

は認めなかったものの、再発例ではパッチ使用例が有意に多かった。表3に示すように、前期群と後期群に胸郭変形の発生率に有意差は認めなかった。また、肝脱出やパッチの有無などにおいて再発例と非再発例を比較した有意差を認めなかった。表4に示すように、GERDの発生率について比較検討したが、前期群と後期群に有意差は認めなかった。しかし、パッチ使用例に関しては有意に再発率が高い結果であった。表5に示すように難聴の発生率について比較検討したが、前期群と後期群に有

意差は認めなかった。しかし、パンクロニウムの使用例においては有意に難聴発生率が高い結果が得られた。

次に電話による追跡調査としては、身体的発育と精神的発達および就学状況に関する調査を行った。図3に示すように、身体的発育は各々の年齢における体重について、標準偏差曲線にしたがって4群に分類した。その結果、身体的発育は、多くのCDH症例が1歳までに-2SD以下の発育遅延を呈するものの、2歳以降にはcatch upして行くことがわかった。しかし、学童期において、発育が

表 3 胸郭変形の検討

胸郭変形; 42.4%(14/33)

(前期群と後期群の比較)		(*p<0.05)	
前期群(n=12)	後期群(n=21)	p	
4/12(33.3%)	10/21(47.6%)	0.42	

(胸郭変形例と非変形例の比較)			(*p<0.05)
(項目)	胸郭変形例 (n=14)	非変形例 (n=19)	p
肝脱出	7/14(50.0%)	11/19(57.9%)	0.65
胃脱出	12/14(85.7%)	15/19(78.9%)	0.62
L/T比<0.1	5/14(35.7%)	8/19(42.1%)	0.71
Patch有	4/14(28.6%)	7/19(36.8%)	0.62
GER有	4/14(28.6%)	5/19(26.3%)	0.89

●再発は前期群と後期群では有意差なし。
他の項目においても有意差は認めなかった。

表 4 GERD の検討

GERD; 27.3%(9/33)

(前期群と後期群の比較)		(*p<0.05)	
前期群(n=12)	後期群(n=21)	p	
3/12(25.0%)	6/21(28.8%)	0.82	

(GERD例と非GERD例の比較)			(*p<0.05)
(項目)	GERD例 (n=9)	非GERD例 (n=24)	p
肝脱出	6/9(66.7%)	12/24(50.0%)	0.39
胃脱出	8/9(88.9%)	19/24(79.2%)	0.51
L/T比<0.1	5/9(55.6%)	8/24(33.3%)	0.25
Patch有	6/9(66.7%)	5/24(20.8%)	0.01*
1歳時の発育障害	3/9(33.3%)	5/24(20.8%)	0.46

●GERD発生は前期群と後期群では有意差なし。
GERD発生はPatch有の症例で有意差を認めた。

遅延してくる症例もあり、長期的なフォローアップが必要であると考えられた。図4に示すように精神的発達および就学状況に関しては、6歳以上の就学期を迎え、フォローアップが可能であった17例を対象とした。電話での調査の結果では、全例普通学級へ通学し、IQ<70の知的発達遅滞を認めた症例はなかった。しかしながら、17例中6例に難聴があり、1例に言語の遅れがあるとの調査結果であった。これらの患者家族は療育施設や特別支援学校への通所、通級など社会的教育的支援を必

要としていた。

考察

近年のHFOやiNOやECMOなどの周術期の医療機器の進歩やgentle ventilationなどのCDHに対する集学的治療法の確立に伴い、CDHの長期予後は改善してきたとの報告がなされるようになってきた。しかしながら、いわゆるhigh-risk症例の生存が可能になるに従い、心

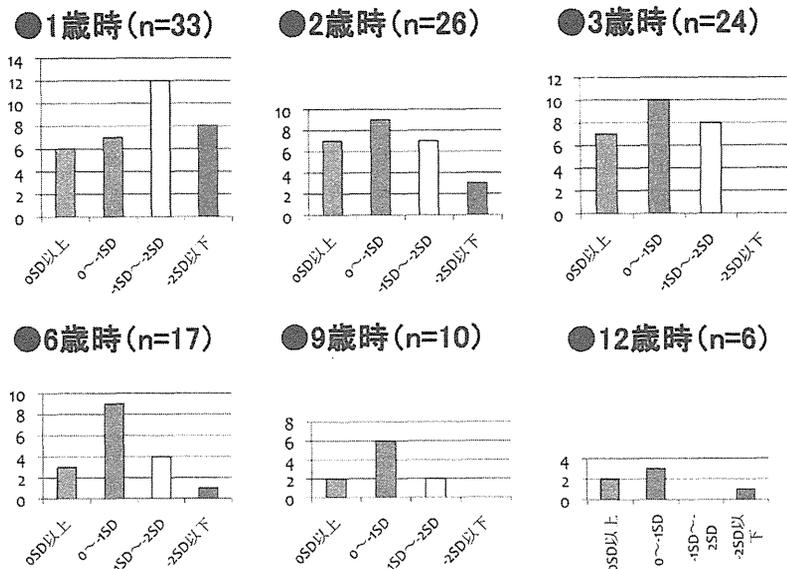
表5 難聴の検討

		18.2%(6/33) (前期群と後期群の比較)		難聴; (*p<0.05)
前期群(n=12)	後期群(n=21)	p		
4/12(33.3%)	2/21(9.5%)	0.09		

(難聴例と非難聴例の比較)		(*p<0.05)	
(項目)	難聴例(n=6)	非難聴例(n=27)	p
肝脱出	4/6(66.7%)	14/27(51.9%)	0.20
胃脱出	6/6(100%)	21/27(77.8%)	0.51
L/T比<0.1	4/6(66.7%)	9/27(33.3%)	0.13
Pancronium 使用	6/6(100%)	6/27(22.2%)	0.0001 *
Patchあり	3/6(50.0%)	8/27(29.6%)	0.34

●難聴発生は前期群と後期群では有意差なし。
 ●難聴発生はPancronium有の症例で有意差を認めた。

図3 身体的発育の追跡調査



疾患や染色体異常などの合併奇形を有する症例や重症CDHに特徴的な合併症を伴う症例に対して、いつ、どこで、だれがフォローしていくべきなのかという課題が生じるようになってきた。

今回、当科で出生前診断されたisolated CDHの長期予後に関して前期群と後期群の2群にわけて検討した結果、後期群の生存率が向上している結果が得られた。出生前診断に関しては、後期群では重症度の指標となる肝脱出率が有意に減少し、治療方針に関しては、後期群でECMO導入率が低下していた。これらの結果は、おそらくわが国のCDH周術期管理に関して共通とも考えられるが、胎児超音波検査による出生前診断が普及し、比較的軽症例に関しても出生前診断が得られるようになってきたことを表しているのではないかと考えられた。また、gentle ventilationの普及に伴い、出生後の治療方針が比較的均一化し、生存率の上昇につながっているのではないかと考えられた。

長期予後に関して、われわれは、再発、漏斗胸や側彎などの胸郭変形、GERD、難聴について前期群と後期群において比較検討を行い、さらにこれらの合併症がどのような症例に起こりやすいのか予後予測を行った。その結果、前期群と後期群に有意差は認めなかったものの、パッチ使用例については、再発とGERD発生の可能性が非使用例と比較して有意に高率であるとの結果が得られ、パנקロニウム使用例では難聴の発生率が非使用例と比較して有意に高率であるとの結果が得られた。すなわち、昨今の治療方針の差異ではなく、横隔膜欠損孔の大きな重症例に関しては、その後も合併症を生じるリスクが大きくなると考えられた。実際にパッチ閉鎖を必要

とする横隔膜欠損孔が大きな症例は、再発の予後因子になるとの報告もあり、初回退院から数年にかけての長期フォローが必要である根拠となっている⁷⁾。

胸郭変形は、胸郭の進行的非対称性が原因であると考えられている。生存者の16～48%に漏斗胸を認め、その多くは軽症であり、手術を必要としないといわれている^{4, 7, 8)}。また、側彎に関しては、CDH生存例の10～27%に認められ、大きな欠損孔やパッチを必要とした症例に高率に発生するといわれている^{7, 8)}。われわれの経験した症例に関しても、漏斗胸もしくは側彎といった胸郭変形は42.4%と高率に合併しており、長期経過で進行性の胸郭変形が生じる症例に関しては、横隔膜再形成術も含めた治療方針の再検討が必要であると考えられた。

GERDは、横隔膜脚の形成不全と横隔膜形成術後の腹腔内圧の上昇と胸腔内圧の低下に伴い、胃-食道逆流防止機構が破綻することで発生するとされる⁸⁾。Bagolanらは、CDH863名中39%にGERDがあり、19%に手術が必要であったと述べている⁶⁾。いずれにしても、CDH欠損孔などの疾患重症度により、GERDの出現、重症度にはばらつきがあるため、各々の症例に応じて検討を重ね、内科的・外科的治療の必要性を検討していくべきであると考えられる。

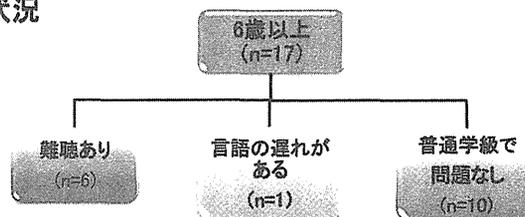
難聴に関して、Masumotoらは人工呼吸継続期間、HFO使用期間、ループ利尿薬投与期間、臭化パנקロニウム使用期間が感音性難聴発生例において有意に上昇していたと報告している¹²⁾。いずれにしても初期のABRでは異常が指摘されなかったとしても、6カ月ごとの検査を3歳もしくは5歳まで継続し、難聴による言語獲得の遅れが生じないように努めることが必要であると

図4 精神的発達・就学に関する追跡調査

●精神的発達(IQ<70を精神発達遅滞ありとした)

6歳以上の症例に診療録または電話でのアンケート調査を行った結果、長期フォロー患者17名にIQ<70の精神発達遅滞を認めた症例はなかった。

●就学状況



(就学やりハビリに関する家族の声)

- ・療育施設に通所している。
- ・聴覚支援施設に通所している。
- ・特別支援学校を利用できるように交渉した。
- ・私立小学校から公立小学校の通級指導を利用できるように交渉した。
- ・通級指導を受けられるように自治体に交渉した。

考える^{12, 13)}。

成長発達障害に関して、CDHの20～50%に成長障害があるとの報告がある^{4, 6, 8)}。長期呼吸管理が嚥下反射を阻害し、経口摂取障害を助長している可能性や呼吸に関する仕事量が増加していること、長期に及ぶ酸素依存状態や吸綴力が乏しいこと、GERDなどが成長障害の原因と考えられている^{6-8, 14)}。Muretoeらは、体重増加不良は神経学的予後などにも影響を及ぼす可能性があり、栄養面での早期介入が望ましいと述べている¹⁴⁾。われわれの経験からは2歳までに多くの症例がキャッチアップしてくるが、その後の経過でも成長障害が生じる可能性があり、定期的経過観察が必要であると考えられた。

精神的発達に関しては、CDHの約7%に中枢神経系の合併奇形があるといわれている⁸⁾。これらの合併奇形を有する症例やCDHの重症度による症例の差を除外して考えなければ、出生後の治療が中枢神経系に及ぼす影響を厳密には評価できない。しかしながら、出生直後から低酸素状態に陥り、集学的治療を必要とするCDH長期生存例に明らかな発達遅滞や行動異常を認め、その危険因子は欠損孔の大きさとECMOの使用であるとの報告もあり、注意が必要である⁷⁾。われわれのフォローアップ症例に関してはIQ70未満の精神発達遅滞を認めた症例はなかった。しかしながら、特に難聴症例に関して

は、聴覚障害のために言語能力獲得が不十分であり、家族が特別支援教育を求めている実態が明らかになった。

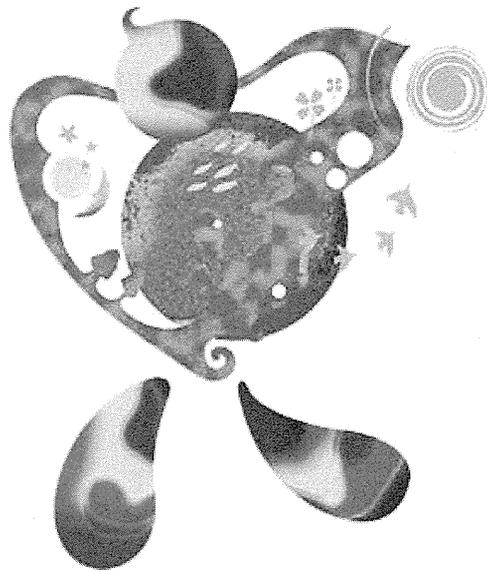
2007年4月に学校教育基本法が一部改正され、特別支援教育がスタートした¹⁵⁾。知的発達に遅れはないものの学習面や行動面で困難を示す生徒に対する教育的支援制度である¹⁵⁾。CDHの長期フォロー患者のなかには、このような教育的支援が必要な症例も内在しており、多職種による多角的フォローアップが必要であると考えられた。

結語

当科における出生前診断されたisolated CDHの長期予後をまとめた。前期群では、重症例が多い傾向にあったものの、gentle ventilation導入に伴い、後期群では生命予後が改善した。パッチを必要とする重症例では、現行の治療方針でも再発やGERDのリスクを伴うため、注意深い経過観察が必要である。難聴をかかえた児の就学に対しては、療育施設や自治体と連携しながら、社会的支援を継続する必要があると考えられ、多職種による長期フォローアップ体制の確立が必要であると考えられた。

文 献

- Masumoto K, Teshiba R, Esumi G, et al: Improvement in the outcome of patients with antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia using gentle ventilation and circulatory stabilization. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 487-92.
- Tsao K, Lally KP: Surgical management of the newborn with congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 46-54.
- 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* 2010; 46: 101-14.
- Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, et al: Congenital diaphragmatic hernia: the hidden morbidity. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 258-62.
- Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, et al: Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol* 1996; 23: 873-87.
- Bagolan P, Morini F. Long-term follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 2007; 16: 134-44.
- Section on Surgery and the Committee on Fetus and Newborn. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2008; 121: 627-32.
- Peetsold MG, Heij HA, Kneepkens CMF, et al: The long-term follow-up of patients with a congenital diaphragmatic hernia: a broad spectrum of morbidity. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 1-17.
- Kamata S, Usui N, Kamiyama M, et al: Long-term follow-up of patients with high risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1833-8.
- Crankson SJ, Al Jadaan SA, Namshan MA, et al: The immediate and long-term outcomes of newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 335-40.
- Vanamo K, Peltonen J, Rintala R, et al: Chest wall and spinal deformities in adults with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 851-4.
- Masumoto K, Nagata K, Uesugi T, et al: Risk factors for sensorineural hearing loss in survivors with severe congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 607-12.
- 伊藤智朗, 田村正徳: 先天性横隔膜ヘルニアの長期フォローアップ. *小児外科* 2007; 39: 1127-31.
- Muratore CS, Utter S, Jaksic T, et al: Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1171-6.
- 岡崎 宏: 言語聴覚士のあり方—小児の言語聴覚領域の現状と課題 特別支援教育に携わる立場から. *言語聴覚研究* 2008; 5: 109-14.



V. 資 料

疾患概要

【疾患名】	胎児・新生児肺低形成
【患者数】	年間約200例：先天性横隔膜ヘルニアによるもの約80例、先天性嚢胞性肺疾患によるもの約50例、胎児胸水によるもの約40例、胎児尿路閉塞性疾患によるもの約30例
【概要】	胎児・新生児肺低形成とは、肺胞や気管支・肺葉などの数やサイズの減少を伴う肺の発育形成不全のことをいう。通常は、正常肺の発育を阻害する他の胎児異常に伴って二次的に発症する。肺低形成は、しばしば新生児の死因となったり、死産においてもしばしば認められる所見である。肺低形成の度合いを評価するものとして、肺重量の減少、肺容積の減少、肺DNA量の減少、肺胞数の減少などがある。
【原因の解明】	本症は、特発性に発症することもあるが、多くは他の胎児異常に伴い二次的に発症する。その原因として、先天性横隔膜ヘルニアにおける腹腔内臓器や、先天性嚢胞性肺疾患における肺嚢胞、胎児胸水などによる圧迫がある。また本症は、胎児尿路閉塞性疾患における巨大に拡張した膀胱と、高度の羊水過少によっても生じる。胎児の呼吸用運動中に生じる圧刺激は、肺の発育に影響することが知られている。ことに気道の拡張が、チロシンキナーゼ受容体や成長因子、レチノイン酸などの発達や、シグナル伝達経路に影響すると言われている。
【主な症状】	肺低形成の主たる症状は、さまざまな重症度の呼吸障害である。患児は、しばしば酸素投与、人工呼吸、一酸化窒素吸入療法、膜型人工肺などを含めた呼吸補助を必要とする。呼吸不全のために、出生直後に死亡することも稀ではない。
【主な合併症】	新生児遷延性肺高血圧症は本症のよく知られた合併症である。人工呼吸に伴って気胸を発生することもある。長期間の羊水過少による胸郭圧迫変形が観察される場合もある。長期の合併症としては、慢性肺障害や循環不全、成長発育障害、精神発達障害などがある。
【主な治療法】	治療は、出生前の治療、出生のタイミングと場所、出生後の治療の3つに大別される。肺低形成が最も高度な症例では、胎児治療の適応となる。肺嚢胞の液を排出するために、子宮内嚢胞-羊水腔シャント術が有効である。胎児尿路閉塞性疾患においては、子宮内での膀胱-羊水腔シャント術が用いられる。時に肺低形成のリスクの高い胎児では、特定高次機能施設における計画分娩が必要となる。出生後には、酸素投与が必要となる児も多い。また、より重症の症例では、高頻度振動換気法や一酸化窒素吸入療法、膜型人工肺などの高度医療を行わなければ救命できない。
【研究班】	胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究班

Disease Summary

【Name of the disease/symptom】	Pulmonary hypoplasia of the fetus and neonate
【Number of Patients】	200 cases/year: due to congenital diaphragmatic hernia 80 cases/year, due to congenital cystic lung disease 50 cases/year, due to fetal pleural effusion 40 cases/year, due to fetal urinary tract obstruction 30 cases/year
【Background】	Pulmonary hypoplasia is incomplete development of the lungs, resulting in an abnormally low number or size of bronchopulmonary segments or alveoli. It usually occurs secondary to other fetal abnormalities that interfere with normal development of the lungs. Pulmonary hypoplasia is a common cause of neonatal death and a common finding in stillbirths. To evaluate pulmonary hypoplasia, some investigators have devised specific criteria that are based on reduced lung weight, volume, DNA content, and radial alveolar count.
【Cause】	Pulmonary hypoplasia may be primary, but it is usually secondary, caused by compression due to structures such as abdominal contents in congenital diaphragmatic hernia, congenital lung cysts, or fetal pleural effusion. It also caused by very large bladder and oligohydramnios result from blockage of the urinary tract obstruction. Pressure during fetal respiratory movement appears to affect fetal lung growth. Specifically, airway distension may affect various developmental and signaling pathways such as receptor tyrosine kinase, growth factors and retinoid signaling.
【Major symptoms】	A major symptom of pulmonary hypoplasia is respiratory distress with various severity. The infants need respiratory support including oxygen administration, mechanical ventilation, nitric oxide inhalation and extracorporeal membrane oxygenation. Sometimes the neonates die of respiratory failure immediately after birth.
【Major complications】	Persistent pulmonary hypertension of the newborn is a well-known complication. Associated pneumothorax with mechanical ventilation may occur. Compression deformities due to prolonged oligohydramnios may be observed. In the long term period, pulmonary hypoplasia has been associated with chronic pulmonary damage as well as circulatory failure, failure to thrive and neurocognitive defects.
【Major treatments】	Management has three components: interventions before delivery, timing and place of delivery, and therapy after delivery. Fetal intervention is available for the most severe cases of pulmonary hypoplasia. Intrauterine cyst-amniotic shunt can allow for drainage of fluid from the pulmonary cysts. Intrauterine vesicoamniotic shunts are techniques that are used in fetuses with urinary tract obstruction. Often, a baby with a high risk of pulmonary hypoplasia will have a planned delivery in a specialty institution. After delivery, most affected babies will require supplemental oxygen. Some severely affected babies may be salvaged with high-frequency oscillatory ventilation, nitric oxide inhalation or extracorporeal membrane oxygenation.
【Contact information】	Research on the current diagnosis and therapy of the pulmonary hypoplasia in the fetus and the neonate

平成24年度 研究成果報告書

『研究の概要』

- ・ 研究課題名（課題番号）：胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究
（ H 2 4 -難治等（難） 一般-0 3 4 ）
- ・ 研究代表者：
白井規朗・大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 小児成育外科学・准教授
- ・ 研究期間：2年計画の1年目
- ・ 「研究目的」から「行政政策等への研究成果」の活用までの要旨

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である。最重症例の予後は極めて不良で、生後数日で死亡する例も多く、仮に出生後に生存できても、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。いずれの対象疾患も、胎児治療によって予後の改善が見込まれるが、実際にわが国でどの程度胎児治療の適応例があり、どの程度実施されてきたかは明らかでない。本研究の目的は、本症について多施設共同研究や全国実態調査を行って診断および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を見極め、胎児治療を今後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。

先天性横隔膜ヘルニアについては、平成23年度に国内の半数以上に相当すると思われる614例のデータベース構築を完了した。平成24年度には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実態調査を行ってデータベースを構築している。平成25年度には、引き続きデータベースの構築と診断および治療実態のデータ解析を行ったうえ、重症度別に治療の層別化を行う。各疾患の胎児期の所見と自然歴から、胎児治療の適応症例を同定して適応基準を作成する。

上記の実態調査により、本症各疾患に関する詳細な症例データベースが構築され、これらのデータ解析により重症度別に層別化された治療指針・診療ガイドラインが作成される。同時に各疾患について、胎児期の所見と自然歴から胎児治療の適応基準が策定される。これらの胎児治療の適応基準に基づき、国内の特定の施設において胎児治療が実施されれば、本症最重症例の生命予後や後遺症などの治療成績が改善されることが見込まれる。一方で軽症例についても、治療の標準化と治療施設の適正な選択が行われるため、医療経済の効率化が期待される。これに加え、胎児・新生児の希少難治性疾患に取り組む姿勢は、国政が少子化や産科・小児科医不足の問題に積極的に取り組むという国民へのメッセージともなる。また、本研究の研究成果はウェブサイトなどを通じて広く国民に啓蒙することも可能で、異常胎児妊娠に関する情報不足と不安感から妊娠中絶の選択を余儀なくされている患者家族にとっても朗報となる。

・研究のロードマップ（研究期間：2年間、中期的（5年後）、長期的（10年後））

フィジビリティースタディーが施行された平成23年度には、先天性横隔膜ヘルニアについて後方視的観察研究を実施して、国内の約60%に相当すると思われる症例のデータ収集とデータ一次解析を行った。平成24年度には、先天性嚢胞性肺疾患について、過去20年間の症例を対象とし、主要7施設の多施設共同研究として上記同様の後方視的コホート観察研究を開始した。胎児胸水および胎児尿路閉塞性疾患については、全国調査形式による後方視的コホート観察研究を開始した。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、出生前診断症例（胎児治療例を含む）のみを調査対象とした。評価方法は、子宮内での胎児の予後、出生後の生命予後、合併症を伴わない退院をプライマリアウトカムとし、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を観察項目とした。

平成25年度には、主として胎児治療適応基準の作成、重症度別治療指針の作成に着手する予定である。すなわち、平成24年度に引き続きデータ入力やデータクリーニングを継続し、これらが完了のちデータ固定を経てデータ解析を行い以下の検討を行う。

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。出生前診断例・胎児治療例においては、これに加えて、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し、討議を重ねて診療ガイドラインへと反映させる。

中期的（5年後）には、これらの診療ガイドラインに基づいて限定的施設における胎児治療が行われることが期待される。また、これらの治療成績をモニターして診療ガイドラインへとフィードバックさせることも可能となる。重症度別治療指針に基づいた層別化治療の普及によって、重症例の重点施設への集約化が進み、施設別の症例再配分が促進されると期待される。

上記の結果、長期的（10年後）には、胎児治療が一般的に普及し、胎児・新生児肺低形成に対する胎児治療の標準化が行われると同時に、治療成績の向上と医療経済の効率化が期待される。

『研究目的』

本調査研究の目的は、呼吸器系の希少難治性疾患群である胎児・新生児肺低形成（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。

胎児・新生児肺低形成を発症する疾患ごとの調査症例数は、先天性横隔膜ヘルニア614例（調査終了）、先天性嚢胞性肺疾患約500例、胎児胸水305例、胎児尿路閉塞性疾患約100例を予定している。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。

『研究方法』

・研究期間全体を通じた研究方法

本調査研究では、二次的に胎児・新生児肺低形成を来す疾患、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ついて、多施設共同研究あるいは全国調査によって、後方視的コホート観察研究を行う。症例データの収集は、共通の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（CRF）を用いて行う。CRF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う。CRFから得られたデータを入力し、統計学的解析を行って診断と治療の実態を明らかにしたうえで、各疾患における治療指針と胎児治療の適応基準を策定する。

・平成24年度までに実施した研究方法

先天性横隔膜ヘルニアについては、日本小児外科学会認定施設・教育関連施設を中心に依頼を行い、平成23年度中に、72施設に対してCRFを用いた過去5年間の後方視的観察研究を実施して、国内の約60%に相当すると推測される614例のデータ収集とデータの一次解析を終了した。平成24年度以降、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、主要7施設で後方視的コホート観察研究を開始した。対象は過去20年間の症例とし、約500例についてCRFを用いた症例調査を実施中である。胎児胸水および胎児尿路閉塞性疾患については、全国調査形式による後方視的コホート観察研究を行うこととした。胎児胸水については一次調査をほぼ終了し、全国62施設から305例の二次調査の承諾が得られたため、現在CRFを用いた症例調査を開始した。胎児尿路閉塞性疾患については、倫理委員会での審査を終え、近々一次調査ならびにCRFを用いた症例調査を開始予定である。

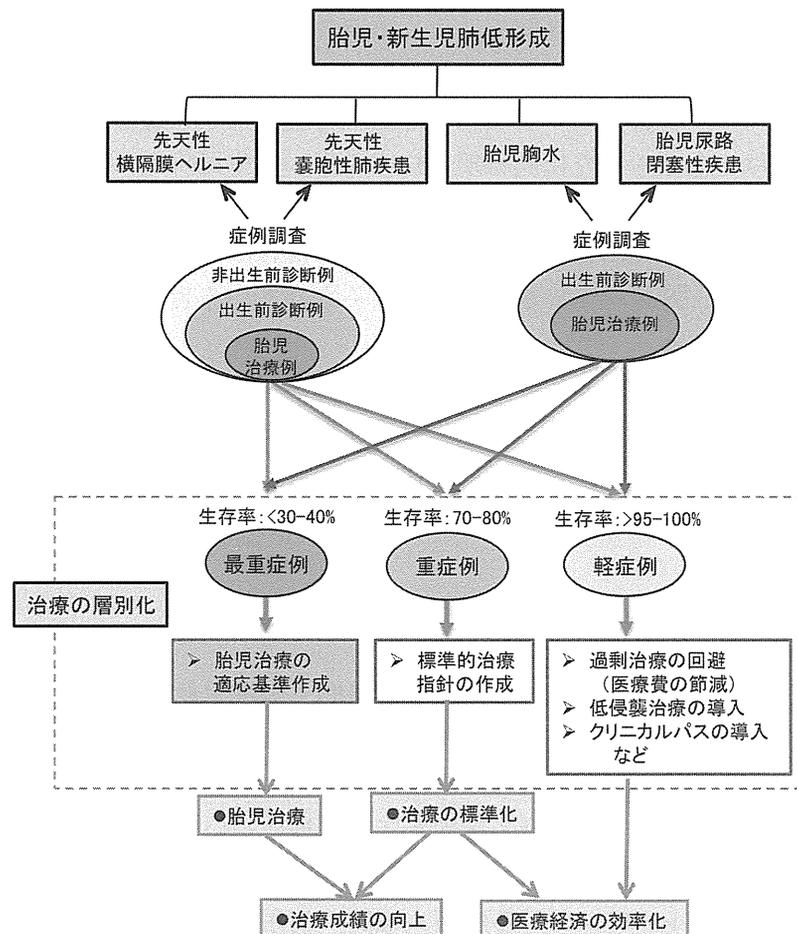
各疾患におけるCRFの調査項目の詳細は、疾患ごとに研究総括責任者を中心にして検討を行い、研究実施計画書とともに決定した。いずれの疾患も調査実施施設は連結可能匿名化を行った上でCRFにデータを記入して、業務委託したJCRACデータセンターに

返送する。JCRACデータセンターは、調査実施施設との連絡およびデータ入力、データクリーニングを担当する。

評価方法：子宮内胎児死亡、出生後30日や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する。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する。

・平成25年度以降に実施する予定の研究計画

先天性横隔膜ヘルニアについては、本症の症例を多数有する施設代表を新たに研究分担者として加えて、協議を行ったうえで国内主要施設における統一治療指針の作成を行う予定である。また、この統一治療指針に基づいて、前向きが多施設共同研究を開始することを計画している。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は、前年度に引き続きデータ入力を行い、完了ののちデータ解析を開始する。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、重症度別の治療指針を作成する。また出生前診断例・胎児治療例においては、これに加えて、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の作成を行う予定である。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。なお、現時点では特に当初の研究計画は変更されていない。



『倫理面への配慮』

・倫理審査委員会等の承認年月日：

4つの疾患はそれぞれ独立した臨床研究として行っているため、倫理委員会承認月日は異なる。

- ・先天性横隔膜ヘルニア：平成23年5月12日 承認番号11017（大阪大学医学部附属病院）
- ・先天性嚢胞性肺疾患：平成24年12月14日 承認番号12263（大阪大学医学部附属病院）
- ・胎児胸水：平成24年9月3日 承認番号603（成育医療研究センター）
平成24年11月9日 承認番号12269（大阪大学医学部附属病院）
- ・胎児尿路閉塞性疾患：平成25年1月4日 承認番号2292号（聖マリアンナ医科大学）
平成25年1月9日 承認見込（大阪大学医学部附属病院）

・臨床研究の登録状況について：

本研究における全国調査は、いずれも後方視的コホート観察研究（疫学研究）であるため、臨床研究の登録を行う予定はない。

『研究成果』

・研究班全体としての研究成果

学術的には、これまで実態が明らかでなかった本症各疾患に関する詳細な症例データベースが構築され、わが国における本症各疾患における病態や予後が明らかとなる。臨床的には、これらのデータ解析により本症各疾患における診断および治療の実態をもとに、重症度別に層別化された治療指針・診療ガイドラインの作成が行われる。また各疾患について、胎児期の所見と自然歴から胎児治療の適応基準が策定される。

社会的には、本症のように周産期死亡率の高い新生児疾患に対して厚生労働行政が積極的に取り組むことの意義は大きく、その研究成果もウェブサイト等を通じて広く国民に周知されることが期待される。これらの情報は、異常胎児妊娠に関する情報不足と不安感から、妊娠中絶の選択を余儀なくされている患者家族にとっても朗報となることが予想される。

今後の本研究の発展としては、得られた胎児治療の適応基準に基づいて国内の主要施設において胎児治療が普及し、本症最重症例の生命予後や後遺症などの治療成績が改善されると見込まれる。また軽症例についても治療の標準化と治療施設の適正な選択が行われるようになるため、医療経済の効率化が期待される。

・各分担研究項目の成果（平成25年1月現在）

先天性横隔膜ヘルニア：

- 1) わが国における新生児横隔膜ヘルニアの診断・治療実態の解析
- 2) 胎児MRIによる先天性横隔膜ヘルニアの予後予測
- 3) 先天性横隔膜ヘルニアにおける周術期呼吸機能の解析
- 4) 先天性横隔膜ヘルニアにおける適切な手術時期についての検討
- 5) 横隔膜ヘルニア手術所見と生命予後・胎児期所見・術後合併症との関連性の検討
- 6) 新生児横隔膜ヘルニアにおける膜型人工肺の使用状況の解析

7) 先天性心疾患を合併した先天性横隔膜ヘルニアについての検討

8) 本邦主要施設における新生児横隔膜ヘルニアの治療方針の差異に関する検討

先天性嚢胞性肺疾患：

1) 本邦7施設における過去20年間の先天性嚢胞性肺疾患の治療実態

胎児胸水：

1) わが国の総合周産期センターにおける胎児胸水の治療実態

『研究目的の達成度』

・達成できた目的・目標

新生児横隔膜ヘルニアについては、全国実態調査およびそのデータ解析を行った。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は、研究実施計画書および症例調査票の作成と、研究に関する倫理審査委員会の承認について達成できた。また一部疾患については、一次調査・二次調査による症例調査を実施中である。

・達成できなかった目的・目標

当該期間中に行う予定の目的・目標について達成できなかった項目はない。

・重点的に取り組む内容

来年度以降重点的に取り組む内容として、新生児横隔膜ヘルニアについては、解析されたデータに基づいて他の主要施設を交えて統一治療指針を作成し、前向き研究に向けて取り組む予定である。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は、引き続き症例調査およびデータ解析を行い、治療指針・胎児治療基準の作成を行う予定である。

・最終的な成果を達成する見込み

最終的には、現時点で特に計画の変更を行うことなく、当初の目的・目標を達成できる見込みである。

『臨床現場等への研究成果の活用』

・臨床現場に直接反映される可能性のある研究成果

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ともに、研究成果として重症度別に層別化された治療指針・診療ガイドラインの作成が見込まれる。また各疾患について、肺低形成を胎児期から治療するための胎児治療適応基準が策定されることが見込まれる。

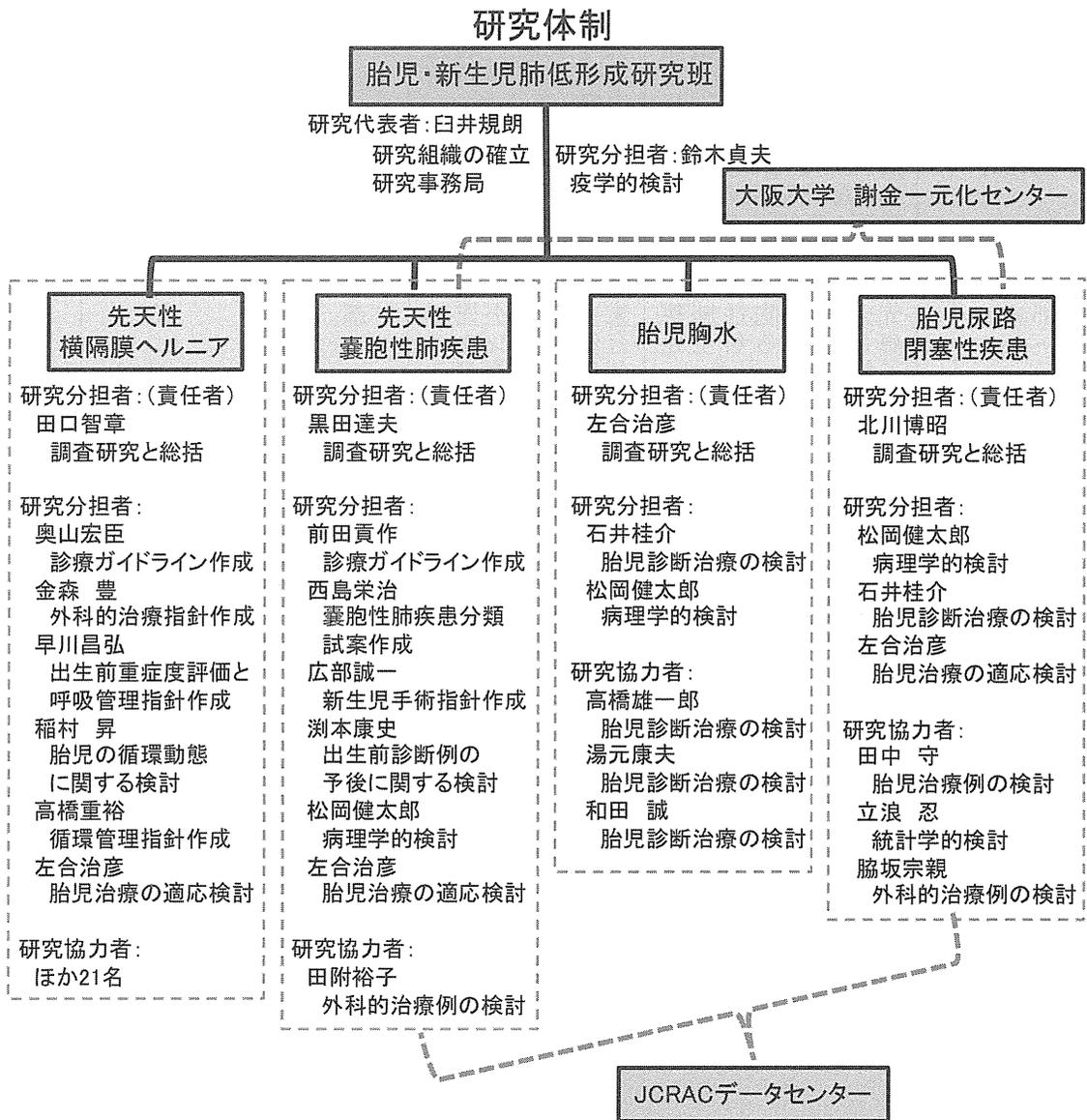
・臨床現場に間接的に活用される可能性がある研究成果

肺低形成を来しう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などについて、本研究で明らかとなった自然歴などに基づき、妊婦およびその家族に対する疾患や病状のより正確な説明が可能となるため、研究成果を患者家族のケアに活用することができる。

『研究組織情報』

研究分担者名	研究分担項目	所属機関	職名	配分額 (千円)	エフォート
臼井規朗	研究組織の確立、調査研究事務局、データセンターとの連絡、研究全体の総括	大阪大学大学院医学系研究科・小児外科学	准教授	19,750 (うち間接経費9,000)	10%
田口智章	先天性横隔膜ヘルニアに関する調査研究と総括	九州大学大学院医学研究院小児外科学分野	教授	3,350	5%
左合治彦	胎児胸水に関する調査研究と総括、他の各疾患における胎児治療適応の検討	国立成育医療研究センター周産期センター	センター長	3,350	5%
黒田達夫	先天性嚢胞性肺疾患に関する調査研究と総括	慶應義塾大学外科学(小児外科)	教授	1,400	5%
北川博昭	胎児尿路閉塞性疾患に関する調査研究と総括	聖マリアンナ医科大学小児外科	教授	3,350	5%
前田貢作	先天性嚢胞性肺疾患に関する診療ガイドラインの作成	自治医科大学医学部外科学講座小児外科学部門	教授	650	5%
奥山宏臣	先天性横隔膜ヘルニアに関する診療ガイドラインの作成	兵庫医科大学小児外科	教授	650	5%
西島栄治	先天性嚢胞性肺疾患の分類試案に関する検討	兵庫県立こども病院小児外科	副院長	650	5%
金森 豊	先天性横隔膜ヘルニアに関する外科的治療指針の作成	国立成育医療研究センター臓器運動器病態外科部	医長	650	5%
稲村 昇	先天性横隔膜ヘルニアの胎児循環動態に関する検討	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	650	5%
早川昌弘	先天性横隔膜ヘルニアに関する重症度評価と呼吸管理指針の作成	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	センター長	650	5%

松岡健太郎	胎児胸水および胎児尿路閉塞性疾患に関する低形成肺の病理学的検討	国立成育医療研究センター病理診断部	医 長	650	5%
高橋重裕	先天性横隔膜ヘルニアに関する循環管理指針の作成	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	650	5%
石井桂介	胎児尿路閉塞性疾患、胎児胸水の胎児診断・胎児治療に関する検討	大阪府立母子保健総合医療センター産科	副部長	650	5%
広部誠一	先天性嚢胞性肺疾患に対する新生児手術指針の作成	東京都立小児総合医療センター外科・小児外科学(同上)	部 長	650	5%
淵本康史	出生前診断された先天性嚢胞性肺疾患の予後に関する検討	国立成育医療研究センター臓器運動器病態外科部	医 長	650	5%
鈴木貞夫	肺低形成全般についての疫学的検討と統計学的検証	名古屋市立大学院医学研究科公衆衛生学分野・公衆衛生学(同上)	教 授	650	5%



『研究成果の公表』

・学術雑誌等での発表：

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. *Journal of Pediatric Surgery*, In press, 2013

・学会等での講演、発表：

Hayakawa M, Usui N, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahash S, Fujino Y, Taguchi T. Nationwide Survey on the Current State of Congenital Diaphragmatic Hernias in Japan, : Hot Topics in Neonatology 2011, Washington DC, USA, Dec. 4-5, 2011

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

Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahash 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

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. Rome, Italy. June 13-16, 2012

Usui N, Okuyama H, Taguch 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

高橋重裕、中村知夫、伊藤裕司、林 聡、左合治彦、小児外科 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

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 5月14-16日, 2012

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 5月14-16日, 2012

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

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

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

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・新生児医学会学術集会 大宮 7月8-10日, 2012

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