

平成 24～25 年度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）  
胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究

## 平成 25 年度 肺低形成研究班 第 1 回全体班会議 議事録

日 時 : 平成 25 年 7 月 14 日 (日) 14 : 00 ~ 16 : 10

場 所 : パシフィコ横浜会議センター 2 階 211 号室、212 号室

出席者 (19 名) : 石井先生、臼井、北川先生、黒田先生、左合先生、笹井さん (JCRAC)、  
鈴木先生、高橋先生、田口先生、田中先生、永田先生、中村先生、早川先生、淵本先生、  
前田先生、松岡先生、丸山、山原さん (JCRAC)、渡辺先生 (以上五十音順)

- 1) 研究代表者より、平成 25 年度の交付申請書と予算配分の経緯について、説明があった。昨年度の中間評価結果、研究成果報告書、事業実績報告書についても説明が行われた。
- 2) 先天性横隔膜ヘルニア研究グループ進捗状況報告 :
  - 田口智章先生より CDH 研究グループの研究成果に関する現状報告と、永田先生の全国調査に関する英文論文が Journal of Pediatric Surgery に accept されたというご報告があった。また、早川先生、高橋先生の英文論文も accept されたことが報告された。
  - 永田公二先生より、平成 25 年 6 月 30 日に行われた CDH 班会議の内容報告とガイドライン作成に関するご説明があった。ロッテルダムで開催された CDH Workshop についてもご報告していただいた。
- 3) 先天性嚢胞性肺疾患研究グループ進捗状況報告 :
  - 黒田達夫先生より、研究の目的・概要についてのご説明があった。2013 年 6 月までで、7 つの拠点施設において 429 例の調査を行っており、現時点で 248 例の二次調査票が回収されたことが報告された。
  - 今年度の方針として、全国調査を行うことは取りやめ、さらに数施設の拠点施設調査を追加することに計画修正されたことが報告された。これにより、今年度の追加調査を約 500 例と見込んでいたが、約 150 例の追加調査に修正される見込みであることが報告された。
  - 全国調査 (一次調査) の病理組織の収集に関しては、最初に慶應義塾大学小児外科で標本をまとめて、その後成育医療研究センターに送り、中央病理診断してもらう方針であることが説明された。
  - 松岡健太郎先生より、成育医療研究センターと、神奈川、静岡、埼玉の小児病理専門の先生方で定期的に集まって検討会をしていることが報告された。
  - 鈴木貞夫先生より、拠点病院を対象にした調査であるが、この調査方法で日本中の症例が網羅されているかどうかのご質問があった。かなりの数を集積しているものの、全体を網羅しているとは言えないので、簡単な一次調査のみで全国の全数把握をしてもよいのではないかという意見もあった。
- 4) 胎児胸水研究グループ進捗状況報告 :
  - 左合治彦先生より、二次調査票を 108 施設に対して発送し、未返送の 33 施設に対してメールにて再度依頼したことが報告された。結果的に 90 施設から回答が得られたため、回収率が 83.3% となったことが報告された。高い回収率が得られた理由として、CRF の調査項目を少なくし、未回答の施設に電話依頼したことが奏功したと報告された。
  - 今後、7 月中に JCRAC にデータクリーニングしていただき、7 月末にはデータ完成予定である

### 資料-3

ことが報告された。次回7月26日に疾患グループの会議を行う予定であることが報告された。

- 鈴木貞夫先生より、基幹施設に最終的に症例が集まってくる疾患であれば、症例を集積する方法として疫学的に問題はなく、回収率も良好であるとのコメントがあった。

#### 5) 胎児尿路閉塞性疾患研究グループ進捗状況報告：

- 北川博昭先生より、一次調査が終了し、早川先生のメールでの呼びかけもあって、二次調査も約90%の回収率があったことが報告された。今後の予定としてデータクリーニングをしてデータ解析をすることが報告された。
- 今後のデータ解析では、5年間の出生に対し肺低形成を来す尿路閉塞症がどの程度存在するのかと、胎児治療の時期と有効性、胎児治療の対象、肺低形成と治療時期、羊水の量と肺の形成の関係などについて解析予定であることが報告された。

#### 6) 今後の日程について：

- 研究代表者より、今後の日程が説明された。予算施行上、できれば10月末頃まで、遅くとも年内に、謝金等の払い出し業務を終了して欲しいとの依頼があった。
- 次回全体班会議は、次年度の申請内容にも関わるため、10月～11月頃とし、その日程に関してはメールにて調整させて頂くことになった。
- 先天性横隔膜ヘルニア研究グループでは、診療ガイドラインの作成、長期フォロー施設内調査（阪大にて集計）を行う予定であることが日程とともに説明された。
- 今年度は最終年度にあたるため、2冊（総括・総合）の報告書の作成が必要なことが説明された。

#### 7) その他：

- 研究代表者より、来年度についても何らかの形で、継続して研究を申請したいとの説明があった。

以上  
(文責：臼井規朗)

## 平成 25 年度 肺低形成研究班 第 2 回全体班会議 議事録

日 時：平成 25 年 11 月 1 日（金）14：30～16：45

場 所：八重洲ホール 4 階 411 号室

出席者(15名)：石井先生、臼井、北川先生、黒田先生、左合先生、鈴木先生、田中さん(JCRAC) 永田先生、早川先生、淵本先生、前田先生、松岡先生、丸山、山原さん(JCRAC)、和田先生(以上五十音順)

### 1) 胎児尿路閉塞性疾患研究グループ進捗状況報告：

- 北川博昭先生より、一次調査・二次調査が終了し、合計 63 症例の詳細なデータが得られたことが報告された。
- 詳細な記述統計学的解析結果が報告された。63 例中 22 例が肺低形成に伴う呼吸障害を認めたこと、63 例中 20 例が死亡したことなどが明らかになった。
- 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。

### 2) 胎児胸水研究グループ進捗状況報告：

- 左合治彦先生より、二次調査票を 108 施設に対して発送し、結果的に 91 施設(84.3%)から回答が得られたことが報告された。
- 原発性胎児胸水 287 例、ダウン症候群に伴う続発性胎児胸水 91 例について、疾患別に詳細な統計学的解析結果が報告された。肺分画症に続発するものは 13 例と少なかった。
- 原発性胎児胸水例では、多変量解析の結果、胸腔-羊水腔シャント術は調整済リスク比 0.63 (95%CI:0.43-0.94) で有効性が示された。しかし、無治療群においても比較的治療成績がよいことから、無治療群は軽症な症例のコホートである可能性が推測された。
- 一方、ダウン症候群に伴う胎児胸水では、胸腔-羊水腔シャント術は、オッズ比が 0.98 (95%CI:0.23-4.2) であり、生存に関して有効性がないとの結果であった。

### 3) 先天性嚢胞性肺疾患研究グループ進捗状況報告：

- 黒田達夫先生より、嚢胞性肺疾患について出生前診断された群の調査、出生後診断された群の調査の 2 つの群に大別して調査が行われていることが報告された。
- 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、37/59(62.7%)から回答があった。拠点施設分を合わせると、出生前診断例が 375 例、出生後診断例が 499 例(合計 874 例)あることが明らかとなった。
- JCRAC に詳細なデータが登録されているのは、現在 351 例であり、そのうち 341 例が現時点で解析できるが、今後、詳細な二次調査の結果(都立小児 40 例、九大 30 例、鹿児島大未定例数、東北大未定例数分)を追加して解析予定であることが報告された。
- 病理学的に組織の精査をしなおすと、従来 CCAM として報告されていたものの中に BA(気管支閉鎖)が相当数含まれているという意見があった。

### 4) 先天性横隔膜ヘルニア研究グループ進捗状況報告：

- 永田公二先生より CDH 研究グループの現在の活動報告として、1) 診療ガイドラインの作成、2) 出生後 6 ヶ月以上生存して慢性症状を有する症例に対する小児慢性特定疾患としての認定申請、3) 長期フォローアップ症例のデータ収集と解析、4) 成育医療研究センターでの FETO に対する協力体制の確立、の 4 本立てで活動を行っていることが報告された。

### 資料-3

- 診療ガイドラインの作成の進捗としては、現在 SCOPE 作成中であることが報告された。
- 長期フォローアップについては 2006 年～2010 年に出生下 182 例について 1 歳半～6 歳までの後遺症・合併症について調査中であることが報告された。
- 左合治彦先生より、成育医療研究センターでは早期安全性試験として 10 月から FETO ができる体制にあること、バルーン閉塞とバルーン抜去までは成育で行い、バルーン抜去後は各施設に妊婦を戻して各施設で、出生後を含め後のフォローする方針で検討していることが説明された。

#### 5) 会計中間報告について【資料 1】:

- 2013 年 10 月 16 日現在で支出予定額を試算すると、嚢胞性肺疾患の調査予定数が年度当初より減少したため、150 万円程度予算に余裕が出る可能性があることが報告された。
- 研究代表者より、余裕ができた予算額については、今年度中に追加に必要な経費を 4 つの疾患グループより早急(2013 年中)に追加提案・追加申請いただき、年内に配分の用途を付けたいとの説明があった。

#### 6) 今後の日程について【資料 2】:

- 研究代表者より、2014 年 1 月 13 日に第三回の班会議(最終班会議)を行う予定で、一月末日までに各疾患グループから分担報告書の原稿を提出していただきたい旨が説明された。可能であれば疾患グループ毎に 2 テーマ程度の分担報告書を頂きたい旨が説明された。

#### 7) 来年度以降の難治性疾患克服研究事業の新規申請にて:

- 来年度以降の難治性疾患克服研究事業は、日本版 NIH の発足とともに募集要項が大きく変わる可能性があり、継続的に研究費が獲得できない可能性が高いという意見があった。
- 成人の慢性肺疾患に関する大きな研究グループに合併させてもらうことを検討してはという意見があった。

#### 8) 平成 25 年度分担研究報告書について:

- 研究代表者より、今年度の分担研究報告書は後日報告書のフォームを 4 疾患のグループの代表者の先生にお送りし、1 月末までに疾患グループ毎に提出していただくよう依頼があった。

#### 9) 次回の会議の日程について:

- 2014 年 1 月 13 日(月・振替休日)に分担研究者全員を対象にして、東京にて第三回班会議として成果発表会を開催する予定であることが説明された。

以上  
(文責:白井規朗)

## 平成 25 年度 肺低形成研究班 第 3 回全体班会議 成果発表会 議事録

日 時 : 平成 26 年 1 月 13 日 ( 月 ) 11 : 0 ~ 14 : 50

場 所 : 八重洲ホール 3 階 301 号室

出席者 ( 32 名 ) : 石井先生、臼井、漆原先生、奥山先生、金森先生、北川先生、黒田先生、五石先生、左合先生、鈴木先生、高橋先生、田口先生、田中(智)先生、田中(守)先生、田中さん ( JCRAC )、立浪先生、左先生、照井先生、永田先生、早川先生、広部先生、福本先生、古川先生、前田先生、松岡先生、丸山、山原さん ( JCRAC )、矢本先生、湯元先生、横井先生、吉田先生、和田先生 ( 以上五十音順 )

### 1 ) メンバー自己紹介 :

- 研究代表者の挨拶と研究班全員の簡単な自己紹介があった。

### 2 ) 前回議事録の確認 :

- 平成 25 年 11 月 1 日に開催された第二回全体班会議の議事録を確認した。

### 3 ) 胎児尿路閉塞性疾患研究グループ成果報告 :

- 北川博昭先生より、胎児尿路閉塞性疾患研究グループの研究成果をご報告していただいた。
  - ✓ 一次調査は 281 施設に依頼し、236 施設から回答があった。このうち在胎 22 週以降の胎児尿路閉塞性疾患の症例で、出生後に呼吸管理が必要であった症例を有していた施設は 42 施設あった。42 施設の 63 症例に対して詳細な二次調査を行った。
  - ✓ 63 症例中 17 例が死亡していた。非胎児治療症例は 53 例あり、死亡例は 14 例 ( 33% ) であった。また胎児治療が行われた症例は 9 症例で、死亡例は 3 例 ( 33% ) であった。
  - ✓ 胎児治療症例は、比較的早期に診断されていた。胎児治療の有無にかかわらず、診断週数が 25 週未満の症例は全般に予後不良であった。
  - ✓ Apgar score 5 分値が 5 以下のものは、胎児治療の有無に関わらず予後不良であった。
  - ✓ 非胎児治療症例 ( 53 例 ) は、出生 1 日以内に死亡しなければ、その後の予後は良好であったが、比較的長期間の人工呼吸管理を要した。
  - ✓ 胎児治療症例 ( 9 例 ) は、生後 1 日以上生存すれば、比較的短期間に人工呼吸管理を離脱していた。

### 4 ) 胎児胸水研究グループ成果報告 :

- 左合治彦先生および研究分担者の先生方 ( 和田先生、高橋先生、石井先生 ) より、胎児胸水研究グループの研究成果をご報告していただいた。
  - ✓ 一次調査では 169 施設に問い合わせて、原発性胎児胸水 412 例、ダウン症に伴う続発性胸水 106 例、肺分画症による続発性胸水 21 例が集計された。
  - ✓ 二次調査では 441 例の詳細な調査を行ったが、その内訳は原発性胎児胸水 287 例、ダウン症に伴う続発性胸水 91 例、肺分画症による続発性胸水 12 例であった。それぞれの群ごとに、統計学的解析を行った。
  - ✓ 原発性胸水については、287 例中 95 例 ( 33.1% ) に胸腔穿刺、71 例 ( 24.7% ) に胸腔羊水腔シャントの胎児治療が行われていた。

- ✓ 原発性胸水では、胎児水腫徴候があるかどうかで、生存率が95.1%と56.8%と大きく異なっており、その他の呼吸管理でも、胎児水腫の有無で重症度が大きく異なっていた。
- ✓ 原発性胸水で胎児水腫徴候を認めたものだけで解析すると、胎児治療なし、穿刺のみ、シャントの三群間で生存率には差が無かったが、多変量解析したところ、シャント術によって生存率の向上が認められ、シャント術の有効性が示された。
- ✓ 結論として、胎児水腫のない原発性胸水にはシャント術の適応はないが、胎児水腫を認めた場合は、シャント術に治療効果があることが示された。
- ✓ 一方、ダウン症に伴う続発性胎児胸水では、91 例中 13 例にシャント術が行われており、多変量解析を行ったところ、胎児水腫を認めていてもシャント術の有効性が示されなかった。
- ✓ 肺分画症に伴う続発性胎児胸水では、12 例中 5 例にシャント術が行われていた。12 例中生存退院したのは6例であった。シャント術を施行した5例中、生存例は3例であった。

5) 先天性嚢胞性肺疾患研究グループ成果報告：

- 黒田達夫先生より、先天性嚢胞性肺疾患研究グループの研究成果をご報告していただいた。
  - ✓ 日本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行い、37 施設(62.7%)から回答があり、874 例が集計された。
  - ✓ このうち、症例数の多い基幹施設である7施設の症例391例に対して既に二次調査が終了し、さらに3施設(74例)を追加の二次調査中であることが報告された。
  - ✓ 二次調査のうち、データクリーニングを終了した341例について解析を行った結果：診断名の欠損データが67症例あったものの、CCAM175例、肺葉内肺分画症31例、肺葉外肺分画症25例、気管支閉鎖症29例、気管支原性嚢胞9例、肺葉性肺気腫6例、その他18例(計284例)が集計された。うち、出生前診断症例は179例あった。
  - ✓ 手術症例は322例あり、うち303例は開胸術、13例は胸腔鏡下手術、6例はその他の手術であった。
  - ✓ 出生前診断症例の胎児超音波検査所見では、126例中21例に胎児水腫徴候が認められた。出生前診断症例のうち、出生後30日での死亡例は3/156例(1.9%)、要呼吸補助症例は13/169(7.7%)であった。
- 松岡健太郎先生より、現在先天性嚢胞性肺疾患について病理医による多施設共同研究として病理組織学的検討が行われており、従来の嚢胞性疾患の概念がCCAMからCPAMへと移行しつつあることや、嚢胞性肺疾患の病因と病型との関係についての説明が行われた。

6) 先天性横隔膜ヘルニア研究グループ成果報告：

- 田口智章先生より、先天性横隔膜ヘルニア研究グループの現在までの研究成果とともに、以下のご報告をいただいた。
  - ✓ CDH研究グループからは、これまで6本の英文論文がアクセプトされ、3本を投稿中であり、多数の海外学会で発表してきたこと、また長期フォローアップの研究についても現在3本の英文論文投稿を計画している。
  - ✓ CDH研究グループは、国際組織であるCDH meetingからも、Japanese CDH study groupとして認知されている。
  - ✓ 小児慢性特定疾患への新規申請中であり、CDHの「診断の手引き」と「疾患の概要」を提出した。
  - ✓ 現在、多施設共同研究として診療ガイドラインの作成、統一プロトコールの作成、前

向き研究の検討などを行っている。

- 永田公二先生より、今年度の活動として行った長期フォローアップ調査の結果報告と、CDH 診療ガイドラインの進捗状況をご報告いただいた。
  - ✓ 長期フォローアップ調査は 9 施設の多施設共同研究として行われ、182 例の生存例の退院後の合併症や予後が検討された。再発、イレウス、中枢神経障害、発達遅延、発育遅延、胸郭変形、GER などの発生率が詳細に明らかにされた。
  - ✓ CDH の診療ガイドラインについては、「作成グループ」を組織し、関連学会を背景にして、事務局、システムティックレビューチームを構成して、現在クリニカルクエスションの評価・検討と、PICO の作成中である。
  - ✓ 今後の方向性として、「緩やかな統一プロトコール」の下に、介入研究などの前向き研究を行っている予定である。

7) 会計中間報告について：

- 2014 年 1 月 13 日現在で、直接経費収入合計が 27,554,000 円であり、全体の事務局での経費合計がデータセンター委託費・症例調査謝金を含めて 6,841,453 円であったこと、研究分担者へ配分した支出が 15,600,000 円であったことが報告された。
- 今後の年度末までの支出として、追加調査の謝金（約 76 万円）、今回を含めた会議開催費 2 回分（約 120 万円）、2 冊×600 部の研究報告書印刷費（約 120 万円）、CDH の症例登録システム構築費支払い（約 100 万円）、人件費（75 万円）が予定されており、残額がほぼ 0 円になる見込みであることが報告された。

8) 平成 25 年度分担研究報告書について：

- 研究代表者より、分担研究報告書については 1 月 31 日を締切として、疾患グループ毎に 2 テーマずつ作成して提出していただくよう依頼があった。いただいた報告書は、内容を検討したうえで今年度作成予定の「総括・分担研究報告書」と「総合研究報告書」に振り分けて、印刷・製本してまとめさせていただくことが説明された。

9) 来期の厚生労働科研新規応募について：

- 来年度以降の厚生労働科学研究費補助金事業：難治性疾患克服研究事業の募集要件は、臓器別の複数の疾患を疾患群としてとらえて、それぞれの疾患に関する実態調査を行うとともに、最終的に「診療ガイドライン」を完成させることであることが説明された。
- 「診療ガイドライン」を作成しなければならないという制約から、今年度までの胎児・新生児肺低形成班と同じ枠組みで応募することは困難と判断し、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患に加えて、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の四疾患を「小児呼吸器形成異常・低形成疾患」という疾患群にまとめて応募させていただいたことが説明された。

10) その他：

- 研究代表者より、2 年間本研究に対して熱心にご協力いただいた研究分担者の先生、研究協力者の先生に対して、心より感謝の辞が述べられた。

以上  
(文責：臼井規朗)