

# 新生児先天性横隔膜ヘルニア(CDH)

## 診療ガイドライン第2版(2021)

【実用版】

令和3年度厚生労働科学研究費補助金事業  
「呼吸器系先天異常疾患の診療体制構築とデータベースおよび  
診療ガイドラインに基づいた医療水準向上に関する研究」  
新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ (Japanese CDH Study Group)

第1.0版 (2022年1月5日)

## 目次

序文	3
ガイドラインサマリー	4
診療アルゴリズム	7
用語・略語一覧	8
疾患の基本的特徴	11
CQ1	15
CQ2-1	20
CQ2-2	25
CQ3	29
CQ4	34
CQ5	38
CQ6	41
CQ7	46
CQ8	51
CQ9	57
CQ10	62
CQ11	74
CQ12	77
CQ13	80
一般の方へのサマリー	91
・疾患の説明	91
・各 CQ のまとめ	95

## 序

新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの初版は 2015 年に公開、2016 年に発刊された。その際に、ガイドラインの有効期限を公開から 5 年とし、改訂がなされない限りガイドラインは失効することが謳われた。5 年後の改訂については、2020 年 9 月から 2022 年 8 月の期間に初版のガイドライン作成メンバーがガイドライン改訂グループを再編成して改訂を行うことが宣言されていたものの、本当に予定どおり改訂が実行されるかどうかは事務局としても半信半疑であった。この度、新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインが予定どおりに改訂されたのは、ひとえに新たな若い力を加えて再結成されたガイドライン作成グループとシステムティックレビューチームの情熱によるところが大きい。

初版の診療ガイドラインは、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ものであったが、本疾患の稀少性から推奨文のエビデンスレベルは全てが「D」ととても弱く、推奨度も「弱い」が多数を占めた。しかも、ガイドラインで取り上げられた論文の多くが欧米から発表されたものであったため、わが国から本疾患に関するエビデンスレベルの高い研究成果を発信する必要性が痛感された。また、初版の診療ガイドラインでは、外部評価委員から「患者代表を含めてすべての専門領域の専門家が参加していることが望ましい」というご指摘を受けた。それらを勘案し、今回の改訂までの期間にさまざまな取り組みがなされてきた。まず、新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループが中心となって、2016 年に標準治療プロトコルが作成された。また、2017 年からは研究グループに参加する 15 施設が共有のデータベースを構築し、本疾患の症例の前向き登録が開始されるとともに、国際組織である CDH study group との共同研究も開始された。さらに、2020 年には患者・家族会が結成されて活動が開始された。共有のデータベースを用いた研究からは、わが国発の新たなエビデンスが多数創出された。また、本疾患の治療にあたる医療者と患者・家族会との間には交流が行われるようになった。今回改訂された診療ガイドラインは、過去 5 年間のこのような弛まぬ努力や活動の結晶とも言えるものである。

初版では 11 個の臨床的クエスチョン(CQ)に対する推奨文が記載されていた。今回の改訂でもこれらの CQ は全て引き継がれたが、5 年間の新たなエビデンスが追加されたため、1 つの CQ (CQ2-2) の推奨文は大幅に書き換えられ、4 つの CQ (CQ4, CQ6, CQ7, CQ10) には若干の修正が加えられることとなった。推奨文に修正がなかった CQ についても、新たなエビデンスの追加によって解説文にはさまざまな修正が加えられた。例えば CQ1 では、初版には無かった研究グループの標準治療プロトコルが添えられた。また、初版では時期尚早として検討されなかった出生前から分娩に至る産科領域の CQ が検討されることになり、出生前の重症度評価、分娩方法、分娩時期に関する 3 つの CQ が今回新たに追加された。単に推奨文のみならず、「推奨作成の過程」や「システムティックレビュー」などの解説文を熟読していただければ、必ずや本診療ガイドラインを新生児先天性横隔膜ヘルニアの日々の診療に役立てていただけるものと信じて止まない。

最後に、今回のガイドライン改訂にあたって前回にも増して多数システムティックレビューに参加して下さった臨床現場で働く若い先生方や、修正 Delphi 法による推奨文の策定の際にご参加いただいた先天性横隔膜ヘルニア患者・家族会の皆さま、パブリックコメントをお寄せ頂いた多数の関係者の方々には、この場を借りて改めて深謝申しあげたい。

2021 年 12 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 白井規朗

ガイドラインサマリー

<b>CQ1</b>	<b>新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？</b>		
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。		
エビデンスの強さ	D(とても弱い)	推奨の強さ	強い:「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する

<b>CQ2-1</b>	<b>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？</b>		
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。		
エビデンスの強さ	D(とても弱い)	推奨の強さ	強い:「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する

<b>CQ2-2</b>	<b>新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、HFV(High frequency ventilation)は有用か？</b>		
推奨文	新生児 CDH に対して一律に HFV を使用することは奨められない。重症度や各施設の経験、使用機器を考慮して、その使用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	弱い:「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

<b>CQ3</b>	<b>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？</b>		
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。		
エビデンスの強さ	D(とても弱い)	推奨の強さ	強い:「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する

<b>CQ4</b>	<b>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？</b>		
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。病態からサーファクタントの不足が疑われる場合は、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	弱い:「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

<b>CQ5</b>	<b>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？</b>		
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。		
エビデンスの強さ	D(とても弱い)	推奨の強さ	弱い:「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

<b>CQ6</b>	<b>肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張薬はなにか？</b>		
推奨文	肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張薬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)

<b>CQ7</b>	<b>新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？</b>		
推奨文	新生児 CDH において、重症例や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	弱い:「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

<b>CQ8</b>	<b>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？</b>		
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	弱い:「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

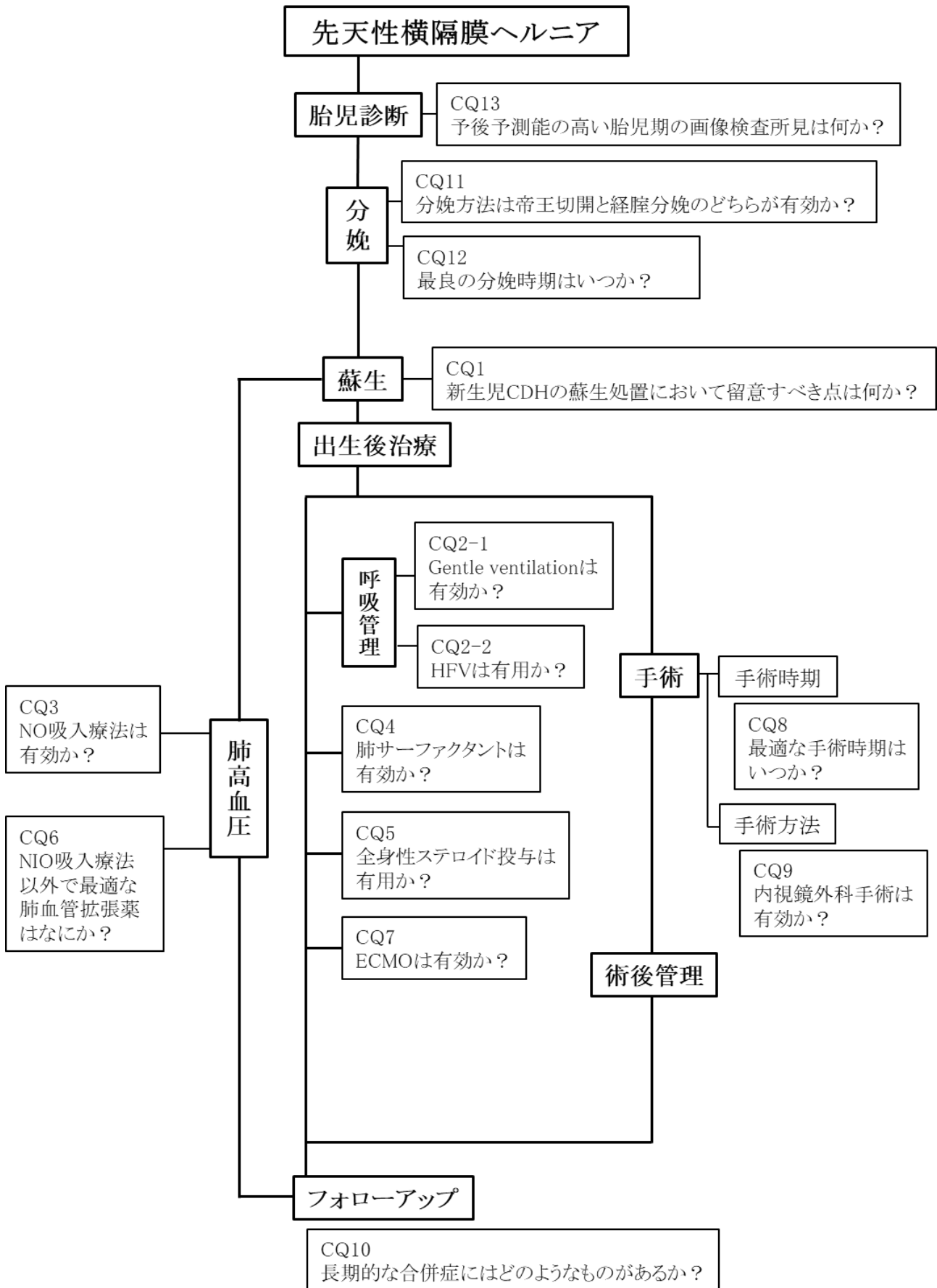
<b>CQ9</b>	<b>新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？</b>		
推奨文	新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない。施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる。		
エビデンスの強さ	D(とても弱い)	推奨の強さ	弱い:「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

<b>CQ10</b>	<b>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？</b>		
推奨文	新生児 CDH の長期的な合併症にはヘルニア再発、肺高血圧症、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、骨格筋異常(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	強い:「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する

Q11	新生児 CDH の予後を考慮した場合、胎児診断例の分娩方法は帝王切開と経膣分娩のどちらが有効か？		
推奨文	胎児診断例において、帝王切開と経膣分娩のいずれも一律な分娩方法は奨められない。母体や胎児の状態、CDH の重症度、各施設の診療体制や患者家族の意向を総合的に検討して分娩方針を決定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	強い:「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する

12	新生児 CDH の予後を考慮した場合、胎児診断例の最良の分娩時期はいつか？		
推奨文	現時点において一律な分娩介入時期の推奨は困難である。母体や胎児の状態、CDH の重症度、各施設の診療体制や患者家族の意向を総合的に検討して分娩方針を決定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	強い:「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する

Q13	予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？		
推奨文	健側肺容量指標(o/e LHR, o/e TFLV, LT ratio), 胃の位置, 肝の位置は予後予測能の高い検査所見である。		
エビデンスの強さ	D(とても弱い)	推奨の強さ	弱い:「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する



## 用語・略語一覧

### 重要用語の定義

用語名	解説
AaDO <sub>2</sub>	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 ラリング(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ている.
Permissive hypercapnia	血中 pH が維持できる程度までの高 CO <sub>2</sub> 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 O <sub>2</sub> 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)
Prostacyclin	プロスタグランジン I <sub>2</sub> 製剤の 1 種
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.
Tolazoline	α 遮断薬の一種
VICI-trial	欧州を中心として行なっている HFO と CMV の RCT
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..
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。
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	正式名稱
AaDO <sub>2</sub>	Alveolar arterial oxygen pressure difference
CMV	Continuous mandatory ventilation
CP	Cerebral palsy
CQ	Clinical question
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
Ep	Epilepsy
FiO <sub>2</sub>	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
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 <sup>III</sup>	Phosphodiesterase inhibitor <sup>III</sup>
PGE <sub>1</sub>	Prostaglandin E <sub>1</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>
PH	Pulmonary hypertension
PIP	Peak inspiratory pressure
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative risk
SpO <sub>2</sub>	Arterial oxygen saturation
SR	Systematic review

## 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(図)。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。

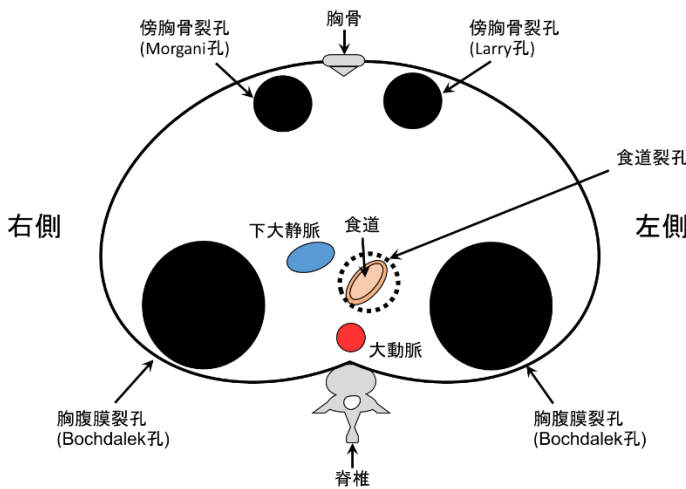


図. ヘルニア孔の位置

疾患の本態は、横隔膜の先天的な形成不全である。胎生初期に連続していた胸腔と腹腔は、胎生8週にはいくつかの葉の融合した膜により分離されるが、後外側から延びる胸腹膜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。すなわち、胎児は羊水中で呼吸様運動を行っているが、この際、肺胞にかかる圧・伸展刺激が肺の発育を促進するとされる。胎児期に肺が圧迫されることによって、この呼吸様運動が阻害されて肺の発育が低下し、肺低形成を生じる。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。胸腔内への嵌入に伴って、胃の幽門部や噴門部に捻れを生じると、消化管の通過障害から羊水過多をきたして早期産を招くことがある。胸腔内での胃の拡張は肺の圧迫を増強する。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。循環器系への影響も重要である。

横隔膜の欠損孔の大きさと腹腔内臓器が胸腔に脱出する時期によって本症の重症度は大きく異なり、出生直後

に死亡する重症例から、新生児期を無症状で過ごす軽症例まで非常に幅広い。重症度は、肺低形成と、PPHN の程度に依存し、これらが予後に大きく関わる。低形成肺ではガス交換面積や肺血管床の減少のため、ガス交換能が低下しており、臓器の圧迫による肺の拡張障害もあり、患児は出生直後から呼吸障害を呈する。このような低形成肺の肺動脈は機能的攣縮を起こしやすく、PPHN を来たしやす。PPHN に陥ると、中心静脈血は卵円孔や動脈管を短絡し肺を経由せず全身に流れるため、低酸素血症やアシドーシスが進行する。重症例では左室の低形成を伴うため、循環不全も伴う。

重症例では生直後からの著明な呼吸不全・循環不全により、チアノーゼ、徐脈、無呼吸などを呈し、蘇生処置を要する。生後 24 時間以内に発症する症例が大多数(約 90%)であり、頻呼吸、陥没呼吸、呼吸促迫、呻吟などの呼吸困難症状を呈する。乳児期以降に発症する例では、肺の圧迫による呼吸困難症状のほか、消化管の通過障害による嘔吐や腹痛などの消化器症状が主体となることもある。ときに胸部 X 線検査で偶然発見される無症状例もある。

#### <疫学的特徴>

発生頻度は、2,000~5,000 出生数に対して 1 例といわれている。日本小児外科学会による最新(2018 年)の調査では、年間発症数は約 160~170 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。

新生児例の生存率は、重症例の増加に伴って長期間改善しなかったが、近年、治療法の進歩とその普及によって急速に向上しつつある。本邦における 2006 年から 2010 年の症例を対象とした全国調査では、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。出生前に診断される症例も増加し、上記調査では 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、近年増加している重症の救命例では、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 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(CQ13)。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。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。以上のような胎児の評価に加えて母体の状態や施設の特性を考慮し、分娩方法(CQ11)、分娩時期(CQ12)を決定する。

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。気管・気管支・肺の透瞭像も参考になる。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。生後すぐより呼吸・循環管理を要するため、人員を確保する必要がある、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膣分娩にて分娩を行う。

本症は手術による横隔膜の修復でヘルニアの治療はなされるが、手術自体よりも術前術後の周術期の呼吸・循環管理が非常に重要である。

出生後の治療において、施設毎に治療方針が異なる部分もあり、経験に基づき行われているところも多く、最適な治療法は定まっていない。今回の診療ガイドラインでは、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、病状に対する最適な治療法について検討する。

胎児診断例では、推定される重症度により、それぞれに応じた出生時の蘇生・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。静脈ラインを確保し鎮静を行う。また中心静脈ラインを確保する。人工呼吸管理を導入するが、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過換気とする高い呼吸器設定で管理されていた。しかし、過度に高い設定条件での人工換気は肺に気圧外傷 (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)を許容し、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/間歇的強制換気(CMV/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、新生児呼吸窮迫症候群などの病態を考慮したうえで肺サーファクタントの気管内投与が考慮されることがある(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、肺血管拡張薬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<sub>2</sub> 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、何をもちて安定化が得られたとするかの基準や、

いつまで待機すべきかという一定の見解はなく、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様々である(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、胃食道逆流、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。胃食道逆流は最も頻度が高い。その対応として、術中に十二指腸チューブを挿入することがある。挿入時の胃や十二指腸の損傷には注意を要するが、術後早期より経腸栄養を開始できる。胃酸分泌抑制剤などの薬物治療を行う。重度の胃食道逆流がある場合、手術治療も考慮される。胸腔内に陥入した腹腔内臓器を還納することにより、胸腔内にスペースが生じ、肺が拡張するまで胸水が貯留することがある。通常であれば自然に吸収されるが、徐々に増加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もあり、その際には胸腔穿刺排液・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/ $\mu$ l 以上で 70%以上がリンパ球)は乳糜胸と診断する。胸水中のトリグリセリドは、絶食時は上昇しないため指標となりにくい。乳糜胸では、絶食・経静脈栄養、MCT ミルク、オクトレオチド投与、ステロイド投与等を、胸水の流出量や期間に応じて行う。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。

退院後も、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 の改善となりうると考えられる。

## CQ1

### 推奨提示

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	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

<p>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 PICO 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、分娩時期、分娩方法に関する推奨は、今回のガイドライン改訂において CQ11-13 で検討されている。</p> <p>本 CQ における初期治療は、日本先天性横隔膜研究グループ(JCDHSG)の診療ガイドライン<sup>1)</sup>、JCDHSG の標準治療プロトコール、欧州の EURO CDH Consortium の標準治療プロトコール改訂版<sup>2)</sup>、カナダの CDH 研究班の臨床指針<sup>3)</sup>を参考にして、蘇生処置の概要に解説を加えた。また、表 1 に JCDHSG が採用している多施設共同研究の標準治療プロトコールを示した。</p> <p>尚、「診療ガイドライン」とは、科学的根拠に基づき、系統的な手法により作成された推奨を含む文章である。「標準治療プロトコール」とは多施設共同研究において専門家の合意のもとに締結された標準化された治療指針、「臨床指針」とは、治療を標準化するために科学的根拠をもとに制定された推奨を含む治療指針である。</p> <p><b>【蘇生処置の概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・新生児CDHの初期治療、その後に行われる集中管理は、それに精通する施設で施行することが望ましい。</li> <li>・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。</li> <li>・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<sub>2</sub>モニターを装着し、pre-ductal SpO<sub>2</sub>値=80%~95%、post-ductal SpO<sub>2</sub>値&gt;70%を目標として、心拍数、preとpostのSpO<sub>2</sub>をすみやかに監視する。(欧州:推奨grade D)<sup>注)</sup></li> <li>・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<sub>2</sub>O以下、PIPは25cmH<sub>2</sub>O以下で行うことが望ましい。</li> <li>・全身状態安定化の後にはSpO<sub>2</sub>が95%以上あれば酸素濃度を漸減する。</li> </ul>
---

高二酸化炭素血症を許容するという概念は、所謂、1995年にWungらにより提唱されたgentle ventilationの概念に通じるものである。

欧州では、専門家の意見として、出生後2時間のpre-ductal SpO<sub>2</sub>値70%程度は、十分な臓器血流を示唆するpH>7.2, PaCO<sub>2</sub><65mmHgで呼吸器設定を変更せずに、SpO<sub>2</sub>が改善傾向にあれば許容範囲である<sup>2)</sup>、としている。

カナダでは、高二酸化炭素血症を許容する事で肺の損傷を軽減し、生存率を向上するとして、pCO<sub>2</sub>は45～60mmHgでpHは7.25～7.40を目標とすべきである、としている。(強く推奨, エビデンスレベル B-NR:非RCT研究による中等度の質の科学的根拠あり<sup>3)</sup>) 同様に、pre-ductal SpO<sub>2</sub>値=85%～95%を目標として酸素投与を調整し、高濃度酸素による肺障害を軽減するべきであると記載している。(強く推奨, エビデンスレベル C-EO:臨床経験に基づく専門家意見の合意<sup>3)</sup>)

・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。) (欧州:推奨grade D)

カナダでは、米国心臓病学会、米國小児科学会の新生児蘇生ガイドラインでも、CDHと診断された新生児には直ちに挿管する事を支持しているため、マスクバック換気は厳密に避けるべき、との記載がある。(強く推奨, エビデンスレベル C-EO:臨床経験に基づく専門家意見の合意<sup>3)</sup>)

・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。(欧州:推奨grade D)

・血管ルートについて:

- 1)必ず末梢静脈路を確保する。可能であれば、末梢静脈挿入式中心静脈カテーテルもしくは臍カテーテルを挿入する。
- 2)可能であれば、右橈骨動脈からの動脈ラインをとり、pre-ductalの血液ガス分析を行う。
- 3)右橈骨動脈からの動脈ラインの確保が困難であれば、左上肢、下肢または臍動脈にカテーテルを留置し、血圧およびpost-ductalの血液ガス分析を行う。

・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、0.9%生理食塩水または細胞外液補充液10-20ml/kgを1～2回投与し、カテコラミン(ドパミン, ドブタミン)の投与を考慮する。(欧州:推奨grade D)

欧州では、体血圧を増加させるための措置が右左シャントを最小化させるが、pre-ductal SpO<sub>2</sub>が80%以上であれば、血圧を過剰なまでに上昇させる必要はないとの考えである。したがって、pre-ductal SpO<sub>2</sub>が80-95%であれば、週数相当に正常レベルの血圧を維持する事を推奨している。血圧低下や末梢循環不全が出現する際には、生理食塩水10-20ml/kgを2回以内で投与するべきである、としている。組織還流の低下や低血圧が改善しないならば、各施設の方針に従って昇圧剤や血管作動薬を使用すべきであり、他の治療が奏功しない場合にはヒドロコルチゾンの投与を早期に使用しても良いとかもしれない、としている。

カナダでは、末梢循環不全を示唆する所見(毛細血管再充満>3秒, 乳酸値>3mmol/L, 尿量<1ml/kg/hr)があり、週数相当の血圧が保てない場合には、速やかに20ml/kgを超えない量の晶質液, 昇圧剤(ドパミン, エピ



ネフリン)を投与すべきである、と記載されている。もしも還流が悪い状態が持続すれば、心機能を評価するべきである、と記載している。(強く推奨, エビデンスレベル B-NR:非RCT研究による中等度の質の科学的根拠あり<sup>3)</sup>)

・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。(欧州:推奨grade D)

欧州では、新生児における鎮静の無い状態での挿管は、血圧上昇と頭蓋内圧の上昇を認め、心拍数の減少と酸素飽和度の低下を認めた、としている。また、事前投与により、急性ストレス反応としての臨床的ペインスコアや血糖値の減少を認めるのみではなく、挿管の成功率も著明に改善する、としている。さらに、挿管直後の筋弛緩剤投与は肺のコンプライアンスを増悪させるため、少しも益がない、と記載している。

カナダでは、人工呼吸器を必要とするすべてのCDHに鎮静薬を投与すべきであるとしている。深鎮静や筋弛緩は重度の人工呼吸管理や酸素需要のある場合のみに選択的に使用するべきである、としている。(強く推奨, エビデンスレベル B-NR:非RCT研究による中等度の質の科学的根拠あり<sup>3)</sup>)

・正期産児では、サーファクタントのルーチン投与は行わないことを原則とする。(欧州:推奨grade D)

欧州では、サーファクタントについては、サーファクタント治療に関する理論的根拠に乏しい、としている。

以下に、JCDHSGの標準治療プロトコルを記載する。2016年にJCDHSGに参加する全15施設による合意形成を行い、多施設共同研究を実行する際に遵守すべき標準治療プロトコルとして採用されたものである。CDH診療における意思決定の際の参考資料として、役立てて頂ければ幸いである。

表 1: 日本先天性横隔膜ヘルニア研究グループ(JCDHSG)における標準治療プロトコル

項目	推奨
出生前診断と分娩様式	<ul style="list-style-type: none"> <li>胎児超音波検査では、L/T比, LHR, o/eLHR, 肝脱出の有無, 胃の位置を評価すべきである。</li> <li>分娩様式に関わらず、計画分娩は在胎37週以降にすべきである。</li> <li>推定在胎週34週未満の症例には、出生前のステロイド投与を考慮すべきである。</li> </ul>
分娩室または出生直後の治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>出生後にはマスクバック換気をすることなく速やかに挿管すべきである。</li> <li>分娩室における治療では、pre-ductal SpO<sub>2</sub>で80-95%を目標とする。</li> <li>経口または経鼻胃管を挿入し、持続的または間歇的に吸引する事を推奨する。</li> <li>血圧低下の際には0.9%生理食塩水を10-20ml/kgで2回投与し、強心剤または昇圧剤を投与すべきである。</li> <li>良好な肺発達が予測されるCDH児においては、自発呼吸での管理を考慮することができる。</li> <li>初期治療においては、筋弛緩剤の型通りの使用は可能な限り避けるべきである。</li> <li>満期産児、早産児においても、サーファクタントの型通りの使用は避ける。</li> </ul>
集中治療室における呼吸管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>初期の呼吸器モードは定められていない。</li> <li>呼吸器モードの変更は、下記の呼吸状態が3時間以内に2回以上出現した症例について考</li> </ul>

	<p>慮されるべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pre-ductal SpO<sub>2</sub> が 85%以下または post-ductal SpO<sub>2</sub> が 75%以下</li> <li>✓ PaCO<sub>2</sub> が 70mmHg 以上</li> <li>✓ Oxygenation Index が 40 以上</li> <li>✓ 自発呼吸</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>•pre-ductal SpO<sub>2</sub> 80-95%または post-ductal SpO<sub>2</sub> が 70%以上に到達するように、呼吸器設定を調整する。</li> <li>•目標 PaCO<sub>2</sub> は 50-70mmHg に設定する。</li> <li>•圧調整換気の初期設定は、PIP 18-25cmH<sub>2</sub>O, PEEP 5-7cmH<sub>2</sub>O, 呼吸回数を 40-60 回/分とする。</li> <li>•高頻度振動換気療法の初期設定は、胸郭の振動を指標に平均気道内圧を 13-17cmH<sub>2</sub>O, 振動数 12-15Hz, ストロークボリューム 3-8ml/kg とする。</li> <li>•全身状態安定化の後には、SpO<sub>2</sub> が 95%以上であれば酸素濃度を漸減する。</li> </ul>
<b>集中治療室における集学的治療</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•患児の適切な鎮静がえられるよう鎮静剤は持続的に投与されるべきである。</li> <li>•筋弛緩剤の型通りの使用は可能であれば避けるべきである。</li> </ul>
<b>肺高血圧の管理</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•心臓の形態的異常と肺高血圧の有無を評価するために、出生後 24 時間以内に心臓超音波検査が施行されるべきである。</li> <li>•血圧は出生週数相当の正常範囲に保たれるべきである。</li> <li>•吸入一酸化窒素は、右→左シャント、Oxygenation Index 20 以上、SpO<sub>2</sub> の上下肢差が 10%以上ある場合には、10-20ppm で開始されるべきである。</li> <li>•吸入一酸化窒素療法に無反応の症例では投与を中止すべきである。</li> <li>•体血圧を上回る肺高血圧症、卵円孔を介した右左シャントがある場合、プロスタグランジン E1 を用いるべきである。</li> </ul>
<b>ECMO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•ECMO の適応は以下の通りである。</li> <li>✓ pre-ductal SpO<sub>2</sub> 85%以上 または post-ductal SpO<sub>2</sub> 70%以上を維持できない。</li> <li>✓ 呼吸器設定を最適化しているにもかかわらず、PaCO<sub>2</sub> が上昇し、呼吸性アシドーシスにより pH &lt;7.15 となる。</li> <li>✓ 乳酸値 ≥5mmol/l, pH &lt;7.15 となる代謝性アシドーシスで適切な酸素化が困難となる。</li> <li>✓ 輸液負荷や昇圧剤に抵抗性の低血圧により 12-24 時間の尿量が 0.5ml/kg/hr となる。</li> <li>✓ 3 時間以上、Oxygenation Index ≥40 が持続する。</li> </ul>
<b>手術と術後ケア</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•以下の臨床的条件を達成した後に手術による横隔膜の修復を推奨する。</li> <li>✓ 週数相当に正常な平均血圧を維持できる。</li> <li>✓ pre-ductal SpO<sub>2</sub> が 85-95%を維持できる。</li> <li>✓ 尿量が 1ml/kg/hr 以上を維持できる。</li> <li>•手術中の胸腔ドレーンは型通りには挿入しない。</li> </ul>

注) 欧州推奨度<sup>2)</sup>

エビデンスレベル

レベル	内容
1++	質の高いメタ分析, ランダム化比較試験の系統的レビュー, またはバイアスのリスクが非常に低いランダム化比較試験
1+	十分に実施されたメタ分析, ランダム化比較試験の系統的レビュー, またはバイアスのリスクが低いランダム化比較試験
1-	メタ分析, 系統的レビューまたはランダム化比較試験, またはバイアスのリスクが高いランダム化比較試験
2++	質の高い症例対照研究またはコホート研究の系統的レビュー, または交絡, バイアスまたは偶然のリスクが非常に低く, 因果関係である可能性が高い, 質の高い症例対照研究またはコホート研究
2+	交絡, バイアスまたは偶然のリスクが低く, 因果関係である可能性が中程度である, 適切に実施された症例対照研究またはコホート研究
2-	交絡, バイアスまたは偶然のリスクが高く, 因果関係がないという重大なリスクがあるケースコントロール研究またはコホート研究
3	非分析的研究. 症例報告, 症例シリーズ
4	専門家の意見

推奨 Grades

Grade	内容
A	1++ と評価され対象集団に直接適用できる少なくとも 1つのメタアナリシス, 系統的レビュー, またはランダム化比較試験, もしくは, ランダム化比較試験の系統的レビュー, もしくは対象母集団に適用し, 結果の全体的な一貫性を示す主に 1+ と評価された研究からなるエビデンス総体
B	対象集団に直接適用でき, 結果の全体的な一貫性を示す 2++ と評価された研究を含むエビデンス総体, もしくは, 1++ または 1- と評価された研究から推定されたエビデンス
C	対象集団に直接適用でき, 結果の全体的な一貫性を示す 2+ と評価された研究を含むエビデンス総体, または 2++ と評価された研究から推定された証拠.
D	エビデンス レベル 3 または 4, もしくは 2+ と評価された研究から推定されたエビデンス

**【引用文献】**

1. Ito M, Terui K, Nagata K, et al. Clinical guidelines for the treatment of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Int* 2021; 63: 371-90
2. Snoek KG, Reiss IKM, Greenough A, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus. *Neonatology* 2016; 110: 66-74
3. The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaboratives. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2018; 190: E103-12

CQ2-1

推奨提示

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	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

推奨作成の経過

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<sub>2</sub> 濃度を低く保つことが肺高血圧管理の上でも重要な要素であった。しかし高い設定による換気は肺に様々な形で傷害をもたらし、その後の肺機能に致命的な障害を残すことが知られてきた。そうしたことを背景に、人工呼吸器の設定を下げ、肺にやさしい呼吸管理を目指すために提唱されたのが GV である。人工呼吸器の設定を下げることで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 CO<sub>2</sub> 血症を許容し(permissive hypercapnia)、組織への酸素供給が最低限維持できる程度までの低 O<sub>2</sub> 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】**

新生児 CDH に対する呼吸管理(CQ2)に関して 147 編が 1 次スクリーニング、62 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に観察研究 4 編<sup>1-4)</sup>が基準を満たした。これにガイドライン初版時に得られた観察研究 4 編中 3 編<sup>5-7)</sup>を加え(初版時の 4 編中 1 編<sup>8)</sup>は今回新たに得られた 1 編<sup>1)</sup>とコホートが重複していたため除外)、計 7 編<sup>1-7)</sup>を SR の対象とした。

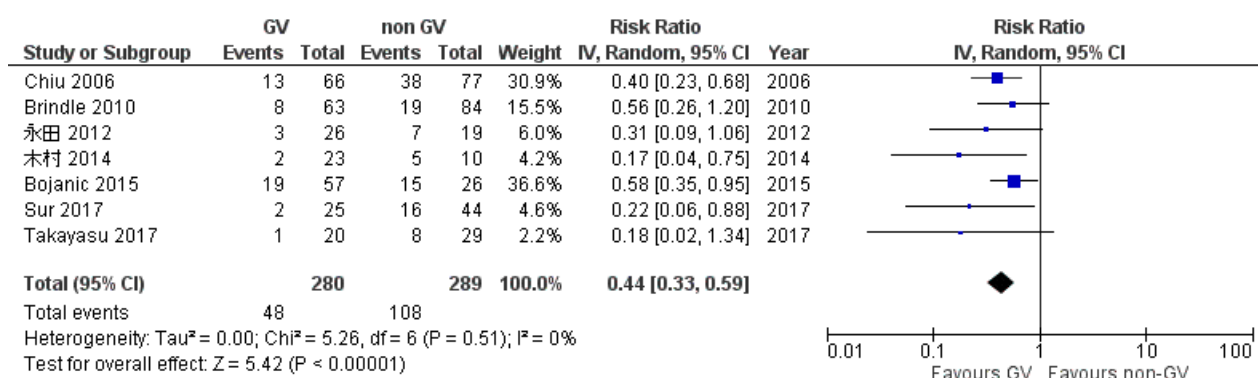
**【死亡のアウトカム】**

GV 群において有意に死亡率が低い結果となった(RR 0.44 [0.33-0.59] p<0.00001)。7 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。

7 編中 6 編の文献は、historical control を用いた後向きコホート研究であった<sup>1-5,7)</sup>。対照群と介入群が研究対象期間の前・後期になっており、GV 以外の治療も時代により変遷していた。そのため GV の有無のみが比較対象となっている訳ではなく、重大なバイアスが存在すると考えられた。バイアス低減のための matching や多変量解析も行われていなかった。更に、対照群に historical control を用いたことで現在の治療内容と大きく異なっており、現代の医療水準における比較にはなっていないと考えられた(重大な非直接性)。

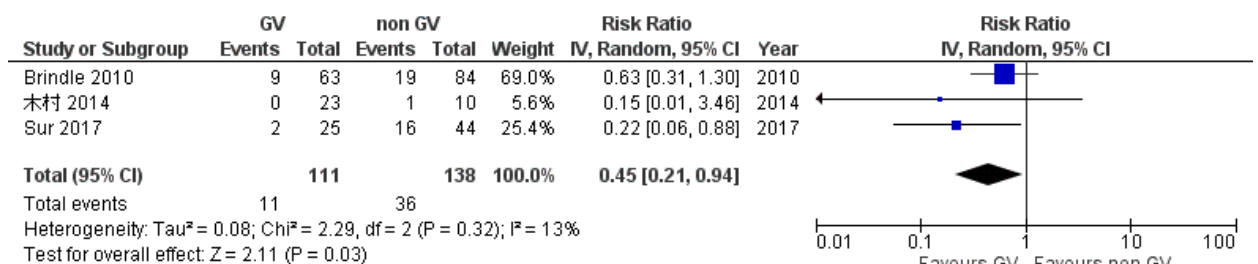
7 編中 1 編は治療前に血液ガスの目標値を設定した群としない群の比較試験であった<sup>6)</sup>。群分けは担当医師の自由意思により行われており、重大なバイアスが存在すると考えられた。また、治療前に血液ガス値を設定した群を介入群としているが、目標値は各施設の担当医が決めており、一定の値に設定されてはいなかった。対照群に関しても、血液ガスの設定をしていないというだけであり、GV が行われていないかは不明であった。更に、介入群と対照群とで治療開始後 4hr および 12hr の血液ガス値に有意差はなかった。そのためこの比較試験において GV の有無が比較されているとは言い難いと考えられた(重大な非直接性)。

7 編の観察研究の結果から GV による死亡率低下が認められたが、いずれの文献においても重大なバイアスおよび非直接性が存在し、額面通りには受け取れないと思われた。



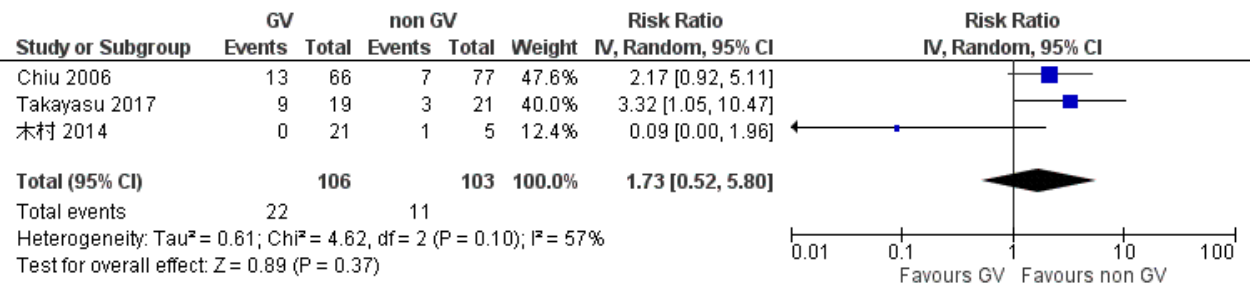
### 【在宅呼吸管理のアウトカム】

GV 群において有意に在宅呼吸管理の導入率が低い結果となった(RR 0.45 [0.21-0.94] p=0.03)。対象となった 3 編の文献は、historical control を用いた後向きコホート研究と<sup>1-3)</sup>、血液ガスの目標値を設定するか否かを比較した後向きコホート研究であった<sup>6)</sup>。死亡のアウトカムと同様、重大なバイアスおよび非直接性が存在すると考えられた。



### 【CP/MR/Ep のアウトカム】

CP/MR/Ep のアウトカムに関しては、GV の有無で有意な傾向はみられなかった(RR 1.73 [0.52, 5.80] p=0.37)。死亡のアウトカムと同様、重大なバイアスと非直接性が存在すると考えられた。また、3 編中 2 編の文献<sup>4, 5)</sup>と 1 編の文献<sup>1)</sup>とで正反対の結果が出ており、中等度の非一貫性が存在すると考えられた(P=57%)。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 は死亡率と在宅呼吸管理導入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。一方、現在の CDH 治療において、GV は全世界的に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、非常に高い換気条件により致命的な肺障害が発生するという臨床医の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再度提唱され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、少なくとも予後を改善する結果になっており、best available evidence として無視できないと思われた。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うち、GV の具体的な目標設定について言及されていたものについて、表 1 に示す。各文献によって目標設定は様々であるが、ある程度の高 CO<sub>2</sub> 血症と低 O<sub>2</sub> 血症を許容することはほぼ共通していた。

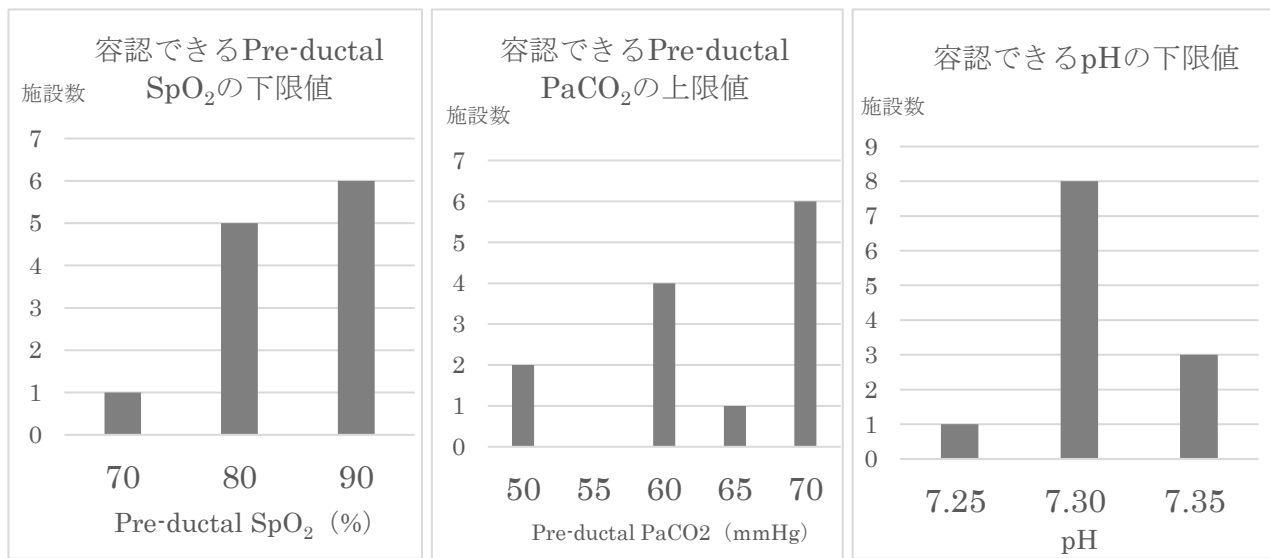
表 1 対象文献における GV の具体的な数値目標

	具体的な目標設定
Chiu2006 <sup>5)</sup>	HFO, iNO
永田 2012 <sup>7)</sup>	CMV or HFO 鎮静剤の積極的使用 筋弛緩剤の持続投与なし Preductal SpO <sub>2</sub> > 90% Preductal PaCO <sub>2</sub> < 65mmHg
木村 2014 <sup>1)</sup>	CMV (呼吸数 < 60/min, 最高気道内圧 < 18cmH <sub>2</sub> O) 鎮静剤の積極的使用 筋弛緩剤の持続投与なし SpO <sub>2</sub> 70% を許容 (生後 2 時間, 徐脈・代謝性アシドーシスのが無い限り) PaCO <sub>2</sub> 60~80mmHg を許容
Bojanic 2015 <sup>2)</sup>	CMV: 最高気道内圧 < 25cmH <sub>2</sub> O

	HFO:高 CO <sub>2</sub> 血症 (PcCO <sub>2</sub> >65 mmHg) 時に使用 鎮静剤・筋弛緩剤の間歇的使用 SpO <sub>2</sub> ≥85 % PaCO <sub>2</sub> ≤65 mmHg
Sur A 2017 <sup>3)</sup>	CMV:最高気道内圧 <25cmH <sub>2</sub> O HFO:高 CO <sub>2</sub> 血症時に使用 Preductal SpO <sub>2</sub> 85-95% Postductal SpO <sub>2</sub> > 70% PaCO <sub>2</sub> 45-60 mmHg
Takayasu 2017 <sup>4)</sup>	HFO Preductal SpO <sub>2</sub> >90% Preductal PaCO <sub>2</sub> <65mmHg Preductal PaO <sub>2</sub> >60mmHg

2011年に日本先天性横隔膜ヘルニアグループがCDH症例数の多い施設に対して行ったGVの具体的方法に関するアンケート結果を図1に示す<sup>9)</sup>。これによると、容認できるpre-ductal PaCO<sub>2</sub>の上限値は50～70mmHg、pHの下限值は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 PaO<sub>2</sub>が60～80mmHg、pre-ductal SpO<sub>2</sub>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。

図1 Gentle ventilation に関する本邦13施設に対するアンケート結果<sup>9)</sup>



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

#### 【引用文献】

1. 木村 修, 古川 泰三, 樋口 恒司, 他. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略 当科における出生前診断された横隔膜ヘルニアに対する治療戦略と成績. 日周産期・新生児会誌 2014;50(1):87-89.
2. Bojanic K, Pritisanac E, Luetic T, et al. Survival of outborns with congenital diaphragmatic hernia: the role of protective ventilation, early presentation and transport distance: a retrospective cohort study. BMC Pediatr. 2015 Oct;15:155.
3. Sur A, Awoseliya A, Sharma A. Outcome Analysis of Congenital Diaphragmatic Hernia Cohort before and after Implementation of Standardized Protocol in a Tertiary Neonatal Unit. Surg J (N Y). 2017 Jul;3(3):e139-e14.
4. Takayasu H, Masumoto K, Jimbo T, et al. Analysis of risk factors of long-term complications in congenital diaphragmatic hernia: A single institution's experience. Asian J Surg. 2017 Jan;40(1):1-5.
5. Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? J Pediatr Surg. 2006 May;41(5):888-92.
6. 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.
7. 永田 公二, 手柴 理沙, 江角 元史郎, 他. 長期予後からみた出生前診断症例における周産期管理の再評価 長期予後からみた出生後の治療 当科にて出生前診断された isolated CDH の長期予後. 周産期学シンポジウム 2012;30:93-99.
8. 中條 悟, 木村 修, 文野 誠久, 樋口 恒司, 他. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに対する gentle ventilation. 日小外会誌 2006;42(1):11-15.
9. 田口智章, 永田公二. 本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態ならびに他施設共同の統一治療指針作成に関する研究. 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書



CQ2-2

推奨提示

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	新生児 CDH に対して一律に HFV を使用することは奨められない. 重症度や各施設の経験, 使用機器を考慮して, その使用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

推奨作成の経過

HFV (high frequency ventilation)とは, 生理的呼吸回数の 4 倍以上の換気回数と, 非常に小さな一回換気量を用いて行う人工呼吸の総称をさす. HFV には高頻度陽圧換気法 (HFPPV: high-frequency positive-pressure ventilation), 高頻度ジェット換気法 (HFJV: high frequency jet ventilation), 高頻度振動換気法 (HFO: high frequency oscillation)などの方式が含まれる. 特に HFO はピストンポンプを 5-40Hz の頻度で振動させて, 1 回換気量 1-2ml/kg といった非常に少ない 1 回換気量で行う人工呼吸法で, 換気による肺傷害性が少ないと考えられている. そのため, 肺の未熟な早産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.

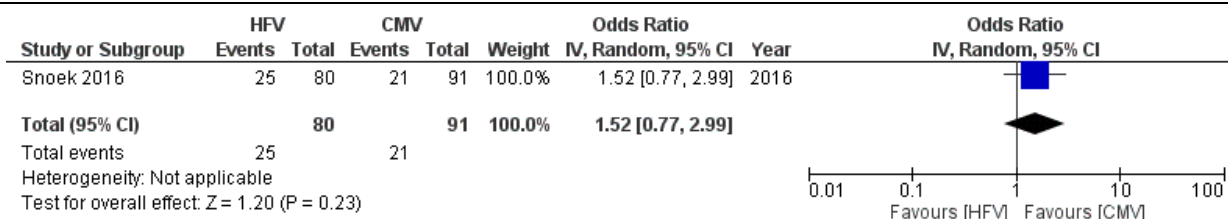
Gentle ventilation の概念の広がり背景に, 新生児 CDH に対しても HFV(特に HFO)は汎用されている. しかし予後に対する有効性については依然明らかではない. そのため, 「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合, HFV は有用か?」という CQ を挙げ, 現段階における知見を整理した.

**【文献検索とスクリーニング】**

新生児 CDH に対する呼吸管理 (CQ2) に関して 147 編が 1 次スクリーニング, 62 編が 2 次スクリーニングの対象となり, 最終的に RCT1 編<sup>1)</sup>, 観察研究 6 編<sup>2-7)</sup>が基準を満たした. これにガイドライン初版時に得られた観察研究 4 編<sup>8-11)</sup>を加え, 計 11 編を SR の対象とした.

**【介入研究の評価】**

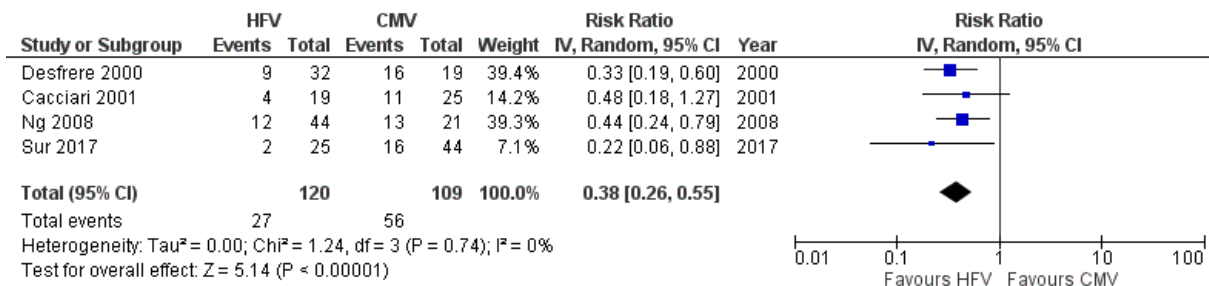
RCT1 編は, 最初に使用する人工呼吸器 (HFV vs CMV) に関する前方視的比較試験である. 結果として, メインアウトカムである死亡 (RR 1.52 [0.77, 2.99] p=0.23) と気管支肺異形成 (bronchopulmonary dysplasia; BPD) 発生に有意差は出なかった. 一方, CMV 群において気管内挿管期間の短縮と ECMO 施行率の低下がみられたため, 最初に使用する人工呼吸器として CMV を推奨する結論となっている. 2008-2013 年に欧州で行われた本 RCT は CDH 臨床に高いエビデンスを提供したが, 本邦の医療に当てはめる際の最大の問題点は HFV 機器の差異である. つまり, 欧州で主に用いられる HFV は膜型であり, 本邦で主に使用されているピストン型 HFV に比して非力であることが知られている. 主要な intervention 項目に重大な非直接性が存在することになる. また, 本 RCT が予定参加人数の約半分で終了し, メインアウトカムに有意差がなかったことから不精確さ (imprecision) があると判断され, 最終的な GRADE の確実性 (certainty) は他の観察研究と同等の Low となった.



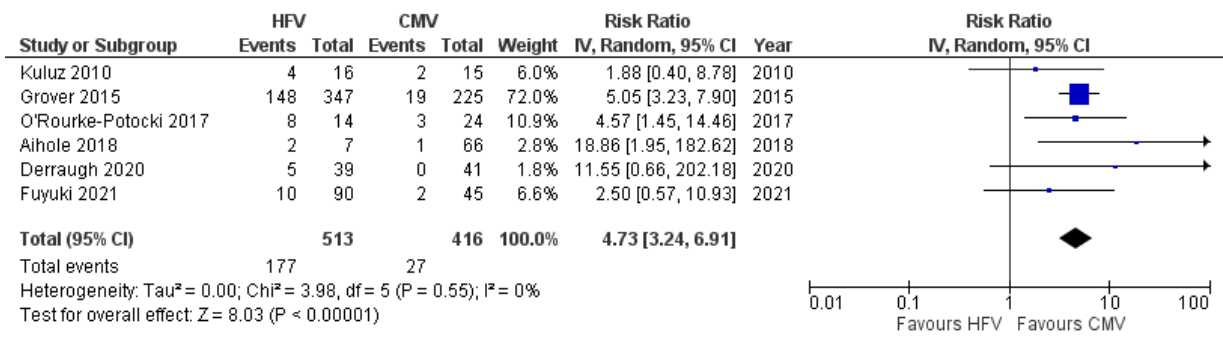
### 【観察研究の評価】

10 編の観察研究は、historical control を用いた後向きコホート研究 4 編<sup>2, 8-10</sup>と historical control を用いない後向きコホート研究 6 編<sup>3-5, 7, 8, 11</sup>)に分けて検討した。

Historical control を用いた後向きコホート研究 4 編において、HFV 群において有意に死亡率が低い結果となった (RR 0.38 [0.26-0.55]  $p < 0.00001$ )<sup>2, 8-10</sup>。Historical control を用いた研究において、対照群と介入群は、研究対象期間の前期と後期になっていた。そのため HFV 以外の治療内容が進歩しており、治療内容に関する重大なバイアスが存在すると判断した。この内 1 編の文献においては、介入群の Apgar score が有意に低く、対象選択においても重大なバイアスが存在すると判断した<sup>9</sup>。3 編の文献においては、介入群・対照群のいずれかで NO が用いられておらず、現在の医療水準に合致しないと判断された (軽微な非直接性)<sup>8-10</sup>。いずれにおいても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。



観察研究 10 編中 6 編の文献は historical control を用いない後向きコホート研究であった<sup>3-5, 7, 8, 11</sup>)。Historical control を用いない場合、HFV 群において有意に死亡率が高い結果となった (RR 4.73 [3.24-6.91]  $p < 0.00001$ )。これらの文献においては、いずれも HFV 群の選定が恣意的であり、重大な選択バイアスが存在すると判断した。また 1 編においては、CMV では管理困難な症例を HFV 群とした後向きコホート研究であった<sup>11</sup>)。その場合の HFV 群は CMV 群に比して明らかに重症度が高く、重大な選択バイアスが存在すると判断した。こうしたバイアスを解消するため、2 編の文献でリスクの調整が行われていた。1 編においては 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、実際の予後と比較を行っていた。CMV 群では予測生存率 83% に対して実際の予後が 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 ( $p = 0.59$ )。もう 1 編においては、propensity score matching を用いてリスクが調整されていた<sup>7</sup>)。これによると、RCT の結果と同様、死亡・BPD において有意差はなかった。気管内挿管期間に関しても、RCT の結果と同様、HFV 群で長期化する傾向が見られた (中央値 15 vs 9.5 日,  $p = 0.04$ )。一方、ECMO 施行率に有意差はみられなかった。



観察研究における HFV 群の死亡率は、historical control を用いた研究においては低下、用いない研究においては上昇していた。両者は完全に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。いずれにしても観察研究全体に重大な非一貫性が存在すると判断した。

### 【まとめ】

RCT の結果<sup>1)</sup>は、本邦で実施され適切にリスク調整された観察研究<sup>2)</sup>とほぼ同等の結果であった。それぞれの研究に固有の問題点はあるが、現段階において得られる最上のエビデンスと考えられた。そのため、ガイドライン初版時には HFV に対して比較的肯定的な記載内容であったが、今回の改訂においては、HFV の使用について消極的なニュアンスに修正された(表 1)。

一方、前述したように本邦で頻用されている HFV はピストン型であり、欧州で用いられている膜型に比して明らかにガス交換能力が優れている。本邦の臨床現場での経験からも、この非直接性は無視できないと考えられた。更に、推奨文の変更に大きな根拠となった 2 文献<sup>1), 2)</sup>の研究デザインは、あくまで最初の呼吸器の選択が HFV もしくは CMV であるという点に留意すべきである。治療期間全体における HFV の使用期間が予後に与える影響については全く解明されていない。HFV は理論的には Gentle ventilation の概念が具現化されている呼吸管理方法であり、その有用性については更なる検討が必要と思われた。以上より、本邦のガイドラインにおいては、臨床現場の判断で HFV が使用できるよう、後半の一文が追記された。

表 1: 推奨文の変遷

	推奨文
ガイドライン初版	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
今回の推奨文案	新生児 CDH に対して HFV は考慮すべき呼吸管理方法であるが、人工呼吸管理の開始時から使用しないことを推奨する
今回の推奨文	新生児 CDH に対して一律に HFV を使用することは奨められない。重症度や各施設の経験、使用機器を考慮して、その使用を検討することが奨められる

### 【引用文献】

1. Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J, et al. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial).

Ann Surg. 2016 May;263(5):867-74.

2. Sur A, Awoseliya A, Sharma A. Outcome Analysis of Congenital Diaphragmatic Hernia Cohort before and after Implementation of Standardized Protocol in a Tertiary Neonatal Unit. *Surg J (N Y)*. 2017 Jul;3(3):e139-e14.
3. Grover TR, Murthy K, Brozanski B, et al. Short-term outcomes and medical and surgical interventions in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol*. 2015 Sep;32(11):1038-44.
4. O'Rourke-Potocki A, Ali K, Murthy V, et al. Resuscitation of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Jul;102(4):F320-F323.
5. Aihole JS, Gowdra A, Javaregowda D, et al. A Clinical Study on Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates: Our Institutional Experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. Jul-Sep 2018;23(3):131-139.
6. Derraugh G, Levesque M, Schantz D, et al. High-frequency vs. conventional ventilation at the time of CDH repair is not associated with higher mortality and oxygen dependency: a retrospective cohort study. *Pediatr Surg Int*. 2020 Nov; 36(11):1275-1280.
7. Fuyuki M, Usui N, Taguchi T, et al. Prognosis of conventional vs. high-frequency ventilation for congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study. *J Perinatol*. 2021 Apr;41(4):814-823.
8. Desfrere L, Jarreau PH, Dommergues M, et al. Impact of delayed repair and elective high-frequency oscillatory ventilation on survival of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: first application of these strategies in the more "severe" subgroup of antenatally diagnosed newborns. *Intensive Care Med*. 2000 Jul;26(7):934-41.
9. Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M, High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg*. 2001 Feb;11(1):3-7.
10. Ng GY, Derry C, Marston L, et al. Reduction in ventilator-induced lung injury improves outcome in congenital diaphragmatic hernia? *Pediatr Surg Int*. 2008 Feb;24(2):145-50. Epub 2007 Nov 1.
11. Kuluz MA, Smith PB, Mears SP, Preliminary observations of the use of high-frequency jet ventilation as rescue therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2010 Apr;45(4):698-702.

### CQ3

#### 推奨提示

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	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

#### 推奨作成の経過

CDH の特徴的な病態として遷延する肺高血圧がある (persistent pulmonary hypertension of the newborn :PPHN). 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 (nitric oxide: NO) 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, 選択的肺血管拡張薬として NO 吸入療法(inhaled NO: iNO)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, 前回の新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン(2015 年)において, 肺高血圧のある新生児 CDH に対し iNO の有効性について検討したが, 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かった. そのため, 前回以降に報告された文献をあわせ, 新生児 CDH に対し 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】**

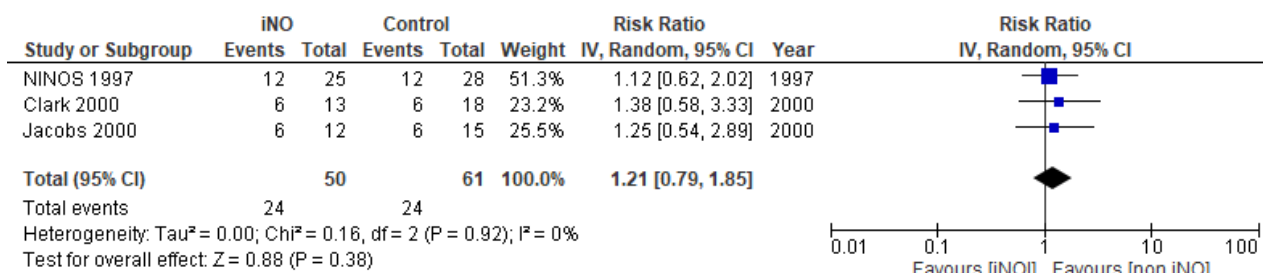
新生児 CDH に対する iNO の有効性に関して, 前回は, のべ 660 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となり, その内 90 編が 2 次スクリーニングの対象となった. 最終的に SR に採用された文献は, RCT3 編<sup>1)2)3)</sup>, 観察研究 4 編<sup>4)5)6)7)</sup>であった. RCT3 編中 2 編<sup>1)2)</sup>は対象が同一の研究であり, それぞれ短期と長期の予後に関する文献であった. 今回はそれ以降の文献検索で, のべ 139 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となり, その内 90 編が 2 次スクリーニングの対象となった. 最終的に基準を満たした文献は 2 編であった. その内訳は SR2 編, RCT0 編, 観察研究 0 編であった.

SR が 2 編存在したが, Barrington らの SR<sup>8)</sup>で取り上げられていた文献は NINOS の研究<sup>1)2)</sup>と Clark<sup>9)</sup>らの研究で, Wang<sup>10)</sup>らの SR で取り上げられていた文献は NONOS の研究<sup>1)2)</sup>であったため, 今回既存の SR はそのまま利用せず, これらで取り上げられた研究と前回採用した RCT を評価し, 新たに SR を行った.

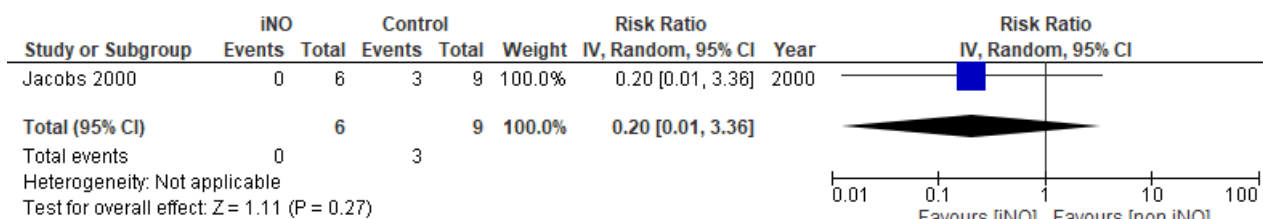
## 【介入研究の評価】

介入研究における対象は、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(oxygenation index)で 25 以上であった症例を対象としている。iNO(inhaled nitric oxide)導入基準としては異質ではなく、週数も CDH 症例の大多数が入る期間であり、対象に関しては非直接性はなしとした。NO の投与方法として、NINOS<sup>1)2)</sup>、Jacobs<sup>3)</sup>の研究では、80ppm まで使用あり、Clark<sup>9)</sup>の研究では、NO は 20ppm で投与を開始し 24 時間後までに 5ppm に下げ、96 時間もしくは日齢 7 まで投与する方法であった。現在は、通常、20ppm で投与開始し、酸素化の改善がみられたら減量する用法用量であることから、投与量、投与方法に関して非直接性があるとした。現在より死亡率が高い時代の研究であり、CDH の管理の背景が現在とは異なる可能性がある。以上より、全体として、非直接性があるとした。NINOS の研究では早期試験中止があったが、それ以外のバイアスリスクはなく、全体としてバイアスリスクは低いとした。Clark の研究では、特に問題となるバイアスリスクはなかった。Jacobs の研究では、ランダム化の方法等記載がなく詳細不明であり、重大なバイアスリスクが存在した。3 研究ともサンプルサイズが小さく、信頼区間の幅が広いため、重大な不精確性があるとした。

死亡のアウトカムでは、3 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。



在宅呼吸管理は、Jacobs らの研究で検討されており、iNO 群で少ない傾向にあったが、有意差は認めなかった。



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(MDI)が I:69.1±17, C:73.6±18, 平均運動発達指数(PDI) が I:75.8±25.8, C:77.2±14.4 で有意差を認めなかった。

## 【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、死亡のアウトカムに関して評価・

検討を行った。

木内らの研究<sup>4)</sup>では、iNO 群は対照群と比較し死亡率が有意に低かった。他 3 編<sup>5)6)7)</sup>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。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])。

Study or Subgroup	post iNO		pre iNO		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI			
木内 2002	7	28	7	11	20.2%	0.39	[0.18, 0.86]	2002	
古賀 2006	3	7	11	19	14.1%	0.74	[0.29, 1.89]	2006	
Kim 2007	7	31	8	17	18.2%	0.48	[0.21, 1.09]	2007	
Pawlik 2009	18	63	22	58	47.4%	0.75	[0.45, 1.26]	2009	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>129</b>		<b>105</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.61</b>	<b>[0.43, 0.86]</b>		
Total events	35		48						
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 2.36, df = 3 (P = 0.50); I <sup>2</sup> = 0%									
Test for overall effect: Z = 2.78 (P = 0.005)									

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

4 編の研究は、1980-2000 年前後の検討であり、死亡率が現在と比較し高く、特に 1980-1990 年代はより高い時代であり、現在と診断・治療背景が異なる可能性がある。

また、症例数が少なく、Pawlik らは iNO 導入群 81 例、対照群 80 例であったが、他 3 編はさらに少なく、iNO 導入群と対照群の症例数にも差がみられた。古賀らの研究と Pawlik らの研究は、対象群、対照群、介入方法に関して、NO 導入の基準や症例の情報等の詳細な記載がなく、不明な点も多いため、4 編において対象が一定していない可能性がある。

RCT, 観察研究に含まれる各文献とも、現在とは異なる治療背景である可能性や、重大なバイアスの存在、iNO 以外の因子の影響など、いずれかもしくはすべてに問題が存在した。総合判断として、エビデンスの強さは介入研究では low, 観察研究では very low であった。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 3 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に関わり、iNO 以外の要因が影響している可能性も考えられるが、1 編ではあるが多変量解析の結果から iNO が予後改善の要因であることが示されており、管理の中で iNO 導入は大きく変化した部分であるため、主要な要因である可能性も示唆される。観察研究においては研究デザインとして科学的根拠が低い、より現在に近い症例が含まれており、現在の診断・治療背景との相違はより小さい可能性が高い。

CDH を除く在胎 35 週以上の低酸素性呼吸不全の新生児を対象とした iNO の SR<sup>(8)10)</sup>では、死亡率と ECMO 導入率を減じ iNO が有効であることが報告されており、現在、新生児遷延性肺高血圧症の標準的治療となつてきている。また、CDH を含む新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全に対し保険収載もされている治療法である。

副作用に関しては、iNO は、静脈内投与の血管拡張剤と比較し、血圧低下など全身への副作用少ない。吸入 NO 濃度が高くなるにつれ、血中メトヘモグロビン (MetHb) 濃度が上昇する可能性があるため、血中 MetHb 濃度のモニタリングが必要である。特に 20ppm を越えて使用する場合は、メトヘモグロビン血症に注意する必要がある。血中 MetHb 濃度が 2.5%を超える場合は、iNO の減量又は投与を中止する。また、近年の報告<sup>11)</sup>で、NICU での iNO の治療が小児がんのリスク因子であることを示唆する研究結果 (adjusted OR 8.6, 95%信頼区間 4.3-17.4)があり、長期的な影響についての経過フォローが必要である。施行に際しては、人工呼吸器の回路に NO 吸入システムを組み入れるのみであり、デバイスに伴う患者への負担はほとんどない。医療費の観点では、CDH に対する一酸化窒素吸入療法の診療報酬点数は、1 日あたり 1680 点 (=16800 円)にあわせて、一酸化窒素ガス加算として、吸入時間 1 時間につき 900 点 (=9000 円)が加算される。168 時間を限度として加算されるが、医学的根拠に基づく場合は、さらに 48 時間を限度として算定できる。1 日 (24 時間)の実施で 23 万 2800 円と高額な医療費がかかることは念頭に置くべきである。

CDH に対して iNO を使用する場合、その効果は左心収縮能により異なる可能性があり、左心収縮能が低下している症例には、効果が乏しい、場合によっては有害である可能性もあるため<sup>12)13)14)</sup>、超音波検査等による循環動態の把握が重要となる。

以上より、肺高血圧のある新生児 CDH の予後を改善させるために NO 吸入療法 (iNO) は、考慮すべき治療法と判断し、「推奨の強さ」は、「強い」とした。導入・治療にあたり、循環動態を十分に評価することは必要である。

より科学的根拠が強い明確な推奨事項が定めるために、CDH に対する診断、治療等がより進歩した現時代で、長期予後の評価も含めた多症例での肺高血圧のある新生児 CDH に対する NO 吸入療法の RCT を行うことが望まれる。

#### 【引用文献】

1. NINOS. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *Pediatrics*. 1997;99(6):838-45.
2. NINOS. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *Journal of Pediatrics*. 2000;136(5):611-7.
3. Jacobs P. A cost-effectiveness analysis of the application of nitric oxide versus oxygen gas for near-term newborns with respiratory failure: results from a Canadian randomized clinical trial. *Crit Care Med*.



2000;28(3):872-8.

4. 木内 恵子. 母子センターにおける先天性横隔膜ヘルニア出生前診断症例の治療方針と成績の変遷. 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌. 2002;17(1-2):95-100.
5. 古賀 寛史. 当院 NICU における NO(一酸化窒素)吸入療法実施例の検討. 大分県立病院医学雑誌. 2006;(35)14-16.
6. Kim do H. Survival rate changes in neonates with congenital diaphragmatic hernia and its contributing factors. J Korean Med Sci. 2007;22(4):687-92.
7. Pawlik TD. Medical and financial impact of a neonatal extracorporeal membrane oxygenation referral center in the nitric oxide era. Pediatrics. 2009;123(1):e17-24
8. Keith J Barrington. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1(1)
9. R H Clark. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med. 2000;342(7):469-74.
10. Xiaoqing Wang. Effect of NO inhalation on ECMO use rate and mortality in infants born at or near term with respiratory failure. Medicine (Baltimore). 2019;98(41):e17139.
11. Fiona Dixon. Treatment with nitric oxide in the neonatal intensive care unit is associated with increased risk of childhood cancer. Acta Paediatr. 2018;107(12):2092-2098.
12. John P Kinsella. The Left Ventricle in Congenital Diaphragmatic Hernia: Implications for the Management of Pulmonary Hypertension. J Pediatr. 2018;197:17-22.
13. Kendall M Lawrence. Inhaled Nitric Oxide Is Associated with Improved Oxygenation in a Subpopulation of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia and Pulmonary Hypertension. J Pediatr. 2020 ;219:167-172.
14. Praveen Chandrasekharan. When to say no to inhaled nitric oxide in neonates? Semin Fetal Neonatal Med. 2021;26(2):101200.

## CQ4

### 推奨提示

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	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。病態からサーファクタントの不足が疑われる場合は、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

### 推奨作成の経過

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型肺胞上皮細胞が肺サーファクタントを産出しはじめ、在胎 32～34 週頃には十分な肺サーファクタント量に達するとされる。これにより血液-空気関門が構成され、肺の虚脱を防ぐとされる。1959 年に Avery により呼吸窮迫症候群の原因が肺サーファクタントの欠乏であることが発見された後、本邦では 1987 年にウシ肺から抽出した肺サーファクタントが精製され、薬事承認を得た。実際に、新生児呼吸窮迫症候群に対する肺サーファクタント投与は予後を改善するという科学的根拠はすでに確立されたものである。そのため、肺の形成が妨げられ、未熟性があると考えられる新生児 CDH 肺においても、肺サーファクタント投与が予後の改善に有効ではないかという臨床的疑問について科学的根拠に基づく検討を行うこととした。

#### 【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、前回の文献検索では 150 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった(全般検索 40+個別検索 110)。その内 54 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は 7 編であった。7 編のうち、肺サーファクタント全般の SR に関するものが 3 編(うち、CDH に関する 1 編は protocol のみであり未完成、その他 2 編は RDS に対する laryngeal mask 付加肺サーファクタント療法もしくは肺サーファクタント付加早期抜管療法に関する SR)あったものの、新生児 CDH に対する肺サーファクタントの有用性に関する既存の SR はないものと判断した。

今回の改訂では、86 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。うち、23 編が二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 2 編であった。

前回の SR と統合して最終的に採用された文献は介入研究が 1 編<sup>1)</sup>、観察研究が 5 編<sup>2)-6)</sup>であった。最終的に二次スクリーニングで採用された 6 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。

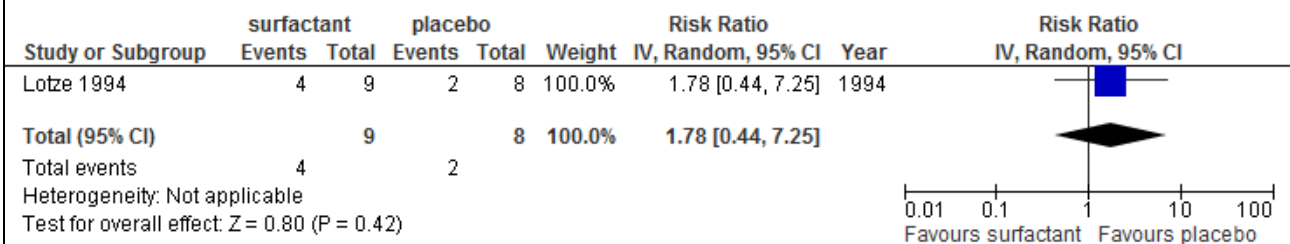
#### 【介入研究の評価】

Lotz らによる介入研究<sup>1)</sup>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、肺サーファクタント投与群において死亡率が上昇した。(RR1.78:95%信頼区間 [0.44-7.25] p=0.42)しかしながら、症例数が少ないこと(介入群 n=9, 対照群 n=8),

二重盲検化や交絡因子の調整がないなどのバイアスリスクが深刻であった。エビデンスの質をあげる要因もないことから、科学的根拠が乏しいと判断し、エビデンスレベルを下げた(エビデンスレベル B)。

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

【RCT の MA】



【観察研究の評価】

観察研究 3 編<sup>2)-4)</sup>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<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>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。(RR 1.58: 95%信頼区間 [1.25-1.99])

Colby らの報告<sup>4)</sup>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。(RR 0.98: 95%信頼区間 [0.73-1.30])同様に在胎 35 週～37 週、もしくは在胎 37 週以上の症例についても同様に肺サーファクタントの投与効果について検討したものの、投与の有効性は認められなかった。

新たに追加された 2 編は本邦の単施設からの報告と英国の人口動態コホート研究であった。

本邦からは、木村らの報告<sup>5)</sup>で、historical control を用いて孤発性 CDH における生命予後に関する検討が行なわれた結果、サーファクタントを含む新規治療プロトコールが生命予後を改善したと報告した。(RR 0.17: 95%信頼区間 [0.04-0.75])

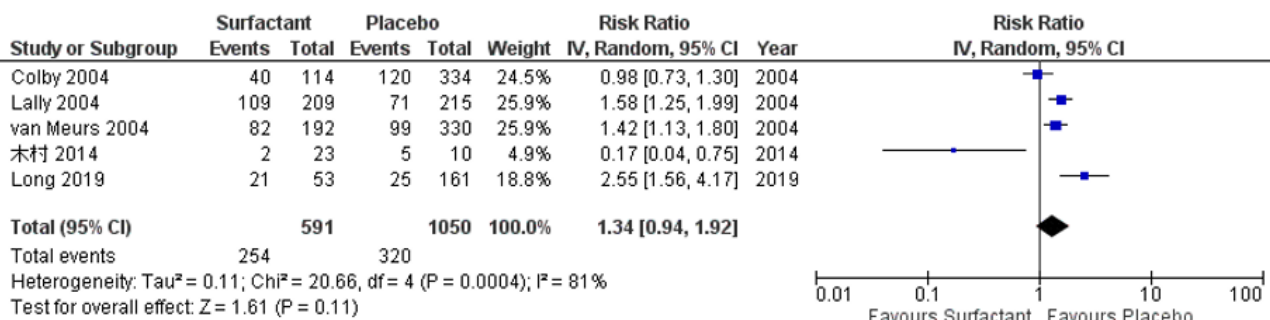
英国の Long らの報告<sup>6)</sup>では、2009 年～2010 年に出生した CDH の生命予後において、サーファクタントを投与した群の生命予後が低下すると報告した。(RR 2.55: 95%信頼区間 [1.56-4.17])

観察研究 5 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差はないものの死亡率が上昇する傾向にあった。(RR1.32;95%信頼区間 [0.94-1.92] p=0.11)

これらの観察研究にほぼ共通した問題点としては、Lally らの報告以外の対象群の中での重症度分類がされておらず、かつ多国間・多施設間において肺サーファクタントの種類、投与時期、投与量、投与回数においてバ

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。Historical control を用いた研究も 1 編あったため、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】



在宅呼吸管理のアウトカムに関する 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、在宅呼吸管理率は約 50%であり有意差はなかった(0.98 [0.76-1.27] p=0.90)。本研究の対象は、35 週以後に出生した CDH で生後 7 日以内の手術術前に ECMO 下であったため、比較的重症例に関する検討であると考えられた。多施設共同の後方視的研究であり、研究デザイン自体にバイアスが生まれ、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。現時点では、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 のアウトカムに関する 1 編の文献の検討では、治療方針策定前後での Historical cohort を用いた研究であり、サーファクタント以外の治療方針変更も多数あり、患者の重症度が不明であるため、サーファクタントが結果に及ぼす効果は不明であった。症例数も少なく、前期群(n=10)と後期群(n=23)における神経学的予後に関する有意差はなかった。(0.09 [0.00-1.96] p=0.13)。後方視的研究であり、研究デザイン自体にバイアスが生まれ、サーファクタントの治療法の記載もないため、バイアスリスクは非常に深刻であると判断した。現時点では、神経学的予後の改善に関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するため、医学的根拠に乏しいことから、肺サーファクタントを投与することが予後を改善させるという医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、これらは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、また、その結果は死亡率を上昇させるというものであった。

以上より、今回の検討では、医学的根拠に乏しいが、新生児 CDH における肺サーファクタント投与は一律には推奨できないと結論づけた。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よっては、治療の一つとして検討することは奨められるものと判断した。

【引用文献】

1. Lotze A, Knight GR, Anderson KD, et al. Surfactant (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency. *J Pediatr Surg.* 1994 May;29(3):407-12.
2. Van Meurs K, et al. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr.* 2004 May;145(3):312-6.
3. The CDH Study Group. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004 Jun;39(6):829-33.
4. Colby CE, et al. Surfactant replacement therapy on ECMO does not improve outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004 Nov;39(11):1632-7.
5. 木村 修, 古川泰三, 樋口恒司, 他. 当科における出生前診断された横隔膜ヘルニアに対する治療戦略と成績. *日本周産期・新生児医学会雑誌.* 2014 50巻(5):87-89
6. Long AM, Bunch KJ, Knight M, et al. One-year outcome of infants born with congenital diaphragmatic hernia: a national population cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019 Nov; 104(6): F643-F647

CQ5

推奨提示

CQ5	<b>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？</b>
推奨	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

推奨作成の経過

ステロイドは、一般的には、早産児の低形成肺に対する成熟効果が期待されている。また、循環不全に対してはβアドレナリン受容体の発現を増加させ、カテコラミンへの反応性を高めて血管抵抗を上昇させることで心筋の収縮力を高める効果を期待されている。急性期または慢性期の呼吸不全に対しては、その強力な抗炎症作用による気道や肺の浮腫抑制、サイトカインや炎症性メディエーターの抑制による炎症や線維化の抑制効果があると考えられている。

早産児における急性循環不全や慢性肺疾患に対するステロイドの有効性が示唆される<sup>1, 2)</sup>一方で、生後早期の投与や長期投与により児の発達予後に及ぼす悪影響も報告されている。以前はデキサメタゾンが使用されていたが、長期使用による神経学的後遺症の発症の報告により、使用量や使用期間が減量されるようになった。近年では、副腎機能不全の改善目的にヒドロコルチゾンが使用されるようになったが、消化管穿孔や長期神経学的予後へのリスクもあり、使用に関しては慎重な検討が必要な現状である。

CDHにおけるステロイド使用の医学的根拠は、CDH患者において、出生時から肺低形成が存在すること、循環作動薬に反応しない血圧低下が臨床的副腎不全の状態であるとの報告に由来する。このため、早産児の呼吸・循環不全に対するステロイド投与と同様に出生直後のCDHに全身性ステロイドを投与する事で、臨床的副腎不全の状態を改善できるとの見解から効果が有用であると期待されている。

全身性ステロイド投与は、早産児の呼吸・循環動態の改善に対しても慎重な検討が必要な現状であり、CDHの短期・長期予後に対する有効性も明らかではない。

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】**

前回の文献検索の結果、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<sup>3)</sup>、1編は観察研究であった<sup>4)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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、該当文献なしとなった。

今回の改訂では、80 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。うち、7 編が二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 2 編であり、観察研究が 2 編<sup>5),6)</sup>であった。最終的に二次スクリーニングで採用された 2 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。

### 【観察研究の評価】

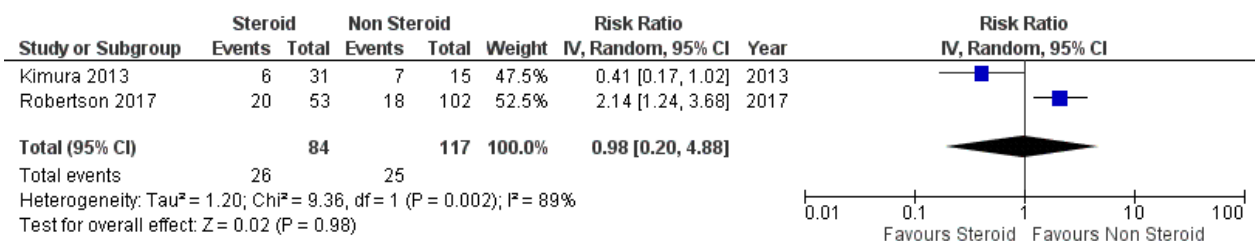
2 編の観察研究が採用され、本邦の単施設からの報告と英国の人口動態コホート研究であった。

本邦からは、Kimura らの報告<sup>5)</sup>で、historical control を用いて孤発性 CDH における生命予後に関する検討が行われた結果、全身性ステロイドを含む新規治療プロトコールが生命予後を改善したと報告した。(RR 0.17; 95%信頼区間 [0.04-0.75] )

米国の Robertson らの報告<sup>6)</sup>では、自施設で治療を行ったに 34 週以上の CDH に対して、循環作動薬を使用しているにも関わらず、反復する血圧低下を呈した CDH を臨床的副腎不全と定義し、全身性ステロイドを投与した群と非投与群に分けて後方視的に検討した結果、ステロイド投与群の予後が低下したと報告した。(RR 2.14; 95%信頼区間 [1.24-3.68] )この研究では、ステロイド投与群の重症度が高く、交絡因子の調整もなされていないため、結果の解釈には注意が必要である。また、ステロイドの長期投与における予後の増悪と敗血症の増加についても言及されているが、いずれにしても症例数が少なく、交絡因子の調整もなく、統計学的手法にも疑問が残る、医学的根拠が高いとは言えなかった。

観察研究 2 編の全身性ステロイド投与群、非投与群をまとめた結果、2 編の結果が相反する結果であったため、投与の有効性に関しては判定不可能であった。(RR0.98;95%信頼区間 [0.20-4.88] p=0.98)

2 編の観察研究の問題点としては、Kimura らの報告では historical control を用いたものであり、治療方針の大幅な変更があり、その一部に全身性ステロイドが含まれていた事で予後が改善したような結果となったことである。Robertson らの報告では、研究デザインで後方視的に全身性ステロイド投与群と非投与群を群分けしており、重症例が含まれていた可能性が極めて高い。2 編に共通する問題点として、交絡因子の調整がなされておらず、総体としての観察研究のバイアスリスクは非常に深刻、非直接性は深刻であると判断した。非一貫性と非精確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)



在宅呼吸管理のアウトカムに関しては、文献がなかったため、評価対象外とした。

同様に CP/MR/Ep のアウトカムに関しても、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。観察研究の評価において、採用された研究は、1 編が historical control、1 編が単施設からの報告であった。2 編ともに 2 群

間の疾患重症度などの交絡因子は調整されておらず、結果も相反するものであった。

以上より、出生後の新生児 CDH の予後改善に対するステロイド投与の有効性に関しては、科学的根拠に乏しいため、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. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD003662.
2. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001144. Review.
3. Valls-i-Soler A, Alfonso LF, Arnaiz A, Pulmonary surfactant dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: experimental and clinical findings. *Biol Neonate*. 1996;69(5):318-26.
4. Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2010 Mar;156(3):495-497.e1.
5. Kimura O, Furukawa T, Higuchi K, et al. Impact of our new protocol on the outcome of the neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2013;29(4):335-339.
6. Robertson JO, Criss CN, Hsieh LB, et al. Steroid use for refractory hypotension in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2017;33(9):981-987.



## CQ6

### 推奨提示

CQ6	肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張薬(NO 吸入療法は除く)はなにか？
推奨	肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張薬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)

### 推奨作成の経過

<p>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。</p> <p>このような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、様々な血管拡張薬が使用されている。主に使用されている血管拡張薬として、プロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>:プロスタグランジン I<sub>2</sub>)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<sub>1</sub>(プロスタグランジン E<sub>1</sub>)製剤、PDEⅢ(ホスホジエステラーゼ 3 型)阻害薬(ミルリノン、オルプリノン)、PDE V(ホスホジエステラーゼ 5 型)阻害薬(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。</p> <p>しかし、血管拡張薬の使用により、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く、前回の新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン(2015 年)において、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薬は何かを検討したが、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はなかった。そのため、前回以降に報告された文献をあわせ、肺高血圧のある新生児 CDH に対する iNO 以外の肺血管拡張薬の有効性について検討した。</p> <p><b>【文献検索とスクリーニング】</b></p> <p>重症新生児 CDH に対する肺血管拡張薬の有効性に関して、前回は、のべ 620 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となり、その内 46 編が 2 次スクリーニングの対象となった。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。その内訳は、Tolazoline に関する観察研究<sup>1)</sup>が 1 編、Tolazoline と Prostacyclin に関する観察研究<sup>2)</sup>が 1 編、PGE<sub>1</sub>に関する観察研究<sup>3) 4)</sup>が 2 編であった。今回はそれ以降の文献検索で、のべ 160 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となり、その内 61 編が 2 次スクリーニングの対象となった。最終的に基準を満たした文献は 6 編であった。その内訳は SR0 編、RCT0 編、観察研究 6 編であった。PGE<sub>1</sub>に関する観察研究が 2 編<sup>5) 6)</sup>、Epoprostenol に関する観察研究が 2 編<sup>7) 8)</sup>、Treprostinil に関する観察研究が 1 編<sup>9)</sup>、Milrinone に関する観察研究が 1 編<sup>10)</sup>、基準を満たした。</p> <p>前回の検討では、Tolazoline に関する研究を採用したが、Tolazoline は、現在使用されていない薬剤であり、今回の検討からは除外した。</p> <p>前回含めすべての文献が生後まもなくの急性期の肺血管拡張薬の使用についての研究であり、慢性期の肺</p>
--

血管拡張薬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。

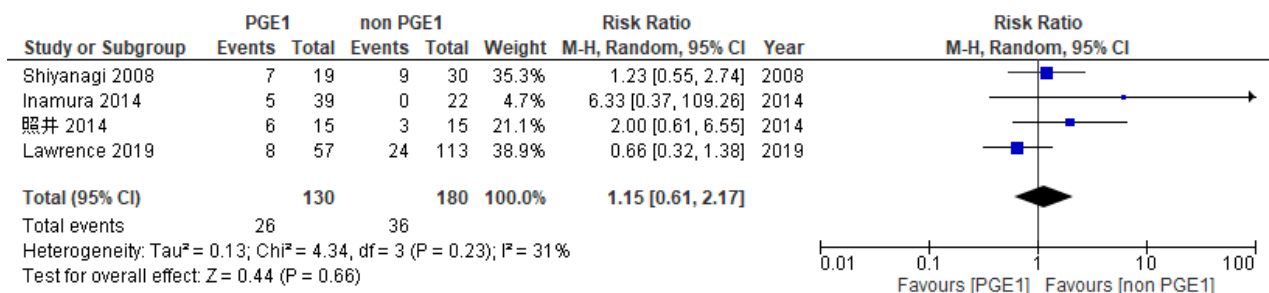
### 【観察研究の評価】

8編の文献中、Shiyanagi, 照井, 田附の文献は、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:PGE1>

PGE<sub>1</sub> に関する研究では、Shiyanagi らの研究は、全例 NO 使用下での比較検討で、NO 吸入療法に併用した PGE<sub>1</sub> 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。PGE<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 投与なし群全例で施行、手術施行時期の変更)、PGE<sub>1</sub> 以外の管理方法・治療が結果に影響している可能性があった。照井らの研究は、胎児麻酔, Dry side での管理と組み合わせた PGE<sub>1</sub> 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。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った。Inamura, Lawrence らの研究での対照群は、PGE<sub>1</sub> を使用していない症例で、肺高血圧が重度ではない症例も含まれており、PGE<sub>1</sub> 群は対照群よりより重症であった。肺高血圧症例で、主として動脈管開存目的で使用されていた。Inamura らの研究は PGE<sub>1</sub> 使用群で、死亡率が高い傾向にあったが、有意差は認めなかった。Lawrence らの研究は PGE<sub>1</sub> 使用群で、死亡率が低い傾向にあったが、有意差は認めなかった。これら 2 編では、重症度で調整した場合、結果が異なってくる可能性は考えられた。4 編のメタアナリシスでは、PGE<sub>1</sub> 群は対照群と比較し死亡率には、有意差は認めなかった。4 編とも、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った。

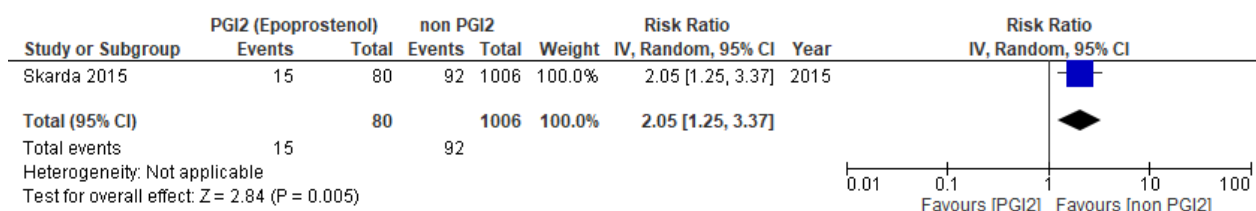


#### <観察研究②:Epoprostenol>

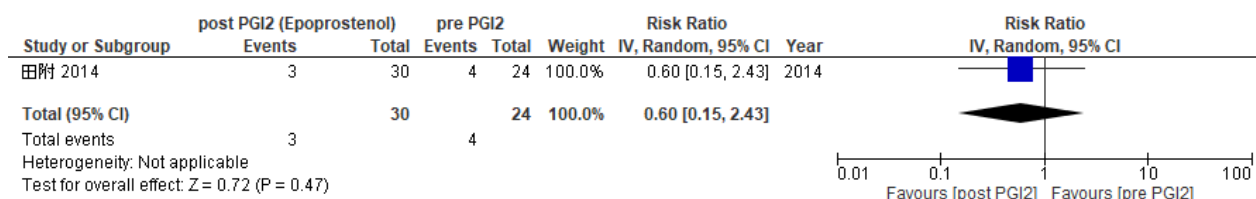
Epoprostenol に関する研究は、Scarda らの研究は Epoprostenol 使用群と非使用群の検討、田附らの研究は Epoprostenol 導入前後での研究であった。

Scarda らの研究では、術後 7 日以上生存した CDH を対象とした the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group (CDHSG) の 29 研究で、術後 7 日以内に Epoprostenol を投与した症例を Epoprostenol 群としていた。Epoprostenol 群は、Epoprostenol 非使用群より死亡率が有意に高かったが、Epoprostenol 群は Epoprostenol 非使用群より重症例の割合が高かった。重症例のみを対象とした多変量解析では、Epoprostenol 群で死亡率が高

い傾向にあったが、有意差は認めなかった(adjusted OR 1.71, 95% CI 0.68-4.29, p=0.26).

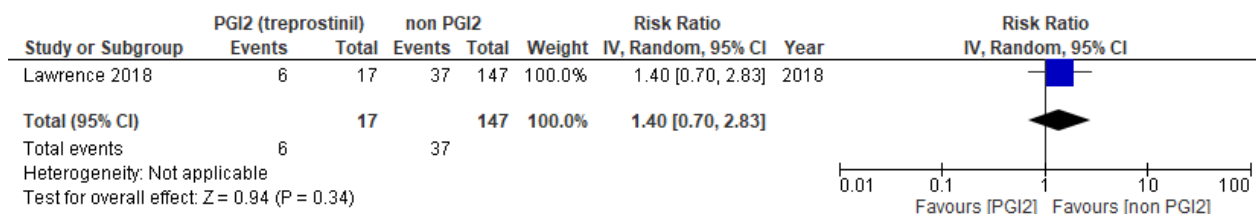


田附らの研究では、死亡率が低い傾向にあったが、有意差は認めなかった。多変量解析での調整は未施行であり、交絡因子については検討されていない。そのため、他要因の影響については不明であり、結果への薬剤の関与は不明確であった。



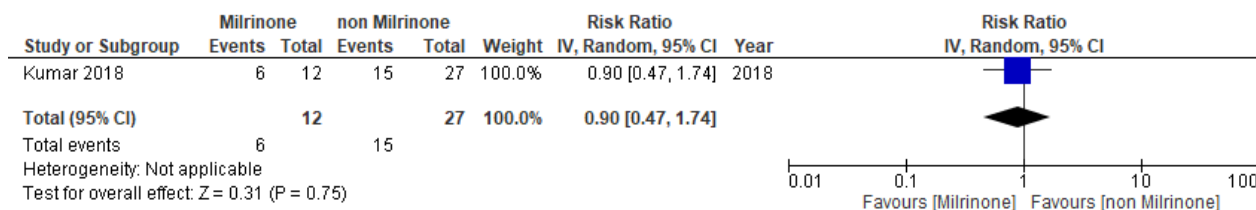
### <観察研究③: Treprostinil>

Treprostinil に関する Lawrence らの研究は、Treprostinil 使用群と非使用群の検討で、Treprostinil 使用群が死亡率は高いが、有意差は認めなかった。対照群は肺高血圧が重度ではない症例も含まれ、Treprostinil 使用群で重症例が多いが、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おらず、重症度で調整した場合、結果が異なってくる可能性は考えられた。Treprostinil 使用群は、使用経過で超音波検査やBNPの改善はみられていた。



### <観察研究④: Milrinone>

Milrinone に関する Kumar らの研究は、もとは NO の研究で、その中で Milrinone の使用について検討が実施されたものであった。Milrinone 使用群で、死亡率が低い傾向にあったが、有意差は認めなかった。Milrinone の投与基準はなく、各臨床医の判断により投与されており、研究対象が一定ではない可能性があった。



Skarda らの研究以外は、症例数が少なく、薬剤群と対照群の症例数に差がみられる研究もあった。

在宅呼吸管理, CP/MR/Ep についての記載はなく, これらアウトカムへの肺血管拡張薬の有効性は不明である。

8 編とも重大な非直接性, バイアスリスク, 不精確性のすべてもしくはいずれかがあるため, 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科学的根拠は不十分であった. そのため, エビデンスレベルは「D (とても弱い)」と判断した。

### 【まとめ】

今回検討した文献では, 死亡率が高さ等から新生児 CDH の治療背景が現在と異なる可能性のある文献も含まれ, また重大なバイアスが存在し, 検討されている薬剤以外の因子の影響が否定できないため, 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, 肺血管拡張薬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薬 (iNO は除く) の SR, RCT は, Bosentan<sup>11)12)</sup>, Sildenafil<sup>13)14)</sup>, Milrinone と Sildenafil<sup>15)</sup>の文献がある. Bosentan の RCT<sup>11)</sup>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]). iNO+Bosentan と iNO+placebo の RCT<sup>12)</sup>では死亡例はともになく, iNO 期間や人工呼吸器期間に有意差は認めなかった. Sildenafil の SR<sup>13)</sup>におけるメタアナリシスでは有意に死亡率が低下していた(RCT4 編:RR0. 27, 95%信頼区間[0. 12-0. 61], 観察研究 5 編:RR0. 30, 95%信頼区間[0. 14-0. 64]). iNO+Sildenafil の静注薬と iNO+placebo(生食もしくは 10%ブドウ糖液)の RCT<sup>14)</sup>では死亡率に有意差は認めず(sildenafil 2 人[6. 9%]; placebo 1 人[3. 3%], NS), iNO+Sildenafil 群で低血圧と低カルウム血症が多かった. Milrinone と Sildenafil の RCT<sup>15)</sup>では iNO の使用ができない施設で, Milrinone 単独, Sildenafil 単独, Milrinone と Sildenafil の併用を比較した RCT で, 死亡率に有意差は認めなかったが, Milrinone と Sildenafil の併用で死亡率が低い傾向にあった(Milrinone 6 人[30%]; Sildenafil 5 人[25%]; 併用 3 人[15%],  $p=0. 644$ ). また, Milrinone と Sildenafil の併用で肺動脈圧は他 2 群より有意に低下し, 酸素化指数は Sildenafil より有意に低下した. しかし, これらの研究での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. そのため, CDH 以外の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 は除く)はない。

血管拡張剤の静注薬や内服薬は全身投与となるため, 体血圧を下げる可能性があるため, 血圧低下に留意し, 肺循環と体循環のバランスを考えて治療を行わなければならない. また, 動脈管を開存させる作用を有する場合(特に PGE1 製剤, 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, 肺高血圧のある新生児 CDH に対する各種肺血管拡張薬に対する質の高い臨床研究が必要である. その際には NO の使用の有無でも比較・検討する必要がある. また, 慢性期の肺高血圧に対する内服薬を含めた肺血管拡張薬についても検討が望まれる。

## 【引用文献】

1. Bloss RS. Tolazoline therapy for persistent pulmonary hypertension after congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr*. 1980;97(6):984-8.
2. Bos AP. Persistent pulmonary hypertension in high-risk congenital diaphragmatic hernia patients: incidence and vasodilator therapy. *J Pediatr Surg*. 1993;28(11):1463-5.
3. Shiyangi S. Management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia: nitric oxide with prostaglandin-E1 versus nitric oxide alone. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(10):1101-4.
4. 照井 慶太. 当科における先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例に対する治療. *日本周産期・新生児医学会雑誌*. 2014;50(1):84-86.
5. Inamura N, Kubota A, Ishii R, Ishii Y, Kawazu Y, Hamamichi Y, et al. Efficacy of the circulatory management of an antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: outcomes of the proposed strategy. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(9):889-94.
6. Lawrence KM, Berger K, Herkert L, Franciscovich C, O'Dea CLH, Waqar LN, et al. Use of prostaglandin E1 to treat pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2019;54(1):55-9.
7. Skarda DE, Yoder BA, Anstadt EE, Lally PA, Greene T, McFadden M, et al. Epoprostenol Does Not Affect Mortality in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Eur J Pediatr Surg*. 2015;25(5):454-9.
8. 田附裕子, 窪田昭男, 川原央好, 米田光宏, 谷岳人, 稲村昇, et al. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略 積極的集学治療による重症横隔膜ヘルニアの治療成績の向上と今後の課題. *日本周産期・新生児医学会雑誌*. 2014;50(1):90-2.
9. Lawrence KM, Hedrick HL, Monk HM, Herkert L, Waqar LN, Hanna BD, et al. Treprostinil Improves Persistent Pulmonary Hypertension Associated with Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr*. 2018;200:44-9.
10. Kumar VHS, Dadiz R, Koumoundouros J, Guilford S, Lakshminrusimha S. Response to pulmonary vasodilators in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2018;34(7):735-42.
11. Mohamed WA. 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.
12. Robin H Steinhorn. Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. *J Pediatr*. 2016;177:90-96.e3.
13. Zonglin He. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates: An updated systematic review and meta-analysis *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(8):2399-2412.
14. Pierce CM. Efficacy and Safety of IV Sildenafil in the Treatment of Newborn Infants with, or at Risk of, Persistent Pulmonary Hypertension of newborn (PPHN): A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*. 2021;237:157-161.e3.
15. Mamdouh El-Ghandour. Efficacy of Milrinone Plus Sildenafil in the Treatment of Neonates with Persistent Pulmonary Hypertension in Resource-Limited Settings: Results of a Randomized, Double-Blind Trial. *Paediatr Drugs*. 2020;22(6):685-693.

CQ7

推奨提示

CQ7	新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？
推奨	新生児 CDH において、重症例や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

推奨作成の経過

体外式膜型人工肺(Extracorporeal membrane oxygenation:ECMO)は、膜型人工肺を用い、体外循環によって保存的治療に反応しない重症循環呼吸不全患者に対して行う呼吸循環補助である。1972 年により初めて成人での成功例が報告され、新生児では 1975 年に胎便吸引症候群に対し使用された。CDH に対しては 1977 年最初の ECMO での救命例が報告されている。しかし新生児 CDH における ECMO の有効性は依然不明であり、前回の新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン(2015 年)において、系統的文献検索による検討を行ったが、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かった。そのため、前回以降に報告された文献をあわせ、新生児 CDH に対し ECMO が有効性について検討した。

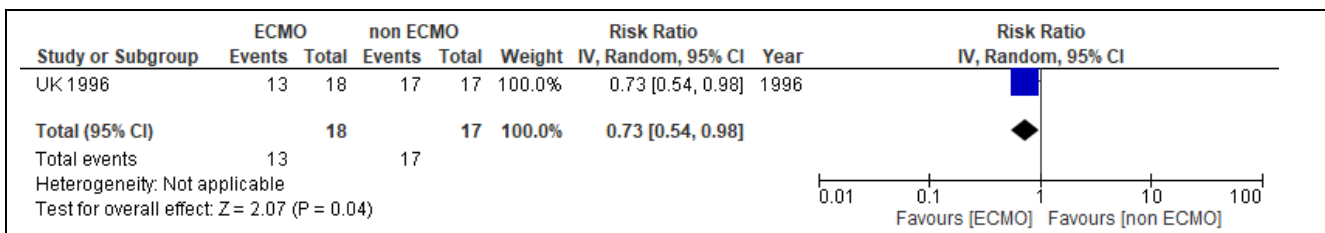
**【文献検索とスクリーニング】**

新生児 CDH に対する ECMO の有効性に関する文献は、前回は、のべ 410 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となり、その内 51 編が 2 次スクリーニングの対象となった。最終的に SR2 編<sup>1)</sup>、RCT1 編、観察研究 14 編が基準を満たした。今回はそれ以降の文献検索で、のべ 391 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となり、その内 157 編が 2 次スクリーニングの対象となった。最終的に基準を満たした文献は 4 編であった。その内訳は SR1 編<sup>3)</sup>、RCT0 編、観察研究 2 編であった。しかし SR の中には、本ガイドラインの CQ に適合しないもの、比較対象のない研究や ECMO 群と non ECMO 群の比較で ECMO 群の重症度が高いものが含まれており、既存の SR をそのままの形で参照せず、新たに SR を行った。また、前回の研究を再度 CQ に適合するか検討した。

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。

**【介入研究の評価】**

RCT<sup>4)</sup>は 1996 年の文献 1 編のみであり、出生体重 $\geq$ 2kg、在胎週数 $\geq$ 35week、日齢 $<$ 28 日の ECMO が可能な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 を除く症例を割り付け、ECMO の有効性を検討している。退院までの死亡率は ECMO 群で有意に低かった。症例数が少なく(ECMO 群=18 例、対照群=17 例)、不精確性が高かった。時代背景として現在より死亡率が高く、現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い。

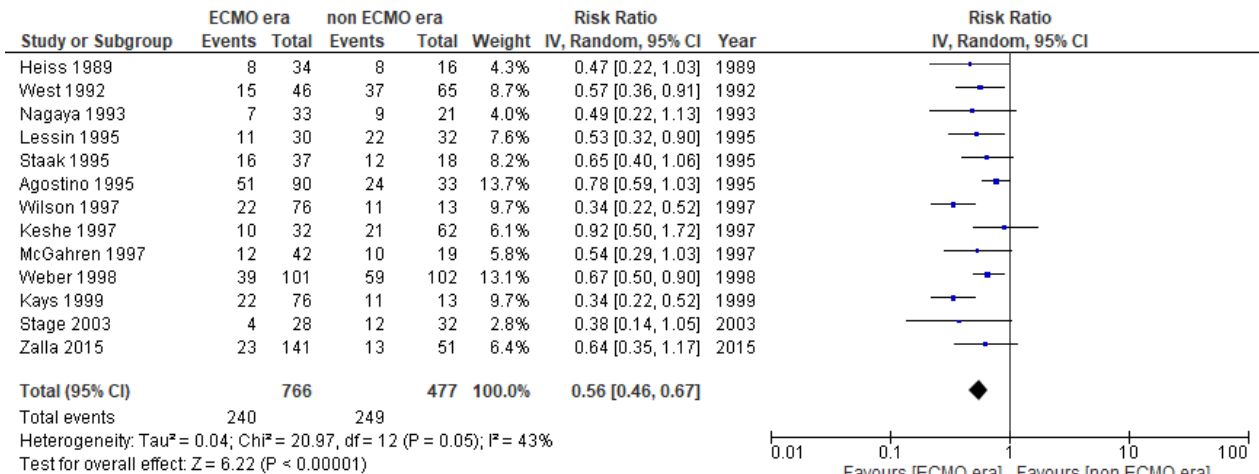


### 【観察研究の評価】

16 編の観察研究の中で、比較対象を、①ECMO を使用していない時代と ECMO を使用している時代とした比較研究が 13 編<sup>5)-17)</sup>、②ECMO の適応条件(各施設によって異なるが OI>40, AaDO<sub>2</sub>>610 など)の症例に対する比較研究が 5 編<sup>5)9)18)-20)</sup>認めた。(Heiss<sup>5)</sup>らと Staak<sup>9)</sup>の研究は、どちらにも使用)

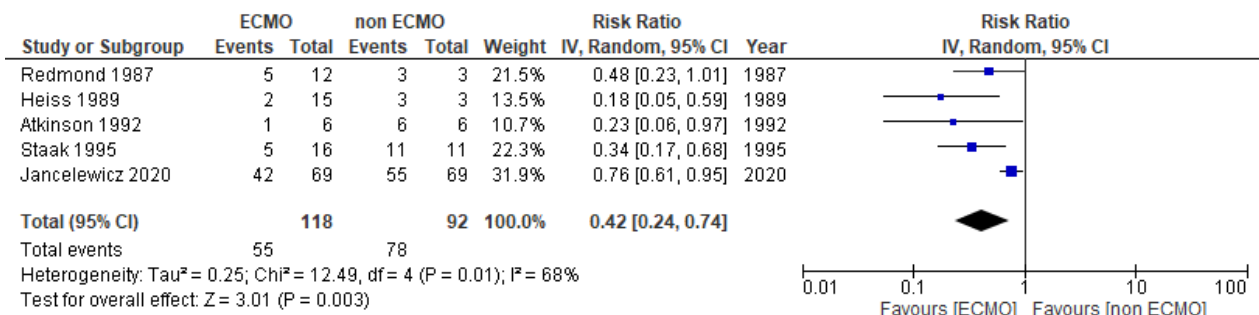
#### ① ECMO を使用していない時代と ECMO を使用している時代とを比較(13 編)

ECMO を使用していない時代と ECMO を使用している時代を比較した研究のメタアナリシスでは、死亡率は有意に低かった(RR:0.56, 95%信頼区間[ 0.45-0.67 ]).



#### ② ECMO 適応となる重症例に限った比較(5 編)

ECMO の適応条件の症例に対する比較研究のメタアナリシスでも、死亡率は有意に低かった(RR: 0.42, 95%信頼区間[ 0.24-0.74]).



上記①, ②とも、1990 年代以前の文献では、現在とは胎児診断率の異なり、また NO や HFO がなく呼吸循環

管理の違いがあり、死亡率も高いため、現在と診断・治療背景が異なる可能性が高いと考えられた。また、NO や循環作動薬、HFO の導入など、ECMO 以外にも CDH の管理が変化している研究もあったが、Zalla らの研究と Jancelewicz らの研究以外では、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かった。そのため、他要因の結果への影響については不明であり、これらの研究では結果への ECMO の関与は不明確であった。Zalla らの研究では、Cox 回帰分析で ECMO を使用している時代で死亡率が有意に低かった (hazard ratio 0.27, 95%信頼区間[0.14-0.52])。Jancelewicz らの研究は、2000-2019 年に出生した児を対象とした現在に即した研究で、propensity score (PS) matching で対象群と対照群の症例を選択し、比較検討していた。研究の対象全体では ECMO 群で有意に死亡率が高かった(OR3.3, 95%信頼区間[2.7-4.0])が、high risk 群(生後 24 時間の PCO<sub>2</sub> 最低値が 60mmHg 以上)では、ECMO 群で有意に死亡率が低かった(OR0.4, 95%信頼区間 [0.19-0.85])。

### 【まとめ】

RCT, 観察研究とも生存率の改善が認められ、ECMO の適応になる重症例に限った比較で顕著であった。しかし、各研究とも非直接性やバイアスリスク、不精確性等において、いずれかもしくはすべてに問題があるため、新生児 CDH に対し ECMO が予後を改善させる効果について科学的根拠としては不十分であった。そのため、総合判断として、エビデンスの強さは介入研究、観察研究ともに D (とても弱い)とした。

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研究もあり、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。さらに、肺低形成が重度の場合は、ECMO により一時的に酸素化が改善はされるが ECMO なしでは生存が不可能と推測される場合もあり、ECMO の適応には慎重な判断が求められる。一方で、急激な呼吸状態の悪化や気胸等の可逆性と思われる呼吸障害に対しては ECMO が有効な可能性もありうる。

また、ECMO は出血や、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 の長期的な予後への影響は十分にわかっていない。

以上より、ECMO の適応を慎重に検討したうえで、重症例や可逆的な呼吸障害に対して ECMO は考慮しうる治療法と判断した。推奨の強さは、ECMO の有効性に関する科学的根拠のある明確な結論が出ていないことから、「弱い」とした。

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、CDH EURO Consortium consensus における ECMO 適応基準<sup>21)</sup>を参照として作成した、日本先天性横隔膜研究グループ(JCDHSG)が採用している多施設共同研究の標準治療プロトコールの ECMO 適応基準を表 1 に示す。

【表 1】JCDHSG における ECMO 適応基準

Pre-ductal SpO <sub>2</sub> 85%以上または post-ductal SpO <sub>2</sub> 70%以上を維持できない。
呼吸器設定を最適化しているにもかかわらず、PaCO <sub>2</sub> が上昇し、呼吸性アシドーシスにより pH <7.15 となる。
乳酸値 ≥5mmol/l, pH <7.15 となる代謝性アシドーシスで適切な酸素化が困難となる。
輸液負荷や昇圧剤に抵抗性の低血圧により 12-24 時間の尿量が 0.5ml/kg/hr となる。
3 時間以上、Oxygenation Index≥40 が持続する。



重症呼吸不全, 肺高血圧の CDH 症例に対する ECMO の評価をより明確にするためには, 現在の治療法を基盤とした上で, ECMO 導入理由や肺低形成の重症度に合わせた RCT が望まれる。

#### 【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. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2008(3):Cd001340.
3. Montalva L, Raffler G, Riccio A, Lauriti G, Zani A. Neurodevelopmental impairment in children with congenital diaphragmatic hernia: Not an uncommon complication for survivors. *J Pediatr Surg.* 2020;55(4):625-34.
4. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trial Group. *Lancet* 1996; 348: 75 - 82
5. Heiss K, Manning P, Oldham KT et al. Reversal of mortality for congenital diaphragmatic hernia with ECMO. *Ann Surg* 1989; 209: 225 - 230
6. West KW, Bengston K, Rescorla FJ et al. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 1992; 216: 454 - 460
7. Nagaya M, Tsuda M, Hiraiwa K et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): applications and results in patients with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 1993; 8: 294 - 297
8. D'Agostino JA, Bernbaum JC, Gerdes Metal. Outcome for infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: the first year. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 10 - 15
9. Vd Staak FH, de Haan AF, Geven WB et al. Improving survival for patients with high-risk congenital diaphragmatic hernia by using extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1463 - 1467
10. Lessin MS, Thompson IM, Deprez MF et al. Congenital diaphragmatic hernia with or without extracorporeal membrane oxygenation: are we making progress? *J Am Coll Surg* 1995; 181: 65 - 71
11. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW et al. Congenital diaphragmatic hernia - a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 401 - 405
12. McGahren ED, Mallik K, Rodgers BM. Neurological outcome is diminished in survivors of congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1216 - 1220
13. 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.
14. Weber TR, Kountzman B, Dillon PA et al. Improved survival in congenital diaphragmatic hernia with evolving therapeutic strategies. *Arch Surg* 1998; 133: 498 - 502
15. Kays DW, Langham Jr MR, Ledbetter DJ et al. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 1999; 230: 340 - 348
16. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2003; 112: 532 - 535

17. Jennifer M Zalla, Gregory J Stoddard et al. Improved mortality rate for congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management: 15 year experience in a single institution. *J Pediatr Surg.* 2015;50(4):524-7
18. Redmond C, Heaton J, Calix J et al. A correlation of pulmonary hypoplasia, mean airway pressure, and survival in congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 1987; 22:1143-9.
19. Atkinson JB, Poon MW. ECMO and the management of congenital diaphragmatic hernia with large diaphragmatic defects requiring a prosthetic patch. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 754-756
20. Tim Jancelewicz, Max R Langham Jr et al. Survival Benefit Associated With the Use of Extracorporeal Life Support for Neonates With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Ann Surg.* 2020; online ahead of print.
21. Kitty G Snoek, Irwin K M Reiss et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update. *Neonatology.* 2016; 110(1): 66-74

## CQ8

### 推奨提示

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	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

### 推奨作成の経過

<p>新生児 CDH の手術時期に関する報告は、1940 年に Ladd と Gross が、CDH 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。</p> <p>その後、1990 年代になると ECMO や NO 吸入療法、HFO などの集学的治療が可能となり、生命予後が徐々に改善してきた。人工呼吸に対する考え方は、従来の hyperventilation から、患児の肺の損傷を極力避けるため、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 の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。</p> <p>以降、待機手術の概念は、出生直後の緊急手術を避けるという意味から、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 時間以内の手術群では、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、人工呼吸日数や酸素投与日数、入院期間には有意に短くなるなどの報告もあり<sup>3)</sup>、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 CQ 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。</p> <p><b>【文献検索とスクリーニング】</b></p> <p>新生児 CDH の手術時期に関して、今回の改訂作業では 165 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。そのうち、49 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採用した文献は観察研究 12 編であった。前回のガイドライン作成時に採用した文献と合わせて、SR1 編、介入研究 2 編、観察研究 29 編が対象となった。CQ は、「最適な手術時期」を設定することとしたが、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</p>
--

することにした。また、今回追加採用となった 12 編のうち、8 編が ECMO 使用症例に関する検討であったことから、ECMO 使用症例に関する最適な手術時期の検討は、サブグループ解析として別途 SR を行った。

### 【介入研究の評価】

介入研究 2 編<sup>4-5)</sup>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=0.51)。死亡は、Nio らの報告<sup>4)</sup>では退院時の死亡であり、de la Hunt らの報告<sup>5)</sup>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、症例数が少ない点(介入群:待機手術群 n=46, 対照群:早期手術群 n=38)や盲検化の記載がない点、多変量解析がされていない点など、バイアスリスクが深刻なことであった。また、ECMO 使用率が、Nio らの報告<sup>4)</sup>では 75%である一方で、de la Hunt らの報告<sup>5)</sup>では 4%であり、対象とした症例の重症度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はなく、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 に上記 2 編の SR<sup>6)</sup>が行われているが、その提言をまとめると、以下ようになる。以前は生後 24 時間以内の緊急手術が必要であると考えられてきたが、最近では全身状態が安定化(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 21 編<sup>7-27)</sup>は、アメリカ・カナダの単一施設からの報告が 7 編<sup>8-12,14,26)</sup>、イギリス・フランスからの報告が 2 編<sup>7,21)</sup>、プエルトリコ<sup>16)</sup>、アラブ首長国連邦<sup>19)</sup>、南アフリカ<sup>21)</sup>などの途上国からの報告が 3 編、本邦からの報告が 8 編<sup>13,15,17-8,22-3,25,27)</sup>あった。観察研究 21 編すべての待機手術群、早期手術群をまとめた結果、待機手術群において、有意差をもって死亡率が低下するとの結果であった。(RR0.80, 95%信頼区間[0.69-0.94] p=0.006)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はある。

すなわち、アメリカからの 6 編の報告<sup>9-12,14,26)</sup>は、4 編が 1991~1992 年にかけて報告されたもの<sup>9)-12)</sup>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<sup>14)</sup>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。2018 年の報告<sup>26)</sup>も、historical control で比較検討されており、手術介入のタイミングを心エコーの肺高血圧所見で決定する方法の導入前後での比較で、予後改善する傾向にあると報告している。

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<sup>7)</sup>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<sup>21)</sup>、カナダ<sup>8)</sup>、アメリカ<sup>9-12,14)</sup>からの報告、さらに本邦からの4編<sup>13,15,17-8)</sup>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3編が報告されている。岩崎ら<sup>22)</sup>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。また、Okuyama ら<sup>23)</sup>は、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 Okuyama ら<sup>25)</sup>のさらなる報告では、重症度別に早期手術と待機手術の有用性を検討し、中等症では早期手術が有用である可能性を示唆しているが、重症例では症例ごとの差が大きく一律に手術時期を設定するのは難しいと結論付けている。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報告もある<sup>24)</sup>。他の途上国からの報告<sup>16,19,20)</sup>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。

今回採用した文献のうち、8編<sup>28-35)</sup>が ECMO 使用症例における手術時期を検討したものであり、手術時期のみで区別している上記とは別に SR を行った。ECMO 使用症例に関する報告が増えた背景に、ECMO 使用症例に対する治療戦略に注目が集まっていると思われる。8編の内訳は、米の単施設からの報告が4編<sup>28-31)</sup>、多施設共同研究からの報告が2編<sup>34-5)</sup>、HIPAA(Health Insurance Portability and Accountability Act)のデータベースからの報告が1編<sup>33)</sup>、ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) registry からの報告が1編<sup>32)</sup>であった。比較対照としての研究デザインはいずれも ECMO 開始後、可及的速やかに手術を行った早期手術に対して、ECMO 開始後に循環安定後、あるいは ECMO 離脱後に手術を行った待機手術での比較であり、待機手術を介入群、早期手術を対照群とした。8編すべての待機手術群、早期手術群をまとめた結果、待機手術群において、有意差をもって死亡率が低下するとの結果であった。(RR0.58, 95%信頼区間[0.53-0.63] p=0.00001)これらの観察研究の結果は、ECMO を使用した症例に限定されているが、ECMO 導入に関する基準が共通でなく、各施設の嗜好も影響している可能性がある。また、共通の問題点として、対象群の中の重症度分類が明確でないこと、多変量解析が行われていないこと、待機手術の時期の設定が一定でないことなどが挙げられる。勿論、ECMO 以外の治療介入も統一されていないことから、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。また、報告ごとの結果の非一貫性においても深刻であると判断した。(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<sup>11,14)</sup>のみであり、新たな追加文献は認めなかった。観察研究2編は米国からの報告であったが、いずれも待機手術と早期手術群を比較した結果、有意差を認めなかった。(RR 0.51, 95%信頼区間[0.10-2.75] p=0.44)在宅呼吸管理を含めた在宅医療に関する報告も1編認めたが、同じく待機手術の有効性に関して医学的根拠は示されなかった。CP/MR/Ep に関しては文献がなかった。

## 【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、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が一般的であった。ただし、早産や CDH の重症度、合併奇形など、個々の病態によって安定化の基準は異なり、一律に最適な手術時期を設定すること

は困難である。全身状態が安定化しない状態での待機は、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があるかもしれない。

したがって、複雑な病態を呈する CDH 症例に関しては、施設ごとの基準や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られ、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. 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.
21. 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.
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.
25. Okuyama H, Usui N, Hayakawa T, Taguchi T. Appropriate timing of surgery for neonates with congenital diaphragmatic hernia: early or delayed repair? *Pediatr Surg Int*. 2017; 33(2):133-38.
26. Deeney S, Howley LW, Hodges M, Liechty KW, Merwan AI, Gien J, et al. Impact of Objective Echocardiographic Criteria for Timing of Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. *J Pediatr*. 2018; 192:99-104.
27. Yamoto M, Ohfuji S, Urushihara N, Terui K, Nagata K, Taguchi T, et al. Optimal timing of surgery in infants with prenatally diagnosed isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: a multicenter, cohort study in Japan. *Surg Today*. 2021; 51(6): 880-90.
28. Partridge EA, Peranteau WH, Rintoul NE, Herkert LM, Flake AW, Adzick NS, et al. Timing of repair of congenital diaphragmatic hernia in patients supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *J*

Pediatr Surg. 2015; 50(2): 260–2.

29. Kays KW, Talbert JL, Islam S, Larson SD, Taylor JA, Perkins J. Improved Survival in Left Liver-Up Congenital Diaphragmatic Hernia by Early Repair Before Extracorporeal Membrane Oxygenation: Optimization of Patient Selection by Multivariate Risk Modeling. *J Am Coll Surg.* 2016; 222(4): 459–70.
30. Golden J, Jones N, Zagory J, Castle S, Bliss D. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia repair on extracorporeal life support. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(2): 125–131.
31. Robertson JO, Criss CN, Hsieh LB, Matsuko N, Gish JS, Mon RA, et al. Comparison of early versus delayed strategies for repair of congenital diaphragmatic hernia on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 2018; 53(4): 629–634.
32. Delaplain PT, Harting MT, Jancelewicz T, Zhang L, Yu PT, Di Nardo M, et al. Potential survival benefit with repair of congenital diaphragmatic hernia (CDH) after extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in select patients: Study by ELSO CDH Interest Group. *J Pediatr Surg.* 2019; 54(6): 1132–7.
33. Steen EH, Lee TC, Vogel AM, Fallon SC, Fernandes CJ, Style CC, et al. Congenital diaphragmatic hernia repair in patients on extracorporeal membrane oxygenation: How early can we repair? *J Pediatr Surg.* 2019; 54(1): 50–54.
34. Dao DT, Burgos CM, Harting MT, Lally KP, Lally PA, Nguyen HT, et al. Surgical Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia After Extracorporeal Membrane Oxygenation Cannulation: Early Repair Improves Survival. *Ann Surg.* 2021; 274(1): 186–194.
35. Glenn IC, Abdulhai S, Lally PA, Schlager A. Early CDH repair on ECMO: Improved survival but no decrease in ECMO duration (A CDH Study Group Investigation). *J Pediatr Surg.* 2019; 54(10): 2038–43.



CQ9

推奨提示

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	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

推奨作成の経過

近年の内視鏡外科手術の進歩はめざましく、その適応は新生児領域にも拡大されつつある。CDH に関しては、乳児期以降に発症する軽症例に関しては、既にその有用性が認識されてきている。しかし新生児例においては、体格が小さいことに加えて呼吸循環動態が安定しないことが多く、内視鏡外科手術の是非に関しては依然不明な点が多い。そのため、「新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？」という CQ を挙げ、現段階における知見を整理した。

**【文献検索とスクリーニング】**

新生児 CDH に対する内視鏡外科手術の有効性に関して、のべ 224 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。その内 95 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 18 編 (SR3 編<sup>1-3)</sup>、RCT1 編<sup>4)</sup>、観察研究 14 編<sup>5-18)</sup> が基準を満たした。SR は 3 編存在したが<sup>1-3)</sup>、最新のものでも 2015 年に発行されたものであり、2015 年以降の文献が存在するため、新たに SR をやり直すこととした。RCT1 編は術中の血中 CO<sub>2</sub> を Primary outcome とした研究であり、術後死亡や再発率に関しては不明であった<sup>4)</sup>。本ガイドライン初版時にも十分議論されていたため、今回は SR の対象外とした。

今回得られた観察研究 14 編の内、明らかに同一のコホートを用いている論文が 2 編<sup>5, 6)</sup>あった。2 編の内、リスク調整のされていない 1 編<sup>5)</sup>を除外した。最終的に、今回得られた観察研究 13 編<sup>6-18)</sup>にガイドライン初版時に得られた観察研究 8 編<sup>19-26)</sup>を加え、計 21 編を SR の対象とした。

**【PICO の確認】**

対象となった観察研究 21 編中 17 編は胸腔鏡手術の検討であり、残りの文献においても多くは胸腔鏡手術を対象とした研究であった。そのため多少の非直接性を内包することにはなるが、「内視鏡外科」ではなく「胸腔鏡手術」の有効性について SR を行った。

21 編の観察研究において死亡・再発のアウトカムに関して SR を行った。在宅呼吸管理・CP/MR/Ep をアウトカムに設定した研究は存在しなかった。

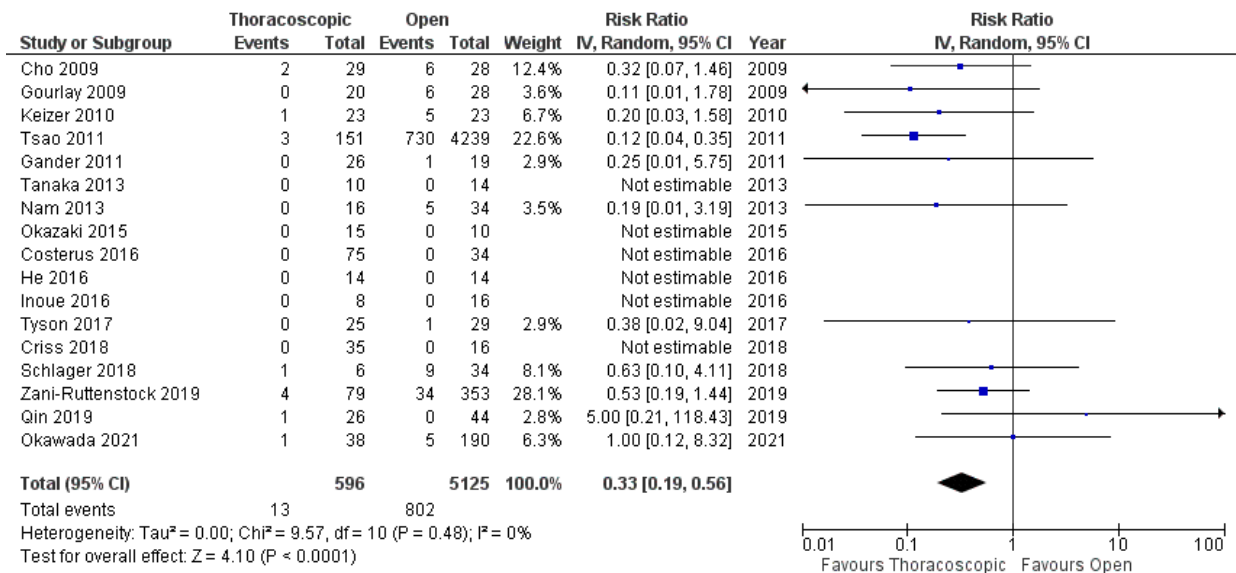
**【死亡のアウトカムについて】**

胸腔鏡群において有意に死亡率が低い結果となった (RR 0.33 [0.19-0.56] p<0.0001)。しかし 21 編中 20 編の文献において、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を胸腔鏡手術群として

意図的に選択していた。これにより、胸腔鏡群は開腹群に比して軽症である可能性が高く、重大な選択バイアスが存在すると判断した。こうした選択バイアスを回避している historical control を用いた文献が 1 編あったが<sup>19)</sup>、前・後期の 2 群間で大幅に治療方針が異なり、ケアの差に関する重大なバイアスが存在すると考えられた。

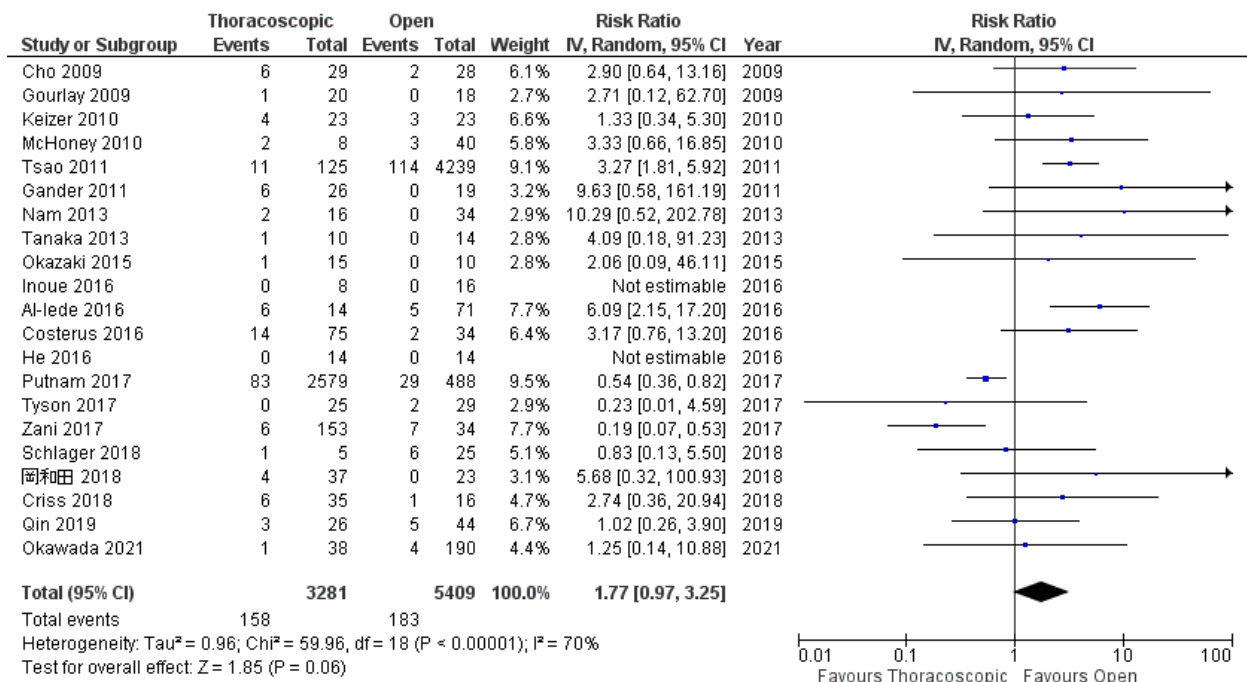
選択バイアスを回避するため、重症度を調整している文献が 3 編認められた。Gourlay らは心奇形・術前 ECMO・手術時の換気圧・手術時の Oxygenation index によって対照症例の matching が行った<sup>20)</sup>。しかしこの基準では心奇形・術前 ECMO が無い場合、手術に至るまでの経過の差異が反映されないため、症例の重症度を合致させる matching としては不十分であると考えられた。Criss らは対象を軽症 CDH に限定することで、重症度の影響を軽減させた。全症例数が 51 例の比較的小規模なコホートの中で死亡例がなく、両群に差は見られなかった<sup>14)</sup>。Okawada らは propensity score matching によりリスク調整を行い、死亡率に差は見られなかった<sup>18)</sup>。

以上より胸腔鏡群における死亡率に関しては、非常にバイアスが強く、Forest plot の結果を額面通りに受け取るわけにはいかない。限られたエビデンス、特にリスクの調整を行った文献の結果から推測すると、おそらく死亡率に大きな差はないと考えられた。



### 【再発のアウトカムについて】

再発のアウトカムに関しては、胸腔鏡群において再発率が高い傾向がみられたが、有意差は認められなかった (RR 1.77 [0.97-3.25] p=0.06)。2015 年のガイドライン初版時のリスク比は 3.10 [1.95-4.94], p<0.0001 であったことを考えると、時代の変遷により治療成績が向上したことが伺えた。



死亡のアウトカムと同様、胸腔鏡群は開腹群に比して軽症になっている可能性が高く、重大な選択バイアスが存在すると判断した。しかし死亡のアウトカムとは異なり、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、効果減少交絡が存在すると考えられた。つまり、軽症例の横隔膜欠損孔は通常、重症例に比して小さく、再発の頻度は減少することが予想される。しかし、それに反して胸腔鏡群の再発率は開腹群に比して高いため、エビデンスの確実性を上げる要因となり得ると判断した。

一方、胸腔鏡手術が完遂できない場合、開腹（もしくは開胸）手術への移行が必要となるが、アウトカムとして再発を考える際にはデータの解釈に注意が必要である。つまり、胸腔鏡群の非完遂例は結果的に開腹手術を行ったのと同等となり、再発率に影響を及ぼす可能性がある。そのため、記載明瞭な 19 編において完遂率を評価した結果、完遂率は中央値 78%（最高 100%，最低 29%，四分位範囲 67-90%），完遂率 50% 以下の研究は 1 編のみであり<sup>15)</sup>、許容範囲内と判断した。

以上より、胸腔鏡手術群の再発率が高い傾向があるが、時代の変遷とともに改善傾向にあると考えられた。

## 【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、再発率は高い傾向にあり、技術の更なる向上に加えて適応症例の選別が必要と思われた。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 CDH においては、手術室への移動・側臥位・術中の肺圧迫・CO<sub>2</sub> 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、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。

## 【引用文献】

1. Chan E, Wayne C, Nasr A. Minimally invasive versus open repair of Bochdalek hernia: a meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2014 May;49(5):694-9.
2. Terui K, Nagata K, Ito M, et al. Surgical approaches for neonatal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2015 Oct;31(10):891-7.
3. Zhu Y, Wu Y, Pu Q, et al. Minimally invasive surgery for congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis. *Hernia*. 2016 Apr;20(2):297-302.
4. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, et al. Hypercapnia and acidosis during open and thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: results of a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2013 Dec;258(6):895-900.
5. Putnam LR, Gupta V, Tsao K, et al. Factors associated with early recurrence after congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr Surg*. 2017 Jun;52(6):928-932.
6. Putnam LR, Tsao K, Lally KP, et al. Minimally Invasive vs Open Congenital Diaphragmatic Hernia Repair: Is There a Superior Approach? *J Am Coll Surg*. 2017 Apr;224(4):416-422.
7. Okazaki T, Okawada M, Koga H, et al. Safety of surgery for neonatal congenital diaphragmatic hernia as reflected by arterial blood gas monitoring: thoracoscopic versus open repair. *Pediatr Surg Int*. 2015 Oct;31(10):899-904.
8. Costerus S, Zahn K, van de Ven K, Vlot J, et al. Thoracoscopic versus open repair of CDH in cardiovascular stable neonates. *Surg Endosc*. 2016 Jul;30(7):2818-24.
9. He QM, Zhong W, Zhang H, et al. Standardized Indications to Assist in the Safe Thoracoscopic Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016 May;26(5):399-403.
10. Inoue M, Uchida K, Otake K, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia with countermeasures against reported complications for safe outcomes comparable to laparotomy. *Surg Endosc*. 2016 Mar;30(3):1014-9.
11. Al-Iede MM, Karpelowsky J, Fitzgerald DA, et al. Recurrent diaphragmatic hernia: Modifiable and non-modifiable risk factors. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Apr;51(4):394-401.
12. Tyson AF, Sola R Jr, Arnold MR, et al. Thoracoscopic Versus Open Congenital Diaphragmatic Hernia Repair: Single Tertiary Center Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017 Nov;27(11):1209-1216.
13. Zani A, Lamas-Pinheiro R, Paraboschi I, et al. Intraoperative acidosis and hypercapnia during thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia/tracheoesophageal fistula. *Paediatr Anaesth*. 2017 Aug;27(8):841-848.
14. Criss CN, Coughlin MA, Matusko N, et al. Outcomes for thoracoscopic versus open repair of small to moderate congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg*. 2018 Apr;53(4):635-639.
15. Schlager A, Arps K, Siddharthan R, et al. Thoracoscopic Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia After Extracorporeal Membrane Oxygenation: Feasibility and Outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Jun;28(6):774-779.
16. Zani-Ruttenstock E, Zani A, Eaton S, et al. First Population-Based Report of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia: 30-Day Outcomes from the American College of Surgeons National Quality

Improvement Program. *Eur J Pediatr Surg.* 2019 Feb;29(1):62–67.

17. Qin J, Ren Y, Ma D. A comparative study of thoracoscopic and open surgery of congenital diaphragmatic hernia in neonates. *J Cardiothorac Surg.* 2019 Jun;14(1):118.
18. Okawada M, Ohfuji S, Yamoto M, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: findings of a multicenter study in Japan. *Surg Today.* 2021 Oct;51(10):1694–1702.
19. Cho SD, Krishnaswami S, Mckee JC, et al. Analysis of 29 consecutive thoracoscopic repairs of congenital diaphragmatic hernia in neonates compared to historical controls. *J Pediatr Surg.* 2009 Jan;44(1):80–6.
20. Gourlay DM, Cassidy LD, Sato TT, et al. Beyond feasibility: a comparison of newborns undergoing thoracoscopic and open repair of congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg.* 2009 Sep;44(9):1702–7.
21. Keijzer R, van de Ven C, Vlot J, et al. Thoracoscopic repair in congenital diaphragmatic hernia: patching is safe and reduces the recurrence rate. *J Pediatr Surg.* 2010 May;45(5):953–7.
22. Tsao K, Lally PA, Lally KP. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011 Jun;46(6):1158–64.
23. Gander JW, Fisher JC, Gross ER, et al. Early recurrence of congenital diaphragmatic hernia is higher after thoracoscopic than open repair: a single institutional study. *J Pediatr Surg.* 2011 Jul;46(7):1303–8.
24. Tanaka T, Okazaki T, Fukatsu Y, et al. Surgical intervention for congenital diaphragmatic hernia: open versus thoracoscopic surgery. *Pediatr Surg Int.* 2013 Nov;29(11):1183–6.
25. Nam SH, Cho MJ, Kim DY. Shifting from laparotomy to thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: early experience. *World J Surg.* 2013 Nov;37(11):2711–6.
26. McHoney M, Giacomello L, Nah SA, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: intraoperative ventilation and recurrence. *J Pediatr Surg.* 2010 Feb;45(2):355–9.

CQ10

推奨提示

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	新生児 CDH の長期的な合併症にはヘルニア再発, 肺高血圧症, 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, 骨格筋異常(漏斗胸, 側弯, 胸郭変形) などがあり, 長期的に複数の科が連携した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

推奨作成の経過

初版では既存の Review を参考に長期的合併症を羅列し, 研究班の登録データから発生頻度を提示した. 今回は, 作成委員会と家族会代表者の提言により, 改めて長期予後に関して可能な限りの SR を行い, 研究班からのデータも最新のものに更新することとした. 長期予後に関する重要項目として, ヘルニア再発, 肺高血圧, 呼吸機能障害, 神経学的合併症, 身体発育不全, 聴覚障害, 胃食道逆流症, 筋骨格異常(漏斗胸, 側弯, 胸郭変形)の 8 項目が抽出されており, 初版の内容と齟齬がないため, これらの項目を中心にまとめることとした.

長期合併症の定義は明確でない場合, 文献上採用されている定義を抽出し, ある程度統一がみられる場合, その項目についての発生率を抽出し, 結果を統合することとした. また, 2011-2020 年に日本先天性横隔膜ヘルニア研究グループにて集計した調査結果(以下, 症例登録調査)も含めて推奨作成を行なった.

**【文献検索とスクリーニング】**

近年 CDH の長期予後に関する報告が増えているが, この数年から数十年における医療の発達により生存率や合併症率が大幅に変動しているため, この SR で英文研究では 2015 年以降の研究を, 和文においては, 本邦の経過を辿るために 2000 年以降を対象とした. のべ 539 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった. その内 208 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 60 編であり, 全て観察研究であった. ヘルニア再発, 肺高血圧症, 呼吸器合併症, 神経学的合併症, 身体発育不全, 聴覚障害, 胃食道逆流症, 骨格筋異常(漏斗胸, 側弯, 胸郭変形)のアウトカムに関して SR を行った. 英文, 和文別で統合した合併症発生率と, 英文, 和文あわせて統合した合併症発生率を抽出した.

**【観察研究の評価】**

- アウトカム 1: ヘルニア再発

ヘルニア再発について言及されていた研究は英文 25 編<sup>1-25)</sup>, 和文 7 編<sup>26-32)</sup>であった. 英文全体として再発率は 7%[0.05, 0.09]であった. 和文に関しては施設間, 年代間でのばらつきがあるものの和文全体としては 13%[0.07, 0.20]であった.

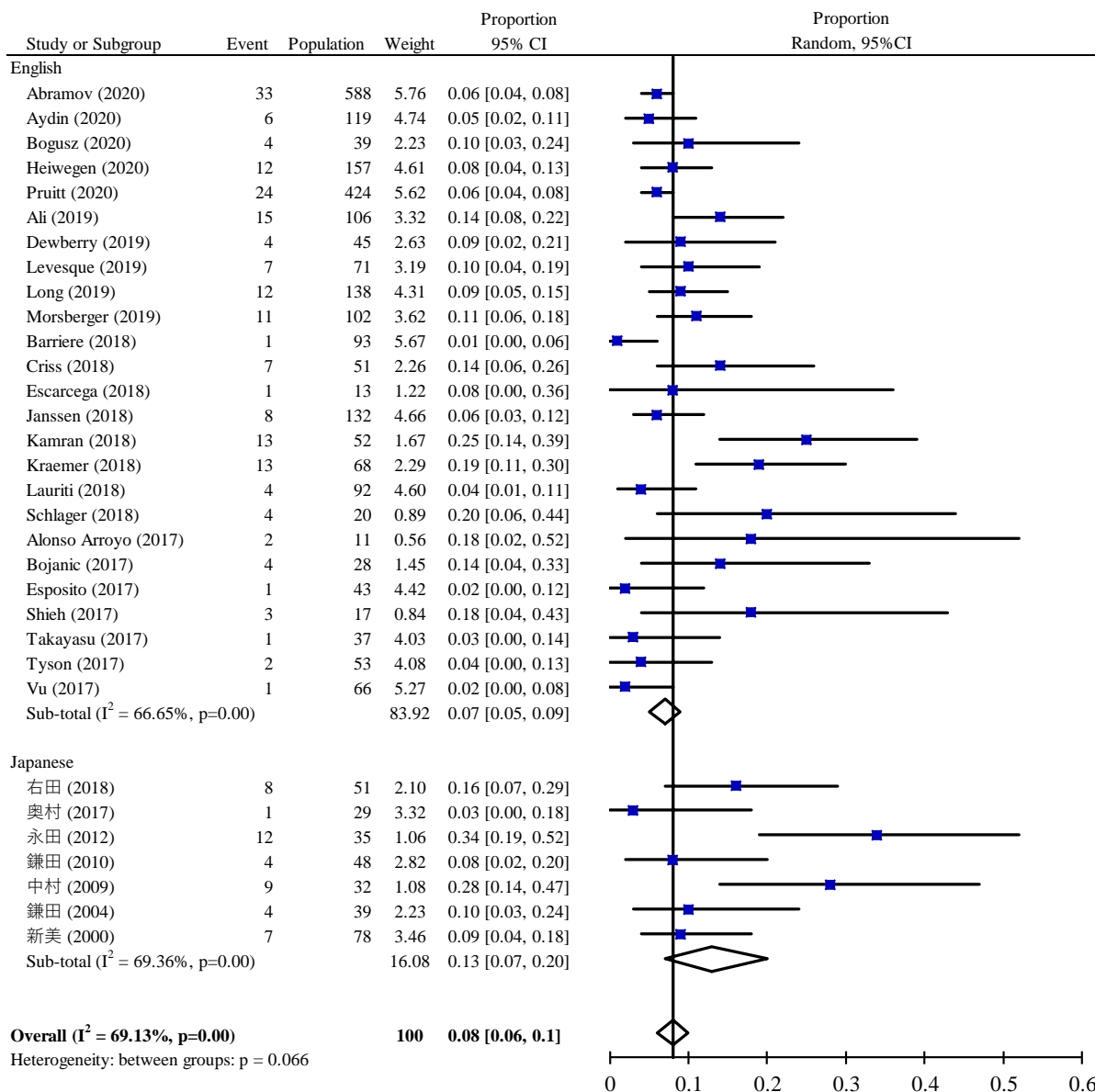
疾患の重症度, 欠損孔の大きさ, パッチの有無によって再発率は異なることは報告されており, 特に欠損孔の大きさは再発リスクの増加と相関していることが知られている. また, パッチ修復の再発率は 27-41%であったことと比較し, 直接縫合の再発率は約 4%であったという報告もされている.

CDH の内視鏡手術に関しては, 再発率の高さ, 選択前のバイアス, 結果を比較する際の層別化の欠如などが

ら、依然として議論的となっているが、CQ9 でも述べているように、背景を合わせた中で、内視鏡手術の再発率は高いことが示されている (RR 1.25 [0.97-3.25], p=0.06)。

直近 10 年間の症例登録調査では退院時まで 4.3%, 退院から1歳半までに 7.2%, 1歳半から 3 歳までに 2.1%, 3 歳以降で 1.9%の症例に再発が見られた。

ヘルニア再発時の主訴としては嘔吐, 腸閉塞, 腹痛, 呼吸苦が多い。そのため, 術後の経過で, このような症状がみられる場合は, ヘルニア再発も鑑別におく必要がある。

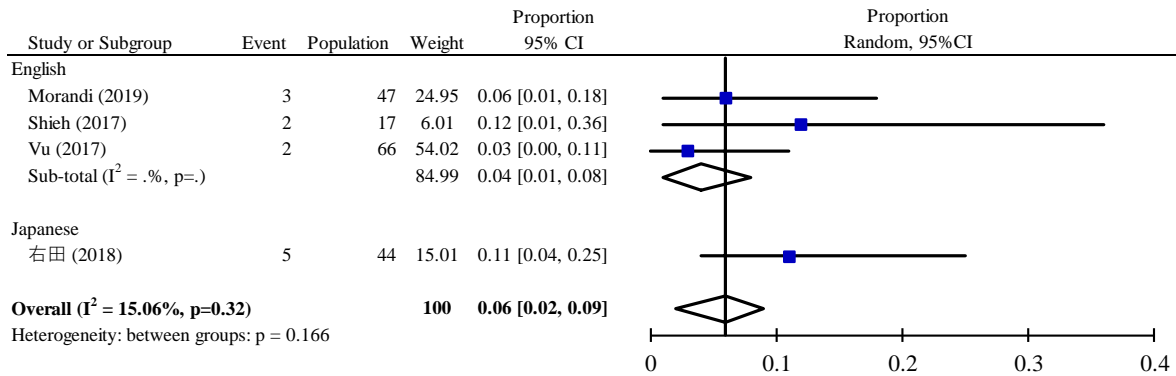


● アウトカム 2: 肺高血圧症

術後遷延する肺高血圧症について言及されていた研究は英文 3 編<sup>22, 25, 33</sup>, 和文 1 編<sup>26</sup>であった。全体として発生率は 6%[0.02, 0.09]であった。

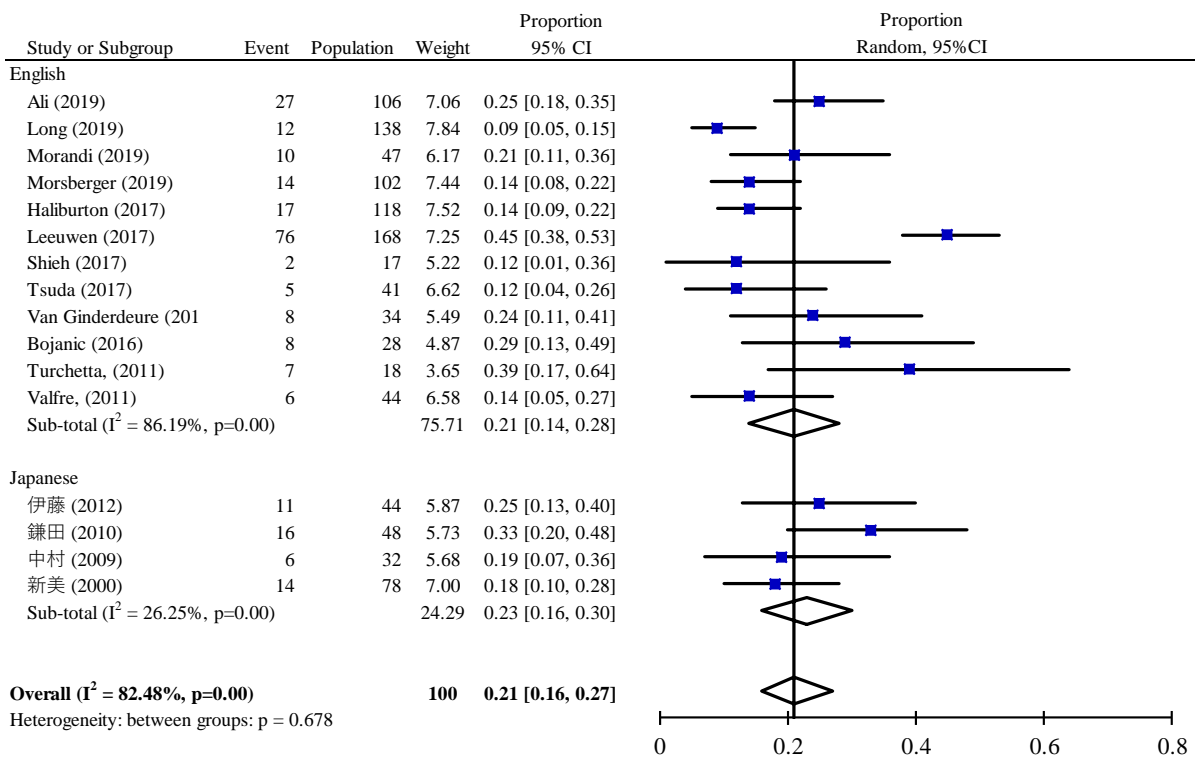
CDH 術後の肺高血圧症の発生率と経過については, 少数の観察研究が行われている。CDH における肺高血圧症が起こる病態生理や指標について, 平滑筋や血管の発達に関わる多くのメディエーター(一酸化窒素-VEGF 経路, エンドセリン, プロスタサイクリン経路)が同定されているが, これらに基づいた分類は現在のところ

不可能である。そのため、心エコーの所見や肺高血圧症に対する薬剤を使用しているかどうかで判断した。これらの研究は、CDH 術後に慢性的な肺高血圧症が起これることを示唆しているが、研究の規模、治療期間の違い、病気の重症度によって結果の解釈は制限される。また、肺高血圧症の標準的な定義、診断、前向きな多施設データ収集が行われていない現状も浮き彫りになっている。



● アウトカム 3: 呼吸器合併症

術後の肺炎、気胸、喘鳴、喘息、慢性咳嗽などの呼吸器合併症について言及されていた研究は英文 12 編<sup>6, 9, 10, 22, 33-40</sup>、和文 4 編<sup>29, 30, 32, 41</sup>であった。発生率は、英文全体として 21%[0.14, 0.28]、和文全体では 23%[0.16, 0.30]であり、ほぼ同等であった。



CDH の肺症状を評価したフォローアップ研究では、呼吸器合併症により、長期にわたる酸素療法や、気管切開による人工呼吸、内科的治療を必要とする場合があることが述べられている。

呼吸器合併症として、喘息、労作時呼吸障害、繰り返す肺炎、気管支肺異形成などがある。気管支肺異形成は、人工呼吸器や高い酸素濃度を起因とする肺の損傷などが原因となって発生する慢性呼吸器疾患であり、肺低形成を伴う CDH 患児では高い頻度で合併する。

症例登録調査では、入院を要する肺炎の罹患は、退院から1歳半までに 8.8%、1歳半から 3 歳までに 7.2%、3



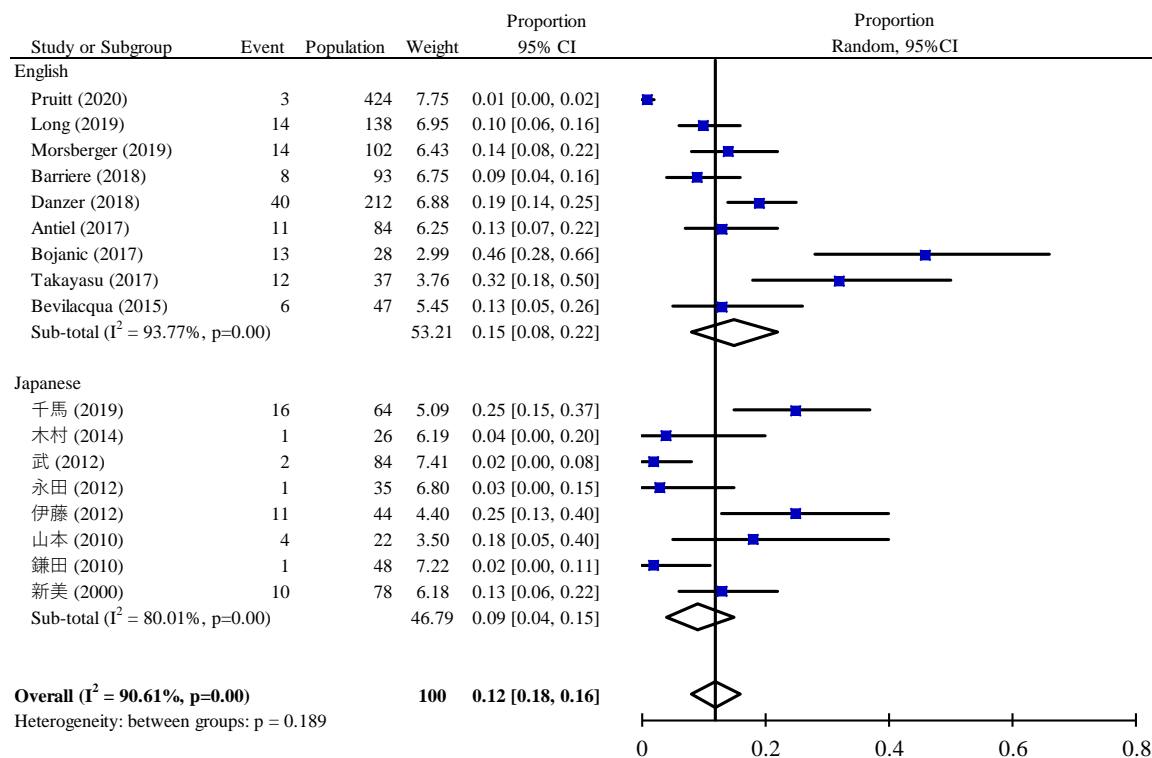
歳から6歳までに5.3%、6歳以降で2.7%に見られ、6歳以降の症例中5.3%の症例で繰り返す肺炎罹患が見られた。また、CDH 患児において約10%が退院時に在宅酸素療法を必要とし、約3%の患児が在宅人工呼吸器サポートのために気管切開を必要としていた。

慢性再発性肺炎は、重症 CDH 患児においてよく見られる合併症である。CDH 生存者の8.8%が生後1年半以内に肺炎を発症しており、米国小児科学会ではCDHと慢性肺疾患を持つ乳児にパリビズマブを投与することを推奨している。

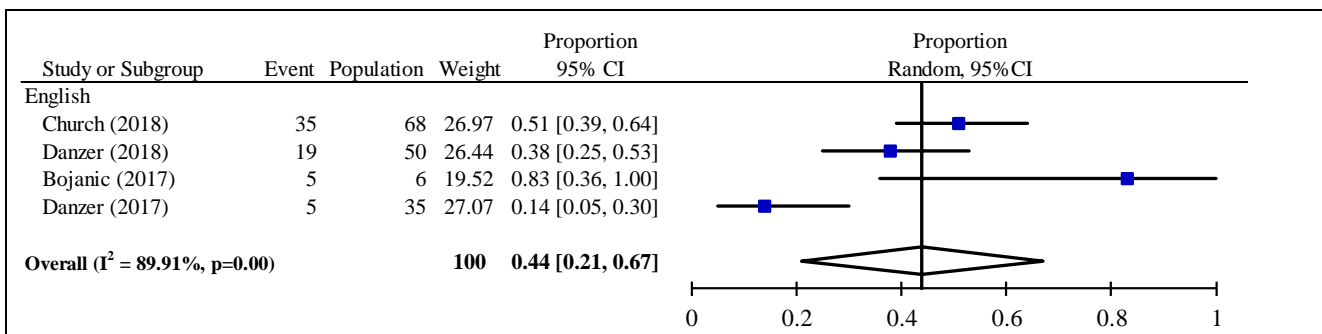
CDHの生存者の中には、年に数回も肺感染症を発症する者がおり、これらの患者はパッチ修復、高頻度振動換気(HFOV)、長時間の人工呼吸、ECMOを必要とする大きな欠損を持つ患児や心疾患や染色体異常を合併する患児に多いことが報告されている。

#### ● アウトカム4: 神経学的合併症

CDH 患児は長期的に認知機能障害や運動機能障害のリスクがあることが指摘されているが、体外式膜型人工肺(ECMO)使用の有無、疾患の重症度、心疾患の有無、染色体異常の有無、出生週数などの影響が非常に大きい合併症である。また、神経学的合併症の定義についても各研究でばらつきがあった。これらの limitation があるものの、神経学的合併症や精神発達遅滞について言及されていた研究は、英文9編<sup>5, 6, 9-11, 20, 23, 33, 42-44)</sup>、和文8編<sup>28, 31, 32, 45-47)</sup>であった。発生率は、英文全体としてばらつきはあるものの26%[0.15, 0.37]であった。一方、和文では6%[0.02, 0.10]とかなり少なかった。これは日本におけるECMOの使用率が低いことが要因の一つと考えられた。

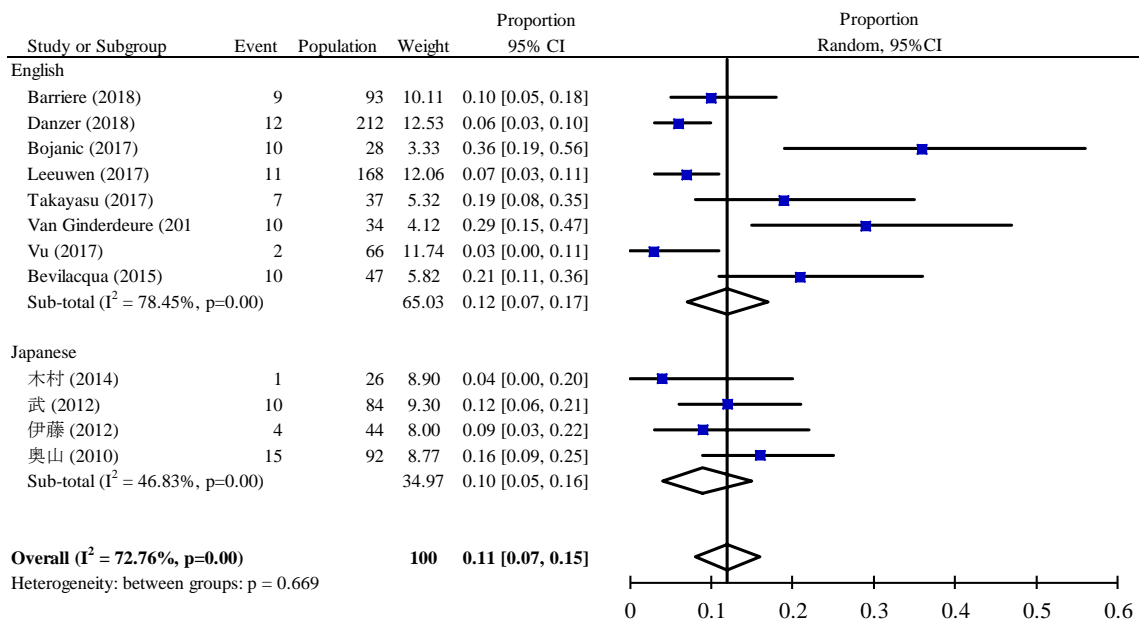


海外でのECMO使用症例に限った解析を行ったところ、神経学的合併症について言及されていた4研究<sup>20, 42, 49, 50)</sup>で44%[0.21, 0.67]と非常に高い発生率であり、ECMO使用が神経学的合併症に大きな影響を与えていることが示唆された。



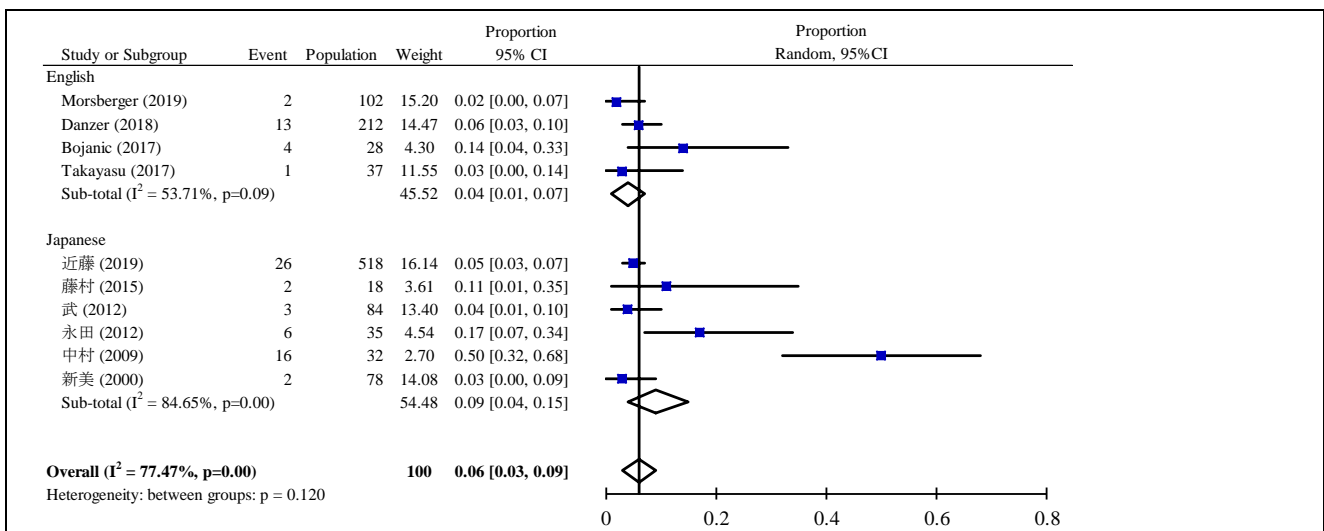
● アウトカム 5: 身体発育障害

身体発育障害は CDH 患児における慢性的呼吸疲労や消化吸収が不十分であることなどが原因と考えられる二次的障害である。身体発育障害の基準は研究によって様々ではあるが、身長、体重が $-2SD$ を下回ることを身体発育障害と定義しているものが散見された。身体発育障害について言及されていた研究は、英文 8 編<sup>11, 20, 23, 25, 35, 37, 44, 51</sup>、和文 4 編<sup>41, 46, 47, 52</sup>であった。発生率は、英文全体として 12%[0.07, 0.17]、和文全体としては 11%[0.07, 0.15]であり、ほぼ同等であった。



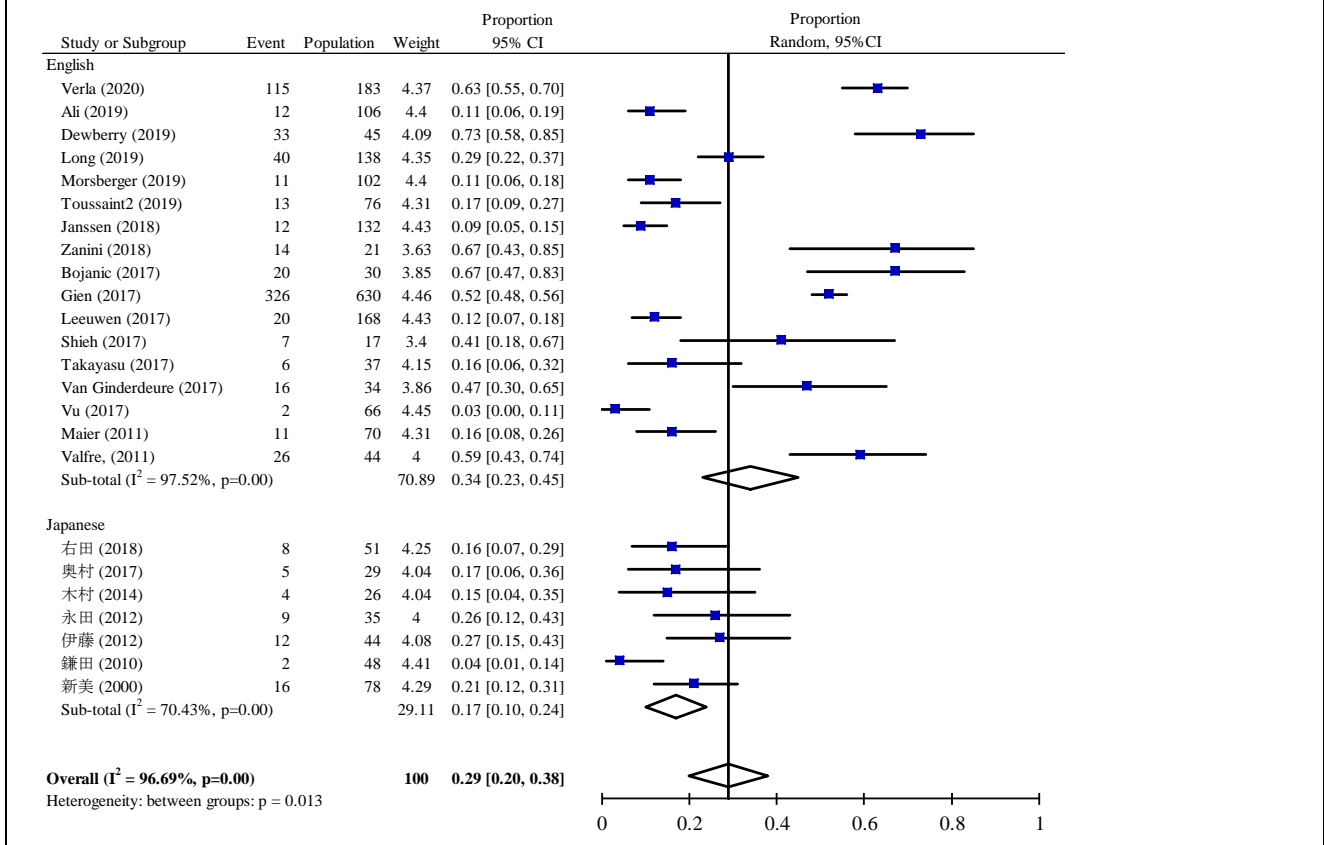
● アウトカム 6: 聴覚障害

以前より、CDH 患児の中で、聴覚障害を発症するものがあることが報告されている。聴覚障害の定義について各研究でばらつきがあるものの、聴覚異常について言及されていた研究は、英文 4 編<sup>10, 20, 23, 51</sup>、和文 6 編<sup>28, 30, 32, 47, 53, 54</sup>であった。発生率は、英文全体としては 4%[0.01, 0.07]、和文全体では 9%[0.04, 0.15]であった。CDH 患児の感覚障害の病因は不明であるが、聴覚障害と強く関連する危険因子として、ECMO 治療、聴覚障害の副作用がある薬剤の長期投与、人工呼吸の期間、入院期間が、報告されている。長期間診断されずにいることや、あとから判明することもあり、長期フォローにおける検査項目として重要であり、周知が必要である。



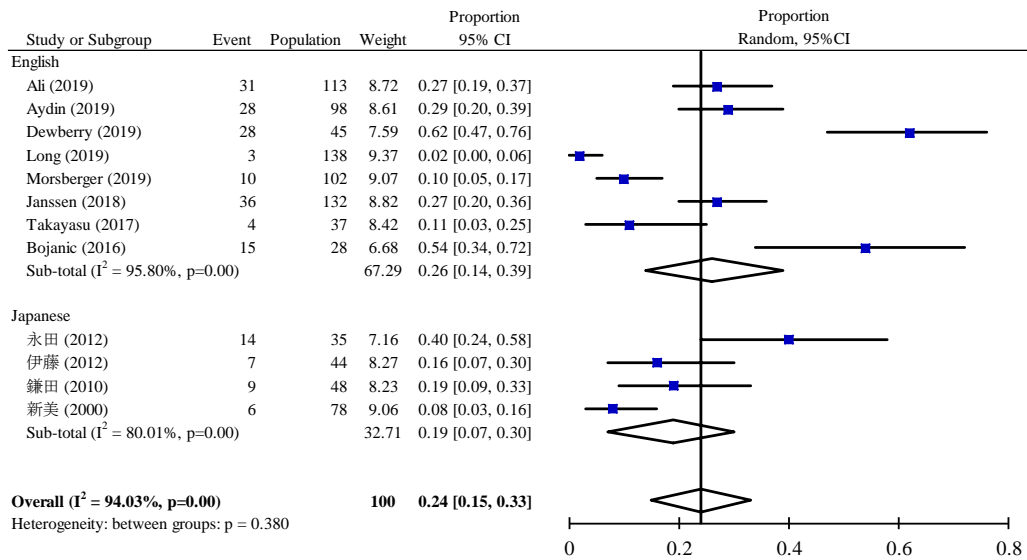
● アウトカム 7: 胃食道逆流症

CDH 患児の約半数に、胃食道逆流症または何らかの消化管運動機能障害を認め、その他にも腸回転異常症などが認められる。胃食道逆流症について言及されていた研究は、英文 17 編<sup>6, 7, 9, 10, 14, 20, 22, 23, 25, 35, 37, 40, 55-59</sup>、和文 7 編<sup>26-29, 32, 41, 46</sup>であった。発生率は、英文全体としては 34%[0.23, 0.45]、和文全体では 17%[0.10, 0.24]であった。胃食道逆流症の解剖学的メカニズムとしては、食道裂孔の形成不全、His 角の欠如、胸部への脱出による胃の歪みなどが疑われている。生後早期の胃食道逆流症予測因子としては、パッチ修復や胃の胸腔内への脱出などが挙げられるが、その後の胃食道逆流症に対する予測因子はまだ同定されておらず、このような患者に対してはスクリーニングや長期にわたる綿密なフォローアップが推奨されている。



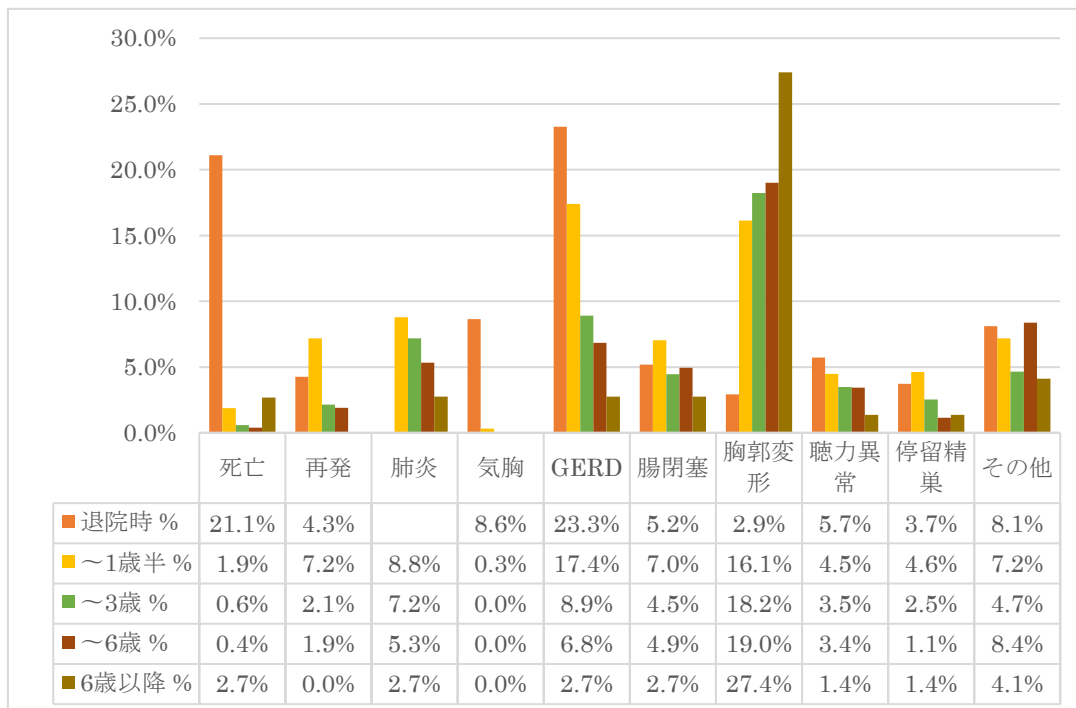
● アウトカム 8: 筋骨格異常

CDH 患児は、欠損孔が大きくなるとパッチや筋フラップの閉鎖が必要となり、胸部非対称、漏斗胸、鳩胸、側弯症などの筋骨格系の変化を伴うことがある。筋骨格異常について言及されていた研究は、英文 8 編<sup>6, 7, 9, 10, 14, 23, 38, 60</sup>、和文 4 編<sup>28, 29, 32, 41</sup>であった。発生率は、英文全体としては 26%[0.14, 0.39]、和文全体では 19%[0.07, 0.30]であった。成人の CDH 生存者を対象とした研究では、48%に胸部非対称性、18%に漏斗胸、27%に側弯症を認めており、これらの合併症は、欠損孔が大きく人工呼吸器の必要性が高い患者に多く見られていた。このような患者に対してはスクリーニングや長期にわたる綿密なフォローアップが推奨されている。

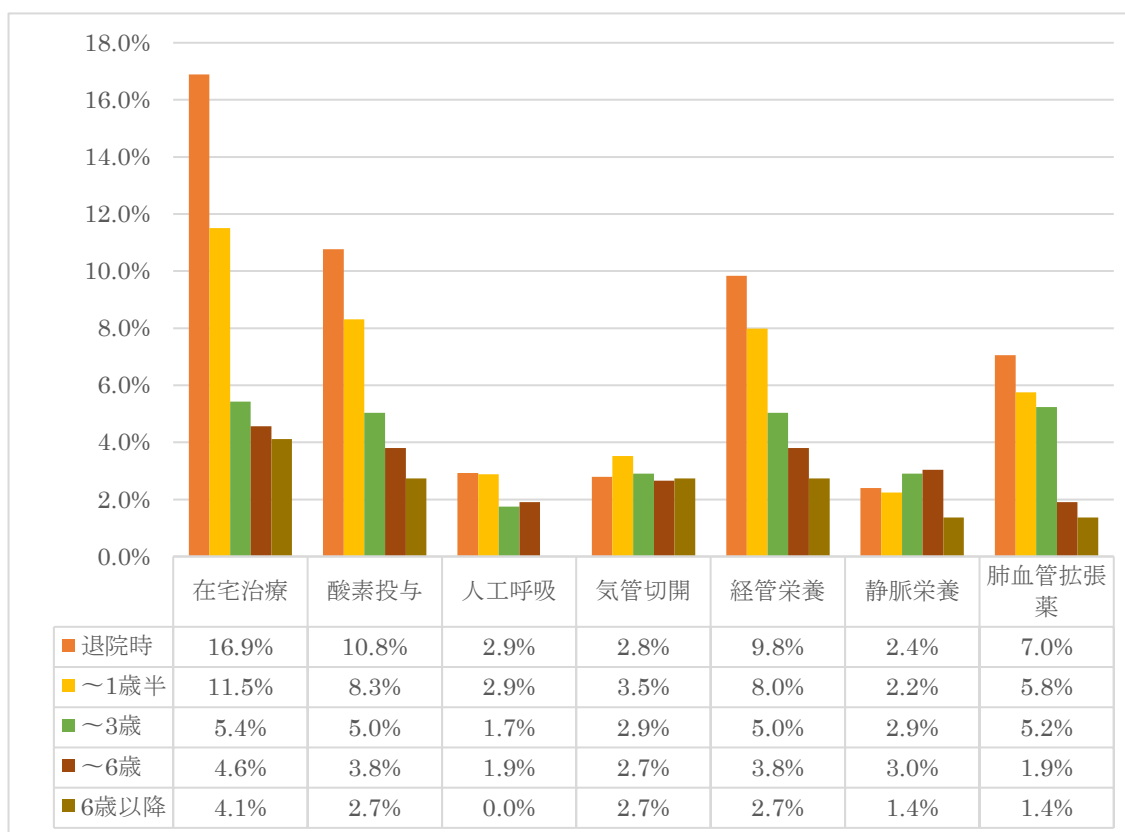


採用した観察研究の総体としての評価では、バイアスリスク、非一貫性は深刻であり、科学的根拠は低いと判断した。(エビデンスレベル C)

【本邦における CDH 患児の合併症】



【本邦における CDH 患児の在宅治療状況】



観察研究の総体に加え、本邦での綿密な長期フォローの結果を踏まえて判断すると、CDH の長期の合併症は周知のことであり、複数の科が連携した定期的で長期フォローアップを行うことを推奨する。長期フォローの方法は一貫されていないため、長期フォローの統一プロトコールの作成と周知を要すると思われ、今後の課題として検討が必要と考える。

【引用文献】

1. Abramov A, Fan W, Hernan R, Zenilman AL, Wynn J, Aspelund G, et al. Comparative outcomes of right versus left congenital diaphragmatic hernia: A multicenter analysis. J Pediatr Surg. 2020;55(1):33-8.
2. Aydın E, Nolan H, Peiró JL, Burns P, Rymeski B, Lim FY. When primary repair is not enough: a comparison of synthetic patch and muscle flap closure in congenital diaphragmatic hernia? Pediatr Surg Int. 2020;36(4):485-91.
3. Bogusz B, Mol A, Zgraj O, Górecki W. The application of the percutaneous suturing technique in thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia. Adv Clin Exp Med. 2020;29(8):967-70.
4. Heiwegen K, van Rooij I, van Heijst A, de Blaauw I, Botden S. Surgical Complications in Children with CDH: A Multivariate Analysis. World J Surg. 2020;44(6):2042-8.
5. Pruitt LCC, Skarda DE, Barnhart DC, Bucher BT. Impact of consolidation of cases on post-operative outcomes for index pediatric surgery cases. J Pediatr Surg. 2020;55(6):1048-52.
6. Ali K, Dassios T, Khaliq SA, Williams EE, Tamura K, Davenport M, et al. Outcomes of infants with

- congenital diaphragmatic hernia by side of defect in the FETO era. *Pediatr Surg Int.* 2019;35(7):743–7.
7. Dewberry L, Hilton S, Gien J, Liechty KW, Marwan AI. Flap repair in congenital diaphragmatic hernia leads to lower rates of recurrence. *J Pediatr Surg.* 2019;54(12):2487–91.
  8. Levesque M, Derraugh G, Schantz D, Morris MI, Shawyer A, Lum Min SA, et al. The presence of a hernia sac in isolated congenital diaphragmatic hernia is associated with less disease severity: A retrospective cohort study. *J Pediatr Surg.* 2019;54(5):899–902.
  9. Long AM, Bunch KJ, Knight M, Kurinczuk JJ, Losty PD. One-year outcomes of infants born with congenital diaphragmatic hernia: a national population cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(6):F643–f7.
  10. Morsberger JL, Short HL, Baxter KJ, Travers C, Clifton MS, Durham MM, et al. Parent reported long-term quality of life outcomes in children after congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr Surg.* 2019;54(4):645–50.
  11. Barrière F, Michel F, Loundou AD, Fouquet V, Kermorvant E, Blanc S, et al. One-Year Outcome for Congenital Diaphragmatic Hernia: Results From the French National Register. *J Pediatr.* 2018;193:204–10.
  12. Criss CN, Coughlin MA, Matusko N, Gadepalli SK. Outcomes for thoracoscopic versus open repair of small to moderate congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg.* 2018;53(4):635–9.
  13. Escarcega P, Riquelme MA, Lopez S, González AD, Leon VY, Garcia LR, et al. Multi-Institution Case Series of Pediatric Patients with Laparoscopic Repair of Morgagni Hernia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28(8):1019–22.
  14. Janssen S, Heiwegen K, van Rooij IA, Scharbatke H, Roukema J, de Blaauw I, et al. Factors related to long-term surgical morbidity in congenital diaphragmatic hernia survivors. *J Pediatr Surg.* 2018;53(3):508–12.
  15. Kamran A, Zendejas B, Demehri FR, Nath B, Zurakowski D, Smithers CJ. Risk factors for recurrence after thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia (CDH). *J Pediatr Surg.* 2018;53(11):2087–91.
  16. Kraemer US, Leeuwen L, Krasemann TB, Wijnen RMH, Tibboel D, H IJ. Characteristics of Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia Who Need Follow-Up of Pulmonary Hypertension. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(5):e219–e26.
  17. Lauriti G, Zani-Ruttenstock E, Catania VD, Antounians L, Lelli Chiesa P, Pierro A, et al. Open Versus Laparoscopic Approach for Morgagni’s Hernia in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28(7):888–93.
  18. Schlager A, Arps K, Siddharthan R, Glenn I, Hill SJ, Wulkan ML, et al. Thoracoscopic Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia After Extracorporeal Membrane Oxygenation: Feasibility and Outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28(6):774–9.
  19. Alonso Arroyo V, Morcillo Azcárate J, Pérez Bertólez S, Soares Medina A, Vivas Colmenares G, Requena Díaz M, et al. [Morgagni-Larrey anterior diaphragmatic hernias. Review of 13 cases]. *Cirugia pediátrica.* 2017;30(4):175–9.
  20. Bojanić K, Woodbury JM, Cavalcante AN, Grizelj R, Asay GF, Colby CE, et al. Congenital diaphragmatic hernia: outcomes of neonates treated at Mayo Clinic with and without extracorporeal membrane oxygenation. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(3):314–21.

21. Esposito C, Escolino M, Varlet F, Saxena A, Irtan S, Philippe P, et al. Technical standardization of laparoscopic repair of Morgagni diaphragmatic hernia in children: results of a multicentric survey on 43 patients. *Surg Endosc.* 2017;31(8):3320-5.
22. Shieh HF, Wilson JM, Sheils CA, Smithers CJ, Kharasch VS, Becker RE, et al. Does the ex utero intrapartum treatment to extracorporeal membrane oxygenation procedure change morbidity outcomes for high-risk congenital diaphragmatic hernia survivors? *J Pediatr Surg.* 2017;52(1):22-5.
23. Takayasu H, Masumoto K, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, et al. Musculoskeletal abnormalities in congenital diaphragmatic hernia survivors: Patterns and risk factors: Report of a Japanese multicenter follow-up survey. *Pediatr Int.* 2016;58(9):877-80.
24. Tyson AF, Sola R, Jr., Arnold MR, Cosper GH, Schulman AM. Thoracoscopic Versus Open Congenital Diaphragmatic Hernia Repair: Single Tertiary Center Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(11):1209-16.
25. Vu LT, McFarland C, Bratton B, Lee H. Closer Look at the Nutritional Outcomes of Patients After Primary Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):237-41.
26. 右田美里, 渡邊稔彦, 竹添豊志子, 前田健一, 高橋正貴, 大野通暢, 他. 出生前診断の重症度からみた先天性横隔膜ヘルニアの外科的合併症の検討. *日本小児外科学会雑誌.* 2018;54(7):1311-5.
27. 奥村健児, 入江友章, 山本裕俊. 当施設における右先天性横隔膜ヘルニアについての検討. *日本小児外科学会雑誌.* 2017;53(5):998-1003.
28. 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.
29. 鎌田振吉, 臼井規朗, 神山雅史, 福沢正洋. 【先天異常の長期フォローアップ】先天性横隔膜ヘルニアの長期予後. *周産期医学.* 2010;40(8):1209-12.
30. 中村知夫. 横隔膜ヘルニア 国立成育医療センターにおける先天性横隔膜ヘルニア患者での難聴発症の現状. *日本周産期・新生児医学会雑誌.* 2009;45(4):1166-8.
31. 鎌田振吉, 臼井規朗, 神山雅史, 福沢正洋. 【胎児診断・治療と患児の予後】出生前診断された横隔膜ヘルニア患児の長期予後および胎児治療例の追跡結果. *小児外科.* 2004;36(12):1492-6.
32. 新美教弘, 長屋昌宏, 加藤純爾, 田中修一, 内田恵一, 小林英司. 【小児外科疾患の長期合併症と予後】横隔膜ヘルニア術後にみられる慢性肺疾患. *小児外科.* 2000;32(11):1133-7.
33. Morandi A, Macchini F, Ophorst M, Borzani I, Ciralli F, Farolfi A, et al. Tracheal Diameter and Respiratory Outcome in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia Treated by Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(5):296-305.
34. Haliburton B, Mouzaki M, Chiang M, Scaini V, Marcon M, Duan W, et al. Pulmonary function and nutritional morbidity in children and adolescents with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2017;52(2):252-6.
35. Leeuwen L, Mous DS, van Rosmalen J, Olieman JF, Andriessen L, Gischler SJ, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia and Growth to 12 Years. *Pediatrics.* 2017;140(2).
36. Tsuda H, Kotani T, Miura M, Ito Y, Hirako S, Nakano T, et al. Observed-to-expected MRI fetal lung

- volume can predict long-term lung morbidity in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(13):1509-13.
37. Van Ginderdeuren E, Allegaert K, Decaluwe H, Deprest J, Debeer A, Proesmans M. Clinical Outcome for Congenital Diaphragmatic Hernia at the Age of 1 Year in the Era of Fetal Intervention. *Neonatology.* 2017;112(4):365-71.
  38. Bojanić K, Grizelj R, Dilber D, Šarić D, Vuković J, Pianosi PT, et al. Cardiopulmonary exercise performance is reduced in congenital diaphragmatic hernia survivors. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(12):1320-9.
  39. Turchetta A, Fintini D, Caffero G, Calzolari A, Giordano U, Cutrera R, et al. Physical activity, fitness, and dyspnea perception in children with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(10):1000-6.
  40. Valfre L, Braguglia A, Conforti A, Morini F, Trucchi A, Iacobelli BD, et al. Pulmonary hypertension in neonates with high-risk congenital diaphragmatic hernia does not affect mid-term outcome. *Eur J Pediatr Surg.* 2011;21(3):154-8.
  41. 伊藤美春, 齊藤明子, 服部哲夫, 邊見勇人, 一ノ橋祐子, 藤巻英彦, et al. 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 当院における先天性横隔膜ヘルニアの合併症と予後. 周産期学シンポジウム. 2012(30):87-91.
  42. Danzer E, Hoffman C, D'Agostino JA, Connelly JT, Waqar LN, Gerdes M, et al. Short-Term Neurodevelopmental Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia: The Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Timing of Repair. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(1):64-74.
  43. Antiel RM, Lin N, Licht DJ, Hoffman C, Waqar L, Xiao R, et al. Growth trajectory and neurodevelopmental outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2017;52(12):1944-8.
  44. Bevilacqua F, Morini F, Zaccara A, Valfre L, Capolupo I, Bagolan P, et al. Neurodevelopmental outcome in congenital diaphragmatic hernia survivors: role of ventilatory time. *J Pediatr Surg.* 2015;50(3):394-8.
  45. 千馬耕亮, 田中裕次郎, 城田千代栄, 田井中貴久, 横田一樹, 大島一夫, 他. 【新生児外科疾患の精神・身体発育】先天性横隔膜ヘルニアにおける中・長期的な精神運動発達. 小児外科. 2019;51(1):25-30.
  46. 木村修, 古川泰三, 樋口恒司, 竹内雄毅, 文野誠久, 青井重善, 他. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略 当科における出生前診断された横隔膜ヘルニアに対する治療戦略と成績. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014;50(1):87-9.
  47. 武浩志, 北河徳彦, 望月響子, 湊雅嗣, 臼井秀仁, 大澤絵都子, 他. 【低出生体重児に対する外科手術の長期予後】長期神経学的予後. 小児外科. 2012;44(11):1082-7.
  48. Church JT, Mon R, Wright T, Coughlin MA, Ladino-Torres M, Tapley C, et al. Neurodevelopmental outcomes in CDH survivors: A single institution's experience. *J Pediatr Surg.* 2018;53(6):1087-91.
  49. 山本悦代, 小杉恵, 小林美智子, 野瀬恵介, 窪田昭男, 白石淳, 他. ハイリスク新生児の長期フォローアップに伴う諸問題 新生児期に外科手術を受けた子どもの心理社会的予後. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2010;46(4):1179-81.
  50. Danzer E, Hoffman C, D'Agostino JA, Gerdes M, Bernbaum J, Antiel RM, et al. Neurodevelopmental outcomes at 5 years of age in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2017;52(3):437-43.
  51. Danzer E, Hoffman C, D'Agostino JA, Miller JS, Waqar LN, Gerdes M, et al. Rate and Risk Factors



Associated with Autism Spectrum Disorder in Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Autism Dev Disord.* 2018;48(6):2112-21.

52. 奥山宏臣, 北野良博, 斉藤真梨, 臼井規朗, 森川信行, 増本幸二, 他. 胎児診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略 胎児横隔膜ヘルニアに対する gentle ventilation の治療成績 本邦における多施設共同研究. *日本周産期・新生児医学会雑誌.* 2010;46(4):1138-42.
53. 近藤琢也, 永田公二, 照井慶太, 臼井規朗, 田口智章. 【新生児外科疾患の精神・身体発育】先天性横隔膜ヘルニアにおける精神発達評価の現状と問題点. *小児外科.* 2019;51(1):31-4.
54. 藤村晶子, 君付隆, 松本希, 柴田修明, 玉江昭裕, 大橋充, 他. 先天性横隔膜ヘルニアと難聴. *耳鼻と臨床.* 2015;61(1):9-14.
55. Verla MA, Style CC, Mehollin-Ray AR, Fallon SC, Vogel AM, Fernandes CJ, et al. Prenatal Imaging Features and Postnatal Factors Associated with Gastrointestinal Morbidity in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal diagnosis and therapy.* 2020;47(4):252-60.
56. Toussaint-Duyster LCC, van der Cammen-van Zijp MHM, de Jongste JC, Tibboel D, Wijnen RMH, Gischler SJ, et al. Congenital diaphragmatic hernia and exercise capacity, a longitudinal evaluation. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(5):628-36.
57. Gien J, Murthy K, Pallotto EK, Brozanski B, Chicoine L, Zaniletti I, et al. Short-term weight gain velocity in infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Early Hum Dev.* 2017;106-107:7-12.
58. Zanini A, Macchini F, Farris G, Morandi A, Festa I, Brisighelli G, et al. Follow-up of Congenital Diaphragmatic Hernia: Need for Routinary Assessment of Acid Gastroesophageal Reflux with pH-metry. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28(6):502-7.
59. Maier S, Zahn K, Wessel LM, Schaible T, Brade J, Reinshagen K. Preventive antireflux surgery in neonates with congenital diaphragmatic hernia: a single-blinded prospective study. *J Pediatr Surg.* 2011;46(8):1510-5.
60. Aydın E, Özler O, Burns P, Lim FY, Peiró JL. Left congenital diaphragmatic hernia-associated musculoskeletal deformities. *Pediatr Surg Int.* 2019;35(11):1265-70

CQ11

推奨提示

CQ11	新生児 CDH の予後を考慮した場合、胎児診断例の分娩方法は帝王切開と経膣分娩のどちらが有効か？
推奨	胎児診断例において、帝王切開と経膣分娩のいずれも一律な分娩方法は奨められない。母体や胎児の状態、CDH の重症度、各施設の診療体制や患者家族の意向を総合的に検討して分娩方針を決定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

推奨作成の経過

CDH 罹患胎児の娩出のタイミングと方法は、出生後の治療に移行するためのステップとして非常に重要である。そのため、受け入れ施設によっては夜間帯の分娩による患児への対応の遅れが懸念されることもあり、人的資源が十分に確保できるようにするため、娩出時間が確実に予測できる選択的帝王切開が好まれることがある。その一方で、計画的な帝王切開では、緊急での帝王切開を回避するために通常よりもやや早い時期に娩出のタイミングを計画せざるを得なかったり、帝王切開分娩の新生児では、一般的に呼吸障害を含めた合併症の頻度が上昇したりすることがある。また、分娩後の全身状態や次回妊娠のことを考慮すると、経膣分娩が好まれるのは言うまでもない。

そのため、「新生児 CDH の予後を考慮した場合、胎児診断例の分娩方法は帝王切開と経膣分娩のどちらが有効か？」という CQ を掲げ、現段階における知見を評価することとした。

**[文献検索とスクリーニング]**

CDH 児の分娩方法に関して、213 件が1次スクリーニングの対象となった (MED123 件、共通 52 件、医中誌 38 件)。そのうち 94 件が 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、介入研究はなく、観察研究が 8 件であった。そのうち出生前診断と出生後診断とを混在して検討していた 2 件は対象外となった。臨床的疑問は「最適な分娩方法」であり、帝王切開分娩を介入群、経膣分娩を対照群としてアウトカムを比較検討した。

**[観察研究の評価]**

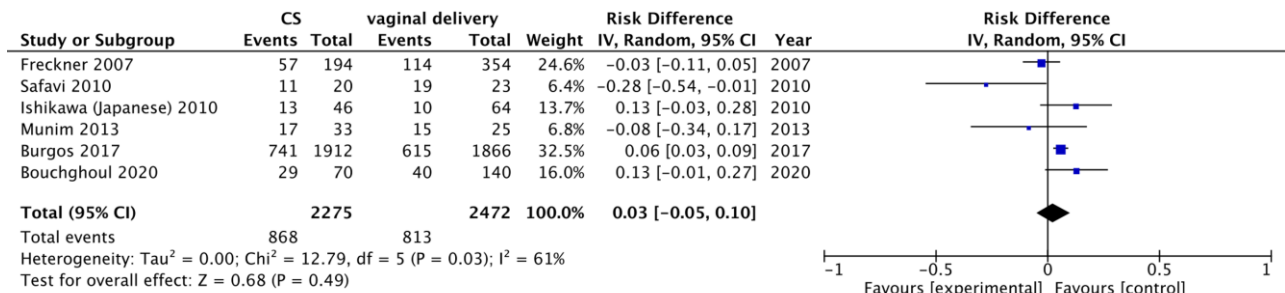
観察研究6編は、世界の CDH study group から 2 編<sup>1-2)</sup>、カナダ<sup>3)</sup>、フランス&ベルギー<sup>4)</sup>、パキスタン<sup>5)</sup>、日本<sup>6)</sup>より1編ずつ報告されていた。観察研究6編の分娩様式が新生児予後における死亡率に影響を与えるかどうか検討したが、経膣分娩でも帝王切開でも有意差は認めなかった。

2017 年の Burgos らによる研究報告<sup>1)</sup>は、15 年間の CDH study Group のデータベースを使用しており、3906 例と圧倒的に症例数が多く、本システマティックレビューにおける比重が高い。自然陣痛発来からの経膣分娩、分娩誘発による経膣分娩、選択的帝王切開、緊急帝王切開と 4 つの異なる群における新生児予後を比較し、また分娩の所要時間も個別で評価していた。緊急帝王切開の適応も記載され、76%が胎児機能不全によるものであったが、結果的に分娩様式は新生児予後(死亡率も呼吸予後も)に影響を与えなかったとしている。

2007年のFrencknerらによる研究報告<sup>2)</sup>は548例の出生前診断された症例を対象としたCDH study groupの研究であり2番目の比重となるが、前述の初期段階にあたる研究であるため、対象がややオーバーラップしている可能性がある。

本邦からの報告は2010年に石川らによる多施設共同研究<sup>6)</sup>であるが、2002-2007年の間に出生した出生前診断のあるCDH110例を対象としていた。予定帝王切開と予定経膈分娩とで新生児予後を比較した場合は予定帝王切開群がより新生児予後が予後不良である傾向を認めた。しかしその患者背景として、重症度が高い場合に予定帝王切開となっている可能性が高かったため、liver up例に対して両群の比較を行なったところ、新生児予後に有意差は認めなかった。そのため現状では分娩方針がCDH児の新生児予後に影響を与えているかどうかは不明と結論づけている。

観察研究の共通した問題点として、対象群の中で重症度分類はされておらず、多変量解析が行われていないこと、交絡因子のランダム化はされておらず、患者の偏りについても記載がないものも認めた。総体として、非直接性、バイアスリスク、非一貫性について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、日齢28-30における酸素需要の有無をアウトカムとして評価している観察研究が3編認められた。先程のCDH study groupから2編<sup>1-2)</sup>と、カナダ<sup>3)</sup>から1編であった。いずれも分娩様式が呼吸予後に影響を与えるということは認めなかった。CP/MR/Epに関する研究はなかった。

**[まとめ]**

胎児診断例のCDHの分娩方針について系統的文献検索を行なった結果、帝王切開も経膈分娩も新生児予後に有意な差は認めなかった。したがって、出生直後より集中的な治療が必要となる疾患であるため、各施設における各診療科の受け入れ体制を踏まえた上で分娩方針を決定する必要がある。また母体胎児の臨床背景も考慮する必要がある。そこで本推奨文草案は、「胎児診断例において、帝王切開と経膈分娩のいずれも一律な分娩方法は奨められない。母体や胎児の状態、CDHの重症度、各施設の診療体制や患者家族の意向を総合的に検討して分娩方針を決定することが奨められる。」とした。

**[引用文献]**

1. Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally K. Prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: optimal mode of delivery? J Perinatol. 2017 Feb;37(2):134-138.

2. Frenckner BP, Lally PA, Hintz SR, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: how should the babies be delivered? *J Pediatr Surg.* 2007 Sep;42(9):1533-8.
3. Safavi A, Lin Y, Skarsgard ED; Canadian Pediatric Surgery Network. Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg.* 2010 Dec;45(12):2334-9.
4. Bouchghoul H, Dumery G, Russo FM, Cordier AG, Le Sache N, Debeer A, Decaluwe H, Fouquet V, Senat MV, Deprest J, Benachi A. Optimal gestational age at delivery in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021
5. Munim S, Maheen H, Zainab G, Fatima S. Fetal outcome of cases with diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Sep;26(14):1439-42.
6. 石川 浩史, 川滝 元良, 左合 治彦, 北野 良博, 林 聡, 中村 知夫, 高安 肇, 森川 信行, 臼井 規朗, 稲村 昇, 野瀬 恵介, 奥山 宏臣, 増本 幸二. 胎児診断により出生直後から治療し得た先天性横隔膜ヘルニアの治療成績(多施設共同研究)分娩方針と予後. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 46 巻 4 号 Page1070-72 (2010.06)

## CQ12

### 推奨提示

CQ12	新生児 CDH の予後を考慮した場合、胎児診断例の最良の分娩時期はいつか？
推奨	現時点において一律な分娩介入時期の推奨は困難である。母体や胎児の状態、CDH の重症度、各施設の診療体制や患者家族の意向を総合的に検討して分娩方針を決定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

### 推奨作成の経過

CDH 罹患胎児の分娩のタイミングは、新生児蘇生からその後の治療への移行を最良なものとするために非常に重要である。分娩は一種の生理的現象であり、CDH 児においても自然陣痛発来による経膈分娩も選択肢の一つではあるものの、分娩のタイミングをある程度予測することができる誘発分娩や、ほぼピンポイントにタイミングを設定できる選択的帝王切開による計画的分娩も現実的には多く行われている。母体や胎児の状態による医学的適応(いわゆる産科適応)によって分娩時期が決定されることが原則ではある。しかし、CDH の重症度が重症であればあるほど十分な蘇生準備が必要であり、また本邦における分娩施設は欧米ほど大規模ではなく各施設の診療体制に応じて柔軟な対応が必要であると考えられる。加えて、分娩という一生涯の中でも大切なイベントに対する患者家族の意向も十分に配慮せねばならない。一般的には、妊娠 39 週以降を Full term と呼び、健常新生児における予後は最も良い。一方で、CDH 児の場合その時期まで待機することで肺の圧迫が持続することによる肺高血圧の進行も考えられ、早期の分娩が予後の改善をもたらす可能性もある<sup>1)</sup>。また、それまでの間に自然陣痛が発来し予定外のタイミングで新生児蘇生を行わなければならないリスクも生じる。とくに羊水過多などの合併症を併発している場合、より早く陣痛発来することも危惧される。そのような場合には妊娠 37 週 - 38 週の Early term など分娩が計画されることがある。しかし、このような介入時期と CDH の新生児予後を検討した研究は少なく、適切な分娩のタイミングは確立されていない。そのため、「新生児 CDH の予後を考慮した場合、胎児診断例の最良の分娩時期はいつか？」という CQ を掲げ、現段階における知見を評価することとした。また、妊娠 37 週未満の早産時期に分娩が計画されることもありえるが、そういった場合は羊水過多や他の母児の合併疾患などを理由にやむを得ず人工早産しなければならない事情であるため、今回は妊娠 37 週以降の満期分娩時期についての検討とした。

**[文献検索とスクリーニング]**

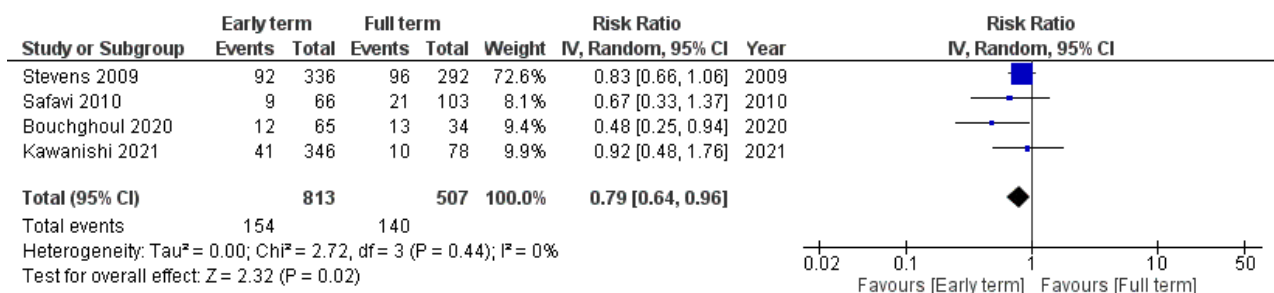
CDH 児の分娩方法に関して、301 件が 1 次スクリーニングの対象となった (MED201 件、共通 53 件、医中誌 49 件)。そのうち 60 件が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は、介入研究はなく、観察研究が 10 件であった。そのうち 6 件はアウトカムの具体的記載がない、または PICO と合致せず対象外となった。また、本邦から 2021 年 8 月に publish された観察研究 1 件を追加し計 5 件で検討した。臨床的疑問は「最適な分娩時期」であり、Early term (妊娠 37 週 - 38 週) を介入群、Full term (妊娠 39 週以降) を対照群としてアウトカムを比較検討した。

## [観察研究の評価]

観察研究 5 編は、USA から 2 編<sup>1-2)</sup>、カナダ<sup>3)</sup>、ベルギー<sup>4)</sup>、日本<sup>5)</sup>より 1 編ずつ報告されていた。このうち 4 編<sup>1,3,5)</sup>が新生児の死亡率をアウトカムにして検討していた。3 編は妊娠 37-38 週の方が死亡率は低く、1 編は妊娠 39 週以降が死亡率は低い傾向があり、全体として妊娠 37-38 週の方が死亡率は有意に低い結果であった。しかし、Stevens (2009) らによる研究<sup>1)</sup>が最も多い 628 の症例数を含んでおり死亡イベントも高く、SR における weight が圧倒的に高いものであるものの、この研究では右 CDH や合併症を伴う CDH 児が含まれており、また欠損データも多くエビデンスレベルは低いと言わざるを得ない。Safavi (2010) らの研究<sup>3)</sup>も同様に右 CDH や合併症を伴う CDH 児を含んでいた。Bouchghoul (2020) らの研究<sup>4)</sup>は左 CDH のみで合併症も伴わない単独 CDH のみで検討されており、分娩方法や o/e LHR で調整もされ、管理プロトコールも統一されている中で、唯一妊娠 37-38 週の方が有意に低い死亡率を示した。一方、Kawanishi (2021) らの研究<sup>5)</sup>も、本邦において左 CDH の合併症を伴わない単独 CDH のみにおいて、propensity score で調整した報告をした。死亡率には差はないが、妊娠 39 週以降の方が入院期間は短いなど優位性のある結果であった。

参考として、2015 年 CDH EURO コンソーシアムでのコンセンサスガイドラインでは、「母体の適応にも従い可能な限り最良の条件において、妊娠 39 週以上で関連各科の臨床医がいる状況での分娩（誘発分娩または帝王切開）を注意深く計画することが直感的に正しいと思われる。」と結論付けている<sup>6)</sup>。

観察研究の共通した問題点として、National cohort データなどを用いたものであり管理方針に統一性がなく分娩時期を選択した基準が不明であるという点である。総体として、非直接性、バイアスリスク、非一貫性について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)。



在宅呼吸管理をアウトカムにした研究は 2 編、カナダ<sup>3)</sup>と日本<sup>5)</sup>からであった。退院時の酸素療法の必要性で検討したが有意差はなかった。神経学的予後のアウトカムについて検討した研究は USA の 1 編<sup>2)</sup>のみであり、Bayley Scales of Infant Development-III (BSID-III) による客観的評価がなされており、妊娠 39 週以降のほうが成績は良い傾向にあったが有意差はなかった。

## [まとめ]

胎児診断例の CDH の分娩時期について系統的文献検索を行なった結果、妊娠 37-38 週の方が死亡率は低いという結果に有意差はあるものの、総体としてエビデンスレベルは低く、推奨として適切な分娩時期を決定するに至らないと判断した。出生直後より集中的な治療が必要となる疾患であるため、CQ11 と同様、母体や胎児の状態や CDH の重症度のみならず、各施設の診療体制や患者家族の意向を踏まえた上で分娩方針を決定する必要があると考える。そこで本推奨文草案は、「現時点において一律な分娩介入時期の推奨は困難である。母体や胎児の状態、CDH の重症度、各施設の診療体制や患者家族の意向を総合的に検討して分娩方針を決定することが奨められる。」とした。

[引用文献]

1. Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, Lally PA, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):494–502.
2. Danzer E, Gerdes M, D’Agostino JA, Bernbaum J, Hoffman C, Herkert LM, Rintoul NE, Peranteau WH, Flake AW, Adzick NS, Hedrick HL. Younger gestational age is associated with increased risk of adverse neurodevelopmental outcome during infancy in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2016 Jul;51(7):1084–90.
3. Safavi A, Lin Y, Skarsgard ED; Canadian Pediatric Surgery Network. Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg*. 2010 Dec;45(12):2334–9.
4. Bouchghoul H, Dumery G, Russo FM, Cordier AG, Le Sache N, Debeer A, Decaluwe H, Fouquet V, Senat MV, Deprest J, Benachi A. Optimal gestational age at delivery in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jun;57(6):968–973.
5. Kawanishi Y, Endo M, Fujii M, Masuda T, Usui N, Nagata K, Terui K, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Urushihara N, Toyoshima K, Uchida K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Taguchi T, Okuyama H. Optimal timing of delivery for pregnancies with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a propensity-score analysis using the inverse probability of treatment weighting. *J Perinatol*. 2021 Aug;41(8):1893–1900.
6. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, Storme L, Deprest J, Schaible T, van Heijst A, Tibboel D; CDH EURO Consortium. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update. *Neonatology*. 2016;110(1):66–74.

CQ13

推奨提示

CQ13	予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？
推奨	胎児超音波, 胎児 MRI で検出される健側肺容量指標 (o/e LHR, o/e TFLV, LT ratio), 胃の位置, 肝の位置は予後予測能が高く, CDH 出生前検査として胎児超音波, 胎児 MRI 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

推奨作成の経過

本 CQ は診断に関する SR であり, 他の CQ の SR 方針とは異なり, 以下の要領で行なった.

アウトカムは生命予後とし, 以下の単独の予後予測因子について SR を行なった. 患側以外の項目の対象は重篤な合併症のない左 CDH 症例とした.

- E1: 患側(左 vs. 右)
- E2: 肺断面積児頭周囲長比 (LHR) (1 未満 vs. 1 以上)
- E3: observed/expected LHR (o/e LHR) (25%未満 vs. 25%以上)
- E4: 肝脱出 (Liver up) (あり vs. なし)
- E5: 総胎児肺容積 (observed/expected total fetal lung volume, o/e TFLV) (25%未満 vs. 25%以上)
- E6: 胃の位置 { 対側胸腔内(Retrocardiac stomach; Kitano G3) vs. (Kitano G0-2) }
- E7: 胃の位置 { 胸腔内(Stomach in chest; Kitano G1-3) vs. 腹腔(Kitano G0) }
- E8: 肺胸郭断面積比(LT 比) (0.08 未満 vs. 0.08 以上)

順序尺度に関しては, 最も測定誤差の少ない水準において 2 値化し, SR の対象とする. 連続変数に関しては, 重症度の指標として臨床現場で頻用されている値をカットオフ値とした.

各予後予測因子の診断精度に関するパラメータ (感度・特異度・診断オッズ比・陽性尤度比・陰性尤度比) を算出し, 表にまとめた.

**【文献検索とスクリーニング】**

CDH の重症度指標に関する報告が増えているが, 近年の医療の発達により生存率が大幅に変動しているため, この SR では 2000 年以降の研究を対象とした. のべ 1436 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった. その内 207 編が 2 次スクリーニングの対象となり, 47 編が基準を満たした. これに 3 編を追加し, 最終的に観察研究 50 編(E1:15 編, E2:5 編, E3:6 編, E4:26 編, E5:4 編, E6:6 編, E7:7 編, E8:4 編, 重複あり)が基準を満たした. 新生児 CDH に対する出生前診断の画像所見による重症度指標について研究に対する死亡のアウトカムに関して SR を行なった.



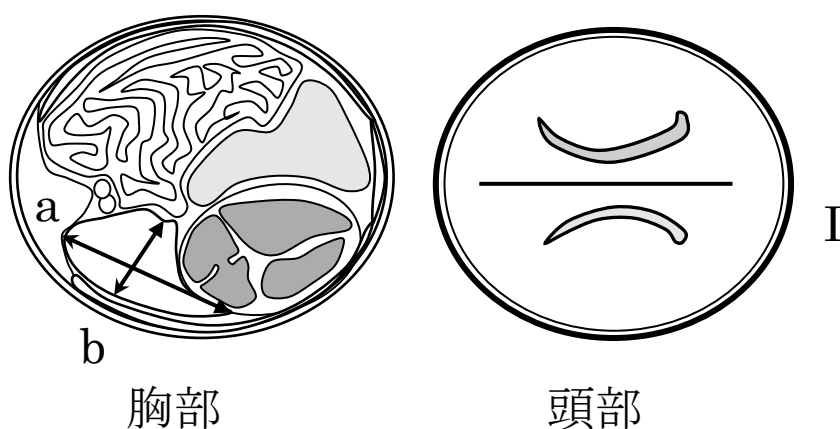
### 【観察研究の評価】

- E1: 患側(左 vs. 右)

右 CDH と左 CDH の死亡率について観察研究 15 編<sup>1-15</sup>を統合した。研究に含まれた全症例において、右 CDH は 410 例、左 CDH は 2239 例であり、右 CDH の死亡率は 15%-77%(平均 40.2%)、左 CDH の死亡率は 17-71%(平均 30.5%)と右の CDH 死亡率が高いが、研究によってばらつきは多かった。感度:0.19 (0.16-0.23)、特異度:0.87 (0.84-0.89)、診断オッズ比:1.63 (1.2-2.21)であった。

陽性尤度比:1.51 (1.17-1.94)、陰性尤度比:0.93 (0.88-0.97)、1/陰性尤度比:1.08 (1.03-1.14)と右 CDH が生命予後に寄与する割合はそこまで大きくなかった。

- E2: 肺断面積児頭周囲長比 (LHR) (1 未満 vs. 1 以上)



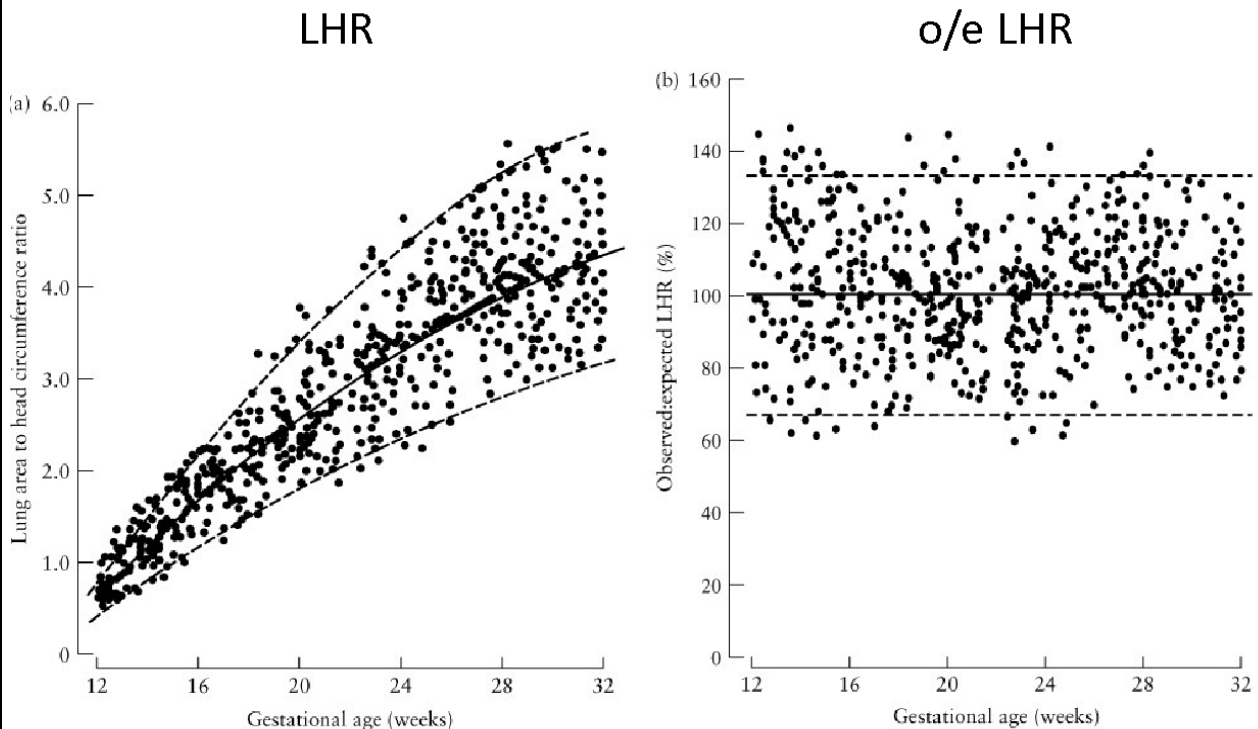
胎児心の 4-chamber と同じレベルの横断面で計測し、

$LHR = \text{健側肺の最長径} : a \text{ (mm)} \times \text{それに垂直な短径} : b \text{ (mm)} / \text{頭周囲長} I \text{ (mm)}$

LHR(lung area to head circumference ratio)は、胸部横断面で、健側肺の長径とこれと直交する短径をかけた値をその胎児の児頭の周囲長で割った値で表す。正常児では妊娠の進行とともに自然増加するといわれており、近年は o/e LHR を用いることが多い。LHR 1 をカットオフ値とした、死亡率について観察している研究は 2003-2007 年の間の 5 編<sup>16-20</sup>であり、これを統合した。

研究に含まれた全症例において、LHR が 1 未満は 88 例、1 以上は 256 例であり、LHR 1 未満における死亡率は 27%-70%(平均 61%)、LHR 1 以上の死亡率は 6-46%(平均 25%)と LHR 1 未満の死亡率は高いが、研究によってばらつきは多かった。感度:0.44 (0.33-0.56)、特異度:0.83 (0.71-0.91)、診断オッズ比:3.9 (1.54-9.92)、陽性尤度比:2.62 (1.31-5.25)、陰性尤度比:0.67 (0.52-0.87)、1/陰性尤度比:1.49 (1.15-1.93)と、LHR1 未満が生命予後に寄与する割合は比較的大きく、重症度指標として重要であることがわかった。

- E3: observed/expected LHR (o/e LHR) (25%未満 vs. 25%以上)



Jani J, et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007

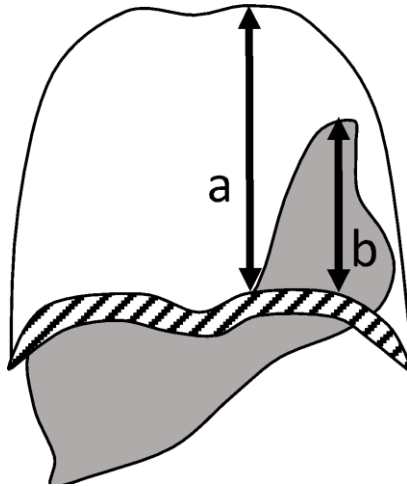
LHR の実測値を週数での予測値で補正した observed/expected LHR (o/e LHR; %)は現在世界中で最も普及している指標である。

o/e LHR25%をカットオフ値として観察している研究は 2007-2020 年の間の 6 編<sup>21-26</sup>)であり、これを統合した。

研究に含まれた全症例において、o/e LHR25%未満の CDH は 172 例、o/e LHR25%以上の CDH は 846 例であり、o/e LHR25%未満の死亡率は 20%-87%(平均 50%)、o/e LHR25%以上の死亡率は 4-26%(平均 16%)と、o/e LHR25%未満の死亡率は高いが、研究によってばらつきは多かった。感度:0.39 (0.20-0.62)、特異度:0.95 (0.77-0.99)、診断オッズ比:11.98 (4.65-30.89)であった。

陽性尤度比:7.71 (2.48-24.02)、陰性尤度比:0.64 (0.48-0.86)、1/陰性尤度比:1.55 (1.17-2.07)と o/e LHR25%未満が生命予後に寄与する割合は大きく、重症度指標として重要であり、LHR と比べても精度の高い指標と言える。

● E4: 肝脱出 (Liver up) (あり vs. なし)



胎児超音波検査や胎児 MRI などによる計測で、胸腔の高さに対して、その 1/3 の高さを超えて肝臓が胸腔内に脱出しているもの。  
Liver-up とは、 $b/a \geq 1/3$  であるもの。

肝脱出は以前より使用されている重症度指標であり、超音波検査でも MRI でも診断可能な指標である。肝脱出の死亡率について記述のあった観察研究 26 編<sup>2, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 16, 17, 19, 27-42)</sup>を統合した。研究に含まれた全症例において、肝脱出のある CDH は 1364 例、肝脱出のない CDH は 1392 例であり、肝脱出のある CDH の死亡率は 19%-81%(平均 46.5%)、肝脱出のない CDH の死亡率は 6-38%(平均 16.6%)と、肝脱出のある CDH において死亡率が高かった。感度:0.77 (0.70-0.82), 特異度:0.62 (0.57-0.67), 診断オッズ比:5.44 (4.01-7.38), 陽性尤度比:2.03 (1.79-2.30), 陰性尤度比:0.37 (0.3-0.47), 1/陰性尤度比:2.68 (2.13-3.38)と死亡の識別能力は肺容積の指標ほどは大きくないが、生存の識別も比較的高く、バランスの良い指標と考えられた。

● E5: 総胎児肺容積 (observed/expected total fetal lung volume, o/e TFLV) (25%未満 vs. 25%以上)

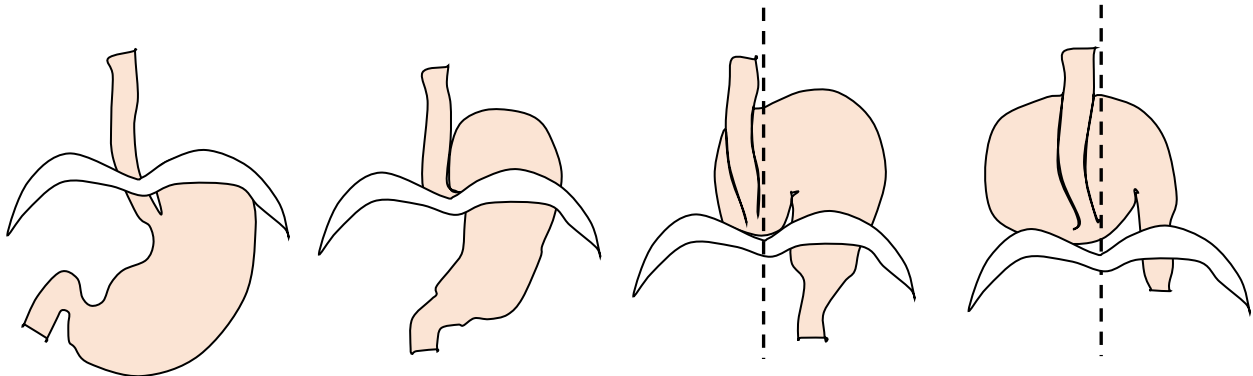
TFLV(total fetal lung volume)は、胎児 MRI を用い、フリーハンドの関心領域 (region of interest:ROI) ツールを使用して、連続したセクションの肺領域の輪郭を描き、全ての測定値の合計にスライス厚を乗じて、体積を算出する。o/e TFLV は、測定値を各胎児の各妊娠期間における平均期待 TFLV で割って算出する。

o/e TFLV25%をカットオフ値として死亡率について記述のあった観察研究4編<sup>37, 43-45)</sup>を統合した。研究に含まれた全症例において、o/e TFLV 25%未満の CDH は 86 例、o/e TFLV 25%以上の CDH は 235 例と少なかった。o/e TFLV 25%未満の CDH の死亡率は 75%-100%(平均 80.2%)、o/e TFLV 25%以上の CDH の死亡率は 20-40%(平均 26.8%)と o/e TFLV 25%未満の CDH において死亡率が高かった。感度:0.50 (0.38-0.63), 特異度:0.92 (0.81-0.97), 診断オッズ比:11.14 (5.19-23.89)と o/e LHR と同様に死亡例を検出する際には非常に高い精度であった。

陽性尤度比:6.03 (2.87-12.67), 陰性尤度比:0.54 (0.43-0.68), 1/陰性尤度比:1.85 (1.48-2.31)と o/e TFLV 25%以上の生存の識別能力は高くなかった。

- E6: 胃の位置 {対側胸腔内(Retrocardiac stomach; Kitano G3) vs. (Kitano G0-2)}
- E7: 胃の位置 {胸腔内(Stomach in chest; Kitano G1-3) vs. 腹腔(Kitano G0)}

胎児左 CDH における胃泡の位置の定義(Kitano 分類)



Grade 0 (Stomach in abdomen)	Grade 1	Grade 2	Grade 3 (Retrocardiac stomach)
胃泡は全体が腹腔内に留まる	胃泡は一部または全部が左胸腔内に脱出するが患側胸腔内に留まる	胃泡は胸腔に脱出し、一部が正中を越えて健側に入るが半分未満に留まる	胃泡は胸腔に脱出し、その半分以上が正中を越えて健側に入っている

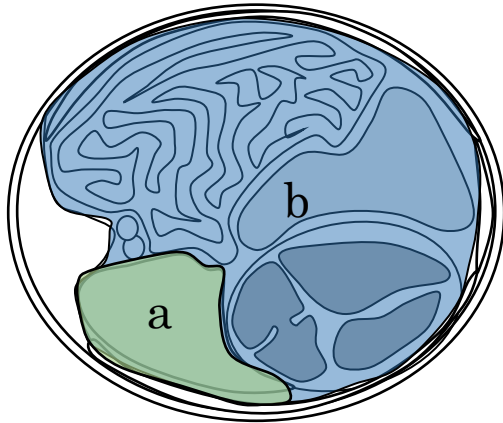
Retrocardiac stomach (Kitano G3)の死亡率について記述のあった観察研究 6 編<sup>15, 21, 33, 36, 46, 47)</sup>を統合し、解析した。研究に含まれた全症例において、Retrocardiac stomach の CDH は 216 例、Kitano G0-2 の CDH は 601 例であった。Retrocardiac stomach の CDH の死亡率は 18%-73%(平均 45.3%)、Kitano G0-2 の CDH の死亡率は 5-19%(平均 9.7%)と Retrocardiac stomach の CDH において死亡率が高かった。感度:0.62 (0.42-0.78), 特異度:0.78 (0.61-0.89), 診断オッズ比:5.67 (3.59-8.95), 陽性尤度比:2.8 (1.85-4.23), 陰性尤度比:0.49 (0.35-0.7), 1/陰性尤度比:2.03 (1.42-2.89)であった。

また、Stomach in chest (Kitano G1-3)の死亡率について記述のあった観察研究 7 編<sup>10, 20, 21, 36, 37, 46, 48)</sup>を統合し、解析した。

研究に含まれた全症例において、Kitano G1-3 の CDH は 573 例、Kitano G0 の CDH は 140 例であった。Kitano G1-3 の CDH の死亡率は 11%-50%(平均 24%)、Kitano G0 の CDH の死亡率は 0-1.2%(平均 1%)と、胃脱出がなければ、死亡率は非常に低かった。また、感度:0.99 (0.92-1), 特異度:0.22 (0.17-0.27), 診断オッズ比:26.89 (3.28-220.08), 陽性尤度比:1.26 (1.18-1.35), 陰性尤度比:0.05 (0.01-0.38), 1/陰性尤度比:21.3 (2.67-170.18)であった。

胃の位置に関する結果を総合すると、胃脱出がないことによる生存の検出率は非常に高いが、胃脱出における死亡の検出率は高くない。また、Retrocardiac stomach (Kitano G3)の生存、死亡の検出率は比較的高く、肝脱出と同程度であった。

● E8: 肺胸郭断面積比(LT 比) (0.08 未満 vs. 0.08 以上)



$$\text{L/T 比 (健側肺)} = \text{健側肺断面積: a (m}^2\text{)} \div \text{胸郭断面積: b (m}^2\text{)}$$

(但し, 胸郭断面積: b とは, 肋骨内縁, 胸骨後面, 胸椎椎体中心で囲まれる面積)

L/T 比(lung to thorax transverse area ratio)は, 胎児胸郭断面積は胎児超音波を用いて, 胎児の心四腔断面にて胸郭の内側に沿ってトレースした胸郭断面積を, 肺周囲に沿ってトレースした肺断面積で割って検出する。

LT 比 0.08 をカットオフ値とし, 死亡率について記述のあった観察研究 4 編<sup>39, 47, 49, 50</sup>を統合した. 研究に含まれた全症例において, LT 比 0.08 未満の CDH は 86 例, LT 比 0.08 以上の CDH は 269 例であった. LT 比 0.08 未満の CDH の死亡率は 33%–66%(平均 51.1%), LT 比 0.08 以上の CDH の死亡率は 4–18%(平均 8.1%)と, LT 比 0.08 未満 CDH において死亡率が高かった. 感度:0.65 (0.48–0.78), 特異度:0.85 (0.58–0.96), 診断オッズ比:10.28 (3.38–31.31)と o/e LHR と同様に死亡例を検出する際には高い精度であった. 陽性尤度比:4.29 (1.47–12.49), 陰性尤度比:0.42 (0.3–0.59), 1/陰性尤度比:2.40 (1.71–3.37)と o/e TFLV 25% 以上の生存の識別能力は高くなかった.

● 各予後予測因子の診断精度に関するパラメータ

	感度	特異度	診断オッズ比	陽性尤度比	陰性尤度比	1/陰性尤度比
Right	0.19 (0.16–0.23)	0.87 (0.84–0.89)	1.63 (1.2–2.21)	1.51 (1.17–1.94)	0.93 (0.88–0.97)	1.08 (1.03–1.14)
o/e LHR < 25%	0.39 (0.20–0.62)	0.95 (0.77–0.99)	11.98 (4.65–30.89)	7.71 (2.48–24.02)	0.64 (0.48–0.86)	1.55 (1.17–2.07)
LHR < 1	0.44 (0.33–0.56)	0.83 (0.71–0.91)	3.9 (1.54–9.92)	2.62 (1.31–5.25)	0.67 (0.52–0.87)	1.49 (1.15–1.93)
Liver up	0.77 (0.70–0.82)	0.62 (0.57–0.67)	5.44 (4.01–7.38)	2.03 (1.79–2.30)	0.37 (0.3–0.47)	2.68 (2.13–3.38)
o/e TFLV < 25%	0.50 (0.38–0.63)	0.92 (0.81–0.97)	11.14 (5.19–23.89)	6.03 (2.87–12.67)	0.54 (0.43–0.68)	1.85 (1.48–2.31)
Retrocardiac stomach	0.62 (0.42–0.78)	0.78 (0.61–0.89)	5.67 (3.59–8.95)	2.8 (1.85–4.23)	0.49 (0.35–0.7)	2.03 (1.42–2.89)
Stomach in chest	0.99 (0.92–1)	0.22 (0.17–0.27)	26.89 (3.28–220.08)	1.26 (1.18–1.35)	0.05 (0.01–0.38)	21.3 (2.67–170.18)
LT ratio < 0.08	0.65 (0.48–0.78)	0.85 (0.58–0.96)	10.28 (3.38–31.31)	4.29 (1.47–12.49)	0.42 (0.3–0.59)	2.40 (1.71–3.37)

### 【用語の説明】

- ・陽性尤度比：[対象疾患なしにおける陽性結果(=1-特異度)]に対する[対象疾患ありにおける陽性結果(=感度)]の割合（目安は $>10$ ）（例：死亡例の検出力）
- ・陰性尤度比：[対象疾患なしにおける陰性結果(=特異度)]に対する[対象疾患ありにおける陰性結果(=1-感度)]の割合（目安は $<0.1$ ）（例：生存例の検出能力）
- ・1/陰性尤度比：陽性尤度比と判断基準をそろえたもの（目安は $>10$ ）

### 【まとめ】

- ・右 CDH は左に対して死亡率は若干高いが、精度は低い。
- ・死亡例を抽出することに長けた予後予測因子は、 $o/e\ LHR < 25\%$ ,  $o/e\ TFLV < 25\%$ ,  $LT\ ratio < 0.08$  であり、この3つの予後予測因子は類似した結果であった。しかしながら、 $o/e\ LHR \geq 25\%$ ,  $o/e\ TFLV \geq 25\%$ ,  $LT\ ratio \geq 0.08$  であることに対する生存を抽出することに関しては、必ずしも精度が高いわけではなかった。
- ・胸腔内に胃があることに関しては、死亡に対する精度は極めて低い反面、胃が腹腔内にあれば非常に高い精度で生存を抽出できる結果であった。
- ・対側胸腔内に胃がある場合と肝脱出に関する結果は類似しており、生存に対しても死亡に対しても精度は比較的高いものであった。
- ・LHR は  $o/e\ LHR$  より精度は劣るため、同じ計測方法を用いるならば  $o/e\ LHR$  を採用することが肝要であると考えられた。

様々な予後予測因子を組み合わせることで、さらに重症度を正確に計測できる可能性があり、出生前に画像検査を行うことは奨められる。

### 【引用文献】

1. Abramov A, Fan W, Hernan R, Zenilman AL, Wynn J, Aspelund G, et al. Comparative outcomes of right versus left congenital diaphragmatic hernia: A multicenter analysis. J Pediatr Surg. 2020;55(1):33-8.
2. Petroze RT, Caminsky NG, Trebichavsky J, Bouchard S, Le-Nguyen A, Laberge JM, et al. Prenatal prediction of survival in congenital diaphragmatic hernia: An audit of postnatal outcomes. J Pediatr Surg. 2019;54(5):925-31.
3. Sperling JD, Sparks TN, Berger VK, Farrell JA, Gosnell K, Keller RL, et al. Prenatal Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia: Does Laterality Predict Perinatal Outcomes? Am J Perinatol. 2018;35(10):919-24.
4. Partridge EA, Peranteau WH, Herkert L, Rendon N, Smith H, Rintoul NE, et al. Right- versus left-sided congenital diaphragmatic hernia: a comparative outcomes analysis. J Pediatr Surg. 2016;51(6):900-2.
5. Ruano R, Lazar DA, Cass DL, Zamora IJ, Lee TC, Cassady CI, et al. Fetal lung volume and quantification of liver herniation by magnetic resonance imaging in isolated congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43(6):662-9.
6. Schaible T, Kohl T, Reinshagen K, Brade J, Neff KW, Stressig R, et al. Right- versus left-sided congenital

- diaphragmatic hernia: postnatal outcome at a specialized tertiary care center. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(1):66-71.
7. Ruano R, Takashi E, da Silva MM, Campos JA, Tannuri U, Zugaib M. Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(1):42-9.
  8. Alfaraj MA, Shah PS, Bohn D, Pantazi S, O'Brien K, Chiu PP, et al. Congenital diaphragmatic hernia: lung-to-head ratio and lung volume for prediction of outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(1):43.e1-8.
  9. Fisher JC, Jefferson RA, Arkovitz MS, Stolar CJ. Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2008;43(2):373-9.
  10. Datin-Dorriere V, Rouzies S, Taupin P, Walter-Nicolet E, Benachi A, Sonigo P, et al. Prenatal prognosis in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):80.e1-5.
  11. Casaccia G, Ravà L, Bagolan P, di Ciommo VM. Predictors and statistical models in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(4):411-4.
  12. Büsing KA, Kilian AK, Schaible T, Dinter DJ, Neff KW. MR lung volume in fetal congenital diaphragmatic hernia: logistic regression analysis--mortality and extracorporeal membrane oxygenation. *Radiology*. 2008;248(1):233-9.
  13. Jani JC, Peralta CF, Ruano R, Benachi A, Done E, Nicolaidis KH, et al. Comparison of fetal lung area to head circumference ratio with lung volume in the prediction of postnatal outcome in diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(6):850-4.
  14. Skari H, Bjornland K, Frenckner B, Friberg LG, Heikkinen M, Hurme T, et al. Congenital diaphragmatic hernia in Scandinavia from 1995 to 1998: Predictors of mortality. *J Pediatr Surg*. 2002;37(9):1269-75.
  15. Hsieh YY, Chang FC, Tsai HD, Hsu TY, Yang TC. Accuracy of sonography in predicting the outcome of fetal congenital diaphragmatic hernia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2000;63(10):751-7.
  16. Hedrick HL, Danzer E, Merchant AM, Bebbington MW, Zhao H, Flake AW, et al. Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):422.e1-4.
  17. Arkovitz MS, Russo M, Devine P, Budhorick N, Stolar CJ. Fetal lung-head ratio is not related to outcome for antenatal diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2007;42(1):107-10; discussion 10-1.
  18. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaidis KH, Favre R, Gratacos E, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(1):18-22.
  19. Heling KS, Wauer RR, Hammer H, Bollmann R, Chaoui R. Reliability of the lung-to-head ratio in predicting outcome and neonatal ventilation parameters in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(2):112-8.
  20. Laudy JA, Van Gucht M, Van Dooren MF, Wladimiroff JW, Tibboel D. Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters. *Prenat Diagn*. 2003;23(8):634-9.

21. Yamoto M, Ohfuji S, Urushihara N, Terui K, Nagata K, Taguchi T, et al. Optimal timing of surgery in infants with prenatally diagnosed isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: a multicenter, cohort study in Japan. *Surg Today*. 2020.
22. Victoria T, Danzer E, Oliver ER, Edgar JC, Iyob S, Partridge EA, et al. Right Congenital Diaphragmatic Hernias: Is There a Correlation between Prenatal Lung Volume and Postnatal Survival, as in Isolated Left Diaphragmatic Hernias? *Fetal diagnosis and therapy*. 2018;43(1):12-8.
23. Snoek KG, Peters NCJ, van Rosmalen J, van Heijst AFJ, Eggink AJ, Sikkel E, et al. The validity of the observed-to-expected lung-to-head ratio in congenital diaphragmatic hernia in an era of standardized neonatal treatment; a multicenter study. *Prenat Diagn*. 2017;37(7):658-65.
24. Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura 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.
25. Kehl S, Siemer J, Brunnemer S, Weiss C, Eckert S, Schaible T, et al. Prediction of postnatal outcomes in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernias using different lung-to-head ratio measurements. *J Ultrasound Med*. 2014;33(5):759-67.
26. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(1):67-71.
27. Wang W, Pan W, Chen J, Xie W, Liu M, Wang J. Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia in One of the Twins. *Am J Perinatol*. 2019;36(12):1304-9.
28. Cruz-Martínez R, Etchegaray A, Molina-Giraldo S, Nieto-Castro B, Gil Guevara E, Bustillos J, et al. A multicentre study to predict neonatal survival according to lung-to-head ratio and liver herniation in fetuses with left congenital diaphragmatic hernia (CDH): Hidden mortality from the Latin American CDH Study Group Registry. *Prenat Diagn*. 2019;39(7):519-26.
29. Aydin E, Lim FY, Kingma P, Haberman B, Rymeski B, Burns P, et al. Congenital diaphragmatic hernia: the good, the bad, and the tough. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(3):303-13.
30. Weis M, Hoffmann S, Henzler C, Weiss C, Schoenberg SO, Schaffelder R, et al. Isolated impact of liver herniation on outcome in fetuses with congenital diaphragmatic hernia - A matched-pair analysis based on fetal MRI relative lung volume. *Eur J Radiol*. 2018;105:148-52.
31. Tsuda H, Kotani T, Miura M, Ito Y, Hirako S, Nakano T, et al. Observed-to-expected MRI fetal lung volume can predict long-term lung morbidity in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(13):1509-13.
32. Straňák Z, Krofta L, Haak LA, Vojtěch J, Hašlík L, Rygl M, et al. Antenatal assessment of liver position, rather than lung-to-head ratio (LHR) or observed/expected LHR, is predictive of outcome in fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(1):74-8.
33. Hattori T, Hayakawa M, Ito M, Sato Y, Tamakoshi K, Kanamori Y, et al. The relationship between three signs of fetal magnetic resonance imaging and severity of congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol*. 2017;37(3):265-9.



34. Kastenholz KE, Weis M, Hagelstein C, Weiss C, Kehl S, Schaible T, et al. Correlation of Observed-to-Expected MRI Fetal Lung Volume and Ultrasound Lung-to-Head Ratio at Different Gestational Times in Fetuses With Congenital Diaphragmatic Hernia. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(4):856-66.
35. Sebastià C, Gomez O, Salvador R, Buñesch L, Garcia R, Nicolau C. Prognostic usefulness of derived T2-weighted fetal magnetic resonance imaging measurements in congenital diaphragmatic hernia. *Radiologia.* 2015;57(3):239-47.
36. Lusk LA, Wai KC, Moon-Grady AJ, Basta AM, Filly R, Keller RL. Fetal ultrasound markers of severity predict resolution of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(2):216.e1-8.
37. Victoria T, Bebbington MW, Danzer E, Flake AW, Johnson MP, Dinan D, et al. Use of magnetic resonance imaging in prenatal prognosis of the fetus with isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):715-23.
38. Aspelund G, Fisher JC, Simpson LL, Stolar CJ. Prenatal lung-head ratio: threshold to predict outcome for congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1011-6.
39. Tsukimori K, Masumoto K, Morokuma S, Yoshimura T, Taguchi T, Hara T, 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;27(5):707-13.
40. Jani J, Nicolaides KH, Benachi A, Moreno O, Favre R, Gratacos E, et al. Timing of lung size assessment in the prediction of survival in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):37-40.
41. Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, Honna T, Itoh Y, Nakamura T, et al. Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg.* 2005;40(12):1827-32.
42. Walsh DS, Hubbard AM, Olutoye OO, Howell LJ, Crombleholme TM, Flake AW, et al. Assessment of fetal lung volumes and liver herniation with magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1067-9.
43. Jani J, Cannie M, Sonigo P, Robert Y, Moreno O, Benachi A, et al. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):793-9.
44. Gorincour G, Bouvenot J, Mourot MG, Sonigo P, Chaumoitre K, Garel C, et al. Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2005;26(7):738-44.
45. Paek BW, Coakley FV, Lu Y, Filly RA, Lopoo JB, Qayyum A, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia: Prenatal Evaluation with MR Lung Volumetry—Preliminary Experience. *Radiology.* 2001;220(1):63-7.
46. Basta AM, Lusk LA, Keller RL, Filly RA. Fetal Stomach Position Predicts Neonatal Outcomes in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal diagnosis and therapy.* 2016;39(4):248-55.
47. Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Morikawa N, Takayasu H, et al. Reliability of the lung to thorax transverse area ratio as a predictive parameter in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr*

Surg Int. 2011;27(1):39-45.

48. Schaible T, Büsing KA, Felix JF, Hop WC, Zahn K, Wessel L, et al. Prediction of chronic lung disease, survival and need for ECMO therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia: additional value of fetal MRI measurements? *European journal of radiology*. 2012;81(5):1076-82.
49. Kido S, Hidaka N, Sato Y, Fujita Y, Miyoshi K, Nagata K, et al. Re-evaluation of lung to thorax transverse area ratio immediately before birth in predicting postnatal short-term outcomes of fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: A single center analysis. *Congenital anomalies*. 2018;58(3):87-92.
50. Nakata M, Sase M, Anno K, Sumie M, Hasegawa K, Nakamura Y, et al. Prenatal sonographic chest and lung measurements for predicting severe pulmonary hypoplasia in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev*. 2003 May;72(1):75-81.

## <一般の方へのサマリー>

### <疾患の説明>

#### 【先天性横隔膜ヘルニアとは？】

先天性横隔膜ヘルニアとは、お母さんのおなかの中で赤ちゃんのいろいろな臓器が作られていく過程で、胸とおなかを分けている横隔膜が閉じないことで、おなかの中の臓器が胸に入り込んでしまう病気です。穴の部位によって大きく3つに分類されます(図)。横隔膜の後外側を中心にしてできる胸腹膜裂孔(Bochdalek:ボホダレク)ヘルニア、胸くの真ん中にある胸骨とよばれる骨のすぐ後ろ(背中)側の横隔膜胸骨部と肋骨部の境界から前縦隔(胸の中央)にあり左右の二つの肺をわけている部分のうちの前の方)にできる傍胸骨裂孔(右側を Morgani:モルガニー、左側を Larry:ラリー)ヘルニア、食道裂孔(食道が横隔膜を通る穴)ヘルニアの3つです。多くは胸腹膜裂孔(ボホダレク)ヘルニアであるため、一般的に先天性横隔膜ヘルニアというときは胸腹膜裂孔ヘルニアのことをさしていることが多いです。胸の中に入り込むおなかの臓器には、小腸、結腸、肝臓、胃、十二指腸、脾臓、膵臓、腎臓などがあります。

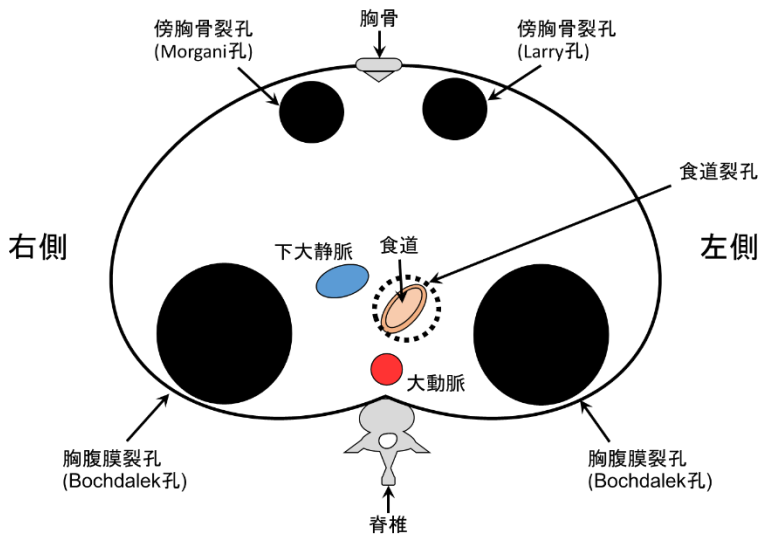


図. ヘルニア孔の位置

#### 【先天性横隔膜ヘルニアの原因は？】

先天性横隔膜ヘルニアは、横隔膜が正常に作られないことによって起こります。横隔膜は、妊娠10週頃に作られますが、膜が作られなかったり、不十分だったりすると、穴ができます。正常に横隔膜がつくられない原因として、レチノイン酸(ビタミンAが変化したもの)が関わる場所での障害や、遺伝子の関わりがあるのではないかとされていますが、まだはっきりわかっていません。

#### 【先天性横隔膜ヘルニアではどんなことがおこるの？】

おなかの中の臓器が横隔膜の穴を通じて胸の中に入り込む時期が、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が十分育たない(肺低形成)ことがおこると考えられています。お母さんのおなかの中にいるとき、赤ちゃんは羊水中で呼吸をするような動き(呼吸様運動)をしています。このとき、肺胞にか

かる圧やひきのばされる刺激が肺の発育を促すといわれています。胎児期に肺が圧迫されることによって、この呼吸様運動ができず、肺の発育が低下し、肺低形成となります。顕微鏡で肺の組織をみると、肺胞の形が未熟で気管の分岐の数が減少しています。このような肺では、肺動脈(肺に血液を送る血管)も数が少なくなったり、血管の壁が厚くなったりします。胸の中に入り込んだおなかの臓器による圧迫の影響はもう片方の肺にもおよぶことがあります。その場合、もう片方の肺も肺低形成となることがあります。

お母さんのおなかの中で、赤ちゃんは羊水を飲んでいますが、胃や腸が胸の中に入り込んでねじれると、胃や腸の通過が悪くなるので、羊水が飲めず、羊水過多となり早産になることがあります。

心臓も胸の中にあるので、肺と同じように圧迫されたり血液が十分戻ってこなかったりすると、十分に発育しないこともあります。胎児期にからだの中の循環(血液めぐり)が非常に悪くなると、胸やおなかに水が溜まったり、皮下浮腫がおこったりする胎児水腫とよばれる状態になり、胎児死亡となることもあります。

横隔膜の穴の大きさとおなかの中の臓器が胸の中に入り込む時期によって、病気の程度(重症度)は大きく異なり、出生直後に亡くなってしまう重症例から、新生児期を無症状で過ごす軽症例まで非常に幅広いです。

重症度は、肺低形成と、新生児遷延性肺高血圧(persistent pulmonary hypertension of the newborn:PPHN)の程度によるところが大きいです。PPHNとは、上記に述べたような肺低形成や肺動脈の状態に、出生後、うまく呼吸ができないことで肺動脈が収縮することが重なって、血液が肺に流れにくくなってしまい、からだのなかが酸素不足となるとも重篤な状態になることをいいます。

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(血液中の酸素が不足して皮膚の色が青紫色になること)、徐脈、無呼吸などがおこり、蘇生(呼吸や心臓、循環の強い手助け)が必要になります。

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、陥没呼吸などの呼吸困難の症状がでできます。乳児期以降に発症する例では、肺の圧迫による呼吸困難症状のほか、消化管の通過障害による嘔吐や腹痛などの消化器症状が主体となることもあります。ときに胸部X線検査で偶然発見される無症状例もあります。

### 【先天性横隔膜ヘルニアはどのくらいの頻度でおこるの?】

発生頻度は、2,000~5,000人の出生数に対して1例といわれています。日本小児外科学会による最新の調査では、年間発症数は160~170例と報告されています。横隔膜に穴がみられる側(患側)は左側が約90%で、右側は10%程度です。両側はまれで1%未満といわれています。約95%が新生児期に発症し、約5%は乳児期以降に発症します。

### 【先天性横隔膜ヘルニアと一緒にみられる病気は?】

胸の中に腸が入り込むため、腸回転異常症(腸管は通常おなかにおさまるときに回転しながら固定されるのですが、正常な回転がおこらず通常と異なる腸の固定がなされることで腸がねじれやすくなったりする病気)はよくみられますが、この病気を除けば約70%の患者さんは他の病気を伴いません。約30%の患者さんは心大血管奇形、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病気を伴います。約15%の患者さんは、生命に重大な影響を及ぼす重症な心奇形やその他の重症な奇形、18トリソミー、13トリソミーなどの重症な染色体異常、多発奇形症候群などを合併します。

### 【先天性横隔膜ヘルニアの予後(将来的な見通し)は？】

日本での最近の調査では、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場合は84%が生存退院しています。出生後24時間以降発症の軽症例では、ほぼ100%救命されます。出生前に診断される症例も増えていますが、上記調査では72%が出生前診断例であり、そのうち71%が生存退院しています。

軽症の場合は、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しません。重症の場合は、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です。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ます。

### 【先天性横隔膜ヘルニアはどのように診断されるの？】

胎児期に超音波検査で胃泡の位置や心臓の位置が通常と異なっていることなどで見つかることがあります。先天性横隔膜ヘルニアと診断されると、肝臓や胃泡の位置など胸の中に入り込んでいる臓器の状態や肺の大きさなどから重症度も評価します。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します。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がないかも重要になってきます。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に管理を行います。超音波検査のほかに、胎児MRIも診断や重症度の評価に役立ちます(関連するCQはCQ13です)。

出生後、チアノーゼや呼吸困難症状がある場合で、胸の部分が大きくなっていたり、おなかがへこんでいたりすることから見つかることがあります。胸を聴診すると、心臓の音が聞こえる部分が通常とずれていたり、呼吸音が弱かったり、左右で異なっていたり、腸管が動く音が聞こえたりします。これらの所見が認められた場合、胸腹部X線検査を行い診断します。X線検査で、胸の中の胃や腸管のガス像がみられたり、心臓などが片側によっていたり、おなかの腸管ガス像が少なくなっていたりします。胸腹部X線写真で確定診断が難しい場合は、胸腹部CT検査を行います。

### 【先天性横隔膜ヘルニアはどのように治療されるの？】

出生前に診断された場合、先天性横隔膜ヘルニアの治療に習熟し設備の整った施設に母体搬送されることが望ましいです。生後すぐより呼吸や循環の管理が必要になるので、出生直後の治療態勢をしっかりと整えるため、予定帝王切開もしくは計画経膈分娩で分娩を行います(関連するCQはCQ11,12です)。

先天性横隔膜ヘルニアは、手術で横隔膜を修復することでヘルニアの治療はなされますが、手術自体よりも手術の前後の呼吸や循環の管理が非常に重要になります。

出生後の治療に関してですが、最適な治療法はまだ十分に定まっていません。そのため、今回の診療ガイドラインでは、重要と思われる出生後の各治療における有効性や、病状に対する最適な治療法について検討しています。文章中でカッコ内にCQ番号を載せていますので、各番号のガイドラインの項目を参照してください。

出生前に診断された場合、推定される重症度により、それぞれに応じた出生時の蘇生や処置の準備を行い、出生に臨みます(CQ1)。出生後すぐに気管内挿管し、点滴をとります。人工呼吸管理を行います。肺をなるべく悪くせずに状態を安定させるような管理を行っていきます(CQ2-1)(CQ2-2)。呼吸が不十分で酸素がからだに不足してしまう場合は、肺の未熟性を考慮したうえで、肺サーファクタントと呼ばれる肺を広げる効果のある物質の投与

も考慮されることがあります(CQ4). 肺高血圧がある場合は、肺血管抵抗を直接的にまた選択的に下げる効果のある一酸化窒素(NO)吸入療法を導入します(CQ3). 状態に応じて、心臓をサポートする薬の投与などを行います。血圧が低い時にステロイドの全身投与が考慮されることもあります(CQ5). 重度の肺高血圧の場合、肺の血管を広げる薬(肺血管拡張薬)も併用することがあります(CQ6). 呼吸障害や肺高血圧が重度で、からだの中に酸素がいきわたらず、状態が悪い場合、体外式膜型人工肺(ECMO)を導入する場合があります(CQ7). ECMOは、低酸素血症を防ぎ、呼吸器の補助を少なくして肺を痛めないようにすることができますが、長く続けると出血などの合併症がおこる危険性が高くなり、長くは続けることができません。また、肺が非常に低形成で低酸素の状態が続く場合は、ECMOでも救命が難しい可能性が高く、そういった場合は、十分に話し合ってECMOを行うかどうか決める必要があります。

手術は、一般に呼吸と循環の状態が安定してから行いますが、安定したと判断する状況が施設毎に異なっているのが現状のため、手術の時期は、施設によって生後数時間から数日まで様々です(CQ8). 手術は一般に肋骨の下あたりのおなかを切って行われます(直視下開腹手術). 胸の中に入り込んだ臓器を引き出したあと、横隔膜の修復を行います。横隔膜の穴が小さければ、横隔膜をよせて縫い合わせ穴を閉じます(直接縫合閉鎖). 穴が大きければ人工布を用いて横隔膜のかわりにします(パッチ閉鎖). 最近では、手術の負担を減らしたり、手術の傷を目立たなくしたりするために、内鏡視でみながら行う手術(内視鏡下手術)が一部の症例で行われるようになってきています(CQ9).

手術の後、患側の肺は、軽症では短期間で広がりますが、重症例であるほど広がりが悪く、呼吸状態や肺高血圧、心機能が悪化する場合もあり注意が必要です。術後早期の主な合併症として、胃食道逆流、乳糜胸、腸閉塞などがあります。これらは呼吸障害、栄養障害を悪化させ、長引かせます。

胃食道逆流は最もよくみられる合併症です。その対応として、手術中に先端が胃をこえて腸までいく長い栄養チューブを挿入することがあります。入れる時に胃や十二指腸を傷つけることがあります。術後早期より経腸栄養を開始できるというメリットがあります。胃酸分泌抑制剤などの薬物治療も行います。重度の胃食道逆流がある場合は、手術治療も考慮されます。

胸の中に入り込んだおなかの臓器を戻すことにより、胸にスペースができ、肺が広がるまで胸水が溜まる場合があります。胸水は、通常であれば自然に吸収されますが、徐々に増えて、縦隔がもう片側に寄ってしまったり、呼吸・循環状態や肺高血圧が悪化したりすることもあり、その際には胸腔穿刺排液・持続ドレナージが必要になります。胸水検査でリンパ球とよばれる白血球が増加している場合は乳糜胸と診断します。乳糜胸では、絶食と点滴による栄養、特殊なミルク(MCTミルク)の使用、オクトレオチドやステロイドといった薬の投与などを、胸水の流出量や持続期間に応じて行います。

腸閉塞は、腸管の通過が悪くなるため、嘔吐、腹部膨満などがみられるようになり、緊急手術を要する場合も多いです。

退院後も、後遺症や時間がたってから症状がでてくる合併症(遅発性合併症)がみられることがあります。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、側弯などがあります。そのため、複数の科が連携した定期的なフォローアップが重要です(CQ10). 適切なフォローがなされることで、病気の早期発見・治療が可能となり、長期的なQOLの改善が期待されます。

## <各 CQ のまとめ>

### 【CQ1:蘇生】

新生児先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia:CDH) の蘇生処置については、あかちゃんが院内で出生して治療が開始される場合と院外で出生して治療が開始される場合があります。いずれの場合においても、呼吸や循環状態が不安定なあかちゃんに対する蘇生処置は必要な医療行為です。しかし、これらの蘇生処置の意味や方法を十分に検証した研究はあまりないのが現状です。そこで、今回の蘇生処置に関する推奨文は、日本における CDH の専門家が集まり、科学的根拠をもとに作成された診療ガイドラインや、JCDHSG の標準的治療プロトコルを参考に作成しました。また、欧州の専門家が集まって作成した標準的治療方針の改訂版やカナダの CDH 研究班の臨床指針を参考にしました。

初期治療のポイントは、呼吸や循環の状態を正確にモニタリングすることと、さまざまな治療を組み合わせることで呼吸や循環の状態をできるだけ安定させることです。呼吸・循環状態が不安定な児では、気管挿管(気管に管を入れること)、人工呼吸(人工呼吸器で呼吸管理を行うこと)、静脈血管路確保(静脈内に点滴用の管を入れること)、病態に応じた必要な薬剤の投与、胃管挿入による胃内減圧(胃の中に管を入れて圧をさげること)などの初期治療が必要です。モニタリングの際には、動脈血管路(動脈内に血圧測定をするための管を入れること)や中心静脈血管路の確保(心臓に近い大きな静脈の圧力を測定するための管を入れること)も必要と考えられます。これらの処置を短時間で適切に行う必要があるため、先天性横隔膜ヘルニアに関する知識や経験が十分に豊富な先生がおり、さまざまな医療機器が備わっている大きな施設での治療が望ましいと考えます。

産まれた直後は、あかちゃんの呼吸や循環の状態も安定していない状態であることから、集中治療室に移動した後も十分なモニタリングを怠らないようにすることが大切であると考えます。

### 【CQ2-1:呼吸管理 Gentle ventilation(GV)】

Gentle ventilation(GV)とは、新生児先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia:CDH) の呼吸管理方法として 1990 年代に提唱された考え方です。人工呼吸器の設定は変えることができ、設定を高くすれば血液中の酸素( $O_2$ )が高く、二酸化炭素( $CO_2$ )が低くなります。以前は正常な血液ガス検査(血液中に含まれる酸素や二酸化炭素の濃度、pHなどを測定する検査)の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く設定せざるを得ませんでした。有効な肺高血圧治療方法がなかった時代においては、血液中の  $CO_2$  濃度を低く保つことが肺高血圧管理上の重要な要素でもありました(肺高血圧については CQ3 をご参照ください)。しかし高い換気設定の人工呼吸器管理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ました。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 です。人工呼吸器の設定を下げることで血液ガスの値は当然悪化しますが、それをある程度まではよしとするという考え方も GV には含まれています。具体的には、血液中の pH が維持できる程度までの高  $CO_2$  血症(血液中の  $CO_2$  濃度が高い状態)をよしとし、組織への酸素が最低限保たれる程度までの低  $O_2$  血症(血液中の  $O_2$  濃度が低い状態)をよしとするという内容です。世界的に GV は広く受け入れられるようになってきましたが、治療成績に対する有効性については明らかではありませんでした。

今回、今までの知識をまとめた結果、GV の考え方自体は間違っただけのものではないと結論付けました。ただ、純粋に GV の有無のみを比較した研究はなかったため、GV がよいとまでは断定できませんでした。また、GV の長期的な影響については今後の課題となっています。

以上より、新生児 CDH に対する GV は、考慮すべき呼吸管理方法と思われます。患児の状況を考慮した上で担当医師と十分話し合い、方針を決めるとよいと考えます。

### 【CQ2-2:呼吸管理 HFV (high frequency ventilation)】

人工呼吸器は、空気の出し入れを強制的に行なうことにより(換気)、体内に酸素を届け、体内から二酸化炭素を除く機能を持っています。一般的な人工呼吸器は、吸う動きと吐く動きをそのままサポートすることにより換気を行いません。一方、HFV (high frequency ventilation)は、正常新生児の呼吸回数の 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で、空気を振動させることにより換気を行います。HFV には高頻度陽圧換気法(HFPPV)、高頻度ジェット換気法(HFJV)、高頻度振動換気法(HFO)などの方式が含まれます。特に HFO はピストンポンプを 5-40Hz 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、肺損傷をより少なくできる可能性があり、肺の未熟な早産児、呼吸窮迫症候群などによく用いられます。わが国では 1980 年代から導入されはじめ、新生児領域を中心に多くの施設で用いられています。

本ガイドラインでは、新生児先天性横隔膜ヘルニア(congenital diaphragmatic hernia:CDH)に対する HFV の有効性について検討してきました。ガイドライン初版の推奨文では、当時のエビデンスを元に HFV が推奨されるべき呼吸管理法であるとしていました。しかしこの 5 年間の間に新たな研究が報告され、HFV を最初から使用した場合には呼吸管理期間が延びるなど、HFV が不利な結果が出てきました。それを受け、今回のガイドラインでは、一律には HFV を使用しないことを推奨しています。ただし、本邦で使用される HFV 機器が非常に優秀であること、HFV の使用期間そのものが予後に与える影響については解明されていないこと、HFV が理論的には肺にやさしい呼吸管理方法であることなどを考慮し、最終的には各施設で患者さんの状態などから HFV を使用するかどうか判断をしてもらうことがよいと考えます。患児の状況を考慮した上で担当医師と十分話し合い、方針を決めるとよいと考えます。

### 【CQ3:一酸化窒素(nitric oxide:NO)】

先天性横隔膜ヘルニア(congenital diaphragmatic hernia:CDH)は横隔膜に穴があいており、この穴から小腸、大腸、胃、脾臓、肝臓などおなかの中の臓器が胸に入り込みます。そのため、呼吸を行う肺の成長が妨げられたり、肺が圧迫されたりします。肺が小さい状態(肺低形成)では、肺の血管も十分に発達していません。胎児期は、肺で呼吸をしていないため、胎児循環とよばれる出生後とは異なる血液の流れをしています。その特徴の一つに、肺高血圧とよばれる状態があります。胎児循環では、胎盤から酸素を多く含む血液が臍帯静脈を流れ、心臓まで到達します。そして、効率よく血液を循環させるため、呼吸をしていない肺へは血液をほとんど流さないようにして、全身へ血液を送ります。肺へ血液を流さないようにするために、肺の血管抵抗をあげ、肺血管の圧を高くしています。これが肺高血圧という状態です。出生後の新生児は、肺で呼吸を始めます。そうすると、通常は肺の血管の圧が下がり、肺へ血液が流れやすくなります。しかし、CDH では肺の血管が少ないことや、発達が悪いことから、また、出生後の呼吸が不十分であることから、肺の血管の圧が高いまま(肺高血圧の状態が残ったまま)になります。このような状態を遷延性肺高血圧症とよびます。遷延性肺高血圧症では、肺へ血液が流れにくくなるため、酸素が全身で不足します。酸素は体の中でエネルギー産生など重要な役割をしているため、



いろいろな臓器の働きが悪くなったりします。また、心臓は高い圧の肺へ血液を送らないといけないため、負担が増えます。負担が大きくなりすぎたり、負担のある状態が続いたりすると心臓の動きが悪くなってしまいます。そのため、なるべく早く肺高血圧を治す必要があります。

一酸化窒素(nitric oxide:NO)は、もともと、血管の内皮(血管の内側を覆っている膜)から産生されている物質で、血管を広げる働きをしています。一酸化窒素吸入療法(inhaled NO:iNO)とは、NO ガスを気道から肺に投与し、肺の血管を拡張させる治療法です。肺へ直接投与するので、全身の血管を拡張させることがないため、低血圧を起こしません。

CDH を除く 35 週以上の低酸素性呼吸不全の新生児を対象とした iNO の研究で、iNO が新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全を改善させることがわかり、現在、新生児遷延性肺高血圧症の標準的治療となっています。肺高血圧のある新生児 CDH に対して、iNO は、科学的な根拠は十分ではないのですが、死亡率を改善させる可能性があります。また、iNO は点滴で投与する血管拡張剤と比べると血圧低下などの全身への副作用も少なく、治療を行う際にも人工呼吸器の回路に iNO の装置を組み込むだけなので患者さんへの負担がほとんどありません。

以上より、肺高血圧のある新生児 CDH に対し iNO は、考慮すべき治療法と思われれます。臨床症状、バイタルサイン、超音波検査などにより肺高血圧の有無を評価し、肺高血圧が認められる場合は、その重症度や全身の状態などを考慮した上で、iNO を行うかどうか十分に検討し、方針を決めるとよいと考えます。

#### 【CQ4:サーファクタント】

肺サーファクタントの産生は、あかちゃんがおかあさんのお腹のなかにいるときからはじまります。在胎 22 週～24 週頃に出現するⅡ型肺胞上皮細胞という細胞が在胎 34 週頃から肺サーファクタントを産生し、肺胞がしぼまないようになります。1959 年に Avery により新生児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、日本では 1987 年にウシ肺から抽出した肺サーファクタントが作られ、薬として認可されました。実際、早産によって出現する新生児呼吸窮迫症候群という病気については、肺サーファクタント投与はあかちゃんの生命予後を改善するという科学的根拠はすでに存在します。

そこで、肺が未熟であるといわれている新生児先天性横隔膜ヘルニア(congenital diaphragmatic hernia: CDH)においても、肺サーファクタント投与が生命予後の改善に有効ではないかという疑問について検討をおこないました。

新生児 CDH における肺サーファクタント投与の有効性について系統的に論文を検討した結果、新生児 CDH では、肺サーファクタントの投与が生命予後の改善に有効であるという根拠は少ない結果でした。ただし、新生児呼吸窮迫症候群などのサーファクタントが不足する病態に対して肺サーファクタントを投与することは、既に健康保険での治療も認められていますので、児の状態・病態を考慮したうえで各施設の判断で肺サーファクタントの投与を検討される必要はあると考えます。

肺サーファクタントを投与することによって、空気の通り道を閉鎖してしまい、投与量を減量したという報告もありますので、投与する場合には、空気の通り道を閉塞させないように投与量や投与回数、投与した後の処置などに注意する必要があると考えます。

日本の専門家の意見としても、各施設が必ずしもサーファクタントを投与している状況ではないという現状があります。使用の際には、サーファクタント投与による利点と欠点を十分に考慮した上で使用するべきであると考えます。

#### 【CQ5:ステロイド】

ステロイドは副腎という臓器から分泌される様々な働きをする物質(ホルモン)です。血圧をあげたり、炎症をおさえたり、血糖をあげたりなど、とても多くの働きがあります。その働きを用いるため薬としても作られており、いろいろな病気に使われています。

現段階において、新生児先天性横隔膜ヘルニア(Congenital diaphragmatic hernia:CDH)へのステロイドの全身投与が予後を改善させるというはっきりした証拠はありません。しかしCDH 患児において、自分の体から分泌されるステロイドホルモンが通常に比べて少ないことを示すデータは存在します。そのため、ステロイド投与が病態の改善に役立つ可能性はあると考えられます。また、CDH 患児は低血圧や慢性肺疾患など、ステロイドが有効な病状を呈することが知られていますが、このような個別の病状に対するステロイド投与は、確立された治療の一つです。

以上より、CDH 患児に対する全身性ステロイド投与は、患児の病状によっては考慮すべき治療上の選択肢であると考えられます。副作用について十分配慮した上で、担当医師と十分話し合い、治療方針を決めるとよいと考えます。

#### 【CQ6:肺血管拡張薬】

先天性横隔膜ヘルニア(Congenital diaphragmatic hernia;CDH)は肺高血圧(肺高血圧についてはCQ3を参照して下さい)を認めることがあります。肺高血圧が重度になると、かなり治りにくかったり、長引いてしまったりします。肺高血圧の治療として、人工呼吸管理、酸素投与、一酸化窒素吸入療法(inhaled nitric oxide:iNO)(iNOについてはCQ3を参照して下さい)を行います。このような重症例では、それらに加え、肺血管を拡張させて肺の血管の圧を下げる作用のある薬剤(肺血管拡張薬)を使用することがあります。

しかし、現時点においては、重症の肺高血圧のある新生児CDHに対し、NOを除いた薬剤で治療成績をよくさせるはっきりした証拠のある肺血管拡張薬はありません。NOを除く肺血管拡張薬は、点滴や内服による投与となり、全身に薬剤の影響が及ぶので、全身の血管も拡張して血圧が下がるなどの副作用もおこり、逆に状態を悪くしてしまう可能性もあります。

以上より、肺高血圧のある新生児CDHに対しては、臨床症状、バイタルサイン、超音波検査による評価などにより患児の状況をよく把握した上で、肺血管拡張薬の投与をするかどうか、また、どの肺血管拡張薬を使用するかをよく検討し治療方針を決めるとよいと考えます。

#### 【CQ7:体外式膜型人工肺(Extracorporeal membrane oxygenation:ECMO)】

体外式膜型人工肺(Extracorporeal membrane oxygenation:ECMO)とは、血液を体の外に出し人工肺を用いて、血液の中の酸素を増やした後、体に戻す管理法です。呼吸や循環が重度に障害され、低酸素となった場合

の補助として用いられます。1972年に初めて成人での成功例が報告されました。新生児では1975年に胎便吸引症候群に対し使用され、1977年には新生児先天性横隔膜ヘルニア(Congenital diaphragmatic hernia:CDH)症例での成功例が報告されています。その後も重症CDHに対する管理法として用いられてきました。

これまでの研究からは、ECMOの使用により生存率の改善があるという結果がみられました。しかし、古い時代の研究は、現在とはCDHの治療内容や管理方法が異なっており、いろいろな治療が進歩した現在に、その結果をそのままあてはめることは適していません。そのため、現在においてCDHに対しECMOを行うことが本当によいかどうかは、はっきりとわかりません。ただし、急に換気がうまくできなくなったりや気胸(肺に穴が開くこと)はおこったりした場合など、一時的に増悪した呼吸障害に対してはECMOが有効な可能性もあり、そのような場合は治療の選択肢として考慮されます。一方で、ECMOは脳などの臓器で出血したり、血流が悪くなったりすることがあります。また、聴力障害や神経学的合併症などを引き起こすこともあります。

以上より、新生児CDHに対しECMOが生存や将来的な状態の改善に有効かどうかについては慎重な判断が求められます。ECMOを行うかどうか決めなければならないときは、生命が危険な状況になっていることが多く、判断が急がれますが、担当医師から十分に説明を受け、話し合っ、ECMOを行うかどうか決めるとよいと考えます。

出生前に重症のCDHと診断され、ECMOが必要になる可能性もあると説明を受けた場合は、患者・家族会の経験者などにあらかじめ話を聞いたりすることも、治療を決める際の手助けになるのではないかと思います。

## 【CQ8:手術時期】

新生児先天性横隔膜ヘルニア(congenital diaphragmatic hernia:CDH)の手術時期に関する議論は、時代背景や医療技術の進歩、集学的治療の発展とともに、時を同じくして議論されてきた歴史的背景があります。手術時期や各国の手術時期の変遷をまとめると下記ようになります。

### ●1940年代～1980年代前半;米国

出生直後にCDHと診断された場合、緊急手術で嵌入臓器による肺の圧迫を解除することが唯一無二の救命法であると考えられていました。

### ●1980年代後半;英国, 米国

出生直後には新生児遷延性肺高血圧症が発症するために、24時間～48時間以上経過して待機的に手術を行うべきであるという考え方が広まり、徐々に待機手術の有用性を示唆する報告がされました。

### ●1990年代前半～;米国など

重症例に対してECMOを導入し手術を待機して行うことで、重症例も救命できる可能性があると考えられていました。

### ●1990年代～2000年ごろ;欧米, 日本など

様々な医療機器の開発・進歩があり、NO, HFO, 肺サーファクタント, ECMO, gentle ventilation など新たな治療法・管理方法が取り入れられ、従来までの治療+早期手術に対して、新規治療法+待機手術を組み合わせた

有用性を検討し、新規治療法+待機手術の有用性を示唆する報告が増えてきました。

●2000年～2014年;日本

本邦から早期手術の有用性を報告する文献が発表されましたが、その後、早期手術と待機手術のどちらが良いのかはっきりとしないまま、各施設の人員や設備面、診療体制を考慮した上で、患児の全身状態や医療従事者の方針により手術時期が決定されていました。平成23年度の厚生労働省科学研究費補助金:難治性疾患克服事業:「新生児 CDH の重症度別治療指針の作成に関する研究」から、生後96時間以上経過して手術を行った場合、生後96時間以内と比較して生存率は低下していた、という報告がされました。しかし、一般的に、生後96時間以上経過しても全身状態が安定しないというのは、比較的重症例であることが予想され、重症のために生存率も低下した可能性もあるため、この結果によって適切な手術時期を決めることはできないと考えられました。そのため、あくまで個々の症例の病態に応じて手術時期は決めるものと考えられました。

●2014年～現在;米国 CDH Study Group

米国 CDH Study Group は、ECMO を必要としない軽症例に対しては、待機手術が必ずしも生存率に影響しないことを明らかにしました。また、2019年のECMO使用症例の手術時期に関する報告では、ECMO開始後の早期手術は必ずしも生存率に影響を及ぼさないことを示しました。2021年にはECMO開始後の早期手術が生存率を改善する可能性を示しました。

●2015年～現在;日本

平成29年度の厚生労働省科学研究費補助金:難治性疾患等政策研究事業「先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究」から、中等症に関しては早期手術が有用な可能性があること、重症例では手術時期はいつがよいか判断ができないという結果が報告されました。

また、平成29年度のAMED難治性疾患実用化研究事業「先天性横隔膜ヘルニアにおける最適な人工換気法・手術時期・手術方法に関する研究」では、出生後から手術施行までの時間で分けて検討しており、中等症においては24時間以内の早期手術は必ずしも生存率を改善しないとしましたが、重症例においては前述の結果と同じく、いつが適切な手術時期であるか判断は困難と報告されました。

以上に示したように、長年の経過からも、CDHの手術時期は、いつがよいということを決めることは難しいです。できるだけ、呼吸循環状態が不安定な状態での手術は避け、一人一人の病態に応じて、最適な手術時期を判断する必要があると考えます。

### 【CQ9:内視鏡手術(胸腔鏡手術)】

内視鏡外科手術とは、メスで切開する通常の手術とは異なり、3～12mmの小さな創を介して、内視鏡で体内を観察しながら行う手術です。一般的に、内視鏡外科手術は創部が小さいという特徴がありますが、通常の手術と比較して技術的に難しいことが多いです。また、胸腔鏡で行う場合には、視野を得るため胸腔内に気体を注入しながら行うため、呼吸・循環に少なからず影響が出ることが知られています。

近年の内視鏡外科手術の進歩は目覚ましく、横隔膜ヘルニアに対する内視鏡外科手術も一般的な医療行為になりつつあり、健康保険での治療も認められています。しかし新生児先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia:CDH) 症例に対して内視鏡外科手術が有用であるかに関しては不明な点が多く、様々な研究が現在進行形で行われています。

内視鏡外科手術の適応を考える際、新生児 CDH とその他の横隔膜ヘルニアとの違いとして、以下の点が挙げられます。

- ・ 当然のことながら、新生児は体が小さいため、手術が難しい
- ・ 一般的に、CDH は症状がみられる時期が早いほど重症であることが知られている
- ・ 新生児期の CDH は、横隔膜の欠損している部分が極端に大きい場合がある

CDH に対する手術方法に関して、現在までに多くの研究が行われていますが、本ガイドラインでは「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？」という観点かこれまでの研究報告を整理し、推奨を作成することとしました。

結論は、以下の 2 点にまとめられました。

- ① 内視鏡外科手術による死亡および長期予後に対する影響は、現段階においては判断ができない
- ② 内視鏡外科手術は通常の手術に比べ、再発の頻度が高い可能性がある

また、約 1/5 の症例で内視鏡外科手術だけで治すことができず、通常の手術に変更されており、今でもなお難しい治療法であることもわかりました。患児の手術の負担を最小限にするためには、適応症例を慎重に選んでいく必要があると思われれます。

以上より、「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勧められない」と結論付けました。しかし内視鏡外科手術は通常、手術での傷が小さいため、傷が目立ちにくくなるという点では優れており、「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」ことを付け加えました。

重症度や全身状態は患児ごとに異なりますので、それらを考慮した上で担当医師と十分話し合い、手術方法を決めるとよいと考えます。

## 【CQ10:長期予後】

新生児先天性横隔膜ヘルニア(Congenital diaphragmatic hernia:CDH)の長期的な合併症ならびに併存疾患としてはヘルニア再発、肺高血圧症、呼吸器合併症、神経学的合併症、身体発育不全、聴覚障害、胃食道逆流症、骨格筋異常(漏斗胸、側弯、胸郭変形)が知られています。

### 【ヘルニア再発】

手術で閉鎖した横隔膜が脆弱性、もしくは成長に伴い、再発してしまうものです。疾患の重症度、欠損孔の大きさ、パッチ(人工膜)の有無によって再発率は異なることは報告されており、特に欠損孔の大きさは再発リスクの増加と関係していますが、一般的には7-13%です。また、大きい孔でありパッチを必要とした患児の再発率は30-40%と報告されているのに対し、直接縫合できた患児の再発率は約4%であったという報告もあります。直近10年

間の症例登録調査では退院時までには 4.3%、退院から1歳半までに 7.2%、1歳半から 3 歳までに 2.1%、3 歳以降で 1.9%の症例に再発が見られました。

ヘルニア再発時の主訴としては頻回の嘔吐、腹痛、呼吸苦が多く、このような症状が出現した場合は主治医に連絡してください。

#### 【肺高血圧症】

肺高血圧症は肺の血管が未熟、もしくは細いため、肺の血圧が上がってしまうものです。CDH の患児は重症であればほぼ必発ですが、手術後軽快することがほとんどです。しかし中には術後長い期間に渡って、肺血管拡張薬を必要とすることがあります。全体として発生率は 6%といわれています。

#### 【呼吸器合併症】

呼吸器合併症とは術後の肺炎、気胸、喘鳴、喘息、慢性咳嗽、喘息、労作時呼吸障害、気管支肺異形成などです。発生率は、全体で約 20%程度であり、呼吸器合併症により、長期にわたる酸素療法や、気管切開による人工呼吸、内科的治療を必要とする場合があります。

CDH の生存者の中でパッチ修復、高頻度振動換気(HFOV)、長時間の人工呼吸、ECMO を必要とする大きな欠損を持つ患児や心疾患や染色体異常を合併する患児に呼吸器合併症が多いといわれています。

入院を要する肺炎の罹患は、退院から1歳半までに 8.8%、1歳半から 3 歳までに 7.2%、3 歳から 6 歳までに 5.3%、6歳以降で2.7%に見られ、6歳以降の症例中5.3%の症例で繰り返す肺炎罹患が見られました。また、CDH 患児において約 10%が退院時に在宅酸素療法を必要とし、約 3%の患児が在宅人工呼吸器サポートのために気管切開を必要としています。慢性再発性肺炎は、重症 CDH 患児においてよく見られる合併症であり、米国小児科学会では CDH と慢性肺疾患を持つ乳児にパリビズマブを投与することを推奨しています。

#### 【神経学的合併症】

CDH 患児は長期的に認知機能障害や運動機能障害のリスクがあることが指摘されていますが、体外式膜型人工肺(ECMO)使用の有無、疾患の重症度、心疾患の有無、染色体異常の有無、出生週数などの影響が非常に大きい合併症です。発生率は、ばらつきはあるものの 6-23%でした。海外での ECMO 使用症例に限った報告では 44%と非常に高い発生率であり、ECMO 使用が神経学的合併症に大きな影響を与えていることが示唆されています。

#### 【身体発育障害】

慢性的呼吸疲労や消化吸収が不十分であることによる二次的な発育障害が見られることがあります。発生率は、10%程度といわれております。

#### 【聴覚障害】

以前より、CDH 患児の中で、聴覚障害、特に感音難聴のリスクが報告されています。聴覚異常について 4-9%といわれています。CDH 患児の感覚障害の病因は不明ですが、聴覚障害と強く関連する危険因子として、ECMO 治療、聴覚障害の副作用がある薬剤の長期投与、人工呼吸の期間、入院期間が、報告されています。長期間診断されずにいることや、あとから判明することもあり、長期フォローが必要です。

### 【胃食道逆流症】

胃食道逆流症は胃の内容物が逆流し、嘔吐などの症状を呈するものです。CDH 患児の約半数に、胃食道逆流症または何らかの消化管運動機能障害を認め、その他にも腸回転異常症などが認められます。胃食道逆流症17-34%いわれています。胃食道逆流症の解剖学的メカニズムとしては、食道裂孔の形成不全、His 角の欠如、胸部への脱出による胃の歪みなどがいわれており、生後早期の胃食道逆流症予測因子としては、パッチ修復や胃の胸腔内への脱出などが報告されています。

### 【筋骨格異常】

CDH 患児は、欠損孔が大きくなるとパッチや筋フラップの閉鎖が必要となり、胸部非対称、漏斗胸、鳩胸、側弯症などの筋骨格系の変化を伴うことがあります。筋骨格異常の頻度としては 48%に胸部非対称性、18%に漏斗胸、27%に側弯症を認めており、これらの合併症は、欠損孔が大きく人工呼吸器の必要性が高い患者に多く見られます。このような患者に対してはスクリーニングや長期にわたる綿密なフォローアップが推奨されます。

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、複数の科が連携した長期的なフォローアップが必要です。

### 【CQ11:分娩方法】

先天性横隔膜ヘルニア(Congenital diaphragmatic hernia:CDH)は出生直後より集中治療が必要となる疾患であり、最良の状態で治療を開始する準備のためにも、出生のタイミングが確実に予測できる帝王切開による分娩が好まれる傾向にありました。ただ計画的に帝王切開で分娩するには、通常の分娩予定よりも少し早めに予定を立てなければならないこと、帝王切開に伴う赤ちゃんの呼吸障害の合併症や母体の合併症も生じる可能性など考慮するリスクもあります。また一方で経膈分娩では、分娩時に赤ちゃんがストレスを受ける可能性があります。そのため分娩方針について一定の見解はありませんでした。実際に分娩方法が CDH の赤ちゃんの予後に与える影響がわからなかったため、今回「新生児 CDH の予後を考慮した場合、胎児診断例の分娩方法は帝王切開と経膈分娩のどちらが有効か？」という観点からこれまでの研究報告を整理し、推奨文を作成することとしました。

様々な要因が関わってくるため、純粋な評価が難しい検討ではありますが、結論としては、現時点では「分娩方法による新生児 CDH の予後には差を認めない」ということでした。

しかしながら先に述べました通り、分娩施設の医療体制はもちろんのこと、重症度や状態は患児ごとに異なり、母体の背景や状態も様々ではありますので、様々な条件やご家族のご意向を考慮した上で、担当医師やそのチームと十分に話し合い、分娩方針を決定するとよいと思います。

### 【CQ12:分娩時期】

先天性横隔膜ヘルニア(Congenital diaphragmatic hernia:CDH)と診断された胎児の出生にあたっては、その新生児予後用最良のものにするために十分な蘇生準備を行って出生に臨む必要があります。出生のタイミングについては、自然経膈分娩、計画的な誘発分娩、選択的帝王切開のいずれかで異なってきます。医学的には、計画的な誘発分娩や選択的帝王切開は、それ以上自然陣痛発来を待つと母児に何らかのリスクがある場合に

行われます。児の重症度が比較的軽い CDH 児の場合には、自然陣痛発来を待って出生できることもあります。しかし、CDH 児の重症度に応じて出生時の蘇生準備を十分なものとするために、自然陣痛発来より前に計画的に誘発分娩や選択的帝王切開を行う方が望ましいと考える場合もあります。健常新生児においては妊娠 39 週以降のフルタームと呼ばれる時期が予後は最も良い時期であり、それまで待機することが望まれます。一方、CDH 児の場合その時期まで待機することで肺の圧迫が持続されることも懸念されます。また、それまでの間に自然陣痛が発来し予定外のタイミングで新生児蘇生を行うリスクも上昇します。そこで、分娩時期のタイミングに関してのその時期を調整することも考慮されるわけですが、その分娩時期が CDH の新生児予後にどのような影響を与えるかについては、よくわかっていませんでした。そのため、今回「新生児 CDH の予後を考慮した場合、胎児診断例の最良の分娩時期はいつか？」という観点からこれまでの研究報告を整理し、推奨文を作成することとしました。

今回、今までの知見をまとめた結果、CDH 児の重症度や合併症に応じて適切に分娩時期を検討したエビデンスレベルの高い研究は存在せず、様々な国において必ずしも一定の管理方針で分娩やその後の新生児治療を行っているとは限らず、「現時点において一律な分娩介入時期の推奨は困難である。」と考えました。したがって CQ11 と同様でもありますが、CDH 児の分娩時期については、母体や胎児の状態に加えて「CDH の重症度、各施設の診療体制や患者家族の意向を総合的に検討して分娩方針を決定することが奨められる。」ということとし、一人一人少しずつ異なる児の重症度や患者家族の意向を熟慮した上で、担当医師やそのチームと話し合い決定することが望まれます。

### 【CQ13:胎児画像検査】

先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia: CDH) 児の最適な周産期管理には、出生前の画像診断、他分野に渡る出生前のカウンセリング、CDH 治療に精通した産科、小児科、小児外科が必要であり、CDH の出生前の画像診断の精度向上により、胎児診断率が向上しています。最も一般的な検査は、超音波検査 (US) または磁気共鳴画像 (MRI) であり、CDH の重症度を正確に予知することは、適切な治療方針を立てる際に役立ち、体外式膜型人工肺 (ECMO) などの高度な治療が必要なハイリスク CDH 児の特定や、胎児鏡下気管閉塞術 (FETO) などの出生前治療の判断にも必須です。そのため「予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？」というテーマで、出生前の US と MRI におけるパラメータを調べたところ、①病変が右か左か、②エコーにおける肺の面積と頭の周囲長の比の在胎週数あたりのパーセンテージ (observed/expected LHR: o/e LHR)、③肝臓が胸腔にどれだけ脱出しているか、④胃が胸腔にどれだけ脱出しているか、⑤エコーにおける肺の面積と胸郭の面積の比 (lung to thorax transverse area ratio: L/T 比) に関して、以下のような結果が得られました。

1. 右 CDH は左 CDH より死亡率は若干高いですが、それほど確かなことではありません。
2. 死亡の可能性が高いことを示す測定値としてよりよいものは、 $o/e\ LHR < 25\%$ 、 $o/e\ TFLV < 25\%$  (MRI における肺の容積の在胎週数あたりのパーセンテージ)、 $LT\ ratio < 0.08$  でした。この3つの測定値はよく似た結果でした。一方で、 $o/e\ LHR \geq 25\%$ 、 $o/e\ TFLV \geq 25\%$ 、 $LT\ ratio \geq 0.08$  であることが生存する可能性が高いことを予測するかというと、必ずしもそうではありませんでした。
3. 胸腔内に胃があることは、死亡の可能性が高いことをあまり正確に予測できませんが、逆に胃が腹腔内にあ



れば非常に高い割合で生存することを予測できます。

4. 患側ではないほうの胸腔内に胃がある場合と、胸腔内に肝臓が脱出していることに関しての結果はよく似ており、生存に対しても死亡に対しても比較的高く予測できます。

様々な予後予測因子を組み合わせることでさらに重症度を正確に予測できる可能性があり、出生前に画像検査を行うことは奨められます。