

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】本調査研究の目的は、呼吸器系の希少難治性疾患群である本症（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】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によって後方視的コホート観察研究を行った。先天性横隔膜ヘルニアについては平成 23 年度に作成したデータベースを利用した。他の 3 疾患は、共通のデータセンターを設置して疾患ごとに作成した症例調査票を用いて症例データを収集した。子宮内胎児死亡、生後 30 日の生死、合併症のない退院などをアウトカムとし、出生前診断所見、胎児治療、出生に関連した所見、呼吸及び循環に関する所見、手術や治療法、合併症に関する所見を検討した。

【研究結果】先天性横隔膜ヘルニアは二次調査にて 614 症例が調査された。また 9 つの多施設共同研究によって、182 例の長期フォローアップ調査が行われた。Isolated 症例 169 例中、10.7%に術後ヘルニア再発、13.5%に術後腸閉塞、22.4%に胃食道逆流症、9.6%に漏斗胸、13.0%脊椎側弯症の発症が認められた。精神運動発達遅延は 16-20%の症例に認められた。先天性嚢胞性肺疾患は二次調査が行われた 443 例中、347 例（うち出生前診断 157 例、出生後診断 190 例）について解析が行われた。出生前診断例、出生後診断例を含め、発がんを伴った症例は認められなかった。出生前診断例では、約 20%の症例に胎児水腫徴候を認めたが、出生後に死亡した最重症例は約 10%であった。胎児胸水は二次調査にて 441 例が集計され、その内訳は原発性胎児胸水 287 例、ダウン症による続発性胎児胸水 91 例、肺分画症による続発性胎児胸水 12 例、合併奇形を有する続発性胎児胸水症 51 例であった。胎児水腫徴候の合併例は予後不良であった。胎児胸腔-羊水腔シャント術は、原発性胎児胸水に対する有効性が示されたが、ダウン症による続発性胎児胸水に対する有効性は示されなかった。胎児尿路閉塞性疾患は二次調査にて 63 症例が集計された。このうち胎児治療が行われた 9 例と、胎児治療が行われずに出生後に呼吸障害が認められた 31 例とを比較したところ、統計学的有意差は認めなかったものの、非胎児治療症例の死亡率 55%（17/31 例）に対し、胎児治療症例の死亡率 33%（3/9 例）の方が低い傾向を示した。

【結論】胎児・新生児肺低形成を随伴しうる疾患、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後方視的コホート観察研究を行い、これまで明らかでなかった胎児・新生児肺低形成に関する詳細な症例データベースが構築された。わが国における各疾患の病態や予後が明らかとなったため、今後このデータベースを活用して各疾患に対する診療ガイドラインの作成が見込まれる。

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・母性診療センター 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

神戸大学大学院
外科学講座小児外科分野 教授

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

五石圭司

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

広部誠一

東京都立小児総合医療センター
副院長 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

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

田中 守

聖マリアンナ医科大学
産婦人科 教授

立浪 忍

聖マリアンナ医科大学
医学教育文化部門 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

湯元康夫

九州大学病院
総合周産期母子医療センター 助教

吉田英生

千葉大学大学院医学研究院
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

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

木村 修

京都府立医科大学大学院
小児外科 特任教授

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、これらの肺低形成では胎児期に何らか別の異常が原因となり肺の発達・発育が阻害された状態を示す。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育が促進されるといわれている。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によって圧迫されることでこの「呼吸様運動」が阻害され、肺低形成が発症する。また胎児尿路閉塞性疾患では、著しい羊水過少によってこの「呼吸様運動」が阻害されて肺低形成に至る。胎児の病態生理は疾患ごと・症例ごとに異なるため、本症の重症度も極めて幅広い。そのため高度の肺低形成例の予後が極めて不良な一方で、従来からの方法で十分治療可能な軽症例も存在する。従って肺低形成は、いずれの疾患が原因であっても、適切な時期に出生前診断し、胎児治療を行うことで救命される可能性があるが、その適応の判断は難しい。またこれら胎児治療は、欧米を中心に実施されているものの、わが国においては疾患ごとに実施状況が異なり、未だ限られた施設で実施されているに過ぎない。わが国で現在どの程度胎児治療の適応症例が存在し、またこれまでどの程度胎児治療が実施されてきたかは不明であり、早急な実態調査が望まれる。

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本症（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）に関して、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。

B . 研究方法

1 . 研究体制

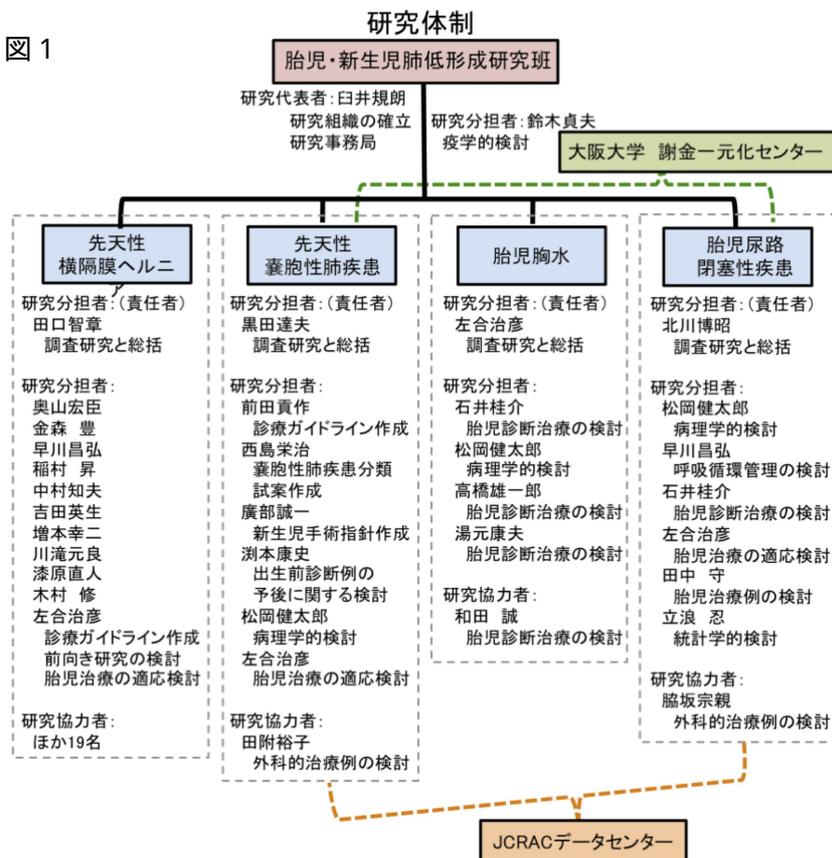
本研究では胎児・新生児肺低形成を随伴しうる4つの疾患、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の各疾患について研究分担者が統括責任者となる一方、データセンターと謝金等の事務は事務局に一元化して研究を遂行した（図1）。

また、本研究を実施するにあたり、前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】

岡崎任晴（順天堂大学浦安病院 小児外科 科長・先任准教授） 脇坂宗親（聖マリアンナ医科大学 小児外科 准教授） 和田誠司（国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 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） 矢本真也（静岡県立こども病院 小児外科 医員） 横井暁子（兵庫県立こども病院 小児外科 科長）、照井慶太（千葉大学医学部 小児外科 講師）、高安 肇（筑波大学 小児外科 病院教授）、永田公二（九州大学病院 小児外科 助教）、江角元史郎（九州大学病院 小児外科 助教）、山崎智子

図 1



(九州大学病院 小児外科 医局事務) 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)、鈴木俊彦(名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 医員)、豊島勝昭(神奈川県立こども医療センター 新生児科 医長)、岸上真(神奈川県立こども医療センター 新生児科 医員)、玉置祥子(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)、左 勝則(国立成育医療研究センター産科 臨床研究員)、阪 龍太(兵庫医科大学

小児外科 病院助手)、田中智彦(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 副部長)、遠藤誠之(大阪府立急性期・総合医療センター 産婦人科 副部長)、藤野裕士(大阪大学医学部附属病院 麻酔科 教授)、金川武司(大阪大学大学院 産婦人科 講師)、荒堀仁美(大阪大学大学院 小児科 助教)、白石真之(大阪大学大学院 生命科学図書館)、丸山陽子(大阪大学大学院 小児成育外科 事務補佐員)、田中康博(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 データセンター長)、山原有子(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 データマネージャー)、田中紀子(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 生物統計学顧問)

2. 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（国立国際医療研究センター臨床研究センター（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て過去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ので、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、会員施設である59施設に対して一次調査を実施した。その上で、研究代表者・研究分担者の所属関連する7施設、および一次調査で治療症例が多数みられた3施設（計10施設：表1）を、嚢胞性肺疾患治療の拠点施設と位置づけ、これらの施設を対象として、多施設共同研究として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21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

表1

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
東北大学 小児外科
九州大学 小児外科
鹿児島大学 小児外科

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、各疾患の調査研究責任者を中心に策定し、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し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。

各疾患の当初の目標調査症例数は、先天性横隔膜ヘルニア：500例、先天性嚢胞性肺疾患：500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、出生前診断例のみを調査対象とした。

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などをアウトカムとして設定した。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。

データ解析結果に基づいて、多施設間で胎児治療適応基準、重症度別の治療指針などについて検討を行うこととした。出生前診断例・非出生前診断例共通の検討項目として、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、重症度別に治療指針を作成することを目標とした。また出生前診断例においては、胎児治療の実態の解析、胎児治療の適応基準の作成、周産期管理などに焦点を当てて治療指針を作成することを目標とした。

1) 新生児横隔膜ヘルニアにおける治療実態調査の解析

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。

2) 新生児横隔膜ヘルニアの術後生存退院例についての長期フォローアップ調査

2006 年から 2010 年までの 5 年間に、国立成育医療研究センター、名古屋大学医学部附属病院、九州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、兵庫県立こども病院、筑波大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、兵庫医科大学附属病院、大阪大学医学部附属病院の計 9 施設において治療を行った新生児横隔膜ヘルニア 228 例中、生存退院した 182 例を対象として、診療録をもとに、生後 1 歳 6 カ月、生後 3 歳、生後 6 歳時の所見についての長期フォローアップ調査を行った。主な調査項目は、精神運動発達遅延の有無、難聴の有無、在宅酸素療法・気管切開・在宅

人工呼吸の必要性、慢性肺高血圧症に対する治療の有無、胃食道逆流症の有無、腸閉塞の発症率、ヘルニア再発の発症率、漏斗胸・脊椎側弯の有無とした。

3) 多施設による先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインならびに統一治療プロトコルの作成

2006 年から 2010 年の 5 年間で、15 例以上の先天性横隔膜ヘルニアの治療経験を有した high volume center 13 施設に対して、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、統一プロトコル作成に向けての問題点を検討した。

次に小児慢性特定疾患治療研究事業に対する「先天性横隔膜ヘルニア」の新規申請に向けて、申請書書式を参考に「診断の手引き」と「疾患の概要」を作成した。

次に、これらの施設における診療医師が一同に会し、先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの作成に着手した。ガイドライン作成は、日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部の協力の下に、診療ガイドライン作成の手引き 2007 を参考にして準備を進めたが、2014 年の改訂を視野にいれて、2013 年 12 月からは、Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き（暫定版）を参考にした。

4) 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 21 年間の症例を研究の対象とした。出生前診断例に関しては、過去 11 年間のみを対象とした。平成 24 年度・25 年度に嚢胞性肺疾患治療の拠点施設 10 施設に対して調査を実施

し、詳細なデータベースを構築した。

出生後診断例では、プライマリ・アウトカムを手術後 30 日の生存とし、セカンダリ・アウトカムを成長時の肺機能予後、合併症、発がんとした。出生前診断例では、プライマリ・アウトカムを生後 30 日における生存とし、セカンダリ・アウトカムを手術後の合併症、呼吸管理状態とした。また、出生前診断例では、胎児超音波検査において測定された肺病変体積と頭囲の比率を Volume Index (VI) として、2 回の超音波検査の値と生後 30 日における転帰や他の因子との相関を分析した。

以上の結果を出生後診断例、出生前診断例(周産期・新生児例)に分けて解析した。

5) 胎児胸水に関する全国実態調査

出生前診断された胎児胸水症例のわが国における全症例数、うち胎児治療が実施された症例数、それらの症例の予後に関する調査を国内の周産期センターを対象に一次調査として実施した。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、基幹施設の合計 169 施設とし、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。胎児胸水症例の有無、胎児治療施行の有無、予後について調査した。

次いで、一次調査にて同意の得られた施設を対象に、症例調査票を用いた最近 5 年間の後方視的観察研究を行った。詳細な胎児胸水に関する情報が得られた症例の中から、原発性胎児胸水とダウン症による続発性胎児胸水を取り上げ、胎児期の経過(診断時妊娠週数、両側性か片側性か、胎児水腫の有無、羊水過多の有無、病態の自然歴)、胎児治療(胸腔穿刺:TAS)の実施

状況による生命予後、出生後の呼吸管理法について解析した。

6) 胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査

国内の周産期母子医療センター(主として新生児科)281 施設に対し、2008 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日までに出生し、尿路閉塞疾患の出生前診断を受けた妊娠 22 週以降の症例で、かつ出生後に呼吸管理を必要とした症例に関するアンケート調査を一次調査として実施した。このうち肺低形成が疑われた症例に対して、二次調査を依頼し、同意の得られた 46 施設から 63 症例の症例調査票に対する回答を得た。

症例調査では、胎児期の経過(発症妊娠週数、羊水過少の有無、病態の自然歴)、胎児治療(膀胱-羊水腔シャント)の実施状況による生命予後、出生後の呼吸管理法について検討した。また、観察研究の結果から胎児期の尿路閉塞性疾患の実態を調査し、本症に伴った呼吸不全との関連性、その疾患名、胎児治療の有効性の実態を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、分担研究者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得た上で実施した。

【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、倫理委員会承認年月日は異なる。

・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) 平成 25 年 1 月 28 日 承認番号 20120419 (慶應義塾大学)

・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 承認番号 12337 (大阪大学医学部附属病院)

研究対象者のプライバシー確保のために、本研究では、研究対象者の氏名、イニシアル、診療録 ID 等は症例調査票 (CRF) に記載しないようにした。CRF に含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究上必要な性別と生年月日に限った。各施設において連結可能匿名化を行った上で JCRAC データセンターに CRF を送付するため、本研究者は個々の調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。また、研究用の識別番号と対象者の診療情報とを連結可能にするための対応表は、各調査施設内で外部に漏れないように厳重に保管した。

本研究は介入を行わない観察研究であり、個々の研究対象者の治療経過の詳細を公表することは行わないが、研究内容についての情報公開はホームページ等を通じて行った。また、本研究の内容、個人情報に関する研究対象者および保護者からの依頼・苦情・問い合わせ等への初期対応は、各調査施設の責任医師が行うこと、研究対象者および保護者は拒否権を有すること、本研究が公的助成金で行われていることなどを、研究代表者がもつホームページ

に掲載した。もし研究対象者および保護者から責任医師にデータ非使用の要請があった場合には、必要があれば研究代表者を通じて CRF を破棄し、データ集計前であればデータの集計や解析にはその情報を除外して行った。

本研究は介入的臨床試験には該当せず、後ろ向き観察研究であるため、研究対象者に医学的不利益は生じないと考えられる。従って補償については発生しない。またデータ処理の段階から個人が特定されないようにプライバシーが確保されているため、社会的不利益も生じないと想定された。

また、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、臨床研究の登録は行わなかった。

C . 研究結果

1) 新生児横隔膜ヘルニアにおける治療実態の解析

全国調査の結果、614 例中 463 例(75.4%)が最終的に生存した。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みの最終生存例は 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%)に高頻度振動換気法が用いられ、344 例(56.0%)に一酸化窒素(NO)吸入療法が施行され、43 例(7.0%)に体外式膜型人工肺(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。

出生後 24 時間以内に何らかの呼吸器症状を認めた症例を検討したところ、614 症例中、585 例(95.3%) 横隔膜ヘルニア単独症例 520 例中、501 例(96.3%)が出生後

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%の症例は、出生後 24 時間以内に何らかの呼吸困難症状を発症することが明らかとなった。

2) 新生児横隔膜ヘルニアの術後生存退院例についての長期フォローアップ調査

9 施設において生存退院した 182 例中、13 例 (7.1%) は生命予後に影響する重篤な合併奇形を伴っていた。従って、以下重篤な合併奇形を伴わなかった 169 例を対象として中長期合併症を解析した (表 2)。

169 例中 18 例 (10.7%) にヘルニアの術後再発が発症していた。いずれも再手術が施行されたが、このうち 2 例 (11%) にヘルニアの再々発が発症した。

1 歳 6 カ月時における歩行の遅延は 19.2%、発語の遅延は 16.8% に認められた。また、聴力障害の発生頻度は 8.1% であった。てんかんおよび脳性麻痺の発症頻度はそれぞれ 0.7%、0.8% であった。

在宅酸素療法、在宅気管切開、在宅人工呼吸管理を要した症例は、それぞれ 8.9%、0.6%、0.6% であった。また、8.9% の症例に肺高血圧治療薬の投薬が、3.8% の症例に利尿薬や循環作動薬の投薬が行われていた。

内科的治療を要する症例を含めると 22.4% の症例が胃食道逆流症を発症していた。また、10.2% の症例には噴門形成術等の外科的治療が行われていた。13.5% の症例が術後腸閉塞を発症しており、11.0%

表 2 : 中長期合併症、調査項目の既往

合併症	あり	なし	総	割合
-----	----	----	---	----

	例数	例数	数	(%)
ヘルニア再発	18	151	169	10.7%
在宅酸素	14	143	157	8.9%
気管切開	1	156	157	0.6%
人工呼吸	1	155	157	0.6%
肺血管拡張薬	14	143	157	8.9%
利尿薬・循環作動薬	6	151	157	3.8%
GERD 手術	16	141	157	10.2%
GERD 内科治療	35	121	156	22.4%
腸閉塞	21	134	155	13.5%
胃瘻・経管栄養	19	138	158	12.0%
漏斗胸	15	141	156	9.6%
側弯	20	134	154	13.0%
胸郭変形	12	143	154	7.8%
停留精巣(男)	15	70	85	17.6%

の症例が腸閉塞に対する手術を受けていた。

胸郭の形状の変化については、9.6% に漏斗胸を、13.0% に脊椎側弯症を、7.8% にその他の胸郭変形を認めていた。また、男児の 17.6% には停留精巣を発症していた。

経時的変化を見ると、主治医判断による発達遅延症例は 1.5 歳、3 歳、6 歳時に、それぞれ 21.6%、17.8%、19.4% とほぼ一定の割合で推移したのに対し、在宅酸素を要した症例の割合は 1.5 歳、3 歳、6 歳時にそれぞれ 6.7%、3.6%、2.3% と減少傾向を示していた。

3) 多施設による先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインならびに統一治療プロトコルの作成

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一致していたものの、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、血液ガスデータとしての pre-ductal PaCO₂、pre-ductal PaO₂、pre-ductal SpO₂ の容認限界は、施設間で異なっていることが明らかとなった。

次に小児慢性特定疾患治療研究事業において、新規に先天性横隔膜ヘルニアを小児慢性特定疾患として申請するため、「診断の手引き」を定めた。この「診断の手引き」においては、小児慢性特定疾患の認定時の重症度分類を設けて、患児の重症度を最重症、重症、軽症に分類し、重症例のみを小児慢性特定疾患の対象とするように提案した(分担研究報告書：資料 1-1)。また、同様に先天性横隔膜ヘルニアを新規に小児慢性特定疾患に申請するために必要となる「疾患の概要」文書を作成した(分担研究報告書：資料 1-2)

診療ガイドライン作成に関しては、まず SCOPE を作成した(分担研究報告書：資料 1-3)。SCOPE においては、1) 出生前診断から分娩まで、2) 出生後の管理から安定化まで、3) 病態別管理、4) 侵襲的治療、5) 手術後から長期フォローアップまでの 5 つのパートに分けて、30 のクリニカルクエスチョンを設定した。現在、これらのクリニカルクエスチョンを削減しつつ、系統的文献検索を行うべく、PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) を設定中である。

4) 先天性嚢胞性肺疾患に関する多施設共同調査研究

小児呼吸器外科研究会の会員施設 59 施

設に対して一次調査を実施し、37 施設 (62.7%) から回答があり、出生前診断例 375 例、出生後診断例 499 例 (合計 874 例) が一次調査として集計された。また、嚢胞性肺疾患治療の拠点施設 10 施設において 443 例に症例調査票を用いた二次調査が行われた。このうち、初期データクリーニングなどの途中で解析に至っていない症例が 92 例あり、また研究の適格期間外の症例が 4 例みられたため、これらを除外した 347 例について、より詳細なデータベースが構築された。うち、出生前診断症例は 157 例、生後診断例は 190 例であった。

出生前診断例も合わせた 347 例の手術適応は、呼吸障害が 120 例、体重増加不良・経口摂取不良が 3 例、その他 X 線写真異常陰影など 231 例であった。手術のアプローチは 328 例が開胸、16 例が胸腔鏡補助下で、一肺葉切除が 262 例、区域切除 28 例、2 肺葉切除 14 例、肺切除 11 例、その他 41 例で、2 例で術中合併症がみられた。罹患肺葉は左下葉が 135 例と最も多く、次いで右下葉が 106 例、右上葉が 54 例、左上葉が 48 例、右中葉が 20 例であった。術後早期合併症は気胸 15 例、肺炎 11 例、胸水貯留 10 例、嚢胞遺残 6 例などであった。術後遠隔期には 8.2% で胸郭変形がみられ、1% で嚢胞の遺残が見られたが、発がんはなかった。病理診断は CCAM が 164 例、気管支閉鎖症 66 例、肺葉内分画症 63 例、肺葉外肺分画症 39 例、気管支原生嚢胞 15 例、肺葉性肺気腫 9 例、Bulla 2 例、その他 21 例であった。

出生前診断症例 157 例については、在胎週数や出生時体重の中央値は正常範囲内にあり、胎児肺病変の発見時期は中央値 24 週であった。胎児超音波では 126 例中 21

例で胎児水腫徴候、18例で羊水過多がみられ、胎児MRIでは50例中10例で胎児水腫徴候がみられた。生後5分のAPGARスコアは205例中33例が8点未満であった。生後30日における転帰は196例中133例が軽快退院し、49例が入院中、5例が転院し、6例が死亡していた。16例は人工呼吸管理中で、他の11例は酸素療法を要していた。呼吸不全(10例)、肺炎(11例)、胸水貯留(8例)などにより、生後30日以降も含めて術後に14例が死亡していた。

胎児肺病変体積比率(Volume index; VI)をみると、胎児水腫例では有意に高値であった(初回計測 2.34 ± 1.79 vs. 0.96 ± 0.46 ($P < 0.00023$)、妊娠後期 1.61 ± 1.20 vs. 0.78 ± 0.61 ($P < 0.05$)。また、死亡例を含む要治療例が軽快退院例より有意に高値であった(2.04 ± 1.71 vs. 0.98 ± 0.50 ($P < 0.00071$))。さらに非CCAM症例で、妊娠後期に病変体積の比率が下がる傾向が認められた。

5) 胎児胸水に関する全国実態調査

一次調査にて169施設中151施設(89.3%)から回答があり、539症例の症例が集計された。一次調査で対象症例を有し、二次調査に協力すると回答のあった108施設に対して二次調査を行い、91施設より回答を得て(回収率84.3%)、441例の胎児胸水症例を集積した。回収された441例の胎児胸水症例の内訳は、原発性胎児胸水が287例、ダウン症候群による続発性胎児胸水が91例、肺分画症による続発性胎児胸水が12例、合併奇形を有する続発性胎児胸水症例が51例であった。

287例の原発性胎児胸水について解析したところ、平均診断時週数は 27.5 ± 5.6 週

であり、195例(69.5%)は胎児水腫を合併していた。胎児胸腔穿刺術は95例(33.1%)、胎児胸腔-羊水腔シャント術は71例(24.7%)に行われていた。全生存率は非胎児水腫群で95.2%であったのに対し、胎児水腫群では56.8%と有意に不良であった。胎児水腫症例における有意な予後因子は、診断時週数、腹水および皮下浮腫合併、および両側胎児胸水であった。胎児水腫症例において、胎児胸腔穿刺術は死亡リスクを下げなかったが(相対リスク比(RR), 0.87, 95%信頼区間, 0.64-1.2)、胎児胸腔-羊水腔シャント術は死亡リスクを有意に低下させた(RR, 0.64, 95%信頼区間, 0.44 - 0.94)。

また、ダウン症候群による続発性胎児胸水91例について解析したところ、生存率は57.1%であったものの、胎児水腫群では有意に死亡率が高かった。ダウン症候群に伴う胎児胸水には、特有の合併奇形を38.4%に認めていたが、合併奇形の有無と児死亡には関連はみられなかった。胎児治療として胸水穿刺術、胸腔-羊水腔シャント術が各々、34.1%(31/91例)、14.3%(13/91例)に施行されていた。ダウン症候群の胎児治療群において生存率が高いという結果は得られず、胎児治療の有無が児の生存率を上昇させる因子にはなっていなかった。胎児胸水に対する胸水穿刺術ならびに胸腔-羊水腔シャント術は有用と報告されているが、ダウン症候群に続発する胎児胸水においては胎児治療の有効性は明らかではなかった。

6) 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、236施設

から回答が得られた(回答率 84.0%)。このうち尿路閉塞を認め、調査対象となった症例についての二次調査は 42 施設(91.3%)から、63 症例の回答が得られた。この中で胎児治療が行われたのは 9 例(以下、胎児治療群)であった。また、胎児治療が行われなかった 54 例中、明らかに呼吸障害が認められたと記載のあった 31 例のみを「肺低形成」があったとみなし、検討対象とした(以下、非胎児治療群)。

疾患の内訳は、非胎児治療群では後部尿道弁が 8 例、尿道閉鎖症が 4 例、その他 MCDK(多嚢胞性異形性腎)を含む腎形成異常が 4 例、水腎・水尿管が 6 例、総排泄腔遺残が 5 例であった。また、胎児治療群では後部尿道弁が 8 例で、残る 1 例は膀胱拡大の診断であった。

非胎児治療群では、出産直前の最終胎児超音波検査で 21 例に羊水過少症が認められ、このうち 15 例(71%)が死亡した。これに対し、胎児治療群では羊水注入などの胎児治療が行われており、羊水過小症を認めたものの 7 例中死亡例は 2 例(28.6%)に留まった。しかし、統計学的に両群間の死亡率に有意差は認められなかった。

胎児治療の詳細を見ると、初回の胎児治療は、 20 ± 4 週に主として膀胱穿刺が行われていた。二回目の治療は、22 週頃に主として膀胱-羊水腔シャント手術が行われていた。三回目の治療の多くは 25 週前後であり、この時期にシャントが挿入された症例もあった。四回目の治療は 27 ± 3 週に主として羊水注入が行われていた。

死亡症例数は、非胎児治療群では 31 例中 17 例(55%)であったが、胎児治療群では 9 例中 3 例(33%)であった。胎児治療症例の死亡率の方が低い傾向を示したが、

統計学的有意差は認められなかった。

D. 考察

先天性横隔膜ヘルニアについては、平成 23 年度に先行研究としてデータベースの構築が完了していたため、本研究で詳細な実態の解析が可能であった。わが国における先天性横隔膜ヘルニアの重篤な先天性奇形合併例を含む全症例の生存率は 75.4%であり、合併奇形を有さない Isolated 症例の生存率は 84.0%であった。この生存率は、これまで欧米の high volume center から報告されてきた生存率に比べても決して遜色ないことから、わが国における先天性横隔膜ヘルニアの生命予後が、近年急速に向上していることが明らかとなった。この向上の理由として、わが国で近年広く普及している、いわゆる「gentle ventilation」すなわち、高二酸化炭素血症容認(permissive hypercapnia)、低酸素血症容認(permissive hypoxia)の基本的な呼吸管理方針が挙げられる。

治療手段として、一酸化窒素(NO)吸入療法を施行した割合は、わが国では 56.0%と、諸外国に比べて高率であった。一方で、体外式膜型人工肺(ECMO)の施行率は 7.0%と、諸外国に比べて低率であった。わが国では、本症における新生児遷延性肺高血圧に対する積極的な NO 吸入療法の導入によって、ECMO 施行の必要性が減少していることが示唆された。

生存退院例についての長期フォローアップ調査では、ヘルニアの再発、言語・運動発達遅延、在宅酸素を要する慢性呼吸不全、胃食道逆流症、漏斗胸、脊椎側弯症などの罹患率が、Isolated 症例においても 10%近く認められることが明らかとなっ

た。生命予後の改善による重症救命例の増加に伴って、後遺症や障害を有する症例は今後さらに増加すると考えられ、本症の長期フォローアップと治療の継続は、今後いっそう重要になると考えられた。

わが国の high volume center における治療方針を比較検討したところ、一部の治療方針には一致する点もあったものの、まだ施設間で治療方針にばらつきがある現状が明らかとなった。今後は、系統的文献検索を進め、科学的根拠に基づいた「診療ガイドライン」の作成を多施設が共同して進めていくとともに、さらに一歩進んで施設間で総意の形成を行い、「統一治療プロトコル」の作成を目指すことが望ましいと考えられた。

また、長期フォローアップ調査の結果から明らかになったように、本症の長期生存例では、長年後遺症や合併症で苦しむ症例が多数あるため、医療政策において小児慢性特定疾患の新規申請などを通じて、本症の患児が経済的・社会的に保護されるよう、医療者もいっそう努力する必要があると考えられた。

先天性嚢胞性肺疾患については、出生後診断例、出生前診断例ともに、本邦で初めて全国的な治療の実態調査が行われた。特に出生後診断例の解析では、術後長期に渡って観察された症例が含まれていたにも関わらず、約 350 例の詳細な調査において先天性嚢胞性肺疾患が原因となって、肺や胸膜に悪性腫瘍が発生した症例は発見されなかった。従来言われてきたほど、先天性嚢胞性肺疾患が悪性腫瘍の発生母地になる可能性は高くない可能性が示唆された。

また、出生前診断例の調査においては、

157 例中、6 例が生後 30 日以内に死亡し、8 例が生後 30 日以降に死亡していた。これら約 1 割の症例は高度の肺低形成を伴っていたことが推測された。一方、胎児超音波検査や胎児 MRI 検査では、出生前診断症例の約 2 割の症例に胎児水腫徴候を認めていたことから、胎児水腫徴候が出現した症例が必ずしも死亡するとは限らず、妊娠中の経過によっては軽快する症例も少なからず存在することが示された。特に非 CCAM 症例では、胎児肺病変体積比率 (VI) が妊娠後期に低下する傾向が顕著であることから、肺分画症や気管支閉鎖症などの非 CCAM 症例は、CCAM 病変に比べて肺病変が自然に縮小する可能性が高いことが示唆された。

胎児胸水を合併した症例に関して、今回初めて大規模な全国調査が行われた。287 例の原発性胎児胸水症例が集積され、そのうち約 70% に胎児水腫を合併していたことが明らかになった。胎児水腫合併例は、非胎児水腫合併例に比べて予後不良であり、胎児水腫を合併した原発性胎児胸水症例に対しては、胸腔-羊水腔シャント術が有効な治療法であることが示された。

これに対し、ダウン症候群に伴う続発性胎児胸水は、原発性胎児胸水に比べて予後不良で、たとえ胸腔-羊水腔シャント術を行っても予後の改善が得られない可能性が示唆された。

胎児尿路閉塞性疾患については二次調査において 63 症例が集積された。このうち胎児治療が行われた 9 例と、胎児治療が行われずに出生後に呼吸障害を認めた 31 例の計 40 例が胎児尿路閉塞性疾患に起因した肺低形成症例と考えられた。それらの疾患の内訳は、後部尿道弁 16 例、水腎・

尿管 6 例、総排泄腔遺残 5 例、尿道閉鎖症 4 例、腎形成異常 4 例、膀胱拡大 1 例と後部尿道弁が最も多かった。

胎児治療が行われた 9 例中 7 例に最終胎児超音波検査で羊水過少を認め、このうち死亡したのは 2 例 (28.6%) のみであった。これに対して胎児治療が行われなかった 31 例中 21 例に羊水過少を認め、このうち 15 例 (71%) が死亡した。また、羊水過少の有無に関わらず、胎児治療症例の死亡率 33% (3/9 例) は、胎児治療が行われなかった症例の死亡率 55% (17/55 例) より低い傾向を示した。このことより、統計学的有意差は認められなかったものの、胎児治療が奏功した可能性も示唆された。

以上の結果より、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おける、胎児・新生児肺低形成の発生頻度、およびその診断と治療の実態が明らかとなった。本症の治療の推進に有用な基礎的データが多数集積されたため、今後診療ガイドラインの作成などを通じて、治療レベルの更なる向上が見込まれると考えられた。

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。

これまで実態が明らかでなかった本症の原因となる各疾患に関する詳細な症例データベースが構築され、わが国における各疾患における病態や予後が明らかとな

った。また、これらのデータを解析することにより、重症化の要因分析が可能となった。今後、これらのデータを活用して各疾患に対する診療ガイドラインの作成などが見込まれる。

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。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) 白井規朗、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): 149-152, 2013
- 2) 白井規朗. 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 45:53-58, 2013.
- 3) Hayakawa M, Ito M, Hattori T, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Taguchi T, Usui N. The effect of hospital volume on the mortality of congenital diaphragmatic hernia in Japan. *Pediatr Int* 55(2): 190-196, 2013.
- 4) 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* 48: 738-744, 2013.
- 5) Takahashi S, Sago H, Kanamori Y, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Usui N, Taguchi T. Prognostic Factors of Congenital

Diaphragmatic Hernia Accompanied by Cardiovascular Malformation. *Pediatr Int* 55(4): 492-497, 2013.

- 6) Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T. Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. *Eur J Pediatr Surg* 24(1): 31-38, 2014.
- 7) Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, Takahashi S, Taguchi T. 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.
- 8) Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino Y, Hayakawa M, Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Taguchi T, Minakami H. The outcome of patients with congenital diaphragmatic hernia and having indications for a Fontan operation: Results of a national survey in Japan. *Pediatr Int* (In press), 2014.

2. 学会発表

- 1) 臼井規朗, 奥山宏臣, 金森 豊, 永田公二, 早川昌弘, 稲村 昇, 高橋重裕, 田口智章. 胎児横隔膜ヘルニアにおける重症度指標O/E LHRとL/T比との相関関係. 第50回日本小児外科学会学術集会 東京都 5月30-6月1日, 2013
- 2) 塩野展子, 稲村 昇, 臼井規朗, 奥山宏臣, 早川昌弘, 高橋重裕, 金森 豊, 藤本裕士, 田口智章. 先天性横隔膜ヘルニアを合併したFontan手術適応患者の予後: わが国における全国調査

より. 第50回日本小児外科学会学術集会 東京都 5月30-6月1日, 2013

- 3) 濱 郁子, 高橋重裕, 中村知夫, 稲村昇, 奥山宏臣, 金森 豊, 早川昌弘, 藤野裕士, 田口智章, 臼井規朗. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに対する分娩方法の検討. 第49回日本周産期・新生児医学会 横浜市 7月14-16日, 2013
- 4) 永田公二, 臼井規朗, 金森 豊, 早川昌弘, 奥山宏臣, 稲村 昇, 中村知夫, 五石圭司, 増本幸二, 漆原直人, 川滝元良, 木村 修, 横井暁子, 照井慶太, 田附裕子, 田口智章. 新生児横隔膜ヘルニア研究班における多施設共同研究の取り組み. 第11回日本胎児治療学会学術集会 東京都 11月16-17日, 2013
- 5) Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Taguchi T. The intact discharge predictors and associated risk of mortality and morbidity in neonates with isolated left congenital diaphragmatic hernia (CDH). - A report from a nationwide survey in Japan-. Annual Congress of Pacific Association of Pediatric Surgeons (46) Hunter Valley, Australia April 6-11, 2013
- 6) Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T. Pneumothorax as a fatal complication of a congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. Congress of the European Paediatric Surgeons' Association (14) Leipzig, Germany Jun 5-8, 2013
- 7) Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, Takahashi S, Taguchi T.

Relationship between the L/T ratio
and O/E LHR in fetuses with
congenital diaphragmatic hernia.
CDH Workshop Rotterdam,
Netherlands Jun 9-11, 2013

- 8) Nagata K, Usui N, Kanamori Y,
Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H,
Inamura N, Taguchi T. The current
profile and the future perspectives
of congenital diaphragmatic hernia
- A nationwide survey in Japan - .
CDH Workshop Rotterdam,
Netherlands Jun 9-11, 2013

H . 知的財産の出願・登録状況

なし