

#### 4. 出生後の治療指針

- 1) 緊急手術の適応
  - ・活動性の出血（腫瘍内または腫瘍破綻）を認める症例。
  - ・腫瘍が原因で摘出以外に呼吸循環が維持できないと判断される症例。
- 2) 待機可能な症例では、
  - i) まず造影 CT を行い、栄養血管の同定・評価を行う。  
目的：術式（アプローチ）の決定および IVR 適応の判断。
  - ii) 可能であれば、MRI にて腫瘍と骨盤・腹腔内臓器との関係を精査する。
  - iii) 上記画像診断が行えない場合には、次善の手段として、  
超音波検査を行う。
- 3) IVR による出血軽減の工夫（技術的に可能な施設）  
左総頸動脈からの腫瘍塞栓術（仙骨正中動脈・内腸骨動脈など）
- 4) 手術時の出血軽減の工夫  
仙骨正中動脈の先行遮断、大動脈・下大静脈のテーピングなど  
（緊急手術では、超音波凝固切開装置や  
組織シーリングシステムの利用を考慮する）
- 5) 術後合併症の回避のため、特に Altman 分類 I 型以外では手術時に周囲臓器の  
損傷に注意する。

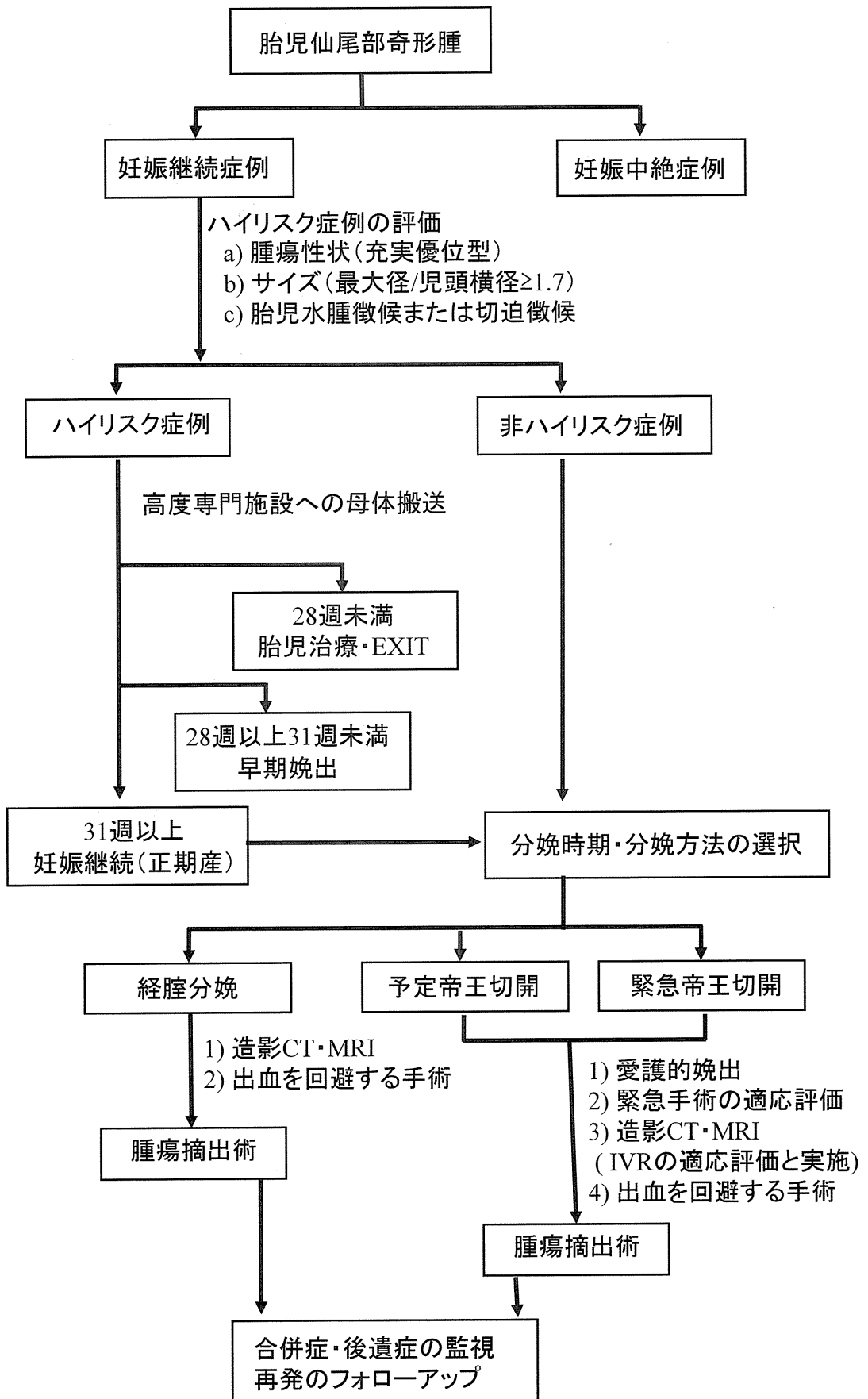
#### 5. 腫瘍再発に対するフォローアップ上の注意点

- 1) 術後は早期に CT にて腫瘍残存の有無をチェックする。
- 2) 再発率が高い二歳までは、以下の方法で定期的にフォローアップする。
  - i) 血清 AFP（L3 分画を含む）の測定：3 ヶ月毎。
  - ii) 超音波検査による画像診断：6 ヶ月毎。
- 3) 以上の検査で再発（または残存）が疑われる場合は、CT または MRI で精査する。

##### 注意事項

- ・新生児期の本症手術症例では、10%程度再発する。
- ・原発組織が良性でも、再発時には悪性化している可能性が高い。
- ・再発のリスクは、腫瘍性状、組織型、サイズ、全摘か否かには関連がない。

# 胎児仙尾部奇形腫治療のフローチャート



## II. 分担研究報告

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

胎児仙骨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センター センター長  
研究協力者 左 勝則 国立成育医療研究センター成育社会医学研究部 研究員

研究要旨

【研究目的】

胎児仙尾部奇形腫の胎児治療の適応条件の立案のため、胎児・新生児死亡に関連する妊娠期の予後因子を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】

国内主要周産期施設において、2000年1月1日から2009年12月31日までの期間に胎児仙尾部奇形腫と診断され、妊娠継続した86例の内、双胎妊娠、胎児治療症例を除く83例を対象とした。プライマリ・アウトカムとして子宮内胎児死亡または新生児死亡とした。多重ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比(OR)、95%信頼区間(95%CI)を求めた。

【研究結果】

胎児・新生児死亡症例は有意に分娩週数が早かった( $28.9 \pm 2.9$  vs  $35.9 \pm 3.5$ ,  $p < 0.0001$ )。胎児・新生児死亡に関するリスク因子の検討(OR, 95%CI)では、分娩週数31週未満(39.4, 7.3-212.3)、経腹超音波検査上、充実成分優位(12.2, 2.4-63.3)、腫瘍径児頭大横径比 $>1.7$  (13.8, 2.7-70.0)、胎児水腫兆候 (15.2, 3.7-62.7)、心拡大(5.6, 1.5-20.3)であった。多変量解析の結果、腫瘍径児頭大横径比 $>1.7$  および胎児水腫兆候が、胎児・新生児死亡に対する独立した予後因子であった。

【結論】

今回の検討より、腫瘍径児頭大横径比が大きい症例や胎児水腫兆候を認める症例は、胎児・新生児死亡のハイリスク症例であると考えられた。妊娠31週未満では、特に予後不良であると考えられるため、胎児治療やEXIT併用早期娩出を考慮してもよいと考えられた。

## A. 研究目的

昨年度の解析では、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・考察した。

今年度は、胎児治療または早期娩出の適応条件立案のため、単胎妊娠でなおかつ胎児治療を行っていない症例のみを対象とし、胎児・新生児死亡に関連する妊娠期の予後因子を明らかにすることを目的とした。

## 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、出生前診断され、なおかつ妊娠継続した 86 例の内、多胎症例 2 例および胎児治療(ラジオ波腫瘍血管凝固術)を施行した 1 例を除く 83 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。

はじめに対象症例の記述統計解析

を行い、その後、予後因子の解析のため、Primary Outcome を胎児・新生児死亡として、対象例を子宮内胎児死亡症例と新生児死亡を合わせた 12 例の死亡群および 71 例の生存群の 2 群に分けて解析を行った。

検討項目として、分娩週数、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、腫瘍最大径児頭大横径比とし、それぞれの単変量解析を用いてオッズ比(OR)、95%信頼区間(95%CI)を算出した。

超音波検査所見は、腫瘍の性状のみ診断時超音波所見を用い、その他の項目は分娩直前の超音波所見を用いた。

さらに妊娠中の超音波所見におけるリスク因子の解析のため、胎児水腫兆候の有無、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、腫瘍最大径児頭大横径比を同一モデルに組み込み、多重ロジスティック回帰分析を行う事で、調整オッズ比(Adjusted OR)および 95%信頼区間(95%CI)を求めた

解析は JMP ver. 8. 0. 2(SAS Institute INC)を用いて行い、 $p < 0. 05$ を統計学的に有意とした。

(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

対象症例の背景を表1に示す。平均分娩週数は34.9週±4.2週であり、生存群(35.9±3.5)と比較し、死亡群(28.9±2.9)で有意に分娩週数が早かった。経膈分娩が15例(18.1%)、予定帝王切開が38例(46.3%)、緊急帝王切開が29例(35.4%)であり、生存群、死亡群で差を認めなかった。

出生児情報として、性別は、女児が59例(71.1%)、男児が24例(28.9%)と女児が多かった。出生体重は2910g±759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。

Primary Outcomeを死亡(胎児・新生児死亡)とした場合の各因子の単変量解析の結果を表2に示す。最もORの高かったものは31週未満の分娩でありORは39.4(95%CI 7.3-212.3)であった。他の因子に関しては、経腹超音波検査上、充実成分優位(12.2,

2.4-63.3)、腫瘍径児頭大横径比>1.7(13.8, 2.7-70.0)、胎児水腫兆候(15.2, 3.7-62.7)、心拡大(5.6, 1.5-20.3)と有意差を認め、羊水過多(2.7, 0.79-9.5)、水腎症(1.2, 0.13-11.1)は有意差を認めなかった。分娩週数と死亡例の分布をヒストグラムで表した場合(図1参照)、分娩週数が妊娠31週未満と以降で死亡率がそれぞれ55.6%、3.1%と両群間で有意差を認めた(P<0.0001)。

胎児仙尾部奇形腫の妊娠中の超音波所見の予後因子解析のため、多変量解析の結果を表3に示す。胎児水腫兆候、腫瘍径児頭大横径比>1.7、心拡大、羊水過多、水腎症それぞれの超音波所見を同一モデルに投入し、解析を行った結果、胎児水腫兆候(OR=9.9, 95%CI:1.3-122.0)、腫瘍径児頭大横径比>1.7(OR=10.7, 95%CI: 1.4-102.8)が有意に胎児・新生児死亡に寄与していることがわかった。一方、心拡大(OR=1.2, 95%CI: 0.15-7.8)、羊水過多(OR=3.5, 95%CI: 0.51-38.5)、水腎症(OR=2.7, 95%CI: 0.23-73.6)は有意差を認めなかった。

### D. 考察

出生前診断された胎児仙尾部奇形腫症例83例を解析した結果、死亡群では有意に分娩週数が早い事がわかり、昨年の結果を確認した。また、多変量

解析の結果より、超音波所見上、腫瘍径児頭大横径比 $>1.7$  や胎児水腫兆候が超音波所見の中で独立した予後因子であることがわかった。腫瘍径児頭大横径が大きい症例や胎児水腫兆候を認める症例は、胎児・新生児死亡のハイリスク症例であると考えられ、特に妊娠週数が早い場合（妊娠 31 週未満の分娩が予想される）は、予後不良である。今までの標準的治療法では限界があり、胎児治療や ex utero intrapartum therapy (EXIT)併用早期娩出を考慮してもよいと考えられた。

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(1-5)。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測因子であると報告した(6)。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(5)。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(7)。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(2)。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まれていた。

今回、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比が大きいこと、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(5, 7)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、多変量解析の結果、腫瘍径児頭大横径比が1.7以上および胎児水腫兆候が独立した予後因子であった。過去の報告でも、腫瘍が大きい症例や胎児水腫兆候が予後不良因子であるという報告もあるが、結論は出ていない。Westerburg et al. は、腫瘍の大きさそのものは死亡群と生存群では差を認めなかったと報告している(5)。一方で、胎児のサイズと腫瘍の比との関連が報告されている。Rodriguez et al. 腫瘍の体積と胎児の体重との比が予後と関連することを報告し(8)、Sy et al. は、3次元超音波検査やMRIを用いて、腫瘍体積と児頭体積の比が予後と

関連することを報告した (3)。今回の解析では、腫瘍最大径と児頭大横径の比が予後不良であった。腫瘍径と児頭大横径はどちらも超音波検査で簡便にとれる情報であり、今後有用な予後予測因子となりうる可能性がある。

現在まで、胎児仙尾部奇形腫のハイリスク症例に対して、胎児治療としてラジオ波腫瘍血管凝固術(9)や、胎児手術(9)、EXIT 併用した早期分娩(10)などの有用性が報告されている。どの治療法も有用性は未だ不明であるが、今回解析した結果をもとにして予後不良と考えられる症例に対して、胎児治療を試験的に行っていくことにより予後の改善が期待できるかもしれない。

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、出生前診断された胎児仙尾部奇形腫症例 83 例を解析した結果、死

亡群では有意に分娩週数が早い事がわかった。また、多変量解析の結果より、超音波所見上、腫瘍径児頭大横径比が 1.7 以上ある症例や胎児水腫兆候が、独立した予後因子であることがわかった。腫瘍径児頭大横径が大きい症例や胎児水腫兆候を認める症例は、胎児・新生児死亡のハイリスク症例であると考えられる。特に妊娠週数が早い場合(妊娠 31 未満に分娩が予想される)は、予後不良であると考えられるため、胎児治療や EXIT 併用早期娩出を考慮してもよいと考えられた。

## <参考文献>

- 1) Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, Howell LJ, Johnson MP, Wilson RD, et al. Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. J Pediatr Surg. 2004 Mar;39(3):430-8; 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 Jun;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 Feb;35(2):322-5; discussion 5-6.

6) Flake AW, Harrison MR, Adzick NS, Laberge JM, Warsof SL. Fetal sacrococcygeal teratoma. J Pediatr Surg. 1986 Jul;21(7):563-6.

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 Sep;41(9):1517-21.

8) Rodriguez MA, Cass DL, Lazar DA, Cassady CI, Moise KJ, Johnson A, et al. Tumor volume to fetal weight ratio as an early prognostic classification for fetal

sacrococcygeal teratoma. Journal of pediatric surgery. 2011;46(6):1182-1185.

9) 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.

10) Roybal JL, Moldenhauer JS, Khalek N, Bebbington MW, Johnson MP, Hedrick HL, et al. Early delivery as an alternative management strategy for selected high-risk fetal sacrococcygeal teratomas. J Pediatr Surg. 2011 Jul;46(7):1325-32.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Masumoto K, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi 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. J Pediatr Surg. 2011; 46(10):1873-1880

2) Takahashi H, Watanabe N, Sugibayashi R, Aoki H, Egawa M, Sasaki A, Tsukahara Y, Kubo T,

- Sago H : Increased rate of cesarean section in primiparous women aged 40 years or more: a single-center study in Japan. Arch Gynecol Obstet. 2011 Oct 5. [Epub ahead of print]
- 3) Horiya M, Hisano M, Iwasaki Y, Hanaoka M, Watanabe N, Ito Y, Kojima J, Sago H, Murashima A, Kato T, Yamaguchi K : Efficacy of double vaccination with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine during pregnancy. Obstet Gynecol. 2011;118(4):887-894.
  - 4) Ishii K, Saito M, Nakata M, Takahashi Y, Hayashi S, Murakoshi T, Murotsuki J, Kawamoto H, Sago H : Ultrasound prognostic factors after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome to predict survival at 6 months. Prenat Diagn. 2011;31(11):1097-1100
  - 5) Takahashi H, Takahashi S, Tsukamoto K, Ito Y, Nakamura T, Hayashi S, Sago H : Persistent pulmonary hypertension of the newborn in twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Aug 10. [Epub ahead of print]
  - 6) Watanabe N, Suzuki T, Ogawa K, Kubo T, Sago H : Five-year study assessing the feasibility and safety of autologous blood transfusion in pregnant Japanese women. J Obstet Gynaecol Res. 2011;37(12):1773-1777
  - 7) Oishi Y, Watanabe N, Ozawa N, Sago H : Acquisition of anti-Diego b antibodies possibly resulting from fetomaternal hemorrhage during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2011;37(11):1764-1766
  - 8) Hanaoka M, Hayashi S, Saito M, Morita M, Sago H : Decrease in High Human Chorionic Gonadotropin in Twin-Twin Transfusion Syndrome following Fetoscopic Laser Surgery. Fetal Diagn Ther. 2011;30(3):189-193
  - 9) Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, Hirahara F, Sago H : Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan. Prenat Diagn. 2011;31(10):1007-1009
  - 10) Isojima S, Hisano M, Suzuki T, Sago H, Murashima A, Yamaguchi K. Early plasmapheresis followed by high-dose  $\gamma$ -globulin treatment saved a severely Rho-incompatible pregnancy. J

- Clin Apher. 2011; 26: 216-218
- 11) Sasaki A, Hayashi S, Oi R, Anami A, Hanaoka M, Miyazaki O, Matsuoka K, Sago H : A fetus diagnosed with Casamassima-Morton-Nance syndrome with de novo del(8)(p23.1). Prenat Diagn. 2011;31(4):407-409
- 12) 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
- 13) Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito M, Sago H, Takahashi Y, Sumie M, Nakata M, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y. : Ultrasound and Doppler predictors of mortality in monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;37(1):22-26
- 14) 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):277-282
- 15) 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(4):373-378
2. 学会発表
- 1) Jwa, S., Sago, H., Usui, N., Saito, M., Nakamura, T., Nosaka, S., ... Kitano, Y. (2011, September). Antenatal prognostic factors for fetal sacrococcygeal teratoma; a multicenter survey in Japan. *21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, Los Angeles, U. S. A..

(Oral Presentation).

- 2) Jwa, S., Sago, H., Usui, N., Nakamura, T., Nosaka, S., … Kitano, Y. (2011, August). Antenatal prognostic factors for fetal sacrococcygeal teratoma; a multicenter survey in Japan. *第1回日・韓・台母体胎児シンポジウム* (岐阜)
- 3) 左 勝則, 左合治彦, 臼井規朗, 中村 知夫, 野坂俊介, 田口智章, 金森 豊, 米田光宏, 北野良博 (2011年7月). 胎児仙尾部奇形腫の周産期リスク因子に関する検討 本邦における多施設共同研究 (第2報), *第47回日本周産期・新生児医学会学術集会* (札幌)

#### G. 知的財産の出願・登録状況

なし

表 1. 対象症例の周産期基本情報 (n=83)

項目	全 症 例 生 存 群		胎 児 ・ 新 生 児		死 亡 群		<i>P value</i>
	(n=83)		(n=71)				
母体年齢 (歳)	29.8	(4.7)	29.9	(4.6)	29.1	(5.5)	NS
初産	41	(50.0)	36	(50.7)	5	(41.7)	NS
不妊治療の有無	4	(4.8)	4	(4.9)	0	(0)	NS
診断週数 (週)	26.2	(4.8)	26.7	(4.9)	23.1	(2.5)	0.01
超音波検査上 Altman 分類							
I	47	(58.8)	39	(56.5)	8	(72.7)	
II	23	(28.8)	21	(30.4)	2	(18.2)	NS
III	4	(5.0)	4	(5.8)	0	(0)	
IV	6	(7.5)	5	(7.3)	1	(9.1)	
切迫早産治療薬の使用の有無	27	(32.5)	20	(28.2)	7	(58.3)	0.05
羊水過多に対する羊水吸引の のう胞穿刺	11	(13.3)	8	(11.3)	3	(25.0)	NS
胎児腹水穿刺	2	(2.4)	2	(2.8)	0	(0)	NS
胎児腹水穿刺	1	(1.2)	0	(0)	1	(8.3)	NS
分娩週数 (週)	34.9	(4.2)	35.9	(3.5)	28.9	(2.9)	<0.000
児性別 (女児) **	59	(71.1)	49	(69.0)	10	(83,3)	NS
出生体重 (g) ***	2910	(759)	3018	(703)	2223	(775)	<0.001
分娩方法**							
経膈分娩	15	(18.1)	11	(15.7)	4 <sup>¶</sup>	(33.4)	
予定帝王切開	38	(46.3)	36	(51.4)	2	(16.7)	NS
緊急帝王切開	29	(35.4)	23	(32.9)	6	(50.0)	

mean (SD) or N (%)

NS: not significant

欠損症例のため、\*n=80 \*\*n=82

¶ 胎児死亡例 3 例含む

表 2. 胎児・新生児死亡に対する単変量解析

要 因	OR	95% CI	死 亡 割 合 (要因あり)	死 亡 割 合 (要因なし)	<i>P value</i>
分娩週数 31 週未満	39.4	7.3-212.3	10/18	2/65	<0.0001
診断時腫瘍性状充実優位	12.2	2.4-63.3	8/25	2/54	0.0012
胎児水腫兆候	15.2	3.7-62.7	7/13	5/70	0.0002
腫瘍最大径児頭大横径比 >1.7	13.8	2.7-70.0	2/54	9/26	0.0005
心拡大	5.6	1.5-20.3	7/21	4/60	0.0098
羊水過多	2.7	0.79-9.5	6/25	6/58	0.17
水腎症	1.2	0.13-11.1	1/6	11/76	1

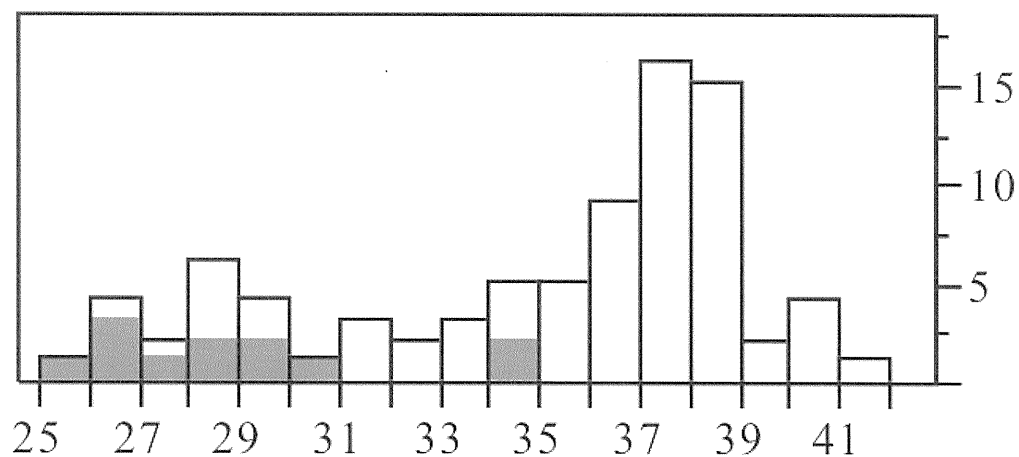
OR: オッズ比, 95% CI: 95% 信頼区間

表 3. 胎児・新生児死亡に対する多変量解析

要 因	Adjusted OR	95% CI	<i>P value</i>
胎児水腫兆候	9.9	1.3-122.0	0.040
腫瘍最大径児頭頭大径比 >1.7	10.7	1.4-102.8	0.024
心拡大	1.2	0.15-7.8	0.86
羊水過多	3.5	0.51-38.5	0.24
水腎症	2.7	0.23-73.6	0.48

OR: オッズ比, 95% CI: 95%信頼区間

図 1. 胎児・新生児死亡群および生存群の分娩週数の分布 (n=83)  
(黒字が胎児・新生児死亡症例)



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 白井 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、高拍出性心不全や大量出血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、画像検査における腫瘍栄養血管の同定、画像検査における腫瘍性状および腫瘍占拠部位の正確性、胎児 MRI 検査の意義など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、腫瘍性状および腫瘍占拠部位の一致率を比較した。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について検討した。

【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、腫瘍増大速度、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。充実優位混合型では、いずれの検査方法でも一致率が 70%前後と低かった。Altman III 型では、腫瘍占拠部位の一致率が低く、特に出生前診断の一致率は 50%に満たなかった。

【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、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 IUF）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、術中の出血のコントロールも非常に困難で、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、高拍出性心不全や大量出血が原因で、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。そこで、本研究では、まず出生前の画像検査における予後予測因子について解析を行い、出生前画像所見の意義と有用性について検討した。

平成 22 年度までの本研究により、本症には、出生後早期に死亡する症例や、遠隔期にさまざま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た。出生後早期の主たる死因は、出生直後から腫瘍切除術までの間に生じるコントロール困難な大量出血であり、遠隔期合併症の主因は、Altman 分類 III 型、IV 型で代表される骨盤内の腫瘍伸展であった。本症における腫瘍栄養血管および骨盤内腫瘍伸展を評価するためには、画像診断が果たす役割が大きいと考えられる。

そこで次に、出生前後の画像診断により、腫瘍栄養血管および骨盤内腫瘍伸展がどの程度正確に診断可能であるかを後方視的に検討した。

最後に、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、アンケート回答を中心に検討を加えた。

## 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、IUF 或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/児頭大横径比で表した。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の両側正確検定を行って、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) 出生前後の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を行った。

## 3) 出生前後の画像検査における腫瘍性状および腫瘍占拠部位の正確性：

腫瘍切除時または症例死亡時の最終診断における腫瘍性状（4型に分類）および腫瘍占拠部位（Altman分類）を基準とし、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、最終診断との一致率を比較検討した。

## 4) 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

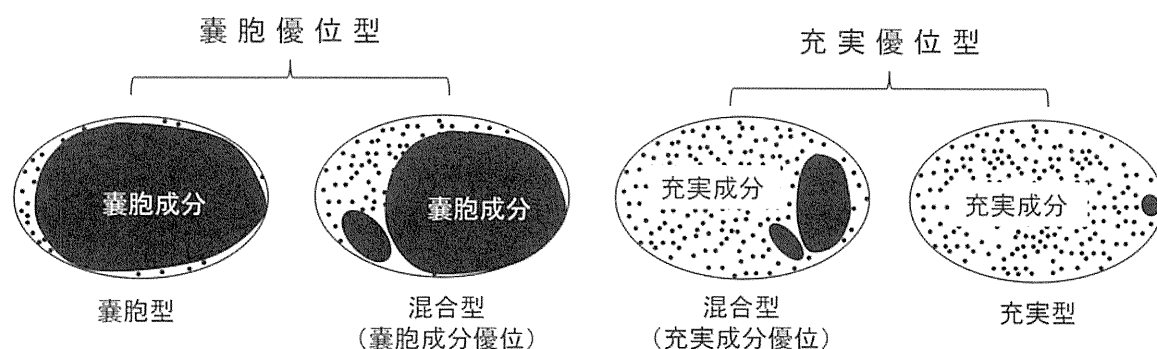


図 1

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 ヶ月以内に 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 $\geq 0.6$ cm/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。

#### 2) 出生前後の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

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/大横径 $< 1.6$ )	30.0 (3.6-253.0)	$< .001$
腫瘍増大速度 (ref:増大速度 $< 0.6$ cm/week)	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)	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

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 腫瘍性状の最終診断と各画像検査との一致率

最終診断腫瘍性状	嚢胞型	嚢胞優位 混合型	充実優位 混合型	充実型
胎児超音波検査 (初回)	21/24 (87.5%)	26/33 (78.8%)	19/27 (70.4%)	7/7 (100%)
胎児超音波検査 (最終)	22/23 (95.7%)	26/32 (81.3%)	20/26 (76.9%)	6/7 (85.7%)
胎児 MRI 検査	18/20 (90.0%)	23/28 (82.1%)	13/16 (81.3%)	1/1 (100%)
出生後超音波検査	16/18 (88.9%)	16/17 (94.1%)	11/15 (73.3%)	2/2 (100%)
出生後 MRI 検査	11/12 (91.7%)	10/10 (100%)	4/6 (66.7%)	N. A.
出生後 CT 検査	14/15 (93.3%)	17/18 (94.4%)	7/10 (70.0%)	3/3 (100%)

表5 病型分類の最終診断と各画像検査との一致率

最終診断病型	Altman I型	Altman II型	Altman III型	Altman IV型
胎児超音波検査(初回)	47/48(97.9%)	24/26(92.3%)	1/5(20.0%)	5/5(100%)
胎児超音波検査(最終)	46/49(93.9%)	22/25(88.0%)	2/5(40.0%)	5/75(100%)
胎児MRI検査	33/34(97.1%)	16/17(94.1%)	2/5(40.0%)	4/4(100%)
出生後超音波検査	25/25(100%)	17/18(94.14%)	3/4(75.0%)	4/4(100%)
出生後MRI検査	11/11(100%)	10/10(100%)	4/4(100%)	2/2(100%)
出生後CT検査	22/22(100%)	17/18(94.4%)	1/2(50.0%)	4/4(100%)

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) 出生前後の画像検査における腫瘍性状および腫瘍占拠部位の正確性:

腫瘍切除時または症例死亡時の、腫瘍性状の最終診断と各画像検査における腫瘍性状の診断との一致を比較した(表4)。腫瘍性状別に見ると、充実型では、いずれの検査方法でも最終診断との一致率が高く、ついで嚢胞型で一致率が高かった。これに対して、充実優位混合型では、いずれの検査方法でも、一致率が70%前後と低かった。

検査方法別に見ると、大きな差は認めなかったが、出生後CT検査の一致率が最も高かった。

腫瘍切除時または症例死亡時の、腫瘍占拠部位(Altman分類)の最終診断と、各画像検査における腫瘍占拠部位(Altman分類)の診断との一致を比較した(表5)。Altman分類別に見ると、Altman I型およびAltman IV型では、いずれの検査方法でも最終診断との一致率が高かった。これに対して、Altman III型では、出生後MRI検査を除いて一致率が低く、特に出生前診断の一致率は50%に満たなかった。検査方法別に見ると、全般に出生後検査の方が一致率が高く、特に出生後のMRI検査では、全ての腫瘍占拠部位(Altman分類)が正確に診断されていた。

### 4) 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6)、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