

10.9

- 29) 山根裕介、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、藤野明浩、武田憲子、鈴東昌也、松田 論. 当科で経験した真菌によるカテーテル関連血流感染症に対するエタノールロック療法. 第45回日本小児外科学会関東甲信越地方会, 東京, 2010. 10.9
- 30) 鈴東昌也、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. 小児巨大Desmoid腫瘍の1例. 第45回日本小児外科学会関東甲信越地方会, 東京, 2010. 10.9
- 31) 松田 論、北村正幸、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、藤野明浩、武田憲子、鈴東昌也、山根裕介、正木英一. 先天性横隔膜ヘルニアに対する肺換気血流シンチの検討. 第26回日本小児外科学会秋季シンポジウム(第21回日本小児呼吸器外科研究会), 横浜, 2010. 11.19-20
- 32) 北野良博、黒田達夫、森川信行、田中秀明、藤野明浩、武田憲子、山根裕介、松田 論、鈴東昌也、林 聡、左合治彦. 胎児診断された嚢胞性肺疾患: その臨床経過について. 第26回日本小児外科学会秋季シンポジウム(第21回日本小児呼吸器外科研究会), 横浜, 2010. 11.19-20
- 33) 藤野明浩、黒田達夫、北野良博、森川信行、田中秀明、武田憲子、鈴東昌也、松田 論、山根裕介、左合治彦、林 聡、中澤温子. 出生前診断された嚢胞性肺疾患の臨床経過と組織診断. 第26回日本小児外科学会秋季シンポジウム(第21回日本小児呼吸器外科研究会), 横浜, 2010. 11.19-20
- 34) 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、鈴東昌也、山根裕介、上岡克彦. 直腸肛門奇形術後晩期にストマ管理を継続しているVACTER症候群の1例. 第26回日本小児外科学会秋季シンポジウム(第67回直腸肛門奇形研究会), 横浜, 2010. 11.19-20
- 35) 鈴東昌也、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. 当院におけるセレン使用経験. 第26回日本小児外科学会秋季シンポジウム(40回日本小児外科代謝研究会), 横浜, 2010. 11.19-20
- 36) 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、石川幸二、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72回日本臨床外科学会総会, 横浜, 2010. 11.21-23
- 37) 田中秀明、松田 論、山根裕介、鈴東昌也、武田憲子、藤野明浩、森川信行、北野良博、黒田達夫、師田信人、中川聡. 頭蓋内出血を契機に診断された胆道閉鎖症の6例. 第37回日本胆道閉鎖症研究会, 東京, 2010. 12.11

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

## Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 左合 治彦 国立成育医療研究センター 周産期診療部 部長  
研究協力者 左 勝則 国立成育医療研究センター 周産期診療部 レジデント

**研究要旨**

胎児仙尾部奇形腫に関する二次調査の結果をもとに、胎児仙尾部奇形腫のリスク因子の分析・検討を行った。その結果、胎児・新生児死亡に関するリスク因子では、分娩時週数 31 週未満が最大のリスク因子であることがわかった (O. R. 30.5、95% C. I. 5.7-137.7)。また、分娩時週数 31 週未満となるリスク因子として、超音波検査での胎児水腫兆候(胎児腹水、胎児胸水、胎児皮下浮腫のいずれかを認めるもの)が最大のリスク因子であることがわかった (O. R. 18.8、95% C. I. 2.0-176.0)。これらは今後の胎児仙尾部奇形腫症例の周産期管理および胎児治療の適応条件立案に向けて有用な資料となる。

**A. 研究目的**

平成 21 年から 22 年にかけて行われた胎児仙尾部奇形腫に関する二次調査で得られたデータより、出生前診断された胎児仙尾部奇形腫症例の母体管理・分娩方法・胎児治療について分析し、胎児・新生児死亡に関連するリスク因子を明らかにする。

**B. 研究方法**

1) 対象

二次調査で集計された胎児仙尾部奇形腫症例全 103 例のうち、非出生前診断例 1 例、対象期間外症例 1 例を除いた 101 例を研究対象とした。この内、転帰が明らかではな

い 4 例、人工妊娠中絶症例 11 例を除く 86 例を解析対象とした。

2) 方法

平成 22 年度班研究で作成された二次調査票を、一次調査票で協力可能と回答した施設に送付し、回収した。回収された二次調査票を、データセンターにて集計・データ化し、データクリーニングを行い、データベースを作成した。作成されたデータベースを用いて解析を行った。解析は JMP ver. 8.0.2 (SAS Institute INC) を用いて行った。

はじめにデータベースの記述統計解析を行い、その後、予後予測因子の解析のため、

Primary Outcome を死亡の有無として、対象例を子宮内胎児死亡症例と新生児死亡を合わせた 14 例の死亡群、および 72 例の生存群の 2 群に分けて解析を行った。検討項目 (Variables) として、分娩週数 (31 週未満または以上)、診断週数 (26 週未満または以上)、胎児水腫兆候の有無 (胎児腹水、胎児胸水、胎児皮下浮腫のいずれかを認めるもの)、腫瘍の性状 (充実優位または嚢胞優位)、心拡大の有無、羊水過多の有無、血管同定の有無、腫瘍発育速度 (cm/週)、腫瘍最大径/児頭大横径とし、それぞれの Odds Ratio (O.R.)、95% Confidence Interval (95% C.I.) を算出した (添付資料スライド 1 参照)。また、Secondary Outcome として 31 週未満出生の有無を設定し、同様に O.R. および 95% C.I. の解析を行った。解析に用いた超音波所見として、Primary Outcome の解析には出生直前超音波所見 (US2) を、Secondary Outcome として解析した 31 週未満分娩例の解析には診断時超音波所見 (US1) を用いた。

腫瘍の大きさと分娩時週数の関係を見るために、診断時の腫瘍最大径/児頭大横径および診断時と分娩直前の超音波検査所見より腫瘍の大きさの変化 (cm/週) を腫瘍発育速度とし、それらと分娩週数の解析を行った。

羊水吸引の有無および分娩方法が Primary Outcome に与える影響を検討するために、それぞれの O.R. および 95% C.I. を算出した。

(倫理面での配慮)

国立成育医療研究センター、および各分担研究者所属施設における倫理委員会の審査・承認を経たのちに、二次調査票を発送

した。疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第一号)、臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号) を遵守し、データ管理および解析を行った。

## C. 研究結果

### 1) 基本周産期情報

対象とした 86 症例の内、経産婦は 43 例 (50.6%)、多胎妊娠が 2 例 (2.3%)、不妊治療例が 5 例 (5.9%) であった。不妊治療の内訳として人工受精例が 1 例、体外授精・胚移植例が 2 例、排卵誘発例が 2 例存在した。診断時週数は 27.3 週 (median, range 16.7-36.7 週) であった。妊娠経過中に子宮内胎児死亡に至った症例を 3 例 (3.5%) に認め、新生児死亡を 11 例 (12.8%) 認めた。

出生前に診断された合併奇形は、染色体異常が 1 例 (1.2%)、心臓形態異常が 2 例 (2.4%)、その他 4 例 (羊水過少、前部尿道弁、脳梁部分欠損、腹腔内嚢胞それぞれ 1 例) であった。

妊娠経過中に切迫流早産治療 (Tocolysis) が必要であった症例は 28 例 (32.6%) で、羊水過多に対して羊水吸引が行われた症例は 11 例 (13.9%) であった。母体妊娠合併症としては、妊娠糖尿病 (GDM) が 2 例 (2.4%)、妊娠高血圧症候群 (PIH) が 4 例 (4.8%)、浮腫が 3 例 (3.6%)、その他が 18 例であった (添付資料スライド 2 参照)。

### 2) 胎児治療

胎児治療は 4 例 (4.7%) に対して行われた (添付資料スライド 3 参照)。治療内容は、嚢胞内容吸引が 2 例、胎児腹水穿刺が

1例、ラジオ波腫瘍血管凝固術1例であった。

嚢胞内容吸引が施行された2例は、嚢胞型と嚢胞優位型の腫瘍で、経膈分娩完遂目的に分娩誘発前に嚢胞内容の吸引が行われた。分娩は2例とも経膈分娩が可能であり、日齢1、2にそれぞれ手術を施行した。術後も後遺症なく生存退院している。

1例の胎児腹水穿刺症例は、妊娠22週に診断され、その後胎児水腫が出現したため、妊娠27週に胎児腹水穿刺を施行した。児は28週に帝王切開で分娩となり日齢1に手術を施行したが、術中死亡に至った。

ラジオ波腫瘍血管凝固術を施行した1例は、妊娠28週に診断された充実性の奇形腫であり、入院管理していたが、胎児心負荷所見（胎児皮下浮腫、心拡大、羊水過多）が増悪したため、妊娠30週にラジオ波腫瘍血管凝固術を施行した。術後心負荷所見は減少したが、再度徐々に心不全兆候が悪化したため、妊娠32週に緊急帝王切開にて分娩となった。児は日齢3に腫瘍血管塞栓術を施行し、日齢4に手術を施行し、日齢73に退院となった。

### 3) 分娩・新生児情報

分娩週数は36.4週 (median, range 25.6-41.0週) であった。経膈分娩が15例 (17.4%)、予定帝王切開が39例 (46.4%)、緊急帝王切開が31例 (36.9%) であった。分娩時合併症として弛緩出血を4例 (4.7%) に認めた。予定帝王切開39例の内訳として、仙尾部奇形腫の大きさが51.3%、反復帝王切開が17.9%、奇形腫による胎児の心不全兆候が15.4%であった (添付資料スライド4参照)。緊急帝王切開31例の内訳として、奇形腫の大きさが25.8%、胎児機能不全が

19.4%、奇形腫の心不全兆候が16.1%、前期破水が12.9%であった (添付資料スライド5参照)。

出生児情報として、性別は、女児が62例 (72.9%)、男児が23例 (27.1%) と女児が多かった。出生体重は2885g (median, range 856-5014g) であり、アプガースコア1分値が8点 (median, range 1-9)、5分値が9点 (median, range 1-10) であった。新生児合併奇形は9例 (10.4%) に認められ、心奇形が5例であった (VSDが2例、VSD・ASDが1例、Fallot四徴症・鎖肛合併例が1例、AP window, PDA, VSD, ASD合併が1例)。その他に停留精巣が2例、重複腸管が1例、異所性尿道開口が1例認められた。

### 4) 分析結果

Primary Outcomeを死亡 (子宮内または新生児死亡) とした場合の各 Variable のO.R.を示す (添付資料スライド6参照)。最もO.R.の高かったものは31週未満の分娩であり、O.R.は30.5 (95% C.I. 6.7-137.7) であった。分娩週数と死亡例の分布をヒストグラムで表した場合 (添付資料スライド7参照)、分娩週数が妊娠31週未満と以降で死亡率がそれぞれ58.8%、4.5%と両群間で有意差を認めた ( $P < 0.0001$ )。分娩週数毎の死亡率をみた場合、37週以降の死亡は37例中0例 (0.0%) であるのに対し、32週以降37週未満では27例中3例 (11.1%)、28週以降32週未満では6例中14例 (42.9%)、28週未満分娩例では6例中4例であった (66.7%)。

分娩週数と死亡のヒストグラムより、31週未満分娩例が予後不良であったため、31週未満分娩をSecondary Outcomeとして、サブグループ解析を行った。サブグループ

解析の結果を（添付資料スライド 8 参照）示す。解析の結果、診断時週数 26 週未満（O. R. 8.2 95% C. I. 1.7-39.9）、胎児水腫兆候の有無（O. R. 18.8, 95% C. I. 2.0-176.0）で、有意差を認めた。

腫瘍最大径/児頭大横径および腫瘍発育速度と分娩週数の関係を添付資料に示す（添付資料スライド 9, 10 参照）。腫瘍最大径/児頭大横径と分娩週数は有意に相関しており、 $P < 0.0001$ 、 $R^2 = 0.48$ であった。腫瘍発育速度と分娩週数も有意に相関しており、 $P < 0.003$ 、 $R^2 = 0.12$ であった。

羊水吸引の有無と Main Outcome の解析を行った所、羊水吸引を施行した群と非施行群で有意差は認めなかった。分娩週数についても同様の結果であった（添付資料スライド 11, 12 参照）。

分娩方法毎の分娩週数の比較では、経膈分娩群、予定帝王切開群、緊急帝王切開群の分娩週数がそれぞれ  $37.6 \pm 3.8$  週、 $36.2 \pm 2.9$  週、 $32.7 \pm 4.2$  週と、緊急帝王切開群で分娩週数が早い傾向にあった（添付資料スライド 13 参照）。

#### D. 考察

今回、出生前診断された胎児仙尾部奇形腫症例 86 例を解析した結果、分娩週数 31 週未満であることが、最大の胎児・新生児死亡リスク因子であることがわかった。過去の報告では、出生前診断された胎児仙尾部奇形腫の予後因子に関する検討がいくつか報告されているが<sup>(1-5)</sup>、妊娠週数での明確な閾値について言及した報告はなく、新しい予後予測因子として今回の結果は有用であると考えられる。また、今後胎児治療の適応条件の立案に向けても有用な情報で

あると考えられる。

胎児仙尾部奇形腫の予後予測因子は、現在までいくつかの報告がある。Flake et al は 6 例の自験例を報告し、胎児水腫や胎盤肥厚が胎児死亡の予後予測因子であると報告した<sup>(6)</sup>。Westerburg et al は、17 例を後方視的に検討し、充実成分優位、High vascularity、胎児水腫例で予後不良であったと報告している<sup>(6)</sup>。Benachi et al は 44 例の胎児仙尾部奇形腫を後方視的に検討し、腫瘍径が 10cm 以上で、腫瘍内の High vascularity、心不全兆候、急速増大（8mm/週以上）した群で、21 例中 11 例が死亡したと報告し、予後不良群として報告している<sup>(7)</sup>。Wilson et al は、2003 年から 2006 年までに自施設で経験した 23 例を検討し、腫瘍増大速度が  $150 \text{cm}^3/\text{週}$  であったものが予後不良群だったと報告している<sup>(2)</sup>。現在までの報告では症例数は多いものは少なく、症例数が多い報告では、20 年以上前の症例も含んでいた。

今回、31 週未満分娩という事以外にも、診断時週数 26 週未満、胎児水腫兆候、腫瘍性状が充実優位であること、心拡大の有無、腫瘍最大径/児頭大横径、腫瘍発育速度が胎児・新生児死亡に有意なリスク因子であるという結果であった。このことは先述した過去の報告を支持する結果であった。一方、以前の報告で言われていた、腫瘍血管の High vascularity<sup>(6,7)</sup>に関しては、調査票では血管同定の有無という形で確認したが、有意な結果とはならなかった。

今回の検討では、分娩週数が 31 週未満で死亡率が大きく異なることから、31 週未満分娩のリスク因子の分析も行った。その結果、診断時週数 26 週未満、および胎児水腫

兆候が有意なリスクであった。このことは、今後胎児診断された仙尾部奇形腫症例の妊娠管理を行う上で有用な指標になりうると考えられる。

また、腫瘍の最大径/児頭大横径と分娩週数も有意に相関することという結果であった。過去の報告でも、大きさが予後に寄与する事が報告されており<sup>(3,7)</sup>、今回の検討結果を支持するものであった。

妊娠管理として羊水吸引を行った症例とそうでない症例を比較した結果、分娩週数、および Primary Outcome (胎児・新生児死亡) いずれに対しても両群間に有意差は認められなかった。羊水吸引を施行する目的は、各施設それぞれであった。今回の結果からは、妊娠週数の延長などの妊娠予後を改善する効果は明らかではなく、羊水過多に伴う症状 (呼吸困難、浮腫など) を緩和する目的であれば有効な選択肢といえるかもしれない。

分娩方法に関しては、予定帝王切開群と経膈群ではほぼ同じ分娩週数であったのに対し、緊急帝王切開群では分娩週数が早かった。緊急帝王切開の理由としては、奇形腫の大きさや心不全兆候、胎児機能不全、前期破水などが主なものであった。

胎児治療は 4 例に対して行われた。2 例は経膈分娩完遂目的に嚢胞内容吸引を行い、1 例は胎児腹水に対して胎児腹水穿刺を行い、残る 1 例は充実性の奇形腫に対してラジオ波腫瘍血管凝固術を行った。嚢胞内容吸引例は、2 例とも経膈分娩が可能であったことから、嚢胞径が大きい症例に対して経膈分娩完遂目的に嚢胞内容穿刺吸引を施行する事は、考慮されうる治療といえるかもしれない。また、ラジオ波腫瘍血管凝固

術を施行した 1 例は、充実性腫瘍で妊娠中期から胎児心不全兆候をきたしていたことより予後不良と考えられたが、胎児治療により妊娠期間の延長が可能となり、生後の集学的治療により生児をえることができた。今回の解析で判明した予後不良例に対して、妊娠期間の延長を目的とする治療方法として期待できる。

今回の検討は、多施設に調査票形式で行われた研究であるため、いくつかの制限があると考えられる。各施設の周産期管理・分娩適応基準はそれぞれ異なっており、また調査票形式で行われているため、最大羊水深度や High vascularity など詳細な情報収集が得られなかった項目もあった。しかし、日本における仙尾部奇形種の多数例の解析により、胎児・新生児死亡リスク因子を明らかにした意義は大きい。

## E. 結論

今回の分析結果より、胎児・新生児死亡のリスク因子として、分娩週数 31 週未満であることが最大のリスク因子であることがわかった。また、31 週未満分娩のリスクとして、胎児水腫兆候 (胎児腹水、胎児胸水、胎児皮下浮腫のいずれかを認めるもの) が最大のリスク因子であることがわかった。このことは、今後の胎児仙尾部奇形腫症例の周産期管理および胎児治療の適応条件の確立において貴重な資料となる。

## <参考文献>

1. Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, Howell LJ, Johnson MP, Wilson RD, et al. Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal inter-

- vention, and outcome. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(3): 430-438; discussion -8.
2. Wilson RD, Hedrick H, Flake AW, Johnson MP, Bebbington MW, Mann S, et al. Sacrococcygeal teratomas: prenatal surveillance, growth and pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2009; 25(1):15-20.
  3. Sy ED, Filly RA, Cheong ML, Clifton MS, Cortes RA, Ohashi S, et al. Prognostic role of tumor-head volume ratio in fetal sacrococcygeal teratoma. *Fetal Diagn Ther.* 2009; 26(2):75-80.
  4. Holterman AX, Filiatrault D, Lallier M, Youssef S. The natural history of sacrococcygeal teratomas diagnosed through routine obstetric sonogram: a single institution experience. *J Pediatr Surg.* 1998; 33(6):899-903.
  5. Westerburg B, Feldstein VA, Sandberg PL, Lopoo JB, Harrison MR, Albanese CT. Sonographic prognostic factors in fetuses with sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 2000; 35(2): 322-325; discussion 5-6.
  6. Flake AW, Harrison MR, Adzick NS, Laberge JM, Warsof SL. Fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 1986; 21(7):563-566.
  7. Benachi A, Durin L, Maurer SV, Aubry MC, Parat S, Herlicoviez M, et al. Prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a prognostic classification. *J Pediatr Surg.* 2006; 41(9):1517-1521.
- G. 研究発表**
1. 論文発表
    - 1) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawatani 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.
    - 2) Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito, Sago H, Takahashi Y, Sumie M, Nakata M, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y. : Ultrasound and Doppler predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(1): 22-26.
    - 3) Sago H, Hayashi S, Saito M, Hasegawa H, Kawamoto H, Kato N, Nanba Y, Ito Y, Takahashi Y, Murotsuki J, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T. : The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn.* 2010; 30: 1185-1191.
    - 4) 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(1): 277-284.

- 5) 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 diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27 DOI: 10.1007/s00383-010-2805-0
- 6) Takayasu H, Kitano Y, Kuroda T, Morikawa N, Tanaka H, Fujino A, Muto M, Nosaka S, Tsutsumi S, Hayashi S, Sago H. : Successful management of a large fetal mediastinal teratoma complicated by hydrops fetalis. *J Pediatr Surg.* 2010; 45(12): e21-e24.

## 2. 学会発表

### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

## 1. 対象

### 対象症例

86例

- 死亡 14例(IUFD 3例 新生児死亡 11例)
- 生存 72例

Outcome: ①死亡  
②分娩週数(31週未満 or Not)

Variables: 分娩週数(31週未満 or Not)  
診断週数(26週以前 or Not)  
胎児水腫兆候の有無  
充実優位 or 囊胞優位  
心拡大の有無  
羊水過多の有無  
水腎症の有無  
血管同定の有無  
腫瘍最大径/児頭大横径  
腫瘍発育速度(cm/週)

\*IUFD: 子宮内胎児死亡  
胎児腹水 or 胸水 or 皮下浮腫症例を胎児水腫兆候と定義

1

## 2. 母体妊娠合併症

- GDM 2例
- PIH 4例
- 浮腫 3例
- その他 18例

羊水過多症	6例	溶血性貧血	1例
DIC	1例	PROM	3例
甲状腺機能亢進症	1例	頸管無力症(縫縮術)	1例
切迫早産	4例	境界型人格障害	1例

\*GDM: 妊娠糖尿病, PIH: 妊娠高血圧症候群,  
DIC: 播種性血管内凝固症候群, PROM: 前期破水

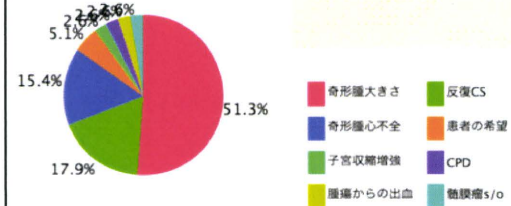
2

## 3. 胎児治療例の詳細

	超音波所見	治療内容	治療目的	治療週数(週)	分娩週数(週)	体重(g)/性別	転帰
1	囊胞型	囊胞内容穿刺	経腔分娩完遂	37.6	37.7	3020 女	生
2	囊胞優位型	囊胞内容穿刺	経腔分娩完遂	38.1	38.3	2820 男	生
3	胎児水腫	胎児腹水穿刺	腹水軽減	27.7	28.9	2720 女	死
4	充実型	ラジオ波腫瘍血管凝固術	妊娠期間延長	30.4	32.4	3030 女	生

3

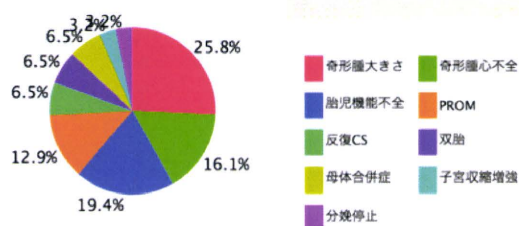
## 4. 予定帝王切開理由(N=39)



\*CS: 帝王切開, CPD: 児頭骨盤不均衡

4

## 5. 緊急帝王切開理由(N=31)



\*PROM: 前期破水, CS: 帝王切開

5

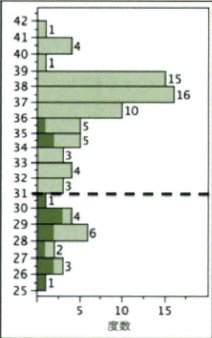
## 6. 解析の要約 (Outcome: 死亡)

項目	O.R.	95% C.I.	P	死亡例	生存例
31w未満分娩	30.5	6.7-137.7	<0.0001	10/13	7/71
診断時週数<26	10.4	2.2-50.1	0.0009	12/14	26/71
US2 胎児水腫	14.7	3.8-56.5	<0.0001	8/14	6/69
US2 充実優位	8.5	2.1-34.9	0.0018	9/12	18/66
US2 心拡大	6.3	1.8-22.2	0.0045	8/13	14/66
US2 腫瘍最大径/BPD	6.6	2.3-25.9	0.0016	NA	NA
腫瘍発育速度	4.4	1.4-14.6	0.0067	NA	NA

\*US2: 出生直前超音波検査, BPD: 児頭大横径 NA: not available  
O.R.: odds ratio, 95% C.I.: 95% confidence interval

6

## 7. 分娩週数と死亡例の分布



31週未満の場合：10/17 (58.8%)

31週以上の場合：3/67 (4.5%)

O.R. 30.5(6.7-137.7)  
P<0.0001

31週未満早産のリスク因子の解析

※O.R.: odds ratio

7

<サブグループ解析>

## 8. 解析の要約 (Outcome: 31週未満分娩)

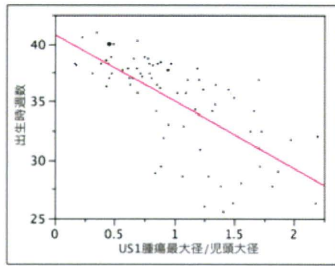
項目	O.R.	95% C.I.	P値	31週未満	31週以上
診断時週数<26	8.2	1.7-39.9	0.0041	15/17	22/46
US1 胎児水腫	18.8	2.0-176.0	0.0044	5/17	1/46
US1 充実優位	2	0.6-6.8	0.34	7/14	15/45
US1 心拡大	3.3	0.8-13.5	0.12	4/16	3/42
US1 羊水過多	3.3	0.8-13.5	0.1199	5/17	5/45
US1 血管同定	1.3	0.34-5.0	0.73	4/16	9/44

※US1:診断時超音波検査、O.R.: odds ratio  
95% C.I.: 95% confidence interval

8

## 9. 腫瘍最大径/児頭大横径(US1)と 分娩週数の関係

※US1:診断時超音波検査

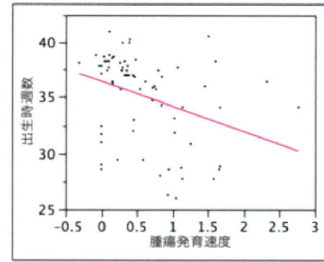


P<0.0001 R<sup>2</sup>=0.48

出生時週数 = 40.8 - 5.77\*US1:腫瘍最大径cm/児頭大横径

9

## 10. 腫瘍発育速度と分娩週数

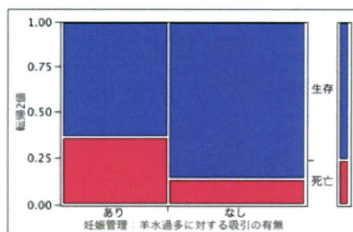


P<0.003 R<sup>2</sup>=0.12

出生週数=36.5-2.25x腫瘍発育速度

10

## 11. Outcome: 死亡

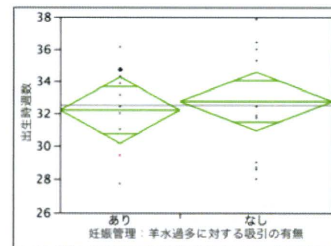


羊水吸引の有無:

O.R. 3.4(0.49-23.8) P値 0.35

11

## 12. Outcome: 分娩週数



羊水吸引有: 32.2±0.99週

羊水吸引無: 32.7±0.88週 P値 0.65

12

### 13. 分娩方法と分娩週数の比較

- 予定CS群(38例) 36.2 ± 2.9週
- 緊急CS群(31例) 32.7 ± 4.2週
- 経膣群(14例) 37.6 ± 3.8週

※IUFD症例3例は除外

※CS: 帝王切開, IUFD: 子宮内胎児死亡

13

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

胎児仙尾部奇形腫の画像所見に関する検討

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】：胎児仙尾部奇形腫（以下本症）の中には、高拍出性心不全のために周産期死亡する例が少なくない。そこで本研究では、本症の出生前超音波検査における予後予測因子、出生前後の画像検査における腫瘍栄養血管の同定、および胎児 MRI 検査の意義について解析を行い、出生前後の画像所見の意義と有用性について検討を行った。

【研究方法】：国内主要周産期センター49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、仙尾部奇形腫と診断されて妊娠継続された86例を研究の対象とした。遠隔期を含めた患児の死亡をプライマリアウトカムとして、死亡に対する胎児超音波所見における予後予測因子のオッズ比を算出した。また、出生前後の各種画像診断における腫瘍栄養血管の同定率を比較した。さらに、胎児 MRI 検査が、胎児超音波検査に比較して有用な点を検討した。

【研究結果】：在胎期間最終の胎児超音波検査における患児の予後予測因子は、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 $\geq 0.6\text{cm/週}$ ）、胎児腹水の存在、皮下浮腫の存在、腫瘍の構成成分の充実優位型、心拡大の存在、の順に統計学的有意差をもってオッズ比が高かった。出生前後の各種画像検査のうち、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。同定された腫瘍栄養血管は、仙骨正中動脈（75-82%）が最も多く、次いで内腸骨動脈（35-47%）であった。胎児 MRI 検査が胎児超音波検査と比較して有用であった点として、腫瘍の全体像が把握できることや、脊髄や髄膜瘤などとの関連性、腹腔内臓器との関連性を診断できる点が挙げられた。

【結論】：胎児仙尾部奇形腫においては、出生前超音波検査によって、腫瘍の大きさや増大速度、腫瘍の構成成分、胎児水腫や心不全徴候などの予後予測因子を評価することが重要である。さらに、胎児 MRI 検査を用いて腫瘍の全体像や周囲臓器との関連性を診断したうえで、可能であれば出生後のCT検査によって腫瘍栄養血管を同定して、外科的治療を行うことが望ましいと考えられた。

## 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。しかし、近年出生前診断された本症の中には、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が多数存在することが明らかとなってきた。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、出生前・出生後を問わず、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しやすいだけでなく、術中の出血のコントロールが非常に困難で、時に出血死に至る場合も報告されている。従って、本症患者を合併症なく救命するためには、高拍出性心不全が原因で周産期死亡に至るリスクの高い症例を出生前に的確に予測診断すること、および術中の出血をコントロールするため、腫瘍の栄養血管を確実に診断することが重要と考えられる。

一般に、胎児診断された本症胎児に対する画像診断として、出生前には超音波検査や MRI 検査が、出生後には超音波検査や MRI 検査に加えて CT 検査が行われている。しかし、出生前診断された本症を周産期死亡や重篤な合併症をきたさず治療するために、これらの画像診断においてどの様な所見に着目すべきかは明らかになっていない。

本分担研究では、出生前の画像検査における予後予測因子、および出生後の画像検査に

おける腫瘍栄養血管所見について解析を行い、出生前後の画像所見の意義と有用性について検討した。また、出生前検査としてしばしば行われる胎児 MRI の意義についても検討した。

## B. 研究方法

平成 21 年度に国内主要周産期センターを対象に実施した一次調査の中から、二次調査への協力の申し出のあった 49 施設に対して、症例調査票（資料参照）を送付して症例毎の詳細な調査を行った。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診断された症例 101 例が集計されたが、このうち 4 例が妊娠中に他院に転院し、11 例が人工妊娠中絶されたため、86 例に妊娠が継続され、その後の経過が明らかであった。そこでこの 86 例を研究の対象として、以下の方法で解析を行った。

### 1) 出生前超音波検査における予後予測因子：

プライマリアウトカムは、IUFD や遠隔期死亡を含めた患児の死亡とした。妊娠中に施行した最終の超音波検査結果のうち、腫瘍最大径、児頭大横径、腫瘍の構成成分の性状、胎児腹水の有無、胎児皮下浮腫の有無、心拡大の有無、羊水過多の有無、水腎症の有無、栄養血管同定の有無および初回の超音波検査結果における腫瘍最大径をセカンダリアウトカムとした。腫瘍の構成成分の性状については、症例調査票で分類した 4 つの腫瘍の性状の定義（図 1）のうち、嚢胞型および嚢胞成分優位混合型を嚢胞優位型、充実成分優位混合型および充実型を充実優位型と新たに定義した。腫瘍の大きさは、児の発育に応じて補正するために、腫瘍最大径/児頭大横比

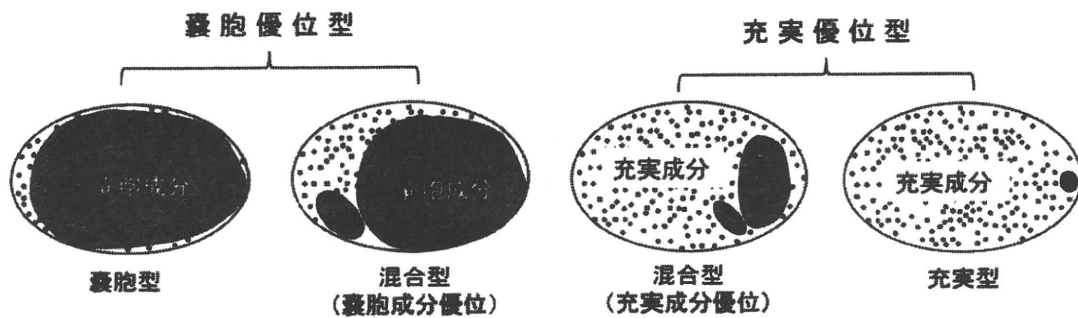


図 1

で表した。初回超音波検査と最終超音波検査の間に1週間以上間隔がある場合には、1週間あたりの腫瘍最大径の変化を計測し、腫瘍増大速度 (cm/週) と定義した。腫瘍の大きさと腫瘍増大速度 (cm/週) については、患児の死亡を判別するカットオフ値を設定し、その上下で2群に分類した。解析は単変量解析を用い、腫瘍の大きさ、腫瘍増大速度、腫瘍性状、腹水、皮下浮腫、心拡大、羊水過多、水腎症、栄養血管同定などの各予後予測因子の、患児の死亡に対する粗オッズ比を算出した。統計学的解析は分割表分析を用い、Fisherの正確検定を行って、粗オッズ比および95%信頼区間を算出した。統計学的有意は、 $P < 0.05$  をもって有意と判定した。

**2) 画像検査における腫瘍栄養血管の同定：**

出生前の初回超音波検査、最終超音波検査、MRI検査、および出生後の超音波検査、MRI検査、CT検査について、各検査の実施率、および腫瘍栄養血管の同定率を比較した。また出生後の検査については、同定された腫瘍栄養血管の種類について分析した。

**3) 胎児MRIの意義と有用性：**

出生前に施行された胎児MRIについて、胎児超音波検査と比較して有用であった点を、

記述式で複数回答してもらい、その内容について分析した。

なお、本研究は後ろ向き観察研究であるため、平成20年改正「疫学研究に関する倫理指針」に沿って計画されており、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**

**1) 出生前超音波検査における重症度の予測因子：**

86例中IUFDを3例に認めた。出生後1週間未満に7例が死亡したため、周産期死亡数は10例(11.6%)であった。その後生後1ヵ月以内に2例が、生後1歳以降に2例が死亡したため、遠隔期を含めた患児の死亡数は14例(16.3%)であった。最終超音波検査を施行した時期は、中央値が在胎35週4.5日(在胎20週4日～在胎40週4日)であった。

はじめに、患児の死亡を目的変数とし、腫瘍の大きさ(腫瘍最大径/児頭大横径比)を説明変数として、単純ロジスティック回帰分

表1 出生前超音波検査における予後予測因子

Univariate analysis	オッズ比 (95%CI)	p
腫瘍の大きさ (ref:最大径/児頭大横径<1.6)	30.0 (3.6-253.0)	<.001
腫瘍増大速度 (ref:増大速度<0.6cm/週)	18.9 (2.2-159.5)	<.001
胎児腹水 (ref:腹水(-))	18.8 (1.8-197.5)	.014
皮下浮腫 (ref:皮下浮腫(-))	9.8 (2.4-39.4)	.002
充実優位型 (ref:嚢胞優位型)	8.5 (2.1-34.9)	.002
心拡大 (ref:心拡大(-))	6.3 (1.8-22.2)	.005
羊水過多 (ref:羊水過多(-))	2.3 (0.7-7.7)	.197
水腎症 (ref:水腎症(-))	2.1 (0.3-12.1)	.342
栄養血管同定 (ref:栄養血管(-))	0.7 (0.1-3.4)	1.000

析を行ったところ、カットオフ値は1.6となった。また同様に患児の死亡を目的変数としたときの腫瘍増大速度 (cm/週) のカットオフ値は0.6であった。そこで、腫瘍の大きさを1.6以上の症例と1.6未満の症例の2群に、腫瘍増大速度を0.6cm/週以上の症例と0.6/週未満の症例の2群に分けた。その上で、腫瘍の大きさ、腫瘍増大速度、胎児腹水の有無、皮下浮腫の有無、腫瘍の構成成分の性状、心

拡大の有無、羊水過多の有無、水腎症の有無、栄養血管同定の有無について、粗オッズ比とp値を算出した。(表1)以上の結果より、患児の予後予測因子は、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)、胎児腹水の存在、皮下浮腫の存在、腫瘍の構成成分が充実優位型であること、心拡大の存在であった。

表2 出生前・出生後の画像検査の施行率と腫瘍栄養血管の同定率

検査	施行例数(実施率)	腫瘍栄養血管の同定率
胎児超音波検査 (初回)	86 (100%)	18/69 (26.1%)
胎児超音波検査 (最終)	83 (96.5%)	17/70 (24.3%)
胎児MRI検査	64 (74.4%)	10/58 (17.2%)
出生後超音波検査	53 (61.6%)	17/53 (32.1%)
出生後MRI検査	29 (33.7%)	4/29 (14.3%)
出生後CT検査	46 (53.5%)	17/46 (37.0%)



表3 出生後の画像検査で同定された腫瘍栄養血管

画像検査	血管が同定された例数	仙骨正中動脈	内腸骨動脈	その他	複数血管の例数
超音波検査	17/53 (32%)	14/17 (82%)	6/17 (35%)	1/17 (6%)	4/17
CT 検査	17/46 (37%)	14/17 (82%)	8/17 (47%)	2/17 (12%)	7/17
MRI 検査	4/29 (14%)	3/4 (75%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4

表4 胎児MRIが胎児超音波検査と比較して有用であったと思う点

有用であったと思う点 (複数回答可)	45例中
全体像の把握や、Altman分類の決定	17例 (38%)
特になし	10例 (22%)
腫瘍内成分の分析 (脂肪・出血など)	9例 (20%)
脊髄との関係の把握・髄膜瘤との鑑別	8例 (18%)
腹腔内への広がりや、周囲臓器との関連性の診断	6例 (13%)
超音波検査より所見が客観的	1例 (2%)

**2) 画像検査における腫瘍栄養血管の同定：**

出生前の初回超音波検査、最終超音波検査、胎児MRI、出生後の超音波検査、MRI検査、CT検査について、実施率と腫瘍栄養血管の同定率を表に示した(表2)。出生前の画像検査では、胎児超音波検査の実施率はほぼ100%であったが、胎児MRIの実施率は約75%であった。超音波検査とMRIを比べると、超音波検査のほうが腫瘍栄養血管の同定率が高かった。出生後の画像検査では、超音波検査、CT検査、MRI検査の順に実施率が高かったが、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(表2、表3)。同定

された腫瘍栄養血管の種類は、いずれの検査においても仙骨正中動脈が約80%と最も多かった。次いで内腸骨動脈の頻度が高かった。特にCT検査では、47%の症例で腫瘍栄養血管として内腸骨動脈が同定されていた。

**3) 胎児MRIの意義と有用性：**

胎児MRIについて、胎児超音波検査と比較して有用であった点を、記述式で複数回答してもらったところ(表4)、腫瘍の全体像の把握やAltman分類の決定に有用であったという意見が38%と最多であった。一方、特に有用な点はなかったとする意見も22%にみられた。その他、腫瘍内成分の分析(20%)、脊髄や髄膜瘤などの中枢神経系との関連性の

診断（18%）や、腹腔内臓器との関連性の診断に有用（13%）という意見があった。

#### D. 考察

本症は、新生児腫瘍のうちで最も頻度が高く、大多数が組織学的に良性であるため、比較的予後良好な疾患と考えられてきた。しかし、近年、本症の出生前診断例の増加に伴って、IUFDを含めた周産期死亡例が多数存在することが明らかとなってきた。画像診断において、本症の予後が不良であることを示す因子として、文献的には、腫瘍/頭部容積比率（ $\geq 1$ ）、容積増加率（ $\geq 150\text{cm}^3/\text{週}$ ）、腫瘍の直径（ $\geq 10\text{cm}$ ）、腫瘍増大速度（ $\geq 0.8\text{cm}/\text{週}$ ）、ドップラーでの顕著な血流増加、心拡大、胎児水腫、preload indexの増加などが報告されてきた。しかし過去の研究では、いずれも研究対象が比較的少数で、統計学的に説得力があるとはいえなかった。

本研究では、過去の報告の最大規模であった44例の、ほぼ倍に相当する86例を研究対象としたことにより、統計学的により正確な結果が得られたと考えられた。最も強い予後予測因子は、児頭大横径で補正した腫瘍の最大径（腫瘍最大径/児頭大横径比 $\geq 1.6$ ）であり、次いで腫瘍増大速度（腫瘍最大径の増加率 $\geq 0.6\text{cm}/\text{週}$ ）であった。これらはいずれも、腫瘍の発育の程度を示す指標であり、本症では顕著な発育を呈する腫瘍ほど、予後が不良であることが示された。また、胎児腹水、胎児皮下浮腫などの胎児水腫徴候、および心拡大などの心不全徴候も、重要な予後予測因子であった。これらはいずれも、高拍出心不全の存在を示唆する所見であることから、胎児の高拍出性心不全が予後を左右すると考え

られた。また、腫瘍の構成成分が充実優位型であること、すなわち充実型または充実成分優位の混合型の腫瘍であることが予後に大きく影響していた。これは、腫瘍に嚢胞以外の実質成分が多いほど、腫瘍に対する血流が結果的に豊富となり、高拍出性心不全を来しやすいこと、手術の際に出血のコントロールが困難になることと関連していると考えられた。

本症の手術において、出血量を最小限に留めるために重要なことは、いかにして術前に腫瘍の栄養血管を同定し、術前・術中に適切に栄養血管の血行遮断を行えるかにかかっている。本研究では、出生後のCT検査が最も腫瘍栄養血管の同定率が高く、同定できた栄養血管の種類も多かった。出生後に可能であれば、CT検査を行って腫瘍栄養血管を同定してから手術を行うことが望ましいと考えられた。本症の腫瘍栄養血管については、従来から仙骨正中動脈の重要性が指摘されてきた。本研究でも、約80%の症例で仙骨正中動脈が腫瘍栄養血管であると同定されたが、同時に約半数の症例で内腸骨動脈が栄養血管として同定されていたことも、新たに明らかになった重要な所見と考えられた。

出生前の画像診断として、胎児超音波検査の有用性についてはいうまでもないが、本症の約75%の症例では、胎児MRI検査が同時に施行されていた。超音波検査に比較して特に有用とはいえないとする意見も約20%に認められたが、一方で、腫瘍の全体像の把握や、脊髄および腹腔内周辺臓器との関連性の診断、髄膜瘤との鑑別診断などに有用という意見もあった。超音波検査のみでこれらの情報が不十分な場合には、積極的に試みるべき画像検査のひとつと考えられた。

## E. 結論

胎児診断された仙尾部奇形腫においては、出生前超音波検査によって、腫瘍の大きさや増大速度、腫瘍の構成成分、胎児水腫や心不全徴候などの予後予測因子を評価することが重要である。さらに、胎児 MRI 検査を用いて腫瘍の全体像や周囲臓器との関連性を診断したうえ、可能であれば出生後の CT 検査によって腫瘍栄養血管を同定して、外科的治療を行うことが望ましいと考えられた。

## F. 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Usui N, Kanagawa T, Kamiyama M, Tani G, Taniguchi Y, Kimura T, Fukuzawa M. Current status of negative treatment decision-making for fetuses with a prenatal diagnosis of neonatal surgical disease at a single Japanese institution. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 2328-2333.
- 2) 臼井規朗、金川武司、神山雅史、谷岳人、谷口友基子、木村 正、福澤正洋 出生前に消極的治療方針が選択された新生児外科症例の検討 日本周産期・新生児医学会雑誌 2010; 46: 32-38.
- 3) 臼井規朗、神山雅史、谷 岳人、金川武司、福澤正洋 周産期医療と倫理：胎児異常の出生前診断を受けた

妊婦におけるインターネット情報の利用状況と医療倫理 日本周産期・新生児医学会雑誌 2010; 46: 1101-1104.

- 4) 臼井規朗、金川武司、神山雅史、谷岳人、福澤正洋 出生前診断された腹壁異常症例における両親の治療方針選択と予後に関する検討 日本小児外科学会誌 2010; 46: 229-234.
- 5) 谷 岳人、大植孝治、臼井規朗、神山雅史、鎌田振吉、金川武司、谷口友基子、福澤正洋. 出生前診断された卵巣嚢腫の胎児期における自然経過と出生後の治療に関する検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2010; 46: 1218-1220.
- 6) 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; 27:39-45.
- 7) Nose S, Usui N, Soh H, Kamiyama M, Tani G, Kanagawa T, Kimura T, Arahori H, Nose K, Kubota A, Fukuzawa M. The prognostic factors and the outcome of primary isolated fetal ascites. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: DOI: 10.1007/s00383-011-2855-y.

## 2. 学会発表

- 1) Usui N, Kanagawa T, Kamiyama M, Tani G, Taniguchi YK, Kimura T, Fukuzawa M. Current status of the negative treatment decision-making in Japan for fetuses with a prenatal diagnosis of neonatal surgical disease. 43rd Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons Kobe, Japan, 2010. 5.23-27.
- 2) 臼井規朗、神山雅史、谷 岳人、奥山宏臣、野瀬恵介、窪田昭男、福澤正洋 胎児横隔膜ヘルニアに対する予測重症度に基づいた層別化治療の試み 第110回日本外科学会総会 名古屋, 2010. 4.8-4.10.
- 3) 臼井規朗、神山雅史、谷 岳人、金川武司、福澤正洋 周産期医療と倫理：-胎児異常の出生前診断を受けた妊婦におけるインターネット情報の利用状況と医療倫理- 第46日本周産期・新生児医学会学術集会 神戸, 2010. 7.11-13.
- 4) 臼井規朗、神山雅史、谷 岳人、鎌田振吉、福澤正洋 出生前診断された嚢胞性肺疾患 30例の重症度予測に関する検討 第21回日本小児呼吸器外科研究会 横浜, 2010. 11.19.
- 5) 臼井規朗、神山雅史、谷 岳人、大割 貢、曹 英樹、窪田昭男、福澤正洋 新生児横隔膜ヘルニアにおける出生前のリスク層別化と層別化治療の意義 第72回日本臨床外科学会総会 横浜, 2010, 11.21-23.

## H. 知的財産の出願・登録状況

なし