

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。
 - 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・HF0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。

巻末に調査研究に用いた文書を資料として添付する。

1. 研究実施計画書

2. 症例報告書

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。HF0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を選択されていた (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

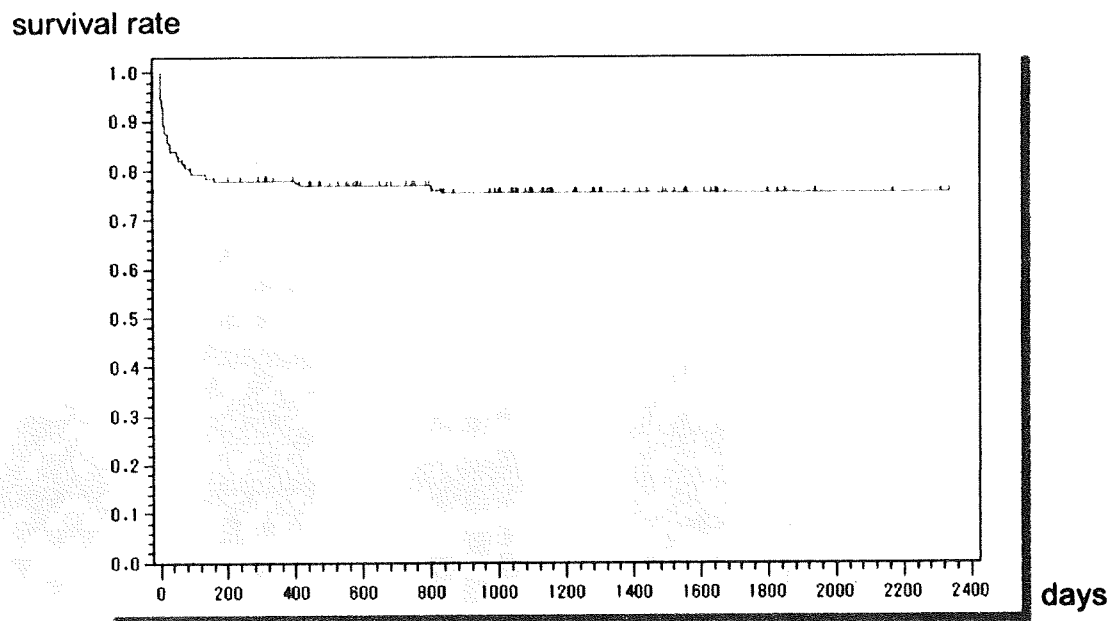


図2:LHRの分布(90 days survivor vs. nonsurvivor、intact discharge vs. no intact discharge)

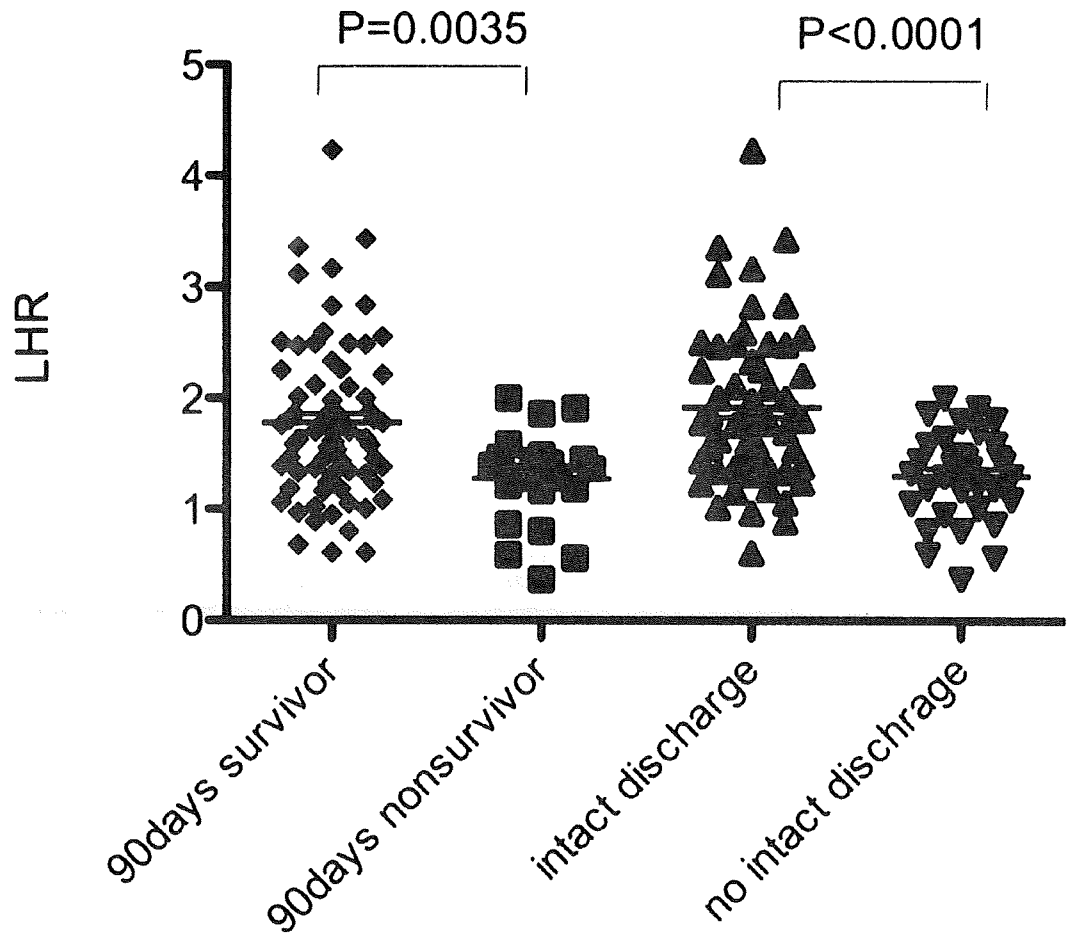
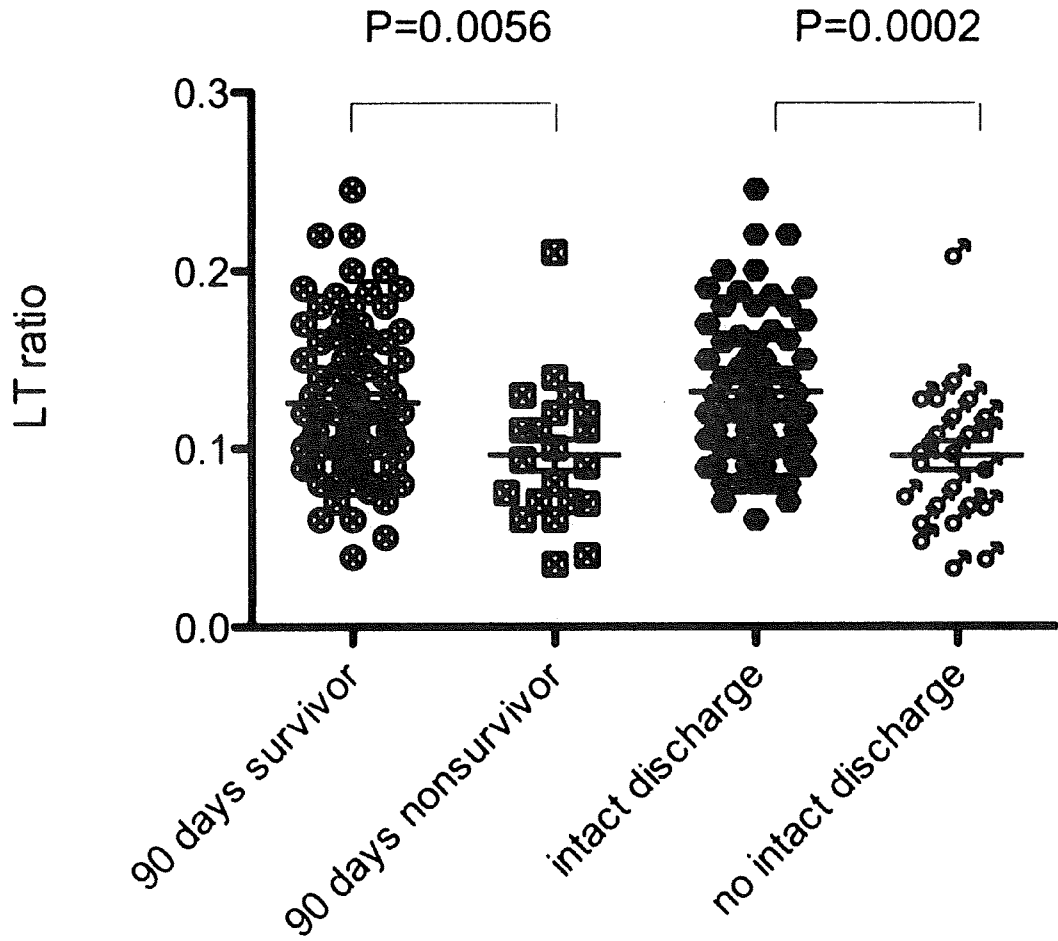


図3:L/T 比の分布 (90 days survivor vs. nonsurvivor、intact discharge vs. no intact discharge)



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日では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HFVが使用されていたことより、本邦においてはHFV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みたす患児とした。

- 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

巻末に調査研究に用いた文書を資料として添付する。

1. 研究実施計画書
2. 症例報告書

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）。

表 1. 患者概要 (出生前因子)

Patient characteristics (prenatal data)	median (range), n (%)
Gestational age at diagnosis (wks)	28 (17-40)
Lung to head ratio	1.59 (0.37-4.2)
Liver position	
up	40 (36.7)
down	69 (63.3)
Stomach position	
0	21 (19.3)
1	50 (45.9)
2	15 (13.8)
3	23 (21.1)
Polyhydramnios	
present	22 (20.3)
absent	86 (79.6)

表 2. 患者概要 (出生後状況)

Patient characteristics (postnatal data)	median (range), n (%)
Gestational age at birth	268 (199-287)
Birth weight	2.79 (1.04-4.03)
Sex	
male	59 (54.1)
female	50 (45.9)
Mode of delivery	
vaginal	51 (46.8)
caesarean section	58 (53.2)
Apgar score at 1 minute	4 (1-9)
NO inhalation used	87 (79.8)
High frequency oscillation (HFO) used	108 (99.1)
ECMO used	16 (14.7)
Diaphragmatic repair performed	98 (89.9)
Diaphragmatic closure	
direct	52 (53.1)
patch	46 (46.9)

表 3. 治療成績

Survival at 90 days	87 (79.8%)
Survival at discharge	81 (74.3%)
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. 90 日生存に対する出生前因子の単変量解析

	OR(95% CI)	P value
Gestational age at diagnosis(<30wk / 30wk≤)	0.8 (0.3-2.0)	0.594
liver-up	19.9 (5.4-74.1)	<0.0001
stomach position	8.3 (2.9-23.7)	<0.0001
grade 0	1.0	<0.0001*
grade 1	2.7 (0.3-24.2)	
grade 2	5.0 (0.5-53.7)	
grade 3	21.8 (2.5-190.8)	
polyhydramnios	2.4 (0.8-7.0)	0.100
LHR(<1.0 / 1.0≤)	2.7 (0.7-10.5)	0.218
		* p-value for trend

表 5. 合併症なき退院に対する出生前因子の単変量解析

	OR(95% CI)	P value
Gestational age at diagnosis(<30wk / 30wk≤)	1.2(0.5-2.6)	0.662
liver-up	17.6 (6.6-47.2)	<0.0001
stomach position	16.8 (5.1-55.2)	<0.0001
grade 0	1	<0.0001*
grade 1	6.3 (0.8-52.1)	
grade 2	13.3 (1.4-127.6)	
grade 3	95.0 (9.7-928.3)	
polyhydramnios	1.4 (0.5-3.8)	0.461
LHR(<1.0 / 1.0≤)	6.2 (1.5-25.5)	0.014
		* p-value for trend

表 6. 出生前診断された左横隔膜ヘルニアの細分類

	90 day survival (%)	discharge (%)	intact discharge (%)
Overall (n=109)	79.8 (n=87)	73.4 (n=80)	65.1 (n=71)
Liver down (n=69)	95.7 (n=66)	95.7 (n=66)	87.0 (n=60)
Liver up (n=40)	52.5 (n=21)	37.5 (n=15)	27.5 (n=11)
stomach grade 0-2 (n=19)	63.2 (n=12)	63.2 (n=12)*	47.4 (n=9)*
stomach grade 3 (n=21)	42.9 (n=9)	14.3 (n=3)*	9.5 (n=2)*
Liver up and 1.0 \le LHR (n=25)	52 (n=13)	44 (n=11)	28 (n=7)
Liver up and LHR<1.0 (n=8)	50 (n=4)	12.5 (n=1)	12.5 (n=1)
Liver up and 1.2 \le LHR (n=19)	47.4 (n=9)	42.1 (n=8)	31.6 (n=6)
Liver up and LHR<1.2 (n=14)	57.1 (n=8)	28.6 (n=4)	14.3 (n=2)
			* P<0.05

図 1. 胃泡の位置分類

