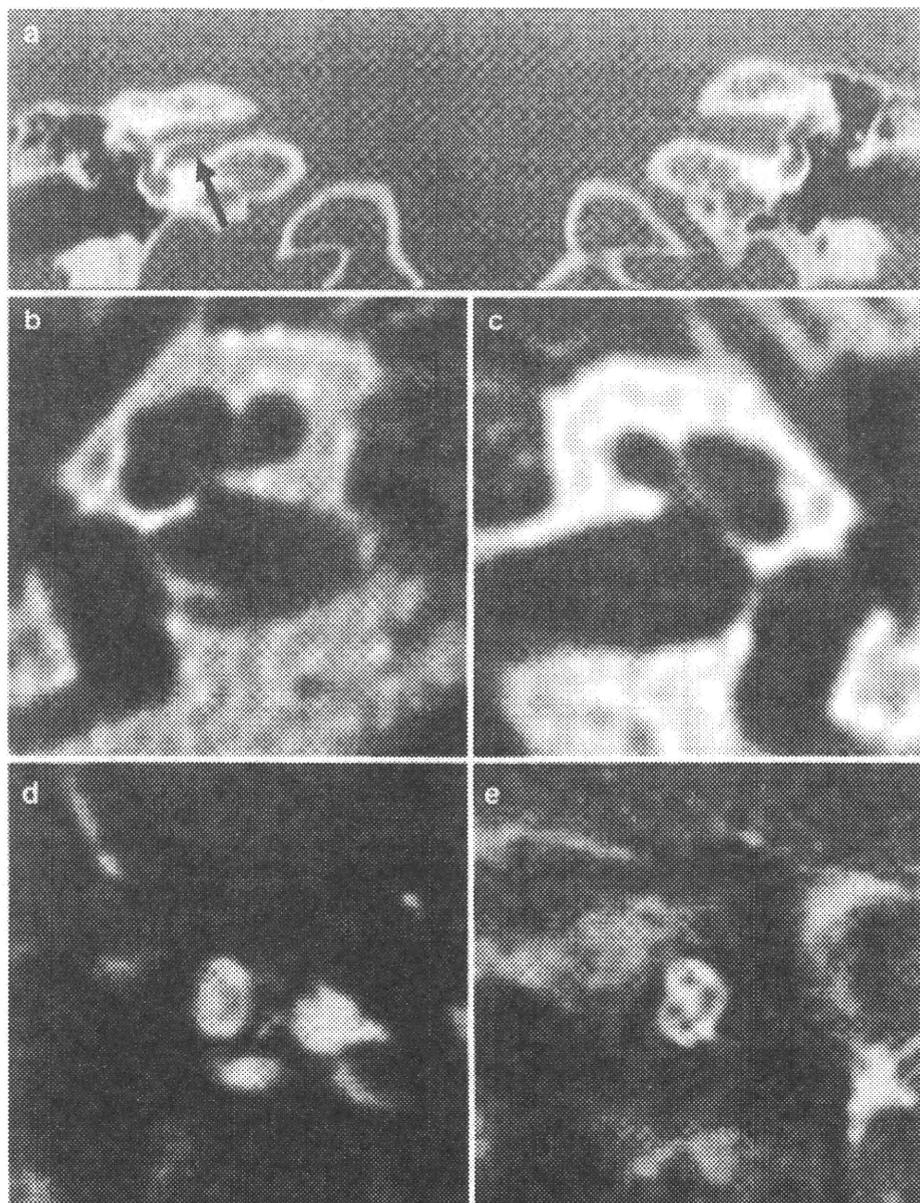


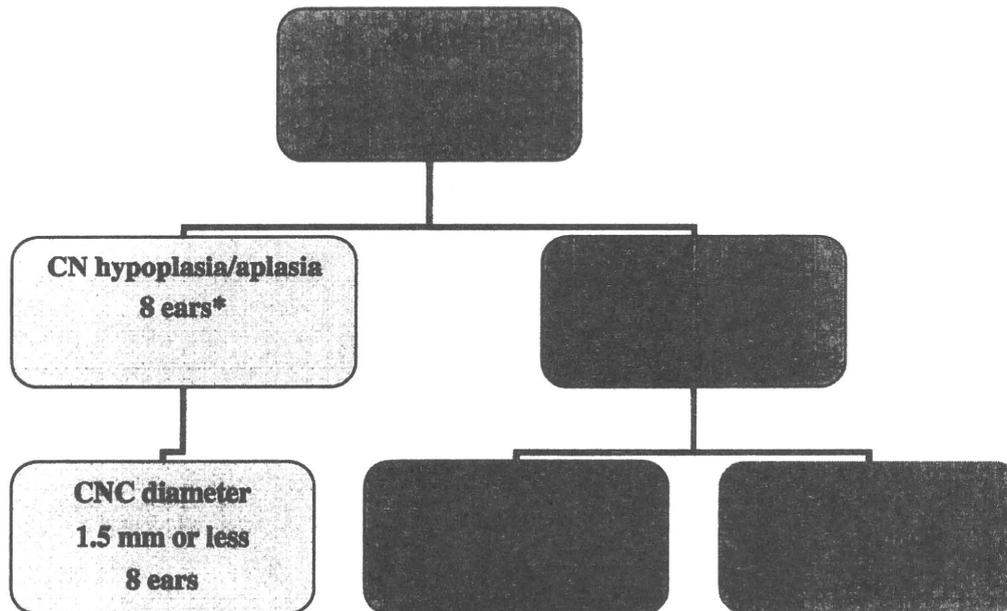
Fig. 4 Duplication of IAC in a 13-year-old girl with right SNHL (case 5). **a** Coronal reconstructed image shows narrowing of right IAC and a bony septum in the right IAC (*arrow*). **b, c** On axial images, narrowing of right CNC (0.68 mm) is recognized compared with the left CNC (2 mm). **d** On oblique sagittal DRIVE image, the right CN is unclear, while the left (**e**) is normal. Diagnosis of the duplication of the IAC associated with CN aplasia was made by referring to previous reports [12–15]



cases of SNHL in children [1]. Imaging plays an important part in the work-up of cochlear implant candidates [4]. Traditionally, HRCT has been the imaging modality of choice in the initial work-up of these children [16]. On the other hand, MR has advantages in detecting soft-tissue abnormalities, especially those of the facial-vestibulocochlear nerves [17], which are best recognized on 3-D FRFSE (3-D fast recovery fast spin-echo) or 3-D CISS (3-D constructive interference in steady state) images [5]. Therefore, MRI is accepted as the method of choice to evaluate abnormalities in candidates for cochlear implants. Opinion varies regarding the advantages of HRCT versus MRI as an initial imaging modality for a cochlear implant candidate [4, 17].

The incidence of children with SNHL who show inner ear malformations on HRCT ranges from 20% to 30% [16, 18]. In the present study, inner ear malformations were present in six of 21 cases (29%). The children had a variety of inner ear malformations. These results were similar to those of the previous reports [16, 18].

Pathologically, both congenital deficiency and acquired degeneration of the CN have been seen in children with SNHL [6]. Jackler et al. [19] and Shelton et al. [20] suggested that the presence of a narrow IAC on HRCT was indicative of CN aplasia. The vestibulocochlear nerve starts to develop at approximately 3 weeks of gestation. At 9 weeks, the IAC is formed by the build-up of cartilage

Table 3 The relationship between CNC stenosis and CN hypoplasia/aplasia ($n=42$ ears)

*CN hypoplasia/aplasia 8 ears

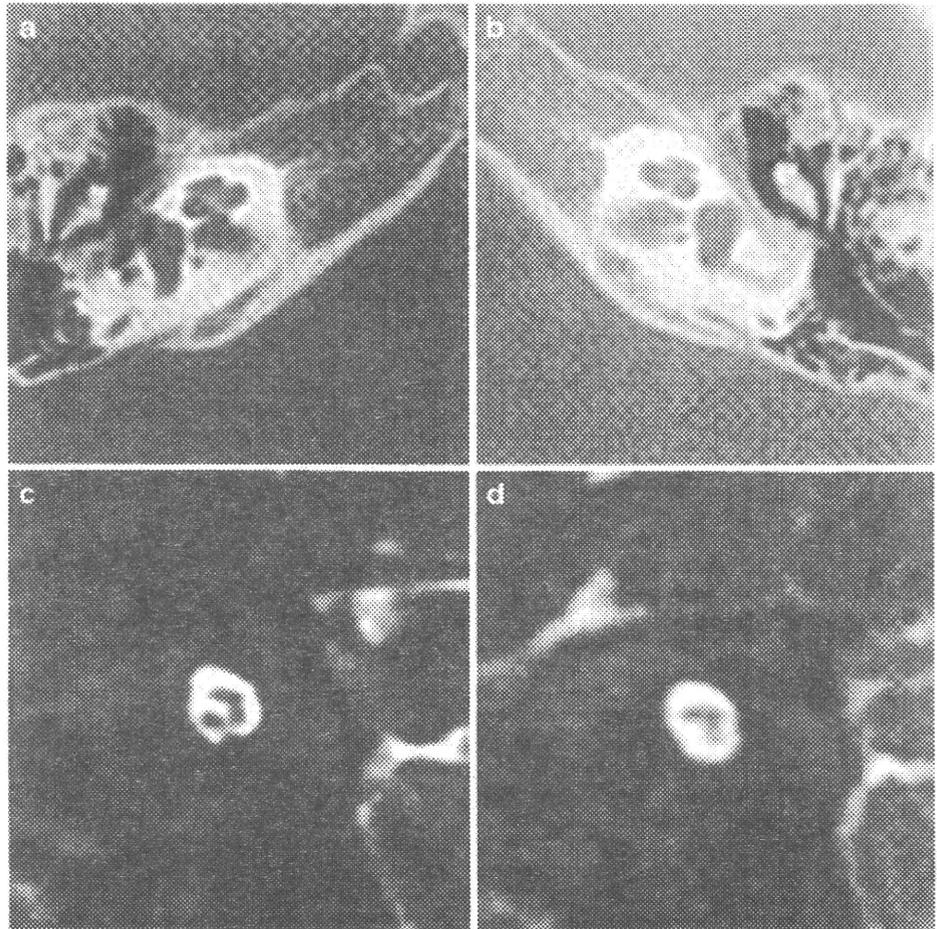
Associated with inner ear malformations	4 ears
Michel deformity	1 ear
Cochlear aplasia	2 ears
Duplication of IAC	1 ear
No association with inner ear malformations	4 ears

with development of the nerve. Therefore, the IAC cannot form in the absence of the nerve [5, 6, 9]. In a report by Casselman et al. [5], CN hypoplasia or aplasia was detected with or without labyrinth anomalies. Additionally, some authors reported cases of CN aplasia with normal IAC dimensions [21, 22]. The causes of acquired CN deficiency are complex. CN deficiency can result from degeneration of the nerve fibers in the IAC after cochlear injury (e.g., vascular, traumatic, compressive, or inflammatory injury). Therefore, the findings of a normal-size IAC with CN deficiency suggest an acquired cause of SNHL [6]. In the present study, CN hypoplasia or its aplasia was diagnosed in eight ears (19%) on MRI. Of these, four ears had inner ear malformations and four did not. Histories of infection or trauma were unclear in the four ears with malformations. However, it is possible that infections or trauma are secondary to acquired CN hypoplasia.

Fatterpekar et al. [8] reported that hypoplasia of the CNC was a possible cause of congenital SNHL. Since then, some authors have reported a relationship between CNC stenosis and CN hypoplasia [7–9, 21]. The cause of a small CNC is

unclear. Embryologically, the soft tissue of the inner ear is formed after the bony labyrinth. Some authors have suggested that abnormal development of the membranous labyrinth has a trophic effect on the CN. In addition to the development of the IAC, the CNC might require stimulation by its contents for normal development. Accordingly, CNC stenosis might be secondary to CN hypoplasia [7]. Stjernholm et al. [23] determined that if the CNC was less than 1.4 mm in diameter, then the possibility of CN abnormality should be considered. In a report by Komatsubara et al. [9], patients with a narrow CNC on CT studies were diagnosed as having CN hypoplasia on MRI with 88.9% sensitivity and 88.9% specificity. Those authors stated that in ears in which CNC was <1.5 mm on CT, CN hypoplasia could be seen on MRI. In a report by Kono [7], a CNC diameter <1.7 mm suggested CN hypoplasia, even if no cochlear abnormality could be found on CT. In the present study, all eight ears with CN hypoplasia had a small CNC (≤ 1.5 mm). This result is similar to that of Komatsubara et al. [9]. Only two ears of IP-I with a small CNC had no CN hypoplasia and the reasons for the small CNC in these cases

Fig. 5 Narrowing of the CNC without inner ear malformations in a 5-year-old boy with left SNHL (case 15). **a** Axial HRCT image shows no significant abnormality of the cochlea on the right. The diameter of CNC was 1.9 mm. **b** Axial image of the left side shows no significant abnormality of cochlea, but severe CNC stenosis is revealed. **c** The right CN appears to be normal compared with the facial nerve on oblique sagittal DRIVE image. In contrast, the left cochlear nerve (**d**) is small



are unknown. On the other hand, CN appeared to be normal in cases with a CNC diameter >1.5 mm in both affected and unaffected ears. Therefore, noting the presence of CNC stenosis helped to confirm the diagnosis of CN hypoplasia or aplasia [21]. However, our study was limited to a small series in one institution and was a retrospective study. Larger prospective studies are necessary to examine these issues.

Maxwell et al. [24] reported that they used MRI as the initial investigation method and reserved CT for special situations. MRI can be used to evaluate the CN complex directly regardless of the IAC size or whether the CNC is small or large [16]. We understand their recommendation, but we believe there are several drawbacks to using MRI as the initial modality. MRI cannot show the course of the facial canal or allow for a detailed evaluation of inner ear malformations. Moreover, it is a longer procedure, and most children younger than 6–8 years need sedation, possibly general anesthesia, to undergo MRI successfully [2, 23]. On the other hand, the disadvantage of CT is the radiation exposure. However, CT can be easily and quickly utilized in almost all situations. Moreover, CNC stenosis (CNC diameter ≤ 1.5 mm) helped to confirm the likely

diagnosis of CN hypoplasia or its aplasia [9]. If CNC stenosis or cochlear malformation is revealed on HRCT, the additional MRI in these selected children might show CN aplasia or hypoplasia. MRI can confirm the status of CN, whether there is aplasia or hypoplasia, and help predict the degree of improvement in hearing performance after implantation. Therefore, the finding of CNC stenosis might be used to select children with SNHL who should undergo further evaluation with MRI. We believe that CT administered with the ALARA concept is useful and acceptable for children with SNHL. On the basis of these findings, we recommend CT for the initial screening of candidates for cochlear implantation.

Conclusion

CT and MR imaging are both useful in children with SNHL. There was a high incidence of CN hypoplasia or aplasia associated with cochlear anomalies and CNC stenosis. CNC stenosis with a diameter of 1.5 mm or less suggests CN hypoplasia or aplasia. On the other hand, CN hypoplasia was not seen in children with CNC stenosis with a diameter

greater than 1.5 mm. Therefore, we conclude that children with CNC stenosis (≤ 1.5 mm) or with severe inner ear malformations on HRCT require MR imaging of the CN.

References

- Adunka OF, Roush PA, Teagle HF et al (2006) Internal auditory canal morphology in children with cochlear nerve deficiency. *Otol Neurotol* 27:793–801
- Lowe LH, Vezina LG (1997) Sensorineural hearing loss in children. *Radiographics* 17:1079–1093
- Russo EE, Manolidis S, Morriss MC (2006) Cochlear nerve size evaluation in children with sensorineural hearing loss by high-resolution magnetic resonance imaging. *Am J Otolaryngol* 27:166–172
- Witte RJ, Lane JI, Driscoll CL et al (2003) Pediatric and adult cochlear implantation. *Radiographics* 23:1185–1200
- Casselmann JW, Offeciers FE, Govaerts PJ et al (1997) Aplasia and hypoplasia of the vestibulocochlear nerve: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 202:773–781
- Glastonbury CM, Davidson HC, Harnsverger HR et al (2002) Imaging findings cochlear nerve deficiency. *AJNR* 23:635–643
- Kono T (2008) Computed tomographic features of the bony canal of the cochlear nerve in pediatric patients with unilateral sensorineural hearing loss. *Radiat Med* 26:115–119
- Fatterpekar GM, Mukherji SK, Alley J et al (2000) Hypoplasia of the bony canal for the cochlear nerve in patients with congenital sensorineural hearing loss: initial observations. *Radiology* 215:243–246
- Komatsubara S, Haruta A, Nagano Y et al (2007) Evaluation of cochlear nerve imaging in severe congenital sensorineural hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 69:198–202
- Sennaroglu L, Saatci I (2002) A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope* 112:2230–2241
- Kim HS, Kim DI, Chung IH et al (1998) Topographical relationship of the facial and vestibulocochlear nerves in the subarachnoid space and internal auditory canal. *AJNR* 19:1155–1161
- Ferreira T, Shayestehfar B, Lufkin R (2003) Narrow, duplicated internal auditory canal. *Neuroradiology* 45:308–310
- Demir OI, Cakmakck H, Erdag TK et al (2005) Narrow duplicated internal auditory canal: radiological findings and review of the literature. *Pediatr Radiol* 35:1220–1223
- Weon YC, Kim JH, Choi SK et al (2007) Bilateral duplication of the internal auditory canal. *Pediatr Radiol* 37:1047–1049
- Bail HW, Yu H, Kim KS et al (2008) A narrow internal auditory canal with duplication in a patient with congenital sensorineural hearing loss. *Korean J Radiol* 9:S22–S25
- McClay JE, Booth TN, Parry DA et al (2008) Evaluation of pediatric sensorineural hearing loss with magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:945–952
- Trimble K, Blaser S, James AL et al (2007) Computed tomography and/or magnetic resonance imaging before pediatric cochlear implantation? Developing an investigative strategy. *Otol Neurotol* 28:317–324
- Shim HJ, Shin JR, Chung JW et al (2006) Inner ear anomalies in cochlear implants: importance of radiologic measurements in the classification. *Otol Neurotol* 27:831–837
- Jackler RK, Luxford WM, House WF (1987) Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope* 97:2–14
- Shelton C, Luxford WM, Tonokawa LL et al (1989) The narrow internal auditory canal in children: a contraindication to cochlear implants. *Otolaryngol Head Neck Surg* 100:227–231
- Adunka OF, Jewells V, Buchman CA et al (2007) Value of computed tomography in the evaluation of children with cochlear nerve deficiency. *Otol Neurotol* 28:597–604
- Sennaroglu L, Saatci I, Aralasmak A et al (2002) Magnetic resonance imaging versus computed tomography in pre-operative evaluation of cochlear implant candidates with congenital hearing loss. *J Laryngol Otol* 116:804–810
- Stjernholm C, Muren C (2002) Dimension of the cochlear nerve: a radioanatomic investigation. *Acta Otolaryngol* 122:43–48
- Maxwell AP, Mason SM, O'Donoghue GM (1999) Cochlear nerve aplasia: its importance in cochlear implantation. *Am J Otol* 20:335–337

胎児左横隔膜ヘルニアにおける胃右胸腔内脱出の意義

国立成育医療研究センター外科¹⁾, 兵庫医科大学小児外科²⁾, 大阪大学小児外科³⁾, 福岡大学小児外科⁴⁾,
 国立成育医療研究センター新生児科⁵⁾, 神奈川県立こども医療センター産婦人科⁶⁾, 神奈川県立こども医療センター新生児科⁷⁾,
 国立成育医療研究センター胎児診療科⁸⁾, 大阪府立母子保健総合医療センター循環器科⁹⁾,
 大阪府立母子保健総合医療センター外科¹⁰⁾, 国立成育医療研究センター周産期診療部¹¹⁾

北野 良博¹⁾ 奥山 宏臣²⁾ 臼井 規朗³⁾ 森川 信行¹⁾ 増本 幸二⁴⁾
 高安 肇¹⁾ 中村 知夫⁵⁾ 石川 浩史⁶⁾ 川滝 元良⁷⁾ 林 聡⁸⁾
 稲村 昇⁹⁾ 野瀬 恵介¹⁰⁾ 左合 治彦¹¹⁾

Key words

congenital diaphragmatic hernia
 liver
 stomach
 gentle ventilation
 fetus

はじめに

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, サーフアクト補完療法, 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と思われる。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, その治療成績を明らかにすること, さらに出生前評価から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。

研究方法

本研究は調査票を用いた後方視的調査研究である。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, セカンダ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。また, 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)。

調査実施施設は以下の5施設である。国立成育医療研究センター, 大阪大学医学部附属病院, 大阪府立母子保健総合医療センター, 神奈川県立こども医療センター, 九州大学医学部附属病院

図1 胃泡の位置分類

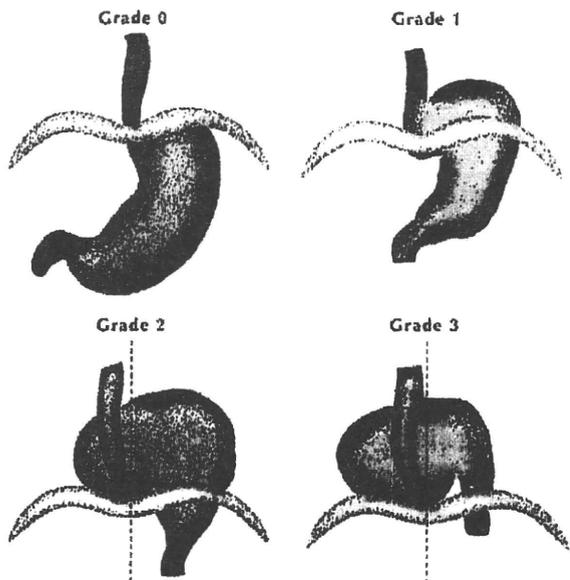
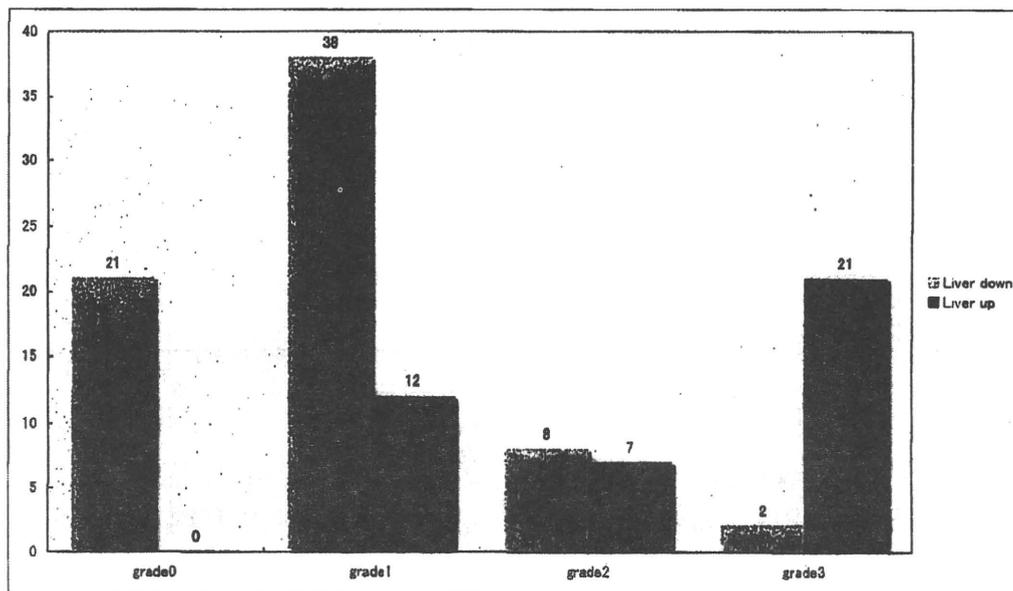


表1 患者概要(出生前因子)

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)

図2 胃泡の位置のgrade別頻度
全体の34.9%に胃泡の右胸腔内脱出を認めた。特に肝脱出例で頻度が高い。



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(ワークショップ2.5)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。

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 (grade 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。

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。

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
live-up	19.9 (5.4-74.1)	< 0.0001
stomach position	8.3 (2.9-23.7)	< 0.0001
grade 0	1.0	
grade 1	2.7 (0.3-24.2)	
grade 2	5.0 (0.5-53.7)	< 0.0001*
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

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。

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。

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(grade 0-2または3)でさらに2群に分けた結果、半数以上でgrade 3の胃右胸腔内脱出を認め、その予後はgrade 0-2のものと比較して有意に悪かった(図3)。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LHRより強力であることが示された(図4)。

考察

本症と出生前診断された胎児に理想的な生後治療を行った際の治療成績は、今後胎児治療を検討するに当たって必要不可欠な情報である。本研究では母体搬送、治療施設での分娩、出生直後からのgentle ventilationを含めた集中治療を理想的な生後治療と考え、本症の予後に関する横断的調査研究を日本ではじめて実施した。プロトコルを作成し、臨床試験に準じた症例調査票を用い、データマネージメント、統計家による統

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
live-up	17.6 (6.64-47.2)	< 0.0001
stomach position	16.8 (5.1-55.2)	< 0.0001
grade 0	1.0	
grade 1	6.3 (0.8-52.1)	< 0.0001*
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

図3 胃泡の位置別の合併症なき退院率

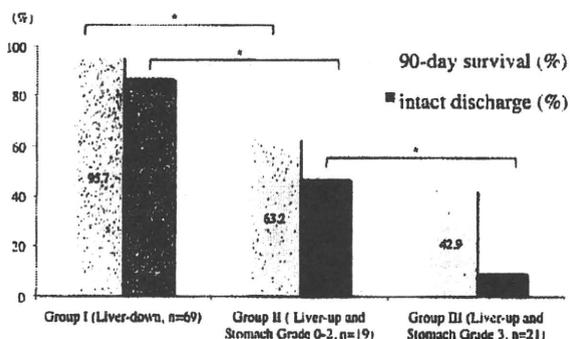
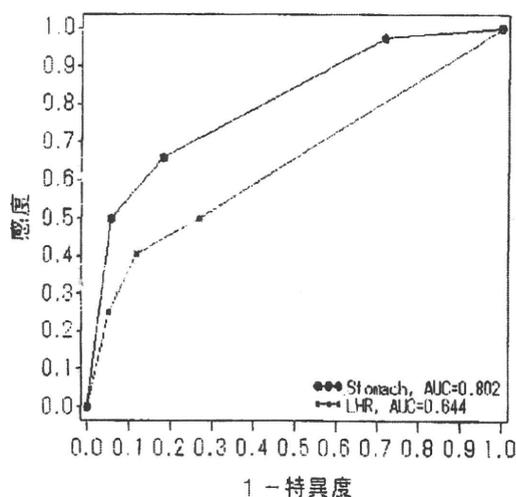


図4 胃の位置とLHRのROC曲線

LHRのカテゴリ 0~1未満, 1~1.2未満, 1.2~1.4未満, 1.4以上



計処理を行った。調査施設は5施設に限定し、データの信頼性が高く精度の高い研究を目指した。

研究の目的は、出生前評価によって理想的な生後治療を行っても生命的・機能的予後が不良である一群を選別できるかどうかである。出生前に容易に測定可能な諸項目の検討の結果、肝脱出の有無と並んで胃の右胸腔内脱出の有無が重要な予後因子であることが判明した。これは世界的にも新しい知見である。健側肺の大きさを画像で評価するには熟練を要し、測定誤差が大きく、カットオフ値の設定が難しい、などの欠点がある。それに対して胃泡の位置判定は容易でどの施設でも可能であり、妊娠週数による影響も少ない。肝臓の位置と胃の位置を組み合わせることにより、重症度判定を行い、両親への情報提供を適切に行うと共に、重症度に応じた医療機関で分娩するような方向性が期待される。

また、肝脱出例のなかでも胃の高度右胸腔内脱出を伴う症例の予後は、合併症なき退院率が9.5%で、現在の理想的な治療を持ってしても予後は極めて厳しい。少数ながら、この一群に対しては胎児治療が検討されてもコンセンサスが得られるものと考えられる。

結論

胎児左横隔膜ヘルニアでは胃の右胸腔内脱出がまれでない。胃泡の位置は肝脱出の有無と並んで重要な予後因子である。胃泡の位置によって肝脱出例の予後をさらに細分化することが可能である。

[謝辞]

本研究は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）「科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究」による補助を受けた。

ワークショップ2「胎児診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略」

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

兵庫医科大学小児外科¹⁾、国立成育医療研究センター外科²⁾、同臨床研究センター³⁾、同周産期診療部⁴⁾、
大阪大学小児成育外科⁴⁾、九州大学病院小児外科⁵⁾、神奈川県立こども医療センター産婦人科⁷⁾、同 新生児科⁸⁾、
大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科⁹⁾、同 小児外科¹⁰⁾

奥山 宏臣¹⁾ 北野 良博²⁾ 斉藤 真梨³⁾ 臼井 規朗⁴⁾ 森川 信行²⁾
増本 幸二⁵⁾ 高安 肇²⁾ 中村 知夫⁶⁾ 石川 浩史⁷⁾ 川滝 元良⁸⁾
林 聡⁶⁾ 稲村 昇⁹⁾ 野瀬 恵介¹⁰⁾ 左合 治彦⁶⁾

Key words

先天性横隔膜ヘルニア
出生前診断
多施設共同研究
gentle ventilation

はじめに

先天性横隔膜ヘルニア (CDH) は、いまなお最も治療が困難な新生児外科疾患の一つであり、過去20-30年間にわたって、high frequency oscillation (HFO)、一酸化窒素 (NO)、extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)、gentle ventilation (GV) といった新しい医療技術が導入されてきた¹⁾²⁾。こうした治療法に加えて、出生前診断もまたCDHの治療成績の向上に貢献してきた。即ち、出生前診断により、母体搬送、計画分娩に引き続く出生直後からの呼吸循環管理が可能となった。しかし、こうした周産期管理の進歩にも関わらず重症例の救命は依然として困難であり、またたとえ救命されても、長期にわたって重篤な合併症を伴うことが新たな問題となってきた。従って、単に救命率だけでなく、退院時の合併症や長期予後を含めた治療成績を明らかにする事は、患者家族に正確な情報を伝え、胎児治療を含めた新たな治療戦略を検討するためにも、極めて重要である。そこで本研究では、本邦における出生前診断されたCDHの最新の治療成績を明らかにすることを目的とした。

対象および方法

国立成育医療研究センター、神奈川県立こども医療センター、大阪大学医学部付属病院、大阪府立母子保健総合医療センター、九州大学病院の5施設で2002-07年の6年間に出生した出生前診断されたCDH 117例を後方視的に検討した。生命予後に関わる合併奇形や染

色体異常のある症例は今回の検討より除外した。すべての症例では、母体搬送、計画分娩、出生直後の蘇生に引き続くGVによる呼吸管理が行われた。目標とした血液ガスデータは、 $\text{PaCO}_2 < 60\text{-}70\text{mmHg}$ 、pre-ductal $\text{SpO}_2 > 90\%$ で、これらの値が得られれば人工呼吸器の設定 (FiO_2 、平均気道内圧 (MAP)) を速やかに下げた。またMAPの上限は $18\text{-}20\text{cmH}_2\text{O}$ とし、HFO、NO、ECMOはそれぞれの施設での基準のもとに使用された。手術時期に関する統一した方針はなく各施設の判断で手術時期が決定された。全ての患者およびその母親の診療録より、以下のデータを収集した。

1. 出生前データ

最初に出生前診断された在胎週数、羊水過多の有無、lung-to-head ratio (LHR)、lung-to-thorax transverse area ratio (L/T)、LHRまたはL/Tが複数回測定されていた場合は、最初に測定されたデータをその症例のデータとして以後の解析を行った。

2. 出生後データ

出生週数、出生体重、性別、病変部位 (左・右)、分娩方法 (経膣・帝王切開)、Apgar score (1分値)、NO、HFO、ECMO使用の有無、MAPの最大値、人工呼吸器の使用期間、酸素投与期間、手術日齢 (時間)、パッチ使用の有無、退院日齢、退院時の重篤な合併症。なお退院時の重篤な合併症とは、呼吸補助 (人工呼吸管理または酸素投与)、栄養補助 (チューブ栄養、静脈栄養)、循環補助 (血管拡張剤) の必要性とした。

長期予後の指標として、身体発育 (身長・体重) およ

兵庫医科大学小児外科
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1

Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Hyogo
College of Medicine
1-1 Mukogawa-chou, Nishinomiyu, Hyogo 663-8501, Japan

び運動・言語発達を、15歳ならびに3歳時に評価した。身長または体重が-2SD以下を身体発育遅延とし、一人添てできない場合(いずれの年齢においても)を運動発達遅延とした。15歳では3語以上話せない場合、3歳では通常の会話ができない場合を言語発達遅延とした。

3. 評価項目

主たる評価項目は、90日生存ならびに合併症無し退院とした。合併症無し退院とは、退院時に先にあげた重篤な合併症を伴わない場合、とした。

4. 比較検討

予後因子を検討するため、出生前ならびに出生後のデータを、90日生存例と90日死亡例で比較検討した。

5. 統計

データは中央値および範囲で示した。分類データの統計検定には、Fisher's exact probability testまたはchi-square testを用い、連続変数の検定にはWilcoxon-testを用いた。危険率 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結果

1. 出生前データ

最初に出生前診断された在胎週数は29(17-40)週で、24例に羊水過多を認めた。LHRおよびL/Tの中央値はそれぞれ1.55(0.37-4.23)、0.11(0.04-0.25)で、測定時期は31(18-40)週であった。

2. 出生後データ

出生後データを表1に示す。出生週数は38(28-42)週、出生体重は2.78(1.04-4.04)kgで、分娩方法は経膣55例、帝王切開62例であった。HFOは116例(99%)、NOは94例(80%)に使用された。ECMOは19例(16%)に使用され、そのうち90日生存7例で合併症無し退院は2例であった。MAPの最高値は14(12-15)cmH₂Oであった。病変部位は左109、右6、両側2例であった。横隔膜修復術は104例に、生後69時間(中央値)に施行された。手術は全て経腹的に行われ、直接閉鎖54例、パッチ閉鎖50例であった。図1に生後24時間毎の手術症例数を示す。各時間帯の症例数は120時間以降に至るまでほぼ均等に分布していた。生存例における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。

3. 主たる評価項目

全症例の生存曲線は生後90日ではほぼプラトーに達し、90日生存は92例(78.6%)であった(図2)。90日生存92例中、4例は90日以降に入院死、2例はそれぞれ生後18、24カ月で生存入院中である。これら6例を除いた86例(73.5%)が生存退院し、うち12例は退院時に重篤な合併症を伴っていた(酸素投与8例、人工呼吸1例、チューブ栄養4例、血管拡張剤の使用2例)。最終的には合併症無し退院の率は63.2%(74/117)となった。退院時に合併症を認めた12例のうち、15歳ならびに3歳時に身体発育遅延あるいは精神・運動発達遅延を認め

た割合はそれぞれ80%、71%であった。一方合併症無し退院例のそれぞれの割合は44%、27%と合併症有り退院例に比べて有意に低かった(表2)。

4. 比較

表3に90日生存例と90日死亡例における出生前データならびに出生週数と体重の比較を示す。診断時週数、羊水過多の有無、出生週数、出生体重に有意差は認めなかったが、LHR、L/Tは90日生存例では90日死亡例に比べて有意に高値であった。

考察

本研究は、母体搬送、計画分娩に引き続くGV、HFO・NO・ECMOの併用、というCDHに対する一定の治療が行われた多施設における本邦で初めての共同研究である。5施設が参加したため、6年間という比較的短期間で多数の症例を集積する事ができた。これらの施設では、HFO、NO、ECMOといった治療法は1990年代に導入されていたため、今回の症例はすべて、確立された一定の治療戦略が適応されていた。従って本研究結果は、本邦における出生前診断されたCDHに対する最新の治療成績を反映していると考えられ、治療法の変遷による影響は最小限であったと考えられる。

今回明らかになった治療成績は、米国を中心として多数の症例を集積しているCDH study groupの成績に比べて若干良好であった。CDH study groupの報告によれば、1995-2006年の12年間のCDH出生前診断1,222例の生存退院率は70.5%であった⁵⁾。CDH治療成績に関するこれまでの報告では、ほとんどの場合、生存退院が主たる評価項目であった。しかし、近年より重症のCDH症例が救命されるようになった結果、退院時に重篤な合併症を伴う例も増加している。今回の検討でも12例が重篤な合併症を伴って生存退院していた。これらの合併症有り退院例では、合併症無し退院例に比べて、長期の身体発育遅延あるいは精神・運動発達遅延を認めた割合は有意に高かった。従って、長期QOLを考慮すれば、生存退院はCDHの治療成績を必ずしも的確に反映しておらず、むしろ合併症無し退院がより良い指標になると考えられた。一方、従来のように、救命率を治療成績の指標として用いる場合には、生存曲線が90日ではほぼプラトーに達している事から、90日生存が短期予後を反映する有用な指標と考えられた。

出生前診断されたCDHの適切な分娩時期に関しては一定の見解は得られていない。CDH study groupによれば、37-38週での帝王切開例は、39-41週での帝王切開例に比べて、ECMO使用頻度が少なく、生存率が高い傾向がみられたと報告している⁵⁾。今回の検討では、分娩時期の中央値は38週であり、CDH study groupのいう適切な分娩時期と一致していた。分娩方式に関しては、帝王切開はより重症例で選択される頻度が高か

表1 出生後データのまとめ

出生後データ		Median (range), n (%)
診断時在胎週数		38 (28-42)
出生体重(kg)		2.78 (1.04-4.04)
性	男/女	63 (53.9) / 54 (46.2)
分娩法	経陰/帝王切開	55 (47.0) / 62 (53.0)
Apgar score at 1 minute		4 (1-9)
HFO	yes / no	116 (99.1) / 1 (0.9)
NO	yes / no	94 (80.3) / 23 (19.7)
ECMO	yes / no	19 (16.2) / 98 (83.8)
MAP 最大値(cmH ₂ O)		14 (12-15)*
病変部位	left / right / bilateral	109 (93.2) / 6 (5.1) / 2 (1.7)
横隔膜修復術		104 (88.9) / 13 (11.1)
手術時年齢(時間)		69 (26-101)*
手術方法	直接/パッチ閉鎖	54 (51.9) / 50 (48.1)
生存例		
人工呼吸期間(days)		20 (11-101)*
酸素投与期間(days)		32 (17-54)*

*median (interquartile range)

図1 手術時の年齢分布(時間)

各棒グラフは、24時間毎の手術症例数を示す。

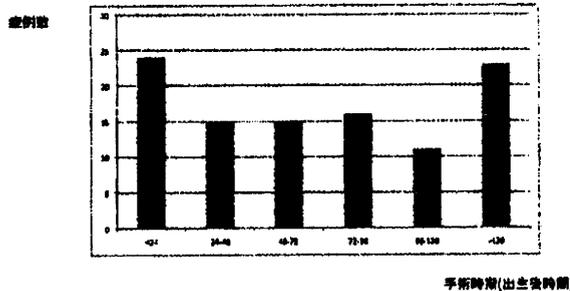
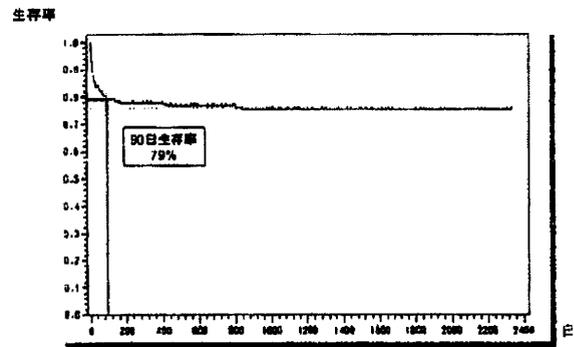


図2 全症例の生存曲線

生存曲線は90日でプラトーに達し、90日生存率は79%であった。



った。待機的な帝王切開がCDHの予後を改善するとの報告もみられ⁶⁾、重症例に対する帝王切開は適切な選択肢と考えられた。

適切な手術時期に関しても議論の分かれるところである。呼吸循環動態が十分に安定するまで長期間待機する施設もあれば、出生後比較的早期に手術をする施設もみられた³⁾。結果として手術時期は生後早期から120時間を越えるまでほぼ均等に分布していた。手術前後の管理が進歩したことで、手術時期は以前ほど予後に影響を及ぼす重要な因子ではなくなっているのかもしれない。

人工呼吸方式に関しては、ほとんどの症例でHFOが出生直後より使用されていた。一方ECMOは19例に使用されていたが、うち合併症無し退院はわずかに2例

であった。ECMO以外の呼吸管理法の進歩により、CDH治療におけるECMOの役割は、以前に比べて極めて限られたものになっていると考えられた。

出生前の重症度の指標であるLHR、L/Tは、90日生存例では90日死亡例に比べて有意に高値であり、予後を反映する有用な指標と考えられた。しかし、LHRやL/Tのばらつきは大きく、これら単独の指標では、予後良好例と不良例を分ける明確な基準を設定する事は困難であった。LHRは出生前診断されたCDHの重症度を評価する最も一般的な指標であったが、近年になってLHRが予後を反映しないとの報告も見られている^{7)~9)}。従って、胎児治療の適応基準を設定するためには、LHRやL/Tに加えて、MRIによる肺体積の計測¹⁰⁾、脱出肝体積の測定^{11) 12)}、週数に応じたLHR正常値の設定

表2 身体発育ならびに運動・言語発達遅延の発生率の比較(合併症無し退院 vs. 合併症有り退院)

	合併症無し退院 (n = 74)	合併症有り退院 (n = 12)	p
1.5歳			
いずれかの遅延	44% (26/59)	80% (8/10)	0.045
身体発育遅延	24% (14/59)	60% (6/10)	0.029
運動・言語発達遅延	30% (18/59)	70% (7/10)	0.029
3歳			
いずれかの遅延	27% (10/37)	71% (5/7)	0.036
身体発育遅延	16% (6/37)	57% (4/7)	0.037
運動・言語発達遅延	19% (7/37)	43% (3/7)	0.323

表3 出生前データ, 出生体重, 出生週数の比較(90日生存 vs. 90日死亡)

	90日生存	90日死亡	p
診断時在胎週数	29.0 ± 5.8	27.3 ± 5.4	0.249
羊水過多の合併	23% (17/74)	41% (7/17)	0.261
LHR	1.772 ± 0.703	1.273 ± 0.435	0.004
L/T	0.126 ± 0.043	0.096 ± 0.040	0.006
出生体重	2.743 ± 0.526	2.700 ± 0.488	0.404
出生週数	38.0 ± 2.1	37.6 ± 1.7	0.127

(Data are expressed as the mean ± SD)

(the observed to expected normal mean for gestation (o/e) LHR) ¹³⁾ といった新たな指標が必要と考えられた。

本研究のもっとも大きなlimitationは、LHRおよびL/Tの初回計測時期が中央値で31週と、胎児治療が行われている26-28週に比べて遅いということがあげられる。L/Tは在胎週数を通じてほぼ一定に保たれるが¹⁴⁾、LHRは在胎週数とともに増加するので、週数で補正したo/e LHRという指標が提案されている。今回の研究でえられたLHRおよびL/Tをもとに胎児治療の適応基準を検討する際には、31週という計測時期を考慮に入れる必要があると考えられた。

今回の検討結果では、出生前診断されたCDHの良好な短期予後に比べて、長期予後は必ずしも満足できるものではなかった。今後、更なる生存率の向上と長期予後の改善を目指すためには、胎児治療を含めた新たな治療戦略を検討すべきと考えられた。

【謝辞】

本研究は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)「科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に際する研究」による補助を受けた。

文 献

1) Kays DW, Langham MR, Ledbetter DJ, et al (1999) Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 230 : 340-351

2) Logan JW, Cotton CM, Goldberg RN, et al (2007) Mechanical ventilation strategies in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 16 : 115-125

3) Okuyama H, Kubota A, Oue T, et al (2002) Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 37 : 1188-1190

4) Masumoto K, Teshiba R, Esumi G, et al (2009) Improvement in the outcome of patients with antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia using gentle ventilation and circulatory stabilization. *Pediatr Surg Int* 25 : 487-492

5) Stevens TP, Wijngaarden E, Ackerman KG, et al (2009) Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 123 : 494-502

6) Frenckner BP, Lally PA, Hintz SR, et al (2007) Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia : how should the babies be delivered? *J Pediatr Surg* 42 : 1533-1538

7) Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD (2007) How useful is the lung-to-head ratio in predicting outcome in the fetus with congenital diaphragmatic hernia? A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30 : 897-906

8) Heilig KS, Wauer RR, Hammer H, et al (2005) Reliability of the lung-to-head ratio in predicting outcome and neonatal ventilation parameters in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25 : 112-118

9) Arkovitz MS, Russo M, Devine P, et al (2007) Fetal lung-head ratio is not related to outcome for

- antenatal diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 42 : 107-110
- 10) Jani J, Cannie M, Sonigo P, et al (2008) Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32 : 793-799
 - 11) Worley KC, Dashe JS, Barber RG, et al (2009) Fetal magnetic resonance imaging in isolated diaphragmatic hernia : volume of herniated liver and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 200 : 318.e1-318.e6
 - 12) Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, et al (2005) Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg* 40 : 1827-1832
 - 13) Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, et al (2007) Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30 : 67-71
 - 14) Usui N, Okuyama H, Sawai T, et al (2007) Relationship between L/T ratio and LHR in the prenatal assessment of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 23 : 971-6
-

原 著

出生前に消極的治療方針が選択された新生児外科症例の検討

(平成 21 年 12 月 11 日受付)

(平成 22 年 1 月 6 日受理)

大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科¹⁾, 大阪大学大学院医学系研究科産婦人科²⁾白井 規朗¹⁾ 金川 武司²⁾ 神山 雅史¹⁾ 谷 岳人¹⁾谷口 (衣笠) 友基子²⁾ 木村 正²⁾ 福澤 正洋¹⁾

Key words

prenatal diagnosis
 decision-making
 neonatal surgery
 congenital malformation
 termination of pregnancy

概要 出生前診断された新生児外科疾患のうち、消極的方針が選択された症例の実態を把握し、積極的治療を行った場合に予測される予後との関連を検討した。対象は1999年から2008年までの間に、当院で在胎中の診断や管理が行われた新生児外科疾患を有する胎児とし、診断週齢、染色体異常や合併奇形を含む最終診断、転帰、生存の可能性、選択された治療方針などを検討期間の前半期と後半期に分けて後方視的に検討した。出生前診断例209例中、前半期13例と後半期33例の計46例に消極的方針が選択されていた。このうち従来からの治療法でも生存の可能性が比較的高かった症例は5例、胎児治療やEXITを含む積極的治療により生存の可能性があった症例は11例、生存の可能性が無かった症例は30例であった。生存の可能性が有りながら消極的方針が選択された症例は近年増加傾向にあった。医療者にとって胎児の最善の利益は何かを両親と共に考えることが重要と思われた。

緒言

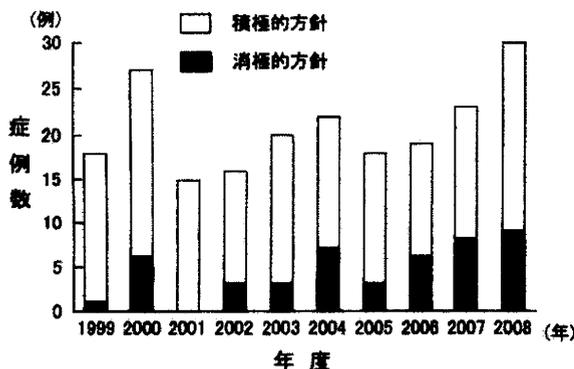
近年わが国では出生前診断の進歩や普及が著しい。かつては、出生前診断率が向上すれば新生児外科症例の中に重症例が占める割合が増加し、結果として治療成績も低下するのではないかと危惧された。しかし、実際には新生児外科疾患の死亡率は、臍帯ヘルニアなど一部の疾患を除いて低下し続けており¹⁾、その要因として出生後の治療技術や術後管理の進歩とともに、出生前診断の影響が考えられてきた。出生前診断が治療成績の向上に果たす役割は、一般には胎児治療や母体搬送、周産期管理の改善などが考えられているが、はたしてそれだけが治療成績向上の要因であろうか。近年、小児外科で扱われる新生児外科疾患のうち、極めて重症な症例が減少しているような印象を受ける。その理由として、早期に出生前診断されるようになったことで、重症例に対する選択的妊娠中絶という選択肢が増え、軽症例のみが妊娠継続されるようになってきている可能性も否定はできない^{2)~4)}。そこで、出生前診

断された新生児外科疾患を対象として、両親と相談した結果、人工妊娠中絶を含む消極的方針が選択された症例の実態を把握し、積極的治療を行った場合に予測される予後との関連性を知るために後方視的検討を行った。

対象と方法

対象は1999年1月から2008年12月までの10年間に、出生前診断後に一時的でも当院の産科または小児外科単独、あるいはその両者により在胎中の診断や管理が行われた新生児外科疾患を有する胎児とした。主たる病変が脳神経疾患、複雑心奇形、胎児水腫であった症例は対象から除外した。症例を2003年12月までの前半期と2004年1月からの後半期に分け、診療録に基づいて胎児異常の診断週齢、診断名、染色体異常の有無、合併奇形、重症度、転帰、剖検所見、両親と相談を重ねた結果選択された治療方針などについて後方視的に検討した。妊娠を継続して可能な限り積極的に治療を行ったと仮定した場合の生存の可能性に応じて、従来

図1 過去 10 年間の出生前診断症例数の推移



からの治療法でも長期生存の可能性が比較的高いと思われた A 群, 従来からの治療法では生存の可能性が低く, 場合によっては胎児治療⁹⁾や EXIT¹⁰⁾などの侵襲的治療が必要だが, 身体的障害が残ったり QOL が低下しても長期生存の可能性があったと思われた B 群, いわゆる致死的染色体異常を合併しているか, 現在の医療技術では生存の可能性がないと思われた C 群に分類した。

予想される生命予後や身体的あるいは神経学的機能障害の可能性について, 両親や家族に説明して相談を重ね, 最終的に選択された治療方針を積極的方針と消極的方針に区分した。積極的方針とは, 確定診断後も積極的に妊娠の継続を希望し, 胎児機能不全が発症した場合も健常児と同様の周産期管理を行い, 出生後は可能な限りの外科的治療を行うものとした。消極的方針とは, 妊娠 22 週未満における中期妊娠中絶も含め, 妊娠継続を積極的には希望せず, 胎児機能不全が発症した場合は胎児の積極的な救命のための処置を行わず, 出生後は緩和的治療や制限的治療が中心で外科手術などの積極的治療は行わないものとした。

統計学的解析は, 診断週齢については χ^2 乗検定を, その他については分散分析を用いて行い, $P < 0.05$ を持って有意とした。

結果

対象となった出生前診断例は 209 例で, このうち積極的方針が選択された症例は 162 例, 消極的方針が選択された症例は 46 例, 方針選択前に子宮内胎児死亡した症例は 1 例であった。出生前診断例は年々増加傾向にあり, なかでも消極的方針選択例の増加が顕著であった (図 1)。治療方針選択例について, 前半期と後半期で症例数や胎児異常の診断週齢の変化を比較した (表 1)。対象全体では胎児異常の診断週齢に変化を認めなかったが, 在胎 22 週未満で診断された症例数は後半期に増加していた。症例の生存可能性についてみると, 後半期には生存可能性の低い B 群や C 群の症例数が増加していた。

積極的方針が選択された症例については, 全体に占める割合が後半期にやや減少していた。診断週齢はやや遅くなっていたが, 死亡率には変化を認めなかった。これに対して, 消極的方針が選択された症例数は, 後半期には前半期の約 2.5 倍に増加しており, 全体の約 30% を占めるようになっていた。消極的方針選択例のうち全期間で 38 例 (83%) に, 母体保護法の要件の下の人工妊娠中絶が行われており, 後半期での人工妊娠中絶例数は前半期の約 3 倍に達していた。人工妊娠中絶施行例のうち 34 例は当院で行われたが, これはこの間に当院で施行された人工妊娠中絶例の 13.1% に相当した。消極的方針が選択された症例の診断週齢は後半期の方が早くなっていたが, 有意な変化ではなかった。

次に, 消極的方針が選択された 46 症例の詳細を検討した (表 2)。A 群には 5 例, B 群には 11 例, C 群には 30 例が分類された。A 群には, 原疾患のみが治癒すれば長期生存の可能性があった先天性横隔膜ヘルニア単独例が 2 例含まれていた。いずれも肺胸郭断面積比⁷⁾や肝の胸部嵌入状況などから高度の肺低形成の合併が予想されたが, 生存の可能性は必ずしも低くなかったと考えられた⁸⁾。両親の選択で 1 例は当院で, 1 例は紹介元で人工妊娠中絶が行われた。合併奇形を伴わない巨大な肺嚢胞性腺腫様奇形単独例は, 剖検所見では軽度の胎児水腫を併発していたものの, 生存できた可能性は必ずしも低くなかったと考えられた⁹⁾。胎児水腫を伴わない腹水単独例は, 腹水穿刺および剖検所見から乳糜腹水と診断されたことから, 生存の可能性は比較的高かったと考えられた¹⁰⁾。巨大な頸部リンパ管腫症例は, 完全切除は困難と思われたが, 硬化療法と手術を組み合わせることで腫瘍の残存はあっても生存可能と考えられた。本例では最終的に紹介元での人工妊娠中絶が選択された。

B 群には, 明らかな合併奇形を伴わない両側胸水症例が 4 例含まれていた。うち 1 例は羊水や胸水の精査前に人工妊娠中絶が選択された。他の 3 例中 2 例には羊水穿刺が行われ, 致死的染色体異常の合併や胎児ウイルス感染は否定されたが, いずれも妊娠 19 ~ 20 週に人工妊娠中絶が選択された。全例後頸部浮腫を伴っており, うち 2 例には軽度の顔貌異常も認められた。腹水症例は, 致死的染色体異常の合併や胎児ウイルス感染は否定されたが, 皮下浮腫や後頸部浮腫を伴っており, 妊娠 21 週に人工妊娠中絶が選択された。下部尿路閉塞の 2 例は胎児尿所見より腎機能の低下も予想され, 胎児治療を希望されずに人工妊娠中絶が選択された。臍帯ヘルニアの 2 例は合併奇形を認めなかったが, 全消化管と肝のほぼ全体が脱出した巨大な臍帯ヘルニアで, 人工妊娠中絶が選択された。前頸部奇形腫の 1 例と喉頭閉鎖症の 1 例は, EXIT を行わない限り救命困難な症例であったが, 人工妊娠中絶が選択された。

表1 出生前診断された新生児外科疾患の症例数と診断週齢

	前半期 (1999年～2003年)	後半期 (2004年～2008年)	
全症例	96	113	
診断週齢(週)	27.3 ± 6.1	26.4 ± 7.8	n.s.
22週未満で診断された症例数	18 (19%)	39 (35%)	p < 0.05
生存可能性別の症例数			
A群	83	84	} p < 0.05
B群	2	9	
C群	11	20	
積極的方針例	83 (86%)	79 (70%)	p < 0.05
診断週齢(週)	28.4 ± 5.5	30.0 ± 5.9	p < 0.05
うち死亡例	10 (12%)	7 (8.8%)	n.s.
うち子宮内胎児死亡例	1	2	n.s.
消極的方針例	13 (14%)	33 (29%)	p < 0.05
診断週齢(週)	20.7 ± 6.0	18.0 ± 4.3	n.s.
うち人工妊娠中絶例	9 (69%)	29 (88%)	n.s.
生存可能性別の症例数			
A群	0	5	} n.s.
B群	2	9	
C群	11	19	

週齢は平均±標準偏差

n.s.: 有意差なし

表2 出生前に消極的方針が選択された新生児外科症例の疾患の内訳

生存可能性	疾患名	症例数
A群		5 (10.9%)
	先天性横隔膜ヘルニア(単独例)	2
	肺嚢胞性腺腫様奇形(単独例)	1
	乳糜腹水(単独例)	1
	頸部巨大リンパ管腫	1
B群		11 (23.9%)
	両側胸水(水腫合併例)	4
	下部尿路閉塞	2
	巨大臍帯ヘルニア(単独例)	2
	腹水(水腫合併例)	1
	前頭部奇形腫	1
	喉頭閉鎖症(CHAOS)	1
C群		30 (65.2%)
	body stalk anomaly	10
	臍帯ヘルニア(13・18トリソミーまたは致死性奇形合併例)	8
	両側腎無形成または両側多嚢胞性異形成腎(Potter症候群)	6
	食道閉鎖症(18トリソミー合併例)	2
	横隔膜ヘルニア(13・18トリソミー合併例)	2
	胎児胸腹水(不整脈・心不全合併例)	1
	両側肺無形成	1

C群では、body stalk anomalyの10例は体幹の形成が極めて不良で、いずれも救命困難と思われた¹¹⁾、臍帯ヘルニアの8例は致死性重症奇形あるいは13または

18トリソミーを合併しており、長期生存は困難と思われた¹¹⁾。両側の腎無形成あるいは多嚢胞性異形成腎のためにPotter症候群を呈していた症例は6例あり、い

表 3 先天異常の重症度による胎児・新生児の分類 (Pinter 2008)¹⁹⁾

- | | |
|---|-------------------------------|
| 1 | 外科的治療により完治が見込まれる |
| 2 | 治療後軽度な身体的障害を残すが、ほぼ正常な生活が見込まれる |
| 3 | 治療後水続的に支援や医療を必要とする高度な身体的障害を残す |
| 4 | 1～3の身体的障害に加えて、教育可能な知的発達障害を伴う |
| 5 | 1～3の身体的障害に加えて、重度の中樞神経障害を伴う |
| 6 | 生存不可能な先天的異常 |

ずれも高度の肺低形成を合併していた。胎児胸腹水の1例は不整脈を伴う高度の心不全を合併していた。また、両側肺無形成の1例は両側の主気管支から末梢の気管支および肺組織が全く存在しなかった。以上のうち1例は子宮内胎児死亡し、22例に人工妊娠中絶が行われ、3例は出生後の制限的または緩和的治療後に死亡した。13または18トリソミーを合併した食道閉鎖症の2例と先天性横隔膜ヘルニアの2例は、いずれも妊娠23週以降に診断されたが、その他の多発奇形を合併しており、出生後に制限的あるいは緩和的治療が行われて死亡した。

考察

近年わが国では出生前診断の進歩や普及が著しく、新生児外科疾患にみられる胎児異常の診断時期も早期化している³⁾。我々の検討でも平均診断週齢には変化を認めなかったものの、妊娠22週以前に胎児異常が発見された症例数はこの5年で倍増していた。その理由として、胎児超音波3D画像の普及に伴って、飛躍的に解像度の向上した超音波診断装置が広く導入されたことに加え、胎児発育の観察だけでなく胎児異常を発見するための胎児超音波スクリーニング^{12) 13)}が広く行われるようになったことが挙げられる。日本産婦人科学会による診療ガイドライン¹⁴⁾では、胎児の形態異常の検出は標準的検査とはされていないが、むしろ妊婦の側に胎児の異常を早期にチェックして欲しいという要望が高まっていることが主な要因ではないかと考えられた。他施設からの報告^{2) 3)}と同様、本院でも胎児異常の発見時期が早期化するに伴って、新生児外科疾患の中でも生存の可能性が低い重症例の発見が増加していた。重症例の発見が増加すれば、新生児外科死亡率の上昇に加え、治療が長期化する症例やQOLが著明に低い症例が増加することが懸念された¹⁵⁾が、我々はここ10年間そのような事態に至っていない。その理由として、早期発見された重症例の多くで出生前から消極的方針が選択されていたことも一つの要因ではないかと推測された。

胎児異常を診断した場合、我々は産科医と小児外科医がそれぞれの立場から両親への病状説明を行っている。他院より産科へ紹介された場合は、最初に産科医から現在判っている胎児の病状や予後の概略を説明し、

「児が出生した場合の外科的治療の見込みを知りたい」という両親の気持ちを確認したうえで、小児外科医から出生後の具体的な治療法や予測される治療成績について説明している。また、他院産科より直接小児外科へ紹介された場合は、最初に小児外科医から診断内容や児の出生後の具体的な治療法、予測される治療成績について説明し、その後、当院の産科に紹介するか紹介元の産科へ返している。両科ともに、たとえ胎児が出生後に生存困難と判断されても、医療者から両親に対して消極的方針を勧めたり、消極的方針の選択肢を提示することは行っていない。しかし、妊娠の早い時期に胎児異常が疑われて当院に紹介された症例の中には、前医ですでに消極的方針の選択肢を提示されたり、インターネット検索による情報などから、両親が方針を概ね決断している場合も少なくなく、必ずしも全ての症例で両親が小児外科医からの治療に関する説明を希望するわけではなかった。

重症の出生前診断例において消極的方針を考慮する場合、人工妊娠中絶の問題は避けて通れない。そもそもわが国においては、母体保護法で容認されている人工妊娠中絶の適応に「胎児適応条項」が含まれていないため¹⁶⁾、法的には胎児異常を理由とした選択的妊娠中絶が行われることはあり得ない。しかし法律上は、妊娠22週未満で一定の要件を満たせば、母体の保護が胎児の生きる権利に優先される規定となっているため、実質的には胎児異常が人工妊娠中絶を行う判断理由であっても、母体の「身体的条項」または「経済的条項」と理由を重ね合わせることで人工妊娠中絶が行われているのが実状であろう。我々の症例では、妊娠22週未満に胎児異常が診断された57例のうち、結果的に38例(67%)で両親の選択による人工妊娠中絶が行われていた。わが国におけるこのような人工妊娠中絶の実態は明らかにされていないが、妊娠22週未満で紹介された胎児異常例のうち50%～75%で人工妊娠中絶が選択されたとの報告もある^{3) 4)}。これに対して、欧米では胎児異常が人工妊娠中絶を行う理由のひとつとして明確に位置づけられており^{2) 17)}、国によっては妊娠後半期でも胎児異常を理由に人工妊娠中絶が行われている^{17) 18)}。Pinterは予測される重症度によって胎児や新生児の先天異常を6つのグループに分けている(表3)¹⁹⁾。

治療方針の選択については、1と2は妊娠継続して出生後は積極的治療を行う、3と4は妊娠早期なら両親と相談を重ねて人工妊娠中絶するかどうかを決断し、妊娠継続するのであれば児に適切な治療の機会を与える、5と6は原則的に人工妊娠中絶の適応だが、両親の強い希望があれば出生後の治療も適応になる、と述べている。

妊娠時期に係わらず胎児異常を理由にした人工妊娠中絶が法的に認められている国では、治療方針を選択する判断基準が診断時期によって影響を受けることはない。しかし、わが国では母体保護法によって人工妊娠中絶を容認される時期が限定されているため、治療方針を選択する判断基準そのものが胎児異常の診断時期によって影響を受けていると思われる。典型的な例は、Pinterの分類の4に相当する21トリソミーの場合であろう。仮に21トリソミーの症例が十二指腸閉鎖などの致死形態異常を伴っていたとしても、診断時期が妊娠22週以降であれば21トリソミーを理由に出生後の外科治療が差し控えられることは考えにくい。一方、妊娠22週未満に21トリソミーが診断された場合、倫理的な是非はともかく、形態異常を伴わなくても多くの医師によって両親の選択による人工妊娠中絶が容認されているのが実状²⁰⁾であろう。この事実は、わが国における妊娠22週未満の出生前診断例は、それ以降の診断例に比べて消極的方針が選択されやすい環境にあることを示している。したがって、今後わが国で重症例の出生前診断が早期化するに伴い、必然的に消極的方針が選択される症例が増加していくことが予想される。

外科的に修正不可能な body stalk anomaly や両側腎無形成、両側多嚢胞性異形成腎、両側肺無形成などは、現時点の医療技術では救命困難な症例であった。Pinterの分類の6に相当し、消極的方針が選択されたこと自体に大きな異論はないと思われる。しかし、これらの症例に対しても、たとえ出生後は生きられなくても妊娠を継続し、妊娠中だけでも胎児をわが子として慈しんでから看取ってあげたいと願う胎児緩和ケア^{21) 22)}の考え方も存在する。また、致死性染色体異常とされる13トリソミーや18トリソミーについても、重度の知的発達障害を伴う上、生命予後が不良で外科手術に耐えられない可能性があっても、出生後に積極的治療を希望する両親もおり、積極的治療によって生存期間が延長して10年以上生存する例がある^{23) 24)}ことも事実である。したがって、たとえ致死的な症例であっても画一的に消極的方針が選択される必然性はなく、両親に診断内容や予後を説明する際には、胎児緩和ケアや積極的方針を考慮する余地も残されていることを説明してよいと思われる。ただし、その場合は両親が消極的方針を選択する上での心の重荷にならないように、

説明の仕方に十分配慮することも必要であろう。

非免疫性胎児腹水は、特発性すなわち乳糜腹水であれば予後は良好であるが¹⁰⁾、残念ながら胎児腹水のうちの特発性腹水は15%程度に過ぎず、それ以外の胎児腹水の予後は必ずしも良好とはいえない²⁵⁾。また、重症合併奇形や致死性染色体異常を伴わない臍帯ヘルニアの予後は一般には良好だが、肝のほぼ全体が脱出したような巨大な臍帯ヘルニアの長期生命予後は必ずしも良好とはいえず、仮に生存できてもQOLは低いことが予想される¹¹⁾。胎児水腫を伴う両側胸水^{26) 27)}や下部尿路閉塞の症例を救命するためには胎児治療による羊水腔シャント術⁵⁾が、頸部奇形腫や喉頭閉鎖症の症例を救命するためにはEXIT⁶⁾による気管切開術がそれぞれ適応となるが、治療法自体が母体に対して侵襲的なため、方針選択にあたっては、治療による胎児の利益と母体の不利益を勘案して総合的に判断する必要がある⁵⁾。このように、致死的でなくても死亡率が比較的高く、生存できたとしてもQOLの低下が予想される場合は、医療者にとって説明の仕方が難しく、両親もその選択に悩む。重大な身体的あるいは神経学的機能障害を負うことが明らかな場合、救命することにも人工妊娠中絶を行うことにも、ともに重大な倫理的問題をはらんでいるからである。症例毎に状況が異なるため、それぞれの症例に応じて医療者が正確な情報を両親に伝えたいと相談を重ね、何が胎児にとって最善の利益になるかを真摯に話し合っただけで結論に至る以外に方策はない。このような場合、胎児に関して記されたものではないが「重篤な疾患を持つ新生児の家族と医療スタッフの話し合いのガイドライン」²⁸⁾が参考になるとと思われる。

一方、生存できる可能性も比較的高く、必ずしも身体的あるいは神経学的機能障害を残さずに治療する可能性があるにも係わらず、その不安感を拭いきれないため両親が人工妊娠中絶を希望する場合がある。我々の症例でも、過去の治療成績から判断して障害なく生存できる可能性がありながら^{7) ~9)}、人工妊娠中絶が選択された症例があった。増本らも、出生前診断された先天性横隔膜ヘルニア20例のうち、生存できる可能性が比較的高いと予想された2例で人工妊娠中絶が選択されたと報告している²⁰⁾。このような症例は、診断時期の関係から人工妊娠中絶が選択されやすい環境にあったことに加えて、家族が医療者の説明以上に患児の予後を悲観的に捉えていた可能性が考えられる。その原因のひとつとして、増本ら²⁰⁾はインターネット検索に基づく不正確な情報を挙げている。古い教科書や少し以前の論文に基づいて書かれた記事もあり、これらの記事に遭遇すると両親は実際以上にわが子の不良な予後を想定してしまう恐れがある。また、インターネットには貴重な闘病記などが公表されており、両親が勇

気づけられるという長所がある一方、病名が同じというだけでわが子の将来を実際以上に悲観的に想像してしまうという短所もある。診断や治療にあたる医療者は、両親に不必要な不安を抱かせないために、治療成績や予後について常に最新の知見に基づいた正確な情報を伝達する義務がある。出生後の治療を担当する小児外科医の中には、両親や産科医が安易に人工妊娠中絶を受け入れているかのように考えている者も見られる³⁰⁾。しかし、人工妊娠中絶を決断した両親も、それを受容した産科医も、悩み抜いた末での苦渋の選択であったに違いない。我々は救命できたはずの胎児が安易に人工妊娠中絶されたと嘆く前に、自らがその疾患の治療成績を向上させて、エビデンスに基づいた最新の治療成績を公に報告することにより、両親の信頼を得る地道な努力を続けていく責務があると考えられた。

本論文の要旨は第 46 回日本周産期・新生児医学会学術集会 (2009 年 7 月 14 日, 名古屋) で発表した。

文 献

- 1) 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会. わが国の新生児外科の現況 - 2008 年新生児外科全国集計 -. 日小外会誌 2010 ; 46 : 101-14
- 2) Peller AJ, Westgate MN, Holmes LB. Trends in congenital malformations, 1974-1999 : Effect of prenatal diagnosis and elective termination. *Obstet Gynecol* 2004 ; 104 : 957-64
- 3) 山中美智子, 西川智子, 田野島美城, ほか. 妊娠 22 週未満に紹介された胎児異常例の転帰と我が国の動向. 日遺伝カウンセリング会誌 2007 ; 27 : 59-63
- 4) 望月昭彦, 鈴木 泉, 渡辺典芳, ほか. 妊娠 22 週未満に胎児異常を診断された症例の予後. 日周産期・新生児会誌 2004 ; 40 : 471
- 5) 左合治彦. 胎児治療の適応と限界. 日周産期・新生児会誌 2008 ; 44 : 916-9
- 6) Lim FY, Crombleholme TM, Hedrick HL, et al. Congenital high airway obstruction syndrome : Natural history and management. *J Pediatr Surg* 2003 ; 38 : 940-5
- 7) Usui N, Okuyama H, Sawai T, et al. Relationship between L/T ratio and LHR in the prenatal assessment of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2007 ; 23 : 971-6
- 8) 白井規朗, 奥山宏臣, 澤井利夫, ほか. 予測重症度に基づいた胎児横膈膜ヘルニアの治療方針. 日周産期・新生児会誌 2008 ; 44 : 1059-63
- 9) Usui N, Kamata S, Sawai T, et al. Outcome predictors for infants with cystic lung disease. *J Pediatr Surg* 2004 ; 39 : 603-6
- 10) Bishry GE. The outcome of isolated fetal ascites. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 ; 137 : 43-6
- 11) 白井規朗, 金川武司, 神山雅史, ほか. 出生前診断された腹壁異常症例における治療方針選択と予後に関する検討. 日小外会誌 2010 ; 46 : (In press)
- 12) 坂巻 健, 菊池昭彦. 超音波胎児スクリーニングの実際. 産婦の世界 (増刊号) 2000 ; 52 : 119-25
- 13) 和田誠司, 左合治彦, 松本隆万, ほか. 妊娠中期胎児超音波スクリーニング検査による胎児異常検出率. 日周産期・新生児会誌 2004 ; 40 : 24-7
- 14) CQ001 特にリスクのない単胎妊婦の定期健康診査 (定期健診) は?. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医学会編. 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2008. 東京 : 社団法人日本産科婦人科学会事務局 2008 : 1-5
- 15) 金森 豊. 出生前診断の倫理的側面 - 外科医の立場から. 小児外科 2009 ; 41 : 449-56
- 16) 福崎博孝. 母体保護法 14 条と出生前診断 (判例にみられる出生前診断と親の自己決定権の限界). 日周産期・新生児会誌 2008 ; 44 : 888-91
- 17) Garne E, Loane M, Dolk H, et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 ; 25 : 6-11
- 18) Habiba M, DaFre M, Taylor DJ, et al. Late termination of pregnancy : a comparison of obstetricians' experience in eight European countries. *BJOG* 2009 ; 116 : 1340-9
- 19) Pinter AB. End-of-life decision before and after birth : changing ethical considerations. *J Pediatr Surg* 2008 ; 43 : 430-6
- 20) 渡辺千佳子, 玉井真理子, 山崎喜比古. 出生前診断に対する産婦人科医・小児科医の態度. 周産期医 2000 ; 30 : 937-41
- 21) Leuthner S, Jones EL. Fetal concern program : A model for perinatal palliative care. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2007 ; 32 : 272-8
- 22) 船戸正久, 玉井 普, 和田 浩, ほか. 胎児緩和ケア (fetal palliative care) の紹介. 日周産期・新生児会誌 2008 ; 44 : 920-4
- 23) Kosho T, Nakamura T, Kawame H, et al. Neonatal management of Trisomy 18 : Clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genet Part A* 2006 ; 140A : 937-44
- 24) 古庄知己. 13 トリソミー, 18 トリソミーの予後. 小児外科 2008 ; 40 : 1126-1131
- 25) Favre R, Dreux S, Dommergues M, et al. Nonimmune fetal ascites : A series of 79 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 190 : 407-12
- 26) Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, et al. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 191 : 2047-50
- 27) Smith RP, Illanes S, Denbow ML, et al. Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 ; 26 : 63-6
- 28) 田村正徳, 山口文佳. 予後不良とされる疾患への新生児科医師の対応と「重篤な疾患を持つ新生児の家族と医療スタッフの話し合いのガイドライン」の活用. 日周産期・新生児会誌 2008 ; 44 : 925-9
- 29) 増本幸二, 手榮理沙, 江角元史郎, ほか. 出生前診断された先天性横膈膜ヘルニアの治療に関連して. 小児外科 2009 ; 41 : 486-90
- 30) 窪田昭男. 出生前診断の光と陰. 小児外科 2009 ; 41 : 445-47

Current status of negative treatment decision-making for fetuses
with a prenatal diagnosis of neonatal surgical diseases

Noriaki Usui¹⁾, Takeshi Kanagawa²⁾, Masafumi Kamiyama¹⁾, Gakuto Tani¹⁾,
Yukiko Kinugasa-Taniguchi²⁾, Tadashi Kimura²⁾, Masahiro Fukuzawa¹⁾

Department of Pediatric Surgery¹⁾, Department of Obstetrics and Gynecology²⁾,
Osaka University Graduate School of Medicine

The aim of this study was to analyze the current status and to evaluate the medical and ethical relevance of negative treatment decision-making for fetuses following a prenatal diagnosis of neonatal surgical diseases.

The medical records of 209 fetuses that had undergone a prenatal evaluation of neonatal surgical diseases from 1999 to 2008 were studied. The cases with a negative treatment decision were divided into three groups according to the potential of survival as follows : high potential of survival, moderate potential of survival and inviable. The gestational age at the time of diagnosis, the disease severity, major associated anomalies, the final outcomes were analyzed retrospectively regarding the potential of survival.

The treatment decisions were positive in 162 cases and negative in 46 cases. One case died in utero before a decision was made. Thirty-three of 46 cases were in the latter half of the period, thus implying a recent increase in negative treatment cases. The survival potential was high in 5 cases, moderate in 11 cases and inviable in 30 cases. Sixteen cases with a high or moderate survival potential were terminated before 22 weeks of gestation. Twenty-two cases were terminated and 8 cases underwent limited or palliative treatment due to inviable abnormalities.

The negative treatment decisions for the inviable fetuses were considered to be medically and ethically relevant. However, the cases with a negative treatment decision who had a potential to survive with an independent of quality of life, increased over the past 5 years, but included complicated ethical issues.