

201231135A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 臼井 規朗

平成25（2013）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究

（H24- 難治等（難） - 一般 - 034）

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 臼井 規朗

平成25（2013）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究 -----	1
白井 規朗	
II. 分担研究報告	
1. 本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態ならびに 多施設共同の統一治療指針作成に関する研究 -----	17
田口 智章、永田 公二	
(資料) 1. 新生児横隔膜ヘルニア研究グループ班会議 議事録	
2. 先天性横隔膜ヘルニアの生命予後および周産期管理についての全国調査 ---	37
早川 昌弘	
3. 先天性横隔膜ヘルニアを合併した早産児における予後予測因子の検討 -----	45
高橋 重裕	
4. 先天性嚢胞性肺疾患に関する調査研究 -----	53
黒田 達夫、西島 栄治、前田 貢作、広部 誠一、淵本 康史	
(資料) 1. 研究実施計画書	
2. 症例調査票	
5. 胎児胸水に関する全国実態調査 -----	113
左合 治彦	
(資料) 1. 研究計画書	
2. 一次調査 依頼用紙	
3. 二次調査 症例調査票	
6. 胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査 -----	131
北川 博昭	
(資料) 1. 研究計画書	
2. 一次調査 依頼用紙	
3. 二次調査 症例調査票	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	149
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	151
V. 資 料 -----	239
(資料) 1. 疾患概要	
2. 研究成果報告書	
3. 全体班会議 議事録	
4. 会計中間報告	
5. 研究班名簿	

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究

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

研究要旨

【研究目的】 本研究の目的は、呼吸器系の希少難治性疾患である胎児・新生児肺低形成に関し、多施設共同研究あるいは全国実態調査を行ってその診断と治療の実態を明らかにし、各疾患における胎児治療の適応基準を定めるとともに、今後胎児治療を推進していくための基礎的データを集積することである。

【研究方法】 本調査研究では、肺低形成を随伴しうる疾患、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患について、多施設共同研究あるいは全国調査研究によって後方視的コホート観察研究を行った。症例数の把握と症例調査の承諾を得るための一次調査を行ったのち、疾患ごとに作成した症例調査票を用いてデータ収集を行った。各疾患の目標症例数は、先天性横隔膜ヘルニア 500 例、先天性嚢胞性肺疾患 800 例、胎児胸水 500 例、胎児尿路閉塞性疾患 100 例とした。

【研究結果】 先天性横隔膜ヘルニアは一次調査にて 83 施設における 674 症例が集計され、二次調査にて 72 施設における 614 症例が調査された。先天性嚢胞性肺疾患は 7 つの分担研究施設において 392 例が集計された。胎児胸水は一次調査にて 531 症例が集計された。胎児尿路閉塞性疾患は一次調査にて 112 症例が集計された。先天性横隔膜ヘルニアでは、約 95% の症例で出生後 24 時間以内に呼吸困難症状が発症していた。本症に対する胎児治療である内視鏡下胎児気管閉塞術の適応症例を推計したところ、614 例中 32 例～54 例（5.2～8.8%）が該当した。症例数による施設規模ごとの治療成績を比較すると、治療症例数の多い施設は治療症例数の少ない施設より治療成績が良好であった。しかし、これら治療症例数の多い施設の間でも、分娩方法や手術時期、gentle ventilation を中心とした呼吸管理の基準値、使用される薬剤などについての治療方針には一定のコンセンサスが得られていなかった。胎児胸水では 76.8% が原発性胎児胸水、19.4% がダウン症候群による続発性胸水、3.8% が肺分画症による続発性胸水であった。また、50.7% に胸腔穿刺または胎児胸腔－羊水腔シャント術などの胎児治療が施行されていた。

【結論】 呼吸器系の希少難治性疾患である胎児・新生児肺低形成を随伴しうる疾患、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患について、多施設共同研究あるいは全国調査研究によって、後方視的コホート観察研究を行った。今年度は一部の疾患であるが、その診断と治療の実態が明らかとなり、胎児治療を推進していくための基礎的データを集積することができた。今後、わが国の多数の施設が互いに協力しあい、胎児・新生児肺低形成の治療指針を作成し、胎児治療を推進できるシステムを構築すべきであると考えられた。

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

左合治彦

国立成育医療研究センター
周産期センター センター長

黒田達夫

慶應義塾大学
小児外科 教授

北川博昭

聖マリアンナ医科大学
小児外科 教授

鈴木貞夫

名古屋市立大学院医学研究科
公衆衛生学分野 教授

前田貢作

自治医科大学医学部
外科学講座小児外科学部門 教授

奥山宏臣

兵庫医科大学
小児外科 教授

西島栄治

兵庫県立こども病院
副院長

早川昌弘

名古屋大学医学部附属病院
総合周産期母子医療センター病院教授

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

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

中村知夫

国立成育医療研究センター
周産期センター新生児科 医長

広部誠一

東京都立小児総合医療センター
外科 部長

淵本康史

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

松岡健太郎

国立成育医療研究センター
病理診断部 医長

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

石井桂介

大阪府立母子保健総合医療センター
産科 副部長

A. 研究目的

肺低形成は、原発性（特発性）に発症する場合と、二次的（続発的）に発症する場合とに分けられる。二次的に発症する胎児・新生児肺低形成（以下本症）は、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患などに随伴して発症する呼吸器系の希少難治性疾患群を形成している。すなわち、本症は胎児期に何らかの異常が原因で二次的に肺の発達・発育が阻害された状態と解釈される。

一般に、胎児は胎内で羊水を吸入・呼出する「呼吸様運動」を行っており、その際の物理的刺激によって肺の発達・発育が促進されることが知られている。先天性横隔膜ヘルニアや、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水では、胎児の肺は様々な機序で圧迫され、この「呼吸様運動」が阻害されることで肺低形成を続発する。また胎児尿路閉塞

性疾患では、著しい羊水過少によって「呼吸様運動」が阻害されて肺低形成に至る。このように胎児の病態生理は疾患ごと・症例ごとに異なるため、本症の重症度も非常に幅広い。中でも高度の肺低形成例の予後は極めて不良で、子宮内胎児死亡や生後数日で死亡する例も散見され、仮に出生後に生命が維持できても、生来呼吸機能が著しく低下しているため、成長発達障害や長期にわたる様々な後遺症を伴うことも稀ではない。一方で、従来からの治療法によって十分治療可能な軽症例も多数存在する。

いずれの対象疾患も、胎児治療が応用可能とされるが、これら胎児治療は欧米を中心に開発・実施されているものの¹⁾、わが国における胎児治療の実施状況は疾患ごとに異なり、わが国で現在どの程度胎児治療の適応症例が存在し、実際にどの程度実施されているかの実態は明らかではない。

本調査研究の目的は、呼吸器系の希少難治性疾患である本症に関し、多施設共同研究あるいは全国実態調査を行ってその診断と治療の実態を明らかにし、各疾患における胎児治療の適応基準を定めるとともに、今後胎児治療を推進していくための基礎的データを集積することである。

具体的には、各疾患の子宮内胎児死亡、出生後 30 日、90 日での生死、合併症を伴わない退院などをプライマリアウトカムとして、出生前診断所見、施行された胎児治療の所見と臨床経過、出生に関連した所見、呼吸及び循環に関する重症度の指標、その他手術や治療法、合併症に関する所見などについて、調査結果をもとに評価を行い、胎児治療の適応基準を定めるとともに、疾患ごとの治療指針や診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたり、上記の分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

【研究協力者】

吉田英生（千葉大学大学院 小児外科学 教授）、増本幸二（筑波大学医学医療系 小児外科 教授）、田中 守（聖マリアンナ医科大学 産婦人科学 教授）、立浪 忍（聖マリアンナ医科大学 医学統計学 准教授）、脇坂宗親（聖マリアンナ医科大学 小児外科 准教授）、木村 修（京都府立医科大学 小児外科 准教授）、高橋雄一郎（国立病院機構長良医療センター 産科 医長）、川滝元良（神奈川県立こども医療センター 新生児科 部長）、漆原直人（静岡県立こども病院 小児外科 科長）、和田誠司（国立成育医療研究センター周産期センター 胎児診療科 医長）、田中靖彦（静岡県立こども病院 新生児科 科長）、福本弘二（静岡県立こども病院 小児外科 医長）、横井暁子（兵庫県立こども病院 小児外科 科長）、照井慶太（松戸市立病院小児医療センター 小児外科 部長）、高安 肇（筑波大学 小児外科 講師）、永田公二（九州大学病院 小児外科 助教）、手柴理沙（九州大学病院 小児外科 助教）、湯元康夫（九州大学病院総合周産期母子医療センター 産婦人科 助教）、近藤大貴（名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 医員）、伊藤美春（名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 病院助教）、服部哲夫（名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 医員）、岸上 真（神奈川県立こども医療センター 新生児科 医員）、渡邊稔彦（国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科

医員)、濱 郁子 (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)、井上 毅信 (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)、阪 龍太 (兵庫医科大学 小児外科 病院助手)、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 診療主任)、田附裕子 (大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 診療主任)、谷 岳人 (大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 医員)、藤野裕士 (大阪大学医学部附属病院 集中治療部 講師)、金川武司 (大阪大学大学院 産婦人科 助教)

2. 研究方法

【研究方法】

本調査研究では、本症すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の各疾患について、多施設共同研究あるいは全国調査研究によって、後方視的コホート観察研究を行った。症例データの収集は、共通のデータセンター (JCRAC データセンター) を設置したうえで、疾患ごとに作成した症例調査票を用いて行った。症例調査票による調査に先立ち、症例数の把握と症例調査の承諾を得るための一次調査を行った。

先天性横隔膜ヘルニアについては、平成23年度に日本小児外科学会認定施設・教育関連施設を中心に全国調査の依頼を行い、72施設に対して症例調査票を用いた過去5年間の後方視的観察研究を実施して614例のデータベース構築を完了した。この症例数は国内の約50~60%に相当すると推測される。本研究では、このデータベースを利用してデータ解析を行った。

先天性嚢胞性肺疾患については、日本小児呼吸器外科研究会と連携し、施設会員を

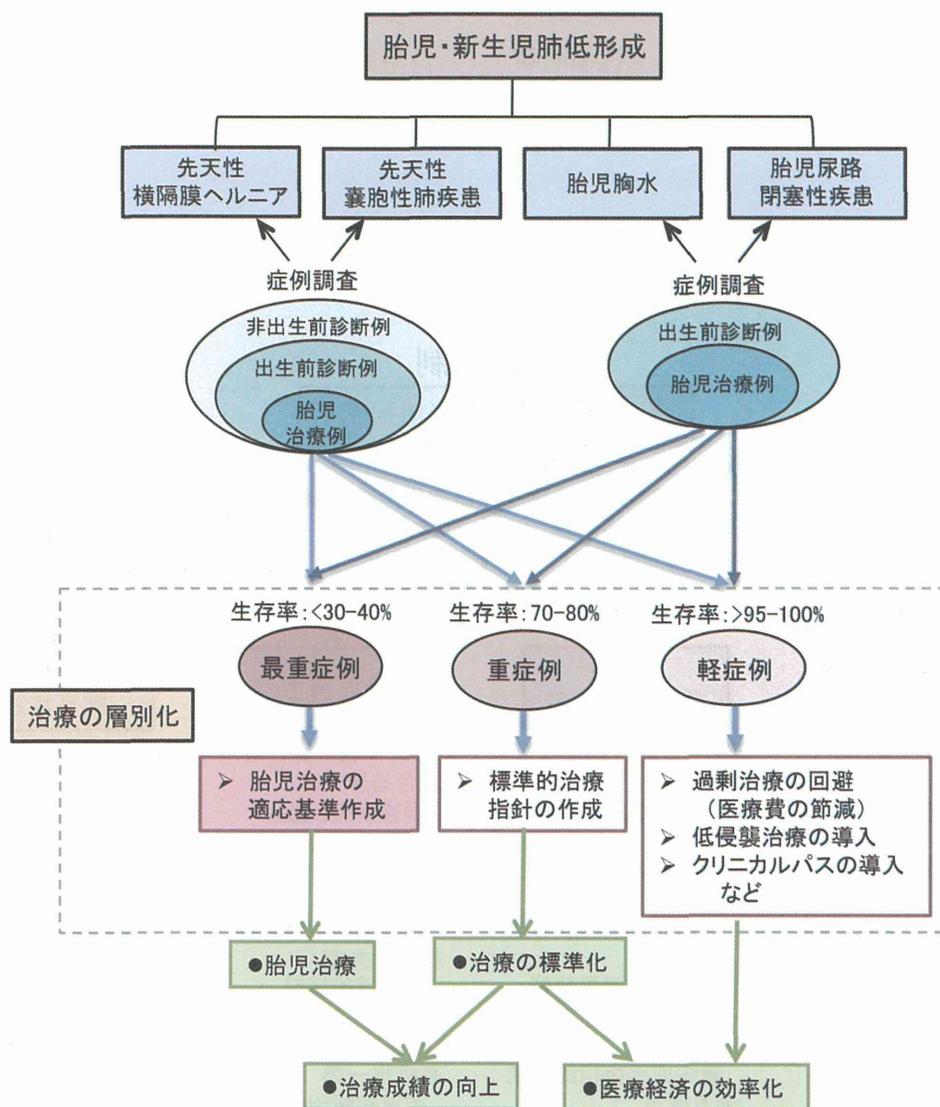
対象として多施設共同形式の後方視的コホート観察研究を行うこととした。調査の対象とする症例は過去20年間の症例とした。胎児胸水および胎児尿路閉塞性疾患については、日本胎児治療学会の幹事施設を中心に日本周産期・新生児医学会等の協力を得て、全国調査形式による後方視的コホート観察研究を行った。調査の対象とする症例は過去5年間の症例とした。

先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患における調査項目の詳細は、各疾患の調査研究総括責任者を中心に検討を行い、研究実施計画書とともに決定した。各疾患とも調査実施施設は連結可能匿名化を行った上で症例調査票にデータを記入して、JCRAC データセンターに返送した。JCRAC データセンターは、症例調査票の郵送、調査実施施設との連絡、データ入力、およびデータクリーニングを担当した。

調査予定症例数：各疾患の目標症例数は、先天性横隔膜ヘルニア：500例、先天性嚢胞性肺疾患：800例、胎児胸水：500例、胎児尿路閉塞性疾患：100例とした。先天性横隔膜ヘルニアおよび先天性嚢胞性肺疾患では、出生前診断例と非出生前診断例の両者を調査対象とし、胎児胸水と胎児尿路閉塞性疾患については、出生前診断された症例 (胎児治療例を含む) のみを調査対象とした (図1)。

評価方法：子宮内胎児死亡、出生後30日、90日での生死、合併症を伴わない退院をプライマリアウトカムとした。観察項目として、出生前診断所見、施行された胎児治療の所見と臨床経過、出生に関連した所見、呼吸及び循環に関する重症度の指標、その他手術や治療法、合併症に関する所見とした。

図1：調査対象と研究の流れ



JCRAC データセンターによるデータ入力ののち、データクリーニングを経てデータ解析を行うこととした。解析結果に基づいて多施設間で胎児治療適応基準、重症度別治療指針などについての協議を行った。

出生前診断例・非出生前診断例共通の治療指針として、出生後の呼吸管理、循環管理、手術適応手術法などに焦点を当てて、重症度別治療指針を作成する。先天性嚢胞性肺疾患では、出生時に無症状である軽症例の適切な手術時期についても検討する。

これに加えて、出生前診断例・胎児治療例においては、胎児治療の実態の解析、胎児治療の適応基準の作成、周産期管理を含めた胎児肺低形成の診療ガイドラインに焦点を当てて、重症度別治療指針を作成する。

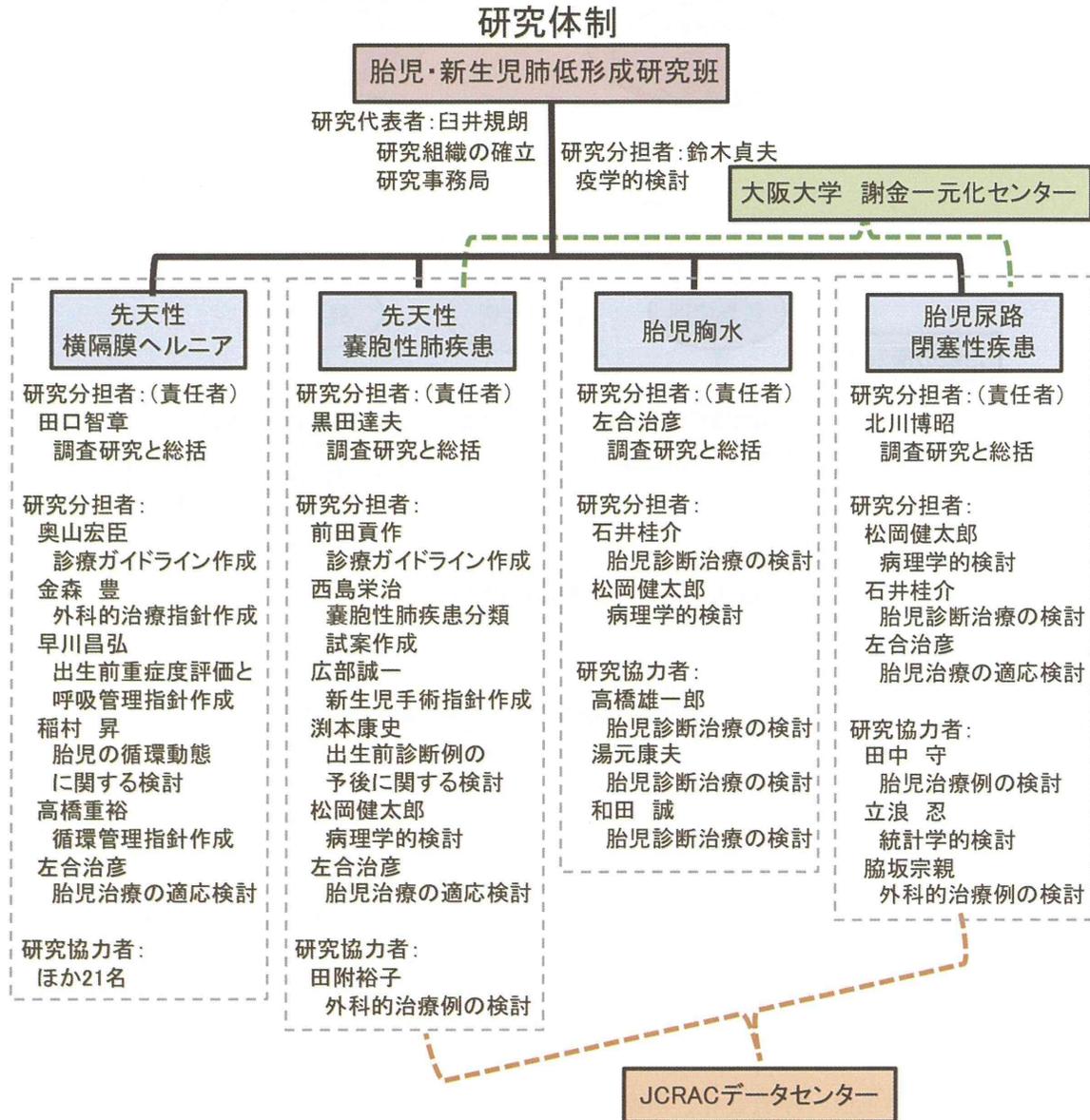
以上の研究成果は、日本小児外科学会、日本小児呼吸器外科研究会、日本胎児治療学会、日本周産期・新生児医学会などの場において発表するとともに、討議を重ねて診療ガイドラインへと反映させる。

【研究体制】

本研究では胎児・新生児肺低形成を随伴しうる4つの疾患、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の各疾患に統括責任者を置く一方で、データセンターと謝金等の事務は事務局に一元化して研究を遂行した(図2)。

胎児尿路閉塞性疾患の各疾患に統括責任者を置く一方で、データセンターと謝金等の事務は事務局に一元化して研究を遂行した(図2)。

図2：研究体制



1) 各疾患の症例数の検討

全国調査に基づいて、肺低形成を随伴しうる疾患である先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の症例数を調査した。

2) 新生児横隔膜ヘルニアにおける胎児治療適応症例の推計

平成 23 年度の全国調査により集計した過去 5 年間に出生した 614 例の症例データベースを元に、新生児横隔膜ヘルニア症例のうち、胎児治療の適応となりえた症例数の推計を行った。

3) 新生児横隔膜ヘルニアにおける治療実態調査ならびに多施設による統一治療指針の作成

平成 23 年度の全国調査により集計した過去 5 年間に出生した 614 例の症例データベースを元に、記述統計学的解析を行った。また、5 年間で 15 例以上の治療経験を有する九州大学病院、大阪大学病院、名古屋大学病院、国立成育医療研究センター、大阪府立母子保健総合医療センター、筑波大学病院、千葉大学病院、静岡県立こども病院、神奈川県立こども医療センター、兵庫県立こども病院、京都府立医科大学病院、愛知県心身障害者コロニー中央病院に対して、現在各施設で行われている標準的な治療方針（分娩時期、分娩方法、手術時期、呼吸管理法、循環管理法など）に関するアンケート調査を行い、統一治療指針の作成に向けての現状分析を行った。

4) 新生児横隔膜ヘルニアの周産期管理についての全国調査

平成 23 年度の全国一次調査において集計した過去 5 年間に出生した 83 施設 674 症例について、施設を入院数規模によって、5 年間の入院数が 21 例以上（群 1）、5 年

間で 11~20 例（群 2）、5 年間で 0~10 例（群 3）の 3 群に分類し、患者数、合併症の有無、生存症例数、診断時期、分娩様式、呼吸管理、鎮静鎮痛の方法、手術時期などを比較し、入院数の規模による治療成績の比較を行った。

5) 横隔膜ヘルニアを合併した早産児における予後予測因子の検討

平成 23 年度の全国調査により集計した過去 5 年間に出生した 614 例の症例データベースを元に、1) 単独の先天性横隔膜ヘルニアを有した早産児と正常産児、および早期早産児と後期早産児における退院時生存率、および後遺症なき生存率の検討、2) 退院時生存例における後遺症の検討、3) 単独の先天性横隔膜ヘルニアを有した早産児における予後予測因子の検討を行った。

6) 先天性嚢胞性肺疾患に関する多施設共同研究

先天性嚢胞性肺疾患症例のうち、過去 20 年間の症例を研究の対象とした。出生前診断に関しては過去 10 年間のみを対象とした。全国調査は 2 段階に行なう方針とし、研究初年度の平成 24 年度は、第一段階として分担研究者の関連する 7 施設を本疾患治療の拠点的病院と位置づけて、7 施設における症例の洗い出しと臨床情報のデータベース化を行なった。平成 25 年度には、同様の調査を全国の施設に対して行うことを想定した。

7) 胎児胸水に関する全国実態調査

国内の周産期センターを対象として、出生前診断された胎児胸水症例について、わが国における症例数と予後に関する調査を実施した。調査対象施設は日本周産期・新生児医学会の母体・胎児研修施設のうち、基幹施設の計 169 施設、調査期間は 2007 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日の 5 年

間とした。

8) 胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査

国内の新生児科を有する周産期母子医療センター281施設に対して、2008年1月1日から2012年12月31日までに、胎児尿路閉塞疾患の出生前診断を受けた症例（妊娠22週以降）、または出生後に尿路閉塞性疾患による呼吸管理を必要とした症例に関する一次調査を実施した。一次調査では、わが国における全症例数と胎児治療が実施された症例数、予後に関する調査を行った。次いで、同意が得られた施設を対象として、症例調査票を用いた二次調査を予定した。

【倫理面への配慮】

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調査研究を行った。各疾患の調査研究に関する倫理委員会承認の詳細（研究代表施設・疾患グループ責任施設のみ）は以下のとおりである。

先天性横隔膜ヘルニア：大阪大学医学部附属病院：承認番号11017（平成23年5月12日）、九州大学大学院医学研究院：承認番号23-52（平成23年7月28日）

先天性嚢胞性肺疾患：大阪大学医学部附属病院：承認番号12263（平成24年12月14日）、慶應大学医学部：承認番号2012-419

（平成25年2月1日）

胎児胸水：成育医療研究センター：承認番号603（平成24年9月3日）、大阪大学医学部附属病院：承認番号12269（平成24年11月9日）

胎児尿路閉塞性疾患：聖マリアンナ医科大学：承認番号2292（平成25年1月4日）、大阪大学医学部附属病院：承認番号12337（平成25年1月9日）

C. 研究結果

1) 各疾患の症例数の検討

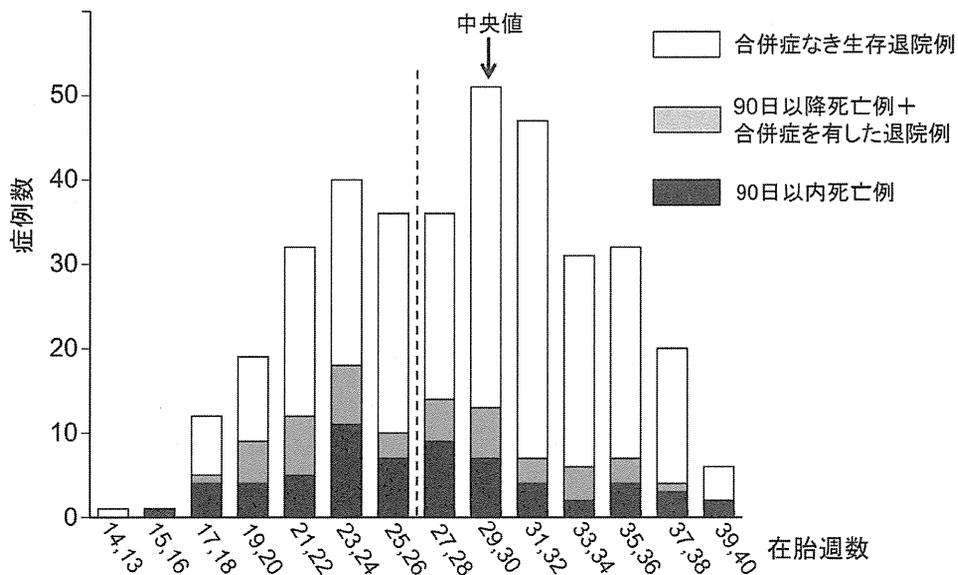
先天性横隔膜ヘルニアについては、一次調査を行った159施設中110施設（69.2%）から回答があり、83施設における674症例が集計された。二次調査においては72施設における614症例が調査され集計された。

先天性嚢胞性肺疾患については、分担研究7施設において、392例に症例調査票を用いた二次調査が行われた。次年度は、全国の小児外科施設を対象に一次調査・二次調査を行う予定である。

胎児胸水については、一次調査を行った169施設中143施設（84.6%）から回答があり、531症例の症例が集計された。今後応諾が得られた施設に対して、症例調査票を用いた詳細な二次調査を行ったのち解析を行う予定である。

胎児尿路閉塞性疾患については、一次調査を行った281施設中164施設（58.4%）から回答があり、112症例が集計された（2013年2月15日現在）。このうち44例について二次調査の応諾が得られており、今後症例調査票を用いた詳細な調査を行ったのち解析を行う予定である。

図 3： 全国調査におけるCDH単独症例の出生前診断時期と予後との関係



2) 新生児横隔膜ヘルニアにおける胎児治療適応症例の推計

症例のデータベースが構築されている先天性横隔膜ヘルニアに関して、まず出生後 24 時間以内に何らかの呼吸困難症状があったかどうかを検討した。全症例 614 中、585 例 (95.3%)、横隔膜ヘルニア単独症例 520 例中、501 例 (96.3%) で、出生後 24 時間以内に人工呼吸管理が開始されていた。人工呼吸管理が開始された症例には、その時点で何らかの呼吸困難症状を認めていたことが推測されるため、先天性横隔膜ヘルニアの約 95%の症例には、出生後 24 時間以内から呼吸困難症状が発症することが明らかとなった。

次に、現状でどの程度胎児治療の適応症例があったかを推計した。614 例中先天性横隔膜ヘルニア単独例は 520 例 (85%) であり、そのうち出生前診断されていた症例は 364 例 (70%) であった。これらの症例の診断在胎週数の分布を示した (図 3)。63 例 (黒) が生後 90 日以内に死亡し、

45 例 (灰色) が生後 90 日以降に死亡したか、合併症を有したまま退院した。

現在、欧米で行われている胎児治療、すなわち内視鏡下胎児気管閉塞術は、在胎 30 週～31 週以前に行うことが前提であるが、わが国で実施する場合、症例の中央施設への紹介・移送、手術適応の精査、Informed Consent の取得等の準備期間を考慮すれば、実際には一次施設において在胎 27 週以前に疾患が発見され、胎児治療の適応となる最重症例であることがスクリーニングされていることが必要となる。従って、在胎 27 週以前に発見された症例 (点線より早期発見例) のみが内視鏡下胎児気管閉塞術の適応になると仮定したところ、死亡例のみを適応とした場合 32 例が胎児治療の適応症例に該当し、合併症を有して退院した例まで適応に含めると 54 例が胎児治療の適応症例に該当した。

3) 新生児横隔膜ヘルニアにおける治療実態調査ならびに多施設による統一治療指針の作成

全国調査の結果、614 例中 463 例 (75.4%) が最終生存した。重篤な合併奇形や染色体異常などを伴わない新生児横隔膜ヘルニアの最終生存例は 437 例 (84.0%) であった。444 例 (72.0%) が出生前診断され、313 例 (70.8%) が最終生存した。433 例 (70.9%) に高頻度振動換気 (HFOV) が用いられ、344 例 (56.0%) に一酸化窒素 (NO) 吸入療法が施行され、43 例 (7.0%) に膜型人工肺 (ECMO) が用いられた。各々の治療法を施行した患児の最終生存率は、74.3%、68.3%、37.2% であった。

また、全国 13 の high volume center の治療方針を比較検討した結果、分娩時期に関しては概ね 37 週以降を目指す方針で統一されていたものの、分娩方法、手術時期、呼吸管理、使用薬剤などの治療方針は、各施設で異なる現状が明らかとなった。gentle ventilation に基づく呼吸管理についても、pre-ductal PaCO₂ の容認限界に関しては概ね 60~70mmHg との一定の見解が得られたが、pre-ductal PaO₂、pre-ductal SpO₂ の容認限界は施設間で考え方が異なっていることが明らかとなった。

4) 新生児横隔膜ヘルニアの周産期管理についての全国調査

5 年間の入院数 (中央値) は、21 例以上の群 1 で 28 例、11~20 例の群 2 で 14 例、0~10 例の群 3 で 4 例であった。全体の生存率は 74.5% で、出生前診断された重篤な合併奇形を伴わない先天性横隔膜ヘルニアに限定すると、生存率は 79.3% であった。出生前診断された重篤な合併奇形を伴わない先天性横隔膜ヘルニアでは、群 1 で有意に生存率が高かった (表 1)。3 群間で治療方針の頻度に大きな差は認めなかった。

表 1 p < 0.001

	群 1	群 2	群 3
入院患者数 (中央値)	28	14	4
生存率 (%)	87.2	75.2	74.3

5) 横隔膜ヘルニアを合併した早産児における予後予測因子の検討

新生児横隔膜ヘルニア 614 例のうち、重篤な合併奇形を伴わない横隔膜ヘルニア単独の早産児例は 79 例 (12.9%) であった。早産児と正期産児の退院時生存率および後遺症発症率に有意な差は見られなかった。生存退院した 64 例の早産児のうち、13 例 (20.3%) で何らかの後遺症を有していた。アプガースコア 5 分値と生後 24 時間以内の PaO₂ 最高値は、先天性横隔膜ヘルニア単独例の早産児の死亡と関連する独立した因子であった。

6) 先天性嚢胞性肺疾患に関する多施設共同調査研究

分担研究者の関連する 7 施設における過去 20 年間の該当症例は、合計 392 例であった。症例数の内訳は表 2 のとおりであった。

表 2

分担施設	(例)
慶応義塾大学	20
大阪大学	56
大阪府立母子保健総合医療センター	85
兵庫県立こども病院	64
自治医科大学	16
東京都立小児総合医療センター	50
国立成育医療研究センター	101

国立成育医療研究センターにおける症例の疾患内訳は CCAM 20.0%、肺分画症 24.0%、気管支閉鎖症 4.0%、嚢胞性肺疾患

とのみ診断された症例 16.0%、反復性肺炎で病理診断が困難であった症例 24.0%、BPFM 4.0%などであった。

7) 胎児胸水に関する全国実態調査

合計 143 施設から回答を得ることができた（回収率 84.6%）その結果、合計 531 例の症例が集積された。内訳は原発性胎児胸水が 408 例、ダウン症候群による続発性胸水が 103 例、肺分画症による続発性胸水が 20 例であった。胎児治療を行った症例は胸腔穿刺が 164 例、胎児胸腔-羊水腔シャント術が 105 例に実施されていた。

8) 胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査

281 施設に一次調査を送付し、2 月 15 日現在、164 施設から回答が得られた（回答率 58.4%）。このうち尿路閉塞を認め、調査対象となる疾患を有する二次調査の応諾が得られた施設・症例数は各々 40 施設・44 例であった。それら 44 例の予後は、生存 35 例、死亡 8 例、不明 1 例であった。また、肺低形成の随伴を示唆する呼吸管理必要症例は 20 例（45.5%）あり、このうち 12 例（27.3%）には人工呼吸管理を必要とした。なお、二次調査に協力できないと回答した施設の症例数を合わせると死亡率は 9.8%（11 例/112 例）となった。

D. 考察

本調査研究においては、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の 4 疾患を、二次的に肺形成を随伴しうる呼吸器系の希少難治性疾患としてとらえ、後方視的コホート観察研究を行った。

症例調査票を用いた詳細な二次調査は、先天性横隔膜ヘルニアでは 614 症例が集計

された。日本小児外科学会が 2003 年と 2008 年に行った新生児外科全国統計によると、先天性横隔膜ヘルニアの新生児症例は年間約 180 例と報告されている^{2,3)}。10%程度に症例登録の漏れがあったと仮定しても、わが国の 5 年間の新生児横隔膜ヘルニア症例数は 1000 例程度と推定される。したがって今回の全国調査による先天性横隔膜ヘルニアのデータベースは、わが国の 50~60%程度の症例を捕捉していると考えられた。

二次調査は、先天性嚢胞性肺疾患では 392 例、胎児胸水では 531 症例、胎児尿路閉塞性疾患では 44 例が対象となった。次年度に行われる予定の先天性嚢胞性肺疾患に関する全国調査と、胎児尿路閉塞性疾患の一次調査未回答例が追加されることにより、これに加えてさらに 600 例程度の症例が集計される予定である。

これらの基礎疾患に対して、肺低形成を二次的に随伴する頻度は疾患ごとに異なり、また同一の基礎疾患でも個々の症例の重症度によって肺低形成の程度は大きく異なることが予想される。次年度に詳細な症例の解析がなされることにより、各疾患における肺低形成の合併頻度や胎児治療の適応症例数が明らかになるとと思われる。

先天性横隔膜ヘルニアについては、先行研究によりデータベースの構築が完了していたため、肺低形成の合併頻度および胎児治療の適応症例の推計を行った。本症では約 95%の症例で、出生後 24 時間以内に何らかの呼吸困難症状が発症していた。横隔膜ヘルニアの場合、肺低形成を伴わなくても腹腔内臓器による肺の圧迫のみで呼吸困難を生じるため、これらの症例全てに肺低形成を伴っていたとは断定できない。し

かし実際には、横隔膜ヘルニア修復術が終了しても直ちに人工呼吸管理を終了できる症例は少なく、生存例の人工呼吸管理日数をみると中央値が14日(四分位範囲7.5日~25日)であることから、これらの症例の呼吸困難の原因が単に肺の圧迫によるものだけであったとは考えにくい。本症にしばしば合併する新生児遷延性肺高血圧症の影響を除外して考えても、本症のうち相当数の症例に程度の差はあるが肺低形成を伴っていたことが推測された。

先天性横隔膜ヘルニアにおいて、高度の肺低形成を合併した最重症例は、内視鏡下胎児気管閉塞術など胎児治療の適応となりうる。在胎27週以前に発見された死亡例を適応とした場合5年間で32例が、合併症を有して退院した例まで適応に含めると5年間で54例が胎児治療の適応症例に該当した。すなわち、本全国調査で国内の約半数例が捕捉できていると仮定すると、わが国における胎児治療の候補症例数は年間14例~22例発生すると推定される。しかし、胎児治療の候補症例のうち、全例が中央施設への紹介・移送や胎児治療を希望するとは考え難いため、わが国で実際に施行される内視鏡下胎児気管閉塞術の症例数はある程度限定されていると思われる。今後、胎児スクリーニングを整備して、より早期に本症を発見しない限り、症例数の増加は見込めないと思われた。

一方で、診断時期が早くなるほど適応症例が増加するかといえば、必ずしもそうとは言えない。わが国では、在胎22週未満であれば、母体保護法によって母体理由による人工妊娠中絶が認められている。胎児の先天性横隔膜ヘルニアは母体理由でないため、本来人工妊娠中絶の対象とはなら

ないが、現実には従来の治療法で救命の可能性のある症例であっても近年人工妊娠中絶が選択される場合がある。この事実は、在胎22週以前の早期診断例の増加が、かえって先天性横隔膜ヘルニアの胎児治療候補症例を減少させる可能性があることを示唆している。

先天性横隔膜ヘルニアは、わが国ではいまだ症例の集約化が行われておらず、症例が多数の周産期センターに分散する傾向にある。症例数規模による治療成績への影響をみると、5年間に21例以上治療している high volume center の方が、年間治療症例数の少ない施設に比べて治療成績が良いことが明らかになった。このことは、治療成績の向上のためには、今後 high volume center への症例の集約化が必要であることを示唆していた。

一方、国内の high volume center 間で先天性横隔膜ヘルニアの治療方針に一定のコンセンサスが得られているかどうかを分析したところ、分娩方法や手術時期、gentle ventilationを中心とした呼吸管理の基準値、使用する薬剤などについて、未だに施設間で考え方に差異が認められた。今後は、多数の施設が共同して統一した治療指針を作成するとともに、フォローアッププロトコールにも一定のコンセンサスを得て、多施設共同による前方視的観察研究やランダム化比較試験などを行って、医学的根拠に基づいた高レベルの医療を提供することが必要と考えられた。

先天性横隔膜ヘルニアにおける早産児と正期産児の治療成績を比較したところ、生存率や後遺症の発症率に有意な差は認められなかった。早産児の死亡のリスク因子として、APGARスコア5分値や出生後24

時間以内の PaO₂ 最高値などが挙げられたが、これは正常産児と同様の傾向であった。早産児においても先天性横隔膜ヘルニアの治療方針は、正常産児と同様に行うべきであると考えられた。

先天性嚢胞性肺疾患については392例が集計されたが、肺低形成の合併頻度や胎児治療の適応について検討するため、子宮内胎児死亡を含む死亡症例の検討や、術後遠隔期の呼吸機能の評価、病理組織との関連性については、今後解析していく予定である。

胎児胸水については531例の症例が集計され、その内訳として原発性胎児胸水が76.8%と多数を占めた。わが国で1例も胎児治療が行われていない先天性横隔膜ヘルニアとは対照的に、胎児胸水では531例中269例(50.7%)に胸腔穿刺または胎児胸腔-羊水腔シャント術などの胎児治療が行われていた。

胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査では一次調査において112例が集計され、その死亡率は約10%であった。応諾が得られ、今後二次調査を行う予定の44例の転帰は、生存35例、死亡8例、不明1例であった。胎児尿路閉塞性疾患では時に高度の肺低形成を併発することが知られているが、臨床現場では胎児胸水や先天性横隔膜ヘルニアに比べて胎児治療の適応となる症例数は少ないと考えられた。

E. 結論

呼吸器系の希少難治性疾患である胎児・新生児肺低形成、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の各疾患について、多施設共同研究あるいは全国調査研究によって、後方視的コホート観察研究を行った。今年度は一部の疾患であるが、その診断と治療の実態が明らかとなり、胎児治療を推進していくための基礎的データを集積することができた。今後わが国の多数の施設が互いに協力しあい、胎児・新生児肺低形成の胎児治療を推進できるシステムを構築すべきであると考えられた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書・各分担研究報告書を含めて、該当する健康危険情報は無い。

<参考文献>

- 1) Deprest J, Jani J, Schoubroeck DV, et al: Current consequences of prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2006; 41: 423-430.
- 2) 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
- 3) 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) Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Taguchi T. The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: A nationwide survey in Japan. J Pediatr Surg, In press, 2013.
- 2) 臼井規朗. 出生前診断された横隔膜ヘルニアの胎児治療の適応と予後. 小児外科 45(1): 53-58, 2013.
- 3) 臼井規朗, 早川昌弘, 奥山宏臣, 金森豊, 高橋重裕, 稲村昇, 藤野裕士, 田口智章. 新生児横隔膜ヘルニア全国調査からみた治療方針の収束化と施設間差異. 日本周産期・新生児医学会誌 49(1), In press, 2013.

2. 学会発表

- 1) Usui N, Taguchi T, Okuyama H, Kanamori Y, Fujino Y, Takahashi S, Hayakawa M, Inamura N. Postnatal Risk Stratification for Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: Results of a Japanese Nationwide Survey. 45th Pacific Association of Pediatric Surgeons. Shanghai, China, June 3-7, 2012.
- 2) Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Taguchi T. The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: The nationwide survey in Japan. 13th European Pediatric Surgical Association. Rome, Italy. June 13-16, 2012.
- 3) Okuyama H, Usui N, Fujino Y, Taguchi T, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Inamura N. Is prolonged preoperative

stabilization necessary in the treatment of congenital diaphragmatic hernia? A retrospective study based on a nationwide survey in Japan. 13th European Pediatric Surgical Association. Rome, Italy. June 13-16, 2012.

- 4) Usui N, Okuyama H, Taguchi T, Hayakawa M, Inamura N, Kitano Y, Sago H. Prenatal Risk Assessment for Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: Results of Japanese Multi Institutional Studies. 23th Asian Association of Pediatric Surgeons. Seoul, Korea. Oct 8-10, 2012.
- 5) 高橋重裕, 中村知夫, 伊藤裕司, 林聡, 左合治彦, 金森豊, 田口智章, 早川昌弘, 奥山宏臣, 稲村昇, 藤野裕士, 臼井規朗. 先天性横隔膜ヘルニアにおける心疾患合併例の検討. 第18回胎児心臓病学会 つくば 2月17-18日, 2012.
- 6) 臼井規朗, 田口智章, 奥山宏臣, 金森豊, 早川昌弘, 稲村昇, 高橋重裕, 藤野裕士. 新生児横隔膜ヘルニアに関する全国実態調査(一次調査)結果報告. 第49回日本小児外科学会学術集会 横浜 5月14-16日, 2012.
- 7) 奥山宏臣, 臼井規朗, 藤野裕士, 田口智章, 金森豊, 高橋重裕, 早川昌弘, 稲村昇. 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: わが国における全国調査より. 第49回日本小児外科学会学術集会 横浜 5月14-16日, 2012.
- 8) 稲村昇, 臼井規朗, 奥山宏臣, 田口智章, 金森豊, 高橋重裕, 早川昌弘, 藤野裕士. 先天性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.

第49回日本小児外科学会学術集会
横浜 5月14-16日, 2012.

ヘルニア統一治療プロトコール作
成の可能性を探る. 第28回日本小
児外科学会秋季シンポジウム 静
岡 11月3日, 2012.

- 9) 稲村 昇、臼井規朗、奥山宏臣、早川昌弘、金森 豊、高橋重裕、田口智章、新生児横隔膜ヘルニア研究班. 先天性横隔膜ヘルニアにおける心エコー検査の再評価 わが国における全国調査より. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会 大宮 7月8-10日, 2012.
- 10) 服部哲夫、早川昌弘、稲村 昇、奥山宏臣、金森 豊、高橋重裕、藤野裕士、田口智章、臼井規朗. 形態学的所見に着目した胎児MRIスコアによるCDHの重症度予測 全国調査による検討. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会 大宮 7月8-10日, 2012.
- 11) 早川昌弘、臼井規朗、稲村 昇、奥山宏臣、金森 豊、高橋重裕、田口智章、藤野裕士、新生児横隔膜ヘルニア研究班. 先天性横隔膜ヘルニアの生命予後および周産期管理についての全国調査. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会 大宮 7月8-10日, 2012.
- 12) 永田公二、臼井規朗、金森 豊、高橋繁裕、早川昌弘、奥山宏臣、稲村昇、藤野裕士、田口智章、新生児横隔膜ヘルニア研究班. 新生児横隔膜ヘルニアに関する全国実態調査(二次調査)結果報告. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会 大宮 7月8-10日, 2012.
- 13) 臼井規朗、早川昌弘、奥山宏臣、金森豊、高橋重裕、稲村 昇、藤野裕士、田口智章. 新生児横隔膜ヘルニア全国調査からみた治療方針の収束化と施設間差異. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会 大宮 7月8-10日, 2012.
- 14) 金森 豊、臼井規朗、田口智章、稲村 昇、奥山宏臣、高橋重裕、早川昌弘. 本邦における先天性横隔膜

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

