

3)患者費用については、保健診療が認められない胎児診療である点を考慮し、高度医療制度に申請する。

②胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査

1) 全国750施設（1499診療科（産科、小児科両科に依頼のため））に対してアンケート（web登録）を行い、2002-2008の胎児徐脈症例に関する胎児治療の現状を調査する。

2) 国立循環器病センターにおいて、データ解析を行う。

（倫理面への配慮）

本研究計画は①②とも国立循環器病センター倫理委員会の承認を得た。①についてはH19.11.27に承認をえたが、高度医療制度申請中であり、通過が条件である条件付き承認となった。また、臨床研究参加各施設での高度医療制度申請、倫理委員会申請については、同センターでの終了ののちに開始される。

C 研究結果

①胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する臨床試験

昨年まで計画された、多施設共同研究前向き臨床試験である。本試験はプロトコール治療の有効性・安全性を確認する非ランダム化介入試験であり、概要については昨年度に完成され、国立循環器病センターにて倫理委員会の承認を受けている。今年度は加えて、厚生労働省の高度医療評価会議に申請し、H21.12.9の高度医療評価会議にて、条件付き承認をえるという発展をみた。研究は10施設で行なう多施設共同研究であるが、今回の申請は、倫理委員会の準備がととのった、国立循環器病センター、久留米大学、大阪府立母子保険総合医療センターとなった。（随時、追加予定）。

また、実施準備については、国立循環器病センター臨床研究開発部にデータセンターをおき、各種委員会の準備、症例登録票、実施マニュアルの作成などの、準備が進行している。

参考資料として、研究計画書、患者同意書を提出する。

（症例登録票については現在作成中）

②胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査

H21.12.10現在回答率50%であり、症例は93例集積された。このうち 詳細データ入力終了している62例を解析したところ、39例が完全房室ブロック、13例が2度ブロックであった。このうち、心疾患合併例が20例、母体自己抗体陽性例は27例に認められた。胎児治療開始前に胎児水腫をともなっていた症例は20例、心機能が低下していたという症例は10例であった。治療はステロイドのみが6例、B刺激薬が12例、併用が7例であった。非胎児治療症例での死亡は9例（11%）、胎児治療群の死亡が7例（28%）あった。これら死亡症例のうち治療群の6例と、非治療群の8例に胎児水腫を伴っており、胎児水腫の群で予後が不良であることが推測された。しかし、治療群と非治療群それぞれの胎児治療症例を比較すると、治療群に死亡が少なかった。また、診断時、あるいは、治療開始時に心機能低下があった群は16例中6例（37.5%）が胎児死亡、7例（43.8%）が出生後も心機能低下を認めたのに対し、心機能正常の31例中での胎児死亡は0、出生後の心機能低下は4例（12.9%）で心機能が予後に関わる事が示された。心機能低下やその進行形である胎児水腫に至った症例は胎児治療をしなければ全例予後不良、治療をおこなっても、改善が期待できるのは10%であり、60%以上は増悪することも判明した。しかし、一方で、出現しないうちに胎児治療を開始すればそのまま、正常で出生できる症例が80%以上程に上る事も示唆された。

D 考察

①胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する臨床研究

胎児頻脈性不整脈の臨床研究に関しては、本邦のみならず、世界にも先駆けた、胎児に対する薬物療法の前向き臨床試験であり、エビデンスの集積に加えて、胎児医

療制度そのものに対する転換点となることも期待される。従来、保険医療の外にあった胎児医療は、母体の疾患の一部として扱われ得ることで、いくつかの治療が試みられてはきたが、近年の胎児医療の胎児医療の発展はめざましく、母体の一臓器としての胎児に扱いはもはや近代胎児医療の進歩にはそぐわない。研究実施に際しては、混合診療の是非のみならず、さらに将来的な保険収載への期待も考慮される。こうした意味で、非常に慎重な立案が要求されているが、各部署、研究協力者の協力により実施が可能な段階になった。

また、H19-20に我々が行った胎児頻脈性不整脈全国調査が、43%の回答率を得て、胎児頻脈性不整脈の胎児治療の関する臨床研究を計画する際にコントロールとなるべく後方視的データを集積するにいたった。この実績を受け、本年度はあらたに徐脈性不整脈の全国調査をおこなっている。現在まだ、調査中ではあるが（本全国調査は3月末日までweb上で）100例近い症例の集積がみこまれており、全国的データベースとなる。今回の結果からは、胎児徐脈に対する胎児治療の期待される効果として、心機能低下や水腫への進行を予防することが予測された。一方、進行して、心機能低下や胎児水腫をすでにともなっている症例では予後を改善できる可能性は少ない事も示唆され、本中間報告結果は胎児治療の対象症例や、その時期等についての一考察になると考える。

E. 結論

胎児不整脈の胎児治療について、科学的根拠に基づいた治療方法を確立するため、胎児頻脈性不整脈、胎児徐脈についての研究を行なった。胎児頻脈については高度医療申請をはじめとして、臨床試験への準備が進行している。同様に徐脈の全国調査についても、症例が徐々に集積されておりエビデンスを確立するための足がかりとなると考える。

F 研究発表

1) 著書

1. Maeno Y : Prenatal diagnosis of congenital heart disease. Crawford MH, DiMarco JP, et al. Eds. Cardiology 3rd ed. Mosby London. 2009; 1229-1238
2. 池田智明
周産期医療システムの再構築 産科救命救急への対応
産婦人科の実際・金原出版株式会社 58巻 6号
875-880 2009
3. 姫野和家子, 前野泰樹 : 不整脈の胎内治療 胎児の診断と治療—最近のトピックス「治療の最前線」. 臨床婦人科産科 医学書院 2009 ; 63(7) : 937-943
4. 前野泰樹 : これだけは知っておきたい産科の超音波診断 胎児心臓スクリーニングのコツ. 産婦人科治療 永井書店 2009 ; 98 : 870-877
5. 前野泰樹 : 一胎児疾患の薬物療法—胎児不整脈. 周産期医学 東京医学社 2009 ; 39 : 1577-1582

2) 論文発表:

1. Kanbe T, Maeno Y, Fujino H, et. al. : Brain-type natriuretic peptide at birth reflects foetal maturation and antenatal stress : Acta Paediatrica. 2009;98:1421-1425
2. Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, et. al. : Fetal arrhythmia : Prenatal diagnosis and perinatal management. J Obstet Gynaecol Res 2009 ; 35 : 623-629
3. Parer JT, Ikeda T, King TL. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development report on fetal heart rate monitoring. Obstet Gynecol. 114(1):136-8. 2009
4. Ueda K, Ikeda T, Maeno Y et. al., The obstetrical impact on the clinical course of fetal tachycardia.

A retrospective data analysis from Japanese national survey. Submitting

5. Ueda K, Ikeda T, Katsuragi S et. al. Case report: Spontaneous in Utero Recovery of a Fetus in a Brain Death-like State. AJOR 2009 in press

6. Ueda K, Ikeda T, Iwanaga N, et. al. Intrapartum fetal heart rate monitoring in cases of congenital heart disease. Am J Obstet Gynecol. 201(1):64. e1-6. Epub 2009

3) 学会発表、講演

1. 上田恵子ら 「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査より：結果報告」2009. 2. 胎児心臓病学会（さいたま）

2. 上田恵子ら 「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査と臨床試験」2009. 4. 日本産婦人科学会（京都）

3. 上田恵子ら 「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する

全国調査」2009. 7. 周産期・新生児学会（名古屋）

4. 上田恵子ら 「胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査（中間報告）」2009. 12. 未熟児新生児学会（横浜）

5. Tomoaki Ikeda

「The Important Role of Obstetricians on the Medical Care for patients with Congenital Heart Disease」

第73回日本循環器学会総会・学術集会 シンポジウム

19 成人先天性心疾患の診療体制について

3. 20-22/' 09

4) その他

第3回不整脈班タスクミーティング 2009.4（奈良）

第4回不整脈班タスクミーティング 2010.2（大阪）

高度医療制度評価会議：2009.12.9

G 知的所有権の出願登録状況

なし

資料：胎児徐脈に対する胎児治療に関する全国調査（中間報告 H21. 2. 15）現在

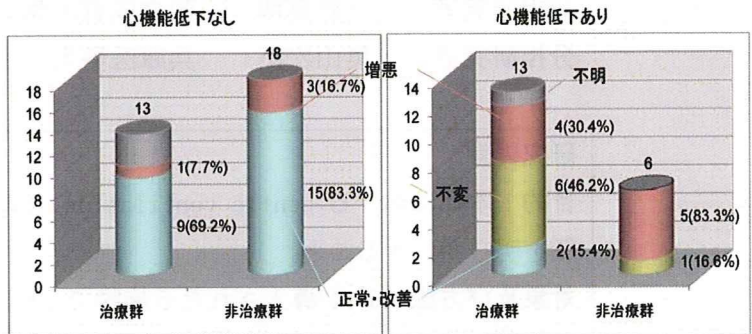
胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査

- ・ 全国750施設、1499科（産科、小児科）；web（<https://akademi.jp/fb/>）調査
- ・ 回答施設 379施設（50.5%）
- ・ 症例数 93例（登録 62例）重複あり
完全房室ブロック（CAVB）39、2度房室ブロック（2AVB）13、QT延長症候群（LQT）3、洞性徐脈 8、その他 4
- ・ 胎児治療例 37例（登録 28例）
ステロイド6、Bブロック12、併用7
治療対象疾患：CAVB19、AVB5、LQT+CAVB1、洞性徐脈2
治療開始週数：27±7週、治療開始心室心拍：64±8bpm
- ・ 背景因子
心疾患 20/62（32.3%）、
母体自己抗体 27/62（43.5%）、
胎児水腫 20/27（32.3%）
- ・ 予後
生存 45（73%）
死亡 17（27%）

胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査：結果

- ・ 胎児治療効果：心機能低下に対して

診断時に心機能がある症例と、ない症例に分類し、効果を比較
（効果は主治医の判断による改善、増悪などの判定とし、出生後死亡例は、増悪群に含めた）

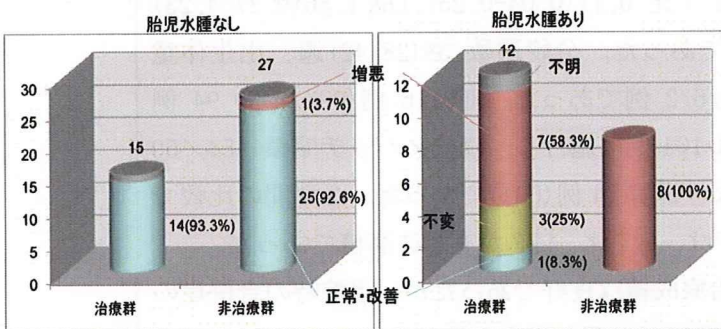


➡ 治療群では、心機能のさらなる増悪はおさえられた。

胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査：結果

- ・ 胎児治療効果：胎児水腫に対して

診断、胎児水腫合併症例と、非合併症例に分類し、効果を比較
（効果は主治医の判断による改善、増悪などの判定とし、出生後死亡例は、増悪群に含めた）



➡ 非治療群は、全例予後不良、治療しても改善は10%

胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査：まとめ

- ・ 現在50%ほどの回答率であるが、90例以上の症例があることが示された。
- ・ 胎児治療は主に完全房室ブロックの症例に対して行われており、ステロイド、B刺激薬やその併用による治療であった。
- ・ 背景因子として、心疾患合併が30%ほどに認められた。また、母体に自己抗体が陽性であった症例は43%であった。
- ・ 全体の死亡例は30%近くに見られた。
- ・ 胎児治療は、心機能低下例や、胎児水腫等に対する改善効果は示されなかったものの、心機能低下の進行を抑えている可能性があることが考えられた。一方、心機能低下症例や、胎児水腫症例を治療しなかった場合には、余語不良と関連することも示唆された。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

胎児横隔膜ヘルニアに対する gentle ventilation の治療成績：
本邦における多施設共同研究

主任研究者 左合治彦 国立成育医療センター周産期診療部部長
分担研究者 北野良博 国立成育医療センター第二専門診療部外科医長
分担研究者 奥山宏臣 兵庫医科大学小児外科教授

研究要旨

目的：本邦における gentle ventilation (GV) 導入後の胎児横隔膜ヘルニア (CDH) の治療成績を明らかにすること。

対象及び方法：GV が導入された 5 施設で 2002-07 年の 6 年間に院内出生した合併奇形の無い胎児 CDH 117 例を後方視的に検討した。胎児超音波所見ならびに出生後治療を検討項目とし、90 日生存および合併症なき退院を主たる評価項目とした。退院時合併症とは、酸素・人工呼吸等の呼吸補助、胃瘻等による栄養補助、血管拡張剤による循環補助とした。胎児の重症度として健側肺の lung-to-thoracic transverse area ratio (L/T 比) ならびに lung to head ratio (LHR) を用いた。これらのデータを、90 日生存 vs. 90 日未満死亡、合併症なき退院 vs. 合併症あり退院 (死亡例を含む) のそれぞれの 2 群間で比較した。数値データは median (range) で示し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果：診断週数 29 (17-40) 週、羊水過多 24 例、L/T 比 0.11 (0.04-0.25)、LHR 1.56 (0.37-4.23) で、分娩様式は経膣/帝王切開 55/62 例であった。分娩週数 38 (28-42) 週、出生体重 2.78 (1.04-4.04) kg、病変左/右/両側 109/6/2 例であった。HF0116 例 (99%)、NO 94 例 (80%)、ECM019 例 (16%) に使用した。根治術は 104 例に施行し、直接/パッチ閉鎖 54/50 例であった。90 日生存 92 例 (79%)、合併症なき退院 74 例 (63%) であった。2 群間の比較では、90 日生存ならびに合併症なき退院症例では、L/T 比、LHR が有意に高値であった。

結論：出生前診断された CDH に対する GV の治療成績は良好であったが、退院時の合併症の率は依然として高値であり、今後新たな治療戦略が必要と考えられた。

A. 研究目的

先天性横隔膜ヘルニア (CDH) は小児外科医や新生児科医にとって最も治療困難な疾患の一つであり、近年、高頻度人工換気 (HF0)、一酸化窒素吸入療法 (NO)、人工肺による呼吸補助 (ECMO) などの新しい治療法が取り入

れられてきた。それらの中でも低形成肺の圧損傷を最小限とする gentle ventilation (GV) という概念は、CDH 治療成績の改善に最も大きな貢献をしてきたと考えられる。加えるに、多くの CDH は出生前に正確な診断が可能となってきたので、出生前診断例に対

しては、計画分娩に引き続くGVが標準的な治療戦略として確立されてきた。

このような胎児、新生児の治療における様々な進歩にも関わらず、重症CDHにおける死亡率や重篤な合併症の発生率は依然として高い。従って、出生前診断されたCDHの予後に関する正確な情報を患者家族に提供し、さらには胎児治療の適応基準を確立するためには、最新の治療成績を分析する事が必要である。そこで本研究では、出生前診断されたCDHに対するGV治療の有効性と限界を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたって、分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

[研究協力者]

斉藤真梨（国立成育医療センター臨床研究センター）、臼井規朗（大阪大学小児外科）、増本幸二（福岡大学小児外科）、川滝元良（神奈川県立こども医療センター新生児科）、石川浩史（神奈川県立こども医療センター産科）、野瀬恵介（大阪府立母子保健総合医療センター小児外科）、稲村昇（大阪府立母子保健総合医療センター新生児科）、林聡（国立成育医療センター胎児診療科）、中村知夫（国立成育医療センター新生児科）、森川脩行（国立成育医療センター外科）、高安肇（国立成育医療センター外科）

2. 研究方法

出生前診断され、生直後から **gentle ventilation** で管理できた合併奇形のない本症の予後調査の研究実施計画書を作成した。各施設の倫理委員会で研究実施計画の審査・承認を得、平成 20 年 8 月に各施設へ症

例報告書を送付し、回答を依頼した。調査票の回収・データクリーニングを経て最終データが平成 21 年 10 月に確定された。

調査対象は、各調査実施施設で出生した新生児のうち、以下の条件をすべてみたす患児とした。

- 1) 2002年1月1日～2007年12月31日に出生。
 - 2) CDHと出生前診断された。
 - 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。
- 調査実施施設は以下の 5 施設である。

1. 国立成育医療センター
2. 大阪大学医学部附属病院
3. 大阪府立母子保健総合医療センター
4. 神奈川県立こども医療センター
5. 九州大学医学部附属病院

いずれの施設においても、HFO・NO・ECMO はそれぞれの施設の基準をもとに実施された。また、全ての患者は対象施設に母体搬送された後に、計画分娩、出生直後の蘇生に引き続くGVにより治療された。横隔膜ヘルニアの修復は、患児の呼吸循環動態の安定化が達成された時点で行った。患児ならびにその母親の病歴より後方視的に収集した項目を以下に示す。

1) 出生前データ

出生前診断された在胎週数、羊水過多の有無、初回計測時のlung-to-head ratio (LHR)、ならびに lung-to-thorax transverse area ratio (L/T比)。

2) 出生後データ

出生時の在胎週数、出生体重、性別、病変部位（左右）、分娩方法、Apgar score（1

分値)、NO・ECMO・HFO使用の有無、人工呼吸期間、酸素投与期間、手術時期、パッチ閉鎖の有無、退院日、退院時の“重篤な合併症”とした。なお重篤な合併症とは、酸素・人工呼吸等の呼吸補助、経管・経静脈栄養による栄養補助、血管拡張剤による循環補助と定義した。

3) 主たる治療成績

治療成績は、“90日生存”ならびに“重篤な合併症なき退院”を主たる評価項目とした。

4) 比較試験

予後因子を検討するため、出生前と後のデータを90日生存と死亡、合併症なき退院と合併症のある退院のそれぞれの2群間で比較検討した。

5) 統計

データは中央値と範囲で示した。カテゴリカルデータの2群間比較は、Fisher's exact probability testまたはchi-square testを用いて行い、連続変数の2群間比較は、Wilcoxon testを用いて行った。p<0.05を有意差ありと判定した。

C. 研究結果

調査の結果、117例の登録が得られた。

1) 出生前データ

出生前診断の時期は29(17-40)週で、羊水過多の合併は24例にみられた。初回計測時のLHR、L/T比はそれぞれ1.56(0.37-4.23)と0.11(0.04-0.25)であり、計測時期は31(18-40)週であった。(表1)

2) 出生後データ

出生時の在胎週数は38(28-42)週で、出生体重2.78(1.04-4.04)kgであった。経膈分娩は55例、帝王切開は62例であった。HFO

およびNO吸入療法はそれぞれ116例(99%)、94例(80%)に使われた。ECMOは19例(16%)に施行され、うち90日生存は7例、合併症なき退院は2例であった。横隔膜ヘルニアは左109例、右6例、両側2例であった。横隔膜ヘルニア修復術は104例に対して生後69時間(中央値)に行われ、直接閉鎖54例、パッチ閉鎖50例であった。生存例の人工呼吸期間ならびに酸素投与期間の中央値はそれぞれ20日、32日であった。(表2)

3) 主たる治療成績

90日生存は92例、78.6%であった。92例のうち生存退院できなかったのは6例(90日以降の院内死4例、生存入院中2例)で、残りの86例が生存退院した。生存退院した86例中12例は退院時に重篤な合併症(呼吸補助9、チューブ栄養4、血管拡張剤2)を併発していた。また退院時呼吸補助が必要であった9例に長期人工呼吸を要している入院中の2例を加えると、合計で11例が長期呼吸補助必要例であり、うち5例に対しては気管切開が行われていた。最終的に合併症なき退院は74例、63.2%であった。(表3) 図1に全症例の生存曲線を示す。死亡例の約90%は90日以内に死亡し、曲線は90日以降ではほぼプラトーに達していた。

4) 比較試験

90日生存と90日未満死亡の比較では、出生週数、出生体重、羊水過多には差はみられなかったが、LHRおよびL/T比は90日生存例で有意に高値であった。また帝王切開の頻度は死亡例で高かった。出生後の治療に関しては、NOならびにECMOの使用頻度は90日生存例で有意に低く、パッチ閉鎖は90日未満死亡例でより高頻度に選択されていた(表4)。合併症なき退院と合併症

のある退院の比較でも同様の傾向がみられたが、分娩様式に差はなかった（表5）。図2は90日生存、90日未満死亡、合併症なき退院、合併症あり退院の4群における初回計測LHRの分布を示す。LHRは90日生存と90日未満死亡、ならびに、合併症あり退院と合併症なし退院のそれぞれ比較した2

群間で有意差がみられたが、分布には広い範囲での重なりがみられた。図3は初回計測L/T比の分布を示す。LHRと同様に、L/T比は90日生存と90日未満死亡、ならびに、合併症あり退院と合併症なし退院のそれぞれ比較した2群間で有意差がみられたが、分布には広い範囲での重なりがみられた。

表1：患者状況（出生前データ）

Patient characteristics (prenatal data)	median (range), n(%)
Gestational age at diagnosis (weeks)	29 (17-40)
Polyhydramnios	
present	24(20.9)
absent	91(79.1)
Lung-to-head ratio (LHR)	1.56(0.37-4.23)
Lung-to-thoracic transvers area ratio (L/T ratio)	0.11(0.04-0.25)
Gestational age at measurement (weeks)	31(28-42)

表 2 : 患者状況 (出生後データ)

Patient characteristics (postnatal data)		median (range), n(%)
Gestational age at birth (weeks)		38(28-42)
Birth weight (kg)		2.78 (1.04-4.04)
Sex	male/female	63(53.9) /54(46.2)
Mode of delivery	vaginal/ c-section	55(47.0)/ 62(53.0)
Apgar score at 1 minute		4(1-9)
NO	yes/no	94(80.3) /23(19.7)
HFO	yes/no	116(99.1)/1(0.9)
ECMO	yes/no	19(16.2)/ 98(83.8)
Side of the defect	left/right/bilateral	109(93.2)/6(5.1)/2(1.7)
Diaphragmatic repair	yes/no	104(88.9)/ 13(11.1)
Time at repair (hours)		69 (26-101)*
Diaphragmatic closure	direct/patch	54(51.9)/ 50(48.1)
<survivors>		
Length of mechanical ventilation (days)		20(11-101)*
Length of O2 supplement (days)		32(17-54)*

* median (interquartile range)

表 3. 治療成績

Outcome	
Survival at 90 days	87 (79.8%)
Survival at discharge	80 (73.4%)
Significant morbidities at discharge	
need for respiratory support	7
need for tube feeding	5
need for vasodilator	2
Intact discharge	71 (65.1%)

表 4 : 比較試驗 (90 days survivor vs. nonsurvivor)

	90 days survivor	90 days nonsurvivor	p
GW at diagnosis (wks)	29.0±5.8	27.3±5.4	0.2491
Polyhydramnios	17/74	7/17	0.2608
LHR	1.772±0.703	1.273±0.435	0.0035
L/T ratio	0.126±0.043	0.096±0.040	0.0056
Birth weight	2.743±0.526	2.700±0.488	0.4040
GA at birth(wks)	38.0±2.1	37.6±1.7	0.1267
Side of defect			
L/R/B	87/4/1	22/2/1	
Mode of delivery			
v/cesarean	47/45	7/18	0.040
use of NO			
yes/no	70/22	1/24	<0.0001
use of ECMO			
yes/no	7/85	12/13	0.0002
diaphragmatic repair			
direct/patch	54/38	0/12	0.0001

(Data are expressed as mean±SD)

表 5 : 比較試驗 (intact discharge vs. no intact discharge)

	Intact discharge	no intact dis.	p
GW at diagnosis (wks)	29.3±5.9	27.4±5.3	0.1053
Polyhydramnios			
Yes/no	14/59	10/31	0.6328
LHR	1.906±0.701	1.260±0.417	<0.0001
L/T ratio	0.131±0.042	0.097±0.038	0.0002
Birth weight (kg)	2.799±0.471	2.622±0.574	0.1227
GA at birth (weeks)	38.1±1.8	37.4±2.4	0.2461
Side of defect			
L/R/B	71/3/0	36/3/2	
Mode of delivery			
v/cesarean	39/35	15/26	0.0972
use of NO			
yes/no	52/22	1/40	<0.0001
use of ECMO			
yes/no	2/72	17/24	<0.0001
diaphragmatic repair			
direct/patch	50/24	4/24	<0.0001

(Data are expressed as mean±SD)

図1：生存曲線

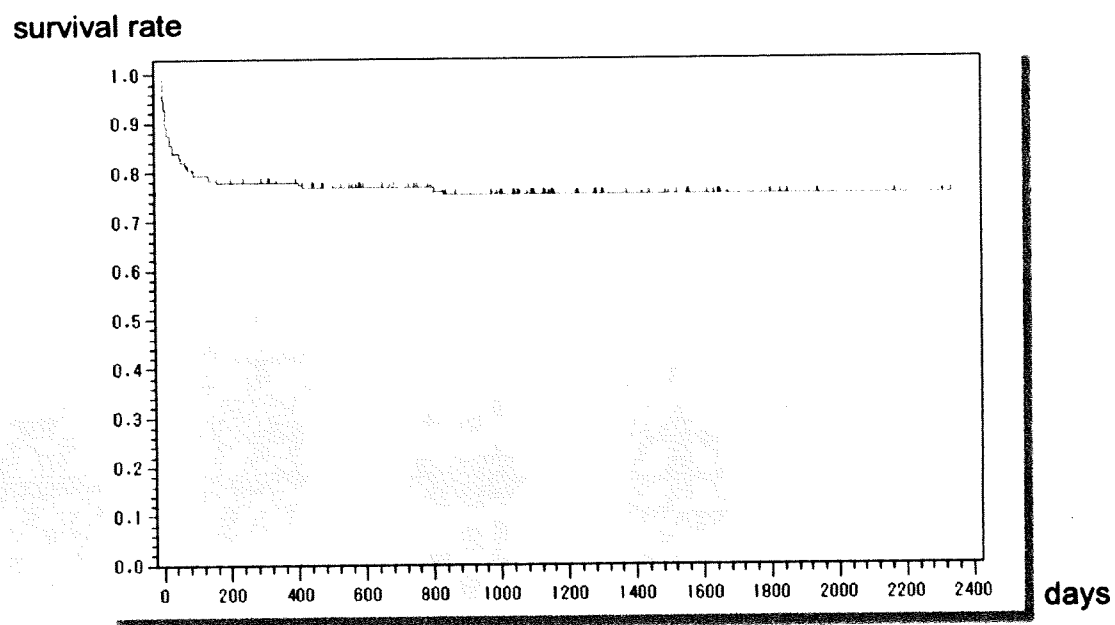


図2: LHRの分布(90 days survivor vs. nonsurvivor, intact discharge vs. no intact discharge)

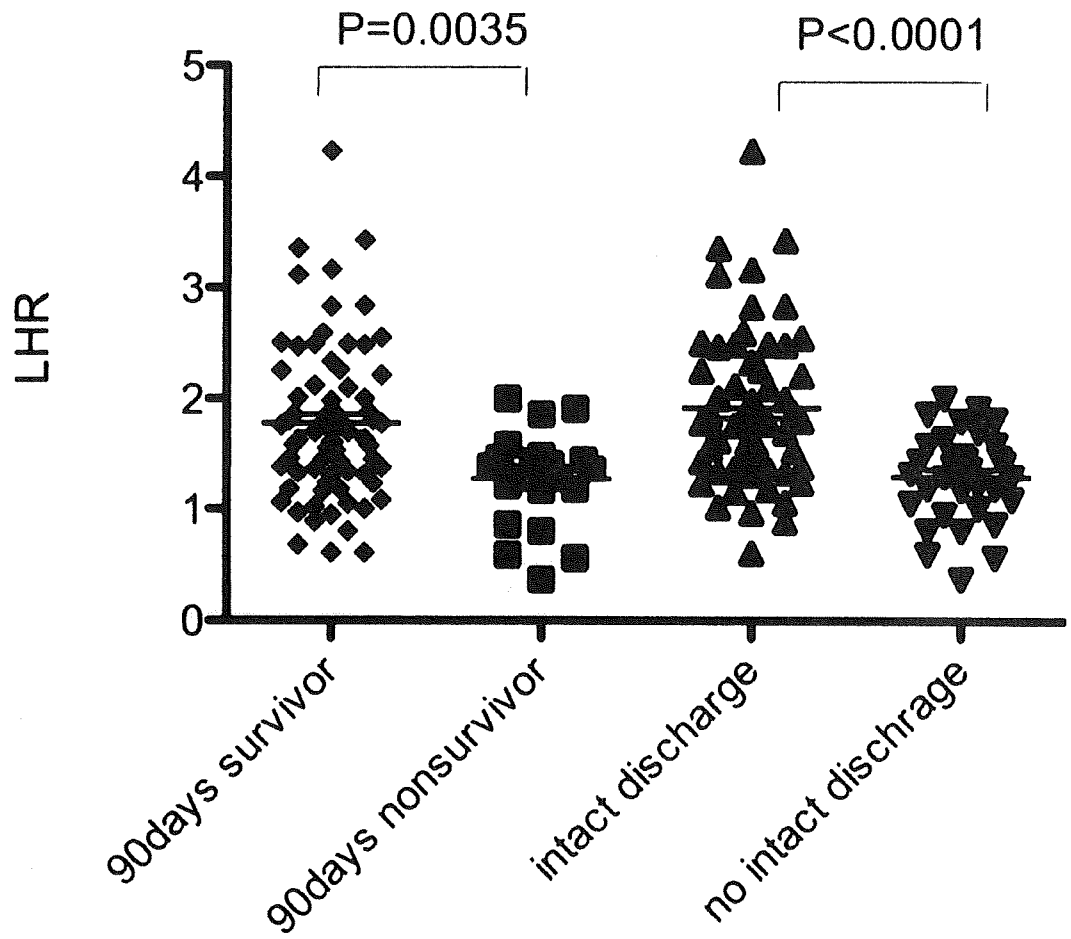
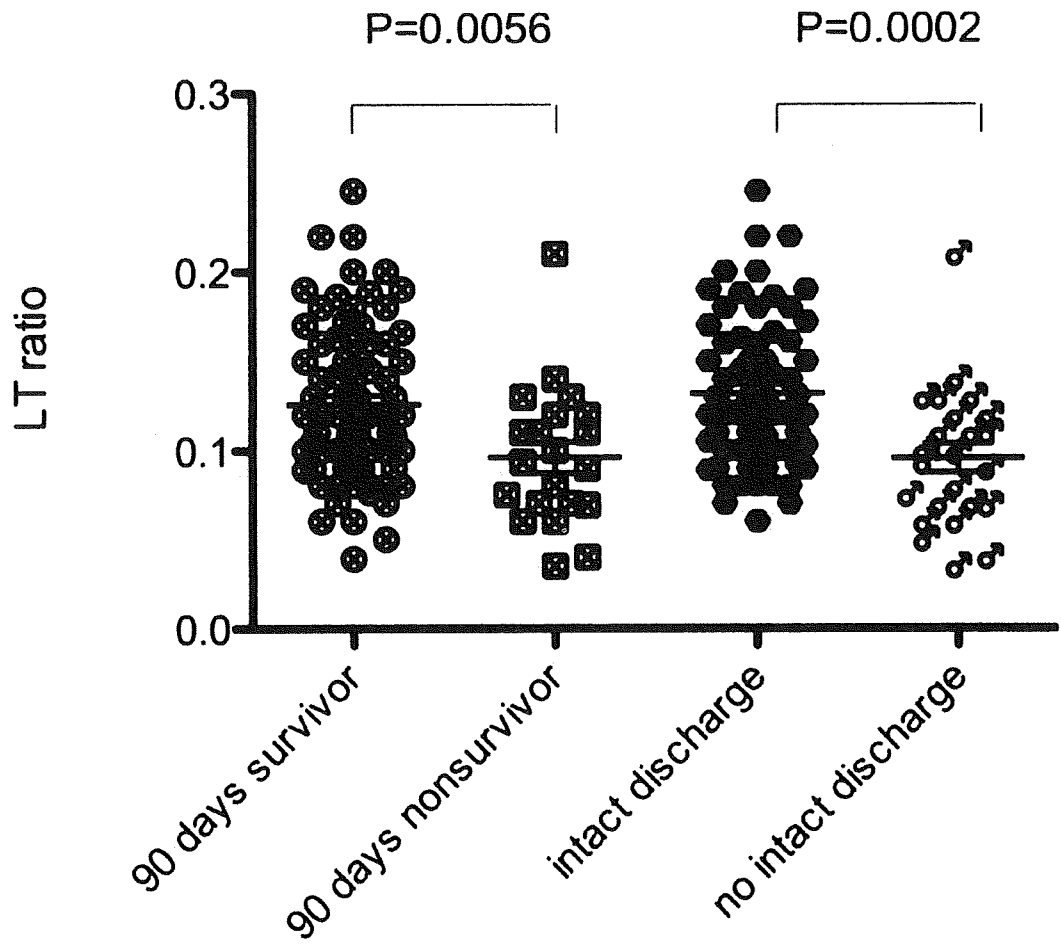


図3:L/T 比の分布(90 days survivor vs. nonsurvivor、intact discharge vs. no intact discharge)



D. 考察

本研究は出生前診断されたCDHに関する本邦で最初の多施設共同研究である。これまでに報告されてきたCDH治療成績のほとんどは単一の施設からのものであり、それぞれの症例数も限られていた。今回のように、多施設の100例を越える症例を対象にすることにより、本邦における標準的な治療成績がより明確になったものと考えられる。本研究のもう一つの特徴は、観察期間が2002年から2007年の6年間と短い事である。CDHの治療成績は最近の10年間で多くの新しい治療法が導入されてきたので、観察期間を長くすると経時的なバイアスが含まれる事になる。そうした意味で今回の結果は、最新の治療成績を反映していると考えられ、家族への治療成績の説明や、胎児治療の基準を検討する上で、有用な情報をもたらすと考えられる。今回の研究では、CDHの治療成績を“90日生存”と“合併症なき退院”の2つの項目で評価した。我々のデータでは、死亡例のほぼ90%が生後90日以内に死亡していたので、全体の生存曲線は90日でほぼプラトーに達しており、CDHの短期予後を評価するにあたっては、“90日生存”は適切な指標と考えられた。これまでCDHの治療成績は主として“生存退院”により評価されてきたが、より重症例が救命されるようになり、退院後も呼吸補助・栄養補助・循環補助が必要な症例が増加している。今回の検討では12例が退院時に重篤な合併症を有しており、合併症なき退院の割合は63%となり、CDH救命例のうちのかなりの割合が重篤な合併症を併発し、QOLの低い状態にあることが明らかとなった。

今回の多施設共同研究は、治療成績だけでなく、本邦におけるCDH治療の現状を明らかにしている。計画分娩の時期は中央値38週、帝王切開の率は53%で、より重症例で帝王切開が選択される傾向にあった。術式に関しては、より重症例でパッチ閉鎖が選択される傾向にあった。一方、羊水過多、出生週数、出生体重には差はみられなかったが、これは、今回の対象施設においては重症度に関わらず一定の方針で計画分娩が行われていたためと考えられた。

出生後の呼吸管理にほとんどすべての症例でHF0が使用されていたことより、本邦においてはHF0を第1選択としている施設が多いことが明らかとなった。さらにNO吸入は80%に、ECMOは16%に使用されており、より重症例でこれらの治療が選択されていた。

LHRとL/T比は、従来より胎児CDHの重症度を評価する優れた指標であることが報告されてきた。今回の検討でも、生存例と死亡例、合併症なき退院と合併症のある退院、のそれぞれの2群間で、LHRとL/T比に有意差がみられ、有用な指標である事が確認された。しかし、生存例と死亡例を比べると、LHRならびにL/T比のデータは広い範囲で重なっていた。従って、LHRやL/T比単独で予後不良な一群を選別する事は困難であり、胎児治療の適応基準を提唱するためには、新たな重症度の指標が必要と考えられた。

E. 結論

出生前診断されたCDHに対するGVの治療成績は90日生存78.6%と良好であったが、合

併症なき退院は 63.2%にとどまり、退院時の重篤な合併症の率は依然として高値であることが明らかとなった。今後救命率を向上するとともに重篤な合併症を減らすためには、新たな治療戦略が必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kitano Y. Prenatal intervention for congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Pediatric Surgery* 2007;16:101-108
- 2) Morikawa N, Kuroda T, Honna T, Kitano Y, Takayasu H, Ito Y, Nakamura T, Nakagawa S, Hayashi S, and Sago H. The impact of strict infection control on survival rate of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 24: 1105-1109, 2008
- 3) 奥山宏臣, 窪田昭男, 川原央好, 長谷川利路, 上野豪久, 渡辺高士, 森下裕次, 阪龍太, 香河清和, 小野理恵, 臼井規朗: シングルポート法による胎児鏡下バルーン気管閉塞術-妊娠羊を用いた実験的検討- *日本小児外科学会雑誌* 44;581-584, 2008
- 4) 窪田昭男, 川原央好, 奥山宏臣, 長谷川利路, 米田光宏, 野瀬恵介, 三谷泰之, 野村元成: 胎児治療における倫理的諸問題 *小児外科* 40; 2008-2010, 2008
- 5) 阪龍太, 窪田昭男, 奥山宏臣, 川原央好, 長谷川利路, 上野豪久, 渡辺高士, 森下裕次, 中山雅弘: 両側胸腹裂孔ヘルニアに膈上部膈帯ヘルニア・下部胸骨欠損を合併した 1 例 *日本小児外科学会雑誌* 44;614-618, 2008
- 6) 奥山宏臣: 新生児外科の現況と展望-先天性横隔膜ヘルニア (ECMOの適応・限界およびNOの導入)- *日本外科学会雑誌* 108, 325-328, 2007
- 7) 林聡, 左合治彦, 中村知夫, 北野良博, 高安肇, 森川信行, 黒田達夫, 本名敏郎, 北川道弘: 先天性横隔膜ヘルニア出生前診断症例 55 例の出生前予後因子と胎児治療の適応について *日本周産期・新生児医学会雑誌* 44 ; 1051-1054, 2008
- 8) 北野良博, 奥山宏臣, 左合治彦, 中村知夫, 森川信行, 林聡, 高安肇, 臼井規朗, 増本幸二, 川滝元良: 指定発言: 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療: 日本で無作為比較試験をめざす意義 *日本周産期・新生児医学会雑誌* 44 ; 1069-1071, 2008
- 9) 北野良博: 胎児の胸部病変-横隔膜ヘルニア・CCAM・肺分画症など-産婦人科の実際 56; 883-888, 2007
- 10) 北野良博: 産科医が見逃したくない小児外科疾患 先天性横隔膜ヘルニア *産科と婦人科* 75; 1093-1097, 2008
- 11) 高安肇, 北野良博, 黒田達夫, 森川信行, 田中秀明, 藤野明浩, 種村比呂子, 武藤充: 先天性横隔膜ヘルニアにおける出生前リスク評価の最先端 *小児外科* 41 ; 476-480, 2009
- 12) 奥山宏臣, 佐々木隆士, 清水義之, 窪田昭男, 川原央好, 長谷川利路, 米田光宏, 野瀬恵介, 三谷泰之, 野村元成. 早産児に多い小児外科疾患とその対応. *産婦人科治療* 2009;98:406-10.

2.学会発表

- 1) Kitano Y: Implication of liver up in congenital diaphragmatic hernia. CDH Study Group Meeting Houston TX 2007.10.29-31
- 2) Hayashi S: Prenatal assessment of fetal lung to predict pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. CDH Study Group Meeting Houston TX 2007.10.29-31
- 3) 北野良博、奥山宏臣、左合治彦、中村知夫、森川信行、林聡、高安肇、臼井規朗、増本幸二、川滝元良: 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療: 日本で無作為比較試験を目指す意義 第44回日本周産期・新生児医学会総会 横浜 2008.7.13-15
- 4) 林聡、左合治彦、中村知夫、北野良博、高安肇、森川信行、黒田達夫、本名敏郎、北川道弘: 先天性横隔膜ヘルニア出生前診断症例 55 例の出

生前予後因子と胎児治療の適応について 第44回日本周産期・新生児医学会総会 横浜 2008.7.13-15

- 5) 北野良博、左合治彦、奥山宏臣、臼井規朗、窪田昭男、稲村昇、中村知夫、林聡、森川信行、高安肇: 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニア: Gentle ventilation時代の自然歴 第45回日本周産期・新生児医学会総会 名古屋 2009.7.14
- 6) 奥山宏臣、佐々木隆士、清水義之、窪田昭男、川原央好: 新生児における内視鏡手術の工夫と問題点 第109回日本外科学会定期学術集会 福岡 2009.4.2-4

H. 知的所有権の出願登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

胎児左横隔膜ヘルニアにおける胃右胸腔内脱出の意義に関する研究

主任研究者 左合治彦 国立成育医療センター周産期診療部部長
分担研究者 北野良博 国立成育医療センター第二専門診療部外科医長
分担研究者 奥山宏臣 兵庫医科大学小児外科教授

研究要旨

目的：gentle ventilation (GV)導入後の胎児左横隔膜ヘルニア(CDH)の本邦における出生前
予後因子を明らかにすること。

対象及び方法：GVが導入された5施設で2002-2007年の6年間に院内出生した合併奇形の無い
胎児左CDH 109例において、合併症なき退院に対する診断時在胎週数、初回LHR、肝脱
出、胃泡の位置、羊水過多の影響をロジスティック回帰分析により検討した。胃の位置は0：
腹腔内、1：左胸腔内、2：胃泡の半分未満が右胸腔内、3：胃泡の半分以上が右胸腔内の4
段階に分類した。退院時合併症は、酸素・人工呼吸等の呼吸補助、胃瘻等による栄養補助、
血管拡張剤による循環補助と定義した。

結果：全例の合併症なき退院率は65.1%であった。胃の位置は、0が21例、1が50例、2が15
例、3が23例であった。肝脱出(OR 17.6、95%CI 6.6-47.1)、胃泡の位置(OR 16.8、95%CI
5.1-55.2)、LHR(OR 6.2、95%CI 1.5-25.5)に有意差が見られた。肝脱出がない場合(n=69)とあ
る場合(n=40)の合併症なき退院率はそれぞれ87.0%と27.5%であった(p<0.0001)。肝脱出のある
症例のなかで、胃泡の位置がgrade 3の症例(n=21)とgrade 0-2の症例(n=19)の合併症なき
退院率は各々9.5%と47.4%で有意差を認めた(p=0.0123)。肝脱出のある症例を対象に胃泡の位
置(grade3)とLHR(1.0未満)をROC分析で比較したところ、それぞれのAUCは0.64、0.52で、
胃泡の位置の予測力がより高かった。

結論：胎児左CDHにおいて、胃が右胸腔まで脱出することはまれではなく、胃泡の位置が肝臓
の位置とともに重要な予後因子であることが示唆された。胃泡の位置判定はLHRの計測と比較し
て容易で、左CDHの予後判定に有用な指標と考えられる。

A. 研究目的

先天性横隔膜ヘルニア（以下、本症）は、
出生前診断と母体搬送により出生直後から
の治療が可能になったが今でも治療に難渋
することの多い疾患である。その主な理由
は、以前なら新生児医療施設まで到達でき

なかった（出生直後に死亡した）超重症例
が治療対象に加わったためと考えられる。
本症の治療には、高頻度振動換気、一酸化
窒素吸入療法、待機手術、サーファクタン
ト補充療法、体外式膜型人工肺（ECMO）、
綿密な感染対策・栄養管理が総動員される。

出生直後からこのような集学的治療を行うことにより、従来救命できなかった症例の多くを救命できるようになった一方、救命例の長期的合併症が問題化している。

出生後治療の限界が広く認識されるようになると、**breakthrough** としての胎児治療に期待が寄せられる。本症に対する胎児治療には 20 年以上の歴史があるが、その有効性は確立していない。それは比較対照となる生後治療も徐々に進歩しているからで、なかでも呼吸管理法の変化（**gentle ventilation**: GV の普及）が大きく影響している。本症に対する胎児治療を検討する際、出生直後から GV で管理した際の治療成績が対照として不可欠になる。幸い、施設毎にばらばらであった治療方針が本邦でも統一されつつあり、施設横断的検討が可能となってきた。

本研究では、出生前診断された本症を生直後から GV で管理している 5 施設の過去 6 年間の症例を後方視的に検討し、その自然歴を明らかにすること、さらに出生前評価から生命的・機能的に予後不良の一群を予測することの可否を検討することを目的とした。本研究は、本症に関して日本ではじめての施設横断的臨床研究である。本研究により、理想的生後治療を行った場合の本症の自然歴が検証され、胎児治療を提案する **subgroup** 選定に不可欠な情報が得られることが期待される。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたって、分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。
[研究協力者]

齊藤真梨（国立成育医療センター臨床研究センター）、臼井規朗（大阪大学小児外科）、増本幸二（福岡大学小児外科）、川滝元良（神奈川県立こども医療センター新生児科）、石川浩史（神奈川県立こども医療センター産科）、野瀬恵介（大阪府立母子保健総合医療センター小児外科）、稲村昇（大阪府立母子保健総合医療センター新生児科）、林聡（国立成育医療センター胎児診療科）、中村知夫（国立成育医療センター新生児科）、森川信行（国立成育医療センター外科）、高安肇（国立成育医療センター外科）

2. 研究方法

出生前診断され、生直後から **gentle ventilation** で管理できた合併奇形のない本症の予後調査の研究実施計画書を作成した。各施設の倫理委員会で研究実施計画の審査・承認を得、平成 20 年 8 月に各施設へ症例報告書を送付し、回答を依頼した。調査票の回収・データクリーニングを経て最終データが平成 21 年 10 月に確定された。

調査対象は、各調査実施施設で出生した新生児のうち、以下の条件をすべて満たす患児とした。

- 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。
- 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。

プライマリアウトカムは 90 日生存、セカンドリアウトカムは重篤な合併症なき退院とした。尚、重篤な合併症とは、酸素・人工呼吸等の呼吸補助、経管・経静脈栄養に

よる栄養補助、血管拡張剤による循環補助と定義した。

調査実施施設は以下の5施設である。

1. 国立成育医療センター
2. 大阪大学医学部附属病院
3. 大阪府立母子保健総合医療センター
4. 神奈川県立こども医療センター
5. 九州大学医学部附属病院

C. 研究結果

調査の結果、117例の登録が得られた。病変は左109例、右6例、両側2例で、全体の治療成績は奥山の報告（分担研究報告7）の通りである。

本研究では左CDHのみを対象とし、アウトカムに対する診断時在胎週数、初回LHR、肝脱出の有無、胃泡の位置、羊水過多の影響をロジスティック回帰分析により検討した。胃の位置は0：腹腔内、1：左胸腔内、2：胃泡の半分未満が右胸腔内、3：胃泡の半分以上が右胸腔内の4段階に分類した（図1）。

(1) 対象患者の概要（出生前因子）

対象患者の出生前因子の概要を表1に示す。肝脱出の有無別にみた胃泡の位置の頻度を図2に示す。胃が左胸腔から右胸腔にまで脱出している症例(2-3)が34.9%もあったことは予想外で、胃泡の右胸腔内脱出が左横隔膜ヘルニアでは稀でないことが明らかになった。

(2) 対象患者の概要（生後因子）

対象患者の生後因子の概要を表2に示す。約半数が帝王切開で娩出され、ほとんどの症例でHFOが使用されていた。NO吸入療法も80%の症例に使用されていた。ECMOは16例(15%)の症例に実施されていた。また、横隔膜の修復にはおよそ半数の症例で人工布が

使用されていた。

(3) アウトカム

アウトカムのまとめを表3に示す。左CDH全体では90日生存が79.8%、退院が73.4%、合併症なき退院が65.1%とプライマリアウトカムとセカンダリアウトカムの間に乖離が見られた。退院時に重篤な合併症を要した症例は10例で、内容は呼吸補助7件、栄養補助5件、循環補助2件(重複有り)であった。

(4) 予後因子

プライマリアウトカムとセカンダリアウトカムに対する出生前予後因子をunivariate analysisで検討した結果を表4、表5に示す。肝脱出の有無、胃の位置、LHRが有意なリスク因子であった。胃の位置はCochran-Armitage trend testにおいても有意な予後因子と判定された（図3）。

(5)左CDHの細分類

まずOdds ratioの一番高い肝脱出の有無で分類したところ、肝脱出のない群の90日生存率と合併症なき退院率はそれぞれ95.7%、87.0%と良好であった。肝脱出がある場合、90日生存率と合併症なき退院率はそれぞれ52.5%、27.5%と有意に悪かった。肝脱出例を胃の位置(0-2または3)でさらに2群に分けた結果、半数以上で3の胃右胸腔内脱出を認め、その予後は0-2のものと比較して有意に悪かった（表6）。LHR(1以上又は1未満)で比較しても同様の傾向は認められたが有意差は得られなかった。さらにROC解析で比較すると肝脱出群の予後を左右する因子としては胃の位置の方が強力であることが示された（図4）。