

出生直後より呼吸障害を呈する
先天性横隔膜ヘルニアの
病理学的及び呼吸生理学的研究

田村正徳

①

出生直後より呼吸障害を呈する
先天性横隔膜ヘルニアの
病理学的及び呼吸生理学的研究

東京大学小児科

田村正徳

目次

I .	研究目的	1
II .	研究対象	2
III .	研究方法	3
IV .	結果	6
V .	考察	10
VI .	まとめ	17
文献		19

表 6 枚

図 15 枚

1. 研究目的

近年の新生児領域に於ける呼吸管理法や小児外科治療の進歩にもかかわらず、生直後より人工換気療法を必要とする重篤な先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia: 以下CDH) の死亡率は50%以上と高く、最近15年間で殆ど改善がみられていない。^{1) 2) 3)} CDHの最も重要な死因は、胎児循環遺残 (persistent fetal circulation: 以下PFC) による低酸素血症であると考えられている。

呼吸障害の強いCDHの症例が、手術などのストレスにより容易にPFCに陥ることは、NICUでしばしば経験されることであり、その機序の解明は、CDHの治療成績を向上させるためには是非とも必要であると考えられる。本論で筆者は、生後2時間以内に人工換気療法を必要としたCDHにおける (A) 肺低形成の定量的評価と (B) 外科治療が呼吸機能に及ぼす影響の解析を試みた。更に、宮坂、中条等により提唱されている“積極的待機手術”^{4) 5) 6)}の妥当性と問題点についても検討を加えてみた。

11. 研究対象

対象は、いずれも出生直後より呼吸窮迫症状を呈し、生後2時間以内に挿管の上人工呼吸が開始され、トロント小児病院 (The Hospital for Sick Children) のICUもしくは国立小児病院のNICUに入院した16例の先天性横隔膜ヘルニアである。症例の在胎週数、生下時体重、Apgar Score、人工換気開始時間、手術施行時間、帰結を表1に示す。全例出生した病院にて、気胸を避ける為、筋弛緩下に間歇的陽圧呼吸を施され、腹部膨満を避ける為、持続胃吸引が行われ、血糖、電解質、酸、塩基平衡異常を補正された後、体温、ECG、 $tePO_2$ 、 $tePCO_2$ をモニターしながらICUへ搬送された。ICU入院後は、手術に先立って、改めて患者の状態の安定化が図られた。 $PaCO_2$ を35 mmHg以下に保つ様に人工換気が試みられた。バンクロニウムによる筋弛緩とモルヒネによる鎮静が施され、動脈カテーテルと経皮 PO_2 、 PCO_2 モニターを組み合わせ、preductal と postductal の血液ガスを対比しながらPFCの早期発見に努めた。肺血管抵抗を下げ、右心不全を軽減する為、イソプロテレノールが0.02~0.10 μ g/kg/分で開始された。最初の48時間は、維持輸液は40~60ml/kg/日に制限された。外科治療は、腹壁切開にて行われ、閉胸に先立って患側にドレーンチューブが挿入されたが、縦隔の移動を防ぐため、陰圧はかけなかった。筋弛緩下の軽度過換気と、イソプロテレノールの持続注入は、術後も続けられた。死亡した症例1~9では、病理学的検討がなされ、症例10~16では術前術後の呼吸機能が比較検討された。尚、コントロールとしては、日令7日以内に死亡した心臓と呼吸器系に基礎疾患を有しない成熟児のデータを用いた。

表1 症例の臨床データ

No	性	ヘルニア側	在胎週數 (週)	生下時 体重 (Kg)	人工換気 開始時	手術 時齡	帰結 (死亡時齡)
1	男	左	4 2	2. 0	出生直後	5. 5時間	死 (33時間)
2	男	左	3 8	3. 0	出生直後	—	死 (6時間)
3	男	左	4 1	3. 4	生後 1 時間	6時間	死 (6日)
4	女	左	3 6	3. 5	出生直後	5時間	死 (10時間)
5	男	右	4 0	3. 5	生後 1 時間	30時間	死 (36時間)
6	男	右	3 4	2. 0	生後 2 時間	5. 5時間	死 (21時間)
7	男	左	4 0	2. 5	出生直後	7時間	死 (17時間)
8	女	右	4 2	2. 5	出生直後	5時間	死 (30時間)
9	男	左	4 2	3. 5	出生直後	5. 5時間	死 (22時間)
10	女	左	3 9	3. 6	出生直後	8時間	死 (30時間)
11	女	左	4 2	4. 5	出生直後	30時間	死 (42時間)
12	女	左	3 7	1. 7	出生直後	49時間	生存
13	女	左	4 0	2. 3	生後 2 時間	8時間	生存
14	女	左	4 2	3. 2	生後 2 時間	9時間	生存
15	女	左	4 0	3. 2	出生直後	5日	生存
16	男	左	4 0	3. 6	生後 2 時間	50時間	生存

III. 研究方法

A) 病理学的検討 (症例 1~9)

肺組織の固定は Reid 等^{7) -10)}の方法に従い、まず主肺動脈より60℃に温めたゼラチンとバリウムの混合液を100cmH₂Oの圧で注入した。次いで気管より10%緩衝ホルマリンを25~30cmH₂Oの圧で注入して肺胞を膨張させたまま1週間以上ホルマリンに浸して固定した。肺の容積は水排除法で測定した。固定した標本は、Hematoxylin-Eosin, elastic van Gieson, Gomori's trichrome 染色を行った。肺動脈壁の筋層化の定量分析は、Reid等¹⁰⁾の方法に従っておこなった。すなわち、肺動脈を伴走する気道によって、気管以上 (Pre-acinus: 以下 P A)、終末細気管支 (Terminal bronchiolus: 以下 T B)、呼吸細気管支 (Respiratory bronchiolus: 以下 R B)、肺胞管 (Alveolar duct: 以下 A D) 肺胞 (Alveolar wall: 以下 A W) のレベルに分け、各々のレベルの肺動脈について筋層の形成の有無を調べた。一方、一本一本の肺動脈で血管壁の厚さを2倍したものを血管外径で除し、これに100を掛けた値を %wall thickness (以下 W T) として動脈壁の肥厚の指標とした。

$$\%WT = (\text{血管壁の厚さ} \times 2) / \text{外径} \times 100$$

肺胞総数の計測は、Weibel¹¹⁾, Dunnill¹²⁾の方法に基いて行った。すなわち、光学顕微鏡下に単位面積あたりの肺胞数 n ($/\text{mm}^2$) と肺実質中の肺胞の出現率 f を計測すると単位体積あたりの肺胞数 N ($/\text{mm}^3$) は以下のように算出される。

$$\frac{n^{\frac{3}{2}}}{1.55 \times \sqrt{f}} \quad (1.55 \text{は肺の形態による補正值})$$

これに標本作成前の肺容量 V を掛け、固定による収縮率 (新生児では 1.48) で除せば総肺胞数を求める事が出来る。

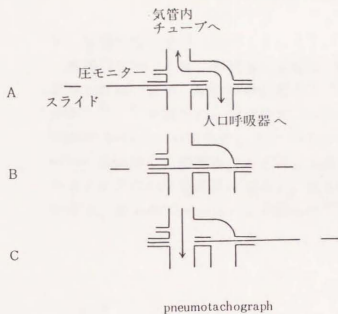
$$\text{総肺胞数} = \frac{N \times V}{1.48}$$

B) 呼吸機能の測定 (症例 10 ~ 16)

新生児では、胸壁の歪みの為、通常の食道内圧の測定は、平均胸腔内圧の測定法として適切では無い事が指摘されている¹³⁾。今回我々は、出来る丈非侵襲的に呼吸機能を測定する目的で occlusion valve による受動的呼気流速-換気量法を用いた。装置は図1の様なスライド式弁を介して人工呼吸器の回路に Fleish "O" のニューモタコグラフを装着したものである。ニューモタコグラフィは Validyne DM45 圧トランスデューサー (± 2.5 cmH₂O) (Validyne Co., Northridge, CA) に接続されている。流速信号は Lexington A-123 Integrator (Lexington Instruments, Waltham, MA) にて換気量に積分され、流速-換気量曲線が 1 測定毎に X-Y オシロスコープ (digitizing oscilloscope No. 5223; Tektronix, Beaverton, OR) にてモニターされた。気道内圧は Statham 51341 トランスデューサー (Statham Instruments, Hato Rey, PR) で測られた。流速、換気量、気道内圧は Hewlett-Packard 7758A チャート記録紙に記録されると同時に、Honeywell 5600C テープレコーダーに収録され、Hewlett-Packard computer にて分析された。

測定時、患者は、筋弛緩のまま仰臥位に保たれ、検者の指を用いて輪状軟骨部で喉頭を軽く圧迫して、気管内チューブ周囲よりのガス漏れを防いだ。実際の手技としては図1Aの如く弁を人工呼吸器回路に開放して換気させた後、吸気の終わりで約 1 秒間弁を閉じ (図1B) 気道内圧 (occlusion pressure) がプラトーに達したのを確認して速やかに受動的呼気をニューモタコグラフィを介して大気中に行わせる (図1C)。それから直ちに図1Aの位置に弁を戻し、人工換気を行わせた。呼吸コンプライアンスは、受動的呼気量/occlusion pressure として計算した。occlusion pressure がプラトーで、流速-換気量線が線形を示すような記録を少くとも 5 コ以上とり、その平均値 \pm S. D. で表示した。

図1 occlusion valve



A. occlusion valveは人工呼吸器に開放され患者は自由に換気されている。

B. スライドにより弁は閉鎖されocclusion pressureが測定される。

C. 更にスライドは移動して弁はニューモタコグラフへ開放され、呼吸量が測定される。

pneumotachograph

C) 待機手術の検討 (症例 12, 15, 16)

症例 12, 15, 16 は、来院時に頑固な PFC
があった為、宮坂・中條等の提唱する“待機
手術”^{4) 5) 6)}を試みた。待機中は、preductal
領域と postductal 領域に 2 台の pulse-oxy-
meter を装着し、動脈血ガス分析とも組み合
わせて PFC の早期発見に努めた。待機中の
治療は、表 2 のプロトコールに従った^{16) 22)}。

表 2 待機手術前後の内科治療

(A) 待機中の処置

1. HFO を用いた hyperventilation
2. バンクロニウム (0.1 mg/kg/時) による筋弛緩と、塩酸モルヒネ (0.1 mg/kg/時) またはフェンタネスト (5~10 μ g/kg/時) による鎮静。処置時の局麻薬
3. ための胃カテーテルの持続吸引
4. 上体挙上位 (15~30°)
5. 過量水分負荷は避ける (40~60 ml/kg/日)
6. イソプロテレノール (0.02~0.2 μ g/kg/分)
頻脈の場合はドーパミン (5~10 μ g/kg/分) を慎重に
7. minimum handling
8. モニター：体温、心拍、ECG、血圧、(CVP)、尿量、経皮 PCO_2 、 PO_2 または SpO_2 —経皮ガスモニターは、preductal と postductal と同時に行い、PFC の早期発見に努める。
9. 低血糖・低 Ca 血症・酸血症の補正、多血症・貧血・低血圧・感染の治療
10. 気胸の速やかな治療—縦隔偏位は PFC を招く
11. PFC 時は、過換気、メイロン静注、鎮静剤の増量、体位変換
12. 以上で PFC コントロールできなければ、血管拡張剤 (TNG、または PGE_1 ：トラゾリンは避ける)
13. 以上で pre ductal PO_2 40 mmHg 未満なら ECMO を考慮

(B) 手術 ① 全身状態安定し、気管内吸引などで PFC が惹起されない状態が 24 時間以上続けば、② NICU 内で手術。③ 術中麻酔は (A) の処置に局麻薬併用

(C) 術後も (A) の処置を少なくとも 48 時間続ける。患側の胸腔ドレーンは陰圧をかけない。有痛処置や縦隔の偏位を招くような処置は PFC を惹起しやすいので慎重に対処する (胸腔ドレーン、気胸とその処置、体位変換、気管内吸引、X線撮影、オムツ交換 etc)

IV. 結果

A) 病理学的検討

光顕的には、全例で、肺胞内の硝子膜形成、肺動脈壁の肥厚、末梢肺動脈の異常筋層化、一部肺動脈内腔の閉塞が認められた(図2, 3)。多くの症例で、主として患側肺の間質内及び肺胞内への出血が認められた。以下、各項目毎の分析結果を示す。

イ) 肺動脈壁の筋層化の検討

a. 動脈壁の肥厚

肺動脈をその外径により、①50 μ m未満、②50 μ m以上、100 μ m未満、③100 μ m以上、200 μ m未満、④200 μ m以上、400 μ m未満、⑤400 μ m以上、600 μ m未満、⑥600 μ m以上の6群に分け、各群毎の%wall thickness (%WT)の平均値を表3に示す。図4は、症例1の各サイズ群毎の%wall thickness (%WT)の平均値 \pm S.D.を図示したものである。両側肺の肺動脈とも、%WTは、正常値^{71,91)}(図中ドットで示した領域)に比較して大きく、特に小さい動脈程、その傾向が強かった。患側の方が対側に比較して%WTがやや大きい傾向があったが有意ではなかった。

図2 硝子膜形成、間質内出血が認められる。バリウムが充満した中央部の動脈は肺胞レベルで、中等度の壁の肥厚が認められる。

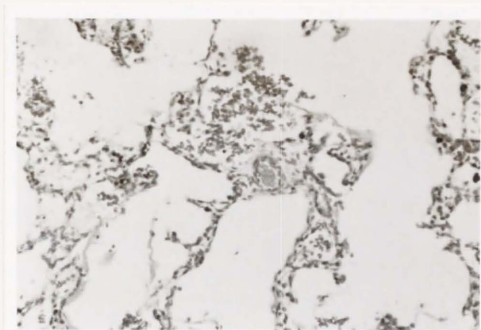


図3 終末細気管支(TB)レベルの肺動脈、壁の肥厚と内腔の狭小化が顕著

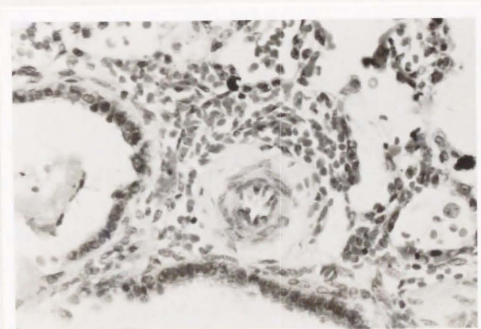
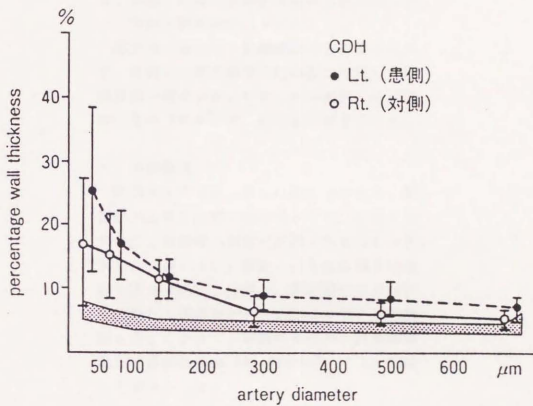


表3 各種サイズ血管毎の%WT

		肺動脈の外径 (μm)					
症例		50 μm	50~	100~	200~	400~	600 μm
No		未満	100	200	400	600	以上
1	患側	2 5	2 6	1 7	1 1	8	7
	対側	1 4	1 5	1 3	7	5	5
2	患側	2 6	1 7	1 2	9	8	7
	対側	1 7	1 6	1 2	7	6	5
3	患側	1 6	2 0	1 5	9	9	8
	対側	1 6	2 0	1 2	8	7	6
4	患側	1 7	1 7	8	8	7	6
	対側	1 7	1 6	1 2	1 0	9	4
5	患側	1 7	1 7	1 6	1 1	6	6
	対側	1 7	1 7	1 0	7	6	6
6	患側	2 5	1 3	1 0	7	7	4
	対側	2 3	1 2	8	6	5	4
7	患側	1 9	1 9	1 0	9	8	7
	対側	1 9	1 4	7	8	6	6
8	患側	1 3	1 3	8	8	6	7
	対側	1 2	1 5	9	7	1 0	8
9	患側	2 5	2 3	1 7	1 5	1 4	1 3
	対側	2 7	2 3	1 4	1 3	1 4	1 1
正常値		5 ~ 7	4 ~ 5	4 ~ 5	4 ~ 6	4 ~ 6	4 ~ 6

図4 CDHにおける肺動脈壁の肥厚
 各種サイズの肺動脈の平均値±SDを図示する(症例1)。図中の点の部分(正常見)の値。CDHでは壁の肥厚が特に小さい肺動脈で著しいことがわかる。



b. 筋層化の伸展

正常新生児では、呼吸細気管支以下の末梢気道に伴走する肺動脈には、筋層がみられないが⁷⁾、重症横隔膜ヘルニアでは、全例に、呼吸細気管支 (RB), 肺胞管 (AD) に伴走する肺動脈には、ほぼ 100% 筋層が認められた (図 5)。肺胞レベルの肺動脈に筋層の認められた割合 (%) を表 4 に示す。ここでも、患側と対側で有意差は認められなかった。

c. 肺胞/肺動脈比 (a/A)

各症例の肺胞数と肺動脈数の比を表 3 に示す。症例 1 の患側肺では肺胞数に比較して肺動脈数が減少していたが、他の症例では正常新生児の $20:1$ ⁵⁾ に、ほぼ近い値を示した。

ロ) 肺胞総数

症例 6 と 7 では、著しい肺出血のため、肺胞数の正確な計測が出来なかった。症例 8 と 9 では、肺容積の測定が正確に出来なかった。残りの 5 例について測定された肺容積と肺胞数を表 5 に示す。全例で、患側肺では対側肺に比較して肺容量が小さいだけでなく、肺胞数も著しく少なく、両側肺を合計した総肺胞数も正常新生児の $20 \sim 82 \times 10^6$ ^{7) 12)} に比較して少なかった。

図5 正常新生児，特発性肺高血圧症 (PPH)，先天性横隔膜ヘルニア (CDH) での肺動脈の筋層発達度
 *Murphy et al. J. Pediatr. 98 : 962, 1981

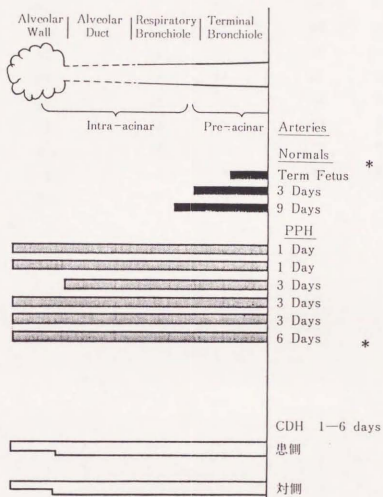


表 4

症 例	肺動脈 (AW) レベルの動脈に 筋層がみられた率 (%)		100~200 μ の 血管の%WT		肺動脈/動脈比	
	患 側	対 側	患 側	対 側	患 側	対 側
1	72	62	17	13	22	24
2	56	50	12	12	32	20
3	48	41	15	12	20	19
4	33	42	8	12	17	19
5	52	40	15	10	20	19
6	29	71	10	8	20	19
7	37	48	10	7	15	20
8	16	6	8	9	24	22
9	33	35	17	14	-	22
正常値	0		4 ~ 5		20:1	

表 5

症 例	肺容積 ml	肺胞數 $\times 10^6$	肺胞總數 $\times 10^6$
1	左	17	2.91
	右	58	9.97
2	左	5	0.89
	右	18	3.55
3	左	10	1.72
	右	44	7.50
4	左	5	0.80
	右	28	6.30
5	左	57	12.55
	右	22	4.32
正常	左	85 \pm 8	
	右	111 \pm 7	20~82

B) 呼吸機能

イ) 手術前後の呼吸コンプライアンスの変化 (図6)¹⁸⁾

7例中5例では、呼吸コンプライアンスは手術後有意に低下していた。症例13は手術前後で呼吸コンプライアンスは変化せず、症例14のみ呼吸コンプライアンスは術後軽度上昇していた。

ロ) 呼吸コンプライアンスの変化と低形肺との関係 (図7, 図8)

術後呼吸コンプライアンスの上昇した症例14は、術前の換気条件と動脈血液ガス分析値から Bohn のノモグラム¹⁹⁾にあてはめると予後良好群に属した(図7)。手術直後の胸部レントゲン写真では、両側肺ともよく拡張しており、肺の低形成は軽度と考えられた。実際、この症例は、術後3日目に抜管に成功している。手術により呼吸コンプライアンスが変化しなかった症例13は、術前の血液ガス値は Bohn のノモグラムでは予後良好群に属していながら、術中所見と術直後の胸部X線写真からは患側肺は中等度の低形成と考えられた。この症例は、術後7日目に抜管されている。

術後呼吸コンプライアンスが低下した5例は、全例、Bohn のノモグラムでは予後不良群に属し、術直後の胸部正面のX線写真では、患側肺は患側胸腔の30%以下の面積しか占めておらず低形成は高度と考えられた。このうち2名は、術後24時間以内に PFCのため死亡しており、残りの3名も1ヶ月以上(1~5ヶ月)の長期に渡って人工換気療法を必要とした。症例10の術中の呼吸コンプライアンスの変化を図8に示す。興味深い事に、胸腔内に入っていたヘルニアの内容物を胸腔から体外へ(腹腔ではなく)引っぱりだした状態で測定した値(図中b)は、術前の測定値(図中a)と全く変わっていない。横隔膜の欠損部を縫合し、腹壁を閉鎖した後に測定(図中c)したところ、呼吸コンプライアンスは著しく低下していた。この事から、低形成の高度な肺は、胸腔内のヘルニア内容物を除去してもすぐには拡張しないと考えられる。

図7 Bohn のノモグラム

縦軸は、血液ガス中の PCO_2

横軸は、平均気道内圧 (MAP: cmH_2O) \times 人工換気回数 (RR/分)

B は予後良好群 (死亡率 14%)、C は予後不良群 (死亡率 98% 以上)。

A は死亡率 70%、D は死亡率 57% の領域

術後呼吸コンプライアンスが低下しなかった症例 13 と 14 は術前の血液ガスデータからみると予後良好群に属し、肺の低形成が程度であったと考えられる。術前の血液ガスデータが予後不良群に属した症例 10、11、12、15は、全例、手術後呼吸コンプライアンスは低下した。

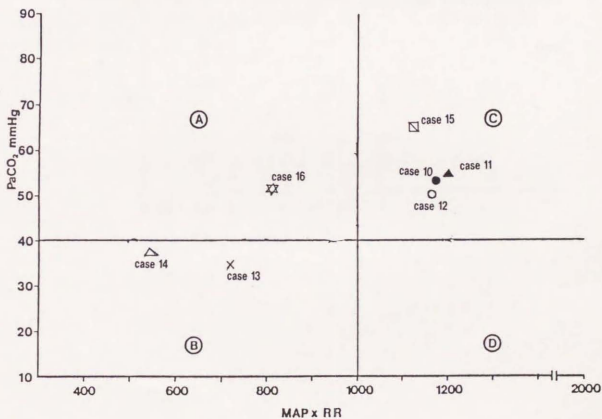
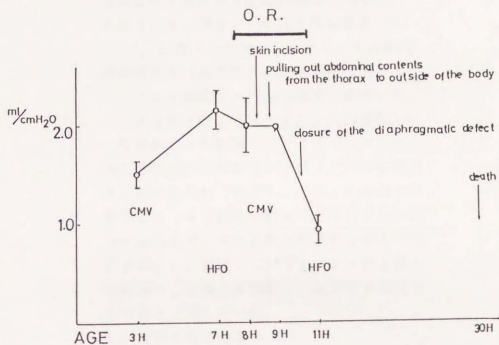


図8 症例10の呼吸コンプライアンスの変化：第1回測定は入院直後，この時気管内チューブは半閉塞していた。第2回測定は手術直前にICUでHFO使用時のもの，第3回測定は手術室で全麻導入後，皮膚切開直前の値，第4回測定は，ヘルニア内容を胸腔から体外へ引き出した状態での値，第5回測定は，手術室からICUへ帰室後の値，急激な低下をみた，いずれも平均値±S.D.



ハ) 呼吸コンプライアンスの低下が血液ガスに及ぼす影響²⁰⁾

図9は、症例16の術中の経皮 PO_2 と PCO_2 の変化を示す。通常の間歇的陽圧式人工呼吸器（以下CMV）を用いて、手術当初は、経皮 PO_2 と PCO_2 とも安定していたが、横隔膜の欠損孔を閉鎖し始めた時（図中1）から経皮 PO_2 は急速に低下し始め、経皮 PCO_2 は急速に上昇し始めた。CMVによる換気条件を上げたにも拘わらず腹筋の縫合（図中3）・皮膚の縫合（図中4）により更に経皮 PO_2 と PCO_2 は悪化したため、ピストン式高頻度振動換気法（以下HFO）を開始（図中6）したところ経皮ガス所見は急速に改善した。

ニ) 長期的呼吸コンプライアンスの変化

生存例のうち症例12・13・15では、術後も経時的に呼吸コンプライアンスを測定する事が出来た（図6）。これらの症例では、術後も3～4日間は呼吸コンプライアンスは殆ど変化せず、それ以降に徐々に上昇する傾向を示した。呼吸コンプライアンスが上昇する時期は、胸部X線写真にて患側肺が拡張する時期と一致していた。

C) 待機手術の効果

積極的待機手術を施行した症例12・15・16は、当初は、容易にPFCに陥っていたのが、時間が経過するにつれて、気管内吸引や点滴確保等の刺激でもPFCが生じ難くなり、生後48～72時間以後にはPFCが消失して手術を施行する事が出来た（図10・11）。このPFCの改善は、待機中の気胸の治療や消化管内ガス消失による縦隔変位の矯正と関連しているように考えられた（図12）。

症例12・15・16はBohnのノモグラムでも呼吸コンプライアンスの値でも、予後不良群^{19) 21)}に属したが全例救命する事が出来た。

図 9 症例16の術中、術後の経皮 PO_2 と PCO_2 の変化

術中は $ctPO_2$, $tcPCO_2$ とも安定していたが、横隔膜欠損部の閉鎖(1)とともに $tcPO_2$ は急激に低下し、 $tcPCO_2$ は上昇し始めた。この傾向は腹筋の間縫合(2)、皮膚の縫合(4)とともにさらに増強し、CMV の換気条件を上げてでも改善しなかった。CMV を HFO に切り換えた(6)ところ劇的に $tcPO_2$ は上昇し、 $tcPCO_2$ は下降した。

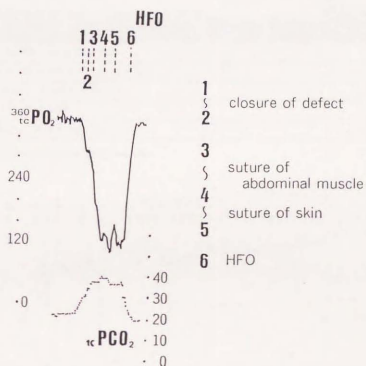


図 10 待機中の内科治療と pre ductal および post ductal SpO₂ の変化

入院時 100% O₂ による人工換気にもかかわらず、pre ductal, post ductal SpO₂ とも低く、PCO₂ も高値であったが、待機中に改善し、点滴路確保や気管内吸引などの刺激によっても PFC が徐々に発生し難くなり、日齢 5 日に NICU 内にて手術を施行できた。

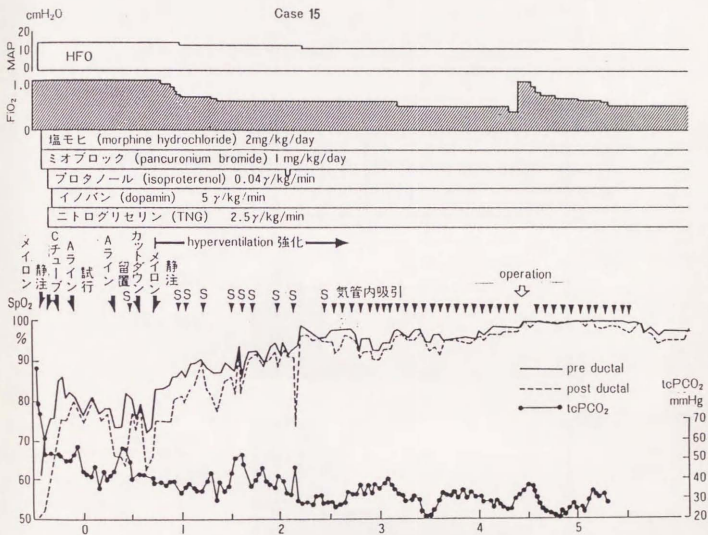


図 11 待機中の PFC の改善

表 2 のプロトコルに従い待機中に pre ductal, post ductal とも oxygenation は改善し、日ごとに PFC の発生頻度、重症度とも軽快し、72 時間以降は完全に消失した。

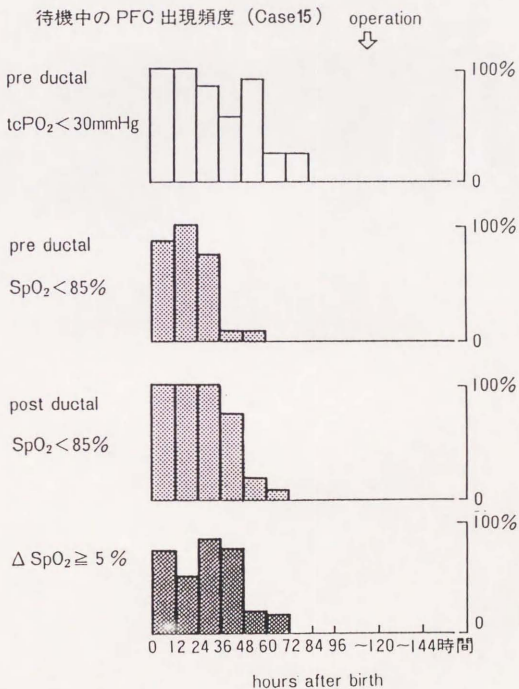
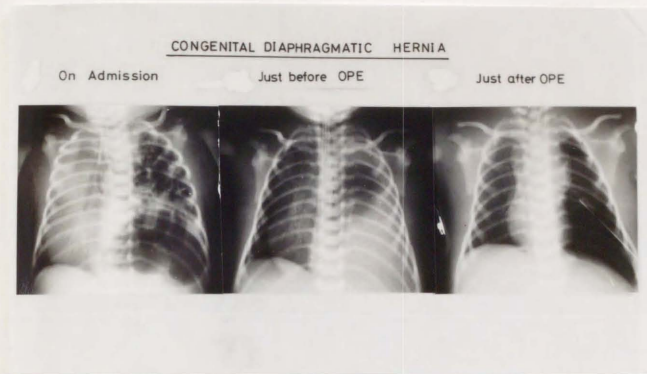


図 12 待機中の胸部X線写真の変化

- 左：入院時には、消化管内に大量のガスが貯留し、縦隔は右方に偏位し、右側肺も圧迫されていた。
中：筋弛緩下に待機中、消化管内のガスは消失し右肺も拡張した。左胸腔内には低形成の左肺を認める。
右：手術直後は低形成の強い左肺はまだ拡張していない。



V 考 察

Reid 等の方法を用いた今回の病理学的検討により以下の事が明らかになった。すなわち、重症横隔膜ヘルニアでは、

イ．肺動脈の異常筋層化

a. %WTの増大

b. 正常新生児には見られない末梢肺動脈にまで筋層が伸展

ロ．肺胞総数の減少とそれに比例した肺動脈の減少

が認められた。

従来、先天性横隔膜ヘルニアに合併した肺低形成については、単に肺重量や、肺容量より評価されたものが殆どで、総肺胞数を計測した上で肺低形成と肺動脈の異常筋層化をとともに定量的に評価した研究は、本研究が初めてではないかと考えられる。

肺胞の絶対数の減少は、患側肺に著明であったが、種々の程度で対側肺にも見られ、肺胞数/肺動脈数の比が正常新生児と同程度であった事より、肺胞数の減少の著しい症例程、血管床も減少しており、出生後の肺血流増加に対応出来ず肺高血症をきたす。また、肺動脈の異常筋層化はそれ自体、肺血管抵抗を高くして出生後の肺高血圧の一因になるだけでなく、種々の刺激により攣縮をおこし、いわゆるPFCをひき起こす(図13)。

この肺動脈の異常筋層化は、患側肺、対側肺ともに認められ、Murphy⁹⁾等の特発性肺高血圧症の新生児の病理所見とよく類似していた。在胎60日の羊の胎児に、CDHを作製し、再び子宮内で発育させたAdzick¹⁰⁾等の実験でも、出生前に既に肺動脈の異常筋層化を認めている。この事からも

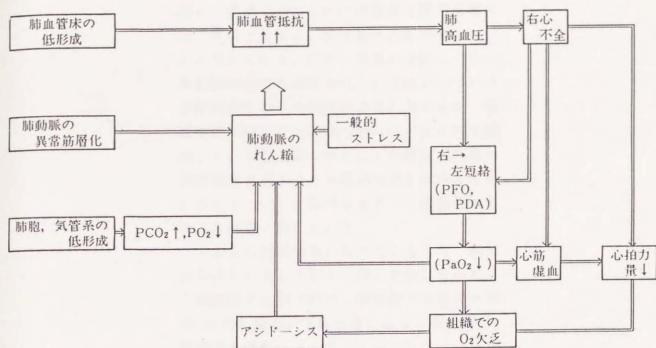


図13 CDHにおける病理所見とPFCとの関係

表 6 CDHの病理所見よりの分類

第1群	両側肺とも低形成は軽度
第2群	肺動脈の異常筋層化が著明, 肺胞総数は中等度減少
第3群	肺動脈の異常筋層化著明, 肺胞総数も著しく減少

我々の症例で認められた肺動脈の異常筋層化は、生後ではなく、出生前に出来あがっていたと考えられる。胎内で気道の分枝とともに、肺動脈の分枝も障害され、血管床が少ない事が肺高血圧の一次的要因と考えられるが、動脈管が開存して大動脈へのバイパスとして機能している胎生期に果たして肺動脈の筋層の異常発育を招くような肺高血圧が存在するの否かについては疑問もあり、今後解明されるべき問題と考えられる。

イとロの病理所見の組み合わせより、筆者はCDHを表6の如く3群に分類してみた。

臨床的には第1群は、呼吸障害は軽度でPFCの危険も無く、予後良好であり、第2群は、肺動脈の攣縮によるPFCがコントロール出来れば救命可能であり、第3群は、胎内手術か、長期にわたり体外人工心肺(ECMO)を使用しない限り救命は困難と考えられる。2群と3群を臨床的に鑑別するには、動脈血ガスが参考になると思われる。病理所見と各症例の経過中の血液ガス所見との関係を見ると、図14の如く肺動脈の $\%WT$ と $A-aDO_2$ 及び PCO_2 の変動との間には、一定の傾向を見出だす事は出来なかった。しかしながら総肺胞数を計測出来た5例に限ってみれば、総肺胞数が 10×10^6 未満であった症例では、 PCO_2 が最低でも $60 \sim 70 \text{ mmHg}$ 以上で、 PCO_2 のコントロールが困難であったことが分かる。(図15) 2群では、PFCによる卵円孔や動脈管を介しての右 \rightarrow 左短絡のため、 PO_2 の低下が著明であるが、 PCO_2 は適当な換気によりコントロール出来る。同じ低酸素血症でも、pre ductalの PO_2 は低くなく、主としてductal shuntによる低酸素血症のみで、 PCO_2 のコントロールも容易であれば、例えば $A-aDO_2$ が大きくても2群と考えてよい。

図 1 4

100~200 μ の血管の%WT (患側と対側の平均値)と
経過中の動脈血ガス値。

A-aDO₂ (○最低値, ●最高値) と

PCO₂ (△最低値, ▼最高値)

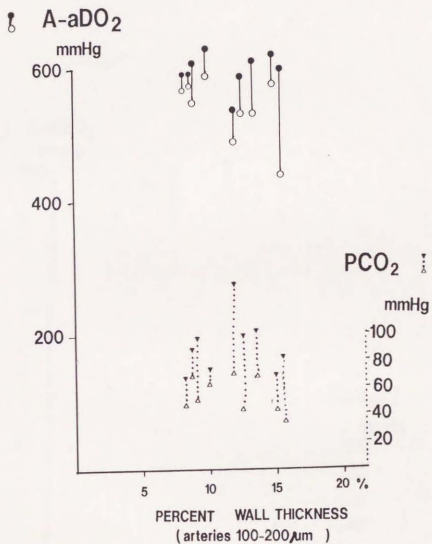


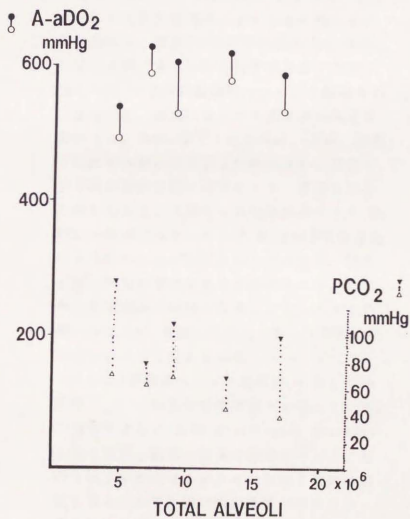
図 15

肺胞総数と経過中の動脈血ガス値。

A-aDO₂ (○最低値, ●最高値)と

PCO₂ (△最低値, ▼最高値)。

肺胞総数が 10×10^6 未満の症例では PCO₂ のコントロールが難しかったことが分かる。



3群では pre ductal PO_2 が低だけでなく、 PCO_2 も高値で、非常に厳しい換気条件（高い吸気圧、多い換気回数）で人工呼吸するか、HFOを使用しない限り PCO_2 のコントロールは難しい。この点からみると、Bohn のノモグラムが有用かと考えられる。今回の症例では肺胞数と術直後の血液ガスからみると症例 1・5 は第 2 群に属し、症例 2・3・4 は第 3 群に属したと考えられる。

この肺の低形成の成因については、一般には、横隔膜ヘルニアによる腹部臓器の圧迫のため、肺の正常な発育が阻害された為と考えられている。

先の Adzick¹⁰⁾ の実験報告によれば、胎生 60日に人工的に横隔膜ヘルニアを作製された羊の胎児は、満期（羊の正常在胎期間は140日）には、全例、著しい肺の低形成を示したが、胎生100日で子宮内横隔膜ヘルニアを修復された胎児では、満期になっても低形成の程度は軽かった。Cowan等²³⁾ によれば、肺は、膨張された時に肺の成長因子が放出され、胎内での呼吸様運動は肺の発育にとり、重要な因子と考えられる。CDHでは腹部臓器により、胸腔の一部が占拠されるので、胎児の呼吸様運動による肺の拡張が制限され、その結果、肺の正常な発育が阻害されると推定される。この肺の拡張制限は縦隔の移動により、ヘルニア側のみならず、対側にも及ぶので、両側肺の低形成が生じると考えられる。

こうした「横隔膜ヘルニア起源説」に対して中尾等²⁴⁾ は、「肺低形成起源説」を唱えている。中尾等によると、妊娠 miceやratに nitrofen を与えると、胎児に高率に横隔膜ヘルニアを作り出す事が出来るが、その過程を詳細に検討すると、先ず片側の肺の発育が障害され、そのため同側の横隔膜の原基が誘導されず、結果的に横隔膜ヘルニアが生じるという。

興味深い事に、この方法でCDHを作製すると、miceでは左でratでは右と、種によってヘルニアの好発側が決まっており、ヒトでCDHが左側に好発する現象とよく似ているという。

「横隔膜ヘルニア起源説」と「肺低形成起源説」といづれが正しいのかは現時点では不明であるが、筆者の病理学的所見を総合して考えると、CDHで見られる肺の低形成とは、完成した肺が外圧により圧迫されて小さくなったのではなく、胎生早期(10週頃と推定されている)¹⁰⁾より、肺動脈と肺胞の発育が基的にも質的にも障害されたもので、hypoplasiaであるとともにdysplasiaであると言える。この様な肺では、手術によりヘルニアを修復しても短時間では患側肺は拡張せず、術後の呼吸コンプライアンスの改善に繋がらないことも容易に理解出来るよう。

症例10で胸腔内のヘルニア内容を体外に引き出し、横隔膜の欠損部を開放したままで測定した呼吸コンプライアンスは、術直前の呼吸コンプライアンスとほぼ同じレベルであった。この状態では、患側肺のヘルニア内容による圧迫が取り去られただけなので、呼吸コンプライアンスは一時的に増大すると考えた予測は見事に外れた。これは、患側肺の低形成が著しい為、ヘルニア内容による圧迫を取り去っても肺は拡張出来ず、呼吸コンプライアンスが増大する余地が無いことを意味する。

肺胞の数そのものが正常の1/2から1/10と著しく少ないような低形成の肺胞では、ヘルニア内容を取り去った後で、仮に高い吸気圧で膨張させても、実質的には個々の肺胞は過膨張(hyperinflation)の状態になり、コンプライアンスは却って減少する可能性があり、

術後の呼吸管理上、要注意である。更に、横隔膜の欠損部を縫縮し、ヘルニア内容を腹腔内に還納した後、腹壁を閉じてやると、増大した腹腔内容の為、横隔膜は挙上され、呼吸コンプライアンスは著しく低下した。術後の機能性イレウスによる腹満は、更にこの傾向を助長する。以上が、両側肺の低形成を伴ったCDHで、術後、呼吸コンプライアンスが低下する機序と考えられる。

この様に、肺低形の高度なCDHの場合は、正常肺に気胸を合併した病態とは根本的には異なるので、外科的修復そのものが呼吸不全の改善には直結せず、却って呼吸コンプライアンスの低下を招く可能性がある。呼吸コンプライアンスが低下すると、同じ換気条件では、 PaO_2 が低下し、 $PaCO_2$ が上昇し、肺血管抵抗が増大してPFCの悪化を招く。最大吸気圧や呼気終末圧を上げて血液ガスの改善を図れば、気道内圧が増大し、air leakの危険が増すだけでなく、肺血管抵抗が増大し、やはりPFCの悪化をきたす。

こうした術後の悪化を防ぐ為には、肺の低形成の著しい症例では、術後の呼吸コンプライアンスの低下を避ける為に、①大きな横隔膜欠損は縫縮せずにテフロンパッチ等の人工膜を用いて塞ぐ。②腹腔容積がヘルニア内容に比較して小さめの場合、ヘルニア内容を還納後、腹筋層や腹膜は閉じず、皮膚のみ縫合して、後日改めて全層を縫合する2段階手術(two step operation)を行う、等の手術方法の工夫が必要である。一方、手術時期も、一般には可及的速やかに手術を行う傾向にあるが、手術そのものが呼吸コンプライアンスの増大をもたらさないのであれば、PFCを合併し易い生後数日間は、出来るだけ侵襲を避ける為、手術を行わず、肺損傷の少ないHFO等を用いて延命を図る、いわゆる積極的待機手術も充分検討に値すると考えられる。

Motoyama 等²⁵⁾によれば、肺動脈の収縮と密接な関係を有するといわれる Thromboxan A₂等の vasoactive substance の血中レベルは、出生直後は高く、生後1週間以内に急速に低下するとの事である。待機手術を試みた筆者等のCDHの症例でも、出生当日は、頑固なPFCが続いていたが、日を迫ってPFCの重症度・頻度とも軽減し、生後48~72時間以降はPFCはみられなくなっている。(図10.11)このPFCの改善には、縦隔偏位の矯正も大きく関与していると考えられる。図12の如く、出生時に蘇生処置を受けたCDHの殆どはヘルニア内容中の消化管内のガス貯留の為、著明な縦隔偏位をきたしている。この縦隔偏位は、肺血管抵抗を高め、PFCを誘発する上で重要な役割を果たしていると考えられている²⁶⁾。待機中に、塩酸モルヒネやフェンタネストにて十分な鎮静を行い、pancuroniumにて筋弛緩をはかりながら胃吸引を続けると図12の如く、消化管内のガスは吸収され、縦隔偏位が矯正され、PFCが軽減する事になる。気胸に対しては胸腔ドレナージを行うが、この場合は、逆方向への縦隔偏位を防ぐ為、除圧はかけない方が安全と考えられる。待機中は、表2のプロトコールに従って適切な管理を行えば、表6の第2群の症例では、PFCの危険を少なくし、救命率を上げる事が期待出来る²²⁾。第1群の症例では、緊急手術を行ってもPFCを合併する危険は殆ど無いが、待機手術をしても支障は無いはずである。第3群の症例は、長期にわたって膜式体外人工心肺装置(ECMO)を使用するか、胎内手術を施行しない限り救命は困難である。この様に、現時点では、待機手術はCDHの治療方針として非常に合理的であると考えられる。待機手術の問題点としては以下の事が考えられる。

1. いつまで待機すべきか

筆者等の待機手術の症例では、生後48~72時間以後、PFCは著明に減少した。Motoyama等の血中 thromboxan A_2 の変動も合わせて考えると、生後72時間~5日間位が妥当ではないかと考えられる。

2. 待機中の人工換気による慢性肺障害の合併

待機中は、低い平均気道内圧で hyper ventilation を維持出来るピストン式 HFO の使用が望ましい。HFO では、気道損傷も少ない事が期待されている²⁷⁾。図2の様な症例に緊急手術を施行すれば術後は呼吸コンプライアンスの低下の為、PFC を誘発し、更に厳しい換気条件で人工呼吸器を使用しなければならない事象が考えられるので、緊急手術を行った方が、慢性肺障害の合併を減らせるという根拠は乏しいと考えられる。

3. 待機中に PFC が全く改善傾向を示さない場合にどうするか

先ず、待機中の処置が適切に行われているかどうかをチェックする必要がある。表2のプロトコールに従っても PFC が改善しない場合は、第3群の CDH であると考えられ、長期間 ECMO を使用する他に救命 (or 延命) 手段は無さそうである。緊急手術そのものは救命には繋がらず、却って死期を早める可能性が高い。

4. 待機中、禁食のまま胸腔内に消化管をとどめておく事の消化管に及ぼす影響

全く不明であり、今後の研究が必要と考えられる。

以上、筆者の病理学的及び呼吸生理学的の研究からみて、CDH の積極的待機手術は、非常に合理的な治療方針と考えられたのだが、未だ不明の点もあり、今後総合的に検討・評価を続けていく必要があると思われた。

VI まとめ

出生後2時間以内に、人工呼吸管理を必要とした重症の先天性横隔膜ヘルニアの病理学的及び呼吸生理学的検討を行い、待機手術の妥当性と問題点についても考察を加えてみた。

- A) 死亡した9症例の病理学的研究では、
- イ) 全例に肺動脈壁の異常肥厚 (wall thickness の増大) が認められた。これは小さい動脈ほど顕著であったが、患側肺と対側肺の間には有意の違いが認められなかった。
 - ロ) 正常新生児では見られない末梢レベルの肺動脈にも異常筋層が認められた。この異常筋層の末梢への伸展は患側肺と対側肺とで同程度であった。
 - ハ) 肺胞数と肺動脈数との比は約20:1で、正常新生児と同じであった。
 - ニ) 総肺胞数は正常新生児の1/2~1/10と、少なかった。
- B) 7症例に於ける呼吸機能の研究では、
- イ) Bohn のノモグラムにて予後不良群に属するような肺低形成の高度な症例では、外科手術後却って呼吸コンプライアンスが低下する傾向を示した。この様な症例では、術後血液ガス所見も悪化した。
 - ロ) 術後低下した呼吸コンプライアンスは4日以上経ってから徐々に回復する傾向を示した。
- C) 待機手術を行った3症例では
- 待機中に縦隔偏位の改善に伴って PFC のエピソードが少なくなり、生後48~72時間後には PFC は消失した。手術前の血液ガス所見では、Bohn のノモグラムで予後不良群に属したにもかかわらず、全例救命する事が出来た。
- 呼吸生理学的研究結果より、CDH の積極的待機手術は合理的な治療方針であり、今後総合的に検討評価を続けるに値すると考えられた。

謝辞

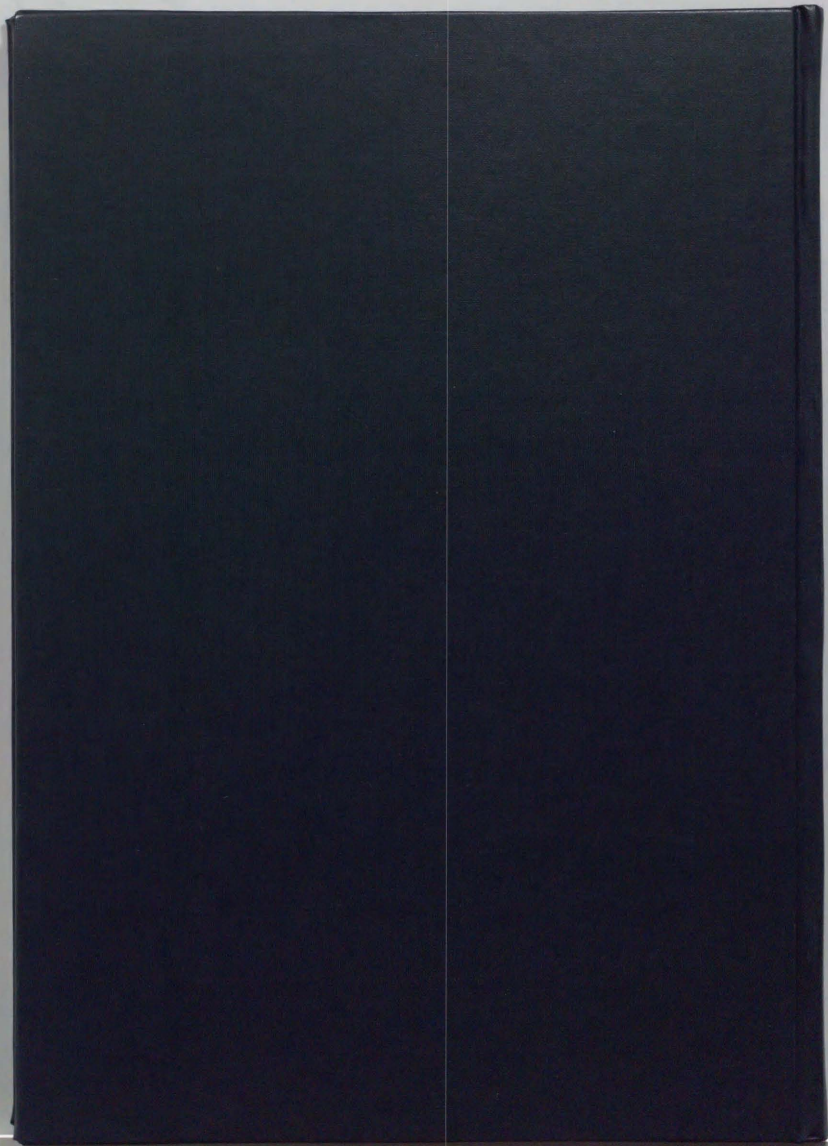
トロントのThe Hospital for Sick Childrenに於て肺高血圧症の病理所見の評価法を御指導いただきました Marlene Rabinovitch 博士、occlusion valve を用いた呼吸機能測定法の御指導を賜りました Charles Bryan 博士、ICU で共に先天性横隔膜ヘルニアの治療にあたりながら本研究の遂行に御協力いただきました細川裕平・阪井裕一・Desmond Bohn・河野寿夫 各博士を始めとする諸先生方、ならびに症例の発表を御許可いただきましたトロント小児病院 ICU 部長 G. A. Barker 博士に深く感謝致します。

最後に、本研究をまとめるにあたって御指導と本論文の御校閲を賜りました東京大学医学部小児科学教室鴨下重彦教授に厚く御礼申し上げます。

文献

1. Nguyen L. Guttman FM. De Chaderevian JP et al. The mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 1983;198:766-770
2. 長屋昌宏, 伊藤壽広, 山田昂, ほか: 生後24時間未満に発症する横隔膜ヘルニアの分類と, それにもとづく管理法. *日本小児外科学会雑誌*, 1984;20:1161-1170
3. Bohn DJ. James I. Filler RM et al. The relationship between PaCO₂ and ventilation parameters in predicting survival in congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediat Surg* 1984;19:666-671
4. 宮坂勝之, 三川宏, 中條俊夫ほか: 先天性横隔膜ヘルニアの患者管理. *小児外科* 1984; 16:1417-1423.
5. Langer JC. Filler RM. Bohn DJ et al. Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia: Is emergency operation necessary? *J. Pediat Surg* 1988;23:731-734.
6. Hazebroek F.W.J., Tibboel D. Bos AP et al. Congenital diaphragmatic hernia: Impact of preoperative stabilization. A prospective pilot study in 13 patients. *J. Pediat Surg* 1988;23:1139-1146.
7. Davies G. Reid LM: Growth of the alveoli and pulmonary arteries in childhood. *Thorax*. 1970;25:669-681
8. Rabinovitch M. Reid LM. Quantitative structural analysis of the pulmonary vascular bed in congenital heart defects. *Cardiovasc. Clin* 1980;11(2):149-169
9. Murphy DJ. Rabinovitch M. Goldstein JD et al. The structural basis of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J. Pediatr* 1981; 98:962-967
10. Adzick NS. Outwater KM. Harrison MR et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IV. An early gestational fetal lamb model for pulmonary vascular morphometric analysis. *J Pediatr Surg* 1985;20:673-680
11. Weibel ER. Gomez DM. A principle for counting tissue structures on random sections. *J. Appl. Physiol.* 1962;17:343-348
12. Dunnill MS. Postnatal growth of the lung. *Thorax* 1962;17:329-333
13. LeSouef PN. Lopes JM. Muller NL. et al. Influence of chest wall distortion on esophageal pressure. *J. Appl. Physiol.* 1983;55:353-358
14. Olinsky A. Bryan AC. Bryan MH. A simple method of measuring total respiratory system compliance in newborn infants. *S. Afr. Med. J.* 1976;50:128-30

15. LeSouef PN, England SJ, Bryan AC. Passive respiratory mechanics in newborns and children. *Am. Rev. Respir. Dis* 1984;129:552-556.
16. Tamura M, Tsuchida Y, Kawano T et al. Piston-pump-type high frequency oscillatory ventilation for neonates with congenital diaphragmatic hernia: a new protocol. *J. Pediatr. Surg.* 1988;23:478-482.
17. 田村正徳: 先天性横隔膜ヘルニアにおける肺低形成の定量的解析. *日児誌* 1987;91:1559-1566.
18. 田村正徳, 細川裕平, Bryan AC.: 先天性横隔膜ヘルニアに対する外科治療の呼吸コンプライアンスに及ぼす影響. *日本新生児学会誌* 1986;22:576-585.
19. Bohn D, Tamura M, Perrin D et al. Ventilatory predictors of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia, confirmed by morphologic assessment. *J Pediatr* 1987;111:423-431.
20. 田村正徳, 小野真佐子, 大竹優江ほか: 待機手術とHFOの組み合わせで治療に成功した先天性横隔膜ヘルニアの2症例. *人工呼吸* 1988;5:77-85.
21. Sakai H, Tamura M, Bohn DJ et al. The effect of surgical repair on respiratory mechanics in congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr* 1987;111:432-438.
22. 田村正徳. 待機手術の内科治療のプロトコールとその効果. *日本新生児学会誌* (投稿中)
23. Cowan MJ, Crystal RG. Lung growth after unilateral pneumectomy: Quantitation of collagen synthesis and content. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975;111:267-277
24. Nakao Y, Ueki R. Congenital diaphragmatic hernia induced by nitrofen in mice and rats: Characteristics as animal model and pathogenetic relationship between diaphragmatic hernia and lung hypoplasia. *Cong. Anom.* 1987;27:397-417.
25. Motoyama 第26回日本小児外科学会での特別講演
26. 田村正徳. 低形成肺のPFC発症に及ぼす気胸の意義についての考察 *日本新生児学会誌* (投稿中)
27. 田村正徳, 河野寿夫, Bryan AC. ピストン式高頻度人工呼吸器の重症呼吸不全への応用. *日児誌* 1986;90:884-892.





Kodak Color Control Patches

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

Kodak Gray Scale

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19



© Kodak, 2007 TM Kodak