

VI 今後の研究計画

(永田先生)

- 1) 統一プロトコールについてどのように作成していくべきかーヨーロッパの現状についての調査報告

まとめ：

肺低形成統括会議 2013年1月6日

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）
分担研究報告書

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

研究分担者 早川 昌弘 名古屋大学附属病院総合周産期母子医療センター病院教授

研究要旨

【研究目的】近年、先天性横隔膜ヘルニア（CDH）に対して一酸化窒素吸入療法などの新たな治療法が導入されたことにより生存率が向上した。しかしながら、我が国においては症例の集約化および治療の標準化がされていないことから、生存率の施設間格差があることが推測される。今回、全国調査をおこない取扱症例数に基づき施設群をわけ、群間で生存率および治療法に差異があるかを検討した。

【対象と方法】日本小児外科認定施設・教育関連施設および総合周産期母子医療センター159病院に対して2006年1月1日～2010年12月31日に出生したCDHについて調査をおこなった。調査期間5年間では83病院で674症例が入院加療をうけていた。調査期間5年間のCDH入院数が21症例以上の施設を群1、11～20症例の施設を群2、0～10症例の施設を群3として検討をおこなった。

【結果】5年間の入院数（中央値）は群1で28例、群2で14例、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症のないCDH（isolated CDH）に限定すると生存率は79.3%であった。出生前診断されたisolated CDHでは有意に群1で生存率が高かった（群1:87.2%、群2:75.2%、群3:74.3%、 $p<0.001$ ）。3群間で治療方針に差は認めなかった。

【結論】出生前診断されるisolated CDHについては、症例集約化が生存率を向上させることが示唆された。

A. 研究目的

本邦における先天性横隔膜ヘルニア（CDH）の診療では、施設あたりの患者数や周産期管理にばらつきがあると推測され、それらが生命予後に影響している可能性があると思われる。本研究では、CDHの生存率と治療の実態を把握するために全国調査をおこなった。

B. 研究方法

日本小児科学会認定施設・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、2006年1月1日～2010年12月31日に出生したCDHについて、症例調査用紙を用いて後方視的に検討をおこなった。調査用紙は159施設に送付し110施設から回答をえた（回答率69.2%）。回答を得た110施設中83施設で674症例のCDHが入院加療を受けていた。調査項目は、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、手術時期などの生後の治療方針とした。重篤な合併症がない症例を isolated CDH、染色体異常や複雑心奇形を合併している症例を non-isolated CDH とした。調査期間内に入院した症例数で施設を 3 群 (群 1: 21 症例以上、群 2: 11~20 症例、群 3: 10 症例以下) に分けて検討をおこなった。

統計学的検討は SPSS version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) を用いて、名義変数に関しては χ^2 検定または Fisher 直接確率検定をおこない、多重比較は Bonferroni 法を用いた。連続変数についてはロジスティクス回帰分析をおこなった。有意水準は 0.05 とした。

本研究は、名古屋大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、九州大学大学院医学研究院、国立成育医療研究センター、兵庫医科大学、大阪府立母子保健総合医療センターの倫理審査の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

3 群の施設数は、群 1 が 7 施設、群 2 が 14 施設、群 3 が 62 施設であり、それぞれの群の 1 施設あたりの CDH 入院数 (中央値 (範囲)) は、群 1 で 29 例 (22~43)、群 2 で 14 例 (11~17)、群 3 で 4 例 (1~10) であった。それぞれの群における症例数の小計は、群 1 は 215 例、群 2 は 191 例、群 3 は 268 例であった。調査期間における一施設あたりの CDH 症例数は中央値で 5 (範囲: 1~43) であった。最頻値は 4 であった。

出生前診断については、群 1 が 82.8%、群 2 が 75.4%、群 3 が 60.1% であった。群 3 において有意に出生前診断率が低かった

(群 1 vs. 群 2 ; $p < 0.001$ 、群 2 vs. 群 3 ; $p = 0.003$)

全 674 例の生存率は 74.5% であった (表 1)。出生前診断例においては 78.1% であり、群 1 においては 78.1% と群 2 および群 3 に比べて有意に生存率が高かった (表 2)。特に出生前診断された isolated CDH では群 1 において 87.2% の生存率であった。出生後診断例においては全体の生存率は 86.4% であり、3 群間において有意差は認めなかった (表 3)。

表1. 生存率(全症例)

	全体	群1	群2	群3
全体	74.5%	79.5%	70.2%	73.5%
オッズ比		ref	0.605	0.714
95%信頼区間			(0.384-0.952)	(0.465-1.096)
isolated CDH	82.6%	87.8%	78.8%	81.4%
オッズ比		ref	0.513	0.605
95%信頼区間			(0.286-0.920)	(0.347-1.054)
non-isolated CDH	28.4%	35.3%	25.8%	34.3%
オッズ比		ref	0.638	0.589
95%信頼区間			(0.219-1.857)	(0.211-1.649)

表2. 生存率(出生前診断例)

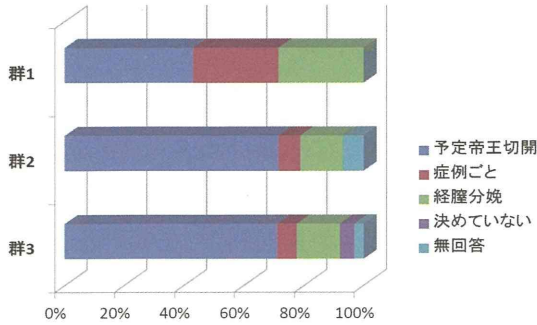
	全体	群1	群2	群3
全体	69.8%	78.1%	64.6%	65.2%
オッズ比		ref	0.512	0.526
95%信頼区間			(0.313-0.837)	(0.325-0.851)
isolated CDH	79.3%	87.2%	75.2%	74.3%
オッズ比		ref	0.447	0.425
95%信頼区間			(0.236-0.847)	(0.230-0.787)
non-isolated CDH	23.2%	33.3%	18.5%	16.0%
オッズ比		ref	0.210	0.149
95%信頼区間			(0.133-1.559)	(0.103-1.414)

表3. 生存率(出生後診断例)

	全体	群1	群2	群3
全体	86.4%	86.5%	87.2%	86.0%
オッズ比		ref	1.068	0.958
95%信頼区間			(0.299-3.816)	(0.322-2.848)
isolated CDH	90.6%	90.9%	88.4%	91.6%
オッズ比		ref	0.760	1.087
95%信頼区間			(0.168-3.468)	(0.271-4.367)
non-isolated CDH	50.0%	50.0%	75.0%	41.7%
オッズ比		ref	3.000	0.714
95%信頼区間			(0.150-59.890)	(0.074-6.922)

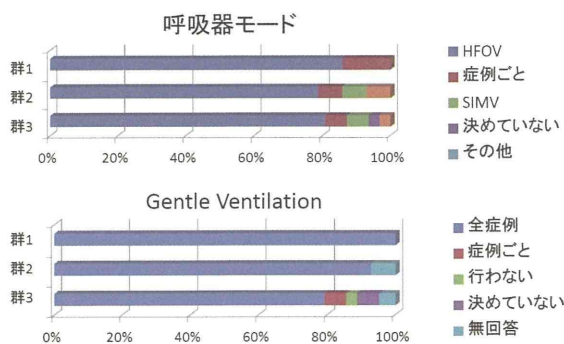
分娩様式については各群で予定帝王切開が多い傾向にあった。群1において症例ごとに分娩様式を考慮する回答が多かったが、他群との有意差は認めなかった（図1）。

図1. 分娩形式



呼吸管理については、各群とも高振幅振動換気（HFOV）を主体に、基本的に gentle ventilation に基づいて呼吸管理が施されていた（図2）。

図2. 呼吸管理



容認できる血液ガスパラメータについては、各群とも前動脈管（pre-ductal）経皮的酸素飽和度は90～95%、pre-ductal 酸素分圧は60～70mmHg、pre-ductal pHは7.30～7.35、pre-ductal 二酸化炭素分圧は50～60mmHgで管理されていることが多く各群間で差は認めなかった（図3、図4）。

図3. 容認できる血液ガスレベル①

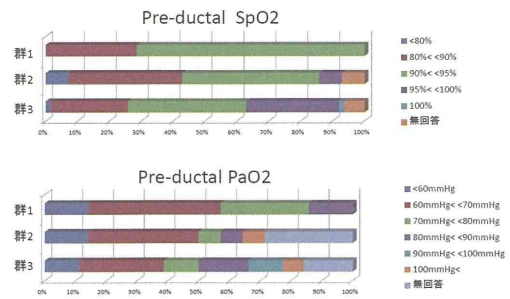
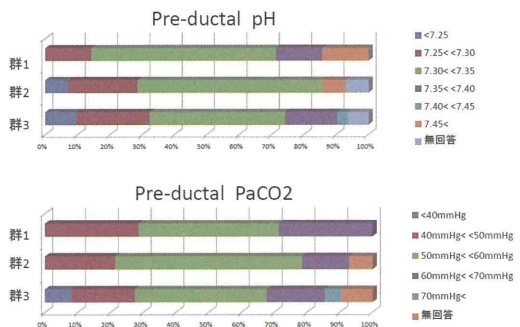


図4. 容認できる血液ガスレベル②



新生児遷延性肺高血圧（PPHN）に対する治療については、一酸化窒素吸入療法（INO）は群1、群2の全施設で施行可能であり、群3においても約9割の施設で施行可能であった。体外式膜型人工肺（ECMO）は群1の85.7%の施設で施行可能であったが、群2では78.6%、群3では46.8%の施設でのみ施行することができなかった（表4）。

表4. PPHNの治療機器

	群1	群2	群3
一酸化窒素吸入療法			
施行可能	100%	100%	90.3%
施行不可能	0.0%	0.0%	3.3%
その他	0.0%	0.0%	4.8%
無回答	0.0%	0.0%	1.6%
体外式膜型人工肺			
施行可能	85.7%	78.6%	46.8%
施行不可能	0.0%	21.4%	48.4%
その他	14.3%	0.0%	3.2%
無回答	0.0%	0.0%	1.6%

急性期管理における鎮静については、群1、群2の全施設、群3の98.4%の施設で鎮痛鎮静薬を使用しており、各群の過半数の施設では体動を容認しないレベルの鎮静を行っていた。筋弛緩薬については群1、群2、群3でそれぞれ100%、92.9%、83.9%の施設で使用されており、各群で約7割の施設で持続投与がされていた（表5）。

表5. 鎮静鎮痛について

	群1	群2	群3
急性期の管理			
鎮痛鎮静薬使用	100%	100%	98.4%
筋弛緩薬使用	100%	92.9%	83.9%
鎮静レベル			
体動を容認する	42.9%	35.7%	35.4%
体動を容認しない	57.1%	64.3%	56.5%
その他	0.0%	0.0%	8.1%
筋弛緩剤の投与			
必要に応じて投与	28.6%	30.8%	21.2%
持続投与	71.4%	69.2%	73.1%
その他	0.0%	0.0%	5.7%

横隔膜修復術については、群1の14.3%の施設では早期手術であったが、群2、群3の半数以上の施設では呼吸循環動態が安定した後に手術が行われていた。施行日齢では、群1では日齢1～2で行う施設が57.1%と最も多かったが、群2、群3では日齢3～4で手術を行う施設が多く、群1に比べて遅い傾向にあった（表6）。

表6. 手術時期

	群1	群2	群3
手術の時期			
早期手術	14.3%	0.0%	4.8%
症例ごと	57.1%	35.7%	40.3%
呼吸循環動態安定後	28.6%	57.1%	50.0%
決めていない	0.0%	0.0%	1.6%
無回答	0.0%	7.1%	3.2%
手術施行日齢			
日齢0	14.3%	0.0%	1.6%
日齢1～2	57.1%	35.7%	35.5%
日齢3～4	14.3%	42.9%	48.4%
日齢5～7	14.3%	0.0%	6.5%
日齢8～	0.0%	7.1%	0.0%
無回答	0.0%	14.3%	8.1%

D. 考察

本研究において、我が国におけるCDHの生存率は74.5%、isolated CDHの生存率は82.6%であった。CDH生存率のシステマティックレビューによると（Lagan JW, Semin Pediatr Surg. 2007）、CDH全体で79%（69～93%）、isolated CDHでは85.0%（78～96%）であり、我が国におけるCDH生存率は諸外国と大きな差異は認めなかった。

CDHの発生率は出生2,500～5,000に1例とされている。調査期間中（2006年1月～2010年12月）の出生数は5,414,897人であり、同時期のCDHは1000～1800例と推計される。従って本研究のデータは我が国のCDHの30～60%をカバーしていると推測され、我が国の現状をよく反映していると考えられた。

出生後診断例においては生存率が86.4%であったが、出生前診断例においては69.8%であり、出生前診断例は重症例が多いことが推測された。また、群1が群2、群3に比べて全出生前診断例の生存率、出生前診断されたisolated CDHの生存率が有意に高いことが明らかになった。

出生前診断例における適切な分娩様式については結論づけられていない。帝王切開と経膈分娩では予後に差はなかったという報告がある一方で、帝王切開では生存率の改善またはECMOの使用率が減少したという報告がある。我が国では、68.4%の施設で予定帝王切開が第一選択されていた。その理由として時間外では医療従事者数が少ないことが推測された。

近年、gentle ventilationの概念が導入され、多くの施設でHFOVによるgentle ventilationに基づいた呼吸管理がされて

いた。しかしながら、gentle ventilationの定義が曖昧であり、容認できる血液ガスのパラメーターは各施設でばらつきがあった。Wungらが報告したgentle ventilationは筋弛緩薬を使用せず高二酸化炭素血症を容認するものであるが(Wung JT. J Pediatr Surg. 1995)、今回の調査では半数をこえる施設で筋弛緩薬が持続投与されていた。その理由として体動によるPPHNの増悪を回避するためであることが推測された。

INOは群1、群2の全施設、群3の9割の施設で施行可能であった。その一方で、ECMOは群1の85.7%、群2の78.6%、群3の48.6%でのみ施行可能であった。INOの導入によりECMO施行頻度が減少しており、カナダにおいてはCDHの7.4%のみでECMOが必要であったと報告している(Barid R, J Pediatr Surg. 2011)。しかしながら、気胸などが原因による急性増悪症例に対する救命手段としてECMOを必要とする症例は未だ存在するため、ECMOを施行可能な施設を確保しておく必要がある。

手術時期では、半数以上の施設が待機手術としていた。手術時期による予後の違いは明らかにはなっていないが、手術による侵襲がPPNHの増悪を惹起する危険があることには注意が必要である。

施設のCDH症例数と生存率との関連の報告が散見され、1年間の症例数が多い施設は症例数が少ない施設に比べて生存率が高いことが示されている(Bucher BT. Ann Surg. 2010, Javid PJ. J Pediatr Surg. 2004)。本研究においても出生前診断例の生存率、出生前診断されたisolated CDHの生存率が群2、群3に比べて有意に高かった。治療方針については3群間で違いがなかつ

たことから、CDHに対する医療従事者のケアの熟達の違いが生存率に影響を与えたことが推測された。

E. 結論

取扱症例数に基づいて群分けして検討を行ったところ、周産期管理・新生児管理・周術期管理には群間で差は認めなかったが、生存率は取扱症例数が多い施設(群1)において高く、出生前診断されたisolated CDHにおいては87.2%と良好な成績であった。症例の集約化が生存率向上につながる可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayakawa M, Ito M, Hattori T, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Taguchi T, Usui N, The Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. The Effect of Hospital Volume on the Mortality of Congenital Diaphragmatic Hernia in Japan. *Pediatr Int. in press*
2. Watanabe Y, Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Hayakawa M, et al. Amniotic lamellar body count and congenital diaphragmatic hernia in humans and in a rat model. *Pediatr Res. in press.*
3. Ichinohashi Y, Sato Y, Saito A, Ito M, Watanabe K, Hayakawa M, et al. Dexamethasone administration to the neonatal rat results in neurological dysfunction at the juvenile stage even at low doses. *Early Hum Dev.* 2012.

4. 楠田 聡、岩田 欧介、加藤 稲子、早川 昌弘. 低酸素性虚血性脳症に対する新しい治療戦略. Fetal & Neonatal Medicine 4 巻 3 号 Page104-112(2012. 12)
 5. 齊藤 明子、早川 昌弘. 【Q&A で学ぶお母さんと赤ちゃんの栄養】 新生児 新生児総論 栄養の基礎 中枢神経系の発達と新生児栄養. 周産期医学(0386-9881) 42 巻増刊 Page429-431 (2012. 11)
 6. 近藤 大貴、早川 昌弘. 【Q&A で学ぶお母さんと赤ちゃんの栄養】 Q&A 小児科編 母乳 母乳を飲めば頭のいい子に育ちますか? 周産期医学(0386-9881) 42 巻増刊 Page116-117 (2012. 11)
 7. 早川 昌弘【知りたい数値がさっと引けるぱっと分かる 新生児の臨床検査基準値ディクショナリー】 (第3章)検査所見の見方・取り方・理解の仕方 生理検査 中枢神経系の検査 aEEG. Neonatal Care(1341-4577)2012 秋季増刊 Page166-172(2012. 09)
 8. 伊藤 美春、齊藤 明子、服部 哲夫、邊見 勇人、一ノ橋 祐子、藤巻 英彦、佐藤 義朗、早川 昌弘. 長期予後からみた出生前診断症例における周産期管理の再評価 長期予後からみた出生後の治療 当院における先天性横隔膜ヘルニアの合併症と予後. 周産期学シンポジウム(1342-0526)30 号 Page87-91(2012. 09)
 9. 近藤 大貴、早川 昌弘【実施方法と看護のポイントをやさしく学ぶ 赤ちゃんにやさしい低体温療法まるわかり Q&A】 低体温療法における倫理的配慮と復温後のフォローアップ. Neonatal Care(1341-4577)25 巻 9 号 Page946-952 (2012. 09)
 10. 早川 昌弘. 小児科医が知っておくべき aEEG の基礎. 小児科 53 巻 8 号 Page1111-1115(2012. 07)
 11. 杉山 裕一朗、早川 昌弘【超低出生体重児-最新の管理・治療と予後】 頭蓋内病変と予後. 周産期医学(0386-9881)42 巻 5 号 Page649-651(2012. 05)
 12. 早川 昌弘. 周産期脳障害の発症機序. 東海産科婦人科学会雑誌(0915-7204) 48 巻 Page7-12(2012. 03)
 13. 早川 昌弘【新生児医療-最近の進歩】 新生児医療における aEEG の有用性. 医学のあゆみ(0039-2359)240 巻 3 号 Page221-224(2012. 01)
- ## 2. 学会発表
1. 見松 はるか、杉山 裕一朗、伊藤 美春、齊藤 明子、服部 哲夫、近藤 大貴、藤巻 英彦、松沢 麻衣子、林 誠司、一ノ橋 祐子、佐藤 義朗、早川 昌弘. 持続血液濾過透析とエンドトキシン吸着療法を施行した超低出生体重児 (570g) の一例. 第 57 回日本未熟児新生児学会. 熊本市. 2012. 11. 25-27
 2. 一ノ橋 祐子、佐藤 義朗、杉山 裕一朗、伊藤 美春、近藤 大貴、服部 哲夫、齊藤 明子、藤巻 英彦、早川 昌弘. 未熟な脳細胞に対する少量デキサメサゾンの影響. 第 57 回日本未熟児新生児学会. 熊本市. 2012. 11. 25-27
 3. 高緑 笑花、早川 昌弘、永田 雅子、佐藤 義朗、一ノ橋 祐子、藤巻 英彦、服部 哲夫、齊藤 明子、伊藤 美春、近藤 大貴、杉山 裕一朗. 周産期母子医療センターにおける心理士としての援助と役割 NICU 移転を経て、家族の揺れ動きに寄り添った事例. 第 57 回日本未熟児新生児学会. 熊本市. 2012. 11. 25-27
 4. 津田 弘之、小谷 友美、高橋 雄一郎、川鱈 市郎、佐藤 義朗、早川 昌弘. 羊水中ラメラ体を用いた双胎妊娠における新生児呼吸障害の予測. 第 57 回日本未熟児新生児学会. 熊本市. 2012. 11. 25-27

5. 鈴木 俊彦、棚橋 義浩、兵藤 玲奈、伊東 真隆、藤巻 英彦、加藤 有一、林 誠司、細野 治樹、家田 訓子、山本 ひかる、安田 彩子、早川 昌弘。名古屋大学関連病院における TTTS 症例の検討。第 57 回日本未熟児新生児学会。熊本市。2012. 11. 25-27
6. 服部 哲夫、佐藤 義朗、杉山 裕一郎、伊藤 美春、近藤 大貴、齊藤 明子、津田 弘之、藤巻 英彦、一ノ橋 祐子、小谷 友美、中西 圭子、早川 昌弘。新生児低酸素性虚血性脳症に対するヒト臍帯血由来単核球を用いた幹細胞療法。名古屋大学関連病院における TTTS 症例の検討。第 57 回日本未熟児新生児学会。熊本市。2012. 11. 25-27
7. 杉山 裕一郎、近藤 大貴、伊藤 美春、齊藤 明子、服部 哲夫、藤巻 英彦、一ノ橋 祐子、佐藤 義朗、早川 昌弘。早産児の新生児発作における波形認識ソフトウェア搭載ネオナータル脳波モニター CFM-オービーエムの使用経験。名古屋大学関連病院における TTTS 症例の検討。第 57 回日本未熟児新生児学会。熊本市。2012. 11. 25-27
8. 松川 哲、小谷 友美、真野 由紀雄、津田 弘之、炭竈 誠二、中野 知子、藤巻 英彦、佐藤 義朗、早川 昌弘、早川 博生、長谷川 奉延。胎児骨系統疾患を疑った 5 例のまとめ。第 48 回日本周産期・新生児医学会。さいたま市。2012. 7. 8-10
9. 藤巻 英彦、伊藤 美春、近藤 大貴、齊藤 明子、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 2 報)。第 48 回日本周産期・新生児医学会。さいたま市。2012. 7. 8-10
10. 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。さいたま市。2012. 7. 8-10
11. 中野 知子、小谷 友美、真野 由紀雄、松川 哲、服部 友香、渡部 百合子、津田 弘之、炭竈 誠二、吉川 史隆、一ノ橋 祐子、佐藤 義朗、早川 昌弘。子宮内感染マウスにおける仔の脳障害の評価と経母体水素水投与の効果。第 48 回日本周産期・新生児医学会。さいたま市。2012. 7. 8-10
12. 佐藤 義朗、中西 圭子、伊藤 美春、一ノ橋 祐子、服部 哲夫、齊藤 明子、近藤 大貴、藤巻 英彦、早川 昌弘。キサンチン誘導体制剤の神経幹細胞への影響。第 48 回日本周産期・新生児医学会。さいたま市。2012. 7. 8-10
13. 谷口 顕信、加藤 徹、鬼頭 真知子、松沢 麻衣子、林 誠司、深沢 達也、久保田 哲夫、早川 昌弘、奥村 彰久。早産児の脳波活動低下判定における amplitude-integrated EEG と通常脳波との一致性。第 48 回日本周産期・新生児医学会。さいたま市。2012. 7. 8-10
14. 北瀬 悠磨、久保田 哲夫、新井 隆広、三代澤 幸秀、関口 和人、小西 祥平、石田 岳史、小久保 雅代、廣間 武彦、中村 友彦、山本 ひかる、早川 昌弘。新生児における脳波検査を用いた急性期神経学的評価方法の検討。第 48 回日本周産期・新生児医学会。さいたま市。2012. 7. 8-10
15. 加藤 徹、谷口 顕信、鬼頭 真知子、松沢 麻衣子、林 誠司、中山 淳、鈴木 基正、佐藤 義朗、早川 昌弘、奥村 彰久。当 NICU における脳低温・硫酸マグネシウム併用治療児の予後。第 48 回日本周産期・新生児医学会。さいたま市。2012. 7. 8-10
16. 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. さ
いたま市. 2012. 7. 8-10
17. 奥山 宏臣、臼井 規朗、藤野 裕士、田
口 智章、金森 豊、高橋 繁裕、早川 昌
弘、稲村 昇. 先天性横隔膜ヘルニアに
おける中枢神経障害に対するリスク因
子の検討 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.
さいたま市. 2012. 7. 8-10
18. 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. さ
いたま市. 2012. 7. 8-10
19. 永田 公二、臼井 規朗、金森 豊、高橋
繁裕、早川 昌弘、奥山 博臣、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. さいたま市. 2012. 7. 8-10
20. 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. 先天性横隔膜ヘルニア
診療の施設間差異とそれぞれの質向上
を目指して 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. さいたま市. 2012. 7. 8-10
21. 金森 豊、臼井 規朗、田口 智明、稲村
昇、奥山 宏臣、高橋 重裕、早川 昌弘.
CDH 本邦における先天性横隔膜ヘルニ
ア統一治療プロトコール作成の可能性
を探る. 日本小児外科学会秋季シンポ
ジウム. 静岡市. 2012. 11. 3
22. 奥山 宏臣、臼井 規朗、藤野 裕士、田
口 智章、金森 豊、高橋 繁裕、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. 横浜市.
2012. 5. 14-16
23. 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. 横浜市. 2012. 5. 14-16
24. 稲村 昇、臼井 規朗、奥山 宏臣、田口
智章、金森 豊、高橋 繁裕、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. 横浜市.
2012. 5. 14-16
25. 早川 昌弘. 新生児の診断・治療 up to
date 新生児医療における脳機能モニ
タリングの活用. 第 116 回日本小児科
学会学術集会. 福岡市. 2012. 4. 20-22

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）
分担研究報告書

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

研究分担者 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

研究要旨

【研究目的】

近年、先天性横隔膜ヘルニア（CDH）や早産児を有する児の生命予後は飛躍的に改善しているが、CDHを合併した早産児の予後や予後予測因子については明らかではない。本研究の目的は、本邦におけるCDH合併早産児の予後と予後予測因子について検討することである。

【研究方法】

日本におけるCDHの全国調査を基にして後方視的に検討を行った。孤立性CDHにおける早産児及び正期産児の在胎週数別の退院時生命予後及び後遺症発症率、孤立性CDH合併早産児における予後予測因子について統計学的に解析を行った。

【結果】

CDH 614例のうち孤立性CDHを合併した早産児は79例（12.9%）であった。早産児と正期産児の退院時生存率及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、孤立性CDHを合併した早産児の死亡と関連する独立した因子であった。

【結論】

CDHを合併した早産児の予後は、正期産児とほぼ同様で、その予後予測因子についても正期産児と同様の因子を用いることが可能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（CDH）は 3000～4000 出生に一人の頻度でみられる稀な先天性の疾患である。CDHは予後不良の疾患であるが、近年の周産期医療の発展に伴い劇的に改善しており、単施設での報告では生存率 80%、後遺症無き生存率 60%との報告もある。同様に、早産児の生命予後も飛躍的に改善しており、本邦においては在胎 22～34 週の早産児においても 90%を超えている。

一般的に先天奇形を有する早産児の予後は悪いことが知られている。TSAO らは染色体異常や他の奇形の合併例を含む早産児の CDH 合併例の報告の中で、その予後を 53%と報告している。しかしながら、他の合併奇形のない CDH を有する早産児の予後、およびその後遺症についての検討は乏しい。本研究の目的は、孤立性 CDH を合併した早産児の生命予後および後遺症を検討することである。

B. 研究方法

対象は平成 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調査を行い、応諾の得られた 72 施設からのデータをもとに、2006 年 1 月 1 日～2010 年 12 月 31 日に出生し CDH と診断された症例について後方視的に検討を行った。

本研究は国立成育医療研究センター、名古屋大学附属病院、大阪大学医学部附属病院、兵庫医科大学附属病院、大阪府立母子総合医療センター、九州大学の倫理委員会で承認を得た。

上記対象を用いて以下の 3 つの検討を行った。

1. 孤立性 CDH を合併した早産児と正常産児及び早期早産児と後期早産児における退院時生存率及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. CDH 合併早産児における、予後予測因子の検討

全ての検討において、重篤な合併奇形を有する児および緩和的医療を行った児は検討から除外した。

早期早産児は 34 週未満、後期早期産児は 34 週以上、37 週未満と定義した。孤立性 CDH は、重度な心奇形、染色体異常、手術を行わなければ死亡する先天奇形、その他生命予後に重大な影響を及ぼす奇形などを伴わない症例として定義した。後遺症無き生存は、退院時に酸素投与含む呼吸補助、経管栄養、経静脈栄養、血管拡張剤の使用の必要性がない症例、脳室内出血（IVH）、脳室周囲白質軟化症（PVL）、低酸素性虚血性脳症（HIE）、難聴を認めなかったものとした。

統計学的解析は、検討する項目項目に応じてカイ 2 乗検定、フィッシャー直接確立検定、2 標本 t 検定、マンホイットニー U 検定を使用した。予後予測因子の検討において、死亡群と生存群の単変量解析の結果をもとにロジスティック回帰分析を行った。統計学的有意差は $p < 0.05$ とした。

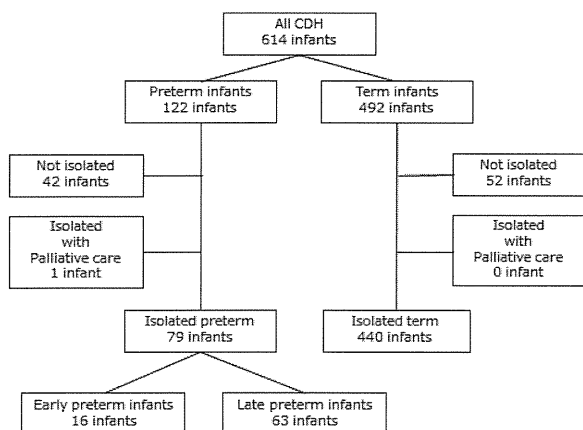
C. 研究結果

アンケートを送付した 159 施設中 109 施設から回答が得られた。109 施設中 26 施設は期間中に対象となる症例の入院がなく、11 施設は研究への参加を拒否したため、最終的に 72 施設に入院した症例について検討を行った。2006 年 1 月 1 日～2010 年 12

月 31 日に CDH と診断された全症例は 614 例であった。

全 CDH 614 例中、在胎 37 週以上の正期産児は 492 例であった。うち、重篤な合併症を有したのは 52/492 例 (10.6%) で、孤立性 CDH であるにもかかわらず緩和医療を受けた正期産児は認めなかった。これらを除く 440 例の正期産児が対象に含まれた。一方、在胎 37 週未満の早期産児は 122/440 例であった。重篤な合併症を有したのは 42 例 (34.4%)、孤立性 CDH であるにもかかわらず緩和医療を行った症例は 1 例で、これらを除いた 79 例の早期産児が対象に含まれた。早期産児のうち、34 週未満の早期早産児は 16 例、34 週以上の後期早期産児は 63 例であった (図 1)。

図 1



早産児と正期産児の生命予後

早期産児と正期産児の在胎週数および出生体重は、それぞれ 35.1 ± 2.4 週、 38.5 ± 1.1 週 ($p < 0.001$)、 $2279g \pm 578g$ 、 $2839 \pm 347g$ ($p < 0.001$) であった。アプガスコア 1 分値は早産児で有意に低く (4 点 (2-6) vs. 5 点 (3-7), $p = 0.014$)、分娩方法については、

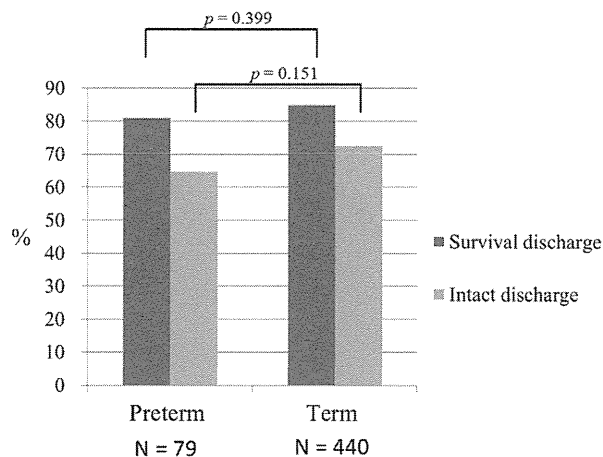
早期産児が正期産児に比較して経膈分娩の頻度が有意に低かった (19.0% vs 43.7% , $p < 0.001$)。出生前診断は早期産児で $64/79$ (81%)、正期産児で $299/440$ (68%) と早期産児で有意に高頻度であった ($p = 0.020$)。また、肝脱出は早期産児で多い傾向にあった (41.9% vs. 30.4% , $p = 0.053$) (表 1)。

表 1

Variables	Preterm	Term	p
Number of infants	79	440	
GA (weeks)	35.1 ± 2.4	38.5 ± 1.1	<0.001
BW(g)	2279 ± 578	2839 ± 347	<0.001
Apgar score at 1 Min	4 (2-6)	5 (3-7)	0.014
Apgar score at 5 Min	6 (3-8)	6 (4-8)	0.216
Female	39 (49.4%)	188 (42.7%)	0.273
Vaginal delivery	15 (19.0%)	191 (43.7%)	<0.001
Prenatal diagnosis	64 (81.0%)	299 (68.0%)	0.020
CDH left	72 (91.1%)	399 (90.7%)	0.897
Liver herniation	31/74 (41.9%)	123/404 (30.4%)	0.053
Highest PaO ₂	202 ± 136	212 ± 142	0.584
Lowest PaCO ₂	39 ± 33	37 ± 19	0.389

生存退院率は早期産児 $64/79$ (81.0%)、正期産児 $373/440$ (84.8%)、後遺症なき生存退院率はそれぞれ $51/79$ (64.6%)、 $319/440$ (72.5%) とどちらも有意な差を認めなかった (図 2)。

図 2



早期早産児と後期早産児の生命予後

早期早期産児と後期早期産児の検討において、在胎週数 (31.1±2.6 週 vs 36.1±0.7 週, <0.001)、出生体重 (1551±567g vs. 2464±414g, P<0.001) で有意な差を認めた以外は他の背景因子において明らかな差を認めなかった (表 2)。

表 2

Variables	Early preterm	Late preterm	p
Number of infants	16	63	
GA (weeks)	31.1±2.6	36.1±0.7	<0.001
BW(g)	1551±567	2464±414	<0.001
Apgar score at 1 Min	3 (2-5)	4 (2-7)	0.167
Apgar score at 5 Min	5.5 (2.5-6)	6.0 (3.3-8)	0.283
Female	9 (56.3%)	30 (47.6%)	0.538
Vaginal delivery	1 (6.3%)	14 (22.2%)	0.178
Prenatal diagnosis	13 (81.3%)	51 (81.0%)	1.000
CDH left	15 (93.8%)	57 (90.5%)	1.000
Liver herniation	9/15 (60.0%)	22/59 (37.3%)	0.111
Highest PaO ₂	156 ± 83	214 ± 145	0.145
Lowest PaCO ₂	33 ± 10	41 ± 36	0.408

生存退院率は早期早期産児 13/16 (81.3%)、後期早期産児 51/63 (81.0%) (p=1.000) と有意差は見られなかった。後遺症なき生存退院率はそれぞれ 7/16 (43.8%)、44/63 (69.8%) (p=0.051) と早期産児で低い傾向にあった (図 3)。

図 3

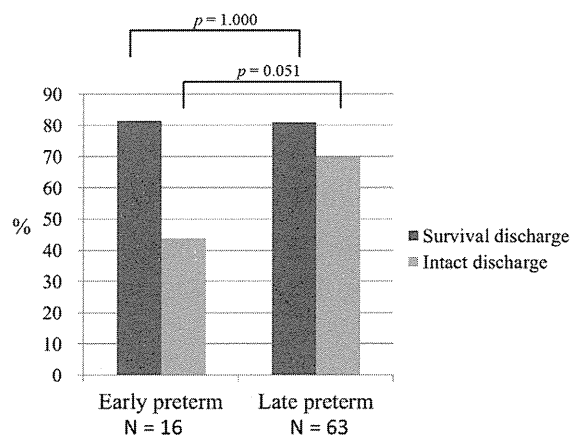
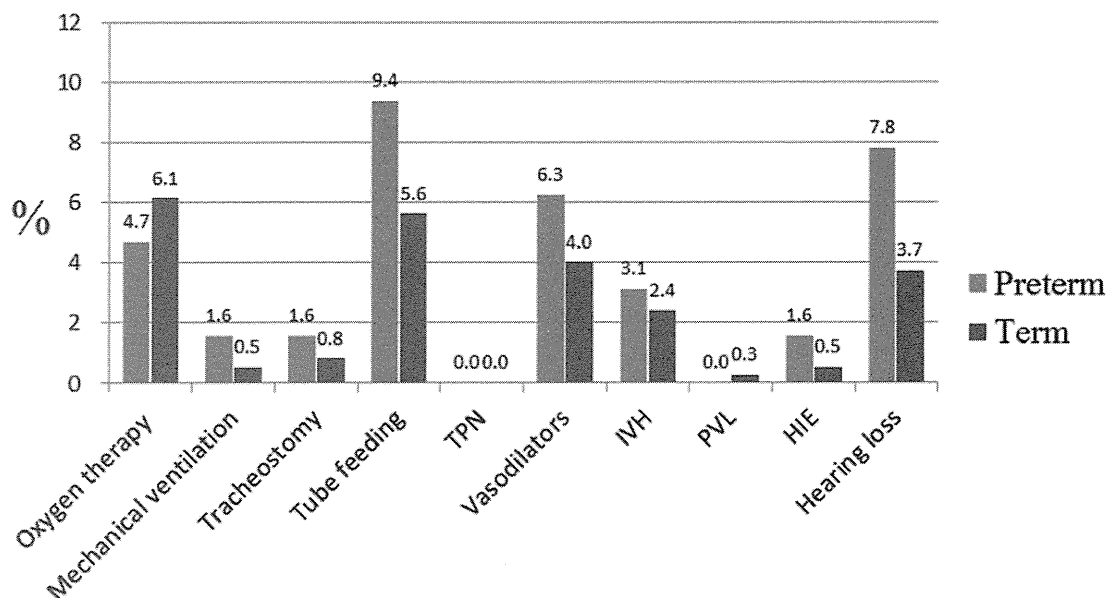


図 4



退院時生存例における後遺症の検討

退院時生存例における各後遺症を有した症例の頻度及び早産児で後遺症を有した生存例の臨床的背景

早産児の生存退院 64 例のうち、退院時に後遺症（酸素療法、人工呼吸器管理、気管切開、経管栄養、中心静脈栄養、血管拡張剤、IVH、PVL、HIE、難聴）を有したのは 13 例（20.3%）で、一方正期産児では 374 例の生存退院例のうち後遺症を有したのは 54 例（14.4%）であった。生存退院した早産児、正期産児における各後遺症の頻度は、どの項目についても両群間で有意な差は認めなかった（図 4）。また、早産

児生存退院例における後遺症の内訳と臨床的背景を表 3 に示す。

早産児における、死亡および後遺症発生の予後予測因子の検討

早産児における生存群と死亡群の単変量解析において、アプガースコア 1 分値（1 unit increase）（生存群 4.5（2-7）、死亡群 2（2-3.8）、 $p=0.012$ ）、5 分値（生存群 6（4-8）、死亡群 4（2-5.5）、 $p=0.003$ ）、肝脱出の有無（生存群 23/63（36.5%）、死亡群 8/11（72.7%）、 $p=0.025$ ）、生後 24 時間以内の PaO₂ 最高値は生存群、死亡群でそれぞれ 231 ± 131 vs. 87 ± 91 （ $p < 0.001$ ）であった（表 4）。

表 3

Cases	Sex	GA, wks	BW, g	Prenatal diagnosis	Affected side	Liver herniation	Ventilation mode	ECMO	iNO	Repair strategy	Morbidity at discharge
<i>Early preterm</i>											
1	M	28.6	924	Yes	Left	Yes	HFOV	No	Yes	Patch	1, 6, 10
2	M	31.1	1830	No	Left	No	HFOV	No	No	Direct	10
3	F	31.4	1662	Yes	Left	No	HFOV	No	Yes	Patch	6, 7, 10
4	F	32.3	1970	Yes	Left	No	HFOV	No	Yes	Direct	4
5	F	32.3	1380	Yes	Left	Yes	HFOV	No	Yes	Direct	10
6	M	33.6	2312	Yes	Left	Yes	HFOV	No	Yes	Patch	7
<i>Late preterm</i>											
7	F	34.0	1576	Yes	Left	Yes	HFOV	No	Yes	Patch	4, 6
8	F	35.0	2190	Yes	Left	No	HFOV	No	No	Direct	10
9	M	36.0	3240	Yes	Right	Yes	HFOV	Yes	Yes	Patch	4
10	M	36.1	1869	No	Left	No	IMV	No	Yes	Direct	1
11	M	36.7	2664	Yes	Left	Yes	HFOV	No	Yes	Patch	4
12	F	36.9	2230	Yes	Left	No	HFOV	No	Yes	Direct	4
13	F	36.9	2270	Yes	Left	Yes	HFOV	No	Yes	Patch	1, 2, 3, 4, 6, 9

表 4

Variables	Survivors	Non survivors	p
Number of infants	64	15	
GA (wk)	35.2±2.4	34.6±2.6	0.435
BW(g)	2275±540	2297±742	0.898
Apgar score at 1 minute	4.5 (2-7)	2 (2-3.8)	0.012
Apgar score at 5 minutes	6 (4-8)	4 (2-5.5)	0.003
Female	35 (54.7%)	4 (26.7%)	0.051
Vaginal delivery	14 (21.9%)	1 (6.7%)	0.177
Prenatal diagnosis	51 (79.7%)	13 (86.7%)	0.723
CDH left	60 (93.8%)	12 (80.0%)	0.122
Liver herniation	23/63 (36.5%)	8/11 (72.7%)	0.025
Highest PaO ₂	231±131	87±91	<0.001
Lowest PaCO ₂	37±34	50±22	0.171

単変量解析の結果を元にステップワイズ法を用いたロジスティック回帰分析では、アプガースコア 5 分値 (adjusted odds ratio (OR) 0.70 (1 unit increase), 95% confidence interval (CI) 0.51-0.97)、PaO₂ 最高値 (adjusted OR 0.89 (10 mmHg increase), 95% CI 0.82-0.96) は早産児における死亡の独立した危険因子であった (表 5)。

表 5

Variables	Mortality	
	Adjusted odds ratio	95% confidence interval
Gestational age	1.05	0.81 - 1.35
Apgar score at 5 minutes	0.70	0.51 - 0.97
Highest PaO ₂	0.89	0.82 - 0.96

D. 考察

本検討によって、CDHを合併した早産児における生命予後および後遺症の頻度は正期産児と同等であり、生存退院率約 80%、後遺症無き生存退院率約 70%と良好な結果が示された。さらに、生存退院率については早期早産児においても、ほぼ同様の結果が示されたが、後遺症無き生存退院率は早期早産児は後期早産児に比べて低い傾向にあった。生存退院した症例における神経学的後遺症を含めた各後遺症の頻度についても正期産児、早産児で有意な差は見られなかった。また、CDHを合併した早産児において、アプガースコア 5 分値、生後 24 時間以内の PaO₂ 最高値は生命予後に対する独立した危険因子であることが示された。

CDHに限らず、多くの新生児外科疾患において早産や低出生体重は予後不良因子

の一つとして認識されている。腹壁破裂において、早産児、低出生体重児は死亡のリスクを 3 倍増加させると報告されている。また、左心低形成症候群や他の先天性心疾患においても早期産児は死亡のリスク因子であるとされる。

TSAO らは、CDHを合併した早産児は正期産児と比較して生存率が低いことを示している (73.1% term vs. 53.5% preterm)。彼らの検討は合併奇形を含めた検討で、死亡に関連する因子として染色体異常、心奇形が含まれていた。さらに、早産児では正期産児に比較して合併奇形の頻度が高く、彼らの検討における早産児の予後の悪さは、合併奇形の多さに起因していた可能性がある。本検討と彼らの結果の相違は、本検討がCDH以外の合併奇形を含めず、孤立性CDHを対象としたことが一因であるかもしれない。早産児に合併したCDHの純粋な予後を知るうえで、本検討の結果は有用な情報となりうる。

CDHの予後と在胎週数の関連性を検討した論文はいくつか報告されている。ECMOで治療された在胎 34 週以上のCDHの検討において、34 週から 35 週 6 日の児では生存率 33%であったが週数が 42 週以上では 70%と週数が進むにつれて予後が改善したと報告している。しかしながら、早産児のECMOの使用は正期産児より予後が悪くなることが過去の報告で示されていることから、彼らの結果はCDH+早産が予後を悪化させたのではなく、ECMO+早産が予後を悪化させた可能性がある。

一方、孤立性CDHにおいて、早期正期産児は後期正期産児に比べて生命予後が良好であることを示されている。また、在胎

22 週から 40 週の CDH 胎児は、死が肺病変に起因しなかった胎児に比べて肺重量、肺胞数が減少し、遠位肺血管の壁肥厚が増大し、その格差は週数が進むごとに増すことも示されている。このことは、本検討において CDH を合併した早産児の予後が正期産児と同等であった理由の一つになりうる。

早期産児では気管支肺異型性のリスクもあることから、CDH を合併した早期産児では退院時になんらかの呼吸補助を必要とする症例が多いことが予想されたが、酸素投与のみが 3 例、酸素投与、呼吸器管理、気管切開を要した 1 例の計 4 例とそれほど高い頻度ではなく、正期産児と有意な差は見られなかった。経管栄養は早産児、正期産児で比較的頻度の高い後遺症であった。原因として神経学的異常も考えられるが、図 4 で示したように、そのほとんどの児は IVH などの神経学的後遺症を合併しているわけではなかった。

難聴は早期産児の約 8%、正期産児の約 4% でみられた。CDH は難聴のハイリスクであることはしばしば報告されており、生存例の約 50~60% が難聴を発症したとの報告もある。また、早産児も難聴のハイリスクであり、CDH を合併した早産児で発症頻度が高いことは容易に予想されるが、本検討では 8% と少なかった。これは CDH における難聴では遅発性の難聴の頻度が高いためであると思われる、さらなる症例のフォローアップが必要であると思われる。

CDH の予後予測因子としてさまざまな因子が報告されている。早産児における予後予測因子の報告は限られているが、TSAO らは未熟性、染色体異常、重篤な心奇形、

パッチ閉鎖、ECMO の使用が生命予後と関連したと報告している。我々の検討は、彼らと同様の結果にはならならず、アプガースコア 5 分値と PaO₂ 最高値が生命予後の独立した危険因子であることを示した。前述したように、本検討は、孤立性の CDH を対象としていたために異なった結果になったと予想される。アプガースコア 5 分値、PaO₂ 最高値は一般的に CDH の予後予測因子として認知されているものであり、早産児であっても孤立性 CDH であれば正期産児と同様の予後予測因子が利用可能であることを示唆している。

本検討にはいくつかの研究の限界が存在する。第 1 に早産児、特に早期早産児の症例数が少なかったことがあげられる。30 週未満の症例は 3 例のみであり、この集団における予後については不明なままである。第 2 に今回の検討はアンケート調査による検討であったため、神経学的異常についての詳細な記載がなされていなかった。特に、診断の根拠となった検査、後遺症の程度が明確に示されていなかった。早期早産児では難聴、脳室内出血や脳室周囲白質軟化症などの神経学的後遺症のハイリスクであり、この問題を詳細に検討することは児の発達のフォローを行う上で重要であり今後の検討が望まれる。第 3 に、眼科的検索について調査を行っていなかった。早産児は未熟児網膜症 (ROP) のハイリスク群であり、酸素の過剰投与がそのリスクファクターであることが知られている。CDH では高濃度酸素を必要とすることから、CDH を合併する早産児ではさらに発症頻度が高い可能性がある。さらに、早産と慢性肺疾患が相乗効果的に ROP の発症に関与するとの報

告や、CDHの肺高血圧の治療として使用されるシルデナフィルがROPに関与するかもしれないとの報告もあり、CDHを合併する早産児では注意が必要である。

E. 結論

孤立性CDHを合併した早産児は、正期産児と同等の生命予後および後遺症無き生存が可能であることが示唆された。本結果はたとえCDHを合併した早産児であっても積極的な治療を推奨する根拠となりうる。しかしながら、本検討における早期早産児の症例数は十分ではなく、さらに大規模な調査が必要であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi H, Takahashi S, Tsukamoto K, Ito Y, Nakamura T, Hayashi S, Sago H. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 May;25(5):543-5.
- 2) 高橋重裕, 遠藤誠之, 左合治彦. 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療. 医学のあゆみ 244(3); 213-218, 2013.

2. 学会発表

- 1) 井上毅信, 伊藤裕司, 兼重昌夫, 花井彩江, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 中村知夫, 左合治彦, TTTS に対して FLP を施行するも早産となった症例の臨床像の検討. 第 57 回日本未熟児新生児学会 熊本,

2012. 11.25-27

- 2) 兼重昌夫, 甘利昭一郎, 井上毅信, 濱郁子, 花井彩江, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 中村知夫, 伊藤裕司, 正期産児の気胸の臨床経過について. 57 回日本未熟児新生児学会 熊本, 2012. 11.25-27
- 3) 甘利昭一郎, 塚本桂子, 井上毅信, 濱郁子, 兼重昌夫, 花井彩江, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 中村知夫, 伊藤裕司, 在胎 35 週以上で出生し周期性呼吸を呈した児についての検討. 57 回日本未熟児新生児学会 熊本, 2012. 11.25-27
- 4) 兼重昌夫, 甘利昭一郎, 井上毅信, 濱郁子, 花井彩江, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 中村知夫, 伊藤裕司. 正期産児の気胸の臨床経過について. 57 回日本未熟児新生児学会 熊本, 2012. 11.25-27
- 5) 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 2012, 7.8-10.
- 6) 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 2012, 7.8-10.

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 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

先天性嚢胞性肺疾患に関する調査研究

研究分担者 黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授
西島 栄治 兵庫県立こども病院 副院長
前田 貢作 自治医科大学 小児外科 教授
広部 誠一 東京都立小児総合医療センター 外科部長
澁本 康史 国立成育医療研究センター 外科医長

研究要旨

【研究目的】嚢胞性肺疾患は代表的な小児呼吸器外科疾患でありながらその分類は混乱しており、肺低形成や増大する肺病変のために生直後の重篤な呼吸不全や胎児死亡を来たす症例が散見される。一方、生直後無症状で経過し、反復性肺炎などを機に年長児で治療される症例もあり、周産期のリスク予測や生後の至適手術時期、術後晩期の有害事象など未確立である。本研究では全国的な調査と病理学的検討を併せて、本症例の分類案を提言し、肺低形成のリスクや晩期有害事象の洗い出しを目的とした。さらに本疾患の治療指針の提言を目指す。

【研究方法】全国調査を2段階に行なう方針とし、研究初年度の本年度は、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、この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。

【研究結果】調査票の策定が行なわれた。今年度調査の行われた7施設において合計392例の調査票が記入された。収集された情報はデータベース化して保管された。

【結論】報告書策定の時点で拠点施設の該当症例のデータベース化と部分的な集計が行なわれた。次年度に向けて、拡大調査と集計、解析が予定されている。

嚢胞性肺疾患研究グループ

研究組織

分担研究者

黒田 達夫(嚢胞性肺疾患研究G責任者)

慶應義塾大学 小児外科

西島 栄治

兵庫県立こども病院 外科

前田 貢作

自治医科大学 小児外科

広部 誠一

東京都立小児総合医療センター 外科

渕本 康史

国立成育医療研究センター 外科

白井 規朗(肺低形成研究班代表者兼)

大阪大学大学院 小児成育外科

研究協力者

田附 裕子

大阪府立母子保健総合医療センター

小児外科

A. 研究目的

先天性嚢胞性肺疾患は、臨床的、組織学的、あるいは発生学的な観点から分類が提唱されているが、これらは互いに排他的ではなく、境界領域にある症例も少なからずみられ、その分類や、臨床経過との相関に関しては国内外ともに未確立である。一方で、一部の症例は出生前から極めて重篤な病態を呈し、胎児水腫から子宮内死亡の経過を取るものが見られる。また、出生後においても新生児期の呼吸障害から感染まで、種々のリスクが予想されるが、これらを予測する因子も確立されていない。先行する研究により、欧米では子宮内胎児死亡の危険が高い可能性のある症例に対する胎児手

術も治療の選択肢に成り得るようになってきている。このような状況では、1) 広く一般的に使用できる簡便な重症度分類法を確立するとともに、2) その重症度に応じた治療指針を示すことが、国内各施設の治療レベルを一層向上するために意義深い。また、現在救命できない最重症例の症例に対して、胎児治療に期待がかけられていることを考えれば、胎児治療の適応の決定や、目標とする治療成績の根拠を得るための基礎データが必要不可欠である。これらの適応基準を作る上でも、重症度分類の確立と、それに応じた治療指針の作成が望まれる。

そこで本研究の目的は、先天性嚢胞性肺疾患 (congenital cystic lung diseases) に対する本邦の診断、治療の実態、治療後の長期合併症を把握して、これに中央病理診断などの整理を加えた上でデータベース化し、本疾患の発生・病理学的な分類の基盤を構築することを目的とする。これらのデータベースに基づいて、手術の至適時期と病態の相関に関しても検討する。

さらに、子宮内胎児死亡や周産期に重篤な呼吸不全を呈するなど、生命予後あるいは機能的予後が不良となる患児集団を特定し、これらの症例の解析から特徴的な予後因子を探索して、将来的な層別化されたリスクに応じた先天性嚢胞性肺疾患に対する周産期治療指針作成への基盤を構築することを目的とする。

全国的な可及的悉皆的な調査による症例の洗い出しとデータベース構築から、悪性腫瘍発症など、従来より本疾患に特異的と報告されている有害事象に関しても、本邦における発症の実態を調査することも、目的に含まれる。

B. 研究方法

1. 対象症例

先天性嚢胞性肺疾患症例のうち以下の条件に該当する症例を研究の対象とすることを決めた。即ち、

- 1) 2002年1月1日～2012年12月31日に出生し、嚢胞性肺疾患と出生前診断された症例
- 2) 上記のうち在胎22週以降の子宮内死亡例は含める
- 3) 1992年1月1日～2012年12月31日に出生した症例のうち、生後に嚢胞性肺疾患と診断された症例
- 4) 重篤な合併奇形(染色体異常、複雑心疾患)の有無は問わない
- 5) 積極的に治療したか、緩和的・制限的治療を選択したかは問わない

これらの選択基準は、本邦において本疾患に対する出生前診断の概念、技術が普及、均てん化された過去10年の出生前診断例および術後10～20年の長期経過を観察しうる過去20年の生後診断例を想定した。

2. 方法

全国の小児外科施設に対して調査票の送付、記入の形式で調査を行なう方針とした。すなわち前項の選択基準に該当する症例について、詳細な臨床データ(予想される予後因子:出生前診断の有無、出生前診断における重症度(肺病変容積頭囲比など)、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)、罹患肺葉数、肺病変の病理学的診断など)を収集する方針とした。加えて、インフォームドコンセントの

得られた症例については放射線画像、病理切片を借用して、中央病理診断評価も行うこととした。また、プライマリ・アウトカムとして嚢胞性肺疾患の出生前診断を受けた胎児ならびに新生児の生後30日生存が、セカンダリ・アウトカムとして手術施行の時期、成長時肺機能予後、合併症として胸部の変形、嚢胞遺残、がん化の発生割合が設定された。

上記の方針に沿って研究実施計画(資料1)を立案の上、症例調査用紙の策定を行なった(資料2)。

調査票の送付は2段階として、研究初年度の今年度は全国調査に先行して、小児外科施設のうち分担研究者の施設、ならびにその関連施設計7施設を嚢胞性肺疾患治療の拠点的病院と位置づけ、以下の7施設において倫理審査の承認を受け、該当症例の洗い出しを行なった。

慶應義塾大学 小児外科

大阪大学 小児成育外科

大阪府立母子保健総合医療センター小児外科

兵庫県立こども病院 小児外科

自治医科大学 小児外科

東京都立小児総合医療センター 外科

国立成育医療研究センター 外科

これらの7施設では、倫理審査の承認を得られた施設より順次、該当症例に関する詳細調査票を匿名化して記入を開始した。調査票(CRF)は国立国際医療研究センター臨床研究センター 医療情報解析研究部(JCRAC)データセンターへ送られ、当データセンターでデータベース化されて、安全に保管されるようにした。

さらに次年度は調査の範囲を上記7施設以外の日本小児外科学会認定施設に拡大す