

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 九州大学大学院小児外科学分野 教授・京都府立医科大学大学院医学

研究科小児外科学 教授

臼井 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。

### 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3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。

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）を通して提供する。

## 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）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。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。
- （イ）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。
- （ウ）2020年10月に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。
- （エ）2020年11月に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。
- （オ）2021年1月に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施設に送付した。
- （カ）2021年2月～9月に二次調査票を回収し，最終的に73施設より381例の登録をいただいた。EUPSAへのECD入力を完了した。
- （キ）現在データクリーニングおよび解析を行っており，今後国際・国内学会での発表と英文論文発表準備を行っていく。
- （ク）仙尾部奇形腫のガイドラインや予後の広報のため，口演や総説の執筆を行った。
  1. 文野誠久，田尻達郎：【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】仙尾部奇形腫。小児外科，53；286-289，2021。（資料1）
  2. 田尻達郎：仙尾部奇形腫の治療戦略【教育講演】。第57回日本周産期・新生児医学会学術集会，2021年7月11日；宮崎。（資料2）
  3. 文野誠久：胚細胞腫瘍【教育講演】。小児外科第36回卒後教育セミナー，2021年5月1日；Web。（資料3）

## 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

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中である。

## F . 研究発表

1. 論文発表
- 1) Tanaka T, Togashi Y, Takeuchi Y, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: Immunohistochemical staining of phosphorylated ERK in post chemotherapeutic samples is a potential predictor of the prognosis of neuroblastoma. *Pediatr Surg Int*, 37: 287-291, 2021. doi: 10.1007/s00383-020-04806-w.
- 2) Togashi T, Tanaka T, Takemoto M, Takeuchi Y, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: Anti-relapse effect of trametinib on a local minimal residual disease neuroblastoma mouse model. *J Pediatr Surg*, 56: 1233-1239, 2021. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.031.
- 3) Takemoto M, Tanaka T, Tsuji R, Togashi Y, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: The synergistic antitumor effect of combination therapy with a MEK inhibitor and YAP inhibitor on pERK-positive neuroblastoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 570: 41-46, 2021. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.07.028.
- 4) 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*, 41: 814-823, 2021. doi: 10.1038/s41372-020-00833-6.
- 5) Okawada M, Ohfuji S, Yamoto M, Urushihara N, Terui K, Nagata K, Taguchi T, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Inoue M, Furukawa T, Yokoi A, Kanamori Y, Usui N, Tazuke Y, Saka R, Okuyama H; Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: findings of a multicenter study in Japan. *Surg Today*, 2021, in press. doi: 10.1007/s00595-021-02278-6.
- 6) Kawanishi Y, Endo M, Fujii M, Masuda T, 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, Taguchi T, Okuyama H: Optimal timing of delivery for pregnancies with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a propensity-score analysis using the inverse probability of treatment weighting. *J Perinatol*, 41: 1893-1900, 2021. doi: 10.1038/s41372-021-01118-2.
- 7) 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*, 51: 880-890, 2021. doi: 10.1007/s00595-020-02156-7.
- 8) Terui K, Furukawa T, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Amari S, Yokoi A, Masumoto K, Yamoto M, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima K, Uchida K, Okawada M, Sato Y, Usui N: Best pre-ductal PaO<sub>2</sub> prior to extracorporeal membrane oxygenation as predictor of

- mortality in patients with congenital diaphragmatic hernia: a retrospective analysis of a Japanese database. *Pediatr Surg Int*, 2021, in press. doi: 10.1007/s00383-021-04995-y.
- 9) Kawano T, Souzaki R, Sumida W, Ishimaru T, Fujishiro J, Hishiki T, Kinoshita Y, Kawashima H, Uchida H, Tajiri T, Yoneda A, Oue T, Kuroda T, Koshinaga T, Hiyama E, Nio M, Inomata Y, Taguchi T, Ieiri S: Laparoscopic approach for abdominal neuroblastoma in Japan: results from nationwide multicenter survey. *Surg Endosc*, 2021, in press. doi: 10.1007/s00464-021-08599-4.
  - 10) Kambe K, Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T: Predictive factors for fundoplication following esophageal atresia repair. *Pediatr In*, 2021, in press. doi: 10.1111/ped.15026.
  - 11) Kawano T, Souzaki R, Sumida W, Shimojima N, Hishiki T, Kinoshita Y, Uchida H, Tajiri T, Yoneda A, Oue T, Kuroda T, Hirobe S, Koshinaga T, Hiyama E, Nio M, Inomata Y, Taguchi T, Ieiri S: Current thoracoscopic approach for mediastinal neuroblastoma in Japan- results from nationwide multicenter survey. *Pediatr Surg Int*, 37: 1651-1658, 2021. doi: 10.1007/s00383-021-04998-9.
  - 12) Sonoda S, Yoshimaru K, Yamaza H, Yuniartha R, Matsuura T, Yamauchi-Tomoda E, Murata S, Nishida K, Oda Y, Ohga S, Tajiri T, Taguchi T, and Yamaza T: Biliary atresia-specific deciduous pulp stem cells feature biliary deficiency. *Stem Cell Res Ther*, 12: 582, 2021. doi: 10.1186/s13287-021-02652-8.
  - 13) Masahata K, Ichikawa C, Higuchi K, Makino K, Abe T, Kim K, Yamamichi T, Tayama A, Soh H, Usui N: A Rare Case of Immature Sacrococcygeal Teratoma With Lymph Node Metastasis in a Neonate. *J Pediatr Hematol Oncol*, 43: e1186-e1190, 2021. doi: 10.1097/MPH.0000000000002042.
  - 14) 文野誠久: 疾患別ガイド 神経芽腫 (NB). *JCCG長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ編 小児がん治療後の長期フォローアップガイド*. 東京: クリニコ出版, pp175-185, 2021.
  - 15) 文野誠久, 永藪和也, 田尻達郎: 【これでわかる 婦人科稀少腫瘍】卵巣腫瘍 卵黄嚢腫瘍. *産科と婦人科*, 88: 212-216, 2021.
  - 16) 青井重善, 田尻達郎: 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】小児慢性特定疾病と指定難病. *小児外科*, 53: 257-260, 2021.
  - 17) 文野誠久, 田尻達郎: 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】仙尾部奇形腫. *小児外科*, 53: 286-289, 2021.
  - 18) 文野誠久: 【周産期の周辺を強化する-プレコンセプションケアと産後ケアの充実に向けて】他科と連携したプレコンセプションケアと産後ケア 内科医/小児科医との連携移行期医療への対応 小児外科疾患. *周産期医学*, 51: 611-614, 2021.
  - 19) 文野誠久, 高山勝平, 田尻達郎: 【シミュレーションとナビゲーション】小児がん (リンパ管奇形を含む). *小児外科*, 53: 554-558, 2021.
  - 20) 文野誠久, 田尻達郎: 【局所進行癌に対する集学的治療】局所進行性小児固形がんに対する集学的治療. *京府医大誌*, 130: 375-382, 2021.
  - 21) 高山勝平, 文野誠久, 田尻達郎: 【消化管重複症のすべて】胆嚢, 胆管. *小児外科*, 53: 961-964, 2021.
2. 学会発表
  - 1) 田尻達郎: 巨大後腹膜奇形腫の手術戦略【特別講演】. 第121回日本外科学会定期学術集会, 2021年4月9日; Web.
  - 2) 田尻達郎: 仙尾部奇形腫の治療戦略【教育講演】. 第57回日本周産期・新生児医学会学術集会, 2021年7月11日; 宮崎.
  - 3) 文野誠久: 胚細胞腫瘍【教育講演】. 小児外科第36回卒後教育セミナー, 2021年5月1日; Web.
  - 4) Fumino S, Furukawa T, Aoi S, Higashi M, Kim K, Takayama S, Tajiri T: Usefulness of navigation surgery for pediatric neoplastic diseases. The 53rd Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2021 Oct 21-24; Web.
  - 5) Takemoto M, Tanaka M, Tsuji R, Togashi Y, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: The synergistic anti-tumor effect of

combination therapy with a MEK inhibitor and YAP inhibitor on pERK-positive neuroblastoma. 54th Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2021 Nov 14-18; Web.

- 6) 文野誠久, 古川泰三, 青井重善, 坂井宏平, 富樫佑一, 坂野慎哉, 浅野麻衣, 本郷文弥, 田尻達郎: 小児期に診断された多発性内分泌腺腫症MEN2Bにおける小児外科医の包括的役割と領域横断的治療戦略【外科学再興シンポジウム; 遺伝性腫瘍に対する包括的な取り組みと問題点】. 第121回日本外科学会定期学術集会, 2021年4月10日; Web.
- 7) 高山勝平, 文野誠久, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎: 小児領域における術中イメージングとナビゲーション【シンポジウム; 小児領域における術中イメージングとナビゲーション】. 第121回日本外科学会定期学術集会, 2021年4月9日; Web.
- 8) 古川泰三, 坂井宏平, 東 真弓, 文野誠久, 青井重善, 田尻達郎: 小児外科疾患手術における他科との合同手術戦略【ワークショップ; 小児領域における他診療科との合同手術】. 第121回日本外科学会定期学術集会, 2021年4月10日; Web.
- 9) 坂井宏平, 東 真弓, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎: 当院における小児外科医と医療的ケア児(者)との関わり【パネルディスカッション; 医療の狭間を作らない; トランジション医療や医療児ケアの在り方】. 第58回日本小児外科学会学術集会, 2021年5月1日; 神奈川(ハイブリッド).
- 10) 文野誠久, 古川泰三, 青井重善, 金 聖和, 高山勝平, 杉山庸一郎, 平野 滋, 打谷円香, 田尻達郎: 頸部リンパ管奇形に対する積極的外科切除と集学的治療による新たな治療戦略【シンポジウム; 頭頸部リンパ管腫の診断と治療】. 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2021年7月9日; 大阪.
- 11) 文野誠久, 高木大輔, 高山勝平, 金 聖和, 青井重善, 古川泰三, 宮地 充, 家原知子, 相部則博, 田尻達郎: 小児におけるネスキープを用いた被ばく低減外科治療の提案【シンポジウム; 体内空間可変治療(スペーサー留置治療)の現状】. 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会, 2021年11月14日; Web.
- 12) 長野心太, 文野誠久, 廣畑吉昭, 高山勝平, 金 聖和, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 岸田綱郎, 松田 修, 田尻達郎: biosheetとdirect reprogrammingによる誘導筋芽細胞による骨格筋シートの開発~腹壁欠損モデルマウスを用いて~【シンポジウム; 泌尿器・多能性幹細胞】. 第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム, 2021年10月30日; 東京(ハイブリッド).
- 13) 青井重善, 古川泰三, 坂井宏平, 東 真弓, 文野誠久, 田尻達郎: 小児外科専門医不在・不足地域での小児外科医療 地方病院との連携・京都府の場合【シンポジウム; 小児外科専門医不在・不足地域での小児外科医療】. 第83回日本臨床外科学会総会, 2021年11月20日; Web.
- 14) 青井重善, 金 聖和, 古川泰三, 文野誠久, 高山勝平, 東 真弓, 田尻達郎: 当施設における直腸肛門奇形治療・慢性期管理の要点と問題点【ディベート; 直腸肛門奇形術後の排泄管理~私はこうやって管理している~】. 第83回日本臨床外科学会総会, 2021年11月20日; Web.
- 15) 坂井宏平, 東 真弓, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎: 当院における医療的ケア児(者)のトランジションの実際【パネルディスカッション; 小児外科疾患のトランジションの今後】. 第83回日本臨床外科学会総会, 2021年11月19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