝 昭, 下 風 朋 章
 稲 垣 佳 典, 野 口 崇 宏, 勝 又 薫
 林 辰 司, 谷 山 禎 彦, 江 原 元 氣
 清 水 達 人

はじめに

先天性横隔膜ヘルニア congenital diaphragmatic hernia (CDH) は、重症度によって出生後の経過に著しく幅がある。そのため出生前に超音波検査やMRI撮影を行い、胸腔内脱出臓器や、肺低形成の程度、羊水過多の有無などで重症度の予測が行われている^{1,2)}。胎児期に予測された重症度を参考に、出生直後から気管挿管、鎮静等、集中治療を開始しているが、胎児診断が生後の呼吸予後や生命予後に直結しない場合もある。

集中治療を行っても、著しい肺低形成や肺高血圧症のため救命が不可能な症例もある。出生後早期に児の生命予後、呼吸予後が予測可能であれば、治療方針のみならず、最重症児と家族とのより良い時間の過ごし方について提案することにもつながる。

当院では年間10人程度のCDH児を診療している。呼吸器モードの選択に呼吸機能検査が活用できた症例を経験し³⁾、2018年よりCDH児全例に出生時、術前、術後に呼吸機能検査を、また連日超音波検査による心機能評価を行っている。出生後の呼吸機能検査に関する研究は1990年代を中心に散見されるが、治療成績が向上している現在、肺低形成の評価と生命予後の予測はまだ検討が不十分である。また心臓超音波検査と呼吸機能検査を併せた重症度評価はこれまで報告されていない。

呼吸機能検査と超音波検査と併せたCDHの重症度評価と予後との関連を示すことがこの研究の目的である。予後がより正確に評価できること

で、治療方針や手術介入のタイミングなどの個々に合わせた治療戦略の構築に役立つと考える。

方 法

2018年以降に当院に入院したCDH児を対象とし、多発奇形、染色体異常、重篤な心疾患を除いた児は除外した。呼吸機能測定はARFEL III (株式会社アイビジョン、日本)を使用した。術前、術後、呼吸器管理終了前に、鎮静薬を用いて静肺コンプライアンスと気道抵抗についてデータを取得した。また生後24時間以内から連日心臓超音波検査を行い、右室容積、左室容積、心壁運動について3Dで評価し、それぞれの因子と生命予後、呼吸予後との相関について検討した。

データは中央値および四分位範囲 (interquartile range, IQR) で示し、2群間の相関関係はスピアマンの順位相関係数、独立2群の差は、Mann-Whitney 検定を用いた。すべての統計解析にはEZR (ver.2.6)を使用した。

結果と進捗

2022年3月時点までに入院したCDH児は39名、うち対象は35名であった。患者背景と術前の呼吸機能検査の結果については表に示す。術前の呼吸機能検査で静肺コンプライアンスは死亡例で有意に低く、気道抵抗は有意に高い結果であった。今後、呼吸機能検査と心臓超音波検査のデータを併せて生命予後、呼吸予後との相関について解析を進める予定である。

表 1 患者背景と術前呼吸機能検査結果

	生存 (30 名)	死亡 (6 名)	p 値
在胎週数 (週)	39.3 (37.6, 40.1)	38.2 (36.6, 38.6)	0.27
出生体重 (g)	2,813 (2,500, 3,072)	2,826 (2,679, 2,856)	0.90
院内出生	27 (90%)	6 (100 %)	1.000
左 CDH	26 (86.7%)	4 (66.7 %)	0.26
横隔膜修復術	30 (100%)	1 (16.7 %)	<0.001
生後手術時間 (時間)	76 (53, 87)	132	
静肺コンプライアンス (mL/cmH ₂ O/kg)	0.54 (0.45, 0.77)	0.14 (0.07, 0.22)	0.002
気道抵抗 (cmH ₂ O × kg/L/sec)	315 (263, 421)	486 (410, 589)	0.011

文 献

- 1) 川滝元良, 豊島勝昭, 星野陸夫, 他. 横隔膜ヘルニアの治療ストラテジー. 横隔膜ヘルニアの重症度分類と治療戦略. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009;45:19-21.
- 2) Werner NL, Coughlin M, Kunisaki SM, et al. Prenatal and postnatal markers of severity in congenital diaphragmatic hernia has similar prognostic ability. Prenatal Diagnosis 2016;36:107-111.
- 3) Kimura S, Toyoshima K, Shimokaze T, et al. Using airway resistance measurement to determine when to switch ventilator modes in congenital diaphragmatic hernia: a case report. BMC Pediatr 2020;20:365.

唇顎口蓋裂に対する自己多血小板血漿 / フィブリンの臨床応用
ー再生医療等安全性確保法下での実施と基礎研究ー

小 林 眞 司¹⁾, 安 村 和 則¹⁾, 杉 山 円¹⁾
福 井 厚 子¹⁾, 平 川 崇¹⁾, 田 中 祐 吉²⁾

研究の詳細

目 的

唇顎口蓋裂患児に対する乳幼児期の歯肉粘骨膜形成術は、顎裂部に骨を形成させる手技である。しかし、狭い顎裂部では良好な骨形成を得られるが、広い顎裂部では十分に骨形成ができないために、顎裂部への骨形成を促進する移植材料の必要性が高まってきた。移植材料の中でも多血小板血漿 / フィブリン platelet rich plasma/fibrin (PRP/F)

は、血小板のα顆粒に含まれているサイトカインを脱顆粒させることで皮膚や骨組織に関して治癒促進効果を期待するものであり、骨欠損部に移植すると骨形成が促進されることが報告されている。臨床的には、平成 26 年 11 月 25 日より施行された「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号）」（再生医療等安全性確保法）下の第 3 種細胞群として「PRP/F による再生医療（計画番号 PC3150413）」を行っており、

1) 神奈川県立こども医療センター 形成外科 2) 同 病理診断科

全症例で安全に施行できている。一方、基礎的には In vivo において T 細胞機能欠如ラット (F344/NJcl-rnu/rnu: ノードラット) の顎裂部へ PRP の移植を行うとともに新規のゼラチンハイドロゲルシートに含有させて移植を行い、骨形成能の機序を解明することを目的とする。今回は、画像評価を行うために 3Dslicer を用いた術前後の骨体積の測定方法の確立を目指す。

対象と方法

ノードラットの上顎の門歯一犬歯間に $5 \times 2.5 \times 1$ mm の骨欠損を作製し、PRP+ゼラチンハイドロゲルシート移植を行った。ゼラチンハイドロゲルシートは、京都大学ウイルス・再生医科学研究所で開発されたものを供与され使用した (図 1)。術前後の画像は、micro CT Rm_CT2 (Rigaku corporation, Tokyo, Japan) を用いて撮影された。条件設定は、90 kV, 160 μ A, スライス幅 120 μ m (0.12 mm スライス) とした。CT 画像の解析には、医療画像ワークステーション 3D slicer (BWH and 3D Slicer contributors, <https://www.slicer.org/>) を用いた。具体的には、移植前後の骨体積を測定するために、移植前のノードラットの骨欠損部を全て含むような円柱を仮定しその中の骨体積を計測した。さらに移植 4 ヶ月後に同じ円柱の骨体積を計測し、各々をサブトラクションすることにより新生骨体積を求めた。

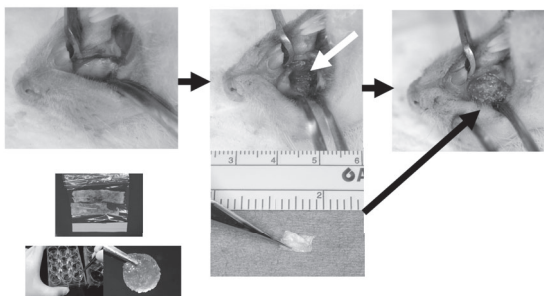


図 1 大きな骨欠損 ($5 \times 2.5 \times 1$ mm) を作製したノードラット (F344/NJcl-rnu/rnu) にゼラチンハイドロゲルシートを移植

結 果

3Dslicer から得た PRP+ゼラチンハイドロゲルシート移植前の骨体積は、 19.99 mm^3 であった。一方、移植 4 ヶ月後の骨体積は 32.60 mm^3 であり 12.61 mm^3 の骨形成を認めた (図 2)。

考 察

臨床的には、PRF 移植群が高い骨形成率を示す一方で、PRP 移植群は非移植群と比較して骨形成率は変わらない傾向がある。この原因は、移植した PRP/F が溶け出してしまい、長時間移植部位に留まらないためであると推測された。この問題を解決するためには、PRP を長期間徐放することができる新規の徐放化システムが必要である。In vivo 実験において大きな骨欠損 ($5 \times 2.5 \times 1$ mm) を作製したノードラット (F344/NJcl-rnu/rnu) の顎裂部への PRP+ゼラチンハイドロゲルシート移植を行った結果、骨新生において有効であることが示された。さらに定量的に骨形成された体積を計測することができ、今後症例数を増やす予定である。

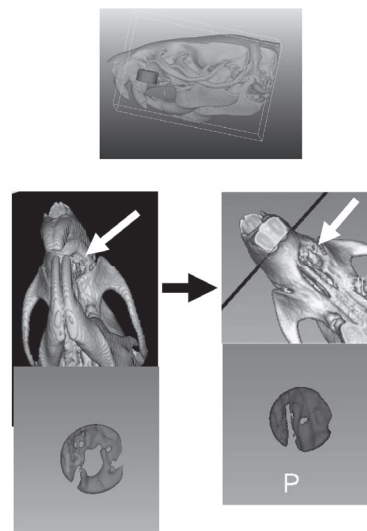


図 2 3Dslicer を用いた μ CT 測定

上：ゼラチンハイドロゲルシート移植前後の CT を重ね合わせたところ (緑：移植前、茶：移植後)、下左：移植前の 3DCT と骨欠損部断面、下右：移植後の 3DCT と骨欠損部断面

経皮的心房中隔欠損閉鎖術のリスク因子に関する検討

小 野 晋

はじめに

心房中隔欠損に対する治療法には外科的閉鎖術と経皮的閉鎖術（カテーテル的閉鎖術）がある。経皮的閉鎖術の成績は外科的閉鎖術と同等であり、傷や入院日数の面から、患者への負担が小さく外科的閉鎖術よりも優先される治療となっており、当院でもその方針で治療を行っている。合併症の頻度は少ないものの、不整脈、閉鎖栓の脱落、閉鎖栓による心内組織損傷などが報告されている。また、閉鎖栓のサイズ選択には熟練を要し、術中に一度留置した閉鎖栓を別のサイズのものに置き換えることもある。本研究の目的は、当院で過去に経皮的閉鎖術を行った心房中隔欠損患者のカルテ情報を後方視的に検討し、不整脈合併症例、閉鎖栓留置不可能症例、閉鎖栓置き換え症例のリスクファクターを抽出することである。

方 法

2012年4月～2021年3月までの間に当院で経皮的閉鎖術を行った心房中隔欠損患者の診療録より、年齢、身長、体重、バルーン閉鎖試験による心房中隔欠損径、肺/体血流比を説明変数として抽出し、不整脈合併症例、閉鎖栓留置不可能症例、閉鎖栓置き換え症例を目的変数とした場合のリスクファクターを多変量解析をロジスティック回帰分析を用いて抽出する。

結 果

解析患者 290 例中、不整脈合併症例は 13 例 (4.5 %)、閉鎖栓留置不可能症例は 9 例 (3 %)、閉鎖栓置き換え症例は 47 例 (16 %) であった。不

整脈合併症例に対するリスクファクターはなかった。閉鎖栓留置不可能症例に対するリスクファクターはバルーン閉鎖試験による心房中隔欠損径 ($p < 0.0001$) と肺/体血流比 ($p = 0.007$) であった。閉鎖栓置き換え症例に対するリスクファクターは年齢 ($p = 0.005$)、体重 ($p = 0.02$)、バルーン閉鎖試験による心房中隔欠損径 ($p = 0.0002$) であった。

考 察

不整脈合併症例に対するリスクファクターは検出できなかった。このことは、どのような患者に対しても不整脈を合併するリスクは同程度にあるということの裏返しと考えられる。「バルーン閉鎖試験による心房中隔欠損径」は閉鎖栓留置不可能症例、閉鎖栓置き換え症例に対するリスクファクターとして抽出された。臨床的にも大きい欠損孔は閉鎖栓の留置が難しく、リーズナブルな結果であると考えられる。また、「年齢」、「体重」が閉鎖栓置き換え症例に対するリスクファクターとして抽出されたが、こちらも低年齢、低体格の患者に対する留置の難しさを表しており、臨床から得られる印象と合致した。まとめると、小さな患者や大きな欠損孔に対する経皮的閉鎖術は難しく、注意を要するという結論に達する。この結論は臨床から得られる印象と合致するものであるが、それ以上のものではなかった。今後の課題として、欠損孔の形態や心房中隔に対する欠損孔の位置など、経食道エコーから得られる細かい情報を集積し、より詳細な検討を行う必要がある。

足柄上地域における乳幼児健診担当医師確保をめざした現況調査

青 木 理 加

はじめに

神奈川県西部の足柄上地域は県内でも少子高齢化が著しく進んでおり小児科医が少ない。この地域では開業医が家庭医として小児を診療し、小児科医以外の多くの開業医が乳幼児健診も担ってきた歴史がある。ここ数年、健診担当医師が決まらずに難渋する自治体があり、その背景には小児科医を含めた同地域の健診担当医師数の不足があると推測された。今後、開業小児科医の高齢化が進めば健診担当医師不足が一層深刻になることが予想され、現段階で自治体と健診担当医師の現況を調査し関係者が今後の方策を考えるための資料としたいと考えた。

目 的

小児科医が少ない少子化地域において乳幼児健診（集団）のシステムを維持していくために自治体と健診担当医へのアンケート調査により現状と課題を明らかにする。

対象と方法

神奈川県西部の僻地の足柄上地域の 6 自治体（南足柄市・中井町・大井町・松田町・山北町・開成町）と 19 名の全健診担当医を対象に乳幼児健診の現況について各々 2021 年秋に調査票を送付し記名式にて回答を得た。

自治体への質問では、実施する健診種、回数、年間対象者数（2020 年度）、最近 3 年以内の医師確保困難の状況の有無、小児科医による健診の希望の有無と理由、健診事業で困っていること等を選択式、あるいは自由記載とした。

健診担当医師への質問では、協力する健診種と自治体名・回数、医師の専門科、年代（10 歳毎）、自施設での乳幼児診療の状況、予防接種等の小児保健への協力状況等を選択式で質問した。また、

乳幼児健診の研修機会（コロナ以前）、健診業務の負担感とその理由、地域内や近隣圏の小児科医に望む支援を選択式で質問し、健診システムの問題点や解決法の提案を自由記載してもらった。

結 果

本報告では結果の概略を述べる。足柄上地域の全 6 自治体（1 市 5 町）と健診担当医 18 名（回答率 94.7 %）より回答を得た。過去 3 年以内（2021 年度分まで）に 4 自治体で健診担当医師の決定に難渋する状況があった。自治体は健診担当医として小児科医を強く望むか（4 自治体）どちらかといえば望み（2 自治体）、その理由として「小児科医としての視点を期待するから」を挙げていた。課題として、「医師により健診の質が一定しない」（4 自治体）、「医師が小児科医でないときに相談のしにくさがある」（3 自治体）を挙げていた。自由記載では「対象児の減少により費用対効果が低い」と考える自治体があった。健診担当医師への調査では、医師背景で「小児科を専門としない医師」が 61 % と半数を超え、内科以外では、整形外科医と泌尿器科医が 1 名ずつ含まれていた。未就学児を診療する機会が「あまりない」、「ほとんどない」と選択した医師が合わせて 50 %、「未就学児に予防接種をする機会が無い」は 22 % であった。健診業務の負担感は 44 % が「ある」と回答し、非小児科医師では専門外であることを理由として挙げ、具体的には健診の際に「言語発達、情緒行動が正常か判断に迷うことがある」、「紹介のタイミングを迷う（言語発達、歩行）」、「小児の診察に慣れない」、「母親の質問に答えられない」という内容であった。また小児科医師では「回数の多さによる診療制限への影響」と「拘束時間の長さによる減収」を挙げていた。健診担当医が決まらない自治体の健診に、遠方か

ら内科医が片道 40 分かけて協力する事例が見られ内科医を含めて地域の乳幼児健診を維持するための努力がなされていた。健診担当医が地域内や近隣圏の小児科医師に望む支援として、61 %が「健診そのものへの参画」を希望し、28 %が「研修への協力・精査時の協力」を挙げていた。

考 察

乳幼児健診は実施主体である自治体が各健診の対象者数に応じて実施方法、回数、日程を決定し、健診担当医師、関連職種に協力を依頼して事業を行っている。この地域の6つの自治体の規模は南足柄市が4.2万人、5つの町は9千人から1.7万人でいずれも小さい。自治体によっては2種類の健診を同一の日に実施したり3ヶ月健診を一医療機関での個別式健診に変更したりする等の工夫も見られた。健診担当医師を新たに探す際には多くの自治体の小児科医にまず打診するが負担の集中とともに健診日時の重複もあり地域の小児科医だけでは対応しきれない。制度上、日程が重なら

ないように自治体の枠を超えて調整をする仕組みも無い。少子化の進行によって今後、小児科以外の開業医が診療や予防接種で乳幼児に接する機会そのものが減っていくことも予想される。また育児支援の機会である乳幼児健診では、小児科医のいない自治体が健診担当医に小児科医を期待する状況もある。

今回の調査で神奈川県西部の少子化地域において小児科を専門としない医師が乳幼児健診を担当する状況が明らかとなった。全国で同様の状況が起きていると想像されるが、地方における乳幼児健診の現況に関する報告は少なく、乳幼児健診を小児科以外の医師が担当する状況については都市部の小児科医には知られていないものと思われる。小児科医が全ての健診を担えない地域では健診担当医師を支援する方策が必要となり、小児科医には広域的な人的支援や研修支援などの役割が求められる。今後の研究では可能となる具体的な支援策について考え発展させたい。

NGS 解析にて単エクソン欠失や LOH を検出できる アルゴリズムの発展改良

成 戸 卓 也

遺伝子診断には次世代シーケンサー (NGS) 解析が導入されてきた。Sanger シーケンス解析は、大きいサイズの遺伝子解析では労力・コストの面から多検体処理が困難であった。臨床施設での遺伝子解析は確定診断だけではなく、時には変異が未検出であった場合には臨床診断の妥当性を検討しなおす必要や疾患管理を見直す判断がせまれる場合がある。変異の検出精度は解析コストや多検体処理能力と並んで、臨床施設での遺伝子診断では特に重要である。

NGS は新規病因遺伝子の発見を目的とした全エクソン解析などの探索的解析から、ターゲットをしばった遺伝子解析 (ターゲットシーケンス解析) までさまざまな応用方法がある。ポータブル型の NGS はこれまでよりも比較的少量のデータを低コストで処理することができ、臨床施設での応用を可能とした。DNA エンリッチメントの方法や、ターゲットの設計、アライメント・フィルタリングといったアルゴリズムの工夫をすることで Sanger シーケンスの代替方法として可能

になる手法である。

NGSは付随してゲノムコピー数の変化 (CNV) についての情報も取得できる。CNVのうち「大きな欠失・重複」(kb以上)は多くのソフトウェアでは検出されが、1エクソン欠失など10kbより「小さな欠失・重複」は目視による確認で拾い出している。「小さな欠失・重複」についてアルゴリズム等を検討した。

方 法

検査に対する十分な説明を行い、対象者家族に対するインフォームドコンセントの行われた304検体のエクソームを解析した。FASTQファイルのクオリティ評価について、FastQCを用いて行い、解析はBWA, GATK, XHMMのツールを用いた。

この中で14例はアジレントのHuman Genome CGHマイクロアレイを行った。

結 果

XHMMにより検出されたCNVは13,947個であった。CNVの中で信頼性の高いQ_SOMEスコア95以上が6,546個(46.9%)であり、1検体当たりのCNVは21.5個であった。また検出したCNVのエクソン領域の連続性で単1のエクソンを検出できた例はなかった(図1)。

マイクロアレイで臨床的意義のあった変異(9/14)とXHMMの結果を比較した。「大きな欠失・重複」はXHMMとマイクロアレイで一致していた(図2)。しかし、マイクロアレイで検出

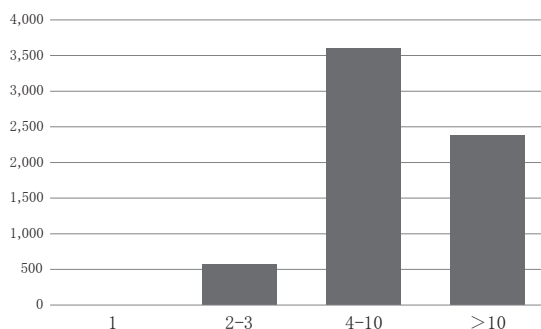


図1 CNV検出のエクソン領域連続性

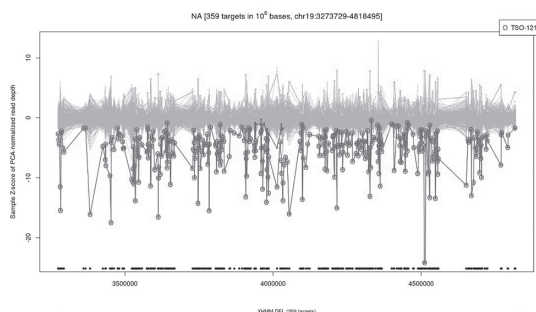


図2 マイクロアレイと一致した1.6 MBのCNV欠失

された「小さな欠失・重複」である6.3 kbの重複についてはXHMMでは検出されなかった。

考 察

XHMMはCNVを検出するソフトウェアの1つである¹⁾。XHMMは、WESのデータをGATKで処理してから得られるdepth of coverage fileを入力データとしてCNVを検出する。マイクロアレイで検出された「大きな欠失・重複」はXHMMでも検出されたが、10 kb未満の「小さな欠失・重複」はXHMMにて検出されなかった。CNVを検出するツールには「大きな欠失・重複」あるいは「小さな欠失・重複」それぞれに偏りがある。1つのエクソン領域でも検出できるPatternCNV, CONTRA, CLAMMS, HMZDelfinder, FishingCNV, ExomeDepthのツールアルゴリズムは「小さな欠失・重複」を検出できるようであり、今後の検討事項である²⁾。

CNVにも多型があるため、変異アレル頻度(MAF)のようなCNV頻度によるフィルタリングを追加することで、省力化と標準化を行うことが期待される。

文 献

- 1) Fromer M, Purcell SM. Using XHMM Software to Detect Copy Number Variation in Whole-Exome Sequencing Data. *Curr Protoc Hum Genet* 2014;81:7.23.1-21.
- 2) Gordeeva V, Sharova E, Babalyan K, et al. Benchmarking germline CNV calling tools from exome sequencing data. *Sci Rep* 2021;11:14416.

質量分析システム (LC-MS/MS) を用いた 血中ステロイド一斉分析法の改良および臨床応用

室 谷 浩 二¹⁾, 岩 野 麗 子²⁾, 花 川 純 子¹⁾
朝 倉 由 美¹⁾

はじめに

ステロイドホルモンは、副腎および性腺（精巣、卵巣）において、コレステロールから多段階の酵素反応を経て生合成される（図1）。従来、ELISAなどの免疫学的測定法により目的とするステロイド成分を1つずつ個別に測定していたため、各成分あたり0.5–1.0 mLの採血量が必要で、小児（特に、新生児や早産児）では、多数のステロイド成分を同時に測定することが、しばしば困難であった。加えて、測定に用いられる抗体の特異性が必ずしも高くなかったため、目的とするステロイド成分を正確に定量できず、偽高値や偽低値を呈する結果、誤診断の可能性すらあった。さらに、新生児や早産児は、胎児副腎皮質由来ステロイドの干渉に起因する17 α -ヒドロキシprogesteron (17-OHP) やテストステロンの偽高値がしばしば問題となり、先天性副腎過形成 (CAH, 21 水酸化酵素欠損症 (21-OHD) など) の確定診断や、非典型的な外性器形態 (ambiguous genitalia) を有する新生児における迅速かつ正確な性別決定が困難な場合があった。

本研究の目的は、質量分析システム (LC-MS/MS) を用いて、血中の各種ステロイド成分を高い感度と特異性で同時定量測定できる系を確立すること、である。新生児や早産児でしばしば認められる、胎児副腎皮質由来ステロイドの干渉に起因する17-OHPやテストステロンの偽高値を回避することにより、新生児マスキングで見いだされた17-OHP高値における正確な診断とその後の治療フォロー、非典型的な外性器形態 (ambiguous genitalia) を有する新生児における迅速かつ正確な性別決定が可能となる。

研究成果の要約

(1) 多重モニタリング (MRM) 分析系の設定

当院が保有する質量分析システム“トリプル四重極型 LC-MS/MS 分析システム” Triple Quad 4500 (Sciex) を用いて、13種類のステロイドと25水酸化ビタミンDの多重モニタリング (MRM) 分析の系を確立した。13種類のステロイドとは、コルチゾール、アルドステロン、テストステロン、エストラジオール、ジヒドロテストステロン、プレグネノロン、progesteron、デオキシコルチコステロン、コルチコステロン、17 α -ヒドロキシprogesteron (17-OHP)、21-デオキシコルチゾール (21-DOF)、デヒドロエピアンドロステロン (DHEA)、アンドロステンジオン (4-AD) である（図1）。

(2) 患者検体の定量

21 水酸化酵素欠損症を含む患者の解析を行い、その成果を、日本マスキング学会誌に論文投稿し、原著論文として受理された¹⁾。

21-OHD患者では、ほとんどのステロイドホルモン成分が測定されたが、エストロンについては検出されない検体が多く観察された。同様に、DAX1 異常症の患者検体においてもエストロンは検出されなかった。

本法 (LC-MS/MS 法) での測定値と従来法である ELISA 法での測定値を比較検討した結果、21-OHD患者では、テストステロンの測定値は LC-MS/MS 法と ECLIA 法での測定値の間には差がほとんど観察されなかったが、17-OHPの測定では、両者の測定値の間に大幅な乖離が観察され、どの検体においても ELISA 法での測定値の方が高値を示した。

1) 神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科

2) 同 臨床研究室

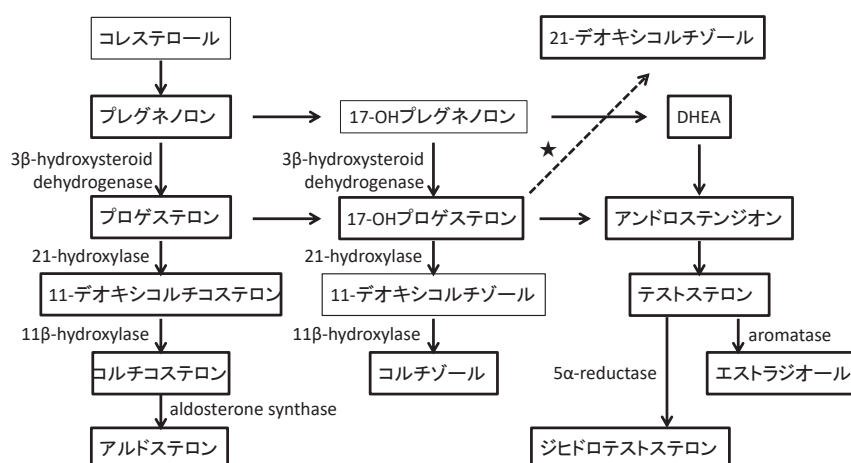


図1 ステロイドホルモン合成

ステロイドホルモンは、副腎および性腺（精巣、卵巣）において、コレステロールから多段階の酵素反応を経て生成される。★は、21水酸化酵素欠損症など、17-OHPが上昇した時に起こる反応である。本研究で分析予定のステロイドを、太実線四角で囲んで示す。

ELISA法と本法での測定値の相関を検討した。相関係数の有意性を検定したと結果、Cortisolとテストステロンは、LC-MS/MS法とECLIA法での測定値間の相関係数に1%の有意水準があり、17-OHPは、LC-MS/MS法とELISA法での測定値間の相関係数に5%の有意水準があることが示された。

考察

21-OHDの患者では、21-水酸化酵素が欠損しているため、17-OHPが21-水酸化を受けられず高値を呈する。加えて、過剰な17-OHPが11-水酸化酵素により11-水酸化を受けて21-DOFが産生され、高値を呈する。このため、21-DOFは21-OHDの新たな診断指標として有用であると考えられる。ただし、治療によって17-OHP値が低くコントロールされている場合、21-DOFへの変換が起こらず、低値を取る可能性がある。したがって、21-OHDを診断する際に、17-OHPの数値だけではなく、21-DOFも同時に定量することで診断がより確実となる可能性があること²⁾、経過フォロー中のコントロール指標に21-DOF値が有用である可能性があること、が推測される。

本研究で検討したLC-MS/MSを用いた測定法

をCAHスクリーニングの陽性例の精密検査受診時の確定診断に用いることにより、胎児副腎皮質由来ステロイド成分の干渉に起因する17-OHPの偽高値を回避することが可能となり、21-OHDの診断精度が高まると考えられる。ただし、17-OHPの数値だけで21-OHDを判断するのではなく他のステロイドホルモンを同時に測定することで、ステロイドホルモン比などを用いて判断することも必要である。また、21-OHD以外のステロイドホルモン合成障害の鑑別診断もステロイドホルモンを同時に測定することでホルモン動態が明確となり、診断精度が高まると考えられる。神奈川県でも、新生児マススクリーニングにおいて、2021年8月から、副腎過形成症の検査でLC-MS/MS法を用いた検討に変更し、従来の17-OHP値のみならず、21-DOF値、 $(17\text{-OHP} + 4\text{-AD}) / \text{F比}$ 、 $11\text{-DOF} / 17\text{-OHP}$ 比を加えて、総合的に判定することとなった。

今後の計画

21水酸化酵素欠損症患者の検体をさらに集積し、各種ステロイド成分の測定、日内変動の検討を予定している。

加えて、エストロンやエストラジオールの測定

感度に問題があることが判明したため、これらの測定感度を改善するための方法を検討する方針である。

文 献

- 1) 岩野麗子, 花川純子, 朝倉由美, 他. 高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計を用いた血中ステ

ロイドホルモンー斉分析法の構築. 日本マスキリーニング学会誌 2019;29:31-37.

- 2) Fiet J, Le Bouc Y, Guéchet J, et al. A Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry Profile of 16 Serum Steroids, Including 21-Deoxycortisol and 21-Deoxycorticosterone, for Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. J Endocr Soc 2017;1:186-201.

小児低血糖症における FGM (Flash glucose monitoring) を用いた 血糖動態の評価

花 川 純 子, 平 野 泰 大, 朝 倉 由 美
水 谷 陽 貴, 滝 崎 奈 穂, 室 谷 浩 二

背 景

脳は大量のブドウ糖を消費する臓器であるため、低血糖は脳機能に著しい影響（けいれん、意識障害など）を及ぼし、重症の場合は永続的な後遺症を残す。小児の低血糖は原因が多様で、低血糖時の症状も非特異的な場合があり、しばしば診断に難渋する。小児の低血糖の原因が複雑な理由は、血糖上昇に関わる機構と低下に関わる機構の先天性の異常に加えて、低年齢による血糖維持の未熟性による疾患が含まれているからとされる。

低血糖の再発を防ぐためには、低血糖を生じた原因の検索が必須である。ケトン性低血糖症のように空腹が持続した場合に生じるものであれば病歴から推測が可能であるが、血糖調節機構の未熟性による低血糖症やダンピング症候群による低血糖症の場合は、血糖の経時的な評価が必要でありしばしば持続血糖モニタリングが有用となる。また、高インスリン血症に起因する低血糖症の場合は、治療効果判定にも持続血糖モニタリングが有用である。

血糖値と間質液のグルコース濃度はおおむね平衡関係にあると考えられており、適切に設計され

た機械を用いて測定した間質液のグルコース濃度からおおよその血糖値を計算できるというのが、CGM (Continuous Glucose Monitoring) の基本的な考え方である。CGM には、大別して、患者が常時携帯してリアルタイムに血糖値と変化傾向を表示するタイプと、医療機関において過去の血糖変動を振り返るタイプの2種類がある。これらの機械は、現在、1型糖尿病の患者に対して保険適応となっている。前者は、現在 SAP (Sensor Augmented Pump) 療法とよばれるパーソナル CGM (持続血糖モニタリング) 機能を搭載したインスリンポンプ療法として使用するか、スマートフォン等のモバイル機器を介してデータを表示させる必要がある。一方、FGM (Flash Glucose Monitoring) とは間歇スキャン型 CGM で、Reader をかざすことで測定データを読みとることが可能であり、使用中に従来型の血糖測定器による校正を必要としないという特徴・利点がある。

現在小児低血糖症には、自己血糖測定のみ認められており、CGM は保険適応がない。そのため、より詳細な血糖経過を知るためには、頻回の血糖

測定が必要となり、穿刺回数や採血量が増えることで患児に対する侵襲が大きくなる。加えて間歇的血糖測定の場合、測定前後に生じる無症候性の低血糖を知るのは困難であり、血糖経過の把握や治療戦略が不完全なものとなる場合もある。持続血糖モニタリングの低血糖に対する有用性は近年新生児領域でも報告が散見されるようになり¹⁾、当院でも CGM を用いて持続血糖モニタリングを安全に行った実績がある²⁾。加えて FGM も有効例が報告されはじめている³⁾。

病院内で使用する場合、電波を発するモバイル機器を使用しないデバイスが望ましい場合がある。また、小児の場合、常に受信器を携帯する必要がないほうが活動に制限がかからず、本人・家族に加え医療従事者の負担も軽減できる。かざすだけでデータを読み取るデバイスであれば低年齢の小児でも操作が可能となり、学校等で医療従事者以外の成人スタッフとも血糖値を共有することができるため、患児の低血糖を回避できる可能性がより高まる。

今回、FGM を用いて低血糖を生じた既往のある小児 6 名において、原因検索や血糖動態の把握、治療効果判定を行った。

対象と方法

<対象>

①すでに低血糖症と診断されている児

例：先天性高インスリン性血症、肝型糖原病、ケトン性低血糖症等

②原因不明の低血糖を生じた既往のある児

ただし、ペースメーカー等、他の埋め込み型医療機器を使用している児は、FGM との併用禁忌のため除く

<方法>

- ・インフォームドコンセントを得たのち FGM を装着する
- ・機器は Abbot 社の FreeStyle リブレ[®]を使用する
- ・最低 8 時間に 1 回は厚さ 4 cm 以内の衣服の上から血糖をよみとる
- ・装着期間は連続 14 日間以内
- ・入浴や運動に制限はないが、X 線・CT・MRI 検査の際には、センサーをはずす

評価項目：血糖変動

テープかぶれや刺入部の発赤等の皮膚トラブルの有無

結果

新たに低血糖が指摘された 2 名とすでに低血糖症と診断されている 4 名の患者において FGM による血糖評価を行った。

患者①

12 歳 女児

現在他施設入所中の経管栄養中の児。ワクチン後の発熱精査のための採血で偶発的に低血糖が指摘された。その後も、簡易血糖測定器で血糖 60 台となることがあったため、FGM で評価を行った。

血糖値の急激な上昇と、その直後に起こる血糖値の急激な低下の状態が繰り返されており、ダンピング症候群に起因する低血糖であることが確認できた (図 1)。また食事間隔があく早朝も血糖が低下しており、注入内容および時間を入所している施設で調節していただくように依頼した。

患者②

8 ヶ月 女児

低身長 of 精査中に肝腫大と低血糖を認めた。当初、糖原病が疑われたため、夜間の糖原病用の特殊ミルクの使用とコーンスターチ併用による栄養療法が開始され、FGM で評価を行った。

ミルク間隔があく時間に低血糖を生じていた。また夜間ミルク後に高血糖を認めることもあり、血糖の変動が大きかった (図 2)。

その後、遺伝子検査よりシトリン欠損症と判明し、必須脂肪酸強化 MCT ミルクに変更後、再度 FGM で評価を行った。

低血糖に加え食後高血糖も消失し、1 日を通して血糖は安定した (図 3)。

患者③

5 歳 男児

高インスリン高アンモニア血症症候群による低血糖に対して、内服および特殊ミルクによる栄養療養中の双子第 1 子。第 2 子 (患者④) に比して、体格が小さく食事量が少ないこともあり、間歇的血糖測定で低血糖を認めることがあるため、血糖推移を FGM で評価を行った。

夕食後から時間があいてしまう朝食前や、食事が十分にとれなかった次の食事前に低血糖を認め

ることが多く、日によるばらつきも大きかった (図4)。

患者④

5歳 男児

高インスリン高アンモニア血症症候群による低血糖に対して、内服および特殊ミルクによる栄養療養中の双子第2子。第1子 (患者③) と同日に、FGMで評価を行った。

兄弟姉妹 (同胞) (患者③) より全体的に血糖値が高く、1日を通して安定していた (図5)。

患者⑤

5歳 男児

先天性高インスリン血症による低血糖に対して、内服および頻回食事摂取による栄養療法中であった。1日3回内服していた薬剤を朝夕1日2回に変更し、FGMで評価を行った。

1日を通して血糖値は安定していた (図6)。集団生活中的薬剤投与が不要となった。

患者⑥

5歳 女児

先天性高インスリン血症による低血糖に対して、内服、特殊ミルクおよび頻回食事摂取、オクトレオチド酢酸塩の持続皮下注射で治療中。効果判定および用量調節目的にFGMで評価を行った。

早朝や食前に血糖が低い時間があることが判明した (図7)。

オクトレオチド酢酸塩の投与量を調節し、特殊ミルクの投与量の調節を行い再度FGMで評価を行った。

1日を通して血糖値は安定した (図8)。

全患者で、皮膚トラブル等の合併症なくFGM装着が可能であった。

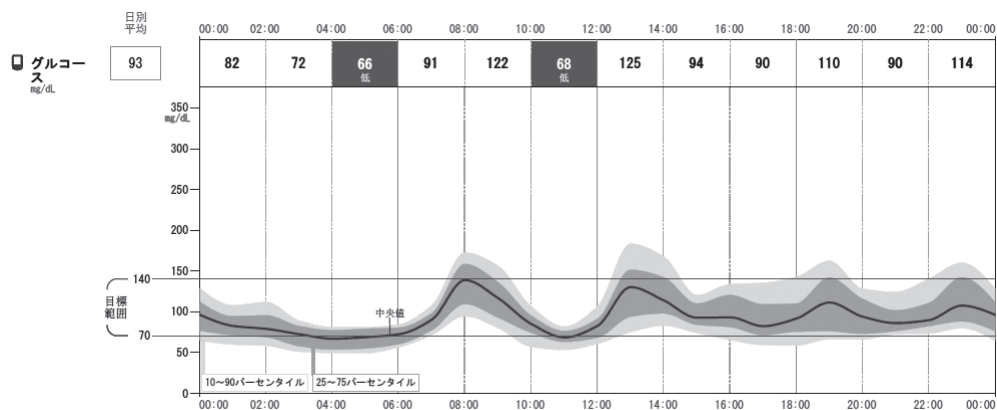


図1 血糖推移 (患者②-1 7日間の日内パターン)

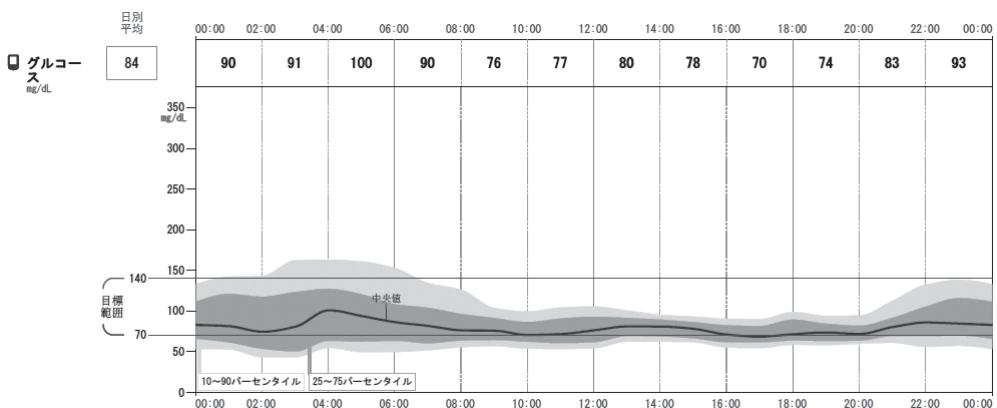


図2 血糖推移 (患者② 糖原病用ミルク+コーンスターチ開始後 14日間の日内パターン)

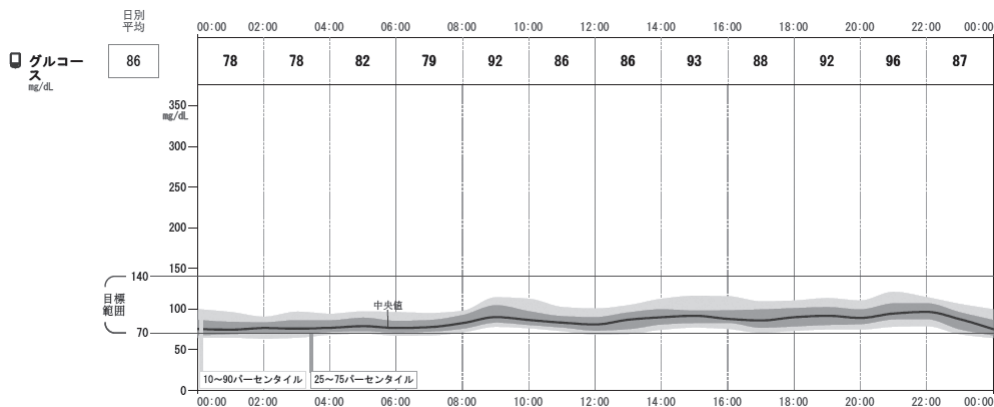


図3 血糖推移（患者②） MCT ミルクに変更後 14 日間の日内パターン）

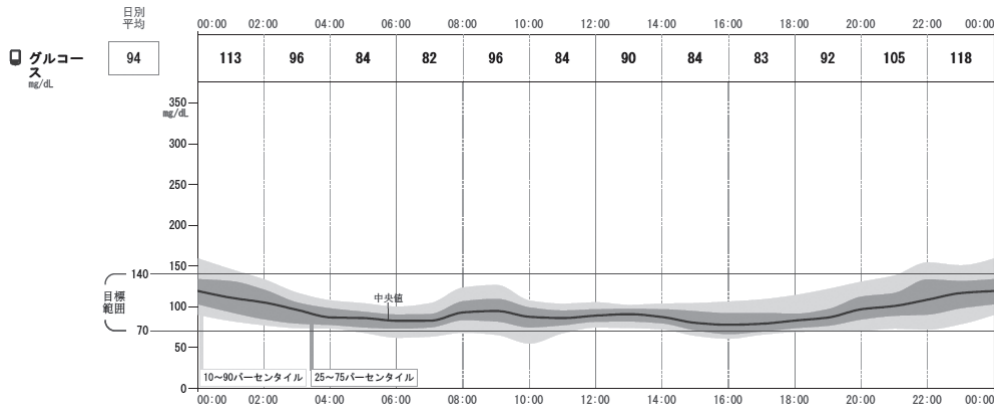


図4 血糖推移（患者③ 14 日間の日内パターン）

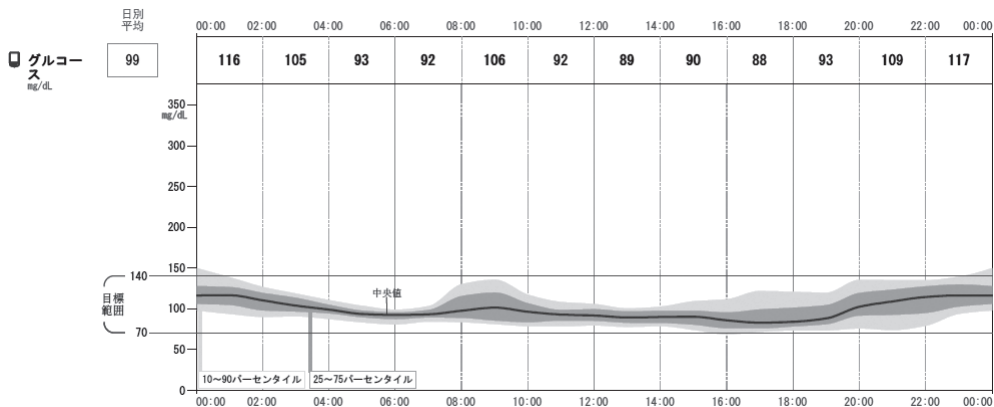


図5 血糖推移（患者④ 14 日間の日内パターン）

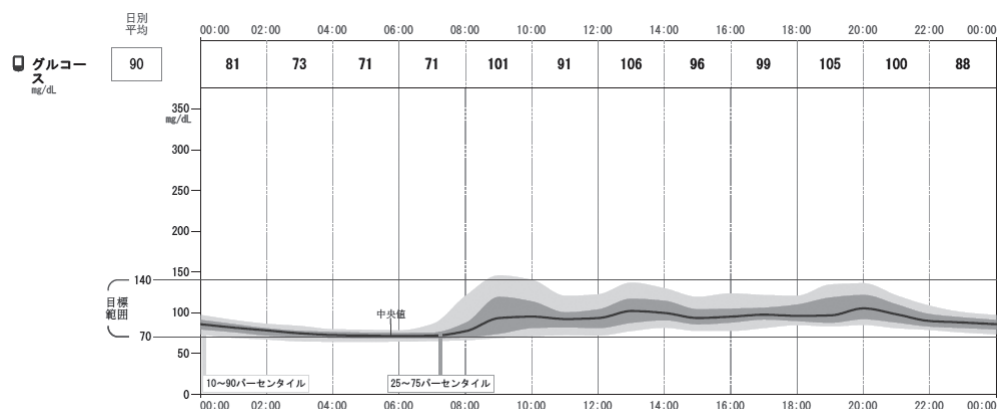


図6 血糖推移（患者① 内服投与回数変更後 14日間の日内パターン）

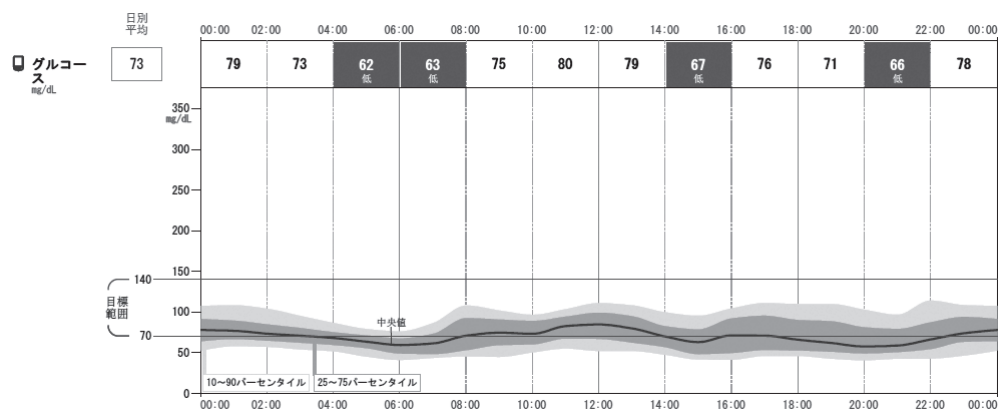


図7 血糖推移（患者⑥ 14日間の日内パターン）

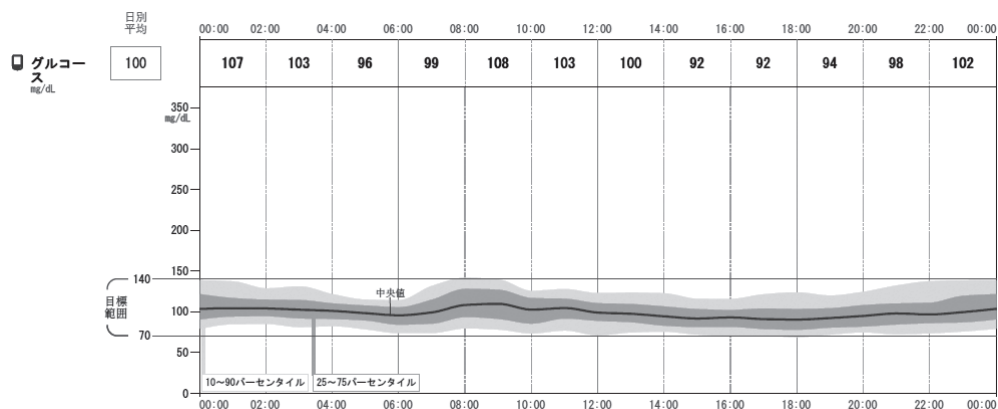


図8 血糖推移（患者⑥ 用量調節後 14日間の日内パターン）

考 察

全患者において、血糖推移を安全に評価することが可能であった。

穿刺による血糖測定回数を増やすことなく24時間持続的な血糖推移を評価できたため、本人・家族の負担を増やすことなく原因検索や治療効果判定を行うことができた。

今後の予定

有効性および安全性評価のため、さらなる症例の蓄積を目指す。

文 献

- 1) 水本洋. NICUにおけるCGM(continuous glucose monitoring)の応用. 日本新生児成育医学会雑誌 2019; 31:323-327.
- 2) 友滝清一. リアルタイム持続血糖モニタリングを用いた新生児の血糖管理. こども医療センター医学誌 2017;46:139-140.
- 3) 東條達也, 柘植智史, 谷口弘晃, 他. 新生児高インスリン性低血糖症に対するCGM(continuous glucose monitoring)の使用経験. 日本新生児成育医学会雑誌 2019;31:791.

重症心身障害児への働きかけと発達に関する研究

井 合 瑞 江^{1,2)}, 辻 恵^{1,2)}, 柳 川 智 志³⁾
山 口 恵 美⁴⁾, 熊 田 直 亮⁴⁾

背景と目的

重症心身障害児（者）（以下、重症児（者））の病態像は医療の進歩とともに多様化し、知的障害と運動障害のみならず脳神経系・脳幹機能障害を伴い、人工呼吸器などの医療機器や医療ケアが生活にかかせない状態となる子どもたちが増えている。そのなかには表出機能の障害が重く、反応性の乏しい重症児（者）が含まれ、医療や安全が優先された環境の中ですごさざるをえないことが多く見受けられる。

子どもたちには1人1人、それぞれの発達の可能性があり、私たちは日々の療育を通して育ちを促す働きかけや支援をめざしている。生理学的指標も取り入れた評価を加えることで子どもたちの変化や反応をより細やかに受け止めて、表出の乏しいケースにおいてもコミュニケーションをつむぐ日々の活動につなげることが期待される。

本研究では2013-2017年、2019-2021年の間

にいくつかの生理学的指標が重症心身障害児の生活や心のあり方を間接的に知る評価法となるのか検討を続けてきた。検討結果と今後の課題について考察する。

方 法

反応の乏しい重症児（者）、表出が明らかな重症児を対象として、NIRS-光トポグラフィまたは近赤外線酸素モニター装置、心拍変動解析、眼球運動計、ビデオ撮影などを用いて、音/音楽、匂い、日常生活の中の処置や療育に対する反応を評価する。用いた機器は以下である。

- ・心拍変動解析 (Memcalc/Bonary light[®] GMS 社) : 心電図 RR 間隔の変動から算出される周波数解析で、周波数スペクトルの低周波数成分を low frequency (以下 LF, 0.04-0.15 Hz), 高周波数成分を high frequency (以下 HF, 0.15-0.4 Hz) とし、2秒毎に算出した。自律神経機能評価に使

1) 神奈川県立こども医療センター 神経内科 2) 同 重症心身障害児施設 3) 同 作業療法科
4) 同 重心生活支援課

用され¹⁾、副交感神経指標が HF、交感神経指標が LF/HF とされる。

- ・近赤外線トポグラフィー (ETG-4000 日立メディコ社) による皮質脳血流動態
- ・近赤外線酸素モニター装置 (NIRO200 浜松ホトニクス社) による前頭部 NIRS 計測
- ・眼球運動計 (Neuropack4 日本光電社)
- ・唾液アミラーゼ活性 (COCORO METER)

評価の設定場面または刺激は以下となる。

- ・ピアノ演奏：曲調の異なるクラシック 3 曲²⁾。
- ・CD で電車の音・クラシック・嵐の曲・アニメテーマ曲、オルゴール。CD でクラシックピアノ演奏、お経、アニメテーマ曲³⁾。
- ・日常生活上の刺激：シーツブランコ、足浴/手浴、体位交換、おむつ交換など
- ・24 時間日内記録
- ・匂い：オレンジ、ソース、チョコソース、石鹸、コンソメなど
- ・療育活動場面：①名前呼び、始まりの曲後に、活動（読み聞かせ、スノーブレン、手浴足浴（2 回）、スライム、楽器遊び）15 分間。②朝の挨拶ルーチン（呼名後、肩回し手背から指を触れる）。

結 果

1. ピアノ演奏：NIRS 脳血流動態ではテンポの速い曲調で脳血流増加、静かな曲調“ノクターン”で脳血流減少が持続し、LF/HF は持続的に低い。周波数解析データは曲中で刻々と変化し、曲毎の平均 HF, LF/HF は有意差をみとめなかった。
2. シーツブランコ、足浴 > 手浴で HF 高く、副交感神経系活動亢進をみとめた。
3. 反応の乏しい重症児者の心拍変動解析：京急電車の音、ノクターン、トルコ行進曲、嵐の曲、アニメテーマ曲、オルゴールでは提示中の HF, LF/HF 変動が安静時より大きく、ジブリは HR と HF 上昇、電車の音は HF 低下と LF/HF 上昇をみとめた。
4. 表情豊かな重症児：心拍変動解析では全曲中で HF 上昇傾向あり。笑顔がはじける快表出では LF/HF の上昇をみとめた。NIRS では、トルコ行進曲で緩やかな脳血流増加と後半の下降、

ノクターンで一旦上昇後に低値が続き終了前に増加した。（結果 1 と同様）

5. 反応の乏しい重症児者の 24 時間心拍変動解析：2 例で異なるパターンを示した。夜間の心拍数低下と副交感神経活動（HF）の上昇をしめた例、睡眠中に LF/HF 高値続き、HF 高く変動幅が狭い例では HF の日中変動が大きかった。
6. 匂い提示における心拍変動解析：個々に反応は異なる。観察者が不快と判断した匂いで HR 上昇、HF 下降、LF/HF 上昇が共通して示された。
7. 処置中の心拍変動解析：体位交換・おむつ交換・移乗・吸引で LF / HF 上昇、HF 低下、HR 軽度上昇した。
8. 療育活動における心拍変動解析：呼名後の LF / HF 上昇は毎回共通してみとめられ、かわり毎に上昇した。HF 変化は一定せず、手浴・足浴で途中から高くなる傾向であった。

考 察

重症児（者）における心拍変動解析については交感神経系活動 LF / HF が健常人のような日内変動がみられず、副交感神経系活動 HF のみが自律神経機能の評価指標となりうるという報告⁴⁾や睡眠時自律神経活動で HF の低下と LF / HF の優位性が示された報告⁵⁾など、個々の病態の特異性を反映している。今までのわれわれの検討からも日内変動パターンや提示された刺激に対する反応には個別性があることは明らかである。一方で「大好き・喜び・笑い」「始まり（緊張）」「呼名」で LF / HF が上昇し、「耳をすませて集中」「鎮静的曲」「穏やかな快」で HF が高く LF/HF 低下する反応は比較的一定してみられた変化である。

反応の乏しい重症児（者）に対して得られた結果から本人の好みや反応のしやすさがわかり、何等かの受止めと反応をしめた刺激や環境設定は働きかけを組み立てる大切な情報となる。子どもたちの微細な動きをさぐり、表出出力ができるような支援機器の開発や活用は学校や作業療法などさまざまな領域で行われている。音や振動などで自らの出力行動がフィードバックされることは、能動的コミュニケーションを育てる上で必要

なプロセスであり、まわりの人や社会との関わり・役立ちにつながる体験への入口となる。

今後は OAK Cam を用いたモーションヒストリーによる動きの可視化の試みなどで、本人からのサインのてがかりをみつける必要がある（現在、検討中）。動きの観察理解を深め、わずかな体の動きをとらえて動きを拡大化し、本人が動きを自覚できるフィードバックのプロセスに結び付けることが目標になる。発達や学習という視点をもって、今後も個々への適切な働きかけについて継続的に評価・検討していくことが必要である。

文 献

- 1) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force

of the European Society of Cardiology and the North American Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-381.

- 2) 安西里恵,井合瑞江. 異なる曲調のピアノ演奏に対する重症心身障害児の脳血流動態の変化. *日本重症心身障害学会誌* 2013;38:275.
- 3) 井合瑞江, 安西里恵, 辻恵, 他. 重症心身障害児における音楽・音刺激に対する反応の検討. *日本重症心身障害学会誌* 2016;41:226.
- 4) 北川かほる. 種子島幸男. 藤井誠, 他. 心拍変動解析を用いた重症心身障害児(者)の療育評価に関する検討. *日本重症心身障害学会誌* 2011;36:509-515.
- 5) 松井学洋, 中井靖, 高田哲. 重症心身障害児の睡眠時自律神経活動の特徴. *脳と発達* 2017;49:260-266.

先天性大脳白質形成不全症に関連する遺伝子の スプライシング異常の解明

新 保 裕 子¹⁾, 後 藤 知 英²⁾, 黒 澤 健 司³⁾

はじめに

遺伝子におけるスプライシング制御の破綻が疾患の原因となり¹⁾, Pre-mRNA から mRNA へのスプライシング過程において, 標的部位に相補的な配列を持つアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) を結合させ, 人為的にスプライシングを制御することで, 遺伝子発現を改善できる²⁾。

先天性大脳白質形成不全症の代表的疾患である Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD), Spastic paraplegia 2 (SPG2) は, PLP1 遺伝子異常 (重複, 点変異, 欠失, 挿入, スプライシング異常) が原因となる³⁾。新たな病態 hypomyelination of early myelinating structures (HMES) を持つ患者群から, PLP1 遺伝子のエクソン-イントロン境界部位や深部イントロンの long-distance interaction site

(LDIS) に変異が報告される⁴⁻⁶⁾。

PLP1 遺伝子は, PLP1 (277 アミノ酸) とエクソン 3B の 35 アミノ酸が欠落した DM20 (242 アミノ酸) の 2 つのスプライシングバリエーションが存在し (図 1), スプライシングの異常により, PLP1/DM20 の比率低下が髄鞘化形成異常を惹き起こす。

昨年度は, 深部イントロン LDIS 変異 (c.453+159 G>T) について, レスキュー実験として, pre-mRNA を安定化させるために, 変異部位と結合する相補的な部位に人為的に変異を入れたダブル変異体 (レスキュー) を作製し, 検証したところ, PLP1/DM20 の比率の改善が認められた⁷⁾。このことより, 深部イントロンの LDIS は PLP1 および DM20 のスプライシングに強く関与していることが示唆された。

1) 神奈川県立こども医療センター 臨床研究室 2) 同 神経内科 3) 同 遺伝科

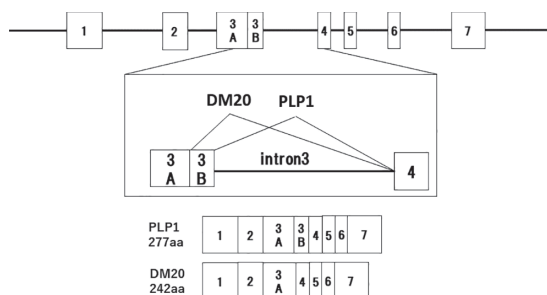


図1 *PLP1* の遺伝子構造と選択的スプライシング
PLP1 は7つのエクソンから成り、*PLP1* (277アミノ酸) とエクソン3Bが欠損した *DM20* (242アミノ酸) の2つのタンパク質をコードする

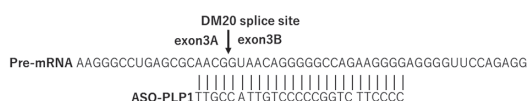


図2 *PLP1* exon3 の *DM20* スプライシングドナーサイトの pre-mRNA 配列

ASO-PLP1 は *DM20* のスプライシングを抑制する (Tantzer et al. Mol Ther Nucleic Acids 2018 年改変)

2018年にTantzerらは、*DM20* のスプライシングドナーサイトに結合する相補的な配列をもつ ASO-PLP1 を設計し (図2), *PLP1/DM20* のスプライシングを評価したところ、エクソンに近いイントロンの変異だけでなく、エクソン4側の深部イントロン LDIS 領域の変異 (c.454-322G>A) に対して、*PLP1* の選択的スプライシングを促した⁸⁾。

今回、われわれは当センターで解析したエクソン3側の深部イントロン LDIS 領域の変異 (c.453+159G>T) についても ASO の効果が認められるかを細胞実験において検証した。

方法

1. *PLP1* 発現細胞の培養

PLP1 の遺伝子発現があるオリゴデンドロサイト前駆細胞株 (Oli-neu) を国立精神・神経医療研究センター 井上健先生より Dr. Jacqueline Trotter (University of Mainz, Germany)⁹⁾ の承諾を得て譲受した。Oli-neu 細胞は Poly-Lysine コートしたシャーレ、SATO medium+1% horse serum を用いて培養した。

2. プラスミドベクター構築

RNA 転写産物の解析に用いるエクソントラッ

プベクター (pET01, MoBiTec GmbH, Germany) に、エクソン3, 4, 5を含む野生型および変異型のインサート DNA を導入する。変異型に関しては部位特異的変異導入法 (Mutagenesis kit, Toyobo, Japan) を用いて作製した。

3. mRNA 転写産物の解析

Oli-neu 細胞 1×10^4 /well (24 well plate) を播種し、3日後にリポフェクタミン 2000 を用いて、野生型および変異型のプラスミドを導入した。4時間後に Endo-Porter, ASO-PLP1 または ASO-CTR (Gene tools, USA) を含む培地に置換し、24時間後に細胞を回収、RNA を抽出、逆転写反応により RNA から cDNA を合成し、cDNA を鋳型として PCR を行った。

結果

mRNA 転写産物の解析

Oli-neu 細胞に野生型のエクソントラップベクターを導入後、ASO-PLP1 を添加することにより、ASO-CTR を添加した場合と比較し、*PLP1* の発現量および *PLP1/DM20* の発現比率が僅かに増加した。一方、変異型 (c.453+159 G>T) のエクソントラップベクターを Oli-neu 細胞に導入後、ASO-CTR を添加した場合、*PLP1* の発現がほとんど見られないが、ASO-PLP1 添加により *PLP1* 発現量増加と *PLP1/DM20* の発現比率の改善が認められた (図3)。

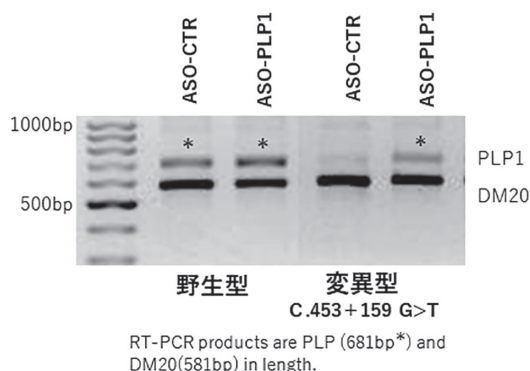


図3 mRNA 転写産物の解析結果 (電気泳動写真)
野生型では、ASO-PLP1 添加により *PLP1* の発現量および *PLP1/DM20* の発現比率の僅かな増加が見られる。変異型では、ASO-CTR を添加による *PLP1* の発現はほとんど見られないが、ASO-PLP1 添加により *PLP1* 発現増加と *PLP1/DM20* の発現比率の改善が認められる

考 察

PLP1 のイントロン3 のスプライシングエンハンサー領域欠損による PLP1/DM20 の発現比率の低下と髄鞘化形成不全症との関連についてはマウスモデルを用いた研究において既に報告されている¹⁰⁾。当センターで解析した PLP1 イントロン3 の一塩基変異 (c.453+159 G>T) について、PLP1/DM20 の発現比率の低下を昨年度報告した⁷⁾。

今年度は、変異型を導入した細胞に ASO-PLP1 を添加することで、激減していた PLP1 発現の回復が認められた。このことから、ASO-PLP1 により、スプライシングが正常化したと考えられる (図3)。

ASO を用いた臨床応用は筋ジストロフィーや脊髄性筋萎縮症において治験が進んでいる²⁾。今後も難治性神経疾患を中心に ASO の治療薬導入が期待できる。

また、同じ遺伝子が原因となる遺伝性疾患においても、変異の種類により治療法が異なるため、変異により何が起きているのかを細胞や組織を用いた解析により、明らかにすることが重要である。

文 献

- 1) Faustino NA, Cooper TA. Pre-mRNA splicing and human disease. *Genes Dev* 2003;17:419-437.
- 2) Rinaldi C, Wood MJA. Antisense oligonucleotides: the next frontier for treatment of neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2018;14:9-21.
- 3) Inoue K. PLP1-related inherited dysmyelinating disorders: Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2. *Neurogenetics* 2005;6:1-16.
- 4) Steenweg ME, Wolf NI, Schieving JH, et al. Novel hypomyelinating leukoencephalopathy affecting early myelinating structures. *Arch Neurol* 2012;69:125-128.
- 5) Taube JR, Sperle K, Banser L, et al. PMD patient mutations reveal a long-distance intronic interaction that regulates PLP1/DM20 alternative splicing. *Hum Mol Genet* 2014;23:5464-5478.
- 6) Kevelam SH, Taube JR, van Spaendonk RM, et al. Altered PLP1 splicing causes hypomyelination of early myelinating structures. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:648-661.
- 7) 新保裕子, 後藤知英, 黒澤健司. 先天性大脳白質形成不全症に関連する遺伝子のスプライシング異常の解明. *こども医療センター医学誌* 2021;50:147-149.
- 8) Tantz S, Sperle K, Kenaley K, et al. Morpholino Antisense Oligomers as a Potential Therapeutic Option for the Correction of Alternative Splicing in PMD, SPG2, and HEMS. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018;12:420-432.
- 9) Trotter J. The development of myelin-forming glia: studies with primary cell cultures and immortalized cell lines. *Perspect Dev Neurobiol* 1993;1:149-154.
- 10) Wang E, Dimova N, Sperle K, et al. Deletion of a splicing enhancer disrupts PLP1/DM20 ratio and myelin stability. *Exp Neurol* 2008;214:322-330.

次世代シーケンスデータを用いた複雑構造変異検出手法の検討

榎 本 友 美

背景と目的

次世代シーケンス解析では、一塩基変異に加え、染色体上の大きな領域の欠失や重複といった構造変異の検出も可能である。先天性疾患患者に

は、欠失や重複が連続してみられるような複雑な構造異常を示す患者が存在し、そのような複雑構造変異を検出するためのより高度な検出プログラムによる解析が求められている。現在、複雑構

造異常を検出するプログラムは複数考案されているが、使用する解析アルゴリズムの違いにより、処理速度や検出結果は必ずしも同一ではない。本研究では今年度、複雑構造異常を検出する解析プログラム Vaquita¹⁾ (Kim, *et al.* (2017)) を新たに導入し、昨年度導入した Manta²⁾ (Chen, *et al.* (2016)) と比較、それぞれの解析結果について検討を行ったので報告する。また、実際の解析を行うにあたり問題になるのが、解析プログラムによって擬陽性の構造変異が多く検出されることである。しかしながら、検出された多くの構造変異候補を1つ1つ目視等で擬陽性かどうか判定するのはほぼ不可能である。その対策として本研究では Duphold³⁾ (Pedersen, *et al.* (2019)) を導入し、擬陽性の可能性の高い検出変異をフィルタリングする解析を行った。これらについて報告する。

方 法

1. 解析システムの構築 - Vaquita

構造異常検出プログラムの Vaquita を導入した。Intel Xeon 3.30 GHz 2processors 8cores, Memory 256 GB のマシンにて解析を実行した。

2. Vaquita と Manta による構造変異の検出および結果の検討

約 200 bp, 約 24 kb, 約 140 kb, 約 4 Mb の欠失をもつそれぞれの症例の次世代シーケンスデータを用いて構造変異の検出を行い、解析プログラムによる解析結果および解析所要時間を検討した。

3. 解析システムの構築 - Duphold

次世代シーケンス解析の depth 情報等を利用して、擬陽性の可能性の高い構造変異をフィルタリングするための情報を提供する解析プログラム, Duphold を導入した。Intel Xeon 3.30 GHz 2processors 8cores, Memory 256 GB のマシンにて解析を実行した。

4. Duphold を用いた擬陽性の可能性が高い構造変異のフィルタリング (擬陽性データの削除)

Vaquita で検出された構造変異リストを Duphold で解析した。得られた情報をもとに擬陽性の可能性が高い構造変異のフィルタリング (信頼度の高い構造変異を選別) し、擬陽性データかどうか結果を IGV で確認した。

結 果

本研究では、複雑構造異常を検出する解析プログラム Vaquita を新たに導入した。Vaquita は次世代シーケンスデータの depth, split-read, read-pair, soft-clipped という4つの情報を使用して構造変異を検出する方法である。この Vaquita と、昨年度導入した Manta の構造変異検出結果の比較を4つの欠失を用いて行った。結果、約 200 bp の欠失を Vaquita は検出できたが、Manta は検出できなかった (図 1)。約 24 kb, 約 140 kb, 約 4 Mb の欠失については両プログラム共に検出できた。解析プログラムにより得手、不得手な検出変異があるのは知られており、近年は複数の変異検出プログラムを組み合わせた解析ツール (FusorSV⁴⁾ (Becker, *et al.* (2018)), MetaSV⁵⁾ (Mohiyuddin, *et al.* (2015)) 等) も考案されている。注目した4つの欠失については図 1 のような結果であったが、逆に Manta で検出できるが Vaquita では検出できない変異もあるものと思われる。解析マシンのスペックや処理時間を考慮しつつ、複数の解析プログラムを組み合わせるのが望ましいと思われる。一方、実際の解析において問題になるのが、これらの解析プログラムによって擬陽性の構造変異が多く検出されることである。検出された構造変異を次世代シーケンスデータのビューワー, IGV を用いて変異箇所を確認すると、擬陽性データと思われるものも多く散見される (欠失と検出されているにもかかわらず、depth が低下していな

解析結果

	約200 bpの欠失	約24 kb	約140 kb	約4 Mb
Vaquita	検出	検出	検出	検出
Manta	欠失を検出できず	検出	検出	検出

解析所要時間

	全ゲノムシーケンス
Vaquita	約 1 時間 30 分
Manta	2.5 - 7 時間

図 1 構造変異検出プログラムの比較

解析プログラムにより、構造変異の検出結果は異なる場合がある。2つの解析プログラムの解析所要時間も異なる。

い等)。しかしながら、検出された多くの構造変異候補を1つ1つ目視等で擬陽性かどうか判定するのはほぼ不可能である。その対策として本研究では、擬陽性の可能性の高い検出変異をフィルタリングするための情報を出力する Duphold を導入し、結果の検討を行った。ある1遺伝子(約160 kb)の領域を Vaquita で解析すると77個の構造変異が検出されたが、Duphold を用いて擬陽性構造変異のフィルタリングを行った結果、より信頼度の高い4つの構造変異に絞りこむことができた(ただしフィルタリングの条件により絞り込まれる数は変化する)。IGV で確認すると実際に構造変異がある可能性が高く、フィルタリングは妥当に行われていると思われた。Duphold を用いた解析を加えることによって、より信頼性の高い構造変異に注目した解析が可能であると考えられ、今後も構造変異プログラムと併用した運用を予定している。

文 献

- 1) Kim J, Reinert K. Vaquita: Fast and Accurate Identification of Structural Variation Using Combined Evidence. Workshop on Algorithmic Bioinformatics (WABI). 2017.
- 2) Chen X, Schulz-Trieglaff O, Shaw R, et al. Manta: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications. *Bioinformatics* 2016;32:1220-1222.
- 3) Pedersen BS, Quinlan AR. Duphold: scalable, depth-based annotation and curation of high-confidence structural variant calls. *Gigascience* 2019;8:giz040.
- 4) Becker T, Lee WP, Leone J, et al. FusorSV: an algorithm for optimally combining data from multiple structural variation detection methods. *Genome Biol* 2018;19:38.
- 5) Mohiyuddin M, Mu JC, Li J, et al. MetaSV: an accurate and integrative structural-variant caller for next generation sequencing. *Bioinformatics* 2015;31:2741-2744.

ダウン症患者における甲状腺ホルモンの動態解析

岩 野 麗 子¹⁾, 室 谷 浩 二²⁾, 花 川 純 子²⁾
朝 倉 由 美²⁾

研究背景および目的

甲状腺機能低下症には先天性と後天性があり、その頻度は約4,000人に1人である。先天性甲状腺機能低下症 central hypothyroidism (CH) は永続的な治療が必要とされる疾患であり、早期発見・治療により予後を改善できるため、新生児マスクリーニングの対象疾患となっている。

最も頻度の高い染色体異常症であるダウン症の患者では、甲状腺疾患を高率に合併する(健常児で1-2%の頻度に対して、ダウン症患者で4-19.5%の頻度)。ダウン症患者で甲状腺疾患が多い理由としては、甲状腺刺激ホルモン放出ホ

ルモン thyrotropin-releasing hormone (TRH) の分泌不全、視床下部-下垂体軸-副腎系 hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) の未熟、甲状腺刺激ホルモン thyroid stimulating hormone (TSH) の不適切な分泌や非感受性などが考えられるが、その原因はまだ解明されていない。新生児期のダウン症患者では TSH の緩やかな上昇と遊離サイロキシン (FT4) の低値あるいは通常値が観察されるが、8歳以降では橋本病などの自己免疫性の甲状腺疾患の発症が増えてくる。このようにダウン症患者では年齢により甲状腺疾患の形態が変わってくるため、年代別の甲状腺ホルモン値を知るこ

1) 神奈川県立こども医療センター 臨床研究室 2) 同 内分泌代謝科

とは重要である。そこでわれわれは甲状腺ホルモン（トータルトリヨードサイロニン：TT3，リバーストリヨードサイロニン：rT3 およびトータルテトラヨードサイロニン：TT4）を一斉に測定する手段として，高速液体クロマトグラフィー・タンデム型四重極質量分析装置 High-performance liquid chromatograph-tandem mass spectrometer (LC-MS/MS) を用いた測定法を検討し，確立した。本年度ではダウン症患者における甲状腺ホルモンの定量を年代別に行い，健常者と比較してダウン症患者の特徴を明らかにすることを目的とし研究を行った。

実験方法

(1) サンプル

当院に通院歴のあるダウン症患者 292 名（年齢 3 歳から 20 歳）を測定対象とした（表 1）。ダウン症患者のうち，現在甲状腺疾患に対する治療介入を行っている（甲状腺ホルモンの補充，ないし抗甲状腺薬の服用を行っている）患者は対象から除外した。コントロールは，甲状腺疾患を有さない健常コントロールの血清（130 検体，年齢 3 歳から 17 歳）を使用した。ここで，コントロールは，低身長ないし成長率低下の主訴で来院し，一般検査，栄養指標，甲状腺機能を含む内分泌検査の全てに異常を認めなかった患者とした。コントロールの中で，現在甲状腺疾患に対する治療介入を行っている，すなわち甲状腺ホルモンの補充，

抗甲状腺薬の服用を行っている患者は除外した。

この研究は，神奈川県立こども医療センターの倫理委員会（承認番号 1612-02）の承認を得て行った。加えて研究目的とした検体利用について，書面による同意の得られた検体のみを使用した。

(2) サンプルの前処理

サンプルの前処理は，プレートを用いた固相抽出法で血清 200 μ L を用いて行った。

(3) 甲状腺刺激ホルモンの測定

血清 TSH 値は当院にて ECLusys®TSH (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) を用いて ECLIA 法で測定した。

(4) 甲状腺ホルモンの測定

分析には，高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と，トリプル四重極型質量分析計” Triple Quad 4500” (Sciex, Framingham, MA, USA) から構成される，LC-MS/MS を用いた。分析は，LC の部分に逆相カラム (Unison UK C18, 150 $\times$ 3 mm) を接続し，移動相 A: 0.1 % 酢酸，移動相 B: 0.1 % 酢酸を含むアセトニトリルを用いて，グラジエント溶出で行った。

結 果

表 2 に，ダウン症患者およびコントロールの血清中の甲状腺ホルモン濃度を示した。ダウン症患者では，6-8 歳の年齢層を除くすべてのグループで，コントロールと比較して TSH 値が有意に高かった。TT4 は，コントロールとダウン症患者では差がなかった。TT3 は，9-11 歳のグループではダウン症患者の方が高く，15-17 歳のグループではダウン症患者の方が有意に低い値であった。一方，rT3 は，12-14 歳のグループを除いたすべての年代で，ダウン症患者の方が有意に高かった。rT3/TT4 比は，どの年代でも群間に差は観察されなかった。

考 察

昨年度確立した甲状腺ホルモンの測定法を用いて，ダウン症患者の甲状腺ホルモンを年代別に測定した。ダウン症患者では新生児期から TSH 値が軽度上昇することが数多く報告されており，本研究でも一貫した結果が得られた。また，TT4

表 1 測定対象としたダウン症患者とコントロールの人数

Age		Male	Female
3-5 years	Control	12	19
	DS	28	21
6-8 years	Control	13	7
	DS	33	13
9-11 years	Control	19	11
	DS	32	38
12-14 years	Control	26	10
	DS	38	32
15-17 years	Control	12	1
	DS	25	14
18-20 years	*Control	0	0
	DS	11	7

*Controls aged over 17 years were not evaluated because there was no corresponding patient.

表2 ダウン症患者とコントロールとの血中の TT3, rT3 および TT4 濃度の比較結果

		TSH (μU/L)		TT3 (ng/mL)		rT3 (ng/mL)		TT4 (ng/mL)		
		n	<i>p</i> value		<i>p</i> value		<i>p</i> value		<i>p</i> value	
3 to 5 years	Control	31	2.8 ± 1.4	0.00*	1.4 ± 0.3	0.43	0.16 ± 0.05	0.005*	81 ± 17	0.06
	DS	49	5.3 ± 2.6		1.4 ± 0.2		0.19 ± 0.07		87 ± 12	
6 to 8 years	Control	20	3.1 ± 1.5	0.20	1.4 ± 0.3	0.81	0.13 ± 0.03	0.008*	80 ± 15	0.13
	DS	46	3.8 ± 2.5		1.4 ± 0.2		0.17 ± 0.05		84 ± 15	
9 to 11 years	Control	30	2.7 ± 1.2	0.02**	1.2 ± 0.2	0.003*	0.13 ± 0.04	0.037**	79 ± 13	0.91
	DS	70	3.7 ± 1.7		1.4 ± 0.2		0.15 ± 0.04		79 ± 14	
12 to 14 years	Control	36	1.9 ± 0.7	0.003*	1.2 ± 0.2	0.57	0.12 ± 0.04	0.57	71 ± 13	0.24
	DS	70	3.7 ± 1.8		1.2 ± 0.2		0.13 ± 0.04		68 ± 13	
15 to 17 years	Control	13	1.9 ± 1.0	0.01*	1.3 ± 0.2	0.001*	0.11 ± 0.04	0.03**	70 ± 8	0.53
	DS	39	3.4 ± 1.5		1.1 ± 0.3		0.14 ± 0.05		67 ± 17	
18 to 20 years	Control	0								
	DS	18	3.5 ± 2.0		0.9 ± 0.2		0.10 ± 0.03		54 ± 13	

		rT3/T4		T3/T4		
			<i>p</i> value		<i>p</i> value	
3 to 5 years	Control	31	0.0024	0.24	0.018	0.005*
	DS	49	0.0022		0.016	
6 to 8 years	Control	20	0.0017	0.33	0.018	0.12
	DS	46	0.0019		0.016	
9 to 11 years	Control	30	0.0016	0.16	0.016	0.001*
	DS	70	0.0019		0.018	
12 to 14 years	Control	36	0.0018	0.45	0.017	0.04**
	DS	70	0.0019		0.019	
15 to 17 years	Control	13	0.0016	0.07	0.019	0.003*
	DS	39	0.0021		0.016	
18 to 20 years	Control	0				
	DS	18	0.0019		0.016	

The THs concentrations are expressed as the mean $\pm$ standard deviation.

An asterisk (*) indicates a significant difference ($p < 0.01$).

An asterisk (**) indicates a significant difference ($p < 0.05$).

は数値の低下または正常値がダウン症患者で観察されるとするが、本研究では、どの年齢でもコントロールとダウン症患者との間に有意な差はなかった。一方、TT3 濃度は、9-11 歳のグループではダウン症患者がコントロールに比べて有意に高かったが、15-17 歳のグループでは有意に低かった。なぜ特定の年齢層でコントロールとダウン症患者との間に TT3 値に差があるのかは本研究では解明できなかった。ダウン症患者の TT3 濃度に関する報告は少ないが、コントロール（平均年齢：5.5 歳，7.8 歳）と比較してダウン症患者との間に TT3 濃度に差が認められなかったという報告がある¹⁻²⁾。われわれの研究でも、ダウン

症患者と 8 歳未満のコントロールの間に TT3 濃度の差は観察されなかった。ダウン症患者は、年齢が上がるにつれて自己免疫抗体（甲状腺ペルオキシダーゼ抗体など）のレベルが上昇することが多い³⁻⁴⁾。本研究では自己免疫の抗体値を測定していないが、8 歳以上のダウン症患者における抗体値の変化について調べれば TT3 濃度との関連性が見いだせるかもしれない。

一方、rT3 濃度は、12-14 歳のグループを除いて、ダウン症患者の方が有意に高値であった。rT3 と T3 は基質である T4 から脱ヨード反応により産生されることから、ダウン症患者で rT3 値が高いのは T3 産生の減少に起因すると予想した。

そこで、脱ヨード酵素活性の変化に関する指標となる T3/T4 比および rT3/T4 比を算出した (表 2)。しかし rT3/T4 比は、どの年齢でもダウン症患者とコントロールの間に有意な差はなかった。したがって、ダウン症患者では、T4 から rT3 への脱ヨウ素反応を触媒する酵素の活性が高まり、rT3 の産生が増加したという可能性は低くなった。また、T4 から rT3 への反応を触媒する酵素の活性が高まれば T3 の分解が促進されるため、T3 の濃度も減少するはずであるが、本研究ではそのような結果は 15-17 歳のグループでしか観察されなかった。ただ、本研究では脱ヨード酵素の活性を実際に測定していないため、酵素活性がダウン症患者で rT3 が高い理由に関与していないと結論づけることはできない。さらなる研究が必要である。

文 献

- 1) Tayrab E, Alkalil E. Assessing thyroid functions in children with down's syndrome. International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chem 2017;6:96-99.
- 2) Zelazowska-Rutkowska B, Jakubiuk-Tomaszuk A, Cylwik B. Thyroid function in children with down syndrome in the polish population: a case-control study. Arch Iran Med 2020;23:386-390.
- 3) Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, et al. Thyroid dysfunction in down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. Arch Dis Child 1998;79:242-245.
- 4) King K, O'Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. Ir J Med Sci 2014;183:1-6.

神奈川県における小児がん患者を対象とした在宅移行の整備を目的とした疾患パンフレット作製と在宅移行アンケート調査 —アンケート速報—

横須賀 とも子¹⁾, 松 木 葉々海²⁾, 宮 川 有美子²⁾
大 倉 貴 和³⁾, 岡 部 卓 也⁴⁾, 村 上 寿 江⁵⁾
林 亜揮子⁶⁾

1. はじめに

本邦では年間 2,000-2,500 人の子どもが小児がんと診断されており、小児人口 10,000 人に約 1 人の割合である。多施設共同研究、新規薬剤の開発や治療の層別化により、寛解率が上昇したものの、救命できない患者が一定数存在する。厚生労働省の令和元年人口動態統計月報年計によれば、1 歳から 15 歳未満の小児死亡数のうち、悪性新生物が原因での死亡は年間 248 人と記載されている。神奈川県立こども医療センターに焦点をあて

れば、10-15 名前後の小児がんの子どもたちが死亡退院していることとなる。

わが国では、小児がんの子どもたちは、ほとんどが病院死し、子どもたちが希望したとしても、一部の脳腫瘍を除いて在宅診療を行うシステムは途上である。イギリスで小児進行がんの在宅死が 77 %¹⁾、アメリカで小児がんの 49 %²⁾ が在宅死している現状と大きくかけ離れており、我が国における在宅医療の整備は急務である。

実際の臨床では、病院から子どもたちが家に帰

1) 神奈川県立こども医療センター 血液・腫瘍科 2) 同 医療福祉相談室 3) 同 小児がん相談支援室
4) 同 クリーン病棟看護科 5) 同 緩和ケア普及室 6) 横須賀共済病院 小児科

ることを希望し、「在宅医療に移行しよう」と計画しても、どの地域に小児がんの在宅医療経験のある訪問医、訪問看護ステーションがあり、どの程度の医療行為まで診療可能なのか、小児がんの在宅療養についての情報はほとんどなく、過去の経験に限られていた。そこで、小児がん拠点病院として、神奈川県下において訪問看護、訪問医との調査研究を通して連携基盤を作ることで、小児がん患者の在宅移行における現状を把握することを目的とした。

2. 対象と方法

日本医師会 HP の検索サイトからの神奈川県内の在宅訪問診療所、クリニック 271 ヶ所と、神奈川県訪問看護ステーション協議会に登録されている、24 時間対応可能または小児対応可能な施設 804 ヶ所を対象とした。訪問診療を行っている診療所に関しては、がん診療への関わりが低い診療科（産婦人科や精神科等）は除外した。訪問看護ステーションに関しては、24 時間対応可能または小児対応可能以外は除外した。

アンケート項目については、施設の看護師、医師数や現在までの小児の在宅診療の実績の背景、実際の 18 歳未満の在宅医療の経験、小児がん患者の在宅医療の経験を尋ねるものに加え、在宅酸素療法、人工呼吸管理（NPPV）気管切開の管理、胃瘻、腸瘻の管理、経管栄養の交換、経鼻胃管の管理、交換、PICC、CV 管理、褥瘡管理、リハビリ、麻薬管理（内服、貼付）、麻薬管理（PCA 含む点滴）抗腫瘍薬（内服、点滴、）在宅輸血が可能か、抗生剤、中心静脈使用管理、24 時間窓口の設置など具体的な医療内容を扱っているかどうかを問う設問を設定し、神奈川県内で小児がんの在宅医療を行うことのできる医療機関を調査した。

臨床試験のデザインは記名式の調査研究である。二次元バーコードを記載した依頼文書を郵送し、Google Form で集計を行った。

解析方法は単純集計であり、在宅医療の具体的な項目については χ^2 乗検定で成人と小児の比較を行った。

3. 結果

質問紙を配布した 1,075 通のうち、234 通（21.7 %）の回答を得た。そのうち、94.4 %が研究に同意した。

回答した施設の内訳は、訪問看護ステーションが 154 施設、クリニック、診療所、医院などの診療施設が 66 施設、上記の併設が 1 施設であった。勤務している一施設内の看護師数は中央値が 6 名であり、0 名から 24 名と幅があった。また、診療所のうち 80 %では小児科医が勤務していなかった。

18 歳未満の在宅医療の経験数については、54.3 %の施設で実績があったが（図 1）約半数で経験がなかった。

小児がん患者の在宅医療の経験については、経験ありが 49 施設（22 %）であり、その中での対応件数は 3 例以下が 80 %、4-10 例が 18 %、11 例以上が 2 %であった（図 2）。

また、在宅医療で行える医療内容については、成人では対応可能なことも小児では「不可」または「条件付きで対応可」と考える施設が多数を占め、（ $P < 0.01$ ）すべての項目で有意差を認めた。在宅輸血においては、訪問看護、訪問医を含めて、成人でも小児でも対応不可が多く、この項目については成人、小児での有意差を認めなかった。診療所に限って解析を行っても、在宅輸血に対応可または条件付き対応可と回答した施設は成人で 25 %、小児で 18 %にとどまった。

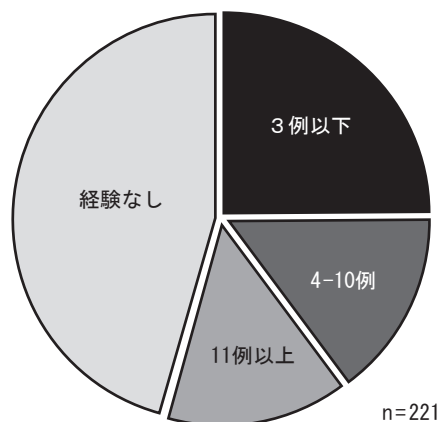


図 1 小児の在宅医療経験

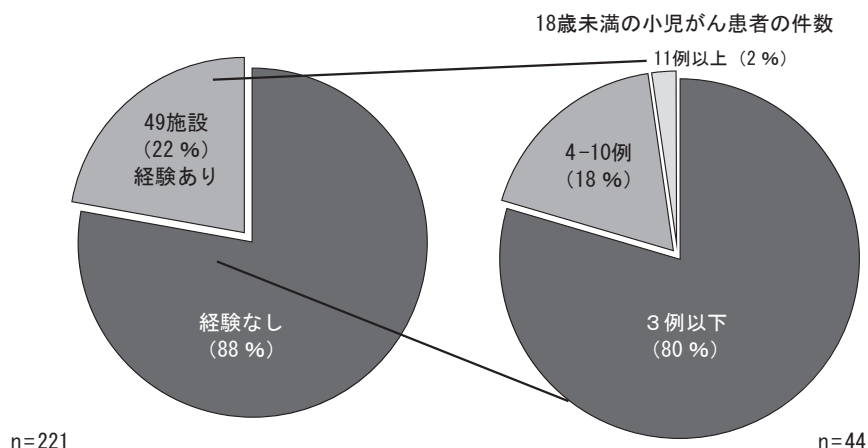


図2 小児がん患者の在宅医療の経験

4. 考 察

本研究は、神奈川県全域において、訪問医、訪問看護への小児がん患者の在宅移行に関する調査研究となる。成人がんを対象とする施設を多く含んでいることが特色といえる。

今回のアンケートの回収率は配布 1,075 通のうち 234 回答 (21.7 %) と低くとどまった。また、小児がん患者の在宅医療の経験も各事業所において、ほとんどが 3 例以下であった。この原因として、成人と比較し、小児がんが稀少疾患であることから症例経験が得られにくいことがあげられる。過去の報告では、小児がん患者の在宅移行の問題点として、症例数が少なく経験が少ないこと、子どもを失うという特殊な感情を持つ親とのコミュニケーションが成人領域の医師では難しいこと、小児がん患者において、相当数が死の直前まで抗腫瘍治療を続けていることに慣れていないことなど³⁾が挙げられると報告されている。また、過去の神奈川県内の小児、終末期を標榜する訪問看護事業所を対象に行った調査では、終末期の小児がん患者と家族へのケアの困難として、訪問看護側から、疾患特有の症状アセスメントや、子どもと家族への心理的ケア、医療機関との連携体制、疾患に関連した知識の取得が挙げられている⁴⁾。これらのことから、小児がんの啓発活動や、小児の手技習得のため研修や情報提供の必要性、麻薬や薬用量の問い合わせ窓口の設置など、また小児がん側の成人の在宅研究会への参

加、症例のフィードバックと双方向性の関係性の構築が必要と考えられ、これらの項目について、今回得られたアンケート結果と自由意見をもとに、詳細な解析を行う予定である。

また、今回のアンケート結果では、在宅輸血に関し、成人と小児にかかわらずどちらも対応不可が多数を占めることとなった。在宅輸血については、成人の血液内科を中心に医療者、患者側ともに小規模医療機関や在宅での実施を求める声が大きくなっている⁵⁾。終末期の臨床的適応などさまざまな倫理的要因もあるが、小児がんの在宅医療への移行においても、成人と同様に、固形腫瘍、造血器腫瘍ともに在宅輸血や二次病院での輸血などの対応なくしては、子どもが希望した際に在宅療養は実現できない。輸血の副作用・急変時への対応が在宅ではハードルが高いこと、輸血剤の取り扱いの困難さ、などが在宅輸血の問題点として挙げられる⁶⁾との報告もあり、慎重に議論を行ったうえで、東京都で行われている訪問看護師を対象とした在宅輸血連携研修会のようなシステムづくり⁷⁾を神奈川県でも行っていく必要がある。

現時点では中間報告であるが、さらなる解析を行い、今後の神奈川における小児がん患者の在宅移行のシステム作りへ生かしていきたい。

文献

- 1) Vivkers J, Thompson A, Collins GS, et al. Place and Provision of Palliative Care for Children With Progressive

- Cancer: A Study by the Paediatric Oncology Nurses' Forum/United Kingdom Children's Cancer Study Group Palliative Care Working Group. J Clin Oncol 2007;25:4472-4476.
- 2) Wolfe J, Grier HE, Klar N, et al. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. N Engl J Med 2000;342:326-333.
- 3) 朴明子, 石関梨華, 新井心, 他. 小児がんの在宅緩和ケア一群馬での取り組み. 日本小児血液・がん学会雑誌 2014;51:379-378.
- 4) 竹之内直子, 後藤裕明. 終末期に在宅療養生活を送る小児がん患者と家族へ支援を行ううえでの訪問看護師の困難およびニーズ. 日本小児血液・がん学会誌 2022;59:167-174.
- 5) Ishida T, Ohashi K, Okina C, et al. Characteristics of palliative home care for patients with hematological tumors compared to those of patients with solid tumors. Int J Hematol 2019;110:237-243.
- 6) 岩本彰太郎, 西川英里. 在宅輸血について. 大隈朋夫. 厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業 小児がん患者に対する在宅医療の実態とあり方に関する研究 令和2年度総括分担研究報告書 (WEB)
- 7) 大橋晃太, 太田祥一, 飴谷利江子, 他. 訪問看護師を対象とした在宅輸血連携研修会の実施について. 日本輸血治療学会誌 2020;66:685-686.

組織学的・細胞遺伝学的検討による先天性嚢胞性肺疾患の 病因に基づく分類の試み

田 中 水 緒¹⁾, 梅 本 沙代子¹⁾, 永 原 則 之²⁾
田 中 祐 吉¹⁾

背 景

先天性肺気道奇形 congenital pulmonary airway malformation (CPAM) に代表される先天性嚢胞性肺疾患は, 小児科領域では少なからず経験される。近年一部の CPAM を母地として胸膜肺芽腫 pleuropulmonary blastoma (PPB) や肺癌が発症することが報告されてきている。例えば, CPAM type4 と PPB type1 (purely cystic PPB) とは肉眼的／組織学的所見ともに重複する部分があり, 双方の背景として *DICER1* 遺伝子の異常が指摘されている¹⁾。また, 長期経過を経た CPAM type1 に発症した腺癌に, *KRAS* 遺伝子²⁾ や *EGFR* 遺伝子³⁾ の変異が確認された報告がある。さらに, 新生児・乳児にみられる肺腫瘍性病変である fetal lung interstitial tumor (FLIT) の一部では *ALK* 融合遺伝子が検出され^{4,5)}, inflammatory myofibroblastic tumor

(IMT) との疾患概念の重複が検討されている。

このように CPAM の各型もそれぞれ病因が異なる可能性が議論されており, 中には悪性腫瘍発症のポテンシャルを持つものもある。適切な治療法の選択のためには, 従来の形態学的・組織化学的・免疫組織化学的検索に加えて, 細胞遺伝学的・分子生物学的手法を取り入れた診断基準の確立が求められている。

本研究では, 病因に基づく先天性嚢胞性肺疾患の分類の構築を目指して, 組織学的および細胞遺伝学的に検討を行う。この研究から得られた知見は, 先天性嚢胞性肺疾患に生じる腫瘍発生のメカニズムの解明への手がかりともなり, その診断および治療に貢献できると考える。

本年度は FLIT について検討を行った。FLIT は現在までのところ, 前述の *ALK* 融合遺伝子のほ

1) 神奈川県立こども医療センター 病理診断科 2) 日本医科大学 衛生学・公衆衛生学教室

か、トリソミー8などの異常が報告されているが、その遺伝的背景は十分には明らかにされていない。当科アーカイブには1例のFLITがあるが、既報告の*ALK*融合遺伝子は検出されなかった。発症に関わる遺伝子異常の検索をRNAシーケンスの手法を用いて行った。

対 象

当科アーカイブのFLIT症例を対象とする。

方 法

1. RNA シーケンス

腫瘍の凍結検体もしくはFFPE検体よりtotal RNAを抽出し、逆転写反応により得たcDNAを用いてTruSight RNA Pan-Cancer Panel (Illumina社)によるターゲットシーケンスを行った。

2. PCR 法・RT-PCR 法

腫瘍の凍結検体もしくはformalin fixed paraffin embedded (FFPE) 検体よりgenomic DNAを抽出しPCR法を行った。また同様にtotal RNAを抽出し、逆転写反応によりcDNAを得てRT-PCR法を行った。各々の腫瘍の組織診断をもとにそれぞれに特異的な遺伝子変異もしくは融合遺伝子を標的としたプライマーを設計し、PCR法にて遺伝子増幅を行った。得られた増幅産物をアガロースゲル中で電気泳動し、標的とする遺伝子の確認を行った。

3. 塩基配列の確認

PCR産物のダイレクトシーケンスを行い、塩基配列を明らかにした。

結 果

RNAシーケンスで有意な融合遺伝子は検出されなかった。病的意義が考えられる異常として*FGFR4* c.1162 G>A pG388A、および*CANT1* p.V226Aの2つのミスセンス変異が検出された。

さらに今年度は今までの研究結果も踏まえて、先天性嚢胞性肺疾患の病理組織学的所見について以下の4編の執筆を行った：【先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン】肺の発生と病理（小児外科，東京医学社），【小児・AYAがん】腫瘍症候群（病理と臨床，文光堂），先天性肺気道奇形（CPAM）肺分画症/bronchopulmonary foregut malformation/気管支原性嚢胞（非腫瘍性疾患病理アトラス 肺，文

光堂），NUT 癌（縦隔腫瘍・胸膜腫瘍，文光堂）。

考 察

Fibroblast growth factor receptor 4 (*FGFR4*) について、同部位の同じアルギニン への変異が肺癌で報告されており⁶⁾、病的意義は決定的と考える。また同遺伝子に関与する経路でβカテニンの活性化が起こることが知られている。本症例は免疫組織学的にβカテニンが核陽性となることが確認されており、*FGFR4*の異常があることと合致しうる。

FLITは大変稀な腫瘍であり、世界的にも報告は十数例に留まる。来年度は国内のFLITの検体供与の協力を得て、同遺伝子異常の検討を行う予定としている。

文 献

- 1) Messinger YH, Stewart DR, Priest JR, et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer* 2015;121:276-285.
- 2) Lantuejoul S, Nicholson AG, Sartori G, et al. Mucinous cells in type 1 pulmonary congenital cystic adenomatoid malformation as mucinous bronchioloalveolar carcinoma precursors. *Am J Surg Pathol* 2007;31:961-969.
- 3) Guo H, Cajaiba MM, Borys D, et al. Expression of epidermal growth factor receptor, but not K-RAS mutations, is present in congenital cystic airway malformation/congenital pulmonary airway malformation. *Hum Pathol* 2007;38:1772-1778.
- 4) Onoda T, Kanno M, Sato H, et al. Identification of novel *ALK* rearrangement A2M-*ALK* in a neonate with fetal lung interstitial tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53:865-874.
- 5) Tanaka M, Kohashi K, Kushitani K, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors of the lung carrying a chimeric A2M-*ALK* gene: report of 2 infantile cases and review of the differential diagnosis of infantile pulmonary lesions. *Hum Pathol* 2017;66:177-182.
- 6) Quintanal-Villalonga Á, Ojeda-Márquez L, Marrugal Á, et al. The *FGFR4*-388arg Variant Promotes Lung Cancer Progression by N-Cadherin Induction. *Sci Rep* 2018;8:2394.

COVID-19 ワクチン(コミナティ) 接種後の抗体価に関する研究 ー抗体価の上昇と副反応・生活習慣などの因子との関連性に関する検討ー

萩 原 聡 子

背景と目的

2019年に発生した新型コロナウイルス感染症に対して、2021年2月よりわが国でワクチン接種が始まった。ファイザー社製 mRNA ワクチンは海外では大規模臨床試験によって、新型コロナウイルスの発症を95%抑えるという高い効果が示されている。また重篤な有害事象の発生頻度は低いことも示されている。(Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine/NEJM/December31, 2020)

ワクチンの長期効果に関する研究は、モデルナ社製ワクチンにて180日までの十分な中和抗体の維持が確認されている。(Antibody Persistence through 6 Months after the second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19/NEJM/July1, 2021)

我が国の各施設において、COVID-19 ワクチン(コミナティ) 接種後の抗体価上昇によるワクチンの有効性に関する報告は認めるものの正式な論文報告されたものは少ない。拙速的に開始されたワクチン接種事業で、現在は小集団からの報告レベルのみである。

2021年5月より当センターにおいてもワクチン接種が開始され、COVID-19 ワクチン(コミナティ) 接種後の抗体価を確認し、当院における評価を確認し、当院での結果を公表することも意味があると考えられる。また年齢や性別などの因子と抗体価の関連についても、千葉大学より若年層や女性で抗体価が上がりやすいこと、飲酒頻度が高い人はワクチンの効果が出にくいなどの報告がされている。(研究名 COVID ワクチンに対する免疫応答を規定する機構の解明 千葉大学)が、当センター職員における年齢、性別、飲酒頻度、喫煙、運動習慣、副反応の有無などの因子と抗体価との関連を調べることで、接種に対する理解を

高め、ワクチン接種を後押しするデーターとして活用したい。また生活習慣と抗体価の関連は職員の健康管理に今後役立つ可能性がある。

ワクチン接種後2ヶ月後・6ヶ月後・1年2ヶ月後(3回目ワクチン接種の6ヶ月後の時期)の抗体価を調べ、結果を公表することによって職員全体の感染管理に役立てることができる。

研究方法

- ① COVID-19 の抗体価をワクチン接種後2ヶ月後・6ヶ月後・1年2ヶ月後(3回目ワクチン接種の6ヶ月後の時期)に血液検査にて定量的なIgG抗体価の推移を評価する。
- ②抗体価はロッシュ・ダイアグノスティクス社の Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S RUO 試薬にてスパイクタンパク質(S)の抗体(定量)を測定し、中和抗体の獲得を確認する。
- ③採血量は約3mL/回
- ④対象者の基礎データーのアンケートを取る。ワクチン接種時の問診表および、接種後の副反応調査票も参考にする。基礎データーと抗体価の関連を統計学的に解析する。

- 1 期目グループ (2021年5月中旬ワクチン接種)
 - 2021年7月中旬 (2ヶ月後評価)
 - 2021年11月中旬 (6ヶ月後評価)
 - 2022年5月7月 (1年2ヶ月後評価) (3回目ワクチン接種後6ヶ月後の時期)
- 2 期目グループ (2021年6月上旬ワクチン接種)
 - 2021年8月上旬 (2ヶ月後評価)
 - 2021年12月上旬 (6ヶ月後評価)
 - 2022年8月上旬 (1年2ヶ月後評価) (3回目ワクチン接種後6ヶ月後の時期)
- ⑤ 1年2ヶ月後の採血の際に、コロナ罹患の有

無・3回目のワクチン接種の有無の再アンケートを行う。

現在までの進捗状況

ワクチン接種後2ヶ月後と6ヶ月後の血液検査を終えたところである。

ワクチン2回目接種の約2ヶ月後の抗体価の中央値は1,094 U/mLで (N=169), 20代の男女の約1,500 U/mLに対し, 40代以上は男女とも約1,000 U/mL程度であった(中和抗体のカットオフ値は15 U/mL)。われわれはワクチン接種によって, 2ヶ月の時点では十分な中和抗体を獲得していることを確認した(図1)。

6ヶ月目の抗体価に関しては, 2回目接種の抗体価の中央値は約2ヵ月後1,084 U/mL・6ヶ月後659 U/mLであった (N=149)。

抗体価は2ヶ月後と6ヶ月で比較すると, 20代64%・30代70%・40代58%・50代54%・60代61%程度に低下していた。ワクチン6ヶ月後に全ての年代層において抗体価の減少を確認した(図2)。

国の方針により2022年1月に3回目の接種が行われたため, 3回目接種の6ヶ月目に血液検査を予定している。生活習慣との関係を含めて解析予定である。

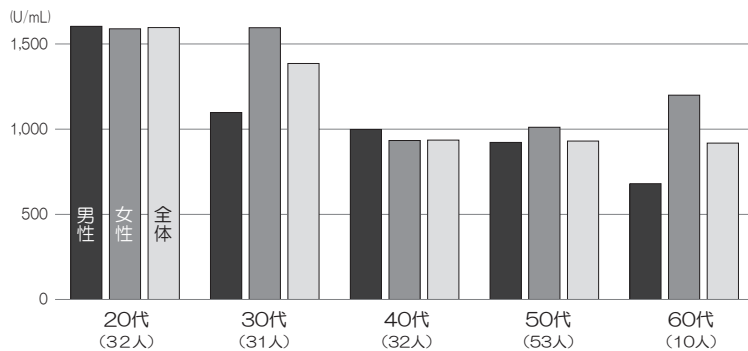


図1 年代別・男女別の抗体価の中央値

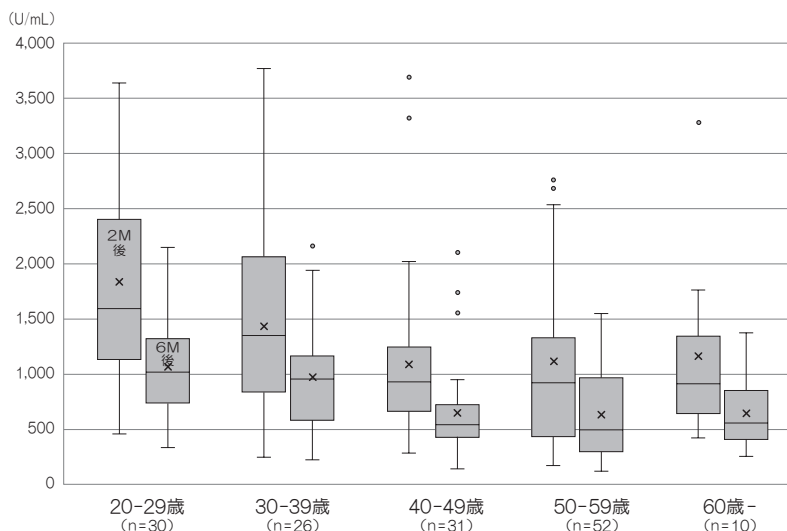


図2 年代別抗体価の2ヶ月後・6ヶ月後の中央値