

(II) SCOPE

疾患トピックの基本的特徴

<臨床的特徴>

先天性横隔膜ヘルニアとは、発生異常による先天的な横隔膜の欠損により、腹腔内臓器が胸腔内へ脱出する疾患である。発生部位により、欠損孔が横隔膜の後外側を中心に発生する胸腹膜裂孔(Bochdalek:ボホダレク)ヘルニア、胸骨背部の横隔膜胸骨部と肋骨部の境界部から前縦隔に発生する傍胸骨裂孔(右側を Morgani:モルガニー、左側を Larry:ラリー)ヘルニア、食道裂孔ヘルニアの 3 つに大きく分類される。頻度が高く臨床的意義が大きいのは胸腹膜裂孔ヘルニアであるため、一般的に先天性横隔膜ヘルニアと胸腹膜裂孔ヘルニアは同意語的に用いられている。胸腔内に脱出する腹腔内臓器には、小腸、結腸、肝臓、胃、十二指腸、脾臓、膵臓、腎臓などがある。

疾患の本態は、横隔膜の先天的な形成不全である。胎生初期に連続していた胸腔と腹腔は、胎生 8 週にはいくつかの葉の融合した膜により分離されるが、後外側から延びる胸腹裂孔膜が形成不全を起こすと裂孔を生じるとされる。その原因として、レチノイン酸経路の障害やいくつかの病因遺伝子の関与が示唆されているものの、いまだ明らかな病因は解明されていない。

腹腔内臓器が横隔膜の欠損孔を通じて胸腔に脱出する時期が、肺の発育における重要な時期と一致するため、臓器による肺の圧迫によって肺低形成が生じると考えられている。組織学的には、肺胞構造と気管分岐数の減少を特徴とする。このような肺では、肺血管床の減少と肺動脈壁の肥厚など肺動脈自体も異常を認め、出生後の低換気に伴う肺動脈攣縮も相まって新生児遷延性肺高血圧(persistent pulmonary hypertension of the newborn:PPHN)を来しやすい。嵌入臓器による圧迫の影響は対側肺にもおよぶことがあり、その場合、対側肺にも肺低形成を生じることがある。肺低形成による肺血流の減少や、心臓の圧迫による卵円孔から左房への血流減少が著しいと、左室も低形成をきたす。胎児に著明な循環不全が生じると、胎児水腫を呈し、ときに胎児死亡に至る。重症例では生直後からの著明な呼吸不全・循環不全により、チアノーゼ、徐脈、無呼吸などを呈し、蘇生処置を要する。生後 24 時間以内に発症する症例が大多数(約 90%)であり、頻呼吸、陥没呼吸、呼吸促迫、呻吟などの呼吸困難症状を呈する。乳児期以降に発症する例では、肺の圧迫による呼吸困難症状のほか、消化管の通過障害による嘔吐や腹痛などの消化器症状が主体となることもある。ときに胸部 X 線検査で偶然発見される無症状例もある。

<疫学的特徴>

発生頻度は、2,000~5,000 出生に対して 1 例といわれている。日本小児外科学会による最新の調査では、年間発症数は約 200 例と報告されている。患側は左側例が約 90%を占め、右側例は 10%程度である。両側例は稀で 1%未満と推測される。約 85%の症例はヘルニア嚢を伴わない無嚢性ヘルニアである。約 95%の症例は新生児期に発症し、約 5%は乳児期以降に発症する。横隔膜に生じた欠損孔の大きさは、裂隙程度の小さなものから、全欠損に至るまで非常に幅広い。合併奇形として腸回転異常が最も多いが、これを除けば約 70%は本症単独で発症する。約 30%に心大血管奇形、肺葉外肺分画症、口唇口蓋裂、停留精巣、メッケル憩室、気管・気管支の異常などさまざまな合併奇形を伴う。約 15%の症例には、生命に重大な影響を及ぼす重症心奇形やその他の重症奇形、18トリソミー、13トリソミーなどの重症染色体異常、多発奇形症候群などを合併する。

近年、治療法の進歩とその普及によって、CDH の生存率は向上しつつある。本邦における全国調査では、新生児例全体の 75% が生存退院し、重篤な合併奇形や染色体異常を伴わない本症単独例では 84% が生存退院した。出生後 24 時間以降発症の軽症例では、ほぼ 100% 救命される。72% が出生前診断例であり、そのうち 71% が生存退院した。

軽症例では、いったん救命されれば長期予後は良好で、ほとんどが後遺症や障害を残さない。しかし、重症例では、反復する呼吸器感染、気管支喘息、慢性肺機能障害、慢性肺高血圧症、胃食道逆流症、逆流性食道炎、成長障害、精神運動発達遅延、聴力障害、漏斗胸、脊椎側弯などを発症しやすい。生存例の 15~30% 程度にこれらの後遺症や障害を伴うことが報告されている。

<診療の全体的な流れ>

出生前に診断される場合、胎児超音波検査により胃泡の位置異常や心臓の偏位などで発見されることが多い。解像度が向上した最新の超音波診断装置では、肺と肝臓や腸管などの脱出臓器を区別しやすくなったため、近年では腸管のみが脱出した軽症の出生前診断例も増加している。診断後、肝臓や胃泡の位置など脱出臓器の状態や肺の大きさなどから重症度の評価もされる。また、他の合併奇形がないか、染色体異常を疑うような所見がないか注意深く観察する必要がある。胎児の食道や胃・腸管などが圧迫されることがあり、それに伴う羊水過多の有無も重要である。羊水過多があった場合、切迫早産にも注意が必要なため、定期的な子宮頸管長の計測や子宮収縮頻度のモニタリングなど慎重な管理を要する。胎児画像診断として、胎児 MRI も診断、重症度の評価に有用である。

出生後は、チアノーゼや呼吸困難症状に加え、胸郭の膨隆や腹部の陥凹などの外観で本症が疑われる。胸部の聴診では、心音最強点の偏位、呼吸音の減弱や左右差、腸管蠕動音の聴取などを認める。これらの所見が認められた場合、胸腹部 X 線検査を行い診断する。胸腔内の胃や腸管のガス像、食道や心臓など縦隔陰影の健側への偏位、腹部腸管ガス像の減少などが特徴である。ときに肺の嚢胞像を消化管ガス像と見誤るため、先天性嚢胞性肺疾患との鑑別が必要となる。乳幼児、年長児例では、横隔膜挙上症や食道裂孔ヘルニアも鑑別の対象となる。胸腹部 X 線写真で確定診断が困難な場合は、胸腹部 CT 検査が有用である。有嚢性横隔膜ヘルニアと横隔膜弛緩症との鑑別は、手術所見や剖検所見などの肉眼的所見や病理所見で行う。

出生前診断された症例は、本症の治療に習熟し設備の整った施設に紹介する。早産では未熟性を伴うため、より重症になり手術等治療におけるリスクも高まるため、可能な限り 37 週以降に分娩を行う。出生直後より高度な呼吸・循環管理を要するため、出生直後の治療態勢を整え予定帝王切開もしくは計画経膈分娩にて分娩を行う。

今回の診療ガイドラインでは、診療の樹形図をもとに、臨床的に重要と思われる出生後の各治療における有効性や、病態に対する最適な治療法について、科学的根拠をもとに検討した。

出生前診断例では、推定される重症度により出生時の蘇生・処置の準備を行い、出生に臨む(CQ1)。生後、消化管内に空気が流入しないようにするため、出生後すぐに気管内挿管し、用手換気を行う。末梢静脈ラインまたは中心静脈ラインを確保し、鎮静を行い、人工呼吸器を導入する。かつては肺血管抵抗を下げる目的で呼吸性アルカローシスとなるように高い呼吸器設定で管理されていた。しかし、過度に高い呼吸器設定条件では肺に気圧外傷 (barotrauma) を生じやすく、気胸による急性増悪や慢性肺障害の原因となり死亡する例も多かった。そこで本症の呼吸管理に gentle ventilation (GV) の概念が導入され、高二酸化炭素血症容認 (permissive hypercapnia)、低酸素血症容認 (permissive hypoxia) を基本とし、可能な限り換気圧を下げ、最小限の条件

で肺の気圧外傷を回避する呼吸管理がなされるようになった(CQ2-1). 人工換気法として, 従来型の持続強制換気(CMV), 間歇的強制換気(IMV)もしくは高頻度人工換気(HFV)を用いた呼吸管理が行われる(CQ2-2). 酸素化不良の場合は肺サーファクタントの気管内投与も考慮される(CQ4). 肺高血圧がある場合は, 肺血管抵抗を直接的・選択的に低下させる一酸化窒素(NO)吸入療法を導入する(CQ3). バイタルサインや超音波検査における心機能や心容量, 肺高血圧の所見から, 状態に応じて, 循環作動薬の投与や容量負荷を行う. 低血圧時などにステロイドの全身投与が考慮されることもある(CQ5). 重度の肺高血圧の場合, 肺血管拡張剤も併用することがある(CQ6). 呼吸障害や肺高血圧が重度で酸素化が保たれない場合, 体外式膜型人工肺(ECMO)を導入する場合もある(CQ7). ECMO は低酸素血症の回避と呼吸条件の低減に有用であるが, 継続可能な期間には限りがある. また, 高度の肺低形成で SpO₂ の低値が継続する場合は, ECMO でも救命困難な可能性が高く, 導入は慎重に検討を要する.

手術は, 一般に呼吸循環状態の安定化を確認してから行うが, 安定化の定義に一定の見解はなく, 現状では手術時期は, 施設により生後数時間から数日までさまざまである(CQ8). 直視下手術は一般に経腹的に行われる. 脱出臓器を胸腔から引き出したあと, 横隔膜の修復を行う. 横隔膜の欠損孔が小さければ直接縫合閉鎖, 大きければ人工布を用いてパッチ閉鎖を行う. 近年では, 低侵襲性や術創の整容性を求めて, 一部の症例で内視鏡下手術が行われるようになってきている(CQ9).

術後, 患側肺は軽症では短期間で拡張するが, 重症例であるほど拡張が悪く, 呼吸状態や肺高血圧, 心機能が悪化する場合もあり, 注意を要する. 術後早期の主な合併症として, 気胸, 胃食道逆流症, 乳糜胸, 腸閉塞などがある. これらは呼吸障害, 栄養障害を悪化・遷延させる. 気胸はひとたび発症すると致命的となることもあるので, 迅速な対応を要する. 胃食道逆流症は最も頻度が高い. 重度の胃食道逆流症がある場合, 手術治療も考慮される. 胸腔内にし, 縦隔偏位がみられる場合や, 呼吸・循環状態や肺高血圧の悪化が見られる場合, 胸腔穿刺排液・持続ドレナージを要する. 胸水検査でリンパ球が増加している場合(細胞数 1000/ μ l 以上で 70%以上がリンパ球)は乳糜胸と診断する. 乳糜胸では, 絶食・経静脈栄養, MCT(中鎖脂肪酸油)ミルク, オクトレオチド投与, ステロイド投与等が行われる. 腸閉塞は胃残渣の増加, 嘔吐, 腹部膨満などで発症し, 緊急手術を要する場合が多い.

後遺症や遅発性合併症として, 反復する呼吸器感染, 気管支喘息, 肺機能障害, 肺高血圧症, 胃食道逆流症, ヘルニア再発, 腸閉塞, 栄養障害に伴う成長障害, 精神運動発達遅延, 聴力障害, 漏斗胸, 側弯などを発症することがあるため, 複数の科が連携した定期的なフォローアップが必要となる(CQ10). 適切なフォローがなされることで, 早期発見・治療が可能となり, 長期的な QOL の改善につながると考えられる.

SCOPE

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	新生児先天性横隔膜ヘルニア (CDH) 診療ガイドライン
(2) 目的	出生後の新生児 CDH の診療に関する科学的根拠のまとめ
(3) トピック	<p>新生児横隔膜ヘルニア(以下本症)は、わが国における年間発症数が約200例の希少疾患であり、その生存率も約80%に留まる予後不良な疾患である。また、生存例においても長期に障害が残存する例が約15%程度存在する。疾患の本態は、横隔膜の先天性欠損孔を通じて胸腔内に嵌入した腹部臓器の圧迫により生じる肺低形成と、その低形成肺に続発する新生児遷延性肺高血圧症にある。横隔膜欠損は裂隙程度のものから、全欠損に至るまで幅広いため、本症の重症度も新生児期を無症状で過ごす例から、出生直後に死亡する例まで非常に幅広い。</p> <p>本症においては、未だ症例の集約化が不十分で、一施設あたりの症例数が少ない。しかし未だ治療の標準化が行われておらず、エビデンスに基づく治療が行われているとは言い難い現状であった。</p> <p>そこで、新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループでは新生児CDH診療ガイドライン作成を開始した。</p>
(4) 想定される利用者・利用施設	<p>【利用者】周産期医療に従事する医療従事者, 新生児 CDH 患者家族</p> <p>【利用施設】周産期医療施設, 総合周産期母子医療センター, 地域周産期母子医療センター, 日本周産期・新生児医学会新生児研修施設, 日本小児外科学会認定施設, 教育関連施設</p>
(5) 既存のガイドラインとの関係	本邦で現存する CDH に関するガイドラインはない。
(6) 重要臨床課題	<p>重要臨床課題1. 生命予後</p> <p>重要臨床課題2. 在宅呼吸管理の有無</p> <p>重要臨床課題3. 神経学的合併症の有無</p>
(7) ガイドラインがカバーする範囲・しない範囲	<p>【本ガイドラインがカバーする範囲】</p> <p>本邦における新生児 CDH 診療</p> <p>【本ガイドラインでカバーする臨床管理】</p> <p>出生後の管理, 手術, 長期フォローアップ</p> <p>【本ガイドラインでカバーしない範囲】</p> <p>胎児診療, 新生児期を過ぎて診断された CDH 診療</p> <p>【本ガイドラインがカバーしない臨床管理】</p> <p>母体管理, 胎児診断, 胎児治療, 合併奇形, 染色体異常を有する場合の個別管理, 治療の差し控え</p>
(8) クリニカルクエスション (CQ)	<p>CQ1. 新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か?</p> <p>CQ2-1. 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合, Gentle ventilation (人工呼吸器の設</p>

	<p>定を高くしすぎない呼吸管理)は有効か？</p> <p>CQ2-2. 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合, HFV (High frequency ventilation) は有効か？</p> <p>CQ3. 肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？</p> <p>CQ4. 新生児 CDH の予後改善を考慮した結果, 肺サーファクタントは有効か？</p> <p>CQ5. 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合, 全身性ステロイド投与は有用か？</p> <p>CQ6. 重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合, 最適な肺血管拡張剤 (NO 吸入療法は除く)は何か？</p> <p>CQ7. 新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？</p> <p>CQ8. 新生児 CDH の予後を考慮した場合, 最適な手術時期はいつか？</p> <p>CQ9. 新生児 CDH の予後を考慮した場合, 内視鏡外科手術は有効か？</p> <p>CQ10. 新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？</p>
--	--

2. システマティックレビューに関する事項	
(1) 実施スケジュール	<p>2014 年 5 月 17 日 第 5 回診療ガイドライン作成ワークショップ(公益財団法人日本医療機能評価機構 医療情報サービスセンター)にシステマティックレビューメンバーが参加.</p> <p>2014 年 5 月～6 月 文献の検索(1 か月)</p> <p>2014 年 6 月～8 月 文献の選出(2 か月)</p> <p>2014 年 8 月～10 月 エビデンス総体の評価(2 か月)</p>
(2) エビデンスの検索	<p>【エビデンスタイプ】</p> <p>Systematic Review /Meta-analysis 論文(SR/MA 論文), 個別研究論文を, この順番の優先順位</p> <p>個別研究論文としては, ランダム化比較試験(RCT), 非ランダム化比較試験, 比較対象のある観察研究を検索の対象とする.</p> <p>【データベース】</p> <p>Medline(OvidSP), Cochrane Library(Wiley), 医中誌 web を検索対象とする. また, これらのデータベースに採録されていない文献も引用文献, 専門家の人的ネットワークにより追加する.</p> <p>【検索の基本方針】</p> <p>文献データベースによる検索は, エビデンス文献状況の把握と検索漏れを防ぐため, 全 CQ を対象とした検索をまず行い(全般検索), その後 CQ2 から CQ9 について個別の CQ ごとに検索を行った(個別検索).</p> <p>すべてのデータベースについて, 特に明示しない限りデータベースの採録期間すべてを検索対象とする.</p>
(3) 文献の選択基準, 除外基準	<p>CQ2～9 においては, 各 CQ に合致するかどうか, もしくは論文が比較対象のある論文であることが採用基準となった. CQ1,10 については本邦における厚生労働科学研究費補助金事業難治性疾患克服事業「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」の研究報告書もしくは専門家が客観的観点から信頼性が高いと考える論文を採用</p>

	した。
(4)エビデンスの評価と統合の方法	<p>SR/MA の論文として、Cochrane Review などを評価の対象とする。CQ との関連性を評価して、関連性が十分に高い Review について、システマティックレビューチームの複数担当者によるスクリーニングを行い採用する。</p> <p>エビデンス総体の評価と統合は Minds の診療ガイドライン作成の手引き 2014 ならびに GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システムに基づいてシステマティックレビューチームが作成する。</p> <p>SR/MA 施行が困難な CQ(CQ1,CQ10)に関しては、既存の review, 海外のガイドライン, 厚生労働科学研究費補助金事業難治性疾患克服事業「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」の研究報告書などを参考にして推奨を作成する。</p> <p>個別研究論文については、個々の研究で、それぞれのアウトカムについて「bias」の評価を実施する。</p>

3. 推奨作成から最終化、公開までにに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	<p>システマティックチームにより系統的文献検索を行った後に CDH 診療ガイドライン作成グループにおいて CQ に対する推奨草案および解説を仮作成し、インフォーマルコンセンサス形成法によって推奨草案を作成する。(総意形成)</p> <p>一般に広く受け入れられる推奨文にするために大阪大学小児成育外科のホームページに推奨草案を掲載し、パブリックコメントを募集する。(平成 27 年 1 月 1 日～平成 27 年 1 月 31 日)</p>
(2) 最終化	<p>パブリックコメントに寄せられたご意見について、CDH 診療ガイドライン作成グループにおいて内容を吟味した後に回答する。その他、外部評価委員、日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会、Minds による外部評価を受けた後に改訂を行い、最終化する。</p>
(3) 外部評価の具体的方法	<p>外部評価委員に新生児 CDH 診療ガイドラインを報告し、システマティックレビューの科学的妥当性についての評価をいただく。パブリックコメントビュー、日本小児外科学会学術先進医療検討委員会、日本周産期新生児医学会理事会において新生児 CDH 診療ガイドラインを提示・報告し、推奨の適用・実現可能性について評価を頂く。また、Minds に提出し、AGREE II による評価を受け、推奨および/または診療ガイドラインの形式の妥当性についての評価を受け、外部評価の一環とする。</p>
(4) 公開の予定	<p>ガイドライン作成事務局である大阪府立母子保健総合医療センターのホームページならびに研究協力施設のホームページで公開する。また、外部評価の後に日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会、Minds のホームページにも公開予定である。</p>

(Ⅲ) 推奨

CQ1 蘇生

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

推奨作成の経過

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 CDH EURO Consortium の標準治療プロトコールを参考にした¹⁾。また，経皮的動脈血酸素飽和度のモニタリングにおける数値目標に関しては，平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究分担報告書を参考にした²⁾。

【初期治療】

- ・初期治療とは，分娩様式にかかわらず，児が院内で娩出される分娩室もしくは手術室，さらには院外出生症例の場合の救急外来から集中治療室に至るまでの治療をさす。
- ・新生児CDHの初期治療，その後に行われる集中管理は，それに精通する施設で施行することが望ましい。
- ・初期治療の際には，小児科医，小児外科医，麻酔科医など，児出生後の治療を担当する医師待機のもと，集学的治療の準備を整えておくべきである。
- ・初期治療の際の呼吸状態のモニタリングに関しては，上肢，下肢もしくは両方にSpO₂モニターを装着し，pre-ductal SpO₂値＝85%～95%，post-ductal 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、右上肢に動脈ラインをとり、pre-ductalの血液ガス分析を行う。

3) 右上肢に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pre-ductal SpO₂値 = 85%～95%を達成することである。

・初期治療の人工換気は、最大吸気圧ができるだけ低くなるように努めながら、HFVまたはCMVで行う。MAPは17cmH₂O以下、PIPは25cmH₂O以下で行うことが望ましい。

・経鼻胃管を挿入し、間歇的または持続的に胃内容の吸引を行う。

・血圧は在胎週数に応じた正常下限以上に維持することを目標とする。低血圧または循環不全を認めた場合には、細胞外液10-20ml/kgを1～2回投与し、カテコールアミン(ドーパミン、ドブタミンなど)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を参照にいただきたい。

【引用文献】

1. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*. 2010;98(4):354-64.
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」臼井規朗編. 総括・分担研究報告書. 2013, pp17-26.

CQ2-1 Gentle ventilation

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めにせざるを得なかった。有効な肺高血圧治療方法がなかった時代においては, 血中 CO₂ 濃度を低く保つことが肺高血圧管理の上でも重要な要素であった。しかし高い設定による換気は肺に様々な形で傷害をもたらし, その後の肺機能に致命的な障害を残すことが知られてきた。そうしたことを背景に, 人工呼吸器の設定を下げ, 肺にやさしい呼吸管理を目指すために提唱されたのが GV である。人工呼吸器の設定を下げることにより血液ガスの値は当然悪化するが, それをある程度までは許容するという概念も内包されている。具体的には, 血中 pH が維持できる程度までの高二酸化炭素血症を許容し (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酸素血症を許容する (Permissive hypoxemia) という内容である。

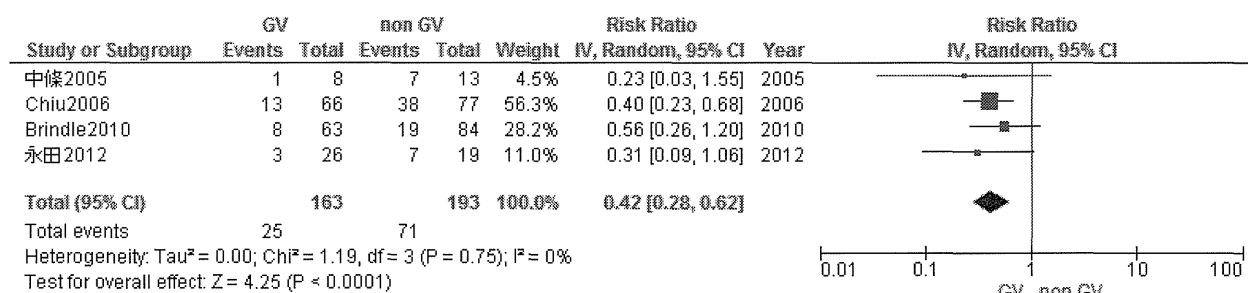
強制換気による肺障害予防の観点から, GV は世界的に広く受け入れられるようになってきた。しかし予後に対する有効性については依然明らかではない。そのため, 「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合, GV は有効か?」という CQ を挙げ, 現段階における知見を整理した。

【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, 95% 信頼区間 [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、非常に深刻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(非常に深刻な非直接性)。

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、非常に深刻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 4 時間および 12 時間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(非常に深刻な非直接性)。

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非常に深刻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, 95%信頼区間[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 と同等の非常に深刻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, 95%信頼区間[0.55, 2.52] p<0.68)。死亡の Outcome と同等の非常に深刻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 などを用いながら換気条件を可能な限り下げ、その際ある程度の高二酸化炭素血症を許容することが共通の内容であった。

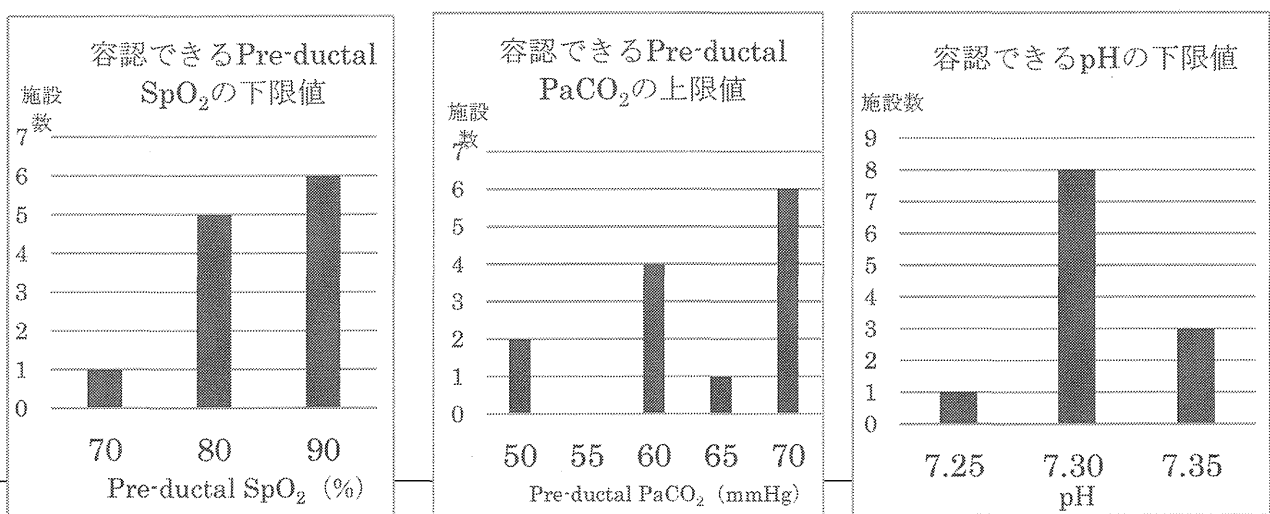
また、2011 年に新生児横隔膜ヘルニア研究グループが CDH 症例数の多い施設に対して行った GV の具体的方法に関するアンケート結果を図 1 に示す⁵⁾。これによると、容認できる pre-ductal PaCO₂ の上限値は 50～70mmHg、pH の下限値は 7.25～7.35 となっており、一定の見解が得られていた。酸素化指標に関しては比較的数値に幅があり、容認できる下限値は Pre-ductal PaO₂ が 60～80mmHg、Pre-ductal SpO₂ は 70-90% であった。GV の概念自体は共有されているが、その具体的な方法に関しては施設間での差異が存在していた。

今後は、新生児呼吸管理における換気効率と肺傷害に関する知見を基に、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	Pre-ductal SpO ₂ > 90% Pre-ductal PaCO 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, 小野滋, 下竹孝志, 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. 日本小児外科学会雑誌. 2006;42(1):11-5.
2. Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, Adatia I, Bohn D, Coates AL, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? 2006;41(5):888-92.
3. 永田公二, 手柴理沙, 江角元史郎, 木下義晶, 増本幸二, 藤田恭之, 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):93-9.
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」 臼井規朗編. 総括・分担研究報告書. 2013, pp17-26.

CQ2-2 HFV

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 は空気を 5-40Hz の頻度で振動させて, 1 回換気量 1-2ml/kg といった非常に少ない 1 回換気量で行う人工呼吸法で, 換気による肺傷害性が少ないと考えられている. そのため, 肺の未熟な未熟児や呼吸窮迫症候群などの疾患に汎用されている. 本邦では 1980 年代から導入されはじめ, 現在は新生児領域を中心に多くの施設で用いられている.

Gentle ventilation の概念の広がり背景に, 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, 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, 治療内容に関する非常に深刻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非常に深刻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(深刻な非直接性). 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, 対象選択における非常に深刻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, 95%信頼区間[0.27-0.58] $p < 0.00001$)。

Study or Subgroup	HFV		CMV		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total				
Desfrere2000	9	32	16	19	42.4%	0.33 [0.19, 0.60]	2000	
Cacciari2001	4	19	11	25	15.3%	0.48 [0.18, 1.27]	2001	
Ng2008	12	44	13	21	42.3%	0.44 [0.24, 0.79]	2008	
Total (95% CI)		95		65	100.0%	0.40 [0.27, 0.58]		
Total events	25		40					
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.59, df = 2 (P = 0.74); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 4.74 (P < 0.00001)								

いずれの文献においても非常に深刻なバイアスおよび深刻な非直接性が存在し、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なり、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, Brunhes A, Hubert P, Nihoul-Fekete C, 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;26(7):934-41.
- Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M, Ceccarelli PL, Baccarini E, Pigna A, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 2001;11(1):3-7.
- Ng GY, Derry C, Marston L, Choudhury M, Holmes K, Calvert SA. Reduction in ventilator-induced lung injury improves outcome in congenital diaphragmatic hernia? *Pediatr Surg Int.* 2008;24(2):145-50.
- Kuluz MA, Smith PB, Mears SP, Benjamin JR, Tracy ET, Williford WL, et al. Preliminary

observations of the use of high-frequency jet ventilation as rescue therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2010;45(4):698-702.

5. van den Hout L, Tibboel D, Vijfhuizen S, te Beest H, Hop W, Reiss I. 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;11:98.

CQ3 NO

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】

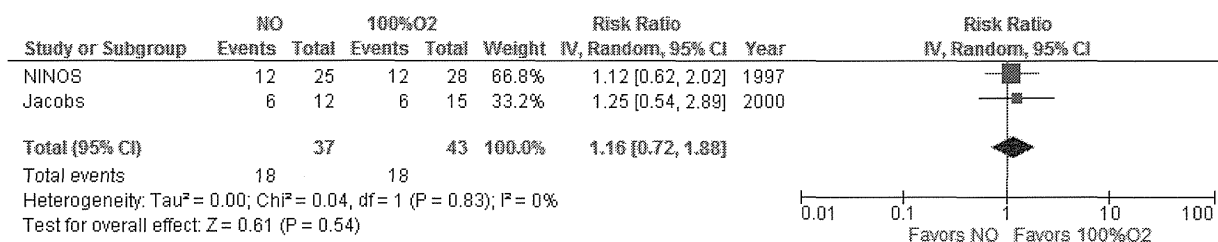
新生児 CDH に対する iNO の有効性に関して, のべ 660 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった (全般検索のべ 426 編 + 個別検索 234 編). その内 91 編が 2 次スクリーニングの対象となり, 最終的に基準を満たした文献は 13 編であった. その内訳は SR4 編, RCT3 編, 観察研究 6 編であった.

SR は 4 編存在したが¹⁻⁴⁾, 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⁵⁻⁶⁾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⁸⁻¹⁰⁾, 対象が重複していたため, 量的統合には最新の文献のみ使用し, 観察研究は 4 編で検討を行った.

【介入研究の評価】

RCT の 2 研究(The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group: NINOS^{5,6)}, Jacobs ら⁷⁾)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 : RR1.25, 95%信頼区間 [0.54-2.89]).



Jacobs らの研究で、在宅呼吸管理は iNO 群で少ない傾向にあったが、有意差は認めなかった(全症例: RR0.18, 95%信頼区間[0.01-3.11], 退院時生存症例のみ: RR0.20, 95%信頼区間[0.01-3.36]).

神経学的予後については、NINOS らの研究で、発症率ではなく、20±4ヶ月における The Bayley Scales of Infant Development II の発達検査指数で報告されていた。iNO 群(I)8 例, 対照群(C)14 例の評価で、平均精神発達指数が I: 69.1±17, C: 73.6±18, 平均運動発達指数が I: 75.8±25.8, C: 77.2±14.4 で有意差を認めなかった。

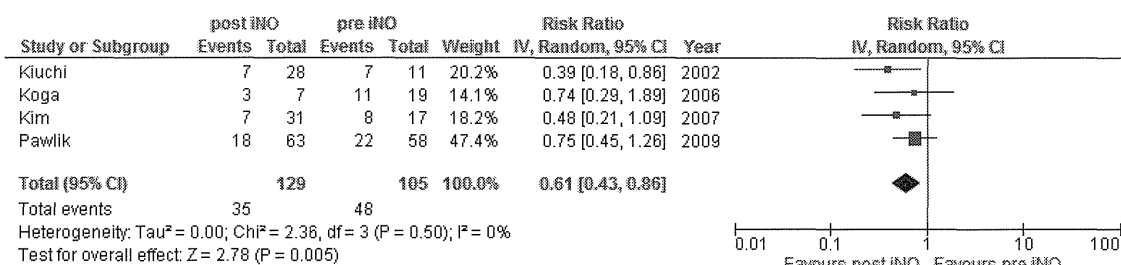
2 研究とも症例数が少なく(NINOS: iNO 群=25 例, 対照群=28 例, Jacobs ら: iNO 群=12 例, 対照群=15 例), 95%信頼区間の範囲が広く、不精確性が非所に深刻である。時代背景として、NINOS が 1996 年, Jacobs らが 2000 年までの症例の検討で、現在より死亡率が高く(40-57%), 現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い。

【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¹⁰⁾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¹¹⁾: RR0.74, 95%信頼区間[0.29-1.89], Kim ら¹²⁾: RR0.48, 95%信頼区間[0.21-1.09], Pawlik ら¹³⁾: 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、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て高い。特に 1980~1990 年代は死亡率が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 らの研究は 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の研究では 35 例と 18 例、古賀らの研究では 10 例と 30 例、Kim らの研究では 38 例と 25 例で、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、iNO 導入群、対照群、介入方法に関して、iNO 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、非常に深刻なバイアスの存在、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いる。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ですが、現在により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 SR¹⁾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、PPHN 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だけで可能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 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を定めるために、CDH に対する診断、治療等がさらに進歩した現時点で、長期予後の評価も含め、多数の症例での PPHN のある新生児 CDH に対する iNO に関する RCT を行うことが望まれる。

【引用文献】

1. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD000399.
2. Oliveira CA, Troster EJ, Pereira CR. Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a meta-analysis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2000;55(4):145-54.
3. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide therapy for the newborn infant. *Semin Perinatol.* 2000;24(1):59-65.
4. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide in respiratory failure in the newborn infant. *Semin Perinatol.* 1997;21(5):426-40.
5. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group(NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 1997;99(6):838-45.
6. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *J Pediatr.* 2000;136(5):611-7.
7. Jacobs P, Finer NN, Robertson CM, Etches P, Hall EM, Saunders LD. 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.
8. 木内恵子, 福光一夫, 北村征治, 谷口晃啓, 宮本善一, 平尾 収, 他. 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.
9. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, Ikegami R, Kamiyama M, et al. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2002;37(8):1188-90.
10. 木内恵子, 福光一夫, 北村征治, 中道園子, 谷口晃啓, 井村賢治. 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 待機手術の見直しと一酸化窒素吸入療法. *日本集中治療医学会雑誌.* 1999;6(1):21-7.
11. 古賀寛史, 増本夏子, 後藤貴子, 東保大海, 久我修二, 高橋瑞穂, 他. 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;35:14-6.
12. Kim do H, Park JD, Kim HS, Shim SY, Kim EK, Kim BI, et al. Survival rate changes in neonates with congenital diaphragmatic hernia and its contributing factors. *J Korean Med Sci.* 2007;22(4):687-92.
13. Pawlik TD, Porta NF, Steinhorn RH, Ogata E, deRegnier RA. Medical and financial impact of a

neonatal extracorporeal membrane oxygenation referral center in the nitric oxide era.
Pediatrics. 2009;123(1):e17-24.