新生児先天性横隔膜ヘルニア（CDH）
診療ガイドライン

【実用版】

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

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

疾患の基本的特徴

＜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，呼吸促迫，呻吟などの呼吸困難症状を呈する．乳児期以降に発症する例では，肺の圧迫による呼吸困難症状のほかに，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腟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 SpO_2 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などを求めて, 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.

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何か？
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.

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

新生児 CDH の蘇生処置については，院内出生で初期治療が開始される場合と院外出生から救急搬送された状況で初期治療が開始される場合がある. いずれの状況においても，CDH の蘇生処置は，患者の生命予後を左右する必要不可欠な医療行為である. 蘇生処置そのものを対象として，是非を比較した研究は成立しないため，文献検索における Outcome を設定することは出来ず，本 CQ に関する系統的文献検索は行っていない. なお，出生前診断，分娩様式に関する推奨は SCOPE において除外しているため，今回のガイドラインにおいては言及を避けた.

したがって，本 CQ においては，既に新生児 CDH の蘇生処置として策定されている CDH EURO Consortium の標準治療プロトコールを参考にした [1]. また，経皮的動脈血酸素飽和度のモニタリングにおける数値目標に関しては，平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究分担報告書を参考にした [2].

【初期治療】

・初期治療とは，分娩様式にかかわらず，児が院内で娩出される分娩室もしくは手術室，さらには院外出生症例の場合の救急外来から集中治療室に至るまでの治療をさす.

・新生児CDHの初期治療，その後に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SpO_2モニターを装着し，pre-ductal SpO_2値＝85%～95%，post-ductal SpO_2値>70%を目標として，心拍数，preとpostのSpO_2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 SpO_2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17cmH_2O以下, PIPは25cmH_2O以下で行うことが望ましい.

・経鼻胃管を挿入し, 間歇的または持続的に胃内容の吸引を行う.

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

・鎮静剤と鎮痛剤を投与するが, 筋弛緩剤の投与は最低限に留める事が望ましい.

・正期産では, サーファクタントのルーチーン投与は行わないことを原則とする. サーファクタントに関する詳細は, CQ4を参照にしていただきたい.

【引用文献】

1. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. Neonatology. 2010;98(4):354-64.
2. 田口智章, 永田公二. 本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態ならびに多施設共同の統一治療方針作成に関する研究. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」 臼井規朗編. 総括・分担研究報告書. 2013, pp17-26.

CQ2-1　**Gentle ventilation**

CQ2-1	**新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高く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 CO_2 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.

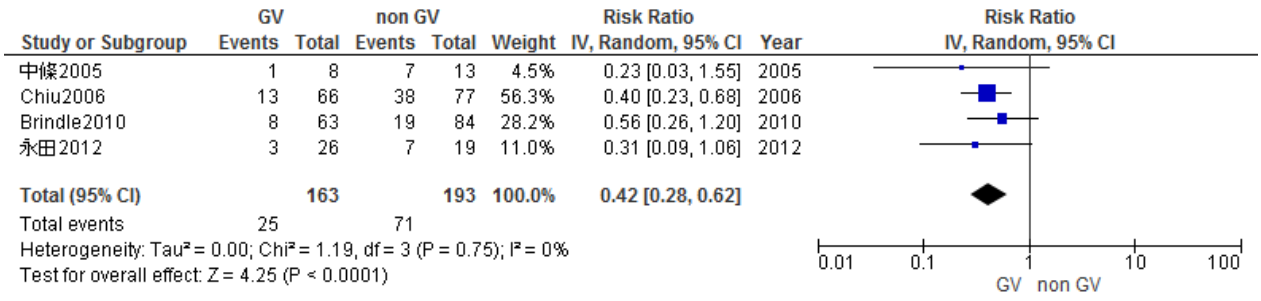
強制換気による肺障害予防の観点から，GV は世界的に広く受け入れられるようになってきた. しかし予後に対する有効性については依然明らかではない. そのため，「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，GV は有効か？」という CQ を挙げ，現段階における知見を整理した.

【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．

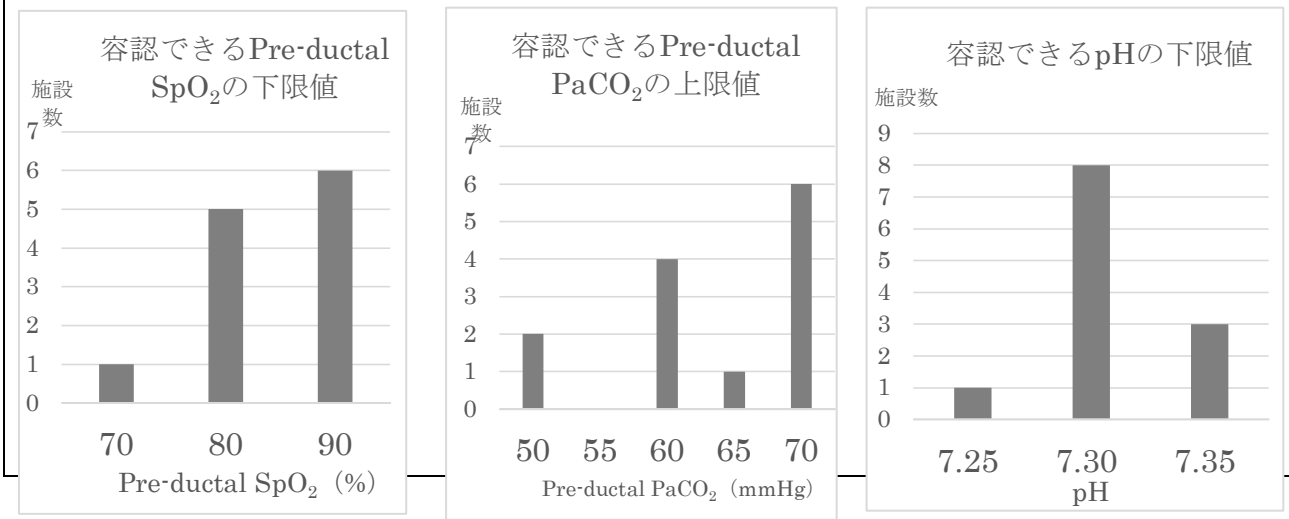
また，2011 年に新生児横隔膜ヘルニア研究グループが CDH 症例数の多い施設に対して行った GV の具体的方法に関するアンケート結果を図1に示す [5]．これによると，容認できる pre-ductal $PaCO_2$ の上限値は 50～70mmHg，pH の下限値は 7.25～7.35 となっており，一定の見解が得られていた．酸素化指標に関しては比較的数値に幅があり，容認できる下限値は Pre-ductal PaO_2 が 60～80mmHg，Pre-ductal SpO_2 は 70-90%であった．GV の概念自体は共有されているが，その具体的な方法に関しては施設間での差異が存在していた．

今後は，新生児呼吸管理における換気効率と肺傷害に関する知見を基に，GV という概念の更なる具体化が必要である．また，長期予後に関しても不明な点が多く，特に肺機能の長期予後については検討すべき項目と考えられた．

表 1　対象文献における GV の定義

	GV の定義	具体的な数値目標
中條 2005[1]	筋弛緩剤の持続投与や過換気を行わない 鎮静剤使用 必要に応じて iNO, HFO, ECMO を使用	間歇的強制換気管理において，最高平均気道内圧＜10cmH_20
Chiu2006[2]	Permissive hypercapnia HFOの早期使用・iNOの積極的使用	
永田 2012[3]	Permissive hypoxemia Permissive hypercapnia 鎮静剤を使用，筋弛緩剤の持続投与は行わない CMV もしくは HFO を使用	Pre-ductal SpO_2＞90% Pre-ductal $PaCO_2$＜65mmHg

図 1　Gentle ventilation に関する本邦 13 施設に対するアンケート結果 [5]



【引用文献】

1. 中條悟, 木村修, 文野誠久, 樋口恒司, 小野滋, 下竹孝志, 他. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに対する gentle ventilation. 日本小児外科学会雑誌. 2006;42(1):11-5.
2. Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, Adatia I, Bohn D, Coates AL, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? 2006;41(5):888-92.
3. 永田公二, 手柴理沙, 江角元史郎, 木下義晶, 増本幸二, 藤田恭之, 他. 長期予後からみた出生前診断症例における周産期管理の再評価　長期予後からみた出生後の治療　当科にて出生前診断された isolated CDH の長期予後. 周産期学シンポジウム. 2012;(30):93-9.
4. Brindle ME, Ma IW, Skarsgard ED. Impact of target blood gases on outcome in congenital diaphragmatic hernia (CDH). Eur J Pediatr Surg. 2010;20(5):290-3.
5. 田口智章, 永田公二. 本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態ならびに多施設共同の統一治療方針作成に関する研究. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」 臼井規朗編. 総括・分担研究報告書. 2013, pp17-26.

CQ2-2 **HFV**

CQ2-2	**新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，HFV（High frequency ventilation）は有用か？**
推奨草案	新生児 CDH に対して HFV は考慮すべき呼吸管理方法である．特に，重症例に対しては HFV を使用することが奨められる．
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	**1（強い）**：「実施する」または「実施しない」ことを推奨する **2（弱い）**：「実施する」または「実施しない」ことを提案する

HFV（high frequency ventilation）とは，生理的呼吸回数の 4 倍以上の換気回数と，非常に小さな一回換気量を用いて行う人工呼吸の総称をさす．HFV には高頻度陽圧換気法（HFPPV: High-frequency positive-pressure ventilation），高頻度ジェット換気法（HFJV: High frequency jet ventilation），高頻度振動換気法（HFO: High frequency oscillation）などの方式が含まれる．特に HFO は空気を 5-40Hz の頻度で振動させて，1 回換気量 1－2ml/kg といった非常に少ない 1 回換気量で行う人工呼吸法で，換気による肺傷害性が少ないと考えられている．そのため，肺の未熟な未熟児や呼吸窮迫症候群などの疾患に汎用されている．本邦では 1980 年代から導入されはじめ，現在は新生児領域を中心に多くの施設で用いられている．

Gentle ventilation の概念の広がりを背景に，新生児 CDH に対しても HFV（特に HFO）は汎用されている．しかし予後に対する有効性については依然明らかではない．そのため，「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，HFV は有用か？」という CQ を挙げ，現段階における知見を整理した．

【文献検索とスクリーニング】

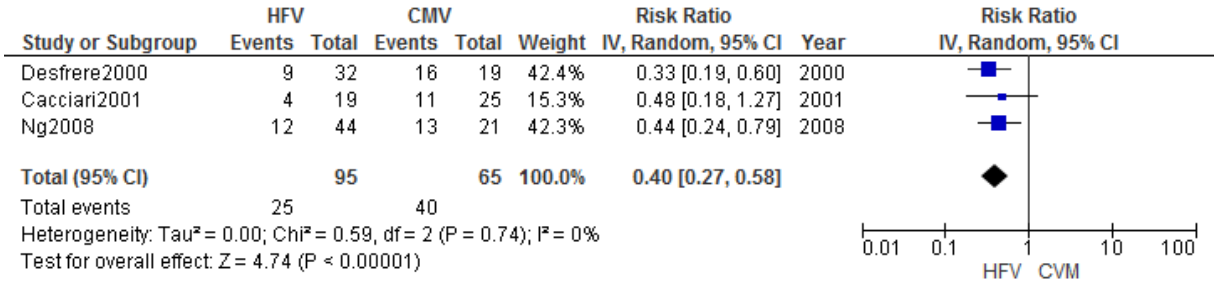
のべ 617 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった（全般検索のべ 426 編＋個別検索 191 編）．その内 96 編が 2 次スクリーニングの対象となり，最終的に基準を満たした文献は 4 編で，全て観察研究であった．HFV の内訳は HFO3 編，HFJV1 編であった．在宅呼吸管理・CP/MR/Ep について検討している文献はなく，死亡の Outcome に関してのみ SR を行った．

【観察研究の評価】

4 編中 3 編の文献は，Historical control を用いた後向きコホート研究であり，対照群と介入群が研究対象期間の前・後期になっていた [1-3]．そのため，HFV 以外の治療内容も時代により変遷しており，治療内容に関する非常に深刻なバイアスが存在すると判断した．この内 1 編の文献においては，介入群の Apgar score が有意に低く，対象選択においても非常に深刻なバイアスが存在すると判断した [2]．また，3 文献とも介入群・対照群のいずれかで NO が用いられておらず，現在の医療水準に合致しないと判断された（深刻な非直接性）．バイアス低減のための Matching や多変量解析は行われていなかった．

4 編中 1 編は，CMV のみで管理困難な症例を HFV 群とした後向きコホート研究であった [4]．そのため HFV 群は CMV 群に比して明らかに重症度が高く，対象選択における非常に深刻なバイアスが存在すると判断した．このバイアスを解消するため，CDH Study Group の登録データから推測された予測生存率を導入し，予後比較を行っていた．CMV 群では予後生存率 83%に対して 87%であったのに対し，HFV 群では予測生存率 63%に対して 75%であった（p=0.59）．

HFV 群の死亡率は，3 編の Historical control を用いた研究においては低下[1-3]，1 編の CMV 管理困難例を HFV 群とした研究においては上昇していた[4]．両者は逆の結果となっているが，前者は対象群の治療内容が古く，後者は対象群の重症度が低いため，当然の結果と考えられた．そのため，4 編の文献を一律に統合して評価することに意味はないと判断した．CMV 管理不能例を HFV 群としている文献を排除し，Historical control を用いた 3 編のみで検討した[1-3]．この結果，HFV 群での死亡率は有意に低下していた（RR 0.40, 95%信頼区間[0.27-0.58] p<0.00001）．



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】

1. 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.
2. Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M, Ceccarelli PL, Baccarini E, Pigna A, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. Eur J Pediatr Surg. 2001;11(1):3-7.
3. 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.
4. 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, Vijfhuize S, te Beest H, Hop W, Reiss I. The VICI-trial: high frequency oscillation versus conventional mechanical ventilation in newborns with congenital diaphragmatic hernia: an international multicentre randomized controlled trial. BMC Pediatr. 2011;11:98.

CQ3 **NO**

CQ3	**肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？**
推奨草案	肺高血圧のある新生児 CDH に対して iNO は考慮すべき治療法である.
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	①(強い) :「実施する」または「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) :「実施する」または「実施しない」ことを提案する

CDH の特徴的な病態として遷延する肺高血圧がある(PPHN;persistent pulmonary hypertension of the newborn). 胎児期は高い肺血管抵抗のため肺動脈圧は体血圧と同等な肺高血圧の状態であるが, 出生と同時に様々な因子が相互作用し, 正常児では急速に肺血管抵抗と肺動脈圧が低下することで, 肺血流は増加し肺循環が成立する. しかし, CDH では, 肺の低形成に起因する肺動脈の数の減少と肺動脈壁の肥厚により, また換気不全に伴う低酸素血症や肺動脈攣縮により肺高血圧が遷延する. PPHN は重篤な病態であり, 予後に影響を及ぼす重大な因子である.

肺高血圧に対する治療として, 全身投与となる血管拡張薬では, 肺血管抵抗を低下させるが, 体血圧の低下を起こす可能性が高く, 肺血管のみに作用する血管拡張剤が望まれていた. 1980 年代後半に一酸化窒素(NO;Nitric oxide)が血管内皮由来弛緩因子であることが証明され, 肺血管平滑筋に直接作用し弛緩させることがわかり, 選択的肺血管拡張剤として NO 吸入療法(iNO;inhaled NO)が臨床的に用いられるようになった. 新生児領域では, 1992 年に PPHN に対する最初の報告がなされて以来, いくつもの症例報告や症例研究の報告がされている.

肺高血圧のある新生児 CDH に対し iNO も行われているが, 死亡率や長期予後の改善についての科学的根拠は十分とはいえない. そのため, 新生児 CDH に対する iNO が有効性について検討した.

【文献検索とスクリーニング】

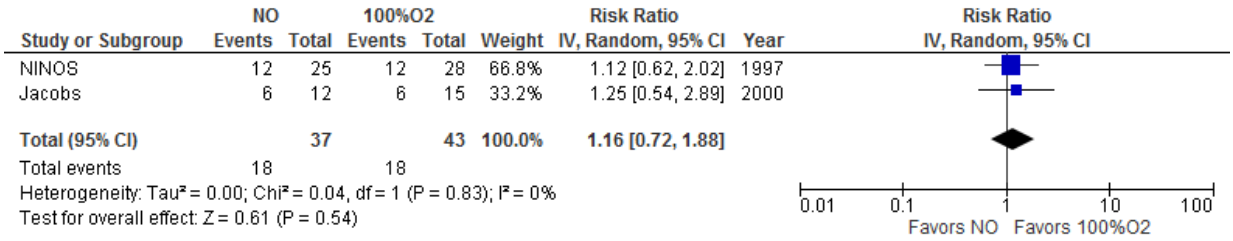
新生児 CDH に対する iNO の有効性に関して, のべ 660 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった(全般検索のべ 426 編＋個別検索 234 編). その内 91 編が 2 次スクリーニングの対象となり, 最終的に基準を満たした文献は 13 編であった. その内訳は SR4 編, RCT3 編, 観察研究 6 編であった.

SR は 4 編存在したが[1-4], これらの SR で取り上げられていた CDH を対象とした文献は 1 編の同一の文献で, 今回検索された 3 編の RCT のうちの 1 編であった. そのため, 今回既存の SR はそのまま利用せず, 採用した RCT を評価し, 新たに SR を行った. RCT3 編中 2 編[5-6]は対象が同一の研究であり, それぞれ短期と長期の予後に関する文献であった. 観察研究 6 編中 3 編は同一施設からの文献で[8-10], 対象が重複していたため, 量的統合には最新の文献のみ使用し, 観察研究は 4 編で検討を行った.

【介入研究の評価】

RCT の 2 研究(The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group:NINOS[5,6], Jacobs ら[7])では, 生後 14 日までの在胎 34 週以降に出生した CDH で, 人工換気を要し, 15 分以上の間隔をあけ測定した 2 回の OI で 25 以上であった症例を対象に NO 吸入療法(iNO)の有効性を検討している. 対照群には NO のかわりに 100%酸素を投与している. NO の投与方法は 20ppm で開始し, 効果がみられなければ 80ppm まで使用し, 使用期間は最大 14 日間までである. 2 研究ともに, iNO 群は対照群と比較し死亡率が高い傾向にあったが, 有意

差は認めなかった(NINOS：RR1.12，95%信頼区間[0.62-2.02]，Jacobs ら：RR1.25，95%信頼区間[0.54-2.89]).



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

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

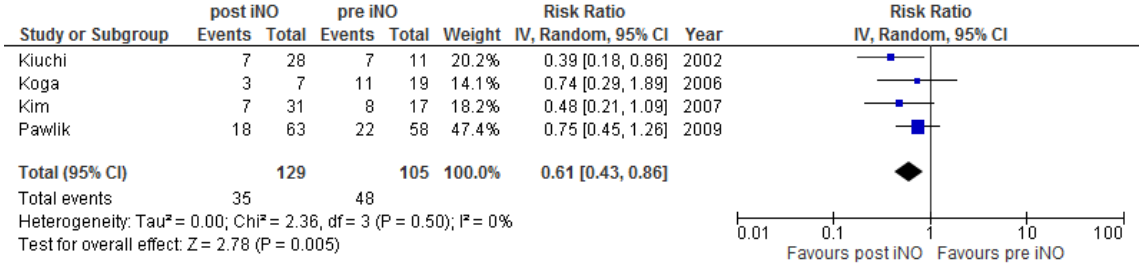
2 研究とも症例数が少なく(NINOS：iNO 群=25 例，対照群=28 例，Jacobs ら：iNO 群=12 例，対照群=15 例)，95%信頼区間の範囲が広く，不精確性が非所に深刻である．時代背景として，NINOS が 1996 年，Jacobs らが 2000 年までの症例の検討で，現在より死亡率が高く(40-57%)，現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い.

【観察研究の評価】

観察研究は，4 編の文献とも Historical control を用いた後向きコホート研究である．対照群は研究施設において iNO が導入される前の時期の症例であり，介入群は研究施設において iNO が導入された後の症例であり，全研究対象期間の前・後期での比較であった．iNO 導入前後での比較であり，iNO を行っていない(iNO の対象とならない)症例も含んだ結果となっている.

観察研究では，在宅呼吸管理，CP/MR/Ep について検討された文献はなく，死亡の Outcome に関して評価・検討を行った.

木内らの研究 [10]では，iNO 群は対照群と比較し死亡率が有意に低かった(RR0.39，95%信頼区間[0.18-0.86]). 他 3 編では，iNO 群で死亡率が低い傾向にあったが，有意差は認めなかった(古賀ら [11]：RR0.74，95%信頼区間[0.29-1.89]，Kim ら [12]：RR0.48，95%信頼区間[0.21-1.09]，Pawlik ら [13]：RR0.75，95%信頼区間[0.45-1.26]). 4 編のメタアナリシスでは，iNO 群は対照群と比較し死亡率が有意に低かった(RR0.61，95%信頼区間[0.43-0.86]).



しかし，iNO 導入前後で，iNO 以外の治療も変化しており，iNO 以外の管理方法・治療が結果に影響している

可能性がある. Kim らは, Cox 回帰分析を用いて検討しており, iNO 導入における調整ハザード比(Hazard ratio)は 0.135 (95%信頼区間[0.021-0.846], p=0.033)で, iNO 導入は有意に死亡率を低下させる要因であった. Kim ら以外の 3 編の文献では, 多変量解析での調整は未施行であり, 交絡因子については検討されていない. そのため, 他要因の影響が不明であり, 結果への iNO の関与の有無や程度は不明確である.

4 編の研究は, 1980～2000 年前後の検討であり, 死亡率が現在と比較して高い. 特に 1980～1990 年代は死亡率がより高い時代であり, 現在と診断・治療背景が異なる可能性がある.

また, 症例数が少なく, Pawlik らの研究は iNO 導入群 63 例, 対照群 58 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 28 例と 11 例, 古賀らの研究では 7 例と 19 例, Kim らの研究では 31 例と 17 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 SR[1)]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ている. 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 サーファクタント

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

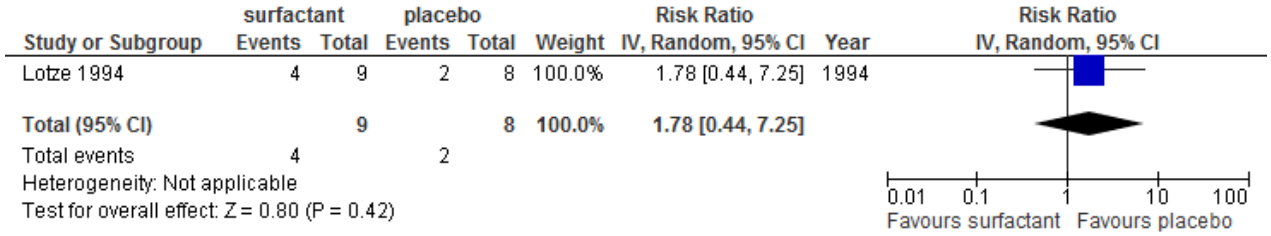
肺サーファクタントとは，肺胞の気液界面の表面張力を低下させて肺の虚脱を防止し，肺の安定した換気能力を維持する物質である．発生学的にはヒトの胎生 22～24 週頃から出現するⅡ型肺胞上皮細胞が在胎 34 週頃から肺サーファクタントを産生することで，血液空気関門が構成され，肺の虚脱を防ぐとされる．1959 年に Avery により呼吸窮迫症候群の原因が肺サーファクタントの欠乏であることが発見された後 [1]，本邦では 1987 年にウシ肺から抽出した肺サーファクタントが精製され，薬事承認を得た．実際に，新生児呼吸窮迫症候群に対する肺サーファクタント投与は予後を改善するという科学的根拠はすでに確立されたものである．そのため，未熟性が高いと考えられる新生児 CDH の肺においても，肺サーファクタント投与が予後の改善に有効かどうかという CQ について科学的根拠に基づく検討をおこなうこととした．

【文献検索とスクリーニング】

新生児 CDH の肺サーファクタント投与に関して，のべ 562 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった（全般検索のべ 426 編＋個別検索 136 編）．その内 29 編が 2 次スクリーニングの対象となり，最終的に基準を満たした文献は 7 編であった．7 編のうち，肺サーファクタント全般の SR に関するものが 3 編（うち，CDH に関する 1 編はプロトコールのみであり未完成 [2]，その他 2 編は RDS に対する laryngeal mask 付加肺サーファクタント療法 [3]もしくは肺サーファクタント付加早期抜管療法 [4]に関する SR であったため，新生児 CDH に対する肺サーファクタントの有用性に関する既存の SR はないものと判断した．その他の文献は介入研究が 1 編 [5]，観察研究が 3 編 [6-8]であった．最終的に二次スクリーニングで採用された 4 編の文献をもとに死亡，在宅呼吸管理，CP/MR/Ep に関する SR を行った．

【介入研究の評価】

Lotz らによる介入研究 [5]では，在胎 34 週以降に出生し，ECMO を施行した肺サーファクタント投与群と非投



与群の生命予後を比較検討した結果，有意差はないものの，むしろ肺サーファクタント投与群において死亡率が上昇した．（RR1.78:95%信頼区間 [0.44-7.25] p=0.42）しかしながら，症例数が少ないこと(介入群 n=9，対照群 n=8)，二重盲検化や交絡因子の調整がないなどのバイアスリスクが深刻であった．エビデンスの質をあげる要因もないことから，科学的根拠が乏しいと判断し，エビデンスレベルを下げた（エビデンスレベル B）

又，サーファクタント投与群の初回投与例において，full dose(100mg/kg)を投与した際に投与 2,3,4 日目に吸気時気道抵抗が上昇したため，残り8例においては投与量を減量(75mg/kg)している．使用方法によってはサーファクタント製剤による気道閉塞が発生する危険性をはらんでいると考えられる．さらに CDH+ECMO 群と非 CDH+ECMO 群において，気管内洗浄液中の SP-A/TP 量に関する検討を行った結果，ECMO 施行直後では両群ともに SP-A/TP 量が低下していたが，非 CDH 群は CDH 群と比較すると，有意差はないものの，経時的に SP-A/TP 量が増加する傾向にあった．この結果，CDH における肺では肺サーファクタント産生能が低下している可能性はあると考えられるが，科学的根拠は乏しいと結論づけた．

【観察研究の評価】

観察研究 3 編[6-8]は，いずれも米国を中心に展開する CDH Study Group からの多施設共同研究であった．

Van Meurs K らの報告[6]によると，出生前診断された在胎 37 週以上の CDH に対してサーファクタントを投与した結果，投与群において有意に生命予後が悪化していた．（RR1.42, 95%信頼区間［1.13-1.80］）

Lally らの報告[7]によれば，在胎 37 週以前に出生した CDH に対して肺サーファクタントを投与した結果，有意に生命予後が悪化していた．（RR1.58, 95%信頼区間［1.25-1.99］）

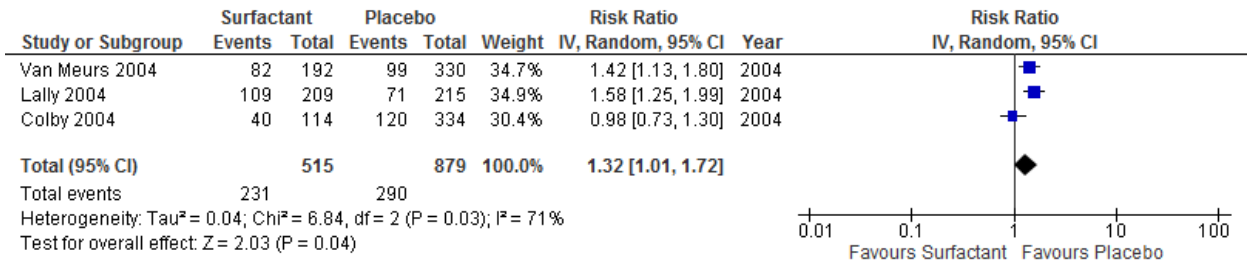
Colby らの報告[8]では，在胎 35 週以上の術前で ECMO 下にある新生児 CDH に対する肺サーファクタントの有効性を検討した結果，生命予後の改善は認めなかった（RR0.98, 95%信頼区間［0.73-1.30］）．在胎 35 週～37 週，もしくは在胎 37 週以上の症例についても同様に肺サーファクタントの投与効果について検討したものの，投与の有効性は認められなかった．

観察研究 3 編すべてのサーファクタント投与群，非投与群をまとめた結果，肺サーファクタント投与群において有意に死亡率が上昇した（RR1.32, 95%信頼区間［1.01-1.72］p=0.04）．

これらの観察研究にほぼ共通した問題点としては，Lally らの報告以外の対象群では重症度分類がなされておらず，かつ多国間・多施設間において肺サーファクタントの種類，投与時期，投与量，投与回数においてバラつきがあることがあげられる．勿論，肺サーファクタント以外の治療法も標準化されていない．総体としての観察研究のバイアスリスク，非直接性は深刻であると判断した．非一貫性においても深刻であると判断し,エビデンスレベルをさげた．(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 dis ease. 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 congenit al diaphragmatic hernia. Cochrane Database Syst Rev. 2003(2):CD004209.
3. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Laryngeal mask airway surfactant administration for preventi on of morbidity and mortality in preterm infants with or at risk of respiratory distress sy ndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(7):CD008309.
4. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll RF. Early surfactant administration with brief v entilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007(4):C D003063.
5. Lotze A, Knight GR, Anderson KD, Hull WM, Whitsett JA, O'Donnell RM, et al. Surfacta nt (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidenc e of persistent surfactant deficiency. J Pediatr Surg. 1994;29(3):407-12.
6. Van Meurs K; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy benef icial 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 Pedi atr Surg. 2004;39(6):829-33.
8. Colby CE, Lally KP, Hintz SR, Lally PA, Tibboel D, Moya FR, et al. Surfactant replaceme nt therapy on ECMO does not improve outcome in neonates with congenital diaphragmati c 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(PGI_2：プロスタグランジン I_2)製剤（エポプロステノール，ベラプロスト），ニトログリセリン，PGE_1(プロスタグランジン E_1)製剤，PDEⅢ(ホスホジエステラーゼ 3 型)阻害剤（ミルリノン，オルプリノン），PDEⅤ(ホスホジエステラーゼ 5 型)阻害剤（シルデナフィル），エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン）などがある.

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

【文献検索とスクリーニング】

重症新生児 CDH に対する肺血管拡張剤の有効性に関して，のべ 620 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった（全般検索のべ 426 編＋個別検索 194 編）．その内 46 編が 2 次スクリーニングの対象となり，最終的に 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，PGE_1 に関する観察研究が 2 編であった.

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

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

【観察研究の評価】

4 編の文献とも Historical control を用いた後向きコホート研究であり，対照群と介入群が研究対象期間の前後期で比較されていた．在宅呼吸管理，CP/MR/Ep について検討された文献はなく，死亡のアウトカムに関して評価・検討を行った.

＜観察研究①：トラゾリン＞

Blossらの研究[1]は，強い血管拡張作用を有する交感神経 α 遮断薬のトラゾリンに関する 1 施設の観察研究で

ある. CDH の中でも, 生後 24 時間以内に手術を必要とした呼吸窮迫症状を呈する症例を対象とし検討している. トラゾリンの使用は死亡率を下げる傾向にあったが, 有意差は認めなかった(RR0.68, 95%信頼区間[0.45-1.04). この研究は 1970-1980 年の症例の検討で, iNO がまだ導入されていない時代であり, 現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い. 1990 年代に iNO 治療が導入されてからトラゾリンに関する報告は, 我々が検索しえた範囲ではなく, 低血圧や消化管出血, 腎不全などの副作用の問題もあり, 現在ではトラゾリンは CDH の肺高血圧に対する治療として使用されなくなっている.

＜観察研究②:トラゾリンとプロスタサイクリンの比較＞

Bos らの研究 [2]は, トラゾリンとプロスタサイクリンを比較検討した観察研究である. プロスタサイクリン(プロスタグランジン I_2)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 $AaDO_2$ を下げたが, 死亡率には有意差がみられなかった(RR0.85, 95%信頼区間[0.58-1.25). この研究は 1986～1991 年の症例の検討であり, iNO がまだ導入されていない時代である. また, 死亡率が現在と比較してかなり高く, 現在と診断や治療背景が異なる可能性が高い.

＜観察研究③:PGE1＞

PGE_1 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 PGE_1 投与についての比較検討である. iNO 吸入療法に併用した PGE_1 の使用で, 死亡率が高い傾向にあったが, 有意差は認めなかった(RR1.23, 95%信頼区間[0.55-2.74]). PGE_1 投与の有無以外に, CDH 治療全体の protocol がかなり変化しており(ドーパミン・ドブタミン等の血管作動薬と 25%アルブミンによる容量負荷を PGE_1 投与なし群全例で施行, 手術施行時期の変更), PGE_1 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 PGE_1 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 PGE_1 群 19 例と対照群 30 例, 照井らの研究は PGE_1 群 15 例と対照群 15 例であった. Shiyanagi らの研究では PGE_1 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 RCT[5]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 SR[6]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 $MgSO_4$との比較した RCT[7]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 PGE_1 製剤, PDEⅢ阻害剤, ニトログリセリン), 動脈管開存が遷延し, 症候化する可能性がある. 使用する際には, 臨床症状, バイタルサイン, 超音波検査(心機能, 動脈管の開存の有無と動脈管血流のシャント方向, 三尖弁逆流等)などにより全身の評価を行い, 薬剤の適応・選択を検討し, 治療による効果を判定することが奨められる.

明確な推奨事項を定めるためには, 今後, 重症肺高血圧のある新生児 CDH に対する各種肺血管拡張剤に対する質の高い臨床研究が必要である. その際には iNO の使用の有無でも比較・検討する必要がある. また, 慢性期の肺高血圧に対する内服薬を含めた肺血管拡張剤に関し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. 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.
4. 照井慶太, 中田光政, 吉田英生. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略 当科における先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例に対する治療. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014;50(1):84-6.
5. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Perinatol. 2012;32(8):608-13.
6. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(8):CD005494.
7. Uslu S, Kumtepe S, Bulbul A, Comert S, Bolat F, Nuhoglu A. A comparison of magnesium sulphate and sildenafil in the treatment of the newborns with persistent pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. J Trop Pediatr. 2011;57(4):245-50.

CQ7 ECMO

CQ7	**新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？**
推奨草案	新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないが，可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められる.
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	**1（強い）**：「実施する」または「実施しない」ことを推奨する **2（弱い）**：「実施する」または「実施しない」ことを提案する

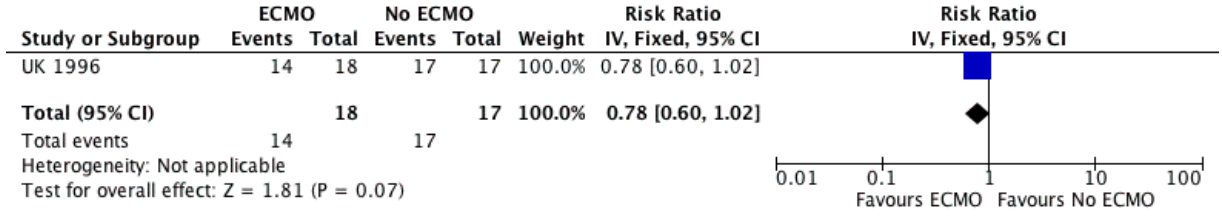
Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)は，膜型人工肺を用い，体外循環によって保存的治療に反応しない重症循環呼吸不全患者に対して行う呼吸循環補助である. 1972 年に初めて成人での成功例が報告され，新生児では 1975 年に胎便吸引症候群という別の疾患に対し使用された. CDH に対しては 1977 年に最初の ECMO での救命例が報告されている. しかし新生児 CDH における ECMO の有効性は依然不明であり，系統的文献検索による検討を行なうこととした.

新生児 CDH に対する ECMO の有効性に関する文献は，Screening の結果，SR2 編，RCT1 編，観察研究 18 編が基準を満たした. 2 編の SR 以降に対象となる文献は存在しなかったため，SR は最新の知見が網羅されていると判断した. しかし SR2 編[1-2]の中には，本ガイドラインの CQ に適合しないものや比較対象のない研究を含んでいた. そのため，既存の SR をそのままの形で参照することはできないと判断し，SR をやり直すこととした.

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

【介入研究】

RCT は 1996 年の文献 1 件のみであった[3]. 出生体重＞2kg，在胎週数＞35 週，日齢＜28 日の条件を満たした上で，脳室内出血，不可逆性心肺疾患，心停止，壊死性腸炎，major congenital anomaly を除く症例を対象とし，ECMO 施行・非施行群に割り付けした RCT であった. 退院時死亡，1 歳時死亡，全死亡，1 歳時死亡＋重症機能障害，4 歳時死亡＋重症機能障害を Outcome として検討したものであったが，ECMO 施行群の退院時死亡のみが有意に低く，（RR:0.73 [0.54, 0.98]），1 歳以降の Outcome に差はみられなかった（RR0.78, 95%信頼区間[0.60, 1.02]）.



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

【観察研究】

18 編の観察研究は研究デザインから以下の 2 群に分類した（重複あり）

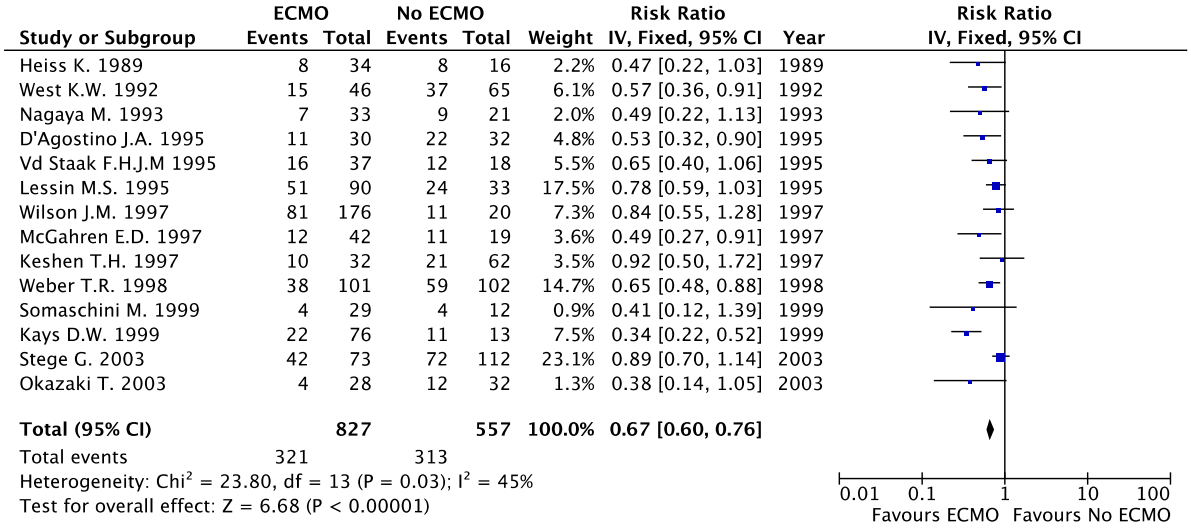
① ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 （14 編）

② 対象を ECMO 適応となる重症例に限り，ECMO ありとなしの時代を比較 （6 編）

いずれの文献においても多変量解析での調整は未施行であり，交絡因子については検討されていない．

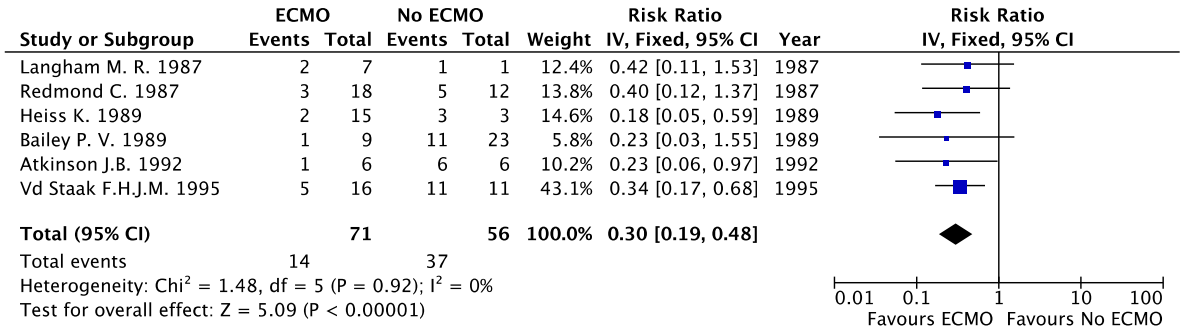
① ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 （14 編）

ECMO 導入前後を比較した文献では，ECMO 群の死亡率が有意に低下していた（RR 0.67，95%信頼区間[0.60, 0.76]）．しかし両群間の時代背景が異なるため， ECMO 単独での評価は出来ておらず，重大なバイアスがあると判断した [4-17]．



② ECMO 適応となる重症例に限った比較 （6 編）

ECMO 適応は 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]）．①と同様の理由により非常に深刻なバイアスがあると判断した [4,8,18-21]．



【まとめ】

症例数の少ない RCT で ECMO の使用により短期予後の改善が認められたが，長期予後の改善は認めなかった．Historical control を用いた観察研究では生存率の改善が認められ，なかでも ECMO の適応になる重症

例に限った比較では顕著であった. しかしながら, 両群間の時代背景が異なり, ECMO 以外の治療が改善されてきているため, 重大なバイアスがあると判断した.

一方, 最近の 20 年間で ECMO 以外の治療は進歩してきており, 生存率も向上している. また, 欧米では近年 CDH に対する ECMO 症例は徐々に減っており, Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry でも 2000 年代前半を peak に減少傾向である [22]. こうしたことを背景に, 現在の治療法における ECMO の有効性は不明瞭になっている.

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

以上を踏まえ, 新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないと結論付けた. ECMO の適応や除外基準に関しては今後の課題と考えられた. 参考のため, 表 1 に CDH EURO Consortium consensus における ECMO 適応基準を示す [23].

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

【表 1】CDH EURO Consortium consensus における ECMO 適応基準 [23]

Pre-ductal saturations >85% もしくは post-ductal saturations >70%を保てない場合
最適な呼吸条件にも関わらず pH <7.15 の呼吸性アシドーシスに陥った場合
PIP >28 cm H_2O もしくは MAP >17 cm H_2O で SpO_2 >85%を保てない場合
Lactate ≧5 mmol/l かつ pH <7.15
Volume 負荷, 降圧剤に抵抗性の低血圧, 乏尿 (<0.5 ml/kg/h) が 12～24 時間続いた場合
Oxygenation index (mean airway pressure × FiO_2 ×100/PaO_2) ≧40 が持続

【引用文献】

1. 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, Toomasion 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]．

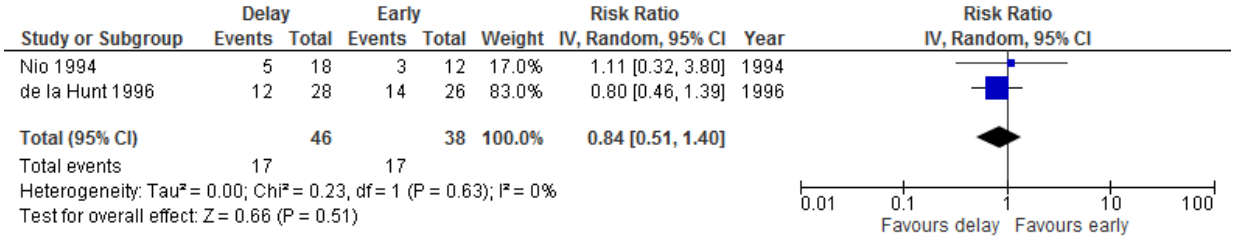
その後，1990 年代になると ECMO や NO 吸入療法もしくは HFV などの集学的治療が可能となり，生命予後が徐々に改善してきた．人工呼吸に対する考え方は，従来の hyperventilation から，患児の肺を人工的治療によって損傷しないために，呼吸器設定を下げて，ある程度の高二酸化炭素血症を許容する permissive hypercapnea という概念が一般的となり，総じてその概念は「gentle ventilation（GV）」といわれるようになった．以降，待機手術の概念は，出生直後の緊急手術を避ける意味からより具体的に GV を行ったうえで呼吸器条件を下げる，もしくは全身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．



【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．

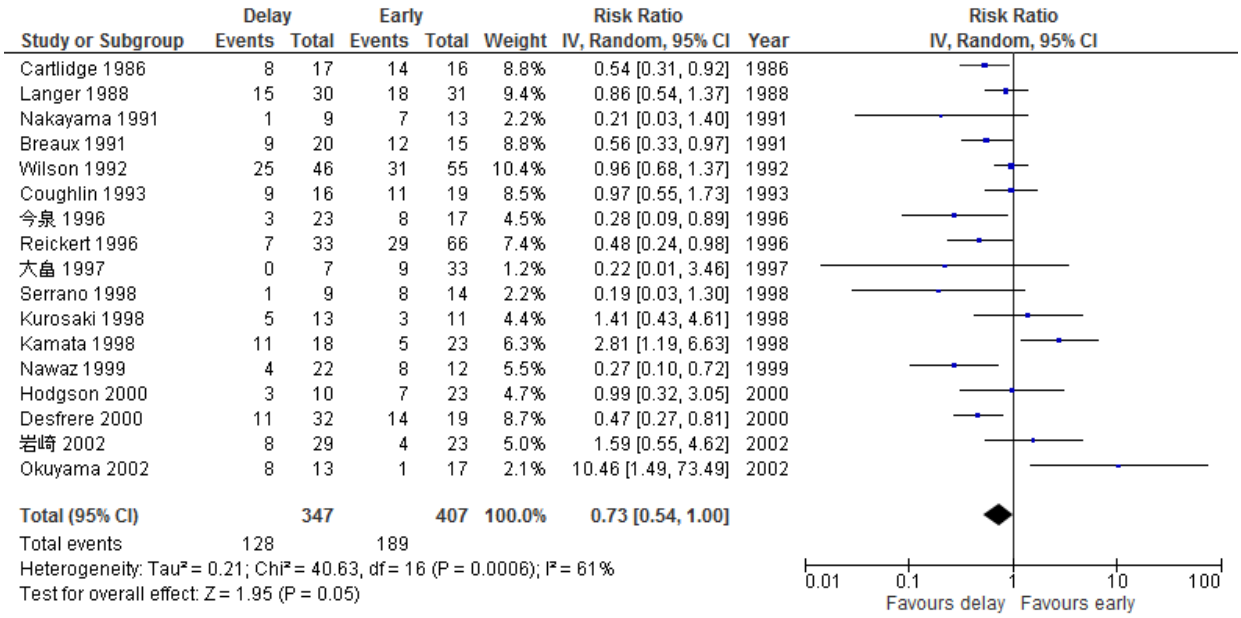
すなわち，アメリカからの 5 編の報告 [9-12,14]は，4 編が 1991～1992 年にかけて報告されたもの [9-12]であった．これらの施設は，重症例に関しては ECMO を使用しており，他国からの報告と異なる．この時代は，ECMO で全身状態が安定化した後に手術を行う傾向があり，治療方針も hyperventilation を行う施設がほとんどであった．ECMO や過度の人工呼吸器設定による合併症（慢性肺疾患や頭蓋内出血など）が存在するものの，生命予後には有意差がない，もしくは待機手術の方が予後良好であるという結論に至っている．残る 1996 年の報告 [12]は，historical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

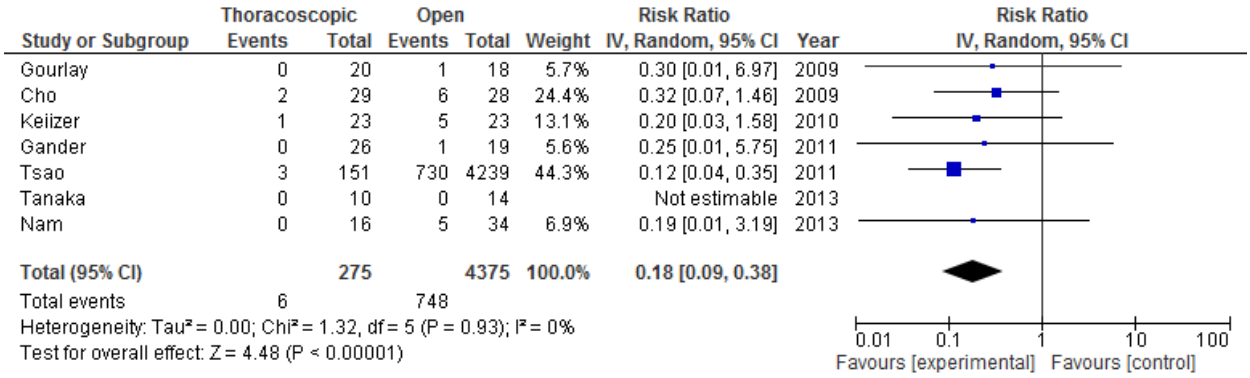
【RCT の評価】

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 $PaCO_2$ 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）．

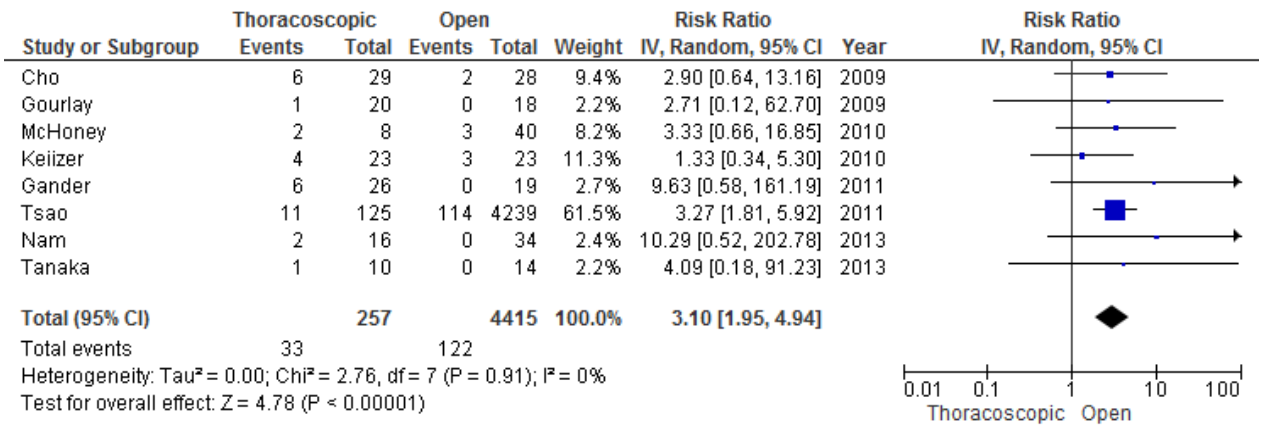


しかし 8 編中 7 編の観察研究において[7-13]，術者もしくは施設基準などにより，胸腔鏡手術が安全に施行できる症例が胸腔鏡手術群として意図的に選択されていた．これにより，介入群は対照群に比して軽症になっている可能性が高く，対象選択に関する重大な Bias が存在すると判断した．その内 1 編の文献においては[7]，心奇形・術前 ECMO・手術時の換気圧・手術時の Oxygenation index によって対照症例の Matching が行われていた．しかしこの基準では心奇形・術前 ECMO がない場合，手術に至るまでの経過の差異が反映されないため，症例の重症度を合致させる Matching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



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・CO_2 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_2O 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 パーセンタイル未満の症例は 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

用語説明

用語名	解説
$AaDO_2$	肺胞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 型肺胞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，要因と疾病発生の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	α 遮断薬の一種

肺サーファクタント	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
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.

略語一覧

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 asessment, 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
PDEⅢ	Phosphodiesterase inhibitor Ⅲ
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 clical trial