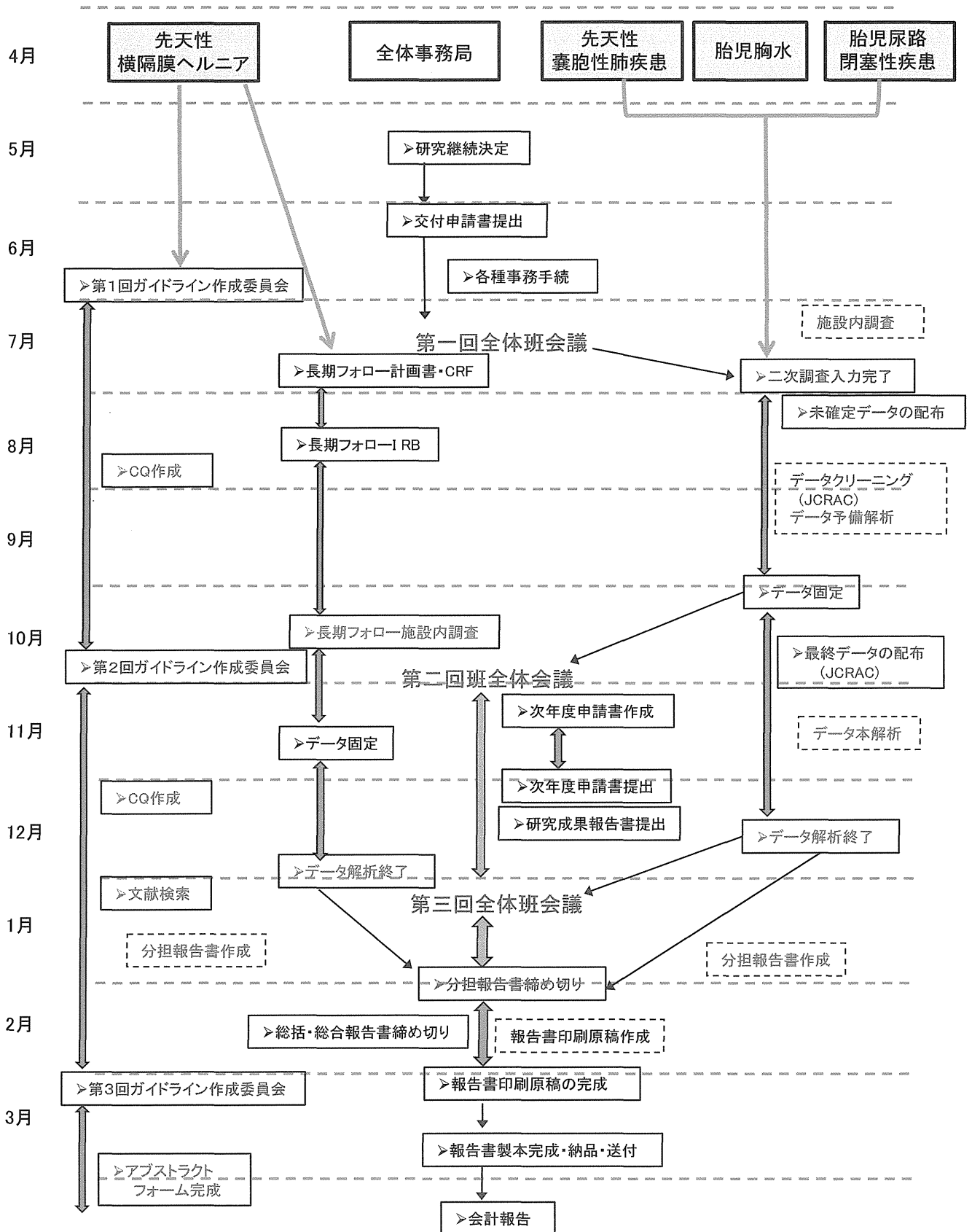


肺低形成研究班 平成25年度 日程



## 平成 24 年度 肺低形成研究班 第 1 回全体班会議 議事録

日 時 : 平成 24 年 5 月 14 日 (月) 16 : 15 ~ 17 : 45

場 所 : パシフィコ横浜 会議センター 2 階 211 号室

出席者 (18 名) : 石井先生、臼井、奥山先生、金森先生、北川先生、黒田先生、左合先生、  
笹井さん (JCRAC)、新保さん (JCRAC)、鈴木先生、高橋先生、田附先生、  
田中さん (JCRAC)、西島先生、早川先生、広部先生、前田先生、松岡先生、(五十音順)

### 1) 研究班員の紹介 :

- 資料を参照しながら、班員の自己紹介をしていただいた。

### 2) 難治性疾患克服研究事業について :

- 事務局から難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) についての説明があった。本事業が、希少難治性疾患に関する研究であることが説明された。また、今年度より疾患単位でなく、疾患群として研究班を構成することになった経緯が説明された。

### 3) 本研究の概要と今後の日程について :

- 事務局から本研究の概要の説明があった。
- 横隔膜ヘルニアのグループについては、データベース構築が終了したところからスタートすること、他の 3 疾患 (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、ロードマップに沿って、一次調査や二次調査を行い、データベースの構築を始めることから開始する手順が説明された。
- 疾患グループ別の今後の日程例が示された。

### 4) 調査研究の流れについて :

- 事務局から調査研究の流れについて説明があった。
- 研究実施計画書 (プロトコール) を作成したのち、IRB を通す手順について意見交換を行った。基本的には、研究を分担する「研究実施施設」については、全施設が IRB を受審し、審査通過後に 2 次調査を実施すべきということになった。実際に CRF によってデータを提供する側の「調査実施施設」については、原則として IRB を通す必要はないという立場をとるが、各々の調査実施施設が独自の判断で IRB 受審を必要と判断すれば、その施設の IRB に従うべきということになった。
- 資料として一次調査と CRF (症例調査票) の例が提示された。

### 5) 予算の概要について :

- 資料に沿って予算の内訳の説明があり承認された。予備費を 150 万円とすることが説明された。

### 6) その他

- メールアドレスリストの説明があった。
- JCRAC の組織や経緯の説明があった。

以上

## 平成 24 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 1 月 6 日 (日) 13:00~16:00

場 所 : 東京八重洲ホール 4 階 411 号室

出席者 (16 名): 石井先生、臼井、北川先生、黒田先生、左合先生、笹井さん (JCRAC)、新保さん (JCRAC)、鈴木先生、田口先生、田中(桜)先生、田中(守)先生、永田先生、早川先生、広部先生、前田先生、和田先生 (以上五十音順)

- 1) 厚生労働省疾病対策課、田中(桜)先生よりご挨拶があり、今後の難病対策の方向性について概要説明および、今後とも厚生労働省の難治性疾患克服研究事業を推進すべく、激励の言葉があった。
- 2) 前回全体班会議の議事録を確認した。
- 3) 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 研究グループについての今年度の分科会班会議 (資料 1-1、資料 1-2) における検討事項についてのご報告があった。過去 5 年間で 15 例以上の経験症例を有する施設 6 施設に、研究協力施設として新たに参加していただき、各施設における現時点での CDH 治療方針についてのアンケート調査を行ったこと、および今後本症についてのわが国における統一治療指針の作成と、前向き研究を検討している旨のご報告があった。
  - 永田公二先生より、CDH 研究グループの研究成果に関する現状報告と、新生児横隔膜ヘルニアに関する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 (資料 1-3)。
  - 早川昌弘先生より、CDH に関する一次調査について、施設の症例規模により治療成績が異なることから、症例の集約化の必要性が示唆されたこと、および MRI 検査による CDH に関する出生前診断症例の重症度評価の妥当性についてのご報告があった。
- 4) 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、研究計画書と症例調査票が完成 (別紙) し、現在 7 つの多施設共同研究施設において倫理審査が開始されている (承認済 1 施設、申請中 5 施設、未確認 1 施設) 旨のご報告があった。
  - 出生後に診断された症例については過去 20 年間、出生前診断例については過去 10 年間の症例を対象とし、平成 24 年度には、慶應大学、大阪府立母子保健総合医療センター、兵庫こども病院、国立成育医療研究センター、都立小児総合医療センター、自治医科大学、大阪大学の 7 施設の小児外科で先行調査を行い、平成 25 年度に全国調査へと規模拡大予定であることが報告された。
  - 平成 24 年度の 7 施設の調査では、約 500 例が調査対象になる見込みであることが報告された。
- 5) 胎児胸水研究グループ進捗状況報告：
  - 左合治彦先生より、研究計画書と症例調査票が完成 (別紙) し、倫理審査 (9 月) を経て産科施設 169 施設を対象にして 11 月に一次調査を開始し、12 月末に一旦締め切られた旨のご報告があった。1 月 4 日現在で、返信率は 50.3%であり、二次調査に協力すると回答した施設が 61、回答するとされた症例数が 295 であることが報告された。
  - 今後、未回答の施設に対して JCRAC より一度催促状を出していただいたあと、多数の症例を有すると推測される施設に対しては、電話による督促を試みる予定であることが報告された。
  - 二次調査については、症例調査票の最終的な見直し修正を行ったのち、一次調査の督促の完了

## 資料-19

を待たず、随時発送予定であることが報告された。

### 6) 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、研究計画書と症例調査票が完成（別紙）し、1月4日付けで倫理審査の承認が得られた旨のご報告があった。
- 調査対象を限定するのに悩ましかったが、膀胱拡大や両側尿管拡張が胎児診断され22週以降に分娩となった症例を一次調査し、そのうち出生後に何らかの呼吸管理を要した症例を二次調査することになったことが報告された。
- 比較的早期に尿路閉塞が生じ、腎が無形成または異形成となり、膀胱の閉塞状態が胎児診断で捉えきれないポッター症候群のような症例をどう扱うべきかの議論が行われたが、当面、胎児治療による肺低形成の予防の対象にならない症例は、今回の調査対象にしないことになった。

### 7) 平成24年度研究分担報告書の提出について：

- 研究代表者より、今年度の分担研究報告書として先天性横隔膜ヘルニア研究グループから合計3編、先天性嚢胞性肺疾患研究グループ、胎児胸水研究グループ、胎児尿路閉塞性疾患グループから各1編記載していただくよう提案があり、了承された。
- 先天性横隔膜ヘルニア研究グループの分担報告書は、田口先生（永田先生）に全体のまとめの研究を、早川先生に一次調査における施設規模による治療成績評価に関する研究をお願いすることとし、その他の1編の報告書の候補として、高橋先生が分担研究された「早期産児のCDHに関する予後の検討」をお願いすることとなった。
- 上記6編の分担研究報告書は、可能なら1月末日、遅くとも2月10日頃までに記述・提出いただくこととなった。（書式のファイルは責任者の先生にお渡し済み）

### 8) その他：

- 研究代表者より、研究費の使用状況に関する中間会計報告があった。
- 会議開催の出張費等の不足が予測されたことから、80万円の追加申請を行い、承認されたため研究直接経費の合計額が3080万円に変更されたことが報告された。
- 先天性嚢胞性肺疾患のCRFについては、他の研究グループのCRFに比べて調査項目が多いため、最終的な調査予定症例数が確定後、1例あたり5000円よりも若干多めの謝金額の設定（合計額300万を上限）を行う可能性があるとの提案があり、了承された。
- 最後に、田中（桜）先生より会議全般に関するご講評を頂いた。先天性横隔膜ヘルニアの研究について、小児循環器の専門医の参加が望ましい旨のご提案をいただき、田口先生より、小児循環器の専門医として稲村先生、高橋先生が研究分担者として参加されているとのご回答があった。また、このような症例数の少ない疾患については、まずは全国的な疫学調査を行い、次の段階として遺伝子解析等で疾患のスクリーニングを行い、その中で治療可能で成人まで生存するものに対しては難病指定を目指して行っていくという研究の方向性の例が示唆された。

以上

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、瀧本先生、  
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。

## 資料-19

- 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、瀧本先生、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ておすと、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。
- 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。

## 資料-19

- 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でき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、年内に配分の目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を開催する予定であることが説明された。

以上  
(文責: 臼井規朗)



## 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) 11:00～14:50

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、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%) に胸腔羊水分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

## 資料-19

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、システマ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ロール」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)

## 胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
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
研究分担者	田口智章	九州大学大学院医学研究院 小児外科分野	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 外科学 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
	田中 守	聖マリアンナ医科大学 産婦人科学	教授
	西島栄治	社会医療法人 愛仁会 高槻病院 小児外科	診療部長
	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
	淵本康史	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
	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
	松岡健太郎	国立成育医療研究センター 病理診断部	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
	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
	立浪 忍	聖マリアンナ医科大学 医学統計学	准教授
	広部誠一	東京都立小児総合医療センター	副院長
	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 産婦人科	助教
吉田英生	千葉大学大学院 小児外科学	教授	
増本幸二	筑波大学 小児外科	教授	
漆原直人	県立静岡こども病院 小児外科	科長	
川滝元良	神奈川県立こども医療センター 新生児科	部長	
木村 修	京都府立医科大学 小児外科	特任教授	
研究協力者	脇坂宗親	聖マリアンナ医科大学 小児外科	准教授
	岡崎任晴	順天堂大学浦安病院 小児外科	前任准教授
	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
	左 勝則	国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 産科	臨床研究員
	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
	森 臨太郎	国立成育医療研究センター 成育政策科学研究部	部長
	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

研究協力者	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	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
	横井暁子	兵庫県立こども病院 小児外科	科長
	照井慶太	千葉大学大学院 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	九州大学病院 総合周産期母子医療センター 小児外科	助教
	江角元史郎	九州大学大学院医学研究院 小児外科分野	助教
	近藤大貴	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
	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
	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
	阪 龍太	兵庫医科大学 小児外科	病院助手
	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	大阪大学大学院医学系研究科 麻酔科	教授
	荒堀仁美	大阪大学大学院医学系研究科 小児科	助教
金川武司	大阪大学大学院医学系研究科 産婦人科	講師	
白石真之	大阪大学附属図書館 生命科学図書館	大学職員	
事務局	白井規朗	〒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	
事務局秘書	丸山陽子	e-mail maruyama@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp	
経理事務担当者	周防 孝	同上 TEL 06-6879-3075 FAX 06-6879-3070 e-mail i-kenkyurenkei@office.osaka-u.ac.jp	
JCRAC データセンター	田中康博	(独) 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 〒162-8655東京都新宿区戸山1-21-1 TEL: 03-5287-5121 (内線2617) FAX: 03-5287-5126	データセンター長 (工学博士)
	山原有子		データマネージャー
	田中紀子	生物統計学顧問	生物統計学顧問

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究班  
会計報告（2014年2月28日現在）

## 収入の部

平成24年度直接経費	30,000,000
平成24年度追加交付金	800,000
平成25年度直接経費	27,554,000
収入合計	58,354,000

## 支出の部

## 研究分担者に配分した直接経費

H24 研究分担者分担金（16名分）	10,282,259
H25 研究分担者分担金（25名分）	10,000,000
H24 疾患グループ別事務局経費（4グループ）	8,850,000
H25 疾患グループ別事務局経費（4グループ）	5,600,000
	34,732,259

## 全体事務局経費

JCRAC データセンター委託費（H24-H25）	5,550,300
症例調査謝金	5,524,000
内訳：嚢胞性肺疾患 ¥7,000×452件	
胎児胸水・閉塞性尿路疾患 ¥5,000×472件	
事務局秘書人件費（H24.5～H25.12）	2,279,818
班会議 会議費（会場費・旅費・昼食）	2,185,888
事務局（臼井）国際・国内学会参加費・旅費	1,406,755
CDH 症例登録システム（CabineX XML Module）	997,500
PC用統計ソフト類	909,366
H24 年度総括・分担研究報告書製本費（660部）	693,000
参考書籍購入費	589,362
郵送費（報告書用レターパック・切手等）	305,950
英文校正・論文別刷費	212,591
メディア（CDR）・ストーレッジ（HD, USB）	104,737
文房具（プリンターインク・ラベルシール等）	92,657
事務局用封筒類印刷費	24,150
計	20,876,074

既支出分計（平成26年2月28日現在） 55,608,333

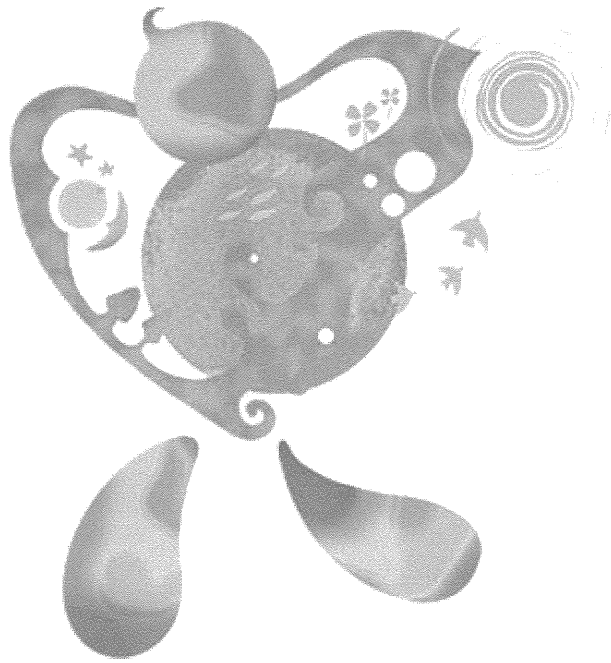
## 支出予定額（H26年3月1日以降）

CDH 研究 G 第二回班会議（3/2 東京）会場費・旅費	644,767
H25 年度総括・分担研究報告書製本費（660部）	600,000
総合研究報告書製本費（660部）	600,000
事務局秘書人件費（H26.1-3）	480,000
症例調査謝金（CDH 長期フォロー）¥1,500x163件	244,500
郵送費（報告書用レターパック 350×500・切手代）	176,400

支出予定額計 2,745,667

支出合計（予定） 58,354,000

収支合計（予定） 0



## II. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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(1)	53-58	2013
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
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
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
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
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
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

### III. 研究成果の刊行物・別刷

■ 特集 胎児治療の最前線と今後の展望

## 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

白井規朗\*

### はじめに

出生前診断された横隔膜ヘルニア（本症）に対する胎児治療は、当初胎児直視下手術として開始されたが、その後欧州の施設を中心にして、より低侵襲な経皮的胎児鏡下気管閉塞術（percutaneous fetoscopic endoluminal tracheal occlusion：FETO）へと発展してきた。現在、欧州およびカナダでは FETO を用いたランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）が進行中で、これに北米や南米、オーストラリアの一部施設が参加を予定している。わが国では現在まで FETO による胎児治療は行われていないが、今まさに国内でも開始されようとしている。同時に、わが国では gentle ventilation の概念の普及により本症に対する出生後の治療技術が進歩し、治療成績が急速に改善しつつある。低侵襲になったとはいえ、母体および胎児にリスクを伴う本症の胎児治療については、そのリスクや予後と最新の出生後の治療成績とを比較して、慎重に適応を決める必要がある。

本稿では、本症の胎児治療の歴史を振り返りながら、文献的に報告された胎児治療の適応と予後について概説する。さらに、わが国で行われた多施設共同研究および全国調査の結果から、わが国の最新の出生後の治療成績にもとづいて、本症の胎児治療における適応と問題点について考察する。

Noriaki Usui

\* 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科  
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2)

### I. 欧米における胎児治療の歴史

本症に対する最初の胎児治療は、胎児に対して直視下に出生後と同様の横隔膜ヘルニア修復術を行うというものであった。しかし、重症の肺低形成を伴うような肝脱出例では、臍静脈の屈曲のため成功せず、この方法は以後行われなくなった<sup>1,2)</sup>。以前より、気道内の陽圧が肺の発育を促進することが知られていたが、それを実験的に本症の治療に応用したのは Wilson ら<sup>3)</sup>のグループであった。それ以後、数々の動物実験によって本症に対する胎児気管閉塞術の有用性が示されてきた。

胎児気管閉塞術を初めて臨床応用したのは Harrison らのグループであった<sup>1,2)</sup>。気管閉塞の方法は、気管内腔に発泡体の栓をすることから始まり、気管に直接クリップをかける方法、その後さらに離脱型バルーンの留置へと変遷していった。またその手術手技も、直視下手術から子宮を露出した状態での胎児鏡下手術へと移行していった。初期の報告では、左側の本症単独例で、肝脱出かつ肺断面積頭周囲長比（lung area to head circumference ratio：LHR）<1.4 の症例を適応とし、非胎児治療例が 13 例中 5 例生存（38%）のところ、直視下手術では 13 例中 2 例（15%）、胎児鏡下手術では 8 例中 6 例（75%）が生存したと報告した<sup>4)</sup>。同じころ、Adzick ら<sup>5)</sup>のグループは、左側本症単独例で肝脱出かつ LHR<1.0 の症例を適応として、直視下に気管にクリップをかける方法で治療を行い、15 例中 5 例（33%）が生存したと報告した。しかし、生存例 5 例中 4 例には中枢神経障害が残存した<sup>5)</sup>。これらの結果にもとづき、北米

で本症の胎児治療としては初めて RCT が行われた<sup>6)</sup>。左側本症単独例で、肝脱出かつ LHR<1.4 の症例を適応として、母体の開腹後胎児鏡下に離脱型バルーンを留置する手技であった。気道閉塞の解除は、分娩時の EXIT (*ex utero intrapartum therapy*) によって行われた。13 例に出生後のみの治療が、11 例に胎児治療が行われたが、それぞれの生存率は 77%、73%と胎児治療の有効性は証明されず、RCT は途中で中止された<sup>6)</sup>。

一方、欧州では Deprest ら<sup>2)</sup>を中心にして、より低侵襲に治療を行うことを目的に、母体を開腹せず 3.3 mm の細径胎児鏡 1 本で経皮的に治療が完遂できる FETO が考案された。当初母体の全身麻酔下に行われたが、すぐに局所・部分麻酔で行うようになり、手技に要する時間も非常に短縮された。在胎 34 週ごろに再度胎児鏡などを用いて気道閉塞の解除を行うことを原則とし、約 70%の症例で分娩前の気道閉塞解除に成功している<sup>2)</sup>。

胎児治療の適応については、当初 27 週前後の LHR をそのまま用いて、LHR<1.0 かつ肝脱出のある左側・右側症例としていた。しかし、LHR の正常値が在胎期間の経過とともに 5~6 倍に増加する<sup>7)</sup>ことが明らかになると、在胎期間ごとの正常児の平均 LHR を標準値とし、これに対する患児の LHR の比を計算して *observed to expected LHR* (O/E LHR) として用いるようになった。肺の断面積の測定法においても、前後径と左右径を計測する原法や、長径と短径を計測する *longest* 法より、肺の辺縁をトレースして断面積を測定する方法がもっとも再現性が高いとされた<sup>7)</sup>。現在、日本人の標準値は利用できないが、欧州の標準値にもとづく O/E LHR の計算式については論文上で公開されている<sup>8)</sup>。

O/E LHR は、在胎期間相当の正常児の平均値によって標準化するため、個々の胎児の発育の程度によっては誤差が大きくなってしまおうという問題点がある。しかし、在胎期間を通じて正常域が一定であり、健側肺の断面積を肺の辺縁のトレースによって計測する点など、わが国で LHR と同様に比較的広く用いられている肺胸郭断面積比 (L/T 比) との共通点も多い。

## II. 欧米における胎児治療の適応と治療成績

Deprest ら<sup>9)</sup>は、LHR<1.0 に相当する O/E LHR を示す肝脱出のある左側・右側症例を適応として、本症の胎児 210 例に対して 2001~2008 年に胎児治療を行い、成績を以下のように報告した。FETO が施行された在胎週数の中央値は 27.1 週で、210 例のうち初期の例を除く 96%の症例が局所・部分麻酔下に施行され、97%の症例でバルーン留置に成功した。母体の合併症としてもっとも問題となる前期破水の発症率は、FETO 施行後 3 週間以内では 17%にとどまり、34 週以前に生じた前期破水の割合も 25%であった。北米の RCT で問題となった早産については、34 週以前の分娩が 31%にとどまった。97%の胎児が生存出生し、48%の患児が生存退院した。左側例では生存率は 24%から 49%に、右側例では 0%から 35%に改善した。また児の合併症として気管軟化症を引き起こす *tracheomegaly* についても、努力性呼気時の金属性咳嗽のみで、次第に軽減されていくとした<sup>2)</sup>。ほぼ同様の適応で FETO が行われたほかの施設についても、ドイツ (生存率 75% ; 6/8 例) とブラジルの 2 つの施設 (生存率 58% ; 7/12, 生存率 42% ; 5/12) から報告がなされている。

しかし、この時期は *gentle ventilation*, あるいは *permissive hypercapnia* などの概念の普及により、出生後の治療成績も著しく向上した時期と重なるため、単純に前時代の症例の予後と比較するだけで胎児治療の有効性を判断するわけにはいかない。

## III. 胎児治療における RCT としての TOTAL trial

本症に対する胎児治療が格段に低侵襲となり、その有効性が報告されるようになってきた一方で、同時に出生後の治療成績も向上してきた。このような環境のもとでは、RCT を行う以外に本症に対する胎児治療の有効性を証明する方法はない。そこで 2008 年に欧州とカナダの施設が共同で FETO を用いた *Tracheal Occlusion To Accelerate Lung Growth trial* (TOTAL trial) とよばれる