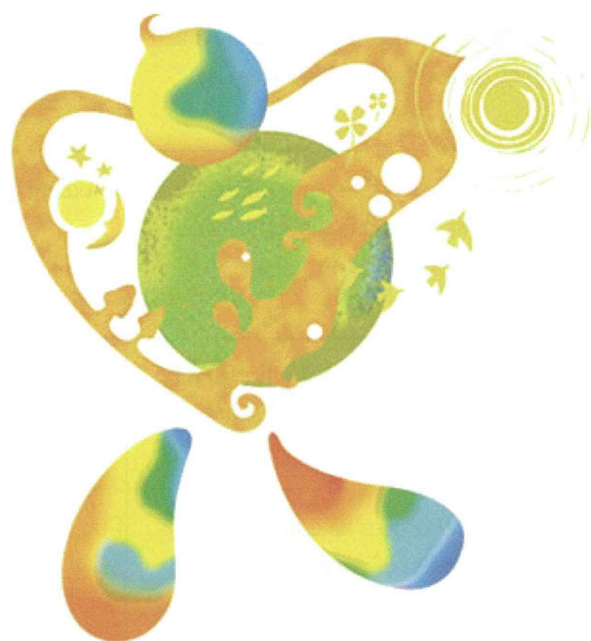


### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>臼井規朗</u> , <u>早川昌弘</u> , <u>奥山宏臣</u> , <u>金森 豊</u> , <u>高橋重裕</u> , <u>稲村昇</u> , <u>藤野裕士</u> , <u>田口智章</u> .	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)	149-152	2013
<u>田口智章</u> .	胎児治療の現状	小児外科	45(1)	5-7	2013
<u>高橋重裕</u> , <u>遠藤誠之</u> , <u>左合治彦</u> .	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
<u>Hayakawa M</u> , <u>Ito M</u> , <u>Hattori T</u> , <u>Kanamori Y</u> , <u>Okuyama H</u> , <u>Inamura N</u> , <u>Takahashi S</u> , <u>Nagata K</u> , <u>Taguchi T</u> , <u>Usui N</u> .	The effect of hospital volume on the mortality of congenital diaphragmatic herina in Japan.	Pediatr Int	55(2)	190-196	2013
<u>Takahashi S</u> , <u>Sago H</u> , <u>Kanamori Y</u> , <u>Hayakawa M</u> , <u>Okuyama H</u> , <u>Inamura N</u> , <u>Fujino Y</u> , <u>Usui N</u> , <u>Taguchi T</u> .	Prognostic Factors of Congenital Diaphragmatic Hernia Accompanied by Cardiovascular Malformation.	Pediatr Int	55(4)	492-497	2013
<u>Nagata K</u> , <u>Usui N</u> , <u>Kanamori Y</u> , <u>Takahashi S</u> , <u>Hayakawa M</u> , <u>Okuyama H</u> , <u>Inamura N</u> , <u>Fujino Y</u> , <u>Taguchi T</u> .	The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: A nationwide survey in Japan.	J Pediatr Surg	48(4)	738-744	2013
<u>Uehara S</u> , <u>Usui N</u> , <u>Kamiyama M</u> , <u>Masahata K</u> , <u>Nara K</u> , <u>Ueno, T</u> , <u>Soh H</u> , <u>Oue T</u> , <u>Fukuzawa M</u> .	Repair of congenital diaphragmatic hernias through umbilical skin incisions.	Pediatr Surg Int	29(5)	529-532	2013
<u>Usui N</u> , <u>Nagata K</u> , <u>Hayakawa M</u> , <u>Okuyama H</u> , <u>Kanamori Y</u> , <u>Takahashi S</u> , <u>Inamura N</u> , <u>Taguchi T</u> .	Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation.	Eur J Pediatr Surg	24(1)	31-38	2014
<u>Usui N</u> , <u>Okuyama H</u> , <u>Kanamori Y</u> , <u>Nagata K</u> , <u>Hayakawa M</u> , <u>Inamura N</u> , <u>Takahashi S</u> , <u>Taguchi T</u> .	The lung to thorax transverse area ratio has a linear correlation with the observed to expected lung area to head circumference ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernias.	J Pediatr Surg	49(3)	In press	2014



#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

シンポジウム 13 「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

大阪大学小児成育外科<sup>1)</sup>, 名古屋大学新生児科<sup>2)</sup>, 兵庫医科大学小児外科<sup>3)</sup>, 国立成育医療研究センター外科<sup>4)</sup>, 同 新生児科<sup>5)</sup>, 大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科<sup>6)</sup>, 大阪大学附属病院集中治療部<sup>7)</sup>, 九州大学小児外科<sup>8)</sup>

白井 規朗<sup>1)</sup> 早川 昌弘<sup>2)</sup> 奥山 宏臣<sup>3)</sup> 金森 豊<sup>4)</sup>  
高橋 重裕<sup>5)</sup> 稲村 昇<sup>6)</sup> 藤野 裕士<sup>7)</sup> 田口 智章<sup>8)</sup>

### Key words

Congenital diaphragmatic hernia  
Nationwide survey  
Treatment strategy  
Variance investigation

### はじめに

わが国における新生児横隔膜ヘルニア (以下本症) の治療成績は, gentle ventilationを中心とした呼吸管理の普及とともに, 近年急速に向上しつつある。しかし, わが国における本症の治療方針が, 施設間でどの程度収束化し, またどの程度異なっているかは明らかでない。そこで, わが国の主要施設における本症の治療成績と, 治療方針の施設間差異を明らかにし, 今後本症の治療を標準化するに当たっての足がかりとすることを目的に本研究を行った。

### 対象と方法

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業として, 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 施設に対して, 新生児横隔膜ヘルニアに関する全国実態調査が実施された (承認番号 11017)。各症例についての二次調査は, 上記のうち 72 施設の協力を得て 614 例に対して行われた。そこで本研究では, 二次調査が実施された 72 施設中, 2006 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までの 5 年間に, 10 例以上の症例を治療した経験のある施設を対象として解析を行った。

全国調査では, 一次調査として各施設の治療方針に関するアンケート調査を実施した。また, 二次調査として症例調査票を用いて各症例に対する診断, 治療, 転帰に関する調査を実施した。本研究では, 対象となる施設名を匿名化したうえで, 一次調査および二次調査から得られた各施設における治療方針と治療成績を比較検討した。

### 結果

2006 年から 2010 年までの 5 年間に 10 例以上本症の治

療経験のある施設は, 72 施設中 22 施設であった。そのうち最も症例数の多かった施設は 43 症例, 最も少なかった施設は 10 症例であった。全症例の転帰を比較すると, 生存率には 35% から 100% までの開きがあった (図 1)。

各施設の症例背景を見ると, 出生前診断率は 32% から 100% まで大きな差があった。また, 横隔膜ヘルニア単独 (以下 Isolated) 症例の割合も, 64% から 100% までの開きがあった (表 1)。施設間の重症度は, 全国実態調査の解析結果<sup>1)</sup>に基づき, Apgar Score 1 分値が 4 以下であった症例数の割合, 出生後 24 時間以内の最も低値であった Oxygenation Index が 8.0 以上であった症例数の割合, 出生前診断例における肝脱出症例の割合を用いて比較した。重症度は単一の指標のみでは評価できないものの, Apgar Score 1 分値  $\leq 4$  の割合では 9% ~ 77%, 24 時間以内最良 Oxygenation Index  $\geq$

図 1 施設別の症例数と転帰の比較

\*: 施設の仮名は, 横隔膜ヘルニア単独 (Isolated) 症例の生存率が高い施設順にアルファベットで表した。

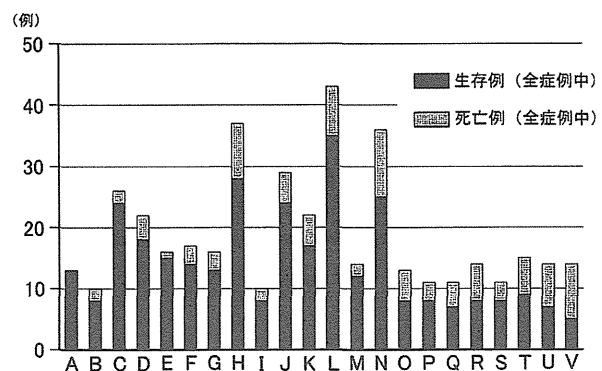
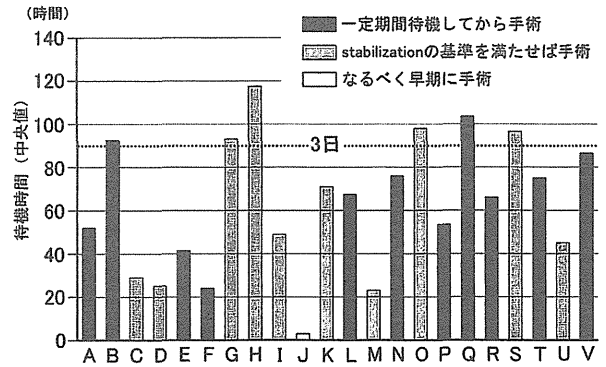


表1 施設別の症例背景と重症度、呼吸・循環管理方針の比較

施設仮名	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	平均
症例数(5年間)	13	10	26	22	16	17	16	37	10	29	22	43	14	36	13	11	11	14	11	15	14	14	
症例の背景(症例数の割合)																							
出生前診断率(%)	70	50	73	96	64	63	29	73	57	38	31	60	59	31	42	63	9	73	79	36	77	NA	71
Isolated症例(%)	100	80	92	77	100	88	75	81	90	90	90	98	86	69	77	91	82	79	100	63	80	79	86
重症度(症例数の割合)																							
Apgar Score (1) ≤ 4 (%)	54	30	48	64	63	29	73	57	38	31	60	59	31	42	63	9	73	79	36	77	NA	71	52
24hr最良OI* ≥ 8.0 (%)	33	60	5	11	8	42	27	38	0	43	45	17	46	23	71	60	33	60	36	46	NA	46	32
肝脱出症例の割合(%)	22	25	6	29	8	14	25	33	0	29	NA	49	14	47	22	NA	40	20	43	36	0	18	29
出生前診断例の治療方針(症例数の割合)																							
帝王切開の割合(%)	100	100	90	27	100	86	46	84	100	71	100	39	43	84	100	100	55	100	57	92	100	58	73
胎児麻酔の割合(%)	44	40	56	0	100	14	0	17	0	0	0	0	0	0	70	0	54	54	14	75	82	8	23
呼吸・循環管理																							
主たる管理診療科**	新	新	新	外	外	外	外	新	麻	麻	外	新	新	外	外	新	新	新	新	外	外	新	新
容認最高Pre PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	45	45	45	65	45	55	65	65	55	65	55	45	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	NA
容認最低Pre PaO <sub>2</sub> (mmHg)	85	65	85	75	100	NA	65	65	65	65	60	75	65	65	65	85	65	65	75	NA	65	60	NA
容認最低Pre SpO <sub>2</sub> (%)	90	90	90	90	90	80	80	90	90	90	80	90	95	80	90	95	80	90	70	80	80	80	NA
NO使用施行例(%)	31	56	86	68	63	88	81	68	70	86	64	84	71	61	54	64	73	71	18	33	86	57	64
ECMO施行症例(%)	0	0	4	3	25	11	0	21	0	0	18	0	28	8	0	0	0	0	18	13	35	0	9

注) 施設の仮名は、横隔膜ヘルニア単独(Isolated)症例の生存率が最も低い施設順にアルファベットで表した。  
 \* : 24hr最良OI; 生後24時間以内を示した最も低いOxygenation Index. \*\* : 新: 新生児科, 外: 小児外科, 麻: 麻酔科, 循: 循環器科, NA: 有効データなし

図2 施設別の術前待機の方針と実際の待機時間(中央値)の比較  
 \* : 施設の仮名は、横隔膜ヘルニア単独(Isolated)症例の生存率が高い施設順にアルファベットで表した。



8.0の割合では0%~71%, 肝脱出症例の割合では0%~47%と施設によって重症例の占める割合に偏りが認められた。

出生前診断例に対する治療方針も、施設間で異なっていた。帝王切開分娩については、全例施行していた施設が9施設と多かったが、経膈分娩を原則とするため帝王切開症例の割合が50%未満であった施設も4施設あった。全出生前診断例における帝王切開の施行率は73%であった。一方胎児麻酔については、高率に行っていた施設は比較的少なく、9施設で全く行っていなかった。全例施行していた施設は1施設のみで、全出生前診断例における胎児麻酔の施行率は23%に留まっていた(表1)。

呼吸・循環管理には、施設間で収束化が認められるとともに、差異も認められた。呼吸・循環管理を主として担当している診療科は、11施設が新生児科であり、それに続き7施設が小児外科、3施設が麻酔科であった(表1)。全施設が「原則としてgentle ventilationの考え方に基づき呼吸管理を行っている」と回答した。また、「大いに」(18施設)と「ある程度」(4施設)を合わせると、全施設が「心臓超音波検査を治療方針決定の参考に行っている」と回答した。しかし、人工呼吸管理上、容認できるpre PaCO<sub>2</sub>の最高値には45mmHgから65mmHgまで、容認できるpre PaO<sub>2</sub>の最低値には60mmHgから100mmHgまでの開きが認められた(表1)。また、NO吸入療法も使用頻度に施設間の差がみられた。重症例が比較的多かった施設Aや施設S、施設TではNO吸入療法の使用頻度が低かったのに対し、重症例が比較的少なかった施設Cや施設Iでは、逆に使用頻度が高かった。ECMOについても、重症度に関係なく使用頻度に施設間差異が認められた。最も症例が多かった施設Lを含めた11施設は1例もECMOを行っていなかったが、症例数が2番目に多かった施設Hを含めた4施設は20%以上の症例に対してECMOを施行していた。

全症例に対する ECMO の施行率は 9% であった (表 1)。

術前待機の方針や実際に待機した時間についても、施設間で差が認められた。一定期間待機してから手術する方針の施設が 11 施設、期間に関係なく一定の stabilization の基準を満たせば手術する方針の施設が 10 施設であった。なるべく早期に手術するとした施設は 1 施設のみであった。しかし、一定期間待機する施設と、stabilization の基準を満たせば手術する施設を比較すると、実際に待機した時間の中央値に明らかな差は認められなかった。Isolated 症例における生存率との関連性を見ると、比較的早期に手術している施設の生存率がやや高い傾向が認められた (図 2)。

退院までに認められた合併症については、気胸では 0% から 42%、乳糜胸水では 0% から 37%、胃食道逆流症では 0% から 50% と、発症率に施設間差異が認められた。Isolated 症例の生存率が低かった施設に、気胸の発症率が高い傾向が認められた (表 2)。全症例の生存率は 36% から 88%、Isolated 症例の生存率は 57% から 100% と大きな開きが認められたが、同時に各施設の重症度も異なっていたため、生存率のみで単純に施設間の治療成績は比較できなかった。しかし、生存率が低かった一部の施設では救命しうる症例を失っている可能性も考えられた (表 2)。

考案

出生前診断症例の割合や Isolated 症例の割合は、施設間で大きな差異が認められた。その一つの原因は、各施設のおかれた地理的あるいは社会的条件に起因するのではないかと推測された。人口密集地では、産科が出生前診断や胎児治療に力を入れている施設に自ずと出生前診断症例、しかも肝脱出例などの重症例が選択的に集約される可能性がある。一方、産科が充実していない施設では、出生後の診断例が診療の主体となる。また、地方にあって広範囲の地域を単一施設でカバーしている場合には、症例背景が偏るバイアスはかかりにくい状況にあると推測される。

重症度についても同様で、近年では出生前の段階で、ある程度の重症度予測が可能になったことから、都市部では自然に重症例の集約化が起こっている可能性が考えられる。症例数の多かった施設の中でも、施設 H、施設 L、施設 N などは、重症例の占める割合が相対的に高く、地域の中核施設として重症例が集約されていることが推測される。一方、同じように症例数の多かった施設 C、施設 E などでは、比較的軽症例が集まる傾向にあったと考えられた。各地域における施設の役割が少しずつ異なるために、施設の治療成績を比較する場合には、重症例が占める割合も考慮する必要があると考えられた。

出生前診断例に対する帝王切開分娩や胎児麻酔の実施などの周産期管理の方針は、施設間での違いが大き

表 2 施設別の退院までの合併症発症と治療成績の比較

施設仮名	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	平均
退院までの合併症の割合 (症例数の割合)	13	10	26	22	16	17	16	37	10	29	22	43	14	36	13	11	11	14	11	15	14	14	14
気胸 (%)	8	0	4	15	18	0	13	5	20	10	9	14	7	16	23	18	18	35	18	7	27	42	14
乳糜胸水 (%)	8	37	19	15	0	0	25	35	0	24	22	11	7	25	8	18	0	0	18	0	0	7	15
胃食道逆流症 (%)	38	12	8	16	6	29	13	41	50	24	28	12	29	14	23	9	9	0	0	8	10	0	18
治療成績 (症例数の割合)																							
無病退院* (全症例) (%)	85	70	77	73	88	59	44	51	80	69	64	70	71	58	62	64	64	57	73	40	43	36	63
生存率 (全症例) (%)	100	80	92	82	94	82	81	76	80	83	77	81	86	69	62	73	64	57	73	60	50	35	76
無病退院* (Isolated) (%)	84	88	83	88	88	67	58	63	89	77	77	71	67	76	80	70	78	73	73	50	50	56	73
生存率 (Isolated) (%)	100	100	96	94	94	93	92	90	89	89	88	83	83	80	80	80	78	73	73	67	60	57	85

注) 施設の仮名は、横隔膜ヘルニア単独 (Isolated) 症例の生存率が高い施設順にアルファベットで表した。  
 \*: 無病退院; 酸素投与, 気管切開, 人工呼吸, 経管栄養, 肺高血圧内服治療薬投与などの在宅治療を要さない状態での退院

かった。これらの管理方針が治療成績に及ぼす影響については、未だに結論が出ておらず、今後ランダム比較試験などを通じて、治療法の有効性を検証すべき課題の一つと思われた。

呼吸管理の方針については、gentle ventilationの考え方が広く普及し、治療方針が収束化していた。しかし、同じgentle ventilationといっても、人工呼吸管理における血液ガスの目標値は、施設間でばらつきが認められた。治療成績の良くない施設の一部には、低酸素血症をやや容認し過ぎる傾向があった。循環管理の方針については、心臓超音波検査の重視という点で収束化していた。しかし、治療成績の良くない施設の一部には、NO吸入療法に対して比較的消極的な傾向があると考えられた。ECMOは、重症度とは関係なく、施設によって使用頻度に差があり、ECMO導入の適応が施設毎に異なっていると考えられた。

術前待機の方針は、「一定期間待機後の手術」と「一定のstabilization後の手術」が大半を占めた。しかし、実際の待機時間は、両者でほとんど差がなく、中央値は生後3日未満であった施設が多数を占めた。欧米などにおけるいわゆる「待機手術」例に比べて、わが国では比較的早期に手術が行われる傾向があると考えられた。適正な手術時期も、今後ランダム比較試験などを通じて検証すべき課題の一つと考えられた。

術後退院までに発症する合併症として気胸、乳糜胸水、胃食道逆流症を比較したが、これらの発症率も施設による差が大きかった。このような合併症の発症要因は、手術手技とも関連が深いと考えられ、発症率の高い施設は、自施設の手術手技を再検討するべきであると思われた。特に気胸の発生率の高さは、一部の施設において生存率を下げる要因になっていることが推測された。

### 結語

わが国における本症の治療方針は、gentle ventilation

の普及と心臓超音波検査の重視という点で収束化が認められた。しかし、出生前診断例の周産期管理や術前待機時間などについては、未だに施設による治療方針の差が認められた。治療成績は概ね良好であったが、一部に救命の可能性がありながら失われている症例があるのではないかと考えられた。本研究によって、今後本症の治療を標準化するに当たって、検討すべき課題が明らかとなった。

### [謝辞]

本研究は、平成23年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)を受けて実施しました。新生児横隔膜ヘルニアの全国実態調査<sup>1)</sup>に参加していただいた72施設には、この場をお借りして改めて深謝申し上げます。本研究は、上記全国実態調査において、多数の経験症例を提供して下さった22施設、愛知県心身障害者コロニー中央病院、大阪市立総合医療センター、大阪大学医学部附属病院、大阪府立母子保健総合医療センター、鹿児島市立病院、金沢医科大学病院、北里大学医学部附属病院、九州大学病院、熊本市立熊本市市民病院、県立広島病院、国立成育医療研究センター、埼玉医科大学総合医療センター、千葉大学医学部附属病院、筑波大学附属病院、長野県立こども病院、名古屋大学医学部附属病院、兵庫県立こども病院、広島市立広島市民病院、福島県立医科大学附属病院、三重大学附属病院、北海道立子ども総合医療・療育センター、宮城県立こども病院(以上五十音順)の回答結果を元に、解析させていただきました。

### 文 献

- 1) 白井規朗, 田口智章, 永田公二. 新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針の作成に関する研究. 平成23年厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針の作成に関する研究. 総括・分担研究報告書. 白井規朗編. pp1-28, 2012



## ■ 特集 胎児治療の最前線と今後の展望

### 巻頭言

## 胎児治療の現状

田口 智章\*

### はじめに

胎児治療は子宮内の胎児に対して母体を介して治療行為を行うものであり、妊娠経過に影響を及ぼすとともに、治療対象となる胎児や、胎児のために治療行為を受ける母体にも少なからず侵襲がおよぶ。そのため、治療対象はそのままでは胎児死亡するもの、出生まではもっていけるが出生後の治療では手遅れとなる致死的なもの、出生後の治療ではきわめて重大な障害を残す胎児疾患となっている<sup>1)</sup>。種々の胎児治療法が試みられているが治療効果の科学的根拠が乏しく、未だに実験的治療の域を脱していない治療法も少なくない。また新生児治療の成績向上により、従来は胎児治療しか救命法がないと考えられていた疾患も、早期新生児治療への移行により良好な生存が望める疾患もある<sup>2)</sup>。一方、EXITのように、出生時に胎盤循環を利用した呼吸循環管理を行うことにより救命できる症例もある<sup>3)</sup>。こういった治療 option は胎児治療から派生したもので、胎児治療を考えることにより、結果的に治療手段が広がってきたものであり、胎児治療のもたらした効果ともいえる。

小児外科医が取り扱う疾患としては、重症の横隔膜ヘルニア、胎児水腫を合併した CCAM、胎児胸水による肺低形成、閉塞性尿路疾患<sup>4)</sup>、巨大な仙尾部奇形腫などがあげられる。このうち横隔膜ヘルニアと仙尾部奇形腫に関しては、厚生労働省の研究班（左合班、白井班、北野・田口班）において重症度分類と胎児治療の適応について全国調

Tomoaki Taguchi

\* 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野  
〔〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1〕

表 1 胎児治療法の侵襲度別分類

侵襲度 低 ↓ 高	経母体薬物治療 抗不整脈治療：胎児頻脈
	超音波ガイド下治療 穿刺・吸引術：羊水過多，胎児胸水，卵巣嚢腫 胎児輸血：胎児貧血 シャント術：胎児胸水，CCAM（macro cyst） 下部尿路閉塞 凝固術：無心体双胎 カテーテル拡張術：AS/PS
	胎児鏡下手術 レーザー手術：TTTS，下部尿路閉鎖 バルーン閉塞術：横隔膜ヘルニア
	直視下手術 切除術：CCAM，仙尾部奇形腫 修復術：脊髄髄膜瘤

（左合ら<sup>9)</sup>，2010）

査に基づいて報告してきた<sup>5~8)</sup>。さらに CCAM、胎児胸水、閉塞性尿路疾患についても、2012 年から肺低形成の研究班（新白井班）がたちあがった。今後これらの調査報告をもとに、胎児診断された症例に関するガイドラインの整備へと進んでいくことを期待したい。

### I. 胎児治療法

胎児治療法には、母体に薬物を投与する経胎盤的治療、超音波ガイド下に穿刺やカテーテルの挿入を行う超音波ガイド下治療、胎児鏡を用いる胎児鏡下手術、子宮を切開して胎児に直接手術操作を加える直視下手術がある。胎児治療法を母体に対する侵襲度で分類すると表 1 のようになる<sup>9)</sup>。胎児治療法の有用性に関する評価の考え方は、疾患の自然歴の予後に対して胎児治療により期待で

表 2 胎児治療評価 (2011)

	疾患	治療法	評価
双胎	貧血	胎児輸血	A
	TTS	胎児鏡下レーザー手術	AA
	無心体	ラジオ波凝固術	A
胸部	胸水	胸腔・羊水腔シャント術	A
	CCAM	直視下切除術	C
	横隔膜ヘルニア	胎児鏡下気管閉塞術	B
心	頻脈性不整脈	抗不整脈薬	A
	AS/PS	バルーン弁形成術	B
泌尿	尿路閉塞	膀胱・羊水腔シャント術	A?
		胎児鏡下閉塞解除術	C
腫瘍	仙尾部奇形腫	直視下手術	C
		ラジオ波/レーザー凝固術	C
脊椎	脊髄膜腫	直視下修復術	B

A: 有用, B: 有用性が期待される, C: 不明  
(左合ら<sup>10)</sup>, 2011)

きる治療効果と、母体・胎児に対する侵襲度を総合評価して判断する。疾患の自然歴の詳細が明らかでないことも多く、また治療成績のエビデンスとしての精度も概して高くなく、胎児治療法を正確に評価することは難しい。しかし現時点での胎児治療法の臨床的位置づけを明らかにすることは意義がある。

現在、日本の胎児治療の第一人者である左合ら<sup>10)</sup>が、2011年の時点で提示している胎児治療評価を表2に示す。治療成績、侵襲度、エビデンスの質の観点より、A) 臨床的に有用(多数の施設で行われ治療成績が良好: 多くが症例集積研究であり、エビデンスの質は高くないが、ランダム化比較試験など精度の高いエビデンスがある場合はAA)、B) 有用性が期待される(数施設で行われ、有用性が期待できる治療成績の報告もあるが、臨床的に未だ有用とはいえない)、C) 有用性が不明(治療成績が不明や不良、治療成績に比べ母体侵襲が大きいため有用性について言及できない)の3つに分類して評価している。

## II. 日本胎児治療学会 (<http://fetus.umin.jp/>)

2011年12月2日～3日、九州大学医学部百年講堂にて、筆者は第9回日本胎児治療学会を主催した。この会は産科医、小児科医、小児外科医、

表 3 The Fetus as a Patient 2004 福岡宣言

- 1) 医師、医療に携わる人々、および社会は、患者である胎児に対して、適正な診断と治療を提供する真摯な義務を有する。
- 2) 胎児に対する新しい治療、管理方法の科学的検証、社会的認知の手続きは、小児、成人に対するそれと同等の扱いを受けなければならない。
- 3) 胎児に対する診断、治療に際して、母親の人権と判断は十分に尊重されるべきである。

麻酔科医、泌尿器科医により構成され、小児外科医がこの会を主催するのは、窪田昭男先生について2人目である。

わが国は、超音波診断を中心とした出生前診断の技術、普及率、新生児医療のレベル、いずれも世界に誇れるものがあり、周産期死亡率にみる周産期医療は世界のトップクラスにある。しかし、出生前の胎児に対する治療(胎児治療)に関しては、社会的、経済的に認知されているとは言い難く、治療の対象となるべき病気をもつ多くの胎児が適切な治療を受けることなく亡くなったり、後遺症を残したりしているのが現状である。

「胎児も患者」として医療の対象とすべきとの認識から、「The Fetus as a Patient」という国際学会が作られ、わが国においても、1987年に松江で、1993年に富士吉田で、2004年福岡で開催された「The Fetus as a Patient 2004 福岡宣言」が採択された(表3)。

わが国における胎児治療を飛躍的に発展させるために、この日本胎児治療研究会設立の機運が高まった。The Fetus as a Patient 2004 国際学会の大会長である中野仁雄九州大学教授、千葉喜英国立循環器病センター部長が中心となり、日本産婦人科ME学会、胎児心臓病研究会のメンバーなど、胎児治療に関連するさまざまな人たちに呼びかけて、2003年11月15日に第1回日本胎児治療研究会が九州大学構内で開催された。

この第1回研究会は期待以上の成功を収め、胎児治療の開発、共同研究のみならず、胎児治療に対する社会的認知の向上に向けての活動を続けるため、幹事会が組織され、学会として正式に発足した。以後毎年開催され、2011年12月第9回が再度九州大学で開催された。筆者は輪廻というか

運命じみたものを感じたので、学会の主題を「胎児治療の温故知新」とした。

本特集号は、この第9回日本胎児治療学会の発表を中心に北川博昭教授に構成していただいたものである。小児外科医にとって大いに有益な情報となることは間違いない。誌面をかりて謝辞を述べたい。


文 献

- 1) 左合治彦：胎児採血・胎児治療。日本産科婦人科学会研修コーナー。日産婦誌 60：N458-468, 2008
- 2) Roybal JL, Moldenhauer JS, Khalek N, et al：Early delivery as an alternative management strategy for selected high-risk fetal sacrococcygeal teratomas. J Pediatr Surg 46：1325-1332, 2011
- 3) Laje P, Johnson MP, Howell LJ, et al：Ex utero intrapartum treatment in the management of giant cervical teratomas. J Pediatr Surg 47：1208-1216, 2012
- 4) Kitajima K, Aoba T, Kitagawa H, et al：Bladder development following bladder outlet obstruction in fetal

lambs：optimal timing of fetal therapy. J Pediatr Surg 45：2423-2430, 2010

- 5) Kitano Y, Okuyama H, Saito M, et al：Re-evaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia：a multicenter survey in Japan. Ultrasound Obstet Gynecol 37：277-282, 2011
- 6) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, et al：Prenatal risk stratification for isolated congenital diaphragmatic hernia：results of a Japanese multicenter study. J Pediatr Surg 46：1873-1880, 2011
- 7) 臼井規朗：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針の作成に関する研究 平成 23 年度総括・分担研究報告書, 2012
- 8) 北野良博, 田口智章：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 胎児仙尾部奇形腫の実態把握。治療指針作成に関する研究 平成 22-23 年度総合研究報告書, 2012
- 9) 左合治彦, 林 聡, 杉林里佳, 他：胎児治療の適応と限界。産婦治療 101：538-543, 2010/2011
- 10) 左合治彦, 住江正大, 上田英梨子, 他：胎児治療。小児科 52：1715-1720, 2011

**好評発売中**



雑誌『小児内科』44巻12号(2012年12月号) 定価2,730円  
**特集 クローズアップ 食物アレルギー**

序—食物アレルギー診療ガイドライン2012を踏まえて

**【食物アレルギーの疫学】**  
 食物アレルギーの有症率  
 食物アレルギーの経過と予後  
 妊娠中および乳児期の栄養と食物アレルギー

**【食物アレルギーの病態生理】**  
 食物に対する寛容誘導機構とその破綻  
 アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの関連  
 新生児ミルクアレルギー  
 食物アレルギーと経皮膚感作—加水分解小麦含有石鹼を含めて  
 交差抗原性と食物アレルギー

**【食物アレルギーの検査と診断】**  
 いつ食物アレルギーを疑うか  
 プライマリ・ケアの現場で行う経口食物負荷の適応と方法—ここまでならでる負荷試験  
 病院で行う経口負荷試験の適応と方法  
*In vitro* 検査の有用性  
 アレルゲンコンポーネント検査の意義

**【食物アレルギーの治療】**  
 急性症状の治療と指導・観察  
 食物アレルギーの早期診断と治療の重要性—アレルギーマーチの予防も含めて  
 乳児の食物アレルギーにおける食事療法のポイント  
 幼児以降の食物アレルギーにおける食事療法のポイント  
 経口免疫療法の適応と方法  
 食物依存性運動誘発アナフィラキシー  
 栄養の評価と患者への指導・サポート  
 患者家族のQOL評価とその方法

**【食物アレルギーの社会的側面】**  
 アレルゲン表示の現状と問題点  
 医学的根拠に基づいた保育所・幼稚園・学校における生活管理  
 アナフィラキシー（およびアナフィラキシーショック）へのエビデン®の投与  
 食物アレルギーとワクチン接種

**【コラム】**  
 上手なインターネットからの情報収集

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y'sコーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750  
 E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL: http://www.tokyo-igakusha.co.jp/

## 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療

Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia



高橋重裕(写真) 遠藤誠之 左合治彦

Shigehiro TAKAHASHI<sup>1</sup>, Masayuki ENDO<sup>2</sup> and Haruhiko SAGO<sup>3</sup>国立成育医療研究センター周産期センター新生児科<sup>1</sup>, 大阪大学大学院医学系研究科産婦人科<sup>2</sup>,  
国立成育医療研究センター周産期センター長<sup>3</sup>

◎先天性横隔膜ヘルニア(CDH)は横隔膜の先天性欠損により腹部臓器が胸腔へ脱出することで肺低形成を生じ、重度の呼吸不全を呈する予後不良な疾患である。CDHは周産期医療の発展によりその生命予後は飛躍的に改善してきているが、重症例の生命予後はいぜんとして不良である。このような背景から、胎児治療によってCDHの予後を改善させる試みが1980年代よりなされてきた。当初は脱出臓器を腹腔内へ還納する胎児手術も行われていたが、現在は気管を閉塞させることで肺低形成を防ぐtracheal occlusion(TO)がCDHにおける胎児手術の主流となっている。とくに、胎児鏡を用いてバルーンにより胎児気管を閉塞させるfetal endoscopic tracheal occlusion(FETO)はヨーロッパ、南米において期待できる成績が得られており、現在、ヨーロッパを中心としたランダム化試験であるThe tracheal occlusion to accelerate lung growth(TOTAL)trialが進行中である。わが国においてもTOTAL trialへの参加が国立成育医療研究センターを中心に検討されており、重症CDHに対する胎児期からの治療介入の体制が整いつつある。



Key word : 先天性横隔膜ヘルニア(CDH), 胎児治療, FETO, TOTAL trial

先天性横隔膜ヘルニア(congenital diaphragmatic hernia: CDH)は、横隔膜の先天性欠損により腹部臓器が胸腔へ脱出する疾患である(図1)。脱出臓器が肺を圧迫することによって肺低形成を生じ、出生後、重度の呼吸不全を呈する。広義には食道裂孔ヘルニアや胸骨後ヘルニアが含まれるが、狭義にはいわゆるBochdalek孔ヘルニアと呼ばれるものである。CDHの発生頻度は死産も含め3,000出生に1人とされ、性差は1.5:1と男児に多く、90%は左側である。

CDHは新生児外科領域における予後不良な疾患のひとつであったが、1990年代に入りその管理方法が大幅に変化した。つまり生後の緊急手術から待機手術へ、積極的な呼吸器管理から“gentilation”といわれる、ある程度の高炭酸ガス血症、低酸素血症を許容するgentleな呼吸器管理への

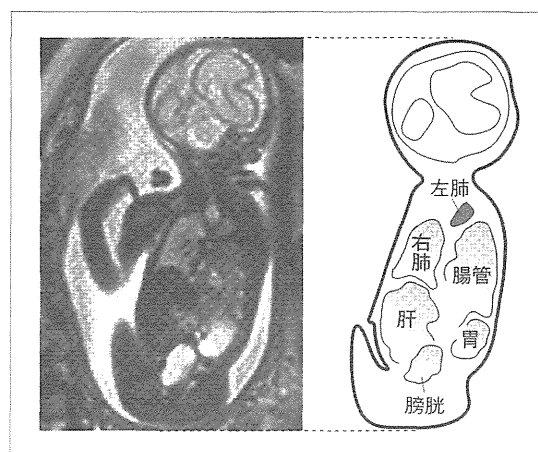


図1 左側先天性横隔膜ヘルニア(CDH)のMRI(冠状断)  
腸管は左胸腔内へ脱出しているが、肝は腹腔内に収まっている。

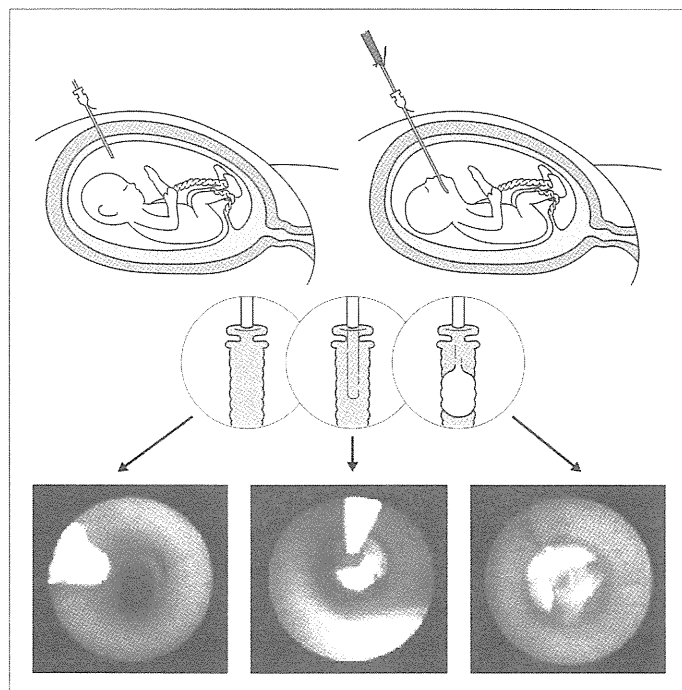


図 2 胎児鏡を用いたバルーンによる気管閉塞

移行である。これらの管理方法の変化と高頻度振動換気 (high-frequency oscillatory ventilation : HFO), 体外式膜型人工肺 (Extracorporeal membrane oxygenation : ECMO) など近年の周産期医療の発展により, その生命予後は飛躍的に改善してきており, 孤立性の CDH の生命予後は単施設の報告では 80% 以上の生存退院が可能となってきた。しかし, 肝脱出例などの重症例の生命予後はいぜんとして低く, 後遺症合併率は高次施設においてもいぜんとして 60% 程度と高い<sup>1)</sup>。

このような状況のなか, 胎児治療によって CDH の予後を改善させる試みが 1980 年代より動物実験によって研究されてきた。1990 年代に入ると, Harrison らによってヒト胎児における脱出臓器の還納と横隔膜修復術の報告がなされたが, 肝を腹腔へ還納したことで臍帯静脈が閉塞し, 約半数の胎児死亡がみられたため, この方法はしだいに行われなくなった<sup>2)</sup>。

一方, DiForce らは 1994 年に胎児の気管を結紮することによって CDH に起因する肺低形成を改善させることを, 動物モデルで示した<sup>3)</sup>。以後, CDH の胎児手術は気管を何らかの方法によって

閉塞させる tracheal occlusion (TO) が主流となった。その機序としては TO によって肺胞液が肺内に貯留し, 肺が拡張膨大する。その効果により気道・血管の発達と肺の成長が促され, 肺低形成を防ぐというものである。本稿では現在, 欧米を中心に行われている胎児鏡を用いてバルーンにより胎児気管を閉塞させる fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) について解説する (図 2)。

#### Fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO)

FETO は 1995 年の Hashim らのヒツジを用いた報告にはじまり<sup>4)</sup>, 以後, 北米, ヨーロッパ, 南米でさまざまな臨床研究がなされてきた。これらの研究は, 治療対象, 母体への麻酔方法, 胎児へのアクセス, 使用器具, バルーンの解除時期・方法などにおいて異なっている (表 1)。

北米における FETO は, カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) の Harrison らのグループを中心に 2001 年ごろから行われてきたが, 2003 年になってランダム化試験が行われた<sup>5)</sup>。この研究の対象は在胎 22~28 週の lung-to-head ratio

表 1 世界各地域で行われたFETOの比較

	北米	ヨーロッパ	南米
	Harrison ら (2003)	Jani ら (2009)	Ruano ら (2012)
研究期間	1999~2001	2001~2008	2008~2010
研究方法	RCT	Non-RCT	RCT
対象	左側孤立性 CDH LHR<1.4 および肝脱出	患側, 合併症問わず LHR<1 および肝脱出	左側孤立性 CDH LHR<1.0 および肝脱出
症例数	FETO: 11 例 対照: 13 例	FETO: 210 例	FETO: 20 例 対照: 21 例
FETO 施行時週数	23~27 週	23~33 週	26~30 週
母体への麻酔	全身麻酔	全身麻酔・脊髄麻酔 硬膜外麻酔	硬膜外麻酔
胎児への麻酔	経胎盤的	フェンタニル パンクロニウム	フェンタニル パンクロニウム
オペレーティングシース	5 mm	3.0 mm	2.7 mm
胎児鏡	4.0 mm	1.3 mm	1.0 mm
閉塞手段	バルーン (2例のみクリップ)	バルーン	バルーン
バルーン抜去	EXIT(在胎 34 週)	胎児鏡下(在胎 34 週)	EXIT(在胎 38 週)
前期破水 (37 週未満)	FETO: 100% 対照: 23%	47.1%	FETO: 35.5% 対照: 23.8%
早産率(37 週未満)	FETO: 73% 対照: 31%	30.9% (34 週未満)	FETO: 50% 対照: 28.6%
分娩週数	FETO: 30.8 週 対照: 37.0 週	35.3 週	FETO: 35.6 週 対照: 37.4 週
生存率(LHR<1.0)	FETO: 62.5% 対照: 73% (3 カ月生存)	左側孤立性 49.4% 右側孤立性 37.9%	FETO: 50% 対照: 4.8% (6 カ月生存)
生存率(LHR<1.4)	FETO: 73%, 対照: 77% (3 カ月生存)	—	—

(LHR)<1.4 かつ肝脱出を有する左側 CDH で、比較的軽症例を含んだ研究であった。しかし、24 例の胎児がランダム化された時点で、標準的な治療のみ行われた対照群の生存率が 77% と高く、胎児治療群の生存率は 73% であったため、胎児治療の利点が少ないとの理由で研究が中止された。また、FETO 群における前期破水が 100%、早産が 73% と非常に高率であった。これによって、CDH の胎児治療に対する取組みが北米では下火となった。

ヨーロッパでは胎児治療の適応を見直し、また、より低侵襲な手術方法を用いての取組みが行われ、2001~2008 年に CDH 210 例において FETO が実施された<sup>6)</sup>。対象は肝脱出、LHR<1 に相当する observed to expected (O/E) LHR とされた(「サイドメモ 1」参照)。退院時生存率は FETO

によって、左側 CDH で 24% から 49.4%、右側で 0% から 35.3% と改善がみられ、胎児治療の有用性が期待された。しかし、この研究はランダム化されたものではなかったため The tracheal occlusion to accelerate lung growth (TOTAL) trial が実施されることとなった。

また、南米のブラジルから 2012 年にランダム化試験の報告がなされた<sup>7)</sup>。対象は在胎 22~26 週の LHR<1.0 かつ肝脱出を有した重症例であった。生後 6 カ月の時点での生存率は FETO 群(20 例)で 50%、対照群(21 例)で 4.8% と FETO 群で有意に高い結果が得られた。この研究では直径 2.7 mm の細めのシースを用いることで破水のリスクを軽減し、37 週未満の破水が 35.5%、37 週未満の早産が 50% と、Harrison らの報告と比較して妊娠の継続の点において優れた結果が得られた<sup>5)</sup>。ま

表 2 TOTALにおける重症例, 中等症例に対するプロトコール

	重症例	中等症例
無作為化の時期	在胎 29 週 5 日まで	在胎 31 週 5 日まで
参加基準	O/E LHR < 25% 肝脱出の有無問わず	O/E LHR 25~34.9% 肝脱出問わず O/E LHR 35~44.9% 肝脱出あり
バルーン挿入時期	在胎 27~30 週	在胎 30~32 週
バルーン抜去時期	在胎 34 週	在胎 34 週
主要アウトカム	生存率	気管支肺異形成を伴わない生存率

た, バルーンは原則として在胎 38 週で *ex utero* intrapartum treatment (EXIT) 下で抜去している (「サイドメモ 2」参照).

### TOTAL trial

ヨーロッパにおいて, FETO による重症 CDH の生存率の改善が得られたことから, 2008 年よりランダム化比較試験である TOTAL trial がヨーロッパとカナダを中心に組織され, 現在進行中

ある<sup>8)</sup>. TOTAL には左側 CDH 重症例を対象にしたものと中等症例を対象にした 2 つの研究が含まれる. 前者は FETO が生命予後のを改善させるか, 後者は気管支肺異形成の発症頻度を低下させることが可能かどうかによりフォーカスをあてている. それぞれの症例の選択基準, バルーン挿入・抜去時期, アウトカムを表 2 に示す.

### FETOの問題点

FETO にはさまざまな未解決の問題が残されている. FETO でもっとも問題になるのは, 内視鏡を子宮内に挿入することによって生じる破水ならびに早産である. Harrison らの報告では 37 週未満の前期破水は 100%, 出生時平均週数は 30.8 週と, 早産の頻度が非常に高い結果となった<sup>5)</sup>. しかし, Jani らのヨーロッパからの報告では前期破水 47%, 出生時平均週数は 35.3 週, Ruano らの南米からの報告では前期破水 35.5%, 出生時平均週数 35.6 週と北米からの報告に比べ良好な結果が

#### サイド メモ 1

#### Observed (O) to expected (E) lung-to-head ratio (LHR) (O/E LHR)

先天性横隔膜ヘルニア (CDH) の予後予測因子は, 胎児治療の適応となる生命予後不良な児を同定するのに必要不可欠である. なかでも LHR は, 胎児超音波検査によって評価可能な CDH においてもっともよく利用されている指標のひとつである. LHR は心臓の四腔断面が描出される水平断において, 健側肺の長径とこれと直交する短径の積を胎児の頭囲で割った値であり, LHR < 1.0 は生命予後不良の cut-off 値としてしばしば用いられている. しかし, LHR は正常胎児において在胎週数が進むほど増加するため, 最近では在胎週数ごとの正常胎児の LHR に対する罹患児の LHR の割合 (observed to expected LHR : O/E LHR) が胎児評価の基準として用いられており, O/E LHR が 25% 未満は肝脱出の有無にかかわらず生命予後不良とされている. なお, LHR 1.0 に相当する O/E LHR は, 左側 CDH においては 23 週で 32%, 33 週で 23%, 右側においては 23 週で 43%, 33 週で 32% とされる. TOTAL trial のウェブサイト (<http://www.totaltrial.eu/>) 上で計算が可能である.

#### サイド メモ 2

#### *Ex utero* intrapartum treatment (EXIT)

*Ex utero* intrapartum treatment (EXIT) とは, 胎児の胎盤血流を維持したまま, 子宮外に胎児の一部を露出させ何らかの処置を行うことをいう. 胎児が重篤な気道閉塞性病変を有し, 生直後に気道を速やかに確保できる保証がない場合, EXIT を用いることによって胎盤循環を維持したまま胎児の気道を安全に確保し, 気道確保後に娩出させることが可能となる. 他の適応疾患としては, 胎児水腫をきたすような肺腫瘍などがあげられる.

表 3 TOTALで要求されるCDH-EURO Consortiumで提唱された新生児管理<sup>9)</sup>

分娩室での治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・バッグ &amp; マスクの禁止</li> <li>・迅速な気管内挿管</li> <li>・最大気道内圧 &lt; 25 cmH<sub>2</sub>O</li> <li>・経鼻胃管カテーテル挿入</li> </ul>
NICU/PICUでの治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・SaO<sub>2</sub>(preductal) = 85~95%に保持できるよう換気設定</li> <li>・pH &gt; 7.20, lactate 3~5 mmol/Lに保持</li> <li>・呼吸器設定: CMV または HFOV CMV: 最大気道内圧 = 25~28 cmH<sub>2</sub>O HFO: 平均気道内圧 = 17 cmH<sub>2</sub>O</li> <li>・目標血圧: 出生週数に応じて管理</li> <li>・強心薬の使用を考慮</li> </ul>
肺高血圧の治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・心エコーにて肺高血圧の評価を行う</li> <li>・肺高血圧治療の第一選択: NO 吸入, 効果乏しければ NO 吸入中止</li> <li>・短期的治療: PDE 阻害剤, エンドセリン受容体拮抗剤, チロシンキナーゼ阻害剤</li> </ul>
ECMO の適応	<ul style="list-style-type: none"> <li>・SaO<sub>2</sub>(preductal) &gt; 85%の保持が期待できる場合にのみ考慮</li> <li>・SaO<sub>2</sub>(preductal) &gt; 85%の保持が困難</li> <li>・呼吸性アシドーシス</li> <li>・酸素運搬能の障害 (lactate &gt; 5 mmol/L)</li> <li>・治療抵抗性の低血圧</li> </ul>
外科手術	<ul style="list-style-type: none"> <li>・FiO<sub>2</sub> &lt; 0.5</li> <li>・平均血圧が出生週数相当</li> <li>・尿量 &gt; 2 mL/kg/hr</li> <li>・遷延性肺高血圧症の徴候がない</li> </ul>

得られている<sup>6,7)</sup>。これは北米の研究では 5 mm のシースが用いられたのに対して、ヨーロッパ、南米では 3.3 mm, 2.7 mm と細めのシースが用いられた結果であると思われる。

バルーンの挿入および抜去の時期、抜去方法、抜去困難も児の予後に影響を与える因子となる。動物実験において長期の TO は、肺胞 II 型細胞の数を減少させ、サーファクタントの産生が低下することを示しており、TOTAL trial では在胎 34 週時に胎児鏡によるバルーン抜去を原則としている。また、適切な時期かつ選択的にバルーンを抜去することにより、予測できない緊急のバルーン抜去術を回避できる。しかし、南米からの報告では在胎 38 週時に EXIT によるバルーンの抜去を原則としているが、ヨーロッパとの比較で生命予後に明らかな差は認められず、バルーンの抜去時期についても今後検討の余地が残されている。さらに、ヨーロッパからの報告では 210 例中 10 例がバルーン抜去困難により死亡しており、FETO を行う施設は緊急時でもつねにバルーン除去ができるように、新生児科医あるいは産科医、小児外科医

を訓練し、かつ確保できることが必須条件である<sup>6)</sup>。

バルーンによって気管を圧迫させることで気管への影響も懸念される問題のひとつである。現在まで tracheal dilatation, tracheomegaly, bronchomegaly の報告が散見されており<sup>9,10)</sup>、今後それらの頻度、中長期的予後についても、評価を行っていく必要があると思われる。

### わが国におけるFETO

わが国では現時点において CDH に対する胎児治療は FETO を含めて行われていない。FETO はいまだ予後の改善に対して確立されていない治療法であり、CDH に対して真に有効な治療方法であるかどうかの効果判定を行うために、TOTAL trial が行われている。それゆえ、TOTAL trial に参加協力することが望ましく、わが国においてはまず 1 施設に患者を集約することが肝要であると思われる。FETO を確立された治療法として施設独自の基準で提供することは厳に慎まなければならない。TOTAL 参加施設は CDH に対する経験が豊富(年間 6 例以上)で、児出生後に標準的治療



の実施可能な日本小児外科学会認定施設であるべきであり、かつ、胎児鏡を用いた胎児手術の経験豊かな施設であることが要求される。また、TOTAL trial では出生後の治療においても、表3のようにエビデンスに基づく標準化された治療が求められている<sup>11)</sup>。現在、国立成育医療研究センターを中心として、わが国全体としてTOTAL trialに参加する方向で目下準備を進めているところである。

## おわりに

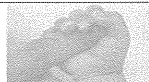
胎児治療を行うにあたって重要なことは、①予後に影響を与える疾患、合併奇形を正確に診断できる、②胎児治療を行わなければ、胎児が死あるいは重大な長期的後遺症を残すことを確実に予測することができる、③胎児治療が母体へのリスクがなし(あるいは軽微)に胎児の予後を改善させることができること、である<sup>12)</sup>。CDH重症例に対するFETOは上記の事項を満たすことが可能で非常に有用な治療法となりうるが、母児ともに生命の危機に陥れる危険性も孕んでいる。“TOTAL trial”の項でも述べたように、この未来ある治療法をわが国でも確立した治療法とするために、診療各科や施設間の協力の下で母児への安全性に十分配慮して導入を進めていく必要がある。

## 文献

- 1) Kitano, Y. et al.: Re-evaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia: a multicenter survey in Japan. *Ultrasound, Obstet. Gynecol.*, **37**: 277-282, 2011.
- 2) Harrison, M. R. et al.: Correction of congenital dia-

- phragmatic hernia *in utero*: VI. Hard-earned lessons. *J. Pediatr. Surg.*, **28**: 1411-1417, 1993.(discussion 1417)
- 3) DiFiore, J. W. et al.: Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.*, **29**: 248-256, 1994.(discussion 256)
- 4) Hashim, E. et al.: Reversible tracheal obstruction in the fetal sheep: effects on tracheal fluid pressure and lung growth. *J. Pediatr. Surg.*, **30**: 1172-1177, 1995.
- 5) Harrison, M. R. et al.: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N. Engl. J. Med.*, **349**: 1916-1924, 2003.
- 6) Jani, J. C. et al.: Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound, Obstet. Gynecol.*, **34**: 304-310, 2009.
- 7) Ruano, R. et al.: A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound, Obstet. Gynecol.*, **39**: 20-27, 2012.
- 8) Deprest, J. and De Coppi, P.: Antenatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia today and tomorrow: ongoing collaborative research and development. *Journal of Pediatric Surgery Lecture. J. Pediatr. Surg.*, **47**: 282-290, 2012.
- 9) Jani, J. et al.: Tracheal diameter at birth in severe congenital diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Prenat. Diagn.*, **31**: 699-704, 2011.
- 10) Speggorin, S. et al.: Bronchomegaly as a complication of fetal endoscopic tracheal occlusion. A caution and a possible solution. *J. Pediatr. Surg.*, **46**: e1-e3, 2011.
- 11) Reiss, I. et al.: Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*, **98**: 354-364, 2010.
- 12) Cass, D. L.: Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia: the North American experience. *Semin. Perinatol.*, **29**: 104-111, 2005.

\* \* \*



## Original Article

## Effect of hospital volume on the mortality of congenital diaphragmatic hernia in Japan

Masahiro Hayakawa,<sup>1</sup> Miharuru Ito,<sup>1</sup> Tetsuo Hattori,<sup>1</sup> Yutaka Kanamori,<sup>2</sup> Hiroomi Okuyama,<sup>4</sup> Noboru Inamura,<sup>5</sup> Shigehiro Takahashi,<sup>3</sup> Kouji Nagata,<sup>6</sup> Tomoaki Taguchi,<sup>6</sup> Noriaki Usui<sup>7</sup> and The Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group

<sup>1</sup>Center for Maternal-Neonatal Care, Nagoya University Hospital, Nagoya, <sup>2</sup>Department of General Surgery and <sup>3</sup>Department of Neonatology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, <sup>4</sup>Department of Pediatric Surgery, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, <sup>5</sup>Department of Pediatric Cardiology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Izumi, <sup>6</sup>Department of Pediatric Surgery, Reproductive and Developmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka and <sup>7</sup>Department of Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan

**Abstract** *Background:* During the last decade, new supportive modalities and new therapeutic strategies to treat congenital diaphragmatic hernia (CDH) have been introduced. In Japan, the large number of hospitals prevents centralizing infants with CDH in tertiary centers. The aim of this study was to evaluate the correlations between the number of CDH patients, survival rates, and the current strategies employed to treat CDH at the individual hospitals.

*Methods:* Eighty-three hospitals with 674 CDH cases were analyzed using questionnaires. We classified the hospitals into three groups according to the number of CDH patients treated: Group 1 (G1; more than 21 patients), Group 2 (G2; 11–20 patients), and Group 3 (G3; fewer than 10 patients).

*Results:* The median number of CDH patients in G1, G2, and G3 were 28, 14, and 4, respectively. The overall survival rate was 74.5%. When only the isolated CDH cases with a prenatal diagnosis were included, the overall survival rate was 79.3%. The survival rate of isolated CDH cases with a prenatal diagnosis was significantly higher in G1 than that in G2 or G3 (87.2% vs 75.2% vs 74.3%;  $P < 0.001$ ). There were no differences in perinatal therapeutic strategies among the three groups.

*Conclusions:* We concluded that it might therefore be important to centralize infants with CDH, especially those with isolated CDH with a prenatal diagnosis, to tertiary centers in Japan in order to improve the survival rates.

**Key words** centralization, congenital diaphragmatic hernia, mortality, nationwide survey, prenatal diagnosis.

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) occurs in approximately 1 in 2500–5000 live births.<sup>1–3</sup> Infants with CDH experience severe respiratory failure due to pulmonary hypoplasia and pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). During the last decade, new supportive modalities and new therapeutic strategies, such as inhalation of nitric oxide (iNO), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), high-frequency oscillation ventilation (HFOV), and gentle ventilation strategies with permissive hypercapnia, have been introduced. Such medical advances have improved mortality and morbidity in infants with CDH.

In Japan, the large number of hospitals for neonatal surgery makes centralizing infants with CDH in tertiary centers difficult. Therefore, it is speculated that the therapeutic strategies used to treat CDH might not be standardized and might vary among

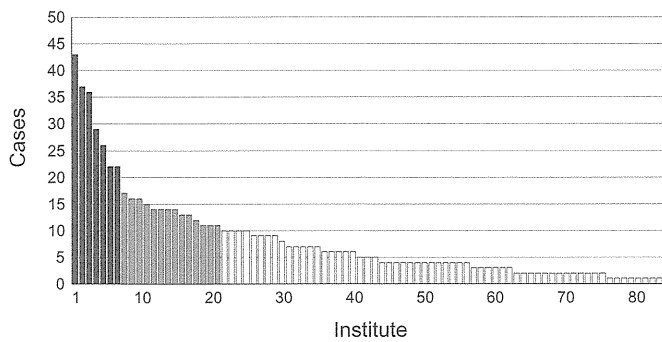
institutions. The use of different strategies to treat CDH might affect the outcome of the disease. Additionally, recent reports have demonstrated a correlation between outcome and hospital volume in the treatment of CDH<sup>4</sup> as well as a correlation with neonatal intensive care.<sup>5</sup> Because a nationwide survey of CDH has not been conducted in Japan, the effects of the hospital-volume–outcome correlation and the effects of different therapeutic strategies used with CDH patients in Japan remain unexplored. The aim of this study was to evaluate the correlations among the number of CDH patients, survival rates, and the current strategies employed at individual hospitals.

### Methods

This study was approved by the ethics committees at Nagoya University Hospital, Osaka University Graduate School of Medicine, the National Center for Child Health and Development, the Hyogo College of Medicine, Osaka Medical Center, the Research Institute for Maternal and Child Health, and the Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.

Correspondence: Masahiro Hayakawa, MD PhD, Center for Maternal-Neonatal Care, Nagoya University Hospital, 65 Tsurumai-cho, Shouwa-ku, Nagoya 466-8560, Japan. Email: masahaya@med.nagoya-u.ac.jp

Received 19 June 2012; revised 25 November 2012; accepted 7 January 2013.



**Fig. 1** Number of congenital diaphragmatic hernia cases at the individual hospitals. The black bar, gray bar, and white bar indicate Group 1, Group 2, and Group 3, respectively.

We distributed a questionnaire to 159 educational hospitals for pediatric surgery and/or tertiary perinatal care centers. The study participants included infants with CDH born between 2006 and 2010. In total, 109 institutes responded. The collection rate was 68.6%. Twenty-six institutes had no cases with CDH. Ultimately, 83 institutes with 674 CDH cases were analyzed.

The questionnaire included items regarding the number of patients, the type of CDH (isolated or non-isolated CDH), the number of survivors, the timing of diagnosis (prenatal or postnatal), the delivery mode, and neonatal therapeutic strategies.

Isolated CDH was defined as a case without the occurrence of any life-threatening major anomalies. Survival was defined as “survival to discharge.” Vaginal delivery included both spontaneous delivery and induction delivery. Neonatal therapeutic strategies included choosing a ventilator mode, applying the policy of gentle ventilation with permissive hypercapnia, using tolerable levels of blood gas parameters, administering sedation during acute phases, using specific modalities to treat PPHN (iNO, ECMO), and choosing the timing of surgical repair. We classified the hospitals into three groups according to the number of CDH patients treated: Group 1 (G1; more than 21 patients), Group 2 (G2; 11–20 patients), and Group 3 (G3; fewer than 10 patients).

Data were analyzed by using spss version 19.0 (spss, Chicago, IL, USA). The statistical analysis was performed using the  $\chi^2$ -test, Fisher’s exact test for categorized factors, and a logistic regression analysis. Bonferroni’s correction was used as a post-hoc test. A  $P$ -value  $< 0.05$  was considered to be significant. The numerical data represent the medians (range).

## Results

The number of hospitals in G1, G2, and G3 were 7, 14, and 62, respectively. Total number of CDH patients was 674. The median (range) numbers of CDH patients in G1, G2, and G3 were 29 (22–43), 14 (11–17), and 4 (1–10), respectively. The median (range) number of the CDH patients at the individual hospitals

**Table 1** Survival rates

	Total	Group 1	Group 2	Group 3
<b>Total cases</b>				
Overall				
n/N	502/674 (74.5%)	171/215 (79.5%)	134/191 (70.2%) <sup>†</sup>	197/268 (73.5%)
OR (95%CI)		1.00	0.605 (0.384–0.952)	0.714 (0.465–1.096)
Isolated cases				
n/N	473/572 (82.6%)	159/181 (87.8%)	126/160 (78.8%) <sup>‡</sup>	188/231 (81.4%)
OR (95%CI)		1.00	0.513 (0.286–0.920)	0.605 (0.347–1.054)
Non-isolated cases				
n/n	29/102 (28.4%)	12/34 (35.3%)	8/31 (25.8%)	9/37 (34.3%)
OR (95%CI)		1.00	0.638 (0.219–1.857)	0.589 (0.211–1.649)
<b>Cases with prenatal diagnosis</b>				
Overall				
n/N	337/483 (69.8%)	139/178 (78.1%)	93/144 (64.6%) <sup>§</sup>	105/161 (65.2%) <sup>¶</sup>
OR (95%CI)		1.00	0.512 (0.313–0.837)	0.526 (0.325–0.851)
Isolated cases				
n/N	318/401 (79.3%)	129/148 (87.2%)	88/117 (75.2%) <sup>††</sup>	101/136 (74.3%) <sup>‡‡</sup>
OR (95%CI)		1.00	0.447 (0.236–0.847)	0.425 (0.230–0.787)
Non-isolated cases				
n/n	19/82 (23.2%)	10/30 (33.3%)	5/27 (18.5%)	4/25 (16.0%)
OR (95%CI)		1.00	0.210 (0.133–1.559)	0.149 (0.103–1.414)
<b>Cases with postnatal diagnosis</b>				
Overall				
n/N	165/191 (86.4%)	32/37 (86.5%)	41/47 (87.2%)	92/107 (86.0%)
OR (95%CI)		1.00	1.068 (0.299–3.816)	0.958 (0.322–2.848)
Isolated cases				
n/N	155/171 (90.6%)	30/33 (90.9%)	38/43 (88.4%)	87/95 (91.6%)
OR (95%CI)		1.00	0.760 (0.168–3.468)	1.087 (0.271–4.367)
Non-isolated cases				
n/N	10/20 (50.0%)	2/4 (50.0%)	3/4 (75.0%)	5/12 (41.7%)
OR (95%CI)		1.00	3.000 (0.150–59.890)	0.714 (0.074–6.922)

<sup>†</sup> $P = 0.030$ . <sup>‡</sup> $P = 0.023$ . <sup>§</sup> $P = 0.008$ .  $P = 0.009$ . <sup>††</sup> $P = 0.013$ . <sup>‡‡</sup> $P = 0.007$ .

**Table 2** Ventilator care

	Total (n = 83)	Group 1 (n = 7)	Group 2 (n = 14)	Group 3 (n = 62)	P-value
Ventilator mode					0.963
HFOV	67 (80.7%)	6 (85.7%)	11 (78.6%)	50 (80.6%)	
Decision depending on the situation	6 (7.2%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)	4 (6.5%)	
SIMV	5 (6.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	4 (6.5%)	
No treatment principle	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	
No response	3 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	2 (3.2%)	
Gentle ventilation					0.819
Applying to all cases	69 (83.1%)	7 (100%)	13 (92.9%)	49 (79.0%)	
Decision depending on the situation	4 (4.8%)	0 (100%)	0 (0.0%)	4 (6.5%)	
Not applied	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	
No treatment principle	4 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (6.5%)	
No response	4 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	3 (4.8%)	
Tolerable level of pre-ductal PCO <sub>2</sub>					0.891
<40 mmHg	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (8.1%)	
40 mmHg–50 mmHg	17 (20.5%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)	12 (19.4%)	
50 mmHg–60 mmHg	36 (43.3%)	3 (42.9%)	8 (57.1%)	25 (40.3%)	
60 mmHg–70 mmHg	15 (18.1%)	2 (28.6%)	2 (14.3%)	11 (17.7%)	
≥70 mmHg	3 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.8%)	
No response	7 (8.4%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	6 (9.7%)	
Tolerable level of pre-ductal PO <sub>2</sub>					0.745
<60 mmHg	10 (12.0%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)	7 (11.3%)	
60 mmHg–70 mmHg	25 (30.1%)	3 (42.9%)	5 (35.7%)	17 (27.4%)	
70 mmHg–80 mmHg	10 (12.0%)	2 (28.6%)	1 (7.1%)	7 (11.3%)	
80 mmHg–90 mmHg	12 (14.5%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)	10 (16.1%)	
90 mmHg–100 mmHg	7 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (11.3%)	
≥100 mmHg	5 (6.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	4 (6.5%)	
No response	14 (16.9%)	0 (0.0%)	4 (28.6%)	10 (16.1%)	
Tolerable level of pre-ductal SpO <sub>2</sub>					0.533
<80%	2 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (1.6%)	
80–90%	22 (24.5%)	2 (28.6%)	5 (35.7%)	15 (24.2%)	
90–95%	34 (41.0%)	5 (71.4%)	6 (42.9%)	23 (36.5%)	
95–100%	19 (22.9%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	18 (29.0%)	
100%	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	
No response	5 (6.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	4 (6.5%)	
Tolerable level of pH					0.445
<7.25	7 (8.4%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	6 (9.7%)	
7.25–7.30	18 (21.7%)	1 (14.3%)	3 (21.4%)	14 (22.6%)	
7.30–7.35	38 (45.8%)	4 (57.1%)	8 (57.1%)	26 (41.9%)	
7.35–7.40	11 (13.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	10 (16.1%)	
7.40–7.45	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	
≥7.45	2 (2.4%)	1 (14.3%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	
No response	5 (6.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	4 (6.5%)	

SIMV, synchronized intermittent mandatory ventilation; HFOV, high-frequency oscillation ventilation.

was 5 (1–43). The mode value of the CDH patients at the individual hospitals was 4 (Fig. 1).

### Timing of diagnosis

The rates of prenatal diagnosis in G1, G2, and G3 were 82.8%, 75.4%, and 60.1%, respectively. The rate of prenatal diagnosis in G3 was significantly lower than that in both G1 and G2 (G1 vs G3,  $P < 0.001$ ; G2 vs G3,  $P = 0.003$ ).

### Survival rate

The survival rates are shown in Table 1. The overall survival rates for all cases, the cases with a prenatal diagnosis, and the cases with a postnatal diagnosis were 74.5%, 69.8%, and 86.4%, respectively. The overall survival rate for the cases with a

prenatal diagnosis was significantly lower than that among the cases with a postnatal diagnosis ( $P < 0.001$ ).

In all cases, the survival rates in G1, G2, and G3 were 79.5%, 70.2%, and 73.5%, respectively. If the cases were restricted to those with isolated CDH, the survival rate was 82.6%. Compared among the three groups, the survival rates in G1, G2, and G3 were 87.8%, 78.8%, and 81.4%, respectively. The survival rate in G1 was significantly higher compared with that in G2 ( $P = 0.023$ ).

When only the cases of CDH with a prenatal diagnosis were included, the survival rate was significantly higher in G1 than that in G2 or G3 (78.1% vs 64.6% vs 65.2%, G1 vs G2,  $P = 0.008$ ; OR: 0.512 [95%CI: 0.313–0.837], G1 vs G3,  $P = 0.009$ ; OR: 0.526 [95%CI: 0.325–0.851]). If the cases were restricted to