

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査
ならびに診療ガイドライン作成に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 白井 規朗

平成27（2015）年 3月

目 次

I . 総括研究報告

- 1 . 小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン
作成に関する研究 ----- 1
臼井規朗
(資料) 1-1. 全体会議議事録
(資料) 1-2. 進捗状況申告書・研究成果報告書
(資料) 1-3. 目的・効果・ロードマップ
(資料) 1-4. 研究班名簿

II . 分担研究報告

- 2 . 新生児横隔膜ヘルニア診療ガイドライン ----- 33
田口智章、新生児横隔膜ヘルニア研究グループシステマティックレビューチーム
(資料) 2-1. 診療ガイドライン：SCOPE
(資料) 2-2. 診療ガイドライン：CQ・推奨草案の一覧
(資料) 2-3. 診療ガイドライン：解説（医療関係者用）
(資料) 2-4. 診療ガイドライン：解説（一般向け用）
- 3 . 嚢胞性肺疾患 ----- 109
黒田達夫、淵本康史、野澤久美子、松岡健太郎
(資料) 3-1. 診断基準
(資料) 3-2. 先天性嚢胞性肺疾患の分類試案
(資料) 3-3. 重症度分類（案）
(資料) 3-4. CQ案
- 4 . 小児重症気道狭窄に関する全国実態調査 ----- 125
前田貢作、肥沼悟郎、守本倫子、西島栄治、二藤隆春
(資料) 4-1. 一次調査
(資料) 4-2. 二次調査
(資料) 4-3. 二次調査症例調査票
(資料) 4-4. 診断の手引き・疾患概要
- 5 . 頸部・胸部リンパ管疾患 ----- 173
藤野明浩、小関道夫、上野 滋、岩中 督、森川康英、野坂俊介、松岡健太郎、
木下義晶
(資料) 5-1. 診療ガイドライン：作成メンバー
(資料) 5-2. 診療ガイドライン：SCOPE
(資料) 5-3. 胸部・頸部リンパ管腫新規調査項目
(資料) 5-4. 小児慢性特定疾患医療意見書

- III . 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 185

小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査 ならびに診療ガイドライン作成に関する研究

研究代表者 臼井 規朗 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 主任部長

研究要旨

【研究目的】本研究の目的は、小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関して、既に終了した実態調査に加えて新たに気道狭窄についても実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析し、診断基準や重症度分類を作成したうえで、全ての疾患について診療ガイドラインを作成し、難病の指定や小児慢性特定疾患の指定を通じて本症の医療政策や社会保障制度の充実に資することである。

【研究方法】調査研究において、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の3疾患では先行研究として実施した際のデータベースを用いた。気道狭窄については咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管狭窄、気管・気管支軟化症の4疾患に細分化して新たに調査を実施した。先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の3疾患では、診療ガイドラインの作成に着手した。

【研究結果】先天性横隔膜ヘルニアでは11のCQに対して、網羅的系統的検索により延べ2113件の文献を得て、448件の本文を批判的吟味し、最終的に質の高い科学的根拠といえる89件を採用した。GRADEによる文献の批判的吟味を行い、インフォーマルコンセンサス法により11の推奨文とそれに関する解説文を作成した。先天性嚢胞性肺疾患では428例がデータベース化され解析された。新生児期の重症度、病理診断、治療法、予後などが明らかになり、新たな疾患定義、新分類試案、重症度分類案、クリニカル・クエスション試案を策定した。気道狭窄の解析適格例の内訳は、咽頭狭窄61例（12.2%）、喉頭狭窄224例（44.8%）、気管・気管支狭窄82例（16.4%）、気管・気管支軟化症143例（28.6%）であった。いずれの疾患も気道確保が適切になされれば肺機能自体は良好であった。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管腫、頸部の気道周囲のリンパ管腫に対する硬化療法、舌のリンパ管腫に対する外科的切除、新生児期の乳び胸水に対する積極的な外科的介入、難治性の乳び胸水や呼吸障害を呈するリンパ管腫症に対する治療法に関するクリニカル・クエスションが策定された。

【結論】希少疾患である先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの作成経験は、今後同様の希少疾患である先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインを作成する際の参考になると思われた。先天性嚢胞性肺疾患では、疾患定義（診断基準）、重症度分類案、疾患分類試案を新たに定め、データベースの解析による実態調査結果を踏まえて診療ガイドラインの作成に着手した。気道狭窄では本邦で初めて大規模な実態調査が実施され、小児気道狭窄の実態が明らかとなり、診療ガイドライン作成のために有用な情報が蓄積された。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では、解決すべき臨床重要課題を解決するために5つのクリニカル・クエスションを決定し、今後文献的検索や評価に加え、Web調査による調査研究を行うこととした。

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

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

奥山宏臣
大阪大学大学院
小児成育外科 教授

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

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

漆原直人
静岡県立こども病院
小児外科 科長

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

高橋重裕
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

川滝元良
東北大学周産母子センター
産婦人科 助教

岡崎任晴
順天堂大学医学部附属浦安病院
小児外科 准教授

豊島勝昭
神奈川県立こども医療センター
新生児科 科長

木村 修
京都府立医科大学大学院
小児外科 特任教授

黒田達夫
慶應義塾大学
小児外科 教授

瀧本康史
国立成育医療研究センター
臓器・運動器病態外科部外科 医長

松岡健太郎
国立成育医療研究センター
病理診断部 医長

野澤久美子
神奈川県立こども医療センター
放射線科 医長

前田貢作
神戸大学大学院医学科外科学講座
小児外科分野 客員教授

西島栄治
神戸大学大学院医学科外科学講座
小児外科分野 客員教授

守本倫子
国立成育医療研究センター
感覚器形態外科学 医長

肥沼悟郎
慶應義塾大学
小児科 助教

二藤隆春
東京大学医学部附属病院
耳鼻咽喉科 講師

藤野明浩
慶應義塾大学
小児外科 講師

小関道夫
岐阜大学医学部附属病院
小児科 臨床講師

岩中 督
東京大学大学院医学系研究科
小児外科 教授

上野 滋
東海大学医学部外科学系
小児外科学 教授

森川康英
慶應義塾大学
小児外科 非常勤講師

野坂俊介
国立成育医療研究センター
放射線診療部放射線診断科 部長

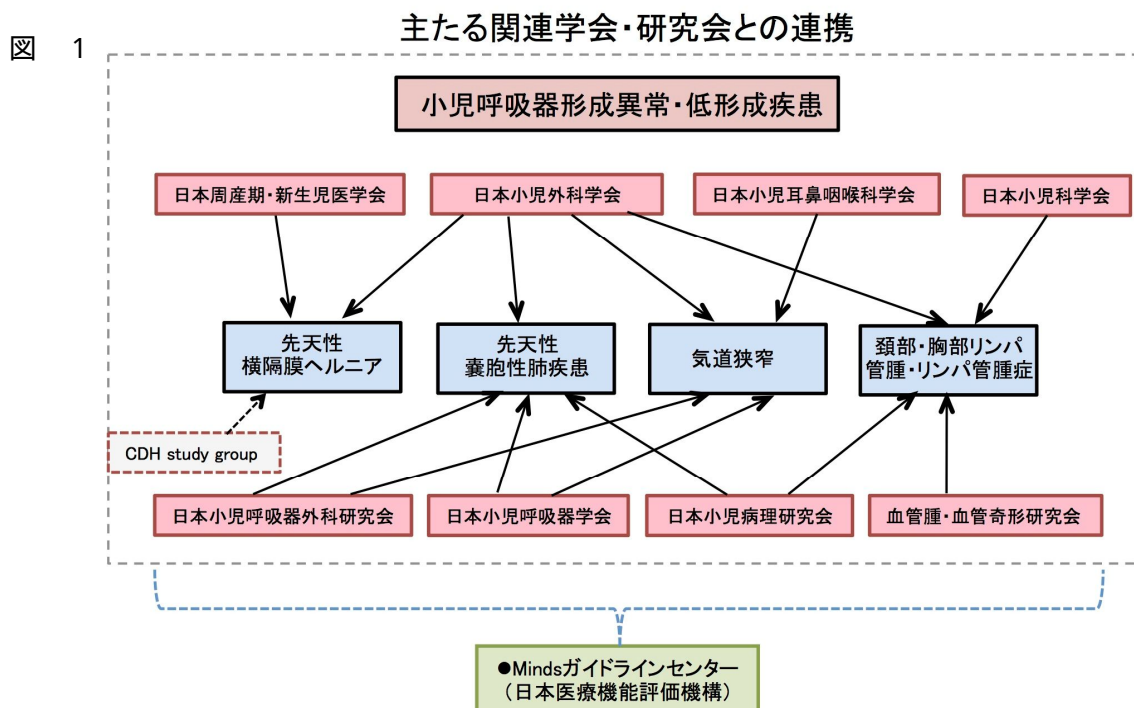
木下義晶
九州大学大学院医学研究院
小児外科学分野 准教授

A. 研究目的

小児呼吸器形成異常・低形成疾患には、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患(先天性嚢胞状腺腫様肺形成異常(CCAM; CPAM)、肺分画症、気管支閉鎖症)、気道狭窄(咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄(軟化症を含む))、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症などが含まれる。いずれの疾患も小児呼吸器における形成異常や低形成に起因する難治性希少疾患であり、最重症例では新生児期・乳児期に死亡するのみならず、仮に救命できても呼吸機能が著しく低下しているため、身体発育障害、精神運動発達障害、中枢神経障害に加えて、長期間に気管切開・在宅人工呼吸・経管栄養管理などを要する種々の後遺症を伴うことも稀ではない。現在までに本研究事業で行われた先行研究では、先天性横隔膜ヘルニアについては614例のデータベースが構築され、長期フォローアップ調査も終了した。先天性嚢胞性肺疾患については874例のデータベースが構築された。リンパ管

腫・リンパ管腫症については1465例のデータが収集され、うち約840例が頸部・胸部に局在する対象疾患であることが判明した。これらの先行研究におけるデータベースを解析することによって、小児呼吸器形成異常・低形成疾患の実態が次第に明らかになってきた。

本研究の目的は、かかる難治性希少疾患である小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関して、既に終了した実態調査に加え、新たに気道狭窄についても日本小児耳鼻咽喉科学会、日本小児呼吸器学会、日本小児外科学会・日本呼吸器外科研究会の協力のもとに実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析し、診断基準(診断の手引き)や重症度分類を作成したうえで、全ての疾患について主たる学会・研究会(図1)との連携の下に診療ガイドラインを作成し、難病の指定や小児慢性特定疾患の指定を通じて本症の医療政策や社会保障制度の充実に資することである。



B. 研究方法

1. 研究体制

本研究では小児呼吸器形成異常・低形成疾患として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、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の各疾患について研究分担者が統括責任者となり、実態調査にあたっては別にデータセンターを設置して研究を遂行した(図2)。

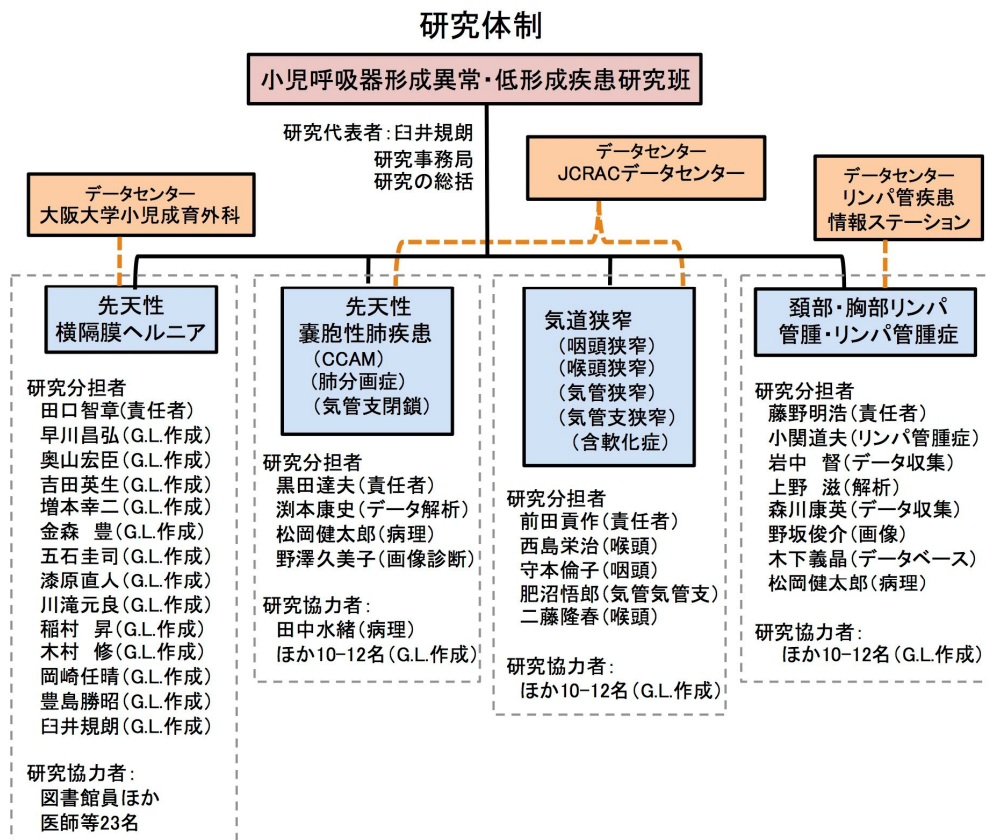
また、本研究を実施するにあたり、前記の分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

【研究協力者】

照井慶太(千葉大学医学部 小児外科 講師)、永田公二(九州大学病院 小児外科 助教)、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)、矢本真也(静岡県立こども病院 小児外科 医員)

白石真之(大阪大学大学院 生命科学図書館)、高安 肇(筑波大学 小児外科 病院教授)、出家亨一(東京大学大学院医学系研究科 小児外科 特任助教)、左合治彦(国立成育医療研究センター 周産期センターセンター長)、梅澤明弘(国立成育医療研究センター 研究所生殖・細胞医療研究部部长)、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)、藤村 匠(慶應義塾大学 小児外科 助教)、加藤源俊(慶應義塾大学 小児外科 助教)、岸上 真(神奈川県立こども医療センター 新生児科 医員)、田中水緒(神奈川県立こども医療センター 病理診断科 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)、近藤大貴(名古屋大学医学部附属病

図 2



院 周産母子センター 病院助教)、服部哲夫(名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 医員)、鈴木俊彦(名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 医員)、横田一樹(名古屋大学医学部附属病院 小児外科)、牧田 智(名古屋大学医学部附属病院 小児外科)、深尾敏幸(岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 教授)、藤野裕士(大阪大学大学院 麻酔科 教授)、田附裕子(大阪大学大学院 小児成育外科 准教授)、金川武司(大阪大学大学院 産婦人科 講師)、遠藤誠之(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)、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)、横井暁子(兵庫県立こども病院 小児外科 科長)、阪 龍太(兵庫医科大学 小児外科 病院助手)、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)、丸山陽子(大阪大学大学院 小児成育外科 事務補佐員)、浜崎真希(大阪大学大学院 小児成育外科 事務補佐員)、田中康博(国立国際医療研究センター臨床研究センター 医療情報解析研究部 データセンター長)、山原有子(国立国際医療研究センター臨床研究センター 医療情報解析研究部 データマネージャー)、館尾真理子(国立国際医療研究センター臨床研究センター 医療情報解析研究部 データマネージャー)、田中紀子(国立国際医療研究センター臨床研究センター 医療情報解析研究部 生物統計顧問)、松浦啓子(大阪府立母子保健総合医療センター 臨床研究支援室 経理事務)

2. 研究方法

調査研究において、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、頸部・胸部リン

パ管腫・リンパ管腫症の3疾患については、先行研究として多施設共同研究あるいは全国調査研究として実施した際のデータベースを用いた。

先天性横隔膜ヘルニアでは、平成23年度に国内の主要な小児外科・周産期センター159施設に対して一次調査を行ったうえで72施設に対して症例調査票を用いた二次調査を行い、過去5年間の後方視的観察研究を実施して614例の基礎的データベースを構築した。さらにこのうち主要9施設で生存退院した182例について、多施設共同研究として術後6年目までの長期フォローアップ調査を実施した。本研究ではこのデータ解析結果を診療ガイドライン作成に利用した。

先天性嚢胞性肺疾患については、平成24-25年度に日本小児呼吸器外科研究会との連携のもとに59施設を対象とした874例の一次調査と、そのうち拠点的な10施設で治療された428例に対する二次調査によって、後方視的観察研究として診療録に基づく詳細なデータベースを構築した。調査の対象とした症例は過去21年間の症例とした。本研究ではこのデータベースを利用したデータ解析を行うとともに、この解析結果を診療ガイドライン作成に利用した。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、平成22年-25年度にWebベースのデータセンターである「リンパ管疾患情報ステーション」を設立し、多施設共同の後方視的観察研究として診療録に基づく1465例のデータベースを構築した。このうち約840例(57%)が頸部・胸部に局在する本研究の対象疾患であることが明らかとなった。本研究ではこのデータ解析結果

を診療ガイドライン作成に利用した。

気道狭窄については、今回新たに調査研究を実施した。調査研究の研究実施計画は、気道狭窄を咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管狭窄、気管・気管支軟化症の 4 疾患に細分化し、各疾患の調査研究責任者を中心に策定した。まず、一次調査を行ったのち、承諾が得られた施設に対して詳細な二次調査を実施した。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、データ入力、およびデータクリーニングを担当した。

診療ガイドラインの作成については、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の 3 疾患で着手した。先天性横隔膜ヘルニアおよび頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については SCOPE を作成したうえで、ガイドラインに必要なクリニカル・クエスチョンを決定した。先天性嚢胞性肺疾患については、SCOPE の前段階として、疾患の定義、分類試案、重症度分類案、クリニカル・クエスチョン試案を策定した。

1) 先天性横隔膜ヘルニアにおける診療ガイドラインの作成

先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの作成は、日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部の Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引きに基づいて作成した。まず、新生児先天性横隔膜ヘルニア診療における重要臨床課題 (C クリニカル・クエスチョン : CQ) を 10 個策定し、各 CQ における科学的根拠を系統的文献検索とメタ解析により解析した。エビデンスの質の評価は

Grading of recommendations assessment, development and evaluation (以下、GRADE) を用いて行い、推奨の強さや推奨文を策定した。

2) 先天性嚢胞性肺疾患の実態調査解析

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 24-25 年度に嚢胞性肺疾患治療の拠点施設 10 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) に対して調査を実施し、詳細なデータベースを構築した。またこのうち倫理審査の承認が得られた施設からは、切除標本の貸与を受けて、中央病理診断ならびに病理学的検討を行った。

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

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

3) 先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドライ

ン作成

前記の調査結果を踏まえて、先天性嚢胞性肺疾患に対する診療ガイドライン作成の作業を開始した。今年度には、(1)疾患の定義：旧来の定義を病理学的に見直した新たな定義、(2)新分類試案：発生学的な視点から最新の CPAM (Congenital Pulmonary Airway Malformation) の概念を取り込んだ新しい分類試案、(3)重症度分類案：今年度データ収集を完了した全国調査結果を勘案した重症度分類案、(4)クリニカル・クエスションの策定：Minds 2014 年版のマニュアルに準拠して診療ガイドラインを作成するためのクリニカル・クエスションの洗い出し、などについて取り組んだ。

4) 気道狭窄に関する全国実態調査

一次調査では国内の小児呼吸器疾患治療施設に対し、わが国における小児気道狭窄疾患の全症例数と外科治療が実施された症例数、予後に関する調査を行った。また二次調査では一次調査で同意の得られた施設に対して、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。対象は 2009 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までの間に内視鏡で診断された 16 歳未満の小児気道狭窄症とし、気道狭窄による呼吸困難の症状を認め、気管内挿管、気管切開、鼻咽頭エアウェイ等の管理を要し、1 ヶ月以上の人工呼吸管理や酸素療法を受けた症例とした。通常の手術で軽快する疾患や、神経性疾患による中枢性呼吸障害、腫瘍性疾患は対象から除外した。

プライマリ・アウトカムは各疾患における発生頻度と治療後の予後とした。セカンダリ・アウトカムは疾患分類、診断方法、重症度、外科治療の有効性、根治的手術施

行の割合、機能的予後、神経学的予後、再発率、合併症の発生率とした。予後因子として出生前診断の有無、合併奇形、合併する染色体異常、出生後の早期の各種データ（在胎週数、出生時体重、Apgar スコア、画像診断）を検討した。

5) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における診療ガイドラインの作成

分担研究者を中心としてガイドライン作成チームを編成して SCOPE を作成し、クリニカル・クエスションを策定した。また、ガイドライン作成作業におけるクリニカル・クエスションに対して文献では解決できない問題の回答を求めることを目的として、既に稼働している「リンパ管疾患情報ステーション」の研究者向けページを利用して Web 登録システムによる症例調査研究を行うこととした。調査対象は日本小児外科学会会員施設とし、登録医の認証を行った上でログイン可能とするシステムを用いて、頸部・胸部のリンパ管腫、リンパ管腫症患者につき連結可能匿名化して実施することとした。

(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】

疾患別にそれぞれ独立した臨床研究として行っているため、倫理委員会承認月日は異なる。

先天性横隔膜ヘルニア：平成 23 年 5 月 12 日 承認番号 11017 (大阪大学医学部附属病院)

先天性嚢胞性肺疾患：平成 24 年 12 月 14 日 承認番号 12263 (大阪大学医学部附

属病院) 平成 25 年 1 月 28 日 承認番号 20120419 (慶應義塾大学)

気道狭窄:平成 26 年 6 月 20 日 承認番号 26-12 (兵庫県立こども病院)

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症:平成 23 年 6 月 24 日 承認番号 491 (国立成育医療研究センター) 承認番号 20120437 (慶應義塾大学医学部)

研究対象者のプライバシー確保のために、気道狭窄に対する実態調査では、研究対象者の氏名、イニシアル、診療録 ID 等は症例調査票 (CRF) に記載しないようにした。CRF に含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究上必要な性別と生年月日に限った。各施設において連結可能匿名化を行った上で JCRAC データセンターに CRF を送付するため、本研究者は個々の調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。また、研究用の識別番号と対象者の診療情報とを連結可能にするための対応表は、各調査施設内で外部に漏れないように厳重に保管した。

本研究は介入を行わない観察研究であり、個々の研究対象者の治療経過の詳細を公表することは行わないが、研究内容についての情報公開はホームページ等を通じて行った。また、本研究の内容、個人情報に関する研究対象者および保護者からの依頼・苦情・問い合わせ等への初期対応は、各調査施設の責任医師が行うこと、研究対象者および保護者は拒否権を有することなどを、研究代表者がもつホームページに掲載した。

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。

また、本研究における全国調査は、いずれも後方視的コホート観察研究 (疫学研究) であるため、臨床研究の登録は行わなかった。

C . 研究結果

1) 先天性横隔膜ヘルニアにおける診療ガイドラインの作成

CQ の内訳は、蘇生、呼吸管理、一酸化窒素吸入療法、サーファクタント投与、ステロイド投与、肺血管拡張剤投与、膜型人工肺導入、手術時期、内視鏡外科手術、長期予後についてとした。網羅的系統的検索により、のべ 2113 件の文献を得て、448 件の本文を批判的吟味し、最終的に質の高い科学的根拠といえる 89 件を採用した。GRADE による文献の批判的吟味を行い、最終的にインフォーマルコンセンサス法により以下の 11 の推奨文を作成した。

CQ 1 : 新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？

推奨文 : 呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら、呼吸・循環状態の重症度に応じて、気管挿管、人工呼吸管理、静脈路確保、薬剤投与、胃管挿入などの治療を速やかに行うことが奨められる。(推奨グレード : 1D)

CQ 2 -1 : 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、Gentle ventilation は有効か？

推奨文 : 新生児 CDH の呼吸管理において、Gentle ventilation は考慮すべき概念である。(推奨グレード : 1D)

CQ 2 -2 : 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、HFV(High frequency ventilation) は有用か？

推奨文：新生児 CDH に対して HFV は考慮すべき呼吸管理方法である。特に、重症例に対しては HFV を使用することが奨められる。(推奨グレード：2D)

CQ 3 : 肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？

推奨文：肺高血圧のある新生児 CDH に対して iNO は考慮すべき治療法である。(推奨グレード：2D)

CQ 4 : 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、肺サーファクタントは有効か？

推奨文：新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない。ただし、新生児呼吸窮迫症候群などの病態を考慮したうえで投与を検討することは必要である。(推奨グレード：2D)

CQ 5 : 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？

推奨文：新生児 CDH 全例に対して一律にステロイドの全身投与を行うことは奨められない。ただし、低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては適応を検討することが奨められる。(推奨グレード：D)

CQ 6 : 重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張剤はなにか？

推奨文：重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張剤として推奨できる薬剤はない。(推奨グレード：D)

CQ 7 : 新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？

推奨文：新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないが、可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められる。(推奨グレード：2D)

CQ 8 : 新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？

推奨文：新生児 CDH では、呼吸・循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難である。(推奨グレード：2D)

CQ 9 : 新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？

推奨文：新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない。施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる。(推奨グレード：1D)

CQ10 : 新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？

推奨文：新生児 CDH の長期的な合併症ならびに併存疾患にはヘルニア再発、呼吸器合併症、神経学的合併症、身体発育不全、難聴、胃食道逆流症、腸閉塞、漏斗胸、側弯、胸郭変形などがあり、長期的なフォローアップが奨められる。(推奨グレード：1D)

上記 11 の CQ に対する推奨文に添付すべく、医療関係者用および一般向け用の解説文を作成した。

2) 先天性嚢胞性肺疾患の実態調査解析

一次調査の結果、調査対象 59 施設中 37 施設(62.7%)より症例調査票が回収された。全国で同定された先天性嚢胞性肺疾患

症例は合計 874 例で、うち出生前診断例は 375 例、生後診断例は 499 例であった。このうち該当症例数が概ね 40 例を超える 10 施設が high volume center として抽出され、より詳細な二次調査が行われた。

二次調査では、428 例がデータベース化され解析された。428 例中出生前診断症例は 194 例、生後診断例は 234 例であり、出生前診断例と新生児期発症例を含めた周産期診療例は 245 例あった。出生前診断症例の在胎週数は 26～41 週（中央値 38 週）、出生時体重は 818～4300g（中央値 2965g）であった。出生前診断例で最初に胎児画像に異常のみられた時期は 12-42 週（中央値 24 週）であった。179 例中 74 例（41%）で縦隔偏移がみられ、27 例（15%）で胎児水腫徴候がみられた。

1992 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に出生した全 428 例の新生児期管理については、情報のあった 300 例中 83 例（28%）が挿管・人工呼吸管理を受けていた。ECMO は 319 例中 6 例（1.9%）で行われており、319 例中 30 例（9.4%）で NO 吸入療法が行われていた。手術のアプローチは情報のあった 391 例中 371 例（95%）が開胸、20 例（5%）が胸腔鏡で行われていた。手術時の罹患肺葉は左下葉が 147 例と最も多く、次いで右下葉が 121 例、左上葉が 59 例、右上葉が 58 例、右中葉が 23 例であった。術式は一肺葉切除が 292 例と多く、次いで区域切除 32 例、2 肺葉切除 13 例、肺切除 13 例であった。術後遠隔期の合併症については、362 例中 37 例（10%）に認められ、うち 30 例（8%）は胸郭変形であった。387 例で切除肺の施設病理診断が得られたがその内訳は、CCAM 189 例、気管支閉鎖症 65 例、肺葉内分画症 65 例、肺葉外肺分画

症 45 例、気管支原生嚢胞 14 例、肺葉性肺炎 9 例、Bulla 2 例、その他 9 例であった。新生児期に診療対象となった 245 例の生後 30 日における転帰は 165 例が軽快退院、64 例が入院中、7 例が転院、8 例が死亡であった。

初回測定 of Volume Index (VI) についてみると、胎児水腫陰性例の VI は 0.96 ± 0.46 であったのに対し、胎児陽性例の VI は 2.34 ± 1.79 と有意に高かった。生後 30 日での軽快退院例は VI が 0.98 ± 0.50 であったのに対し、死亡例を含む要治療例の VI は 2.04 ± 1.71 と有意に高かった。

3) 先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドライン作成

先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドライン策定に向けて、旧来の定義を病理学的に見直した新たな定義を作成した。また、発生学的な視点から最新の CPAM (Congenital Pulmonary Airway Malformation) の概念を取り込んだ新分類試案を作成したうえで、全国調査結果を勘案して重症度分類案を作成した。また診療ガイドラインのためのクリニカル・クエスチョン試案を策定した。

4) 気道狭窄に関する全国実態調査

1 次調査の結果、281 施設（72.9%）から回答が得られた。治療を要した症例のあった施設に二次調査を依頼し、97 施設から 825 症例の調査協力の承諾が得られたが、現時点で症例調査票を回収できたのは 624 例であった。うち解析の適格例であった 500 例について検討を行った。500 例の内訳は咽頭狭窄 61 例（12.2%）、喉頭狭窄 224 例（44.8%）、気管・気管支狭窄 82 例（16.4%）、気管・気管支軟化症 143 例（28.6%）

であった。診断時期は乳児期が最も多かったが、喉頭狭窄については抜管困難症が含まれるため診断が遅れる傾向にあった。出生前診断例は30例(6%)と少なかった。すべての疾患群で半数以上に合併奇形を伴っており、いずれの疾患群でも半数以上の症例に体重増加不良や精神発達障害を伴っていた。在宅医療に移行した症例を検討すると、気管・気管支狭窄を除く3疾患では半数以上の症例に気管切開による気道確保が行われていた。しかし、在宅人工呼吸や在宅酸素の使用頻度は低く、気道狭窄症例では気道確保が適切になされれば肺機能自体は良好であることが明らかとなった。

5) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における診療ガイドラインの作成

診療ガイドライン作成のために、以下の5つのクリニカル・クエスチョンを選定した。

Q01：縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療法は何か？

Q02：頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？

Q03：舌のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して外科的切除は有効か？

Q04：新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か？

Q05：難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対して有効な治療法は何か？

また、以下の4点については、今後調査研究を追加して解明することとした。

1 頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応

2 乳び胸水に対する外科的治療の現状

3 リンパ管腫症・ゴーハム病の実際

4 縦隔内リンパ管腫における治療の必要性

小児慢性特定疾患における「リンパ管腫・リンパ管腫症の診断基準」を以下のとおり定めた。

「リンパ管腫・リンパ管腫症とは、「1～複数のリンパ嚢胞もしくは拡張したリンパ管が病変内に集簇性(しゅうぞくせい)もしくは散在性に存在する腫瘍性病変^{註1}であり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。」

A, 嚢胞内にリンパ液を含む^{註2}。(生化学的診断)

B, 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。(病理診断)

C, 他の疾患が除外される。(画像診断)

部位：病変は頭頸部・縦隔・腋窩等に多いが全身どこにでも発生しうる。

(註1)：リンパ管腫症はリンパ管腫様病変が広範に存在し明らかな腫瘍を形成しないこともある。乳糜胸、乳糜心嚢液、乳糜腹水、骨融解(ゴーハム病)などを呈することもある。

(註2)：病変よりリンパ液の漏出を認める場合も含む 病理組織検査を必須とする。ただし、実施が困難な場合、単純エックス線写真、CT、MRIの所見を総合して診断する。

D. 考察

本研究によって、わが国で初めて先天性横隔膜ヘルニアに対する診療ガイドラインが作成された。先行研究によれば新生児横隔膜ヘルニアのわが国における発症頻度は年間200例前後と推定されている。こ

のよう希少疾患では、どうしても1施設あたりの治療経験数が少なくなる傾向があり、そのため治療法の標準化が難しく、施設間での治療法や治療成績に差異が生じる可能性がある。わが国の本症の治療成績は、症例の集約化が進んだ欧米に比較して勝るとも劣らないほど良好であるが、今後治療の標準化が進めばさらにいっそう治療成績の向上が期待できる。その意味からも、今回希少疾患である先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインが作成されたことは大変意義深いと考えられる。

一方、このような希少疾患に対する診療ガイドラインを作成すること自体の困難さも実感された。われわれは「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に基づいて診療ガイドラインを作成したが、この過程ではエビデンス総体を評価することが非常に大切なプロセスの一つとされている。しかし希少疾患においては、元来エビデンスレベルの高い研究が行われている場合が少なく、文献検索を行っても適切な文献が見当たらない場合もある。実際に先天性横隔膜ヘルニアに関する11のCQに対して、蘇生と長期予後に関するものは、レビューによって作成せざるを得ず、ステロイド投与と肺血管拡張剤投与に関するものは、高いエビデンスレベルの文献が存在しなかった。かかる希少疾患における系統的文献検索やメタアナリシスで重要なポイントは、科学的根拠の質のみでなく、研究デザインや内容を批判的に吟味する必要がある。われわれはGRADEを用いてエビデンスの質の評価を行い、推奨の強さや推奨文を策定した。また、推奨度の決定法としてインフォーマルコンセンサス法を採用した。さらに、患者・家族の嗜好を取り

入れ、広く一般の医師の意見を受け入れることを重視し、作成したガイドライン草案をホームページで医療者並びに一般向けに公開してパブリックコメントを受け付けた。これらの手法の経験は、今後、同様の希少疾患である先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインを作成する際にも参考になるものと考えられた。

先天性嚢胞性肺疾患については、データベースの解析による実態調査結果を踏まえ、診療ガイドラインの作成に着手した。428例の実態調査から、出生前診断率や新生児期に人工呼吸管理・NO吸入療法・ECMOなどの重症管理を要した症例の割合が明らかとなった。これらの実態に基づき、重症度を重篤な呼吸器症状があり速やかな治療を要する重症群、呼吸器症状は中等以下であるものの感染や病変の増大による急激な症状の増悪の可能性があり早期に手術を要する中等症群、無症状で待期的に手術を予定することが可能な軽症群の3群に分類した。

疾患定義については近年のCCAMの概念の変化を考慮した。腺腫様組織が肺発生の停止を示唆するものとしてStocker自身がCPAM (Congenital Pulmonary Airway Malformation) という新しい概念を提唱しており、次第にこの概念が広く定着しつつある。そこで今回の疾患定義においては、嚢胞腔による定義に加えて組織的に肺発生の停止が示唆されるものを全てこの範疇に含める基本姿勢を採用した。

先天性嚢胞性肺疾患分類試案については、上述の疾患定義の基本姿勢に基づいて策定した。すなわち疾患の発生学的背景を軸に、CPAMのように気道の発生の異

常が背景と考えられるもの、肺分画症のように副肺芽からの発生を背景とするもの、前腸の発生異常を背景とするものに分け、さらに気管支閉鎖症を先天性嚢胞性肺疾患に包含した方がより現実的との判断から、独立した範疇として加えた。

以上の疾患定義（診断基準）重症度分類案、疾患分類試案を定めた上で、診療ガイドライン作成のために必要なSCOPEを作成すべく、10のクリニカル・クエスチョン素案を作成した。今後さらに推敲や検討を行って、SCOPEの完成とPICO形式でキーワードを設定し、システムティック・レビュー作業へ移行する予定である。

気道狭窄については、咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄、気管・気管支軟化症に分類したうえで、本邦で初めて大規模な実態調査が実施された。その結果、外科的治療を要する気道狭窄の重症例は、5年間で800例以上あることが判明した。多くは先天性であるが、喉頭狭窄では低出生体重児に対する気管挿管管理の合併症として後天性要因が関与することが明らかとなった。診断には内視鏡検査が有効であるが、近年の画像診断技術の進歩により、CTによる診断も重要度を増していると思われた。

適切に診断され、初期治療として気道確保された小児気道狭窄症例の生命予後は不良ではないものの、根治的な治療法の確立には至っておらず、長期間の治療を要する症例が多いことが明らかとなった。今後、気道狭窄患者のQOLの改善のためには、適切な外科治療の開発が必要であると考えられた。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、(1)縦隔内で気道狭窄を生じ

ているリンパ管腫、(2)頸部の気道周囲のリンパ管腫に対する硬化療法、(3)舌のリンパ管腫に対する外科的切除、(4)新生児期の乳び胸水に対する積極的な外科的介入、(5)難治性の乳び胸水や呼吸障害を呈するリンパ管腫症に対する治療法の5点に絞ってクリニカル・クエスチョンが策定された。今後2年間をかけてこれらのクリニカル・クエスチョンに答えるべく診療ガイドラインを完成するとともに、文献的に解決できない問題点として挙げられた、(1)頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応、(2)乳び胸水に対する外科的治療、(3)リンパ管腫症の実態、(4)縦隔内リンパ管腫における治療についての問題は、Web調査ページを利用して追加的な調査研究を行う予定としている。

E . 結論

希少疾患である先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインが作成された。この経験は、今後同様の希少疾患である先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインを作成する際にも参考になるものと思われた。

先天性嚢胞性肺疾患ではデータベースの解析による実態調査結果を踏まえ、診療ガイドラインの作成に着手した。疾患定義（診断基準）重症度分類案、疾患分類試案を新たに定め、10項目のクリニカル・クエスチョン素案が作成された。

気道狭窄では本邦で初めて大規模な実態調査が実施された。その結果、小児気道狭窄の実態が明らかとなり、今後診療ガイドライン作成に有用な情報が蓄積された。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では、解決すべき臨床重要課題が明らかとなった。これらの課題を解決するため、今後5つのクリニカル・クエスチョンに対する文献的検索や評価に加え、Web調査による調査研究を行う予定である。

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) 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(8): 1191-1196, 2014
- 2) 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
- 3) Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino Y, Hayakawa M, Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Taguchi T, Minakami H. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia with indication for Fontan procedure. *Pediatr Int* 56(4): 553-558, 2014
- 4) Terui K, Taguchi T, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Yoshida H, Usui N, The Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Pediatr Surg Int* 30(11): 1129-1134, 2014
- 5) Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T. Risk factors for the recurrence of the congenital diaphragmatic hernia -Report from the long-term follow-up study of Japanese CDH Study Group. *Eur J Pediatr Surg* E-pub DOI: 10.1055/s-0034-1395486 2014
- 6) Inamura N, Kubota A, Ishii R, Ishii Y, Kawazu Y, Hamamichi Y, Yoneda A, Kawahara H, Okuyama H, Kayatani F. Efficacy of circulatory management of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: outcome of proposed strategy. *Pediatr Surg Int* 30(9) :889-894, 2014
- 7) Shibuya S, Ogasawara Y, Izumi H, Kantake M, Obinata K, Yoshida K, Lane GJ, Yamataka A, Okazaki T. A case of congenital diaphragmatic hernia with intradiaphragmatic pulmonary sequestration: case report and literature review. *Pediatr Surg Int* 30(9): 961-963, 2014
- 8) Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Higuchi K, Wakao J, Kimura K, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T. Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital

- diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 49: 1749-1752, 2014
- 9) Yokota K, Uchida H, Kaneko K, Ono Y, Murase N, Makita S, Hayakawa M. Surgical complications, especially gastroesophageal reflux disease, intestinal adhesion obstruction, and diaphragmatic hernia recurrence, are major sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int 30(9) 895-899, 2014
- 10) Ono S, Maeda K, Baba K, Usui Y, Tsuji Y, Kawahara I, Fukuta A, Sekine S. Balloon tracheoplasty as initial treatment for neonates with symptomatic congenital tracheal stenosis. Pediatr Surg Int 30(9): 957-960, 2014
- 11) Hasegawa T, Oshima Y, Hisamatsu C, Matsuhisa H, Maruo A, Yokoi A, Bitoh Y, Nishijima E, Okita Y. Innominate artery compression of the trachea in patients with neurological or neuromuscular disorders. Eur J Cardiothorac Surg 45(2):305-311, 2014
- 12) Watanabe T, Shimizu T, Takahashi M, Sato K, Ohno M, Fuchimoto Y, Maekawa T, Arai K, Mizutani K, Morimoto N, Kanamori Y. Cricopharyngeal achalasia treated with myectomy and post-operative high-resolution manometry. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 78(7):1182-1185, 2014
- 13) Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T. CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 112(2):154-159, 2014
- 14) 臼井規朗, 金森 豊. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略
- 座長のまとめ— 日本周産期・新生児医学会雑誌 50(1): 81, 2014
- 15) 臼井規朗. 横隔膜ヘルニア. 小児栄養消化器肝臓病学 診断と治療社 (東京): pp378-381, 2014
- 16) 臼井規朗. 先天性横隔膜ヘルニア. 小児外科診療ハンドブック 実地診療に役立つ周術期管理と手術のポイント. 福澤正洋・監、窪田昭男、中村哲郎、臼井規朗・編医薬ジャーナル社 . 大阪市: pp180-189, 2014
- 17) 臼井規朗. 先天性嚢胞性肺疾患. 小児外科診療ハンドブック 実地診療に役立つ周術期管理と手術のポイント . 福澤正洋・監、窪田昭男、中村哲郎、臼井規朗・編医薬ジャーナル社 . 大阪市: pp164-171, 2014
- 18) 当科における先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例に対する治療. 照井慶太、中田光政、吉田英生. 日周産期・新生児医学会誌 50(1):84-86, 2014
- 19) 前田貢作、小野 滋、馬場勝尚. 喉頭・気管軟化症の手術適応とタイミング. 小児外科 46(8): 788-792, 2014
- 20) 笹村佳美、前田貢作、市村恵一. 小児気管切開患者における気管孔閉鎖への対応. 小児耳鼻咽喉科 35(1): 51-56, 2014
- 21) 藤野明浩、高橋信博、石濱秀雄、藤村匠、加藤源俊、富田紘史、淵本康史、星野 健、黒田達夫. 気管周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除. 小児外科 46(2): 105-110, 2014
- 22) 藤野明浩、森定 徹、梅澤昭弘、黒田達夫. ヒトリンパ管腫モデル動物の作成. 小児外科 46(6): 635-638, 2014
- 23) 藤野明浩、上野 滋、岩中 督、木下義晶、小関道夫、森川康英、黒田達夫. リンパ管腫. 小児外科 46(11): 1181-1186, 2014

2. 学会発表

- 1) The Japanese CDH Study Group, Terui K, Goishi K, Hayakawa M, Taguchi T, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Yoshida H, Usui N. Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in infants with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. 15th European Paediatric Surgeons Association, 2014 (Dublin, Ireland)
- 2) The Japanese CDH Study Group, Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T. Risk factors for the recurrence of the congenital diaphragmatic hernia - report from the long-term follow-up study of the Japanese CDH Study Group- 15th European Paediatric Surgeons Association, 2014 (Dublin, Ireland)
- 3) Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, Fuchimoto Y, Hirobe S, Tazuke Y, Watanabe T, Usui N. Clinical and pathological features of congenital cystic lung diseases: A nationwide multicentric study in Japan. Pacific Association of Pediatric Surgeons 2014 annual meeting 2014. 5 (Banf, Canada)
- 4) 臼井規朗、中畠賢吾、銭谷昌弘、大割貢、梅田 聡、山道 拓、奈良啓悟、上野豪久、上原秀一郎、大植孝治。当科における先天性嚢胞性肺疾患の発症頻度および重症度の変化に関する検討。第51回日本小児外科学会。大阪市、2014、5.7-5.9
- 5) 臼井規朗、中畠賢吾、銭谷昌弘、大割貢、梅田 聡、山道 拓、奈良啓悟、上野豪久、上原秀一郎、大植孝治、松岡健太郎。先天性嚢胞性肺疾患における胎児超音波検査所見の再検討。第50回日本小児放射線学会。神戸市 2014.6.27-28
- 6) 臼井規朗、中畠賢吾、銭谷昌弘、梅田聡、山道 拓、奈良啓悟、田附裕子、曹 英樹、松岡健太郎。新しい疾患概念に基づいた先天性肺気道奇形 (CPAM) と気管支閉鎖 (BA) における臨床像の特徴について。第25回日本小児呼吸器外科研究会 千代田区 2014.10.25
- 7) 田附裕子、臼井規朗、曹 英樹、山中宏晃、野村元成、野口侑記、児玉 匡、福澤正洋。CCAM治療後の進行性漏斗胸に対するNuss手術の経験:CCAM28例の後方視的検討より。第25回日本小児呼吸器外科研究会 千代田区 2014.10.25
- 8) 照井慶太、永田公二、臼井規朗、金森豊、早川昌弘、奥山宏臣、稲村昇、五石圭司、増本幸二、漆原直人、川滝元良、木村 修、横井暁子、田附裕子、吉田英生、田口智章。先天性横隔膜ヘルニアにおける診療ガイドライン作成の意義と方法。第51回日本小児外科学会学術集会。大阪市 2014.5.8
- 9) 永田公二、和田桃子、中 剛、江角元史郎、田口智章。胸腔羊水腔シャントを施行された複数肺葉におよぶ先天性嚢胞性腺腫様奇形 (CCAM/CPAM) に対して中葉+下葉区域切除を施行した1例。第25回小児呼吸器外科研究会 東京都 2014.10.24

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

資料 1-1

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

平成 26 年度 小児呼吸器研究班 第 1 回全体班会議議事録

日 時：平成 26 年 4 月 29 日（火・祝）14:00～16:00

場 所：大阪大学東京田町オフィス

（東工大キャンパスイノベーションセンター6階 601 号室）

出席者（29 名）：稲村先生、岩中先生、上野先生、臼井、漆原先生、岡崎先生、奥山先生、小関先生、金森先生、黒田先生、五石先生、田口先生、田中(水)先生、田中(康)先生（JCRAC）、照井先生、豊島先生、永田先生、二藤先生、野澤先生、早川先生、藤野先生、淵本先生、古川先生、前田先生、増本先生、松岡先生、丸山（事務局）、守本先生、山原先生（JCRAC）、（以上、五十音順）

1）研究代表者からのご挨拶：

- 研究代表者の臼井より、『小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究班』が、直接経費 2,000 万円/年の研究として承認されたことが報告された。
- 当研究班の最終的な目標は各疾患の診療ガイドラインの作成にあること、しかしながら、当面 1 年間の研究期間とする採択であり、2 年目以降に継続されるかどうかは、今年度の研究成果の評価のうえで決定される予定であることが説明された。

2）研究班員自己紹介：

- 出席していただいた研究分担者・研究協力者の皆さまに自己紹介して頂いた。

3）研究スケジュールについて：

- 資料 3（別紙）に沿って、1 年間の研究スケジュールが説明された。今後は疾患グループ毎に分科会として活動していただき、研究班全体のスケジュールとしては、12 月または 1 月初旬に第二回の全体班会議を開催する予定であることが説明された。
- 12 月初旬に厚労省に提出予定の「研究成果報告書」作成までに、各疾患グループが目標とする成果を達成して頂きたいこと、分担研究報告書原稿の提出期限を 2015 年 1 月末とすることが説明された。

4）予算配分の概要について：

- 資料 4（別紙）に沿って、疾患別のグループの予算配分の根拠が説明され、予算案が承認された。
- 診療ガイドラインを作成する際には、会議参加者が多いため旅費がかかる可能性があるが、全体事務局から旅費の補助が可能かどうかの質問があった。研究代表者より、予備費を 50 万円確保しているので、余剰が出る見込みが付けば補助できる可能性があるが、全体の予算は厳しいので、会議開催はできるだけ学会等の機会を利用するなどして経費節減に努めていただきたい旨の説明があった。

資料 1-1

5）各疾患グループからの研究計画の説明：

1. 先天性横隔膜ヘルニア
 - 永田先生より、配布資料に沿って、先天性横隔膜ヘルニアグループの現在までの進捗状況と今後の活動予定が報告された。
 - 横隔膜ヘルニアに関する全般検索では、49 の Systematic review と 35 の RCT の文献があったためこれを中心に検討すること、Clinical question については、現在 17 まで絞られているが、出生前診断に関するものは産科医側の意見もあって設定しにくいため、当面 13 の Clinical question に関するガイドライン作成を予定していることが説明された。
 - 豊島先生より、希少疾患におけるガイドラインのあり方についてご意見をいただいた。
 2. 先天性嚢胞性肺疾患
 - 黒田先生より、配布資料にそって、先天性嚢胞性肺疾患グループの進捗状況と今年度の活動予定が報告された。
 - 今年度は、夏までにデータベース構築を完了するとともに、1 年かけて病理学的検討・画像的検討結果をデータベースに追加する予定であること、夏以降スコープの作成と Clinical question の策定を行う予定であることが説明された。
 3. 気道狭窄
 - 前田先生より、配布された研究計画書に沿って、「気道狭窄」疾患に関する実態調査を 1 年かけて行う予定であることが報告された。
 4. 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症
 - 藤野先生より、リンパ管腫・リンパ管腫症に関する厚労科研のこれまでの進捗状況が報告された。
 - リンパ管腫・リンパ管腫症は、厚労科研の 4 つの研究班にそれぞれ属しながら研究しているが、当研究班に関しては特に頸部（気道）や胸部の症状に焦点を絞ってガイドライン作成を行う予定であり、現在 Clinical question を設定中であることが報告された。
- 6) その他：
- 諸般の事情により、今年度中に研究代表者の施設異動に伴って研究事務局が移動する可能性があることが説明された。
 - 1 月末の時点で、各疾患グループから最低 1 編ずつ研究分担報告書と、各分科会における会議の議事録を提出していただきたい旨が説明された。
- 7) 次会の会議日程について：
- 本年 12 月または来年 1 月に第二回全体会議を予定していること、次回会議の日程調整については、後日メールにて行う予定であるが説明された。

以上 （文責：白井規朗）

平成 26 年度 小児呼吸器研究班 第 2 回全体班会議議事録

日 時：平成 26 年 12 月 21 日（日）13:00～16:00

場 所：八重洲ホール 301 号室

出席者（32 名）：伊藤先生、稲村先生、上野先生、臼井、岡崎先生、奥山先生、小関先生、金森先生、黒田先生、肥沼先生、田口先生、田中先生、館尾先生（JCRAC）、出家先生、照井先生、豊島先生、永田先生、西島先生、二藤先生、野坂先生、野澤先生、浜崎（事務局）、早川先生、福本先生、藤野先生、淵本先生、前田先生、増本先生、松岡先生、守本先生、山原先生（JCRAC）、矢本先生（以上、五十音順）

1）研究代表者からのご挨拶：

- 研究代表者より、『小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究班』の研究成果の進捗をご報告いただく会議を開催させていただくことの説明があり、参加していただいた研究分担者の先生方の簡単な自己紹介があった。

2）進捗状況申告書・研究成果申告書について：

- 各疾患グループからいただいた進捗状況をまとめて、進捗状況申告書として国立保健医療科学院に 9 月に提出したこと、同様に 12 月までの研究成果をまとめて、成果物のコピーとともに研究成果申告書として 12 月末に国立保健医療科学院に提出予定であることが説明された。
- 来年度に新規申請した際に、研究成果申告書の評価を加味して研究の継続が認められるかどうか決まることが説明された。

3）各グループからの進捗状況説明

1) 先天性横隔膜ヘルニア

- 九州大学小児外科の永田公二先生から、先天性横隔膜ヘルニアグループの研究の進捗状況と診療ガイドライン作成の進捗状況に関する全般的な説明があった。
- 千葉大学小児外科の照井慶太先生から、先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインに関して SCOPE とともに、10 個の各 CQ についての推奨文に関する具体的な説明があった。

2) 先天性嚢胞性肺疾患

- 慶應大学の黒田達夫先生から、一次調査結果、二次調査結果の解析結果、先天性嚢胞性肺疾患の分類試案、診断基準（案）、重症度分類（案）、診療ガイドラインの CQ（案）に関する説明があった。
- 神奈川こども病院病理診断科の田中水緒先生より、病理からみた先天性嚢胞性肺疾患の分類試案については、別途作成中である旨のご説明があった。

3) 気道狭窄

- 兵庫こども病院小児外科の前田貢作先生より、気道狭窄に関する全国実態調査（一次調査、二次調査）に関する結果説明があった。現時点までに 387 例の詳細が調査され、

最終的には 825 例の調査が予定されていることが報告された。

- 診断の手引きでは、内視鏡を用いた診断があること、一定の呼吸器症状を伴うこと、2 ヶ月上の人工呼吸管理や気管切開、酸素投与などの治療を継続していることを条件にしていることが説明された。
- 小児慢性特定疾患の対象となる患児を対象にした実態調査を行ったので、咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管狭窄、気管軟化症の比率などが実際の罹患患者数と合わないのではないかという意見が出された。

4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症

- 慶應大学小児外科の藤野明浩先生より、リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインの進捗状況についての説明があった。腹部(田口班)では4つのCQがあり、頸部・胸部では、5つのCQに絞られていることが説明された。
- システマティックレビューについては、同時並行している三村班ではすでに進行中であるが、頸部・胸部に関しては近々5つのCQに対するシステマティックレビューが開始予定であることが説明された。
- 今後、「頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応」、「乳び胸水に対する外科治療」、「リンパ管腫症・ゴーハム病の実態」、「縦隔内リンパ管腫における治療の必要性」について症例調査を行う予定であることが説明された。

4) 分担研究報告書について

- 4つの各疾患について、一編ずつ疾患責任者または疾患責任者の指定した先生から分担研究報告書を提出(期限は1月末日)していただきたいこと、書式は後ほどメールでお送りすることが説明された。

5) 来年度新規申請(課題継続)について

- 1月20日を期限として、難治性疾患政策研究事業の新規申請を提出する予定であること、(2)領域別基盤研究分野の応募に対して1,500万円規模、2年間の予定で提出することが説明され、了承された。

6) その他

- 総括・分担報告書の作成時に必要になるため、海外出張の日程等の修正を今後お願いする予定であることが説明された。
- 研究代表者より、収支報告書を3月15日までに提出して欲しいこと、もし経費を使い終わっておられれば、期限を待たずにできるだけ早く収支報告書を提出して欲しい旨の依頼があった。

以上 (文責: 白井規朗)

別紙1

進捗状況申告書

難治性疾患政策研究事業	
(研究課題名) 小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究 (H26 - 難治等(難) - 一般 - 084)	
(研究代表者名) 臼井 規朗 (大阪府立母子保健総合医療センター小児外科)	
(研究期間) 平成26年度	
研究課題の概要(目的、方法、期待される成果等、200字程度で記述)	
<p>わが国における小児呼吸器形成異常・低形成疾患(以下本症)に対する治療の標準化、診療の均てん化、high volume centerへの症例の集約化を目的として、実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析する。さらに診断基準(診断の手引き)や重症度分類を作成したうえで、主たる学会・研究会との連携の下に診療ガイドラインを作成する。その結果、本症の治療成績の向上に加え、難病指定や小児慢性特定疾患の指定を通じて本症に対する社会保障制度の充実が期待される。</p>	
対象疾患リスト	
<p>(1) 先天性横隔膜ヘルニア (2) 先天性嚢胞性肺疾患 (3) 気道狭窄 (4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症</p>	
目標・成果物	<p>(1)-1.先天性横隔膜ヘルニアの診断基準・重症度分類を策定する。 (平成26年4月までに)</p> <p>(1)-2.先天性横隔膜ヘルニアの診断基準・重症度分類について、日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会での承認を得る。 (平成26年7月までに)</p> <p>(1)-3.先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインを策定する。 (平成26年12月までに)</p> <p>(1)-4.先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインについて日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会の承認を得る。 (平成27年7月までに)</p> <p>(1)-5.先天性横隔膜ヘルニアの症例登録制度を開始する。 (平成27年12月までに)</p> <p>(1)-6.先天性横隔膜ヘルニアに関する介入研究を開始する。 (平成28年4月までに)</p> <p>(2)-1.先天性嚢胞性肺疾患の診断基準を策定する。 (平成26年4月までに)</p> <p>(2)-2.先天性嚢胞性肺疾患の診断基準について日本小児外科学会の承認を得る。 (平成26年3月までに)</p>

- | |
|---|
| <p>(2)-3.先天性嚢胞性肺疾患の重症度分類を策定する。
(平成 26 年 12 月までに)</p> <p>(2)-4.先天性嚢胞性肺疾患の重症度分類について日本小児外科学会の承認を得る。
(平成 27 年 3 月までに)</p> <p>(2)-5.先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドラインを策定する。
(平成 29 年 3 月までに)</p> <p>(2)-6.先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドラインについて日本小児外科学会の承認を得る。
(平成 29 年 3 月までに)</p> <p>(3)-1.小児気道狭窄の診断基準を策定する。
(平成 26 年 12 月までに)</p> <p>(3)-2.小児気道狭窄の診断基準について日本小児外科学会、
日本小児耳鼻咽喉科学会、日本小児呼吸器学会の承認を得る。
(平成 26 年 11 月までに)</p> <p>(3)-3.全国調査を行い小児気道狭窄患者の実態を把握する。
(平成 26 年 11 月までに)</p> <p>(3)-4.小児気道狭窄の診療ガイドラインを策定する。
(平成 29 年 3 月までに)</p> <p>(4)-1.頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫の診断基準を策定する。
(平成 26 年 12 月までに)</p> <p>(4)-2.頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインを策定する。
(平成 27 年 12 月までに)</p> <p>(4)-3. 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインについて、
日本小児外科学会、日本形成外科学会、日本放射線科学会、
日本皮膚科学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本小児科学会、
日本小児血液・がん学会等の承認を得る。
(平成 28 年 12 月までに)</p> <p>(4)-4.作成済の登録システムを用いた web 調査研究を行う。
(平成 28 年 10 月までに)</p> |
|---|

進捗状況
(1 年目)

平成 26 年度第一回全体班会議（平成 26 年 4 月 29 日：東京）

(1) 先天性横隔膜ヘルニアに関する分科会班会議進捗状況

平成 26 年 5 月 9 日 平成 26 年度第 1 回先天性横隔膜ヘルニアガイドライン作成グループ班会議（大阪）

平成 26 年 5 月 17-18 日 平成 26 年度第 1 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ Systematic Review team 会議（東京）

平成 26 年 6 月 7-8 日 平成 26 年度第 2 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ Systematic Review team 会議（名古屋）

平成 26 年 7 月 13 日 平成 26 年度第 3 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ Systematic Review team 会議（東京）

平成 26 年 7 月 14 日 平成 26 年度第 1 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ分科会 Systematic Review team supporters' 会議（千葉）

平成 26 年 9 月 6-7 日 平成 26 年度第 4 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ Systematic Review team 会議（名古屋）

- ・ 新生児横隔膜ヘルニア診療ガイドラインを策定するにあたり、クリニカルクエスチョン（以下、CQ）を 10 題作成し、全ての CQ に関する文献検索を終了した。Systematic Review team を中心に会議を重ね、一次スクリーニング、二次スクリーニングシステムティックレビューを完了した。CQ によっては既に仮推奨文を完成しており、9 月末までに全 CQ の仮推奨文を完成する。その後、研究班会議で推奨文の作成を行った後に、デルフィ変法などによる外部評価を行い、ガイドライン制定に至る予定である。
- ・ 策定後に日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会理事会に諮り、審議に入る予定である。

(1) の目標達成の見込み：(1)-1. (1)-2. は目標達成を完了した。(1)-3. は今年度中に達成の見込みである。(1)-4. は(1)-3. の完了後直ちに審議に諮る予定である。

(2) 先天性嚢胞性肺疾患に関する分科会班会議進捗状況

- ・ 昨年度からの本邦における過去 20 年間の先天性嚢胞性肺疾患症例に関する全国調査・登録を終了し、拠点的 10 施設の合計 443 例について二次調査結果の集計を完了した。これより嚢胞性肺疾患に関する分科会において、診断基準ならびに重症度分類案を策定した。上記策定案の完成と学会承認に向けて現在作業を行っている。

- ・ 今後の計画（修正点等）：

上記の診断基準ならびに重症度分類案の完成と学会承認に向けて作業を継続する。診療ガイドラインのスコープを完成し、システムティック・レビューを進める。

- ・ 目標達成の見込み：

診断基準ならびに重症度分類の策定に関しては、今年度内に目標を達成できる見込みである。診療ガイドラインの策定および学会承認についての1年目の進捗は予定通りであり、来年度以降研究継続が認められれば、研究期間内に目標を達成できる見込みである。

(3) 気道狭窄に関する分科会班会議進捗状況

平成 26 年 4 月 29 日 第 1 回気道狭窄研究グループ分科会会議(東京)
気道狭窄研究班会議は、電子会議を週 1 回程度開催している。

全国実態調査(1次調査)を全国 386 施設にて施行した(8月~9月)。

・ 今後の計画(修正点等) :

全国実態調査(2次調査)を9月より開始した。10月末に回収し、11月中に集計結果を解析する予定である。その結果をふまえて、小児気道狭窄症の診断基準を作成する予定である。

・ 目標達成の見込み :

1次調査にて72.5%の回収率が得られている。2次調査においても非常に信頼性の高いデータが得られる可能性が高い。今までに把握された事のない小児の気道狭窄に対する基礎データが得られれば、目標達成できるものと考えている。

(4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症に関する分科会班会議進捗状況

平成 26 年 4 月 29 日 第 1 回リンパ管疾患研究グループ分科会会議(東京)

平成 26 年 7 月 12 日 第 2 回リンパ管疾患研究グループ分科会会議(東京)

メール会議による Web 調査研究項目決定

メール会議によるクリニカル・クエスチョン決定

・ 今後の計画(修正点等) :

SCOPE の確定-システマティック・レビュー(平成 26 年度末の予定)

Web 調査開始(平成 27 年 3 月の予定)

・ 目標達成の見込み :

予定通り進捗しているので目標達成できるものと考えている。

進捗上の問題点(ある場合に記入)

(1) 先天性横隔膜ヘルニアに関して、診療ガイドライン作成を進めるにあたり、Minds 主催の講習会を受講してきたが、希少疾患に対する診療ガイドライン作成については Evidence レベルの低い文献(観察研究、症例報告など)しか存在しないために従来の介入研究やシステマティックレビューを主体とした既存の診療ガイドライン作成方法与合致しない点が多々あった。そのため、我々の判断で GRADE システムを用いた文献評価を行い、観察研究のエビデンスも加味した診療ガイドラインの作成に取り組んでいる。

(3)気道狭窄に関して、全国調査の進捗が当初の予定より 1 か月程度遅れているが、2 次調査結果の回収を積極的に進める事で、年内に結果を解析することを目指している。

(4)の頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症に関して、頸部・胸部リンパ管疾患ガイドラインは、他に同時に作成されつつある腹部のガイドライン、体表・軟部組織のガイドラインと最終的に統合するため、お互いの調整を行うために一定の時間を要することが判明した。

別紙2

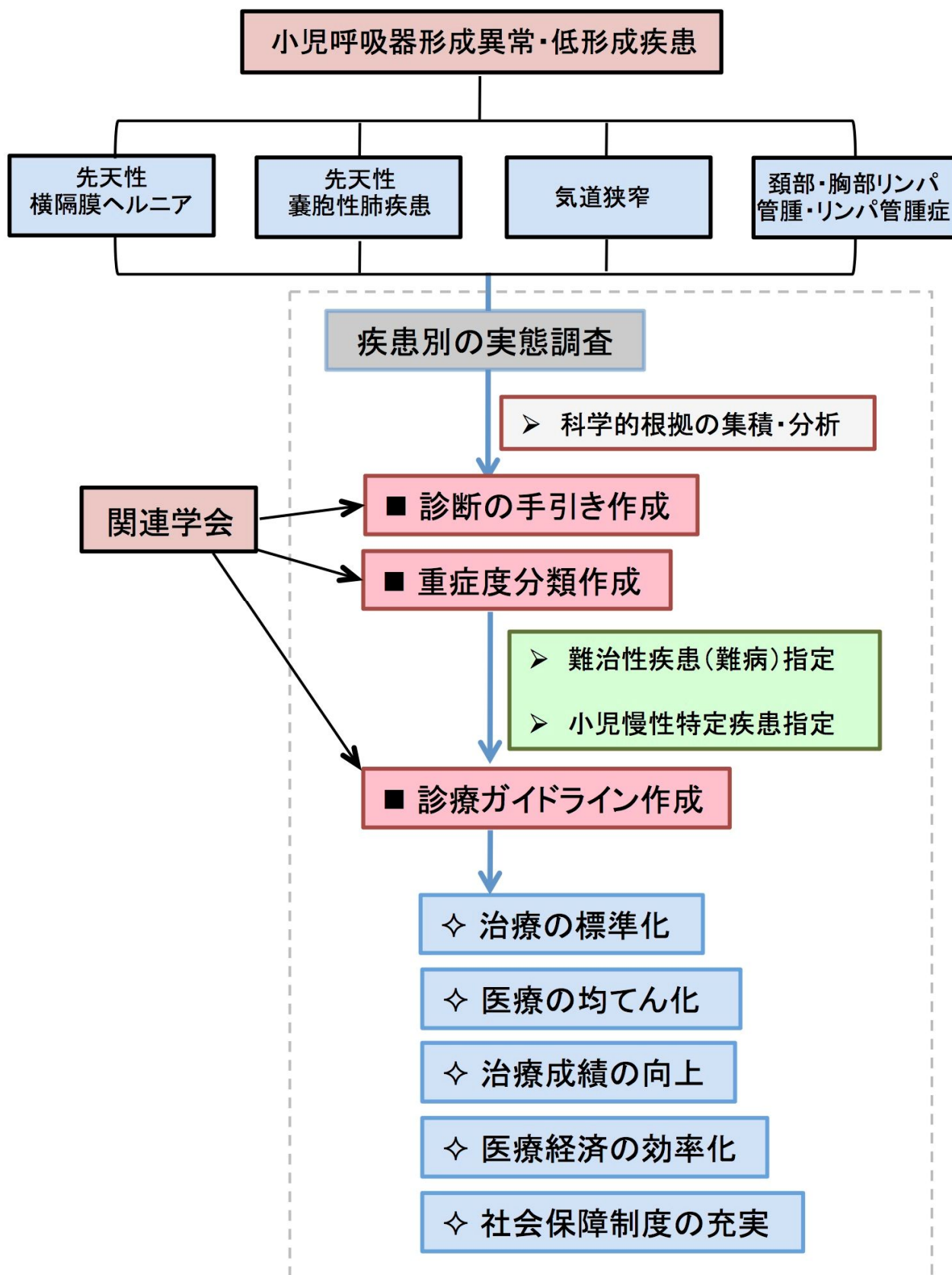
研究成果申告書

難治性疾患政策研究事業	
(研究課題名) 児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究 (H26 - 難治等(難) - 一般 - 084)	
(研究代表者名) 臼井 規朗 (大阪府立母子保健総合医療センター小児外科)	
(研究期間) 平成26年度	
研究課題の概要(目的、方法、期待される成果等、200字程度で記述)	
<p>わが国における小児呼吸器形成異常・低形成疾患(以下本症)に対する治療の標準化、診療の均てん化、high volume center への症例の集約化を目的として、実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析する。さらに診断基準(診断の手引き)や重症度分類を作成したうえで、主たる学会・研究会との連携の下に診療ガイドラインを作成する。その結果、本症の治療成績の向上に加え、難病指定や小児慢性特定疾患の指定を通じて本症に対する社会保障制度の充実が期待される。</p>	
対象疾患リスト	
<p>(1)先天性横隔膜ヘルニア (2)先天性嚢胞性肺疾患 (3)気道狭窄 (4)頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症</p>	
目標・成果物	<p>(1)-1.先天性横隔膜ヘルニアの診断基準・重症度分類を策定する。 (平成26年4月までに)</p> <p>(1)-2.先天性横隔膜ヘルニアの診断基準・重症度分類について、日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会での承認を得る。 (平成26年7月までに)</p> <p>(1)-3.先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインを策定する。 (平成26年12月までに)</p> <p>(1)-4.先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインについて、日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会の承認を得る。 (平成27年7月までに)</p> <p>(1)-5.先天性横隔膜ヘルニアの症例登録制度を開始する。 (平成27年12月までに)</p> <p>(1)-6.先天性横隔膜ヘルニアに関する介入研究を開始する。 (平成28年4月までに)</p> <p>(2)-1.先天性嚢胞性肺疾患の診断基準を策定する。 (平成26年4月までに)</p> <p>(2)-2.先天性嚢胞性肺疾患の診断基準について、日本小児外科学会の承認を得る。 (平成26年3月までに)</p>

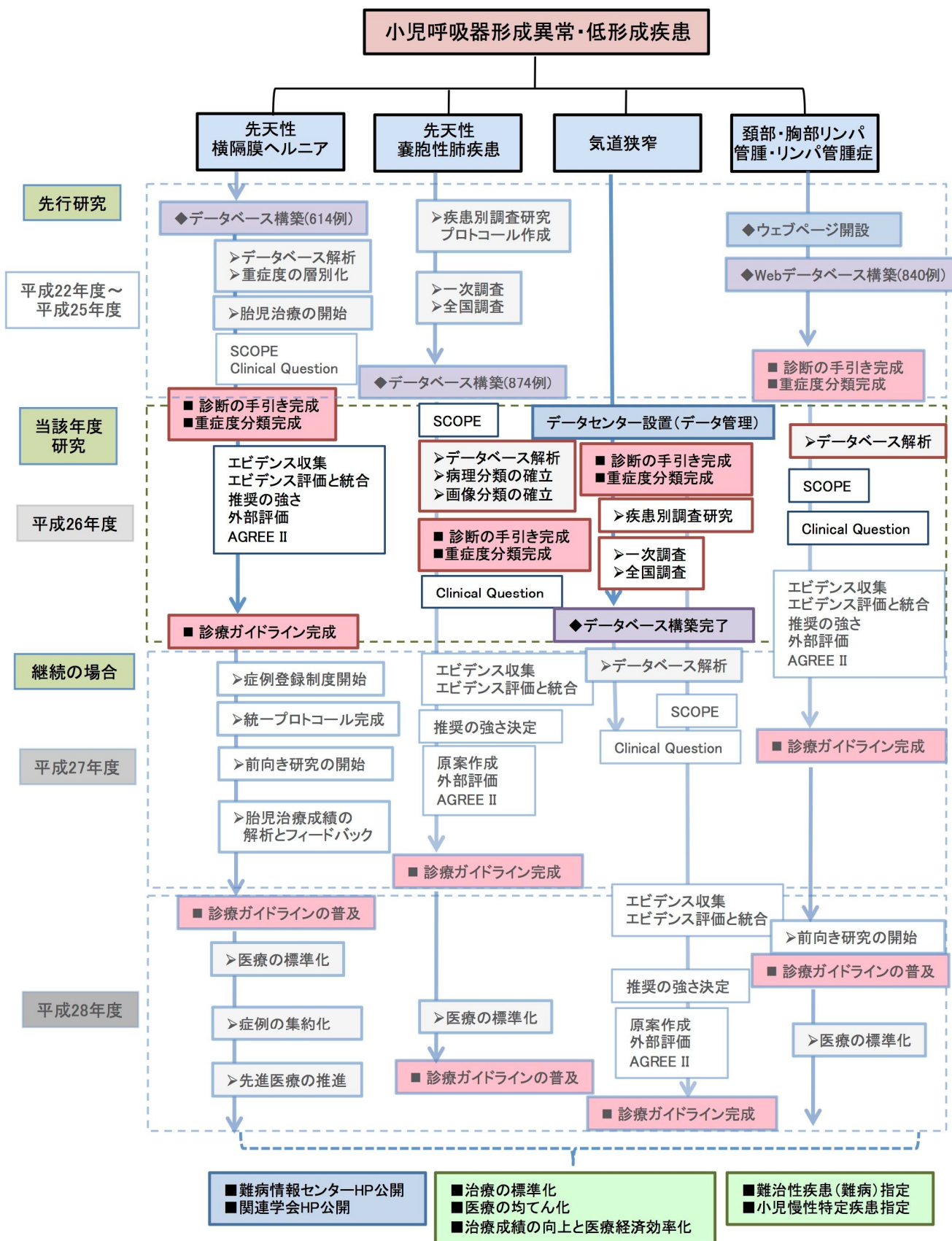
	<p>(2)-3.先天性嚢胞性肺疾患の重症度分類を策定する。 (平成 26 年 12 月までに)</p> <p>(2)-4.先天性嚢胞性肺疾患の重症度分類について、日本小児外科学会の承認を得る。 (平成 27 年 3 月までに)</p> <p>(2)-5.先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドラインを策定する。 (平成 29 年 3 月までに)</p> <p>(2)-6.先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドラインについて、日本小児外科学会の承認を得る。 (平成 29 年 3 月までに)</p> <p>(3)-1.小児気道狭窄の診断基準を策定する。 (平成 26 年 12 月までに)</p> <p>(3)-2.小児気道狭窄の診断基準について、日本小児外科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会、日本小児呼吸器学会の承認を得る。 (平成 26 年 11 月までに)</p> <p>(3)-3.全国調査を行い小児気道狭窄患者の実態を把握する。 (平成 26 年 11 月までに)</p> <p>(3)-4.小児気道狭窄の診療ガイドラインを策定する。 (平成 29 年 3 月までに)</p> <p>(4)-1.頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫の診断基準を策定する。 (平成 26 年 12 月までに)</p> <p>(4)-2.頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインを策定する。 (平成 27 年 12 月までに)</p> <p>(4)-3. 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインについて、日本小児外科学会、日本形成外科学会、日本放射線科学会、日本皮膚科学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本小児科学会、日本小児血液・がん学会等の承認を得る。 (平成 28 年 12 月までに)</p> <p>(4)-4.作成済の登録システムを用いた web 調査研究を行う。 (平成 28 年 10 月までに)</p>
<p>目標・成果物の達成状況 (1 年目評価時点)</p>	<p>(1)-1.達成済み(平成 26 年 4 月)・・・資料 1</p> <p>(1)-2.達成済み(平成 26 年 7 月)</p> <p>(1)-3.達成見込み(平成 27 年 3 月) 平成 26 年 12 月現在、診療ガイドライン(案)作成まで達成。 ・・・資料 2、資料 3</p> <p>(1)-4.達成見込み(平成 27 年 7 月) (1)-3.完了後に関連学会(日本小児外科学会学術先進委員会、</p>

	<p>日本周産期新生児医学会理事会)、Minds に本ガイドラインについての審議および評価を依頼する予定。</p> <p>(1)-5.達成見込み(平成 27 年 12 月) 短期予後と長期予後に関する電子症例調査登録票は作成済み。</p> <p>(1)-6.未達成</p> <p>(2)-1.達成見込み(平成 27 年 3 月)・・・資料 4</p> <p>(2)-2.達成見込み(平成 27 年 3 月)</p> <p>(2)-3.達成見込み(平成 26 年 12 月)・・・資料 4</p> <p>(2)-4.未達成(平成 27 年 3 月まで達成見込みなるも現時点で未着手)</p> <p>(2)-5.達成見込み(平成 29 年 3 月までに)・・・資料 4</p> <p>(2)-6.未達成(平成 29 年 3 月まで達成見込みなるも現時点で未着手)</p> <p>(3)-1.達成済み(平成 26 年 11 月)・・・資料 5</p> <p>(3)-2.達成済み(平成 26 年 11 月)</p> <p>(3)-3.達成見込み(平成 27 年 1 月)・・・資料 6</p> <p>(3)-4.未達成</p> <p>(4)-1.達成済み(平成 26 年 12 月)・・・資料 7</p> <p>(4)-2.達成見込み(平成 27 年 12 月)・・・資料 8 SCOPE の作成まで終了した。本年度中にシステムティックレビュー作業を終える予定。</p> <p>(4)-3.達成見込み(平成 28 年 12 月)</p> <p>(4)-4.達成見込み(平成 28 年 10 月)</p>
<p>目標・ 成果物の 達成状況 (2 年目 評価 時点)</p>	
<p>目標・ 成果物の 達成状況 (3 年目 評価 時点)</p>	

研究の目的、方法及び期待される効果



研究全体のロードマップ



小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	白井 規朗	大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科	主任部長
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
	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
	奥山 宏臣	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科	教授
	吉田 英生	千葉大学大学院 小児外科学	教授
	増本 幸二	筑波大学医学医療系 小児外科	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
	漆原 直人	県立静岡こども病院 小児外科	科長
	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
	川瀧 元良	東北大学周産母子センター 産婦人科	助教
	岡崎 任晴	順天堂大学浦安病院 小児外科	准教授
	豊島 勝昭	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	准教授
	黒田 達夫	慶應義塾大学 小児外科	教授
	渕本 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
	野澤久美子	神奈川県立こども医療センター放射線科	医長
	前田 貢作	神戸大学大学院外科学講座小児外科分野（兵庫県立こども病院小児外科）	客員教授(部長)
	西島 栄治	神戸大学大学院外科学講座 小児外科分野（愛仁会高槻病院小児外科）	客員教授(部長)
	守本 倫子	国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 耳鼻咽喉科	医長
	肥沼 悟郎	慶應義塾大学医学部 小児科学	助教
	二藤 隆春	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科	講師
	藤野 明浩	慶應義塾大学 小児外科	講師
小関 道夫	岐阜大学医学部附属病院 小児科	臨床講師	
岩中 督	東京大学大学院医学系研究科 小児外科	教授	
上野 滋	東海大学医学部外科学系 小児外科学	教授	
森川 康英	慶應義塾大学 小児外科（国際医療福祉大学小児外科）	非常勤講師(教授)	
野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診療部 放射線診断科	部長	
木下 義晶	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野	准教授	
研究協力者	横井 暁子	兵庫県立こども病院 小児外科	科長
	岸上 真	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医員
	照井 慶太	千葉大学大学院 小児外科	講師
	高安 肇	筑波大学医学医療系 小児外科	病院教授
	出家 亨一	東京大学大学院医学系研究科 小児外科	特任助教
	永田 公二	九州大学病院 総合周産期母子医療センター 小児外科	助教
	江角元史郎	九州大学大学院医学研究院 小児外科分野	助教
	近藤 大貴	名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター（新生児科）	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（新生児科）	病院助教

	服部 哲夫	名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター (新生児科)	医 員
	鈴木 俊彦	名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター (新生児科)	医 員
	横田 一樹	名古屋大学医学部附属病院 小児外科	医 員
	牧田 智	名古屋大学医学部附属病院 小児外科	医 員
	左合 治彦	国立成育医療研究センター 周産期センター	センター長
	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
	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
	梅澤 明弘	国立成育医療研究センター 研究所生殖・細胞医療研究部	部 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
	阪 龍太	兵庫医科大学 小児外科	病院助手
	藤野 裕士	大阪大学大学院医学系研究科 麻酔科	教 授
	田附 裕子	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科	副部長
	荒堀 仁美	大阪大学大学院医学系研究科 小児科	助 教
	金川 武司	大阪大学大学院医学系研究科 産婦人科	助 教
	白石 真之	大阪大学附属図書館 生命科学図書館	大学職員
	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
	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
	深尾 敏幸	岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学	教 授
	藤村 匠	慶應義塾大学 小児外科	助 教
	加藤 源俊	慶應義塾大学 小児外科	助 教
事 務 局	白井 規朗	大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 〒594-1101 大阪府和泉市室堂840番地 T E L 0725-56-1220 F A X 0725-56-5682 e-mail usui@mch.pref.osaka.jp	
経理事務担当者	松浦 啓子	大阪府立母子保健総合医療センター 臨床研究支援室 T E L 0725-56-1220(内線3257) F A X 0725-56-5682 e-mail matsu378@mch.pref.osaka.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

新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン

研究分担責任者 田口 智章 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 教授
研究分担協力者
新生児横隔膜ヘルニア研究グループ システマティックレビューチーム

研究要旨

【研究目的】先天性横隔膜ヘルニア（以下、CDH）は希少性の高い難治性疾患である。平成 23 年度の難治性疾患克服研究事業である「新生児 CDH の重症度別治療指針の作成に関する研究」では、本邦における新生児 CDH の診療には、様々な治療方針が混在し、治療の標準化・均てん化がなされていないために、地域や施設によって治療成績に各差があることが明らかになった。そこで、本研究の目的は、新生児 CDH 診療における診療ガイドラインを策定することを目的とした。

【研究方法】ガイドライン策定の方法は、公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部が発行する Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準じた方法で行った。まず、新生児 CDH 診療における重要臨床課題（Clinical Question:以下 CQ）を 10 個策定し、各 CQ における科学的根拠を系統的文献検索とメタ解析により解析した。エビデンスの質の評価は Grading of recommendations assessment, development and evaluation(以下、GRADE)を用いて行い、推奨の強さ、推奨文を策定した。

【研究結果】CQ の内訳は、蘇生、呼吸管理、一酸化窒素吸入療法、サーファクタント投与、ステロイド投与、肺血管拡張剤投与、膜型人工肺導入、手術時期、内視鏡外科手術、長期予後についてである。網羅的系統的検索により、のべ 2113 件の文献を得て、448 件の本文を批判的吟味し、最終的に質の高い科学的根拠といえる 89 件を採用した。GRADE による文献の批判的吟味を行い、最終的にインフォーマルコンセンサス法により 11 の推奨文を作成した。平成 27 年 1 月 1 日から 1 月 31 日までの 1 か月間、パブリックコメントビューによる外部評価を行った上で総意形成を行う方針とした。

【研究結論】診療ガイドラインは、あくまでも参考資料であり、医師の裁量権を規制するものではない。医師は、自らの診療経験から個々の状況に応じて患者家族の意向に向き合いながら、治療方針を決定するべきである。しかしながら、治療経験が自ずと少ない CDH の診療においては、治療方針の決定に難渋することも予想される。本ガイドラインが CDH に関する理解を深め、患者・家族・さらには医療従事者の日常診療に役立つことがあれば、ガイドライン作成委員会一同にとって幸甚である。

A. 研究目的

先天性横隔膜ヘルニア（以下、CDH）は希少性の高い難治性疾患である。平成 23 年度の難治性疾患克服研究事業である「新生児 CDH の重症度別治療指針の作成に関する研究」では、本邦における新生児 CDH の診療には、様々な治療方針が混在し、治療の標準化・均てん化がなされていないために、地域や施設によって治療成績に各差があることが明らかになった。一方、欧米においては治療の標準化が進んでおり、既に出生後の呼吸管理に関する前方視的研究もおこなわれ、エビデンスを積み上げる傾向にある。本邦における CDH 診療も世界の潮流に遅れることなく、より質の高い診療を患者に提供する努力を行う必要があると考える。本研究の目的は、平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金事業「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」の一環として、新生児 CDH 診療ガイドライン作成を行う事である。

B. 研究方法

ガイドライン策定の方法は、公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部が発行する Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2014 に準じた方法で行った。まず、ガイドラインの計画書となる SCOPE を作成した。（資料 2-1.）新生児 CDH 診療における重要臨床課題（Clinical Question: 以下 CQ）は、出生からの初期治療、呼吸管理、薬物治療、人工臓器、手術、フォローアップをテーマに 10 個策定した。患者にとって重要なアウトカムと考えられる 3 つのアウトカム（生命予後、在宅呼吸管理の有無、神経学的合併症の有無）に対して、比較対

象のある文献を採用し、各 CQ における科学的根拠を系統的文献検索とメタ解析をおこなった。メタ解析には Cochrane Collaboration の Review Manager (RevMan ver.5.2)を使用した。効果指標には、2 分変数では risk ratio を用いた。

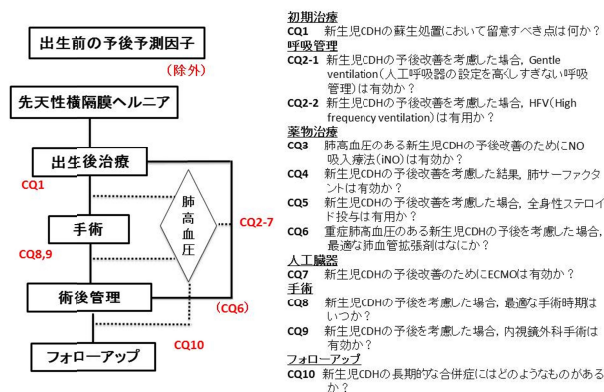


図1. 新生児CDH診療ガイドラインにおけるクリニカルクエストの流れ

網羅的系統的検索を行い、文献に対する批判的吟味を加え、最終的に質の高い科学的根拠を採用した。エビデンスの質の評価は Grading of recommendations assessment, development and evaluation(以下, GRADE) を用いて行い、推奨の強さ、推奨文を策定した。GRADE システムによる推奨度の強さとエビデンスレベルの評価を示す。（表 1）

表1. GRADEシステムによる推奨度の強さとエビデンスレベルの評価

推奨度の強さ				
1(強い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを推奨する				
2(弱い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを提案する				
エビデンスレベルの評価				
エビデンスレベル	表記	RCT	観察研究	
高	High	A	スタート	
中	Moderate	B	↓	↑
低	Low	C	↓	スタート
非常に低	Very Low	D		↓

文献の批判的吟味とは、各々の文献に対して、研究の限界 (limitations), 非直接性 (indirectness), 非一貫性 (inconsistency), 不正確 (imprecision),

出版バイアス(publication bias)の5項目について、評価を下げる検討を行い、効果の程度が大きい(large magnitude effect)、用量-反応勾配(dose-dependent gradient)、すべての交絡因子(plausible confounder)の3項目について評価をあげる検討をおこなった後に、さらに3つのアウトカム(生命予後、在宅呼吸管理の有無、神経学的合併症の有無)ごとに同様の批判的吟味を行い、推奨文と推奨度を導き出した。最終的にCDH研究グループ会議において、インフォーマルコンセンサス法により11の推奨文を作成した。(資料2-2)作成の最終段階として、先天性横隔膜ヘルニア研究グループ事務局である大阪大学小児成育外科学講座のホームページにガイドラインの最終案を掲載し、パブリックコメントを日本小児外科学会会員、日本周産期新生児医学会のホームページへの、周産期循環管理研究会のメーリングリストより専門家の意見を募った。同パブリックコメントでは、一般の方々からの御意見の欄も設け、患者・家族からのコメントも募集した。現在、1か月間のパブリックコメント募集を期間終え、最終的な総意形成に向けた作業が進行中である。

C. 研究結果と考察

CQの内訳は、蘇生、呼吸管理、一酸化窒素吸入療法、サーファクタント投与、ステロイド投与、肺血管拡張剤投与、膜型人工肺導入、手術時期、内視鏡外科手術、長期予後についてである。網羅的系統的検索により、のべ2113件の文献を得て、448件の本文を批判的吟味し、最終的に質の高い科学的根拠といえる89件を採用した。GRADEによる文献の批判的吟味を行い、最終的にインフォーマルコン

センサス法により11の推奨文を作成した。以下に各々のCQに対する科学的根拠のまとめについて記載する。

1) 科学的根拠のまとめ

<CQ1: 新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か?>

<推奨文: 推奨グレード: 1D 呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら、呼吸・循環状態の重症度に応じて、気管挿管、人工呼吸管理、静脈路確保、薬剤投与、胃管挿入などの治療を速やかに行うことが奨められる。>

解説;

蘇生処置に関しては、Outcome に対して比較対象のある研究はないため、EURO CDH Consortiumにおける標準治療を参考に治療におけるポイントについて解説した¹⁾。バイタルサインや経皮的動脈血酸素飽和度などのモニタリングにおける数値目標に関しては、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)研究分担報告書²⁾を参考にした。以下に初期治療の概略を記載する。

まず、初期治療とは、児が院内で娩出される場所から集中治療室に至るまでの治療をさす。初期治療の際の呼吸状態のモニタリングに関しては、上肢、下肢もしくは両方にSpO₂モニターを装着し、preductal SpO₂値=85%~95%を目標とし、postductal SpO₂値>70%を目標として、心拍数、pre と post のSpO₂をすみやかに監視するべきである。分娩後、必要であれば、消化管内への空気の流入を防ぐために、原則として児にはマスクバックによる手動換気を行うことなく、即座に気管挿管を行う。血管ルートについては、必ず末梢静脈路を確保し、可能で

あれば、中心静脈カテーテルを挿入する。動脈ラインをとり、pre-ductal もしくは、post-ductal の持続的血压測定や血液ガス分析を行う。血压は在胎週数に応じた正常下限以上に維持すべきである。循環不全を認めた場合には、細胞外液 10-20ml/kg を 1~2 回投与し、昇圧剤 (DOA, DOB) 投与を考慮する。初期治療の人工換気の設定は、MAP は 17cmH₂O 以下、PIP は 25cmH₂O 以下で行うことが望ましい。経鼻胃管を挿入し、胃内容の吸引を行う。鎮静剤と鎮痛剤を投与するが、筋弛緩剤の投与は最低限に留めるべきである。

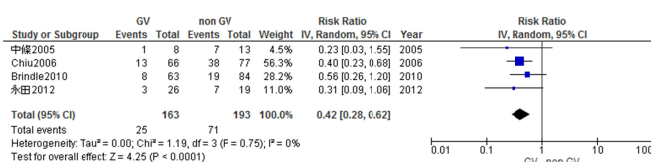
CDH における初期治療は、患児の生命予後に大きな影響を与えるものと考え、推奨文は、呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら、呼吸・循環状態の重症度に応じて、気管挿管、人工呼吸管理、静脈路確保、薬剤投与、胃管挿入などの治療を速やかに行うことが奨められるとした。科学的根拠に乏しいものの、初期治療の重要性を加味して推奨度を「強い」とした。

<CQ2-1: 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、Gentle ventilation は有効か?>

<推奨文: 推奨グレード: 1D 新生児 CDH の呼吸管理において、Gentle ventilation は考慮すべき概念である。>

解説;

のべ 617 編の文献がスクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は観察研究 4 編であった³⁾⁻⁶⁾。まず、死亡の Outcome に関しては、GV 群において有意に死亡率が低い結果となった (RR 0.42 [0.28-0.62] p<0.0001)。



を用いた後向きコホート研究であった³⁾⁻⁵⁾。4 編の観察研究の結果から GV による死亡率低下が認められたが、いずれの文献にも重大なバイアスおよび非直接性が存在していた。他治療との組み合わせにより生命予後は改善していたことを考慮すると、GV の概念自体は考慮すべき治療概念であると考えられた。

次に、在宅呼吸管理の Outcome に関しては、2 編の文献の検討から^{3), 6)}、GV 群において在宅呼吸管理の率が低い傾向がみられたが、有意差はなかった (RR 0.63 [0.32-1.22] p<0.17)。死亡の Outcome と同等の重大なバイアスおよび非直接性が存在すると考えられた。精確性にも欠けると判断し、GV が在宅呼吸管理の有無に対する有効性に関しては判断不能と考えられた。

最後に、神経学的予後の Outcome に関して、1 編の文献の検討から⁴⁾、GV 群において神経学的予後が悪化する傾向がみられたが、有意ではなかった (RR 1.17 [0.55, 2.52] p<0.68)。死亡の Outcome と同等の重大なバイアスと非直接性が存在すると考えられた。GV の神経学的予後への影響について検討した文献は 1 編しかなく、非一貫性は検討不能であり、また不精確であった。以上より、神経学的予後に対する GV の有効性に関しては判断不能と考えられた。以上より、科学的根拠は低いですが、歴史的な背景や現在の呼吸管理の潮流を加味し、「GV は CDH の呼吸管理において考慮すべき概念である」と結論付け、推奨の強さは「強い」

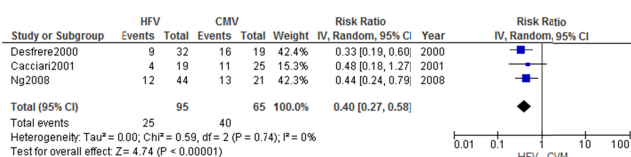
とした。

<CQ2-2: 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合, HFV (High frequency ventilation) は有用か?>

<推奨文: 推奨グレード: 2D 新生児 CDH に対して HFV は考慮すべき呼吸管理方法である。特に, 重症例に対しては HFV を使用することが奨められる。 >

解説;

のべ 617 編の文献がスクリーニングの対象となり, 最終的に基準を満たした文献は観察研究 4 編であった⁷⁾⁻¹⁰⁾。HFV の内訳は HF0 3 編, HFJV1 編であった。在宅呼吸管理・神経学的予後について検討している文献はなかった。3 編の文献は, Historical control を用いた後向きコホート研究であった⁷⁾⁻⁹⁾。そのため, 比較対象の選定や治療に関する重大なバイアスが存在した。CMV 管理不能例を HFV 群へ変換した文献を排除し, Historical control を用いた 3 編⁷⁻⁹⁾で生命予後を検討した結果, HFV 群での死亡率は有意に低下していた (RR 0.40 [0.27-0.58] p<0.00001)。



本研究デザインの最大の問題点は HFV の有無のみを比較できていないことにあり, 他治療との組み合わせにより生命予後は改善していたことを考慮すると, HFV の使用は考慮すべき治療法であると考えられた。

以上より, 新生児 CDH の呼吸管理において HFV は有用であると考えられたものの,

科学的根拠が希薄であることを踏まえ, 推奨の強さは「弱い」とした。

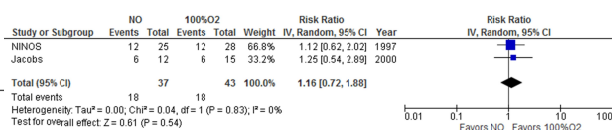
<CQ3: 肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法 (iNO) は有効か?>

<推奨文: 推奨グレード: 2D

肺高血圧のある新生児 CDH に対して iNO は考慮すべき治療法である。 >

解説;

のべ 660 編の文献がスクリーニングの対象となり, 最終的に RCT3 編, 観察研究 4 編の 7 編を採用した。RCT3 編 (The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group: NONOS¹¹⁾,¹²⁾, Jacobs ら¹³⁾) では, 生後 14 日までの在胎 34 週以降に出生した CDH で, 人工換気を要し, 15 分以上の間隔をあげ測定した 2 回の OI (Oxygenation Index) が 25 以上であった症例を対象に NO 吸入療法 (iNO) の有効性を検討したところ, iNO 群は対照群と比較して死亡率が高い傾向にあったが, 有意差は認めなかった (NONOS: RR1.12, 95% 信頼区間 [0.62-2.02], Jacobs ら: RR1.12, 95% 信頼区間 [0.62-2.02])。

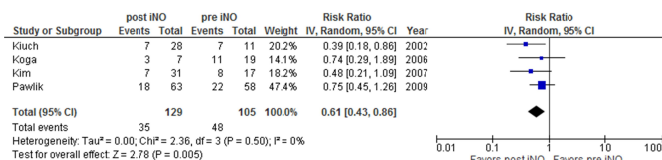


Jacobs らの研究¹³⁾では, 在宅呼吸管理は iNO 群で少ない傾向にあったが, 有意差は認めなかった (全症例: RR0.18, 95% 信頼区間 [0.01-3.11], 退院時生存症例のみ: RR0.20, 95% 信頼区間 [0.01-3.36])。

神経学的予後については, NONOS らの研究¹²⁾で, 20 ± 4 ヶ月における The Bayley Scales of Infant Development の発達検査指数で報告され, 有意差を認めなかった。

いずれの研究においても、症例数が少なく、不精確性が高い。時代背景として現在より死亡率が高く(40-57%)、現在と診断・治療背景が異なる可能性が高かった。

観察研究は、4編とも Historical control を用いた後向きコホート研究であった。在宅呼吸管理、神経学的予後について検討された文献はなく、死亡の Outcome に関して評価・検討を行った。4編のメタアナライシスの結果、iNO 群は対照群と比較し死亡率が有意に低かった(RR0.61, 95%信頼区間 [0.43-0.86])。



しかし、症例数が少ないこと、iNO 以外の治療方針が異なること、多変量解析がなされていないことからバイアスが大きいと考えられた。以上より、CDH の肺高血圧に対して iNO は考慮すべき治療法であるとしたものの、科学的根拠が希薄であることを踏まえ、推奨の強さは「弱い」とした。

<CQ4: 新生児 CDH の予後改善を考慮した結果, 肺サーファクタントは有効か?>

<推奨文: 推奨グレード: 2D

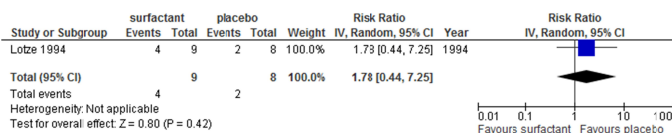
新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない。ただし、新生児呼吸窮迫症候群などの病態を考慮したうえで投与を検討することは必要である。>

解説;

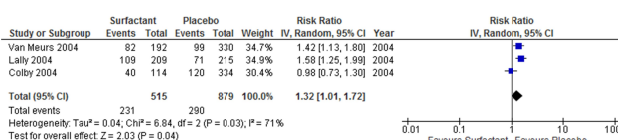
のべ 562 編の文献がスクリーニングの対象となり、RCT1 編¹⁸⁾、観察研究 3 編¹⁹⁾⁻²¹⁾を最終的に採用した。生命予後の Outcome

に関しては Lotz らによる介入研究¹⁸⁾では、在胎 34 週以降に出生し、ECMO を施行した肺サーファクタント投与群と非投与群の生命予後を比較検討した結果、有意差はないものの、むしろ肺サーファクタント投与群において死亡率が上昇した。(RR1.78:95%信頼区間 [0.44-7.25] p=0.42) しかしながら、症例数が少ないこと、二重盲検化や交絡因子の調整がないなどのバイアスリスクが深刻であった。エビデンスの質をあげる要因もないことから、医学的根拠が乏しいと判断した。

また、サーファクタント投与方法によってはサーファクタント製剤による気道閉塞が発生する可能性があると考えられた。



観察研究 3 編¹⁹⁾⁻²¹⁾の肺サーファクタント投与群は、サーファクタント非投与群と比較して有意に死亡率が上昇した。(RR1.32; 95%信頼区間 [1.01-1.72] p=0.04) 観察研究にほぼ共通した問題点としては、Lally らの報告以外では重症度分類がされておらず、多国間・多施設間において肺サーファクタントの種類、投与時期、投与量、投回数においてバラつきがあることである。肺サーファクタント以外の治療法も標準化されていない。総体としての観察研究のバイアスリスク、非直接性は深刻であると判断した。非一貫性においても深刻であると判断した。



在宅呼吸管理，神経学的予後の Outcome に関しては，文献が少ないため，評価対象外とした。

以上より，医学的根拠に乏しいものの，新生児 CDH における肺サーファクタント投与の有効性は一律には推奨されないと結論づけた。ただし，早産児の呼吸窮迫症候群に対する肺サーファクタント投与の有効性は既に確立されており，推奨の強さは「弱い」とした。

<CQ5: 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，全身性ステロイド投与は有用か？>

<推奨文：推奨グレード：D

新生児 CDH 全例に対して一律にステロイドの全身投与を行うことは奨められない。ただし，低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては適応を検討することが奨められる。>

解説；

のべ 486 編の文献がスクリーニングの対象となったが，最終的に採用される文献はなかった。新生児 CDH に対する全身性ステロイド投与のエビデンスは現段階では存在しないとの結論に至り，新生児 CDH に限定した形でのシステマティックレビューを行うことはできなかった。一方，ステロイド投与は新生児医療において血圧上昇，肺線維化の予防・改善，浮腫の予防・改善，相対的副腎不全の治療，低形成肺の成熟など様々な目的のために行われており，その期待される効果・作用多岐に及ぶことが知られている。これらの内，低血圧・慢性肺疾患に対するステロイド使用に関しては，既に十分なエビデンスが存在するとされて

いる²²⁾，²³⁾ 特に相対的副腎不全は CDH において高率に認められることが示されているため，こうした個別の病態に対するステロイド投与は容認されうるものと考えられた。以上より，出生後のステロイド投与に関して CDH に特化した Evidence は存在しないため，一律に投与することは推奨できないと判断した。ただし低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては考慮すべき選択肢であるとした。科学的根拠が存在しないため，推奨度を示すことはできなかった。

<CQ6: 重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合，最適な肺血管拡張剤はなにか？>

<推奨文：推奨グレード：D

重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張剤として推奨できる薬剤はない。>

解説；

のべ 620 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となり，最終的に観察研究 4 編が基準を満たした。4 編の文献とも Historical control を用いた後向きコホート研究であり，対照群と介入群が研究対象期間の前後期で比較されていた。在宅呼吸管理，神経学予後について検討された文献はなく，死亡の Outcome に関して評価・検討を行った。Bloss らの研究²⁴⁾は，Tolazoline に関する研究であった。この研究は 1970-1980 年の症例の検討で，現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い。低血圧や消化管出血，腎不全などの副作用の問題もあり，現在では Tolazoline は CDH の肺高血圧に対する治療として使用されていない。Bos らの研究

25)は,TolazolineとProstacyclinを比較検討した研究であるが,死亡率に有意差を認めなかった(RR0.85,95%信頼区間[0.58-1.25])。この研究もNOがまだ導入されていない時代であり,現在と診断や治療背景が異なる可能性が高い。Shiyanagiらの研究²⁶⁾は,全例NO使用下でのPGE1投与についての比較検討である。NO吸入療法に併用したPGE1の使用で,死亡率が高い傾向にあったが,有意差は認めなかった(RR1.23,95%信頼区間[0.55-2.74])。CDH治療protocolが大幅に変化しており,PGE1以外の管理方法・治療が結果に影響している可能性がある。照井らの研究²⁷⁾は,胎児麻酔,Dry sideでの管理と組み合わせたPGE1の使用であり,死亡率が高い傾向にあったが,有意差は認めなかった(RR2.00,95%信頼区間[0.61-6.55])。4編の文献とも,症例数が少なく,多変量解析,交絡因子の調整がないため,薬剤投与と結果との因果関係は不明確であった。以上より,現状では,重症肺高血圧のある新生児CDHに対し予後を改善させる科学的根拠のある肺血管拡張剤はなく,使用に関する明確な推奨はできないと結論づけた。科学的根拠が存在しないため,推奨度を示すことはできなかった。

<CQ7: 新生児CDHの予後改善のためにECMOは有効か? >

<推奨文: 推奨グレード: 2D

新生児CDHにおいて一律にECMOを施行することは奨められないが,可逆的な呼吸障害に対してECMOの適応を検討することは奨められる。>

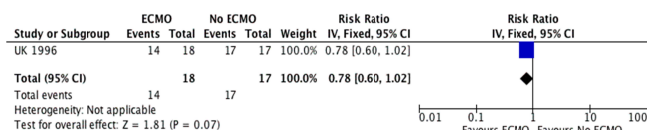
解説;

のべ808編の文献がスクリーニングの対

象となり,最終的にSR2編,RCT1編,観察研究18編の21編が採用された。既存のSRに対しても,CQ不適合や比較対象のない論文が含まれていたため,論文内容の再検討を行ない,生命予後のOutcomeに関するSRを再度施行した。在宅呼吸管理,神経学的予後に関する記載はなかった。

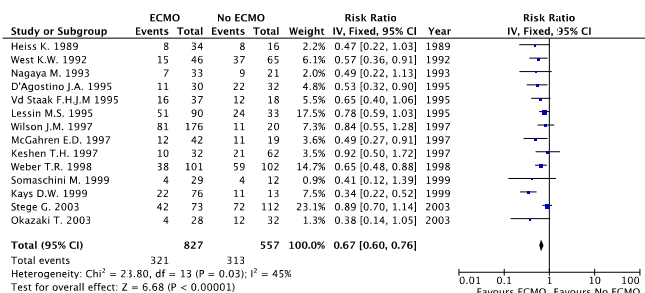
RCT1編²⁸⁾は1996年の古い文献1件のみであった。5つのOutcome(退院時死亡,1歳時死亡,全死亡,1歳時死亡+重症機能障害,4歳時死亡+重症機能障害)に対してECMOの有用性を検討されていた。退院時死亡にのみECMO施行群が有意に死亡率を改善した(RR:0.73,95%信頼区間[0.54-0.98],p=0.03)が,長期的な予後は有意差がなかった(RR:0.78,95%信頼区間[0.60-1.02],p=0.07)。

しかし,症例数が少なく,現在より死亡率が高く,診断・治療背景が異なる可能性が高いと考えられた。

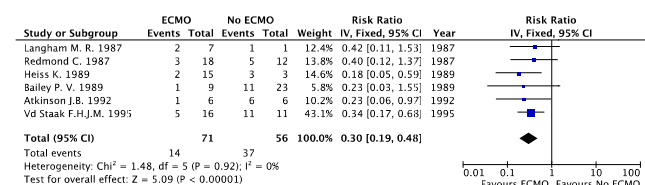


観察研究18編のなかで,ECMOの使用前後の時代で比較検討した文献が14編,ECMO適応条件を満たす症例について,ECMOの有用性を比較した論文が6編あった。しかし,全ての文献で多変量解析,交絡因子の調整はなされず,深刻なバイアスがあるものと考えられた。ECMO導入前後を比較した文献でECMO導入群において有意に死亡率の改善を認めた。(RR:0.67,95%信頼区間[0.60-0.76],p<0.01)しかし,時代背景,ECMO以外の治療法の進歩などが生命予後の改善に寄与した可能性もあり,バイアスリスク,非直接性,非一貫性が深刻であると

判断した²⁹⁻⁴²⁾。



ECMO の適応基準を満たす重症例に限った 6 編に関しても、ECMO 施行群において有意に死亡率の改善を認めた (RR: 0.30, 95% 信頼区間 [0.19-0.48], p<0.01)。



しかし、先の比較検討と同様、バイアスリスク、非直接性、非一貫性が深刻であると判断した^{29), 33), 43)-46)}。

以上より、RCT、観察研究では、ECMO 施行により短期の生命予後が改善する結果となったものの、バイアスリスク、非直接性、非一貫性が深刻であることを考慮した結果、一律に ECMO を施行することは奨められないが、可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められると結論づけた。近年の本邦や欧米における CDH に対する ECMO 導入率が低いこと、ECMO 導入による神経学的合併症に対する懸念も依然として強いため、推奨度は「弱い」とした。

<CQ8: 新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか?>

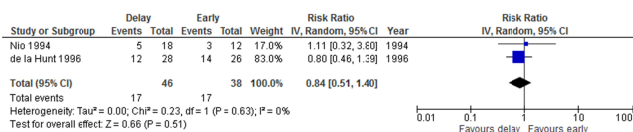
<推奨文: 推奨グレード: 2D

新生児 CDH では、呼吸・循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難である。>

解説;

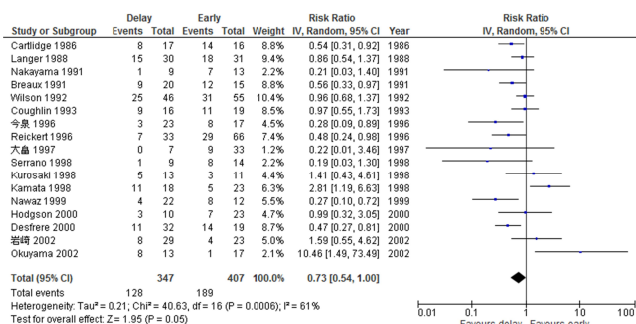
のべ 759 編の文献がスクリーニングの対象となり、最終的に RCT2 編^{47), 48)}、SR1 編⁴⁹⁾、観察研究 17 編⁵⁰⁾⁻⁵³⁾ が基準を満たした。

まず、呼吸器合併症の予後については、観察研究が 2 編のみであり、待機手術群と早期手術群を比較した結果、有意差は認めなかった。(RR 0.51, 95% 信頼区間 [0.10-2.75], p=0.44) 神経学的予後に関する研究はなかった。生命予後の Outcome に関して、介入研究 2 編は、SR 1 編にまとめられていた⁵²⁾⁻⁵⁴⁾。介入研究では、待機手術群と早期手術群で比較した結果、生命予後に有意差を認めなかった。(RR 0.84, 95% 信頼区間 [0.51-1.40], p=0.63) 本研究の問題点として、症例数が少ない、盲検化の記載がない、多変量解析がないなどのバイアスリスクが深刻であることであった。また、ECMO 使用率が 75%, 4% と隔たりが大きく、重症度や治療方針が異なることも問題点であった。



観察研究 17 編^{8), 50)-65)} をまとめた結果、待機手術群において、有意差はないものの死亡率が低下したとの結果であった。(RR 0.73, 95% 信頼区間 [0.54-1.00], p=0.05) これらの観察研究には、現在の治療方針と異なる時代からの報告⁵¹⁾⁻⁵⁶⁾ や発展途上国からの報告^{59), 62), 63)} も含まれる。また、HF0 や iNO, ECMO, 肺サーファクタントなどの

集学的治療が可能となる前後での historical control を用いた比較によって、これらの集学的治療を行った後期群に待機手術が含まれており、深刻なバイアスが存在する。一方、本邦から早期手術の有用性を示す2編の報告^{61),65)}がある。これらの報告は、前期群を待機群、後期群を早期手術とする historical control となっている。こちらにもバイアスリスクが存在し、一概に早期手術群の有用性を示すことはできない。観察研究の共通した問題点として、疾患重症度に関する検討、多変量解析、待機手術時期の設定にバラつきがあることなどがあげられる。治療法も標準化されていないため、バイアスリスク、非直接性、非一貫性が深刻であると考えられた。



以上より、推奨文は、呼吸・循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難であると結論づけた。科学的根拠に乏しいため、推奨度は「弱い」とした。

<CQ 9: 新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か?>

<推奨文: 推奨グレード: 1D

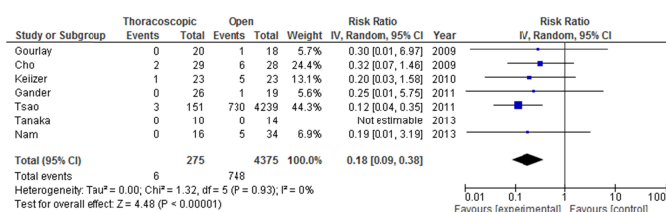
新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない。施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的

な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる。>

解説;

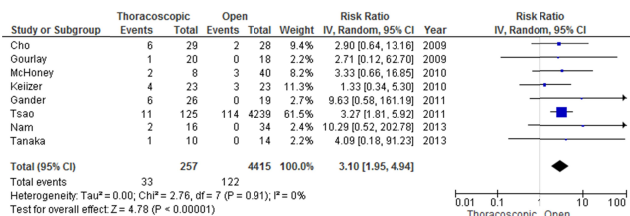
のべ 583 編の文献がスクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は SR4 編⁶⁶⁻⁶⁹⁾, RCT1 編⁷⁰⁾, 観察研究 8 編⁷¹⁾⁻⁷⁸⁾ で 13 編あった。SR は 4 編存在したが、最新の文献を網羅していないなどの理由で再施行することとした。検討する Outcome に関して、ヘルニアの再発を追加し、胸腔鏡手術の完遂率に関しても検討することとした。まず、RCT について⁷⁰⁾、術中の血液ガス値を胸腔鏡群と開腹群で比較した結果、術中 PaCO₂ が開腹群に比して有意に高く(83 vs 61mmHg, p=0.036), pH も有意に低いことが示された(7.13 vs 7.24, p=0.025)。Follow 期間が短く、死亡・再発の発生はなかった。

次に、観察研究について、Outcome を在宅呼吸管理・神学的予後に設定した研究はなかった。死亡の Outcome に関しては、胸腔鏡群において有意に死亡率が低い結果となった(RR 0.18 [0.09-0.38] p<0.0001)。



7 編の観察研究において⁷²⁾⁻⁷⁸⁾、軽症例が胸腔鏡手術群として意図的に選択され、1 編の研究⁷¹⁾において治療方針の大幅な変更があり、重大なバイアスが存在すると考えられた。

再発の Outcome に関しては、胸腔鏡群において有意に再発率が高い結果となった(RR 3.10 [1.95-4.894] p<0.00001)。



胸腔鏡群は開腹群と比較して比較的軽症が選択されているものの、再発率が高い結果となっているため、その影響は深刻であると思われる。内視鏡の手術成績を検討する際、完遂率は重要な指標のひとつである。今回検討した文献において、施設ごとの完遂率の中央値は 74.9% (60.0~96.6%)、Overall の完遂率は 89.3%であった。新生児 CDH の内視鏡手術においては、適応症例の選択が極めて重要と考えられた。

以上より、推奨文は、新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない。施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められるとした。科学的根拠に乏しいものの、安全面に対する十分な配慮が必要と考え、推奨度を「強い」とした。

<CQ10: 新生児CDHの長期的な合併症にはどのようなものがあるか? >

<推奨文: 推奨グレード: 1D

新生児 CDH の長期的な合併症ならびに併存疾患にはヘルニア再発, 呼吸器合併症, 神経学的合併症, 身体発育不全, 難聴, 胃食道逆流症, 腸閉塞, 漏斗胸, 側弯, 胸郭変形などがあり, 長期的なフォローアップが奨められる。>

解説;

新生児 CDH の長期的合併症に関しては Outcome を設定することが出来ず、既存の

Review を参照することとした。

新生児 CDH の長期的合併症には、呼吸機能障害^{79),80)}、消化管機能障害^{4),81),82)}、発育障害^{83),84)}、神経障害^{85),86)}、聴覚障害、筋骨格異常^{87),88)}などがある。

長期合併症の詳細に関しては、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長期生存例に対するフォローアップ調査がおこなわれた⁸⁹⁾。その結果、中長期合併症を 68.6%に認めた。(表 2)

表2. 新生児CDHにおける中長期的合併症

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

後遺症の時間経過については発達遅延症例が 1.5 歳時 3 歳時 6 歳時 26.2% 22.0%、19.4%であった。運動発達障害は、1.5 歳時 14.9%から 6 歳時 8.8%と経時的軽快傾向があったが、言語発達遅延は 1.5 歳時 20.8%から 6 歳時 31.4%と長期に及ぶ傾向があった。聴力障害を 1.5 歳時 8.9%から 6 歳時 13.5%に認めた。在宅酸素を要する症例は 1.5 歳時 3 歳時 6 歳時に 6.7%、3.6%、2.3%

と減少しているものの、呼吸器合併症による入院は 13.4%、14.7%、33.3%と増加傾向を認めた。腸閉塞も 9.9%、8%、17.8%と増加しておりフォロー継続の必要性を支持する結果になっている。

CDHにおけるフォローアップは、患児の生活の質(QOL)に大きな影響を与えるものと考え、推奨文は、新生児CDHの長期的な合併症ならびに併存疾患にはヘルニア再発、呼吸器合併症、神経学的合併症、身体発育不全、難聴、胃食道逆流症、腸閉塞、漏斗胸、側弯、胸郭変形などがあり、長期的なフォローアップが奨められるとした。科学的根拠に乏しいものの、長期フォローアップの重要性を加味して推奨度を「強い」とした。

D. 結論

新生児 CDH は希少性の高い難治性疾患であり、1 施設あたりの治療経験数が乏しい疾患である。欧米では症例を集約化して治療を行っているが、本邦では、各施設が生存率を競い合うように診療を行い、生存率を欧米並みもしくはそれ以上に向上させてきた。しかしながら、依然として施設間・地域間に治療成績の格差が存在するという事実は、医療を受ける患者・家族側にとっては有益とはいえないと考える。今回、新生児 CDH に関するガイドライン作成するにあたり、治療を受ける患者側、症例経験数の少ない医師の立場を鑑みて、専門家の意見を交えつつも科学的根拠に則したガイドラインを作成することを目標とした。診療の樹系図から、10 の CQ を作成したが、レビューとなった CQ が 2 つ(蘇生、長期予後)、文献が存在しない CQ が 2 つ(ステロイド投与、肺血管拡張剤投与)あっ

た。希少疾患における系統的文献検索、メタアナリシスで重要なポイントは、科学的根拠の質のみでなく、研究デザインや内容を批判的に吟味する必要があるということである。その意味では、GRADE によるエビデンスの評価は優れていると考えられた。推奨度の決定には様々な決定方法があるが、われわれは最終的にはインフォーマルコンセンサス法を採用した。さらに、患者・家族の嗜好を取り入れ、広く一般の先生方の御意見を受け入れることも重要であると考え、作成したガイドライン草案を研究代表施設である大阪大学小児成育外科学講座のホームページに医療者用と一般向けに公開し、パブリックコメントに寄せられた意見をもとに改訂をくわえている段階である。(資料 2-3,2-4)

診療ガイドラインは、あくまでも参考資料であり、医師の裁量権を規制するものではない。医師は、自らの診療経験から個々の状況に応じて患者家族の意向に向き合いながら、治療方針を決定すべきである。当然ながら、治療経験が自ずと少ない CDH の診療においては、治療方針の決定に難渋することも予想される。本ガイドラインが CDH に関する理解を深め、患者・家族・さらには医療従事者の日常診療に役立つことがあれば、ガイドライン作成委員会一同にとって幸甚である。

<参考文献>

1. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, et al. standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic

- hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus. *Neonatology* 2010; 98: 354-364
2. 田口智章, 永田公二. 本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態ならびに多施設共同の統一治療方針作成に関する研究. 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)「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」研究分担報告書
 3. 中條 悟, 木村 修, 文野 誠久, 樋口 恒司, 他. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに対する gentle ventilation. *日小外会誌* 2006;42(1):11-15.
 4. Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? *J Pediatr Surg.* 2006 May;41(5):888-92.
 5. 永田 公二, 手柴 理沙, 江角 元史郎, 他. 長期予後からみた出生前診断症例における周産期管理の再評価 長期予後からみた出生後の治療 当科にて出生前診断された isolated CDH の長期予後. 周産期学シンポジウム 2012;30:93-99.
 6. Brindle ME, Ma IW, Skarsgard ED. Impact of target blood gases on outcome in congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Eur J Pediatr Surg.* 2010;20(5):290-3.
 7. Desfrere L, Jarreau PH, Dommergues M, et al. Impact of delayed repair and elective high-frequency oscillatory ventilation on survival of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: first application of these strategies in the more "severe" subgroup of antenatally diagnosed newborns. *Intensive Care Med.* 2000 Jul; 26(7):934-41.
 8. Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 2001 Feb;11(1):3-7.
 9. Ng GY, Derry C, Marston L, et al. Reduction in ventilator-induced lung injury improves outcome in congenital diaphragmatic hernia? *Pediatr Surg Int.* 2008 Feb;24(2):145-50. Epub 2007 Nov 1.
 10. Kuluz MA, Smith PB, Mears SP. Preliminary observations of the use of high-frequency jet ventilation as rescue therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2010 Apr;45(4):698-702.
 11. NINOS. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *Pediatrics.* 1997; 99(6): 838-45.
 12. NINOS. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *Journal of Pediatrics.* 2000; 136(5):611-7.
 13. Jacobs P. A cost-effectiveness analysis of the application of nitric oxide versus oxygen gas for near-term newborns with respiratory failure: results from a Canadian randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2000;28(3):872-8.

14. 木内 恵子. 母子センターにおける先天性横隔膜ヘルニア出生前診断症例の治療方針と成績の変遷. 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌. 2002; 17(1-2):95-100.
15. 古賀 寛史. 当院NICUにおけるNO(一酸化窒素)吸入療法実施例の検討. 大分県立病院医学雑誌. 2006;(35)14-16.
16. Kim do H. Survival rate changes in neonates with congenital diaphragmatic hernia and its contributing factors. J Korean Med Sci. 2007;22(4):687-92.
17. Pawlik TD. Medical and financial impact of a neonatal extracorporeal membrane oxygenation referral center in the nitric oxide era. Pediatrics. 2009;123(1):e17-24
18. Lotze A, Knight GR, Anderson KD, et al. Surfactant (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency. J Pediatr Surg. 1994 May;29(3):407-12.
19. Van Meurs K, et al. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? J Pediatr. 2004 May;145(3):312-6.
20. The CDH Study Group. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2004 Jun;39(6):829-833.
21. Colby CE, et al. Surfactant replacement therapy on ECMO does not improve outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2004 Nov;39(11):1632-7.
22. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12) :CD003662. doi: 10.1002/14651858.CD003662.pub4.
23. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1) :CD001144. Review.
24. Bloss RS. Tolazoline therapy for persistent pulmonary hypertension after congenital diaphragmatic hernia repair. J Pediatr. 1980;97(6):984-8.
25. Bos AP. Persistent pulmonary hypertension in high-risk congenital diaphragmatic hernia patients: incidence and vasodilator therapy. J Pediatr Surg. 1993; 28(11):1463-5.
26. Shiyonagi S. Management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia: nitric oxide with prostaglandin-E1 versus nitric oxide alone. Pediatr Surg Int. 2008;24(10):1101-4.
27. 照井 慶太. 当科における先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例に対する治療. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014; 50(1): 84-86.
28. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trial Group. Lancet 1996; 348: 75 - 82

29. Heiss K, Manning P, Oldham KT et al. Reversal of mortality for congenital diaphragmatic hernia with ECMO. *Ann Surg* 1989; 209: 225 - 230
30. West KW, Bengston K, Rescorla FJ et al. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 1992; 216: 454 - 460
31. Nagaya M, Tsuda M, Hiraiwa K et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): applications and results in patients with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 1993; 8: 294 - 297
32. D'Agostino JA, Bernbaum JC, Gerdes M et al. Outcome for infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: the first year. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 10-15
33. Vd Staak FH, de Haan AF, Geven WB et al. Improving survival for patients with high-risk congenital diaphragmatic hernia by using extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1463 - 1467
34. Lessin MS, Thompson IM, Deprez MF et al. Congenital diaphragmatic hernia with or without extracorporeal membrane oxygenation: are we making progress? *J Am Coll Surg* 1995; 181: 65 - 71
35. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW et al. Congenital diaphragmatic hernia - a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 401 - 405
36. McGahren ED, Mallik K, Rodgers BM. Neurological outcome is diminished in survivors of congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1216 - 1220
37. Khan AM, Lally KP. The role of extracorporeal membrane oxygenation in the management of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2005; 29: 118 - 122
38. Weber TR, Kountzman B, Dillon PA et al. Improved survival in congenital diaphragmatic hernia with evolving therapeutic strategies. *Arch Surg* 1998; 133: 498 - 502
39. Somaschini M, D'Alessio A, Bellan C et al. Congenital diaphragmatic hernia: increase of survival using advanced ventilation techniques and preoperative stabilization. *Ital J Pediatr* 1998; 24: 128 - 132
40. Kays DW, Langham Jr MR, Ledbetter DJ et al. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 1999; 230: 340 - 348
41. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2003; 112: 532 - 535
42. Okazaki T, Kohno S, Hasegawa S et al. Congenital diaphragmatic hernia: efficacy of ultrasound examination in its management. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 176 - 179
43. Langham MR Jr, Krummel TM, Bartlett

- RH et al. Mortality with extracorporeal membrane oxygenation following repair of congenital diaphragmatic hernia in 93 infants. *J Pediatr Surg*. 1987; 22: 1150-4.
44. Redmond C, Heaton J, Calix J et al. A correlation of pulmonary hypoplasia, mean airway pressure, and survival in congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*. 1987; 22:1143-9.
45. Bailey PV, Connors RH, Tracy TF Jr et al. A critical analysis of extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia. *Surgery*. 1989; 106(4):611-5; discussion 616.
46. Atkinson JB, Poon MW. ECMO and the management of congenital diaphragmatic hernia with large diaphragmatic defects requiring a prosthetic patch. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 754 - 756
47. Nio M, Haase G, Kennaugh J, et al. A prospective randomized trial of delayed versus immediate repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1994 May; 29(5):618-21.
48. de la Hunt MN, Madden N, Scott JE, et al. Is delayed surgery really better for congenital diaphragmatic hernia?: a prospective randomized clinical trial. *J Pediatr Surg*. 1996 Nov; 31(11):1554-6.
49. Moyer VA, Moya FR, Tibboel D, et al. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (3):CD001695, 2002.
50. Cartlidge PH, Mann NP, Kapila L. Preoperative stabilization in congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child*. 1986; 61:1226-8.
51. Langer JC, Filler RM, Bohn DJ, et al. Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia: Is emergency operation necessary? *J Pediatr Surg*. 1988 Aug; 23(8):731-4.
52. Nakayama DK, Motoyama EK, Tagge EM. Effect of preoperative stabilization on respiratory system compliance and outcome in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 1991 May; 118(5):793-9.
53. Breaux CW, Rouse TM, Cain WS, et al. Improvement in survival of patients with congenital diaphragmatic hernia utilizing a strategy of delayed repair after medical and/or extracorporeal membrane oxygenation stabilization. *J Pediatr Surg*. 1991 Mar; 26(3):333-8.
54. Wilson JM, Loud DP, Lillehei CW, et al. Delayed repair and preoperative ECMO does not improve survival in high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1992 Mar; 27(3):368-75.
55. Coughlin JP, Deucker D, Cullen M, et al. Delayed repair of congenital diaphragmatic hernia. *American Surgeon*. 1993 Feb; 59(2):90-3.
56. 今泉了彦, 平田彰業, 松本正智, 他. 新生児横隔膜ヘルニアに対する手術のタイミング. *埼玉県医学会雑誌*. 1996; 30:1413-7.

57. Reickert C, Hirschl R, Schumacher R, et al. Effect of very delayed repair of congenital diaphragmatic hernia on survival and extracorporeal life support use. *Surgery*. 1996 Apr;120(4):766-73.
58. 大畠雅之, 連利博, 毛利成昭, 他. 新生児横隔膜ヘルニアの待機手術の意義と手術時期. *日小外会誌*. 1997 Jun; 33(6):983-9.
59. Serrano P, Reyes G, Lugo-Vicente H, et al. Congenital diaphragmatic hernia: mortality determinants in a Hispanic population. *Puerto Rico Health Sciences Journal*. 1998 Apr;17(4):317-21.
60. Kurosaki N, Ohbatake M, Ashizuka S, et al. Delayed surgery for congenital diaphragmatic hernia. *Acta Medica Nagasakiensia*. 1998 Jun; 43(6):55-7.
61. Kamata S, Usui N, Ishikawa S, et al. Prolonged preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation does not improve the outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Sur Int*. 1998 Oct;13(8):542-6.
62. Nawaz A, Shawis R, Matta H, et al. Congenital diaphragmatic hernia: The impact of preoperative stabilization on outcome. *Ann Saudi Med*. 1999 Jun; 19(6):541-3.
63. Hodgson RE, Bosenberg AT. Congenital diaphragmatic hernia repair -impact of delayed surgery and epidural analgesia. *S Afr J Surg*. 2000 May;38(2):31-4.
64. 岩崎 稔, 大浜 用克, 西 寿治, 他. 先天性横隔膜ヘルニアにおける術前安定化の意義と手術時期の評価. *日小外会誌*. 2002 Jun;38(4):682-7.
65. Okuyama H, Kubota A, Oue, et al. T. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2002 Aug;37(8):1188-90.
66. Lansdale N, Alam S, Losty PD, et al. Neonatal endoscopic congenital diaphragmatic hernia repair: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2010 Jul;252(1):20-6.
67. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates. NICE interventional procedures guidance [IPG379] 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG379>
68. Vijfhuizen S, Deden AC, Costerus SA, et al. Minimal access surgery for repair of congenital diaphragmatic hernia: is it advantageous? -An open review. *Eur J Pediatr Surg*. 2012 Oct;22(5):364-73.
69. Dingemann C, Ure B, Dingemann J. Thoracoscopic procedures in pediatric surgery: what is the evidence? *Eur J Pediatr Surg*. 2014 Feb;24(1):14-9.
70. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, et al. Hypercapnia and acidosis during open and thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: results of a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2013 Dec; 258(6):895-900.
71. Cho SD, Krishnaswami S, Mckee JC, et al. Analysis of 29 consecutive thoracoscopic repairs of congenital diaphragmatic hernia in neonates compared to historical

- controls. *J Pediatr Surg.* 2009 Jan; 44(1):80-6.
72. Gourlay DM, Cassidy LD, Sato TT, et al. Beyond feasibility: a comparison of newborns undergoing thoracoscopic and open repair of congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg.* 2009 Sep; 44(9):1702-7.
 73. McHoney M, Giacomello L, Nah SA, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: intraoperative ventilation and recurrence. *J Pediatr Surg.* 2010 Feb; 45(2):355-9.
 74. Keijzer R, van de Ven C, Vlot J, et al. Thoracoscopic repair in congenital diaphragmatic hernia: patching is safe and reduces the recurrence rate. *J Pediatr Surg.* 2010 May;45(5):953-7.
 75. Gander JW, Fisher JC, Gross ER, et al. Early recurrence of congenital diaphragmatic hernia is higher after thoracoscopic than open repair: a single institutional study. *J Pediatr Surg.* 2011 Jul;46(7):1303-8.
 76. Tsao K, Lally PA, Lally KP. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011 Jun; 46(6):1158-64.
 77. Nam SH, Cho MJ, Kim DY, Shifting from laparotomy to thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: early experience. *World J Surg.* 2013 Nov;37(11):2711-6.
 78. Tanaka T, Okazaki T, Fukatsu Y, et al. Surgical intervention for congenital diaphragmatic hernia: open versus thoracoscopic surgery. *Pediatr Surg Int.* 2013 Nov;29(11):1183-6.
 79. Nakayama DK, Motoyama EK, Mutich RL, Koumbourlis AC. Pulmonary function in newborns after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Pulmonol.* 1991; 11: 49-55.
 80. Koumbourlis AC, Wung JT, Stolar CJ. Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41: 1716-21.
 81. Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41: 888-92.
 82. Van Meurs KP, Robbins ST, Reed VL et al. Congenital diaphragmatic hernia: long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr.* 1993; 122: 893-9.
 83. Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2008; 121: 627-32.
 84. Cortes RA, Keller RL, Townsend T *et al.* Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J. Pediatr. Surg.* 2005; 40: 36-45.
 85. Muratore CS, Utter S, Jaksic T, Lund DP, Wilson JM. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2001; 36: 1171-6.
 86. Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A et al.

- Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 250-6.
87. Chen C, Friedman S, Butler S et al. Approaches to neurodevelopmental assessment in congenital diaphragmatic hernia survivors. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42: 1052-6.
 88. Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Clin. Perinatol.* 1996; 23: 873-87.
 89. Vanamo K, Rintala RJ, Lindahl H, Louhimo I. Long-term gastrointestinal morbidity in patients with congenital diaphragmatic defects. *J. Pediatr. Surg.* 1996; 31: 551-4.
 90. 高安 肇, 増本 幸二. 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. 平成 25 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)総括研究報告書
 - 2) Inamura N, Usui N, Okuyama H, Nagata K, Kanamori Y, Fujino Y, Takahashi S, Hayakawa M, Taguchi T. Extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia in Japan. *Pediatr Int.* 2014 Dec 8. Doi: 10.1111/ped.12554. [Epub ahead of print]
 - 3) Terui K. Letter to the editor. *J Pediatr Surg.* 2015 ;50(1):219-20. doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.10.060. Epub 2014 Nov 14.
 - 4) Terui K, Taguchi T, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Yoshida H, Usui N; The Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Pediatr Surg Int.* 2014 Nov;30(11):1129-34.
 - 5) Yamamoto M, Urushihara N, Fukumoto K, Miyano G, Nouse H, Morita K, Miyake H, Kaneshiro M. Thoracoscopic versus open repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula at a single institution. *Pediatr Surg Int.* 2014 Nov;30(11):883-887
 - 6) Ratih Y, Alatas FS, Nagata K, Kuda M, Yanagi Y, Esumi G, Yamaza T, Kinoshita Y, Taguchi T. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation in a nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. *Pediatr Surg Int.* 2014 Sep;30(9):907-14.
 - 7) Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, Takahashi S, Taguchi T. The lung to

F. 研究発表

論文発表

- 1) Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T. Risk factors for the recurrence of the congenital diaphragmatic hernia - report from the long-term follow-up study of the Japanese CDH Study Group. *Eur J Pediatr Surg.* 2015 Feb;25(1):9-14.

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 2014 Aug 49 (8): 1191-6

- 8) Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino Y, Hayakawa M, Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Taguchi T, Minakami H. Pediatr Int. 2014 Aug;56(4):553-8
- 9) Ito M, Kidokoro H, Sugiyama Y, Sato Y, Natsume J, Watanabe K, Hayakawa M. Paradoxical downward seizure pattern on amplitude-integrated electroencephalogram. J Perinatol. 2014 Aug;34(8):642-4.
- 10) 伊藤美春.我々はこうしている ガイドラインには対応が示されていない症例にどう対応するか?「NO吸入療法離脱時に肺血管拡張薬の併用をどうするか?」周産期医学 2015.3 (in press)
- 11) 永田 公二, 小幡聡, 吉丸耕一郎, 神保教広, 宮田潤子, 家入里志, 田口智章. 遠隔期におけるにおける全結腸型Hirschsprung病患者的の諸問題. 小児外科46巻11号 P1111-8, 2014.
- 12) 矢本真也, 福本弘二, 宮野 剛, 納所洋, 森田圭一, 三宅 啓, 金城昌克, 鶴野裕一, 北山浩嗣, 漆原直人. SPIO-MRIが肝芽腫とFocal Nodular Hyperplasiaの鑑別に有用であった先天性門脈欠損症の1例. 日本小児血液・がん学会雑誌51(5):560-565, 2014
- 13) 照井慶太, 中田光政, 吉田英生. 当科における先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例に対する治療. 日本周産期・新生児医学会雑誌 50巻1号 p84-6, 2014.

学会発表

- 1) The Japanese CDH Study Group, Terui K, Goishi K, Hayakawa M, Taguchi T, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Yoshida H, Usui N. Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in infants with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. 15th European Paediatric Surgeons Association, 2015 (Dublin, Ireland)
- 2) The Japanese CDH Study Group, Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T. Risk factors for the recurrence of the congenital diaphragmatic hernia - report from the long-term follow-up study of the Japanese CDH Study Group- 15th European Paediatric Surgeons Association, 2015 (Dublin, Ireland)
- 3) Masaya Yamoto, Koji Fukumoto, Go Miyano, Hiroshi Nouse, Keiichi Morita, Hiromu Miyake, Masakatsu Kaneshiro, Naoto Urushihara. Diaphragm plication for postoperative phrenic nerve paralysis in children with a functionally univentricular heart. 47th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons (Banff, Canada)
- 4) 永田公二, 江角元史郎, 木下義晶, 田口智章. 周産期医療現場における小児外科医の倫理的諸問題. 第30回日本小児外科学会秋季シンポジウム. (11/1 淡路)
- 5) 照井慶太, 齋藤 武, 光永哲也, 中田光政, 大野幸恵, 三瀬直子, 笈田 諭, 吉田英生. 長期中心静脈栄養患者にお

- ける鉄過剰の検討．第44回日本小児外科代謝研究会（10/31淡路）
- 6) 矢本真也，福本弘二，宮野 剛，納所洋，三宅 啓，金城昌克，小山真理子，漆原直人．肝縫合術にて止血を得られた b型肝外傷の1例．第30回日本小児外科学会秋季シンポジウム．(10/31淡路)
- 7) 矢本真也，福本弘二，宮野 剛，納所洋，三宅 啓，金城昌克，小山真理子，漆原直人．乳児閉塞性黄疸に対する茵陳蒿湯の有用性の検討．第30回日本小児外科学会秋季シンポジウム．(10/31淡路)
- 8) 永田公二，和田桃子，岩中 剛，江角元史郎，田口智章．胸腔羊水腔シャントを施行された複数肺葉におよぶ先天性嚢胞性腺腫様奇形（CCAM/CPAM）に対して中葉+下葉区域切除を施行した1例．第25回小児呼吸器外科研究会．(10/25東京)
- 9) 矢本真也，漆原直人，福本弘二，宮野剛，納所 洋，三宅 啓，金城昌克，小山真理子．primary ciliary dyskinesiaの1手術例．第25回日本小児呼吸器外科研究会．(10/25 東京)
- 10) 矢本真也，漆原直人，福本弘二，宮野剛，納所 洋，三宅 啓，金城昌克，小山真理子．C型食道閉鎖症に対する胸腔鏡手術（開胸手術との比較検討）．第27回 日本内視鏡外科学会総会．(10/4 盛岡)
- 11) 永田公二．多施設共同研究における新生児横隔膜ヘルニアの長期予後に関する検討．第50回日本周産期新生児学会．(7/15 千葉)
- 12) 矢本真也，漆原直人，福本弘二，宮野剛，三宅 啓先天性心疾患を合併した先天性C型食道閉鎖症に対する術式の検討．第50回日本周産期・新生児医学会学術集会．(7/15 千葉)
- 13) 永田公二，江角元史郎，宗崎良太，林田 真，松浦俊治，家入里志，木下義晶，田口智章．Hypoganglionosisと短腸症候群の治療方針に関する検討．第41回外科代謝栄養学会．(7/4 大阪)
- 14) 照井慶太，永田公二，臼井規朗，金森 豊，早川昌弘，奥山宏臣，稲村昇，五石圭司，増本幸二，漆原直人，川滝元良，木村 修，横井暁子，田附裕子，吉田英生，田口智章．先天性横隔膜ヘルニアにおける診療ガイドライン作成の意義と方法．第51回日本小児外科学会学術集会．(5/8大阪)
- 15) 永田公二，林田 真，江角元史郎，田口智章．当科における超短腸症候群の栄養管理の実際．第51回日本小児外科学会 (5/8 大阪)
- 16) 矢本真也，福本弘二，宮野 剛，納所洋，森田圭一，三宅 啓，金城昌克，漆原直人当院における皮弁作成による喉頭気管分離術．第51回日本小児外科学会 (5/10 大阪)
- 17) 矢本真也，漆原直人，福本弘二，宮野剛，納所 洋，森田圭一，三宅 啓，金城昌克．C型食道閉鎖症に対する胸腔鏡手術と開胸手術の1施設における比較検討．第51回日本小児外科学会 (5/10 大阪)
- 18) 矢本真也，漆原直人，福本弘二，宮野剛，納所 洋，森田圭一，三宅 啓，金城昌克．C型食道閉鎖症に対する胸腔鏡下手術と開胸手術の比較検討．第114回日本小児科学会静岡地方会．(4/4 京都)
- 19) 矢本真也，漆原直人，福本弘二，宮野剛，納所 洋，森田圭一，三宅 啓，金城昌克．食道閉鎖症に対する胸腔鏡手術の有効性．第133回日本小児科学会静岡地方会．(3/1 静岡)
- 20) 照井慶太，中田光政，吉田英生．小児在宅中心静脈栄養法におけるカテ

ーテル管理の問題点．第29回日本静脈
経腸栄養学会（2/27横浜）

- 21) 永田公二，家入里志，田口智章．当科
におけるcongenital
hypoganglionosisの治療方針．第44回
日本小児消化管機能研究会．（2/15 大
阪）
- 22) 伊藤 美春．Holoprosencephalyの新生
児期脳波とaEEG．第44回胎児新生児神
経研究会（2/1 名古屋）

G．知的財産の出願・登録状況

なし

SCOPE

(1) タイトル	新生児先天性横隔膜ヘルニア (CDH) の治療 ガイドライン
(2) トピック	新生児 CDH の治療・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>難い現状であった。</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、本邦における先天性横隔膜ヘルニアの治療方針や長期予後を調査し、治療法を標準化すべく新生児横隔膜ヘルニアの定義、診断基準、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。平成26年より厚生労働科学研究費補助金事業「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」の一環として、新生児CDH診療ガイドライン作成を開始した。</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】 本邦における新生児 CDH</p> <p>【本ガイドラインでカバーしない範囲】 胎児 新生児期を過ぎて診断された CDH</p> <p>【本ガイドラインでカバーする臨床管理】 出生後の管理 手術 長期フォローアップ</p> <p>【本ガイドラインがカバーしない臨床管理】 母体管理 胎児診断、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</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>本邦で CDH に関して現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</p>

	<p>地域周産期母子医療センター 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 (RCT)、非ランダム化比較試験、比較対象のある観察研究を検索の対象とする。 RCT がある場合には、SR/MA、RCT を評価の対象とする。</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】 文献データベースによる検索は、エビデンス文献状況の把握と検索漏れを防ぐため、全 CQ を対象とした検索をまず行い(全般検索)、その後 CQ2 から CQ9 について個別の CQ ごとに検索を行った(個別検索)。</p> <p>【検索対象と検索期間】 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。検索期間は 2014 年 3 月から 2014 年 9 月にかけて行い、2014 年 9 月にすべての検索について再検索を行った。</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 など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 について、システマティックレビューチームの複数担当者によるスクリーニングを行い採用する。 エビデンス総体の評価と統合は Minds の診療ガイドライン作成の手引き 2014 ならびに GRADE</p>

	<p>(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)システムに基づいてシステマティックレビューチームが作成する。</p> <p>SR/MA 施行が困難な CQ(CQ1,CQ10)に関しては、既存の review、海外のガイドライン、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」の研究報告書などを参考にして推奨を作成する。</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「bias」の評価を実施する。</p>
<p>(1 0) 推奨決定の方法</p>	<p>システマティックチームで CQ に対する推奨草案および解説を仮作成し、CDH 診療ガイドライン作成グループ会議においてインフォーマルコンセンサス形成法によって推奨草案を作成する。(総意形成)</p> <p>一般に広く受け入れられる推奨草案にするために CDH 研究班事務局である大阪大学小児成育外科のホームページに推奨草案を掲載し、パブリックコメントを募集する。</p> <p>パブリックコメントに寄せられたご意見については、CDH 診療ガイドライン作成グループにおいて内容を吟味し、診療ガイドライン最終決定の際に参考とする。</p> <p>日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会に CDH 診療ガイドラインの作成を報告し、学会からの承認をえた後に学会ホームページに公表していただく。</p> <p>最終的に完成したガイドラインを Minds に提出し、評価して頂き、外部評価の一環とする。</p>
<p>(1 1) クリニカルクエスチョン</p>	<p>CQ1. 新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？</p> <p>CQ2-1. 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、Gentle ventilation (人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理) は有効か？</p> <p>CQ2-2. 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、HFV (High frequency ventilation) は有効か？</p> <p>CQ3. 肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO</p>

	<p>吸入療法(iNO)は有効か？</p> <p>CQ4. 新生児 CDH の予後改善を考慮した結果、肺サーファクタントは有効か？</p> <p>CQ5. 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？</p> <p>CQ6. 重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張剤（NO 吸入療法は除く）は何か？</p> <p>CQ7. 新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？</p> <p>CQ8. 新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？</p> <p>CQ9. 新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？</p> <p>CQ10. 新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？</p>
<p>(1 2) 導入の具体的方法</p>	<p>推奨をリストした「新生児 CDH 治療ガイドライン」の作成と公表</p> <p>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</p> <p>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</p>

CQ・推奨草案の一覧

CQ1	新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨文	推奨グレード: 1D 呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら、呼吸・循環状態の重症度に応じて、気管挿管、人工呼吸管理、静脈路確保、薬剤投与、胃管挿入などの治療を速やかに行うことが奨められる。
CQ2-1	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、Gentle ventilation(人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理)は有効か？
推奨文	推奨グレード: 1D 新生児 CDH に対して Gentle ventilation は考慮すべき呼吸管理方法である。
CQ2-2	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、HFV(High frequency ventilation)は有用か？
推奨文	推奨グレード: 2D 新生児 CDH に対して HFV は考慮すべき呼吸管理方法である。特に、重症例に対しては HFV を使用することが奨められる。
CQ3	肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？
推奨文	推奨グレード: 1D 肺高血圧のある新生児 CDH に対して iNO は考慮すべき治療法である。
CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した結果、肺サーファクタントは有効か？
推奨文	推奨グレード: 2D 新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない。ただし、新生児呼吸窮迫症候群などの病態を考慮したうえで投与を検討することは必要である。
CQ5	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？
推奨文	推奨グレード: D 新生児 CDH 全例に対して一律にステロイドの全身投与を行うことは奨められない。ただし、低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては適応を検討することが奨められる。
CQ6	重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張剤はなにか？
推奨文	推奨グレード: D 重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張剤として推奨できる薬剤はない。
CQ7	新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？
推奨文	推奨グレード: 2D 新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないが、可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められる。
CQ8	新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？

推奨文	推奨グレード:2D 新生児 CDH では、呼吸・循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難である。
CQ9	新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？
推奨文	推奨グレード:1D 新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない。施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる。
CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？
推奨文	推奨グレード:1D 新生児 CDH の長期的な合併症ならびに併存疾患にはヘルニア再発、呼吸器合併症、神経学的合併症、身体発育不全、難聴、胃食道逆流症、腸閉塞、漏斗胸、側弯、胸郭変形などがあり、長期的なフォローアップが奨められる。

CQ1

CQ1	新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うことが奨められる．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	①（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する ②（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する

新生児 CDH の蘇生処置については，院内出生で初期治療が開始される場合と院外出生から救急搬送された状況で初期治療が開始される場合がある．いずれの状況においても，CDH の蘇生処置は，患者の生命予後を左右する必要不可欠な医療行為である．蘇生処置そのものを対象として，是非を比較した研究は成立しないため，文献検索における Outcome を設定することは出来ず，本 CQ に関する系統的文献検索は行っていない．なお，出生前診断，分娩様式に関する推奨は SCOPE において除外しているため，今回のガイドラインにおいては言及を避けた．

したがって，本 CQ においては，既に新生児 CDH の蘇生処置として策定されている EURO CDH Consortium の標準治療プロトコルを参考にした¹⁾．また，経皮的動脈血酸素飽和度のモニタリングにおける数値目標に関しては，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）研究分担報告書を参考にした²⁾．

【初期治療】

- ・初期治療とは，分娩様式にかかわらず，児が院内で娩出される分娩室もしくは手術室，さらには院外出生症例の場合の救急外来から集中治療室に至るまでの治療をさす．
- ・新生児 CDH の初期治療，その後に行われる集中管理は，それに精通する施設で施行することが望ましい．
- ・初期治療の際には，小児科医，小児外科医，麻酔科医など，児出生後の治療を担当する医師待機のもと，集学的治療の準備を整えておくべきである．
- ・初期治療の際の呼吸状態のモニタリングに関しては，上肢，下肢もしくは両方に SpO₂ モニターを装着し，preductal SpO₂ 値 = 85%～95%，postductal SpO₂ 値 > 70% を目標として，心拍数，pre と post の SpO₂ をすみやかに監視する．
- ・分娩後，消化管内への空気の流入を防ぐために，原則として児にはマスクバックによる手動換気を極力控え，即座に気管挿管を行う．（ただし，軽症例であることが予め診断されている症例では，気管挿管は必須ではない．）
- ・血管ルートについて：
 - 1) 必ず末梢静脈路を確保する．可能であれば，末梢静脈挿入式中心静脈カテーテルもしくは臍カテーテルを挿入する．
 - 2) 可能であれば，右橈骨動脈からの動脈ラインをとり，pre-ductal の血液ガス分析を行う．
 - 3) 右橈骨動脈からの動脈ラインの確保が困難であれば，左上肢，下肢または臍動脈にカテーテルを留置し，血圧および post-ductal の血液ガス分析を行う．
- ・初期治療の目標は，許容可能である preductal SpO₂ 値 = 85%～95% を達成することである．
- ・初期治療の人工換気は，最大吸気圧ができるだけ低くなるように努めながら，HFV または CMV で行う．MAPI は 17 cmH₂O 以下，PIPI は 25 cmH₂O 以下で行うことが望ましい．
- ・経鼻胃管を挿入し，間歇的または持続的に胃内容の吸引を行う．
- ・血圧は在胎週数に応じた正常下限以上に維持することを目標とする．低血圧または循環不全を認めた場合には，細胞外液 10-20 ml/kg を 1～2 回投与し，カテコラミン（DOA，DOB）の投与を考慮する．

- ・鎮静剤と鎮痛剤を投与するが，筋弛緩剤の投与は最低限に留める事が望ましい。
- ・正期産では，サーファクタントのルーチン投与は行わないことを原則とする．サーファクタントに関する詳細は，CQ4を参照にしていきたい。

【引用文献】

1. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, et al. standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus. Neonatology 2010; 98: 354-364
2. 田口智章，永田公二．本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態ならびに多施設共同の統一治療方針作成に関する研究．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）「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」研究分担報告書

CQ2-1

CQ2-1	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？
推奨草案	新生児 CDH に対して Gentle ventilation は考慮すべき呼吸管理方法である．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	①（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する ②（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する

Gentle ventilation（GV）とは，1990 年代に提唱された新生児 CDH の呼吸管理方法に関する概念である．従来は血液ガス検査において正常値を得ることが呼吸管理の目標とされており，結果的に人工呼吸器の設定を高めさせざるを得なかった．有効な肺高血圧治療方法がなかった時代においては，血中 CO₂ 濃度を低く保つことが肺高血圧管理の上でも重要な要素であった．しかし高い設定による換気は肺に様々な形で傷害をもたらし，その後の肺機能に致命的な障害を残すことが知られてきた．そうしたことを背景に，人工呼吸器の設定を下げ，肺にやさしい呼吸管理を目指すために提唱されたのが GV である．人工呼吸器の設定を下げることでより血液ガスの値は当然悪化するが，それをある程度までは許容するという概念も内包されている．具体的には，血中 pH が維持できる程度までの高 CO₂ 血症を許容し（Permissive hypercapnea），組織への酸素供給が最低限維持できる程度までの低 O₂ 血症を許容する（Permissive hypoxemia）という内容である．

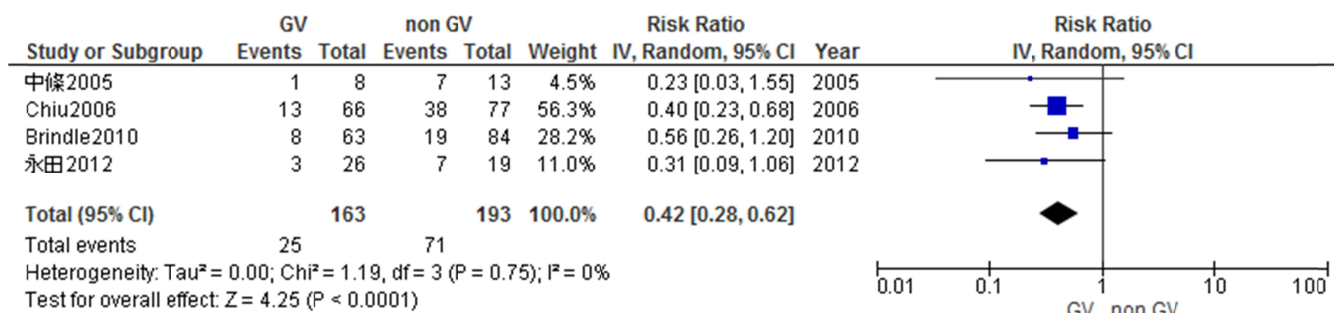
強制換気による肺障害予防の観点から，GV は世界的に広く受け入れられるようになってきた．しかし予後に対する有効性については依然明らかではない．そのため，「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，GV は有効か？」という CQ を挙げ，現段階における知見を整理した．

【文献検索とスクリーニング】

のべ 617 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった（全般検索のべ 426 編 + 個別検索 191 編）．その内 96 編が 2 次スクリーニングの対象となり，最終的に基準を満たした文献は 4 編であり，全て観察研究であった．死亡・在宅呼吸管理・CP/MR/Ep の Outcome に関して SR を行った．

【観察研究の評価】

まず死亡の Outcome に関しては，4 編全てにおいて GV 群での死亡率改善を認めており，一貫した結果であった¹⁻⁴⁾．また 4 編の SR の結果，GV 群において有意に死亡率が低い結果となった（RR 0.42 [0.28-0.62] p<0.0001）．



4 編中 3 編の文献は，Historical control を用いた後向きコホート研究であった¹⁻³⁾．対照群と介入群が研究対象期間の前・後期になっており，GV 以外の治療も時代により変遷していた．そのため GV の有無のみが比較対象となっている訳ではなく，重大なバイアスが存在すると考えられた．バイアス低減のための Matching や多変量解析も行われていなかった．更に，対照群に Historical control を用いたことで現在の治療内容と大きく異なっており，現代の医療水準における比較にはなっていないと考えられた（重大な非直接性）．

4 編中 1 編は治療前に血液ガス値を設定した群としない群の比較試験であったが、群分けは担当医師の自由意思により行われており、重大なバイアスが存在すると考えられた⁴⁾。また、治療前に血液ガス値を設定した群を介入群としているが、目標値は各施設の担当医が決めており、一定の値に設定されてはいなかった。対照群に関しても、血液ガスの設定をしていないというだけであり、GV が行われていないかは不明であった。更に、介入群と対照群とで治療開始後 4hr および 12hr の血液ガス値に有意差はなかった。そのためこの比較試験において GV の有無が比較されているとは言い切れないと考えられた（重大な非直接性）。

4 編の観察研究の結果から GV による死亡率低下が認められたが、いずれの文献においても重大なバイアスおよび非直接性が存在し、額面通りに受け取るわけにはいかないと考えられた。ただ、研究デザインの最大の問題点は GV の有無のみを比較できていないことにあり、他治療との組み合わせにより生命予後は改善していたことを考慮すると、GV の概念自体は間違っていないと考えられた。

次に、在宅呼吸管理の Outcome に関しては、2 編の文献の検討から^{1, 4)}、GV 群において在宅呼吸管理の率が低い傾向がみられたが、有意ではなかった（RR 0.63 [0.32-1.22] $p < 0.17$ ）。この 2 編の文献は、Historical control を用いた後向きコホート研究と、血液ガス値の目標を設定するか否かを比較した後向きコホート研究であり、死亡の Outcome と同等の重大なバイアスおよび非直接性が存在すると考えられた。更に 2 編の文献は正反対の結果となっており、一貫性のない結果となっていた。いずれの文献においても結果は有意でなく、精確性にも欠けると判断した。以上より、GV の在宅呼吸管理の有無に対する有効性に関しては判断不能と考えられた。

最後に、CP/MR/Ep の Outcome に関しては、1 編の文献の検討から²⁾、GV 群において CP/MR/Ep の率が高い傾向がみられたが、有意ではなかった（RR 1.17 [0.55, 2.52] $p < 0.68$ ）。死亡の Outcome と同等の重大なバイアスと非直接性が存在すると考えられた。GV の CP/MR/Ep への影響について検討した文献は 1 編しかなく、非一貫性は検討不能であり、また不精確であった。以上より、CP/MR/Ep に対する GV の有効性に関しては判断不能と考えられた。

【まとめ】

以上より、新生児 CDH の呼吸管理において GV は死亡率を下げる可能性があるが、その科学的根拠は極めて低いという結果が得られた。しかし一方で、現在の CDH 治療において、GV は全世界的受け入れられている概念である。この概念が比較的容易に受け入れられてきたのは、激しい換気条件により致命的な肺障害が発生するという苦い経験が背景に存在するためと考えられる。今後、侵襲の高い呼吸管理が復活する可能性は極めて低く、RCT で両者の比較試験が行われるとは考えにくい。今回の検討において、バイアス発生の主な原因は Historical control を用いたことによるものであったが、RCT を施行しにくい状況の中では Study design の限界点に達しているとも考えられる。多くのバイアスが存在するにしても、少なくとも死亡率を下げる結果になっており、重視すべきと考えられた。以上より、科学的根拠は低いですが、歴史的な背景や現在の呼吸管理の潮流を加味し、「GV は有効であり、考慮すべき呼吸管理方法である」と結論付け、これを強く推奨することとした。

GV は新生児 CDH の呼吸管理にける概念であり、その具体的な内容に関して明確な基準はない。実際には換気様式・換気回数・換気圧・許容可能な血液ガス値など様々な要素が混在している。参考のため、対象となった文献の内、GV の定義について言及されていたものについて、表 1 に示す。各文献によって GV の定義は様々であるが、iNO・HFO・ECMOなどを併用しながら換気条件を可能な限り下げ、その際ある程度の高 CO₂血症を許容することが共通の内容であった。

また、2011 年に新生児横隔膜ヘルニアグループが CDH 症例数の多い施設に対して行った GV の具体的方法

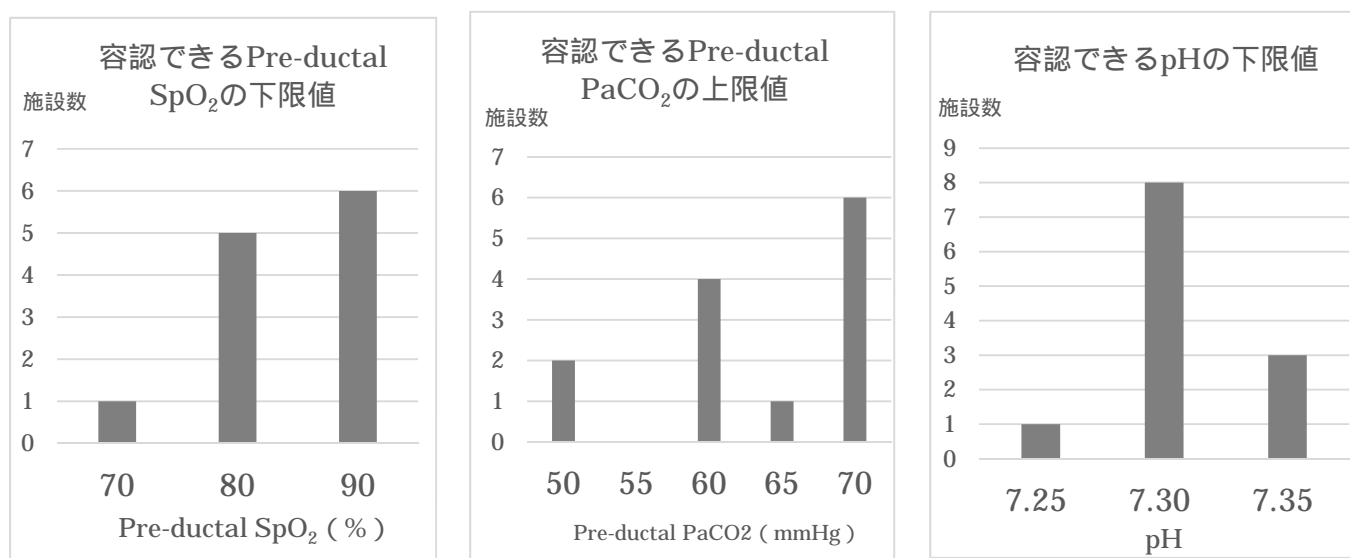
に関するアンケート結果を図 1 に示す⁵⁾。これによると、容認できる pre-ductal PaCO₂ の上限値は 50 ~ 70mmHg, pH の下限値は 7.25 ~ 7.35 となっており、一定の見解が得られていた。酸素化指標に関しては比較的数字に幅があり、容認できる下限値は Pre-ductal PaO₂ が 60 ~ 80mmHg, Pre-ductal SpO₂ は 70-90%であった。GV の概念自体は共有されているが、その具体的な方法に関しては施設間での差異が存在していた。

今後は、新生児呼吸管理における換気効率と肺傷害に関する知見をもとに、GV という概念の更なる具体化が必要である。また、長期予後に関しても不明な点が多く、特に肺機能の長期予後については検討すべき項目と考えられた。

表 1 対象文献における GV の定義

	GV の定義	具体的な数値目標
中條 2005 ¹⁾	筋弛緩剤の持続投与や過換気を行わない 鎮静剤使用 必要に応じて iNO, HFO, ECMO を使用	間歇的強制換気管理において、最高平均気道内圧 < 10cmH ₂ O
Chiu2006 ²⁾	Permissive hypercapnia HFOの早期使用・iNOの積極的使用	
永田 2012 ³⁾	Permissive hypoxemia Permissive hypercapnia 鎮静剤を使用，筋弛緩剤の持続投与は行わない CMV もしくは HFO を使用	Preductal SpO ₂ > 90% Preductal CO ₂ < 65mmHg

図 1 Gentle ventilation に関する本邦 13 施設に対するアンケート結果⁵⁾



【引用文献】

1. 中條 悟, 木村 修, 文野 誠久, 樋口 恒司, 他 . 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに対する gentle ventilation . 日小外会誌 2006;42(1):11-15.
2. Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? J Pediatr Surg. 2006 May;41(5):888-92.
3. 永田 公二, 手柴 理沙, 江角 元史郎, 他 . 長期予後からみた出生前診断症例における周産期管理の再評価 長期予後からみた出生後の治療 当科にて出生前診断された isolated CDH の長期予後 . 周産期学シンポジ

ウム 2012;30:93-99.

4. Brindle ME, Ma IW, Skarsgard ED. Impact of target blood gases on outcome in congenital diaphragmatic hernia (CDH). Eur J Pediatr Surg. 2010;20(5):290-3.
5. 田口智章, 永田公二. 本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態ならびに他施設共同の統一治療指針作成に関する研究. 平成 23 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) 分担研究報告書

CQ2-2

CQ2-2	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合, HFV (High frequency ventilation) は有用か?
推奨草案	新生児 CDH に対して HFV は考慮すべき呼吸管理方法である. 特に, 重症例に対しては HFV を使用することが奨められる.
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	1 (強い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを提案する

HFV (high frequency ventilation) とは, 生理的呼吸回数の 4 倍以上の換気回数と, 非常に小さな一回換気量を用いて行う人工呼吸の総称をさす. HFV には高頻度陽圧換気法 (HFPPV: High-frequency positive-pressure ventilation), 高頻度ジェット換気法 (HFJV: High frequency jet ventilation), 高頻度振動換気法 (HFO: High frequency oscillation) などの方式が含まれる. 特に HFO はピストンポンプを 5-40Hz の頻度で振動させて, 1 回換気量 1 - 2ml/kg といった非常に少ない 1 回換気量で行う人工呼吸法で, 換気による肺傷害性が少ないと考えられている. そのため, 肺の未熟な未熟児や呼吸窮迫症候群などの疾患に汎用されている. 本邦では 1980 年代から導入されはじめ, 現在は新生児領域を中心に多くの施設で用いられている.

Gentle ventilation の概念の広がりを背景に, 新生児 CDH に対しても HFV (特に HFO) は汎用されている. しかし予後に対する有効性については依然明らかではない. そのため, 「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合, HFV は有用か?」という CQ を挙げ, 現段階における知見を整理した.

【文献検索とスクリーニング】

のべ 617 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった (全般検索のべ 426 編 + 個別検索 191 編). その内 96 編が 2 次スクリーニングの対象となり, 最終的に基準を満たした文献は 4 編であり, 全て観察研究であった. HFV の内訳は HFO3 編, HFJV1 編であった. 在宅呼吸管理・CP/MR/Ep について検討している文献はなく, 死亡の Outcome に関してのみ SR を行った.

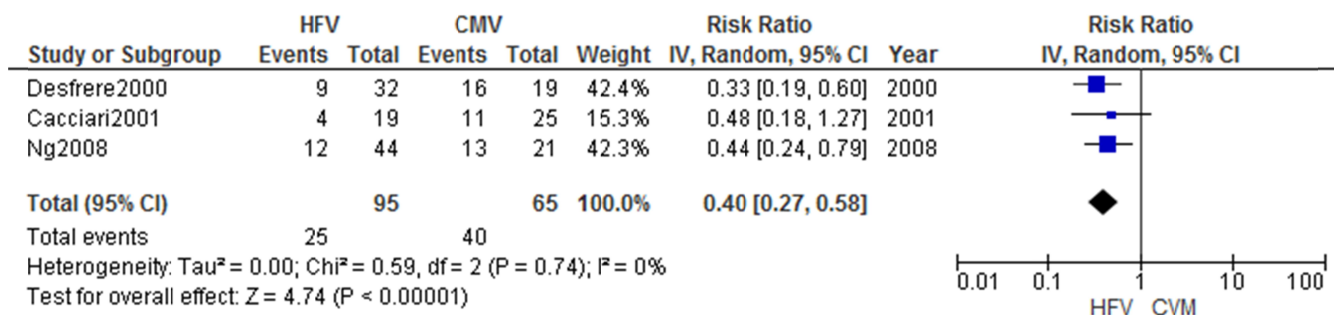
【観察研究の評価】

4 編中 3 編の文献は, Historical control を用いた後向きコホート研究であり, 対照群と介入群が研究対象期間の前・後期になっていた¹⁻³⁾. そのため, HFV 以外の治療内容も時代により変遷しており, 治療内容に関する重大なバイアスが存在すると判断した. この内 1 編の文献においては, 介入群の Apgar score が有意に低く, 対象選択においても重大なバイアスが存在すると判断した²⁾. また, 3 文献とも介入群・対照群のいずれかで NO が用いられておらず, 現在の医療水準に合致しないと判断された (軽微な非直接性). バイアス低減のための Matching や多変量解析は行われていなかった.

4 編中 1 編は, CMV のみで管理困難な症例を HFV 群とした後向きコホート研究であった⁴⁾. そのため HFV 群は CMV 群に比して明らかに重症度が高く, 対象選択における重大なバイアスが存在すると判断した. このバイアスを解消するため, CDH Study Group の登録データから推測された予測生存率を導入し, 予後比較を行っていた. CMV 群では予後生存率 83% に対して 87% であったのに対し, HFV 群では予測生存率 63% に対

して 75%であった ($p=0.59$)。

HFV 群の死亡率は、3 編の Historical control を用いた研究においては低下¹⁻³⁾、1 編の CMV 管理困難例を HFV 群とした研究においては上昇していた⁴⁾。両者は逆の結果となっているが、前者は対象群の治療内容が古く、後者は対象群の重症度が低いため、当然の結果と考えられた。そのため、4 編の文献を一律に統合して評価することに意味はないと判断した。CMV 管理不能例を HFV 群としている文献を排除し、Historical control を用いた 3 編のみで検討した¹⁻³⁾。この結果、HFV 群での死亡率は有意に低下していた (RR 0.40 [0.27-0.58] $p<0.00001$)。



いずれの文献においても重大なバイアスおよび非直接性が存在し、額面通りに受け取るわけにはいかないと考えられた。ただ、研究デザインの最大の問題点は HFV の有無のみを比較できていないことにあり、他治療との組み合わせにより生命予後は改善していたことを考慮すると、HFV の使用自体は間違っていないと思われた。

【まとめ】

以上より、科学的根拠は十分ではないが、新生児 CDH の呼吸管理において HFV は有用であると考えられた。特に重症例では換気効率の優れた HFV を使用することで、結果的に Gentle ventilation の概念に沿っていることとなり、推奨されるべきと考えられた。しかし HFV の適応基準や最も有効な使用方法に関しては依然不明な点が多い。また、HFV の換気効率は気道抵抗に強い影響を受けるため、粘稠な気管内分泌物などの閉塞性気道病変を伴った病態においては有効性が低いことに留意する必要がある。予後に関しても不明な点が多く、特に肺機能の長期予後については今後の課題と考えられる。以上を鑑み、推奨の強さに関しては「弱い」とした。

最後に、現在 HFO と CMV を比較する RCT が欧州を中心に進行中であることを付記する (VICI-trial)⁵⁾。

【引用文献】

- Desfrere L, Jarreau PH, Dommergues M, et al. Impact of delayed repair and elective high-frequency oscillatory ventilation on survival of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: first application of these strategies in the more "severe" subgroup of antenatally diagnosed newborns. *Intensive Care Med.* 2000 Jul;26(7):934-41.
- Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M, High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 2001 Feb;11(1):3-7.
- Ng GY, Derry C, Marston L, et al. Reduction in ventilator-induced lung injury improves outcome in congenital diaphragmatic hernia? *Pediatr Surg Int.* 2008 Feb;24(2):145-50. Epub 2007 Nov 1.
- Kuluz MA, Smith PB, Mears SP, Preliminary observations of the use of high-frequency jet ventilation as rescue therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2010 Apr;45(4):698-702.
- van den Hout L, Tibboel D, Vijfhuizen S, et al. The VICI-trial: high frequency oscillation versus

conventional mechanical ventilation in newborns with congenital diaphragmatic hernia: an international multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2011 Nov 2;11:98.

CQ3

CQ3	肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？
推奨草案	肺高血圧のある新生児 CDH に対して iNO は考慮すべき治療法である。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	①(強い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを推奨する ②(弱い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを提案する

CDH の特徴的な病態として遷延する肺高血圧がある (PPHN ; persistent pulmonary hypertension of the newborn) . 胎児期は高い肺血管抵抗のため肺動脈圧は体血圧と同等な肺高血圧の状態であるが, 出生と同時に様々な因子が相互作用し, 正常児では急速に肺血管抵抗と肺動脈圧が低下することで, 肺血流は増加し肺循環が成立する . しかし, CDH では, 肺の低形成に起因する肺動脈の数の減少と肺動脈壁の肥厚により, また換気不全に伴う低酸素血症や肺動脈攣縮により肺高血圧が遷延する . PPHN は重篤な病態であり, 予後に影響を及ぼす重大な因子である .

肺高血圧に対する治療として, 全身投与となる血管拡張薬では, 肺血管抵抗を低下させるが, 体血圧の低下を起こす可能性が高く, 肺血管のみに作用する血管拡張剤が望まれていた . 1980 年代後半に一酸化窒素 (NO ; Nitric oxide) が血管内皮由来弛緩因子であることが証明され, 肺血管平滑筋に直接作用し弛緩させることがわかり, 選択的肺血管拡張剤として NO 吸入療法 (iNO ; inhaled NO) が臨床的に用いられるようになった . 新生児領域では, 1992 年に PPHN に対する最初の報告がなされて以来, いくつもの症例報告や症例研究の報告がされている .

肺高血圧のある新生児 CDH に対し iNO も行われているが 死亡率や長期予後の改善についての科学的根拠は十分とはいえない . そのため, 新生児 CDH に対する iNO が有効性について検討した .

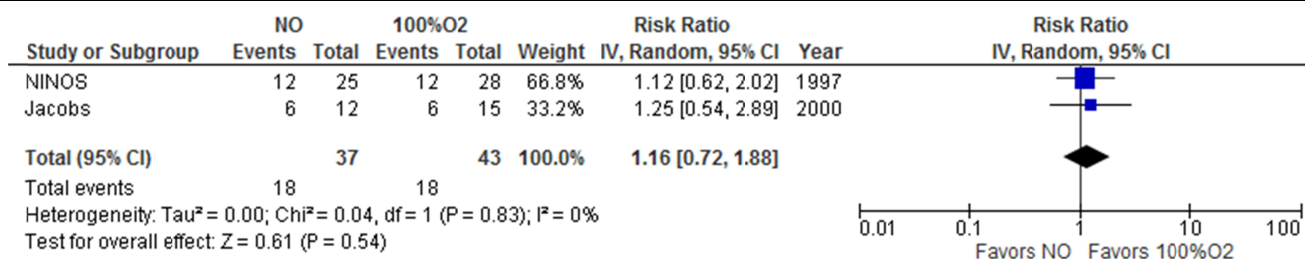
【文献検索とスクリーニング】

新生児 CDH に対する iNO の有効性に関して, のべ 660 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった (全般検索のべ 426 編 + 個別検索 234 編) . その内 90 編が 2 次スクリーニングの対象となり, 最終的に基準を満たした文献は 13 編であった . その内訳は SR4 編, RCT3 編, 観察研究 6 編であった .

SR は 4 編存在したが, これらの SR で取り上げられていた CDH を対象とした文献は 1 編の同一の文献で, 今回検索された 3 編の RCT のうちの 1 編であった . そのため, 今回既存の SR はそのまま利用せず, 採用した RCT を評価し, 新たに SR を行った . RCT3 編中 2 編¹⁾²⁾は対象が同一の研究であり, それぞれ短期と長期の予後に関する文献であった . 観察研究 6 編中 3 編は同一施設からの文献で, 対象が重複していたため, 最新の文献を採用し, 観察研究は 4 編で検討を行った .

【介入研究の評価】

RCT2 研究 (The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group : NINOS^{1, 2)}, Jacobs ら³⁾) では, 生後 14 日までの在胎 34 週以降に出生した CDH で, 人工換気を要し, 15 分以上の間隔をあけ測定した 2 回の OI で 25 以上であった症例を対象に NO 吸入療法 (iNO) の有効性を検討している . 対照群には NO のかわりに 100% 酸素を投与している . NO の投与方法は 20ppm で開始し, 効果がみられなければ 80ppm まで使用し, 使用期間は最大 14 日間までである . 2 研究ともに, iNO 群は対照群と比較し死亡率が高い傾向にあったが, 有意差は認めなかった (NINOS : RR1.12, 95% 信頼区間 [0.62-2.02], Jacobs ら : RR1.12, 95% 信頼区間 [0.62-2.02]) .



Jacobs らの研究で、在宅呼吸管理は iNO 群で少ない傾向にあったが、有意差は認めなかった(全症例：RR0.18, 95%信頼区間[0.01-3.11], 退院時生存症例のみ：RR0.20, 95%信頼区間[0.01-3.36])。

神経学的予後については、NINOS らの研究で、発症率ではなく、20±4 ヶ月における The Bayley Scales of Infant Development の発達検査指数で報告されていた。iNO 群(I)8 例、対照群(C)14 例の評価で、平均精神発達指数(MDI)が I : 69.1±17, C : 73.6±18, 平均運動発達指数(PDI) が I:75.8±25.8, C:77.2±14.4 で有意差を認めなかった。

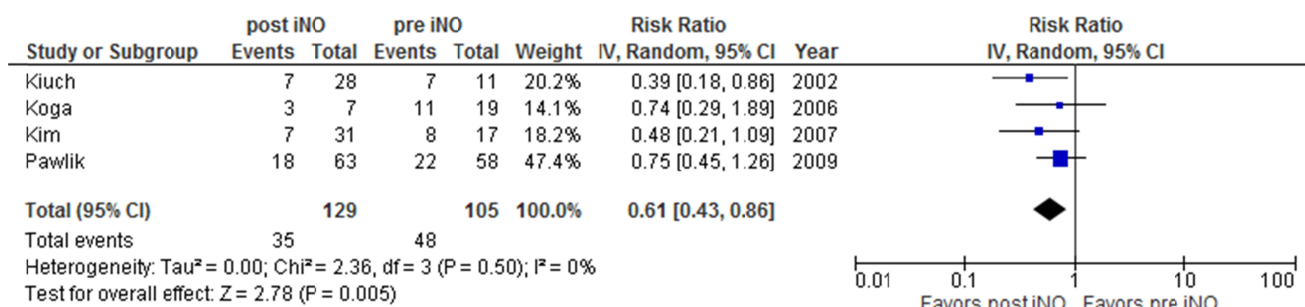
2 研究とも症例数が少なく(NINOS : iNO 群=25 例, 対照群=28 例, Jacobsra : iNO 群=12 例, 対照群=15 例), 95%信頼区間の範囲が広く、不精確性が高い。時代背景として、NINOS が 1996 年, Jacobs らが 2000 年までの症例の検討で、現在より死亡率が高く(40-57%), 現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い。

【観察研究の評価】

観察研究は、4 編の文献とも Historical control を用いた後向きコホート研究である。対照群は研究施設において iNO が導入される前の時期の症例であり、介入群は研究施設において iNO が導入された後の症例であり、全研究対象期間の前・後期での比較であった。iNO 導入前後での比較であり、iNO を行っていない(iNO の対象とならない)症例も含んだ結果となっている。

観察研究では、在宅呼吸管理、CP/MR/Ep について検討された文献はなく、死亡の Outcome に関して評価・検討を行った。

木内らの研究⁴⁾では、iNO 群は対照群と比較し死亡率が有意に低かった(RR0.39, 95%信頼区間[0.18-0.86])。他 3 編では、iNO 群で死亡率が低い傾向にあったが、有意差は認めなかった(古賀ら⁵⁾ : RR0.74, 95%信頼区間[0.29-1.89], Kim ら⁶⁾ : RR0.48, 95%信頼区間[0.21-1.09], Pawlik ら⁷⁾ : RR0.75, 95%信頼区間[0.45-1.26])。4 編のメタアナリシスでは、iNO 群は対照群と比較し死亡率が有意に低かった(RR0.61, 95%信頼区間[0.43-0.86])。



しかし、iNO 導入前後で、iNO 以外の治療も変化しており、iNO 以外の管理方法・治療が結果に影響している可能性がある。Kim らは、Cox 回帰分析を用いて検討しており、iNO 導入における調整ハザード比(Hazard ratio)は 0.135 (95%信頼区間[0.021-0.846], p=0.033)であり、iNO 導入は有意に死亡率を低下させる要因であった。Kim ら以外の 3 編の文献では、多変量解析での調整は未施行であり、交絡因子については検討されていない。そのため、他要因の影響が不明であり、結果への iNO の関与の有無や程度は不明確である。

4 編の研究は、1980-2000 年前後の検討であり、死亡率が現在と比較し高く、特に 1980 - 1990 年代はより高い時代であり、現在と診断・治療背景が異なる可能性がある。

また、症例数が少なく、Pawlik らは iNO 導入群 81 例、対照群 80 例であったが、他 3 編はさらに少なく、iNO 導入群と対照群がそれぞれ木内らは 35 例と 18 例、古賀らは 10 例と 30 例、Kim らは 38 例と 25 例であり、iNO 導入群と対照群の症例数にも差がみられた。古賀らの研究と Pawlik らの研究は、対象群、対照群、介入方法に関して、NO 導入の基準や症例の情報等の詳細な記載がなく、不明な点も多いため、4 編において対象が一定していない可能性がある。

RCT、観察研究に含まれる各文献とも、現在とは異なる治療背景である可能性や、重大なバイアスの存在、iNO 以外の因子の影響など、いずれかもしくはすべてに問題が存在した。そのため、肺高血圧のある新生児 CDH に対する iNO の予後を改善させる効果についての科学的根拠は総合的にみて不十分であると判断し、エビデンスレベルは D (とても弱い) とした。

【まとめ】

今回検討した文献において、アウトカムとして採用した在宅呼吸管理、CP/MR/Ep に関しては、症例数もかなり少ない 1 編の文献のみが評価対象となり、科学的根拠が非常に乏しく、これらのアウトカムにおける iNO の有効性については言及できないため、今回の推奨における予後としては死亡率のみに焦点をあてた。

肺高血圧を認める新生児 CDH の死亡率改善に関して、RCT のメタアナリシスにおいては iNO の有効性は認めなかったが、観察研究のメタアナリシスにおいては有効性が認められた。

RCT は研究デザインとしては科学的根拠が高いものの、検討した RCT の 2 文献は、現在より死亡率が高く、その要因は明らかではないが、医療の進歩した現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い。そのため、RCT という研究デザインであることのみで、科学的根拠が高いと判断し、結果をそのまま現在の新生児 CDH 治療に反映させることは適切ではない。

観察研究のメタアナリシスにおいて iNO の有効性を認めた結果には、CDH の診断・治療全体の管理の向上が関わり、iNO 以外の要因が影響している可能性も考えられるが、1 編ではあるが多変量解析の結果から iNO が予後改善の要因であることが示されており、管理の中で iNO 導入は大きく変化した部分であるため、主要な要因である可能性も示唆される。観察研究においては研究デザインとして科学的根拠が低い、より現在に近い症例が含まれており、現在の診断・治療背景との相違はより小さい可能性が高い。

CDH を除く在胎 35 週以上の低酸素性呼吸不全の新生児を対象とした iNO の SR8) では、死亡率と ECMO 導入率を減じ iNO が有効であることが報告されており、現在、新生児遷延性肺高血圧症の標準的治療となってきた。また、iNO は血圧低下など全身への副作用も少なく、施行に際しても人工呼吸器の回路に NO 吸入システムを組み入れるのみであり患者への負担がほとんどない。

これらのことより、肺高血圧のある新生児 CDH の予後を改善させるために NO 吸入療法(iNO)は考慮すべき治療法と判断し、「推奨の強さ」は、「強い」とした。

より科学的根拠が強い明確な推奨事項が定めるために、CDH に対する診断、治療等がより進歩した現代で、長期予後の評価も含めた多症例での肺高血圧のある新生児 CDH に対する NO 吸入療法の RCT を行うことが望まれる。

【引用文献】

1. NINOS. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *Pediatrics*. 1997;99(6):838-45.
2. NINOS. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *Journal of Pediatrics*. 2000;136(5):611-7.
3. Jacobs P. A cost-effectiveness analysis of the application of nitric oxide versus oxygen gas for near-term newborns with respiratory failure: results from a Canadian randomized clinical trial. *Crit Care Med*. 2000;28(3):872-8.
4. 木内 恵子. 母子センターにおける先天性横隔膜ヘルニア出生前診断症例の治療方針と成績の変遷. 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌. 2002;17(1-2):95-100.
5. 古賀 寛史. 当院 NICU における NO(一酸化窒素)吸入療法実施例の検討. 大分県立病院医学雑誌. 2006;(35)14-16.
6. Kim do H. Survival rate changes in neonates with congenital diaphragmatic hernia and its contributing factors. *J Korean Med Sci*. 2007;22(4):687-92.
7. Pawlik TD. Medical and financial impact of a neonatal extracorporeal membrane oxygenation referral center in the nitric oxide era. *Pediatrics*. 2009;123(1):e17-24
8. Finan NN. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;18(4)

CQ4

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した結果、肺サーファクタントは有効か？
推奨草案	新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない。ただし、新生児呼吸窮迫症候群などの病態を考慮したうえで投与を検討することは必要である。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

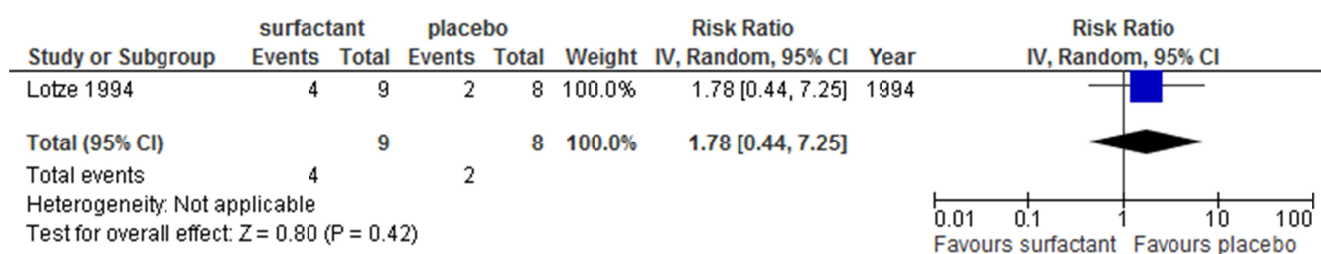
肺サーファクタントとは、肺胞の気-液界面の表面張力を低下させて肺の虚脱を防止し、肺の安定した換気能力を維持する物質である。発生学的にはヒトの胎生 22~24 週頃から出現する型肺胞上皮細胞が在胎 34 週頃から肺サーファクタントを産生することで、血液-空気関門が構成され、肺の虚脱を防ぐとされる。1959 年に Avery により呼吸窮迫症候群の原因が肺サーファクタントの欠乏であることが発見された後、本邦では 1987 年にウシ肺から抽出した肺サーファクタントが精製され、薬事承認を得た。実際に、新生児呼吸窮迫症候群に対する肺サーファクタント投与は予後を改善するという科学的根拠はすでに確立されたものである。そのため、未熟性が高いと考えられる新生児 CDH 肺においても、肺サーファクタント投与が予後の改善に有効ではないかという臨床的疑問について科学的根拠に基づく検討をおこなうこととした。

【文献検索とスクリーニング】

新生児 CDH の肺サーファクタント投与に関して、150 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった (全般検索 40 + 個別検索 110)。その内 54 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は 7 編であった。7 編のうち、肺サーファクタント全般の SR に関するものが 3 編 (うち、CDH に関する 1 編は protocol のみであり未完成、その他 2 編は RDS に対する laryngeal mask 付加肺サーファクタント療法もしくは肺サーファクタント付加早期抜管療法に関する SR) あったものの、新生児 CDH に対する肺サーファクタントの有用性に関する既存の SR はないものと判断した。その他の文献は介入研究が 1 編¹⁾、観察研究が 3 編²⁾⁻⁴⁾であった。最終的に二次スクリーニングで採用された 4 編の文献をもとに死亡、在宅呼吸管理、CP/MR/Ep に関する SR を行った。

【介入研究の評価】

Lotz らによる介入研究¹⁾では、在胎 34 週以降に出生し、ECMO を施行した肺サーファクタント投与群と非投与群の生命予後を比較検討した結果、有意差はないものの、むしろ肺サーファクタント投与群において死亡率が上昇した (RR1.78:95%信頼区間 [0.44-7.25] p=0.42) しかしながら、症例数が少ないこと (介入群 n=9, 対照群 n=8)、二重盲検化や交絡因子の調整がないなどのバイアスリスクが深刻であった。エビデンスの質をあげる要因もないことから、科学的根拠が乏しいと判断し、エビデンスレベルを下げた (エビデンスレベル B)



又、サーファクタント投与群の初回投与例において、full dose(100mg/kg)を投与した際に投与 2,3,4 日目に吸気時気道抵抗が上昇したため、残り 8 例においては投与量を減量(75mg/kg)している。使用方法によってはサーファクタント製剤による気道閉塞が発生する可能性がある危険性をはらんでいると考えられる。さらに

CDH+ECMO 群と非 CDH+ECMO 群において、気管内洗浄液中の SP-A/TP 量に関する検討を行った結果、ECMO 施行直後では両群ともに SP-A/TP 量が低下していたが、非 CDH 群は CDH 群と比較すると、有意差はないものの、経時的に SP-A/TP 量が増加する傾向にあった。この結果、CDH 肺では肺サーファクタント産生能が低下している可能性はあると考えられるが、科学的根拠には乏しいと結論づけた。

【観察研究の評価】

観察研究 3 編^{2)・4)}は、いずれも米国を中心に展開する CDH Study Group からの多施設共同研究であった。Van Meurs K らの報告²⁾によると、出生前診断された在胎 37 週以上の CDH に対してサーファクタントを投与した結果、投与群において有意に生命予後が悪化していた。(RR1.42:95%信頼区間 [1.13-1.80])

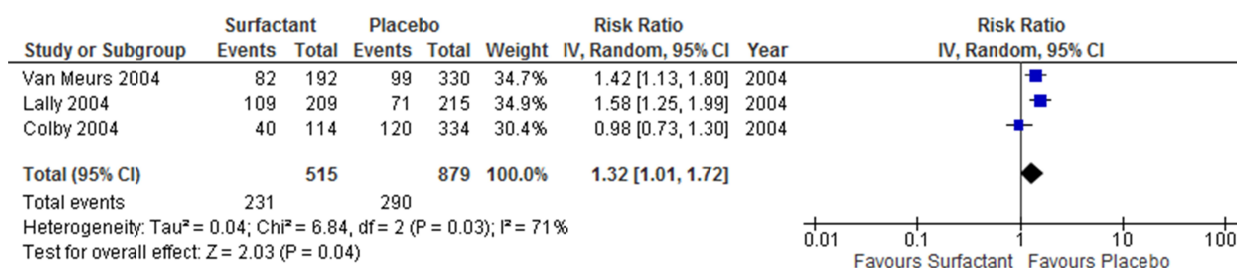
Lally らの報告³⁾によれば、在胎 37 週以前に出生した CDH に対して肺サーファクタントを投与した結果、有意に生命予後が悪化していた。(RR1.58:95%信頼区間 [1.25-1.99])

Colby らの報告⁴⁾では、在胎 35 週以上の術前で ECMO 下にある新生児 CDH に対する肺サーファクタントの有効性を検討した結果、生命予後の改善は認めなかった。(RR0.98:95%信頼区間 [0.73-1.30]) 同様に在胎 35 週～37 週、もしくは在胎 37 週以上の症例についても同様に肺サーファクタントの投与効果について検討したものの、投与の有効性は認められなかった。

観察研究 3 編すべてのサーファクタント投与群、非投与群をまとめた結果、肺サーファクタント投与群において有意に死亡率が上昇した。(RR1.32; 95%信頼区間 [1.01-1.72] p=0.04)

これらの観察研究にほぼ共通した問題点としては、Lally らの報告以外の対象群の中での重症度分類がされておらず、かつ多国間・多施設間において肺サーファクタントの種類、投与時期、投与量、投与回数においてバラつきがあることがあげられる。勿論、肺サーファクタント以外の治療法も標準化されていない。総体としての観察研究のバイアスリスク、非直接性は深刻であると判断した。非一貫性においても深刻であると判断し、エビデンスレベルを下げた。(エビデンスレベル D)

【観察研究の MA】



在宅呼吸管理の Outcome に関しては、1 編の文献の検討から、肺サーファクタント投与群と非投与群のいずれもが、在宅呼吸管理率約 50% であり有意差はなかった(0.98 [0.76-1.27] p=0.90)。本研究の対象は、35 週以後に出生した CDH で生後 7 日以内の手術術前に ECMO 下であったため、比較的重症例に関する検討であると考えられた。多施設共同の後方視的研究であり、研究デザイン自体にバイアスが含まれ、治療方針も標準化されていないため、バイアスリスクは深刻であった。よって、在宅呼吸管理の有無に対する肺サーファクタントの有効性に関しては判断不能と考えられた。CP/MR/Ep の Outcome に関しては、文献がなかったため、評価対象外とした。

【まとめ】

本 CQ に関しては、系統的文献検索を行い、各々の文献を評価した上で推奨草案を作成した。介入研究の評価においては、症例数が少なく、深刻なバイアスが存在し、科学的根拠に乏しいものの、肺サーファクタントの、肺サーファクタントを投与することで予後を改善するという科学的根拠は示されなかった。観察研究の評価において、採用された研究は、すべて多国間の多施設共同研究であり、こちらもサーファクタントの種類、投与時期、投与量、投与回数においてバラつきがあり、医学的根拠に乏しいものの、結果的には死亡率を上昇

させる結果であった。今回の検討では、科学的根拠に乏しいものの、新生児 CDH における肺サーファクタント投与の有効性は一律には推奨されないと結論づけた。ただし、新生児呼吸窮迫症候群に対する肺サーファクタント投与の有効性は既に確立されており、CDH においても在胎週数や出生体重、出生後の呼吸状態に応じては治療法としての選択余地は残されるべきであると考えられた。

【引用文献】

1. Lotze A, Knight GR, Anderson KD, et al. Surfactant (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency. J Pediatr Surg. 1994 May;29(3):407-12.
2. Van Meurs K, et al. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? J Pediatr. 2004 May;145(3):312-6.
3. The CDH Study Group. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2004 Jun;39(6):829-33.
4. Colby CE, et al. Surfactant replacement therapy on ECMO does not improve outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2004 Nov;39(11):1632-7.

CQ5

CQ5	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？
推奨草案	新生児 CDH 全例に対して一律にステロイドの全身投与を行うことは奨められない。ただし、低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては適応を検討することが奨められる。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

新生児医療においてステロイド剤の全身投与は比較的汎用されている治療のひとつである。Gentle ventilation の概念の広がりを背景に、新生児 CDH に対しても HFV (特に HFO) は汎用されている。

しかし新生児 CDH において、予後に対する有効性は依然明らかではない。そのため、「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？」という CQ を挙げ、現段階における知見を整理した。

【文献検索とスクリーニング】

新生児 CDH に対するステロイド投与の有効性に関して、のべ 486 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった (全般検索のべ 426 編 + 個別検索 60 編)。1 次スクリーニングの基準を満たした文献は 2 編であった。その内 1 編は総説であり¹⁾、1 編は観察研究であった²⁾。前者はステロイドの出生前投与に関するものであり、本ガイドラインの範疇外の内容であった¹⁾。後者の観察研究は CDH 症例の多くが相対的副腎不全を呈していることを示したものであった²⁾。ステロイド投与による全身状態改善の可能性を示唆しつつも、実際にステロイド投与の効果に関しては検討していなかった。よって二次スクリーニングの結果、残った文献は 0 件となった。これを受け、Best Available Evidence を探すために代理 Outcome や症例報告の採用を行う選択肢もあったが、Expert opinion 以上の Evidence は得られないと判断し、行わなかった。

以上より、新生児 CDH に対する全身性ステロイド投与のエビデンスは現段階では存在しないとの結論に至り、新生児 CDH に限定した形でのシステマティックレビューは行うことはできなかった。

【個別の病態に対するステロイド投与について】

一方、ステロイド投与は新生児医療において様々な目的のために行われており、その期待される効果・作用は以下の様に、多岐に及ぶことが知られている。

- 血圧上昇
- 肺線維化の予防・改善
- 浮腫の予防・改善
- 相対的副腎不全の治療
- 低形成肺の成熟

これらの内、低血圧・慢性肺疾患に対するステロイド使用に関しては、既に十分なエビデンスが存在するとされている^{3, 4)}。これらの病態は新生児 CDH においても十分に想定されうるものである。特に相対的副腎不全は CDH において高率に認められることが示されている。そのため、こうした個別の病態に対するステロイド投与は容認されうるものと考えられた。

【まとめ】

以上より、出生後のステロイド投与に関して CDH に特化した Evidence は存在しないため、一律に投与することは推奨できないと判断した。ただし低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態において

は考慮すべき選択肢である。使用の際には、その副作用について十分配慮した上で用いられることが望ましい。

【引用文献】

1. Valls-i-Soler A, Alfonso LF, Arnaiz A. Pulmonary surfactant dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: experimental and clinical findings. *Biol Neonate*. 1996;69(5):318-26.
2. Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2010 Mar;156(3):495-497.e1.
3. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD003662. doi: 10.1002/14651858.CD003662.pub4.
4. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001144. Review.

CQ6

CQ6	重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張剤（NO 吸入療法は除く）はなにか？
推奨草案	重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張剤として推奨できる薬剤はない。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	なし （明確な推奨はできないため）

CDH では、肺の低形成に起因する肺動脈の数の減少と肺動脈壁の肥厚により、また換気不全に伴う低酸素血症や肺動脈攣縮により肺高血圧を呈する。肺高血圧に対する治療として、一酸化窒素吸入療法（iNO: inhaled nitric oxide）が行われるが、iNO の効果が不十分な症例や、人工呼吸器離脱後にも肺高血圧が遷延する症例が存在する。

このような重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し、肺血管抵抗を下げ、肺高血圧を改善させるため、様々な血管拡張剤が使用されている。主に使用されている血管拡張剤として、プロスタサイクリン（PGI₂: プロスタグランジン I₂）製剤（エポプロステノール、ベラプロスト）、ニトログリセリン、PGE₁（プロスタグランジン E₁）製剤、PDE（ホスホジエステラーゼ 3 型）阻害剤（ミルリノン、オルプリノン）、PDE（ホスホジエステラーゼ 5 型）阻害剤（シルデナフィル）、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン）などがある。

しかし、血管拡張剤の使用により、死亡率や長期予後の改善はみられるのか、またどの薬剤がより効果があるのか、より効果的な投与量や投与方法は何か、などは明らかではない。そのため、重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し NO 吸入療法以外で最適な肺血管拡張剤は何かを検討した。

【文献検索とスクリーニング】

重症新生児 CDH に対する肺血管拡張剤の有効性に関して、のべ 620 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった（全般検索のべ 426 編 + 個別検索 194 編）。その内 46 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は 4 編が基準を満たし、全て観察研究であった。その内訳は、Tolazoline に関する観察研究が 1 編、Tolazoline と Prostacyclin に関する観察研究が 1 編、PGE₁ に関する観察研究が 2 編であった。

4 編の文献とも生後まもなくの急性期の肺血管拡張剤の使用についての研究であり、慢性期の肺血管拡張剤の使用についての研究は認めなかった。

今回の検討では、各薬剤の肺血管拡張作用以外の作用（例：PDE 阻害剤の強心作用 等）については評価の対象としていないため、そのような作用の効果を期待した使用については言及できない。

【観察研究の評価】

4 編の文献とも Historical control を用いた後向きコホート研究であり、対照群と介入群が研究対象期間の前後期で比較されていた。在宅呼吸管理、CP/MR/Ep について検討された文献はなく、死亡の Outcome に関して評価・検討を行った。

< 観察研究 : Tolazoline >

Bloss らの研究¹⁾は、強い血管拡張作用を有する交感神経遮断薬の Tolazoline（トラゾリン）に関する 1 施設の観察研究である。CDH の中でも、生後 24 時間以内に手術を必要とした呼吸窮迫症状を呈する症例を対象とし検討している。Tolazoline の使用は死亡率を下げる傾向にあったが、有意差は認めなかった（RR0.68, 95% 信頼区間[0.45-1.04]）。この研究は 1970-1980 年の症例の検討で、NO がまだ導入されていない時代であり、現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い。1990 年代に NO 治療が導入されてから Tolazoline に関する報告

は、我々が検索しえた範囲ではなく、低血圧や消化管出血、腎不全などの副作用の問題もあり、現在では Tolazoline は CDH の肺高血圧に対する治療として使用されなくなっている。

< 観察研究 : Tolazoline と Prostacyclin の比較 >

Bos らの研究²⁾は、Tolazoline と Prostacyclin を比較検討した観察研究である。Prostacyclin(プロスタグランジン I₂)は強力な肺および体血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。Prostacyclin は、Tolazoline と比較し有意に体血圧は低下させずに AaDO₂ を下げたが、死亡率には有意差がみられなかった(RR0.85, 95%信頼区間[0.58-1.25])。この研究は 1986-1991 年の症例の検討であり、NO がまだ導入されていない時代である。また、死亡率が現在と比較しかなり高く、現在と診断や治療背景が異なる可能性が高い。

< 観察研究 : PGE₁ >

PGE₁ に関する研究では、それぞれ 1 施設の観察研究である。PGE₁ は強い血管拡張作用と動脈管拡張作用を有する。重度の肺高血圧で動脈管あるいは卵円孔で右左短絡が生じているが動脈管が閉鎖傾向にある場合で右心不全症状を軽減する可能性がある。Shiyanagi らの研究³⁾は、全例 NO 使用下での PGE₁ 投与についての比較検討である。NO 吸入療法に併用した PGE₁ の使用で、死亡率が高い傾向にあったが、有意差は認めなかった(RR1.23, 95%信頼区間[0.55-2.74])。PGE₁ 投与の有無以外に、CDH 治療全体の protocol がかなり変化しており(ドーパミン・ドブタミン等の血管作動薬と 25%アルブミンによる容量負荷を PGE₁ 投与なし群全例で施行、手術施行時期の変更)、PGE₁ 以外の管理方法・治療が結果に影響している可能性がある。照井らの研究⁴⁾は、胎児麻酔、Dry side での管理と組み合わせた PGE₁ の使用であり、死亡率が高い傾向にあったが、有意差は認めなかった(RR2.00, 95%信頼区間[0.61-6.55])。胎児麻酔や水分管理の変化が結果に影響している可能性がある。

4 編の文献とも、多変量解析での調整は未施行であり、交絡因子については検討されていない。そのため、他要因の影響については不明であり、結果への薬剤の関与は不明確である。

また、症例数が少なく、Bloss らの研究は Tolazoline 群 12 例と対照群 10 例、Bos らの研究は Tolazoline 群 12 例と Prostacyclin 群 9 例、Shiyanagi らの研究は PGE₁ 群 19 例と対照群 30 例、照井らの研究は PGE₁ 群 15 例と対照群 15 例であった。Shiyanagi らは PGE₁ 群と対照群の症例数に差もみられた。

【まとめ】

今回検討した文献では、死亡率の高さ等から新生児 CDH の治療背景が現在と異なる可能性も高く、また重大なバイアスが存在し、検討されている薬剤以外の因子の影響が否定できないため、重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し予後を改善させる効果についての科学的根拠としては不十分である。そのため、結果をそのまま現在の治療に反映させることは推奨できない。ゆえに、科学的根拠に乏しいことを踏まえて、肺血管拡張剤の使用の適応を検討することが望ましい。

一方、CDH 以外の肺高血圧のある新生児に対する肺血管拡張剤(iNO は除く)の SR, RCT は、Bosentan⁵⁾ と Sildenafil⁶⁾⁷⁾の文献がある。Bosentan の RCT⁵⁾では有意差は認めなかったが、死亡率が低い傾向ではあった(RR0.32, 95%信頼区間[0.04-2.85])。Sildenafil の SR⁶⁾におけるメタアナリシス(3 編の RCT)では有意に死亡率が低下していた(RR0.20, 95%信頼区間[0.07-0.57])。Sildenafil を MgSO₄ との比較をした RCT⁷⁾では有意差は認めなかったが、死亡率が低い傾向であった(RR0.55, 95%信頼区間[0.05-5.75])。しかし、これらは中南米とトルコで行われた研究で、iNO(1 施設は途中導入)と ECMO ができず、HFOV も施行できない施設が含まれており、各群の症例数は少なく、非直接性や不精確性が高いため、科学的根拠としては不十分である。

と考えられた。さらに、この CQ で想定している重症肺高血圧の症例が含まれているか、含まれている場合はその割合がどれほどかに関しては不明であり、CDH 以外の重症肺高血圧のある新生児に対しても、現時点においては死亡率や長期予後を改善させる科学的根拠が十分な肺血管拡張剤（iNO は除く）はない。

血管拡張剤の静注薬や内服薬は全身投与となるため、体血圧を下げる可能性があるため、血圧低下に留意し、肺循環と体循環のバランスを考えて治療を行わなければならない。また、動脈管を開存させる作用を有する場合（特に PGE1 製剤、PDE 阻害剤、ニトログリセリン）、動脈管開存が遷延し、症候化する可能性がある。使用する際には、臨床症状、バイタルサイン、超音波検査（心機能、動脈管の開存の有無と動脈管血流のシャント方向、三尖弁逆流等）などにより全身の評価を行い、薬剤の適応・選択を検討し、治療による効果を判定することが奨められる。

明確な推奨事項を定めるためには、今後、重症肺高血圧のある新生児 CDH に対する各種肺血管拡張剤に対する質の高い臨床研究が必要である。その際には NO の使用の有無でも比較・検討する必要がある。また、慢性期の肺高血圧に対する内服薬を含めた肺血管拡張剤についても検討が望まれる。

【引用文献】

1. Bloss RS. Tolazoline therapy for persistent pulmonary hypertension after congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr*. 1980;97(6):984-8.
2. Bos AP. Persistent pulmonary hypertension in high-risk congenital diaphragmatic hernia patients: incidence and vasodilator therapy. *J Pediatr Surg*. 1993;28(11):1463-5.
3. Shiyanagi S. Management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia: nitric oxide with prostaglandin-E1 versus nitric oxide alone. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(10):1101-4.
4. 照井 慶太. 当科における先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例に対する治療. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014;50(1):84-86.
5. Mohamed WA1. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol*. 2012;32(8):608-13.
6. Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD005494.
7. Uslu S1. A comparison of magnesium sulphate and sildenafil in the treatment of the newborns with persistent pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2011;57(4):245-50.

CQ7

CQ7	新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？
推奨草案	新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないが、可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められる。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

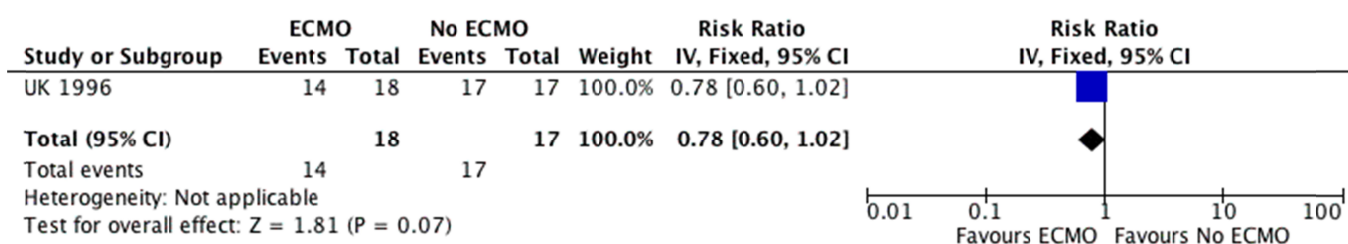
Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)は、膜型人工肺を用い、体外循環によって保存的治療に反応しない重症循環呼吸不全患者に対して行う呼吸循環補助である。1972 年により初めて成人での成功例が報告され、新生児では 1975 年に胎便吸引症候群に対し使用された。CDH に対しては 1977 年最初の ECMO での救命例が報告されている。しかし新生児 CDH における ECMO の有効性は依然不明であり、系統的文献検索による検討をおこなうこととした。

新生児 CDH に対する ECMO の有効性に関する文献は、Screening の結果、SR2 編、RCT1 編、観察研究 18 編が基準を満たした。2 篇の SR 以降に対象となる文献は存在しなかったため、SR は最新の知見が網羅されていると判断した。しかし SR2 篇の中には、本ガイドラインの CQ に適合しないものや比較対象のない研究を含んでいた。そのため、既存の SR をそのままの形で参照することはできないと判断し、SR をやり直すこととなった。

いずれの文献においても在宅呼吸管理、CP/MR/Ep についての記載はなく、これらアウトカムに対する ECMO の有効性は不明である。

【介入研究】

RCT は 1996 年の文献 1 件のみであった¹⁾。出生体重 > 2kg、在胎週数 > 35week、日齢 < 28 日の条件を満たした上で、脳室内出血、不可逆性心肺疾患、心停止、壊死性腸炎、major congenital anomaly を除く症例を対象とし、ECMO 施行・非施行群に割り付けした RCT であった。退院時死亡、1 歳時死亡、全死亡、1 歳時死亡 + 重症機能障害、4 歳時死亡 + 重症機能障害を Outcome として検討したものであったが、ECMO 施行群の退院時死亡のみが有意に低く、(RR:0.73 [0.54, 0.98])、1 歳以降の Outcome に差はみられなかった。



この研究の最大の問題点は、両群の死亡率が極めて高く (ECMO 施行群 78%、非施行群 100%)、現在の医療レベルとは診療内容が大きく異なる可能性が高いことである。また、症例数が少なく (ECMO 群=18 例、対照群=17 例)、精確性にも問題があると考えられた。

【観察研究】

18 編の観察研究は研究デザインから以下の 2 群に分類した (重複あり)

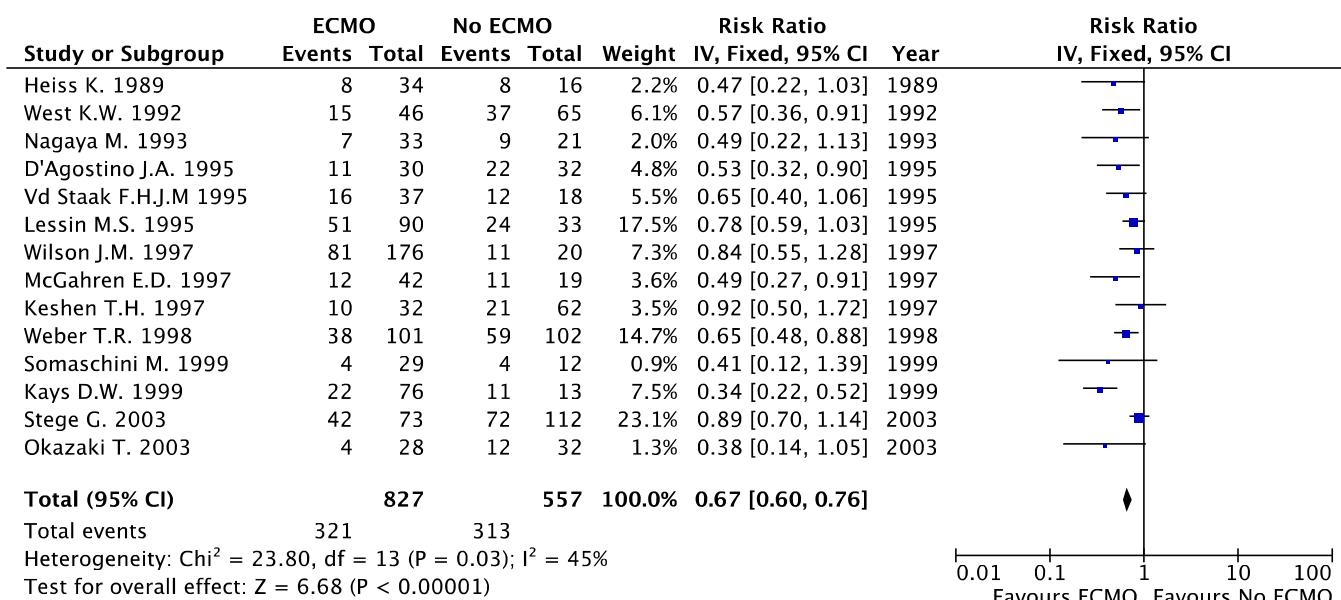
ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 (14 編)

対象を ECMO 適応となる重症例に限り、ECMO ありとなしの時代を比較 (6 編)

いずれの文献においても多変量解析での調整は未施行であり、交絡因子については検討されていない。

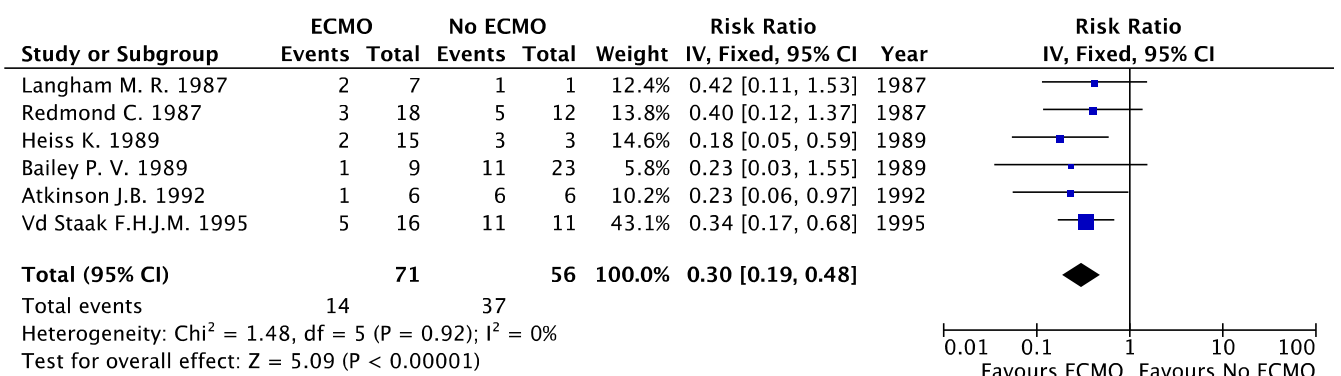
ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 (14 編)

ECMO 導入前後を比較した文献では、ECMO 群の死亡率が有意に低下していた (RR:0.67[0.60, 0.76])。しかし両群間の時代背景が異なるため、ECMO 単独での評価は出来ておらず、重大なバイアスがあると判断した²⁻¹⁵⁾。



ECMO 適応となる重症例に限った比較 (6 編)

ECMO 適応は $OI > 40$, $AaDO_2 > 610$ など各施設によって異なるが、重症例に限った比較論文 6 編に関しても ECMO 群の死亡率が有意に低下していた (RR: 0.30 [0.19, 0.48])。と同様の理由により重大なバイアスがあると判断した^{2,6,16-19)}。



【まとめ】

症例数の少ない RCT で ECMO の使用により短期予後の改善が認められたが、長期予後の改善は認めなかった。Historical control を用いた観察研究では生存率の改善が認められ、なかでも ECMO の適応になる重症例に限った比較では顕著であった。しかしながら、両群間の時代背景が異なり、ECMO 以外の治療が改善されてきているため、重大なバイアスがあると判断した。

一方、最近の 20 年間で ECMO 以外の治療は進歩してきており、生存率も向上している。また、欧米では近年 CDH に対する ECMO 症例は徐々に減っており、Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry でも 2000 年代前半を peak に減少傾向である²⁰⁾。こうしたことを背景に、現在の治療法における ECMO の有効性は不明瞭になっている。

また、ECMO は出血、脳血流障害のリスクがあり、聴力障害や神経学的合併症を引き起こすこともあるため、ECMO が予後改善に有効かどうかについては慎重な判断が求められる。

以上を踏まえ、新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないと結論付けた。ECMO の適応や除外基準に関しては今後の課題と考えられた。参考のため、表 1 に CDH EURO Consortium consensus における ECMO 適応基準を示す²¹⁾。

一方、急激な呼吸状態の悪化や気胸等、可逆性の呼吸障害に対しては ECMO の適応を検討すべきであると考えられた。推奨の強さに関しては、ECMO の有効性に関する明確な結論が出ていないため、「弱い」とした。

【表 1】 CDH EURO Consortium consensus における ECMO 適応基準²¹⁾

Preductal saturations >85% もしくは postductal saturations >70%を保てない場合
最適な呼吸条件にも関わらず pH <7.15 の呼吸性アシドーシスに陥った場合
PIP >28 cm H ₂ O もしくは MAP >17 cm H ₂ O で SpO ₂ >85%を保てない場合
Lactate 5 mmol/l かつ pH <7.15
Volume 負荷、降圧剤に抵抗性の低血圧、乏尿 (<0.5 ml/kg/h) が 12~24 時間続いた場合
Oxygenation index (mean airway pressure × FiO ₂ × 100/PaO ₂) 40 が持続

【引用文献】

1. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trial Group. Lancet 1996; 348: 75 – 82
2. Heiss K, Manning P, Oldham KT et al. Reversal of mortality for congenital diaphragmatic hernia with ECMO. Ann Surg 1989; 209: 225 – 230
3. West KW, Bengston K, Rescorla FJ et al. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. Ann Surg 1992; 216: 454 – 460
4. Nagaya M, Tsuda M, Hiraiwa K et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): applications and results in patients with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int 1993; 8: 294 – 297
5. D'Agostino JA, Bernbaum JC, GerdesMetal. Outcome for infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: the first year. J Pediatr Surg 1995; 30: 10 – 15
6. Vd Staak FH, de Haan AF, Geven WB et al. Improving survival for patients with high-risk congenital diaphragmatic hernia by using extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg 1995; 30: 1463 – 1467
7. Lessin MS, Thompson IM, Deprez MFetal. Congenital diaphragmatic hernia with or without extracorporeal membrane oxygenation: are we making progress? J Am Coll Surg 1995; 181: 65 – 71
8. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW et al. Congenital diaphragmatic hernia -a tale of two cities: the Boston experience. J Pediatr Surg 1997; 32: 401 – 405
9. McGahren ED, Mallik K, Rodgers BM. Neurological outcome is diminished in survivors of congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg 1997; 32: 1216 – 1220
10. Khan AM, Lally KP. The role of extracorporeal membrane oxygenation in the management of infants with congenital diaphragmatic hernia. Semin Perinatol 2005; 29: 118 – 122
11. Weber TR, Kountzman B, Dillon PA et al. Improved survival in congenital diaphragmatic hernia with

- evolving therapeutic strategies. *Arch Surg* 1998; 133: 498 – 502
12. Somaschini M, D'Alessio A, Bellan C et al. Congenital diaphragmatic hernia: increase of survival using advanced ventilation techniques and preoperative stabilization. *Ital J Pediatr* 1998; 24: 128 – 132
 13. Kays DW, Langham Jr MR, Ledbetter DJ et al. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 1999; 230: 340 – 348
 14. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2003; 112: 532 – 535
 15. Okazaki T, Kohno S, Hasegawa S et al. Congenital diaphragmatic hernia: efficacy of ultrasound examination in its management. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 176 – 179
 16. Langham MR Jr, Krummel TM, Bartlett RH et al. Mortality with extracorporeal membrane oxygenation following repair of congenital diaphragmatic hernia in 93 infants. *J Pediatr Surg*. 1987; 22: 1150-4.
 17. Redmond C, Heaton J, Calix J et al. A correlation of pulmonary hypoplasia, mean airway pressure, and survival in congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*. 1987; 22:1143-9.
 18. Bailey PV, Connors RH, Tracy TF Jr et al. A critical analysis of extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia. *Surgery*. 1989 ;106(4):611-5; discussion 616.
 19. Atkinson JB, Poon MW. ECMO and the management of congenital diaphragmatic hernia with large diaphragmatic defects requiring a prosthetic patch. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 754-756
 20. Frenckner B, Radell P. Respiratory failure and extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Pediatr Surg* 2008; 17: 34-41.
 21. Reiss I, Schaible T, van den Hout L et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*. 2010; 98(4): 354-64

CQ8

CQ8	新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？
推奨草案	推奨文 新生児 CDH では、呼吸・循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難である。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

新生児 CDH の手術時期に関する報告は、1940 年に Ladd と Gross が CDH の修復手術は、経過観察するだけでは状態は改善しないため、緊急手術が必要であると報告したことに始まる。当時、ほとんどの外科医が CDH は、腹部臓器の胸腔内陥入による肺の圧迫を解除して横隔膜を形成することが、肺の拡張につながるために緊急手術が必要であると認識していた。ところが、1987 年に Sakai らは、緊急手術を行うことで実際の肺のコンプライアンスが悪くなるという報告を発表し、緊急手術を避けて 1 日もしくは 2 日という僅かな時間でも、児の呼吸状態が生理的に安定するまで待機する方針を提唱したが、「stabilization」の定義を提唱した訳ではなかった。

その後、1990 年代になると ECMO や NO 吸入もしくは HFO などの集学的治療が可能となり、生命予後が徐々に改善してきた。人工呼吸に対する考え方は、従来の hyperventilation から、患児の肺を人工的治療によって損傷しないために、呼吸器設定を下げて、ある程度の高 CO₂ 血症を許容する permissive hypercapnea という概念が一般的となり、総じてその概念は「gentle ventilation (GV)」といわれるようになった。以降、待機手術の概念は、出生直後の緊急手術を避ける意味からより具体的に GV を行ったうえで呼吸器条件を下げるもしくは全身状態が安定すること（すなわち「stabilization」）を前提に手術を行うこととなった。これらの経緯を踏まえた上で、「新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？」という臨床的疑問について科学的根拠に基づく系統的文献検索を行い、アウトカムに対する妥当性を検討することにした。

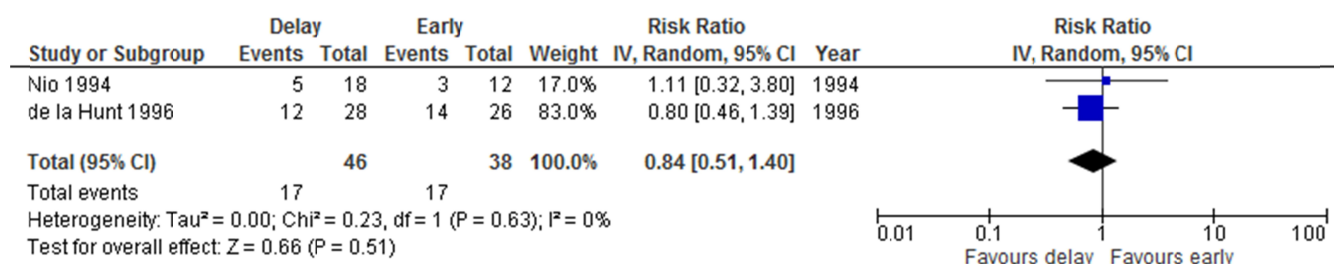
【文献検索とスクリーニング】

新生児 CDH の手術時期に関して、357 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった（全般検索 24 + 個別検索 333）。そのうち、66 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は介入研究が 2 篇、SR が 2 篇、観察研究が 17 編あった。介入研究 2 編は、SR 1 編にまとめられていた。その他の SR 1 編は、特に観察研究に対する批判的吟味が不十分であるため、最終的に不採用とした。臨床的疑問は、「最適な手術時期」を設定することであったが、比較対象のある文献が、生後 24 時間以内の手術を行った早期手術症例とそれ以降の待機手術症例を対象とした研究、もしくは生後 24 時間以上経過して全身状態が安定した後手術を行った待機手術症例とそれ以前の全身状態が安定化する前に手術を行った早期手術症例を比較対象とした研究であったため、待機手術を介入群、早期手術を対照群としてアウトカムを比較することにした。

【介入研究の評価】

介入研究 2 編^{2), 3)} (SR 1 編⁴⁾ は、待機手術群と早期手術群で比較した結果、いずれのアウトカムにおいても有意差を認めない結果であった。(0.84 [0.51-1.40] p=0.63) 死亡は、Nio らの報告²⁾ では退院時の死亡であり、de la Hunt らの報告⁴⁾ では生後 6 か月時の死亡であった。本研究の深刻な欠点は、症例数が少ないこと(介入群:待機手術群 n=46, 対照群:早期手術群 n=38)、盲検化の記載がない、多変量解析がされていないなどのバイアスリスクが深刻であることであった。また、ECMO 使用率が、Nio らの報告²⁾ では 75%である一方で、de la Hunt らの報告³⁾ では 4%であり、重症度が異なる、あるいは治療方針が異なることも問題であった。エビデンスの質をあげる要因もないことから、結果的にエビデンスレベルを下げる結果となった(エビデンスレ

ベル B)。Chochrane Review による SR の提言をまとめると、以下ようになる。以前は生後 24 時間以内の緊急手術が必要であると考えられてきたが、最近では全身状態が安定化する (stabilize) まで手術を待機することが、肺の発達を扶助する可能性があると思われる。しかしながら、2 件の RCT のみであり、症例数も少ない ($n < 90$) ので、待機手術が早期手術を凌駕するという根拠を支持する医学的根拠はないと述べている。本 SR 以降、現在までに、新生児 CDH の手術時期に関する新たな RCT は施行されていない。時代とともに変化を遂げてきた新生児 CDH の治療方針をもとに医学的根拠を検討しなければ、新生児 CDH における手術時期の妥当性を見出すことはできないと考え、RCT のみを重要視するのではなく、観察研究も重要視することとした。



【観察研究の評価】

観察研究 17 編^{5),21)}は、アメリカ・カナダの単一施設からの報告が 6 編^{6)-10),12)}、イギリス・フランスからの報告が 2 編^{5),18)}、プエルトリコ¹⁴⁾、アラブ首長国連邦¹⁷⁾、南アフリカ¹⁹⁾などの途上国からの報告が 3 編、本邦からの報告が 6 編^{11),13),15),16),20),21)}あった。観察研究 17 編すべての文献をまとめた結果、待機手術群において、有意差はないものの死亡率が低下したとの結果であった。(0.73 [0.54-1.00] $p=0.05$) これらの観察研究の結果には、時代背景、各施設の嗜好が反映されている可能性があると考えられた。

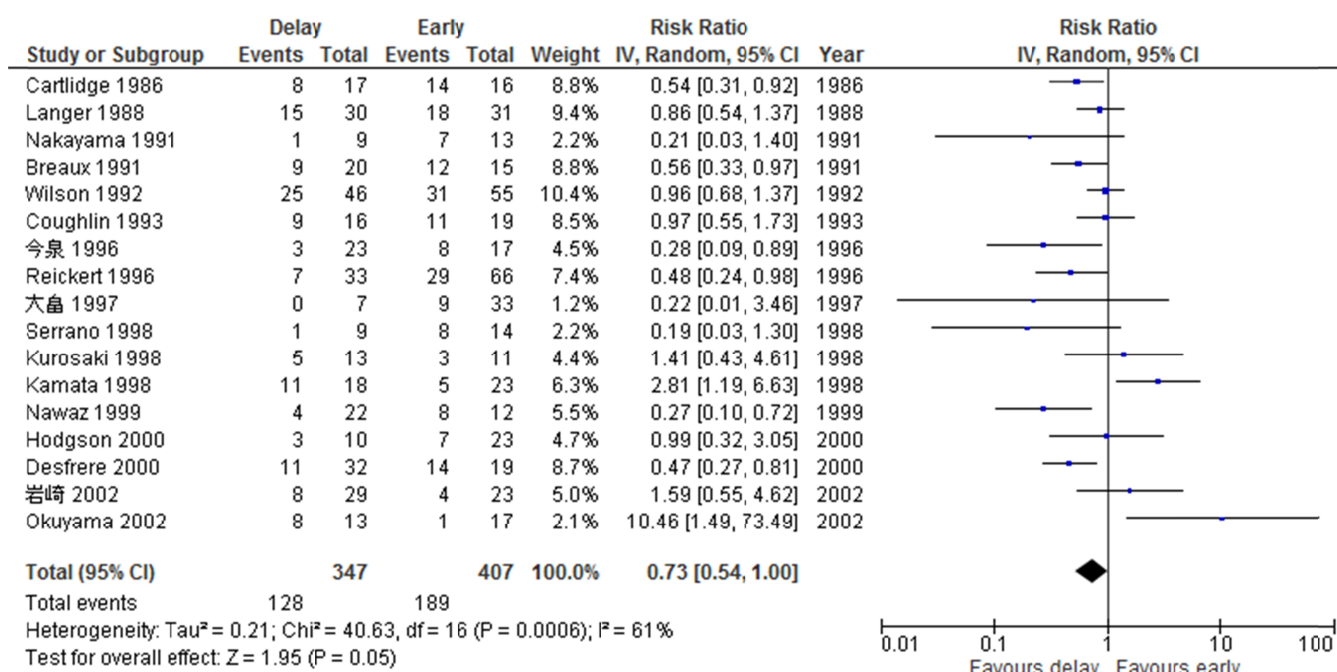
すなわち、アメリカからの 5 編の報告^{6)-10),12)}は、4 編が 1991 年～1992 年にかけて報告されたもの⁶⁾⁻¹⁰⁾である。これらの施設は、重症例に関しては ECMO を使用しており、他国からの報告と異なる。この時代は、ECMO で全身状態が安定化した後に手術を行う傾向があり、治療方針も hyperventilation を行う施設がほとんどであった。ECMO や過度の人工呼吸器設定による合併症 (慢性肺疾患や頭蓋内出血など) が存在するものの、生命予後には有意差がない、もしくは待機手術の方が予後良好であるという結論に至っている。残る 1996 年の報告¹²⁾は、historical control で比較検討されており、早期手術群と待機手術群で生命予後を比較されている。待機手術群において、NO 吸入や HFO、肺サーファクタント投与が可能となっており、ECMO の施行率が減少し、生命予後が改善したと報告されている。

本 CQ において採用されたもっとも古い論文であるイギリスからの報告⁵⁾は、ECMO や NO、HFO、肺サーファクタントが使用できない状況で、純粋に早期手術群と待機手術群を比較しており、待機手術群において生命予後が改善したと報告している。フランス¹⁸⁾、カナダ⁶⁾、南アフリカ^{6)-10),19)}からの報告、さらに本邦からの 4 編^{11),13),15),20)}の報告は、早期手術を前期群、待機手術を後期群とする historical control を用いた報告であった。HFO や NO 吸入、肺サーファクタント投与などの集学的治療が可能となり、これらの集学的治療を行った結果、生命予後が改善したために、後期群である待機手術の有用性を示唆する報告である。

一方、本邦からは、早期手術の有用性を示す 2 編が報告されている。うち 1 編²¹⁾は、待機手術を前期群、早期手術を後期群とする historical control により、後期群では NO が導入され、結果的に生命予後が改善したと報告している。その他の 1 編も、多施設共同研究で早期手術群の有用性を示唆する論文ではあるが、重症度に関する記載が不十分であり、疾患重症度の解析がなされていないことから、バイアスリスクが存在し、一律に早期手術群の有用性を示すことはできないと考えられる。しかしながら、重症例では長期に全身状態の安定化を図っても、安定化せずに手術時期を逸するという議論には納得できるものがあり、疾患重症度を加味しなければ最適な手術時期を判断することはできないという結論に至る。他の途上国からの報告^{14),17),19)}は、待

機手術の基準が異なるものや生命予後が一様に悪いものがあり、参考程度のデータにとどめるべきと考えられた。

観察研究に共通した問題点は、比較対象をおこなう際に疾患重症度に関する検討がなされておらず、多変量解析も行われていないこと、待機手術の時期の設定においてバラつきがあることである。勿論、手術時期以外の治療法も標準化されていないため、バイアスリスク、非直接性、非一貫性においても深刻であると判断し、エビデンスレベルを下げた。(エビデンスレベル D)



在宅呼吸管理に関しては、観察研究が2編のみであり、待機手術群と早期手術群を比較した結果、有意差は認めなかった。(0.51 [0.10-2.75] p=0.44) 現時点では、待機手術が呼吸管理に影響を及ぼすという医学的根拠は得られなかった。CP/MR/Epに関する研究はなかった。

【まとめ】

新生児 CDH の手術時期について系統的文献検索を行った結果、集学的治療法の変遷に伴い、多くの文献において手術時期は全身状態が安定化した後に手術を行うことを奨める考え方が一般的であった。ただし、早産児や、肺低形成が重症である児、重症心奇形を合併する児など、病態が複雑化した場合の最適な手術時期を設定が困難なことがある。全身状態が安定化しない状態で待機を継続すると、適切な手術時期を逸する可能性があるため、どこかの時点で手術時期を決断する必要性があるかもしれない。

したがって、複雑な病態を呈する CDH 症例に関しては、各施設において個別の病態に応じて、最適な手術時期を判断する必要があると考え、本推奨文草案は、「新生児 CDH では、呼吸循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難である。」とした。

【引用文献】

1. 白井規朗．本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態に関する研究．平成 23 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）研究報告書
2. Nio M, Haase G, Kennaugh J, et al . A prospective randomized trial of delayed versus immediate

- repair of congenital diaphragmatic hernia . J Pediatr Surg. 1994 May ; 29(5):618-21 .
- 3 . de la Hunt MN, Madden N, Scott JE, et al . Is delayed surgery really better for congenital diaphragmatic hernia?: a prospective randomized clinical trial . J Pediatr Surg. 1996 Nov;31(11) : 1554-6.
 - 4 . Moyer VA, Moya FR, Tibboel D, et al. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. (3):CD001695, 2002.
 - 5 . Cartlidge PH, Mann NP, Kapila L. Preoperative stabilization in congenital diaphragmatic hernia, Arch Dis Child. 1986;61:1226-8.
 - 6 . Langer JC, Filler RM, Bohn DJ, et al. Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia : Is emergency operation necessary? J Pediatr Surg. 1988 Aug;23(8):731-4.
 - 7 . Nakayama DK, Motoyama EK, Tagge EM. Effect of preoperative stabilization on respiratory system compliance and outcome in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr. 1991 May;118(5),793-9.
 - 8 . Breaux CW, Rouse TM, Cain WS, et al. Improvement in survival of patients with congenital diaphragmatic hernia utilizing a strategy of delayed repair after medical and/or extracorporeal membrane oxygenation stabilization. J Pediatr Surg. 1991 Mar;26(3):333-8.
 - 9 . Wilson JM, Loud DP, Lillehei CW, et al. Delayed repair and preoperative ECMO does not improve survival in high-risk congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 1992 Mar;27(3):368-75.
 - 10 . Coughlin JP, Deucker D, Cullen M, et al. Delayed repair of congenital diaphragmatic hernia. American Surgeon. 1993 Feb;59(2):90-3.
 - 11 . 今泉了彦, 平田彰業, 松本正智, 他 . 新生児横隔膜ヘルニアに対する手術のタイミング . 埼玉県医学会雑誌. 1996;30:1413-7 .
 - 12 . Reickert C, Hirschl R, Schumacher R, et al. Effect of very delayed repair of congenital diaphragmatic hernia on survival and extracorporeal life support use. Surgery. 1996 Apr;120(4):766-73.
 - 13 . 大畠雅之, 連利博, 毛利成昭, 他. 新生児横隔膜ヘルニアの待機手術の意義と手術時期. 日小外会誌 . 1997 Jun;33(6):983-9.
 - 14 . Serrano P, Reyes G, Lugo-Vicente H, et al . Congenital diaphragmatic hernia: mortality determinants in a Hispanic population . Puerto Rico Health Sciences Journal. 1998 Apr;17(4):317-21.
 - 15 . Kurosaki Nobuko, Ohbatake Masayuki, Ashizuka Shuichi, et al . Delayed surgery for congenital diaphragmatic hernia . Acta Medica Nagasakiensia. 1998 Jun;43(6):55-7.
 - 16 . Kamata S, Usui N, Ishikawa S, et al. Prolonged preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation does not improve the outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Sur Int. 1998 Oct;13(8):542-6 .
 - 17 . Nawaz A , Shawis R, Matta H, et al. Congenital diaphragmatic hernia: The impact of preoperative stabilization on outcome . Ann Saudi Med. 1999 Jun;19(6):541-3.
 - 18 . Desfrere L, Jarreau PH, Dommergues M, et al . Impact of delayed repair and elective high-frequency oscillatory ventilation on survival of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: first application of these strategies in the more "severe" subgroup of antenatally diagnosed newborns . Intensive care medicine. 2000 Jul;26(7):934-41.

19. Hodgson RE, Bosenberg AT. Congenital diaphragmatic hernia repair--impact of delayed surgery and epidural analgesia. S Afr J Surg. 2000 May;38(2):31-4.
20. 岩崎 稔, 大浜 用克, 西 寿治, 他. 先天性横隔膜ヘルニアにおける術前安定化の意義と手術時期の評価. 日小外会誌. 2002 Jun;38(4):682-7.
21. Okuyama H, Kubota A, Oue, T. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2002 Aug;37(8):1188-90.
22. Hollinger LE, Lally PA, Tsao K, et al. A risk-stratified analysis of delayed congenital diaphragmatic hernia repair: Does timing of operation matter? Surgery Aug;156(2):475-82.

CQ9

CQ9	新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？
推奨草案	新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない。施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

近年の内視鏡外科手術の進歩はめざましく、その適応は新生児領域にも拡大されつつある。CDH に関しては、乳児期以降に発症する軽症例に関しては、既にその有用性が認識されてきている。しかし新生児例においては、体格が小さいことに加えて呼吸循環動態が安定しないことが多く、内視鏡外科手術の是非に関しては依然不明な点が多い。そのため、「新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？」という CQ を挙げ、現段階における知見を整理した。

【文献検索とスクリーニング】

新生児 CDH に対する内視鏡外科手術の有効性に関して、のべ 583 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった (全般検索のべ 426 編 + 個別検索 157 編)。その内 35 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は 13 編であった。その内訳は SR4 編¹⁻⁴⁾、RCT1 編⁵⁾、観察研究 8 編⁶⁻¹³⁾であった。

SR は 4 編存在したが¹⁻⁴⁾、以下の理由により新しく SR をやり直すこととした。

- ・ 新生児 CDH に特化した SR がない
- ・ 最新の SR でも最新の文献 2 編を網羅していない
- ・ 最新の SR にデータ入力ミスあり

【内視鏡外科手術の内訳】

SR 以外の 9 編中 8 編が胸腔鏡手術の検討であり、残りの 1 編においても 83% の症例は胸腔鏡手術であった¹¹⁾。そのため、論点がより明確になると考え、「内視鏡外科」ではなく「胸腔鏡手術」の有効性について検討することとした。

【Outcome の追加について】

検討する Outcome に関して、本 CQ の特性を考慮し以下の変更を行った。つまり、各文献の胸腔鏡手術症例はなんらかの適応基準によって選択されているため、軽症例が多くなっていた。そのため、死亡率や長期予後よりも術後合併症の Outcome でその是非を判断すべきと思われた。横隔膜形成術の最も重要な Outcome

はヘルニアの再発であると考え、本 CQ に限って共通の Outcome の他に「再発」についても SR を行った。また、胸腔鏡手術が完遂できない場合、開腹手術への移行が必要となり、結果的に開腹手術だけを施行したときよりも侵襲が増えてしまうことを考慮し、完遂率に関しても考慮することとした。各文献における胸腔鏡手術の適応基準・完遂率・再発率については表 1 に示す（再発率は胸腔鏡手術を完遂できていない症例も分母に含んで算出されている）。

【RCT の評価】

まず、1 編の RCT についてであるが⁵⁾、術中の血液ガス値を Primary outcome にした研究であった。胸腔鏡群における術中の PaCO₂ が開腹群に比して有意に高く（83 vs 61mmHg, $p=0.036$ ）、pH も有意に低いことが示されていた（7.13 vs 7.24, $p=0.025$ ）。術中呼吸管理にリスクが存在するため、新生児 CDH に対する胸腔鏡手術に警鐘を鳴らす内容となっていた。一方、Follow 期間が短いため、有害事象（死亡・再発）の発生が 0 であったが、本ガイドラインの Outcome に関しては評価不能であった。以上より、Study design として RCT は存在したが、死亡や再発に関しては参考になるものではなかった。

【観察研究の評価】

8 編の観察研究が二次 Screening に残り⁶⁻¹³⁾、死亡・再発の Outcome に関して SR を行った。在宅呼吸管理・CP/MR/Ep を Outcome に設定した研究は存在しなかった。

まず死亡の Outcome に関しては、胸腔鏡群において有意に死亡率が低い結果となった（RR 0.18 [0.09-0.38] $p<0.0001$ ）。

Study or Subgroup	Thoracoscopic		Open		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total				
Gourlay	0	20	1	18	5.7%	0.30 [0.01, 6.97]	2009	
Cho	2	29	6	28	24.4%	0.32 [0.07, 1.46]	2009	
Keizer	1	23	5	23	13.1%	0.20 [0.03, 1.58]	2010	
Gander	0	26	1	19	5.6%	0.25 [0.01, 5.75]	2011	
Tsao	3	151	730	4239	44.3%	0.12 [0.04, 0.35]	2011	
Tanaka	0	10	0	14		Not estimable	2013	
Nam	0	16	5	34	6.9%	0.19 [0.01, 3.19]	2013	
Total (95% CI)		275		4375	100.0%	0.18 [0.09, 0.38]		
Total events	6		748					

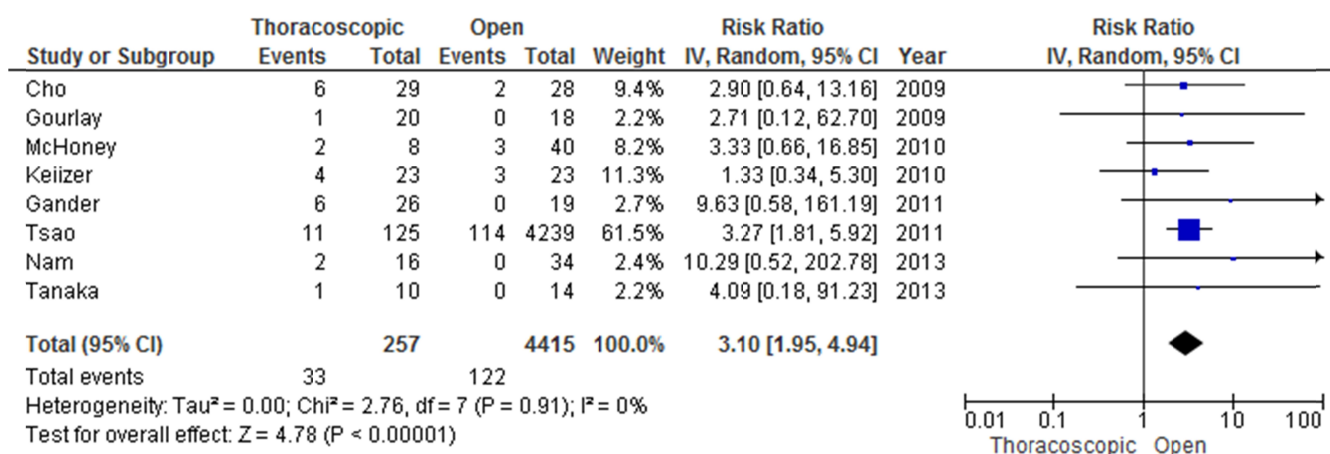
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.32, df = 5 (P = 0.93); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.48 (P < 0.00001)

しかし 8 編中 7 編の観察研究において⁷⁻¹³⁾、術者もしくは施設基準などにより、胸腔鏡手術が安全に施行できる群が胸腔鏡手術群として意図的に選択されていた。これにより、介入群は対照群に比して軽症になっている可能性が高く、対象選択に関する重大な Bias が存在すると判断した。その内 1 編の文献においては⁷⁾、心奇形・術前 ECMO・手術時の換気圧・手術時の Oxygenation index によって対照症例の Matching が行われていた。しかしこの基準では心奇形・術前 ECMO がいない場合、手術に至るまでの経過の差異が反映されないため、症例の重症度を合致させる Matching としては不十分であると考えられた。

8 編中 1 編の観察研究においては⁶⁾、胸腔鏡の適応を何らかの基準で決めているわけではなく、介入の有無は年代で分けていた（開腹手術 2001～2004 年 vs 胸腔鏡手術 2004～2007 年）。しかし 2004 年を境に大幅に治療方針を変更しており、ケアの差に関する重大な Bias が存在すると考えられた。実際、後期群の ECMO 施行率が有意に低く（6.9% vs 28.6%, $p=0.04$ ）、死亡率も低かった（6.9% vs 21.4%, $p=0.14$ ）。

以上より、胸腔鏡群における死亡率低下に関しては、非常に Bias が多いため額面通りに受け取るわけにはいかず、判定不能と結論した。

次に、再発の Outcome に関してであるが、胸腔鏡群において有意に再発率が高い結果となった (RR 3.10 [1.95-4.94] $p < 0.00001$).



死亡の Outcome と同様、胸腔鏡群は対照群に比して軽症になっている場合が多く、重症度選択における重大な Bias が存在すると判断した。しかし死亡の Outcome とは異なり、軽症群が多いと思われる胸腔鏡群において再発率が高くなっているため、その影響は深刻に受け取るべきと考えられた (効果減少交絡)。更に Relative risk も 3.10 ($p < 0.00001$) であり、比較的大きな影響があると思われた。

内視鏡手術の成績を検討する際、完遂率は重要な指標のひとつである。今回検討した文献において、施設ごとの完遂率の中央値は 74.9% (60.0 ~ 96.6%)、Overall の完遂率は 89.3% であった (表 1)。完遂不能の原因として、技術的な問題に加えて、術中の呼吸循環動態落ち着かないことによるものが挙げられていた。新生児 CDH の内視鏡手術においては、適応症例の選択が極めて重要と考えられた。

最後に、完遂率と再発率の関連について示す。内視鏡手術の合併症について検討する際、内視鏡的に完遂されたか否かを加味して考える必要がある。完遂できなかった場合は開腹手術に移行するため、対照群と同等の手術がされたことになる。よって、完遂率が低い場合は非完遂症例を除外して検討すべきである。しかし、完遂に関する記載が明瞭な 7 編の観察研究の内、完遂症例のみの再発率が示されているのは、完遂率が 61.5% だった 1 編のみであり⁸⁾、それ以外の 6 編においては非完遂症例を含めた再発率が提示されていた。この 6 編中には完遂率が 60% 台の文献が 2 編^{10, 13)}、70% 台が 1 編含まれていた⁹⁾。このことから、前述の再発率は開腹手術への移行症例を含んだデータであり、非完遂例を除外した場合、更に再発率が増加する可能性があると考えられた。

以上より、胸腔鏡手術群は開腹手術群と比較して、再発率が高いと判断せざるを得なかった。

【まとめ】

新生児 CDH に対する内視鏡外科手術の死亡率や長期予後に対する影響は不明であった。一方、再発率は明らかに高くなっており、技術の向上に加えて適応症例の選別化が必要と思われた。内視鏡外科手術は一般的に低侵襲とされているが、呼吸循環動態が落ち着かない新生児に対する胸腔鏡手術は、手術室への移動・側臥位・術中の肺圧迫・CO₂ による送気などが致命的な侵襲になることを留意する必要がある。各文献における胸腔鏡手術の適応基準は様々であり (表 1)、コンセンサスに関しては今後の課題と考えられた。

以上より、新生児 CDH に対する内視鏡外科手術は、良好な創部の整容性を考慮しても、全例に対して一律に施行すべきではないと考えられた。施行する際には、各施設・外科医の技術的な側面を考慮すると共に、患児の呼吸循環動態を見極め、適応症例を十分に選別することが必要であると思われた。

表 1 各文献における胸腔鏡手術の適応基準・完遂率・再発率

	胸腔鏡手術の適応基準	症例数	完遂率	再発率
Bishay 2013 ⁵⁾	HFO・iNO・ECMO なし FiO ₂ < 40%, 昇圧剤なし 体重 > 1.6kg, 心奇形なし	5	100%	-
Cho 2009 ⁶⁾	側臥位で 2 時間バイタル変動なし 昇圧剤なし, FiO ₂ < 50%, Pre-ductal SaO ₂ > 90% 平均気道内圧 < 13 mmHg)	29	96.6%	20.7%
Gourlay 2009 ⁷⁾	心奇形なし, 術前 ECMO なし 最大吸気圧 < 26cmH ₂ O Oxygenation Index < 5	20	95.0%	5.0%
McHoney 2010 ⁸⁾	生後, 呼吸障害なし	8	61.5%	25.0%
Keijzer 2010 ⁹⁾	外科医の判断	23	73.9%	17.4%
Gander 2011 ¹⁰⁾	記載なし	26	65.4%	23.1%
Tsao 2011 ¹¹⁾	登録データのため記載なし	125	記載なし	7.9%
Nam 2013 ¹²⁾	HFO・iNO・ECMO なし 肋骨奇形なし	16	87.5%	12.5%
Tanaka 2013 ¹³⁾	iNO なし 側臥位で 10 分間バイタル変動なし 手術室までの用手換気可能	10	60.0%	10.0%

【引用文献】

1. Lansdale N, Alam S, Losty PD, et al. Neonatal endosurgical congenital diaphragmatic hernia repair: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2010 Jul;252(1):20-6.
2. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates. NICE interventional procedures guidance [IPG379] 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG379>
3. Vijfhuize S, Deden AC, Costerus SA, et al. Minimal access surgery for repair of congenital diaphragmatic hernia: is it advantageous?--An open review. *Eur J Pediatr Surg.* 2012 Oct;22(5):364-73.
4. Dingemann C, Ure B, Dingemann J. Thoracoscopic procedures in pediatric surgery: what is the evidence? *Eur J Pediatr Surg.* 2014 Feb;24(1):14-9.
5. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, et al. Hypercapnia and acidosis during open and thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: results of a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2013 Dec;258(6):895-900.
6. Cho SD, Krishnaswami S, Mckee JC, et al. Analysis of 29 consecutive thoracoscopic repairs of congenital diaphragmatic hernia in neonates compared to historical controls. *J Pediatr Surg.* 2009 Jan;44(1):80-6.
7. Gourlay DM, Cassidy LD, Sato TT, et al. Beyond feasibility: a comparison of newborns undergoing thoracoscopic and open repair of congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg.* 2009 Sep;44(9):1702-7.
8. McHoney M, Giacomello L, Nah SA, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia:

- intraoperative ventilation and recurrence. *J Pediatr Surg.* 2010 Feb;45(2):355-9.
9. Keijzer R, van de Ven C, Vlot J, et al. Thoracoscopic repair in congenital diaphragmatic hernia: patching is safe and reduces the recurrence rate. *J Pediatr Surg.* 2010 May;45(5):953-7.
 10. Gander JW, Fisher JC, Gross ER, et al. Early recurrence of congenital diaphragmatic hernia is higher after thoracoscopic than open repair: a single institutional study. *J Pediatr Surg.* 2011 Jul;46(7):1303-8.
 11. Tsao K, Lally PA, Lally KP. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011 Jun;46(6):1158-64.
 12. Nam SH, Cho MJ, Kim DY, Shifting from laparotomy to thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: early experience. *World J Surg.* 2013 Nov;37(11):2711-6.
 13. Tanaka T, Okazaki T, Fukatsu Y, et al. Surgical intervention for congenital diaphragmatic hernia: open versus thoracoscopic surgery. *Pediatr Surg Int.* 2013 Nov;29(11):1183-6.

CQ10

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？
推奨草案	新生児 CDH の長期的な合併症ならびに併存疾患にはヘルニア再発，呼吸器合併症，神経学的合併症，身体発育不全，難聴，胃食道逆流症，腸閉塞，漏斗胸，側弯，胸郭変形などがあり，長期的なフォローアップが奨められる．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	①（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する ②（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する

新生児先天性横隔膜ヘルニア（Congenital diaphragmatic hernia：CDH）の長期的合併症について CQ 内容から Outcome を設定することは出来ず，既存の Review を参照することとなった．

新生児 CDH の長期的な合併症ならびに併存疾患としては以下のようなものがあり，QOL が損なわれる可能性がある．

【呼吸機能障害】 肺高血圧の持続や慢性肺疾患に移行する可能性がある．一旦正常化した呼吸機能でも成人期に閉塞性障害，拘束性障害を再度引き起こす可能性も示唆されている^{1,2)}．

【消化管機能障害】 胃食道逆流症を認めることがある，欠損孔の大きさやパッチの有無が risk factor となる³⁻⁵⁾．また，腸閉塞を起こす可能性がある．

【身体発育障害】 呼吸機能障害，胃食道逆流症，哺乳障害など多因子による発育障害が見られることがある^{6,7)}．

【神経障害】 精神発達遅延と行動障害を認めることがある^{8,9)}．

【聴覚障害】 感音難聴のリスクが報告されている．

【筋骨格異常】 胸郭変形，脊柱側彎症が報告されている^{10,11)}．

本邦では 2013 年に新生児 CDH 長期生存例に対する大規模なフォローアップ調査が行なわれた（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業）¹²⁾．この調査では，本邦 9 施設の新生児 CDH 228 例の内，長期生存例 182 例が対象となっている．

フォローアップ中の合併症の内訳は表 1 に示す通りであった．いずれの合併症も認めない症例は全体の 31.4%であった．

各調査年齢における合併症の割合は，発達遅延症例が 1.5 歳時，3 歳時，6 歳時 26.2%，22.0%，19.4%であった．運動発達障害は，1.5 歳時 14.9%から 6 歳時 8.8%と経時的に軽快傾向であったが，言語発達遅延は 1.5 歳時 20.8%から 6 歳時 31.4%と長期に及ぶ傾向があった．1.5 歳時，3 歳時，6 歳時の体重が 10 パーセントイル未満の症例は 47.5%，39.3%，36.8%であり，少なからず身体発育障害の問題が存在した．聴力障害は 1.5 歳時 8.9%，6 歳時 13.5%に認めた．在宅酸素を要する症例は 1.5 歳時，3 歳時，6 歳時に 6.7%，3.6%，2.3%と減少しているものの，呼吸器合併症による入院は 13.4%，14.7%，33.3%と増加傾向を認めた．腸閉塞に関しても 9.9%，8.0%，17.8%と増加傾向を示していた．

以上より，新生児 CDH は長期的に様々な合併症・併存疾患を呈する可能性があり，長期的なフォローアップを継続することが必要である．合併症の内容・程度によっては患児の QOL を著しく低下させる可能性があるため，強く推奨することとした．

表 1 新生児 CDH 長期生存例における合併症・併存症の頻度

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

【引用文献】

1. Nakayama DK, Motoyama EK, Mutich RL, Koumbourlis AC. Pulmonary function in newborns after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Pulmonol.* 1991; 11: 49–55.
2. Koumbourlis AC, Wung JT, Stolar CJ. Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41: 1716–21.
3. Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A *et al.* The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41: 888–92.
4. Van Meurs KP, Robbins ST, Reed VL *et al.* Congenital diaphragmatic hernia: long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr.* 1993; 122: 893–9.
5. Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2008; 121: 627–32.
6. Cortes RA, Keller RL, Townsend T *et al.* Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J. Pediatr. Surg.* 2005; 40: 36–45.

7. Muratore CS, Utter S, Jaksic T, Lund DP, Wilson JM. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2001; 36: 1171–6.
8. Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A *et al.* Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 250–6.
9. Chen C, Friedman S, Butler S *et al.* Approaches to neurodevelopmental assessment in congenital diaphragmatic hernia survivors. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42: 1052–6.
10. Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Clin. Perinatol.* 1996; 23: 873–87.
11. Vanamo K, Rintala RJ, Lindahl H, Louhimo I. Long-term gastrointestinal morbidity in patients with congenital diaphragmatic defects. *J. Pediatr. Surg.* 1996; 31: 551–4.
12. 高安 肇, 増本 幸二. 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. 平成 25 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) 総括研究報告書

CQ1	新生児 CDHの蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら、児の呼吸・循環状態の重症度に応じて、気管挿管、人工呼吸管理、静脈路確保、薬剤投与、胃管挿入などの治療を速やかに行うべきである。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	1（強い）：「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2（弱い）：「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する
CQ2-1	新生児 CDHの予後改善を考慮した場合、Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？
推奨草案	新生児 CDHに対して Gentle ventilationは考慮すべき呼吸管理方法である。

準治療や平成

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）研究分担報告書を参考にしました。

初期治療のポイントは、正確なモニタリングと児の呼吸・循環状態に応じた集学的治療の円滑な導入がポイントになります。呼吸・循環状態が不安定な児では、気管挿管、人工呼吸、静脈血管路の確保、病態に応じて必要な薬剤の投与、胃管挿入による胃内の減圧も必要と考えられます。モニタリングの際には、動脈血管路、中心静脈血管路の確保も必要になります。これらの処置を短時間で正確に行う事が求められる点において、十分な医療スタッフの確保や症例経験が多いことが望ましいと考えられます。出生直後は、児の状態も不安定な状態であることから、集中治療室に移行した後も十分なモニタリングを怠らないようにすることが肝要であると考えます。

CQ1	新生児 CDHの蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，児の呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うべきである．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	1（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する 2（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する
CQ2-1	新生児 CDHの予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？

Gentle ventilation（GV）とは，新生児 CDHの呼吸管理方法に関して 1990年代に提唱された概念です．人工呼吸管理は設定を変えることができ，強目に設定すれば血中の酸素（O₂）が高く，二酸化炭素（CO₂）が低くなります．従来は正常値の血液ガス検査結果を得ることが呼吸管理の目標とされており，結果的に人工呼吸器を強めに設定せざるを得ませんでした．有効な肺高血圧治療方法がなかった時代においては，血中 CO₂濃度を低く保つことが肺高血圧管理の上で重要な要素でもありました．しかし高い設定の人工呼吸器による換気は肺に様々な形で傷害をもたらし，その後の肺機能に致命的な障害を残すことが知られてきました．そうしたことを背景に，人工呼吸器の設定を下げ，肺にやさしい呼吸管理を目指すために提唱されたのが GVです．人工呼吸器の設定を下げるにより血液ガスの値は当然悪化しますが，それをある程度までは許容するという概念も GVには内包されています．具体的には，血中 pH が維持できる程度までの高 CO₂血症を許容し，組織への酸素供給が最低限維持できる程度までの低 O₂血症を許容するという内容です．世界的に GVは広く受け入れられるようになってきましたが，予後に対する有効性については依然明らかではありませんでした．

今回，既存の知見を集約した結果，GVの概念自体は間違っただけのものではないと結論付けました．ただ，純粋に GVの有無のみを比較した研究はなく，長期予後への影響は今後の課題となっています．

以上より，新生児 CDHに対する GVは，考慮すべき呼吸管理方法と思われます．患児の状況を考慮した上で担当医師と十分話し合い，方針を決めるとよいと考えます．

CQ1	新生児 CDHの蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，児の呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うべきである．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	1（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する 2（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する
CQ2-1	新生児 CDHの予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？

HFV（high frequency ventilation）とは，生理的呼吸回数の4倍以上の換気回数と，非常に小さな一回換気量を用いて行う人工呼吸の総称をさします．HFVには高頻度陽圧換気法（HFPPV），高頻度ジェット換気法（HFJV），高頻度振動換気法（HFO）などの方式が含まれます．特にHFOはピストンポンプを5-40Hzの頻度で振動させて，1回換気量1-2ml/kgといった非常に少ない1回換気量で行う人工呼吸法で，肺損傷を最小限にできるため，肺の未熟な未熟児，呼吸窮迫症候群などによく用いられます．本邦では1980年代から導入されはじめ，新生児領域を中心に多くの施設で用いられています．

本ガイドラインでは，新生児CDHに対するHFVの有効性について検討しました．その結果，科学的根拠は低いですが，新生児CDHの呼吸管理においてHFVは有効であると考えられました．特に重症例では換気効率の優れたHFVを使用することで，結果的にGentle ventilation（CQ2-1参照）の概念に沿っていることとなり，強く推奨されるべきと考えられました．

患児の状況を考慮した上で担当医師と十分話し合い，方針を決めるとよいと考えます．

CQ1	新生児 CDHの蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，児の呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うべきである．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	1（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する 2（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する

CDHは横隔膜に穴があいており，この穴から小腸，大腸，胃，脾臓，肝臓などおなかの中の臓器が胸に入り込みます．そのため，呼吸を行う肺の成長が妨げられたり，肺が圧迫されたりします．肺が小さい状態（肺低形成）では，肺の血管も十分に発達していません．胎児期は，肺で呼吸をしていないため，胎児循環とよばれる出生後とは異なる血液の流れをしています．その特徴の一つに，肺高血圧とよばれる状態があります．胎児循環では，胎盤から酸素を多く含む血液が臍帯静脈を流れ，心臓まで到達します．そして，効率よく血液を循環させるため，呼吸をしていない肺へは血液をほとんど流さないようにして，全身へ血液を送ります．肺へ血液を流さないようにするために，肺の血管抵抗をあげ，肺血管の圧を高くしています．これが肺高血圧という状態です．出生後の新生児は，肺で呼吸を始めます．そうすると，通常は肺の血管の圧が下がり，肺へ血液が流れやすくなります．しかし，CDHでは肺の血管が少ないことや，発達が悪いことから，また，出生後の呼吸が不十分であることから，肺の血管の圧が高いまま（肺高血圧の状態が残ったまま）になります．このような状態を遷延性肺高血圧症とよびます．遷延性肺高血圧症では，肺へ血液が流れにくいいため，エネルギー源である酸素が全身で不足します．また，心臓の負担も増えます．そのため，なるべく早く肺高血圧を治す必要があります．一酸化窒素（NO）は，もともと，血管の内皮（血管の内側を覆っている膜）から産生されている物質で，血管を広げる働きをしています．一酸化窒素吸入療法（iNO）とは，NOガスを気道から肺に投与し，肺の血管を拡張させる治療法です．肺へ直接投与するので，全身の血管を拡張させることがないため，低血圧を起こしません．CDHを除く 35週以上の低酸素性呼吸不全の新生児を対象とした iNOの研究で，iNOが新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全を改善させることがわかり，現在，新生児遷延性肺高血圧症の標準的治療となっています．肺高血圧のある新生児 CDHに対し iNOは，科学的な根拠は十分ではないのですが，死亡率を改善させる可能性があります．また，iNOは血圧低下などの全身への副作用も少なく，治療を行う際にも人工呼吸器の回路にiNOの装置を組み込むだけなので患者さんへの負担がほとんどありません．以上より，肺高血圧のある新生児 CDHに対し iNOは，考慮すべき治療法と思われれます．臨床症状，バイタルサイン，超音波検査などにより肺高血圧の有無を評価し，肺高血圧が認められる場合は，その重症度や全身の状態などを考慮した上で，iNOを行うかどうか十分に検討し，方針を決めるとよいと考えます．

CQ1	新生児 CDHの蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，児の呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うべきである．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	1（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する 2（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する
CQ2-1	新生児 CDHの予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？
推奨草案	新生児 CDHに対して Gentle ventilationは考慮すべき呼吸管理方法である．

新生児 CDHにおける肺サーファクタント投与の有効性について系統的文献検索を行った結果，新生児 CDHにおける肺サーファクタント投与の有効性に関する医学的根拠は乏しいという結果でした．ただし，早産児の呼吸窮迫症候群に対して肺サーファクタントを投与することは，既に保険適応となっていますので，児の状態・病態を考慮したうえで各施設の判断でサーファクタントの投与を検討される必要はあります．サーファクタント投与によって，気道抵抗が上昇したために投与量を減量した報告¹⁾もありますので，投与の際には気道閉塞をおこさないような注意が必要であると考えます．本邦における専門家の意見としても多くの施設が一律にはサーファクタントの使用をおこなっていない現状があります．使用の際には，サーファクタント投与による利点と欠点を十分に考慮した上で主治医の先生とお話をされて使用するできであると考えます．

CQ1	新生児 CDHの蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，児の呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うべきである．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	1（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する 2（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する
CQ2-1	新生児 CDHの予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？
推奨草案	新生児 CDHに対して Gentle ventilationは考慮すべき呼吸管理方法である．

新生児 CDHへのステロイドの全身投与が予後を改善させるというエビデンスは，現段階ではありません．しかし CDH患児において，自分の体から分泌されるステロイドホルモンが通常に比して少ないことを示すデータは存在します．そのため，ステロイド投与が病態の改善に寄与する可能性はあると考えられます．また，CDH患児は低血圧や慢性肺疾患など，ステロイドが有効な病態を呈することが知られており，このような個別の病態に対するステロイド投与は，エビデンスのある医療行為です．以上より，CDH患児に対する全身性ステロイド投与は，患児の状態によっては考慮すべき治療上の選択肢であると考えられます．副作用について十分配慮した上で，担当医師と十分話し合い，治療方針を決めるとよいと考えます．

CQ1	新生児 CDHの蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，児の呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うべきである．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	1（強い）：「実施する」または「実施しない」を推奨する。（2）：「実施

CDHは肺高血圧を認めることがあります（肺高血圧については CQ3を参照して下さい），中にかなり難治な重度の肺高血圧や遷延する肺高血圧を認めることがあります．このような重症肺高血圧のある新生児 CDHに対し，一酸化窒素（NO）を除いた薬剤の中で，現時点においては，予後を改善させるはっきりした証拠のある肺血管拡張剤はありません．NOを除く肺血管拡張剤は，点滴や内服による投与となり，全身に薬剤の影響が及ぶので，肺血管を拡張させ肺血流を増やす作用もありますが，全身の血圧低下などの副作用もおこる可能性があります．以上より，重症肺高血圧のある新生児 CDHに対しては，臨床症状，バイタルサイン，超音波検査による評価などにより患児の状況をよく把握した上で，肺血管拡張剤の投与をするかどうか，また，どの肺血管拡張剤を使用するかをよく検討し治療方針を決めるとよいと考えます．

CQ1	新生児 CDHの蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，児の呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うべきである．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	1（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する 2（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する
CQ2-1	新生児 CDHの予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？

Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)とは，膜型人工肺を用い，体外循環によって保存的治療に反応しない重症循環呼吸不全患者に対して行う呼吸循環補助のことです．1972年により初めて成人での成功例が報告され，新生児では 1975年に胎便吸引症候群に対し使用され，1977年に横隔膜ヘルニア症例での ECMO成功例が報告されています．現在のところ，新生児 CDHにおける ECMOの役割は明確ではありませんまだ不明です．症例数の少ないランダム化試験で ECMOの使用により短期間の生存率の改善が認められましたが，長期における予後の改善は認めませんでした．いくつかの非ランダム化試験で ECMOを使用できなかった時代に対し，ECMOの使用できるようになって生存率の改善が報告されましたが，時代背景の違いや他の治療内容の進歩が異なるため ECMO単独の効果は未だ不明です．近年は他の治療が良くなり，Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)の登録者でも年々減少傾向で見られているため，ECMOの効果が不明瞭となってきています．ECMO自体に肺を成長させる効果はないので呼吸改善の余地がある症例にのみ考慮しても良いかと考えます．しかし，ECMOには出血，脳血流障害のリスクがあり，聴力障害や神経学的合併症を引き起こす可能性もあるため，使用に関してはそれらを考慮した上で担当医師と十分話し合い，決定するとよいと考えます．

CQ1	新生児 CDHの蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，児の呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うべきである．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	1（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する 2（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する
CQ2-1	新生児 CDHの予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？

新生児 CDHの手術時期に関する議論は，時代背景と集学的医療の発展とともに時を同じくして議論されてきた歴史的背景があります．手術時期の変遷をまとめると下記ようになります．

- 1940年代～ 1980年代前半；米国出生直後に CDHと診断された場合，緊急手術で嵌入臓器による肺の圧迫を解除することが唯一無二の救命法である考えられていました．
- 1980年代後半；英国，米国出生直後には新生児遷延性肺高血圧症が発症するために，24時間～48時間以上経過して待機的に手術を行うべきであるという考え方が広まり，徐々に待機手術の有用性を示唆する報告がされました．
- 1990年代前半～；米国 1990年代前半には，米国を中心として重症例に対して ECMOを導入することで手術を待機して行うことで重症例も救命できる可能性があると考えられていました．
- 1990年代以降～；欧米，日本など新たな治療法として，NO，HFO，肺サーファクタント，ECMO，gentle ventilationなどの様々な医療機器の開発・進歩，管理方法の変遷に伴い，従来までの治療＋早期手術を historical controlとする前期群と新規治療法と待機手術を組み合わせた後期群の有用性を比較検討し，後期群の有用性を示唆する報告が増えました．
- 2000年～現在；日本本邦から早期手術の有用性を報告する文献が発表された後，早期手術が良いのか，待機手術が良いのかという確固たる医学的根拠に乏しいまま，自施設のマンパワー，ハード面・ソフト面を考慮した上で，患児の全身状態や医療従事者の嗜好により手術時期が決定されているのが本邦の現状と考えられます．2013年の厚生労働省科学研究費補助金：難治性疾患克服事業：「新生児 CDHの重症度別治療指針の作成に関する研究」の研究報告書によれば，生後 96時間以上経過して手術を行った場合，生後 96時間以内と比較して生命予後は低下しています．一般的には，生後 96時間以上経過しても全身状態が安定化しない場合には比較的重症例であることが予想されますが，この結果によって手術時期が左右されることはなく，あくまで個々の症例に応じて手術時期は決定されるものと考えられます．
- 2014年；米国 CDH Study Group 米国 CDH Study Groupは，現在までに欠損孔と重症度が関連している事を報告してきました．1385例の後方視的検討では，重症度を加味して多変量解析した結果，ECMOを必要としない軽症例に対しては，待機手術が必ずしも生命予後に影響を及ぼさないことを明らかにしました²²⁾ up0 nosupersub

以上のような経緯を経て，本 CQにおける推奨文は「新生児 CDHの予後を考慮した場合，全身状態が安定化した状態で手術をおこなうことを弱く推奨する．但し，疾患多様性や重症度を考慮した場合の手術時期の設定は困難である．」としました．新生児 CDHの手術時期に関しては，全身状態が安定化した後に手術を行うことが一般的ではありますが，出生後の重症度や合併奇形の有無などを総合的に評価した上でなければ，手術時期の判断は困難でありますので，出生後の状態を主治医の先生に十分に評価して頂いたうえで手術時期を決定するべきであると考えられます．

CQ1	新生児 CDHの蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，児の呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うべきである．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	1（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する 2（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する
CQ2-1	新生児 CDHの予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？
推奨草案	新生児 CDHに対して Gentle ventilationは考慮すべき呼吸管理方法である．

近年の内視鏡外科手術の進歩は目覚ましく，横隔膜ヘルニアに対する内視鏡外科手術も一般的な医療行為になりつつあり，保険収載もされています．しかし新生児 CDH症例に対して内視鏡外科手術が有用であるかに関しては不明な点が多く，様々な臨床研究が現在進行形で行われています．内視鏡外科手術の適応を考える際，新生児 CDHとその他の横隔膜ヘルニアとの違いとして，以下の点が挙げられます．

当然のことながら，新生児は体が小さいため，手術の難易度が高い

一般的に，CDHは発症時期が早いほど重症であることが知られている

新生児期の CDHは横隔膜欠損部分が極端に大きい場合がある

CDHに対する手術方法に関して，現在までに多くの臨床研究が行われていますが，本ガイドラインでは「新生児 CDHの予後を考慮した場合，内視鏡外科手術は有効か？」という観点から知見を整理し，推奨を作成することとしました．

結論は，以下の 2点に集約されました．

内視鏡外科手術による死亡および長期予後に対する影響は，現段階においては判断不能

内視鏡外科手術は開腹 or開胸手術に比して再発率が高いため，以下の知見も得られました．

- ・ 約 1/4の症例で内視鏡外科手術が完遂されておらず，依然技術的に困難な治療法である
- ・ 患児への侵襲を最小限にするためには，適応症例を十分に選別する必要がある

以上より，「新生児 CDH全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは勧められない」と結論付けました（推奨文前段）．しかし内視鏡外科手術は通常，創部の整容性が優れていますので，「施行に際しては，患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて，適応を慎重に検討することが奨められる」ことを付記しました（推奨文後段）．

重症度や状態は患児ごとに異なりますので，それらを考慮した上で担当医師と十分話し合い，手術方法を決めるとよいと考えます．

CQ1	新生児 CDHの蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，児の呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うべきである．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	1（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する 2（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する
CQ2-1	新生児 CDHの予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？
推奨草案	新生児 CDHに対して Gentle ventilationは考慮すべき呼吸管理方法である．

新生児 CDHは重症度によって経過が全く異なる疾患であり，長期的合併症においても同様のことが言えます．当CQでは“新生児CDHの長期的な合併症にはどのようなものがあるか？”“新生児 CDHの長期的なフォローは必要か？”について言及しました．

長期的合併症は呼吸器機能障害，消化管機能障害，発育障害，神経障害，聴覚障害，筋骨格異常を含む多くものがあります．【呼吸器機能障害】肺高血圧の持続や慢性肺疾患に移行する可能性があり，一旦正常化した呼吸機能でも成人期に閉塞性障害，拘束性障害を再度引き起こす可能性があります．【消化管機能障害】胃食道逆流症を認めることがあります．欠損孔の大きい症例やパッチが必要となるような

重症例において多く見られる傾向にあります．また，長期的には腸閉塞が認められることがあります．【発育障害】呼吸器機能障害，胃食道逆流症，哺乳障害など多因子による発育障害が見られることがあります．【神経障害】精神発達遅延と行動障害を認めることがあります．【聴覚障害】感音難聴のリスクが報告されています．【筋骨格異常】胸郭変形，脊柱側彎症が報告されています．

日本における大規模調査では中長期合併症がない症例は 31.4%であり，合併症の内訳はヘルニア再発10.7%，聴力障害13.5%，在宅酸素を必要とする呼吸障害8.9%，気管切開が必要となった症例0.6%，人工呼吸が必要となった症例0.6%，肺血管拡張薬が必要となった肺高血圧症8.9%，利尿薬・循環作動薬が必要となった循環障害3.8%，胃食道逆流症で手術を要した症例10.2%，内科治療を要した症例22.4%，腸閉塞13.5%，胃瘻・経管栄養を必要とする症例が12%，漏斗胸9.6%，側弯13%，胸郭変形7.8%，停留精巣17.6%でした．後遺症については発達遅延症例が 1.5歳時，3歳時，6歳時に変わらず20%前後に認めており，在宅酸素を要する症例は 1.5歳時，3歳時，6歳時に6.7%，3.6%，2.3%と減少しているものの，呼吸器合併症による入院は13.4%，14.7%，33.3%と増加傾向を認めております．腸閉塞も9.9%，8%，17.8%と増加しておりフォロー継続の必要性を支持する結果になっています．

小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに 診療ガイドライン作成に関する研究：嚢胞性肺疾患

研究分担者 黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授
 瀧本 康史 国立成育医療研究センター 外科 医長
 野澤 久美子 神奈川県立こども医療センター 放射線科 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

研究要旨

【研究目的】先天性嚢胞性肺疾患に関する本邦の臨床情報のデータベース化ならびにその解析を完成し、これに基づいて出生前診断症例、新生児症例に対する治療、管理の指針策定のためのガイドライン作成の準備を進めることを目的とした。研究の初年度は、臨床情報の解析を完成し、ガイドラインのスコープ、クリニカル・クエッションの策定にとりかかることを目標とした。

【研究方法】昨期研究班の全国調査とその中間解析を引きついで、日本小児呼吸器外科研究会 59 施設を対象とした一次調査と、同施設中の拠点的な 10 施設で治療された症例に対するより詳細な二次調査の結果をデータベース化し、その詳細解析を行った。さらにクリニカル・クエッションの策定作業に着手し、ガイドライン中の解説事項として記述すべき先天性嚢胞性肺疾患の分類案を検討した。

【研究結果】一次調査では出生前診断症例 375 例、生後診断症例 499 例、総計 874 例が同定された。二次調査では出生前診断例 194 例、生後診断例 234 例、合計 428 例に対するより詳細な調査が行われた。出生前診断例の在胎週数、出生時体重の中央値は正常範囲内にあり、胎児肺病変の発見時期は中央値 24 週であった。出生前診断例の検討では、胎児超音波では 163 例中 22 例で胎児水腫徴候、21 例で羊水過多がみられ、胎児 MRI では 119 例中 11 例で胎児水腫徴候がみられた。生後診断例も含めて生後 5 分の APGAR スコアは 241 例中 36 例が 8 点未満であった。出生前診断例と新生児例 165 例の生後 30 日における転帰は 93 例が軽快退院し、60 例が入院中、2 例が転院し、8 例が死亡していた。17 例は人工呼吸管理中で、他の 14 例は酸素療法を要していた。全適格例中手術後有害事象として気胸（19 例）、呼吸不全遷延（10 例）、肺炎（14 例）、胸水貯留（8 例）などが多く、生後 30 日以降も含めると 14 例が死亡していた。非 CCAM 症例で、妊娠後期に病変体積の比率が下がる傾向がはっきりしてくることがわかった。これらの最終解析結果を勘案して、先天性嚢胞性肺疾患の分類試案が策定された。さらに診療ガイドラインのクリニカルクエッションが策定された。

【結論】最終解析においても、出生前診断される本症症例の 10%程度が周産期のハイリスクであり、周産期症例の死亡率は 3.3%（8/245）であったが、併発症などでその後死亡する症例も相当数見られた。昨期のデータでは妊娠後期に 1.5～1.6 を超えた値のまま推移する VI は危険因子と考えられている。今回の研究班で策定した分類試案では、二次的な肺分化遅延を先天性嚢胞性腺腫様奇形(CCAM)より分けており、一次的な CCAM と妊娠後期に嚢胞性病変の大きさの変化のない症例で、生後早期の手術を推奨する方向性が示された。さらにガイドライン策定作業がすすめられつつある。

A . 研究目的

先天性嚢胞性肺疾患は、代表的な先天性の小児呼吸器疾患であり、Congenital Cystic Adenomatoid Malformation (CCAM, 先天性嚢胞性腺腫様奇形)や肺分画症、気管支閉鎖症などいくつかの異なる疾患概念が含まれる。これまでに臨床的、組織学的、あるいは発生学的な観点から諸種の分類が提唱されているが、分類と臨床経過との相関に関しては国内外ともに未確立である。加えて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か、出生直後に重篤な呼吸不全を呈して治療に難渋する。出生前診断技術の進歩と普及により先天性嚢胞性肺疾患は胎生期からの診断が可能となったが、本邦におけるこうしたハイリスク症例の頻度や、リスクの予測因子は未だに確立されていない。米国の一部の施設では子宮内胎児死亡の危険が高い可能性のある症例に対する胎児手術も治療の選択肢になっているが、その適応基準は各胎児治療施設で個別に定められているに過ぎず、医療体制や社会背景の異なる本邦での流用は不可能である。そのため本邦において嚢胞性肺疾患に対する先端治療を行うためには、まず先天性嚢胞性肺疾患の分類を確立し、この分類に基づいたハイリスク症例の頻度を全国規模で明らかにする必要がある。組織学的、放射線学的な危険因子を明らかにして、重症度分類を確立し、最終的に重症度に応じた治療指針を策定することが、国内各施設の治療レベルを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集積が必要不可欠である。

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

昨期の研究班では、出生前画像、周産期の臨床像、重症度、切除肺の病理組織学的診断などを全国的な規模で調査し、データベースを構築することが目指された。データベースの解析により、本疾患の出生前から新生児期にかけた臨床像を詳細に把握し、重篤な症例の頻度を推定し、さらに周産期画像情報や病理診断などと重篤な経過との相関を解析して危険因子を探索することが目的とされた。加えて、本疾患の発生・病理学的分類の基盤を構築し、新たな分類案の提唱も目指された。二次調査が進行中の時点における中間解析の結果は、在胎後期における病変体積や組織学的なCCAMの診断と重篤な経過の高い相関が示され、非常に有意義な警鐘となった。しかしながら成人疾患とは異なり、症例の希少性から臨床情報の調査には時間を要し、さらに一時調査結果に基づいて二次調査対象施設を拡大したことから、データ収集・解析は今年度も継続して行われることになった。

今年度の本研究班は、上記の疾患調査のデータ収集、解析を完了し、これにより分類試案、ガイドライン作成への初期段階に着手することを目指した。

B . 研究方法

1. 先天性嚢胞性疾患症例の全国調査

(1) 2002年1月1日～2012年12月31日に出生し、嚢胞性肺疾患と出生前診断された症例（在胎22週以降の子宮内死亡例は含める）
(2) 1992年1月1日～2012年12月31日に出生した症例のうち、生後に嚢胞性肺疾患と診断された症例を対象として全国の小児外科施設に対して調査票の送付、記入の形式で調査を行なう方針とした。すなわち本邦において本疾患に対する出生前診断の概念、技術が普及、均てん化された過去10年の出生前診断例を中心に調査を行った。

1) 一次調査（昨期研究班にて完了）

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

2) 二次調査

代表研究者、分担研究者の所属、関連する7施設および一次調査で治療症例の顕著に大きい3施設を新たな調査対象施設に加えて、嚢胞性肺疾患治療の拠点施設と位置づけ、これらの施設を対象により詳細な二次調査を行なった。二次調査対象施設は以下の通り

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 外科
兵庫県立こども病院 小児外科
自治医科大学 小児外科
東京都立小児総合医療センター 外科
国立成育医療研究センター 外科
東北大学 小児外科
九州大学 小児外科
鹿児島大学 小児外科

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

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

3) データセンター

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

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

2 標本の両側Student-t検定を行なった。

今年度の研究班では、昨期研究班でデータ収集が一部完遂できなかった新たな調査対象3施設分のデータを中心にデータ収集を完了し、データセンターにて最終モニタリングレポートを作成した。

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

2. ガイドライン策定作業

上記の調査結果を踏まえて、先天性嚢胞性肺疾患に対する診療ガイドライン策定の作業を開始した。今年度に取り組みられたステップを以下に列挙する。

1) 疾患の定義

旧来の定義を、病理学的に見直して新たに定義した。

2) 分類試案の策定

発生学的な視点から、最新のCPAM (Congenital Pulmonary Airway Malformation) の概念を取り込んだ分類試案を策定した。

3) 重症度分類案の策定

今年度、データ収集を完了した全国調査結果を勘案し、重症度分類案を策定した。

4) クリニカル・クエッションの策定

本研究班で策定する診療ガイドラインは、MINDS 2014年版のマニュアルに準拠して作成することとし、クリニカルクエッションの洗い出しを開始した。

C. 研究結果

1. 先天性嚢胞性疾患症例の全国調査

(1) 一次調査結果

昨期の全国一次調査では調査対象 59 施設中 37 施設 (62.7%) より調査票が回収された。37 施設のうち、新生児期に手術する症例のあった施設は 14 例、2 ヶ月未満の乳児に対する手術症例のあった施設は 15 例で、残る 8 施設では待期的手術のみが行なわれていた。このうち該当症例数が 40 例を超える 10 施設が high volume center として抽出され、これらの施設の症例に対してより詳細な二次調査が行われた。一次調査において全国で同定された先天性嚢胞性肺疾患症例は合計 874 例で、うち出生前診断例 375 例、生後診断例 499 例であった。

(2) 二次調査

調査症例数

今年度のデータ回収終了時までに拠点的 10 施設より適格例として 428 例の二次調査結果がデータベース化され、続いて解析が行われた。428 例中、出生前診断症例は 194 例、生後診断例は 234 例あり、生後診断例のうち出生前診断例と新生児期発症例を含めた周産期診療例は 245 例あった。欠測項目があるために調査項目により症例数がばらつくものの、可能な項目は全体で集計が行われた。

出生前診断例の demographic data

2002 年から 10 年間の出生前診断症例で解析適格症例は 194 例あった。性別は 103 例が男性で、1.13 : 1 で若干男児が多かった。一方で生後診断例 234 例のうち男児は 121 例で、男女比は概ね同様であった。出生前診断例の在胎週数は 26 ~ 41 週、中央値 38 週、出生時体重は 818 ~ 4300g、中央値

2965g で、出生時身長は 30.0~54.0cm、中央値 48.8cm であった。生後診断例では在胎週数 26-43 週（中央値 38 週）、出生時体重 472-4266g（中央値 2956g）、出生時身長 29.4-52.5cm（中央値 48.0cm）で、出生前診断例と有意な違いは見られなかった。

肺病変の発見と診断

最初に胎児画像に異常のみられた時期に関しては、後方視的にデータの得られた“生後診断例”も含めて 210 例が解析適格とされ、12-42 週（中央値 24 週）であった。出生前の診断名には CCAM 140 例、肺葉外肺分画症 18 例、肺葉内肺分画症 16 例、気管支閉鎖 16 例、肺葉性肺気腫 9 例、気管支原性嚢胞 9 例などが含まれた。

胎児超音波画像について

出生前の超音波画像に関する情報は出生前診断例 163 例、生後診断例の後方視的検討例 16 例の計 179 例で得られた。このうち肺の占拠性画像は 152 例でみられ、74 例で縦隔偏移がみられた。胎児水腫徴候は 27 例でみられた。胎児水腫徴候のうち皮下浮腫が 12 例、胎児腹水が 15 例、胎児胸水が 11 例でみられた。

胎児 MRI 画像について

胎児 MRI の情報は 120 例で得られ、縦隔偏移は 57 例で指摘されていた。胎児水腫徴候は 11 例でみられ、特に胎児腹水は 10 例で見られた。罹患肺葉は左下葉が 47 例と最も多く、左上葉 31 例、右下葉 32 例、右上葉 14 例、右中葉 14 例であった。7 例では病変の限局診断ができなかった。また、80 例が macrocystic type、36 例が microcystic type とされていた。

出生時情報

1992 年 1 月 1 日 ~ 2012 年 12 月 31 日に出

生した全 428 例の集計では、出生場所は院内出生 205 例、院外出生 142 例、回答記載なしが 81 例で、出生前診断例、母体搬送例が過半数を超えていた。分娩様式は自然経膣分娩が 136 例、計画経膣分娩が 41 例、予定帝王切開が 53 例、緊急帝王切開が 52 例あり、その他の症例では情報がなかった。出生前診断例 194 例に限ってみると、院内出生は 166 例と圧倒的に多く、自然経膣分娩 82 例、計画経膣分娩 33 例、予定帝王切開 38 例、緊急帝王切開 32 例であった。帝王切開を選択した理由は、先天性嚢胞性肺疾患による呼吸障害や生直後の緊急手術を考慮した症例が 20 例、胎児機能不全が 13 例、母体の理由によるものが 49 例、その他の理由によるものが 27 例であった。

病変のサイドは左側が 188 例、右側が 145 例、両側性が 5 例で、その他の症例では情報がなかった。

生下時の APGAR スコアは 1 分での情報の得られた 247 例のうち 9 点が 50 例、8 点が 139 例、8 点未満が 58 例で（うち 5 点未満は 31 例）あった。16 例は気管内挿管を受けていた。

生後 5 分の APGAR スコアのデータは 241 例で得られ、うち 10 点が 19 例、9 点が 145 例、8 点が 41 例、8 点未満の症例が 43 例（うち 5 点未満は 20 例）みられた。

治療的介入

人呼吸管理の有無に関する情報は 300 例で得られ、83 例が挿管・人工呼吸管理を受けていた。出生前診断例では 192 例中 45 例が、生後診断例でも 141 例中 38 例が人工呼吸管理を受けていた。ECMO は出生前診断例 189 例中 2 例、生後診断例 130 例中 4 例で行われていた。HF0 は出生前診断された 190

例中 25 例、生後診断例 130 例中 17 例で使用され、NO は出生前診断例 189 例中 19 例、生後診断例 130 例中 11 例で使用されていた。全体で酸素投与を要した症例は情報のある 318 例中 143 例、気管切開は 8 例で行われていた。生後 30 日以内の再挿管率をみると出生前診断例で 7 例、生後診断例で 6 例となっており、生後診断例で治療的介入を要した症例のほとんどは新生児期発症例であることが示唆された。

手術

出生前診断例、生後診断例も合わせた 428 例の手術適応は、呼吸障害が 131 例、体重増加不良・経口摂取不良が 3 例あり、その他は X 線写真異常陰影などによっていた。アプローチは、情報のある 391 例中 371 例が開胸に対して胸腔鏡補助下は 20 例のみであった。

手術時の罹患肺葉は左下葉が 147 例と最も多く、次いで右下葉が 121 例、左上葉が 59 例、右上葉が 58 例、右中葉が 23 例となっていた。左右とも下葉が圧倒的に多く、MRI 画像での集計とは若干異なる傾向であった。

手術術式は一肺葉切除が 292 例と圧倒的に多く、次いで区域切除 32 例、2 肺葉切除 13 例、肺切除 13 例の順であった。嚢胞開窓術も 2 例含まれ、さらにその他の手術を受けた症例が 57 例あった。術中合併症の記載は 3 例でみられた。

手術後の合併症

全適格例 428 例のうち 79 例で延べ 92 件手術後の合併症がみられた。合併症の内訳をみると、気胸が 19 例と最も多くみられ、次いで肺炎が 15 例、呼吸不全が 11 例、治療レベルの乳糜胸や胸水貯留が 8 例にみら

れた。嚢胞遺残は 7 例でみられたほか、胸郭変形も 7 例でみられた。さらに中枢神経系の合併症が 5 例でみられ、その内訳は脳室内出血が 3 例、脳室周囲白質軟化症が 1 例、痙攣が 1 例であった。最終的な合併症の転帰として、後遺症害なく完治が 12 例、治癒・軽快は 46 例で、3 例が未回復、2 例が回復するも後遺症害ありと回答された。1 死亡例は 14 例あり、うち 11 例は呼吸不全による死亡であった。その他、頭蓋内出血、合併する心・大血管・気管の奇形、病変増大による左肺全摘による死亡例が各 1 例ずつあった。

手術後遠隔期の合併症に関する情報は 362 例で回答されており、37 例が遠隔期合併症を記載していた。この中では胸郭変形が 30 例と最も多く、次いで嚢胞遺残の 4 例であった。7 例では合併症に対する手術が施行されていた。

病理

切除肺の施設病理診断は 387 例で回答が得られた。この中では CCAM が 189 例で最も多く、次いで気管支閉鎖症、肺葉内分画症がともに 65 例、肺葉外肺分画症 45 例、気管支原生嚢胞 14 例、肺葉性肺気腫 9 例、Bulla 2 例で、上記以外の診断がついた症例も 9 例あった。CCAM の病型については、CCAM 型 86 例、型 81 例、型 8 例、病型不明 11 例であった。70 例では CPAM の病型も併記されており、内訳は 0 型 1 例、1 型 22 例、2 型 23 例、3 型 1 例、4 型 2 例、病型不明 21 例となっていた。出生前診断例 170 例中では 110 例が CCAM で、気管支閉鎖症と肺葉外肺分画症がともに 25 例、肺葉内肺分画症が 19 例、肺葉性気腫が 2 例であったのに対して、生後診断例 192 例中では

CCAM は 79 例で、次いで肺葉内肺分画症が 46 例、気管支閉鎖症が 40 例、さらに肺葉外肺分画症が 20 例、肺葉性気腫が 7 例で、出生前診断例に CCAM が多い傾向がみられた。

付帯的なマクロの病理所見として、61 例で区域気管支の閉塞が確認されており、25 例で肺動脈の走行異常が認められた。

放射線画像・検査

放射線画像・検査に関する回答は全適格例 428 例中 156 例で得られた。使用された modality は、単純撮影 136 例、CT 胸部 147 例、気管支造影 43 例、血管造影 46 例、気管支ファイバー 61 例であった。嚢胞の形態は macrocystic type 98 例、microcystic type 32 例、その他では不明であり、50 例は嚢胞周囲の浸潤影を伴っていた。さらに分葉不全が 50 例、気管支分枝異常は 6 例で診断され、22 例では気管支閉鎖が診断された。肺分画症を示唆する異常血管は 51 例で描出され、気腫像は 31 例でみられた。

新生児嚢胞性肺疾患の転帰

生後 30 日における転帰に関しては、新生児期に診療対象となった 245 例の情報が得られた。165 例が軽快退院し、64 例が入院中、7 例が転院し、8 例が死亡していた。

33 例がこの時点でまだ何らかの呼吸補助を必要としており、そのうち 18 例は人工呼吸管理中で、1 例では気管切開が造設されていた。他の 15 例も酸素療法を要していた。6 例は肺血管拡張薬の使用を要した。

手術が行なわれた症例は 137 例、手術待機中の症例が 60 例で、31 例は有症状で経過観察中であった。一方で 1 例では病変が消失し、その他は無症状で手術未実施となっていた。

肺病変体積 (Volume Index; VI)

昨期の解析により以下のような結果が得られているので、今年度報告書にも添付記載する。

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

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

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

2. ガイドライン策定作業

全国調査の解析結果を勘案して、先天性嚢胞性肺疾患に対する診療ガイドライン策定の作業を開始した。

1) 疾患の定義 (資料 3-1)

旧来の嚢胞性肺疾患の定義は、病変の肉眼的所見を中心とした定義であったが、顕微鏡的嚢胞による病変を包括することに矛盾しないように、病理組織学的な視点を加えて定義文案を策定した。

2) 分類試案の策定 (資料3-2)

発生学的な視点を軸に、副肺芽など肺芽発生の異常に起因する疾患と、気管支・肺発生過程における各段階の異常と想定したCPAM (Congenital Pulmonary Airway Malformation) の概念を取り込んだ分類試案を策定した。これに現段階では、先天的な要因による気管支閉鎖症を加えて、先天性嚢胞性肺疾患とした。

3) 重症度分類案の策定 (資料3-3)

全国調査結果を勘案し、重症度分類案を策定した。分類は治療の緊急性を軸に、生命の危険が迫っており直ちに手術・治療を要する重症、と生命の危険はないものの早期の治療が必要な中等症、待期的治療が可能な軽症の3段階にわけた。重症例の基準には出生前評価における肺病変のサイズなど、全国調査において注目されたリスク因子を盛り込んだ。さらに中等症の基準には、同様に全国調査においてハイリスクとの相関が指摘されたCCAMの病理組織診断を盛り込んだ。

4) クリニカル・クエッションの策定 (資料3-4)

ガイドラインの策定にあたり、まずスコープの策定を目指したが、それと同時並行してクリニカル・クエッションの洗い出しを行った。

D. 考察

本研究班では、昨期に本邦で初めて先天性嚢胞性肺疾患に関する周産期から術後遠隔期までに至る包括的な全国調査に着手した。海外でも本疾患に対するこうした大規模の調査の報告は見られず、ほとんどが単一施設の症例検討に終わっている。

昨期の同一課題の報告書においては、データ集積の進捗状況と中間集計結果が報告され、出生前診断例、生後診断例にわけて各々の視点から解析結果がまとめられた。今年度からの研究班では、昨年度よりも詳細調査の対象を拡大して全国調査のデータ集積と解析を完了し、それに基づいた先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドラインを策定することが目標とされた。初年度である今年度は、まず解析の終了と、疾患の定義・分類、重症度評価など、ガイドライン策定の基盤項目を整備することを目的とした。以下に、これら基盤項目の整備に関する本研究班における議論を述べる。

1) 嚢胞性肺疾患の定義試案について (資料3-1)

旧来、先天性嚢胞性肺疾患とは、先天性の病因により、肺実質内に、気道以外に、不可逆的に嚢胞腔が存在するものと定義されていた。すなわち肉眼的に視認可能な嚢胞性病変を対象としており、肺膿瘍、pneumatoceleのような後天的かつ可逆性の病変は含まれない。さらに気管支拡張症における嚢胞様の腔は気道自身であり、これは気管支の疾患として嚢胞性肺疾患には含めないことになっていた。この結果、CCAM、肺分画症、bullae、bubblesをこの範疇の代表的疾患と位置づけ、これらの疾患の総称として先天性嚢胞性肺疾患という用語が記述されてきた。しかしながら、全国調査の集計結果をみると、CCAMの病理組織診断がついた症例中約5%は3型であり、画像診断上も3分の1の症例はmicrocystic typeとなっていた。すなわちこれらの病変の嚢胞は顕微鏡的な大きさであり、肉眼では嚢胞

性病変と視認しがたい。加えて CRF との突合せでは、これら顕微鏡的嚢胞をもつ症例が重篤で時に致命的な経過をとっており、臨床的には極めて重要な症例群と考えられた。したがってこれらの症例を矛盾なく包含できるように疾患の再定義を行った。すなわち、肉眼的、顕微鏡的な腔を持つように記述を従来の定義と変更した。

もう一点、考慮しなければならない点は CCAM の概念の変化である。Stocker による最初の CCAM の概念は、嚢胞壁の腺腫様の所見に重きが置かれていた。しかしながら近年、腺腫様組織が肺発生の停止を示唆するものとして Stocker 自身がこの概念を改めて、CPAM (Congenital Pulmonary Airway Malformation) という新しい概念を提唱している。21 世紀に入り、CPAM の概念は次第に広く定着しつつある。気道の中樞から末梢にいたるとの部位の発生が停止するかにより、病変の組織が異なる。そこで今回の疾患定義においては、嚢胞腔による定義に加えて、組織的に肺発生の停止が示唆されるものを全てこの範疇に含める基本姿勢を採用した。

2) 先天性嚢胞性肺疾患分類試案について (資料 3-2)

上述のような疾患定義の基本姿勢に基づいて、先天性嚢胞性肺疾患の分類試案が策定された。基本的に疾患の発生学的背景を軸に、CPAM のように気道の発生の異常が背景と考えられるもの、肺分画症のように副肺芽からの発生を背景とすると考えられるもの、前腸の発生異常を背景とするものに大きく分けられた。従来の疾患定義に含まれる疾患は、この分類のいずれかに新たに

分類されている。

一方で、今回の全国調査でマクロ病理検査上 15% 程度の症例に亜区域より近位の気管支に閉塞所見があり、画像検査でも 428 例中 22 例では気管支閉鎖の診断がついていた。気管支閉鎖症は言うまでもなく気管の疾患であり、気管疾患を削除項目とする先天性嚢胞性疾患の疾患定義と矛盾があるという指摘も研究班内から出された。これに対して班内で討議の結果、気管支閉塞から肺実質に出生前に嚢胞性病変が形成されることは確立された事実であること、気管・気管支狭窄などの他の気管疾患と比較して気管支閉鎖症の臨床的病態は明らかに嚢胞性疾患に近いと認め、同様の診療ガイドラインの適用が求められることなどから、気管支閉鎖症を先天性嚢胞性肺疾患に包含した方が、より現実的ではないかと結論された。現時点の分類試案では、上記の理由により気管支閉鎖症を独立した範疇として取り扱った。

3) 重症度分類案について (資料 3-3)

先天性嚢胞性肺疾患の重症度に関しては CCAM に対する出生前治療の適応と関連していくつかの報告を散見する。しかしながらそれらの多くは出生前に発見された肺病変を一括して扱ったもので、本研究のような疾患概念、発生学的背景に対する勘案が乏しく、本邦へそのまま適応できない情報であると考えられる。そこで、本研究班では先行の全国調査の結果を基盤とした。重症度は、重篤な呼吸器症状があり、速やかな治療を要する重症群、呼吸器症状は中等以下であるものの、感染や病変の増大による急激な症状の増悪の可能性があり、早期に

手術を要する中等症群、無症状で待期的に手術を予定することが可能な軽症群の3群に分類された。重症群に関しては、調査で明らかにされた出生前のハイリスク因子を盛り込んだ。特に胎児水腫所見や、肺病変の退縮傾向の欠如は重要なハイリスク因子として取り入れられている。胎児肺病変の体積を頭囲で除して標準化した体積指数(VI)は、先行研究および本研究班の調査で重篤な経過との相関が強いことが示されている。しかしながら、詳細な数値を重症度基準に盛り込むためには、さらに解析、検討が必要と思われる。現時点の試案においては、安全率を置いて、体積指数(VI)が1.5を超えるものを重症と扱うこととされている。

全国調査では、嚢胞性肺疾患の中でも重篤な経過を取る症例はCCAMの病理組織診断と相関性が高いことが示された。加えて先行研究ではCCAMは生直後に呼吸器症状がない場合にも、他の嚢胞性肺疾患よりも早期に下気道感染を発症する傾向があることが明らかにされている。そこで、CCAMが強く疑われる場合、無症状でも重症度を上げて中等症とするようにした。

今年度、疾患定義、分類、重症度の骨格が定められたが、さらに慎重に検討を継続してゆく予定である。

4) クリニカル・クエッションの策定 (資料3-4)

ガイドライン作成作業への着手の第一段階として、MINDSの2014年版ガイドライン作成マニュアルに遵守した作成手順を踏むこととした。今年度はクリニカル・クエッション案を挙げて、この検討を進めつつスコープを策定してゆく方法をとった。ガイ

ドラインは疾患の概念・概要、診断、治療、合併症にわけた。疾患の概念・概要に関してはクエッション&アンサー形式にせず、昨期研究班からの全国調査結果を解説に盛り込むこととした。現時点で10件の質問項目にまとめられているが、このクリニカル・クエッション素案をもとに今後、さらに推敲、検討し、スコープの完成と、PICO形式でアウトカムをつけて、システマティック・レビューの作業へ移行する予定である。

E. 結論

- 1) 昨期の研究班から引き続いて、一次・二次調査を合わせて874例の先天性嚢胞性肺疾患の症例の情報が集積された。特に今年度、high volume centerの428症例の二次調査データの集積と、解析が完了した。
- 2) 顕微鏡的病変、肺発生停止を示唆する組織所見を盛り込んで、先天性嚢胞性肺疾患を再定義した。
- 3) 発生学的背景を軸に、気管支閉鎖症を敢えて包含した疾患分類試案が策定された。
- 4) 胎児超音波検査、胎児MRI画像などで胎児水腫徴候や羊水過多など重篤な徴候の所見は10~15%にみられ、出生前診断例中の10~15%の症例は子宮内胎児死亡や生直後の重症呼吸障害などのハイリスク症例であると推定された。
- 5) これに基づいて、重症度分類を策定した。重症度は臨床的な治療の緊急度を軸に、ハイリスク因子を盛り込んで3群に分類された。
- 6) 先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドライン作成に着手し、ガイドライン素案をまとめた。これを元にスコープを完成し、さら

にシステマティック・レビューへ作業を進める予定である。

G . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1)Clinical and pathological features of congenital cystic lung diseases: A nationwide multicentric study in Japan. : Tatsuo Kuroda, Eiji Nishijima, Kosaku Maeda, Yasusih Fuchimoto, Seiichi Hirobe, Yuko Tazuke, Toshihiko Watanabe, Noriaki Usu ; Pacific Association of Pediatric Surgeons 2014 annual meeting (Banf, Canada, 2014 年 5 月) にて発表

H . 知的財産の出願・登録状況

なし

診断基準

肺内に先天性に気道以外の非可逆性病変があり、以下のいずれかに該当する場合、先天性嚢胞性肺疾患と診断する

- 1) 肉眼的な腔が単発あるいは多発性に見られる場合
- 2) 肉眼的に腔が見られない場合でも、病変組織に顕微鏡的な腔の形成や中枢から末梢までのいずれかのレベルで肺発生が停止した組織像が見られた場合

除外項目：

原発性肺腫瘍の組織内にみられる嚢胞性病変は含めない

後天性に肺感染による肺組織障害の結果形成された腔は含めない

表 . 先天性嚢胞性肺疾患の分類試案

-
- 1 . 気管支閉塞群(Bronchial obstruction)
 - ・ 気管支閉鎖症(Congenital Bronchial Atresia)*1
 - ・ 気管支狭窄症(Bronchial Stenosis)*1
 - ・ 外因性気管支狭窄(Extrinsic Compression of the Bronchus)*2
 - ・ 乳児肺葉性肺気腫(Infantile Lobar Emphysema)*3
 - 2 . 先天性肺気道奇形*4(Congenital Pulmonary Airway Malformation, CPAM)
 - ・ Type 0(Acinar Dysplasia or Agenesis)
 - ・ Type I (CCAM Type I)*5
 - ・ Type II(CCAM Type II)*6
 - ・ Type III(CCAM Type III)*7
 - ・ Type IV(Peripheral Acinar Cyst Type)*8
 - 3 . 肺分画症群(Bronchopulmonary Sequestration, BPS)
 - ・ 肺葉内肺分画症(Intralobar Sequestration)*9
 - ・ 肺葉外肺分画症(Extralobar Sequestration)
 - ・ 前腸由来管腔(食道・胃など)と交通のないもの(肺葉外肺分画症)
 - ・ 前腸由来管腔(食道・胃など)と交通のあるもの*10
 - 4 . 前腸重複嚢胞群(Foregut Duplication Cysts)群
 - ・ 気管支原性嚢腫(Bronchogenic Cysts)
 - ・ 腸管重複嚢腫(Enteric Duplication Cysts)
 - ・ 神経腸管嚢腫(Neurenteric Cysts)
 - ・ 前腸由来嚢腫(Foregut Cysts)*11
 5. その他
 - ・ 先天性肺リンパ管拡張症 (Congenital Pulmonary Lymphangiectasis, CPL)
-

- *1: 分枝異常や気管支粘膜の粘膜襞による狭窄を含む。粘液栓、異物、肉芽腫、繰り返す感染による場合は後天性と考えられるので区別して後天性の項目に入れる。
- *2: 外因とは、異常血管、拡張心、拡張血管、腫瘍による圧迫のこと。
- *3: 気管支の閉塞機転により肺胞腔が拡張した病態を表現した疾患名で、閉塞原因となる気管支異常が明確ならそれを記載する。肺胞数の増加が証明されればPolyalveolar disease or typeと記載する。
- *4: 英文疾患名を暫定的に和訳した。
- *5: Large cyst type (3 ~ 10cm径) , bronchioloalveolar carcinomaの発生源となる。
- *6: Medium cyst type(0.5 ~ 2.0cm径), Rhabdomyomatous dysplasiaの成分を有する。肺葉外肺分画症の半数例でこの組織所見がみられる。腎無形成、心疾患や肺葉外肺分画症などの合併をみる。
- *7: Small cystic or solid type (< 0.2mm径) 、頻度は多くない。
- *8: CPAM/CCAM Type Iと誤認されやすい。嚢胞を裏打ちしているFlattened epithelial cells(type I and II alveolar lining cells)を観察することで鑑別できる。
- *9:肺葉内肺分画症(下葉)では、肺靭帯付着部から体循環系の異常な弾性動脈が流入し、正常気管支との交通がなく、分画肺内の気管支構造は肺靭帯付着部が偽の肺門部(中枢側)になっている。しかも下葉の正常肺部には正常に分枝した気管支構造を有していることを要件とする。
- *10: 管腔で交通する場合は特異な病態となる。BPFM(Bronchopulmonary-foregut malformation)とは呼称せず、交通臓器を明記して個別の病名とする(例・食道と索条物(または管腔)でつながる左肺葉外肺分画症、右主気管支食道起始症、左下葉食道起始症、胃と索状物でつながる右肺葉外肺分画症、など)。
- *11: 肺、気管支、腸管、神経の成分が混在する嚢腫とする。

重症度分類（案）

- 1) 重症 周産期に生命の危険が迫っている可能性が予想あるもの
 - 臨床的に自発呼吸により呼吸機能が維持できない
 - 出生前超音波検査で病変部体積と頭囲の比率（以下LVR, $LVR = \text{病変の長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 0.52 / \text{頭囲}$ で計算）が1.5を越えるもの
 - 出生前評価で胎児水腫あるいは腹水貯留、皮下浮腫、胸水貯留のいずれかがみられるもの

- 2) 中等症 すぐに生命の危険はないが、速やかに治療が必要なもの
 - 瀕呼吸など軽微な呼吸不全症状がみられるもの
 - 下気道感染を反復するもの
 - CCAM (Congenital Cystic Adenomatous Malformation) が疑われ、画像上も縦隔偏移や他の正常構造の著明な圧排などがみられるもの

- 3) 軽症 待期的治療が許容されるもの
 - 臨床的に無症状であるもの
 - CCAMを疑わせる所見のないもの

CQ案

- 1 . 嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか 概況の解説のみか
- 2 . 診断
 - 1) 出生前診断のモダリティは
 - 2) 病変容積指標はリスク判定に有用か
 - 3) 重症度評価をどのようにするのか
 - 4) 生後診断の手段にはどのようなものがあるか
 - 5) 血管造影は推奨されるか
- 3 . 治療
 - 1) 手術はいつごろ行なうべきか
 - 2) 推奨される手術は
 - 3) 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか
- 4 . 合併症
 - 1) 合併症にはどのようなものがあるか
 - 2) 推奨されるフォローアッププランは？

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

小児重症気道狭窄に関する全国実態調査

研究分担者	前田 貢作	神戸大学大学院医学研究科小児外科学分野 客員教授
	肥沼 悟郎	慶応義塾大学医学部小児科 助教
	守本 倫子	国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科 医長
	西島 栄治	愛仁会高槻病院小児外科 部長
	二藤 隆春	東京大学医学部耳鼻咽喉科 講師

研究要旨

小児の重症気道狭窄に対して、本邦では初めての实態調査を実施し、その結果から科学的根拠を集積・分析した。小児の気道狭窄は咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄、気管・気管支軟化症に大きく分類されること、外科治療を要する重症例の発生頻度は5年間で800例以上である事が初めて解明された。ほとんどが先天性と考えられるが、喉頭狭窄に関しては低出生体重児に対する気管挿管管理の合併症としての後天性の要因も大きいことが判明した。

診断には内視鏡検査が有効であるが、近年の進歩によりCT画像による診断も重要であることがわかった。

適切に診断され、初期治療として気道確保された症例の予後は決して不良ではないものの、根治的な治療法の確立には至っておらず、長期間の治療を要する症例が多いことが判明した。

今後、適切な外科治療の開発により、患児の予後改善の可能性が示唆された。また、今回の検討より、診療ガイドラインの作成をすすめ、医療政策や社会保障制度の充実に資したいと考えている。

A. 研究目的

小児呼吸器形成異常・低形成疾患には、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、などが含まれ、いずれも小児呼吸器における形成異常や低形成に起因する難治性希少疾患である。新生児・乳児期に死亡する最重症例のみならず、仮に救命できても呼吸機能が著しく低下しているため、身体発育障害、精神運動発達障害、中枢神経障害に加えて、長期間に気管切開や在宅人工呼吸、経管栄養管理などを要する様々な後遺症を伴うことも稀ではない。かかる疾患のうちでも、気道狭窄は症例数が少なく、疾患の自然歴、重症度別の予後や外科治療の有効性などに関する本邦での多数例での検討は存在しないため、それらの精確な実態は不明である。

本研究の目的は、気道狭窄に対して、小児慢性特定疾患の指定にあわせた診断の手引き、および疾患概説を作成し、それに基づいて実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析すること。その結果より作成した診断基準(診断の手引き)や重症度分類の整合性を検証すること。主たる学会・研究会との連携の下に診療ガイドラインを作成し、難病の指定等を通じて医療政策や社会保障制度の充実に資することである。

【研究概要】

1.1 研究名

気道狭窄に関する全国実態調査

1.2 研究責任者

前田貢作 (神戸大学大学院 小児外科学分野/兵庫県立こども病院)

1.3 研究組織

研究分担者：

肥沼悟郎 慶應義塾大学医学部 小児科
守本倫子 国立成育医療研究センター
耳鼻咽喉科

西島栄治 愛仁会高槻病院 小児外科

二藤隆春 東京大学医学部 耳鼻咽喉科

1.4 試験デザイン

多施設共同調査研究、後ろ向き、コホート研究

1.5 対象

小児気道狭窄症例について、日本における全症例数と外科治療が実施された症例数、予後に関する調査を国内の小児呼吸器疾患治療施設を対象として、下記の患児を調査対象とする。

被験者数の設定：本邦での全数を対象と考える(推定500例)

1.5.1 適格規準 (4疾患共通)

1. 2009年1月1日から2013年12月31日までの間に、内視鏡で診断された小児気道狭窄症とする。
2. 気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある。
3. 気管内挿管の管理、気管切開、鼻咽頭エアウェイ等の管理を要する。
4. 1ヶ月以上の人工呼吸管理や酸素療法を受けた事がある。
5. 診断時に16歳未満である。

1.5.2 除外規準 (4疾患共通)

1. 通常の手術で軽快する疾患
* 扁頭摘出など術後1週間程度で完治する疾患。
2. 神経性疾患による中枢性呼吸障害。
3. 腫瘍性疾患

1.6 評価項目 プライマリ・エンドポイント：各疾患の本邦における発生頻度と治療予後について実態をあきらかにする。

セカンダリ・アウトカム：疾患分類、診断方法、重症度、外科治療の有効性、根治的手術施行の割合、機能的予後、神経学的予後、再発の割合、他の合併症の発生の割合を検証する。

予後因子：出生前診断の有無、合併奇形、合併する染色体異常、出生後の早期の各種データ（在胎週数、出生時体重、Apgar スコア、画像診断など）。

1.7 研究期間

倫理委員会承認から 2015 年 3 月まで

B . 研究方法

1 . 一次調査：

小児気道狭窄について、日本における全症例数と外科治療が実施された症例数、予後に関する調査を国内の小児呼吸器疾患治療施設を対象として実施する。（資料 4-1）

2 . 二次調査：（資料 4-2）

一次調査で同意の得られた施設を

対象に、二次調査票（資料 4-3）を用いた最近 5 年間の後方視的観察研究を行う。

3 . 気道狭窄の疾患分類（咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管気管支狭窄、気管気管支軟化症）気道狭窄に対する治療（気管切開、拡張術、形成術等）の実施状況による生命予後、治療後の呼吸状態について検討する。

4 . 観察研究の結果から小児気道狭窄の発生頻度、種類の実態の解析、軌道狭窄治療の適応基準の作成、小児気道狭窄症の診断・治療ガイドラインの作成に焦点を当てて、重症度別治療指針を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、各施設の倫理委員会の承認を得て行われており、倫理面での問題はないものと考えられる。

C . 研究結果

1. 1 次調査結果

1.1 1 次調査有効回答割合（表 1）

表 1

1 次調査対象施設	施設数	有効回答数	(%)
小児外科学会認定施設	98		
教育関連施設	57		
小児慢性特定疾患申請施設	189		
その他	41		
合計	385	281	72.9%

1.2 治療を要した症例数（表2）

表 2

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症	合計
二次調査協力 施設 (97)	81	307	175	262	825
二次調査非協 力施設 (10)	3	31	4	29	67
計 (107)	84	338	179	292	892

2. 2次調査結果

2.1 治療例の集計

- ・全登録例：624 例
- ・全適格例：500 例

3. 背景因子の集計

3.1 患者背景（表3、表4）

表 3

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
性別				
男	34	112	40	85
女	27	112	42	57
発症時期				
先天性	51	87	71	84
後天性	7	82	8	24
不明	3	52	3	32
出生から診断まで（日）	59	214	81	139
中央値	48	147.5	117	138
範囲	0-4546	0-5786	0-5780	2-5838

表 4

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
診断方法 (複数回答あり)				
内視鏡	52	208	64	134
MRI	2	0	2	2
CT	8	45	57	39
X線	13	11	6	3
その他	8	10	4	1
出生前診断				
あり	6	6	3	15
なし	54	214	78	127

3.2 出生時所見 (表5、表6)

表 5

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
在胎週数 (日)	37.5	37.0	37.0	38.0
(範囲)	(22-41)	(23-41)	(24-41)	(23-41)
出生体重 (g)	2313	2350	2400	2425
(範囲)	(482-4300)	(396-4046)	(624-5015)	(494-4438)
Apgar 1分	5.4	5.8	6.0	6.3
Apgar 5分	7.2	7.4	7.6	7.7
挿管の有無				
あり	29	148	45	84
なし	32	70	36	53

表 6

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
合併奇形				
あり	47	109	64	110
なし	12	114	19	30
合併奇形の種類				
消化器系	6	22	19	27
循環器系	18	65	56	80
腎泌尿器系	5	12	8	14
神経系	18	24	7	20
頭蓋顔面奇形	26	32	9	26
染色体異常	15	27	13	43

3.3 症状 (表 7)

表 7

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	59	202	81	135
症状				
呼吸困難	46	173	58	114
頻呼吸・努力呼吸	27	99	44	79
チアノーゼ	18	68	27	67
喘鳴	29	89	42	55
体重増加不良	21	43	14	50
その他	6	6	5	6

3.4 合併する機能異常（表 8）

表 8

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
合併する機能障害				
体重増加不良				
あり	41	108	42	98
なし	18	114	33	41
精神運動発達障害				
あり	47	111	25	101
なし	10	108	48	35
てんかん・痙攣				
あり	17	33	6	25
なし	40	188	73	109

3.5 在宅医療（表9）

表 9

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
在宅医療				
気管切開				
あり	39	155	23	85
なし	19	61	56	53
在宅人工呼吸(HMV)				
あり	13	35	14	62
なし	42	180	60	72
在宅酸素療法(HOT)				
あり	21	48	18	60
なし	34	168	56	73
栄養管理(複数回答あり)				
経口	16	134	50	60
経管栄養	28	54	16	47
胃瘻	15	33	11	35
経静脈栄養	2	0	0	2

3.6 生命予後（表 10、表 11）

表 10

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支狭窄	気管・気管支軟化症
症例数	61	224	82	143
生命予後				
症状の再発				
あり	9	21	10	34
なし	40	148	60	68
不明	8	53	9	35
予後				
軽快	17	65	41	41
治療継続中	33	141	21	70
死亡	8	9	15	22
不明	1	7	5	9
死因				
原疾患による	3	3	5	7
合併症による	1	0	7	8
他疾患による	2	2	5	5
事故	0	0	0	0
不明	2	4	1	5

表 11

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
治療後再入院				
あり	30	134	35	69
なし	28	85	45	66
再入院の回数				
5回未満	31	127	58	74
5～9回	5	37	7	16
10回以上	5	14	5	12

D. 考 察

小児の重症気道狭窄に対して、本邦における実態調査を実施して科学的根拠の集積・分析を試みた。これに基づいて、診断基準（診断の手引き）や重症度分類を作成したうえで、診療ガイドラインを作成し、小児慢性特定疾患の指定や難病の指定（資料 4-4）を通じて本症医療政策や社会保障制度の充実に資することを目的として本研究を施行した。

1次調査は小児の重症気道狭窄症の治療を行っていると推測される、日本小児外科学会専門医制度認定施設および教育関連施設に加えて、これまで気管狭窄症に対して小児慢性特定疾患を申請した実績のある施設および小児科・耳鼻咽喉科で小児の呼吸器疾患を主に扱っている施設 385 を抽出して行

った。この結果 281 施設（72.9%）から回答が得られ、治療を要した症例の回答いただいた施設に、さらに二次調査を依頼した。97 施設から 825 症例について調査協力が得られたが、2月末までに結果を回収できたのは 624 例であった。このうち適格例は 500 例で、これらの症例について以下の検討を加えた。

500 例の内訳は咽頭狭窄 61 例（12.2%）、喉頭狭窄 224 例（44.8%）、気管・気管支狭窄 82 例（16.4%）、気管・気管支軟化症 143 例（28.6%）であった。性差はいずれの疾患も同等であり、喉頭狭窄を除く 3 疾患では先天性と考えられるものが 8 割を占めていた。喉頭狭窄には、いわゆる抜管困難症の後天性声門下狭窄症が多く含まれるため、先天性と後天性の比率が同等

となった。

診断時期については乳児期が最も多く、喉頭狭窄については抜管困難症が含まれるため、遅れる傾向にあった。診断方法は、診断基準を内視鏡にて診断されたものを原則としたため、これが最も多いが、それ以外にはCTによる診断が多かった。また、気道狭窄症例は出生前診断されるものが極めて少ないことも、今回の調査で判明した。

出生時の所見からは低出生体重児の比率が高いが、喉頭狭窄を除く3疾患では出生直後の気管内挿管の頻度はそれほど多くないことがわかった。また合併奇形の頻度は極めて高く、すべての疾患群で半数以上に合併していることが判明した。

診断時の症状としては、やはり呼吸困難、頻呼吸、喘鳴が多く、外科治療を要する症例で重篤な症状を呈することがわかった。

合併する機能障害では体重増加不良と精神発達障害をどの疾患群でも半数以上に認めているが、てんかんや痙攣の頻度はそれほど多くないことが特徴的であった。

在宅医療に移行した症例の検討では気管切開による気道確保が行われている症例が気管・気管支狭窄を除く3疾患で半数以上にみられ、治療期間の遷延と、在宅医療への移行の頻度が高いことが判明した。しかしながら、在宅人工呼吸、在宅酸素の使用頻度はそれほど高くなく、気道狭窄症例では気道確保が適切になされれば、肺での換気状態は良好であることが判明した。

予後では適切に治療されると、症状の再発の頻度は少ない事が判明した。しかしながら、軽快率は気管・気管支狭窄を除いて予想より低く、治療に長期間を要していることが判明した。今回の調査期間中、半数以上の症例で治療が継続中であること、治療後の再入院の比率が高いことはこのことを如実に示している。

最後に死因であるが、本研究期間内での原疾患による死亡例は極めて少なく、適切に気道確保がされ、積極的な外科治療が選択されることで患児の予後が改善していく可能性が示唆された。

E. 結 論

小児の重症気道狭窄に対して、本邦では初めての実態調査を実施し、科学的根拠を集積・分析した。結果として、小児の気道狭窄は咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄、気管・気管支軟化症に大きく分類されること、外科治療を要する重症例の発生頻度は5年間で800例以上である事が初めて解明された。ほとんどが先天性と考えられるが、喉頭狭窄に関しては低出生体重児に対する気管挿管管理の合併症としての後天性の要因も大きいことが判明した。

診断には内視鏡検査が有効であるが、近年の進歩によりCT画像による診断も重要であることがわかった。適切に診断され、初期治療として気道確保された症例の予後は決して不良ではないものの、根治的な治療法の確立には至っておらず、長期間の治療を要する症

例が多いことが判明した。

今後適切な外科治療の開発により、
患児の予後改善の可能性が示唆された。

F . 研究発表

1 論文発表

- 1) Ono S, Maeda K, Baba K, Usui Y, Tsuji Y, Kawahara I, Fukuta A, Sekine S. Balloon tracheoplasty as initial treatment for neonates with symptomatic congenital tracheal stenosis. *Pediatr Surg Int*. 2014 Sep;30(9):957-60.
- 2) Hasegawa T, Oshima Y, Hisamatsu C, Matsuhisa H, Maruo A, Yokoi A, Bitoh Y, Nishijima E, Okita Y. Innominate artery compression of the trachea in patients with neurological or neuromuscular disorders. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Feb;45(2):305-11.
- 3) Mimura T, Miyata Y, Tsutani Y, Takamizawa S, Nishijima E, Okada M. Complete transection of the left main bronchus caused by blunt thoracic trauma in a child treated by bronchoplasty and lung parenchyma preservation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jul 4. [Epub ahead of print]
- 4) Watanabe T, Shimizu T, Takahashi M, Sato K, Ohno M, Fuchimoto Y, Maekawa T, Arai K, Mizutari K, Morimoto N, Kanamori Y. Cricopharyngeal achalasia treated with myectomy and post-operative high-resolution manometry. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Jul; 78(7):1182-5.
- 5) Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T. CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2014 Jun; 112 (2):154-9.
- 6) 前田 貢作, 小野 滋, 馬場 勝尚. 喉頭・気管軟化症の手術適応とタイミング. *小児外科* (0385-6313)46 巻 8 号 Page788-792(2014.08)
- 7) 関根 沙知, 前田 貢作, 田附 裕子, 柳澤 智彦, 辻 由貴. 胆道閉鎖症術後生体肝移植後に発見された先天性気管狭窄症の 1 例. *日本小児外科学会雑誌* (0288-609X)50 巻 4 号 Page814-817(2014.06)
- 8) 笹村 佳美, 前田 貢作, 市村 恵一. 小児気管切開患者における気管孔閉鎖への対応. *小児耳鼻咽喉科* (0919-5858)35 巻 1 号: 51-56, 2014

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

小児気道狭窄に関する全国実態調査のお願い

診療責任者殿

拝啓

初夏の候、皆様におかれましては、ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

現在小児の気管狭窄は小児慢性疾患の公費負担がありますが、その他の気道狭窄では入院や治療に多額の費用を要するにもかかわらず全く公費からの援助がない状況です。小児気道狭窄は各施設で取り扱われている症例数が少なく、疾患の自然歴、重症度別の予後や外科治療の有効性などに関する我が国での多数例での検討は存在しないため、それらの精確な実態は不明です。

現状を把握し、今後の政策提言につなげるため、この度、厚生労働科学研究費補助金の事業として、小児気道狭窄症の全国調査を行うこととなりました。今回の研究では国内で小児気道狭窄と診断された症例の実態調査をすることを目的としています。そのため、気道狭窄を扱っている施設の小児外科、耳鼻咽喉科、小児科を対象に、症例数と外科的治療の有無、のアンケートを配布させていただきます。さらに協力をいただける施設を対象に調査票を用いた二次調査を行う予定です。

ご多忙中のところ誠に恐縮ですが、2009年1月1日から2013年12月31日の期間に診断・治療された16歳未満の症例について、次ページのアンケートにご回答いただき、2014年6月 日までに同封の返信用封筒で郵送いただきますようお願い申し上げます。

今回の一次調査には患者の個人情報を含みませんので必ずしも患者の同意は必要ではありません(「疫学研究に関する倫理指針」第3の1(2)イ)。尚、本研究については兵庫県立こども病院の倫理委員会の承認を得ておりますが、ご不明な点がございましたら研究分担者までお問い合わせ下さい。

敬具

2014年6月

(平成26年度厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患等政策研究事業))

小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究

研究代表者：大阪大学大学院医学研究科 小児成育外科 臼井 規朗

分担研究：気道狭窄に関する全国実態調査

研究代表者：兵庫県立こども病院副院長

前田貢作(責任者)

研究分担者：慶應義塾大学医学部小児科

肥沼悟郎

国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科

守本倫子

愛仁会高槻病院小児外科

西島栄治

東京大学医学部耳鼻咽喉科

二藤隆春

(問い合わせ先)

〒654-0081 神戸市須磨区高倉台1-1-1

兵庫県立こども病院 小児外科 前田貢作

電話：078-732-6961

E-mail:komaeda_kch@hp.pref.hyogo.jp

小児気道狭窄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: 2009年1月1日から 2013年12月31日までの間に、貴院において内視鏡で診断された**小児気道狭窄**^(注)の症例はありましたか？

(注) 本研究で対象とされる**小児気道狭窄**とは、以下の4項目をすべて満たす場合とします。

1. 気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある
 2. 気管内挿管、気管切開、鼻咽頭エアウェイなどの管理が必要である
 3. 2週間以上の人工呼吸管理や酸素療法を受けた事がある
 4. 通常の手術で軽快する疾患は除外する(例:扁桃摘出など術後1週間程度で完治する疾患)
- * 神経性疾患による中枢性呼吸障害、腫瘍性疾患は除外する

あった

なかった

症例は何例ありましたか？

咽頭狭窄症（小顎症・顔面形成異常等）	（ _____ ）例
喉頭狭窄症（声門上・声門・声門下狭窄）	（ _____ ）例
気管・気管支狭窄症	（ _____ ）例
気管・気管支軟化症	（ _____ ）例

Q2: Q1 でご回答いただいた症例のうち、小児気道狭窄の治療として、外科的治療（気管切開や狭窄に対する直接的な治療）や鼻咽腔エアウェイ留置などを行った症例数は何例ですか？

咽頭狭窄症	（ _____ ）例
喉頭狭窄症	（ _____ ）例
気管・気管支狭窄症	（ _____ ）例
気管・気管支軟化症	（ _____ ）例

Q3: 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

* 登録の重複を防ぐため、貴院で治療された症例のみで調査ご協力をお願いいたします。

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。

小児気道狭窄に関する全国実態調査二次調査の手引き

1. 症例の対象者と非対象者

(1) 二次調査の対象者(次の症例が対象者です)

- 1) 2009年1月1日から2013年12月31日までの間に貴院において内視鏡で診断された小児気道狭窄症である。
- 2) 気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある。
- 3) 気管内挿管の管理、気管切開、鼻咽頭エアウェイ等の管理を要する。
- 4) 2週間以上の人工呼吸管理や酸素療法を受けた事がある。
- 5) 診断時に16歳未満である。

(2) 二次調査の非対象者(次のような症例は対象者ではありません)

- 1) 通常の手術で軽快する疾患。*扁桃摘出など術後1週間程度の入院で完治する疾患。
- 2) 神経性疾患による中枢性呼吸障害。
- 3) 腫瘍性疾患。

2. 倫理委員会(IRB)での承認について

本調査は、診療録に基づいた後方視的疫学調査であり、介入試験ではありません。二次調査にあたっては、研究実施4施設の倫理委員会(IRB)の承認を得ておりますので、個々の調査実施施設(研究協力施設)でのIRBへの申請や承認は不要と考えています。しかし、施設によっては、独自にIRBでの承認を必要と考える場合もありませんので、もしご不明の場合は、それぞれの施設のIRBにお問い合わせ下さい。

3. 連結可能匿名化

本調査では、連結可能匿名化を行うために、症例ごとに施設内管理番号を付けていただき、症例調査票には管理番号のみ記載していただきます。同封しましたカルテ番号対応表に、管理番号と症例の情報を記録し、責任医師が各施設で厳重に管理して下さい。(事務局・データセンターには送付しないで下さい。)なお、症例について、後日施設内管理番号を用いて問い合わせを行うことがありますので、カルテ番号対応表は大切に保管して下さい。

4. 症例調査票(CRF)

症例調査票は、4疾患共通ページ(6ページ)と、疾患別(各疾患毎4ページ)からなります。一度データセンターにお送りいただいた調査票について返却はできませんので、ご送付される前に、必ずコピーをお取り下さい。一次調査の際にご報告いただいた症例数に基づいて症例調査票をお送りしていますが、もし足りない場合は、データセンターまでご連絡下さればお送りします。また、未使用分をコピーしてご記入いただいても結構です。

5. 研究実施計画書

この全国実態調査に関する研究実施計画書は、同封いたしておりませんが、ご覧になりたい方やIRBの申請等で必要な方は、データセンターへご連絡ください。PDFファイルまたは郵送にて送付させていただきます。

6. データクリーニングについて

お送りいただいた症例調査票(CRF)に、空欄の項目があった場合や、他の項目との矛盾が生じするような回答があった場合(例:生年月日より、退院日の方が早いなど)は、データクリーニングのために、ご記入いただいた先生に再度お問い合わせをさせていただくことがあります。問い合わせの必要がないよう、できるだけ空欄での回答は避けて下さい。

7. 不明項目の取り扱い

診療記録を調べても不明の調査項目があった場合、調査票に「不明」のチェック欄があれば必ず「不明」にチェックして下さい。また「不明」のチェック欄がなくても、診療記録がなく、空欄とせざるを得ない場合は、調査項目欄に大きく斜線を引いて下さい。
(空欄のままの場合は、データーお問い合わせの対象となります。「不明」や「斜線」の項目については、データーのお問い合わせはいたしません。)

8. 謝金について

診療録に基づいて、症例調査票にデーターをご記入していただく先生には、大変貴重なお時間を頂くことになります。些少ではございますが、ご記入いただいた先生に、1 調査票あたり 2,000 円分のクオカードを、後日送らせて頂きます。
対象となる先生は、調査票表紙にお名前のある先生です。

10. 症例調査票 (CRF) の締め切り

症例調査票送付の締め切りは、平成 26 年 10 月 31 日とさせていただきます。これより送付が遅くなる場合、事前にデーターセンター (puhypo@jcrac.ac) へご連絡ください。

11. お問い合わせ

症例調査票や、その他本研究に関してご不明な点がございましたら、下記まで、お気軽にお電話かメールにてお問い合わせ下さい。

お問い合わせ先 (研究事務局)

〒654-0081 神戸市須磨区高倉台 1-1-1
兵庫県立こども病院 小児外科 前田貢作 (研究代表者)
TEL : 078-382-6961
E-mail : komaeda_kch@hp.pref.hyogo.jp

症例調査票についてのお問い合わせ・症例調査票 (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 JCRAC データーセンター 担当 : 山原・館尾
TEL: 03-5287-5121, FAX: 03-5287-5126
E-mail : puhypo@jcrac.ac

厚生労働省科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

気道狭窄に関する全国実態調査

2 次調査票

Ver 1.0 2014/9/18

施設名			
施設内管理番号 カルテ番号は書かないでください。	-		
	（内容の照会時に用います。貴施設内で患者を特定できるよう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保管して下さい）		
調査票作成日	2 0	年	月 日
調査票記載者		科	
（記載不要） データセンター記入欄	- A -		

注意事項

- ・記入後は必ずコピーをとり、各施設で保管してください。
- ・日付は西暦でご記入ください。（例 2010/1/1）
- ・ペンまたはボールペンで記入ください。
- ・該当する項目の または を付けてください。
- ・「複数選択」と書いていない場合は一つだけ選択してください。
- ・記入するデータのない用紙を除かないでください。
- ・記入するデータのない欄、ページには斜線を引いてください。
- ・被験者の 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。
- ・欄外のコメントはデータとして取扱いしません。
- ・他院で処置された症例は省いてください。

4 疾患共通	STUDY-ID	- A -
--------	----------	-------

選択基準

適格基準		
1. 2009年1月1日から2013年12月31日までの間に、内視鏡で診断された小児気道狭窄である。	はい	いいえ
2. 気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある。	はい	いいえ
3. 気管内挿管の管理、気管切開、鼻咽頭エアウェイ等の管理を要する。	はい	いいえ
4. 2週間以上の人工呼吸管理や酸素療法を受けた事がある。	はい	いいえ
5. 診断時に16歳未満である。	はい	いいえ

* 適格基準で「いいえ」がある場合は、組み入れになりません。

除外基準		
1. 通常の手術で軽快する疾患 * 扁桃摘出など術後1週間程度の入院で完治する疾患。	はい	いいえ
2. 神経性疾患による中枢性呼吸障害。	はい	いいえ
3. 腫瘍性疾患。	はい	いいえ

* 除外基準で「はい」がある場合は、組み入れになりません。

DC 記入 欄	Receive1()	Check1()	Check2()	Input1()	Input2()
	Conform()	Query()	Receive2()	Check3()	Input3()
	Conform()	Fix()	memo		

4 疾患共通	STUDY-ID	- A -
--------	----------	-------

- 1 患者背景

出生日	年 月 日
性別	男 女
疾患分類 注1)	咽頭狭窄症 喉頭狭窄症 気管・気管支狭窄症 気管・気管支軟化症
発生時期	先天性 後天性 不明
疾患の診断日	年 月 日
診断方法 (複数選択可)	内視鏡 MRI CT X線 その他
診断方法・その他詳細	
出生前診断の有無	あり なし
治療後再入院の有無	あり なし
再入院の回数	* 本疾患に関連して入院した回数(調査期間外も含む) 5回未満 5回以上10回未満 10回以上

注1) 疾患分類について:

- ・ 喉頭軟化症は、喉頭狭窄に含めて下さい。
- ・ 声門下狭窄は、喉頭狭窄に含めて下さい。
- ・ 血管輪は、気管・気管軟化症に含めて下さい。
- ・ 喉頭狭窄と気管軟化症などの重複例は症状の重い方(外科処置を加えた方)に登録してください。

4 疾患共通	STUDY-ID	- A -
--------	----------	-------

- 2 出生時所見

在胎週数	週
出生時体重	g
Apgar score 1 分	点
Apgar score 5 分	点
挿管の有無	あり なし
合併奇形の有無	あり なし
合併奇形の選択項目 (複数選択可)	消化器系 循環器系 腎泌尿器系 神経系 頭蓋顔面奇形
染色体異常の有無	あり なし
染色体異常ありの場合、その詳細	

- 3 症状

症状 (複数選択可)	呼吸困難 (抜管困難を含む) 頻呼吸・努力呼吸 チアノーゼ 喘鳴 (鼻閉音を含む) 体重増加不良 その他
---------------	---

4 疾患共通	STUDY-ID	- A -
--------	----------	-------

- 4 合併する機能障害

体重増加不良の有無	あり	なし
精神運動発達障害の有無	あり	なし
てんかん・痙攣の有無	あり	なし

①-5 在宅医療

現在の気管切開継続の有無	あり	なし
気管切開施行日		年 月 日
気管カニューレ抜去日		年 月 日
在宅人工呼吸療法（HMV）の有無	あり	なし
在宅酸素療法の有無	あり	なし
経口以外の栄養管理の有無	あり	なし
以外の栄養管理 ・ありの場合	経管栄養 胃瘻 経静脈栄養	

4 疾患共通	STUDY-ID	-A-
--------	----------	-----

- 6 生命予後

症状の再発の有無	あり	なし	不明
最終生存確認日	年	月	日
転帰	軽快 治療継続中 死亡 不明		
死因	原疾患による 合併症による 他疾患による なんらかの事故 不明		

咽頭狭窄は 7 ページへ

喉頭狭窄は 1 1 ページへ

気管・気管支狭窄は 1 5 ページへ

気管・気管支軟化は 1 9 ページへ

咽頭狭窄	STUDY-ID	- A -
------	----------	-------

重症度

狭窄部位 (複数選択可)	上咽頭 中咽頭 下咽頭
基礎疾患 (複数選択可)	小顎症 頭蓋顔面奇形 口蓋裂 頭蓋骨早期癒合 骨系統疾患 軟骨形成不全 その他
人工呼吸管理の有無	あり なし
人工呼吸管理の実施期間	1 ヶ月未満 1 ヶ月以上 3 カ月以上 それ以上
酸素療法の有無	あり なし
酸素療法の実施期間	1 ヶ月以上 3 カ月以上 それ以上
呼吸の種類	陥没呼吸 努力呼吸 頻呼吸 下顎呼吸 不明

治療

初期治療法 (複数選択可)	鼻咽頭エアウェイ 気管挿管 酸素投与 CPAP (BIPAP) その他
治療後の呼吸状態	改善 不変

咽頭狭窄	STUDY-ID	-A-
------	----------	-----

手術—1回目

手術の有無	あり	なし
手術適応	本疾患による手術 合併症による手術	
手術実施日	年	月 日
手術アプローチ	経口腔的 頸部 下顎 その他	
術式	気管切開 経鼻エアウェイ（鼻咽頭プジー＋ステント留置） 下顎延長 舌形成術 咽頭形成 その他（ ）	
転帰	改善	不変
根治度	根治術	姑息術
術中合併症	あり	なし
術中合併症・ありの詳細		
術後合併症	あり	なし
術後合併症・ありの詳細		

咽頭狭窄	STUDY-ID	-A-
------	----------	-----

手術—2回目

手術の有無	あり	なし
手術適応	本疾患による手術 合併症による手術	
手術実施日	年	月 日
手術アプローチ	経口腔的 頸部 下顎 その他	
術式	気管切開 経鼻エアウェイ（鼻咽頭ブジー＋ステント留置） 下顎延長 舌形成術 咽頭形成 その他（ ）	
転帰	改善	不変
根治度	根治術	姑息術
術中合併症	あり	なし
術中合併症・ありの詳細		
術後合併症	あり	なし
術後合併症・ありの詳細		

咽頭狭窄	STUDY-ID	- A -
------	----------	-------

手術—3回目

手術の有無	あり	なし
手術適応	本疾患による手術 合併症による手術	
手術実施日	年	月 日
手術アプローチ	経口腔的 頸部 下顎 その他	
術式	気管切開 経鼻エアウェイ（鼻咽頭ブジー＋ステント留置） 下顎延長 舌形成術 咽頭形成 その他（ ）	
転帰	改善	不変
根治度	根治術	姑息術
術中合併症	あり	なし
術中合併症・ありの詳細		
術後合併症	あり	なし
術後合併症・ありの詳細		

3回以上手術をされた場合は、この用紙をコピーしてご記載ください。

ご協力ありがとうございました。

喉頭狭窄	STUDY-ID	-A-
------	----------	-----

重症度

狭窄部位（複数選択可）	声門上 声門 声門下
狭窄の程度 （Cotton-Myer 分類）	grade I （0%～50%の狭窄） grade II （51%～70%の狭窄） grade III （71%～99%の狭窄） grade IV （完全閉塞） 分類不能（声門下～気管の狭窄の場合）
人工呼吸管理の有無	あり なし
人工呼吸管理の実施期間	1ヶ月未満 1ヶ月以上 3ヶ月以上 それ以上
酸素療法の有無	あり なし
酸素療法の実施期間	1ヶ月以上 3ヶ月以上 それ以上
呼吸の種類	陥没呼吸 努力呼吸 頻呼吸 下顎呼吸 不明

治療

初期治療法	気管挿管 気管切開 その他
治療後の呼吸状態	改善 不変

喉頭狭窄	STUDY-ID	-A-
------	----------	-----

手術—1 回目

手術の有無	あり	なし
手術適応	本疾患による手術 合併症による手術	
手術実施日	年 月 日	
手術アプローチ	経口腔的 頸部 その他	
術式（複数選択可）	<p>経口腔的アプローチによる術式（複数選択可）</p> <p>声門上部形成術 声帯横隔膜切除術 輪状後部形成術 披裂軟骨切除術 声帯外方移動術（Ejnell 法） ステント留置 肋軟骨移植 レーザーによる蒸散 その他</p> <p>頸部アプローチによる術式（複数選択可）</p> <p>気管切開術 喉頭截開術 輪状軟骨前方切開術（気管までの切開も含む） 輪状軟骨後方切開術 喉頭気管前壁再建術 輪状軟骨気管切除術（端々吻合も含む） ステント留置 肋軟骨移植 その他</p>	
転帰	改善	不変
根治度	根治術	姑息術
術中合併症	あり	なし
術中合併症・ありの詳細		
術後合併症	あり	なし
術後合併症・ありの詳細		

喉頭狭窄	STUDY-ID	- A -
------	----------	-------

手術—2 回目

手術の有無	あり なし
手術適応	本疾患による手術 合併症による手術
手術実施日	年 月 日
手術アプローチ	経口腔的 頸部 その他
術式（複数選択可）	<p>経口腔的アプローチによる術式（複数選択可）</p> <ul style="list-style-type: none"> 声門上部形成術 声帯横隔膜切除術 輪状後部形成術 披裂軟骨切除術 声帯外方移動術（Ejnell 法） ステント留置 肋軟骨移植 レーザーによる蒸散 その他 <p>頸部アプローチによる術式（複数選択可）</p> <ul style="list-style-type: none"> 気管切開術 喉頭截開術 輪状軟骨前方切開術（気管までの切開も含む） 輪状軟骨後方切開術 喉頭気管前壁再建術 輪状軟骨気管切除術（端々吻合も含む） ステント留置 肋軟骨移植 その他
転帰	改善 不変
根治度	根治術 姑息術
術中合併症	あり なし
術中合併症・ありの詳細	
術後合併症	あり なし
術後合併症・ありの詳細	

喉頭狭窄	STUDY-ID	-A-
------	----------	-----

手術—3 回目

手術の有無	あり	なし
手術適応	本疾患による手術 合併症による手術	
手術実施日	年 月 日	
手術アプローチ	経口腔的 頸部 その他	
術式（複数選択可）	経口腔的アプローチによる術式（複数選択可） 声門上部形成術 声帯横隔膜切除術 輪状後部形成術 披裂軟骨切除術 声帯外方移動術（Ejnell 法） スtent留置 肋軟骨移植 レーザーによる蒸散 その他 頸部アプローチによる術式（複数選択可） 気管切開術 喉頭截開術 輪状軟骨前方切開術（気管までの切開も含む） 輪状軟骨後方切開術 喉頭気管前壁再建術 輪状軟骨気管切除術（端々吻合も含む） スtent留置 肋軟骨移植 その他	
転帰	改善	不変
根治度	根治術	姑息術
術中合併症	あり	なし
術中合併症・ありの詳細		
術後合併症	あり	なし
術後合併症・ありの詳細		

3 回以上手術をされた場合は、この用紙をコピーしてご記載ください。

ご協力ありがとうございました。

気管・気管支狭窄	STUDY-ID	-A-
----------	----------	-----

重症度

気管狭窄の長さ	30%未満 30～70% 70%以上
狭窄部位と形態 (複数選択可)	気管狭窄 右主気管支狭窄 左主気管支狭窄 気管分岐部狭窄 気管支分岐異常(気管気管支) 片肺無形成
人工呼吸管理の有無	あり なし
人工呼吸管理の実施期間	1ヶ月未満 1ヶ月以上 3ヵ月以上 それ以上
酸素投与の有無	あり なし
酸素療法の実施期間	1ヶ月以上 3ヵ月以上 それ以上
呼吸の種類	陥没呼吸 努力呼吸 頻呼吸 下顎呼吸 不明

治療

--	--

治療前チアノーゼの有無	あり なし
初期治療法	酸素投与 気管挿管 気管切開 バルーン拡張 その他
治療後の呼吸状態	改善 軽快 不変

気管・気管支狭窄	STUDY-ID	- A -
----------	----------	-------

手術—1回目

手術の有無	あり	なし
手術適応	本疾患による手術 合併症による手術	
手術実施日	年	月 日
手術アプローチ	内視鏡下 頸部 開胸 その他	
術式	気管切開 バルーン拡張術 ステント留置 切除・端々吻合術 気管形成術（グラフト移植による） スライド気管形成術 その他	
術中合併症	あり	なし
転帰	改善	不変
根治度	根治術	姑息術
術中合併症・ありの詳細		
術後合併症	あり	なし
術後合併症・ありの詳細		

気管・気管支狭窄	STUDY-ID	-A-
----------	----------	-----

手術—2回目

手術の有無	あり	なし
手術適応	本疾患による手術 合併症による手術	
手術実施日	年	月 日
手術アプローチ	内視鏡下 頸部 開胸 その他	
術式	気管切開 バルーン拡張術 ステント留置 切除・端々吻合術 気管形成術（グラフト移植による） スライド気管形成術 その他	
術中合併症	あり	なし
転帰	改善	不変
根治度	根治術	姑息術
術中合併症・ありの詳細		
術後合併症	あり	なし
術後合併症・ありの詳細		

気管・気管支狭窄	STUDY-ID	-A-
----------	----------	-----

手術—3回目

手術の有無	あり	なし
手術適応	本疾患による手術 合併症による手術	
手術実施日	年	月 日
手術アプローチ	内視鏡下 頸部 開胸 その他	
術式	気管切開 バルーン拡張術 ステント留置 切除・端々吻合術 気管形成術（グラフト移植による） スライド気管形成術 その他	
術中合併症	あり	なし
転帰	改善	不変
根治度	根治術	姑息術
術中合併症・ありの詳細		
術後合併症	あり	なし
術後合併症・ありの詳細		

3 回以上手術をされた場合は、この用紙をコピーしてご記載ください。

ご協力ありがとうございました。

気管・気管支軟化	STUDY-ID	- A -
----------	----------	-------

重症度

気管・気管支軟化の程度	I 度：原則として、陽圧による呼吸管理が不要なもの II 度：啼泣時でも、陽圧があれば気道管理（呼吸管理）が可能なもの III 度：安静時には、陽圧による気道管理（呼吸管理）が容易であるが、啼泣時などには困難になるもの IV 度：安静時でも、陽圧による気道管理（呼吸管理）が困難なもの	
軟化部位	気管 右主気管支 左主気管支	
人工呼吸管理の有無	あり	なし
人工呼吸管理の実施期間	1 ヶ月未満 1 ヶ月以上 3 ヶ月以上 それ以上	
酸素療法の有無	あり	なし
酸素療法の実施期間	1 ヶ月以上 3 ヶ月以上 それ以上	
呼吸の種類	陥没呼吸 努力呼吸 頻呼吸 下顎呼吸 不明	

治療

初期治療法	気管挿管 気管切開 鼻咽頭エアウェイ バルーン拡張 その他	
治療後の呼吸状態	改善 不変	
チアノーゼの有無	あり	なし

気管・気管支軟化	STUDY-ID	-A-
----------	----------	-----

手術—1回目

手術の有無	あり	なし
手術適応	本疾患による手術 合併症による手術	
手術実施日	年	月 日
手術アプローチ	内視鏡下 頸部 開胸 その他	
術式	気管切開 ステント留置（内ステント） ステント留置（外ステント） 大動脈胸骨固定術（吊り上げ術） 肺動脈吊り上げ術 その他	
転帰	改善	不変
根治度	根治術	姑息術
術中合併症	あり	なし
術中合併症・ありの詳細		
術後合併症	あり	なし
術後合併症・ありの詳細		

気管・気管支軟化	STUDY-ID	-A-
----------	----------	-----

手術—2回目

手術の有無	あり	なし
手術適応	本疾患による手術 合併症による手術	
手術実施日	年	月 日
手術アプローチ	内視鏡下 頸部 開胸 その他	
術式	気管切開 ステント留置（内ステント） ステント留置（外ステント） 大動脈胸骨固定術（吊り上げ術） 肺動脈吊り上げ術 その他	
転帰	改善	不変
根治度	根治術	姑息術
術中合併症	あり	なし
術中合併症・ありの詳細		
術後合併症	あり	なし
術後合併症・ありの詳細		

気管・気管支軟化	STUDY-ID	-A-
----------	----------	-----

手術—3回目

手術の有無	あり	なし
手術適応	本疾患による手術 合併症による手術	
手術実施日	年	月 日
手術アプローチ	内視鏡下 頸部 開胸 その他	
術式	気管切開 ステント留置（内ステント） ステント留置（外ステント） 大動脈胸骨固定術（吊り上げ術） 肺動脈吊り上げ術 その他	
転帰	改善	不変
根治度	根治術	姑息術
術中合併症	あり	なし
術中合併症・ありの詳細		
術後合併症	あり	なし
術後合併症・ありの詳細		

3回以上手術をされた場合は、この用紙をコピーしてご記載ください。

ご協力ありがとうございました。

診断の手引き

疾患名: 気道狭窄（いんとうきょうさく 咽頭狭窄、こうとうきょうさく 喉頭狭窄、きかん・きかんしきょうさく 気管・気管支狭窄、きかん・きかんしなんかしょう 気管・気管支軟化症）

英語名 airway obstruction and stenosis

疾患群名: 3. 慢性呼吸器疾患 **大分類名:** 1. 気道狭窄

診断方法

主要臨床症状

気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある。

気管内挿管、気管切開、鼻咽頭エアウェイなどの管理が必要である。

1 か月以上の人工呼吸管理や酸素療法を受けた事がある。

通常の手術で軽快する疾患は除外する。

他の重要な臨床所見および検査所見

1. 咽頭狭窄症

呼吸性喘鳴、呼吸困難、低酸素血症、経口摂取不良などが存在している。

感染などに対する適切な加療を行っても改善せず、概ね 1 か月以上持続している。

内視鏡検査を必須とする。ただし、実施が困難な場合、単純エックス線写真、CT、MRI の所見を総合して診断する。

2. 喉頭狭窄症

呼吸性喘鳴、呼吸困難、低酸素血症、経口摂取不良などが存在している。

感染などに対する適切な加療を行っても改善せず、概ね 1 か月以上持続している。

内視鏡検査を必須とする。ただし、実施が困難な場合、単純エックス線写真、CT、MRI の所見を総合して診断する。

喉頭狭窄症には、声門上・声門・声門下の狭窄が含まれる。

3. 気管・気管支狭窄症

喘鳴、呼吸困難、低酸素血症、経口摂取不良などが存在している。

感染などに対する適切な加療を行っても改善せず、概ね 1 か月以上持続している。

内視鏡検査を必須とする。ただし、実施が困難な場合、単純エックス線写真、CT、MRI の所見を総合して診断する

「狭窄」とは気道径の呼吸性の変動が概ねないものとする。

4. 気管・気管支軟化症

喘鳴、呼吸困難、低酸素血症、経口摂取不良などが存在している。

感染などに対する適切な加療を行っても改善せず、概ね 1 か月以上持続している。

内視鏡検査を必須とする。ただし、実施が困難な場合、単純エックス線写真、CT、MRI の所見を総合して診断する。

「軟化症」とは気道内腔の呼吸性変動が著しいものとする。

当該事業における対象基準

治療で呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするものをいう。）酸素療法、気道拡張術・形成術後、中心静脈栄養又は経管栄養のうち一つ以上を行う場合（急性期のものを除く。）。咽頭狭窄については、気管切開術、上顎下顎延長術を除く通常の手術（アデノイド切除術、扁桃摘出術、咽頭形成術等）により治癒する場合は対象としない。

1. 咽頭狭窄 (Pharyngeal stenosis)

概念・定義 Introduction

咽頭狭窄は、咽頭腔が同年齢の正常児に比べて明らかに狭く、かつそれに起因する症状を有する状態をいう。狭窄には固定性のものと変動性のものがある。

病因 Pathogenesis

咽頭腔を構成する組織の形成異常や形態・位置異常による。先天性としては頭蓋顔面奇形、前頭蓋底の形成不全、下顎形成不全、代謝異常症など、後天性としては神経筋疾患、舌根沈下、腫瘤、高度肥満などがある。

疫学 Epidemiology

正確な症例数や発生頻度は明らかではない。

臨床症状 Clinical manifestations

以下のような症状を呈する。症状の程度は、狭窄の程度や部位、合併疾患の有無などによって異なる。

- ・呼吸困難：狭窄が高度の場合にはチアノーゼや無呼吸を生じる。特に口呼吸を獲得するまでの乳児では呼吸困難が出現しやすく、気管挿管などによる気道確保が必要になることがある。
- ・喘鳴：主として吸気性である。喘鳴の程度は、狭窄の程度、安静状態、体位に影響される。
- ・繰り返す気道感染症：努力呼吸によって口腔内のものが気管へ吸引されて気道感染を起こすことがある。反復あるいは遷延しやすい。
- ・胃食道逆流：努力呼吸によって空気の嚥下が増加するため、胃食道逆流が起こりやすくなる。

診断 Diagnosis

診断には経鼻内視鏡検査が最も有用である。

- ・内視鏡検査：狭窄の部位、程度、範囲、呼吸性変動を評価する。検査は喘鳴が強くなる条件下（体位や安静状態など）で行うよう努める。症状の主因が咽頭狭窄であることを確定するためには、喉頭や下気道に異常がないことを確認する必要がある。
- ・頸部単純X線検査：咽頭腔の大きさを評価するための簡易検査である。乳幼児では呼吸、体動、体位の影響を受けやすいため、この所見だけで咽頭狭窄と診断することはできない。
- ・CT、MRI：咽頭狭窄の部位、程度、範囲の評価のほか、周辺臓器の情報を得るのに有用である。狭窄の呼吸性変動は評価できない。

治療 Management

呼吸状態によって異なるが、可能であればまず保存的治療（薬物療法、経管栄養、酸素吸入など）を行う。迅速な呼吸管理が必要であれば、気道確保（エアウェイ、挿管、気管切開）を行う。保存的治療に抵抗性で、適応があれば外科的治療（後鼻孔狭窄、咽頭の腫瘤、アデノイド肥大、口蓋扁桃肥大など）を行う。

・対症療法：体位の工夫を試みる。一般に仰臥位より側臥位あるいは監視下の腹臥位が奏効しやすい。経口摂取が困難であれば経管栄養を行う。口腔内分泌物の貯留が多いときには口腔内持続吸引を行うことがある。入院中であればパルスオキシメータを装着し、必要に応じて酸素吸入を行う。

・薬物療法：気道感染症の合併は気道狭窄の増悪につながるため、感染兆候がみられたら早期に治療を開始する。症状が軽度であれば去痰薬、細菌感染が示唆されれば抗菌薬、下気道狭窄症状があれば気管支拡張薬を投与する。

・経鼻エアウェイ：経鼻的に咽頭狭窄部を超える長さのチューブを留置する。ただし、頭蓋顔面奇形に伴う狭窄の場合には、骨性に狭窄しているため、狭窄部の削開術などの外科的治療が必要になる。チューブ留置によって感染、出血、肉芽などの合併症が生じることがあるため、長期間の留置では定期的な観察が必要である。

・非侵襲的陽圧呼吸 (NPPV)：顔面や鼻にマスクを装着し、陽圧をかけて気道や換気を確保する方法である。マスクによる外傷やマスクからの空気漏れに注意する。

・外科的治療：経口あるいは経鼻的な気道確保が困難な場合や長期挿管では気管切開を行う。狭窄の原因がアデノイド肥大、口蓋扁桃肥大、咽頭腔の腫瘍などでは摘出術を行う。下顎低形成では下顎の延長術を行うことがある。舌肥大では舌縮小術を行う。

2. 喉頭狭窄 (声門上・声門・声門下狭窄症) (Laryngeal Stenosis, Subglottic Stenosis)

概念・定義 Introduction

喉頭の狭窄症には様々なものが含まれるが、声帯周囲の病変が最も多い。その中でも声門下腔は小児の喉頭・気管の中で最も狭い部分を形成するため、狭窄症を来しやすい。

病因 Pathogenesis

- ・ 輪状軟骨の形成異常（主に過形成）により先天性声門下狭窄症が発生する。
- ・ 気管内挿管が原因となった、声門部の肉芽や声門下腔の癒痕性狭窄（後天性声門下狭窄症）では、気管チューブを抜去すると呼吸困難が出現する、いわゆる抜去困難症となって現れる。
- ・ 極・超低出生体重児に積極的に人工呼吸管理が行われるようになった結果、気管内挿管の合併症としての声門下腔狭窄症の発症が問題となってきている。
- ・ 気管内チューブの長期間留置や、太すぎるチューブが使用されると、輪状軟骨部の粘膜、粘膜下組織が圧迫による阻血から壊死に陥り、癒痕性狭窄を来すと推測されている。

疫学 Epidemiology

- ・ 正確な症例数、発症頻度は明らかになっていない。
- ・ 小児の喉頭狭窄の 80%以上が後天性声門下狭窄症、約 20%が先天性声門下狭窄症とされて

いる。

- ・ 新生児集中治療室 (NICU) にて人工呼吸管理を受けた新生児に後天性声門下狭窄症が発症する頻度は 1 % 未満とされている。

臨床症状 Clinical manifestations

先天性声門下腔狭窄症では出生直後から呼吸困難や呼吸障害 (喘鳴、陥没呼吸) をきたす。吸気性の呼吸障害が主体で、胸骨上部の陥凹を認める。しばしば救命のため緊急的な気管内挿管や気管切開が必要となる。

後天性声門下狭窄症では、救命のために気管内挿管が行われ、原疾患が治癒したにもかかわらず、気管チューブの抜去困難として認められる。

診断 Diagnosis

頸部の単純エックス線撮影 (気道条件)、喉頭鏡 (ファイバースコープ)、気管支鏡検査により診断される。

最近では 3-DCT でも診断が可能である。

治療 Management

- ・ 狭窄の程度が強い場合、窒息につながるため、気道確保の目的で一旦気管切開がおかれた上で保存的に治療される事が多い。
- ・ 声門下狭窄症の治療には喉頭気管形成術が行われる。輪状軟骨前方切開術や自家肋軟骨移植による形成術、Tチューブやステント留置による形成術が行われている。
- ・ 声門下の限局した膜様狭窄にはレーザーによる焼灼が有効なこともある。また、バルーンカテーテルによる拡張術も試みられている。
- ・ いずれにせよ、気管切開を置いて適切な手術時期を待つ方が安全である。

3. 気管狭窄 (Tracheal stenosis)

概念・定義 Introduction

小児の気道は上気道 (鼻咽頭腔から声門) と狭義の気道 (声門下腔、気管、気管支) に大別される。呼吸障害を来し外科的治療の対象となるものは主に狭窄や閉塞症状を来す疾患で、その中でも気管狭窄症が代表的であり、多くが緊急の診断、処置、治療を要する。小児ではほとんどが先天性の狭窄であり、外傷や長期挿管後の後天性のものは比較的まれである。

病因 Pathogenesis

先天性気管狭窄症は気管軟骨の形成異常のために生じる疾患と考えられ、狭窄部の気管には膜様部が存在せず、気管壁の全周を軟骨がドーナツ様に取り囲んでいる (Complete tracheal ring)。気管支の分岐異常を合併していたり、約半数に先天性心疾患や肺動脈による血管輪症を合併する。

後天性気管狭窄症の原因は鈍的胸部外傷、気管内挿管チューブや気管切開チューブによる損傷、

壊死性気管・気管支炎、気道熱傷などである。気管のいずれの部位にも発症する可能性がある。

疫学 Epidemiology

数万人に一人のまれな疾患と考えられていたが、診断法の進歩や疾患に対する理解から、以前より多い頻度で発見されるようになった。正確な症例数や発生頻度は明らかではない。

臨床症状 Clinical manifestations

先天性気管狭窄症では生後1～2ヶ月頃から喘鳴、チアノーゼ発作などの呼吸症状が認められる。上気道感染を契機にして呼吸困難が強くなり、窒息に至ることもある。気管内挿管が試みられ、適切な深さまで気管内チューブが挿入できない事から発見される。また、他の合併奇形が多いため、他疾患の治療に際して全身麻酔のために気管内挿管が試みられ、気管内チューブが挿入できずに気づかれる事も多い。

後天性の狭窄では気管チューブが抜去できない抜去困難症を呈する。

診断 Diagnosis

胸部単純撮影（気管条件）MRI、3DCT、硬性気管支鏡検査ならびに気管支造影により診断される。気管内挿管中の場合は細径ファイバースコープにより診断されることもあるが、病変部の範囲を確定することは困難なことが多い。小児用の気管支鏡検査は診断の確定および狭窄起始部の同定、狭窄の範囲、末梢気管支の状態の検索のために必須である。気管支造影は、造影剤による気管粘膜の腫脹から閉塞症状を来す事があり危険なため、禁忌とする報告もある。最近では血管造影を併用した胸部の3D-CTにて多くの情報が得られるようになった。

治療 Management

1) 保存的治療

狭窄の程度が軽く、呼吸症状が軽度な場合、去痰剤、気管支拡張剤、抗生物質の投与にて経過観察する事が可能である。成長とともに狭窄部気管が拡大し、症状が軽減していくとの報告も散見される。

2) 外科的治療

外科的治療は先天性も後天性も差異がない。狭窄が気管全長の1/3までの症例では狭窄部を環状に切除し端々吻合することが可能である。それ以上の長さの狭窄では吻合部に緊張がかかり再狭窄の危険性がある。

気管全長の1/3以上におよぶ広範囲の狭窄例に対しては種々の気管形成術が行われている。手術方法としては狭窄部の気管前壁を縦切開し、切開部に自家グラフト（肋軟骨、骨膜、心膜など）を当て、内腔を拡大する方法ある。この手技では、合併症として再狭窄や肉芽形成などが見られ、術後管理に難渋する例も少なくない。これ以外には狭窄部中央の気管を横断した後側々吻合するスライド気管形成（Slide Tracheoplasty）が導入され安定した成績が報告されている。最近では内視鏡下に狭窄部をバルーン拡張したり、その後にステントを留置して拡大を計る方法も試みられている。

上記の治療に抵抗する場合は気管切開をおき、狭窄を超えて留置できる特殊チューブの留置で気道確保が行われる。

4. 気管軟化症 (Tracheomalacia)

概念・定義 Introduction

気管軟化症は気管や気管支の内腔が保たれず、虚脱（扁平化）し、閉塞症状を来すものと定義される。

病因 Pathogenesis

成因として、気管壁を保持している気管軟骨の構造的欠陥によるものと大血管や腫瘍などによる外部からの圧迫が原因である場合とが考えられている。

先天性食道閉鎖症や気管食道瘻に合併するものではこれら両因子がからんでいる。

疫学 Epidemiology

正確な症例数、発症頻度は明らかになっていない。

臨床症状 Clinical manifestation

以下の様な症状を呈する

- ・ 喘鳴：吸気時に喘鳴を聴取する。
- ・ 咳嗽：特徴的な咳嗽を認める。犬吠様咳嗽と表現され、音が低いのが特徴である。
- ・ 繰り返す呼吸器感染症：狭窄による分泌部の貯留が起りやすく、気道感染を反復する事が多い。
- ・ 低酸素血症・呼吸困難：狭窄の程度が高度になると低酸素血症や呼吸困難を呈する。安静時には比較的軽度であるが、特に啼泣時には症状が増悪し、窒息に至る事もある。

診断 Diagnosis

- ・ 単純エックス線撮影では正面で太い気管が側面では細く虚脱して認められる。
- ・ 気管支鏡検査にて内腔が三日月状に変形し閉塞した気管が観察され診断が確定する。
- ・ 大血管の圧迫が疑われる場合は動脈造影もしくは心大血管の超音波検査を施行し、血管と気管の位置関係を明らかにする。
- ・ 造影 3D-CT が最も診断に有効である。腫瘍性病変による外部からの圧排が疑われる場合も胸部造影 CT が有効である。

治療 Management

- ・ 低出生体重児に見られるものでは、保存的に気道の成熟による気管壁の強度の改善を待つ。
- ・ 抜管困難例では、気管内挿管もしくは気管切開による内ステント効果および陽圧呼吸 (PEEP) を利用する。
- ・ 外科的治療の適応：気管軟化症では、窒息を起こすような発作 (dying spell) のある例や、

気管内挿管や人工呼吸管理から離脱できない例が手術適応となる。主として気管分岐部付近に局限する軟化症には大動脈胸骨固定術およびその変法が有効である。

- ・ 広範囲の気管壁の軟弱化には気管外ステントが選択される。

5. 気管支狭窄症・軟化症 (Bronchial stenosis, Bronchomalacia)

概念・定義 Introduction

気管支狭窄症は、体格や気管内腔径から推測される気管支内腔径と比較して、固定性（呼吸性の変動を概ね認めない）の狭窄を気管支に認め、かつそれにもなう症状を呈するものである。

気管支軟化症とは、体格や気管内腔径から推測される気管支内腔径と比較して、呼吸性に大きく変動する（吸気時にはある程度内腔が保たれるが、呼気時には高度の狭窄や閉塞をきたす）狭窄を気管支に認め、かつそれにもなう症状を呈するものである。

病因 Pathogenesis

気管支狭窄症・軟化症ともに、その気管支内腔径が先天的に細い場合（形成に問題がある場合）と外部からの圧迫（主に大動脈からの圧迫）によって狭窄症・軟化症となる場合がある。

疫学 Epidemiology

正確な症例数、発症頻度は明らかになっていない。

臨床症状 Clinical manifestations

狭窄症・軟化症ともに、以下のような症状を呈する。症状の程度は、その狭窄の程度・長さ、その他の基礎疾患の有無によって様々である。

- ・ 喘鳴

主気管支以下の狭窄性病変では呼気性喘鳴を呈するのが一般的であり、気管支喘息と間違われることも少なくない。気管分岐部に近い部位での狭窄の場合や、気管にも狭窄性病変を合併している場合には吸気時にも喘鳴を聴取する（吸気・呼気ともに聴取する喘鳴）こともある

- ・ 咳嗽

特徴的な咳嗽を認める。「犬吠様咳嗽」と表現されるが、クループで認めるそれよりは音が低いのが特徴である

- ・ 繰り返す呼吸器感染症

狭窄による分泌物の貯留が起りやすく、気道感染を反復することがある。

- ・ 低酸素血症・呼吸困難

狭窄が高度になると低酸素血症や呼吸困難を呈する。安静時には比較的軽度で、啼泣時などに増悪する傾向がある。

診断 Diagnosis

診断は内視鏡検査で行う。自発呼吸を残した状態で気管支の観察を行い、狭窄の部位・程度・

範囲・呼吸性の変動の有無を診断する。

内視鏡検査の実施が困難な場合には、CT・MRI で狭窄の部位・程度・範囲を同定する。これらの画像検査では呼吸性の変動の有無の診断は困難であり、また狭窄の程度を過大・過小評価することがあることに注意が必要である。

レントゲン透視で気管支径の呼吸性の変動を診断する方法もあるが、乳幼児ではそもそもこの方法での気管支径の推定が困難であること、偽陽性（変動を認めるが、生理的なものを病的と判断してしまう）があることに注意が必要である。

治療 management

多くの場合、特に気管狭窄症・軟化症を合併していない場合には、保存的に経過観察が可能である。保存的治療を選択する場合には、感染に伴う症状の増悪を管理することが重要である。感染（および感染に伴う呼吸状態の増悪）が管理できれば、狭窄の程度が高度であっても、成長とともに臨床症状は軽減することが期待される。

呼吸状態の急性増悪時には、気道確保を念頭において治療に当たることが重要である。第一選択はNPPV（非侵襲的陽圧呼吸）であるが、十分改善が得られない場合には気管挿管での人工呼吸管理を行う。いずれの場合でも、high-PEEP療法（十分な呼気終末陽圧をかけて気道の虚脱を予防する）が基本となる。

呼吸管理からの離脱が困難な場合や、離脱はできたが自宅での管理が危険な場合に外科的治療を考慮する。

- ・ 狭窄部位の切除・端々吻合：狭窄部位が単独で短い場合には、狭窄部位の切除・端々吻合を検討する。
- ・ 血管吊り上げ術（大動脈胸骨固定術）：軟化症（狭窄症）の原因が、大血管（大動脈、大動脈+肺動脈）による外部からの圧迫が原因の場合に選択する。
- ・ 外ステント術：高度の軟化症で、その原因が外部からの圧迫ではない（圧迫を解除した後も症状が持続する）場合に外ステント術を検討する。気管軟化症合併例（気管分岐部が含まれる場合など）などでも実施可能であるが、肺内気管支の病変には実施できない。
- ・ 内ステント術：狭窄部位がある程度限局されており、その他の治療が困難な場合に（救命的に）選択されることがある。長期的には合併症（出血・肉芽、成長に伴いステント留置部位が狭窄部位となる）も多いので、その適応範囲は限定されている。
- ・ 気管切開（および陽圧人工呼吸管理）：多発性の気管支軟化症などで外科的治療での改善が困難な場合には、気管切開の上陽圧人工呼吸管理を行うことがある（気管切開チューブによる、気管狭窄・軟化症に対する内ステント効果を期待して行われる場合もある）。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

**小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに
診療ガイドライン作成に関する研究：頸部・胸部リンパ管疾患**

研究分担者

藤野 明浩	慶應義塾大学小児外科	講師
小関 道夫	岐阜大学小児科	助教
上野 滋	東海大学小児外科	教授
岩中 督	東京大学小児外科	教授
森川 康英	国際医療福祉大学小児外科	教授
野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診断部	部長
松岡 健太郎	国立成育医療研究センター病理診断部	医長
木下 義晶	九州大学小児外科	准教授

研究協力者

出家 亨一 東京大学小児外科 助教

研究要旨

【研究目的】頸部・胸部リンパ管疾患分担班の目的は以下の3点である。1、頸部・胸部リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成。2、頸部・胸部リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究。3、小児慢性特定疾患指定への準備および対応

【研究進捗状況】3年計画の1年目として予定通りの進行状況である。1、ガイドライン作成組織の編成、SCOPE作成がなされシステマティックレビュー作業が進行中。2、調査研究課題が設定され調査項目が選定された。Web登録システム構築作業中で年度内に完成し、来年度調査を開始する見込み。3、小児慢性特定疾患の慢性呼吸器疾患として呼吸障害を生ずるリンパ管腫・リンパ管腫症が新たに認定された（平成27年1月）。

【結論】当初予定通りの進捗状況であり、臨床上非常に有益な情報提供がなされると同時に国民の疾患への理解の糸口を見いだすことが期待される。

A . 研究目的

- 1 頸部・胸部リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成
- 2 頸部・胸部リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究
- 3 小児慢性特定疾患指定への準備および対応

わが国における小児呼吸器形成異常・低形成疾患（以下本症）に対する治療の標準化、診療の均てん化、high volume center への症例の集約化を目的として、実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析する。さらに診断基準（診断の手引き）や重症度分類を作成したうえで、主たる学会・研究会との連携の下に診療ガイドラインを作成する。その結果、本症の治療成績の向上に加え、難病指定や小児慢性特定疾患の指定を通じて本症に対する社会保障制度の充実が期待される。

当分担研究は、5年来厚生労働科研費難治性疾患克服研究事業で進まれてきたいくつかの難治性疾患研究（平成 21-23 年度難治性疾患等克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」藤野班、平成 24-25 年度「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」田口班、平成 24-25 年度「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」小関班）を再編したもののひとつに相当し、主に小児において呼吸障害を生じることがある疾患の一つである、頸部・胸部に病変をもつリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病、そして乳び胸水を研

究対象としている。これらはいずれも稀少疾患であり難治性である。現時点で得られる情報を集積し、診療ガイドラインを作成することは非常に意義があり、これを大目的のひとつとする。

また同時に、国内でこれらの疾患診療において、現時点の情報では解答の得られないどのような問題があるかを検討した上で、実際の診療がどのように行われているかについてアンケート調査を行い、症例の集積により解答を求めるという調査研究を行うことをもうひとつの目的とする。

また新たに小児慢性特定疾患の呼吸器疾患として呼吸障害のある重症リンパ管腫・リンパ管腫症が指定される機会が得られていたが、そのための診断基準作成作業、また必要な提言を行い、行政側と折衝を行い、小児慢性特定疾患指定への準備を行うことも分担研究班の主要な目的となった。

B . 研究方法

1 ,

ガイドラインの作成は基本的にMindsの診療ガイドライン作成の手引き2014に則って行っている。すなわち、分担研究者を中心としてガイドライン作成チームが編成され、SCOPEを作成の上、システムティックレビューを行い、その結果に沿ってガイドライン作成へと進む。3年の研究期間内に完成したガイドラインを関係各学会の承認、パブリックコメントも集めたうえで公開する。

対象の中心となっているリンパ管腫、リンパ管腫症については、他に腹部の難治性疾患研究班（田口班）「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドライ

ンの確立に関する研究」において腹部の診療ガイドライン作成をおこなっており、頸部・胸部と腹部のガイドライン作成は作業時期を揃えて進められる。また、形成外科医、放射線科医が中心となっている三村班「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」においては軟部・体表における診療ガイドラインを作成しつつあるため、これら3つの整合性につき配慮がなされている。いずれも完成時期は2016年度末が目標である。

2,

一方、ガイドライン作成作業において重要臨床課題が検討されるが、そこでは実際に文献を参照しても正解を得られない様々な問題が挙げられることとなる。本研究班ではこれらの課題につき回答を求めることを目的としてWeb登録システムによる症例調査研究を行う。調査対象は日本小児外科学会会員施設、その他関連する各学会へ依頼を行い、登録医の認証を行った上でログイン可能とするシステムを用い、頸部・胸部のリンパ管腫、リンパ管腫症患者につき連結可能匿名化にて臨床情報に関する調査を行う。web調査には既に稼働している「リンパ管疾患情報ステーション」の研究者向けページを用いる。

当研究についてはすでに中心となる国立成育医療研究センター（承認番号：596）、慶應義塾大学医学部（承認番号：20120437）にて倫理審査を経ている。

3,

小児慢性特定疾患の診断基準作成においては先行する研究班においてすでに吟味がなされており、小児慢性特定疾患事業の主旨

と整合性が取れるように改編する作業を行う。また生ずる問題に対して研究班にて協議の上対応する。

C. 研究結果

1,

ガイドライン作成メンバー及びシステムティックレビュー作業メンバーが決定した（資料 5-1）。重要臨床課題については5月から7月にかけて主にメール審議にて話し合いを進め、100あまりの臨床課題より5つのクリニカルクエスチョンを選定した。

CQ1：縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して効果的な治療法は何か？

CQ2：頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？

CQ3：舌のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して外科的切除は有効か？

CQ4：新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か？

CQ5：難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーラム病に対して有効な治療法は何か？

同時に SCOPE の作成を進め平成 26 年末には SCOPE は完成した（資料 5-2）。文献検索については日本医学図書館協会と文献検索に関する条件につき覚え書きを交わし検索作業が開始されている。

2,

調査研究課題についても研究班結成と同

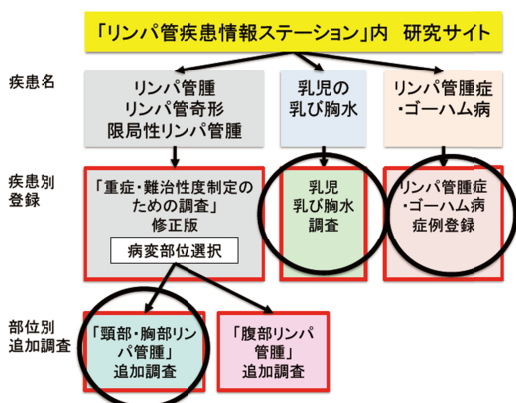
時に吟味が開始された。ガイドライン作成過程における CQ 選定作業と平行して、調査研究にて回答を採すべき課題が明らかになった。

- | |
|---|
| 1, 頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応に関する検討
2, 乳び胸水に対する外科的治療の現状
3, リンパ管腫症・ゴーハム病の実際(範囲は胸部を越えて構わない)
4, 縦隔内リンパ管腫における治療の必要性 |
|---|

課題は以上の4点とし、それぞれの課題に対する回答を得るべく調査項目が選定された(資料5-3)

平成26年度内にWeb調査ページが完成し、27年度の幕開けとともに調査が開始となる予定である。各調査と平成22-23年度に行われた調査との関係は以下の図の通りである。

胸部・頸部リンパ管疾患調査研究構図



小児慢性特定疾患の新規呼吸器疾患として「リンパ管腫・リンパ管腫症」が認定された。診断基準はそれぞれの疾患境界を明確にしないものとした。これは既に平成27年1月に発効している(資料5-4)。

<リンパ管腫・リンパ管腫症診断基準>

リンパ管腫・リンパ管腫症とは、「1～複数のリンパ嚢胞もしくは拡張したリンパ管が病変内に集簇性(しゅうぞくせい)もしくは散在性に存在する腫瘤性病変^{註1}」であり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。

- A, 嚢胞内にリンパ液を含む^{註2}。(生化学的診断)
- B, 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。(病理診断)
- C, 他の疾患が除外される。(画像診断)

部位: 病変は頭頸部・縦隔・腋窩等に多いが全身どこにでも発生しうる。

(註1): リンパ管腫症はリンパ管腫様病変が広範に存在し明らかな腫瘤を形成しないこともある。乳糜胸、乳糜心嚢液、乳糜腹水、骨融解(ゴーハム病)などを呈することもある。

(註2): 病変よりリンパ液の漏出を認める場合も含む 病理組織検査を必須とする。ただし、実施が困難な場合、単純エックス線写真、CT、MRIの所見を総合して診断する

D. 考察

担当研究班は平成25年度以前のリンパ管腫、リンパ管腫症の実態調査研究を継承して結成された。小児で呼吸障害を生じうるリンパ管疾患の情報を集積して総括する作業が順調に進んでいる

E. 結論

小児で呼吸障害を生じうる頸部・胸部リンパ管疾患(リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病、乳び胸水)について初めて大規模な

調査研究が始められた。先行する研究のアドバンテージを生かして、スムーズな1年目の進捗が得られた。小児慢性特定疾患として新たにリンパ管腫・リンパ管腫症が認定され、2015年1月より施行された。当疾患が広く国民に理解された第一歩であると考え。残り2年の研究期間を加えて、ガイドライン作成、調査研究ともに完成する見込みであり、今後が期待される。

G . 研究発表

1. 論文発表

藤野明浩, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 加藤源俊, 富田紘史, 淵本康史, 星野健, 黒田達夫: 気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除. 小児外科 46(2): 105-110, 2014

藤野明浩, 森定徹, 梅澤明弘, 黒田達夫: ヒトリンパ管腫モデル動物の作成. 小児外科 46(6):635-638, 2014.

藤野明浩, 上野滋, 岩中督, 木下義晶, 小関道夫, 森川康英, 黒田達夫: リンパ管腫. 小児外科 46(11):1181-1186, 2014.

Budianto IR, Tan HL, Kinoshita Y, Tamba RP, Ieiri S, Taguchi T. Role of laparoscopy and ultrasound in the management of “impalpable testis” in children. Asian J Surg 37: 200-204, 2014

Yuniartha R, Aratas FS, Nagata K, Kuda M, Yanagi Y, Esumi G, Yamaza T, Kinoshita Y, Taguchi T. Therapeutic potential of

mesenchymal stem cell transplantation in a nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. Pediatr Surg Int 30: 907-914, 2014

Kinoshita Y, Tanaka S, Souzaki R, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Nakatsura T, Taguchi T. Glypican 3 Expression in Pediatric Malignant Solid Tumors. Eur J Pediatr Surg 25: 138-144, 2015

Budianto IR, Obata S, Kinoshita Y, Yoshimaru K, Yanagi Y, Miyata J, Nagata K, Ieiri S, Taguchi T. Reevaluation of Acetylcholinesterase Staining for the Diagnosis of Hirschsprung's Disease and Allied Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Dec 16. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

高橋正貴, 藤野明浩, 黒田達夫, 他. 難治性リンパ管腫症 (lymphangiomatosis) の集学的治療における外科の役割. 第114回日本外科学会学術集会 (2014年4月3日, 京都)

彦坂信, 金子剛, 長島隼人, 藤野明浩. 顔面リンパ管腫の手術経験. 第57回日本形成外科学会総会・学術集会 (2014年4月9-11, 長崎)

藤野明浩, 黒田達夫, 他. 我が国における「リンパ管腫」と「ISSVA分類におけるリンパ管奇形」の現況. 第51回日本小児外科

学会学術集会（2014年5月10日，大阪）

藤野明浩，青木一憲，黒田達夫，他．急性呼吸障害を生じた頸部・縦隔リンパ管腫症例の検討．第28回日本小児救急医学会学術集会（2014年6月7日，横浜）

高橋正貴，松岡健太郎，小関道夫，藤野明浩，他．リンパ管関連疾患診断基準策定のための臨床病理学的検討．第103回日本病理学会総会（2014年4月25日，広島）

松岡健太郎，高橋正貴，藤野明浩，他．リンパ管奇形(Lymphatic malformation)の病理学的鑑別．第34回日本小児病理研究会（2014年9月6日，岡山）

松岡健太郎，高橋正貴，野坂俊介，他．縦隔腫瘍の一例．第128回関東東海地区小児病理カンファレンス(2014年6月20日，東京)

木下 義晶．新生児の難治性良性腫瘍の現状と展望 奇形腫．第32回周産期学シンポジウム プレコングレス 奇形種（平成26年2月7-8日福岡）

木下 義晶，代居 良太，川久保 尚徳，宗崎 良太，田口 智章．小児の難治性の良性腫瘍に対する治療戦略 難治性小児胚細胞腫瘍の解析と治療戦略．第113回日本外科学会（平成26年4月3日-5日 京都）

木下 義晶，江角 元史郎，宗崎 良太，永田 公二，林田 真，家入 里志，田口 智章．新生児外科手術における臍部アプローチ．

第51回日本小児外科学会（平成26年5月8日-10日 大阪）

3.その他

講演

藤野明浩．リンパ管腫・血管腫．第30回日本小児外科学会卒後教育セミナー（2014年5月11日，大阪）

特集

日経メディカル 「複数の診療科で遭遇しうる「リンパ管腫症」の実像」（小関道夫）
2014/7/25 掲載

<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201407/537642.html>

H．知的財産の出願・登録状況

なし

Guideline Group	代表 氏名	所属機関/専門分野
○	藤野明浩	慶應義塾大学小児外科/小児外科
	森川康英	国際医療福祉大学/小児外科
	上野滋	東海大学/小児外科
	岩中督	東京大学/小児外科
	小関道夫	岐阜大学/小児腫瘍
	野坂俊介	国立成育医療研究センター/病理診断
	松岡健太郎	国立成育医療研究センター/画像診断
Systematic Review Team	氏名	所属機関/専門分野
	木下義晶	九州大学/小児外科
	日比将人	オーシャンキッズクリニック/小児科・小児外科
	樋口恒司	京都府立医科大学/小児外科
	前川貴伸	国立成育医療研究センター/小児科総合診療部
	宮田潤子	九州大学/小児外科
	山田洋平	慶應義塾大学/小児外科
	山本裕輝	都立小児総合医療センター/小児外科
	狩野元宏	慶應義塾大学/小児外科
	出家亨一	東京大学/小児外科
	加藤基	東京大学/形成外科

		臼井班
1, 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項		
1 タイトル		頸部・胸部リンパ管疾患診療ガイドライン
2 目的		呼吸障害を生ずる可能性のある頸部・胸部のリンパ管疾患に対する診療のガイドラインを作成する。
3 トピック		頸部・胸部リンパ管奇形(リンパ管腫)・リンパ管腫症・乳び胸水、呼吸障害
4 想定される利用者、利用施設		☆一般:患者、患者家族、医療従事者、その他 ☆診療科:小児外科、小児科、産婦人科(胎児診断、婦人科)、耳鼻咽喉科、形成外科、口腔外科、胸部外科、一般・消化器外科、放射線診断科、病理診断科等 ☆施設:大学病院、小児病院、周産期・小児センターなど
5 既存ガイドラインとの関係		国外では系統的に作成されたガイドラインは存在しない。本邦では、従来「リンパ管腫」といわれていた疾患は、平成24年に本邦において発行された「血管腫・血管奇形ガイドライン」において「リンパ管奇形」として一部分に示された。 「リンパ管奇形」は国際潮流となりつつあるISSVA分類に則った疾患名であり、混乱を避けるため、今後国内でのコンセンサスを得て統一されることが望ましい。現時点では「リンパ管奇形(リンパ管腫)」と併記する。 「血管腫・血管奇形ガイドライン第1版」では、頸部・胸部に限らず硬化療法に関するクリニカルクエストとそれに対する推奨が示された。このたび呼吸障害を生ずる小児の頸部・胸部の難治性疾患の一つとしてリンパ管腫およびリンパ管関連疾患についてガイドラインを作成するに至ったのは、生命予後に関わる重大な疾患の一つとして、リンパ管関連疾患をまとめてとらえることが必要であったからである。 「血管腫・血管奇形ガイドライン」が全身の体表・軟部を対象としているのに対して、より絞られた領域を対象としているが、内容的にはほとんど重ならないため、お互いに補填するような意義を持つ。また同様に、現在頸部・胸部とは別に「腹部リンパ管疾患診療ガイドライン」を同時に作成しつつある。最終的にはリンパ管奇形(リンパ管腫)の部門を統合する。
6 重要臨床課題	重要臨床課題1	リンパ管腫の中でも気道狭窄を生じる部位にあるものは、生命に危険を及ぼすものである。縦隔内に物理的に気管や気管支を圧迫し気道狭窄をきたしたり、縦隔が大きく張り出して胸郭内を占めるため胸腔が狭くなるなどして、呼吸障害を生ずる。 このような場合には積極的かつ有効な治療が必要とされるが、縦隔内の病変は周囲の心大血管や横隔神経、胸管などの重要臓器との関係から慎重に治療法が選択されねばならない。しかしながら臨床場においては実際には判断に難渋することが多い。 外科的切除、硬化療法等の治療につき、合併症リスク、予後等を含めて現在の知見を統合することが望まれる。
	重要臨床課題2	頸部リンパ管腫は露出部にあることより整容性の問題が大きいが、重症例では特に気道狭窄の問題が重要となる。 治療の柱の一つである硬化療法は嚢胞性の症例に対しては概ね有効であるが、治療後には患部の腫脹が見込まれるため、新生児期には気道狭窄症状出現や増悪が懸念される。上気道は新生児期から成長するに従い、脆弱性は改善し物理的に広がるため気道狭窄症状を起こしにくくなる傾向を認めるため、乳児期に気道狭窄症状を呈さない症例に対してどのように治療を進めるかについては、判断に苦慮することがある。 この問題について指針の作成を試みる。
	重要臨床課題3	舌はリンパ管奇形(リンパ管腫)の発生する部位のひとつであるが、舌だけにとどまらず頸部に広汎に分布することも多い。舌はこれ自体の腫脹により突出や出血などによる整容性の問題を生じるが、容易に口咽頭腔を占拠し、閉口障害、発語困難、呼吸障害や経口摂取障害を生じうる。治療に際しては形成外科、口腔外科、耳鼻咽喉科、小児外科など様々な診療科が担当している。 治療の選択においては舌内の病変の分布、他の部位への広がりや嚢胞成分の程度、血管分布などの個々の患者臨床情報に加えて、硬化療法の有効性、切除術の有効性、またそれぞれの治療法における合併症や再発のリスクなどの一般情報を加えて総合的に考える必要がある。 その中で特に舌部分切除による減量手術の有効性につき検討する。

	重要臨床課題4	<p>新生児期に認められる原発性の乳び胸水は難治性であることが多く、救命できないこともある。胸水貯留による呼吸不全に対しては胸腔ドレナージがおこなわれるが、その後乳び胸水の軽快まで新生児科医を中心として栄養療法、ステロイド、オクトレオチド療法などの保存的療法が行われる。</p> <p>しかしこれらの治療で軽快しない難治例に対しては胸管結紮、胸膜癒着術等の物理的な外科的介入が行われることもあるが、その効果については十分なコンセンサスが得られてはいない。どのタイミングで外科的介入をおこなうべきか、またこの病態に対して積極的な外科的介入は本当に有効なのかどうかなどの臨床的疑問に対する指針が求められている。</p> <p>全身に多彩な症状を起こす難治性疾患であるリンパ管腫症・ゴーハム病は胸部に病変が存在する場合に特に致死率が高いことが平成25年度までに行われた厚労省小関班研究にて明らかとなった。</p> <p>胸部病変としては難治性の乳び胸水、心嚢液貯留、肺実質のリンパ鬱滞、胸膜肥厚、肋骨をはじめとする胸部の骨溶解などを主に認める。治療を要する病態である乳び胸水・心嚢液はしばしば難治性であり、時に致死的となる。コンセンサスの得られた有効な治療法は現在知られていないが、治療の成功例についてはデータが蓄積されている。現時点ではこの難治性の疾患に対して得られる有効な治療法は何であるのかは回答の求められている最も大きな課題である。</p>
	重要臨床課題5	
	重要臨床課題6	
	重要臨床課題7 重要臨床課題8	
7	ガイドラインがカバーする範囲	<p>小児に発生し上下気道に影響を及ぼし呼吸障害を生じうるリンパ管疾患</p> <p>具体的には頸部・胸部の気道周囲のリンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、また新生児の乳び胸水を対象として、これらに対する長期的臨床的問題、治療、合併症についての重要な課題について検討する。</p>
8	CQリスト	<p>CQ1: 縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療法は何か？</p> <p>CQ2: 頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？</p> <p>CQ3: 舌のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して外科的切除は有効か？</p> <p>CQ4: 新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か？</p> <p>CQ5: 難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対して有効な治療法は何か？</p> <p>CQ6</p> <p>CQ7</p> <p>CQ8</p> <p>CQ9</p>
2. システマティックレビューに関する事項		
1	実施スケジュール	<p>開始:平成26年12月</p> <p>一次スクリーニング:平成26年12月末まで</p> <p>二次スクリーニング:平成27年2月末まで</p> <p>まとめ:平成27年3月末まで</p>
2	エビデンスの検索	<p>利用するエビデンスのタイプ</p> <p>・コクランライブラリー・システマティックレビュー(SR)/メタアナリシス(MA)論文、個別研究論文、症例報告、エキスパートオピニオンをこの優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了して、エビデンスの評価と統合に進む。ただし該当する疾患領域ではエビデンスレベルの高い文献は非常に少ないと予想される。</p> <p>・個別研究論文としては、ランダム化比較試験(RCT)、非ランダム化試験(CCT)、観察研究を検索の対象とする。偶発症など症例報告の検索が必要なものについては、ケースシリーズ、症例報告まで検索対象とする。</p>

	利用するデータベース	<ul style="list-style-type: none"> ・SR/MAIについては、英文はCochrane ReviewとPub Med、和文は医中誌とする ・個別研究については、英文はPub Med、和文は医中誌とする ・既存の診療ガイドラインについては、英文はGuideline International NetworkのInternational Guideline Library、和文は日本医療機能評価機構EBM普及推進事業(Minds)とする
	文献検索の期間	1990～2014年9月末
3	文献の選択基準、除外基準	選択基準 RCTやMA、SR論文が存在すれば採用する。 1例報告も除外しない。 除外基準 会議録や本文のない文献は除外する。
4	エビデンスの評価と統合の方法	Minds診療ガイドライン作成の手引き2014に基づき、エビデンス総体の評価と統合を行う。ただし、適当なPICOを設定できないCGIについては、キーワードを元に検索した文献を総合的に勘案してエビデンスを評価する。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項		
1	推奨作成の基本方針	☆ Minds診療ガイドライン作成の手引き2014年則って作成する。 ☆ 文献検索を行ってもエビデンスレベルの高い文献はほとんど無いと予想されている。システマティックレビューでは実際に検索を行い、それを確認する。その上で、研究班メンバーを中心としたエキスパート・オピニオンにより推奨文及び解説文を作成し、研究班の作成グループの審議により決定する。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ☆ 推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「症例の多様性」、「患者の価値観の多様性」にも考慮して、推奨とその強さを決定する。
2	最終化	
3	外部評価の具体的方法	☆ 推奨・ガイドライン形式の妥当性について、Minds担当者に評価を受ける。 ☆ 日本小児外科学会、日本形成外科学会、日本IVR学会のガイドライン担当部門に科学的妥当性や推奨の適応・実現可能性等につき評価を受ける。 AGREEIIIに則り作成方法の評価を行う 公開後もリンパ管疾患情報ステーション等で常に評価を受ける
4	公開の予定	Mindsのサイト、リンパ管疾患情報ステーション、冊子

告示番号 14 慢性呼吸器疾患 平成()年度 小児慢性特定疾病 医療意見書									
受給者番号 ()			新規登録 ・ 継続 ・ 転入 (転出地:)						
患者	ふりがな 氏名		男・女	生年月日	平成 年 月 日 (満 歳)				
出生都道府県 ^{※1}			出生体重	g	出生週数	在胎 週			
現在の身長 ^{※2}	cm		現在の体重 ^{※2}	kg	母の生年月日	昭和 平成	年 月 日		
発病	年 月 頃			初診日	年 月 日				
大分類病名	12	リンパ管腫/リンパ管腫症			細分類病名	13	リンパ管腫/リンパ管腫症		
1. 臨床所見									
現在の 症状	該当するものに○をつけ、必要な場合には()内に記載								
	罹患部位 (複数選択可) 頸部 (なし・あり → 左・右・両側) 気道周囲 (なし・あり) 頬部 (なし・あり → 左・右) 後頭部 (なし・あり) 舌 (なし・あり) 上縦隔 (なし・あり) 下縦隔 (なし・あり) 肺 (なし・あり → 左・右) 腋窩 (なし・あり → 左・右) その他の部位 (なし・あり → 詳細:) 現在の身長・体重の測定日 ()年 月 日) 現在の身長 ()SD 現在の体重 ()SD 気道狭窄症状 (なし・あり) 経口摂取困難 (なし・あり) 胸水・腹水・リンパ液等の体液の喪失 (なし・あり) 運動障害 (なし・あり) 骨病変 (なし・あり → 骨病変部位:) その他の特記すべき症状 (なし・あり → 詳細:)								
2. 検査所見									
主 診 の 根 拠 と な っ た 結 果	該当するものに○をつけ、必要な場合には()内に記載 (数値を用いて具体的に) 継続は現在の状況を記載								
	画像検査 (単純レントゲン写真、CT・MRI、超音波検査・胎児超音波検査、その他) 単純X線写真 (未実施・実施 → 所見:) CT・MRI検査 (未実施・実施 → 所見:) 超音波検査 (未実施・実施 → 所見:) その他の画像検査 (未実施・実施 → 所見:) 生化学的検査 (嚢胞内液の所見など) (未実施・実施 → 所見:) 病理診断 (切除標本の所見) (未実施・実施 → 所見:)								
3. その他の所見									
その他の 現在の 所見など	合併症 (なし・あり → 詳細:)								
4. 経過									
現在の 治療	薬物療法 (なし・あり → 詳細:) 現在の治療 (なし・あり → 持続陽圧呼吸療法・人工呼吸管理・酸素療法・気管切開管理・気管挿管・ 中心静脈カテーテル留置・中心静脈栄養・経管栄養(腸瘻/胃瘻含む)・外科的切除・硬化療法・ 蛋白補充療法・成分輸血療法・その他()								
過去の主 な治療・ 検査など									
5. 今後の療方針									
就学・就労	1. 就学前 2. 小中学校 (通常学級・通級・特別支援学級) 3. 特別支援学校 (小中学部・専攻科を含む高等部) 4. 高等学校 (専攻科を含む)・高等専門学校・専門学校/専修学校など 5. 大学 (短期大学を含む) 6. 就労 (就学中の就労も含む) 7. 未就学かつ未就労 8. その他 ()								
現状評価	一つに○印: 治癒・寛解・改善・不変・再発・悪化・死亡・判定不能 小児慢性特定疾病 重症患者認定基準に該当: しない・する・不明 人工呼吸器等装着者認定基準に該当: しない・する・不明								
治療見込期間	入院	年 月 日から			年 月 日まで				
	通院	年 月 日から			年 月 日まで			(月 回)	
上記の通り診断します。									
平成 年 月 日				医療機関名 および 所在地			科		
				医師名			印		
小児慢性特定疾病指定医番号									

※1 出生都道府県は母子健康手帳に記載されている出生した際に出生届を提出した住民票の所在地を記入
 ※2 現在の身長・現在の体重は小数点1位まで記入

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
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(8)	1191-1196	2014
Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T.	Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation.	Eur J Pediatr Surg	24(1)	31-38	2014
Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T.	Risk Factors for the Recurrence of the Congenital Diaphragmatic Hernia-Report from the Long-Term Follow-Up Study of Japanese CDH Study Group.	Eur J Pediatr Surg	E-pub	DOI: 10.1055/s-0034-1395486	2014
Terui K, Taguchi T, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Yoshida H, Usui N. The Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group.	Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study.	Pediatr Surg Int	30(11)	1129-1134	2014
Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino Y, Hayakawa M, Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Taguchi T, Minakami H.	Outcomes of congenital diaphragmatic hernia with indication for Fontan procedure.	Pediatr Int	56(4)	553-558	2014
Inamura N, Kubota A, Ishii R, Ishii Y, Kawazu Y, Hamamichi Y, Yoneda A, Kawahara H, Okuyama H, Kayatani F.	Efficacy of Circulatory Management of Antenatally Diagnosed Congenital Diaphragmatic Hernia: Outcome of Proposed Strategy.	Pediatr Surg Int	30(9)	889-894	2014
Shibuya S, Ogasawara Y, Izumi H, Kantake M, Obinata K, Yoshida K, Lane GJ, Yamataka A, Okazaki T.	A case of congenital diaphragmatic hernia with intradiaphragmatic pulmonary sequestration: case report and literature review.	Pediatr Surg Int	30(9)	961-963	2014
Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Higuchi K, Wakao J, Kimura K, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T.	Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia.	J Pediatr Surg	49	1749-1752	2014
Yokota K, Uchida H, Kaneko K, Ono Y, Murase N, Makita S, Hayakawa M.	Surgical complications, especially gastroesophageal reflux disease, intestinal adhesion obstruction, and diaphragmatic hernia recurrence, are major sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia.	Pediatr Surg Int	30(9)	895-899	2014

Ono S, <u>Maeda K</u> , Baba K, Usui Y, Tsuji Y, Kawahara I, Fukuta A, Sekine S.	Balloon tracheoplasty as initial treatment for neonates with symptomatic congenital tracheal stenosis	Pediatr Surg Int	30(9)	957-960	2014
<u>藤野明浩</u> , <u>高橋信博</u> , <u>石濱秀雄</u> , <u>藤村 匠</u> , <u>加藤源俊</u> , <u>富田紘史</u> , <u>淵本康史</u> , <u>星野 健</u> , <u>黒田達夫</u>	気管周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除	小児外科	46(2)	105-110	2014
<u>藤野明浩</u> , <u>森定 徹</u> , <u>梅澤昭弘</u> , <u>黒田達夫</u>	ヒトリンパ管腫モデル動物の作成	小児外科	46(6)	635-638	2014
<u>藤野明浩</u> , <u>上野 滋</u> , <u>岩中 督</u> , <u>木下義晶</u> , <u>小関道夫</u> , <u>森川康英</u> , <u>黒田達夫</u>	リンパ管腫	小児外科	46(11)	1181-1186	2014
<u>小関道夫</u>	複数の診療科で遭遇しうる「リンパ管腫症」の実態	日経メディカル		7月25日号	2014