

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 総括・分担研究報告書

研究代表者 臼井 規朗

平成26（2014）年 3月

目 次

I . 総括研究報告

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. 疾患概要
2. 事後評価用報告書
3. 全体班会議 議事録
4. 会計中間報告
5. 研究班名簿

II . 分担研究報告

1 . 新生児横隔膜ヘルニアにおける医療の質改善に向けた取り組み	-----	43
----------------------------------	-------	----

田口 智章、永田 公二

- (資料) 1-1. 先天性横隔膜ヘルニア：診断の手引き
1-2. 先天性横隔膜ヘルニア：疾患の概要
1-3. 先天性横隔膜ヘルニア：SCOPE
1-4. 横隔膜ヘルニア：長期フォロー調査票
1-5. 横隔膜ヘルニア：症例登録票
1-6. 横隔膜ヘルニア研究グループ：議事録

2 . 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	-----	87
----------------------------------	-------	----

高安 肇、増本 幸二

3 . 先天性嚢胞性肺疾患に関する調査研究（生後診断例）	-----	96
------------------------------	-------	----

黒田 達夫、西島 栄治、前田 貢作、広部 誠一、淵本 康史

4 . 先天性嚢胞性肺疾患に関する調査研究（周産期・新生児例）	-----	104
---------------------------------	-------	-----

黒田 達夫、西島 栄治、前田 貢作、広部 誠一、淵本 康史

5 . 胎児胸水に関する全国実態調査胎児胸水に関する全国実態調査(2007-2011): 特に原発性胎児胸水について	-----	113
---	-------	-----

左合 治彦、和田 誠司、左 勝則

- (資料) 5-1. 胎児胸水集積状況のサマリー・モニタリングレポート
5-2. 胎児胸水研究グループ：議事録

6 . ダウン症候群に続発する胎児胸水の実態調査	-----	132
--------------------------	-------	-----

左合 治彦、湯元 康夫、左 勝則

7 . 胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査に関する研究	-----	139
-------------------------------	-------	-----

北川 博昭

III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	153
----------------------	-------	-----

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、多施設共同研究あるいは全国調査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収集した。子宮内胎児死亡、生後 30 日の生死、合併症のない退院などをアウトカムとし、出生前診断所見、胎児治療、出生に関連した所見、呼吸及び循環に関する所見、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二次調査にて 614 症例が調査された。また 9 つの多施設共同研究によって、182 例の長期フォローアップ調査が行われた。Isolated 症例 169 例中、10.7%に術後ヘルニア再発、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%脊椎側弯症の発症が認められた。精神運動発達遅延は 16-20%の症例に認められた。先天性嚢胞性肺疾患は二次調査が行われた 443 例中、347 例（うち出生前診断 157 例、出生後診断 190 例）について解析が行われた。出生前診断例、出生後診断例を含め、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。胎児水腫徴候の合併例は予後不良であった。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%（17/31 例）に対し、胎児治療症例の死亡率 33%（3/9 例）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

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

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、胎児の肺は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、本症の重症度も極めて幅広い。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。従って肺低形成は、いずれの疾患が原因であっても、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過ぎない。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、早急な実態調査が望まれる。

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

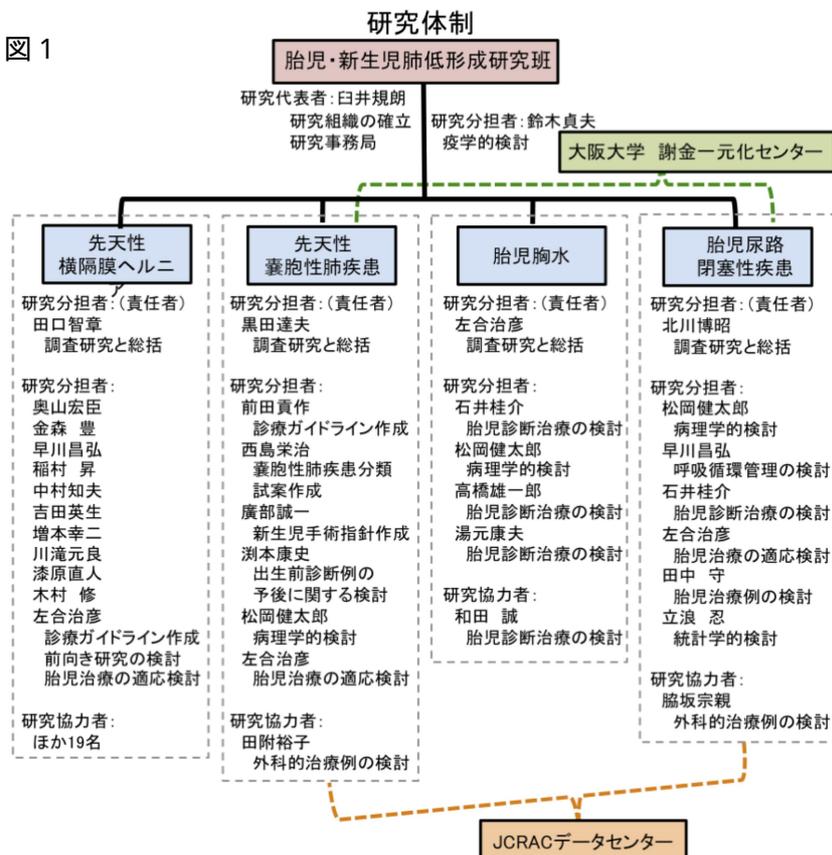
本研究では胎児・新生児肺低形成を随伴しうる4つの疾患、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の各疾患について研究分担者が統括責任者となる一方、データセンターと謝金等の事務は事務局に一元化して研究を遂行した（図1）。

また、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

図 1



(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 周産母子センター 病院助教)、服部哲夫(名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 医員)、鈴木俊彦(名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 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 データマネージャー)、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、多施設共同研究あるいは全国調査研究によって、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年間の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、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。

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

表1

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

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。

評価方法：子宮内胎児死亡、出生後30日、90日での生死、合併症を伴わない退院などを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) 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 年度の全国調査により集計した過去 5 年間に出生した 614 例の症例データベースを元に、記述統計学的解析を行った。

2) 新生児横隔膜ヘルニアの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 カ月、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。

3) 多施設による先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインならびに統一治療プロトコルの作成

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、統一プロトコル作成に向けての問題点を検討した。

次に小児慢性特定疾患治療研究事業に対する「先天性横隔膜ヘルニア」の新規申請に向けて、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。

次に、これらの施設における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れて、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。

4) 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。

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。

5) 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。

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。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。

6) 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。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。

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、倫理委員会承認年月日は異なる。

・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に、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。また、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) 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、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、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器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困難症状を発症することが明らかとなった。

2) 新生児横隔膜ヘルニアの術後生存退院例についての長期フォローアップ調査

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 2)。

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%) にヘルニアの再々発が発症した。

1 歳 6 カ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 2 : 中長期合併症、調査項目の既往

合併症	あり	なし	総	割合
-----	----	----	---	----

	例数	例数	数	(%)
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。

3) 多施設による先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインならびに統一治療プロトコルの作成

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、分娩方法、手術時期、呼吸管理、使用薬剤などの治療方針は、各施設で異なる現状が明らかとなった。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。

次に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(分担研究報告書：資料 1-1)。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(分担研究報告書：資料 1-2)

診療ガイドライン作成に関しては、まず SCOPE を作成した(分担研究報告書：資料 1-3)。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削減しつつ、系統的文献検索を行うべく、PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) を設定中である。

4) 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。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。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。

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。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 ($P < 0.00023$)、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。

5) 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例の胎児胸水症例の内訳は、原発性胎児胸水が287例、ダウン症候群による続発性胎児胸水が91例、肺分画症による続発性胎児胸水が12例、合併奇形を有する続発性胎児胸水症例が51例であった。

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。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。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)。

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-羊水腔シャント術が各々、34.1%(31/91例)、14.3%(13/91例)に施行されていた。ダウン症候群の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、胎児治療の有無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。

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、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、水腎・水尿管が 6 例、総排泄腔遺残が 5 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。

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ものの 7 例中死亡例は 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。

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。

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。

D. 考察

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ことが明らかとなった。この向上の理由として、わが国で近年広く普及している、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。

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。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一致する点もあったものの、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、さらに一歩進んで施設間で総意の形成を行い、「統一治療プロトコル」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、本症の長期生存例では、長年後遺症や合併症で苦しむ症例が多数あるため、医療政策において小児慢性特定疾患の新規申請などを通じて、本症の患児が経済的・社会的に保護されるよう、医療者も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、本邦で初めて全国的な治療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発見されなかった。従来言われてきたほど、先天性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死亡するとは限らず、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胸水症例に対しては、胸腔-羊水腔シャント術が有効な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唆された。

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・

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 例と後部尿道弁が最も多かった。

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、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。

以上の結果より、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多数集積されたため、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、多施設共同研究あるいは全国調査研究によって、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における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) 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 45:53-58, 2013.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.

- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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* (In press), 2014.

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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

- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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

- 8) 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

疾患概要

【疾患名】

胎児・新生児肺低形成

【患者数】

年間約 200 例、先天性横隔膜ヘルニアによるもの約 80 例、先天性嚢胞性肺疾患によるもの約 50 例、胎児胸水によるもの約 40 例、胎児尿路閉塞性疾患によるもの約 30 例

【概要】

胎児・新生児肺低形成とは、肺胞や気管支・肺葉などの数やサイズの減少を伴う肺の発育形成不全のことをいう。通常は、正常肺の発育を阻害する他の胎児異常に伴って二次的に発症する。肺低形成は、しばしば新生児の死因となったり、死産においてもしばしば認められる所見である。肺低形成の度合いを評価するものとして、肺重量の減少、肺容積の減少、肺 DNA 量の減少、肺胞数の減少などがある。

【原因の解明】

本症は、特発性に発症することもあるが、多くは他の胎児異常に伴い二次的に発症する。その原因として、先天性横隔膜ヘルニアにおける腹腔内臓器や、先天性嚢胞性肺疾患における肺嚢胞、胎児胸水などによる圧迫がある。また本症は、胎児尿路閉塞性疾患における巨大に拡張した膀胱と、高度の羊水過少によっても生じる。胎児の呼吸用運動中に生じる圧刺激は、肺の発育に影響することが知られている。ことに気道の拡張が、チロシンキナーゼ受容体や成長因子、レチノイン酸などの発達や、シグナル伝達経路に影響すると言われている。

【主な症状】

肺低形成の主たる症状は、さまざまな重症度の呼吸障害である。患児は、しばしば酸素投与、人工呼吸、一酸化窒素吸入療法、膜型人工肺などを含めた呼吸補助を必要とする。呼吸不全のために、出生直後に死亡することも稀ではない。

【主な合併症】

新生児遷延性肺高血圧症は本症のよく知られた合併症である。人工呼吸に伴って気胸を発生することもある。長期間の羊水過少による胸郭圧迫変形が観察される場合もある。長期の合併症としては、慢性肺障害や循環不全、成長発育障害、精神発達障害などがある。

【主な治療法】

治療は、出生前の治療、出生のタイミングと場所、出生後の治療の3つに大別される。肺低形成が最も高度な症例では、胎児治療の適応となる。肺嚢胞の液を排出するために、子宮内嚢胞-羊水腔シャント術が有効である。胎児尿路閉塞性疾患においては、子宮内での膀胱-羊水腔シャント術が用いられる。時に肺低形成のリスクの高い胎児では、特定高次機能施設における計画分娩が必要となる。出生後には、酸素投与が必要となる児も多い。また、より重症の症例では、高頻度振動換気法や一酸化窒素吸入療法、膜型人工肺などの高度医療を行わなければ救命できない。

【研究班】

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

Disease Summary

[Name of the disease/symptom]	Pulmonary hypoplasia of the fetus and neonate
[Number of Patients]	200 cases/year: due to congenital diaphragmatic hernia 80 cases/year, due to congenital cystic lung disease 50 cases/year, due to fetal pleural effusion 40 cases/year, due to fetal urinary tract obstruction 30 cases/year
[Background]	Pulmonary hypoplasia is incomplete development of the lungs, resulting in an abnormally low number or size of bronchopulmonary segments or alveoli. It usually occurs secondary to other fetal abnormalities that interfere with normal development of the lungs. Pulmonary hypoplasia is a common cause of neonatal death and a common finding in stillbirths. To evaluate pulmonary hypoplasia, some investigators have devised specific criteria that are based on reduced lung weight, volume, DNA content, and radial alveolar count.
[Cause]	Pulmonary hypoplasia may be primary, but it is usually secondary, caused by compression due to structures such as abdominal contents in congenital diaphragmatic hernia, congenital lung cysts, or fetal pleural effusion. It also caused by very large bladder and oligohydramnios result from blockage of the urinary tract obstruction. Pressure during fetal respiratory movement appears to affect fetal lung growth. Specifically, airway distension may affect various developmental and signaling pathways such as receptor tyrosine kinase, growth factors and retinoid signaling.
[Major symptoms]	A major symptom of pulmonary hypoplasia is respiratory distress with various severity. The infants need respiratory support including oxygen administration, mechanical ventilation, nitric oxide inhalation and extracorporeal membrane oxygenation. Sometimes the neonates die of respiratory failure immediately after birth.
[Major complications]	Persistent pulmonary hypertension of the newborn is a well-known complication. Associated pneumothorax with mechanical ventilation may occur. Compression deformities due to prolonged oligohydramnios may be observed. In the long term period, pulmonary hypoplasia has been associated with chronic pulmonary damage as well as circulatory failure, failure to thrive and neurocognitive defects.
[Major treatments]	Management has three components: interventions before delivery, timing and place of delivery, and therapy after delivery. Fetal intervention is available for the most severe cases of pulmonary hypoplasia. Intrauterine cyst-amniotic shunt can allow for drainage of fluid from the pulmonary cysts. Intrauterine vesicoamniotic shunts are techniques that are used in fetuses with urinary tract obstruction. Often, a baby with a high risk of pulmonary hypoplasia will have a planned delivery in a specialty institution. After delivery, most affected babies will require supplemental oxygen. Some severely affected babies may be salvaged with high-frequency oscillatory ventilation, nitric oxide inhalation or extracorporeal membrane oxygenation.
[Contact information]	Research on the current diagnosis and therapy of the pulmonary hypoplasia in the fetus and the neonate

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））事後評価用報告書

研究課題：胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究

課題番号：H24-難治等（難）-一般-034

研究代表者：所属機関 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科学

氏名 白井規朗

研究分担者：所属機関 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野

氏名 田口智章

所属機関 国立成育医療研究センター周産期センター

氏名 左合治彦

所属機関 慶應義塾大学小児外科

氏名 黒田達夫

所属機関 聖マリアンナ医科大学小児外科

氏名 北川博昭

所属機関 名古屋市立大学院医学研究科公衆衛生学分野

氏名 鈴木貞夫

所属機関 自治医科大学医学部外科学講座小児外科学部門

氏名 前田眞作

所属機関 兵庫医科大学小児外科

氏名 奥山宏臣

所属機関 聖マリアンナ医科大学産婦人科

氏名 田中 守

所属機関 神戸大学大学院外科学講座小児外科分野

氏名 西島栄治

所属機関 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

氏名 早川昌弘

所属機関 国立成育医療研究センター臓器運動器病態外科部

氏名 金森 豊

所属機関 聖マリアンナ医科大学医学教育文化部門

氏名 立浪 忍

所属機関 大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科

氏名 稲村 昇

所属機関 国立成育医療研究センター周産期センター新生児科

氏名 五石圭司

所属機関 東京都立小児総合医療センター外科

氏名 廣部誠一

所属機関 国立成育医療研究センター臓器運動器病態外科部

氏名 淵本康史

所属機関 国立病院機構長良医療センター産科

氏名 高橋雄一郎

所属機関 国立成育医療研究センター病理診断部

氏名 松岡健太郎

所属機関 大阪府立母子保健総合医療センター産科

氏名 石井桂介

所属機関 九州大学病院総合周産期母子医療センター

氏名 湯元康夫

所属機関 千葉大学大学院医学研究院小児外科

氏名 吉田英生

所属機関 筑波大学医学医療系小児外科

氏名 増本幸二

所属機関 神奈川県立こども医療センター新生児科

氏名 川滝元良

所属機関 静岡県立こども病院小児外科

氏名 漆原直人

所属機関 京都府立医科大学大学院小児外科

氏名 木村 修

1 研究目的

肺低形成とは、胎児期に何らかの異常が原因で肺の発達・発育が阻害された状態をいう。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達・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、胎児の肺は様々な機序によって圧迫されることで「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、本症の重症度も極めて幅広い。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。従って肺低形成は、いずれの疾患が原因であっても、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、欧米を中心に開発・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過ぎない。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、早急な実態調査が望まれる。

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胎児・新生児肺低形成（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。

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、多施設共同研究あるいは全国調査研究によって、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（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年間の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、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、研究会の会

員施設10施設を対象として、多施設共同形式の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20年間の症例とした。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検討し、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。

評価方法：子宮内胎児死亡、出生後30日、90日での生死、合併症を伴わない退院をプライマリアウトカムとした。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) 新生児横隔膜ヘルニアにおける治療実態調査ならびに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過去5年間に出生した614例の症例データベースを元に、まず記述統計学的解析を行った。次に、出生前診断された新生児横隔膜ヘルニア症例のうち、胎児治療の適応となりえた症例数の推計を行った。

2) 新生児横隔膜ヘルニアの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ヵ月、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。

3) 多施設による先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインならびに統一治療プロトコルの作成

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、統一プロトコル作成に向けての問題点を検討した。

次に、これらの施設における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。

4) 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20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10年間のみを対象とした。平成24年度は、分担研究者の関連する7施設における症例の詳細なデータベース化を行った。平成25年度には、全国の主要施設に対するアンケート方式の一次調査を行うとともに、3施設を追加して平成24年と同様の調査を行い、詳細なデータベースを構築した。

5) 胎児胸水に関する全国実態調査

国内の周産期センターを対象として、出生前診断された胎児胸水症例について、わが国における症例数と予後に関する調査を実施した。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、基幹施設の計169施設、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。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詳細な二次調査を実施した。

6) 胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査

国内の新生児科を有する周産期母子医療

センター281施設に対して、2008年1月1日から2012年12月31日までに、胎児尿路閉塞疾患の出生前診断を受けた症例（妊娠22週以降）、または出生直後に尿路閉塞性疾患による呼吸管理を必要とした症例に関する一次調査を実施した。一次調査では、わが国における全症例数と胎児治療が実施された症例数、予後に関する調査を行った。次いで、同意が得られた施設を対象として、症例調査票を用いた詳細な二次調査を実施した。

（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に、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行っている。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

資料- 2

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るが、本研究の内容、個人情報に関する研究対象者からの依頼・苦情・問い合わせ等への初期対応は、各実施施設の責任医師が行うこととした。

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。

3 研究結果

1) 新生児横隔膜ヘルニアにおける治療実態調査ならびに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

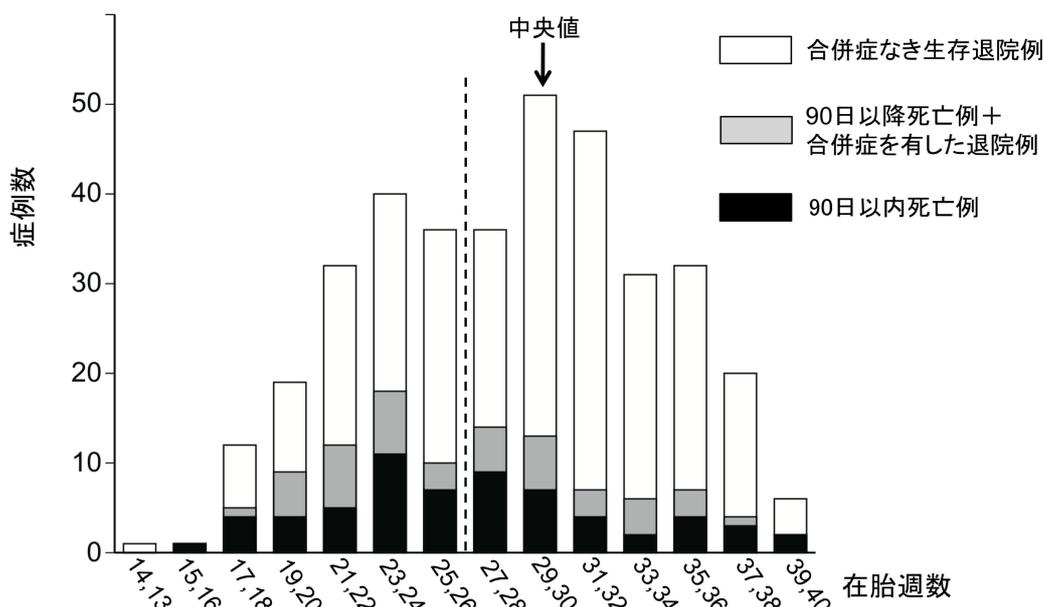
全国調査の結果、614例中463例（75.4%）が最終生存した。重篤な合併奇形や染色体異常などを伴わない新生児横隔膜ヘルニアのみの最終生存例は437例（84.0%）であった。444例（72.0%）が出生前診断され、313例（70.8%）が最終生存した。433例（70.9%）に高頻度振動換気法が用いられ、344例（56.0%）に一酸化窒素（NO）吸入療法が施行され、43例（7.0%）に体外式膜型人工肺（ECMO）が用いられた。各々の治療法を施行した患児の最終生存率は、74.3%、68.3%、37.2%であった。

出生後24時間以内に何らかの呼吸器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時間以内に人工呼吸管理を開始されていた。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困難症状を発症することが明らかとなった。

次に、現状でどの程度胎児治療の適応症例があったかを推計した。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1）。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、すなわち胎児鏡下気管閉塞術は、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、症例の実施施設への紹介・移送、手術適応の精査、Informed Consentの取得等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がスクリーニングされていることが必要条件となる。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）のみが胎児鏡下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を適応に含めると54例が胎児治療の適応症例に該当した。

図 1：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



2) 新生児横隔膜ヘルニアの術後生存退院例についての長期フォローアップ調査

9施設において生存退院した182例中、21例(11.5%)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3例(14%)にヘルニアの再々発が発症した。

1歳6カ月時における運動発達遅延は14.9%、言語発達遅延は21.1%に認められた。また、聴力障害の発生頻度は9.8%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2.7%、2.1%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12.4%、2.4%、2.4%であった。また、10%の症例に肺高血圧治療薬の投薬が、5.3%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23.8%の症例が胃食道逆流症を発症していた。また、10.7%の症例には噴門形成術等の外科的治療が行われていた。12.6%の症例が術後腸閉塞を発症しており、10.2%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、10.7%に漏斗胸を、14.5%に脊椎側弯症を、8.4%にその他の胸郭変形を認めていた。また、男児の17.2%には停留精巣を発症していた。

3) 多施設による先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインならびに統一治療プロトコルの作成

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、分娩方法、手術時期、呼吸管理、使用薬剤などの治療方針は、各施設で異なる現状が明らかとなった。gentle ventilationに基づく呼吸管理についても、pre-ductal PaCO₂の容認限界に関しては概ね60~70mmHgとの一定の見解が得られたが、pre-ductal PaO₂、pre-ductal SpO₂の容認限界は施設間で考え方が異なっていることが明らかとなった。

診療ガイドライン作成に関しては、まずSCOPEを作成した。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)病態毎の管理、4)体外式膜型人工肺と手術、5)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に対して、系統的文献検索を開始すべく、PIC0 (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) を設定中である。

4) 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)が一次調査として登録された。このうち研究分担者の関連する7施設において詳細な二次調査を実施したところ、過去20年間の該当症例は、合計391例であった。現在これに他の3施設の約80症例を加えて、出生後診断された群と出生前診断された群に分けて解析を行っている途中である。

5) 胎児胸水に関する全国実態調査

一次調査においては、169施設に依頼し、合計143施設から回答を得ることができた(回収率84.6%)その結果、合計531例の症例が集積された。内訳は原発性胎児胸水が408例、ダウン症候群による続発性胸水が103例、肺分画症による続発性胸水が20例であった。胎児治療を行った症例は胸腔穿刺が164例、胎児胸腔-羊水腔シャント術が105例に実施されていた。

このうち、二次調査の承諾が得られた108施設に対して調査票を発送し、結果的に91施設(83.4%)から回答が得られた。症例数は、原発性胎児胸水が287例、ダウン症候群に伴う続発性胎児胸水が91例、肺分画症に伴う続発性胎児胸水は13例であった。

胎児治療としての胸腔-羊水腔シャント術の効果について解析を行ったところ、原発性胎児胸水例では、多変量解析にて調整済みリスク比0.63(95%CI:0.43-0.94)で胸腔-羊水腔シャント術の有効性が示された。しかし、無治療群においても比較的予後が良かったことから、無治療群は軽症な症例のコホートである選択バイアスがかかっていた可能性が否定できなかった。

一方、ダウン症候群に伴う続発性胎児胸水では、胸腔-羊水腔シャント術の生存についてのオッズ比は0.98(95%CI:0.23-4.2)であり、有効性がないことが示された。

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、164施設から回答が得られた(回答率58.4%)。このうち尿路閉塞を認め、調査対象となる疾患を有する二次調査の応諾が得られた症例数は63例であった。

63例中22例に肺低形成に伴う呼吸障害を認めた。また、63例中20例が死亡した。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。

4 考察

先天性横隔膜ヘルニアについては、前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症例も含めた全症例の生存率は75.4%であり、合併奇形を有さない単独症例の生存率は84.0%であった。この値は、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はないことから、わが国における先天性横隔膜ヘルニアの生命予後が、近年急速に改善していることが明らかとなった。この理由は、わが国で広く普及してきたいわゆる、“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) の基本方針が功を奏しているものと考えられた。

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の必要性が減少している実態が明らかとなった。

先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療の適応症例数の推計を行ったところ、過去5年間で32例～54例が適応になり得たことが判明した。今回の調査では、わが国の全症例のうち、50～60%を集計できたと推測されることから、年間あたり10例～18例がわが国の胎児治療の適応症例数と考えられた。

生存退院例についての長期フォローアップ調査では、ヘルニアの術後再発、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、いずれも10%を越えていた。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が今後いっそう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が重要性を増していると考えられた。

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、一部の方針で一致したものの、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て、科学的根拠に基づいた「診療ガイドライン」の作成を進めるとともに、さらに一歩進んで施設間で総意形成を行い、「統一治療プロトコル」の作成を行うことが望ましいと考えられた。

先天性嚢胞性肺疾患については、まだ十分な解析が行えていないが、現時点での解析結果から、1)従来考えられていたほど、本症に悪性腫瘍が続発する頻度は高くないこと、2)胎児治療の対象となるような重症の肺低形成症例は、従来考えられていたほど多くないことが明らかとなった。本疾患については、今後詳細な検討が必要であると考えられた。

胎児胸水に対する胎児治療としての胸腔-羊水腔シャント術は、原発性胎児胸水例に対しては有効である一方、ダウン症候群に伴う続発性胎児胸水では有効性がないことが示された。胎児肺低形成を改善するた

めの胸腔-羊水腔シャント術の適応と有効性が、今回の全国調査でも証明された。

胎児尿路閉塞性疾患については、死亡に至るほど高度な肺低形成症例の発生が5年間で20例と比較的少数であった。また、実際に胎児治療が施行された症例も予想されていたより少数であった。

以上の結果から、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多数集積されたため、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を図るべきであると考えられた。

5 評価

1) 達成度について

新生児横隔膜ヘルニアについては、全国実態調査および長期フォローアップ調査を行い、調査結果に関する詳細なデータ解析を完了した。また、多数の学会・論文報告とともに、重症度分類の検討、胎児治療の適応に関する検討を行った。診療ガイドラインの作成に着手したが、現在クリニカルクエストに対してPICQを作成して、系統的文献検索を施行中である。以上より、計画していた目的をほぼ達成できたが、もともと多数の施設間で治療方針が一定でないこともあり、診療ガイドラインおよび統一治療プロトコルの作成には、今後十分な時間をかけることが必要と考えている。

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、一次調査および二次調査を完了した。胎児胸水と胎児尿路閉塞性疾患については、データ解析を終了し、実態調査という当初の目的は達成できた。先天性嚢胞性肺疾患については、調査項目を多数設定し過ぎたため、データ収集およびその解析が遅延し、現時点では当初の目的を達成できていない。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

先天性横隔膜ヘルニアについては、12件の国内学会発表、9件の海外学会発表を行った。また、6編の英文論文を発行して国際的にも貢献した。

社会的には、肺低形成を来しうる本症について、本研究で明らかとなった自然歴などに基づき、妊婦およびその家族に対する疾患や病状のより正確な説明が可能となるため、研究成果を患者家族のケアに活用することができると考えられる。

3) 今後の展望について

今後は、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とともに、診療ガイドラインの作成とともに、胎児治療の適応基準の策定が見込ま

れる。

本研究の発展としては、得られた胎児治療の適応基準に基づいて、国内の主要施設において胎児治療が普及し、本症最重症例の生命予後や後遺症などの治療成績の改善が期待される。また軽症例についても治療の標準化と治療施設の適正な選択が行われるようになるため、医療経済の効率化が期待される。

4) 研究内容の効率性について

胎児・新生児肺低形成を来す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4疾患にグループを分けて実施したことで、比較的効率よく実態調査が実施できた。しかし、疾患によっては調査項目を多数設定し過ぎたため、調査研究および解析に時間がかかり過ぎるという問題点があり、必ずしも効率よく研究できたとはいえなかった。

6 結論

これまで実態が明らかでなかった本症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における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、重症化の要因分析や重症度分類が可能となった。今後、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。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 12件
 原著論文による発表 1件
 それ以外（レビュー等）の発表 1件
 そのうち主なもの

論文発表

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

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: 53-58, 2013.

学会発表

高橋重裕、中村知夫、伊藤裕司、林 聡、左合治彦、小児外科 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

奥山宏臣、臼井規朗、藤野裕士、田口智章、金森 豊、高橋重裕、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

稲村 昇、臼井規朗、奥山宏臣、田口智章、金森 豊、高橋重裕、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

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

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

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

永田公二、臼井規朗、金森 豊、高橋重裕、早川昌弘、奥山博臣、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

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

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

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

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、白井規朗. 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

永田公二、白井規朗、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

2) 海外

口頭発表	9 件
原著論文による発表	6 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件
そのうち主なもの 論文発表	

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.

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.

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.

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* (In press), 2014.

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* (In press), 2014.

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* (In press), 2014.

学会発表

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

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

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

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

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

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

資料- 2

Pacific Association of Pediatric Surgeons (46) Hunter Valley, Australia April 6-11, 2013

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

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

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

8 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
なし

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)

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

会計中間報告（2014年2月28日現在）

収入の部

直接経費	27,554,000
収入合計	27,554,000

支出の部**全体事務局経費**

JCARC データセンター委託費	2,763,600
症例調査謝金（胎児胸水・閉塞性尿路）@¥5,000x357件	1,785,000
症例調査謝金（嚢胞性肺疾患）@¥7,000x60件	420,000
秘書人件費（4月～12月分）	1,234,610
事務局旅費（CDH meeting・EUPSA）	463,010
英文校正・論文別刷費	141,381
第一回全体班会議（7/14）：会場費・旅費	73,065
第二回全体班会議（11/1）：会場費・旅費	191,748
第三回全体班会議（1/13）：会場費・旅費	612,765
CDH 症例登録システム整備費（CabineX XML Module）	997,500
文房具	10,134
郵送費	13,610
代表者：国際・国内学会参加費・旅費	501,910
計	9,208,333

研究分担者配分直接経費

研究分担者分担金 40万円×25名分	10,000,000
疾患グループ別事務局経費 140万円×4グループ	5,600,000
	15,600,000

既支出分計（2月28日現在）**24,808,333**

支出予定額（3月1日以降）

報告書作成費（総括・分担研究報告書、総合研究報告書）	1,200,000
郵送代（レターパック 350 円×500・切手代）	176,400
秘書人件費（1月～3月）	480,000
症例調査謝金(CDH 長期フォローアップ) @¥1,500x163 件	244,500
CDH 研究グループ第三回会議（3/2 東京）会場費・旅費	644,767
3月支出予定額計	2,745,667

支出合計（予定）	27,554,000
-----------------	-------------------

収支合計（予定）	0
-----------------	----------

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	先任准教授
	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
	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

研究協力者	照井慶太 高安 肇 永田公二 江角元史郎 近藤大貴 伊藤美春 服部哲夫 鈴木俊彦 田中靖彦 福本弘二 矢本真也 阪 龍太 遠藤誠之 藤野裕士 荒堀仁美 金川武司 白石真之	千葉大学大学院 小児外科 筑波大学 小児外科 九州大学病院 総合周産期母子医療センター 小児外科 九州大学大学院医学研究院 小児外科分野 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 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 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 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 静岡県立こども病院 新生児科 静岡県立こども病院 小児外科 静岡県立こども病院 小児外科 兵庫医科大学 小児外科 大阪府立急性期・総合医療センター 産婦人科 大阪大学大学院医学系研究科 麻酔科 大阪大学大学院医学系研究科 小児科 大阪大学大学院医学系研究科 産婦人科 大阪大学附属図書館 生命科学図書館	講 師 病院教授 助 教 助 教 医 員 病院助教 医 員 医 員 科 長 医 長 医 員 病院助手 副部長 教 授 助 教 講 師 大学職員
事 務 局	臼井規朗	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 T E L 06-6879-3753 F A X 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 T E L 06-6879-3075 F A X 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

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）
分担研究報告書

新生児横隔膜ヘルニアにおける医療の質改善に向けた取り組み

研究分担者 田口 智章 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 教授
研究協力者 永田 公二 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 助教

研究要旨

【研究目的】 先行研究である平成 23 年度難治性疾患克服研究事業「新生児横隔膜ヘルニア重症度別治療指針の作成に関する研究」を基に、本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態が明らかとなり、本研究の今後の方向性が明らかとなった。すなわち、（ ）疾患多様性のある本疾患における重症度を層別化して定義し、重症例に対する社会保障制度を確立すること、（ ）治療方針を均一なものにするための診療ガイドライン作成、（ ）先行研究の長期予後調査およびデータ収集を円滑にするための症例登録制度の確立、（ ）治療効果の客観的評価・検証のための前方視的研究体制の構築が本研究の目的である。

【研究方法】（ ）診断方法、重症度分類を作成する。（ ）治療経験が豊富な 13 施設から研究協力者を募り、Minds 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、準備を進めたが、2014 年の改訂を視野に置いて、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。（ ）先行研究の長期症例調査票を作成し、協力施設 9 施設における追跡調査を行った。また、症例登録制度について検討した。（ ）前方視的研究の研究概要・研究体制構築を議論する。

【研究結果】（ ）小児慢性特定疾患治療研究事業「診断の手引き」によせて診断基準と重症度分類を作成した。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定めた。また、同様に「疾患の概要」を作成した。（ ）ガイドライン作成の骨格となる SCOPE を作成し、各研究者に重要と思われる全 30 の CQ を設定した。CQ の構造式である PICO を設定したが、CQ には、診断やモニタリングに関するクリニカルクエスションも含まれていたため、系統的文献検索に適さないと判断し、CQ のスリム化を行っている。（ ）先行研究や本年度の長期フォローアップ調査の症例調査票を利用した登録制度の確立に Excel ファイルを修飾してデータを活用することとした。（ ）国立成育医療研究センターにおける本症に対する胎児治療の早期安全性比較試験に協力すること、前方視的研究体制を構築することを確認した。

【結論】 先行研究で示された本邦の先天性横隔膜ヘルニアにおける診療実態を基に、患者・家族に対してより良い医療を提供するために主要課題 4 項目について議論を行った。疾患多様性を有し、稀少性の高い本症における医療の均てん化は喫緊の臨床課題であるが、より質の高い医療を提供するための素地は整備されていないと言える。今後、来年度を目標に「先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン」作成を継続するとともに、その他の主要課題に関しても研究を継続することが必要であると考えられた。

(新生児横隔膜ヘルニアグループ)

研究分担者

田口智章

九州大学大学院医学研究院
小児外科学分野 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

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・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 医長・医員

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

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

静岡県立こども医療センター
小児外科 科長

木村 修

京都府立医科大学
小児外科学分野 特任教授

A. 研究目的

先行研究で明らかになった本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態として、施設間で疾患重症度の差異があること、治療成績に格差があることが明らかになった。即ち、年間経験症例数の多い施設では重症例が多い傾向にあること、生存率が比較的高い傾向があることが明らかになった。また、生存退院症例の約10%に在宅医療が必要となる現状も明らかになり、これらの症例に関する追跡調査や重症例に対する社会保障制度の確立、施設間格差の解消も喫緊の課題と考えられた。

本研究の目的は、新生児横隔膜ヘルニアにおける上述のような診療の質改善に向けた取り組みを行うことである。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたり、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】

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）、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）、高安 肇（筑波大学医学医療系 小児外科）、照井慶太（千葉大学大学院医学研究院 小児外科）、豊島勝昭、岸上真、玉置祥子（神奈川県立こども医療センター 新生児科）、福本弘二、矢本真也（静岡県立こども病院 小児外科）、田中靖彦、長澤真由美（静岡県立こども病院 新生児科）、古川泰三（京都府立医科大学 小児外科）、横井暁子（兵庫県立こども病院 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)、阪 龍太(兵庫医科大学小児外科)、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)、田附裕子、(大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科)、永田公二、江角元史郎(九州大学病院 小児外科)、吉田雅博(日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部)、森倫太郎(国立成育医療センター 成育政策科学研究部)

2. 主要課題(4項目)

) 疾患多様性のある本疾患における重症度を層別化して定義し、重症例に対する社会保障制度を確立する

) 治療方針を均一なものにするための診療ガイドラインを作成する

) 先行研究の長期予後調査およびデータ収集を円滑にするための症例登録制度の確立

) 治療効果の客観的評価・検証のための前方視的研究体制の構築

3. 研究の対象と方法

) 小児慢性特定疾患治療研究事業に対して、「先天性横隔膜ヘルニア」の新規申請に向けて、申請書書式を参考に「診断の手引き」と「疾患の概要」を作成する。

) 「先天性横隔膜ヘルニア」診療ガイドライン作成に向けて下記の 12 施設の協力を得た。【九州大学病院、大阪大学病院、兵庫医科大学病院、名古屋大学病院、国立成育医療研究センター、大阪府立母子保健総合医療センター、筑波大学病院、千葉大学病院、静岡県立こども病院、神奈川県立こども病院、兵庫県立こども病院、京都府立医科大学病院】

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 年の改訂を視野に置いて、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。

) 長期予後調査を実施するにあたり、下記の 9 施設の協力を得た。

【九州大学病院、大阪大学病院、兵庫医科大学病院、名古屋大学病院、国立成育医療研究センター、大阪府立母子保健総合医療センター、筑波大学病院、千葉大学病院、兵庫県立こども病院】

今回、本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、先天性横隔膜ヘルニア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。

調査手順：2011 年の全国調査の対象となった生存退院例について、1 患児につき 1 部の症例調査票(case report form; CRF)を、連結可能匿名化のための症例番号を付与して、研究事務局が各調査実施施設に送付する。2013 年 9 月～10 月の間に、各調査実施施設の責任医師が中心となって、全対象児の診療録を元に CRF へのデータ記入を行う。各調査実施施設の責任医師は、データを記入した CRF の原本を研究事務局に郵送するとともに、CRF のコピーをとって自施設で保管する。研究代表者への CRF の送付は、2013 年 10 月末日までに完了する。調査項目は、a) 症例の転帰、b) 修正 1 歳 6 ヶ月時の所見、c) 暦 3 歳時の所見、d) 暦 6 歳時の所見を対象とした。

) 多施設共同研究の前段階として、どのような研究体制でどのような研究が実施可能かについて議論を重ねた。

C . 研究結果

) 診断基準と重症度分類

小児慢性特定疾患治療研究事業「診断の手引き」によせて診断基準と重症度分類を作成した。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定めた。(資料 1-1) また、同様に「疾患の概要」に関する文章を作成した。(資料 1-2)

) ガイドライン作成

日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部の協力の下、診療ガイドライン作成に取り掛かった。まず、研究協力施設から先天性横隔膜ヘルニアに関する重要臨床課題を 40 作成し、これらを 5 つのパートに分類した。当初、研究協力者は診療ガイドライン作成に関与した経験が少なく、推奨治療を作成する方針で進んでいた。その後、科学的根拠に基づく診療ガイドライン作成の全体像が明らかになるにつれて、専門家の意見を主体として推奨治療を作成するのではなく、系統的文献検索 (systematic review) を用いて、エビデンスレベルの高い論文を網羅的に検索し、診療の根拠を検証した上で推奨治療を決定する方針となった。さらに Minds から出版されている診療ガイドライン作成の手引 2007 を参考にして、ガイドライン作成の骨格となる SCOPE を作成した。(資料 1-3) さらに重要臨床課題の絞り込みを行い、5 つのパート分類、30 の臨床課題 (Clinical Question : CQ) を下記のように作成した。

パート 1 . 出生前診断 ~ 分娩

- CQ1 . CDH の胎児診断例における重症度評価法にはどのような方法があるか？
- CQ2 . 出生前診断例における適切な分娩方法、分娩時期は？

CQ3 . CDH の胎児診断例における母体ステロイド投与の有効性は？

CQ4 . 出生直前に鎮静剤、筋弛緩剤を投与すること (胎児麻酔) は有用か？

パート 2 . 出生後の管理 ~ stabilize まで

CQ5 . 出生直後のバッグ & マスク換気は、その後の予後に悪影響を及ぼすのか？

CQ6 . 出生直後に経鼻胃管を挿入することは胸腔内臓器の腸管ガス減少に有効か？

CQ7 . 肺合併症をおこさないための人工呼吸器設定はどのようなものか？

CQ8 . Gentle ventilation とはなにか？ これを行うことで改善される指標はなにか？

CQ9 . NO の投与開始基準と減量もしくは中止基準はなにか？

CQ10 . 呼吸・循環動態などの全身状態の評価に必要なモニタリングと数値目標はなにか？

CQ11 . 一般所要量の肺サーファクタント投与は CDH 患児の呼吸状態の改善に有効か？

CQ12 . Stabilization 期間中の全身管理はどのようにすべきか？ (気管内吸引の回数や浣腸など)

CQ13 . 血管内容量負荷に用いるべき最適な輸液製剤や投与量はどのようなものか？

CQ14 . 全身性ステロイド投与は呼吸循環状態の改善に有効か？

CQ15 . 術前後の呼吸・循環管理において、最適な鎮静剤、鎮痛剤、筋弛緩剤の使用方法はどのようなものか？

パート 3 . 病態別管理

CQ16 .CDH の PPHN を増悪させる因子は何か？

CQ17 .CDH の PPHN の治療として有効な治療はなにか？

CQ18 .CDH の PPHN の重症度評価方法はなにか？

CQ19 .CDH の遠隔期肺高血圧に有効な治療はなにか？

CQ20 .横隔膜ヘルニアの管理に効果的な循環作動薬は何か？

CQ21 .横隔膜ヘルニアの循環管理に必要なモニタリング(心臓超音波検査を含む)の指標は何か？

CQ22 .CDH に対する適切な輸液管理、(経静脈・経管)栄養管理とはなにか？

パート4. 侵襲的治療 (ECMO と手術)

CQ23 .CDH 治療において ECMO は有用か？

CQ24 .CDH において術前安定化の指標はなにか？

CQ25 .CDH では待機手術は早期手術に比べて有用か？

CQ26 .CDH において推奨されて初回手術法(経腹 or 経胸、糸、人工膜、付加手術)はなにか？

CQ27 .CDH における内視鏡手術の適応と有効性はなにか？

パート5. 手術後から退院、長期フォローアップ

CQ28 .CDH 根治術後の適切な GER 評価法と治療はなにか？

CQ29 .術後に留意すべき中長期合併症とはなにか？

CQ30 .退院後の CDH 患者における理想的なフォローアップ体制とは？

これらの CQ に対して、文献検索のための検索式となる PICO の設定を試みたが、CQ 内

容にリサーチクエスチョンが混在していること、診断やモニタリングに関する CQ が混在していること、診療ガイドライン作成の手引 2014 (パブリックコメント用暫定版) が掲載され、ガイドライン作成方法自体も改訂がなされる可能性が高いことから、更なる PICO の設定確認、CQ のスリム化を検証する必要があることが明らかとなり、現在検証中である。

長期フォローアップ調査、症例登録制度

(資料 1-4、資料 1-5)

研究協力施設から回答が得られた長期フォローアップ調査の結果を下記に示す。

	有り	無し	総数	発生頻度 (%)
ヘルニア再発	21	161	182	11.5
主治医判断 発達遅延 (1.5 歳)	38	107	145	26.2
歩行遅延 (1.5 歳)	21	120	141	14.9
発語遅延 (1.5 歳)	30	112	142	21.1
聴力障害 (1.5 歳)	13	120	133	9.8
視力障害 (1.5 歳)	1	138	139	0.7
てんかん (1.5 歳)	4	142	146	2.7
脳性麻痺 (1.5 歳)	3	140	143	2.1
在宅酸素	21	148	169	12.4
気管切開	3	167	170	1.8
人工呼吸	3	166	170	1.8
肺高血圧薬	17	153	170	10.0
利尿薬・循環作動薬	9	161	170	5.3
GERD 手術	18	151	169	10.7
GERD 内科治療	40	128	168	23.8
腸閉塞	21	146	167	12.6
胃瘻・経管栄養	25	145	170	14.7
漏斗胸	18	150	168	10.7
側弯	24	142	166	14.5
胸郭変形	14	152	166	8.4
停留精巣 (男)	15	72	87	17.2

先行研究から3年ないし7年が経過して得られた長期フォローアップデータである(資料1-4)より詳細な報告は他稿に譲るが、今後、症例毎のデータをもとにさらなる疾患の発症要因、危険因子に関する検討を加えていく方針である。

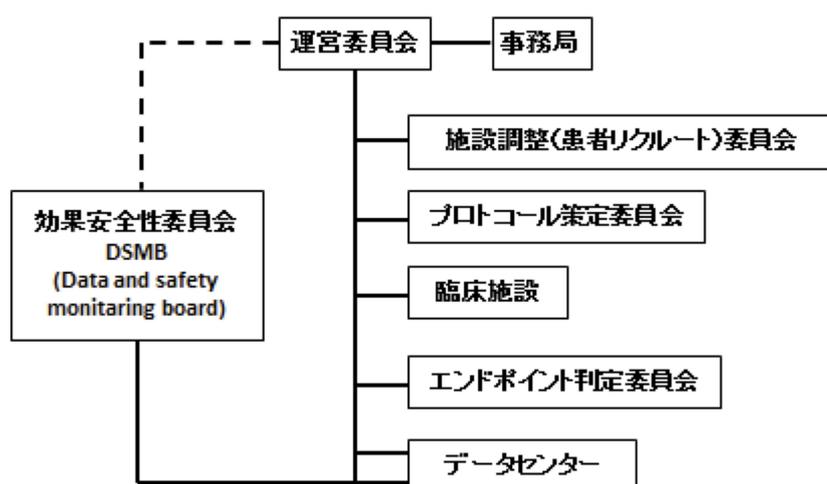
前方視的研究

当初、前方視的研究に関しては、エビデンスレベルの高い研究を考慮した randomized controlled trial (RCT) を念頭に救命率の低い重症例に限って多施設共同研究を行う方針であった。しかしながら、本邦における倫理的問題、施設毎の治療方針の差異もあり、これを統一してさらに倫理的価値観に配慮した上で研究を進めていくことに困難が生じる可能性があった。軌を一にして研究協力施設である国立成育医療研究センター周産期センターでは2013年10月から胎児治療の早期安全性試験(3年間実施予定)が開始されることとなった。

研究の趣旨は先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療(胎児鏡下バルーン気管閉塞術)の有効性を検証する研究であり、既に欧州を中心に多国間多施設間で臨床研究が開始されている。本研究班ではこの研究に協力する方針を固めた。また、多施設共同研究試験の組織体制のプロトタイプを想定した。

今後の方向性としては、前方視的研究内容をRCTに固執するのではなく、症例集積試験や前後比較試験といったより研究課題として比較的取り組みやすい研究を計画するべきであると考えられた。本研究内で治療ガイドラインに関する議論を重ねるうちに施設内における治療方針の差異が徐々に是正され、全ての研究協力施設が同意可能な緩やかな統一 protocol が出来上がる事が望ましいと考えられた。

多施設共同試験の組織体制のプロトタイプ



(折笠 秀樹: The Lipid 14 (1) p26-30, 2003 より改変)

D. 考察

新生児先天性横隔膜ヘルニアは、疾患の稀少性と多様性のために、各施設の症例経験数が少なく、治療方針が各施設によって異なることから疾患概要や治療方針が混沌としていた新生児外科疾患である。先の全国調査により集計された過去5年間、614例の先天性横隔膜ヘルニアの短期予後は、全体の生存率が75.4%、isolated CDHの生存率が84.0%と比較的良好であったものの、退院時に在宅医療が必要でなかった症例は、おのおの64.5%と76.5%と約10%に在宅医療が必要な状態での退院であった。

このような現状を踏まえ、今後の方針として、医療の質向上を目指すための主要課題4項目（疾患重症度の定義と社会保障制度の確立、診療ガイドライン作成、長期予後調査と症例登録制度の確立、前方視的研究体制の構築）を定め、議論を重ねてきた。

まず、小児慢性特定疾患治療研究事業に対して日本小児科学会の小児慢性特定疾患委員会が1) 要望状況の確認、2) 対象基準の整理、3) 診断（カテゴリーA, B, C）、4) 診断についての資料を収集していた。「先天性横隔膜ヘルニア」に関する「診断の手引き」と「疾患の概要」を作成し、新規申請を行った（資料1-1、資料1-2）。この申請が委員会に承認されれば、厚生労働省に対して要望書が提出されることとなる。

次に、医療の質向上をめざして診療ガイドライン作成に取り組んだ。診療ガイドライン作成グループは、全国調査で症例経験数の多かった施設から研究協力者を募り、日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業（Minds）の推奨する方法に準拠した方法で取り組んでいる。現在、ガイドライン作成の骨格的調書

である SCOPE の作成を完了し、重要臨床課題の作成と系統的文献検索の構造式である PICO を設定している段階である（資料1-3）。2014年度より、「診療ガイドライン作成の手引」が改訂されることもあり、今後はこれらの改訂内容も吟味した上で、さらに議論を重ね、来年度の制定を目指している。

さらに、先行研究の対象に関する長期予後について、研究協力施設9施設の協力を得て、追跡調査を行った（資料1-4）。結果、横隔膜欠損に起因する合併症である再発のみならず、成長発達、消化器症状や骨系統の合併症を発症する率が高いことが明らかになった。この研究の詳細は他稿に譲るが、特に重症例に関しては、長期にわたる多診療科と連携した上での経過観察や、症例に応じた公的支援策の導入の検討が必要であると思われた。今後も継続的な症例の追跡調査が必要と考えられたため、研究班においては、自主的活動として症例登録精度を検討していく方針となった（資料1-5）。

最後に、前方視的研究について、欧米では既に出生前診断された中等症および重症 CDH に対する胎児治療（TOTAL trial）が開始されている。この trial では、出生後も統一プロトコルを用いた治療がおこなわれているが、この trial に参加するためには施設内条件として、年間経験症例数6例以上の high volume center であり、かつ胎児鏡手術を行っているなどの施設条件がある。本邦において、これらの基準を満たす施設は国立成育医療研究センターのみである。2013年10月から、国立成育医療研究センターでは胎児治療に関する早期安全性試験が開始され、3年間で10例の重症 CDH に対する胎児鏡下バルーン気管閉塞術が行われる予定である。この研

究では、胎児期に診断されたCDHのうち、肝脱出かつ胃の位置が北野分類 Grade3 以上の isolate CDH が対象となる。研究協力施設では、早期安全性試験に協力していく方針とした。

前方視的研究は、RCT のみならず、症例集積試験や前後比較試験といった研究課題がある。比較的取り組みやすい研究としては、サーファクタント投与やシルデナフィル投与、HF0 などの薬剤もしくは治療の有効性を検証する研究が考えられる。これらの研究計画には、新たに委員会グループを設置し、統計家などの専門家を入れて、研究を推進する必要性があると考えられた。

E . 結論

先行研究で示された本邦の先天性横隔膜ヘルニアにおける診療実態を基に、患者・家族に対してより良い医療を提供するために主要課題 4 項目について議論を行った。疾患多様性を有し、稀少性の高い本症における医療の均てん化は、喫緊の臨床課題であるが、より質の高い医療を提供するための素地は今のところ整備されていないと言える。今後、来年度を目標に「先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン」作成を継続するとともに、その他の主要課題についても研究を継続することが必要であると考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 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

3) 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

4) 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

5) 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 In Press, 2014
- 6) Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino F, 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 In press, 2014
- 7) Kohashi K, Nakatsura T, Kinoshita Y, Yamamoto H, Yamada Y, Tajiri T, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y. Glypican 3 expression in tumors with loss of SMARCB1/INI1 protein expression. Hum Pathol 44(4):526-533, 2013
- 8) Teshiba R, Tajiri T, Sumitomo K, Masumoto K, Taguchi T, Yamamoto K. Identification of a KEAP1 Germline Mutation in a Family with Multinodular Goitre PLOS ONE 8(5) : 1-8, 2013
- 9) Yoneda A, Usui N, Taguchi T, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Nakamura T, Nosaka S, Oba MS. Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey. Pediatr Surg Int 29(11) : 1119-1125, 2013
- 10) Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. Pediatr Surg Int 29(11) : 1127-1130, 2013
- 11) J M Rumbajan, Maeda T, Souzaki R, Mitsui K, Higashimoto K, Nakabayashi K, Yatsuki H, Nishioka K, Harada R, Aoki S, Kohashi K, Oda Y, Hata K, Saji T, Taguchi T, Tajiri T, Soejima H, Joh K. Comprehensive analyses of imprinted differentially methylated regions reveal epigenetic and genetic characteristics in hepatoblastoma BMC Cancer In press, 2013
- 12) 宗崎良太、木下義晶、臼井規朗、左合治彦、左勝則、米田光宏、中村知夫、野坂俊介、金森豊、斉藤真梨、北野良博、田口智章。胎児診断された仙尾部奇形腫の胎児治療の適応と予後 小児外科 45(1) : 74-79, 2013
- 13) 木下義晶、手柴理沙、江角元史郎、永田公二、田口智章。当科における腹壁破裂の治療戦略 日本周産期・新生児医学会雑誌 49(1) : 40-42, 2013
- 14) 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・新生児医学会雑誌 49(1) : 149-152, 2013
- 15) 田口智章、林田真、松浦俊治、副島雄二。肝移植後の門脈閉塞に対するRex shunt手術。小児外科 45(11): 1253-1258, 2013

16) 田口智章、永田公二、木下義晶。特集 胎児期・新生児期外科治療の進歩。新生児外科治療 - 日本の現状 - 周産期医学 43(12) : 1509-1517, 2013

17) Ochiai M, Kinjo T, Takahata Y, Iwayama M, Abe T, Ihara K, Ohga S, Fukushima K, Kato K, Taguchi T, Hara T. Survival and Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants Born at 22-24 Weeks of Gestational Age. Neonatology 105 : 79-84, 2014

2. 学会発表

1) Nagata K, Taguchi T, et al. The intact discharge predictors and associated risk of mortality and morbidity in neonates with isolated left congenital diaphragmatic hernia - a report from a nationwide survey in Japan-46th Pacific Association of Pediatric Surgeons, Hunter Valley, Australia, April 7-11, 2013

2) Usui N, Nagata K, Taguchi T, et al. Pneumothoracies as a fatal complication of a congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. 14th European Pediatric Surgical Association. Leipzig, Germany, June 5-8, 2013

3) Usui N, Taguchi T, et al. Relationship between the L/T ration and the O/E LHR in fetuses with congenital diaphragmatic hernia

CDH Workshop 2013

4) Nagata K, Taguchi T, et al. The current profile and the future perspectives of congenital diaphragmatic hernia - A nationwide survey in Japan. CDH Workshop 2013

G . 知的財産の出願・登録状況

なし

診断の手引

小児慢性疾患名（日本語）	せんでんせいおうかくまくへるにあ 先天性横隔膜ヘルニア
小児慢性疾患名（英語）	Congenital Diaphragmatic Hernia
カテゴリ	A
診断方法	<p>以下の 2 項目のうち、いずれか 1 項目を満たせば確定診断とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CT、MRI、超音波検査などの画像診断（出生前検査を含む）で、腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出していることが確認できた場合 2. 胸部単純レントゲン写真で本症が疑われ、手術所見により腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出していることが確認できた場合 <p>ただし、膜状構造物（ヘルニア嚢）を有した状態で腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出している場合（有嚢性横隔膜ヘルニア）は、横隔膜弛緩症との鑑別を要する。また、外傷などの後天性の原因が疑われる場合は、本疾患から除外する。</p>
カテゴリ A たる背景	疾患概念と確定診断が同一であり、画像診断または手術所見で診断が確定するため、系統的レビューは不要であると判断した。

<p>対象基準 (重症度分類)</p>	<p>以下のうち、最重症例は長期生存ができないため小児慢性特定疾患の対象とはならない。また、軽症例は長期間にわたる入院加療や外来通院加療を要さないため小児慢性特定疾患の対象とはならない。従って、以下の重症度分類のうち、重症例のみを小児慢性特定疾患の対象とする。</p> <p>(1) 最重症例 上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、合併する肺低形成・新生児遷延性肺高血圧・重篤な先天性奇形・染色体異常などのために出生後 90 日以上生存できなかった症例</p> <p>(2) 重症例 上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、90 日以上生存し、かつ以下の 9 項目のうち、少なくとも 1 項目以上に該当する症例</p> <p>a) -2SD を越える低身長または低体重を示す b) 精神発育遅滞・運動発達遅滞・その他中枢神経障害を有する c) 難聴のために治療を要する d) 人工呼吸管理・酸素投与・気管切開管理を要する e) 経静脈栄養・経管栄養(胃瘻を含む)を要する f) 胃食道逆流症のために外科的または内科的治療を要する g) 肺高血圧治療薬の投与を要する h) 反復する呼吸器感染のために1年間に2回以上の入院加療を要する i) 経過観察または治療が必要な漏斗胸・側弯などの胸郭変形を有する</p> <p>(3) 軽症例 上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、90 日以上生存し、(2) の a) ～ i) のいずれの項目にも該当しない症例</p>
-------------------------	--

疾患の概要 先天性横隔膜ヘルニア

概念・定義

先天性横隔膜ヘルニアとは、発生異常によって先天的に生じた横隔膜の欠損孔を通じて、腹腔内臓器が胸腔内へ脱出する疾患をいう。欠損孔は横隔膜のどの部位に生じてもよいが、頻度が高く臨床的意義が大きいのは、欠損孔が横隔膜の後外側を中心に発生するボホダレク孔ヘルニアであるため、単に先天性横隔膜ヘルニアといえば、ボホダレク孔ヘルニアのことを指す場合もある。胸腔内に脱出する腹腔内臓器には、小腸、結腸、肝臓、胃、十二指腸、脾臓、膵臓、腎臓などがある。

疫学

発生頻度は、2,000～5,000 出生数に対して1例といわれている。日本小児外科学会による最新のわが国の調査では、年間出生数約110万人の年度に、本症の新生児例を約200例治療したことが報告されており、従来いわれてきた発症頻度ともほぼ一致する。患側は左側例が約90%を占め、右側例は10%程度である。両側例は稀で1%未満と推測される。約85%の症例はヘルニア嚢を伴わない無嚢性ヘルニアである。約95%の症例は新生児期に発症し、約5%は乳児期以降に発症する。横隔膜に生じた欠損孔の大きさは、裂隙程度の小さなものから、全欠損に至るまで非常に幅広い。ボホダレク孔ヘルニアでは、欠損孔の中心が横隔膜の後外側にあることが特徴で、横隔膜の大部分が欠損している場合でも、前縁と内縁の横隔膜はいくぶん残存していることが多い。二次的な合併奇形として腸回転異常が最も多いが、これを除けば約70%は本症単独で発症する。約30%に心大血管奇形、肺葉外肺分画症、口唇口蓋裂、停留精巣、メッケル憩室、気管・気管支の異常などさまざまな合併奇形を伴う。約15%の症例には、生命に重大な影響を及ぼす重症心奇形やその他の重症奇形、18トリソミー、13トリソミーなどの重症染色体異常、多発奇形症候群などを合併する。

病因

疾患の本態は、横隔膜の先天的な形成不全である。胎生初期に連続していた胸腔と腹腔は、胎生8週にはいくつかの壁の融合した膜により分離されるが、後外側から延びる胸腹裂孔膜が形成不全を起こすと裂孔を生じるとされる。その原因として、レチノイン酸経路の障害やいくつかの病因遺伝子の関与が示唆されているものの、いまだ明らかな病因は解明されていない。

腹腔内臓器が横隔膜の欠損孔を通じて胸腔に脱出する時期が、肺の発育における重要な時期と一致するため、臓器による肺の圧迫によって肺低形成が生じると考えられている。すなわち、胎児は羊水中で呼吸様運動を行っているが、この際、肺胞にかかる圧・伸展刺激が肺の発育を促進するとされる。胎児期に肺が圧迫されることによって、この呼吸様運動が阻害されて肺の発育が低下し、肺低形成を生じる。このような肺では、肺血管床が減少しているうえ肺動脈自体も異常なため、出生後に新生児遷延性肺高血圧を来しやすい。嵌入臓器による圧迫の影響は対側肺にもおよぶため、患側肺だけでなく対側肺にも肺低形成を生じる。胸腔内への嵌入に伴って、胃の幽門部や噴門部に捻れを生じると、消化管の通過障害から羊水過多をきたして早期産を招くことがある。肺低形成による肺血流の減少や、心臓の圧迫による卵円孔から左房への血流減少が著しいと、左室も低形成をきたす。胎児に著明な循環不全が生じると、胎児水腫を呈し、ときに胎児死亡に至る。

症状

横隔膜の欠損孔の大きさと、腹腔内臓器が胸腔に脱出する時期によって本症の重症度は大きく異なり、出生直後に死亡する重症例から、新生児期を無症状で過ごす軽症例まで非常に幅広い。重症例の病態と症状は、腹腔内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新生児遷延性肺高血圧の程度に依存している。低形成肺ではガス交換面積や肺血管床の減少のため、ガス交換能が低下している。加えて臓器の圧迫による肺の拡張障害のため、患児は出生直後から呼吸困難症状を呈する。このような低形成肺の肺動脈は機能的攣縮を起こしやすく、新生児遷延性肺高血圧を来しやすい。ひとたび新生児遷延性肺高血圧に陥ると、中心静脈血は卵円孔や動脈管を短絡して肺を経由することなく全身に流れるため、低酸素血症やアシドーシスが進行する。重症例では左室の低形成を伴うため、循環不全も伴う。

すなわち、最も重症な例では生直後からの著明な呼吸不全・循環不全により、チアノーゼ、徐脈、無呼吸などを呈し、しばしば蘇生処置を要する。出生直後に蘇生を要さない場合でも、大多数(約90%)の症例では生後24時間以内に頻呼吸、陥没呼吸、呼吸促迫、呻吟などの呼吸困難症状で発症する。その後1ヶ月間の

新生児期に発症する場合もある。乳児期以降に発症する例では、肺の圧迫による呼吸困難症状のほか、消化管の通過障害による嘔吐や腹痛などの消化器症状が主体となる。ときに胸部 X 線検査で偶然発見される無症状例もある。

診断 (診断の手引きへリンク)

わが国では、新生児例の約 75%が出生前診断される。胎児超音波検査において、胃泡の位置異常や心臓の偏位などを手がかりに発見されることが多いが、解像度が向上した最新の超音波診断装置では、肺と肝臓や腸管などの脱出臓器を区別しやすくなったため、近年では腸管のみが脱出した軽症の出生前診断例も増加している。出生前診断されると、肝臓や胃泡の位置など脱出臓器の状態や、観察できる肺の大きさから、病名診断だけでなく重症度も評価できる。胎児の画像診断法として胎児 MRI も有用である。

出生後は、チアノーゼや呼吸困難症状に加えて、胸郭の膨隆や腹部の陥凹などの特徴的な外観で本症が疑われる。胸部の聴診では、心音最強点の偏位、呼吸音の減弱、腸管蠕動音の聴取などを認める。これらの所見が認められた場合、胸腹部 X 線検査を行って診断する。胸腔内に胃や腸管のガス像を認めること、食道や心臓など縦隔陰影の健側への偏位、腹部腸管ガス像の減少などが特徴である。気管・気管支・肺の透瞭像も参考になる。ときに肺の嚢胞像を消化管ガス像と見誤るため、先天性嚢胞性肺疾患との鑑別が必要となる。乳幼児、年長児例では、横隔膜挙上症や食道裂孔ヘルニアも鑑別の対象となる。胸腹部 X 線写真で確定診断できない場合は、胸腹部 CT 検査が有用である。有嚢性の横隔膜ヘルニアと横隔膜弛緩症との鑑別は、手術所見や剖検所見などの肉眼的所見や病理所見で行う。

治療

出生前診断された症例は、本症の治療に習熟し、設備の整った施設に母体搬送する。予め治療計画を立て、新生児科医・小児外科医が待機して計画分娩を行う。出生直後の治療態勢が整っていれば、分娩方法は問わない。

本症の治療は手術によって完結するが、手術自体よりも術前術後の周術期管理が重要となる。かつて本症の呼吸管理は、肺血管抵抗を下げる目的で呼吸性アルカロースを目標とした過換気が行われていた。しかし、肺低形成を伴う本症に対して過換気を行うと、肺に気圧外傷を生じやすく、結果的に気胸による急性増悪や、気管支肺異形成などの慢性肺障害が原因となって死亡する例が多かった。そこで本症の呼吸管理に "gentle ventilation" の概念が導入され、今日では高二酸化炭素血症容認 (permissive hypercapnia)、低酸素血症容認 (permissive hypoxia) の基本方針に従い、最小限の条件で肺の気圧外傷を回避する呼吸管理が一般的となった。欧米では、第一選択として従来型の換気法による呼吸管理が行われる場合が多いが、わが国では当初から高頻度振動換気法を用いた呼吸管理が行われる場合が多い。いずれの人工換気法であっても、呼吸条件の設定を抑制し、高二酸化炭素血症や低酸素血症を容認して呼吸管理を行う。

かつて本症における循環管理は、新生児遷延性肺高血圧の誘発因子を回避することに主眼が置かれていた。しかし、肺血管抵抗を直接的・選択的に低下させる一酸化窒素 (NO) 吸入療法の登場は、本症の循環管理を一変させた。肺血管抵抗が高いまま動脈管が閉鎖すると、右室の後負荷上昇による右心不全と、左室からの心拍出量低下による左心不全の病態が同時に進行する。今日では、NO 吸入療法によって肺血管抵抗をできるだけ低下させて、右室の後負荷を軽減させるとともに、肺動脈圧が体血圧を上回る場合には、動脈管の開存を維持して、右心不全を回避しながら心拍出量の維持に努めるのが一般的である。

体外式膜型人工肺 (ECMO) は、新生児遷延性肺高血圧時の低酸素血症の回避と呼吸条件の低減に有用であるが、継続可能な期間には限りがある。わが国では、上記のような呼吸循環管理に伴って ECMO を施行される症例が減少しているが、気胸をきっかけに呼吸循環状態が急速に悪化したような症例では ECMO の適応となる場合がある。

手術は、一般に呼吸循環状態の安定化を確認してから行うが、何をもって安定化が得られたとするかの基準や、いつまで待機すべきかという一定の見解はない。直視下手術は一般に経腹的に行われる。脱出臓器を胸腔から脱転させたあと、横隔膜の修復を行う。横隔膜の欠損孔が小さければ直接縫合閉鎖、大きければ人工布を用いてパッチ閉鎖を行う。近年では横隔膜欠損孔が比較的小さく、呼吸循環状態の安定した軽症例に対して、術創の整容性を求めて鏡視下手術が行われるようになってきた。一方で、極めて重症で救命が困難な症例に対して、胎児の気管内に一定期間バルーンを留置する胎児治療 (胎児鏡下気管閉塞術) が欧米で試みられており、最近わが国でも本法による胎児治療の臨床試験が開始された。

予後

新生児例の生存率は、重症例の増加に伴って長期間改善しなかったが、近年、治療法の進歩とその普及によって急速に向上しつつある。2011年に行われた全国調査では、新生児例全体の75%が生存退院し、重篤な合併奇形や染色体異常を伴わない本症単独例では、84%が生存退院している。ことに、出生後24時間以降発症の軽症例では、ほぼ100%救命される。

術後早期の合併症として、気胸、乳糜胸水、腸閉塞などがある。ヘルニアの再発にも注意が必要である。軽症例では、いったん救命されれば長期予後は良好で、後遺症や障害を残さない。しかし、近年増加している重症の救命例では、反復する呼吸器感染、気管支喘息、慢性肺機能障害、慢性肺高血圧症、胃食道逆流症、逆流性食道炎、栄養障害に伴う成長障害、精神運動発達遅延、聴力障害、漏斗胸、脊椎側弯などを発症しやすい。生存例の15~30%程度にこれらの後遺症や障害を伴うことが報告されている。生命予後の改善による重症救命例の増加に伴い、後遺症や障害を有する症例が今後いっそう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が重要性を増している。

SCOPE (H.25.1.12 改訂)

(1) タイトル	新生児横隔膜ヘルニア (CDH) の診療ガイドライン
(2) トピック	胎児期から新生児期に診断された CDH の診断・治療・長期予後
(3) 重要臨床課題	<p>新生児横隔膜ヘルニア(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、横隔膜の先天性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新生児遷延性肺高血圧症にある。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。</p> <p>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現状に関する実態や予後を明らかにする必要があった。</p> <p>そこで先行研究として、わが国では平成23年度厚生労働科学研究費補助金事業「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、2006年から2010年までの国内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。この結果、本邦における新生児先天性横隔膜ヘルニアの治療方針や予後に関しては施設によってばらつきがあること、治療成績は欧米と比較しても良好であることが明らかとなった。</p> <p>しかし、欧米では治療の標準化が行われ、前方視的研究を行い、エビデンスを積み上げていく傾向があるにも関わらず、本邦では未だ治療の標準化が行われておらず、エビデンスに基づく治療が行われているとは言い</p>

	<p>難い。</p> <p>そこで平成24～25年度厚生労働科学研究費補助金事業「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」により、本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療方針をエビデンスに基づいたかたちで標準化すべく、新生児横隔膜ヘルニア診療ガイドラインを作成する必要があるとの結論に至った。</p>
<p>(4) ガイドラインがカバーする範囲</p>	<p>本ガイドラインがカバーする範囲 本邦で胎児期から新生児期に診断された CDH</p> <p>本ガイドラインでカバーしない範囲 出生前診断 胎児治療 合併奇形、染色体異常を有する場合の個別管理 治療の差し控え 新生児期以降に診断された CDH</p> <p>本ガイドラインでカバーする臨床管理 出生前診断された CDH の妊娠・分娩 出生後のモニタリング 出生後の検査 出生後の集中治療 術前安定化の指標 侵襲的治療 長期フォローアップ</p>
<p>(5) メインアウトカム</p>	<p>予後 合併症</p>
<p>(6) 既存のガイドラインとの関係</p>	<p>CDH に関する国内で既存するガイドラインはない</p>
<p>(7) 適応</p>	<p>適応が想定される医療現場 周産期医療施設 総合周産期母子医療センター 地域周産期母子医療センター</p>

	<p>日本周産期・新生児医学会母体・胎児研修施設 日本周産期・新生児医学会新生児研修施設 日本小児外科学会認定施設、教育関連施設</p>
(8) エビデンス検索	<p>エビデンスタイプ Systematic Review /Meta Analysis 論文(SR/MA 論文)、個別研究論文を、この順番の優先順位 個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>データベース 個別研究論文については、Medline、The Cochrane Library (CCTR)、医中誌 web SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library (CDSR,DARE) またこれらのデータベースに採録されていない文献も専門家の人的ネットワークにより追加した。</p> <p>検索の基本方針 各 CQ について PICO フォーマットに基づき、主題検索を軸とした検索を行った。SR/MA、ランダム化比較試験論文については全 CQ を対象とした全般的検索も行い漏れを防いだ。</p> <p>検索対象期間 すべてのデータベースについて、特に明記しない限りデータベースの採録期間すべてを検索対象とした。</p>
(9) エビデンスの評価と統合方法	<p>SR/MA の論文として、Cochrane Review を評価の対象とする。CQ との関連性を評価して、関連性が十分に高い Review を採用する。Cochrane Review におけるエビデンス総体の評価と統合は質が高いため、別個に評価と統合は行わない。</p> <p>個別研究論文については、個々の研究で、それぞれのアウトカムについて「RIs of bias」の評価を実施する。また、Indirectness についても、それぞれの研究で評価する。Publication bias の評価は実施しない。</p> <p>いずれも、方法の詳細は、Minds の診療ガイドライン作成の手引き 2014 に基づく。</p>

<p>(10) 推奨決定の方法</p>	<p>仮推奨の決定には、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には投票を行って決定する。</p> <p>策定した仮推奨を基に総意形成を経て、広く受け入れられる推奨を策定するためにデルフィ変法を使用する。</p>
<p>(11) クリニカルクエスチョン</p>	<p>パート1. 出生前診断～分娩(早川先生、矢本先生)</p> <p>CQ1. CDH の胎児診断例における重症度評価法にはどのような方法があるか？</p> <p>CQ2. 出生前診断例における適切な分娩方法、分娩時期は？</p> <p>CQ3. CDH の胎児診断例における母体ステロイド投与の有効性は？</p> <p>CQ4. 出生直前に鎮静剤、筋弛緩剤を投与すること（胎児麻酔）は有用か？</p> <p>パート2. 出生後の管理～stabilize まで(五石先生、木村先生)</p> <p>CQ5. 出生直後のバグマスク換気は、その後の予後に悪影響を及ぼすのか？</p> <p>CQ6. 出生直後に経鼻胃管を挿入することは胸腔内臓器の腸管ガス減少に有効か？</p> <p>CQ7. 肺合併症をおこさないための人工呼吸器設定はどのようなものか？</p> <p>CQ8. Gentle ventilation とはなにか？これを行うことで改善される指標はなにか？</p> <p>CQ9. NO の投与開始基準と減量もしくは中止基準はなにか？</p> <p>CQ10. 呼吸・循環動態などの全身状態の評価に必要なモニタリングと数値目標はなにか？</p> <p>CQ11. 一般所要量の肺サーファクタント投与は CDH 患児の呼吸状態の改善に有効か？</p> <p>CQ12. Stabilization 期間中の全身管理はどのようにすべきか？（気管内吸引の回数や浣腸など）</p> <p>CQ13. 血管内容量負荷に用いるべき最適な輸液製剤や投与量はどのようなものか？</p> <p>CQ14. 全身性ステロイド投与は呼吸循環状態の改善に有効</p>

	<p>か？</p> <p>CQ15．術前後の呼吸・循環管理において、最適な鎮静剤、鎮痛剤、筋弛緩剤の使用方法はどのようなものか？</p> <p>パート 3. 病態別管理(稲村先生、川滝先生、田附先生)</p> <p>CQ16．CDH の PPHN を増悪させる因子は何か？</p> <p>CQ17．CDH の PPHN の治療として有効な治療はなにか？</p> <p>CQ18．CDH の PPHN の重症度評価方法はなにか？</p> <p>CQ19．CDH の遠隔期肺高血圧に有効な治療はなにか？</p> <p>CQ20．横隔膜ヘルニアの管理に効果的な循環作動薬は何か？</p> <p>CQ21．横隔膜ヘルニアの循環管理に必要なモニタリング（心臓超音波検査を含む）の指標は何か？</p> <p>CQ22．CDH に対する適切な輸液管理、（経静脈・経管）栄養管理とはなにか？</p> <p>パート 4 . 侵襲的治療（ECMO と手術）(照井先生、奥山先生、横井先生、岡崎先生)</p> <p>CQ23．CDH 治療において ECMO は有用か？</p> <p>CQ24．CDH において術前安定化の指標はなにか？</p> <p>CQ25．CDH では待機手術は早期手術に比べて有用か？</p> <p>CQ26 .CDH において推奨されて初回手術法（経腹 or 経胸、系、人工膜、付加手術）はなにか？</p> <p>CQ27．CDH における内視鏡手術の適応と有効性はなにか？</p> <p>パート 5 .手術後から退院、長期フォローアップ(金森先生、矢本先生、高安先生)</p> <p>CQ28．CDH 根治術後の適切な GER 評価法と治療はなにか？</p> <p>CQ29．術後に留意すべき中長期合併症とはなにか？</p> <p>CQ30．退院後の CDH 患者における理想的なフォローアップ体制とは？</p>
(1 2)	推奨をリストした「CDH 診療ガイドライン」の作

導入の具体的方法	成と公表 医療者の参照を考慮した「クイックリファレンスガイド」の作成と公表 医学的知識を持たない一般人が理解できるように配慮した「ガイドラインの理解のために」の作成と公表
----------	---

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

症例調査票

Ver 1.1 2013/8/5

施設名	
施設内管理番号 (カルテ番号は書かないで下さい)	(内容の照会時に用います。前回の全国調査と同じ施設内管理番号を用いています。症例の対象表は、引き続き貴施設で厳重に管理して下さい。)
調査票記入日	2013 年 月 日
調査票記入者	科

患者情報

出生日		退院日	
性別			

退院時情報

Intact discharge であったかどうか	症例				
酸素投与		人工呼吸		気管切開	
経管栄養		経静脈栄養		肺血管拡張薬	

注意事項

- ・ **記入後は必ずコピーを取り、各施設で保管してください。**
- ・ **以下の対象者についてご記入ください。**
 - 1) 2006年1月1日～2010年12月31日に出生した。
 - 2) 出生前または出生後(生後28日未満)に、先天性横隔膜ヘルニアと診断された。
 - 3) 2011年の全国調査登録例については、生存例として登録された。
- ・ **日付は西暦でご記入ください(例、2010/4/1)**
- ・ **ペンまたはボールペンで記入してください**
- ・ **該当する項目の に✓を付けてください**
- ・ **「複数選択」と書いていない場合は1つだけ選択してください**
- ・ **記入するデータがない欄には斜線を引いて下さい**
- ・ **患者のID や氏名など個人を特定できる情報は記載しないでください**

資料 1-4
最終転帰

転帰	¹ 生存	最終生存確認日 (20 年 月 日)		
	² 死亡	死亡確認日 (20 年 月 日)		
主たる死亡原因	¹ 呼吸不全	² 肺高血圧	³ 合併奇形(含染色体異常)	⁴ CDH 続発症
	⁹ その他 ()			

ヘルニア再発について

再発	¹ 無			
	² 有	再発の診断日 (20 年 月 日)		
再発に対する手術	¹ 無			
	² 有	再発に対する手術日 (20 年 月 日)		

修正 1 歳 6 ヶ月時の所見

(以下、1歳6ヶ月時の記入欄には、修正年齢で1歳4ヶ月～1歳8カ月の所見のうち、最も1歳6ヶ月に近い受診日の所見を記入して下さい。)

1歳6ヶ月時健診の受診	¹ 無	² 有		
1歳6ヶ月時健診日	(20 年 月 日)	健診時 体重 (kg)	kg	
健診時 身長	cm	健診時 頭囲	cm	

精神運動発達・中枢神経関連

DQ 測定		⁰ 無	¹ 有	有の場合 測定値:()	
	DQ 測定法	¹ 新版 K 式 ⁵ BSID-II	² 田中ビネー式 ⁶ その他 ()	³ 遠城寺式	⁴ S-S 法 ⁹ 不明
主治医判断による発達遅延の有無		⁰ 無	⁹ 不明		
		¹ 有	内容()		
歩行の遅延		⁰ 無	¹ 有	⁹ 不明	
発語の遅延		⁰ 無	¹ 有	⁹ 不明	
聴力障害		⁰ 無	¹ 有	⁹ 不明	
視力障害		⁰ 無	¹ 有	⁹ 不明	
てんかん		⁰ 無	¹ 有	⁹ 不明	
脳性麻痺		⁰ 無	¹ 有	⁹ 不明	

資料 1-4

呼吸器・循環器関連

(在宅)酸素の使用	0 無	1 有:治療継続中	9 不明
	2 有:治療終了	治療終了日 (20 年 月 日)	
気管切開	0 無	1 有:治療継続中	9 不明
	2 有:治療終了	治療終了日 (20 年 月 日))	
(在宅)人工呼吸器の使用	0 無	1 有:治療継続中	9 不明
	2 有:治療終了	治療終了日 (20 年 月 日)	
肺高血圧治療薬の内服	0 無	1 有:治療継続中	9 不明
	2 有:治療終了	治療終了日 (20 年 月 日)	
利尿薬・循環作動薬の内服	0 無	1 有:治療継続中	9 不明
	2 有:治療終了	治療終了日 (20 年 月 日)	
喘息の既往	0 無	1 有	9 不明
運動制限・運動時の息切れ	0 無	1 有	9 不明
初回退院後の呼吸器疾患による入院	0 無	1 有	有の場合回数:(回)

消化器関連

手術を要する GERD	0 無	9 不明	
	1 有:	手術施行日 (20 年 月 日)	
内科的治療を要する GERD	0 無	1 有:治療継続中	9 不明
	2 有:治療終了	治療終了日 (20 年 月 日)	
入院を要する腸閉塞	0 無	9 不明	
	1 有	腸閉塞に対する手術	0 無 1 有
胃瘻または経管栄養	0 無	1 有:治療継続中	9 不明
	2 有:治療終了	治療終了日 (20 年 月 日)	

胸郭・脊椎・その他

漏斗胸	0 無	9 不明	
	1 有	漏斗胸に対する治療	0 無 1 有
側弯	0 無	9 不明	
	1 有	側弯に対する治療	0 無 1 有
その他の胸郭変形	0 無	9 不明	
	1 有	胸郭変形に対する治療	0 無 1 有
停留精巣	0 無	9 不明	
	1 有	停留精巣に対する手術	0 無 1 有

資料 1-4

喘息の既往	0 無	1 有	9 不明
運動制限・運動時の息切れ	0 無	1 有	9 不明
初回退院後の呼吸器疾患による入院	0 無	1 有	有の場合回数:() 回)

消化器関連

手術を要する GERD	0 無	9 不明		
	1 有:	手術施行日 (20 年 月 日)		
内科的治療を要する GERD	0 無	1 有: 治療継続中		9 不明
	2 有: 治療終了	治療終了日 (20 年 月 日)		
入院を要する腸閉塞	0 無	9 不明		
	1 有	腸閉塞に対する手術	0 無	1 有
胃瘻または経管栄養	0 無	1 有: 治療継続中		9 不明
	2 有: 治療終了	治療終了日 (20 年 月 日)		

胸郭・脊椎・その他

漏斗胸	0 無	9 不明		
	1 有	漏斗胸に対する治療	0 無	1 有
側弯	0 無	9 不明		
	1 有	側弯に対する治療	0 無	1 有
その他の胸郭変形	0 無	9 不明		
	1 有	胸郭変形に対する治療	0 無	1 有
停留精巣	0 無	9 不明		
	1 有	停留精巣に対する手術	0 無	1 有

資料 1-4

喘息の既往	0 無	1 有	9 不明
運動制限・運動時の息切れ	0 無	1 有	9 不明
初回退院後の呼吸器疾患による入院	0 無	1 有	有の場合回数:() 回)

消化器関連

手術を要する GERD	0 無	9 不明		
	1 有:	手術施行日 (20 年 月 日)		
内科的治療を要する GERD	0 無	1 有:治療継続中		9 不明
	2 有:治療終了	治療終了日 (20 年 月 日)		
入院を要する腸閉塞	0 無	9 不明		
	1 有	腸閉塞に対する手術	0 無	1 有
胃瘻または経管栄養	0 無	1 有:治療継続中		9 不明
	2 有:治療終了	治療終了日 (20 年 月 日)		

胸郭・脊椎・その他

漏斗胸	0 無	9 不明		
	1 有	漏斗胸に対する治療	0 無	1 有
側弯	0 無	9 不明		
	1 有	側弯に対する治療	0 無	1 有
その他の胸郭変形	0 無	9 不明		
	1 有	胸郭変形に対する治療	0 無	1 有
停留精巣	0 無	9 不明		
	1 有	停留精巣に対する手術	0 無	1 有

全般に関するコメント(必要な場合のみ記入してください)

新生児横隔膜ヘルニア症例登録

症例登録票

Ver 1.3 2014/2/16

施設名	病院
施設内管理番号	— —
(カルテ番号や患者氏名、イニシャル等は書かないで下さい)	(貴施設内で患者様を特定できる様に管理番号を定めて下さい(例: 阪大-2011-01)。内容紹介に用いますので、施設内管理番号と症例の対象表は、貴施設で厳重に管理して下さい。)
登録票作成日	20 年 月 日
登録票入力者	科

注意事項

- ・ **記入後のファイルは、各施設でも保管してください。**
- ・ **必要があれば、各ページを印刷することも可能です。**
- ・ **以下の対象者についてご記入ください。**
 - 1) 2006年1月1日以降に出生した。
 - 2) 出生前または新生児期(生後28日未満)に、先天性横隔膜ヘルニアと診断された。
 - 3) 重篤な合併奇形(染色体異常、複雑心疾患など)の有無は問わない。
 - 4) 積極的に治療したか、緩和的・制限的治療を選択したかは問わない。
- ・ **注) 以下の患児は対象者ではありませんのでご注意ください。**
 - ・ 先天性横隔膜ヘルニアと出生前診断されたが、妊娠中絶された、または子宮内胎児死亡した。
 - ・ 当初、先天性横隔膜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。
 - ・ 子宮内胎児死亡して娩出後に、先天性横隔膜ヘルニアと診断された。
 - ・ 日齢28日以降に先天性横隔膜ヘルニアと診断された。
- ・ **日付は西暦で入力してください(例、2011年1月1日)**
- ・ **該当する項目の に✓を入力してください**
- ・ **「複数選択」と書いていない場合は1つだけ選択してください**
- ・ **患者のIDや氏名など個人を特定できる情報は入力しないでください**

症例の概要

出生日	20 年 月 日 在胎日齢(自動計算 日)	時刻(24 時間表記)	時
入院日	20 年 月 日		
分娩予定日(EDD)	20 年 月 日	分娩週齢(=在胎週齢) (EDD 不明の場合のみ)	妊娠(在胎) 週 日
性別	¹ 男	出生時体重	() g
	² 女	出生時身長	() cm
出生前診断	⁰ 無 ¹ 有(出生までを他院でフォローした) ² 有(出生までを自院でフォローした)		
出生場所	¹ 院内出生 ² 院外出生		
CDH の患側	¹ 左 ² 右 ³ 両側		
合併奇形・染色体異常	¹ 無 (= Isolated 症例 注) ² 有(軽症のみ) (= Isolated 症例 注) ³ 有(重篤なもの) (= Non-Isolated 症例 注)	自動判定	Isolated または Non-isolated 内容は(1)欄へ 内容は(2)欄へ
(1) 軽度の合併奇形等 (複数選択可)	軽症の心奇形(血行動態に影響を及ぼさない VSD、ASD、PDA など) (内容)		
	生命予後に影響を与えない他の合併奇形 (内容)		
(2) 重篤な合併奇形等 (複数選択可)	染色体異常(内容)		
	重篤な心奇形(内容)		
	重篤な中枢神経異常(内容)		
	その他の重篤な合併奇形(内容)		
基本的治療方針	¹ 積極的に治療した ² 緩和的、または制限的治療を行った 注		
最終的転帰 (記載日での判断)	¹ 生存	最終生存確認日(外来通院日など)	(20 年 月 日) 生存日数(自動計算 日間)
	² 死亡	死亡日	(20 年 月 日) 生存日数(自動計算 日間)

注 Isolated 症例の定義: 重篤な心奇形(血行動態に影響を及ぼさない VSD、ASD、PDA を除く)、染色体異常、手術を行わなければ死亡する先天奇形、その他生命予後に重大な影響を及ぼす奇形、などを伴わない症例。

注 緩和的治療・制限的治療の定義: 合併奇形や染色体異常等による極めて不良な生命予後のために、両親と話し合っ、治療初期段階から治療に一定の制限を設けたもの(例:手術は行わない、人工呼吸は行わないなど)。極度の肺低形成のために、ECMO の適応外としたような場合は、制限的治療に含めない。

お願い 出生前診断 有りの症例 出生前所見から記載してください。

出生前診断 無しの症例 出生時所見から記載してください。

出生前診断有りの症例は、ここから記載してください。

出生前所見

最初に CDH が疑われた妊娠週数	妊娠	週	日
診断された CDH の患側	¹ 右	² 左	³ 両側 ⁹ 不明
胎児水腫徴候（経過中1度でも） （無・不明以外は、複数選択可）	⁰ 無	⁹ 不明	
	¹ 胎児皮下浮腫	² 胎児胸水	³ 胎児腹水 ⁴ その他の腔水症
羊水過多（経過中1度でも）	⁰ 無	¹ 有	⁹ 不明

胎児治療

何らかの胎児治療 （ステロイド投与を除く）	⁰ 無	¹ 有	⁹ 不明
胎児治療の方法	¹ 内視鏡的気管閉塞(FETO) （その他の胎児治療内容：	² 母体酸素投与	³ その他 ）

胎児 MRI 所見（複数回の検査が行われた場合は、最終回の検査）

検査せず 出生前は他院でフォローされたため詳細不明

検査日	20	年	月	日	胎児在胎日齢(自動計算)	日)
胃泡の位置の分類(Kitano 分類) (図1参照)	⁰ Grade 0（胃泡は全体が腹腔内に留まる） ¹ Grade 1（胃泡は一部または全部が胸腔内に脱出するが患側内に留まる） ² Grade 2（胃泡は胸腔に脱出し、一部が正中を越えて健側に入るが半分未満） ³ Grade 3（胃泡は胸腔に脱出し、その半分以上が正中を越えて健側に入る） ⁹ 不明					
Liver Up（胸腔の高さの 1/3 以上肝が胸腔内に脱出：図2参照）	⁰ 無	¹ 有	⁹ 不明			
健側肺の肺低部の描出： Hayakawa の分類（図3参照）	¹ 完全描出	² 不完全描出	⁹ 不明			

早期・胎児超音波検査所見（詳細な検査が複数回行われたうち、最も早い時期の検査所見）

検査せず 出生前は他院でフォローされたため詳細不明

検査日	20	年	月	日	胎児在胎日齢(自動計算)	日)
胃泡の位置の分類(Kitano 分類) (図1参照)	⁰ Grade 0 (胃泡は全体が腹腔内に留まる) ¹ Grade 1 (胃泡は一部または全部が胸腔内に脱出するが患側内に留まる) ² Grade 2 (胃泡は胸腔に脱出し、一部が正中を越えて健側に入るが半分未満) ³ Grade 3 (胃泡は胸腔に脱出し、その半分以上が正中を越えて健側に入る) ⁹ 不明					
Liver Up (胸腔の高さの 1/3 以上 肝が胸腔内に脱出: 図2参照)	⁰ 無		¹ 有		⁹ 不明	
健側肺断面積(トレース法)	()	mm ²	胸郭断面積(トレース法)	()	mm ²	
健側肺最長径(Longest 法)	()	mm	最長径と直交する横径(Longest 法)	()	mm	
児頭周囲長	()	mm				
三尖弁輪径(TV)	()	mm	僧帽弁輪径(MV)	()	mm	

(注): LHR の定義、o/e LHR の定義は図4参照、L/T 比(健側肺)の定義は図5参照。

晚期・胎児超音波検査所見（詳細な検査が複数回行われたうち、最も遅い時期の検査所見）

検査せず 出生前は他院でフォローされたため詳細不明

検査日	20	年	月	日	胎児在胎日齢(自動計算)	日)
胃泡の位置の分類(Kitano 分類) (図1参照)	⁰ Grade 0 (胃泡は全体が腹腔内に留まる) ¹ Grade 1 (胃泡は一部または全部が胸腔内に脱出するが患側内に留まる) ² Grade 2 (胃泡は胸腔に脱出し、一部が正中を越えて健側に入るが半分未満) ³ Grade 3 (胃泡は胸腔に脱出し、その半分以上が正中を越えて健側に入る) ⁹ 不明					
Liver Up (胸腔の高さの 1/3 以上 肝が胸腔内に脱出: 図2参照)	⁰ 無		¹ 有		⁹ 不明	
健側肺断面積(トレース法)	()	mm ²	胸郭断面積(トレース法)	()	mm ²	
健側肺最長径(Longest 法)	()	mm	最長径と直交する横径(Longest 法)	()	mm	
児頭周囲長	()	mm				
三尖弁輪径(TV)	()	mm	僧帽弁輪径(MV)	()	mm	

(注): LHR の定義、o/e LHR の定義は図4参照、L/T 比(健側肺)の定義は図5参照。

出生前所見に関するその他のコメント(もしあれば)

出生前診断無しの症例は、ここから記載してください

出生時所見

胎児麻酔の有無	⁰ 無	¹ 有	⁹ 不明
分娩様式	¹ 自然経膣分娩	² 計画経膣分娩(誘発分娩)	
	³ 予定帝王切開	⁴ 緊急帝王切開	⁹ 不明
帝王切開の理由	¹ CDH であるから ⁴ その他(内容	² 胎児機能不全(fetal distress)	³ 母体理由)
Apgar Score	1分		5分
スコア	()点 / 不明	()点 / 不明	
挿管の有無	⁰ 無	¹ 有	⁰ 無 ¹ 有
臍帯血ガスデータ	pH	BE	PaCO ₂
	() / 不明	() / 不明	()mmHg / 不明

血液ガスデータ

(出生前診断例では、出生後 24 時間以内の最良値。出生後診断例では、入院後 24 時間以内の最良値。ただし ECMO 開始前かつ根治術前であること)

検査せず

Highest PaO ₂	() mmHg	不明
採血部位 (Pre, Post の別)	¹ Pre	² Post ⁹ 不明
採血時の FiO ₂ (吸入酸素濃度)	() %	不明
採血時の MAP (平均気道内圧) (従来型の場合 MAP=PEEP + (PIP-PEEP) × Ti × RR/60)	() cmH ₂ O	不明
Lowest PaCO ₂	() mmHg	不明
採血部位 (Pre, Post の別)	¹ Pre	² Post ⁹ 不明
Best Oxygenation Index (Best OI) OI = FiO ₂ (%) X MAP(cmH ₂ O) / PaO ₂ (mmHg)	()	不明

心臓超音波検査所見

(出生前診断例では、出生後最も早い時期の所見。出生後診断例では、入院後最も早い時期の所見。)

検査せず

検査の施行時期	¹ 出生後 24 時間以内	² 出生後 24 以降	⁹ 不明
肺高血圧 の評価	⁰ 無 ¹ RL 優位 ² RL 同等 ³ LR 優位 ⁹ 不明	心房内シャント	⁰ 無 ¹ RL 優位 ² RL 同等 ³ LR 優位 ⁹ 不明
	動脈管開存	三尖弁逆流(TR)	⁰ 無 ¹ 有 ⁹ 不明
肺動脈径(左右分岐部付近)	右= () mm	不明	左= () mm 不明

初期胸腹部レントゲン写真

(出生前診断例では、出生後 24 時間以内の所見。出生後診断例では、入院後 24 時間以内の所見。)

検査せず

患側肺の所見 (図6参照)	¹ 肺尖部型の含気有	² 肺門部型の含気有	³ 含気無	⁹ 不明
胃(胃管先端から推定)の位置	¹ 胸腔内(1/2以上)	² 腹腔内(1/2以上)	³ 判断困難	⁹ 不明

治療的介入

人工呼吸管理

施行せず 施行した（以下に内容を記入して下さい。）

出生後 24 時間以内の挿管や人工呼吸管理は？	⁰ 無	¹ 有	⁹ 不明
最初の人工換気法（HFOV、従来型の別）	¹ HFOV	² 従来型(Conventional)	⁹ 不明
人工呼吸管理の開始日	20	年	月 日
人工呼吸管理の終了日（一時中断を除く）	20	年	月 日 / 継続中 人工呼吸管理期間(自動計算 日間)

ECMO

施行せず 施行した（以下に内容を記入して下さい。）

ECMO 開始日時	20	年	月 日	時
ECMO 終了日時	20	年	月 日	時 / 終了せず死亡 ECMO 管理期間(自動計算 日間 時間)
ECMO 方式	¹ VV 方式	² VA 方式		
ECMO 施行の主な理由 (複数選択可)	¹ PPHN(新生児遷延性肺高血圧)	² 気胸	³ 肺出血	⁴ その他()

NO 投与

投与せず 投与した（以下に内容を記入して下さい。）

NO 投与開始日	20	年	月 日
NO 投与終了日（一時中断を除く）	20	年	月 日 / 継続中 NO 投与管理期間(自動計算 日間)

酸素投与

投与せず 投与した（以下に内容を記入して下さい。）

酸素投与開始日	20	年	月 日
酸素投与終了日（一時中断を除く）	20	年	月 日 / 継続中 酸素投与管理期間(自動計算 日間)

その他の薬剤投与

サーファクタント投与	⁰ 無	¹ 有	² 不明
PGE1(パルクスなど)投与	⁰ 無	¹ 有	² 不明
PGI2(プロスタサイクリン)投与	⁰ 無	¹ 有	² 不明

CDH 根治術

施行せず 施行した (以下に内容を記入して下さい。)

手術日	20 年 月 日	手術時日齢(自動計算 日)
時刻(24 時間表記)	時	出生から手術までの時間(自動計算 時間)
手術のアプローチ	¹ 経腹的 ² 経胸的 ³ 腹腔鏡下 ⁴ 胸腔鏡下 ⁵ その他(内容)	
横隔膜欠損孔の大きさ CDH Study Group の国際分類 (図7参照) (なるべく不明の選択は避けて下さい)	¹ Defect A: 横隔膜欠損部は、全周が筋組織で取り囲まれる。 ² Defect B: 胸壁の横隔膜筋組織欠損部の範囲は 50%未満である。 ³ Defect C: 胸壁の横隔膜筋組織欠損部の範囲は 50%以上である。 ⁴ Defect D: 横隔膜が全欠損、または、ほぼ全欠損である。 ⁹ 不明	
ヘルニア嚢	⁰ 無 ¹ 有 ⁹ 不明	
脱出臓器 (複数選択して下さい)	¹ 小腸 ² 大腸 ³ 胃 ⁴ 脾臓 ⁵ 肝臓 ⁶ 腎臓	
横隔膜修復方法	¹ 直接閉鎖 ² パッチ閉鎖 ³ 自己筋組織 ⁴ その他	
胸腔ドレーン留置	¹ 留置していない ² 留置した ⁹ 不明	
術中合併症(自由記載)		

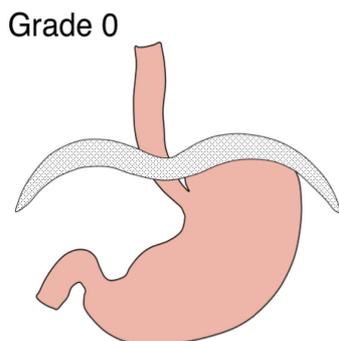
生後の治療全般に関するコメント(もしあれば)**退院時所見**

退院日	20 年 月 日	入院期間(自動計算 日間) 退院時日齢(自動計算 日間)
退院理由	¹ 軽快退院 ² 転院(理由:) ³ 死亡	
退院時の呼吸補助	酸素投与 ⁰ 無 ¹ 有 人工呼吸器(CPAP 含む) ⁰ 無 ¹ 有 気管切開 ⁰ 無 ¹ 有	
退院時の在宅栄養	経管栄養(胃瘻含む) ⁰ 無 ¹ 有 経静脈栄養 ⁰ 無 ¹ 有	
肺血管拡張薬の処方	⁰ 無 ¹ 有	
体重	() g	

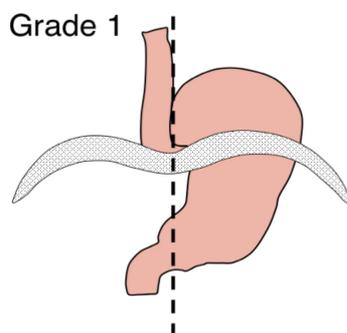
参考資料

図 1 : 胎児横隔膜ヘルニアにおける胃泡の位置の分類 (Kitano分類)

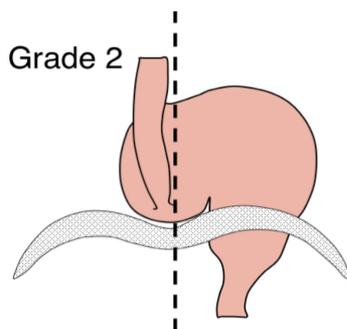
Grade 0 : 胃泡は全体が腹腔内に留まる



Grade 1 : 胃泡は一部または全部が胸腔内に脱出するが患側胸腔内に留まる



Grade 2 : 胃泡は胸腔に脱出し、一部が正中を越えて健側胸腔内に入るが半分未満に留まる



Grade 3 : 胃泡は胸腔に脱出し、その半分以上が正中を越えて健側胸腔内に入っている

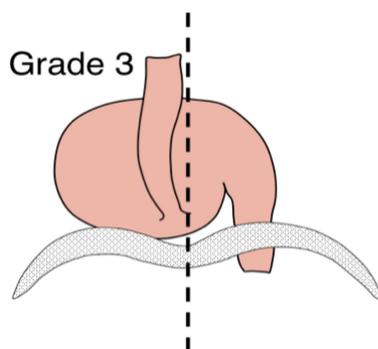


図 2 : Liver-up の定義

胎児超音波検査や胎児MRIなどによる計測で、胸腔の高さに対して、その1/3の高さを超えて肝臓が胸腔内に脱出しているもの。手術時に始めて気付かれる程度の胸腔内へのわずかな肝の脱出は、Liver-upには含まない。

Liver-upを、 $b/a > 1/3$ と定義

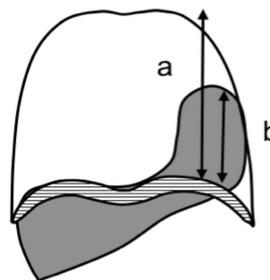


図 3 : 胎児MRIにおける健側肺の肺底部完全・不完全描出の定義 (Hayakawaの分類)

胎児MRIにおいて患児の胸部を環状断として描出したとき、辺縁が円弧状を呈する健側肺の肺底部が、いずれか一つの環状断面で完全に描出されれば「完全描出」とする。これに対し、縦隔偏位による欠損像(矢印)のために、いずれの環状断面においても円弧状の健側肺肺底部が不完全にしか描出されない場合を「不完全描出」とする。

肺底部の完全描出

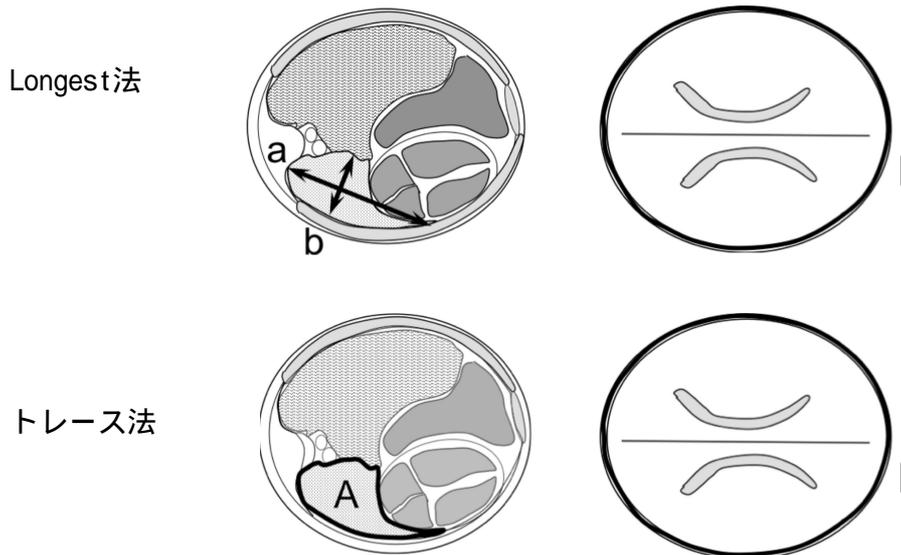


肺底部の不完全描出



図 4 : LHRの定義

胎児心の4-chamberと同じレベルの横断面で計測し、
 $LHR = \text{健側肺の最長径} : a (\text{mm}) \times \text{それに直交する横径} : b (\text{mm}) / \text{頭周囲長} l : (\text{mm})$
 または、肺断面積 (mm^2) をトレース法にて測定し、
 $LHR = \text{健側肺断面積} : A (\text{mm}^2) / \text{頭周囲長} l : (\text{mm})$ とする。
 可能であれば、トレース法を用いて計測することが望ましい。



o/e LHRの定義

Longest法 ($LHR = \text{健側肺の最長径} : a (\text{mm}) \times \text{それに直交する横径} : b (\text{mm}) / \text{頭周囲長} l : (\text{mm})$)
 または、トレース法 ($LHR = \text{健側肺断面積} : A (\text{mm}^2) / \text{頭周囲長} l : (\text{mm})$) で測定した
 LHRを、同等の在胎週数の正常胎児の平均値で割って、正常児に対するLHRの割合 (%)
 として表現した数値。平均値の関数は、在胎週と在胎日から与えられるが、複雑である
 ため、数値を入力するだけで自動計算できるWebサイトが以下のURLで公開されている。

<http://www.perinatology.com/calculators/LHR.htm>

または

<http://www.totaltrial.eu/>

図 5 : L/T比 (健側肺) の定義

胎児心の4-chamberと同じレベルの横断面で計測し、
 $L/T \text{比 (健側肺)} = \text{健側肺断面積} : a (\text{mm}^2) / \text{胸郭断面積} : b (\text{mm}^2)$
 但し、胸郭断面積: bとは、肋骨内縁、胸骨後面、胸椎椎体中心で囲まれる面積

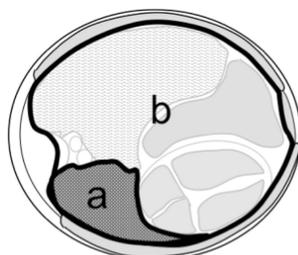


図 6：初期胸部レントゲン写真における患側肺所見の定義（Shimonoの分類）

術前の初期胸部レントゲン写真において、患側肺の拡張の仕方を観察し、患側肺の拡張が肺尖部から認められるものを「肺尖部型」、患側肺の拡張が肺門部から認められるものを「肺門部型」とする。

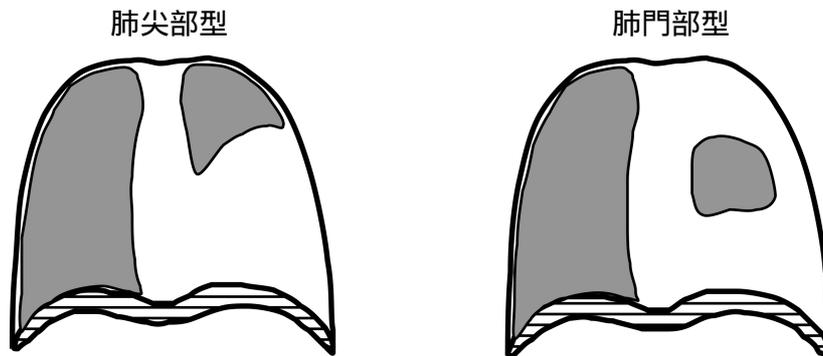
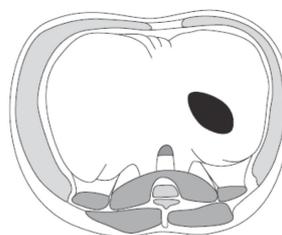
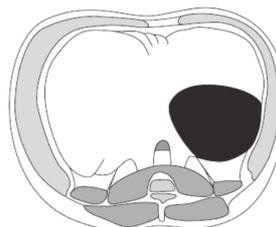


図 7：手術所見による横隔膜欠損孔の大きさの分類（CDH Study Groupの国際分類）

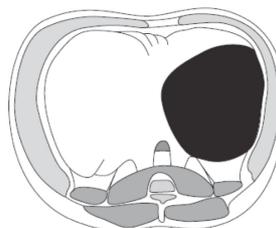
Defect A： 横隔膜欠損部は、
全周が筋組織で取り囲まれる。



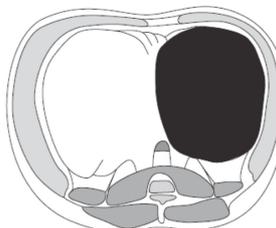
Defect B： 胸壁の横隔膜筋組織欠損部分の
範囲は50%未満である。（胸壁の半周以下
で筋組織が欠損している。）



Defect C： 胸壁の横隔膜筋組織欠損部分の
範囲は50%以上である。（胸壁の半周以上
で筋組織が欠損している。）



Defect D： 横隔膜が全欠損、または、
ほぼ全欠損である。



平成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」
第1回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ班会議 議事録

日時：平成25年6月30日(日) 11時～17時

場所：新大阪丸ビル別館 5-2号室

出席者(29名): 臼井規朗、田口智章、奥山宏臣、早川昌弘、伊藤美春、左合治彦、金森 豊、渡邊稔彦、中村知夫、井上毅信、五石圭司、稲村 昇、田中智彦、田附裕子、遠藤誠之、高安 肇、福本弘二、矢本真也、長澤真由美、川滝元良、木村 修、古川泰三、横井暁子、照井慶太、岡崎任晴、吉田雅博(Minds EBM事業部部长)、永田公二、江角元史郎、山崎智子(敬称略、順不同)

【議題内容】

・ 御挨拶、新メンバー紹介

臼井先生、田口先生からのご挨拶と新メンバー(岡崎先生、左合先生、遠藤先生)の紹介がなされた。

・ 平成24年度第2回班会議の議事録の確認

田口先生から前回議事録の確認があった。

・ CDH Workshop 2013 参加記

永田先生からCDH Workshop2013への参加に関する報告があり、世界的研究グループとして本研究グループが認知されているとの報告があった。

・ CDHの診断基準と重症度分類について

田口先生より、重症CDHの長期生存例に関しては、小児慢性特定疾患や難病指定へ向けた基準が必要になること、永田先生より、CDHの定義、診断基準、重症度分類が提示された。出生前の予後予測、情報提供のみではなく、社会保障制度の確立へ向けた取り組みとして、重症の定義が必要という報告がなされた。

・ FETO準備状況に関する報告

遠藤先生からFETOの準備状況に関する報告があった。左合先生からは、FETO施行に関して、平成25年10月からの2年間、成育医療センターでは早期安全性試験を行う予定であるとの報告がなされた。対象としては、肝脱出、Kitano分類 grade3の症例に関して、成育医療センターへ紹介後、o/e LHRの再評価を行い、適応であればFETOを施行し、unplug後に地域へ帰り、FETO trialの標準化protocolに準じて治療を行うとの計画が発表された。この計画に関して各施設への協力を要請された。

・ 推奨治療指針(各項目)担当者からのプレゼンテーション

【出生前診断と分娩】早川先生、矢本先生から報告があり、L/T比、LHRに関してはtrace法での測定が望ましいとの見解で一致した。MRI、三尖弁(TV)、僧房弁(MV)径に関する測定に関しては、前向きな検討であるが、測定誤差がないように測定法を定義する事が肝要であるとの意見があった。分娩法に関しては経膈、

帝王切開を問わないこと、早産児のステロイド投与は望ましいとの意見で一致した。

【初期治療】【集中治療室における呼吸管理・集中治療】 中村先生から報告があり、Euro CDH Consensus をもとにした文献的考察に関する報告があった。治療ガイドライン作成に関しては網羅的文献検索が必要である事、治療に関する詳細を決定するのではなく、CDH 治療の専門家集団としての合意が得られるものを目指す事が確認された。

【肺高血圧に対する管理】【心不全に対する管理】 稲村先生、田中先生から報告があり、肺高血圧のガイドラインにおける治療薬の使用法に関する報告と肺高血圧・心不全に対する施設内方針の提示があった。治療ガイドライン作成としては、施設内方針の提示ではなく、より客観的な視点からの管理方針の提示が必要であるという意見があり、今後の課題となった。各施設間の医療レベルを考慮すること、チーム医療を前提としたガイドラインを必要があるのではないかという意見があった。

【ECMO】 照井先生から報告があり、クリニカルクエスションの作成など、Minds のガイドライン作成に準じた客観的な文献検索を基にした報告であった。ECMO の運用時間に関する決まりがあった方が良いのではないかという意見があった。

【外科的治療のタイミングと術後管理】 奥山先生から報告があり、外科手術のタイミングとしては、MAP normal for GA、Preductal SaO₂ 85-95% on FiO₂ 80%、Lactate < 5mmol/l, u/o 1 ml/kg/h としてはどうかという意見があった。施設内の基準と反する箇所もあるため、基準を追加する(最初の12時間は尿量を問わないなど)必要性があるとの意見があった。

【ガイドライン作成の注意事項】 Minds の吉田先生からガイドライン作成法について説明があった。患者、根拠、技術を基にしたガイドライン作成が推奨されること、日本の医療事情に則した形でのガイドラインを作成する必要があること、ガイドラインを盾にした医療を行ってはいけないことなどが発表された。

【鎮静と鎮痛、筋弛緩】 木村先生から報告があり、鎮静と筋弛緩に関してはエビデンスレベルの高い文献が少ないために文献検索が困難であった。筋弛緩は肺高血圧の治療に有効か否かという議論や、筋弛緩薬の持続投与の意義については施設間格差があり、今後の検討課題となった。

【輸液管理と静脈栄養】 田附先生から報告があり、JSPEN などの栄養関連学会から出ているガイドラインに則した推奨治療からの考察で、CDH の初回輸液投与量は 60ml/kg/day 以上で良いのではないかと、CVP を測定するには 7-8mmHg を超えないようにしてはどうかという提案がなされた。

【経管栄養と GER】 金森先生からの報告では重症例で GER の症例が多いとの報告があった。矢本先生の報告では、CDH の GER に関する risk factor の検討や、経管栄養開始時期、手術症例に関する検討が必要ではないかとの報告があった。

【退院後の長期フォロー】 高安先生から報告があり、一般的なフォローアッププロトコールを作成するべきであるとの報告があった。胸部 CT や換気血流シンチを行う意義としては、データを集める事も重要ではないかとの意見や、データ収集とガイドラインは別々に考えた方が良いという意見があった。ECMO、patch、liver up 症例の high risk 群に関しては、検査項目も検討する必要があるとの意見があった。

【外科治療】 岡崎先生から報告があり、推奨治療案に関する解説がなされたが、細かく設定する必要はないかと考えられた。新生児 CDH の鏡視下手術の適応やコンバート基準に関しては、数値目標設定は困難であろうという見解となった。推奨治療の詳細については今後の検討課題となった。

【追加 Data 収集の必要性】 に関しては、奥山先生から長期予後に関する追加データ収集の依頼があった。

【登録制度について】 に関しては、臼井先生から追加 data の登録は阪大で可能であること、謝金はないこと、簡易式での IRB 再登録が必要であることが議論された。

. 前向き研究について (成育医療センター 渡邊先生: 発表 5 分、討論 5 分)

CDHの重症度分類と治療ガイドライン、前向きプロトコール、TOTAL trialの位置付けをどのように考えるかという議論がなされた。TOTAL trialに向けた早期安全性試験に関しては、基本的には肝脱出と胃の位置がKitano分類で grade3 という重症例を対象としていることが確認された。RCTを前提とした前向きプロトコール作成に関しては、今後の治療ガイドライン作成やフォローアップ体制構築の流れの中でデザインしていくこととなった。

平成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」

第2回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ班会議

日時：平成25年12月22日(日) 11時～15時

場所：新大阪丸ビル別館 3-5号室

出席者(23名):田口智章、奥山宏臣、早川昌弘、臼井規朗、金森 豊、川滝元良、岸上 真、豊島勝昭、玉置祥子、高安 肇、岡崎任晴、照井慶太、福本弘二、矢本真也、長澤真由美、伊藤美春、田中智彦、田附裕子、白石真之、永田公二、江角元史郎、梅田 聡、山崎智子 (敬称略、順不同)

【議題内容】

・ 御挨拶、新メンバー紹介

臼井先生、田口先生からのご挨拶と新メンバー(豊島先生、白石先生)の紹介がなされた。

・ 平成25年度第1回班会議の議事録の確認

田口先生から前回議事録の確認があった。

・ 学会発表・論文について(資料2)

学会発表・論文(過去掲載分)

永田先生から長期フォローデータを基に既に5つの論文がアクセプトされていること、いくつかの論文がリバイズ中、もしくはレビュー中である状況が紹介された。

論文(新規作成分)

長期フォローデータに基づいた新規論文作成について、3領域のうち、「栄養と消化器の合併症」(照井先生)、「呼吸器合併症と胸郭変形」(高安先生)の割り当てが確認された。また、「中枢神経の合併症」については、現時点で担当が未定である事が確認された。中枢神経系の評価方法が統一されていないことが、論文が受理されにくい理由の一つという指摘があった。早川先生より新版K式とベイリーの発達検査の相関を見る研究が発表されれば発表しやすくなるかもしれないとのご意見があった。発達評価については今後の前向きな調査での検討課題である事が確認された。中枢神経合併症のテーマの発表、その他テーマの発表について、担当が決まらない場合は、症例登録に参加できていない施設からの発表も可能である旨が提案・確認された。

論文発表の形式について、研究班を1st Authorとして、個人をCorresponding Authorとしたほうが、公平性が高いのではないか?という提案がなされた。次年度以降の研究班での検討課題とされた。

・ 小児慢性疾患に関して(資料3)

田口先生より小児慢性疾患の指定の現状と、今後の症例の追加要望についての現状が概説された。横隔膜ヘルニアは追加対象症例候補としてリストに上がっていることが紹介された。症例の追加には診断基準の提出が

必要であること、松井班(小児慢性の研究班)に仁尾理事長が参加することになったことが紹介された。

臼井先生より、小児慢性特定疾患の対象を選定するための診断基準についての現時点での案が提示された。実際の小児慢性の対象とするのは横隔膜ヘルニアの症例の中でも重症例に該当する人を対象とするべきであり、重症度分類が必要になってくる旨が報告された。

・ 今後の症例登録制度について(資料4)

臼井先生より今後の症例登録についての提案あり、エクセルファイルを用いた症例登録システムの導入についての提案がなされた。また、田口先生、臼井先生よりNCD登録(外科学会が主導となる手術症例情報登録データベース)についての紹介がなされた。臼井先生より、今後NCD登録の作業負担は増加する方向性があるという報告があった。

・ ガイドライン作成

ガイドライン作成経験者からの助言・提言

豊島先生より、EBMに基づいたガイドライン作成の効率的な方法について、PDA診療ガイドラインの作成の経験を基に、わかりやすく説明された。熱意と情熱ではガイドラインは作成できない。ガイドラインとマニュアルは異なる。論文を読むときに大事なものは、正しい手法か、数値を含めた根拠の強さはあるか。論文のデータから抄録を作り直す。標準化することにより医療レベルの底上げを目指す。ガイドラインは標準化のゴールではなく手段である。多くの人間が透明性と公平性に配慮しながら、相互理解し、適材適所で協力する行動の中に真の標準化はある、とまとめられた。

ガイドラインの作成が難しい場合についてはどうするか?という質問には、CQを補強するエビデンスが希薄になるため、大きい問題を取り扱い、あまり細かいところを扱いすぎないほうがよいという示唆を頂いた。

現在までのCDH診療ガイドラインの作成状況・今後の方向性

豊島先生の発表の質疑に連続して、現状30提案されている本ガイドラインのCQは多すぎるのではないかという議題が永田先生より提示された。豊島先生よりリサーチクエスションとクリニカルクエスションに分ける、いま困っている内容についてのCQを作成するのがよいとの示唆をいただいた。

永田先生より、Mindsによるガイドライン作成の手引についての紹介があった。また、当ガイドライン作成のタイムスケジュールを変更していく必要があるとの報告があった。今後は、CQとSCOPEの再確認(12月31日まで)を行う事が報告された。ガイドライン作成に関しては、学会を中心とするガイドライン統括委員会から独立したガイドライン作成グループが必要であること、systematic review teamが組織的に機能する必要があるとの報告がされた。今後の文献レビューにおけるマンパワーの確保の依頼がなされた。

豊島先生よりPICOを曖昧にすることは崩壊に繋がる可能性があり、PICOの見直しが必要ではないかという指摘をいただいた。

文献検索・文献の批判的吟味

白石先生より、CQが設定されたあとにどのように論文検索を行っていくかについての方法が紹介された。論文選択の基準を明確にすることの重要性の説明のあと、MEDLINE、医中誌、EMBASE、コクラン・ライブラリのデータベースの特徴と、実際の論文検索の内容が紹介された。

現在の進捗状況-実際にやってみました-

照井先生よりCQ「CDH治療においてECMOは有用か」「出生前診断されたCDHに対しいつ、どのような分娩を行うと予後がよくなるのか？」について、PICOの設定と文献検索を実際に行った体験報告が紹介された。明確なPICOを含むCQが必要であり、また、膨大な論文(数)と対峙しないといけない、という言葉でまとめられた。

永田先生より、SCOPEとCQの設定を班員、各CQ分担責任者に検討し直して頂き、実際にピックアップするCQを再設定していく方針が示された。

. 前向き研究について

永田先生よりFETOにおけるTOTAL trialが行われていることを念頭に、介入研究とはなにかという視点から、今回のガイドライン作成後の前方視的研究への展開について、提案がなされた。

. 次回班会議予定について

永田先生より次回の班会議は2月～3月開催であること、次回の班会議の際には1次選択が終わった段階で、議論を継続できることを目標とすることが確認された。年末までにCQの採点を全員で行うこととPICOの設定について各CQ分担当担当者からのご意見を頂くことが確認された。臼井先生より、横隔膜ヘルニア研究班として報告書を作成する必要がある旨がアナウンスされた。ガイドラインの作成について、また、長期フォローのデータを用いて報告書を作成していくことが確認された。

. 閉会のご挨拶

田口先生より、今後の展開についてのアナウンスとともに閉会のご挨拶がなされた。

閉会后:

実践的な論文の読み方講習会 EBMについて学ぶ

豊島先生より、午前中のプレゼンテーションの続きとしてEBMに基づくという視点からRCTの意味とその実際について解説がなされ、PPHN症例に対するレバチオ(シルデナフィル)内服を例にとって、定量的な指標で語ることの重要性が例示された。また、構造化抄録を作成するための知識として、P値の限界と95%信頼区間の読み方を例示された。評価基準と定量情報を含めた数的評価を盛り込むことが重要であるとまとめられた。

平成 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」
第3回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ班会議(予定議事)

日時 : 平成26年3月2日(日) 11時~15時(最大延長16時00分まで)

場所 : 大阪大学 医学・工学研究科 東京プラチ(10時45分より入室可能)

〒103-0027 東京都中央区日本橋本石町 4-4-20 三井第二別館 9 階

【出席予定者】(21名)

田口智章、奥山宏臣、早川昌弘、臼井規朗、川滝元良、豊島勝昭、増本幸二、横井暁子、福本弘二、渡邊稔彦、照井慶太、矢本真矢、近藤大貴、伊藤美春、阪 龍太、田附裕子、白石真之、永田公二、梅田 聡、山崎智子、森臨太郎

【議題内容】

11:00-

・挨拶(10分)

大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科

臼井規朗先生

九州大学大学院医学研究院小児外科学分野

田口智章先生

・平成25年度第2回班会議の議事録の確認(10分)

田口智章先生

・今後の学会発表・論文について(30分)

田口智章先生

学会発表・論文(今までの成果と新規作成分の進捗状況;高安先生、照井先生、永田)

新規発表・論文作成希望の方はお申し出ください。

11:50-

・講演「ガイドラインと医療政策」(60分)

国立成育医療研究センター研究所 成育政策科学研究部長 森臨太郎先生

12:50-

・ガイドライン作成

Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014概要

-2007との違いについて-

(発表10分、討論10分)

照井先生

資料 1-6

CQ再考と各CQ毎の担当施設の決定

(発表10分、討論20分)

永田

文献入手・配布・保管

(発表10分、討論10分)

白石先生

文献の評価方法・採点規約

(発表10分、討論10分)

SR teamと各担当者との連携について

(発表10分、討論10分)

. 次年度の班研究について (15分)

臼井規朗先生

. 閉会の挨拶 (5分)

田口智章先生

15:00 閉会予定 (最大延長16:00まで)

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 ¹⁾)		
	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のリスク分類 ²⁾		
	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^{3,4}。

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彩な合併症に、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

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）
分担研究報告書

先天性嚢胞性肺疾患に関する調査研究（生後診断例）

研究分担者 黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授
西島 栄治 兵庫県立こども病院 副院長
前田 貢作 自治医科大学 小児外科 教授
広部 誠一 東京都立小児総合医療センター 外科部長
淵本 康史 国立成育医療研究センター 外科医長

研究要旨

【研究目的】先天性嚢胞性肺疾患の全国的な臨床情報データベースを構築し、これに基づいて、出生後の管理、治療、手術の至適時期と病理診断の相関、晩期合併症などを解析し、治療から遠隔期の経過観察にいたる診療指針策定の基盤を整備することを目的とした。

【研究方法】日本小児呼吸器外科研究会 59 施設を対象とした一次調査と、その中の拠点的な 10 施設の症例に対する、より詳細な二次調査を行いデータセンターに情報を集積し、生後診断例の臨床像、治療上の問題点につき解析を行った。

【研究結果】一次調査で同定された 874 例中生後診断例は 499 例を占め、うち 190 例で詳細な解析を行った。出生時無症候の 80 例中 24 例(30%)が 0 歳時、21 例(26.3%)が 1 歳時に主に肺炎で発症していた。出生前診断例も合わせた 376 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。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 例で術中合併症があった。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。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 例などがみられた。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。これらをもとに小児嚢胞性肺疾患の新分類案が策定された。

【結論】生下時に無症状症例の 3 割が 1 歳未満、過半数は 2 歳未満に主に肺炎で発症しており、乳児期後期、遅くも 2 歳までに手術をすべきと考えられた。手術は成長段階の小児肺の特異性を考慮して一肺葉切除が標準術式であり、過剰な肺組織切除を避けるために初回手術において嚢胞性病変の一部を残すことも選択肢になると考えられた。従来言われている発がんのリスクは極めて低い可能性が示唆された。

A. 研究目的

先天性嚢胞性肺疾患は時に致命的な肺低形成を呈する小児呼吸器疾患で、Congenital Cystic Adenomatoid Malformation (CCAM, 先天性嚢胞性腺腫様奇形)や肺分画症、気管支閉鎖症などいくつかの異なる疾患概念がこれに含まれる。臨床的、組織学的、あるいは発生学的な観点から諸種の分類が提唱されているが、これらの分類は互いに排他的ではなく、境界領域にある症例が少なからずみられ、臨床経過との相関に関しては国内外ともに未確立である。一部の症例は周産期から新生児期に極めて重篤な病態を呈し、胎児水腫から子宮内死亡の経過を取る症例や、出生直後に重篤な呼吸不全を呈して治療に難渋する症例もみられる。

一方で、出生前診断された症例であっても、周産期には無症状で経過する症例もある。出生前診断技術の導入前においては、多くの嚢胞性肺疾患は反復する肺炎や、無症状で偶然に撮影された胸部X線異常陰影を機に診断されていた。こうした経過の症例に対して、至適な手術時期がいつかは未だに議論が分かれる。さらにこうした症例の手術後晩期にどのような合併症が発生しているかに関しては、まとまった症例数での検討の報告が海外でもほとんどみられない。先天性嚢胞性腺腫様奇形 (Congenital Cystic Adenomatoid Malformation ; CCAM) などの先天性肺嚢胞性病変が胸膜肺芽腫など原発性肺悪性腫瘍の発生源地になるとする報告が散見されるが、胸膜肺芽腫は嚢胞状の形態を呈することがあり、それを先天性嚢胞性肺疾患と誤認した報告が、先天性の嚢胞より発がんしたのかは未解決である。即ち、周産期に無症状であっても、本症の治療や遠隔期の管理に関しては未確立の問

題が多い。

そこで本研究では、先天性嚢胞性肺疾患 (congenital cystic lung diseases) に対する本邦の診断、治療の実態、治療後の長期合併などを把握してデータベース化する。これらのデータベースに基づいて、出生後の管理、治療、手術の至適時期と病理診断との相関、さらに晩期合併症の実際についても検討し、治療から遠隔期の経過観察にいたる診療指針策定の基盤を整備することを目的とした。全国的な可及的悉皆的な調査による症例の洗い出しとデータベース構築から、悪性腫瘍発症など、従来より本疾患に特異的と報告されている有害事象に関しても、本邦における発症の実態を調査する。

加えて、データベース化された臨床情報に病理学的検討を加え、本疾患の発生・病理学的分類の基盤を構築し、新たな分類案を提唱することも目指している。

B. 研究方法

先天性嚢胞性疾患症例について、

(1) 2002年1月1日～2012年12月31日に出生し、嚢胞性肺疾患と出生前診断された症例 (在胎22週以降の子宮内死亡例は含める)

(2) 1992年1月1日～2012年12月31日に出生した症例のうち、生後に嚢胞性肺疾患と診断された症例

を対象として全国の小児外科施設に対して調査票の送付、記入の形式で調査を行なう方針とした。すなわち本邦において本疾患に対する出生前診断の概念、技術が普及、均てん化された過去10年の出生前診断例および術後10 - 20年の長期経過を観察しうる過去20年の生後診断例である。

1) 一次調査

小児呼吸器外科手術は小児外科領域の中でも特異な領域であり、一定のレベルで標準化された治療を行なっている施設を悉皆的に網羅して調査するために、小児外科施設の中でも日本小児呼吸器外科研究会の会員施設に対して調査を行なうこととした。全59施設に対して、同研究会世話人会による承諾を得た上で、書面を送付し、上記の(1)、(2)の該当症例数、出生前診断を受けた症例のうち呼吸障害により手術を要した症例数、手術術式などを記入し、FAXで返信を受ける方法をとった。調査票FAXの回収後、さらに未提出施設に対して調査票の送付を依頼した。

2) 二次調査

代表研究者、分担研究者の所属、関連する7施設および一次調査で治療症例の顕著に大きい3施設を、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により詳細な二次調査を行なった。以下に二次調査対象施設を挙げる。

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

二次調査では、これら各施設における倫理審査の後、各症例の臨床経過、診断画像情報、病理診断の詳細を後方視的に検討した。さらに倫理審査の承認が得られた施設からは、切除標本の貸与を受けて、肺低形成研究班の

中の中央病理診断ならびに病理学的検討を行った。

プライマリ・アウトカムは手術後30日の生存とした。また、セカンダリ・アウトカムは成長時の肺機能予後、合併症、発がんを設定した。

3) データセンター

これら拠点施設の症例に関する詳細調査票は匿名化して記入され、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(JCRAC) データセンターへ送付された。同データセンターでは臨床情報のデータベース化ならびにデータの安全な保管を行ない、集計と解析をおこなった。

これら調査の結果を、周産期・新生児と生後診断例にわけて報告をまとめた。生後早期の臨床像など切り離して論じられない項目に関しては、一部の結果は重複して報告される。

C. 研究結果

(1) 一次調査結果

2014年1月の時点で調査対象59施設中37施設(62.7%)より調査票を回収した。出生前診断例は218例あり、このうち51例が出生直後に呼吸器症状を呈していた。他の163例は出生直後には呼吸器症状を認めず、緊急的手術の対応にはなっていなかった。一方、出生後に診断された症例は309例あり、このうち275例がこれまでに手術を受けていた。さらに調査票を回収しえた37施設のうち、新生児期に手術する症例のあった施設は14例、2ヶ月未満の乳児に対する手術症例のあった施設は15例で、残る8施設では待期的手術のみが行なわれていた。

(2) 二次調査

調査症例数

2014年1月の時点で、拠点施設10施設より

391 例分の二次調査票が回収された。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 40 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。このうち出生前診断症例は 157 例、生後診断例は 190 例あり、これらの症例と上記の一次調査の症例とを合わせると、出生前診断症例 375 例、生後診断症例 499 例、総計 874 例が同定された。欠測項目があるために調査項目により症例数がばらつくものの、検討可能な項目は全体で集計し、詳細項目については二次調査結果のみを解析対象とした。さらに各施設から漸次症例の詳細情報のデータベース化が進められている。

生後診断症例の demographic data

生後に診断された症例の検討では性別は概ね 1.2:1 で男児が若干多かった。在胎週数は 111 例で回答記録があり、26~43 週、中央値 38 週であった。出生時体重は 120 例で回答され、472~4266g、中央値 2958g であった。また出生時身長も 29.4~52.4cm、中央値 48.0cm で、特定の傾向は見出せなかった。

生後診断例の診断名

生後診断例の診断名は、重複した診断名も見られたが、CCAM 91 例、肺葉内肺分画症 61 例、肺葉外肺分画症 18 例、気管支閉鎖症 37 例、気管支原性嚢胞 6 例、肺葉性肺気腫 7 例、Bulla/Bleb3 例、その他 16 例、欠測 7 例となっていた。ただしこれは中央病理組織診断とは必ずしも対応しない。

初発時期と初発症状

症状が初発した時期は 80 例で回答されており、うち 24 例(30%)が 0 歳時、21 例(26.3%)が 1 歳時で、あわせて過半数は 2 歳未満で発症していた。その後 2 歳から 6 歳時までは各年

齢で 5~6 例ずつの初発例が見られたが、初発年齢が 7 歳以降の症例は全体の 7.5%しかいなかった。

初発症状として発熱をみたもの 89 例と咳嗽をみたもの 64 例が圧倒的に多く、感染の有無に関しては、記載のあった 135 例中 104 例(77.0%)が感染徴候を陽性としていた。即ち圧倒的に肺炎など呼吸器感染で初発する症例が多いと言える。

出生時情報

1992 年 1 月 1 日~2012 年 12 月 31 日に出生した 376 例の集計では、出生前診断のあった症例 194 例、なかった症例が 180 例、欠測 2 例であった。出生場所は院内出生 175 例、院外出生 128 例、回答記載なしが 73 例で、出生前診断例、母体搬送例が過半数を超えていた。胎児麻酔を導入した症例が 8 例みられた。分娩様式は自然経膈分娩が 129 例、計画経膈分娩が 35 例、予定帝王切開が 43 例、緊急帝王切開が 43 例あり、117 例では情報がなかった。帝王切開を採用した理由をみると、先天性嚢胞性肺疾患による呼吸障害や生直後の緊急手術を考慮した症例が 20 例、胎児機能不全が 11 例、母体の理由によるものが 45 例、その他の理由によるものが 22 例となっていた。

病変のサイドは左側が 166 例、右側が 129 例、両側性が 4 例で、77 例では欠測となっていた。

生下時の APGAR スコアは 1 分での情報の分かる 305 例中、9 点が 94 例、8 点が 39 例、7 点が 120 例で、5~7 点は 29 例、5 点未満が 23 例あった。18 例は気管内挿管を受けていた。

生後 5 分の APGAR スコアの情報は 205 例で得られ、10 点が 17 例、9 点が 117 例、8 点が 38 例であった。一方、5~7 点の症例は 22 例、

5点未満の症例が11例みられた。

手術

出生前診断例、生後診断例も合わせた376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例あり、その他231例はX線写真異常陰影などによっていた。アプローチは328例が開胸に対して胸腔鏡補助下は16例のみであった。

手術時の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例となっていた。

手術術式は一肺葉切除が262例と圧倒的に多く、次いで区域切除28例、2肺葉切除14例、肺切除11例の順であった。嚢胞開窓術も2例含まれ、さらにその他の手術を受けた症例が39例あった。術中合併症の記載は2例で見られた。

術後の合併症

新生児期以降、全年齢における手術後の合併症をみると68件の回答記載がみられた。うち気胸が15例と最も多く見られ、次いで肺炎が11例、呼吸不全が10例、治療レベルの乳糜胸や胸水貯留が8例に見られた。嚢胞遺残の記述は6例でみられたほか、胸郭変形の記述も5例でみられた。さらに中枢神経系の合併症が5例でみられ、その内訳は脳室内出血が3例、脳室周囲白質軟化症が1例、痙攣が1例であった。最終的な合併症の転帰として、治癒・軽快は39例で、5例が未回復、3例が後遺症ありと回答され、14例が死亡していた。死亡例の多くは呼吸不全症例と考えられた。

病理

切除肺の病理について、今年度の報告ではまず施設病理診断を集計している。それによるとCCAMが164例で最も多く、次いで気管支

閉鎖症66例、肺葉内肺分画症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、Bulla2例で、上記以外の診断がついた症例も21例あった。CCAMの病型については、CCAM Ⅰ型76例、Ⅱ型72例、Ⅲ型9例、CPAM 0型1例、1型21例、2型22例、3型1例、4型2例、病型不明30例となっていた。

これらに関しては、中央病理診断による見直しと再評価も進められている。

付帯的なマクロの病理所見として、63例で区域気管支の閉塞が確認されており、25例で肺動脈の走行異常が認められた。

遠隔期合併症

手術後10年以上の遠隔期の合併症をみると、280例で合併症なしであったのに対して31例が何らかの合併症を呈していた。合併症の内容に関しては胸郭変形は24例で最も多く、次いで嚢胞遺残の3例であった。がん化した症例は1例も見られなかった。6例は合併症に対して手術が行なわれていた。

D. 考察

本研究課題に関して、本邦で初めて、全国規模における先天性嚢胞性肺疾患に対する出生前から術後遠隔期に及ぶ包括的な調査が行われた。分担研究報告書として、出生前診断例と生後診断例のそれぞれに重点をおいてまとめた。このため、方法や一部の結果には記述に重複がみられる。

出生後診断例は一次調査、二次調査をあわせた874例中、499例(57.1%)を閉めている。過半数ではあるが、出生前診断例が半数に迫る勢いで伸びていることを示唆しており、逆説的に本疾患の出生前診断、出生前管理の重要性を示唆したデータと言える。一方で、本調

査の対象は、本邦の小児外科施設の中でも小児呼吸器外科の専門性の高い施設であり、そこにバイアスが入っている可能性が考えられる。散発的に診療される生後診断例はこの調査にはほとんど拾い上げられていない可能性も考えられる。

これに関連して、詳細調査における出生時情報を見ると、376例中に院外出生が128例あり、さらに194例の出生前診断例に対して院内出生は180例であった。出生前診断がついても母体搬送の行なわれなかった症例、出生前診断なしに生直後の呼吸器症状で小児呼吸器外科施設へ搬送された症例が少数ではあるが存在していることを示唆するデータと考えられる。

APGARスコアは、生後診断例、出生前診断例をあわせて集計されているが、8点未満の症例は生後1分で13.9%、生後5分で8.8%見られている。これらの数字から、出生前診断をして、出生直後より治療を行なうべき症例は、本症の概ね1割程度に上がることが考えられる。

出生時に無症状であった症例の発症時期を見ると、1歳未満の発症例が30%、1~2歳の発症例が26.3%を占めていた。即ち過半数の症例は生後2歳までに発症していることになる。初発症状は圧倒的に肺炎が多かった。従来の嚢胞性肺疾患に対する理解では、症例の多くは3~4歳頃以降に、反復する肺炎や胸部X線異常陰影で診断され、CCAMに関しては、他の嚢胞性肺疾患よりもやや発症が早いと考えられていた。したがって、今回の結果は手術時期を考える上で極めて重要なデータである。手術は、肺炎の炎症による組織・器官の修飾がかかる前に行った方が安全かつ肺機能予後が良好であることが知られており、出生時に無

症状であっても、手術時期は乳児期後半、遅くも2歳を越えるべきではないことが分かった。

手術術式も生後診断例、出生前診断例をあわせて集計されている。今回の調査では胸腔鏡補助下の手術が16例しか見られず、圧倒的多数は一般の開胸で手術されていた。これは出生前診断例では、重篤で緊急性の高い手術であること、生後診断例でも小児において強い炎症性の血管増生などを認める嚢胞性肺疾患の手術に、なかなか安全に胸腔鏡補助下の手術が導入できない現況を示唆しているものと思われる。また、一肺葉切除が最も多かった。二肺葉以上の切除や区域切除は少なかった。これは成長期の肺の手術で、区域を残して合併症を作るよりも残存肺の成長に期待ができる肺葉切除が一般的であることを示唆している。同時に過剰な肺組織の切除に対して消極的な姿勢が見られた。

手術の合併症に関して、出生直後からの呼吸障害が遷延している症例についての議論は、周産期・新生児の報告に譲る。気胸、肺炎が最も多く、治療レベルの胸水・乳び胸がこれに続いたことは日常臨床における印象と合致する。その他、嚢胞遺残も少数で見られている。これは合併症というよりも、病変が複数肺葉に及ぶもので、肺全摘など過大な肺組織の切除を避けるための判断で嚢胞の遺残を選択したものと思われる。成長後の肺機能予後に関しては、報告書作成時点で集計・解析中である。中枢神経系の合併症が5例に見られているが、これらは周産期の呼吸不全に対する集中管理や低酸素血症の結果と考えられる。

手術合併症による死亡例が14例となっているが、これは重篤な新生児期呼吸不全によるものがほとんど考えられる。新生児期に無症状

であった生後診断例では、手術死亡はほぼ見られていない。

手術後遠隔期における合併症では、8.2%に胸郭変形が見られた。生涯性の問題であり、重要視すべき結果と思われる。もう一つ注目すべき結果は、全国的にhigh-volume centerを網羅した調査においても発がん症例が1例も見つからなかったことである。成人領域での発がん症例は、おそらく成人呼吸器外科で治療されているものと思われるが、比較的医療情報の連携が発達した過去20年の症例の検討であり、先天性食道疾患術後の食道がん発生などの報告と比較しても、一次医療機関に全く情報が入らないことは考えにくい。さらに胸膜肺芽種は小児がんであり、これは小児呼吸器外科施設で治療されていると考えられる。CCAMのような先天性の肺発育不全組織が、発がんの母地になることは、実際には極めて稀なのではないかと考えられる。

先天性嚢胞性肺疾患の病理について、本研究班では、今回、構築されたデータベースを基に、小児病理の専門の諸氏の協力を仰いで、小児の嚢胞性肺疾患の分類案を策定した。以下に新分類案を載せる。

・先天性

1. 気管支閉塞群(Bronchial obstruction)

- ・気管支閉鎖症(Congenital Bronchial Atresia)*1
- ・気管支狭窄症(Bronchial Stenosis)*1
- ・外因性気管支狭窄(Extrinsic Compression of the Bronchus)*2
- ・乳児肺葉性肺気腫(Infantile Lobar Emphysema)*3

2. 先天性肺気道奇形*4(Congenital Pulmonary Airway Malformation, CPAM)

- ・Type 0(Acinar Dysplasia or Agenesis)
- ・Type I(CCAM Type I)*5
- ・Type II(CCAM Type II)*6
- ・Type III(CCAM Type III)*7
- ・Type IV(Peripheral Acinar Cyst Type)*8

3. 肺分画症群(Bronchopulmonary Sequestration, BPS)

- ・肺葉内肺分画症(Intralobar Sequestration)*9
- ・肺葉外肺分画症(Extralobar Sequestration)
- ・前腸由来管腔(食道・胃など)と交通のないもの(肺葉外肺分画症)
- ・前腸由来管腔(食道・胃など)と交通のあるもの*10

4. 前腸重複嚢胞群(Foregut Duplication Cysts)群

- ・気管支原性嚢腫(Bronchogenic Cysts)
- ・腸管重複嚢腫(Enteric Duplication Cysts)
- ・神経腸管嚢腫(Neuenteric Cysts)
- ・前腸由来嚢腫(Foregut Cysts)*11

5. その他

- ・先天性肺リンパ管拡張症 (Congenital Pulmonary Lymphangiectasis, CPL)

・後天性

1. 気管支閉鎖・狭窄*1
2. 気管支拡張症(Bronchiectasis)
3. 肺炎後肺嚢胞(Pneumotocele)
4. 間質性肺気腫(Interstitial Pulmonary Emphysema, IPE)
5. 胸膜下嚢胞、肺胞性肺嚢胞、肺末梢嚢胞 (Bulla, Bleb, Peripheral Cysts of the Lung) (西島ほか)

これまでの分類では、嚢胞壁にadenomatoidな変化が見られた場合には、これをCCAMとの

ハイブリッド病変という考え方をしていた。このことが境界領域の症例を増やして、本疾患の分類や概念を非常に曖昧にしていた。大きな考え方の変化として、発生学的要因により気道の発生異常、肺芽の異常などに分類し、他に一次的な肺の発育遅延があって、それに合併した二次的なadenomatoidの所見はCCAMとは分けて考えることとした。

報告書作成時点でまだ調査票は追加の情報が更新されており、膨大なデータは、現在でもまだ集計・解析が完了していない。また、病理の新提案に関しても、臨床情報との関連付けは今後の課題である。本研究課題は、本邦で初めて嚢胞性肺疾患の包括的調査に着手した点に大きな意義があり、既にいくつかの重要な結果が得られているが、さらに今後もデータの集積と解析を継続していくべきものと思われた。

E. 結論

- 1) 一次・二次調査で 874 例の嚢胞性肺疾患の症例が同定され、うち 499 例が生後診断例であった
- 2) 本症全体の 1 割程度が周産期に重篤な症状を呈するものと推定されたが、生後診断、搬送となる症例も相当数あることが示唆された。
- 3) 生下時に無症状の症例も 3 割が 1 歳未満、過半数は 2 歳未満に主に肺炎で発症していた。これより、出生時に無症状であっても、乳児期後期、遅くも 2 歳までに手術をすべきであると思われた。
- 4) 手術では開胸アプローチが圧倒的に多く、術式では一肺葉切除が最も多かった。これらは本疾患の背景を反映しているものと思われた。

- 5) 術後に合併症は、気胸と肺炎が最も多く、治療レベルの胸水・乳び胸がこれに続いた。
- 6) 術後遠隔期において、8.2%の症例で胸郭変形が見られ、また少数で遺残嚢胞があった。しかしながらこれまでのところ、発がん症例はみられていない。
- 7) 発生学的背景に基づいた先天性嚢胞性肺疾患の新たな分類案を提唱した。

F. 研究発表

1. 論文発表

西島栄治、黒田達夫：日本小児呼吸器外科の現状と課題 日小外会誌 49suppl,2014 (in press)

2. 学会発表

Pacific Association of Pediatric Surgeons 2014 annual meeting (Banf, Canada 2014 年 5 月)にて発表予定

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

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）
分担研究報告書

先天性嚢胞性肺疾患に関する調査研究（周産期・新生児例）

研究分担者 黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授
西島 栄治 兵庫県立こども病院 副院長
前田 貢作 自治医科大学 小児外科 教授
広部 誠一 東京都立小児総合医療センター 外科部長
淵本 康史 国立成育医療研究センター 外科医長

研究要旨

【研究目的】先天性嚢胞性肺疾患に関する臨床情報をデータベース化し、これに基づいて出生前診断症例、新生児症例に対する治療、管理の指針策定のための基礎的知見を確立することを目的とした。特に周産期のハイリスク患児集団を特定し、特徴的な予後因子を探索して、リスクにより層別化された周産期治療指針作成への基盤を構築することを目指した。

【研究方法】日本小児呼吸器外科研究会 59 施設を対象とした一次調査と、その中の拠点的な 10 施設で治療された症例に対するより詳細な二次調査を行いデータセンターに情報を集積し、出生前診断例ならびに新生児期に治療を行った症例について詳細項目を解析した。

【研究結果】一次調査では出生前診断症例 375 例、生後診断症例 499 例、総計 874 例が同定された。出生前診断例の在胎週数、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。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。手術合併症として呼吸不全（10 例）、肺炎（11 例）、胸水貯留（8 例）などにより生後 30 日以降も含めると 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はっきりしてることがわかった。

【結論】出生前診断される本症症例の 10-15%程度が周産期のハイリスクであり、生後 30 日での死亡率は 3.1%であったが、併発症などでその後に死亡する症例も同等数見られる。妊娠後期に 1.5~1.6 を超えた値のまま推移する VI は危険因子と考えられた。

A. 研究目的

先天性嚢胞性肺疾患は、代表的な先天性の小児呼吸器疾患であり、Congenital Cystic Adenomatoid Malformation (CCAM, 先天性嚢胞性腺腫様奇形)や肺分画症、気管支閉鎖症などいくつかの異なる疾患概念が含まれる。これまでに臨床的、組織学的、あるいは発生学的な観点から諸種の分類が提唱されているが、分類と臨床経過との相関に関しては国内外ともに未確立である。一部の症例は出生前から極めて重篤な病態を呈し、胎児水腫から子宮内死亡の経過を取る。また出生直後に重篤な呼吸不全を呈して治療に難渋する症例もみられる。出生前診断技術の進歩と普及により先天性嚢胞性肺疾患は胎生期からの診断が可能となったが、これらのリスクを予測する因子も確立されていない。欧米では子宮内胎児死亡の危険が高い可能性のある症例に対する胎児手術も治療の選択肢になり得るようになっている。組織学的、放射線学的な危険因子を確立するとともに、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。これらの適応基準を作る上でも、危険因子や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。

一方で、出生前診断された症例であっても、周産期には無症状で経過する症例もある。これら周産期に無症状の症例の、至適な治療方針や遠隔期の管理に関しても、同様に未確立の問題が多い。

そこで本研究では、出生前画像、周産期

の臨床像、重症度、切除肺の病理組織学的診断などを全国的な規模で調査し、データベースを構築することを目指した。その上でデータベースを基に本疾患の出生前から新生児期にかけての臨床像を詳細に把握することを目的とした。さらに重篤な症例の頻度を調べ、周産期画像情報や病理診断などと重篤な経過との相関を解析して危険因子を探索することを目的とした。

加えて、本疾患の発生・病理学的分類の基盤を構築し、新たな分類案を提唱することも目指した。

B. 研究方法

先天性嚢胞性疾患症例について、

- (1) 2002年1月1日～2012年12月31日に出生し、嚢胞性肺疾患と出生前診断された症例(在胎22週以降の子宮内死亡例は含める)
- (2) 1992年1月1日～2012年12月31日に出生した症例のうち、生後に嚢胞性肺疾患と診断された症例

を対象として全国の小児外科施設に対して調査票の送付、記入の形式で調査を行なう方針とした。すなわち本邦において本疾患に対する出生前診断の概念、技術が普及、均てん化された過去10年の出生前診断例を中心に調査を行った。

1) 一次調査

小児呼吸器外科手術は小児外科領域の中でも特異な領域であり、一定のレベルで標準化された治療を行なっている施設を悉皆的に網羅して調査するために、小児外科施設の中でも日本小児呼吸器外科研究会の会員施設に対して調査を行なうこととした。全59施設に対して、同研究会世話人会による承諾を得た上で、書面を送付し、上記の(1)、(2)の該当症

例数、出生前診断を受けた症例のうち呼吸障害により手術を要した症例数、手術術式などを記入し、FAXで返信を受ける方法をとった。調査票FAXの回収後、さらに未提出施設に対して調査票の送付を依頼した。

2) 二次調査

代表研究者、分担研究者の所属、関連する7施設および一次調査で治療症例の顕著に大きい3施設を、嚢胞性肺疾患治療の拠点的施設と位置づけ、これらの施設を対象により詳細な二次調査を行なった。以下に二次調査対象施設を挙げる。

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

二次調査では、これら各施設における倫理審査の後、各症例の臨床経過、診断画像情報、病理診断の詳細を後方視的に検討した。さらに倫理審査の承認が得られた施設からは、切除標本の貸与を受けて、肺低形成研究班の中の中央病理診断ならびに病理学的検討を行った。

プライマリ・アウトカムは、出生前診断例の生後30日における生存とした。また、セカンダリ・アウトカムとして、手術後の合併症、呼吸管理状態を設定した。

3) データセンター

これら拠点的施設の症例に関する詳細調査

票は匿名化して記入され、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(JCRAC)データセンターへ送付された。同データセンターでは臨床情報のデータベース化ならびにデータの安全な保管を行ない、集計と解析をおこなった。

特に、肺病変体積と頭囲の比率をCCAM Volume Ratio (CVR)に準じて計算して、仮にこれをVolume Index (VI)と呼ぶこととした。VIは初回超音波検査の際と、妊娠30週前後の妊娠後期と2回検査されているのでその値を調査し、生後30日における転帰や他の因子との相関を分析した。平均値の差の検定は母数が異なり分散が同様の2標本の両側Student-t検定を行なった。

これら調査の結果を、周産期・新生児と生後診断例にわけて報告をまとめた。生後早期の臨床像など切り離して論じられない項目に関しては、一部の結果は重複して報告される。

C . 研究結果

(1) 一次調査結果

2014年1月の時点で調査対象59施設中37施設(62.7%)より調査票を回収した。出生前診断例は218例あり、このうち51例が出生直後に呼吸器症状を呈していた。他の163例は出生直後には呼吸器症状を認めず、緊急的手術の対応にはなっていなかった。一方、出生後に診断された症例は309例あり、このうち275例がこれまでに手術を受けていた。さらに調査票を回収しえた37施設のうち、新生児期に手術する症例のあった施設は14例、2ヶ月未満の乳児に対する手術症例のあった施設は15例で、残る8施設では待期的手術のみが行なわれていた。

(2) 二次調査

調査症例数

2014年1月の時点で、拠点的10施設より391例分の二次調査票が回収された。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40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。347例中、出生前診断症例は157例、生後診断例は190例あり、これらの症例と上記の一時調査の症例とを合わせると、出生前診断症例375例、生後診断症例499例、総計874例が同定された。欠測項目があるために調査項目により症例数がばらつくものの、可能な項目は全体で集計し、詳細項目については二次調査結果のみを解析対象とした。

さらに各施設から漸次症例の詳細情報のデータベース化が進められている。

出生前診断例の demographic data

2002年から10年間の出生前診断症例で、一次調査、二次調査の結果を合わせて集計すると解析可能な症例は167例あった。性別は87例が男性で、生後診断例同様に1.1:1で若干男児が多かった。在胎週数は26~41週、中央値38週、出生時体重は850~4204g、中央値2962gで、出生時身長は32.2~54.0cm、中央値48.6cmで、これも生後診断例と著変なかった。

肺病変の発見と診断

最初に出生前診断された時期に関しては194例の出生前診断例中174例で回答記載があり、妊娠12~42週、中央値24週であった。診断名はCCAM117例、肺葉外肺分画症16例、肺葉内肺分画症13例、気管支閉鎖18例、肺葉性肺気腫1例、気管支原性嚢胞1例、その他4例であった。

胎児超音波画像について

出生前の超音波画像に関する情報は126例で得られ、肺の占拠性画像は109例で見られ、56例で縦隔偏移がみられた。さらに羊水過多が見られた症例は18例であった。胎児水腫徴候は21例で見られたが、108例ではみられなかった。胎児水腫徴候のうち皮下浮腫が9例、胎児腹水が15例、胎児胸水が9例であった。

胎児MRI画像について

胎児MRIの情報は96例で得られ、縦隔偏移は50例で指摘されていた。胎児水腫徴候は10例で見られ、特に胎児腹水は10例全例で見られた。罹患肺葉は左下葉が36例と最も多く、左上葉25例、右下葉26例、右上葉13例、右中葉10例となっていた、5例では病変の限局診断ができなかった。また、60例がmacrocytic type、30例がmicrocytic typeとされていた。

出生時情報

1992年1月1日~2012年12月31日に出生した376例の集計では、出生前診断のあった症例194例、なかった症例が180例、欠測2例であった。出生場所は院内出生175例、院外出生128例、回答記載なしが73例で、出生前診断例、母体搬送例が過半数を超えていた。胎児麻酔を導入した症例が8例みられた。分娩様式は自然経膈分娩が129例、計画経膈分娩が35例、予定帝王切開が43例、緊急帝王切開が43例あり、117例では情報がなかった。帝王切開を採用した理由をみると、先天性嚢胞性肺疾患による呼吸障害や生直後の緊急手術を考慮した症例が20例、胎児機能不全が11例、母体の理由によるものが45例、その他の理由によるものが22例となっていた。

病変のサイドは左側が166例、右側が129例

、両側性が4例で、77例では欠測となっていた。

生下時のAPGARスコアは1分での情報の分かる305例中9点が94例、8点が39例、7点が120例で、5～7点は29例、5点未満が23例あった。18例は気管内挿管を受けていた。

生後5分のAPGARスコアはデータのある205例のうち10点が17例、9点が117例、8点が38例であった一方、5～7点の症例は22例、5点未満の症例が11例みられた。

手術

出生前診断例、生後診断例も合わせた376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例あり、その他231例はX線写真異常陰影などによっていた。アプローチは328例が開胸に対して胸腔鏡補助下は16例のみであった。

手術時の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例となっていた。左右とも下葉が圧倒的に多く、MRI画像での集計とは若干異なる傾向であった。

手術術式は一肺葉切除が262例と圧倒的に多く、次いで区域切除28例、2肺葉切除14例、肺切除11例の順であった。嚢胞開窓術も2例含まれ、さらにその他の手術を受けた症例が39例あった。術中合併症の記載は2例のみみられた。

手術後の合併症

新生児期以降、全年齢における手術後の合併症をみると、気胸が15例と最も多くみられ、次いで肺炎が11例、呼吸不全が10例、治療レベルの乳糜胸や胸水貯留が8例にみられた。嚢胞遺残の記述は6例のみみられたほか、胸郭変形の記述も5例のみみられた。さらに中枢神経系の合併症が5例のみみられ、その内訳は脳

室内出血が3例、脳室周囲白質軟化症が1例、痙攣が1例であった。最終的な合併症の転帰として、治癒・軽快は39例で、5例が未回復、3例が後遺症ありと回答され、14例が死亡していた。死亡例の多くは呼吸不全症例と思われた。

病理

切除肺の病理について、今年度の報告ではまず施設病理診断を集計している。それによるとCCAMが164例で最も多く、次いで気管支閉鎖症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、Bulla2例で、上記以外の診断がついた症例も21例あった。CCAMの病型については、CCAM 型76例、型72例、3型9例、CPAM 0型1例、1型21例、2型22例、3型1例、4型2例、病型不明30例となっていた。

これらに関しては、中央病理診断による見直しと再評価も進められている。

付帯的なマクロの病理所見として、63例で区域気管支の閉塞が確認されており、25例で肺動脈の走行異常が認められた。

新生児嚢胞性肺疾患の転帰

生後30日における状態は196例で回答が得られた。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。3例では転帰は不明であった。手術が行なわれた症例は118例、手術待機中の症例が39例であった一方、17例は経過観察中で、1例では病変が消失していた。体重は567g～8000gで中央値は3637gであった。

27例がこの時点でまだ何らかの呼吸補助を必要としており、そのうち16例は人工呼吸管理中で、1例では気管切開が造設されていた。また他の11例も酸素療法を要していた。

肺病変体積 (Volume Index; VI)

胎児水腫徴候と VI の関係を見ると、初回測定の VI 値は、水腫陰性例が 0.96 ± 0.46 、陽性例が 2.34 ± 1.79 で $P < 0.000023$ で有意に水腫陽性例が高かった。妊娠後期の2回目測定 of VI 値は、水腫陰性例が 0.78 ± 0.61 、陽性例が 1.61 ± 1.20 で $P < 0.05$ でやはり有意に水腫陽性例が高かった。

生後 30 日での転帰でみると、初回測定 of VI 値は軽快退院例が 0.98 ± 0.50 、死亡例を含む要治療例が 2.04 ± 1.71 で $P < 0.00071$ で有意に要治療例が高かった。

病理診断と VI の関係を見ると、初回測定 of VI 値は CCAM 症例が 1.37 ± 1.28 、非 CCAM 症例が 1.08 ± 0.47 で $P=0.36$ と有意な差は見られなかった。妊娠後期の2回目測定 of VI 値は CCAM 症例が 1.14 ± 0.84 、非 CCAM 症例が 0.46 ± 0.64 と、 $P=0.11$ で有意差はなかったものの、気管支閉鎖症や肺葉内肺分画症などの非 CCAM 症例で、妊娠後期に病変体積の比率が下がる傾向がはっきりしてくることがわかった。

D . 考察

本研究班では、本邦で初めて先天性嚢胞性肺疾患に関する周産期から術後遠隔期までに至る包括的な全国調査に着手した。海外でも本疾患に対するこうした大規模の調査の報告は見られず、ほとんどが単一施設の症例検討に終わっている。その点で本調査は意義深いものとする。研究課題の報告として、出生前診断例、生後診断例にわけて各々の視点からの報告をまとめることとした。一部の全体集計の結果などは記述に重複がみられる。

一次・二次調査あわせて874例中、出生前診断された症例は375例(44.2%)を占めた。これ

は本症が特に最近、胎児疾患の一つとして良く認識され、高い出生前診断技術と出生前診断率が均てん化されたことを反映しているものと思われる。

その一方で、詳細調査の結果で見ると、院内出生は175例と全体の半数に留まっていた。生直後に重篤な症状を呈して小児呼吸器外科施設へ搬送された症例も相当数いるものと考えられる。

出生前診断例のdemographic dataをみると、在胎週数、出生時体重の中央値はともに正常範囲に入っており、本症の大部分では原疾患による子宮内発育遅延や早産とはなっていないことが分かった。これは同じく重篤な肺低形成を起こす先天性横隔膜ヘルニアでも同じ傾向である。

肺病変の発見時期は中央で在胎24週であった。先行研究では、この時期を過ぎて肺病変の縮小が始まり、またその見られないもので出生前治療を考慮しなければならない。したがって出生前治療にぎりぎり間に合う時期に発見されると言うのが本邦の現状であると言える。一方で、今回の調査対象施設は、小児外科施設の中でも小児呼吸器疾患を扱うことができる先端的施設であり、幾分のバイアスがある可能性も考えられる。一般の小児施設では、肺病変の発見はさらに遅れて、出生前治療が可能な時期を逃すことも考慮されなければならない。

出生前診断における診断名はCCAMが圧倒的に多い。肺分画症における異常血管のような明らかな解剖学的な特徴を持たない嚢胞性肺病変に対してことごとく知名度の高いCCAMの診断名が付けられているものと思われる。

出生前の画像診断を見ると、超音波画像の情報の得られた126例中胎児水腫が21例、羊

水方が18例で見られた。また胎児MRI画像の情報のある96例中10例で胎児水腫徴候が指摘されていた。これらは、出生前診断例の概ね10～15%が子宮内胎児死亡や生直後の重篤な呼吸障害のハイリスク症例であることを示唆する。

これを示唆するデータとして、生後診断例も含めた集計になっているが、APGARスコアをみると、8点未満の症例は生後1分で13.9%、生後5分で8.8%あり、子宮内胎児死亡を免れて分娩までたどりついてもやはり10～15%程度の症例が呼吸障害を呈したことを意味する。今回の調査では、在胎22週以降の子宮内胎児死亡の症例も捕捉できるように計画はされているが、実際にはこうした症例は産科で診られていて、小児外科施設側からの調査では全貌の把握は困難であった。

その他、出生前胎児画像上の所見として、超音波検査、胎児MRIともに縦隔の偏移が相当数指摘されていたが、胎児水腫徴候などの症例数の数と比較すると、縦隔偏移はそれのみで危険因子とは言えないことが示唆された。また、胎児MRIによる罹患肺葉の分布と、手術所見に乖離があることも興味ある所見である。手術所見は出生前診断例、生後診断例を合わせて集計されているが、生後診断例の病変分布が出生前診断例と大きく異なることは考えにくい。先行研究でも気管支閉鎖や肺葉性肺気腫などで、妊娠後半に病変が消失したり縮小したりすることは知られており、在胎後期における病変の変化も一因になっているのかもしれない。

手術に関しても生後診断例と合わせた集計になっているが、開胸アプローチが圧倒的に多かった。これは、低年齢で呼吸障害などを背景にした症例が多く、より安全で早い手術方法

として開胸アプローチが選択されたものと思われる。

手術後の合併症として、一般的な合併症の議論は生後診断例の報告に譲るが、呼吸障害が10例で見られている点は注意を要する。これらのほぼ全てが術前からの重篤な呼吸障害が遷延したものと考えられる。さらに5例で中枢神経系の合併症をみているが、これは呼吸障害による低酸素血症や、それに対するECMOなどの集中治療により引き起こされたものであると考えられる。

本研究のプライマリアウトカムは生後30日の時点における生存率と設定しており、生後30日の状態の詳細を調査項目に含めた。生後診断例も含めた196例で回答記述が得られ、6例が死亡していた。この時点での死亡率は3.1%となる。しかしながら、合併症の転帰の集計をみると14例が死亡しており、呼吸障害やその治療に付随する合併症により、生後30日以降も死亡している症例が相当数に上っていることが分かる。実際に196例中、16例はこの時期にまだ人工呼吸管理中であり、11例は酸素療法を必要としていた。これは合併症による死亡例数と近い数字であり、やはり合併症死亡のほとんどが原疾患による肺低形成に起因する死亡であることを示唆する。

これらの重篤症例を予測するための危険因子として、先行研究では胎児肺病変の体積比(VI)の変化が有用であることが示されている。今回の調査では初期診断時と妊娠後期の2ポイントでVIを計測しているが、どちらの計測値も胎児水腫例、生後30日で治療の継続している群では有意に高い値を示した。非胎児水腫群、軽快定員群の平均+標準偏差として、VIが1.5～1.6を越えない症例のリスクは高くないものと考えられる。調査では、健常肺の容積比(LHR、

LTRなど)の情報も集めているが、これらに関してはまだ集計・解析が完了していない。

嚢胞性肺疾患の病理診断について、本報告書においては施設病理医の診断に基づいている。現在、肺低形成研究班の中央病理医による見直し作業が進行中であり、また、今回の研究班で構築されたデータベースを基に新分類案の検討も進められている。新分類案の詳細は生後診断例の報告書と重複するのでここでは省略するが、これまでCCAMとされてきた症例のかなりの部分が気管支閉鎖症に診断変更になるものと思われる。これらの病理診断の背景を念頭におきつつ、VIと病理診断の相関をみると、CCAMの定義が曖昧なためか、統計学的に有意な結果は得られなかった。しかしながら、明らかにCCAMではないと診断されている群ではVIは初期診断時の 1.08 ± 0.47 から妊娠後期に 0.46 ± 0.64 と明らかに低下が見られるのに対して、CCAM症例では 1.37 ± 1.28 から 1.14 ± 0.84 と高い値のまま推移する。これは病変の性質からCCAMでは妊娠後期に病変の縮小が見られない症例が多いことを示唆している。中央病理診断に基づいた先行研究でも、周産期に重篤な経過をとる症例では圧倒的にCCAMが多いことが示されている。

今回集積された情報は膨大であり、さらに現在も追加情報が集積されつつある。これらの継続的な集計・解析と、それに基づいた治療指針の策定が今後の課題と考えられる。

E . 結論

1) 一次・二次調査を合わせて874例の先天性嚢胞性肺疾患の症例の情報が集積された。出生前症例はそのうちの44.2%を占め、本疾患が重要な胎児疾患となっていることが確認された。

- 2) 先天性嚢胞性肺疾患症例の在胎週数、出生時体重の中央値は正常範囲にはいなかった。
- 3) 胎児肺病変の発見時期は中央値で24週であり、積極的な出生前治療可能な時期にぎりぎりであった。
- 4) 胎児超音波検査、胎児MRI画像などで胎児水腫徴候や羊水過多など重篤な徴候の所見は10~15%にみられ、出生前診断例中の10~15%の症例は子宮内胎児死亡や生直後の重症呼吸障害などのハイリスク症例であると推定された。
- 5) 胎児画像の縦隔偏移は比較的高頻度で見られ、そのみで危険因子とは考えにくかった。
- 6) 生後のAPGRAスコアでも10%前後の症例が8点に到達せず、呼吸障害を呈していた。
- 7) 先天性嚢胞性肺疾患に対する手術は開胸アプローチが圧倒的に多く、低年齢の手術や呼吸障害などの背景を反映したものと思われた。
- 8) 生後30日時点での死亡率は3.1%であったが、随伴病変などでその後に死亡する症例も多かった。生後30日時点で人工呼吸管理を受けている症例数(16例)と呼吸不全も含めた合併症死亡例数(14例)は近い値を示した。
- 9) 胎児肺病変の体積比(VI)が1.5~1.6を上回る症例はハイリスクと思われた。
- 10) VIは非CCAM症例では妊娠後期に明らかに減少する傾向が見られたが、CCAM症例では大きな変化は見られなかった。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし(英文誌へ投稿準備中)

2.学会発表

Pacific Association of Pediatric surgeons 2014
annual meeting (Banf, Canada 2014 年 5 月)
にて発表予定

G . 知的財産の出願・登録状況

なし

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）
分担研究報告書

胎児胸水に関する全国実態調査(2007-2011):特に原発性胎児胸水について

研究分担者

左合 治彦 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター長
石井 桂介 大阪府立母子保健総合医療センター 産科部長
高橋 雄一郎 国立病院機構長良医療センター 産科医長

研究協力者

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

研究要旨

【研究目的】: 胎児診断された原発性胎児胸水についての治療実態と自然歴を明らかにし、胎児治療としての胎児胸腔穿刺および胎児胸腔-羊水腔シャント術の有効性について検証する。

【研究方法】: 出生前診断された胎児胸水について、日本における症例数と予後に関する調査を国内の周産期センターを対象に実施した。調査対象施設は日本周産期・新生児医学会の母体・胎児研修施設の基幹施設 (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。一次調査にて調査対象数の把握を行い、二次調査の協力が得られた 108 施設から回答があった 287 例の原発性胎児胸水症例に対し、胎児治療と死亡 (周産期死亡および乳児死亡) との関連について検討した。

【研究結果】: 二次調査により、441例の胎児胸水症例が報告され、ダウン症による胎児胸水91例および合併奇形症例51例、肺分画症による胎児胸水12例を除いた287例が原発性胎児胸水症例であった。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。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。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)。

【結論】: 胎児診断された胎児胸水の全国実態調査を実施し、287 例の胎児原発性胸水の症例集積を得た。非胎児水腫症例では 95%が生存し予後良好であったが、胎児水腫症例では 56.8%と予後不良であった。胎児胸腔-羊水腔シャント術は、胎児水腫合併例において、予後を改善する可能性があると考えられた。

胎児胸水研究グループ

研究分担者：

左合 治彦（研究グループ総括責任者）

国立成育医療研究センター

周産期・母性診療センター長

石井 桂介

大阪府立母保健総合医療センター

産科副部長

松岡 健太郎

国立成育医療研究センター

病理診断科医長

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

高橋 雄一郎

国立病院機構長良医療センター

産科医長

研究協力者：

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

A．研究目的

胎児胸水症は全妊娠の1/12,000の頻度と報告されている。自然寛解する症例は予後良好であるが、重症例では胸腔内圧上昇による循環不全から胎児水腫に進行する症例や、長期間の胸水による圧迫から肺低形成を来とし、出生後の呼吸不全に陥るなどの予後不良の症例が存在する。それらの重症例に対しては胸腔穿刺により胸水を除去し圧迫を解除することが行われるが、すぐに再貯留するこ

とも多いため頻回の穿刺を必要とされる。そこで超音波ガイド下に胎児の胸腔にカテーテルを挿入する胎児胸腔-羊水腔シャント術(Thoracoamniotic shunting; TAS)が施行されており、乳糜胸と呼ばれる原発性胎児胸水と肺分画症に伴う続発性胎児胸水には有効な症例が多いと考えられている。

我が国では報告されている胎児胸水の症例数は未だ少なく、疾患の自然歴、重症度別の予後や胎児治療の有効性、出生後の治療法などに関する多症例での報告は存在しないためそれらの正確な実態は不明である。

本研究の目的は、国内の主要施設で出生前から診断された胎児胸水症例についての実態調査から、胎児診断された原発性胎児胸水についての自然歴と治療実態を明らかにすること。胎児治療としての胎児胸腔穿刺およびTASの有効性について検証し、患児を救命するための集学的治療指針に役立てることである。

B．研究方法

1) 一次調査：出生前診断された胎児胸水について、日本における全症例数と胎児治療が実施された症例数、予後に関する調査を国内の周産期センターを対象として実施した。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、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を聞き、胎児治療施行の有無、予後について調査した。

2) 二次調査：1)の調査で同意の得られた施設を対象に、二次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。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検討した。

解析は STATA SE ver 12.1 (College Station, USA)を用いて行い、一般線形モデルを用い死亡に対する各要因の相対リスク比(Relative Risk, RR)を推定した。p 値<0.05を統計学的有意差ありとした。

(倫理面での配慮)

国立成育医療研究センターおよび各分担研究者の所属施設での倫理委員会の審査・承認を得た後に、二次調査票を発送した。疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第一号）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）を遵守し、データ管理および解析を行った。

C . 研究結果

1) 一次調査

合計 151 施設から回答を得ることができた（回収率 89.3%）。113 施設で調査期間中に胎児胸水症例を経験しており、その結果、合計 539 例の胎児胸水症例（原発性胸水 412 例、ダウン症による続発性胸水 106 例、肺分画症による胸水 21 例）が集積された。胎児治療を行った症例は胸腔穿刺術が 172 例、胎児胸腔 - 羊水腔シャント術が 104 例に実施されていた。

2) 二次調査

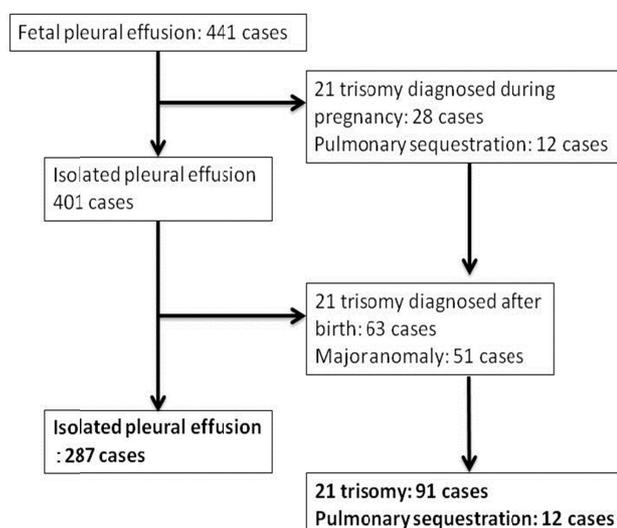
一次調査にて「対象症例あり」、「二次調査への協力可」と回答のあった 108 施設に対して調査を行い、91 施設より回答を得ることができ（回収率 84.3%）、441 例の胎児胸水症例

の集積をえた。回収された 441 例の胎児胸水症例の内訳は、原発性胸水が 287 例、ダウン症による続発性胎児胸水が 91 例、肺分画症による続発性胎児胸水が 12 例、合併奇形を有する続発性胎児胸水症例が 51 例であった。(Figure 1)

巻末に集積症例状況のサマリー、モニタリングレポートを添付する。【資料 5-1】

Figure 1

胎児胸水の調査結果(2007-2011)



原発性胎児胸水 287 例の背景情報を Table 1 に示す。平均母体年齢は 31.1 ± 4.9 歳であった。45.3%が初産であり、平均診断時週数は 27.5 ± 5.6 週であった。胎児超音波検査上、胎児水腫を呈した全症例は 195 例 (67.9%) であり、193 例 (67.3%) が両側の胎児胸水であった。胎児治療後に胎児水腫を呈した症例を除いた胎児水腫例は 186 例 (64.8%) であった。胎児胸腔穿刺術は 95 例 (33.1%) に施行され、TAS は 71 例 (24.7%) に施行された。

Table 1. Baseline characteristics of fetal isolated pleural effusion (n=287)

Characteristics	Total (n=287)
Age, mean \pm SD	31.1 \pm 4.9
Nulliparous, n(%)	130 (45.3%)
Multiple birth, n(%)	6 (2.1%)
Gestational weeks at diagnosis, mean \pm SD	27.5 \pm 5.6
US findings	
Hydrops fetalis, n(%)	195 (67.9%)
Hydrops fetalis observed before fetal therapy, n(%) ¹	186 (64.8%)
Bilateral pleural effusion, n(%)	193 (67.3%)
Polyhydramnios, n(%)	126 (43.9%)
Fetal therapy	
No therapy, n(%)	121 (42.2%)
Thoracocentesis only, n(%)	95 (33.1%)
TAS, n(%)	71 (24.7%)

¹ Hydrops fetalis was observed before fetal therapy for cases receiving thoracocentesis or thoracoamniotic shunting

SD, standard deviation; TAS, thoracoamniotic shunting

Table 2. Pregnancy outcomes of isolated pleural effusion stratified by hydrops fetalis (n=287)

	Total (n=287)	No hydrops (n=101)	Hydrops (n=195)	p value ²
PIH, %(n)	2.8% (8)	1.1% (1)	3.6% (7)	0.44
Mirror syndrome, %(n)	4.9% (14)	0% (0)	7.2% (14)	0.006
Natural remission, %(n)	12.5% (36)	26.1% (24)	6.2% (12)	<0.001
Gestational age at natural remission, mean \pm SD ¹	28.7 \pm 7.2	28.7 \pm 7.8	28.7 \pm 6.2	0.99
pPROM, %(n)	15.3% (44)	12.0% (11)	16.9% (33)	0.28
Gestational age at delivery, mean \pm SD	34.3 \pm 4.0	37.2 \pm 3.1	32.9 \pm 3.5	<0.0001
Birth weight, mean \pm SD	2443 \pm 751	2732 \pm 585	2306 \pm 783	<0.0001
Male, %(n)	50.9% (146)	58.7% (54)	47.2% (92)	0.08
Delivery mode, %(n)				
Transvaginal delivery	38.0% (109)	55.4% (51)	29.7% (58)	
Planned cesarean section	14.3% (41)	16.3% (15)	13.3% (26)	<0.001
Emergency cesarean section	47.7% (137)	28.3% (26)	56.9% (111)	

¹ n=36

² Continuous variables were tested by student's t-test and dichotomous variables were tested by chi-square test or fisher's exact test.

³ Two cases were developed hydrops fetalis and maternal mirror syndrom after fetal therapy

PIH, pregnancy-induced hypertension; pPROM, preterm premature rupture of membrane

SD, standard deviation;

胎児水腫の有無で分けた妊娠・分娩アウトカムを Table 2 に示す。母体合併症として、

Mirror 症候群は 4.9% (14 例) に認められた。胸水の自然消失例は 12.5% (36 例) あり、胎児

水腫症例に比し、非胎児水腫症例で有意に高率に認められた（胎児水腫症例；26.1%、非胎児水腫症例；6.2%， $p<0.001$ ）。全体の平均分娩週数は 34.8 ± 3.6 週であったが、胎児水腫症例で有意に早期に分娩に至っていた（胎児水腫症例； 32.9 ± 3.5 週、非胎児水腫症例； 37.2 ± 3.1 週， $p<0.0001$ ）。分娩方法は胎児水腫症例で有意に予定または緊急帝王切開率となった症例が多く、胎児水腫症例において、緊急帝王切開となった症例は56.9%（111例）であった。

同様に胎児水腫の有無で分けた新生児・乳児期アウトカムおよび生存率を Table 3 に示す。生存率は全体で70.7%、胎児水腫合併例で有意に予後不良であった。全生存率は、胎児水腫非合併例では95.2%であったのに対し、胎児水腫合併例では56.8%と有意に低かった（ $p<0.001$ ）。新生児期においても、胎児水腫合併例で、より高率に生後胸水、腹水および皮下浮腫を認めた。呼吸管理についても、胎児水腫合併症例で、Nasal DPAP や IMV、HFO、一酸化窒素(NO)使用がより高率に行われて

Table 3. Perinatal and infantile outcomes of isolated pleural effusion (n=287)

	Total (n=287)	No hydrops (n=101)	Hydrops (n=195)	p value ³
Total survival, %(n)	70.7% (203)	95.2% (99)	56.8% (104)	<0.001
Fetal death, %(n)	9.8% (28)	1.1% (1)	13.9% (27)	0.001
Neonatal death, %(n)	16.0% (46)	1.1% (1)	23.1% (45)	<0.001
Infantile death, %(n)	3.5% (10)	0.0% (0)	5.1% (10)	0.03
Neonatal outcomes¹	(n=259)	(n=91)	(n=168)	
Pleural effusion at birth, %(n)	76.1% (197)	53.9% (49)	88.1% (148)	<0.001
Ascitis at birth, %(n)	29.7% (77)	2.2% (2)	44.6% (75)	<0.001
Skin edema, %(n)	47.9% (124)	4.4% (4)	71.4% (120)	<0.001
Mechanical ventilation, %(n)	68.0% (176)	36.3% (33)	85.1% (143)	<0.001
Nasal DPAP	13.1% (34)	5.5% (5)	17.3% (29)	0.007
IMV	45.2% (117)	26.4% (24)	55.4% (93)	<0.001
HFO	41.7% (108)	14.3% (13)	56.6% (95)	<0.001
Nitric oxide use	12.7% (33)	3.3% (3)	17.9% (30)	0.001
Infantile outcomes²	(n=213)	(n=90)	(n=123)	
Duration of mechanical ventilation, %(n)				
≤ 7 days	15.0% (32)	15.6% (14)	14.6% (18)	
8-28 days	22.1% (47)	12.2% (11)	29.3% (36)	<0.001
≥ 29 days	23.0% (49)	6.7% (6)	35.0% (43)	
HOT, %(n)	4.2% (9)	0.0% (0)	7.3% (9)	0.009

¹ Excluded fetal death cases

² Excluded fetal and neonatal death cases

³ Continuous variables were tested by student's t-test and dichotomous variables were tested by chi-square test or fisher's exact test.

nasal DPAP, nasal directional positive airway pressure; IMV, intermittent mandatory ventilation; HFO, high frequency oscillation; HOT, home oxygen therapy

いた。長期予後である在宅酸素療法に関しても、胎児水腫非合併例では1例も認めなかったのに対し、胎児水腫合併例では7.3% (9例) に認められ、統計学的有意差を認めた (p=0.009)。

胎児治療例、ただし治療例では治療前に胎児水腫を合併していた183例における、胎児治療別に見た母体背景、分娩、新生児期および乳児期アウトカムを Table 4 に示す。

Table 4. Characteristics and delivery, neonatal and infantile outcomes of isolated pleural effusion stratified by fetal therapy among hydrops fetalis observed before fetal therapy (n=186)

	No therapy (n=67)	Thoracocentesis only (n=62)	TAS (n=57)	p value ³
Age, mean ± SD	30.3 ± 5.1	31.5 ± 5.0	32.4 ± 4.6	0.05
Nulliparous, %(n)	47.8% (32)	37.7% (23)	50.9% (29)	0.32
Gestational weeks at diagnosis, mean ± SD	27.7 ± 5.2	28.2 ± 4.9	25.9 ± 4.2	0.01
30 weeks ≤, %(n)	40.3% (27)	50.0% (31)	21.1% (12)	
26 weeks ≤ - <30 weeks, %(n)	31.3% (21)	22.6% (14)	36.8% (21)	0.03
< 26 weeks, %(n)	26.9% (18)	27.4% (17)	40.4% (23)	
Skin edema & ascitis	58.2% (39)	56.5% (35)	75.4 (43)	0.06
bilateral pleural effusion, %(n)	77.6% (52)	93.6% (58)	91.2% (52)	0.01
Polyhydramnios, %(n)	46.3% (31)	62.9% (39)	60.0% (34)	0.13
Natural remission, %(n)	17.9% (12)	—	—	—
pPROM, %(n)	6.0% (4)	14.5% (9)	33.3% (19)	<0.001
Gestational age at delivery, mean ± SD	32.7 ± 4.2	32.3 ± 3.5	33.8 ± 2.8	0.06
Birth weight, mean ± SD	2336 ± 887	2321 ± 834	2241 ± 631	0.79
Delivery mode, %(n)				
Transvaginal delivery	35.8% (24)	24.2% (15)	29.8% (17)	
Planned cesarean section	17.9% (12)	17.7% (11)	5.3% (3)	0.10
Emergency cesarean section	46.3% (31)	58.1% (36)	64.9% (37)	
Total survival, %(n)	59.7% (40)	50.0% (31)	63.2% (36)	0.32
Fetal death, %(n)	19.4% (13)	11.3% (7)	10.5% (6)	0.28
Neonatal death, %(n)	19.4% (13)	27.4% (17)	22.8% (13)	0.56
Infantile death, %(n)	1.5% (1)	11.3% (7)	3.5% (2)	0.05
Neonatal outcomes¹	(n=54)	(n=55)	(n=51)	
Pleural effusion at birth, %(n)	79.6% (43)	94.6% (52)	90.2% (46)	0.05
Ascitis at birth, %(n)	48.2% (26)	56.4% (31)	29.4% (15)	0.02
Skin edema, %(n)	66.7% (36)	85.5% (47)	56.9% (29)	0.005
Mechanical ventilation, %(n)	77.8% (42)	90.9% (50)	84.3% (43)	0.17
Nasal DPAP	14.8% (8)	14.6% (8)	25.5% (13)	0.25
IMV	44.4% (24)	58.2% (32)	58.8% (30)	0.2
HFO	44.4% (24)	76.4% (42)	47.1% (24)	0.001
NO	13.0% (7)	21.8% (12)	19.6% (10)	0.46
Infantile outcomes²	(n=41)	(n=38)	(n=38)	
Duration of mechanical ventilation, %(n)				
< 1 week	14.6% (6)	13.2% (5)	18.4% (7)	
8-28 days	34.2% (14)	28.9% (11)	18.4% (7)	0.25
more than 29 days	22.0% (9)	44.7% (17)	39.5% (15)	
HOT, n(%), %(n)	4.9% (2)	13.2% (5)	5.3% (2)	0.31

¹ Excluded fetal death cases

² Excluded fetal and neonatal death cases

³ Continuous variables were tested by ANOVA and dichotomous variables were tested by chi-square test or fisher's exact test.

TAS, thoracoamniotic shunting; pPROM, preterm premature rupture of membrane; nasal DPAP, nasal directional positive airway pressure; IMV, intermittent mandatory ventilation; HFO, high frequency oscillation; HOT, home oxygen therapy

SD, standard deviation;

無治療群に比べて、TAS 症例では、有意に診断時週数が早く、無治療群では 77.6%が両側性の胎児胸水であったのに対して、TAS および胎児胸腔穿刺術症例においてより高頻度に認められた(胸腔穿刺術群; 93.6%、TAS 群; 91.2%, $p=0.01$)。一方で、胸水の自然消失は、無治療群において 17.9%(12 例)に認められた。前期破水は TAS 症例で多く(33.3%、19 例)、胸腔穿刺術群では 14.5% (9 例)、無治療群では 6.0% (4 例)であり、3 群間で統計学的有意差を認めた($p<0.001$)。妊娠週数、出生体重および分娩方法は、3 群間で統計学的有意差は認められなかった。出生時の新生児アウトカムとして、胸水は無治療群で 79.6%に認められたのに対して、胸腔穿刺術群では 94.6%、TAS 群では 90.2%と高率に胸水の貯留を認めた($p=0.05$)。一方で、腹水や皮下浮腫の有無に関しては、無治療群の方が TAS 群よりも高頻度に認められ、腹水の貯留は無治療群で 48.2% (26 例)、TAS 群で 29.4% (15 例)、皮下浮腫は無治療群で 66.7% (36 例)、TAS 群で 56.9%(29 例)であり、いずれも 3 群間で有意差を認めた($p=0.02$, $p=0.005$)。人工呼吸管理については、いずれの人工呼吸

方法および NO 使用についても、胸腔穿刺術群で最も高く、特に HF0 による人工呼吸管理については、胸腔穿刺術群が 76.4%、無治療群が 44.4%、TAS 群が 47.1%であり、3 群間で有意差を認めた($p=0.001$)。胎児死亡、新生児死亡、乳児死亡を含む全生存率は、無治療群では 59.7%であったのに対し、胸腔穿刺術群では 50.0%、TAS 群では 63.2%であったが、3 群間に有意差は認めなかった。

予後不良因子を抽出するため、胎児治療前の胎児水腫症例 186 例における死亡に対する各要因の相対リスク比(Relative Risk, RR)を Table 5 に示す。有意差を認めたものは、診断時週数、腹水と皮下浮腫の合併例、そして両側胸水の有無であった。診断時週数は 30 週以降の症例と比較した場合 26 週~30 週の症例で RR は 2.1 (95%信頼区間, 1.3-3.5)、26 週未満に診断された症例は 2.7 (95%信頼区間, 1.7-4.4)であった。また、皮下浮腫または腹水どちらか一方の合併例に比べて、両者の合併例では RR が 2.0(95%信頼区間, 1.3-3.1)、片側胸水に対して両側胸水では RR は 2.8 (95% CI, 1.1-6.9)であった。

Table 5. Crude relative risk for total death (n=186)

Factor	RR	95% CI	P value
Gestational age at diagnosis			
30≤ (n=70)	Reference		
26≤ - <30 (n=56)	2.1	1.3 to 3.5	0.004
< 26 weeks (n=58)	2.7	1.7 to 4.4	<0.001
Skin edema or ascitis only (n=69)			
Skin edema & ascitis (n=117)	2.0	1.3 to 3.1	0.002
Bilateral pleural efusion (Ref: unilateral)			
Hydramnious (Ref: no hydramnious)	2.8	1.1 to 6.9	0.03
	0.81	0.58 to 1.13	0.21

RR, relative risk; CI, confidence interval

Table 6. Crude and adjusted relative risk of fetal therapy for total death among hydrops cases (n=186).

Factor	Crude RR	95% CI	Adjusted RR ¹	95% CI
No therapy	Reference		Reference	
Thoracocentesis only	0.998	0.65 to 1.54	0.87	0.64 to 1.2
TAS	0.86	0.53 to 1.38	0.64	0.44 to 0.94

¹ Adjusted for gestational age at diagnosis, bilateral pleural effusion, ascitis and skin edema

RR, relative risk; CI, confidence interval, TAS, thoracoamniotic shunting

胎児水腫症例における胎児治療の有効性を検証するため、胎児治療前の胎児水腫合併例186例における全死亡に対する胎児治療のRRを算出した(Table 6)。無治療群に対して、胸腔穿刺術群のCrude RRは0.998(95%信頼区間, 0.65–1.54)であったのに対し、TASは0.86(0.53–1.36)であった。交絡因子と考えられた診断時週数、両側胸水の有無および腹水と皮下浮腫の合併の有無を調整した場合、Adjusted RRは胸腔穿刺術群では0.87(0.64–1.2)、TAS群では0.64(95% CI 0.44–0.94)と、TAS群で有意に死亡に対するリスクを低下させた。

D. 考察

1) 胎児胸水について

胎児胸水は原発性と続発性に分類され原発性胸水は乳糜胸ともいわれリンパ管の還流障害が原因とされている。続発性胸水にはダウン症候群や肺分画症など様々な原因がある。前年度は、一次調査の概要の報告を行った。本年度は、一次調査で同意の得られた施設に対し二次調査を行い、その結果、5年間の調査期間で、原発性胎児胸水287

例、ダウン症による胎児胸水91例、肺分画症による胎児胸水12例の臨床データを得た。

胎児胸水は出生前に診断がつきやすく、妊娠22週以降のほとんどの症例が周産期センターで管理されていると考えられる。周産期センターを対象とした調査で回収率も極めて高く、今回の調査は胎児胸水に対する全国実態調査として信頼のおけるデータである。5年間の調査期間で、287例の原発性胸水症例の詳細な妊娠・出生後情報を得たが、これだけの症例集積は世界的に見ても過去になく、本研究により日本における原発性胎児胸水の実態が明らかになった。

2) 胎児水腫の合併

原発性胸水に関して検討を行った結果、原発性胸水の67.9%を占める胎児水腫合併例において、有意に予後が悪い事がわかった(Table 3)。一方で、胎児水腫非合併例は、全生存率が95.2%と非常に良好であることがわかり、今後、胎児治療の適応を考慮する上で、胎児水腫合併の有無が重要な指標であると考えられた。また、胎児水腫症例における予後因子の抽出をした結果、診断時週数、両側胸水の有無、皮下浮腫および

腹水合併の有無が有意に予後に寄与していることがわかった。胎児水腫と共に、診断時妊娠週数が早く、両側性の胸水や、皮下浮腫と腹水両者を合併していた場合、重症例である可能性が高いため、集学的な周産期管理が必要であると考えられた。

3) 胎児治療

胎児水腫症例に限ったサブグループ解析の結果、胎児治療であるTASで非治療群と比較し、有意に死亡リスクを低下させるという結果であり(RR 0.64, 95% 信頼区間、0.44-0.94) (Table 6)、TASが有効である可能性が示唆された。すなわち重症例である胎児水腫合併例における胎児胸腔-羊水腔シャント術の有効性が示唆された。

しかし、観察研究である本研究において、様々な要因が胎児治療の選択に関連していると推測され、本検討の結果だけで胎児治療の有効性の結論づけることはできない。今後は、さらなる有効性の検証のため、多施設でのランダム化比較試験を検討する必要がある。

E . 結論

胎児診断された胎児胸水の全国実態調査を実施し、287例の胎児原発性胸水の症例集積を得た。非胎児水腫症例では95%以上が生存し、予後良好であったのに対し、胎児水腫症例は56.8%と予後不良であった。胎児胸腔-羊水腔シャント術は、胎児水腫合併症例において、予後を改善する可能性があると考えられた。今後さらなる有効性の検証のための多施設ランダム化比較試験の検討が必要である。

F . 研究発表

1. 学会発表

高橋雄一郎, 川鱈市郎, 左合治彦, 石井桂介, 中田雅彦, 村越毅: 胎児治療に関する有害事象共通用語基準(CTCAE)の提案~胸腔-羊水腔シャント術(TAS)を例に~. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2013.7.16

G . 知的財産の出願・登録状況

なし

胎児胸水に関する全国実態調査サマリー

一次調査 日本周産期・新生児医学界の母体・胎児研修施設の期間施設
169 施設に対して問い合わせた。

一次調査受領状況

	施設数	回答率
返信数	144	85.2%
返信数 + 電話で対象症例 0 と回答した施設	151	89.3%

一次調査にて返信のあった施設（151 施設）のうち、対象症例有無の内訳

	施設数
対象症例があった	113
なかった	38

一次調査対象症例「あった」と回答した施設の疾患内訳

疾患名	原発性胸水	ダウン症による 続発性胸水	肺分画症による 続発性胸水	計
疾患別合計	412	106	21	539

二次調査

一次調査にて「対象症例あり」、「二次調査への協力可」と回答のあった 108 施設に対し調査した。

二次調査受領状況

送付施設数	受領施設数	受領率
108	91	84.3%

疾患別集計表

調査票 -1 出生前の情報で「原発性胸水」と選択されている症例から、調査票 出生前出生後「染色体異常の詳細」、調査票 -1 出生時「他の合併奇形」の記載内容より「ダウン症と判断した症例」、「原発性胸水で奇形ありの症例」、を研究班が分類した。

疾患名	1 原発性 胸水	2 ダウン症による 続発性胸水	3 肺分画症による 続発性胸水	4 原発性胸水 でダウン症と 判断した	5 原発性胸 水で奇形あ りの症例	合計
疾患別合計	287	77	12	14	51	441

文責：JCRAC データセンター
山原有子

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金白井班
胎児胸水班 研究打合せ議事録

日 時：2013 年 5 月 25 日（土） 12:00～16:00

場 所：リーガロイヤルホテル NCB3 階 桐の間

内 容：胎児胸水の全国調査と本年度の研究計画

出席者：（敬称略）

国立成育医療研究センター	左合 治彦、和田 誠司、梅原 永能、吉田 彩
大阪府立母子保健総合医療センター	石井 桂介、笹原 淳
長良医療センター	高橋 雄一郎
国立国際医療センター	笹井 真里
東京慈恵会医科大学	種元 智洋、佐藤 陽一
神奈川県立こども病院	神保 覚子
兵庫県立こども病院	喜吉 賢二
聖隷浜松病院	村越 毅
杏林病院	谷垣 真治
昭和大学病院	市塚 清健
宮城県立こども病院	小澤 克典

一次調査：日本周産期・新生児医学会の母体・胎児研修施設の基幹施設に対し、全症例数
出生前診断された胎児胸水について胎児治療が実施された症例数、予後に関する
調査を実施した。

一次調査は返答率 89%となった為、追跡調査は行わない。

二次調査：一次調査で同意の得られた施設を対象に、症例ごとに二次調査票を用いて 5 年
間に後ろ向き観察研究を実施する。

二次調査は現在のところ受領率 69.4%、早々に追跡調査を実施し、6 月一杯で
終了予定。

評価項目：胎児期の経過（発症妊娠週数、両側性か変則性か、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、胸腔-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 について検討する。

観察研究の結果から胎児治療の実態の解析、胎児治療の適応基準の作成、周産
期管理を含めた胎児肺低形成のガイドラインに焦点を当て、重症度別治療指針
を作成する。

論文発表の予定案：

全体の疫学を中心としたもの（成育医療研究センター）

乳び胸（長良医療センター高橋先生）

ダウン症（九州大学湯本先生 or 大阪府立母子保健総合医療センター石井先生）

肺分画症（成育医療研究センター）

今後のスケジュール

6 月中に現在までのデータから論文の概要となる figure を検討する。

7 月中にデータクリーニングを行い、データ完成する。

次回の会議は 7 月 26 日（金）14 時頃より成育医療研究センターで行う。

文責：和田誠司

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金臼井班
胎児胸水班 研究打合せ議事録

日 時：平成 25 年 7 月 26 日（金）15：00～17：30

会 場：国立成育医療研究センター管理棟 2 階 22 会議室

参加者：（敬称略）

国立成育医療研究センター 左合治彦、和田誠司、左勝則、石田美由紀、清宮真理

大阪府立母子保健総合医療センター 石井桂介、笹原淳

九州大学総合周産期母子医療センター 湯元康夫

国立国際医療研究センター 笹井真里、山原有子

計 10 名

【議 題】

1. 二次調査の結果について

- ・二次調査の回収率は 60%弱程度
- ・調査票の回収は本日を持って締め切りとする
- ・今後はデータクリーニングを行い、最終的なデータを次回(9/13)の会議までに確定する

2. 原発性胸水の定義について

- ・原発性胸水の症例には形態異常は含むべきでないが、21 トリソミーとして集めた症例には形態異常症例も含んでいる。バイアスを避けるため、原発性胸水の検討では、妊娠中および出生後の染色体検査で判明した 21 トリソミーの症例はすべて除外することとなった
- ・今回の検討において、原発性胎児胸水は染色体異常を除き、明らかな形態異常を除いた胎児胸水症例とし、乳び胸水に関しては定義に含めないこととした

3. データの入力に関して

- ・死産の場合 Apgar Score は「未入力」で統一した
- ・出生後の腹水の欠損値 26 件に関しても「なし」で統一した
- ・その他の欠損値に関しても、欠損値を判断するためのヒントとなる項目を含むリストを作成し、8 月 16 日に成育で会議を開き決定する。リストの作成は臨床研究センターと成育の間でメールにて連絡し作成する

4. 今後の分担

原発性胸水：和田先生

ダウン症による続発性胸水：湯元先生

肺分画症による続発性胸水：石井先生

- ・解析に関して不明な点は適宜左が担当する
- ・シャントの成績に関しては、それぞれの検討で個別に行うこととする

- ・肺分画症に関しては、追加調査を行う

5. 今後のスケジュール

- ・データクリーニングのための打ち合わせ：8月16日(金) 16時～成育にて
- ・次回班会議：9月13日 15時～成育にて
- ・次回の班会議までに論文の骨子となる Figure の作成や Intro, Method について書き始めできれば12月までに論文作成を完了させ投稿を目指す
- ・解析が間に合えば来年の日産婦(締め切り9月末)で研究結果を報告する

文責：左 勝則

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金白井班
胎児胸水班 研究打合せ議事録

日 時：平成 25 年 8 月 16 日（金）16：00～19：00

会 場：国立成育医療研究センター管理棟 3 階 医局内会議室 B

参加者：（敬称略）

国立成育医療研究センター 左合治彦、和田誠司、左勝則

国立国際医療研究センター 笹井真里、山原有子

計 5 名

【議 題】

6. 二次調査データクリーニングについて

- ・事前に作成した原発性胸水症例のリストから、染色体異常および Major anomaly 症例を除外し、最終的な原発性胸水、ダウン症、肺分画症症例を確定した
- ・原発性胸水症例で、今回新たにダウン症、合併奇形症例と分類された症例は新たなフラグをリストに立て追跡できる様にした
- ・染色体検査結果に「47XY」と記載された 2 症例については、回答先に再度問い合わせ確認することとした
- ・未入力、不明と記載された項目についてリストを閲覧、討議し、最終的なデータを確定した

7. 今後のスケジュール

- ・今回のデータクリーニングをもとに最終的なデータセットを作成する
- ・8月中旬にデータを仮固定、8月末にデータ発送を目指す
- ・次回班会議：9月13日15時～成育にて

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金白井班
胎児胸水班 研究打合せ議事録

日 時：平成 25 年 9 月 13 日(金) 15:00~17:00

会 場：国立成育医療研究センター管理棟 1 階 13 会議室

参加者：(敬称略)

国立成育医療研究センター 左合治彦、和田誠司、左勝則、石田美由紀、清宮真理

大阪府立母子保健総合医療センター 石井桂介、笹原淳

九州大学総合周産期母子医療センター 湯元康夫

国立国際医療研究センター 笹井真里、山原有子

長良医療センター 高橋雄一郎

計 11 名

【議 題】

8. データクリーニング後の二次調査解析結果について

- ・ データクリーニング後の、最終的な症例数を確認した(原発性胸水 287 例、21 トリソミー 91 例、肺分画症 13 例)。
- ・ データクリーニング後の二次調査データベースを用いて、原発性胸水、21 トリソミーによる胎児胸水における背景因子・転帰の Table を供覧し、論文作成のための今後の解析の方向性について検討した。
- ・ 原発性胸水では、胎児治療で分けたものから、さらに胎児水腫あり/なしで分け、Table の作成を進めることとなった。
- ・ 21 トリソミーに関しても同様に、胎児治療のあり/なしと共に、胎児水腫の有無で分けた table を作成し、予後不良のリスク因子を抽出していくこととなった。
- ・ 肺分画症による胎児胸水 13 例に関しては、追加調査のための質問票の内容を確認し、質問事項を確定した。今後は、石井医師が症例を提出した病院に電話連絡した後に、データセンターを通じて質問票の発送を行うこととなった。追加調査票の回収の締め切りは 10 月 10 日とした。

9. 今後のスケジュール

- ・ ダウン症と原発性胸水で各 2 題、来年の日産婦に演題を提出する
- ・ 今回の検討を元に、解析を継続し、次回班会議までに Figure と Table を完成させる
- ・ 次回班会議：10 月 25 日 17 時~成育にて

文責：左 勝則

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金白井班
胎児胸水班 研究打合せ議事録

日 時：平成 25 年 10 月 15 日（火） 16：30～19：30

会 場：国立成育医療研究センター管理棟 1 階 13 会議室

参加者：（敬称略）

国立成育医療研究センター 左合治彦、和田誠司、清宮真理

国立国際医療研究センター 田中康博、山原有子、新保卓郎

計 6 名

【議 題】

1. 納品済みデータセットの修正について

前任者の退職に伴い、業務を引き継いだデータマネージャが二次調査票（紙の原資料）と納品した最終データセットを再度突合したところ、何件か不整合が見つかった。

原 因：調査票は OCR で読み込み、データマネジャー 1 名がチェックを行っているが、今回、OCR の読み込みエラーとデータマネジャーの見落としが重なり起こったものと思われる。

検 証：全症例（442 例）について見直しを行った。（複数名で確認を行った）

正誤一覧に沿って、データの不整合について確認した。

左先生が解析中のデータが変わってくる。

抄録に影響はない。

結 果：大きく変わるデータは「経産か初産」、「人工呼吸の有無」。分類する疾患の数は変わらない。古いデータセットのファイルに修正箇所を黄色で網掛けし、再提出してもらう。

2. 調査票についての確認

➤ データセンターより、二次調査票の記載内容について確認があった。それぞれの症例について確認し、回答した。

➤ 二次調査票の「出生時のコメント」欄については、まだ再確認作業ができていないとのこと。（数字データの修正後、作業にとりかかる）

3. 今後のスケジュール

➤ 修正後のデータセット（修正箇所は黄色で網掛け）については、今週中に提出してもらう。（左合 Dr、和田 Dr、左 Dr、湯元 Dr、石井 Dr、高橋 Dr へファイルを送る）

➤ 「出生時のコメント」欄については、11 月末までに確認作業を行い、データを提出してもらう。

次回班会議：10 月 25 日（金）17 時～成育にて

文責：清宮真理

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金白井班
胎児胸水班 研究会議議事録

日 時：平成 25 年 10 月 25 日(金) 17：15～21：00

会 場：国立成育医療研究センター管理棟 1 階 13 会議室

参加者：(敬称略)

国立成育医療研究センター 左合治彦、和田誠司、左 勝則、石田美由紀、清宮真理

大阪府立母子保健総合医療センター 石井桂介、笹原 淳

九州大学総合周産期母子医療センター 湯元康夫

国立病院機構長良医療センター 高橋雄一郎

国立国際医療研究センター 山原有子

日本臨床研究支援ユニット 栗原雅明

計 11 名

【議 題】

10. 解析用データセットの修正について

- ・ JCRAC データセンター山原氏より、解析用データセットの修正について報告を受けた。

11. 原発性胸水の解析結果について

- ・ 修正後のデータセットで解析した Table を供覧し、今後の解析・論文化について検討した。
- ・ 今回の解析から、胎児治療を施行していない胎児水腫症例において、生存率が非常に良いことがわかった(59.4%)。
- ・ シャント術を施行した胎児水腫症例においても同程度の生存率であったが(66.7%)、シャント術を施行した症例は、重症例が多く、論文化にむけて、上記結果を正確に伝える必要がある。
- ・ 引き続き解析を行い、シャント術の適応症例の模索を行う。

12. ダウン症による胎児胸水症例の解析結果について

- ・ 修正後のデータセットで解析した Table を供覧し、今後の解析・論文化について検討した。
- ・ Table は、胎児治療ではわけずに、胎児水腫の有無でわけたものを作成する。
- ・ 今後は、死亡のリスク因子の抽出を単変量解析で行う。

13. 肺分画症による胎児胸水症例に対する追加調査について

- ・ 追加調査の現段階での結果を確認した。
- ・ 対象となった 13 例の内、12 例の回収ができており、その内 3 例は胎児期の診断が、CCAM 等他の疾患と回答されていた。
- ・ 質問紙の回収が完了した上で、論文化するかどうかを検討することとした。

14. 今後のスケジュール

資料 5-2

- ・ 11月1日(金)の白井班全体班会議にて、本日の結果を報告する。
- ・ 解析用データセットの修正について、原発性胸水、ダウン症、肺分画症それぞれについて、班会議に向けて、コメント付きの Table を作成する。

文責：左 勝則

ダウン症候群に続発する胎児胸水の実態調査

研究分担者

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

研究協力者

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

研究要旨：

胎児胸水症は全妊娠の 1/12,000 の頻度と報告されている。自然寛解する症例から胎児水腫に進行する症例まで様々であり、重症例に対しては胎児胸腔 羊水腔シャント術が有効との報告もみられる。胎児胸水には、乳糜胸と呼ばれる原発性胎児胸水と肺分画症やダウン症候群に伴う続発性胎児胸水がある。本研究の目的は胎児胸水の原因のひとつであるダウン症候群の症例を集積し、臨床的特徴を抽出することである。

国内周産期センターのうち、調査研究の応諾が得られた施設において 2007 年 1 月から 2011 年 12 月までの間に、胎児胸水と出生前診断された胎児胸水 442 例の中から、ダウン症候群に続発した 91 例を対象とした。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、胎児治療の有無が児の生存率を上昇させる因子となっていなかった。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。しかしながら、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とは言えなかった。

胎児胸水研究グループ

研究分担者：

左合 治彦（研究グループ総括責任者）

国立成育医療研究センター

周産期・母性診療センター長

石井 桂介

大阪府立母保健総合医療センター

産科副部長

松岡 健太郎

国立成育医療研究センター

病理診断科医長

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

高橋 雄一郎

国立病院機構長良医療センター

産科医長

研究協力者：

加藤 聖子

九州大学病院

産科婦人科教授

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

A . 研究目的

胎児胸水症は全妊娠の 1/12,000 の頻度と報告されている。自然寛解する症例から胎児水腫に進行する症例まで様々である。重症例に対しては胎児胸腔 羊水腔シャント術が有効との報告も散見される。特に乳

糜胸と呼ばれる原発性胎児胸水と肺分画症に伴う続発性胎児胸水には胎児治療が有効な症例が多いと考えられている。

我が国では報告されている胎児胸水の症例数は少なく、疾患の自然歴、重症度別の予後や胎児治療の有効性に関する多症例での報告は存在しない。そのため、胎児胸水の胎児治療の適応や治療指針を定める基盤となる情報を集積する必要がある。本研究の目的は胎児胸水の原因のひとつであるダウン症候群の症例を集積し臨床的特徴を抽出することである。

B . 研究方法

一次調査、二次調査の研究方法の詳細については胎児胸水に関するもう一つの分担研究である「胎児胸水に関する全国調査 (2007-2011) : 特に原発性胸水について」を参照。

国内周産期センターのうち、調査研究の応諾が得られた施設において 2007 年 1 月から 2011 年 12 月までの間に胎児胸水と出生前診断された胎児胸水 442 例の中からダウン症候群に続発した 91 例を対象とし、他施設共同研究として調査票を用いた調査を実施した。

対象 91 例において、臨床的特徴を抽出するとともに、胎児水腫群 (63 例) と非胎児水腫群 (28 例) における胸水自然寛解率、生存率等を比較検討した。さらに、児死亡に対するリスク因子を抽出するため、ロジスティック回帰分析により各要因のオッズ比を算出した。

解析は STATA SE ver 12.1 (College Station, USA) を用いて行い、p 値 < 0.05 を統計学的有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

本研究は、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)を遵守し、倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 対象91例の背景:
母体年齢は 35.1 ± 4.9 歳、胎児胸水の診断週数は 29.2 ± 3.7 週、生存率は 57.1% (52/91 例) であった。胎児水腫を 69.2% (63/91 例) に認めた。胸水穿刺術は 34.1% (31/91 例) に、胸水羊水腔シャント術は 14.3% (13/91 例) に施行されていた。(Table.1)

Table 1. Baseline characteristics of fetal pleural effusion complicated with trisomy 21 (n=91)

Characteristics	Total (n=91)
Age, mean \pm SD	35.1 \pm 4.9
Nulliparous, n(%)	34 (37.4%)
Multiple birth, n(%)	2 (2.2%)
Gestational weeks at diagnosis, mean \pm SD	29.2 \pm 3.7
US findings	
Hydrops fetalis, n(%)	63 (69.2%)
Bilateral pleural effusion, n(%)	74 (81.3%)
Polyhydroamnious, n(%)	43 (47.3%)
Diagnosed during pregnancy, n(%)	28 (30.8%)
Diagnosed after pregnancy, n(%)	63 (69.2%)
Fetal therapy	
No therapy, n(%)	47 (51.6%)
Thoracocentesis only, n(%)	31 (34.1%)
TAS, n(%)	13 (14.3%)

SD, standard deviation; TAS, thoracoamniotic shunting

2) 胎児水腫群と非胎児水腫群での比較：自然寛解率は、胎児水腫群で 4.8% (3/63 例) 非胎児水腫群で 10.7% (3/28 例) であり、両群間に有意差を認めなかった (p=0.37)。分娩週数は胎児水腫群で 33.1 ± 2.6 週、非胎児水腫群で 36.1 ± 3.4 週であり、有意に胎児水腫群で分娩週数が早いという結果であった。 (p=0.0001)。生存率は胎児水腫群で 47.6% (30/63 例)、非胎児水腫群で

78.6% (22/28 例) と非胎児水腫群で有意に生存率が高いという結果であった (p=0.006)。合併奇形を全体の 38.4% (35/91 例) に認め、内訳は先天性心疾患 23 例、消化器疾患 7 例、一過性骨髄異常増殖症 5 例であった。合併奇形の頻度は、胎児水腫群と非胎児水腫群で頻度に差を認めなかった。 (Table.2, 3)

Table 2. Pregnancy outcomes of isolated pleural effusion complicated with trisomy 21 stratified by hydrops fetalis (n=91)

	Total (n=91)	No hydrops (n=28)	Hydrops (n=63)	p value ¹
PIH, %(n)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	NA
Mirror syndrome, %(n)	1.1% (1)	0.0% (0)	1.6% (1)	1
Natural remission, %(n)	6.6% (6)	10.7% (3)	4.8% (3)	0.37
pPROM, %(n)	8.8% (8)	14.3% (4)	6.4% (4)	0.25
Gestational age at delivery, mean ± SD	34.0 ± 3.2	36.1 ± 3.4	33.1 ± 2.6	0.0001
Birth weight, mean ± SD	2278 ± 703	2462 ± 647	2194 ± 717	0.09
Male, %(n)	65.9% (60)	71.4% (20)	63.5% (40)	0.46
Delivery mode, %(n)				
Transvaginal delivery	31.9% (29)	39.3% (11)	28.9% (18)	
Planned cesarean section	12.1% (11)	14.3% (4)	11.1% (7)	0.44
Emergency cesarean section	56.0% (51)	46.4% (13)	60.3% (38)	

¹ Continuous variables were tested by student's t-test and dichotomous variables were tested by chi-square test or fisher's exact test.

PIH, pregnancy induced hypertension; pPROM, preterm premature rupture of membrane
SD, standard deviation;

Table 3. Perinatal and infant outcomes of fetal pleural effusion complicated with 21 trisomy stratified by hydrops fetalis (n=91)

	Total (n=91)	No hydrops (n=28)	Hydrops (n=63)	p value ²
Total survival, %(n)	57.1% (52)	78.6% (22)	47.6% (30)	0.006
Fetal death, %(n)	90.1% (9)	0.0% (0)	14.3% (9)	0.05
Neonatal death, %(n)	15.9% (13)	10.7% (3)	18.5% (10)	0.53
Infantile death, %(n)	18.7% (17)	10.7% (3)	22.2% (14)	0.25
Neonatal and infantile outcomes¹	(n=82)	(n=28)	(n=54)	
Pleural effusion at birth, %(n)	87.8% (72)	85.7% (24)	88.9% (48)	0.73
Ascitis at birth, %(n)	45.1% (37)	10.7% (3)	63.0% (34)	<0.001
Skin edema, %(n)	59.8% (49)	14.3% (4)	83.3% (45)	<0.001
Anomaly of neonate				
Cardiovascular anomaly, %(n)	28.1% (23)	35.7% (10)	24.1% (13)	0.27
Gastrointestinal anomaly, %(n)	8.5% (7)	10.7% (3)	7.4% (4)	0.69
Blood anomaly, %(n)	5% (6.1)	0.0% (0)	9.3% (5)	0.47
Mechanical ventilation, %(n)				
Mechanical ventilation, %(n)	80.5% (66)	60.7% (17)	90.7% (49)	0.001
Nasal DPAP	24.2% (16)	17.9% (5)	20.4% (11)	0.79
IMV	68.2% (45)	39.3% (11)	63.0% (34)	0.04
HFO	48.5% (32)	21.4% (6)	48.2% (26)	0.02
Nitric oxide use	22.7% (15)	21.4% (6)	16.7% (9)	0.76
Duration of mechanical ventilation, %(n)				
< 1 week	18.3% (15)	21.4% (6)	16.7% (9)	
8-28 days	34.2% (28)	25.0% (7)	38.9% (21)	0.005
more than 29 days	28.1% (23)	14.3% (4)	35.2% (19)	
HOT, %(n)	3.7% (3)	0% (0)	3% (5.6)	0.55

¹ Excluded fetal death cases (n=82)

² Continuous variables were tested by student's t-test and dichotomous variables were tested by chi-square test or fisher's exact test.

NA, not available; DPAP, nasal directional positive airway pressure; IMV, intermittent mandatory ventilation; HFO, high frequency oscillation; HOT, home oxygen therapy

3) 児死亡に対するリスク因子の抽出：

児死亡に対するリスク因子として、診断時週数、胎児水腫の有無、合併奇形の有無、胎児治療の有無を検討した。診断時週数は、有意に児死亡と関連しており、1週増加毎のオッズ比が0.77 (95% 信頼区間, 0.66-0.89)であった。同様に胎児水腫も有意に児死亡と関連しており、非胎児水腫合併例に対するオッズ比は4.0 (95% 信頼区間, 1.4-11.3)であった。両側性胎児胸水、および羊水過多のオッズ比は、それぞれ2.9 (95% 信頼区間, 0.87-9.8)、2.3 (95%信頼区間, 0.98-5.4)であったが、統計学的有意差は認めなかった。一方で、合併奇形の有無ならびに胎児治療の有無は児死亡には関連していなかった。(Table.4)

D. 考察

1) ダウン症

91例のダウン症候群に合併する胎児胸水の臨床経緯を明らかにすることができた。ダウン症候群に伴う胎児胸水の諸家の報告はほとんどされておらず、本研究は91例のダウン症候群に合併する胎児胸水の臨床的特徴を抽出することができた貴重な研究である。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。胎児水腫群では非胎児水腫群に比し分娩に至った週数が有意に早く、胸水単独例よりも呼吸循環管理を要することのみならず児の未熟性も加わることが生存率を下げる原因と思われた。

Table 4. Crude odds ratio (OR) for total death (n=91)

Factor	OR	95% CI	P value
Gestational age at diagnosis (Ref: 1 week increase)	0.77	0.66 to 0.89	0.001
Hydrops (Ref: no hydrops)	4.0	1.4 to 11.3	0.008
Bilateral pleural effusion (Ref: unilateral)	2.9	0.87 to 9.8	0.08
Hydramniotic (Ref: no hydramniotic)	2.3	0.98 to 5.4	0.05
Anomaly of neonate			
Cardiovascular anomaly (Ref: no cardiovascular anomaly)	0.7	0.27 to 1.8	0.46
Gastrointestinal anomaly (Ref: no gastrointestinal anomaly)	1	0.21 to 4.7	1
Blood anomaly (Ref: no blood anomaly)	2.1	0.33 to 13.1	0.43
Fetal therapy (Ref: no therapy)			
Thoracocentesis only	1.7	0.66 to 4.2	0.29
TAS	2.1	0.59 to 7.1	0.98

OR, odds ratio; CI, confidence interval; TAS, thoracoamniotic shunting

2) 合併奇形

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。しかしながら、合併奇形の有無は胎児死亡のリスク因子となっていないことが明らかとなった。

3) 胎児治療

胎児治療として胸水穿刺術、胸腔-羊水腔シャント術が各々、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-羊水腔シャント術の有用性の報告は多数なされており、本邦でも Takahashi らが多施設共同研究の結果から原発性胎児胸水に対する胎児治療の有用性を報告している。しかし、ダウン症候群では、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、胎児治療の有無が児の生存率を上昇させる因子となっていなかった。

本研究は、調査票による観察研究であり個々の重症度や特徴まで正確に反映されたものではないため、胎児治療の有用性がないと言い切れるものではない。

E . 結論

91例のダウン症候群に合併する胎児胸水の臨床的特徴を抽出した。胎児治療の有無が児死亡のリスク因子とはならず、その有用性は証明され得なかった。調査票による観察研究であり胎児治療の有用性がないと言い切れるものではないが、少なくとも明らかかな有用性は認められなかった。前向き試験の検討の余地がある。

F . 研究発表

1. 学会発表

高橋雄一郎，川鱒市郎，左合治彦，石井桂介，中田雅彦，村越毅：胎児治療に関する有害事象共通用語基準（CTCAE）の提案～胸腔-羊水腔シャント術（TAS）を例に～．第49回日本周産期・新生児医学会学術集会，横浜，2013.7.16

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

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）
分担研究報告書

胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査に関する研究

研究分担者 北川 博昭 聖マリアンナ医科大学小児外科 教授

研究要旨

国内の周産期母子医療センター、主として新生児科に 2008 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日までに尿路閉塞疾患の出生前診断を受けた妊娠 22 週以降の症例で呼吸管理を必要とした症例についてアンケート調査をおこなった。一次調査は 281 施設に郵送し、このうち肺低形成が疑われた 46 施設に二次調査を依頼して 63 症例の解析をおこなった。

閉塞性尿路疾患に伴った肺低形成の一次調査票は 236 施設から回答が得られた(84%)。二次調査は 42 施設が回答(91.3%)し、63 症例が対象となった。この中で胎児治療が施行されたのはわずか 9 例で、残る 54 例中が閉塞性尿路障害を認める症例であった。しかし、本来は肺低形成が認められる症例について解答してあるはずであったが、アンケート用紙の解答結果から、明らかに呼吸障害が認められたのはこの中の 31 例であった。胎児治療症例は非胎児治療症例より早期に尿路閉塞の診断がついており、膀胱拡大などが診断の根拠となっていた。早期診断された症例は早期に治療介入されたが、胎児治療後の症例は、その予後の明かな改善にはつながらなかった。

研究責任者：

北川 博昭
聖マリアンナ医科大学
小児外科 教授

研究分担者：

左合 治彦
国立成育医療研究センター
周産期・母子診療センター センター長
松岡 健太郎
国立成育医療研究センター
病理診断部 医長

田中 守
聖マリアンナ医科大学
産婦人科 教授

石井 桂介
大阪府立母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
医学統計学分野 准教授

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

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

A . 研究目的

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である。最重症例の予後は極めて不良で、生後数日で死亡する例も多く、仮に出生後に生命が維持できても、生来呼吸機能が著しく低下しているため、成長発達障害や長期にわたる様々な後遺症を伴うことも稀ではない。いず

れの対象疾患も、胎児治療によって本症の改善が見込まれるが、胎児治療の実施状況は疾患ごとに異なり、わが国で現在どの程度胎児治療の適応症例が存在してどの程度胎児治療が実施されてきたかは明らかでない。本研究の目的は、呼吸器系の希少難治性疾患である本症について、多施設共同研究や全国実態調査を行って診断および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を見極め、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。

そこでこの度、厚生労働科学研究費補助金の事業として、胎児期に診断された胎児尿路閉塞性疾患の全国調査を行うこととなった。胎児尿路閉塞症はポッター症候群に進行する症例や、肺低形成により出生後の呼吸不全を来すなどの予後不良の症例が見られるが、胎児膀胱 羊水腔シャントにより胎内での治療が有効な症例も存在する。

今回の研究では胎児診断された胎児尿路閉塞性疾患のうちで 22 週以降に分娩した症例で、肺低形成を合併した症例の実態調査をすることを目的としている。そのため、日本周産期・新生児学会、新生児研修施設の基幹施設・指定施設を対象に、症例数と胎児治療の有無、生命予後の調査を行うこととなった。さらに一次調査でご協力の同意を得られた施設を対象に、出生後挿管、人工呼吸管理などの肺低形成を来しうる症例に限定して二次調査票を用いた後方視的観察研究を行った。

B . 研究方法

本調査研究では、呼吸器系の希少難治性疾患群である胎児・新生児肺低形成(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**) (以下本症) に関し、多施設共同研究あるいは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した。

- 1) 一次調査: 出生前診断された胎児尿路閉塞性疾患に伴う肺低形成について、日本における全症例数と胎児治療が実施された症例数、予後に関する調査を国内の周産期センターを対象として実施する。
- 2) 二次調査: 1)の調査で同意の得られた施設を対象に、二次調査票を用いた最近5年間の後方視的観察研究を行う。
- 3) 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する。
- 4) 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把握する。

なお、調査票の郵送、回収やデータの管理・集計については、JCRAC 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、代表:田中康博)に委託する。

実際には、国内の周産期母子医療センター、主として新生児科に 2008 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日までに尿路閉塞疾患の出生

前診断を受けた**妊娠 22 週以降の症例で呼吸管理を必要とした症例**についてアンケート調査をおこなった。一次調査は 281 施設に郵送し、肺低形成が疑われた 46 施設に二次調査を依頼した。

【倫理面への配慮】

- (1) 被験者人権擁護について：
各施設において連結可能匿名化を行った上でデータセンターに 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。
- (2) 予想される効果及び危険性について：
本研究は介入的臨床試験には該当せず、後ろ向きおよび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。
- (3) 他の治療法の有無・内容について：
後ろ向きであるため、他の治療法の有無・内容に関しては問わない。
- (4) 同意を得る方法について：
被験者からの同意は得ないが、当該研究の情報を公開する。また、アンケート等の回答をもって施設担当医の同意とする。

C . 研究結果

今回の調査では、妊娠 22 週以降で呼吸管理を必要とした症例を対象としたが、二次調査で回答を得た 64 例中、呼吸障害「無」と解答した 22 例を除いた呼吸障害が明らかとなった 31 例と比較検討した。

閉塞性尿路疾患に伴った肺低形成の一次

調査票は236施設から回答が得られた(84%)。二次調査は42施設が回答(91.3%)し、63症例が対象となった。この中で胎児治療をおこなったのはわずか9例で、残る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**を検討対象とした。

1. 胎児診断時期

胎児超音波検査で閉塞性尿路障害が疑われた症例中、胎児治療をおこなった群と非胎児治療群でその診断時期と予後の関係を下の表に示した(表1)。

表1：閉塞性尿路障害が疑われた時期

胎児治療群

診断日	合計	生存	死亡
12-15週	2	1	1
16-20週	5	3	2
21-25週	2	2	0
合計	9	6	3

非胎児治療群

診断日	合計	生存	死亡
12-15週	0	0	0
16-20週	2	0	2
21-25週	9	2	7
26-30週	7	4	3
31-35週	8	4	4
36-40週	4	4	0
不明	1	0	1
合計	31	14	17

胎児治療をおこなった群では閉塞性尿路障害と診断した、あるいは疑いが持たれたのは20週未満が9例中7例(78%)であった。非胎児治療群では31例中わずか2例(6.5%)と少なかった。(p<0.01 (Fisher 直接確率法：両側))また、胎児治療群は20週以前に診断され、胎児治療がおこなわれた7例中4例は生存した(57%)が、非胎児治療群では20週以前の診断症例は2例とも死亡した。

2. 胎児診断名の詳細

胎児診断名の詳細は非胎児治療群では後部尿道弁が8例、尿道閉鎖症が4例、この他MCDK(多嚢胞性異形性腎)を含む腎形成異常が4例、水腎、水尿管が6例、総排泄腔遺残が5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。閉塞性尿路障害で尿道閉鎖症や既に多嚢腎を呈している場合の予後は不良であった(図1)。

3. 胎児超音波所見

初回の胎児超音波検査は、非胎児治療群では羊水過少症で診断されることが多いが胎児治療群では膀胱拡大で診断されることが多かった。出生直前の最終超音波検査では非胎児治療群では羊水過小症が目立ってくるが、胎児治療群では膀胱拡大と羊水過少が診断的特徴となっていた。Potter 症候群は最終超音波検査で明らかとなったが、これらは全例死亡した(図2、3)。

図1：出生前情報

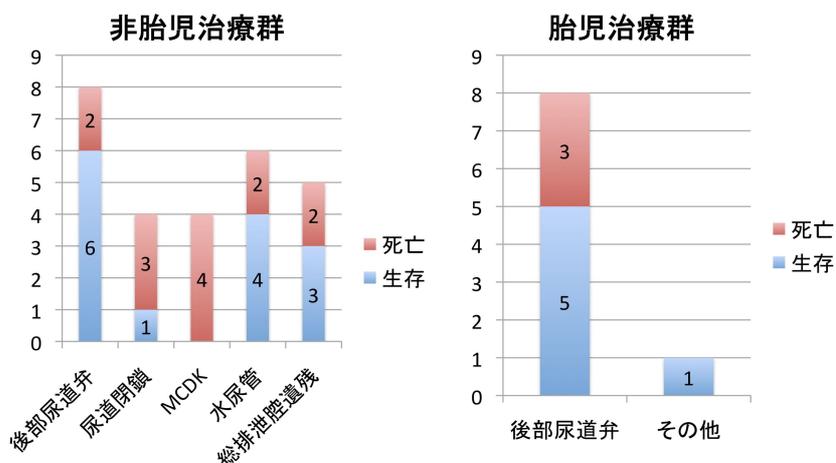


図2：初回超音波所見

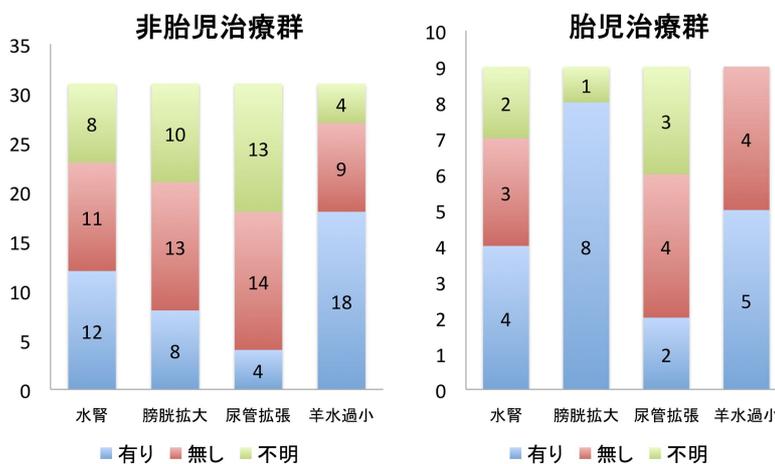
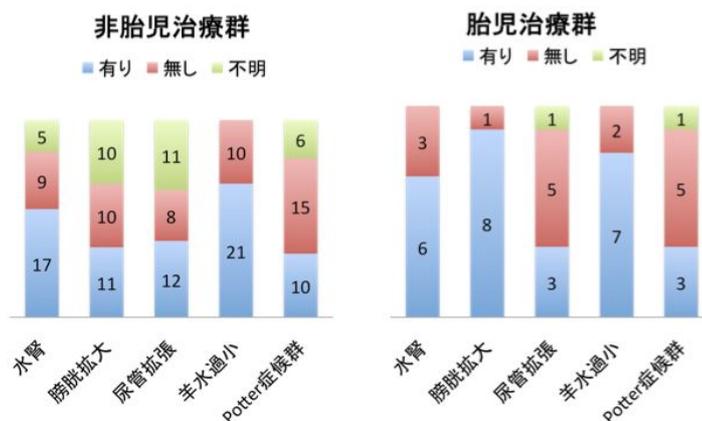


図3：最終超音波所見



4. 最終超音波所見と患児の予後（図4）

出産直前におこなわれた、最終胎児超音波検査で非胎児治療群は21例に羊水過少症が認められた。この中で15例(71%)が死亡した。反面、胎児治療群では羊水注入などの胎児治療をおこなったため、羊水過小症を認めても7例中死亡例は2例(28.6%)にとどまった。しかし、今般は特に胎児治療群の症例数が少ないため、Fisher 直接確率法によるp値(両側)は0.076で、両群間に統計学的な有意差は認められなかった(図4)。

5. Potter 症候群の有無と予後（図5）

Potter 症候群を認めた場合は非胎児治療群と胎児治療群どちらも全例が死亡した。妊娠の数週に伴って羊水過少症の症例数が増加し、Potter 症候群を認めた場合の予後は不良であった。初回超音波検査結果と比較して、最終超音波検査結果の方が水腎症や膀胱拡大、尿管拡張、羊水過少の比率は上昇していた。これは胎児治療群でも同様のことが認められた。(図5)

図4: 最終超音波所見と患児の予後

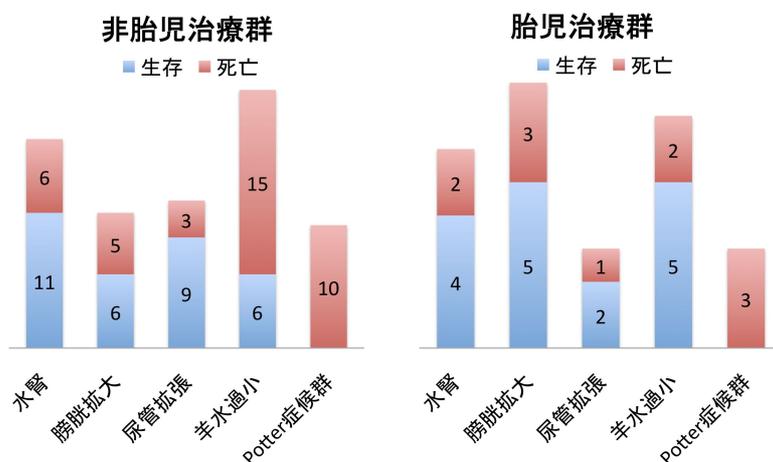
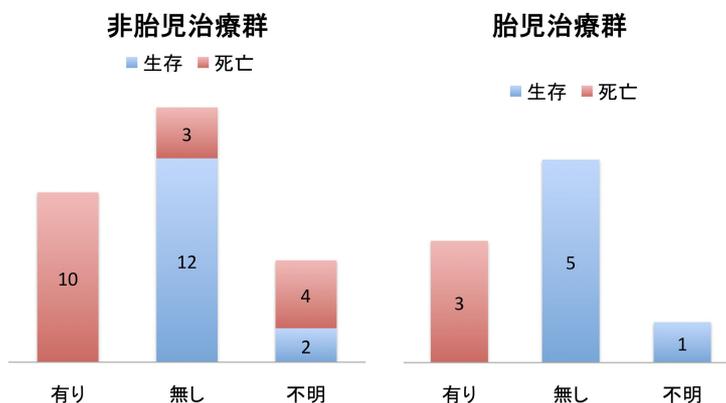


図5: Potter症候群の有無と予後



6. 胎児診断症例と染色体検査施行の有無、および合併奇形について

染色体検査実施の有無は、非胎児治療群では31例中10例(32%)で、胎児治療群では9例中2例(22%)であった(図6)。染色体異常の内訳は21トリソミーが2例、22q11,2欠失症候群が1例に認められた。非胎児治療群の中で、胎児診断された合併奇形は9例でその内訳は大血管および心奇形2例、総排泄腔遺残2例、泌尿生殖器系異常2例、胸郭低形成2例、裂脳症1例であった。胎児超音波検査で異常の認められた9例中6例は死亡した。死亡した症例の内訳は肺低形成2例、心奇形1例、裂脳症1例、総排泄腔遺残1例、水子宮腔症1例であった。胎児診断で合併奇形が認められた症例の死亡率(6/9:67%)と合

併奇形の無い症例の死亡率(8/19:42%)は統計学的な有意差はなかった(Fisher 直接確率法)。

7. 胎児治療の詳細について

胎児治療の詳細について記載する。初回の胎児治療は20±4週で、主として膀胱穿刺がおこなわれた。次に平均22週でおこなわれた第2回目の治療は、膀胱-羊水腔シャント手術であった。治療の3回目はおおむね25週前後で、この時期にシャントが挿入されている症例も認めた。治療の4回目は27±3週で羊水注入がおこなわれていた。その他にあたる治療は、羊水過小症に対する羊水注入であった(図7)。

図6: 染色体検査

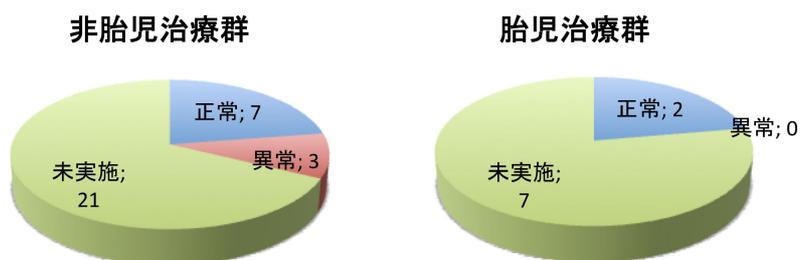
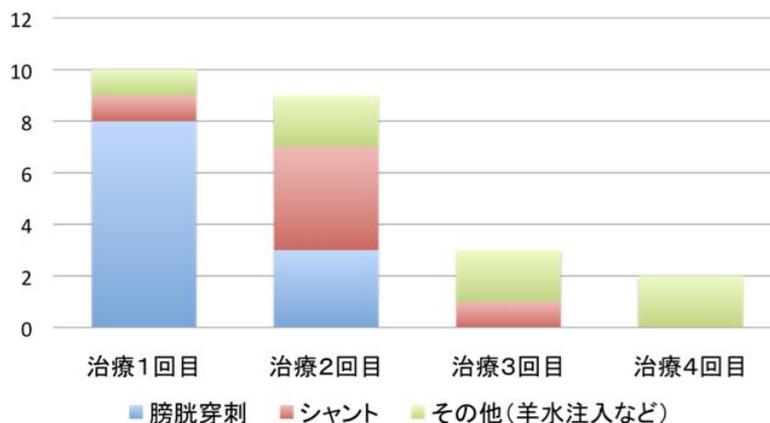


図7: 胎児治療内容



8. 出生時情報

1) 性別

出生時の性別は、男女比がおおむね 1:3 であった(図 8)。これは閉塞性尿路障害の原因に後部尿道弁が多いためと考えられる。女兒では総排泄腔遺残などで尿路の閉塞を伴う症例が散見された。

2) 分娩方法と出生時体重

分娩形態は非胎児治療群では帝王切開症例が 75%を占めていた。また、胎児治療群でもほぼ半数は帝王切開であった。緊急帝王切開の理由は、尿路閉塞の悪化や胎児機能不全などが認められた(図 9)。出生時体重に関して、超低出生体重児は胎児治療群には見られなかった(図 10)。

図8：出生時情報(性別)

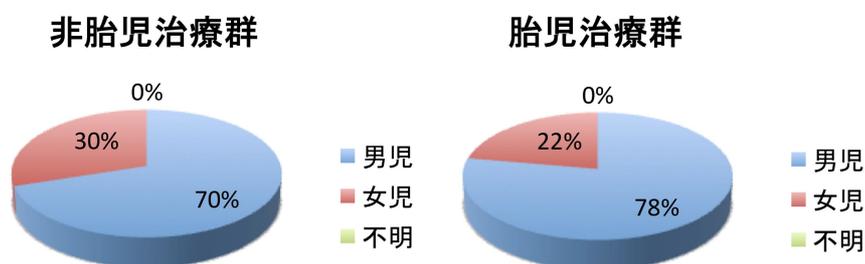


図9：出生時情報(分娩方法)

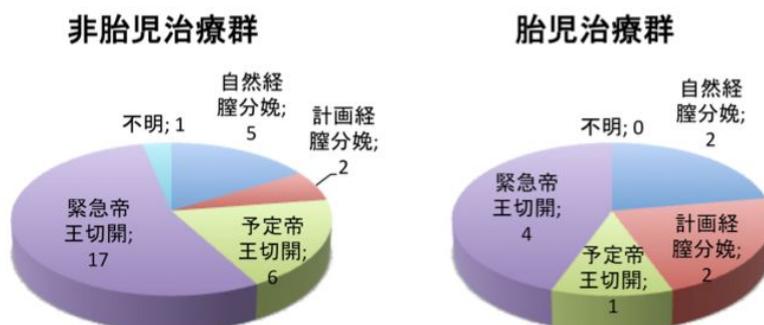


図10: 出生時体重

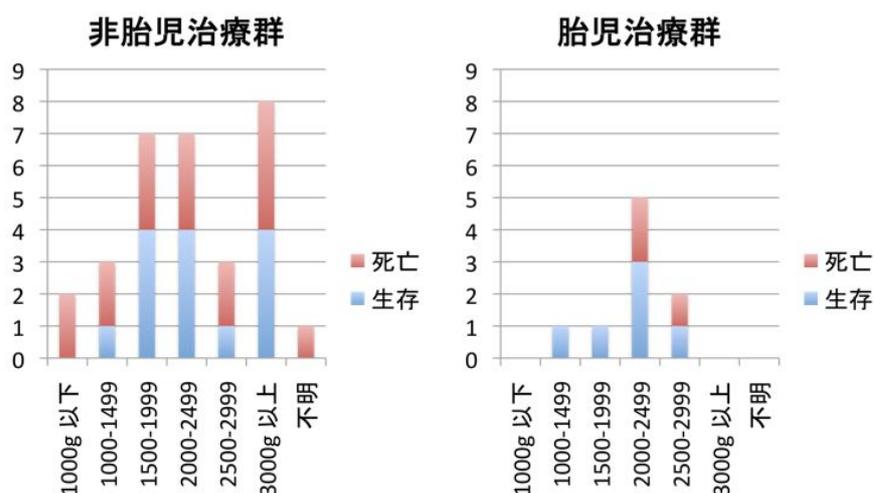
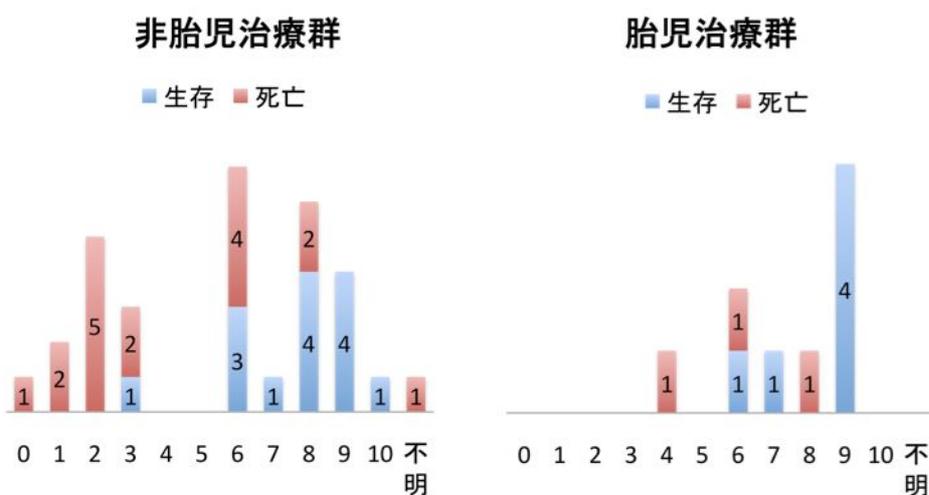


図11: Apgar score 5分



3) Apgar score 5分値と患児の予後

Apgar score に関して非胎児治療群では Apgar 5分5点以下は1例しか生存できなかった。Apgar 1分の値では予後との関連がわからないが、5分の経過で改善が認められない場合の予後は肺低形成と関連してくると考えた(図11)。

4) 呼吸障害の原因と予後

呼吸障害を呈した原因が肺低形成とRDSやTTTNBなどと重複している症例も含まれているが出生時に呼吸障害を認めなかった症例は、閉塞性尿路障害があっても全例生存していた。また、肺低形成が閉塞性尿路障害患者の予後を最も左右する因子であった(図12)。

図12：呼吸障害の原因

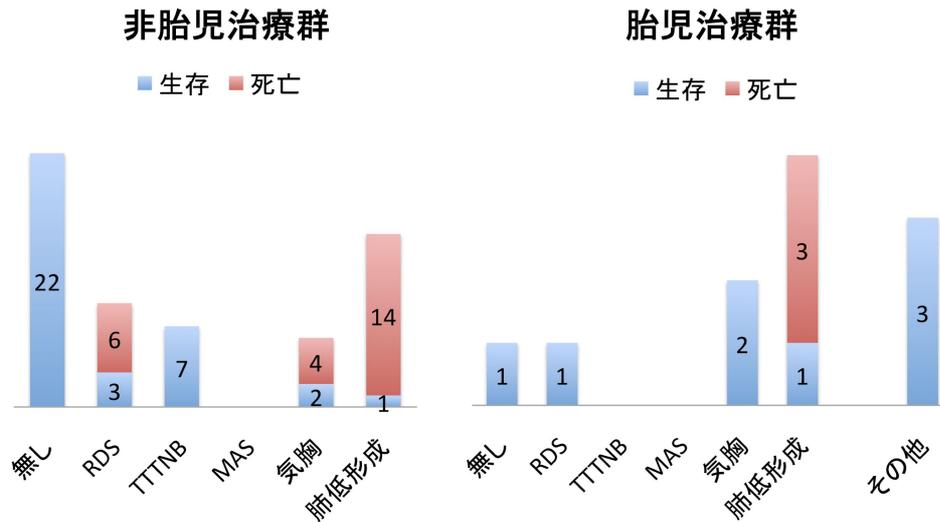
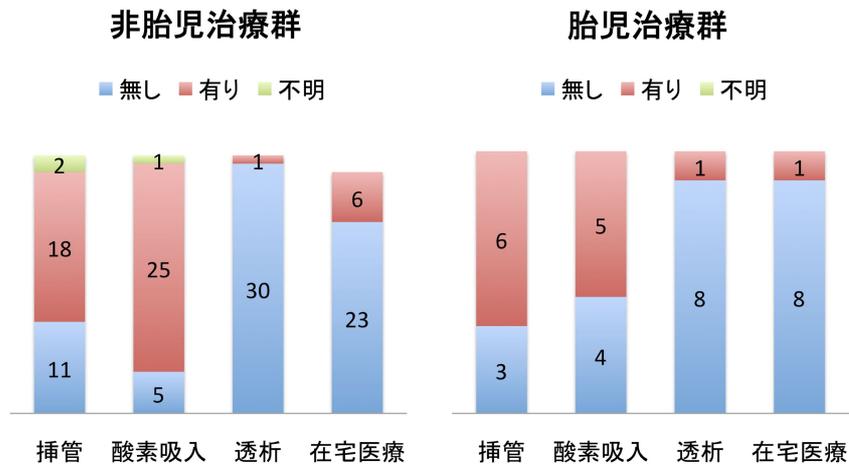


図13：出生後の転帰



5) 児の転帰

出生後に気管挿管管理が必要であった症例は非胎児治療群で18例(62%)、胎児治療群では6例(66%)であった。この中で気管挿管をしなかった症例は呼吸状態が良かったわけではなく、呼吸不全や合併奇形のために看取りをするために挿管しなかった症例もあった。挿管しない症例で出生当日死亡し

たのが5例で、生後1日で死亡したのが1例であった。非胎児治療群も同様に挿管せずに死亡した2例は、出生当日に死亡していた(図13、14、15)。

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3例(33%)であった。一見胎児治療症例の予後が良好に見えるが、統計学的な有意差は認め

なかった（Fisher 直接確率法）。死亡原因は呼吸不全が多く、腎不全はわずか1例であった（図15）。閉塞性尿路障害により、羊水減

少が原因となり肺低形成が生じることが死亡原因となるが、胎児治療により明らかにこれを改善する統計学的な有意差は認めなかった。

図14：児の転帰

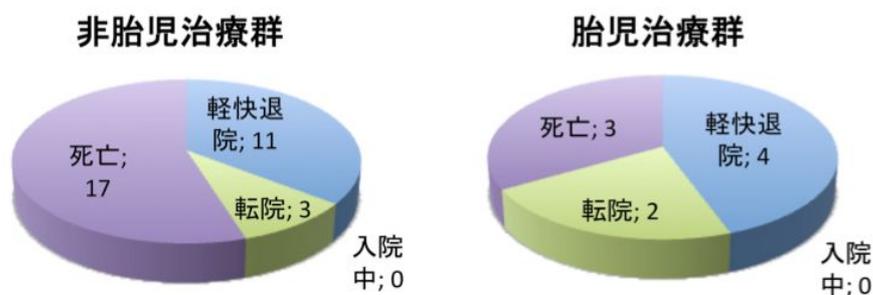
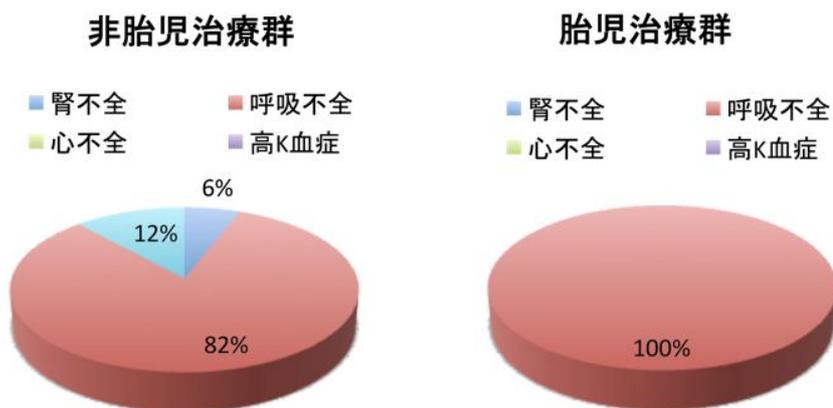


図15：死亡原因



D. まとめ

尿路閉塞疾患の男女比は男児 44 例、女児 17 例、不明 2 例と 7 : 3 で男児に多かった ($p < 0.01$: χ^2 検定)。この中で膀胱穿刺や膀胱羊水腔シャント等の胎児治療をおこなったのはわずか 9 例であった。患児の死亡率は胎児治療をおこなった群は 3/9 (33.3%)で、非胎児治療群では 17/31 (54.8%)であった。2 群間に統計学的な有意差は認めなかった (Fisher 直接確率法)。子宮内胎児死亡 2 例は非胎児治療群に認めた。胎児診断時期は、胎児治療群では 20 週前に 7/9 例 (77.7%)が診断され、うち 3 例は死亡した(胎児治療群、20 週で区切って有意差なし (Fisher 直接確率法))。非胎児治療群では 20 週前に診断されたのは 2/31 例 (6.5%)で 2 例全てが死亡した (非胎児治療群も 20 週で区切って有意差なし (Fisher 直接確率法))。なお、20 週前に診断される割合を胎児治療群 (77.7%)と非胎児治療群 (6.5%)で比較すると、2 群間には統計学的な有意差が認められた ($p < 0.01$ (両側)、Fisher 直接確率法)。

早期診断例は予後不良で、非胎児治療群では 25 週を境として予後が悪い傾向がみられた ($p = 0.057$ (両側) (Fisher 直接確率法))。出生後の Apgar score 5 分 5 点以下もきわめて予後不良であり、非胎児治療群では統計学的な有意差が認められた ($p < 0.01$ (両側) (Fisher 直接確率法))。胎児治療群においても同様の傾向であったが、症例数が少ないため統計学的な有意差は検出されなかった。

Potter 症候群は胎児治療の有無にかかわらず全例死亡した(Potter の有無については、

胎児治療群 ($p < 0.05$)、非胎児治療群 $p < 0.01$ (Fisher 直接確率法(両側))。胎児治療群の個体数は少数であるが、Potter 症候群は全例 ($n = 3$) 死亡し、一方 Potter 症候群でないもの ($n = 5$) には死亡例はない。そのため、この 3 例と 5 例を分割表形式で検定すると、統計学的な有意差 ($p < 0.05$) が認められた。しかしながら、合計 8 例という少数例による検定の結果は、慎重に解釈することが必要であると考へ、これについてシミュレーションによる検討も行った。

すなわち、本件対象母集団における死亡率を 33% (胎児治療群の患児の死亡率) と設定し、3 例と 5 例を無作為抽出した場合に前者 3 例は死亡、後者 5 例は生存と分布する頻度を計算した。乱数によるシミュレーションを 100 万回繰り返した結果、3 例は死亡、5 例は生存となる結果の出現頻度は 0.5%未満という低い値で、分割表形式の検定結果を支持するものであった。

死因の多くは肺低形成で胎児治療群では 3 例とも肺低形成で死亡し、非胎児治療群では、出生時に呼吸障害を認めた 17 例の死因は 14 例が呼吸不全、腎不全の合併が 1 例、肝不全の合併が 1 例、死因不明が 3 例であった。

E. 結論

過去 5 年間に閉塞性尿路障害で胎児治療がおこなわれた症例は膀胱穿刺や羊水注入、膀胱羊水腔シャント等を含めてわずか 9 例であった。また、胎児治療がおこなわれた症例は非胎児治療症例より膀胱拡大などが顕著で妊娠早期に胎児診断されていた。尿路閉塞で

羊水過少が進行し、出生直前の胎児超音波で Potter 症候群を呈した場合は全例死亡した。また、胎児治療で羊水注入等をおこなうことで死亡症例数の減少は認められたが、治療症例が9例と少ないため、閉塞性尿路障害に対する胎児治療の有効性は統計学的に証明することはできなかった。閉塞性尿路障害で肺低形成が生じることは確かとなったがこれを防止する方法を見いだすことはできなかった。今後、胎児治療時期や症例の選択が課題となった。

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 北川博昭、石井桂介、松岡健太郎、左合治彦、田中 守、立浪 忍、早川昌弘、脇坂宗親、臼井規朗．胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査．第51回日本小児外科学会．大阪市 5月8-10日，2014（予定）
- 2) Hiroaki Kitagawa, Noriaki Usui, Keisuke Ishii, Haruhiko Sago, Kentaro Matsuoka, Mamoru Tanaka, Shinobu Tatsunami, Masahiro Hayakawa. National survey of Fetal intervention for Obstructive Uropathy -Does a vesico-amniotic shunt prevent fatal pulmonary hypoplasia? Annual Congress of Pacific Association of Pediatric Surgeons (47) Banff, Canada, May 24-29, 2014（予定）

H . 知的財産の出願・登録状況

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
<u>臼井規朗</u> , <u>早川昌弘</u> , <u>奥山宏臣</u> , <u>金森 豊</u> , <u>高橋重裕</u> , <u>稲村昇</u> , <u>藤野裕士</u> , <u>田口智章</u> .	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
<u>田口智章</u> .	胎児治療の現状	小児外科	45(1)	5-7	2013
<u>高橋重裕</u> , <u>遠藤誠之</u> , <u>左合治彦</u> .	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
<u>Hayakawa M</u> , <u>Ito M</u> , <u>Hattori T</u> , <u>Kanamori Y</u> , <u>Okuyama H</u> , <u>Inamura N</u> , <u>Takahashi S</u> , <u>Nagata K</u> , <u>Taguchi T</u> , <u>Usui N</u> .	The effect of hospital volume on the mortality of congenital diaphragmatic hernia in Japan.	Pediatr Int	55(2)	190-196	2013
<u>Takahashi S</u> , <u>Sago H</u> , <u>Kanamori Y</u> , <u>Hayakawa M</u> , <u>Okuyama H</u> , <u>Inamura N</u> , <u>Fujino Y</u> , <u>Usui N</u> , <u>Taguchi T</u> .	Prognostic Factors of Congenital Diaphragmatic Hernia Accompanied by Cardiovascular Malformation.	Pediatr Int	55(4)	492-497	2013
<u>Nagata K</u> , <u>Usui N</u> , <u>Kanamori Y</u> , <u>Takahashi S</u> , <u>Hayakawa M</u> , <u>Okuyama H</u> , <u>Inamura N</u> , <u>Fujino Y</u> , <u>Taguchi T</u> .	The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: A nationwide survey in Japan.	J Pediatr Surg	48(4)	738-744	2013
<u>Uehara S</u> , <u>Usui N</u> , <u>Kamiyama M</u> , <u>Masahata K</u> , <u>Nara K</u> , <u>Ueno, T</u> , <u>Soh H</u> , <u>Oue T</u> , <u>Fukuzawa M</u> .	Repair of congenital diaphragmatic hernias through umbilical skin incisions.	Pediatr Surg Int	29(5)	529-532	2013
<u>Usui N</u> , <u>Nagata K</u> , <u>Hayakawa M</u> , <u>Okuyama H</u> , <u>Kanamori Y</u> , <u>Takahashi S</u> , <u>Inamura N</u> , <u>Taguchi T</u> .	Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation.	Eur J Pediatr Surg	24(1)	31-38	2014
<u>Usui N</u> , <u>Okuyama H</u> , <u>Kanamori Y</u> , <u>Nagata K</u> , <u>Hayakawa M</u> , <u>Inamura N</u> , <u>Takahashi S</u> , <u>Taguchi T</u> .	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

