

	<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>
(4) ガイドラインがカバーする範囲	<p>【本ガイドラインがカバーする範囲】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●本邦における新生児 CDH <p>【本ガイドラインでカバーしない範囲】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●胎児 ●新生児期を過ぎて診断された CDH <p>【本ガイドラインでカバーする臨床管理】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●出生後の管理 ●手術 ●長期フォローアップ <p>【本ガイドラインがカバーしない臨床管理】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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
(5) メインアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ●予後 ●合併症
(6) 既存のガイドラインとの関係	本邦で CDH に関して現存するガイドラインはない
(7) 適応	<p>【適応が想定される医療現場】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●周産期医療施設 ●総合周産期母子医療センター

	<ul style="list-style-type: none"> ●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
(8) エビデンス検索	<p>【エビデンスタイプ】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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>【データベース】</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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>【検索の基本方針】</p> <p>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】</p> <p>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	<ul style="list-style-type: none"> ●SR/MA の論文として、Cochrane Review などを経験の対象とする。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>(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>(10) 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>(11) 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>(12) 導入の具体的方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● 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 ● 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

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	<p><u>推奨グレード: 1D</u></p> <p>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。</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？
推奨文	<p><u>推奨グレード: 1D</u></p> <p>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。</p>
CQ2-2	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、HFV (High frequency ventilation) は有用か？
推奨文	<p><u>推奨グレード: 2D</u></p> <p>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。</p>
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	<p><u>推奨グレード: 1D</u></p> <p>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。</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？
推奨文	<p><u>推奨グレード: 2D</u></p> <p>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。</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？
推奨文	<p><u>推奨グレード: D</u></p> <p>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。</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はなにか？
推奨文	<p><u>推奨グレード: D</u></p> <p>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。</p>
CQ7	新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？
推奨文	<p><u>推奨グレード: 2D</u></p> <p>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。</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？
推奨文	<p><u>推奨グレード: 2D</u></p> <p>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。</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？
推奨文	<p><u>推奨グレード: 1D</u></p> <p>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。</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？
推奨文	<p><u>推奨グレード: 1D</u></p> <p>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。</p>

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ールを参考にした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。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，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10-20ml/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に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に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。

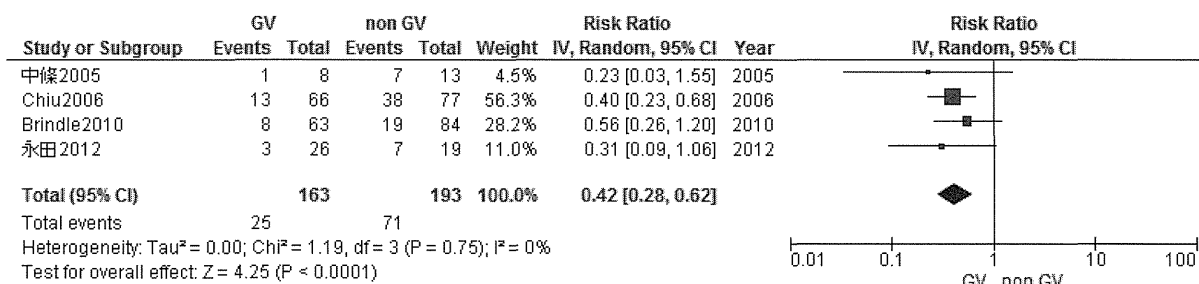
強制換気による肺障害予防の観点から、GV は世界的に広く受け入れられるようになってきた。しかし予後に対する有効性については依然明らかではない。そのため、「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、GV は有効か？」という CQ を挙げ、現段階における知見を整理した。

【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の数値に幅があり、容認できる下限値はPre-ductal PaO₂が60～80mmHg、Pre-ductal SpO₂は70-90%であ

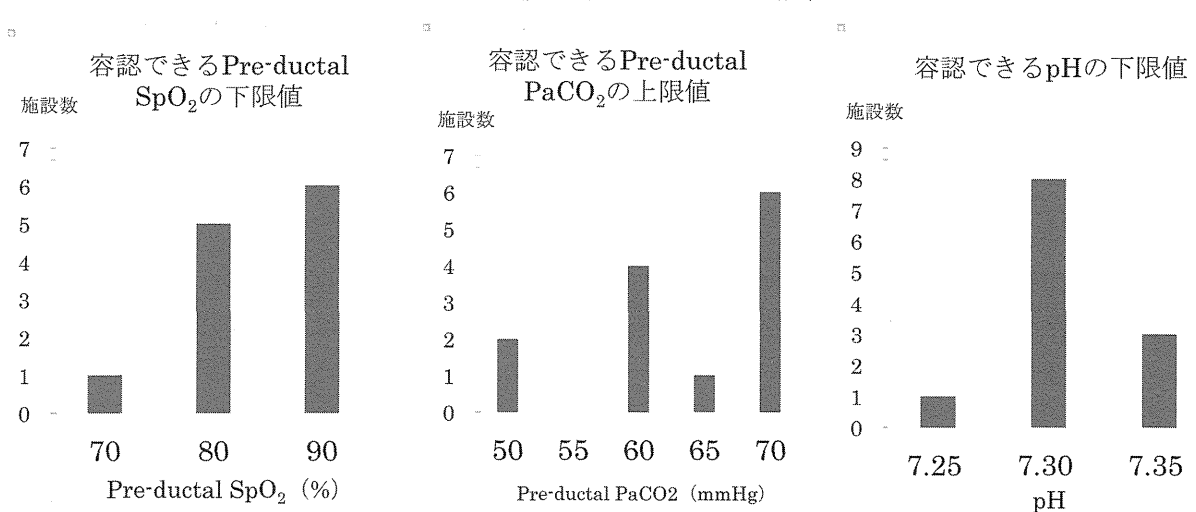
った。GV の概念自体は共有されているが、その具体的な方法に関しては施設間での差異が存在していた。

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 の概念の広がり背景下に、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】

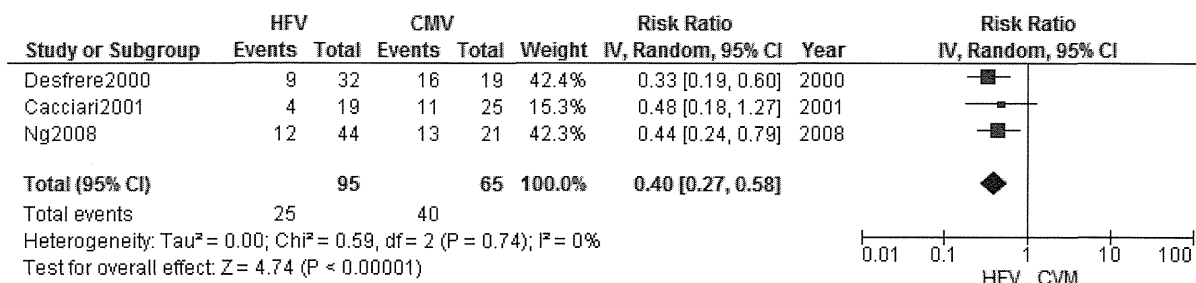
のべ 617 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった (全般検索のべ 426 編+個別検索 191 編)。その内 96 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は 4 編であり、全て観察研究であった。HFV の内訳は HFO3 編、HFJV1 編であった。在宅呼吸管理・CP/MR/Ep について検討している文献はなく、死亡の Outcome に関してのみ SR を行った。

【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 群では予後生存率 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。予後につい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	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。

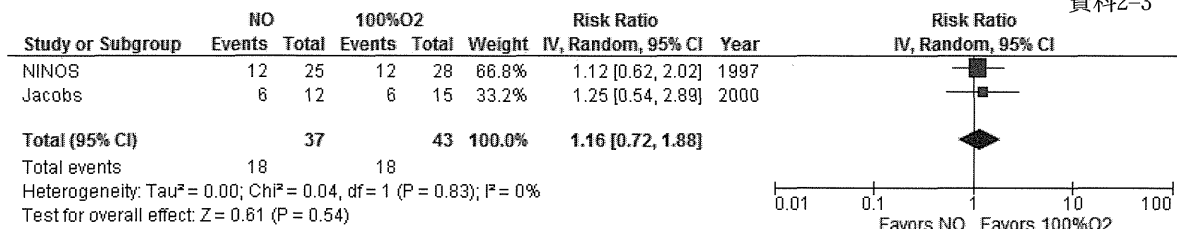
【文献検索とスクリーニング】

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 分以上の間隔をあげ測定した 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 II 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。

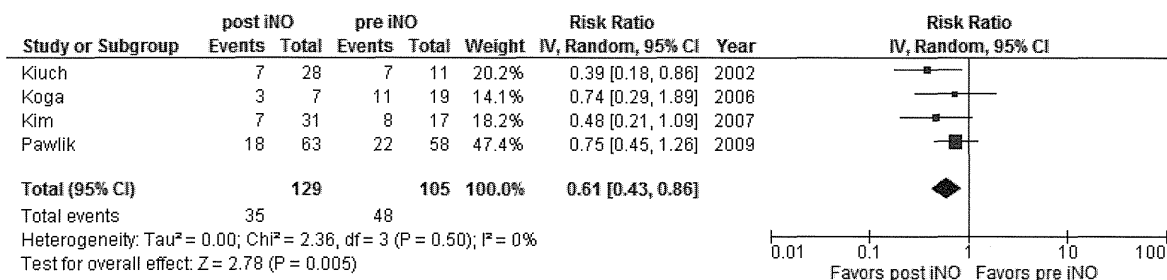
2研究とも症例数が少なく(NINOS: iNO 群=25例, 対照群=28例, Jacobsら: iNO 群=12例, 対照群=15例), 95%信頼区間の範囲が広く、不精確性が高い。時代背景として、NINOS が1996年、Jacobs らが2000年までの症例の検討で、現在より死亡率が高く(40-57%), 現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い。

【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時代で、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	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

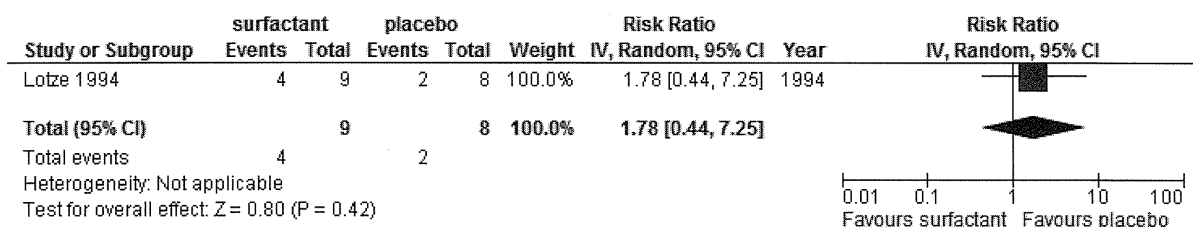
肺サーファクタントとは、肺胞の気-液界面の表面張力を低下させて肺の虚脱を防止し、肺の安定した換気能力を維持する物質である。発生学的にはヒトの胎生 22~24 週頃から出現する II 型肺胞上皮細胞が在胎 34 週頃から肺サーファクタントを産生することで、血液-空気関門が構成され、肺の虚脱を防ぐとされる。1959 年に Avery により呼吸窮迫症候群の原因が肺サーファクタントの欠乏であることが発見された後、本邦では 1987 年にウシ肺から抽出した肺サーファクタントが精製され、薬事承認を得た。実際に、新生児呼吸窮迫症候群に対する肺サーファクタント投与は予後を改善するという科学的根拠はすでに確立されたものである。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は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])

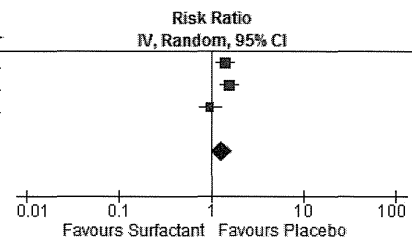
Colby らの報告⁴⁾では、在胎 35 週以上の術前で ECMO 下にある新生児 CDH に対する肺サーファクタントの有効性を検討した結果、生命予後の改善は認めなかった。(RR0.98:95%信頼区間 [0.73-1.30]) 同様に在胎 35 週~37 週、もしくは在胎 37 週以上の症例についても同様に肺サーファクタントの投与効果について検討したものの、投与の有効性は認められなかった。

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は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さげた。(エビデンスレベル D)

【観察研究の MA】

Study or Subgroup	Surfactant		Placebo		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	
Van Meurs 2004	82	192	99	330	34.7%	1.42 [1.13, 1.80]	2004	
Lally 2004	109	209	71	215	34.9%	1.58 [1.25, 1.99]	2004	
Colby 2004	40	114	120	334	30.4%	0.98 [0.73, 1.30]	2004	
Total (95% CI)		515		879	100.0%	1.32 [1.01, 1.72]		
Total events	231		290					
Heterogeneity: Tau ² = 0.04; Chi ² = 6.84, df = 2 (P = 0.03); I ² = 71%								
Test for overall effect: Z = 2.03 (P = 0.04)								



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.