

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

新生児期手術と合併症に関する研究

研究分担者 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
研究協力者 宗崎 良太 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 助教
研究協力者 田尻 達郎 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 准教授

研究要旨

胎児診断された仙尾部奇形腫の症例のうち、新生児期に手術を施行された 80 例の合併症について分析した。80 例中生存例は 72 例で生存率は 90%であった。

術中合併症として術中心マッサージを必要としたもの 9 例(9/80=11.2%)、輸血したものの 43 例(43/80=53.7%)、術中臓器損傷 5 例(5/80=6.3%：内訳は直腸 4 例仙骨前面 1 例)である。また術中または術後に出血が原因で死亡した症例は 6 例(6/80=7.5%)であった。

周術期合併症は、DIC10 例(10/80=12.5%)、頭蓋内出血 4 例(4/80=5%)、腎不全 2 例(2/80=2.5%)、皮膚壊死 1 例(1/80=1.3%)、敗血症 0 例、いずれかの周術期合併症をおこしたものは 13 例(13/80=16.2%)である。再手術は 9 例に施行され、内訳は再発または残存腫瘍切除 4 例、ストーマ増設 1 例、直腸再建 1 例、止血 1 例、デブリドメント再縫合 1 例であった。

退院時後遺症は低酸素脳症 1 例、排尿または排便障害 8 例(8/72=11.1%)、下肢の運動障害 8 例(8/72=11.1%)、いずれかの後遺症を有する症例は 13 例(13/72=18.1%)で、手術生存例のうち約 2 割の症例が何らかの後遺症を有していることが判明した。

上記の術中合併症、周術期合併症、退院時後遺症に影響を及ぼす、胎児診断初診時の因子、手術直前の因子について検討し分析した。その結果、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、後遺症に関しては、Altman 分類のⅡまたはⅢ型が危険因子として抽出された。

A. 研究目的

胎児診断された仙尾部奇形腫の新生児期手術の術中および周術期合併症、さらに後遺症について、過去 10 年間の日本全国の症例について後方視的に分析し、現状把握とともに治療ガイドラインの作成を行う。

B. 研究方法

初年度に班会議を 2 回開催し、各専門領域から意見を出し合いブラッシュアップし、調査票を作成した。2 年度に入り直ちに全国の周産期新生児認定施設、日本小児外科学会認定施設に調査を依頼し、回収率を上

げるように努力した。

分担研究として新生児期に手術された症例 80 例の術中合併症、周術期合併症、退院時後遺症の頻度と、その発症に影響を及ぼす危険因子（診断時週数、診断時腫瘍最大径、腫瘍増大率、手術時腫瘍重量、手術時腫瘍体積、総合的腫瘍最大径、腫瘍性状、Altman 分類）について検討し分析した。

リスク因子の統計学的検定は t 検定および χ^2 検定を用いた。

C. 研究結果

新生児期に手術を施行された 80 例中生存例は 72 例で生存率は 90%であった。

術中合併症として術中心マッサージを必要としたもの 9 例 (9/80=11.2%)、輸血したもの 43 例 (43/80=53.7%)、術中臓器損傷 5 例 (5/80=6.3%：内訳は直腸 4 例、仙骨前面 1 例) である。また術中または術後に出血が原因で死亡した症例は 6 例 (6/80=7.5%) であった。

周術期合併症は、DIC 10 例 (10/80=12.5%)、頭蓋内出血 4 例 (4/80=5%)、腎不全 2 例 (2/80=2.5%)、皮膚壊死 1 例 (1/80=1.3%)、敗血症 0 例、いずれかの周術期合併症をおこしたものは 13 例 (13/80=16.2%) である。再手術は 9 例に施行され、内訳は再発または残存腫瘍切除 4 例、ストーマ増設 1 例、直腸再建 1 例、止血 1 例、デブリドメント再縫合 1 例であった。

退院時後遺症は低酸素脳症 1 例、排尿または排便障害 8 例 (8/72=11.1%)、下肢の運動障害 8 例 (8/72=11.1%)、いずれかの後遺症を有する症例は 13 例 (13/72=18.1%) で、手術生存例のうち約 2 割の症例が何らかの後遺症を有していることが判明した。

危険因子の解析では、術中および周術期の合併症のうち出血死の危険因子は診断時腫瘍最大径、腫瘍増大率、総合的腫瘍最大径、腫瘍性状（充実型および充実優位型）で、術中心臓マッサージの危険因子は診断時腫瘍最大径、腫瘍増大率、手術時腫瘍体積、総合的腫瘍最大径、腫瘍性状（充実型および充実優位型）であり、術中臓器損傷の危険因子は Altman 分類の II または III 型であった。また周術期合併症のうち DIC の危険因子は、診断時腫瘍最大径、腫瘍増大率、手術時腫瘍重量・体積、総合的腫瘍最大径、腫瘍性状（充実型および充実優位型）で、頭蓋内出血の危険因子は診断時週数、腫瘍増大率、手術時腫瘍体積であった。

退院時後遺症では排尿または排便障害の危険因子は Altman 分類の II または III 型で、下肢の運動障害の危険因子は診断時腫瘍最大径、腫瘍増大率、手術時腫瘍体積、総合的腫瘍最大径であった。なお出血量に関しては、排尿排便障害以外はすべての要素で陽性のものは有意に多かった。

D. 考察

新生児期に手術を行った場合、もっとも重要なアウトカムは生死であるが、つぎに安全な手術が行えるかどうかと intact survival が得られるかどうか重要なアウトカムである。特に新生児は余命が長いので、機能的に intact であることが要求される。

まず手術関連出血死 6 例の危険因子は、診断時および手術時の腫瘍の大きさと性状が充実性であることであり、術中および周術期合併症として術中心臓マッサージや DIC や頭蓋内出血の危険因子もほぼ同様で

あった。また、術中臓器損傷や退院時後遺症の排尿排便障害の危険因子は、骨盤腔内に腫瘍成分を有する Altman 分類における II 型または III 型であった。一方、退院時の下肢の運動障害の危険因子は、初診時および手術時の腫瘍の大きさであった。退院時後遺症を有する症例は、生存例の約 20% を占めており、かなり高い頻度といえる。排尿排便障害も下肢の運動障害も児の QOL に大きな影響を及ぼす問題点である。サイズの大いものは周囲の臓器を圧迫しているのが当然といえるが、出血量が多いということは、状態が悪くて急いで手術せざるを得ない場合や、剥離面の境界が分かりにくい場合なども状況として考えられる。全身状態が良好で、腫瘍の境界が比較的明瞭で、ゆっくり丁寧な手術ができる状況では、出血量も少なく後遺症は防止し得るのではないかと考えられる。また手術体位も今後分析すべきであろう。腫瘍が大きくて出血が予想される場合は、仰臥位でまず血行遮断してから手術に臨む場合が多い。仙尾部の手術視野としては、腹臥位のほうが良好で腫瘍の遺残が少ない可能性がある。再手術例の腫瘍残存や再発例と体位の関係も分析してみたい。

今回の仙尾部奇形腫で出生後手術に至った症例の合併症の分析は、胎児治療の適応や新生児手術時の塞栓療法や手術時の血行遮断の適応や体位の選択などを考慮する意味で重要である。

E. 結論

手術および周術期の合併症を起こした症例では、胎児診断初診時の腫瘍最大径、増大速度、さらに手術時の腫瘍体積、最大径、

重量が有意に大きかった。

退院時の後遺症は、排尿または排便障害は Altman 分類の II または III 型に有意に多く、下肢の運動障害は胎児診断初診時の腫瘍最大径、増大速度、手術時の腫瘍体積、総合的腫瘍最大径が有意に大きかった。

手術法に関しては、出血量が多いほうが術中術後の合併症の率が高いので、出血量を少なくする努力が必要である。そのためには intervention による流入血管の遮断、術中の血行遮断に加えて、剥離層を見極めたゆっくり丁寧な手術ができるような全身状態を維持することが重要と考えられる。Altman II や III 型では排尿排便障害や下肢運動麻痺などの後遺症をおこす可能性があるため手術時に十分注意が必要である。

胎児期の所見として、初診時の最大腫瘍径が大いものや、増大速度の速いものは手術合併症や後遺症をおこすリスクが高いので、胎児治療の候補として考えられる。胎児治療の適応に関して手術のアウトカムからみた線引きができるかどうかの検討が必要である。

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) Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T: Successful treatment of advanced pancreatoblastoma by a pylorus-preserving pancreato-duodenectomy after radiation and high-dose chemotherapy. *Pediatr Surg*

- Int 2010; 26(10) 1045-1048
- 2) Takahashi Y, Tajiri T, Masumoto K, Kinoshita Y, Ieiri S, Matsuura T, Higashi M, Taguchi T: Umbilical crease incision for duodenal atresia achieves excellent cosmetic results. *Pediatr Surg Int* 2010; 26(10) 963-966
 - 3) Kohashi K, Oda Y, Yamamoto H, Tamiya S, Matono H, Iwamoto Y, Taguchi T, Tsuneyoshi M: Reduced expression of SMARCB1/INI1 protein in synovial sarcoma. *Mod Pathol* 2010; 26(7) 981-990
 - 4) Saeki I, Matsuura T, Hayashida M, Taguchi T: Ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning have protective effect against cold ischemia-reperfusion injury of rat small intestine *Pediatr Surg Int* 2011; DOI: 10.1007/s00383-010-2810-3
 - 5) Teshiba R, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yamamoto K: Identification of TCTE3 as a gene responsible for congenital diaphragmatic hernia using a high-resolution single-nucleotide polymorphism array *Pediatr Surg Int* 2011; 27(2) 193-198
 - 6) Souzaki R, Tajiri T, Teshiba R, Higashi M, Kinoshita Y, Tanaka S, Taguchi T: The genetic and clinical significance of MYCN gain as detected by FISH in neuroblastoma *Pediatr Surg Int* 2011; 27(3) 231-236
 - 7) Esumi G, Masumoto K, Teshiba R, Nagata K, Kinoshita Y, Yamaza H, Nonaka K, Taguchi T: Effect of insulin-like growth factors on lung development in a nitrofen-induced CDH rat model *Pediatr Surg Int* 2011; 27(2) 187-192
 - 8) Masumoto K, Esumi G, Teshiba R, Nagata K, Taguchi T: Usefulness of exchanging a tunneled central venous catheter using a subcutaneous fibrous sheath *Nutrition* 2011; DOI:10.1016/j.nut.2010.05.005
 - 9) Souzaki R, Tajiri T, Souzaki M, Kinoshita Y, Kohashi K, Oda Y, Katano M, Taguchi T: Hedgehog signaling pathway in neuroblastoma differentiation *J Pediatr Surg* 2010; 45(12) 2299-2304
 - 10) Ieiri S, Nakatsuji T, Akiyoshi J, Higashi M, Suita S, Taguchi T: Long-term outcomes and the quality of life of Hirschsprung disease in adolescents who have reached 18 years or older—a 47-year single-institute experience *J Pediatr Surg* 2010; 45(12) 2398-2402
 - 11) Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, Masumoto K, Ohira M, Nakagawara A, Taguchi T: Concordance for neuroblastoma in monozygotic twins: case report and review of the literature *J Pediatr Surg* 2010; 45(12) 2312-2316
 - 12) 田口智章、田尻達郎、木下義晶: 小児科医が知っておきたい境界領域疾患 卵巣捻転. *小児内科* 2010; 42(6) 1038-1041

- 13) 田口智章、高橋由紀子、田尻達郎、木下義晶、永田公二、増本幸二：へそを使う手術・つくる手術 臍部弧状切開法と右上腹部横切開法による十二指腸閉鎖症手術の比較. 小児外科 2010; 42(5) 478-481
- 14) 田口智章、家入里志：先天異常の長期フォローアップ ヒルシュスプルング病. 周産期医学 2010; 40(8) 1239-1243
- 15) 田口智章、松浦俊治、林田真、佐伯勇、柳佑典、吉丸耕一朗：The operation手術基本手技：その極意とコツ 消化管吻合法. 小児外科 2010; 42(10) 1071-1076
2. 学会発表
- 1) Taguchi T. States of the art2 : Diaphragmatic hernia. XIth Congress of the Arab Association of Pediatric Surgeons, Tunisia, 2010. Mar.3-6
- 2) Taguchi T. State of the art3 : Scarless operation for neonatal surgery. XIth Congress of the Arab Association of Pediatric Surgeons, Tunisia, 2010, Mar.3-6
- 3) Taguchi T. Meet the Expert Sessions 1.Hirschsprung's disease: Hypoganglionosis. 3rd World Congress of Pediatric Surgery, India, 2010. Oct.21-24
- 4) 田口智章.小腸移植の現状と今後の展望. 京都府立医科大学大学院特別講義, 京都, 2010. 1. 29
- 5) 田口智章. 新生児外科領域における最近の進歩. 第46回福岡県小児科医会総会, 福岡, 2010. 7. 10
- 6) 田口智章. 新生児外科疾患の最近の進歩とQOLを重視した手術. 平成22年度第3回周産期医療関係者研修会, 石川, 2010. 11. 16
- 7) 木下義晶、手柴理沙、江角元史郎、宗崎良太、永田公二、田尻達郎、藤田恭之、福嶋恒太郎、和氣徳夫、田口智章. 出生前診断された巨大仙尾部奇形腫の検討と今後の治療戦略. 第8回日本胎児治療学会, 埼玉, 2010. 11. 12-13
- 8) 田口智章. 小児外科における腋窩鏡切開によるオープン胸部手術. 第72回日本臨床外科学会総会, 横浜, 2010. 11. 21-23
- 9) 田口智章、宗崎良太、田尻達郎、木下義晶. がん教育セッション 小児肝胆膵腫瘍の外科手術. 第26回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010. 12. 17-19

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 金森 豊 東京大学大学院医学系研究科生殖・発達・加齢学専攻
小児外科学 准教授

研究要旨

今回登録された症例中、予後が明らかな97例の中で、胎児期死亡例は3例、人工妊娠中絶例は11例、生産例は83例であった。生産例中生後に死亡した症例は11例であった。この死亡症例11例を、生存症例72例と比較して検討した。生後死亡症例では生存症例に比して、(1) 診断された在胎週数は有意に早い、(2) 分娩に至った在胎日数が有意に早い、(3) 分娩様式では緊急帝王切開が多い、(4) 胎児心不全徴候が有意に多い、(5) 腫瘍の性状は、充実型や充実優位型が有意に多い、(6) 出生時腫瘍被膜破綻と腫瘍出血が有意に多い、(7) 腫瘍径が有意に大きい、(8) 病理型では未熟奇形腫が多い、という特徴があった。Altman 分類では両者に差はなかった。死因は、出血死が7例と最も多く、次いで心不全が1例、他病死1例、看取り医療1例、不明1例であった。分娩時緊急帝王切開で腫瘍出血をきたし死亡した症例が2例含まれており、分娩時の慎重な対応が必要という教訓を残していた。また、人工妊娠中絶11例と、生後の看取りの医療が1例と計12例で、治療せずに患児が死亡していることは今後の対応を考えるうえで無視できないと考えられ、胎児期に診断された本症の対応に関する指針の作成が必要と考える。

A. 研究目的

今回登録された予後の明らかな97例の仙尾部奇形腫の中で、11例が人工妊娠中絶を施行され、3例が胎内死亡していた。それ以外の生産例83例のうち11例が生後に死亡していた。本稿ではこの生後死亡症例11例について生存症例72例と比較しながらその特徴を報告し、考察を加える。

B. 研究方法

回収されたアンケート調査報告書から、生後死亡した11例をまとめ、生存症例といくつかの項目について統計学的な差の有無を検討した。なお、連続変数の統計学的比較はt検定を、不連続変数の比較には χ^2 乗検定を用いて $p < 0.05$ を有意と判定した。

C. 研究結果

表1に11例のまとめを示す。

(1) 初診時在胎週数 (図1)

死亡症例では、診断された週数は21週から25週で、平均 23.5 ± 0.767 1週であった。生存症例72例の平均が 26.78 ± 0.5774 週であり、統計学的には有意に死亡症例の方が診断週数は早かった。

(2) 分娩時在胎日数 (図2)

死亡症例は分娩時在胎日数が 210 ± 6.920 日で、生存症例の 251.2 ± 2.844 日に比して有意に早かった。

(3) 分娩様式 (図3)

死亡症例では、緊急帝王切開が7例と多く、予定帝王切開が2例、経膣分娩は1例であった。生存症例では、予定帝王切開が37例と最も多く、緊急帝王切開23例、経膣11例であった。これらの分娩様式でも、生存症例と死亡症例では分娩様式に有意な差があった。

(4) 胎児心不全徴候 (図4)

出生前に超音波検査で、胸腹水・皮下浮腫・心拡大があった症例を心不全徴候ありとした検討で、死亡症例では6例(54.5%)に心不全徴候を認めたが、生存症例では6例(8.3%)に認めるのみで、有意に死亡症例では心不全徴候が多く認められた。

(5) 腫瘍の性状 (図5)

充実型や充実型優位の腫瘍は、死亡症例では8例(72.2%)、生存症例では19例(26.4%)で有意に死亡症例に多かった。

(6) Altman分類 (図6)

死亡症例では、I型7例(63.6%)、

II型3例(27.3%)、III型0例、IV型1例(9.1%)であった。一方生存症例では、I型37例(54.5%)、II型24例(35.3%)、III型3例(4.4%)、IV型4例(5.9%)であった。Altman分類で比較すると、生存症例と死亡症例には有意な分布差は認められなかった。

(7) 出生時腫瘍被膜破綻・出血 (図7)

出生時腫瘍被膜破綻は、死亡症例で6例(54.5%)、生存症例で13例(18.1%)、出生時腫瘍出血は、死亡症例で5例(45.5%)、生存症例で5例(6.9%)であった。これらの結果はそれぞれ、死亡症例と生存症例では有意な差があった。

(8) 腫瘍径 (図8)

病理学的な腫瘍径については、生存症例では60例で記載があった。そのうちの腫瘍最大径を記載が明らかな死亡例10例と比較した。生存例では、 10.89 ± 0.6159 cmであったのに対し、死亡症例では、 16.18 ± 0.8897 cmであり、死亡症例の方が腫瘍径が有意に大きいことが判明した。

(9) 腫瘍の病理型 (図9)

生存症例では69例が病理型が明らかで、成熟奇形腫46例(66.7%)、未熟奇形腫23例(33.3%)であった。一方死亡症例では10例が病理型が明らかで、成熟奇形腫2例(18.2%)、未熟奇形腫8例(72.7%)であった。これらの病理型の分布にも、死亡症例と生存症例には差があり、死亡症例では未熟奇形腫が有意に多かった。

(10) 死亡症例の死因 (表2)

生後死亡した11例の死因は、出血7例、心不全や肺水腫1例、他病死1例、看取り

1例、不明1例であった。

D. 考察

生後死亡症例は生存症例に比して有意に診断された週数が早かったが、これは腫瘍径が死亡症例の方が大きいことと関連している可能性があり、重症例の方が腫瘍径が早期から大きく診断が容易であると推察される。また、死亡症例では人工妊娠中絶が可能な22週以前に診断された症例は4例であったがいずれも21、22週の診断で、人工妊娠中絶を考慮する時間的余裕がなかったと想像される。一方、人工妊娠中絶を施行された11例では、診断週数は15週から21週であり22週になるまでの時間的余裕があった症例が多いと考えられる。このような事実を考慮すると、今後は診断能の向上により軽症例もいっそう早期に診断されることで人工妊娠中絶を選択する症例が増加する可能性がある。今回の大規模な調査によって、現時点での本疾患の予後を明確に提示することはそのような人工妊娠中絶症例の増加に歯止めをかけることができるのかが注目される。今回の調査では、生産児83例中11例が死亡している（死亡率13.3%）がこの死亡率は決して低いものではなく、さらに救命症例の中に13例もの膀胱直腸障害を合併したという数字も出ており、このような生後の予後を前提として妊娠継続に慎重な考え方も出てくる可能性がある。そのような意味からは本疾患は、産科、新生児科、小児外科の三科が診断時に重症度に関して十分な議論をおこない慎重な予後予測をおこなうとともに、患児のご両親や第三者的な相談者を含めて対応を決めていくことが重要な疾患と位置づけられる。

分娩時在胎日数に関しても、生後死亡症例は有意に早く出生している。かつ緊急帝王切開の比率が有意に高いことも合わせると、重症例は妊娠早期に胎児や母体に重大な問題が発生してくる確率が高いことを示している。胎児期の心不全徴候が死亡症例では多くみられることや、出生時の腫瘍被膜破綻や出血の比率が死亡症例では高いことを考慮すると、今回の調査では妊娠中の詳細が不明なことが多いものの、重症例では妊娠継続に支障をきたすような心不全や胎児出血が比較的妊娠の早い時期（胎生30週前後）に起こると想像される。腫瘍の性状や病理型に関しては、生後死亡症例では充実型や充実部分優位型が生存症例に比して有意に多かった。また、未熟奇形腫の割合も死亡症例では多かった。充実型で速やかに増大する可能性がある未熟奇形腫の場合には腫瘍血流が急に増加し、胎児心不全の原因となることが考えられる。

ここで注意を喚起する必要がある2症例を提示する。その症例は、帝王切開時に腫瘍からの出血をきたして出血がコントロールできずに死亡したと考えられる2例である。1例は、嚢胞型で帝王切開で出生したが、分娩時の腫瘍出血が死亡原因となった。他の一例は、腫瘍型は不明だが帝王切開時に腫瘍破綻をきたして出血がコントロールできなかったために死亡していた。これらの症例が、厳密には胎児期にすでに出血が始まって緊急で帝王切開をおこなった可能性もあるとは考えるが、いずれにしても帝王切開時には腫瘍の型にかかわらず腫瘍の扱いには慎重な対応が求められ、また外科医がすぐに対応できる体制を作っておく必要性を示唆していると考えられた。

また生後死亡症例の中に1例、生後に看取りの医療をおこなった症例があった。この症例は25週で診断され、在胎184日に経膈分娩で出生している。腫瘍径は15cmと大きく胎児浮腫も存在した、重症例と考えられるが、児の予後を考えるとこのような選択がありうることも我々は考慮する必要がある。 “重篤な疾患をもつ新生児の医療をめぐる話し合いのガイドライン”にもあるように、「子どもの最善の利益」とは何かを十分に考慮して治療方針を決める必要性が本疾患でもあることを示している症例である。その意味では貴重な症例であると考えここに特筆する。

E. 結論

出生後死亡症例は11例で、生存症例は72例であった。出生後死亡は、13.3%にみられ死亡率は決して低くないことが明らかになった。死亡症例の特徴は、早期に診断される、早期に出生している、緊急帝王切開が多い、胎児期の心不全徴候を示す症例が多い、充実型や充実部分優位型が多い、分娩時腫瘍被膜破綻や出血している症例が多い、腫瘍径が大きいものが多い、未熟奇形腫の比率が高い、などがあげられる。死因としては、腫瘍出血が最も多く、心不全による多臓器不全が次いでいた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 金森豊. 出生前診断の倫理的側面-外科医の立場から 小児外科 41: 449-456, 2009.
- 2) 金森豊, 杉山正彦, 古村眞, 小高哲郎, 田中裕次郎, 岩中督. 当科における小児包茎に対する手術治療と今後の治療方針の提案. 日小泌会誌, 18: 47-49, 2009.
- 3) 真野浩志, 小高哲郎, 金森豊, 田中裕次郎, 古村眞, 杉山正彦, 岩中督. 不均衡回転を示す腸回転異常症の1例. 日小外会誌 45: 862-867, 2009.
- 4) 中原さおり, 金森豊, 杉山正彦, 古村眞, 佐藤かおり, 岩中督. 後腹膜原発傍神経節腫の2例. 小児がん 46: 368-373, 2009.
- 5) 金森豊, 五石圭司. 低出生体重児に対する probiotics 療法の実際. 小児外科 41: 1181-1185, 2009.
- 6) 金森豊. 小児外科領域におけるプロバイオティクスの臨床応用. 臨床栄養 114: 651-658, 2009.
- 7) 金森豊. 先天異常と腎腫大. 腎と透析 66: 910-912, 2009.
- 8) 金森豊. 小児外科医からみた小児科領域のリスクマネジメント 小児科診療 72: 1857-1863, 2009.
- 9) 小高哲郎, 金森豊. メックル憩室. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 消化管症候群 (第2版) 12: 529-533, 2009.
- 10) 金森豊. 小児科領域 32 新生児外科疾患. 古賀泰裕編 医科プロバイオティクス学 (株) シナジー, 東京, pp556-568, 2009.
- 11) 金森豊. 新生児や乳児はどうして小腸ガスが多いの? 小児外科 41: 1287-1290, 2009.
- 12) Kanamori Y, Iwanaka T, Sugiyama M, Nakahara S, Kawashima H, Hatanaka A, Komura M, Takazawa Y. Antenatally diagnosed, intermittently worsened hydronephrosis caused by a ureteral

- polyp. *Pediatr Int* 52; e11-e13, 2010.
- 13) Mizuno Y, Tuchda S, Kakiuchi S, Ishiguro A, Goishi K, Kamei Y, Kanamori Y, Yamazaki Y, Sekine T, Igarashi T. A case report: Prenatal intervention for severe anterior urethral valve. *Pediatr Int* 52; e92-95, 2010.
 - 14) Kanamori Y, Iwanaka T, Sugiyama M, Komura M, Takahashi T, Yuki N, Morotomi M, Tanaka R. Early use of probiotics is an important therapy in infants with severe congenital anomaly. *Pediatr Int* 52; 362-367, 2010.
 - 15) Haga N, Karita T, Amao R, Kanamori Y, Takatori Y. Successful ambulation by surgical conversion in a complex form of epigastric heteropagus. *J Pediatr Orthop B*. 18: 394-396, 2010.
 - 16) Komura M, Kanamori Y, Sugiyama M, Fukushima N, Iwanaka T. A pediatric case of life-threatening airway obstruction caused by a cervicomedial thymic cyst. *Pediatr Radiol* 40: 1569-1571, 2010.
 - 17) Iwanaka T, Kanamori Y, Sugiyama M, Komura M, Tanaka Y, Kodaka T, Ishimaru T. Laparoscopic fundplication for gastroesophageal reflux disease in infants and children. *Surg Today* 40: 393-397, 2010.
 - 18) 金森豊. 新生児におけるシンバイオティクス療法の意義. 静脈経腸栄養 25: 923-928, 2010.
 - 19) 鈴木完, 金森豊. 早期から“予防的プロバイオティクス療法”を行った短腸症患児の腸内細菌叢と血漿中シトルリン値の推移. *小児外科* 42: 970-974, 2010.
 - 20) 金森豊. 腸内細菌叢コントロールを主軸にした新しい短腸症治療戦略の概念. *外科と代謝*, 44: 327-332, 2010.
 - 21) 金森豊. 胃瘻を要する疾患と胃瘻造設術. *小児創傷・オストミー・失禁管理の実際*. 溝上祐子, 池田均編. 照林社、東京、pp152-159, 2010.
 - 22) 金森豊. 気管切開口を要する疾患と手術. *小児創傷・オストミー・失禁管理の実際*. 溝上祐子, 池田均編. 照林社、東京、pp163-169, 2010.
 - 23) 金森豊. 小児周術期における消化管機能賦活療法の有用性. *Nutrition Support J* 11; 13-16, 2010.
- ## 2. 学会発表
- 1) 金森豊, 杉山正彦, 古村眞, 小高哲郎, 田中裕次郎, 岩中督. 腸管機能不全患児の長期管理の工夫と腸管機能評価法の確立. 第46回日本小児外科学会、大阪、2009. 6. 3.
 - 2) 金森豊, 杉山正彦, 古村眞, 小高哲郎, 田中裕次郎, 岩中督. 胎児期に胎便性腹膜炎が疑われ、生後に回腸segmental dilatationを発症した一例. 第39回日本小児消化管機能研究会、千葉、2009. 2. 21.
 - 3) 金森豊, 岩中督, 杉山正彦, 古村眞, 寺脇幹, 小高哲郎, 田中裕次郎. 早期から“予防的プロバイオティクス療法”をおこなった短腸症患児の腸内細菌叢と血漿中シトルリン値の推移. 第39回小児外科代謝栄養研究会、鹿児島、2009. 10. 29.
 - 4) 金森豊, 杉山正彦, 古村眞, 寺脇幹,

- 小高哲郎、田中裕次郎、岩中督. 巨大水腎症に対する腎盂形成術後に尿管高位が残存し再形成を必要とした症例. 第18回日本小児泌尿器科学会、淡路市、2009. 10. 01.
- 5) 金森豊. 小児小腸機能不全患児における血漿中シトルリン値測定の意義. 第46回日本外科代謝栄養学会、東京、2009. 7. 9.
- 6) 金森豊、岩中督、杉山正彦、古村眞、小高哲郎、田中裕次郎、五石圭司、西村力. 外科的治療を要した重症肺低形成症例5例—外科に要求される新しい治療法の工夫—第45回日本周産期・新生児医学会、名古屋、2009. 7. 14.
- 7) 金森豊、岩中督、杉山正彦、古村眞、寺脇幹、小高哲郎、田中裕次郎. Thyroglossal anomaliesという概念にあてはまる頸部正中嚢胞に対してSistrunk手術を施行した男児の一例. 第29回日本小児内視鏡外科・手術主義研究会、鹿児島、2009. 10. 29.
- 8) 金森豊. 小児医療に広まるプロバイオティクス療法—その意義と効果— 第9回食と健康のフォーラム、東京、2009. 6. 23.
- 9) Kanamori Y. Probiotics therapy effectively prevents enterocolitis and other severe infections in pediatric surgical patients. The 5th Asian Conference on Lactic acid Bacteria, Singapore, 2009. 7. 2.
- 10) 金森豊. 腸内細菌叢をコントロールするプロバイオティクス療法の意義. 第25回信州NST研究会 長野、2009. 10. 3.
- 11) 金森豊. シンポジウム：消化管機能不全の病態と治療（基調講演） 第51回日本消化器病学会大会、京都、2009. 10. 17.
- 12) Kanamori Y. Synbiotic therapy in short bowel syndrome: Pediatric experience. 5th International symposium on probiotics. Mexicocity, Mexico, 2010. 4. 21-23.
- 13) 金森豊. 腸内細菌叢最新の知見と腸内細菌叢コントロールの実際. 日本小児外科学会（ランチョンセミナー）、名古屋、2010. 6. 18.
- 14) 金森豊. 新生児疾患とプロバイオティクス. 第46回日本周産期・新生児医学会（教育セミナー）、神戸、2010. 7. 11.
- 15) 金森豊. 乳児消化管機能障害と腸内フローラ. 第19回腸内フローラシンポジウム 腸内フローラとこどもの健康、東京、2010. 10. 29.
- 16) Kanamaori Y, Sugiyama M, Komura M, Terawaki K, Kodaka T, Tanaka Y, Suzuki K, Iwanaka T, Takayasu H, Kitano Y, Kuroda T. The inflammatory cytokine IL-6 and chemokine IL-8 play important roles in the fetal and post-partum systemic inflammatory response syndrome in meconium peritonitis. 43rd PAPS, Kobe, Japan, 2010. 05. 23.
- 17) Kodaka T, Ota S, Kanamori Y, Fukayama M, Iwanaka T. A oncofetal protein-Glypican 3- can be a tumor marker for pediatric renal tumors, including Wilms tumor and clear cell saecomomas of the kidney. 42nd SIOP, Boston, USA, 2010. 10. 21.
- 18) Suzuki K, Kanamori Y, Takahashi M, Kodaka T, Terawaki K, Sugiyama M, Komura M, Iwanaka T. Dynamic

fluctuation of serum citrulline may be used to assess changes in the functional volume of the small intestine in patients with intestinal dysfunction. 23rd Int Symposium Paediatric Surg Research, Tokyo, Japan, 2010. 09. 12.

- 19) Kodaka T, Ohta S, Kanamori Y, Fukayama M, Iwanaka T. Oncofetal protein glypican 3 as a biomarker of pediatric germ cell tumors. 23rd Int Symposium Paediatr Surg Research, Tokyo, Japan, 2010. 09. 12.
- 20) 金森豊, 杉山正彦. 腸内細菌叢コントロールを主軸にした新しい短腸症治療戦略の概念. (シンポジウム) 第47回日本外科代謝栄養学会学術集会、横浜、2010. 7. 8.
- 21) 金森豊, 杉山正彦、古村眞、寺脇幹、小高哲郎、田中裕次郎、鈴木完、岩中督. 重症新生児外科疾患患児に対する予防的早期プロバイオティクス療法の意義. (ポスターシンポジウム: 発表と座長) 第47回日本小児外科学会学術集会、名古屋、2010. 6. 18.
- 22) 金森豊, 杉山正彦、古村眞、寺脇幹、鈴木完、小高哲郎、岩中督. 周産期医療における倫理的問題を解決するために: 稀な症例の登録システムの提案. (ワークショップ: 発表と座長) 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会、神戸、2010. 7. 12.

表1 出生後死亡症例11例のまとめ

症例	診断週数	分娩時在胎日数	分娩方法	胎児浮腫・心不全・胸腹水などの存在	腫瘍の性状	Altman分類	腫瘍被膜破綻	腫瘍出血	腫瘍最大径 (cm)	手術施行	病理診断	死因
1	24	194	緊急帝切	—	不明	I	+	+	13.8	—	immature	出血死
2	25	184	経膈	+	混合型充実優位	I	+	—	15	—	immature	治療せず
3	25	206	緊急帝切	+	混合型充実優位	II	—	—	14	+	immature	心不全・肺水腫
4	22	251	緊急帝切	—	充実型	I	—	—	20	+	immature	他病死?
5	21	240	緊急帝切	—	混合型充実優位	I	+	+	16.6	+	immature	出血死
6	30	239	緊急帝切	—	混合型嚢胞優位	I	+	+	20	+	immature	出血死
7	23	203	緊急帝切	+	混合型充実優位	II	—	—	14	+	なし	出血死
8	23	184	緊急帝切	+	混合型充実優位	IV	—	—	13	—	mature	不明
9	23	216	予定帝切	—	混合型充実優位	I	—	+	15.4	+	immature	出血死
10	21	201	緊急帝切	+	混合型嚢胞優位	I	+	+	20	+	mature	出血死
11	22	202	予定帝切	+	混合型充実優位	II	+	—	15	+	immature	出血死

表 2 生後死亡症例の死亡原因

出血	7 例
心不全・肺水腫	1 例
他病死	1 例
治療せず死亡（看取り）	1 例
不明	1 例
計	11 例

図 1 初診時在胎週数

生存症例	26.78±0.5774 週	P=0.0357
生後死亡症例	23.55±0.7671 週	

図 2 分娩時在胎日数

生存症例	251.2±2.844 日	P<0.0001
生後死亡症例	210.9±6.920 日	

図3 分娩様式

	緊急帝切	予定帝切	経膣
生存症例	8例(72.7%)	2例(18.2%)	1例(9.1%)
生後死亡症例	23例(29.9%)	37例(48.1%)	11例(16.9%)

P=0.0356

図4 胎児心不全徴候 (胸水・腹水・皮下浮腫)

	有り	なし
生存症例	6/72 (8.3%)	66/72(91.7%)
生後死亡症例	6/11 (54.5%)	5/11(45.5%)

P<0.0001

図5 腫瘍の性状

	充実(優位)型	囊胞(優位)型
生存症例	19例(26.4%)	50例(69.4%)
生後死亡症例	8例(72.7%)	2例(18.2%)

P=0.0011

図6 Altman分類

	I	II	III	IV	
生存症例	37例 (54.4%)	24例 (35.3%)	3例 (4.4%)	4例 (5.9%)	P= 0.8155
生後死亡 症例	7例 (63.6%)	3例 (27.3%)	0例 (0%)	1例 (9.1%)	

図7 出生時腫瘍破綻・出血の有無

	腫瘍被膜破綻		腫瘍出血	
	有り	なし	有り	なし
生存症例	13/72(18.1%)	59/72(81.9%)	5/72(6.9%)	67/72(93.1%)
生後死亡 症例	6/11(54.5%)	5/11(45.5%)	5/11(45.5%)	6/11(54.5%)
	P=0.0073		P=0.0003	

図8 腫瘍の大きさ

生存症例(60例)	10.89±0.6159 c m	P=0.0010
死亡症例(11例)	16.18±0.8897 c m	

図9 病理型

	mature	immature	
生存症例	46例(66.7%)	23例(33.3%)] P= 0.0047
生後死亡 症例	2例(18.2%)	8例(72.7%)	

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

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

研究分担者 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

研究要旨

【目的】：出生前診断された仙尾部奇形腫の組織学的特徴を検討し、臨床像との関連を明らかにする。

【方法】：国内の主要な周産期センターを対象に行われたアンケート調査によって得られた出生前診断された仙尾部奇形腫中、組織診断および予後が明らかであった84例を対象とし、それぞれ組織診断ごとに臨床像を比較した。また再発症例については別に検討を加えた。

【結果】：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かった。また、再発がみられたのは6例で、うち4例は悪性奇形腫として再発した。

【結論】：出生前診断された仙尾部奇形腫の悪性例は極めて稀で、成熟奇形腫および未熟奇形腫が大多数を占めることが示された。未熟奇形腫は成熟奇形腫に比し、有意に臨床的に重篤な症状を呈し、予後不良で合併症を有する頻度も高かったことから、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。再発例は少なくとも生産児の7.6%に認められ、悪性化して再発した例が2/3を占めた。初発時が成熟奇形腫、全摘例にも再発がみられていることから、全例慎重にフォローするべきである。

A. 研究目的

国内の主要な周産期センターを対象に行われたアンケート調査によって、出生前診断された仙尾部奇形腫の組織学的特徴を検討し、組織診断別の臨床的特徴を明らかにする。以上より、先天性に発症した仙尾部奇形腫の挙動を明らかにし、得られた知見から腫瘍としての病態に応じた適切な疾患管理、治療方針を立案する。

B. 研究方法

国内の主要な周産期センターを対象に行われたアンケート調査によって得られた101例の出生前診断された仙尾部奇形腫中、組織診断名および予後が明らかであった84例について組織学的特徴を検討し、成熟・未熟・悪性奇形腫の組織診断別の臨床的特徴を検討した。なお、除外された17例の内訳は、妊娠中絶が8例、IUPDが1例、生存

して分娩に至った症例3例、予後不明1例、組織所見および予後不明4例であった。

組織学的診断は、アンケート用紙に記載された施設における組織診断名を使用した。アンケートの項目は成熟、未熟、悪性の3項目であった。

統計学的検討は JMP ver. 9.0.0 を用い、それぞれの臨床データの項目ごとに単変量解析を施行した。カイ2乗検定および t 検定を用い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意と判断した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1. 出生前診断された仙尾部奇形腫の組織学的特徴

アンケート調査で得られた101例中、組織診断名と予後が明らかであった84例を対象とした。なお、84例の中には、妊娠中絶3例、IUFD2例が含まれていたため、生存して分娩に至り組織学的診断の情報が得られた症例は79例であった。

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%)で悪性奇形腫症例の報告はなかった。ただし、アンケートの備考欄に再発ありと記載されたのは6例で、うち4例は再発腫瘍の中に悪性奇形腫が認められていた。これらについては後に詳述する。また、寄生体と記載されていた症例が1例認められた。

2. 成熟奇形腫と未熟奇形腫の臨床像の検討

成熟奇形腫51例と未熟奇形腫33例の2群間でアンケートに記載された臨床情報について単変量解析を行い、統計学的に比較

表 1a 成熟奇形腫と未熟奇形腫の臨床像の比較

	成熟奇形腫	未熟奇形腫	P value
母体年齢	31.0±0.59	27.8±0.73	0.001
在胎日数	253.7±3.9	224.2±4.8	<.0001
増殖速度	0.46±0.08	0.91±0.10	0.0012
腫瘍最大径	11.0±0.73	14.0±0.91	0.0101
Apgar score 1分	7.6±0.4	4.8±0.4	<.0001
Apgar score 5分	8.6±0.3	6.8±0.4	0.0002
出生直後 Hb	15.9±0.5	12.1±0.6	<.0001
術前 AFP	171487±32439	281387±40664	0.0394
術前 Hb	14.7±0.5	12.6±0.6	0.0143
術前血小板	32.8±2.1	21.8±2.5	0.0012
術中出血量	74.7±48.8	414.9±59.4	<.0001

検討した (表 1a, 表 1b, 表 1c, 表 1d)。

統計学的に有意な差が認められた項目を抽出し、連続変数は平均±標準誤差で表示した。

腫瘍の特徴で比較すると、未熟奇形腫は腫瘍最大径が $14.0 \pm 0.91\text{cm}$ 、増殖速度が $0.91 \pm 0.10\text{cm/週}$ と成熟奇形腫の $11.0 \pm 0.73\text{cm}$ 、 $0.46 \pm 0.08\text{cm/週}$ に比して有意に大きく、増殖も早かった。腫瘍の性状については、成熟奇形腫の約 6 割が嚢胞または嚢胞優位型を呈したのに対し、未熟奇形腫の約 6 割は充実または充実優位型を呈していた。術前の AFP 値 (ng/ml) も成熟奇形腫 171487 ± 32439 に対し、未熟奇形腫 281387 ± 40664 と有意に高値を示した (表 1a, 表 1b)。

周産期情報と組織診断との相関については、未熟奇形腫において母体年齢が 27.8 ± 0.73 歳と成熟奇形腫の 31.0 ± 0.59 歳に比べて平均で 3 歳以上低かった。また、未熟奇形腫において母体合併症を有することが多く、在胎日数は成熟奇形腫 253.7 ± 3.9 日に対し、未熟奇形腫 224.2 ± 4.8 日と有意に短かった。分娩様式も未熟奇形腫では半数以上の症例で緊急帝王切開が行われていたのに対し、成熟奇形腫では経膈分娩または予定帝王切開の症例が 3/4 以上を占めていた (表 1a, 表 1b)。

出生直後の状態については、未熟奇形腫において Apgar score が 1 分 / 5 分 ($4.8 \pm 0.4 / 6.8 \pm 0.4$) と、成熟奇形腫 ($7.6 \pm 0.4 / 8.6 \pm 0.3$) に比して低いスコアであった。出生直後の Hb 値 (g/dl) も成熟奇形腫 15.9 ± 0.5 に対し、未熟奇形腫 12.1 ± 0.6 と有意に低置を示した。腫瘍被膜破綻、腫瘍表面からの出血も未熟奇形腫で有意に多く、

皮下浮腫を有する症例、DIC を発症した症例、人工呼吸、昇圧剤、輸血を要する症例も未熟奇形腫で有意に多かった (表 1a, 表 1b)。

術前状態についても、術前 Hb 値 (g/dl) は成熟奇形腫 14.7 ± 0.5 に対し、未熟奇形腫 12.6 ± 0.6 と有意に低く、血小板値は成熟奇形腫 32.8 ± 2.1 万/u1 に対し、未熟奇形腫 21.8 ± 2.5 万/u1 と有意に低く、術前輸血を要する症例も有意に多かった (表 1a, 表 1c)。

表 1b 成熟奇形腫と未熟奇形腫の臨床像の比較 (母体管理と出生時の腫瘍の状態)

臨床項目	成熟	未熟	P 値
母体合併症			0.015
あり	9	14	
なし	41	19	
分娩様式			0.0076
緊急帝王切開	11	18	
経膈分娩	13	3	
予定帝王切開	25	12	
腫瘍の性状			0.0007
嚢胞	18	2	
嚢胞優位	22	11	
充実優位	10	15	
充実	1	5	
腫瘍被膜破綻			0.0007
あり	5	14	
なし	42	18	
腫瘍表面からの出血			0.0006
あり	1	9	
なし	45	22	
皮下浮腫の有無			0.0053
あり	1	7	
なし	44	25	