

(1) 出生前の予後因子と重症度分類

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

(2) 出生後早期の予後因子と重症度分類

出生後早期の予後因子としては、出生前診断の有無、Apgar score、合併奇形、合併する染色体異常、分娩方法、根治術までの期間、根治術時の横隔膜欠損サイズ、脱出臓器、Highest Pre PaO<sub>2</sub>（24hr以内）、Lowest Pre PaCO<sub>2</sub>（24hr以内）、胸部レントゲンによる患側肺の所見、24hr以内の動脈管シャントの方向、左右肺動脈径、McGoon Index、左室心機能、胃（NGチューブ）の位置、サーファクタント投与の有無などが言われている。本研究では、出生後早期の予後因子による重症度分類法について、今回収集するデータを元に、新たに構築する。

(3) CDH Study Groupによるstaging system

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

1.2. 本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠

1.2.1. 本研究の位置づけ

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

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

1.2.2. 研究デザインとアウトカム

(1) Retrospective cohort研究である理由

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

(2) アウトカムの設定根拠

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

1.3. 結果解釈の判断規準について

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

2 本研究で用いる規準・定義・分類

2.1. CDHの定義

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

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

## 2.2. Isolated CDHの定義

上記のCDHのうち、重篤な心奇形（血行動態に影響を及ぼさない心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、動脈管開存症を除いた心奇形）、染色体異常、手術を行わなければ死亡する先天奇形（例：消化管閉鎖症など）、その他生命予後に重大な影響を及ぼす奇形、などを伴わない症例とする。

## 2.3. Gentle ventilationの定義

Gentle ventilationとは、高二酸化炭素血症容認（permissive hypercapnia）、低酸素血症容認（permissive hypoxia）により、過剰換気による2次的な肺の圧損傷を起こさないことを目的とした人工換気法と定義する。人工呼吸器のモードがIMV

（Intermittent mandatory ventilation; 間欠的強制換気法）であるか、HFVであるかは問わない。元来提唱されたGentle ventilationでは、筋弛緩を行わず自発呼吸を残して呼吸管理することを原則としたが、本研究の定義では自発呼吸を残すかどうかは問わない。Permissive hypercapniaの目安として、動脈管前動脈血ガスのPaCO<sub>2</sub>が60～70 mmHgまでの容認、Permissive hypoxiaの目安として、動脈管前動脈血ガスのPaO<sub>2</sub>が70 mmHg以上または動脈管前SaO<sub>2</sub>、SpO<sub>2</sub>が90%以上であれば容認とする。

## 2.4. Liver-upの定義

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

（参考図；図1）

## 2.5. LHRの定義

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

（参考図；図2）

## 2.6. L/T比（健側肺）の定義

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

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

（参考図；図3）

## 2.7. 羊水過多の定義

胎児超音波検査において、最大羊水深度が 8cm以上あるもの。

## 2.8. 胎児MRIにおける健側肺の肺底部完全・不完全描出の定義

胎児MRIにおいて患児の胸部を環状断として描出したとき、辺縁が円弧状を呈する健側肺の肺底部が、いずれか一つの環状断面で完全に描出されれば「完全描出」とする。これに対し、縦隔偏位による欠損像のために、いずれの環状断面においても円弧状の健側肺肺底部が不完全にしか描出されない場合を「不完全描出」とする。（参考図；図4）

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

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

Grade 0：胃泡は全体が腹腔内に留まる

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

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

Grade 3：胃泡は胸腔に脱出し、その半分以上が正中を越えて健側に入っている

（参考図；図5）

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

術前の初期胸部レントゲン写真において、患側肺の拡張の仕方の特徴によって、「肺尖部型」と「肺門部型」に分類する<sup>30)</sup>。「肺尖部型」とは、患側肺の拡張が肺尖部から認められるもの、「肺門部型」とは、患側肺の拡張が肺門部から認められるものとする。

（参考図；図6）

## 2.11. 手術所見による横隔膜欠損孔の大きさの分類（CDHSGの分類）

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

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

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

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

（参考図；図7）

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

Group I：Liver-upを認めないもの

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

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

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

Group A：Liver-upを認めず、L/T比が0.08以上のもの

Group B：Liver-upを認めるが、L/T比が0.08以上のもの

または、Liver-upを認めないが、L/T比が0.08未満のもの

Group C：Liver-upを認め、かつL/T比が0.08未満のもの

## 2.14. CDH study groupのstaging system

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

### 3 目的

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

#### 3.1. アウトカム

##### 3.1.1. 有効性アウトカム

###### (1)プライマリ・アウトカム：90日生存率

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

###### (2)セカンダリ・アウトカム

###### ①新生児生命予後（生存期間）

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

###### ②初回入院時の入院期間

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

###### ③生存して退院した割合（Survival to discharge）

全出生児を対象に、生存の状態で退院した割合。対象患児を以下の 4つに分類し、 $\text{B} / (\text{A} + \text{B})$  を算出する。①死亡して退院した患児、②生存の状態で退院した患児、③生存の状態で入院中の患児、④不明。なお、生存して退院後、何らかの理由で死亡した患児は、②生存の状態で退院した患児に含める。

###### ④重篤な合併症なく退院した割合（Intact discharge）

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

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

⑤初回酸素投与期間

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

⑥初回人工呼吸期間

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

⑦一酸化窒素（NO）の投与割合と初回NO投与期間

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

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

⑧Prostaglandin E1（PGE1）の投与割合

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

⑨膜型人工肺（ECMO）の施行割合と初回ECMO施行期間

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

⑩根治術施行割合

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

⑪パッチ閉鎖施行割合

パッチ閉鎖術を施行した児の割合。分母は根治術が施行された全患児とする。根治

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

### 3.1.2 安全性アウトカム

その他の合併症発生割合

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

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

### 3.2 予後予測モデルの作成

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

- 1) 先行研究による重症度分類
  - Kitanoの重症度分類 (2.9.)
  - Usuiの重症度分類 (2.10.)
  - CDH Study GroupのStaging System (2.11.)
- 2) 胎児期の因子
  - 肝脱出 (Liver-up) の有無
  - LHR
  - L/T比
  - 胃泡の位置 (Kitanoの分類)
  - 胎児MRIにおける健側肺の肺低部描出
  - 羊水過多
  - ヘルニアの患側 (左、右、両側)
  - 胎児診断時期 (最初にCDHが疑われた時期)
  - 子宮内発育遅延 (Intrauterine growth restriction; IUGR) の有無
- 3) 母体に関する因子
  - 分娩週数 (分娩予定日の280日前を0日とし、実際の分娩日までの期間)
  - 分娩様式 (自然経膈分娩、誘発経膈分娩、予定帝王切開、緊急帝王切開)
  - (帝王切開の場合、陣痛の有無)
- 4) 出生後の因子
  - 出生前診断の有無
  - 出生場所 (院内出生、院外出生)
  - 積極的治療、または緩和的・制限的治療の選択 (緩和的・制限的治療の理由)
  - 出生時体重 (g)
  - Apgarスコア (1分、5分)

ヘルニアの患側（左、右、両側）  
 初期胸部レントゲン写真での患側肺の所見  
 CDH根治術までの期間（出生から根治術までの時間）  
 CDH根治術時の横隔膜欠損孔のサイズ分類（CDHSGの分類：2.10.）  
 手術時の脱出臓器（胃、小腸、大腸、肝臓、脾臓、腎臓）  
 手術時の胃の位置（Kitanoの分類を手術所見時に転用）  
 手術時の肝臓の位置（1/3以上脱出、1/3未満脱出、非脱出）  
 術式（直接縫合閉鎖 or パッチ閉鎖 or その他）  
 動脈管前、および動脈管後の動脈血最高酸素分圧(Highest PaO<sub>2</sub>)  
 動脈管前、および動脈管後の動脈血最低二酸化炭素分圧 (Lowest PaCO<sub>2</sub>)  
 生後最も早期の心エコー所見（但し、出生後診断例は入院後最も早期）（動脈管での優位なシャント方向、心房レベルでの優位なシャント方向、三尖弁逆流の有無、三尖弁逆流の最大流速）、LVDD（左室拡張末期径）、LVDS（左室収縮末期径）、EF（左室駆出率）、HR（心拍数）  
 肺動脈径（左・右）（肺動脈分岐部付近にて）  
 McGoon Index [ (rPA + lPA) / 下行大動脈径 ] ]（下行大動脈は横隔膜レベルにて）

#### 4. 調査方法

##### 4.1. 対象

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

- 1) 2006年1月1日～2010年12月31日に出生した。
- 2) 出生前または出生後（生後28日未満）に、先天性横隔膜ヘルニアと診断された。
- 3) 重篤な合併奇形（染色体異常、複雑心疾患）の有無は問わない。
- 4) 積極的に治療したか、緩和的・制限的治療を選択したかは問わない。

以下の患児は調査対象には含めない。（Exclusion criteria）

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

##### 4.2. 調査手順

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

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

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

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

#### 4.3. 調査項目

##### 4.3.1. 出生前所見（出生前診断例のみ）

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

詳細な計測が行われた最も早期の胎児超音波検査について：

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

詳細な計測が行われた最も晩期の胎児超音波検査について：

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

胎児MRI検査について：

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

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

胎児期治療 [母体へのステロイド投与の有無、その他（自由記載）]

##### 4.3.2. 出生時所見（出生前診断例・出生後診断例に共通）

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

初期胸部単純レントゲン写真（患側肺の所見、胃（胃管）の位置）

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

動脈管前、および動脈管後の動脈血最高酸素分圧 (Highest PaO<sub>2</sub>) およびその時の呼吸条件 (換気モード、PreかPostか、FiO<sub>2</sub>、MAP) 動脈管前、および動脈管後の動脈血最低二酸化炭素分圧 (Lowest PaCO<sub>2</sub>) およびその時の呼吸条件 (換気モード、PreかPostか、SV or PIP、Freq or RR)

#### 4.3.3. 治療的介入 (出生前診断例・出生後診断例に共通)

呼吸管理について:

人工呼吸管理: 初回開始日、終了日 (一時的中断は管理終了と見なさない)

退院までに行った再挿管の回数 (ただし事故抜管によるものは除く)

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

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

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

気管切開の有無

薬剤投与について:

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

#### 4.3.4. 根治術所見 (出生前診断例・出生後診断例に共通)

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

#### 4.3.5. 退院時所見 (他院への直接転院も含む) と生存期間

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

#### 4.3.6. その他の合併症

消化管穿孔 (有・無・不明)

気胸 (有・無・不明)

敗血症 (有・無・不明)

CDHの再発 (有・無・不明)

聴力検査異常 (有・無・不明)

治療を要した乳び胸、または胸水 (有・無・不明)

治療を要した GERD (有・無・不明)

GERDに対する治療 (内科的/外科的)

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

#### 4.4. 記録の保管

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

#### 4.5. 研究実施計画の遵守と変更

本研究を行う者は、本研究実施計画書を遵守する。

##### 4.5.1. 研究実施計画書の内容変更

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

##### 4.5.2. CRFの修正

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

### 5. リスクの層別化と治療指針の作成手順

#### 5.1. リスクの層別化

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

#### 5.2. サブグループの設定

サブグループの一例

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

#### 5.3. 重症度別治療指針作成の手順

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

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

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

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

## 6. 統計的事項

### 6.1. プライマリ・アウトカム（新生児生命予後）の解析

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

### 6.2. セカンダリ・アウトカムの解析

副次的な解析は探索的に行い、多重性は考慮しない。

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

### 6.3. 予後の探索的解析方針

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

## 7. 倫理

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

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

### 7.1. 研究参加のメリットとデメリット

メリット：本研究は後方視的観察研究であり、患者に直接のメリットはない。

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

## 7.2. インフォームド・コンセント

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

## 7.3. 研究参加の自由と撤回

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

## 7.4. プライバシーの保護と患者識別

研究対象者の氏名、イニシャル、カルテIDはCRFには記載しない。CRFに含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究に必要な性別と生年月日に限られる。CRF送付先となる研究事務局は、各調査実施施設のカルテ情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。また、施設名や生年月日など、個人同定が可能な情報の公表は行わない。

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

## 7.5. 研究に関する情報公開

本研究は介入を行わない観察研究であり、個々の対象患児の治療経過の詳細を公表することは予定していないが、研究内容についての情報公開は行う。本研究の内容、個人情報に関する研究対象者からの依頼・苦情・問い合わせ等への初期対応は、各調査実施施設の責任医師が行うこと、本研究が公的助成金で行われていることなどを、研究代表者がもつホームページに掲載する。

## 7.6. 研究実施施設の倫理審査委員会（IRB）の承認

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

### 7.7. 費用負担

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

## 8. 研究組織

### 8.1. 本研究を実施する研究班

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

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

### 8.2. 研究代表者

臼井 規朗（大阪大学大学院 小児成育外科）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

大阪大学大学院 小児成育外科

TEL：06-6879-3753 FAX.：06-6879-3759

E-mail：usui@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp

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

### 8.3. 研究事務局

臼井 規朗（大阪大学大学院 小児成育外科）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

大阪大学大学院 小児成育外科

TEL：06-6879-3753 FAX.：06-6879-3759

E-mail：usui@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp

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

### 8.4. 研究実施施設と研究分担者

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

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

### 8.5. 調査実施施設（研究協力施設）

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

### 8.6. 研究協力者

研究事務局補佐

神山 雅史（大阪大学大学院 小児成育外科 助教）

データ解析補佐

永田 公二（九州大学病院 総合周産期母子医療センター 助教）

服部 哲夫（名古屋大学 医学部附属病院周産母子センター 医員）

伊藤 美春（名古屋大学 医学部附属病院周産母子センター 病院助教）

谷 岳人（大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 医員）

## 9. 研究結果の発表

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

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

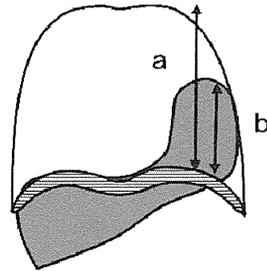
主たる研究結果、および各分担研究結果を学術集会で発表する場合、原則として抄録提出前に、研究実施施設の8名の責任医師（8.4.）が抄録内容を確認し、内容に合意するものとする。ただし、個々の学会発表の準備および内容については、各発表者が責任をもつ。

10. 参考図

10.1. 図 1 : Liver-upの定義

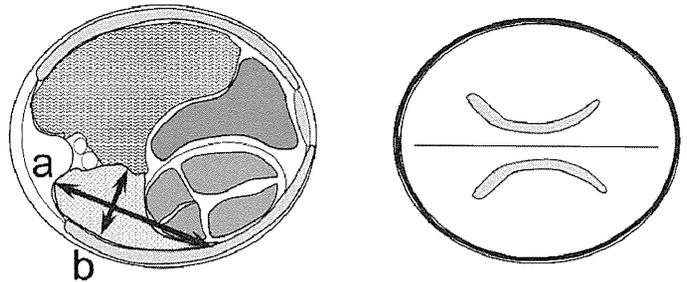
胎児超音波検査や胎児MRIなどによる計測で、胸腔の高さに対して、その1/3の高さを超えて肝臓が胸腔内に脱出しているもの。手術時に始めて気付かれる程度の胸腔内へのわずかな肝の脱出は、Liver-upには含めない

Liver-upとは、 $b/a \geq 1/3$



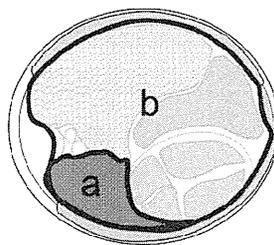
10.2. 図 2 : LHRの定義

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



10.3. 図 3 : L/T比 (健側肺) の定義

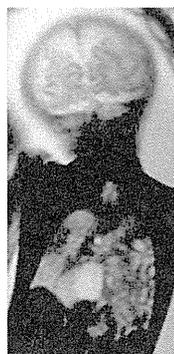
胎児心の4-chamberと同じレベルの横断面で計測し、  
L/T比 (健側肺) = 健側肺断面積: a (m<sup>2</sup>) / 胸郭断面積: b (m<sup>2</sup>)  
但し、胸郭断面積: bとは、肋骨内縁、胸骨後面、胸椎椎体中心で囲まれる面積



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

胎児MRIにおいて患児の胸部を環状断として描出したとき、辺縁が円弧状を呈する健側肺の肺底部が、いずれか一つの環状断面で完全に描出されれば「完全描出」とする。これに対し、縦隔偏位による欠損像 (矢印) のために、いずれの環状断面においても円弧状の健側肺肺底部が不完全にしか描出されない場合を「不完全描出」とする。

完全描出

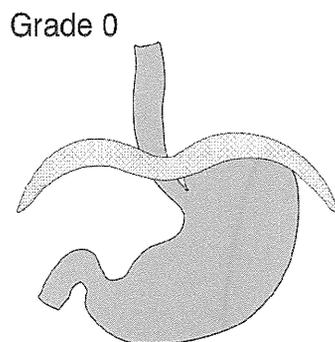


不完全描出

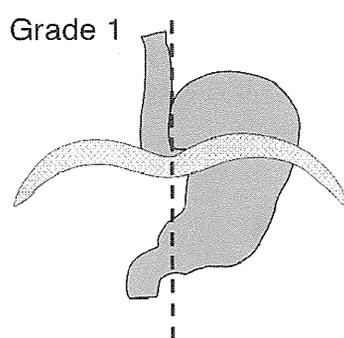


10.5. 図5：胎児左GDHにおける胃泡の位置の定義 (Kitanoの胃の位置の分類)

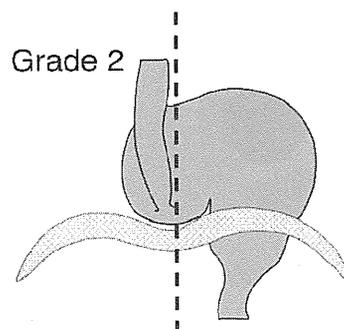
Grade 0：胃泡は全体が腹腔内に留まる



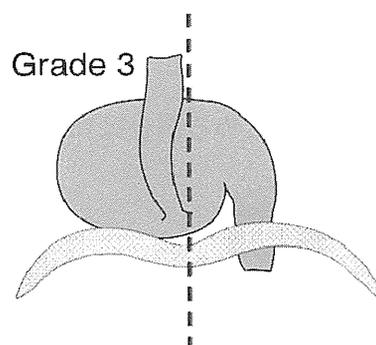
Grade 1：胃泡は一部または全部が左胸腔内に脱出するが患側胸腔内に留まる



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

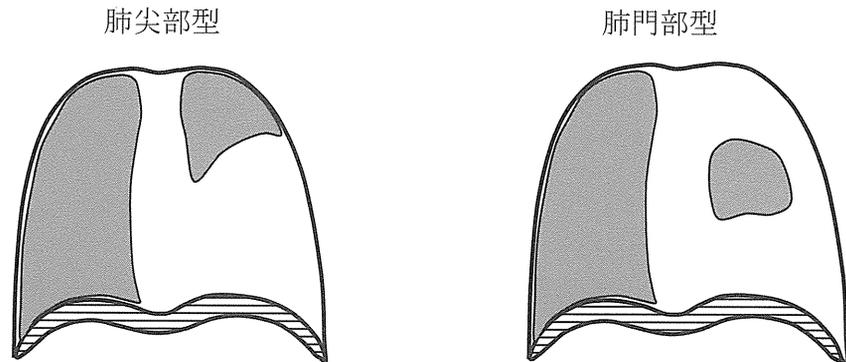


Grade 3：胃泡は胸腔に脱出し、その半分以上が正中を越えて健側に入っている



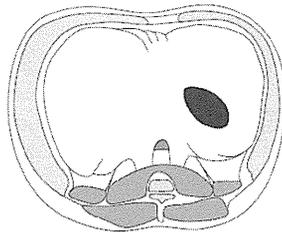
10.6. 図6：初期胸部レントゲン写真における患側肺所見の定義（Shimonoの分類）

術前の初期胸部レントゲン写真において、患側肺の拡張の仕方を観察し、患側肺の拡張が肺尖部から認められるものを「肺尖部型」、患側肺の拡張が肺門部から認められるものを「肺門部型」とする。

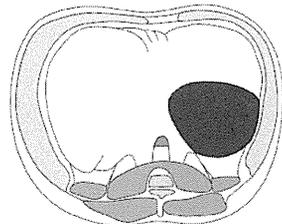


10.7. 図7：手術所見による横隔膜欠損孔の大きさの分類（CDHSGの分類）

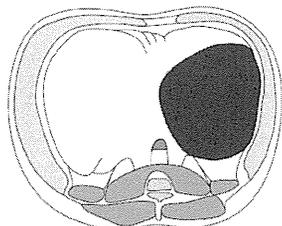
Defect A：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は25%未満（左合班調査票1）



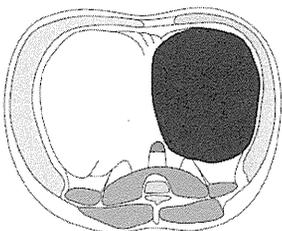
Defect B：横隔膜欠損部分の全体に占める割合は25%以上75%未満（左合班調査票2, 3）



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



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



## 11. 参考文献

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

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