HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The outcomes of patients with congenital diaphragmatic hernia with indications for the Fontan procedure : Results of national survey in Japan [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	塩野, 展子
Description	配架番号：2065
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11193号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55498
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Nobuko_Shiono_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　塩野　展子

主査　教授　有賀　正
審査担当者　副査　教授　松居　喜郎
副査　教授　水上　尚典

学 位 論 文 題 名

The outcomes of patients with congenital diaphragmatic hernia with indications for the Fontan procedure: Results of national survey in Japan
（先天性横隔膜ヘルニアを合併したフォンタン適応心疾患の予後
：わが国における全国調査より）

Fontan 手術は、機能的単心室に対して実施される。先天性心疾患は全出生の 0.96%に発症するのに比し、Fontan 手術適応心疾患は 0.045%に発症する。先天性心疾患全体では Fontan 適応心疾患は 4.7%を占める。Fontan 手術を実施する際には、肺血管抵抗が低く、心機能が良好なことが良好な結果につながる。一方、先天性横隔膜ヘルニアは、肺低形成と左心系の発育不良を特徴とする。Fontan 手術適応心疾患と横隔膜ヘルニア両者合併患者では、予後不良が想定されるが、これらについて検討した報告は少ない。

日本小児外科学会認定施設・教育関連施設および総合周産期母子医療センター159 施設を対象として 2011 年に先天性横隔膜ヘルニアに関するアンケート調査を実施した。72 施設（45.3%）から応諾が得られ、計 614 例の横隔膜ヘルニア症例個票が寄せられた。これら 614 例中、心疾患を合併した 76 例 (12.4%)について後方視的に検討した。

Fontan 適応群は 16 例(左心低形成 44%、次に単心室が 38%、染色体遺伝子異常・奇形症候群合併例は 12.5%), Fontan 非適応群は 60 例（染色体遺伝子異常・奇形症候群合併例は 33.3%）であった。両群間に予後に関して差は認められなかったが、染色体遺伝子異常・奇形症候群の 22 例を除いた後の解析では 90 日生存に関して Fontan 適応群で有意に不良であった（29% vs 63%, P=0.0271）。Fontan 適応群 16 例中、積極的治療は 13 例に行われたが、心疾患に対する手術施行は 4 例（いずれも姑息手術）にとどまり、Fontan 手術実施は 0 例だった。左室流出路閉塞(LVOTO)を認めた 9 例全例が生後 4 日未満に死亡した。これら研究成果は先天性横隔膜ヘルニア児が心疾患を合併する危険は 12.4%、Fontan 適応心疾患合併危険は 2.6%であり、先天性横隔膜ヘルニア児では極めて先天性心疾患を合併しやすく、かつ Fontan 適応心疾患である可能性が一般に比して極めて高いことを示した。また、横隔膜ヘルニアと LVOTO 合併 Fontan 適応例では、積極的治療は不成功に終わることを明らかにした。

主査有賀教授より横隔膜ヘルニアに心疾患を合併する割合が高い理由について質問があった。横隔膜ヘルニアには染色体・遺伝子異常、奇形症候群合併例が多く、それらに心疾患が多いことを回答した。また、それらを除外しても心疾患の合併が 10%程度と高いことに関しては、不明である点を付け加えた。次に、今後、予後が悪いと予測できた患者さんに対する胎児治療の取り組みについて質問があった。現在臨床試験として始まっている横隔膜ヘルニアに対する胎児治療は、心疾患の重症度が高い Fontan 適応心疾患合併患者には適応にならないこと、また例え治療しても心不全を改善することはできず、救命は困難である旨を回答した。次に副査松居教授より、Fontan 疾患心疾患全体の中で、横隔膜ヘルニアを合併している例としていない例で、生命予後の差、どのような例が具体的に助けることができる

のかとの質問があった。今回の研究では、横隔膜ヘルニアを合併していない症例については検討できていない旨を回答した。次いで、LVOTO は、重症度が高い症例の最終的な結果ではないかとの質問があり、その可能性もある点と、必ずしもそうならない症例がいる点についても回答した。また、今回の検討で左室サイズを計測しているかについて質問があったが、今回は検討していない旨回答した。副査水上教授より、この対象例に対する諸外国で治療の現状について質問があった。海外の報告では、治療は積極的にはおこなわれていないと回答した。また、そのような現状の中で、日本が積極的に治療を施行している背景について質問があった。現在、日本ではまとまった報告がなく、その予後について十分に認識されていないことに触れ、今回の研究目的が、我が国の現況を正確に把握するためのものであったと回答した。次に、この研究が、今後のリサーチ及び治療に与える影響について質問があった。胎児診断症例が多い日本では、この研究結果を踏まえた上で、予後不良症例に対して出生後に積極治療施行しないという選択肢も広げていくべきではないかと回答した。最後に、有賀教授より横隔膜ヘルニアの重症度についての検討が、それぞれされているかについて追加質問があった。今回のデーターでは示していないが、心疾患合併の有無、及び Fontan 群と非 Fontan 群において重症度の差はなかったと回答した。

本研究は先天性横隔膜ヘルニアと先天性心疾患両者を合併した症例に関する本邦で初めて実施された大規模調査研究であり、その実態を明らかにして点で高く評価された。また、これら患者中、積極的治療にもかかわらず、予後不良であった群を特定することに成功し、今後の治療方針に大きな影響を与える研究として高く評価された。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。