厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

仙尾部奇形腫

文野 誠久　京都府立医科大学大学院医学研究科　講師

臼井 規朗　大阪母子医療センター　部長

田尻 達郎　九州大学大学院医学研究院　教授

【研究要旨】

本研究は、乳児仙尾部奇形腫の長期予後に関する全国アンケート調査を実施するものである。本研究の先行研究で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が行われ、長期合併症（後遺症）として、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欧米からの報告で決して少なくないことが判明した。しかし、本邦での明確な長期予後については本疾患の希少性から各施設での経験症例はそれほど多くはないため、これまでまとまった報告はほとんどない。そのため、本調査においては全国の本症の長期的な予後の現状を把握する事を目的とし、今後の治療成績の向上およびフォローアップのあり方を検討し、ひいては政策医療に反映できるかを模索する。また、2017年に公開した仙尾部奇形腫診療ガイドラインについても、今回創出されるエビデンスを元に改訂を検討していく。

Ａ．研究目的

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りうる。尾骨の先端に位置する多分化能を有する細胞（Hensen’s node）を起源としており、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。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。本来は良性腫瘍であり予後良好ととらえられがちだが、ときに巨大腫瘍となり胎児心不全やDICなどの重篤な症状を呈する症例もあり、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、遠隔期合併症が臨床上クローズアップされるようになって来ている（Masahata K,et al: Pediatr Surg Int, 2020）。

本研究は、令和４年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期のQOL向上に関する研究」（代表　福岡医療短期大学　田口智章）、および、令和５年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「希少難治性消化器疾患の長期的QOL向上と小児期からのシームレスな医療体制構築」のなかの、仙尾部奇形腫グループ（研究代表者田尻達郎）としての学術活動であり、乳児仙尾部奇形腫の長期予後に関する全国アンケート調査を実施するものである。本研究の先行研究である「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（難）-一般-045）のなかで、全国で初めての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が行われた（Fumino S, et al: Pediatr Int, 2019）。そのなかで、クリニカルクエスチョンとして、長期合併症（後遺症）が挙げられ、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欧米からの報告で決して少なくないことが判明した。しかし、本邦での明確な長期予後については本疾患の希少性から各施設での経験症例はそれほど多くはないため、これまでまとまった報告はほとんどない。そのため、本調査においては全国の本症の長期的な予後の現状を把握

する事を目的とし、今後の治療成績の向上およびフォローアップのあり方を検討し、ひいては政策医療に反映できるかを模索する。また、2017年に公開した仙尾部奇形腫診療ガイドラインについても、今回創出されるエビデンスを元に改訂を検討していく。

さらに、ヨーロッパ小児外科学会（EUPSA）による仙尾部奇形腫再発の国際調査（EUPSA retrospective sacrococcygeal teratoma study）が2020年より進行中であり、調査協力の依頼があったため、本試験ではEUPSA studyの調査項目も織り込み、アンケート回収後に匿名化されたデータをEDC（Castor）を通して提供し、現在論文作成が進行中である。

Ｂ．研究方法

本研究では、前研究班から継続して、国内日本小児外科学会認定施設・教育関連施設(A・B)の本症症例に対するアンケート調査（後向き研究）を行った。具体的には、2000年１月１日～2019年12月31日の期間に治療を受け、生後180日以上生存を確認できた乳児仙尾部奇形腫症例で、国内日本小児外科学会認定施設・教育関連施設にて外来フォロー中の患者を対象とし、各施設における診療録などの既存資料から、下記の調査項目を含む質問用紙に、個人情報を匿名化したうえで記入していただき、データを収集した。

① 依頼状および一次調査票（ハガキ）を日本小児外科学会認定施設・教育関連施設に郵送し、かつ京都府立医科大学小児外科ホームページ上で公開する。データ管理・集計は京都府立医科大学小児外科にて行う。
② 一次調査票を通じて具体的な症例数を把握し、二次調査の参加意思を確認する。
③ 参加可能施設に、二次調査用紙を郵送し回答していただく。
④ 調査項目：
・症例の概要（出生日、性別、在胎週数、出生体重、出生前診断、腫瘍最大径、診断日or日齢、病型(Altman分類)、合併奇形、クラリーノ症候群の有無、特記事項）
・手術項目（手術日or日齢、術前画像検査、手術施行施設、治療種類、手術アプローチ、手術の種類、病理診断、仙尾部奇形腫に対する再手術の有無、特記事項）
・予後（最終転帰確認日(死亡日)、転機/退院状況、就労・就学状況、最終転機確認時後遺症（排便障害、排尿障害、下肢運動障害、中枢神経障害、創醜形、性機能障害、再発、再発診断日or日齢、再発診断方法、再発時病理診断、再発時治療種類、特記事項）

これらのデータを集計し、統計解析を行った上で、国内・国外学会での発表と論文作成を行う。

（倫理面への配慮）
本研究は既存の診療情報からの情報を匿名化したうえで収集する後方視的研究であり、介入や侵襲も伴わない。そのため、研究代表者施設で医学研究倫理審査を受け、オプトアウトを掲示・掲載することで各施設の倫理審査は不要とした。

Ｃ．研究結果

アンケート調査の解析結果として、回答施設は73施設（38.0%）であり、回答症例388例中重複や不適格例を除外した355例を解析対象とした。中央値として在胎38.6週（26.0-42.3）、出生体重3026g（1020-5344）、Altman分類Ⅰ-Ⅱ型248例、Ⅲ-Ⅳ型107例、成熟奇形腫269例、未熟69例、悪性10例で、腫瘍切除度は全摘325例、亜全摘・部分切除は27例で周術期合併症は54件であった。術後フォロー期間は中央値6.6年（0.5-21.7）で、機能障害が83例（23.4%）に認められ、内訳は排便障害62例（17.5%）、排尿障害56例（13.0%）、下肢運動障害15例（4.2%）であった（重複あり）。また再発が42例（11.8%）に見られ、再発月齢は中央値16.8か月（1.7-145.1）であった。機能障害のリスク因子として、早産、腫瘍最大径、Altman分類Ⅰ-Ⅱ型、切除度、周術期合併症があり、また、再発のリスク因子としては、未熟奇形腫・悪性の病理所見、不完全切除、周術期合併症があった。

上記の結果について、2023年６月に第60回日本小児外科学会学術集会において口演発表（資料１）を、2023年７月に第59回日本周産期・新生児医学会学術集会において口演発表を、2023年９月に第56回太平洋小児外科学会（PAPS）において口演発表を、2023年10月に国際小児がん学会（SIOP）においてポスター発表（資料２）を行った。またPAPSにおいて”Long-term outcomes of infantile sacrococcygeal teratoma: Results from a multi-institutional retrospective observational study in Japan”のタイトルで英文論文投稿を2023年11月にアクセプトされた。2024年１月にJournal of Pediatric Surgeryに掲載された（J Pediatr Surg, 2024, in press）（資料３）。

EUPSA studyについては、65ヶ国150施設から3593例が登録され、2022年６月にテルアビブで

開催されたEUPSAにて、概要が発表され、現在論文作成が進行中である。

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。仙尾部奇形腫に関する診断治療ガイドラインは公開されたものの、我が国における本症の長期予後の実態はこれまで調査されておらず詳細は不明であった。本研究により国内での長期予後が明らかとなり、適切な長期フォローに寄与することが期待される。また、今回創出したエビデンスが，ガイドラインの次期改訂に寄与し、仙尾部奇形腫の診療において小児期・移行期・成人期にわたる診療提供体制を構築することを最終目標としている。

E．結論

乳児仙尾部奇形腫の長期予後に関する全国アンケート調査を完了し、発表・論文公開を行った。

F．研究発表

1.　論文発表

1) Iguchi M, Yagyu S, Kambe K, Higashi M, Fumino S, Kishida T, Iehara T, Mazda O, Tajiri T: Development of anti-GD2 Antibody-producing Mesenchymal Stem Cells as Cellular Immunotherapy. Anticancer Res, 43: 2417-2424, 2023. doi: 10.21873/anticanres.16409.
2) Ogawa K, Khan KN, Kuroboshi H, Koshiba A, Shimura K, Tajiri T, Fumino S, Fujita H, Okubo T, Fujiwara Y, Horiguchi G, Teramukai S, Fujishita A, Itoh K, Guo S, Kitawaki J, Mori T: Is neonatal uterine bleeding responsible for early-onset endometriosis? Reprod Biol Endocrinol, 21: 56, 2023. doi: 10.1186/s12958-023-01099-1.
3) Fumino S, Hirohata Y, Takayama S, Tajiri T, Usui N, Taguchi T; Japan SCT Study Group Collaborators. Long-term outcomes of infantile sacrococcygeal teratoma: Results from a multi-institutional retrospective observational study in Japan. J Pediatr Surg, 2024 in press. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.11.016.
4) Nagayabu K, Fumino S, Shimamura A, Sengoku Y, Higashi M, Iguchi M, Aoi S, Saya S, Hira M, Ogi H, Miyagawa-Higashino A, Konishi E, Itoh K, Tajiri T, Ono S: The clinical impact of macrophage polarity after Kasai portoenterostomy in biliary atresia. Front Pediatr, 2024, in press.
5) Yamamichi T, Sakai T, Yoshida M, Takayama K, Uga N, Umeda S, Usui N. Risk factors for and developmental relation of delayed oral nutrition in infants with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int (2023) In press.
6) Zenitani M, Shimizu Y, Yoshida M, Noguchi Y, Matsuura R, Umeda S, Usui N. Importance of nutrient balance in severe congenital diaphragmatic hernia: A retrospective case control study. Clinical Nutrition ESPEN (2023) 57:381-386
7) Umeda S, M Yoshida, Matsumoto S, Sakai T, Noguchi Y, Matsuura R, Zenitani M, Usui N. Analysis of factors associated with undescended testis in patients with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int (2023) 17;39(1):273. doi: 10.1007/s00383-023-05553-4.
8) Imanishi Y, Usui N, Furukawa T, Nagata K, Hayakawa M, Amari S, Yokoi A, Masumoto K, Yamoto M, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Terui K, Okuyama H. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia among preterm infants: Inverse probability of treatment weighting analysis. J Perinatology (2023) 43(7): 884-888
9) Maruyama H, Amari S, Kanamori Y, Hayakawa M, Nagata K, Yazaki Y, Taniyama Y, Masahata K, Yamoto M, Terui K, Kim K, Koike Y, Okazaki T, Inamura N, Usui N, The Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Intraoperative transpyloric tube insertion for congenital diaphragmatic hernia: Analysis of Japanese study group data. J Pediatr Surg (2023) 58(9): 1663-1669
10) Mimura K,Endo M, Kawanishi Y, Kanagawa T, Nagata K, Terui K, Fujii M,

Shiraishi M,Yamoto M,Ito M, Itakura A, Okuyama H, Usui N, the Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Neonatal outcomes of congenital diaphragmatic hernia in full term versus early term deliveries: A systematic review and meta-analysis. Prenatal Diagn (2023) 43(8): 993-1001
11) Yoneda K, Amari S, Mikami M, Uchida K, Yokoi A, Okawada M, Furukawa T, Toyoshima K, Inamura N, Okazaki T, Urushihara N, Masumoto K, Terui K, Okuyama H, Hayakawa M, Taguchi T, Usui N, Isayama T. Development of mortality prediction models for infants with isolated, left-sided congenital diaphragmatic hernia before and after birth. Pediatr Pulmonol (2023) 58(1):152-160
12) Matsuura R, Tazuke Y, Ueno T, Watanabe M, Nomura M, Masahata K, Kamiyama M, Zenitani M, Usui N, Okuyama H. Factors reducing psychological satisfaction after the Nuss procedure in pediatric patients. Asian J Endosc Surg (2023) 16(1):28-34
13) Zenitani M, Yoshida M, Matsumoto S, Sakai T, Matsuura R, Umeda S, Usui N. Feasibility and safety of laparoscopic tumor resection in children with abdominal neuroblastomas. Pediatr Surg Int (2023) 25;39(1):91. doi: 10.1007/s00383-023-05371-8.
14) Umeda S, Takase K, Takayama K, Yamamichi, Higuchi K, Kawai M, Takeuchi M, Inoue M, Usui N. A report of a case with pediatric ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, found with precocious puberty. J Pediatr Hematol Oncol (2023) 45(4):e522-e524
15) Kono J, Yoshimaru K, Kondo T, Takahashi Y, Toriigahara Y, Fukuta A, Obata S, Kawakubo N, Nagata K, Matsuura T, Tajiri T. The Volume of Intestinal Decompression can Predict the Necessity of Surgical Intervention for Adhesive Small Bowel Obstruction. J Pediatr Surg. 2023 Jul;58(7):1246-1251. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.01.052.
16) Shirai T, Matsuura T, Tamaki A, Kajihara K, Uchida Y, Kawano Y, Toriigahara Y, Obata S, Kawakubo N, Yoshimaru K, Yanagi Y, Nagata K, Kohashi K, Oda Y, Tajiri T. The Factors Associated with the Selection of Early Excision Surgery for Congenital Biliary Dilatation with a Prenatal Diagnosis. J Pediatr Surg. 2023 Jul;58(7):1246-1251. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.01.050.
17) Safira Alatas F, Masumoto K, Nagata K , Hocky Pudjiadi A , Kadim M , Taguchi T, Tajiri T: Diagnostic challenges of hypoganglionosis based on immunohistochemical method. Transl Pediatr. 2023 Jun 30;12(6):1161-1169. doi: 10.21037/tp-22-592.
18) Nishimura N, Ishida T, Yokota I, Matsumoto K, Shichino H, Fujisaki H, Sarashina T, Kamijo T, Takimoto T, Iehara T, Tajiri T and on behalf of the JCCG Neuroblastoma Committee: Minimal Residual Disease Detected by the 7NB-mRNAs ddPCR Assay Is Associated with Disease Progression in High-Risk Neuroblastoma Patients: A Prospective Multicenter Observational Study in Japan: Biology. 2023 Oct 20;12(10):1350. doi: 10.3390/biology12101350.
19) Kawakubo N, Takemoto J, Irie K, Souzaki R, Maniwa J, Obata S, Yoshimaru K, Nagata K, Miyata J, Matsuura T, Tajiri T. Surgical outcome and prognosis of pediatric solid-pseudopapillary neoplasm: 2023 Pediat Surg Int. 2023 Jan-Dec;65(1):e15666. doi: 10.1111/ped.15666.
20) Fujiyoshi J, Inoue H, Sawano T, Mushimoto Y, Motomura Y, Nishiyama K, Kaku N, Nagata H, Yamamura K, Ishimura M, Koga Y, Ochiai M, Sakai Y, Tajiri T, Ohga S：Critical diseases in neonates after discharge home from birth hospital: A retrospective study from a tertiary hospital in Japan. Early Hum Dev. 2023 Nov:186:105869. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105869.
21) Toriigahara Y, Matsuura T, Yanagi Y, Yoshimaru K, Uchida Y, Kajihara K, Shirai T, Kawano Y, Kawakubo N, Nagata K, Tajiri T; The advantages of duct-to-duct biliary reconstruction in

pediatric living donor liver transplantation：Pediatr Surg Int.2023 Nov 2;39(1):286. doi: 10.1007/s00383-023-05568-x.

22) Obata S, Nagata k, Suematsu S, Nishiyama K, Okabe Y, Kondo T, Maniwa J, Fukuta A, Kawakubo N, Yanagi Y, Miyata J, Matsuura T, Ohga S, Nakamura M, Tajiri T; The Effectiveness of Deflux® Treatment for Vesicoureteral Reflux Following Pediatric Renal Transplantation: A Single-Institution Challenging Experience. J Pediatr Surg. 2023 Dec 12:S0022-3468(23)00736-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.12.005. Online ahead of print.

23) 髙山勝平、瀧本篤朗、金　聖和、文野誠久、 青井重善、小野　滋：【小児外科疾患に関連する症候群】Cornelia de Lange症候群. 小児外科, 55：385-389, 2023.

24) 金　聖和、文野誠久、青井重善、小野　滋：【小児外科疾患に関連する症候群】Li-Fraumeni症候群. 小児外科, 55：406-410, 2023.

25) 鈴木健斗、文野誠久、小野　滋：リンパ管奇形. 皮膚科, 4：667-672, 2023.

2.　学会発表

1) Fumino S, Hirohata Y, Takayama S, Tajiri T, Usui N, Taguchi T: Results from Japan nationwide survey of long-term outcomes of infantile sacrococcygeal teratoma. 56th Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2023 Sep 10-14; Bali.

2) Takimoto A, Fumino S, Iguchi M, Takayama S, Kim K, Aoi S, Ono S: Comparison of postoperative urinary complications in laparoscopic-assisted versus posterior sagittal anorectoplasty in patients with high and intermediate anorectal malformations. 56th Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2023 Sep 10-14; Bali.

3) Takayama S, Fumino F, Iguchi M, Takayama S, Kim K, Aoi S, Ono S: Clinical characteristics and outcomes of right congenital diaphragmatic hernia: A report from a single institute. 56th Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2023 Sep 10-14; Bali.

4) Fumino S, Hirohata Y, Tajiri T, Usui N, Taguchi T, Ono S: Long-term outcomes of infantile sacrococcygeal teratoma: Results from Japan nationwide survey. 55th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2023 Oct 11-14; Ottawa.

5) Iguchi M, Yagyu S, Kambe K, Higashi M, Fumino S, Kishida T, Iehara T, Mazda O, Tajiri T: Development of a novel cellular immunotherapy for neuroblastoma using anti-GD2 antibody-producing mesenchymal stem cells. 55th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2023 Oct 11-14; Ottawa.

6) Usui N, Sakai D, Takemura R, Yoshida M, Noguchi Y, Matsuura, R Umeda S, Zenitani M, Wada K. Clinical features of very-low-birth weight infants with gastrointestinal perforations – A review of 42 years' experience at a single institution. Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgions (PSPA) (56) Nusa Dua, Indonesia, 9.11-9.14, 2023

7) 文野誠久：リンパ管奇形に対する集学的治療におけるラパリムスの適正使用について【ランチョンセミナー】. 第59回日本小児外科学会近畿地方会, 2023年８月26日；大阪

8) 文野誠久：脈管異常（リンパ管奇形）に対するシロリムス治療について【パネルディスカッション；眼窩内血管性病変の治療戦略】. 第77回日本臨床眼科学会, 2023年10月７日；東京

9) 文野誠久：50周年特別企画2「Clinical Cases Interactive Session (CCIS)」パネリスト. 第50回日本胆道閉鎖症研究会, 2023年12月２日；東京

10) 文野誠久、田尻達郎、田口智章、伊勢一哉、金森　豊、米田光宏：希少小児外科疾患診療ガイドラインの効能・限界とその先について. 第123回日本外科学会定期学術集会, 2023年４月27日；東京

11) 文野誠久、廣畑吉昭、髙山勝平、臼井規朗、宗崎良太、田口智章、田尻達郎：本邦における乳児仙尾部奇形腫の長期予後につ

いて一全国アンケート調査の結果―．第60回日本小児外科学会学術集会，2023年６月２日；大阪
12）文野誠久、小野　滋、髙山勝平、臼井規朗、宗崎良太、田口智章、田尻達郎：本邦における乳児仙尾部奇形腫の長期予後全国アンケート調査．第59回日本周産期・新生児医学会学術集会，2023年７月10日；愛知
13）文野誠久、鈴木健斗、井口雅史、髙山勝平、金　聖和、青井重善、小野　滋：頸部リンパ管奇形に対する集学的治療による治療戦略，第19回日本血管腫血管奇形学会学術集会，2023年９月８日；愛知
14）文野誠久、井口雅史、髙山勝平、金　聖和、青井重善、家原知子、小野　滋：小児神経芽腫群腫瘍における原発巣切除に対する鏡視下手術・開放手術の選択．第65回日本小児血液・がん学会学術集会，2023年９月29日；北海道
15）文野誠久、金　聖和、嶋村　藍、井口雅史、髙山勝平、青井重善、小野　滋：肝外胆管低形成を伴う肝門部原発先天性乳児筋線維腫症に対する胆道再建術．第42回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会，2023年10月26日；福岡

Ｇ．知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録　なし
3. その他　なし