

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？
推奨草案	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。
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

新生児医療においてステロイド剤の全身投与は比較的汎用されている治療のひとつである。Gentle ventilation の概念の広がり背景下、新生児 CDH に対しても HFV (特に HFO) は汎用されている。

しかし新生児 CDH において、予後に対する有効性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、全身性ステロイド投与は有用か？」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】

新生児 CDH に対するステロイド投与の有効性に関して、のべ 486 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 60 編)。1 次スクリーニングの基準を満たした文献は 2 編であった。その内 1 編は総説であり<sup>1)</sup>、1 編は観察研究であった<sup>2)</sup>。前者はステロイドの出生前投与に関するものであり、本ガイドラインの範疇外の内容であった<sup>1)</sup>。後者の観察研究は CDH 症例の多くが相対的副腎不全を呈していることを示したものであった<sup>2)</sup>。ステロイド投与による全身状態改善の可能性を示唆しつつも、実際にステロイド投与の効果に関しては検討していなかった。よって二次スクリーニングの結果、残った文献は 0 件となった。これを受け、Best Available Evidence を探すために代理 Outcome や症例報告の採用を行う選択肢もあったが、Expert opinion 以上の Evidence は得られないと判断し、行わなかった。

以上より、新生児 CDH に対する全身性ステロイド投与のエビデンスは現段階では存在しないとの結論に至り、新生児 CDH に限定した形でのシステマティックレビューは行うことはできなかった。

#### 【個別の病態に対するステロイド投与について】

一方、ステロイド投与は新生児医療において様々な目的のために行われており、その期待される効果・作用は以下の様に、多岐に及ぶことが知られている。

- 血圧上昇
- 肺線維化の予防・改善
- 浮腫の予防・改善
- 相対的副腎不全の治療
- 低形成肺の成熟

これらの内、低血圧・慢性肺疾患に対するステロイド使用に関しては、既に十分なエビデンスが存在するとされている<sup>3,4)</sup>。これらの病態は新生児 CDH においても十分に想定されうるものである。特に相対的副腎不全は CDH において高率に認められることが示されている。そのため、こうした個別の病態に対するステロイド投与は容認されうるものと考えられた。

#### 【まとめ】

以上より、出生後のステロイド投与に関して CDH に特化した Evidence は存在しないため、一律に投与することは推奨できないと判断した。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考慮すべき選択肢である。使用の際には、その副作用について十分配慮した上で用いられることが望ましい。

## 【引用文献】

1. Valls-i-Soler A, Alfonso LF, Arnaiz A, Pulmonary surfactant dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: experimental and clinical findings. *Biol Neonate*. 1996;69(5):318-26.
2. Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2010 Mar;156(3):495-497.e1.
3. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD003662. doi: 10.1002/14651858.CD003662.pub4.
4. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001144. Review.

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）はなにか？
推奨草案	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。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	なし（明確な推奨はできないため）

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を呈する。肺高血圧に対する治療として、一酸化窒素吸入療法（iNO:inhaled nitric oxide）が行われるが、iNO の効果が不十分な症例や、人工呼吸器離脱後にも肺高血圧が遷延する症例が存在する。

このような重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し、肺血管抵抗を下げ、肺高血圧を改善させるため、様々な血管拡張剤が使用されている。主に使用されている血管拡張剤として、プロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>: プロスタグランジン I<sub>2</sub>)製剤（エポプロステノール、ベラプロスト）、ニトログリセリン、PGE<sub>1</sub>(プロスタグランジン E<sub>1</sub>)製剤、PDEⅢ(ホスホジエステラーゼ 3 型)阻害剤（ミルリノン、オルプリノン）、PDEV(ホスホジエステラーゼ 5 型)阻害剤（シルデナフィル）、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン）などがある。

しかし、血管拡張剤の使用により、死亡率や長期予後の改善はみられるのか、またどの薬剤がより効果があるのか、より効果的な投与量や投与方法は何か、などは明らかではない。そのため、重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し NO 吸入療法以外で最適な肺血管拡張剤は何かを検討した。

#### 【文献検索とスクリーニング】

重症新生児 CDH に対する肺血管拡張剤の有効性に関して、のべ 620 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 194 編）。その内 46 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 編が基準を満たし、全て観察研究であった。その内訳は、Tolazoline に関する観察研究が 1 編、Tolazoline と Prostacyclin に関する観察研究が 1 編、PGE<sub>1</sub>に関する観察研究が 2 編であった。

4 編の文献とも生後まもなくの急性期の肺血管拡張剤の使用についての研究であり、慢性期の肺血管拡張剤の使用についての研究は認めなかった。

今回の検討では、各薬剤の肺血管拡張作用以外の作用（例：PDEⅢ阻害剤の強心作用 等）については評価の対象としていないため、そのような作用の効果を期待した使用については言及できない。

#### 【観察研究の評価】

4 編の文献とも 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で比較されていた。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。

#### <観察研究①：Tolazoline>

Bloss らの研究<sup>1)</sup>は、強い血管拡張作用を有する交感神経 α 遮断薬の Tolazoline(トラゾリン)に関する 1 施設の観察研究である。CDH の中でも、生後 24 時間以内に手術を必要とした呼吸窮迫症状を呈する症例を対象とし検討している。Tolazoline の使用は死亡率を下げる傾向にあったが、有意差は認めなかった(RR0.68, 95%信頼区間[0.45-1.04])。この研究は 1970-1980 年の症例の検討で、NO がまだ導入されていない時代であり、現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い。1990 年代に NO 治療が導入されてから Tolazoline に関する報告は、我々が検索しえた範囲ではなく、低血圧や消化管出血、腎不全などの副作用の問題もあり、現在では

Tolazoline は CDH の肺高血圧に対する治療として使用されなくなっている。

#### <観察研究②：Tolazoline と Prostacyclin の比較>

Bos らの研究<sup>2)</sup>は、Tolazoline と Prostacyclin を比較検討した観察研究である。Prostacyclin(プロスタグランジン I<sub>2</sub>)は強力な肺および体血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。Prostacyclin は、Tolazoline と比較し有意に体血圧は低下させずに AaDO<sub>2</sub> を下げたが、死亡率には有意差がみられなかった(RR0.85, 95%信頼区間[0.58-1.25])。この研究は 1986-1991 年の症例の検討であり、NO がまだ導入されていない時代である。また、死亡率が現在と比較しかなり高く、現在と診断や治療背景が異なる可能性が高い。

#### <観察研究③：PGE<sub>1</sub>>

PGE<sub>1</sub> に関する研究では、それぞれ 1 施設の観察研究である。PGE<sub>1</sub> は強い血管拡張作用と動脈管拡張作用を有する。重度の肺高血圧で動脈管あるいは卵円孔で右左短絡が生じているが動脈管が閉鎖傾向にある場合で右心不全症状を軽減する可能性がある。Shiyanagi らの研究<sup>3)</sup>は、全例 NO 使用下での PGE<sub>1</sub> 投与についての比較検討である。NO 吸入療法に併用した PGE<sub>1</sub> の使用で、死亡率が高い傾向にあったが、有意差は認めなかった(RR1.23, 95%信頼区間[0.55-2.74])。PGE<sub>1</sub> 投与の有無以外に、CDH 治療全体の protocol がかなり変化しており(ドーパミン・ドブタミン等の血管作動薬と 25%アルブミンによる容量負荷を PGE<sub>1</sub> 投与なし群全例で施行、手術施行時期の変更)、PGE<sub>1</sub> 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。照井らの研究<sup>4)</sup>は、胎児麻酔、Dry side での管理と組み合わせた PGE<sub>1</sub> の使用であり、死亡率が高い傾向にあったが、有意差は認めなかった(RR2.00, 95%信頼区間[0.61-6.55])。胎児麻酔や水分管理の変化が結果に影響している可能性がある。

4 編の文献とも、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、他要因の影響については不明であり、結果への薬剤の関与は不明確である。

また、症例数が少なく、Bloss らの研究は Tolazoline 群 12 例と対照群 10 例、Bos らの研究は Tolazoline 群 12 例と Prostacyclin 群 9 例、Shiyanagi らの研究は PGE<sub>1</sub> 群 19 例と対照群 30 例、照井らの研究は PGE<sub>1</sub> 群 15 例と対照群 15 例であった。Shiyanagi らは PGE<sub>1</sub> 群と対照群の症例数に差もみられた。

#### 【まとめ】

今回検討した文献では、死亡率の高さ等から新生児 CDH の治療背景が現在と異なる可能性も高く、また重大なバイアスが存在し、検討されている薬剤以外の因子の影響が否定できないため、重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し予後を改善させる効果についての科学的根拠としては不十分である。そのため、結果をそのまま現在の治療に反映させることは推奨できない。ゆえに、科学的根拠に乏しいことを踏まえて、肺血管拡張剤の使用の適応を検討することが望ましい。

一方、CDH 以外の肺高血圧のある新生児に対する肺血管拡張剤 (iNO は除く) の SR, RCT は、Bosentan<sup>5)</sup> と Sildenafil<sup>6)7)</sup>の文献がある。Bosentan の RCT<sup>5)</sup>では有意差は認めなかったが、死亡率が低い傾向ではあった(RR0.32, 95%信頼区間[0.04-2.85])。Sildenafil の SR<sup>6)</sup>におけるメタアナリシス(3 編の RCT)では有意に死亡率が低下していた(RR0.20, 95%信頼区間[0.07-0.57])。Sildenafil を MgSO<sub>4</sub>との比較をした RCT<sup>7)</sup>では有意差は認めなかったが、死亡率が低い傾向であった (RR0.55, 95%信頼区間[0.05-5.75])。しかし、これらは中南米とトルコで行われた研究で、iNO(1 施設は途中導入)と ECMO ができず、HFOV も施行できない施設が含まれており、各群の症例数は少なく、非直接性や不精確性が高いため、科学的根拠としては不十分であると考えられた。さらに、この CQ で想定している重症肺高血圧の症例が含まれているか、含まれている場合はその割合がどれほどかに関しては不明であり、CDH 以外の重症肺高血圧のある新生児に対しても、現時点においては死亡率や長期予後改善させる科学的根拠が十分な肺血管拡張剤 (iNO は除く)はない。

血管拡張剤の静注薬や内服薬は全身投与となるため、体血圧を下げる可能性があるため、血圧低下に留意し、肺循環と体循環のバランスを考えて治療を行わなければならない。また、動脈管を開存させる作用を有する場合（特に PGE1 製剤、PDEⅢ阻害剤、ニトログリセリン）、動脈管開存が遷延し、症候化する可能性がある。使用する際には、臨床症状、バイタルサイン、超音波検査（心機能、動脈管の開存の有無と動脈管血流のシャント方向、三尖弁逆流等）などにより全身の評価を行い、薬剤の適応・選択を検討し、治療による効果を判定することが奨められる。

明確な推奨事項を定めるためには、今後、重症肺高血圧のある新生児 CDH に対する各種肺血管拡張剤に対する質の高い臨床研究が必要である。その際には NO の使用の有無でも比較・検討する必要がある。また、慢性期の肺高血圧に対する内服薬を含めた肺血管拡張剤についても検討が望まれる。

#### 【引用文献】

1. Bloss RS. Tolazoline therapy for persistent pulmonary hypertension after congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr*. 1980;97(6):984-8.
2. Bos AP. Persistent pulmonary hypertension in high-risk congenital diaphragmatic hernia patients: incidence and vasodilator therapy. *J Pediatr Surg*. 1993;28(11):1463-5.
3. Shiyanagi S. Management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia: nitric oxide with prostaglandin-E1 versus nitric oxide alone. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(10):1101-4.
4. 照井 慶太. 当科における先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例に対する治療. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014;50(1):84-86.
5. Mohamed WA1. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol*. 2012;32(8):608-13.
6. Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD005494.
7. Uslu S1. A comparison of magnesium sulphate and sildenafil in the treatment of the newborns with persistent pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2011;57(4):245-50.

CQ7	新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？
推奨草案	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。
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

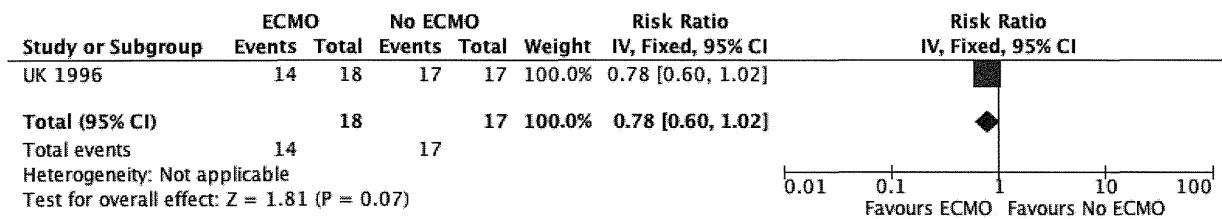
Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)は、膜型人工肺を用い、体外循環によって保存的治療に反応しない重症循環呼吸不全患者に対して行う呼吸循環補助である。1972 年により初めて成人での成功例が報告され、新生児では 1975 年に胎便吸引症候群に対し使用された。CDH に対しては 1977 年最初の ECMO での救命例が報告されている。しかし新生児 CDH における ECMO の有効性は依然不明であり、系統的文献検索による検討をおこなうこととした。

新生児 CDH に対する ECMO の有効性に関する文献は、Screening の結果、SR2 編、RCT1 編、観察研究 18 編が基準を満たした。2 篇の SR 以降に対象となる文献は存在しなかったため、SR は最新の知見が網羅されていると判断した。しかし SR2 篇の中には、本ガイドラインの CQ に適合しないものや比較対象のない研究を含んでいた。そのため、既存の SR をそのままの形で参照することはできないと判断し、SR をやり直すこととなった。

いずれの文献においても在宅呼吸管理、CP/MR/Ep についての記載はなく、これらアウトカムに対する ECMO の有効性は不明である。

【介入研究】

RCT は 1996 年の文献 1 件のみであった<sup>1)</sup>。出生体重>2kg, 在胎週数>35week, 日齢<28 日の条件を満たした上で、脳室内出血、不可逆性心肺疾患、心停止、壊死性腸炎、major congenital anomaly を除く症例を対象とし、ECMO 施行・非施行群に割り付けした RCT であった。退院時死亡、1 歳時死亡、全死亡、1 歳時死亡 + 重症機能障害、4 歳時死亡 + 重症機能障害を Outcome として検討したものであったが、ECMO 施行群の退院時死亡のみが有意に低く、(RR:0.73 [0.54, 0.98]), 1 歳以降の Outcome に差はみられなかった。



この研究の最大の問題点は、両群の死亡率が極めて高く (ECMO 施行群 78%, 非施行群 100%), 現在の医療レベルとは診療内容が大きく異なる可能性が高いことである。また、症例数が少なく (ECMO 群=18 例, 対照群=17 例), 精確性にも問題があると考えられた。

【観察研究】

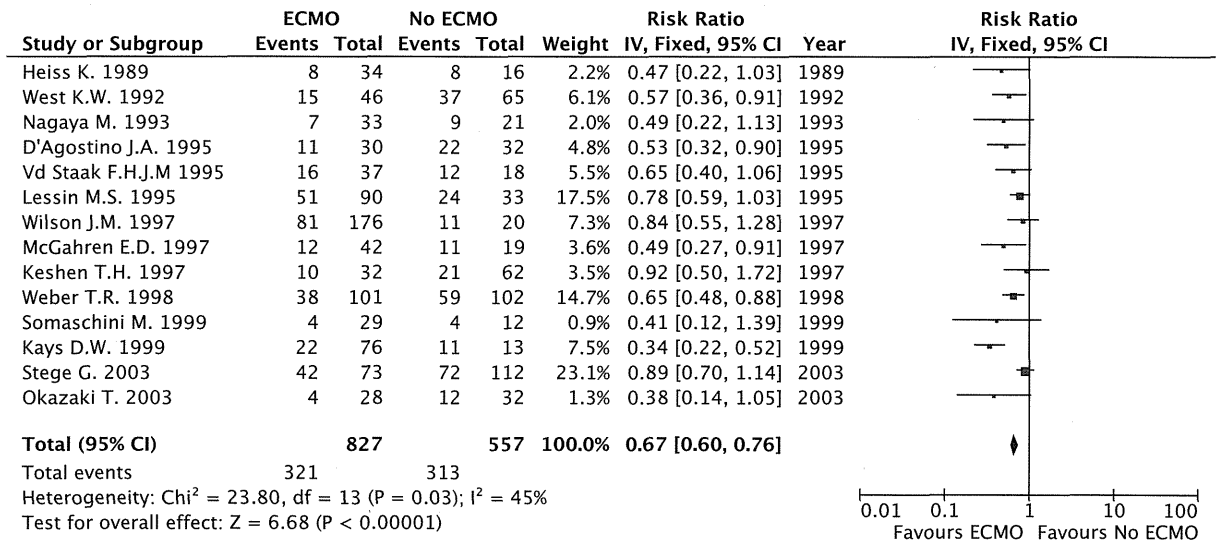
18 編の観察研究は研究デザインから以下の 2 群に分類した (重複あり)

- ② ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 (14 編)
- ② 対象を ECMO 適応となる重症例に限り、ECMO ありとなしの時代を比較 (6 編)

いずれの文献においても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。

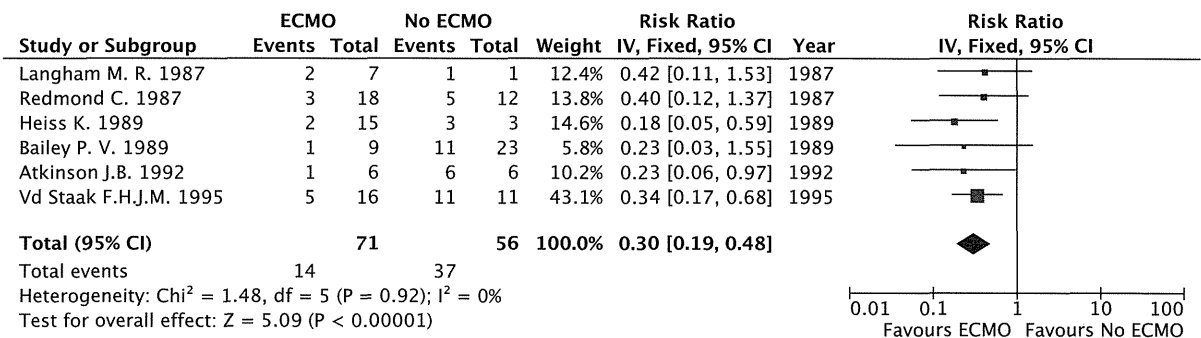
- ① ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 (14 編)

ECMO 導入前後を比較した文献では、ECMO 群の死亡率が有意に低下していた (RR:0.67[0.60, 0.76]). しかし両群間の時代背景が異なるため、ECMO 単独での評価は出来ておらず、重大なバイアスがあると判断した<sup>2-15)</sup>.



## ② ECMO 適応となる重症例に限った比較 (6 編)

ECMO 適応は OI>40, AaDO<sub>2</sub>>610 など各施設によって異なるが、重症例に限った比較論文 6 編に関して も ECMO 群の死亡率が有意に低下していた (RR: 0.30 [ 0.19, 0.48 ] ). ①と同様の理由により重大なバイアスがあると判断した<sup>2,6,16-19)</sup>.



## 【まとめ】

症例数の少ない RCT で ECMO の使用により短期予後の改善が認められたが、長期予後の改善は認めなかった。Historical control を用いた観察研究では生存率の改善が認められ、なかでも ECMO の適応になる重症例に限った比較では顕著であった。しかしながら、両群間の時代背景が異なり、ECMO 以外の治療が改善されてきているため、重大なバイアスがあると判断した。

一方、最近の 20 年間で ECMO 以外の治療は進歩してきており、生存率も向上している。また、欧米では近年 CDH に対する ECMO 症例は徐々に減っており、Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry でも 2000 年代前半を peak に減少傾向である<sup>20)</sup>。こうしたことを背景に、現在の治療法における ECMO の有効性は不明瞭になっている。

また、ECMO は出血、脳血流障害のリスクがあり、聴力障害や神経学的合併症を引き起こすこともあるため、ECMO が予後改善に有効かどうかについては慎重な判断が求められる。

以上を踏まえ、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と結論付けた。ECMO の適応や

除外基準に関しては今後の課題と考えられた。参考のため、表 1 に CDH EURO Consortium consensus における ECMO 適応基準を示す<sup>2)</sup>。

一方、急激な呼吸状態の悪化や気胸等、可逆性の呼吸障害に対しては ECMO の適応を検討すべきであると考えられた。推奨の強さに関しては、ECMO の有効性に関する明確な結論が出ていないため、「弱い」とした。

【表 1】 CDH EURO Consortium consensus における ECMO 適応基準<sup>2)</sup>

Preductal saturations >85% もしくは postductal saturations >70%を保てない場合
最適な呼吸条件にも関わらず pH <7.15 の呼吸性アシドーシスに陥った場合
PIP >28 cm H <sub>2</sub> O もしくは MAP >17 cm H <sub>2</sub> O で SpO <sub>2</sub> >85%を保てない場合
Lactate ≥5 mmol/l かつ pH <7.15
Volume 負荷, 降圧剤に抵抗性の低血圧, 乏尿 (<0.5 ml/kg/h) が 12~24 時間続いた場合
Oxygenation index (mean airway pressure × FiO <sub>2</sub> × 100/PaO <sub>2</sub> ) ≥40 が持続

【引用文献】

1. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trial Group. Lancet 1996; 348: 75 – 82
2. Heiss K, Manning P, Oldham KT et al. Reversal of mortality for congenital diaphragmatic hernia with ECMO. Ann Surg 1989; 209: 225 – 230
3. West KW, Bengston K, Rescorla FJ et al. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. Ann Surg 1992; 216: 454 – 460
4. Nagaya M, Tsuda M, Hiraiwa K et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): applications and results in patients with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int 1993; 8: 294 – 297
5. D'AgostinoJA, BernbaumJC, GerdesMetal. Outcome for infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: the first year. J Pediatr Surg 1995; 30: 10 – 15
6. Vd Staak FH, de Haan AF, Geven WB et al. Improving survival for patients with high-risk congenital diaphragmatic hernia by using extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg 1995; 30: 1463 – 1467
7. LessinMS, ThompsonIM, DeprezMFetal. Congenital diaphragmatic hernia with or without extracorporeal membrane oxygenation: are we making progress? J Am Coll Surg 1995; 181: 65 – 71
8. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW et al. Congenital diaphragmatic hernia -a tale of two cities: the Boston experience. J Pediatr Surg 1997; 32: 401 – 405
9. McGahrenED, MallikK, RodgersBM. Neurological outcome is diminished in survivors of congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg 1997; 32: 1216 – 1220
10. KhanAM, LallyKP. The role of extracorporeal membrane oxygenation in the management of infants with congenital diaphragmatic hernia. Semin Perinatol 2005; 29: 118 – 122
11. WeberTR, KountzmanB, DillonPAetal. Improved survival in congenital diaphragmatic hernia with evolving therapeutic strategies. Arch Surg 1998; 133: 498 – 502
12. Somaschini M, D'Alessio A, Bellan C et al. Congenital diaphragmatic hernia: increase of survival using advanced ventilation techniques and preoperative stabilization. Ital J Pediatr 1998; 24: 128 – 132
13. Kays DW, Langham Jr MR, Ledbetter DJ et al. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. Ann Surg 1999; 230: 340 – 348



14. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2003; 112: 532 – 535
15. 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
16. Langham MR Jr, Krummel TM, Bartlett RH et al. Mortality with extracorporeal membrane oxygenation following repair of congenital diaphragmatic hernia in 93 infants. *J Pediatr Surg.* 1987; 22: 1150-4.
17. Redmond C, Heaton J, Calix J et al. A correlation of pulmonary hypoplasia, mean airway pressure, and survival in congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 1987; 22:1143-9.
18. Bailey PV, Connors RH, Tracy TF Jr et al. A critical analysis of extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia. *Surgery.* 1989 ;106(4):611-5; discussion 616.
19. Atkinson JB, Poon MW. ECMO and the management of congenital diaphragmatic hernia with large diaphragmatic defects requiring a prosthetic patch. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 754-756
20. Frenckner B, Radell P. Respiratory failure and extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Pediatr Surg* 2008; 17: 34-41.
21. 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(4): 354-64

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？
推奨草案	推奨文 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。
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 の手術時期に関する報告は、1940 年に Ladd と Gross が CDH の修復手術は、経過観察するだけでは状態は改善しないため、緊急手術が必要であると報告したことに始まる。当時、ほとんどの外科医が CDH は、腹部臓器の胸腔内陥入による肺の圧迫を解除して横隔膜を形成することが、肺の拡張につながるために緊急手術が必要であると認識していた。ところが、1987 年に Sakai らは、緊急手術を行うことで実際の肺のコンプライアンスが悪くなるという報告を発表し、緊急手術を避けて 1 日もしくは 2 日という僅かな時間でも、児の呼吸状態が生理的に安定するまで待機する方針を提唱したが、「stabilization」の定義を提唱した訳ではなかった。

その後、1990 年代になると ECMO や NO 吸入もしくは HFO などの集学的治療が可能となり、生命予後が徐々に改善してきた。人工呼吸に対する考え方は、従来の hyperventilation から、患児の肺を人工的治療によって損傷しないために、呼吸器設定を下げて、ある程度の高 CO<sub>2</sub> 血症を許容する permissive hypercapnea という概念が一般的となり、総じてその概念は「gentle ventilation (GV)」といわれるようになった。以降、待機手術の概念は、出生直後の緊急手術を避ける意味からより具体的に GV を行ったうえで呼吸器条件を下げるもしくは全身状態が安定すること（すなわち「stabilization」）を前提に手術を行うこととなった。これらの経緯を踏まえた上で、「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？」という臨床的疑問について科学的根拠に基づく系統的文献検索を行い、アウトカムに対する妥当性を検討することにした。

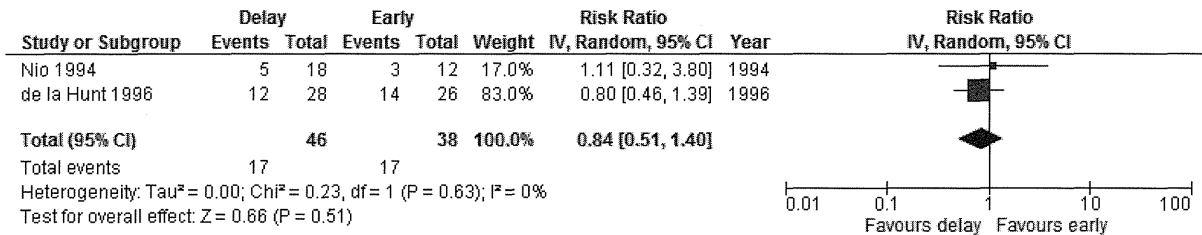
#### 【文献検索とスクリーニング】

新生児 CDH の手術時期に関して、357 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 24＋個別検索 333）。そのうち、66 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介入研究が 2 篇、SR が 2 篇、観察研究が 17 編あった。介入研究 2 編は、SR 1 編にまとめられていた。その他の SR 1 編は、特に観察研究に対する批判的吟味が不十分であるため、最終的に不採用とした。臨床的疑問は、「最適な手術時期」を設定することであったが、比較対象のある文献が、生後 24 時間以内の手術を行った早期手術症例とそれ以降の待機手術症例を対象とした研究、もしくは生後 24 時間以上経過して全身状態が安定した後手術を行った待機手術症例とそれ以前の全身状態が安定化する前に手術を行った早期手術症例を比較対象とした研究であったため、待機手術を介入群、早期手術を対照群としてアウトカムを比較することにした。

#### 【介入研究の評価】

介入研究 2 編<sup>2),3)</sup> (SR 1 編<sup>4)</sup>は、待機手術群と早期手術群で比較した結果、いずれのアウトカムにおいても有意差を認めない結果であった。(0.84 [0.51-1.40] p=0.63) 死亡は、Nio らの報告<sup>2)</sup>では退院時の死亡であり、de la Hunt らの報告<sup>4)</sup>では生後 6 か月時の死亡であった。本研究の深刻な欠点は、症例数が少ないこと(介入群:待機手術群 n=46, 対照群:早期手術群 n=38)、盲検化の記載がない、多変量解析がされていないなどのバイアスリスクが深刻であることであった。また、ECMO 使用率が、Nio らの報告<sup>2)</sup>では 75%である一方で、de la Hunt らの報告<sup>3)</sup>では 4%であり、重症度が異なる、あるいは治療方針が異なることも問題であった。エビデンスの質をあげる要因もないことから、結果的にエビデンスレベルを下げる結果となった(エビデンスレベル B)。Chochrane Review による SR の提言をまとめると、以下のようなになる。以前は生後 24 時間以内の緊急手術が必要であると考えられてきたが、最近では全身状態が安定化する(stabilize)まで手術を待機する

ことが、肺の発達を扶助する可能性があると思われる。しかしながら、2件のRCTのみであり、症例数も少ない ( $n < 90$ ) ので、待機手術が早期手術を凌駕するという根拠を支持する医学的根拠はないと述べている。本SR以降、現在までに、新生児CDHの手術時期に関する新たなRCTは施行されていない。時代とともに変化を遂げてきた新生児CDHの治療方針をもとに医学的根拠を検討しなければ、新生児CDHにおける手術時期の妥当性を見出すことはできないと考え、RCTのみを重要視するのではなく、観察研究も重要視することとした。



### 【観察研究の評価】

観察研究 17 編<sup>5), 21)</sup>は、アメリカ・カナダの単一施設からの報告が 6 編<sup>6)-10), 12)</sup>、イギリス・フランスからの報告が 2 編<sup>5), 18)</sup>、プエルトリコ<sup>14)</sup>、アラブ首長国連邦<sup>17)</sup>、南アフリカ<sup>19)</sup>などの途上国からの報告が 3 編、本邦からの報告が 6 編<sup>11), 13), 15), 16), 20), 21)</sup>あった。観察研究 17 編すべての文献をまとめた結果、待機手術群において、有意差はないものの死亡率が低下したとの結果であった。(0.73 [0.54-1.00]  $p=0.05$ ) これらの観察研究の結果には、時代背景、各施設の嗜好が反映されている可能性があると考えられた。

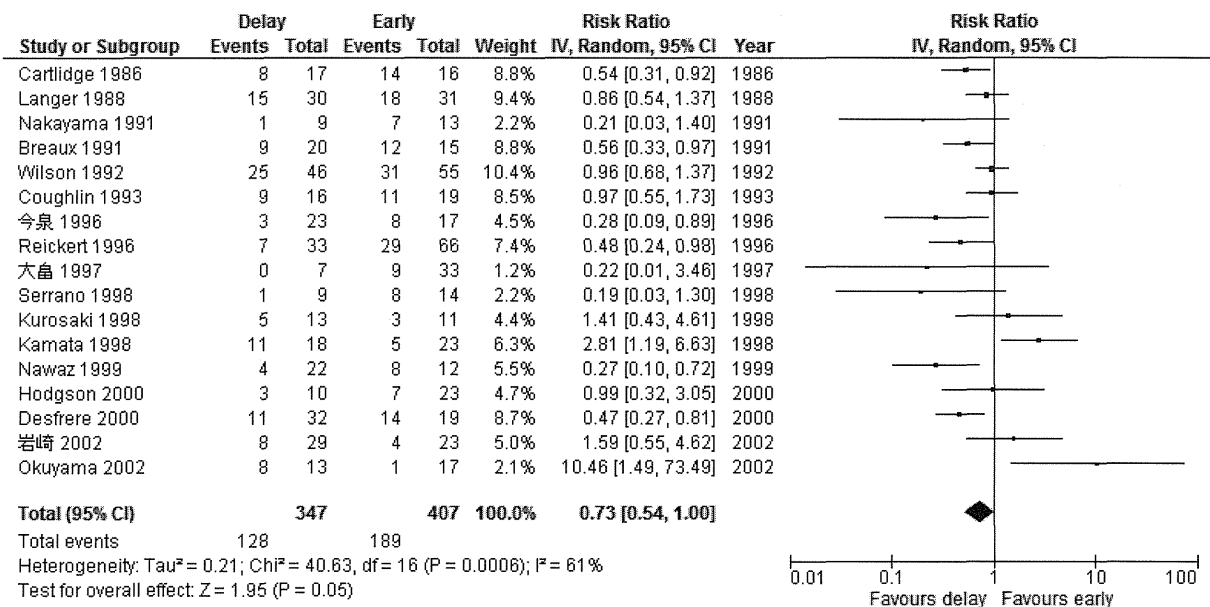
すなわち、アメリカからの 5 編の報告<sup>6)-10), 12)</sup>は、4 編が 1991 年～1992 年にかけて報告されたもの<sup>6)-10)</sup>である。これらの施設は、重症例に関しては ECMO を使用しており、他国からの報告と異なる。この時代は、ECMO で全身状態が安定化した後に手術を行う傾向があり、治療方針も hyperventilation を行う施設がほとんどであった。ECMO や過度の人工呼吸器設定による合併症（慢性肺疾患や頭蓋内出血など）が存在するものの、生命予後には有意差がない、もしくは待機手術の方が予後良好であるという結論に至っている。残る 1996 年の報告<sup>12)</sup>は、historical control で比較検討されており、早期手術群と待機手術群で生命予後を比較されている。待機手術群において、NO 吸入や HFO、肺サーファクタント投与が可能となっており、ECMO の施行率が減少し、生命予後が改善したと報告されている。

本 CQ において採用されたもっとも古い論文であるイギリスからの報告<sup>5)</sup>は、ECMO や NO、HFO、肺サーファクタントが使用できない状況で、純粋に早期手術群と待機手術群を比較しており、待機手術群において生命予後が改善したと報告している。フランス<sup>18)</sup>、カナダ<sup>6)</sup>、南アフリカ<sup>6)-10), 19)</sup>からの報告、さらに本邦からの 4 編<sup>11), 13), 15), 20)</sup>の報告は、早期手術を前期群、待機手術を後期群とする historical control を用いた報告であった。HFO や NO 吸入、肺サーファクタント投与などの集学的治療が可能となり、これらの集学的治療を行った結果、生命予後が改善したために、後期群である待機手術の有用性を示唆する報告である。

一方、本邦からは、早期手術の有用性を示す 2 編が報告されている。うち 1 編<sup>21)</sup>は、待機手術を前期群、早期手術を後期群とする historical control により、後期群では NO が導入され、結果的に生命予後が改善したと報告している。その他の 1 編も、多施設共同研究で早期手術群の有用性を示唆する論文ではあるが、重症度に関する記載が不十分であり、疾患重症度の解析がなされていないことから、バイアスリスクが存在し、一律に早期手術群の有用性を示すことはできないと考えられる。しかしながら、重症例では長期に全身状態の安定化を図っても、安定化せずに手術時期を逸するという議論には納得できるものがあり、疾患重症度を加味しなければ最適な手術時期を判断することはできないという結論に至る。他の途上国からの報告<sup>14), 17), 19)</sup>は、待機手術の基準が異なるものや生命予後が一様に悪いものがあり、参考程度のデータにとどめるべきと考えられた。

観察研究に共通した問題点は、比較対象をおこなう際に疾患重症度に関する検討がなされておらず、多変量解析も行われていないこと、待機手術の時期の設定においてバラつきがあることである。勿論、手術時期以外

の治療法も標準化されていないため、バイアスリスク、非直接性、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下げた。(エビデンスレベルD)



在宅呼吸管理に関しては、観察研究が2編のみであり、待機手術群と早期手術群を比較した結果、有意差は認めなかった。(0.51 [0.10-2.75] p=0.44) 現時点では、待機手術が呼吸管理に影響を及ぼすという医学的根拠は得られなかった。CP/MR/Epに関する研究はなかった。

#### 【まとめ】

新生児CDHの手術時期について系統的文献検索を行った結果、集学的治療法の変遷に伴い、多くの文献において手術時期は全身状態が安定化した後に手術を行うことを奨める考え方が一般的であった。ただし、早産児や、肺低形成が重症である児、重症心奇形を合併する児など、病態が複雑化した場合の最適な手術時期を設定が困難なことがある。全身状態が安定化しない状態で待機を継続すると、適切な手術時期を逸する可能性もあるため、どこかの時点で手術時期を決断する必要があるかもしれない。

したがって、複雑な病態を呈するCDH症例に関しては、各施設において個別の病態に応じて、最適な手術時期を判断する必要があると考え、本推奨文草案は、「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。」とした。

#### 【引用文献】

1. 白井規朗. 本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態に関する研究. 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)研究報告書
2. Nio M, Haase G, Kennaugh J, et al. A prospective randomized trial of delayed versus immediate repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1994 May; 29(5):618-21.
3. de la Hunt MN, Madden N, Scott JE, et al. Is delayed surgery really better for congenital diaphragmatic hernia?: a prospective randomized clinical trial. *J Pediatr Surg.* 1996 Nov;31(11): 1554-6.
4. Moyer VA, Moya FR, Tibboel D, et al. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*

- (3):CD001695, 2002.
5. Cartridge PH, Mann NP, Kapila L. Preoperative stabilization in congenital diaphragmatic hernia, Arch Dis Child. 1986;61:1226-8.
  6. Langer JC, Filler RM, Bohn DJ, et al. Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia : Is emergency operation necessary? J Pediatr Surg. 1988 Aug;23(8):731-4.
  7. Nakayama DK, Motoyama EK, Tagge EM. Effect of preoperative stabilization on respiratory system compliance and outcome in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr. 1991 May;118(5):793-9.
  8. Breaux CW, Rouse TM, Cain WS, et al. Improvement in survival of patients with congenital diaphragmatic hernia utilizing a strategy of delayed repair after medical and/or extracorporeal membrane oxygenation stabilization. J Pediatr Surg. 1991 Mar;26(3):333-8.
  9. Wilson JM, Loud DP, Lillehei CW, et al. Delayed repair and preoperative ECMO does not improve survival in high-risk congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 1992 Mar;27(3):368-75.
  10. Coughlin JP, Deucker D, Cullen M, et al. Delayed repair of congenital diaphragmatic hernia. American Surgeon. 1993 Feb;59(2):90-3.
  11. 今泉彦彦, 平田彰業, 松本正智, 他. 新生児横隔膜ヘルニアに対する手術のタイミング. 埼玉県医学会雑誌. 1996;30:1413-7.
  12. Reickert C, Hirschl R, Schumacher R, et al. Effect of very delayed repair of congenital diaphragmatic hernia on survival and extracorporeal life support use. Surgery. 1996 Apr;120(4):766-73.
  13. 大島雅之, 連利博, 毛利成昭, 他. 新生児横隔膜ヘルニアの待機手術の意義と手術時期. 日小外会誌. 1997 Jun;33(6):983-9.
  14. Serrano P, Reyes G, Lugo-Vicente H, et al. Congenital diaphragmatic hernia: mortality determinants in a Hispanic population. Puerto Rico Health Sciences Journal. 1998 Apr;17(4):317-21.
  15. Kurosaki Nobuko, Ohbatake Masayuki, Ashizuka Shuichi, et al. Delayed surgery for congenital diaphragmatic hernia. Acta Medica Nagasakiensia. 1998 Jun;43(6):55-7.
  16. Kamata S, Usui N, Ishikawa S, et al. Prolonged preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation does not improve the outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Sur Int. 1998 Oct;13(8):542-6.
  17. Nawaz A, Shawis R, Matta H, et al. Congenital diaphragmatic hernia: The impact of preoperative stabilization on outcome. Ann Saudi Med. 1999 Jun;19(6):541-3.
  18. 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 medicine. 2000 Jul;26(7):934-41.
  19. Hodgson RE, Bosenberg AT. Congenital diaphragmatic hernia repair--impact of delayed surgery and epidural analgesia. S Afr J Surg. 2000 May;38(2):31-4.
  20. 岩崎 稔, 大浜 用克, 西 寿治, 他. 先天性横隔膜ヘルニアにおける術前安定化の意義と手術時期の評価. 日小外会誌. 2002 Jun;38(4):682-7.
  21. Okuyama H, Kubota A, Oue, T. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2002 Aug;37(8):1188-90.
  22. Hollinger LE, Lally PA, Tsao K, et al. A risk-stratified analysis of delayed congenital diaphragmatic hernia repair : Does timing of operation matter? Surgery Aug;156(2):475-82.

## CQ9

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？
推奨草案	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。
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

近年の内視鏡外科手術の進歩はめざましく、その適応は新生児領域にも拡大されつつある。CDH に関しては、乳児期以降に発症する軽症例に関しては、既にその有用性が認識されてきている。しかし新生児例においては、体格が小さいことに加えて呼吸循環動態が安定しないことが多く、内視鏡外科手術の是非に関しては依然不明な点が多い。そのため、「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？」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】

新生児 CDH に対する内視鏡外科手術の有効性に関して、のべ 583 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 157 編)。その内 35 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<sup>1-4)</sup>、RCT1 編<sup>5)</sup>、観察研究 8 編<sup>6-13)</sup>であった。

SR は 4 編存在したが<sup>1-4)</sup>、以下の理由により新しく SR をやり直すこととした。

- ・ 新生児 CDH に特化した SR がない
- ・ 最新の SR でも最新の文献 2 編を網羅していない
- ・ 最新の SR にデータ入力ミスあり

## 【内視鏡外科手術の内訳】

SR 以外の 9 編中 8 編が胸腔鏡手術の検討であり、残りの 1 編においても 83% の症例は胸腔鏡手術であった<sup>11)</sup>。そのため、論点がより明確になると考え、「内視鏡外科」ではなく「胸腔鏡手術」の有効性について検討することとした。

## 【Outcome の追加について】

検討する Outcome に関して、本 CQ の特性を考慮し以下の変更を行った。つまり、各文献の胸腔鏡手術症例はなんらかの適応基準によって選択されているため、軽症例が多くなっていた。そのため、死亡率や長期予後よりも術後合併症の Outcome でその是非を判断すべきと思われた。横隔膜形成術の最も重要な Outcome はヘルニアの再発であると考え、本 CQ に限って共通の Outcome の他に「再発」についても SR を行った。また、胸腔鏡手術が完遂できない場合、開腹手術への移行が必要となり、結果的に開腹手術だけを施行したときよりも侵襲が増えてしまうことを考慮し、完遂率に関しても考慮することとした。各文献における胸腔鏡手術の適応基準・完遂率・再発率については表 1 に示す (再発率は胸腔鏡手術を完遂できていない症例も分母に含んで算出されている)。

## 【RCT の評価】

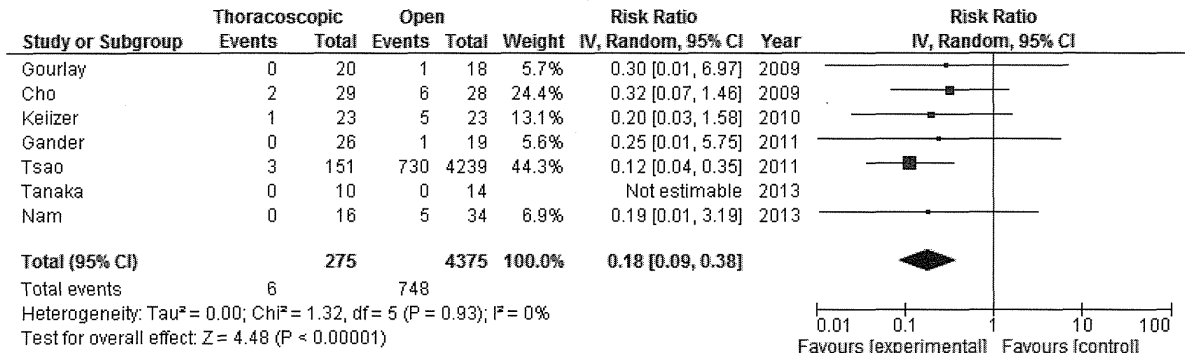
まず、1 編の RCT についてであるが<sup>5)</sup>、術中の血液ガス値を Primary outcome にした研究であった。胸腔鏡群における術中の PaCO<sub>2</sub> が開腹群に比して有意に高く (83 vs 61mmHg,  $p=0.036$ )、pH も有意に低いことが示されていた (7.13 vs 7.24,  $p=0.025$ )。術中呼吸管理にリスクが存在するため、新生児 CDH に対する胸腔

鏡手術に警鐘を鳴らす内容となっていた。一方、Follow 期間が短いため、有害事象（死亡・再発）の発生が 0 であったが、本ガイドラインの Outcome に関しては評価不能であった。以上より、Study design として RCT は存在したが、死亡や再発に関しては参考になるものではなかった。

### 【観察研究の評価】

8 編の観察研究が二次 Screening に残り<sup>6-13)</sup>、死亡・再発の Outcome に関して SR を行った。在宅呼吸管理・CP/MR/Ep を Outcome に設定した研究は存在しなかった。

まず死亡の Outcome に関しては、胸腔鏡群において有意に死亡率が低い結果となった (RR 0.18 [0.09-0.38]  $p < 0.0001$ )。

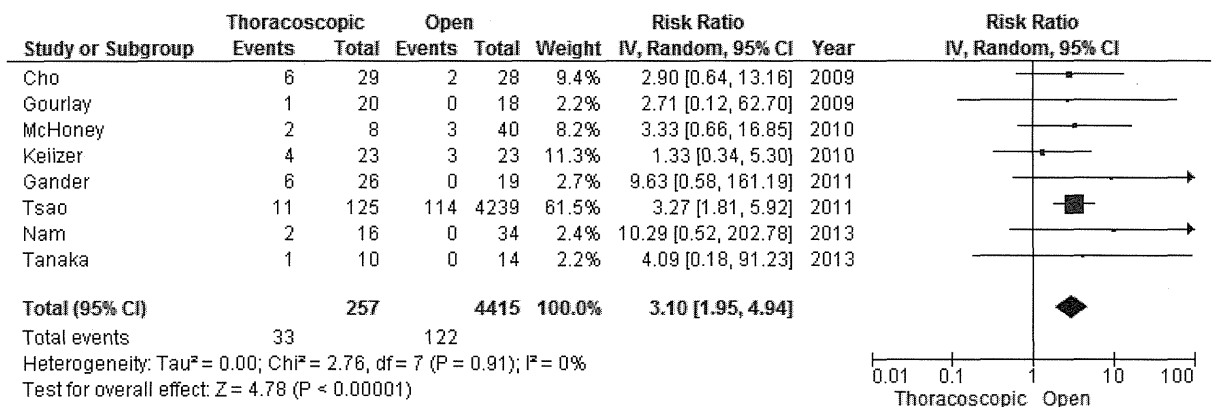


しかし 8 編中 7 編の観察研究において<sup>7-13)</sup>、術者もしくは施設基準などにより、胸腔鏡手術が安全に施行できる群が胸腔鏡手術群として意図的に選択されていた。これにより、介入群は対照群に比して軽症になっている可能性が高く、対象選択に関する重大な Bias が存在すると判断した。その内 1 編の文献においては<sup>7)</sup>、心奇形・術前 ECMO・手術時の換気圧・手術時の Oxygenation index によって対照症例の Matching が行われていた。しかしこの基準では心奇形・術前 ECMO がいない場合、手術に至るまでの経過の差異が反映されないため、症例の重症度を合致させる Matching としては不十分であると考えられた。

8 編中 1 編の観察研究においては<sup>6)</sup>、胸腔鏡の適応を何らかの基準で決めているわけではなく、介入の有無は年代で分けていた (開腹手術 2001~2004 年 vs 胸腔鏡手術 2004~2007 年)。しかし 2004 年を境に大幅に治療方針を変更しており、ケアの差に関する重大な Bias が存在すると考えられた。実際、後期群の ECMO 施行率が有意に低く (6.9% vs 28.6%,  $p=0.04$ )、死亡率も低かった (6.9% vs 21.4%,  $p=0.14$ )。

以上より、胸腔鏡群における死亡率低下に関しては、非常に Bias が多いため額面通りに受け取るわけにはいかず、判定不能と結論した。

次に、再発の Outcome に関してであるが、胸腔鏡群において有意に再発率が高い結果となった (RR 3.10 [1.95-4.94]  $p < 0.00001$ )。



死亡の Outcome と同様、胸腔鏡群は対照群に比して軽症になっている場合が多く、重症度選択における重大な Bias が存在すると判断した。しかし死亡の Outcome とは異なり、軽症群が多いと思われる胸腔鏡群において再発率が高くなっているため、その影響は深刻に受け取るべきと考えられた（効果減少交絡）。更に Relative risk も 3.10 ( $p<0.00001$ ) であり、比較的大きな影響があると思われた。

内視鏡手術の成績を検討する際、完遂率は重要な指標のひとつである。今回検討した文献において、施設ごとの完遂率の中央値は 74.9% (60.0~96.6%)、Overall の完遂率は 89.3%であった（表 1）。完遂不能の原因として、技術的な問題に加えて、術中の呼吸循環動態落ち着かないことによるものが挙げられていた。新生児 CDH の内視鏡手術においては、適応症例の選択が極めて重要と考えられた。

最後に、完遂率と再発率の関連について示す。内視鏡手術の合併症について検討する際、内視鏡的に完遂されたか否かを加味して考える必要がある。完遂できなかった場合は開腹手術に移行するため、対照群と同等の手術がされたことになる。よって、完遂率が低い場合は非完遂症例を除外して検討すべきである。しかし、完遂に関する記載が明瞭な 7 編の観察研究の内、完遂症例のみの再発率が示されているのは、完遂率が 61.5%だった 1 編のみであり<sup>8)</sup>、それ以外の 6 編においては非完遂症例を含めた再発率が提示されていた。この 6 編中には完遂率が 60%台の文献が 2 編<sup>10, 13)</sup>、70%台が 1 編含まれていた<sup>9)</sup>。このことから、前述の再発率は開腹手術への移行症例を含んだデータであり、非完遂例を除外した場合、更に再発率が増加する可能性があると考えられた。

以上より、胸腔鏡手術群は開腹手術群と比較して、再発率が高いと判断せざるを得なかった。

#### 【まとめ】

新生児 CDH に対する内視鏡外科手術の死亡率や長期予後に対する影響は不明であった。一方、再発率は明らかに高くなっており、技術の向上に加えて適応症例の選別化が必要と思われた。内視鏡外科手術は一般的に低侵襲とされているが、呼吸循環動態が落ち着かない新生児に対する胸腔鏡手術は、手術室への移動・側臥位・術中の肺圧迫・CO<sub>2</sub>による送気などが致命的な侵襲になることを留意する必要がある。各文献における胸腔鏡手術の適応基準は様々であり（表 1）、コンセンサスに関しては今後の課題と考えられた。

以上より、新生児 CDH に対する内視鏡外科手術は、良好な創部の整容性を考慮しても、全例に対して一律に施行すべきではないと考えられた。施行する際には、各施設・外科医の技術的な側面を考慮すると共に、患児の呼吸循環動態を見極め、適応症例を十分に選別することが必要であると思われた。

表 1 各文献における胸腔鏡手術の適応基準・完遂率・再発率

	胸腔鏡手術の適応基準	症例数	完遂率	再発率
Bishay 2013 <sup>5)</sup>	HFO・iNO・ECMO なし FiO <sub>2</sub> <40%, 昇圧剤なし 体重>1.6kg, 心奇形なし	5	100%	-
Cho 2009 <sup>6)</sup>	側臥位で 2 時間バイタル変動なし 昇圧剤なし, FiO <sub>2</sub> <50%, Pre-ductal SaO <sub>2</sub> >90% 平均気道内圧<13 mmHg)	29	96.6%	20.7%
Gourlay 2009 <sup>7)</sup>	心奇形なし, 術前 ECMO なし 最大吸気圧<26cmH <sub>2</sub> O Oxygenation Index<5	20	95.0%	5.0%
McHoney 2010 <sup>8)</sup>	生後, 呼吸障害なし	8	61.5%	25.0%
Keijzer 2010 <sup>9)</sup>	外科医の判断	23	73.9%	17.4%



Gander 2011 <sup>10)</sup>	記載なし	26	65.4%	23.1%
Tsao 2011 <sup>11)</sup>	登録データのため記載なし	125	記載なし	7.9%
Nam 2013 <sup>12)</sup>	HFO・iNO・ECMOなし 肋骨奇形なし	16	87.5%	12.5%
Tanaka 2013 <sup>13)</sup>	iNOなし 側臥位で10分間バイタル変動なし 手術室までの用手換気可能	10	60.0%	10.0%

## 【引用文献】

1. Lansdale N, Alam S, Losty PD, et al. Neonatal endosurgical congenital diaphragmatic hernia repair: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2010 Jul;252(1):20-6.
2. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates. NICE interventional procedures guidance [IPG379] 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG379>
3. Vijfhuize S, Deden AC, Costerus SA, et al. Minimal access surgery for repair of congenital diaphragmatic hernia: is it advantageous?--An open review. *Eur J Pediatr Surg.* 2012 Oct;22(5):364-73.
4. Dingemann C, Ure B, Dingemann J. Thoracoscopic procedures in pediatric surgery: what is the evidence? *Eur J Pediatr Surg.* 2014 Feb;24(1):14-9.
5. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, et al. Hypercapnia and acidosis during open and thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: results of a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2013 Dec;258(6):895-900.
6. Cho SD, Krishnaswami S, Mckee JC, et al. Analysis of 29 consecutive thoracoscopic repairs of congenital diaphragmatic hernia in neonates compared to historical controls. *J Pediatr Surg.* 2009 Jan;44(1):80-6.
7. Gourlay DM, Cassidy LD, Sato TT, et al. Beyond feasibility: a comparison of newborns undergoing thoracoscopic and open repair of congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg.* 2009 Sep;44(9):1702-7.
8. McHoney M, Giacomello L, Nah SA, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: intraoperative ventilation and recurrence. *J Pediatr Surg.* 2010 Feb;45(2):355-9.
9. Keijzer R, van de Ven C, Vlot J, et al. Thoracoscopic repair in congenital diaphragmatic hernia: patching is safe and reduces the recurrence rate. *J Pediatr Surg.* 2010 May;45(5):953-7.
10. Gander JW, Fisher JC, Gross ER, et al. Early recurrence of congenital diaphragmatic hernia is higher after thoracoscopic than open repair: a single institutional study. *J Pediatr Surg.* 2011 Jul;46(7):1303-8.
11. Tsao K, Lally PA, Lally KP. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011 Jun;46(6):1158-64.
12. Nam SH, Cho MJ, Kim DY. Shifting from laparotomy to thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: early experience. *World J Surg.* 2013 Nov;37(11):2711-6.
13. Tanaka T, Okazaki T, Fukatsu Y, et al. Surgical intervention for congenital diaphragmatic hernia: open versus thoracoscopic surgery. *Pediatr Surg Int.* 2013 Nov;29(11):1183-6.

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？
推奨草案	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。
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

新生児先天性横隔膜ヘルニア（Congenital diaphragmatic hernia：CDH）の長期的合併症について CQ 内容から Outcome を設定することは出来ず，既存の Review を参照することとなった。

新生児 CDH の長期的な合併症ならびに併存疾患としては以下のようなものがあり，QOL が損なわれる可能性がある。

- 【呼吸機能障害】 肺高血圧の持続や慢性肺疾患に移行する可能性がある。一旦正常化した呼吸機能でも成人期に閉塞性障害，拘束性障害を再度引き起こす可能性も示唆されている<sup>1,2)</sup>。
- 【消化管機能障害】 胃食道逆流症を認めることがある，欠損孔の大きさやパッチの有無が risk factor となる<sup>3-5)</sup>。また，腸閉塞を起こす可能性がある。
- 【身体発育障害】 呼吸機能障害，胃食道逆流症，哺乳障害など多因子による発育障害が見られることがある<sup>6,7)</sup>。
- 【神経障害】 精神発達遅延と行動障害を認めることがある<sup>8,9)</sup>。
- 【聴覚障害】 感音難聴のリスクが報告されている。
- 【筋骨格異常】 胸郭変形，脊柱側彎症が報告されている<sup>10,11)</sup>。

本邦では 2013 年に新生児 CDH 長期生存例に対する大規模なフォローアップ調査が行なわれた（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業）<sup>12)</sup>。この調査では，本邦 9 施設の新児 CDH 228 例の内，長期生存例 182 例が対象となっている。

フォローアップ中の合併症の内訳は表 1 に示す通りであった。いずれの合併症も認めない症例は全体の 31.4%であった。

各調査年齢における合併症の割合は，発達遅延症例が 1.5 歳時，3 歳時，6 歳時 26.2%，22.0%，19.4%であった。運動発達障害は，1.5 歳時 14.9%から 6 歳時 8.8%と経時的に軽快傾向であったが，言語発達遅延は 1.5 歳時 20.8%から 6 歳時 31.4%と長期に及ぶ傾向があった。1.5 歳時，3 歳時，6 歳時の体重が 10 パーセント未満の症例は 47.5%，39.3%，36.8%であり，少なからず身体発育障害の問題が存在した。聴力障害は 1.5 歳時 8.9%，6 歳時 13.5%に認めた。在宅酸素を要する症例は 1.5 歳時，3 歳時，6 歳時に 6.7%，3.6%，2.3%と減少しているものの，呼吸器合併症による入院は 13.4%，14.7%，33.3%と増加傾向を認めた。腸閉塞に関しても 9.9%，8.0%，17.8%と増加傾向を示していた。

以上より，新生児 CDH は長期的に様々な合併症・併存疾患を呈する可能性があり，長期的なフォローアップを継続することが必要である。合併症の内容・程度によっては患児の QOL を著しく低下させる可能性があるため，強く推奨することとした。

表 1 新生児 CDH 長期生存例における合併症・併存症の頻度

合併症	あり 例数	なし 例数	総 数	割合 (%)
ヘルニア再発	18	151	169	10.7 %
在宅酸素	14	143	157	8.9%
気管切開	1	156	157	0.6%
人工呼吸	1	155	157	0.6%
肺血管拡張薬	14	143	157	8.9%
利尿薬・循環作動薬	6	151	157	3.8%
GERD 手術	16	141	157	10.2%
GERD 内科治療	35	121	156	22.4%
腸閉塞	21	134	155	13.5%
胃瘻・経管栄養	19	138	158	12.0%
漏斗胸	15	141	156	9.6%
側弯	20	134	154	13.0%
胸郭変形	12	143	154	7.8%
停留精巣(男)	15	70	85	17.6%

## 【引用文献】

1. Nakayama DK, Motoyama EK, Mutich RL, Koumbourlis AC. Pulmonary function in newborns after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Pulmonol.* 1991; 11: 49-55.
2. Koumbourlis AC, Wung JT, Stolar CJ. Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41: 1716-21.
3. 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; 41: 888-92.
4. Van Meurs KP, Robbins ST, Reed VL *et al.* Congenital diaphragmatic hernia: long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr.* 1993; 122: 893-9.
5. Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2008; 121: 627-32.
6. Cortes RA, Keller RL, Townsend T *et al.* Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J. Pediatr. Surg.* 2005; 40: 36-45.
7. Muratore CS, Utter S, Jaksic T, Lund DP, Wilson JM. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2001; 36: 1171-6.
8. Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A *et al.* Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 250-6.

9. Chen C, Friedman S, Butler S *et al.* Approaches to neurodevelopmental assessment in congenital diaphragmatic hernia survivors. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42: 1052-6.
10. Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Clin. Perinatol.* 1996; 23: 873-87.
11. Vanamo K, Rintala RJ, Lindahl H, Louhimo I. Long-term gastrointestinal morbidity in patients with congenital diaphragmatic defects. *J. Pediatr. Surg.* 1996; 31: 551-4.
12. 高安 肇, 増本 幸二. 新生児横隔膜ヘルニア長期生存例に対するフォローアップ調査. 平成 25 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) 総括研究報告書