

論文の内容の要旨

論文題目 小児仙尾部胚細胞腫瘍に関する臨床病理学的検討

氏名 吉田 真理子

【背景】小児仙尾部胚細胞腫瘍は、胎児・新生児・乳児期に好発する稀な腫瘍で、奇形腫、卵黄囊腫瘍、および両者の併存する混合型胚細胞腫瘍から構成される。仙尾部奇形腫術後には、時に卵黄囊腫瘍が発生することが知られている。本邦ではこれまで小児仙尾部胚細胞腫瘍全般に関する多施設・多数例の検討、複数例の仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍に関する詳細な臨床病理学的検討の報告がなされていなかった。また、仙尾部混合型胚細胞腫瘍に関する詳細な病理組織学的検討は検索し得た限り報告がなかった。奇形腫術後卵黄囊腫瘍および混合型胚細胞腫瘍は、奇形腫と卵黄囊腫瘍が異時性あるいは同時に併存するという共通点があり、興味深い病態である。今回、本邦における小児仙尾部胚細胞腫瘍の概要、仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍および仙尾部混合型胚細胞腫瘍の臨床病理学的に検討することを目的に、本研究を行った。

【対象と方法】国内の複数の小児医療施設における、小児仙尾部胚細胞腫瘍症例、仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍症例、混合型を含む仙尾部卵黄囊腫瘍症例を対象とし、診療録、病理報告書、病理組織標本を用いて、後方視的に臨床病理学的検討を行った。神奈川県立こども医療センター倫理委員会医療・研究倫理専門部会の承認を得た。

【結果】小児仙尾部胚細胞腫瘍症例は 289 例であり、女児が 75%、新生児が 56%、成熟奇形腫が 67%と多数を占めた。未熟奇形腫は全例 1 歳未満で新生児が 89%、卵黄囊腫瘍(混合型含む)は 85%が 1 歳以上で新生児は 4%であった。胚細胞腫瘍の再発率は 8.7%で、奇形腫術後卵黄囊腫瘍は 13 例(5.4%)に発生した。

男児と女児、新生児と1ヶ月以上の乳幼児、成熟奇形腫と未熟奇形腫において、奇形腫術後卵黄囊腫瘍の発生率に有意差はなかった。

奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生リスク因子とされる肉眼的不完全切除、尾骨非切除、あるいは腫瘍破裂・内容液漏出のいずれも認めない症例が7例(54%)みられた。組織学的には成熟奇形腫が10例であり、奇形腫内顕微鏡的卵黄囊腫瘍病変は詳細な再検討により2例に認めた。

奇形腫術後の経過観察については、4ヶ月以下の間隔での定期的な血清AFP測定により、症状・遠隔転移なく卵黄囊腫瘍が発見され、一次的摘出が可能であった。一方、6ヶ月以上の間隔での測定、あるいは測定未施行の症例には、有症状で発見された症例、遠隔転移を伴う症例、一次的摘出困難で化学療法を先行させた症例が多くみられた。死亡例は2例であり、AFP測定間隔による予後の差は明らかでなかった。

混合型を含む仙尾部卵黄囊腫瘍は48例で、治療開始前の一次的摘出標本11例、化学療法後摘出標本20例の合計31例(65%)に卵黄囊腫瘍と奇形腫／奇形腫様組織の併存を認めた。組織学的所見は多様であったが、併存パターンを下記の3型に分類を試みた。

- 1型: 奇形腫と卵黄囊腫瘍が浸潤なく隣接し、独立した腫瘤を形成する症例(9例)。
- 2型: 奇形腫の内部に卵黄囊腫瘍が存在する症例(4例)。
- 3型: 奇形腫様組織が、卵黄囊腫瘍の内部あるいは周囲に散在する症例(18例)。

乳児例7例はいずれも1型または2型に分類され、新生児例では巨大な奇形腫と小さな卵黄囊腫瘍の併存、1ヶ月以降の症例ではやや小さな奇形腫とやや大きな卵黄囊腫瘍を認めた。各型の月齢中央値は、1型8ヶ月、2型15.5ヶ月、3型18.5ヶ月、さらに奇形腫／奇形腫様組織を伴わない純粋な卵黄囊腫瘍では中央値23ヶ月であり、1型、2型、3型、純粋な卵黄囊腫瘍、の順に月齢が上昇する傾向がみられた。また、3型で化学療法後摘出例の割合、死亡率が最も高かった。

【考察】本研究における小児仙尾部胚細胞腫瘍症例の性別、月齢分布、組織型、組織型別の月齢分布、再発率、および奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生率は、過去の欧米からの報告と大きな差を認めなかった。未熟奇形腫は1歳以上の幼児例あるいは再発例には認められず、奇形腫が経時的に成熟しうるという説を裏付ける結果であった。

奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生のリスク因子としては、多数の臨床病理学的項目がこれまで報告されてきたが、確立したものはない。本研究においても、性別、月齢、奇形腫の組織型による卵黄囊腫瘍発生率の有意差を認めず、その他の過去に報告された因子を認めない症例も多くみられた。組織学的な断端評価については、本研究上も文献上も記載が乏しく十分な検討が行えなかった。奇形腫内顕微鏡的卵黄囊腫瘍病変については、文献上卵黄囊腫瘍発生のリスク因子としての評価は分かれており、分子生物学的根拠も示されていない。また、顕微鏡的卵黄囊腫瘍病変が肉眼的卵黄囊腫瘍発生に関連すると仮定しても、問題となりうるのは奇形腫摘出標本に含まれる部分ではなく、標本外の残存組織のみである。組織学的な断端評価や奇形腫内顕微鏡的卵黄囊腫瘍病変検索のための、大量の標本作成や綿密な鏡検は、日常的な病理診断業務として行うには負担が過剰であり、必要性も明らかでない。奇形腫術後化学療法による卵黄囊腫瘍発生予防については議論があるが、有用性の評価のためには将来ランダム化比較試験が必要である。以上より、仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生について、奇形腫摘出術式の工夫や術後化学療法追加による予防、あるいは臨床病理学的所見によるリスク分類を行うことは不可能であると考えられる。

したがって、適切な術後経過観察により卵黄囊腫瘍の早期発見に努めることが一層重要となる。本研究の結果からは、4ヶ月以下の間隔、術後最低3年間の血清AFP測定が望ましいと考えられ、文献上推奨されている内容と概ね一致した。

奇形腫／奇形腫様組織の併存を伴う仙尾部卵黄囊腫瘍症例を結果に示したように暫定的に3型に分類し、混合型胚細胞腫瘍と言えるかどうか、各型の関連について考察した。1型と2型は奇形腫と卵黄囊腫瘍がそれぞれ肉眼的に観察可能な大きさの腫瘤を形成しており、混合型胚細胞腫瘍としてよいと考えられた。3型においては一部の症例で3胚葉からなる多様な成分が観察され、これらが奇形腫以外に由来するという解釈は困難であり、奇形腫と卵黄囊腫瘍の併存、すなわち混合型胚細胞腫瘍であると推測された。

仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍の発生機序については、奇形腫の悪性転化による説や奇形腫内顕微鏡的卵黄囊腫瘍病変に由来するという説があるが、明らかな根拠は示されておらず、未だ確立したものはない。本研究で呈示した混合型胚細胞腫瘍分類1型は、奇形腫・卵黄囊腫瘍間の移行では

なく、独立に発生した2つの腫瘍が同時に観察されたと考えることができ、仙尾部胚細胞腫瘍の多発が考えられた。仙尾部奇形腫およびそれに続発する卵黄囊腫瘍は、異時性に発生した同様の病態であると考えることが可能であり、仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍の発生機序に関する新たな仮説として呈示したい。

今後、分子生物学的・遺伝学的解析、および経時的な画像所見を追加し、また前方視的研究をデザインし、仙尾部胚細胞腫瘍、特に奇形腫術後卵黄囊腫瘍および混合型胚細胞腫瘍についてさらに検討を進め、仙尾部胚細胞腫瘍の発生機序を明らかにしたい。