

博士論文

論文題目 小児仙尾部胚細胞腫瘍に関する臨床病理学的検討

氏名 吉田 真理子

目 次

I. 要旨	1
II. 序文	2
III. 方法	10
IV. 結果	15
V. 考察	31
VI. 結語	41
VII. 謝辞	42
VIII. 引用文献	43

I. 要旨

本邦における小児仙尾部胚細胞腫瘍の概要、奇形腫術後卵黄囊腫瘍・混合型胚細胞腫瘍の臨床病理学的所見を把握することを目的に、世界最多(n=289)の小児仙尾部胚細胞腫瘍を対象とし、後方視的に検討した。小児仙尾部胚細胞腫瘍の性別、月齢、組織型、再発率等は、欧米の報告と同様であった。奇形腫術後卵黄囊腫瘍は従来ハイリスクとされない症例にも多数認め、奇形腫術後全例に対し3、4ヶ月毎、3年間の血清AFP測定が重要であることを示した。混合型胚細胞腫瘍を3型に分類し、3型で最も月齢が高く、化学療法後の症例が多く、生存率が低いことを示した。

II. 序文

胚細胞腫瘍とは

胚細胞腫瘍とは原始生殖細胞を起源とする腫瘍の総称であり、未分化胚細胞腫／胚細胞腫／セミノーマ、胎児性癌、多胎芽腫、卵黄囊腫瘍、絨毛癌、奇形腫、およびそれらの組み合わせから成る複合組織型が含まれる[1]。性腺および性腺外の多様な部位に発生し、性腺外では仙尾部、縦隔、後腹膜、頭蓋内等、身体の正中線に近い部位に好発する[1,2]。性腺外の胚細胞腫瘍は、胎生 5-6 週に原始胚細胞が卵黄囊から生殖堤に遊走する際に生殖堤以外の部位へ迷入・遺残した細胞を起源とすると考えられている[1-3]。仙尾部胚細胞腫瘍については、原始線条(Hensen 結節)の遺残に由来するとする説もある[4,5]。思春期以降には性腺発生が多く、あらゆる組織型がみられるが、乳幼児においては仙尾部を始めとする性腺外発生が多く、奇形腫と卵黄囊腫瘍以外はほとんどみられないという特徴がある[1,6]。また、思春期以降の精巣胚細胞腫瘍の前駆病変とされる *carcinoma in situ* は、乳幼児においては認めない[6]。このような特性から、乳幼児の胚細胞腫瘍は、大多数を占める思春期以降のそれらとは異なる発生経路が存在するのではないかと推測されている[6-8] (表 1)。小児胚細胞腫瘍は 100 万人に 2.4 例の割合で発生し、小児悪性腫瘍の約 1-3% を占めるとされている[1,3,9]。症状、治療法、および予後は、年齢、発生部位、組織型、進行度により様々であり、胚細胞腫瘍として特異的な所見はない。検査所見では、卵黄囊腫瘍における血清 α -フェトプロテイン(AFP)、および絨毛癌における血清 β -ヒト絨毛性ゴナドトロピン(β -HCG)が、腫瘍マーカーとして重要である[2]。

表 1 乳幼児および思春期・成人の胚細胞腫瘍の特徴

	乳幼児	思春期・成人
発生部位	性腺外が多い 卵巣はほとんどない	性腺が圧倒的に多い
組織型	奇形腫と卵黄嚢腫瘍に ほぼ限定される	全ての組織型がみられる
12番染色体短腕 同腕染色体	認めない	精巣発生、および縦隔・卵巣・ 頭蓋内発生の悪性例に多く みられる

仙尾部胚細胞腫瘍の疫学的・臨床的特徴

仙尾部胚細胞腫瘍は性腺外に発生する胚細胞腫瘍の中で最も頻度が高く、胎児・新生児・乳児期に好発する[2]。幼児期以前にみられる胚細胞腫瘍、あるいは胎児・新生児にみられる固形腫瘍としても、最も多い[3]。発生率は 35,000—40,000 出生に 1 例とされ、本邦における発生数は年間約 30 例と推定される。女児が男児の約 3 倍と多い[2]。仙尾部においては奇形腫と卵黄嚢腫瘍、およびその両者の併存した混合型胚細胞腫瘍がみられ、その他の胚細胞腫瘍の発生はほとんどみられない[2,3]。新生児では多くが良性、すなわち奇形腫である一方、乳児後期、幼児期には悪性、すなわち卵黄嚢腫瘍が多くなる[2,10]。臨床的には仙尾骨と腫瘍との位置関係による Altman 分類が頻用されており、仙骨後方に大きく突出する I 型はほぼ良性であり、仙骨前面の成分が多い III 型、IV 型では悪性の頻度が高いとされている[9,11](図 1)。

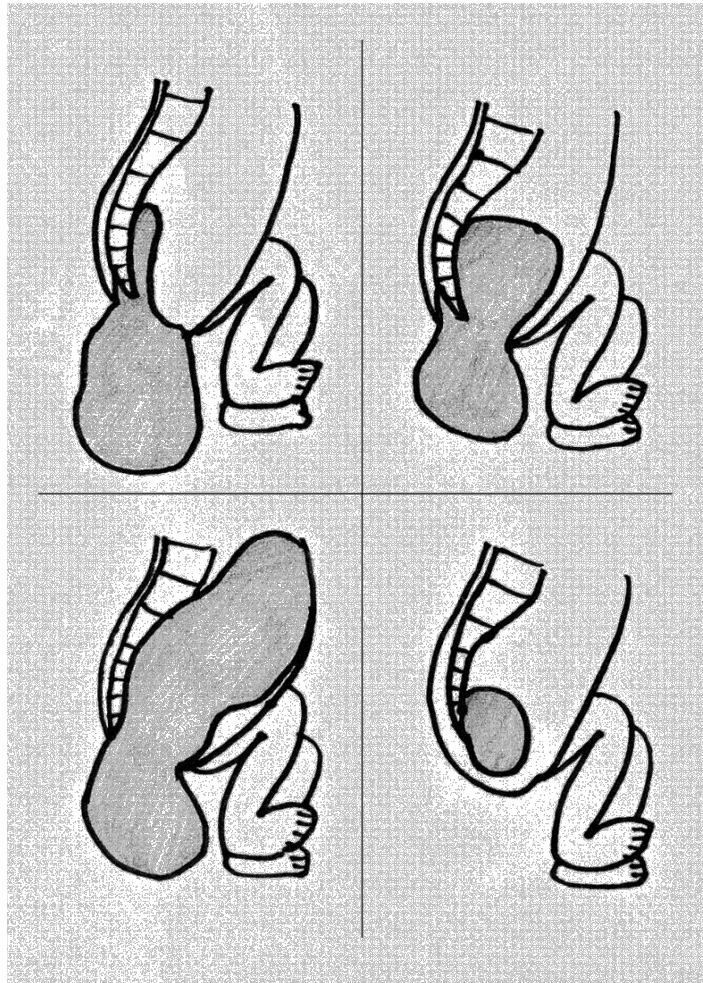


図1 仙尾部胚細胞腫瘍の占拠部位に基づく Altman 分類(Altman ら、1974 より一部
 改変[11])

- 左上:1 型。概ね体外に発育し、骨盤内成分のほとんどない腫瘍。
- 右上:2 型。骨盤内外に分布する腫瘍。
- 左下:3 型。骨盤内外および腹腔内にも分布する腫瘍。
- 右下:4 型。仙骨前(骨盤内)腫瘍。

仙尾部奇形腫は仙尾部胚細胞腫瘍の大半を占め、新生児に多く、近年では胎児診断例も増加している[2]。体外に大きく突出して認められることが多いため、80%が出生直後までに

発見される[3,10]。成熟奇形腫、未熟奇形腫とも組織学的には良性に分類され、一般的には外科的切除のみにより治療される。尾骨を含めた完全切除が重要であるとされている[10]。予後は概ね良好であるが、巨大腫瘍による心不全に伴う胎児・新生児死亡および早産、筋骨格系・中枢神経系等の先天奇形の合併、直腸膀胱障害・下肢筋力低下等の術後合併症、奇形腫再発、卵黄囊腫瘍発生等も起こりうるため、術前・術後の管理には注意が必要である[2,3,9,12]。奇形腫内の各成分の体細胞悪性転化(somatic malignant transformation)の報告もあるが、小児では非常に稀である[13-16]。

仙尾部卵黄囊腫瘍は、乳幼児期に好発し、仙尾部胚細胞腫瘍の 15-20%を占める[3,10]。仙骨前面に発生することが多いため、直腸膀胱障害や腹部腫瘤により進行例として診断されることが多い[2]。外科的切除と化学療法を中心とした治療が行われ、プラチナ製剤の導入により近年では 80-90%の 5 年生存率が報告されている[2,17-19]。

α-フェトプロテイン(AFP)について

AFP はアルブミンに類似した構造・機能をもつ血清蛋白質であり、正常では胎児の卵黄囊、肝および消化管で産生される[1,3]。血清 AFP 値は成人領域では肝細胞癌の腫瘍マーカーとして頻用されるが、小児においては肝芽腫および卵黄囊腫瘍の鋭敏なマーカーとなる[10]。仙尾部卵黄囊腫瘍においても、他の腫瘍との鑑別や手術・化学療法の効果判定、再発・転移のスクリーニングに特に有用であり、さらに仙尾部奇形腫術後の卵黄囊腫瘍のスクリーニングとしても重視されている[10]。ただし、新生児・乳児期には正常でも高値をとり、生後 10 ヶ月頃までに成人と同等の基準値まで低下することが知られているため、この時期に血清 AFP 値を測定する際には単に数値のみでなく、月齢毎の基準値および経時的な変

化を把握して活用することが重要である[3,20](図2)。病理学的所見の項で述べるように卵黄囊腫瘍の病理組織診断においては抗 AFP 抗体を用いた免疫組織化学染色が行われる。

奇形腫および卵黄囊腫瘍の病理学的所見

奇形腫は、外胚葉、中胚葉、内胚葉の3胚葉由来の多様な組織が混在する腫瘍であり、肉眼的には種々の割合の嚢胞状成分と充実性成分により構成され、毛髪、骨、軟骨、歯等を含むこともある。また、性腺外に発生する奇形腫は明らかな被膜に覆われておらず、周囲組織との境界が不明瞭であるという特徴があり、仙尾部奇形腫の摘出において、尾骨合併切除が重要視される理論的根拠となっている[3]。

組織型としては成熟奇形腫と未熟奇形腫の2型に大別される[1,3]。成熟奇形腫は高度に分化・成熟した成分により構成され、毛嚢・汗腺・皮脂腺等の付属器を有する皮膚組織、粘膜上皮・気管支腺・軟骨からなる気管支組織、粘膜上皮・平滑筋層・神経叢等からなる消化管組織、脈絡叢・神経細胞・膠細胞等からなる中枢神経組織、末梢神経組織、脂肪組織、平滑筋、横紋筋、軟骨、骨、歯牙、肝、膵、腎、胸腺等を認める[1,3]。未熟奇形腫は成熟奇形腫と同様の3胚葉成分からなるが、各成分に胎児組織に類似した種々の程度の未熟性を認める[1,3]。未熟な形態を示す組織としては、神経上皮組織、消化管・気管支類似の管状上皮組織、腎芽腫に類似した後腎芽組織、皮膚、軟骨、骨、間葉組織等がある。精巣奇形腫あるいは卵巣奇形腫においては、未熟成分の占める割合により **grading** が広く行われ、性腺外奇形腫においては Mostofi らによる精巣奇形腫の **grading** が適用されている[1,21,22]。これによると、未熟な組織を含まない **grade 0** および未熟な神経組織が 10%程度以下の **grade 1** が成熟奇形腫、未熟な神経組織がそれぞれ 10–50%、50%以上を占める **grade 2**

および grade 3 が未熟奇形腫に分類される。ただし、仙尾部奇形腫における grading の意義は明らかでない[3]。

卵黄囊腫瘍は胎芽周囲の網様構造を形成する中胚葉由来組織と、卵黄囊腔を模倣する類洞を形成する内胚葉由来組織への分化を示す胚外胚細胞腫瘍と考えられている[1]。肉眼的には均一で充実性の軟らかい腫瘍であり、出血・壊死を伴うことも多い[3]。組織学的には腫瘍細胞が粗網状、嚢胞状、あるいは腺管状に配列し、比較的多彩な像を示す。腫瘍細胞は扁平、立方状、あるいは円柱状で、細胞質はグリコーゲンや脂肪に富み明るく、細胞境界は不明瞭である[1,3]。核は大きく円形から類円形で、クロマチンが濃染し、明瞭な核小体をもつ。腫瘍細胞内外にみられる好酸性で無構造の硝子滴、および腎の糸球体に類似した Schiller-Duval 小体は特徴的であり、診断の指標となる。免疫組織化学染色では、従来 AFP、胎盤性アルカリフォスファターゼ(PLAP)、グリピカン 3 が診断の補助として利用されてきたが、最近では SALL4 および LIN28 が感度・特異度のより高いマーカーとして報告されている[23,24]。

未熟奇形腫あるいは成熟奇形腫のごく一部に、顕微鏡的に観察できる程度の卵黄囊腫瘍様の組織を認めることがあり、focal embryoid component あるいは顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変と呼ばれている[1]。Hawkins らは 1993 年に仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生例 6 例中 5 例に、中央診断において初回奇形腫標本中にこのような病変を認めたことを報告し、卵黄囊腫瘍発生との関連を示唆した[25]。

混合型胚細胞腫瘍について

混合型胚細胞腫瘍は、2 種以上の組織型が同一組織内に認められる胚細胞腫瘍と定義される[1]。成人では多種類の組織型が混在して認められることが多いが、乳幼児ではこのよ

うな形態はほとんどみられない。仙尾部においては、混合型胚細胞腫瘍は胚細胞腫瘍の約10%、小児悪性胚細胞腫瘍の30~40%程度を占めるという記載が散見される[19,24,26-28]。いずれも奇形腫と卵黄囊腫瘍の組み合わせからなると考えられるが、混合型胚細胞腫瘍の詳細な病理組織所見、発生機序に関する検討は検索し得た限り報告がない。

生検時には純粋な卵黄囊腫瘍と診断され、化学療法後の摘出標本において奇形腫組織の併存、あるいは卵黄囊腫瘍が消失し奇形腫のみ認める、という症例は時に経験される。Cranstonらはこのような仙尾部胚細胞腫瘍症例において、治療前の画像に奇形腫の所見を指摘し、当初からの併存を証明した[29]。検索した範囲で他に同様の報告はなかったものの、生検標本により卵黄囊腫瘍と診断されているが実際には奇形腫成分を伴う混合型胚細胞腫瘍であるという症例が、多数存在する可能性もあると考えられた。

仙尾部胚細胞腫瘍の遺伝学的分析

乳幼児の成熟奇形腫・未熟奇形腫は、成人と異なり2倍体で正常核型であることが多い[3,6,30]。ただし、1番染色体短腕の異常、あるいは12q13領域に関連する転座を認めた症例の報告もある[6]。乳幼児卵黄囊腫瘍は2倍体または4倍体であることが多い[3,6]。

Perlmanらは、幼児仙尾部卵黄囊腫瘍の3例全例および乳幼児精巣卵黄囊腫瘍の7例中5例に1p36の欠失を認めたと報告している[31]。その他、6番染色体短腕の欠失、1番染色体長腕の増幅、3番染色体の異常が報告されている[6,32]。思春期以降の精巣胚細胞腫瘍、縦隔・卵巣・頭蓋内の悪性胚細胞腫瘍においては、12番染色体短腕の同腕染色体が多く認められ特徴的とされるが、乳幼児例には認めない[31,33]。以上のように、遺伝学的にも思春期以降の胚細胞腫瘍と仙尾部を含む乳幼児の胚細胞腫瘍は異なる性質を有しており、異なる生物学的背景、異なる発生機序の存在を示唆する(表1)。

本研究の目的

仙尾部胚細胞腫瘍は稀ではあるが、小児、特に新生児・乳児・幼児の固形腫瘍として、臨床的にも重要な病態であり、欧米ではこれまでに多施設・多数例での検討が多数なされている[11,26,34-40]。しかしながら、本邦あるいは東アジア諸国からは、2012年臼井らによる仙尾部奇形腫出生前診断例の多施設共同研究[41]を除き、1例あるいは少数例の報告が少数認められるのみであった[42,43]。本邦においても、仙尾部胚細胞腫瘍症例の概要を把握し、欧米からの報告との異同を検討する必要があると考えられる。

仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍についても本邦から多数例の詳細な報告はなく、仙尾部混合型胚細胞腫瘍については海外においても詳細な報告はこれまで行われていない。これらの病態は、異時性か同時性かという差はあるものの、奇形腫と卵黄囊腫瘍の2つの組織型が同じ部位に観察されるという共通の特徴を有しており、仙尾部を含む乳幼児の性腺外胚細胞腫瘍の発生機序を考察する上で意義の大きい病態と考えられる。

以上の点を踏まえ、本邦における小児仙尾部胚細胞腫瘍の概要、および仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍および仙尾部混合型胚細胞腫瘍の臨床病理学的特徴を検討することを目的に、本研究を行った。

Ⅲ. 方法

i. 多施設における小児仙尾部胚細胞腫瘍の分類・再発率に関する後方視的検討(表 2)

国内の 10 小児医療施設(国立成育医療研究センター、神奈川県立こども医療センター、兵庫県立こども病院、大阪市立総合医療センター、埼玉県立小児医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、静岡県立こども病院、北海道立子ども総合医療・療育センター、千葉県こども病院、東京大学医学部附属病院)において、病理台帳または入院台帳を基に、1960 年あるいは開設から 2010 年 12 月までの小児仙尾部胚細胞腫瘍症例を抜粋した。これらの症例を対象に、診療録を用いて臨床病理学的事項を後方視的に検討した。検討項目は、手術時年齢、性別、病理組織診断、および胚細胞腫瘍再発の有無、再発があった症例については再発時の組織型を追加した。必要に応じて、病理組織標本の再鏡検を行った。

ii. 多施設における小児仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍に関する後方視的検討(表 2)

i. の対象症例のうち、奇形腫術後に卵黄囊腫瘍を発生した症例を対象として、診療録を基に、より詳細な臨床病理学的検討を行った。検討項目としては、胎児診断歴、出生歴、合併奇形、診断時期、Altman 分類[11]、症状、遠隔転移の有無、治療内容、手術所見、術後合併症、病理所見(肉眼および組織所見)、奇形腫術後の経過観察内容、および予後とした。必要に応じて、病理組織標本を用いて、再鏡検、追加切片の作成、免疫組織化学染色等を追加した。

iii. 多施設における小児仙尾部卵黄囊腫瘍および混合型胚細胞腫瘍に関する後方視的検討(表 2)

国内の 8 小児医療施設(神奈川県立こども医療センター、兵庫県立こども病院、大阪市立総合医療センター、静岡県立こども病院、国立成育医療研究センター、埼玉県立小児医療センター、千葉県こども病院、大阪府立母子保健総合医療センター)において、病理台帳または入院台帳を基に、開設から 2013 年 6 月までの小児仙尾部卵黄囊腫瘍および小児仙尾部混合型胚細胞腫瘍症例を抜粋した。これらの症例を対象として、診療録、病理組織標本を用いて後方視的に検討した。検討項目は、手術時年齢、性別、仙尾部奇形腫既往の有無、検体採取方法、検体採取時の治療状態、病理組織所見、および予後とした。病理組織所見においては、特に奇形腫・奇形腫様組織の併存に注目し、その成分、量、分布等を記載した。

iv. 病理組織学的検討

腫瘍摘出術あるいは生検等により採取された検体は、肉眼的観察を行った後、10%緩衝ホルマリン液により固定した。次いで、切り出しを行い、パラフィンに包埋した。腫瘍摘出標本においては、腫瘍最大径 1cm 辺り概ね1枚以上の切片を作成した。また、奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生例のうち 4 例において、初回奇形腫摘出標本を全割して切片を作成した。厚さ 4 μ m の切片を作成し、ヘマトキシリンおよびエオジン(HE)にて染色した。

組織型の診断は、日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会による小児腫瘍組織分類図譜に準じて分類した[1]。仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍症例、および混合型胚細胞腫瘍症例については、本研究において筆者、神奈川県立こども医療センター病理診断科田中祐吉部長、および各施設の病理医が組織標本を再検討した。混合型胚細胞腫瘍は本研究において新たに 3 型に分類したが、組織標本を借用できなかった症例については、分類の基準を当該施設の病理医に詳細に伝えた上で分類を行った。

HE 染色標本によつてのみでは、組織型の診断、奇形腫成分の分類が困難であつた場合に、間接免疫ペルオキシダーゼ法による免疫組織化学染色を追加した。抗原賦活は、クエン酸緩衝液を用いたマイクロウェーブまたはオートクレーブによる熱処理、またはプロテイナーゼKを用いた蛋白消化酵素処理により行つた。一次抗体は、奇形腫内上皮系成分、間葉系成分、平滑筋成分、および神経系成分の検索を目的にサイトケラチン(AE1/AE3、CK5)、ビメンチン、平滑筋アクチン(SMA)、シナプトフィジン、グリア細胞線維性酸性タンパク質(GFAP)、S-100蛋白、卵黄嚢腫瘍の診断目的に AFP、グリピカン 3、SALL4、LIN28、PLAP、胎児性癌および未分化胚細胞腫/胚細胞腫との鑑別目的に CD30、CD117 を使用した。標識・発色には高分子ポリマー結合 2 次抗体、ジアミノベンジジンを用いた。

v. 統計学的解析

統計学的解析は、Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA)を使用して、t 検定あるいは χ^2 検定により行つた。p<0.05 を有意差ありとした。

vi. 個人情報の保護、倫理委員会の承認について

神奈川県立こども医療センターにおいては、院内複数箇所に「神奈川県立こども医療センターにおける個人情報保護について」と題した掲示を行い、患者さんの事例について学会、研究会、出版物等で個人名が特定されないかたちで報告することがあり、特に申し出がないものについては、これに同意していただけたものとして取り扱う旨が記載されている。これにより対象症例の診療録・病理組織標本の利用、および個人を特定しない形式での研究・報告に関する包括的な同意を得たものとみなした。

他の施設においては、各施設の方針に従つて適切に個人情報の保護を行つた上で研究

を実施した。

本研究の実施に当たっては、神奈川県立こども医療センター倫理委員会医療・研究倫理
専門部会の承認を得た。

表2 各施設の症例数、検討方法、および担当者

	仙尾部胚細胞腫瘍全般			仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍			仙尾部卵黄囊腫瘍・ 混合型胚細胞腫瘍		
	症例数	検討方法	担当者	症例数	検討方法	担当者	症例数	検討方法	担当者
国立成育医療 研究センター	63	病理台帳	吉田	2			6		吉田 田中
神奈川県立こども 医療センター	57	病理台帳	吉田	3			11		吉田 田中
兵庫県立こども病院	40	病理台帳	施設 病理医	2			9		施設 病理医
大阪市立総合 医療センター	27	病理台帳	施設 病理医	1			7		吉田 田中
埼玉県立小児 医療センター	25	病理台帳、 外科入院 台帳	吉田	2	診療録、 病理組織 標本	吉田 田中	6	診療録、 病理組織 標本	吉田 田中
大阪府立母子保健 総合医療センター	21	病理台帳	施設 病理医	0			1		施設 病理医
静岡県立こども病院	19	病理台帳	施設 病理医	1			7		施設 病理医
北海道立子ども総合 医療・療育センター	13	病理台帳	施設 病理医	1			0		—
東京大学医学部 附属病院	13	小児外科 入院台帳	吉田	1			0		—
千葉県こども病院	11	病理台帳	施設 病理医	0			1		吉田 田中
合計	289	—	—	13	—	—	48	—	

IV. 結果

i. 多施設における小児仙尾部胚細胞腫瘍の分類・再発率に関する後方視的検討

対象症例数は289例であった。性別は女児212例(75%)、男児77例であった。手術時月齢は平均7.1ヶ月、中央値0ヶ月で、新生児が163例(56%)、新生児を含む乳児が228例(79%)と多くを占めた。1歳児(12~23ヶ月)30例(10%)、2歳(24ヶ月)以上の幼児31例(11%)であった。組織型は成熟奇形腫が194例(67%)と最も多く、未熟奇形腫47例(16%)、卵黄囊腫瘍(奇形腫成分を伴う混合型胚細胞腫瘍を含む)48例(17%)であった(表2)。

組織型別の月齢をみると、成熟奇形腫は平均4.4ヶ月、中央値0ヶ月で、幅広い月齢にみられた。未熟奇形腫は平均0.4ヶ月、中央値0ヶ月で全例1歳未満、新生児が41例(89%)を占めた。卵黄囊腫瘍(混合型含む)は平均24.9ヶ月、中央値20ヶ月であり、41例(85%)が1歳以上、新生児は2例(4.2%)のみであった。また、月齢別の卵黄囊腫瘍(混合型含む)の割合は、新生児1.8%、1ヶ月以上の乳児7.7%、1歳以上の幼児67%であり、月齢とともに上昇する傾向が明らかであった。

表3 小児仙尾部胚細胞腫瘍の月齢と組織型

	月齢中央値(範囲)	1ヶ月未満	1-11ヶ月	12-23ヶ月	24ヶ月以上	合計
成熟奇形腫	0ヶ月 (0-105ヶ月)	119	55	8	12	194
未熟奇形腫	0ヶ月 (0-10ヶ月)	42	5	0	0	47
卵黄囊腫瘍 ^a	20ヶ月 (0-146ヶ月)	2	5	22	19	48
全体	0ヶ月 (0-146ヶ月)	163	65	30	31	289

^a 奇形腫の併存を伴う混合型胚細胞腫瘍症例を含む。

胚細胞腫瘍の再発は 25 例(8.7%)に認められた(表 3)。初発時組織型別の再発率は、成熟奇形腫 7.2%、未熟奇形腫 8.5%、奇形腫全体では 7.5%、卵黄囊腫瘍(混合型含む)15%であった。奇形腫術後卵黄囊腫瘍は、成熟奇形腫および未熟奇形腫の合計 241 例中 13 例(5.4%)に発生した。また、後に卵黄囊腫瘍を発生した 1 例を含む、奇形腫としての再発例 6 例は、初発時成熟奇形腫 5 例、未熟奇形腫 1 例であったが、全例再発時は成熟奇形腫であった。卵黄囊腫瘍(混合型含む)は、全例卵黄囊腫瘍(混合型含む)として再発し、純粹な奇形腫として再発した症例はなかった。

奇形腫術後卵黄囊腫瘍の発生率は女児 6.3%、男児 3.1%であり、女児に多い傾向はみられたが有意差はなかった($p=0.51$)。奇形腫手術時の月齢別にみると、新生児 5.6%、1 ヶ月以上の乳幼児 5.0%と差はなかった($p=0.92$)。初回奇形腫の組織型は、成熟奇形腫 5.2%、未熟奇形腫 6.4%であった($p=0.71$)。

表 4 再発例の組織型

		再発時の組織型			合計
		成熟奇形腫	未熟奇形腫	卵黄囊腫瘍 ^a	
初発時の組織型	奇形腫	5	0	13	18
	成熟奇形腫	4	0	10	14
	未熟奇形腫	1	0	3	4
	卵黄囊腫瘍 ^a	0	0	7	7
合計		5	0	20	25

^a 奇形腫の併存を伴う混合型胚細胞腫瘍症例を含む。

ii. 多施設における小児仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍に関する後方視的検討

対象症例は13例であった(表4)。奇形腫摘出術時の日齢中央値は12日、全例6ヶ月以下であった。新生児例は9例であった。性別は女児11例、男児2例であった。在胎週数は33週～42週で、早産例は33週と35週の2例(症例1および症例10)であった。出生体重は2236g～4360g、中央値3156gであった。合併奇形がみられたのは2例で、脊髄脂肪腫(症例2)、仙骨部皮膚洞(症例13)が各1例であった。奇形腫の診断時期は、胎児期3例、出生直後9例であった。他の1例(症例13)は仙骨前腫瘤であり、合併した仙骨部皮膚洞の精査目的のMRIにより、5ヶ月時に発見された。術前の血清AFP値は55～371520 ng/mlと幅があったが、いずれも概ね月齢相応の正常範囲に含まれると考えられた(図2)。Altman分類[11]は1型3例、2型4例、3型5例、4型1例と多様であり、腫瘍の占拠部位に一定の傾向はみられなかった。奇形腫の最大径は2.5～17 cm、中央値7.0 cmであった。肉眼的不完全切除、尾骨非切除は各々1例、術前・術中の腫瘍破裂あるいは腫瘍内容漏出は4例であり、これらの3項目をいずれも認めない症例が7例(54%)あった。組織学的診断は1例当たり3～43枚(中央値13枚)のスライドを用いて行い、組織型は成熟奇形腫10例、未熟奇形腫3例であった。未熟奇形腫のgradeは、grade 2、grade 3、不明が各1例であった。当初の診断では顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変／focal embryoid componentは1例も確認されなかった。しかし、卵黄囊腫瘍発生後に標本全割・免疫染色等を追加して再検討したところ、2例(症例1および症例6)に顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変／focal embryoid componentと考えられる病変を認めた(図3)。いずれの症例も、AFP陰性、グリピカン3陽性であった。組織学的に切除断端陰性を確認できたのは症例9の1例のみで、3例では断端陽性、9例では記載がなかった。術後化学療法はいずれの症例においても行われなかった。術後合併症とし

ては創感染・離解を 3 例、腹壁癒痕ヘルニアを 1 例に認めたが、重篤な合併症はみられなかった。

奇形腫摘出後の血清 AFP 値は 13 例中 11 例で測定された。測定間隔は 1～13 ヶ月、中央値 4 ヶ月であった。定期的に直腸指診が行われていた症例は 5 例(1 ヶ月毎、3 ヶ月毎各 2 例、6 ヶ月毎 1 例)、経過中に画像検査(超音波、CT、または MRI)が行われていた症例は 7 例あった。3 ヶ月または 6 ヶ月毎の定期的な超音波検査が各 1 例に行われ、他は経過中 1 回のみ検査であった。症例 10 は、卵黄囊腫瘍発生以前の奇形腫摘出術 16 ヶ月後に局所の成熟奇形腫再発に対して摘出術を行った。

卵黄囊腫瘍の診断は術後 5～30 ヶ月(中央値 18 ヶ月)になされ、診断時の月齢は 5～31 ヶ月(中央値 18 ヶ月)であった。13 例中 8 例は定期的に測定された血清 AFP 値の異常高値により無症状のうちに指摘され、その後の画像検査にて仙尾部腫瘍が発見された。8 例中 6 例において、血清 AFP は 4 ヶ月以下の間隔で測定されていた。8 例の血清 AFP 値は 64～6685 ng/ml(中央値 654 ng/ml)であった。他の 5 例は症状が出現したことを契機に診断された。症状としては、臀部腫瘍が 4 例、便秘を含む直腸膀胱障害が 3 例、歩行障害が 1 例にみられた。この 5 例において、6 ヶ月未満の間隔で定期的に血清 AFP 測定が行われていた症例はなかった。5 例の血清 AFP 値は、28000～94000 ng/ml(中央値 62000 ng/ml)であった。直腸指診や画像診断が診断の契機となった症例はなかった。5 例中 4 例では診断時に既に肺転移を呈しており、うち 1 例では骨盤内リンパ節転移も伴っていた。4 ヶ月以下の間隔で血清 AFP 測定を行った症例には診断時遠隔転移を認めなかった。

治療開始前の検体採取として、生検が 4 例、一期的摘出が 7 例に行われた。4 ヶ月以下の間隔で血清 AFP 測定を行った 6 例では全例に一期的摘出が行われた。7 例が純粋な卵

黄囊腫瘍と診断され、一期的摘出を行った 4 例には組織学的に奇形腫の併存が認められた。2 例では治療開始前に生検、摘出のいずれも行われなかった。

化学療法は全例に行われ、1 例を除いてシスプラチンあるいはカルボプラチンを含む多剤併用療法が行われた。化学療法後の摘出術は4例に行われた。摘出標本には、2例に奇形腫組織の併存を認めた。2 例は生検のみで摘出は行われなかった。診断時遠隔転移を伴っていた4例においては、放射線療法あるいは造血幹細胞移植を伴う大量化学療法を併用した。

中央値 4 年(1～24 年)の経過観察により、13 例中 11 例が再発なく生存していた。うち 1 例には精神発達遅滞と性腺機能不全を認めた。2 例は、卵黄囊腫瘍診断の 2 年後および 4 年後に多発転移・再発により腫瘍死した。死亡例の奇形腫術後血清 AFP 測定間隔は、それぞれ 1 ヶ月と 6 ヶ月であった。

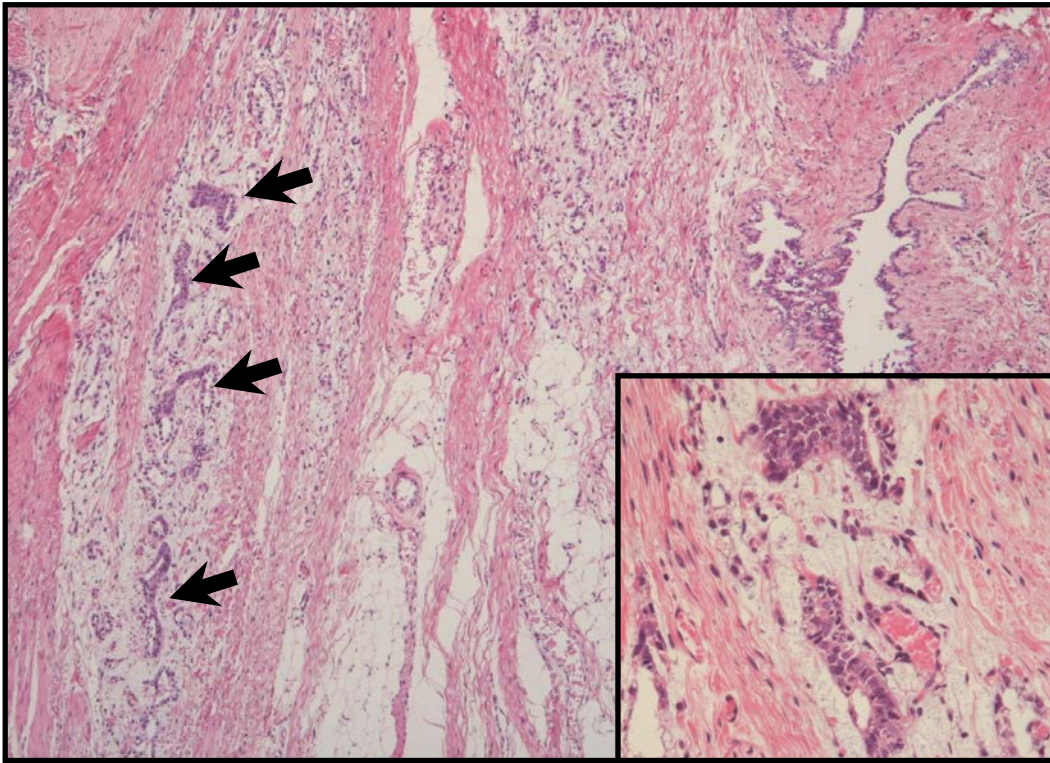


図2 顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変 (症例6)

成熟奇形腫内に核細胞質比が高く異型のある小さな腺管構造(矢印)を認める。
右下は強拡大像を示す。
同様の病変は他の部位には認めず、この1ヶ所のみであった。

表5 奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生例の臨床病理学的所見

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
手術時年齢/性別	7日/女	4ヶ月/女	1ヶ月/男	12日/女	22日/女	6ヶ月/女	2日/女	1日/女	1日/女	6日/男	14日/女	10日/女	5ヶ月/女
胎児診断	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-
Altman分類	1	3	3	3	2	3	2	2	1	1	2	3	4
肉眼的完全切除 ^a	+	+	+	+	-?	+	+	+	-	+	+	+	+
腫瘍破裂・内容漏出	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+
奇形腫組織型	未熟 ^b	成熟	成熟	成熟	成熟	成熟 ^b	未熟	成熟	未熟	成熟	成熟	成熟	成熟
術後AFP測定間隔	3ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	1ヶ月	6ヶ月	-	2ヶ月	4ヶ月	-	1ヶ月	3ヶ月	13ヶ月	6ヶ月
卵黄囊腫瘍診断月齢	11ヶ月	31ヶ月	16ヶ月	7ヶ月	30ヶ月	27ヶ月	5ヶ月	18ヶ月	18ヶ月	21ヶ月	19ヶ月	13ヶ月	11ヶ月
卵黄囊腫瘍診断までの期間	11ヶ月	27ヶ月	15ヶ月	7ヶ月	30ヶ月	21ヶ月	5ヶ月	18ヶ月	18ヶ月	21ヶ月	19ヶ月	13ヶ月	6ヶ月
診断時の症状	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-
診断時の肺転移	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
診断時血清AFP値 (ng/mL)	799	62000	28000	4060	38940	65161	6685	130	94000	723	585	411	64
治療法	S, C	B, C, R, H/B	B, C, S, R, H/B	S, C, R, H/B	C, S, R, H/B	B, C, S	S, C	S, C	C, S	S, C	S, C	B, C	S, C
予後 (卵黄囊腫瘍診断後 観察期間)	生 (1年)	生 (24年)	死 (2年)	死 (4年)	生 (7年)	生 (3年)	生 (7年)	生 (14年)	生 (24年)	生 (1年)	生 (5年)	生 (3年)	生 (2年)

^a 尾骨合併切除を含む。

^b 卵黄囊腫瘍発生後の再検討により奇形腫内顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変を認めた。

略語: AFP(α -フェトプロテイン)、B(生検)、C(化学療法)、H/B(造血幹細胞移植併用大量化学療法)、R(放射線療法)、S(摘出術)

iii. 多施設における小児仙尾部卵黄囊腫瘍および混合型胚細胞腫瘍に関する後方視的検討

対象症例は48例であった(表6)。性別は女児36例(75%)、男児12例であった。月齢は0～60ヶ月、中央値18.5ヶ月であった。新生児が3例含まれていた。仙尾部奇形腫摘出の既往は11例(23%)に認めた。経過の追跡可能な35例中27例(77%)が再発なく生存していた。治療開始前の一次的摘出が19例、術前化学療法後の摘出が26例(生検あり24例、生検なし2例)に行われ、3例では生検のみ行われ摘出術は行われなかった(図3)。

組織学的検討により、卵黄囊腫瘍と奇形腫あるいは奇形腫様組織の併存が31例(65%)に認められた。このうち、治療前の摘出標本が11例、化学療法後の摘出標本が20例であった(図3)。生検標本27例には奇形腫／奇形腫様組織は1例も認めなかった。したがって、治療前に採取された標本、すなわち生検27例と摘出19例の合計43例において、奇形腫／奇形腫様組織を認めた症例11例は26%に相当した。

表6 混合型を含む小児仙尾部卵黄囊腫瘍の概要

	全体 (48例)	奇形腫の併存を 伴う症例 (31例)	純粋な卵黄囊腫瘍 症例 (14例)
性別 (女児/男児)	36/12	24/7	9/5
月齢中央値	18.5	16	23
月齢範囲	0-60	0-53	5-60
仙尾部奇形腫術後症例 (%)	11 (23%)	6 (19%)	3 (21%)
生存例(%)	27/35 (77%)	16/23 (70%)	9/10(90%)

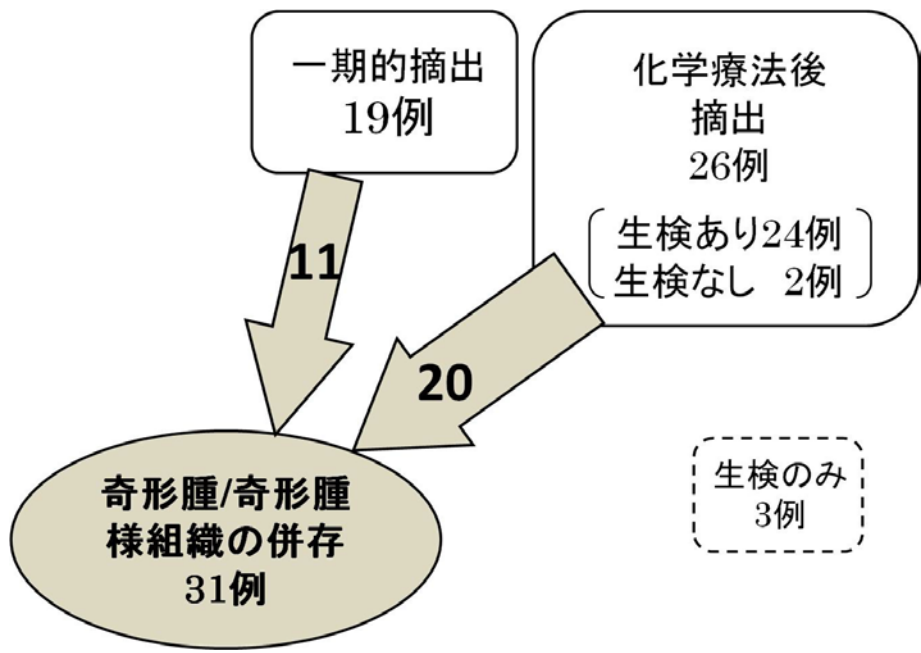


図3 仙尾部卵黄囊腫瘍(混合型含む)の標本の内訳

仙尾部卵黄囊腫瘍の一期的摘出標本 19 例中 11 例、化学療法後摘出標本 26 例中 20 例、合計 31 例に奇形腫／奇形腫様組織の併存を認めた。

奇形腫／奇形腫様組織併存の有無により、性別、奇形腫摘出術後例の割合、生存率については差を認めなかった(表 6)。月齢中央値は、奇形腫／奇形腫様組織を伴う症例 16 ヶ月、純粋な卵黄囊腫瘍症例 23 ヶ月であった。奇形腫／奇形腫様組織併存を伴う症例のほうが月齢の低い傾向がみられたが、有意差はなかった(p=0.061)。

卵黄囊腫瘍に併存する奇形腫／奇形腫様組織はいずれも成熟した組織からなっていた。31 例中 15 例では、外胚葉・中胚葉・内胚葉の 3 胚葉由来の奇形腫／奇形腫様組織を認めた。他の 16 例では、2 胚葉または 1 胚葉由来の成分を認めた。奇形腫／奇形腫様組織としては、気道上皮に類似した線毛円柱上皮、皮膚に類似した扁平上皮、神経膠組織、平滑筋組織が多く症例に認められた(図 4a-d)。一部の症例において、その他に骨、軟骨、粘

液上皮、脈絡叢組織、肝組織、腺外分泌・内分泌組織、皮膚付属器等も認めた(図 4e-h)。扁平上皮様組織(squamoid)あるいは glomus 様組織と呼ばれるような、異型のない好酸性の細胞質をもつ小円形細胞の島状集簇を 7 例に認めた(図 4i)。奇形腫／奇形腫様成分の分類に際して、5 例において免疫組織化学染色を併用した。横紋筋組織、脂肪組織、末梢神経組織も頻繁に観察されたが、非腫瘍性の既存組織との鑑別は困難であることが多く、基本的にこれらの成分は除外して検討した。

治療前の摘出標本 11 例において、卵黄囊腫瘍と奇形腫の移行像と考えられるような所見は認めなかった。うち 1 例で、卵黄囊腫瘍の診断確定のために AFP、グリピカン 3、SALL4、PLAP、CD30、CD117 の免疫組織化学染色を追加した。治療後の標本 20 例のうち、16 例では卵黄囊腫瘍が完全にあるいはほとんど壊死に陥っており、化学療法が著効したものと考えられた。他の 4 例では、種々の割合で卵黄囊腫瘍の残存がみられた。また、1 例で数ヶ所に未熟な管腔状組織を認めた(図 5)。これらの病変は、免疫組織化学染色にて SALL4 および LIN28 陽性であったことから、卵黄囊腫瘍と奇形腫間の移行像というよりは、化学療法の影響により上皮系の分化傾向を示す卵黄囊腫瘍であると考えられた。

奇形腫病変は、31 例中 13 例において肉眼的に観察可能な大きさの腫瘤を形成していた。このうち 9 例は治療前、4 例は治療後の標本であった。治療後に摘出された 4 例のうち、2 例で治療開始前の CT または MRI 画像を確認したが、奇形腫の存在を示唆する所見は指摘できなかった。また、3 例に仙尾部奇形腫摘出の既往があった。13 例中 9 例において奇形腫と卵黄囊腫瘍は浸潤なく隣接し、独立した 2 つの腫瘤として存在していた(1 型、図 6a)。うち 7 例に 3 胚葉由来の成分、2 例では少なくとも外胚葉・内胚葉の 2 胚葉由来の成分を確認できた。13 例中 4 例では奇形腫の内部に卵黄囊腫瘍が存在しており、腫瘍全体に占める

奇形腫組織の割合は 50%以上であった(2 型、図 6b)。化学療法後に摘出された 1 例では、卵黄囊腫瘍であったと考えられる壊死・瘢痕組織が、奇形腫の一成分である扁平上皮を圧排し、嚢胞内に突出する像が観察された(図 7)。

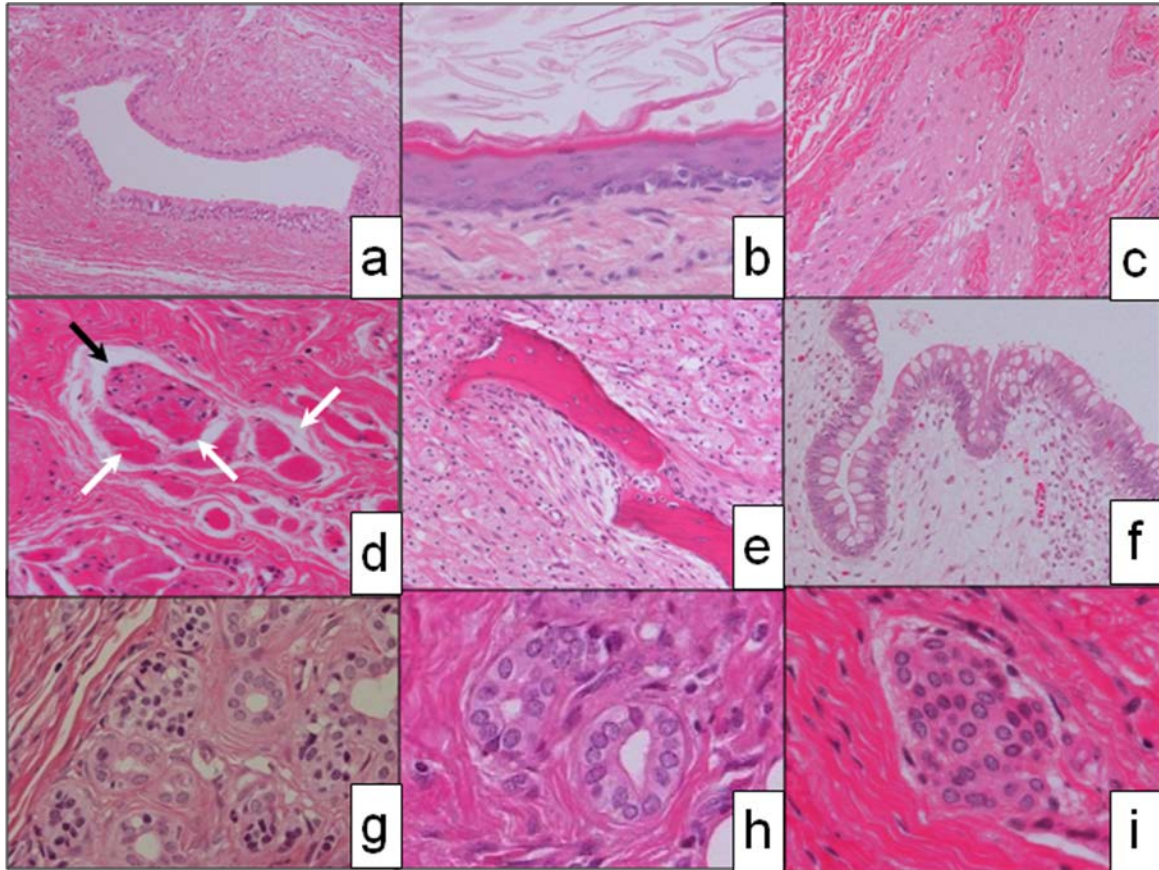


図 4 卵黄囊腫瘍と併存した奇形腫／奇形腫様組織

a-i に示すように多様な成分を認める。

- a. 線毛上皮。
- b. 角化扁平上皮。
- c. 神経膠組織。
- d. 平滑筋(黒矢印)と横紋筋(白矢印)。両者が同一の筋束を形成する。
- e. 骨組織。
- f. 粘液上皮。
- g. 膵組織。
- h. 汗腺組織。
- i. 扁平上皮様組織(squamoid)あるいは glomus 様組織と考えられる組織。

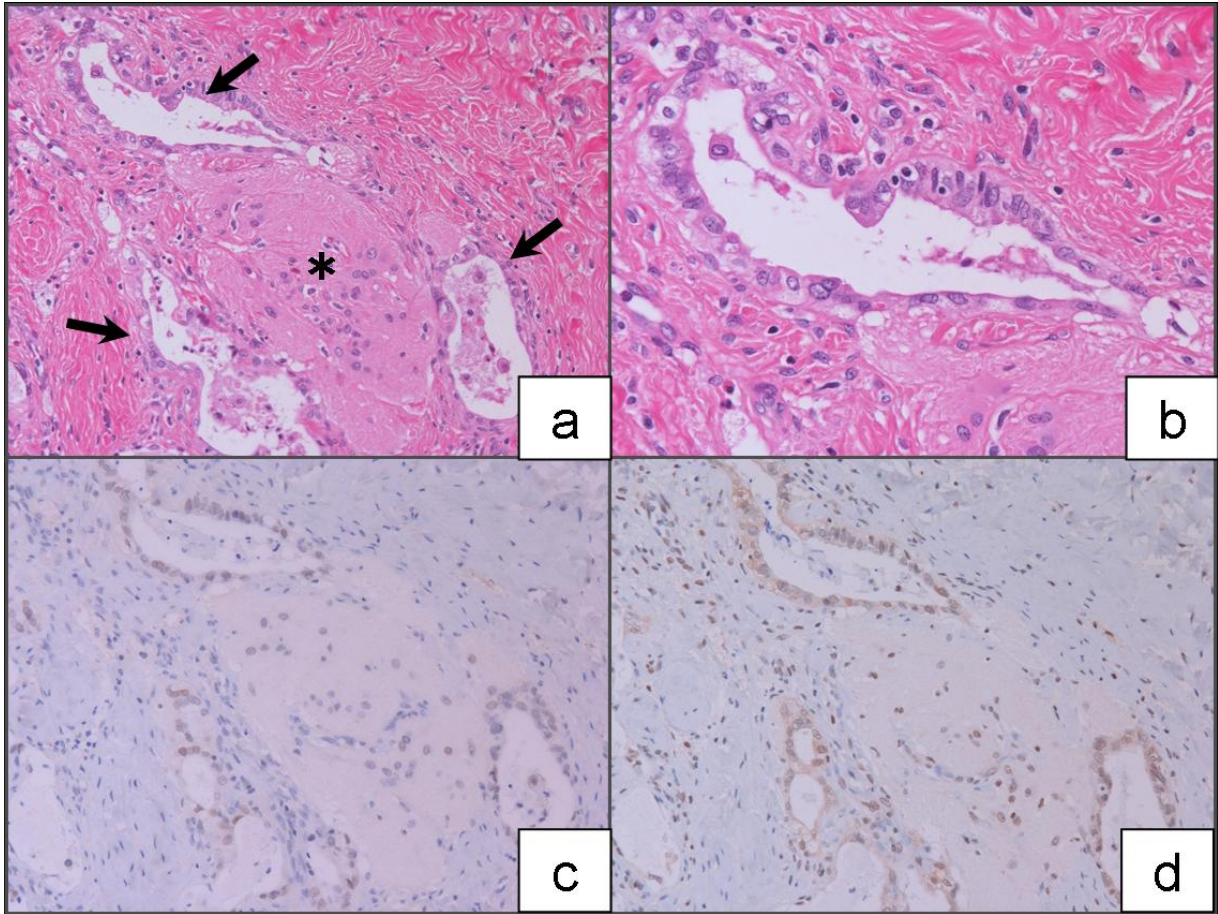


図5 化学療法後の標本に見られた未熟な管腔状組織

- a. 弱拡大像。神経膠組織(*)に接して未熟な管腔状組織(矢印)を認める。
- b. 強拡大像。卵黄嚢腫瘍に類似するが、異型は比較的弱く、上皮系への分化傾向を疑わせる。
- c. SALL4 免疫組織染色所見。未熟な上皮様の細胞の一部に弱い陽性を示す。
- d. Lin28 免疫組織染色所見。未熟な上皮様の細胞の多くに弱い陽性を示す。

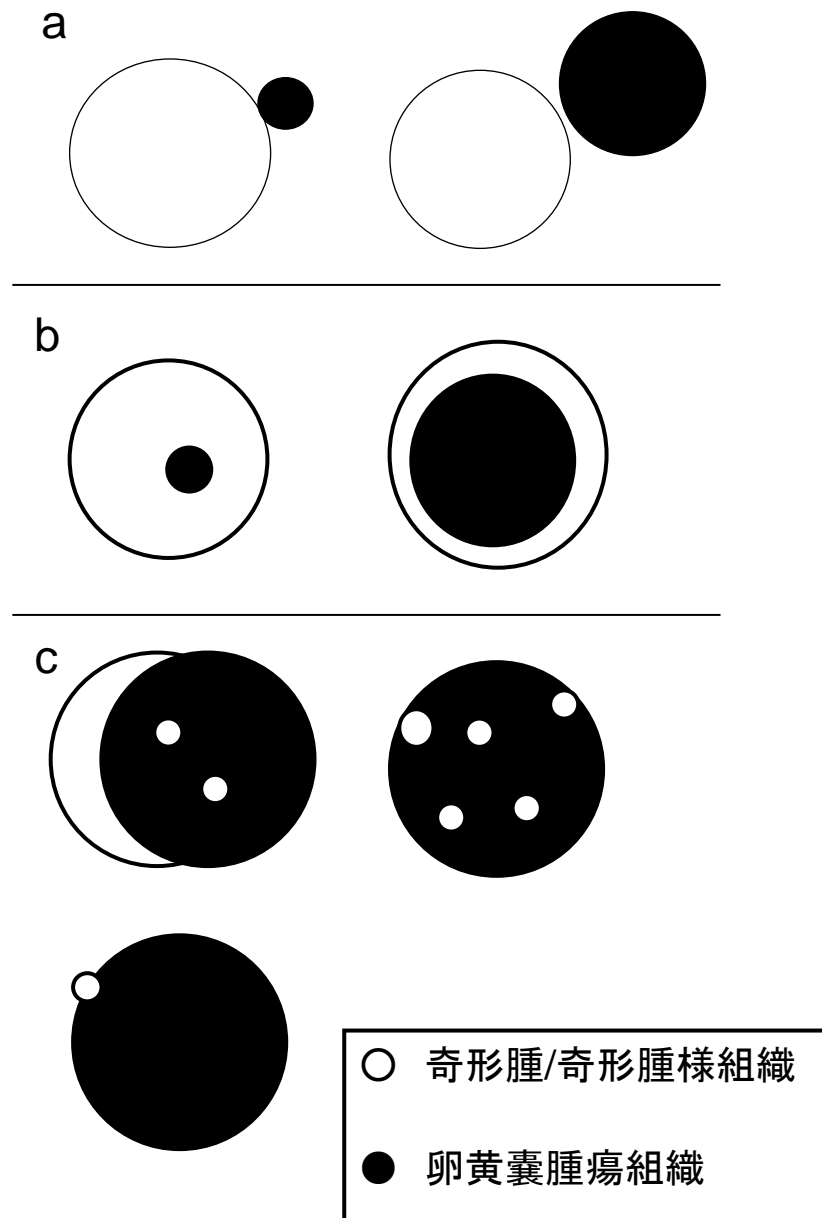


図6 奇形腫/奇形腫様組織の併存を伴う卵黄囊腫瘍の分類

- a. 1型。奇形腫と卵黄囊腫瘍は浸潤なく独立した腫瘤として存在する。
 左に示す大きな奇形腫と小さな卵黄囊腫瘍の組み合わせは、新生児に認めた。
- b. 2型。奇形腫の内部に卵黄囊腫瘍が存在する。奇形腫は腫瘍全体の50%以上を占める。
 左に示す大きな奇形腫の内部の小さな卵黄囊腫瘍は、新生児に認めた。
- c. 3型。奇形腫様組織が、卵黄囊腫瘍の内部・辺縁に存在し、腫瘍全体の面積に占める割合は50%未満である。

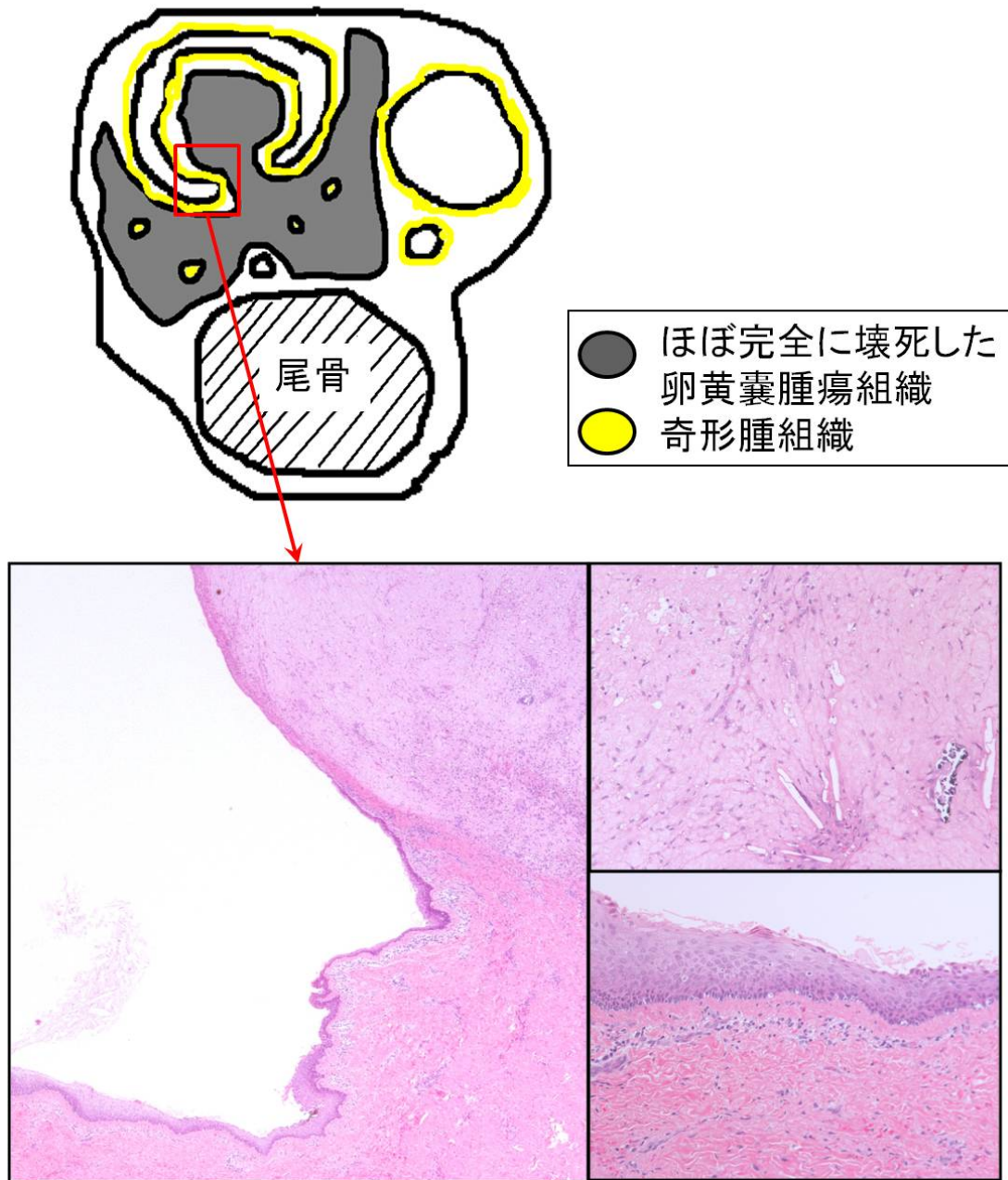


図7 奇形腫の内部に発生したと考えられる卵黄囊腫瘍

上: 摘出標本断面のシェーマ。

左下: シェーマ内の赤線部分の組織写真。

右中: 卵黄囊腫瘍であったと考えられる壊死・瘢痕組織の組織写真(強拡大)。石灰化、泡沫組織球を認める。

右下: 扁平上皮部分の組織写真(強拡大)。

化学療法前には卵黄囊腫瘍であったと考えられる組織が、奇形腫の一成分である扁平上皮を圧排し、嚢胞内に突出する像が観察された。

他の 18 例では、明らかな腫瘤を形成しない 1-3 胚葉からなる奇形腫様組織を認めた(3 型、図 6c)。腫瘍全体に占める奇形腫の割合は 50%未満であった。治療前の標本は 2 例のみであり、多くが治療後摘出の標本であった。18 例中 8 例では、多様な成分からなる比較的多量の奇形腫様組織が、卵黄囊腫瘍の内部あるいは周囲に散在していた。治療前の摘出標本は 1 例のみであったが、この症例は仙尾部奇形腫摘出の既往があり、奇形腫の遺残があった可能性が指摘されていた。18 例中 10 例では、卵黄囊腫瘍の辺縁部、特に仙尾骨に近い部位に、線毛上皮と神経膠組織を中心とする比較的少量の奇形腫様組織を認めた。扁平上皮様組織(squamoid)あるいは glomus 様組織と考えられる組織は 4 例に認められた。

奇形腫／奇形腫様組織の併存を認めた 31 例中、7 例が乳児であった。乳児例においては 5 例が 1 型、2 例が 2 型であり、3 型はみられなかった。新生児の 3 例はいずれも臨床的に巨大な奇形腫を指摘され、一期的摘出標本において奇形腫の辺縁部あるいは内部に最大径 1cm 以下の小さな卵黄囊腫瘍が発見された。3 例中 2 例が再発し、1 例は 6 ヶ月時に 3 型の奇形腫併存、他の 1 例は 8 ヶ月時に純粋な卵黄囊腫瘍を認めた。1 ヶ月以上の乳児 4 例では、新生児と比べて卵黄囊腫瘍は大きく、奇形腫は小さい傾向があり、いずれも卵黄囊腫瘍の奇形腫への浸潤像は認めなかった。仙尾部奇形腫既往のある 1 型の 1 例が、8 ヶ月後 1 型として再発、その後さらに純粋な卵黄囊腫瘍として 2 回目、3 回目の再発を認めた。

各型の中央値は、1 型 8 ヶ月、2 型 15.5 ヶ月、3 型 18.5 ヶ月であり、1 型、2 型、3 型の順に月齢が上昇する傾向がみられた(表 7)。また、奇形腫／奇形腫様組織を伴わない純粋な卵黄囊腫瘍症例の月齢中央値 23 ヶ月であり、3 型よりさらにやや月齢が高い傾向にあった。仙尾部奇形腫術後症例は、1 型に最も高頻度に見られ、2 型には見られなかった。化学療法後に摘出された症例の割合は、3 型、2 型、1 型の順に高く、逆に生存率は 1 型、2 型、3

型の順に高かった。

表7 混合型胚細胞腫瘍の各型および純粋な卵黄囊腫瘍の比較

	1 型	2 型	3 型	純粋な 卵黄囊腫瘍
症例数	9	4	18	14
月齢中央値 (範囲)	8 (0-20)	15.5 (0-48)	18.5 (12-52)	23 (5-60)
仙尾部奇形腫 術後症例(%)	3 (33%)	0	3 (17%)	3 (21%)
化学療法後 症例数(%)	2 (22%)	2 (50%)	16 (89%)	6 (43%)
生存例(率)	6/7 (86%)	2/3 (67%)	8/13 (62%)	11/12 (92%)

V. 考察

小児仙尾部胚細胞腫瘍の概要および再発率

本研究において、小児仙尾部胚細胞腫瘍は女児、新生児に多く発生し、組織型は成熟奇形腫が最も多く、月齢とともに卵黄嚢腫瘍の割合が上昇し、1 歳以上の幼児においては卵黄嚢腫瘍が最も多いことが示された。また、仙尾部胚細胞腫瘍および仙尾部奇形腫の再発率は、それぞれ 8.7%、7.5%であった。過去に同様のデータを報告している文献と比較して、検索し得た限り本研究の対象症例数は最も多かった[26,34-37,40](表 8)。本邦あるいは東アジア諸国における多数例の報告は認めなかったが、本研究における上記のデータはいずれも過去の欧米からの報告と比較して大きな差異を認めなかった。仙尾部奇形腫術後卵黄嚢腫瘍発生率は文献上 0~15.6%と幅があったが、母数が比較的少ない報告も含まれていることが原因と考えられ、主要な文献 7 編の症例を合計すると 6.1%(561 例中 34 例)と計算され、本研究の 5.4%に近い値となった[26,34-36,38-40](表 8)。

表 8 主要な文献と本研究における小児仙尾部胚細胞腫瘍の再発率の比較

著者 報告年	全症例数	全再発数 (%)	奇形腫 症例数	奇形腫術後の胚細胞腫瘍再発		
				全再発数 (%)	卵黄嚢腫瘍 発生数(%)	奇形腫としての 再発数(%)
Rescorla ら 1998 年[36]	126	13 (10.3)	104	10 (9.6)	7 (6.7)	3 (2.9)
Wakhlu ら 2002 年[40]	72	7 (9.7)	47	0	0	0
Huddart ら 2003 年[26] ^a	51	7 (13.7)	45	7 (15.6)	7 (15.6)	0
Derikx ら 2006 年[35]	173	19 (11.1)	143	11 (7.7)	4 (2.8)	7 (4.9)
De Backer ら 2006 年[34]	70	6 (7.1)	60	5 (8.3)	3 (5.0)	2 (3.3)
Lo Curto ら 2007 年[38] ^b	64	8 (12.5)	64	8 (12.5)	4 (6.3)	4 (6.3)
Mann ら 2008 年[39] ^b	98	18 (18.4)	98	18 (18.4)	9 (9.2)	9 (9.2)
7 文献の合計 [26,34-36,38-40]	654	78 (11.9)	561	59 (10.5)	34 (6.1)	25 (4.5)
本研究	289	25 (8.7)	241	18 (7.5)	13 (5.4)	5 (2.1)

^a 新生児のみを対象とした報告である。

^b 奇形腫のみを対象とした報告である。

未熟奇形腫に関する考察

本研究において、未熟奇形腫は全例1歳未満、多くが新生児に発生していた。Derixらの報告では未熟奇形腫の約9割が1歳以下、Mannらの報告では未熟奇形腫症例の年齢中央値は0.04歳であり、この点も本研究と文献においてほぼ同様の結果であった[35,39]。さらに、本研究においては初発の仙尾部胚細胞腫瘍の16.3%が未熟奇形腫であったが、再発時に未熟奇形腫を認めた症例は1例もなかった。文献上は、詳細の明らかな4編において、初発時未熟奇形腫は仙尾部胚細胞腫瘍の17～31%、4編の合計で20.5%を占めたが、4編の合計45例の仙尾部胚細胞腫瘍再発例のうち、再発時未熟奇形腫であったのは3例(6.7%)のみであった[26,34-36]。Heerema-McKennyら、およびGrafらは、仙尾部奇形腫の胎児手術と新生児期再手術の組織所見を比較し、経時的な奇形腫の成熟あるいは退縮を認めたと報告している[44,45]。年長児や再発例において未熟奇形腫がみられないという結果は、奇形腫が経時的に成熟するという説を裏付けると考えられた。

奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生リスク因子と予防

本研究においては、性別、月齢、あるいは初発時の組織型による卵黄囊腫瘍発生率の有意差を認めなかった。また、仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍を発生した13例において、肉眼的不完全切除および尾骨非切除を各1例、腫瘍破裂・漏出を4例に認め、これらの3項目をいずれも認めない症例が7例(54%)を占めていた。奇形腫内顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変は、卵黄囊腫瘍発生後の詳細な再検討により、13例中2例に認められた。

仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生の危険因子としては、肉眼的あるいは顕微鏡的不完全切除、尾骨非切除、腫瘍破裂・漏出、未熟奇形腫、奇形腫内顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変、女兒、年長児、Altman分類4型等がこれまで報告されてきた[26,34,35,38,39,46,47]。し

かしながら、報告により結果には差があり、未だ確立したものはない。尾骨合併完全切除により奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生を防ぐことができるとする報告も見られるが、本研究では異なる結果となった[39,46]。

顕微鏡的な断端評価については他の項目と比較して報告が少ない[45]。検索しえた範囲では Derix らによる 158 例での検討 1 編のみで検討されており、顕微鏡的不完全切除例で有意に奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生が多いという結果であった[35]。本研究においては 13 例中 9 例では記載がなく、十分な検討ができなかった。したがって、現時点ではリスク因子としての有用性の評価は不可能である。

また、奇形腫内の顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変の存在については、1993 年の Hawkins らによる報告以来、多くの研究がなされており、奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生に対するリスク因子としての評価は分かれている[25,34,39,44,45,47,48]。奇形腫内顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変が明らかな悪性成分であることを示す分子生物学的根拠は未だ報告されていない。また、顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変を認めない症例においても奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生する症例があることは、文献上も本研究の結果からも明らかである[25,47]。さらに摘出標本の断端に顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変が認められた場合にのみリスクとなりうるという報告、奇形腫内顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変を認めなかった症例の摘出術直後の解剖において奇形腫外の仙骨周囲軟部組織中に顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変を認めたとの報告があり、理論的にも奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生において問題となりうるのは奇形腫摘出標本に含まれる部分ではなく、標本外の部分、すなわち断端周辺に残存している組織であると考えられる[34,49]。

一方、文献上の記載においても本研究においても、奇形腫内顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病

変は卵黄囊腫瘍発生後の標本全割や免疫染色の併用等による詳細な再検討あるいは中央診断により発見されており、日常病理診断業務における一般的な検索では指摘困難であると考えられる[25,38,46,48]。Hawkins らは、組織学的な腫瘍断端の評価や奇形腫内顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変を検索する目的で、標本の全割や連続切片作成など非常に大量の標本作製、および免疫染色も含めたそれぞれの標本の綿密な鏡検を行うべきであると記載している[25]。しかしながら、このような検索を巨大な仙尾部奇形腫全例に対して日常的な病理診断業務として行うには負担が大きすぎるため非現実的な手法であり、さらに有用性・必要性の評価も不十分であると考えられる。

仙尾部奇形腫術後の化学療法の有用性については、文献により様々な記載がされているが、実際に施行された症例は少ない。検索し得た限り化学療法により卵黄囊腫瘍の発生が有意に減少したという報告はなかった。本研究の対象症例においても、奇形腫術後化学療法は行われていなかった。Gobel らは、未熟奇形腫の全例に対し術後化学療法を行うことにより悪性再発、すなわち卵黄囊腫瘍発生を減少させる可能性があるとしている[46,50]。また、Lo Curto らは未熟奇形腫の不完全切除例、De Backer らは切除断端に顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変が含まれている症例に限って、術後化学療法を推奨している[34,38]。しかしながら、奇形腫術後卵黄囊腫瘍の発生率は比較的 low、発生後の治療の奏効率が高いことから、不要な化学療法による有害事象を避けることを優先して化学療法を勧めないとの報告が多くなされている[25,39,47]。奇形腫術後化学療法の有用性を正確に評価するためには、多数例を対象としたランダム化比較試験が必要となるが、症例数が圧倒的に少ないことから実施はほぼ不可能と考えられる。

以上、本研究の結果と文献上の記載を踏まえると、仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍発生

について、奇形腫摘出術式の工夫や術後化学療法の追加によって予防すること、あるいは臨床病理学的所見によるリスク分類を行うことは不可能であると考えられる。

仙尾部奇形腫術後経過観察の必要性

仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍の予防およびリスク分類が困難であることから、卵黄囊腫瘍の早期発見・早期治療が特に重要となる。すなわち、適切な術後経過観察により早期発見に努める必要がある。文献上は3ヶ月毎、概ね術後3年までの定期的な血清AFP値測定が推奨されており、定期的な直腸指診や画像検査が有用であるとする報告もあるが、いずれも具体的な根拠は示されていない[26,36,45,51]。

本研究においては、卵黄囊腫瘍発生例における術後経過観察の方法、頻度についても検討し、文献上の記載の妥当性について検証した。血清AFP値は多くの症例で測定されていたが、測定間隔4ヶ月以下の6例全例において、症状・遠隔転移のない早期にAFP上昇により卵黄囊腫瘍を発見でき、一期的摘出術が可能であった。一方、測定間隔6ヶ月以上あるいはAFP測定が行われていなかった7例においては、症状の出現により発見された症例が5例、診断時に遠隔転移を伴っていた症例が4例、一期的摘出を行わず化学療法を先行させた症例が6例と、より進行した症例が多く見られた。ただし、死亡例は2例と少なく、AFP測定間隔と予後との関連は明らかでなかった。したがって、少数例の検討ではあるが、奇形腫術後卵黄囊腫瘍の早期発見・早期治療を実現するためには、4ヶ月以下の間隔での定期的な血清AFP測定が望ましいと考えられた。この結果は、文献上推奨されている3ヶ月毎の測定と、概ね一致した。なお、乳児期の血清AFP測定に際しては、月齢毎の基準値を参照し、生理的な減少カーブに沿っているかどうかを確認することが重要である[20,52]。また、本研究において定期的な直腸指診や画像検査により奇形腫術後卵黄囊腫瘍が発見さ

れた症例はなく、これらの有用性を確認することはできなかった。

本研究において卵黄囊腫瘍発生は奇形腫術後 5-30 ヶ月、全例 3 年以内に認められた。文献上も奇形腫術後 3 年以降の卵黄囊腫瘍発生の報告は検索し得た限り確認されなかった[25,26,36,47]。したがって、奇形腫術後最低 3 年間の経過観察が妥当であると考えられた。

以上の考察を踏まえると、尾骨切除を伴う腫瘍の肉眼的完全切除および一般的な病理組織学的検索に加え、奇形腫術後 3-4 ヶ月毎、最低 3 年間の血清 AFP 値測定を含む厳重な経過観察が、現時点で仙尾部奇形腫に対して必要十分な対応であると考えられる。

仙尾部混合型胚細胞腫瘍

本研究において、卵黄囊腫瘍または混合型胚細胞腫瘍と診断されていた対象症例 48 例のうち、31 例(65%)に卵黄囊腫瘍組織および奇形腫／奇形腫様組織の併存を認めた。これらの症例は肉眼的・組織学的に多様な形態を呈しており、また仙尾部悪性胚細胞腫瘍症例中に占める割合も文献上の 30-40%という記載に比して高いため、全てを混合型胚細胞腫瘍と考えてよいかどうかは、慎重に検討する必要があると考えられた。

そこで、奇形腫／奇形腫様組織の成分・量・分布を詳細に再検討した上で、結果の項にも示したように下記の 3 型に分類を試みた。

1 型: 奇形腫と卵黄囊腫瘍が浸潤なく隣接し、独立した腫瘤を形成する症例(図 6a)。

2 型: 奇形腫の内部に卵黄囊腫瘍が存在し、奇形腫が腫瘍全体の 50%以上を占める症例(図 6b)。

3 型: 奇形腫様組織が、卵黄囊腫瘍の内部あるいは周囲に散在し、腫瘍全体に占める割合が 50%未満の症例(図 6c)。

以上の3型のうち、1型と2型は奇形腫と卵黄囊腫瘍がそれぞれ肉眼的に観察可能な大きさの腫瘤を形成しており、混合型胚細胞腫瘍とすることに問題はないと考えられた。なお今回検討した範囲では、奇形腫術後卵黄囊腫瘍の項に記載した奇形腫内顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変と、混合型胚細胞腫瘍2型との関連は明らかでなかった。

3型については、奇形腫様組織が腫瘤を形成していないことから典型的な混合型胚細胞腫瘍とは言い難かった。しかし一部の症例においては3胚葉からなる多様な成分が観察され、卵黄囊腫瘍の内部に散在する奇形腫様組織に加えて、卵黄囊腫瘍の辺縁に接する形である程度の大きさを持った奇形腫様組織も認められた。これらの所見が奇形腫以外に由来すると解釈することは困難であり、奇形腫と卵黄囊腫瘍の併存、すなわち混合型胚細胞腫瘍とすべきであると判断した。3型の4例に認めた扁平上皮様組織(squamoid)あるいはglomus様組織については、glomus coccygeumと呼ばれる遺残組織に合致する組織所見を呈し、奇形腫の成分ではないものと推測された[53]。

患児の月齢と組織所見との関連を検討したところ、乳児例はいずれも1型あるいは2型に分類され、3型は認めなかった。新生児例においては巨大な奇形腫の隣接部位または内部に小さな卵黄囊腫瘍が存在し、より年長の乳児例ではやや大きな卵黄囊腫瘍を認めた(図7a,b)。また、乳児期初発例の再発例は、3型あるいは純粋な卵黄囊腫瘍として再発することが多かった。

各型の月齢中央値は、1型、2型、3型、純粋な卵黄囊腫瘍、の順に上昇する傾向が確認され、3型において化学療法後摘出例の割合が最も高く、生存率は最も低かった。

仙尾部胚細胞腫瘍の発生機序に関する仮説

仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍の発生機序については、未だ十分解明されていない。奇形腫の悪性転化により卵黄囊腫瘍が生じるとする説や、奇形腫内に存在した顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変が再発時に優勢となるとする仮説が提唱されている[25,34-36,38,46]。いずれの場合も摘出術後の遺残腫瘍から卵黄囊腫瘍が発生することを前提としているが、これまで明らかな根拠は示されていない[33]。摘出された巨大な奇形腫の内部にごくわずかに認められた顕微鏡的卵黄囊腫瘍様病変と、奇形腫周囲に残存した仙尾部組織に発生する卵黄囊腫瘍との関連についても実証されていない。

本研究で呈示した混合型胚細胞腫瘍1型は、奇形腫・卵黄囊腫瘍が浸潤なく隣接して独立した腫瘤を形成しており、奇形腫・卵黄囊腫瘍間の移行によって生じたとは考えにくく、独立に発生した2つの腫瘍が同時に観察されたと考えることが妥当であり、すなわち仙尾部における多発性胚細胞腫瘍の可能性がある。奇形腫術後卵黄囊腫瘍に関しては、これと同様の多発が、数ヶ月から3年以内の間隔をおいて、異時性に観察された病態と解釈することもできると考えられた。このような解釈に立てば、初発奇形腫の所見、術式等により、卵黄囊腫瘍の発生を完全には予測できないことが説明可能となる。仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍の発生機序に関する新たな仮説として、今後検証を進めたい。

本研究の意義、限界、将来への展望

本研究において、本邦でこれまで報告のなかった多施設・多数例での小児仙尾部胚細胞腫瘍全般について検討を行い、欧米からの報告と大きな差異が存在しないことを明らかにした。また存在は認識されていたものの従来詳細な病理組織学的検討が行われてこなか

った、仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍および混合型胚細胞腫瘍に関して、奇形腫と卵黄囊腫瘍の併存という点に注目して詳細に検討を行った。前者については、従来指摘されているリスク因子の存在しない症例にも卵黄囊腫瘍が多く発生することを明らかにし、奇形腫術後の経過観察の重要性および方法について初めて根拠を示すことができた。後者については、病理組織学的所見による分類を試みた。また、これらの結果を踏まえて、仙尾部における多発性胚細胞腫瘍という仮説を呈示した。仙尾部胚細胞腫瘍の発生機序については、組織学的検討からは経時的な変化を観察することは困難であり、仮説を裏付ける所見を十分に得ることはできなかった。また、多施設における後方視的検討であったため、均一なデータを得られなかった部分があった。今後、分子生物学的・遺伝学的解析、および経時的な画像所見を追加し、また可能であれば前方視的研究をデザインし、仙尾部胚細胞腫瘍、特に奇形腫術後卵黄囊腫瘍および混合型胚細胞腫瘍についてさらに検討を進め、仙尾部胚細胞腫瘍の発生機序を明らかにしたい。

VI. 結語

本邦においても小児仙尾部胚細胞腫瘍症例の発生年齢、性比、組織型分布、再発率等は、先行する欧米からの報告と比較して大きな差を認めなかった。

仙尾部奇形腫術後卵黄囊腫瘍の発生に関するリスク分類や予防は困難であり、仙尾部奇形腫術後の全例に対し3, 4ヶ月毎、最低3年間の定期的な血清AFP値測定を推奨する。

混合型胚細胞腫瘍を卵黄囊腫瘍成分と奇形腫成分の位置関係、面積比により新たに3型に分類し、奇形腫成分がより少なく、卵黄囊腫瘍の内部・辺縁に散在する3型において、月齢が最も高く、化学療法後の摘出例が多く、また生存率が低いことを示した。

混合型胚細胞腫瘍1型および奇形腫術後卵黄囊腫瘍は、仙尾部において奇形腫と卵黄囊腫瘍が同時性・異時性に独立した腫瘤として観察される病態であり、仙尾部多発性胚細胞腫瘍である可能性を推測した。今後さらに検証が必要である。

VII. 謝辞

本研究を行うにあたり、終始懇切丁寧にご指導・ご助言をいただきました神奈川県立こども医療センター病理診断科の田中祐吉部長、快く症例の提供、研究の分担をしていただき、本研究の学位論文としての提出をご快諾いただきました共同研究者の先生方に、心より感謝いたします。

また、神奈川県立こども医療センター病理診断科の田中水緒先生、故・五味淳先生には病理診断面において、検査科の難波郁子さん、長谷川由香里さん、横森多香子さんを始めとする臨床検査技師の皆様には技術的な面において、多くのご支援をいただき、お礼を申しあげます。

最後に、本研究を通してご指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科生殖・発達・加齢医学専攻小児医学講座小児外科学教室岩中督教授に深謝いたします。

VIII. 引用文献

1. 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会. 小児腫瘍組織分類図譜 第5篇 小児胚細胞腫瘍群腫瘍 第1版. 東京: 金原出版. p 1-66, 1999.
2. 草深竹志. 胚細胞腫瘍(奇形腫群腫瘍). In: 別所文雄, 杉本徹, 横森欣司, editors. 小児がんの診断と治療. 東京: 診断と治療社. p 315-324, 2007.
3. Cushing B, Perlman EJ, Marina NM, Castleberry RP. Germ cell tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. p 1116-1138, 2006.
4. Noseworthy J, Lack EE, Kozakewich HP, Vawter GF, Welch KJ. Sacrococcygeal germ cell tumors in childhood: an updated experience with 118 patients. J Pediatr Surg 16:358-364, 1981.
5. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology Seventh edition. Philadelphia: Saunders. 2003.
6. Veltman IM, Schepens MT, Looijenga LH, Strong LC, van Kessel AG. Germ cell tumours in neonates and infants: a distinct subgroup? Apmis 111:152-160; discussion 160, 2003.
7. 大喜多肇, 秦順一, 清河信敬. 小児腫瘍・胚細胞腫瘍における癌幹細胞. 病理と臨床 25:352-356, 2007.
8. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. Nat Rev Cancer 5:210-222, 2005.
9. Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors. Semin Pediatr Surg 21:51-60, 2012.
10. 福澤正洋. 奇形腫群腫瘍. In: 岡田正, editor. 系統小児外科学. 大阪: 永井書店. p 732-738, 2005.

11. Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. *J Pediatr Surg* 9:389-398, 1974.
12. Malone PS, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ, Duffy PG, Ransley PG. The functional sequelae of sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 25:679-680, 1990.
13. Andrews PE, Kelalis PP, Haase GM. Extrarenal Wilms' tumor: results of the National Wilms' Tumor Study. *J Pediatr Surg* 27:1181-1184, 1992.
14. Busse C, Nazeer T, Kanwar VS, Wolden S, LaQuaglia MP, Rosenblum M. Sacrococcygeal immature teratoma with malignant ependymoma component. *Pediatr Blood Cancer* 53:680-681, 2009.
15. Terenziani M, D'Angelo P, Bisogno G, Boldrini R, Cecchetto G, Collini P, Conte M, De Laurentis T, Ilari I, Indolfi P, Inserra A, Piva L, Siracusa F, Spreafico F, Tamaro P, Lo Curto M. Teratoma with a malignant somatic component in pediatric patients: the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) experience. *Pediatr Blood Cancer* 54:532-537, 2010.
16. Yoshida M, Tanaka M, Gomi K, Ohama Y, Kigasawa H, Iwanaka T, Tanaka Y. Malignant steroidogenic tumor arising from sacrococcygeal mature teratoma. *Hum Pathol* 42:1568-1572, 2011.
17. Billmire DF. Malignant germ cell tumors in childhood. *Semin Pediatr Surg* 15:30-36, 2006.
18. De Corti F, Sarnacki S, Patte C, Mosseri V, Baranzelli MC, Martelli H, Conter C, Frappaz D, Orbach D. Prognosis of malignant sacrococcygeal germ cell tumours according to their natural history and surgical management. *Surg Oncol* 21:e31-37, 2012.
19. Rescorla F, Billmire D, Stolar C, Vinocur C, Colombani P, Cullen J, Giller R, Cushing

- B, Lauer S, Davis M, Hawkins E, Shuster J, Krailo M. The effect of cisplatin dose and surgical resection in children with malignant germ cell tumors at the sacrococcygeal region: a pediatric intergroup trial (POG 9049/CCG 8882). *J Pediatr Surg* 36:12-17, 2001.
20. Tsuchida Y, Endo Y, Saito S, Kaneko M, Shiraki K, Ohmi K. Evaluation of alpha-fetoprotein in early infancy. *J Pediatr Surg* 13:155-162, 1978.
 21. Mostofi FK, Price EB. Tumors of the male genital system. Washington: Armed Force Institute of Pathology. 1973.
 22. Gonzalez-Crussi F. Extragonadal teratomas. Washington: Armed Force Institute of Pathology. 1982.
 23. Wang F, Liu A, Peng Y, Rakheja D, Wei L, Xue D, Allan RW, Molberg KH, Li J, Cao D. Diagnostic utility of SALL4 in extragonadal yolk sac tumors: an immunohistochemical study of 59 cases with comparison to placental-like alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, and glypican-3. *Am J Surg Pathol* 33:1529-1539, 2009.
 24. Cao D, Liu A, Wang F, Allan RW, Mei K, Peng Y, Du J, Guo S, Abel TW, Lane Z, Ma J, Rodriguez M, Akhi S, Dehiya N, Li J. RNA-binding protein LIN28 is a marker for primary extragonadal germ cell tumors: an immunohistochemical study of 131 cases. *Mod Pathol* 24:288-296, 2011.
 25. Hawkins E, Issacs H, Cushing B, Rogers P. Occult malignancy in neonatal sacrococcygeal teratomas. A report from a Combined Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Group study. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 15:406-409, 1993.
 26. Huddart SN, Mann JR, Robinson K, Raafat F, Imeson J, Gornall P, Sokal M, Gray E, McKeever P, Oakhill A. Sacrococcygeal teratomas: the UK Children's Cancer Study

- Group's experience. I. Neonatal. *Pediatr Surg Int* 19:47-51, 2003.
27. Calaminus G, Schneider DT, Bokkerink JP, Gadner H, Harms D, Willers R, Gobel U. Prognostic value of tumor size, metastases, extension into bone, and increased tumor marker in children with malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective evaluation of 71 patients treated in the German cooperative protocols Maligne Keimzelltumoren (MAKEI) 83/86 and MAKEI 89. *J Clin Oncol* 21:781-786, 2003.
 28. Isaacs H, Jr. Perinatal (fetal and neonatal) germ cell tumors. *J Pediatr Surg* 39:1003-1013, 2004.
 29. Cranston PE, Smith EE, Hamrick-Turner J. Emergence of mature teratoma following treatment of sacrococcygeal endodermal sinus tumor: CT and MR imaging with pathological correlation. *Pediatr Radiol* 24:239-240, 1994.
 30. Kruslin B, Visnjic A, Cizmic A, Tomicic I, Kos M, Jukic S, Seiwerth S. DNA ploidy analysis and cell proliferation in congenital sacrococcygeal teratomas. *Cancer* 89:932-937, 2000.
 31. Perlman EJ, Valentine MB, Griffin CA, Look AT. Deletion of 1p36 in childhood endodermal sinus tumors by two-color fluorescence in situ hybridization: a pediatric oncology group study. *Genes Chromosomes Cancer* 16:15-20, 1996.
 32. Perlman EJ, Hu J, Ho D, Cushing B, Lauer S, Castleberry RP. Genetic analysis of childhood endodermal sinus tumors by comparative genomic hybridization. *J Pediatr Hematol Oncol* 22:100-105, 2000.
 33. McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. *Adv Anat Pathol* 14:69-92, 2007.
 34. De Backer A, Madern GC, Hakvoort-Cammel FG, Haentjens P, Oosterhuis JW,

- Hazebroek FW. Study of the factors associated with recurrence in children with sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 41:173-181; discussion 173-181, 2006.
35. Derikx JP, De Backer A, van de Schoot L, Aronson DC, de Langen ZJ, van den Hoonard TL, Bax NM, van der Staak F, van Heurn LW. Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *Br J Surg* 93:1543-1548, 2006.
 36. Rescorla FJ, Sawin RS, Coran AG, Dillon PW, Azizkhan RG. Long-term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Childrens Cancer Group. *J Pediatr Surg* 33:171-176, 1998.
 37. Havranek P, Hedlund H, Rubenson A, Guth D, Husberg M, Frykberg T, Larsson LT. Sacrococcygeal teratoma in Sweden between 1978 and 1989: long-term functional results. *J Pediatr Surg* 27:916-918, 1992.
 38. Lo Curto M, D'Angelo P, Cecchetto G, Klersy C, Dall'Igna P, Federico A, Siracusa F, Alaggio R, Bernini G, Conte M, De Laurentis T, Di Cataldo A, Inserra A, Santoro N, Tamaro P, Indolfi P. Mature and immature teratomas: results of the first paediatric Italian study. *Pediatr Surg Int* 23:315-322, 2007.
 39. Mann JR, Gray ES, Thornton C, Raafat F, Robinson K, Collins GS, Gornall P, Huddart SN, Hale JP, Oakhill A. Mature and immature extracranial teratomas in children: the UK Children's Cancer Study Group Experience. *J Clin Oncol* 26:3590-3597, 2008.
 40. Wakhlu A, Misra S, Tandon RK, Wakhlu AK. Sacrococcygeal teratoma. *Pediatr Surg Int* 18:384-387, 2002.
 41. Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Yoneda A, Nakamura T, Nosaka S, Saito M, Taguchi T. Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey. *Journal of Pediatric Surgery* 47:441-447, 2012.
 42. Fukuzawa M, Okada A, Ikeda Y, Kamegashira M. Sacrococcygeal Teratomas in

- Infants and Children -Analysis of 10 Cases. *J Jap Soc Pediatr Surg* 19:549-556, 1983.
43. Uchiyama M, Iwafuchi M, Naitoh M, Yagi M, Iinuma Y, Kanada S, Takeda M. Sacrococcygeal teratoma: a series of 19 cases with long-term follow-up. *Eur J Pediatr Surg* 9:158-162, 1999.
 44. Graf JL, Housely HT, Albanese CT, Adzick NS, Harrison MR. A surprising histological evolution of preterm sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 33:177-179, 1998.
 45. Heerema-McKenney A, Harrison MR, Bratton B, Farrell J, Zaloudek C. Congenital teratoma: a clinicopathologic study of 22 fetal and neonatal tumors. *Am J Surg Pathol* 29:29-38, 2005.
 46. Gobel U, Calaminus G, Engert J, Kaatsch P, Gadner H, Bokkerink JP, Hass RJ, Waag K, Blohm ME, Dippert S, Teske C, Harms D. Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol* 31:8-15, 1998.
 47. Marina NM, Cushing B, Giller R, Cohen L, Lauer SJ, Ablin A, Weetman R, Cullen J, Rogers P, Vinocur C, Stolar C, Rescorla F, Hawkins E, Heifetz S, Rao PV, Krailo M, Castleberry RP. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 17:2137-2143, 1999.
 48. Heifetz SA, Cushing B, Giller R, Shuster JJ, Stolar CJ, Vinocur CD, Hawkins EP. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 22:1115-1124, 1998.
 49. Gilcrease MZ, Brandt ML, Hawkins EP. Yolk sac tumor identified at autopsy after surgical excision of immature sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 30:875-877,

- 1995.
50. Gobel U, Calaminus G, Schneider DT, Koch S, Teske C, Harms D. The malignant potential of teratomas in infancy and childhood: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol. *Klin Padiatr* 218:309-314, 2006.
 51. Ng EW, Porcu P, Loehrer PJ, Sr. Sacrococcygeal teratoma in adults: case reports and a review of the literature. *Cancer* 86:1198-1202, 1999.
 52. Barreto MW, Silva LV, Barini R, Oliveira-Filho AG, Sbragia L. Alpha-fetoprotein following neonatal resection of sacrococcygeal =. *Pediatr Hematol Oncol* 23:287-291, 2006.
 53. Maggiani F, Kashima T, Ostlere SJ, Athanasou NA. Immunophenotypic analysis of glomus coccygeum associated with coccygodynia. *Skeletal Radiol* 40:1455-1459, 2011.