

新生児先天性横隔膜ヘルニア(CDH) 診療ガイドライン

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金事業

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」における
新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ(Japanese CDH Study Group)

第 1.2 版

2016 年 2 月 24 日

目次

前付

序文	3
ガイドラインサマリー	4
診療アルゴリズム	6
用語一覧	7
略語一覧	9
() 作成組織・作成方針	
作成組織	10
作成経過	14
() SCOPE	
疾患トピックの基本的特徴	18
SCOPE	21
() 推奨	
CQ1	24
CQ2-1	26
CQ2-2	30
CQ3	33
CQ4	38
CQ5	41
CQ6	43
CQ7	46
CQ8	51
CQ9	56
CQ10	61
() 付録	
エビデンスの評価方法	64
推奨の強さの判定	68
引用文献リスト	69
外部評価のまとめ	80
パブリックコメントの結果	84

序

新生児期に発症する先天性横隔膜ヘルニアは、わが国での年間発症数が200例に満たないいわゆる希少疾患のひとつである。出生前診断に加えて、さまざまな治療法の進歩により最近では救命率も格段に向上しているが、一部には現在も救命困難な最重症例が存在する。また、たとえ救命できても後遺症や合併症に悩まされる症例も多く、2015年1月からは小児慢性特定疾患に、7月からは難病にも指定された。

近年、臨床における多くの領域で診療ガイドラインの整備が急速に進んでいる。その背景にはこれまで臨床現場で経験にのみ基づいて行われてきた診療を見直して、エビデンスに基づいて標準化すべきという国内外の認識の高まりがあるように思われる。これによって、医療者は患者にとり適正な診療を提供することが可能となるだけでなく、標準的あるいは先進的治療を取り入れて治療成績を向上させられるのに加え、軽症例に対する過剰な治療を回避することで医療経済の効率化を図ることが可能となるからである。

先天性横隔膜ヘルニアはその疾患の希少性からエビデンスに乏しい疾患といえる。一般に、希少疾患のガイドラインを作成する場合、エビデンスレベルの高い論文が僅かしかいないため、ともすると治療経験に基づいた「専門科の意見」に頼りがちになる。しかし、本ガイドラインでは、Mindsによる「診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、可能な限り客観的かつ透明性の高いガイドライン作成を目指した。また、敢えて網羅的ではなく、臨床現場の需要に即したクリニカル・クエスチョンを掲げることを基本方針とした。結果としてクリニカル・クエスチョンに対する推奨のエビデンスレベルは全て「D(とても弱い)」となり、推奨度も「弱い」が多数を占めたが、これは裏返せば、臨床現場の疑問にできるだけ真摯かつ客観的に答えようとした結果とご理解いただきたい。本ガイドラインで取り上げられた論文の多くは欧米からのものであるが、改訂が予定される5年後には、わが国からも是非多数のエビデンスレベルの高い論文が発表されていることを期待したい。

最後に、本ガイドラインの作成にあたっては、臨床の現場で働く若い先生方、図書館員の先生の多大な貢献があったことを記し、改めて深謝申しあげたい。

2016年1月

新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン
作成事務局 臼井規朗

ガイドラインサマリー

CQ1	新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨文	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。

CQ2-1	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、Gentle ventilation (人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理) は有効か？
推奨文	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。

CQ2-2	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、HFV (High frequency ventilation) は有用か？
推奨文	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。

CQ3	肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法 (iNO) は有効か？
推奨文	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。

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した結果、肺サーファクタントは有効か？
推奨文	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。

CQ5	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？
推奨文	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。

CQ6	重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張剤はなにか？
------------	---

推奨文	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。
-----	---

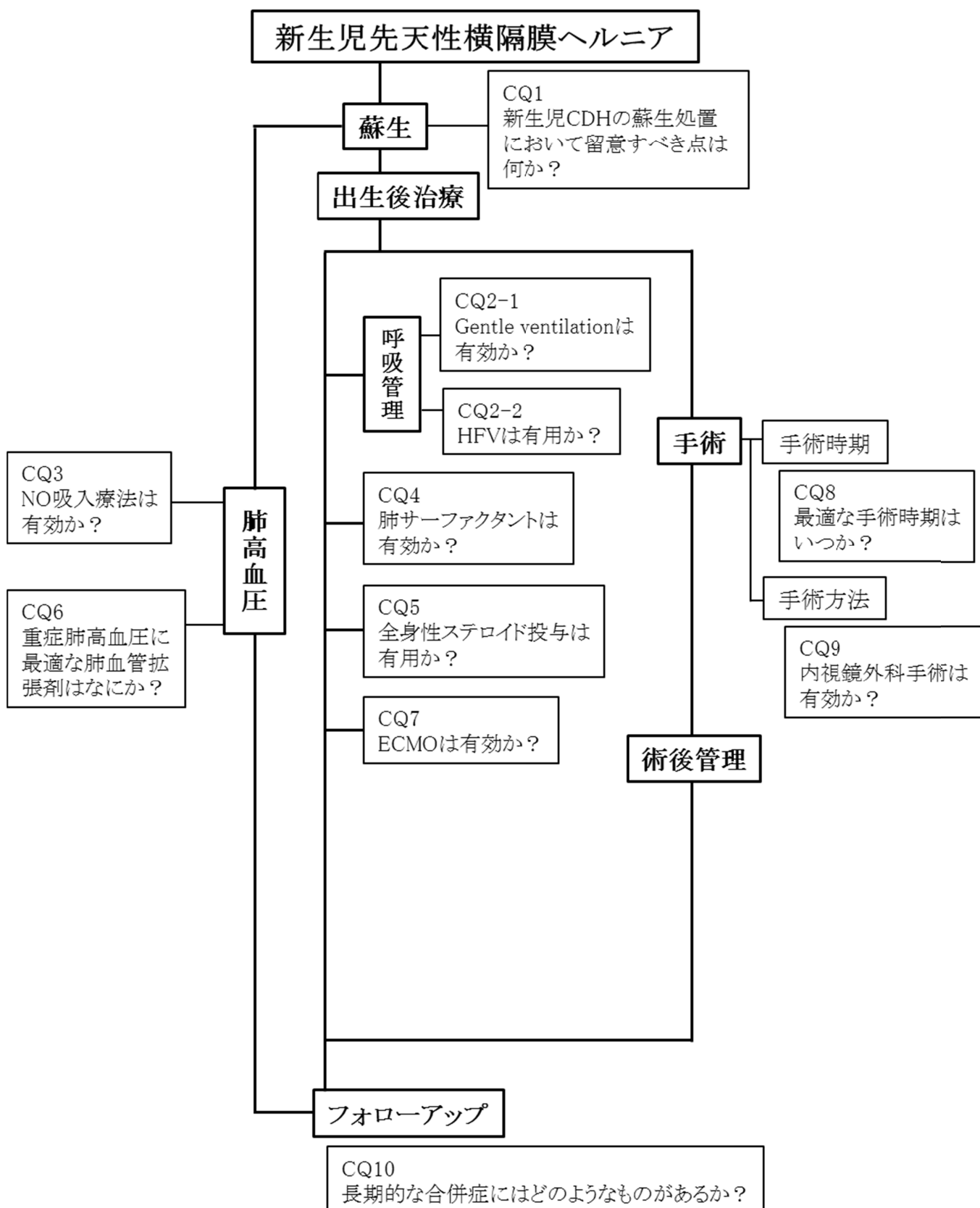
CQ7	新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？
推奨文	新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないが、可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められる。

CQ8	新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？
推奨文	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。

CQ9	新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？
推奨文	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。

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？
推奨文	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。

診療アルゴリズム



用語・略語一覧

用語名	解説
AaDO ₂	肺泡気動脈血酸素分圧較差
Apgar score	出産直後の新生児の健康状態を表す指数, および判定方法. 5 つの評価基準についてそれぞれ 0 点から 2 点の 3 段階で点数付けをし, 合計点で判定する.
Gentle ventilation	人工呼吸器の設定を下げた肺にやさしい呼吸管理
Historical control	歴史的対照群. 同時期の対照群がない場合に用いる比較方法
laryngeal mask	声門上で気道確保を行うための換気チューブ ラリンジアルマスク 喉頭用マスク
NO 吸入療法	肺動脈を拡張する目的で行われる治療法. 肺の循環が悪く, 人工呼吸器等による集中治療でも改善が見られない場合に, 救急救命療法として行われることがある.
Permissive hypercapnea	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すること
Permissive hypoxemia	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こと
post-ductal	動脈管より心臓から遠い場所 (下肢)
pre-ductal	動脈管より心臓に近い場所 (右上肢)
SP-A/TP	II 型肺泡上皮細胞を中心に局在するマーカー
The Bayley Scales of Infant Development	0-3 歳における発達の指標. 運動, 言語, 発育で評価する.
VICI-trial	欧州を中心に行われている HFO と CMV のランダム化比較試験
系統的文献検索	条件に合致する文献をくまなく網羅的に調査すること. 文献データベースに対し, 過不足十分な検索式を用いて行なわれることが多い.
コホート研究	分析疫学における手法の 1 つであり, 特定の要因に曝露した集団と曝露していない集団を一定期間追跡し, 研究対象となる疾病の発生率を比較することで, 要因と疾病発生に関連を調べる観察的研究
バイアスリスク (Risk of bias)	バイアス(系統的偏り)が研究結果に入り込むリスクのこと. 9 項目を評価する.
出版バイアス (publication bias)	研究が選択的に出版されることで, 根底にある益と害の効果が系統的に過小評価または過大評価されることをいう.
推奨文	重大なアウトカムに関するエビデンスの強さ, 益と害, 価値観や好み, コストや資源の利用などの評価に基づき意思決定を支援する文章.
多変量解析	単変量解析で良い結果が得られている時に. それらの結果を客観的に要約するための手法..
トラゾリン	遮断薬の一種
肺サーファクタント	肺泡の気-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
非一貫性 (inconsistency)	アウトカムに関連して抽出されたすべて(複数)の研究をみると、報告により治療効果の推定値が異なる(すなわち、効果の方向性の違いや効果の推定結果に異質性またはばらつきが存在する)ことを示し、根本的な治療効果に真の差異が存在することを示す。
非直接性 (indirectness)	研究の試験参加者(研究対象集団)、介入、比較の違い、アウトカム指標が、現在考えている CQ や臨床状況・集団・条件との相違を示す。
不精確さ (imprecision)	サンプルサイズやイベント数が少なく、そのために効果推定値の信頼区間が幅広いこと。プロトコールに示された予定症例数が達成されていることが必要である。
プロスタサイクリン	プロスタグランジン I ₂ 製剤の 1 種
ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial; RCT)	評価のバイアス(偏り)を避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験の方法。被験者を、治療を施行する治療群と、無治療もしくは比較のための治療を施行する比較対照群に分け、その治療結果を比較する。治療群と比較対照群の割付はランダムに行われる。
非ランダム化比較試験	治療群と比較対照群の割付がランダムに行われてない比較試験。ランダム化比較試験と比較すると、対象群の重症度などに偏りが発生する可能性が高いため、エビデンスレベルは低くなる。

略語一覽

略語名	正式名称
AaDO ₂	Alveolar arterial oxygen pressure difference
CDH	Congenital diaphragmatic hernia
CMV	Continuous mandatory ventilation
CP	Cerebral palsy
CQ	Clinical question
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
Ep	Epilepsy
FiO ₂	Fractional concentration of oxygen in inspired gas
GRADE	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
GV	Gentle ventilation
HFJV	High frequency jet ventilation
HFO	High frequency oscillation
HFPPV	High frequency positive pressure ventilation
HFV	High frequency ventilation
IMV	Intermittent mandatory ventilation
iNO	Inhaled nitric oxide
MA	Meta-analysis
MAP	Mean airway pressure
MR	Mental retardation
NO	Nitric oxide
NINOS	The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group
OI	Oxygenation index
PDE	Phosphodiesterase inhibitor
PGE ₁	Prostaglandin E ₁
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
PIP	Peak inspiratory pressure
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn
QOL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative risk
SpO ₂	Arterial oxygen saturation
SR	Systematic review
VICI-trial	Ventilation in infants with congenital diaphragmatic hernia: an international randomized clinical trial

() 作成組織・作成方針

作成組織

(1) ガイドライン作成主体	学会・研究会	新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ (Japanese CDH Study Group)
	関連協力学会・研究会名	日本小児外科学会
	関連協力学会・研究会名	日本周産期・新生児医学会

(2) ガイドライン統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		田口智章	九州大学大学院医学研究院小児外科学分野/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成の統括
		吉田 英生	千葉大学小児外科/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成の指示
		早川昌弘	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成の指示
		奥山宏臣	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成の指示
		漆原直人	静岡県立こども病院小児外科/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成の指示
		豊島勝昭	神奈川県立こども医療センター新生児科/小児科	日本周産期新生児医学会/小児科	ガイドライン作成の支援

(3) ガイドライン作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		臼井規朗	大阪府立母子保健総合医療センター小児外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児医学会	パブリックコメントビュー、ガイドラインの開示

(4) ガイドライン作成グループ	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		金森 豊	国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
		左合治彦	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター/産婦人科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
		渡邊稔彦	国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
		五石圭司	国立成育医療研究センター周産期センター新生児科/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
		濱 郁子	国立成育医療研究センター周産期センター新生児科/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
		井上毅信	国立成育医療研究センター周産期センター新生児科/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
		増本幸二	筑波大学医学医療系小児外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
		高安 肇	筑波大学医学医療系小児外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
		岡崎任晴	順天堂大学浦安病院小児外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
		川滝 元良	東北大学大学院医学系研究科機能医科学融合医工学分野/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成

	岸上 真	神奈川県立こども医療センター新生児科/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	玉置祥子	神奈川県立こども医療センター新生児科/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	福本弘二	静岡こども病院小児外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	田中靖彦	静岡県立こども病院新生児科/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	長澤真由美	静岡県立こども病院新生児科/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	近藤大貴	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	木村 修	京都府立医科大学小児外科/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	古川泰三	京都府立医科大学小児外科/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	稲村 昇	大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	田中智彦	大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	田附裕子	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	荒堀仁美	大阪大学大学院医学系研究科小児科/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	金川武司	大阪府立母子保健総合医療センター産科/産婦人科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	遠藤誠之	大阪大学大学院医学系研究科産婦人科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成

			科/産婦人科		
		横井暁子	兵庫県立こども病院 小児外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児 医学会	ガイドライン作成
		阪 龍太	兵庫医科大学小児 外科/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
		江角元史郎	九州大学大学院医 学研究院 小児外科 分野/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成

(5) システム ティックレビ ューチーム	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		照井慶太	千葉大学小児外科/ 小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児 医学会	システムティックレビ ュー・メタアナリシス
		永田公二	九州大学大学院医 学研究院小児外科 学分野/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児 医学会	システムティックレビ ュー・メタアナリシス
		伊藤美春	名古屋大学大学院 医学系研究科 小 児科学/成長発達医 学	日本周産期新生児 医学会	システムティックレビ ュー・メタアナリシス
		矢本真也	静岡県立こども病院 小児外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期新生児 医学会	システムティックレビ ュー・メタアナリシス
		白石真之	大阪大学附属図書 館/図書館員		システムティックレビ ュー・メタアナリシス

(6) 外部評価 委員	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		森臨太郎	国立成育医療研究 センター研究所 成 育政策科学研究部 長	日本周産期新生児 医学会	ガイドラインの評価

作成経過

項目	本文
作成方針	<p>本診療ガイドライン作成にあたって重視した全体的な方針を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MINDS による「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠する。 ・利益相反(COI)に配慮した透明性の高いガイドラインを作成する。 ・臨床現場の需要に即した CQ を掲げる。 ・現段階における Evidence を公平な立場から評価し、コンセンサスの形成により結論を導き出す (evidence based consensus guideline) 。
使用上の注意	<ul style="list-style-type: none"> ・本ガイドラインはあくまでも標準的な指針を提示した参考資料であり、実際の診療において医師の裁量権を規制するものではない。 ・本ガイドラインで示された治療方針は全ての患者に適したものではない。患児の個々の病態や置かれている状況は異なるため、施設の状況(人員・経験・機器等)や患児や患者家族の個別性を加味して最終的に治療法を決定すべきである。 ・推奨文は簡潔にまとめられているため、推奨に至る背景を理解するために解説文を一読していただくことが望ましい。 ・作成委員会では本ガイドライン掲載の情報について、正確性を保つために万全を期しているが、利用者が本ガイドラインの情報を利用することにより何らかの不利益が生じたとしても、一切の責任を負うものではない。治療結果に対する責任は直接の治療担当者に帰属するものであり、作成委員会は責任を負わない。 ・本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、本来の目的から逸脱するものである。 ・本ガイドラインの有効期限は公開から 5 年とし、改訂がなされない限り、本ガイドラインは失効する。ガイドライン統括委員会が失効を宣言し、ガイドライン事務局ならびに研究協力施設のホームページで失効を宣言する。
利益相反	<ul style="list-style-type: none"> ・本ガイドラインに関して開示すべき C.O.I.はない。 ・ただし、作成委員が主著者である文献(下記)が本ガイドラインの Systematic review に採用されているが、当然の如く、厳密な選定作業の結果である。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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」総括・分担研究報告書. 2013, pp17-26. 2. 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. 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.

	<p>4. Shiyanagi 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. <i>Pediatr Surg Int.</i> 2008;24(10):1101-4.</p> <p>5. 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. <i>日本周産期・新生児医学会雑誌.</i> 2014;50(1):84-6.</p> <p>6. 臼井規朗, 田口智章, 永田公二. 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」総括研究報告書. 2012, pp94-9.</p> <p>7. Tanaka T, Okazaki T, Fukatsu Y, Okawada M, Koga H, Miyano G, et al. Surgical intervention for congenital diaphragmatic hernia: open versus thoracoscopic surgery. <i>Pediatr Surg Int.</i> 2013;29(11):1183-6.</p> <p>8. 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)「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」総括・分担研究報告書. 2014, pp91-9</p>
組織編成 (下線部が代表)	<p>ガイドライン統括委員会</p> <p>九州大学大学院医学研究院小児外科学分野, 千葉大学小児外科, 名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター, 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科, 静岡県立こども病院 小児外科, 神奈川県立こども医療センター新生児科</p>
	<p>ガイドライン事務局</p>
	<p>大阪府立母子保健総合医療センター小児外科</p>
	<p>ガイドライン作成グループ</p> <p>国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科, 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター, 国立成育医療研究センター周産期センター新生児科, 筑波大学医学医療系小児外科, 順天堂大学浦安病院小児外科, 東北大学大学院医学系研究科機能医科学融合医工学分野, 神奈川県立こども医療センター新生児科, 静岡こども病院小児外科, 静岡県立こども病院新生児科, 名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター, 名古屋大学医学部附属病院小児外科, 京都府立医科大学小児外科, 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科, 大阪大学大学院医学系研究科小児科, 大阪大学大学院医学系研究科産婦人科, 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科, 大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科, 大阪府立母子保健総合医療センター産科兵庫県立こども病院小児外科, 兵庫医科大学小児外科, 九州大学大学院医学研究院 小児外科分野</p>
	<p>システムティックレビューチーム</p> <p>千葉大学小児外科, 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野, 名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター, 静岡県立こども病院 小児外科, 大阪大学医学生命図書館</p>

作成工程	準備
	(会議日程と概要)
	平成 24 年年 12 月 15 日,平成 24 年度 第 2 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ会議を開催.治療の標準化を目標として,各施設の治療プロトコール集計を開始することが決定された.
	平成 25 年 3 月 20 日,平成 24 年度 第 3 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ会議を開催.各施設の治療プロトコール集計結果を検討した結果,診療ガイドラインの必要性について言及された.
スコープ	
ガイドライン統括委員会が中心となり,平成 25 年 6 月にクリニカルクエスチョン設定を開始する際に初回スコープ作成を開始した.その後,適宜改訂を繰り返し,最終的には平成 26 年 5 月システマティックチームが文献検索を開始する際に完成した.	
(会議日程と概要)	
平成 25 年 6 月 30 日,平成 25 年度 第 1 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ会議を開催. Clinical question(CQ)についての議論を開始した.	
平成 25 年 12 月 22 日,平成 25 年度 第 2 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ会議を開催.ガイドライン作成の基本方針を策定した.取り上げる CQ の検討を継続して行った.	
平成 26 年 3 月 2 日,平成 25 年度 第 3 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ会議を開催. CQ の決定と共に SCOPE を策定した. Systematic review の具体的方針を策定し,システマティックレビューチームを編成した.	
平成 26 年 5 月 9 日,平成 26 年度 第 1 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ会議を開催. SCOPE を確定,systematic review の進捗状況を開始した.	
システマティックレビュー	
平成 26 年 3 月にシステマティックレビューチームが編成され,文献検索・文献管理の専門家である図書館員 1 名が加わった.定期的にシステマティックレビューチーム会議を計 4 回開催した.適宜,メール審議,Web 会議を繰り返し,システマティックレビュー,GRADE を用いたメタアナリシス,推奨草案および解説を策定した.	
(会議日程と概要)	
平成 26 年 3 月 2 日,平成 25 年度 第 3 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ会議を開催. CQ の決定と共に SCOPE を策定した. Systematic review の具体的方針を策定し,システマティックレビューチームを編成した.	
平成 26 年 5 月 17-18 日,平成 26 年度 第 1 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ SR team 会議を開催.文献検索を開始した.	
平成 26 年 6 月 7-8 日,平成 26 年度 第 2 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ SR team 会議を開催.一次スクリーニングを開始した.	
平成 26 年 7 月 13 日,平成 26 年度 第 3 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ SR team 会議を開催.二次スクリーニングを開始した.	
平成 26 年 7 月 14 日,平成 26 年度 第 3 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ SR team	

	<p>会議を開催。二次スクリーニング後の文献評価の一部において、以下の先生方のご協力を頂いた。江角元史郎、遠藤耕介、大片祐一、大島拓也、北瀬悠磨、後藤孝匡、近藤大貴、佐藤早苗、神保教広、田中智彦、長澤純子、藤野修平、松浦 玲、三瀬直子、和田桃子、山中宏晃（敬称略・五十音順）。</p> <p>平成 26 年 9 月 6-7 日、平成 26 年度 第 4 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ SR team supporters' meeting を開催。Systematic review を開始した。</p> <p>平成 26 年 10～11 月、計 5 回の Web 会議を開催。Systematic review を施行した。</p>
	<p>推奨作成</p> <p>推奨草案および解説に対して、平成 26 年 10 月 30 日 CDH 診療ガイドライン作成グループ会議においてインフォーマルコンセンサス形成法による推奨案を作成した。（総意形成）一般に広く受け入れられる推奨草案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した。（平成 27 年 1 月 1 日～平成 27 年 1 月 31 日）</p> <p>（会議日程と概要）</p> <p>平成 26 年 10 月 30 日（平成 26 年度 第 2 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ会議）ガイドライン作成グループにおいて、推奨草案から Informal consensus 法により推奨文を策定した。最終化に至るまでの作業工程を確認した。</p>
	<p>最終化</p> <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した。その他、外部評価委員、日本小児外科学会、日本周産期・新生児医学会による外部評価を受けた後に改訂を行い、最終化した。（平成 27 年 2 月 1 日～平成 27 年 9 月 22 日）</p> <p>（会議日程と概要）</p> <p>平成 27 年 9 月 22 日（平成 27 年度 第 1 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ会議）ガイドライン作成グループにおいて、外部評価後の改訂を確認し、公開に至るまでの作業工程を確認した。</p>
	<p>公開</p> <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小児成育外科のホームページで公開する。また、Minds に最終版を提出し、承諾が得られれば Minds ホームページに公開予定である。</p>

() 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 週にはいくつかの襞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、呼吸促進、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に、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/μl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 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>

() 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態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、その後に続いて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, サーフアクトントのルーチン投与は行わないことを原則とする。サーファクト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, 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」白井規朗編. 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しすぎない呼吸管理) は有効か?
推奨草案	新生児 CDH に対して Gentle ventilation は考慮すべき呼吸管理方法である.
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	①(強い) : 「実施する」または「実施しない」ことを推奨する ②(弱い) : 「実施する」または「実施しない」ことを提案する

Gentle ventilation (GV) とは、1990 年代に提唱された新生児 CDH の呼吸管理方法に関する概念である。従来は血液ガス検査において正常値を得ることが呼吸管理の目標とされており、結果的に人工呼吸器の設定を高めにせざるを得なかった。有効な肺高血圧治療方法がなかった時代においては、血中 CO₂ 濃度を低く保つことが肺高血圧管理の上でも重要な要素であった。しかし高い設定による換気は肺に様々な形で傷害をもたらし、その後の肺機能に致命的な障害を残すことが知られてきた。そうしたことを背景に、人工呼吸器の設定を下げ、肺にやさしい呼吸管理を目指すために提唱されたのが GV である。人工呼吸器の設定を下げることにより血液ガスの値は当然悪化するが、それをある程度までは許容するという概念も内包されている。具体的には、血中 pH が維持できる程度までの高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。

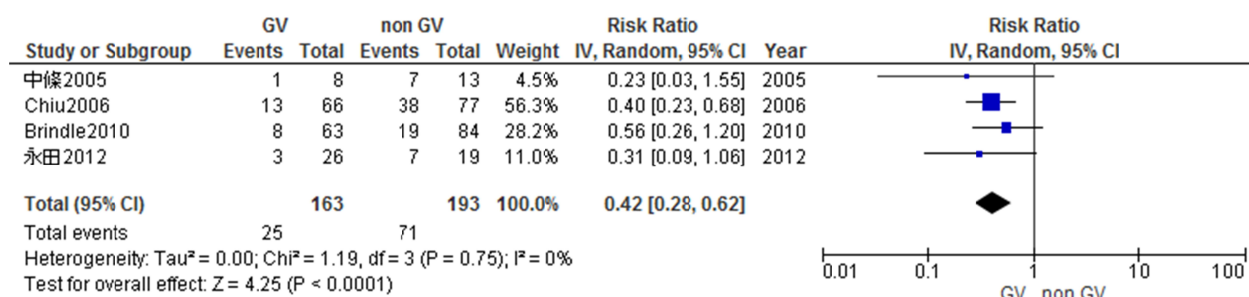
強制換気による肺障害予防の観点から、GV は世界的に広く受け入れられるようになってきた。しかし予後に対する有効性については依然明らかではない。そのため、「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、GV は有効か？」という CQ を挙げ、現段階における知見を整理した。

【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。

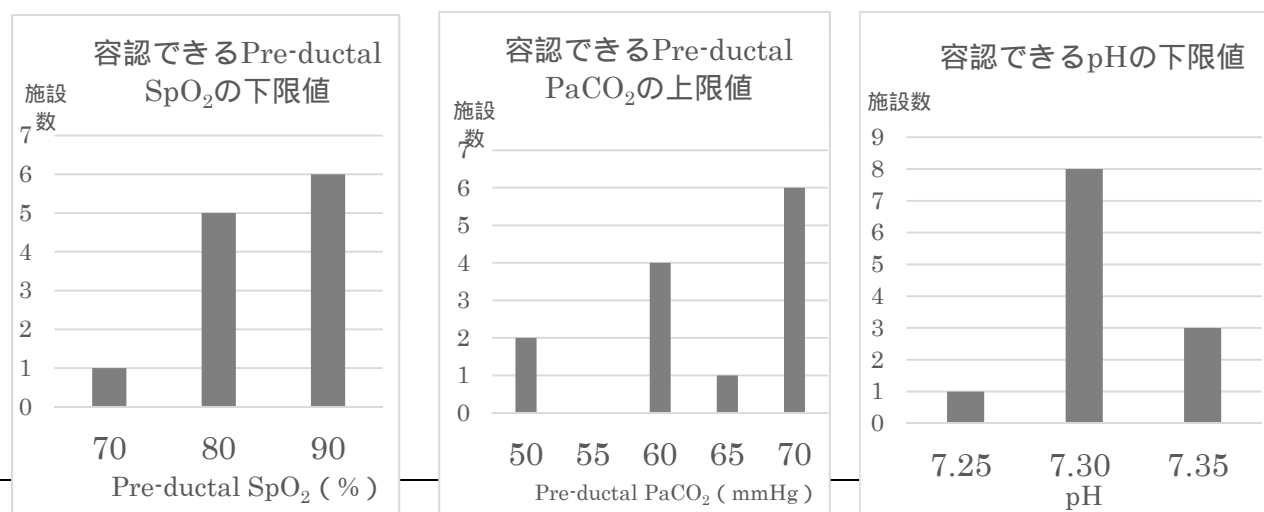
また、2011年に新生児横隔膜ヘルニア研究グループがCDH症例数の多い施設に対して行ったGVの具体的方法に関するアンケート結果を図1に示す⁵⁾。これによると、容認できるpre-ductal PaCO₂の上限値は50～70mmHg、pHの下限値は7.25～7.35となっており、一定の見解が得られていた。酸素化指標に関しては比較的数字に幅があり、容認できる下限値はPre-ductal PaO₂が60～80mmHg、Pre-ductal SpO₂は70-90%であった。GVの概念自体は共有されているが、その具体的な方法に関しては施設間での差異が存在していた。

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、長期予後に関する不明な点が多く、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, Adataia 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 のみで管理困難な重症例を 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, 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, Baccharini 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】

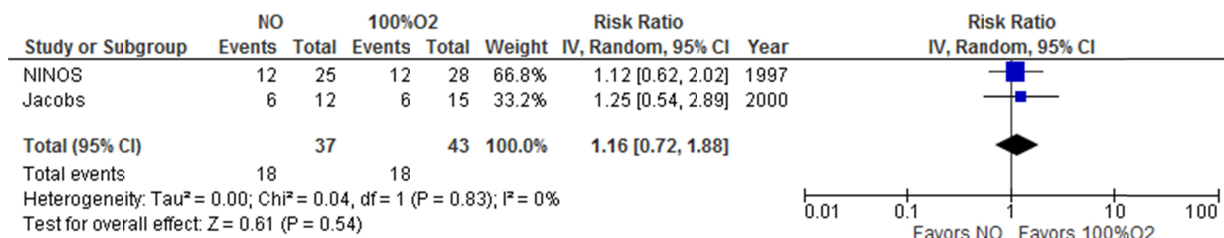
新生児 CDH に対する iNO の有効性に関して, のべ 660 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった (全般検索のべ 426 編 + 個別検索 234 編). その内 91 編が 2 次スクリーニングの対象となり, 最終的に基準を満たした文献は 13 編であった. その内訳は SR4 編, RCT3 編, 観察研究 6 編であった.

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 分以上の間隔をあげ測定した 2 回の OI で 25 以上であった症例を対象に NO 吸入療法(iNO)の有効性を検討している. 対照群には NO のかわりに 100%酸素を投与している. NO の投与方法は 20ppm で開始し, 効果がみられなければ 80ppm まで使用し, 使用期間は最大 14 日間までである. 2 研究ともに, iNO 群は対照群と比較し死亡率が高い傾向にあったが, 有意

差は認めなかった(NINOS: RR1.12, 95%信頼区間[0.62-2.02], Jacobs ら: RR1.25, 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 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.

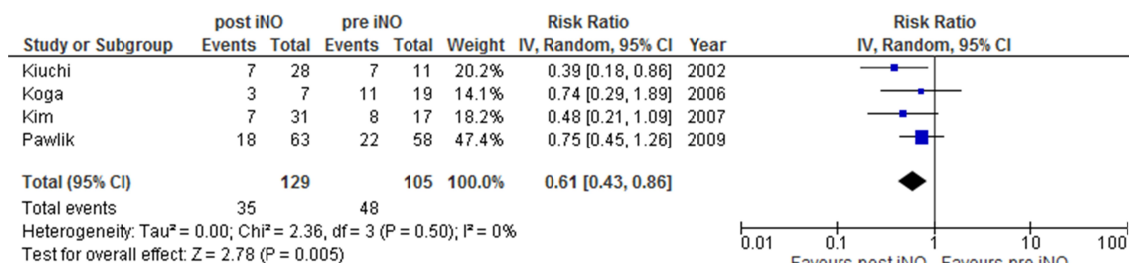
2 研究とも症例数が少なく(NINOS: iNO 群=25 例, 対照群=28 例, Jacobs ら: iNO 群=12 例, 対照群=15 例), 95%信頼区間の範囲が広く, 不精確性が非所に深刻である. 時代背景として, NINOS が 1996 年, Jacobs らが 2000 年までの症例の検討で, 現在より死亡率が高く(40-57%), 現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い.

【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.

CQ4 サーフアクト

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した結果, 肺サーファクトは有効か?
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 付加肺サーファクト療法³⁾もしくは肺サーファク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ト投与群と非投

Study or Subgroup	surfactant		placebo		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	Year		
Lotze 1994	4	9	2	8	100.0%	1.78 [0.44, 7.25]	1994		
Total (95% CI)		9		8	100.0%	1.78 [0.44, 7.25]			
Total events	4		2						
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Z = 0.80 (P = 0.42)									

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])

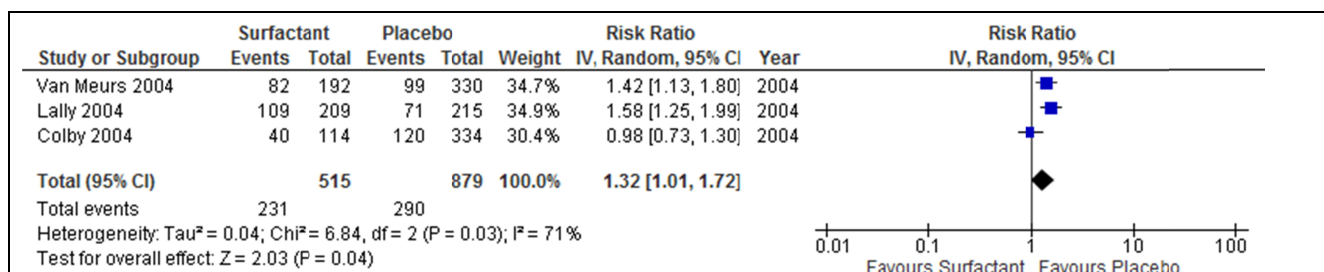
Colby らの報告⁸⁾では、在胎 35 週以上の術前で ECMO 下にある新生児 CDH に対する肺サーファクタントの有効性を検討した結果、生命予後の改善は認めなかった(RR0.98, 95%信頼区間 [0.73-1.30])。在胎 35 週～37 週、もしくは在胎 37 週以上の症例についても同様に肺サーファクタントの投与効果について検討したものの、投与の有効性は認められなかった。

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, 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 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: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、死亡のアウトカムに関して評価・検討を行った。

< 観察研究 : 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 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 : 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 : 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, 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 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

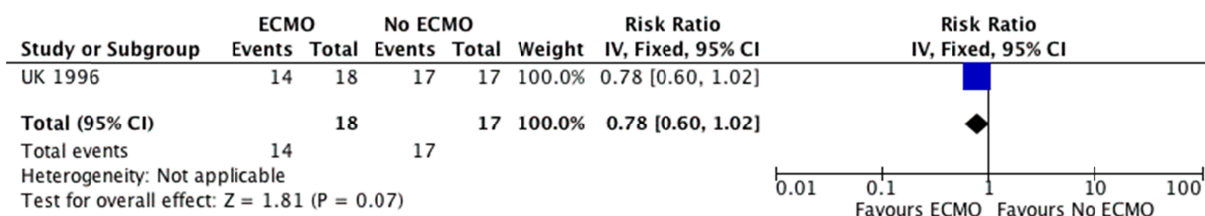
Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)は、膜型人工肺を用い、体外循環によって保存的治療に反応しない重症循環呼吸不全患者に対して行う呼吸循環補助である。1972年に初めて成人での成功例が報告され、新生児では1975年に胎便吸引症候群という別の疾患に対し使用された。CDHに対しては1977年に最初のECMOでの救命例が報告されている。しかし新生児CDHにおけるECMOの有効性は依然不明であり、系統的文献検索による検討を行なうこととした。

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)

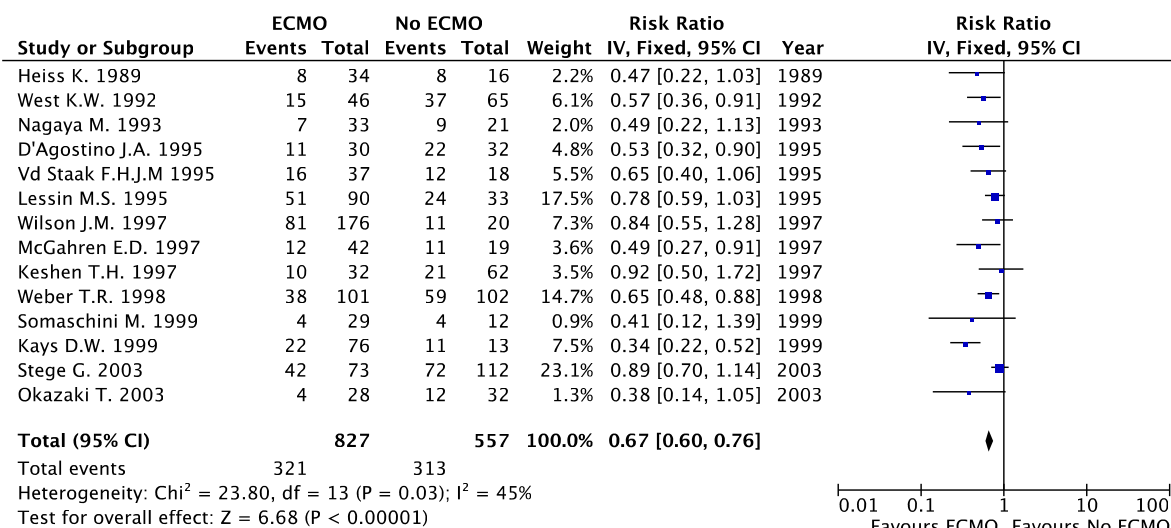
ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 (14 編)

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。

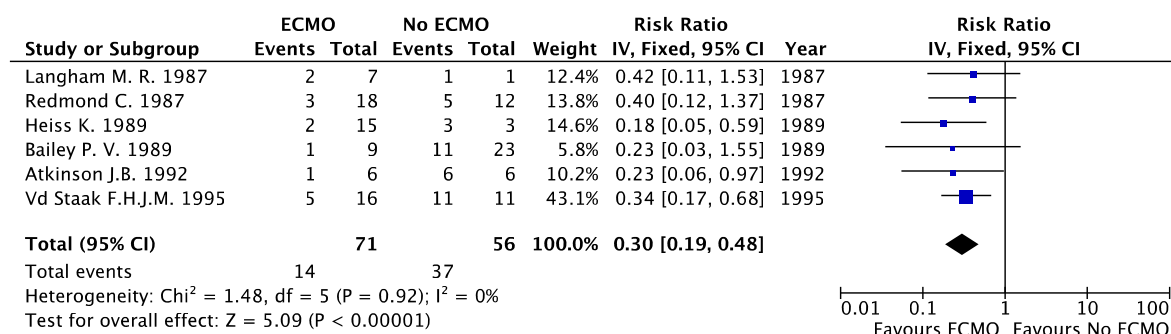
ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 (14 編)

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, 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⁾。



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, 95%信頼区間[0.19, 0.48])。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。

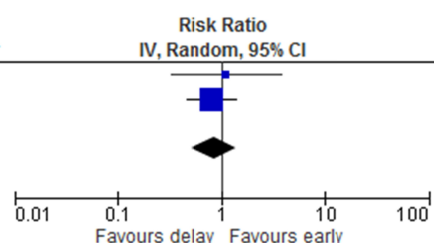
【文献検索とスクリーニング】

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
	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。

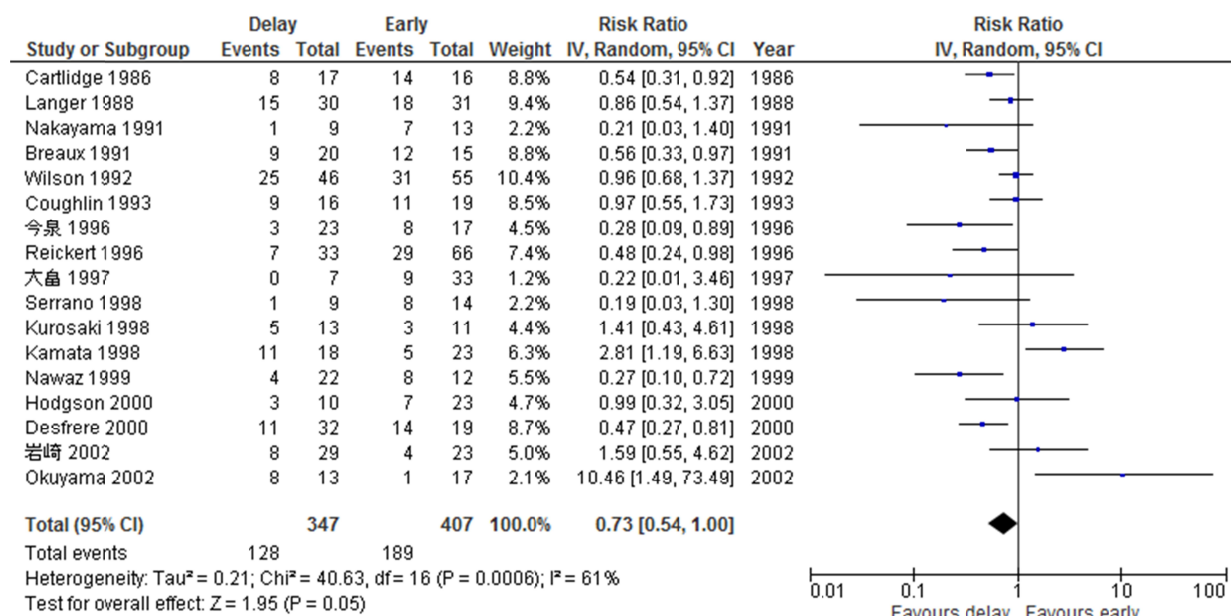
すなわち、アメリカからの 5 編の報告^{9)-12),14)}は、4 編が 1991 ~ 1992 年にかけて報告されたもの⁹⁾⁻¹²⁾であった。これらの施設は、重症例に関しては ECMO を使用しており、他国からの報告と異なる。この時代は、ECMO で全身状態が安定化した後に手術を行う傾向があり、治療方針も hyperventilation を行う施設がほとんどであった。ECMO や過度の人工呼吸器設定による合併症(慢性肺疾患や頭蓋内出血など)が存在するものの、生命予後には有意差がない、もしくは待機手術の方が予後良好であるという結論に至っている。残る 1996 年の報告¹²⁾は、historical 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)。

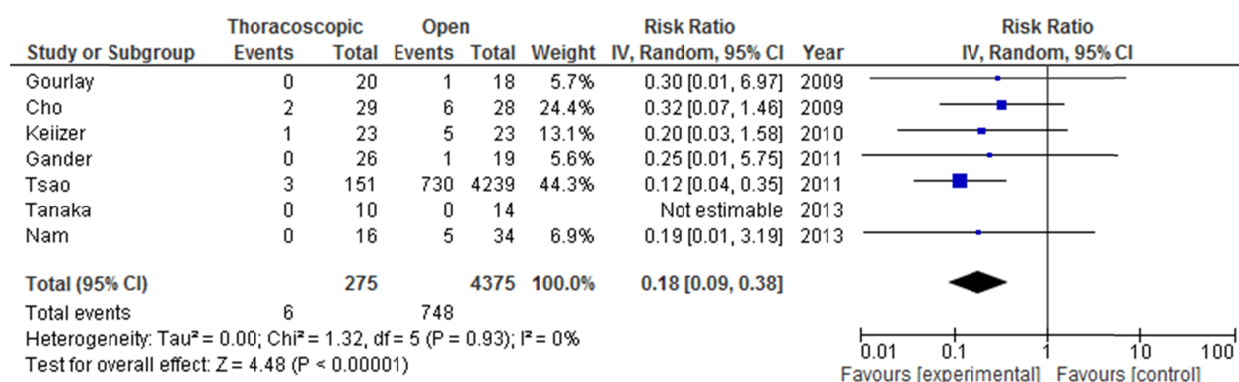
【RCT の評価】

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] $p<0.00001$)。

Study or Subgroup	Thoracoscopic		Open		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI		IV, Random, 95% CI	
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		
Keiizer	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。

内視鏡外科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 の内視鏡外科手術においては、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。内視鏡外科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, Jesudason EC. Neonatal endosurgical congenital diaphragmatic hernia repair: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2010;252(1):20-6.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates. NICE interventional procedures guidance [IPG379] 2011. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg379/evidence>.
3. Vijfhuize S, Deden AC, Costerus SA, Sloots CE, Wijnen RM. Minimal access surgery for repair of congenital diaphragmatic hernia: is it advantageous?--An open review. Eur J Pediatr Surg. 2012;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;24(1):14-9.
5. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, Thyoka M, Garriboli M, Brierley J, 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;258(6):895-900.
 6. Cho SD, Krishnaswami S, McKee JC, Zallen G, Silen ML, Bliss DW. Analysis of 29 consecutive thoracoscopic repairs of congenital diaphragmatic hernia in neonates compared to historical controls. *J Pediatr Surg.* 2009;44(1):80-6.
 7. Gourlay DM, Cassidy LD, Sato TT, Lal DR, Arca MJ. Beyond feasibility: a comparison of newborns undergoing thoracoscopic and open repair of congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg.* 2009;44(9):1702-7.
 8. McHoney M, Giacomello L, Nah SA, De Coppi P, Kiely EM, Curry JI, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: intraoperative ventilation and recurrence. *J Pediatr Surg.* 2010;45(2):355-9.
 9. Keijzer R, van de Ven C, Vlot J, Sloots C, Madern G, Tibboel D, et al. Thoracoscopic repair in congenital diaphragmatic hernia: patching is safe and reduces the recurrence rate. *J Pediatr Surg.* 2010;45(5):953-7.
 10. Gander JW, Fisher JC, Gross ER, Reichstein AR, Cowles RA, Aspelund G, et al. Early recurrence of congenital diaphragmatic hernia is higher after thoracoscopic than open repair: a single institutional study. *J Pediatr Surg.* 2011;46(7):1303-8.
 11. Tsao K, Lally PA, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011;46(6):1158-64.
 12. Nam SH, Cho MJ, Kim DY, Kim SC. Shifting from laparotomy to thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: early experience. *World J Surg.* 2013;37(11):2711-6.
 13. Tanaka T, Okazaki T, Fukatsu Y, Okawada M, Koga H, Miyano G, et al. Surgical intervention for congenital diaphragmatic hernia: open versus thoracoscopic surgery. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(11):1183-6.

CQ10 長期合併症

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)}。

【聴力障害】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, 漏斗胸, 脊柱側弯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 歳時に 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	あり症例	なし症例	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
胃食道逆流症手術	16	141	157	10.2
胃食道逆流症内科治療	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
脊柱側弯症	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(1): 49–55.
2. Koumbourlis AC, Wung JT, Stolar CJ. Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2006; 41(10): 1716–21.
3. 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? *J Pediatr Surg.* 2006; 41(5): 888–92.
4. Van Meurs KP, Robbins ST, Reed VL, Karr SS, Wagner AE, Glass P, et al. Congenital diaphragmatic hernia: long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr.* 1993; 122(6): 893–9.
5. Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2008; 121(3): 627–32.
6. Cortes RA, Keller RL, Townsend T, Harrison MR, Farmer DL, Lee H, et al. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg.* 2005; 40(1): 36–46.
7. Muratore CS, Utter S, Jaksic T, Lund DP, Wilson JM. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2001; 36(8): 1171–6.
8. Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A, Truffert P, Lequien P, Wurtz AJ, et al. Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75(1): 250–6.
9. Chen C, Friedman S, Butler S, Jeruss S, Terrin N, Tighiouart H, et al. Approaches to neurodevelopmental assessment in congenital diaphragmatic hernia survivors. *J Pediatr Surg*

2007; 42(6): 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(4): 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(4): 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)「胎児・新生児肺低形性の診断・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. 2014, pp91-9

() 付録

エビデンス評価の方法

(文献の評価～エビデンス総体の評価～エビデンスの統合)

エビデンスの強さは研究デザインのみで決定せず、報告内容を詳細に検討し、統合解析を行い評価した。

エビデンス総体:CQ に対し収集しえた研究報告を、アウトカムごと、研究デザインごとに評価し、その結果をまとめたもの。

【全体の流れ】

・CQ に対し収集した研究報告を、アウトカムごと、研究デザインごとに評価する。
 ・個々の論文について、バイアスリスク、非直接性(indirectness) を評価し、対象人数を抽出する。



・研究デザインごとにそれぞれの文献集合をまとめ、エビデンス総体として、バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確さ、出版バイアスなどを評価する。



・アウトカムごとにエビデンス総体として、エビデンスの強さを決定する。



・各アウトカムに対するエビデンスの総体評価結果を統合する。



・CQ に対する全体のエビデンスレベルを 1 つ決定する。

【文献の評価】

各論文に対する評価

・バイアスリスク(Risk of bias) : 9 項目

・非直接性 (indirectness)

(観察研究では上記 2 つに加えて)

・エビデンスの強さの評価を上げる項目

・バイアスリスク(Risk of bias) : 9 項目 (~)

・選択バイアス: 研究対象の割付の偏りにより生じるバイアス

ランダム系列生成

患者の割付がランダム化されているかについて詳細に記載されているか。

コンシールメント(割付の隠蔽)

患者を組み入れる担当者に患者の隠蔽化がなされているか。

・実行バイアス

比較される群で、介入・ケアの実行に系統的な差がある場合に生じるバイアス
盲検化

被検者は盲検化されているか、ケア供給者は盲検化されているか。

・検出(測定)バイアス

比較される群でアウトカム測定に系統的な差がある場合に生じるバイアス
盲検化

アウトカム評価者は盲検化されているか

・症例減少バイアス

比較される群で解析対象となる症例の減少に系統的な差がある場合に生じるバイアス。

ITT

ITT (Intention-to-treat) 解析の原則をかかげながらも、追跡からの脱落者に対してその原則を遵守していない。

アウトカム不完全報告

それぞれの主アウトカムに対するデータが完全に報告されていない(解析における採用・除外データを含め)。

・その他

選択アウトカム報告

研究計画書に記載されているにもかかわらず、報告しているアウトカムと報告していないアウトカムがある。

早期試験中止

利益があったとして試験を早期中止する。

その他のバイアス

“患者にとって重要なアウトカム”が妥当ではない。

クロスオーバー試験における持ち越し(carry-over) 効果がある。

クラスターランダム化比較試験における組入れバイアスがある。等

<バイアスリスク判定方法>

1. 評価法: バイアスリスク 9 項目について、

「なし/低(0)」、「中/疑い(-1)」、「高(-2)」とリスクを評価。

なし以外はコメントも記載。

2. 判定表記

・ほとんどが-2:「まとめ」 very serious risk (-2)

・3種が混じる:「まとめ」 serious risk (-1)

・ほとんどが0:「まとめ」 risk なし (0)

「-2」が「-1」の 2 倍低いという意味ではなく、「-2(とても深刻な問題)」、「-1(深刻な問題)」という程度を示す指標として用いる。

・非直接性 (indirectness)

ある研究から得られた結果が現在考えている CQ や臨床状況・集団・条件へ 適応しうる程度を示す。検討項目は以下の 4 項目である。

- 研究対象集団の違い (applicability): (例) 年齢が異なる
- 介入の違い (applicability) : (例) 薬剤の投与量, 投与方法が異なる
- 比較の違い: (例) コントロールか, 別の介入か
- アウトカム測定の違い (surrogate outcomes)

< 非直接性判定方法 >

- ・very serious indirectness (-2)
- ・serious indirectness (-1)
- ・indirectness なし (0)

.エビデンスの強さの評価を上げる項目

観察研究では, エビデンスの強さを「弱」から評価を開始するため, 評価を上げる項目も評価した。ただし, グレードをあげることができるのは, 研究の妥当性に問題ない(何らかの理由で評価が下げられていない)観察研究に限った。

効果が大きい (large effect)

大きい (large) $RR > 2$ or < 0.5 , 非常に大きい (very large) $RR > 5$ or < 0.2

(例) 介入 (治療) を行うとほとんど救命され, 行わないとほとんど死亡する

用量-反応勾配あり (dose-dependent gradient)

(例) もっと多くの量 (回数, 投与方法) を投与すれば, 有意差がでたろう

可能性のある交絡因子が提示された効果を減弱させている (plausible confounder)

(例) 介入を行った群には, 高齢者が多く, 糖尿病の患者が多かったため, 効果としての死亡率がわずかし
か改善しなかった。もし, 背景が均一化されれば, 大きな有意差が出ていたろう。

< 上昇要因判定方法 >

「低(0)」、「中(+1)」、「高(+2)」と評価。

【エビデンス総体の評価】

・研究デザイン毎に, それぞれのアウトカムで, 全論文に対して以下のグレードを下げる 5 要因を評価した。

バイアスリスク (risk of bias 9 項目)

非直接性

非一貫性 (inconsistency)

アウトカムに関連して抽出されたすべて (複数) の研究をみると, 報告により治療効果の推定値が異なる (すなわち, 結果に異質性またはばらつきが存在する) ことを示し, 根本的な治療効果に真の差異が存在する

不精確さ (imprecision)

サンプルサイズやイベント数が少なく, そのために効果推定値の信頼区間が幅広い。プロトコールに示され

た予定症例数が達成されていることが必要。

出版バイアス(publication bias)

研究が選択的に出版されることで、根底にある益と害の効果が系統的に過小評価または過大評価されることをいう

< 判定方法 >

- ・very serious (-2)
- ・serious (-1)
- ・no serious (0)

・観察研究ではエビデンス上昇 3 要因についても評価する。

効果が大きい (large effect)

用量-反応勾配あり (dose-dependent gradient)

可能性のある交絡因子が提示された効果を減弱させている (plausible confounder)

エビデンスの質(強さ)の評価

エビデンスの質	定義
High (強)	真の効果が効果推定値に近いという確信がある。
Moderate (中)	効果推定値に対し、中等度の確信がある。真の効果が効果推定値に近いと考えられるが、大幅に異なる可能性もある。
Low (弱)	効果推定値に対する確信には限界がある。真の効果は効果推定値とは大幅に異なる可能性がある。
Very Low (とても弱い)	効果推定値に対しほとんど確信がもてない。真の効果は効果推定値とは大幅に異なるものと考えられる。

・初期評価のエビデンスの質(強さ)は、RCT は High (強)から、観察研究(コホート研究や症例対照研究)は Low(弱)から評価を開始し、評価を下げる項目、上げる項目(観察研究のみ)を評価検討し、エビデンスの質(強さ)を決定した。

【エビデンスの統合】

・アウトカム毎に評価されたエビデンスの強さを統合し、CQ に対するエビデンスの総括(overall evidence)を提示した。

・重大なアウトカム全般においてエビデンスの質が異なり、かつ各アウトカムが異なる方向を示す場合(利益の方向と害の方向)は、いかなる重大なアウトカムに関しても最も低いエビデンスを全体的なエビデンスの質とした。

・重大なアウトカム全般においてエビデンスの質が異なり、かつ全てのアウトカムが同じ方向を示す場合(利益の方向または害の方向のいずれか)は、重大なアウトカムのうち、最も高いエビデンスの質で、また単独でも介入を推奨するのに十分なアウトカムによって全体的なエビデンスの質が決定した。ただし、利益と不利益のバランスが不確実ならば、エビデンスの質が最も低いものとした。

推奨の強さの判定

- ・推奨の強さは「1.強い」、「2.弱い」と記載した。明確な推奨ができない場合、推奨の強さは「なし」とした。
- ・推奨の強さはシステマティックレビューチームが作成したサマリーレポートの結果を基に判定し、その際、重大なアウトカムに関するエビデンスの強さ、益と害、価値観や好み、コストや資源の利用なども十分に考慮した。

推奨度の定義とガイドライン利用者別の意味

	強い推奨	弱い推奨
定義	介入の望ましい効果(利益)が望ましくない効果(害・負担・コスト)を上回る、または下回る確信が強い。	介入の望ましい効果(利益)が望ましくない効果(害・負担・コスト)を上回る、または下回る確信が弱い。
患者にとって	この状況下にあるほぼ全員が推奨される行動を望み、望まない人はごくわずかである。	この状況下にある人の多くが提案される行動を望むが、望まない人も多い。
臨床医にとって	ほぼ全員が推奨される行動を受けべきである。ガイドラインに準じた推奨を遵守しているかどうかは、医療の質の基準やパフォーマンス指標としても利用できる。個人の価値観や好みに一致した決断を下すために正式な決断支援ツールを必要とすることはないと考えられる。	患者によって選択肢が異なることを認識し、各患者が自らの価値観や好みに一致したマネジメント決断を下せるよう支援しなくてはならない。個人の価値観や好みに一致した決断を下すための決断支援ツールが有効であると考えられる。
政策決定者にとって	ほとんどの状況下で、当該推奨事項を、パフォーマンス指標として政策に採用できる。	政策決定のためには多数の利害関係者を巻き込んで実質的な議論を重ねる必要がある。パフォーマンス指標においては、管理選択肢について十分な検討がなされたかという事実注目する必要がある。

推奨の強さの決定に影響する要因

エビデンスの質

全体的なエビデンスが強いほど、推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。

望ましい効果(益)と望ましくない効果(害)のバランス (コストは含まず)

益と害の差が大きいほど、推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。

価値観や好み

価値観や好みに確実性(一貫性)があるほど、「強い」とされる可能性が高くなる。

正味の利益がコストや資源に見合うかどうか

コストに見合った利益があることが明らかであるほど、「強い」とされる可能性が高くなる。

引用文献リスト

質的統合 採用文献

CQ2	
Brindle 2010	Brindle ME, Ma IW, Skarsgard ED. Impact of target blood gases on outcome in congenital diaphragmatic hernia (CDH). <i>Eur J Pediatr Surg.</i> 2010;20(5):290-3.
Cacciari 2001	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. <i>Eur J Pediatr Surg.</i> 2001;11(1):3-7.
Chiu 2006	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? <i>J Pediatr Surg.</i> 2006;41(5):888-92.
Desfrere 2000	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. <i>Intensive Care Med.</i> 2000;26(7):934-41.
Kuluz 2010	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. <i>J Pediatr Surg.</i> 2010;45(4):698-702.
Ng 2008	Ng GY, Derry C, Marston L, Choudhury M, Holmes K, Calvert SA. Reduction in ventilator-induced lung injury improves outcome in congenital diaphragmatic hernia? <i>Pediatr Surg Int.</i> 2008;24(2):145-50.
永田 2012	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.
中條 2006	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. <i>日本小児外科学会雑誌.</i> 2006;42(1):11-5.

CQ3	
Finer 1997	Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide in respiratory failure in the newborn infant. <i>Semin Perinatol.</i> 1997;21(5):426-40.
Finer 2000	Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide therapy for the newborn infant. <i>Semin Perinatol.</i> 2000;24(1):59-65.

Finer 2006	Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2006(4):CD000399.
NINOS 1997	The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group(NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). <i>Pediatrics.</i> 1997;99(6):838-45.
NINOS 2000	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). <i>J Pediatr Surg.</i> 2000;136(5):611-7.
Jacobs 2000	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. <i>Crit Care Med.</i> 2000;28(3):872-8.
Kim 2007	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. <i>J Korean Med Sci.</i> 2007;22(4):687-92.
Okuyama 2002	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. <i>J Pediatr Surg.</i> 2002;37(8):1188-90.
Oliveira 2000	Oliveira CA, Troster EJ, Pereira CR. Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a meta-analysis. <i>Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.</i> 2000;55(4):145-54.
Pawlik 2009	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. <i>Pediatrics.</i> 2009;123(1):e17-24.
古賀 2006	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. <i>大分県立病院医学雑誌.</i> 2006;35:14-6.
木内 2002	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. <i>大阪府立母子保健総合医療センター雑誌.</i> 2002;17(1-2):95-100.
木内 1999	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. <i>日本集中治療医学会雑誌.</i> 1999;6(1):21-7.

CQ4	
Abdel-Latif 2011	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.
Colby 2004	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.
Lally 2004	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.
Lotze 1994	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.
Moya 2003	Moya Fernando R, Lally Kevin P, Moyer Virginia A, Blakely Martin L. Surfactant for newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. Cochrane Database Syst Rev. 2003(2):CD004209.
Stevens 2007	Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, 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.
Van Meurs 2004	Van Meurs K, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? J Pediatr. 2004;145(3):312-6.

CQ6	
Bloss 1980	Bloss RS, Turmen T, Beardmore HE, Aranda JV. Tolazoline therapy for persistent pulmonary hypertension after congenital diaphragmatic hernia repair. J Pediatr Surg. 1980;97(6):984-8.
Bos 1993	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.
Shiyanagi 2008	Shiyanagi 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.
照井 2014	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 学会雑誌. 2014;50(1):84-6.

CQ7	
-----	--

Atkinson 1992	Atkinson JB, Poon MW. ECMO and the management of congenital diaphragmatic hernia with large diaphragmatic defects requiring a prosthetic patch. <i>J Pediatr Surg.</i> 1992;27(6):754-6.
Bailey 1989	Bailey PV, Connors RH, Tracy TF Jr et al. A critical analysis of extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia. <i>Surgery.</i> 1989 ;106(4):611-6.
D'Agostino 1995	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. <i>J Pediatr Surg.</i> 1995;30(1):10-5.
Heiss 1989	Heiss K, Manning P, Oldham KT, Coran AG, Polley TZ, Jr., Wesley JR, et al. Reversal of mortality for congenital diaphragmatic hernia with ECMO. <i>Ann Surg.</i> 1989;209(2):225-30.
Kays 1999	Kays DW, Langham MR, Jr., Ledbetter DJ, Talbert JL. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. <i>Ann Surg.</i> 1999;230(3):340-51.
Keshen 1997	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. <i>J Pediatr Surg.</i> 1997;32(6):818-22.
Langham 1987	Langham MR Jr, Krummel TM, Bartlett RH et al. Mortality with extracorporeal membrane oxygenation following repair of congenital diaphragmatic hernia in 93 infants. <i>J Pediatr Surg.</i> 1987;22:1150-4
Lessin 1995	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? <i>J Am Coll Surg.</i> 1995;181(1):65-71.
McGahren 1997	McGahren ED, Mallik K, Rodgers BM. Neurological outcome is diminished in survivors of congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. <i>J Pediatr Surg.</i> 1997;32(8):1216-20.
Morini 2006	Morini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. <i>Eur J Pediatr Surg.</i> 2006;16(6):385-91.
Mugford 2008	Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2008(3):CD001340.
Nagaya 1993	Nagaya M, Tsuda M, Hiraiwa K et al. Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO): applications and results in patients with congenital diaphragmatic hernia. <i>Pediatr Surg Int</i> 1993; 8: 294-297

Okazaki 2003	Okazaki T, Kohno S, Hasegawa S, Urushihara N, Yoshida A, Kawano S, et al. Congenital diaphragmatic hernia: efficacy of ultrasound examination in its management. <i>Pediatr Surg Int.</i> 2003;19(3):176-9.
Redmond 1987	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. <i>J Pediatr Surg.</i> 1987;22:1143-9.
Somaschini 1999	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. <i>Eur J Pediatr.</i> 1999;158(10):780-4.
Stege 2003	Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. <i>Pediatrics.</i> 2003;112(3 Pt 1):532-5.
UK 1996	UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trail Group. <i>Lancet.</i> 1996;348(9020):75-82.
vd Staak 1995	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. <i>J Pediatr Surg.</i> 1995;30(10):1463-7.
Weber 1998	Weber TR, Kountzman B, Dillon PA, Silen ML. Improved survival in congenital diaphragmatic hernia with evolving therapeutic strategies. <i>Arch Surg.</i> 1998;133(5):498-503.
West 1992	West KW, Bengston K, Rescorla FJ, Engle WA, Grosfeld JL. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. <i>Ann Surg.</i> 1992;216(4):454-62.
Wilson 1997	Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. <i>J Pediatr Surg.</i> 1997;32(3):401-5.

CQ8	
Breaux 1991	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. <i>J Pediatr Surg.</i> 1991;26(3):333-8.
Cartlidge 1986	Cartlidge PH, Mann NP, Kapila L. Preoperative stabilisation in congenital diaphragmatic hernia. <i>Arch Dis Child.</i> 1986;61(12):1226-8.
Coughlin 1993	Coughlin JP, Drucker DE, Cullen ML, Klein MD. Delayed repair of congenital diaphragmatic hernia. <i>Am Surg.</i> 1993;59(2):90-3.
de la Hunt 1996	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. <i>J Pediatr Surg.</i> 1996;31(11):1554-6.
Desfrere 2000	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. <i>Intensive Care Med.</i> 2000;26(7):934-41.
Hodgson 2000	Hodgson RE, Bosenberg AT, Hadley LG. Congenital diaphragmatic hernia repair--impact of delayed surgery and epidural analgesia. <i>S Afr J Surg.</i> 2000;38(2):31-5.
Holinger 2014	Hollinger LE, Lally PA, Tsao K, Wray CJ, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Groupe. A risk-stratified analysis of delayed congenital diaphragmatic hernia repair: does timing of operation matter? <i>Surgery.</i> 2014;156(2):475-82.
Kamata 1998	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. <i>Pediatr Surg Int.</i> 1998;13(8):542-6.
Kurosaki 1998	Kurosaki N, Ohbatake M, Ashizuka S, Hisamatsu T, Ayabe H, Fukuda M, et al. <i>Acta Med Nagasaki.</i> 1998;43(1-2):55-7.
Langer 1988	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? <i>J Pediatr Surg.</i> 1988;23(8):731-4.
Moyer 2002	Moyer V, Moya F, Tibboel R, Losty P, Nagaya M, Lally KP. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2002(3):CD001695.
Nakayama 1991	Nakayama DK, Motoyama EK, Tagge EM. Effect of preoperative stabilization on respiratory system compliance and outcome in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. <i>J Pediatr.</i> 1991;118(5):793-9.
Nawaz 1999	Nawaz A, Shawis R, Matta H, Jacobsz A, Al-Salem A. Congenital diaphragmatic hernia: The impact of preoperative stabilization on outcome. <i>Ann Saudi Med.</i> 1999;19(6):541-3.
Nio 1994	Nio M, Haase G, Kennaugh J, Bui K, Atkinson JB. A prospective randomized trial of delayed versus immediate repair of congenital diaphragmatic hernia. <i>J Pediatr Surg.</i> 1994;29(5):618-21.
Okuyama 2002	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. <i>J Pediatr Surg.</i> 2002;37(8):1188-90.
Reickert	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. <i>Surgery</i> . 1996;120(4):766-3.
Serrano	Serrano P, Reyes G, Lugo-Vicente H. Congenital diaphragmatic hernia: mortality determinants in a Hispanic population. <i>P R Health Sci J</i> . 1998;17(4):317-21.
Wilson 1992	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. <i>J Pediatr Surg</i> . 1992;27(3):368-5.
岩崎 2002	岩崎稔, 大浜用克, 西寿治, 山本弘, 新開真人, 新井宏雅, 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. <i>日本小児外科学会雑誌</i> . 2002;38(4):682-7.
今泉 1996	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. <i>埼玉県医学会雑誌</i> . 1996;30(6):1413-7.
大畠 1997	大畠雅之, 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. <i>日本小児外科学会雑誌</i> . 1997;33(6):983-9.

CQ9	
Bishay 2013	Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, Thyoka M, Garriboli M, Brierley J, et al. Hypercapnia and acidosis during open and thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: results of a pilot randomized controlled trial. <i>Ann Surg</i> . 2013;258(6):895-900.
Cho 2009	Cho SD, Krishnaswami S, McKee JC, Zallen G, Silen ML, Bliss DW. Analysis of 29 consecutive thoracoscopic repairs of congenital diaphragmatic hernia in neonates compared to historical controls. <i>J Pediatr Surg</i> . 2009;44(1):80-6.
Dingemann 2014	Dingemann C, Ure B, Dingemann J. Thoracoscopic procedures in pediatric surgery: what is the evidence? <i>Eur J Pediatr Surg</i> . 2014;24(1):14-9.
Gander 2011	Gander JW, Fisher JC, Gross ER, Reichstein AR, Cowles RA, Aspelund G, et al. Early recurrence of congenital diaphragmatic hernia is higher after thoracoscopic than open repair: a single institutional study. <i>J Pediatr Surg</i> . 2011;46(7):1303-8.
Gourlay 2009	Gourlay DM, Cassidy LD, Sato TT, Lal DR, Arca MJ. Beyond feasibility: a comparison of newborns undergoing thoracoscopic and open repair of congenital diaphragmatic hernias. <i>J Pediatr Surg</i> . 2009;44(9):1702-7.
Keijzer 2010	Keijzer R, van de Ven C, Vlot J, Sloots C, Madern G, Tibboel D, et al. Thoracoscopic repair in congenital diaphragmatic hernia: patching is safe and reduces the recurrence rate. <i>J Pediatr Surg</i> . 2010;45(5):953-7.
Lansdale 2010	Lansdale N, Alam S, Losty PD, Jesudason EC. Neonatal endosurgical congenital diaphragmatic hernia repair: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Surg</i> .

	2010;252(1):20-6.
McHoney 2010	McHoney M, Giacomello L, Nah SA, De Coppi P, Kiely EM, Curry JI, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: intraoperative ventilation and recurrence. <i>J Pediatr Surg.</i> 2010;45(2):355-9.
Nam 2013	Nam SH, Cho MJ, Kim DY, Kim SC. Shifting from laparotomy to thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: early experience. <i>World J Surg.</i> 2013;37(11):2711-6.
NICE 2011	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates. NICE interventional procedures guidance [IPG379] 2011. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ipg379/evidence .
Tanaka 2013	Tanaka T, Okazaki T, Fukatsu Y, Okawada M, Koga H, Miyano G, et al. Surgical intervention for congenital diaphragmatic hernia: open versus thoracoscopic surgery. <i>Pediatr Surg Int.</i> 2013;29(11):1183-6.
Tsao 2011	Tsao K, Lally PA, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. <i>J Pediatr Surg.</i> 2011;46(6):1158-64.
Vijfhuize 2012	Vijfhuize S, Deden AC, Costerus SA, Sloots CE, Wijnen RM. Minimal access surgery for repair of congenital diaphragmatic hernia: is it advantageous?--An open review. <i>Eur J Pediatr Surg.</i> 2012;22(5):364-73.

その他の引用文献

CQ1
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. <i>Neonatology</i> . 2010;98(4):354-64.
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」総括・分担研究報告書. 2013, pp17-26.
CQ2-1
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」総括・分担研究報告書. 2013, pp17-26.
CQ2-2
van den Hout L, Tibboel D, Vijfhuizen S, te Beest H, Hop W, Reiss I, et al. The VICI-trial: high frequency oscillation versus conventional mechanical ventilation in newborns with congenital diaphragmatic hernia: an international multicentre randomized controlled trial. <i>BMC Pediatr</i> . 2011;11:98.
CQ4
Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. <i>AMA J Dis Child</i> . 1959;97(5, Part 1):517-23.
CQ5
Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2011(12):CD003662.
Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2003(1):CD001144.
CQ6
Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. <i>J Perinatol</i> . 2012;32(8):608-13.
Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2011;(8):CD005494.
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

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

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

Ladd WE, Gross RE. Surgical anastomoses between the biliary and intestinal tracts of children. *Ann Surg.* 1940; 112(1): 51-63.

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.

臼井規朗, 田口智章, 永田公二. 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」総括研究報告書. 2012, pp94-9.

CQ10

Nakayama DK, Motoyama EK, Mutich RL, Koumbourlis AC. Pulmonary function in newborns after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol.* 1991; 11(1): 49-55.

Koumbourlis AC, Wung JT, Stolar CJ. Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2006; 41(10): 1716-21.

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? *J Pediatr Surg.* 2006; 41(5): 888-92.

Van Meurs KP, Robbins ST, Reed VL, Karr SS, Wagner AE, Glass P, et al. Congenital diaphragmatic hernia: long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr.* 1993; 122(6): 893-9.

Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2008; 121(3): 627-32.

Cortes RA, Keller RL, Townsend T, Harrison MR, Farmer DL, Lee H, et al. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg.* 2005; 40(1): 36-46.

Muratore CS, Utter S, Jaksic T, Lund DP, Wilson JM. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2001; 36(8): 1171-6.

Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A, Truffert P, Lequien P, Wurtz AJ, et al. Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *Ann Thorac Surg.* 2003;

75(1): 250-6.
Chen C, Friedman S, Butler S, Jeruss S, Terrin N, Tighiouart H, et al. Approaches to neurodevelopmental assessment in congenital diaphragmatic hernia survivors. <i>J Pediatr Surg</i> 2007; 42(6): 1052-6.
Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. <i>Clin Perinatol</i> . 1996; 23(4): 873-87.
Vanamo K, Rintala RJ, Lindahl H, Louhimo I. Long-term gastrointestinal morbidity in patients with congenital diaphragmatic defects. <i>J Pediatr Surg</i> . 1996; 31: 551-4.
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)「胎児・新生児肺低形性の診断・治療実態に関する調査研究」総括・分担研究報告書. 2014, pp91-9

外部評価のまとめ

パブリックコメント

目的	一般の方を含めた幅広い方々からの意見を反映させる
方法	期間: 2015年1月1日～1月31日 評価者: 一般の方・医療関係者 ツール: インターネット上のホームページ その他: 回答者の制限は行なわず, 医療関係者はもとより患者ご家族を含む一般の方々から幅広いご意見を頂いた。回答は匿名で行なわれ, CQ 毎の個別のご意見とガイドライン全体へのご意見を頂いた。
経過	2015年1月1日～1月31日, インターネット上でパブリックコメントを募集 2015年3月3日 パブリックコメントに対する回答を掲載
結果	「パブリックコメントの結果」に別途示す。

日本小児外科学会

目的	小児外科医の意見を反映させる
方法	期間: 2015年5月27日～9月16日 評価者: 日本小児外科学会 理事会および学術・先進医療検討委員会
経過	2015年5月27日 日本小児外科学会 学術・先進医療検討委員会に外部評価を依頼 2015年6月25日 学術・先進医療検討委員会の回答を頂く 2015年6月25日 修正後の改訂版を学術・先進医療検討委員会に再提出 2015年7月12日 日本小児外科学会理事会での審議の後, 回答を頂く 2015年9月8日 修正後, 外部評価結果後の改訂版を理事会に提出 2015年9月16日 日本小児外科学会理事会の承認を頂く
結果と対応	1) CQ1 に呼吸・循環などとともに体温についての記載があったほうが良いと思いました。 ご指摘の通り, 新生児 CDH に対する初期治療において体温管理は非常に重要です。ただ, 今回参考にした EURO CDH Consortium の標準治療プロトコールにおいては, 体温管理に関する記載はありませんでした。体温管理の問題が CDH に特化したものではなく, 新生児医療全般に関するものであるためと思われます。そのため, 本ガイドラインにおいても体温管理に関して記載しませんでした。本ガイドラインは作成委員会による「教科書」ではなく, 文献的な裏づけのある内容の Review という立場をとっておりますことをご理解下さい。 2) CQ8 レポートのまとめ: 「HFO や NO, サーファクタント… , 生命予後が改善したために, 待機手術の有用性を示唆する報告が多い」と記載されていますが, CQ2-2, CQ-4 の結果とすこし異なるのが, 少し気になります。 ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通り, ガイドライン全体の論旨と整合性を図るため, 以下の如く内容を変更いたしました。 「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

	<p>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」</p> <p>「新生児医療全般の進歩に加えて、HFO や NO 吸入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」</p> <p>また同様の理由により、2 つ前の文から「肺サーファクタント」を削除いたしました。</p> <p>3) 内視鏡外科手術のところ、stabilization についての記載があってもいいかなと思いました。</p> <p>ご指摘の通り、CDH に対する内視鏡外科手術の施行に際して、患児の呼吸循環状態の安定化は極めて重要です。しかしどこまで安定させれば安全に内視鏡外科手術を完遂できるかに関しては、まだ答えが出ていません。そのため、本ガイドラインにおいては、各論文における胸腔鏡手術の適応基準を表として掲載し、コンセンサスに関しては今後の課題と結論付けました。一方、Stabilization の概念は内視鏡外科手術だけでなく、CDH の手術全般に対するものであると考えます。また、開腹手術に対する Stabilization と内視鏡外科手術に対する Stabilization とでは目標とする内容が異なることが予想されます。そのため、CQ9「内視鏡外科手術」の項で Stabilization の概念を取り扱った場合、論旨が複雑になってしまい、混乱を招く可能性を危惧します。Stabilization に関しては CQ8「最適な手術時期」の項で議論しつくされていることもあり、CQ9「内視鏡外科手術」の記載内容に関しては現状維持とさせていただきます。貴重なご意見をありがとうございました。今後の課題として受け取らせていただきます。</p> <p>(Minor revision を除き、ご意見とその対応を掲載)</p>
--	--

日本周産期・新生児医学会

目的	周産期・新生児医療に携わる医療関係者の意見を反映させる
方法	期間： 2015 年 6 月 30 日～9 月 18 日 評価者： 日本周産期・新生児医学会 理事会および学術委員会・理事会
経過	2015 年 6 月 30 日 日本周産期・新生児医学会に外部評価を依頼 2015 年 9 月 7 日 日本周産期・新生児医学会 学術委員会の回答を頂く 2015 年 9 月 8 日 外部評価結果後の改訂版を提出 2015 年 9 月 18 日 日本周産期・新生児医学会 理事会の承認を頂く
結果	「新生児先天性横隔膜ヘルニア(CDH)診療ガイドライン」の検証結果報告 検証方法 日本周産期・新生児医学会（以下、当学会）の学術委員会（以下、当委員会）の委員・幹事 8 人（委員長を除き、産婦人科（A 領域）3 名、小児科（B 領域）3 名、小児外科（C 領域）2 名）がガイドラインの検証を行った。それぞれが専門家としての意見を当委員会委員長に報告し、集められた意見をもとに委員長が報告書案を作成した。この案について通信学術委員会で審議を行い、全会一致で本報告書を承認した。

	<p>総評</p> <p>本ガイドラインについて、その臨床的意義を認め、かつ特に大きな修正が必要とされる問題点がないことを確認した。</p> <p>本ガイドラインは、日本を含む世界の過去の先天性横隔膜ヘルニアの診療に関する論文を検索・検討し、10の Clinical Questions をあげ、その内、8 つについては、Systematic Review ないし Meta-Analysis を行い、2 つについては、論文内容の検討のみを行い、回答が作成されていた。CQ の作成は概ね、妥当と考えられた。回答について、全ての CQ でエビデンスレベルが D の「非常に弱い」であり、CQ1, CQ2-1, CQ3, CQ10 を除くほぼ全てで推奨の強さが 2 の「提案する」ないし「推奨なし」であることを確認した。エビデンスレベルの高い論文があまりないことから、その意味で、強い推奨が行えないことは妥当と考えられた。</p> <p>この結果は世界の CDH をとりまく現状の正確な把握と言う意味では大変大きな意義があるものの、ECMO の適応基準や手術時期の選択など、個々の診療現場で実際に行うべき治療法の選択に必ずしも回答を与えていない点は今後の課題である。その最大の理由は、ガイドラインでも述べられているが、「重症度」が非常に幅の広い疾患で、重症度の定義と分類および、それに合わせた介入・解析が過去にほとんどなされていないことがあげられる。また、これもガイドラインで述べられているが、急速に進む医療においては、historical control をおくこと自体が大変困難であることがもう一つの理由にあげられる。これらの解決は今後も決して容易ではないが、予定されている 5 年後の改訂に向けて入念な準備がなされ、先天性横隔膜ヘルニアの診療に携わる現場の実際の治療法の選択に、より具体的に答えられる改訂版ガイドラインの発行が期待される。</p> <p>(Minor revision を除いたご意見を掲載)</p>
--	---

森 臨太郎先生

目的	公衆衛生の専門家のご意見を反映させる
方法	国立成育医療研究センター森 臨太郎に AGREE 評価を依頼した。
経過	<p>2015 年 5 月 27 日 森 臨太郎に AGREE 評価を依頼</p> <p>2015 年 6 月 1 日 ご回答を頂く</p> <p>2015 年 9 月 8 日 外部評価結果後の改訂版を提出</p> <p>2015 年 9 月 9 日 ご承認を頂く</p>
結果	<p>総評</p> <p>本ガイドラインは日本における先天性横隔膜ヘルニアの診療に関して、その大枠について診療の方針を示すことで標準化に資するために作成されたガイドラインである。全般的には日本医療機能評価機構 Minds で示されている診療ガイドライン作成の手引きに沿って、その診療に携わる小児外科を中心に、新生児科や産婦人科などの各領域の専門家により、真摯に作成されたガイドラインである。AGREEII での評点(領域1:21点,領域2:15点,領域3:39点,領域4:15点,領域5:11点,領域6:7点,総合評価:5点)上、1)患者代表を含めてすべての専門領域の専門家が平等に参加している</p>

	<p>か、2)医療経済学的視点で検討し、意見が取り入れられたか、3)どのように導入するのがよいのか、指標などは作成されているか、4)今後の改訂が明示されているか、5)各個人の利益の相反について明示化されているか、といった項目で改善が期待される。パブリックコメントでは、患者家族からの積極的なコメントがあり、それに対する対応や、平易な言葉での説明など、さまざまな配慮がなされていて好感が持てるが、作成者の中心は小児外科や小児科の医師であり、病気の性質上難しい点もあるが、ガイドラインの表現のみならず、アウトカム設定などでも看護職や患者家族、公衆衛生の専門家などの貢献があるとよりバランスが取れる印象である。ガイドライン作成の手引きに沿って作成されていることもあり、実際に導入になると別の形が作成されることが望ましい。内容を組みなおして、短くわかりやすくしたものや、患者家族への説明に用いられるようなものなどが考えられる。さらに、ガイドラインの浸透を観察するためにも、どのような指標を用いるとその浸透が測定できるのか、といった点も考慮が必要である。また、原則的には外部評価者も複数、方法論の専門家と診療領域の専門家が検討する方がよいと考えられる。</p>
対応	患者家族への説明に用いることができるような、一般向けの疾患説明を追加した。

パブリックコメントの結果

パブリックコメントとして頂いたご意見と、それに対するガイドライン作成委員会の回答を示す(個人情報保護の観点から、内容を一部変更した部分あり)。

ガイドライン全般に対するご意見と回答

ガイドライン全般	
お立場	患者家族
<p>医療従事者の皆様の奔走により助けられた我が家の娘は、地域小学校の支援学級に在籍しています。当時、ネット上の情報は予後の悪さばかり出ていました。患児の親御さんが掲示板で話す内容は残念な話ばかりで先を楽観出来るものではないものばかりだったと思います。これを読んでいれば私はもっと医師や看護師の方々に娘に何が必要で何をしているのかを理解する事ができたのかもしれないと、感じています。将来を悲観するだけではなく治療を見守る事ができたのではないかと考えます。正直、呼吸器の数字も点滴の中身も治療の中身も何が起きているのか理解をする事はできてはいませんでした。</p> <p>CQ1～10まで改めて熟読し、当時、娘が受けていた治療内容をようやく理解したところです。特に長期的フォローアップの必要性は強く感じます。乳幼児の頃はただ完治に向けて前を見るだけでしたが、就学期に入り定型発達児さんとの成長、発達の差を感じる事が多くありました。心疾患児の親の会では呼吸器管理されたお子さんや呼吸不全を起こしたお子さんと自閉症、発達障害の関係性があるのではないかと話す話も出ています。CDHのお子さんでも呼吸器管理、呼吸不全を経験した方は少なくないはずです。</p> <p>残念ながらCDHの親の会は日本にはないように思われます。諸外国にはある事はHPで確認しました。情報交換の場があれば、良いのにと思わなくもありません。</p> <p>我が家の娘も発達障害、軽度知的遅滞があります。低身長も経過観察中ですし、胸郭変形、脊柱側彎症も抱えています。一つ一つは重度のものではないかもしれませんが、私生活に小さな影響は与えています。乳児の頃を思い出せば、胃食道逆流症、哺乳障害もあったかと思えます。成長とともに改善された部分も多々ありますが、当時は不安でした。</p> <p>何もなく成長されるお子さんもたくさんいらっしゃると思います。が、何かしらリスクを背負う可能性もある事実が分かれば、早期療育などでQOLの向上も望めるのではないかと考えています。</p> <p>回答：貴重なご意見をありがとうございました。本ガイドラインが難しい治療の内容をご家族が理解する一助になればと考えております。また、長期フォローの重要性に関するご指摘にもありますように、長期フォローの重要性がCQ10により広く理解され、実践されることを願っております。</p>	

ガイドライン全般	
お立場	医師
<p>ガイドライン作成ご苦労様です。</p> <p>産婦人科学会との兼ね合いの問題もあるとは思いますが、小児外科学会で度々議論されてきた出生前診断による重症度分類に触れられていないのが非常に残念です。LT比は胎児期を通して容易に安定して評価可能であり、臼井分類は予後に非常によく相関するとの報告があると思います。国際学会ではLHRが優勢だとは思いますがガイドライン作成を契機に今まで本邦で議論、報告されてきたことを礎として胎児診断例のガイドラインが作成されることを祈念します。</p>	

Okuyama H et al The Japanese experience with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review. *Pediatr Surg Int.* 2011 Apr;27(4):373-8.

Masumoto K et al Improvement in the outcome of patients with antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia using gentle ventilation and circulatory stabilization. *Pediatr Surg Int.* 2009 Jun;25(6):487-92.

Tsukimori K et al The lung-to-thorax transverse area ratio at term and near term correlates with survival in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med.* 2008 May;27(5):707-13.

Usui N et al The lung to thorax transverse area ratio has a linear correlation with the observed to expected lung area to head circumference ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg.* 2014 Aug;49(8):1191-6.

回答： 貴重なご意見をありがとうございました。本ガイドラインは新生児 CDH に対する治療に焦点をあてたものとして計画されたため、胎児診断・治療に関しては一切触れておりません。ご指摘の通り、胎児期の情報が予後評価において重要な意味を持つことは明らかですので、今後の課題として受け取らせていただきます。

ガイドライン全般

お立場

医師

新生児先天性横隔膜ヘルニアは、私どもの施設でも難渋する疾患です。その管理は、個々の例で日々悩みながら診療にあたっているのが現状です。今回のガイドライン作成の努力は大変であったと感じます。コメントです。

ガイドラインはエキスパートオピニオンによるものでしょうか？明記していただけるとありがたいです。

本ガイドラインは、CQ1とCQ10を除き、いわゆるエキスパートオピニオンにより作成されたものではありません。科学的根拠を系統的文献検索とメタ解析により解析した結果です。最終的な文言と推奨度の決定は、CDH 研究グループ会議において、インフォーマルコンセンサス法を用いて行っており、その際にエキスパートによる意見も加味されてはおります。また、医療従事者ならびに一般の方を対象としたパブリックコメントも最終稿に反映させていきます。

現時点での重症の定義を示していただけるとありがたいです。

大変重要なご指摘と考えます。しかし、重症度の判断には多種の要素が関係し、診断に関するガイドライン自体、方法論が確立されていないため、現段階において重症 CDH の定義を正確に行なうことは困難であり、明確な基準を提示することはできませんでした。今後の課題として受け取らせていただきます。

CQ の回答に対し明確に優劣を決め難いとは思いますが、推奨レベルを示していただけると参考になります。

本ガイドラインにおけるエビデンスレベルおよび推奨レベルの決定には、GRADE system を用いました。従来よく見られていた A～D のグレード分類では、エビデンスレベルと推奨レベルが組み合わさった形になっていましたが、GRADE system では、両者を独立に評価する構造になっています。エビデンスレベルは A～D の 4 段階、推奨レベルは強い（「実施する」または「実施しない」ことを推奨する）と弱い（「実施する」または「実施しない

い」ことを提案する)の2段階になっています。本ガイドラインが発刊される際には、本邦において依然なじみの少ない GRADE system の説明を十分行なうよう留意いたします。

このガイドライン作成にあたって、各先生方で、もっとも重要とお考えになった参考文献を付記していただくと回答に対する理解が得られると思います。

本ガイドラインは、CQ1とCQ10を除いてメタ解析による評価の結果です。医療者用の解説においては、参考文献が逐一提示されております。ガイドライン全体としても、各CQにおいても、“最も重要な”参考文献をひとつにしぼることは困難と考えています。

ガイドライン全般	
お立場	患者家族
<p>わが子は先天性横隔膜ヘルニアだったため、35週で帝王切開後、即人工呼吸器をとりつけ、集中治療室で時期を待ち、生後3日目に手術し、命を取り留めました。</p> <p>高齢での出産予定だった為、何が起こるか分からないからと、大学病院の産婦人科にかかっていました。大学病院の産婦人科は先天性横隔膜ヘルニアだとわかると小児外科と連携して対応してくれました。また生まれてきた子への担当外科医の処置が適切だったであろうため、今も元気に過ごしています。</p> <p>医療処置については、素人には正直、まったくわかりません。担当医を信じて任せるしかないと思います。</p> <p>ですから、全ての患者さんに適切な医療が施されるべく、このようなガイドラインが作成されることには賛成です。</p> <p>回答：貴重なご意見をありがとうございました。本ガイドラインが治療の内容をご家族が理解し、医療者とともに治療における意思決定をする際の一助になればと考えております。</p>	

ガイドライン全般	
お立場	患者家族
<p>検診にて異常が見つかり、男児を緊急帝王切開にて出産しました。予定通り手術を受け、左横隔膜全損で重度でした。術後、肺低形成のため肺高血圧症にて一時回復に向かうも全身の浮腫が進み亡くなりました。検診で病気がわかった時色々調べましたが、情報が少なく、今でも息子が受けた治療以外の有効な方法が無かったのか、胎児治療についても日本では行っていないとなっていたが本当に無いのか、病院の選び方によっては助かったのかなどの思いがあります。今回、このガイドラインを知り、今後息子と同じような病気の子が、また親が納得いく最善の治療をうけられるようになればと思います。ガイドラインを読み息子のうけていた治療は、しっかりとしたものであったと少し思うことができました。</p> <p>回答：貴重なご意見をありがとうございました。本ガイドラインがご家族への情報源の一つとなり、医療者とともに治療における意思決定をする際の一助になればと考えております。</p>	

ガイドライン全般

お立場	患者家族
反対するところがないです	
回答: ご意見ありがとうございました。	

ガイドライン全般	
お立場	患者家族
<p>産婦人科で横隔膜ヘルニアが見つかり、なぜか内視鏡手術などの話をされました。その後に転院しましたが ECMO が無い等の理由から他院で出産。ECMO のお世話にならずにすみませんでした。先生には大変お世話になりました。</p> <p>ガイドラインを見て思うのは、古い情報を元に説明を受けたような気がします。腸閉塞になったこともあり、発語も遅く、側彎症の疑い等もあり、報告されている通りいくつかの合併症がありますが、とても元気に過せています。ありがとうございます。今後ともフォローアップよろしくお願いします。</p> <p>回答: 貴重なご意見をありがとうございました。本ガイドラインがご家族への情報源の一つとなり、医療者とともに治療における意思決定をする際の一助になればと考えております。</p>	

ガイドライン全般	
お立場	患者家族
<p>重症の横隔膜ヘルニアの子を出産しました。胎児期に横隔膜ヘルニアと診断を受け、それから出産まで、不安、恐怖を感じる毎日で、インターネットで調べては一喜一憂する日々でした。横隔膜ヘルニアについて、わかりやすく書かれているものは淡白すぎてあまり参考にはならず、難しいものは理解しがたいものばかりでした。今回読ませていただいたガイドラインは、とても詳しく説明されてあって、よかったです。わたし自身、妊娠時は、おなかの子の生命力を信じよう！とおもう日もあれば、もし、万が一助からなかったらどうしよう、とマイナスに考えたり、気持ちの整理がつきませんでした。そんな時に、一番心の支えになったのが、わたしの話をよく聞いてくれて、気持ちによりそってくれた主治医の先生や看護師の方々の存在でした。</p> <p>このガイドラインがこれから先、横隔膜ヘルニアの診断をうけ、不安をかんじているママたちに勇気と、覚悟を与えていけるものになることを願っています</p> <p>回答: 貴重なご意見をありがとうございました。本ガイドラインがご家族への情報源の一つとなり、医療者とともに治療における意思決定をする際の一助になればと考えております。</p>	

個々の CQ に対するご意見と回答

CQ 番号	CQ2-1
お立場	医師
この推奨文に賛成ですか？	はい
<p>総論賛成です。ただ、Gentle Ventilation の定義が重要ではないかと思いました。</p> <p>回答：貴重なご意見をありがとうございました。ご指摘の通り、Gentle Ventilation を明確に定義することが極めて重要と考えます。しかし現段階において、呼吸器設定や血液ガスの数値目標などを統一することは非常に困難であり、本邦 13 施設に対するアンケート結果を提示するに留めました。今後の課題として受け取らせていただきます。</p>	

CQ 番号	CQ10
お立場	患者家族
この推奨文に賛成ですか？	はい
<p>CDH の患児を育てています。現在様々な合併症を抱えていますが、生後すぐに合併がわかったのは先天性心疾患だけで、あとはだいたい 1-2 年の間隔をあけて発症あるいは判明しています。知的発達障害については、低出生体重、心疾患合併のため、胎内ですでに脳の低形成は起こっていた可能性があり、結果として合併は避けがたかったであろうと推測しています。わが子のようなケースはまれだと思いますので一般的な参考例にはならないと思うのですが、二つほど、大変気になることがあります。まず一つは、「後から様々な疾患や障害が判明している」という点です。これは草案にあるように、「長期フォローアップの重要性」につながる現実だと思いますが、</p> <p>< 術前に説明されなかった多発奇形が告知された後、両親が治療拒否に転じた先天性横隔膜ヘルニア症例について > 窪田昭男, 谷岳人, 川原央好, 米田光宏, 田附裕子, 石井智浩, 合田太郎. 日周産期・新生児会誌 50: 17-19; 2014</p> <p>このようなケースの報告があるのを見ますと、「先天性横隔膜ヘルニアを持って生まれてくる子どもには、他の疾患や障害を併せ持つ場合があること」についての、親御さんへの「明確な周知」(単に可能性だとしても。なかったらそれはそれですむことなので)が「早い時期にあったほうがいい」と考えます。私どもも、もっと早くからその認識を持っていれば子育てが違っていただろうと思っています。このケースは、そのあたりの話の切り出し方、進め方が長期フォローアップと同じくらい重要であることを示唆していると感じています。医療技術の向上により、より重症のお子さんが助かるということは、それだけ合併症・合併疾患等を持つお子さんが増えるリスクも上がるという認識を持っています。可能性を含めた正しい情報知識の共有はもとより、親御さんと医療者の信頼関係が維持されたなかでの経過観察を期待します。二つ目ですが、知的・発達障害、これに関しましては先天性心疾患のほうの話になり恐縮ですが、特定の心臓病名で学習障害が出やすいことがあるなどのお話を伺ったことがあり、横隔膜ヘルニアに関しても、染色体異常や明らかな脳障害が合併していないにもかかわらずそのような障害が出るようであれば、注意深く経過観察をするための一考の余地は十分にあると感じています。</p> <p>いずれにせよ、予後の幅は広く、他科あるいは他の専門機関との横の連携を持った全体的なフォローアップは必須であると考えますし、出生数が少なく親の会がありませんので、協力してくれる親御さんがおられるようでしたら、とくに重症例のお子さんをご家族に関しては、発達障害におけるペアレントメンター(トレーニングを受けた先輩保護者によるサポート)のような役割を担ってもらうというのも一つの手かもしれません。</p>	

回答： 長期フォローの重要性と、早期からの情報共有に関する貴重なご意見をありがとうございました。また、今後の更なる家族支援に関して、具体的な案もいただき、今後の課題として受け取らせていただきます。長期フォローの重要性が CQ10 により広く理解され、実践されることを願っております。