

ト術が各々、34.1%(31/91例)、14.3%(13/91例)に施行されていた。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(表14)。

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

表13：胎児水腫を有する原発性胎児胸水症例における胎児治療の死亡リスクに対する多変量解析

胎児治療	非調整RR	95% CI	調整済みRR	95% CI
なし	reference		reference	
胸腔穿刺のみ	0.998	0.65-1.54	0.87	0.64-1.2
胸腔-羊水腔シャント術	0.86	0.53-1.38	0.64	0.44-0.94

表14：ダウン症候群に続発した胎児胸水症例における死亡に対する要因分析

因子	オッズ比	95% CI	p値
診断時週数(参照:1週増加)	0.77	0.66 - 0.89	0.001
胎児水腫(参照:非胎児水腫)	4.0	1.4 - 11.3	0.008
心血管奇形の合併	0.7	0.27 - 1.8	0.46
胸腔穿刺のみ	1.7	0.66 - 4.2	0.29
胸腔-羊水腔シャント術	2.1	0.59 - 7.1	0.98

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、水腎・水尿管が 6 例、総排泄腔遺残が 5 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(表 15)。

表 15 : 胎児尿路閉塞性疾患の内訳

疾患	非胎児治療群	胎児治療群
後部尿道弁	8	8
水腎・水尿管	6	
総排泄腔遺残	5	
尿道閉鎖症	4	
腎形成異常	4	
膀胱拡大		1

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 7 例のうち、死亡は 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(図 4)。

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 1 例あった。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(図 5)。

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。

図 4 : 胎児尿路閉塞性疾患における最終超音波所見と患児の予後

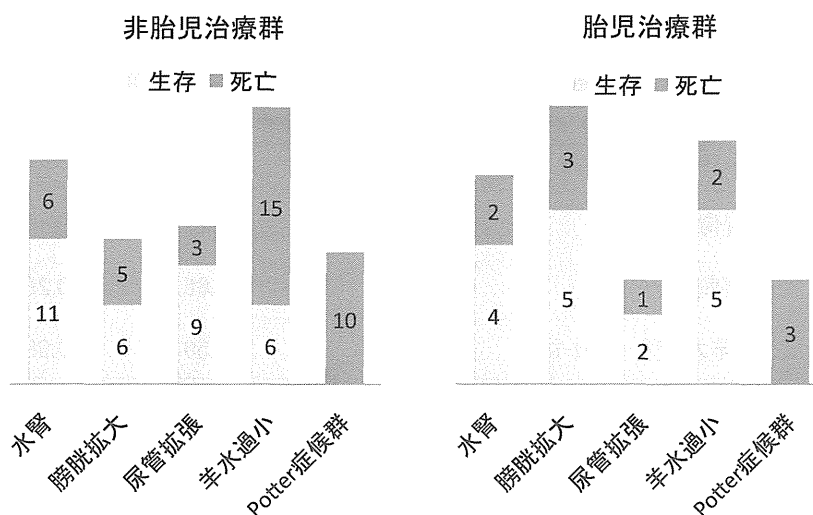
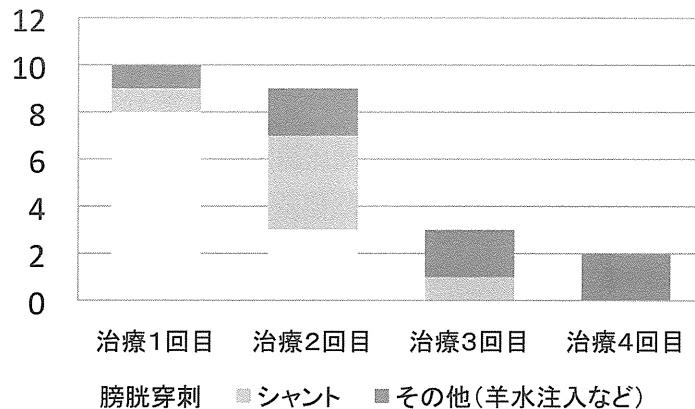


図5：胎児尿路閉塞性疾患における胎児治療の詳細



D. 考察

本調査研究では、各疾患の目標調査症例数を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 例としたが、各疾患の二次調査においてほぼ目標数に達する調査を実施しえた。

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実態が明らかとなった。この治療成績向上の理由として、近年わが国で広く普及している、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。

新生児症例の約 95% は、出生後 24 時間以内に何らかの呼吸障害を発症していた。横隔膜ヘルニアの場合、肺低形成を伴わなくても腹部臓器による肺の圧迫のみで呼吸障害を生じるため、これらの症例全てに肺低形成を伴っていたとは断定できない。しかし実際には、横隔膜ヘルニア修復術が終了しても直ちに人工呼吸管理を終了できた症例は少なく、生存例の人工呼吸管理日数をみると中央値が 14 日 (四分位範囲 7.5 日～25 日) であることから、これらの症例の呼吸困難の原因が単に肺の圧迫によるものだけであったとは考えにくい。本症にしばしば合併する新生児遷延性肺高血圧症の影響を除外して考えても、本症のうち相当数の症例に程度の差はあるものの肺低形成を伴っていたことが推測された。

先天性横隔膜ヘルニアにおいて、高度の肺低形成を合併した最重症例は、内視鏡下胎児気管閉塞術など胎児治療の適応となりうる。在胎 27 週以前に発見された死亡例を適応とした場合 5 年間で 32 例が、合併症を有して退院した例まで適応に含めると 5 年間で 54 例が胎児治療の適応症例に該当した。すなわち、今回の調査で国内の約半数例が捕捉できていると仮定すると、わが国における胎児治療の適応症例は年間 14 例～22 例発生すると推定される。しかし、胎児治療の適応症例のうち、全例が中央施設への紹介・移送を含めた胎児治療を希望するとは考え難いため、わが国で実際に施行される内視鏡下胎児気管閉塞術の症例数はある程度限定されていると思われる。今後、胎児スクリーニングを整備して、より早期に本症を発見しない限り、症例数の増加は見込めないと思われた。

一方で、診断時期が早くなるほど適応症例が増加するかといえば、必ずしもそうとはいえない。わが国では、在胎 22 週未満であれば、母体保護法によって母体理由による人工妊娠中絶が認められている。胎児の先天性横隔膜ヘルニアは母体理由でないため、本来人工妊娠中絶の対象とはならないが、現実には従来の治療法で救命の可能性が残された症例であっても、本症の出生前診断によって人工妊娠中絶が選択される例も報告されている。この事実は、在胎 22 週以前の早期診断例の増加が、かえって先天性横隔膜ヘルニアの胎児治療適応症例を減少させる可能性があることを示唆している。

先天性横隔膜ヘルニアは、わが国ではいまだ症例の集約化が行われておらず、症例は数多くの周産期センターに分散する傾

向が認められる。症例数規模による治療成績への影響をみると、5 年間に 21 例以上治療している High volume center の方が、年間治療症例数の少ない施設に比べて治療成績が良いことが示された。このことは、治療成績の向上のためには、今後 High volume center への症例の集約化が望ましいことを示唆していた。

先天性横隔膜ヘルニアにおける早産児と正期産児の治療成績を比較したところ、生存率や後遺症の発症率に有意な差は認められなかった。早産児の死亡のリスク因子として、APGAR スコア 5 分値や出生後 24 時間以内の PaO₂ 最高値などが挙げられたが、これは正期産児と同様の傾向であった。先天性横隔膜ヘルニアの治療は、早産児においても正期産児と同様な方針で行ってよいことが示された。

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。また、在宅酸素治療などの呼吸障害に関しては、経過とともに軽快する傾向が認められた一方で、精神運動発達遅延などの神経学的予後は、必ずしも経過に伴って改善傾向が認められなかった。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概ね共通する点があったもの

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、将来的には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、本症の生存例では、後遺症や合併症のために長期間に渡って治療を要する症例が多数ある。従って、医療行政上も小児慢性特定疾患指定の新規取得などを通じて、本症の患児が長期に渡って経済的・社会的に保護されるよう、医療者側が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、今回わが国で初めて全国的な規模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見いだせなかった。従来言われてきたほど、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っ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

例が必ずしも出生後に死亡する重症例になるとは限らず、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水腫例に対しては、胸腔-羊水腔シャント術が有効な胎児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・水尿管 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 40% を占めた。

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たが、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、「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」の結果によって、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数多く集積されたため、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、全国調査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。

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の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) 田口智章. 胎児治療の現状. 小児外科 45(1): 5-7, 2013.
- 3) 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(1): 53-58, 2013.
- 4) 遠藤誠之、柿ヶ野藍子、木村正、左合治彦. 横隔膜ヘルニアに対する胎児治療プログラム作成. 小児外科 45(1): 59-64, 2013.
- 5) 高橋重裕、遠藤誠之、左合治彦. 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療. 医学のあゆみ 244(3): 213-218, 2013
- 6) 中並尚幸、左合治彦. 胎児治療の変遷と現状. 周産期医学 43(12): 1489-1493, 2013
- 7) 田口智章、永田公二、木下義晶. 新生児外科治療 -日本の現状-. 周産期医学 43(12): 1509-1517, 2013
- 8) 和田誠司、杉林里佳、住江正大、遠藤誠之、左合治彦. 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下バルーン気管閉塞術. 周産期医学 43(12): 1537-1541, 2013
- 9) 白井規朗. 先天性横隔膜ヘルニア. 周産期医学 43(12): 1567-1571, 2013
- 10) 広部誠一. 先天性嚢胞性肺疾患. 周産期医学 43(12): 1573-1576, 2013

- 11) 北川博昭、吉岡まき、藤川あつ子、脇坂宗親、島 秀樹、長江秀樹. 閉塞性尿路障害. 周産期医学 43(12): 1607-1612, 2013
 - 12) 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 herina in Japan. *Pediatr Int* 55(2): 190-196, 2013.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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* (Accepted), 2014.
- ## 2. 学会発表
- 1) 高橋重裕、中村知夫、伊藤裕司、林 聡、左合治彦、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
 - 2) 奥山宏臣、臼井規朗、藤野裕士、田口智章、金森 豊、高橋繁裕、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
 - 3) 稲村 昇、臼井規朗、奥山宏臣、田口智章、金森 豊、高橋繁裕、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
 - 4) 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
 - 5) 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、

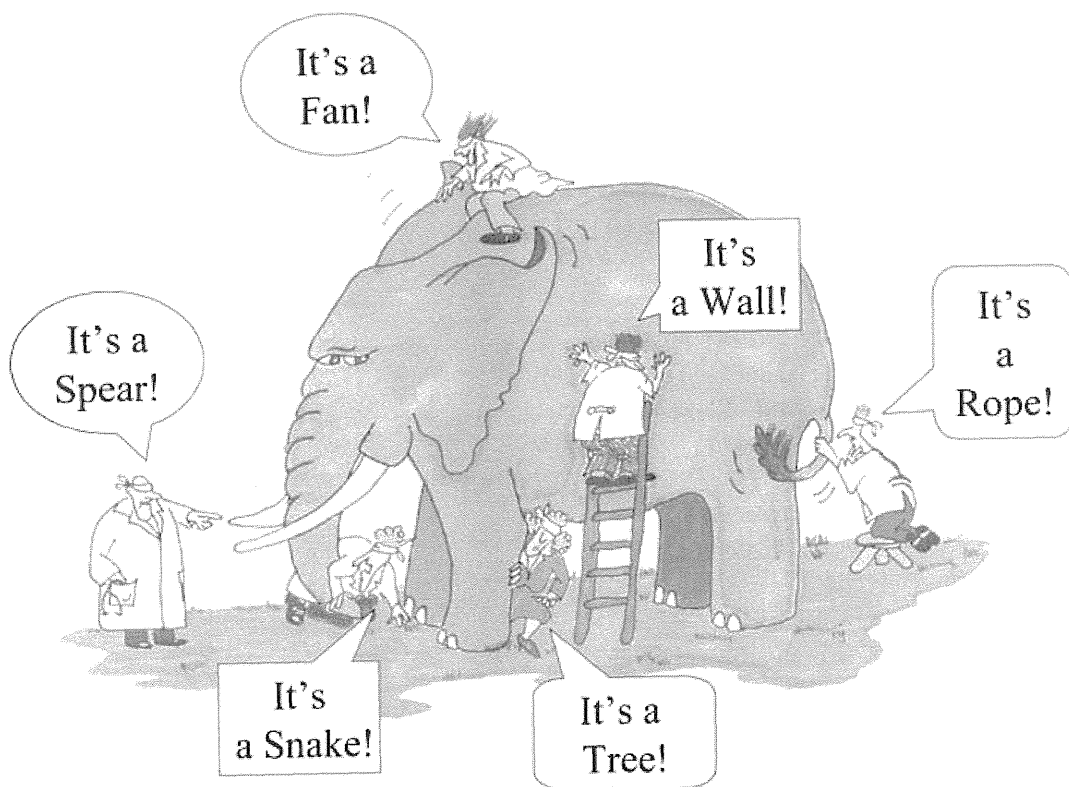
- 田口智章、臼井規朗. 形態学的所見に着目した胎児MRIスコアによるCDHの重症度予測 全国調査による検討. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会 大宮 7月8-10日, 2012
- 6) 早川昌弘、臼井規朗、稲村 昇、奥山宏臣、金森 豊、高橋重裕、田口智章、藤野裕士、新生児横隔膜ヘルニア研究班. 先天性横隔膜ヘルニアの生命予後および周産期管理についての全国調査. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会 大宮 7月8-10日, 2012
- 7) 永田公二、臼井規朗、金森 豊、高橋繁裕、早川昌弘、奥山宏臣、稲村 昇、藤野裕士、田口智章、新生児横隔膜ヘルニア研究班. 新生児横隔膜ヘルニ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
- 8) 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ー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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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



資 料

厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患克服研究事業

新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針作成に関する研究

新生児横隔膜ヘルニアに関する全国実態調査

【研究実施計画書】

(Ver.1.2.0) 2011.6.8

Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH):
Japanese Nationwide Survey 2011

研究代表者：臼井 規朗
大阪大学大学院 小児成育外科
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
TEL: 06-6879-3753 FAX: 06-6879-3759
E-mail: usui@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp

目次

0. 概要	4
0.1. 研究デザイン	4
0.2. 目的	4
0.3. 対象	4
0.4. 調査方法	4
0.5. 解析	4
0.6. 調査実施施設	4
0.7. 問い合わせ先	4
1. 背景	5
1.1. 先天性横隔膜ヘルニア (Congenital Diaphragmatic Hernia;CDH) の概要	5
1.2. 本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠	8
1.3. 結果解釈の判断規準について	9
2. 本研究で用いる定義・基準・分類など	9
2.1. CDHの定義	9
2.2. Isolated CDHの定義	10
2.3. Gentle ventilationの定義	10
2.4. Liver-upの定義	10
2.5. LHRの定義	10
2.6. L/T比 (健側肺) の定義	10
2.7. 羊水過多の定義	10
2.8. 胎児MRIにおける健側肺の肺低部完全・不完全描出の定義	11
2.9. 胎児左CDHにおける胃泡の位置の定義	11
2.10. 初期胸部レントゲン写真における患側肺所見の定義	11
2.11. 手術所見による横隔膜欠損孔の大きさの分類	11
2.12. 肝と胃の位置による胎児左横隔膜ヘルニアの重症度分類	11
2.13. 肝の位置とL/T比による胎児横隔膜ヘルニアの重症度分類	11
2.14. CDH study groupのstaging system	11
3. 目的	12
3.1. アウトカム	12
3.2. 予後予測モデルの作成	14
4. 調査方法	15
4.1. 対象	15
4.2. 調査手順	15
4.3. 調査項目	16
4.4. 記録の保管	18
4.5. 研究実施計画の遵守と変更	18
5. リスクの層別化と治療指針の作成手順	18
5.1. リスクの層別化	18
5.2. サブグループの設定	18
5.3. 重症度別治療指針作成の手順	18
6. 統計的事項	19
6.1. プライマリ・アウトカム (新生児生命予後) の解析	19
6.2. セカンダリ・アウトカムの解析	19
6.3. 予後の探索的解析方針	19
7. 倫理	19
7.1. 研究参加のメリットとデメリット	19
7.2. インフォームド・コンセント	20
7.3. 研究参加の自由と撤回	20

7.4. プライバシーの保護と患者識別	20
7.5. 研究に関する情報公開	20
7.6. 研究実施施設の倫理審査委員会（IRB）の承認	20
7.7. 費用負担	21
8. 研究組織	21
8.1. 本研究を実施する研究班	21
8.2. 研究代表者	21
8.3. 研究事務局	21
8.4. 研究実施施設と研究分担者	21
8.5. 調査実施施設（研究協力施設）	21
8.6. 研究協力者	22
9. 研究結果の発表	22
10. 参考図	23
10.1. 図1	23
10.2. 図2	23
10.3. 図3	23
10.4. 図4	23
10.5. 図5	24
10.6. 図6	25
10.7. 図7	25
11. 参考文献	26

略語の定義

AUC	Area under the curve	曲線下面積
CDH	Congenital diaphragmatic hernia	先天性横隔膜ヘルニア
CPAP	Continuous positive airway pressure	持続性気道内陽圧
CRF	Case report form	症例調査票
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
EDD	Estimated date of delivery	分娩予定日
FETO	Fetal endoscopic tracheal occlusion	内視鏡の胎児気管閉塞術
EF	Ejection fraction	左室駆出率
FiO2	Fraction of inspiratory oxygen	吸入酸素濃度
GERD	Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流症
HFOV	High frequency oscillatory ventilation	高頻度振動換気
HR	Heart rate	心拍数
IMV	Intermittent mandatory ventilation	間欠的強制換気
IRB	Institutional review board	倫理審査委員会
IVH	Intraventricular hemorrhage	脳室内出血
IUGR	Intrauterine growth restriction	子宮内発育遅延
LHR	Lung to head circumference ratio	肺断面積頭囲長比
L/T ratio	Lung to thorax transverse area ratio	肺胸郭断面積比
LVDD	Left ventricular diameter at end diastole	左室拡張末期径
LVDS	Left ventricular diameter at end systole	左室収縮末期径
MAP	Mean airway pressure	平均気道内圧
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
PaCO2	Partial pressure of arterial carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PaO2	Partial pressure of arterial oxygen	動脈血酸素分圧
PVL	Periventricular leukomalacia	脳室周囲白質軟化症
PEEP	Positive end-expiratory pressure	呼気終末持続陽圧
PGE1	Prostaglandin E 1	プロスタグランジン E 1
PGI2	Prostaglandin I 2	プロスタグランジン I 2
PIP	Peak inspiratory pressure	最大吸気圧
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn	新生児遷延性肺高血圧
ROC	Receiver operating characteristic	受信者動作特性
RR	Respiratory rate	呼吸数
SpO2	Percutaneous oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
SV	Stroke volume	1回駆出量
TPN	Total parenteral nutrition	完全経静脈栄養

0 概要

0.1 研究デザイン

多施設共同調査研究、retrospective cohort study

0.2 目的

本研究の目的は、まず1) 先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia; CDH) に対する日本小児外科学会認定施設における治療成績の実態を把握することである。ついで、2) それらのcohortにおいて、生命予後あるいは機能的予後が不良となる患児集団から予後因子を特定し、さらに、3) 先行研究に基づく重症度分類、および本研究により特定された予後因子を用いて症例の層別化を行い、4) 層別化されたリスクに応じたCDHの重症度別治療指針を作成することである。

プライマリ・アウトカム：90日生存の割合

セカンダリ・アウトカム：生存期間、初回入院期間、生存して退院した割合、重篤な合併症なく退院した割合、初回人工呼吸期間、初回酸素投与期間、初回一酸化窒素 (NO) 投与期間、PGE1投与の割合、ECMO使用割合、根治術施行割合、パッチ閉鎖術施行割合、機能的予後、神経学的予後、ヘルニア再発割合、他の合併症の発生割合

予後因子：出生前診断の有無、出生前診断における重症度 (Liver-up、L/T比、胃の位置など)、合併奇形、合併する染色体異常、分娩方法、出生後早期の各種データ (Apgarスコア、血液ガスデータ、胸部レントゲン所見、心臓超音波検査など)、横隔膜欠損孔のサイズ

0.3 対象

日本小児外科学会認定施設・教育関連施設および、総合周産期母子医療センターにおいて、2006年1月1日～2010年12月31日に出生した新生児のうち、先天性横隔膜ヘルニアと診断された全患児を調査対象とする。出生前診断の有無、重篤な合併奇形 (染色体異常、重篤な心疾患など) の有無、積極的治療か、緩和的治療や制限的治療の選択については問わない。

0.4 調査方法

対象施設に対してアンケートによる一次調査を先行して行い、応諾の得られた調査実施施設で、二次調査として2011年7月～9月の間に、全対象児の臨床診療録を元に症例調査票を記入してもらい、データを集計して、CDH治療成績についての調査を行う。

0.5 解析と層別化ならびに治療指針の作成

- 1) CDH患児の90日生存の割合、合併症のない退院の割合などについての推定
- 2) 上記の生命予後や機能的予後に対する予後因子の解析と、その他の探索的解析
- 3) 高リスク群、中間リスク群、低リスク群への層別化と、それに応じた治療指針の作成

0.6 調査実施施設

日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、および総合周産期母子医療センターのうち、一次調査のアンケートによって、二次調査に関する応諾が得られた施設。

0.7 問い合わせ先

研究事務局：臼井 規朗 大阪大学大学院 小児成育外科
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
TEL: 06-6879-3753 FAX: 06-6879-3759
E-mail: usui@ped surg.med.osaka-u.ac.jp

1. 背景

1.1. 先天性横隔膜ヘルニア (Congenital Diaphragmatic Hernia; CDH) の概要

1.1.1 はじめに

出生前診断と母体搬送の普及により、多くの先天性外科疾患が出生直後から治療できるようになって治療成績も改善されてきたが、CDHは今なお治療に難渋し、その予後も必ずしも良好とは言えない¹⁻³⁾。しかし、他の先天性外科疾患と同様、CDHの出生前診断率は近年向上し、2008年に行われた日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会による新生児外科全国集計によれば、本邦の新生児CDH症例のうち、73.8%の症例が出生前診断されている⁴⁾。そのため、以前であれば、本症の治療が可能な専門施設まで到達できなかったような超重症例が、現在では母体搬送によって到達できるようになり、小児外科医が超重症のCDHの治療に直面する機会が増えている^{5,6)}。一方で、出生前診断技術の向上は、以前であれば、出生後24時間以降に発症していたような軽症例の出生前診断を可能にしたため、出生前診断症例の重症度の幅は、以前にも増して拡大している。

重症のCDH症例を出生直後からの適切な管理によって救命するためには、国内のいずれの施設においても適応できる、標準化された治療指針が確立されていることが望ましい。しかし、新生児CDH症例にみられるように、重症度の幅が広い疾患では、単一の治療指針によって治療を標準化することは極めて困難であるため、まず重症度、すなわちリスクの層別化を行った上で、重症度に応じた治療指針を作成することが必要と考えられる。近年、国内外でCDHの出生後の治療法は進歩したが、重症度別治療指針が作成されたことはこれまで皆無で、かかる研究は大変意義深いと考えられる。

1.1.2. 病態と予後

CDHは、腹腔内臓器が横隔膜の欠損孔を通して胸腔内へと脱出する先天性奇形である。疾患自体は単純な解剖学的異常であるが、脱出した臓器によって胎児肺が成長を妨げられるために種々の程度の肺低形成を合併する。染色体異常や心奇形などの重篤な奇形を合併することもあるため、肺低形成の程度とともに、合併奇形も予後を規定する重要な因子である^{7,8)}。

肺低形成の程度は、腹腔内臓器が脱出する時期や脱出臓器の量によっても異なる⁹⁻¹¹⁾。臓器脱出の程度が軽い場合、あるいは臓器脱出が出生後に発症した場合には、肺低形成は極めて軽度であり、手術のみ行えば非常に良好な予後が期待できる。しかし、胎児期から大量の腹腔内臓器の脱出が生じると、肺低形成は高度となり、時に致死的となる。本疾患では、同時に肺動脈の中膜の肥厚を伴い易く、出生後の軽度の刺激によっても容易に攣縮して肺高血圧に陥る^{12,13)}。このような患児では出生直後から重篤な呼吸・循環障害を呈するため、手術のみならず厳密な呼吸・循環管理が要求される。極度の肺低形成を伴う症例では、現状の治療手段のみでは生存は困難と考えられる。

1.1.3. 治療の現状

(1) 出生後治療の現状

1970年代以前は、小児外科施設に搬送できた患児、すなわち出生後しばらく自発呼吸によって生存できる患児だけが治療の対象であった。このような患児では高度な肺低形成を伴うことは稀で、従って治療成績も良好であった。医療の進歩に伴って、より早期に発症する重篤な患児が治療対象に加わるようになるに従い、肺高血圧の重要性が認識されるようになった。剖検において、著しい肺低形成を伴わない症例でも死亡することから、このような症例の直接的死因は、新生児遷延性肺高血圧症

(persistent pulmonary hypertension of the newborn; PPHN) と考えられるように

なった。

PPHNにおいては、体血圧を上回る肺高血圧のために、右房の血流は卵円孔を通過して左房へ、右室の血流は動脈管を通過して大動脈へ流れ、その結果、肺血流量は極端に減少する。この病態では、全身の動脈血酸素飽和度が低下するが、特に動脈管前にある右上肢にくらべて、動脈管後にある下肢の酸素飽和度の低下が著しい。いったんPPHNの病態に陥ると、動脈血酸素分圧 (PaO₂) の低下からアシドーシスを来し、アシドーシスによって肺動脈は更に攣縮し、肺高血圧の増悪を招くという悪循環に陥る。この悪循環を絶つためには、過換気 (hyperventilation) とアルカリ化製剤によって、pHを高く、動脈血酸素分圧 (PaO₂) を高く、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂) を低く維持することが重要であると従来から考えられてきた。

確かに、過換気によって PPHNは一時的に改善されるが、そのためにかけた高い気道内圧によって、結果的に肺の圧損傷を生じ、慢性肺障害に陥った患児は、最終的に死亡に至る場合も少なくなかった。1985年にWungらは、新生児呼吸窮迫症候群や胎便吸引症候群でPPHNに陥った新生児において、肺の圧損傷を起こさない呼吸管理法、すなわちgentle ventilationの有効性を報告した¹⁴⁾。肺の圧損傷を防止するためには、高二酸化炭素血症を容認 (permissive hypercapnia) し、低酸素血症を容認 (permissive hypoxia) し、気道内圧を低く維持することが重要であり、過換気とは対照的な呼吸管理法が必要となる。CDH患児の死因の多くが肺の圧損傷であったという事実から、その後のCDHの呼吸管理法にもgentle ventilationのコンセプトが導入された。CDHにおけるgentle ventilationは、1990年代後半には広く一般に受け入れられるようになり、それ以降、各施設から生存率 85%～90%という良好な成績も報告されるようになった¹⁵⁻¹⁷⁾。

一方、PPHNに対して、肺血圧を直接的に、しかも選択的に低下させる治療法である一酸化窒素 (Nitric oxide; NO) 吸入療法は、CDHの治療法として画期的なものであった。CDHにおけるNO吸入療法の有効性は、ランダム化比較試験によっては証明されなかったものの、本邦においては、NO吸入療法の導入によって、膜型人工肺 (ECMO) を必要とする症例が著明に減少したという認識が一般的である。手術時期に関しては、手術によって肺低形成を治療できるわけではないという立場から、循環状態をより安定させる目的で待機的手術を行う施設が増加した。しかし、手術によって肺や心の圧迫が解除されることにより循環の改善が得られるという立場から、比較的早期の手術が望ましいとする考え方もあり、手術適期については、未だ議論のあるところである。ECMOは、欧米では依然使用頻度が高く、30%程度の症例に対して使用されているが、本邦では近年使用頻度が減少し、施設によって異なるものの、10%前後に留まっていると考えられる。高頻度振動換気 (High frequency oscillatory ventilation; HFOV) については、欧米では重症例に対してrescue的に用いられる場合が多いが、本邦では肺や気道の損傷を軽減する目的で、治療初期から多用される傾向にある。また、本邦では、肺血圧が体血圧を上回る時期には、Prostaglandin E1によって動脈管開存を維持し、右室圧を体循環に逃がすことによって、右心不全を回避する目的に用いている施設も多い。

(2) 胎児治療の可能性

CDHに対する胎児治療は、米国で1980年代に検討され始め、1990年代に臨床応用された。当初は子宮を切開して直接胎児の横隔膜修復術を行うという方法であったが、その後胎児の気管を閉塞させて胎児肺の成長を促進するという方法に変遷してきた。気管閉塞の方法も、胎児手術によって胎児の気管を露出して直接クリップをかける方法から、子宮鏡下手術、single port tracheal balloon occlusionへと変遷した¹⁸⁾。

しかし、北米におけるランダム化比較試験では、胎児治療の方が出生後の治療に比べて有効であるとの結果は得られておらず¹⁹⁾、胎児治療の有効性は未だ証明されていない。

(3) クリニカルパス導入の可能性・低侵襲治療導入の可能性

CDHに対する治療において、多施設が共同して治療プロトコールを作成し、これに従って治療を行おうとする試みは、近年欧州における施設を中心に開始された²⁰⁾。しかし、重症度の幅や施設の治療レベルが大きく異なるため、クリニカルパスが導入されるまでには至っていない。本邦では、近年多くの施設の管理方針が一定の形に収束しつつあることから考えても、重症度が比較的軽症な症例群については、本研究で作成される一定の治療指針に基づいて、各施設毎にクリニカルパスが将来作成される可能性も考えられる。

CDHに対する低侵襲治療としては、2005年にYangがCDHに対して胸腔鏡下に横隔膜の修復術を報告して以来²¹⁾、多数の報告がなされるようになった。しかし、鏡視下に修復術を行った場合、殊にパッチ閉鎖を必要とした症例では、CDHの再発率の高さが問題になっている。また術中の呼吸管理において、内視鏡による二酸化炭素ガス注入によって高二酸化炭素血症を生じやすいという問題があり、鏡視下手術の適応基準が定まるまでには至っていない。本研究によって、呼吸状態が軽症で、かつパッチ閉鎖を要さない一群が特定できれば、内視鏡手術を含めた低侵襲手術の適応を決めるよい基準になると考えられる。

1.1.4 現在の治療の有効性・安全性

(1) 出生後の治療成績に関する本邦のエビデンス

CDHの重症度は非常に幅広いため、症例が分散する本邦では、治療成績の施設間での比較は極めて困難である。しかし、permissive hypercapnia、permissive hypoxiaの有効性が国内でも確認されるとともに、HFOVの利用、NO吸入療法の使用、PGE1の使用など、従来施設毎に様々であったCDHの管理方針も、近年かなり近似したものに収束しつつある。その結果、各施設ともCDH患児の治療成績は向上し、日本小児外科学会学術・先進医療委員会により2008年に行われた新生児外科全国集計では、本邦のCDHの救命率は、重篤な心奇形や染色体異常症例を加えても80%を越えた⁴⁾。一方、現時点の理想的な出生後治療をもってしても救命できない症例が存在すること、またたとえ、救命できたとしても重篤な合併症や長期的な後遺症を伴う患児が存在することから、胎児治療に期待を寄せる報告もなされている^{16, 17, 22)}。

(2) 出生後の治療成績に関する海外のエビデンス

本研究の成績の比較対照となる先行研究成績の要約： CDH study groupの報告では、1995年から2010年に登録された5,932例の生存率は、全体で68.8%、Isolated CDHで73.5%であった。また、フィラデルフィア小児病院は1996年から2006年に治療した患児89例を分析し、肝臓が胸腔に嵌入している(liver-up)患児の生存率は45%、肝臓が腹腔内に存在する(liver-down)患児の生存率は93%と報告している²³⁾。このように、治療成績は重症度によっても施設によっても異なるが、新生児横隔膜ヘルニアの全体の生存率は、現状では60%~80%程度と考えられる。

1.1.5 予後因子について

重症度が極めて幅広いCDHの場合、出生前あるいは出生後早期のパラメータで、出生後の重症度の予後が予測できなければ、リスクによって症例を層別化して、重症度に応じた治療指針を確立することは困難である。

(1) 出生前の予後因子と重症度分類

従来から出生前の予後因子としては、患側、羊水過多の有無、胃泡の位置、Liver-upの有無、LHR（肺断面積頭囲長比）、L/T比（肺胸郭断面積比）など、多くのものが報告されてきた。さらに、肺容積、胎児MRIにおける健側肺所見、肺動脈径、肺動脈血流速度、心機能評価（acceleration time/ejection time ratio）、など、新たな予後因子も報告されつつある。本研究では、出生前の予後因子による重症度分類については、先行研究である左合班研究によって得られた、L/T比、Liver-upの有無、胃泡の位置などによる分類法^{24,25)}を用いて、アウトカムに対する影響を検討することにより、左合班研究における分類法のreliabilityを検証する。

(2) 出生後早期の予後因子と重症度分類

出生後早期の予後因子としては、出生前診断の有無、Apgar score、合併奇形、合併する染色体異常、分娩方法、根治術までの期間、根治術時の横隔膜欠損サイズ、脱出臓器、Highest Pre PaO₂（24hr以内）、Lowest Pre PaCO₂（24hr以内）、胸部レントゲンによる患側肺の所見、24hr以内の動脈管シャントの方向、左右肺動脈径、McGoon Index、左室心機能、胃（NGチューブ）の位置、サーファクタント投与の有無などが言われている。本研究では、出生後早期の予後因子による重症度分類法について、今回収集するデータを元に、新たに構築する。

(3) CDH Study Groupによるstaging system

先行研究として、国際的なCDHのsurveyを行っているCDH Study Groupでは、手術時に外科医によって評価された横隔膜欠損サイズの分類と、重篤な合併奇形の組み合わせによるCDH staging systemを採用して、今後出生後症例の重症度分類を行う予定である（CDH study group meeting in Rome 2011）。CDH Study Groupがこの度採用したCDH staging systemが、今後出生後のCDH重症度分類の世界標準として用いられる可能性もあるため、本研究では、CDH staging systemによる重症度分類にも対応できるようにデータ収集しておくことが望ましい。

1.2. 本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠

1.2.1. 本研究の位置づけ

CDHは、出生前診断の有無に関わらず、重症度の幅が極めて広いために、施設間で治療成績を比較することが非常に困難である。この最大の理由は、1) 出生後の治療法が標準化されていないこと、2) 重症度の一般的な分類法が確立されていないこと、の2点である。高度な呼吸循環管理を含む全身管理が必要なCDHにおいては、出生後の治療を多施設間で完全に標準化することは現実的ではない。しかし、permissive hypercapnia、permissive hypoxiaという概念による呼吸管理法が、近年各施設に浸透し、その結果、施設間で従来大きく異なっていたCDHの治療方針は、比較的近似した一定の方向に収束しつつある。このような状況では、1) 広く一般的に使用できる簡便な重症度分類法を確立するとともに、2) その重症度に応じた治療指針を示すことが、国内各施設の治療レベルを一層向上するために意義深い。

また、現在救命できない最重症例の症例に対して、胎児治療に期待がかけられていることを考えれば、胎児治療の適応の決定や、目標とする治療成績の根拠を得るための基礎データが必要不可欠である。同時に、軽症例に対しては、鏡視下手術や低侵襲手術の導入、クリニカルパスの導入などが予想されるため、これらの適応基準を作る上でも、重症度分類の確立と、それに応じた治療指針の作成が望まれる。

1.2.2. 研究デザインとアウトカム