

CQ1

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．MAPI は 17 cmH₂O 以下，PIPI は 25 cmH₂O 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 10-20 ml/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さ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で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。

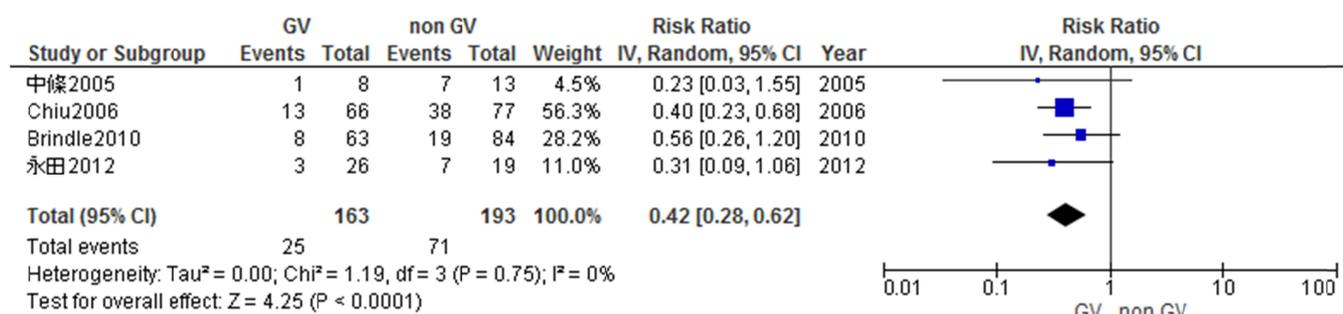
強制換気による肺障害予防の観点から、GV は世界的に広く受け入れられるようになってきた。しかし予後に対する有効性については依然明らかではない。そのため、「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、GV は有効か？」という CQ を挙げ、現段階における知見を整理した。

【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

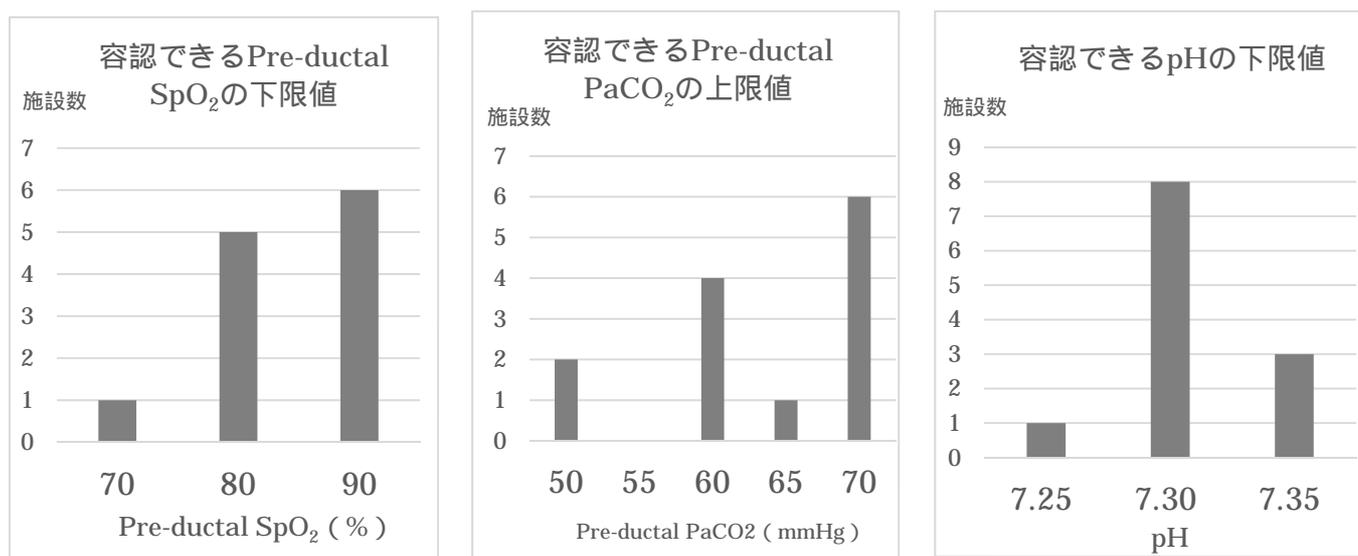
に関するアンケート結果を図 1 に示す⁵⁾。これによると、容認できる pre-ductal PaCO₂ の上限値は 50～70mmHg, pH の下限値は 7.25～7.35 となっており、一定の見解が得られていた。酸素化指標に関しては比較的数字に幅があり、容認できる下限値は Pre-ductal PaO₂ が 60～80mmHg, Pre-ductal SpO₂ は 70-90%であった。GV の概念自体は共有されているが、その具体的な方法に関しては施設間での差異が存在していた。

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 の概念の広がりを背景に, 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.

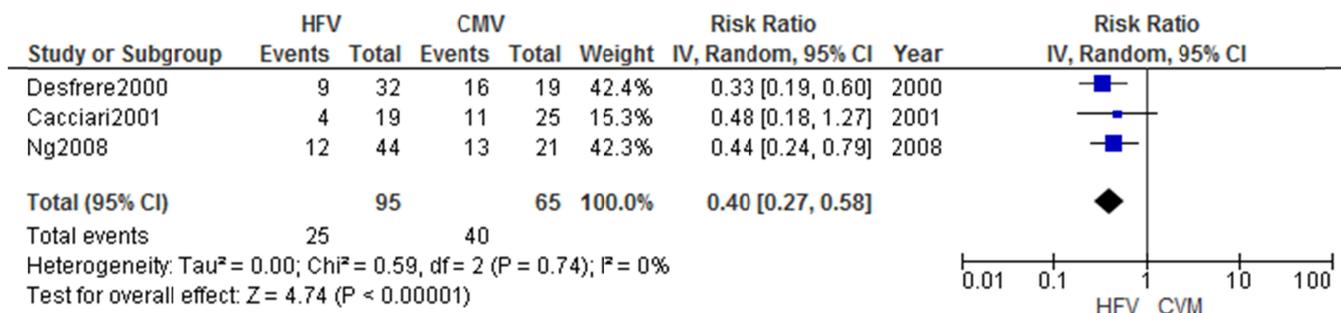
【観察研究の評価】

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 群では予測生存率 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

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 .

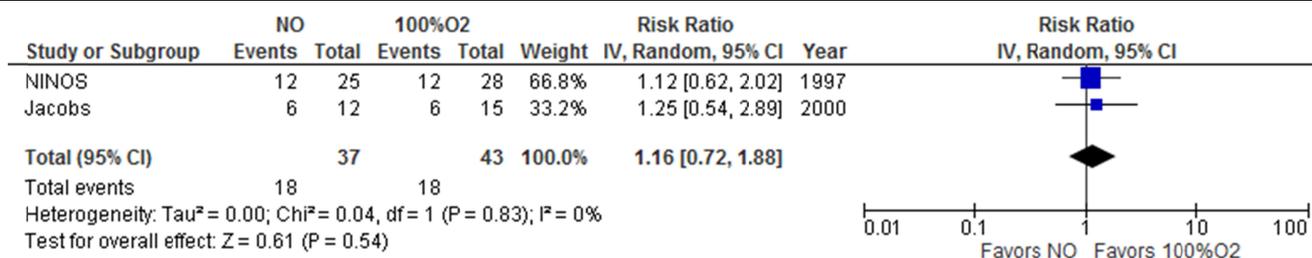
【文献検索とスクリーニング】

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 分以上の間隔をあけ測定した 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 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。

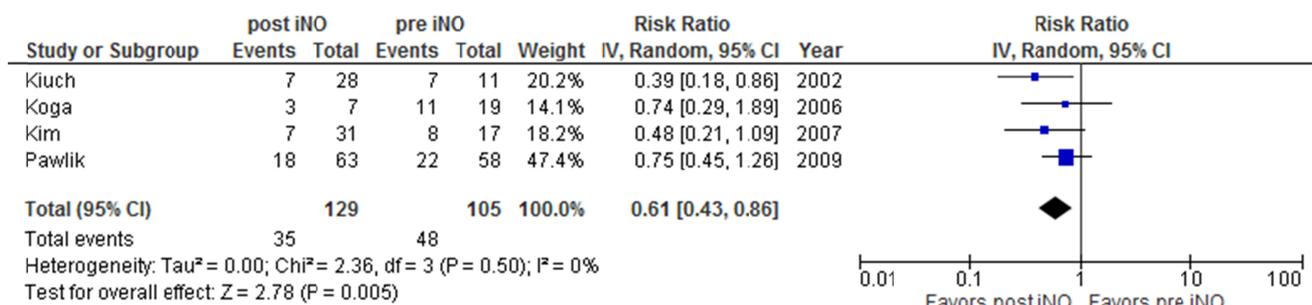
2 研究とも症例数が少なく(NINOS: iNO 群=25 例, 対照群=28 例, Jacobsら: iNO 群=12 例, 対照群=15 例), 95%信頼区間の範囲が広く、不精確性が高い。時代背景として、NINOS が 1996 年, Jacobs らが 2000 年までの症例の検討で、現在より死亡率が高く(40-57%), 現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い。

【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

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

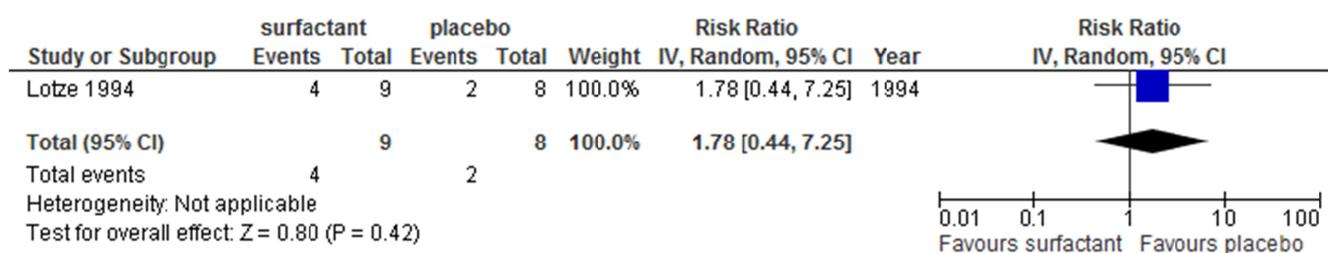
肺サーファクタントとは、肺胞の気-液界面の表面張力を低下させて肺の虚脱を防止し、肺の安定した換気能力を維持する物質である。発生学的にはヒトの胎生 22~24 週頃から出現する型肺胞上皮細胞が在胎 34 週頃から肺サーファクタントを産生することで、血液-空気関門が構成され、肺の虚脱を防ぐとされる。1959 年に Avery により呼吸窮迫症候群の原因が肺サーファクタントの欠乏であることが発見された後、本邦では 1987 年にウシ肺から抽出した肺サーファクタントが精製され、薬事承認を得た。実際に、新生児呼吸窮迫症候群に対する肺サーファクタント投与は予後を改善するという科学的根拠はすでに確立されたも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

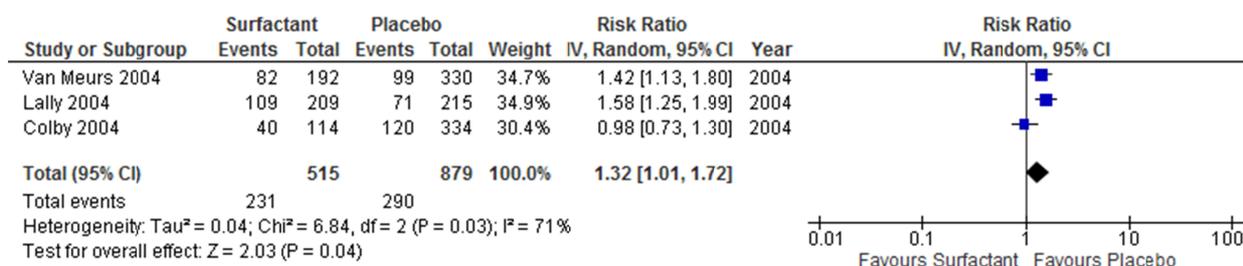
Lally らの報告³⁾によれば、在胎 37 週以前に出生した CDH に対して肺サーファクタントを投与した結果、有意に生命予後が悪化していた。(RR1.58:95%信頼区間 [1.25-1.99])

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下げた。(エビデンスレベル D)

【観察研究の MA】



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.

CQ5

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 の概念の広がりを背景に、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¹⁾、1 編は観察研究であった²⁾。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¹⁾。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²⁾。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^{3, 4)}。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

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（PGI₂: プロスタグランジン I₂）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、PGE₁（プロスタグランジン E₁）製剤、PDE（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）、PDE（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、PGE₁ 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：PDE 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 : Tolazoline >

Bloss らの研究¹⁾は、強い血管拡張作用を有する交感神経遮断薬の 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 : Tolazoline と Prostacyclin の比較 >

Bos らの研究²⁾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 I₂)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 AaDO₂ 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 : PGE₁ >

PGE₁ に関する研究では、それぞれ 1 施設の観察研究である。PGE₁ 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³⁾は、全例 NO 使用下での PGE₁ 投与についての比較検討である。NO 吸入療法に併用した PGE₁ 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])。PGE₁ 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 PGE₁ 投与なし群全例で施行、手術施行時期の変更)、PGE₁ 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⁴⁾は、胎児麻酔、Dry side での管理と組み合わせた PGE₁ 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 PGE₁ 群 19 例と対照群 30 例、照井らの研究は PGE₁ 群 15 例と対照群 15 例であった。Shiyanagi らは PGE₁ 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、Bosentan⁵⁾ と Sildenafil⁶⁾⁷⁾の文献がある。Bosentan の RCT⁵⁾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 SR⁶⁾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 MgSO₄ との比較をした RCT⁷⁾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を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、PDE 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

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

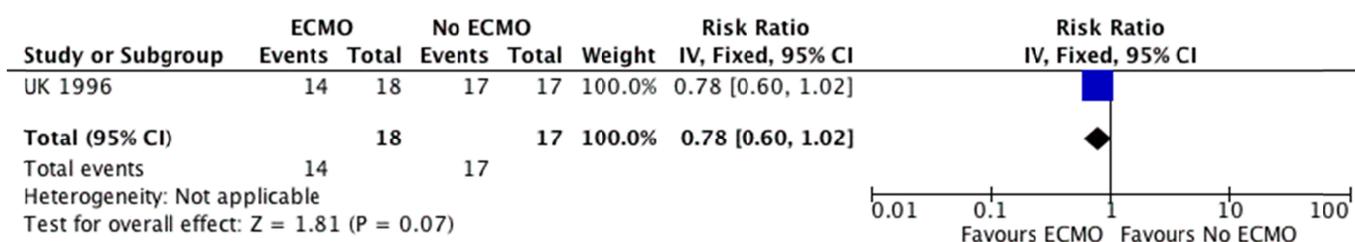
Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)は、膜型人工肺を用い、体外循環によって保存的治療に反応しない重症循環呼吸不全患者に対して行う呼吸循環補助である。1972 年により初めて成人での成功例が報告され、新生児では 1975 年に胎便吸引症候群に対し使用された。CDH に対しては 1977 年最初の ECMO での救命例が報告されている。しかし新生児 CDH における ECMO の有効性は依然不明であり、系統的文献検索による検討をおこなうこととした。

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¹⁾。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)

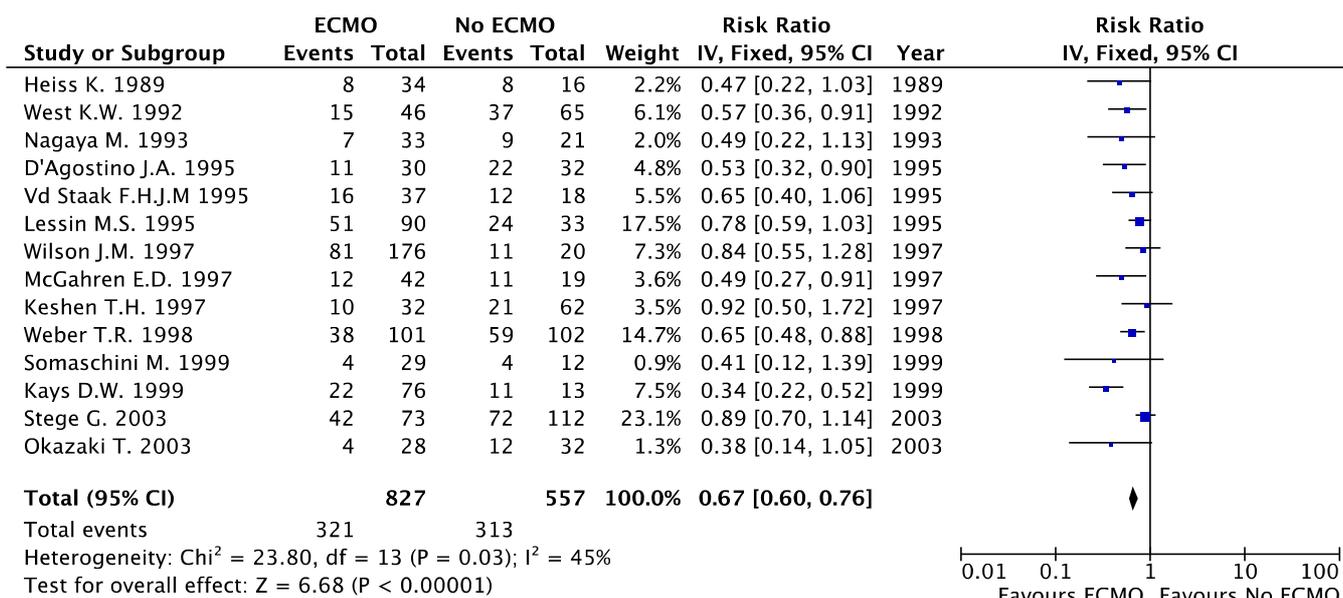
ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 (14 編)

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。

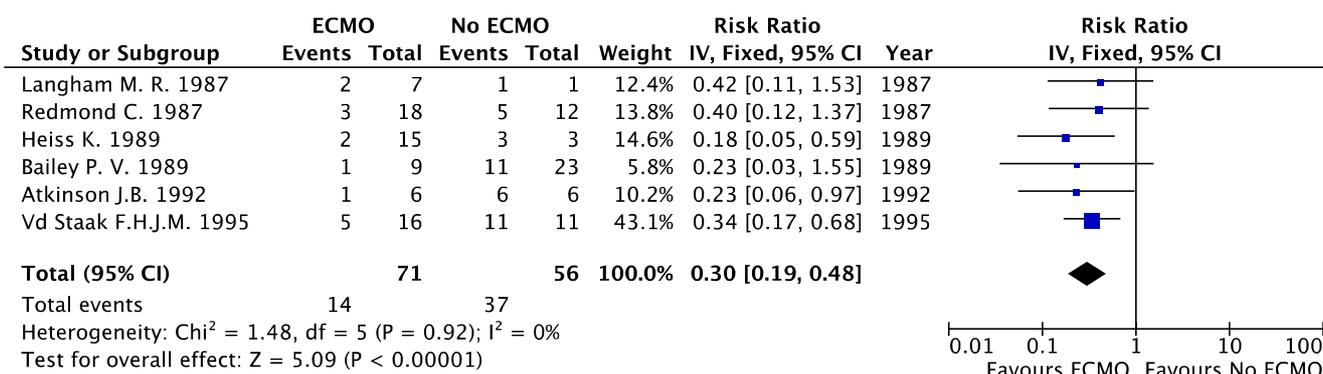
ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 (14 編)

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²⁻¹⁵⁾.



ECMO 適応となる重症例に限った比較 (6 編)

ECMO 適応は $OI > 40$, $AaDO_2 > 610$ 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]). と同様の理由により重大なバイアスがあると判断した^{2,6,16-19)}.



【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²⁰⁾. 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²¹⁾。

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²¹⁾

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 ₂ O もしくは MAP >17 cm H ₂ O で SpO ₂ >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 ₂ × 100/PaO ₂) 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'Agostino JA, Bernbaum JC, 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. Lessin MS, Thompson IM, Deprez MFetal. 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. McGahren ED, Mallik K, Rodgers BM. Neurological outcome is diminished in survivors of congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg 1997; 32: 1216 – 1220
10. Khan AM, Lally KP. The role of extracorporeal membrane oxygenation in the management of infants with congenital diaphragmatic hernia. Semin Perinatol 2005; 29: 118 – 122
11. Weber TR, Kountzman B, Dillon PA et al. 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

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 CO₂ 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。

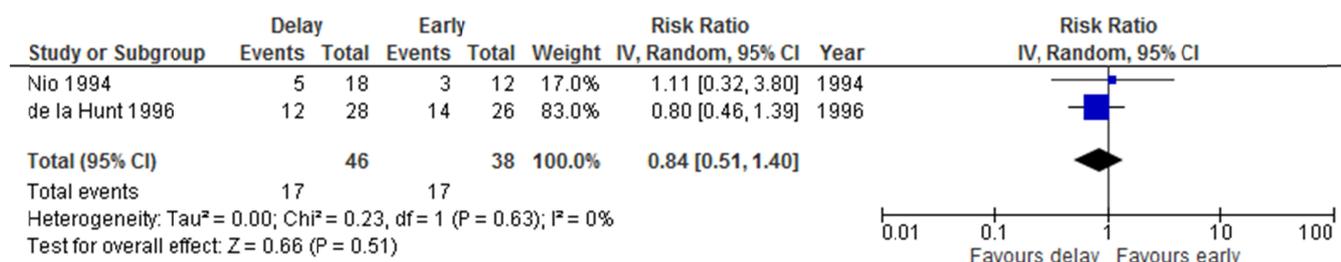
【文献検索とスクリーニング】

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^{2), 3)} (SR 1 編⁴⁾ 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²⁾ では退院時の死亡であり、de la Hunt らの報告⁴⁾ 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²⁾ では 75%である一方で、de la Hunt らの報告³⁾ 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、以下ようになる。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⁵⁾⁻²¹⁾は、アメリカ・カナダの単一施設からの報告が 6 編^{6)-10),12)}、イギリス・フランスからの報告が 2 編^{5),18)}、プエルトリコ¹⁴⁾、アラブ首長国連邦¹⁷⁾、南アフリカ¹⁹⁾などの途上国からの報告が 3 編、本邦からの報告が 6 編^{11),13),15),16),20),21)}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。

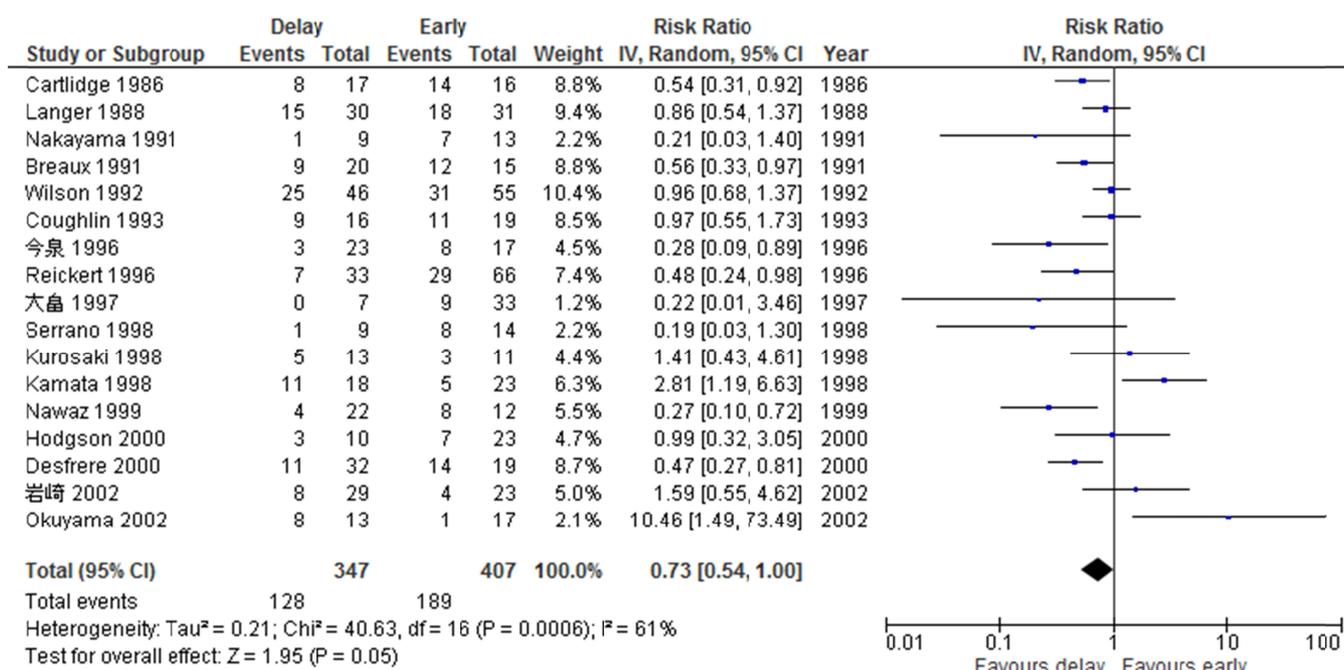
すなわち、アメリカからの 5 編の報告^{6)-10),12)}は、4 編が 1991 年～1992 年にかけて報告されたもの⁶⁾⁻¹⁰⁾である。これらの施設は、重症例に関しては ECMO を使用しており、他国からの報告と異なる。この時代は、ECMO で全身状態が安定化した後に手術を行う傾向があり、治療方針も hyperventilation を行う施設がほとんどであった。ECMO や過度の人工呼吸器設定による合併症 (慢性肺疾患や頭蓋内出血など) が存在するものの、生命予後には有意差がない、もしくは待機手術の方が予後良好であるという結論に至っている。残る 1996 年の報告¹²⁾は、historical 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⁵⁾は、ECMO や NO、HFO、肺サーファクタントが使用できない状況で、純粹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¹⁸⁾、カナダ⁶⁾、南アフリカ^{6)-10),19)}からの報告、さらに本邦からの 4 編^{11),13),15),20)}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²¹⁾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^{14),17),19)}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があるため、どこかの時点で手術時期を決断する必要性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 . Cartlidge 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 . 今泉了彦, 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 . 大畠雅之, 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¹⁻⁴⁾、RCT1 編⁵⁾、観察研究 8 編⁶⁻¹³⁾であった。

SR は 4 編存在したが¹⁻⁴⁾、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¹¹⁾。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⁵⁾、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 PaCO₂ 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⁶⁻¹³⁾、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] $p<0.0001$ ）。

Study or Subgroup	Thoracoscopic		Open		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total				
Gourlay	0	20	1	18	5.7%	0.30 [0.01, 6.97]	2009	
Cho	2	29	6	28	24.4%	0.32 [0.07, 1.46]	2009	
Keizer	1	23	5	23	13.1%	0.20 [0.03, 1.58]	2010	
Gander	0	26	1	19	5.6%	0.25 [0.01, 5.75]	2011	
Tsao	3	151	730	4239	44.3%	0.12 [0.04, 0.35]	2011	
Tanaka	0	10	0	14		Not estimable	2013	
Nam	0	16	5	34	6.9%	0.19 [0.01, 3.19]	2013	
Total (95% CI)		275		4375	100.0%	0.18 [0.09, 0.38]		
Total events	6		748					

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.32, df = 5 (P = 0.93); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.48 (P < 0.00001)

しかし 8 編中 7 編の観察研究において⁷⁻¹³⁾、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⁷⁾、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⁶⁾、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] $p < 0.00001$).

Study or Subgroup	Thoracoscopic		Open		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total				
Cho	6	29	2	28	9.4%	2.90 [0.64, 13.16]	2009	
Gourlay	1	20	0	18	2.2%	2.71 [0.12, 62.70]	2009	
McHoney	2	8	3	40	8.2%	3.33 [0.66, 16.85]	2010	
Keizer	4	23	3	23	11.3%	1.33 [0.34, 5.30]	2010	
Gander	6	26	0	19	2.7%	9.63 [0.58, 161.19]	2011	
Tsao	11	125	114	4239	61.5%	3.27 [1.81, 5.92]	2011	
Nam	2	16	0	34	2.4%	10.29 [0.52, 202.78]	2013	
Tanaka	1	10	0	14	2.2%	4.09 [0.18, 91.23]	2013	
Total (95% CI)		257		4415	100.0%	3.10 [1.95, 4.94]		
Total events	33		122					
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 2.76$, $df = 7$ ($P = 0.91$); $I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 4.78$ ($P < 0.00001$)								

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⁸⁾、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^{10, 13)}、70% 台が 1 編含まれていた⁹⁾。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・CO₂ 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 ⁵⁾	HFO・iNO・ECMO なし FiO ₂ < 40%, 昇圧剤なし 体重 > 1.6kg, 心奇形なし	5	100%	-
Cho 2009 ⁶⁾	側臥位で 2 時間バイタル変動なし 昇圧剤なし, FiO ₂ < 50%, Pre-ductal SaO ₂ > 90% 平均気道内圧 < 13 mmHg)	29	96.6%	20.7%
Gourlay 2009 ⁷⁾	心奇形なし, 術前 ECMO なし 最大吸気圧 < 26cmH ₂ O Oxygenation Index < 5	20	95.0%	5.0%
McHoney 2010 ⁸⁾	生後, 呼吸障害なし	8	61.5%	25.0%
Keijzer 2010 ⁹⁾	外科医の判断	23	73.9%	17.4%
Gander 2011 ¹⁰⁾	記載なし	26	65.4%	23.1%
Tsao 2011 ¹¹⁾	登録データのため記載なし	125	記載なし	7.9%
Nam 2013 ¹²⁾	HFO・iNO・ECMO なし 肋骨奇形なし	16	87.5%	12.5%
Tanaka 2013 ¹³⁾	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. Vijfhuizen 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

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^{1,2)}．

【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³⁻⁵⁾．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^{6,7)}．

【神経障害】 精神発達遅延と行動障害を認めることがある^{8,9)}．

【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^{10,11)}．

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）¹²⁾．この調査では，本邦 9 施設の新生児 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 パーセントイル未満の症例は 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