

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

仙尾部奇形腫

研究分担者 田尻 達郎 京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学 教授
白井 規朗 大阪府立母子保健医療センター小児外科 部長
田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター
小児科・総合周産期母子医療センター 教授
左合 治彦 成育医療研究センター周産期・母性診療センター センター長
野坂 俊介 成育医療研究センター放射線診療部 部長
米田 光宏 大阪市立総合医療センター小児外科 部長
宗崎 良太 九州大学病院先端医工学診療部 助教

【研究要旨】

仙尾部奇形腫とは、仙骨の先端より発生する奇形腫であり、時に巨大となり、多量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、致命的となることがある。また急性期を脱し、腫瘍切除に至っても、長期的にみて再発、悪性転化や排便障害・排尿障害・下肢の運動障害などが発症する症例もある。しかし、本疾患ではその希少性から、これまで明確な診療指針がなく、適正な医療政策のために、適切な重症度分類や診断治療ガイドラインの確立が急務である。本研究班は厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」のなかの一環であり、仙尾部奇形腫に関して、先行研究「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」（H23 - 難治 - 一般 - 042）の結果をうけて、3年間の間に「重症度分類に基づく診療ガイドラインの確立と情報公開」を行うことを目的とする。

ガイドライン作成の流れとしては、SCOPEをMINDSに基づいて作成しCQを設定、5名のガイドライン作成チームと、7名のシステマティックレビューチームにより、ガイドライン案を作成し、public opinion求めて関係者を集めた公聴会を経て、最終的に学会の認定を得て確立させる予定である。

仙尾部奇形腫は、周産期治療の成績向上により患児の長期生存が得られるようになった現在になって、遠隔期合併症の存在などが臨床クローズアップされるようになってきた。そのような事実を背景に施行される仙尾部奇形腫に関する診断治療ガイドラインの作成は、我が国初の試みであり、その臨床的価値、医療政策的意義は、極めて大であり、患児の予後の改善と医療経済の節約につながると考えられる。

研究協力者

文野 誠久（京都府立医科大学）

東 真弓（京都府立医科大学）

加藤 稲子（埼玉医科大学総合医療センター）

左 勝則（国立成育医療研究センター）
杉浦 崇浩（静岡済生会総合病院）
難波 文彦（埼玉医科大学総合医療センター）

A．研究目的

仙尾部奇形腫とは、仙骨の先端より発生する奇形腫で、臀部より外方へ突出または骨盤腔内・腹腔内へ進展し、充実性から嚢胞性のものまで様々な形態をとる。尾骨の先端に位置する多分化能を有する細胞（Hensen's node）を起源として発生すると考えられており、3胚葉由来の成分を含むため、骨・歯牙・毛髪・脂肪・神経組織・気道組織・消化管上皮・皮膚などあらゆる組織を含むことがある。腫瘍が巨大になる場合も多く、多量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、致死的となることがある。また急性期を脱し、腫瘍切除に至っても、長期的にみて再発、悪性転化や排便障害・排尿障害・下肢の運動障害などが発症する症例もある。

しかし、本疾患ではその希少性から、これまで明確な診療指針がなく、適正な治療および医療政策のために、適切な重症度分類や診断治療ガイドラインの確立が急務である。

本研究班は厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」（代表：田口智章）のなかの一班であり、仙尾部奇形腫に関して、先行研究「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」（H23 - 難治 - 一般 - 042）の結果をうけて、「重症度分類に基づく診療ガイドラインの確立と情報公開」を目的とする。研究期間は、平成26年～28年の3年間である。

B．研究方法

Mindsに指導を仰ぎながら、必要に応じた調

査研究、診断基準と重症度分類、ガイドラインの作成を実施する。遠隔期とくに、移行期や成人期医療に関する提言も行う。医療経済的には、ガイドライン整備により診断治療指針が標準化され、試行錯誤のための多くの医療資源を投入しなくても済み、医療経済の節約に貢献できる、また難病の集約化にも貢献できると考えられる。

【ガイドライン作成の流れ】

- ・SCOPEをMINDSに基づいて作成しCQを設定する。
- ・診療ガイドライン作成に係る役割分担としては、ガイドライン統括委員会に田尻（班長）が該当し、ガイドライン作成チームとして、田尻（班長）、臼井（副班長）、田村、左合、野坂があたり、システムティックレビューチームに米田、加藤、杉浦、左、宗崎、東、文野が当たる。
- ・スケジューリングとしては、平成26年中にSCOPEを完成させるとともに、CQに基づいて文献検索を行い、平成27年にシステムティックレビューおよびガイドライン案を作成し、平成28年にpublic opinion求めて関係者を集めた公聴会を経て、最終的に学会の認定を得て確立させる。

（倫理面への配慮）

本研究は、代表者である田口智章の施設の倫理委員会の承認の元を実施する。

情報収集を行う場合は、患者番号で行い患者の特定ができないようにし、患者や家族の個人情報の保護に関して十分な配慮を払う。

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う。

なお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

先行研究である「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」(H23 - 難治 - 一般 - 042))では、国内主要施設で出生前診断された仙尾部奇形腫についての治療の実態と自然歴に関するデータが収集され、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の作成が行われた。結果としては、生命予後不良因子として、31週未満出生、腫瘍に充実部分が多い、未熟奇形腫、腫瘍サイズ、腫瘍増大速度、胎児水腫、腫瘍径/児頭大横径比などが挙げられ、手術例の約16%に周術期合併症を認め、退院例の約18%に排尿・排便障害や下肢運動障害などの術後後遺症を認めた。再発例は生存退院例の9.7%に認められた。これらの結果を受けて、英文としては、"Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey" (Yoneda et al. *Pediatr Surg Int*, 2013)、"Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey" (Usui et al. *J Pediatr Surg*, 2012)の2編が、和文では、「本邦で胎児診断された仙尾部奇形腫の生命予後に関する検討」(金森ら。日小外誌、2012)、「胎児診断された仙尾部奇形腫の胎児治療の適応と予後」(宗崎ら。小児外科、2013)の2編が発表された。そして、これらの結果を十分に検討した上で、今後のガイドライン作成計画が立案された。

平成26年度の研究進捗については、概ね予定どおりに進行した。以下、それぞれの進捗と今後の予定を示す。

- 1) 平成26年6月13日：第1回仙尾部奇形腫班会議にて、方向性およびスケジュールを決定。
(資料1：議事録参照)
- 2) 平成26年12月末：仙尾部奇形腫診療ガイドラインSCOPEを決定。
(資料2：SCOPE参照)
- 3) 平成27年前半まで：文献検索を聖路加国際大学学術情報センター図書館に依頼し、エビデンスを選出、システマティックレビューを終了させる予定。
(資料3:文献検索依頼覚書参照)
- 4) 平成27年末まで：仙尾部奇形腫診療ガイドライン策定・改訂予定。
- 5) 平成28年中に：仙尾部奇形腫診療ガイドラインの日本小児外科学会での承認予定。

D . 考察

仙尾部奇形腫は、周産期治療の成績向上により患児の長期生存が得られるようになった現在になって、遠隔期合併症の存在などが臨床クローズアップされるようになってきた。そのような事実を背景に施行される仙尾部奇形腫に関する診断治療ガイドラインの作成は、我が国初の試みであり、その臨床的価値、医療政策的意義は、極めて大である。しかし、稀少疾患であるため、十分なエビデンスレベルが担保された文献や資料は多くない。実臨床においては必ずしもエビデンスレベルの高さが推奨の強さになるわけではなく、本疾患独自の問題点である、腫瘍栄養血管の先行処理やIVR治療、長期予後などを包括して、和文や症例報告なども盛り込んで、レビューを行っていく必要があることが認識された。

E . 結論

胎児期・新生児期や小児期に発症し、成人に至るまで排便障害などの消化管障害をきたし慢性的な経過をとることがある本疾患では、重症度分類や治療のガイドラインの確立が急務である。しかし、消化管の希少難治性疾患は各施設の症例数が少なく、診断法と治療法が確立されておらず試行錯誤している症例が多い。本研究により全国調査のデータに基づく重症度による治療法の階層化およびガイドラインが確立されれば、患児の予後の改善と医療経済の節約につながると考えられる。

F．研究発表

1．論文発表

- 1) 米倉竹夫, 田尻達郎, 伊勢一哉, 小野滋, 大植孝治, 佐藤智行, 杉藤公信, 菱木知郎, 平井みさ子, 文野誠久, 本多昌平, 風間理郎, 杉山正彦, 中田光政, 仲谷健吾, 脇坂宗親, 近藤知史, 上原秀一郎, 鬼武美幸, 木下義晶, 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児の外科的悪性腫瘍, 2012年登録症例の全国集計結果の報告. 日小外会誌 50: 114-150, 2014.
- 2) Hirakawa M, Nishie A, Asayama Y, Fujita N, Ishigami K, Tajiri T, Taguchi T, Honda H: Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma in children. Jpn J Radiol 32: 529-536, 2014.
- 3) Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Higuchi K, Wakao J, Kimura K, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T: Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 49: 1749-1752, 2014.
- 4) 竹内雄毅, 樋口恒司, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 木村修, 田尻達郎: 腹部腫瘍により発見されたHerlyn-Werner-Wunderlich症候群の1例. 日小外会誌 50: 76-80, 2014.
- 5) 樋口恒司, 木村修, 古川泰三, 文野誠久, 青井重善, 坂井宏平, 土屋邦彦, 家原知子, 細井創, 田尻達郎: 胸壁悪性軟部肉腫に対する肋骨合併切除・胸郭再建術. 小児外科 46: 120-124, 2014.
- 6) 文野誠久, 金聖和, 坂井宏平, 樋口恒司, 青井重善, 古川泰三, 木村修, 田尻達郎: 腸間膜リンパ管腫切除術. 小児外科 46: 143-147, 2014.
- 7) 田尻達郎: 第11節小児固形悪性腫瘍における遺伝子解析による悪性度診断と遺伝子治療. 遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発 348-353, 2014.
- 8) 田尻達郎: QOLを重視した小児外科医療の進歩. 相楽医報 151: 18, 2014.
- 9) 田尻達郎: 小児外科医療の進歩～QOL向上を目指して～. 京都小児科医会会報 58: 19-23, 2014.
- 10) Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, Takahashi S, Taguchi T. The lung to thorax transverse area ratio has a linear correlation with the observed to expected lung area to head circumference ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernias. J Pediatr Surg 49: 1191-1196, 2014.
- 11) Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T. Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. Eur J Pediatr Surg 24: 31-

- 38, 2014.
- 12) Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino Y, Hayakawa M, Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Taguchi T, Minakami H. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia with indication for Fontan procedure. *Pediatr Int* 56: 553-558, 2014.
 - 13) Terui K, Taguchi T, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Yoshida H, Usui N, The Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Pediatr Surg Int* 30: 1129-1134, 2014.
 - 14) 臼井規朗, 金森豊. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略—座長のまとめ—. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 50 : 81 , 2014 .
 - 15) 臼井規朗. 横隔膜ヘルニア . *小児栄養消化器肝臓病学 診断と治療社 (東京)* : pp378-381 , 2014 .
 - 16) 臼井規朗. 先天性横隔膜ヘルニア . *小児外科診療ハンドブック 実地診療に役立つ周術期管理と手術のポイント* . 福澤正洋・監, 窪田昭男, 中村哲郎, 臼井規朗 編 医薬ジャーナル社 . 大阪市 : pp180-189 , 2014 .
 - 17) 大植孝治, 高間勇一, 上原秀一郎, 中畠賢吾, 臼井規朗. 腫瘍内heterogeneityを示した後腹膜原発ganglioneuroblastomaの1例. *日小外会誌* 50 : 103-107 , 2014 .
 - 18) Kinoshita Y, Tanaka S, Souzaki R, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Nakatsura T, Taguchi T. Glypican 3 Expression in Pediatric Malignant Solid Tumors. *Eur J Pediatr Surg* 25: 138-44, 2014.
 - 19) Sakai Y, Souzaki R, Yamamoto H, Matsushita Y, Nagata H, Ishizaki Y, Torisu H, Oda Y, Taguchi T, Shaw CA, Hara T. Testicular sex cord-stromal tumor in a boy with 2q37 deletion syndrome. *BMC Med Genomics* 22: 19, 2014.
- ## 2. 学会発表
- 1) S Fumino, T Furukawa, S Aoi, K Higuchi, K Sakai, T Iehara, H Hosoi, T Tajiri. Surgical Strategy for Mediastinal Neuroblastic Tumors in Children: a Single Institution Experience. *Advances in Neuroblastoma Research*. 2014 May 13-16 Koln, Germany.
 - 2) K Sakai, O Kimura, T Furukawa, K Higuchi, J Wakao, K Kimura, S Fumino, S Aoi, K Masumoto, T Tajiri. Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in rat models of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. The 47th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. 2014 May 24-29, Canada.
 - 3) S Fumino, K Kimura, T Iehara, M Nishimura, S Nakamura, R Souzaki, A Nishie, T Taguchi, H Hosoi, T Tajiri. Validity and reliability of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from 2 territorial centers in Japan. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. 2014 Oct 21-26, Tront, Canada.
 - 4) A Yoneda, M Nishikawa, M Inoue, H Soh, Y Tazuke, H Yamanaka, M Nomura, K Deguchi, R Matsuura, M Fukuzawa, T Tajiri, T Iehara, A Nakagawara. THE NEW GUIDELINE FROM THE INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA RISK GROUP (INRG) PROJECT HAS PROFOUND EFFECTS ON

CLINICAL TRIALS WHICH EMPLOYED IMAGE DEFINED RISK FACTORS. Cologne, Germany (Advances in Neuroblastoma Research 2014) May.13-16

- 5) A Yoneda, T Tajiri, T Iehara, M Kitamura, A Nakazawa, H Takahashi, T Takimoto, A Nakagawara. CHARACTERISTICS OF IMAGE DEFINED RISK FACTORS (IDRFs) IN PATIENTS ENROLLED THE LOW RISK PROTOCOL (JNB-L-10) FROM THE JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG) Toronto, Canada (SIOP (46th)) Oct/22-25, 2014.
- 6) 米田光宏, 田尻達郎, 伊勢一哉, 大植孝治, 小野滋, 佐藤智行, 杉藤公信, 菱木知郎, 平井みさ子, 文野誠久, 本多昌平, 風間道郎, 杉山正彦, 中田光政, 仲谷健吾, 脇坂宗親, 近藤知史, 上原秀一郎, 鬼武美幸, 木下義晶, 米倉竹夫, 檜山英三, 家原知子. 神経芽腫マス・スクリーニング休止後の臨床像の変化 - 小児の外科的悪性腫瘍登録データの解析より - 広島市 (第41回日本マススクリーニング学会) 8/22-23, 2014.
- 7) 臼井規朗, 中畠賢吾, 銭谷昌弘, 大割貢, 梅田聡, 山道拓, 奈良啓悟, 上野豪久, 上原秀一郎, 大植孝治, 松岡健太郎. 先天性嚢胞性肺疾患における胎児超音波検査所見の再検討. 第50回日本小児放射線学会. 神戸市 2014.6.27-28
- 8) 臼井規朗, 上野豪久, 上原秀一郎, 出口幸一, 奈良啓悟, 大植孝治. 下大静脈を合併切除して生体部分肝移植を施行した肝芽腫の2症例. 第56回日本小児血液・がん学会 岡山市 2014.11.28-30
- 9) 宗崎良太, 木下義晶, 安岡和昭, 楠田剛, 松本隼人, 原寿郎, 橋爪誠, 田口智

章. 日齢11の極低出生体重児に発症した新生児脾破裂の1例. 第28回小児救急医学会, 平成26年6月6日~7日, 横浜

- 10) 宗崎良太, 木下義晶, 安岡和昭, 楠田剛, 松本隼人, 原寿郎, 橋爪誠, 田口智章. 極低出生体重児に発症した新生児脾破裂の1例. 第50回日本周産期・新生児医学会, 平成26年7月13日~15日, 千葉
- 11) 宗崎良太, 木下義晶, 林田真, 橋爪誠, 田口智章. 新生児副腎部嚢胞性腫瘍の4例. 第23回日本小児泌尿器科学会, 平成26年7月9日~11日, 横浜
- 12) 宗崎良太, 家入里志, 和田桃子, 神保教広, 小幡聡, 木下義晶, 橋爪誠, 田口智章. アプローチの工夫による根治性・整容性の向上を目指した小児腫瘍性病変に対する内視鏡外科手術. 第27回日本内視鏡外科学会総会, 平成26年10月2日~4日, 盛岡
- 13) 宗崎良太, 家入里志, 木下義晶, 小幡聡, 神保教広, 福原雅弘, 古賀友紀, 三好きな, 小田義直, 原寿郎, 橋爪誠. 術前CT画像に基づく3Dプリンター作成立体モデルを用いた腹腔鏡下副腎摘出術シミュレーションを行った神経芽腫の1例. 第34回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会, 平成26年10月30日~31日, 兵庫
- 14) 宗崎良太, 川久保尚徳, 代居良太, 家入里志, 木下義晶, 橋爪誠, 田口智章. 新生児副腎嚢胞性病変の4例. 第56回日本小児血液・がん学会, 平成26年11月28日~30日, 岡山

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし