

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
小野 滋 自治医科大学 小児外科 教授
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、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上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）

坂井宏平（京都府立医科大学）

側島久典（埼玉医科大学総合医療センター）

高橋 健（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）

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（SR）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27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27年2月：聖路加国際大学学術情報センター図書館にて、作成した以下のCQ6題に沿って文献検索を行った。

CQ1：生命予後に関わるリスク因子はなにか？

CQ2：骨盤外腫瘍病変に対して、帝王切開をした場合は予後が改善するか？

CQ3：外科的治療において腫瘍栄養血管の先行処理は有効か？

CQ4：IVRIは補助的治療手段として有用か？

CQ5：治療後の再発のフォローアップのためには、どのような検査が推奨されるか？

CQ6：治療後の長期合併症(後遺症)にはどのようなものがあるか？

収集文献数は全部で1,388であった。

2) 平成27年3月～4月：収集した文献に対して、一次スクリーニングを行った。・SRチーム2名が独立して一次スクリーニングを行う・タイトル、アブストラクトがCQと明らかにあっていないものを除外する・抄録から判断できないものは原則として残す・ここではフルテキストは参照しない、という方法論で行い、結果文献数は354となった。

(資料1：一次スクリーニング結果)

3) 平成27年8月2日：第2回仙尾部奇形腫班会議(聖路加国際病院)を行った。一次スクリーニングの結果および今後のスケジュールを決定。

(資料2：議事録参照)

4) 平成27年8月～9月：文献フルテキスト収集を行った。京都府立医科大学、大阪大学、九州大学で主に収集し、在庫にないものは

他学図書館よりコピーを入手した。

- 5) 平成27年9月～11月：二次スクリーニングを行った。・原則としてSRチーム2名が独立してフルテキストを読み・選択基準に合った論文を選び・2名の結果を照合しますが、2名の意見が異なる場合は第三者の意見を取り入れ・採用論文を決定する、という方法論で行い、結果文献数は119（重複あり）となった。この時点での問題点として、検索論文にSRやメタアナリシス、ランダム化・非ランダム化比較試験は一切なく、大部分が、症例蓄積研究・症例報告であり、エビデンスレベルとしては低くなることが判明した。

（資料3：二次スクリーニング結果）

- 6) 平成28年2月～3月：システマテック・レビューおよび推奨文草案作成を現在行っている。
- 7) 平成28年3月18日～19日（予）：第3回仙尾部奇形腫班会議（京都府立医科大学）にて、推奨度・推奨文決定予定。
- 8) 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上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思われる。

F．研究発表

1．論文発表

- 1) 田尻達郎、文野誠久：第2章小児がん D 小児がんにおける治療法〔外科治療〕 3 内臓固形腫瘍．小児血液・腫瘍学 日本小児血液・がん学会編 診断と治療社，東京：pp158-161，2015.
- 2) 米田光宏：第4章支持療法 1がん救急 a 心，胸郭．小児血液・腫瘍学 日本小児血液・がん学会編 診断と治療社，東京：pp209-211，2015．
- 3) 米田光宏：第4章支持療法 1がん救急 b 消化器．小児血液・腫瘍学 日本小児血液・がん学会編 診断と治療社，東京：pp211-213，2015．
- 4) 田尻達郎：日本における小児悪性固形腫瘍の治療とグループスタディの現状．チャイルドヘルス 18：21-25，2015．
- 5) 宗崎良太、永田公二、木下義晶、田口智

- 章：出生前診断された胎児仙尾部奇形腫
に対する治療戦略．周産期医学 45：
950-953，2015．
- 6) Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T: Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. *J Pediatr Surg* 50: 2102-2106, 2015.
 - 7) Furukawa T, Kimura O, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Tajiri T: Surgical intervention strategies for pediatric congenital cystic lesions of the lungs: A 20-year single-institution experience. *J Pediatr Surg* 50: 2025-2027, 2015.
 - 8) Furukawa T, Aoi S, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: Successful laparoscopic extirpation of a large omental lipoblastoma in a child. *Asian J Endosc Surg* 9: 473-476, 2015.
 - 9) Inamura N, Usui N, Okuyama H, Nagata K, Kanamori Y, Fujino Y, Takahashi S, Hayakawa M, Taguchi T: Extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia in Japan. *Pediatr Int* 57: 682-686, 2015.
 - 10) Oue T, Miyoshi Y, Hashii Y, Uehara S, Ueno T, Nara K, Usui N, Ozono K: Problems during the Long-Term Follow-Up after Surgery for Pediatric Solid Malignancies. *Eur J Pediatr Surg* 25: 123-127, 2015.
 - 11) Uehara S, Oue T, Nakahata K, Nara K, Ueno T, Owari M, Usui N, Miyamura T, Hashii Y: Perioperative Management after High-Dose Chemotherapy with Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Solid Tumors. *Eur J Pediatr Surg* 25: 118-122, 2015.
 - 12) Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T: Risk Factors for the Recurrence of the Congenital Diaphragmatic Hernia- Report from the Long-Term Follow-Up Study of Japanese CDH Study Group. *Eur J Pediatr Surg* 25: 9-14, 2015.
 - 13) Yamamichi T, Oue T, Yonekura T, Owari M, Nakahata K, Umeda S, Nara K, Ueno T, Uehara S, Usui N: Clinical application of indocyanine green (ICG) fluorescent imaging of hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 50: 833-836, 2015.
 - 14) Terui K, Nagata K, Ito M, Yamoto M, Shiraishi M, Taguchi T, Hayakawa M, Okuyama H, Yoshida H, Masumoto K, Kanamori Y, Goishi K, Urushihara N, Kawataki M, Inamura N, Kimura O, Okazaki T, Toyoshima K, Usui N: Surgical approaches for neonatal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 31: 891-897, 2015.
 - 15) Kawahara H, Tazuke Y, Soh H, Usui N, Fukuzawa M: Causal relationship between delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux in patients with neurological impairment. *Pediatr*

- Surg Int 31: 917-923, 2015.
- 16) Owada K, Miyazaki O, Matsuoka K, Sago H, Nosaka S: Unusual signal intensity of congenital pulmonary airway malformation on fetal magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol* 45: 763-766, 2015.
 - 17) Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, Oue T, Usui N, Inoue M, Fukuzawa M, Okuyama H: Can Image-Defined Risk Factors Predict Surgical Complications in Localized Neuroblastoma? *Eur J Pediatr Surg* 26: 117-122, 2016.
 - 18) Takama Y, Yoneda A, Nakamura T, Nakaoka T, Higashio A, Santo K, Kuki I, Kawawaki H, Tomiwa K, Hara J: Early Detection and Treatment of Neuroblastic Tumor with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome Improve Neurological Outcome: A Review of Five Cases at a Single Institution in Japan. *Eur J Pediatr Surg* 26: 54-59, 2016.
 - 19) Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, Kawakubo N, Obata S, Jimbo T, Koga Y, Hashizume M, Taguchi T: Preoperative surgical simulation of laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma using a three-dimensional printed model based on preoperative CT images. *J Pediatr Surg* 50: 2112-2115, 2015.
 - 20) Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, Hayashida M, Koga Y, Shirabe K, Hara T, Maehara Y, Hashizume M, Taguchi T: Three-dimensional liver model based on preoperative CT images as a tool to assist in surgical planning for hepatoblastoma in a child. *Pediatr Surg Int* 31: 593-6, 2015.
- ## 2. 学会発表
- 1) Furukawa T, Kimura O, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Tajiri T: Surgical intervention strategies for pediatric congenital cystic lesionz of the lungs: A 20-year single-institution experience. 2015 May 17-21; Jeju Island, South Korea.
 - 2) Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T: Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. 48th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2015 May 17-21; Jeju Island, South Korea.
 - 3) Usui N, Nakahata K, Zenitani M, Umeda S, Nara K, Soh H, Okuyama H, Matsuoka K: Prenatal differential diagnosis between bronchial atresia and congenital pulmonary airway malformation on fetal ultrasonography. 48th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2015 May 17-21; Jeju Island, South Korea.
 - 4) Hara H, Minosaki Y, Ishiguro R, Tsutsumi Y, Nosaka S, Kuwashima S: Fetal MR findings of rare airway malformation presenting with polyhydroamnios. European Society of

- Pediatric Radiology, 2015 June 2-6; Graz, Austria.
- 5) Nosaka S: Congenital portosystemic shunt: Diagnosis and intervention. The 5th Asian congress of abdominal radiology, 2015 June 21; Hamamatsu, Japan.
 - 6) Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, Oue T, Usui N, Inoue M, Fukuzawa M, Okuyama H: Can image-defined risk factors predict surgical complications in localized neuroblastoma? 16th EUPSA, 2015 June 17-20; Ljubljana, Slovenia.
 - 7) Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, Oue T, Usui N, Inoue M, Fukuzawa M, Okuyama H: Ca neoadjuvant chemotherapy reduce the surgical risks for localized neuroblastoma patients with image defined risk factors at the time of diagnosis? 28th International Symposium for Pediatric Surgical Research, 2015 Sep 24-26; Dublin, Ireland.
 - 8) Yoneda A, Tajiri T, Hiyama E, Iehara T, Hishiki T, Sugito K, Hayashi Y, Maeda K, Yonekura T: Changes in the clinical features of neuroblastoma 10 years after the cessation of mass screening in Japan. 47th SIOP, 2015 Oct 8-11; Cape Town, South Africa.
 - 9) Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, Kawakubo N, Jimbo T, Obata S, Koga Y, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Hara T, Hashizume M, Taguchi T: Efficacy of three-Dimensional printing Model based on preoperative CT images for the surgery of pediatric malignancies. 47th SIOP, 2015 Oct 8-11; Cape Town, South Africa.
 - 10) 文野誠久、坂井宏平、東 真弓、青井重善、古川泰三、家原知子、細井 創、田尻達郎：小児腫瘍性疾患に対する鏡視下手術の拡大と限界【パネルディスカッション】；小児外科疾患に対する低侵襲手術の拡大と限界】．第115回日本外科学会定期学術集会 2015年4月17日；名古屋．
 - 11) 古川泰三、坂井宏平、東 真弓、文野誠久、青井重善、田尻達郎：当院における出生前診断された新生児卵巣嚢腫の検討．第115回日本外科学会定期学術集会 2015年4月17日；名古屋．
 - 12) 古川泰三、木村 修、坂井宏平、東 真弓、文野誠久、青井重善、田尻達郎：当院で20年間に経験した先天性肺嚢胞性疾患の検討．第52回日本小児外科学会学術集会 2015年5月30日；神戸．
 - 13) 文野誠久、木村幸積、西村元喜、中村聡明、家原知子、宗崎良太、西江昭弘、田口智章、細井 創、田尻達郎：限局性神経芽腫に対するIDRFに基づいた外科治療ガイドラインの妥当性と有用性：西日本における2施設からの報告．第52回日本小児外科学会学術集会 2015年5月29日；神戸．
 - 14) 文野誠久、山岸正明、木村幸積、田中智子、坂井宏平、東 真弓、青井重善、古川泰三、家原知子、細井 創、田尻達郎：小児縦隔原発胚細胞腫瘍に対する外科治療戦略．第57回日本小児血液・がん学会学術集会 2015年11月28日；山梨．
 - 15) 臼井規朗、野村元成、曹 英樹、森 大樹、児玉 匡、野口侑記、和田誠司、左合治彦：胎児鏡下気管閉塞術（FETO）を

施行された先天性横隔膜ヘルニア症例の
治療経験．第52回日本小児外科学会学術
集会 2015年5月30日；神戸．

- 16) 臼井規朗、野村元成、奈良啓悟、曹 英
樹、佐々木隆士、田附裕子、窪田昭男、
奥山宏臣：先天性気道閉塞疾患に対する
外科治療．第51回日本周産期・新生児医
学会学術集会 2015年7月10-12日；福
岡．
- 17) 米田光宏：新生児悪性固形腫瘍．第51回
日本周産期・新生児医学会学術集会
2015年7月10-12日；福岡．

G．知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし