

2018/12/7


 京都府立医科大学
 Kyoto Prefectural University of Medicine

仙尾部奇形腫診療ガイドラインについて

Clinical practice guidelines for infantile sacrococcygeal teratoma

文野誠久¹⁾、白井規朗²⁾、小野 滋³⁾、米田光宏⁴⁾、宗崎良太⁵⁾、東 真弓¹⁾、坂井宏平¹⁾、田口智章⁵⁾、田尻達郎¹⁾

1) 京都府立医科大学小児外科
 2) 大阪母子医療センター小児外科
 3) 自治医科大学小児外科
 4) 大阪市立総合医療センター小児外科
 5) 九州大学小児外科

第55回日本小児外科学会学術集会

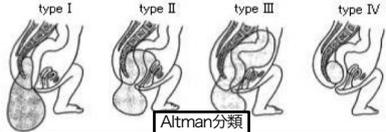
利益相反 自己申告

筆頭演者名： 文野 誠久

**私の今回の演題に関して
開示すべき利益相反はありません。**

仙尾部奇形腫

- 仙骨の先端より発生する奇形腫
- 40,000出生に1例，男女比1:3
- 新生時・乳児期診断はほとんどは成熟・未熟奇形腫，1歳以降は悪性（卵黄嚢腫瘍）が多い
- 症状：
 - ✓ 腫瘤による圧排により直腸膀胱障害，下肢運動障害
 - ✓ 巨大となり，胎児水腫，心不全，出血，DICの原因となる

Altman分類

背景

仙尾部奇形腫

- 稀少疾患，明確な診療指針なし
- 小児外科以外の一般医家には情報が乏しい
- 適正な医療政策を確立（小児慢性や難病指定？）

↓

厚労科研「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）代表：田口智章

- 出生前診断例の全国調査
- 全生存率 83.7%
- リスク因子：31週未満，充実部分が多い，未熟奇形腫，サイズ，増大速度，胎児水腫徴候，腫瘍径/児頭大横径比
- 手術症例の31%に腫瘍栄養血管の先行遮断
- 出生後の主たる死因は出血死
- 約16%に周術期合併症，約18%に術後後遺症
- 適正な医療のために，**集学的治療指針を作成することが急務**

背景

仙尾部奇形腫

- 稀少疾患，明確な診療指針なし
- 小児外科以外の一般医家には情報が乏しい
- 適正な医療政策を確立（小児慢性や難病指定？）

↓

厚労科研「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）代表：田口智章

- 出生前診断例の全国調査

↓

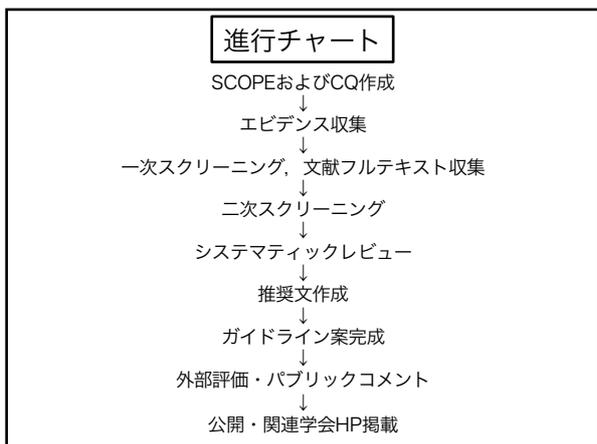
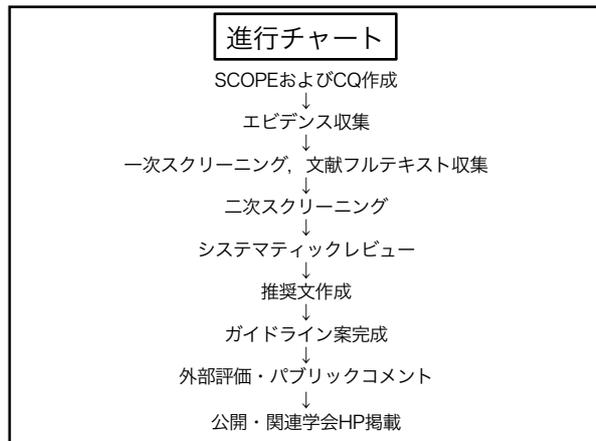
厚労科研「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」（H26-難治等一般-045）代表：田口智章

- 仙尾部奇形腫グループ編成
- 仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成

目的

- 先行研究の結果をうけて，仙尾部奇形腫に対する診療ガイドラインの確立と情報公開を行う
- 作成はMinds「診療ガイドライン作成の手引き」2014に準拠する
- 本ガイドラインがカバーする範囲
 - ✓ 乳幼児の仙尾部奇形腫
 - ✓ リスク因子
 - ✓ 周産期管理，IVR，手術治療
 - ✓ 合併症，長期フォローアップ

仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループ					
	氏名	所属	役職	メールアドレス	備考
ガイドライン作成チーム	田代 達郎	京都府立医科大学小児外科	教授	taj@koto.kpu-m.ac.jp	分科研究者 班長
	臼井 規朗	大阪府立母子保健医療センター小児外科	部長	uuu@nch.pref.osaka.jp	分科研究者 副班長
	田村 正徳	埼玉医科大学総合医療センター小児科	教授	mstamura@saitama-med.ac.jp	分科研究者
	左倉 浩彦	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	sagou-h@nccchd.jp	分科研究者
	小野 暁	自治医科大学小児外科	教授	o-shige@ichi.ac.jp	分科研究者
システムティックレビューチーム	野坂 俊介	成育医療研究センター放射線診療部	部長	nosaka-s@nccchd.jp	分科研究者
	米田 光宏	大阪府立総合医療センター小児外科	部長	akihroyo@gmail.com	分科研究者
	斎藤 良太	九州大学大学院先端工学診療部	助教	ryotas@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp	分科研究者
	文野 誠久	京都府立医科大学小児外科	学内講師	fumin@koto.kpu-m.ac.jp	研究協力者 事務局
	東 真弓	京都府立医科大学小児外科	助教	higashim@koto.kpu-m.ac.jp	研究協力者
	坂井 憲平	京都府立医科大学小児外科	助教	kohei-sk@koto.kpu-m.ac.jp	研究協力者
	熊島 久典	埼玉医科大学総合医療センター・総合周産期母子医療センター新生児科	教授	sobajima@saitama-med.ac.jp	研究協力者
	高橋 健	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター	フェロー	ms01.takahashi@nccchd.jp	研究協力者
	杉浦 康浩	静岡済生会総合病院小児科	新生児科科長	115291@sjz.saiseikai.or.jp	研究協力者



疾患トピック

3-1 疾患トピックの基本的特徴 8

背景
仙尾部奇形腫は、仙骨の先端より発生する奇形腫で、臀部より前方へ突出または骨盤内へ進展する。先天性から産後性のものまで様々な発生年齢、発育の速さに伴って多様な形態をとる。発生する組織は、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、高出生性心不全やDICの原因となる場合もある。

定義・分類
発育の速さに伴って多分化能を有する細胞(Hesman's node)を起源として発生し、内胚葉、中胚葉、外胚葉すべての胚葉由来の成分を含む腫瘍と定義されている。本腫瘍の存在部位による分類としてHerman分類が用いられ、Type Iは腫瘍の大部分が骨盤外成分であるもの、Type IIは骨盤内への進展をともなうもの、骨盤外成分の方が大きいもの、Type IIIは骨盤内に進展するが骨盤内・骨盤外成分が大きいもの、Type IVは骨盤内・骨盤外成分のみで骨盤外への発育を認めないものと分類されている。平成21年・23年北野望・田口昭彦研究では、本疾患の共通の形態を腫瘍分化型(腫瘍型、腫瘍成分単位混合型)と、非実質型(非実質成分単位混合型、非実質型)の2つ、4種類に大別した。また、免疫組織学的には、再成分化がすすんで成熟化している成熟型腫瘍、未成熟成分を含む未成熟奇形腫、悪性成分を含む胚芽腫瘍に分類される。また、時にこれらの混合型も存在する。

臨床的特徴
腫瘍は臀部から前方または骨盤内へ進展する腫瘍を形成する。腫瘍により尿管・膀胱、直腸が圧迫される。尿管と膀胱を牽引し下腹部の運動障害を来すこともある。胎児期に発見された症例では、特に血流量が豊富な実質型腫瘍で胎動不安から胎児死に至る場合や、子宮内胎死に至ることもある。切迫早産となる危険性も高く、産後生後早期により早期の発出が必要となることもある。また、悪性奇形腫の場合は腫瘍・胚芽腫瘍のほかにも、腫瘍/非腫瘍大や骨髄内腫瘍や多発腫瘍への転移を認めることもある。新生児期には、腫瘍破綻や腫瘍からの出血、高出生性心不全、DICなどに注意が必要である。乳児期以降の発育は速くないが、発生以降、乳児期に発出された症例の75%が腫瘍上との報告もあるため、十分なフォローアップが必要である。本症の発症率は、15%程度の症例に胚芽腫瘍・胚芽腫瘍・下腹部の運動障害が認めると報告されている。

疫学的特徴
40,000出生に1例の割合で発生するといわれている。男女比はおよそ1:3で女性が多い。仙尾部奇形腫は新生児期に診断される奇形腫の中でも最も多いが、出生後に発見されるものも少なくない。成人期に診断される本疾患も報告されている。しかし、1歳以降は悪性奇形腫である胚芽腫瘍の割合が高く、75%以上と報告されている。

診療の全体的な流れ
出生前診断された症例では、まず正確な画像診断を行う。先天性で巨大な腫瘍では早産傾向を示すため慎重な周産期管理が必要である。出生時に腫瘍破綻を来す場合もあるため、分娩方法についてもあらかじめ検討しておく。成熟奇形腫や未成熟奇形腫は、まず外科的切除が行われる。この際、産後生命を確保する必要がある。Adam's I型の奇形腫では骨盤からのアプローチで切除を行う症例が多いが、腫瘍内成分の大きな症例においては原則的に骨盤内からのアプローチが有効とされている。また、充実性の巨大な腫瘍においては出血のリスクが高く、実質型である正中仙骨腫瘍を先行して切除することが有効とされている。胚芽腫瘍においては胚芽腫瘍などの化学療法を先行させ、病変の外科的切除を行うこともある。

スコープ(SCOPE)

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

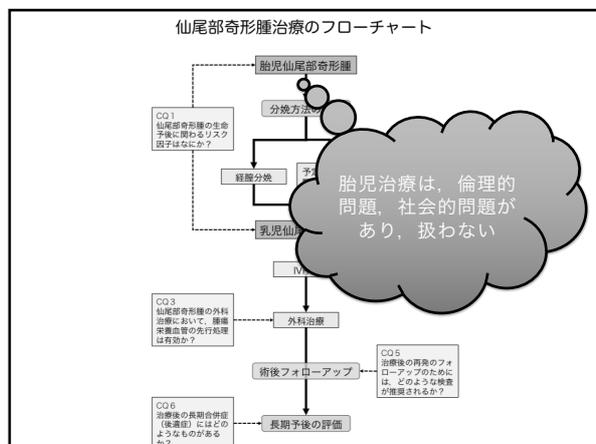
(1) タイトル
正式名称 仙尾部奇形腫診療ガイドライン
略称タイトル 仙尾部奇形腫診療ガイドライン
英語タイトル Guideline for the Management of Sacrococcygeal Teratoma

(2) 目的
益:
1. 本疾患の周知、
2. 疾患概念、診断基準、重症度評価の共有
3. 診療(診断、治療)の意思決定のための情報の提供
害:
新生児期の死亡率が比較的高く、術後合併症や、ときに悪性を伴った再発の可能性のある疾患であるが、発生頻度が低いため国際的にも症例数は少ない。したがって患者に適応できる質の高い治療法のエビデンスが少なく、少数の専門家の意見に偏ったコンセンサス形成にならないような配慮が不可欠である。

(3) トピック 仙尾部奇形腫

(4) 想定される利用者、利用施設
適用が想定される臨床現場
適用が想定される医療者
一次医療 二次医療 三次医療
1. 初期に本疾患に遭遇するであろう医療者(産科、小児科等の一般臨床等)
2. 産科医、新生児科医、小児科医や小児外科医など本疾患の診療主体となる2次、3次医療施設の医療者
3. 患者およびその家族

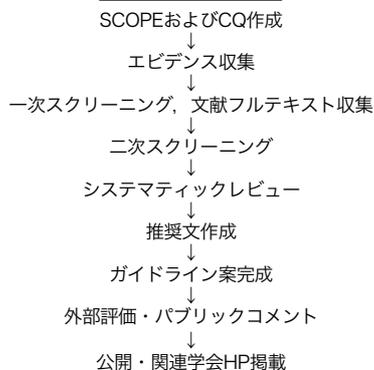
(5) 既存ガイドラインとの関係 本疾患に関するガイドラインは国内外には存在しない。



クリニカルクエスチョン

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	IVR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？

進行チャート



エビデンス収集

日本医学図書館協会
診療ガイドライン作成支援サービス（文献検索）

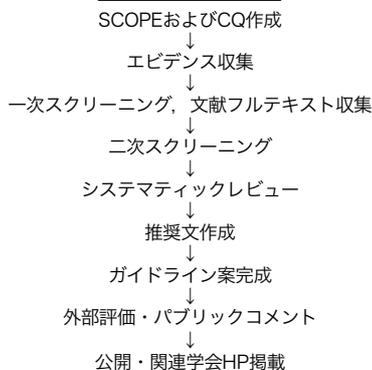
検索期間：～2015年2月

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？		
データベース	PubMed	
日付	2015年2月26日	
検索者	日本医学図書館協会	
※	検索式	検索結果
	(((sacrococcygeal[TW] OR sacrum[TW] OR sacra[TW] AND teratoma[TW]) OR ("Sacrococcygeal Region"[MH] AND Teratoma[MH]) AND ("Infant, Newborn"[MH] OR "Prenatal Diagnosis"[MH] OR fetus[TW] OR fetal[TW] OR "Infant, Newborn, Diseases"[Mesh] OR newborn[TW] OR child[TW] OR adolescent[TW] OR adult[TW]))) AND (((cohort[TW] OR "follow-up"[TW] OR retrospective[TW] OR epidemiology[SH])) AND (("Diagnostic Imaging"[MH] OR "Tumor Markers, Biological"[MH] OR "Physical Examination"[MH] OR prognosis[TW] OR recurrence[TW])))	188件
データベース	医中誌 Web	
日付	2015年2月26日	
検索者	日本医学図書館協会	
※	検索式	検索結果
	(((骨尾骨部/TH or 仙尾部/AL or 仙骨/TH or 仙骨/AL or 尾骨/TH or 尾骨/AL) and (骨形腫/TH or 骨形腫/AL) or 仙骨部腫瘍/TH or 仙骨部腫瘍/AL) and ((再発/TH or 再発/AL) or (フォローアップ/AL) or ((予後/TH or 予後/AL) or (検査/AL))) and (PT=会議録録<)) and (CK=ヒト)	116件

一次スクリーニング（タイトルと抄録）

		エビデンス収集		一次スクリーニング
CQ1	生命予後に関わるリスク因子はなにか？	290	→	110
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？	106	→	44
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？	180	→	47
CQ4	IVRは補助的治療手段として有用か？	211	→	15
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？	304	→	63
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？	287	→	75
レビュー		10	→	0
合計		1,388	→	354

進行チャート



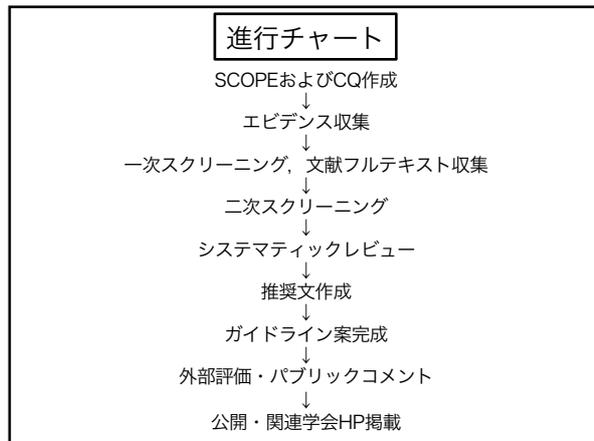
二次スクリーニング（フルテキスト）

時の問題点

- システムティックレビューなし
- メタアナリシスなし
- ランダム化・非ランダム化比較試験なし
- 大部分が、症例蓄積研究・症例報告
3例以上、あるいは1例でも過去のレビューを含むものは採用

スクリーニングにおける文献数の推移

		エビデンス収集	一次スクリーニング	二次スクリーニング
CQ1	生命予後に関わるリスク因子はなにか？	290	→ 110	→ 50
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？	106	→ 44	→ 14
CQ3	外科的治療において腫瘍栄養血管の先行処置は有効か？	180	→ 47	→ 14
CQ4	IVRは補助的治療手段として有用か？	211	→ 15	→ 10
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？	304	→ 63	→ 21
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？	287	→ 75	→ 32
レビュー		10	→ 0	
合計		1,388	→ 354	→ 141



推奨決定の進行について

- 国際蘇生協議会（ILCOR）の、Consensus2005や2010で用いられた、CQ妥当性評価を主体とした、インフォーマルコンセンサス形成法で決定した
- 理由：ほとんどが症例集積研究、介入研究無しの文献だけでは、GRADEでのエビデンスレベルの決定は無理
- 各CQにおける推奨決定の流れ
 - 1) CQに対する各論文のレビュー
 - 2) 推奨の強さを判定する要素について仮判定
 - 3) 推奨草案を作成
 - 4) 参加者全員で、自由発言制で合意形成

CQ 1	仙尾部奇形腫の生命予後に関わるリスク因子はなにか？
推奨	仙尾部奇形腫の生命予後に関わるリスク因子として、腫瘍のサイズや増大速度、腫瘍の性状や組織型、胎児水腫や心不全の合併、早期産などが報告されている。 仙尾部奇形腫の治療計画を立てる際には、これらのリスク因子の存在に注意することが推奨される。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A（強） <input type="checkbox"/> B（中） <input type="checkbox"/> C（弱） <input checked="" type="checkbox"/> D（非常に弱い）
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 推奨なし

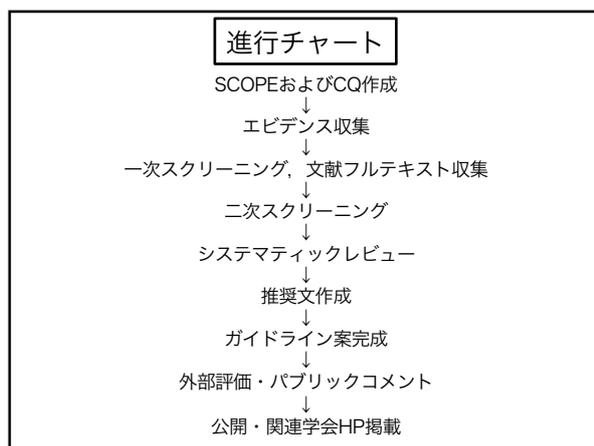
CQ 2	骨盤外腫瘍性病変に対して帝王切開をした場合は予後が改善するか？
推奨	骨盤外腫瘍性病変は、腫瘍破綻、腫瘍出血、娩出困難を避けるためにサイズに応じて帝王切開による娩出を考慮することは合理的である
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A（強） <input type="checkbox"/> B（中） <input type="checkbox"/> C（弱） <input checked="" type="checkbox"/> D（非常に弱い）
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する）
経膈分娩のリスク：骨盤外病変による胎位異常、分娩進行の異常、腫瘍破綻・出血 帝王切開での分娩を推奨 腫瘍のサイズ（5cm未満）によっては経膈分娩を考慮	

CQ 3	仙尾部奇形腫の外科治療において、腫瘍栄養血管の先行処置は有効か？
推奨	血流豊富な仙尾部奇形腫における外科治療では、正中仙骨動脈や内腸骨動脈から出る栄養血管を先行して処理することを考慮してもよい。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A（強） <input type="checkbox"/> B（中） <input type="checkbox"/> C（弱） <input checked="" type="checkbox"/> D（非常に弱い）
推奨の強さ	<input type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input checked="" type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する（提案する）
正中仙骨動脈あるいは内腸骨動脈からの栄養血管の先行処置（開腹・腹腔鏡） 術中出血量の減少に有用との報告が多いが、無効であった報告もある 施設判断で考慮してもよい	

CQ4 IVRは補助的治療手段として有用か？	
推奨	仙尾部奇形腫に対するIVRは、腫瘍摘出を容易にし、摘出時の出血量を減少させる可能性はあるものの、症例に乏しく、手技に熟練を要するため、施行に関しては、治療施設での実行可能性を十分に検討した上で行うことを提案する。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A (強) <input type="checkbox"/> B (中) <input type="checkbox"/> C (弱) <input checked="" type="checkbox"/> D (非常に弱い)
推奨の強さ	<input type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input checked="" type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 推奨なし
IVR：経カテーテル的動脈塞栓、ラジオ波焼灼術など施設判断で考慮	

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？	
推奨	悪性奇形腫の再発リスクが高いが、成熟または未熟奇形腫でも悪性化して再発することがあるので注意を要する。悪性化再発の早期発見にはAFP測定が推奨される。治療終了後3年間はフォローする必要がある。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A (強) <input type="checkbox"/> B (中) <input type="checkbox"/> C (弱) <input checked="" type="checkbox"/> D (非常に弱い)
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する (提案する)
再発リスク因子：悪性奇形腫、悪性例で切除断端陽性 良性奇形腫でも悪性化して再発、完全切除でも再発がありうる 再発時期：2歳頃までがほとんど	
↓	
最低3歳まではフォローする	

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？	
推奨	新生児・乳児仙尾部奇形腫においては、完全に摘出できた場合でも、排便障害、排尿障害、下肢の運動障害、創の醜形等の長期合併症がしばしば生じうるとして、患者・家族へ情報提供したうえで治療方針を決定することが推奨される。
エビデンスの強さ	<input type="checkbox"/> A (強) <input type="checkbox"/> B (中) <input type="checkbox"/> C (弱) <input checked="" type="checkbox"/> D (非常に弱い)
推奨の強さ	<input checked="" type="checkbox"/> 行うことを強く推奨する <input type="checkbox"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを弱く推奨する (提案する) <input type="checkbox"/> 行わないことを強く推奨する (提案する)
排便・排尿障害： 11%~55%、特に腹仙骨陰式で切除されたAltman III型・IV型は71% 下肢運動障害： 5.0~11.1% 性功能障害： 男性20%、女性10% 創の醜形： 40.3%	



<h2>仙尾部奇形腫 診療ガイドライン</h2> <p>平成26~28年 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） 「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を含むガイドラインの確立に関する研究」（山口県） 課題番号 H26-難治等（難）一般-045</p> <p>平成28年11月21日 Ver.1.0作成 平成28年11月22日 Ver.1.1作成 平成28年11月23日 Ver.1.2作成 平成29年1月13日 Ver.2.0作成 平成29年2月19日 Ver.3.0作成 平成29年2月19日 Ver.3.1作成 平成29年4月17日 Ver.3.2作成 平成29年4月28日 Ver.3.3作成</p>

外部評価

- 森實 敏夫 先生
- 公益財団法人日本医療機能評価機構客員研究主任
- 渡部 晋一 先生
- 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院小児科部長・総合周産期母子医療センター長

不確実性の高いエビデンスしか存在しない領域において、必須のCQに焦点を絞りを、SRによりエビデンス評価を行い、可能な限り妥当性の高い診療ガイドラインとして作成されている。

●ガイドライン公表 2017年4月～

○京都府立医大小児外科HPに掲載

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/pedsurg/news/#54>

○日本周産期・新生児医学会

○日本小児外科学会

○日本小児血液・がん学会



考 察

- 本疾患は、周産期治療の成績向上により長期生存が得られるようになった現在になって、遠隔期合併症などが臨床クローズアップされるようになって来た
- 希少疾患であり、十分なエビデンス（RCTやメタアナリシス）は乏しいが、本ガイドラインの作成は、国内外で初の試みである
- 一般医家や患者家族に対して、その臨床的価値は小さくないと考えられ、今後、予後の改善と医療経済の効率的利用につながるよう広報していく
- 2018年度は、ガイドラインの英文化、およびそのダイジェスト部分の英文論文発表を行う