

201324072B

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24年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 臼井 規朗

平成26（2014）年 3月

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

（H24- 難治等（難） - 一般 - 034）

平成24年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 臼井 規朗

平成26（2014）年 3月

目 次

I. 総合研究報告

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究	-----	1
----------------------------	-------	---

臼井 規朗

(資料) 1. 先天性横隔膜ヘルニア：研究実施計画書	-----	27
2. 先天性横隔膜ヘルニア：一次調査票	-----	55
3. 先天性横隔膜ヘルニア：二次調査票	-----	58
4. 先天性横隔膜ヘルニア：長期フォローアップ研究実施計画書	--	70
5. 先天性横隔膜ヘルニア：長期フォローアップ調査票	-----	76
6. 先天性横隔膜ヘルニア：診断の手引き	-----	83
7. 先天性横隔膜ヘルニア：疾患の概要	-----	85
8. 先天性横隔膜ヘルニア：SCOPE	-----	88
9. 先天性嚢胞性肺疾患：研究実施計画書	-----	94
10. 先天性嚢胞性肺疾患：二次調査票	-----	125
11. 胎児胸水：研究実施計画書	-----	149
12. 胎児胸水：一次調査票	-----	153
13. 胎児胸水：二次調査票	-----	154
14. 胎児尿路閉塞性疾患：研究実施計画書	-----	161
15. 胎児尿路閉塞性疾患：一次調査票	-----	165
16. 胎児尿路閉塞性疾患：二次調査票	-----	166
17. 肺低形成の疾患概要	-----	173
18. 研究日程	-----	175
19. 全体班会議議事録	-----	177
20. 研究班名簿	-----	187
21. 会計報告	-----	189

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	191
--------------------	-------	-----

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	193
------------------	-------	-----

I. 総合研究報告

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）
総合研究報告書

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、全国調査や多施設共同研究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集積した。子宮内胎児死亡、生命予後、合併症のない退院などをプライマリ・アウトカムとし、出生前診断所見、胎児治療、出生時の所見、呼吸及び循環状態に関する所見、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全国調査にて614症例が集積された。約95%の症例で出生後24時間以内に呼吸障害を呈していた。胎児治療としての内視鏡下胎児気管閉塞術の適応症例を推計したところ、614例中32例～54例（5.2～8.8%）が該当した。また182例の生存退院例について長期フォローアップ調査を行ったところ、Isolated症例169例中、10.7%にヘルニア再発、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%に脊椎側弯症を認めた。先天性嚢胞性肺疾患は347例（うち出生前診断157例、出生後診断190例）について解析を行った。出生前診断例、出生後診断例を含めて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、ダウン症候群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。約70%の症例に胎児水腫徴候を認め、それらの症例の予後は不良であった。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、ダウン症候群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%）に対し、胎児治療症例の死亡率（33%）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

瀧本康史

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、胎児の肺が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、著しい腹部膨満と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、本症の重症度も非常に幅広い。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、いずれの疾患が原因であっても、肺低形成は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留まっている。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、詳細な実態調査が望まれてきた。

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

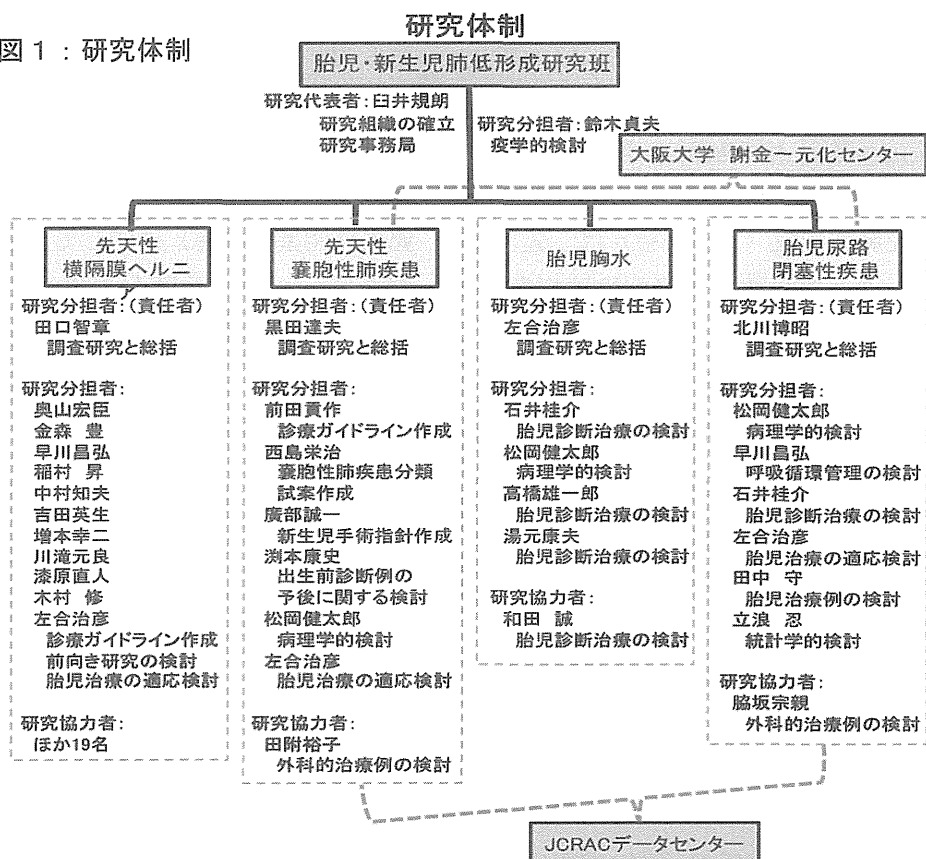
本研究では胎児・新生児肺低形成を随伴しうる4つの疾患、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の各疾患について、研究分担者がそれぞれ統括責任者となって研究を行った。また症例のデータ集積は共通のデータセンターを設置して研究を遂行した（図1）。

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

図 1 : 研究体制



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 (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 総合周産期母子医療センター 病院助教)、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 医員)、鈴木俊彦 (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 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 データマネジャ

一)、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、全国調査研究あるいは多施設共同研究によって、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。症例調査票による二次調査に先立ち、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年間に出生した症例に関する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(資料1、2、3)、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。

表1: 先天性嚢胞性肺疾患調査施設

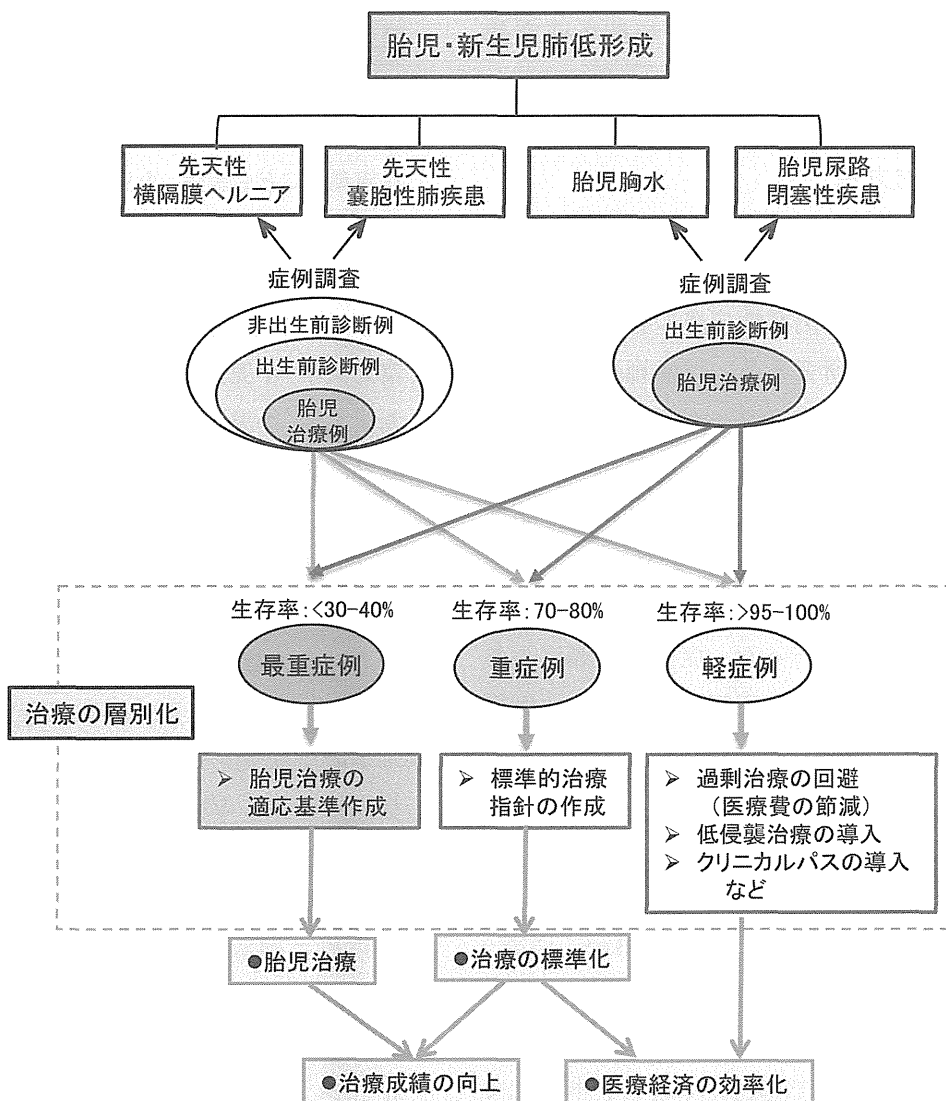
慶應義塾大学 小児外科
大阪大学 小児成育外科
大阪府立母子保健総合医療センター小児外科
兵庫県立こども病院 小児外科
自治医科大学 小児外科
東京都立小児総合医療センター 外科
国立成育医療研究センター 外科
東北大学 小児外科
九州大学 小児外科
鹿児島大学 小児外科

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して策定し、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(図2)。

図 2 : 調査対象と研究の流れ



評価方法：子宮内胎児死亡、出生後 30 日、90 日での生命予後、合併症を伴わない退院などをプライマリ・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) 各疾患の症例数の検討

全国調査に基づいて、肺低形成を随伴しうる疾患である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、一次調査および二次調査の対

象となった症例数を疾患ごとに比較した。

2) 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 年度に全国調査として集計した 2006 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日の間に出生した新生児横隔膜ヘルニア症例のデータベース(資料 3)を元に、記述統計学的解析を行った。

3) 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新生児横隔膜ヘルニア症例(資料 3)のうち、在胎 27 週以前に発見された Isolated 症例で、死亡例および合併症を有して退院した症例を胎児治療の適応症例とみなして、胎児治療の適応となりえた症例数の推計を行った。

4) 新生児横隔膜ヘルニアの周産期管理についての全国調査

平成 23 年度の全国一次調査において集計した過去 5 年間に出生した 83 施設 674 症例(資料 2)について、施設を入院数規模によって、5 年間の入院数が 21 例以上(群 1)、5 年間で 11~20 例(群 2)、5 年間で 0~10 例(群 3)の 3 群に分類し、患者数、合併症の有無、生存症例数、診断時期、分娩様式、呼吸管理、鎮静鎮痛の方法、手術時期などを比較し、入院数の規模による治療成績の比較を行った。

5) 横隔膜ヘルニアを合併した早産児における予後予測因子の検討

平成 23 年度の全国調査により集計した症例データベース(資料 3)を元に、1) 単独の先天性横隔膜ヘルニアを有した早産児と正期産児、および早期早産児と後期早産児における退院時生存率、および後遺症なき生存率の検討、2) 退院時生存例における後遺症

の検討、3) 単独の先天性横隔膜ヘルニアを有した早産児における予後予測因子の検討を行った。

6) 新生児横隔膜ヘルニア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 ヶ月、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(資料 4、5)。

7) 先天性横隔膜ヘルニアの統一治療プロトコールに関する検討

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、統一プロトコール作成に向けての問題点を検討した。

8) 先天性横隔膜ヘルニアの小児慢性特定疾患への新規申請

小児慢性特定疾患治療研究事業において、

小児慢性特定疾患として先天性横隔膜ヘルニアを新規申請すべく、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。

9) 先天性横隔膜ヘルニアに関する診療ガイドラインの作成

前記 High volume center 13 施設の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。

10) 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(資料 9、10)。

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。

11) 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(資料 11、12)。

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(資料 13)。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。

12) 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(資料 14、15)。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(資料 16)。

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、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) 各疾患の症例数の検討

先天性横隔膜ヘルニア：一次調査を依頼した159施設中110施設（69.2%）から回答があり、症例を有した84施設における692症例が集計された。調査協力の応諾が得られた二次調査では、72施設における614症例が調査され集計された。

先天性嚢胞性肺疾患：一次調査を依頼した59施設中37施設（62.7%）から回答があり、874症例が集計された。このうち、本疾患の治療経験が多い10施設からの443症例に対して二次調査が実施された。本研究では2014年1月末の段階でデータクリーニングが終了した347例について解析を行った。

胎児胸水：一次調査を依頼した169施設中151施設（89.3%）から回答があり、症例を有した113施設における539症例の症例が集計された。調査協力の応諾が得られた二次調査では、91施設における441症例が調査され集計された。

胎児尿路閉塞性疾患：一次調査を依頼

した281施設中236施設（84.0%）から回答があり227症例が集計された。このうち、肺低形成を認めた症例があったと考えられた46施設に依頼し、応諾が得られた42施設における63症例が調査され集計された（表2）。

2) 新生児横隔膜ヘルニアにおける治療実態の解析

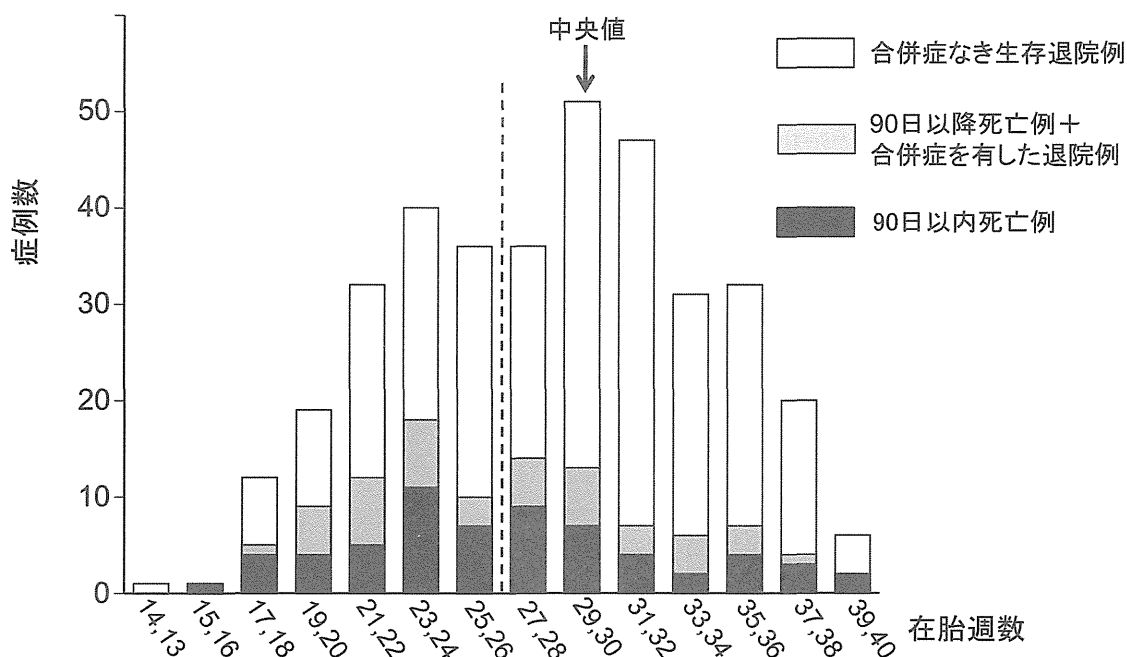
全国調査の結果、2006年1月1日より2010年12月31日までに出生した新生児横隔膜ヘルニア症例614例中463例（75.4%）が最終的に生存した。重篤な合併奇形や染色体異常などを伴わない新生児横隔膜ヘルニアのみの最終生存例は437例（84.0%）であった。444例（72.0%）が出生前診断され、このうち313例（70.8%）が最終生存した。433例（70.9%）に高頻度振動換気法が用いられ、344例（56.0%）に一酸化窒素（NO）吸入療法が施行され、43例（7.0%）に体外式膜型人工肺（ECMO）が用いられた。各々の治療法を施行した患児の最終生存率は、74.3%、68.3%、37.2%であった。

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

表2：各疾患の症例数

調査症例数	対象症例	一次調査	二次調査
先天性横隔膜ヘルニア	2006～2010年 出生	692例	614例
先天性嚢胞性肺疾患	1992～2012年 出生	874例	443例 (347例)
胎児胸水	2007～2011年 分娩 (含胎児死亡)	539例	441例
胎児閉塞性尿路疾患	2008～2012年 分娩 (含胎児死亡)	227例	63例

図3：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



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障害を発症することが明らかとなった。

3) 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

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3)。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、すなわち内視鏡下胎児気管閉塞術は、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、症例の中央施設へ

の紹介・移送、手術適応の精査、Informed Consentの取得など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をスクリーニングされていることが必要となる。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)のみが内視鏡下胎児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適応に含めると54例が胎児治療の適応症例に該当した。

4) 新生児横隔膜ヘルニアの周産期管理についての全国調査

新生児横隔膜ヘルニアの一次調査症例692症例を解析したところ、5年間の入院数(中央値)は、21例以上の群1で28例、11~20例の群2で14例、0~10例の群3で4例であった。全体の生存率は74.5%で、出生前診断された重篤な合併奇形を伴わ

ない先天性横隔膜ヘルニアに限定すると、生存率は79.3%であった。出生前診断された重篤な合併奇形を伴わない先天性横隔膜ヘルニアでは、群1で有意に生存率が高かった(表3)。3群間で治療方針の頻度に大きな差は認めなかった。

表3：入院患者数規模による生存率の比較
p<0.001

患者数規模による群	群1	群2	群3
入院患者数(中央値)	28	14	4
生存率(%)	87.2	75.2	74.3

5) 横隔膜ヘルニアを合併した早産児における予後予測因子の検討

新生児横隔膜ヘルニア614例のうち、重篤な合併奇形を伴わない横隔膜ヘルニア単独の早産児例は79例(12.9%)であった。早産児と正期産児の退院時生存率および後遺症発症率に有意な差は見られなかった。生存退院した64例の早産児のうち、13例(20.3%)で何らかの後遺症を有していた。アプガースコア5分値と生後24時間以内のPaO₂最高値は、先天性横隔膜ヘルニア単独例の早産児の死亡に関連した独立因子であった。

6) 新生児横隔膜ヘルニア術後生存退院例についての長期フォローアップ調査(資料4、5)

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、以下は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4)。

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%)にへ

ルニアの再々発が発症した。

1歳6ヵ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4：中長期合併症、調査項目の既往

合併症	有	無	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%

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。

7) 先天性横隔膜ヘルニアの統一治療プロトコールに関する検討

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、原則的な分娩方法、手術時期の決定基準、筋弛緩剤の使用方法などの治療方針は、各施設で異なる現状が明らかとなった(表5)。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(表5)。

表5：13のHigh volume centerにおける治療方針の比較

施設	原則的 分娩方法	手術時期 の決定	手術決定の基準	容認できる血液ガス(Pre-ductal)				筋弛緩剤 使用方法
				PaCO ₂	PaO ₂	SpO ₂	pH	
A	帝切	一定基準	PPHNの改善後、PDA左右	60-70	<60	80-90	7.30-7.35	持続
B	経膈	一定基準	血圧≥40、尿量≥1ml/hr	60-70	80-90	90-95	7.25-7.30	シヨット
C	重症のみ帝切	早期	—	70<	70-80	90-95	7.30-7.35	持続
D	帝切	48時間待機	NO、HFO下の血液ガス値	60-65	60-70	≥80	7.30-7.35	必要時
E	経膈	一定基準	PA index<90、PDA左右	50-60	≥80	80-90	7.30-7.35	持続
F	帝切	一定基準	呼吸状態とPPHNの改善後	50-60	60-70	90-95	7.35-7.40	持続
G	重症のみ帝切	一定基準	PPHNの改善後	40-50	60-70	90-95	7.30-7.35	持続
H	帝切	48時間待機	吸引してもVital signが安定	≥70	<60	<70	—	不使用
I	軽症のみ経膈	3-4日待機	PDA閉鎖傾向(最重症は早期)	60-70	<60	80-90	7.35-7.40	持続
J	帝切	一定基準	PDA左右(LR ratio>60%)	50-60	—	80-90	7.30-7.35	必要時
K	経膈	一定基準	HFO離脱後	60-70	60-70	80-90	7.35-7.40	挿管時
L	重症のみ帝切	一定基準	PPHNの改善後	40-50	60-70	90-95	7.30-7.35	持続
M	経膈	一定基準	PPHNの改善後(重症は早期)	50-60	80	90-	7.30-7.35	シヨット

8) 先天性横隔膜ヘルニアの小児慢性特定疾患への新規申請

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(資料 6)。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(資料 7)。

9) 先天性横隔膜ヘルニアに関する診療ガイドラインの作成

診療ガイドライン作成に関しては、まず SCOPE を作成した(資料 8)。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最小限に絞りこみつつ、系統的文献検索を行うべく、PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)を設定中である。

10) 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(資料 9、10)。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(表 6)。

表 6 : 先天性嚢胞性肺疾患の罹患肺葉

	症例数	頻度
右	180	49.6%
上葉	54	14.9%
中葉	20	5.5%
下葉	106	29.2%
左	183	50.4%
上葉	48	13.2%
下葉	135	37.2%

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(表 7)。

表 7 : 先天性嚢胞性肺疾患の病理診断

	症例数	頻度
CCAM	164	43.3%
気管支閉鎖症	66	17.4%
肺葉内肺分画症	63	16.6%
肺葉外肺分画症	39	10.3%
気管支原性嚢胞	15	4.0%
肺葉性肺気腫	9	2.4%
Bulla	2	0.5%
その他	21	5.5%

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 (表 8)。

表 8 : 出生前診断例の胎児超音波所見

胎児超音波所見	症例数	頻度
縦隔偏位	50	39.7%
羊水過多	18	14.3%
胎児水腫徴候	21	16.7%
皮下浮腫	9	7.1%
胎児腹水	15	11.9%
胎児胸水	9	7.1%

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 ($P < 0.000023$)、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 (表 9)。

11) 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

表 9 : 胎児肺病変体積比率 (Volume Index; VI)

	非胎児水腫	胎児水腫	p値
初回測定値	0.96 ± 0.46	2.34 ± 1.79	<0.001
最終回測定値	0.78 ± 0.61	1.61 ± 1.20	<0.05

	非CCAM	CCAM	p値
初回測定値	1.08 ± 0.47	1.37 ± 1.28	0.36
最終回測定値	0.46 ± 0.64	1.14 ± 0.84	0.11

例の胎児胸水の種類の内訳は、表 10 に示すとおりであった。

表 10：胎児胸水の種類の内訳

疾患	例数
原発性胎児胸水	287
ダウン症による続発性胎児胸水	91
肺分画症による続発性胎児胸水	12
合併奇形を有する続発性胎児胸水	51

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 (表 11)。

表 11：原発性胎児胸水

平均診断時週数	27.5 ± 5.6 週
胎児水腫の合併	69.5%
胎児治療の種類と頻度	
なし	42.2%
胎児胸腔穿刺術	33.1%
胸腔-羊水腔シャント術	24.7%

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。新生児死亡率、出生時の胸水残存症例の割合、出生後に児が人工呼吸を必要とした割合、退院後の在宅酸素の必要性のいずれもが、胎児水腫症例において有意に高値であった (表 12)。

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) (表 13)。

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

表 12：原発性胎児胸水における非胎児水腫と胎児水腫の比較

	非胎児水腫 (n=101)	胎児水腫 (n=195)	計 (n=287)	p値
生存率	95.2%	56.8%	70.7%	<0.001
新生児死亡率	1.1%	23.1%	16.0%	<0.001
出生時の胸水残存	53.9%	88.1%	76.1%	<0.001
出生後の人工呼吸の必要性	36.3%	85.1%	68%	<0.001
退院後の在宅酸素	0%	7.3%	4.2%	0.009