

201024213A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成
に関する研究

(H22-難治-一般-158)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北野 良博

平成23(2011)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成
に関する研究

(H22-難治-一般-158)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北野 良博

平成23(2011)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究	1
本邦に於ける胎児仙尾部奇形腫の治療成績	
北野 良博、白井 規朗	
II. 分担研究報告	
1. 胎児仙尾部奇形腫の胎児治療を含む妊娠・分娩管理に関する研究	18
左合 治彦、左 勝則	
2. 胎児仙尾部奇形腫の画像所見に関する検討	28
白井 規朗	
3. 新生児期手術と合併症に関する研究	36
田口 智章、宗崎 良太、田尻 達郎	
4. 胎児期に診断された仙尾部奇形腫の死亡症例の検討に関する研究	41
金森 豊	
5. 出生前に発見された仙尾部奇形腫の組織診断からみた 臨床像の特徴に関する研究	53
米田 光宏	
6. 新生児期の呼吸循環管理に関する研究	61
中村 知夫	
7. 胎児仙尾部奇形腫に対する interventional radiology の位置づけ	67
野坂 俊介	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	72
IV. 研究成果の刊行物・別刷	75
V. 資料	
1. 研究計画書	196
2. 個人情報の流れの図	204
3. ホームページ掲載資料	206
4. 一次調査用アンケート用紙	209
5. 二次調査用症例調査票	211

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究：
本邦に於ける胎児仙尾部奇形腫の治療成績

(H22-難治-一般-158)

研究代表者 北野 良博 国立成育医療研究センター 外科系専門診療部外科 医長
研究分担者 臼井 規朗 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科 准教授

研究要旨

【研究目的】本研究の目的は、胎児仙尾部奇形腫の治療実態と自然歴を明らかにし、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報を集積して、患児を合併症なく救命するための集学的治療指針を作成することである。

【研究方法】国内周産期センターのうち、調査研究の応諾が得られた施設において、2000年1月1日から2009年12月31日までの期間に、仙尾部奇形腫と出生前診断された症例を対象として、症例調査票を用いた調査研究を実施した。

【研究結果】出生前診断された仙尾部奇形腫97例を検討の対象とした。対象となった出生前診断例は近年増加傾向にあった。11例で人工妊娠中絶が選択され、86例に妊娠が継続されたが、うち3例は子宮内胎児死亡し、11例が出生後に死亡した。従って、人工妊娠中絶を除いた本症の生存率は83.7%であった。分娩時期が早いこと、腫瘍構成成分に充実部分が多いこと、病理組織診断が未熟奇形腫であること、腫瘍が大きいこと、増大速度が速いことなどが生命予後不良の因子であった。分娩時期が早まるリスク因子として胎児水腫徴候が挙げられた。出生後は96.3%の症例に手術が行われ、うち31%に腫瘍栄養血管の先行遮断が行われた。出生後の主たる死因は出血死であった。手術例のうち、約16%に周術期合併症を認め、退院例のうち、約18%に術後後遺症を認めた。また、少なくとも6例に悪性化を含む腫瘍の再発を認めた。

【結論】わが国の主要施設で、過去10年間に出生前診断された仙尾部奇形腫の約半数を集計し、その治療実態と自然歴を明らかにした。わが国の胎児仙尾部奇形腫の生存率は、過去の諸家の報告に比べても良好であった。出生前診断率の向上に伴い、今後も症例数の増加が予想される本症については、胎児治療も含めて、患児を合併症なく救命するための集学的治療指針を作成することが急務であると考えられた。

分担研究者

左合治彦

国立成育医療研究センター周産期診療部
部長

臼井規朗

大阪大学大学院医学系研究科
外科学講座小児成育外科学准教授

田口智章

九州大学大学院医学研究院
小児外科学分野教授

金森 豊

東京大学大学院医学系研究科
小児外科学講座准教授

米田光宏

大阪府立母子保健総合医療センター
小児外科副部長

中村知夫

国立成育医療研究センター周産期診療部
新生児科医長

野坂俊介

国立成育医療研究センター放射線診療部
放射線診断科医長

A. 研究目的

仙尾部奇形腫（以下本症）は、新生児腫瘍のうちで最も頻度が高く、比較的予後良好な疾患と考えられてきた。近年、しばしば出生前診断されるようになった本症においても、胎児治療、母体搬送、計画分娩、出生後早期からの治療により、治療成績は向上している。しかし、出生前診断される本症の中には、胎児期あるいは出生後早期に死亡したり、重篤な合併症を発症する症例も多数存在する。なかには、出生前診断される本症の約半数が

死亡または、脳障害などの重篤な合併症をきたすとした報告も見られる。

その理由として、本症の腫瘍が一般に巨大であることに加え、腫瘍の実質成分が多くなるに従って腫瘍血流が増大するために、高拍出性心不全をきたしやすいことが挙げられる。出生前に高拍出性心不全をきたした場合、児は胎児水腫を発症してそのまま子宮内胎児死亡（以下 IUFD）に至るか、胎児機能不全を呈して早期産に至る。また、腫瘍血流が著明に増大している症例では、高拍出性心不全や播種性血管内凝固症候群をきたすだけでなく、術中の止血が非常に困難で、時に出血死することもある。

これらの患児を救命するために、直視下腫瘍切除術やラジオ波凝固などの胎児治療を行ったとする報告例¹⁻³⁾も見られるが、本来希少な本症においては、各施設の経験例数が少ないため、胎児治療の意義は不明で、その適応を含めた治療方針は確立していない。

本研究の目的は、国内主要施設で出生前診断された本症についての治療の実態と自然歴を明らかにし、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報を集積して、患児を合併症なく救命するための集学的治療指針を作成することである。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたって、前述の分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。また、支援機構として国立成育医療研究センター臨床研究センター、NPO 日本臨床研究支援ユニット、スタッコム（株）に、プロトコル並びに症例調査票作成、データマネージメントの業務委託を行

った。

〔研究協力者〕

齊藤真梨（国立成育医療研究センター・臨床研究センター）、宗崎良太（九州大学大学院・小児外科学）、田尻達郎（九州大学大学院・小児外科学）、左 勝則（国立成育医療センター・周産期診療部）

2. 研究方法

わが国において出生前診断された本症について、国内周産期センターを対象に一次調査を実施し、応諾が得られた施設に対して症例調査票を用いた二次調査を実施した。症例の対象は、2000年1月1日から2009年12月31日までの期間に本症と出生前診断された症例のうち、出生前の死亡が確認されたか、出生後の転帰が明らかな症例とした。胎児期に母体が転医となって転帰が不明となった症例は、対象から除外した。症例調査票では、胎児画像所見、妊娠経過、出生後の臨床経過、治療手段、病理診断、生命予後、短期・長期合併症などを調査項目として集計した。（添付資料5）。症例調査票を回収してデータクリーニングののち、データを確定して解析を行った。

はじめに、出生前診断された本症の治療成績について、記述統計学的解析により、治療の実態および自然歴を明らかにした。また、予後に影響する代表的な項目については、死亡率を統計学的に比較した。統計学的解析は χ^2 検定により行い、 $P < 0.05$ をもって統計学的有意差ありと判断した。

次いで以下に示す項目毎に焦点を絞って、分担研究として多角的に解析した。

1) 胎児治療、妊娠・分娩管理

対象症例のうち、妊娠が継続された症例を解析し、プライマリアウトカムを患児の

死亡として、本症の胎児期におけるリスク因子の解析を行った。次いで患児の死亡に繋がる最大のリスク因子と判明した早期産の原因についての解析を行った。出生前の胎児治療、妊娠・分娩管理についても検討を加えた。

2) 画像所見

対象症例のうち、妊娠が継続された症例を解析し、胎児超音波検査画像における予後予測因子の解析を行った。また、出生前後に行われる各種画像診断の施行率と、腫瘍栄養血管の同定率、同定された血管の種類について分析した。胎児MRIの意義についても検討を加えた。

3) 新生児期手術と合併症

対象症例のうち、新生児期に手術された症例を解析し、生命予後、術中および周術期合併症、退院時後遺症を検討した。また合併症や後遺症に影響を及ぼす危険因子について分析した。

4) 死亡症例

対象症例のうち、出生した症例を解析し、出生後に死亡した症例の死亡要因の解析を行った。また、死亡症例を詳細に検討して、死因について検討した。同時に、人工妊娠中絶など、治療を行わずに死亡した症例についても考察を加えた。

5) 組織診断と臨床像との関連

対象症例のうち、腫瘍の病理組織診断および予後が明らかであった症例を解析し、病理組織別に臨床像の比較を行った。再発がみられた症例については、組織の悪性化を含めて詳細な検討を行った。

6) 新生児の呼吸循環管理

対象症例のうち、出生後手術に至り、術後生存退院できた症例を解析し、生直後よ

り人工呼吸管理や、輸血を含む循環管理を要した症例についての要因分析を行った。

7) IVR による治療

対象症例のうち、新生児期に手術された症例を解析し、経カテーテル的動脈塞栓術を試みた症例について検討した。また、手術において腫瘍血管の先行遮断を施行した症例についても解析した。

なお、本研究は後ろ向き観察研究であるため、「疫学研究に関する倫理指針」に沿って計画立案された。連結可能匿名化を行った上で症例調査票による調査を行っているため、研究者が対象者の個人を特定できるような個人情報入手できないように配慮されている。また、各共同研究施設は、それぞれの施設の倫理委員会の承認を経て研究を行っている。

C. 研究結果

初年度中に、国内主要周産期センターを対象にして一次調査を実施した。一次調査では、問い合わせた 325 施設中 190 施設 (58.5%) から回答を得た。その結果、過去 10 年間に 138 例の胎児が仙尾部奇形腫と診断されていた。そのうち、二次調査の応諾があった 48 施設から 101 例の症例調査票を得たが、うち 4 例は胎児期に他院へ転医して転帰が不明であったため除外症例とし、97 例を検討の対象とした。

図 1 に症例数の年次推移を示した。年間症例数は、2006 年まで 10 例未満であったが、2007 年以降は毎年 10 例を越えており、本症における出生前診断症例が、近年増加傾向にあることが明らかとなった (図 1)。

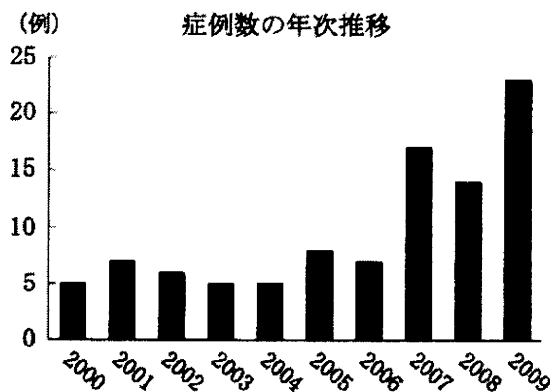


図 1

出生前診断時期の中央値は、在胎 25 週で、母体年齢の中央値は 30 歳であった。22 週未満に出生前診断された例は 24 例 (24.7%) であった (表 1)。

表 1 出生前診断と妊娠に関連した事項

妊娠に関連した事項	例数
対象例数	97
出生前診断時期 (週) * 25 (15~36)	
22 週未満	24 (24.7%)
22 週以上 27 週未満	31 (32.0%)
27 週以上 32 週未満	31 (32.0%)
32 週以上	11 (11.3%)
母体年齢 (歳) * 30 (18~41)	
25 歳未満	14 (14.4%)
25 歳以上 30 歳未満	33 (34.0%)
30 歳以上 35 歳未満	35 (36.1%)
35 歳以上	15 (15.5%)
胎児数 (双胎/単胎)	3/94
妊娠履歴 (初産/経産)	46/50
不妊治療 (あり/なし)	6/89

*中央値 (範囲)

22 週未満の診断例のうち、11 例 (45.8%) は人工妊娠中絶のために死亡し、他は妊娠が継続された。妊娠が継続された 86 例中、3 例が IUFD となった。83 例が生存して出生したが、7 例が生後 1 週未満に死亡したため、周産期死亡は 10 例 (11.6%) であった。生後 1 週以降に新生児死亡が 2 例あったため、新生児死亡は 9 例 (10.5%) であった。乳児期以降、2 歳と 3 歳に各 1 例ずつ死亡したため、妊娠継続例 86 例中、死亡例は合計 14 例 (16.3%) であった。人工妊娠中絶例を含めると、出生前診断された本症のうち、25 例 (25.8%) が死亡していた (表 2)。

表 2 対象症例の転帰

対象	例数
全対象症例	97
人工妊娠中絶 (死亡)	11
妊娠継続	86
妊娠継続例	86
子宮内胎児死亡 (IUFD)	3
生存出生	83
生存出生例	83
早期 (1 週未満) 新生児死亡	7
晩期 (1 週以降) 新生児死亡	2
乳児期死亡	0
幼児期死亡	2
生存	72

4 例に胎児治療が行われたが、内訳は胎児腹水吸引 1 例、腫瘍内嚢胞液除去 2 例、腫瘍ラジオ波凝固術 1 例であった。また、11 例の妊婦に羊水吸引除去が行われていた。

生存して出生した児の在胎週数の中央値は 36.4 週で、このうち早期産は 45 例、正期産は 37 例と、早期産の方が多かった。性

表 3 出生に関連した事項

項目	例数
生存出生した症例数	83
在胎週数 (週) *	36.4 (26~41)
28 週未満	5 (6.1%)
28 週以上 32 週未満	13 (15.9%)
32 週以上 37 週未満	27 (32.9%)
37 週以上	37 (45.1%)
分娩時期	
早期産	45 (54.9%)
満期産	37 (45.1%)
性別	
男児	23 (27.7%)
女児	60 (72.3%)
出生時体重 (g) *	2893 (1020~5014)
1500g 未満	2 (2.4%)
1500g 以上 2000g 未満	6 (7.2%)
2000g 以上 2500g 未満	11 (13.3%)
2500g 以上 3000g 未満	31 (37.3%)
3000g 以上 3500g 未満	20 (24.1%)
3500g 以上 4000g 未満	7 (8.4%)
4000g 以上	6 (7.2%)
分娩方法	
経膣分娩	12 (14.6%)
予定帝王切開	39 (47.6%)
緊急帝王切開	31 (37.8%)
アプガースコア 1 分値**	6.6±2.7
アプガースコア 5 分値**	7.9±2.1

*中央値 (範囲)、**平均±標準偏差

別は、男児 23 例 (27.7%)、女児 60 例 (72.3%) と女児が多かった。出生時体重の中央値は 2893g で、2000g 未満の症例が 8 例あった一方で、3500g 以上の症例も 13 例みられた。

表4 仙尾部奇形腫の腫瘍所見

項目	例数
Altman 分類	
I 型	45 (55.6%)
II 型	26 (32.1%)
III 型	5 (6.2%)
IV 型	5 (6.2%)
腫瘍構成成分の性状分類 (図1)	
嚢胞型	23 (27.7%)
混合型 (嚢胞成分優位)	30 (36.1%)
混合型 (充実成分優位)	25 (30.1%)
充実型	5 (6.0%)
組織型	
成熟奇形腫	48 (60.8%)
未熟奇形腫	31 (39.2%)
悪性奇形腫	0 (0.0%)
腫瘍最大径 (cm) * 11.5 (3~36)	
5cm 未満	4 (4.8%)
5cm 以上 10cm 未満	26 (31.3%)
10cm 以上 15cm 未満	26 (31.3%)
15cm 以上 20cm 未満	21 (25.3%)
20cm 以上	6 (7.2%)
12cm 未満の症例	42 (50.6%)
12cm 以上の症例	41 (49.4%)

*中央値 (範囲)

分娩法は、予定と緊急を合わせると、帝王切開が 85.4%を占めた。(表3)

本症の腫瘍の所見についてみると、Altman 分類では I 型が 55.6%と最も多く、次いで II 型が 32.1%と多かった。腫瘍構成成分の性状 (図2) は、嚢胞型が 27.7%、混合型が 66.2%、充実型が 6.0%であった。混合型を嚢胞成分優位と充実成分優位に分けると、それぞれ 36.1%、30.1%であった。病理組織型は、成熟奇形腫が 60.8%、未熟奇形腫が 39.2%、悪性が 0.0%と、成熟奇形腫が多かった。腫瘍最大径の中央値は 11.5cm で、腫瘍最大径が 12cm 未満の症例が 50.6%、12cm 以上の症例が 49.4%であった (表4)。

出生後、96.4%の症例に対しては手術を施行できたが、3 例については手術を施行できなかった。生存退院した症例において、低酸素脳症、排尿・排便障害、下肢運動障害のうち、何らかの後遺症を認めた症例は 19.4%あった。長期生存例の入院日数の中央値は 41 日で、60%以上の症例が生後 50 日までに退院していたが、300 日以上入院していた症例も 6 例あった (表5)。

嚢胞型：腫瘍の90%以上を嚢胞が占めるもの。充実型：腫瘍の90%以上を充実成分が占めるもの。それ以外は混合型とするが、嚢胞成分と充実成分のどちらが優位かによって、二つに分類する。

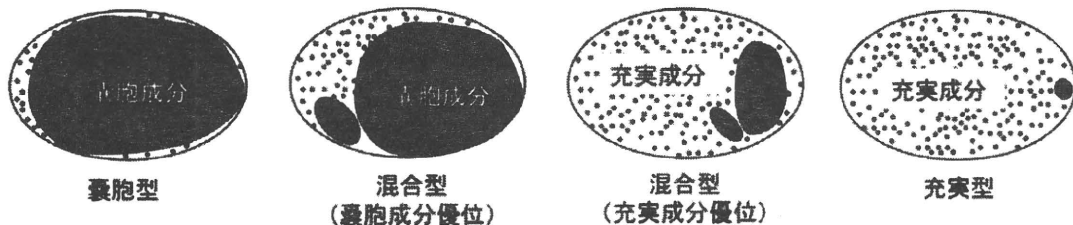


図 2

表5 治療成績

項目	例数
手術	
施行	80 (96.4%)
施行せず	3 (3.6%)
退院時後遺症	
後遺症なし	58 (80.6%)
後遺症あり	14 (19.4%)
長期生存例の入院日数(日)*41 (7~769)	
50日未満	43 (61.4%)
50日以上 100日未満	15 (21.4%)
100日以上 300日未満	6 (8.6%)
300日以上	6 (8.6%)

*中央値 (範囲)

予後に影響する代表的な因子について、死亡率を比較したところ、在胎週数が少ないほど、統計学的に有意に死亡率が高くなっており、37週以降に出生した正期産児の死亡例はなかった。Altman分類は予後とは関連しなかったが、腫瘍構成成分の性状分類(図2)は、予後をよく反映し、90%以上が嚢胞成分で構成される嚢胞型では、死亡例を認めなかったが、充実優位混合型、充実型の死亡率はそれぞれ32.0%、57.1%と高かった。組織型では未熟奇形腫が、また腫瘍の大きさでは最大径12cm以上の症例が、有意に死亡率が高かった(表6)。

1) 胎児治療、妊娠・分娩管理

胎児・新生児死亡に関しては、分娩時週数31週未満が最大のリスク因子であることが明らかになった(オッズ比30.5、95%CI: 5.7-137.7)。また、分娩時週数が31週未満となる最大のリスク因子として、超音波検査での胎児水腫徴候(胎児腹水、

表6 予後の比較

要因	死亡数/母数 (死亡率)
在胎週数 (週)	P<.001
28週未満	3/5 (60.0%)
28週以上 32週未満	5/13 (38.5%)
32週以上 37週未満	3/27 (11.1%)
37週以上	0/37 (0.0%)
Altman分類	P=.545
I型	10/48 (20.8%)
II型	3/26 (11.5%)
III型	0/5 (0.0%)
IV型	1/5 (20.0%)
腫瘍構成成分の性状分類	P<.001
嚢胞型	0/23 (0.0%)
嚢胞優位混合型	2/31 (6.5%)
充実優位混合型	8/25 (32.0%)
充実型	4/7 (57.1%)
組織型	P=.010
成熟奇形腫	3/49 (6.1%)
未熟奇形腫	9/32 (28.1%)
腫瘍最大径	P=.003
12cm未満の症例	2/44 (4.6%)
12cm以上の症例	12/42 (28.6%)

胎児胸水、胎児皮下浮腫のいずれか)が挙げられた(オッズ比18.8、95%CI: 2.0-176.0)。これらは今後、本症における周産期管理や胎児治療の適応条件の立案に、有用な情報と思われた。

2) 画像所見

胎児超音波検査における予後予測因子は、腫瘍の大きさ(腫瘍最大径/児頭大横径比 \geq 1.6)、腫瘍増大速度(腫瘍最大径の増加率 \geq 0.6cm/週)、胎児腹水、皮下浮腫や心拡大の存在、腫瘍の構成成分の充実優位型などであ

った。腫瘍栄養血管の同定率が最も高かったのはCT検査(37%)であった。胎児MRI検査は、腫瘍の全体像が把握できることや、周辺臓器との関連性を診断できる点で有用であった。

3) 新生児期手術と合併症

新生児期に手術を施行された80例中72例が生存した。術中・術後に出血が原因で死亡した症例は6例(7.5%)であった。周術期合併症としてDIC(10)、頭蓋内出血(4)、腎不全(2)、皮膚壊死(1)があり、周術期合併症の発生率は16.2%であった。退院時後遺症は、低酸素脳症(1)、排尿・排便障害(8)、下肢運動障害(8)があり、後遺症の発生率は18.1%であった。周術期合併症については、初診時の診断週数、腫瘍最大径、腫瘍増大率、出生週数、手術時の重量・体積・最大径が、また後遺症については、Altman分類Ⅱ型またはⅢ型が危険因子であった。

4) 死亡症例

死亡症例には、診断週数が早い、分娩時期が早い、緊急帝王切開例が多い、胎児心不全徴候を示す例が多い、充実型や充実優位型の腫瘍性状の症例が多い、出生時の腫瘍被膜破綻と腫瘍出血が多い、腫瘍径が大きい、病理組織で未熟奇形腫が多い、という特徴がみられた。死因は出血死が最も多く、分娩時緊急帝王切開で腫瘍出血をきたして死亡した症例が2例あった。また、人工妊娠中絶が11例あり、治療が行われることなく、患児が死亡した症例が多数あることも明らかとなった。

5) 組織診断と臨床像との関連

病理組織学的診断の内訳は、成熟奇形腫51例(61%)、未熟奇形腫33例(39%)で悪

性奇形腫0例であった。未熟奇形腫は成熟奇形腫に比し、有意に臨床的に重篤な症状を呈し、予後不良で合併症を有する頻度も高いため、未熟奇形腫に対する治療成績の改善を目指して治療指針を作成する必要があると考えられた。また、再発がみられたのは6例で、うち4例が悪性奇形腫として再発した。成熟奇形腫での初発例や、全摘例にも再発がみられたことから、全例術後も慎重にフォローするべきであると考えられた。

6) 新生児の呼吸循環管理

人工呼吸管理や輸血を含む循環管理に影響を及ぼす共通の因子は、羊水過多、在胎週数、アプガースコア、Hb値であった。人工呼吸管理には、診断時期、水腎症、腫瘍の大きさ、病理組織、腫瘍型、腫瘍被膜剥離が、昇圧剤の必要性には、病理組織、栄養血管の有無が、輸血の必要性には、水腎症、腫瘍型、腫瘍増大速度、腫瘍被膜剥離、BEがそれぞれ関連していた。胎児期からの腫瘍拡大による胎児循環不全と高度の貧血を合併し、早産となる症例では、生直後からの人工呼吸管理、昇圧剤の使用、輸血などの集中治療を必要とすることが多かった。

7) IVRによる治療

出生後に行われた手術例80例に先行する経カテーテル的動脈塞栓術の頻度は、全体の2.5%と少なかった。しかし、腫瘍切除術に際し、開腹による腫瘍血管の先行遮断が約30%に行われていたことを考慮すると、開腹することなく同等の効果が期待できる経カテーテル的動脈塞栓術の適応の明確化、ならびに手技の確立が重要と思われた。

D. 考察

本研究では、2000年から2009年までに出生前診断された本症症例97例が集計された。日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会の統計^{4,5)}によると、2003年および2008年に、新生児外科症例として治療された本症の症例数は、36例および28例であった。このうち、出生前診断例はそれぞれ、16例 (44. 4%)、23例 (82. 1%) であったことから、10年間に発生した症例数は200例程度と推定された。また、約60%の症例が登録されていると推計されている日本小児外科学会悪性腫瘍委員会集計によれば、2000年～2009年に登録された本症の出生前診断症例は85例であったことから、10年間に発生した症例数は140例程度と推定された。以上の結果より、本研究で集計された97例は、人工中絶症例を含めても、10年間にわが国で発生した本症症例数の約半数にあたりと推計された。従って、本研究で得られた結果は、わが国における本症の治療実態および自然歴を、非常によく反映しているものと考えられた。

症例数の年次推移をみると、最近の数年間で症例数の著増傾向が認められた。上記統計では、本症の出生前診断率が2003年から2008年の間に、44. 4%から82. 1%に倍増していることから、近年の症例数の増加傾向は、出生前診断率の向上に依るところが大きいと推測された。

出生前診断された本症の生存率は、人工妊娠中絶例を含めると74. 2%であった。また、人工妊娠中絶例を除いた生存率は83. 7%で、周産期死亡率は11. 6%、新生児死亡率は10. 5%であった。以上の結果は、これまでの海外からの報告に比べても良好

であった。その理由として、わが国における新生児管理や新生児外科の治療水準が高いことに加え、胎児超音波診断装置の飛躍的な性能向上に伴い、前述のごとく本症の出生前診断率が向上して、以前では診断しえなかった軽症例、すなわち予後良好例までが出生前診断されるようになったことも関与していると推測された。

分娩時期については、正期産に比べて、在胎37週未満の早期産が多く、32週未満で出生する症例も18例 (22%) あった。分娩時期は、予後との関連性が強く、在胎週数が小さいほど、統計学的に有意に死亡率が上昇していた。患児の死亡をアウトカムとした解析でも、在胎週数31週未満での出生が死亡の最大リスク因子であった。また、在胎31週未満で出生する要因として、胎児水腫徴候の合併が最も関与していた。一方、胎児超音波検査に関する解析では、腫瘍最大径/児頭大横径比や腫瘍増大速度も重要な予後予測因子であった。緊急帝王切開となった症例が37. 8%あったことから、早期産の原因は、胎児水腫から胎児機能不全を呈し、緊急的に早期娩出の必要性が生じたか、帝王切開でも娩出困難になるほど腫瘍が大きくなり過ぎるのを回避するためではないかと考えられた。生存退院できた症例に限っても、分娩時期は呼吸循環管理の必要性と密接に関係していたことから、胎児水腫や胎児心不全の発生に注意しながら、胎児監視を継続し、少しでも分娩時期を遅らせることが生命予後の改善に繋がる可能性が示唆された。

腫瘍の存在部位をAltman分類で分類すると、I型が最も多く、II型がこれに次いでおり、各病型の頻度はAltmanらの報告⁶⁾

とほぼ同様であった。Altman分類は、患児の生命予後とは関連が認められなかったが、II型およびIII型は、排尿・排便障害、下肢運動障害など、術後後遺症の危険因子と判明した。胎児MRI検査は、腫瘍の全体像の把握や、脊髄・腹腔内など周辺臓器との関連性を診断するうえで有用であるため、胎児MRI検査によって精査を行うことで、術後後遺症の発生を回避できる可能性があると思われた。

本研究では、腫瘍構成成分の性状を、新たに定義した4つの病型に分類して解析した(図2)。嚢胞型(90%以上嚢胞成分)と嚢胞成分優位混合型(嚢胞成分50%~90%)の両者を併せると67.8%であり、嚢胞優位の症例が56%であったとする過去の報告⁷⁾とも一致した。本法による腫瘍性状の分類は、生命予後と非常に関連性が高かった。またこの分類法は、胎児超音波検査の予後予測因子や、出血死、術中心臓マッサージ、DICの発症、腫瘍の病理組織などとも密接な関連性を有し、重症度を判別するうえでも有用な分類法と思われた。

出生後の治療では、分娩直後の腫瘍破綻から出血を来し、手術まで到達できない症例もあったが、96.4%の症例には手術が実施されていた。しかし、術中術後に出血が原因で死亡した症例が6例(7.5%)もあり、出血をいかにコントロールするかが、本症を救命する上で非常に重要と考えられた。手術において、出血をコントロールする手段として、腫瘍栄養血管を先行遮断する方法が時に行われる。本研究でも、31%の症例に血管の先行遮断が行われていた。これに対し、現行の施行率は2.5%と一般的ではないものの、開腹することなく同等の効果

が期待できる経カテーテル的動脈塞栓術は、今後適応を明確にし、手技を確立すべき手段の一つと思われた。腫瘍栄養血管の種類として、従来からいわれてきた仙骨正中動脈の他に、内腸骨動脈が同定される頻度も予想以上に高かった。出生後のCT検査は、腫瘍栄養血管の同定率が最も高く、状況が許せば行いたい画像検査の一つと考えられた。

腫瘍の病理組織学的診断の割合は、成熟奇形腫61%、未熟奇形腫39%で、悪性奇形腫症例の報告はなかった。成熟奇形腫と比較した未熟奇形腫の臨床像は、単に生命予後が不良というのみならず、様々な臨床的指標において、より重篤な症状を示すことが明らかとなった。腫瘍の再発は少なくとも6例に認められ、初発時に成熟奇形腫で、全摘が行われた症例であっても、悪性化して再発する例が散見され、術後は全例注意深く経過観察する必要があると考えられた。

本症の手術を受けた症例の16.2%に周術期合併症が認められた。また、生存退院症例の18.1%に後遺症が残存していた。これらの合併症・後遺症は今後の治療上の課題の一つと考えられた。また、もう一つの課題として、人工妊娠中絶の問題が挙げられた。妊娠継続例での死亡が14例であったのに対し、人工妊娠中絶による死亡は11例あった。人工妊娠中絶は、いわゆる“hidden mortality”(=隠れた死亡率)の主因をなしており、22未満診断例の実に約半数で選択されたことになる。22未満診断例のうち、人工妊娠中絶が選択された11例と、選択されなかった13例を比較しても、腫瘍最大径、腫瘍最大径/児頭大横径比、Altman分類、

表7 人工中絶例と妊娠継続例の比較

	人工中絶	妊娠継続
症例数	11	13
腫瘍最大径 (cm)		p=0.204
mean±SD	4.4±2.7	6.3±3.9
腫瘍最大径/児頭大横径比		p=0.634
mean±SD	0.93±0.48	1.02±0.46
Altman 分類		p=0.743
I 型/II 型	7/2	10/2
構成成分の性状		p=0.376
嚢胞型/充実型	5/4	10/3
胎児皮下浮腫		p=0.901
あり/なし	1/10	1/12
胎児腹水・胸水		N. A.
あり/なし	0/11	0/13
胎児心拡大		N. A.
あり/なし	0/8	0/11

構成成分の性状、胎児水腫・心不全徴候などに有意差を認めなかった(表7)。このことは、人工妊娠中絶が、重症例に対して選択的に行われたわけではないことを示唆しており、過去に報告された、本症の治療成績や自然歴を参考に、両親と医療者が真摯に話し合い、「胎児の最善の利益」を基準に判断したものと思われる。しかし、今後軽症例を含めて、本症がいつそう早期に出生前診断されるようになることを考えれば、本研究で明らかになった本症についての治療実態や自然歴、比較的良好と判明した予後の情報が、両親にとっても医療者にとっても、極めて有用な判断材料になると考えられた。

E. 結論

わが国の主要施設で、過去10年間に出生前診断された仙尾部奇形腫の約半数を集計し、その治療実態と自然歴を明らかにした。人工妊娠中絶例を除いた生存率は83.7%と、過去の諸家の報告に比べても良好であった。一方、出生後の本症の主たる死因は出血死であること、手術例の約16%に周術期合併症を、退院例の約18%に後遺症を発症していることも明らかとなった。出生前診断率の向上に伴い、今後も症例数の増加が予想される本症については、胎児治療を含めて、患児を合併症なく救命するための集学的治療指針を作成することが急務であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当する情報はなし

<参考文献>

- 1) Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, et al. Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 430-438.
- 2) Paek BW, Jennings RW, Harrison MR, et al. Radiofrequency ablation of human fetal sacrococcygeal teratoma. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 503-507.
- 3) Lam YH, Tang MH, Shek TW. Thermo-coagulation of fetal sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn* 2002; 22: 99-101.
- 4) 日本小児外科学会学術・先進医療検討

- 委員会. わが国の新生児外科の現況-2003 年新生児外科全国集計-. 日小外会誌 2001; 40: 919-934.
- 5) 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会. わが国の新生児外科の現況-2008 年新生児外科全国集計-. 日小外会誌 2010; 46: 101-114.
- 6) Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatric Surgical Section Survey - 1973. J Pediatr Surg. 1974; 9: 389-398.
- 7) Benachi A, Durin L, Maurer SV et al. Prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: A prognostic classification. J Pediatr Surg 2006; 41: 1517-1521.
- diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review. Pediatr Surg Int. 27: DOI:10.1007/s00383-010-2805-0, 2011
- 3) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Masumoto K, Sago H. : Reliability of the lung to thorax transverse area ratio as a predictive parameter in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int. 2011; 27(1): 39-45.
- 4) Sato K, Gotoh C, Uchida H, Kawashima H, Yoshida M, Kitano Y, Kishimoto H. : Sialolipoma of the submandibular gland in a child. J Pediatr Surg. 2010; 46(2):408-410.
- 5) Ishimaru T, Kitano Y, Uchida H, Kawashima H, Gotoh C, Satoh K, Yoshida M, Kishimoto H, Iwanaka T. : Histopathologic improvement in biliary cirrhosis after definitive surgery for choledochal cyst. J Pediatr Surg. 2010; 45(5): e11-e14.
- 6) Tanaka Y, Masuda S, Abe T, Hayashi S, Kitano Y, Nagao Y, Hanazono Y. : Intravascular route is not superior to an intraperitoneal route for in utero transplantation of human hematopoietic stem cells and engraftment in sheep. Transplantation. 2010; 90(4): 462-463.
- 7) Takayasu H, Kitano Y, Kuroda T, Morikawa N, Tanaka H, Fujino A, Muto
- G. 研究発表**
1. 論文発表
- 1) Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. : Reevaluation of Stomach Position as a Simple Prognostic Factor in Fetal Left Congenital Diaphragmatic Hernia: A Multicenter Survey in Japan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 37(3): 277-282.
- 2) Okuyama H, Kitano Y, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. : The Japanese experience with prenatally diagnosed congenital

- M, Nosaka S, Tsutsumi S, Hayashi S, Sago H.: Successful management of a large fetal mediastinal teratoma complicated by hydrops fetalis. *J Pediatr Surg.* 2010; 45(12): e21-e24.
- 8) 武藤 充、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、高安 肇、藤野明浩、種村比呂子、松田 諭、山根裕介：小児医療とヒヤリハット 医療事故防止に向けて 悪性腫瘍に対する科学療法中のpitfalls. *小児外科* 2010; 42(1): 68-74.
- 9) 北野良博、五藤 周、内田広夫、川嶋寛、佐藤かおり、吉田真理子：日本小児外科学会指導医の年齢構成. *日本小児外科学会雑誌* 2010; 46(1): 23-27.
- 10) 佐藤かおり、内田広夫、川嶋 寛、五藤周、吉田真理子、高澤慎也、北野良博：腹腔鏡下幽門筋切開術における腫瘍固定の工夫. *日本小児外科学会雑誌* 2010; 46(1): 28-31.
- 11) 北野良博：新生児医療から胎児医療へ小児外科の場合. *埼玉小児医療センター医学誌* 2010; 25(1): 3-13.
- 12) 笠原群生、阪本靖介、重田孝信、福田晃也、松野直徒、田中秀明、北野良博、黒田達夫：自施設における生体肝移植103例の適応と成績. *日本外科学会雑誌* 2010; 111(4): 268-274.
- 13) 黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、藤野明浩、武田憲子、松田 諭、山根裕介：先天異常の長期フォローアップ 腹壁異常の長期フォローアップ. *周産期医学* 2010; 40(8): 1251-1254.
- 14) 左合治彦、林 聡、宮田あかね、杉林里佳、佐々木愛子、中村知夫、伊藤裕司、北野良博、黒田達夫：胎児先天性肺嚢胞性疾患（特にCCAM）の周産期管理と予後に関する検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2010; 46(4): 1060-1062.
- 15) 黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、藤野明浩、武田憲子、松田 諭、山根裕介、鈴東昌也、左合治彦、林 聡、伊藤裕司、中村知夫：出生前診断された腫瘍性疾患の至適応分娩時期. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2010; 46(4): 1063-1066.
- 16) 石川浩史、川滝元良、左合治彦、北野良博、林 聡、中村知夫、高安 肇、森川信行、臼井規朗、稲村 昇、野瀬恵介、奥山宏臣、増本幸二. 胎児診療により出生直後から治療し得た先天性横隔膜ヘルニアの治療成績（他施設共同研究）分娩方法と予後. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2010; 46(4): 1070-1072.
- 17) 北野良博、奥山宏臣、臼井規朗、森川信行、増本幸二、高安 肇、中村知夫、石川浩史、川滝元良、林 聡、稲村 昇、野瀬恵介、左合治彦. 胎児左横隔膜ヘルニアにおける胃右胸腔内脱出の意義. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2010; 46(4): 1123-1126.
- 18) 稲村 昇、北野良博、奥山宏臣、斉藤真梨、臼井規朗、森川信行、増本幸二、高安 肇、中村知夫、石川浩史、川滝元良、林 聡、野瀬恵介、左合治彦. 胎児横隔膜ヘルニアにおける出生時心エコー所見の予後因子としての有

- 用性. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2010; 46(4): 1131-1134.
- 19) 奥山宏臣、北野良博、齊藤真梨、白井規朗、森川信行、増本幸二、高安 肇、中村知夫、石川浩史、川滝元良、林 聡、稲村 昇、野瀬恵介、左合治彦. 胎児左横隔膜ヘルニアに対するgentle ventilationの治療成績：本邦における多施設共同研究. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2010; 46(4): 1138-1142.
2. 学会発表
- 1) Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa K, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. Reevaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left CDH: A multicenter survey. 11th European Congress of Paediatric Surgery Berne, Switzerland, 2010. Jun 2-5
- 2) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Masumoto K, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hahashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Sago H. Prenatal risk stratification for isolated congenital diaphragmatic hernia : Results of a Japanese multicenter study. Congenital diaphragmatic hernia: More questions than answers! Rome, Italy, 2011. Feb 2-3.
- 3) 藤野明浩、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、高安 肇、種村比呂子、武藤 充、松田 論、山根裕介、熊谷昌明. EE-4Aにて加療中に血球貧食症候群を発症したWilms腫瘍の2例. 平成21年度日本ウィルムス腫瘍スタディ(JWiTS)研究会, 東京, 2010. 1.23
- 4) 佐藤かおり、内田広夫、川嶋 寛、五藤 周、吉田真理子、高澤慎也、北野良博. 血管鉗子を用いた腹腔鏡下幽門筋切開術の有用性検討. 第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋, 2010. 4.8-10
- 5) 黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、高安 肇、藤野明浩、武藤 充、松田 論、山根裕介、金子幸裕、平田康隆、阿知和郁也. 先天性心疾患合併小児外科疾患の最新の治療戦略と予後 先天性心・大血管疾患合併症例に対する新生児外科手術戦略の検討. 第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋, 2010. 4.8-10
- 6) 田中秀明、森川信行、武藤 充、松田 論、山根裕介、藤野明浩、高安 肇、北野良博、黒田達夫、正木英一、松岡健太郎、中川温子、塩田曜子、熊谷昌明. 当院における胸膜肺芽腫の治療経験. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010. 6.17-19
- 7) 武藤 充、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、高安 肇、藤野昭浩、松田 論、山根裕介. 経幽門経管栄養が誘因で発症したと考えられる肥厚性幽門狭窄症の3例. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010. 6.17-19
- 8) 奥山宏臣、北野良博、齊藤真梨、白井規朗、森川信行、増本幸二、高安 肇、中村知夫、石川浩史、川滝元良、林 聡、

- 稲村 昇、野瀬恵介、左合治彦. 胎児横隔膜ヘルニアに対するgentle ventilationの治療成績：本邦における多施設共同研究（第1報）. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010. 6. 17-19
- 9) 北野良博、奥山宏臣、斉藤真梨、臼井規朗、森川信行、増本幸二、高安 肇、中村知夫、石川浩史、川滝元良、林 聡、稲村 昇、野瀬恵介、左合治彦. 胎児左横隔膜ヘルニアにおける胃右胸腔内脱出の意義：本邦における多施設共同研究（第2報）. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010. 6. 17-19
- 10) 臼井規朗、北野良博、奥山宏臣、斉藤真梨、森川信行、高安 肇、中村知夫、林 聡、増本幸二、石川浩史、川滝元良、稲村 昇、野瀬恵介、左合治彦. 胎児横隔膜ヘルニアにおけるLT比-経時的変動及び重症度との相関-：本邦における多施設共同研究（第3報）. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010. 6. 17-19
- 11) 黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、高安 肇、藤野明浩、武藤 充、松田 論、山根裕介. 葛西手術時日齢と短期的・長期的予後、肝機能の推移に関する検討. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010. 6. 17-19
- 12) 高安 肇、北野良博、黒田達夫、森川信行、田中秀明、藤野明浩、武藤 充、松田 論、山根裕介. 先天性胆道拡張症における術後膵炎：長期管理例における検討. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010. 6. 17-19
- 13) 山根裕介、黒田達夫、北野良博、森川信行、高安 肇、田中秀明、藤野明浩、武藤 充、松田 論. 当科におけるエタノールロック療法の検討. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010. 6. 17-19
- 14) 山根裕介、高安 肇、北野良博、黒田達夫、森川信行、田中秀明、藤野明浩、武藤 充、松田 論. 仮性嚢胞を形成した異所性膵粘膜を伴う胃重複症1例. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010. 6. 17-19
- 15) 藤野明浩、北村正幸、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、高安 肇、武藤 充、松田 論、山根裕介、正木英一. シンチグラフィによるリンパ管腫内リンパ液動態の研究. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010. 6. 17-19
- 16) 松田 論、北野良博、黒田達夫、森川信行、田中秀明、高安 肇、藤野明浩、武藤 充、山根裕介、笠原群生. 膵頭十二指腸切除、門脈合併切除後に補助化学療法を施行膵芽腫の1例. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010. 6. 17-19
- 17) 松田 論、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、藤野明浩、武田憲子、山根裕介、長谷川雄一、上岡克彦. 膀胱鏡下に直腸偽尿道瘻を同定し修復しえた1例. 第37回日本小児内視鏡研究会, 東京, 2010. 7. 3
- 18) 北野良博、奥山宏臣、臼井規朗、森川信行、増本幸二、高安 肇、中村知夫、石川浩史、川滝元良、林 聡、稲村 昇、

- 野瀬恵介、左合治彦. 胎児左横隔膜ヘルニアにおける胃右胸腔内脱出の意義. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 神戸, 2010. 7. 11-13
- 19) 奥山宏臣、北野良博、臼井規朗、森川信行、増本幸二、高安 肇、中村知夫、石川浩史、川滝元良、林 聡、稲村 昇、左合治彦、野瀬恵介. 胎児左横隔膜ヘルニアに対するgentle ventilationの治療成績. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会, 神戸, 2010. 7. 11-13
- 20) 稲村 昇、左合治彦、北野良博、奥山宏臣、臼井規朗、増本幸二、川滝元良、野瀬恵介、斉藤真梨、中村知夫、森川信行、石川浩史. 胎児横隔膜ヘルニアにおける出生時心エコー所見の予後因子としての有用性. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会, 神戸, 2010. 7. 11-13
- 21) 石川浩史、川滝元良、左合治彦、北野良博、林 聡、中村知夫、高安 肇、森川信行、臼井規朗、稲村 昇、野瀬恵介、奥山宏臣、増本幸二. 胎児診療により出生直後から治療し得た先天性横隔膜ヘルニアの治療成績（他施設共同研究）分娩方法と予後. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会, 神戸, 2010. 7. 11-13
- 22) 左合治彦、林 聡、宮田あかね、杉林里佳、佐々木愛子、中村知夫、伊藤裕司、北野良博、黒田達夫. 胎児先天性肺嚢胞疾患（特にCCAM）の周産期管理と予後に関する検討. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会, 神戸, 2010. 7. 11-13
- 23) 黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、高安 肇、藤野明浩、左合治彦、林 聡、伊藤裕司、中村知夫. 出生前診断された腫瘍性疾患の至適分娩時期. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会, 神戸, 2010. 7. 11-13
- 24) 高橋重裕、中村知夫、伊藤裕司、林 聡、左合治彦、北野良博、黒田達夫. 重症先天性横隔膜ヘルニアに対する早期手術の効果. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会, 神戸, 2010. 7. 11-13
- 25) 藤野明浩、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、武田憲子、松田 論、山根祐介、鈴木昌也. 小児慢性膵炎の一例. 第63回東京地区国立病院外科研究会, 東京, 2010. 9. 4
- 26) 鈴木昌也、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、藤野明浩、武田憲子、松田 論、山根裕介、熊谷昌明. aggressive fibromatosisの一例. 第63回東京地区国立病院外科研究会, 東京, 2010. 9. 4
- 27) 松田 論、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、藤野明浩、武田憲子、鈴木昌也、山根裕介. 気管狭窄を伴う頸部リンパ管腫に対しフィブリン糊が有効であった1例. 第45回日本小児外科学会関東甲信越地方会, 東京, 2010. 10. 9
- 28) 武田憲子、田中 潔、北野良博、黒田達夫、森川信行、田中秀明、藤野明浩、鈴木昌也、松田 論、山根裕介、渡邊昌彦. 診断に難渋した骨盤内リンパ管拡張症の1例. 第45回日本小児外科学会関東甲信越地方会, 東京, 2010.