

## 先天性横隔膜ヘルニア： 超音波画像からみた肺動脈のサイズと予後

岡崎任晴

順天堂大学医学部 小児外科

Significance of pulmonary arterial size measured by echocardiography as a predictor of outcome in congenital diaphragmatic hernia

Tadaharu Okazaki

Department of Pediatric Surgery, Juntendo University School of Medicine

**Abstract** Despite recent advances in neonatology and pediatric surgery, the mortality rate for infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH) remains high. Persistent pulmonary hypertension (PPH) is intimately associated with the pathophysiology of cardiopulmonary distress in CDH. To predict the severity of PPH, we have introduced echocardiography and evaluated PPH in CDH. Herein, we describe our management protocol of CDH and show the significance of pulmonary artery size and blood flow as predictors of outcome in CDH.

**Keywords** Congenital diaphragmatic hernia, Echocardiography, Pulmonary artery

### はじめに

先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia: CDH) は、近年の周産期医療の進歩にも関わらず、新生児外科領域のなかで最も治療に難渋する疾患の一つである。出生前診断や母体・新生児搬送システムの普及に伴い、重症例も増加しており、重症度判定や予後因子を確立することは、治療戦略のみならず、両親への対応も含めて重要なことである。

CDHの予後は、肺低形成と肺高血圧の程度により左右されるが、これらを直接測定・評価することは困難である。したがって、臨床的には胎児超音波による胎児診断時期、羊水過多の有無、lung-thorax transverse area ratio, lung area to head circumference ratio, 胃・肝の脱出の有無など<sup>1-6)</sup>が、従来から出生後の重症度判定や予後因子に用

いられてきている。しかしながら、これらの因子の有用性に関して、一定した評価は得られていないのも事実である。また、CDHの治療戦略に関して、施設間に相違があることも、予後因子の評価を困難とさせている要因の一つであろう。

CDHの周術期管理への心臓超音波検査の導入は、1991年Haugenら<sup>7)</sup>による肺動脈圧の測定に始まり、1994年Hasegawaら<sup>8)</sup>が初めて肺動脈径測定の有用性を報告している。以来、我々も胎児あるいは出生後の肺動脈 (PA) 径やPA血流の状態に注目し、CDH患児の管理・治療を行ってきた。特に、2002年以降は、胎児期から出生後のCDHの治療をプロトコール化し統一した治療<sup>9,10)</sup>のもとで、PA径やPA血流の状態と、臨床経過や予後との相関を検討してきた。その結果として今日まで、出生時の患側および健側のPA径、妊娠後期のPA径の変化が予後因子として有用であること、また、患

側PA血流が手術のタイミング、左右PA径の比が一酸化窒素吸入療法の適応に有用であることなどを報告してきている<sup>9-12)</sup>。

本稿ではCDHの予後因子として肺動脈の評価の有用性を中心に、今日の我々のCDHの治療戦略、外科治療の実際について紹介する。

### 当科における治療の実際： 当科のプロトコール

今日までCDHの治療に関し、高頻度振動換気法(HFOV: high frequency oscillatory ventilation)、膜型人工肺(ECMO: extracorporeal membrane oxygenation)、一酸化窒素吸入療法(NO: nitric oxide)などの呼吸管理や、プロスタグランディン製剤やPDE-5阻害薬などの血管作動薬など、さまざまな治療が導入されているが、治療戦略は施設間に相違があり、統一されたプロトコールは確立されていない。

当院では、産科・小児科(新生児科)・小児外科の周産期医療チームにて、①予定帝王切開、②胎児麻酔を行い、出生直後からのHFOV下にNO吸入療法を行う呼吸管理、③フェンタニルによる鎮静、④強心剤(ドーパミン、ドブタミン)投与、⑤心臓超音波検査による循環動態の評価(Fig.1)と手術時期の決定などをプロトコール化し、一定した治療を行っている。Table 1に我々のプロトコールを示す。原則として、筋弛緩薬、体血圧に影響を与えるプロスタグランディン製剤その他の血管拡張剤は使用していない。治療戦略の基本は、呼吸

障害と肺高血圧に対しては、HFOVによるgentle ventilationとNO吸入療法を基本とし肺高血圧の軽

Table 1 Management protocol of CDH at our institution

1. 予定帝王切開
2. 呼吸管理  
HFOV  
初期設定 FiO<sub>2</sub>: 1.0, 振動数: 15Hz,  
平均気道内圧: 15cmH<sub>2</sub>O, Stroke volume: 15ml  
NO濃度 投与の場合は 10~30ppm  
(以上にてpre-ductal SpO<sub>2</sub> > 75%を維持)
3. 薬物療法
  - 1) 鎮静剤  
フェンタニル 5~10μg/kg/h
  - 2) 昇圧剤・膠質液  
ドーパミン 5μg/kg/min  
ドブタミン 5~10μg/kg/min  
25%アルブミン 1g/kg/d  
(以上にて収縮期血圧 > 50mmHgを維持)  
エピネフリン 0.05~0.20μg/kg/分(収縮期血圧 > 50mmHgを維持できない場合)
4. 心臓超音波検査  
ルーチンの心機能評価  
左右肺動脈径と血流の有無  
動脈管径の血流方向
5. 手術時期
  - 1) 心臓超音波所見
    - i) 動脈管の自然閉鎖または狭小化
    - ii) 動脈管の血流方向が左右シャント化
    - iii) 患側肺動脈に血流を確認
  - 2) 呼吸器(HFOV)条件
    - i) FiO<sub>2</sub> < 0.6
    - ii) 平均気道内圧 < 15cmH<sub>2</sub>O
    - iii) Stroke volume < 15ml
 以上の1), 2)を満たした時点で手術を施行

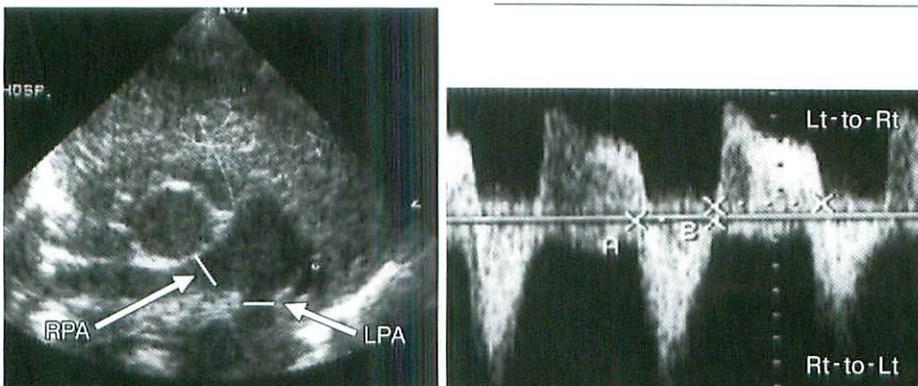


Fig.1 a: Ultrasound image of right pulmonary artery (RPA) and left pulmonary artery (LPA)

b: Blood flow pattern through patent ductus arteriosus

減と肺損傷を予防すること、強心剤を投与し体血圧を維持し、動脈管・卵円孔を介する血流の短絡を左右短絡に向けることにある<sup>9,10</sup>。したがって、心臓超音波検査は、管理上不可欠となっている。このプロトコルの導入により、胎児診断CDH症例の生存率は38.1%から70.0%へ改善した<sup>10</sup>。

## NO, PGE1の投与に関して

前述した我々のプロトコルの特徴の一つは、肺血管拡張を目的とした薬物はNO吸入療法のみとし、プロスタグランジン製剤を使用しない点にある。すなわち、体血圧をドーパミン、ドブタミンなどを用いて維持しつつ、肺血圧を基本的にはHFOV+NOの管理で低下させ、動脈管の圧勾配を左>右にすることで動脈管の短絡方向を左右

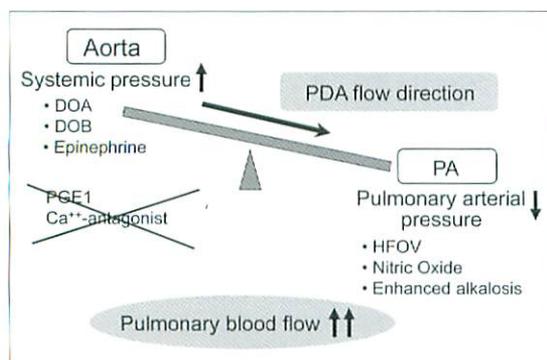


Fig.2 Scheme of our management strategy  
Our strategy is to increase pulmonary blood flow by decreasing the gradient of blood pressure between the pulmonary and systemic circulatory systems.

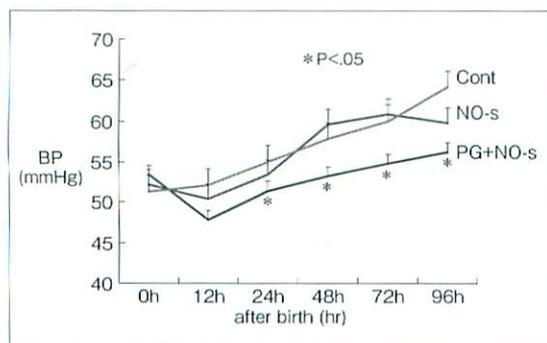


Fig.3 Changes in blood pressure overtime in the PG+NO-s, NO-s and Cont groups  
\*  $p < 0.05$  versus Cont and NO-s

短絡とし、肺血流を増加させるように管理する (Fig.2)。

このプロトコルを検証する目的で、当科においてHFOVにNOとプロスタグランジンE1 (PGE1)を併用していた1997~2001年の症例 (I期:  $n=19$ ), 2002~2008年においてPGE1を使用していない現在のプロトコル治療した症例 (II期:  $n=30$ ), ならびにこの間で肺高血圧を認めないかごく軽度でPGE1やNOを使用せずに治療を行った症例 (Cont群:  $n=12$ ) で臨床経過を比較した<sup>11</sup>。生存例はI期: 12例 (63.2%: PG+NO-s群), II期: 21例 (70%: NO-s群), Cont群: 12例 (100%) で、PG+NO-s群はCont群に比し有意に低かった ( $p < 0.05$ )。Cont群とNO-s群はPG+NO-s群に比し、生後24時間以降において有意に体血圧を高く維持でき (Fig.3), 手術時期も有意に早期であった (Fig.4)。

近年、PDE-5阻害薬 (シルデナフィルクエン酸塩), エンドセリン受容体拮抗薬 (ボセンタン) など、新しい血管拡張薬がCDHの治療に導入されており、今後の検討が必要と考えられる。

## 予後因子としての肺動脈径測定の意義

今日まで、CDHにおける重症度判定や予後因子として肺動脈径の検討を行った報告をみると、胎児肺動脈径については、肺低形成の程度や出生後の呼吸障害の程度に関係するという報告がある<sup>13,14</sup>。また、Hasegawaら<sup>8</sup>)や我々<sup>9,10,12</sup>)は、出生後の肺動脈径と血流が予後に影響を与えることを示している。その中で、我々は出生後の経時的な肺

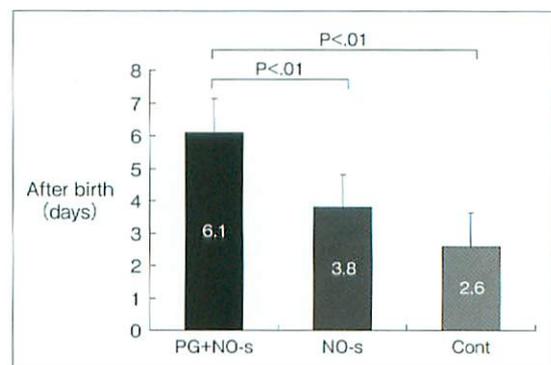


Fig.4 Age at operation in the PG+NO-s, NO-s and Cont groups

動脈径と血流の変化を観察しているの、ここで提示する。

2002~2007年に当科で経験した43例のCDHのうち、遅発例(生後24時間以降発症例)、致死性的染色体異常合併例、右CDHを除いた28例の左CDH症例について、肺動脈径と血流、左右の肺動脈径の比(L/R比:左肺動脈径を右肺動脈径で除した値)と臨床経過を比較検討した<sup>12)</sup>。28例中22例が生存、6例が死亡した。生存例のうち15例は肺高血圧に対しNOを使用し(NO(+)-s群)、7例はNOを要しなかった(NO(-)-s群)。死亡例は全例肺高血圧を合併しNOを要した(NO(+)-d群)。出生時の肺動脈径を3群間で比較すると、健側である右肺動脈径(RPA)はNO(+)-d群はNO(-)-s群やNO(+)-s群に比し有意に細かった。一方、患側の左肺動脈径(LPA)は、NO(-)-s群とNO(+)-d群との間でのみ有意差を認めた(Fig.5)。また、出生時のL/R比をこの3群間で比較してみると、NOを使用せず救命し得たNO(-)-s群は、NO(+)-s群やNO(+)-d群に比し、有意に高値であった。次に、この3群間における肺動脈径と血流の経時的変化を見てみると、左右の肺動脈径とL/R比については、出生時(日齢0)、日齢2、5で有意な変動はなかった(Fig.6)。左右肺動脈の血流についてみてみると、NO(-)-s群では全例において患側のLPAにも日齢0から血流が確認されたが、NOを要した他の2群ではLPAには血流を確認できなかった。しかしながら、生存例であるNO(+)-s群においては、日齢が進むにつれてLPAに血流が確認でき、日齢5では15例全例で血流が確認されたが、NO(+)-d群では日齢0、

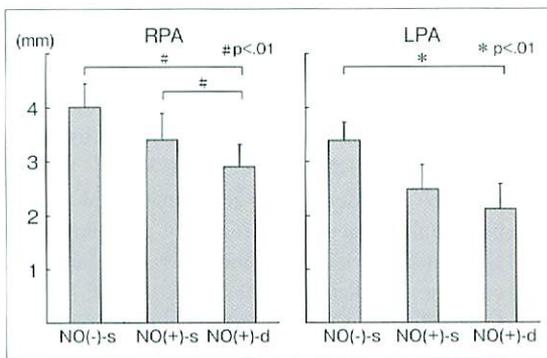


Fig.5 Comparison of RPA and LPA diameter in NO(-), NO(+)-d groups at birth

2では1例も血流が確認できず、日齢4までに4例が死亡していた(Table 2)。

以上の結果より、出生後の肺動脈径と血流は臨床経過と相関し、予後因子として有用であると考えられた。また、出生時のL/R比はNO吸入療法の適応判定の指標となる可能性が示唆された。

### 最近の治療と今後の展望

近年、小児外科領域においても内視鏡下の低侵襲手術が導入されており、CDHにおいても鏡視下手術の報告が散見される<sup>15,16)</sup>。当科ではCDHに対して胸腔鏡下手術を行っている<sup>17)</sup>。しかしながら、その適応に関しては十分な検討がされていない。

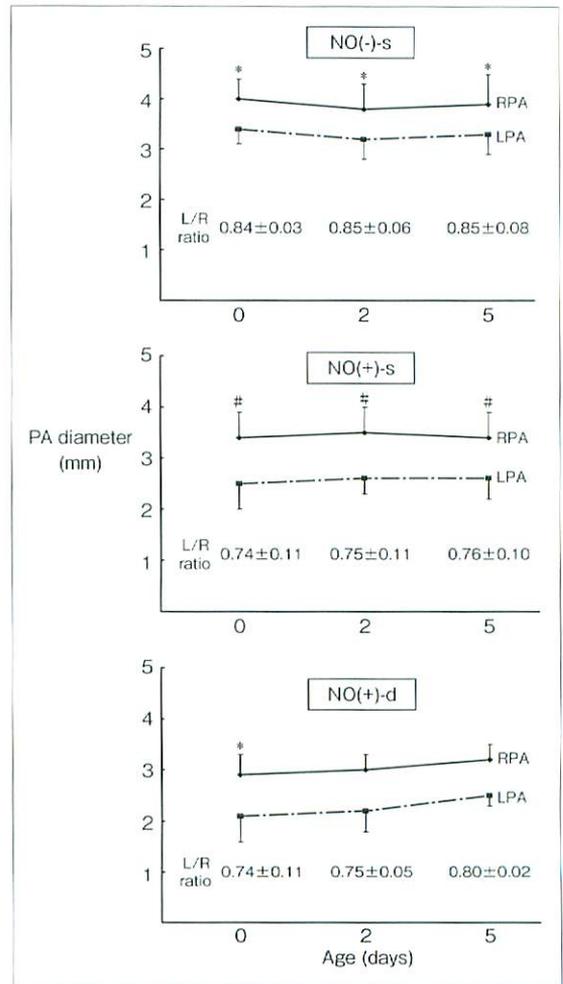


Fig.6 Changes in PA diameter and L/R ratio over time  
\* p<0.05, #p<0.01 RPA v.s. LPA

Table 2 The number of patients whose RPA blood flow was detected by echocardiography

		日 齢		
		0	2	5
NO(-)-s (n=7)	RPA	7/7 (100%)	7/7 (100%)	7/7 (100%)
	LPA	7/7 (100%)	7/7 (100%)	7/7 (100%)
NO(+)-s (n=15)	RPA	15/15 (100%)	15/15 (100%)	15/15 (100%)
	LPA	0/15 (0%)	13/15 (87%)	15/15 (100%)
NO(+)-d (n=6)	RPA	3/6 (50%)	3/6 (50%)	2/2 (100%)
	LPA	0/6 (0%)	0/6 (0%)	2/2 (100%)

今日まで報告されているCDHの重症度判定・予後因子の指標から、また我々としては、心臓超音波検査：肺動脈径や肺血流の状態から、鏡視下手術の適応等に検討を加えていきたいと考えている。

### ●文献

- Adzick NS, Vacanti JP, Lillehei CW, et al : Ultrasound diagnosis and clinical outcome in 38 cases. *J Pediatr Surg* 1989 ; 24 : 654-657.
- Newman KD, Anderson KD, van Meurs K, et al : Extracorporeal membrane oxygenation and congenital diaphragmatic hernia : should any infant be excluded? *J Pediatr Surg* 1990 ; 25 : 1048-1052.
- O' Rourke PP : Congenital diaphragmatic hernia : are there reliable clinical predictors? *Crit Care Med* 1993 ; 21 : S380-381.
- Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, et al : Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996 ; 31 : 148-152.
- Hedrick HL, Danzer E, Merchant A, et al : Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; 197 : 422.e1-422.e4.
- Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, et al : Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg* 2005 ; 40 : 1827-1832.
- Haugen SE, Linker D, Eik-Nes S, et al : Congenital diaphragmatic hernia : determination of the optimal timing for operation by echocardiographic monitoring of the pulmonary arterial pressure. *J Pediatr Surg* 1991 ; 26 : 560-562.
- Hasegawa S, Kohno S, Sugiyama N, et al : Usefulness of echocardiographic measurement of bilateral pulmonary artery dimensions in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994 ; 29 : 622-624.
- 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.
- Okawada M, Okazaki T, Yamataka A, et al : Efficacy of protocolized management for congenital diaphragmatic hernia. A review of 100 cases. *Pediatr Surg Int* 2006 ; 22 : 925-930.
- Shiyanagi S, Okazaki T, Shoji H, et al : Management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia : nitric oxide with prostaglandin-E1 versus nitric oxide alone. *Pediatr Surg Int* 2008 ; 24 : 1101-1104.
- Okazaki T, Okawada M, Shiyanagi S, et al : Significance of pulmonary size and blood flow as predictor of outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2008 ; 24 : 1369-1373.
- Sokol J, Bohn D, Lacro RV, et al : Fetal pulmonary artery diameters and their association with lung hypoplasia and postnatal outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186 : 1085-1090.
- Sokol J, Shimizu N, Bohn D, et al : Fetal pulmonary artery diameter measurements as a predictor of morbidity in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia : a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 195 : 470-477.
- Yang EY, Allmendinger N, Johnson SM, et al : Neonatal thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia : selection criteria for successful outcome. *J Pediatr Surg* 2005 ; 40 : 1369-1375.
- Liem NT, Dien TM, Ung NQ : Thoracoscopic repair in the neonatal intensive care unit for congenital diaphragmatic hernia during high-frequency oscillatory ventilation. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2010 ; 20 : 111-114.