

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

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 大阪母子医療センター小児外科 部長

文野 誠久 京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学 学内講師

【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、研究代表者所属施設である本学の医学倫理審査を経て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。現在調査実施中である。

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2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 福岡短期

大学 田口智章）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、研究代表者所属施設である本学の医学倫理審査を経て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、クリニカルクエスションとして、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。

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）を通して提供予定である。

B．研究方法

本研究では、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（後ろ向き研究）を行う。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、データを収集する。

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。

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。

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。

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）

（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する。

C．研究結果

アンケート調査用紙の作成：対象症例数を調査する一次調査票、および上記評価項目およびEUPSA調査項目を盛り込んだ二次調査票の作成を行った（資料1，2）。二次調査の内容は、32項目の調査でチェックボックスを多用しており、なるべく入力負担を軽減できるよう配慮した。

EUPSAへの調査協力は、Castor ECDシステムを使用するため、EUPSAとData transfer agreementを取り交わした（資料3）。また、試験的に研究代表者施設の症例について入力を行った。

日本小児外科学会に全国規模の学術アンケート調査申請を行い、承認を得た。

研究代表者施設である京都府立医科大学の医学研究倫理審査委員会に倫理審査を申請し、承認を得た。

一次調査票を国内日本小児外科学会認定施設・教育関連施設（A・B）計192施設に送付し、現在回答を収集中である。

仙尾部奇形腫のガイドラインや予後の広報のため、著書や総説の執筆を行った。

）田尻達郎，文野誠久：仙尾部奇形腫胎児疾患と胎児治療-病態生理，診断・治療のすべて。メディカ出版，大阪：pp267-271，2020。（資料4）

）文野誠久，田尻達郎：【そこが知りたいシリーズ：手術に必要な局所解剖（腹壁・後腹膜・泌尿器・腫瘍編）】仙尾部奇形腫。小児外科，52：1123-1125，2020。（資料5）

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。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る。本研究により国内での長期予後を明らかにすることで、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

なし

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uemura M, Higashi M, Pattarapanawan M, Takami S, Ichikawa N, Higashiyama H, Furukawa T, Fujishiro J, Fukumura Y, Yao T, Tajiri T, Kanai-Azuma M, Kanai Y: Gallbladder wall abnormality in biliary atresia of mouse Sox17 +/- neonates and human infants. *Dis Model Mech*, 13: dmm042119, 2020. doi: 10.1242/dmm.042119.
- 2) Tando S, Sakai K, Takayama S, Fukunaga K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T, Ogi H, Itoh K: Maldevelopment of intrapulmonary bronchial cartilage in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol*, 55: 1771-1780, 2020. doi: 10.1002/ppul.24799.
- 3) Tanaka T, Amano H, Tanaka Y, Takahashi Y, Tajiri T, Tainaka T, Shirota C, Sumida W, Yokota K, Makita S, Tani Y, Hinoki A, Uchida H: Safe diagnostic management of malignant mediastinal tumors in the presence of respiratory distress: a 10-year experience. *BMC Pediatrics*, 20: 292, 2020. doi: 10.1186/s12887-020-02183-w.
- 4) Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Ueda Y, Kurihara S, Yano M, Hoshino K, Yokoi A, Takama Y, Nogami Y, Taguchi T, Mori M, Kihira K, Miyazaki O, Fuji H, Honda S, Iehara T, Kazama T, Fujimura J, Tanaka Y, Inoue T, Tajiri T, Kondo S, Oue T, Yoshimura K: Outcome and Late Complications of Hepatoblastomas Treated Using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor 2 Protocol. *J Clin Oncol*, 38: 2488-2498, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.01067.
- 5) Iehara T, Yoneda A, Kikuta A, Muraji T, Tokiwa K, Takahashi H, Teramukai S, Takimoto T, Yagyu S, Hosoi H, Tajiri T; Japan Children's Cancer Group Neuroblastoma Committee: A phase II JN-I-10 efficacy study of IDRF-based surgical decisions and stepwise treatment intensification for patients with intermediate-risk neuroblastoma: a study protocol. *BMC Pediatr*, 20: 212, 2020. doi: 10.1186/s12887-020-02061-5.
- 6) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fumino S, Furukawa T, Tajiri T, Maekawa T, Fujino A, Souzaki R, Fukao T: Immunologic Effects of Sirolimus in Patients With Vascular Anomalies. *J Pediatr Hematol Oncol*, 42: e355-e360, 2020. doi: 10.1097/MPH.0000000000001650.
- 7) Kuwahara Y, Iehara T, Ichise E, Katsumi Y, Ouchi K, Tsuchiya K, Miyachi M, Konishi E, Sasajima H, Nakamura S, Fumino S, Tajiri T, Johann PD, FrÜhwald MC, Yoshida T, Okuda T, Hosoi H: Novel Two MRT Cell Lines Established from Multiple Sites of a Synchronous MRT Patient. *Anticancer Res*, 40: 6159-6170, 2020. doi: 10.21873/anticancer.14636.
- 8) Hishiki T, Matsumoto K, Ohira M, Kamiyo T, Shichino H, Kuroda T, Yoneda A, Soejima T, Nakazawa A, Takimoto T, Yokota I, Teramukai S, Takahashi H, Fukushima T, Kaneko T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Tajiri T, Nakagawara A; Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG): Correction to: Results of a phase II trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JN-H-07: a report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG). *Int J Clin Oncol*, 25: 1744-1745, 2020. doi: 10.1007/s10147-020-01752-4.
- 9) Yamoto M, Ohfuji S, Urushihara N, Terui K, Nagata K, Taguchi T, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Uchida K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Kanamori Y, Usui N, Tazuke Y, Saka R, Okuyama H; Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Optimal timing of surgery in infants with prenatally diagnosed isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: a multicenter,

- cohort study in Japan. *Surg Today*, 2020, in press. doi: 10.1007/s00595-020-02156-7.
- 10) Masahata K, Usui N, Nagata K, Terui K, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Urushihara N, Toyoshima K, Uchida K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T: Risk factors for pneumothorax associated with isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multicenter study. *Pediatr Surg Int*, 36: 669-677, 2020. doi: 10.1007/s00383-020-04659-3.
 - 11) Fuyuki M, Usui N, Taguchi T, Hayakawa M, Masumoto K, Kanamori Y, Amari S, Yamoto M, Urushihara N, Inamura N, Yokoi A, Okawada M, Okazaki T, Toyoshima K, Furukawa T, Terui K, Ohfuji S, Tazuke Y, Uchida K, Okuyama H; Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Prognosis of conventional vs. high-frequency ventilation for congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study. *J Perinatol*, 2020, in press. doi: 10.1038/s41372-020-00833-6.
 - 12) 田尻達郎, 文野誠久: 仙尾部奇形腫 胎児疾患と胎児治療-病態生理, 診断・治療のすべて. メディカ出版, 大阪: pp267-271, 2020.
 - 13) 米田光宏, 菱木知郎, 田尻達郎: 【小児がんプロフェッショナル養成講座-基礎編】固形腫瘍の外科治療. *小児外科*, 52: 429-433, 2020.
 - 14) 川久保尚徳, 菱木知郎, 田尻達郎, 田口智章: 【小児がんプロフェッショナル養成講座-基礎編】ゲノム医療の基礎. *小児外科*, 52: 460-463, 2020.
 - 15) 文野誠久, 田尻達郎: 【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】神経芽腫. *小児外科*, 52: 627-630, 2020.
 - 16) 田尻達郎, 文野誠久: 【小児外科臨床研究の基本と展望】小児悪性固形腫瘍の臨床研究の現状と今後. *小児外科*, 52: 763-767, 2020.
 - 17) 文野誠久, 田尻達郎: 【そこが知りたいシリーズ: 手術に必要な局所解剖(腹壁・後腹膜・泌尿器・腫瘍編)] 仙尾部奇形腫. *小児外科*, 52: 1123-1125, 2020.
 - 18) 文野誠久, 田尻達郎: 【小児がん手術の問題点-わたしはここを重視している】腹部神経芽腫: 腎血管の保護とリンパ節郭清. *小児外科*, 52: 1245-1248, 2020.
 - 19) 青井重善, 古川泰三, 文野誠久, 坂井宏平, 出口英一, 岡佳伸, 内藤泰行, 田尻達郎: 当科で経験した総排泄腔外反症-教室42年間の治療の変遷-. *京府医大誌*, 129: 183-190, 2020.
 - 20) 瀧本篤朗, 井口雅史, 坂井宏平, 東真弓, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎: 臍動脈索からの炎症波及が疑われた二次性虫垂炎の1例. *日小外会誌*, 56: 210-213, 2020. doi: 10.11164/jjsps.56.2_1
 - 21) 三村和哉, 青井重善, 竹内雄毅, 坂井宏平, 東真弓, 文野誠久, 古川泰三, 田尻達郎: 診断に苦慮した腸間膜内ヘルニアの1例. *日小外会誌*, 56: 1088-1092, 2020. doi.org/10.11164/jjsps.56.7_1088
 - 22) 鈴木健斗, 文野誠久, 古川泰三, 竹内雄毅, 竹本正和, 坂井宏平, 東真弓, 青井重善, 田尻達郎: Tension gastrothoraxをきたした遅発性横隔膜ヘルニア3例の検討. *日小外会誌*, 56: 1123-1127, 2020. doi.org/10.11164/jjsps.56.7_1123
2. 学会発表
 - 1) Togashi Y, Takemoto M, Takeuchi Y, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: Anti-relapse effect of trametinib on a local minimal residual disease neuroblastoma mouse model. 53rd Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2020 Nov 8-12; web.
 - 2) Kambe K, Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T: Clinical predictive factors for gastroesophageal reflux requiring fundoplication after repair of esophageal atresia. 53rd Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2020 Nov 8-12; web.
 - 3) Fumino S, Suzuki K, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T: Tension gastrothorax due to congenital diaphragmatic hernia. 53rd Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2020 Nov 8-12; web.
 - 4) 文野誠久, 田中智子, 坂井宏平, 東真弓, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎: 【パネルディスカッション 先天性胆道拡張症術後遠隔期の問題点と対策】小児先天性胆道

拡張症の術後遠隔期フォロー上の問題点．
第120回日本外科学会定期学術集会，2020年
8月15日；web．

- 5) 青井重善，古川泰三，文野誠久，坂井宏
平，東 真弓，高山勝平，田尻達郎：
【ワークショップ 重度染色体異常における
外科治療】当科での重症染色体疾患に対す
る外科治療経験．第82回日本臨床外科学会
総会，2020年10月29～31日；web．
- 6) 文野誠久，高山勝平，青井重善，古川泰
三，田尻達郎：【シンポジウム 小児固形腫
瘍におけるQOLを重視した局所治療の工夫】
小児巨大固形腫瘍に対する整容面に配慮し
た鏡視補助下手術の工夫．第82回日本臨床
外科学会総会，2020年10月29～31日；web．

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