

肺低形成の程度は、腹腔内臓器が脱出する時期や脱出臓器の量によって決まる¹⁵⁻¹⁷。横隔膜に孔があっても、臓器脱出の程度が軽い場合、あるいは臓器脱出が出生後に起こった場合には、肺低形成は軽度であり、手術だけで良好な予後が期待できる。しかし、胎児期に大量の腹腔内臓器の脱出が起ると、肺低形成は高度となり時には致死的となる。肺動脈には中膜肥厚という形態学的異常が伴うために軽い刺激でも攣縮し、容易に肺高血圧に陥る^{18,19}。このような患児は出生直後から重篤な呼吸障害を呈するため、手術だけでなく緻密な呼吸循環管理が必要とされる。高度な肺低形成を伴う患児の予後は厳しい。

1.1.3. 治療の現状

(1) 出生後治療の現状

1970年代以前は、小児施設に搬送できた患児、すなわち生後しばらくは自ら呼吸して生存できた患児だけが治療対象であった。このような患児では高度な肺低形成を伴うことは少なく、緊急手術の重要性が強調され、治療成績も良好であった。医療の進歩に伴い、より早期に発症する患児が治療対象に加わるようになると、肺高血圧の重要性が認識されるようになった。死亡例の剖検で必ずしも著しい肺低形成を認めないことから、直接の死因は新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn; PPHN) であると考えられるようになった。これは、肺高血圧によって肺血流量が減少し、右室から出た血液が動脈管を通じて大動脈へと流れる現象である。全身に流れる血液の酸素飽和度が低下し、特に右上肢にくらべて下肢の酸素飽和度が低下する。いったんPPHNになると、動脈血酸素分圧 (partial pressure of arterial oxygen; PaO₂) の低下からアシドーシス、肺動脈の攣縮、肺高血圧の悪化という悪循環に陥ると考えられ、この悪循環を絶つには、hyperventilationとアルカリ化製剤によって、pHを高く、PaO₂を高く、動脈血二酸化炭素分圧 (partial pressure of arterial carbon dioxide; PaCO₂) を低く維持することが重要であるとされた。HyperventilationによってPPHNは一過性に改善するが、高い気道内圧による肺損傷 (ventilator-induced lung injury) により、患児は最終的に死亡することが多かった。

Wungらは1985年に、新生児呼吸窮迫症候群や胎便吸引症候群で肺高血圧に陥った新生児において、肺損傷を起こさない呼吸管理 (gentle ventilation) の有効性を報告した²⁰。肺損傷を防ぐためには、高二酸化炭素血症を容認し、気道内圧を低く維持することが重要であり、hyperventilationとは正反対の管理方針が必要となる。CDH患児の重大な死因が医原的肺損傷であったという報告が相次いだこともあり、gentle ventilationはその後CDHの治療にも導入さ

れた。1990年代には世界的に受け入れられるようになり、生存率85%~90%という成績を報告する研究も現れた²¹⁻²³。

手術時期に関しても、手術そのものが肺低形成を治療できるわけではないこと、手術によって胸郭コンプライアンスが低下することから、緊急手術から待機手術が主流となった。世界的にも、出生直後からgentle ventilationによる呼吸循環管理を行い待機手術を施行することが、出生後治療の根幹となっている²²⁻²³。このほか、循環作動薬、一酸化窒素吸入療法、高頻度振動換気（High frequency oscillatory ventilation; HFOV）、サーファクタント補充療法、綿密な感染対策・栄養管理などが行われている。

(2) 胎児治療の可能性

CDHに対する胎児治療は、米国で1980年代に検討され始め、1990年代に臨床応用された。治療手技は、子宮を切開して胎児の横隔膜を修復する方法から胎児の気管を閉塞させて胎児肺の成長を促進するという方法に進化してきた。気管を閉塞する手技も、子宮を切開して胎児の気管を剖出後にクリップをかけるという方法から内視鏡手術へとすすみ、最近ではsingle port tracheal occlusionが主流になっている²⁴。しかし、ランダム化比較試験では胎児治療の方が出生後の治療に比べて有効であるとの結果は得られておらず¹⁰、本当に胎児治療を必要とする致死性肺低形成合併例を識別する作業はこれからといえる。

1.1.4. 現在の治療の有効性・安全性

(1) 出生後治療に関する日本のエビデンス

CDHの重症度は様々であるため、症例が分散する我が国では施設間の比較は非常に困難である。しかし、gentle ventilationの有効性は国内でも確認され、各施設バラバラであったCDHの管理方法はこの数年間で統一されつつある。その結果、胎児診断されたCDH患児の治療成績は65%~75%とする報告が散見されるようになった²⁵⁻²⁷。一方、現在の理想的な出生後治療をもってしても救命できない場合があること、救命できても長期的に重篤な合併症を背負う患児が存在すること、その解決方法として胎児治療が期待されていることが、多施設から報告されている^{6-9,22,23,25}。

(2) 出生後治療成績に関する海外のエビデンス [本研究の成績の比較対照となる先行研究成績（出生後治療）の要約]

Gentle ventilationの有効性は世界的に確認されており、救命率が75%~90%とする報告もある^{23,25-27}。CDH study groupの報告²⁸では1995年から2004年に

登録された3,062例の生存率は全体で69%、横隔膜全欠損に近い患児では57%、横隔膜を直接縫合できた症例では95%、横隔膜がある程度存在するもののパッチ閉鎖が必要であった患児では79%であった。一方、フィラデルフィア小児病院は1996年から2006年に治療した患児89例を分析し、肝臓が胸腔に侵入している (liver-up) 患児の生存率は45%、肝臓が腹腔内に存在する

(liver-down) 患児の生存率は93%と報告している²⁹。このように、胎児診断された症例でも重症度は様々であり、後に述べる予後因子により出生後治療の成績は大きく異なるが、胎児横隔膜ヘルニアの全体の生存率は現状では60%~80%程度と考えられる(2007年の報告によると、フランスで63.3%³⁰、イタリアで69.4%⁶、University of California, San Francisco (UCSF) で59%²⁸、大阪大学で76.6%²⁶)。

(3) 胎児治療の成績について [本研究の成績の比較対照となる先行研究成績 (胎児治療) の要約]

a) UCSFにおけるランダム化比較試験¹⁰

HarrisonらはNational Institute of Healthと共同で、標準的な出生後治療と内視鏡的胎児気管閉塞術(胎児治療)を比較する目的で、1999年から2001年にかけてランダム化比較試験を行った。対象は、1) 肝脱出を伴う左横隔膜ヘルニア、2) LHR (lung to head circumference ratio; 肺頭囲比) < 1.4、3) 在胎22週~28週、4) 染色体異常や心奇形などの合併奇形がない、5) 単胎で母親が健常、という条件を満たす患児であった。13例が出生後治療を、11例が胎児治療を受け、それぞれの生存率は73%と77%であった。胎児治療群の生存率77%はほぼ予想された通りであったが、出生後治療群の生存率73%は予想されていた37%よりもはるかに良好であった。また、前期破水の発生率は出生後治療群と胎児治療群でそれぞれ23%と100%で胎児治療群に圧倒的に多く、平均分娩週数はそれぞれ37.0週と30.8週で胎児治療後の早産傾向が示された。生存患児の横隔膜閉鎖術時のパッチ使用率、入院日数、在宅酸素療法利用率、胃食道逆流の発生率、経腸栄養チューブ使用率、体重増加率の評価でも、両群間に有意差は認められなかった。以上の結果から、症例数を重ねても出生後治療に対する胎児治療の優位性は証明できないとの判断で、試験は中止された。

b) Fetoscopic Tracheal Occlusion (FETO) Task Groupからの報告³¹⁻³³

内視鏡的胎児気管閉塞術の臨床研究は、ヨーロッパ（ベルギー、イギリス、スペイン）でも進行中である。FETO Task Groupの治療では、Harrisonらの試験¹⁰で使用されたシャントより細い内視鏡を用い、母体を開腹することなく、局所麻酔で経皮的に胎児気管にアプローチする。母体への侵襲はCDHに対する胎児治療の中では最も低いといえる。最近の報告によると、重症患児 28 例（肝臓脱出を伴い、LHR < 1.0）の胎児治療群の生存率は 57%で、同程度の重症度で胎児治療を受けなかった患児の生存率が 11%であることから、胎児治療の有効性が主張されている。しかし、FETO Task Groupの研究はランダム化比較試験ではないこと、対照群の治療施設が統一されていないこと、出生後治療の成績が他の報告に比して不良であること、長期成績や合併症に関する記載が十分でないことなどの問題点が指摘されている。

c) 気管閉塞術を受けた患児の合併症^{10,32,33}

仮に胎児治療で生存率の改善が認められないとして、次に生じる疑問は、出生後治療がどれほど困難なものであったか、両群間でさまざまな合併症に差があったか否かである。たとえ生存率に有意差がなくとも、難聴や発達障害などの合併症が軽減されるのであれば、胎児治療の存在意義は失われぬ。UCSFの比較試験に参加した生存児 16 例（出生後治療群 9 例、胎児治療群 7 例）の 1~2 年後の機能的予後をみると、慢性肺障害、胃食道逆流、ヘルニア再発、成長・発達障害、難聴など多くの問題があり、どの合併症に関しても両群間に差はみられなかった。

しかし、UCSFの比較試験では手術手技による前期破水例、早産例が多く、これらの因子が生後の予後に影響しているとの指摘もある。FETO Task Groupからは、胎児治療を受けて生存した児の長期予後が報告されておらず、胎児治療によって生存児のQOLを高められるかどうかの結論は出ていない。

以上より、妊娠中期の胎児気管閉塞術の臨床的効果は明らかにされていない点も多いが、予想されたほど楽観視はできないことが示唆される。

1.1.5. 予後因子について

重症度が様々であるCDHの場合、出生前のパラメータで生後の予後が予測できなければ、胎児治療を導入することは困難である。従来から羊水過多、

胃の位置、病変の左右、L/T (lung to thorax transverse area; 肺胸郭断面積) 比、LHR、肝臓の位置、心大血管の大きさなど、多くの予後因子が報告されてきた^{15-17,31,34}。多くは一施設からの報告にとどまったが、胎児健側肺の大きさの二次元的指標であるL/T比またはLHRと肝臓脱出の有無の2つについては、国際的に評価が確立している。さらに、健側肺容量、肺動脈径、心機能評価 (acceleration time/ejection time ratio) など、新しい予後因子が報告されている^{34,36}。

本研究では確立した予後因子であるL/T比、LHR、肝臓脱出の有無について、アウトカムに対する影響を検討し、現在の日本の出生後治療で予後不良となるグループを同定できるかどうか確認する。さらに意義が確立されていないその他の予後因子 (胃泡の位置、肝臓脱出の程度、羊水過多) についても検討を加える。

1.2. 本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠

1.2.1. 本研究の位置づけ

CDHに対する胎児治療手技は欧米で開発・改良され、母体への侵襲がほぼ容認できる程度にまで低下した。しかしながら、ランダム化比較試験でその有効性は確認されておらず、臨床的評価は定まっていない。この最大の原因は、出生後の治療が標準化されていないことだと考えられる。高度な呼吸循環管理を含む全身管理が必要なCDHの場合、出生後の治療を完全に標準化することは現実的ではないが、gentle ventilationという呼吸管理法がこの10年で浸透し、その結果治療成績が向上したことが多くの施設から報告されている²¹⁻²³。日本でもCDHの治療方針は従来各施設で異なる点が多かったが、近年ではほぼ同じ管理方針に収束しつつある。このように一定の出生後治療が確立された現在、胎児治療の比較対照となる出生後治療の成績を集計しておくことは、将来の臨床研究において胎児治療の適応を検討する根拠を得るための必要不可欠なステップである。

また、胎児治療の有効性を主張しているFETO Task Groupの研究は、胎児治療を受けた患児が胎児治療を受けなかった患児と同一施設で治療されていない (出生後治療の水準が異なる) という本質的な欠点をかかえている。この欠点を克服しない限り、CDHに対する胎児治療を医学的に正しく評価することはできない。今後治療水準を統一した臨床試験を行うことにより、この点を克服できると考えられる。本研究から、治療水準統一のための基礎データが得られる。

1.2.2. 研究デザインとアウトカム

(1) Retrospective cohort研究である理由

今までに日本の多施設での CDH 治療成績をまとめて報告した研究や、予後因子をデータから示した研究は存在せず、他の治療の可能性を検討するためにはこれまでの治療成績を整理、評価することが重要となる。しかし gentle ventilation を中心とした出生後治療はすでに標準的に行われており、介入試験の中で前向きに管理し、安全性に配慮するほどの新規性はないと考えられる。研究にかかる時間、費用、人的労力を考慮すると、prospective あるいは retrospective な cohort 研究が適切と考えた。

また、本邦で CDH 治療を定期的に一定数以上行っている施設は限られており、本研究に参加する施設とほぼ一致している。また、これらの施設では、出生後も定期的に患者（児）が来院しており、生命予後や機能予後の情報を調査することは可能であると予想される。

そこで、本研究では、現在 3 歳以上の対象患児の約半数が既に出生していた 6 年前にさかのぼって治療前の背景、治療内容、最新の予後などを調査することで、本邦における標準治療の成績をまとめる retrospective な cohort 研究がデザインとして適切であると考へた。

(2) アウトカムの設定根拠

先行研究のほとんどが生死（生存退院）をアウトカムとしているが、多くの研究で評価時期が一律ではない。しかし Harrison らの比較試験¹⁰ではプライマリ・エンドポイントとして生後 90 日生存が用いられており、このエンドポイントはそれ以降の死亡があまりないという臨床的実情にも合致する。そこで、本研究でも生後 90 日の生存をプライマリ・アウトカムとする。生後 90 日以外の時点（6 ヶ月、18 ヶ月、3 年。18 ヶ月時と 3 年時の解析は、データのある児のみを対象とする）の生存に関しても副次的に評価する。以下、生存/死亡を「生命予後」と記載する。

また、「何ら合併症がなく、成長障害のない正常児」として成長することが最終治療目標であるため、「合併症のない生存」についても検討する。以下、生命維持のための治療的介入が必要かどうかを「機能予後」、生命に支障はないが成長発達に障害があるかどうかを「神経学的予後」とする。

1.3. 結果解釈の判断規準について

本研究では、CDH に対する gentle ventilation を含む出生後治療の日本の成績評価を第一の目的とするが、同時にそれが先行研究で報告されているものと

同等か、それ以上であることを期待する。先行研究に比べて生命予後、機能予後が著しく悪いという結論に至った場合は、本研究結果の詳細から介入方法や出生後治療が適応となる集団について見直し、新たなデザインによる介入試験の実施を検討する。結果解釈の判断規準は、1.1.4.で述べたHarrisonらの臨床試験¹⁰⁾とCDH Study Groupの調査研究²⁴⁾、FETO Task Groupの調査研究³⁴⁾を参考に設定する。Harrisonらの試験での出生後治療群の90日生存割合は73% (8/11)、胎児治療群の90日生存割合は77% (10/13)、CDH Study Groupの報告では出生後治療の生存割合は69% (CDH欠損の程度により57%～95%)、FETO Task Groupによる胎児治療後の生存割合は57% (LHRによって17%～78%)である。生存割合は予後因子に依存するが、全体平均の下限と考えられる60%を閾値(帰無仮説)と設定し、日本における治療成績を検定する。日本の治療成績の真値が70%より高い場合、有意差を示せる確率は約70%である(N=120、 $\alpha=5\%$)。

2 本研究で用いる規準・定義

2.1. CDHの定義

横隔膜の欠損孔から腹腔内臓器が胸腔内に脱出していることを超音波エコーまたは胎児 MRI (核磁気共鳴画像法) にて確認できる。

2.2. Gentle ventilationの定義

Gentle ventilationとは、高CO₂血症を容認することにより、過換気による二次的な肺損傷を起こさせないことを目的とした人工換気法とする。IMV (Intermittent mandatory ventilation; 間欠的強制換気法) またはHFOVかは問わない。

2.3. (あきらかな) 肝脱出の定義

超音波エコー所見又は胎児 MRI にて胸腔の1/3以上 (L/D ratio < 0.7 程度) 胸腔内に肝臓が脱出しているもの。

L/D ratio (liver/diaphragm ratio; 肺横隔膜比) = 脱出肝上縁から肺尖部までの距離 / 横隔膜から肺尖部までの距離

2.4. LHRの定義

胎児心 4-chamber と同レベルで、健側肺の最長径 (mm) とそれに垂直な短径 (mm) を測定する。測定方法は Longest 法、UCSF 法及び健側肺断面積の3種類とする。Longest 法と UCSF 法については付録 10.2. の通り測定し、両方の長径と短径を報告する。

それぞれで以下の式により算出される値を LHR とする。

$LHR = \text{健側肺の最長径 (mm)} \times \text{それに垂直な短径 (mm)} / \text{頭周囲長 (mm)}$

2.5. L/T比の定義

肺断面積を、胎児心 4-chamber と同レベルで、両側の肋骨を全周性に含む胸部横断面において、心拡張期にトレース法にて測定する。同時に、肋骨内縁、胸骨後面、胸椎の椎体中心で囲まれる胸郭断面積を測定し、以下の式により算出する。

$L/T \text{比} = \text{肺断面積 (mm}^2) / \text{胸郭断面積 (mm}^2)$

$L/T \text{比 (健側肺)} = \text{健側肺断面積 (mm}^2) / \text{胸郭断面積 (mm}^2)$

2.6. 胃泡の位置の定義

エコーあるいは胎児 MRI 所見において、胃が脊椎と胸骨を結ぶ正中線を越えて健側に偏位している程度を下記の 4 段階で評価する。

胸腔内に胃泡が：

無し

患側のみ

正中を越えて健側に偏位（半分未満）

正中を越えて健側に偏位（半分以上）

2.7. 羊水過多の定義

エコー所見において、最大羊水深度が 8 cm 以上であるもの。

3 目的

本研究の第 1 の目的は、本邦における CDH に対する理想的な出生後治療（胎児診断により可能となった、高次医療施設における生直後からの治療）の成績を明らかにすることである。治療成績には、生後 3 年までの長期予後（調査時点で 3 歳に到達している児を対象とする）も含める。

第 2 の目的は、生命予後あるいは機能的予後が不良となる患児の集団（胎児治療の適応）を同定し、そのような患児を早期に選別するための予後因子を特定することである。

3.1. アウトカム

3.1.1. 有効性アウトカム

(1) プライマリ・アウトカム

90 日生存割合

出生後 90 日の生存割合。分母は全出生児数とする。肝脱出の有無、LHR、L/T 比で分類した生存割合も算出する。

(2) セカンダリ・アウトカム

① 新生児生命予後（生存期間）

全出生児を対象に、出生日を起算日とし、あらゆる原因による死亡をイベントとした生存期間。追跡不能および最新の調査で生存している場合は、最終生存確認日をもって打ち切りとする。肝脱出の有無、LHR、L/T 比で分類した生存期間も算出する。

② 新生児機能予後（割合）

各評価時期に生存しており、かつ重篤な合併症（以下の重篤な合併症のいずれか）があることが確認されない児の割合。対象患児を以下の5つに分類し、 $\text{B} / (\text{A} + \text{B} + \text{D})$ を算出する。

- ①最終確認時の年齢が評価時点として設定された年齢に到達する以前に死亡した患児
- ②（評価時点として設定された年齢に厳密に到達しているか否かによらず）障害がないことが確認された患児
- ③評価時点として設定された年齢に到達していない患児
- ④評価時点として設定された年齢に到達しており、かつ障害があることが確認された患児
- ⑤不明

- 評価時期

修正6ヵ月（予定日+180日、前後1ヵ月で最も近い時期の所見可）、修正18ヵ月（予定日+545日、前後3ヵ月で最も近い時期の所見可）、3歳（生後1,096日、近い時期の3歳児健診日可）

- 重篤な合併症

- 1) 酸素投与、人工呼吸器〔持続的気道陽圧（continuous positive airway pressure; CPAP）含む〕、気管切開のいずれかを必要とする慢性肺疾患
- 2) 経口以外の栄養摂取法を要する病態

- ③ 新生児神経学的予後（割合）

各評価時期に生存しており、かつ以下の神経学的障害のいずれかがあることが確認されない児の割合。対象患児を以下の5つに分類し、 $\text{B} / (\text{A} + \text{B} + \text{D})$ を算出する。

- ①最終確認時の年齢が評価時点として設定された年齢に到達する以前に死亡した患児
- ②（評価時点として設定された年齢に厳密に到達しているか否かによらず）障害がないことが確認された患児
- ③評価時点として設定された年齢に到達していない患児
- ④評価時点として設定された年齢に到達しており、かつ障害があることが確認された患児
- ⑤不明

- 評価時期

修正6ヵ月（予定日+180日、前後1ヵ月で最も近い時期の所見可）、修正18ヵ月（予定日+545日、前後3ヵ月で最

も近い時期の所見可)、3歳(生後1,096日、近い時期の3歳児健診日可)

● 神経学的障害

- 1) $-2SD$ 以上の成長障害
- 2) 難聴(調査実施以前に医師により難聴と診断されたことがある)
- 3) 特定時点の神経学的発達の障害
 - 6ヵ月: 6ヵ月児健診時(健診日の月齢は問わない)
に以下を満たさない
 - ・顎定している
 - 18ヵ月: 1歳半児健診時(健診日の年齢は問わない)
に以下を満たさない
 - ・3歩以上独歩
 - ・有意語3つ以上あり
 - 3歳: 3歳児健診時(健診日の年齢は問わない)に以下を満たさない
 - ・歩行可能(麻痺なし)
 - ・発語(話せる)

④ 重篤な合併症なく退院した割合

重篤な合併症(以下の2つの病態のいずれか)を伴わずに生存退院した児の割合を算出する。分母は全対象児数とする。退院までの期間
は問わない。退院時の情報が不明の児は分母分子から除外する。

- 1) 酸素投与、人工呼吸器(CPAP含む)、気管切開のいずれかを必要とする慢性肺疾患
- 2) 経口以外の栄養摂取法を要する病態

⑤ 初回入院時の入院期間

出生日を起算日とし、退院をイベントとした期間。死亡の場合は、365日をもって打ち切りとする。また、追跡不能および最新の調査時点で一度も退院したことがなく入院中の場合は、最終確認日をもって打ち切りとする(転院はその理由により分類する)。

⑥ 初回酸素投与期間

出生日を起算日とし、酸素投与終了日をイベントとした期間。酸素開始日が生後すぐでない場合も起算日は変わらない。酸素投与を行わなかった場合は0日とする。酸素投与中の死亡は死亡日をもって打ち切りとする。追跡不能および最新の調査時点で酸素投与継続中の場合は、最終確認日をもって打ち切りとする。

⑦ 初回一酸化窒素 (NO) 投与期間

NO 投与開始日を起算日とし、NO 投与終了日をイベントとした期間。投与を行わなかった場合は 0 日とする。投与中に死亡した場合は死亡日をもって打ち切りとする。また、追跡不能および最新の調査時点で一度も退院したことがなく入院中の場合は、最終確認日をもって打ち切りとする。

⑧ 根治術施行割合

根治術を施行した児の割合。分母は全対象児とする。施行の有無が不明な対象児は、分母分子から除外する。

⑨ 根治術後のヘルニア再発割合

根治術を施行した後、調査時点までに横隔膜ヘルニアを再発した児の割合。分母は根治術を施行した患児とする。根治術施行の時期は特定しない。

3.1.2. 安全性アウトカム

その他の合併症発生割合

出生日以降、3.1.1.(2)および③以外の合併症の発生が認められた児の割合。分母は全対象児数とする。死因となった可能性がある合併症の件数も集計する。胃食道逆流性疾患 (gastroesophageal reflux disease; GERD) については、行った治療も集計する。

● 起こりうる合併症

消化管穿孔

気胸

敗血症

治療を要した乳び胸または胸水

治療を要した GERD

中枢神経障害 [脳室内出血 (intraventricular hemorrhage; IVH)、脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia; PVL)、水頭症、低酸素性脳症、てんかん]

腸閉塞

CDH 再発

側弯症

胸郭変形

聴力障害

3.2. 予後予測モデルの作成

本研究では、gentle ventilation を行っても予後不良な集団を同定し予後を予測する因子を探索すること（モデルの作成）、および作成したモデルについて予測力の最も高いカットオフ値を探索することを第2の目的としている。探索に用いる可能性のある因子を以下に記載する。アウトカムは90日生存とするが、探索的に他のアウトカムでもモデルの作成を行う。

1) 胎児期の因子

肝脱出有無
LHR
L/T 比
胃泡の位置
羊水過多
ヘルニアの位置（左、右、両側）
胎児診断時期（最初にCDHが疑われた時期）

2) 母体に関する因子

分娩週数（分娩予定日280日前を0日とし、実際の分娩日までの期間）
分娩様式（経膣分娩、帝王切開）
母体へのステロイド投与の有無
胎児麻酔の有無

3) 生後の因子

CDH根治術までの期間（出生日を0日とした根治術までの日数）
CDH根治術時の横隔膜欠損サイズ（<25%、25%~50%、50%~75%、75%<かつ前縁有、75%<かつ前縁無）
脱出臓器（胃、小腸、大腸、肝臓、脾臓、腎臓）
経皮的動脈血酸素飽和度（percutaneous oxygen saturation; SpO₂）の最大値（highest SpO₂）、動脈血二酸化炭素分圧（partial pressure of arterial carbon dioxide; PaCO₂）の最低値（lowest PaCO₂）
24時間以内の心エコー所見（心室中隔偏位、動脈管開存、心房内シャント、三尖弁逆流）
McGoon Index [(rPA + IPA) / 下行大動脈径]
(Apgar スコア)

4 調査方法

4.1. 対象

各調査実施施設で出生した新生児のうち、以下の規準をすべてみたす全患児を調査対象とする。

- 1) 2002年1月1日～2007年12月31日に出生した。
- 2) CDHと出生前診断された（疑診を含む）。
- 3) 単胎である。
- 4) 当該疾患以外の重篤な胎児奇形（染色体異常、致命的な心疾患）がない。
- 5) 出生直後から gentle ventilation による呼吸管理を含む集中治療が行われた。

4.2. 調査手順

各調査実施施設は、本研究実施計画書に対する倫理審査委員会（IRB）の承認書（6.4.1.）を研究代表者に送付する際、調査対象となる症例数を同時に報告する。報告された症例数にもとづき、1患児につき1部の症例調査票（case report form; CRF）が各調査実施施設に送付される。2008年8月～10月の間に、各調査実施施設の責任医師が全対象児の診療情報記録を元にCRFへのデータ記入を行う。記入者が責任医師でない場合は、責任医師が記入内容の最終確認を行う。

データを記入したCRFの原本は、返信用封筒に入れてデータセンターに郵送する。各調査実施施設は、データを記入したCRFのコピーをとって保管する。データセンターへのCRFの送付は、2008年10月末日までに完了する。

CRF送付先：

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット (Japan Clinical Research Support Unit; J-CRSU)
〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル 2F
TEL: 03-5298-8531
FAX: 03-5298-8535

4.3. 調査項目

4.3.1. 出生前所見

- 最初にCDHが疑われた時点での妊娠週数、出生予定日、そのときに診断されたCDH病変部位（右/左/両側/不明）

- 超音波エコーまたは MRI 所見 (30 週未満、30 週以上 35 週未満、35 週以上の各時期の最も古い所見)
検査日、検査方法 (超音波エコー/MRI)、羊水過多の有無、胸腔内胃泡 [無/患側のみ/正中を超えて健側に偏位 (半分未満)/正中を超えて健側に偏位 (半分以上)]、明らかな Liver Up の有無、胎児胸水の有無、胎児腹水の有無、胎児皮下浮腫の有無、LHR、L/T 比 (健側肺)
健側肺最長径 (UCSF 法、Longest 法)、健側肺最長径と直交する横径 (UCSF 法、Longest 法)、健側肺断面積、胸郭断面面積、児頭周囲径、LHR (詳細な測定値がない場合)、L/T 比 (詳細な測定値がない場合)
- 胎児期治療 [母体へのステロイド投与の有無、その他 (自由記載)]

4.3.2. 出生時所見

- 出生日時、分娩様式 (経膈分娩/帝王切開)、帝王切開の理由 [CDH、胎児機能不全、その他 (自由記載)]、胎児麻酔有無、体重、身長、性別、頭囲、胸囲、Apgar Score と評価時の挿管の有無 (1 分、5 分)、奇形 [染色体異常 (内容)、中枢神経異常 (内容)、動脈管開存以外の心奇形 (内容)、その他 (内容)] の有無
- 血液ガスデータ (出生後 24 時間以内の最良値)
Pre-highest O₂ [動脈酸素分圧 (partial pressure of arterial oxygen; PaO₂) または SpO₂]、post-highest O₂ (PaO₂ または SpO₂)、lowest PaCO₂
- 心エコー所見
心室中隔偏位 (無/R→L/R=L/L→R)、動脈管開存 (無/R→L/R=L/L→R)、心房内シャント有無 (無/R→L/R=L/L→R)、三尖弁逆流の有無、三尖弁逆流の最大流速、肺動脈径 (左右)、下行大動脈径

4.3.3. 治療的介入

- 呼吸補助
施行の有無、HFOV [吸入酸素濃度 (fraction of inspiratory oxygen; FiO₂)、平均気道内圧 (mean airway pressure; MAP)、1 回拍出量 (stroke volume; SV)]、IMV [最大 FiO₂、最大吸気圧 (peak inspiratory pressure; PIP)、呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure; PEEP)、換気回数]、CPAP、終了日

- 体外式膜型人工肺 (Extracorporeal membrane oxygenation; ECMO) 施行
施行の有無、開始日時、終了日時、適応理由 [高度肺低形成/気胸
/肺出血/その他 (自由記載)]、ECMO 中の根治術の有無
- NO 投与の有無、投与開始日、最高濃度、投与終了日
- 酸素投与の有無、投与終了日
- 気管切開の有無
- 薬物投与 [サーファクタント、昇圧剤、Milrinone、プロスタグランジ
ンE₁ (PGE₁)、プロスタグランジンE₂ (PGI₂)、他の血管拡張剤]
の有無
- 経腸栄養の有無、開始日

4.3.4. CDH根治術

- 手術日、CDH 病変部位 (左/右/両側)、手術アプローチ (経腹/経
胸)、欠損孔の大きさ (<25%/25%~50%/50%~75%/75%<かつ
前縁有/75%<かつ前縁無)、ヘルニア嚢の有無、食道裂孔形成の有
無、脱出臓器 (胃/小腸/大腸/肝臓/脾臓/腎臓)、横隔膜修復
方法 (直接閉鎖/パッチ閉鎖)、横隔膜閉鎖縫合糸 (非吸収糸/吸
収糸)、術中合併症 (自由記載)
- その他の手術 (自由記載)

4.3.5. 退院時所見 (他院への直接転院も含む)

- 死亡症例であるかどうか、退院日、退院理由、呼吸補助 [酸素投与、
人工呼吸器 (CPAP 含む)、気管切開] の有無、経口以外の栄養摂
取の有無、肺血管拡張剤使用の有無、体重、身長、頭囲

4.3.6. 長期予後

- 生命予後 (生存/死亡)、最終確認日または死亡日
- 修正 6 ヶ月頃の所見 (前後 1 ヶ月で最も近い時期の所見)
検査日、呼吸補助 [酸素投与、人工呼吸器 (CPAP 含む)、気管切
開] の有無、経管栄養または経静脈栄養の併用、体重、身長、頭囲、
首すわりの有無
- 修正 18 ヶ月頃の所見 (データのある児のみ。前後 3 ヶ月で最も近い時
期の所見)
検査日、呼吸補助 [酸素投与、人工呼吸器 (CPAP 含む)、気管切
開] の有無、経口以外の栄養摂取の有無、体重、身長、運動 (独り
で座れない/独りで座れるが立位がとれない/立位が取れるが 2

歩までしか歩けない/3歩以上独歩)、有意語(無/1~2語あり/3語以上あり)

- 3歳頃の所見(データのある児のみ。前後3ヵ月で最も近い時期の所見)

検査日、呼吸補助[酸素投与、人工呼吸器(CPAP含む)、気管切開]の有無、経口以外の栄養摂取の有無、体重、身長、運動[独りで座れない/独りで座れるが歩けない/歩行可能(麻痺あり)/歩行可能]、有意語(話せない/単語レベルの発語/話せる)

4.3.7. その他の合併症

- 消化管穿孔(有無、発生日または発見日、死亡原因になった可能性)
- 気胸(有無、発生日または発見日、死亡原因になった可能性)
- 敗血症(有無、発生日または発見日、死亡原因になった可能性)
- 治療を要した乳び胸または胸水(有無、発生日または発見日、死亡原因になった可能性)
- 治療を要したGERD[有無、発生日または発見日、死亡原因になった可能性、GERDに対する治療(内科的/外科的)]
- 中枢神経障害(IVH、PVL、水頭症、低酸素性脳症、てんかん、その他)(有無、発生日または発見日、死亡原因になった可能性)
- 腸閉塞(有無、発生日または発見日、死亡原因になった可能性)
- CDH再発(有無、発生日または発見日、死亡原因になった可能性)
- 側弯症(有無、発生日または発見日、死亡原因になった可能性)
- 胸郭変形(有無、発生日または発見日、死亡原因になった可能性)
- 聴力障害(有無、発生日または発見日、死亡原因になった可能性)
- その他(自由記載)

4.4. 記録の保管

データ入力・固定前のCRFおよびデータベースは、本研究計画書に記載されている研究者(研究協力者を含む)以外がアクセスできないようにデータセンターで管理・保管する。データ入力・固定後のCRFおよびデータベースは、データ固定後最低2年間は研究代表者が所属医療機関(国立成育医療センター)内で厳重に保管する。

4.5. 研究実施計画の遵守と変更

本研究を行う者は、本研究実施計画書を遵守する。

4.5.1. 研究実施計画書の内容変更

解析中もしくは解析終了後に追加調査の必要が生じ、診療情報記録のみが用いられる場合は研究実施計画書の内容変更を行うが、本研究グループとしては各実施施設の IRB 等への審査依頼は行わず、内容変更を報告するのみとする。ただし、研究計画書の内容変更について各実施施設の IRB 等の審査承認を要するか否かは、各実施施設の取り決めに従う。

4.5.2. CRFの修正

試験開始後、CRFに必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリ分類等の不備が判明した場合、「7 調査項目」で規定した収集データの範囲を超えない限りにおいて、研究代表者と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。研究実施計画書本文の改訂を要さない CRF の修正は、研究実施計画書の変更とはみなさない。CRF の修正に関する IRB 等への報告や改訂申請の要否は、各実施施設の規定に従う。

5 統計的事項

5.1. プライマリ・アウトカム（新生児生命予後）の解析

主たる解析の目的は、日本の主要施設で行われてきた gentle ventilation の成績評価である。この成績が世界の先行研究で示されている成績に劣らないかどうかを判断するために、生存割合の帰無仮説（閾値）を 60%とし（1.3）、本研究で算出された生存割合がこれを上回るかどうかを χ^2 検定により検討する。帰無仮説が棄却されれば日本の治療成績は先行研究で示されている成績に劣らないと判断する。95%信頼区間の推定には二項分布の Exact な方法を用い、有意水準は両側 5%とする。

肝脱出の有無、LHR、L/T 比で分類した生存割合も算出する。

5.2. セカンダリ・アウトカムの解析

副次的な解析は探索的に行い、多重性は考慮しない。肝脱出の有無、LHR、L/T 比で分類した生存割合も併せて算出する。分類のカテゴリとして、LHR を 2 カテゴリに分ける際は 1.0 未満/1.0 以上、L/T 比を 2 カテゴリに分ける際は 0.1 未満/0.1 以上を予定する。

- 1) 児の生命予後、初回入院時の入院期間、初回酸素投与期間、初回 NO 投与期間

Kaplan-Meier 法により生存曲線を作成し、Kaplan-Meier 法にもとづく生後 90 日、6 ヶ月（180 日）、18 ヶ月（545 日）、3 歳（1,096 日）での生存割合を算出する。生存割合の 95%信頼区間は、Greenwood の公式を用いて求める。肝脱出の有無、LHR、L/T 比それぞれについて 2 群に分けたときの生存割合も推定する。

- 2) 児の肺機能予後、児の神経学的予後、重篤な合併症なく退院した割合、根治術施行割合、根治術後のヘルニア再発割合
95%信頼区間の推定は、Exact な方法で行う。

- 3) その他の合併症発生割合

合併症ごとに発生割合を算出する。また、全対象児を分母に、それぞれの合併症の発生割合を算出する。95%信頼区間の推定は、Exact な方法で行う。また、それぞれの発生日の分布も記述する。

5.3. 予後の探索的解析方針

生後 90 日の生存割合に対する予後因子の影響を、ロジスティック回帰により推定する。また、予後因子の組み合わせの異なる複数のモデルを作成す

るとともに、生後3ヵ月の時点での生存を予測する受信者動作特性 (receiver operating characteristic; ROC) 曲線をもとに曲線下面積 (area under the curve; AUC) の比較などを行い予測力の高いモデルを作成する。

本解析は探索的であるため、生後90日だけでなく、他の時点での生存割合や生存期間、他の予後因子なども検討する。

モデルの例

- 生命予後／退院時酸素投与および経口栄養のみ
- 生命予後／人工呼吸期間、入院期間の長さ
- 生命予後、機能予後／経腸栄養開始が早い
- ECMO 実施割合／出生児の重症度
- 機能予後 (難聴) ／NO 使用期間、最高 NO 濃度