

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究

平成24年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 白井 規朗

平成26（2014）年 3月

目 次

I . 総合研究報告

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

臼井 規朗

(資料) 1. 先天性横隔膜ヘルニア：研究実施計画書	-----	27
2. 先天性横隔膜ヘルニア：一次調査票	-----	55
3. 先天性横隔膜ヘルニア：二次調査票	-----	58
4. 先天性横隔膜ヘルニア：長期フォローアップ研究実施計画書	--	70
5. 先天性横隔膜ヘルニア：長期フォローアップ調査票	-----	76
6. 先天性横隔膜ヘルニア：診断の手引き	-----	83
7. 先天性横隔膜ヘルニア：疾患の概要	-----	85
8. 先天性横隔膜ヘルニア：SCOPE	-----	88
9. 先天性嚢胞性肺疾患：研究実施計画書	-----	94
10. 胎児胸水：研究実施計画書	-----	125
11. 胎児胸水：一次調査票	-----	129
12. 胎児胸水：二次調査票	-----	130
13. 胎児尿路閉塞性疾患：研究実施計画書	-----	137
14. 全体班会議議事録	-----	141
15. 研究班名簿	-----	151
16. 会計報告	-----	153

II . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	154
---------------------	-------	-----

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究

研究代表者 臼井 規朗 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科 准教授

研究要旨

【研究目的】本調査研究の目的は、呼吸器系の希少難治性疾患群である本症（先天性横隔膜ヘルニア・先天性嚢胞性肺疾患・胎児胸水・胎児尿路閉塞性疾患）の診断と治療の実態を明らかにしたうえで、各疾患における胎児治療の適応基準を定めるとともに、今後胎児治療を推進していくための基礎的データを集積することである。

【研究方法】先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患について、全国調査や多施設共同研究によって後方視的コホート観察研究を行った。先天性横隔膜ヘルニアについては平成23年度に作成したデータベースを利用した。他の3疾患は、共通のデータセンターを設置して疾患ごとに作成した症例調査票を用いて症例データを集積した。子宮内胎児死亡、生命予後、合併症のない退院などをプライマリ・アウトカムとし、出生前診断所見、胎児治療、出生時の所見、呼吸及び循環状態に関する所見、手術や治療法、合併症に関する所見を検討した。

【研究結果】先天性横隔膜ヘルニアは全国調査にて614症例が集積された。約95%の症例で出生後24時間以内に呼吸障害を呈していた。胎児治療としての内視鏡下胎児気管閉塞術の適応症例を推計したところ、614例中32例～54例（5.2～8.8%）が該当した。また182例の生存退院例について長期フォローアップ調査を行ったところ、Isolated症例169例中、10.7%にヘルニア再発、13.5%に術後腸閉塞、22.4%に胃食道逆流症、9.6%に漏斗胸、13.0%に脊椎側弯症を認めた。先天性嚢胞性肺疾患は347例（うち出生前診断157例、出生後診断190例）について解析を行った。出生前診断例、出生後診断例を含めて発がんを伴った症例は認められなかった。出生前診断例では、約20%の症例に胎児水腫徴候を認めたが、出生後に死亡した最重症例は約10%であった。胎児胸水は二次調査にて441例が集計され、その内訳は原発性胎児胸水287例、ダウン症候群による続発性胎児胸水91例、肺分画症による続発性胎児胸水12例、合併奇形を有する続発性胎児胸水症51例であった。約70%の症例に胎児水腫徴候を認め、それらの症例の予後は不良であった。胎児胸腔-羊水腔シャント術は、原発性胎児胸水に対する有効性が示されたが、ダウン症候群による続発性胎児胸水に対する有効性は示されなかった。胎児尿路閉塞性疾患は二次調査にて63症例が集計された。このうち胎児治療が行われた9例と、胎児治療が行われずに出生後に呼吸障害が認められた31例とを比較したところ、統計学的有意差は認めなかったものの、非胎児治療症例の死亡率（55%）に対し、胎児治療症例の死亡率（33%）の方が低い傾向を示した。

【結論】胎児・新生児肺低形成を随伴しうる疾患、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患について後方視的コホート観察研究を行い、これまで明らかでなかった胎児・新生児肺低形成に関する詳細な症例データベースが構築された。わが国における各疾患の病態や予後が明らかとなったため、今後このデータベースを活用して各疾患に対する診療ガイドラインの作成が見込まれる。

分担研究者

田口智章

九州大学大学院医学研究院
小児外科学分野 教授

左合治彦

国立成育医療研究センター
周産期・母性診療センター センター長

黒田達夫

慶應義塾大学
小児外科 教授

北川博昭

聖マリアンナ医科大学
小児外科 教授

鈴木貞夫

名古屋市立大学院医学研究科
公衆衛生学分野 教授

前田貢作

自治医科大学医学部
外科学講座小児外科学部門 教授

奥山宏臣

兵庫医科大学
小児外科 教授

西島栄治

神戸大学大学院
外科学講座小児外科分野 教授

早川昌弘

名古屋大学医学部附属病院
総合周産期母子医療センター病院教授

金森 豊

国立成育医療研究センター
臓器・運動器病態外科部外科 医長

稲村 昇

大阪府立母子保健総合医療センター
小児循環器科 副部長

五石圭司

国立成育医療研究センター
周産期センター新生児科 医員

広部誠一

東京都立小児総合医療センター
副院長 外科部長

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、胎児の肺が様々な機序によって圧迫されることでこの「呼吸様運動」が阻害され、肺低形成が発症する。また胎児尿路閉塞性疾患では、著しい腹部膨満と羊水過少によってこの「呼吸様運動」が阻害されて肺低形成に至る。

胎児の病態生理は疾患ごと・症例ごとに異なるため、本症の重症度も非常に幅広い。そのため高度の肺低形成例の予後が極めて不良な一方で、従来からの方法で十分治療可能な軽症例も存在する。従って、いずれの疾患が原因であっても、肺低形成は適切な時期に出生前診断し、胎児治療を行うことで救命される可能性があるが、その適応の判断は難しい。またこれら胎児治療は、欧米を中心に実施されているものの、わが国においては疾患ごとに実施状況が異なり、未だ限られた施設で実施されているに留まっている。わが国で現在どの程度胎児治療の適応症例が存在し、またこれまでどの程度胎児治療が実施されてきたかは不

明であり、詳細な実態調査が望まれてきた。

本調査研究の目的は、呼吸器系の希少難治性疾患群である本症（先天性横隔膜ヘルニア・先天性嚢胞性肺疾患・胎児胸水・胎児尿路閉塞性疾患）に関して、全国実態調査を行ってその診断と治療の実態を明らかにし、各疾患における胎児治療の適応基準を定めるとともに、今後胎児治療を推進していくための基礎的データを集積することである。

B . 研究方法

1 . 研究体制

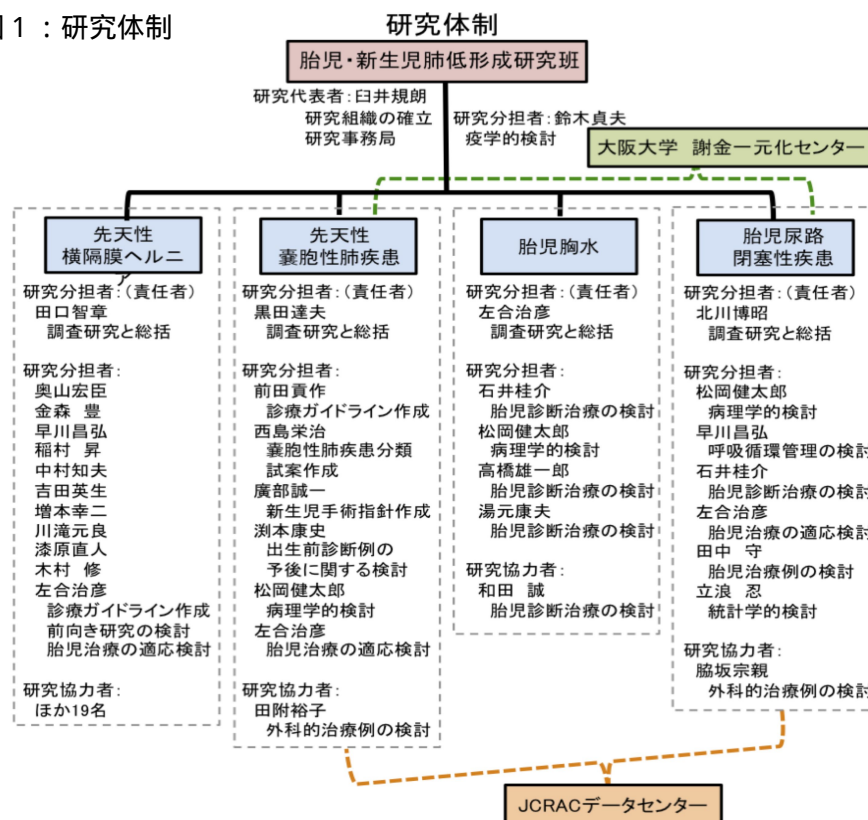
本研究では胎児・新生児肺低形成を随伴しうる4つの疾患、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の各疾患について、研究分担者がそれぞれ統括責任者となって研究を行った。また症例のデータ集積は共通のデータセンターを設置して研究を遂行した（図1）。

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

【研究協力者】

岡崎任晴（順天堂大学浦安病院 小児外科 科長・先任准教授） 脇坂宗親（聖マリアンナ医科大学 小児外科 准教授） 和田誠司（国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 胎児診療科 医長） 田中靖彦（静岡県立こども病院 新生児科 科長） 福本弘二（静岡県立こども病院 小児外科 医長） 矢本真也（静岡県立こども病院 小児外科 医員） 横井暁子（兵庫県立こども病院 小児外科 科長）、照井慶太（千葉大学医学部 小児外科 講師）、高安 肇（筑波大学 小児外科 病院教授）、永田公二（九

図1：研究体制



州大学病院 小児外科 助教)、江角元史郎 (九州大学病院 小児外科 助教)、山崎智子 (九州大学病院 小児外科 医局事務)、近藤大貴 (名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 医員)、伊藤美春 (名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 病院助教)、服部哲夫 (名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 医員)、鈴木俊彦 (名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 医員)、豊島勝昭 (神奈川県立こども医療センター 新生児科 医長)、岸上 真 (神奈川県立こども医療センター 新生児科 医員)、玉置祥子 (神奈川県立こども医療センター 新生児科 医員)、渡邊稔彦 (国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科 医員)、濱 郁子 (国立成育医療研究センター周産期センター 新生児科 医員)、井上毅信 (国立成育医療研究セン

ター周産期センター 新生児科 医員)、左勝則 (国立成育医療研究センター産科 臨床研究員) 阪 龍太 (兵庫医科大学 小児外科 病院助手)、田中智彦 (大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科 診療主任)、田附裕子 (大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 副部長)、遠藤誠之 (大阪府立急性期・総合医療センター 産婦人科 副部長)、藤野裕士 (大阪大学医学部附属病院 麻酔科 教授)、金川武司 (大阪大学大学院 産婦人科 講師)、荒堀仁美 (大阪大学大学院 小児科 助教)、白石真之 (大阪大学大学院 生命科学図書館)、丸山陽子 (大阪大学大学院 小児成育外科 事務補佐員)、田中康博 (国立国際医療研究センター臨床研究センター医療情報解析研究部 データセンター長)、山原有子 (国立国際医療研究センター臨床研究センター医療情報解析研究部 データマネジャ

一) 田中紀子(国立国際医療研究センター臨床研究センター医療情報解析研究部生物統計学顧問)

2. 研究方法

本調査研究では、本症すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の各疾患について、全国調査研究あるいは多施設共同研究によって、後方視的コホート観察研究を行った。症例データの収集は、共通のデータセンター(国立国際医療研究センター臨床研究センター(JCRAC データセンター))を設置したうえで、疾患ごとに作成した症例調査票を用いて行った。症例調査票による二次調査に先立ち、症例数の把握と症例調査の承諾を得るための一次調査を行った。

先天性横隔膜ヘルニアについては、平成23年度に日本小児外科学会認定施設・教育関連施設を中心に全国調査の依頼を行い、72施設に対して症例調査票を用いて過去5年間に出生した症例に関する後方視的観察研究を実施して614例のデータベース構築を完了したので(資料1、2、3)、本研究ではこのデータベースを利用してデータ解析を行った。

先天性嚢胞性肺疾患については、日本小児呼吸器外科研究会と連携し、会員施設である59施設に対して一次調査を実施した。その上で、研究代表者・研究分担者の所属関連する7施設、および一次調査で治療症例が多数みられた3施設(計10施設:表1)を、嚢胞性肺疾患治療の拠点施設と位置づけ、これらの施設を対象として、多施設共同研究として後方視的コホート観察研究を行った。調査の対象とする症例は過去21年間の症例とした。

表1: 先天性嚢胞性肺疾患調査施設

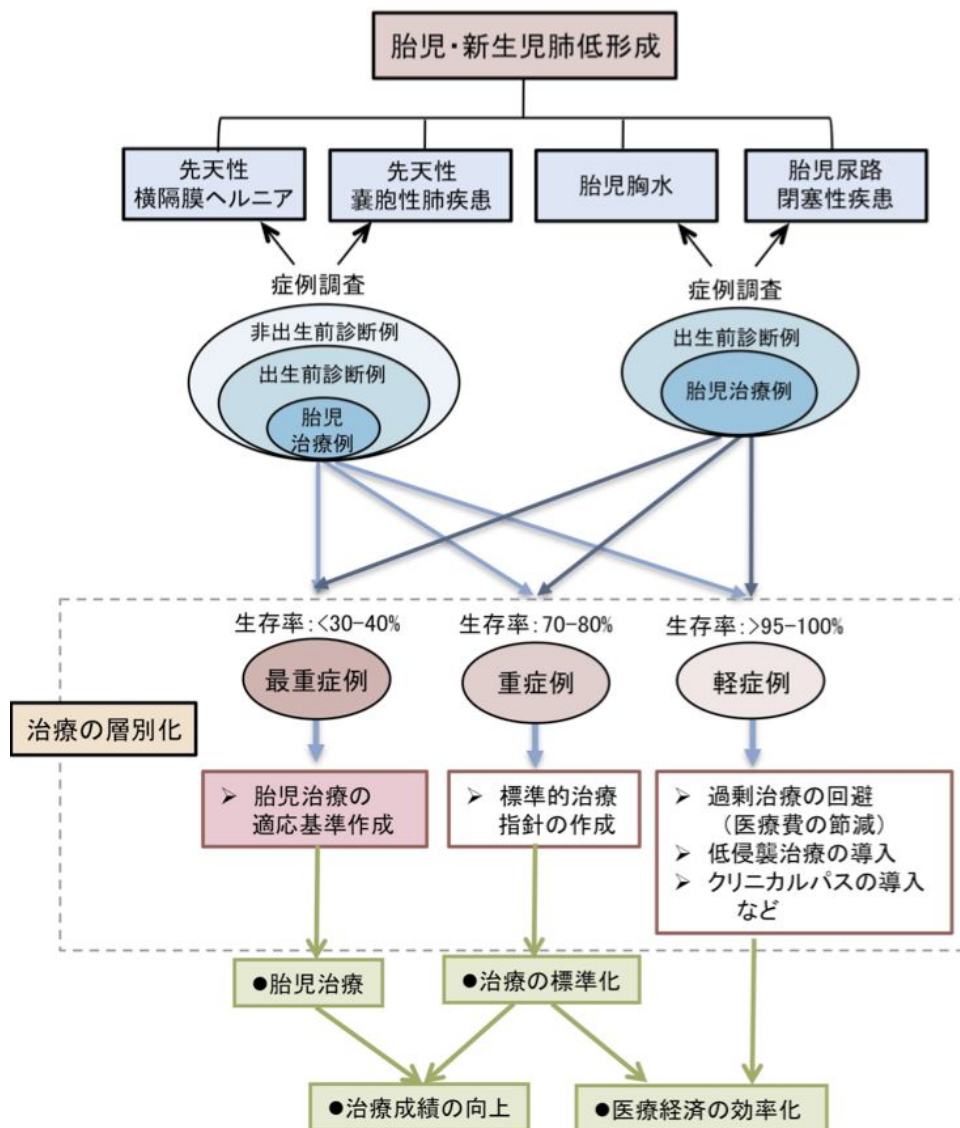
慶應義塾大学 小児外科
大阪大学 小児成育外科
大阪府立母子保健総合医療センター小児外科
兵庫県立こども病院 小児外科
自治医科大学 小児外科
東京都立小児総合医療センター 外科
国立成育医療研究センター 外科
東北大学 小児外科
九州大学 小児外科
鹿児島大学 小児外科

胎児胸水および胎児尿路閉塞性疾患については、日本胎児治療学会の幹事施設を中心に日本周産期・新生児医学会等の協力を得て、全国調査形式による後方視的コホート観察研究を行った。調査の対象とする症例は過去5年間の症例とした。

先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患における調査項目の詳細は、各疾患の調査研究責任者を中心にして策定し、研究実施計画書とともに決定した。各疾患とも調査実施施設は連結可能匿名化した上で症例調査票にデータを記入して、JCRAC データセンターに返送した。JCRAC データセンターは、症例調査票の郵送、調査実施施設との連絡、データ入力、およびデータクリーニングを担当した。

各疾患の当初の目標調査症例数は、先天性横隔膜ヘルニア:500例、先天性嚢胞性肺疾患:500例、胎児胸水:500例、胎児尿路閉塞性疾患:100例とした。先天性横隔膜ヘルニアおよび先天性嚢胞性肺疾患では、出生前診断例と非出生前診断例の両者を調査対象とし、胎児胸水と胎児尿路閉塞性疾患については、出生前診断例のみを調査対象とした(図2)。

図 2 : 調査対象と研究の流れ



評価方法：子宮内胎児死亡、出生後 30 日、90 日での生命予後、合併症を伴わない退院などをプライマリ・アウトカムとして設定した。観察項目として、出生前診断所見、施行された胎児治療の所見と臨床経過、出生に関連した所見、呼吸及び循環に関する重症度の指標、その他手術や治療法、合併症に関する所見とした。

データ解析結果に基づいて、多施設間で胎児治療適応基準、重症度別の治療指針などについて検討を行うこととした。出生前診断例・非出生前診断例共通の検討項目と

して、出生後の呼吸管理、循環管理、手術適応手術法などに焦点を当てて、重症度別に治療指針を作成することを目標とした。また出生前診断例においては、胎児治療の実態の解析、胎児治療の適応基準の作成、周産期管理などに焦点を当てて治療指針を作成することを目標とした。

1) 各疾患の症例数の検討

全国調査に基づいて、肺低形成を随伴しうる疾患である先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の、一次調査および二次調査の対

象となった症例数を疾患ごとに比較した。

2) 新生児横隔膜ヘルニアにおける治療実態調査の解析

平成 23 年度に全国調査として集計した 2006 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日の間に出生した新生児横隔膜ヘルニア症例のデータベース(資料 3)を元に、記述統計学的解析を行った。

3) 新生児横隔膜ヘルニアにおける胎児治療適応症例の推計

平成 23 年度の全国調査により集計した新生児横隔膜ヘルニア症例(資料 3)のうち、在胎 27 週以前に発見された Isolated 症例で、死亡例および合併症を有して退院した症例を胎児治療の適応症例とみなして、胎児治療の適応となりえた症例数の推計を行った。

4) 新生児横隔膜ヘルニアの周産期管理についての全国調査

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

5) 横隔膜ヘルニアを合併した早産児における予後予測因子の検討

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

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

6) 新生児横隔膜ヘルニア術後生存退院例についての長期フォローアップ調査

2006 年から 2010 年までの 5 年間に、国立成育医療研究センター、名古屋大学医学部附属病院、九州大学医学部附属病院、大阪府立母子保健総合医療センター、兵庫県立こども病院、筑波大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、兵庫医科大学附属病院、大阪大学医学部附属病院の計 9 施設において治療を行った新生児横隔膜ヘルニア 228 例中、生存退院した 182 例を対象として、診療録をもとに、生後 1 歳 6 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(資料 4、5)。

7) 先天性横隔膜ヘルニアの統一治療プロトコールに関する検討

2006 年から 2010 年の 5 年間で、15 例以上の先天性横隔膜ヘルニアの治療経験を有した High volume center 13 施設に対して、現在各施設で行われている標準的な治療方針(分娩時期、分娩方法、手術時期、呼吸管理法、循環管理法など)に関するアンケート調査を行い、統一プロトコール作成に向けての問題点を検討した。

8) 先天性横隔膜ヘルニアの小児慢性特定疾患への新規申請

小児慢性特定疾患治療研究事業において、小児慢性特定疾患として先天性横隔膜ヘル

ニアを新規申請すべく、申請書書式を参考に「診断の手引き」と「疾患の概要」を作成した。

9) 先天性横隔膜ヘルニアに関する診療ガイドラインの作成

前記 High volume center 13 施設の診療医師が一同に会し、先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの作成に着手した。ガイドライン作成は、日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部の協力の下に、診療ガイドライン作成の手引き 2007 を参考にして準備を進めたが、2014 年の改訂を視野に置いて、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。

10) 先天性嚢胞性肺疾患に関する多施設共同研究

先天性嚢胞性肺疾患症例のうち、過去 21 年間の症例を研究の対象とした。出生前診断例に関しては、過去 11 年間のみを対象とした。平成 24 年度・25 年度に嚢胞性肺疾患治療の拠点施設 10 施設に対して調査を実施し、詳細なデータベースを構築した(資料 9、10)。

出生後診断例では、プライマリ・アウトカムを手術後 30 日の生存とし、セカンダリ・アウトカムを成長時の肺機能予後、合併症、発がんとした。出生前診断例では、プライマリ・アウトカムを生後 30 日における生存とし、セカンダリ・アウトカムを手術後の合併症、呼吸管理状態とした。また、出生前診断例では、胎児超音波検査において測定された肺病変体積と頭囲の比率を Volume Index (VI) として、2 回の超音波検査の値と生後 30 日における転帰や他の因子との相関を分析した。

以上の結果を出生後診断例、出生前診断例(周産期・新生児例)に分けて解析した。

11) 胎児胸水に関する全国実態調査

出生前診断された胎児胸水症例のわが国における全症例数、うち胎児治療が実施された症例数、それらの症例の予後に関する調査を国内の周産期センターを対象に一次調査として実施した。調査対象施設は日本周産期・新生児医学会の母体・胎児研修施設のうち、基幹施設の合計 169 施設とし、調査期間は 2007 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日の 5 年間とした。胎児胸水症例の有無、胎児治療施行の有無、予後について調査した(資料 11、12)。

次いで、一次調査にて同意の得られた施設を対象に、症例調査票を用いた最近 5 年間の後方視的観察研究を行った(資料 13)。詳細な胎児胸水に関する情報が得られた症例の中から、原発性胎児胸水とダウン症による続発性胎児胸水を取り上げ、胎児期の経過(診断時妊娠週数、両側性か片側性か、胎児水腫の有無、羊水過多の有無、病態の自然歴)胎児治療(胸腔穿刺:TAS)の実施状況による生命予後、出生後の呼吸管理法について解析した。

12) 胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査

国内の周産期母子医療センター(主として新生児科)281 施設に対し、2008 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日までに出生し、尿路閉塞疾患の出生前診断を受けた妊娠 22 週以降の症例で、かつ出生後に呼吸管理を必要とした症例に関するアンケート調査を、一次調査として実施した(資料 14、15)。このうち肺低形成が疑われた症例に対して、二次調査を依頼し、同意の得られた 46 施設から 63 症例の症例調査票に対する回答を得た(資料 16)。

症例調査では、胎児期の経過(発症妊娠

週数、羊水過少の有無、病態の自然歴)、胎児治療(膀胱-羊水腔シャント)の実施状況による生命予後、出生後の呼吸管理法について検討した。また、観察研究の結果から胎児期の尿路閉塞性疾患の実態を調査し、本症に伴った呼吸不全との関連性、その疾患名、胎児治療の有効性の実態を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は分担研究者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得た上で実施した。

【倫理審査委員会等の承認年月日】

4つの疾患はそれぞれ独立した臨床研究として行っているため、倫理委員会承認年月日は異なる。

・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。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つ

た。

C. 研究結果

1) 各疾患の症例数の検討

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

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

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

胎児尿路閉塞性疾患：一次調査を依頼

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

2) 新生児横隔膜ヘルニアにおける治療実態の解析

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

出生後24時間以内に何らかの呼吸症状を認めた症例を検討したところ、614症例中585例(95.3%)、横隔膜ヘルニア単独症例520例中501例(96.3%)が出生後24時

表2：各疾患の症例数

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

した281施設中236施設(84.0%)から回

図3：全国調査におけるCDH単独症例の出生前診断時期



間以内に人工呼吸管理が開始されていた。人工呼吸管理が開始された症例には、その時点で何らかの呼吸困難症状を認めていたことが推測されるため、先天性横隔膜ヘルニアの約 95%の症例は、出生後 24 時間以内に何らかの呼吸障害を発症することが明らかとなった。

3) 新生児横隔膜ヘルニアにおける胎児治療適応症例の推計

614 例中先天性横隔膜ヘルニア単独例は 520 例 (85%) であり、そのうち出生前診断されていた症例は 364 例 (70%) であった。これらの症例の診断在胎週数の分布を示した (図 3)。63 例 (黒) が生後 90 日以内に死亡し、45 例 (灰色) が生後 90 日以降に死亡したか、合併症を有したまま退院した。

現在、欧米で行われている胎児治療、すなわち内視鏡下胎児気管閉塞術は、在胎 30 週～31 週以前に行うことが前提であるが、わが国で実施する場合、症例の中央施設へ

の紹介・移送、手術適応の精査、Informed Consent の取得などの準備期間を考慮すれば、実際には一次施設において在胎 27 週以前に疾患が発見され、胎児治療の適応となる最重症例であることをスクリーニングされていることが必要となる。従って、在胎 27 週以前に発見された症例 (点線より早期発見例) のみが内視鏡下胎児気管閉塞術の適応になると仮定したところ、死亡例のみを適応とした場合 32 例が胎児治療の適応症例に該当し、合併症を有して退院した例まで適応に含めると 54 例が胎児治療の適応症例に該当した。

4) 新生児横隔膜ヘルニアの周産期管理についての全国調査

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

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

表3：入院患者数規模による生存率の比較

患者数規模による群	p < 0.001		
	群1	群2	群3
入院患者数(中央値)	28	14	4
生存率(%)	87.2	75.2	74.3

5) 横隔膜ヘルニアを合併した早産児における予後予測因子の検討

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

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

9施設において生存退院した182例中、13例(7.1%)は生命予後に影響する重篤な合併奇形を伴っていた。従って、以下は重篤な合併奇形を伴わなかった169例を対象として中長期合併症を解析した(表4)。

169例中18例(10.7%)にヘルニアの術後再発が発症していた。いずれも再手術が施行されたが、このうち2例(11%)に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4：中長期合併症、調査項目の既往

合併症	有	無	総数	割合(%)
ヘルニア再発	18	151	169	10.7%
在宅酸素	14	143	157	8.9%
気管切開	1	156	157	0.6%
人工呼吸	1	155	157	0.6%
肺血管拡張薬	14	143	157	8.9%
利尿薬・循環作動薬	6	151	157	3.8%
GERD手術	16	141	157	10.2%
GERD内科治療	35	121	156	22.4%
腸閉塞	21	134	155	13.5%
胃瘻・経管栄養	19	138	158	12.0%
漏斗胸	15	141	156	9.6%
側弯	20	134	154	13.0%
胸郭変形	12	143	154	7.8%
停留精巣(男)	15	70	85	17.6%

の症例が腸閉塞に対する手術を受けてい

た。

胸郭の形状の変化については、9.6%に漏斗胸を、13.0%に脊椎側弯症を、7.8%にその他の胸郭変形を認めていた。また、男児の17.6%には停留精巣を発症していた。

経時的变化を見ると、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。

トコールに関する検討

全国13のHigh volume centerの治療方針を比較検討した結果、分娩時期に関しては概ね37週以降を目指す方針で一致していたものの、原則的な分娩方法、手術時期の決定基準、筋弛緩剤の使用方法などの治療方針は、各施設で異なる現状が明らかとなった(表5)。gentle ventilationに基づく呼吸管理についても、血液ガスデータとしてのpre-ductal PaCO₂、pre-ductal PaO₂、pre-ductal SpO₂の容認限界は、施設間で異なっていることが明らかとなった(表5)。

表5：13のHigh volume centerにおける治療方針の比較

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

7) 先天性横隔膜ヘルニアの統一治療プロ

8) 先天性横隔膜ヘルニアの小児慢性特定

疾患への新規申請

小児慢性特定疾患治療研究事業において、新規に先天性横隔膜ヘルニアを小児慢性特定疾患として申請するため、「診断の手引き」を定めた。この「診断の手引き」においては、小児慢性特定疾患の認定時の重症度分類を設けて、患児の重症度を最重症、重症、軽症に分類し、重症例のみを小児慢性特定疾患の対象とするように提案した(資料6)。また、同様に先天性横隔膜ヘルニアを新規に小児慢性特定疾患に申請するために必要となる「疾患の概要」文書を作成した(資料7)。

9) 先天性横隔膜ヘルニアに関する診療ガイドラインの作成

診療ガイドライン作成に関しては、まずSCOPEを作成した(資料8)。SCOPEにおいては、1)出生前診断から分娩まで、2)出生後の管理から安定化まで、3)病態別管理、4)侵襲的治療、5)手術後から長期フォローアップまでの5つのパートに分けて、30のクリニカルクエスチョンを設定した。現在、これらのクリニカルクエスチョンを最小限に絞りこみつつ、系統的文献検索を行うべく、PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)を設定中である。

10) 先天性嚢胞性肺疾患に関する多施設共同調査研究

小児呼吸器外科研究会の会員施設59施設に対して一次調査を実施し、37施設(62.7%)から回答があり、出生前診断例375例、出生後診断例499例(合計874例)が一次調査として集計された。また、嚢胞性肺疾患治療の拠点施設10施設において443例に症例調査票を用いた二次調査が行われた(資料9、10)。このうち、初期データクリーニングなどの途中で解析に至って

いない症例が92例あり、また研究の適格期間外の症例が4例みられたため、これらを除外した347例について、より詳細なデータベースが構築された。うち、出生前診断症例は157例、生後診断例は190例であった。

出生前診断例も合わせた347例の手術適応は、呼吸障害が120例、体重増加不良・経口摂取不良が3例、その他X線写真異常陰影など231例であった。手術のアプローチは328例が開胸、16例が胸腔鏡補助下で、一肺葉切除が262例、区域切除28例、2肺葉切除14例、肺切除11例、その他41例で、2例で術中合併症がみられた。罹患肺葉は左下葉が135例と最も多く、次いで右下葉が106例、右上葉が54例、左上葉が48例、右中葉が20例であった(表6)。

表6：先天性嚢胞性肺疾患の罹患肺葉

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

術後早期合併症は気胸15例、肺炎11例、胸水貯留10例、嚢胞遺残6例などであった。術後遠隔期には8.2%で胸郭変形がみられ、1%で嚢胞の遺残が見られたが、発がんはなかった。病理診断はCCAMが164例、気管支閉鎖症66例、肺葉内分画症63例、肺葉外肺分画症39例、気管支原生嚢胞15例、肺葉性肺気腫9例、Bulla2例、その他21例であった(表7)。

表7：先天性嚢胞性肺疾患の病理診断

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

出生前診断症例 157 例については、在胎週数や出生時体重の中央値は正常範囲内にあり、胎児肺病変の発見時期は中央値 24 週であった。胎児超音波では 126 例中 21 例で胎児水腫徴候、18 例で羊水過多がみられ、胎児 MRI では 50 例中 10 例で胎児水腫徴候がみられた（表 8）。

表 8：出生前診断例の胎児超音波所見

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

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（表 9）。

11) 胎児胸水に関する全国実態調査

一次調査にて 169 施設中 151 施設（89.3%）から回答があり、539 症例の症例が集計された。一次調査で対象症例を有し、二次調査に協力すると回答のあった 108 施設に対して二次調査を行い、91 施設より回答を得て（回収率 84.3%）、441 例の胎児胸水症例を集積した。回収された 441

表 9：胎児肺病変体積比率 (Volume Index; VI)

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

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

生後 5 分の APGAR スコアは 205 例中 33

例の胎児胸水の種類の内訳は、表 10 に示

すとおりであった。

表 10：胎児胸水の種類の内訳

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

287 例の原発性胎児胸水について解析したところ、平均診断時週数は 27.5 ± 5.6 週であり、195 例(69.5%)は胎児水腫を合併していた。胎児胸腔穿刺術は 95 例(33.1%)、胎児胸腔-羊水腔シャント術は 71 例(24.7%)に行われていた(表 11)。

表 11：原発性胎児胸水

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

たのに対し、胎児水腫群では 56.8%と有意に不良であった。新生児死亡率、出生時の胸水残存症例の割合、出生後に児が人工呼吸を必要とした割合、退院後の在宅酸素の必要性のいずれもが、胎児水腫症例において有意に高値であった(表 12)。

胎児水腫症例における有意な予後因子は、診断時週数、腹水および皮下浮腫合併、および両側胎児胸水であった。胎児水腫症例において、胎児胸腔穿刺術は死亡リスクを下げなかったが(相対リスク比(RR), 0.87, 95% 信頼区間, 0.64-1.2), 胎児胸腔-羊水腔シャント術は死亡リスクを有意に低下させた(RR, 0.64, 95% 信頼区間, 0.44 - 0.94) (表 13)。

また、ダウン症候群による続発性胎児胸水 91 例について解析したところ、生存率は 57.1%であったものの、胎児水腫群では有意に死亡率が高かった。ダウン症候群に伴う胎児胸水には、特有の合併奇形を 38.4%に認めていたが、合併奇形の有無と児死亡には関連はみられなかった。胎児治療として胸水穿刺術、胸腔-羊水腔シャン

表 12：原発性胎児胸水における非胎児水腫と胎児水腫の比較

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

全生存率は非胎児水腫群で 95.2%であっ

ト術が各々、34.1%(31/91 例)、14.3%(13/91

例)に施行されていた。胎児治療群において生存率が高いという結果は得られず、胎児治療が児の生存率を上昇させる因子にはなっていなかった。胎児胸水に対する胸水穿刺術ならびに胸腔-羊水腔シャント術は有用と報告されているが、ダウン症候群に続発する胎児胸水においては胎児治療の有効性は明らかではなかった(表 14)。

調査

281 施設に一次調査を送付し、236 施設から回答が得られた(回答率 84.0%)。このうち尿路閉塞を認め、調査対象となった症例についての二次調査は 42 施設(91.3%)から、63 症例の回答が得られた。この中で胎児治療が行われたのは 9 例(以下、胎児治療群)であった。また、胎児治療が行われ

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

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

表 14 : ダウン症候群に続発した胎児胸水症例における死亡に対する要因分析

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

6) 胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態

なかった 54 例中、明らかに呼吸障害が認

められたと記載のあった 31 例のみを「肺低形成」があったとみなし、検討対象とした（以下、非胎児治療群）。

疾患の内訳は、非胎児治療群では後部尿道弁が 8 例、水腎・水尿管が 6 例、総排泄腔遺残が 5 例、尿道閉鎖症が 4 例、その他 MCDK(多嚢胞性異形性腎)を含む腎形成異常が 4 例であった。また、胎児治療群では後部尿道弁が 8 例で、残る 1 例は膀胱拡大の診断であった(表 15)。

表 15：胎児尿路閉塞性疾患の内訳

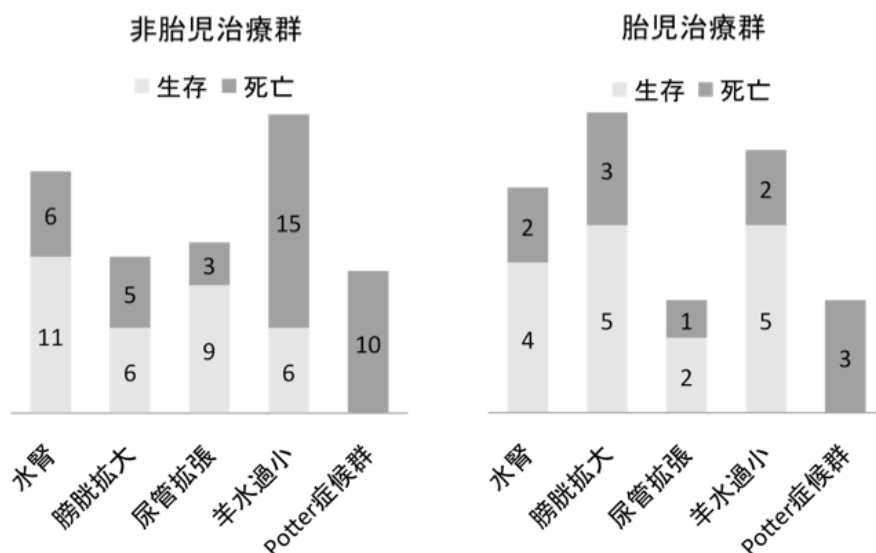
疾患	非胎児治療群	胎児治療群
後部尿道弁	8	8
水腎・水尿管	6	
総排泄腔遺残	5	
尿道閉鎖症	4	
腎形成異常	4	
膀胱拡大		1

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、羊水過少症を認めた 7 例のうち、死亡は 2 例(28.6%)に留まった。しかし、統計学的に両群間の死亡率に有意差は認められなかった(図 4)。

胎児治療の詳細を見ると、初回の胎児治療は、 20 ± 4 週に主として膀胱穿刺が行われていた。二回目の治療は、22 週頃に主として膀胱-羊水腔シャント手術が行われていた。三回目の治療の多くは 25 週前後であり、この時期にシャントが挿入された症例も 1 例あった。四回目の治療は 27 ± 3 週に主として羊水注入が行われていた(図 5)。

死亡症例数は、非胎児治療群では 31 例中 17 例(55%)であったが、胎児治療群では 9 例中 3 例(33%)であった。胎児治療症例の死亡率の方が低い傾向を示したが、統計学的有意差は認められなかった。

図 4：胎児尿路閉塞性疾患における最終超音波所見と患児の予後



非胎児治療群では、出産直前の最終胎児

図 5：胎児尿路閉塞性疾患における胎児



D . 考察

本調査研究では、各疾患の目標調査症例数を先天性横隔膜ヘルニア 500 例、先天性嚢胞性肺疾患 500 例、胎児胸水 500 例、胎児尿路閉塞性疾患 100 例としたが、各疾患の二次調査においてほぼ目標数に達する調査を実施しえた。

先天性横隔膜ヘルニアについては、平成 23 年度に先行研究としてデータベースの構築が完了していたため、本研究で詳細な実態の解析が可能であった。わが国における先天性横隔膜ヘルニアの重篤な先天性奇形合併例を含む全症例の生存率は 75.4 % であり、合併奇形を有さない Isolated 症例の生存率は 84.0% であった。この生存率は、これまで欧米の High volume center から報告されてきた生存率に比べても決して遜色ないことから、わが国における先天性横隔膜ヘルニアの生命予後が、近年急速に向上している実態が明らかとなった。この治療成績向上の理由として、近年わが国で広く普及している、いわゆる「gentle ventilation」すなわち、高二酸化炭素血症容認(permissive hypercapnia)、低酸素血症容認 (permissive hypoxia) の基本的な呼吸管理方針が挙げられる。

治療手段として、一酸化窒素 (NO) 吸入療法を施行した割合は、わが国では 56.0 % と、諸外国に比べて高率であった。一方で、体外式膜型人工肺 (ECMO) の施行率は 7.0% と、諸外国に比べて低率であった。わが国では、本症における新生児遷延性肺高血圧に対する積極的な NO 吸入療法の導入によって、ECMO 施行の必要性が減少していることが示唆された。

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

先天性横隔膜ヘルニアにおいて、高度の

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

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

先天性横隔膜ヘルニアは、わが国ではいまだ症例の集約化が行われておらず、症例は数多くの周産期センターに分散する傾向が認められる。症例数規模による治療成

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

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

生存退院例についての長期フォローアップ調査では、ヘルニアの再発、言語運動発達遅延、在宅酸素を要する慢性呼吸不全、胃食道逆流症、漏斗胸、脊椎側弯症などの罹患率が Isolated 症例においても 10% 近く認められることが明らかとなった。また、在宅酸素治療などの呼吸障害に関しては、経過とともに軽快する傾向が認められた一方で、精神運動発達遅延などの神経学的予後は、必ずしも経過に伴って改善傾向が認められなかった。生命予後の改善による重症救命例の増加に伴って、後遺症や障害を有する症例は今後さらに増加すると考えられ、本症の長期フォローアップと治療の継続は、今後いっそう重要になると考えられた。

わが国の High volume center における治療方針を比較検討したところ、一部の治療方針には概ね共通する点があったものの、まだ施設間で治療方針にばらつきがあ

る現状が明らかとなった。今後は、系統的文献検索を進め、科学的根拠に基づいた「診療ガイドライン」の作成を多施設が共同して進めていくとともに、将来的には一歩進んで施設間で総意形成を行い、「統一治療プロトコール」の作成を目指すことが望ましいと考えられた。

また、長期フォローアップ調査の結果から明らかになったように、本症の生存例では、後遺症や合併症のために長期間に渡って治療を要する症例が多数ある。従って、医療行政上も小児慢性特定疾患指定の新規取得などを通じて、本症の患児が長期に渡って経済的・社会的に保護されるよう、医療者側がいっそう努力する必要があると考えられた。

先天性嚢胞性肺疾患については、出生後診断例、出生前診断例ともに、今回わが国で初めて全国的な規模の実態調査が行われた。特に出生後診断例の解析では、術後長期に渡って観察された症例が含まれていたにも関わらず、約 350 例の詳細な調査において先天性嚢胞性肺疾患が原因となって肺や胸膜に悪性腫瘍が発生した症例は見いだせなかった。従来言われてきたほど、嚢胞性肺疾患が悪性腫瘍の発生母地になる可能性は高くない可能性が示唆された。

また、出生前診断例の調査においては、157 例中、6 例が生後 30 日以内に死亡し、8 例が生後 30 日以降に死亡していた。これら約 1 割の症例は高度の肺低形成を伴っていたことが推測された。一方、胎児超音波検査や胎児 MRI 検査では、出生前診断症例の約 2 割の症例に胎児水腫徴候を認めていたことから、胎児水腫徴候が出現した症例が必ずしも出生後に死亡する重症例に

なるとは限らず、妊娠中の経過によっては軽快する症例も少なからず存在することが示された。特に非 CCAM 症例では、胎児肺病変体積比率 (VI) が妊娠後期に低下する傾向が顕著であることから、肺分画症や気管支閉鎖症などの非 CCAM 症例は、CCAM 病変に比べて肺病変が自然に縮小する可能性が高いことが示唆された。

胎児胸水を合併した症例に関して、今回初めて大規模な全国調査が行われた。287 例の原発性胎児胸水症例が集積され、そのうち約 70% に胎児水腫を合併していたことが明らかになった。胎児水腫合併例は、非胎児水腫合併例に比べて予後不良であり、胎児水腫を合併した原発性胎児水腫例に対しては、胸腔-羊水腔シャント術が有効な胎児治療法であることが示された。これに対し、ダウン症候群に伴う続発性胎児胸水は、原発性胎児胸水に比べて予後不良で、たとえ胸腔-羊水腔シャント術を行っても予後の改善が得られない可能性が示された。

胎児尿路閉塞性疾患については二次調査において 63 症例が集積された。このうち胎児治療が行われた 9 例と、胎児治療が行われずに出生後に呼吸障害を認めた 31 例の計 40 例が胎児尿路閉塞性疾患に起因した肺低形成症例と考えられた。それらの疾患の内訳は、後部尿道弁 16 例、水腎・水尿管 6 例、総排泄腔遺残 5 例、尿道閉鎖症 4 例、腎形成異常 4 例、膀胱拡大 1 例と後部尿道弁が 40% を占めた。

胎児治療が行われた 9 例中 7 例に最終胎児超音波検査で羊水過少を認めたが、このうち死亡したのは 2 例 (28.6%) のみであった。これに対して胎児治療が行われなかった 31 例中 21 例に羊水過少を認め、この

うち 15 例 (71%) が死亡した。また、羊水過少の有無に関わらず、胎児治療症例の死亡率 33% (3/9 例) は、胎児治療が行われなかった症例の死亡率 55% (17/55 例) より低い傾向を示した。このことより、統計学的有意差は認められなかったものの、胎児治療が奏功した可能性も示唆された。

以上、「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」の結果によって、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の各疾患における、胎児・新生児肺低形成の発生頻度、およびその診断と治療の実態が明らかとなった。本症の治療の推進に有用な基礎的データが数多く集積されたため、今後診療ガイドラインの作成などを通じて、治療レベルの更なる向上が見込まれると考えられた。

E . 結論

呼吸器系の希少難治性疾患である胎児・新生児肺低形成、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、胎児尿路閉塞性疾患の各疾患について、全国調査あるいは多施設共同研究によって、後方視的コホート観察研究を行った。

これまで実態が明らかでなかった本症の原因となる各疾患に関する詳細な症例データベースが構築され、わが国における各疾患の病態や予後が明らかとなった。また、これらのデータを解析することにより、重症化の要因分析が可能となった。今後、これらのデータを活用して各疾患に対する診療ガイドラインの作成などが見込まれる。

F . 健康危険情報

総括研究報告書・各分担研究報告書を含めて、該当する健康危険情報はない。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) 白井規朗、早川昌弘、奥山宏臣、金森豊、高橋重裕、稲村昇、藤野裕士、田口智章 . 新生児横隔膜ヘルニア全国調査からみた治療方針の収束化と施設間差異 . 日本周産期・新生児医学会誌 49(1): 149-152 , 2013
- 2) 田口智章 . 胎児治療の現状 . 小児外科 45(1): 5-7, 2013.
- 3) 白井規朗 . 出生前診断された横隔膜ヘルニアの胎児治療の適応と予後 . 小児外科 45(1): 53-58, 2013.
- 4) 遠藤誠之、柿ヶ野藍子、木村 正、左合治彦 . 横隔膜ヘルニアに対する胎児治療プログラム作成 . 小児外科 45(1): 59-64, 2013.
- 5) 高橋重裕、遠藤誠之、左合治彦 . 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療 . 医学のあゆみ 244(3): 213-218, 2013
- 6) 中並尚幸、左合治彦 . 胎児治療の変遷と現状 . 周産期医学 43(12): 1489-1493, 2013
- 7) 田口智章、永田公二、木下義晶 . 新生児外科治療 -日本の現状-. 周産期医学 43(12): 1509-1517, 2013
- 8) 和田誠司、杉林里佳、住江正大、遠藤誠之、左合治彦 . 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下バルーン気管閉塞術 . 周産期医学 43(12): 1537-1541, 2013
- 9) 白井規朗 . 先天性横隔膜ヘルニア . 周産期医学 43(12): 1567-1571, 2013
- 10) 広部誠一 . 先天性嚢胞性肺疾患 . 周産期医学 43(12): 1573-1576, 2013

- 11) 北川博昭、吉岡まき、藤川あつ子、脇坂宗親、島 秀樹、長江秀樹 .閉塞性尿路障害 . 周産期医学 43(12): 1607-1612, 2013
- 12) Hayakawa M, Ito M, Hattori T, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Taguchi T, Usui N. The effect of hospital volume on the mortality of congenital diaphragmatic herina in Japan. *Pediatr Int* 55(2): 190-196, 2013.
- 13) Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Taguchi T. The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: A nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg* 48: 738-744, 2013.
- 14) Takahashi S, Sago H, Kanamori Y, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Usui N, Taguchi T. Prognostic Factors of Congenital Diaphragmatic Hernia Accompanied by Cardiovascular Malformation. *Pediatr Int* 55(4): 492-497, 2013.
- 15) Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T. Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. *Eur J Pediatr Surg* 24(1): 31-38, 2014.
- 16) Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, Takahashi S, Taguchi T. The lung to thorax transverse area ratio has a linear correlation with the observed to expected lung area to head circumference ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg* 49(3) (In press), 2014.
- 17) Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino Y, Hayakawa M, Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Taguchi T, Minakami H. The outcome of patients with congenital diaphragmatic hernia and having indications for a Fontan operation: Results of a national survey in Japan. *Pediatr Int* (Accepted), 2014.

2 . 学会発表

- 1) 高橋重裕、中村知夫、伊藤裕司、林 聡、左合治彦、金森 豊、田口智章、早川昌弘、奥山宏臣、稲村 昇、藤野裕士、臼井規朗 . 先天性横隔膜ヘルニアにおける心疾患合併例の検討 . 第18回胎児心臓病学会 つくば 2月17-18日, 2012
- 2) 奥山宏臣、臼井規朗、藤野裕士、田口智章、金森 豊、高橋繁裕、早川昌弘、稲村 昇 . 先天性横隔膜ヘルニアにおける適切な手術時期に関する検討:わが国における全国調査より . 第49回日本小児外科学会学術集会 横浜 5月14-16日, 2012
- 3) 稲村 昇、臼井規朗、奥山宏臣、田口智章、金森 豊、高橋繁裕、早川昌弘、藤野裕士 . 先天性横隔膜ヘルニアにおける膜型人工肺の使用状況 わが国における全国調査より . 第49回日本小児外科学会学術集会 横浜 5月14-16日, 2012
- 4) 稲村 昇、臼井規朗、奥山宏臣、早川昌弘、金森 豊、高橋重裕、田口智章、新生児横隔膜ヘルニア研究班 . 先天性横隔膜ヘルニアにおける心エコー検査の再評価 わが国における全国調査より . 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会 大宮 7月8-10日, 2012
- 5) 服部哲夫、早川昌弘、稲村 昇、奥山宏臣、金森 豊、高橋重裕、藤野裕士、

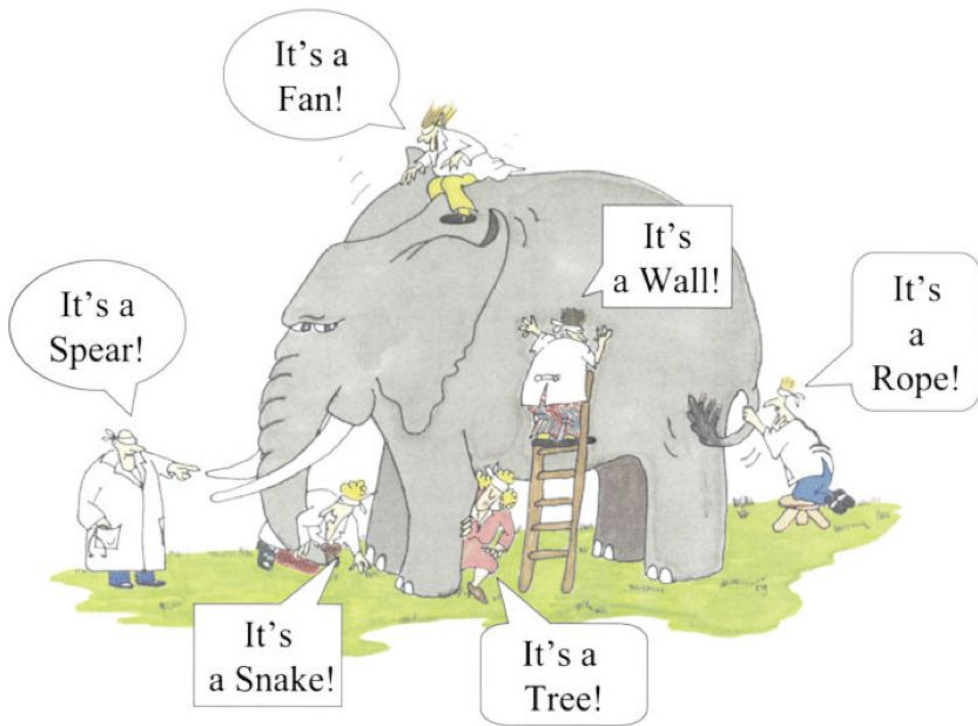
- 田口智章、臼井規朗．形態学的所見に着目した胎児MRIスコアによるCDHの重症度予測 全国調査による検討．第48回日本周産期・新生児医学会学術集会 大宮 7月8-10日，2012
- 6) 早川昌弘、臼井規朗、稲村 昇、奥山宏臣、金森 豊、高橋重裕、田口智章、藤野裕士、新生児横隔膜ヘルニア研究班．先天性横隔膜ヘルニアの生命予後および周産期管理についての全国調査．第48回日本周産期・新生児医学会学術集会 大宮 7月8-10日，2012
- 7) 永田公二、臼井規朗、金森 豊、高橋繁裕、早川昌弘、奥山宏臣、稲村 昇、藤野裕士、田口智章、新生児横隔膜ヘルニア研究班．新生児横隔膜ヘルニアに関する全国実態調査(二次調査)結果報告．第48回日本周産期・新生児医学会学術集会 大宮 7月8-10日，2012
- 8) 金森 豊、臼井規朗、田口智章、稲村昇、奥山宏臣、高橋重裕、早川昌弘．本邦における先天性横隔膜ヘルニア統一治療プロトコル作成の可能性を探る．第28回日本小児外科学会秋季シンポジウム 静岡 11月3日，2012
- 9) 臼井規朗、奥山宏臣、金森 豊、永田公二、早川昌弘、稲村 昇、高橋重裕、田口智章．胎児横隔膜ヘルニアにおける重症度指標O/E LHRとL/T比との相関関係．第50回日本小児外科学会学術集会 東京都 5月30-6月1日，2013
- 10) 塩野展子、稲村 昇、臼井規朗、奥山宏臣、早川昌弘、高橋重裕、金森 豊、藤本裕士、田口智章．先天性横隔膜ヘルニアを合併したFontan手術適応患者の予後：わが国における全国調査より．第50回日本小児外科学会学術集会 東京都 5月30-6月1日，2013
- 11) 濱 郁子、高橋重裕、中村知夫、稲村昇、奥山宏臣、金森 豊、早川昌弘、藤野裕士、田口智章、臼井規朗．出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに対する分娩方法の検討．第49回日本周産期・新生児医学会 横浜市 7月14-16日，2013
- 12) 永田公二、臼井規朗、金森 豊、早川昌弘、奥山宏臣、稲村 昇、中村知夫、五石圭司、増本幸二、漆原直人、川滝元良、木村 修、横井暁子、照井慶太、田附裕子、田口智章．新生児横隔膜ヘルニア研究班における多施設共同研究の取り組み．第11回日本胎児治療学会学術集会 東京都 11月16-17日，2013
- 13) Hayakawa M，Usui N，Kanamori Y，Okuyama H，Inamura N，Takahashi S，Fujino Y，Taguchi T．Nationwide Survey on the Current State of Congenital Diaphragmatic Hernias in Japan，：Hot Topics in Neonatology 2011，Washington DC，USA，Dec. 4-5，2011
- 14) Usui N，Taguchi T，Okuyama H，Kanamori Y，Fujino Y，Takahashi S，Hayakawa M，Inamura N．Postnatal Risk Stratification for Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia：Results of a Japanese Nationwide Survey．45th Pacific Association of Pediatric Surgeons．Shanghai，China，June 3-7，2012
- 15) Nagata K，Usui N，Kanamori Y，Takahashi S，Hayakawa M，Okuyama H，Inamura N，Fujino Y，Taguchi T．The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia：The nationwide survey in Japan．13th European Pediatric Surgical Association．Rome，Italy．June 13-16，2012
- 16) Okuyama H，Usui N，Fujino Y，Taguchi T，Kanamori Y，Takahashi S，Hayakawa M，Inamura N．Is prolonged preoperative stabilization necessary in the treatment of congenital diaphragmatic hernia? A

- retrospective study based on a nationwide survey in Japan. Rome, Italy. June 13-16, 2012
- 17) Usui N, Okuyama H, Taguchi T, Hayakawa M, Inamura N, Kitano Y, Sago H. Prenatal Risk Assessment for Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: Results of Japanese Multi Institutional Studies. 23th Asian Association of Pediatric Surgeons. Seoul, Korea. Oct 8-10, 2012
- 18) Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Taguchi T. The intact discharge predictors and associated risk of mortality and morbidity in neonates with isolated left congenital diaphragmatic hernia (CDH). - A report from a nationwide survey in Japan- Annual Congress of Pacific Association of Pediatric Surgeons (46) Hunter Valley, Australia April 6-11, 2013
- 19) Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T. Pneumothorax as a fatal complication of a congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. Congress of the European Paediatric Surgeons' Association (14) Leipzig, Germany Jun 5-8, 2013
- 20) Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, Takahashi S, Taguchi T. Relationship between the L/T ratio and O/E LHR in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. CDH Workshop Rotterdam, Netherlands Jun 9-11, 2013
- 21) Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H,

Inamura N, Taguchi T. The current profile and the future perspectives of congenital diaphragmatic hernia - A nationwide survey in Japan - CDH Workshop Rotterdam, Netherlands Jun 9-11, 2013

H . 知的財産の出願・登録状況

なし



厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患克服研究事業

新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針作成に関する研究

新生児横隔膜ヘルニアに関する全国実態調査

【研究実施計画書】

(Ver.1.2.0) 2011.6.8

Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH):
Japanese Nationwide Survey 2011

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

目次

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

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

略語の定義

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

0 概要

0.1 研究デザイン

多施設共同調査研究、retrospective cohort study

0.2 目的

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

プライマリ・アウトカム：90日生存の割合

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

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

0.3 対象

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

0.4 調査方法

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

0.5 解析と層別化ならびに治療指針の作成

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

0.6 調査実施施設

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

0.7 問い合わせ先

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

1. 背景

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

1.1.1 はじめに

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

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

1.1.2. 病態と予後

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

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

1.1.3. 治療の現状

(1) 出生後治療の現状

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

なった。

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

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

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

(2) 胎児治療の可能性

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

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

(3) クリニカルパス導入の可能性・低侵襲治療導入の可能性

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

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

1.1.4 現在の治療の有効性・安全性

(1) 出生後の治療成績に関する本邦のエビデンス

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

(2) 出生後の治療成績に関する海外のエビデンス

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

1.1.5 予後因子について

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

(1) 出生前の予後因子と重症度分類

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

(2) 出生後早期の予後因子と重症度分類

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

(3) CDH Study Groupによるstaging system

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

1.2. 本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠

1.2.1. 本研究の位置づけ

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

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

1.2.2. 研究デザインとアウトカム

(1) Retrospective cohort研究である理由

先行研究として行われた左合班研究では、国内多施設で出生前診断されたIsolated CDHの治療成績が報告され、その予後因子の解析から新たな重症度分類法が提唱された²⁴⁻²⁷⁾。しかし、左合班研究は、対象が出生前診断されたIsolated CDHに限定されたものであるうえ、そこで提唱された重症度分類法のreliabilityについては、内部検証が行われたに過ぎず、今後外部検証をおこなう必要がある。従って、左合班研究による重症度分類法のreliabilityを検証するとともに、出生後診断例や、重篤な合併奇形例も含めた新たな重症度分類を構築するために、国内の幅広い施設からの治療成績を整理して、評価することが重要となる。しかし、前述のごとく出生後の管理方針については、すでに一定の方向性ができつつあるため、介入試験の中で前向きに管理し、安全性に配慮するほどの新規性はないと考えられる。研究にかかる時間、費用、人的労力を考慮すると、retrospectiveなcohort研究が適切と考えた。また、本研究では、比較的最近に本邦で出生して治療された症例に限定して調査することによって、最新の本邦におけるCDHの治療内容の傾向と予後についても調査できるretrospectiveなcohort研究がデザインとして適切であると考えた。

(2) アウトカムの設定根拠

先行研究の多くが生死（生存退院）をアウトカムとしているが、多くの研究では評価時期が一律ではない。これは、退院の基準が施設間で大きく異なる可能性があるため、殊に海外施設における退院の基準は、その社会的背景の違いから本邦における退院の基準と異なっていることが多い。先行研究である左合班研究でも生後90日生存をプライマリ・エンドポイントとしており、90日以降の死亡例数が少ないことからその正当性が明らかにされた²⁶⁾。そこで、本研究でも生後90日の生存をプライマリ・アウトカムとする。生後90日以外の時点として、退院時の生存、あるいは合併症の存在を副次的に評価する。また、「合併症を持たず生存する児」として成長することが最終治療目標であるため、「合併症のない生存退院」についても評価する。以下、生存/死亡を「生命予後」、生命維持のための治療的介入が必要かどうかを「機能的予後」、生命に支障はないが成長発達に障害があるかどうかを「神経学的予後」と呼ぶ。

1.3. 結果解釈の判断規準について

本研究では、CDHに対する本邦における出生後治療成績の評価を一つの目的とするが、同時にそれが先行研究で報告されているものと同等か、それ以上であることを期待する。結果解釈の判断規準は、Harrisonらの臨床試験¹⁹⁾、CDH Study Groupの調査研究²⁸⁾、FETO Task Groupの調査研究²⁹⁾を参考に設定する。Harrisonらの試験での出生後治療群の90日生存割合は73%(8/11)、胎児治療群の90日生存割合は77%(10/13)、CDH Study Groupの報告では出生後治療の生存割合は69%(CDH欠損の程度により57%~95%)、FETO Task Groupによる胎児治療後の生存割合は57%(LHRによって17%~78%)であった。生存割合は予後因子に依存するが、全体平均の下限と考えられる60%を閾値（帰無仮説）と設定し、わが国における治療成績を検定する。

2 本研究で用いる規準・定義・分類

2.1. CDHの定義

横隔膜の欠損孔から、腹腔内臓器が胸腔内に脱出していることを胎児超音波検査、胎児MRI（核磁気共鳴画像法）、出生後の単純X線写真、手術所見、剖検などにより確認で

きる病態とする。但し先天性横隔膜弛緩症（挙上症）と鑑別の難しい有嚢性横隔膜ヘルニアが疑われる場合は、手術または剖検により肉眼的・組織学的に鑑別がついたもののみをCDHと定義する。

2.2. Isolated CDHの定義

上記のCDHのうち、重篤な心奇形（血行動態に影響を及ぼさない心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、動脈管開存症を除いた心奇形）、染色体異常、手術を行わなければ死亡する先天奇形（例：消化管閉鎖症など）、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とする。

2.3. Gentle ventilationの定義

Gentle ventilationとは、高二酸化炭素血症容認（permissive hypercapnia）、低酸素血症容認（permissive hypoxia）により、過剰換気による2次的な肺の圧損傷を起こさないことを目的とした人工換気法と定義する。人工呼吸器のモードがIMV（Intermittent mandatory ventilation; 間欠的強制換気法）であるか、HFVであるかは問わない。元来提唱されたGentle ventilationでは、筋弛緩を行わず自発呼吸を残して呼吸管理することを原則としたが、本研究の定義では自発呼吸を残すかどうかは問わない。Permissive hypercapniaの目安として、動脈管前動脈血ガスのPaCO₂が60～70 mmHgまでの容認、Permissive hypoxiaの目安として、動脈管前動脈血ガスのPaO₂が70 mmHg以上または動脈管前SaO₂、SpO₂が90%以上であれば容認とする。

2.4. Liver-upの定義

出生前診断例におけるLiver-upの定義として、胎児超音波検査または胎児MRIにて胸腔の高さの1/3以上肝臓が胸腔内に脱出しているものとする。出生前診断例においては、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には含めない。出生後診断例においては、手術時に明らかに肝が胸腔内に脱出しており、かつ脱出した肝の高さがおおよそ胸腔の高さの1/3を越える程度のものとする。

（参考図；図1）

2.5. LHRの定義

胎児心の4-chamberと同レベルの横断面で、健側肺の最長径（mm）とそれに垂直な短径（mm）を測定する。算出方法は Longest法とし、上記の最長径と短径と頭周囲長から、 $LHR = \text{健側肺の最長径 (mm)} \times \text{それに垂直な短径 (mm)} / \text{頭周囲長 (mm)}$ と定義する。なお、データ収集時には、計算後のLHR以外にも、上記の生データの形で収集する。

（参考図；図2）

2.6. L/T比（健側肺）の定義

胎児心の4-chamberと同レベルの横断面で、両側の肋骨を全周性に含む胸郭横断面において、心拡張期に、健側肺断面積をトレース法にて測定する。また、肋骨内縁、胸骨後面、胸椎の椎体中心で囲まれる胸郭断面積を測定し、以下の計算により算出する。

$L/T \text{比 (健側肺)} = \text{健側肺断面積 (mm}^2) / \text{胸郭断面積 (mm}^2)$ なお、データ収集時には、計算後のL/T比以外にも、上記の生データの形で収集する。

（参考図；図3）

2.7. 羊水過多の定義

胎児超音波検査において、最大羊水深度が 8cm以上あるもの。

2.8. 胎児MRIにおける健側肺の肺低部完全・不完全描出の定義

胎児MRIにおいて患側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。（参考図；図4）

2.9. 胎児左CDHにおける胃泡の位置の定義（Kitanoの胃の位置の分類）

出生前診断された左側CDH症例においては、胎児超音波検査、あるいは胎児MRI検査において、胃が横隔膜ならびに脊椎と胸骨を結ぶ正中線を越えて健側胸腔に偏位している程度を次の4段階で評価する。

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左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に入っている

（参考図；図5）

2.10. 初期胸部レントゲン写真における患側肺所見の定義（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の特徴によって、「肺尖部型」と「肺門部型」に分類する³⁰。「肺尖部型」とは、患側肺の拡張が肺尖部から認められるもの、「肺門部型」とは、患側肺の拡張が肺門部から認められるものとする。

（参考図；図6）

2.11. 手術所見による横隔膜欠損孔の大きさの分類（CDHSGの分類）

Defect A：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は25%未満（左合班調査票1）

Defect B：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は25%以上75%未満（左合班調査票2,3）

Defect C：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は75%を越えるが、横隔膜前縁は残存（左合班調査票4）

Defect D：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は75%を越え、横隔膜前縁も欠損（左合班調査票5）

（参考図；図7）

2.12. 肝と胃の位置による胎児左横隔膜ヘルニアの重症度分類（Kitanoの重症度分類）

Group I：Liver-upを認めないもの

Group II：Liver-upを認めるが、胃の位置がGrade 0～Grade 2に留まるもの

Group III：Liver-upを認め、かつ胃の位置がGrade 3のもの

2.13. 肝の位置とL/T比による胎児横隔膜ヘルニアの重症度分類（Usuiの重症度分類）

Group A：Liver-upを認めず、L/T比が0.08以上のもの

Group B：Liver-upを認めるが、L/T比が0.08以上のもの

または、Liver-upを認めないが、L/T比が0.08未満のもの

Group C：Liver-upを認め、かつL/T比が0.08未満のもの

2.14. CDH study groupのstaging system

- Stage I : Isolated CDHのうち横隔膜欠損がDefect Aのもの
 Stage II : Isolated CDHのうち横隔膜欠損がDefect Bのもの、およびIsolated以外のCDHのうち横隔膜欠損がDefect Aのもの
 Stage III : Isolated CDHのうち横隔膜欠損がDefect Cのもの、およびIsolated以外のCDHのうち横隔膜欠損がDefect Bのもの
 Stage IV : Isolated CDHのうち横隔膜欠損がDefect Dのもの、およびIsolated以外のCDHのうち横隔膜欠損がDefect Cのもの
 Stage V : Isolated以外のCDHのうち横隔膜欠損がDefect Dのもの

3 目的

本研究の目的は、1) CDHに対する全国の日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、および総合周産期母子医療センターにおける治療成績の実態を把握することである。次いで、2) それらのcohortにおいて、生命予後あるいは機能的予後が不良となる患児集団から予後因子を特定する。さらに、3) 先行研究に基づく重症度分類、および本研究により特定された予後因子を用いて症例の層別化を行い、4) 層別化されたりスクに応じたCDHの重症度別治療指針を作成することである。

3.1. アウトカム

3.1.1. 有効性アウトカム

(1)プライマリ・アウトカム：90日生存率

出生後 90日の生存割合。全体の90日生存率は、全登録症例数が分母となるが、Isolated CDH、出生前診断例、出生前診断されたIsolated CDH、各種の重症度分類別でそれぞれ生存割合を算出する。

(2)セカンダリ・アウトカム

新生児生命予後（生存期間）

全出生児を対象に、出生日を起算日とし、あらゆる原因による死亡をイベントとした生存期間。追跡不能および最新の調査で生存している場合は、最終生存確認日をもって打ち切りとする。Isolated CDH、出生前診断例、出生前診断されたIsolated CDH、各種の重症度分類別でもそれぞれ生存割合を算出する。

初回入院時の入院期間

初回入院日を起算日とし、退院をイベントとした期間。死亡の場合は、365日をもって打ち切りとする。また、追跡不能および最新の調査時点で一度も退院したことがなく入院中の場合は、最終確認日をもって打ち切りとする（転院はその理由により分類する）。

生存して退院した割合（Survival to discharge）

全出生児を対象に、生存の状態退院した割合。対象患児を以下の4つに分類し、 $\text{B} / (\text{A} + \text{B})$ を算出する。A死亡して退院した患児、B生存の状態退院した患児、C生存の状態入院中の患児、D不明。なお、生存して退院後、何らかの理由で死亡した患児は、B生存の状態退院した患児に含める。

重篤な合併症なく退院した割合（Intact discharge）

重篤な合併症（以下の3つの病態のいずれか）を伴わずに生存退院した児の割合を算出する。分母は全対象児数とする。退院までの期間は問わない。退院時の情報が不明の児は分母分子から除外する。重篤な合併症：1) 酸素投与、人工呼吸器（continuous positive airway pressure; CPAP含む）、気管切開のいずれかの在

宅医療を必要とする慢性呼吸器疾患、2) 経口以外の栄養摂取法、すなわち在宅で経管栄養（胃瘻を含む）、あるいは経静脈栄養を要する病態、3) 肺血管拡張剤の服用を要する病態

初回酸素投与期間

初回酸素投与日を起算日とし、酸素投与終了日をイベントとした期間。酸素投与を行わなかった場合は 0日とするが、緩和的治療や制限的治療のために酸素投与を行わなかった症例は解析から除外する。試験的に酸素投与を一時中断したが、必要に応じて再開した場合は、最終的に酸素が不要となった時点をもって投与終了日とする。酸素投与中の死亡は死亡日をもって打ち切りとする。追跡不能および最新の調査時点で酸素投与継続中の場合は、最終確認日をもって打ち切りとする。

初回人工呼吸期間

初回人工呼吸開始日を起算日とし、人工呼吸終了日をイベントとした期間。人工呼吸を行わなかった場合は 0日とするが、緩和的治療や制限的治療のためにあえて人工呼吸を行わなかった症例は解析から除外する。試験的に人工呼吸を一時中断したが、必要に応じて再開した場合は、最終的に人工呼吸が不要となった時点をもって人工呼吸終了日とする。人工呼吸中の死亡は死亡日をもって打ち切りとする。追跡不能および最新の調査時点で人工呼吸継続中の場合は、最終確認日をもって打ち切りとする。

一酸化窒素（NO）の投与割合と初回NO投与期間

全出生児を対象に、全治療経過中にNOを投与したかどうかの割合。投与の有無が不明な対象児や、緩和的治療や制限的治療のためにあえてNO投与を行わなかった症例は分母および分子から除外する。

初回NO投与期間は、NO投与開始日を起算日とし、NO投与終了日をイベントとした期間。投与を行わなかった場合は 0日とする。試験的にNO投与を一時中断したが、必要に応じて再開した場合は、最終的にNO投与が不要となった時点をもって投与終了日とする。投与中に死亡した場合は死亡日をもって打ち切りとする。また、追跡不能および最新の調査時点でNO投与中の場合は、最終確認日をもって打ち切りとする。

Prostaglandin E1（PGE1）の投与割合

全出生児を対象に、全治療経過中にPGE1を投与したかどうかの割合。投与の有無が不明な対象児や、緩和的治療や制限的治療のためにPGE1投与を行わなかった症例は分母および分子から除外する。

膜型人工肺（ECMO）の施行割合と初回ECMO施行期間

全出生児を対象に、治療経過中のいずれかの時点でECMOを施行したかどうかの割合。施行の有無が不明な対象児や、緩和的治療や制限的治療のためにあえてECMOを行わなかった症例は分母および分子から除外する。初回ECMO投与期間は、ECMO開始日を起算日とし、ECMO投与終了日をイベントとした期間。ECMOを行わなかった場合は 0日とする。ECMO中に死亡した場合は死亡日をもって打ち切りとする。一旦ECMOが不要となって終了したのちのsecond runについては、施行期間に算定しない。また、追跡不能および最新の調査時点でECMO施行中の場合は、最終確認日をもって打ち切りとする。

根治術施行割合

根治術を施行した児の割合。分母は全対象児とする。施行の有無が不明な対象児は、分母および分子から除外する。

パッチ閉鎖施行割合

パッチ閉鎖術を施行した児の割合。分母は根治術が施行された全患児とする。根治

術が行われていても、術式が不明な対象児は、分母および分子から除外する。直接縫合閉鎖ができない程度の欠損孔があって、パッチの代用として自己筋組織等を形成して用いた児も、自己組織をパッチ同様の補填組織と見なして、割合の分母および分子に入れる。

3.1.2 安全性アウトカム

その他の合併症発生割合

出生日以降、退院までの間に以下の合併症の発生が認められた児の割合。分母は全対象児数とする。

起こりうる合併症：消化管穿孔、気胸、敗血症、治療を要する乳び胸または胸水、治療を要する胃食道逆流性疾患（gastroesophageal reflux disease; GERD）、中枢神経障害〔脳室内出血（intraventricular hemorrhage; IVH）、脳室周囲白質軟化症（periventricular leukomalacia; PVL）、水頭症、低酸素性脳症、痙攣など〕、腸閉塞、CDH再発、聴力検査異常

3.2. 予後予測モデルの作成

本研究では、生命予後あるいは機能的予後が不良となる患児集団から予後因子を特定して症例の層別化を行うことを第2の目的としている。層別化を行うために用いる可能性のある予後因子を以下に記載する。アウトカムは90日生存とするが、探索的に他のアウトカムでも層別化のモデル作成を行う。

1) 先行研究による重症度分類

Kitanoの重症度分類（2.9.）

Usuiの重症度分類（2.10.）

CDH Study GroupのStaging System（2.11.）

2) 胎児期の因子

肝脱出（Liver-up）の有無

LHR

L/T比

胃泡の位置（Kitanoの分類）

胎児MRIにおける健側肺の肺低部描出

羊水過多

ヘルニアの患側（左、右、両側）

胎児診断時期（最初にCDHが疑われた時期）

子宮内発育遅延（Intrauterine growth restriction; IUGR）の有無

3) 母体に関する因子

分娩週数（分娩予定日の280日前を0日とし、実際の分娩日までの期間）

分娩様式（自然経膈分娩、誘発経膈分娩、予定帝王切開、緊急帝王切開）
（帝王切開の場合、陣痛の有無）

4) 出生後の因子

出生前診断の有無

出生場所（院内出生、院外出生）

積極的治療、または緩和的・制限的治療の選択（緩和的・制限的治療の理由）

出生時体重（g）

Apgarスコア（1分、5分）

ヘルニアの患側（左、右、両側）
 初期胸部レントゲン写真での患側肺の所見
 CDH根治術までの期間（出生から根治術までの時間）
 CDH根治術時の横隔膜欠損孔のサイズ分類（CDHSGの分類：2.10.）
 手術時の脱出臓器（胃、小腸、大腸、肝臓、脾臓、腎臓）
 手術時の胃の位置（Kitanoの分類を手術所見時に転用）
 手術時の肝臓の位置（1/3以上脱出、1/3未満脱出、非脱出）
 術式（直接縫合閉鎖 or パッチ閉鎖 or その他）
 動脈管前、および動脈管後の動脈血最高酸素分圧(Highest PaO₂)
 動脈管前、および動脈管後の動脈血最低二酸化炭素分圧（Lowest PaCO₂）
 生後最も早期の心エコー所見（但し、出生後診断例は入院後最も早期）（動脈管での優位なシャント方向、心房レベルでの優位なシャント方向、三尖弁逆流の有無、三尖弁逆流の最大流速）、LVDD（左室拡張末期径）、LVDS（左室収縮末期径）、EF（左室駆出率）、HR（心拍数）
 肺動脈径（左・右）（肺動脈分岐部付近にて）
 McGoon Index [（rPA + IPA） / 下行大動脈径]]（下行大動脈は横隔膜レベルにて）

4. 調査方法

4.1. 対象

各調査実施施設で出生した新生児のうち、以下の規準を満たす患児を調査対象とする。
 （Inclusion criteria）

- 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) 重篤な合併奇形（染色体異常、複雑心疾患）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。

以下の患児は調査対象には含めない。（Exclusion criteria）

- 1) CDH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。
- 2) 出生前または出生後に、当初CDHと診断されたが、最終診断で違うことが判明した。
- 3) 子宮内胎児死亡して娩出後にCDHと診断された、またはCDHの合併が判明した。
- 4) 日齢28日以降にCDHと診断された。

4.2. 調査手順

- 1) まず、全国の日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、および総合周産期母子医療センター（約160施設）に対して、一次調査として対象となりうる症例数とその転帰の報告を求めると同時に、二次調査として本研究の参加に応諾していただけるかどうかのアンケート調査を行う。
- 2) 本研究の参加に応諾が得られた施設を調査実施施設とし、報告された症例数にもとづき、1患児につき1部の症例調査票（case report form; CRF）を各調査実施施設に送付する。2011年7月～9月の間に、各調査実施施設の責任医師が全対象児の診療情報記録を元にCRFへのデータ記入を行う。記入者が責任医師でない場合は、責任医師が記入内容の最終確認を行う。データを記入したCRFの原本は、責任医師が返信用封筒に入れて研究事務局に郵送する。各調査実施施設は、データを記入したCRFのコピーをとって保管する。研究代表者へのCRFの送付は、2011年9月末日までに完了する。

研究事務局は、各調査実施施設の責任医師の指定した口座に、CRF記入の労務に対する謝金（1症例あたりの所定額×症例数）を入金する。

- 3)一次調査の際に、1)の報告とは別に、各施設の呼吸管理方針、分娩管理方針、手術施行時期、ECMOの適応基準などの治療指針に関する、簡単なアンケート調査も並行して行う。

CRF送付先： 研究事務局：臼井 規朗 宛
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 臨床研究棟7階
大阪大学大学院小児成育外科内
TEL.:06-6879-3753 FAX.:06-6879-3759

4.3. 調査項目

4.3.1. 出生前所見（出生前診断例のみ）

最初に CDHが疑われた時点での妊娠週数、分娩予定日(estimated date of delivery; EDD)、診断された CDH病変部位（右/左/両側/不明）

詳細な計測が行われた最も早期の胎児超音波検査について：

検査日、羊水過多の有無、胃泡の位置 [Kitanoの分類]、Liver-upの有無、胎児水腫徴候（腹水・胸水・皮下浮腫）の有無、健側肺最長径、健側肺最長径と直交する横径、健側肺断面積、胸郭断面積、児頭周囲長、LHR（詳細な測定値がない場合）、L/T比（健側肺；詳細な測定値がない場合）

詳細な計測が行われた最も晩期の胎児超音波検査について：

検査日、羊水過多の有無、胃泡の位置 [Kitanoの分類]、Liver-upの有無、胎児水腫徴候（腹水・胸水・皮下浮腫）の有無、健側肺最長径、健側肺最長径と直交する横径、健側肺断面積、胸郭断面積、児頭周囲長、LHR（詳細な測定値がない場合）、L/T比（健側肺；詳細な測定値がない場合）

胎児MRI検査について：

検査日、胃泡の位置 [Kitanoの分類]、Liver-upの有無、健側肺肺低部の不完全描出の有無

L/T比（健側肺）の経過中の最小値・最小値と各検査日（極端なはずれ値は除外）

胎児期治療 [母体へのステロイド投与の有無、その他（自由記載）]

4.3.2. 出生時所見（出生前診断例・出生後診断例に共通）

出生前診断の有無、出生場所[院内/院外]、出生日、出生時刻、分娩様式（経膾自然分娩/経膾誘発分娩/予定帝王切開/緊急帝王切開）、帝王切開の理由 [CDH/胎児機能不全 (fetal distress) /母体理由/その他（自由記載）]、帝王切開時の陣痛の有無「有・無」、体重、性別、胎児麻酔の有無、出生直後の鎮静の有無、Apgar Score（1分、5分）、奇形の合併 [染色体異常（内容）、中枢神経異常（内容）、動脈管開存以外の心奇形（内容）、その他（内容）]の有無

初期胸部単純レントゲン写真（患側肺の所見、胃（胃管）の位置）

出生後（新生児搬送例では入院後）最も早期の心臓超音波所見：動脈管開存（無/RL優位/RL同等/LR優位）、心房内シャント有無（無/RL優位/RL同等/LR優位）、三尖弁逆流の有無、三尖弁逆流最大流速、肺動脈径（左右：肺動脈分岐部付近）、下行大動脈径（横隔膜レベル）、LVDD（左室拡張末期径）、LVDS（左室収縮末期径）、EF（左室駆出率）、HR（心拍数）

動脈管前、および動脈管後の動脈血最高酸素分圧(Highest PaO₂) およびその時の呼吸条件(換気モード、PreかPostか、FiO₂、MAP) 動脈管前、および動脈管後の動脈血最低二酸化炭素分圧(Lowest PaCO₂) およびその時の呼吸条件(換気モード、PreかPostか、SV or PIP、Freq or RR)

4.3.3. 治療的介入(出生前診断例・出生後診断例に共通)

呼吸管理について:

人工呼吸管理:初回開始日、終了日(一時的中断は管理終了と見なさない)

退院までに行った再挿管の回数(ただし事故抜管によるものは除く)

体外式膜型人工肺(Extracorporeal membrane oxygenation; ECMO)施行の有無、初回開始日、終了日、方式[VA方式/VV方式]、適応理由[PPHN/気胸/肺高血圧/その他(自由記載)]、

NO投与の有無:初回投与開始日、投与終了日(一時的中断は投与終了と見なさない)、最高投与NO濃度(ppm)

酸素投与の有無:初回投与開始日、投与終了日(一時的中断は投与終了と見なさない) 気管切開の有無

薬剤投与について:

薬物投与[サーファクタント、ドーパミン・ドブタミン、ミルリノン、プロスタグランジン E1(PGE1)、プロスタグランジン E2(PGI2)、ステロイド、シルデナフィル、ミリスロール]の有無

4.3.4. 根治術所見(出生前診断例・出生後診断例に共通)

手術日、手術開始時刻、CDH病変部位(左/右/両側)、手術アプローチ(経腹/経胸/鏡視下/その他(自由記載))、欠損孔の大きさ(CDHSGの分類)、ヘルニア嚢の有無、脱出臓器(胃/小腸/大腸/肝臓/脾臓/腎臓)、横隔膜修復方法(直接縫合閉鎖/パッチ閉鎖/自己筋組織/その他)、術中合併症(自由記載)

4.3.5. 退院時所見(他院への直接転院も含む)と生存期間

死亡症例であるかどうか、退院日、退院理由、呼吸補助[酸素投与、人工呼吸器(CPAPを含む)、気管切開]の有無、経口以外の栄養摂取[在宅TPN、経鼻栄養、経胃瘻栄養]の有無、肺血管拡張剤使用の有無、生命予後(生存/死亡)、最終確認日または死亡日

4.3.6. その他の合併症

消化管穿孔(有・無・不明)

気胸(有・無・不明)

敗血症(有・無・不明)

CDHの再発(有・無・不明)

聴力検査異常(有・無・不明)

治療を要した乳び胸、または胸水(有・無・不明)

治療を要したGERD(有・無・不明)

GERDに対する治療(内科的/外科的)

中枢神経障害(IVH、PVL、水頭症、低酸素性脳症、痙攣、その他)(有・無・不明)その他(自由記載)

4.4. 記録の保管

データ入力・固定前の CRFおよびデータベースは、本研究計画書に記載されている研究者（研究協力者を含む）以外がアクセスできないように、研究事務局で管理・保管する。データ入力・固定後の CRFおよびデータベースは、データ固定後最低 5年間は、研究代表者が所属研究機関（大阪大学大学院）内で厳重に保管する。

4.5. 研究実施計画の遵守と変更

本研究を行う者は、本研究実施計画書を遵守する。

4.5.1. 研究実施計画書の内容変更

解析中もしくは解析終了後に追加調査の必要が生じ、診療情報記録のみが用いられる場合は研究実施計画書の内容変更を行うが、本研究グループとしては各実施施設の IRB 等への審査依頼は行わず、内容変更を報告するのみとする。ただし、研究計画書の内容変更について各研究実施施設の IRB等の審査承認を要するか否かは、各施設の取り決めに従う。

4.5.2. CRFの修正

試験開始後、CRFに必要なデータ項目の欠落や、不適切なカテゴリ分類等の不備が判明した場合、「4.3. 調査項目」で規定した収集データの範囲を超えない限りにおいて、研究代表者（研究事務局）の判断で CRFの修正を行う。研究実施計画書本文の改訂を要さない CRFの修正は、研究実施計画書の変更とはみなさない。CRFの修正に関する IRB等への報告や改訂申請の要否は、各研究実施施設の規定に従う。

5. リスクの層別化と治療指針の作成手順

5.1. リスクの層別化

リスクの層別化は、出生前所見による分類、出生後早期の所見による分類ともに、致死的最重症群（高リスク群）、重症群（中間リスク群）、軽症群（低リスク群）の3群に大別して分類することを目標とする。各群のリスクの目安として、それぞれの90日生存率が、30～40%、70～80%、95～100%程度となることを目標に閾値を設定する。また、重症度別治療指針を作成するために必要な場合には、各群の中に特殊な基準を付与した次項に述べるようなサブグループを設ける。

5.2. サブグループの設定

サブグループの一例

- 1) 将来的に胎児治療の適応となりうる出生前診断症例群（致死的最重症群）
- 2) 計画分娩を必要とせず、経膈自然分娩が可能な出生前診断症例群（軽症群）
- 3) 鏡視下手術・低侵襲手術などの実施可能な症例群（軽症群）
- 4) ECMOを施行しても救命不可能で、ECMOの適応が除外される群（致死的最重症群）

5.3. 重症度別治療指針作成の手順

5.1. に定めた重症群（中間リスク群）を、CDHにおける標準的な重症度と想定し、まず中間リスク群に対する標準的治療指針を策定する。この治療指針をCDH治療標準化の基準とする。

次いで、致死的最重症群（高リスク群）については、救命率の向上を第一の目的とし、

胎児治療を含む出生前・出生後のあらゆる実験的治療の可能性も考慮に入れながら、「最大限の治療」から開始して、不必要度に応じて段階的に治療レベルを下げる方向の治療指針を策定する。

一方、軽症群（低リスク群）については、治療の簡略化・低コスト化・期間の短縮・低侵襲化などを目的とし、「最小限の治療」から開始して、必要度に応じて段階的に治療レベルを上げる方向の治療指針を策定する。

6. 統計的事項

6.1. プライマリ・アウトカム（新生児生命予後）の解析

解析の目的のひとつとして、本邦におけるCDHの成績評価があるが、この成績が世界の先行研究における成績と比較して劣らないかどうかを判断するために、生存割合の帰無仮説（閾値）を60%とし（1.3.）、本研究で算出された90日生存率が、これを上回るかどうかを2検定により検討する。95%信頼区間の推定には二項分布のExactな方法を用い、有意水準は両側5%とする。Isolated CDH、出生前診断例、出生前診断されたIsolated CDH、各種の重症度分類別で分類した生存割合も算出する。

6.2. セカンダリ・アウトカムの解析

副次的な解析は探索的に行い、多重性は考慮しない。

- 1) 児の生存期間、初回入院時の入院期間、初回酸素投与期間、初回NO投与期間などについては生存時間分析を用いて行う。Isolated CDH、出生前診断例、出生前診断されたIsolated CDH、各種の重症度分類別で分類した生存割合も推定する。
- 2) 重篤な合併症なく退院した割合、根治術施行割合、パッチ閉鎖術施行割合：95%信頼区間の推定は、Exactな方法で行う。
- 3) その他の合併症発生割合：合併症ごとに発生割合を算出する。また、全対象児を分母に、それぞれの合併症の発生割合を算出する。95%信頼区間の推定は、Exactな方法で行う。

6.3. 予後の探索的解析方針

生後90日の生存割合に対する出生後早期の予後因子の影響を、ロジスティック回帰により推定する。また、予後因子の組み合わせの異なる複数のモデルを作成するとともに、生後90日の時点での生存を予測する受信者動作特性（receiver operating characteristic; ROC）曲線をもとに、曲線下面積（area under the curve; AUC）の比較などを行い、予測力の高いモデルを作成する。本解析は探索的であるため、生後90日だけでなく、他の時点での生存割合や生存期間、他の予後因子などについて検討してもよい。

7. 倫理

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」（平成19年度文部科学省・厚生労働省告示第1号）

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>）に従って実施する。

7.1. 研究参加のメリットとデメリット

メリット：本研究は後方視的観察研究であり、患者に直接のメリットはない。

デメリット：調査対象とする情報は全て診療録から収集し、患者への直接介入は行わない。従って患者の個人情報保護は保護されることとなり、患者に直接のデメリットもない。

7.2. インフォームド・コンセント

本研究における二次調査に関しては、研究者等は、研究対象者に対して各研究実施施設の有するホームページを通じて研究の内容に関する説明を明らかにし、可能であれば同意を確認し診療録に記載する。しかし、研究対象者等の同意の取得が困難な場合には、本研究は「疫学研究に関する倫理指針」第3の1の(2)の「イ」人体から採取された資料を用いない場合」の「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に該当するため、研究対象者からの同意取得は必ずしも必要としない。ただし研究に関する情報公開は、7.5. に示す通り行う。

7.3. 研究参加の自由と撤回

本研究は既存資料のみを用いる観察研究であり、研究対象者に危険・不利益が及ぶ可能性はないと考えられる。しかし、研究対象者がこの研究の実施を認知し、研究参加の撤回を希望した場合、研究結果公表前であれば、調査票を破棄し、集計結果から除外する。調査実施施設は各施設にある対応表をもとに、消去するデータを確認し、研究代表者に連絡することによって行われる。

7.4. プライバシーの保護と患者識別

研究対象者の氏名、イニシャル、カルテIDはCRFには記載しない。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に必要な性別と生年月日に限られる。CRF送付先となる研究事務局は、各調査実施施設のカルテ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、施設名や生年月日など、個人同定が可能な情報の公表は行わない。

注：一般に研究を行う際、実施施設間での情報の授受が発生するが、その際対象者の取り違えを防ぐため、授受される情報に個人識別情報を含めることが必須とされる。本研究では、各調査実施施設で対象者に研究用の識別番号を付与し、それを個人識別情報として用いる。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、各調査実施施設で責任医師が管理・保管する。

7.5. 研究に関する情報公開

本研究は介入を行わない観察研究であり、個々の対象患児の治療経過の詳細を公表することは予定していないが、研究内容についての情報公開は行う。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、各調査実施施設の責任医師が行うこと、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する。

7.6. 研究実施施設の倫理審査委員会（IRB）の承認

研究参加開始時の承認：本研究への参加に際し、本研究実施計画書は対象患者の登録開始前に各研究実施施設のIRB等で承認されなければならない。IRB等の承認が得られたら、各研究実施施設は直ちにIRBの承認書の写しを研究代表者に送付する。IRBの承認書は、各研究実施施設で責任を持って保管する。（注：研究実施施設とは、研究代表者・分担者が所属する8.4の5施設を指し、調査実施施設（研究協力施設）とは異なる。）

7.7. 費用負担

平成23年度厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）を使用するため、患者に費用負担は発生しない。

8. 研究組織

8.1. 本研究を実施する研究班

本研究は下記の研究班が施行する。研究班を構成する研究代表者・研究分担者、研究協力者を研究者とする。

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業：「新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針作成に関する研究」（H23-難治-一般-051）

8.2. 研究代表者

臼井 規朗（大阪大学大学院 小児成育外科）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院 小児成育外科

TEL：06-6879-3753 FAX：06-6879-3759

E-mail：usui@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp

本研究の責任者。本研究の発案、運営・管理および資金等に関する文書作成の最終責任を負う。また、本研究実施計画書の各章で規定する業務を行う。

8.3. 研究事務局

臼井 規朗（大阪大学大学院 小児成育外科）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院 小児成育外科

TEL：06-6879-3753 FAX：06-6879-3759

E-mail：usui@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp

研究実施計画書の作成、調査票の作成、研究実施施設間の連絡調整と会議時期の決定・主催、調査実施施設への連絡・調査票の郵送、調査実施施設からの調査票の回収・請求、調査票からのデータ入力、入力データのクリーニング、総括報告書の作成、調査中に生じたプロトコル解釈上の疑義の調整等の業務を行う。

8.4. 研究実施施設と研究分担者

研究実施施設名（医療機関）	科名	責任医師	代表・分担
九州大学大学院医学研究院	小児外科学分野	田口 智章	（分担）
国立成育医療研究センター	外科	金森 豊	（分担）
同	新生児科	高橋 重裕	（分担）
名古屋大学医学部附属病院	新生児科	早川 昌弘	（分担）
兵庫医科大学	小児外科	奥山 宏臣	（分担）
大阪府立母子保健総合医療センター	循環器科	稲村 昇	（分担）
大阪大学医学部附属病院	集中治療部	藤野 裕士	（分担）
大阪大学大学院	小児成育外科	臼井 規朗	（代表）

研究実施施設の業務は、当該施設の医療機関の長への研究実施の申請、当該施設の症例の選定、およびCRFの作成（記入）・修正、各分担研究に関するデータ解析、分担研究報告書の作成、研究成果の発表とする。

8.5. 調査実施施設（研究協力施設）

調査実施施設（研究協力施設）の業務は、症例の選定およびCRF の作成（記入）・修正とする。

8.6. 研究協力者

研究事務局補佐

神山 雅史（大阪大学大学院 小児成育外科 助教）

データ解析補佐

永田 公二（九州大学病院 総合周産期母子医療センター 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）

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）

谷 岳人（大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 医員）

9. 研究結果の発表

研究実施施設（研究協力施設）名は、研究総括・分担報告書の中に明記し、可能であれば、以下の論文中の謝辞に記載する。

主たる研究論文および分担研究論文は、解析終了後に英文・邦文学術誌に投稿する。筆頭著者は、原則として主たる研究または分担研究をそれぞれ行ったものとする。また共著者は、原則として研究実施施設の8名の責任医師（8.4.）および各分担研究における研究協力者とする。但し、共著者は1施設3名までとし、当該学術誌の投稿規定に著者数の制限がある場合は、その制限に従うものとする。著者の順位の原則は特に定めないが、主たる研究または各分担研究における貢献度に応じて、筆頭著者が判断するものとする。全ての論文は投稿前に共著者が論文内容を確認し、発表内容に合意するものとする。内容に関して異議のある研究者とは議論を行い、それでも合意が得られない場合、その研究者を共著者に含めるかどうかは研究代表者が判断する。

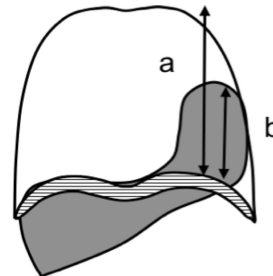
主たる研究結果、および各分担研究結果を学術集会で発表する場合、原則として抄録提出前に、研究実施施設の8名の責任医師（8.4.）が抄録内容を確認し、内容に合意するものとする。ただし、個々の学会発表の準備および内容については、各発表者が責任をもつ。

10. 参考図

10.1. 図1 : 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には含めない

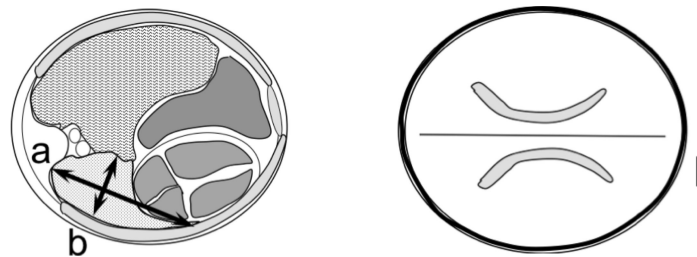
Liver-upとは、 $b/a > 1/3$



10.2. 図2 : 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 = 健側肺の最長径:a (mm) × それに垂直な短径:b (mm) / 頭周囲長l: (mm)

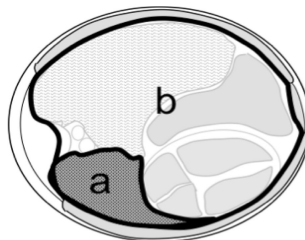


10.3. 図3 : L/T比 (健側肺) の定義

胎児心の4-chamberと同じレベルの横断面で計測し、

L/T比 (健側肺) = 健側肺断面積: a (m²) / 胸郭断面積: b (m²)

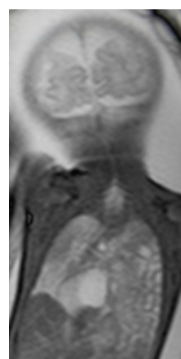
但し、胸郭断面積: bとは、肋骨内縁、胸骨後面、胸椎椎体中心で囲まれる面積



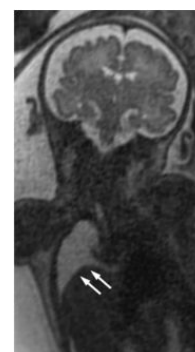
10.4. 図4 : 胎児MRIにおける健側肺の肺底部完全・不完全描出の定義

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。

完全描出

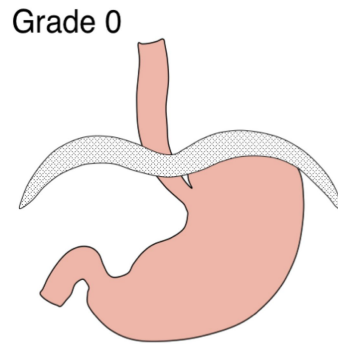


不完全描出

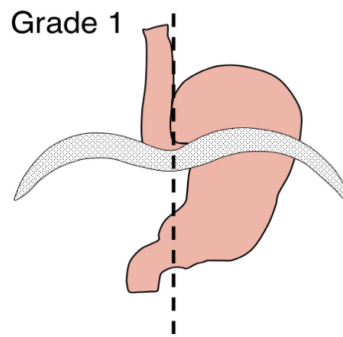


10.5. 図5：胎児左CDHにおける胃泡の位置の定義（Kitanoの胃の位置の分類）

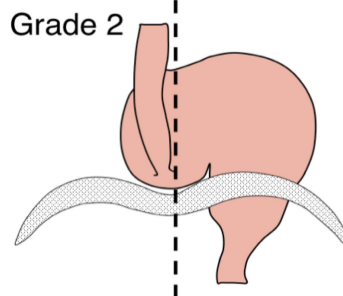
Grade 0：胃泡は全体が腹腔内に留まる



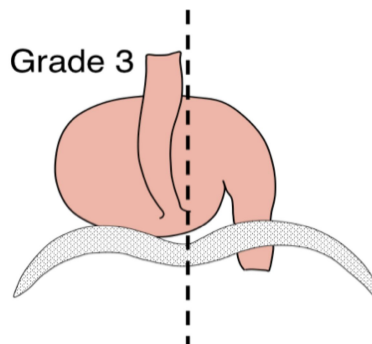
Grade 1：胃泡は一部または全部が左胸腔内に脱出するが患側胸腔内に留まる



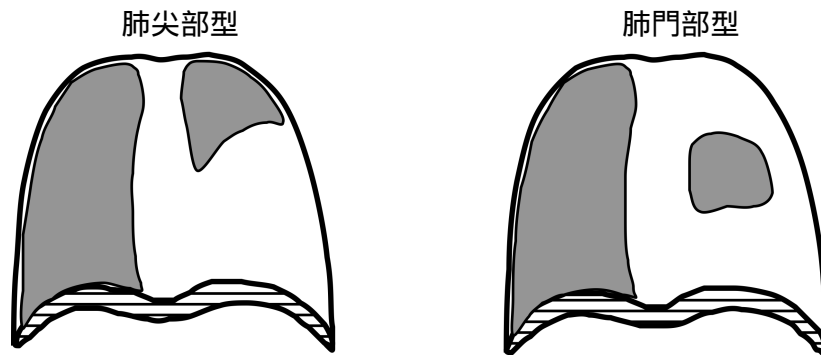
Grade 2：胃泡は胸腔に脱出し、一部が正中を越えて健側に入るが半分未満に留まる



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に入っている

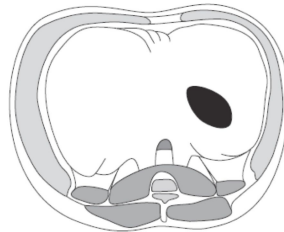


- 10.6. 図6：初期胸部レントゲン写真における患側肺所見の定義（Shimonoの分類）
術前の初期胸部レントゲン写真において、患側肺の拡張の仕方を観察し、患側肺の拡張が肺尖部から認められるものを「肺尖部型」、患側肺の拡張が肺門部から認められるものを「肺門部型」とする。

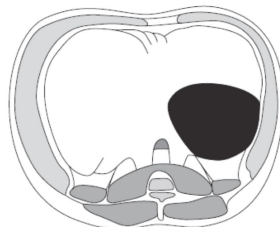


- 10.7. 図7：手術所見による横隔膜欠損孔の大きさの分類（CDHSGの分類）

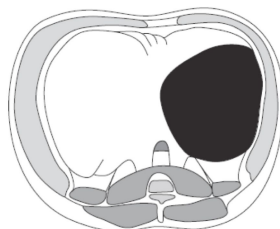
Defect A：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は25%未満（左合班調査票1）



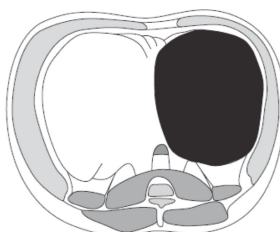
Defect B：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は25%以上75%未満（左合班調査票2,3）



Defect C：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は75%を越えるが、横隔膜前縁は残存（左合班調査票4）



Defect D：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は75%を越え、横隔膜前縁も欠損（左合班調査票5）



11. 参考文献

1. Harrison MR. The fetus with a diaphragmatic hernia: pathophysiology, natural history, and surgical management. In: Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, editors. The unborn patients: prenatal diagnosis and treatment. Philadelphia: Saunders; 1991, p. 295-313
2. Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg.* 2000 Aug;35(8):1187-97.
3. Hösgor M, Tibboel D. Congenital diaphragmatic hernia; many questions, few answers. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5 Suppl A:S277-82
4. 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会 . わが国の新生児外科の現況—2008年新生児外科全国集計—. *日小外会誌* 2010; 46:101-114.
5. Garne E, Haeusler M, Barisic I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M, et al. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19: 329-33.
6. Migliazza L, Bellan C, Alberti D, Auriemma A, Burgio G, Locatelli G, et al. Retrospective study of 111 cases of congenital diaphragmatic hernia treated with early high-frequency oscillatory ventilation and presurgical stabilization. *J Pediatr Surg.* 2007 Sep;42(9):1526-32.
7. Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia: A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *Br J Surg.* 1971 May;58(5):342-46.
8. Sweed Y, Puri P. Congenital diaphragmatic hernia: influence of associated malformations on survival. *Arch Dis Child.* 1993 Jul;69(1 Spec No):68-70.
9. Walsh DS, Hubbard AM, Olutoye OO, Howell LJ, Crombleholme TM, Flake AW, et al. Assessment of fetal lung volumes and liver herniation with magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1067-69.
10. Albanese CT, Lopoo J, Goldstein RB, Filly RA, Feldstein VA, Calen PW, et al. Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn.* 1998;18:1138-42.
11. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1996;31:148-51.
12. Mohseni-Bod H, Bohn D. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2007 May;16(2):126-33.
13. O'Toole SJ, Irish MS, Holm BA, Glick PL. Pulmonary vascular abnormalities in congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol.* 1996 Dec; 23(4):781-94.
14. Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation without hyperventilation. *Pediatrics.* 1985 76;488-94
15. Kays DW, Langham MR Jr, Ledbetter DJ, Talbert JL. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg.* 1999 Sep;230(3):340-51.
16. Boloker J, Bateman DA, Wung JT, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg.* 2002 Mar;37(3):357-66.
17. Bagolan P, Casaccia G, Crescenzi F, Nahom A, Trucchi A, Giorlandino C. Impact of a current treatment protocol on outcome of high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004 Mar;39(3):313-18.

18. Harrison MR, Albanese CT, Hawgood SB, Farmer DL, Farrell JA, Sandberg PL, et al. Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Sep;185(3):730-33.
19. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med.* 2003 Nov 13;349(20):1916-24.
20. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, Gorett Silva M, Greenough A, Tibboel D. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *CDH EURO Consortium. Neonatology.* 2010;98(4):354-64. Epub 2010 Oct 27.
21. Yang EY, Allmendinger N, Johnson SM, et al. Neonatal thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: selection criteria for successful outcome. *J Pediatr Surg* 2005;40: 1369-1375.
22. Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, Honnna T, Itoh Y, Nakamura T. Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg.* 2005;40:1827-32.
23. Hedrick HL, Danzer E, Merchant A, Bebbington MW, Zhao H, Flake AW, et al. Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct;197(4):422.e1-4.
24. 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* 2011 37: 277-282.
25. 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* 2011 Accepted.
26. Okuyama H, Kitano Y, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. The Japanese experience with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review. *Pediatr Surg Int* 2011 27: 373-378.
27. Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Masumoto K, Sago H. Reliability of the lung to thorax transverse area ratio as a predictive parameter in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2011 27; 39-45.
28. Lally KP, Lally PA, Lasky RE, Tibboel D, Jaksic T, Wilson JM, et al; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2007 Sep;120(3):e651-57.
29. Jani JC, Nicolaidis KH, Gratacós E, Vandecruys H, Deprest JA; FETO Task Group. Fetal lung-to-head ratio in the prediction of survival in severe left-sided diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO). *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1646-50.
30. Shimono R, Ibara S, Maruyama Y, Tokuhisa T, Noguchi H, Takamatsu, H; Radiographic findings of diaphragmatic hernia and hypoplastic lung. *J Perinatol* 2010;30:140-143.

新生児横隔膜ヘルニアの治療方針に関するアンケート

貴施設名 ()
回答者ご氏名 ()

【質問1】

貴施設では、CDH の呼吸管理を gentle ventilation (あるいは permissive hypercapnia や permissive hypoxia など) の考え方に基づいて行っていますか？

- 1 原則として、gentle ventilation の考え方に基づいて行っている。
- 2 一部の症例に対して、gentle ventilation の考え方に基づいて行っている。
- 3 原則として、gentle ventilation の考え方には基づいていない。
- 4 特に決めていない。
- 5 わからない。

【質問2】

CDH の呼吸管理を行う上で、貴施設の容認できる血液ガス目標値設定は、次のどの範囲ですか？

- 1) 動脈管前二酸化炭素分圧 (PaCO₂)
 - 1 30mmHg 未満
 - 2 30mmHg 以上～40mmHg 未満
 - 3 40mmHg 以上～50mmHg 未満
 - 4 50mmHg 以上～60mmHg 未満
 - 5 60mmHg 以上～70mmHg 未満
 - 6 70mmHg 以上
- 2) 動脈管前酸素分圧 (PaO₂)
 - 1 60mmHg 未満
 - 2 60mmHg 以上～70mmHg 未満
 - 3 70mmHg 以上～80mmHg 未満
 - 4 80mmHg 以上～90mmHg 未満
 - 5 90mmHg 以上～100mmHg 未満
 - 6 100mmHg 以上
- 3) 右手の経皮的酸素飽和度 (SpO₂)
 - 1 70% 未満
 - 2 70% 以上～80% 未満
 - 3 80% 以上～90% 未満
 - 4 90% 以上～95% 未満
 - 5 95% 以上～100% 未満
 - 6 100%
- 4) アシドーシス・アルカローシス (pH)
 - 1 7.20 未満
 - 2 7.20 以上～7.25 未満
 - 3 7.25 以上～7.30 未満
 - 4 7.30 以上～7.35 未満
 - 5 7.35 以上～7.40 未満
 - 6 7.40 以上～7.45 未満
 - 7 7.45 以上～7.50 未満
 - 8 7.50 以上

【質問3】

貴施設では、出生前診断された CDH の分娩法を、どのように選択していますか？

- 1 原則として帝王切開を選択している。
- 2 帝王切開と経膈分娩を使い分けるべく、症例に基準を設けている。
- 3 原則として経膈分娩 (誘発分娩を含む) を選択している。
- 4 特に決めていない。
- 5 わからない。

(裏面につづく)

資料-2

【質問4】

貴施設では、CDHの手術時期をどのように設定していますか？

- 1 原則として、なるべく早期に手術を行う。(早期手術)
- 2 あらかじめ定めた一定の基準を満たせば、時期にこだわらず手術を行う。
- 3 原則として、一定の時間待機してから手術を行う。(待機手術)
- 4 特に決めていない。
- 5 わからない。

【質問5】

貴施設では、出生前診断されたCDHの手術日齢は、次のうちどれが最も多いと思いますか？

- 1 日齢0
- 2 日齢1~2
- 3 日齢3~4
- 4 日齢5~7
- 5 日齢8以上

【質問6】

最近の治療法の進歩により、ECMOの適応に関する貴施設の最近の考え方や印象は、次のうちどれに最も近くなりましたか？

- 1 ECMOの適応症例は、完全に無くなった。
- 2 ECMOの適応症例は、ほぼ無くなった。
- 3 ECMOの適応症例は、減少したがある程度はある。
- 4 ECMOの適応症例は、以前と同程度ある。
- 5 わからない。

【質問7】

貴施設では、最初に用いる人工呼吸器の換気法はどのように選択していますか？

- 1 原則として、HFOVを用いている。
- 2 HFOVと従来型(IMV)を使い分けるべく、症例に基準を設けている。
- 3 原則として、従来型(IMV)を用いている。
- 4 特に決めていない。
- 5 わからない。

【質問8】

貴施設では、心臓超音波検査(心エコー)の所見を、どの程度治療の参考にしてしていますか？

- 1 治療方針を決める上で、心エコーの所見を大いに参考になっている。
- 2 治療方針を決める上で、心エコーの所見をある程度参考になっている。
- 3 治療方針を決める上で、心エコーの所見はあまり参考にしていない。
- 4 特に決めていない。
- 5 わからない。

【質問9】

貴施設では、術前・術後の呼吸・循環管理を主として行っているのは、どの診療科の医師ですか？

- 1 新生児科医
- 2 小児外科医
- 3 小児循環器科医
- 4 麻酔科医
- 5 産科医
- 6 特に決めていない。

(治療方針に関するアンケートは以上です。ご協力ありがとうございました。)

厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患克服研究事業：
 新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針作成に関する研究

新生児横隔膜ヘルニアに関する全国実態調査

症例調査票

Ver 1.2 2011/6/13

施設名	病院
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。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-01)。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。)
調査票作成日	2011 年 月 日
調査票記載者	科

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) 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**
- ・ **記入するデータの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**

症例の概要

出生日	20 年 月 日	時刻(24 時間表記)	時 分
分娩予定日(EDD)	20 年 月 日	在胎週齢 (EDD 不明の場合)	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(出生前は他院でフォロー) ² 有(出生前は自院内でフォロー)		
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) 内容は(1)欄へ ³ 有(重篤なもの) (= 非 Isolated 症例 注) 内容は(2)欄へ		
(1) 軽度の合併奇形等 (複数選択)	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奇形 (内容)		
(2) 重篤な合併奇形等 (複数選択)	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)		
	他の重篤な合併奇形(内容)		
基本的な治療方針	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		
最終的な転帰	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)	

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)。軽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 3 ページから記載してください。

出生前診断 無しの症例 6 ページから記載してください。

出生前診断有りの症例は、このページ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	在胎 週			
そのときに診断された CDH の患側	¹ 右	² 左	³ 両側	⁹ 不明

出生前の胎児に対する治療

母体へのステロイド投与	⁰ 無 ¹ 有
その他、CDH のために行った母体へ行った処置・薬物治療・胎児治療などがあれば記入	

胎児超音波検査所見 1 (複数回行った場合は、詳細な検査が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
羊水過多 (最大羊水深度 8cm 以上)	⁰ 無 ¹ 有 ⁹ 不明
胃泡の位置の分類 (Kitano 分類) (P10, 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: P11, 図2参照)	⁰ 無 ¹ 有 ⁹ 不明
胎児水腫徴候 (無・不明以外は、複数選択)	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
LHR (P11, 図3参照)	
L/T 比 (健側肺) (P11, 図4参照)	

以下、もし測定していれば記入

測定せず

健側肺最長径	mm	左記と直交する横径	mm
児頭周囲長	mm		
健側肺断面積	mm ²	胸郭断面積	mm ²

出生前診断無しの症例は、このページ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 自然経膈分娩 3 予定帝王切開	2 計画経膈分娩 (誘発分娩) 4 緊急帝王切開	9 不明
	帝王切開の理由 1 CDH のため 4 その他 (内容)	2 胎児機能不全 (fetal distress)	3 母体理由)
	帝王切開時の陣痛	0 無	1 有
出生直後の鎮静の有無	0 無	1 有	9 不明
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

血液ガスデータ

検査せず

(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)

Highest PaO ₂	mmHg	不明	
採血時の人工換気法 (HFOV、従来型の別)	1 HFOV	2 従来型 (IMV)	9 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	
採血時の人工換気法 (HFOV、従来型の別)	1 HFOV	2 従来型 (IMV)	9 不明
採血部位 (Pre, Post の別)	1 Pre	2 Post	9 不明
採血時の SV (ストロークボリューム) 従来型の場合 PIP (最大吸気圧)	ml (または cmH ₂ O)	不明	
採血時の Freq (フリクエンス) 従来型の場合 RR (呼吸回数)	Hz (または回/min)	不明	

初期胸部レントゲン写真

検査せず

(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。)

患側肺の所見 (P12, 図 6 参照)	1 肺尖部型	2 肺門部型	3 判断不能	9 不明
胃 (胃管) の位置	1 胸腔内	2 腹腔内	3 判断不能	9 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	動脈管開存	0 無 1RL 優位 2RL 同等 3LR 優位 9 不明	心房内シャント	0 無 1RL 優位 2RL 同等 3LR 優位 9 不明	三尖弁逆流(TR)	0 無 1 有 9 不明	
	三尖弁逆流 (TR) の最大流速	m/sec					
肺動脈径 (左右分岐部付近)		右=	mm 不明	左=	mm 不明		
下行大動脈径 (横隔膜レベル)		mm 不明					
心拍数 (HR)		回/min	不明	左室駆出率 (EF)	%	不明	
左室拡張末期径 (LVDD)		mm	不明	左室収縮末期径 (LVDS)	mm	不明	

治療的介入**人工呼吸管理**

施行せず

生前診断例では出生後 24 時間以内の、 出生後診断例では入院後 24 時間以内の、挿管・人工呼吸管理	0 無	1 有
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
退院までの間に行った再挿管の回数	回 (事故抜管によるものを除く)	

ECMO

施行せず

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 方式	1VV 方式 2VA 方式
ECMO の適応理由 (複数選択)	1PPHN (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

NO 投与開始日	20 年 月 日	最高濃度	ppm
NO 投与終了日 (一時中断を除く)	20 年 月 日 /	継続中	

酸素投与

投与せず

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

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
ドーパミン投与	0 無	1 有	2 不明
ドブタミン投与	0 無	1 有	2 不明
ミルリノン投与	0 無	1 有	2 不明
ミスロール投与	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
ステロイド投与	0 無	1 有	2 不明
シルデナフィル(バイアグラ・レパチオ)投与	0 無	1 有	2 不明

CDH 根治術

施行せず

手術日	20 年 月 日	時刻(24 時間表記)	時 分
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 の分類 (P12, 図 7 参照) (なるべく不明の選択は避けて下さい)	¹ <25% ² 25-75% ³ ≥75%かつ前縁は残存 ⁴ ≥75%かつ前縁は欠損 ⁹ 不明		
ヘルニア嚢	⁰ 無 ¹ 有 ⁹ 不明		
脱出臓器 (複数選択)	¹ 胃 ² 小腸 ³ 大腸 ⁴ 肝臓 ⁵ 脾臓 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		
術中合併症(自由記載)			

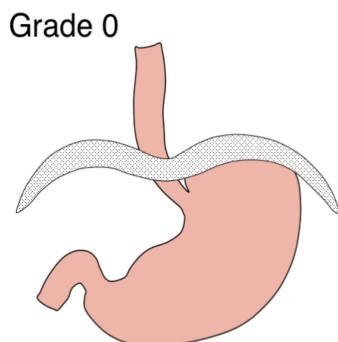
Comments (生後の治療全般)

--

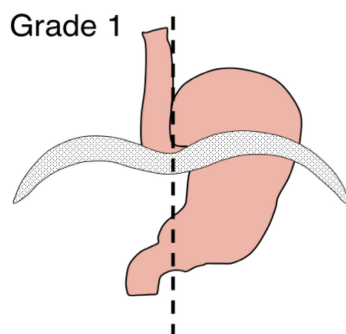
参考資料

図1：胎児CDHにおける胃泡の位置の定義（Kitanoの胃の位置の分類）

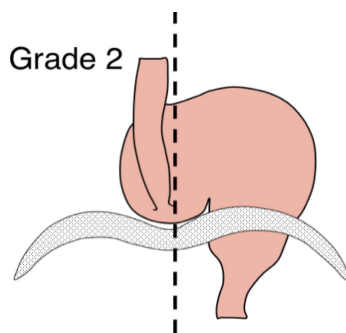
Grade 0：胃泡は全体が腹腔内に留まる



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

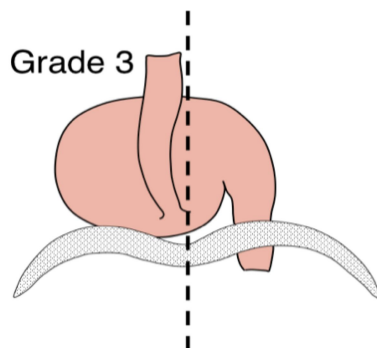


図2：Liver-upの定義

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には含めない。

Liver-upを、 $b/a > 1/3$ と定義

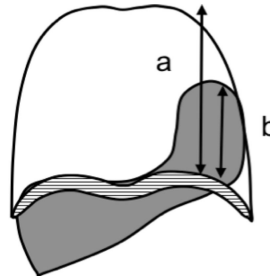


図3：LHRの定義

胎児心の4-chamberと同じレベルの横断面で計測し、
 $LHR = \text{健側肺の最長径} : a (\text{mm}) \times \text{それに垂直な短径} : b (\text{mm}) / \text{頭周囲長} l : (\text{mm})$

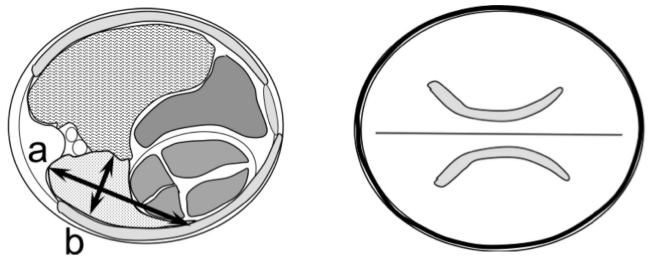


図4：L/T比（健側肺）の定義

胎児心の4-chamberと同じレベルの横断面で計測し、
 $L/T \text{比} (\text{健側肺}) = \text{健側肺断面積} : a (\text{mm}^2) / \text{胸郭断面積} : b (\text{mm}^2)$
 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

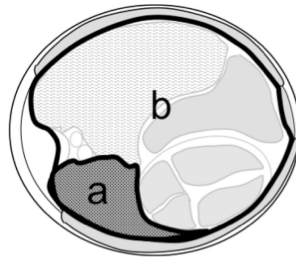


図5：胎児MRIにおける健側肺の肺底部完全・不完全描出の定義

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

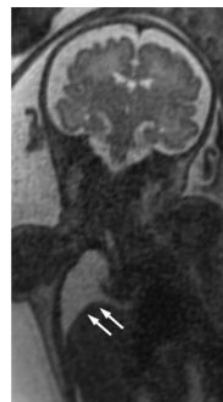
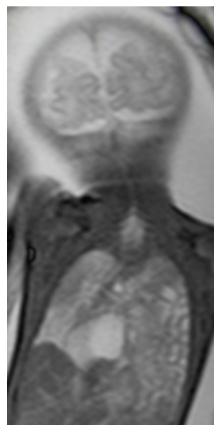


図6：初期胸部レントゲン写真における患側肺所見の定義（Shimonoの分類）

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。

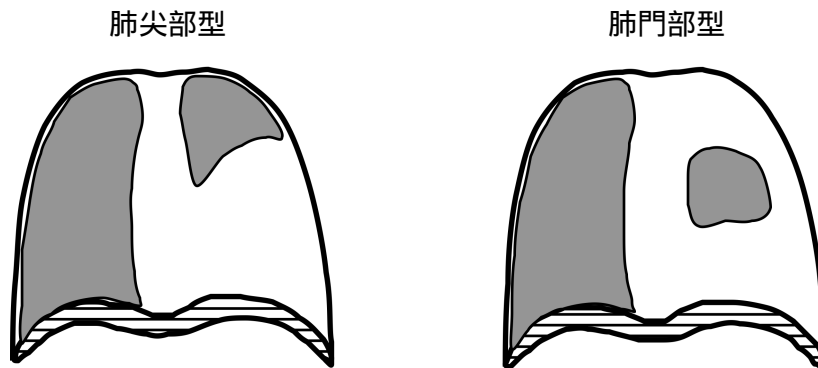
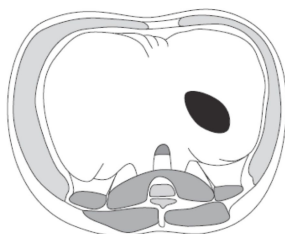
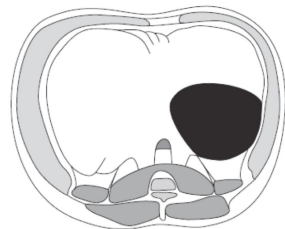


図7：手術所見による横隔膜欠損孔の大きさの分類（CDHSGの分類）

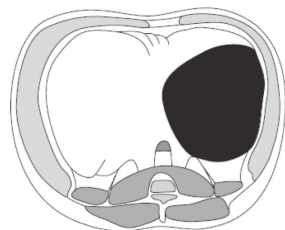
Defect A：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は25%未満（左合班調査票1）



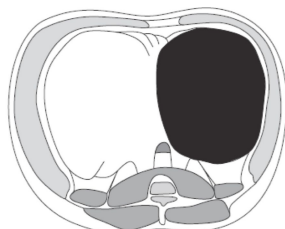
Defect B：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は25%以上75%未満（左合班調査票2+3）



Defect C：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は75%を越えるが、横隔膜前縁は残存（左合班調査票4）



Defect D：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は75%を越え、横隔膜前縁も欠損（左合班調査票5）



胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究

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

【研究実施計画書】

(Ver.1.1) 2013.8.5

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

1. 研究課題名

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

2. 研究責任者：臼井 規朗 大阪大学大学院 小児成育外科

3. 研究組織

研究分担者：

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
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
田口 智章	九州大学大学院医学研究院 小児外科分野
田附 裕子	大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科
横井 暁子	兵庫県立こども病院 小児外科
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 小児外科
奥山 宏臣	兵庫医科大学 小児外科

4. 研究目的：

本研究の目的は、先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia; CDH) 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後遺症や合併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ことである。

プライマリ・アウトカム：生後 1.5 年、3 年、6 年目の精神運動発達障害・中枢神経障害の発生割合

セカンダリ・アウトカム：生存期間、ヘルニア再発の割合、生後 1.5 年、3 年、6 年目の呼吸器系後遺症の発生割合、生後 1.5 年、3 年、6 年目の循環器系後遺症の発生割合、生後 1.5 年、3 年、6 年目の消化器系後遺症の発生割合、生後 1.5 年、3 年、6 年目の胸郭・脊椎変形の発生割合

予後因子：出生前診断の有無、出生前診断における重症度 (Liver-up、L/T 比、胃の位置 Kitano 分類、MRI 所見など)、合併奇形、合併する染色体異常、出生後早期のデータ (Apgar スコア、血液ガスデータ、心臓超音波検査など)、横隔膜欠損孔サイズ、手術術式、初回人工呼吸管理期間、ECMO 使用の有無、パッチ閉鎖術施行の有無、脱出臓器の種類

5. 研究デザイン：多施設共同調査研究、後方視的観察研究

6. 研究対象：今回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する。

7. 研究期間：各施設の倫理委員会承認後から 2014 年 3 月 31 日まで

8. 研究方法：

1) 調査手順：多施設共同研究に参加する施設を調査実施施設とする。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。

CRF 送付先：研究事務局：臼井 規朗 宛

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 臨床研究棟 7 階

大阪大学大学院小児成育外科内

TEL.:06-6879-3753 FAX.:06-6879-3759

2) データ入力と固定：研究事務局において、CRF のデータをデータベースに入力し、疑問のあるデータについては、各研究実施施設の責任医師に問い合わせ、データクリーニングを行う。データクリーニング完了後データ固定を行う。

データ入力・固定後の CRF は、データ固定後最低 5 年間、研究責任者が所属研究機関(大阪大学大学院) 内で厳重に保管し、その後破棄する。

3) 調査項目：

a) 症例の概要：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

b) 修正 1 歳 6 カ月時の所見：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、在宅酸素投与の必要性、気管切開の有無、在宅人工呼吸管理の必要性、肺高血圧治療薬の必要性、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

c) 暦 3 歳時の所見：身長・体重・頭囲、DQ 値とその測定法、発達遅延の有無、運動発達遅延の有無、言語発達遅延の有無、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、在宅酸素投与の必要性、気管切開の有無、在宅人工呼吸管理の必要性、肺高血圧治療薬の必要性、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

d) 暦 6 歳時の所見：身長・体重・頭囲、DQ 値とその測定法、発達遅延の有無、運動発

達遅延の有無、言語発達遅延の有無、自閉症スペクトラムの有無、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、支援学校・学級の必要性、在宅酸素投与の必要性、気管切開の有無、在宅人工呼吸管理の必要性、肺高血圧治療薬の必要性、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、停留精巢の有無

9. 研究実施計画の遵守と変更：

本研究を行う者は、本研究実施計画書を遵守する。

研究実施計画書の内容変更

解析中もしくは解析終了後に追加調査の必要が生じ、診療情報記録のみが用いられる場合は研究実施計画書の内容変更を行うが、各調査実施施設の IRB等へは内容変更を報告し、改訂申請の要否は、各調査実施施設の IRBの規定に従う。

10. CRFの修正

調査開始後、CRFに必要なデータ項目の欠落や、不適切なカテゴリ分類等の不備が判明した場合、8.3)で規定した収集データの範囲を超えない限りにおいて、研究責任者（研究事務局）の判断で CRFの修正を行う。研究実施計画書本文の改訂を要さない CRFの修正については、研究実施計画書の変更とはみなさない。CRFの修正に関する IRB等への報告や改訂申請の要否は、各調査実施施設の IRBの規定に従う。

11. 予測される成果・研究の意義：

- ・医学的意義：本研究によって、先天性横隔膜ヘルニア術後長期生存例における後遺症や合併症の発生頻度が明らかとなる。また、これらの後遺症や合併症の発症因子や初回治療時における重症度との関連性が特定されれば、本症の重症度に従った診療ガイドラインを作成することが可能となる。以上の結果、本症の治療成績が向上すると考えられ、医学的に意義深い。
- ・社会的意義：本研究によって、術後長期生存例における後遺症や合併症の発生頻度が明らかになれば、今後本症に罹患する患児の家族に対して適切な情報提供が可能になる。また、本研究によって重症度に応じた診療ガイドラインが作成されれば、致死的重症例に対する治療限界の認識と、軽症例に対する医療資源の効率的利用によって、長期的に見て医療費の軽減が図られると期待される。

12. 研究参加のメリット・デメリット

メリット：本研究は後方視的観察研究であり、患者に直接のメリットはない。

デメリット：調査対象とする情報は全て診療録から収集し、患者への直接介入は行わない。従って患者の個人情報保護は保護されることとなり、患者に直接のデメリットもない。

13. インフォームド・コンセント：

本研究における調査に関しては、研究者等は、研究対象者等（患児およびその保護者）に対して研究責任者の有するホームページを通じて研究の内容に関する説明を明らかにすると

もに、可能であれば同意を確認し診療録に記載する。しかし、研究対象者等の同意の取得が困難な場合には、本研究は「疫学研究に関する倫理指針」第3の1の(2)のイ「人体から採取された資料を用いない場合」の「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に該当するため、研究対象者からの同意取得は必ずしも必要としない。

14. 研究参加の自由と撤回権：

研究は既存資料のみを用いる観察研究であるため、研究対象者等に危険・不利益が及ぶ可能性はないと考えられる。しかし、研究対象者等がこの研究の実施を認知し、研究参加の撤回を希望した場合、研究結果公表前であれば、調査票を破棄し、集計結果から除外する。調査実施施設は各施設にある対応表をもとに、消去するデータを確認し、研究責任者に連絡することによって行われる。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調査実施施設の責任医師が行う。

15. 研究に関する情報公開：

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予定していないが、研究内容についての情報公開は行う。本研究の内容、個人情報に関する取り扱い、本研究が公的助成金で行われていることなどを研究責任者が持つホームページに掲載する。

16. 研究実施施設の倫理審査委員会（IRB）の承認

研究参加開始時の承認：本研究への参加に際し、本研究実施計画書は研究対象者のデータ登録前に各調査実施施設の IRB 等で承認されなければならない。IRB 等の承認が得られたら、各調査実施施設は直ちに IRB の承認書の写しを研究責任者に送付する。IRB の承認書の原本は、各調査実施施設で責任を持って保管する。

17. プライバシーの確保：

研究対象者のデータからは氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて連結可能匿名化を行う。研究対象者との番号を結びつける対応表は、各調査実施施設の責任医師が外部に漏れないように筆記による紙媒体として、厳重に保管する。

18. 費用負担：

平成 24～25 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」（課題番号：H24-難治等（難）-一般-034）を使用するため、研究対象者等（患児および患児保護者）には費用負担は生じない。

19. 研究結果の発表

主たる研究論文および分担研究論文は、解析終了後に英文・邦文学術誌に投稿する。論文における筆頭著者は、原則として主たる研究または分担研究をそれぞれ行ったものとし、必ずしも責任医師である必要はない。また共著者は、原則として各研究実施施設の 9 名の責任医師お

よび各研究に対して貢献のあった研究協力者とする。但し、1施設において共著者となれる研究協力者は3名までとし、当該学術誌の投稿規定に著者数の制限がある場合は、その制限に従うものとする。著者の順位の原則は特に定めないが、主たる研究または各分担研究における貢献度に応じて、筆頭著者が判断するものとする。全ての論文は投稿前に共著者が論文内容を確認し、発表内容に合意するものとする。内容に関して異議のある研究者とは十分議論を行い、それでも合意が得られない場合、その研究者を共著者に含めるかどうかを研究責任者が判断する。

主たる研究結果および各分担研究結果を学術集会で発表する場合、原則として抄録提出前に、各研究実施施設の9名の責任医師が抄録内容を確認し、内容に合意するものとする。ただし、個々の学会発表の準備および内容については、各発表者が責任をもつ。

20. 研究事務局

臼井 規朗 (大阪大学大学院 小児成育外科)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院 小児成育外科

TEL : 06-6879-3753 FAX. : 06-6879-3759

E-mail: usui@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp

- ・研究事務局の業務は、研究実施計画書の作成、調査票の作成、調査実施施設との連絡、調査票の郵送、調査票の請求と回収、調査票からのデータ入力、入力データのクリーニング、データ固定、固定後のデータの各施設への配布、調査中に生じたプロトコル解釈上の疑問点の調整等を行うことである。

21. 調査実施施設と責任医師

調査実施施設名	責任医師
国立成育医療研究センター 周産期センター	五石 圭司
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	早川 昌弘
九州大学大学院医学研究院 小児外科分野	田口 智章
大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科	田附 裕子
兵庫県立こども病院 小児外科	横井 暁子
筑波大学医学医療系 小児外科	高安 肇
千葉大学大学院 小児外科	照井 慶太
兵庫医科大学 小児外科	奥山 宏臣
大阪大学大学院 小児成育外科	臼井 規朗

- ・調査実施施設の業務は、当該施設の医療機関のIRBへの研究実施の申請、CRFの記入・修正、各分担研究に関するデータ解析、研究成果の発表とする。

以上

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	(記入して配布)
施設内管理番号 (カルテ番号は書かないで下さい)	(記入して配布) (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-5
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	

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-5

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- 5

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	
	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	
	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)

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びため、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ので、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
----------	---

胎児・新生児肺低形成に関する研究

先天性嚢胞性肺疾患に関する全国実態調査

【研究実施計画書】

(Ver.0.2.5) 2012.10.210.15

Congenital Cystic Lung Diseases:
Japanese Nationwide Survey 2012

機密保持に関するお願い

本計画書は慶応義塾大学 小児外科 黒田達夫 の知的所有物です。

慶応義塾大学 小児外科 黒田達夫に無断で複製や利用など

しないようお願い致します。

先天性嚢胞性肺疾患に関する分担総括:

黒田 達夫

慶應義塾大学 小児外科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

TEL: 03-5363-2593 FAX: 03-3353-1407

E-mail: kuroda-t@z8.keio.jp

0	概要.....	98
0.1	研究デザイン.....	98
0.2	目的.....	98
0.3	対象.....	98
0.4	調査方法.....	98
0.5	統計解析.....	99
0.6	調査実施施設.....	99
0.7	問い合わせ先.....	99
1	背景.....	100
1.1	嚢胞性肺疾患の概要.....	100
1.2	本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠.....	102
1.3	結果解釈の判断規準について.....	102
2	本研究で用いる規準・定義・分類.....	103
2.1	嚢胞性肺疾患の定義.....	103
2.2	CCAM の定義.....	103
2.3	肺分画症の定義.....	103
2.4	気管支閉鎖症の定義.....	103
2.5	LHR の定義.....	103
2.6	L/T 比（健側肺）の定義.....	103
2.7	羊水過多の定義.....	104
2.8	胎児 MRI における健側肺の肺低部完全・不完全描出の定義.....	104
2.9	肺病変容積比率.....	104
3	目的.....	104
4	対象.....	104
5	同意取得方法.....	105
6	研究期間.....	105
7	調査方法.....	105
7.1	デザイン.....	105
7.2	研究のアウトライン.....	106
7.3	調査実施期間.....	106
7.4	CRF 作成方法.....	107
7.5	データの収集方法.....	107
7.6	記録の保管.....	107
8	評価項目.....	107
8.1	有効性アウトカム.....	107
8.2	安全性アウトカム.....	108
9	観察項目.....	108

9.1	出生前所見（出生前診断例のみ）	108
9.2	出生時所見（出生前診断例・出生後診断例に共通）	110
9.3	治療的介入（出生前診断例・出生後診断例に共通）	111
9.4	出生30日後所見	112
9.5	手術所見（出生前診断例・出生後診断例に共通）	112
9.6	合併症の報告	113
9.7	病理標本所見	113
9.8	年長児における発見例	113
9.9	肺機能検査	114
9.10	遠隔期合併症	114
10	統計解析	115
10.1	プライマリ・アウトカム（新生児生命予後）の解析	115
10.2	セカンダリ・アウトカム（生後の因子と成長時の肺機能の相関）の解析	115
10.3	予後の探索的解析方針	115
11	目標標本数および設定根拠	115
12	倫理的事項	116
12.1	倫理基準の遵守	116
12.2	研究参加のメリットとデメリット	116
12.3	インフォームド・コンセント	116
12.4	研究参加の自由と撤回	116
12.5	プライバシーの保護と患者識別	116
12.6	研究に関する情報公開	117
12.7	研究実施施設の倫理審査委員会（IRB）の承認	117
13	被験者への利益と不利益、費用負担、謝金	117
14	研究実施計画の遵守と変更	117
14.1	研究実施計画書の内容変更	117
14.2	CRFの修正	117
15	研究の中止	118
15.1	被験者における研究の中止	118
15.2	研究全体の中止	118
16	研究資金	118
17	利益相反	118
18	研究結果の発表	118
19	研究組織	119
19.1	本研究を実施する研究班	119
19.2	肺低形成に関する研究代表者	119
19.3	先天性嚢胞性肺疾患に関する分担研究総括・研究事務局	119
19.4	研究実施施設と研究分担者	120

資料-9

19.5	調査実施施設（研究協力施設）	120
19.6	研究協力者	120
19.7	データセンター	120
20	参考図	121
21	参考文献	122

0 概要

0.1 研究デザイン

多施設共同調査研究、retrospective cohort study

0.2 目的

本研究の目的は、1) 先天性嚢胞性肺疾患 (congenital pulmonary cystic diseases) に対する本邦の診断、治療の実態を把握してデータベース化し、本疾患の発生・病理学的な分類の基盤を構築することならびに、2) 生命予後あるいは機能的予後が不良となる患児集団から特徴的な予後因子を探索して、将来的な層別化されたリスクに応じた先天性嚢胞性肺疾患に対する周産期治療指針作成への基盤を構築することである。全国的、可及的悉皆的な調査によるデータベース構築から、悪性腫瘍発症など、従来より報告される本疾患に併発す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ことも、目的に含まれる。

- 1) プライマリ・アウトカム：嚢胞性肺疾患の出生前診断を受けた胎児ならびに新生児の生後30日生存
- 2) セカンダリ・アウトカム：手術施行の時期、成長時肺機能予後、合併症として胸郭の変形、嚢胞遺残、がん化の発生割合
- 3) 予想される予後因子：出生前診断の有無、出生前診断における重症度（肺病変容積頭囲比など）、合併奇形、合併する染色体異常、分娩方法、出生後早期の各種データ（Apgarスコア、血液ガスデータ、胸部レントゲン所見、心臓超音波検査など）、罹患肺葉数、肺病変の病理学的診断

0.3 対象

本研究に参加する日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、日本小児呼吸器外科研究会参加施設、および総合周産期母子医療センターにおいて、2002年から2012年の間に嚢胞性肺疾患の出生前診断を受けた胎児ならびに新生児、および1992年から2012年に出生し、生後に嚢胞性肺疾患と診断された全患児を調査対象とする。重篤な合併奇形（染色体異常、重篤な心疾患など）の有無、積極的治療か、緩和的治療や制限的治療の選択については問わない。

初年度は研究実施施設の7施設で症例を登録し次年度に施設数を拡大する。初年度登録症例数は出生前診断例では1施設約40例前後を見込み7施設で300例を見込む。出生後手術例は400～500例の登録が見込まれる。

0.4 調査方法

研究実施施設（当初は国立成育医療研究センター、東京都立小児総合医療センター、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、大阪大学、自治医科大学、慶應義塾大学を想定）に対して、該当症例の臨床診療録を元に症例調査票に記入してもらい、データを集計して、分析を行う。画像情報（気管支鏡所見、気管支造影所見、血管造影所見）ならびに病理所見（マクロ、ミクロ）の情報を収集し、オリジ

ナルの画像、病理切片を拝借して、中央病理医が検討する。

次年度以降は、日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、および総合周産期母子医療センターを対象として、一次調査で該当症例の有無と研究協力の是非を調べ、内諾の得られた施設に二次調査票を送付する。

さらに小児呼吸器外科研究会における検討症例について詳細な臨床情報を収集する。

0.5 統計解析

- 1) 嚢胞性肺疾患の出生前診断を受けた胎児ならびに新生児の生後30日生存割合の推定とその予後因子を探索する。
- 2) セカンダリアウトカム(出生後、生後1週間前後、成長時肺機能)に対する予後因子の解析と、合併症(胸郭の変形、嚢胞遺残、気胸、がん化)の発症率探索的解析を行う。
- 3) 悪性腫瘍発生率の推定

0.6 調査実施施設

初年度は分担研究者の所属施設(国立成育医療研究センター、東京都立小児総合医療センター、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、大阪大学、自治医科大学、慶應義塾大学)で調査を行い、次年度以降、日本小児外科学会認定施設・教育関連施設や総合周産期母子医療センターなどのうち、一次調査のアンケートによって、二次調査に関する応諾が得られた施設へ拡大する。

0.7 問い合わせ先

先天性嚢胞性肺疾患に関する分担研究総括・研究事務局:

黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

TEL: 03-5363-2593 FAX: 03-3353-1407

E-mail: kuroda-t@z8.keio.jp

1 背景

1.1 嚢胞性肺疾患の概要

1.1.1 はじめに

肺内に嚢胞性病変を形成する疾患・病態は先天性、後天性を含めて多岐にわたり、このうち先天性疾患を中心に「嚢胞性肺疾患」という呼称が用いられる。一般に嚢胞性肺疾患とは、肺に気道以外に嚢胞腔が非可逆的に存在するものをさす。したがって嚢状気管支拡張症や可逆性の空洞、pneumatoceleなどは通常含まない。嚢胞性肺疾患には先天性嚢胞性腺腫様奇形(Congenital Cystic Adenomatoid Malformation; CCAM)、肺分画症、気管支閉鎖症、Bulla, Brebなどが一般的に含まれている。しかしながら嚢胞性肺疾患の病因、起源は極めて多彩で、成人領域、小児領域ともに嚢胞性肺疾患の概念や分類には混乱があり、嚢胞性肺疾患の範疇に入れるべき疾患を定義することは非常に難しい。臨床的には嚢胞性肺疾患は、幼児期より反復する肺炎や病変の急速な増大による呼吸障害など、類似の症状を呈することが多く、また治療の原則は罹患肺葉の外科的切除であり、臨床的には互いに高い類似性がある。さらに近年、出生前診断と母体搬送の普及により、多くの嚢胞性肺疾患が出生直後から診断されるようになったが、これに伴い病変の急速な増大から胎児水腫を併発し子宮内胎児死亡にいたる症例や、生直後に重篤な呼吸障害を呈し、救命の難しい症例が相当数いることが明らかになってきた。欧米の一部の施設ではこうした症例に対して胎児開胸・胎児肺切除術を含む胎児治療が行なわれており、本邦においても嚢胞羊膜腔シャントチューブ留置などの治療が可能になっている。一方で小児呼吸器内科医や小児肺病理の専門医を擁し、新生児に対する肺手術を行うことのできる施設は小児外科施設の中でも限定される。嚢胞性肺疾患の病理所見、気管支鏡検査、気管支造影検査、血管造影検査、CT画像、手術所見の分類を整理し、その重症度予測因子を探索し、リスクの層別化する方略を研究することは、治療の均てん化の観点からも、適切な施設に集約化した治療体制を構築する観点からも意義深いものと考えられる。

1.1.2 病態と予後

嚢胞性肺疾患の主な病態は、嚢胞の増大に伴うものと、嚢胞性病変の感染に起因するものにまとめられる。

嚢胞への流入気管支にチェックバルブ機構が働き、嚢胞内に空気が捕捉されるため嚢胞が増大する。巨大化した嚢胞は正常肺を圧排し、重篤な呼吸機能障害を呈する。出生直後に肺呼吸開始とともにチェックバルブ機構が働いて嚢胞が巨大化し、重篤な呼吸障害を呈することもある。

さらに嚢胞性肺疾患では気道を介した肺の感染が反復し、感染・炎症の波及により周囲の正常肺にも不可逆性の変化を残す。肺は生後4歳頃まで急速に発育し、8歳ころに完成することが知られるが、感染・炎症による不可逆性変化が病変部以外の正常肺葉に及んだ場合、これらの肺葉の発育も障害される。このため、嚢胞性肺疾患の治療は感染反復前に完了している必要がある。

近年、出生前の胎児肺嚢胞性病変の病態が注目を集めている。胎児肺嚢胞性疾患は妊娠中期以降増大し、在胎25-30週以降には縮小に転じる傾向が見られる。一部の症例などでは胎児肺の嚢胞性病変が進行性に増大した結果、胸腔内圧上昇から胎児循環の還流障害、さらには胎児水腫を呈して子宮内死亡の転帰をとる。嚢胞性病変が大きな容積を占め、その影響をコントロール出来ない場合、あるいは非嚢胞部

に極度の肺低形成を伴う症例では、現状の生後治療手段のみでは生存は困難と考えられる。

1.1.3 治療の現状

(1) 出生後治療の現状

肺嚢胞性疾患の外科治療は罹患肺葉の切除が基本である。幼児期早期までに罹患肺葉を切除した場合、残存肺に炎症の波及がなければ代償性に発育して予想排気量の 80-90%以上の回復が期待できるとされる。

CCAM の罹患範囲は原則的に一肺葉性とされるが、稀に複数肺葉や両側肺に嚢胞性病変が見られる場合がある。このような場合は、最も病変の強い一肺葉のみを切除して経過を見る選択肢もある。片肺全摘では術後の呼吸予備機能が顕著に低下するのみならず、肺の無くなった胸腔の虚脱から縦隔が捻転しつつ偏移し、椎体に圧迫されて残存肺の主気管支の狭窄を来す。特に右肺全摘後症候群は有名である。

病変が限局する場合、区域切除が選択されることもある。しかしながら小児の肺嚢胞性疾患では病変の波及が区域を越える場合が多いこと、区域切除は葉切除に比較して術後の合併症が多いこと、上述の様に残存肺葉の代償性発育が期待できることから、一般的に区域切除の適応は限られる。その他、場合によって嚢胞の開窓と流入気管支結紮も選択肢となり得る。

臨床症状を発する前の症例に対する手術の時期に関しては議論があり、国内外でコンセンサスは得られていない。感染症状を反復する様になる前に病変部を外科的に切除すべき事に関しては多くの小児外科医の間で異論はないが、個々の嚢胞性肺疾患で感染を発症し始める時期は異なっている。

一方、生直後から嚢胞部が拡張して著明な容積効果と重篤な呼吸障害を呈する症例については、緊急手術の適応となる。最も緊急性を要する場合、分娩・新生児蘇生時に小児外科が待機し、そのまま手術を要することもあり得る。

(2) 胎児治療の可能性

出生前診断された胎児肺嚢胞性疾患では、妊娠経過中に胎児水腫など全身的徴候がみられた場合、超音波ガイドに嚢胞を穿刺・吸引して嚢胞の縮小を図る。穿刺・吸引の効果が一時的な場合には、さらに嚢胞と羊水腔の間にシャントを留置する。

欧米の胎児治療施設においては、microcystic typeの症例で、シャント留置による病変部の縮小効果が期待できない症例で、病変部の容積比率が大きく、胎児水腫徴候が切迫しているもしくは出現した症例に対して、胎児開胸・病変部胎児肺切除術を施行している。

病変部の容積が大きく、胎児循環や全身状態が障害される症例の一部は、生後治療では救命出来ないと考えられるが、これらのハイリスク症例を予測し得る予後因子は、いまだ確立されていない。

1.1.4 予後因子について

嚢胞性肺疾患においても重症度は極めて幅広く、出生前あるいは出生後の早期のパラメータで、出生後の重症度の予後が予測できなければ、リスクによって症例を層別化して、胎児治療の適応を確立することは困難である。

(1)出生前の予後因子と重症度分類

Crombleholmeらは2002年に胎児肺の嚢胞性病変部の容積を楕円球の容積に近似させて、頭囲との比をとって標準化したCCAM Volume Ratio (CVR)を提唱し、これが1.6を越えた場合、高率に胎児水腫に陥ること、本疾患の予後因子として重要であることを報告した(21 参考文献(11))。Kurodらは2006年にCCAM以外の嚢胞性肺疾患でも病変の容積比率は在胎週数とともに一様な推移を示し、容積比率の高値のままの推移が周産期のハイリスク予測に有用である可能性を指摘している。(21 参考文献(15))一方でusuiらのグループは、先天性横隔膜ヘルニアの出生前予後予測因子であるLung Thoracic Ratio (LTR)が嚢胞性肺疾患においても予後予測因子として有用であると報告している。(21 参考文献(16))

(2)病変部の病理組織学的診断と臨床経過の関連

先行する研究においては、臨床的出生前診断と切除肺の病理組織診断の一致率は65%程度とされた。この観察研究において、周産期に胎児水腫や出生直後の呼吸不全など危急な臨床経過をとる症例の病理組織は圧倒的にCCAMであることが多いことが確認されている。しかしながらCCAMで出生直後に呼吸症状を呈さない症例もみられた。また一方で、肺葉内肺分画症など、非CCAM性の嚢胞性肺疾患ではほぼ全例で周産期経過は安定していた。

1.2 本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠

1.2.1 本研究の位置づけ

嚢胞性肺疾患は、臨床的、組織学的、あるいは発生学的な観点から分類が提唱されているが、これらは互いに排他的ではなく、境界領域にある症例も少なからずみられ、その分類や、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。一方で、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ものが見られる。また、出生後においても新生児期の呼吸障害から感染まで、種々のリスクが予想されるが、これらを予測する因子も確立されていないが、先行する研究により、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は成り得るようになってきている。このような状況では、1) 広く一般的に使用できる簡便な重症度分類法を確立するとともに、2) その重症度に応じた治療指針を示すことが、国内各施設の治療レベルを一層向上するために意義深い。また、現在救命できない最重症例の症例に対して、胎児治療に期待がかけられていることを考えれば、胎児治療の適応の決定や、目標とする治療成績の根拠を得るための基礎データが必要不可欠である。これらの適応基準を作る上でも、重症度分類の確立と、それに応じた治療指針の作成が望まれる。

1.2.2 アウトカムの設定根拠

出生前診断例の生後30日生存をアウトカムとした根拠は治療に非常に難渋して子宮内胎児死亡あるいは生後早期の新生児死亡となる症例がある為、アウトカムとしての意義は高い。

1.3 結果解釈の判断規準について

出生前診断例に関しては先行研究で報告されているものと同等か、それ以上であることを期待する。結果解釈の判断規準は、Atzickらの出生前治療の成績報告などを参考に設定する。生存割合は予後因子に

依存するが、全体平均の下限と考えられる 60%を閾値(帰無仮説)と設定し、わが国における治療成績を検定する。

2 本研究で用いる規準・定義・分類

2.1 嚢胞性肺疾患の定義

肺内に気道以外に非可逆性に嚢胞腔が存在する疾患と定義する。この定義に合致する疾患として、CCAM、肺葉内肺分画症、肺葉外肺分画症、気管支閉鎖症、気管支原性嚢胞、肺葉性肺気腫、Bulla、Brebを嚢胞性肺疾患の範疇に含めるものとする。

2.2 CCAMの定義

肺内にmacrocyticあるいはmicrocytic な正常肺循環で栄養される嚢胞性病変を認め、嚢胞壁に腺腫様の組織所見を認めるものを先天性嚢胞状腺腫様奇形(Congenital Cystic Adenomatoid Malformation)とする。

2.3 肺分画症の定義

大動脈系から分岐した異常動脈により血液が供給され、正常肺と気管支の交通を持たない、周囲から隔絶された肺葉構造をもつものを肺葉分画症とする。正常肺実質内に病変があり、正常肺葉と胸膜を共有するものを肺葉内肺分画症、正常肺葉以外に独立して別個の胸膜をもつものを肺葉外肺分画症と呼ぶ。

2.4 気管支閉鎖症の定義

区域気管支、亜区域気管支およびその遠位の肉眼的レベルの気管支の連続性が先天性に断たれているものを気管支閉鎖症とする。

2.5 LHRの定義

胎児心の4-chamberと同レベルの横断面で、健側肺の最長径(mm)とそれに垂直な短径(mm)を測定する。算出方法は Longest法とし、上記の最長径と短径と頭周囲長から、 $LHR = \text{健側肺の最長径(mm)} \times \text{それに垂直な短径(mm)} / \text{頭周囲長(mm)}$ と定義する。なお、データ収集時には、計算後のLHR以外にも、上記の生データの形で収集する。(20 参考図;図1)

2.6 L/T比(健側肺)の定義

胎児心の4-chamberと同レベルの横断面で、両側の肋骨を全周性に含む胸郭横断面において、心拡張期に、健側肺断面積をトレース法にて測定する。また、肋骨内縁、胸骨後面、胸椎の椎体中心で囲まれる胸郭断面積を測定し、以下の計算により算出する。

$L/T\text{比(健側肺)} = \text{健側肺断面積(mm}^2\text{)} / \text{胸郭断面積(mm}^2\text{)}$ なお、データ収集時には、計算後のL/T比以外にも、上記の生データの形で収集する。

(20 参考図;図2)

2.7 羊水過多の定義

胎児超音波検査において、最大羊水深度が 8cm以上あるもの。

2.8 胎児MRIにおける健側肺の肺底部完全・不完全描出の定義

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のために、いずれの環状断面においても円弧状の健側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。(20 参考図;図2)

2.9 肺病変容積比率

胎児肺にみられたエコー輝度の上昇した肺組織の評価法として、超音波計測値から病変を楕円球として体積を求め、頭囲との比を体積率として計算する。

3 目的

本研究の目的は、先天性嚢胞性肺疾患 (congenital cystic lung diseases) に対する本邦の診断、治療の実態を把握して、これに中央病理診断などの整理を加えた上でデータベース化し、本疾患の発生・病理学的な分類の基盤を構築することを目的とする。これらのデータベースに基づいて、手術の至適時期と病態の相関に関しても検討する。

さらに、子宮内胎児死亡や周産期に重篤な呼吸不全を呈するなど、生命予後あるいは機能的予後が不良となる患児集団を特定し、これらの症例の解析から特徴的な予後因子を探索して、将来的な層別化されたりリスクに応じた先天性嚢胞性肺疾患に対する周産期治療指針作成への基盤を構築することを目的とする。

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ことも、目的に含まれる。

4 対象

各調査実施施設で出生した新生児のうち、以下の規準を満たす患児を調査対象とする。(Inclusion criteria)

- 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。
- 2)上記のうち在胎22週以降の子宮内死亡例は含める。
- 3)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。
- 4)重篤な合併奇形(染色体異常、複雑心疾患)の有無は問わない。
- 5)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。

以下の患児は調査対象には含めない。(Exclusion criteria)

- 1) 出生前または出生後に、当初、嚢胞性肺疾患と診断されたが、最終診断で違うことが判明した。
- 2) 在胎22週未満の子宮内死亡例。

5 同意取得方法

本研究は通常の診療において生成される診療情報を収集するものであり、retrospective cohort 研究であるので同意取得は不要と考える。

中央病理診断を実施する対象者に関しては、病理切片利用に関する同意を取得する。

6 研究期間

研究の開始は倫理審査委員会承認後とし、終了は2015年3月とする。

調査対象期間：

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

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

データ収集期間：

初年度研究参加施設は、各施設の倫理委員会承認後～2014年12月、次年度以降の二次調査としての参加に承諾した施設は承諾後～2014年12月とする。

2015年1月よりデータ解析や診療ガイドラインの作成を目指す。

7 調査方法

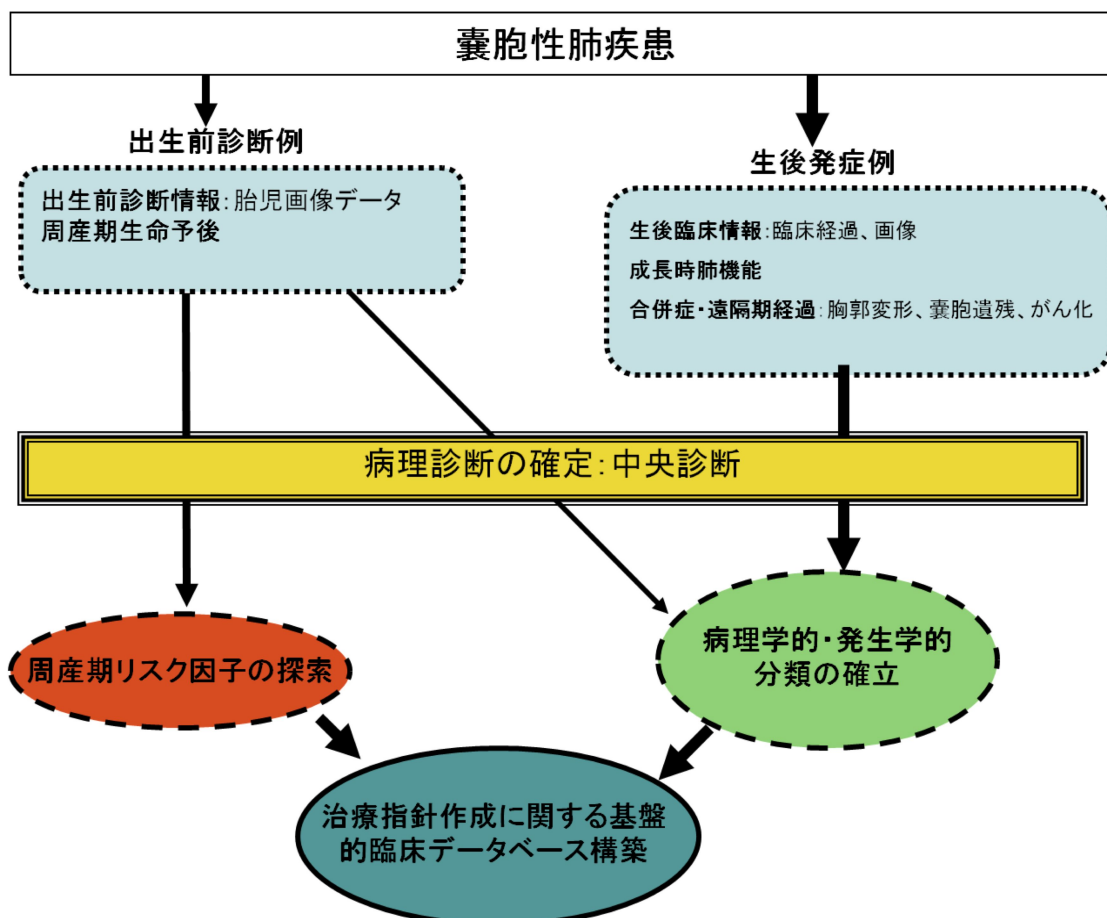
7.1 デザイン

本研究はretrospective cohort研究である。

介入試験の中で前向きに管理し、安全性に配慮する研究にかかる時間、費用、人的労力を考慮すると、retrospectiveなcohort研究が適切と考えられる。また、本研究では、比較的最近に本邦で出生して治療された症例に限定して調査することによって、本邦における最新の治療内容の傾向と予後についても調査できるretrospectiveなcohort研究がデザインとして適切であると考えた。加えて、肺低形成を呈する代表的疾患である先天性横隔膜ヘルニアに関しては、厚生労働科学研究費補助金による後方視的cohort研究がすでに開始されており、調査項目などを共有することにより、肺低形成に関する多角的なデータの分析が可能と考えられる。

7.2 研究のアウトライン

嚢胞性肺疾患を出生前診断されて、一部に子宮内胎児死亡や生直後の呼吸不全を呈する群と、生後診断群にわけて、病理組織診断の確認のうえ、出生前診断例では重篤な病態の危険因子を、また生後診断例では術後遠隔期の肺機能や合併症について検討する。



初年度は研究参加施設（当初は国立成育医療研究センター、東京都立小児総合医療センター、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、大阪大学、自治医科大学、慶應義塾大学を想定）の症例について調査を行う。次年度以降、全国の日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、および総合周産期母子医療センター（約160施設）に対して、一次調査として対象となりうる症例数とその転帰の報告を求めると同時に、二次調査として本研究の参加に応諾していただけるかどうかのアンケート調査を行い応諾を得られた施設へ拡大する。

7.3 調査実施期間

本研究の参加に応諾が得られた施設を調査実施施設とし、報告された症例数にもとづき、1患児につき1部の症例調査票（case report form; CRF）を各調査実施施設に送付する。初年度研究参加施設は、各施設の倫理委員会承認後～2014年12月の間に、次年度以降の二次調査としての参加に応諾した施設は応諾後～2014年12月の間に各調査実施施設の責任医師が全対象児の診療情報記録を元にCRFへのデータ記入を行う。

7.4 CRF作成方法

調査項目に基づき研究事務局とJCRACデータセンターが担当する。

7.5 データの収集方法

記入者が責任医師でない場合は、責任医師が記入内容の最終確認を行う。データを記入した CRFの原本は、責任医師が返信用封筒に入れてJCRACデータセンターに郵送する。各調査実施施設は、データを記入した CRFのコピーをとって保管する。JCRACデータセンターへの CRFの送付は、2014年 12月末日までに完了する。研究事務局は、各調査実施施設の責任医師の指定した口座に、CRF記入の労務に対する謝金（1症例あたりの所定額×症例数）を入金する。次年後以降の一次調査の際には、1)の報告とは別に、各施設の呼吸管理方針、分娩管理方針、手術施行時期、ECMOの適応基準などの治療指針に関する、簡単なアンケート調査も並行して行う。

病理所見に関してはオリジナル画像、病理切片を施設より中央病理医が拝借して検討する。

7.6 記録の保管

データ入力・固定前の CRFおよびデータベースは、本研究計画書に記載されている研究者（研究協力者を含む）以外がアクセスできないように、研究事務局およびJCRACデータセンターで管理・保管する。データ入力・固定後の CRFおよびデータベースは、データ固定後最低 5年間は、研究代表者・研究事務局が所属研究機関（慶應義塾大学・大阪大学大学院）内で厳重に保管する。

CRF送付先：

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
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
JCRACデータセンター内
TEL: 03-5287-5121
FAX: 03-5287-5126
e-mail: puhypo@jcrac.ac

8 評価項目

8.1 有効性アウトカム

8.1.1 プライマリ・アウトカム

出生前診断例ならびに新生児の生後30日生存割合とその予後因子を探索する。
各々の重症度分類別でそれぞれ生存割合を算出する。

8.1.2 セカンダリ・アウトカム

1) 新生児生命予後（生存期間）

資料-9

全出生児を対象に、出生日を起算日とし、合併症の発現または死亡までの期間。追跡不能および最新の調査で生存している場合は、肺機能検査、または遠隔期合併症調査日をもって打ち切りとする。各々の重症度分類別でも生存割合を算出する。

- 2) 出生後、生後1週間前後、肺完成時の肺機能に対する予後因子の解析
- 3) 術後遠隔期の合併症（胸郭変形、嚢胞遺残、気胸、がん化）について探索的解析
- 4) 悪性腫瘍発生率の推定

8.1.3 予想される予後因子

出生前診断の有無、出生前診断における重症度（肺病変容積頭囲比など）、合併奇形、合併する染色体異常、分娩方法、出生後早期の各種データ（Apgarスコア、血液ガスデータ、胸部レントゲン所見、心臓超音波検査など）、罹患肺葉数、肺病変の病理学的診断

8.2 安全性アウトカム

その他の合併症発生割合

出生日以降、出生後30日までの間に以下の合併症の発生が認められた児の割合。分母は全対象児数とする。

起こりうる合併症：気胸、敗血症、治療を要する乳び胸または胸水、治療を要する中枢神経障害〔脳室内出血（intraventricular hemorrhage; IVH）、脳室周囲白質軟化症（periventricular leukomalacia; PVL）、水頭症、低酸素性脳症、痙攣など〕、聴力検査異常

9 観察項目

9.1 出生前所見（出生前診断例のみ）

最初に 嚢胞性肺疾患が疑われた時点での妊娠週数

分娩予定日（estimated date of delivery; EDD）

診断された 病変部位（右 / 左 / 両側 / 不明）

胎児期治療：

嚢胞吸引

シャント治療の有無

母体へのステロイド投与の有無

その他（自由記載）

詳細な計測が行われた最も早期の胎児超音波検査について：

検査日、

羊水過多の有無

占拠性病変の有無

資料-9

縦隔偏位

胎児水腫徴候（腹水・胸水・皮下浮腫）の有無

病変部の計測：

LHR（詳細な測定値がない場合）

L/T比（健側肺；詳細な測定値がない場合）

健側肺最長径

健側肺最長径と直交する横径

健側肺断面積

胸郭断面積

児頭周囲長

嚢胞を含んだ高輝度エコー部分のサイズ

CVR

肺病変容積比率

詳細な計測が行われた最も晩期の胎児超音波検査について：

検査日、

羊水過多の有無

占拠性病変の有無

縦隔偏位

胎児水腫徴候（腹水・胸水・皮下浮腫）の有無

病変部の計測：

LHR（詳細な測定値がない場合）

L/T比（健側肺；詳細な測定値がない場合）

健側肺最長径

健側肺最長径と直交する横径

健側肺断面積

胸郭断面積

児頭周囲長

嚢胞を含んだ高輝度エコー部分のサイズ

CVR

肺病変容積比率

L/T比（健側肺）、嚢胞のサイズ、CVRの経過中の最小値・最小値と各検査日（極端なはずれ値は除外）

詳細な計測が行われた最も早期の胎児MRI検査について：

検査日

資料-9

縦隔偏位

胎児水腫徴候（腹水・胸水・皮下浮腫）の有無

罹患肺葉 左（上・中・下）／右（上・下）

嚢胞形態（macrocytic/microcystic）

詳細な計測が行われた最も早期の胎児MRI検査について：

検査日

縦隔偏位

胎児水腫徴候（腹水・胸水・皮下浮腫）の有無

罹患肺葉 左（上・中・下）／右（上・下）

嚢胞形態（macrocytic/microcystic）

子宮内死亡した場合の所見

死亡した妊娠週数

死亡原因

CCLDとの関連性

病理標本の有無

9.2 出生時所見（出生前診断例・出生後診断例に共通）

出生日・時刻

分娩予定日・在胎週齡

性別（男/女）

出生時体重・出生時身長

疾患名（CCAM/肺葉内肺分画症/肺葉外肺分画症/気管支閉鎖症/気管支原性嚢胞/肺葉性肺気腫/Bulla/Breb/その他）

出生前診断の有無

出生場所（院内／院外）

患側（右/左/両側）

分娩様式（経膾自然分娩／経膾誘発分娩／予定帝王切開／緊急帝王切開）

帝王切開の理由（胎児機能不全（fetal distress）／母体理由／その他（自由記載））

帝王切開時の陣痛の有無

胎児麻酔の有無

出生直後の鎮静の有無

Apgar Score（1分、5分） 挿管の有無

呼吸回数

呼吸パターン（陥没呼吸／鼻翼呼吸／頻呼吸）

資料-9

血液ガス：

実施の有無

検査の施行時期（出生後24時間未満 / 出生後24時間以降）

pH

PaO₂

PaCO₂

Sao₂

酸素投与の有無

FiO₂

初期胸部放射線画像 生後手術前に撮影された単純胸部X線写真および胸部CT：

画像種類（単純X線/CT）

herniationの有無

嚢胞形態（macrocytic/microcytic）

嚢胞の最大径

異常血管有無 そのorigin（胸部大動脈/腹部大動脈/その他）

奇形の合併の有無：

染色体異常（内容）

中枢神経異常（内容）

動脈管開存以外の心奇形（内容）

その他（内容）

出生後（新生児搬送例では入院後）最も早期の心臓超音波所見：

実施の有無

検査の施行時期（出生後24時間未満 / 出生後24時間以降）

動脈管シャントの方向（左 右 / 右 左 / シャントなし）

心房内のシャント方向（左 右 / 右 左 / シャントなし）

9.3 治療的介入（出生前診断例・出生後診断例に共通）

挿管呼吸管理について：

人工呼吸管理：初回開始日、終了日（一時的中断は管理終了と見なさない）

生後30日までに行った再挿管の回数（ただし事故抜管によるものは除く）

体外式膜型人工肺（Extracorporeal membrane oxygenation; ECMO）施行の有無：

高頻度振動換気法（High Frequency oscillation; HFO）施行の有無

資料-9

NO投与の有無：

初回投与開始日、投与終了日（一時的中断は投与終了と見なさない）

最高投与NO濃度(ppm)

酸素投与の有無：

初回投与開始日、投与終了日（一時的中断は投与終了と見なさない）

気管切開の有無

薬剤投与について：

薬物投与（サーファクタント/ドーパミン/ドブタミン/ミルリノン/ミリスロール/プロスタグランジン E1
（PGE1）/プロスタグランジン E2（PGI2）/ステロイド/シルデナフィル/その他）

9.4 出生30日後所見

転帰調査日、

転帰（軽快退院/入院中/転院/死亡）

調査日体重

呼吸補助（酸素投与/人工呼吸器（CPAPを含む）/気管切開）の有無

経口以外の栄養摂取（経管栄養、経静脈栄養）

肺血管拡張剤使用の有無

転帰調査日までの合併症有無

外科手術実施の有無

9.5 手術所見（出生前診断例・出生後診断例に共通）

手術適用（呼吸障害/体重増加不良/経口摂取不可）

手術日

手術アプローチ（開胸/鏡視下/その他（自由記載））

罹患肺葉（左（上・中・下）/右（上・下））

術式（肺切除/肺葉切除1/肺葉切除2/区域切除/嚢胞開窓/流入気管支結紮）

術中合併症の有無

術後合併症の有無

病理標本の有無

挿管呼吸管理の有無

術後安定期の血液ガス

測定日

pH

資料-9

PaO₂

PaCO₂

SaO₂

酸素投与の有無

FiO₂

9.6 合併症の報告

合併症(肺炎/気胸/嚢胞の遺残/胸郭変形/呼吸不全/敗血症/聴力検査異常/治療を要した乳び胸、または胸水

中枢神経障害(IVH/PVL/水頭症/低酸素性脳症/痙攣/その他)

発現日または発現を確認した日

身長/体重

転帰(後遺症なし/治癒/軽快/未回復/後遺症あり/死亡)

転帰日

転帰死亡の場合の死亡理由

転帰死亡の場合の病理標本の有無

9.7 病理標本所見

同意取得日

判定日

区域気管支の閉鎖の有無

気管支と肺血管との関係

肺動脈の走行異常

疾患名(CCAM/肺葉内肺分画症/肺葉外肺分画症/気管支閉鎖症/気管支原性嚢胞/肺葉性肺気腫/Bulla/Breb/その他)

Stoker分類

CCAM(型/ 型/ 型)

ACPAM(0型/1型/2型/3型/4型)

9.8 年長児における発見例

生年月日

身長・体重

性別(男/女)

疾患名(CCAM/肺葉内肺分画症/肺葉外肺分画症/気管支閉鎖症/気管支原性嚢胞/肺葉性肺気腫/Bulla/Breb/その他)

最初の症状(咳嗽/喀痰/発熱/胸痛/咯血/その他)

資料-9

患側(右/左/両側)

感染の有無

出生時所見

在胎週齡

出生時体重

出生前診断の有無

分娩様式 (経膈自然分娩 / 経膈誘発分娩 / 予定帝王切開 / 緊急帝王切開)

帝王切開の理由 (胎児機能不全 (fetal distress) / 母体理由 / その他 (自由記載))

帝王切開時の陣痛の有無

Apgar Score (1分、5分) 挿管の有無

画像情報

画像種類 (単純X線 / 胸部CT / 気管支造影 / 気管支ファイバー / 血管造影)

罹患肺葉 (左(上・中・下) / 右(上・下))

herniationの有無

嚢胞形態 (macrocystic/microcystic)

嚢胞の最大径

異常血管有無 そのorigin (胸部大動脈 / 腹部大動脈 / その他)

気管支動脈の増生の有無

気腫像の有無

9.9 肺機能検査

4歳前後(肺完成前)で測定された肺機能

肺活量 (VC/FVC/FEV1/FVC1秒率/%VC)

換気血流シンチ (右/左)

8歳以降(肺完成後)で測定された肺機能

肺活量 (VC/FVC/FEV1/FVC1秒率/%VC)

換気血流シンチ (右/左)

9.10 遠隔期合併症

遠隔期合併症の有無

確認した最終受診日

身長・体重

遠隔期合併症 (胸郭変形 / 嚢胞遺残 / 気胸 / がん化 / その他)

転帰 (後遺症なし / 治癒 / 軽快 / 未回復 / 後遺症あり / 死亡)

転帰日

遠隔期合併症による手術実施の有無

転帰死亡の場合の病理標本の有無

10 統計解析

10.1 プライマリ・アウトカム（新生児生命予後）の解析

嚢胞性肺疾患の出生前診断を受けた胎児ならびに新生児の生後30日生存と関連する要因を探索的に検討する。重症度分類を作成し分類した生存割合も推定する。予後の悪化は死亡と胎児水腫、腹水、胸水、羊水過多のいずれかを満たすものと定義する。ロジスティック回帰分析を用いて予後因子の組み合わせの異なる複数のモデルを作成する。ROC曲線を利用して、予測力の高いモデルを作成する。

10.2 セカンダリ・アウトカム（生後の因子と成長時の肺機能の相関）の解析

副次的な解析は探索的に行い、多重性は考慮しない。

- 1) 児の生存期間、初回入院時の入院期間、初回酸素投与期間、初回NO投与期間などについては生存時間分析を行う。各々の重症度分類別で分類した生存割合も推定する。
- 2) 重篤な合併症なく生後30日が経過した割合とその95%信頼区間を求める。
- 3) 合併症ごとに発生割合を算出する。また、全対象児を分母に、それぞれの合併症の発生割合とその信頼区間を求める。
- 4) 出生前診断を受けた胎児および出生後診断を受けた児での肺完成時機能を予測する要因を探索的に検討する。特に手術時期に関して検討する。
- 5) 出生前診断を受けた胎児および出生後診断を受けた児での悪性腫瘍合併率を検討する。

10.3 予後の探索的解析方針

生後 30日の生存割合に対する出生後早期の予後因子の影響を、ロジスティック回帰により推定する。また、予後因子の組み合わせの異なる複数のモデルを作成するとともに、生後 30日の時点での生存を予測する受信者動作特性（receiver operating characteristic; ROC）曲線をもとに、曲線下面積（area under the curve; AUC）の比較などを行い、予測力の高いモデルを作成する。本解析は探索的であるため、生後 30日だけでなく、他の時点での生存割合や生存期間、他の予後因子などについて検討してもよい。

11 目標標本数および設定根拠

出生前診断例：初年度参加施設で診療する先天性嚢胞性肺疾患の症例は1施設あたり過去10年間で約40症例前後であることから7施設で約300例が見込まれる。

出生後手術例：初年度参加施設で400～500例が見込まれる。

先天性嚢胞性肺疾患の治療実態をデータベース化し予後因子を探索する。

12 倫理的事項

12.1 倫理基準の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省平成20年12月1日一部改正）に従って実施する。

12.2 研究参加のメリットとデメリット

メリット： 本研究は後方視的観察研究であり、患者に直接のメリットはない。

デメリット： 調査対象とする情報は全て診療録から収集し、患者への直接介入は行わない。従って患者の個人情報保護は保護されることとなり、患者に直接のデメリットもない。

12.3 インフォームド・コンセント

本研究における二次調査に関しては、研究者等は、研究対象者に対して各研究実施施設の有するホームページを通じて研究の内容に関する説明を明らかにし、可能であれば同意を確認し診療録に記載する。しかし、研究対象者等の同意の取得が困難な場合には、本研究は「疫学研究に関する倫理指針」第3の1の(2)の「イ」人体から採取された資料を用いない場合の「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に該当するため、研究対象者からの同意取得は必ずしも必要としない。ただし研究に関する情報公開は、12.6 に示す通り行う。

中央病理診断を行う場合は「疫学研究に関する倫理指針」第4の2の(2)「人体から採取された試料の利用」に基づき、対象者から試料の利用に関する同意を受け、診療録に記載する。

12.4 研究参加の自由と撤回

本研究は既存資料のみを用いる観察研究であり、研究対象者に危険・不利益が及ぶ可能性はないと考えられる。しかし、研究対象者がこの研究の実施を認知し、研究参加の撤回を希望した場合、研究結果公表前であれば、調査票を破棄し、集計結果から除外する。調査実施施設は各施設にある対応表をもとに、消去するデータを確認し、先天性嚢胞性肺疾患に関する分担研究総括（慶応大学）に連絡することによって行われる。

12.5 プライバシーの保護と患者識別

研究対象者の氏名、イニシャル、カルテIDは CRFには記載しない。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に必要な性別と生年月日に限られる。CRF送付先となるJCRACデータセンターは、各調査実施施設のカルテ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、施設名や生年月日など、個人同定が可能な情報の公表は行わない。

注：一般に研究を行う際、実施施設間での情報の授受が発生するが、その際対象者の取り違えを防ぐため、授受される情報に個人識別情報を含めることが必須とされる。本研究では、各調査実施施設で対象者に研究用の識別番号を付与し、それを個人識別情報として用いる。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、各調査実施施設で責任医師が管理・保管する。

12.6 研究に関する情報公開

本研究は介入を行わない観察研究であり、個々の対象患児の治療経過の詳細を公表することは予定していないが、研究内容についての情報公開は行う。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、各調査実施施設の責任医師が行うこと、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(大阪大学)に掲載する。

12.7 研究実施施設の倫理審査委員会（IRB）の承認

研究参加開始時の承認：本研究への参加に際し、本研究実施計画書は対象患者の登録開始前に各研究実施施設の IRB 等で承認されなければならない。IRB 等の承認が得られたら、各研究実施施設は直ちに IRB の承認書の写しを先天性嚢胞性肺疾患に関する分担研究総括に送付する。IRB の承認書は、各研究実施施設で責任を持って保管する。（注：研究実施施設とは、先天性嚢胞性肺疾患に関する分担研究総括・分担者が所属する19.4の7施設を指し、調査実施施設(研究協力施設)とは異なる。）

13 被験者への利益と不利益、費用負担、謝金

本研究は診療録情報のみを用いる後ろ向き観察研究であり、研究参加に際して特段の不利益を生じない。本研究が医学、公衆衛生の発展に資することができれば、間接的に被験者の利益として還元される。また、平成24年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)を使用するため、患者に費用負担は発生しない。被験者への謝金支払いは行わない。

14 研究実施計画の遵守と変更

本研究を行う者は、本研究実施計画書を遵守する。

14.1 研究実施計画書の内容変更

解析中もしくは解析終了後に追加調査の必要が生じ、診療情報記録のみが用いられる場合は研究実施計画書の内容変更を行うが、本研究グループとしては各実施施設の IRB 等への審査依頼は行わず、内容変更を報告するのみとする。ただし、研究計画書の内容変更について各研究実施施設の IRB 等の審査承認を要するか否かは、各施設の取り決めに従う。

14.2 CRFの修正

試験開始後、CRFに必要なデータ項目の欠落や、不適切なカテゴリ分類等の不備が判明した場合、「9 観察項目」で規定した収集データの範囲を超えない限りにおいて、先天性嚢胞性肺疾患に関する研究分担総括(研究事務局)の判断で CRF の修正を行う。研究実施計画書本文の改訂を要さない CRF の修正は、研究実施計画書の変更とはみなさない。CRF の修正に関する IRB 等への報告や改訂申請の要否は、

各研究実施施設の規定に従う。

15 研究の中止

15.1 被験者における研究の中止

次の場合は、該当する被験者の研究を中止する；

- 1)被験者から個人情報、個人データの使用を拒否する旨の申し出があった場合
- 2)選択基準から逸脱、あるいは除外基準に抵触することが明らかになった場合
- 3)その他、研究継続困難と担当医または先天性嚢胞性肺疾患に関する分担研究総括が判断した場合

15.2 研究全体の中止

次の場合は、研究全体を中止する；

- 1)倫理審査委員会より研究中止の指示があった場合
- 2)その他、研究継続困難と先天性嚢胞性肺疾患に関する分担研究総括が判断した場合

16 研究資金

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）：「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」（H24-難治(難)-一般-034）

17 利益相反

利益相反マネジメント委員会に報告すべき特段の利益相反は存在しない。

18 研究結果の発表

調査実施施設（研究協力施設）名は、研究総括・分担報告書の中に明記し、可能であれば、以下の論文での謝辞に記載する。

主たる研究論文および分担研究論文は、解析終了後に英文・邦文学術誌に投稿する。筆頭著者は、原則として主たる研究または分担研究をそれぞれ行ったものとする。また共著者は、原則として代表研究施設を含む責任医師6名(19.4.)および研究協力者とする。但し、共著者は1施設3名までとし、当該学術誌の投稿規定に著者数の制限がある場合は、その制限に従うものとする。著者の順位の原則は特に定めないが、主たる研究または各分担研究における貢献度に応じて、筆頭著者が判断するものとする。全ての論文

は投稿前に共著者が論文内容を確認し、発表内容に合意するものとする。内容に関して異議のある研究者とは議論を行い、それでも合意が得られない場合、その研究者を共著者に含めるかどうかは先天性嚢胞性肺疾患に関する分担研究総括が判断する。

主たる研究結果、および各分担研究結果を学術集会で発表する場合、原則として抄録提出前に、研究実施施設7名の責任医師(19.4)が抄録内容を確認し、内容に合意するものとする。ただし、個々の学会発表の準備および内容については、各発表者が責任をもつ。

19 研究組織

19.1 本研究を実施する研究班

本研究は下記の研究班が施行する。研究班を構成する研究代表者・先天性嚢胞性肺疾患に関する分担研究総括・研究分担者、研究協力者を研究者とする。

19.2 肺低形成に関する研究代表者

臼井規朗(大阪大学大学院 小児成育外科)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院 小児成育外科

TEL:06-6879-3753 FAX: :06-6879-3759

E-mail: usui@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp

本研究の総責任者である。本研究の発案、運営・管理および資金等に関する文書作成の最終責任を負う。また、本研究実施計画書の各章で規定する業務を行う。

19.3 先天性嚢胞性肺疾患に関する分担研究総括・研究事務局

黒田 達夫(慶應義塾大学 小児外科)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

慶應義塾大学 小児外科内

TEL:03-5363-2593 FAX: :03-3353-1407

E-mail: kuroda-t@z8.keio.jp

嚢胞性肺疾患に関する分担研究実施計画書の作成、研究実施施設間の連絡調整と会議時期の決定・主催、調査実施施設への連絡・総括報告書の作成、調査中に生じたプロトコル解釈上の疑義の調整等の業務の統括を行う。

19.4 研究実施施設と研究分担者

研究実施施設名(医療機関)	科名	責任医師	代表・分担
慶應義塾大学	小児外科	黒田 達夫	(分担)
国立成育医療研究センター	外科	淵本 康史	(分担)
東京都立小児総合医療センター	外科	広部 誠一	(分担)
兵庫県立こども病院	外科	西島 栄治	(分担)
自治医科大学	小児外科	前田 貢作	(分担)
大阪府立母子保健総合医療センター	小児外科	田附 裕子	(分担)
大阪大学	小児外科	臼井 規朗	(代表)

研究実施施設の業務は、当該施設の医療機関の長への研究実施の申請、当該施設の症例の選定、およびCRFの作成(記入)・修正、各分担研究に関するデータ解析、分担研究報告書の作成、研究成果の発表とする。

19.5 調査実施施設(研究協力施設)

調査実施施設(研究協力施設)の業務は、症例の選定およびCRFの作成(記入)・修正とする。

19.6 研究協力者

病理診断

国立成育医療研究センター 病理診断部 中澤温子

19.7 データセンター

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

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

JCRACデータセンター内

TEL:03-5287-5121 FAX:03-5287-5126

e-mail:puhypo@jcrac.ac

調査票の作成、調査票の郵送、調査実施施設からの調査票の回収・請求、調査票からのデータ入力、入力データのクリーニングを行う。

20 参考図

図1：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 = 健側肺の最長径:a (mm) × それに垂直な短径:b (mm) / 頭周囲長l: (mm)

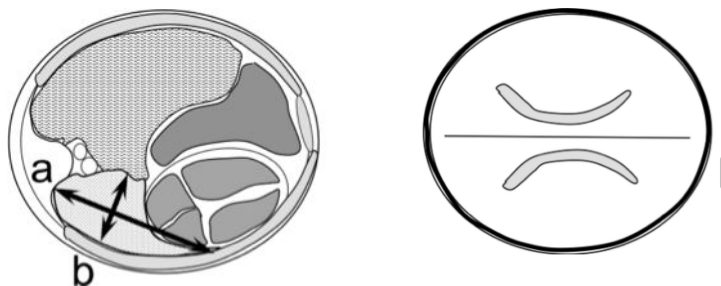
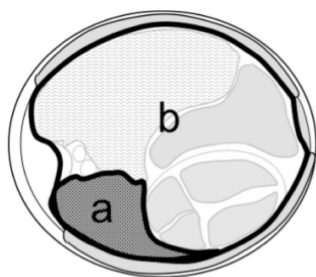


図2：L/T比（健側肺）の定義

胎児心の4-chamberと同じレベルの横断面で計測し、

L/T比（健側肺） = 健側肺断面積: a (mm²) / 胸郭断面積: b (mm²)

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



21 参考文献

- (1) Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, et al: Current outcome of antenatally diagnosed cystic lung disease. *J Pediatr Surg* 2004; 39:549-556.
- (2) Olutoye OO, Coleman BG, Hubbard AM, et al: Prenatal diagnosis and management of congenital lobar emphysema. *J Pediatr Surg* 2000; 35:793-795.
- (3) Cass DL, Crombleholme TM, Howell LJ, et al: Cystic lung lesions with systematic arterial blood supply: a hybrid of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. *J Pediatr Surg* 1997; 32:986-990.
- (4) Laberge JM, Flageole H, Pugash D, et al: Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 178-186.
- (5) Miniati DN, Chintagumpala M, Langston C, et al: Prenatal presentation and outcome of child with pleuropulmonary blastoma. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 66-71.
- (6) 今井幸弘、森川征彦、津川力、他：小児嚢胞性肺疾患 概念の変遷と病理診断上の問題点 *小児外科* 36:565-570,2004
- (7) Stocker JT, Madewell JE, Drake RM: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Hum Pathol* 8:155-171,1977
- (8) Stocker JT: Congenital and developmental diseases, in Dail DH, Hammar Sp (Eds): *Pulmonary pathology* (Ed 2). New York, NY, Springer-Verlag, pp174-180,1994
- (9) Laurin S, Hagerstrand I: Intralobar bronchopulmonary sequestration in the newborn—a congenital malformation. *Pediatr Radiol* 29:174-178,1999
- (10) Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, et al: Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:884-889.
- (11) Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, et al: Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 37:331-338,2002
- (12) Winters WD, Effmann EL, Ngheim HV, et al: Disappearing fetal lung masses: importance of postnatal imaging studies. *Pediatr Radiol* 27:535-539, 1997.
- (13) Barret J, Chitayat D, Sermer M, et al: The prognostic factors in the prenatal diagnosis of the echogenic fetal lung. *Prenat Diagn* 15:849-853,1995.
- (14) Van Leeuman K, Teitelbaum DH, Hirschl RB, et al: Prenatal diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation and its postnatal presentation, surgical indications, and natural history. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 794-799.
- (15) Kuroda T, Morikawa N, Kitano Y, Sago H, Hayashi S, Honna T, Saeki M. Clinicopathological assessment of prenatally diagnosed lung diseases. *J.Pediatr.Surg.* 2006; 41: 2028-2031.
- (16) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S,

Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Masumoto K, Sago H. Reliability of the lung to thorax transverse area ratio as a predictive parameter in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2011 27; 39-45.

略語の定義

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

資料-9

RR	Respiratory rate	呼吸数
SpO2	Percutaneous oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
SV	Stroke volume	1回駆出量
TPN	Total parenteral nutrition	完全経静脈栄養

研究計画書

1. 研究課題名

胎児胸水に関する全国実態調査

2. 研究責任者：左合 治彦

国立成育医療研究センター周産期センター長

3. 研究組織

研究分担者：

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

松岡 健太郎 国立成育医療研究センター 病理診断科医長

研究協力者：

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 九州大学産婦人科

和田 誠司 国立成育医療研究センター周産期センター胎児診療科医長

4. 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やダウン症候群に伴う続発性胎児胸水にはそれらの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精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の症例についての実態を調査し、今後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し、患児を救命するための集学的治療指針を作成することである。

5. 研究対象：国内周産期センターにおける 2007 年から 2011 年までの胎児胸水症の症例

6. 被験者数の設定： 全数を対象としている

7. 研究期間： 倫理委員会承認から 2014 年 3 月

8. 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，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，出生後の呼吸管理法について検討する．

4) 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て，重傷度別治療指針を作成する．

なお，調査票の郵送，回収やデータの管理，統計解析については，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．

9. 予測される成果・研究の意義：

胎児診断された胎児胸水の胎児期の臨床経過，胎児治療，周産期管理，生後治療，およびその予後を本邦の主要施設から収集・集計することにより，両親に対する適切な情報を提供することが可能になる．

胎児死亡や生後治療で救命できない症例を選別することが可能となれば，本症に対する胎児治療の客観的な適応基準を作成できる．

10. 研究参加のメリット・デメリット

メリット：後方視的調査研究であり，患者に直接のメリットはない．調査に協力いただいた医師には二次調査において症例 1 例につき謝礼 五千円を支払う

デメリット：調査対象とする情報は全て診療録から収集し，患者への直接介入はない．患者の個人情報保護は保護され，デメリットもない．調査委に協力いただいた医師は一次調査に約 1 時間の調査時間を費やす．二次調査では症例 1 例につき約 2 時間の時間を費やす．

11. 研究参加の自由と撤回権：

本研究は既存資料のみを用いる観察研究であり，研究対象者に危険・不利益が及ぶ

可能性は皆無であると考えられる。

二次調査に関しては、研究対象者に対して各施設の外来にて説明し、出来る限り同意を確認しカルテに記載をする。しかし、現在通院していない研究対象者等同意の取得が困難な場合には、疫学研究に関する倫理指針第3の1(2)イ、および第4の3(2)に基づき、対象患者からの同意を得る予定はない。

研究の意義、目的、方法、研究機関名及び問い合わせ・苦情の窓口に関する情報は、研究代表施設である国立成育医療研究センターのホームページ及び各医療機関にポスター掲示にて公開する。

患者がこの研究の実施を認知し、研究参加の撤回を希望した場合、研究結果公表前であれば、調査票を破棄し、集計結果から除外する。研究協力施設は各施設にある対応表をもとに消去するデータを確認し、研究代表者に連絡することになる。

12. 費用負担：

平成24～25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）

「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」

（課題番号：H24-難治等（難）-一般-034）

を使用する。

13. 個人情報の保護・研究成果の取扱い：

患者の特定ができないよう情報収集は患者番号で行い、対応表は各施設で管理する。結果の個人情報を含まない集計結果だけを公表する。

研究成果は、被験者を特定できる情報は使用せず、学会や学術雑誌へ公表する。

14. 研究終了後の資料の取扱い：

研究終了後、調査票を廃棄する。参加施設に、研究終了後に調査票のコピーと対応表を廃棄することを依頼する

15. 資料及び情報の流れ・撤回に関する手続き：

添付資料参照。

16. 医療情報の利用：

添付したアンケート用紙を用い、一次調査を行う。

二次調査では調査票を用い、連結可能匿名化した情報を収集する。

17. 研究計画終了届「様式6」の提出予定日：

研究終了後 1 ヶ月内

18. 参考文献等の添付：

なし

胎児胸水症に関する全国実施調査（一次調査）

貴施設名（ _____ ）

回答者ご氏名（ _____ ）

e-mail アドレス（ _____ ）

Q1: 2007年1月1日から 2011年12月31日までの間に、貴施設で胎児診断された後に**分娩した**（妊娠22週以降、胎児死亡も含む）**胎児胸水**^{（注）}の症例はありましたか？

あった なかった

そのうち**原発性胎児胸水**^{（注）}は何例ありましたか？ （ _____ ）例

ダウン症候群による続発性胎児胸水は何例ありましたか？ （ _____ ）例

肺分画症による続発性胎児胸水は何例ありましたか？ （ _____ ）例

（注）本研究での対象の**原発性胎児胸水**とは感染症、染色体異常、先天性心疾患などの2次的に胸水をきたす（続発性胸水）原因のない場合をいいます。出生前に正確な診断は難しいですが、超音波検査で構造異常がないなど検査した範囲内で2次的原因が見出されない場合は原発性胸水として取り扱ってください。

Q2: 胎児期に胎児胸腔穿刺もしくは胎児胸腔 羊水腔シャント術を実施しましたか？

胎児胸腔穿刺のみ （ _____ ）例

胎児胸腔 羊水腔シャント術 （ _____ ）例

（シャント挿入前に穿刺した症例を含む）

Q3: 症例の予後を教えてください

子宮内胎児死亡 （ _____ ）例

分娩 （ _____ ）例

 生存 （ _____ ）例

 死亡 （ _____ ）例

 不明 （ _____ ）例

Q4: 2007年1月1日から 2011年12月31日までの間の貴施設での単胎分娩総数（妊娠22週以降、胎児死亡も含む）を教えてください。

（ _____ ）件

Q5: 今後行う予定の症例調査票による二次調査（疫学調査）にご協力いただけますか？

協力できる 協力できない

今回の調査項目は以上です。ご協力ありがとうございました。

胎児胸水に関する全国実態調査

症例調査票

施設名および診療科名	病院 科
調査票 ID	
調査票作成日	20 年 月 日
調査票作成者	印

*** 調査票記入上の注意事項 ***

1. 記入後は、必ずコピーをとり、施設で保管してください。
(コピーは、研究終了後には廃棄してください)
2. 以下の対象者についてご記入ください。

2007年1月1日から2011年12月31日までの期間に分娩した原発性胎児胸水とダウン症候群と肺分画症による続発性胎児胸水の症例

3. 全般的な注意点
 - 1) 記入: 黒または青のペンまたはボールペンで記入してください。
 - 2) 該当する項目の に を付けてください。
 - 3) 複数選択と記載していない場合は1つだけ選択してください。
 - 4) 記入するデータのない欄には斜線を引いてください。
 - 5) 患者の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。

出生前の情報

• 出生前診断

最初に胎児胸水 と診断された妊娠週数	週	分娩予定日	20	年	月	日
-----------------------	---	-------	----	---	---	---

• 母体情報

母体の年齢	歳	単胎または多胎 (今回の妊娠)	¹ 単胎	² 多胎
経妊数	回	経産数		回

• 初回超音波検査

初回超音波検査実施日	20	年	月	日
初回超音波検査実施妊娠週数	週	日		
片側性か両側性か	片側性	両側性		
胎児皮下浮腫の有無	⁰ なし	¹ あり		
胎児腹水の有無	⁰ なし	¹ あり		
羊水過多の有無	⁰ なし	¹ あり(最大羊水深度: _____ cm)		
児頭大横径(BPD)	cm	胎児計測による推定体重		g

• 胸水が自然消失したか ⁰しない ¹した(自然消失した妊娠週数 週 日)

・最終超音波検査（分娩前）

最終超音波検査実施日	20 年 月 日		
最終超音波検査実施妊娠週数	週 日		
片側性か両側性か	片側性	両側性	
胎児皮下浮腫の有無	<input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> あり	
胎児腹水の有無	<input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> あり	
羊水過多の有無	<input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> あり(最大羊水深度: _____ cm)	
児頭大横径 (BPD)	_____ cm	胎児計測による推定体重	_____ g

・染色体検査（羊水穿刺または絨毛採取）をしたか してない した

・その結果は異常か正常か 正常 異常(以下に詳細をご記入下さい)

・胎児診断された合併奇形 なし あり(以下に詳細をご記入下さい)

・胎児治療 ⁰なし ¹あり(以下に詳細をご記入下さい)

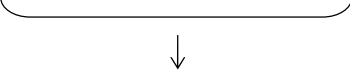
治療1	実施妊娠週数	週 日
	治療内容	1 胸腔穿刺 2 胎児胸腔 羊水腔シャント術 3 その他 ()
治療2	実施妊娠週数	週 日
	治療内容	1 胸腔穿刺 2 胎児胸腔 羊水腔シャント術 3 その他 ()
治療3	実施妊娠週数	週 日
	治療内容	1 胸腔穿刺 2 胎児胸腔 羊水腔シャント術 3 その他 ()
治療4	実施妊娠週数	週 日
	治療内容	1 胸腔穿刺 2 胎児胸腔 羊水腔シャント術 3 その他 ()
治療5	実施妊娠週数	週 日
	治療内容	1 胸腔穿刺 2 胎児胸腔 羊水腔シャント術 3 その他 ()
治療6	実施妊娠週数	週 日
	治療内容	1 胸腔穿刺 2 胎児胸腔 羊水腔シャント術 3 その他 ()

・胎児死亡

子宮内胎児死亡の有無	⁰ なし ¹ あり → 胎児死亡の確認日：20____年____月____日
------------	--

出生時の情報

・出生時の状況

出生日時	20 年 月 日 (時 分)		
在胎週数	週 日		
性別	¹ 男 ² 女	出生体重	g
分娩方法	¹ 予定帝王切 ² 緊急帝王切 ³ 経膣  帝王切開の場合、その理由 ()		
分娩時合併症の有無	⁰ なし ¹ あり(以下に詳細をご記入下さい)		
内容			
Apgar Score 1分	点	Apgar Score 5分	点
他の合併奇形の有無	⁰ なし ¹ あり(以下に詳細をご記入下さい)		
内容	()		
人工呼吸管理	⁰ なし ¹ nDPAP ² IMV ³ HFO		
人工呼吸管理の期間	ヶ月		
出生後の外科的治療	⁰ なし ¹ トロッカー挿入 ² OK432注入		
出生後の入院期間	ヶ月		
児の予後	死亡 (20 年 月 日) 生存 (最終確認 20 年 月 日)		

・子宮内胎児死亡または出生後の児死亡の症例，病理解剖の有無

病理解剖の有無	0 なし 1 あり →下に死因と所見を記入してください
	死因： 所見：

Comments

研究計画書

1. 研究課題名

胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査

2. 研究責任者：北川博昭 聖マリアンナ医科大学外科学小児外科 教授

3. 研究組織

研究分担者：

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

松岡 健太郎 国立成育医療研究センター 病理診断科医長

左合治彦 国立成育医療研究センター周産期センター長

研究協力者：

田中守 聖マリアンナ医科大学 産婦人科学 教授

立浪忍 聖マリアンナ医科大学 医学統計学分野 准教授

脇坂宗親 聖マリアンナ医科大学 小児外科 准教授

4. 研究目的

国内の周産期母子医療センター、主として新生児科における2007年から2011年までの胎児尿路閉塞疾患の症例と、出生後に呼吸管理を必要とした患者の疾患名、その予後の実態を調査する。

胎児診断された胎児尿路閉塞疾患で、出生された患者が、出生後呼吸不全を伴っていたかどうか、閉塞性尿路疾患患者との関連性を調査し、疾患の自然歴、重症度別の予後や胎児治療の有効性、出生後どのような治療が必要であったか等から、今後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。

1) プライマリ・アウトカム

胎児尿路閉塞性疾患の出生前診断を受けた胎児ならびに新生児の呼吸不全の有無と30日生存

2) セカンダリアウトカム

出生後、閉塞性尿路疾患を有して出生後に呼吸管理を必要とした症例の疾患名とその予後、肺低形成の有無、胎児尿路閉塞性疾患との関連性、出生後の治療内容と予後。

5. 研究の背景

胎児尿路閉塞症は全妊娠の 1/5000から1/10,000 の頻度と大きな幅があり、その程度も様々である。重症例では、流早産の原因となり、両側の腎無形性や腎低形成で羊水過小症例では出生後の呼吸管理に難渋する。また、羊水過小による肺低形成では予後不良とされている。胎児の尿路閉塞を起こす代表的疾患には、後部尿道弁などの尿路排泄障害をきたす疾患があげられるが、これらは腎の発生に少なからず影響を及ぼし、羊水量が減少すると考えられている。しかし、どの時期に尿路が閉塞し、どの時期の治療が効果的かなど、全国調査はおこなわれたことがなく、発生頻度、生存率、肺低形成との関連などわからないことが多い。また、重症例に対して、膀胱-羊水腔シャントなどの胎児治療が一部でおこなわれたが、現状では、どの時期に胎児治療をおこなえば予後が良いかなど不明である。また、肺低形成が防止できるかなども不明である。

6. 研究対象：

国内の周産期母子医療センター、主として新生児科において

- 1)2007年1月1日から2011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妊娠22週以降の症例。
- 2)上記のうち妊娠22週以降の子宮内死亡を含む。
- 3)2007年1月1日から2011年12月31日までに出生し、尿路疾患による呼吸管理を必要とした症例。

7. 被験者数の設定

全数を対象としているが、発症頻度に幅があり、症例数を予め予測することは困難である。本研究による実態調査にて、その例数を調査する。

8. 研究期間：倫理委員会承認から2014年3月

9. 研究方法：

- 1)一次調査：出生前診断された胎児尿路閉塞性疾患について、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、CRAC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。

10. 予測される成果・研究の意義：

胎児診断された胎児尿路閉塞疾患の胎児期の臨床経過、胎児治療、周産期管理、生後治療、およびその予後を本邦の主要施設から収集・集計することにより、両親に対する適切な情報を提供することが可能になる。胎児死亡や生後治療で救命できない症例を選別することが可能となれば、本症に対する胎児治療の客観的な適応基準を作成できる。

11. 研究参加のメリット・デメリット

メリット：後方視的調査研究であり、患者に直接のメリットはない。調査に協力いただいた医師には二次調査において症例1例につき謝礼 五千円を支払う。

デメリット：調査対象とする情報は全て診療録から収集し、患者への直接介入はない。患者の個人情報保護は確保され、デメリットもない。調査委に協力いただいた医師は一次調査に約1時間の調査時間を費やす。二次調査では症例1例につき約2時間の時間を費やす。

12. 研究参加の自由と撤回権：

本研究は既存資料のみを用いる観察研究であり、研究対象者に危険・不利益が及ぶ可能性は皆無であると考えられる。二次調査に関しては、研究対象者に対して各施設の外来にて説明し、出来る限り同意を確認しカルテに記載をする。しかし、現在通院していない研究対象者等同意の取得が困難な場合には、疫学研究に関する倫理指針第3の1(2)2イ、および第4の3(2)1に基づき、対象患者からの同意を得る予定はない。

研究の意義、目的、方法、研究機関名及び問い合わせ・苦情の窓口に関する情報は、研究代表施設である聖マリアンナ医科大学小児外科のホームページ及び各医療機関にポスター掲示にて公開する。

患者がこの研究の実施を認知し、研究参加の撤回を希望した場合、研究結果公表前であれば調査票を破棄し、集計結果から除外する。研究協力施設は各施設にある対応表をもとに消去するデータを確認し、研究代表者に連絡することになる。

13. 費用負担：

平成 24～25 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)

「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」

(課題番号:H24-難治等(難)-一般-034) を使用する。

14. 個人情報の保護・研究成果の取扱い：

患者の特定ができないよう情報収集は患者番号で行い、対応表は各施設で管理する。結果の個人情報を含まない集計結果だけを公表する。研究成果は、被験者を特定できる情報は使用せず、学会や学術雑誌へ公表する。

15. 研究終了後の資料の取扱い:

研究終了後、調査票を廃棄する。参加施設に、研究終了後に調査票のコピーと対応表を廃棄することを依頼する。

16. 資料及び情報の流れ・撤回に関する手続き:

添付資料参照

17. 医療情報の利用:

添付したアンケート用紙を用い、一次調査を行う。

二次調査では調査票を用い、連結可能匿名化した情報を収集する。

18. 研究計画終了届「様式6」の提出予定日:

研究終了後 1 ヶ月内

19. 参考文献等の添付:

なし

平成24年度 肺低形成研究班 第1回全体班会議 議事録

日時：平成24年5月14日(月)16:15~17:45

場所：パシフィコ横浜 会議センター2階 211号室

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

1) 研究班員の紹介:

- 資料を参照しながら、班員の自己紹介をしていただいた。

2) 難治性疾患克服研究事業について:

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

3) 本研究の概要と今後の日程について:

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

4) 調査研究の流れについて:

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

5) 予算の概要について:

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

6) その他

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

以上

平成24年度 肺低形成研究班 第2回全体班会議 議事録

日時：平成25年1月6日(日)13:00~16:00

場所：東京八重洲ホール 4階 411号室

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

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

を待たず、随時発送予定であることが報告された。

6) 胎児尿路閉塞性疾患研究グループ進捗状況報告：

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

7) 平成24年度研究分担報告書の提出について：

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

8) その他：

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

以上

平成 24～25 年度厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究

平成 25 年度 肺低形成研究班 第 1 回全体班会議 議事録

日 時 : 平成 25 年 7 月 14 日 (日) 14:00～16:10

場 所 : パシフィコ横浜会議センター 2 階 211 号室、212 号室

出席者 (19 名): 石井先生、臼井、北川先生、黒田先生、左合先生、笹井さん (JCRAC)、
鈴木先生、高橋先生、田口先生、田中先生、永田先生、中村先生、早川先生、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

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みリスク比 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-19

- 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できることが報告された。
- 研究代表者より、余裕ができた予算額については、今年度中に追加に必要な経費を 4 つの疾患グループより早急(2013 年中)に追加提案・追加申請いただき、年内に配分の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、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ロール」の下に、介入研究などの前向き研究を行っている予定である。

7) 会計中間報告について：

- 2014 年 1 月 13 日現在で、直接経費収入合計が 27,554,000 円であり、全体の事務局での経費合計がデータセンター委託費・症例調査謝金を含めて 6,841,453 円であったこと、研究分担者へ配分した支出が 15,600,000 円であったことが報告された。
- 今後の年度末までの支出として、追加調査の謝金（約 76 万円）、今回を含めた会議開催費 2 回分（約 120 万円）、2 冊×600 部の研究報告書印刷費（約 120 万円）、CDH の症例登録システム構築費支払い（約 100 万円）、人件費（75 万円）が予定されており、残額がほぼ 0 円になる見込みであることが報告された。

8) 平成 25 年度分担研究報告書について：

- 研究代表者より、分担研究報告書については 1 月 31 日を締切として、疾患グループ毎に 2 テーマずつ作成して提出していただくよう依頼があった。いただいた報告書は、内容を検討したうえで今年度作成予定の「総括・分担研究報告書」と「総合研究報告書」に振り分けて、印刷・製本してまとめさせていただくことが説明された。

9) 来期の厚生労働科研新規応募について：

- 来年度以降の厚生労働科学研究費補助金事業：難治性疾患克服研究事業の募集要件は、臓器別の複数の疾患を疾患群としてとらえて、それぞれの疾患に関する実態調査を行うとともに、最終的に「診療ガイドライン」を完成させることであることが説明された。
- 「診療ガイドライン」を作成しなければならないという制約から、今年度までの胎児・新生児肺低形成班と同じ枠組みで応募することは困難と判断し、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患に加えて、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の四疾患を「小児呼吸器形成異常・低形成疾患」という疾患群にまとめて応募させていただいたことが説明された。

10) その他：

- 研究代表者より、2 年間本研究に対して熱心にご協力いただいた研究分担者の先生、研究協力者の先生に対して、心より感謝の辞が述べられた。

以上
(文責：臼井規朗)

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	臼井規朗	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科	准教授
研究分担者	田口智章	九州大学大学院医学研究院 小児外科分野	教授
	左合治彦	国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター	センター長
	黒田達夫	慶應義塾大学 小児外科	教授
	北川博昭	聖マリアンナ医科大学 外科学 小児外科	教授
	鈴木貞夫	名古屋市立大学院医学研究科 公衆衛生学分野	教授
	前田貢作	自治医科大学医学部 外科学講座小児外科学部門	教授
	奥山宏臣	兵庫医科大学 小児外科	教授
	田中 守	聖マリアンナ医科大学 産婦人科学	教授
	西島栄治	社会医療法人 愛仁会 高槻病院 小児外科	診療部長
	早川昌弘	名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター	病院教授
	金森 豊	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科	医長
	淵本康史	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科	医長
	五石圭司	国立成育医療研究センター 周産期センター新生児科	医員
	松岡健太郎	国立成育医療研究センター 病理診断部	医長
	稲村 昇	大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科	副部長
	石井桂介	大阪府立母子保健総合医療センター 産科	副部長
	立浪 忍	聖マリアンナ医科大学 医学統計学	准教授
	広部誠一	東京都立小児総合医療センター	副院長
	高橋雄一郎	国立病院機構長良医療センター 産科	医長
	湯元康夫	九州大学病院総合周産期母子医療センター 産婦人科	助教
	吉田英生	千葉大学大学院 小児外科学	教授
	増本幸二	筑波大学 小児外科	教授
	漆原直人	県立静岡こども病院 小児外科	科長
	川滝元良	神奈川県立こども医療センター 新生児科	部長
	木村 修	京都府立医科大学 小児外科	特任教授
研究協力者	脇坂宗親	聖マリアンナ医科大学 小児外科	准教授
	岡崎任晴	順天堂大学浦安病院 小児外科	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

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

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

支出の部**研究分担者に配分した直接経費**

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

全体事務局経費

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

既支出分計(平成26年2月28日現在)

55,608,333

支出予定額(H26年3月1日以降)

CDH 研究 G 第二回班会議(3/2 東京)会場費・旅費	644,767
H25 年度総括・分担研究報告書製本費(660部)	600,000
総合研究報告書製本費(660部)	600,000
事務局秘書人件費(H26.1-3)	480,000
症例調査謝金(CDH 長期フォロー) ¥1,500 × 163 件	244,500
郵送費(報告書用レターパック 350 × 500 ・切手代)	176,400

支出予定額計

2,745,667

支出合計(予定)

58,354,000

収支合計(予定)

0

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
臼井規朗.	出生前診断された横隔膜ヘルニアの胎児治療の適応と予後.	小児外科	45(1)	53-58	2013
臼井規朗、早川昌弘、奥山宏臣、金森 豊、高橋重裕、稲村 昇、藤野裕士、田口智章.	新生児横隔膜ヘルニア全国調査からみた治療方針の収束化と施設間差異.	日本周産期・新生児医学会誌	49(1)	149-152	2013
Hayakawa M, Ito M, Hattori T, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Taguchi T, Usui N.	The effect of hospital volume on the mortality of congenital diaphragmatic hernia in Japan.	Pediatr Int	55(2)	190-196	2013
Takahashi S, Sago H, Kanamori Y, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Usui N, Taguchi T.	Prognostic Factors of Congenital Diaphragmatic Hernia Accompanied by Cardiovascular Malformation.	Pediatr Int	55(4)	492-497	2013
Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Taguchi T.	The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: A nationwide survey in Japan.	J Pediatr Surg	48	738-744	2013
Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T.	Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation.	Eur J Pediatr Surg	24(1)	31-38	2014
Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, Takahashi S, Taguchi T.	The lung to thorax transverse area ratio has a linear correlation with the observed to expected lung area to head circumference ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernias.	J Pediatr Surg	49(3)	In press	2014

