

CQ4 サーファクタント

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した結果, 肺サーファクタントは有効か?
推奨草案	新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない. ただし, 新生児呼吸窮迫症候群などの病態を考慮したうえで投与を検討することは必要である.
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	1(強い) : 「実施する」または「実施しない」ことを推奨する ②(弱い) : 「実施する」または「実施しない」ことを提案する

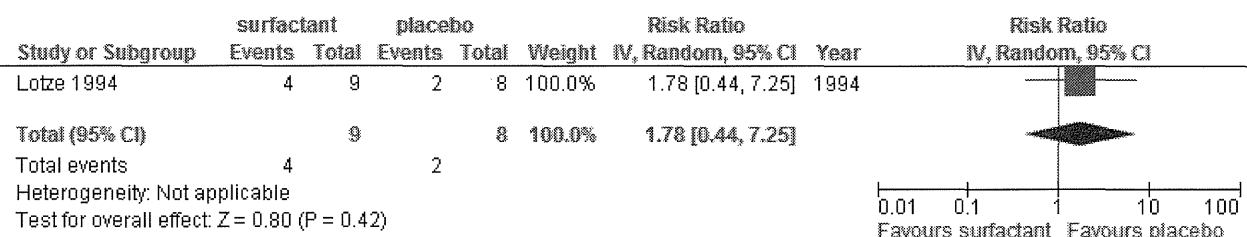
肺サーファクタントとは, 肺胞の気液界面の表面張力を低下させて肺の虚脱を防止し, 肺の安定した換気能力を維持する物質である. 発生学的にはヒトの胎生 22~24 週頃から出現する II 型肺胞上皮細胞が在胎 34 週頃から肺サーファクタントを産生することで, 血液空気関門が構成され, 肺の虚脱を防ぐとされる. 1959 年に Avery により呼吸窮迫症候群の原因が肺サーファクタントの欠乏であることが発見された後¹⁾, 本邦では 1987 年にウシ肺から抽出した肺サーファクタントが精製され, 薬事承認を得た. 実際に, 新生児呼吸窮迫症候群に対する肺サーファクタント投与は予後を改善するという科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 の肺においても, 肺サーファクタント投与が予後の改善に有効かどうかという CQ 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, のべ 562 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 136 編). その内 29 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 編はプロトコルのみであり未完成²⁾, 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³⁾もしくは肺サーファクタント付加早期抜管療法⁴⁾に関する SR であったため, 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⁵⁾, 観察研究が 3 編⁶⁻⁸⁾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⁵⁾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 における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、科学的根拠は乏しいと結論づけた。

【観察研究の評価】

観察研究 3 編⁶⁻⁸⁾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⁶⁾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⁷⁾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])

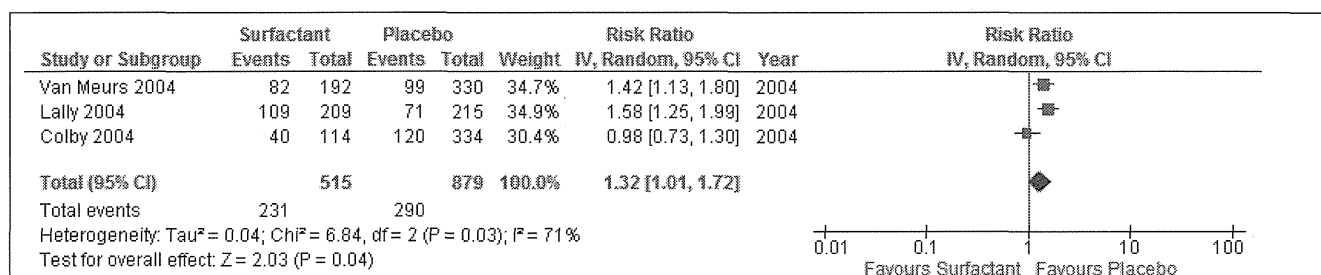
Colby らの報告⁸⁾では、在胎 35 週以上の術前で ECMO 下にある新生児 CDH に対する肺サーファクタントの有効性を検討した結果、生命予後の改善は認めなかった(RR0.98, 95%信頼区間 [0.73-1.30])。在胎 35 週～37 週、もしくは在胎 37 週以上の症例についても同様に肺サーファクタントの投与効果について検討したものの、投与の有効性は認められなかった。

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では重症度分類がなされておらず、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(RR0.98, 95%信頼区間 [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を投与することで予後が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と考えられた。

【引用文献】

1. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child.* 1959;97(5, Part 1):517-23.
2. Moya FR, Lally KP, Moyer VA, Blakely ML. Surfactant for newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD004209.
3. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Laryngeal mask airway surfactant administration for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD008309.
4. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD003063.
5. Lotze A, Knight GR, Anderson KD, Hull WM, Whitsett JA, O'Donnell RM, et al. Surfactant (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency. *J Pediatr Surg.* 1994;29(3):407-12.
6. Van Meurs K; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr.* 2004;145(3):312-6.
7. Lally KP, Lally PA, Langham MR, Hirschl R, Moya FR, Tibboel D, et al. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004;39(6):829-33.
8. Colby CE, Lally KP, Hintz SR, Lally PA, Tibboel D, Moya FR, et al. Surfactant replacement therapy on ECMO does not improve outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004;39(11):1632-7.

CQ5 ステロイド

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。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を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 に特化したエビデンスは存在しないため、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, Alvarez FJ, Tovar JA. 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;156(3):495-7.e1.
3. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD003662.
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.

CQ6 血管拡張剤

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？
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。現在、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, 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дена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 4 編が基準を満たし、全て観察研究であった。その内訳は、トラゾリンに関する観察研究が 1 編、トラゾリンとプロスタサイクリン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における肺血管拡張薬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、死亡のアウトカムに関して評価・検討を行った。

<観察研究①:トラゾリン>

Blossらの研究¹⁾は、強い血管拡張作用を有する交感神経 α 遮断薬の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。トラゾリン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、iNO 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 I NO 治療が導入されてからトラゾリンに関する報告は、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、現在ではトラゾリンは 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:トラゾリンとプロスタサイクリンの比較>

Bos らの研究²⁾は、トラゾリンとプロスタサイクリンを比較検討した観察研究である。プロスタサイクリン(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。プロスタサイクリンは、トラゾリン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、iNO 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てかなり高く、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:PGE₁>

PGE₁ に関する研究で、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。重度の肺高血圧では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には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。iNO 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 らの研究はトラゾリン群 12 例と対照群 10 例, Bos らの研究はトラゾリン群 12 例とプロスタサイクリン群 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 らの研究では 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、また非常に深刻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 を除く)の SR, RCT は、ボセンタン

5)とシルデナフィル^{6,7)}に関する文献がある。ボセンタンの 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])。シルデナフィルの 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])。シルデナフィルを MgSO₄との較をした 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 が利用できず、HFV 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薬(iNO を除く)はない。

血管拡張剤を静注や内服で全身投与した場合、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、薬剤が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 iNO 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, Turmen T, Beardmore HE, Aranda JV. Tolazoline therapy for persistent pulmonary hypertension after congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr*. 1980;97(6):984-8.
2. Bos AP, Tibboel D, Koot VC, Hazebroek FW, Molenaar JC. Persistent pulmonary hypertension in high-risk congenital diaphragmatic hernia patients: incidence and vasodilator therapy. *J Pediatr Surg*. 1993;28(11):1463-5.
3. Shiyangi S, Okazaki T, Shoji H, Shimizu T, Tanaka T, Takeda S, et al. 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, 中田光政, 吉田英生. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略 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):84-6.
5. Mohamed WA, Ismail M. 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, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD005494.
7. Uslu S, Kumtepe S, Bulbul A, Comert S, Bolat F, Nuhoglu A. 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 ECMO

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

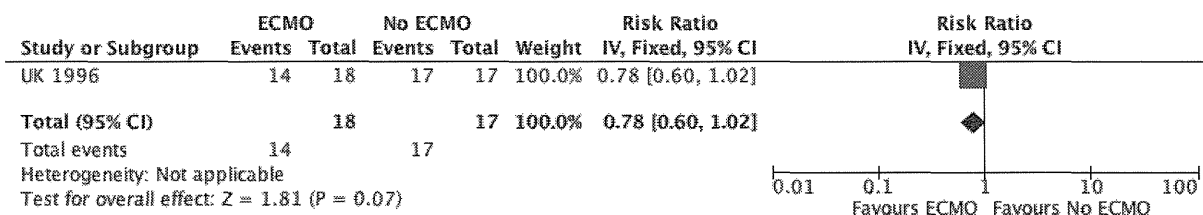
Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) は、膜型人工肺を用い、体外循環によって保存的治療に反応しない重症循環呼吸不全患者に対して行う呼吸循環補助である。1972 年に初めて成人での成功例が報告され、新生児では 1975 年に胎便吸引症候群という別の疾患に対し使用された。CDH に対しては 1977 年に最初の ECMO での救命例が報告されている。しかし新生児 CDH における ECMO の有効性は依然不明であり、系統的文献検索による検討を行なうこととした。

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 編の 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 編^{1,2)}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 をやり直すこととした。

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³⁾。出生体重 > 2kg、在胎週数 > 35 週、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 (RR0.78, 95%信頼区間[0.60, 1.02])。



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】

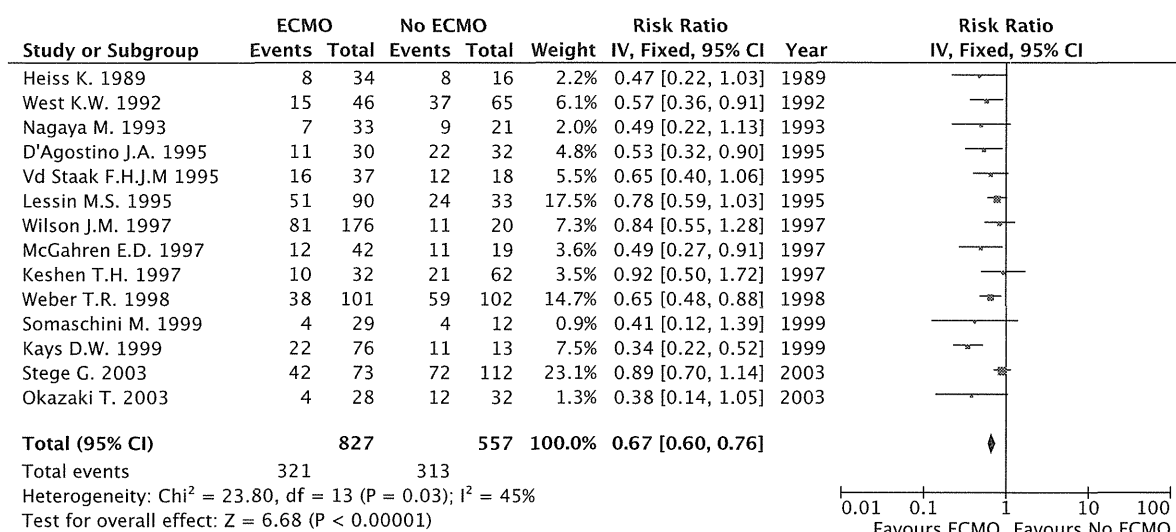
18 編の観察研究は研究デザインから以下の 2 群に分類した(重複あり)

- ① 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。

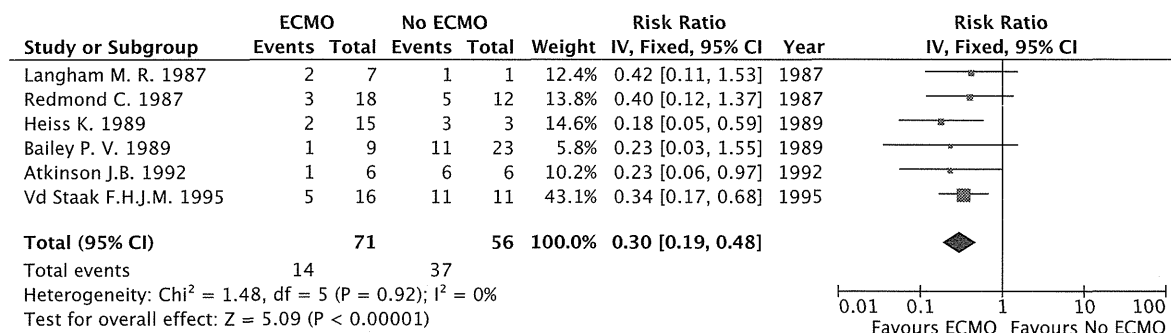
- ① ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 (14 編)

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, 95%信頼区間 [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⁴⁻¹⁷⁾.



- ② ECMO 適応となる重症例に限った比較 (6 編)

ECMO 適応は $\text{OI} > 40$, $\text{AaDO}_2 > 610$ 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, 95%信頼区間 [0.19, 0.48]). ①と同様の理由により非常に深刻なバイアスがあると判断した^{4,8,18-21)}.



【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²²⁾。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²³⁾。

一方、急激な呼吸状態の悪化や気胸等、可逆的な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²³⁾

Pre-ductal saturations >85% もしくは post-ductal 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 H₂O もしくは MAP >17 cm H₂O で SpO₂ >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 × FiO₂ × 100/PaO₂) ≥40 が持続

【引用文献】

1. Morini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. *Eur J Pediatr Surg.* 2006;16(6):385-91.
2. Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD001340.
3. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trail Group. *Lancet.* 1996;348(9020):75-82.
4. Heiss K, Manning P, Oldham KT, Coran AG, Polley TZ, Jr., Wesley JR, et al. Reversal of mortality for congenital diaphragmatic hernia with ECMO. *Ann Surg.* 1989;209(2):225-30.
5. West KW, Bengston K, Rescorla FJ, Engle WA, Grosfeld JL. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg.* 1992;216(4):454-62.
6. Nagaya M, Tsuda M, Hiraiwa K, Akatsuka H. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): applications and results in patients with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*

- 1993; 8(4): 294-7
7. D'Agostino JA, Bernbaum JC, Gerdes M, Schwartz IP, Coburn CE, Hirschl RB, et al. Outcome for infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: the first year. *J Pediatr Surg.* 1995;30(1):10-5.
 8. vd Staak FH, de Haan AF, Geven WB, Doesburg WH, Festen C. Improving survival for patients with high-risk congenital diaphragmatic hernia by using extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 1995;30(10):1463-7.
 9. Lessin MS, Thompson IM, Deprez MF, Cullen ML, Whittlesey GC, Klein MD. Congenital diaphragmatic hernia with or without extracorporeal membrane oxygenation: are we making progress? *J Am Coll Surg.* 1995;181(1):65-71.
 10. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg.* 1997;32(3):401-5.
 11. 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(8):1216-20.
 12. Keshen TH, Gursoy M, Shew SB, Smith EO, Miller RG, Wearden ME, et al. Does extracorporeal membrane oxygenation benefit neonates with congenital diaphragmatic hernia? Application of a predictive equation. *J Pediatr Surg.* 1997;32(6):818-22.
 13. Weber TR, Kountzman B, Dillon PA, Silen ML. Improved survival in congenital diaphragmatic hernia with evolving therapeutic strategies. *Arch Surg.* 1998;133(5):498-503.
 14. Somaschini M, Locatelli G, Salvoni L, Bellan C, Colombo A. Impact of new treatments for respiratory failure on outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr.* 1999;158(10):780-4.
 15. Kays DW, Langham MR Jr, Ledbetter DJ, Talbert JL. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg.* 1999;230(3):340-51.
 16. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2003;112(3):532-5.
 17. Okazaki T, Kohno S, Hasegawa S, Urushihara N, Yoshida A, Kawano S, et al. Congenital diaphragmatic hernia: efficacy of ultrasound examination in its management. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(3):176-9.
 18. Langham MR Jr, Krummel TM, Bartlett RH, Drucker DE, Tracy TF Jr, Toomasian JM, et al. Mortality with extracorporeal membrane oxygenation following repair of congenital diaphragmatic hernia in 93 infants. *J Pediatr Surg.* 1987;22(12):1150-4
 19. Redmond C, Heaton J, Calix J, Graves E, Farr G, Falterman K, 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(12):1143-9.
 20. Bailey PV, Connors RH, Tracy TF Jr, Stephens C, Pennington DG, Weber TR. A critical analysis of extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia. *Surgery.*

1989 ;106(4):611-6.

21. 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(6):754-6.
22. Frenckner B, Radell P. Respiratory failure and extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Pediatr Surg.* 2008; 17(1): 34-41.
23. 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.

CQ8 手術時期

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¹⁾。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。しかし「stabilization」の定義を提唱した訳ではなかった²⁾。

その後、1990 年代になると ECMO や NO 吸入療法もしくは HFV 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、ある程度の高二酸化炭素血症を許容する 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。一方で、軽症例では生後 48 時間以内の手術群の方が、生後 48 時間以降の手術群と比較して、生命予後には有意差がないものの、人工呼吸日数、酸素投与日数、入院期間が有意に短くなるとの報告もあり³⁾、手術時期に関してはいまだ議論の余地があると考えられた。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、69 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 編、SR が 2 編、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。CQ 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に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^{4,5)} (SR 1 編⁶⁾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 (RR 0.84, 95%信頼区間[0.51-1.40] p=0.63). 死亡は、Nio らの報告⁴⁾では退院時の死亡であり、de la Hunt らの報告⁵⁾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⁴⁾では 75%である一方で、de la Hunt らの報告⁵⁾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。エビデンスの質を上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(stabilize)する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。

Study or Subgroup	Delay		Early		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	Year		
Nio 1994	5	18	3	12	17.0%	1.11 [0.32, 3.80]	1994		
de la Hunt 1996	12	28	14	26	83.0%	0.80 [0.46, 1.39]	1996		
Total (95% CI)		46		38	100.0%	0.84 [0.51, 1.40]			
Total events	17		17						
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.23, df = 1 (P = 0.63); I ² = 0%									
Test for overall effect: Z = 0.66 (P = 0.51)									

【観察研究の評価】

観察研究 17 編⁷⁻²³⁾は、アメリカ・カナダの単一施設からの報告が 6 編^{8-12,14)}、イギリス・フランスからの報告が 2 編^{7,21)}、プエルトリコ¹⁶⁾、アラブ首長国連邦¹⁹⁾、南アフリカ²⁰⁾などの途上国からの報告が 3 編、本邦からの報告が 6 編^{13,15,17-18,22-23)}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。(RR 0.73, 95%信頼区間[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。

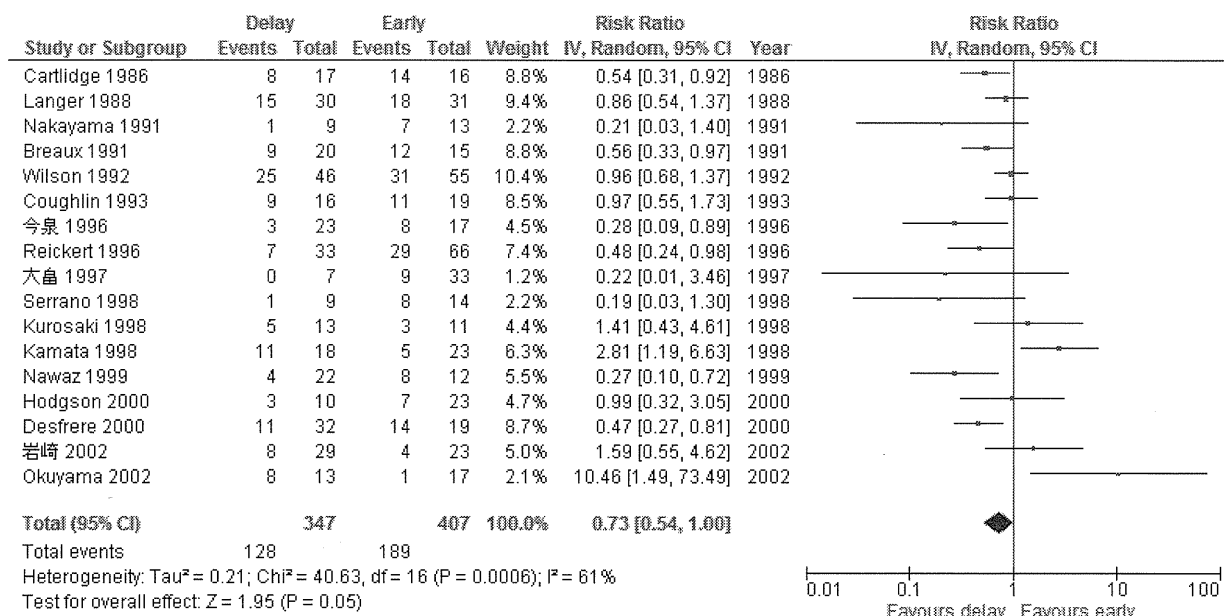
すなわち、アメリカからの 5 編の報告^{9-12,14)}は、4 編が 1991～1992 年にかけて報告されたもの⁹⁻¹²⁾であった。これらの施設は、重症例に関しては ECMO を使用しており、他国からの報告と異なる。この時代は、ECMO で全身状態が安定化した後に手術を行う傾向があり、治療方針も hyperventilation を行う施設がほとんどであった。ECMO や過度の人工呼吸器設定による合併症(慢性肺疾患や頭蓋内出血など)が存在するものの、生命予後には有意差がない、もしくは待機手術の方が予後良好であるという結論に至っている。残る 1996 年の報告¹²⁾は、historical 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 吸入療法や 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⁷⁾は、ECMO や NO 吸入療法、HFO 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²¹⁾、カナダ⁸⁾、アメリカ^{9,12,14)}からの報告、さらに本邦からの4編^{13,15,17-8)}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。新生児医療全般の進歩に加えて、HFO や NO 吸入療法などの集学的治療が可能となった結果、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²²⁾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 吸入療法が導入され、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²³⁾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最近の報告もある²⁴⁾。他の途上国からの報告^{16,19-20)}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留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。もちろん、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^{11,14)}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。(RR 0.51, 95%信頼区間[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の設定は困難なことがある。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性があるのかもしれない。

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. Ladd WE, Gross RE. Surgical anastomoses between the biliary and intestinal tracts of children. *Ann Surg.* 1940; 112(1): 51-63.
2. Sakai H, Tamura M, Hosokawa Y, Bryan AC, Barker GA, Bohn DJ. Effect of surgical repair on respiratory mechanics in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 1987; 111(3): 432-8.
3. 奥山宏臣. 先天性横隔膜ヘルニアにおける適切な手術時期に関する検討. 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)「新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針の作成に関する研究」臼井規朗編. 総括・分担研究報告書. 2012, pp94-9.
4. Nio M, Haase G, Kennaugh J, Bui K, Atkinson JB. A prospective randomized trial of delayed versus immediate repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1994;29(5):618-21.
5. de la Hunt MN, Madden N, Scott JE, Matthews JN, Beck J, Sadler C, et al. Is delayed surgery really better for congenital diaphragmatic hernia?: a prospective randomized clinical trial. *J Pediatr Surg.* 1996;31(11):1554-6.
6. Moyer V, Moya F, Tibboel R, Losty P, Nagaya M, Lally KP. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD001695.
7. Cartlidge PH, Mann NP, Kapila L. Preoperative stabilisation in congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child.* 1986;61(12):1226-8.
8. Langer JC, Filler RM, Bohn DJ, Shandling B, Ein SH, Wesson DE, et al. Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia: is emergency operation necessary? *J Pediatr Surg.* 1988;23(8):731-4.
9. 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;118(5):793-9.
10. Breaux CW Jr, Rouse TM, Cain WS, Georgeson KE. 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;26(3):333-8.

11. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, O'Rourke PP, Vacanti JP. Delayed repair and preoperative ECMO does not improve survival in high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1992;27(3):368-75.
12. Coughlin JP, Drucker DE, Cullen ML, Klein MD. Delayed repair of congenital diaphragmatic hernia. *Am Surg.* 1993;59(2):90-3.
13. 今泉了彦, 平田彰業, 松本正智, 谷口富美子. 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(6):1413-7.
14. Reickert CA, Hirschl RB, Schumacher R, Geiger JD, Cox C, Teitelbaum DH, et al. Effect of very delayed repair of congenital diaphragmatic hernia on survival and extracorporeal life support use. *Surgery.* 1996;120(4):766-73.
15. 大島雅之, 連利博, 毛利成昭, 西島栄治, 東本恭幸, 山里将仁, 他. 新生児横隔膜ヘルニアの待機手術の意義と手術時期. 日本小児外科学会雑誌. 1997;33(6):983-9.
16. Serrano P, Reyes G, Lugo-Vicente H. Congenital diaphragmatic hernia: mortality determinants in a Hispanic population. *P R Health Sci J.* 1998;17(4):317-21.
17. Kurosaki N, Ohbatake M, Ashizuka S, Hisamatsu T, Ayabe H, Fukuda M, et al. Delayed surgery for congenital diaphragmatic hernia. *Acta Med Nagasaki.* 1998;43(1-2):55-7.
18. Kamata S, Usui N, Ishikawa S, Okuyama H, Kitayama Y, Sawai T, et al. Prolonged preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation does not improve the outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 1998;13(8):542-6.
19. Nawaz A, Shawis R, Matta H, Jacobsz A, Al-Salem A. Congenital diaphragmatic hernia: The impact of preoperative stabilization on outcome. *Ann Saudi Med.* 1999;19(6):541-3.
20. 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.
21. Hodgson RE, Bösenberg AT, Hadley LG. Congenital diaphragmatic hernia repair--impact of delayed surgery and epidural analgesia. *S Afr J Surg.* 2000;38(2):31-5.
22. 岩崎 稔, 大浜用克, 西寿 治, 山本 弘, 新開真人, 荒井宏雅, 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. 日本小児外科学会雑誌. 2002;38(4):682-7.
23. 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.
24. Hollinger LE, Lally PA, Tsao K, Wray CJ, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. A risk-stratified analysis of delayed congenital diaphragmatic hernia repair: does timing of operation matter? *Surgery.* 2014;156(2):475-82.

CQ9 内視鏡外科

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用いる場合、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、「内視鏡外科手術」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)。

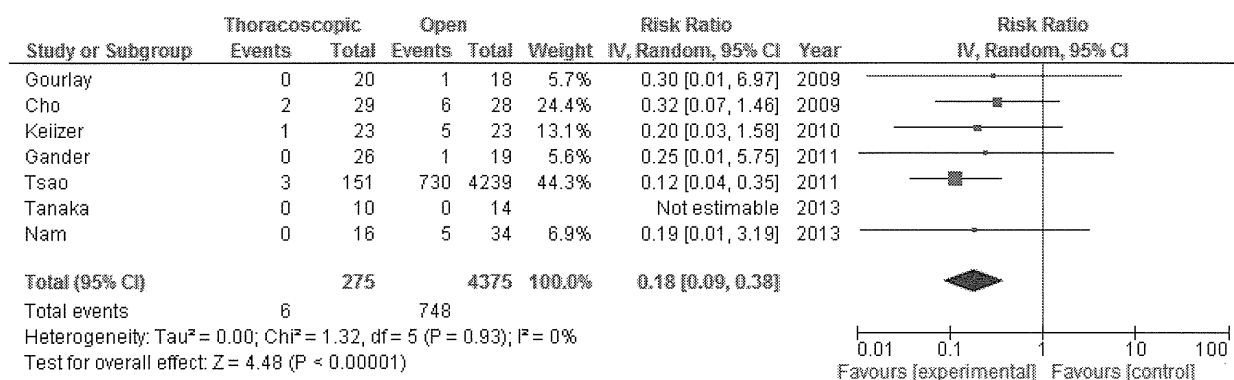
【RCT の評価】

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, 95%信頼区間 [0.09-0.38] $p<0.0001$)。



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症例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, 95%信頼区間 [1.95-4.94] $p<0.00001$)。