

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））事後評価用報告書

研究課題：胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究

課題番号：H24-難治等（難）-一般-034

研究代表者：所属機関 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科学

氏名 白井規朗

研究分担者：所属機関 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野

氏名 田口智章

所属機関 国立成育医療研究センター周産期センター

氏名 左合治彦

所属機関 慶應義塾大学小児外科

氏名 黒田達夫

所属機関 聖マリアンナ医科大学小児外科

氏名 北川博昭

所属機関 名古屋市立大学院医学研究科公衆衛生学分野

氏名 鈴木貞夫

所属機関 自治医科大学医学部外科学講座小児外科学部門

氏名 前田眞作

所属機関 兵庫医科大学小児外科

氏名 奥山宏臣

所属機関 聖マリアンナ医科大学産婦人科

氏名 田中 守

所属機関 神戸大学大学院外科学講座小児外科分野

氏名 西島栄治

所属機関 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

氏名 早川昌弘

所属機関 国立成育医療研究センター臓器運動器病態外科部

氏名 金森 豊

所属機関 聖マリアンナ医科大学医学教育文化部門

氏名 立浪 忍

所属機関 大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科

氏名 稲村 昇

所属機関 国立成育医療研究センター周産期センター新生児科

氏名 五石圭司

所属機関 東京都立小児総合医療センター外科

氏名 廣部誠一

所属機関 国立成育医療研究センター臓器運動器病態外科部

氏名 淵本康史

所属機関 国立病院機構長良医療センター産科

氏名 高橋雄一郎

所属機関 国立成育医療研究センター病理診断部

氏名 松岡健太郎

所属機関 大阪府立母子保健総合医療センター産科

氏名 石井桂介

所属機関 九州大学病院総合周産期母子医療センター

氏名 湯元康夫

所属機関 千葉大学大学院医学研究院小児外科

氏名 吉田英生

所属機関 筑波大学医学医療系小児外科

氏名 増本幸二

所属機関 神奈川県立こども医療センター新生児科

氏名 川滝元良

所属機関 静岡県立こども病院小児外科

氏名 漆原直人

所属機関 京都府立医科大学大学院小児外科

氏名 木村 修

1 研究目的

肺低形成とは、胎児期に何らかの異常が原因で肺の発達・発育が阻害された状態をいう。一般に、胎児は胎内で羊水を吸入・呼出する「呼吸様運動」を行っており、その際の物理的刺激によって肺の発達・発育が促進されるといわれている。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「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、欧米を中心に開発・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。

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（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、研究会の会

員施設10施設を対象として、多施設共同形式の後方視的コホート観察研究を行った。調査の対象とする症例は過去20年間の症例とした。胎児胸水および胎児尿路閉塞性疾患については、日本胎児治療学会の幹事施設を中心に日本周産期・新生児医学会等の協力を得て、全国調査形式による後方視的コホート観察研究を行った。調査の対象とする症例は過去5年間の症例とした。

先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患における調査項目の詳細は、各疾患の調査研究責任者を中心に検討し、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をプライマリアウトカムとした。観察項目として、出生前診断所見、施行された胎児治療の所見と臨床経過、出生に関連した所見、呼吸及び循環に関する重症度の指標、その他手術や治療法、合併症に関する所見とした。

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ならびに新生児横隔膜ヘルニアにおける胎児治療適応症例の推計

平成23年度の全国調査により集計した過去5年間に出生した614例の症例データベースを元に、まず記述統計学的解析を行った。次に、出生前診断された新生児横隔膜ヘルニア症例のうち、胎児治療の適応となりえた症例数の推計を行った。

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ヵ月、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、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。

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20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10年間のみを対象とした。平成24年度は、分担研究者の関連する7施設における症例の詳細なデータベース化を行った。平成25年度には、全国の主要施設に対するアンケート方式の一次調査を行うとともに、3施設を追加して平成24年と同様の調査を行い、詳細なデータベースを構築した。

5) 胎児胸水に関する全国実態調査

国内の周産期センターを対象として、出生前診断された胎児胸水症例について、わが国における症例数と予後に関する調査を実施した。調査対象施設は日本周産期・新生児医学会の母体・胎児研修施設のうち、基幹施設の計169施設、調査期間は2007年1月1日から2011年12月31日の5年間とした。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詳細な二次調査を実施した。

6) 胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査

国内の新生児科を有する周産期母子医療

センター281施設に対して、2008年1月1日から2012年12月31日までに、胎児尿路閉塞疾患の出生前診断を受けた症例（妊娠22週以降）、または出生直後に尿路閉塞性疾患による呼吸管理を必要とした症例に関する一次調査を実施した。一次調査では、わが国における全症例数と胎児治療が実施された症例数、予後に関する調査を行った。次いで、同意が得られた施設を対象として、症例調査票を用いた詳細な二次調査を実施した。

（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。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行っている。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

資料- 2

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るが、本研究の内容、個人情報に関する研究対象者からの依頼・苦情・問い合わせ等への初期対応は、各実施施設の責任医師が行うこととした。

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。

3 研究結果

1) 新生児横隔膜ヘルニアにおける治療実態調査ならびに新生児横隔膜ヘルニアにおける胎児治療適応症例の推計

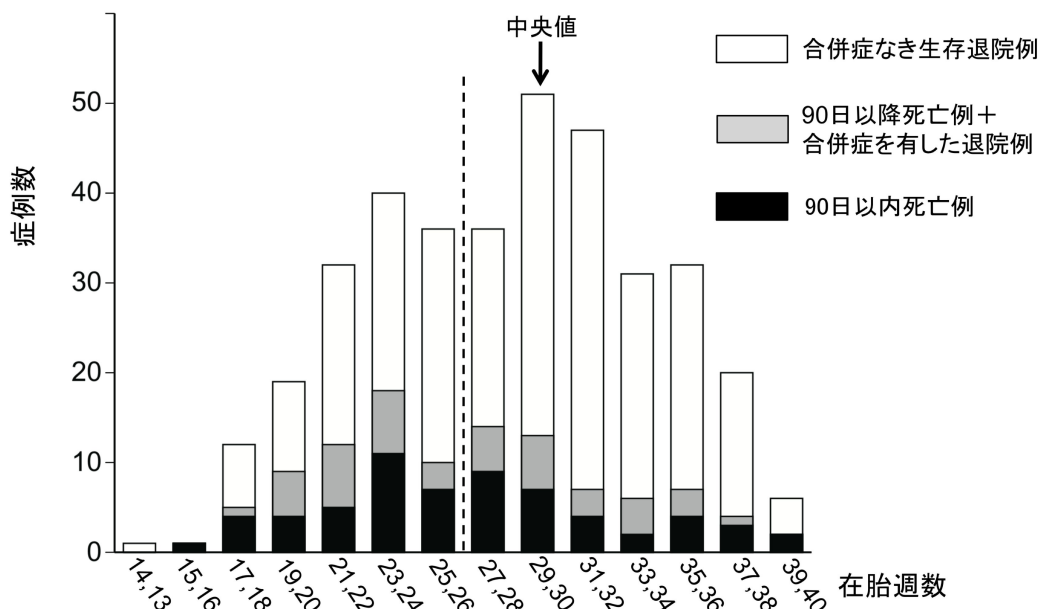
全国調査の結果、614例中463例（75.4%）が最終生存した。重篤な合併奇形や染色体異常などを伴わない新生児横隔膜ヘルニアのみの最終生存例は437例（84.0%）であった。444例（72.0%）が出生前診断され、313例（70.8%）が最終生存した。433例（70.9%）に高頻度振動換気法が用いられ、344例（56.0%）に一酸化窒素（NO）吸入療法が施行され、43例（7.0%）に体外式膜型人工肺（ECMO）が用いられた。各々の治療法を施行した患児の最終生存率は、74.3%、68.3%、37.2%であった。

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を開始されていた。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。

次に、現状でどの程度胎児治療の適応症例があったかを推計した。614例中、先天性横隔膜ヘルニア単独例は520例（85%）であり、そのうち出生前診断されていた症例は364例（70%）であった。これらの症例の診断在胎週数の分布を示した（図1）。63例（黒）が生後90日以内に死亡し、45例（灰色）が生後90日以降に死亡したか、合併症を有したまま退院した。

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

図 1：全国調査におけるCDH単独症例の出生前診断時期と予後との関係



2) 新生児横隔膜ヘルニア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、21例(11.5%)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3例(14%)にヘルニアの再々発が発症した。

1歳6ヵ月時における運動発達遅延は14.9%、言語発達遅延は21.1%に認められた。また、聴力障害の発生頻度は9.8%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2.7%、2.1%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12.4%、2.4%、2.4%であった。また、10%の症例に肺高血圧治療薬の投薬が、5.3%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23.8%の症例が胃食道逆流症を発症していた。また、10.7%の症例には噴門形成術等の外科的治療が行われていた。12.6%の症例が術後腸閉塞を発症しており、10.2%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、10.7%に漏斗胸を、14.5%に脊椎側弯症を、8.4%にその他の胸郭変形を認めていた。また、男児の17.2%には停留精巣を発症していた。

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、pre-ductal PaCO₂の容認限界に関しては概ね60~70mmHgとの一定の見解が得られたが、pre-ductal PaO₂、pre-ductal SpO₂の容認限界は施設間で考え方が異なっていることが明らかとなった。

診療ガイドライン作成に関しては、まずSCOPEを作成した。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)病態毎の管理、4)体外式膜型人工肺と手術、5)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に対して、系統的文献検索を開始すべく、PIC0 (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)が一次調査として登録された。このうち研究分担者の関連する7施設において詳細な二次調査を実施したところ、過去20年間の該当症例は、合計391例であった。現在これに他の3施設の約80症例を加えて、出生後診断された群と出生前診断された群に分けて解析を行っている途中である。

5) 胎児胸水に関する全国実態調査

一次調査においては、169施設に依頼し、合計143施設から回答を得ることができた(回収率84.6%)その結果、合計531例の症例が集積された。内訳は原発性胎児胸水が408例、ダウン症候群による続発性胸水が103例、肺分画症による続発性胸水が20例であった。胎児治療を行った症例は胸腔穿刺が164例、胎児胸腔-羊水腔シャント術が105例に実施されていた。

このうち、二次調査の承諾が得られた108施設に対して調査票を送付し、結果的に91施設(83.4%)から回答が得られた。症例数は、原発性胎児胸水が287例、ダウン症候群に伴う続発性胎児胸水が91例、肺分画症に伴う続発性胎児胸水は13例であった。

胎児治療としての胸腔-羊水腔シャント術の効果について解析を行ったところ、原発性胎児胸水例では、多変量解析にて調整済みリスク比0.63(95%CI:0.43-0.94)で胸腔-羊水腔シャント術の有効性が示された。しかし、無治療群においても比較的予後が良かったことから、無治療群は軽症な症例のコホートである選択バイアスがかかっていた可能性が否定できなかった。

一方、ダウン症候群に伴う続発性胎児胸水では、胸腔-羊水腔シャント術の生存についてのオッズ比は0.98(95%CI:0.23-4.2)であり、有効性がないことが示された。

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、164施設から回答が得られた(回答率58.4%)。このうち尿路閉塞を認め、調査対象となる疾患を有する二次調査の応諾が得られた症例数は63例であった。

63例中22例に肺低形成に伴う呼吸障害を認めた。また、63例中20例が死亡した。胎児治療施行症例は、予想されていたより少数であったことが報告された。

4 考察

先天性横隔膜ヘルニアについては、前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症例も含めた全症例の生存率は75.4%であり、合併奇形を有さない単独症例の生存率は84.0%であった。この値は、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はないことから、わが国における先天性横隔膜ヘルニアの生命予後が、近年急速に改善していることが明らかとなった。この理由は、わが国で広く普及してきたいわゆる、“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) の基本方針が功を奏しているものと考えられた。

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の必要性が減少している実態が明らかとなった。

先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療の適応症例数の推計を行ったところ、過去5年間で32例～54例が適応になり得たことが判明した。今回の調査では、わが国の全症例のうち、50～60%を集計できたと推測されることから、年間あたり10例～18例がわが国の胎児治療の適応症例数と考えられた。

生存退院例についての長期フォローアップ調査では、ヘルニアの術後再発、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、いずれも10%を越えていた。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が今後いっそう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が重要性を増していると考えられた。

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、一部の方針で一致したものの、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て、科学的根拠に基づいた「診療ガイドライン」の作成を進めるとともに、さらに一歩進んで施設間で総意形成を行い、「統一治療プロトコール」の作成を行うことが望ましいと考えられた。

先天性嚢胞性肺疾患については、まだ十分な解析が行っていないが、現時点での解析結果から、1)従来考えられていたほど、本症に悪性腫瘍が続発する頻度は高くないこと、2)胎児治療の対象となるような重症の肺低形成症例は、従来考えられていたほど多くないことが明らかとなった。本疾患については、今後詳細な検討が必要であると考えられた。

胎児胸水に対する胎児治療としての胸腔-羊水腔シャント術は、原発性胎児胸水例に対しては有効である一方、ダウン症候群に伴う続発性胎児胸水では有効性がないことが示された。胎児肺低形成を改善するた

めの胸腔-羊水腔シャント術の適応と有効性が、今回の全国調査でも証明された。

胎児尿路閉塞性疾患については、死亡に至るほど高度な肺低形成症例の発生が5年間で20例と比較的少数であった。また、実際に胎児治療が施行された症例も予想されていたより少数であった。

以上の結果から、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を図るべきであると考えられた。

5 評価

1) 達成度について

新生児横隔膜ヘルニアについては、全国実態調査および長期フォローアップ調査を行い、調査結果に関する詳細なデータ解析を完了した。また、多数の学会・論文報告とともに、重症度分類の検討、胎児治療の適応に関する検討を行った。診療ガイドラインの作成に着手したが、現在クリニカルクエストに対してPICQを作成して、系統的文献検索を施行中である。以上より、計画していた目的をほぼ達成できたが、もともと多数の施設間で治療方針が一定でないこともあり、診療ガイドラインおよび統一治療プロトコールの作成には、今後十分な時間をかけることが必要と考えている。

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、一次調査および二次調査を完了した。胎児胸水と胎児尿路閉塞性疾患については、データ解析を終了し、実態調査という当初の目的は達成できた。先天性嚢胞性肺疾患については、調査項目を多数設定し過ぎたため、データ収集およびその解析が遅延し、現時点では当初の目的を達成できていない。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

先天性横隔膜ヘルニアについては、12件の国内学会発表、9件の海外学会発表を行った。また、6編の英文論文を発行して国際的にも貢献した。

社会的には、肺低形成を来しうる本症について、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と考えられる。

3) 今後の展望について

今後は、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とともに、診療ガイドラインの作成とともに、胎児治療の適応基準の策定が見込ま

れる。

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の改善が期待される。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。

4) 研究内容の効率性について

胎児・新生児肺低形成を来す先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の4疾患にグループを分けて実施したことで、比較的効率よく実態調査が実施できた。しかし、疾患によっては調査項目を多数設定し過ぎたため、調査研究および解析に時間がかかり過ぎるという問題点があり、必ずしも効率よく研究できたとはいえなかった。

6 結論

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、重症化の要因分析や重症度分類が可能となった。今後、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。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 12件

原著論文による発表 1件

それ以外(レビュー等)の発表 1件

そのうち主なもの

論文発表

臼井規朗、早川昌弘、奥山宏臣、金森 豊、高橋重裕、稲村 昇、藤野裕士、田口智章、

新生児横隔膜ヘルニア全国調査からみた治療方針の収束化と施設間差異。日本周産期・新生児医学会誌 49(1): 149-152, 2013

臼井規朗。出生前診断された横隔膜ヘルニアの胎児治療の適応と予後。小児外科 45: 53-58, 2013.

学会発表

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、高橋重裕、早川昌弘、稲村 昇。先天性横隔膜ヘルニアにおける適切な手術時期に関する検討: わが国における全国調査より。第49回日本小児外科学会学術集

会 横浜 5月14-16日, 2012

稲村 昇、臼井規朗、奥山宏臣、田口智章、金森 豊、高橋重裕、早川昌弘、藤野裕士。

先天性横隔膜ヘルニアにおける膜型人工肺の使用状況 わが国における全国調査より。第49回日本小児外科学会学術集会 横浜 5月14-16日, 2012

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、高橋重裕、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

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

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

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、白井規朗. 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

永田公二、白井規朗、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

2) 海外

口頭発表	9 件
原著論文による発表	6 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件
そのうち主なもの 論文発表	

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.

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.

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.

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* (In press), 2014.

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* (In press), 2014.

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.

学会発表

Hayakawa M, Usui N, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi 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, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Taguchi T. The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: The nationwide survey in Japan. 13th European Pediatric Surgical Association. Rome, Italy. June 13-16, 2012

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, Taguchi T, Hayakawa M, Inamura N, Kitano Y, Sago H. Prenatal Risk Assessment for Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: Results of Japanese Multi Institutional Studies. 23th Asian Association of Pediatric Surgeons. Seoul, Korea. Oct 8-10, 2012

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

資料- 2

Pacific Association of Pediatric Surgeons (46) Hunter Valley, Australia April 6-11, 2013

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

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

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

8 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
なし