

胎児疾患の管理—胎内治療の時代を迎えて

【胎児外科手術—今後の展望 1】

## 横隔膜ヘルニア

千葉 敏雄

臨床婦人科産科

第59巻 第9号 別刷

2005年9月10日 発行

医学書院

【胎児外科手術—今後の展望 1】

## 横隔膜ヘルニア

千葉 敏雄\*

### はじめに

胎児治療はいまだ発展途上のものとはいえ、2020年までには胎児診断とともに、日常的診療行為の1つになることが予測されており(米国NIH, 1999)、今後急速に発展することが確実と考えられる。先天性横隔膜ヘルニア(congenital diaphragmatic hernia: CDH)は、胎児外科治療の対象疾患として当初よりその中心的課題の1つであった。胎児期に診断されるCDHには、周産期予後が明らかに不良なものが存在する。その管理方針についてはいまだ多くの議論があり、今回はCDH胎児期管理における最近までの経過と現況について考えてみたい。特に、重症CDHに対する胎児期手術、近年再検討されている内視鏡的胎児気管閉塞術(endoscopic fetal tracheal occlusion)については、その臨床的意義、生理学的背景、今後の方向を含め述べてみたい<sup>1-5)</sup>。

### CDHの疫学<sup>6-8)</sup>

CDHの発生率は、出生10,000人当たり約3(2.5~3.3)人である。その死亡率は、近年に至ってもなお約60%と報告され、特に出生前診断例で周産期死亡率が高いとする報告もある。CDHは、大部分が左側で発症し(80%)、残る20%は右側発症で、両側性のもは稀である。また、CDHにおけるほかの奇形合併率は全体で約30~40%

\* ちばとしお: 国立成育医療センター特殊診療部  
(〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1)

とされるが、最も問題となる点は、CDHにほかの奇形を合併した場合の死亡率が約80~90%にも達することである。したがって、奇形合併の有無は、選択される治療法の種類(胎児外科治療を含む)、およびCDH患児の予後を左右する重要な因子といえる。その合併奇形のうち、染色体異常ではtrisomy 18が、他臓器の形態的異常では心大血管・中枢神経系の頻度が最も高い(そのほか、genetic syndromeの一部としてもCDHは発症する)。

### CDHの発生学・胎児診断および肺の病理<sup>1-3,6-9)</sup>

CDHの成因は、胸腔と腹腔を分ける横隔膜形成(妊娠8週ごろ)の障害にあり、その発症時期は妊娠6~10週ごろとされる。しかし、超音波検査にてCDH病変が描出されるのは、通常早くても2nd trimesterに入ってからであり(妊娠16週前後)。しかもその診断率は、CDHの病態や検査施行率、技術などによっても大きく左右される。胎児症例で鑑別を要する疾患は、まず第一にCCAM(congenital cystic adenomatoid malformation)であり、そのほかbronchogenic cysts、縦隔のcystic teratoma neurogenic tumorにも注意を要する。また、左側CDH(L-CDH)における胸腔内肝脱出(liver-up)の有無・程度、あるいはCDHの右側発症例(R-CDH)診断における胎児MRI検査の意義も強調しておきたい。CDHにおける肺の組織学的変化はいわゆる

る肺低形成 (pulmonary hypoplasia) であるが、その病態を構成するものは、(1) 肺気道系分岐の減少、末梢気道の形成障害、肺胞の surfactant 産生障害 (肺表面張力低下)、および (2) 肺血管数・分布の減少、肺動脈壁 (中膜筋層) 肥厚とその末梢側への伸展である。そしてこれらのことが、出生後、臨床的に最も問題となる新生児期遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn : PPHN) の成因ともなっている。

### 胎児 CDH の予後因子<sup>1-3)</sup>

本症の胎児外科治療の適応とは、まず合併異常・奇形のないこと、および高度肺低形成・PPHN による周産期の重篤な経過が予想される場合である。そこで、合併奇形に加え、胎児期の予後 (肺低形成の程度と PPHN のリスク) を予測するために、これまで種々の指標が提唱されてきた。

その内訳は、(1) 胸腔内肝脱出 (liver-up) の有無、(2) 肺のサイズ、特に健側肺の擬似容積である LHR (lung-to-head ratio)、(3) 羊水過多の有無、(4) 胸腔内胃脱出の有無、(5) 縦隔シフトの有無、(6) 胎児水腫の有無、(7) CDH の部位-右側か左側か、(8) ドプラ超音波併用による肺血流評価ないし肺血管径計測、(9) 胎児診断の時期-妊娠25週未満か否か、(10) nuchal translucency (NT)、(11) 胎児呼吸様運動、(12) MRI による肺の容積ないし信号強度評価、(13) 3D超音波による肺容積計測、(14) 心室のサイズ不均衡 (cardiac ventricular disproportion)、(15) 胎児腹囲計測、などである。これらのうち、現時点で最も重要なものは (1)、(2) である。また、胎児全身状態の評価としては (6) も重要であるが、その頻度は高いものではない。

したがって、胎児 CDH のうち重症型とは、肝が胸腔内に脱出し (liver-up)、かつ肺低形成が高度 (low LHR) なものといえる。重症病型は一般に、妊娠の比較的早期 (<25 週) に診断されやすいといわれるが、診断時期はむしろ胎児超音波検査の施行率、タイミング、技術などによって大きく影響され、厳密には予後因子とはいえない。

### 1. 胸腔内肝脱出 (liver-up)<sup>1-3, 10)</sup>

CDH における胸腔内肝脱出 (liver-up) とは、腹腔内発生過程を終了した肝が胸腔に脱出したものではなく、肝発生の一部が当初から胸腔内で行われ、その形態的変形を伴ってきたものである (一種の field anomaly)。その肝組織コンプライアンスは消化管 (胸腔脱出と腹腔還納を反復しうる) に比べ低いため、胸腔内で同じ容積を占めても liver-up のほうが low LHR を伴う頻度が高い。また R-CDH は、胸腔内脱出部のほとんどを肝組織で占めるため原則として重症型に属する。一方、L-CDH では、胎児期の肝脱出率が 70% 以上と (新生児期以降に比べ) 高い。その理由の 1 つは、経臍静脈性胎児流入血 (母体より胎児に酸素・栄養素を供給する唯一の経路) のほぼすべてが肝左葉に優先的に流入し、右葉はもっぱら低酸素・低栄養の門脈血流を受容しているため、胎児肝では左葉の成長が相対的に優位となることにある。ここで、LHR の値によらず、肝脱出のみでも不良な予後を予測できるとする報告がみられることは興味深い<sup>10)</sup>。

### 2. 肺低形成と low LHR<sup>1-3, 11)</sup>

胎児 CDH の予後予測因子として述べた肺血流波形 (含: 超音波ドプラ、母体酸素化 hyperoxygenation test など)、および胎児肺血管径・肺容積算定 volumetry (MRI, 2D・3D 超音波)、胎児肺信号強度 (MRI signal intensity) などは、いずれも肺低形成の指標として主に検討されてきたものである。これらのなかで、いわば擬似 volumetry である LHR は、その意義・限界などについてさまざまな議論がなされてきた。しかし、ほかの胎児検査法 (画像、機能的評価) では、肺低形成の有無、程度判定能について最終評価が定まっていないこともあり、現時点で LHR は (liver-up とともに) 胎児 CDH の予後予測因子として最も有用とされる。

### 3. 胎児水腫の合併<sup>12)</sup>

胎児水腫は、胎児循環不全 (decompensation) の徴候として重要なものである。その発症率は、胎児 CDH (175 例) の natural history を検討した UCSF の報告で 9% (3% は致死性的異常合併、6%

で合併奇形なし)とされている。その3分の1が長期生存しており、すべてが胎児手術施行例であった点は大いに注目される。この報告により、CDH胎児例では水腫の合併頻度が決して高いものではないこと、また(子宮内自然寛解の報告もあるとはいえ)水腫合併は予後不良因子として胎児手術の適応となることがわかる。

## CDH出生前治療のrationale : natural historyと近年の出生後治療の問題<sup>6~9, 13, 14)</sup>

CDHにおける肺低形成は、発生初期から持続する肺への圧迫によるものであり、出生後になされる根治手術(胸腔減圧、横隔膜再建)は、肺低形成自体に対する治療法ではない。したがって、この手術後でもしばしば肺低形成、PPHNは持続し、ときに肺の気圧性外傷(barotrauma : 人工呼吸管理に伴う気胸、気縦隔)などが不良な予後をきたすことがある。これに対し、CDH児の出生後管理、治療法として、ECMO、HFO、“gentle ventilation (gentilation)”, permissive hypercapniaなど、多彩な新生児期呼吸管理法が近年開発、導入されてきた。これらの治療法は、特に米国、カナダでは、CDH患児(含: 出生前診断例)の生存率向上(>80%)に大きく寄与したものと評価されている。しかしその一方、欧州の専門施設からは依然として強い慎重論、懐疑論が報告されている。したがって、CDH患児のnatural historyは、個々の病態に報告施設や地域性、また常にupdateされる“optimal care”のあり方などに左右されるという意味で、いまだ“一定したものではなく(variable)”, “流動的(dynamic)”であり、その背景にはいわゆる患児の“selection bias”も関与している。

しかし、CDH出生前診断の進歩・普及でCDHの子宮内natural historyが明らかとなるにつれ、いわゆる重症CDH例(上述)に対する治療がさしそまった課題となっている。このような重症CDHの成績向上を阻むものは、基本的には子宮内で進行している発生異常(気道・肺胞系、肺血管系)、すなわち肺低形成である。肺organogenesisという視点からみた場合、この肺

低形成は単なる無気肺とはまったく異なるものであるため、出生・胎盤循環の喪失(胎児循環から新生児循環への移行)とともに各種の障害(PPHNおよび心不全、特に右心不全)をきたし、さらには人工呼吸管理とその致死の合併症(barotrauma, bronchopulmonary dysplasiaなど)にもつながることとなる。すなわちCDHでは、成績向上を阻む最大の因子が出生前に始まるものであり、人工呼吸管理を含む近年の新生児・未熟児管理の進歩にも限界の存在することに異論はない。この意味で、(適応を選択しつつ)出生前より肺低形成の進展防止をはかることは合理的な方策であり、その基本は子宮内での肺成長促進にある。

## CDHに対する胎児期手術<sup>1, 2, 4, 5)</sup>

胎児手術を手技的側面から考えた場合、(1)直視下手術(母体開腹、子宮切開下)か内視鏡手術(母体開腹ないし非開腹、子宮非切開)か、(2)横隔膜欠損部・ヘルニアの修復(いわゆる根治手術)か気管閉塞術(fetal tracheal occlusion)か、さらに(3)気管閉塞は気管内腔の閉塞(internal occlusion)か気管外圧迫閉塞(external occlusion)かという観点から分類するのが妥当である。

## 直視下根治手術から胎児気管閉塞術へ<sup>15, 16)</sup>

CDHに対する胎児外科治療は、当初、従来出生後に行われてきた手術をそのまま胎児に対して行う直視下根治手術(子宮切開、胎児の開胸and/or開腹)であった。しかしこの外科的治療は、胎児特有の解剖学的・機能的問題(すなわち臍静脈閉塞という致死の合併症)をきたすことから、“liver up CDH”に関しては当時すべてが不成功に終わり、その後同様の試みはなされていない。胎児期の直視下根治手術から気管閉塞術への移行はretrospectiveには必然的なものと考えられるが、後者にあっても成績、selection criteria、選択手技などには施設間のバラつきがみられ、一定の臨床的評価を得ることは容易では

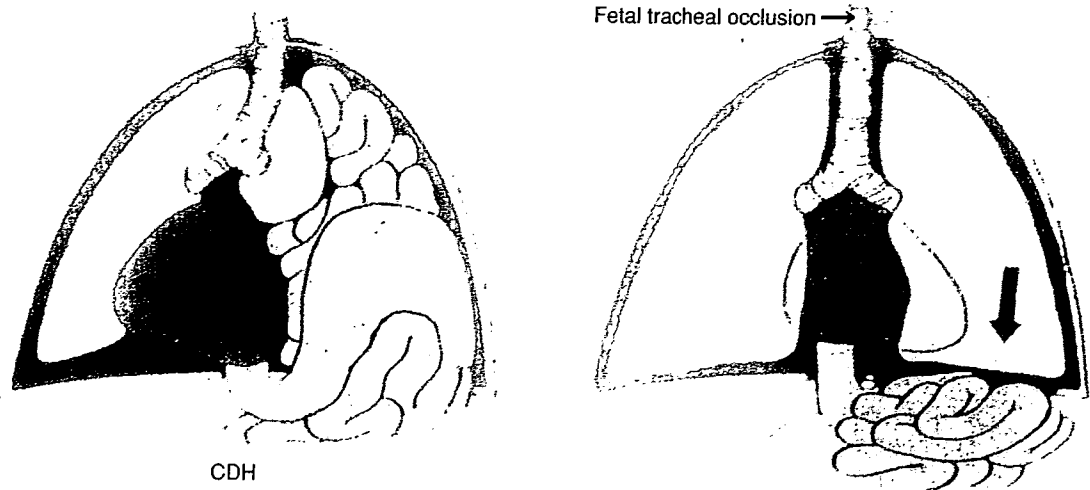


図1 胎児気管閉塞術の効果 (Harrison MR)

ない。胎児気管閉塞術および分娩時の気管閉塞解除術 (ex utero intrapartum treatment: EXIT)<sup>17)</sup>は、(比較的侵襲性の高い)初期の直視下external occlusionののち、さまざまな経緯を経て現在の内視鏡下手技へと変遷を遂げている。さらに、同じ内視鏡下気管閉塞術でも、当初の母体開腹を伴う手技(“FETENDO”によるexternal/internal occlusion:後述)は、最近、現時点で最も侵襲性が低いとされる母体非開腹下の手技、すなわち経皮的な内視鏡下internal occlusionおよび分娩前の気管閉塞解除(“FETO”:後述)に変わりつつある。

### 胎児気管閉塞術:その生理的・生物学的・臨床的意義<sup>15,16)</sup>

本手技施行のrationaleは、(1)胎児肺で産生され肺胞を満たしている肺胞液の一部が生理的な胎児呼吸様運動サイクルの“呼気時”に肺を離れ、(気管・喉頭を通して)羊水腔に流出(efflux)すること、(2)このeffluxの阻害が(何らかの分子生物学的機序を介し)肺胞発達を促進すること、すなわち妊娠週数に基づく予測を超えた肺重量・肺胞密度の発達(hyperplasia), air spaceへのfluid貯留・overdistentionをきたすことにある。

本手技は、停止していた肺organogenesisをい

わばりセット・促進し、同時に胸腔内脱出臓器(肝を含む)を腹腔内に緩徐に還納させることを目的とするものである(図1)。すなわち、肺自体の子宮内成長・成熟を促し、臨床的には術後一定期間において肺のechogenecity亢進をきたす(肺低形成の是正)、また出生後には肺機能、人工呼吸管理の有効性を高めると期待される。ヒト胎児臨床例、各種の哺乳動物胎仔実験のいずれにおいても、その一定の有効性を疑う余地は少ない。実験報告によっては、肺成熟を抑制することのない肺低形成の是正、(生理的範囲を超える)肺成長、肺コンプライアンス、ガス交換能の促進、肺循環抵抗の低下、(酸素化に対する)肺血管の生理的反応回復などが指摘されているが、同時にその限界も指摘されるようになってきた。

### 胎児気管閉塞術:その限界と対策<sup>18~21)</sup>

胎児肺の発達過程は、その気道系・肺胞系(含:肺胞上皮)、血管系の成長・成熟経過などからみて、従来embryonic period(妊娠5~8週)、pseudoglandular period(妊娠7週から17~18週:“conducting airways”が分化する)、canalicular period(妊娠16~17週から25~28週)、saccular(or terminal sac) period(妊娠24~25週から満期)と呼ばれる、部分的に重複した4つの段階に

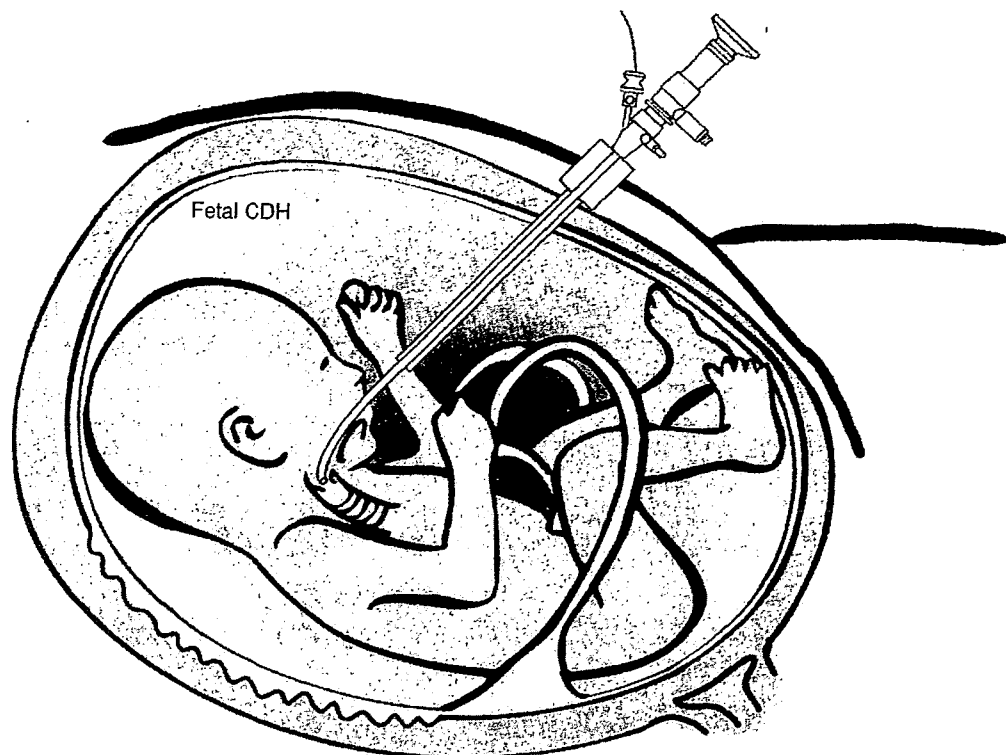


図2 内視鏡的胎児気管閉塞術 “FETO”<sup>27)</sup>

分けられてきた。CDHにおいてみられる、胸腔内脱出臓器による肺圧迫・発達阻害は、肺発達段階の早期、すなわち pseudoglandular period までに生じている “early insult” であり、その結果としていわゆる “conducting airways” の数的減少をきたす。CDHに対する胎児気管閉塞術は、多くは canalicular (ないし saccular) period に行われることから、この “conducting airways” 数の減少自体は、たとえ気管閉塞術が奏効したとしても防ぎ得ないものである。したがって、この CDH 肺の organogenesis リセット操作は、形態的・組織学的に生理的な肺形成・発達過程への reversal を目指すものではなく、あくまで児が子宮外生活に耐えうる呼吸・循環機能の付与を目的としている。

胎児気管閉塞では、上述のごときプラスの効果  
が動物実験にて示唆されている反面、分娩時までの気管閉塞の長期継続 (prolonged sustained

tracheal occlusion until birth) が、有意の surfactant 産生低下 (II 型肺胞上皮細胞障害) などのマイナス効果をもたらすことも報告されている。そこで最近では、(出生後の肺機能などを考慮し) 気管閉塞を一時的なもの (temporary tracheal occlusion) にとどめおくべきとする考えも現れてきた。そこで、最近のヒト胎児気管閉塞術では、一定の子宮内肺成長・肺低形成是正のみられた時点 (出生前: saccular period) で気管閉塞を解除し (in-utero unplugging, plug-unplug sequence)、(分娩までの) 肺胞上皮 surfactant 産生の回復・肺成熟や、出生後 PPHN の抑制 (胎児末梢肺動脈壁における中膜筋層の正常化など)、生理的ガス交換能改善を期することも試みられている。

#### 胎児気管閉塞術：その施行時期<sup>21~26)</sup>

気管閉塞術においては、いわゆる “lung fluid

trapping”を開始するタイミングも重要で、その時期は通常2nd trimesterごろとされる。その理由は、胎児lung fluid産生が2nd trimesterに最も盛んと考えられることにある(3rd trimesterで減少)。本手術の主な合併症である術後子宮収縮・preterm laborを低減するという意味では、2nd trimesterのより早い時期(妊娠子宮の被刺激性が低い22週まで)の手術施行も考えられるが、lung fluid産生のダイナミクスも考慮し、Harrisonらはおおむね妊娠25週前後(“FETENDO”:後述)、Deprestらは妊娠26～28週(“FETO”:後述)を選択している。また近年は、本手術前後の子宮収縮抑制剤(tocolytic agents)として $\beta$ -adrenergic agentsの使用(動物実験にて肺胞水産生を抑制する)を避けることも勧められている。

### 内視鏡的胎児気管閉塞術の手技<sup>22~27)</sup>

現在の胎児気管閉塞術は、いずれもバルーンによる気管内腔の内視鏡的閉塞(balloon internal occlusion)によっているが、これを検討する場合、その母児合併症(早産、破水、未熟児分娩など)のリスクとともに、発達過程にある胎児気管に対する特異的諸問題が考慮されねばならない。すなわち、気管内バルーンの至適inflationに求められる一見相反する2つの条件、すなわち“十分な気管閉塞(sealing)”と“気管壁損傷・成長障害〔気管軟化症(tracheomalaciaなど)]の防止”を同時にクリアすることが不可欠なため、その基礎として、ヒト胎児気管の発達過程も検討されてきた<sup>28)</sup>。

臨床的に報告された最初のバルーンによる内視鏡的胎児気管閉塞手技は、“FETENDO balloon (procedure)”であった。しかし、現在主流となりつつある手技は、これをいっそう低侵襲化した“FETO”(図2)といえる。以下、これらの手技の変遷、経緯などについて述べてみたい。

### “FETENDO balloon procedure”<sup>22~24)</sup>

本手技は、母体開腹後子宮外より胎児気管に挿入された内視鏡(fetal tracheoscope)を介し、

inflatable (expandable) detachable balloon (本来、血管内カテーテル用)を留置するinternal occlusionである。それまでの“FETENDO clip”手技(子宮内に1本の内視鏡、2～3本の手術機器計3～4本を留置し、前頸部切開にて気管を剥離しclipping閉塞を行うexternal occlusion)に比べ、この手法の大きな利点は、子宮内に留置するport (trocar)が単一で、母児の侵襲軽減、大幅な手術時間短縮の得られることである。この手技的変遷を契機に、胎児気管閉塞術はいっそう客観的評価を求められるようになり、統計的に最も信頼できる手法、すなわちrandomized controlled trial (RCT)により、“出生後標準的ケア(含ECMO)”症例と“胎児気管閉塞術”症例との比較検討が行われた<sup>24)</sup>。その結果、両群間では治療成績(生存率)に有意差を認めず、胎児気管閉塞術はCDH児の治療成績改善に寄与しないと評価された。しかし仔細に検討すれば、デザインにいくつかの問題が指摘される。このRCT報告は、現在、胎児気管閉塞術の意義を否定するものでは必ずしもないと考えられている。

このRCTの問題は、要約すれば以下の3点である。すなわち、(1)患児のselection criteriaが適切ではなかったこと(LHRのcriteriaが1.4未満とされたため、予後良好例の割合が相対的に両群で高くなり、双方の生存率が近づくことになった)、(2)いわゆる“trial effect”が関与した可能性のあること(CDH患児の現実の広範な地理的分布や家庭的・社会的状況のバラつきなどを考慮すれば、“出生後標準的ケア”のなされた医療施設が真に一般的成績を反映するのか否かは疑問である)、および(3)今回の結果は胎児手術後の産科的管理の困難性を示唆するものであり、胎児気管閉塞自体の生物学的効果(肺の成長・成熟)を否定するものではないこと(“胎児気管閉塞”群では産科的合併症であるPROM, preterm labor, deliveryが有意に増加しており、分娩時EXITも含めた2回の母児全麻手術という侵襲にもかかわらず、全体としては“出生後標準的ケア”群との間に治療成績の差がみられない)である。この(3)に関連する問題であるが、内視鏡挿

入で生じた羊膜孔が分娩時までずっと自然に seal されないという最近の指摘は、術後 PROM を考えるうえで重要といえる。この sealing 不全の原因は、本手術施行時の妊娠週数には羊膜上皮細胞の増殖・組織再生能がすでに不活化していることなどにある。

## “FETENDO balloon” から “FETO”へ<sup>25-27)</sup>

このような流れのなかで、近年、欧州3か国(ベルギー、英国、スペイン)共同で行われている FETO (fetoscopic endoluminal tracheal occlusion), および FETO task group による multicenter study (RCTではない)には大きな関心が寄せられている。その理由は、内視鏡的胎児気管閉塞術が重症 CDH の予後を有意に改善するというデータがこの group により蓄積されつつあるためである。

### 1. FETENDO と FETO の相違

患児 selection criteria: いずれも “liver-up” 症例ということでは共通するが、手術施行のタイミングは前者でやや早期の傾向にある(後者では妊娠26~28週)。しかしより重要な相違は、適応となる LHR 値が後者ではより厳しく (<1.0), 予後のいっそう不良な症例に絞られている点である。

手技的相違: いずれも、直接的胎児麻酔(含: 筋弛緩)下の胎児内視鏡下気管閉塞術(detachable balloonによる internal occlusion, in-utero intraluminal plugging)であるが、後者において手技的侵襲度は低いと考えられる。その理由は、母体全麻・開腹下手技である前者に対し、後者は母体 regional 麻酔下(局麻、硬膜外)の非開腹(経皮的)手技であり、内視鏡機器サイズも後者でいっそう小さいことにある。

### 2. 分娩様式: EXIT (FETENDO) と経膈分娩 (FETO)

術後一定期間経た後の児分娩法は、FETENDO では EXIT, すなわち母体全麻・開腹・子宮切開による直視下・臍帯非切断下の気道確保手技であるが、FETO は原則として経膈分娩である。この

差異は、後者では一定の術後肺成長・肺低形成是正が得られた 3rd trimester (妊娠34~35週: saccular period) に気管閉塞を内視鏡的に解除しておく (in-utero unplugging, plug-unplug sequence) ことによる。この操作には、出生前の肺機能回復・末梢肺動脈壁中膜筋層の正常化などによる出生後呼吸循環異常阻止効果も期待される。

### 3. 欧州の task group における FETO の適応と臨床成績

現在の FETO の適応は、まず合併するほかの先天異常のない CDH で、妊娠26~28週のものに限られる。L-CDH では “liver-up” とともに “low LHR (<1.0)” であること、あるいは妊娠26週以前の診断例で高度羊水過多(羊水ポケット >14 cm) を呈することが前提となる。R-CDH の場合は、やはり妊娠26~28週の全例が FETO の適応とされる。

この FETO task group からは、最近、中間的な臨床成績が報告されている。注目される点は、FETO の全20例で重篤な母体合併症はみられず(ただし、52%で羊膜損傷 amniorrhexis あり)、児生存率は55%(新生児期)、50%(退院時)に達していたことである。これは対照例、すなわち同時期・同一 selection criteria に含まれる FETO 非施行12例での生存率8%に比べ、有意に高いといえる。さらに、長期生存者(生後7~26週)には、明らかな成長発達障害がみられなかったという結果も重要である。これらのデータをもとに、FETO task group は (1) 胎児 CDH で肝が脱出し (“liver-up”) LHR が低値をとる (“low LHR”) ことはやはり予後不良の徴であり、(2) これに対する低侵襲性の FETO は児の生存率を有意に改善するという2点を、当面の結論としている。

### 気管閉塞術が有益である CDH 胎児をどのように選ぶのか

これまでの多くの検討から、“liver-up”, “low LHR (LHR <1.0)” という適応条件にはほぼ問題はない。特に LHR は、患者・家族への



カウンセリング、ないし胎児手術の適応決定に際し、当面最も信頼できる予後評価因子として、今後とも用いられるであろう。このLHRについてFETO task groupは、FETOの有効性が最も期待される肺低形成とは、LHRが0.7~0.9の範囲にあるものということを統計的に示している。これはすなわち、“出生後標準的ケア”と“FETO”を比較した場合、肺低形成が一定以上高度(LHR<0.7)であればいずれの治療でも予後は不良であり、一方、肺低形成が軽度にとどまれば(LHR0.9~1.0)、いずれの治療をとるにしても良好な成績が得られ、敢えてFETOを施行する必要はないことを示唆するものといえる。

しかし一方、胎児気管閉塞術については、肺成熟に及ぼすその負の側面、特に肺表面活性物質産生の低下などが動物実験で指摘されており、いまだわれわれが明確にしえていない問題が胎児気管閉塞には確かに存在する(含:気管壁障害、喉頭神経麻痺など)。したがって、気管閉塞の具体的手技については今後も慎重な検討が求められる。その場合、本手技の施行デザイン変更(閉塞期間を一過性に短縮する)により、肺成長・成熟、表面活性物質産生・肺泡間隔壁厚の回復などは期待できると思われるが、最も本質的な問題、すなわち出生後の肺コンプライアンス・肺機能が真に改善されるのか否かという点については、今後の研究に待つところが大きい。

現時点では、出生後の臨床的肺機能評価からみて内視鏡的胎児気管閉塞術は、新生児肺機能・コンプライアンスを一定程度は改善しうるものの、実際の臨床的意義については議論がある。また、予後予測因子としてLHRは確かに優れたものではあるが、生命的予後がきわめて不良な胎児を正確に選択することは、たとえLHRとほかの評価因子を組み合わせたとしても、現時点では不可能である。このことは、予測死亡率による胎児手術適応症例の選択、あるいは生存率のみによる重症CDH患児の治療法評価が、現実的には困難であることを意味する。したがって、胎児気管閉塞術という手技が、重症CDH児のnatural historyを有意に変えるとするデータは現在のところ十分と

はいえない。

今後もし“FETO”を施行する場合には、状況が許せば可能な限りRCTというデザインを設定し、しかもそのendpointsは単なる児生存率(mortality)ではなく、種々の合併症と機能的評価をまじえたもの(morbidity)におくべきであろう。そしてそのなかで、ヒト胎児においていまだ確立されていない課題、すなわち気管閉塞の至適タイミング(肺胞水産生動態からみた妊娠週数など)、至適継続期間(閉塞の解除時期と子宮内肺成長・成熟に要する閉塞期間)、術後分娩法(特にEXIT分娩か経膈分娩かの選択)について検討を加え、さらに手術侵襲度(母児麻酔、母体開腹の有無、胎児内視鏡手術における機器のサイズ・数、機能的工夫など)、および術後産科的合併症(PROM, preterm labor delivery)の低減に取り組むことが求められよう。

## おわりに

本稿では、近年盛んに議論されるCDHの胎児外科治療につき、その論点の基礎となるポイントの整理を行ってみた。胎児気管閉塞術は、近年その適応、意義などに関し慎重な検討が迫られているとはいえ、現在でも胎児外科治療の第一選択手技である。これは、胎児気管閉塞が出生前の肺成長・成熟に対し有意の生物学的効果を示すことが、すでに疑いのない事実であることによる。胎児CDHの予後不良例への対応について、この手技の施行という視点から、歴史的、医学・生理学的背景をまじえて解説を試みた理由もここにある。その一方で、今回述べたごとく胎児気管閉塞術は、その成績がそれを行う施設の治療方針の相違をしばしば反映するため、客観的評価と有効な施行デザインの確立が近年いっそう強く求められる。一方、誌面の関係上ここでは触れなかったが、最近は新たな試み(EXIT-ECMO strategy)も行われつつある。これはEXIT procedureに、(必要に応じて)ECMO cannulation, ECMO開始を組み合わせるもので、心奇形の合併など従来治療適応とはされなかったほど重症のCDH例においても、一定の成果が報告されつつあり、大き

な関心が寄せられている。この領域での今後の展開がますます注目される。

## 文 献

- 1) 千葉敏雄, Harrison MR, Albanese CT, et al : Fetal surgery : past, present, and future. 新生児誌 36 : 524-539, 2000
- 2) 千葉敏雄 : 胎児外科治療 : その最近の変貌と将来の方向. 新生児誌 39 : 573-583, 2003
- 3) 千葉敏雄, 北野良博, 北川道弘 : 先天性横隔膜ヘルニアと胎児外科治療 (1). 産科と婦人科 72 : 375-381, 2005
- 4) 千葉敏雄, 北野良博, 北川道弘 : 先天性横隔膜ヘルニアと胎児外科治療 (2). 産科と婦人科 72 : 486-491, 2005
- 5) 千葉敏雄, 北野良博, 北川道弘 : 先天性横隔膜ヘルニアと胎児外科治療 (3). 産科と婦人科 72 : 626-631, 2005
- 6) Skari H, et al : Congenital diaphragmatic hernia : a meta-analysis of mortality factors. J Pediatr Surg 35 : 1187-1197, 2000
- 7) Dillon E, et al : Congenital diaphragmatic herniation : antenatal detection and outcome. Br J Radiol 73 : 360-365, 2005
- 8) Beresford MW, Shaw NJ : Outcome of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Pulmonol 30 : 249-256, 2000
- 9) Wilson JM, et al : Congenital diaphragmatic hernia—a tale of two cities : the Boston experience. J Pediatr Surg 32 : 401-405, 1997
- 10) Albanese CT, et al : Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. Prenat Diagn 18 : 1138-1142, 1998
- 11) Laudy JA, et al : Congenital diaphragmatic hernia : an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other parameters. Prenat Diagn 23 : 634-639, 2003
- 12) Sydorak RM, et al : Congenital diaphragmatic hernia and hydrops : a lethal association ? . J Pediatr Surg 37 : 1678-1680, 2002
- 13) The congenital diaphragmatic hernia study group. Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. J Pediatr Surg 36 : 141-145, 2001
- 14) Stege G, et al : Nihilism in the 1990s : The true mortality of congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics 112 : 532-535, 2003
- 15) DiFiore JW, et al : Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiologic effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 29 : 248-257, 1994
- 16) Sylvester KG, et al : Tracheal occlusion reverses the high impedance to flow in the fetal pulmonary circulation and normalizes its physiologic response to oxygen at full term. J Pediatr Surg 33 : 1071-1075, 1998
- 17) Mychalishka GB, et al : Operating on placental support : the ex utero intrapartum treatment procedure. J Pediatr Surg 32 : 227-230, 1997
- 18) Flageole H, et al : The plug-unplug sequence : an important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. J Pediatr Surg 33 : 299-303, 1998
- 19) Luks FI, et al : Short-term tracheal occlusion corrects pulmonary vascular anomalies in the fetal lamb with diaphragmatic hernia. Surgery 128 : 266-272, 2000
- 20) Keller RL, et al : The lung-to-head ratio and fetoscopic temporary tracheal occlusion : prediction of survival in severe left congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 21 : 244-249, 2003
- 21) Deprest JA, et al : Tracheal side effects of endoscopic balloon tracheal occlusion in the fetal lamb model. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 92 : 119-126, 2000
- 22) Harrison MR, et al : Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX : fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be solved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. J Pediatr Surg 33 : 1017-1022, 1998
- 23) Harrison MR, et al : Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. Am J Obstet Gynecol 185 : 730-733, 2001
- 24) Harrison MR, et al : A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. N Engl J Med 349 : 1916-24, 2003
- 25) Deprest JA, et al : Percutaneous single-port fetal endotracheal occlusion (FETO) for prenatal therapy of severe diaphragmatic hernia. Am J Obstet Gynecol 187 : S179, 2000
- 26) Jani J, et al : Lung-to-head ratio and liver position to predict outcome in early diagnosed isolated left sided diaphragmatic hernia fetuses : A multicenter study. Am J Obstet Gynecol 191 : S176 (626), 2004
- 27) Deprest JA, et al : Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia : evolution of a technique and preliminary results. Ultrasound Obstet Gynecol 24 : 121-126, 2004
- 28) Chiba T, et al : Balloon tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia : experimental

## 先天性嚢胞性肺疾患 (CCAM) に対する胎児手術

千葉 敏 雄\* 北 野 良 博\*\* 黒 田 達 夫\*\*  
本 名 敏 郎\*\* 北 川 道 弘\*\*\*

### はじめに

先天性嚢胞性腺腫様奇形 (congenital cystic adenomatoid malformation: CCAM) は、肺発生においていわゆる気道閉鎖をきたす何らかの血管障害、遠位細気管支の発達停止、その気道閉鎖部末梢での未熟肺組織の拡張により生じた、肺の過誤腫性病変である。一般に解剖学的・形態的胎児異常の多くは、正常に進行していた発生過程が不完全に終わったもの (口唇裂、腸回転異常症、先天性横隔膜ヘルニアなど)、あるいは過剰な発生過程 (腸管重複症など) によるものである。これに対し、CCAM など真に異常な発生過程による形態的異常は頻度が低く、また時に致死性格を帯びることから、実際に出生に至ることはむしろ少ない。しかし、胎児の腫瘍性病変、とくに胸腔内腫瘍は、胎児 (外科) 治療の対象の1つとして当初から注目されてきたものであった。その理由は、胎児にあっても胸壁コンプライアンスは小さく、胸腔内占拠性病変 (単なる胸水も含め) の存在は、胸壁ではなく縦隔臓器 (心大血管)・肺の障害となって周産期の児生命に直接かかわってくるためである (この点で胎児腹腔内病変とは大きく異なる)。

本稿では、外科的治療の対象となる胎児腫瘍性病変のうち、胸腔内に発生する CCAM に焦点をあて、胎児期病態の考え方・外科治療の手技/適応/成績などにつき、その過去と現状・今後の展望につき述べてみたい。

### I. ヒト胎児 CCAM に対する肺葉切除術

ヒト胎児 CCAM に対する直視下の肺葉切除術は、その第1例目が1989年に Harrison らによって施行され、その後1993年に、全6例 (妊娠21~27週) 中4例救命されたことが、同じグルー

プより報告されている<sup>1)</sup>。これらの手術適応は、いずれも胎児水腫 (2例で腹水貯留) であった。このような子宮切開を伴う胎児手術は、母児双方にとって侵襲度の高いものであり、その手技開発は主にこのグループを中心に精力的に行われてきた<sup>2)</sup>。その後、Adzick ら<sup>3)</sup>は、多数の胎児肺腫瘍例での集計解析により、病態によっては、胎児肺葉切除術が児の救命上意義の高いことを報告している。

### II. 胎児肺葉切除術の自験例<sup>4)</sup>

われわれは、左側の巨大 CCAM (microcystic form; 後述) により、高度水腫が持続していた妊娠28週の胎児に対し、当センター倫理委員会承認のもと母児全麻下に、肺葉切除術を施行している。症例は25歳の1経産婦で、妊娠26週時の超音波検査で、胎児水腫 (腹水、全身皮下浮腫) を合併した microcystic CCAM が診断され、当院に母体搬送された。母体へのステロイド投与により、CCAM は一過性の縮小傾向を示したが、胎児水腫の改善には至らず、在胎28週4日で、直視下に CCAM 肺葉切除術を施行した。しかし、術翌日に胎児徐脈併発等による緊急帝王切開 (女児) となり、NICU にて集中管理を行ったが、その翌日 (術後2日) 呼吸循環不全のため死亡した。本症例では、術前の数週間、胎児水腫が持続していたことも大きな問題と考えられ、今後手術施行のタイミング決定には、より慎重な検討が必要である。なお、切除標本の病理診断は、左上下葉由来の III 型 CCAM とされた。剖検にて死因の特定はできなかったが、術前より発症・持続していた胎児水腫 (心不全) が大きく関与していたものと考えられる。

以下、胎児 CCAM の病態とその管理、とくに胎児手術につきその概要を述べてみたい。

### III. 胎児腫瘍性肺病変<sup>5-7)</sup>のうちわけ

胎児肺の腫瘍性病変として診断される、先天性

\* 国立成育医療センター特殊診療部, \*\* 同 第二専門診療部外科, \*\*\* 同 周産期診療部  
(〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1)

奇形 (congenital malformations of the lung) の代表的なものは, CCAM, 肺分画症 (bronchopulmonary sequestration: BPS) である。後者は, 胎児期にはほとんどが肺葉外分画症 (extralobar sequestration: ELS) である点の特徴的といえる。これらはいずれも頻度が低く, その発生率は報告により差がみられ, 正確に特定されてはいない。CCAM は, 従来極めてまれな疾患とされてきたが, その一方, Adzick ら<sup>3)</sup>が集計した胎児肺腫瘍 175 例の解析結果では, 76% が CCAM であった。この結果からも, 胎児期肺腫瘍に限れば, CCAM はむしろ最も頻度の高い病変であり (75~80% 以上), BPS がこれに次ぎ (12~20% 前後; Adzick ら<sup>3)</sup>の集計で 23%), これら 2 大疾患に加え, よりまれな他の疾患, 気管支原性嚢胞 (bronchogenic cyst), 先天性内因性高位気道閉塞症候群 (congenital high airway obstruction syndrome: CHAOS), 気管支閉鎖 (bronchial atresia), 先天性肺葉性気腫 (congenital lobar emphysema: CLE) などが, 全体の一部を構成している (疾患個々の詳細は他文献参照)。

#### IV. 胎児腫瘍性肺病変の診断<sup>6,7)</sup>

胎児胸腔内腫瘍の診断は, 多くは (とくに 2nd trimester には) 胎児超音波検査と Doppler 検査を中心になされている (必要に応じ MRI を追加)。その一方, 超音波画像所見は非特異的, すなわち hyperechoic で均一, かつ充実性 (solid) あるいは種々のサイズの cyst を有する嚢胞性 (cystic) な mass であり, 通常は超音波画像を中心とするのみで診断することは困難である。しかし, 胎児肺腫瘍では, たとえ正確な診断がなされなくても, 一般に産科的管理の変更を要しないため, この点は大きな問題とはならない。またその予後は, mass が一定サイズ以上の場合, 初回検査のみで評価することは困難で, 超音波検査を中心とした follow-up が不可欠である。これと同時に, 胎児心エコー検査と胎児核型分析 (karyotype analysis) 等による合併異常の評価も勧められる。鑑別すべき他の疾患で, 臨床的に最も重要なものは, 予後, 胎児/周産期の管理治療方針が大きく異なる先天性横隔膜ヘルニア (CDH) である。もし, 胎児胸腔に一側性の嚢胞性病変を認める場合は, 胎児の腫瘍性肺病変として最も頻度の高い CCAM, この場合 macrocystic form をまず考えるが, もしこれが heterogeneous cystic mass (とくに左側) であれば, CCAM よりさらに高頻度の CDH を念頭におき, 胸腔内腹腔臓器 (腸管蠕動,

肝臓)の有無や, 横隔膜の integrity を検討しなければならない。

#### V. 胎児 CCAM<sup>5~8)</sup>

##### 1. 疫学・病因・分類

CCAM は臨床的にまれな疾患で, そのほとんどは一側性 (両側性のもは 2% 未満; 発生頻度で左右差はない) であるが, いずれの肺葉・肺区域にも生じ (95% 以上は単一の肺葉・区域に限局), 性別ではやや男児に多い。CCAM は, 胎児肺の細気管支 (bronchiole) 領域での発生異常 (妊娠 8~10 週) に基づく過誤腫性病変であり, その病理組織像の特徴は, 分化した肺胞構造を欠く細気管支 (bronchiole) 様 air space の過剰発育・異常増生 (気管支軟骨, 炎症所見を欠く) に, 正常な動脈支配を伴っていることである。さらに, 胎児胸腔内腫瘍としてやはり頻度の高い BPS とは異なり, CCAM の大部分は気道系と何らかの交通・チャンネルを有している。この異常チャンネルの問題は, まず, それが軟骨支持を欠くため, 出生後の自発呼吸による虚脱・閉塞 (valve-like mechanism) が, 時に air trapping による呼吸障害を引き起こすこと, 次に, 時間の経過とともに経気道感染を引き起こしうることにある。

CCAM の最初の臨床病理学的分類で, 現在も用いられている Stocker 分類 (type I, II, III; 各々 >50%, 30~40%, <10%)<sup>9)</sup>は, 出生後の肺病理所見 (肉眼的, 組織学的) に基づくものであり, 病変部の cyst 径は, type I, II の各々で >2 cm, <1 cm と定義されている。しかし, 胎児期の診断は産科的超音波および Doppler 検査に依存するものであり (組織学的所見を得ることができない), 胎児肺病変のサイズ自体が出生後より小さいこと, またこの分類が提唱された当時の臨床的予後データ等が現在必ずしも通用しないことなどから, 出生前診断における Stocker 分類の意義は小さいものと考えられる。そこで, 胎児 CCAM の臨床的評価には, 近年超音波所見による分類<sup>10)</sup>が採られている。すなわち, CCAM 病変を, 大きく macrocystic form (肉眼的嚢胞 cyst >5 mm を認める) と microcystic form (一見充実性で solid) とに分けることが, 簡便かつ実地的といえる (頻度は各々約 60%, 40%)。この分類は, 治療適応 (胎児水腫など) がある場合, その手法計画上は有用であるが, cyst の有無自体が予後を左右するわけではない。この点は, 以下に述べる胎児 CCAM に伴う心不全・水腫発症の病態生理からも, 理解されよう。

## 2. 胎児 CCAM の natural history, 病態生理, 予後, 治療の rationale

CCAM 胎児は、その mass サイズにかかわらず通常の妊娠と同様、種々の産科的リスク（臍帯巻絡 cord accident など）に常に曝されている。この点を除けば、胎児期 CCAM は natural history 上、多くはサイズ不変か自然縮小を認め、（出生後の air trapping, 肺感染等を除けば）経過は比較的良好といえる。この点は、同じ胎児胸腔内病変でありながら、CDH や胎児胸水貯留とは異なっている。CCAM に比べ、CDH の予後が不良である理由のひとつは、後者では、出生とともに重篤な呼吸・循環障害（新生児遷延性肺高血圧症、右心不全）をきたすほどの肺低形成が、しばしば子宮内で進行しているためである。肺低形成からみて、かかる臨床的相違の生ずる原因は、CDH では肺への胸腔内圧迫が（とくに、コンプライアンスの低い肝臓が脱出している場合）、発生の当初から分娩時まで持続しているのに対し、CCAM では妊娠中のある時期から、サイズ増大による肺への圧迫が始まり、同時にその後自然退縮傾向を示すことがある（後述）ためと考えられる。このように CCAM は、相対的に予後不良な CDH とは、かなり性格を異にするものである。この場合、遺残正常肺組織量（患側、健側における肺低形成重症度）の評価が問題となるが、胎児 CCAM でもその評価には、CDH 症例において重要な LHR (lung-to-head ratio) の計測を行うことも考えられよう。しかし、上記の理由からその評価は、CDH におけるのと必ずしも同じ基準で考えることはできない点に十分な注意を要する。

しかし、胎児 CCAM では、時に治療開始を分娩後まで待つことができないことも事実である。その理由は、CCAM の一部でそのサイズ（嚢胞内容ないし実質部容積）が、妊娠の進行とともに急速に増大し、縦隔臓器（心・大血管）や同側・対側肺の圧排・圧迫（mediastinal shift）と、それによる胎児水腫（心・循環不全）、肺低形成、羊水過多などを引き起こすためである。そしてこのことは、妊娠中の一時点における mass のサイズ・胸腔内占拠容積のみで、予後を推定することが困難なことを示している。このような critical な状況への進展は、胎児期でも小さい胸壁コンプライアンスを考えれば、わかりやすいといえる。すなわち、胸腔内占拠性病変（含、胎児胸水）の存在とその増大は、胸壁自身ではなく、肺・心大血管という重要臓器を直接に障害し、胎児・周産期の予後を極めて不良とするのである。この心不全・水腫発症の機序については、Rice ら<sup>11)</sup>が実験的に明らか

にしている。すなわち、ヒツジ妊娠母獣で、全皮下に子宮を切開し、胎児胸腔内に tissue expander を留置した後、これを（手術終了後）数日間にわたり徐々に inflate してゆくという実験である。その結果は、tissue expander の容量増加とともに、胸腔内で心・大血管が次第に圧迫・偏位され、静脈還流障害と中心静脈圧上昇を認めると同時に、超音波上胎児の水腫徴候が出現した。この一連の過程は、胎児 CCAM の増大に伴う水腫発症機序を十分説明しうるものであるが、それにも増して重要なことは、tissue expander の deflation が、中心静脈圧の下降と胎児水腫の軽快をもたらした点である。これは、胸腔内腫瘍容積を人為的に減少せしめる子宮内治療（debulking）が、児の救命上有用であることを示唆したという意味で、画期的な結果といえる。CCAM に対する胎児肺葉切除とは、このような rationale に基づき、胸腔内占拠性病変による重要臓器の圧迫解除と、胎児・周産期の予後改善をはかるものである。

ただし、胎児水腫発症の原因を、CCAM 容積に関連した縦隔臓器（主に大静脈、心臓）への圧迫のみとすることには無理があろう。それは、やはり胸腔内占拠性病変である CDH において、高度肺低形成はしばしばみられても、これに水腫発症を伴うことはむしろ低率という事実をみても、理解できることである。この面では、もう一点検討されるべきことがある。すなわち、胎児 CCAM における縦隔への物理的圧迫が、実際にかかる循環変動・心不全を引き起こすとして、その評価はいかになされるべきかということである。本来、胎児は循環生理学的に右心優位であり、したがって、最も critical である（右）心不全徴候を早期に把握するためには、その主要静脈系、すなわち、右房・三尖弁、下大静脈、静脈管、臍静脈という一連の解剖学的配列に従い、経時的に出現してくる Doppler 血流波形異常が、最も重要なこととされている<sup>12)</sup>。しかし、CCAM において、縦隔圧迫に基づく水腫は、心機能自体の異常によるものとは性格が異なるものと考えられる。これは、下大静脈、静脈管の右房流入が、胎児ではほとんど同レベルでみられるため、縦隔圧迫による両静脈の血流異常はほぼ同時期に、しかも右心機能障害度を必ずしも反映せずに、出現しうるのである。このような点を背景に、Achiron ら<sup>13)</sup>は最近、胎児肺疾患の natural history（水腫発症、lung mass の echogenicity 変化、mass の spontaneous regression 等）における CCAM mass 内血行動態変動、すなわち、mass 内のシャント・overcirculation に伴う心不全、mass の静脈系閉塞（静脈系

うっ滞など),あるいは胎盤血管抵抗の経時的変化などの重要性を示唆している。

胎児 CCAM においてはこれまで、病変内 cyst (s) の有無 (echotexture) にかかわらず、腫瘍サイズ、mediastinal shift・肺低形成の有無と程度、羊水過多の有無、胎児水腫 (徴候) の有無、合併奇形の有無などが、予後因子として注目されてきた。このうち、(染色体異常を含めた)CCAM の奇形合併率は、CDH などに比べ明らかに低い(報告によりバラつきはみられるものの、その率はおおむね 10%前後であり、CCAM の多くは isolated lesion といえる)。一方、胎児 CCAM の予後を検討した最近の報告<sup>14)</sup>では、それまで提唱されてきた種々の予後因子のうち、やはり胎児水腫が、唯一最も critical なものと再確認されている。事実 Adzick ら<sup>3)</sup>は、多くの胎児 CCAM 症例を検討した結果、胎児水腫を合併した場合その予後は極めて不良で、胎児肺葉切除術の意義が高いことを報告している。その理由は、検討症例の 37% に胎児水腫を認め、そのうち保存的に経過をみたものは 100% 死亡し (子宮内あるいは出生直後)、一方胎児肺葉切除術が行われた症例では、62% が救命されていたためである。また本手術では、術後徐々に残存 (被圧迫) 正常肺組織の inflation・成長が認められ、機能的に肺低形成のままにあることは、比較的少ないことが示されている<sup>5)</sup>。このような点でも、CCAM は予後不良な CDH とは、性格を異にしている。さらにまた、胎児水腫合併の CCAM 症例では、母体リスクも念頭におくべきことを忘れてはならない。すなわち、胎児水腫 (含、胎盤浮腫 placentomegaly) に伴い、母体の mirror syndrome<sup>15)</sup> の徴候がみられれば、妊娠の継続や胎児手術の施行が、母体にとって多大のリスクとなることから、妊娠週数にかかわらずただちに児を分娩せしめ、分娩後未熟児管理に移行せねばならない (ただし、その予後は不良となる)。これらに関連し最近では、胎児 CCAM の水腫発症リスクを予測する超音波上の指標として、CVR (CCAM volume ratio) が提唱され、この値が 1.6 以下では (とくに macrocystic form でない場合) 胎児水腫をきたす可能性が有意に低いことが、胎児 CCAM 58 例の prospective study をもとに報告されている<sup>16)</sup>。

胎児水腫などで予後不良となる症例の存在する一方、すでに述べたように、胎児 CCAM はしばしば自然退縮 (2nd~3rd trimester) し、良好な予後を示す場合のあることが注目される。この自然退縮率は、報告によりさまざまで、Adzick ら<sup>3)</sup>の報告では 11% であるが、他の報告も総合すれば全

体として 20~50% 前後と考えられ、その多くは胎児水腫非合併例である。しかし、胎児水腫合併例でも自然退縮をみた症例が少数ながら存在し<sup>17)</sup>、これに加え、やはり水腫合併例で、ステロイド投与後に退縮を認めた症例も報告されている<sup>18)</sup>。

以上述べてきたさまざまな事実は、胎児 CCAM に対する侵襲的外科的治療 (シャント、肺葉切除術など) の適応決定が、必ずしも単純ではないことを示している。そこで我々は最近、(正常肺組織のみならず) CCAM 病変部の成熟・退縮を誘発し、侵襲的外科治療の適応を限定することに期待し、侵襲的外科治療を決定する前に、短期間ステロイド投与を試みている。

胎児水腫を伴う CCAM 患児の分娩法については、これまでのところ比較的異論は少ない。すなわち、もし水腫の状態で見が分娩 (帝切) されれば、呼吸管理とともに、児への輸液制限、薬理学的利尿、inotropic agent 投与など (間質液の稼働) にて、組織灌流維持に努める。一方、胎児水腫がみられない場合は、可能な限り満期の自然分娩を目指し、帝切分娩は産科的適応のある場合に限られる。たとえ胎児水腫をみない場合でも、妊娠 32 週以降で何らかの fetal compromise があれば、それがいかなるものであれ、急ぎステロイドを母体に投与し (肺成熟促進)、早期分娩が行われる。ただし、胎児 CCAM では以下に述べるごとく、分娩直後から resuscitation を要する可能性が常に存在し、したがってその分娩は、新生児 tertiary center (ECMO 可能) を有する施設にて、できれば待機的に行うべきである。

### 3. 先天性 (胎児) 肺腫瘍の出生後の病態・管理<sup>5~8)</sup>

CCAM は出生後、実際には無症状で経過することも多い。出生後の CCAM 組織・形態の画像評価は、たとえ子宮内で自然退縮傾向を示し、出生後も無症状であっても必須であり、その場合の画像評価では一般に、超音波よりも CT ないし MRI が優れている。その理由は、子宮内自然退縮をみた場合、出生後単純 X 線撮影にて一見遺残腫瘍を認めないこともあるが、そのような場合でも、CT や MRI 検査では全例で腫瘍遺残を認め、その広がり程度もおおよそ判定しうるためである。ただし、このような子宮内自然退縮をみた出生後無症状例に対しては、施設によっては外科的切除を行うことなく慎重な経過観察を勧めている。しかし、出生後の CCAM がたとえ遺残組織のみとなっても、明らかな臨床症状を呈してくることがあるため、このような方針に対しては反論もみられる。その 1 つが、遺残 CCAM の真性腫瘍化

(myxosarcoma, embryonal rhabdomyosarcoma, pulmonary blastoma, bronchoalveolar carcinoma)である。すなわち、一般にまれとされる20歳前のprimary lung tumorでは、報告例の4%が肺の先天性嚢胞性病変(CCAMなど)に起因しているとされることである。

CCAM患児の出生後の主な合併症は、新生児期のrespiratory distress (この時期, echocardiographyは、血液の心腔充満度 preload・心筋収縮性評価の上で有用)、および乳幼児における反復性呼吸器症状(とくに経気道性肺感染症)である。これらの大部分は、2歳までに症状を呈する(子宮内自然退縮がない場合、組織型 type 1の約1/2、また type 2・3の大部分が、出生当日に何らかの症状を示すとされる)。新生児期の発症は、肺低形成(時に胎児水腫を伴うが、これらは必ずしも併存せず、相互に独立した事象といえる)にも関連しているが、この場合はHFO等の施行にても、時に新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)の発症により管理は困難となる。

分娩時の呼吸開始に伴う主要な問題は2つ、すなわち、1. preterm deliveryによる未熟性、それに、2. 胎児水腫の存在(とくにmicrocystic type)である。また分娩後間もない時期には、air trapping・barotraumaなどによる呼吸状態の急速な悪化もありうる(とくにmacrocytic typeで)。このような合併症の起こる理由は、CCAM病変部の肺組織が、たとえ非機能性とはいえ、気道系との交通を有する(前述)ためであり、その可能性が高い場合、帝切分娩の延長上にある、“EXIT-to-CCAM resection”手技(後述)の施行も考慮される。かかる状況の存在する場合、あるいは早期にrespiratory distressが発症した場合には、直ちに気管内挿管にて換気補助ventilatory supportを開始する。

CCAM患児の分娩後換気補助では、罹患部位のoverdistensionを防ぎつつ児の換気を維持してゆく(陽圧換気)ことが重要である。そのためには、1. 気管内tubeのmalpositionに注意し(とくに、overdistended異常肺組織による、遺残正常肺組織でのガス交換障害)、また時には、2. 選択的気道挿管を考慮し(selective intubation; 片側性のCCAMでは対側気管支への選択的挿管を行うこともある)、さらに、3. 児の体位を調整し(患側を下方として病変部のoverdistensionを防止)、4. 未熟児ではIRDSのリスクに対しsurfactantを投与する(肺罹患部位が比較的小さく換気維持が十分可能な場合は、surfactant投与によるIRDSの寛解を待ち、未熟児への肺切除施行を一

定期間延期しうる)。もし罹患肺の気胸barotrauma(とくにmacrocytic type)が発症すれば、5. tube thoracotomyなどを行う。

CCAM児出生後の管理・治療方針決定(保存的治療か外科的切除か、また外科的切除を行うにしても症状のみられた時点で行うのか否かなど)は、これらのすべての過程とその結果を考慮してなされてゆくものである。それらのうち、出生後緊急手術(まれに術後ECMO施行)は、換気補助を必要とするようなrespiratory distressに対し考慮される。この場合、CCAMに対する肺葉切除術は、出生後の施行であれば(後述の出生前の場合とは異なり)、常に完全切除を目指すことになる(したがって、ほぼ全肺を巻き込む広範な病変では、複数肺葉の切除ないし一側肺切除も必要となる)。もしCCAM組織が明らかに遺残した場合、ないしCCAM切除が行われなかった場合、すでに述べた種々の合併症(air trappingとmassの経時的増大、感染、悪性腫瘍化など)のリスクが残される。一方、(術前の児stabilization, 術後管理とともに)肺葉切除術に成功した場合、児の長期的予後は一般に良好である。これは、遺残正常肺組織が、著明なcompensatory growthを示し、数年以上にわたるalveolarizationが進行するためである。

#### 4. 胎児期治療<sup>5,6)</sup>

##### 1) 適応

CCAMが胎児水腫(徴候)を併発する場合は、子宮内胎児死亡(IUFD)のリスクが極めて高く、児の周産期予後が著しく損なわれるため、原則として胎児期治療の適応となる(胎児水腫をみない場合は、その適応はない)。また、治療適応決定に際しては通常、重篤な合併異常(染色体異常、形態的他臓器異常等)のないことも必要条件といえる。胎児水腫(徴候)の背景にあるとされる、急速な腫瘍サイズの増大は、その原因が病型(macrocytic・microcystic form)により多くは異なり、各々cyst内貯留液の増加・CCAM組織サイズ自体の増加にあると考えられている。しかし同時に、胎児CCAMの子宮内自然退縮や、ステロイド剤投与によるその誘発の可能性にも、注意を要する(ステロイド剤が奏功する場合、外科的治療の適応はない。しかし、出生後外科治療の適否・タイミングについては、一定の見解は得られていない)。したがって、母体・胎児への不必要な外科的治療を避けるために、胎児の臨床的評価とその手術施行時期のバランスにおいては、常に慎重な見極めが求められる。

##### 2) 外科的治療

一般に胎児外科治療は、超音波ガイド下のもの、

胎児内視鏡下のもの(子宮切開を伴わない)、直視下のもの(子宮切開を伴う)、の3つに分けられる。しかし、胎児 CCAM の外科治療では、内視鏡手術はいまだ試みられておらず、超音波ガイド下のもの、あるいは直視下の手技が採られてきた。すなわち、外科的に腫瘍サイズ縮小を図る胎児期外科治療は、病型 (macrocytic・microcytic) に応じて各々、嚢胞内容液減量 intrauterine drainage (超音波ガイド下嚢胞穿刺吸引ないし嚢胞-羊膜腔シャント術)・直視下の胎児肺葉切除術 (含、部分的切除・debulking) が行われている。一方、(超音波ガイド下の) レーザー焼灼手技は、最近 BPS の (体循環系) feeding vessels に対する成功例が報告され、その手技・成績には評価すべきものが大いにみられる<sup>19)</sup>。ただし、CCAM (肺循環系) での施行例はいまだみられず、今後の検討が待たれる。

### (1) 直視下手術 (胎児肺葉切除術)

内科的治療 (ステロイド) が奏効せず、とくに妊娠 32 週前で胎児水腫 (徴候) を伴っている microcytic CCAM, あるいは同様の条件にある macrocytic CCAM で子宮内 cyst drainage の不成功に終わったものが、かかる侵襲的外科治療の適応となる。その理由は、先の Adzick ら<sup>3)</sup>の集計において、水腫合併胎児 CCAM 例のうち、保存的に経過をみたものは全例死亡していたのに対し、胎児肺葉切除術例では 62% が救命されていたことにある。このように、本治療による児の生存率は、全体として 50~60% 前後とされるが、これは手術施行のタイミング (妊娠週数、胎児病態の増悪・進行度)、医療施設の経験度・手技・機器などにも大きく依存する。すなわち、本手術は母児に対する侵襲が大きいことから、水腫の進行・遷延で胎児全身状態が増悪している場合等には、手術施行の決定自体も影響を受けることになる。また母体の全身状態とともに、子宮内手術までに胎児水腫の持続していた期間も、本手術の成功率・児の予後を予測する上で重要といえる。

なお、この直視下手術と多くの点で異なるものの、その一種として、次に述べる “EXIT-to-CCAM resection” strategy, あるいは “EXIT with trial of ventilation” が挙げられる。

### (2) “EXIT-to-CCAM resection”

EXIT (ex utero intrapartum therapy) とは、気道系に問題を有する胎児で、出生時の呼吸障害・気道確保困難が予想されるものに対し、分娩時 (子宮切開、胎児露出) に臍帯非切断下で (すなわち胎盤循環が維持された placental support/bypass の下で)、気道閉塞解除・気道確保ないし呼

吸障害予防をはかる術式である<sup>20)</sup>。“EXIT-to-CCAM resection” とは、この EXIT 下に CCAM 切除を行うものであり、この後の臍帯切断により、児は子宮・胎盤から切り離される。Philadelphia 小児病院では、嚢胞型 CCAM の胎児診断例に対し、出生時の重度肺機能障害 (air trapping, CCAM 自体による換気障害) を回避する目的で、母体ステロイド投与および “EXIT-to-CCAM resection” が少なくとも 5 例 (27~39 週) に行われている<sup>21)</sup>。術後合併症として air leak や出血・敗血症などもみられたが、全体としては 4 例 (80%) が救命されている。これらの症例はいずれも、macrocytic CCAM であり、CVR からみて妊娠末期まで、サイズ増大傾向を示していた。うち 3 例では水腫徴候を認め、胎児期 intervention (羊水穿刺、胸腔-羊膜腔シャント術) が 3 例に施行されている。本手術が行われた全 5 例での、placental bypass 時間は平均 64 分で、4 例ではこの間胎児静脈ラインからの輸液・輸血・投薬が行われた。また 2 例では、分娩後酸素化に高い気道内圧を要したことから、間もなく ECMO に移行している。

### (3) “EXIT with trial of ventilation”

この手技は、EXIT 下の胎児肺換気・肺機能評価に基づき、一定の criteria に従って (EXIT 下に) ECMO を開始するものである。本手術は、これまで主に Children's Hospital Boston を中心に行われ、一定の成績を挙げてきた<sup>22)</sup>。その適応は、とくに重症 CDH などで、児の肺換気に高い気道圧を要する場合、barotrauma から緊急 ECMO となる可能性を placental support 下で適切に判定し、必要に応じそのままスムーズに ECMO 管理に移行させる場合などである。適応があれば、CDH のみならず CCAM 症例でも施行されている (巨大 CCAM で必要とされる高気道圧換気など) が、その長期的評価は、今後の症例蓄積と follow-up とを待ちたい。

### 3) 従来の出生後手術と胎児期 (直視下) 手術の相違点<sup>2)</sup>

“EXIT-to-CCAM resection”, “EXIT with trial of ventilation” を除けば、胎児外科治療は児の器官形成・発達/成熟期に行われるため、その過程を阻害する要因、あるいは分娩までに児の生命的リスクをもたらす状況を、最低限是正できれば良しとする点で、胎児手術は出生後の手術と大きく異なる。本治療における 2 人の患者 (母体、胎児) のうち、直接的対象 (胎児) が (羊) 水中にあって、自己肺呼吸ではなく、母体・胎盤循環を介する間接的酸素化に依存すること、さらに (胎



児が術後も子宮内に一定期間留まるため) 術中・術後の児への輸血・輸液・薬剤投与手段(胎児臍静脈穿刺など),あるいは胎児のバイタルサインモニタリング法が極めて限られる点も,大きな相違といえる。これに加え,胎児へのアクセスは,その胎位に応じ胎盤組織を十分避けてなされねばならない(術前・術中の超音波, MRI が有用)ため,母体を介する手術的アプローチは,胎盤の子宮付着部位(腹側・背側付着が各々40%, 60%)により大きく影響される。しかも,かかる直視下胎児手術では,妊娠中期の子宮壁切開自体が,(満期とは異なり)極めて易出血性でリスクの高い操作であり,さらに胎児組織強度が極めて脆弱(とくに妊娠19週未満)で,術野に露出された胎児体温は短時間で急速に低下しうることにも,十分な注意が求められる。母体全麻の影響は,胎盤・臍帯を介し多少とも胎児にも及ぶが,術中は十分な胎児鎮静・筋弛緩・徐脈防止をはかるため,筋弛緩剤・鎮静剤・アトロピンの直接的投与(胎児筋注麻酔)が行われる。胎児低体温などを回避するため,術中は胎児の露出部位を可能なかぎり限定し(開胸部位,同側上肢のみ),子宮内羊水量/温度・胎児体温の維持,臍帯の圧迫・牽引の防止,術中の胎児 monitoring(超音波,パルスオキシメーター等)に留意することも求められる(必要に応じ加温輸液・輸血のための胎児静脈ラインが確保される)。本手術の適応となる胎児はすでに重篤な病態にあり,胎児 CCAM 切除は,母児リスクを最小限にするため短時間で完遂することが不可欠である。胎児期にこれが可能な理由は,CCAM のほとんどが一側の一肺葉ないし一区域に局在し(形態的に独立),かつ胎児ではいまだ肺葉間の癒着・癒合が少ない状態にあり,また高い胸腔内圧により胎児(肋間)開胸創から,CCAM 病変が比較的容易に脱転しうるためである。すなわち,CCAM 罹患肺葉の茎部(動静脈・気道)に到達し,これをその根部近くで一括結紮・切離する手技自体は,通常大きな困難を伴うものではない。ただしこの際には,CCAM mass の除去に伴う胎児の循環血液喪失分,圧迫が解除された残存肺組織の(部分的)再膨張による血液の予測不足量などが,慎重に考慮された術中輸血・輸液管理が求められることはいうまでもない<sup>23)</sup>。しかも,胎児の全血液量がおおよそ 50 ml 前後であることを考えれば,これら一連の操作では,胎児のわずかな出血にも細心の注意が払われねばならない(出血は漏出羊水と紛らわしく,また時に胎児輸血も必要となる)。

#### 4) 胎児外科治療のタイミング

“EXIT-to-CCAM resection”, “EXIT with

trial of ventilation”を除き,胎児手術後分娩までは,児を一定期間子宮内にとどめ,未熟児分娩を避ける産科的努力がなされる。この点は,術後早産のリスクを伴う胎児手術では,適正なその施行妊娠週数の決定上とくに重要である。また,これまでの欧米を主とした臨床的知見の蓄積により,胎児臓器機能・形態の不可逆性障害は,従来考えられていたよりも,妊娠経過のより早期に発症することが明らかとなり,最近の未熟児医療成績向上ともあいまって,胎児手術施行の時期は,おおむね妊娠中期(CCAM ではおおよそ 25 週前後~30 週)とされている(この週数は胎児異常の種類により異なり,脊髄髄膜瘤修復術では妊娠 20~25 週,CDH に対する気管閉塞術では 26~28 週とされている)。

#### 5) 胎児外科治療の問題点—周術期合併症<sup>2,5,8,24)</sup>

胎児外科手術では,周術期・術中の(多因子性) fetal distress ないし IUPD, 子宮内感染・子宮出血などの可能性が常に問題となる。とくに,侵襲性の高い直視下手術では,切開される子宮壁(妊娠中期)の易出血性・母体出血,術後の子宮収縮・早産や破水の誘発が,とくに重要なリスクとなる。また,術後母児管理においては,術後子宮収縮(流・早産),未熟児分娩が最大のリスクであり,その誘引となる術中・術後の羊膜剝離,術後破水 PROM, 子宮内炎症/感染(絨毛膜羊膜炎 chorioamnionitis)にも,慎重な対応が求められる。これら合併症の防止・軽減のためには,周術期母児管理,とくに母児麻酔法(全麻,硬膜外/局麻)や子宮収縮抑制剤(薬理学的子宮収縮抑制 tocolysis, tocolytic agent)・抗生物質の選択等に加え,周術期の母児モニタリング(子宮収縮・胎児心拍数/胎児循環動態等)が重要なポイントとなる。合併症として最もリスクの高い, preterm labor/delivery を防止するために,周術期にはしばしば子宮収縮抑制剤が用いられる。その中でも強力な indomethacin は,胎児動脈管収縮(妊娠週数,投与スケジュール,薬剤の母体血中濃度に必ずしも相関しない)と糸球体濾過・尿産生の低下をきたしうるため,その使用にあたっては,胎児右心負荷をモニターしつつ(胎児心エコー),その使用を可及的短時間(48 時間未満)にとどめることが望ましい。周術期子宮収縮抑制剤としては,このほか経過に応じ,マグネシウム製剤, terbutaline (ないし ritodrine), nifedipine もしばしば使用される。一方,術直後に時にみられる母体肺水腫は,その大部分は利尿剤や酸素投与に反応するが,その予防には,術中母体輸液量を最小限

にとどめることが重要であり、施設によっては母体全麻を回避し、さらに（子宮収縮抑制剤としての）beta-agonist 使用を控えるものもある。

一方、胎児手術などのさまざまな原因により、胎児は心不全・水腫を呈しうることから、胎児外科手術後一定時期の心機能サポートには、母体を介して、beta-agonist である terbutaline (ないし ritodrine) が積極的に使用されることもある。しかし、各種病態・循環障害で胎児 hypoxia をきたした場合、胎児 acidosis と血流再配分 (redistribution, brain sparing) による臍静脈血の肝シャント（経静脈管）率増加・薬物排泄障害（肝・腎への血流減少）、薬物（およびその代謝産物）の胎児移行抑制（母体-胎児間の濃度勾配減少）などがみられ、胎内薬物治療は一層複雑なものとなる。

このように、胎児外科治療においては、手術自体の困難性に加え、その母児管理のために、ここで述べられた多くの因子がすべて考慮されねばならない。そしてそのゴールは、周術期の各時間的ポイントにおける、適切な判断と迅速な対応により、分娩を無事に迎え、生後の長期的 QOL を確保することにあるといえよう (minimal maternal risk, optimal fetal outcome)。

おわりに一多様な先天性肺奇形を理解するための統一的概念<sup>13,25-27)</sup>

本稿では、胎児（外科）治療の適応疾患として重要な胎児肺腫瘍、すなわち CCAM に対する胎児期の管理・治療を中心に解説を試みた。この領域で近年注目されている点は、形態的に1つと考えられる肺病変内に、時に病理学的に異なる複数の病変・異常が混在し、その頻度は従来想定されていたものよりも高いという事実である。例えば、病理組織学的にみて、CCAM と BPS とが混在する mixed histology (hybrid lesion) は、比較的高率にみられるとされる。従来、多様な胎児胸腔内病変の分類は、その多くが病理組織学的所見をもとになされてきた。しかし、各病変間に、かかる臨床的・病理形態的な（部分的）重複、疾患個々の定義上の不明確さが指摘されるようになったことから、胎児腫瘍性肺病変のこれまでの分類には、大きな限界のあることが明らかである。このような背景をもとに、CCAM, BPS (およびその他の胸腔内病変) 間では、共通の発生学的連関 (bronchial anomaly/atresia など) の存在も示唆されるようになった。最近では、肺・気道系の一連の発生過程・事象の攪乱に、奇形個々の分類（病因・病理発生）の基礎をおき、多様な奇形・病態（肺無形成から喉頭閉鎖までを含む広範なスペクトラ

ム) を理解・説明するための統一的概念 (unifying concept), すなわち “fetal lung dysplasia” という呼称が提唱されるようになった。今後は、個々の病変の血流支配（とくに静脈系）をも視野におくこのような分類に基づき、胎児肺病変に対する周産期の対応が検討されるようになってゆくと考えられる。

## 文 献

- 1) Adzick NS, Harrison MR, Flake AW, et al: Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 28: 806-812, 1993
- 2) Harrison MR, Adzick NS: Fetal surgical techniques. *Semin Pediatr Surg* 2: 136-142, 1993
- 3) Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, et al: Fetal lung lesions: Management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 179: 884-889, 1998
- 4) 北野良博, 千葉敏雄, 黒田達夫, 他: 胎児水腫を合併した CCAM に対する直視下胎児手術の経験. *周産期新生児誌* (in press)
- 5) Adzick NS, Harrison MR: The fetus as patient. In Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP (eds): *Surgery of infants and children*, 48-64, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997
- 6) Goldstein RB: Ultrasound evaluation of the fetal thorax. In Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed, 426-455, Saunders, Philadelphia, 2000
- 7) Rypens F, Grignon A, Avni FE: The fetal chest. In Avni FE (ed): *Perinatal Imaging*, 77-102, Springer, Berlin, 2002
- 8) Adzick NS: The fetus with a lung mass. In Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, et al (eds): *The Unborn Patient*, 3rd ed, 287-296, Saunders, Philadelphia, 2001
- 9) Stocker JT, Madewell JE, Drake RM: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. A classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 8: 155-171, 1977
- 10) Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al: Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 20: 483-488, 1985
- 11) Rice HE, Estes JM, Hedrick MH, et al: Congenital cystic adenomatoid malformation: A sheep model of fetal hydrops. *J Pediatr Surg* 29: 692-696, 1994
- 12) 千葉敏雄, 百々秀心, 川滝元良: 胎児循環の病態生理 (2): 胎児心機能 (とくに右心機能) の評価. *産と婦* 71: 497-504, 2004
- 13) Achiron R, Hegesh J, Yagel S: Fetal lung lesions: a spectrum of disease. New classification based on pathogenesis, two-dimensional and color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24: 107-114, 2004
- 14) De Santis M, Masini L, Noia G, et al: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: antenatal ultrasound findings and fetal-neonatal outcome. Fifteen years of experience. *Fetal Diagn Ther* 15: 246-250, 2000

- 15) Vidaeff AC, Pschirrer EB, Mastrobattista JM, et al : Mirror syndrome—a case report. *J Reprod Med* 47 : 770-774, 2002
- 16) Crombleholm TM, Coleman B, Hedrick H, et al : Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 37 : 331-338, 2002
- 17) Higby K, Melendez BA, Heiman HS : Spontaneous resolution of nonimmune hydrops in a fetus with a cystic adenomatoid malformation. *J Perinatol* 18 : 308-310, 1998
- 18) Tsao K, Hawgood S, Vu L, et al : Resolution of hydrops fetalis in congenital cystic adenomatoid malformation after prenatal steroid therapy. *J Pediatr Surg* 38 : 508-510, 2003
- 19) Ryan G : personal communication
- 20) Mychaliska GB, Bealer JF, Graf JL, et al : Operating on placental support : the ex utero intrapartum treatment procedure. *J Pediatr Surg* 32 : 227-230, 1997
- 21) Hedrick H : Ex utero intrapartum therapy. *Semin Pediatr Surg* 10 : 190-195, 2003
- 22) Myers LB : Ex utero intrapartum treatment with immediate placement onto extracorporeal membrane oxygenation: EXIT to ECMO. In Myers LB, Bulich LA (eds) : *Anesthesia for Fetal Intervention and Surgery*, 159-177, BC Decker, Hamilton, 2005
- 23) Adzick NS : personal communication
- 24) 千葉敏雄, 北川道弘 : 周産期薬理学と胎児の管理・治療. *産と婦* 71 : 645-652, 2004
- 25) Cass DL, Crombleholme TM, Howell LJ : Cystic lung lesions with systemic arterial blood supply : a hybrid of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. *J Pediatr Surg* 32 : 986-990, 1997
- 26) Conran RM, Stocker JT : Extralobar sequestration with frequently associated congenital cystic adenomatoid malformation, type 2 : report of 50 cases. *Pediatr Dev Pathol* 2 : 454-463, 1999
- 27) Achiron R, Zalel Y, Lipitz S, et al : Fetal lung dysplasia : clinical outcome based on a new classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24 : 127-133, 2004

---

### Fetal Surgical Resection of the Massively Enlarged Congenital Cystic Adenomatoid Malformation

TOSHIO CHIBA, YOSHIHIRO KITANO, TATSUO Kuroda, TOSHIRO HONNA,  
MICHIOHITO KITAGAWA

*National Center for Child Health and Development*

**Key words** : Fetal lung mass lesion, Congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM), Fetal lobectomy, Fetal hydrops, Lung hypoplasia.  
*Jpn. J. Pediatr. Surg.*, 37(6) ; 649~657, 2005.

Congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) is a rare thoracic mass of nonfunctioning lung tissue. Prenatal diagnosis and treatment provides new insight into the natural history, pathophysiology, and management of fetuses with CCAM. We describe a case of left huge CCAM (microcystic) presented with fetal hydrops at 26 weeks gestation. The fetus underwent left pulmonary lobectomy to relieve mediastinal compression at 28 weeks gestation. However, she abruptly developed severe *in utero* distress on POD # 1 and was delivered by emergency cesarean section. Despite post-natal intensive care, the neonate died due to probable cardiopulmonary insufficiency on DOL # 1 (POD # 2). Based on the outcome, fetal lung debulking should be considered earlier to resolve life-threatening hydrops with resultant progression of lung hypoplasia.

○千葉敏雄

国立成育医療センター 特殊診療部

**Computer Aided Surgical Therapy for Fetuses**

T.Chiba

*Department of Strategic Medicine, National Center for Child Health and Development,  
Tokyo, Japan*

**Abstract:** Minimally invasive fetal surgery has been developed to avoid complications caused by open fetal surgery. But, some technical problems are associated even with fetoscopic surgery (spina bifida, twin-twin transfusion syndrome); placental location, a mobile fetus floating in amniotic fluid, physiologically cloudy amniotic fluid and so on. To overcome these technical problems, surgical assistant systems and devices have been developed in the field of preoperative diagnosis, intraoperative monitoring/navigation and surgical devices. Some recent progresses are presented.

**Key words:** Fetal surgery, Minimally invasive surgery, Spina bifida, Twin-twin transfusion syndrome

**1. 背景**

胎児外科手術<sup>1)2)</sup>は、従来は腹壁と子宮壁を切開し胎児の一部を露出させて治療を行っていた。しかしこの方式では胎児・子宮への侵襲が大きいため、早産などの合併症を引き起こす可能性があった。そこで、より低侵襲に治療を行う手技として、内視鏡下胎児外科手術が行われるようになってきた。内視鏡下胎児外科手術では、他の内視鏡手術と共通の問題点に加え、胎児外科特有の課題がある。まず、胎児は非常に脆弱であるのみならず、羊水中に浮遊しているため、対象部位の固定が困難である。しかも混濁した羊水中では明瞭な視野を得ることが困難で、電気メスなど通常の手術で用いられるデバイスの作動効率も制限される。また術後の羊水漏れや羊膜損傷によるリスクを抑えるためには、子宮壁穿刺径が3-4mm以下であることが望まれるが、このような細い術具で高い操作性を確保することは難しい。

これらの課題を克服するため、我々は胎児外科を対象とした工学的支援技術の開発を進めている。以下に技術開発の対象としている疾患と、開発中の技術について述べたい。

**2. 対象とする疾患**

双胎間輸血症候群(TTTS):一絨毛二羊膜性双胎妊娠(胎盤が1つで羊膜は二つの双子)の10~15%にみられる病態であり、両方の児の胎盤血管に吻合が存在する。これにより二児間に血流のアンバランスが生じ、受血児は心不全、供血児は腎不全の症状を呈するリスクがある。本疾患に対しては、胎盤表面の吻合血管を内視鏡で観察しながらレーザーで凝固し、血流を遮断する治療が行われる。この手術では、胎盤表面を走行する多

数の血管から焼灼すべき血管を選別すること、胎盤表面とレーザーファイバ先端間距離を適切に調節することが難しい。特に腹側付着胎盤に対し、胎盤表面に回りこんでレーザーを照射するには熟練を要する。

二分脊椎症:脊椎骨の形成不全により神経が一部背部に露出する疾患であり、生後、下半身運動障害や脳・膀胱・直腸の機能障害をおこすことがある。本症例に対する胎児期治療としては、露出した神経を保護し髄液流出を防ぐことを目的に、露出部の縫合やパッチ貼布固定による被覆が試みられている。しかし、脆弱な皮膚組織の胎児に対して、縫合などの外科的手技を行うことは多くの困難を伴う。

**3. 提案する胎児外科支援技術****(1)術前診断**

胎児診断では、主に超音波診断装置が用いられる。最近では3D超音波診断装置を用いた診断が行われ、胎盤・胎児の形態および機能的観察も可能となりつつある。また、カラードップラーを併用した胎児心疾患診断も可能であり、対象とする疾患のより詳細なデータベースの構築を進めている。

**(2)術中観察・ナビゲーション**

双胎間輸血症候群では、胎盤から10mm前後までレーザーファイバを近づけて治療を行うが、通常使用する2D内視鏡では距離感が掴みにくい。術中胎盤損傷は大量出血の原因となるため、近接覚の把握は不可欠である。そこで、新興光器製作所では、胎児手術を対象とした細径の立体内視鏡を開発している。この立体内視鏡は直径5.4mmで先端に1/10インチのマイクロCCDを2個搭載し、27万画素を実現している。