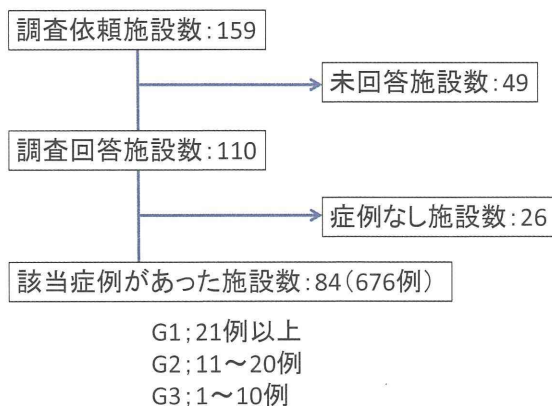


新生児横隔膜ヘルニアに関する 全国実態調査(一次追加調査)

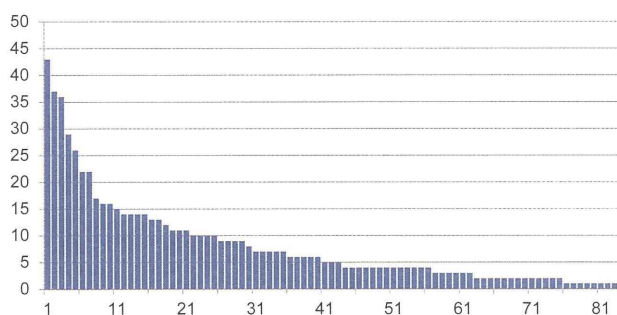
調査結果報告(2011年11月20日現在)

研究分担者: 早川 昌弘

施設数



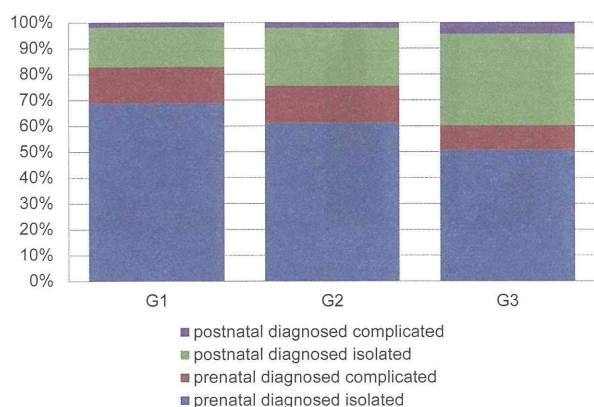
施設あたりの症例数



最小値:1 第1四分位数:2.5 第2四分位数:5 第3四分位数:10.5
最大値:43 中央値:5 平均値:8.1 最頻値:4

	G1	G2	G3	total
No. of institutes	7	14	62	83
No of patients in each hosp	29 (22-43)	14 (11-17)	4 (1-10)	5 (1-43)
Subtotal of patients	215	191	268	674

Diagnosis & type of CDH



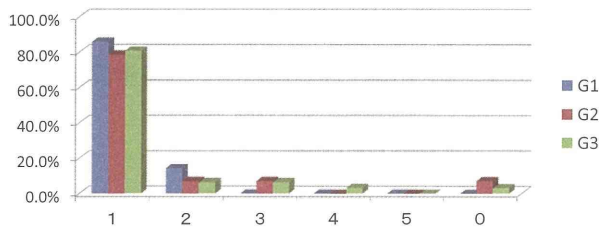
Survival rate

	G1	G2	G3	total
overall	79.5% *	70.2%	73.5%	74.5%
isolated cases	87.8% *	78.8%	81.4%	82.7%
cases with prenatal diagnosis	78.1% *	64.6%	65.2%	69.8%
isolated cases with prenatal diagnosis	87.2% **, **	75.2%	74.3%	79.3%

* ; G1 vs G2, p<0.05

** ; G1 vs G3, p<0.05

質問7 (ventilator mode)



貴施設では、最初に用いる人工呼吸器の換気法はどのように選択していますか？

- 1 原則として、HFOVを用いている。
- 2 HFOVと従来型 (IMV) を使い分けるべく、症例に基準を設けている。
- 3 原則として、従来型 (IMV) を用いている。
- 4 特に決めていない。
- 5 わからない。
- 0 回答なし

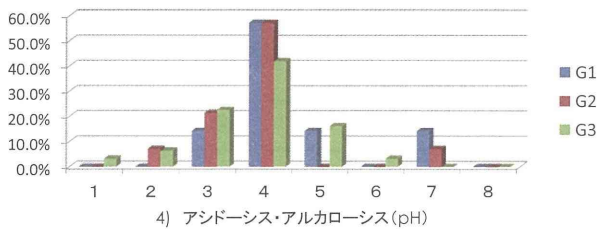
質問1 (Gentle ventilation)



貴施設では、CDHの呼吸管理をgentle ventilation (あるいはpermissive hypercapniaやpermissive hypoxiaなど) の考え方に基づいて行っていますか？

- 1 原則として、gentle ventilationの考え方に基づいて行っている。
- 2 一部の症例に対して、gentle ventilationの考え方に基づいて行っている。
- 3 原則として、gentle ventilationの考え方には基づいていない。
- 4 特に決めていない。
- 5 わからない。
- 0 回答なし

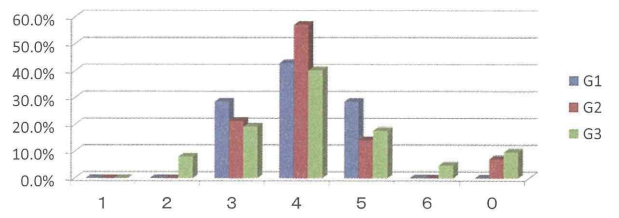
質問2-4 (pH)



4) アシドーシス・アルカローシス (pH)

- 1 7.20未満
- 2 7.20以上～7.25未満
- 3 7.25以上～7.30未満
- 4 7.30以上～7.35未満
- 5 7.35以上～7.40未満
- 6 7.40以上～7.45未満
- 7 7.45以上～7.50未満
- 8 7.50以上
- 0 回答なし

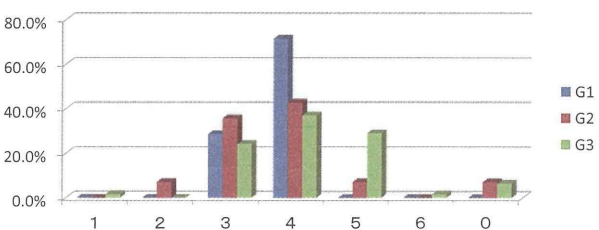
質問2-1 (preductal PaCO2)



容認できる血液ガス目標値設定は、次のどの範囲ですか？
1) 動脈管前二酸化炭素分圧 (PaCO2)

- 1 30mmHg未満
- 2 30mmHg以上～40mmHg未満
- 3 40mmHg以上～50mmHg未満
- 4 50mmHg以上～60mmHg未満
- 5 60mmHg以上～70mmHg未満
- 6 70mmHg以上
- 0 回答なし

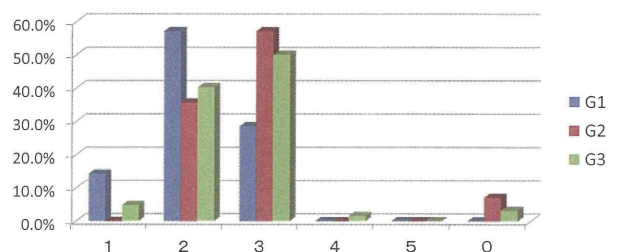
質問2-3 (preductal SpO2)



3) 右手の経皮的酸素飽和度 (SpO2)

- 1 70%未満
- 2 70%以上～80%未満
- 3 80%以上～90%未満
- 4 90%以上～95%未満
- 5 95%以上～100%未満
- 6 100%
- 0 回答なし

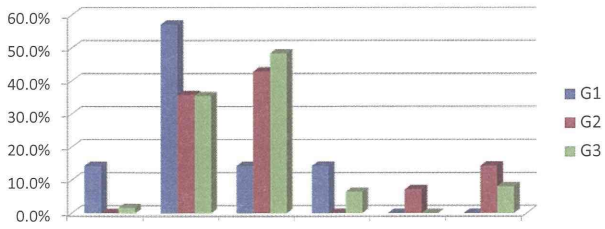
質問4 (timing of surgical repair)



貴施設では、CDHの手術時期をどのように設定していますか？

- 1 原則として、なるべく早期に手術を行う。(早期手術)
- 2 あらかじめ定めた一定の基準を満たせば、時期にこだわらず手術を行う。
- 3 原則として、一定の時間待機してから手術を行う。(待機手術)
- 4 特に決めていない。
- 5 わからない。
- 0 回答なし

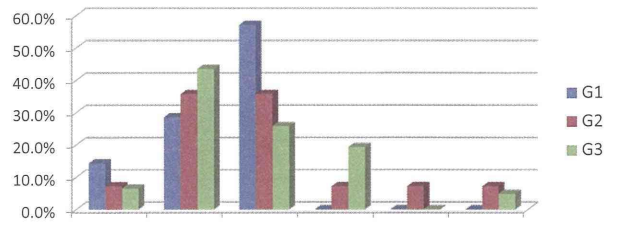
質問5 (postnatal day of surgical repair)



貴施設では、出生前診断されたCDHの手術日齢は、次のうちどれが最も多いと思いますか？

- 1 日齢0
- 2 日齢1~2
- 3 日齢3~4
- 4 日齢5~7
- 5 日齢8以上
- 0 回答なし

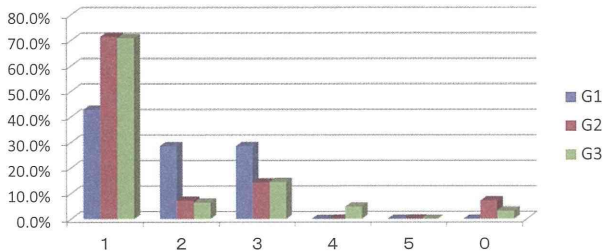
質問6 (ECMO)



最近の治療法の進歩により、ECMOの適応に関する貴施設の最近の考え方や印象は、次のうちどれに最も近くなりましたか？

- 1 ECMOの適応症例は、完全に無くなった。
- 2 ECMOの適応症例は、ほぼ無くなった。
- 3 ECMOの適応症例は、減少したがある程度はある。
- 4 ECMOの適応症例は、以前と同程度ある。
- 5 わからない。
- 0 回答なし

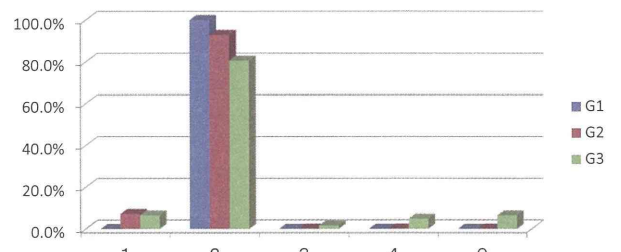
質問3 (delivery mode)



貴施設では、出生前診断されたCDHの分娩法を、どのように選択していますか？

- 1 原則として帝王切開を選択している。
- 2 帝王切開と経膈分娩を使い分けるべく、症例に基準を設けている。
- 3 原則として経膈分娩(誘発分娩を含む)を選択している。
- 4 特に決めていない。
- 5 わからない。
- 0 回答なし

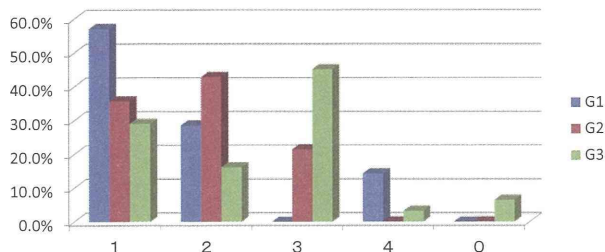
質問12 (INO)



貴院におけるCDHに対するINOの適応を教えてください。

- 1. CDHは全例にINOを導入している。
- 2. ある一定の基準をみたせばINOを導入する。
- 3. INOはおこなっていない。INOの機器がない。
- 4. その他
- 0. 回答なし

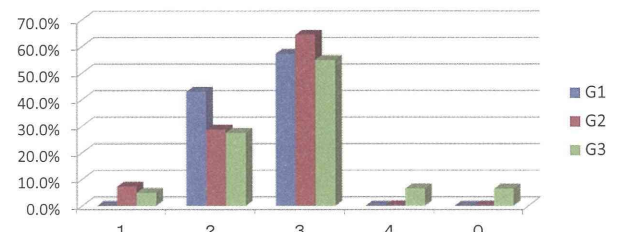
質問13 (ECMO)



貴院における体外式膜型人工肺 (ECMO) の状況を教えてください。

- 1. ある一定の基準をみたせばCDHに対してECMOを施行する。
- 2. 施設としてECMOを行うことは可能であるが、CDHに対しては基本的にECMOはおこなわない。
- 3. 施設としてECMOを施行する環境が整備されていない (ECMO機器がない、マンパワー不足など)。
- 4. その他
- 0. 回答なし

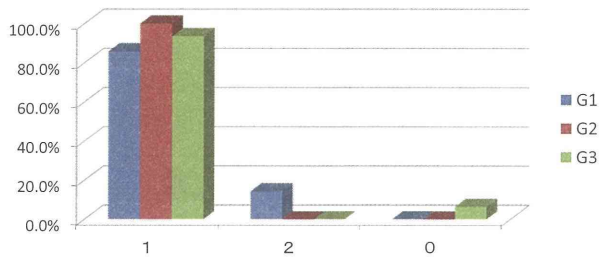
質問14 (鎮静の程度)



貴院における重症CDH患者の急性期管理における鎮静度について当てはまるものをお答えください。

- 1. 自発呼吸、体動ともに許容している
- 2. 軽度の自発呼吸、体動は許容している
- 3. 自発呼吸、体動が出現しないように管理している
- 4. その他
- 0. 回答なし

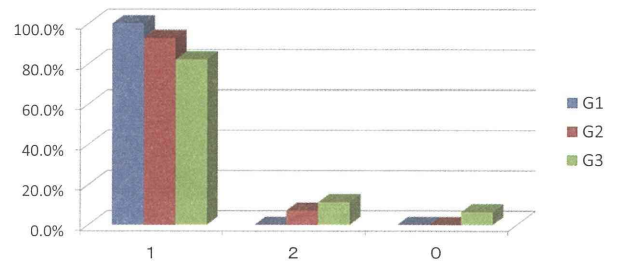
質問15 (鎮痛薬・鎮静薬の投与)



貴院における重症CDH患者の急性期管理において鎮痛薬・鎮静薬を投与していますか？

- 1. 投与あり
- 2. 投与なし
- 0. 無回答

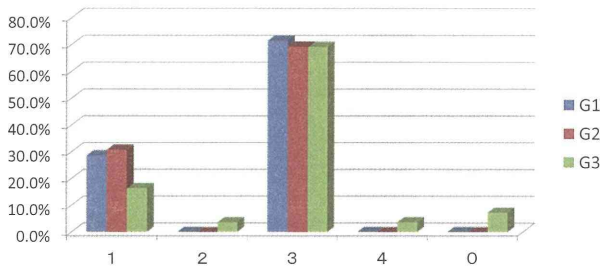
質問16 (鎮静)



貴院における重症CDH患者の急性期管理において筋弛緩薬を投与していますか？

- 1. 投与あり
- 2. 投与なし
- 0. 無回答

質問17 (筋弛緩剤の投与方法)



筋弛緩はどのように投与していますか？

- 1. 必要時のみボース投与を行っている
- 2. 定期的な間欠投与を行っている
- 3. 持続投与を行っている

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 早川 昌弘 名古屋大学附属病院周産母子センター講師

研究要旨

【研究目的】：先天性横隔膜ヘルニア（congenital diaphragmatic hernia: CDH）の重症度を胎児期に予測することは、CDH の治療準備を行う上できわめて重要である。われわれは CDH の重症度を予測するための、胎児 MRI 上の 3 つの形態学的所見に着目したスコア（胎児 MRI スコア）の有効性を検討した。

【研究方法】：調査票を用いた全国調査によって後方視的コホート観察研究をおこない、2006-2010 年に出生した CDH の情報を収集した。このうち左側 CDH で、重篤な合併症を有しない（Isolated）、在胎 36 週以上で出生し、胎児診断され胎児 MRI を施行したものを対象とした。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 点に着目した。これらの単一の所見および、所見を元にしたスコアリング（胎児 MRI スコア；すなわち所見 1 つ認めるごとに 1 点を加点）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検討した。また複数回の胎児 MRI が施行された例について、胎児 MRI スコアが変動するか調べた。

【研究結果】：72 施設から全 614 例の CDH の情報が収集され、このうち対象基準を満たすものは 256 例あった。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%、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。

【結論】：胎児 MRI の肺底不完全、肝脱出、心後方胃泡の 3 つの形態学的所見に注目し、これらを組み合わせることで、CDH の生命予後および合併症なき退院を予測することができた。胎児 MRI スコアは、簡便で客観性・再現性が高く、CDH の予後予測に有用な手法であることが示唆された。

A. 研究目的

先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia: CDH) は、1/2000-3800 に発生する先天異常で、現在も死亡率・合併症率が高い。特に胎児診断される CDH は重症度が高く、治療には医療資源の集中が必要であることから、出生前に重症度を予測することは、治療の準備を行う上で極めて重要である。

CDH は胸腔内で脱出臓器が肺を圧迫することにより肺低形成を起す。重症 CDH では、肺低形成や続発する遷延性肺高血圧症の程度が生命予後を大きく左右する。

CDH の胎児診断には、胎児超音波検査 (胎児 US) が広く用いられ、肺胸郭断面積比や肺断面積児頭周囲長比によって重症度を予測する試みがなされている。しかし胎児 US は検者の技量に依存し、再現性・客観性に劣る点が問題である。近年胎児 MRI によって胎児肺容量測定を行い、生命予後を予測しえたとする報告が散見される。しかし胎児肺容量測定は手技の煩雑さが課題である。われわれは、胎児 MRI 上の形態学的な 3 つの所見に着目し、より簡便な手法で CDH の予後を予測しうるか検討した。

B. 研究方法

平成 23 年度に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 施設を対象としてアンケートによる一次調査を行い、二次調査の応諾が得られた 72 施設からのデータをもとに、後方視的コホート観察研究を行った。2006-2010 年に出生した CDH のうち、左側 CDH で、重篤な合併症を有しない (Isolated)、在胎 36 週以上のものを対象とした。胎

児 MRI の撮影の有無や撮像条件は各施設の判断とした。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心後方への胃の脱出 (心後方胃泡) の 3 点に着目した。肺底不完全は胎児の冠状断面で健側肺の肺底部の形状が不完全なものと定義した (図 1. a)。肝脱出は肝の 1/3 以上が胸腔に脱出しているものと定義した。心後方胃泡は、主に胎児の水平断面で判読し、胃が胸腔内に脱出し正中線を越え心臓の後方に位置するものとした (図 1. b)。

図 1.a

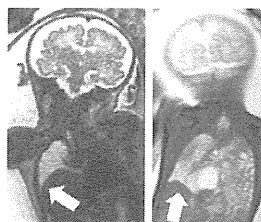
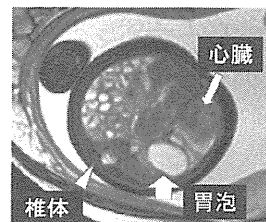


図 1.b



左) 肺底不完全 右) 肺底完全 心後方への胃泡脱出

児 MRI はそれぞれの施設の担当者が判読し、所見の有無をその他の臨床情報とともにアンケートに記入した。

これらの所見の有無、および所見を元にしたスコアリング (胎児 MRI スコア) が児の予後を予測しうるか検討した。胎児 MRI スコアは 3 つの所見のうち 1 つを認める毎に 1 点加点し、合計 0~3 点でスコア化を行った。

複数回の胎児 MRI が施行された例では、出生時に近い撮像の所見を採用し予後との関連を調べた。またこれらの例では複数回の胎児 MRI スコアの変動を別に評価した。

Primary outcome は生命予後、Secondary outcome は合併症なき退院 (在宅人工換気・酸素、経管栄養を要しない) とした。統計学的有意差の検定は、SPSS を用い、カイ

2乗検定、Mann-WhitneyのU検定、ANOVA検定、posthocにはTurkeyの多重比較法を用いて、 $P < 0.05$ をもって統計学的に有意とした。

C. 研究結果

1) 対象：

二次調査より72施設から614例のCDHの臨床情報を得た。このうち胎児診断を受けた左CDHで、重篤な合併奇形を有さず（Isolated CDH）かつ在胎36週以上は56施設で管理された336例であった。この336例のうち、胎児MRIが施行されたのが256例（MRIあり群）、施行されなかったのが55例（MRIなし群）であった。胎児MRIあり群が一例もなかったのは5施設のみであった。

表1

	胎児MRIあり	胎児MRIなし	F value
症例数	256	55	
性別（女児）	111(43.4%)	26(47.2%)	0.596
生存	207(80.9%)	50(90.9%)	0.374
後遺症なき退院	180(70.3%)	48(87.3%)	0.310*
胎児手術	0(0%)	0(0%)	—
母体ステロイド	8(3.1%)	5(9.1%)	0.345*
胎児麻酔	82(32.0%)	8(14.5%)	0.145
帝王切開	194(75.3%)	39(70.9%)	0.449
出生直後の麻酔	202(78.9%)	42(76.4%)	0.172
Apgarスコア1分	median 4 (range 1-9)	median 4 (range 1-9)	0.419
Apgarスコア5分	median 4 (range 1-10)	median 6 (range 2-9)	0.309*
人工換気	255(99.5%)	55(100%)	0.542
HFO	202(78.9%)	49(89.1%)	0.171
人工換気期間	median 16 (range 0-1824)	median 12 (range 1-81)	0.309*
NO吸入	169(66.3%)	33(60.0%)	0.377
ECMO	19(7.4%)	2(3.6%)	0.310

*統計学的に有意差あり

MRIあり群と、MRIなし群の比較を表1に示す。MRIあり群はMRIなし群とくらべ、

有意に合併症なき退院が少なく、Apgarスコア5分値が低く、人工換気期間が長かった。また有意差はないが生存率が低い傾向を認めた。

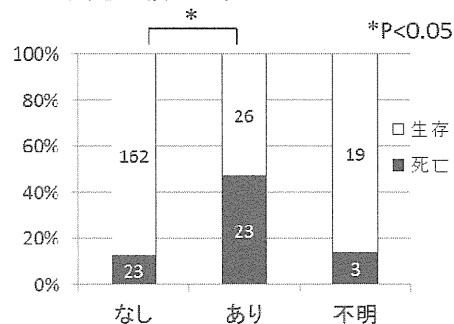
胎児MRIが施行された在胎齢は、中央値：34週6日、範囲：20週4日-40週1日に施行され、胎児MRIから出生までの期間は中央値：21日、範囲：0-122日であった。

2) 各所見と予後：

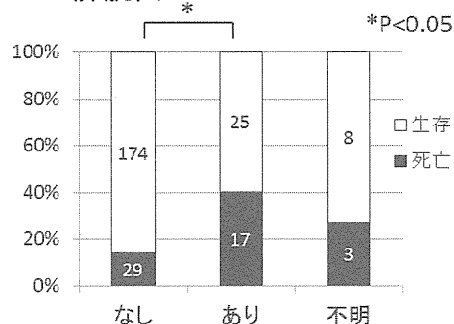
①肺底不完全、②肝脱出、③心後方胃泡の3所見はいずれも死亡と有意に関連し、それぞれが予後不良因子と考えられた。（図2. a-c）。またデータは示していないが、合併症なき退院の有無とも有意に関連した。

図2 3つの所見と生命予後

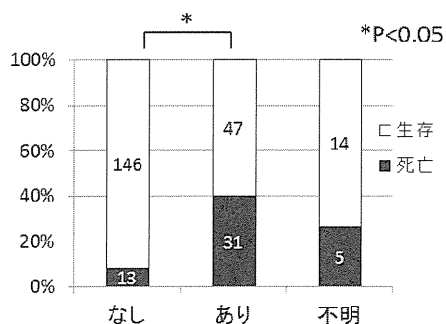
a: 不完全肺底部



b: 肝脱出



c: 心後方胃泡

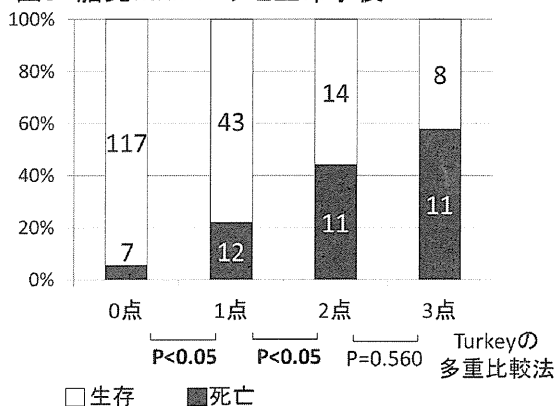


3) 胎児 MRI スコアと予後 :

胎児 MRI を施行した 256 例のうち、223 例 (87.1%) は 3 つの所見すべての有無が判別可能であった。この 223 例を上述のごとく 0 点~3 点の 4 段階に階層化を行い胎児 MRI スコアとした。スコア別では 0 点 124 例、1 点 55 例、2 点 25 例、3 点 19 例であった。

胎児 MRI スコアと生命予後の関連では、胎児 MRI スコアが 1 点増加するごとに、死亡率が増加する傾向をみとめた (図 3)。Turkey の多重比較法を用いた検討では、2 点と 3 点の間に有意差は認めなかったが、そのほかの 2 群間では有意な差を認めた。

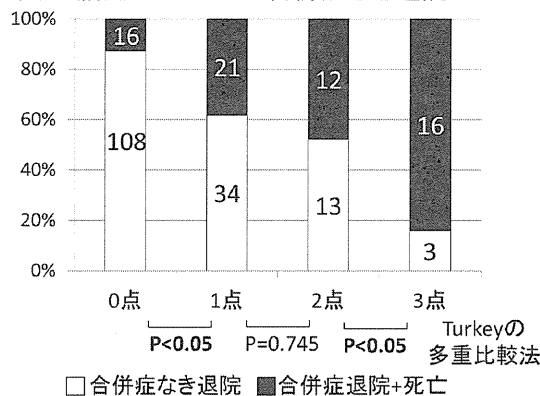
図3 胎児MRIスコアと生命予後



胎児 MRI スコアと合併症なき退院の関連では、胎児 MRI スコアが高いほど合併症なき退院できる割合が減少した (図 4)。こ

の差は 1 点と 2 点の間のみ有意ではなかったが、ほかの 2 群間において有意であった。

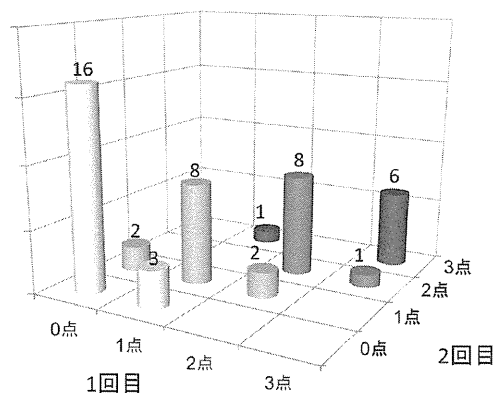
図4 胎児MRIスコアと合併症なき退院



3) 胎児 MRI スコアの変化 :

対象のうち、50 例で期間をおいて 2 回の胎児 MRI が施行された。撮像の間隔は、中央値 42 日、範囲 4-182 日であった。この 50 例のうち 47 例で、2 回の胎児 MRI の両方において 3 所見の有無が判別でき、胎児 MRI スコアの比較が可能であった。図 5 に 47 例の胎児 MRI スコアの変化を示す。38 例 (80.9%) は 2 回の胎児 MRI スコアに変化がなく、46 例 (97.9%) が 1 点以内の変化にとどまった。

図5 胎児MRIスコアの変化



D. 考察

CDH は現在も死亡率が高く、出生直後から重症管理を要する例が多いため、胎児期に CDH の重症度を評価することは極めて重要である。現在 CDH の胎児診断には胎児 US が汎用され、肺胸郭断面積比や肺断面積児頭周囲長比が重症度を予測するとされる。胎児 US 検査は比較的廉価で、ベッドサイドで反復検査が可能な点が最大の長所であるが、検査の精度が検者の熟練度に大きく依存し、再現性・客観性に劣る。そこで近年、客観的な評価法として胎児 MRI が注目されている。これまでに胎児 MRI によって胎児肺容量測定を行い、小さい予測胎児肺容量は死亡と相関するという報告がいくつかなされている。肺低形成の程度が予後に影響するという CDH の病態から、胎児肺容量測定は合理的であるが、MRI 画像の胎児肺断面をトレースして面積を測り、これを積分して算出する手技は煩雑である。また肺低形成の強い例では肺断面の輪郭の描出が困難で、測定誤差の原因となりうる。

われわれは胎児 MRI 上の①肺底不完全、②肝脱出、③心後方胃泡の 3 つの形態学的所見に着目し、これらが CDH の予後不良と関連することを示した。またこれら 3 つの所見を組み合わせ、胎児 MRI スコアを算出し、点が高いほど、生命予後が悪く、合併症なき退院の頻度が低下した。われわれの手法は肺容積を直接定量するものではないが、肺への強い圧迫を示唆する所見の有無を評価することで、結果的に肺低形成の程度を推測する。肺底不完全は残存する健側肺への圧迫が強いことを示す所見と考える。肝脱出があると実質臓器である肝によって肺に強い圧迫を来す。心後方胃泡は、健側肺と心臓の間に入り込み、健側肺を胸郭内側壁面に強く圧迫する。肺低形成につな

がるこれら 3 つの所見を総合することで、間接的ではあるが肺低形成の程度、すなわち CDH の重症度を予測できる。

われわれの手法の最大の長所は簡便な評価で、正確な予後予測が可能であるところにある。単純な 3 つの所見の有無を判断することは比較的容易で、技量・知識の熟練を要さない。所見の単純な「あり」「なし」の判断であるため、検者間誤差も小さいと思われる。また評価項目に計測値が含まれないため、結果が胎児の体格に左右されず、撮影時期を限定しない。

胎児 MRI の欠点として検査費用が高価である事が挙げられる。今回複数回の胎児 MRI スコアを比較できた 47 例のうち、38 例 (80.9%) で胎児 MRI スコアに変化がなく、46 例 (97.9%) が 1 点以内の変化であった。すなわち胎児 MRI スコアは時間による変動が小さく、1 回のみ費用を投入し胎児 MRI 検査を施行することで評価が可能であり、費用に見合うものであると考える。

本研究の最大の欠点は、調査票による後方視的な検討であることである。胎児 MRI を施行するか否かは各施設の裁量に任せられる。今回の検討でも胎児 MRI が施行された群は、胎児 MRI が施行されなかった群と比べ重症度が高い傾向を示した。このことから胎児 US などから推定される重症度が、胎児 MRI を施行するか否かの判断に影響を与えた可能性はある。しかし 311 例中の 256 例 (82.3%) と CDH の大部分の症例で胎児 MRI が施行されており、胎児 MRI を施行するか否かの選択が大きなバイアスにならなかったと考える。次に、施設によって撮影時期、撮影条件、判読者が異なる点も、結果の精度に影響する可能性は否定できない。しかし上述のよ

うに、われわれの着目した3つの所見はいずれも判定容易なものであり、撮影条件や判読者によって所見の判断が大きく異なるとは考えにくい。また撮像時期による変動も少なく後方視的な調査票調査の限界はあるにせよ、その影響は大きくないと思われる。むしろ、MRIの撮影条件や治療戦略に差異のある多施設の調査において、3つの所見とそれに基づく胎児MRIスコアの有用性が示されたことで、われわれの手法がCDHの予後を客観的に予測しうると考えらえる。

E. 結論

胎児 MRI の①肺底不完全、②肝脱出、③心後方脱出の3所見に着目した胎児 MRI スコアは、左 CDH の児の生命予後および合併症なき退院を予測しうる簡便で客観的な手法である。

F. 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayakawa M, Sato Y, Hattori T, Ichinohashi Y, Nakayama A, Yamamoto H, et al. Carbohydrate and energy metabolism in the brain of rats with thromboxane A2-induced fetal growth restriction. *Pediatr Res*. 2011; 70(1): 21-4.
- 2) Tsuda H, Takahashi Y, Iwagaki S, Uchida Y, Kawabata I, Hayakawa M, et al. 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(3):245-50.

- 3) Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Hayakawa M. Amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants with cystic periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev*. 2011; 87(3): 217-21.
- 4) 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 beta-catenin mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2011. 23; In press 23. doi: 10.1002/pbc.23337.
- 5) Hayashi S, Kimura H, Oshiro M, Kato Y, Yasuda A, Suzuki C, Hayakawa M et al. Transmission of cytomegalovirus via breast milk in extremely premature infants. *J Perinatol*. 2011; 31(6): 440-5.
- 6) 早川昌弘. 【どこまでもやさしく!臨床に役立つ新生児の解剖・生理・生化学】 神経系 神経の解剖・生理・生化学. 小児看護. 2011 ; 34 卷 11 号 : 1420-1427.
- 7) 早川昌弘. 【新生児医療の最前線 産婦人科医が知っておきたい新生児の新知識】 新生児脳波 その基本と最新の知見. 産婦人科治療. 2011 ; 102 卷 4 号 : 355-359.
- 8) 杉山裕一郎、早川昌弘. 【How to Follow-up Q&A-フォローアップのコツすべて教えます】 神経学的評価 画像・脳波・聴力検査等いつ頃何を検査したら

よいでしょうか？ 周産期医学. 2011 ;
41 卷 10 号 : 1304-1306.

- 9) 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. 胎児・新生児の麻酔と鎮静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号:109-114.
- 10) 佐藤義朗, 中西圭子, 服部哲夫, 一ノ橋祐子, Blomgren Klas, 大平敦彦, 早川昌弘. 周産期脳障害と向き合うために分野を超えた専門知識の相互リンクがもたらすもの 中枢神経疾患に対する幹細胞療法 周産期脳障害の救世主となりうるか. 脳と発達. 2011;43 卷 3 号 : 201-205.
- 11) 一ノ橋祐子, 早川昌弘. 【どんな異常も見逃さない! 産科急変のシグナルとベスト対応】 新生児 仮死出生 羊水の胎便混濁あり・なし. ペリネイタルケア. 2011 ; 新春増刊 : 182-191.

2. 学会発表

- 1) Masahiro Hayakawa, Noriaki Usui, Yutaka Kanamori, Hiroomi Okuyama, Noboru Inamura, Shigehiro Takahash, Yuji Fujino, Tomoaki Taguchi. Nationwide Survey on the Current State of Congenital Diaphragmatic Hernias in Japan. Hottopics in Neonatology 2011. Washington DC. Dec 5-6, 2011.
- 2) 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. 胎児・新生児の麻酔と鎮静 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. 第 29 回周産期学シンポジウム. 佐賀. 平成 23 年 1 月 15 日
- 3) 伊藤美春, 服部哲夫, 一ノ橋裕子, 邊見勇人, 藤巻英彦, 佐藤義朗, 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. 平成 23 年 8 月 12 日-14 日
- 4) 服部友香, 小谷友美, 炭竈誠二, 津田弘之, 真野由紀雄, 新城加奈子, 新美薫, 那波明宏, 吉川史隆, 早川昌弘. 当院で経験したガレン静脈瘤の 4 例. 第 48 回日本周産期・新生児医学会. 札幌. 平成 23 年 7 月 10 日-12 日
- 5) 藤巻英彦, 伊藤美春, 邊見勇人, 服部哲夫, 一ノ橋祐子, 佐藤義朗, 早川昌弘. 自動血球計測装置における微量検体計測の信頼性の検討. 第 48 回日本周産期・新生児医学会. 札幌. 平成 23 年 7 月 10 日-12 日
- 6) 小谷友美, 新城加奈子, 炭竈誠二, 津田弘之, 真野由紀雄, 服部由香, 新美薫, 那波明宏, 早川昌弘, 吉川史隆. 妊娠中に下垂体卒中から尿崩症を発症し母体管理を要した 1 例. 第 48 回日本周産期・新生児医学会. 札幌. 平成 23 年 7 月 10 日-12 日
- 7) 一ノ橋祐子, 佐藤義朗, 服部哲夫, 伊藤美春, 藤巻英彦, 逸見勇人, 若槻明彦, 早川昌弘. 未熟な脳細胞に対するデキサメサゾンの影響. 第 48 回日本周産期・新生児医学会. 札幌. 平成 23 年 7 月 10 日-12 日
- 8) 佐藤義朗, 竹本康二, 近藤大貴, 松沢

- 麻衣子, 林 誠司, 伊藤美春, 伊東真隆, 久保田哲夫, 加藤 徹, 加藤有一, 大城 誠, 早川昌弘. 超早産児における中枢神経受傷機序の解明 経時的脳波を用いた検討. 第 48 回日本周産期・新生児医学会. 札幌. 平成 23 年 7 月 10 日-12 日
- 9) 加藤 徹, 谷口顕信, 松沢麻衣子, 林 誠司, 早川昌弘, 奥村彰久. 非経験者での amplitude-integrated EEG およびスペクトログラムによる新生児発作判定の正確性. 第 56 回日本未熟児新生児学会. 東京. 平成 23 年 11 月 13 日-15 日
- 10) 谷口顕信, 加藤 徹, 松沢麻衣子, 林 誠司, 早川昌弘, 奥村彰久. 早産児白質障害予測における、生後 6 時間以内の Amplitude-integrated EEG の有用性 パイロット研究. 第 56 回日本未熟児新生児学会. 東京. 平成 23 年 11 月 13 日-15 日
- 11) 北瀬悠磨, 伊藤美春, 邊見勇人, 服部哲夫, 一ノ橋祐子, 藤巻英彦, 佐藤義朗, 早川昌弘. 未熟児網膜症に対するベバシズマブ投与後の有害事象の検討. 第 56 回日本未熟児新生児学会. 東京. 平成 23 年 11 月 13 日-15 日
- 12) 奥村彰久, 早川昌弘, 竹内章人, 山本裕, 岩田欧介, 山本ひかる, 伊藤美春, 西田吉伸, 鈴木俊彦, 吉本順子, 松沢麻衣子, 神山寿成, 寺澤大祐, 清水俊明. 新生児発作・新生児発作様イベントの症状型分類の実証的検討. 第 56 回日本未熟児新生児学会. 東京. 平成 23 年 11 月 13 日-15 日
- 13) 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. 平成 23 年 11 月 13 日-15 日

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

先天性横隔膜ヘルニア周術期呼吸機能に関する検討

研究分担者 藤野 裕士 大阪大学大学院医学系研究科麻酔集中治療医学講座 講師

研究要旨

【研究目的】：先天性横隔膜ヘルニア周術期の呼吸管理は予後に直結する問題であるが、出生直後の血液ガスや人工呼吸器設定と予後の関係が明らかでなく、本研究でこれらの要因を検討する。

【研究方法】：データベースより血液ガス検査を実施した症例を抽出した。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(HFOV)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。

【研究結果】：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 ± 100 mmHg 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。

【結論】：先天性横隔膜ヘルニア患者の予後にガス交換能が大きく関係する。本調査結果を基に ECMO の使用時期や抜管基準などのさらなる検討が望まれる。

A. 研究目的

先天性横隔膜ヘルニアは周術期に人工呼吸を要し、一定の患者は機械的人工呼吸法ではガス交換を維持できず膜型人工肺を用いた対外循環(ECMO)を要することもある。

新生児の肺は成人に比べて人工呼吸器による圧障害を起こしやすく、人工呼吸中の最高気道内圧を低く保つ必要がある。そのために特殊な人工呼吸器を用いて高頻度換気法(HFOV)を行うこともある。このように先天性横隔膜ヘルニア周術期の呼吸管理は予後に直結する問題であるが、出生直後の血液ガスや人工呼吸器設定と予後の関係が明らかでない。本研究でこれらの要因を検討するとともに本邦での先天性横隔膜ヘルニア患者における HFOV や ECMO の使用実態を明らかにする。

B. 研究方法

データベースより血液ガス検査を実施した症例を抽出した。

1) 予後因子の検討：

出生時のガス交換能力を表す指標として生後 24 時間以内の動脈血液ガス酸素分圧(PaO₂)最高値を用いた。また人工呼吸器設定にも依存することが予測されるため、気道内圧を含めた指標である最良の oxygenation index (BOI) についても関連を調べた。解析は、生後 24 時間以内の血液ガスデータが得られた全症例、および重篤な合併奇形を有する症例を除外した症例 (Isolated 症例) の両者を対象として行った。これらの指標について最終転帰が生存か死亡かで 2 群に分け、両群における差を検討した。平均気道内圧そのものも予後に関する可能性があるため、両群における分布を検討した。また、PaO₂ 最高値

、BOI については、Isolated 症例のみを対象として ROC 解析を行ってカットオフ値を算定した。統計処理は t 検定を用い、 $p < 0.05$ で有意差とした。

2) 呼吸管理法の検討：

生存群と死亡群について人工呼吸様式と ECMO の使用について集計した。周術期呼吸管理の際に再挿管を要したかどうかについても集計した。

C. 研究結果

1) 最良の Oxygenation index (BOI) と予後：

BOI と予後の関係を検討した。予後の指標としては最終転帰、人工呼吸日数、酸素投与日数を検討した。その結果、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、全症例を対象とした場合、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 ($p < 0.001$) (図 1)。また、Isolated 症例を対象とした場合、生存群の BOI は平均 6.5 ± 7.2 であったのに対し、死亡群の BOI は 34.2 ± 32.0 と有意に高値であった ($p < 0.001$)。Isolated 症例において、BOI について最終転帰に対する ROC 解析を行ったところ、 $AUC = 0.887$ であり、 $BOI = 7.77$ の時に感度 - (1 - 特異度) は 0.660 と最大値をとった。すなわち、BOI の最終転帰に対するカットオフ値は 8.0 と算定された (図 2)。

2) 動脈血酸素分圧 (PaO₂) と予後：

PaO₂ 最高値と予後の関係を検討した。予後の指標としては BOI 同様に最終転帰、人工呼吸日数、酸素投与日数を検討した。やはり人工呼吸日数と酸素投与日数との間に
図 1 : 生存群と死亡群の BOI

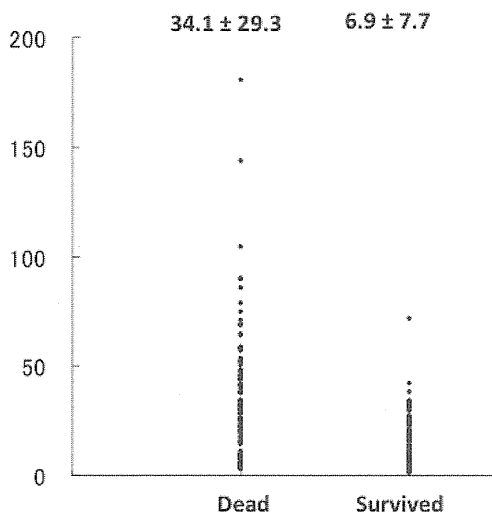
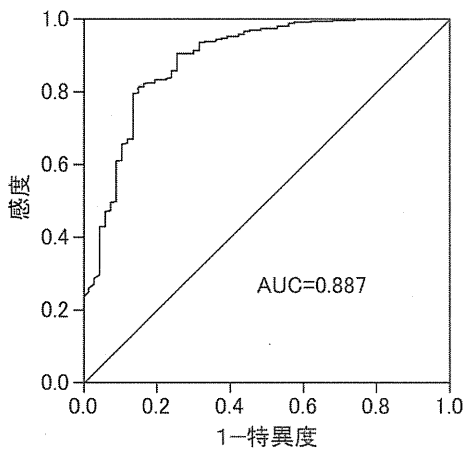


図2：BOIのROC曲線



は明確な関係を認めなかった。全症例を対象とした場合、生存群が平均 $230 \pm 238 \text{mmHg}$ であったのに対し、死亡群では $91 \pm 100 \text{mmHg}$ と有意に低値を示した ($p < 0.001$) (図3)。また、Isolated症例を対象とした場合、生存群が平均 $232 \pm 137 \text{mmHg}$ であったのに対し、死亡群では $94 \pm 98 \text{mmHg}$ と有意に低値を示した ($p < 0.001$) Isolated症例において、 PaO_2 最高値について最終転帰に対するROC解析を行ったところ、 $\text{AUC} = 0.832$ であり、 PaO_2 最高値 = 69.8の時に感度 - (1 - 特異度) は0.559と最大値をとった。すなわち、 PaO_2 最高値の最終転帰に対するカットオフ値は

70mmHgと算定された(図4)

図3：生存群と死亡群のPaO2最高値

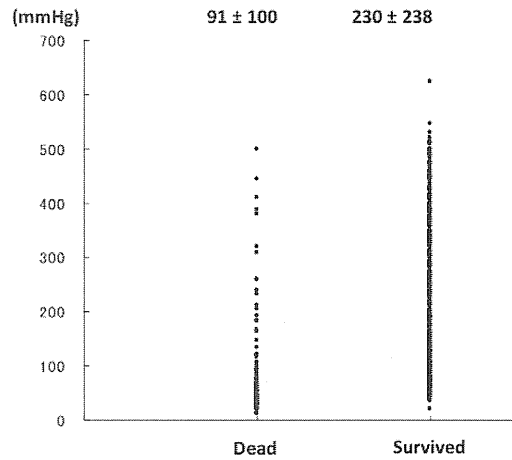
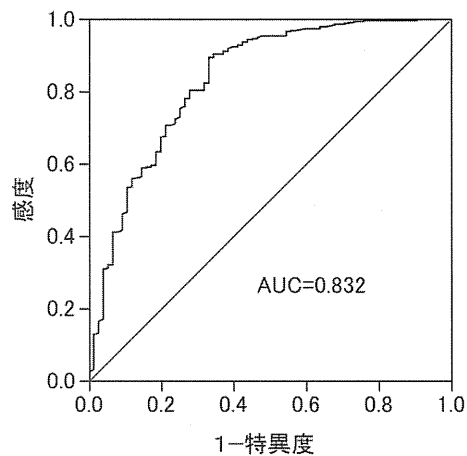


図4：PaO2最高値のROC曲線



3) 平均気道内圧と予後：

平均気道内圧の分布と最終転帰との関係を図5に示す。生存群では大多数が $15 \text{cmH}_2\text{O}$ 以下の平均気道内圧であるのに対し、死亡群ではそれを越える患者の割合が多いことが分かる(図5)。

4) 呼吸補助様式と予後：

患者の呼吸補助手段として HFOV を含む人工呼吸と ECMO があるが、表1の通り生存者群の 20.1% が通常人工呼吸で管理可能であったが、死亡群では 94.3% が HFOV を用い

ており ECMO を要した患者も多かった。経過中の再挿管の有無については生存群の方が再挿管を行った割合が高かった（表 1）。

図 4：平均気道内圧と予後との関係

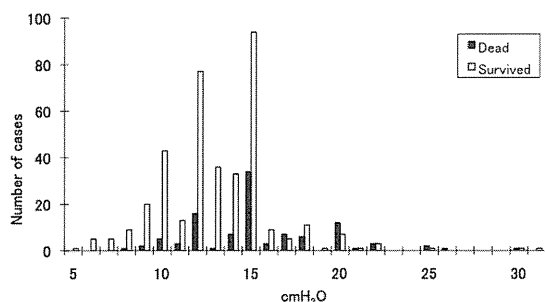


表 1：呼吸補助様式と予後

		Dead %	Survived %
Mode of ventilation	Conventional	6 5.7	76 20.1
	HFOV	99 94.3	302 79.9
ECMO	v-a	20 19.0	14 3.7
	v-v	8	4
Reintubation		13 12.4	67 17.7

D. 考察

出生直後 24 時間の PaO₂ 最高値および BOI が生存群と死亡群で有意差を認め、予後予測因子となる可能性が示唆される。両群におけるばらつきや重複が大きいが、呼吸管理以外の因子が影響していると思われ、予後予測においては他の因子も含めて総合的に分析を行う必要がある。血液ガス分析だけでなく生存群のほとんどが平均気道内圧が 15cmH₂O 以下であったことから、ECMO を含む呼吸管理戦略として目安となる可能性がある。成人では ECMO を用いて安全とされる 30cmH₂O 以内に肺胞圧を維持することで ARDS 患者の予後を有意に改善したとする報告がある (Lancet 2009; 374:1351)。新生児では ECMO

による合併症が大きいものの検討を要する。人工換気法では死亡群の方が HFOV の利用率が高かった。これは死亡群の方が必要とする平均気道内圧が高かったことによると思われる。HFOV は肺胞レベルでは最高気道内圧と平均気道内圧はほぼ等しいと仮定されているため、最高気道内圧を押さえたい状況で使用されるが、現実的には通常換気法に対する優位性はほとんど証明されておらず本調査においても予後に影響したかどうかの解釈は難しい。

再挿管については、本調査では抜管基準を各施設で統一した訳ではない上に、事故抜管も含まれている可能性があり解釈が難しい。死亡群の方が再挿管率が低かったのは一度も人工呼吸器からの離脱を試みることなく死亡した患者が多かったためと見られる。一般に小児では成人の抜管基準は当てはまらず血液ガスや人工呼吸器設定だけで抜管時期が判断されているが、成人では抜管失敗患者の予後が悪いことが知られており、適切な抜管基準の検討が望まれる。今回の調査により本邦における先天性横隔膜ヘルニア周術期の再挿管率が判明したので前向き試験を計画するための目安となる。

E. 結論

先天性横隔膜ヘルニア患者の予後にガス交換能が大きく関係する。本調査結果を基に ECMO の使用時期や抜管基準などのさらなる検討が望まれる。

F. 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida T, Uchiyama A, Mashimo T, Fujino Y. The effect of ventilator performance on airway pressure release ventilation: a model lung study. *Anesth Anal.* 2011; 113(3): 529-533.
- 2) Ono H, Taguchi T, Kido Y, Fujino Y, Doki Y. The usefulness of bright light therapy for patients after oesophagectomy. *Intensive Crit Care Nurs* 2011; 27(3): 158-166.
- 3) Ohta N, Ohashi Y, Takayama C, Mashimo T, Fujino Y. Midazolam suppresses maturation of murine dendritic cells and priming of lipopolysaccharide-induced t helper 1-type immune response. *Anesthesiology* 2011; 114(2): 355-362

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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検討

研究分担者 奥山 宏臣 兵庫医科大学小児外科 教授

研究要旨

【研究目的】：わが国における全国調査より先天性横隔膜ヘルニア（CDH）の適切な手術時期を明らかにすること。

【研究方法】：2006～2010年に出生したCDHを対象として全国調査を実施。72施設、614例のデータをもとにした後方視的コホート観察研究。

今回は、isolate（重篤な合併奇形を伴わない）、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例を対象とした。手術時期により、生後48時間以内（A群）と48時間以降（B群）に分けて、観察項目（在胎週数、出生体重、90日生存、Apgar score (AS)、人工呼吸器／酸素投与／入院日数）を2群間で比較した。手術時期は各施設独自の基準で決定された。重症例で待機手術がより多く選択される傾向にあったので、重症度をそろえる目的で、軽症例（AS 5分:6-10）と重症例（AS 5分:1-5）に分け、それぞれの症例をA、Bの2群間で比較検討した。2群間の比較はカイ2乗検定、Wilcoxon検定、または生存時間分析にて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【研究結果】：＜軽症例： $n=231$ ＞A群108例、B群113例とほぼ同数であった。在胎週数、出生体重、90日生存、ASには2群間で有意差はなかった。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群8、11、30日；B群13、15、39日であった。

＜重症例： $n=197$ ＞

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2群間で有意差はなかった。AS 5分はA群で有意に高かった。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。

【結論】：生後48時間以内に手術することにより、人工呼吸／酸素投与／入院日数を短くできる可能性が示された。

A. 研究目的

先天性横隔膜ヘルニア (CDH) は今なお治療が最も困難な新生児外科疾患の一つであるが、近年一酸化窒素吸入や高頻度人工換気療法、人工肺による呼吸補助、各種循環作動薬剤など種々の新しい治療法の導入によりその治療成績は改善してきた。CDH の治療においては、胸腔内に脱出したヘルニア臓器による心肺の圧迫を早期に解除し、横隔膜欠損孔を塞ぐ手術が必要であるが、呼吸循環状態が不安定な新生児期における適切な手術時期はいまなお不明である。生後間もない手術を推奨する報告や、呼吸循環状態が落ち着くまで長期間待機する報告等、その手術時期は施設毎に異なっているのが現状である。そこで本研究では、わが国における全国調査より CDH の適切な手術時期を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

平成 23 年度に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合わせた 159 施設を対象としてアンケートによる一次調査を行い、二次調査に関する応諾が得られた 72 施設からのデータをもとに、後方視的コホート観察研究を行った。対象は 2006～2010 年に出生した CDH 614 例。今回は、isolate (重篤な合併奇形を伴わない)、在胎 35 週以上、24 時間未満に人工呼吸管理あり、の 3 条件を満たす 477 例を対象とした。

まず出生後から手術時期までの時間の分布を調べることにより、本邦においてどのような時期に手術が行われているかを明らかにする。次に、手術時期により、生後 48 時間以内 (A 群) と 48 時間以降 (B 群) に分

けて、以下の観察項目を 2 群間で比較検討した。

観察項目：在胎週数、出生体重、90 日生存、intact discharge、最終転帰、Apgar score 1 / 5 分、人工呼吸器日数、酸素投与日数、入院日数。

なお手術時期は各施設独自の基準で決定された。次に重症度別の手術時期の傾向を調べるために、Apgar score 5 分のそれぞれの値毎の手術時期を検討した。さらにこの結果を受けて、重症例では待機手術がより多く選択される傾向にあったので、重症度をそろえて手術時期を比較する目的で、全症例を軽症例 (Apgar score 5 分値:6～10) と重症例 (Apgar score 5 分値:1～5) に分け、それぞれの症例の中で A、B の 2 群を比較検討した。

2 群間の比較はカイ 2 乗検定、Wilcoxon 検定、または生存時間分析にて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

C. 研究結果

1) 手術時期 (出生後から手術までの時間) の分布

図 1 に出生後から手術までの時間の分布を示す。手術時期の中央値は生後 54 時間、両側の 4 分位点は 28、94 時間であった。そこで対象例を、手術時期のほぼ中央値に近い生後 48 時間以内 (A 群) と 48 時間以降 (B 群) の 2 群に分けて、各群の観察項目を比較検討した。

2) Apgar score 5 分値による手術時期の違いについて

重症度別の手術時期の傾向を調べるために Apgar score 5 分のそれぞれの値毎の手術時期の割合を図 2 に示す。Apgar score