

201128207A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針の作成に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 臼井 規朗

平成24(2012)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針の作成に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 白井 規朗

平成24（2012）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針の作成に関する研究 -----	1
臼井 規朗、田口 智章、永田 公二	
(資料) 1. 研究実施計画書	
2. 一次調査・アンケート調査・追加アンケート調査	
3. 二次調査 症例調査票	
4. 一次調査アンケート調査結果	
5. 一次調査・追加アンケート調査結果	
II. 分担研究報告	
1. 胎児MRIによる先天性横隔膜ヘルニアの予後予測に関する検討 -----	81
早川 昌弘	
2. 先天性横隔膜ヘルニア周術期呼吸機能に関する検討 -----	89
藤野 裕士	
3. 先天性横隔膜ヘルニアにおける適切な手術時期に関する研究 -----	94
奥山 宏臣	
4. 横隔膜ヘルニア手術所見と生命予後・	
胎児期予後予測・術後合併症との関連性 -----	100
金森 豊	
5. 横隔膜ヘルニアにおける膜型人工肺の使用状況：	
わが国における全国調査より -----	111
稲村 昇	
6. 先天性心疾患を合併した先天性横隔膜ヘルニアに関する検討 -----	119
高橋 重裕	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	125
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	127
V. 資料 -----	185
(資料) 1. 疾患概要	
2. 流れ図・ロードマップ・研究日程	
3. 班会議議事録	
4. 会計報告	
5. 調査協力施設	
6. 調査協力者	
7. 研究班名簿	

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針の作成に関する研究

研究代表者 臼井 規朗 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科 准教授
研究分担者 田口 智章 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 教授
研究協力者 永田 公二 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 助教

研究要旨

【研究目的】本研究の目的は、全国調査によってわが国における新生児横隔膜ヘルニア（以下本症）の治療実態と治療成績を把握し、生命予後の不良因子を特定したうえで、本症のリスクに従って症例を層別化し、重症度別の治療指針を確立することである。

【研究方法】日本小児外科学会認定施設・教育関連施設および総合周産期母子医療センターを対象に一次調査を施行後、症例調査票を用いた詳細な二次調査を実施した。研究の対象は、2006年1月1日から2010年12月31日までの間に出生し、本症と診断された新生児とした。まず二次調査全症例を対象にして、記述統計学的解析を行い、わが国における本症の治療実態と治療成績を明らかにした。次に、生命予後に影響する重篤な奇形や染色体異常を合併する症例を除外して、生後90日生存をプライマリアウトカムとして生命予後不良の因子を特定し、リスクによる層別化を行った。

【研究結果】159施設に対して一次調査を実施し、110施設から回答を得てこれを解析した。次いで一次調査で応諾が得られた72施設614例に対して二次調査を実施し、これらの症例を研究対象とした。90日生存例は475例(78.4%)、最終生存例は463例(75.4%)で、在宅治療を要せず退院した症例は396例(64.5%)であった。442例(72.0%)が出生前診断例、172例(28.0%)が非出生前診断例であり、各々の生存率は70.8%、87.2%であった。生命予後に影響する重篤な奇形や染色体異常を合併した症例は94例(15.3%)あり、合併しなかった症例（Isolated症例）は520例(84.7%)であった。各々の生存率は27.7%、84.0%であった。横隔膜ヘルニア根治術は530例(86.3%)に施行され、うち463例(87.4%)が救命された。90日生存に対する調節済みオッズ比が最も高い因子は、生後24時間以内の最良OI<8.0であり、次いでオッズ比の高い因子は、Apgar score 1分値：5-10であった。この2つの因子を用い、リスクに従って症例を4群に層別化した。

【結論】わが国の主要施設で、過去5年間に出生した新生児横隔膜ヘルニアの約60%に相当すると思われる症例データを集積し、治療実態と治療成績および自然歴を明らかにした。出生前、出生後、手術所見などから、予後に影響する様々な因子を特定することができた。出生後24時間以内の所見からリスクによる層別化を行った。今後、さまざまな側面から判別できる重症度指標に応じた治療指針を早急に確立することが必要と考えられた。

分担研究者

田口智章

九州大学大学院医学研究院

小児外科学分野 教授

金森 豊

国立成育医療研究センター

臓器・運動器病態外科部外科 医長

奥山宏臣

兵庫医科大学

小児外科 教授

早川昌弘

名古屋大学医学部附属病院

周産母子センター 講師

稲村 昇

大阪府立母子保健総合医療センター

小児循環器科 副部長

高橋重裕

国立成育医療研究センター

周産期センター新生児科 医員

藤野裕士

大阪大学医学部附属病院

集中治療部 講師

前に診断されるようになったが、残りの約3割は出生後に診断されている。さらに、わが国に多数ある小児外科専門施設や周産期センターには、本症例が分散して入院するため、症例の集約化は進んでいない。その結果、1施設あたりの治療経験が乏しくなり、治療法の標準化が進まない原因の一つとなっている。そこで本症においては、まずわが国の多数の症例を集積して治療実態の詳細な調査を行い、リスクに応じた重症度による層別化を行うことが必要である。この結果に従って治療法の標準化を図ると同時に、致死的重症例に対する積極的な治療法の開発・導入や、軽症例に対する治療の軽減化が急務と考えられる。

本研究の目的は、全国実態調査によってわが国における本症の最新の治療実態と治療成績を把握し、それらのコホートの生命予後や機能的予後が不良な患者集団から、予後因子を特定すること。さらに、こうして特定された予後因子から本症のリスクに従って症例を層別化し、重症度に応じた治療指針を確立することである。

A. 研究目的

新生児横隔膜ヘルニア（以下本症）は、生存率が約75%の予後不良な疾患で、生存例においても長期障害残存例が約15%程度存在する。本症の主たる病態は、横隔膜の先天性欠損孔を通じて胸腔内に嵌入した腹部臓器の圧迫によって生じる肺低形成と、低形成肺に発症する新生児遷延性肺高血圧である。横隔膜の欠損は、裂隙程度の小さいものから全欠損に至るまで幅広いため、本症の重症度も新生児期を無症状で経過する例から、出生直後に死亡する例まで非常に幅広い。わが国では本症の約7割が出生

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたり、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】永田公二（九州大学大学院・小児外科学）、渡邊稔彦（成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科）、濱 郁子（成育医療研究センター周産期センター新生児科）、伊藤美春、服部哲夫（名古屋大学医学部附属病院・周産母子センター）、塩野展子（大阪府立母子保健総合医療センター・小児循環器科）、谷 岳人（大阪府立母子保健総合医療センター・小児外科）、阪

龍太（兵庫医科大学・小児外科）、神山雅史（大阪大学大学院医学系研究科・小児成育外科）

2. 研究方法

本研究の目的を達成するために、研究実施計画書を作成した（資料1）。

1) 一次調査

まず、全国の日本小児外科学会認定施設・教育関連施設および総合周産期母子医療センター159施設を対象に、症例数の把握のための一次調査を実施した。この際同時に、それぞれの施設の診療責任者に対して、本症の治療方針に関するアンケート調査を実施した（資料2）。

2) 二次調査

次に、応諾が得られた施設に対して、症例調査票（CRF：資料3）を用いた詳細な二次調査を実施した。研究の対象は、2006年1月1日から2010年12月31日までの間に出生し、本症と診断された新生児とした。重篤な奇形を合併した症例や、緩和的・制限的治療が選択された症例も研究対象に含めた。一方、本症と出生前診断されたが子宮内胎児死亡した症例、子宮内胎児死亡後に本症と診断された症例、日齢28日以降に本症と診断された症例は、研究対象から除外した。

出生前診断例では診断在胎週数、胎児画像所見、妊娠の経過などを調査した。出生後診断例を含む全症例では、出生時の所見、出生後24時間以内の臨床所見並びに経過、出生後24時間以降の臨床所見並びに経過、手術所見、治療方法、術後短期合併症、退院時所見などについて、詳細に調査した（資料1、資料3）。

事務局に送付された症例調査票を元にデ

ータ入力を行い、疑義のあるデータ・無記入のデータ項目については、調査票作成者に問い合わせデータクリーニングを行った後、データを確定して解析に供した。

まず、一次調査・アンケート調査・アンケート追加調査について解析を行った。一次調査では、症例数別にみた施設規模の違いについても解析した（分担研究者：早川昌弘）。次いで、二次調査については、全症例を対象として記述統計学的解析を行って、わが国における本症の疫学的実態、治療実態および治療成績を明らかにした。

統計学的解析には、分割表分析を行い、 χ^2 二乗検定により、Fisherの両側正確性検定のp値を算出した。統計学的有意差は、 $P < 0.05$ をもって有意と判断した。

3) 出生後所見によるリスク層別化

全症例のうち、生命予後に影響する重篤な奇形や染色体異常を合併しない症例（Isolated症例）のみを解析の対象として、生後90日生存をプライマリアウトカム、出生後24時間以内の臨床所見をセカンダリアウトカムとして、単変量解析および多変量解析によって生命予後不良となる因子の特定を行った。特定された予後因子のうち、オッズ比の高い2因子を用いてリスクを層別化し、重症度別に症例を分類した。

統計学的解析には、分割表分析、ROC解析、Kaplan-Meier生存時間分析を用い、各方法に適した検定を行った。多変量解析については、ステップワイズ法（変数増減法、 p 値 < 0.200 ）によって因子を選定後、ロジスティック回帰分析を行って95%CIを算出した。統計学的有意差は、 $P < 0.05$ をもって有意と判断した。

4) 胎児MRIによる予後予測に関する検討

全症例のうち、左側例で、重篤な合併症

を有しない (Isolated 症例)、在胎 36 週以降に出生し、胎児 MRI を施行された症例を検討の対象とした。胎児 MRI の形態学的な所見として、①健側肺底部の不完全描出 (肺底不完全)、②肝の胸腔内脱出 (肝脱出)、③心後方への胃泡脱出 (心後方胃泡) の 3 点に着目し、これらの所見を元にしたスコアリングによって、児の生命予後や合併症なき退院割合を予測しうるかどうかを検討した。

5) 周術期呼吸機能に関する検討

全症例のうち、24 時間以内に血液ガス検査を実施した症例を検討対象とした。予後因子として動脈血酸素分圧 (PaO₂) の最高値、最良の oxygenation index (BOI)、平均気道内圧を用い、生存群と死亡群での差を検討した。Isolated 症例については、BOI および PaO₂ 最高値について、ROC 解析を用いて最終転帰に対するカットオフ値を算定した。呼吸管理法として、高頻度換気法 (HFV) や膜型人工肺を用いた対外循環 (ECMO) の使用頻度と、経過中の再挿管頻度を集計した。

6) 適切な手術時期に関する検討

全症例のうち、Isolated 症例、在胎 35 週以上、24 時間未満に人工呼吸管理有り、の 3 条件を満たす 477 例を対象とし、軽症例 (Apgar score 5 分値 6-10) と重症例 (Apgar score 5 分値: 1-5) のそれぞれについて、手術時期により、生後 48 時間以内群 (A 群) と 48 時間以降群 (B 群) の間で、在胎週数、出生体重、90 日生存率、人工呼吸器期間、酸素投与期間、入院日数を比較した。

7) 手術所見と生命予後・胎児期予後予測・術後合併症との関連性

全症例のうち、手術を施行された 530 例を解析対象とした。手術所見として、横隔膜修復方法、横隔膜欠損孔の大きさ、脱出

臓器について取り上げ、胎児期予後予測因子として liver up の有無、L/T 比、LHR、北野の重症度分類、臼井の重症度分類を取り上げた。生命予後を含めて、これらの因子の関連性を検討した。また、術後再発と GERD 発症について、手術所見との関連性を検討した。

8) ECMO の使用状況と適応に関する検討

全症例のうち、術前または術後に膜型人工肺 (ECMO) を実施した 43 例を研究対象とし、ECMO 使用状況を調べ、Isolated 症例の 90 日生存例 (15 例) と 90 日死亡例 (22 例) の血液ガスデータを比較した。出生後 24 時間以内の最高の PaO₂ および最良の Oxygenation Index について、ROC 解析によって、90 日生存に対するカットオフ値を求めた。

9) 先天性心疾患を合併した症例に関する検討

全症例のうち、先天性心疾患 (CVM) 合併症例について後方視的に検討を行った。孤立性の PFO/ASD、PDA 合併例を除外した上で、CVM 合併症例の生命予後及び生存群、死亡群における患者背景因子、肝脱出の有無、重症 CVM の有無等につき比較検討を行った。CVM の重症度は、生後血行動態に影響を及ぼしていたものを重症と定義した。

【倫理面への配慮】

なお、本研究は後ろ向き観察研究であるため、「疫学研究に関する倫理指針」に沿って計画された。連結可能匿名化を行った上で、症例調査票による調査を行っているため、研究者が対象者の個人を特定できるような個人情報は入手できない。また、各分担研究施設は、各施設の倫理委員会の承認を経て研究を行っている。

C. 研究結果

1) 一次調査

159 施設に対して一次調査を実施し、110 施設（回答率：69.2%）から回答を得た。

（調査協力施設：巻末 V 資料；4. 調査協力施設参照）84 施設の 692 例が研究対象となりうる症例であった。一次調査における全症例の生存率は 74.6%、出生前診断症例は 494 例（出生前診断率 71.4%）、出生前診断症例の生存率は 70.0%であった。重篤な染色体異常や合併奇形を有しない症例は 576 例（Isolated 症例の割合 83.7%）で、重篤な染色体異常・合併奇形を有しない症例の生存率は 84.2%であった（資料 4）。

一次調査における治療方針についてのアンケート調査では、86%の施設が gentle ventilation に基づいて呼吸管理をしていると回答した。出生前診断症例に対して、66%の施設が帝王切開を選択し、23%の施設が、場合によって経膈分娩を選択していた。手術時期を決めるために、53%の施設は一定期間待機し、40%の施設は一定の基準を満たしてから手術していた。手術日齢は、84%の施設では日齢 4 までの手術が最も多く、治療経験が比較的多い施設の 47% は、日齢 2 までの手術が最も多かった。治療経験の比較的多い施設の 91%は、膜型人工肺（ECMO）の適応症例が減少したと回答し、そのうち 51%の施設は適応症例がほぼ無くなったと回答した。人工呼吸管理には、90%以上の施設が高頻度振動換気（HFOV）を使用可能で、81%以上の施設が原則として HFOV を行っていた。80%の施設が、治療方針を決定する上で心臓超音波検査の所見を大いに参考にしており、臓超音波検査の所見を全く参考にしないと回答した施設は無かった。呼吸・循環管理の主体となって

いる診療科は、70%が新生児科であり、小児外科が主体となって関わっている施設は 24%であった（資料 4）。

一次調査のうち、低濃度一酸化窒素吸入療法（iNO）、ECMO、鎮静・筋弛緩に関して追加のアンケートを実施した（資料 2）。追加調査も合わせた結果を、症例数による施設規模で、5 年間 21 例以上（G1）、11 例～20 例（G2）、1 例～10 例（G3）の 3 群に分けて、その傾向分析を行った（分担研究者：早川昌弘：資料 5）。

2) 二次調査

詳細な二次調査について、応諾が得られたのは 692 例中の、72 施設 614 例（応諾率：88.7%）であった（調査協力者：巻末 V 資料；5. 調査協力者参照）。従って、研究対象を 614 例とし、まず初めに記述統計学的解析を行った。

症例の在胎日齢は、平均 264.1 ± 15.1 日（中央値 265 日、四分位範囲 260-272 日、範囲 161-293 日）、出生時体重は、平均 2671 ± 525 g（中央値 2740g、四分位範囲 2434-2980g、範囲 538-5246g）、出生時身長は、平均 47.6 ± 15.1 cm（中央値 48cm、四分位範囲 46-50cm、範囲 30-55cm）であった。

全症例における 90 日生存例は、475 例（78.4%）、最終生存例は 463 例（75.4%）で、うち在宅治療を要せず退院できた症例（Intact discharge 例）は 396 例（64.5%）であった。Isolated 症例における 90 日生存例は、436/513 例（85.0%）、最終生存例は 447/520 例（84.0%）で、うち Intact discharge 例は 386/520 例（74.2%）であった。全症例および Isolated 症例に対する最終生存率は、欧米における文献的報告に比しても良好であった。

図1：各施設における症例数と転帰の分布

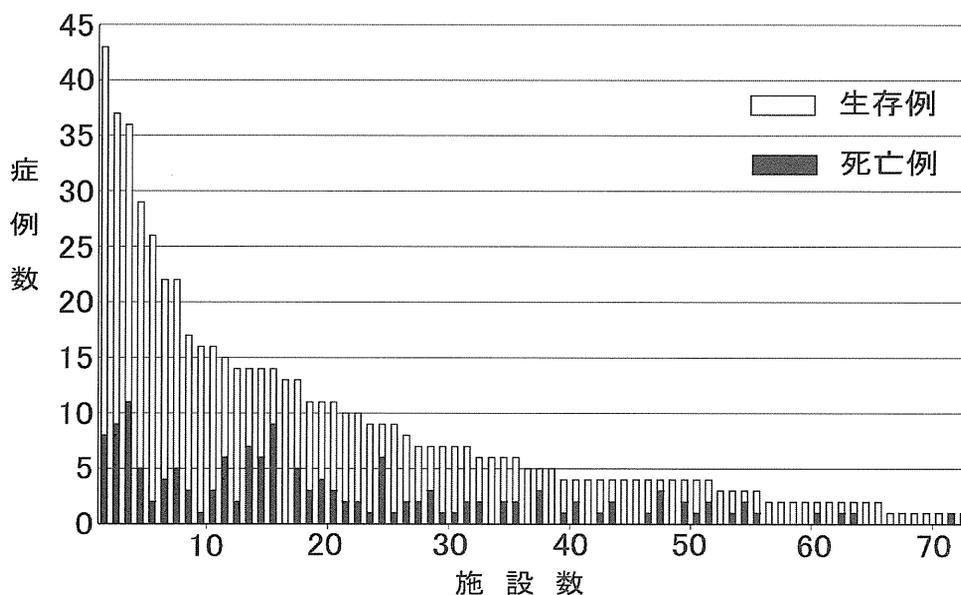


表1：地域別・施設規模別・年度別の症例数と生存率

項目	例数 (%)	生存率
地域		$p=0.115$
北海道・東北	47 (7.7)	76.6
関東	157 (25.6)	70.1
中部・北陸	38 (6.2)	73.7
東海	83 (13.5)	73.5
近畿	154 (25.1)	82.5
中国・四国	39 (6.4)	64.1
九州	96 (15.6)	79.2
施設の症例数規模		$p=0.054$
0～5 例	106 (17.3)	75.4
6～15 例	279 (45.4)	79.6
16 例以上	229 (37.3)	70.3
出生年度		$p=0.606$
2006	106 (17.3)	80.2
2007	125 (20.4)	75.2
2008	118 (19.2)	72.0
2009	136 (22.2)	77.2
2010	129 (21.0)	72.9

各施設における症例数と症例の転帰の分布を示した(図1)。最も症例数が多かった施設は、5年間の症例数が43例であった。

表2：出生時の疫学的背景

項目	例数 (%)	生存率
性別		$p=0.640$
男	331 (53.9)	74.6
女	283 (46.1)	76.3
出生前診断		$p<0.001$
有り	442 (72.0)	70.8
無し	172 (28.0)	87.2
出生場所		$p<0.001$
院内出生	449 (73.1)	71.3
院外出生	165 (26.9)	86.7
患側		$p<0.001$
左側	553 (90.1)	76.9
右側	57 (9.3)	66.7
両側	4 (0.7)	0.0
合併奇形の有無		$p<0.001$
無し	429 (69.9)	84.6
軽症の奇形有り	91 (14.8)	81.3
重症の奇形有り	94 (15.3)	27.7
Isolated かどうか		$p<0.001$
Isolated 症例	520 (84.7)	84.0
Not Isolated 症例	94 (15.3)	27.7
基本的な治療方針		$p<0.001$
積極的治療	593 (96.6)	78.1
緩和的・制限的治療	21 (3.4)	0.0

5年間の症例数が16例以上の施設は10施設、5年間の症例数が6例以上の施設は35施設であった(図1)。

地域別に症例数の分布を見ると、関東地方が157例(25.6%)と最も多く、中国・四国地方が39例(6.4%)と最も少なかった。生存率は、中国・四国地方の64.1%から近畿地方の82.5%までの幅があったが、地域による生存率の有意差は認められなかった(表1)。症例数による施設の規模別に生存率を見ると、5年間で16例以上の症例を有する施設の生存率が70.3%と最も低い傾向を示したが、有意差は認められなかった。

出生年度別の症例数は、年間106例～136例であったが、生存率については年度間で有意差は認められなかった(表1)。

出生時の疫学的背景を見ると、性別では男児例が多かったが、性別による生存率の差は認められなかった。横隔膜ヘルニアの罹患側は、左側が90.1%、右側が9.3%で、両側の症例は4例(0.7%)であった。全く合併奇形を伴わない症例が、69.9%で、生命予後に影響しない軽症の合併奇形を有する症例は14.8%、生命予後に影響する重篤な合併奇形を有する症例が約15.3%であった。すなわち、いわゆるIsolated症例は、

表3：軽症の合併奇形(生命予後に影響しない軽症なもの、重複あり*)

*重症合併奇形と重複する場合も含めた

項目	例数 (%)		
軽症心奇形	54	胃軸捻転	2 (0.3)
動脈管開存症	32 (5.2)	先天性側弯症	2 (0.3)
心室中隔欠損症	18 (2.9)	胸郭形成不全	2 (0.3)
心房中隔欠損症	14 (2.3)	陰茎形成不全	2 (0.3)
大動脈縮窄症	3 (0.5)	椎骨の奇形	2 (0.3)
右大動脈弓	1 (0.2)	心嚢欠損	1 (0.2)
肺動脈狭窄	1 (0.2)	鼠径ヘルニア	1 (0.2)
ファロー四徴症	1 (0.2)	先天性気管狭窄症	1 (0.2)
その他の軽症奇形	82	肥厚性幽門狭窄症	1 (0.2)
口唇裂・口蓋裂	13 (2.1)	眼瞼下垂	1 (0.2)
停留精巣	12 (2.0)	色素失調症	1 (0.2)
肺分画症	11 (1.8)	CCAM	1 (0.2)
手指の奇形	8 (1.3)	小顎症	1 (0.2)
腎の奇形	8 (1.3)	皮膚欠損	1 (0.2)
尿道下裂	5 (0.8)	胃重複症	1 (0.2)
外耳奇形	5 (0.8)	漏斗胸	1 (0.2)
メッケル憩室	4 (0.7)	低位鎖肛	1 (0.2)
臍帯内ヘルニア	4 (0.7)	クルーズン症候群	1 (0.2)
耳介低位	4 (0.7)	小頭症	1 (0.2)
外耳道閉鎖	3 (0.5)	鼻腔狭窄	1 (0.2)
四肢の奇形	3 (0.5)	ソトス症候群	1 (0.2)
微小な染色体異常	2 (0.3)	球状赤血球症	1 (0.2)
		内臓逆位	1 (0.2)

表4：重症の合併奇形（生命予後に影響する重症なもの、重複あり）

項目	例数 (%)		
重症心奇形	57	中枢神経系の異常	13
両大血管右室起始症	13 (2.1)	小脳低形成	4 (0.7)
心室中隔欠損症	10 (1.6)	Dandy Walker 症候群	3 (0.5)
左心低形成症候群	7 (1.1)	脳梁欠損	2 (0.3)
ファロー四徴症	6 (1.0)	滑脳症	1 (0.2)
単心室	5 (0.8)	脊髄髄膜瘤	1 (0.2)
大動脈縮窄症	5 (0.8)	症候性てんかん	1 (0.2)
肺動脈閉鎖症	2 (0.3)	その他の重症奇形	28
心内膜床欠損症	2 (0.3)	先天性気管狭窄症	4 (0.7)
三尖弁閉鎖症	2 (0.2)	臍帯ヘルニア	4 (0.7)
大血管転位症	1 (0.2)	腸閉鎖症	4 (0.7)
大動脈離断症	1 (0.2)	鎖肛	3 (0.5)
総肺静脈還流異常	1 (0.2)	Cornelia de Lange 症候群	3 (0.5)
肺動脈幹症	1 (0.2)	Fryns 症候群	2 (0.3)
重症染色体異常	36	肺無形成	2 (0.3)
18トリソミー	15 (2.4)	食道閉鎖症	2 (0.3)
13トリソミー	7 (1.1)	Cttin Siris 症候群	1 (0.2)
21トリソミー	3 (0.5)	腹壁破裂	1 (0.2)
12p テトラソミー	3 (0.5)	無脾症候群	1 (0.2)
10p-	1 (0.2)	胎児水腫	1 (0.2)
9p-	1 (0.2)	OTC 欠損症	1 (0.2)
4p-	1 (0.2)	脊椎肋骨異骨症	1 (0.2)
9トリソミー	1 (0.2)		
47XXX	1 (0.2)		
47XY 過剰	1 (0.2)		
45X	1 (0.2)		

429例 (84.7%) であった。21例 (3.4%) に対しては、重篤な合併奇形などのために、緩和的・制限的治療が行われたが、大多数には積極的治療が行われていた (表2)。

生命予後に影響しない軽症の合併奇形の内訳を表3に示した。心奇形では、動脈管開存症 (32例)、心室中隔欠損症 (18例)、心房中隔欠損症 (14例) などが多かつ

た。その他の奇形では、口唇・口蓋裂 (13例)、停留精巣 (12例)、肺分画症 (11例) などが多かった (表3)。

生命予後に影響する重篤な合併奇形の内訳を表4に示した。心奇形では、両大血管右室起始症 (13例)、左心低形成症候群 (7例)、ファロー四徴症 (6例)、単心室 (5例) などのチアノーゼ性心疾患が多かった。

表5：出生前診断症例における予後予測因子別にみた症例数と生存率

項目	例数 (%)	生存率
Liver-up の有無 p<0.001		
無し	299 (73.1)	78.3
有り	110 (26.9)	54.6
Kitano の胃の位置分類¹⁾ p<0.001		
Grade 0	99 (24.7)	89.9
Grade 1	154 (38.4)	79.2
Grade 2	90 (22.4)	61.1
Grade 3	58 (14.5)	37.9
健側肺 L/T 比 p<0.001		
≥ 0.08	160 (69.3)	88.1
< 0.08	71 (30.7)	50.7
健側肺 LHR p<0.001		
≥ 1.0	216 (90.0)	81.9
< 1.0	24 (10.0)	29.2
MRI 健側肺底部所見²⁾ p<0.001		
完全	242 (74.0)	82.2
不完全	85 (26.0)	37.7
Kitano のリスク分類¹⁾ p<0.001		
Group I	285 (72.3)	79.0
Group II	70 (17.8)	61.4
Group III	39 (9.9)	43.6
Usui のリスク分類³⁾ p<0.001		
Group A	129 (58.6)	93.0
Group B	58 (25.4)	62.1
Group C	41 (18.0)	46.3

重症染色体異常では、18トリソミー（15例）や13トリソミー（7例）が多かった。欧米で横隔膜ヘルニアに比較的多いと報告されている Cornelia de Lange 症候群や Fryns 症候群は、それぞれ 3 例、2 例と必ずしも多くなかった（表 4）。

出生前診断は 614 例中、442 例（72.0%）に得られていた。出生前診断があった症例の生存率は、出生前診断がなかった症例より有意に低値であった（表 2）。出生前診断症例の診断時の在胎週数の分布と生命予後を見ると、在胎 28 週を中央値として幅広く分布していることが明らかとなった。わが国において、母体理由で妊娠中絶が認められている在胎 22 週未満で診断された症例は、441 症例中 52 例（11.8%）であった（図 2）。死亡例の中央値は 27 週、平均値は 26.9 週、生存例の中央値は 29 週、平均値は 28.7 週で、死亡例が有意に早期に診断されていたが、その差は顕著ではなかった。

出生前診断症例について、従来から指摘されているさまざまな予後予測因子別にみた症例数とその生存率を示した（表 5）。Liver-up の有無だけでなく、健側肺の肺胸郭断面積比（L/T 比）や肺断面積児頭周囲長比（LHR）でも、生存率の有意差が認められた。また、Kitano らの胃の位置分類¹⁾や Hayakawa らの MRI による健側肺底部所見²⁾

図 2：出生前診断時の在胎週数の分布と生命予後

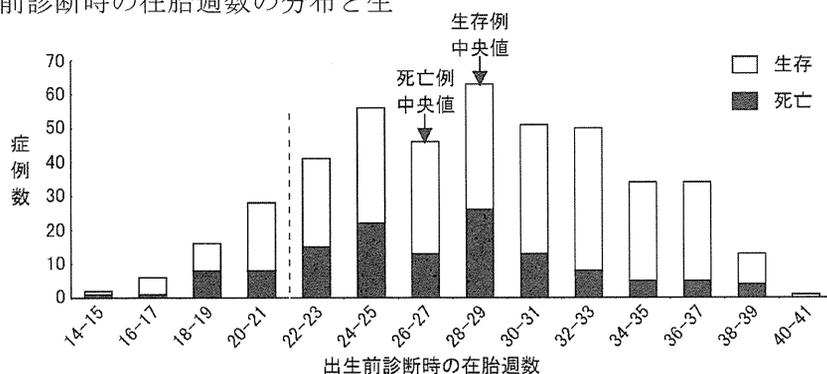


表6: 出生後早期の臨床所見

項目	例数 (%)	生存率
分娩方法 1		p=0.050
自然経膈分娩	166 (27.4)	81.9
誘発分娩	69 (11.2)	75.4
予定帝王切開	269 (43.8)	74.7
緊急帝王切開	110 (17.9)	67.3
分娩方法 2		p=0.043
経膈分娩	235 (38.3)	80.0
帝王切開	379 (61.7)	72.6
Apgar score 1 分值		p<0.001
0-4	291 (50.9)	63.6
5-10	281 (49.1)	90.4
Apgar score 5 分值		p<0.001
0-4	214 (39.1)	59.8
5-10	333 (60.9)	87.1
出生後1分時点での挿管		p=0.0519
有り	256(43.2)	72.8
無し	337(56.8)	79.2
出生後5分時点での挿管		p<0.001
有り	391(67.2)	71.9
無し	191(32.8)	86.4
出生後24以内の best OI		p<0.001
OI < 8.0	323 (67.0)	93.8
OI ≥ 8.0	159 (33.0)	47.2
初期 XP の患側肺像 1		p<0.001
患側肺ガス(+)	468 (79.7)	83.8
患側肺ガス(-)	119 (20.3)	48.7
初期 XP の患側肺像 2⁴⁾		p<0.001
肺尖部型	335 (57.1)	85.7
肺門部型	133 (22.7)	79.0
肺描出されず	119 (20.3)	48.7
初期 XP での胃の位置		p<0.001
腹腔内	275 (53.4)	70.2
胸腔内	240 (46.6)	86.7
動脈管右左短絡(<24hr)		p<0.001
有り	227 (45.2)	65.6
無し	275 (54.8)	87.3
人工呼吸開始時期		p<0.001
< 24hr	571 (94.9)	75.3
≥ 24hr	31 (5.2)	96.8

も予後予測に有用であることが示された。さらに、先行研究である「左合班研究」でこれらの所見を組み合わせることにより考案された Kitano のリスク分類¹⁾、Usui のリスク分類³⁾の有用性についても確認された(表5)。

出生後早期に得られるさまざまな所見の割合と、それぞれの生存率を示した(表6)。緊急も含めて61.7%の症例に帝王切開による分娩が行われていたが、これらの症例は、出生前診断症例である場合が多いためか、経膈分娩症例に比べて生存率が有意に低値であった。

Apgar score 1 分值、および Apgar score 5 分值の分布と生命予後の関係を見ると、1 分值、5 分值ともに Apgar score は生命予後をよく反映していることが明らかとなった(図3。図4)。

図3 : Apgar score 1 分值の分布と生命予後

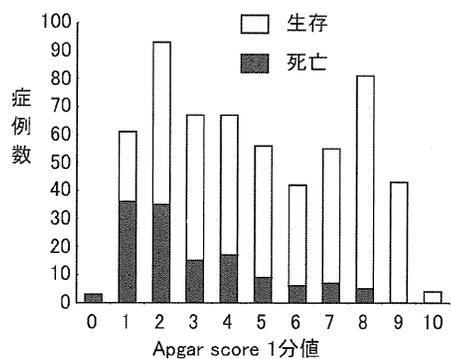


図4 : Apgar score 5 分值の分布と生命予後

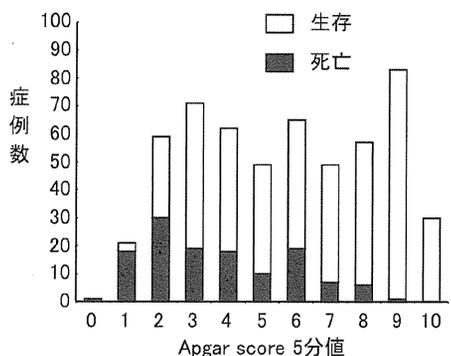


表7：出生前診断の有無と分娩方法選択の比較

	自然 経膈分娩	誘発 経膈分娩	予定 帝王切開	緊急 帝王切開	合 計
出生前診断のなかった症例	119 (69.2%)	7 (4.1%)	21 (12.2%)	25 (14.5%)	172
出生前診断のあった症例	47 (10.6%)	62 (14.0%)	248 (56.1%)	85 (19.2%)	442
、合 計	166 (27.0%)	69 (11.2%)	269 (43.8%)	110 (17.9)	

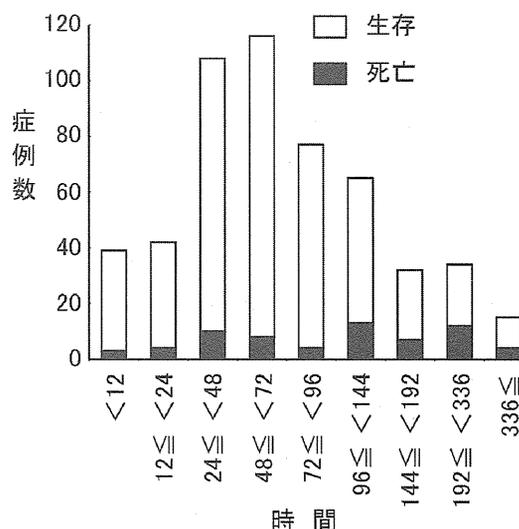
そこで ROC 解析を用いてそれぞれのカットオフ値を求め Apgar score 0～4 と 5～10 に分けたとき、Apgar score 0～4 では生存率は 60%程度、Apgar score 5～10 では生存率は 90%程度であった。また、出生後 24 時間以内の最良の Oxygenation Index (BOI)、初期胸部レントゲン所見、出生後 24 時間以内の心臓超音波検査による動脈管での右左短絡の有無などは、いずれも生命予後を予測しうる因子であることが示された。出生後 1 分時点での挿管の有無では生存率に差を認めなかったが、生後 5 分時点での挿管の有無では生存率に有意差を認めた。また、571 例 (94.9%) は出生後 24 時間以内に人工呼吸管理が開始されていた。(表 6)。

出生前診断症例にどのような分娩形式が選択されたかを見ると、出生前診断がなければ 70%程度あった自然経膈分娩は、出生前診断症例では約 60%減少し、誘発経膈分娩が約 10%、予定帝王切開が約 45%、緊急帝王切開が約 5%それぞれ増加していた。従って、出生前診断された本症の約 8 割に予定帝王切開が、約 2 割に誘発経膈分娩が選択されたと推測された (表 7)

530 例 (86.3%) の症例に横隔膜ヘルニア根治手術が施行され、うち 463 例 (87.4%) が救命された。出生から根治術までの時

間分布と生命予後について見ると、出生後 96 時間以降は根治術の行われる症例が減少すると同時に、生存率も低下する傾向が認められた (図 5)。これは重症例ほど呼吸・循環状態の安定化に時間がかかり、待機時間が長くなったためと考えられた。出生から根治術までの時間の中央値は、61 時間 (四分位範囲 30-99 時間)、平均値は 98 時間であった。

図 5：出生から根治術までの時間分布と生命予後



手術時の所見を表 8 にまとめた。手術は、経腹的に行われる場合が大多数で、経胸的に行われた 10 例のうち、9 例は右側例で

表8: 手術時の所見と生存率

項目	例数 (%)	生存率
アプローチ		p=0.032
経腹的	516 (97.4)	87.4
経胸的	10 (1.9)	90.0
腹腔鏡下	1 (0.2)	0.0
胸腔鏡下	3 (0.6)	100.0
横隔膜欠損サイズ⁵⁾		p<0.001
A: <25%	93 (17.8)	96.8
B: 25%< <75%	282 (53.8)	93.3
C: >75%+前縁残存	117 (22.3)	75.2
D: >75%+前縁欠損	32 (6.1)	50.0
ヘルニア嚢		p=0.853
有嚢性	77 (14.8)	85.7
無嚢性	438 (85.2)	87.2
術式		p=0.049
直接縫合閉鎖	384 (72.6)	94.0
パッチ閉鎖	138 (26.1)	70.3
自己筋利用	4 (0.8)	50.0
その他	3 (0.6)	66.7

あった。また、鏡視下手術が試みられたのは、4例(0.6%)のみであった。CDH Study Groupが提示したシェーマ⁵⁾を参考に、横隔膜欠損孔のサイズ別に症例を4群に分けると、欠損孔が大きくなるに従い、生存率は低下した。無嚢性ヘルニアが85.2%を占めたが、有嚢性か無嚢性かによって、生存率に差は認められなかった。術式は、直接縫合閉鎖が72.6%、パッチ閉鎖が26.1%で、パッチ閉鎖が行われた症例の方が生存率は低かった(表8)。

手術時時の脱出臓器別の所見を表9に示した。脱出臓器ごとに、脱出が有る場合の、無い場合に対するオッズ比を比較したところ、オッズ比が有意に高かったのは、胃(OR 9.62: 95%CI 3.80-24.4)、肝(OR 4.25:

95%CI 2.50-7.25)、脾(OR 3.06: 95%CI 1.36-6.87)、大腸(OR 2.28: 95%CI 1.10-4.74)の4臓器であった。そこで、オッズ比が高かった胃・肝・脾の3臓器について、脱出した臓器の数(0~3)と生存率との関係を見ると、脱出臓器の数が増加するに従って、生存率は有意に低下した。(表9)。

表9: 手術時の脱出臓器と生存率

項目	例数 (%)	生存率
胃の脱出		p<0.001
有り	325 (61.3)	80.6
無し	205 (38.7)	97.6
小腸の脱出		p=0.073
有り	502 (94.7)	87.9
無し	28 (5.3)	75.0
大腸の脱出		p=0.036
有り	483 (91.1)	88.2
無し	47 (8.9)	76.6
肝臓の脱出		p<0.001
有り	176 (33.2)	75.6
無し	354 (66.8)	92.9
脾臓の脱出		p=0.004
有り	403 (76.0)	84.9
無し	127 (24.0)	94.5
腎の脱出		p=0.436
有り	16 (3.0)	81.3
無し	514 (97.0)	87.4
脱出臓器(胃・肝・脾のうち)		p<0.001
0 臓器	62 (11.7)	100.0
1 臓器	151 (28.5)	94.7
2 臓器	198 (37.4)	89.4
3 臓器	119 (22.5)	67.2

治療手段の施行割合とそれぞれの生存率を表10に示した。高頻度振動換気(HFOV)は435例(79.7%)に施行され、それらの症例の生存率は、74.3%であった。低濃度一

表10: 治療手段の施行割合と生存率

項目	例数 (%)	生存率
酸素投与		p<0.001
有り	605 (98.5)	76.3
無し	9 (1.5)	11.1
人工呼吸管理		p<0.001
有り	602 (98.1)	76.4
無し	12 (2.0)	25.0
高頻度振動換気(HFOV)		p<0.001
有り	435 (79.7)	74.3
無し	110 (20.2)	90.9
NO 吸入療法		p<0.001
有り	344 (56.2)	68.3
無し	268 (43.8)	84.7
ECMO 施行		p<0.001
有り	43 (7.0)	37.2
無し	571 (93.0)	78.3
横隔膜ヘルニア根治術		p<0.001
施行	530 (86.3)	87.4
施行せず	84 (13.7)	0.0

酸化窒素 (NO) 吸入療法は、344 例 (56.2%) に施行され、それらの症例の生存率は 68.3%であった。膜型人工肺 (ECMO) は、43 例 (7.0%) に施行され、このうち離脱例は 16 例、救命率は 37.2%であった。

治療法として各種の薬剤治療を施行した割合は、ドーパミン 86.9%、ドブタミン 70.5%、ステロイド 31.9%、プロスタグランディン E₁ 30.1%、サーファクタント 29.0%、ミルリノン 18.3%、プロスタグランディン I₂ 14.2%、シルディナフィル 6.1%、ミリスロール 4.3%の順に多かった (表 11)。ドーパミンを除いて、これらの薬剤治療を施行した症例の方が、薬剤治療を施行しなかった症例より生存率は低値であったが、これは、重症度に応じてこれらの薬剤治療が選択的に行われたためと考えられた。

表11: 治療手治療の施行割合と生存率

項目	例数 (%)	生存率
ドーパミン投与		p=0.264
有り	531 (86.9)	74.8
無し	80 (13.1)	81.3
ドブタミン投与		p=0.007
有り	431 (70.5)	72.6
無し	180 (29.5)	82.7
ステロイド投与		p<0.001
有り	192 (31.9)	63.5
無し	410 (68.1)	81.7
サーファクタント投与		p<0.001
有り	172 (29.0)	58.7
無し	422 (71.0)	82.5
プロスタグランジン E ₁ 投与		p<0.001
有り	182 (30.1)	59.3
無し	423 (69.9)	82.5
プロスタグランジン I ₂ 投与		p<0.001
有り	86 (14.2)	55.8
無し	518 (85.8)	79.0
ミルリノン投与		p=0.049
有り	111 (18.3)	68.5
無し	497 (81.7)	77.7
ミリスロール投与		p<0.001
有り	26 (4.3)	42.3
無し	578 (95.7)	77.3
シルディナフィル投与		p<0.001
有り	37 (6.1)	48.7
無し	570 (93.9)	77.4

入院期間は、全症例の中央値が 38 日 (四分位範囲 21-66 日、範囲 1-1422 日)、平均値は 68.4±124.4 日であった。生存例 (n=462) だけの入院期間は、中央値 43 日 (四分位範囲 28-71 日、範囲 10-1075 日)、平均値 70.3±101.5 日、死亡例 (n=151) だけの入院期間は、中央値 5 日 (四分位範囲 2-31 日、範囲 1-1422 日)、平均値 62.6±

表12: 退院時の転帰・在宅治療・合併症

項目	例数	割合
転帰 (n=614)		
軽快退院	446	72.6%
死亡退院	148	24.1%
転院	18	2.9%
入院中	2	0.3%
退院時在宅治療 (n=465) (重複あり)		
下記のいずれか有り	71	15.3%
在宅酸素投与	41	8.8%
在宅人工呼吸	8	1.7%
在宅気管切開	8	1.7%
在宅経管栄養	39	8.4%
在宅経静脈栄養	2	0.4%
肺血管拡張剤投与	21	4.5%
退院までの合併症 (重複あり)		
消化管穿孔	9/600	1.5%
気胸	84/598	14.0%
敗血症	34/596	5.7%
乳糜胸水	84/599	14.0%
胃食道逆流症	90/597	15.1%
頭蓋内出血	17/577	2.9%
脳室周囲白質軟化症	1/575	0.2%
水頭症	7/576	1.2%
低酸素脳症	7/572	1.2%
痙攣	17/573	3.0%
その他中枢神経障害	12/596	2.1%
聴力障害	28/492	5.7%
腸閉塞	28/576	4.9%
横隔膜ヘルニア再発	20/554	3.6%
その他の合併症	52/573	9.1%
死因になった可能性のある合併症 (重複あり)		
消化管穿孔	1/600	0.2%
気胸	26/598	4.3%
敗血症	10/596	1.7%
乳糜胸水	4/599	0.7%
頭蓋内出血	4/577	0.7%
水頭症	1/576	0.2%
痙攣	1/573	0.2%

177.4日であった。生存例のNO吸入療法期間は、中央値4日(四分位範囲3-7日、範囲2-116日)、平均値 10.2 ± 10.8 日、人工呼吸管理期間は、中央値14日(四分位範囲7-25日、範囲1-1824日)、平均値 34.0 ± 135.8 日、酸素投与期間は、中央値17日(四分位範囲9-40日、範囲1-1824日)、平均値、 74.3 ± 217.5 日であった。

退院時に、何らかの在宅治療を要した症例は、71例(15.3%)あり、その内訳は在宅酸素投与41例(8.8%)、在宅経管栄養39例(8.4%)、肺血管拡張剤投与21例(4.5%)、在宅人工呼吸8例(1.7%)、気管切開8例(1.7%)、在宅経静脈栄養2例(0.4%)の順に多かった。退院または死亡までに認められた短期合併症は、胃食道逆流症90例(15.1%)、気胸84例(14.0%)、乳糜胸水84例(14.0%)などが多かった。これらの中でも、気胸をきたした症例のうち26例(4.3%)では、気胸が死因となった可能性が指摘されていた(表12)。

3) 出生後所見によるリスク層別化

出生後早期に得られる所見として、性別、出生前診断の有無、罹患側、分娩様式、Apgar Score 1 分值: Ap 1: (0-4 vs 5-10)、24時間以内の患側肺のレントゲン視認性の有無、心臓超音波検査上24時間以内の動脈管での右左短絡の有無、24時間以内のBest Oxygenation Index: BOI: (8.0未満 vs 8.0以上)について、単変量解析および多変量ロジスティック回帰分析を行った。上記の全てのデータに欠側がないIsolated症例348例が解析対象となった。出生後90日生存に対して、上記のうち、多変量解析で調節済みオッズ比が最も高くなる因子は、生後24時間以内のBOI<8.0であり、次いでオッズ比が高くなる因子は、Ap 1: 5-10

であった (表 13)。

そこで、この 2 つの因子の有無によって症例を次の 4 つのグレードに層別化した。

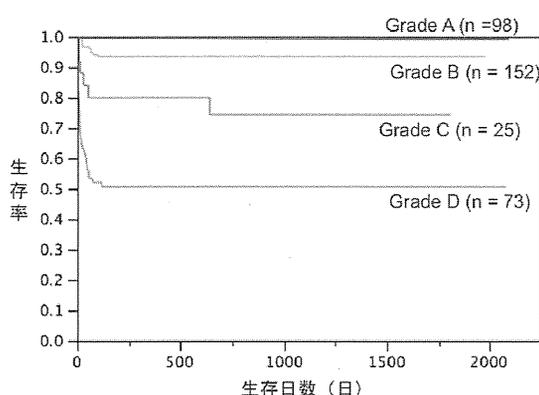
Grade A (n=98) :BOI<8.0 かつ Ap 1, 5-10

Grade B (n=152) :BOI<8.0 かつ Ap 1, 0-4

Grade C (n=25) :BOI≥8.0 かつ Ap 1, 5-10

Grade D (n=73) :BOI≥8.0 かつ Ap 1, 0-4

図 5 : 層別化群別の生存曲線



左記 4 群別に、Kaplan-Meier の生存曲線を示した (図 5)。

Grade A、Grade B、Grade C、Grade D について、さまざまな治療の必要性、治療期間、予後の比較を行ったところ、この層別化群は症例の重症度に基づくさまざまな治療の必要性や、治療期間、予後を反映していることが確認された (表 14)。

4) 胎児 MRI による予後予測に関する検討

対象例は 256 例であった。胎児 MRI における肺底不完全、肝脱出、心後方胃泡の各所見は、生命予後および合併症なき退院割合と有意に関連した ($P<0.05$)。また胎児 MRI スコアを算出した 223 例では、スコアが 1 点増えるごとに死亡率が増加し (0 点 5.6%、

表 13: 出生後 24 時間以内のリスク因子による 90 日生存に対するオッズ比

変数	n (%)	オッズ比(95% CI)	P
単変量解析			
<i>粗オッズ比</i>			
女児 (ref: 男児)	149 (42.8)	1.33 (0.72-2.51)	0.437
出生前診断なし (ref: あり)	76 (21.8)	2.19 (0.90-5.36)	0.094
左側 (ref: 右側)	321 (92.4)	2.33 (0.93-5.83)	0.081
経膈分娩 (ref: 帝王切開)	132 (37.9)	1.46 (0.76-2.79)	0.271
Apgar score 1分値 5-10 (ref: 0-4)	123 (35.3)	5.73 (2.21-14.89)	<.001
患側肺内ガス(+) (ref: ガス(-))	292 (83.9)	5.04 (1.15-9.82)	<.001
動脈管右左短絡(-) (ref: 短絡(+))	198 (56.9)	5.77 (2.83-11.74)	<.001
最良 Oxygenation Index <8.0 (ref: ≥8.0)	250 (71.8)	18.47 (8.48-40.20)	<.001
多変量ロジスティック回帰分析			
<i>調整済みオッズ比</i>			
Apgar score 1分値 5-10 (ref: 0-4)	123 (35.3)	4.80 (1.81-15.33)	<.001
患側肺内ガス(+) (ref: ガス(-))	292 (83.9)	2.45 (1.08-5.50)	<.001
動脈管右左短絡(-) (ref: 短絡(+))	198 (56.9)	2.32 (1.04-5.41)	<.001
最良 Oxygenation Index <8.0 (ref: ≥8.0)	250 (71.8)	11.77 (5.31-28.44)	<.001

表14: 層別化群別に見た治療の必要性、治療期間、手術所見、予後の比較

	Grade A (n = 98)	Grade B (n = 152)	Grade C (n = 25)	Grade D (n = 73)	p
動脈管での 24h 未満右左短絡の割合(%)	20.4	40.1	60.0	74.0	<.001
NO 吸入療法の施行率 (%)	42.9	59.2	76.0	88.9	<.001
プロスタグランディン E ₁ を投与した割合(%)	14.3	27.7	32.0	57.5	<.001
プロスタグランディン I ₂ を投与した割合(%)	6.1	10.1	44.0	36.6	<.001
ECMO を施行した割合(%)	3.1	2.0	4.0	26.0	<.001
NO 吸入期間:中央値(四分位範囲)	6(4-10)	8(6-13)	11(8-21)	14(7-33)	<.001
人工呼吸期間:中央値(四分位範囲)	10(7-16)	17(9-28)	19(13-69)	31(19-53)	<.001
酸素投与期間:中央値(四分位範囲)	14.5(9-21)	26(14-49)	23(17-66)	44(28-131)	<.001
根治術が施行できなかった割合 (%)	0.0	0.0	12.0	27.4	<.001
横隔膜の欠損が 75%以上の割合 (%)	8.2	28.9	50.0	52.8	<.001
パッチ閉鎖の割合(%)	11.2	30.3	42.9	47.2	<.001
最終生存率(%)	100.0	93.4	76.0	50.7	<.001
Intact discharge の割合 (%)	96.9	80.3	56.0	37.0	<.001

1点 21.8%、2点 44.0%、3点 57.9%)、合併症なき退院割合は低下した(0点 87.1%、1点 61.8%、2点 52.0%、3点 15.8%)。複数回の胎児 MRI が施行され、胎児 MRI スコアが算出された 47 例のうち、80.9%はスコアの変動がなかった。

5) 周術期呼吸機能に関する検討

BOI と人工呼吸日数や酸素投与日数は明確な傾向を示さなかった。しかし最終転帰では、生存群の BOI が平均 6.9 ± 7.7 であったのに対し、死亡群の BOI は 34.1 ± 29.3 と有意に高値をしめした。(p<0.001) PaO₂ 最高値については、人工呼吸日数と酸素投与日数との間には明確な関係を認めなかった。最終転帰では、生存群の PaO₂ 最高値が平均 230 ± 238 mmHg であったのに対し、死亡群では $91 \pm$

100mmHg と有意に低値を示した(p<0.001)。Isolated 症例の BOI および PaO₂ 最高値について、ROC 解析を用いて最終転帰に対するカットオフ値を算定すると、BOI = 8.0、PaO₂ 最高値 = 70mmHg であった。平均気道内圧では生存群は大多数が 15cmH₂O 以下であるのに対し、死亡群ではそれを越える患者の割合が多いことが分かった。呼吸管理法としては、死亡群で膜型人工肺 (ECMO) や高頻度換気 (HFOV) の使用割合が多かった。

6) 適切な手術時期に関する検討

231 例の軽症例では、A 群 108 例、B 群 113 例とほぼ同数であり、在胎週数、出生体重、90 日生存、AS には群間に有意差を認めなかった。人工呼吸/酸素投与/入院日数は A 群で有意に短く、それぞれの中央値は、A