

201128118B

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

平成 22－23 年度 総合研究報告書

平成 22 年度 研究代表者 北野 良博

平成 23 年度 研究代表者 田口 智章

平成 24(2012)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

平成 22－23 年度 総合研究報告書

平成 22 年度 研究代表者 北野 良博

平成 23 年度 研究代表者 田口 智章

平成 24(2012)年 3 月

平成22年度 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班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	北野 良博	独立行政法人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	左合 治彦	独立行政法人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	准 教 授
	田口 智章	九州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 生殖・発達・加齢医学専攻小児医学講座小児外科学	准 教 授
	米田 光宏	地方独立行政法人大阪府立病院機構 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	独立行政法人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	独立行政法人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
研 究 協 力 者	田尻 達郎	国立大学法人九州大学医学研究院小児外科学分野	准 教 授
	宗崎 良太	国立大学法人九州大学大学病院先端医工学診療部	助 教
	小高 哲郎	東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻小児医学講座小児外科学	助 教
	鈴木 完	東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻小児医学講座小児外科学	助 教
	高橋 重裕	独立行政法人国立成育医療研究センター周産期診療部新生児科	医 員
	左 勝則	独立行政法人国立成育医療研究センター周産期診療部	レジデント
	斉藤 真梨	独立行政法人国立成育医療研究センター 臨床研究センター 治験推進室	臨床研究フェロー

平成23年度 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班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	田口 智章	国立大学法人九州大学医学研究院小児外科学分野	教授
研究分担者	左合 治彦	独立行政法人国立成育医療研究センター周産期センター	センター長
	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	准教授
	金森 豊	独立行政法人国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科	医長
	米田 光宏	地方独立行政法人大阪府立病院機構 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	独立行政法人国立成育医療研究センター周産期センター新生児科	医長
	野坂 俊介	独立行政法人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
研究協力者	田尻 達郎	国立大学法人九州大学医学研究院小児外科学分野	准教授
	宗崎 良太	国立大学法人九州大学大学病院小児外科	助教
	高橋 重裕	独立行政法人国立成育医療研究センター周産期センター新生児科	医員
	兼重 昌夫	独立行政法人国立成育医療研究センター周産期センター新生児科	医員
	左 勝則	独立行政法人国立成育医療研究センター成育社会医学研究部	研究員
	斉藤 真梨	横浜市立大学大学院医学群 臨床統計学・疫学	助手

目 次

I. 総合研究報告	1
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	
平成22年度 研究代表者：北野 良博	
平成23年度 研究代表者：田口 智章	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
III. 研究成果の刊行物・別刷	59

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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, H23—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
研究代表者 田口 智章 国立大学法人九州大学医学研究院 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。31 週未満に出生した症例、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や、分娩前超音波検査における胎児水腫徴候、腫瘍径/児頭大横径比などが生命予後不良の因子であった。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、初回手術時に悪性であった症例はなかったが、再発例は生存退院例の 9.7%に認められ、悪性化して再発した例が多かった。さらにこの研究班からの提言として胎児仙尾部奇形腫の治療指針をまとめることができた。

【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。在胎 28 週以降 31 週未満の生命予後不良の因子を持つ症例については、早期娩出を行うことで生存率が高まる可能性があることが示唆された。

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。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。

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 IUF D）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。

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、各施設の経験例数が少なく、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、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、スタートコム（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。また、統計解析に関しては、研究協力者の斉藤（臨床統計学疫学専門）に意見をもらった。

2. 研究方法

1) 症例全体のまとめ

（北野、田口、臼井）

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（資料 1）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（資料 2）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。

（資料 1）症例調査票を回収してデー

タクリーニングの後、データを確定して解析を行った。また、病理診断や転機、周術期・術後合併症の詳細について3次調査を行った。

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 乗検定により行い、 $P < 0.05$ 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。

2) 胎児治療、妊娠・分娩管理

(左合、左)

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。

3) 画像所見 (臼井)

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。

4) 新生児期手術と合併症

(田口、宗崎)

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やその発生要因について解析した。

5) 死亡症例 (金森)

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。その結果をもとに、ハイリスクな症例についてのより適切な分娩時期についても考察を加えた。

6) 組織診断と臨床像との関連 (米田)

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。

7) 新生児の呼吸循環管理 (中村)

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、生直後からの人工呼吸管理、昇圧剤、輸血に影響を及ぼす因子について検討した。

8) IVRによる治療 (野坂)

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、術前動脈塞栓術実施の意義と実際の方法について検討した。

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

1) 症例全体のまとめ

(北野、田口、臼井)

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。また、再発症例および、晩期合併症を認めた症例に対して三次調査を行った。

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)

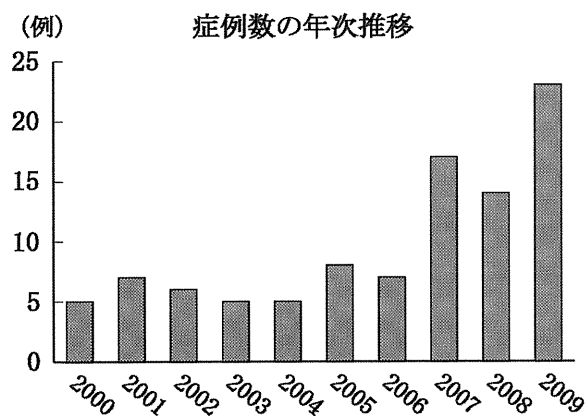


図 1

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 IUID 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 (IUID)	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

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。

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いた。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。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 3)

表 3 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%)

表 4 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<0.6cm/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

また、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 4）

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。

2) 胎児治療、妊娠・分娩管理 (左合、左)

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した。最もオッズ比(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。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、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、多変量解析を行った結果、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。

3) 画像所見 (臼井)

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 ≥ 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、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。

4) 新生児期手術と合併症

(田口、宗崎)

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)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、排尿・排便障害(8)、下肢運動障害(8)があり、何らかの後遺症の発生率は18.1%であった。それらの中で、手術により後遺症が起こった症例は2例(16.7%)のみであった。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因子としては、診断週数、診断時腫瘍径、腫瘍最大径、腫瘍増大率、出生週数、手術時の体積・最大径、腫瘍性状、Altman分類が危険因子として抽出された。

5) 死亡症例 (金森)

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短い、(3)分娩様式では緊急帝王切開が有意に多い、(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有意に多い、という特徴があった。Altman分類では両者に有意差はなかった。死因は、出血死が7例と最も多かった。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13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た。

6) 組織診断と臨床像および再発との関連 (米田)

今回の検討で、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、生存72例中7症例が再発し、男児4例、女児3例、Altman分類はI型2例、II型2例、III型3例であった。腫瘍の性状はのう胞4例、のう胞優位1例、充実優位1例、充実1例であった。初回治療時の組織診断は、2例が未熟奇形腫、5例が成熟奇形腫で、6例に腫瘍全摘が、1例に亜全摘が行われていた。うち5例が悪性再発

であり、再発までの期間は1年前後が最も多く、最長で16ヵ月であった。7例全例とも生存中である。

7) 新生児の呼吸循環管理 (中村)

出生後の人工呼吸管理、昇圧剤、輸血の使用に影響を及ぼす因子として、出生前のMRI検査では栄養血管描出、腫瘍成分が、胎児超音波検査所見では、心拡大、羊水過多、皮下浮腫、水腎症の有無、腫瘍成分、腫瘍の大きさであった。さらに生直後の患者の全身状態を示す因子は在胎週数、Hb値、B.Eであった。31週未満出生と、31週以降出生の2群間では、人工呼吸管理、昇圧剤、輸血の使用に差を認めた。さらに、胎児超音波検査では、心拡大、腫瘍の大きさに差を認め、出生時の状態では、出生体重、生後1分および5分のApgar score、Hb、Lactate、腫瘍表面からの出血に差を認めた

8) IVRによる治療 (野坂)

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。出生後行われた画像診断検査上、栄養血管の同定に関してはCTが最も鋭敏で、正中仙骨動脈のみならず内腸骨動脈が関与する場合も少なからずあることが判明した。動脈塞栓術のアプローチについては、正中仙骨動脈や内腸骨動脈へのカテーテル誘導は、臍動脈あるいは大腿動脈からのアプローチでは鋭角にカテーテルを進めなければならないが、総頸動脈から

のアプローチではいずれの栄養血管にも比較的容易に誘導可能であると思われた。

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、在胎週数31週未満での出生が死亡の最大のリスク因子であった。さらには、在胎28週以前に出生した症例ではほとんどの症例が救命できていない事実も明らかになった。そこで、今回明らかになった予後不良因子、(1) 早期に診断され(2) 充実性で(3) 大きい腫瘍の high risk 症例においては在胎28週まで管理できた胎児についてはこの時期に分娩に踏み切るというもの1つの方法ではないかと考えられた。従来は胎児の成熟度を考慮して胎生34週以前に分娩に踏み切るのは時期早尚との考え方が主流であったが、近年の新生児管理の進歩に伴い母体外で管理可能な児の成

熟度の概念は変化していると考えられる。そこで high risk 症例は胎生28週に早期分娩に踏み切ることで腫瘍出血を予防すれば生存の可能性が高まるのではないかと考えられた。

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、術後後遺症の危険因子であった。しかし、手術合併症により術後後遺症が発生している症例は少なく、Altman 分類が生存症例のQOLに影響を与えていることが示唆された。

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。本研究でも、31%の症例に対して手術において開腹して栄養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、有用と考えられる。今回の結果から、仙尾部奇形腫の栄養血管については、正中仙骨動脈のみならず内腸骨動脈も少なからず関与することが判明した。そのため、総頸動脈からのアプローチを選択すべきで、いずれの栄養

血管にも比較的容易にカテーテル誘導可能となり経カテーテル的動脈塞栓術が効果的に行える可能性が示唆された。

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7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、術後最低2年間は再発の有無について慎重にフォローすべきであると考えられた。

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。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、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。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。

最後に、この研究班からの提言として胎児仙尾部奇形腫の治療指針をまとめることができた。(資料2)

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。在胎28週を超えたhigh risk症例に対しては、腫瘍出血により死亡するリスクがあり、胎児の状況に応じて早期娩出を選択する必要があると考えられた。

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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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) 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.

- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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、鈴木昌也、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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 稲村 昇、北野良博、奥山宏臣、斎藤真梨、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.

- 16) 奥山宏臣、北野良博、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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, Masumoto K, Ohira M,