

群 8、11、30 日； B 群 13、15、39 日であった。

197 例の重症例では、A 群 57 例、B 群 118 例と 48 時間以降に手術される症例が多かった。在胎週数、出生体重、90 日生存、AS 1 分、酸素投与日数には群間に有意差を認めなかった。人工呼吸／入院日数は A 群で有意に短く、それぞれの中央値は A 群 15、45 日； B 群 23、54 日であった。

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

横隔膜ヘルニア死亡症例は、パッチ閉鎖症例に多く、横隔膜欠損孔が大きいほど死亡症例が多く、ヘルニア脱出臓器が多いほど死亡症例が多い傾向があった。横隔膜修復法、横隔膜欠損孔、ヘルニア脱出臓器と胎児期重症度予測因子 (liver up、L/T 比、LHR、北野分類、臼井分類) との関連性は、パッチ閉鎖症例に重症予測症例が多く、横隔膜欠損孔が大きいほど、またヘルニア脱出臓器が多いほど重症予測症例が多い傾向があった。術後再発・GERD 発症と横隔膜修復法、横隔膜欠損孔、ヘルニア脱出臓器との関連は、横隔膜欠損が大きいほど、ヘルニア脱出臓器が多いほど再発、GERD 発症例が多かった。

8) ECMO の使用状況と適応に関する検討

43 例のうち Isolated 症例は 37 例、Not Isolated 症例は 6 例であった。全体の 90 日生存例は 16 例 (37%) で、Intact discharge は 8 例であった。Not Isolated CDH は 6 例中 5 例が死亡した。Isolated CDH における生後 24 時間以内の最高 PaO₂ は、90 日生存例が 196±30 mmHg、90 日死亡例が 52±24 mmHg (p<0.001)、最良 Oxygenation Index (BOI) は、90 日生存例が 19.7±6.8、90 日死亡例が 38.7±6.2 (p<0.05) であった。ROC 解析より 90 日生存のカットオフ値を求め

ると、最高 PaO₂ 65 mmHg、BOI 15 であった。90 日生存率は、最高 PaO₂ ≤65mmHg の症例で 24%、最低 BOI≥15 の症例で 24%であった。

9) 先天性心疾患を合併した症例に関する検討

614 例のうち PFO/ASD、PDA 合併例 31 例を除いた先天性心疾患を合併した横隔膜ヘルニアは、77 例 (12.5%) であった。77 例中、積極的ケアを受けたのは 63 例、緩和ケアを受けたのは 14 例であった。積極的ケアを受けた児の生存率 (最終転帰) は 26/63 (41%) であった。重症先天性心疾患合併は、最終転帰・死亡に影響する独立した因子であった (OR=6.39、95% CI: 1.87~21.83)。

D. 考察

本研究の一次調査においては、各施設の治療方針に関するアンケート調査を行った。その結果、本症に対する治療方針として近年わが国では、1) gentle ventilation (あるいは permissive hypercapnia、permissive hypoxia) に基づいた呼吸管理が広く普及していること、2) 一定の基準または一定期間の待機を行う施設が多い一方で、実際には日齢 4 目までに手術を行う施設が多いこと、3) 膜型人工肺 (ECMO) の適応症例が減少していること、4) 治療方針を決める上で、心臓超音波検査の所見が重視されていること、などが明らかとなった。これらの治療方針の変化が、わが国における近年の本症治療成績の向上に寄与していると考えられた。

本研究では、2006 年から 2010 年までに出生した 614 例が集計された。日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会の統計^{6,7}

によると、2003年および2008年に、新生児外科症例として治療された本症の症例数は、両年ともに年間189例であった。この統計がわが国の新生児外科症例の90%以上を捕捉していると仮定すれば、本症の年間発症例数は200例程度であると推定される。すなわち、本研究では過去5年間のわが国の症例数の約60%を集計し得たものと推測される。従って、本研究で得られた研究結果は、わが国における本症の治療実態と治療成績、および自然歴をほぼ正確に反映しているといえるであろう。

本症に対する90日生存率(78.4%)、最終生存率(75.4%)は、従来の欧米からの報告に比べても良好で、Isolated症例に限定しても、それぞれ85.0%、84.0%と良好であった。しかし、在宅治療を必要とせずに退院できた症例(合併症なき退院: Intact discharge)は、全症例の64.5%と、依然何らかの後遺症をかかえたまま生存している症例が多いことも明らかとなった。

罹患例は、左側例が約90%、右側例が約9%の比率であった。これまでの欧米の教科書や疫学統計では、左側例は約80%程度、右側例が約20%近くと記述されているものが多い。従来より、わが国では疫学的に右側例の発生が欧米の報告より少ない印象があったが、本研究により、わが国での右側例の発症率が10%に満たないことが裏付けられた。本研究では、合併奇形について、生命予後に関連しない軽症のものか、生命予後に関連する重篤なものかを区別したうえで集計して詳細に調査した。多発奇形や重篤な染色体異常など、本症自体が治療対象にならず、緩和的・制限的治療を受けたものも調査対象としたため、これらの合併奇形の頻度は、本症の疫学的な自然歴をほ

ぼ正確に反映しているものと考えられた。特に、先天性心疾患を合併した症例では、本症の重症度よりも、先天性心疾患自体の重症度が生命予後に影響する重要な因子であることが明らかになった。本症の重症度別治療指針を立案する際に、先天性心疾患をどのように位置づけるべきかの重要な知見が得られた。

わが国における本症の出生前診断率は72.0%であった。出生前診断率は施設によっても大きく異なり、年間症例数が16例以上の9施設で比較しても、32%から97%まで開きがあった。これまでの報告でも、施設によっては極めて高い出生前診断率が報告されてきたが、出生前診断率が全国集計で70%を越えたことは大変意義深い。かつては、より重症な症例ほど出生前に発見されやすいことから、「出生前診断例すなわち重症例」という先入観があったが、全国的に出生前診断率が向上すれば、出生前診断例と非診断例の間の重症度の差はいつそう小さくなると同時に、軽症例も数多く出生前診断されるようになっていくと推測される。このことは、出生前診断例の重症度に大きな幅が生じることを意味するため、出生前に重症度を評価することの意義がいつそう重要になったといえる。

出生前の予後予測因子については、従来より指摘されてきたLiver-upや、L/T比、LHRによる生存率の差が確認できた。さらに、先行研究により、これらを組み合わせで考案されたKitanoやUsuiのリスク分類の有用性も確認された。しかし、一方で、胎児超音波検査によって計測されるこれらの予後予測因子は、必ずしも全ての症例で計測されているとは限らなかった。胎児超音波検査が施行されているうち、L/T比が

利用できたのは 231/442 例 (52.3%)、LHR が利用できたのは、240/442 例 (52.3%) に過ぎなかった。これに対して、胎児 MRI 検査が施行された症例は 353/442 例 (79.9%) あり、胎児 MRI による健側肺底部所見が判定できた症例は 327/442 例 (74.0%)、胎児超音波検査や胎児 MRI 検査を用いて北野の胃の位置の分類が判定できた症例は 401/442 例 (90.7%) であった。胎児超音波検査による L/T 比や HLR の計測は、ベッドサイドで簡便に行える反面、計測の再現性を得るためには、ある程度の熟練を要し、どの施設でも一定の基準で測定できているとは限らない。その点、胎児 MRI の健側肺底部所見や、北野の胃の位置の分類は、比較的単純な所見の有無のみで判定できるため、熟練を要さず汎用性が高いといえる。検者間の誤差も比較的小さいと考えられ、様々な施設が混在した今回のような調査研究においては、かかる評価方法の方が、むしろ有用性が高いとが考えられた。

出生前診断例にどのような分娩法が選択されているかを解析したところ、約 8 割には予定帝王切開が、約 2 割には誘発経膈分娩が選択されていた。これまで、帝王切開の方が経膈分娩に比べて本症の治療成績が良好という evidence はないにも関わらず、多数の症例に帝王切開が選択されている背景には、分娩直後にどの程度マンパワーを集めて集中治療を行う必要があるかが予測できないため、分娩時間を正確に設定できる帝王切開が選択されているのではないかと推測される。しかし、帝王切開は、母体にとって侵襲的であるため、児の安全が同程度に確保されるのであれば、経膈分娩が望ましいことはいうまでもない。今後、出生前に重症度が正確に予測できるようにな

るに従い、誘発経膈分娩の適応となる症例が増加することが予想された。

出生後早期の所見についてみると、Apgar score や生後 24 時間以内の血液ガスデータ、初期の胸部レントゲン写真、生後 24 時間以内の動脈管での右左短絡などによって予後が左右されることが明らかになった。これら出生後 24 時間以内に判明しうる因子を多変量解析したところ、BOI (<8.0) と Apgar score 1 分値のオッズ比が最も高かった。この 2 つの因子の組み合わせによってリスクを層別化した場合、各群は重症度をよく反映し、予後を正確に予測する基準になることが示された。本分類は、本症のリスクや重症度を施設間で比較する際に応用できるほか、治療指針を立案する上でも、重症度判定の基準のひとつになると考えられた。重症例に対してより積極的な治療を行う際や、軽症例に対して治療を簡素化・軽減化したり、クリニカルパス化したりする際の、アルゴリズムの判断基準としても利用できる可能性が示唆された。

手術時期については、半数以上の症例が生後 72 時間以内に根治術が行われていた。生存率は、生後早期に行われた手術の方が高い傾向があった。重症例ほど結果的に待機期間が長くなったことが関与していると考えられたが、重症度をそろえて比較したところ、軽症例に関しては、生後 48 時間以内に手術した方が結果的に治療期間も短縮されることが示された。今後は、出生前・出生後のさまざまな重症度指標によって、症例ごとに、その重症度に応じて手術時期を決定するような治療指針を策定すべきと考えられた。

手術所見についても、手術時の横隔膜欠損孔のシェーマを用いたサイズ評価や、脱

出臓器（肝・胃・脾）によるスコア化によって重症度が評価できることが明らかとなった。CDH study group が手術所見で本症の staging を行おうと試みているが、今回の研究で得られた手術所見による重症度評価法も、個々の症例の術後管理方針を立案する際に、重要な重症度判定基準になると考えられた。

治療手段の施行割合をみると、わが国では欧米諸家の報告に比べて、HFOV や NO 吸入療法の利用率が高い一方で、ECMO の施行頻度が低かった。しかも、ECMO 施行例の救命率は 37% と必ずしも良好とは言えない。これは、近年わが国では ECMO の適応が縮小傾向にあり、超重症例にのみ使用されていることを反映しているためと考えられる。この傾向は、一次調査におけるアンケート結果からも明らかとなっているが、本症の治療における ECMO の利用については、今後、適応基準だけでなく、適応除外基準も含めて、生命予後に加えて、機能的予後も考慮して慎重に見直す必要があると考えられた。

退院時所見の調査からは、本症の退院時点で何らかの在宅治療を要する症例が約 15% 存在することが明らかとなった。在宅酸素投与や在宅経管栄養、肺血管拡張剤投与が主なものであったが、本症の予後を考える場合、単に生存のみを目標にするのではなく、機能的予後を向上させ、後遺症を有さず在宅治療を要しない真の intact survival を目標にすべきであると考えられた。

本症術後の短期合併症では、胃食道逆流症や気胸などが多数あることが明らかとなった。中でも 26 例（死亡症例 151 例中の 17.2%）の症例で、気胸が本症の死因となっ

ていたことは注目に値する。わが国で普及してきた gentle ventilation は、本来慢性肺障害を予防するための治療戦略であるが、死因の 17% 余りを占める気胸を予防するためにも、いっそう厳密な呼吸管理に加えて、気胸の早期発見と気胸発症後の速やかな対応が本症の予後を改善させると考えられた。

E. 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 時間以内の最良 Oxygenation Index と Apgar Score 1 分値の 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。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。

F. 健康危険情報

該当する情報はなし

<参考文献>

- 1) Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. Reevaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia: A multicenter survey in Japan. *Ultrasound obstet Gynecol* 37: 277-282, 2011

- 2) Hayakawa M, Seo T, Itakua A, Hayashi S, Miyauchi M, Sato Y, Saito A, Nakayama A, Takemoto K, Hasegawa M, Kaneko K, Okada M, Hayakawa H, Sumigama S, Kikkawa F, Ando H, Kojima S. The MRI findings of the right-sided fetal lung can be used to predict postnatal mortality and the requirement for extracorporeal membrane oxygenation in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res* 62: 93-97, 2007
- 3) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Masumoto K, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Sago H. Prenatal risk stratification for isolated congenital diaphragmatic hernia: Results of a Japanese multicenter study. *J Pediatr Surg* 46: 1873-1880, 2011
- 4) Shimono R, Ibara S, Maruyama Y, Tokuhisa T, Noguchi H, Takamatsu, H. Radiographic findings of diaphragmatic hernia and hypoplastic lung. *J Perinatol* 30:140-143, 2010
- 5) Tsao K, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: a voluntary international registry. *Semin in Pediatr Surg* 17, 90-97, 2008
- 6) 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-2003年新生児外科全国集計-. *日小外会誌* 40: 919-934, 2004
- 7) 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* 46: 101-114, 2010

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Masumoto K, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Sago H. : Prenatal risk stratification for isolated congenital diaphragmatic hernia: Results of a Japanese multicenter study. *J Pediatr Surg*. 2011; 46: 1873-1880.
- 2) Usui N, Kamiyama M, Tani G, Kanagawa T, Fukuzawa M. : Use of the medical information on the Internet by pregnant patients with a prenatal diagnosis of neonatal disease requiring surgery. *Pediatr Surg Int*. 2011; 27: 1289-1293.
- 3) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Masumoto K, Sago H. : Reliability of the lung to thorax transverse area ratio as a predictive parameter in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2011; 27(1): 39-45.
- 4) Usui N, Kamiyama M, Tani G, Fukuzawa M. : Prenatal differential diagnosis of congenital chloride diarrhea: The importance of a dilated fluid-filled rectum. *Eur J Pediatr Surg* 2011; 21: 193-194.
- 5) Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. : Reevaluation of Stomach Position as a Simple Prognostic Factor in Fetal Left Congenital Diaphragmatic Hernia: A Multicenter

- Survey in Japan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(3): 277-282.
- 6) Okuyama H, Kitano Y, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. : The Japanese experience with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27: 373-378.
 - 7) Kamiyama M, Usui N, Tani G, Nose K, Kimura T, Fukuzawa M. : Airway deformation in patients demonstrating pectus excavatum with an improvement after the Nuss procedure. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27: 61-66.
 - 8) Nose S, Usui N, Soh H, Kamiyama M, Tani G, Kanagawa T, Kimura T, Arahori H, Nose K, Kubota A, Fukuzawa M. : The prognostic factors and the outcome of primary isolated fetal ascites. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27: 799-804.
 - 9) Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Karashima Y, Hoka S, Masumoto K. : The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery. *Pediatr Surg Int.* 2012; In press.
 - 10) Masumoto K, Nagata K, Oka Y, Kai H, Yamaguchi S, Wada M, Kusuda T, Hara T, Hirose S, Iwasaki A, Taguchi T. : Successful treatment of an infected wound in infants by a combination of negative pressure wound therapy and arginine supplementation. *Nutrition.* 2011; 2: 1141-1145.
 - 11) Alatas FS, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Taguchi T. : Significance of abnormalities in systems proximal and distal to the obstructed site of duodenal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 54(2): 242-247.
 - 12) Alatas FS, Masumoto K, Matsuura T, Hayashida M, Saeki I, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T. : Synchronized expressions of hepatic stellate cells and their transactivation and liver regeneration during liver injury in an animal model of cholestasis. *J Pediatr Surg.* 2011 46(12): 2284-2290.
 - 13) Alatas FS, Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Taguchi T. : Intracranial hemorrhage associated with vitamin K deficiency bleeding in biliary atresia patients: Focus on the long-term outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 In press.
 - 14) Fukushima K, Morokuma S, Fujita Y, Tsukimori K, Satoh S, Ochiai M, Hara T, Taguchi T, Wake N. : Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis. *Early Hum Dev.* 2011; In press.
 - 15) Teshiba R, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yamamoto K. : Identification of TCTE3 as a gene responsible for congenital diaphragmatic hernia using a high-resolution single-nucleotide polymorphism array. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27: 193-198.
 - 16) Esumi G, Masumoto K, Teshiba R, Nagata K, Kinoshita Y, Yamaza H, Nonaka K, Taguchi T. : Effect of insulin-like growth factors on lung development in a nitrofen-induced CDH rat model.

- Pediatr Surg Int. 2011; 27: 187-192.
- 17) Masumoto K, Esumi G, Teshiba R, Nagata K, Taguchi T. : Usefulness of exchanging a tunneled central venous catheter using a subcutaneous fibrous sheath. Nutrition. 2011; 27: 526-529.
 - 18) Saeki I, Matsuura T, Hayashida M, Taguchi T. : Ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning have protective effect against cold ischemia-reperfusion injury of rat small intestine. : Pediatr Surg Int. 2011; 27(8): 857-862.
 - 19) Souzaki M, Kubo M, Kai M, Kameda C, Tanaka H, Taguchi T, Tanaka M, Onishi H, Katano M. : Hedgehog signaling pathway mediates the progression of non-invasive breast cancer to invasive breast cancer. : Cancer Sci. 2011; 10(2) : 373-381.
 - 20) Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Yoshimaru K, Nishimoto Y, Takahashi Y, Fujita K, Takada N, Taguchi S, Uesugi T, Hirose R, Nakamura M, Nakao M, Taguchi T. : Association of lymphocyte crossmatch and the outcome of intestinal transplantaion in swine. : Pediatr Surg Int. 2011; 27(3) : 279-281.
 - 21) Souzaki R, Tajiri T, Teshiba R, Higashi M, Kinoshita Y, Tanaka S, Taguchi T. : The genetic and clinical significance of MYCN gain as detected by FISH in neuroblastoma. : Pediatr Surg Int. 2011; 27(3) : 231-236.
 - 22) Harada C, Kawaguchi T, Ogata-Suetsugu S, Yamada M, Hamada N, Maeyama T, Souzaki R, Tajiri T, Taguchi T, Kuwano K, Nakanishi Y. : EGFR Tyrosine Kinase Inhibition Worsens Acute Lung Injury in Mice with Repairing Airway Epithelium. : Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 743-751.
 - 23) Fujita K, Yamamoto H, Matsumoto T, Hirahashi M, Gushima M, Kishimoto J, Nishiyama K, Taguchi T, Yao T, Oda Y. : Sessile serrated adenoma with early neoplastic progression: a clinicopathologic and molecular study. : Am J Surg Pathol. 2011; 35(2) : 295-304.
 - 24) Katsura S, Kudo T, Enoki T, Taguchi T, Hamano K. : Congenital Segmental Dilatation of the Duodenum: Report of a case. : Surg Today. 2011; 41: 406-408.
 - 25) Kanamori Y, Terawaki K, Takayasu H, Sugiyama M, Komura M, Kodaka T, Suzuki K, Kitano Y, Kuroda T, Iwanaka T. Interleukin 6 and interleukin 8 play important roles in systemic inflammatory response syndrome of meconium peritonitis. : Surg Today. 2011; In press.
 - 26) Kanamori Y, Iwanaka T, Sugiyama M, Komura M, Shibahara J. : Congenital anterior neck cysts classified as "thyroglossal anomalies" Pediatr Int. 2011; 53: 591-594.
 - 27) Miura K, Sekine T, Nishimura R, Kanamori Y, Yanagisawa A, Sakai K, Nagata M, Igarashi T. : Morphological and functional analyses of two infants with obstructive ranal dysplasia. : Clin Exp Nephrol. 2011; 15: 602-606.
 - 28) Ismael O, Shimada A, Hama A, Takahashi Y, Sato Y, Hayakawa M,

- Tsuchiya H, Tainaka T, Ono Y, Kaneko K, Ando H, Sato K, Kojima S. : Congenital pancreatoblastoma associated with β -catenin mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; In press.
- 29) Hayakawa M, Sato Y, Hattori T, Ichinohashi Y, Nakayama A, Yamamoto H, Hemmi H, Ito M, Ieda K, Kojima S. : Carbohydrate and energy metabolism in the brain of rats with thromboxane A2-induced fetal growth restriction. *Pediatr Res*. 2011; 70: 21-24.
- 30) Tsuda H, Takahashi Y, Iwagaki S, Uchida Y, Kawabata I, Hayakawa M, Sumigama S, Hayakawa H, Kotani T, Kikkawa F. : Amniotic lamellar body counts can predict the occurrence of respiratory distress syndrome as well as transient tachypnea of the newborn (TTN). *J Perinat Med*. 2011; 39: 245-250.
- 31) Hayashi S, Kimura H, Oshiro M, Kato Y, Yasuda A, Suzuki C, Watanabe Y, Morishima T, Hayakawa M. : Transmission of cytomegalovirus via breast milk in extremely premature infants. *J Perinatol*. 2011; 31: 440-445.
- 32) Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, Okamoto N, Morisaki H. : Prenatal complex congenital heart disease with Loeys-Dietz syndrome. : *Cardiol Young*. 2011; 21: 1-4.
- 33) Aoki H, Inamura N, Nakayama M, Kawazu Y, Kayatani F. : Fetal Echocardiographic assessment of endocardial fibroelastosis in maternal Anti-SSA antibody-associated complete heart block. : *Circulation Journal*. 2011; 75 (5):1215-1221.
- 34) 臼井規朗. : Ectopic bronchus. 呼吸. 2011; 30: 1075-1078.
- 35) 臼井規朗, 神山雅史, 福澤正洋. : 胎児嚢胞性肺疾患の重症度予測. 小児外科. 2011; 43; 1333-1338.
- 36) 奥山宏臣, 佐々木隆士, 野瀬聡子, 清水義之, 阪 龍太. 胸壁外食道延長術に続く胸腔鏡下食道再建術を施行したA型食道閉鎖症の1例. : 日本小児外科学会雑誌. 2011; 857-860.
- 37) 木下義晶, 江角元史郎, 手柴理沙, 永田公二, 増本幸二, 田口智章. 当科における新生児外科疾患の周術期麻酔に関する検討 : 周産期学シンポジウム. 2011; 29: 103-107.
- 38) 田口智章, 宗崎良太, 代居良太, 田尻達郎, 木下義晶, 家入里志, 松浦俊治, 林田 真, 柳 佑典. : 小児肝胆膵腫瘍の外科手術. : 日本小児がん学会雑誌. 2011; 48(3) : 224-230.
- 39) 早川昌弘, 田口智章. : 周産期における鎮静・鎮痛・麻酔 : 胎児・新生児の麻酔と鎮静」シンポジウムのまとめ. : 第29回周産期学シンポジウム抄録集. 2011; 29 : 127-128.
- 40) 田口智章, 永田公二, 木下義晶, 松浦俊治, 林田 真, 和田美香, 原田起代枝, 宮崎敬子, 立花由紀子. : 特集こんなときどうすればよい: 縫合不全による腹壁腸瘻. : 小児外科. 2011; 43(7) : 759-766.
- 41) 田口智章, 手柴理沙, 佐伯 勇, 家入里志. : Hirschsprung病の組織診断. : 小児外科. 2011; 43(6) : 627-636.
- 42) 佐伯勇, 松浦俊治, 林田 真, 柳 佑典, 田口智章. : ラット小腸移植におけるischemic preconditioningおよびremote ischemic preconditioningの有効性. : 小児外科. 2011; 43(1) : 5-9.

- 43) 増本幸二、中村晶俊、岡陽一郎、江角元史郎、手柴理沙、永田公二、田口智章、岩崎明憲. : セレン投与の必要性. : 小児外科. 2011; 43(4) : 375-379.
- 44) 林田真、松浦俊治、佐伯 勇、柳 佑典、田口智章. : 胆道閉鎖症年長児例の生体肝移植. : 小児外科. 2011; 43(1) : 64-66.
- 45) 田尻達郎、宗崎良太、木下義晶、代居良太、田口智章. : 小児固形悪性腫瘍長期生存例における局所治療関連障害. : 小児外科. 2011; 43(5) : 545-549.
- 46) 田尻達郎、米満吉和、竜田恭介、田中桜、代居良太、宗崎良太、木下義晶、田口智章. : センダイウイルスベクター導入樹状細胞を用いた神経芽腫の免疫治療. : Pharma Medica. 2011; 29(5) : 57-65.
- 47) 田口智章. : 特集これが大切! 1カ月以内の新生児疾患 I. 症候からみた鑑別診断のしかた 嘔吐. : 小児科診療. 2011; 74(4) : 551-556.
- 48) 窪田昭男、田口智章. : 第47回日本小児外科学会学術集会ワークショップ I 新生児外科治療のコツ. : 日小外会誌. 2011; 47(1) : 12-14.
- 49) 永田公二、手柴理沙、木下義晶、有久貴子、荒田弘樹、田口智章. : 小腸閉鎖症(小腸端々吻合)に対するクリニカルパス導入のための試案. : 小児外科. 2011; 43(10) : 1035-1039.
- 50) 金森 豊、杉山正彦、高橋琢也、結城功勝、諸富正己、田中隆一郎. : 新生児外科における腸内細菌叢コントロールの意義. : 外科と代謝・栄養. 2011; 45: 63-70.
- 51) 金森 豊、鈴木 完、杉山正彦、古村 眞、寺脇 幹、小高哲郎、高橋正貴、深見絵里子、岩中 督. : プロバイオティクスによる腸内細菌叢コントロールと血漿中シトルリン値. : 小児外科. 2011; 43: 393-397.
- 52) 寺脇 幹、金森 豊、小高哲郎、鈴木 完、古村 眞、杉山正彦、岩中 督. : 高度腎機能低下した腎盂尿管移行部狭窄において同側膀胱尿管逆流症のために間欠的に水腎症増悪を示した1症例. 日本小児泌尿器科学会雑誌. 2011; 20: 67-71.
- 53) 佐藤義朗、大城 誠、竹本康二、細野治樹、齊藤明子、近藤大貴、会津研二、松沢麻衣子、二村裕紀子、寺崎浩子、早川昌弘. : 未熟児網膜症に対する光凝固術施行時の鎮痛・鎮静多施設共同研究. 周産期学シンポジウム. 2011; 29: 109-114.
- 54) 河津由紀子、稲村 昇、石井 良、寺嶋佳乃、青木寿明、浜道裕二、萱谷 太、盤井成光、川田博昭、岸本英文. : ファロー四徴兼肺動脈弁欠損の生命予後を左右する因子の検討. 日本小児循環器学会雑誌. 2011; 27: 88-95.
- 55) 門田 茜、稲村 昇、濱道裕二、河津由起子、萱谷 太. 低出生体重児の完全大血管転位症の管理: 新しい工夫による臍静脈からのバルーン心房中隔裂開術. 日本小児循環器学会誌. 2011; 27: 286-289.

2. 学会発表

- 1) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Masumoto K, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hahashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Sago H. : Prenatal risk stratification for isolated congenital diaphragmatic hernia : Results of a Japanese multicenter study. Congenital diaphragmatic hernia: More questions than answers! Rome, Italy, 2011. Feb 2-3.

- 2) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Masumoto M, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Sago H. : Prenatal prognostic classification system for risk-stratified management in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia. 44th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons. Cancun, Mexico, 2011. April 10-14.
- 3) Usui N, Kamiyama M, Tani G, Kanagawa T, Fukuzawa M. : Use of the medical information on the Internet by pregnant Japanese patients with a prenatal diagnosis of fetal abnormalities. 44th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons. Cancun, Mexico, 2011. April 10-14.
- 4) Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Yoneda A, Nakamura T, Nosaka S, Saito M, Taguchi T. : Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: The results of a multicenter survey in Japan. 12th European Congress of Paediatric Surgery. Barcelona, Spain, 2011. June 15-19.
- 5) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Masumoto K, Kawataki M, Nose K, Saito M, Sago H. : Prenatal risk stratification for isolated congenital diaphragmatic hernia. International Surgical Week / IWS 2011. Yokohama, Japan. 2011. Aug. 28 - Sep. 1
- 6) Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Okuyama H, Taguchi T. : Indications for fetal intervention in patients with congenital diaphragmatic hernia and sacrococcygeal teratoma in Japan. 9th Annual meeting of the Japanese Society of Fetal Therapy. Fukuoka, Japan. 2011. Dec. 2-3.
- 7) Hayakawa M, Usui N, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Fujino Y, Taguchi T. : Nationwide Survey on the Current State of Congenital Diaphragmatic Hernias in Japan, : Hot Topics in Neonatology 2011, Washington DC, 2011. Dec. 4-5.
- 8) Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Masumoto K. : Excellent motor and aesthetic outcomes of muscle sparing axillary crease incision for pediatric thoracic surgery. 44th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons. Cancun, Mexico, 2011. April 10-14.
- 9) Nagata K, Esumi G, Teshiba R, Kinoshita Y, Taguchi T. : Current profile and outcome of 102 esophageal atresia patients in Kyushu area, Japan. 44th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons. Cancun, Mexico, 2011. April 10-14.
- 10) Alatas FS, Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Ieiri S, Taguchi T. : Growth of children with congenital diaphragmatic hernia with gastro-esophageal reflux: did their growth altered? : 44th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons. Cancun, Mexico, 2011. April 10-14.
- 11) 臼井規朗, 神山雅史, 金川武司, 谷岳人, 上原秀一郎, 福澤正洋. : 新生児外科疾患を出生前診断された妊婦に対する小児外科医の役割 -Internet利用者へのアンケート調査から-. 第48回日本小児外科学会学術集会. 東京. 2011. 7. 20-7. 22.
- 12) 臼井規朗, 正畠和典, 神山雅史, 上原秀一郎, 谷岳人, 上野高義, 小垣滋

- 豊、福澤正洋. : 単心房単心室及び胸腔内腎を合併した先天性右横隔膜ヘルニア再発例に対する斜め胸切り開胸開腹による再手術. 第48回日本小児外科学会学術集会. 東京. 2011. 7.20-7.22.
- 13) 臼井規朗、左合治彦、田口智章、金森豊、米田光宏、中村知夫、野坂俊介、左 勝則、北野良博. : 本邦における胎児仙尾部奇形腫の治療成績：本邦における多施設共同研究（第1報）. 第47回日本周産期・新生児医学会学術集会. 札幌. 2011. 7.10-7.12.
- 14) 臼井規朗、井深奏司、正嶋和典、野村元成、神山雅史、上原秀一郎、上野豪久、高間勇一、福澤正洋. : 気道および食道を再建した気管無形成患児の遠隔期におけるQOL. 第22回日本小児呼吸器外科研究会. 大阪市. 2011. 10.27.
- 15) 永田公二、木下義晶、手柴理沙、江角元史郎、増本幸二、田口智章. : 当科にて経験した腹壁破裂の周術期管理と手術方法の変遷. 第47回日本周産期・新生児学会学術集会. 札幌市 2011. 7.10-12.
- 16) 永田公二、手柴理沙、江角元史郎、木下義晶、増本幸二、金城唯宗、落合正行、原寿郎、田口智章. : 外科疾患を伴う出生体重1,500g未満の極低出生体重児の長期予後. 第48回日本小児外科学会学術集会. 東京. 2011. 7.20-22.
- 17) 永田公二、江角元史郎、手柴理沙、木下義晶、増本幸二、田口智章. : ヒルシュスプルング病類縁疾患 (Congenital Hypoganglionosis) の治療方針. : 第41回日本消化管機能研究会. 東京. 2011. 2.26.
- 18) 永田公二、木下義晶、手柴理沙、江角元史郎、金城唯宗、落合正行、永田 弾、山村健一郎、池田和幸、原 寿郎、藤田恭之、和氣徳夫、前野泰樹、角 秀秋、田口智章. : 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに完全大血管転位症を合併した1救命例. 第48回日本小児外科学会学術集会. 東京. 2011. 7.20-22.
- 19) 永田公二、増本幸二、手柴理沙、木下義晶、田口智章. : 新生児期からの長期栄養管理中に生じた乳児セレン欠乏症4例に関する検討. 第41回日本小児外科代謝研究会. 大阪. 2011. 10.27.
- 20) 永田公二、手柴理沙、江角元史郎、木下義晶、増本幸二、金城唯宗、落合正行、原 寿郎、田口智章. : 外科疾患を伴う極低出生体重児と外科疾患を伴わない極低出生体重児の神経学的予後に関する検討. 第27回日本小児外科学会秋期シンポジウム. 大阪. 2011, 10.29.
- 21) 永田公二、貝沼茂三郎、手柴理沙、木下義晶、田口智章. : 過敏性腸症候群に対する黄耆建中湯の使用経験. : 第16回日本小児外科漢方研究会. 大阪. 2011. 10.28.
- 22) 永田公二、木下義晶、手柴理沙、増本幸二、田口智章. : 腋窩皺切開を用いた小児の胸部外科手術に関する検討. 第3回小切開・鏡視外科学会. 東京. 2011. 11.11.
- 23) 永田公二、木下義晶、手柴理沙、田口智章. : 当院で出生前診断された小児外科疾患—出生前診断症例の後方視的検討も含めて—. 第24回福岡周産期懇話会. 福岡. 2011. 11.25.
- 24) 手柴理沙、永田公二、江角元史郎、木下義晶、永田 弾、山村健一郎、池田和幸、角 秀秋、田口智章. : 先天性横隔膜ヘルニアに完全大血管転移を合併した1救命例. : 第48回九州小児外科学会. 宮崎. 2011. 5.20-21.
- 25) 手柴理沙、木下義晶、永田公二、江角元史郎、田口智章. : 当施設で経験した先天性右横隔膜ヘルニア4例の検討.

第 47 回日本周産期・新生児学会学術集会. 札幌. 2011. 7.10-12.

H. 知的財産の出願・登録状況
なし

- 26) 木下義晶、永田公二、手柴理沙、江角元史郎、金城唯宗、落合正行、原寿郎、藤田恭之、和氣徳夫、前野泰樹、田口智章. : 完全大血管転移症を合併した先天性横隔膜ヘルニアの救命例. 第 47 回日本周産期・新生児学会学術集会. 札幌. 2011. 7.10-12.
- 27) 田口智章、八木 実、猪股裕紀洋、松藤 凡. 九州地区における小児外科の学会活動と診療体制について. : 第 48 回日本小児外科学会学術集会. 東京. 2011. 7.20-22.
- 28) 手柴理沙、木下義晶、永田公二、岩中剛、代居良太、江角元史郎、宗崎良太、林田 真、田口智章. : 多彩な臨床像を示した先天性右横隔膜ヘルニア 4 例. 第 48 回日本小児外科学会学術集会. 東京. 2011. 7.20-22.
- 29) 手柴理沙、永田公二、江角元史郎、木下義晶、田尻達郎、金城唯宗、落合正行、永田 弾、山村健一郎、池田和幸、原 寿郎、柚山圭子、湯元康夫、福嶋恒太郎、藤田恭之、和氣徳夫、前野泰樹、角 秀秋、田口智章. : 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに完全大血管転移を合併した 1 救命例. 第 9 回日本胎児治療学会. 福岡. 2011. 12. 2-3.
- 30) 伊藤美春、服部哲夫、一ノ橋裕子、邊見勇人、藤巻英彦、早川昌弘、小島勢二. : 先天性横隔膜ヘルニア術後の乳糜胸発症に関する検討. : 第 115 回日本小児科学会. 東京. 2011. 8.12-14.
- 31) 伊藤美春、齊藤明子、服部哲夫、一ノ橋祐子、邊見勇人、藤巻英彦、佐藤義朗、早川昌弘. : 先天性横隔膜ヘルニアにおける退院後の胸部画像評価と関連因子の検討. : 第 56 回日本未熟児新生児学会. 東京. 2011. 11.13-15.

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作成に関する研究

新生児横隔膜ヘルニアに関する全国実態調査

【研究実施計画書】

(Ver.1.2.0) 2011.6.8

Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH):
Japanese Nationwide Survey 2011

研究代表者：臼井 規朗
大阪大学大学院 小児成育外科
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
TEL: 06-6879-3753 FAX: 06-6879-3759
E-mail: usui@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp

目次

0. 概要	4
0.1. 研究デザイン	4
0.2. 目的	4
0.3. 対象	4
0.4. 調査方法	4
0.5. 解析	4
0.6. 調査実施施設	4
0.7. 問い合わせ先	4
1. 背景	5
1.1. 先天性横隔膜ヘルニア (Congenital Diaphragmatic Hernia;CDH) の概要	5
1.2. 本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠	8
1.3. 結果解釈の判断規準について	9
2. 本研究で用いる定義・基準・分類など	9
2.1. CDHの定義	9
2.2. Isolated CDHの定義	10
2.3. Gentle ventilationの定義	10
2.4. Liver-upの定義	10
2.5. LHRの定義	10
2.6. L/T比 (健側肺) の定義	10
2.7. 羊水過多の定義	10
2.8. 胎児MRIにおける健側肺の肺低部完全・不完全描出の定義	11
2.9. 胎児左CDHにおける胃泡の位置の定義	11
2.10. 初期胸部レントゲン写真における患側肺所見の定義	11
2.11. 手術所見による横隔膜欠損孔の大きさの分類	11
2.12. 肝と胃の位置による胎児左横隔膜ヘルニアの重症度分類	11
2.13. 肝の位置とL/T比による胎児横隔膜ヘルニアの重症度分類	11
2.14. CDH study groupのstaging system	11
3. 目的	12
3.1. アウトカム	12
3.2. 予後予測モデルの作成	14
4. 調査方法	15
4.1. 対象	15
4.2. 調査手順	15
4.3. 調査項目	16
4.4. 記録の保管	18
4.5. 研究実施計画の遵守と変更	18
5. リスクの層別化と治療指針の作成手順	18
5.1. リスクの層別化	18
5.2. サブグループの設定	18
5.3. 重症度別治療指針作成の手順	18
6. 統計的事項	19
6.1. プライマリ・アウトカム (新生児生命予後) の解析	19
6.2. セカンダリ・アウトカムの解析	19
6.3. 予後の探索的解析方針	19
7. 倫理	19
7.1. 研究参加のメリットとデメリット	19
7.2. インフォームド・コンセント	20
7.3. 研究参加の自由と撤回	20

7.4. プライバシーの保護と患者識別	20
7.5. 研究に関する情報公開	20
7.6. 研究実施施設の倫理審査委員会（IRB）の承認	20
7.7. 費用負担	21
8. 研究組織	21
8.1. 本研究を実施する研究班	21
8.2. 研究代表者	21
8.3. 研究事務局	21
8.4. 研究実施施設と研究分担者	21
8.5. 調査実施施設（研究協力施設）	21
8.6. 研究協力者	22
9. 研究結果の発表	22
10. 参考図	23
10.1. 図 1	23
10.2. 図 2	23
10.3. 図 3	23
10.4. 図 4	23
10.5. 図 5	24
10.6. 図 6	25
10.7. 図 7	25
11. 参考文献	26

略語の定義

AUC	Area under the curve	曲線下面積
CDH	Congenital diaphragmatic hernia	先天性横隔膜ヘルニア
CPAP	Continuous positive airway pressure	持続性気道内陽圧
CRF	Case report form	症例調査票
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
EDD	Estimated date of delivery	分娩予定日
FETO	Fetal endoscopic tracheal occlusion	内視鏡的胎児気管閉塞術
EF	Ejection fraction	左室駆出率
FiO2	Fraction of inspiratory oxygen	吸入酸素濃度
GERD	Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流症
HFOV	High frequency oscillatory ventilation	高頻度振動換気
HR	Heart rate	心拍数
IMV	Intermittent mandatory ventilation	間欠的強制換気
IRB	Institutional review board	倫理審査委員会
IVH	Intraventricular hemorrhage	脳室内出血
IUGR	Intrauterine growth restriction	子宮内発育遅延
LHR	Lung to head circumference ratio	肺断面積頭囲長比
L/T ratio	Lung to thorax transverse area ratio	肺胸郭断面積比
LVDD	Left ventricular diameter at end diastole	左室拡張末期径
LVDS	Left ventricular diameter at end systole	左室収縮末期径
MAP	Mean airway pressure	平均気道内圧
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
PaCO2	Partial pressure of arterial carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PaO2	Partial pressure of arterial oxygen	動脈血酸素分圧
PVL	Periventricular leukomalacia	脳室周囲白質軟化症
PEEP	Positive end-expiratory pressure	呼気終末持続陽圧
PGE1	Prostaglandin E 1	プロスタグランジン E 1
PGI2	Prostaglandin I 2	プロスタグランジン I 2
PIP	Peak inspiratory pressure	最大吸気圧
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn	新生児遷延性肺高血圧
ROC	Receiver operating characteristic	受信者動作特性
RR	Respiratory rate	呼吸数
SpO2	Percutaneous oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
SV	Stroke volume	1回駆出量
TPN	Total parenteral nutrition	完全経静脈栄養

0 概要

0.1 研究デザイン

多施設共同調査研究、retrospective cohort study

0.2 目的

本研究の目的は、まず1) 先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia; CDH) に対する日本小児外科学会認定施設における治療成績の実態を把握することである。ついで、2) それらのcohortにおいて、生命予後あるいは機能的予後が不良となる患児集団から予後因子を特定し、さらに、3) 先行研究に基づく重症度分類、および本研究により特定された予後因子を用いて症例の層別化を行い、4) 層別化されたリスクに応じたCDHの重症度別治療指針を作成することである。

プライマリ・アウトカム：90日生存の割合

セカンダリ・アウトカム：生存期間、初回入院期間、生存して退院した割合、重篤な合併症なく退院した割合、初回人工呼吸期間、初回酸素投与期間、初回一酸化窒素 (NO) 投与期間、PGE1投与の割合、ECMO使用割合、根治術施行割合、パッチ閉鎖術施行割合、機能的予後、神経学的予後、ヘルニア再発割合、他の合併症の発生割合

予後因子：出生前診断の有無、出生前診断における重症度 (Liver-up、L/T比、胃の位置など)、合併奇形、合併する染色体異常、分娩方法、出生後早期の各種データ (Apgarスコア、血液ガスデータ、胸部レントゲン所見、心臓超音波検査など)、横隔膜欠損孔のサイズ

0.3 対象

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において、2006年 1月 1日～2010年12月31日に出生した新生児のうち、先天性横隔膜ヘルニアと診断された全患児を調査対象とする。出生前診断の有無、重篤な合併奇形 (染色体異常、重篤な心疾患など) の有無、積極的治療か、緩和的治療や制限的治療の選択については問わない。

0.4 調査方法

対象施設に対してアンケートによる一次調査を先行して行い、応諾の得られた調査実施施設で、二次調査として2011年 7月～9月の間に、全対象児の臨床診療録を元に症例調査票を記入してもらい、データを集計して、CDH治療成績についての調査を行う。

0.5 解析と層別化ならびに治療指針の作成

- 1) CDH患児の90日生存の割合、合併症のない退院の割合などについての推定
- 2) 上記の生命予後や機能的予後に対する予後因子の解析と、その他の探索的解析
- 3) 高リスク群、中間リスク群、低リスク群への層別化と、それに応じた治療指針の作成

0.6 調査実施施設

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のうち、一次調査のアンケートによって、二次調査に関する応諾が得られた施設。

0.7 問い合わせ先

研究事務局：臼井 規朗 大阪大学大学院 小児成育外科
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
TEL: 06-6879-3753 FAX: 06-6879-3759
E-mail: usui@ped surg.med.osaka-u.ac.jp

1. 背景

1.1. 先天性横隔膜ヘルニア (Congenital Diaphragmatic Hernia; CDH) の概要

1.1.1 はじめに

出生前診断と母体搬送の普及により、多くの先天性外科疾患が出生直後から治療できるようになって治療成績も改善されてきたが、CDHは今なお治療に難渋し、その予後も必ずしも良好とは言えない¹⁻³⁾。しかし、他の先天性外科疾患と同様、CDHの出生前診断率は近年向上し、2008年に行われた日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会による新生児外科全国集計によれば、本邦の新生児CDH症例のうち、73.8%の症例が出生前診断されている⁴⁾。そのため、以前であれば、本症の治療が可能な専門施設まで到達できなかったような超重症例が、現在では母体搬送によって到達できるようになり、小児外科医が超重症のCDHの治療に直面する機会が増えている^{5,6)}。一方で、出生前診断技術の向上は、以前であれば、出生後24時間以降に発症していたような軽症例の出生前診断を可能にしたため、出生前診断症例の重症度の幅は、以前にも増して拡大している。

重症のCDH症例を出生直後からの適切な管理によって救命するためには、国内のいずれの施設においても適応できる、標準化された治療指針が確立されていることが望ましい。しかし、新生児CDH症例にみられるように、重症度の幅が広い疾患では、単一の治療指針によって治療を標準化することは極めて困難であるため、まず重症度、すなわちリスクの層別化を行った上で、重症度に応じた治療指針を作成することが必要と考えられる。近年、国内外でCDHの出生後の治療法は進歩したが、重症度別治療指針が作成されたことはこれまで皆無で、かかる研究は大変意義深いと考えられる。

1.1.2. 病態と予後

CDHは、腹腔内臓器が横隔膜の欠損孔を通して胸腔内へと脱出する先天性奇形である。疾患自体は単純な解剖学的異常であるが、脱出した臓器によって胎児肺が成長を妨げられるために種々の程度の肺低形成を合併する。染色体異常や心奇形などの重篤な奇形を合併することもあるため、肺低形成の程度とともに、合併奇形も予後を規定する重要な因子である^{7,8)}。

肺低形成の程度は、腹腔内臓器が脱出する時期や脱出臓器の量によっても異なる⁹⁻¹¹⁾。臓器脱出の程度が軽い場合、あるいは臓器脱出が出生後に発症した場合には、肺低形成は極めて軽度であり、手術のみ行えば非常に良好な予後が期待できる。しかし、胎児期から大量の腹腔内臓器の脱出が生じると、肺低形成は高度となり、時に致死的となる。本疾患では、同時に肺動脈の中膜の肥厚を伴い易く、出生後の軽度の刺激によっても容易に攣縮して肺高血圧に陥る^{12,13)}。このような患児では出生直後から重篤な呼吸・循環障害を呈するため、手術のみならず厳密な呼吸・循環管理が要求される。極度の肺低形成を伴う症例では、現状の治療手段のみでは生存は困難と考えられる。

1.1.3. 治療の現状

(1) 出生後治療の現状

1970年代以前は、小児外科施設に搬送できた患児、すなわち出生後しばらく自発呼吸によって生存できる患児だけが治療の対象であった。このような患児では高度な肺低形成を伴うことは稀で、従って治療成績も良好であった。医療の進歩に伴って、より早期に発症する重篤な患児が治療対象に加わるようになるに従い、肺高血圧の重要性が認識されるようになった。剖検において、著しい肺低形成を伴わない症例でも死亡することから、このような症例の直接的死因は、新生児遷延性肺高血圧症

(persistent pulmonary hypertension of the newborn; PPHN) と考えられるように

なった。

PPHNにおいては、体血圧を上回る肺高血圧のために、右房の血流は卵円孔を通過して左房へ、右室の血流は動脈管を通過して大動脈へ流れ、その結果、肺血流量は極端に減少する。この病態では、全身の動脈血酸素飽和度が低下するが、特に動脈管前にある右上肢にくらべて、動脈管後にある下肢の酸素飽和度の低下が著しい。いったんPPHNの病態に陥ると、動脈血酸素分圧 (PaO₂) の低下からアシドーシスを来とし、アシドーシスによって肺動脈は更に攣縮し、肺高血圧の増悪を招くという悪循環に陥る。この悪循環を絶つためには、過換気 (hyperventilation) とアルカリ化製剤によって、pHを高く、動脈血酸素分圧 (PaO₂) を高く、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂) を低く維持することが重要であると従来から考えられてきた。

確かに、過換気によって PPHNは一時的に改善されるが、そのためにかけた高い気道内圧によって、結果的に肺の圧損傷を生じ、慢性肺障害に陥った患児は、最終的に死亡に至る場合も少なくなかった。1985年にWungらは、新生児呼吸窮迫症候群や胎便吸引症候群でPPHNに陥った新生児において、肺の圧損傷を起ささない呼吸管理法、すなわちgentle ventilationの有効性を報告した¹⁴⁾。肺の圧損傷を防止するためには、高二酸化炭素血症を容認 (permissive hypercapnia) し、低酸素血症を容認 (permissive hypoxia) し、気道内圧を低く維持することが重要であり、過換気とは対照的な呼吸管理法が必要となる。CDH患児の死因の多くが肺の圧損傷であったという事実から、その後のCDHの呼吸管理法にもgentle ventilationのコンセプトが導入された。CDHにおけるgentle ventilationは、1990年代後半には広く一般に受け入れられるようになり、それ以降、各施設から生存率 85%～90%という良好な成績も報告されるようになった¹⁵⁻¹⁷⁾。

一方、PPHNに対して、肺血圧を直接的に、しかも選択的に低下させる治療法である一酸化窒素 (Nitric oxide; NO) 吸入療法は、CDHの治療法として画期的なものであった。CDHにおけるNO吸入療法の有効性は、ランダム化比較試験によっては証明されなかったものの、本邦においては、NO吸入療法の導入によって、膜型人工肺 (ECMO) を必要とする症例が著明に減少したという認識が一般的である。手術時期に関しては、手術によって肺低形成を治療できるわけではないという立場から、循環状態をより安定させる目的で待機的手術を行う施設が増加した。しかし、手術によって肺や心の圧迫が解除されることにより循環の改善が得られるという立場から、比較的早期の手術が望ましいとする考え方もあり、手術適期については、未だ議論のあるところである。ECMOは、欧米では依然使用頻度が高く、30%程度の症例に対して使用されているが、本邦では近年使用頻度が減少し、施設によって異なるものの、10%前後に留まっていると考えられる。高頻度振動換気 (High frequency oscillatory ventilation; HFOV) については、欧米では重症例に対してrescue的に用いられる場合が多いが、本邦では肺や気道の損傷を軽減する目的で、治療初期から多用される傾向にある。また、本邦では、肺血圧が体血圧を上回る時期には、Prostaglandin E1によって動脈管開存を維持し、右室圧を体循環に逃がすことによって、右心不全を回避する目的に用いている施設も多い。

(2) 胎児治療の可能性

CDHに対する胎児治療は、米国で1980年代に検討され始め、1990年代に臨床応用された。当初は子宮を切開して直接胎児の横隔膜修復術を行うという方法であったが、その後胎児の気管を閉塞させて胎児肺の成長を促進するという方法に変遷してきた。気管閉塞の方法も、胎児手術によって胎児の気管を露出して直接クリップをかける方法から、子宮鏡下手術、single port tracheal balloon occlusionへと変遷した¹⁸⁾。

しかし、北米におけるランダム化比較試験では、胎児治療の方が出生後の治療に比べて有効であるとの結果は得られておらず¹⁹⁾、胎児治療の有効性は未だ証明されていない。

(3) クリニカルパス導入の可能性・低侵襲治療導入の可能性

CDHに対する治療において、多施設が共同して治療プロトコルを作成し、これに従って治療を行おうとする試みは、近年欧州における施設を中心に開始された²⁰⁾。しかし、重症度の幅や施設の治療レベルが大きく異なるため、クリニカルパスが導入されるまでには至っていない。本邦では、近年多くの施設の管理方針が一定の形に収束しつつあることから考えても、重症度が比較的軽症な症例群については、本研究で作成される一定の治療指針に基づいて、各施設毎にクリニカルパスが将来作成される可能性も考えられる。

CDHに対する低侵襲治療としては、2005年にYangがCDHに対して胸腔鏡下に横隔膜の修復術を報告して以来²¹⁾、多数の報告がなされるようになった。しかし、鏡視下に修復術を行った場合、殊にパッチ閉鎖を必要とした症例では、CDHの再発率の高さが問題になっている。また術中の呼吸管理において、内視鏡による二酸化炭素ガス注入によって高二酸化炭素血症を生じやすいという問題があり、鏡視下手術の適応基準が定まるまでには至っていない。本研究によって、呼吸状態が軽症で、かつパッチ閉鎖を要さない一群が特定できれば、内視鏡手術を含めた低侵襲手術の適応を決めるよい基準になると考えられる。

1.1.4 現在の治療の有効性・安全性

(1) 出生後の治療成績に関する本邦のエビデンス

CDHの重症度は非常に幅広いため、症例が分散する本邦では、治療成績の施設間での比較は極めて困難である。しかし、permissive hypercapnia、permissive hypoxiaの有効性が国内でも確認されるとともに、HFOVの利用、NO吸入療法の使用、PGE1の使用など、従来施設毎に様々であったCDHの管理方針も、近年かなり近似したものに収束しつつある。その結果、各施設ともCDH患児の治療成績は向上し、日本小児外科学会学術・先進医療委員会により2008年に行われた新生児外科全国集計では、本邦のCDHの救命率は、重篤な心奇形や染色体異常症例を加えても80%を越えた⁴⁾。一方、現時点の理想的な出生後治療をもってしても救命できない症例が存在すること、またたとえ、救命できたとしても重篤な合併症や長期的な後遺症を伴う患児が存在することから、胎児治療に期待を寄せる報告もなされている^{16, 17, 22)}。

(2) 出生後の治療成績に関する海外のエビデンス

本研究の成績の比較対照となる先行研究成績の要約： CDH study groupの報告では、1995年から 2010年に登録された 5,932例の生存率は、全体で 68.8%、Isolated CDHで73.5%であった。また、フィラデルフィア小児病院は 1996年から 2006年に治療した患児 89例を分析し、肝臓が胸腔に嵌入している (liver-up) 患児の生存率は 45%、肝臓が腹腔内に存在する (liver-down) 患児の生存率は 93%と報告している²³⁾。このように、治療成績は重症度によっても施設によっても異なるが、新生児横隔膜ヘルニアの全体の生存率は、現状では 60%~80%程度と考えられる。

1.1.5 予後因子について

重症度が極めて幅広いCDHの場合、出生前あるいは出生後早期のパラメータで、出生後の重症度の予後が予測できなければ、リスクによって症例を層別化して、重症度に応じた治療指針を確立することは困難である。