

新生児横隔膜ヘルニア長期生存例に対するフォローアップ調査

**研究協力者** 高安 肇 筑波大学医学医療系 小児外科 病院教授  
**研究分担者** 増本 幸二 筑波大学医学医療系 小児外科 教授

**研究要旨**

【研究目的】先天性横隔膜ヘルニア（congenital diaphragmatic hernia：以下、本症）における長期生存例に対してフォローアップ調査を行い、本症における先行研究に基づく重症度の違いが、本症治療後の様々な合併症や後遺症の発生にどのような影響を及ぼしているかを検討する。

【研究方法】多施設共同研究に参加する施設において、2006年1月1日～2010年12月31日に出生した新生児のうち、本症と診断されて手術を受け、生存退院した全患児を対象とした。先行研究に参加した施設のうち、9施設において二次調査を行った。アウトカムとして生存期間、1.5歳、3歳、6歳時におけるヘルニア再発、発育遅延、精神発達遅滞・中枢神経障害、呼吸器系後遺症、循環器系後遺症、消化器系後遺症の発生割合、胸郭・脊椎変形の発生割合を設定し調査を行った。

【研究結果】228例のうち生存例182例が調査の対象となった（生存率79.8%）。さらに182例のうち重症な合併奇形や染色体異常を有した13例をのぞく169例を解析した。その結果、なんらかの中長期合併症や後遺症を有した症例は115例（68.0%）であった。調査対象期間全体を通しての主な合併症および後遺症の発生率は、ヘルニア再発10.7%、胃食道逆流症22.4%（うち要手術10.2%）、腸閉塞13.5%、漏斗胸9.6%、側弯13.0%、胸郭変形7.8%であり、在宅酸素療法8.9%、在宅人工呼吸0.6%、気管切開0.6%、肺血管拡張薬使用例8.9%。利尿剤、循環作動薬使用例3.8%、経管栄養例12.0%であった。また、発達遅滞症例が1.5歳、3歳、6歳時に、それぞれ変わらず20%前後に認められた。在宅酸素を要する例の割合は1.5歳時、3歳時、6歳時にそれぞれ6.7%、3.6%、2.3%と減少したが呼吸器疾患のために入院した例の割合は13.4%、14.7%、33.3%と増加し、肺合併症の管理の重要性が示唆された。腸閉塞を生じた例の割合も1.5歳時、3歳時、6歳時にそれぞれ9.9%、8.0%、17.8%と増加し、フォロー継続の必要を支持する結果となった。

【結論】CDH生存例の7割が多彩な中長期合併症に悩まされていた。小児外科医あるいは小児科医（新生児科医）による単独フォローでは対応できないような合併症や後遺症が目立つ。さらに症状も多岐にわたり、医師による対応だけでは十分でないと考えられるため、医療スタッフを含めたチーム医療によるきめ細やかなフォローアップ体制の確立が重要であると考えられた。

## 新生児横隔膜ヘルニア研究グループ

### 研究分担者

田口智章（研究グループ総括責任者）

九州大学大学院医学研究院

小児外科学分野 教授

臼井規朗（肺低形成班・研究代表者兼）

大阪大学大学院医学系研究科

小児成育外科 准教授

奥山宏臣

兵庫医科大学

小児外科 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

吉田英生

千葉大学大学院医学研究院

小児外科学分野 教授

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

中村知夫

国立成育医療研究センター

在宅診療科 医長

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

においても長期に障害が残存する例が約 15% 程度存在する。疾患の本態は、横隔膜の先天的欠損孔を通じて胸腔内に嵌入した腹部臓器の圧迫により生じる肺低形成と、その低形成肺に続発する肺高血圧にある。横隔膜欠損は裂隙程度のものから、全欠損に至るまで幅広いため、本症の重症度も新生児期を無症状で過ごす例から、出生直後に死亡する例まで非常に幅広い。

本症においては、未だ症例の集約化が不十分で、一施設あたりの症例数が少ないため、これまで行われてこなかった治療の標準化が急務となっている。しかし、本症の重症度が極めて幅広いために、治療の標準化に先行して症例の層別化を行うとともに、生存例を長期間フォローアップし、さまざまな合併症や後遺症の発症割合と本症の重症度との関連性を検討する必要がある。

先行研究として、わが国では平成 23 年度厚生労働科学研究「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」により、国内 72 施設の 614 症例が集計され、出生前の重症度および出生後の重症度による層別化が行われた。また、治療の標準化を行うべく、平成 24～25 年度厚生労働科学研究「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」により、診療ガイドラインの作成が行われつつある。しかし、本研究のように、本症の長期生存例に対する合併症や後遺症の発生頻度に関する大規模調査研究は、これまでわが国では行われていない。

本研究の目的は、本症における長期生存例に対してフォローアップ調査を行い、本症における先行研究に基づく重症度の違いが、術後の様々な合併症や後遺症の発生にどのような影響を及ぼしているかを検討す

## A. 研究目的

先天性横隔膜ヘルニア（以下本症）は、わが国における年間発症数が約 200 例の希少疾患であり、その生存率も約 80% に留まる予後不良な疾患である。また、生存例に

ることである。

また、本症において単に生存のみを目標にするのではなく、機能的予後を向上させ、後遺症を有さず在宅治療を要しない真の intact survival を目指す上で、必要な事項を検討する。

## B . 研究方法

### 1. 研究体制

本研究を実施するにあたり、前記の研究分担者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

#### 【研究協力者】

横井暁子(兵庫県立こども病院 小児外科)、照井慶太(千葉大学医学部附属病院 小児外科)、永田公二、手柴理沙(九州大学病院 小児外科)、近藤大貴、伊藤美春、服部哲夫(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)、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)、濱 郁子、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)、阪 龍太(兵庫医科大学 小児外科)、塩野展子(大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科)、田附裕子、谷 岳人(大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科)

### 2. 研究方法

本研究は、参加9施設において、2006年1月1日～2010年12月31日に出生した新生児のうち、本症と診断されて手術を受け、生存退院した全患児を対象とした。

当初本症ヘルニアと診断されたが最終診断で違うことが判明した、あるいは日齢28日以降に本症ヘルニアと診断された症例は対象から除外した。

調査は、最終転帰、生存日数、主たる死因、横隔膜ヘルニア再発の有無、再発に対

する手術の有無の他に、修正1歳6ヵ月時、暦3歳時、暦6歳時の所見として、身長・体重・頭囲、DQ値とその測定法、発達遅延の有無、歩行遅延の有無、発語遅延の有無、聴力障害の有無、視力障害の有無、てんかんの有無、脳性麻痺の有無、在宅酸素療法の必要性、気管切開の有無、在宅人工呼吸管理の必要性、肺血管拡張薬の必要性、利尿剤・循環作動薬の必要性、喘息の既往、運動制限の有無、呼吸器疾患による入院の有無、胃食道逆流症(GERD)の有無、腸閉塞の有無、経管栄養の必要性、漏斗胸の発症、側弯の発症、その他の胸郭変形の発症、停留精巣の有無などについて行った。

### 3. 研究協力施設におけるアンケート調査

研究参加施設は次の9施設となった。(国立成育医療研究センター周産期センター、名古屋大学附属病院総合周産期母子医療センター、九州大学大学院医学研究院小児外科分野、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、筑波大学医学医療系小児外科、千葉大学大学院小児外科、兵庫医科大学小児外科)

#### 【倫理面への配慮】

なお、本研究は後ろ向き観察研究であるため、「疫学研究に関する倫理指針」に沿って計画された。連結可能匿名化を行った上で、症例調査票による調査を行っているため、研究者が対象者の個人を特定できるような個人情報入手できない。また、各分担研究施設は、各施設の倫理委員会の承認を経て研究を行っている。

## C . 研究結果

参加9施設において、本研究の先行調査にて登録された228例のうち、生存例182

例が調査の対象となった（生存率 79.8%）。この 182 例のうち、なんらかの中長期合併症や後遺症を有した症例が 133 例(73.1%)であった。

### 1：重篤な合併奇形の有無

生存 182 例のうち 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（表 1）。そのため重篤な合併奇形を伴わなかった 169 例を対象に中長期合併症を解析した。

表 1：重篤な合併奇形を有した 13 例

合併奇形	症例数
Cttin Siris Syndrome	1
TGA	1
Dandy Walker Syndrome	1
47XXX、症候性てんかん	1
結腸狭窄	1
右肺無形成、脊椎形成異常	1
DORV,VSD,PDA	1
漏斗胸、VSD	1
Corneria de Lange	1
PDA,45X	1
ASD,VSD,PDA,Sotos Syndrome	1
内蔵錯位、SA、SV、TAPVC、PS	1
ASD,VSD、母指奇形	1

### 2：解析対象例の出生前および出生後の重症度

先行研究「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」において本症の転帰に有意に関わるいくつかの因子やリスク分類が明らかとなった。これらの因子やリスク分類の解析対象症例における分布、つまり重症度分類別の分布は表 2, 3のごとくであった。

本研究と先行研究の対象例の重症度分布

を対比し、本研究と先行研究の対象となる集団の質がほぼ同等であれば、本研究の結果が本邦における本症の中長期予後の実態を示していると考えられる。このため先行研究のデータを本研究の右側に並べて記載した。出生前については、本研究と先行研究において、ほぼ同じ分布をしていることが分かった（表 2）。

表 2: 出生前の状態

1: 肝臓脱出の有無		
	本研究	先行研究
肝脱出あり	35 (25.2%)	110 (26.9%)
肝脱出なし	104 (74.8%)	299 (73.1%)
2: 胃泡の位置 (Kintano <sup>1)</sup> )		
	本研究	先行研究
I	101 (74.8%)	285 (72.3%)
II	21 (15.6%)	70 (17.8%)
III	13 (9.6%)	39 (9.9%)
3: Usui <sup>2)</sup> のリスク分類		
	本研究	先行研究
A	56 (60.3%)	129 (58.6%)
B	20 (21.5%)	58 (25.4%)
C	17 (18.3%)	41 (18.0%)

先行研究にて出生後のリスク分類として Apgar Score 1 分値と 24 時間以内の Best Oxygenation Index の 2 因子により層別化を行い、その層別化群がさまざまな治療の必要性、治療期間、予後を反映していることが示された。本研究におけるこの層別化群の分布は表 3のごとくであった。本研究においては先行研究に比べて軽症群に入る症例がやや多かったが、パッチ修復を要し

た症例の頻度は本研究の対象症例の方が高かった(表3)。

以上より、出生前、出生後のリスク分類による分布は本研究と先行研究においておおむね同じ傾向を示していると思われた。

表3:出生後のリスク分類、パッチ修復の有無

1.出生後リスク分類		
	本研究	先行研究
A	81 (51.6%)	98 (28.1%)
B	52 (33.1%)	152 (43.7%)
C	8 (5.0%)	25 (7.2%)
D	16 (10.2%)	73 (21.0%)
2.パッチ修復の有無		
	本研究	先行研究
あり	60 (35.7%)	138 (26.1%)
なし	108 (64.3%)	384 (72.6%)

### 3:退院時の状態

解析対象とした169例のうち、退院時に1)在宅酸素投与、2)肺血管拡張薬もしくは、利尿、循環作動薬内服、3)経管栄養を必要としている Non-intact discharge 例は29例(17.2%)であり、上記3項目いずれも不要であった Intact discharge 例は139例(82.2%)であった。残りの1例は経管栄養を必要とした状態で他院へ転院した症例であった。また、Non-intact discharge 症例29例の内訳は在宅酸素療法15例(うち人工呼吸3例、気管切開施行1例)、経管栄養15例、肺血管拡張薬もしくは、利尿剤、循環作動薬14例であった(重複あり)。

### 3:中長期の合併症

在宅酸素療法、気管切開、人工呼吸、肺血管拡張薬、利尿剤および循環作動薬内服、胃食道逆流(GERD)手術、GERD内科治療

、腸閉塞および腸閉塞手術、経管栄養、漏斗胸、側弯、胸郭変形、停留精巣(男児のみ)の発生を中長期の合併症の項目として全調査期間を通じて検討した結果を表4に示す。

表4:中長期合併症、調査項目の既往

合併症	あり 例数	なし 例数	総 数	割合 (%)
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%

なお、調査した合併症をいずれも有さない症例は53例(31.4%)であった。

1.5歳時、3歳時、6歳時における合併症の一覧を表5,6,7にそれぞれ示す。

表 5 : 1.5 歳時における合併症の頻度

	あり 例数	なし 例数	総 数	割合
			13	21.6
主治医判断発達遅延	29	105	4	%
			13	
歩行遅延	12	118	0	9.2%
			13	16.8
発語遅延	22	109	1	%
			12	
聴力障害	10	114	4	8.1%
			12	
視力障害	0	129	9	0.0%
			13	
てんかん	1	134	5	0.7%
			13	
脳性麻痺	1	132	3	0.8%
			15	
在宅酸素	10	140	0	6.7%
			15	
気管切開	1	149	0	0.7%
			15	
人工呼吸	1	148	0	0.7%
			15	
肺血管拡張薬	9	141	0	6.0%
			15	
利尿剤、循環作動薬	5	145	0	3.3%
			14	
喘息	10	138	8	6.8%
			14	
運動時息切れ	5	138	3	3.5%
			14	13.4
呼吸器疾患入院	20	129	9	%
			15	
GERD 手術	14	136	0	9.3%
			14	10.8
GERD 内科治療	16	132	8	%

			15	
腸閉塞	15	116	1	9.9%
			15	
腸閉塞手術	13	138	1	8.6%
			14	
経管栄養	10	131	1	7.1%
			14	
漏斗胸	8	138	6	5.5%
			14	11.0
側弯	16	130	6	%
			14	
胸郭変形	9	137	6	6.2%
			14	16.7
停留精巣	14	70	84	%

表 6: 3 歳時における合併症の頻度

	あり 例数	なし 例数	総 数	割合
主治医判断発達遅延	21	97	118	17.8%
運動発達遅延	13	105	118	11.0%
言語発達遅延	19	97	116	16.4%
聴力障害	8	107	115	7.0%
視力障害	0	114	129	0.0%
てんかん	2	124	135	1.5%
脳性麻痺	1	123	133	0.8%
在宅酸素	5	135	140	3.6%
気管切開	1	138	139	0.7%
人工呼吸	1	137	139	0.7%

肺血管拡張薬	7	133	140	5.0%	肺血管拡張薬	1	43	44	2.3%
利尿剤、循環作動薬	3	136	139	2.2%	利尿剤、循環作動薬	1	43	44	2.3%
喘息	14	118	132	10.6%	喘息	8	32	44	18.2%
運動時息切れ	7	121	128	5.5%	運動時息切れ	2	39	41	4.9%
呼吸器疾患入院	20	116	136	14.7%	呼吸器疾患入院	14	28	42	33.3%
GERD 手術	11	126	137	8.0%	GERD 手術	4	41	45	8.9%
GERD 内科治療	12	124	136	8.8%	GERD 内科治療	4	41	45	8.9%
腸閉塞	11	127	138	8.0%	腸閉塞	8	37	45	17.8%
腸閉塞手術	9	129	138	6.5%	腸閉塞手術	6	39	45	13.3%
経管栄養	6	132	138	4.3%	経管栄養	2	43	45	4.4%
漏斗胸	16	119	135	11.9%	漏斗胸	7	38	44	15.9%
側弯	14	121	135	10.4%	側弯	4	40	44	9.1%
胸郭変形	9	126	135	6.7%	胸郭変形	3	41	43	7.0%
停留精巣	13	58	71	18.3%	停留精巣	3	20	23	13.0%

#### D. 考察

本研究の対象症例の出生前および出生後の重症度分布については、先行研究において対象とした 614 例に比べて出生後の因子を比較すると、やや重症例が多いが、出生前の因子における分布はほぼ変わらず、本研究が、本邦における本症の中長期予後合併症の状態を反映していると考えて良いと思われた。

また本研究において、本症の 17%が在宅医療を必要とする状態で退院しており、70%近くの症例が中長期合併症に悩まされていることが分かった。この頻度は、欧米の最近の研究報告とほぼ同等であった<sup>3,4</sup>。

調査の対象となった中長期合併症は、発達障害、発育障害、呼吸器合併症、胸郭などの変形に大別される。

発達障害の原因としては新生児の急性期における低酸素状態、長期入院による影響などが考えられる。約 20%の生存者が、なんらかの発達遅延に悩まされており、その割合（

表 7: 6 歳時における合併症の頻度

	あり 例数	なし 例数	総 数	割合
主治医判断発達遅延	7	29	36	19.4%
運動発達遅延	3	31	34	8.8%
言語発達遅延	11	23	34	32.4%
聴力障害	5	32	37	13.5%
視力障害	0	36	36	0.0%
てんかん	2	35	37	5.4%
脳性麻痺	1	36	37	2.7%
在宅酸素	1	43	44	2.3%
気管切開	1	43	44	2.3%
人工呼吸	1	43	44	2.3%

頻度)は6歳時まで変わらなかった。聴力障害は、年齢があがるにつれて割合が増加する傾向にあった。聴力障害は比較的最近になり指摘された合併症であり、本症における発症のリスクを認知し、耳鼻科医に依頼しなければ発見および介入が遅くなり、言語の発達などに支障を来す可能性がある。本症のフォローにおける重要な項目として啓蒙が必要であると思われた。

GERD、呼吸器障害では経口摂取障害などにより発育障害が来されると考えられ、この点については集積した身体測定データの解析を加え、今後検討を行う予定である。なお、現解析段階においても約20%の生存者がGERDに悩まされており、その2人に1人が手術を必要としていることがわかった。また10%以上の生存者が一時的あるいは長期間にわたり胃瘻もしくは経管栄養を必要としていることも明らかとなった。

呼吸器疾患として認識されている本症の合併症として腸閉塞が10%以上の割合でおこり、その頻度は加齢とともに増加していた。多くの場合は開腹アプローチにより胸腔内の臓器を、本症のために生来小さな容積である腹腔内へ引き下ろす手術が行われており、執刀する小児外科医にはよく知られた合併症であるが、他科の医師には認知されていない場合があり、あらためて啓蒙すべき合併症であると思われる。

呼吸器合併症は本症における肺低形成、肺高血圧に起因する状態や、急性期呼吸管理を必要とする感染症などが主たる要因となる。今回の調査では在宅酸素を必要とするような重症例は10%未満ではあるが6歳時までには3人に1人は呼吸器疾患で入院した既往があることが示された。

胸郭変形については、漏斗胸は呼吸障害

が、側弯については手術、長期臥床などの影響が大きいと考えられる。これらの合併症に対しては小児外科医のみならず整形外科医の介入も必要になると考えられる。

以上のごとく本症の生存者の多くが多様な合併症に、長期間悩まされていることが明らかとなった。

また、後遺症については、発達遅延症例(主治医判断による)が1.5歳、3歳、6歳時に、それぞれ変わらず20%前後に認められた。一方、在宅酸素を要する例の割合は1.5歳時、3歳時、6歳時にそれぞれ6.7%、3.6%、2.3%と減少した。肺血管拡張薬や利尿剤、循環作動薬使用例の割合も、年齢とともに減少していた。しかし、呼吸器疾患のために入院した例の割合は逆に13.4%、14.7%、33.3%と増加し、肺合併症の管理の重要性が示唆された。腸閉塞を生じた例の割合も1.5歳時、3歳時、6歳時にそれぞれ9.9%、8.0%、17.8%と増加し、フォロー継続の必要を支持する結果となった。漏斗胸をはじめとする胸郭変形も同様の傾向であった。

## E. 結論

本症において、多くの生存例が長期にわたり多彩な合併症や後遺症に悩まされていることが明らかとなった。

本研究は、2013年12月末から集計を開始したばかりである。今回の調査を基として合併症、後遺症の発症因子や初回治療時における重症度との関連性を特定し、さらに本症の重症度に従った診療ガイドラインの作成を目指す。

<参考文献>

- 1) Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. Reevaluation 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) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Masumoto K, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Sago H. Prenatal risk stratification for isolated congenital diaphragmatic hernia: Results of a Japanese multicenter study. *J Pediatr Surg* 46: 1873-1880, 2011
- 3) van den Hout L, Sluiter I, Gischler S, De Klein A, Rottier R, Ijsselstijn H, Reiss I, Tibboel D. Can we improve outcome of congenital diaphragmatic hernia? *Pediatr Surg Int.* 25:733-743, 2009
- 4) Jancelewicz T, Chiang M, Oliveira C, Chiu PP. Late surgical outcomes among congenital diaphragmatic hernia (CDH) patients: why long-term follow-up with surgeons is recommended. *J Pediatr Surg.* 48:935-941, 2013

なし

## **F . 研究発表**

### **1 . 論文発表**

なし

### **2 . 学会発表**

なし

## **G . 知的財産の出願・登録状況**