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）

【詳細版】

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

前付

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

（Ⅰ） 作成組織・作成方針

作成組織 …… 11

作成経過 …… 16

（Ⅱ） SCOPE

疾患トピックの基本的特徴 …… 19

SCOPE …… 23

（Ⅲ） 推奨

CQ1 …… 29

CQ2-1 …… 35

CQ2-2 …… 47

CQ3 …… 59

CQ4 …… 71

CQ5 …… 83

CQ6 …… 90

CQ7 …… 104

CQ8 …… 115

CQ9 …… 129

CQ10 …… 141

CQ11 …… 172

CQ12 …… 180

CQ13 …… 192

（Ⅳ） 公開後の取り組み …… 220

（Ⅴ） 付録

クリニカルクエスチョン設定表 …… 222

データベース検索結果 …… 224

エビデンスの評価・統合 …… 261

エビデンスの評価方法 …… 325

推奨の強さの判定 …… 329

引用文献リスト …… 331

推奨策定会議議事録 …… 435

外部評価のまとめ …… 443

パブリックコメントの結果 …… 457

一般の方への疾患の説明 …… 464

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マ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ールが作成された．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 個のクリニカルクエスチョン（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ールが添えられた．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「システマティックレビュー」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マ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　臼井規朗

ガイドラインサマリー

CQ1	新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨文	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管 ，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うことが奨められる．
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

CQ2-1	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？
推奨文	新生児 CDH に対して Gentle ventilation は考慮すべき呼吸管理方法である．
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

CQ2-2	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，HFV（High frequency ventilation）は有用か？
推奨文	新生児 CDH に対して一律に 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

CQ3	肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法（iNO）は有効か？
推奨文	肺高血圧のある新生児 CDH に対して iNO は考慮すべき治療法である．
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

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した結果，肺サーファクタントは有効か？
推奨文	新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない．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

CQ5	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，全身性ステロイド投与は有用か？
推奨文	新生児 CDH 全例に対して一律にステロイドの全身投与を行うことは奨められない．ただし，低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては適応を検討することが奨められる．
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

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はなにか？

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）

CQ7　新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？

推奨文　新生児 CDH において，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

CQ8　新生児 CDH の予後を考慮した場合，最適な手術時期はいつか？

推奨文　新生児 CDH では，呼吸・循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない．ただし，個々の重症度を考慮した場合，最適な手術時期の設定は困難である．

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

CQ9　新生児 CDH の予後を考慮した場合，内視鏡外科手術は有効か？

推奨文　新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない．施行に際しては，患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて，適応を慎重に検討することが奨められる．

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

CQ10　新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？

推奨文　新生児 CDH の長期的な合併症にはヘルニア再発，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腟分娩のどちらが有効か？

推奨文　胎児診断例において，帝王切開と経腟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

Q12　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．

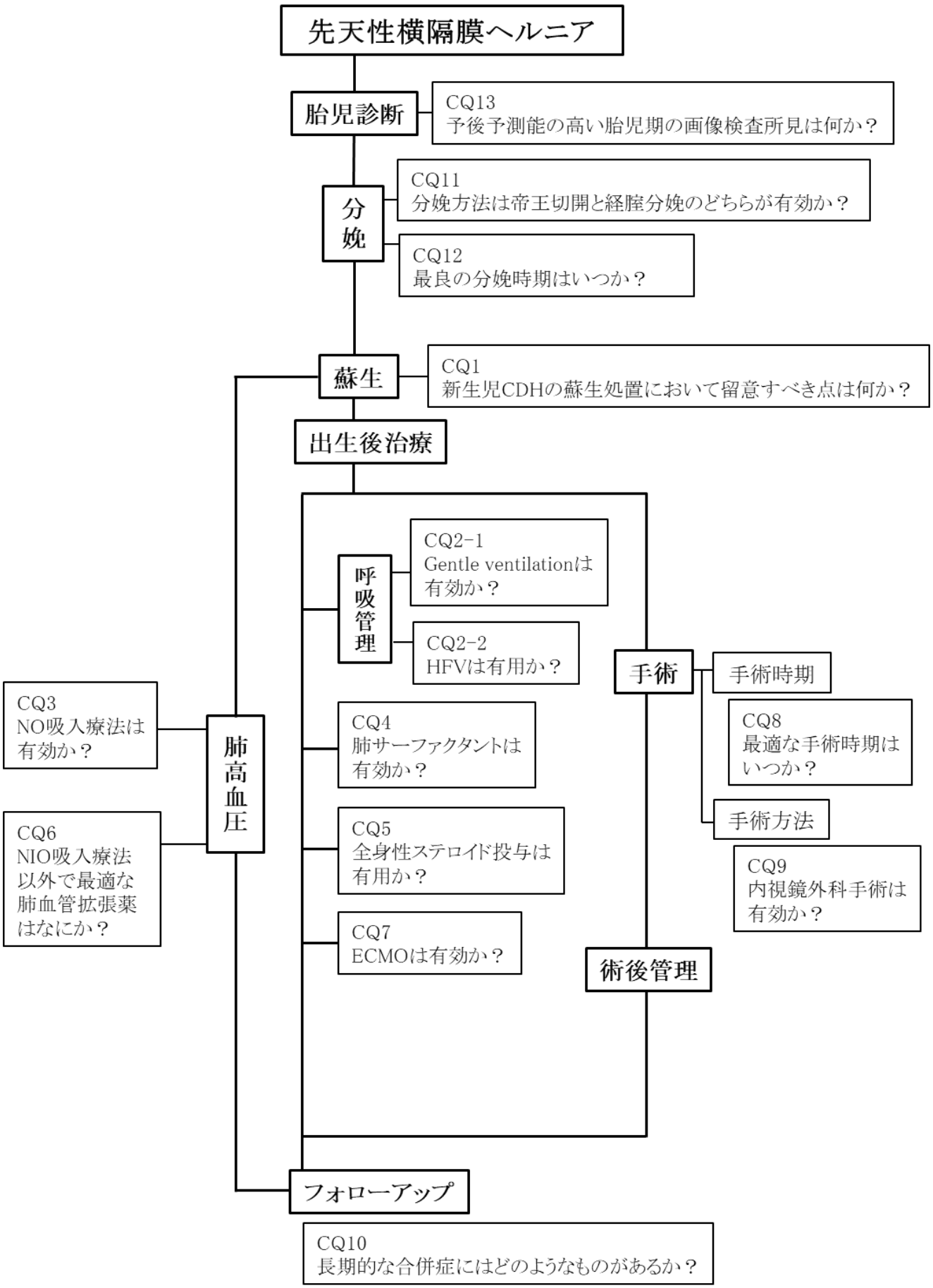
エビデンスの強さ　D（とても弱い）　推奨の強さ　強い：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する

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

診療アルゴリズム


先天性横隔膜ヘルニア
胎児診断
CQ13
予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？
分娩
CQ11
分娩方法は帝王切開と経腟分娩のどちらが有効か？
CQ12
最良の分娩時期はいつか？
蘇生
CQ1
新生児CDHの蘇生処置において留意すべき点は何か？
出生後治療
呼吸管理
CQ2-1
Gentle ventilationは有効か？
CQ2-2
HFVは有用か？
CQ4
肺サーファクタントは有効か？
CQ5
全身性ステロイド投与は有用か？
CQ7
ECMOは有効か？
手術
手術時期
CQ8
最適な手術時期はいつか？
手術方法
CQ9
内視鏡外科手術は有効か？
術後管理
肺高血圧
CQ3
NO吸入療法は有効か？
CQ6
NIO吸入療法以外で最適な肺血管拡張薬はなにか？
フォローアップ
CQ10
長期的な合併症にはどのようなものがあるか？

用語・略語一覧

重要用語の定義

用語名	解説
$AaDO_2$	肺胞気動脈血酸素分圧較差
Apgar score	出産直後の新生児の健康状態を表す指数，および判定方法．5 つの評価基準についてそれぞれ 0 点から 2 点の 3 段階で点数付けをし，合計点で判定する．
Gentle ventilation	人工呼吸器の設定を下げた肺にやさしい呼吸管理
Historical control	歴史的対照群．同時期の対照群がない場合に用いる比較方法
laryngeal mask	声門上で気道確保を行うための換気チューブ　ラリンゲ(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_2 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_2 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_2 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，要因と疾病発生の関連を調べる観察的研究
バイアスリスク (Risk of bias)	バイアス(系統的偏り)が研究結果に入り込むリスクのこと．9 項目を評価する．
出版バイアス (publication bias)	研究が選択的に出版されることで，根底にある益と害の効果が系統的に過小評価または過大評価されることをいう．
推奨文	重大なアウトカムに関するエビデンスの強さ，益と害，価値観や好み，コストや資源の利用などの評価に基づき意思決定を支援する文章．
多変量解析	単変量解析で良い結果が得られている時に．それらの結果を客観的に要約するための手法..
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.

略語一覧

略語名	正式名称
$AaDO_2$	Alveolar arterial oxygen pressure difference
CMV	Continuous mandatory ventilation
CP	Cerebral palsy
CQ	Clinical question
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
Ep	Epilepsy
FiO_2	Fractional concentration of oxygen in inspired gas
GRADE	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
GV	Gentle ventilation
HFJV	High frequency jet ventilation
HFO	High frequency oscillation
HFPPV	High frequency positive pressure ventilation
HFV	High frequency ventilation
iNO	Inhaled nitric oxide
MA	Meta-analysis
MAP	Mean airway pressure
MR	Mental retardation
NO	Nitric oxide
NINOS	The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group
OI	Oxygenation index
PDEⅢ	Phosphodiesterase inhibitor Ⅲ
PGE_1	Prostaglandin E_1
PGI_2	Prostaglandin I_2
PH	Pulmonary hypertension
PIP	Peak inspiratory pressure
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative risk
SpO_2	Arterial oxygen saturation
SR	Systematic review

（Ｉ） 作成組織・作成方針

作成組織

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

(2) 診療ガイドライン統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	永田公二	九州大学大学院医学研究院小児外科学分野/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成の統括
		奥山宏臣	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成の指示
		早川昌弘	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成の指示
		左合治彦	国立成育医療研究センター/産婦人科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成の指示
		板倉敦夫	順天堂大学/産婦人科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成の指示
		漆原直人	静岡県立こども病院小児外科/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成の指示
		豊島勝昭	神奈川県立こども医療センター新生児科/小児科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成の支援

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

(4)ガイドライン作成グループ	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	照井慶太	千葉大学大学院医学研究院/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成，システマティックレビュー支援
		遠藤誠之	大阪大学大学院医学系研究科　生命育成看護科/産婦人科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成，システマティックレビュー支援
		山本祐華	順天堂大学/産婦人科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成，システマティックレビュー支援
		伊藤美春	名古屋大学大学院医学系研究科　小児科学/成長発達医学	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成，システマティックレビュー支援
		矢本真也	静岡県立こども病院小児外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成，システマティックレビュー支援
		近藤琢也	九州大学大学院医学研究院小児外科学分野/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成，システマティックレビュー支援
		金森　豊	国立研究開発法人国立成育医療研究センター/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		増本幸二	筑波大学医学医療系/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		高安　肇	筑波大学医学医療系/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		岡和田　学	順天堂大学/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		岡崎任晴	順天堂大学/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		丸山秀彦	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター/新生児科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		米田康太	国立成育医療研究センター周産期・母	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成

			性診療センター/新生児科		
		諫山哲哉	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター/新生児科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		勝又　薫	神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター/新生児科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		岸上　真	神奈川県立こども医療センター/新生児科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		川瀧元良	東北大学病院/婦人科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		福本弘二	静岡県立こども病院/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		古川泰三	京都府立医科大学/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		稲村　昇	近畿大学医学部/小児科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		内田恵一	三重大学病院/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		井上幹大	三重大学病院/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		横井暁子	兵庫県立こども病院/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		竹内宗之	大阪母子医療センター/集中治療科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		金川武司	大阪母子医療センター/産科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		望月成隆	大阪母子医療センター/新生児科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		今西洋介	大阪母子医療センター/新生児科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成

		田附裕子	大阪大学大学院医学系研究科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		阪　龍太	大阪大学大学院医学系研究科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		谷口英俊	大阪大学大学院医学系研究科/新生児科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成
		荒堀仁美	大阪大学大学院医学系研究科/新生児科	日本周産期・新生児医学会	ガイドライン作成

(5)システマティックレビューチーム	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		白石真之	大阪大学附属図書館/図書館員		システマティックレビュー・メタアナリシス
		佐藤泰典	慶応義塾大学　生物統計学（新生児領域）		システマティックレビュー・メタアナリシス
		藤井　誠	大阪大学保健学専攻　再生誘導学共同研究所（産科領域）		システマティックレビュー・メタアナリシス
		横山新一郎	北海道立子ども総合医療・療育センター/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		古来貴寛	札幌医科大学/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		高橋正貴	東京大学/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		小西健一郎	東京大学/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		鈴木啓介	東京大学/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		柿原　知	東京大学/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		高見尚平	東京大学/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		精　きぐな	順天堂大学/産婦人科	日本周産期・新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス

		大山　慧	聖マリアンナ医科大学/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		正畠和典	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		梅田　聡	大阪母子医療センター/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		藤井喬之	香川大学/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		中村　睦	下関市立病院/小児外科	日本小児外科学会 日本周産期・新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		味村和哉	大阪大学大学院医学系研究科/産婦人科	日本周産期・新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス
		川西陽子	大阪大学大学院医学系研究科/産婦人科	日本周産期・新生児医学会	システマティックレビュー・メタアナリシス

(6)外部評価委員	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		増谷　聡	埼玉医科大学総合医療センター/小児科		ガイドラインの評価
		寺川由美	CDH 患者・家族会		ガイドラインの評価

作成経過

項目	本文
作成方針	本診療ガイドライン作成にあたって重視した全体的な方針を以下に示す. ・Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0 に準拠する. ・利益相反(COI)に配慮した透明性の高いガイドラインを作成する. ・臨床現場の需要に即した CQ を掲げる. ・現段階における Evidence を公平な立場から評価し, コンセンサスの形成により結論を導き出す(evidence based consensus guideline).
使用上の注意	・本ガイドラインはあくまでも標準的な指針を提示した参考資料であり, 実際の診療において医師の裁量権を規制するものではない. ・本ガイドラインで示された治療方針は全ての患者に適したものではない. 患児の個々の病態や置かれている状況は異なるため, 施設の状況(人員・経験・機器等)や患児や患者家族の個別性を加味して最終的に治療法を決定すべきである. ・推奨文は簡潔にまとめられているため, 推奨に至る背景を理解するために解説文を一読していただくことが望ましい. ・作成委員会では本ガイドライン掲載の情報について, 正確性を保つために万全を期しているが, 利用者が本ガイドラインの情報を利用することにより何らかの不利益が生じたとしても, 一切の責任を負うものではない. 治療結果に対する責任は直接の治療担当者に帰属するものであり, 作成委員会は責任を負わない. ・本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは, 本来の目的から逸脱するものである.
作成資金	令和3年度厚生労働科学研究費補助金【難治性疾患政策研究事業】 「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(20FC0107)」
利益相反	・本ガイドラインに関して開示すべき C.O.I.はない. ・本ガイドラインの作成にかかる事務・運営費用は, 上記作成資金より拠出された. ・ただし, 作成委員が主著者である文献が本ガイドラインの Systematic review に採用されているが, 当然の如く, 厳密な選定作業の結果である.
組織編成	ガイドライン統括委員会
	新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループの研究分担者を中心に選任した.
	ガイドライン事務局
	新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループの研究代表者を選任した.
	ガイドライン作成グループ
	前回ガイドライン作成時のシステマティックレビューチームを中心に, 新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループの研究協力者より選任した.
	システマティックレビューチーム
	第 56 回日本小児外科学会でのシンポジウム「先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン改訂に向けての今後の展望」においてシステマティックレビュー協力者を公募し, 集まった 15 名に依頼した. 前回ガイドライン作成時のシステマティックレビューチームメンバーであった図書館員に再度依頼した. 新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループの統計家に協力を依頼した.

作成工程	準備
	本ガイドライン初版は，2015 年 9 月 23 日に大阪府立母子保健総合医療センター小児外科のホームページで公開され，2016 年 3 月 20 日にメジカルビュー社より発刊，2016 年 3 月 31 日に Minds に掲載された． 2019 年 1 月 20 日，ガイドライン公開からまもなく有効期限である 5 年になるため，ガイドラインの改訂について議論され，2021 年の公開を目標に準備を進めることとなった（平成 30 年度第 3 回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ班会議（以下班会議））． 2019 年 2 月 9 日，日本周産期・新生児医学会理事会において産科医への協力要請が行われた． 2019 年 4 月 26 日，メンバー策定の大枠について討議（平成 31 年度第 1 回班会議） 2019 年 5 月 25 日，Kick off ミーティングが行われ，改訂方針草案が作成された． 2019 年 7 月 13 日，改訂の方向性について議論され，産科領域を充実させることとなった（令和元年度第 1 回班会議）
	スコープ
	2020 年 4 月 26 日，SCOPE 原案が作成され，その後メール審議にて改訂された． 2020 年 5 月 3 日，Scoping search を開始した． 2020 年 5 月 24 日，SCOPE・作成組織について討議された（令和 2 年度第 1 回班会議）． 2020 年 6 月 4 日，Scoping search の結果を元に検索方針について討議された（文献検索会議）．
	システマティックレビュー
	2020 年 6 月 13 日，SR 方針について討議された（ガイドライン作成グループ会議）． 2020 年 6 月 26 日，SR 方針について更に討議された（ガイドライン作成グループ会議）． 2020 年 9 月 5 日，SR チームメンバーに対し SR の実際についてレクチャーを実施した． 2020 年 9 月，文献検索が終了した． 2021 年 1 月までにかけて1次スクリーニング，2 次スクリーニングを施行した． 2021 年 2 月 14 日，エビデンス評価について討議された（ガイドライン作成グループ会議）． 2021 年 4 月 4 日，エビデンス評価の実際について討議された（ガイドライン作成グループ会議）． 2021 年 5 月 15 日，SR 全体の進捗が確認された（ガイドライン作成グループ会議）． 2020 年 11 月 21 日，SR の進捗状況について報告された（令和 2 年度第 2 回班会議）． 2021 年 6 月 19 日，推奨策定方法などについて討議された（令和 3 年度第 1 回班会議）． 2021 年 9 月 11 日，SR report が完成した．
	推奨作成
	推奨草案から修正 Delphi 法を用いて推奨文を策定した． 2021 年 7 月 21 日　以下 3 学会に対し，推奨会議案内文を配布した． （日本小児外科学会，日本周産期・新生児医学会・日本新生児成育医学会） 2021 年 8 月 21 日　患者・家族会と推奨策定への準備のためのミーティングを開催した． 2021 年 8 月 3 日～31 日　修正 Delphi 法　第 1 ラウンドを実施した． 2021 年 9 月 19 日　推奨策定会議＋修正 Delphi 法　第 2 ラウンドを実施した． 2021 年 10 月 3 日　「推奨に至る経緯」が完成した．
	最終化

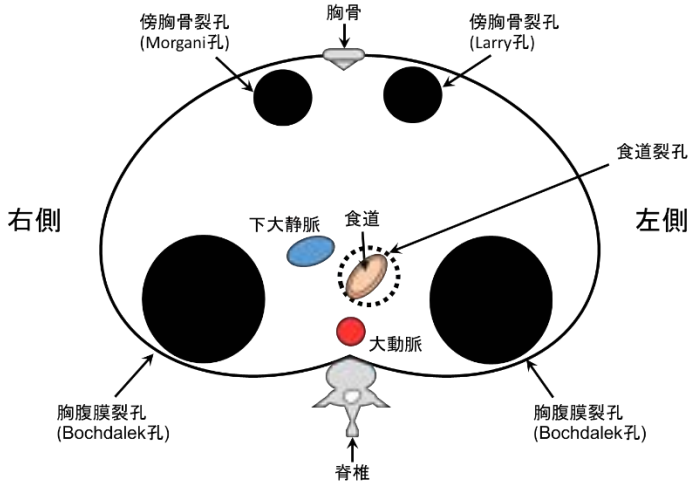
	2021 年 10 月 14 日～11 月 30 日　外部評価を依頼し，回答を頂いた． 2021 年 10 月 14 日～11月 21 日　パブリックコメントを収集した． 2021 年 11 月 19 日　公開に向けた最終調整（令和 3 年度第 2 回班会議） 2021 年 12 月 28 日　公開
	公開
	新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループのホームページ（http://jcdhsg.com/）に公開する．Minds に最終版を提出し，承諾が得られれば Minds ホームページに公開予定である．

（Ⅱ） SCOPE

疾患トピックの基本的特徴

＜臨床的特徴＞

先天性横隔膜ヘルニアとは，発生異常による先天的な横隔膜の欠損により，腹腔内臓器が胸腔内へ脱出する疾患である．発生部位により，欠損孔が横隔膜の後外側を中心に発生する胸腹膜裂孔(Bochdalek：ボホダレク)ヘルニア，胸骨背部の横隔膜胸骨部と肋骨部の境界部から前縦隔に発生する傍胸骨裂孔(右側を Morgani：モルガニー，左側を Larry：ラリー)ヘルニア，食道裂孔ヘルニアの 3 つに大きく分類される(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 週にはいくつかの襞の融合した膜により分離されるが，後外側から延びる胸腹裂孔膜が形成不全を起こすと裂孔を生じるとされる．その原因として，レチノイン酸経路の障害やいくつかの病因遺伝子の関与が示唆されているものの，いまだ明らかな病因は解明されていない．

腹腔内臓器が横隔膜の欠損孔を通じて胸腔に脱出する時期が，肺の発育における重要な時期と一致するため，臓器による肺の圧迫によって肺低形成が生じると考えられている．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 を来たしやすい．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に，消化管の通過障害による嘔吐や腹痛などの消化器症状が主体となることもある．ときに胸部 X 線検査で偶然発見される無症状例もある．

＜疫学的特徴＞

発生頻度は，2,000～5,000 出生数に対して 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り，出生直後の治療態勢を整え予定帝王切開もしくは計画経腟分娩にて分娩を行う．

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_2 の低値が継続する場合は，ECMO でも救命困難な可能性が高く，導入は慎重に検討を要する．

手術は，一般に呼吸循環状態の安定化を確認してから行うが，何をもっ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などを求めて，一部の症例で内視鏡下手術が行われるようになってきている(CQ9)．

術後，患側肺は軽症では短期間で拡張するが，重症例であるほど拡張が悪く，呼吸状態や肺高血圧，心機能が悪化する場合もあり，注意を要する．術後早期の主な合併症として，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/μl 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.

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1)タイトル	新生児先天性横隔膜ヘルニア(CDH)診療ガイドライン第 2 版(2021)
(2)目的	CDH 診療に関する科学的根拠のまとめと，それによるアウトカム改善
(3)トピック	CDH児の出生前，出生後～長期予後の診療
(4)想定される利用者・利用施設	【利用者】 周産期医療に従事する医療従事者(医師・看護師など)，保健師，新生児 CDH 患者・患者家族 【利用施設】 病院(一次～三次医療)，診療所，産院
(5)既存のガイドラインとの関係	2015 年に公開，2016 年に発刊された「新生児先天性横隔膜ヘルニアガイドライン」の改訂版である
(6)重要臨床課題	先天性横隔膜ヘルニア(以下本症)は，わが国における年間発症数が約 200 例の希少疾患であり，その生存率も約 80%に留まる予後不良な疾患である．また，生存例においても長期に障害が残存する例が約 15%程度存在する．疾患の本態は，横隔膜の先天的欠損孔を通じて胸腔内に嵌入した腹部臓器の圧迫により生じる肺低形成と，その低形成肺に続発する新生児遷延性肺高血圧症にある．横隔膜欠損は裂隙程度のものから，全欠損に至るまで幅広いため，本症の重症度も新生児期を無症状で過ごす例から，出生直後に死亡する例まで非常に幅広い． 本症においては，未だ症例の集約化が不十分で，一施設あたりの症例数が少ないため，これまで行われてこなかった治療の現状に関する実態や予後を明らかにする必要があった． 平成 24～25 年度厚生労働科学研究費補助金事業「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」により，本邦における先天性横隔膜ヘルニアの治療方針をエビデンスに基づいたかたちで標準化すべく，「新生児横隔膜ヘルニア治療ガイドライン」が 2015 年に公開，2016 年に発刊された．今回，初版のガイドラインの有効期限 5 年が経過しようとしている．また，初版のガイドラインでは触れていなかった産科領域の CQ を加え，患者・家族の意向をガイドライン改訂時から組みこんでの改訂を目指す事となった．
(7)ガイドラインがカバーする範囲・しない範囲	本ガイドラインがカバーする範囲 本邦における新生児 CDH 本ガイドラインでカバーしない範囲 新生児期をこえて診断された CDH 本ガイドラインでカバーする臨床管理 出生前後の管理 手術 長期フォローアップ 本ガイドラインがカバーしない臨床管理 胎児治療 合併奇形，染色体異常を有する場合の個別管理 治療の差し控え
(8)クリニカルクエスチョン(CQ)	改訂対象 CQ CQ1. 新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？

	CQ2-1. 新生児 CDH の予後を考慮した場合，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？ CQ2-2. 新生児 CDH の予後を考慮した場合，HFV（High frequency ventilation）は有効か？ CQ3. 肺高血圧のある新生児 CDH の予後のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？ CQ4. 新生児 CDH の予後を考慮した場合，肺サーファクタントは有効か？ CQ5. 新生児 CDH の予後を考慮した場合，全身性ステロイド投与は有用か？ 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）は何か？ CQ7. 新生児 CDH の予後のために ECMO は有効か？ 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？ 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？ 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？ 新規 CQ 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腟分娩のどちらが有効か？ 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？ CQ13. 予後予測能の高い胎児期の超音波検査所見は何か？
2. システマティックレビューに関する事項	
（1）実施スケジュール	2019 年　改訂方針検討，組閣 2020 年　Scoping search*，SCOPE 作成，文献検索～SR 2021 年　推奨策定，公開 *Scoping search SCOPE 作成に際し，エビデンスタイプを 2015 年以降のガイドライン・SR・MA・RCT に限定して以下のデータベースから文献検索を行った（添付資料 1）. ● International Guideline Library (GIN) ● Evidence search (NICE) ● MEDLINE ● Cochrane Library （CDSR, CENTRAL, Protocol） 抽出された 91 編の文献を参考に本ガイドライン改訂の草案を作成した.
（2）エビデンスの検索	データベース MEDLINE (OvidSP), Cochrane Library （Wiley），医中誌 web を検索対象とする. またこれらのデータベースに採録されていない文献も引用文献，専門家の人的ネットワークにより追加する.
	検索対象期間 改訂 CQ については，初版において検索を行った 2014 年 9 月 6 日以降を検索対象期間とする. 新規 CQ(11,12)については，すべてのデータベースについて，特に明記しない限りデータベースの採録期間すべてを検索対象とした. 尚，検索対象期間外の文献でも，特に重要と思われるものは SR 施行期間中であれば SR に含め

	る.
(3)文献の選択基準, 除外基準	対象疾患 ● 先天性横隔膜ヘルニア(CDH) 除外基準 ● ヒト以外 ● 新生児期以降の発症例
	エビデンスタイプ ● Systematic Review /MetaAnalysis 論文(SR/MA 論文), 個別研究論文を, この優先順位で SR の対象とする. ● 個別研究論文としては, ランダム化比較試験(RCT), 非ランダム化比較試験, 比較対象のある観察研究を SR の対象とする. ● Propensity score などの統計学的手法を用いてバイアスを排除した論文は「比較対象のある観察研究」に含める. ● 英語・日本語以外の文献, 抄録は除外する. CQ10, 13 については別途記載する
	アウトカム 以下の重要臨床課題をアウトカムとしてする. • 生命予後 • 在宅呼吸管理の有無 • 神経学的合併症の有無 CQ2-1(Gentle ventilation), 2-2(HFV)においては「慢性肺疾患(生後 28 生後 30 日時点での酸素投与もしくは人工呼吸器使用)」をアウトカムとして追加した. CQ9 内視鏡手術においては「ヘルニア再発」をアウトカムとして追加した.
	改訂 CQ の選定 ① CQ2～9 初版の CQ2～9 では SR を施行した. 今回は, 初版公開以降において文献検索・スクリーニングを行い, サマリーレポートまで作成する. その内容から, ガイドライン作成グループが追記・修正すべき内容のある CQ を選択し, 改訂の対象とする. ② CQ1(蘇生) 初版では SR を施行せず, The CDH EURO Consortium Consensus を参考に記載した. 今回は, Scoping search で得られた以下の文献の蘇生に関する部分を SR team で精査し, ガイドライン作成グループが追記・修正すべき内容があると判断した場合, 改訂の対象とする. • The Canadian Pediatric Surgery Network Congenital Diaphragmatic Hernia Evidence Review Project: Developing national guidelines for care. • Toward Standardized Management of Congenital Diaphragmatic Hernia: An Analysis of Practice Guidelines. • Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. • Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update.

- Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee.
- Congenital diaphragmatic hernia, management in the newborn.

③ CQ10（長期予後）

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．

Scoping search の結果，本 CQ に合致した既存の SR が 3 編存在したため [1-3]，これらを元に SR を行う方針とした．長期予後に関する重要項目として，呼吸機能障害・肺高血圧・神経障害・感音性難聴・成長・消化管機能障害・再発・筋骨格異常の 8 項目が抽出されていた [1]．初版の内容とも齟齬がないため，以下の 8 項目を中心にまとめることとした．

- 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
- 難聴
- 胃食道逆流症
- 骨格筋異常（漏斗胸，側弯，胸郭変形）

【SR】

上記 8 項目の長期合併症の定義は明確でないため，文献上採用されている定義の一覧を提示する．その結果，採用されている定義に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．その際，Follow up 脱落症例が多いと有病率の正確な評価が出来ないため，Follow up 率を十分に考慮する．

文献選択基準

全体の文献選択基準に加えて，Case series を対象とする．

除外基準：初期治療を行った症例数もしくは合併症発症数の記載がないもの，症例数の少ない Case series や Case report．

【研究班の症例登録データ】

上記 9 項目の長期合併症の内，研究班の症例登録にデータが存在する場合，以下の要領に従ってデータを提示する．

- 1.5, 3, 6, 12 歳における有病率（全体，重症度ごと）
- 各年齢における Follow up 率を付記

1) IJsselstijn H, et al. Defining outcomes following congenital diaphragmatic hernia using standardised clinical assessment and management plan (SCAMP) methodology within the CDH EURO consortium. Pediatric Research. 84:181-189; 2018.

2) Kirby E, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. Ped Surg Int 36:415-429; 2020.
3) Montalva L, et al. Neurodevelopmental impairment in children with congenital diaphragmatic hernia: Not an uncommon complication for survivors. J Pediatr Surg. 55:625-34; 2020.

新規 CQ

作成委員会と家族会代表者からの意見聴取および Scoping search の結果より新規 CQ について検討した.

• 周産期管理

CQ11(分娩方法), CQ12(分娩時期), CQ13(胎児期予後予測因子)が設定された.

CQ13

【SR 方針】

CQ13は治療ではなく診断に関する SR であり, 他の CQ の SR 方針とは異なる. 以下の要領で行う.

- 以下の単独の予後予測因子を対象とする(汎用性を考慮し, 超音波検査所見に限定した).
- 患側(左 vs. 右)
- o/eLHR (≤25% vs. >25%)
- LT 比 (<0.08 vs. ≥0.08)
- Liver up (あり vs. なし)
- 胃の位置 {胸腔(Kitano G0) vs. 腹腔(Kitano G1-3)}
  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する. 胎児肺動脈径については週数ごとの基準値が定まっておらず, 汎用性の高いカットオフ値が存在しないため, 今回の検討からは除外した.
- 患側以外の項目の対象は, 重篤な合併症のない左 CDH 症例とする.
- アウトカムは生命予後とする.
- 各因子の診断能(感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率)を抽出し, 統合する.

文献選択基準

全体の文献選択基準に加えて, Case series を対象とする. 本 CQ の目的は胎児超音波で得られる所見の診断能比較であるが, 患側, Liver up, 胃の位置に関する文献としては胎児超音波による所見に限定しない(胎児 MRI など).

除外基準:Outcome として生命予後の記載がないもの, 症例数の少ない Case series, Case report.

【研究班の症例登録データ】

上記 4 項目の長期合併症の内, 研究班の症例登録にデータが存在する場合, 以下の要領に従ってデータを提示する.

- 対象は重篤な合併症のない左 CDH 症例とする.
- アウトカムは 90 日生命予後とする.
- 各因子の診断能(感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率・診断オッズ比)を算出する.

	• 多変量解析により各因子の予後に対する影響の大きさを解析する．主成分分析により，各因子の予後に対する影響の傾向を解析する． • 生後治療 新たに加えるべき CQ はないと判断した．
(4)エビデンスの評価と統合の方法	● MINDS「診療ガイドライン作成マニュアル 2017」に基づいて SR チームが行う．GRADE に関しては最新のフォーマットを用いる． ● 検索結果が CQ に合致しない場合は SR/MA は行わず，既存の review や海外のガイドラインなどを参考に，通常の Review(non-systematic)を行う． ● 改訂 CQ の場合，初版では，1980 年代の古い文献が SR に含まれているため，改訂の際には，採用文献を 2000 年以降に限定するなどし，エビデンスの刷新を検討する．詳細は CQ 毎の状況を考慮して決定する．
3．推奨作成から最終化，公開までに関する事項	
(1)推奨作成の基本方針	SR チームにより作成されたサマリーレポートをもとにガイドライン作成グループの担当者が推奨を作成する．推奨文案をもとに修正 Delphi 法による総意形成を経て，推奨を決定する．
(2)最終化	決定された推奨をもとに，作成グループが診療ガイドライン草案を作成する．外部評価を経た後，最終化を行う．
(3)外部評価の具体的方法	● パブリックコメントの収集 ● 患者・家族会による評価 ● 外部評価委員による評価 吉田雅博(国際医療福祉大学臨床医学研究センター化学療法研究所附属病院人工透析・一般外科) 増谷　聡(埼玉医科大学総合医療センター小児科) 寺川由美(患者・家族会代表) ● 関連学会(日本小児外科学会，日本周産期・新生児医学会，日本新生児成育医学会)による評価 ● MINDS による評価
(4)公開の予定	● Web 上での公開 ● MINDS での公開 ● 医学的知識を持たない一般の方が理解できるように配慮した「ガイドラインの理解のために」の作成と公表

（Ⅲ） 推奨

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

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．

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 [1)]，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 [2)]，カナダの CDH 研究班の臨床指針 [3)]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．

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．

【蘇生処置の概要】

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

・新生児CDHの初期治療，その後に続いて行われる集中管理は，それに精通する施設で施行することが望ましい．

・初期治療の際には，小児科医，小児外科医，麻酔科医など，児出生後の治療を担当する医師待機のもと，集学的治療の準備を整えておくべきである．

・初期治療の際の呼吸状態のモニタリングに関しては，上肢，下肢もしくは両方にSpO_2モニターを装着し，pre-ductal SpO_2値＝80%～95%，post-ductal SpO_2値>70%を目標として，心拍数，preとpostのSpO_2をすみやかに監視する．

（欧州:推奨grade D）[注)]

・初期治療の人工換気は，最大吸気圧ができるだけ低くなるように努めながら，HFVまたはCMVで行う．MAPは17cmH_2O以下，PIPは25cmH_2O以下で行うことが望ましい．

・全身状態安定化の後にはSpO_2が95%以上あれば酸素濃度を漸減する．

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_2値70%程度は，十分な臓器血流を示唆する pH>7.2，$PaCO_2$<65mmHgで呼吸器設定を変更せずに，SpO_2が改善傾向にあれば許容範囲である，としている[2]．

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_2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[3]）同様に，pre-ductal SpO_2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[3]）

・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，米国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[3]）

・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_2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_2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）を投与するべきである，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[3]）

・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[3)]）

・正期産児では，サーファクタントのルーチーン投与は行わないことを原則とする.（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ールを記載する. 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ー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ール

項目	推奨
出生前診断と分娩様式	・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. ・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. ・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.
分娩室または 出生直後の治療	・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るべきである. ・分娩室における治療では，pre-ductal SpO_2 で 80-95%を目標とする. ・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. ・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. ・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. ・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. ・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.
集中治療室における呼吸管理	・初期の呼吸器モードは定められていない. ・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慮されるべきである. ✓ pre-ductal SpO_2 が 85%以下または post-ductal SpO_2 が 75%以下 ✓ $PaCO_2$ が 70mmHg 以上 ✓ Oxygenation Index が 40 以上 ✓ 自発呼吸 ・pre-ductal SpO_2 80-95%または post-ductal SpO_2 が 70%以上に到達するように，呼吸器設定を調整する. ・目標 $PaCO_2$ は 50－70mmHg に設定する. ・圧調整換気の初期設定は，PIP 18-25cmH_2O，PEEP 5-7cmH_2O，呼吸回数を 40-60 回/分とする.

	・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_2O，振動数 12-15Hz， ストロークボリューム 3-8ml/kg とする． ・全身状態安定化の後には，SpO_2 が 95%以上であれば酸素濃度を漸減する．
集中治療室における集学的治療	・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． ・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．
肺高血圧の管理	・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． ・血圧は出生週数相当の正常範囲に保たれるべきである． ・吸入一酸化窒素は，右→左シャント，Oxygenation Index 20 以上，SpO_2 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． ・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． ・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．
ECMO	・ECMO の適応は以下の通りである． ✓ pre-ductal SpO_2 85%以上 または post-ductal SpO_2 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，$PaCO_2$ 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．
手術と術後ケア	・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． ✓ 週数相当に正常な平均血圧を維持できる． ✓ pre-ductal SpO_2 が 85－95%を維持できる． ✓ 尿量が 1ml/kg/hr 以上を維持できる． ・手術中の胸腔ドレーンは型通りには挿入しない．

注）欧州推奨度 [2)]

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

一般の方へ　CQ1 のまとめ

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ー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て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事が必要になるため, 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

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_2 濃度を低く保つことが肺高血圧管理の上でも重要な要素であった．しかし高い設定による換気は肺に様々な形で傷害をもたらし，その後の肺機能に致命的な障害を残すことが知られてきた．そうしたことを背景に，人工呼吸器の設定を下げ，肺にやさしい呼吸管理を目指すために提唱されたのが GV である．人工呼吸器の設定を下げることにより血液ガスの値は当然悪化するが，それをある程度までは許容するという概念も内包されている．具体的には，血中 pH が維持できる程度までの高 CO_2 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_2 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 [1-4] 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 [5-7] を加え（初版時の 4 編中 1 編 [8] は今回新たに得られた 1 編 [1] とコホートが重複していたため除外），計 7 編 [1-7] を SR の対象とした．

【死亡のアウトカム】

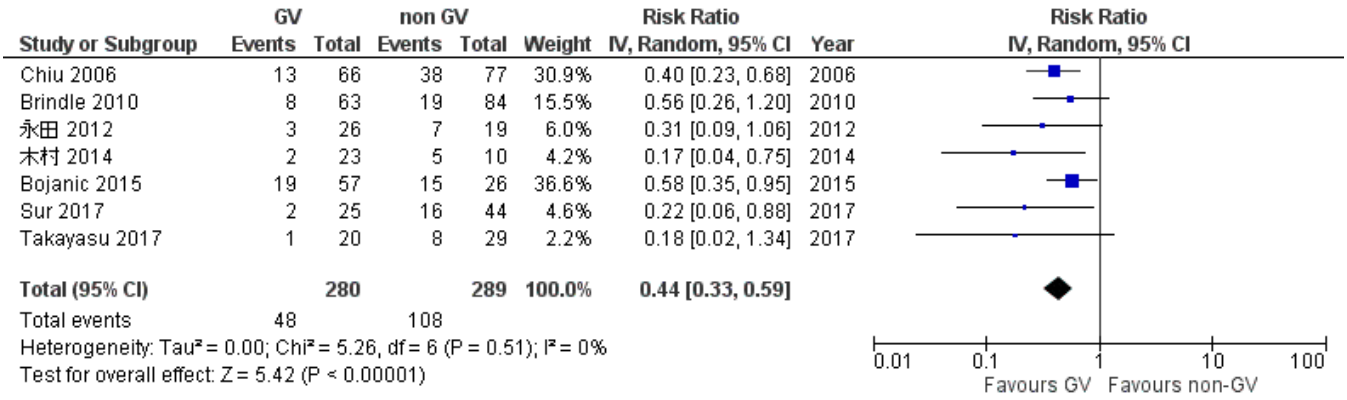
GV 群において有意に死亡率が低い結果となった（RR 0.44 [0.33-0.59] p<0.00001）．7 編全てにおいて GV 群での死亡率改善を認めており，一貫した結果であった．

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 [1-5, 7]．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 [6]．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

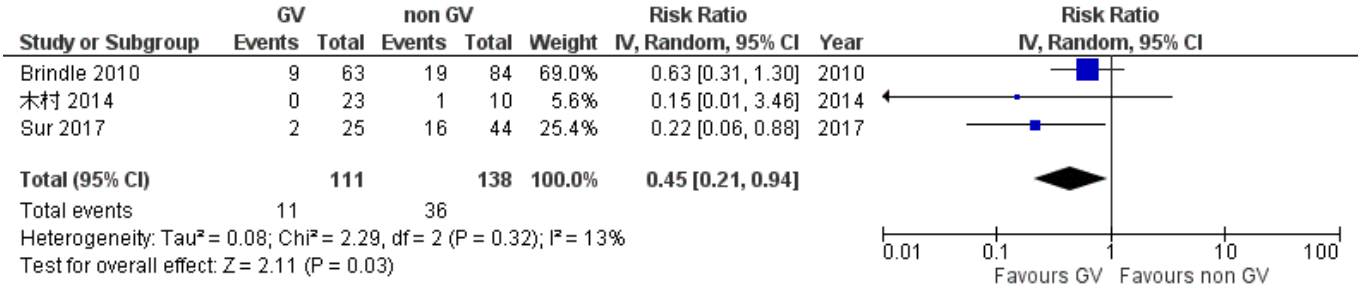
スの設定をしていないというだけであり，GV が行われていないかは不明であった．更に，介入群と対照群とで治療開始後 4hr および 12hr の血液ガス値に有意差はなかった．そのためこの比較試験において GV の有無が比較されているとは言い難いと考えられた（重大な非直接性）．

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．



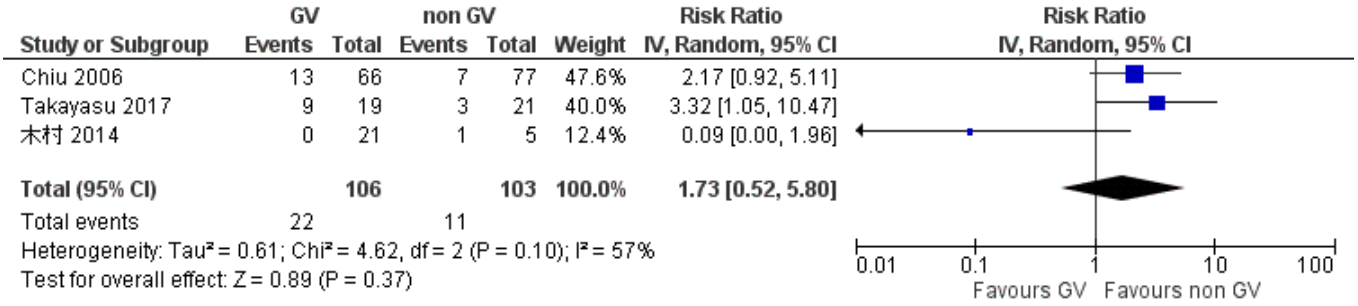
【在宅呼吸管理のアウトカム】

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 [1-3]，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 [6]．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 [4, 5]と 1 編の文献 [1]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（I^2＝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_2 血症と低 O_2 血症を許容することはほぼ共通していた．

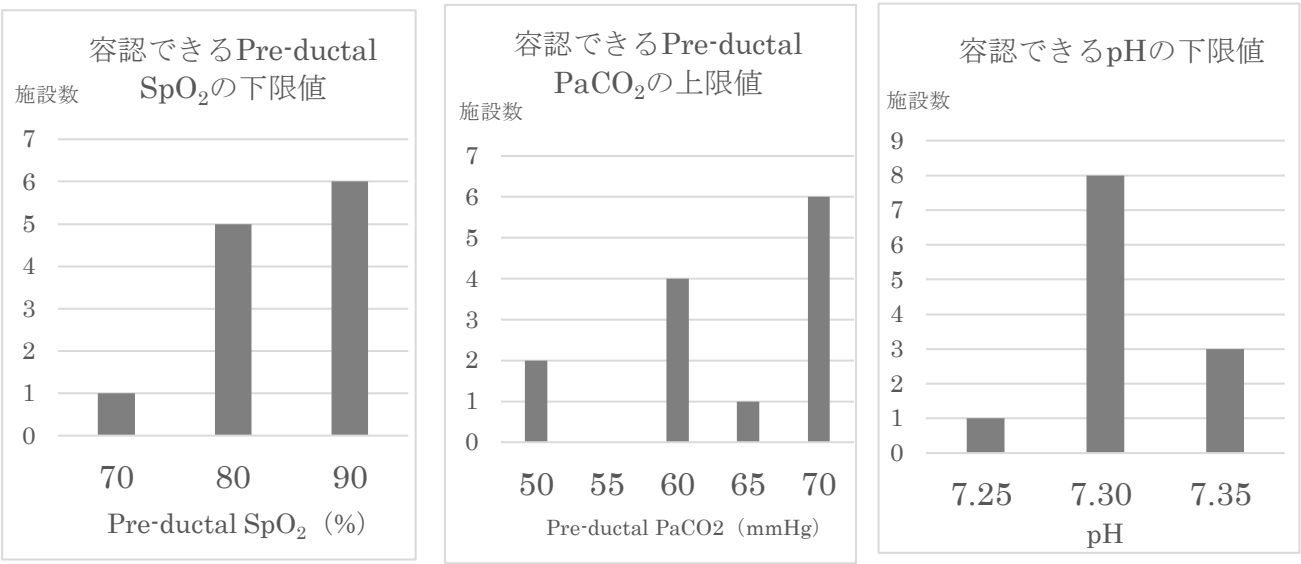
表 1 対象文献における GV の具体的な数値目標

	具体的な目標設定
Chiu2006[5]	HFO, iNO
永田 2012[7]	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_2＞90% Preductal $PaCO_2$＜65mmHg
木村 2014[1]	CMV（呼吸数＜60/min，最高気道内圧＜18cmH_2O） 鎮静剤の積極的使用 筋弛緩剤の持続投与なし SpO_2 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） $PaCO_2$ 60～80mmHg を許容
Bojanic 2015[2]	CMV：最高気道内圧 <25cmH_2O HFO：高 CO_2 血症（$PcCO_2$ >65 mmHg）時に使用 鎮静剤・筋弛緩剤の間歇的使用 SpO_2 ≥85 % $PaCO_2$ ≤65 mmHg
Sur A 2017[3]	CMV：最高気道内圧 <25cmH_2O HFO：高 CO_2 血症時に使用 Preductal SpO_2 85-95% Postductal SpO_2 > 70% $PaCO_2$ 45-60 mmHg
Takayasu 2017[4]	HFO

	Preductal SpO_2 >90% Preductal $PaCO_2$ <65mmHg Preductal PaO_2 >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 [9]. これによると, 容認できる pre-ductal $PaCO_2$ の上限値は 50～70mmHg, pH の下限値は 7.25～7.35 となっており, 一定の見解が得られていた. 酸素化指標に関しては比較的数値に幅があり, 容認できる下限値は pre-ductal PaO_2 が 60～80mmHg, pre-ductal SpO_2 は 70-90%であった. GV の概念自体は共有されているが, その具体的な方法に関しては施設間での差異が存在していた.

図 1 Gentle ventilation に関する本邦 13 施設に対するアンケート結果 [9]



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

一般の方へ CQ2-1 のまとめ

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．人工呼吸管理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により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．

定性的システマティックレビュー

CQ2-1	新生児 CDH において予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation は有効か？
P	新生児 CDH
I	Gentle ventilation あり
C	Gentle ventilation なし
臨床的文脈	Gentle ventilation（GV）とは，新生児 CDH の呼吸管理方法に関して 1990 年代に提唱された概念である．従来は正常値の血液ガス検査結果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を強めに設定せざるを得なかった．有効な肺高血圧治療方法がなかった時代においては，血中 CO_2 濃度を低く保つことが肺高血圧管理の上で重要な要素であった．しかし高い設定の人工呼吸器による換気は肺に様々な形で傷害をもたらし，その後の肺機能に致命的な障害を残すことが知られてきた．そうしたことを背景に，人工呼吸器の設定を下げ，肺にやさしい呼吸管理を目指すために提唱されたのが GV である．人工呼吸器の設定を下げることにより血液ガスの値は当然悪化するが，それをある程度までは許容するという概念も内包されている．具体的には，血中 pH が維持できる程度までの高 CO_2 血症を許容し，組織への酸素供給が最低限維持できる程度までの低 O_2 血症を許容するという内容である．世界的に GV は広く受け入れられるようになってきたが，予後に対する有効性については明らかではない．

O1	死亡
非直接性のまとめ	8 編中 7 編の文献は，historical control を用いた後向きコホート研究であり，対照群と介入群が研究対象期間の前・後期になっていた．そのため，GV 以外の治療内容も時代により変遷しており，GV の有無のみの比較になっていなかった．また，対照群では NO が用いられていなかったり，緊急手術が施行されていたりして，現在の一般的な治療とはかけ離れていると考えられた． 8 編中 1 編においては，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切れなかった． 以上より，いずれの文献においても重大な非直接性が存在すると判断した．
バイアスリスクのまとめ	8 編中 7 編の文献は，historical control を用いた後向きコホート研究であり，対照群と介入群が研究対象期間の前・後期になっていた．そのため，GV 以外の治療内容も時代により変遷しており，重大な背景因子の差（選択バイアス）およびケアの差（実行バイアス）が存在すると考えられた． 8 編中 1 編は治療前に血液ガス値を設定した群としない群の比較試験であったが，群分けは担当医師の自由意思により行われており，重大な選択バイアスが存在すると考えられた．また，血液ガス値の設定以外の治療内容に関しては不明であり，軽微なケアの差が存在すると思われた． 以上より，いずれの文献においても重大なバイアスリスクが存在すると判断した．
非一貫性その他のまとめ	8 編の観察研究全てにおいて介入群の死亡率は減少しており（I^2=0%），非一貫性は存在しないと判断した．
コメント	

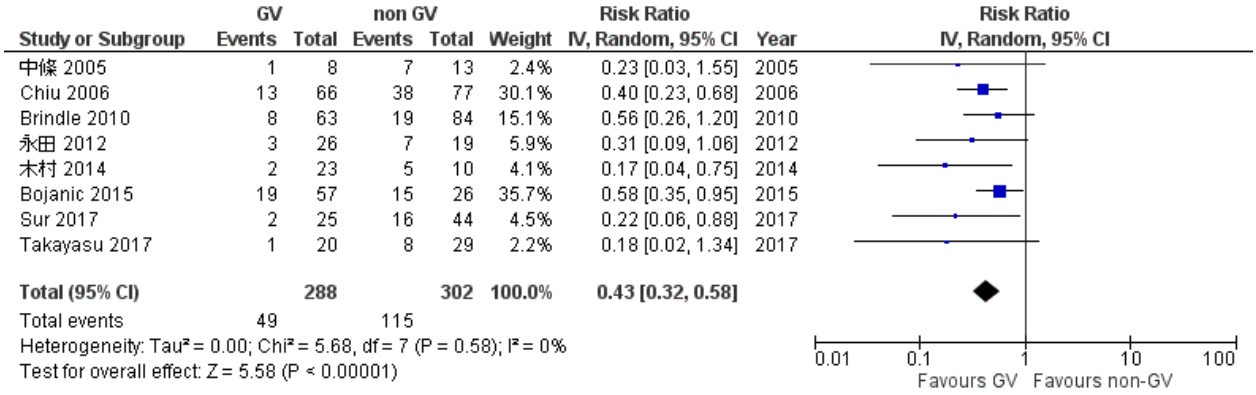
O2	在宅呼吸管理
非直接性のまとめ	O1 と同じ
バイアスリスクのまとめ	O1 と同じ
非一貫性その他のまとめ	4 編の観察研究において，I^2=15%であり，非一貫性は存在しないと判断した．
コメント	

O3	CP/MR/Ep
非直接性のまとめ	O1 と同じ
バイアスリスクのまとめ	O1 と同じ
非一貫性その他のまとめ	3 編の観察研究において，I^2=57%であり，非一貫性が存在すると判断した．
コメント	

メタアナリシス

CQ2-1	新生児 CDH において予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation は有効か？				
P	新生児 CDH	I	Gentle ventilation あり		
C	Gentle ventilation なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	8	コード	
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.2）		
効果指標	リスク比	統合値	0.43 [0.32-0.58] p<0.00001		

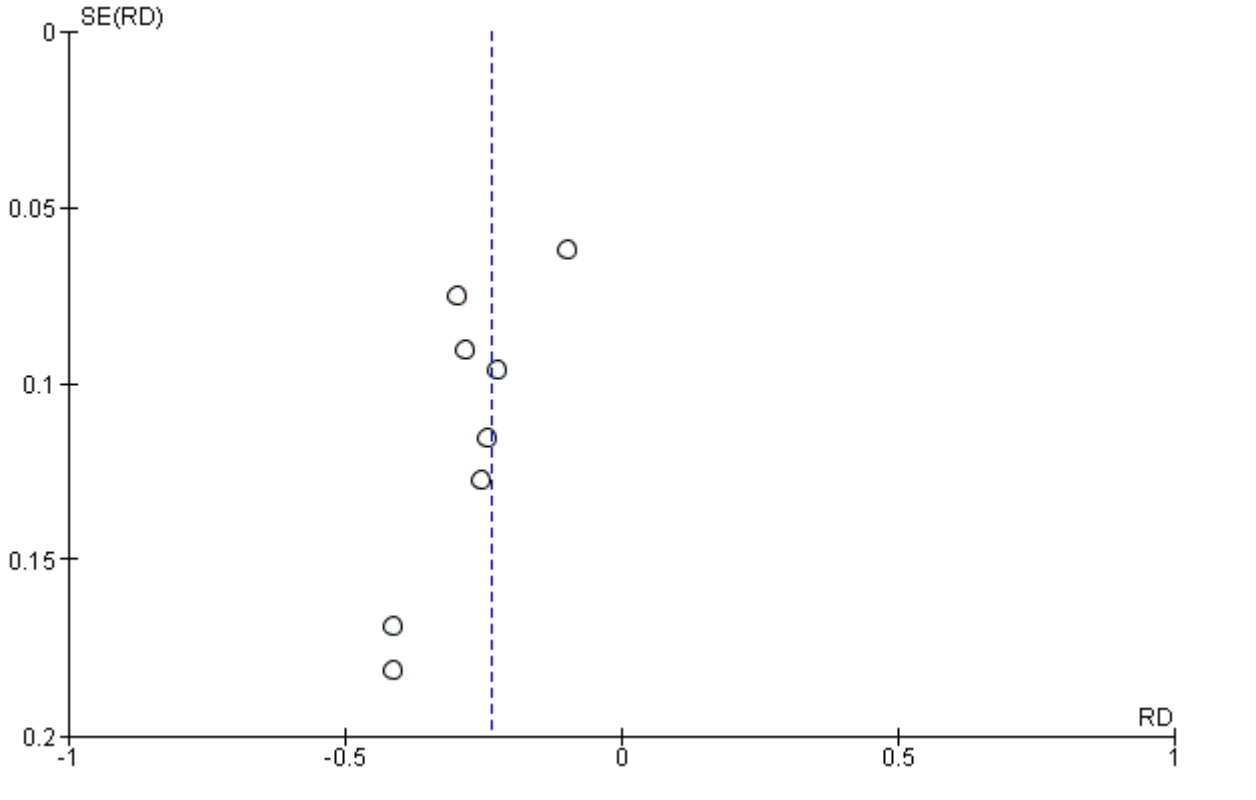
Forest plot



Study or Subgroup	GV Events	GV Total	non GV Events	non GV Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
中條 2005	1	8	7	13	2.4%	0.23 [0.03, 1.55]	2005
Chiu 2006	13	66	38	77	30.1%	0.40 [0.23, 0.68]	2006
Brindle 2010	8	63	19	84	15.1%	0.56 [0.26, 1.20]	2010
永田 2012	3	26	7	19	5.9%	0.31 [0.09, 1.06]	2012
木村 2014	2	23	5	10	4.1%	0.17 [0.04, 0.75]	2014
Bojanic 2015	19	57	15	26	35.7%	0.58 [0.35, 0.95]	2015
Sur 2017	2	25	16	44	4.5%	0.22 [0.06, 0.88]	2017
Takayasu 2017	1	20	8	29	2.2%	0.18 [0.02, 1.34]	2017
Total (95% CI)		**288**		**302**	**100.0%**	**0.43 [0.32, 0.58]**	
Total events	49		115				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.68, df = 7 (P = 0.58); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 5.58 (P < 0.00001)

Funnel plot

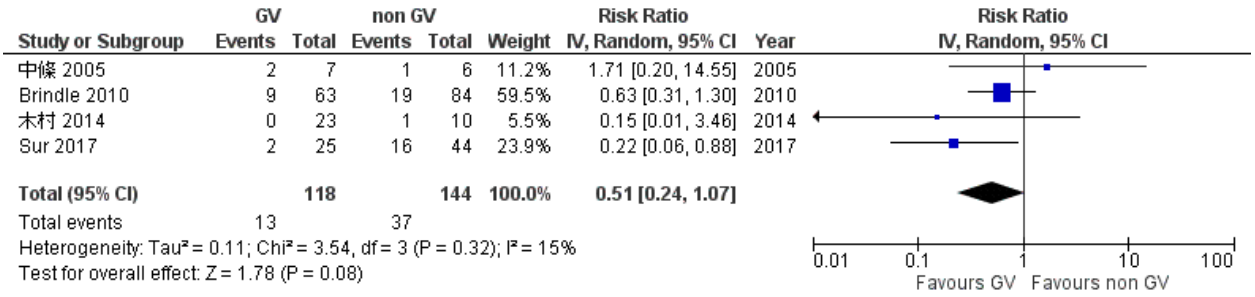


その他の解析	施行せず	

メタアナリシス

CQ2-1	新生児 CDH において予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation は有効か？				
P	新生児 CDH	I	Gentle ventilation あり		
C	Gentle ventilation なし	O	在宅呼吸管理		
研究デザイン	観察研究	文献数	4	コード	
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.2）		
効果指標	リスク比	統合値	0.51 [0.24-1.07] p=0.08		

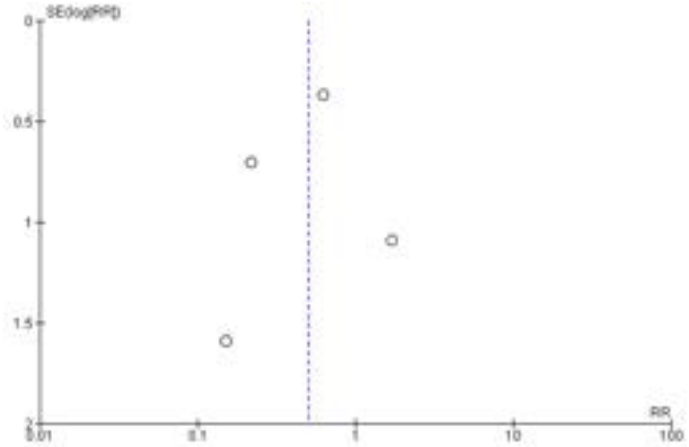
Forest plot



Study or Subgroup	GV Events	GV Total	non GV Events	non GV Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
中條 2005	2	7	1	6	11.2%	1.71 [0.20, 14.55]	2005
Brindle 2010	9	63	19	84	59.5%	0.63 [0.31, 1.30]	2010
木村 2014	0	23	1	10	5.5%	0.15 [0.01, 3.46]	2014
Sur 2017	2	25	16	44	23.9%	0.22 [0.06, 0.88]	2017
Total (95% CI)		**118**		**144**	**100.0%**	**0.51 [0.24, 1.07]**	
Total events	13		37				

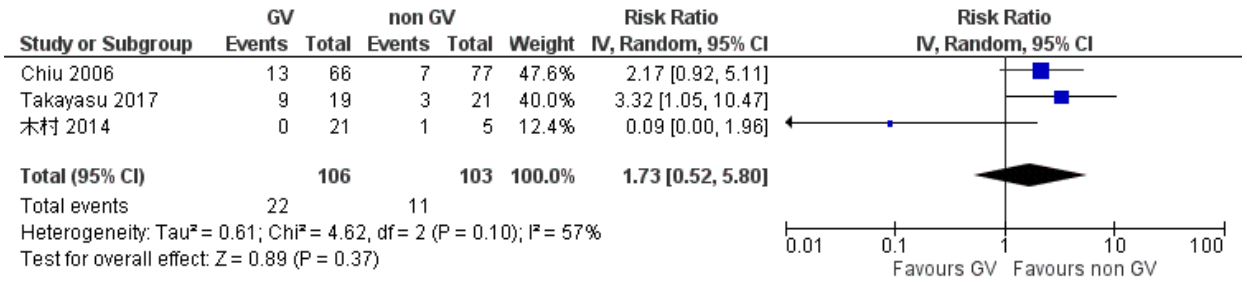
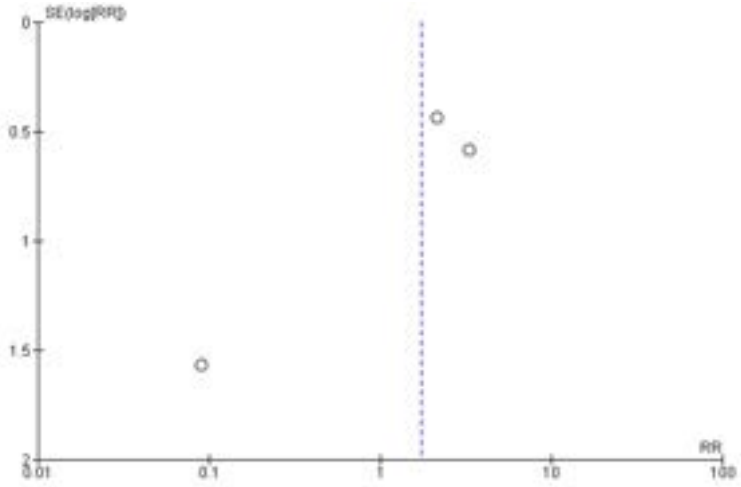
Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 3.54, df = 3 (P = 0.32); I² = 15%
Test for overall effect: Z = 1.78 (P = 0.08)

Funnel plot



その他の解析	施行せず	

メタアナリシス

CQ2-1	新生児 CDH において予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation は有効か？				
P	新生児 CDH	I	Gentle ventilation あり		
C	Gentle ventilation なし	O	CP/MR/Ep		
研究デザイン	観察研究	文献数	3	コード	Chiu2006
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.2）		
効果指標	リスク比	統合値	1.73 [0.52, 5.80] p<0.37		
Forest plot					
Funnel plot					
その他の解析	施行せず				

CQ2-1 SR レポートのまとめ

新生児 CDH の呼吸管理に関して，最終的に基準を満たした文献は 17 編であった．その内訳は，Gentle ventilation（GV）に関するものが 4 編，High frequency ventilation（HFV）に関するものが 11 編，Noninvasive ventilation – Neurally adjusted Ventilatory Assist (NIV-NAVA)に関するものが 1 編，Heliox に関するものが 1 編であった．ガイドライン初版作成時と同様，前 2 者を CQ2-1・CQ2-2 として独立させ，その有効性について検討することとした．

【CQ2-1 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，GV は有効か？】

観察研究 8 編（ガイドライン初版時の 4 編＋今回の 4 編）を対象に，死亡・在宅呼吸管理・CP/MR/Ep の Outcome に関する SR を行った．

まず死亡の outcome に関しては，8 編の文献の検討から，GV 群において有意に死亡率が低い結果となった（RR 0.43 [0.32-0.58] p<0.00001）．しかし 8 編中 7 編の文献は，historical control を用いた後向きコホート研究であり，対照群と介入群が研究対象期間の前・後期になっていた．そのため，GV 以外の治療内容も時代により変遷しており，GV の有無のみが比較対象になっている訳ではなかった．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，年代的に古い historical control を用いたことで，対照群に重大な非直接性が存在した．

8 編中 1 編は治療前に血液ガス値を設定した群としない群の比較試験であったが，群分けは担当医師の自由意思により行われており，重大な選択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切れず，重大な非直接性が存在すると判断した．

以上より，いずれの文献においても重大なバイアスリスクと非直接性が存在すると考えられ，GV 群における死亡率低下に関しては，額面通りに受け取るわけにはいかないと考えられた．ただ，8 編全てにおいて GV 群での死亡率改善を認めており，非一貫性はないと判断した．不精確・出版バイアスに関しても問題ないと思われた．

次に，在宅呼吸管理の outcome に関しては，4 編の文献の検討から，GV 群において在宅呼吸管理の率が低い傾向がみられたが，有意ではなかった（RR 0.51 [0.24-1.07] p=0.08）．この 4 編の文献は，historical control を用いた後向きコホート研究と，血液ガス値の目標を設定するか否かを比較した後向きコホート研究であり，死亡の outcome で述べたものと同等の重大なバイアスと非直接性が存在すると考えられた．1 編の文献で正反対の結果となっていたが軽微であり，非一貫性は存在しないと判断した．以上より，在宅呼吸管理低減に対する GV の有効性に関しては判断不能と考えられた．

最後に，CP/MR/Ep の outcome に関しては，3 編の文献の検討から，GV 群において CP/MR/Ep の率が高い傾向がみられたが，有意ではなかった（RR 1.73 [0.52, 5.80] p<0.37）．死亡の outcome で述べたものと同等の重大なバイアスと非直接性が存在すると考えられた．非一貫性が存在し，また不精確であった．以上より，CP/MR/Ep に対する GV の有効性に関しては判断不能と考えられた．

CQ2-1 Future research question

現時点において Gentle ventilation（GV）は CDH 治療における全世界的な傾向である．今後，より侵襲的な呼吸管理が再度提唱される可能性は極めて低く，RCT などで両者の比較試験が行われるとは考えにくい．一方，より Gentle な呼吸管理を目指すための比較臨床試験を行う方向性はあると思われる．また，GV は呼吸管理におけるひとつの概念であり，その定義は依然あいまいである．更に GV の概念の中には換気様式・換気回数・換気圧など様々な要素が混在している．肺機能の長期予後を詳細に検討することで，GV の内容をより具体的に検討していくことも重要な方向性であると考えられる．

一方，NIV-NAVA や Heliox に関する文献が 1 編ずつみられた．今回は検討しなかったが，新規文献が集積してきた段階で，これらの呼吸管理法も CQ の対象となり得ると思われた．

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．

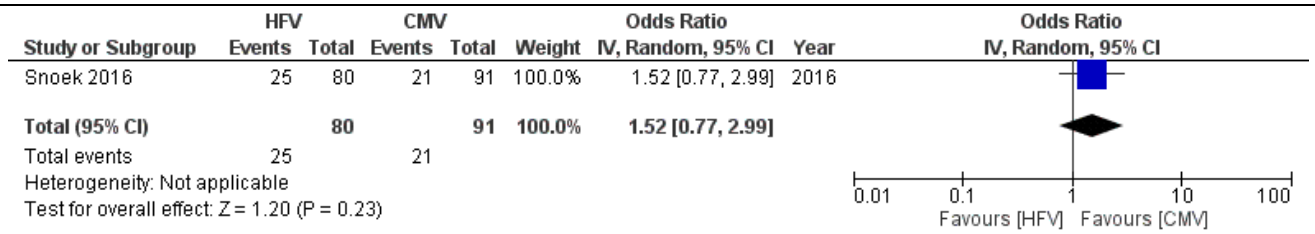
Gentle ventilation の概念の広がりを背景に，新生児 CDH に対しても HFV（特に HFO）は汎用されている．しかし予後に対する有効性については依然明らかではない．そのため，「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，HFV は有用か？」という CQ を挙げ，現段階における知見を整理した．

【文献検索とスクリーニング】

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 [1]，観察研究 6 編 [2-7] 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 [8-11] を加え，計 11 編を SR の対象とした．

【介入研究の評価】

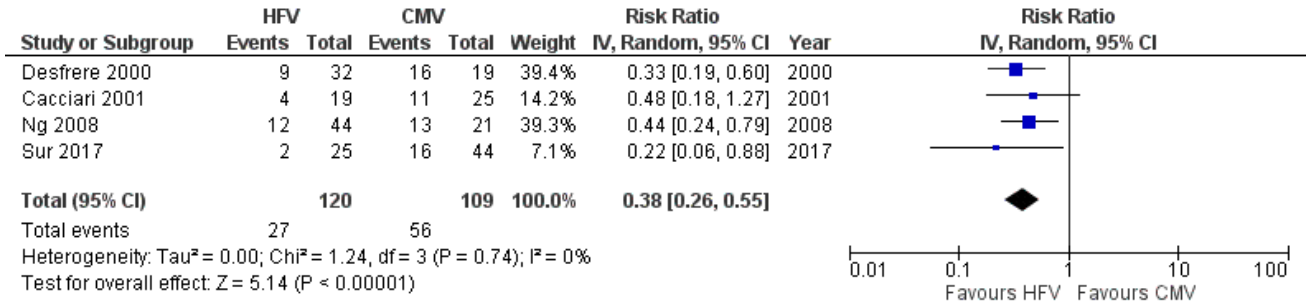
RCT1 編は，最初に使用する人工呼吸器（HFV vs CMV）に関する前方視的比較試験である．結果として，メインアウトカムである死亡（RR 1.52 [0.77, 2.99] p=0.23）と気管支肺異形成（bronchopulmonary dysplasia; BPD）発生に有意差は出なかった．一方，CMV 群において気管内挿管期間の短縮と ECMO 施行率の低下がみられたため，最初に使用する人工呼吸器として CMV を推奨する結論となっている．2008-2013 年に欧州で行われた本 RCT は CDH 臨床に高いエビデンスを提供したが，本邦の医療に当てはめる際の最大の問題点は HFV 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．



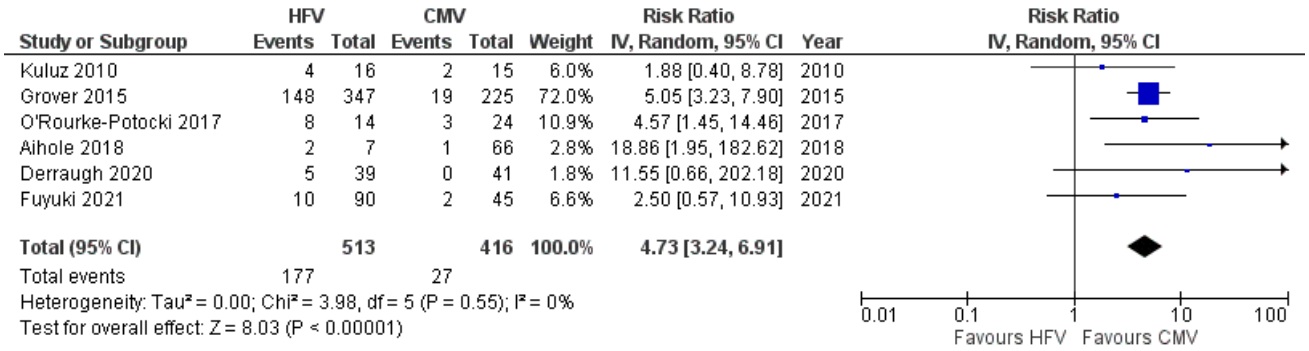
【観察研究の評価】

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[2, 8-10]と historical control を用いない後ろ向きコホート研究 6 編[3-5, 7, 8, 11]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）[2, 8-10]. 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[9]. 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）[8-10]. 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[3-5, 7, 8, 11]. 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[11]. 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[7]. 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 [1)]は，本邦で実施され適切にリスク調整された観察研究 [7)]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 [1, 7)]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.

一般の方へ CQ2-2 のまとめ

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ないます．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．

定性的システマティックレビュー

CQ2-2	新生児 CDH において予後改善を考慮した場合，HFV による呼吸管理は有効か？
P	新生児 CDH
I	HFV あり
C	HFV なし
臨床的文脈	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指す．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 は回路内の気体を 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，肺の未熟な早産児，呼吸窮迫症候群などに用いられることが多い． 本邦では 1980 年代から導入され，新生児領域を中心に多くの施設で用いられている．本 SR では，新生児 CDH に対する HFV の有効性について検討した．

O1	**死亡**
非直接性のまとめ	RCT1 編と観察研究 10 編がシステマティックレビューの対象となった． RCT で使用された HFV は膜型で，本邦で使用されているピストン型と比較して非力であることが知られている．そのため，本邦のガイドラインとしては深刻な非直接性があると判断した． 観察研究 10 編中 4 編の文献は historical control を用いた後向きコホート研究であった．historical control においては NO が使用されていないなど，年代的に現代の医療とはかけ離れており，非直接性が存在すると判断した．
バイアスリスクのまとめ	RCT1 編と観察研究 10 編がシステマティックレビューの対象となった． RCT にバイアスリスクは存在しないと判断した． 観察研究 10 編中 4 編の文献は historical control を用いた後向きコホート研究であった．対照群と介入群が研究対象期間の前・後期になっているため，HFV 以外の治療内容も時代により変遷しており，重大なケアの差（実行バイアス）が存在すると考えられた． 観察研究 10 編中 6 編の文献においては HFV 群の選定が恣意的であり，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 のみで管理困難な症例を HFV 群とした後向きコホート研究であった．HFV 群は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． リスク調整によりバイアスリスクを軽減させている観察研究は 2 編のみであった．
非一貫性その他のまとめ	観察研究 10 編を対象として非一貫性を検討した． 10 編の観察研究の内，4 編は historical control を用いた研究，6 編は historical control を用いない研究であった．両者とも，それぞれの中では I^2=0%であった．しかし両者は完全に逆の結果となっており，全体としては深刻な非一貫性が存在すると判断した．
コメント	

O2	**在宅呼吸管理**
非直接性のまとめ	O1 と同じ

バイアスリスクのまとめ	O1 と同じ
非一貫性その他のまとめ	2 編の観察研究において，効果指標は正反対の結果となり，重大な非一貫性が存在すると判断した．
コメント	

O3	CP/MR/Ep
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	CP/MR/Ep をアウトカムとして評価する文献はなかった．

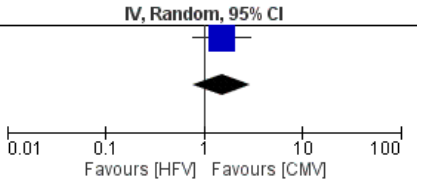
メタアナリシス

CQ2-2	新生児 CDH において予後改善を考慮した場合，HFV による呼吸管理は有効か？				
P	新生児 CDH	I	HFV		
C	CMV	O	死亡		
研究デザイン	RCT	文献数	1	コード	
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	1.52 [0.77-2.99] p=0.23		

Forest plot

Study or Subgroup	HFV Events	HFV Total	CMV Events	CMV Total	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Snoek 2016	25	80	21	91	100.0%	1.52 [0.77, 2.99]	2016
Total (95% CI)		**80**		**91**	**100.0%**	**1.52 [0.77, 2.99]**	
Total events	25		21				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)

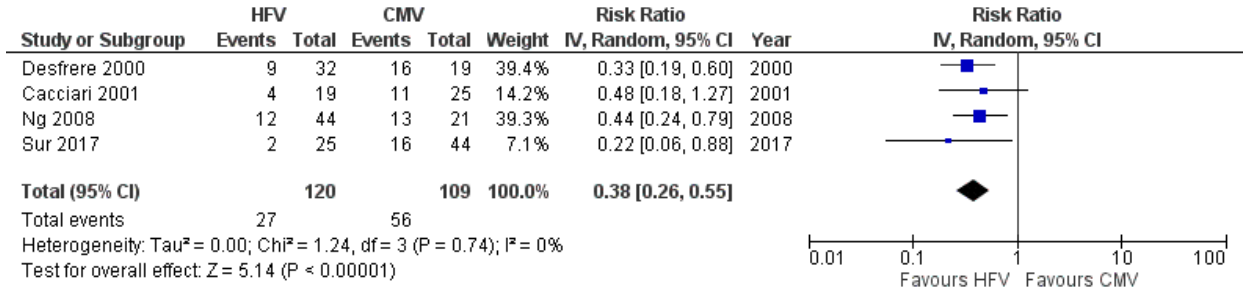


Funnel plot	施行せず	
その他の解析	施行せず	

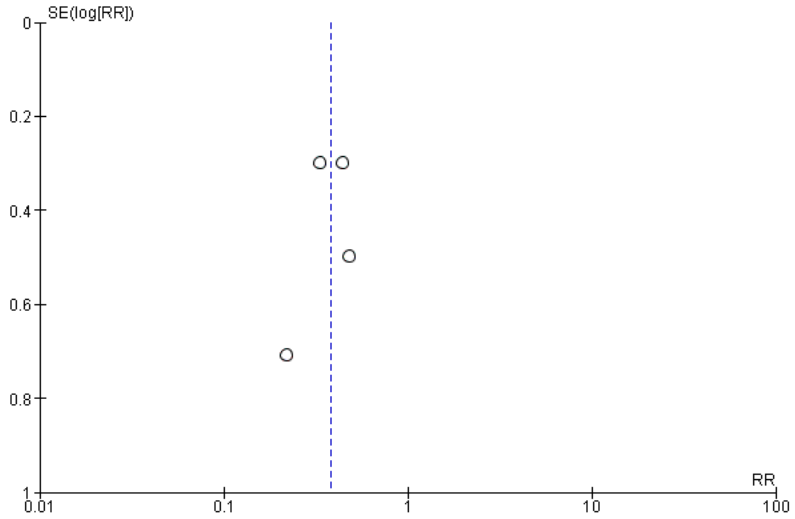
メタアナリシス

CQ2-2	新生児 CDH において予後改善を考慮した場合，HFV による呼吸管理は有効か？				
P	新生児 CDH	I	HFV		
C	CMV	O	死亡		
研究デザイン	観察研究 （Historical control との比較）	文献数	4	コード	
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.2）		
効果指標	リスク比	統合値	0.38 [0.06-0.88] p<0.00001		

Forest plot



Funnel plot

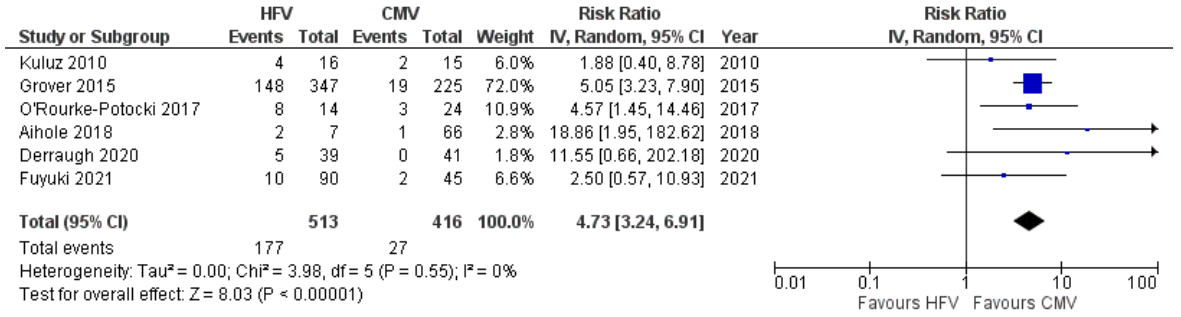


その他の解析	施行せず	

メタアナリシス

CQ2-2	新生児 CDH において予後改善を考慮した場合，HFV による呼吸管理は有効か？				
P	新生児 CDH	I	HFV		
C	CMV	O	死亡		
研究デザイン	観察研究 （Historical control 使用なし）	文献数	6	コード	
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.2）		
効果指標	リスク比	統合値	4.73 [3.24-6.91] p<0.00001		

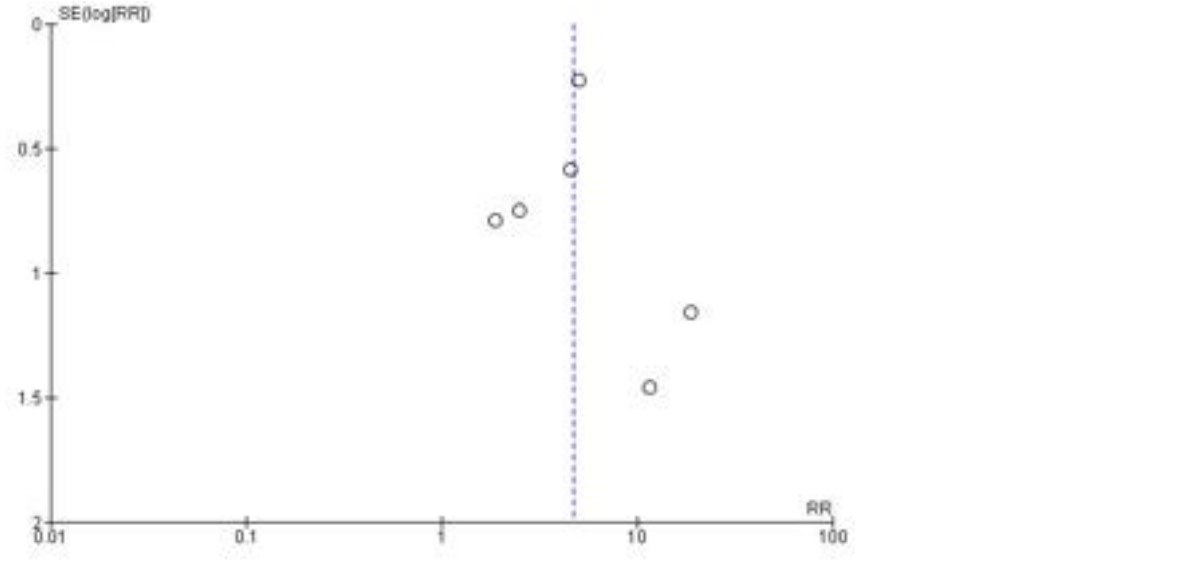
Forest plot



Study or Subgroup	HFV Events	HFV Total	CMV Events	CMV Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Kuluz 2010	4	16	2	15	6.0%	1.88 [0.40, 8.78]	2010
Grover 2015	148	347	19	225	72.0%	5.05 [3.23, 7.90]	2015
O'Rourke-Potocki 2017	8	14	3	24	10.9%	4.57 [1.45, 14.46]	2017
Aihole 2018	2	7	1	66	2.8%	18.86 [1.95, 182.62]	2018
Derraugh 2020	5	39	0	41	1.8%	11.55 [0.66, 202.18]	2020
Fuyuki 2021	10	90	2	45	6.6%	2.50 [0.57, 10.93]	2021
Total (95% CI)		**513**		**416**	**100.0%**	**4.73 [3.24, 6.91]**	
Total events	177		27				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.98, df = 5 (P = 0.55); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 8.03 (P < 0.00001)

Funnel plot

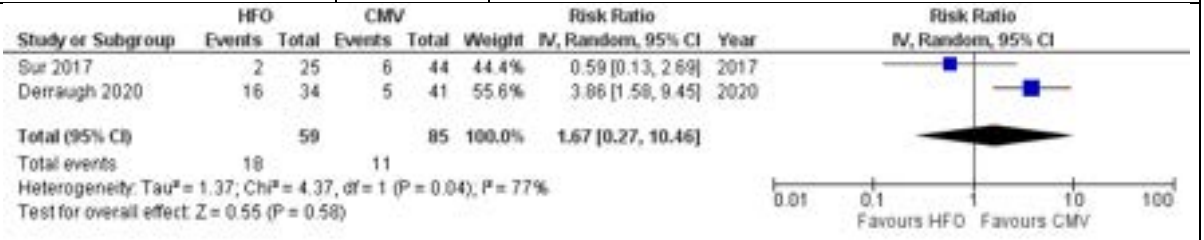


その他の解析	施行せず	

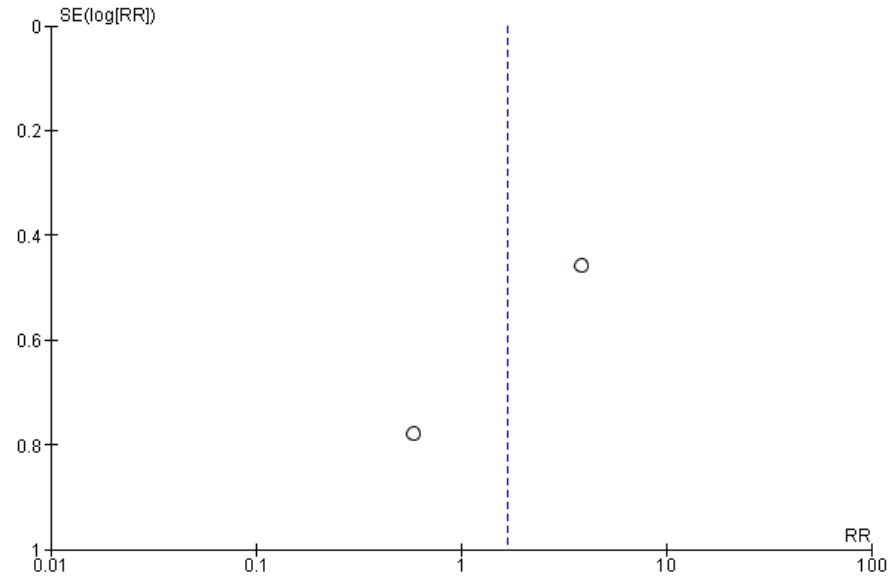
メタアナリシス

CQ2-2	新生児 CDH において予後改善を考慮した場合，HFV による呼吸管理は有効か？				
P	新生児 CDH	I	HFV		
C	CMV	O	在宅呼吸管理		
研究デザイン	観察研究	文献数	2	コード	
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.2）		
効果指標	リスク比	統合値	1.67 [0.27-10.46] p=0.58		

Forest plot



Funnel plot



その他の解析	施行せず	

CQ2-2 SR レポートのまとめ

新生児 CDH の呼吸管理に関して，最終的に基準を満たした文献は 17 編であった．その内訳は，Gentle ventilation（GV）に関するものが 4 編，High frequency ventilation（HFV）に関するものが 11 編，Noninvasive ventilation – Neurally adjusted Ventilatory Assist (NIV-NAVA)に関するものが 1 編，Heliox に関するものが 1 編であった．ガイドライン初版作成時と同様，前 2 者を CQ2-1・CQ2-2 として独立させ，その有効性について検討した．

【CQ2-2 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，GV は有効か？】

RCT1 編と観察研究 10 編がシステマティックレビューの対象となった．

RCT1 編は 2008-2013 年に欧州で行われた初回に使用する人工呼吸器（HFV vs CMV）の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，気管内挿管期間と ECMO 施行率に有意差を認めたため，初回人工呼吸器として CMV を推奨する結語となっている．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．

10 編の観察研究を対象に，死亡・在宅呼吸管理の outcome に関する SR を行った．CP/MR/Ep について検討している文献はなかった．10 編の観察研究は，historical control を用いた後向きコホート研究と historical control を用いない後ろ向きコホート研究に分けて検討した．

観察研究 10 編中 4 編の文献は historical control を用いた後向きコホート研究であった．Historical control においては NO が使用されていないなど，年代的に現代の医療とはかけ離れており，非直接性が存在すると判断した．また HFV 以外の治療内容も時代により変遷しており，重大なケアの差（実行バイアス）が存在すると考えられた．

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．これらの研究においてはどれも 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 のみで管理困難な症例を HFV 群とした後向きコホート研究であった．HFV 群は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．

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．出版バイアスに関しては問題ないと判断した．

リスク調整によりバイアスリスクを軽減させている観察研究は 1 編のみであった[Fuyuki]．これによると，RCT の結果と同様，死亡・BPD に関し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）．ECMO 施行率に有意差はみられなかった．

RCT 及びリスクを調整した観察研究の結果はよく似ていた．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思われた．

CQ2-2 Future research question

既存の RCT はあくまで初回に使用する人工呼吸器を比較したものであり，人工呼吸期間全体における呼吸器選択が予後や肺機能に与える影響については未知である．更に長期予後への影響の検討は今後の検討事項である． 日本 CDH 研究班からの報告は後方視研究の結果であり，現在前方視的研究の結果を解析中である．

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 [1)2)3)]，観察研究 4 編 [4)5)6)7)] であった. RCT3 編中 2 編 [1)2)]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.

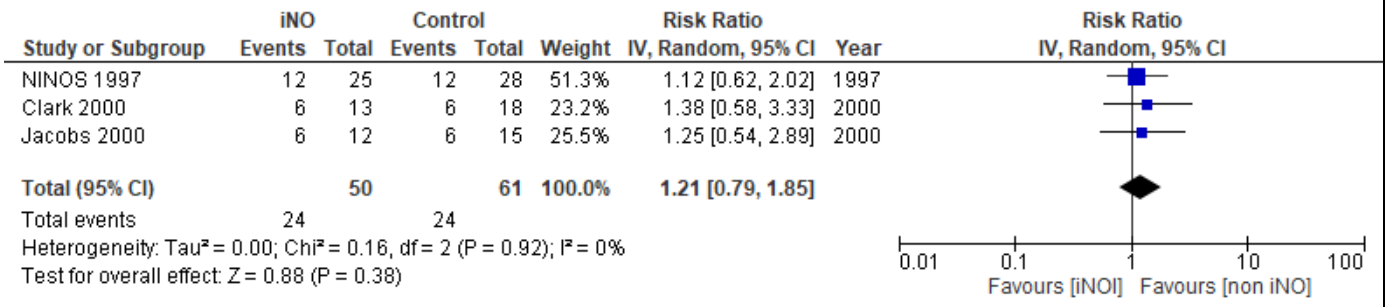
SR が 2 編存在したが，Barrington らの SR[8)]で取り上げられていた文献は NINOS の研究 [1)2)]と Clark[9)]らの研究で，Wang[10)]らの SR で取り上げられていた文献は NONOS の研究 [1)2)]であったため，今回既存の SR はそのまま利用せず，これらで取り上げられた研究と前回採用した RCT を評価し，新たに SR を行った.

【介入研究の評価】

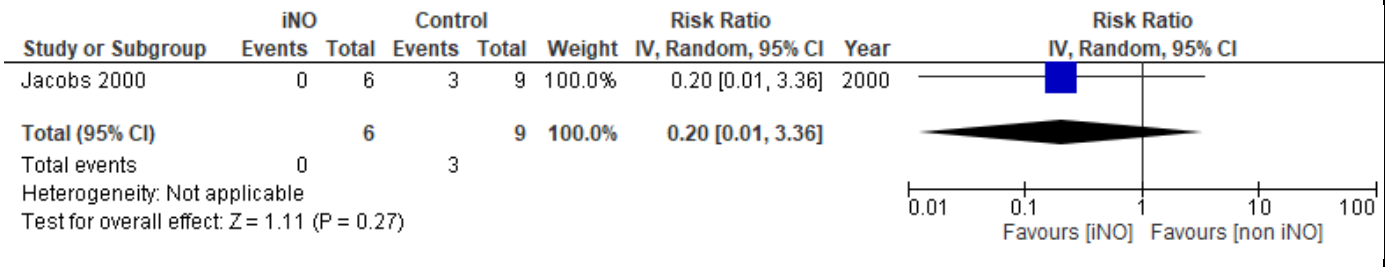
介入研究における対象は，在胎 34 週以降に出生した CDH で，人工換気を要し，15 分以上の間隔をあけ測定した 2 回の OI(oxygenation index)で 25 以上であった症例を対象としている. iNO(inhaled nitric oxide)導入基準としては異質ではなく，週数も CDH 症例の大多数が入る期間であり，対象に関しては非直接性はなしとした. NO の投与方法として，NINOS[1)2)]，Jacobs[3)]の研究では，80ppm まで使用おり，Clark[9)]の研究では，NO は 20ppm で投与を開始し 24 時間後までに 5ppm にさげ，96 時間もしくは日齢 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．



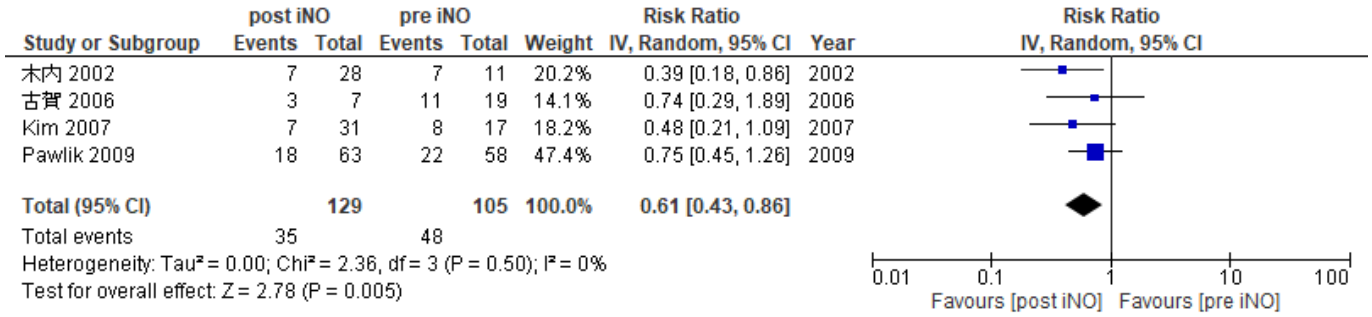
神経学的予後については，NINOS らの研究で，発症率ではなく，20±4 ヶ月における The Bayley Scales of Infant Development Ⅱの発達検査指数で報告されていた．iNO 群(I)8 例，対照群(C)14 例の評価で，平均精神発達指数(MDI)がI:69.1±17，C:73.6±18，平均運動発達指数(PDI) がI:75.8±25.8，C:77.2±14.4で有意差を認めなかった．

【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[4)]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[5)6)7)]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 編のメタアナライシスでは，iNO 群は対照群と比較し死亡率が有意に低かった(RR0．61，95%信頼区間[0．43-0．86])．



しかし，iNO 導入前後で，iNO 以外の治療も変化しており，iNO 以外の管理方法・治療が結果に影響している可能性がある．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 のメタアナライシスにおいては iNO の有効性は認めなかったが，観察研究のメタアナライ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ライシスにおいて iNO の有効性を認めた結果には，CDH の診断・治療全体の管理の向上が関わり， iNO 以外の要因が影響している可能性も考えられるが，1 編ではあるが多変量解析の結果から iNO が予後改善の要因であることが示されており，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が，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[8)10)]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ってきている．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 [11]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 [12][13][14]，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.

一般の方へ CQ3 のまとめ

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．

定性的システマティックレビュー

CQ3	肺高血圧のある新生児 CDH の予後のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？
P	新生児横隔膜ヘルニア
I	iNO あり
C	iNO なし
臨床的文脈	治療．CDH に対する NO 吸入療法(iNO：inhaled nitric oxide) を行った場合の臨床的アウトカムについて非投与群と比較検討した．

O1	死亡
非直接性のまとめ	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，Jacobs の研究では，80ppm まで使用おり，Clark の研究では，NO は 20ppm で投与を開始し 24 時間後までに 5ppm にさげ，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． 観察研究は，iNO 導入前後での比較であり，iNO を行っていない（iNO 治療の対象となる肺高血圧がない）症例も含まれていた．また，対象群，対照群，介入方法に関して，iNO 導入の基準や症例の情報等の詳細な記載がない文献もあり，不明な点も多く，文献によって対象が一定していない可能性があった．以上より，重大な非直接性があるとした．
バイアスリスクのまとめ	介入研究において，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．観察研究では，比較される群間で，NO 以外の治療の変化もあり，患者の重症度や患者背景も同様か不明であり，重大なバイアスリスクがあるとした．
非一貫性その他のまとめ	介入研究・観察研究ともにそれぞれの研究デザインでは非一貫性はなかった．介入研究と観察研究では非一貫性がみられた．介入研究・観察研究ともに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．
コメント	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 である．

O2	在宅呼吸管理
非直接性のまとめ	在胎 34 週以降に出生した CDH で，人工換気を要し，15 分以上の間隔をあけ測定した 2 回の OI で 25 以上であった症例を対象としている．NO 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 80ppm まで使用しているが，現在では通常 20ppm までの投与であることが多いため，非直接性があるとした．また，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，非直接性があると判断した
バイアスリスク	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あるとした．

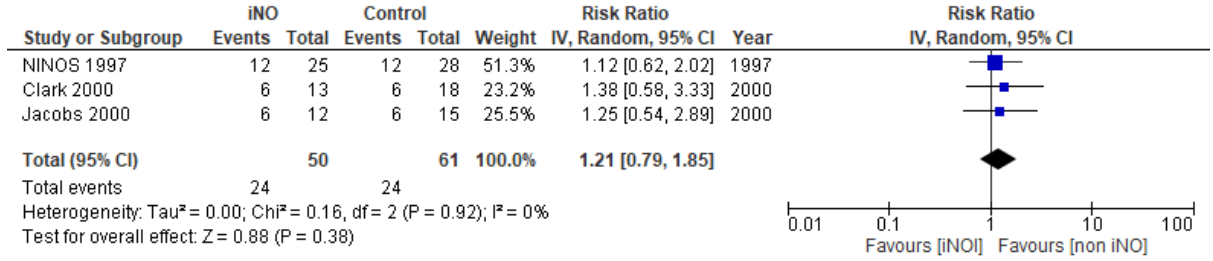
のまとめ	
非一貫性その他のまとめ	採用された研究は1研究のみであった．サンプルサイズがかなり小さく，信頼区間の幅が広いため，重大な不精確性があるとした．
コメント	総合判断として，エビデンスの強さは low である．

O3	CP/MR/Ep
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	CP/MR/Ep の発症率をアウトカムとして評価していない．

メタアナリシス

CQ3	肺高血圧のある新生児 CDH の予後のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？				
P	新生児横隔膜ヘルニア	I	iNO あり		
C	iNO なし	O	死亡		
研究デザイン	RCT	文献数	3	コード	NINOS 1997 Clark 2000 Jacobs 2000
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	1.21 (0.79-1.85) p=0.38		

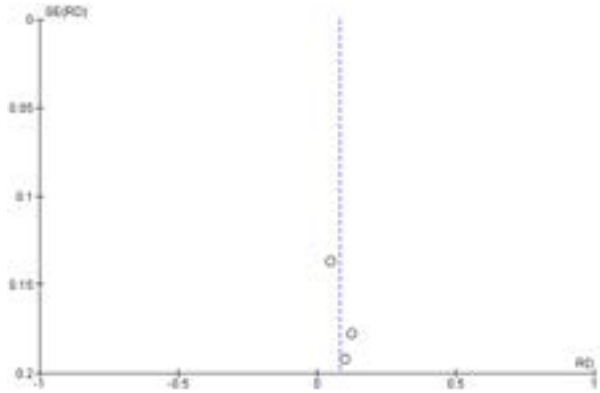
Forest plot



Study or Subgroup	iNO Events	iNO Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
NINOS 1997	12	25	12	28	51.3%	1.12 [0.62, 2.02]	1997
Clark 2000	6	13	6	18	23.2%	1.38 [0.58, 3.33]	2000
Jacobs 2000	6	12	6	15	25.5%	1.25 [0.54, 2.89]	2000
Total (95% CI)		**50**		**61**	**100.0%**	**1.21 [0.79, 1.85]**	
Total events	24		24				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.16, df = 2 (P = 0.92); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.88 (P = 0.38)

Funnel plot

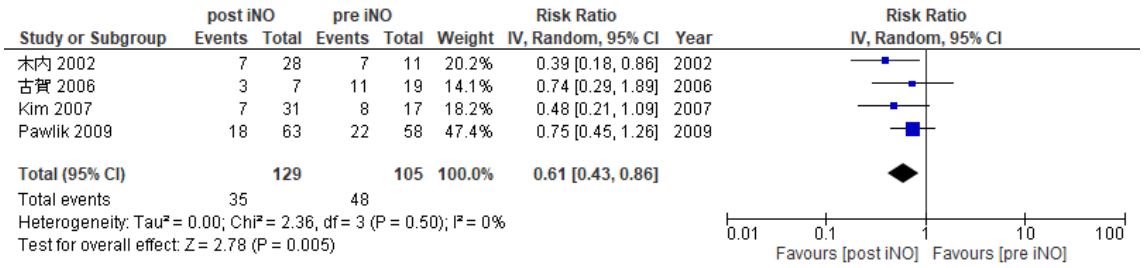


その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

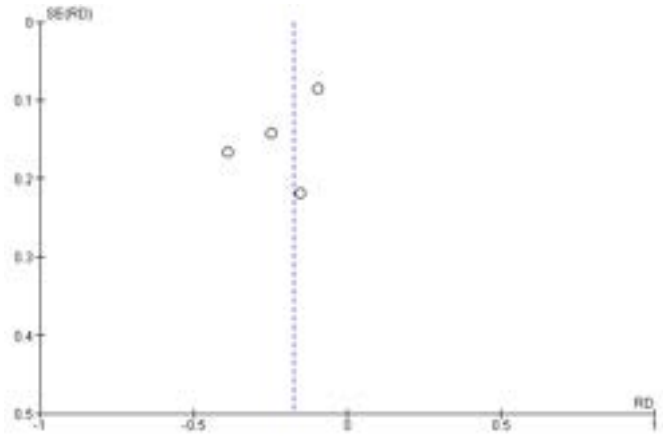
メタアナリシス

CQ3	肺高血圧のある新生児 CDH の予後のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？				
P	新生児横隔膜ヘルニア	I	iNO あり		
C	iNO なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	4	コード	木内 2002 古賀 2006 Kim 2007 Pawlik 2009
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	0.61 (0.43-0.86) p=0.005		

Forest plot



Funnel plot

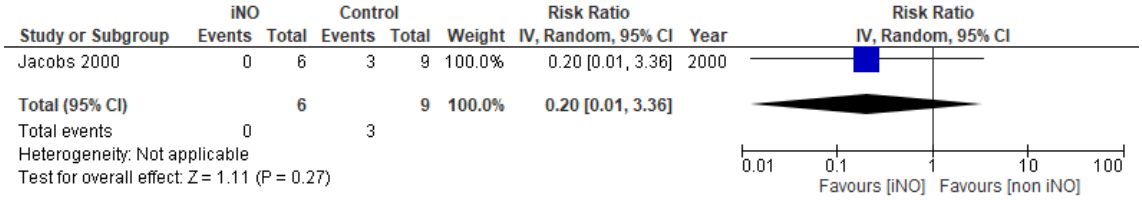


その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

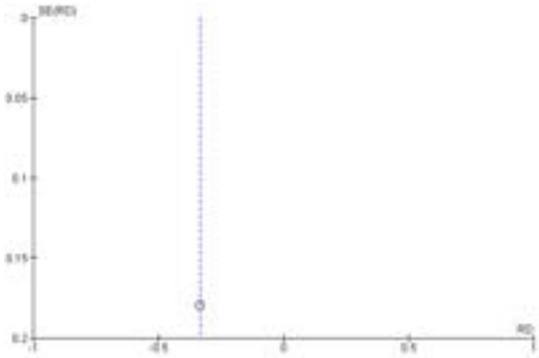
メタアナリシス

CQ3	肺高血圧のある新生児 CDH の予後のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？				
P	新生児横隔膜ヘルニア	I	iNO 導入		
C	iNO なし	O	在宅呼吸管理		
研究デザイン		文献数	1	コード	Jacobs 2000
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値			

Forest plot



Funnel plot



その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

CQ3 SR レポートのまとめ

肺高血圧のある新生児 CDH に対する NO 吸入療法(iNO)の有効性に関する文献は，前回以降のスクリーニングの結果，システマティックレビュー(SR)2 編が基準を満たした．

SR は 2 編存在したが，これらの SR で取り上げられている CDH に関する文献は同じ 2 研究であった(うち，前回採用の RCT が 1 研究)．そのため，前回採用した RCT を含めて，3 研究で新たに SR を行った．NINOS らの RCT2 編は対象が同一の文献で，それぞれ短期と長期の予後に関する文献であった．観察研究では，今回採用分はなく，前回採用した 4 編で検討を行った．

【介入研究】

RCT のうち 2 編(The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group：NONOS，Jacobs ら)では，生後 14 日までの在胎 34 週以降に出生した CDH で，人工換気を要し，15 分以上の間隔をあけ測定した 2 回の OI で 25 以上であった症例を対象に NO 吸入療法(iNO)の有効性を検討している．対照群には NO のかわりに 100%酸素を投与している．NO の投与方法は 20ppm で開始し，効果がみられなければ 80ppm まで使用し，使用期間は最大 14 日間までである．Clark の研究では，生後 4 日までの在胎 34 週以降に出生した CDH で，人工換気を要し，OI が 25 以上で肺高血圧の所見のある症例を対象に NO 吸入療法(iNO)の有効性を検討している．NO は 20ppm で投与を開始し 24 時間後までに 5ppm にさげ，96 時間もしくは日齢 7 まで投与する方法であった．3 編ともに，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．Jacobs らの研究で，在宅呼吸管理は iNO 群で少ない傾向にあったが，有意差は認めなかった．神経学的予後(CP/MR/Ep)については，NONOS 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る．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．3 編とも症例数が少なく(NONOS：iNO 群=25 例，対照群=28 例，Clark：iNO 群=13 例，対照群=18 例，Jacobsra：iNO 群=12 例，対照群=15 例)，95%信頼区間の範囲が広く，不精確性が高かった．時代背景として，NONOS が 1996 年，Clark，Jacobs の研究が 2000 年までの症例の検討で，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】

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 が治療としてなかった時期の症例であり，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 導入前後での比較のため，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．木内らの研究では，iNO 群は対照群と比較し死亡率が有意に低かった(RR0.39，95%信頼区間[0.18-0.86])．他 3 編では，iNO 群で死亡率が低い傾向にあったが，有意差は認めなかった(古賀ら：RR0.74，95%信頼区間[0.29-1.89]，Kim ら：RR0.48，95%信頼区間[0.21-1.09]，Pawlik ら：RR0.75，95%信頼区間[0.45-1.26])．4 編のメタアナリシスでは，iNO 群は対照群と比較し死亡率が有意に低かった(hazard ratio 0.135，95%信頼区間[0.021-0.846])．しかし，iNO 導入前後で，iNO 以外の治療も変化しており，iNO 以外の管理方法・治療が結果に影響している可能性がある．Kim ら以外の 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，他要因の影響については不明であり，結果への iNO の関与は不明確である．Kim らの患者背景により調整した Cox 回帰分析では，iNO 導入前後で，死亡率は有意に低下していた(RR0.75，95%信頼区間[0.45-1.26])．しかし，iNO 導入以外も管理の変化があり，iNO のみの影響かは不明であったが，大きく変化した項目が，iNO の導入と手術前の呼吸管理の長期化であったことから，死亡率の低下での iNO の関与は大きいと考えられた．

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 63 例，対照群 58 例であったが，他 3 編はさらに少なく，iNO 導入群と対照群がそれぞれ木内らは 28 例と 11 例，古賀らは 7 例と 19 例，Kim らは 31 例と 17 例であり，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 論文において対象が一定していない可能性がある．

観察研究では，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ついて検討された研究は見出せなかった．

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，肺高血圧のある新生児 CDH に対し iNO 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では low，観察研究では very low とした．

CQ3 Future research question

CDH に対する NO 治療の評価についてより明確にするためには，診断，治療等がより進歩した現時代で，より多症例で，肺高血圧のある新生児 CDH に対する NO 吸入療法の RCT が望まれる．

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―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 [1]，観察研究が 5 編 [2)-6)]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．

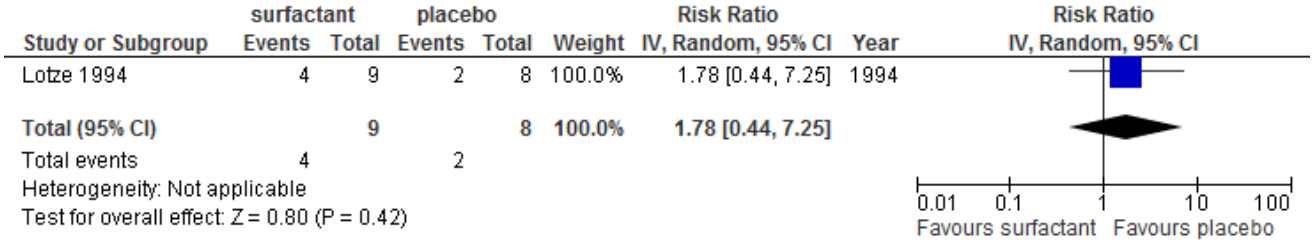
【介入研究の評価】

Lotz らによる介入研究 [1)]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[2)-4)]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[2)]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[3)]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[4)]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．

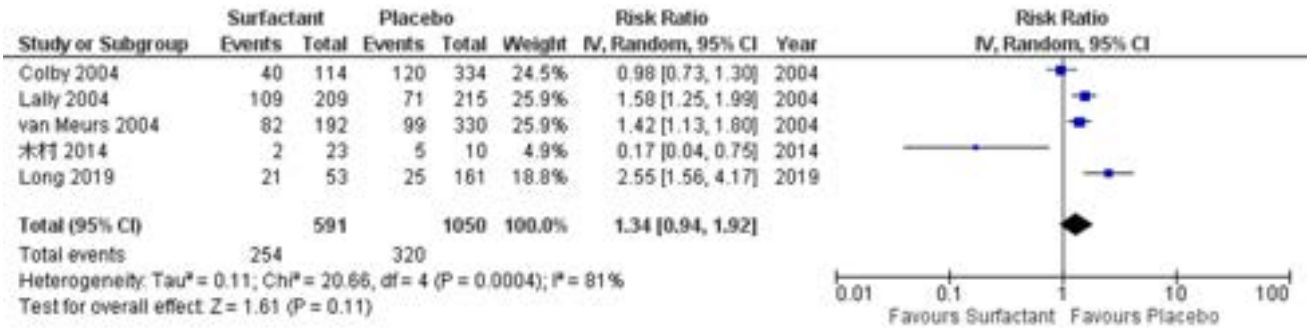
本邦からは，木村らの報告[5)]で，historical control を用いて孤発性 CDH における生命予後に関する検討が行なわれた結果，サーファクタントを含む新規治療プロトコールが生命予後を改善したと報告した．(RR 0.17: 95%信頼区間［0.04-0.75］)

英国の Long らの報告[6)]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含まれ，治療方針も標準化されていないため，バイアスリスクは深刻であった．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含まれ，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 diaphrag

matic 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

一般の方へ CQ4 のまとめ

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．

定性的システマティックレビュー

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，肺サーファクタントは有効か？
P	新生児 CDH
I	肺サーファクタント投与
C	肺サーファクタント非投与
臨床的文脈	肺胞が呼気時に虚脱して潰れないのは肺胞Ⅱ型上皮細胞から分泌されたサーファクタント（界面活性物質）が肺胞の表面を覆うからである．サーファクタントが欠乏すると肺胞が虚脱して呼吸不全を呈し，高濃度酸素や人工呼吸器の設定を高める必要性が生じ，悪循環が生じる． CDH における肺サーファクタント使用の医学的根拠は，患者や CDH モデル動物の肺病理組織において，肺低形成が示唆され，サーファクタントが欠乏しているとの報告を端緒とする．このため，早産児の呼吸窮迫症候群への投与と同様に出生直後の CDH に肺サーファクタントを気道内投与する事で，不足するサーファクタントを補填できるとの見解から治療効果が期待された． 肺サーファクタント製剤は，基本的には脂質，SP-B，SP-C からなるが，世界的に統一された規格ではなく，各製剤において製造工程や含有成分が異なり，本邦で使用可能な肺サーファクタント（サーファクテン®）である．肺サーファクタント投与は，早産児の呼吸窮迫症候群の予後に対する有効性は確立されているが，CDH の予後に対する有効性は明らかではない．

O1	生存
非直接性のまとめ	介入研究 1 編は，初回肺サーファクタント投与時に吸気時気道抵抗が上昇したことから 100mg/kg の投与量を 75mg/kg へと変更されている．介入における非直接性は深刻だが，その他の集団，アウトカム指標，比較の直接性においては深刻ではないとした． 観察研究 5 編のうち，初版 3 編は，他国の多施設共同研究であるために治療内容が一致していたとは言い難く，うち 2 編はサーファクタントの種類，投与時期，投与回数，投与量は統一されていなかった． 新規 2 編のうち，1 編は本邦から木村らの報告であったが，historical control であり，対照群と対照群が研究対象期間の前後となっていた．サーファクタント以外の治療方針も大幅に変更されていたため，介入，集団において深刻な非直接性があると考えた．残りの Long らの報告は英国からの報告であり，製剤の違いは否めず，投与方法に関する記載もなかった． いずれの研究も介入における非直接性は深刻だが，集団，アウトカム指標，比較の直接性においては深刻ではないとした．以上より，非直接性においては深刻ではないと判断した．
バイアスリスクのまとめ	介入研究 1 編は，コンシールメント，盲検化の記載がなく，非常に深刻とした．検出バイアス，症例減少バイアス，その他のバイアスリスクはないものと考えた．総体として，バイアスリスクは深刻と判断した． 初版の観察研究 3 編は，いずれも多施設共同研究である．疾患重症度を加味されておらず選択バイアスがあるものと考えられ，背景因子のバイアスリスクが深刻もしくは非常に深刻であると考えた．新規 2 編のうち，木村らの報告では，historical control である上に，重症度が大きく異なり，治療介入も結果が覆るためバイアスリスクは非常に深刻とした．Long らの報告も交絡因子，患者選択，介入と非介入群の分け方に関するバイアスリスクは深刻とした． いずれの研究も交絡因子の調整はバイアスリスクが深刻もしくは非常に深刻であると考えたが，実行バイアス，検出バイアス，症例減少バイアスはなかった．総体として，バイアスリスクは深刻であるとした．
非一貫性その他のまとめ	介入研究 1 編では，非一貫性はないと判断せざるをえない． また，データの不精確さについては，サンプルサイズが小さく，95%信頼区間[0.44-7.25]であり，かつ相

	対リスクが 1.78 と高値であるため，深刻な不精確であると判断した． 観察研究 5 編では，信頼区間がわずかに重なり，異質性を示す p 値は 0.11，I^2 値は 81%と大きな異質性を伴うと考えられ，総体として，非一貫性は深刻であると判断した．
コメント	介入研究は 1 編で，症例数も少ない．観察研究は 5 編で，比較的症例数は多いが，他国の多施設共同研究が多く含まれるため，サーファクタント製剤そのものや投与方法が統一されていない実情があった．また，重症度が異なり，サーファクタント以外の治療方針も異なるため，バイアスリスクは深刻，非一貫性も深刻と判断した．

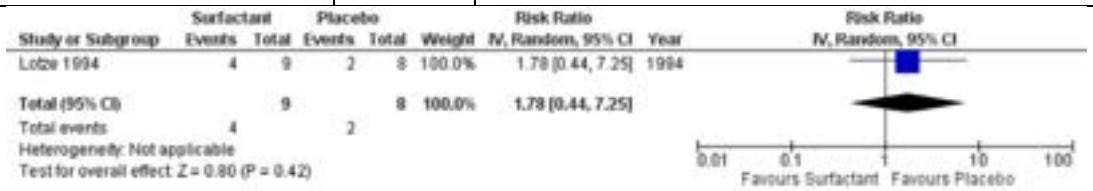
O2	**在宅呼吸管理**
非直接性のまとめ	観察研究 1 編は，多施設共同研究であるために治療内容が一致していたとは言い難い．即ち，Colby CE らの報告は 11 か国(83 施設)が対象で，サーファクタントの種類，投与時期，投与回数，投与量は統一されておらず，対象・介入は，深刻な非直接性があるものと考えた．その他の対照，アウトカムにおける非直接性はないものと考えた．総体として，非直接性は深刻であると判断した．
バイアスリスクのまとめ	観察研究 1 編は，多施設共同研究である．Colby CE らの報告では，肺サーファクタント以外の治療法に大きなばらつきがあり，背景因子のバイアスリスクが深刻もしくは非常に深刻であると考えた．交絡因子の調整についてもバイアスリスクが深刻もしくは非常に深刻であると考えた．実行バイアス，検出バイアス，症例減少バイアスはなかった．総体として，非直接性は深刻であると判断した．
非一貫性その他のまとめ	観察研究 1 編では，非一貫性の評価は不能である．
コメント	比較的症例数は多いが，多施設共同研究であり，各施設における治療方法はサーファクタント投与，その他の治療法において標準化されていない．

O3	CP/MR/Ep
非直接性のまとめ	観察研究 1 編は，historical control 研究である．前期群と後期群では治療内容が一致していない．即ち，木村らの報告ではサーファクタントの投与時期，投与回数，投与量は記載されておらず，他の治療法にも大幅な変更があるため，深刻な非直接性があるものと考えた．その他の対照，アウトカムにおける非直接性はないものと考えた．総体として，非直接性は深刻であると判断した．
バイアスリスクのまとめ	観察研究 1 編は，historical control 研究である．交絡因子の調整が全くなされておらず，選択バイアスも深刻である．肺サーファクタント以外の治療法に大きなばらつきがあり，背景因子のバイアスリスクが非常に深刻であると考えた．実行バイアス，検出バイアス，症例減少バイアスはなかった．総体として，バイアスリスクは非常に深刻であると判断した．
非一貫性その他のまとめ	観察研究 1 編では，非一貫性の評価は不能である．サンプルサイズが小さく，深刻な不精確があると判断した．
コメント	症例数も少なく，historical control 研究であり，サーファクタント投与量・投与回数・投与方法の記載はなく，その他の治療法において標準化されていない．

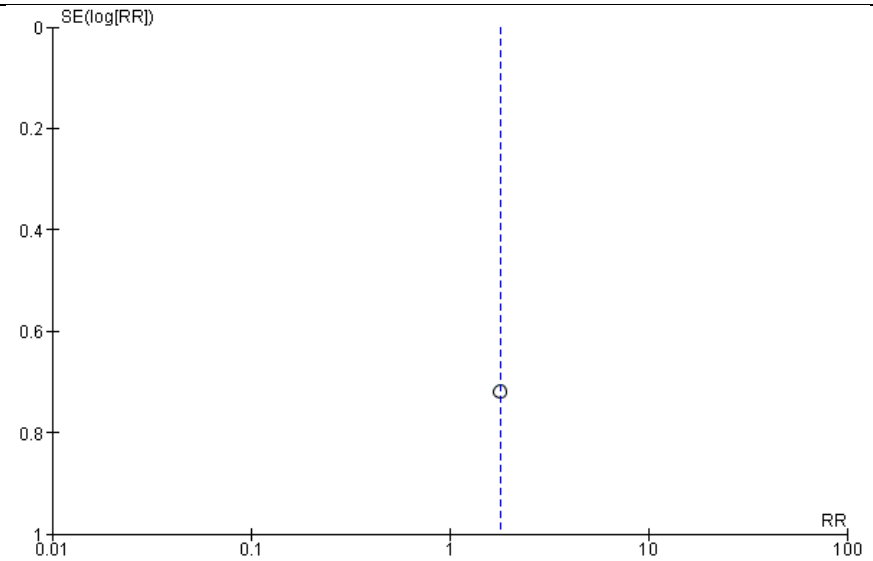
メタアナリシス

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，肺サーファクタントは有効か？				
P	新生児 CDH	I	肺サーファクタント投与		
C	肺サーファクタント非投与	O	死亡		
研究デザイン	RCT	文献数	1	コード	Lotze
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	1.78[0.44-7.25] p=0.42		

Forest plot



Funnel plot

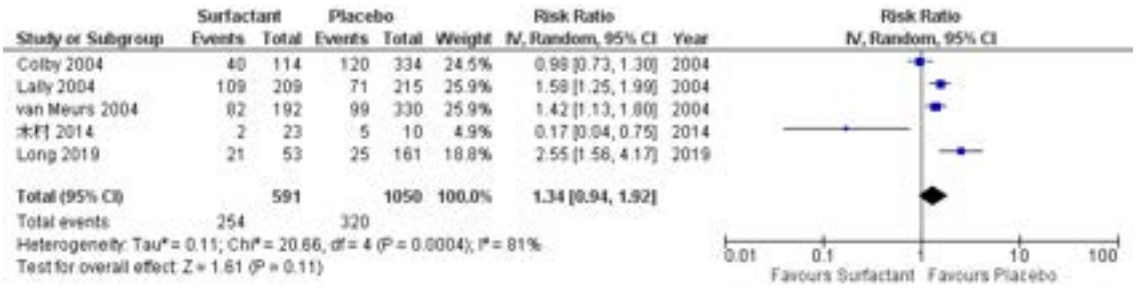


その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

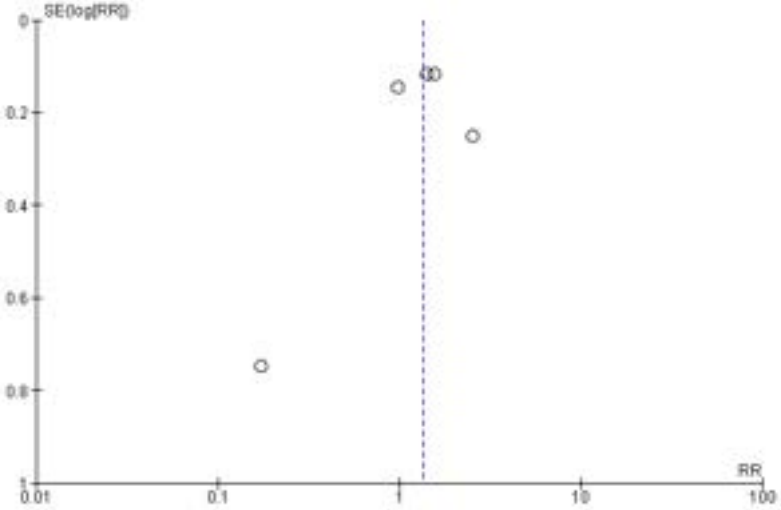
メタアナリシス

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，肺サーファクタントは有効か？				
P	新生児 CDH	I	肺サーファクタント投与		
C	肺サーファクタント非投与	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	5	コード	Colby Lally Van Meurs 木村 Long
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	1.34[0.94-1.92] p=0.11		

Forest plot



Funnel plot

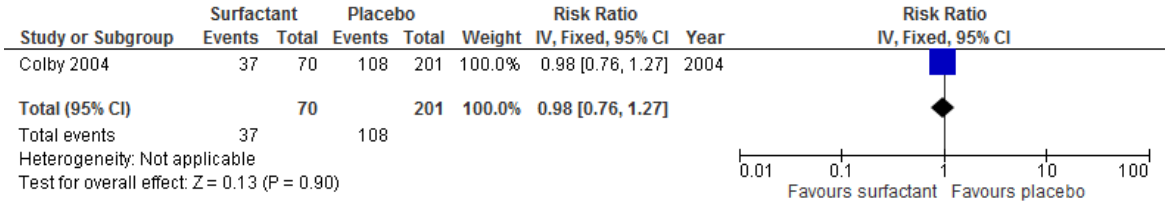


その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

メタアナリシス

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，肺サーファクタントは有効か？				
P	新生児 CDH	I	肺サーファクタント投与		
C	肺サーファクタント非投与	O	在宅呼吸管理		
研究デザイン	観察研究	文献数	1	コード	Colby
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	0.98[0.72-1.27] p=0.90		

Forest plot

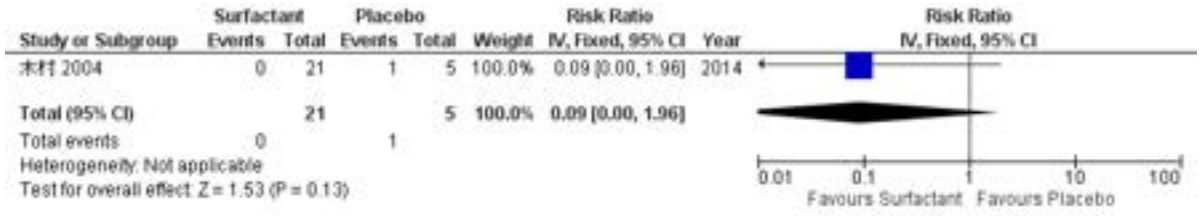


Funnel plot	施行せず	
その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

メタアナリシス

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，肺サーファクタントは有効か？				
P	新生児 CDH	I	肺サーファクタント投与		
C	肺サーファクタント非投与	O	神経学的予後		
研究デザイン	観察研究	文献数	1	コード	Colby
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	0.09 [0.00-1.96] p=1.53		

Forest plot



Funnel plot	施行せず	
その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

CQ4 SR レポートのまとめ

新生児 CDH に対する肺サーファクタント投与の有効性に関して，系統的文献検索を行った結果，介入研究 1 編，観察研究 5 編が基準を満たした．患者もしくは家族にとって，もっとも重要な outcome として，前回同様に死亡・在宅呼吸管理・CP/MR/Ep に関して SR を行った．

まず，死亡の outcome について，介入研究 1 編と観察研究 5 編があった．

介入研究は，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，有意差がないという結果となった．むしろ，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したとの結果であった．(1.78 [0.44-7.25] p=0.42)しかし，本研究には介入研究としては重要な欠点があり，質を下げる要因がある一方で上げる要因がなく，エビデンスレベルを B とした．深刻な欠点としては，症例数が少ないこと(介入群 n=9，対照群 n=8)，コンシールメント，盲検化の記載がない，多変量解析ないなどのバイアスリスクが深刻であった．データの不精確さもあり，結果的にエビデンスレベルを下げる結果となった．また，肺サーファクタンとの投与量を初回 100mg/kg の投与から 2 例目以降は 75mg/kg に減量していた．減量の理由は，投与開始後に吸気時気道抵抗が上昇したためであった．これは，肺サーファクタント製剤投与の際に，気道閉塞症状を起こす可能性があり，未熟な気道に製剤が貯留した際に気道閉塞症状が生じることがあるため，注意が必要であると解釈する．

観察研究は前回の 3 編から 2 編加わり 5 編となった．前回の 3 編は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り，新たに本邦の単施設からの木村らの報告と英国から Long らのコホート研究の 2 編が加わった．前回の 3 編の観察研究にほぼ共通した問題点としては，対象群の中での重症度分類がされておらず，かつ多国間・多施設間においても肺サーファクタントの種類，治療法にもばらつきがあることであった．新規 2 編のうち，木村らの報告は，本邦の肺サーファクタントを用いた研究であったが，historical control であり，介入前後の治療方針が大きく異なり，対象群の重症度も大きく異なっていた．同様に Long らの報告でも比較対象において重症度に関する交絡因子の調整がなされていなかった．5 編のうち 4 編において多変量解析もされておらず，バイアスリスクは総じて深刻であった．

メタ解析の結果では，実信頼区間がわずかに重なり，大きな異質性を伴うと考えられ，総体としての非直接性は深刻であると判断した．したがって，エビデンスレベルは D と判断した．介入研究，観察研究の介入群，対照群を統合した上で，肺サーファクタント投与の有効性を検討した結果，サーファクタント投与は現存する医学的根拠としては，一律に推奨されないと判断した(1.34 [0.94-1.92] p=0.11)．

在宅呼吸管理については，前回同様，観察研究 1 編のみであった．

Colby CE らの報告は，在胎 35 週以後に出生し，生後 7 日以内の手術前に ECMO 下にあった CDH に対してサーファクタントを投与した結果，投与群と非投与群の在宅酸素療法が必要な割合に有意差は認めなかった(0.98 [0.76-1.27] p=0.90)．本研究は，多施設共同研究であるために治療内容が一致していたとは言い難い．すなわち，11 か国(83 施設)が対象で，サーファクタントの種類，投与時期，投与回数，投与量は統一されておらず，総じて非直接性は深刻であると判断した．また，肺サーファクタント以外の治療法に大きなばらつきがあり，背景因子，交絡因子の調整についてもバイアスリスクが深刻であると考えた．総体として，非直接性は深刻であると判断した．非一貫性については 1 編のみのために判断不能とした．エビデンスの質を上げる要因はなかったため，エビデンスレベルは D と判断した．したがって，比較的重症の新生児 CDH に対する肺サーファクタント投与は，在宅酸素療法の割合を減少させる医学的根拠は，現時点では乏しいと判断した．

神経学的予後については，観察研究 1 編のみであった．
木村らの報告では，historical control として，1997 年～2002 年までの前期群と 2003 年～2012 年までの後期群において，後期群で CDH におけるサーファクタントやその他の治療法を変更した結果，後期群と前期群の神経学的予後不良症例の出現頻度に有意差は認めなかった(0.09［0.00-1.96］p=0.13)．本研究は，ヒストリカルコントロール研究であるために治療内容が一致していない．すなわち，後期群においては，サーファクタント以外にも，gentle ventilation を開始し，筋弛緩を使用しないなどの大幅な治療法の改訂がなされている．総じて非直接性は深刻であると判断した．症例においては，交絡因子の調整が全くなされておらず，選択バイアスも深刻である．肺サーファクタント以外の治療法に大きなばらつきがあり，背景因子のバイアスリスクが非常に深刻であると考えた．実行バイアス，検出バイアス，症例減少バイアスはなかった．総体として，バイアスリスクは非常に深刻であると判断した．非一貫性については 1 編のみのために判断不能とした．エビデンスの質を上げる要因はなかったため，エビデンスレベルは D と判断した．したがって，比較的重症の新生児 CDH に対する肺サーファクタント投与は，神経学的予後不良症例の割合を減少させる医学的根拠は，現時点では乏しいと判断した．

CQ 4 Future research question

新生児 CDH に対する肺サーファクタント投与の有効性を検証するためには，CDH の重症度を加味し，かつ治療方針を標準化した上で，質の高い介入研究を企画することが重要である．

本研究の SR における問題点は，新生児 CDH に対する肺サーファクタントの有効性についての投与時期，投与量，投与回数についての医学的根拠が乏しいことである．また，各国において使用されているサーファクタントは製造工程と成分が異なる点も問題であると思われる．

将来的な研究課題としては，どのような重症度の新生児 CDH に対して，投与時期，投与量，投与回数で肺サーファクタントを投与すると，予後においてどのような影響を及ぼすかを本邦発のエビデンスとなるよう検証すべきであると考えた．

CQ5

推奨提示

CQ5	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，全身性ステロイド投与は有用か？
推奨	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[1, 2]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[3]，1 編は観察研究であった[4]．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[3]．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[4]．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[5, 6]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】

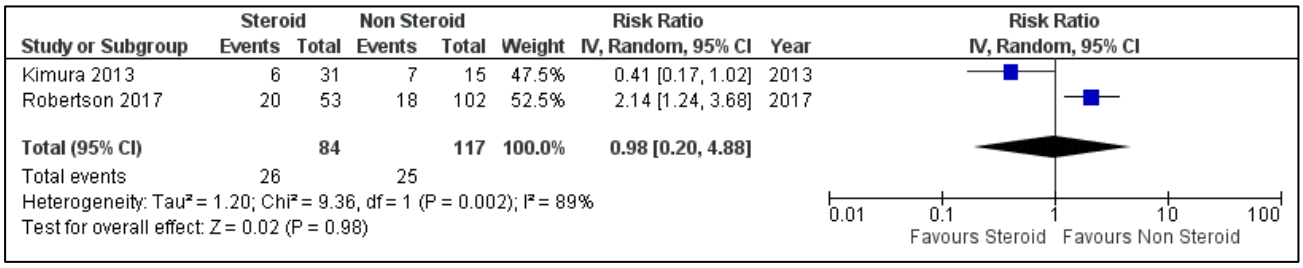
2 編の観察研究が採用され，本邦の単施設からの報告と英国の人口動態コホート研究であった．

本邦からは，Kimura らの報告 [5]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，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 [6]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り，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さげた．(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.

一般の方へ CQ5 のまとめ

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．

定性的システマティックレビュー

CQ5	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，全身性ステロイド投与は有用か？
P	新生児 CDH(胎児期においての母体に対するステロイド投与に関しては，今回のシステマティックレビューからは除外した．投与タイミングとして，急性期・慢性期の両者を含めた．)
I	医薬品として通常使用されているステロイド剤(副腎皮質ホルモン)の全身投与
C	ステロイド投与なし
臨床的文脈	新生児医療におけるステロイドは，在胎 34 週以前の早産が予測される場合の母体ステロイド投与と出生後の急性循環不全や慢性肺疾患予防を目的とした全身性ステロイド投与がある．本 CQ では出生後の全身性ステロイド投与のみを対象とした．ステロイドには，血圧上昇，浮腫の予防・改善，相対的副腎不全の治療，低形成肺の成熟，肺線維化の予防・改善などの様々な効果が期待されるが，その作用と同時に副作用が存在し，長期神経学的予後に対する悪影響は十分に考慮しなければならない．新生児 CDH に対して全身性ステロイド投与が予後の改善に有用かどうかは明らかではない．

O1	生存
非直接性のまとめ	観察研究 2 編のうち，1 編は本邦から木村らの報告であったが，historical control を用いた後ろ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となっていた．介入群においてはステロイド以外にも gentle ventilation の導入など治療方針も大幅に変更されていた．残りの 1 編は，米国からの報告であり，CDH の反復する低血圧に対してヒドロコルチゾンを 1-1.5mg/kg で 6 時間毎に 2 日間使用し，低血圧の遷延がなければ，維持量へ漸減または中止したものであった．しかし，ステロイドの介入基準として，反復する低血圧を臨床的副腎不全と定めており，対照群と介入群とのコルチゾール値を介入基準としている訳ではなかった． 2 編の論文において，ステロイド以外の治療介入やステロイド介入基準が予後に影響を与えている可能性があり，非直接性は深刻であると判断した．
バイアスリスクのまとめ	観察研究 2 編のうち，木村らの報告では，historical control である上に，疾患重症度などの交絡因子の調整もなく，患者選択にもバイアスがあり，治療介入も結果がひっくりかえるためバイアスリスクは非常に深刻とした．Robertson らの報告も交絡因子，患者選択，介入と非介入群の分け方に関するバイアスリスクは深刻とした． いずれの研究も交絡因子の調整はバイアスリスクが非常に深刻もしく深刻であるが，実行バイアス，検出バイアス，症例減少バイアスはなかった．総体として，バイアスリスクは非常に深刻であるとした．
非一貫性その他のまとめ	観察研究 2 編では，信頼区間が大きく重なり異質性を示す p 値は 0.98，I^2 値は 89%で大きな異質性を伴うと考えられ，総体として，非一貫性は深刻であると判断した． また，データの不精確さについては，数が少なく，相対リスクが 0.98，95%信頼区間[0.20-4.88]であるため，不精確も深刻であると判断した．
コメント	観察研究は 2 編で，症例数は少なく，historical control が 1 編であった．その他の 1 編はステロイドの投与基準が真に必要な症例を対象としてない可能性があり，介入群と非介入群における疾患重症度が異なるため，非直接性は深刻，バイアスリスクは非常に深刻，非一貫性と不精確性も深刻と判断した．

O2	在宅呼吸管理
非直接性のまと	

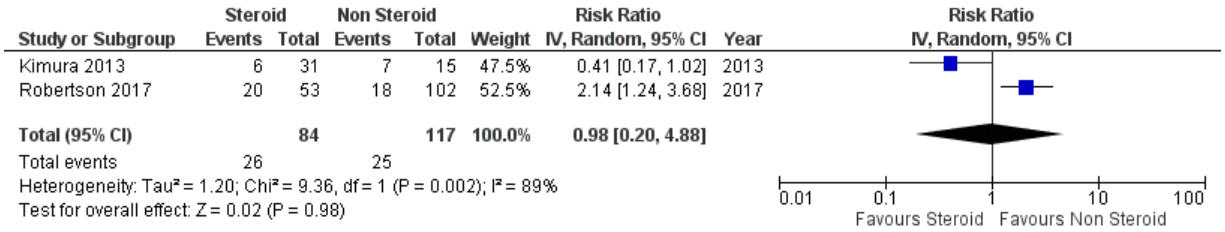
め	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	在宅呼吸管理をアウトカムとして評価する文献はなかった.

O3	CP/MR/Ep
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	CP/MR/Ep をアウトカムとして評価する文献はなかった.

メタアナリシス

CQ5	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，全身性ステロイド投与は有用か？				
P	新生児 CDH	I	全身性ステロイド投与		
C	ステロイド非投与	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	2	コード	Kimura 2013 Robertson 2017
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	0.98 [0.20－4.88]		

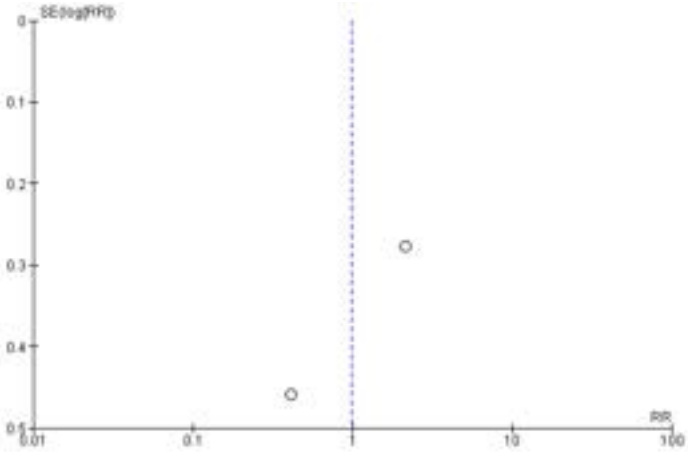
Forest plot



Study or Subgroup	Steroid Events	Steroid Total	Non Steroid Events	Non Steroid Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Kimura 2013	6	31	7	15	47.5%	0.41 [0.17, 1.02]	2013
Robertson 2017	20	53	18	102	52.5%	2.14 [1.24, 3.68]	2017
Total (95% CI)		**84**		**117**	**100.0%**	**0.98 [0.20, 4.88]**	
Total events	26		25				

Heterogeneity: Tau² = 1.20; Chi² = 9.36, df = 1 (P = 0.002); I² = 89%
Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.98)

Funnel plot



その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

CQ5 SR レポートのまとめ

新生児 CDH に対する全身性ステロイド投与の有効性に関して，もっとも重要な Outcome を前回同様に死亡・在宅呼吸管理・CP/MR/Ep に関して系統的文献検索を行った．

前回は 597 編の文献が 1 次スクリーニングの対象であった（全般検索 537＋個別検索 60）．その内 2 編が 2 次スクリーニングの対象となったが，1 編は総説であり，1 編は観察研究であった．1 編の観察研究は 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り，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，前回は，二次スクリーニングの段階で残った文献は 0 件となり，新生児 CDH に限定した形でのシステマティックレビューは行うことはできなかった．今回の文献検索の結果，80 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となり，そのうち 2 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．

死亡の outcome について，観察研究が 2 編あり，文献の検討からは有意差はないという結果となった．（RR 0.98 95%信頼区間[0.20-4.88]）

2 編のうち，Kimura らの報告は単施設の historical control を用いた後ろ向きコホート研究であり，対象群と介入群の違いには，様々な治療方針の変遷を伴うものであり，全身性ステロイドのみが比較対象になっている訳ではなかった．次に，米国の Robertson らの報告もステロイド投与基準が曖昧であり，2 編ともに後方視的研究にも関わらず，患者の重症度に関する交絡因子や患者背景や治療方針の大きな変更が大きく関与するもののバイアスリスク低減のための propensity matching や多変量解析も行われていなかったため，非直接性は深刻でバイアスリスクは非常に深刻であるとした．

メタ解析の結果では，症例数も少なく，実信頼区間が大きく重なり，異質性を伴うと考えられ，総体としての非一貫性と非精確性は深刻であると判断した．したがって，エビデンスレベルは D と判断した．

以上より，新生児 CDH における全身性ステロイド投与の有効性を検討した結果，全身性ステロイドの投与は現存する医学的根拠としては，一律に推奨されないと判断した（0.98 [0.20-4.88] p=0.98）．

在宅呼吸管理，CP/MR/Ep に関しては，文献がなく，判断不能と考えられた．

CQ5 Future research question

現行の新生児 CDH におけるステロイド製剤の投与は，臨床的副腎不全や急性循環不全や急性呼吸不全を示唆する症状や vital sign などの所見でステロイド投与の是非を慎重に決定しているものと思われる．

ステロイド製剤の種類，ステロイド投与時期・ステロイド投与方法・投与量に関するプロトコールを設定したうえで，短期的には生命予後，長期的には神経学的予後を primary outcome，挿管気管や酸素投与気管，入院期間などの代理アウトカムを secondary outcome として，ステロイドがアウトカムの改善に寄与するかを検討する必要があると考えられた．

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

CDH では，肺の低形成に起因する肺動脈の数の減少と肺動脈壁の肥厚により，また換気不全に伴う低酸素血症や肺動脈攣縮により肺高血圧を呈する．肺高血圧に対する治療として，一酸化窒素吸入療法（iNO：inhaled nitric oxide）が行われるが，iNO の効果が不十分な症例や，人工呼吸器離脱後にも肺高血圧が遷延する症例が存在する．

このような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_2：プロスタグランジン I_2）製剤（エポプロステノール，ベラプロスト），ニトログリセリン，PGE_1（プロスタグランジン E_1）製剤，PDEⅢ（ホスホジエステラーゼ 3 型）阻害薬（ミルリノン，オルプリノン），PDEⅤ（ホスホジエステラーゼ 5 型）阻害薬（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．

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．

【文献検索とスクリーニング】

重症新生児 CDH に対する肺血管拡張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 [1]が 1 編，Tolazoline と Prostacyclin に関する観察研究 [2]が 1 編，PGE_1 に関する観察研究 [3) 4)]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_1 に関する観察研究が 2 編 [5) 6)]，Epoprostenol に関する観察研究が 2 編 [7) 8)]，Treprostinil に関する観察研究が 1 編 [9)]，Milrinone に関する観察研究が 1 編 [10)]，基準を満たした．

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．

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】

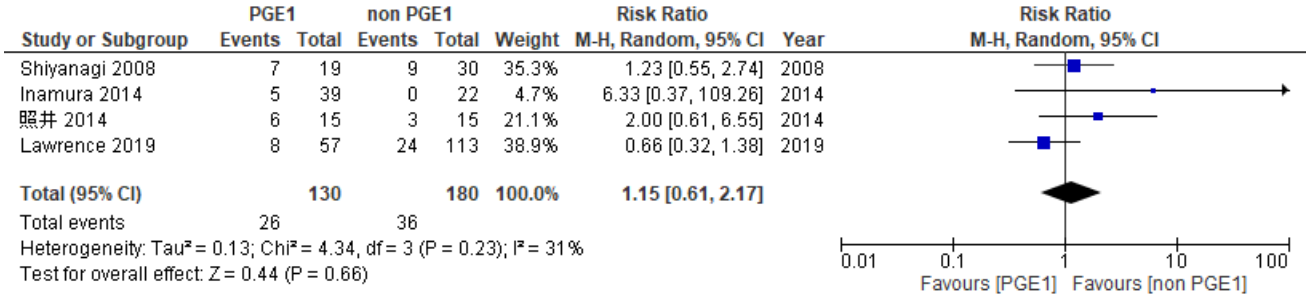
8 編の文献中，Shiyanagi，照井，田附の文献は，historical control を用いた後向きコホート研究であり，対照群と介入

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＞

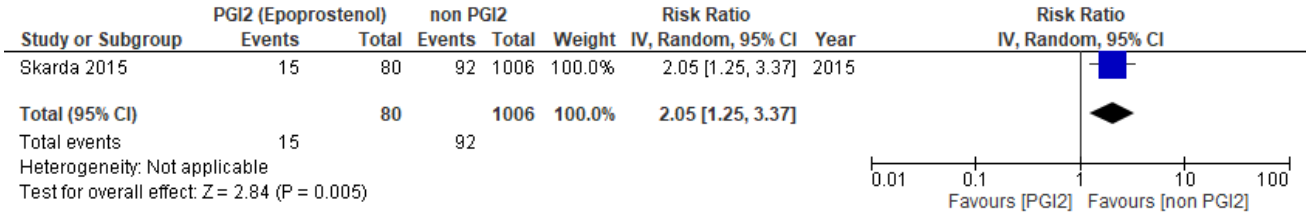
PGE_1 に関する研究では, Shiyanagi らの研究は, 全例 NO 使用下での比較検討で, NO 吸入療法に併用した PGE_1 の使用で, 死亡率が高い傾向にあったが, 有意差は認めなかった. PGE_1 投与の有無以外に, CDH 治療全体の protocol がかなり変化しており(ドーパミン・ドブタミン等の血管作動薬と 25%アルブミンによる容量負荷を PGE_1 投与なし群全例で施行, 手術施行時期の変更), PGE_1 以外の管理方法・治療が結果に影響している可能性があった. 照井らの研究は, 胎児麻酔, Dry side での管理と組み合わせた PGE_1 の使用であり, 死亡率が高い傾向にあったが, 有意差は認めなかった. 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_1 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_1 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_1 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_1 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 編のメタアナライシスでは, PGE1 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＞

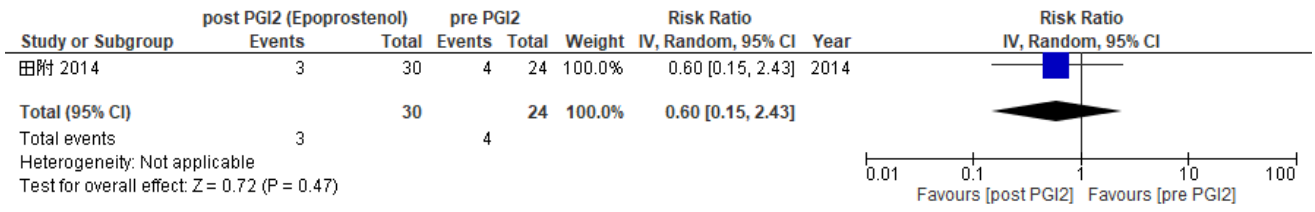
Epoprostenol に関する研究は, Scarda らの研究は Epoprostenol 使用群と非使用群の検討, 田附らの研究は Epoprostenol 導入前後での研究であった.

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).



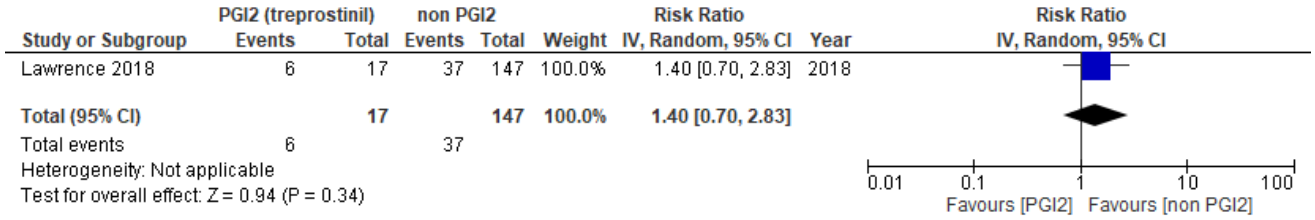
田附らの研究では, 死亡率が低い傾向にあったが, 有意差は認めなかった. 多変量解析での調整は未施行であり, 交絡因子については検討されていない. そのため, 他要因の影響については不明であり, 結果への薬剤の関与は不明

確であった.



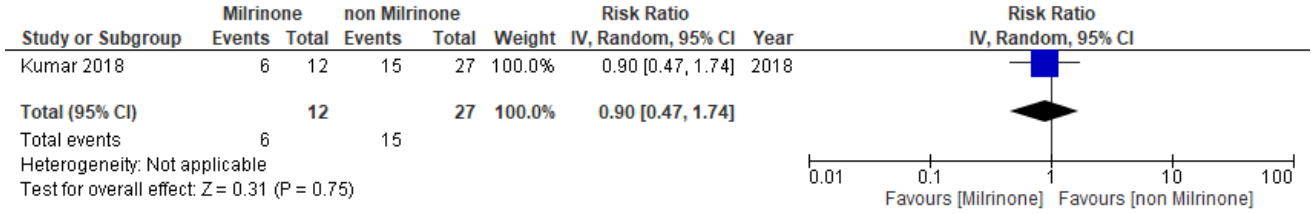
＜観察研究③:Treprostinil＞

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[11)12)]，Sildenafil[13)14)]，Milrinone と Sildenafil[15)]の文献がある．Bosentan の RCT[11)]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[12)]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．Sidenafil の SR[13)]におけるメタアナライ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＋Sidenafil の静注薬と iNO＋placebo(生食もしくは 10%ブドウ糖液)の RCT[14)]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＋Sidenafil 群で低血圧と低カリウム血症が多かった．Milrinone と Sildenafil の RCT[15)]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関し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. Shiyanagi 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.

一般の方へ CQ6 のまとめ

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が，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）を行いますが，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．

定性的システマティックレビュー

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）は何か？
P	新生児 CDH．投与タイミングとして，急性期・慢性期の両者を含めた．
I	肺血管拡張薬として使用される薬剤投与を検索した結果，以下の 4 剤が研究対象とされていた． ①prostaglandin-E_1（PGE_1）投与　②-1 Epoprostenol 投与　②-2 Epoprostenol 導入 ③Treprostinil 投与　④Milrinone 投与
C	①PGE_1 投与なし　②-1) Epoprostenol 投与なし　②-2) Epoprostenol 投与なし ③Treprostinil 投与なし　④Milrinone 投与なし
臨床的文脈	治療　肺血管拡張薬の使用方法．

O1	死亡
非直接性のまとめ	①PGE_1 の使用目的として，Shiyanagi，照井の研究では，主として肺高血圧に対し肺血管拡張(＋動脈管開存)を目的としている．Inamura，Lawrence は，主として肺高血圧がある症例での動脈管開存を目的としている．照井の研究は，前期群(PGE_1 使用＋胎児麻酔あり+Dry side の水分管理)と後期群(PGE_1 使用なし＋胎児麻酔なし+Volume load の水分管理)の比較検討で，前・後期群とも全例が肺高血圧の症例ではなく，前期群全例で PGE1 使用していたかは不明である．Inamura，Lawrence の対照群は肺高血圧が重度ではない症例も含まれている．これらから，非直接性があると思われた． ②-1）術後 7 日以上生存した CDH を対象とした 29 施設における研究で，術後 7 日以内に Epoprostenol を投与した症例を Epoprostenol 群としていた．Epoprostenol の投与基準や投与量など投与に関する情報はなかった．対照群は肺高血圧が重度ではない症例も含まれていたが，重症例のみを対象とした多変量解析がなされていた．対象が限定されていることから非直接性はあるとした． ②-2)PGE_1 導入前後の比較で，PGI2 治療をしていない人も含まれている．研究対象として，非直接性があると思われた． ③対照群は肺高血圧が重度ではない症例も含まれている．研究対象として，非直接性があると思われた． ④Milrinone 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り，非直接性があると思われた．
バイアスリスクのまとめ	Shiyanagi，照井，田附の研究は，historical control を用いた後向きコホート研究であり，対照群と介入群が研究対象期間の前・後期になっていた．PGE_1 以外の CDH 管理方法の変化がああるが，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いない．そのため，他要因の結果への影響については不明であり，結果への薬剤の関与は不明確である．①の Inamura，Lawrence，②-1)，③，④の研究では，対象群(薬物使用群)でより重症例が多く，結果に影響を及ぼしている可能性がある．
非一貫性その他のまとめ	①では非一貫性は認めていない．②-1)，②-2)，③，④では採用された研究は1研究のみであった．②-1)の Skarda らの研究以外は，サンプルサイズが小さく，重大な不精確性があるとした．
コメント	いずれの薬剤の研究でも，死亡率に有意差は認めなかった．PGE_1 の使用の有無では，Lawrence の研究で，使用群がより重症例であったが，有意差はないが死亡率が低い傾向にあり，PGE_1 は有効である可能性はあるが，メタアナリシスも含め，PGE_1 が有効とは判断しえなかった．いずれの文献とも，重大な非直接性，バイアスリスク，不精確性があり，エビデンスの強さは very low である．

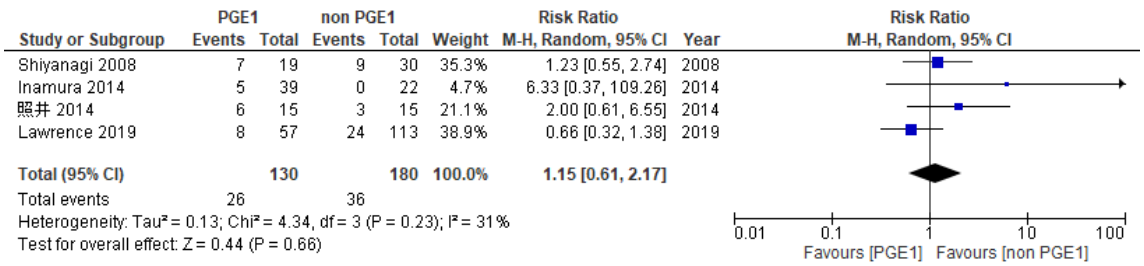
O2	在宅呼吸管理
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	いずれも在宅呼吸管理をアウトカムとして評価していない.

O3	CP/MR/Ep
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	いずれも CP/MR/Ep をアウトカムとして評価していない.

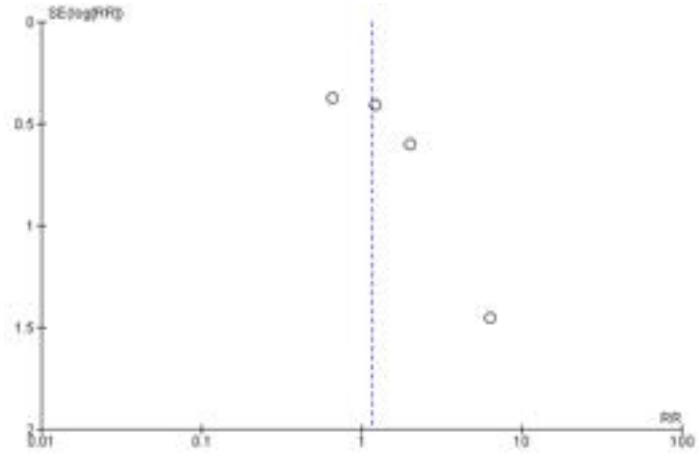
メタアナリシス

CQ6	肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合，PGE_1 は有効か？				
P	新生児 CDH	I	投与		
C	投与なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	4	コード	Shiyanagi 2008 Inamura 2014 照井 2014 Lawrence 2019
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	1.15 (0.61-2.17) p=0.29		

Forest plot



Funnel plot

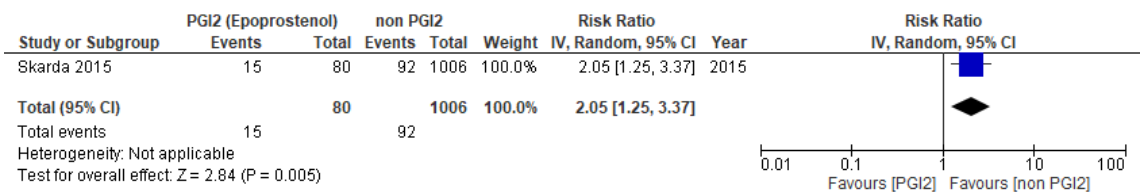


その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

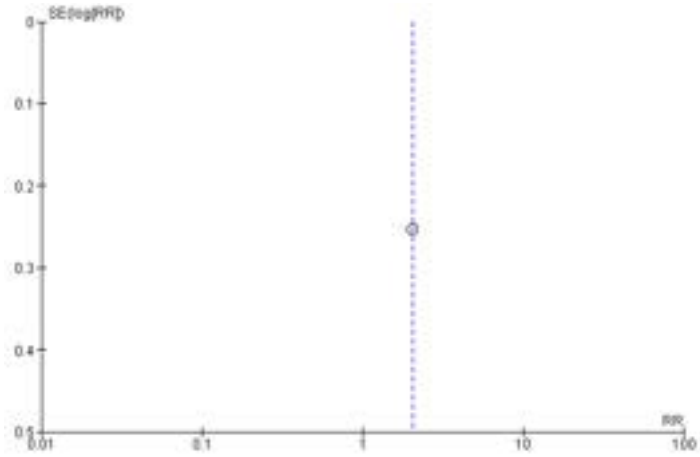
メタアナリシス

CQ6	肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合，Epoprostenol は有効か？				
P	新生児 CDH	I	Epoprostenol 投与		
C	Epoprostenol 投与なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	1	コード	Skarda 2015
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	2.05 (1.25-3.37) p=0.29		

Forest plot



Funnel plot

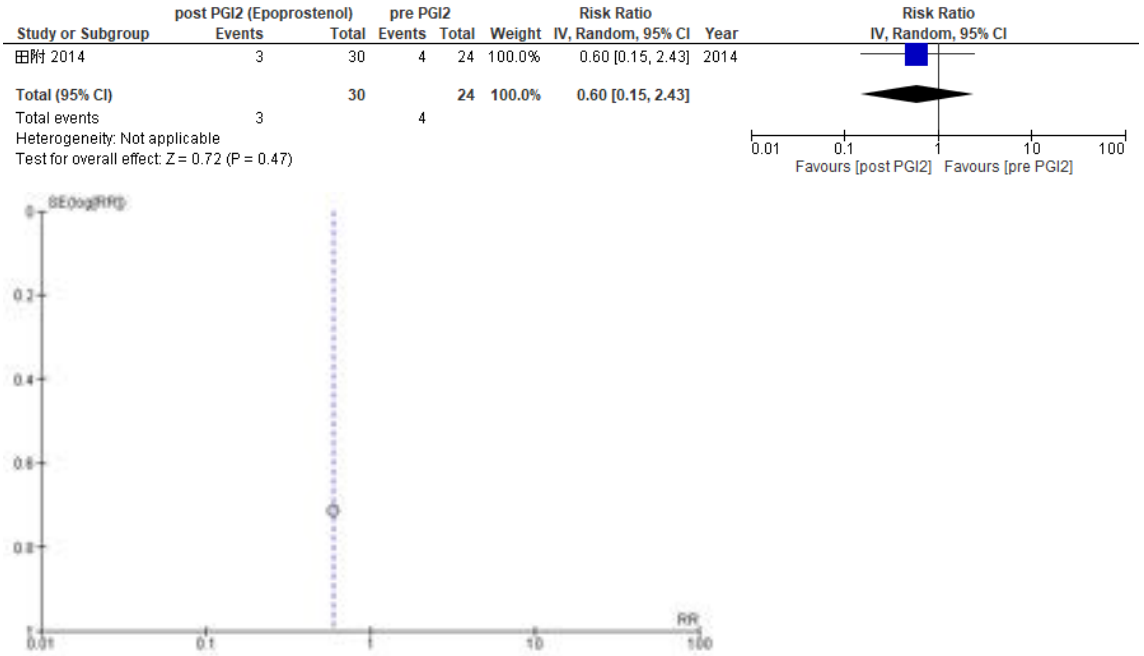


その他の解析 □メタリグレッション □感度分析		

メタアナリシス

CQ6	肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合，Epoprostenol は有効か？				
P	新生児 CDH	I	Epoprostenol 導入		
C	Epoprostenol 投与なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	1	コード	田附 2014
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	0.60 (0.15-2.43) p=0.47		

Forest plot



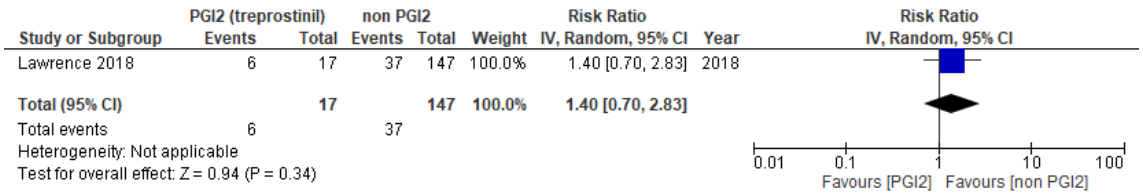
Funnel plot

その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

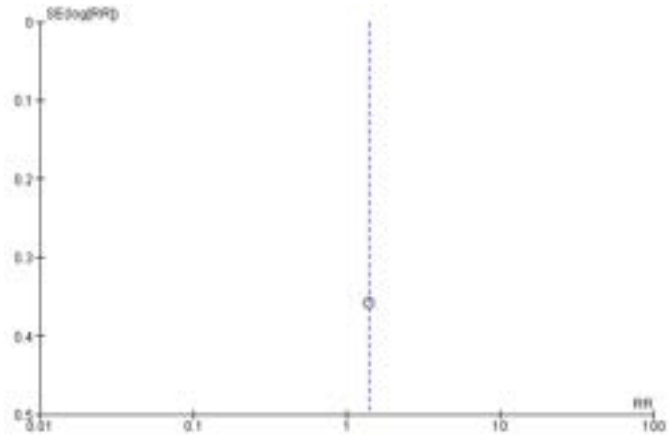
メタアナリシス

CQ6	肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合，Treprostinil は有効か？				
P	新生児 CDH	I	Treprostinil 投与		
C	Treprostinil 投与なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	1	コード	Lawrence 2018
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	1.40 (0.70-2.83) p=0.34		

Forest plot



Funnel plot

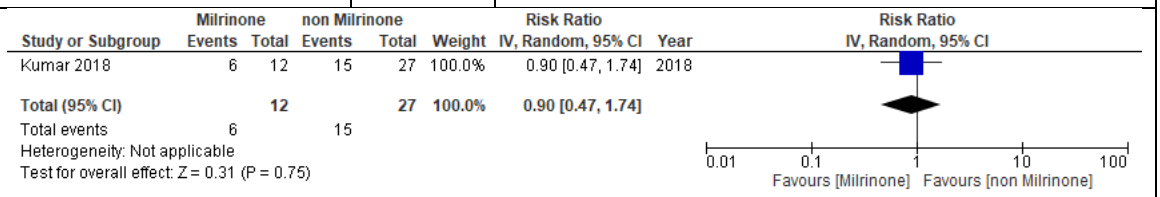


その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

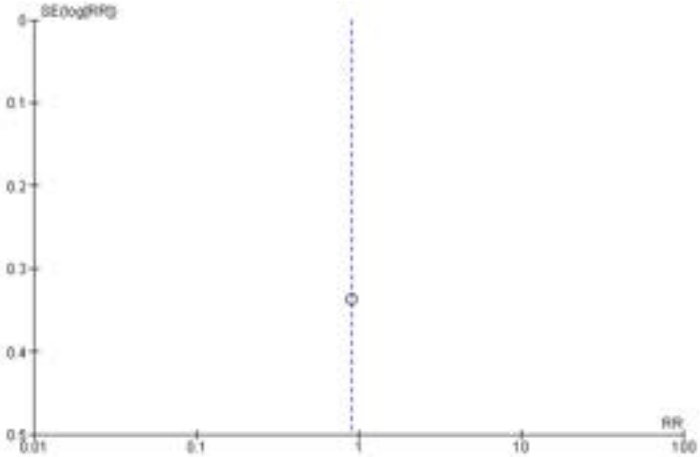
メタアナリシス

CQ6	肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合，Milrinone は有効か？				
P	新生児 CDH	I	Milrinone 投与		
C	Milrinone 投与なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	1	コード	Kumar 2018
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	0.90 (0.47-1.74) p=0.75		

Forest plot



Funnel plot



その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

CQ6 SR レポートのまとめ

肺高血圧のある新生児 CDH に対する肺血管拡張薬の有効性に関する文献は，前回以降のスクリーニングの結果，PGE_1 に関する観察研究が 2 編，Epoprostenol に関する観察研究が 2 編，Treprostinil に関する観察研究が 1 編，Milrinone に関する観察研究が 1 編，基準を満たした．SR，RCT は認めなかった．

6 編の文献とも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，慢性期の肺血管拡張薬の使用についての研究は認めなかった．

前回の検討では，Tolazoline に関する観察研究 1 編，Tolazoline と Prostacyclin に関する観察研究 1 編，PGE_1 に関する観察研究 2 編を採用したが，Tolazoline は，現在使用されていない薬剤であり，今回の検討には，PGE_1 に関する観察研究 2 編のみを，今回の採用文献とあわせて検討に使用した．

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．

PGE_1 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_1 の使用で，死亡率が高い傾向にあったが，有意差は認めなかった．PGE_1 投与の有無以外に，CDH 治療全体の protocol がかなり変化しており(ドーパミン・ドブタミン等の血管作動薬と 25%アルブミンによる容量負荷を PGE_1 投与なし群全例で施行，手術施行時期の変更)，PGE_1 以外の管理方法・治療が結果に影響している可能性があった．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_1 の使用であり，死亡率が高い傾向にあったが，有意差は認めなかった．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_1 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_1 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 PGE1 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 PGE1 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．

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 29 施設における研究で，術後 7 日以内に Epoprostenol を投与した症例を Epoprostenol 群としていた．重症例のみを対象とした多変量解析では，死亡率は高い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．

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．

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．

また，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「very low」と判断した．

CQ6 Future research question

肺高血圧のある新生児 CDH に対する各種肺血管拡張薬の有効性を評価するためには，より研究の質が高い RCT が望まれる．RCT の際には NO の使用の有無でも比較する必要がある．また，慢性期の肺高血圧に対する内服の肺血管拡張薬の RCT も望まれる．

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 [1)2)]，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 [3)]，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．

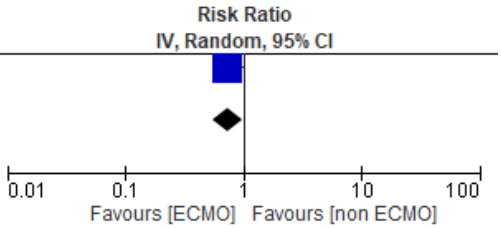
【介入研究の評価】

RCT[4)]は 1996 年の文献 1 編のみであり，出生体重≧2kg，在胎週数≧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．

Study or Subgroup	ECMO Events	ECMO Total	non ECMO Events	non ECMO Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
UK 1996	13	18	17	17	100.0%	0.73 [0.54, 0.98]	1996
Total (95% CI)		**18**		**17**	**100.0%**	**0.73 [0.54, 0.98]**	
Total events	13		17				

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 2.07 (P = 0.04)



【観察研究の評価】

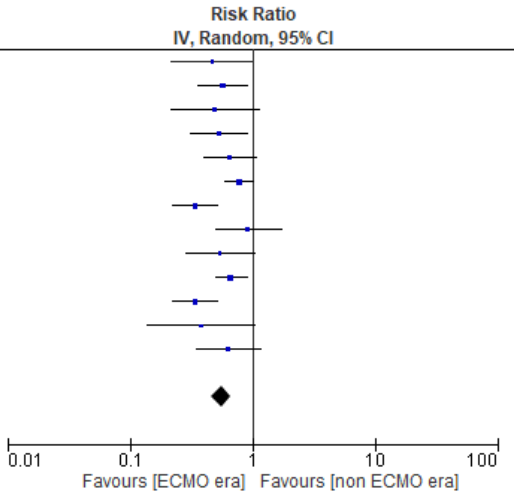
16 編の観察研究の中で，比較対象を，①ECMO を使用していない時代と ECMO を使用している時代とした比較研究が 13 編[5)-17)]，②ECMO の適応条件（各施設によって異なるが OI>40，$AaDO_2$>610 など）の症例に対する比較研究が 5 編[5)9)18)-20)]認めた．(Heiss[5)]らと Staak ら[9)]の研究は，どちらにも使用)

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]).

Study or Subgroup	ECMO era Events	ECMO era Total	non ECMO era Events	non ECMO era Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Heiss 1989	8	34	8	16	4.3%	0.47 [0.22, 1.03]	1989
West 1992	15	46	37	65	8.7%	0.57 [0.36, 0.91]	1992
Nagaya 1993	7	33	9	21	4.0%	0.49 [0.22, 1.13]	1993
Lessin 1995	11	30	22	32	7.6%	0.53 [0.32, 0.90]	1995
Staak 1995	16	37	12	18	8.2%	0.65 [0.40, 1.06]	1995
Agostino 1995	51	90	24	33	13.7%	0.78 [0.59, 1.03]	1995
Wilson 1997	22	76	11	13	9.7%	0.34 [0.22, 0.52]	1997
Keshe 1997	10	32	21	62	6.1%	0.92 [0.50, 1.72]	1997
McGahren 1997	12	42	10	19	5.8%	0.54 [0.29, 1.03]	1997
Weber 1998	39	101	59	102	13.1%	0.67 [0.50, 0.90]	1998
Kays 1999	22	76	11	13	9.7%	0.34 [0.22, 0.52]	1999
Stage 2003	4	28	12	32	2.8%	0.38 [0.14, 1.05]	2003
Zalla 2015	23	141	13	51	6.4%	0.64 [0.35, 1.17]	2015
Total (95% CI)		**766**		**477**	**100.0%**	**0.56 [0.46, 0.67]**	
Total events	240		249				

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 20.97, df = 12 (P = 0.05); I² = 43%
Test for overall effect: Z = 6.22 (P < 0.00001)

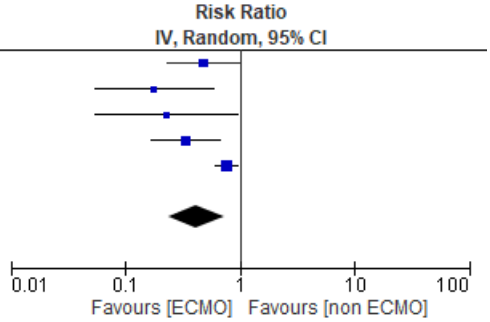


② ECMO 適応となる重症例に限った比較（5 編）

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]).

Study or Subgroup	ECMO Events	ECMO Total	non ECMO Events	non ECMO Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Redmond 1987	5	12	3	3	21.5%	0.48 [0.23, 1.01]	1987
Heiss 1989	2	15	3	3	13.5%	0.18 [0.05, 0.59]	1989
Atkinson 1992	1	6	6	6	10.7%	0.23 [0.06, 0.97]	1992
Staak 1995	5	16	11	11	22.3%	0.34 [0.17, 0.68]	1995
Jancelewicz 2020	42	69	55	69	31.9%	0.76 [0.61, 0.95]	2020
Total (95% CI)		**118**		**92**	**100.0%**	**0.42 [0.24, 0.74]**	
Total events	55		78				

Heterogeneity: Tau² = 0.25; Chi² = 12.49, df = 4 (P = 0.01); I² = 68%
Test for overall effect: Z = 3.01 (P = 0.003)



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_2 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 [21]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 SpO2 85%以上または post-ductal SpO2 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, PaCO2 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'AgostinoJA, BernbaumJC, GerdesMetal. 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. LessinMS, ThompsonIM, DeprezMFetal.Congenitaldiaphragmatic 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. McGahrenED, MallikK, RodgersBM. 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. WeberTR, KountzmanB, DillonPAetal. 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. AtkinsonJB, PoonMW. ECMO and the management of congenital diaphragmatic hernia with large diaphragmatic defects requiring a prothetic 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

一般の方へ CQ7 のまとめ

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，話し合って，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われます．

定性的システマティックレビュー

CQ7	新生児 CDH の予後のために ECMO は有効か？
P	新生児 CDH.
I	ECMO 使用
C	ECMO 使用なし
臨床的文脈	治療

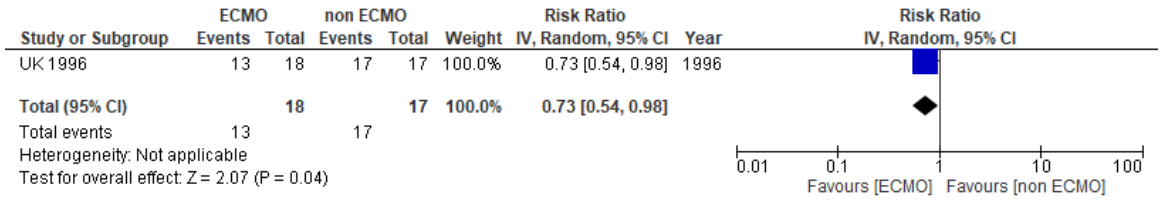
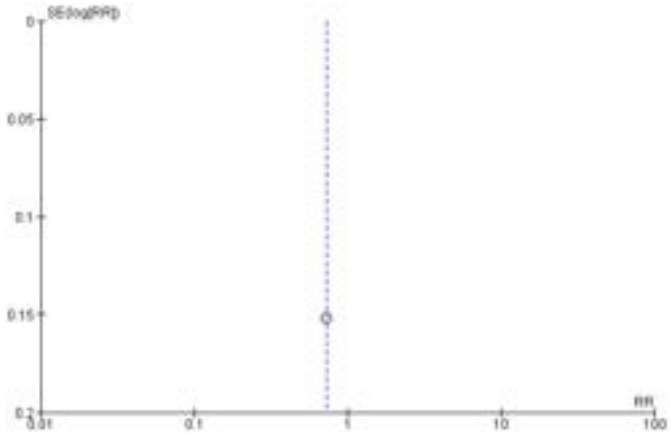
O1	生存
非直接性のまとめ	RCT1 編は，対象が 2 kg以上，35 週以上の重篤な呼吸不全（OI＞40）の症例で．導入基準としては異質ではなく，対象の選択に関しては非直接性はなしとした．1993-1995 年の研究で，死亡率も高く，時代背景の違いから診断や治療環境などの違いがあると考えらえた． 観察研究では，ECMO を使用していない時代と ECMO 使用している時代の比較研究 13 編と，ECMO の適応条件となる重症例に対する比較研究 5 編を採用した．ECMO 使用ありなしの時代による比較研究では，ECMO を行っていない（ECMO の対象とはならない）症例も含まれていた．重症例の比較研究では，研究により導入基準や重症例の選択基準が異なっていたが，異質ではなく，選択された対象に関しては非直接性はなしとした．しかし，多くの研究で時代背景の違いから診断や治療環境などの違いがあると考えらえた． 以上より，全体として，非直接性があると判断した．
バイアスリスクのまとめ	RCT においては，結果に影響するバイアスリスクはなく，バイアスリスクは低いと判断した．観察研究では，Jancelewicz らの研究以外の観察研究は historical control を用いた後向きコホート研究であり，対照群と介入群が研究対象期間の前・後期になっている．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い．そのため，他要因の結果への影響については不明であり，結果への ECMO の関与は不明確であった．以上より重大なバイアスリスクがあるとした．
非一貫性その他のまとめ	RCT では採用された研究は1研究のみであった．観察研究は，非一貫性はなかった．介入研究・観察研究ともにサンプルサイズが小さく，信頼区間の幅が広いものも多く，重大な不精確性があるとした．
コメント	総合判断として， エビデンスの強さは，介入研究で，観察研究ともに very low である．

O2	在宅呼吸管理
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	いずれも在宅呼吸管理をアウトカムとして評価していない．

O3	CP/MR/Ep
非直接性のまとめ	

バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	いずれも在宅呼吸管理をアウトカムとして評価していない.

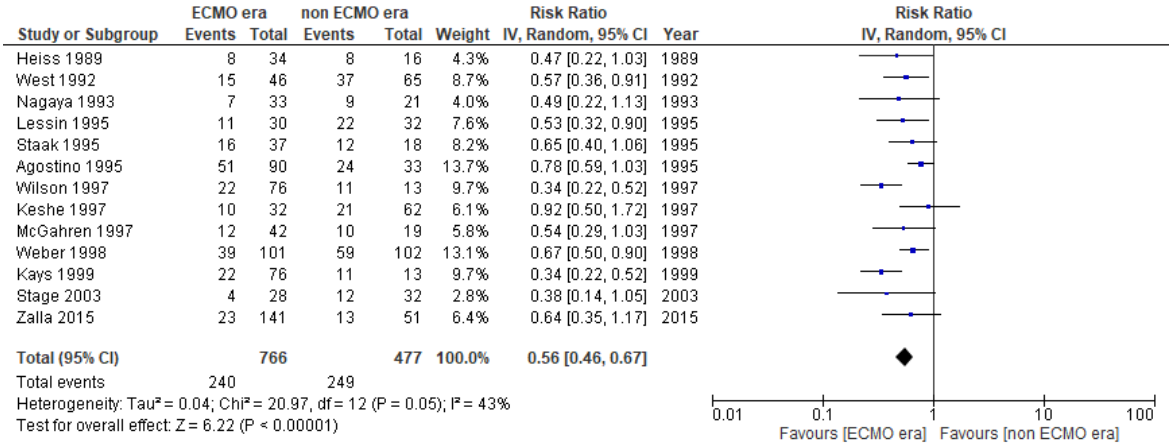
メタアナリシス

CQ7	新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？				
P	重篤な呼吸不全(OI≧40)の 185 例の乳児のうち CDH35 例を抽出 (出生体重≧2kg) (在胎週数≧35week) (日齢＜28 日) (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)	I	ECMO 使用		
C	ECMO 使用なし	O	死亡		
研究デザイン	RCT	文献数	1	コード	UK 1996
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	0.73 (0.54-0.98) p=0.07		
Forest plot					
Funnel plot					
その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず				

メタアナリシス

CQ7	新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？					
P	新生児 CDH	I	ECMO を使用している時代			
C	ECMO を使用していない時代	O	死亡			
研究デザイン	観察研究	文献数	13	コード	Heiss 1989 West 1992 Nagaya 1993 Agostino 1995 Staak 1995 Lessin 1995 Wilson 1997	McGahren 1997 Keshe 1997 Weber 1998 Kays 1999 Stage 2003 Zalla 2015
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）			
効果指標	リスク比	統合値	0.56 (0.46-0.67) p=0.07			

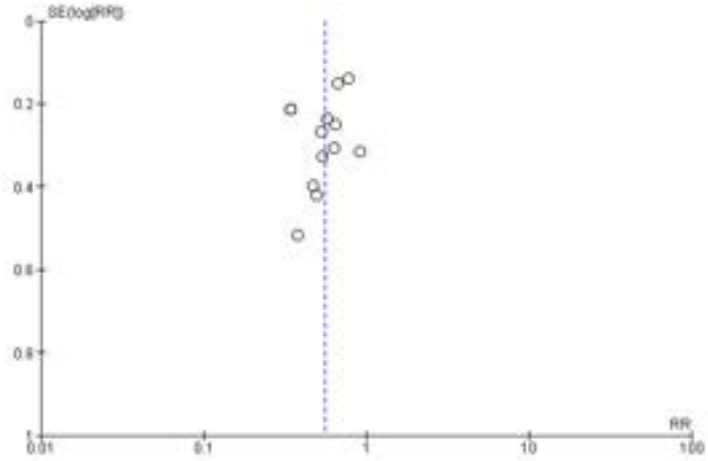
Forest plot



Study or Subgroup	ECMO era Events	ECMO era Total	non ECMO era Events	non ECMO era Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Heiss 1989	8	34	8	16	4.3%	0.47 [0.22, 1.03]	1989
West 1992	15	46	37	65	8.7%	0.57 [0.36, 0.91]	1992
Nagaya 1993	7	33	9	21	4.0%	0.49 [0.22, 1.13]	1993
Lessin 1995	11	30	22	32	7.6%	0.53 [0.32, 0.90]	1995
Staak 1995	16	37	12	18	8.2%	0.65 [0.40, 1.06]	1995
Agostino 1995	51	90	24	33	13.7%	0.78 [0.59, 1.03]	1995
Wilson 1997	22	76	11	13	9.7%	0.34 [0.22, 0.52]	1997
Keshe 1997	10	32	21	62	6.1%	0.92 [0.50, 1.72]	1997
McGahren 1997	12	42	10	19	5.8%	0.54 [0.29, 1.03]	1997
Weber 1998	39	101	59	102	13.1%	0.67 [0.50, 0.90]	1998
Kays 1999	22	76	11	13	9.7%	0.34 [0.22, 0.52]	1999
Stage 2003	4	28	12	32	2.8%	0.38 [0.14, 1.05]	2003
Zalla 2015	23	141	13	51	6.4%	0.64 [0.35, 1.17]	2015
Total (95% CI)		**766**		**477**	**100.0%**	**0.56 [0.46, 0.67]**	
Total events	240		249				

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 20.97, df = 12 (P = 0.05); I² = 43%
Test for overall effect: Z = 6.22 (P < 0.00001)

Funnel plot

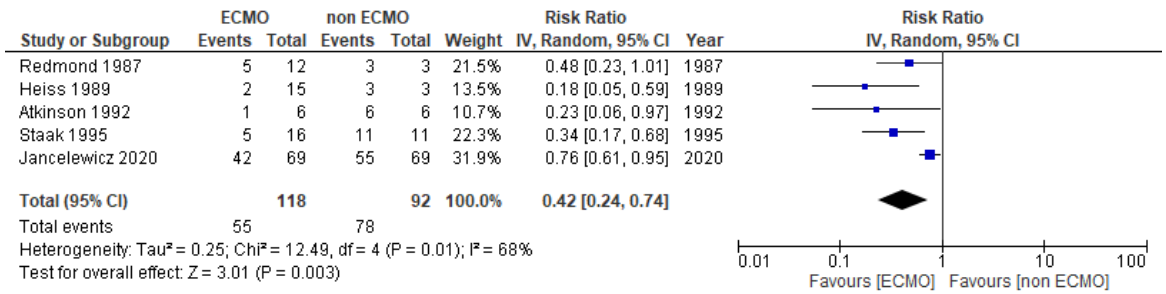


その他の解析		

メタアナリシス

CQ7	新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？				
P	各研究で ECMO の適応とされる条件を満たした新生児 CDH	I	ECMO 使用		
C	ECMO 使用なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	5	コード	Redmond 1987 Heiss 1989 Atkinson 1992 Staak 1995 Jancelewicz 2020
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	0.42 (0.24-0.74) p=0.07		

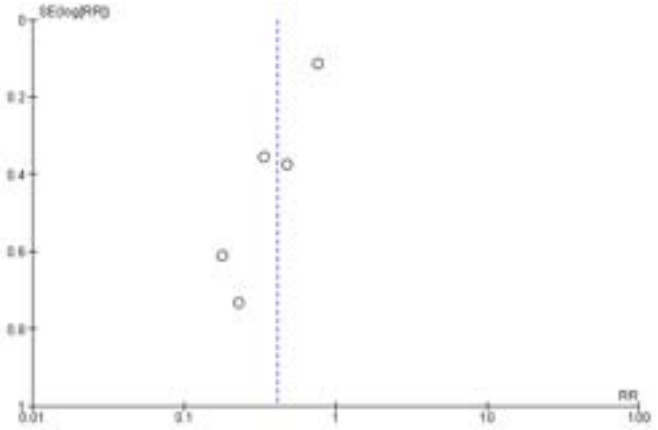
Forest plot



Study or Subgroup	ECMO Events	ECMO Total	non ECMO Events	non ECMO Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Redmond 1987	5	12	3	3	21.5%	0.48 [0.23, 1.01]	1987
Heiss 1989	2	15	3	3	13.5%	0.18 [0.05, 0.59]	1989
Atkinson 1992	1	6	6	6	10.7%	0.23 [0.06, 0.97]	1992
Staak 1995	5	16	11	11	22.3%	0.34 [0.17, 0.68]	1995
Jancelewicz 2020	42	69	55	69	31.9%	0.76 [0.61, 0.95]	2020
Total (95% CI)		**118**		**92**	**100.0%**	**0.42 [0.24, 0.74]**	
Total events	55		78				

Heterogeneity: Tau² = 0.25; Chi² = 12.49, df = 4 (P = 0.01); I² = 68%
Test for overall effect: Z = 3.01 (P = 0.003)

Funnel plot



その他の解析 □メタリグレッション □感度分析		

CQ7 SR レポートのまとめ

新生児 CDH に対する ECMO の有効性に関する文献は，前回以降のスクリーニングの結果，観察研究 2 編が基準を満たした．前回の採用文献を再度評価し，それらとあわせ，RCT1 編，観察研究 17 編を採用した．

【介入研究】

RCT は 1996 年の文献 1 編のみであり，出生体重≧2kg，在胎週数≧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】

17 編の観察研究の中で，比較対象を，ECMO 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， ECMO の適応条件（各施設によって異なるが OI>40，AaDO2>610 など）の症例に対する比較研究が 5 編認めた．(Heiss らの研究は，どちらにも使用)

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]). 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]).

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．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_2 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]）.

RCT，観察研究とも，在宅呼吸管理，CP/MR/Ep についての採用文献はなく，これらアウトカムへの ECMO の有効性は不明である．

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で，観察研究ともに very low とした．

CQ7 Future research question

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．

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

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 [1)]．当時，ほとんどの外科医が CDH は，腹部臓器の胸腔内陥入による肺の圧迫を解除して横隔膜を形成することが，肺の拡張につながるために緊急手術が必要であると認識していた．ところが，1987 年に Sakai らは，緊急手術を行うことで実際の肺のコンプライアンスが悪くなるという報告を発表し，緊急手術を避けて1日もしくは 2 日という僅かな時間でも，児の呼吸状態が生理的に安定するまで待機する方針を提唱した．しかし「stabilization」の定義を提唱した訳ではなかった [2)]．

その後，1990 年代になると ECMO や NO 吸入療法， 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．

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，入院期間は有意に短くなるとの報告もあり [3)]，手術時期に関してはいまだ議論の余地があると考えられた．これらの経緯を踏まえた上で，「新生児 CDH の予後を考慮した場合，最適な手術時期はいつか？」という 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．

【文献検索とスクリーニング】

新生児 CDH の手術時期に関して，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 [4-5)]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[4]では退院時の死亡であり, de la Hunt らの報告[5]では生後 6 か月時の死亡であった. 本研究の深刻な欠点は, 症例数が少ない点(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[4]では 75%である一方で, de la Hunt らの報告[5]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[6]が行われているが, その提言をまとめると, 以下のようになる. 以前は生後 24 時間以内の緊急手術が必要であると考えられてきたが, 最近では全身状態が安定化(stabilize)するまで手術を待機することが, 肺の発達を扶助する可能性があると思われる. しかしながら, 2 件の RCT のみであり, 症例数も少ない(n<90)ので, 待機手術が早期手術を凌駕するという根拠を支持する医学的根拠はないと述べている. 本 SR 以降, 現在までに, 新生児 CDH の手術時期に関する新たな RCT は施行されていない. 時代とともに変化を遂げてきた新生児 CDH の治療方針をもとに医学的根拠を検討しなければ, 新生児 CDH における手術時期の妥当性を見出すことはできないと考え, RCT のみを重要視するのではなく, 観察研究も重要視することとした.

【観察研究の評価】

観察研究 21 編[7-27]は, アメリカ・カナダの単一施設からの報告が 7 編[8-12,14,26], イギリス・フランスからの報告が 2 編[7,21], プエルトリコ[16], アラブ首長国連邦[19], 南アフリカ[21]などの途上国からの報告が 3 編, 本邦からの報告が 8 編[13,15,17-8,22-3,25,27]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[9-12,14,26]は, 4 編が 1991～1992 年にかけて報告されたもの[9-12]であった. これらの施設は, 重症例に関しては ECMO を使用しており, 他国からの報告と異なる. この時代は, ECMO で全身状態が安定化した後に手術を行う傾向があり, 治療方針も hyperventilation を行う施設がほとんどであった. ECMO や過度の人工呼吸器設定による合併症(慢性肺疾患や頭蓋内出血など)が存在するものの, 生命予後には有意差がない, もしくは待機手術の方が予後良好であるという結論に至っている. 残る 1996 年の報告[14]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[26]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あ, 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[7]は, ECMO や NO 吸入療法, HFO が使用できない状況で, 純粋に早期手術群と待機手術群を比較しており, 待機手術群において生命予後が改善したと報告している. フランス[21], カナダ[8], アメリカ[9-12,14]からの報告, さらに本邦からの 4 編[13,15,17-8]の報告は, 早期手術を前期群, 待機手術を後期群とする historical control を用いた報告であった. 新生児医療全般の進歩に加えて, HFO や NO 吸入療法などの集学的治療が可能となった結果, 生命予後が改善したために, 後期群である待機手術の有用性を示唆する報告である.

一方, 本邦からは, 早期手術の有用性を示す 3 編が報告されている. 岩崎ら[22]は, 待機手術を前期群, 早期手術を後期群とする historical control により, 後期群では NO 吸入療法が導入され, 結果的に生命予後が改善したと報告している. また, Okuyama ら[23]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[25]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[24]．他の途上国からの報告[16,19,20]は，待機手術の基準が異なるものや生命予後が一様に悪いものがあり，参考程度のデータに留めるべきと考えられた．

今回採用した文献のうち，8 編[28-35]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[28-31]，多施設共同研究からの報告が 2 編[34-5]，HIPAA(Health Insurance Portability and Accountability Act)のデータベースからの報告が 1 編[33]，ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) registry からの報告が 1 編[32]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[11,14]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性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，谷口冨美子．新生児横隔膜ヘルニアに対する手術のタイミング．埼玉県医学会雑誌. 1996;30(6):1413-7.
14. Reickert CA, Hirschl RB, Schumacher R, Geiger JD, Cox C, Teitelbaum DH, et al. Effect of very delayed repair of congenital diaphragmatic hernia on survival and extracorporeal life support use. Surgery. 1996;120(4):766-73.
15. 大畠雅之，連利博，毛利成昭，西島栄治，東本恭幸，山里将仁，他．新生児横隔膜ヘルニアの待機手術の意義と手術時期．日本小児外科学会雑誌. 1997;33(6):983-9.
16. Serrano P, Reyes G, Lugo-Vicente H. Congenital diaphragmatic hernia: mortality determinants in a Hispanic population. P R Health Sci J. 1998;17(4):317-21.
17. Kurosaki N, Ohbatake M, Ashizuka S, Hisamatsu T, Ayabe H, Fukuda M, et al. Delayed surgery for congenital diaphragmatic hernia. Acta Med Nagasaki. 1998;43(1-2):55-7.
18. Kamata S, Usui N, Ishikawa S, Okuyama H, Kitayama Y, Sawai T, et al. Prolonged preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation does not improve the outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int. 1998;13(8):542-6.
19. Nawaz A, Shawis R, Matta H, Jacobsz A, Al-Salem A. Congenital diaphragmatic hernia: The impact of preoperative stabilization on outcome. Ann Saudi Med. 1999;19(6):541-3.
20. 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. Partrdge 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.

一般の方へ CQ8 のまとめ

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のようになります．

●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，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．

定性的システマティックレビュー

CQ8	新生児 CDH の予後を考慮した場合，最適な手術時期はいつか？
P	新生児 CDH
I	待機手術
C	早期手術
臨床的文脈	CDH 診療における出生後の治療に相当する. 1980 年代以前には CDH には緊急手術が必要と考えられていた. しかし，緊急手術ではなく，生後 24~48 時間での待機手術も可能であるという報告が出始めたが，待機手術の定義は明確ではなかった. 一方，1990 年代に Gentle ventilation の概念が普及すると，PPHN が CDH 患者の予後に影響を及ぼすため，PPHN が安定し，患児の全身状態が落ち着いてから(stabilize)，待機手術を行うという考え方が一般的になってきた. 早期手術は全身状態が安定化する前という考え方が一般的であり，概ね生後 24 時間以内の手術と考えられる. 一方，待機手術の定義は定かではないが，生後 24 時間以降で PPHN が改善し，呼吸器条件が下げられるもしくは全身状態が安定した後の手術と解釈される.

O1	死亡
非直接性のまとめ	介入研究では，前回採用した RCT2 編のほかに，新たな RCT は認めなかった. RCT はいずれも 1994 年(Nio),1996 年(dela Hunt)により出版されたものであり，対象の治療方針が現在の治療方針と異なる. すなわち，delayed operation の概念自体，早期手術は 24 時間以内で待機手術はそれ以上という限局したものであったこと，Nio らの報告では ECMO が 75%に施行されている一方で de la Hunt らは 4%のみの ECMO 施行率であったことから非直接性は深刻であると判断した. 観察研究では，前回の 17 編に加え，12 編を追加採用し，合計 29 編となった. 29 編の年代はそれぞれ，1980 年代 2 編，1990 年代 11 編，2000 年代 4 編，2010 年代 11 編，2020 年代 1 編であった. 1980 年代から 1990 年代前半の論文は，緊急手術と非緊急手術との比較による予後の検討であり，この時代には ECMO は米国の一部の施設施行可能であったが，HFO や iNO は使用不可能であったため，治療方法などが現在とは大きく異なる可能性が高い. 1990 年代半ばになると，iNO や HFO が使用できるようになり，Historical Control(7 編)による予後の比較検討が開始され，2000 年代前半までこの傾向は続いた. 2000 年代後半からは ECMO 使用症例の至適手術時期に注目が集まり，新規採用の 12 編のうち，実に 8 編が ECMO 使用症例に関する検討であったため，サブグループ解析として ECMO 使用症例の手術時期に関する SR は別に行った. 新規採用論文の多くは，多施設共同研究に基づく論文であり，今回の SR の結果は新規採用論文の影響を大きく受けることとなった. ただし，介入群と対照群の治療方針には大きな隔たりがあり，非直接性は深刻であると判断した.
バイアスリスクのまとめ	RCT2 編に関するバイアスリスクは前回同様，ランダム化や割り付けの隠蔽化，盲検化に関する記載が不十分であり，深刻であると判断した. 観察研究に関しては，1 編を除く 28 編の論文において重症度や交絡因子に関する記載，対応が十分でなく，治療方針についても時代とともに変化しており，バイアスリスクは深刻であると判断した. 1 編は Propensity score matching を用いてバイアスリスク軽減に努めていたが，多施設共同後方視検討であり，バイアスリスクは中等度であるとした.
非一貫性その他のまとめ	RCT に関して，I2=0%であり，非一貫性はないものと判断したが，観察研究に関しては I2=63%であり，大きな異質性を伴っていると考え，非一貫性は深刻であると判断した. すべてをまとめた場合にも

	I2=59%であり，大きな異質性を伴っていると考え，非一貫性は深刻であると判断した．
コメント	エビデンス総体の評価において，疾患重症度が異なることと治療方針が一元化されていないことは，治療の妥当性に対する医学的根拠を判断する際の妨げとなる．本 CQ に関しては，1990 年代から 2000 年代初頭にかけて，医療機器の進歩や治療方針変化の過渡期にあたり，手術時期が予後改善に寄与するという医学的根拠を評価することを極めて難解にしている．ただし，今回採用された論文の多くが 2000 年代後半以降の多施設共同研究に基づく論文であり，今後，疾患重症度や治療方針が統一された後のエビデンスの向上が期待される．

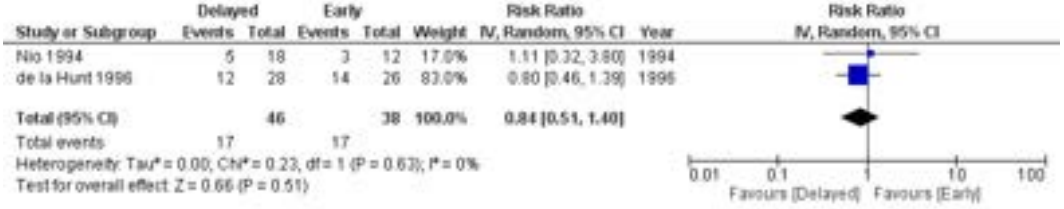
O2	**在宅呼吸管理**
非直接性のまとめ	在宅呼吸管理に関する RCT はなかった．観察研究も前回の 2 編のみであった．いずれも 1990 年代の米国からの報告である．この時代，ECMO は米国の high volume centre では施行可能であり，ECMO の有用性を示唆する報告が多かった時代である．1992 年の Wilson らの報告では，生存例のうち，早期手術群では 29.2%(7/24)が肺合併症を有している一方で，待機手術群では，4.8％(1/21)しか肺合併症を発症しなかったと報告している．しかし，当時は，現在とは治療方針自体が異なっていること，Reickert の報告では早期手術と待機手術の合併症については両群ともに 12%という結果であったが，こちらも historical control を用いた検討であることから，総じて非直接瑛は深刻であると判断した．
バイアスリスクのまとめ	観察研究に関しては，2 編ともに重症度や交絡因子に関する記載がなく，ケアの差についても時代とともに治療方針が変化しており，バイアスリスクが深刻であると判断した．
非一貫性その他のまとめ	観察研究に関しては I2=54%であり，大きな異質性を伴っていると考え，非一貫性は深刻であると判断した．
コメント	

O3	CP/MR/Ep
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	対象となる文献はなかった．

メタアナリシス

CQ8	新生児 CDH の予後を考慮した場合，最適な手術時期はいつか？				
P	新生児 CDH	I	待機手術		
C	早期手術	O	死亡		
研究デザイン	RCT	文献数	2	コード	Nio De la Hunt
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	0.84(0.51-1.40) p=0.51		

Forest plot



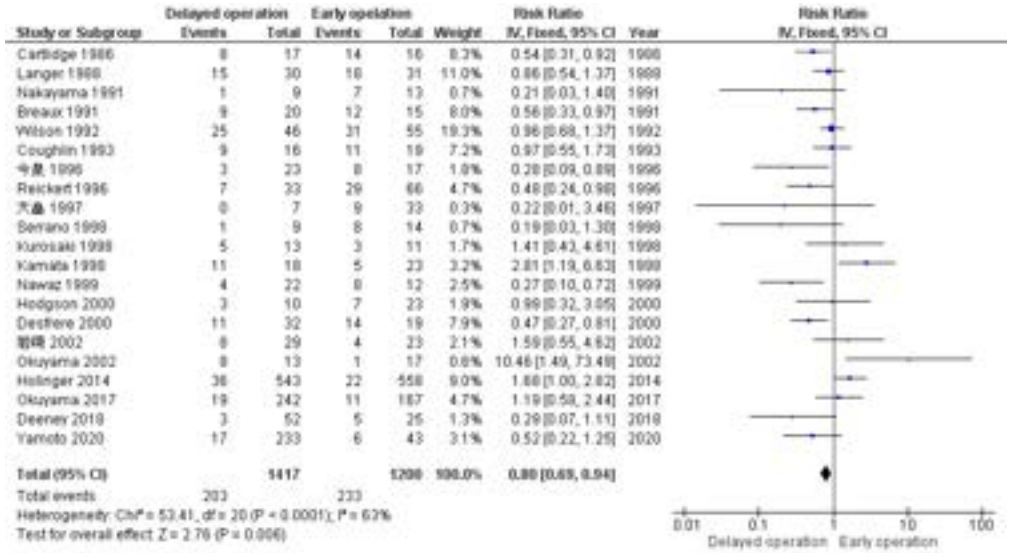
Funnel plot

その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

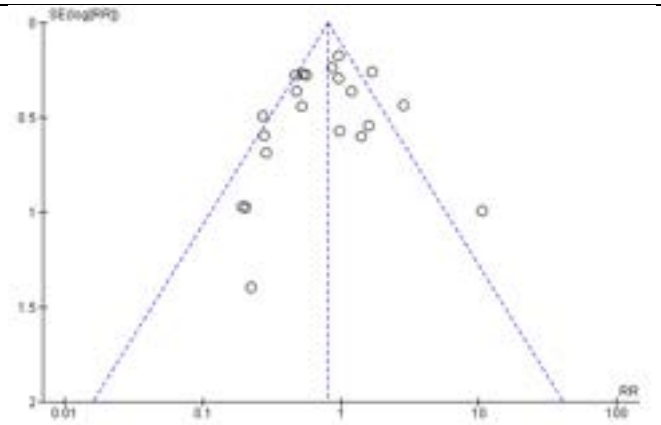
メタアナリシス

CQ8	新生児 CDH の予後を考慮した場合，最適な手術時期はいつか？						
P	新生児 CDH	I	待機手術				
C	早期手術	O	死亡				
研究デザイン	観察研究	文献数	21	コード	Cartilidge Langer Nakayama Breaux Wilson Coughlin 今泉	Reickert 大畠 Serrano Kurosaki Kamata Nawaz Hodgson	Desfrere 岩崎 Okuyama Holinger Okuyama Deeney Yamoto
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）				
効果指標	リスク比	統合値	0.80(0.69-0.94) p=0.006				

Forest plot



Funnel plot

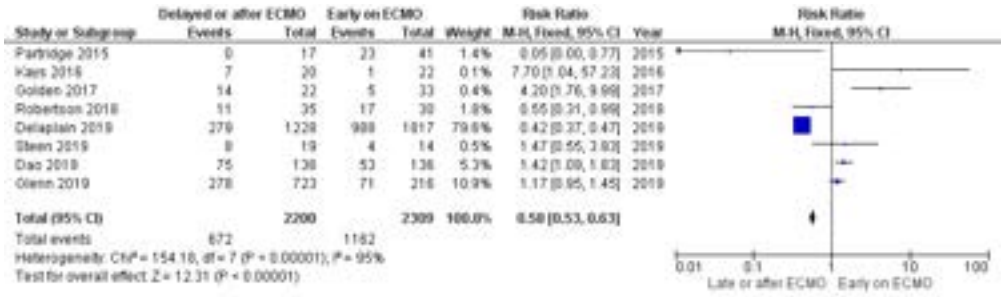


その他の解析	施行せず	

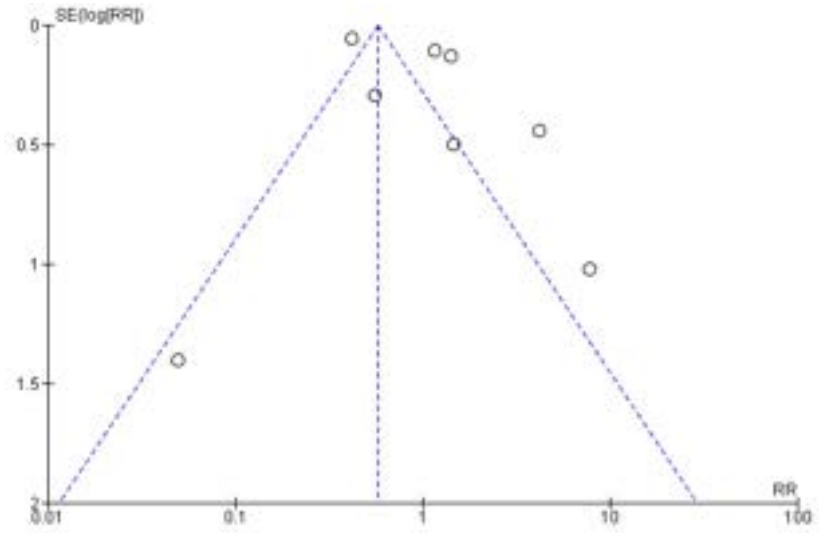
メタアナリシス

CQ8	新生児 CDH の予後を考慮した場合，最適な手術時期はいつか？					
P	新生児 CDH on ECMO	I	待機手術			
C	早期手術	O	死亡			
研究デザイン	観察研究	文献数	8	コード	Partridge Kays Golden Robertson	Delaplain Steen Dao Glenn
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）			
効果指標	リスク比	統合値	0.58(0.53-0.63) p=0.00001			

Forest plot



Funnel plot



その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

CQ8 SR レポートのまとめ

「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 に関する文献について，SCOPE の採用条件を策定して系統的文献検索を行った結果，介入研究 2 編，SR1 編，観察研究 17 編に加えて，新たに観察研究 12 編が基準を満たした．患者もしくは家族にとって，もっとも重要な outcome として，死亡・在宅呼吸管理・CP/MR/Ep に関して SR を行った．

今回の改定作業において，165 編の文献が 1 次スクリーニング対象となり，そのうち 49 件が 2 次スクリーニング対象であった．最終的に観察研究 12 編が基準を満たし，追加となった．これらの文献をもとに患者・家族にとって重要なアウトカムである死亡，在宅呼吸管理，CP/MR/Ep に関する SR を行った．

まず，死亡の outcome に関して，介入研究が 2 編(SR 1 編)，観察研究が 21 編あった．本 CQ では最適な手術時期という文言であったが，比較対照としての研究デザインが生後 24 時間以内の手術を行った早期手術もしくは生後 24 時間以上経過し，全身状態が安定した後に手術を行った待機手術というデザインがほとんどであり，待機手術を介入群，早期手術を対照群とした．

介入研究 2 編(SR 1 編)では，待機手術群と早期手術群で比較した結果，いずれにおいても有意差を認めないという結果となった(RR 0.84，95%信頼区間[0.51-1.40] p=0.63)．死亡は Nio らの報告では退院時の死亡であり，de la Hunt らの報告では生後 6 か月時の退院時の死亡であった．本研究の深刻な欠点は，症例数が少ないこと(介入群:待機手術群 n=46，対照群：早期手術群 n=38)である．また，コンシールメント，盲検化の記載がない，多変量解析がされていないなどのバイアスリスクが深刻であった．ECMO 使用率や予後の判定時期，治療方針も現在とは異なるものであり，データの不精確さも深刻であるとした．エビデンスの質をあげる要因もないことから，結果的にエビデンスレベルを下げる結果となった(エビデンスレベル moderate)．介入研究といえども，その結果を一律に正しいと判断することはできないと考えられた．

観察研究 21 編は，米・加の単一施設からの報告が 7 編，多施設共同研究からの報告が 1 編，英・仏からの報告が 2 編，プエルトリコ，UAE，南アフリカなどの途上国からの報告が 3 編，本邦からの報告が 8 編あった．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，米国からの 7 編の報告はうち 4 編が 1991 年～1992 年にかけて報告されたものである．これらの施設は，重症例に関しては比較的頻回に ECMO を使用しており，他国からの報告と異なる．時代的背景として，ECMO の有用性を示唆する傾向にあり，ECMO を用いることで全身状態を安定化した後に手術を行う傾向があった．治療方針も hyperventilation を行う施設がほとんどであり，ECMO や過度の人工呼吸器設定による合併症(在宅酸素や頭蓋内出欠など)が存在するものの，生命予後に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．1996 年の米国からの報告では，historical control で検討されており，早期手術群と待機手術群で生命予後を比較されているが，待機群においては NO や HFO，サーファクタントの使用が可能となっており，ECMO の施行率が減少し，予後も改善したと報告されている．本 CQ において採用されたもっとも古い論文である英国からの報告は，純粋に ECMO や NO，HFO が使用できない状況で早期手術群と待機手術群を比較しており，生命予後が改善したと報告している．仏国，加国，南阿国からの報告，さらに本邦からの 6 編の報告では，historical control を用いた報告である．HFO や NO 吸入，肺サーファクタント投与などの集学的治療が可能となっているが，2011-2016 年の症例を対象としたの多施設共同研究の報告では，待機手術の中でも，生後 24 時間から 47 時間での手術症例における死亡率が低い可能性を示唆していた．

一方，本邦からは，早期手術の有用性を示す 2 編の報告がなされている．うち 1 編は，historical control により，早期手術群で NO が導入されているため，一概に，早期手術群の有用性を示すものではない．その他の 1 編も，多

施設共同研究で早期手術群の有用性を示唆する論文であるが，待機群における重症度に差があることから，こちらも一概に早期手術群の有用性を示すものではない．しかしながら，重症例では長期に安定化を図っても生存率はあがらないという内容は納得できる．他の途上国からの報告は，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とどめるべきと考える．

これらの観察研究の共通した問題点としては，対象群の中で重症度分類がされておらず，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においてバラつきがあることである．勿論，手術時期以外の治療法も標準化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．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 very low)

今回採用した 12 編のうち，8 編が 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 に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，他施設共同研究からの報告が 2 編，HIPAA(Health Insurance Portability and Accountability Act)のデータベースからの報告が 1 編，ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) registry からの報告が 1 編であった．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もしくは 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，上記と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 very low)

在宅呼吸管理に関しては観察研究が 2 編のみであった．観察研究 2 編は，いずれも米国からの報告であったが，いずれも待機手術が在宅呼吸管理に有効であるという医学的根拠は認めなかった．(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．

CQ8 Future research question

新生児 CDH の予後を考慮した場合の手術時期に関しては，未だに明確な結論は出ていない．重症度を階層化した上で，治療法を標準化し，前方視的に手術時期を検討するべきであると考えられた．将来的には中等症例に対する待機手術の有用性について，primary outcome を mortality，secondary outcome を人工呼吸期間や呼吸器合併症などに設定することなどを検討したい．また，軽症例に対する早期手術の有用性について，primary outcome を mortality，secondary outcome を人工呼吸期間や在院日数などに設定することなどを検討していきたい．

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 [1-3]，RCT1 編 [4]，観察研究 14 編 [5-18]）が基準を満たした．SR は 3 編存在したが [1-3]，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_2 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 [4]．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 [5, 6]あった．2 編の内，リスク調整のされていない 1 編 [5]を除外した．最終的に，今回得られた観察研究 13 編 [6-18]にガイドライン初版時に得られた観察研究 8 編 [19-26]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．

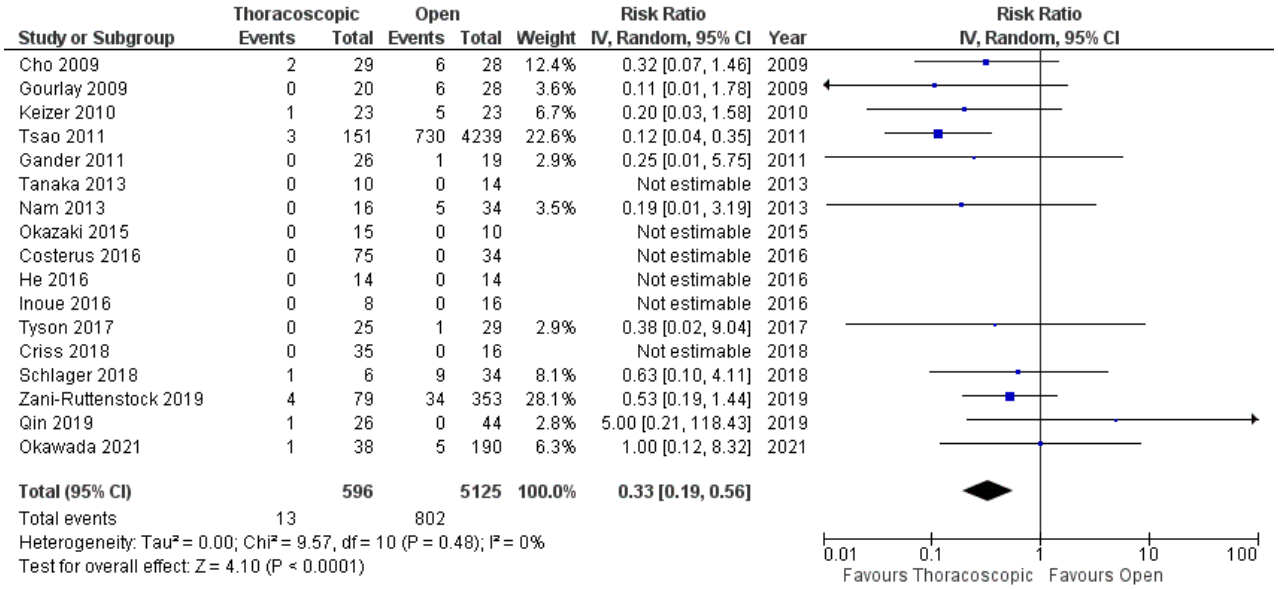
21 編の観察研究において死亡・再発のアウトカムに関して SR を行った．在宅呼吸管理・CP/MR/Ep をアウトカムに設定した研究は存在しなかった．

【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 [19]，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．

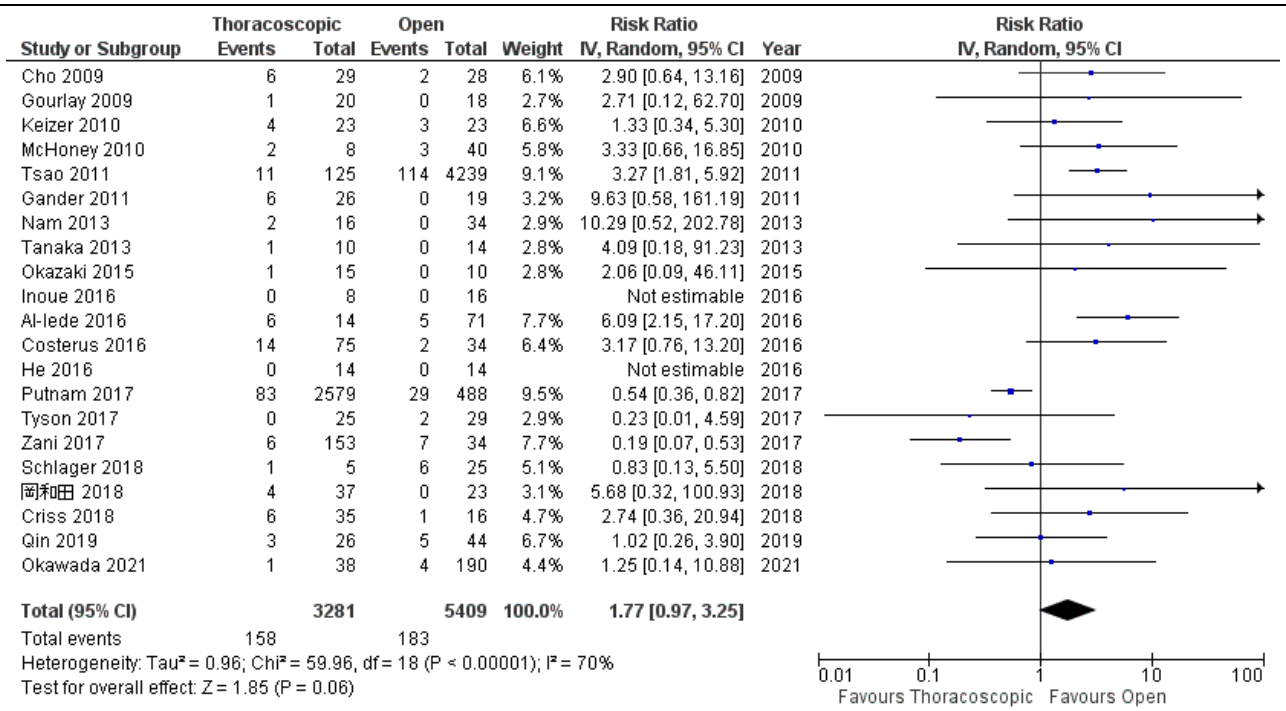
選択バイアスを回避するため，重症度を調整している文献が 3 編認められた．Gourlay らは心奇形・術前 ECMO・手術時の換気圧・手術時の Oxygenation index によって対照症例の matching が行った [20]．しかしこの基準では心奇形・術前 ECMO がない場合，手術に至るまでの経過の差異が反映されないため，症例の重症度を合致させる matching としては不十分であると考えられた．Criss らは対象を軽症 CDH に限定することで，重症度の影響を軽減させた．全症例数が 51 例の比較的小規模なコホートの中で死亡例がなく，両群に差は見られなかった [14]．Okawada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

以上より胸腔鏡群における死亡率に関しては，非常にバイアスが多く，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[15]，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_2 による送気などが致命的な侵襲になることを留意する必要がある．各文献における胸腔鏡手術の適応基準は様々であり，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.

一般の方へ CQ9 のまとめ

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．

定性的システマティックレビュー

CQ9	新生児 CDH の予後を考慮した場合，内視鏡外科手術は有効か？
P	新生児 CDH
I	胸腔鏡手術
C	開腹 or 開胸手術
臨床的文脈	治療

O1	**死亡**
非直接性のまとめ	観察研究を 22 編認めた．1 文献において Control 群の ECMO 施行率が 61%にのぼっており，現在の本邦の状況とは乖離していると考えられ，軽微な非直接性と判断した．また，1 文献以外の研究において，内視鏡外科の内容が胸腔鏡手術であったため，胸腔鏡手術を outcome に設定して SR を施行した．その際，1 文献において腹腔鏡手術症例が介入群の 17%を占めたため，軽微な非直接性と判断した．
バイアスリスクのまとめ	22 編の観察研究においては，以下のバイアスリスクを認めた． ● 胸腔鏡手術を施行した介入群の選択が，術者もしくは施設基準などによって行われていた．胸腔鏡手術が安全に施行できる群が意図的に選択された可能性が高い．1 文献を除き，対象の matching が行われておらず，その場合，介入群は対照群に比して軽症になっている可能性が高いと考えられ，交絡の調整が不十分と考えられた． ● 1 編の観察研究においては，介入の有無は年代で分かれており，重症度の選択に関するバイアスは存在しなかった．しかし年代により周術期管理が大幅に異なり，historical control も matching がされておらず，重大なバイアスが存在すると考えられた． ● Historical control を用いた文献において，ケアの差による重大な実行バイアスを認めた． ● 全ての観察研究において Follow-up 期間が一定ではなく，より最近に行われている胸腔鏡手術施行群において Follow-up 期間が短い可能性が高く，イベント発生率が低く評価されていると考えられた． 以上より，観察研究は全て非常に重大なバイアスリスクを抱えており，結果の解釈には十分な注意を要すると考えられた．
非一貫性その他のまとめ	非一貫性はないと判断した．
コメント	

O2	**在宅呼吸管理**
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	在宅呼吸管理をアウトカムとして評価する文献はなかった．

O3	CP/MR/Ep
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	CP/MR/Ep をアウトカムとして評価する文献はなかった.

O4	再発
非直接性のまとめ	O1(生存)と同等
バイアスリスクのまとめ	O1(生存)と同等
非一貫性その他のまとめ	I^2=70%であり, 非一貫性が存在すると判断した.
コメント	

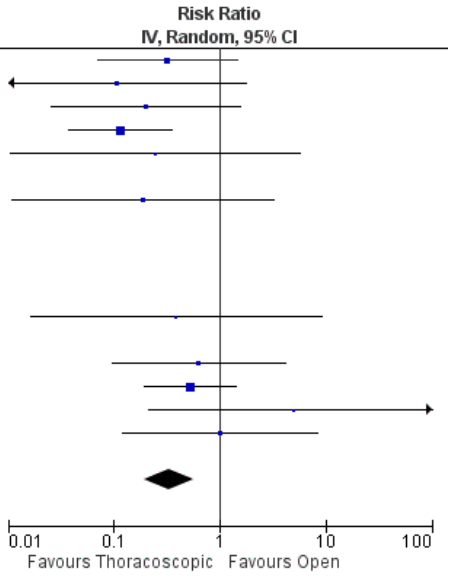
メタアナリシス

CQ9	新生児 CDH の予後を考慮した場合，胸腔鏡手術は有効か？				
P	新生児 CDH	I	胸腔鏡手術		
C	開腹 or 開胸手術	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	17	コード	
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	0.33 [0.19-0.56], p<0.0001		

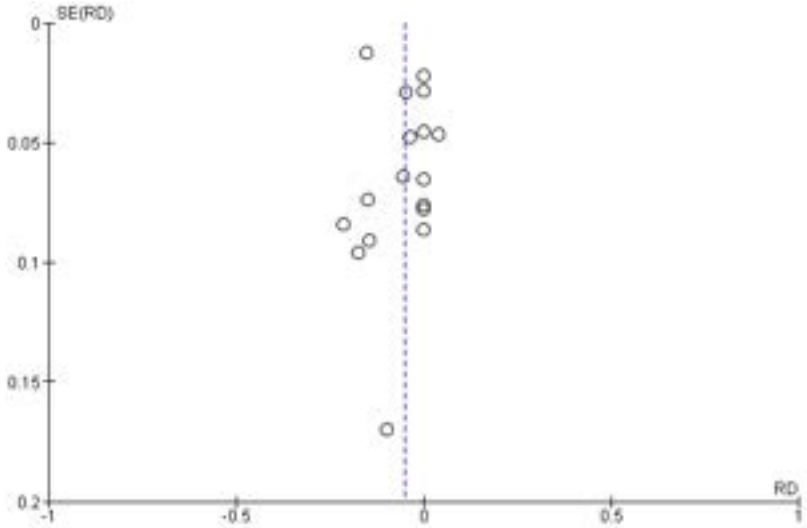
Forest plot

Study or Subgroup	Thoracoscopic Events	Thoracoscopic Total	Open Events	Open Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Cho 2009	2	29	6	28	12.4%	0.32 [0.07, 1.46]	2009
Gourlay 2009	0	20	6	28	3.6%	0.11 [0.01, 1.78]	2009
Keizer 2010	1	23	5	23	6.7%	0.20 [0.03, 1.58]	2010
Tsao 2011	3	151	730	4239	22.6%	0.12 [0.04, 0.35]	2011
Gander 2011	0	26	1	19	2.9%	0.25 [0.01, 5.75]	2011
Tanaka 2013	0	10	0	14		Not estimable	2013
Nam 2013	0	16	5	34	3.5%	0.19 [0.01, 3.19]	2013
Okazaki 2015	0	15	0	10		Not estimable	2015
Costerus 2016	0	75	0	34		Not estimable	2016
He 2016	0	14	0	14		Not estimable	2016
Inoue 2016	0	8	0	16		Not estimable	2016
Tyson 2017	0	25	1	29	2.9%	0.38 [0.02, 9.04]	2017
Criss 2018	0	35	0	16		Not estimable	2018
Schlager 2018	1	6	9	34	8.1%	0.63 [0.10, 4.11]	2018
Zani-Ruttenstock 2019	4	79	34	353	28.1%	0.53 [0.19, 1.44]	2019
Qin 2019	1	26	0	44	2.8%	5.00 [0.21, 118.43]	2019
Okawada 2021	1	38	5	190	6.3%	1.00 [0.12, 8.32]	2021
Total (95% CI)		**596**		**5125**	**100.0%**	**0.33 [0.19, 0.56]**	
Total events	13		802				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 9.57, df = 10 (P = 0.48); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.10 (P < 0.0001)



Funnel plot



その他の解析		

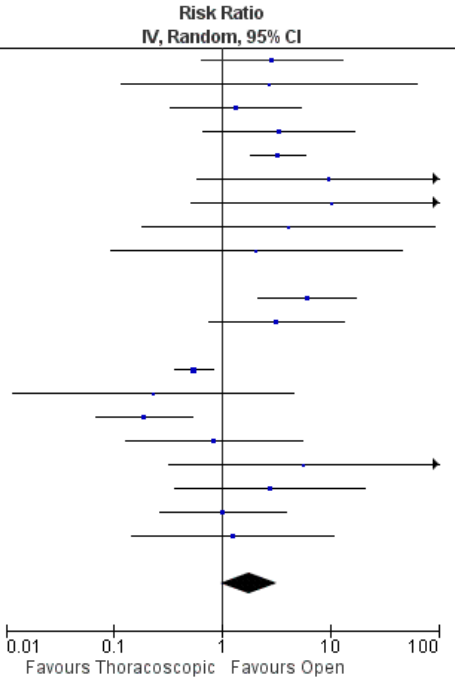
メタアナリシス

CQ9	新生児 CDH の予後を考慮した場合，胸腔鏡手術は有効か？				
P	新生児 CDH	I	胸腔鏡手術		
C	開腹 or 開胸手術	O	再発		
研究デザイン	観察研究	文献数	21	コード	
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	1.77 [0.97-3.25], p=0.06		

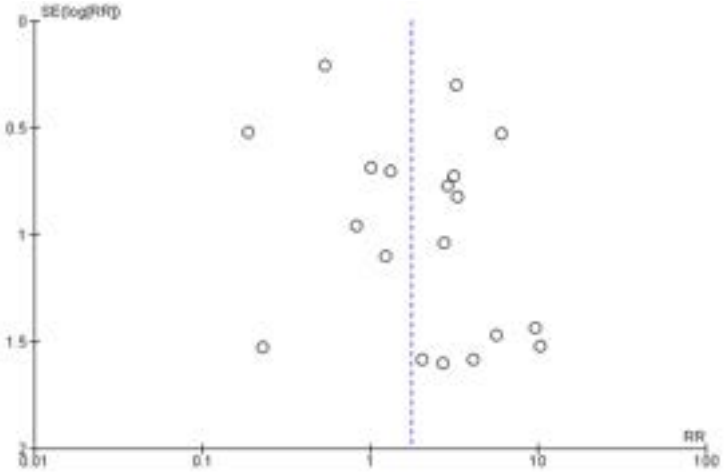
Forest plot

Study or Subgroup	Thoracoscopic Events	Thoracoscopic Total	Open Events	Open Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Cho 2009	6	29	2	28	6.1%	2.90 [0.64, 13.16]	2009
Gourlay 2009	1	20	0	18	2.7%	2.71 [0.12, 62.70]	2009
Keizer 2010	4	23	3	23	6.6%	1.33 [0.34, 5.30]	2010
McHoney 2010	2	8	3	40	5.8%	3.33 [0.66, 16.85]	2010
Tsao 2011	11	125	114	4239	9.1%	3.27 [1.81, 5.92]	2011
Gander 2011	6	26	0	19	3.2%	9.63 [0.58, 161.19]	2011
Nam 2013	2	16	0	34	2.9%	10.29 [0.52, 202.78]	2013
Tanaka 2013	1	10	0	14	2.8%	4.09 [0.18, 91.23]	2013
Okazaki 2015	1	15	0	10	2.8%	2.06 [0.09, 46.11]	2015
Inoue 2016	0	8	0	16		Not estimable	2016
Al-Iede 2016	6	14	5	71	7.7%	6.09 [2.15, 17.20]	2016
Costerus 2016	14	75	2	34	6.4%	3.17 [0.76, 13.20]	2016
He 2016	0	14	0	14		Not estimable	2016
Putnam 2017	83	2579	29	488	9.5%	0.54 [0.36, 0.82]	2017
Tyson 2017	0	25	2	29	2.9%	0.23 [0.01, 4.59]	2017
Zani 2017	6	153	7	34	7.7%	0.19 [0.07, 0.53]	2017
Schlager 2018	1	5	6	25	5.1%	0.83 [0.13, 5.50]	2018
岡和田 2018	4	37	0	23	3.1%	5.68 [0.32, 100.93]	2018
Criss 2018	6	35	1	16	4.7%	2.74 [0.36, 20.94]	2018
Qin 2019	3	26	5	44	6.7%	1.02 [0.26, 3.90]	2019
Okawada 2021	1	38	4	190	4.4%	1.25 [0.14, 10.88]	2021
Total (95% CI)		**3281**		**5409**	**100.0%**	**1.77 [0.97, 3.25]**	
Total events	158		183				

Heterogeneity: Tau² = 0.96; Chi² = 59.96, df = 18 (P < 0.00001); I² = 70%
Test for overall effect: Z = 1.85 (P = 0.06)



Funnel plot



その他の解析	施行せず	

CQ9 SR レポートのまとめ

新生児 CDH に対する内視鏡外科手術の有効性に関する文献は，今回行った Screening の結果，18 編（SR3 編，RCT1 編，観察研究 15 編）が基準を満たした．

SR は 3 編存在したが，最新のものでも 2015 年に発行されたものだった．2015 年以降の文献が存在するため，新しく SR をやり直すこととした．

RCT1 編は術中の血中 CO_2 を primary outcome にした研究であり，術後死亡や再発率に関しては不明であった．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 15 編の内，明らかに同一のコホートを用いている論文が 2 編あった．2 編の内，リスク調整のされていない 1 編を除外した．最終的に，今回得られた観察研究 14 編にガイドライン初版時に得られた観察研究 8 編を加え，計 22 編を SR の対象とした．

対象となった観察研究 22 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．

22 編の観察研究において死亡・再発の outcome に関して SR を行った．在宅呼吸管理・CP/MR/Ep を outcome に設定した研究は存在しなかった．

まず死亡の outcome に関しては，胸腔鏡群において有意に死亡率が低い結果となった（RR 0.33 [0.19-0.56], p<0.0001）．しかし多くの文献において，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群が胸腔鏡手術群として意図的に選択されていた．これにより，介入群は対照群に比して軽症になっている可能性が高く，重大な選択バイアスが存在すると判断した．その内，1 編の文献においては心奇形・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 が行われていた．しかしこの基準では心奇形・術前 ECMO がない場合，手術に至るまでの経過の差異が反映されないため，症例の重症度を合致させる Matching としては不十分であると考えられた．1 編の文献においては，介入の有無は年代で分かれており，重症度の選択に関するバイアスは存在しなかった．しかし年代により周術期管理が大幅に異なり，historical control も matching がされておらず，重大なバイアスが存在すると考えられた．

対象を軽症 CDH のみに限定した文献は 1 編存在した．全症例数が 51 例の小規模な研究ではあるが，死亡例はなく，両群に差は見られなかった[Criss 2018]．Propensity score matching によりリスク調整を行った文献は 1 編存在し，死亡率に差は見られなかった[Okawada 2020]．

Funnel plot はほぼ左右対称の形状になっており，出版バイアスは存在しないと判断した．

以上より胸腔鏡群における死亡率低下に関しては，観察研究の結果を額面通りに受け取るわけにはいかず，判定不能であった．限られたエビデンスから推測すると，対象を合わせた場合，おそらく死亡率に大きな差はないと考えられた．

次に，再発の outcome に関しては，胸腔鏡群において再発率が高い傾向であった（RR 1.77 [0.97-3.25], p=0.06）．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 outcome と同様，介入群は対照群に比して軽症になっている可能性が高く，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 outcome とは異なり，軽症群が多いと思われる介入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．

胸腔鏡手術群で胸腔鏡が完遂されなかった場合には，開腹もしくは開胸手術と同等の治療がなされたことになり，胸腔鏡手術のみによる再発率とは意味合いが異なってくる．22 編中 18 編で胸腔鏡の完遂について言及されており，完遂率の中央値は 80%（29-100%）であった．胸腔鏡群に非完遂症例を含めている文献もあり，介入の非直接性が存在すると判断した．

Funnel plot はほぼ左右対称の形状になっており，出版バイアスは存在しないと判断した．

以上より，多くのバイアスがあり，かつ胸腔鏡手術完遂のみによるデータではないが，胸腔鏡手術群で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．

CQ9 Future research question

新生児 CDH に対する胸腔鏡手術は，症例を選択した上で行われていることが多い．そのため，胸腔鏡手術の是非を議論するためには，RCT もしくは厳密な matching に基づいた後方視的研究が必要である．

一方，選択基準に関しても様々であるため，胸腔鏡手術の非完遂症例や胸腔鏡手術後の再発症例の検討から，症例選択基準を見直すことも重要な方向性であると考えられる．

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

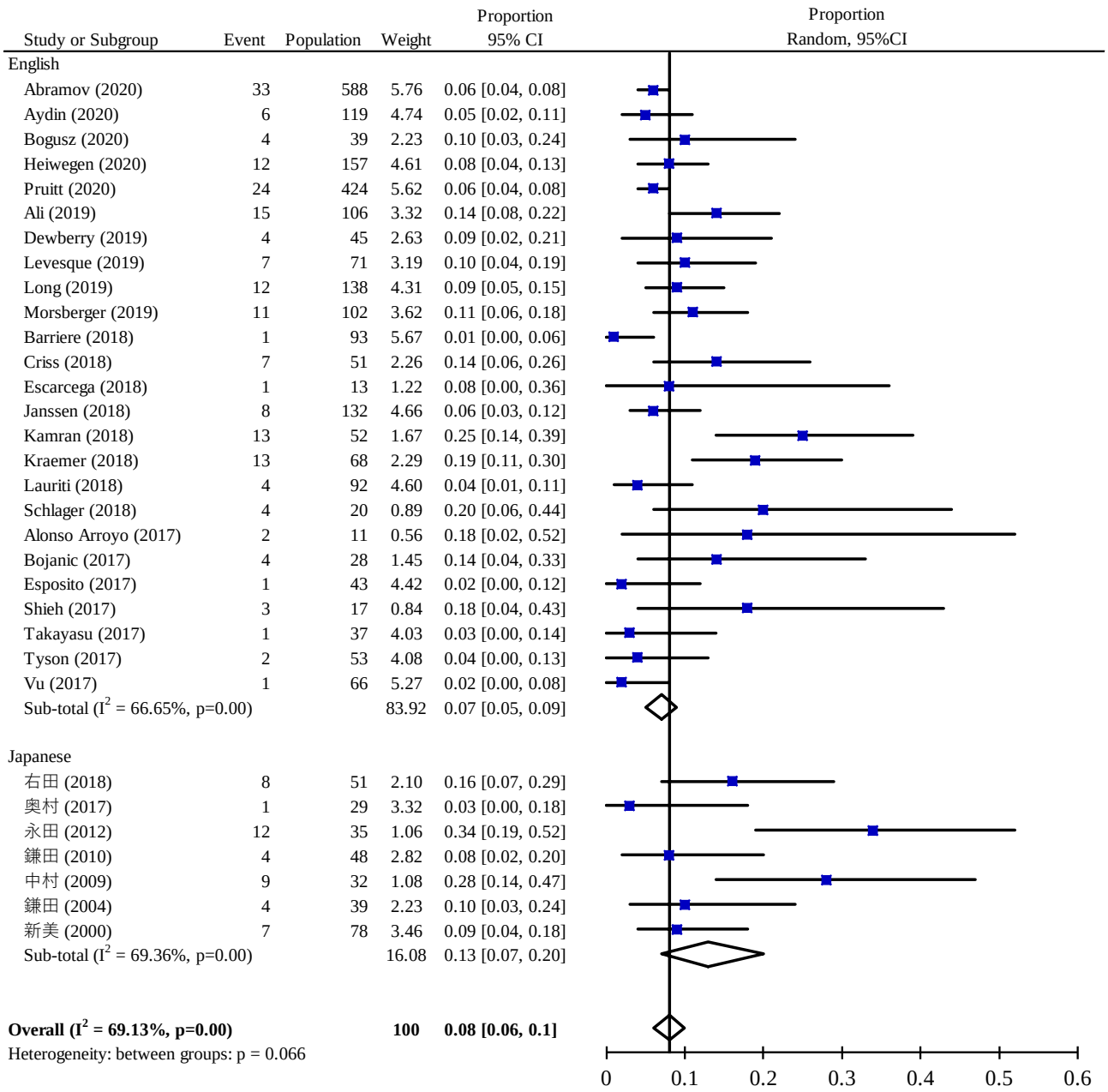
ヘルニア再発について言及されていた研究は英文 25 編 [1-25]，和文 7 編 [26-32]であった．英文全体として再発率は 7%[0.05，0.09]であった．和文に関しては施設間，年代間でのばらつきがあるものの和文全体としては 13%[0.07，0.20]であった．

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から，依然として議論の的となっているが，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に 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．

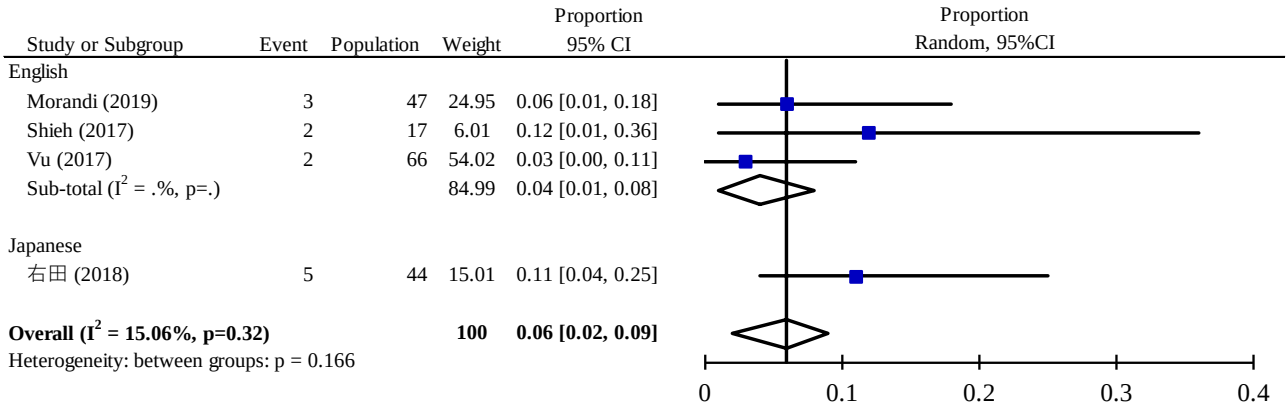


● アウトカム 2: 肺高血圧症

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[22, 25, 33]，和文 1 編[26]であった．全体として発生率は 6%[0.02, 0.09]であった．

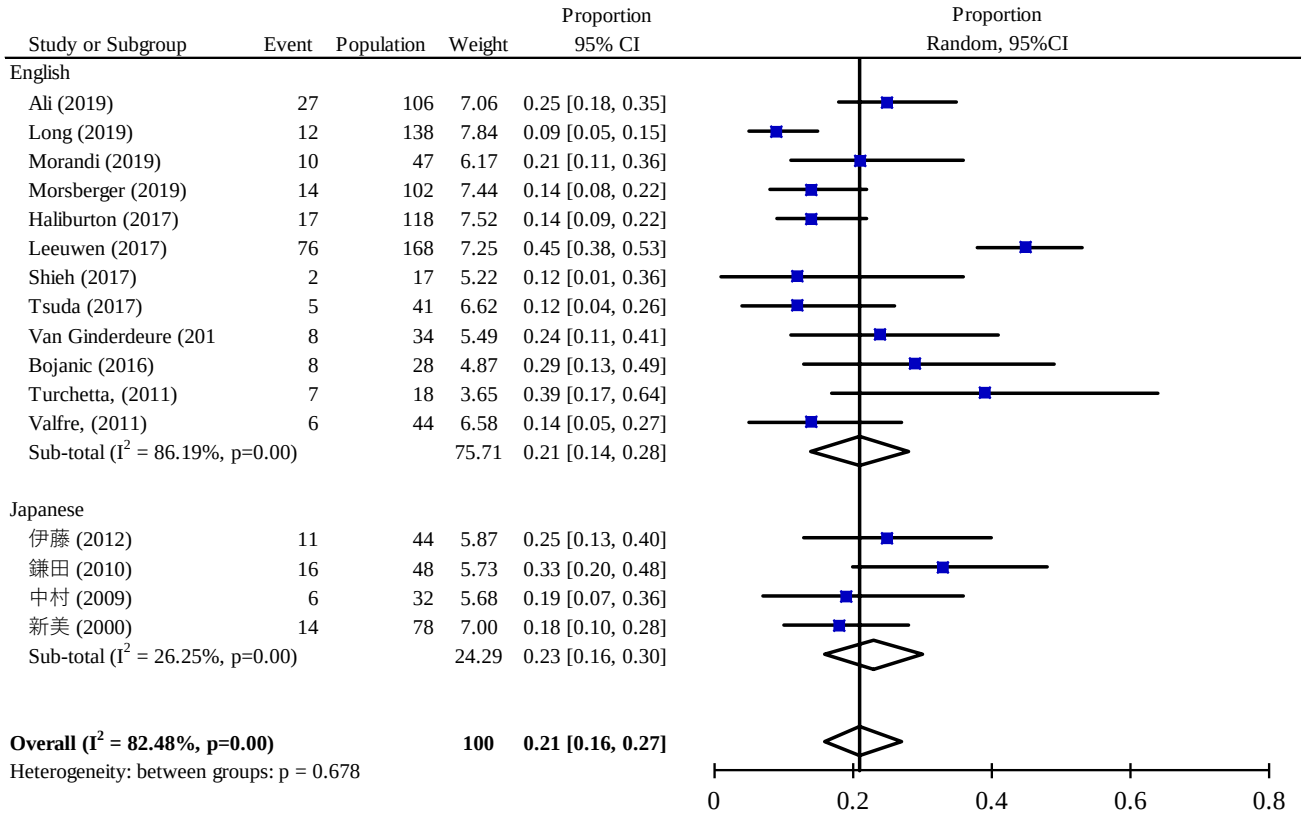
CDH 術後の肺高血圧症の発生率と経過については，少数の観察研究が行われている．CDH における肺高血圧症が起こる病態生理や指標について，平滑筋や血管の発達に関わる多くのメディエーター（一酸化窒素-VEGF 経路，エンドセリン，プロスタサイクリン経路）が同定されているが，これらに基づいた分類は現在のところ不可能である．そのため，心エコーの所見や肺高血圧症に対する薬剤を使用しているかどうかで判断した．これらの研究は，CDH 術後に慢性的な肺高血圧症が起こりうることを示唆しているが，研究の規模，治療期間の違い，病気の重症度によって結果の解

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[6, 9, 10, 22, 33-40]，和文 4 編[29, 30, 32, 41]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，

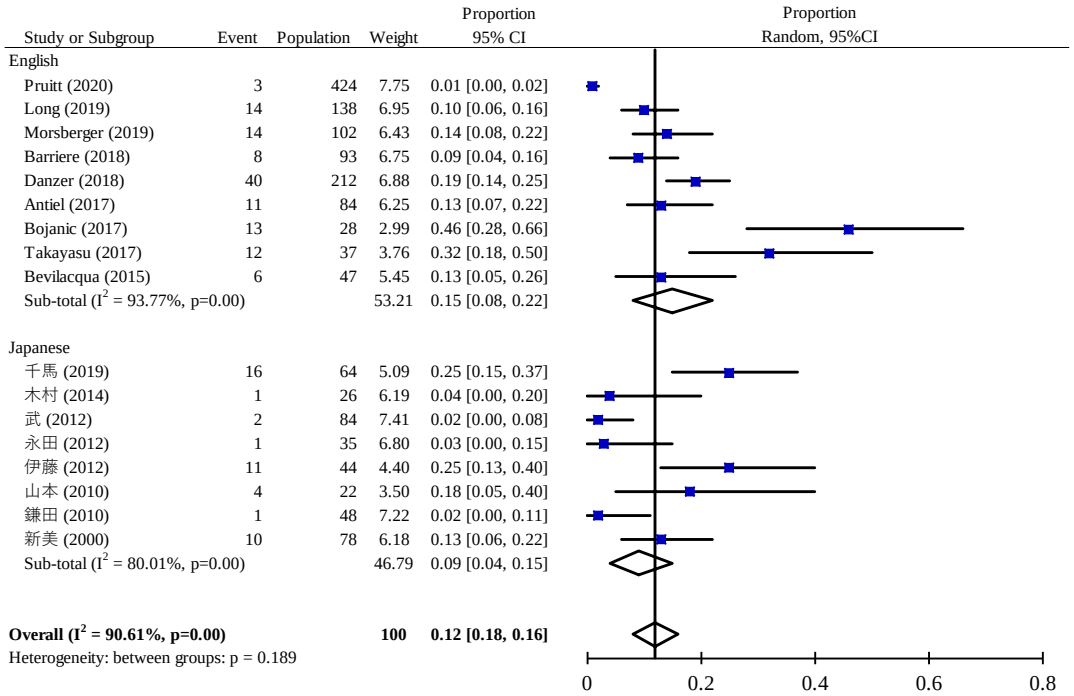
CDH 患児において約 10%が退院時に在宅酸素療法を必要とし，約 3%の患児が在宅人工呼吸器サポートのために気管切開を必要としていた．

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．

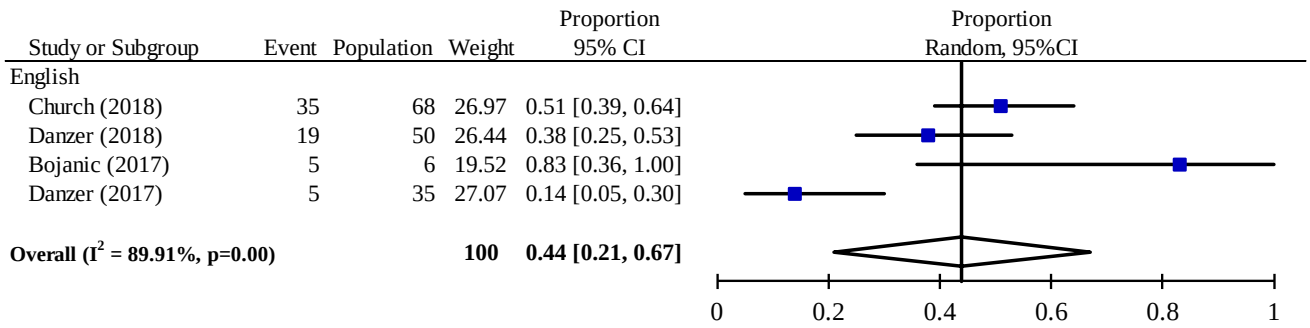
CDH の生存者の中には，年に数回も肺感染症を発症する者がおり，これらの患者はパッチ修復，高頻度振動換気（HFOV），長時間の人工呼吸，ECMO を必要とする大きな欠損を持つ患児や心疾患や染色体異常を合併する患児に多いことが報告されている．

● 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[5, 6, 9-11, 20, 23, 33, 42-44]，和文 8 編[28, 31, 32, 45-47]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．

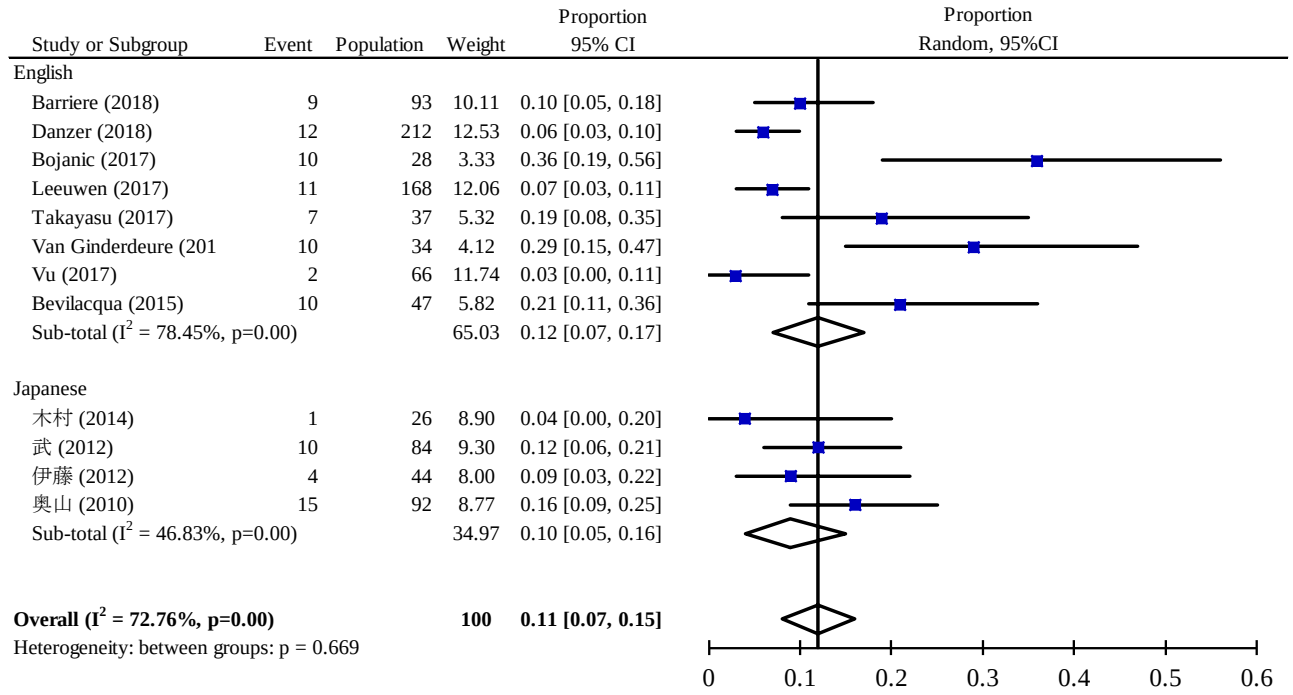


海外での ECMO 使用症例に限った解析を行ったところ，神経学的合併症について言及されていた 4 研究[20, 42, 49, 50]で 44%[0.21，0.67]と非常に高い発生率であり，ECMO 使用が神経学的合併症に大きな影響を与えていることが示唆された．



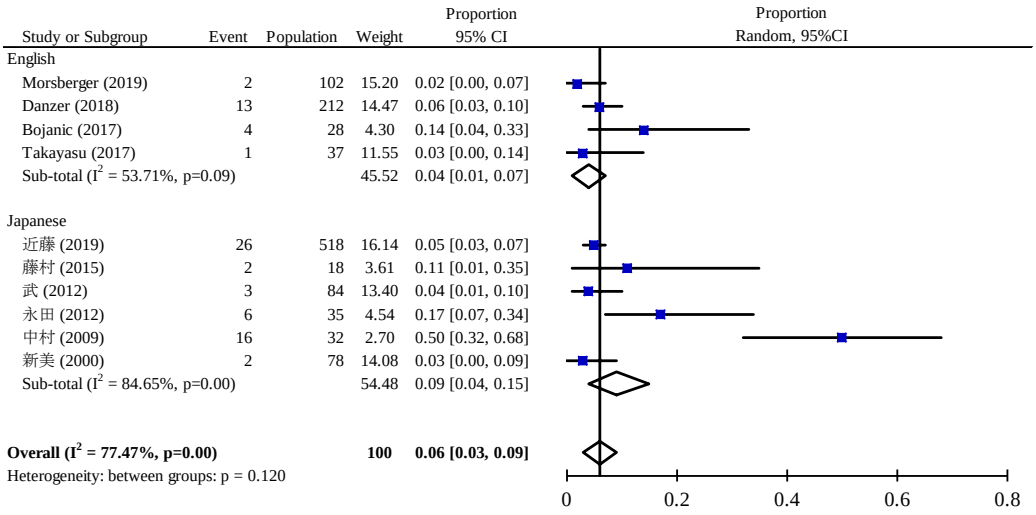
● アウトカム 5: 身体発育障害

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 [11, 20, 23, 25, 35, 37, 44, 51], 和文 4 編 [41, 46, 47, 52]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.



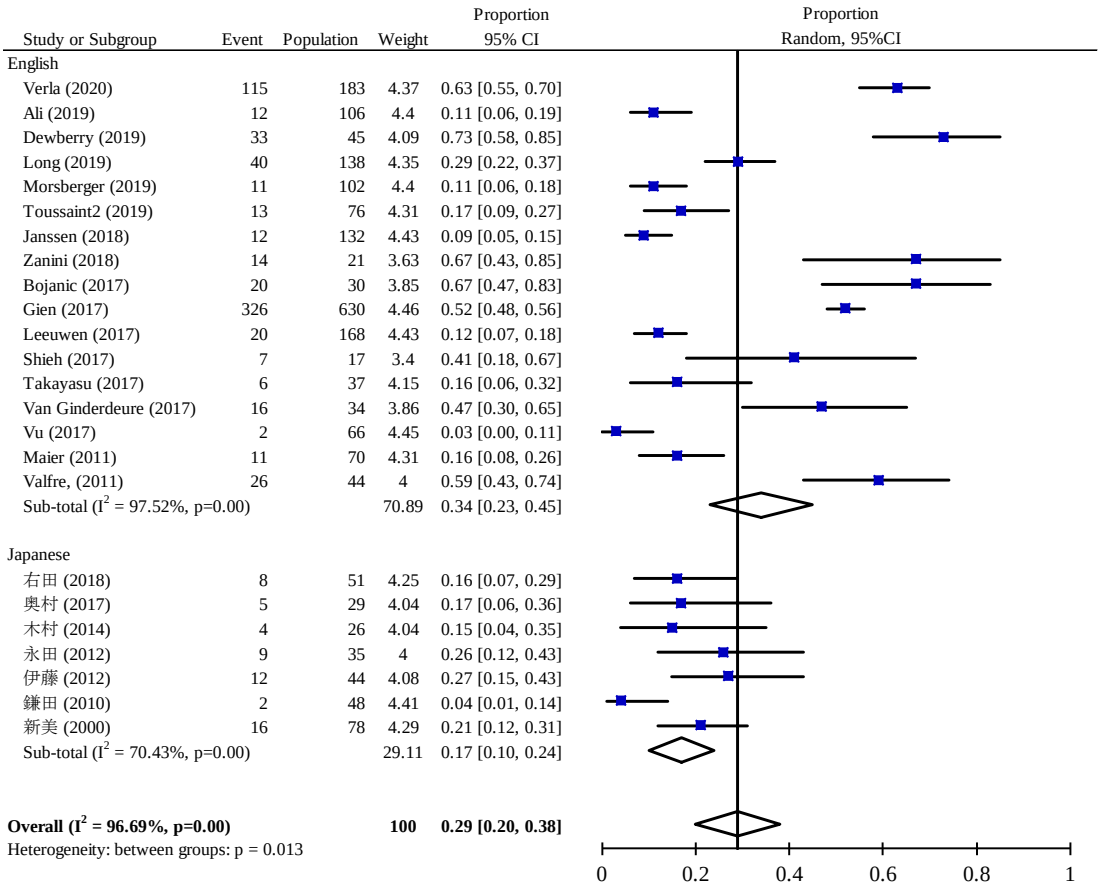
● アウトカム 6: 聴覚障害

以前より, CDH 患児の中で, 聴覚障害を発症するものがい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 [10, 20, 23, 51], 和文 6 編 [28, 30, 32, 47, 53, 54]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[6, 7, 9, 10, 14, 20, 22, 23, 25, 35, 37, 40, 55-59]，和文 7 編[26-29, 32, 41, 46]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．

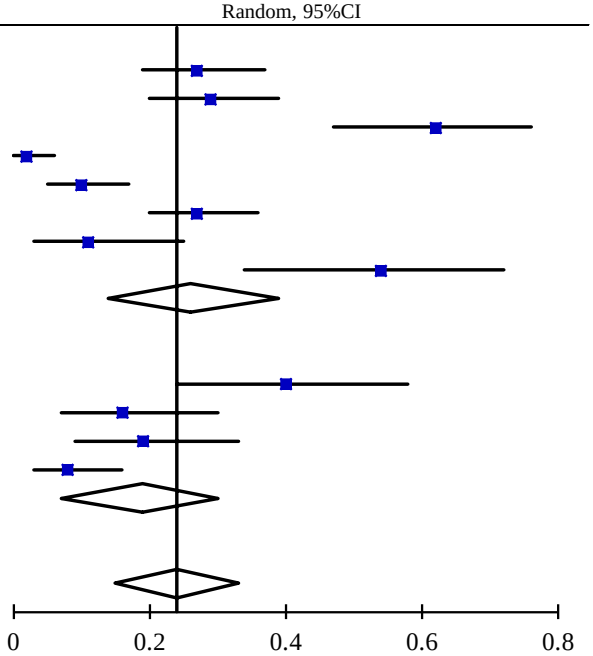


● アウトカム 8: 筋骨格異常

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

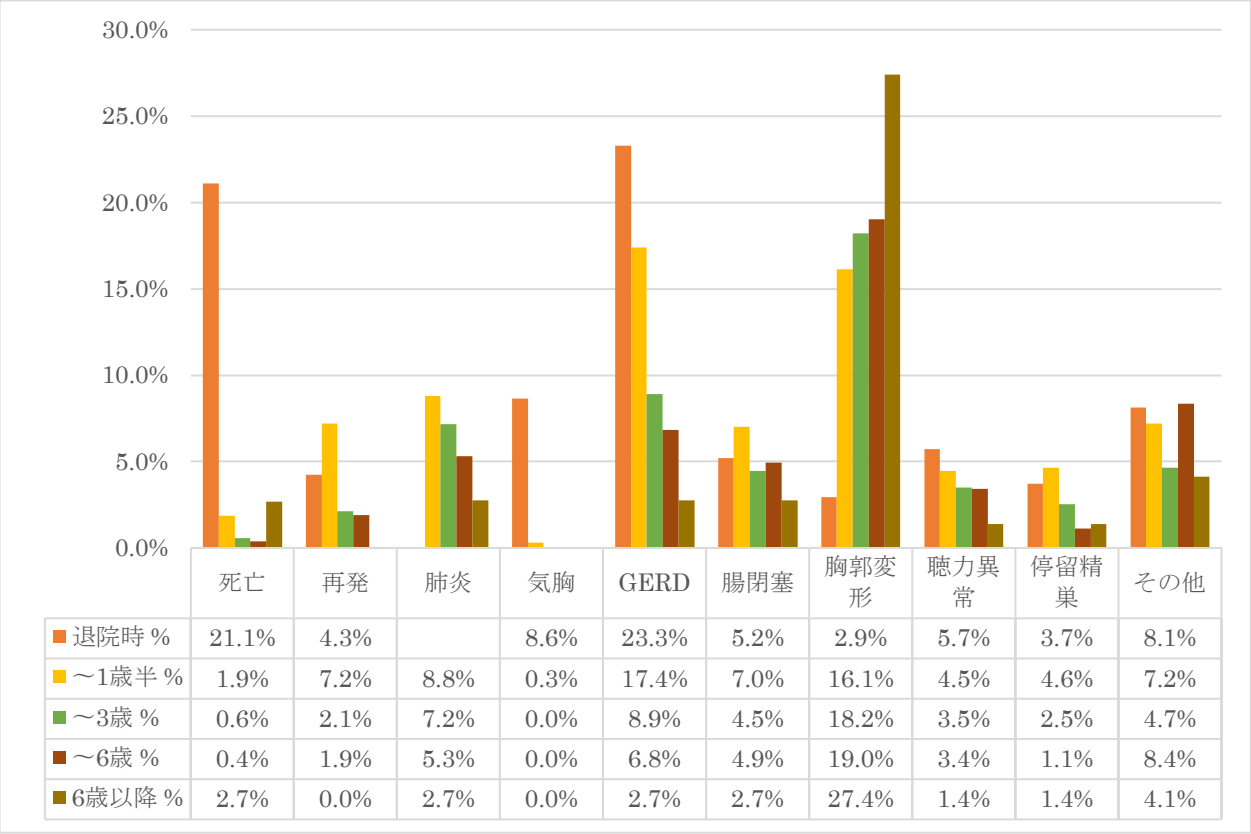
どの筋骨格系の変化を伴うことがある．筋骨格異常について言及されていた研究は，英文 8 編[6, 7, 9, 10, 14, 23, 38, 60]，和文 4 編[28, 29, 32, 41]であった．発生率は，英文全体としては 26%[0.14，0.39]，和文全体では 19%[0.07，0.30]であった．成人の CDH 生存者を対象とした研究では，48%に胸部非対称性，18%に漏斗胸，27%に側弯症を認めており，これらの合併症は，欠損孔が大きく人工呼吸器の必要性が高い患者に多く見られていた．このような患者に対してはスクリーニングや長期にわたる綿密なフォローアップが推奨されている．

Study or Subgroup	Event	Population	Weight	Proportion 95% CI
English				
Ali (2019)	31	113	8.72	0.27 [0.19, 0.37]
Aydin (2019)	28	98	8.61	0.29 [0.20, 0.39]
Dewberry (2019)	28	45	7.59	0.62 [0.47, 0.76]
Long (2019)	3	138	9.37	0.02 [0.00, 0.06]
Morsberger (2019)	10	102	9.07	0.10 [0.05, 0.17]
Janssen (2018)	36	132	8.82	0.27 [0.20, 0.36]
Takayasu (2017)	4	37	8.42	0.11 [0.03, 0.25]
Bojanic (2016)	15	28	6.68	0.54 [0.34, 0.72]
Sub-total (I^2 = 95.80%, p=0.00)			67.29	0.26 [0.14, 0.39]
Japanese				
永田 (2012)	14	35	7.16	0.40 [0.24, 0.58]
伊藤 (2012)	7	44	8.27	0.16 [0.07, 0.30]
鎌田 (2010)	9	48	8.23	0.19 [0.09, 0.33]
新美 (2000)	6	78	9.06	0.08 [0.03, 0.16]
Sub-total (I^2 = 80.01%, p=0.00)			32.71	0.19 [0.07, 0.30]
Overall (I^2 = 94.03%, p=0.00)			**100**	**0.24 [0.15, 0.33]**
Heterogeneity: between groups: p = 0.380				



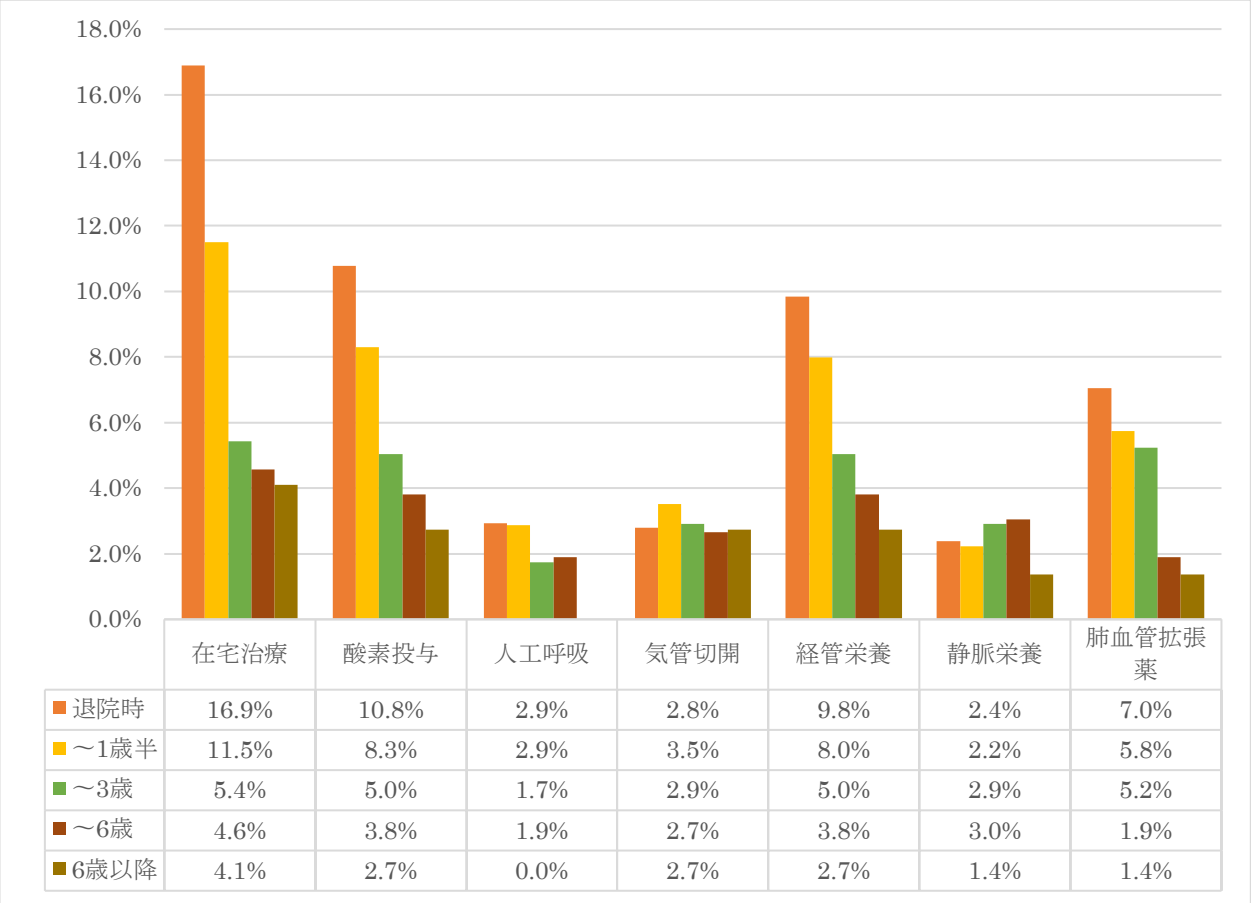
採用した観察研究の総体としての評価では，バイアスリスク，非一貫性は深刻であり，科学的根拠は低いと判断した．(エビデンスレベル C)

【本邦における CDH 患児の合併症】



	死亡	再発	肺炎	気胸	GERD	腸閉塞	胸郭変形	聴力異常	停留精巣	その他
退院時 %	21.1%	4.3%		8.6%	23.3%	5.2%	2.9%	5.7%	3.7%	8.1%
～1歳半 %	1.9%	7.2%	8.8%	0.3%	17.4%	7.0%	16.1%	4.5%	4.6%	7.2%
～3歳 %	0.6%	2.1%	7.2%	0.0%	8.9%	4.5%	18.2%	3.5%	2.5%	4.7%
～6歳 %	0.4%	1.9%	5.3%	0.0%	6.8%	4.9%	19.0%	3.4%	1.1%	8.4%
6歳以降 %	2.7%	0.0%	2.7%	0.0%	2.7%	2.7%	27.4%	1.4%	1.4%	4.1%

【本邦における CDH 患児の在宅治療状況】



	在宅治療	酸素投与	人工呼吸	気管切開	経管栄養	静脈栄養	肺血管拡張薬
退院時	16.9%	10.8%	2.9%	2.8%	9.8%	2.4%	7.0%
～1歳半	11.5%	8.3%	2.9%	3.5%	8.0%	2.2%	5.8%
～3歳	5.4%	5.0%	1.7%	2.9%	5.0%	2.9%	5.2%
～6歳	4.6%	3.8%	1.9%	2.7%	3.8%	3.0%	1.9%
6歳以降	4.1%	2.7%	0.0%	2.7%	2.7%	1.4%	1.4%

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 pediatrica. 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，渡邉稔彦，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, Cafiero 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, Valfrè 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 5years 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

一般向けサマリー

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 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ることがあります．

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レました．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．

定性的システマティックレビュー

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？
P	新生児 CDH
I	積極的治療
C	なし
臨床的文脈	CDH 診療における長期予後に相当する. CDH 児の死亡率は, 主に肺低形成と肺高血圧の重症度に関連しており, 現在でも 20～30％程度であると報告されている. さらに, 長期的な肺高血圧症や呼吸器合併症以外にも, 聴覚障害, 胃食道逆流症や骨格筋異常（漏斗胸, 側弯, 胸郭変形）など一見関連性の低いもののように考えられる疾患群も一定数観察されている. そのため,「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？」という CQ を挙げ, 現段階における知見を整理した上で, フォローアップの重要性を認識するため系統的にレビューした. 加えて, 本邦の症例登録における最新のフォローアップ調査の結果も追記した.

O1	再発
非直接性のまとめ	全ての文献は, 観察研究であり, 包括的な疫学的研究に基づいて合併症発生率を調査したものである. CDH 患者を対象としたもの以外は除外されており, 非直接性は深刻ではないと判断した.
バイアスリスクのまとめ	ROBINS-E に基づき判断した. 患者選択の偏り, アウトカム測定, 報告する結果の選択, において 50%以上が Serious risk であり, 全体としてバイアスリスクが深刻であると判断した.
非一貫性その他のまとめ	観察研究に関しては I2=69%であり, 大きな異質性を伴っていると考え, 非一貫性は深刻であると判断した.
コメント	

O2	肺高血圧症
非直接性のまとめ	O1 と同じ
バイアスリスクのまとめ	ROBINS-E に基づき判断した. 交絡因子, 患者選択の偏り, アウトカム測定, 報告する結果の選択, において 50%以上が Serious risk であり, 全体としてバイアスリスクが深刻であると考えた.
非一貫性その他のまとめ	観察研究に関しては I2=15%であり, 大きな異質性を伴っていないと考え, 非一貫性は深刻ではないと判断した.
コメント	

O3	呼吸器合併症
非直接性のまとめ	O1 と同じ
バイアスリスクのまとめ	ROBINS-E に基づき判断した. 交絡因子, 患者選択の偏り, アウトカム測定, 報告する結果の選択において 50%以上が Serious risk であり, 全体としてバイアスリスクが深刻であると考えた.
非一貫性その他のまとめ	観察研究に関しては I2=82%であり, 大きな異質性を伴っていると考え, 非一貫性は深刻であると判断した.
コメント	

O4	**神経学的合併症**
非直接性のまとめ	O1 と同じ
バイアスリスクのまとめ	ROBINS-E に基づき判断した．交絡因子，患者選択の偏り，アウトカム測定，報告する結果の選択において 50%以上が Serious risk であり，全体としてバイアスリスクが深刻であると考えた．
非一貫性その他のまとめ	観察研究に関しては I2=96%であり，大きな異質性を伴っていると考え，非一貫性は深刻であると判断した．
コメント	

O5	**身体発育障害**
非直接性のまとめ	O1 と同じ
バイアスリスクのまとめ	ROBINS-E に基づき判断した．交絡因子，患者選択の偏り，アウトカム測定，報告する結果の選択において 50%以上が Serious risk であり，全体としてバイアスリスクが深刻であると考えた．
非一貫性その他のまとめ	観察研究に関して I2=73%であり，大きな異質性を伴っていると考え，非一貫性は深刻であると判断した．
コメント	

O6	**聴覚障害**
非直接性のまとめ	O1 と同じ
バイアスリスクのまとめ	ROBINS-E に基づき判断した．患者選択の偏り，暴露と比較群の分け方，アウトカム測定，報告する結果の選択，において 50%以上が Serious risk であり，全体としてバイアスリスクが深刻であると考えた．
非一貫性その他のまとめ	観察研究に関しては I2=77%であり，大きな異質性を伴っていると考え，非一貫性は深刻であると判断した．
コメント	

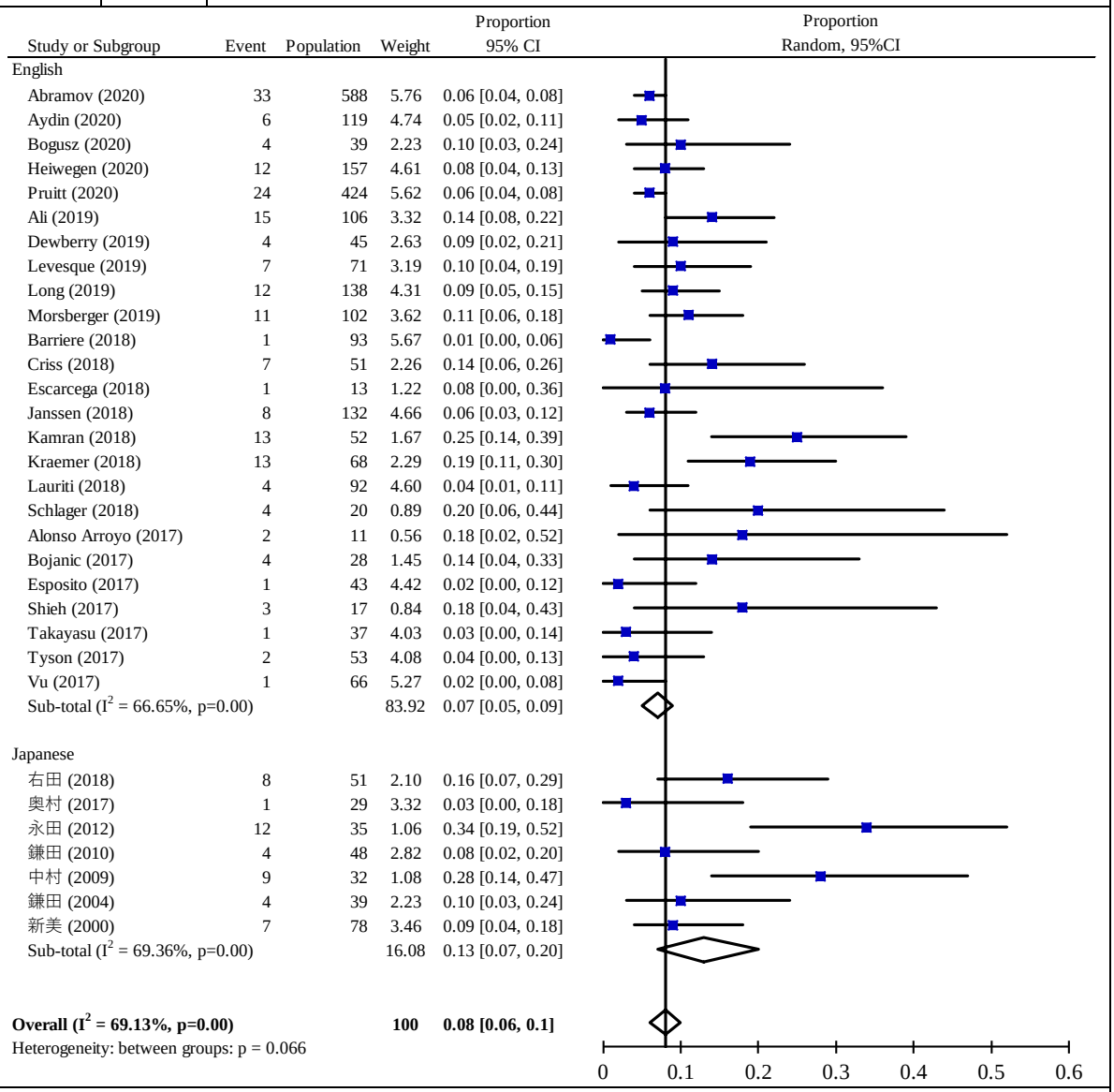
O7	**胃食道逆流症**
非直接性のまとめ	O1 と同じ
バイアスリスクのまとめ	ROBINS-E に基づき判断した．交絡因子，患者選択の偏り，アウトカム測定，報告する結果の選択，において 50%以上が Serious risk であり，全体としてバイアスリスクが深刻であると考えた．
非一貫性その他のまとめ	観察研究に関しては I2=97%であり，大きな異質性を伴っていると考え，非一貫性は深刻であると判断した．
コメント	

O8	**筋骨格異常**
非直接性のまとめ	O1 と同じ

バイアスリスクのまとめ	ROBINS-E に基づき判断した．交絡因子，患者選択の偏りにおいて 50%以上が Serious risk であり，全体としてバイアスリスクが深刻であると考えた．
非一貫性その他のまとめ	観察研究に関しては I2=94%であり，大きな異質性を伴っていると考え，非一貫性は深刻であると判断した．
コメント	

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？				
P	新生児 CDH	I	積極的治療		
C	なし	O	ヘルニア再発		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文25和文7	コード	Pruitt 2020, Heiwegen 2020, Bogusz 2020, Aydin 2020, Abramov 2020, Morsberger 2019, Long 2019, Levesque 2019, Dewberry 2019, Ali 2019, Schlager 2018, Lauriti 2018, Kraemer 2018, Kamran 2018, Janssen 2018, Escarcega 2018, Criss 2018, Barriere 2018, Vu 2017, Tyson 2017, Takayasu 2017, Shieh 2017, Esposito 2017, Bojanic 2017, Alonso Arroyo 2017, 右田 2018, 奥村 2017, 永田 2012, 鎌田 2010, 中村 2009, 鎌田 2004, 新美 2000
モデル	なし	方法	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology （STATA）		
効果指標	Proportion	統合値	0.08 [0.08-0.10]		

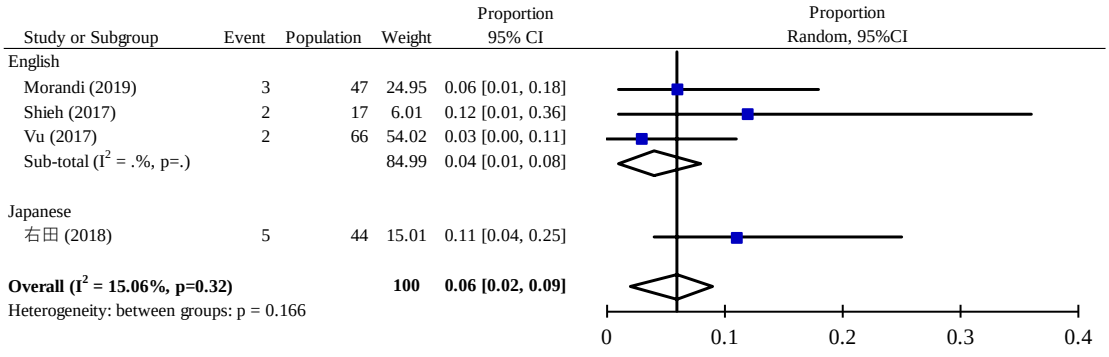
Forest plot



Funnel plot	施行せず	
その他の解析	施行せず	

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？				
P	新生児 CDH	I	積極的治療		
C	なし	O	肺高血圧症		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 3 和文 1	コード	Morandi 2019 Vu 2017 Shieh 2017 伊藤 2012
モデル	なし	方法	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (STATA)		
効果指標	Proportion	統合値	0.06 [0.02-0.09]		

Forest plot



Funnel plot

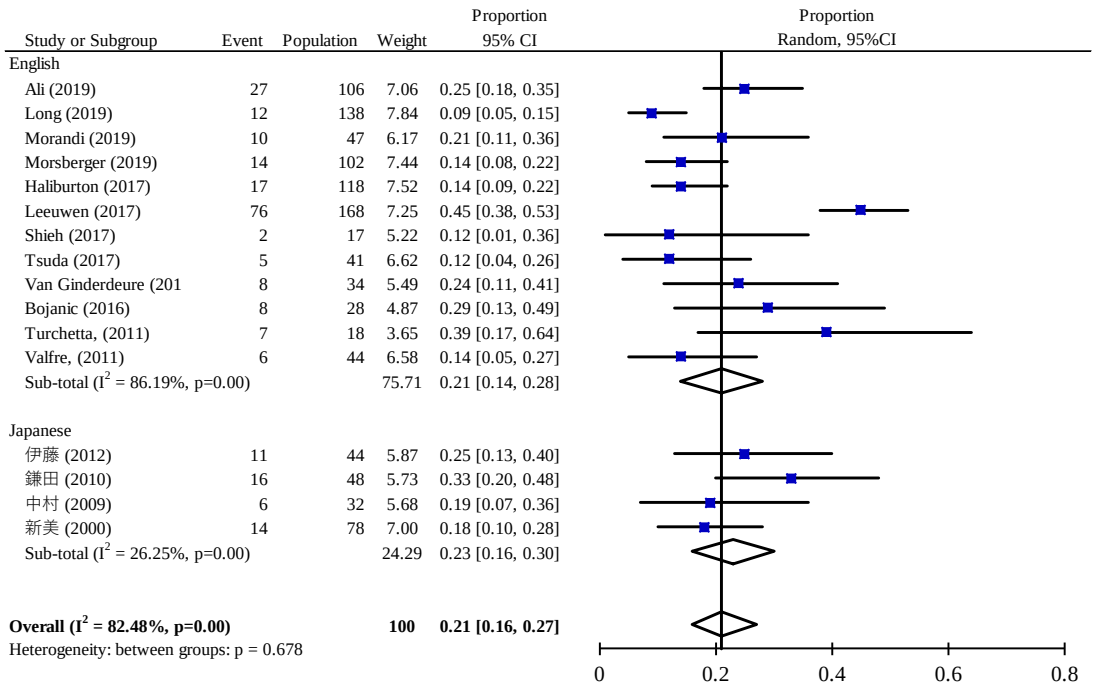
施行せず

その他の解析
□メタリグレッション
□感度分析

施行せず

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？				
P	新生児 CDH	I	積極的治療		
C	なし	O	ヘルニア再発		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 12 和文 4	コード	Morsberger 2019, Morandi 2019, Long 2019, Ali 2019, Van Ginderdeure 2017, Tsuda 2017, Shieh 2017, Leeuwen 2017, Haliburton 2017, Bojanic 2016, Valfre 2011, Turchetta 2011, 伊藤 2012, 鎌田 2010, 中村 2009, 新美 2000
モデル	なし	方法	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology （STATA）		
効果指標	Proportion	統合値	0.21 [0.16-0.27]		

Forest plot

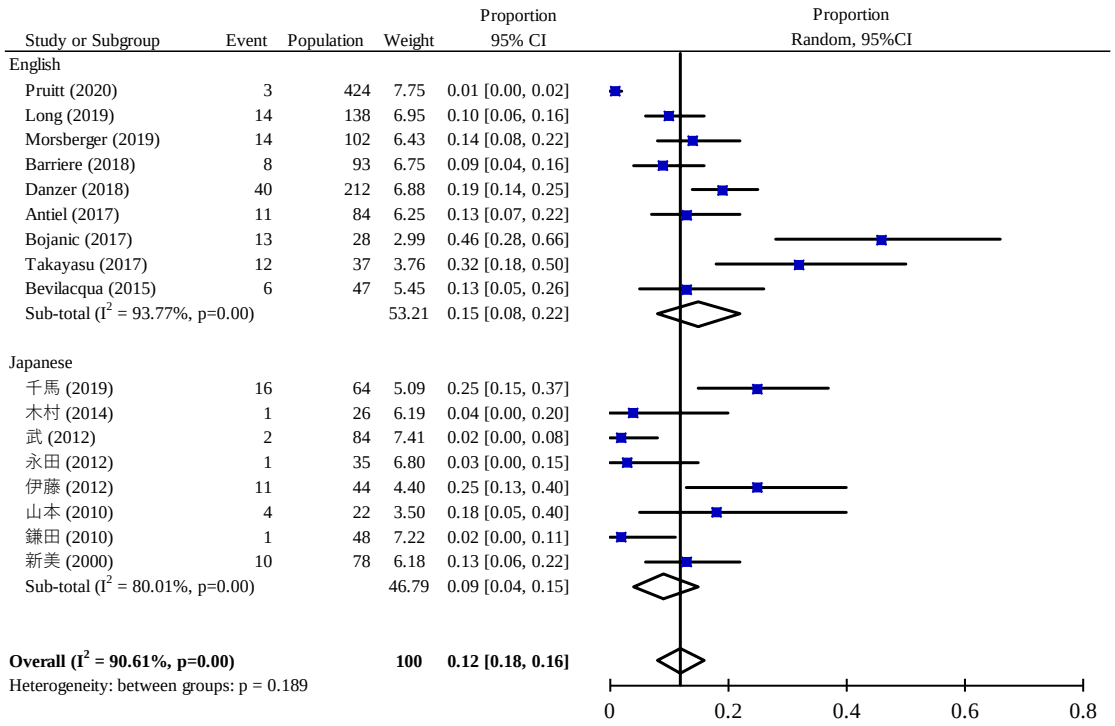


Funnel plot	施行せず	
その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	施行せず	

メタアナリシス

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？				
P	新生児 CDH	I	積極的治療		
C	なし	O	神経学的合併症		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 10 和文 7	コード	Pruitt 2020, Morsberger 2019, Long 2019, Radhakrishnan 2018, Danzer 2018, Barriere 2018, Takayasu 2017, Bojanic 2017, Antiel 2017, Bevilacqua 2015, 千馬 2019, 木村 2014, 武 2012, 永田 2012, 山本 2010, 鎌田 2010, 新美 2000
モデル	なし	方法	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology （STATA）		
効果指標	Proportion	統合値	0.17 [0.12-0.22]		

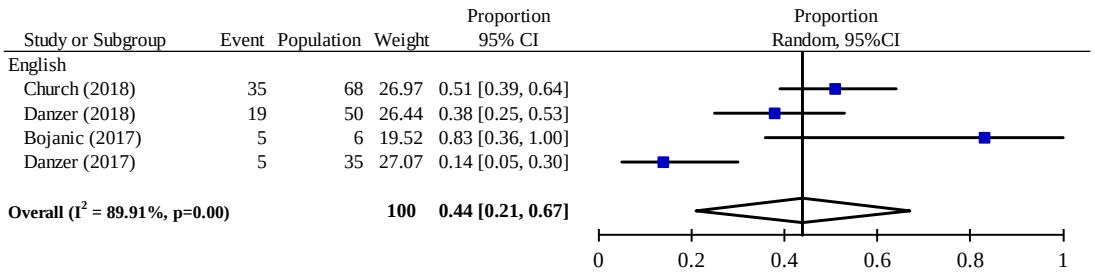
Forest plot



Funnel plot	施行せず	
その他の解析	施行せず	

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？				
P	新生児 CDH	I	ECMO		
C	なし	O	神経学的合併症		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 4 和文 0	コード	Danzer 2018 Church 2018 Danzer 2017 Bojanic 2017
モデル	なし	方法	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (STATA)		
効果指標	Proportion	統合値	0.44 [0.21-0.67]		

Forest plot



Funnel plot

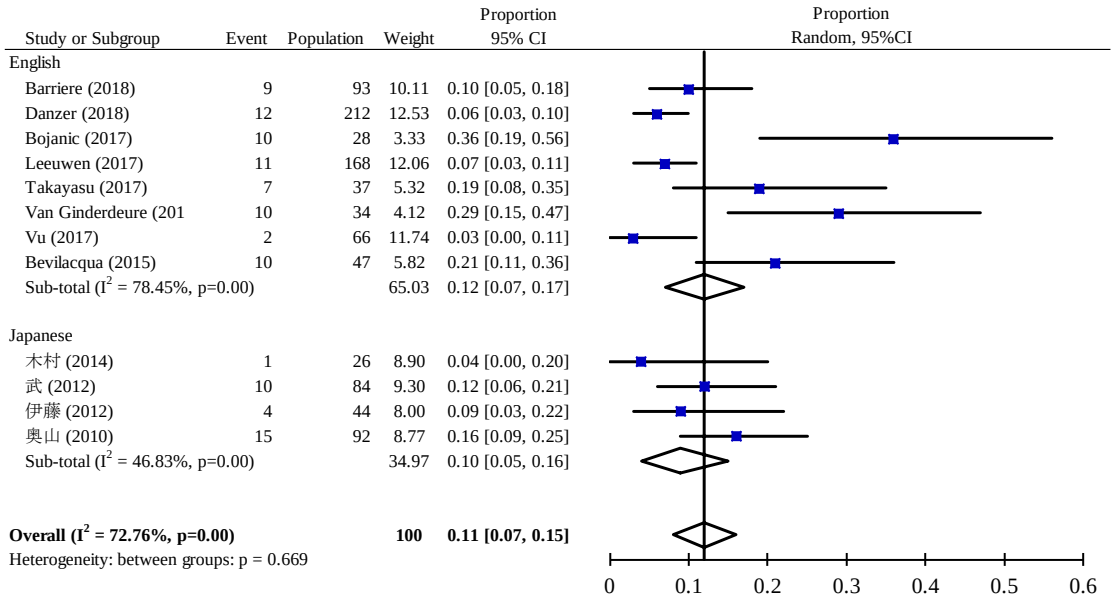
施行せず

その他の解析
□メタリグレッション
□感度分析

施行せず

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？				
P	新生児 CDH	I	積極的治療		
C	なし	O	身体発育不全		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 8 和文 4	コード	Danzer 2018, Barriere 2018, Vu 2017, Van Ginderdeure 2017, Takayasu 2017, Leeuwen 2017, Bojanic 2017, Bevilacqua 2015, 木村 2014, 武 2012, 伊藤 2012, 奥山 2010
モデル	なし	方法	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology （STATA）		
効果指標	Proportion	統合値	0.11 [0.07-0.15]		

Forest plot



Funnel plot

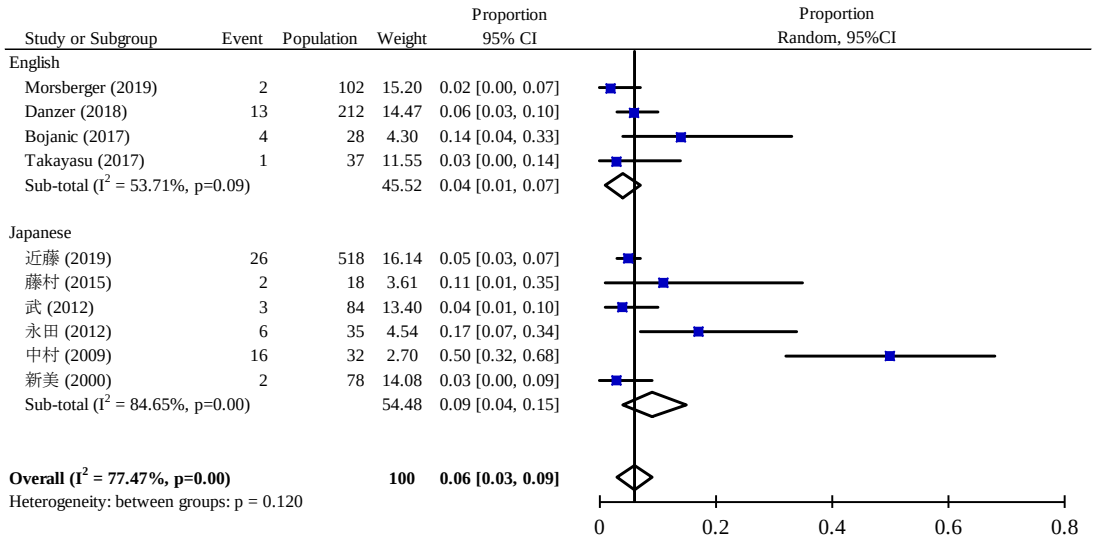
施行せず

その他の解析
□メタリグレッション
□感度分析

施行せず

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？				
P	新生児 CDH	I	積極的治療		
C	なし	O	聴覚障害		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 4 和文 6	コード	Morsberger 2019, Danzer 2018, Takayasu 2017, Bojanic 2017, 近藤 2019, 藤村 2015, 武 2012, 永田 2012, 中村 2009, 新美 2000
モデル	なし	方法	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (STATA)		
効果指標	Proportion	統合値	0.06 [0.03-0.09]		

Forest plot



Funnel plot

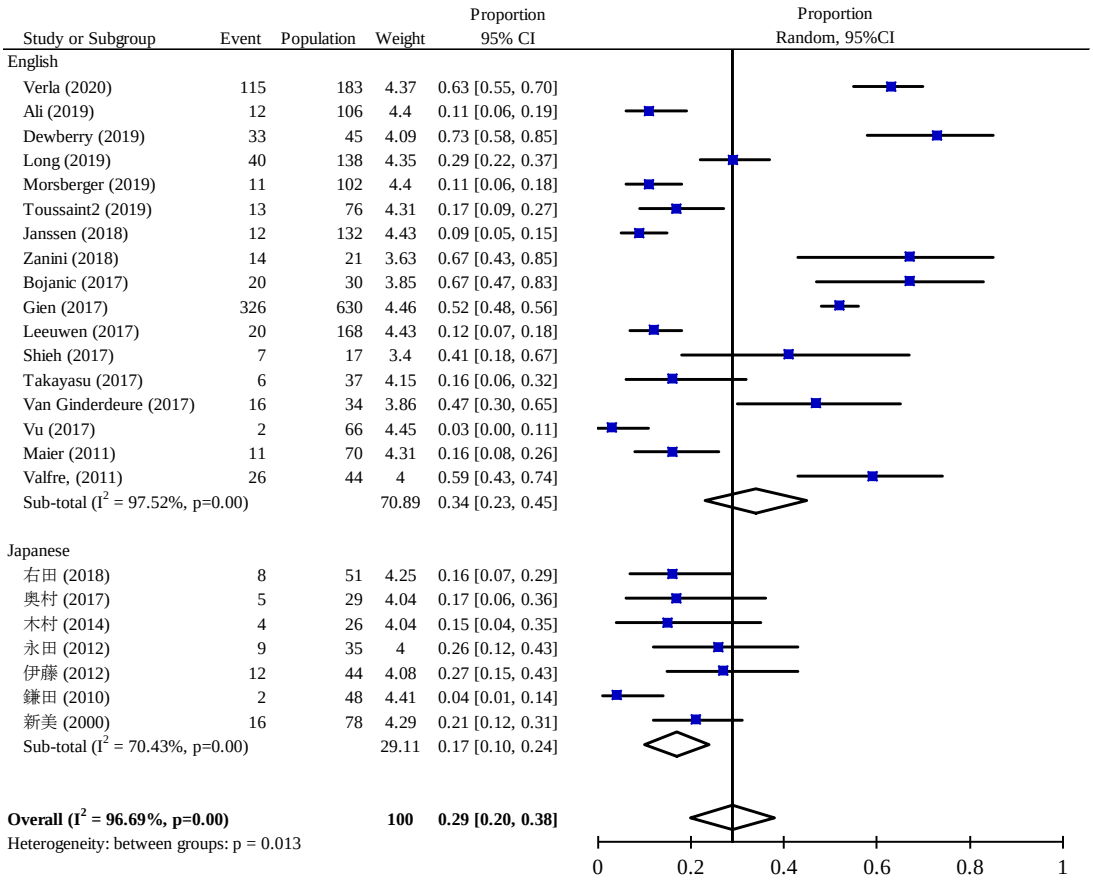
施行せず

その他の解析
□メタリグレッション
□感度分析

施行せず

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？				
P	新生児 CDH	I	積極的治療		
C	なし	O	胃食道逆流症		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 17 和文 7	コード	Verla 2020, Toussaint 2019, Morsberger 2019, Long 2019, Dewberry 2019, Ali 2019, Zanini 2018, Janssen 2018, Vu 2017, Van Ginderdeure 2017, Takayasu 2017, Shieh 2017, Leeuwen 2017, Gien 2017, Bojanic 2017, Valfre 2011, Maier 2011, 右田 2018, 奥村 2017, 木村 2014, 永田 2012, 伊藤 2012, 鎌田 2010, 新美 2000
モデル	なし	方法	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (STATA)		
効果指標	Proportion	統合値	0.29 [0.20-0.38]		

Forest plot

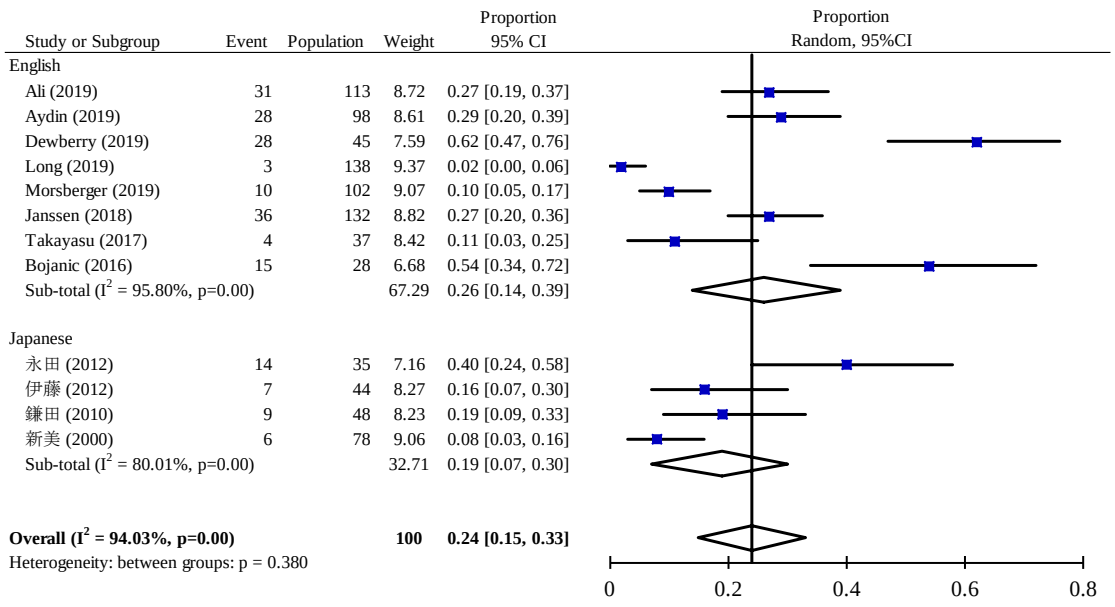


Funnel plot　　施行せず

その他の解析　　施行せず

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？				
P	新生児 CDH	I	積極的治療		
C	なし	O	筋骨格異常		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 8 和文 4	コード	Morsberger 2019, Long 2019, Dewberry 2019, Aydin 2019, Ali 2019, Janssen 2018, Takayasu 2017, Bojanic 2016, 永田 2012, 伊藤 2012, 鎌田 2010, 新美 2000
モデル	なし	方法	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology （STATA）		
効果指標	Proportion	統合値	0.24 [0.15-0.33]		

Forest plot



Funnel plot

施行せず

その他の解析
□メタリグレッション
□感度分析

施行せず

CQ10 SR レポートのまとめ

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，以下の 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．

- 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

上記 8 項目の長期合併症の定義は明確でないため，文献上採用されている定義を抽出し，その結果，採用されている定義に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 年に日本横隔膜ヘルニア研究グループにて集計した調査結果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 85 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 Outcome 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】

- O1: 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 26 編，和文 7 編であった．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から，依然として議論の的となっているが，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に 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．

● O2: 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，和文 1 編であった．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りう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．

● O3: 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，和文 4 編であった．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，高周波振動換気（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．

● O4: 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 10 編，和文 7 編であった．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.

- O5: 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, 和文 4 編であった. 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.

- O6: 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い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, 和文 6 編であった. 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.

- O7: 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, 和文 7 編であった. 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.

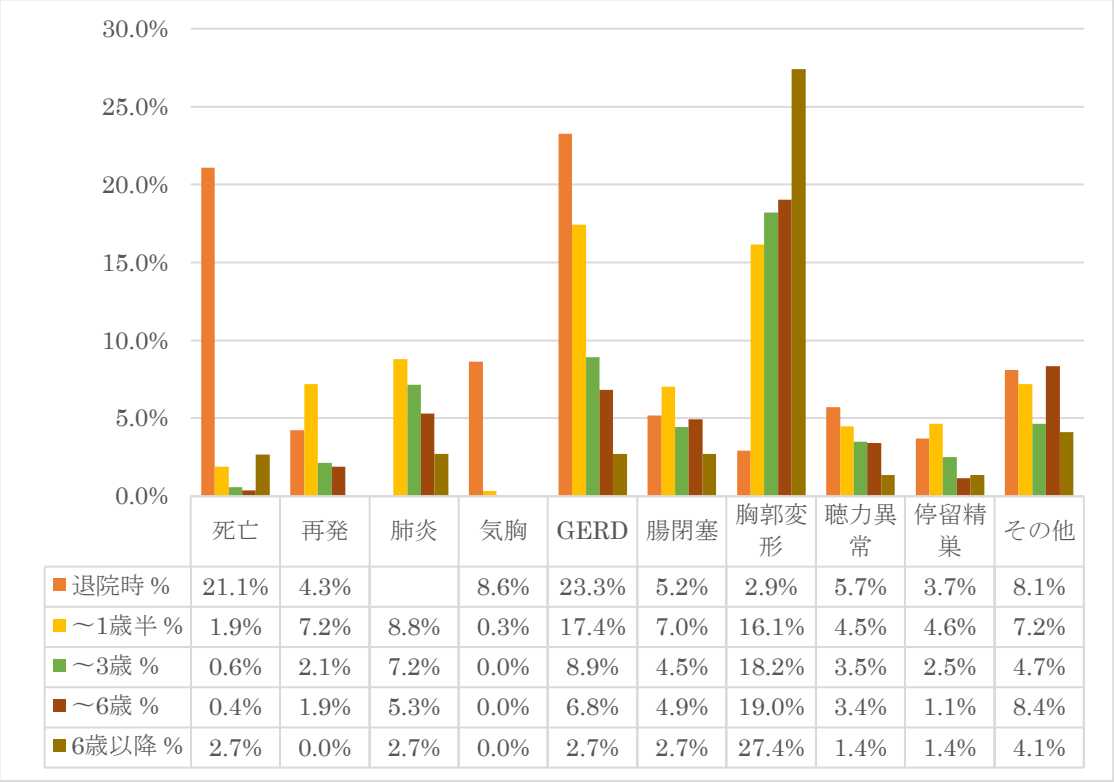
- O8: 筋骨格異常

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, 和文 4 編であった. 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)

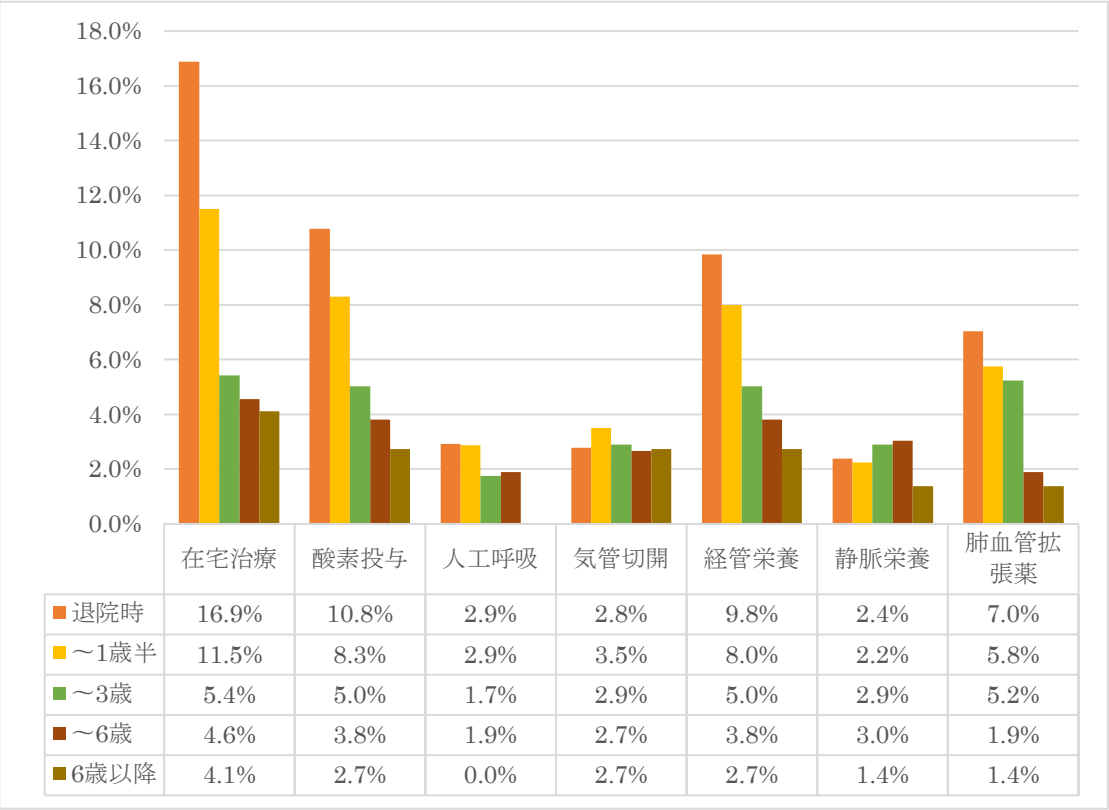
しかしながら, 長期の合併症は周知のことであり, 複数の科が連携した長期的なフォローアップを強く推奨する. 長期フォローの方法は一貫されていないため, 長期フォローの統一プロトコールの作成と周知を要すると思われ, 今後の課題として検討が必要と考える.

【本邦における CDH 患児の合併症】



	死亡	再発	肺炎	気胸	GERD	腸閉塞	胸郭変形	聴力異常	停留精巣	その他
退院時 %	21.1%	4.3%		8.6%	23.3%	5.2%	2.9%	5.7%	3.7%	8.1%
～1歳半 %	1.9%	7.2%	8.8%	0.3%	17.4%	7.0%	16.1%	4.5%	4.6%	7.2%
～3歳 %	0.6%	2.1%	7.2%	0.0%	8.9%	4.5%	18.2%	3.5%	2.5%	4.7%
～6歳 %	0.4%	1.9%	5.3%	0.0%	6.8%	4.9%	19.0%	3.4%	1.1%	8.4%
6歳以降 %	2.7%	0.0%	2.7%	0.0%	2.7%	2.7%	27.4%	1.4%	1.4%	4.1%

【本邦における CDH 患児の在宅治療状況】



	在宅治療	酸素投与	人工呼吸	気管切開	経管栄養	静脈栄養	肺血管拡張薬
退院時	16.9%	10.8%	2.9%	2.8%	9.8%	2.4%	7.0%
～1歳半	11.5%	8.3%	2.9%	3.5%	8.0%	2.2%	5.8%
～3歳	5.4%	5.0%	1.7%	2.9%	5.0%	2.9%	5.2%
～6歳	4.6%	3.8%	1.9%	2.7%	3.8%	3.0%	1.9%
6歳以降	4.1%	2.7%	0.0%	2.7%	2.7%	1.4%	1.4%

CQ10 Future research question

新生児 CDH の長期フォローの方法に関して，統一された方法は取られていない．今後長期フォローの統一プロトコ

ールの作成と周知が必要と考える.

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腟分娩のどちらが有効か？**
推奨	胎児診断例において，帝王切開と経腟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，経腟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腟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，経腟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[1-2]，カナダ[3]，フランス&ベルギー[4]，パキスタン[5]，日本[6]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，経腟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[1]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腟分娩，分娩誘発による経腟分娩，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[2]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．

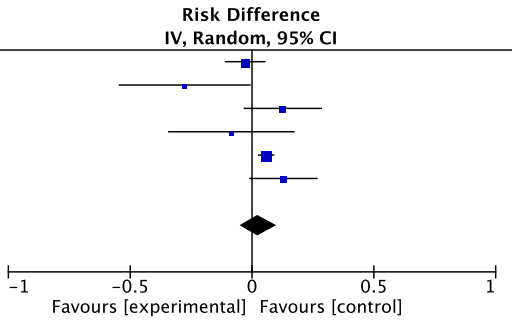
本邦からの報告は 2010 年に石川らによる多施設共同研究[6]であるが，2002-2007 年の間に出生した出生前診断のあ

るCDH110 例を対象としていた．予定帝王切開と予定経腟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）．

Study or Subgroup	CS Events	CS Total	vaginal delivery Events	vaginal delivery Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Freckner 2007	57	194	114	354	24.6%	-0.03 [-0.11, 0.05]	2007
Safavi 2010	11	20	19	23	6.4%	-0.28 [-0.54, -0.01]	2010
Ishikawa (Japanese) 2010	13	46	10	64	13.7%	0.13 [-0.03, 0.28]	2010
Munim 2013	17	33	15	25	6.8%	-0.08 [-0.34, 0.17]	2013
Burgos 2017	741	1912	615	1866	32.5%	0.06 [0.03, 0.09]	2017
Bouchghoul 2020	29	70	40	140	16.0%	0.13 [-0.01, 0.27]	2020
Total (95% CI)		**2275**		**2472**	**100.0%**	**0.03 [-0.05, 0.10]**	
Total events	868		813				

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 12.79$, df = 5 (P = 0.03); $I^2 = 61\%$
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.49)



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編認めた．先程の CDH study group から2編 [1-2]と，カナダ [3]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，帝王切開も経腟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，帝王切開と経腟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)

一般の方へ CQ11 のまとめ

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．また一方で経腟分娩では，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腟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．

定性的システマティックレビュー

CQ 11	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腟分娩のどちらが有効か？
P	胎児診断された CDH
I	帝王切開
C	経腟分娩
臨床的文脈	CDH の出生直後の集中治療（循環動態の安定化，呼吸サポート，安定化後の手術，肺高血圧の治療など）が，新生児予後の改善に寄与してきたと考えられている．そのため受け入れチームの態勢を整えるために，多くの場合計画的な CDH 児の出生が期待される．現在の日本の医療体制下では特に重症例であるほど，決められた時間に計画的な出生が望まれる．その一方で一般的な呼吸障害のような帝王切開による分娩によって上昇する合併リスクもある．また緊急帝王切開術となった場合にはその適応によっても新生児の予後に影響を与える可能性がある． 本 CQ では CDH と診断された児の分娩方法が新生児の臨床的予後へ与える影響を評価する．

O1	生存
非直接性のまとめ	介入研究は認めず，観察研究を 6 編認めた(もともと8編検出されたが，出生前診断と出生後診断が混在していた2編は除外とした)．1編は 2010-2018 年のもの，その他は 2000-2010 年のデータを元に研究されていて，現在の CDH のマネジメントと大きく変わらない背景と考えられた．帝王切開の適応について記載していないものがほとんどで，緊急帝王切開の適応によっては新生児予後に影響を与えた可能性がある．また緊急帝王切開と計画分娩，陣痛発来からの分娩と分娩様式を細かく分けた論文も認めたが，帝王切開の適応条件も結果に影響を与えた可能性がある．1 つの論文では緊急帝王切開群で出生時週数が早く，出生時体重も小さいため，予後に影響を与えた可能性がある．
バイアスリスクのまとめ	すべての論文で交絡因子に関する記載がなく，重症度を考慮できていなく，バイアスリスクが深刻であると判断した．
非一貫性その他のまとめ	I^2=61%であり，大きな異質性を伴っていると考えられ，非一貫性は深刻であると判断した．
コメント	総合判断として，エビデンスの強さは very low である．

O2	在宅呼吸管理
非直接性のまとめ	該当となった論文は3編のみであり，症例数も少ない中での検討であった．1 編は日齢 28 における酸素需要，2 編は日齢 30 における酸素需要を検討していた．
バイアスリスクのまとめ	特に問題となるバイアスリスク，推奨の決定に影響を及ぼすバイアスリスクを記述する．
非一貫性その他のまとめ	I^2=89%であり，大きな異質性を伴っていると考えられ，非一貫性は深刻であると判断した．
コメント	在宅呼吸管理と日齢 28-30 における酸素需要とは同じではないものの，呼吸予後として評価できる項目が日齢 28-30 における酸素需要であったので，検討を行なった．総合判断として，エビデンスの強さ

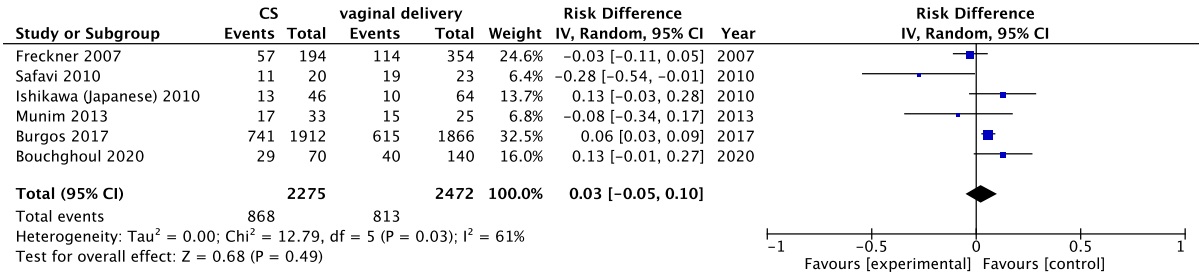
	は very low である.

O3	CP/MR/Ep
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	CP/MR/Ep をアウトカムとして評価していない.

メタアナリシス

CQ 11	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腟分娩のどちらが有効か？				
P	胎児診断された CDH	I	帝王切開		
C	経腟分娩	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	6	コード	Freckner 2007 Ishikawa 2010 Safavi 2010 Munim 2013 Burgos 2017 Bouchphoul 2020
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値			

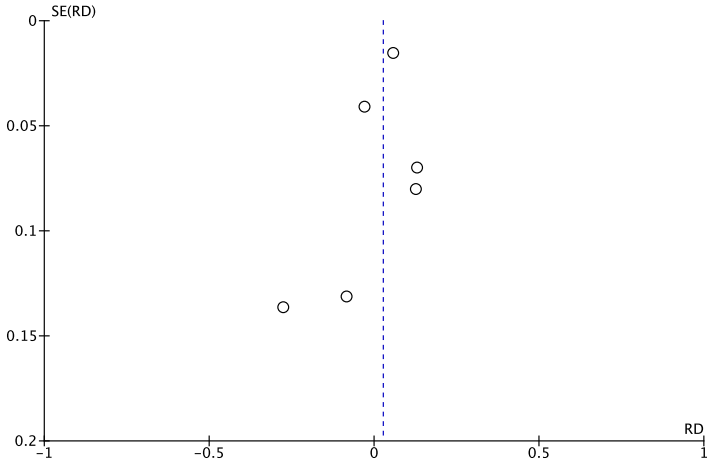
Forest plot



Study or Subgroup	CS Events	CS Total	vaginal delivery Events	vaginal delivery Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Freckner 2007	57	194	114	354	24.6%	-0.03 [-0.11, 0.05]	2007
Safavi 2010	11	20	19	23	6.4%	-0.28 [-0.54, -0.01]	2010
Ishikawa (Japanese) 2010	13	46	10	64	13.7%	0.13 [-0.03, 0.28]	2010
Munim 2013	17	33	15	25	6.8%	-0.08 [-0.34, 0.17]	2013
Burgos 2017	741	1912	615	1866	32.5%	0.06 [0.03, 0.09]	2017
Bouchghoul 2020	29	70	40	140	16.0%	0.13 [-0.01, 0.27]	2020
Total (95% CI)		**2275**		**2472**	**100.0%**	**0.03 [-0.05, 0.10]**	
Total events	868		813				

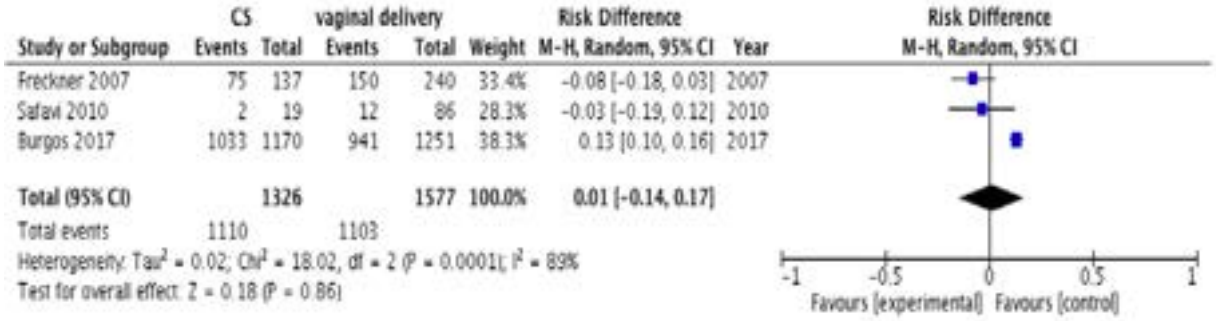
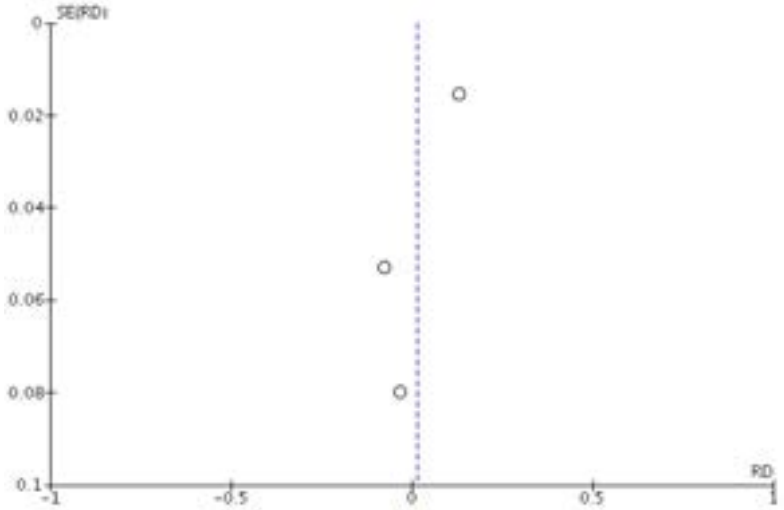
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 12.79, df = 5 (P = 0.03); I² = 61%
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.49)

Funnel plot



その他の解析	試行せず	

メタアナリシス

CQ 11	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腟分娩のどちらが有効か？				
P	胎児診断された CDH	I	帝王切開		
C	経腟分娩	O	日齢 28-30 における酸素需要		
研究デザイン	観察研究	文献数	3	コード	Freckner 2007 Safavi 2010 Burgos 2017
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値			
Forest plot					
Funnel plot					
その他の解析	試行せず				

CQ 11 SR レポートのまとめ

「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腟分娩のどちらが有効か？」という CQ に関する文献は，スクリーニングの結果，システマティックレビューやランダム化比較検討試験はなく，観察研究 6 編が基準を満たした．当初8編の文献が基準を満たしたが，出生前診断と出生後診断の症例が混在していた論文2編が対象外となり，結果的に観察研究6編が対象となった．

観察研究 6 編のうち，世界の CDH study group から 2 編，カナダ，フランス&ベルギー，パキスタン，日本より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，経腟分娩でも帝王切開でも有意差は認めなかった．また観察研究3編を用いて日齢 28-30 の酸素需要の程度を検討したが，こちらも経腟分娩でも帝王切開でも有意差は認めなかった．

2017 Burgos らによる研究が 15 年間の CDH study Group のデータベースを使用して，3906 例と圧倒的に症例数が多く，SR における weight が高い．自然陣発からの経腟分娩，陣痛誘発による経腟分娩，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るが，分娩様式は新生児予後（死亡率も呼吸予後も）と相関は示さなかった．

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た．

在宅呼吸管理としては日齢 28-30 における酸素需要の有無として評価している観察研究が3編認めた．CDH study group から2編と，カナダから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 をアウトカムとして評価した論文は認めなかった．

本邦の現状として，出生後に集中治療が必要となる CDH 児に対する受け入れ体制は各診療施設で異なっている．そのため，最良の体制で CDH 児を受け入れられる分娩方法を分娩時期と合わせて検討する必要がある．また患児の CDH 重症度によって必要となる医療体制が異なることも考えられる．本検討で分娩方法による新生児 CDH の予後には大きく差がないと結論づけられるため，前述を加味して，胎児診断例において，帝王切開と経腟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．

CQ 11 Future research question

新生児 CDH の予後を考慮した胎児診断例の分娩方法に関して交絡因子のランダム化や患者の偏りを評価した上での研究が望まれる．場合によっては RCT もしくは厳密な matching に基づいた後方視的研究が必要である．ただこのような比較を行う際，必然的に緊急帝王切開が生じるため，帝王切開の適応も含めた中での新生児予後の評価が不可欠と考える．

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腟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 [1)]．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 などで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 [1-2)]，カナダ [3)]，ベルギー[4)]，日本 [5)]より1編ずつ報告されていた．このうち 4 編 [1,35)]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

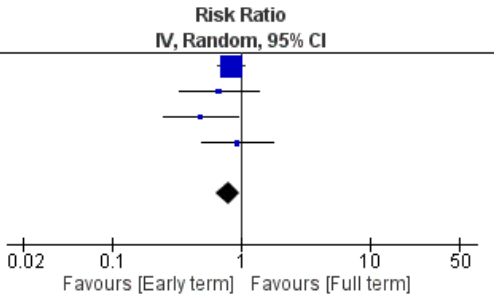
(2009) らによる研究[1]が最も多い 628 の症例数を含んでおり死亡イベントも高く，SR における weight が圧倒的に高いものであるものの，この研究では右 CDH や合併症を伴う CDH 児が含まれており，また欠損データも多くエビデンスレベルは低いと言わざるを得ない．Safavi (2010) らの研究[3]も同様に右 CDH や合併症を伴う CDH 児を含んでいた．Bouchghoul (2020) らの研究[4]は左 CDH のみで合併症も伴わない単独 CDH のみで検討されており，分娩方法や o/e LHR で調整もされ，管理プロトコールも統一されている中で，唯一妊娠 37－38 週の方が有意に低い死亡率を示した．一方，Kawanishi (2021) らの研究[5]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[6]．

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）．

Study or Subgroup	Early term Events	Early term Total	Full term Events	Full term Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Stevens 2009	92	336	96	292	72.6%	0.83 [0.66, 1.06]	2009
Safavi 2010	9	66	21	103	8.1%	0.67 [0.33, 1.37]	2010
Bouchghoul 2020	12	65	13	34	9.4%	0.48 [0.25, 0.94]	2020
Kawanishi 2021	41	346	10	78	9.9%	0.92 [0.48, 1.76]	2021
Total (95% CI)		**813**		**507**	**100.0%**	**0.79 [0.64, 0.96]**	
Total events	154		140				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.72, df = 3 (P = 0.44); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.32 (P = 0.02)



在宅呼吸管理をアウトカムにした研究は 2 編，カナダ[3]と日本[5]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[2]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.

一般の方へ CQ12 のまとめ

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，その新生児予後を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，自然経腟分娩，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．

定性的システマティックレビュー

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？
P	胎児診断された CDH
I	Early term (妊娠 37－38 週)
C	Full term (妊娠 39 週以降)
臨床的文脈	分娩は一種の生理的現象であり，CDH においても自然に陣痛が来るタイミングを待機することも選択肢の一つではあるが，生後の新生児蘇生から手術という一連の流れを考えたときに，計画的に時期を決めて分娩が行われることも現実的には多く行われている．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，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．また，それまでの間に陣痛発来が起こり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．そのような介入時期を考慮する場合，そのタイミングが新生児予後に影響を及ぼすのかどうかを検討した．

O1	死亡
非直接性のまとめ	RCT は存在しない．4編の観察研究より評価した．Stevens (2009) らの研究は右 CDH も含まれている，ECMO 選択基準が施設により異なる可能性あり，1222 人の出生前診断のついている CDH のうち 594 人が分娩様式不明のため欠損データとなっている．Safavi (2010) らの研究は右 CDH・合併症あり例が含まれている，染色体異常・大奇形の有無による調整がない．Bouchghoul (2020) らの研究は retrospective study だが，データ収集は prospective に行っている．分娩週数の 2 群間比較において，分娩方法や O/E LHR に有意差はない．2 施設での管理プロトコルも統一されている．また，唯一妊娠 37－38 週の方が有意に低い死亡率を示している．Kawanishi (2021) らの研究は左 CDH のみで，大奇形も除外されている．Propensity score で調整もされている．総じて非直接性は深刻であると判断した．
バイアスリスクのまとめ	分娩時期の選択基準は全く記載なし．分娩方法も調整されていないものがほとんどである．治療方針は施設間で統一されていない．バイアスリスクは深刻であると判断した．
非一貫性その他のまとめ	観察研究に関しては I2=0%であり，非一貫性は高くはないと判断した．
コメント	Hutcheon (2010) らの研究は，大奇形のない CDH において分娩週数を経るごとに新生児死亡率がさがり妊娠 40 週で最低になることを示しているが，背景となる具体的数値が全くなく除外した． Stevens (2002) らの研究は ECMO 治療を要した CDH 児に限定し，妊娠 34-35 週，36-37 週，38-39 週，40-41 週，42-43 週での解析解析を行い，分娩週数を経るごとに新生児死亡率がさがることを示している．

O2	在宅呼吸管理
非直接性のまとめ	RCT は存在しない．Safavi (2010)，Kawanishi (2021) の 2 編．総じて非直接性は深刻であると判断した．
バイアスリスクのまとめ	死亡検討と同様，バイアスリスクは深刻であると判断した．
非一貫性その他のまとめ	観察研究に関しては I2=34%であり，非一貫性は高くはないと判断した．

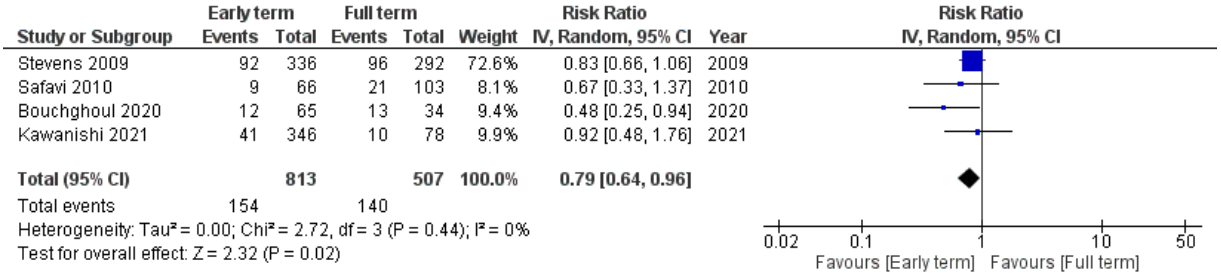
コメント	

O3	CP/MR/Ep
非直接性のまとめ	RCT は存在しない．神経学的所見を定量的評価した文献は Danzer (2016) の 1 編のみであった．Bayley Scales of Infant Development-III (BSID-III) による正確な客観的評価がなされている．「神経学的合併症」では，Cognitive composite score が 69 以下を発症数としてカウントした．その他，Language composite score，Motor composite score の比較もあり，分娩週数により有意差を認める．また，分娩週数は，妊娠 34-36 週と 24-33 週のデータもあり．単施設による後方視的研究であり，分娩週数を選択した基準や治療方針の記載はなく，総じて非直接性は深刻であると判断した．
バイアスリスクのまとめ	染色体異常・大奇形の有無による調整がない．パッチによる修復に差を認める．バイアスリスクは深刻であると判断した．
非一貫性その他のまとめ	1 編のみ
コメント	Burgos (2020) らの研究は CDH 児の高等教育進学率を outcome としており，システマティク・レヴューに含めることはできなかった．妊娠 38 週とそれ以降との検討には，進学率に差はないが，早産や長期入院期間は進学率が低い要因であった．

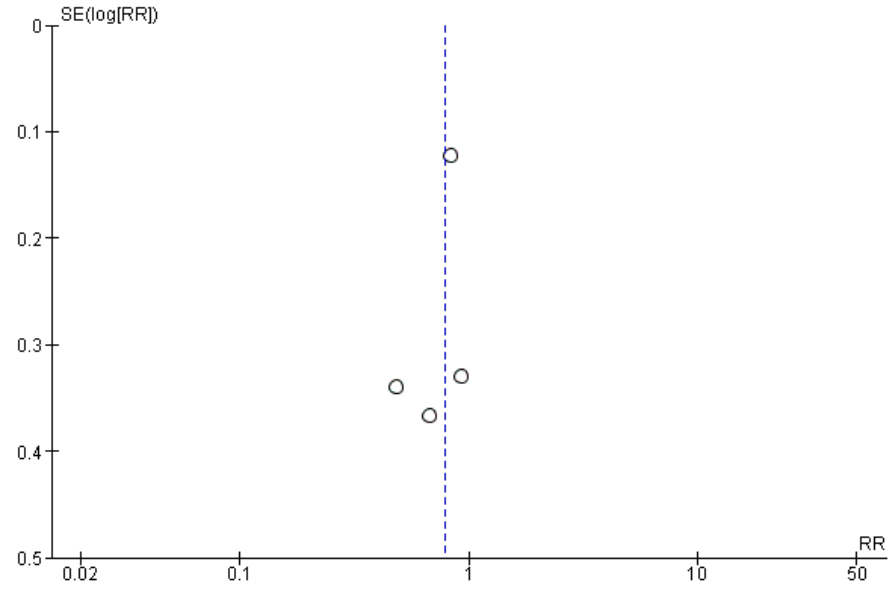
メタアナリシス

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？				
P	胎児診断された CDH	I	Early term (妊娠 37－38 週)		
C	Full term (妊娠 39 週以降)	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	4	コード	Stevens 2009 Safavi 2010 Bouchghoul 2020 Kawanishi 2021
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	0.79 [0.64-0.96] p=0.02		

Forest plot



Funnel plot

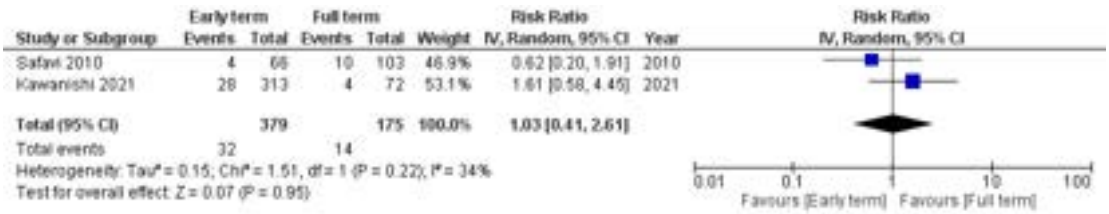


その他の解析	なし	

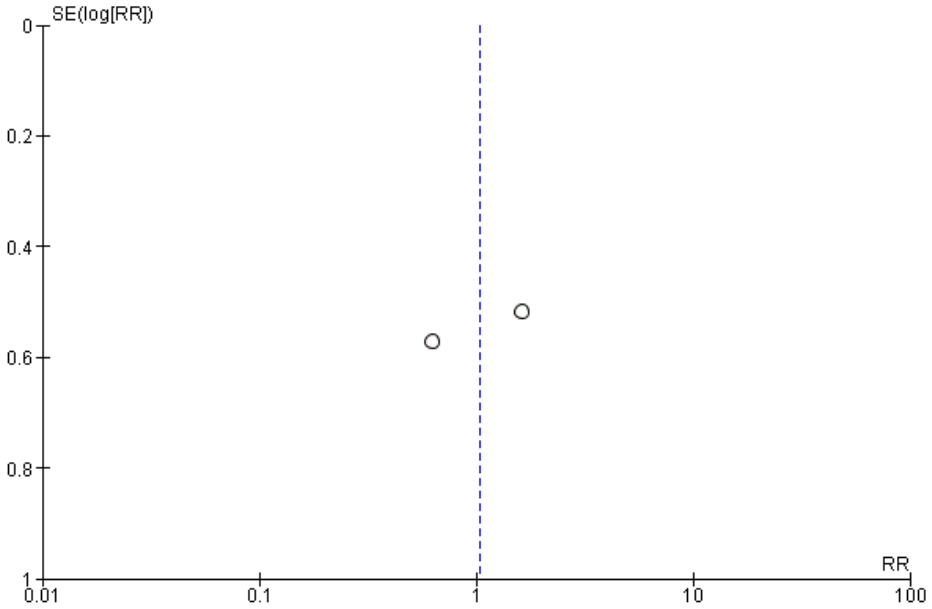
メタアナリシス

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？				
P	胎児診断された CDH	I	Early term (妊娠 37－38 週)		
C	Full term (妊娠 39 週以降)	O	在宅呼吸管理		
研究デザイン	観察研究	文献数	2	コード	Safavi 2010 Kawanishi 2021
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	1.03 [0.58-4.45] p=0.95		

Forest plot

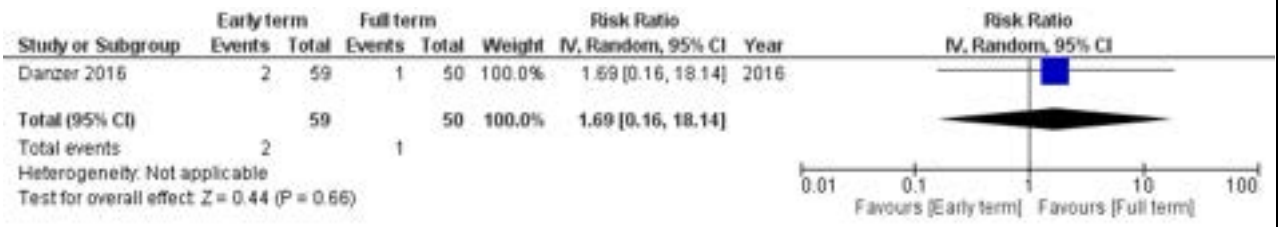
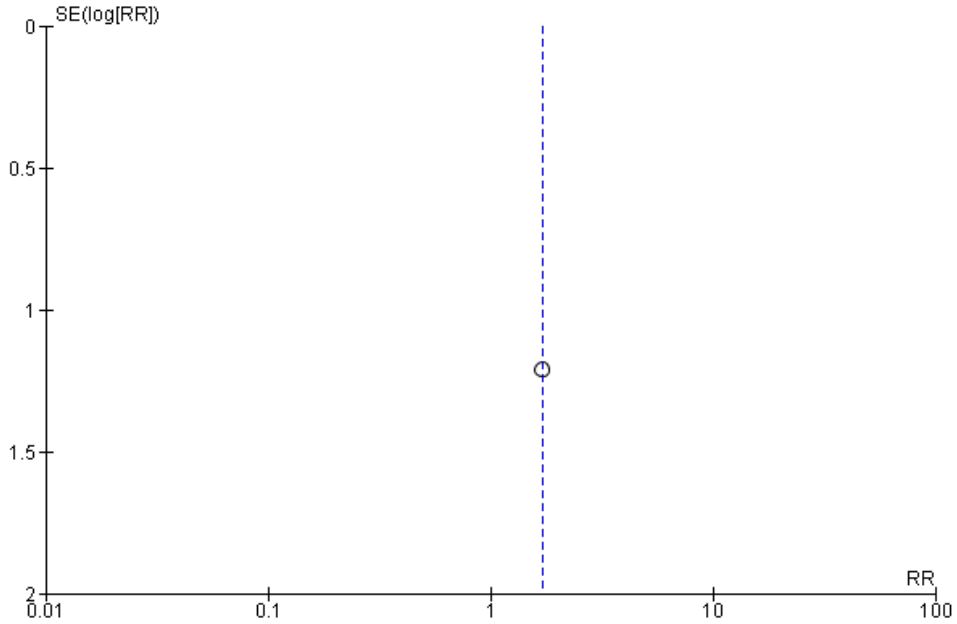


Funnel plot



その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	なし	

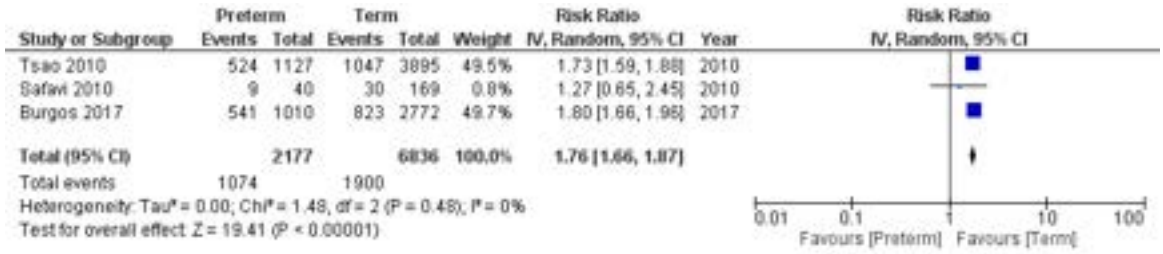
メタアナリシス

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？				
P	胎児診断された CDH	I	Early term（妊娠 37－38 週）		
C	Full term（妊娠 39 週以降）	O	神経学的予後		
研究デザイン	観察研究	文献数	1	コード	Danzer 2016
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	1.69 [0.16-18.14] p=0.66		
Forest plot					
Funnel plot					
その他の解析	なし				

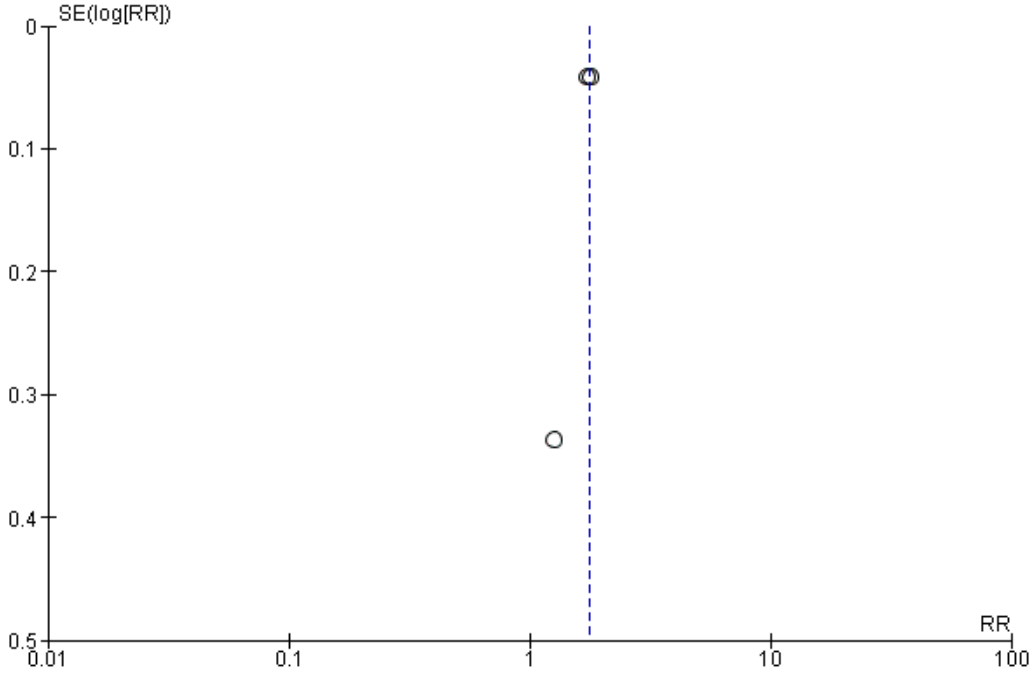
メタアナリシス（参考として早産と満期産の比較）

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？				
P	胎児診断された CDH	I	Preterm（妊娠 37 週未満）		
C	Term（妊娠 37 週以降）	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	3	コード	Tsao 2010 Safavi 2010 Burgos 2017
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （RevMan5.4）		
効果指標	リスク比	統合値	1.76 [1.66-1.87] p<0.00001		

Forest plot



Funnel plot



その他の解析	なし	

CQ12 SR レポートのまとめ

「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 に関する文献について，妊娠 37－8 週と 39 週以降とを比較する PICO を設定し系統的文献検索を行った結果，観察研究 5 編が基準を満たした．SR や RCT は存在しなかった．

死亡の outcome については 4 編が該当した．3 編は 37－8 週の方が死亡率は低く，1 編は 39 週以降が死亡率は低い傾向があり，全体として 37－8 週の方が有意に死亡率は低い結果であった（RR 0.79，95%信頼区間[0.64-0.96] p=0.02）．しかし，今ある研究すべてが後方視的な観察研究であり現時点でのエビデンスレベルは非常に低い．分娩時期の選択基準に関して全く記載はない．重症度に応じて計画的に分娩時期を決定しているのか，羊水過多などの合併症があり自然に分娩時期が早まったのかなど不明である．また，National cohort データを用いた検討も多く管理方針も統一されてはいない．といったバイアスが多く存在するからである．

まず，Stevens (2009) らによる研究が，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．しかし，右 CDH や合併症ありの児が含まれており欠損データも多いものである．Safavi (2010) らの研究も同様に右 CDH や合併症ありの児を含んでいる．Bouchghoul (2020) らの研究は左 CDH のみで他の合併症もない単独 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，管理プロトコルも統一されている．唯一，妊娠 37－38 週の方が有意に低い死亡率を示している．一方，Kawanishi (2021) らも本邦において，左 CDH の合併症のない単独 CDH のみにおいて，Propensity score でも調整した報告をしている．本邦において妊娠 38 週に選択的帝王切開が行われる施設が多いという実情に応じて，妊娠 36－37 週と 38 週以降とを比較検討しており，死亡率に差はなかったが，38 週以降のほうが，特に胃が胸腔内に挙上している重症群において入院期間が有意に短縮するという結果を示している．また，37－8 週と 39 週以降においての検討もしているが，これにおいても 39 週以降のほうが優位性のある傾向であった．

今回の SR の基準に含まれない文献として，Hutcheon (2010) らは，大奇形のない CDH において分娩週数を経るごとに新生児死亡率が減少し妊娠 40 週で最低になることを示している．Stevens (2009) らは ECMO 治療を要した CDH 児に限定し，妊娠 34-35 週，36-37 週，38-39 週，40-41 週，42-43 週で解析を行い，分娩週数を経るごとに新生児死亡率が減少することを示している．

参考にはなるが，2015 年 CDH EURO コンソーシアムは，これらの研究を使用してコンセンサスガイドラインを発表し，次のように結論付けている．「母体の適応にも依存する可能な限り最良の条件で，すなわち妊娠 39 週以上で関連する臨床医のもとで，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．」[Snoek KG, et al. Neonatology 2016]．これは単なるコンセンサスの表明であり，エビデンスと推奨レベルは低いものと記載されている．

以上を総合的に考慮するに，死亡率を outcome に具体的な分娩時期に関する推奨を出すためのエビデンスは不足していると判断した．

在宅呼吸管理の outcome に関して，Safavi (2010)，Kawanishi (2021) の 2 編において退院時の酸素療法の必要性で検討しているが，結果は相反するものであり有意差も出なかった．

神経学的予後の outcome について検討した研究は Danzer (2016) らの 1 編のみであり，死亡・在宅呼吸管理の文献とは別であった．Bayley Scales of Infant Development-III (BSID-III) による正確な客観的評価がなされており，Cognitive composite score，Language composite score，Motor composite score で比較されており，妊娠 39 週以降のほうがいずれも成績が良い傾向にあるが有意差はなかった．単施設による後方視的研究であり，分娩週数を選択した基準や重症度や治療方針の記載はなく，エビデンスレベルとしては低いと言わざるを得ない．

これとは別に Burgos 2020 は CDH 児の高等教育進学率を調査した study があるが，SR に含めることはできなかった．妊娠 38 週とそれ以降での分娩時期の検討では進学率に差はない．また，早産や長期入院期間は進学率が低い

要因と報告している.

また，今回の推奨文には含めていないが，とくに母児に何らかの合併症がある場合に早産時期に分娩が計画されることもありうる．妊娠 37 週未満と 37 週以上とを比較する PICO を設定し系統的文献検索を行った結果，観察研究 3 編が基準を満たした．SR や RCT は存在しなかった．死亡の outcome についてはいずれも 37 週以上の方が死亡率は低く，全体として 37 週以上の方が有意に死亡率は低い結果であった（RR 1.76, 95%信頼区間[1.66-1.87] p<0.00001）．いずれも右 CDH や合併症ありの児が含まれ，分娩時期・分娩方法・治療方針も統一されていない後方視的検討でありエビデンスレベルは低いものではあるが，結果としては一貫しており，現時点において人工早産を計画する際は，母児の状況を鑑みて医学的適応に基づいて計画されるべきであると考えられる.

CQ12 Future research question

適切な分娩時期の決定には，まずは左 CDH のみ・染色体異常や大奇形のない単独 CDH に限定して，出生後の管理方針も統一し，CDH の重症度別に，分娩様式も調整したうえで分娩時期を検討する必要がある.

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の高く，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】

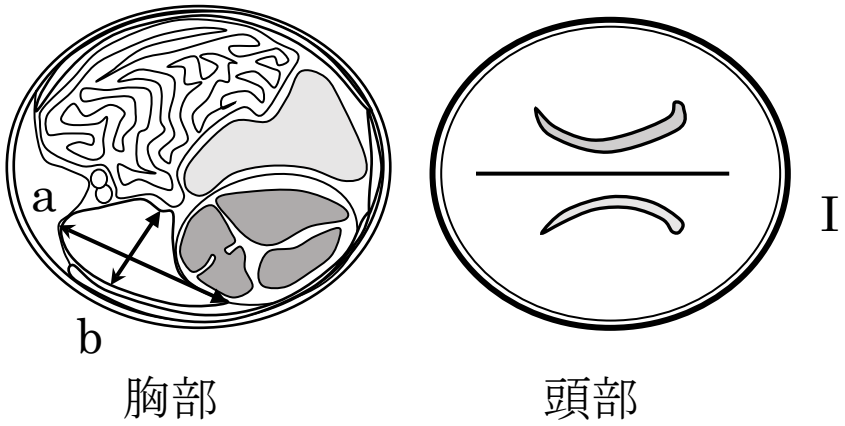
- E1: 患側（左 vs. 右）

右 CDH と左 CDH の死亡率について観察研究 15 編[1-15]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）

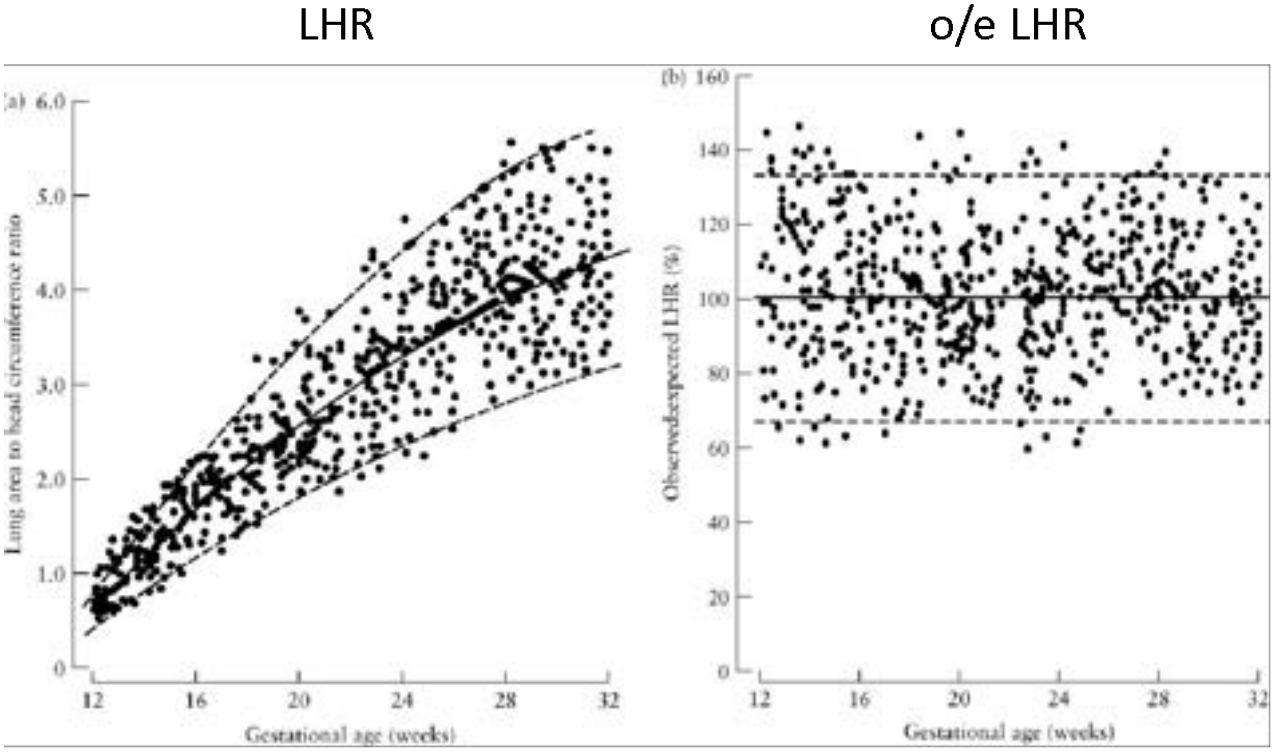


胎児心の 4-chamber と同じレベルの横断面で計測し,
LHR＝健側肺の最長径:a（mm）×それに垂直な短径:b（mm）／頭周囲長 I（mm）

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[16-20]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

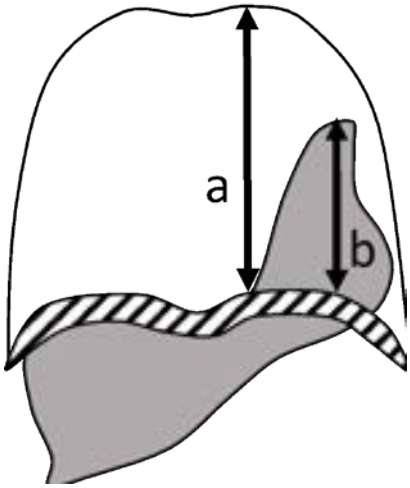
LHR の実測値を週数での予測値で補正した observed/expected LHR（o/e LHR; %)は現在世界中で最も普及している指標である.

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 [21-26]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≧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[2, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 16, 17, 19, 27-42]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）

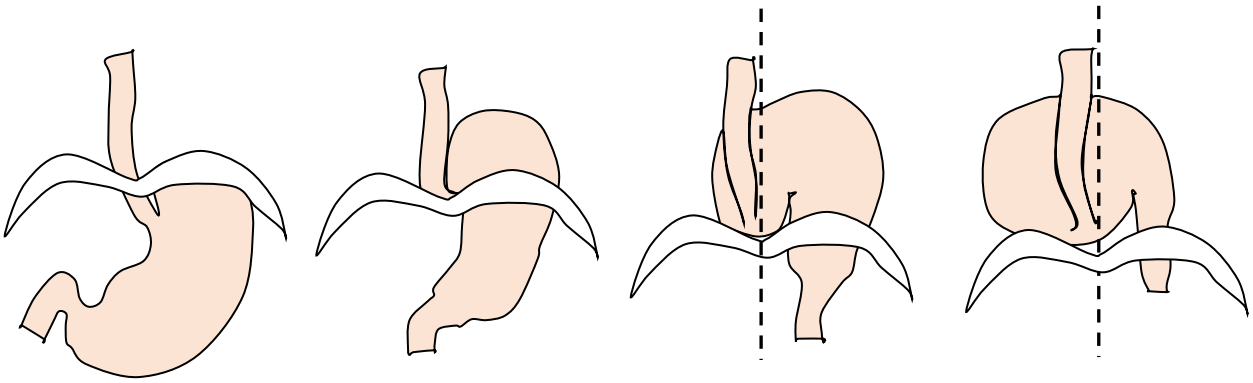
TFLV(total fetal lung volume)は，胎児 MRI を用い，フリーハンドの関心領域（region of interest：ROI）ツールを使用して，連続したセクションの肺領域の輪郭を描き，全ての測定値の合計にスライス厚を乗じて，体積を算出する．o/e TFLV は，測定値を各胎児の各妊娠期間における平均期待 TFLV で割って算出する．

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[37, 43-45]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	Grade 1	Grade 2	Grade 3
(Stomach in abdomen) 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	(Retrocardiac stomach) 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

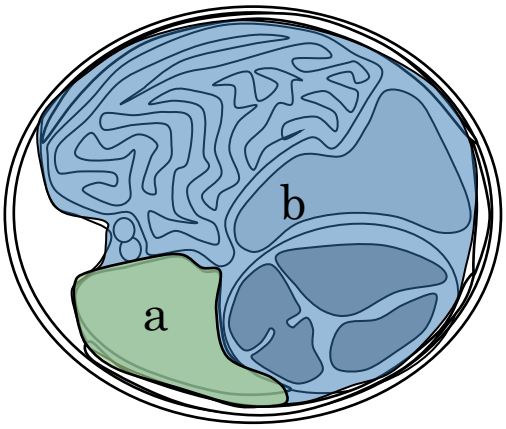
Retrocardiac stomach (Kitano G3)の死亡率について記述のあった観察研究 6 編[15, 21, 33, 36, 46, 47]を統合し，解析した．研究に含まれた全症例において，Retrocardiac stomach の CDH は 216 例，Kitano G0-2 の CDH は 601 例であった．Retrocardiac stomach の CDH の死亡率は 18%-73%(平均 45.3%)，Kitano G0-2 の CDH の死亡率は 5-19%(平均 9.7%)と Retrocardiac stomach の CDH において死亡率が高かった．感度: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[10, 20, 21, 36, 37, 46, 48]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)



L/T 比（健側肺）＝健側肺断面積: a（m2）／胸郭断面積: b（m2）
（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[39, 47, 49, 50]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 ≧ 25%, o/e TFLV ≧ 25%, LT ratio ≧ 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しての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, Nicolaides 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, Nicolaides 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, Iyoob 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 CQ13 のまとめ

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 ≧ 25%, o/e TFLV ≧ 25%, LT ratio ≧ 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.

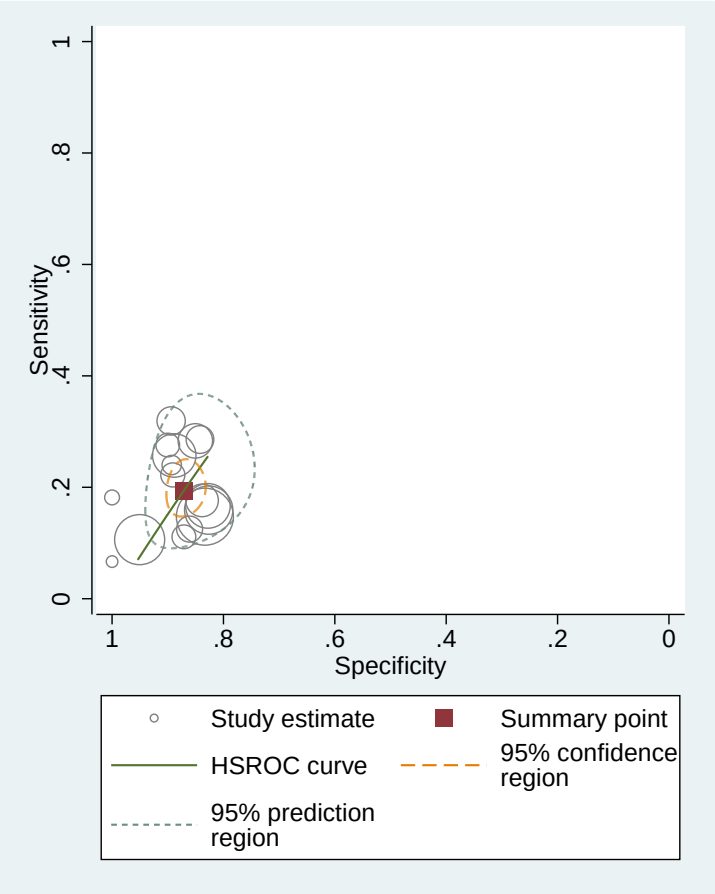
定性的システマティックレビュー

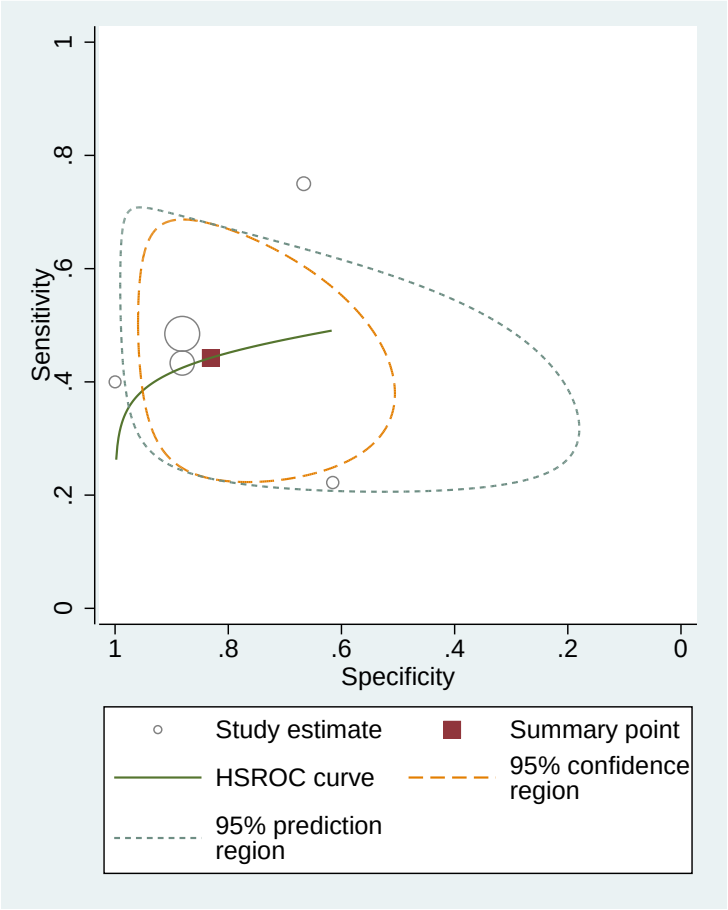
CQ13	予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？
P	新生児 CDH
I	胎児超音波検査，胎児 MRI
C	なし
臨床的文脈	CDH 診療における診断に相当する．CDH 児の最適な周産期管理には，出生前の画像診断，多分野にわたる出生前のカウンセリング，CDH 治療に精通した産科，新生児科，小児外科が必要となる．また，CDHの出生前の画像診断の精度向上により，胎児診断率が向上している．最も一般的な検査は，超音波検査（US）または磁気共鳴画像（MRI）であり，CDH の重症度（肺低形成や持続性肺高血圧症など）を正確に予知することは，適切な患者のトリアージや治療方針を立てる際に役立ち，重症度を判定することは，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ある．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 CQ を挙げ，現段階における知見を整理した上で，出生前に診断された CDH の転帰を最も確実に予測できるのはどの検査なのかを明らかにするために，出生前の US と MRI におけるパラメータを系統的にレビューし，以下の単独の予後予測因子を対象とした． ・ 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．

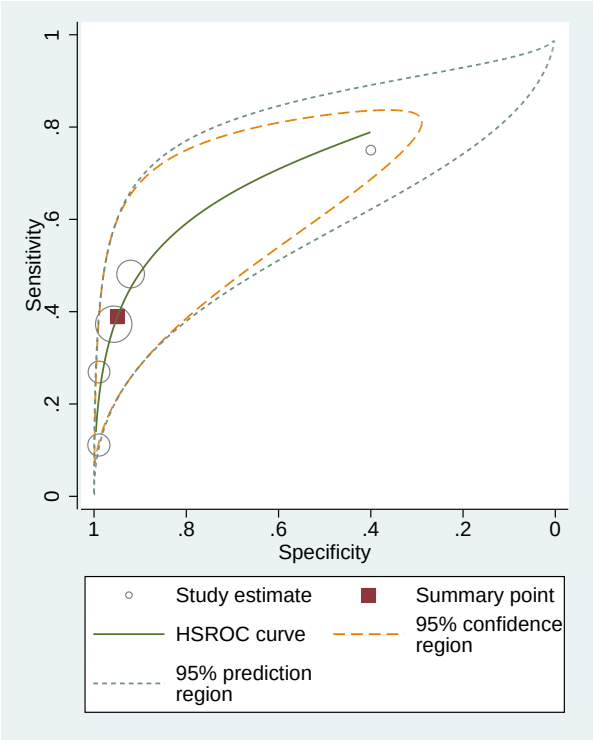
O1	生存
非直接性のまとめ	全ての文献は，観察研究であり，包括的な疫学的研究に基づいて合併症発生率を調査したものである．CDH 患者を対象としたもの以外は除外されており，非直接性は深刻ではないと判断した．
バイアスリスクのまとめ	QUADUS-2 に基づき判断した． ・ E1: 患側（左 vs. 右） 患者選択の偏り，参照基準において 50%以上が Serious risk であり，全体としてバイアスリスクが深刻であると判断した． ・ E2: 肺断面積児頭周囲長比（LHR）（1 未満 vs. 1 以上） 患者選択の偏り，インデックス検査，参照基準において 50%以上が Serious risk であり，全体としてバイアスリスクが深刻であると判断した． ・ E3: observed/expected LHR（o/e LHR）（25%未満 vs. 25%以上） 参照基準において 50%以上が Serious risk であり，全体としてバイアスリスクが深刻であると判断した．

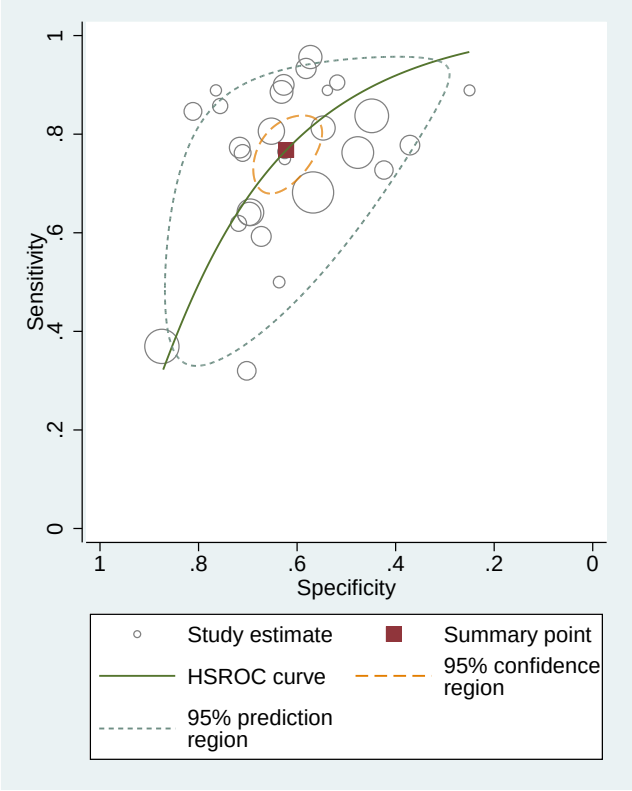
	・ E4: 肝脱出（Liver up）（あり vs. なし） 患者選択の偏りにおいて 50%以上が Serious risk であり，全体としてバイアスリスクが深刻であると判断した． ・ E5: 総胎児肺容積（observed/expected total fetal lung volume, o/e TFLV）（25%未満 vs. 25%以上） 患者選択の偏りにおいて 50%以上が Serious risk であり，全体としてバイアスリスクが深刻であると判断した． ・ E6: 胃の位置｛対側胸腔内（Retrocardiac stomach; Kitano G3）vs.（Kitano G0-2）｝ 患者選択の偏り，インデックス検査，参照基準，フロートタイミングにおいて 50%以上の Serious risk がなく，全体としてバイアスリスクが深刻ではないと判断した． ・ E7: 胃の位置｛胸腔内（Stomach in chest; Kitano G1-3） vs. 腹腔（Kitano G0）｝ 患者選択の偏り，インデックス検査，参照基準，フロートタイミングにおいて 50%以上の Serious risk がなく，全体としてバイアスリスクが深刻ではないと判断した． ・ E8: 肺胸郭断面積比(LT 比)（0.08 未満 vs. 0.08 以上） 患者選択の偏りにおいて 50%以上が Serious risk であり，全体としてバイアスリスクが深刻であると判断した．
非一貫性その他のまとめ	Bivariate Random Effects Meta-Analysis (BRM)を用い，HSROC curve を作成し，同一の研究デザインとしたため非一貫性等は深刻ではないと判断した．
コメント	

メタアナリシス

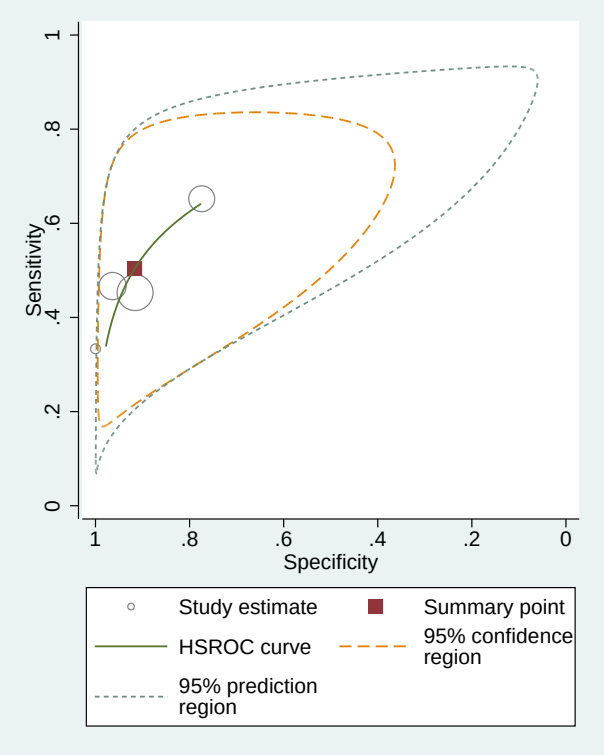
CQ13	予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？				
P	新生児 CDH	I	右 CDH		
C	なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 15	コード	Abramov 2020, Petroze 2019, Sperling 2018, Partridge 2016, Ruano 2014Schaible 2012, Ruano 2012, Alfaraj 2011, Fisher 2008, Datin-Dorriere 2008, Casaccia 2008, Busing 2008, Jan 2007, Skari 2002, Hsieh 2000
モデル	なし	方法	Bivariate Random Effects Meta-Analysis （STATA）		
効果指標	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	統合値	・ 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) ・ 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)		
Forest plot	施行せず				
Funnel plot	施行せず				
その他の解析 □メタリグレッション □感度分析					

CQ13	予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？				
P	新生児 CDH	I	肺断面積児頭周囲長比（LHR）（1 未満）		
C	なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 5	コード	Hedrick 2007 Arkovitz 2007 Jani 2006 Heling 2005 Laudy 2003
モデル	なし	方法	Bivariate Random Effects Meta-Analysis （STATA）		
効果指標	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	統合値	・ 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)		
Forest plot	施行せず				
Funnel plot	施行せず				
その他の解析 □メタリグレッション □感度分析					

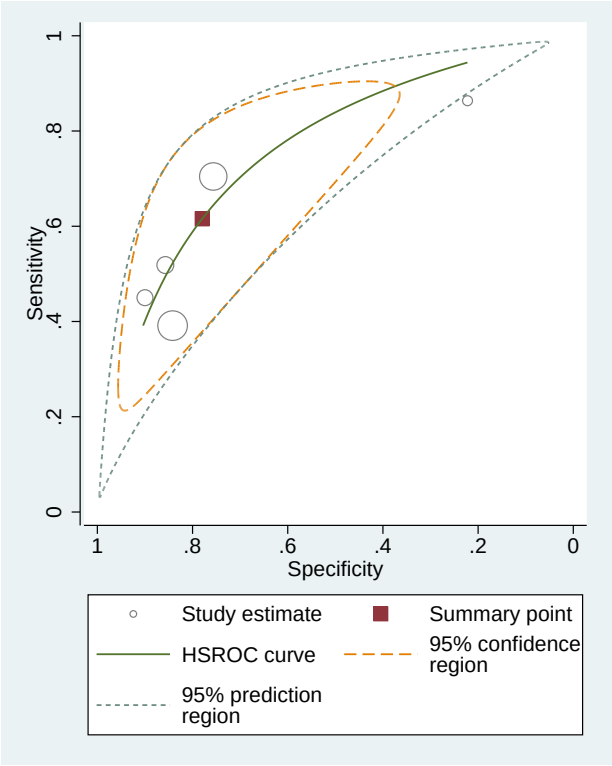
CQ13	予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？				
P	新生児 CDH	I	observed/expected LHR (o/e LHR)(25%未満)		
C	なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 6	コード	Yamoto 2020 Victoria 2018 Snoek 2017 Usui 2014 Kehl 2014 Jani 2007
モデル	なし	方法	Bivariate Random Effects Meta-Analysis　(STATA)		
効果指標	感度，特異度，診断オッズ比，陽性尤度比，陰性尤度比，1/陰性尤度比	統合値	● 感度:0.39 (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) ● 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)		
Forest plot		施行せず			
Funnel plot		施行せず			
その他の解析 □メタリグレッション □感度分析				

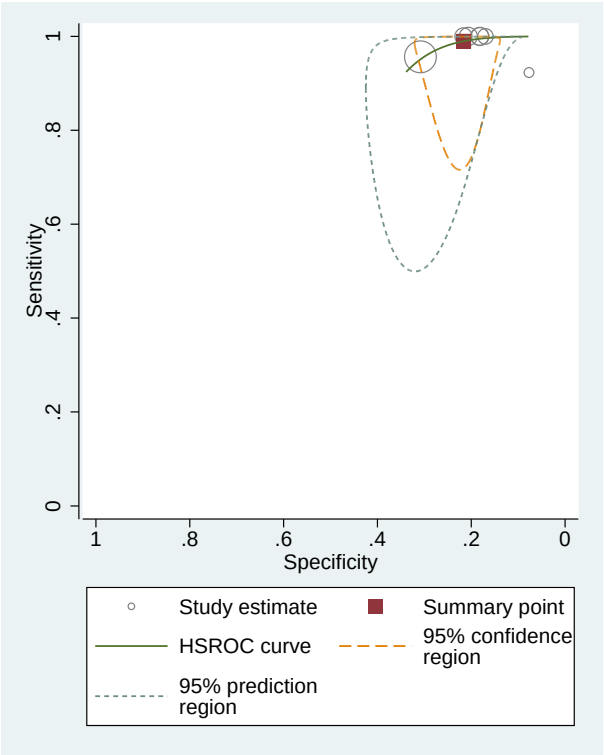
CQ13	予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？				
P	新生児 CDH	I	肝脱出（Liver up）あり		
C	なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 26	コード	Wang 2019, Petroze 2019, Cruz 2019, Aydin 2019, Weis 2018, Tsuda 2017, Stranak 2017, Hattori 2017, Kastenholz 2016, Sebastia 2015, Lusk 2015, Ruano 2014, Victoria 2012, Ruano 2012, Aspelund 2012, Alfaraj 2011, Tsukimori 2008, Jani 2008, Datin-Dorriere 2008, Casaccia 2008, Jani 2007, Hedrick 2007, Arkovitz 2007, Kitano 2005, Heling 2005, Walsh 2000
モデル	なし	方法			Bivariate Random Effects Meta-Analysis （STATA）
効果指標	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	統合値			● 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)
Forest plot	施行せず				
Funnel plot	施行せず				
その他の解析 □メタリグレッション □感度分析					

CQ13	予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？				
P	新生児 CDH	I	総胎児肺容積（observed/expected total fetal lung volume, o/e TFLV）（25%未満）		
C	なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 4	コード	Victoria 2012 Jani 2008 Gorincour 2005 Peak 2001
モデル	なし	方法	Bivariate Random Effects Meta-Analysis　（STATA）		
効果指標	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	統合値	● 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） ● 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）		

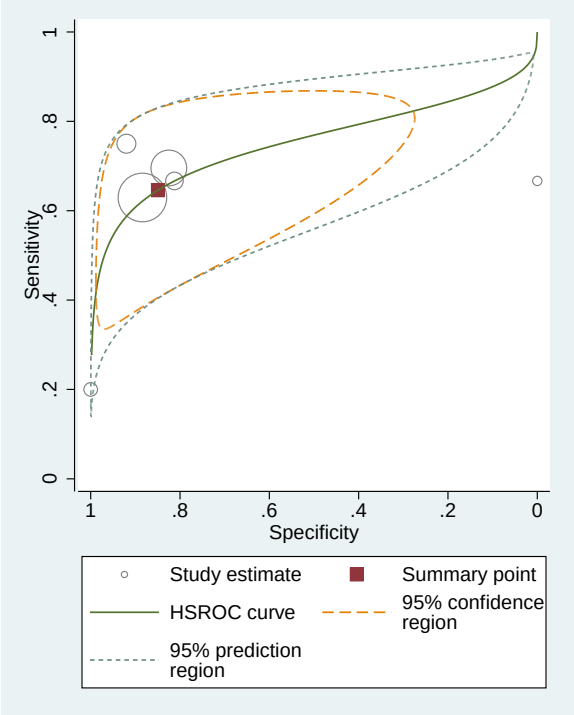
Forest plot	施行せず
Funnel plot	施行せず
その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	

CQ13	予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？				
P	新生児 CDH	I	胃の位置(対側胸腔内; Retrocardiac stomach; Kitano G3)		
C	なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 6	コード	Yamoto 2020 Hattori 2017 Basta 2016 Lusk 2015 Usui 2011 Hsieh 2000
モデル	なし	方法	Bivariate Random Effects Meta-Analysis　(STATA)		
効果指標	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	統合値	● 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)		

Forest plot	施行せず
Funnel plot	施行せず
その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	

CQ13	予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？				
P	新生児 CDH	I	胃の位置(胸腔内; Stomach in chest; Kitano G1-3)		
C	なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 15	コード	Yamoto 2020 Basta 2016 Lusk 2015 Victoria 2012 Schaible 2012 Datin-Dorriere 2008 Laudy 2003
モデル	なし	方法	Bivariate Random Effects Meta-Analysis　(STATA)		
効果指標	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	統合値	● 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)		
Forest plot	施行せず				
Funnel plot	施行せず				
その他の解析 □メタリグレッション □感度分析					

CQ13	予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？				
P	新生児 CDH	I	肺胸郭断面積比(LT 比)(0.08 未満)		
C	なし	O	死亡		
研究デザイン	観察研究	文献数	英文 4	コード	Kido 2018 Usui 2011 Tsukimori 2008 Nakata 2003
モデル	なし	方法	Bivariate Random Effects Meta-Analysis　(STATA)		
効果指標	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	統合値	● 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) ● 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)		

Forest plot	施行せず
Funnel plot	施行せず
その他の解析 □メタリグレッション □感度分析	

CQ13 SR レポートのまとめ

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，最終的に観察研究 61 編(E1:15 編，E2:5 編，E3:6 編，E4:27 編，E5:4 編，E6:6 編，E7:7 編，E8:4 編，)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 Outcome に関して SR を行った．

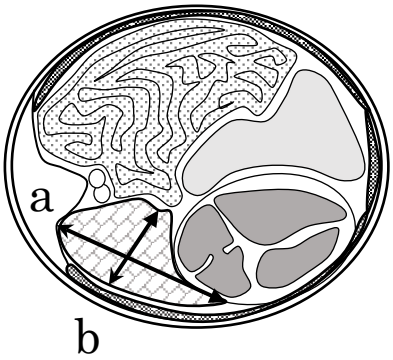
【観察研究の評価】

- E1: 患側(左 vs. 右)

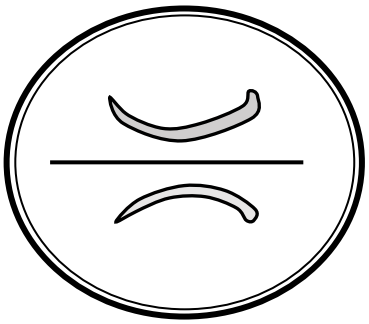
右 CDH と左 CDH の死亡率について観察研究 15 編を統合した．研究に含まれた全症例において，右 CDH410 例，左 CDH 2239 例であり，右 CDH の死亡率は 15%-77%(平均 40.2%)，左 CDH の死亡率は 17-71%(平均 30.5%)と右の CDH 死亡率が高いが，研究によってばらつきは多かった．感度:0.19 (0.16-0.23)，特異度:0.87 (0.84-0.89)，診断オッズ比:1.63 (1.2-2.21)であった．

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）



胸部



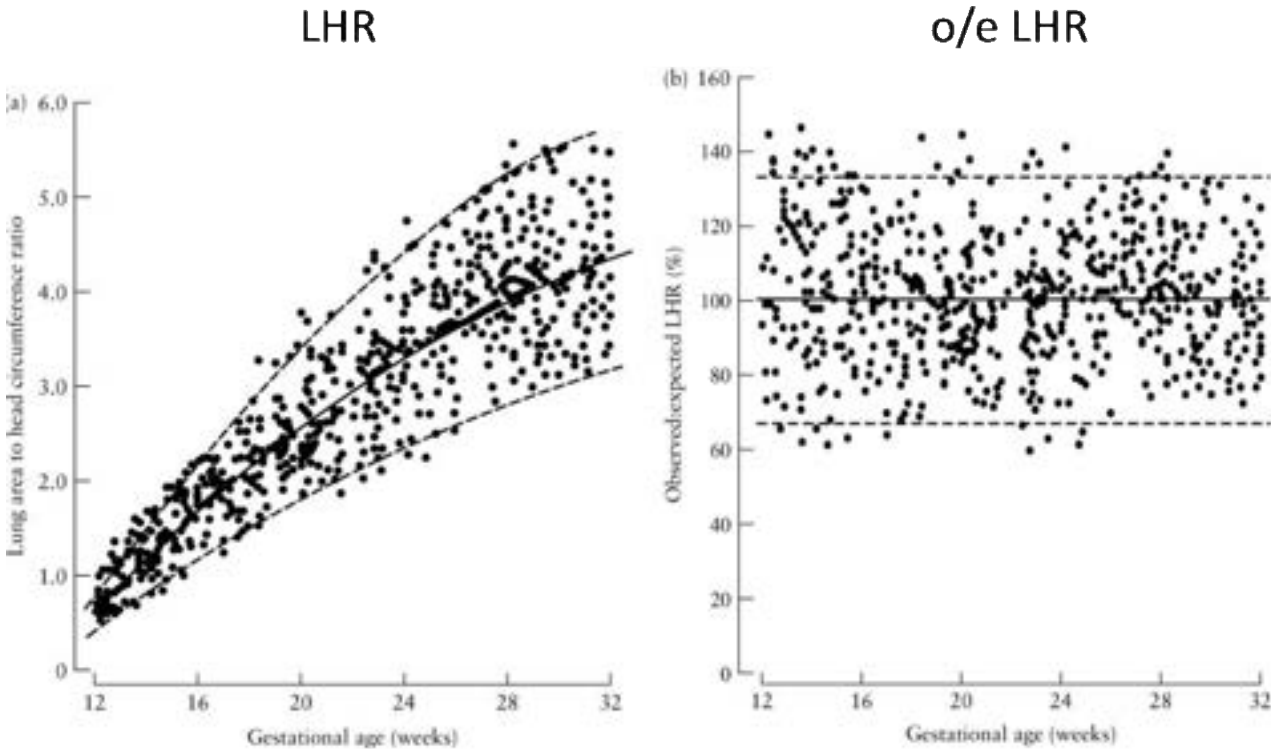
頭部

胎児心の 4-chamber と同じレベルの横断面で計測し，LHR＝健側肺の最長径:a（mm）×それに垂直な短径:b（mm）／頭周囲長Ｉ（mm）

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

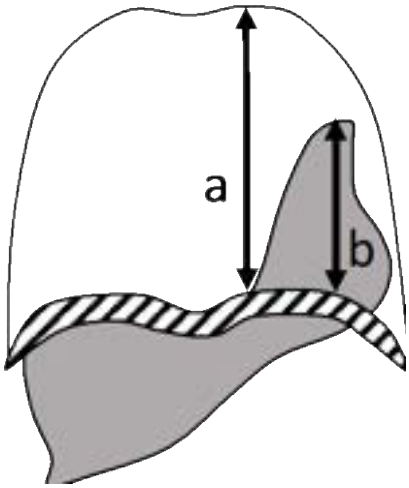
LHR の実測値を週数での予測値で補正した observed/expected LHR (o/e LHR; %)は現在世界中で最も普及している指標である.

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%未満は 172 例, o/e LHR25%以上は 846 例であり, o/e LHR25%未満における死亡率は 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≧1/3

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 27 編を統合した．研究に含まれた全症例において，肝脱出のある CDH1364 例，肝脱出のない CDH 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 は，胎児 MRI を用い，フリーハンドの関心領域（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．

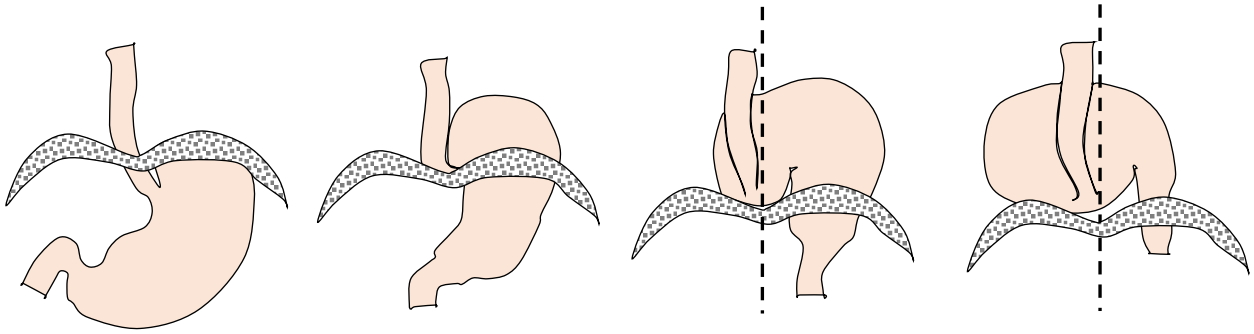
o/e TFLV25%をカットオフ値として死亡率について記述のあった観察研究4編を統合した．研究に含まれた全症例において，o/e TFLV 25%未満 CDH86 例，o/e TFLV 25%以上 CDH 235 例と少なかった．o/e TFLV 25%未満 CDH の死亡率は 75%-100%（平均 80.2%），o/e TFLV 25%以上 CDH の死亡率は 20-40%（平均 26.8%）と o/e TFLV 25%未満 CDH において死亡率が高かった．感度：0.50（0.38-0.63），特異度：0.92（0.81-0.97），診断オッズ比：11.14（5.19-23.89）と o/e 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	Grade 1	Grade 2	Grade 3
(Stomach in abdomen) 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	(Retrocardiac stomach) 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

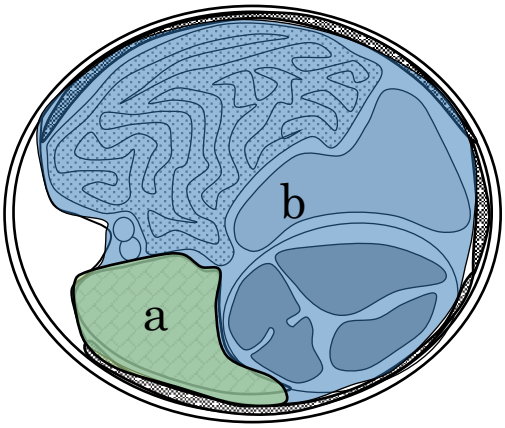
Retrocardiac stomach (Kitano G3)の死亡率について記述のあった観察研究 6 編を統合し，解析した．研究に含まれた全症例において，Retrocardiac stomach CDH216 例，Kitano G0-2 の CDH 601 例であった．Retrocardiac stomach CDH の死亡率は 18%-73%(平均 45.3%)，Kitano G0-2 の CDH 死亡率は 5-19%(平均 9.7%)と Retrocardiac stomach CDH において死亡率が高かった．感度:0.62 (0.42-0.78)，特異度:0.78 (0.61-0.89)，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 15 編を統合し，解析した．

研究に含まれた全症例において，Kitano G1-3CDH573 例，Kitano G0 CDH 140 例であった．Kitano G1-3CDH の死亡率は 11%-50%(平均 24%)，Kitano G0 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)



L/T 比（健側肺）＝健側肺断面積: a（m2）／胸郭断面積: b（m2）
（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）

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 5 編を統合した. 研究に含まれた全症例において，LT 比 0.08 未満 CDH86 例，LT 比 0.08 以上 CDH 269 例であった. LT 比 0.08 未満 CDH の死亡率は 33%-66%(平均 51.1%)，LT 比 0.08 以上 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
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-
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-
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-
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-
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-
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-
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-
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-

・ 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.
・ 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.

- また, 対側胸腔内に胃がある場合と肝脱出に関しての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.

CQ13 Future research question

今後は様々なパラメータを組み合わせることにより, 精度がさらに高くなると考えられるため, より精度の高いパラメータの発見を周知されることが望まれる.

(Ⅳ) 公開後の取り組み

公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	統括委員会は本ガイドライン公開をもって一旦解散するが，本ガイドラインの内容に関して重大な問題が発生した場合には同メンバーが再度招集され，対応にあたる． 推奨文を大幅に変更する必要があると委員会が判断した場合には，ガイドライン作成グループを招集し，協議の後に，本ガイドラインの使用の一時中止もしくは改訂をウェブサイトで勧告し，全面改訂を実施する．ガイドライン失効に関する協議は，ガイドライン作成事務局，ガイドライン作成グループとともに協議する．
ガイドライン作成事務局	作成事務局は大阪母子医療センター小児外科に存続する．本ガイドラインに対する連絡への対応に当たる．ガイドライン改訂の必要性が生じた際には，その連絡にあたる． 本ガイドラインは新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループのホームページにて公開される．
ガイドライン作成グループ	ガイドライン作成グループは本ガイドライン公開をもって一旦解散する． 研究協力施設のホームページにて本ガイドラインを公表する．改訂の必要性が生じた際に統括委員会に報告し，協議をおこなう．また，5 年後の改訂の際には委員会の招集に応じ，ガイドライン改訂グループを組織する際に協力する．
システマティックレビューチーム	本ガイドラインの策定とともに一旦解散する．しかし，将来的な本ガイドラインの改訂の際には，新たな改訂グループに任意で協力し，ガイドライン作成経験に基づく助言をおこなう．

導入

要約版の作成	要約版は医療者向けの解説文と一般向けの解説文として作成したものをガイドライン作成事務局のホームページで公開する．
多様な情報媒体の活用	医療者向けの解説文，一般向けの解説文を無料公開予定（日本小児外科学会ホームページ，日本周産期・新生児医学会ホームページ，Minds ホームページ，研究協力施設ホームページ，新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループのホームページ，患者・家族会ホームページ） 新聞・雑誌・インターネットなどのメディア媒体を活用して社会認識の向上に努める．
診療ガイドラインの活用の促進要因と阻害要因	（促進要因）社会認識の向上，家族会活動の充実，社会保障制度の確立・継続，症例の集約化 （阻害要因）慣習的医療行為

普及・活用・効果の評価

評価方法	具体的方針
後方視的研究	ガイドライン公開以降症例を対象とした CDH の短期予後・長期予後に関する多施設共同研究を行い，Historical control を用いて予後を再検討する．

前方視的研究	ガイドラインに基づく治療の標準化の実施と有効性を評価する多施設共同施設による前方視的研究を行う.

改訂

項目	方針
実施方法	本ガイドラインの有効期限は公開から 5 年とし, 改訂がなされない限り, 本ガイドラインは失効する. 5 年後をめどにガイドライン改訂を公開することを目指し, 3 年後に改訂検討会議を行う. 但し, 関連医学会もしくは厚生労働省難治性疾患政策研究事業からの資金援助が得られない場合にはその限りではない.
実施方法	エビデンス, 制度の変更に合わせて, 全面改訂ないし部分改訂を行う. 緊急の必要がある場合には追加を行い, 学会ホームページなどで公表する.
実施体制	本ガイドラインのガイドライン統括委員会を中心となり, 新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループを母体として改訂を検討する.

（V） 付録

クリニカルクエスチョンの設定

スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issue）
① 蘇生処置
② 呼吸管理
③ 一酸化窒素吸入療法（iNO）
④ サーファクタント投与
⑤ 全身性ステロイド投与
⑥ 肺血管拡張薬
⑦ 膜型人工肺（ECMO）導入
⑧ 手術時期
⑨ 内視鏡外科手術
⑩ 長期予後
⑪ 分娩方法
⑫ 分娩時期
⑬ 胎児診断

CQ の構成要素	
P（patients, problem, population）	
性別	指定なし
年齢	胎児・新生児
疾患・病態	先天性横隔膜ヘルニア
地理的要件	指定なし
その他	指定なし

（I interventions）/C（comparisons, controls, comparators）のリスト
CQ1　蘇生処置
CQ2　呼吸管理
CQ3　iNO あり／なし
CQ4　肺サーファクタント投与あり／なし
CQ5　全身性ステロイド投与あり／なし
CQ6　肺血管拡張薬（NO 吸入療法は除く）あり／なし
CQ7　ECMO あり／なし
CQ8　待機手術／緊急手術

CQ9　内視鏡外科手術／開腹もしくは開胸手術
CQ10　長期合併症
CQ11　分娩方法
CQ12　分娩時期
CQ13　胎児期の画像診断能

O（outcomes）のリスト				
		益か害か	重要度	採用可否
O_1	死亡	害	9 点	可
O_2	在宅呼吸管理	害	8 点	可
O_3	神経学的合併症	害	8 点	可
O_4	難聴	害	6 点	否
O_5	術後再発	害	7 点	可（CQ9 のみ）

作成した CQ
CQ1　新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？
CQ2-1　新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，Gentle ventilation は有効か？
CQ2-2　新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，HFV は有用か？
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？
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？
CQ5　新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，全身性ステロイド投与は有用か？
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は何か？
CQ7　新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？
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？
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？
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？
CQ11　胎児診断例の分娩方法は帝王切開と経腟分娩のどちらが有効か？
CQ12　胎児診断例の最良の分娩時期はいつか？
CQ13　予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か？

データベース検索結果

【データベース検索結果】

タイトル：Cochrane Library(全CQ共通)

CQ：全CQ共通

データベース：Cochrane Library(Cochrane Reviews,Protocols,CENTRAL)

日付：2020/11/7

検索者：MS

#	検索式	文献数
#1	(((congeni* and (diaphragm* near/6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) near/3 herni*))):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	197
#2	MeSH descriptor: [Hernias, Diaphragmatic, Congenital] this term only	46
#3	#1 or #2	197
	#3の内	
	Cochrane Reviews 5 この内2014年以降3件	
	Cochrane Protocols 1 この内2014年以降 1 件	
	Cochrane CENTRAL 191 この内2014年以降にCENTRALに追加121件 この内選定対象49件(除外対象：臨床試験情報47件、学会抄録23件、重複2件)	
		53

【データベース検索結果】

タイトル：CQ2_Medline

CQ：CQ2-1. 新生児CDHの予後を考慮した場合，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？
CQ2-2. 新生児CDHの予後を考慮した場合，HFV（High frequency ventilation）は有効か？

データベース：Medline(OvidSP)

日付：2020/11/6

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	Hernia, Diaphragmatic/th [Therapy]	631
2	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/th [Therapy]	197
3	1 or 2	826
4	exp Respiration, Artificial/	78186
5	(ventilat* adj3 (strateg* or manage*)).ab,ti,kf.	4717
6	(conventional and High Frequen*).ab,ti,kf.	4110
7	gentl*.ab,ti,kf.	14466
8	or/4-7	97514
9	3 and 8	184
10	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
11	exp High-Frequency Ventilation/	2856
12	exp Respiration, Artificial/ae [Adverse Effects]	9729
13	11 or 12	12182
14	10 and 13	113
15	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3 herni*)).ab,ti,kf.	6659
16	(ventilat* adj3 (strateg* or manage*)).ab,ti,kf.	4717
17	(gentl* or conventional or CMV or High Frequen* or HFOV or HFV).ab,ti,kf.	624723
18	16 or 17	628657
19	15 and 17	421
20	limit 19 to ("in data review" or in process or publisher or "pubmed not medline")	41
21	9 or 14 or 20	282
22	animals/ not humans/	4720430
23	21 not 22	272
24	limit 23 to (case reports or classical article or comment or lectures or letter or news or newspaper article) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	35
25	23 not 24	237
26	remove duplicates from 25	236
27	limit 26 to yr="2014 -Current"	68

【データベース検索結果】

タイトル：CQ2_医中誌

CQ：CQ2-1. 新生児CDHの予後を考慮した場合，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？
CQ2-2. 新生児CDHの予後を考慮した場合，HFV（High frequency ventilation）は有効か？

データベース：医中誌web

日付：2020/11/7

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	(@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH) and (SH=治療)	604
2	人工呼吸/TH	45,280
3	#1 and #2	84
4	@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH	6,158
5	高頻度換気/TH	1,161
6	gentl/TA	130
7	#5 or #6	1,284
8	#4 and #7	95
9	横隔膜/AL and ヘルニア/AL	8,057
10	gentl/AL or 呼吸法/AL or 呼吸管理/AL or 換気/AL or CMV/AL or HFOV/AL or HFV/AL	56,959
11	#9 and #10	333
12	(#11) and (DATA=pre)	1
13	#3 or #8 or #12	139
14	(#13) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=会議録除く))	70
15	(#14) and (IDAT=2014/1/1://)	29

【データベース検索結果】

タイトル：CQ3_Medline

CQ：CQ3. 肺高血圧のある新生児CDHの予後のためにNO吸入療法(iNO)は有効か？

データベース：Medline(OvidSP)

日付：2020/11/6

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
2	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3 herni*)).ab,ti,kf.	6659
3	1 or 2	7408
4	Nitric Oxide/	89535
5	(nitric oxide or iNO).ab,ti,kf.	151178
6	4 or 5	167962
7	3 and 6	326
8	animals/ not humans/	4720430
9	7 not 8	293
10	limit 9 to (case reports or classical article or comment or lectures or letter or news or newspaper article) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	42
11	9 not 10	251
12	remove duplicates from 11	247
13	limit 12 to yr="2014 -Current"	72

【データベース検索結果】

タイトル：CQ3_医中誌

CQ：CQ3. 肺高血圧のある新生児CDHの予後のためにNO吸入療法(iNO)は有効か？

データベース：医中誌web

日付：2020/11/7

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH or (横隔膜/AL and ヘルニア/AL)	8,057
2	一酸化窒素/TH	14,844
3	nitric/TA or iNO/TA or inhaled/TA and NO/TA or 一酸化窒素/TA	171,288
4	#2 or #3	179,854
5	#1 and #4	150
6	(CK=動物) not (CK=ヒト)	867,876
7	#5 not #6	149
8	(#7) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=会議録除く))	61
9	(#8) and (IDAT=2014/1/1://)	17

【データベース検索結果】

タイトル：CQ4_Medline

CQ：CQ4. 新生児CDHの予後を考慮した場合，肺サーファクタントは有効か？

データベース：Medline(OvidSP)

日付：2020/11/6

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
2	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3	6659
3	1 or 2	7408
4	exp Pulmonary Surfactants/	13185
5	Surfactant$1.ab,ti,kf.	60262
6	4 or 5	62865
7	3 and 6	223
8	animals/ not humans/	4720430
9	7 not 8	156
10	limit 9 to (case reports or classical article or comment or lectures or letter or news or newspaper article) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	17
11	9 not 10	139
12	remove duplicates from 11	138
13	limit 12 to yr="2014 -Current"	25

【データベース検索結果】

タイトル：CQ4_医中誌

CQ：CQ4. 新生児CDHの予後を考慮した場合，肺サーファクタントは有効か？

データベース：医中誌web

日付：2020/11/7

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH or (横隔膜/AL and ヘルニア/AL)	8,057
2	肺サーファクタント/TH or サーファクタント/AL or surfactant/AL	5,935
3	#1 and #2	46
4	(CK=動物) not (CK=ヒト)	867,876
5	#3 not #4	32
6	(#5) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=会議録除く))	18
7	(#6) and (IDAT=2014/1/1://)	8

【データベース検索結果】

タイトル：CQ5_Medline

CQ：CQ5. 新生児CDHの予後を考慮した場合，全身性ステロイド投与は有用か？

データベース：Medline(OvidSP)

日付：2020/11/6

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
2	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3 herni*)).ab,ti,kf.	6659
3	1 or 2	7408
4	exp Steroids/	859975
5	exp Adrenal Cortex Hormones/	398367
6	(betamethasone* or dexamethasone* or glucocorticoid* or corticosteroid* or steroid*).ab,ti,kf.	421196
7	or/4-6	1134290
8	3 and 7	131
9	animals/ not humans/	4720430
10	8 not 9	84
11	limit 10 to (case reports or classical article or comment or lectures or letter or news or newspaper article) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	14
12	10 not 11	70
13	remove duplicates from 12	70
14	limit 13 to yr="2014 -Current"	19

【データベース検索結果】

タイトル：CQ5_医中誌

CQ：CQ5. 新生児CDHの予後を考慮した場合，全身性ステロイド投与は有用か？

データベース：医中誌web

日付：2020/11/7

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH or (横隔膜/AL and ヘルニア/AL)	8,057
2	Steroids/TH or Steroid/AL or ステロイド/AL	334,541
3	副腎皮質ホルモン/TH	129,834
4	methasone/AL or メタゾン/AL or cortico/AL or コルチコ/AL	44,263
5	#2 or #3 or #4	354,682
6	#1 and #5	50
7	(CK=動物) not (CK=ヒト)	867,876
8	#6 not #7	44
9	(#8) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=会議録除く))	16
10	(#9) and (IDAT=2014/1/1://)	9

【データベース検索結果】

タイトル：CQ_Medline

CQ：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

データベース：Medline(OvidSP)

日付：2020/11/6

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
2	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3 herni*)).ab,ti,kf.	6659
3	1 or 2	7408
4	exp Vasodilator Agents/	428052
5	exp Nitric Oxide Donors/	23815
6	exp Phosphodiesterase Inhibitors/	85653
7	Atrial Natriuretic Factor/	15149
8	Epoprostenol/	12649
9	exp Endothelin Receptor Antagonists/	5840
10	exp Sulfonamides/	121619
11	(vasodilator* or Sildenafil* or phosphodiesterase* or PDE5 or PDE-5 or Milrinone* or PDE3 or PDE-3 or Prostanoid* Prostacyclin* or Epoprostenol or PGI2 or PGI-2 or Prostaglandin* or PGE1 or PGE-1 or Bosentan* or endothelin* or ET1 or ET-1).ab,ti,kf.	200926
12	or/4-11	721804
13	3 and 12	395
14	animals/ not humans/	4720430
15	13 not 14	327
16	limit 15 to (case reports or classical article or comment or lectures or letter or news or newspaper article) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	62
17	15 not 16	265
18	remove duplicates from 17	262
19	limit 18 to yr="2014 -Current"	97

【データベース検索結果】

タイトル：CQ6_医中誌

CQ：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）は何か？

データベース：医中誌web

日付：2020/11/7

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH or (横隔膜/AL and ヘルニア/AL)	8,057
2	血管拡張剤/TH	105,727
3	一酸化窒素供与剤/TH	2,845
4	"Phosphodiesterase Inhibitors"/TH	25,565
5	"Atrial Natriuretic Factor"/TH	7,982
6	Epoprostenol/TH	5,659
7	"Endothelin Receptor Antagonists"/TH	1,841
8	Sulfonamides/TH	32,076
9	vasodilator/AL or Sildenafil/AL or phosphodiesterase/AL or PDE5/AL or PDE-5/AL or Milrinone/AL or PDE3/AL or PDE-3/AL or Prostanoid/AL and Prostacyclin/AL or Epoprostenol/AL or PGI2/AL or PGI-2/AL or Prostaglandin/AL or PGE1/AL or PGE-1/AL or Bosentan/AL or endothelin/AL or ET1/AL or ET-1/AL or 血管拡張剤/AL or シルデナフィル/AL or ミルリノン/AL or ボセンタン/AL or プロスタ/AL or ホスホジエステラーゼ/AL or ニトログリセリン/AL or NTG/AL or エンドセリン/AL	55,731
10	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	182,603
11	#1 and #10	180
12	(CK=動物) not (CK=ヒト)	867,876
13	#11 not #12	171
14	(#13) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=会議録除く))	60
15	(#14) and (IDAT=2014/1/1://)	15

【データベース検索結果】

タイトル：CQ7_Medline

CQ：CQ7. 新生児CDHの予後のためにECMOは有効か？

データベース：Medline(OvidSP)

日付：2020/11/6

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
2	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3 herni*)).ab,ti,kf.	6659
3	1 or 2	7408
4	Extracorporeal Membrane Oxygenation/	10943
5	(Extracorporeal or Extra-corporeal or ECMO).ab,ti,kf.	42321
6	4 or 5	43946
7	3 and 6	1060
8	animals/ not humans/	4720430
9	7 not 8	1056
10	limit 9 to (case reports or classical article or comment or lectures or letter or news or newspaper article) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	115
11	9 not 10	941
12	remove duplicates from 11	935
13	limit 12 to yr="2014 -Current"	328

【データベース検索結果】

タイトル：CQ7_医中誌

CQ：CQ7. 新生児CDHの予後のためにECMOは有効か？

データベース：医中誌web

日付：2020/11/7

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH or (横隔膜/AL and ヘルニア/AL)	8,057
2	ECMO/TH	4,575
3	膜型人工肺/TH	2,177
4	膜型人工肺/AL or Extracorporeal/AL or Extra-corporeal/AL	8,264
5	#2 or #3 or #4	8,264
6	#1 and #5	386
7	(CK=動物) not (CK=ヒト)	867,876
8	#6 not #7	385
9	(#8) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=会議録除く))	116
10	(#9) and (IDAT=2014/1/1://)	18

【データベース検索結果】

タイトル：CQ8_Medline

CQ：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？

データベース：Medline(OvidSP)

日付：2020/11/6

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	Hernia, Diaphragmatic/	11547
2	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
3	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3 herni*)).ab,ti,kf.	6659
4	or/1-3	14696
5	Hernia, Diaphragmatic/su	3744
6	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/su	453
7	(surg* or repair* or operat*).ti,kf.	1025562
8	or/5-7	1027987
9	4 and 8	5158
10	Time Factors/	1194259
11	(timing or stabili*).ti,kf.	163437
12	((immediate* or early) adj3 (delay* or late)).ab,ti,kf.	81195
13	or/10-12	1408876
14	9 and 13	250
15	((immediate* or delay* or late or early or timing or stabili*) adj2 (surg* or repair* or operat* or presurg* or prerepair* or preoperat*)).ab,ti,kf.	65446
16	4 and 15	364
17	14 or 16	533
18	exp infant/	1147346
19	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
20	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3	6659
21	or/18-20	1151051
22	adolescent/ or exp adult/ or exp child/	8721486
23	22 not 21	8029196
24	17 not 23	473
25	animals/ not humans/	4720430
26	24 not 25	461
27	limit 26 to (case reports or classical article or comment or lectures or letter or news or newspaper article) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	98
28	26 not 27	363
29	remove duplicates from 28	360
30	limit 29 to yr="2014 -Current"	86

【データベース検索結果】

タイトル：CQ8_医中誌

CQ：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？

データベース：医中誌web

日付：2020/11/7

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH or (横隔膜/AL and ヘルニア/AL)	8,057
2	(@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH) and (SH=外科的療法)	2,731
3	@外科手術/TH	71,462
4	手術/TI	510,104
5	#2 or #3 or #4	536,151
6	#1 and #5	3,098
7	時間因子/TH	19,589
8	@術前管理/TH	19,736
9	早期/TA or 緊急/TA or 待機/TA or 遅延/TA or 時期/TA or 安定/TA	469,528
10	#7 or #8 or #9	504,949
11	#6 and #10	432
12	(CK=動物) not (CK=ヒト)	867,876
13	#11 not #12	430
14	(#13) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=会議録除く))	87
15	(#14) and (IDAT=2014/1/1://)	27

【データベース検索結果】

タイトル：CQ9_Medline

CQ：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？

データベース：Medline(OvidSP)

日付：2020/11/6

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
2	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3 herni*)).ab,ti,kf.	6659
3	1 or 2	7408
4	exp laparoscopy/	99413
5	exp thoracoscopy/	14460
6	Surgical Procedures, Minimally Invasive/	26004
7	Laparotomy/	19139
8	Thoracotomy/	11195
9	((laparotomy or transabdomi* or abdomi* or thoracotomy or transthoracic* or open) adj2 (laparoscop* or thoracoscop* or Minimally Invasive or MIS)).ab,ti,kf.	16434
10	((laparotomy or transabdomi* or abdomi* or thoracotomy or transthoracic* or open or laparoscop* or thoracoscop* or Minimally Invasive or MIS) adj2 (versus or vs)).ab,ti,kf.	13478
11	or/4-10	170463
12	3 and 11	532
13	exp infant/	1147346
14	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
15	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3 herni*)).ab,ti,kf.	6659
16	or/13-15	1151051
17	adolescent/ or exp adult/ or exp child/	8721486
18	17 not 16	8029196
19	12 not 18	532
20	animals/ not humans/	4720430
21	19 not 20	525
22	limit 21 to (case reports or classical article or comment or lectures or letter or news or newspaper article) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	302
23	21 not 22	223
24	limit 23 to yr="2014 -Current"	101

【データベース検索結果】

タイトル：CQ9_医中誌

CQ：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？

データベース：医中誌web

日付：2020/11/7

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH or (横隔膜/AL and ヘルニア/AL)	8,057
2	腹腔鏡法/TH	160,073
3	胸腔鏡法/TH	35,731
4	開腹術/TH	26,365
5	開胸術/TH	10,125
6	最小侵襲手術/TH	551,666
7	腹腔/TA or 胸腔/TA or laparoscop/TA or thoracoscop/TA or Minimally/TA or MIS/TA or 侵襲/TA	299,928
8	開腹/TA or 開胸/TA or laparotomy/TA or transabdomi/TA or abdomi/TA or thoracotomy/TA or transthoracic/TA or open/TA	71,611
9	#7 and #8	19,237
10	腹腔/TA or laparoscop/TA	177,247
11	胸腔/TA or thoracoscop/TA	37,893
12	#10 and #11	2,096
13	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #9 or #12	580,529
14	#1 and #13	1,650
15	先天性/AL	130,918
16	(CK=新生児,乳児(1～23ヶ月))	278,665
17	#15 or #16	380,474
18	(CK=幼児(2～5),小児(6～12),青年期(13～18),成人(19～44),中年(45～64),高齢者(65～),高齢者(80～))	3,214,894
19	#18 not #17	3,094,087
20	#14 not #19	659
21	(CK=動物) not (CK=ヒト)	867,876
22	#20 not #21	624
23	(#22) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=会議録除く))	154
24	(#23) and (IDAT=2014/1/1://)	70

【データベース検索結果】

タイトル：CQ10_Medline

CQ：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？

データベース：Medline(OvidSP)

日付：2020/11/6

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	"Hernias, Diaphragmatic, Congenital"/ or ("Congenital Abnormalities"/ and "Hernia,	7110
2	"Respiratory Function Tests"/ or "Lung Diseases"/ or "exercise test"/ or "Hypertension, (((lung or pulmonar* or respirat* or heart or cardiac* or cardial* or cardiol* or cardiopulmon*) adj3 (function* or dysfunction* or test* or outcome* or morbidit* or hypertens* or pressure*)) or (exercise adj3 (capacit* or perform* or Toleran* or test*)) or ((chronic* or longterm* or long-term*) adj3 oxygen*) or echocardiogra* or ((heart or cardiac*) adj3 catheter*) or neurodevelopment* or ((mental* or cogniti* or psychomotor* or motor or speech* or language* or verbal* or hearing or auditor* or development* or neuromuscul* or neurobehav* or neurological* or functional*) adj3 (outcome* or development* or performan* or skill* or function* or dysfunction* or loss or disorder* or test* or assess*)) or intelligen* or intellect* or (body adj3 (weight or mass or size or height)) or digestive or reflux or gastrointestin* or gastro-intestin* or gastroesophag* or gastro-esophag* or gastroaesophag* or gastro-aesophag* or feeding or eating or (intest* adj3 (adhesion* or obstruct*)) or ((surg* or postsurg* or postop* or operati*) adj3 (morbid* or complicat*)) or recurr* or relaps* or volvul* or (small* adj6 (intestin* or bowel*) adj6 obstruct*) or malrotat* or musculoskelet* or skelet* or scoliosis or muscle* or (pulmonar* adj3 (hypoplas* or resistan*)) or ((lung or pulmonar*) adj3 (volume* or chronic*))).ab,ti,kf.	8958201
3	1 and 2	4405
4	"survivors"/ or exp child/ or "infant"/ or adult/ or (survivor* or child* or schoolchild* or infan* or adult* or long-term* or longterm*).ab,ti,kf.	8234905
5	3 and 4	2584
6	exp "Cohort Studies"/ or "Patient Outcome Assessment"/ or (cohort* or "follow up" or followup or retrospectiv* or prospectiv* or longitudinal* or control*).ab,ti,kf.	6589094
7	5 and 6	1202
8	(letter or news or comment or editorial or congresses or abstracts).pt.	2087153
9	7 not 8	1199
10	limit 9 to yr="2017 -Current"	262

【データベース検索結果】

タイトル：CQ10_医中誌

CQ：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？

データベース：医中誌web

日付：2020/11/7

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	(@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH)	6,158
2	(予後/TH) or (術後合併症/TH) or (再発/TH) or ((ヘルニア縫合術/TH)	742,341
3	#1 and #2	863
4	((横隔膜ヘルニア-先天性/MTH) and (SH=予後)) or ((@横隔膜ヘルニア	1,227
5	#3 or #4	1,900
6	(#5) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=会議録除く))	242
7	(CK=動物) not (CK=ヒト)	867,876
8	#6 not #7	229

【SR-1　データベース検索結果】

タイトル：CQ11_Medline

CQ：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腟分娩のどちらが有効か？

データベース：Medline(OvidSP)

日付：2020/11/6

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
2	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3 herni*)).ab,ti,kf.	6659
3	1 or 2	7408
4	exp Delivery, Obstetric/	80865
5	labor induced/	9442
6	(cesarean or C-section or Abdominal* Deliver* or vaginal* Deliver* or ((mode or route or plan*) adj2 (deliver* or birth$1))).ab,ti,kf.	65130
7	or/4-6	113151
8	3 and 7	259
9	animals/ not humans/	4720430
10	8 not 9	187
11	limit 10 to (case reports or classical article or comment or lectures or letter or news or newspaper article) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	53
12	10 not 11	134
13	remove duplicates from 12	134

【データベース検索結果】

タイトル：CQ11_医中誌

CQ：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腟分娩のどちらが有効か？

データベース：医中誌web

日付：2020/11/7

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH or (横隔膜/AL and ヘルニア/AL)	8,057
2	分娩法/TH	27,836
3	分娩誘発法/TH	1,256
4	cesarean/AL or C-section/AL or (Abdominal/AL and Deliver/AL) or	37,350
5	#2 or #3 or #4	42,710
6	#1 and #5	188
7	(CK=動物) not (CK=ヒト)	867,876
8	#6 not #7	183
9	(#8) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=会議録除く))	38

【データベース検索結果】

タイトル：CQ12_Medline

CQ：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？

データベース：Medline(OvidSP)

日付：2020/11/6

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
2	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3 herni*)).ab,ti,kf.	6659
3	1 or 2	7408
4	*Delivery, Obstetric/	17227
5	Delivery, Obstetric/mt [Methods]	6833
6	*Gestational Age/	6328
7	labor induced/	9442
8	((time or timing or term or preterm or age) adj3 (birth$1 or infant$1 or deliver*)).ti,kf.	34276
9	("gestation* age at deliver*" or "gestation* week$1 at deliver*" or "GA at deliver*" or "gestation* age at birth$1" or "gestation* week$1 at birth$1" or "GA at birth$1").ab,ti,kf.	6137
10	((deliver* or birth$1) adj2 plan*).ab,ti,kf.	6181
11	or/4-10	76704
12	3 and 11	160
13	exp Pregnancy/	900805
14	Gestational Age/	81748
15	exp Delivery, Obstetric/	80865
16	or/13-15	931953
17	Time Factors/	1194259
18	16 and 17	45385
19	3 and 18	33
20	((age or gestation* or birth or deliver*) adj2 (week$1 or term or preterm)).ab,ti,kf.	140344
21	(("3?" or "4?") adj2 (birth or gestation or week$1)).ab,ti,kf.	355093
22	20 or 21	438367
23	3 and 22	745
24	limit 23 to ("in data review" or in process or publisher or "pubmed not medline")	67
25	12 or 19 or 24	245
26	animals/ not humans/	4720430
27	25 not 26	238
28	limit 27 to (case reports or classical article or comment or lectures or letter or news or newspaper article) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	37
29	27 not 28	201
30	remove duplicates from 29	201

【SR-1　データベース検索結果】

タイトル：CQ12_医中誌

CQ：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？

データベース：医中誌web

日付：2020/11/7

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH or (横隔膜/AL and ヘルニア/AL)	8,057
2	@分娩法/TH	3,606
3	在胎月齢/TH	2,067
4	分娩誘発法/TH	1,256
5	時間因子/TH	19,589
6	((time/AL or timing/AL or term/AL or preterm/AL or age/AL) and (birth/AL or infant/AL or deliver/AL)) or ((分娩/AL or 出産/AL) and (時期/AL or 方法/AL or 方針/AL)) or (在胎/AL and 週/AL)	14,655
7	#2 or #3 or #4 or #5 or #6	39,271
8	#1 and #7	118
9	(CK=動物) not (CK=ヒト)	867,876
10	#8 not #9	118
11	(#10) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=会議録除く))	49

【データベース検索結果】

タイトル：CQ13_Medline

CQ：CQ13. 予後予測能の高い胎児期の超音波検査所見は何か？

データベース：Medline(OvidSP)

日付：2020/11/6

検索者：MS

#	検索式	文献数
1	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4826
2	((congeni* and (diaphragm* adj6 (herni* or defect* or problem*))) or ((Morgagni* or bochdalek*) adj3 herni*)).ab,ti,kf.	6659
3	1 or 2	7408
4	*Hernias, Diaphragmatic, Congenital/di, dg [Diagnosis, Diagnostic Imaging]	283
5	*Hernia, Diaphragmatic/di, dg [Diagnosis, Diagnostic Imaging]	1575
6	*prenatal diagnosis/ or *ultrasonography, prenatal/	40794
7	prenatal diagnosis/mt or ultrasonography, prenatal/mt	16994
8	Ultrasonography/	181844
9	*Magnetic Resonance Imaging/	150301
10	exp Lung Volume Measurements/	36738
11	Head/di, dg, em [Diagnosis, Diagnostic Imaging, Embryology]	3428
12	Lung/di, dg, em [Diagnosis, Diagnostic Imaging, Embryology]	33660
13	Liver/di, dg, em [Diagnosis, Diagnostic Imaging, Embryology]	22751
14	stomach/di, dg, em [Diagnosis, Diagnostic Imaging, Embryology]	4731
15	Organ Size/	91630
16	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/ep [epidemiology]	69
17	Hernias, Diaphragmatic/ep [epidemiology]	231
18	or/4-17	547147
19	3 and 18	1990
20	Hernias, Diaphragmatic, Congenital/di, dg, ep, mo [Diagnosis, Diagnostic Imaging, Epidemiology, Mortality]	605
21	Hernia, Diaphragmatic/di, dg, ep, mo [Diagnosis, Diagnostic Imaging, Epidemiology, Mortality]	4044
22	prenatal diagnosis/ or ultrasonography, prenatal/	66563
23	Prognosis/	516690
24	Risk Factors/	839296
25	Pregnancy Outcome/	50879
26	Treatment Outcome/	991496
27	Survival Rate/	175424
28	Registries/	91657
29	prevalence/	297118
30	"Severity of Illness Index"/	246657
31	Risk Assessment/	271130
32	exp "Sensitivity and Specificity"/	591532
33	exp "reproducibility of results"/	406503
34	or/20-33	3466447
35	19 and 34	1591
36	((right* adj3 (diaphragm* or CDH or Bochdalek)) or RCDH or R-CDH or lung volume$1 or body volume$1 or pulmonary volume$1 or liver position$1 or "liver/thoracic volume$1" or liver herniat* or liver-herniat* or (stomach adj3 (hernia* or intrathoracic or position$1 or grad*)) or lung-to-head ratio$1 or lung-head ratio$1 or (lung adj3 head adj3 ratio$1) or liver-to-thoracic area ratio$1 or (liver adj3 thoracic adj3 ratio$1) or liver up or liver-up or liver down or liber-down or observed to expected or observed-to-expected or "orobserved/expected" or "o/e" or LHR or "O/E-LHR" or OELHR or PPV or PPLV or "%LH" or LiTR or FLV or MR-FLV or TFLV or FBV).ab,ti,kf.	100434
37	3 and 36	980
38	35 or 37	2149
39	animals/ not humans/	4720430
40	38 not 39	2083
41	limit 40 to (case reports or classical article or comment or lectures or letter or news or newspaper article) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	866
42	40 not 41	1217
43	remove duplicates from 42	1216

【SR-1　データベース検索結果】

タイトル：CQ13_医中誌

CQ：CQ13. 予後予測能の高い胎児期の超音波検査所見は何か？

データベース：医中誌web

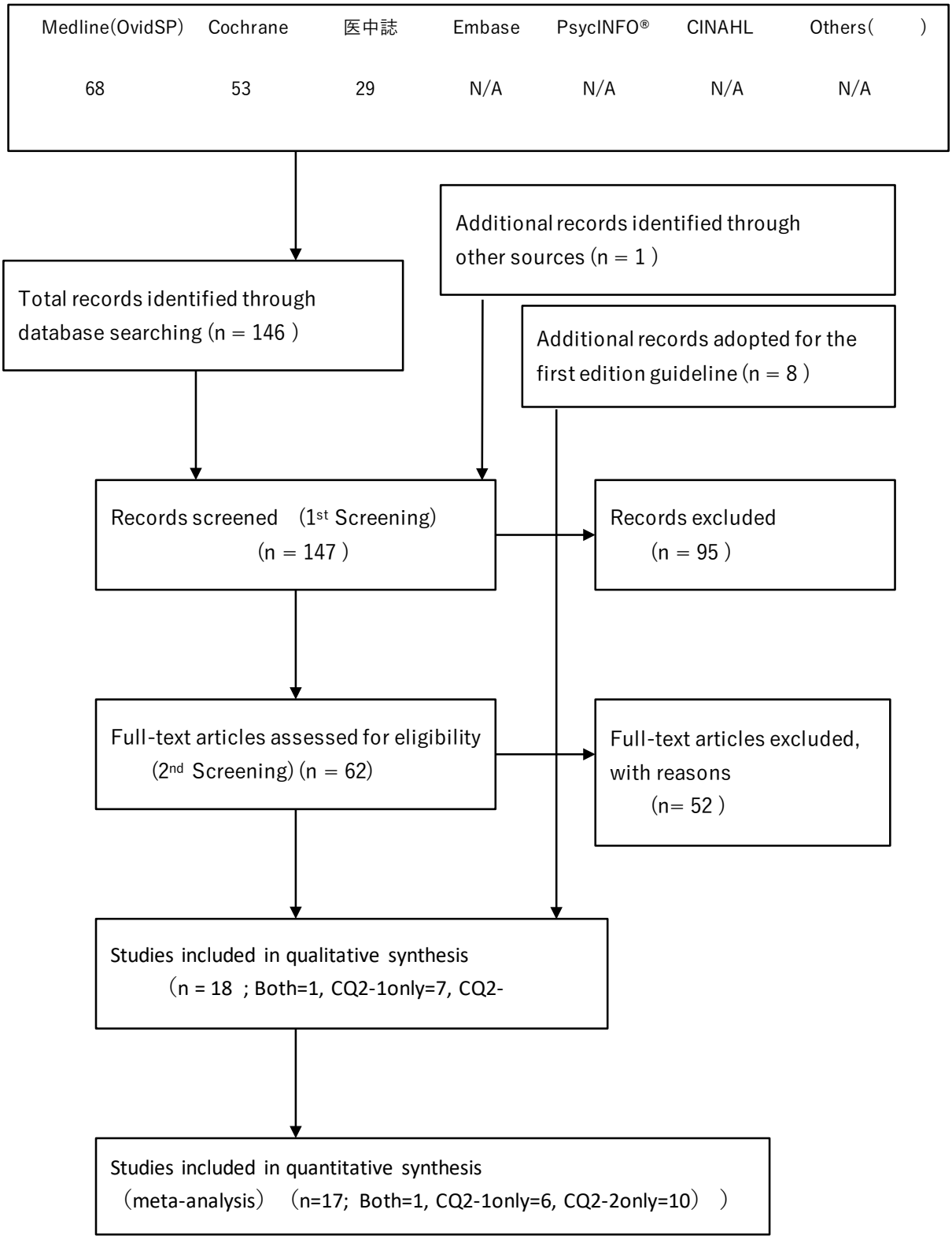
日付：2020/11/7

検索者：MS

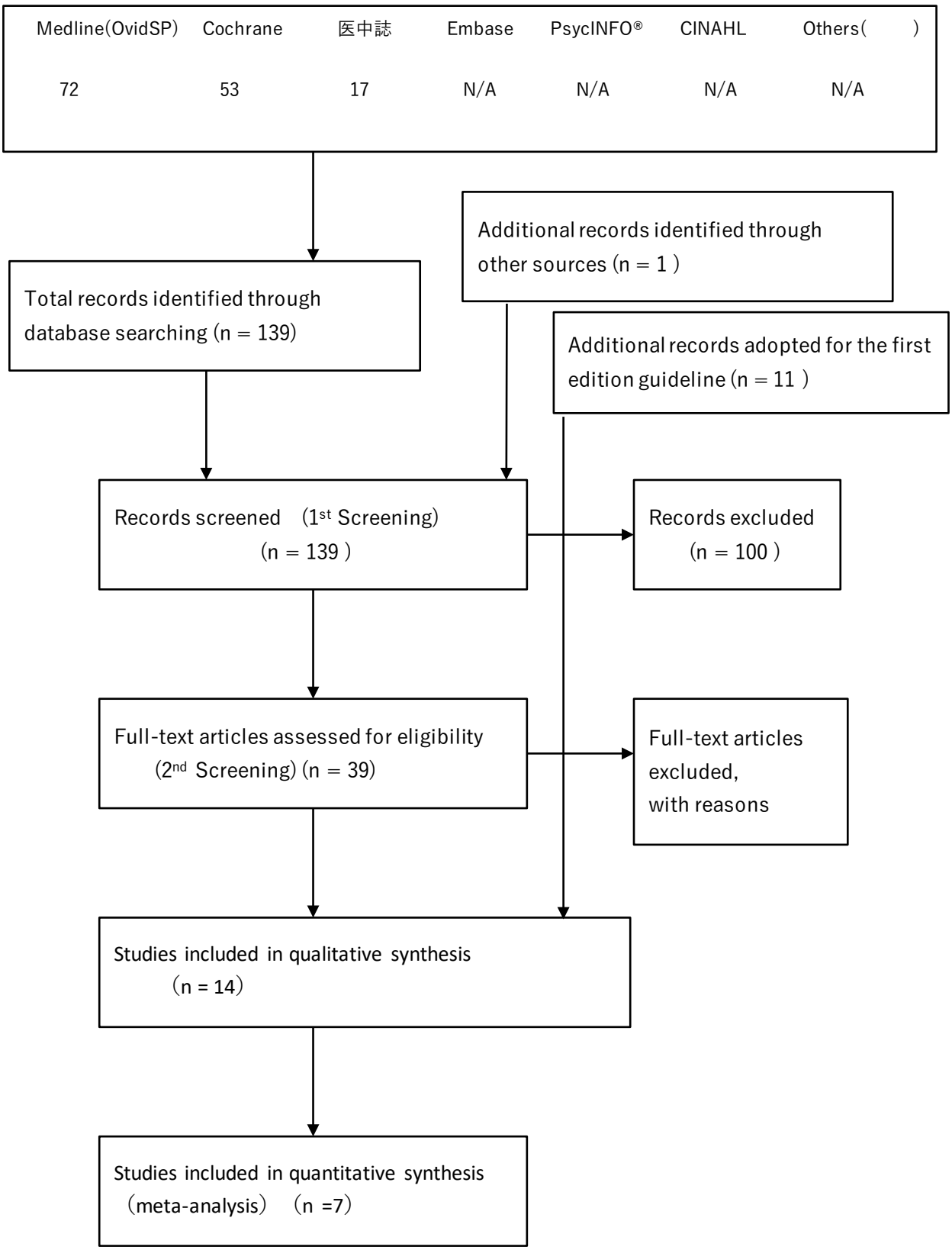
#	検索式	文献数
1	@横隔膜ヘルニア/TH or 横隔膜ヘルニア-先天性/TH or (横隔膜/AL and ヘルニア/AL)	8,057
2	(横隔膜ヘルニア-先天性/MTH) and (SH=診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断)	310
3	(@横隔膜ヘルニア/MTH) and (SH=診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断)	978
4	出生前診断/MTH or @超音波診断/TH or MRI/MTH and 肺気量測定/TH or @頭部/TH or @肺/TH or @肝臓/TH or @胃/TH or 臓器サイズ/TH	80,789
5	(横隔膜ヘルニア-先天性/TH) and (SH=疫学)	2
6	(@横隔膜ヘルニア/TH) and (SH=疫学)	6
7	#2 or #3 or #4 or #5 or #6	82,026
8	#1 and #7	1,379
9	(横隔膜ヘルニア-先天性/TH) and (SH=診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断)	353
10	(@横隔膜ヘルニア/TH) and (SH=診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断)	1,522
11	出生前診断/TH or @予後/TH or 危険因子/TH or 妊娠転帰/TH or 治療成績/TH or 生存率/TH or 登録/TH or 有病率/TH or 重症度指標/TH or リスク評価/TH or 感度と特異度/TH or 結果再現性/TH	715,760
12	#9 or #10 or #11	716,979
13	#8 and #12	1,313
14	右側/AL or 右CDH/AL or RCDH/AL or R-CDH/AL or 頭囲/AL or 頭周囲/AL or 肺胸郭断面積比/AL or 断面積/AL or 肺容積/AL or 肝脱出/AL or 胃脱出/AL or 胃の位置/AL or 北野分類/AL or kitano分類/AL or liber-down/AL or (observed/AL and expected/AL) or "o/e"/AL or LHR/AL or "O/E-LHR"/AL or OELHR/AL or PPV/AL or PPLV/AL or "%LH"/AL or LiTR/AL or FLV/AL or MR-FLV/AL or TFLV/AL or FBV/AL	42,124
15	#1 and #14	297
16	#13 or #15	1,492
17	(#16) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=会議録除く))	213
18	(CK=動物) not (CK=ヒト)	867,876
19	#17 not #18	179

・文献検索フローチャート

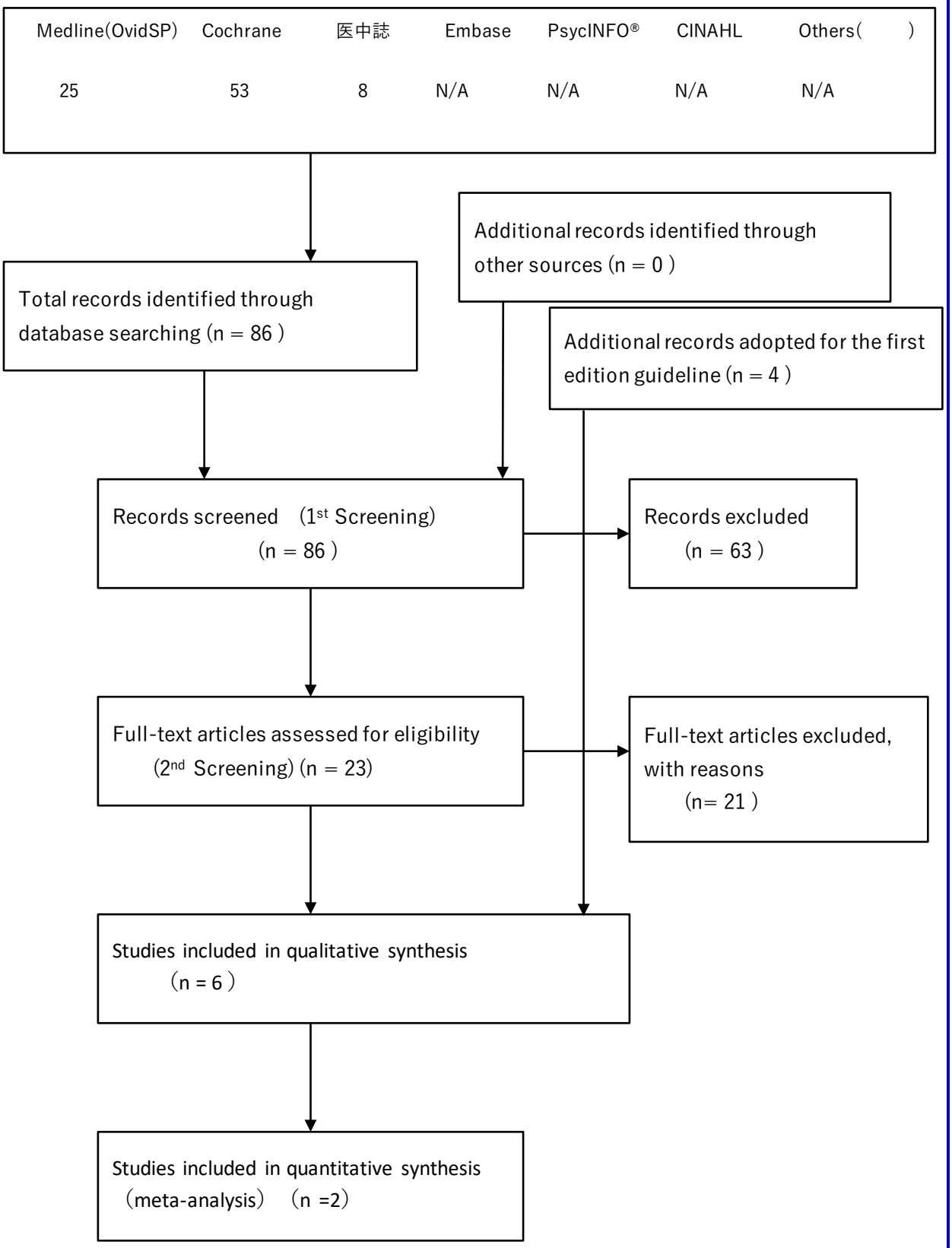
【CQ2　文献検索フローチャート】



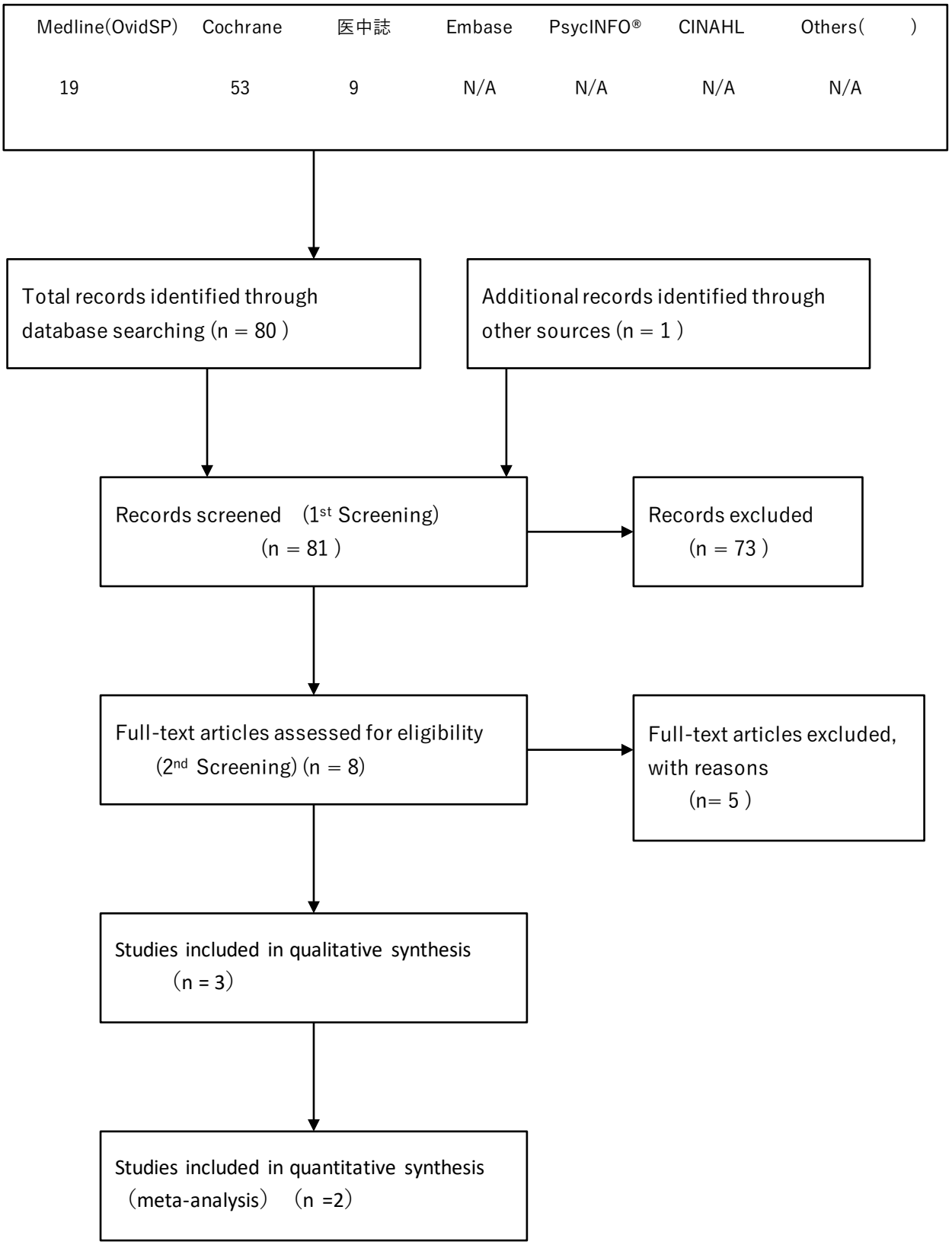
【CQ3　文献検索フローチャート】



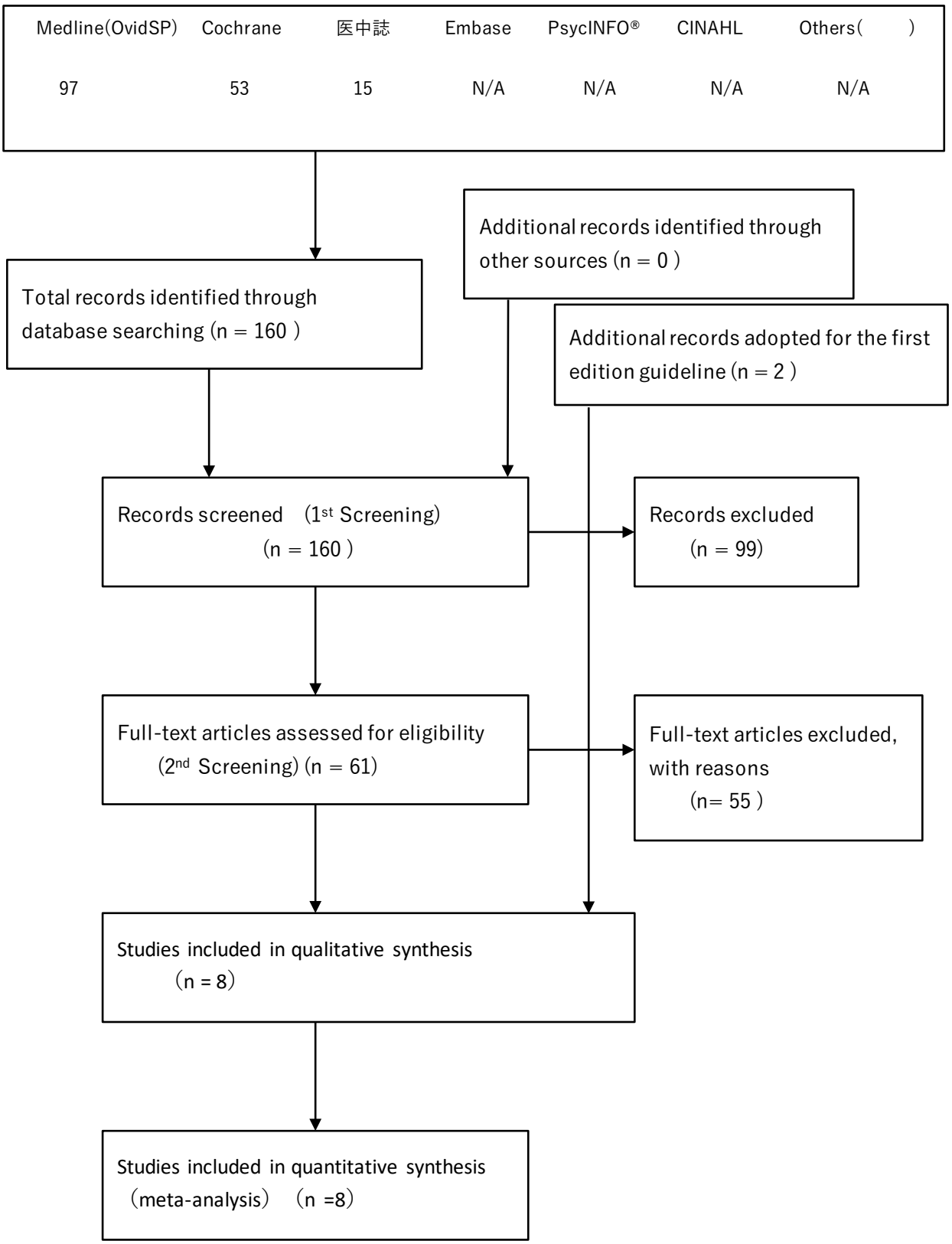
【CQ4　文献検索フローチャート】



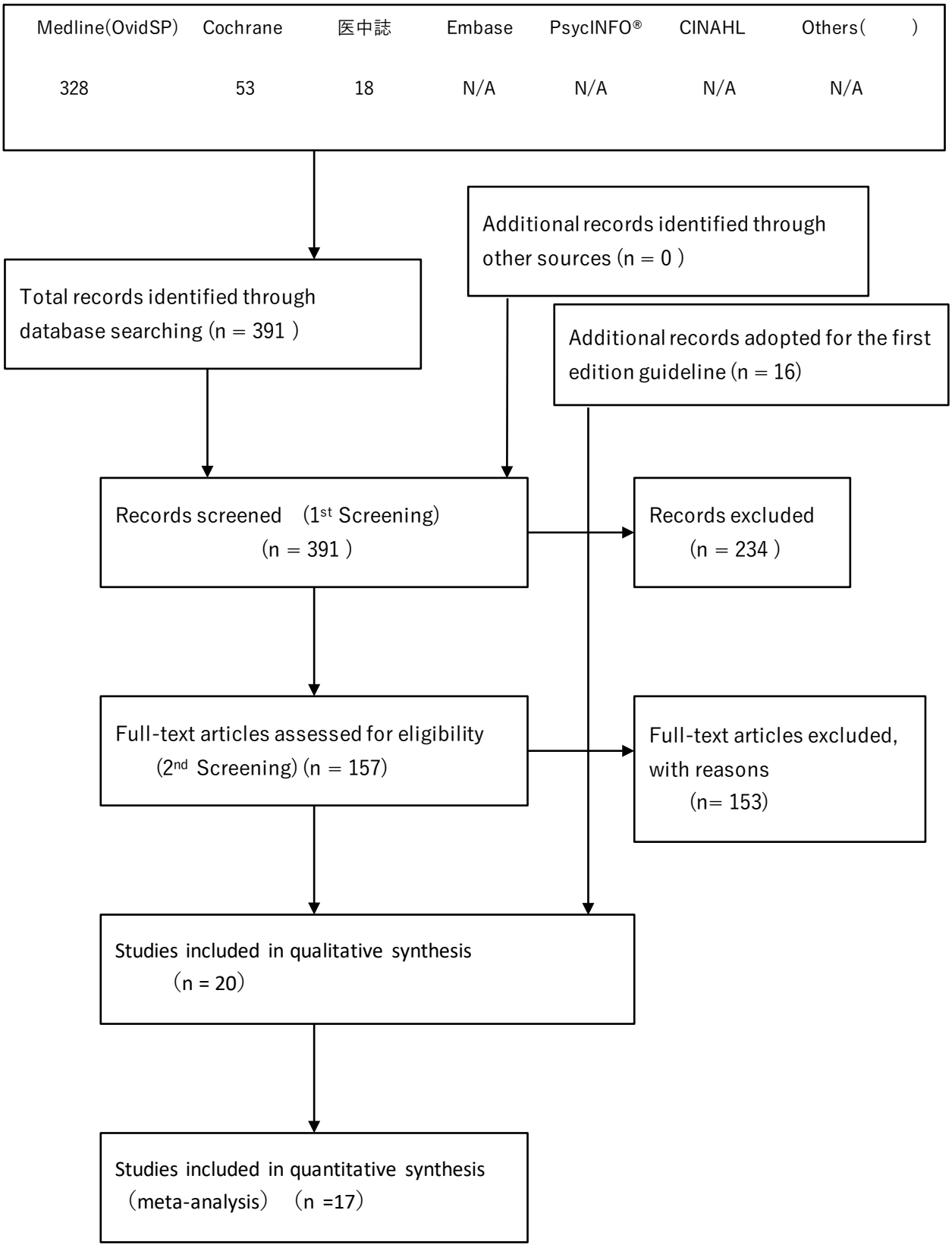
【CQ5　文献検索フローチャート】



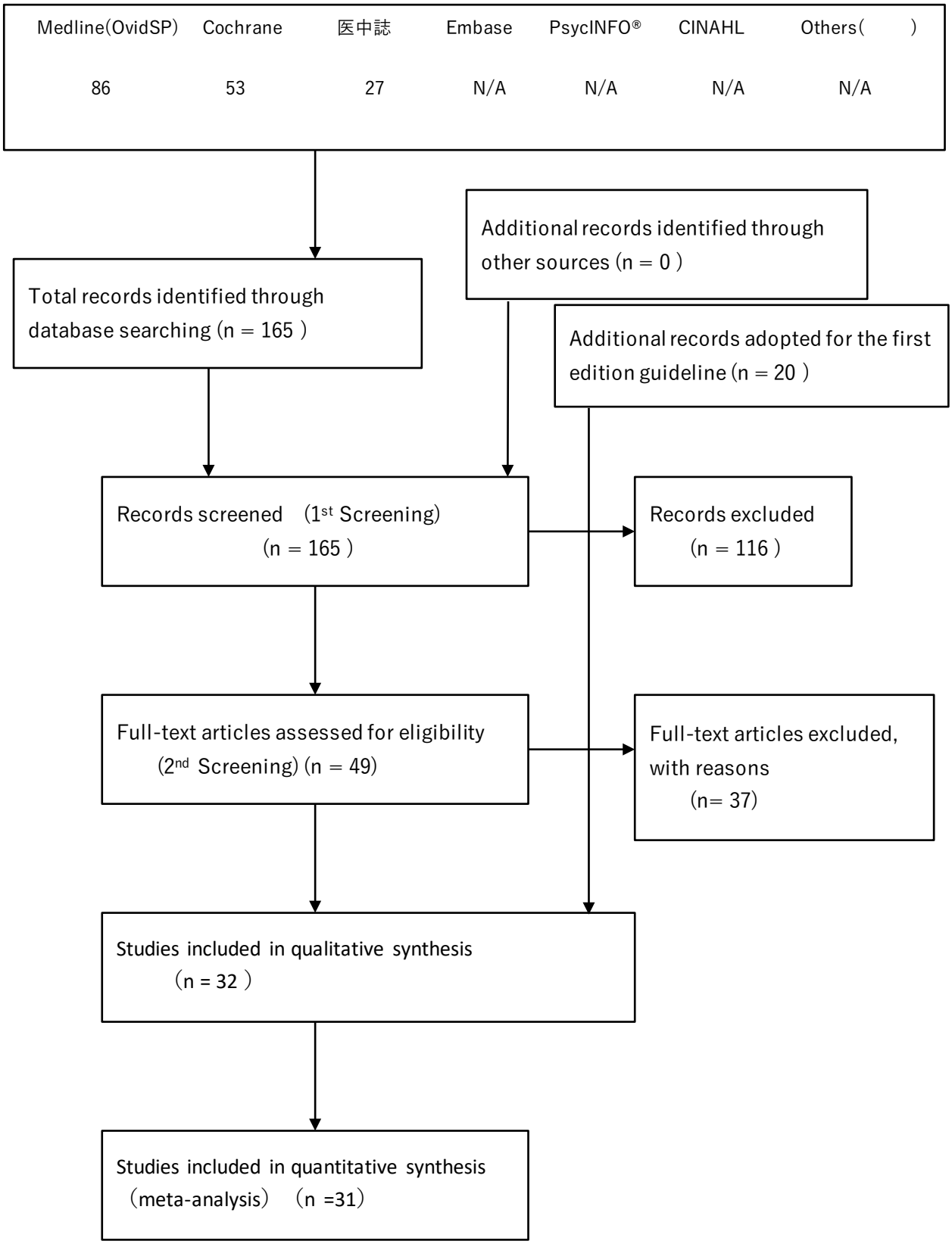
【CQ6　文献検索フローチャート】



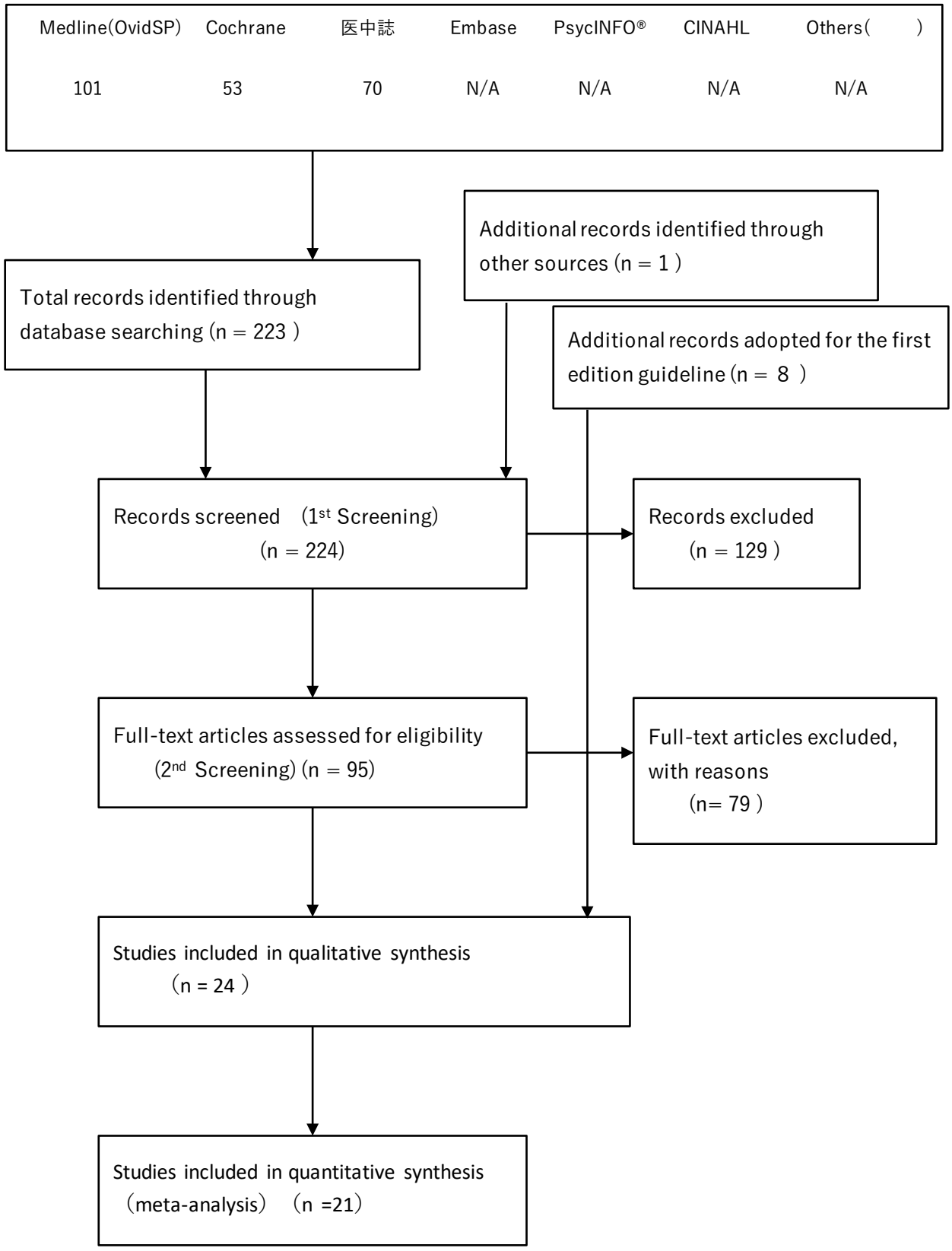
【CQ7　文献検索フローチャート】



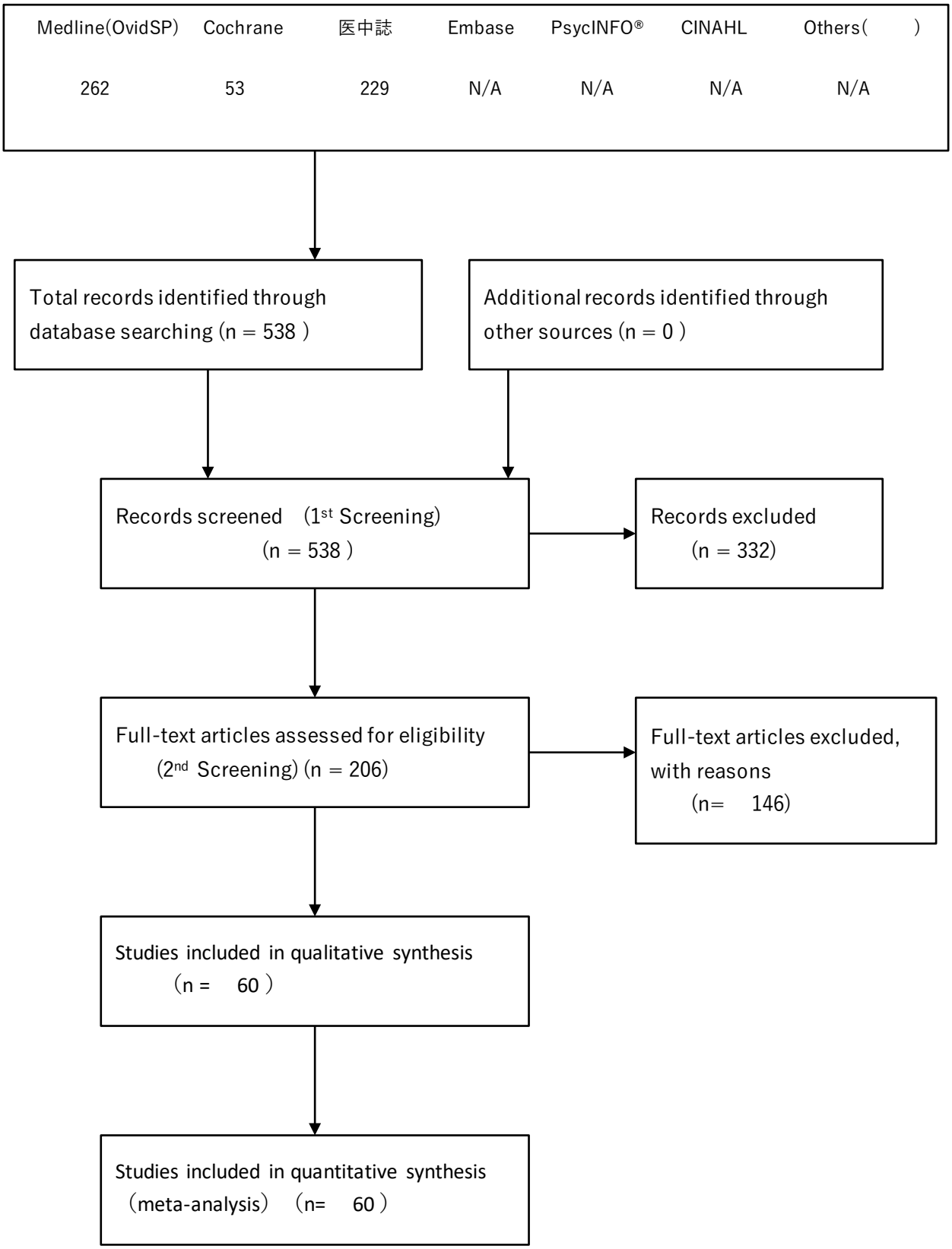
【CQ8　文献検索フローチャート】



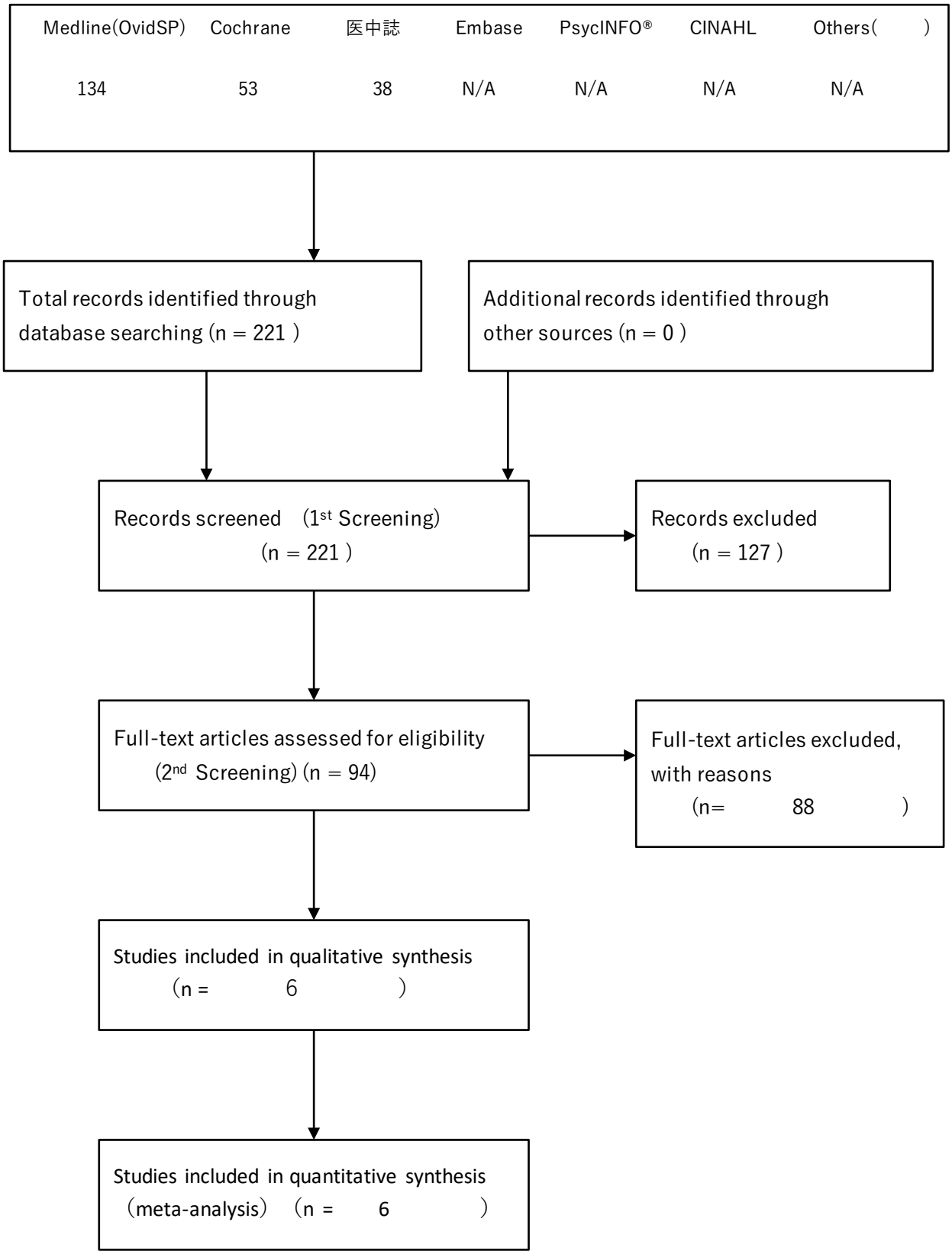
【CQ9　文献検索フローチャート】



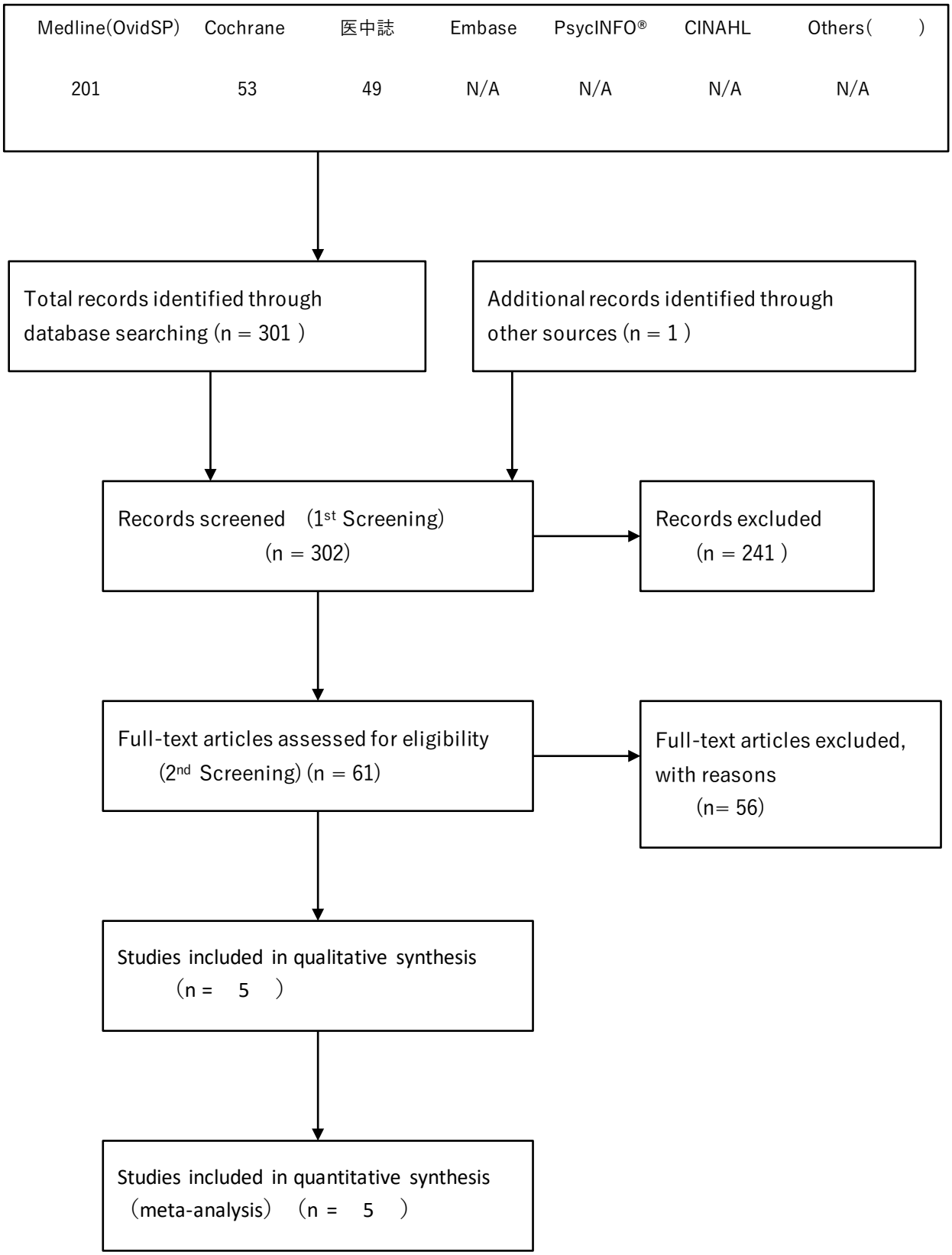
【CQ10　文献検索フローチャート】



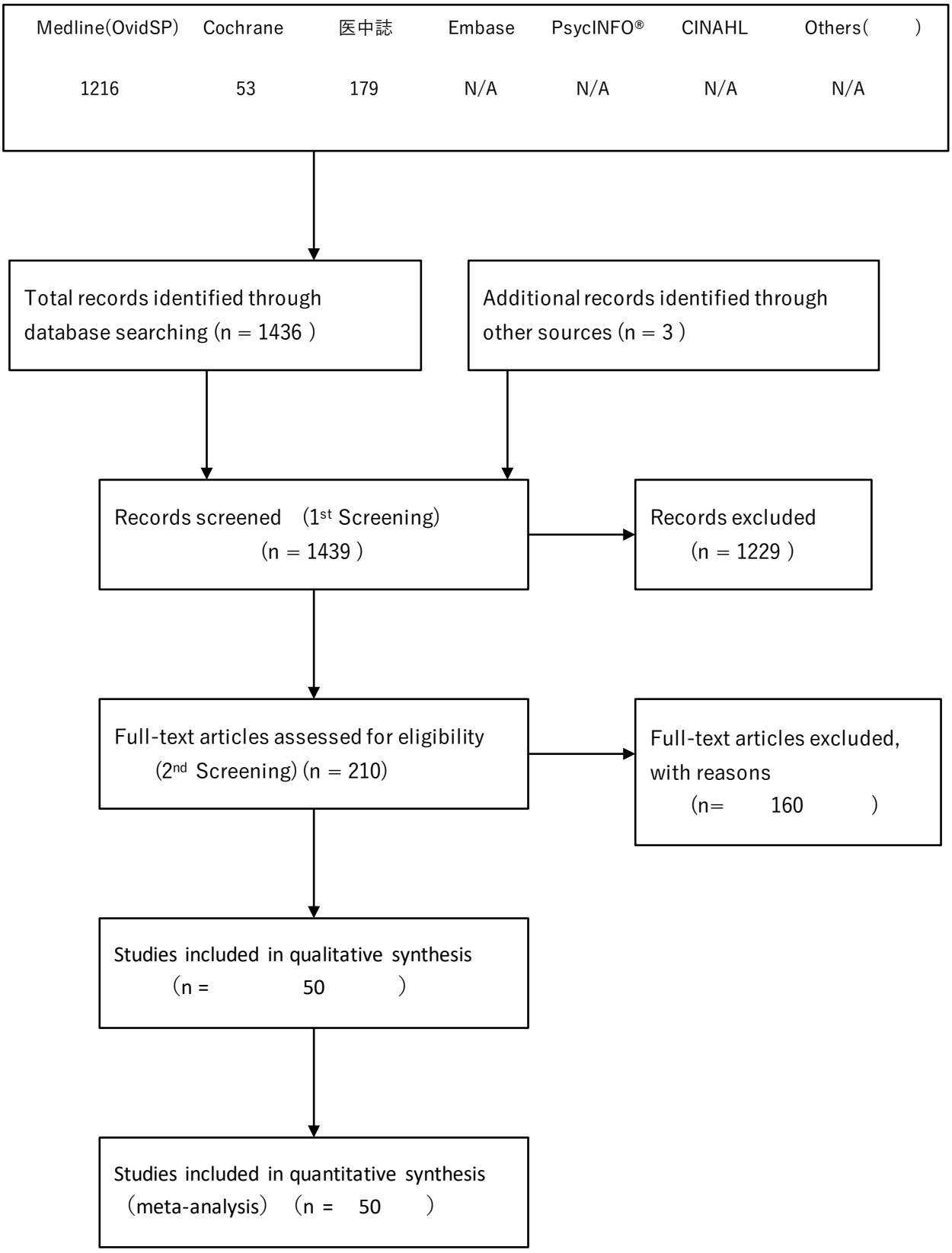
【CQ11　文献検索フローチャート】



【CQ12　文献検索フローチャート】

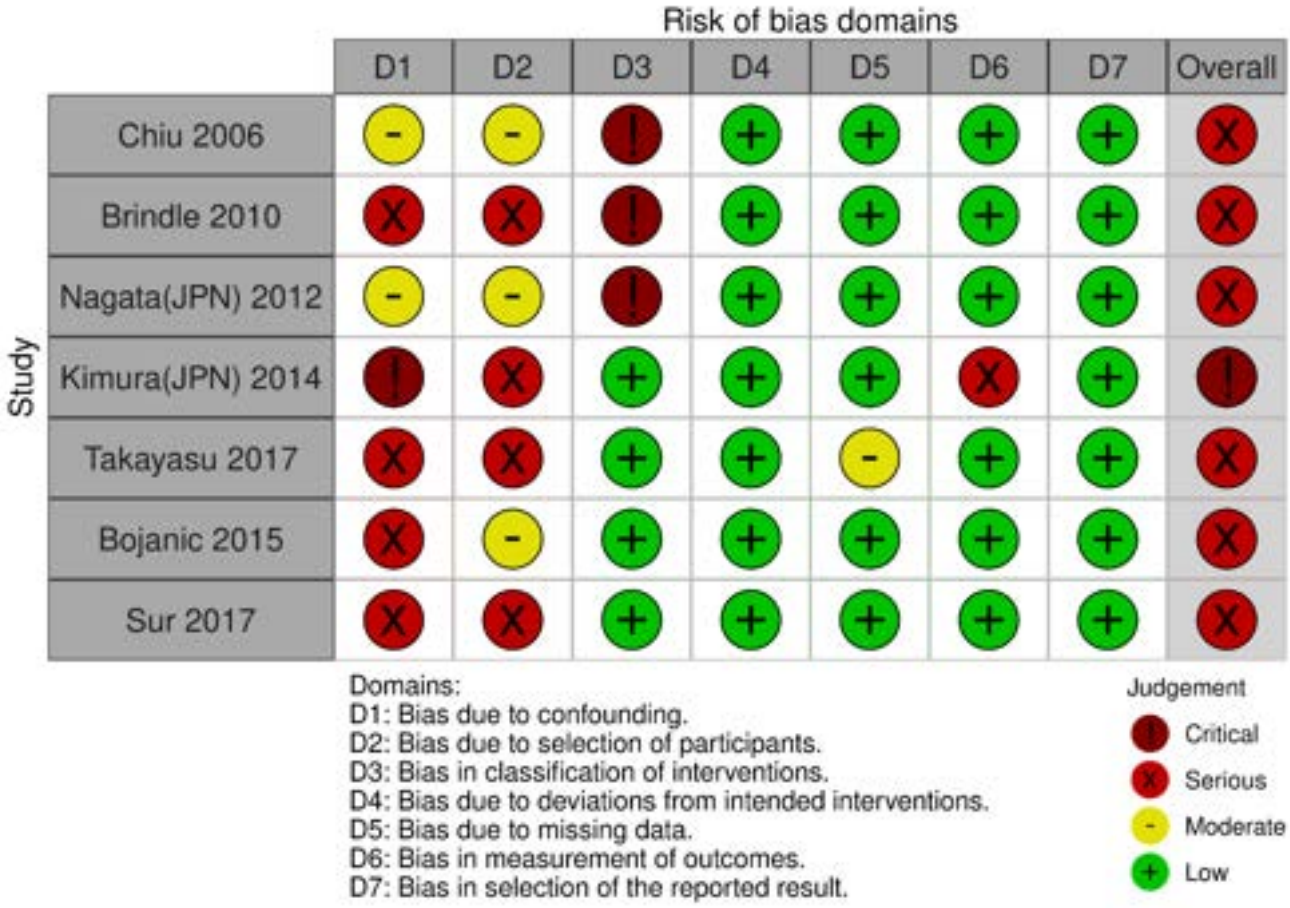


【CQ13　文献検索フローチャート】

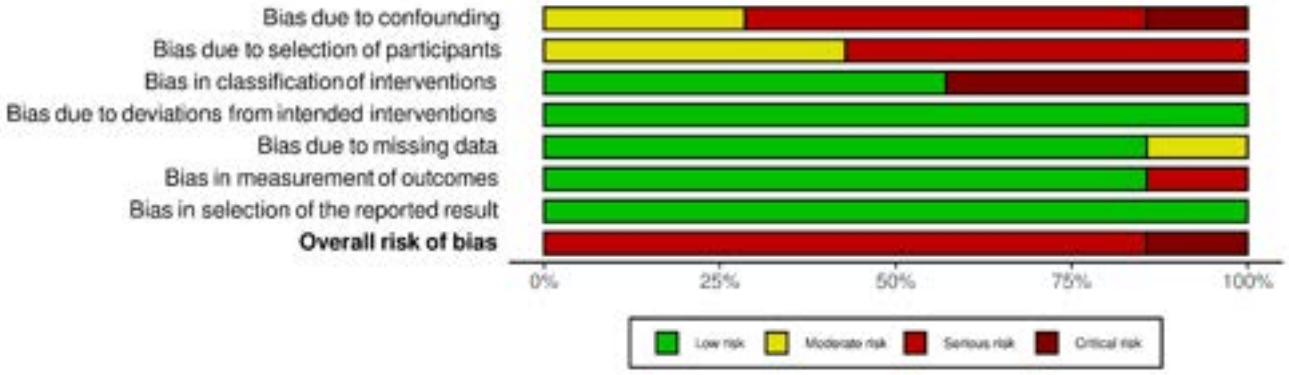


エビデンスの評価・統合

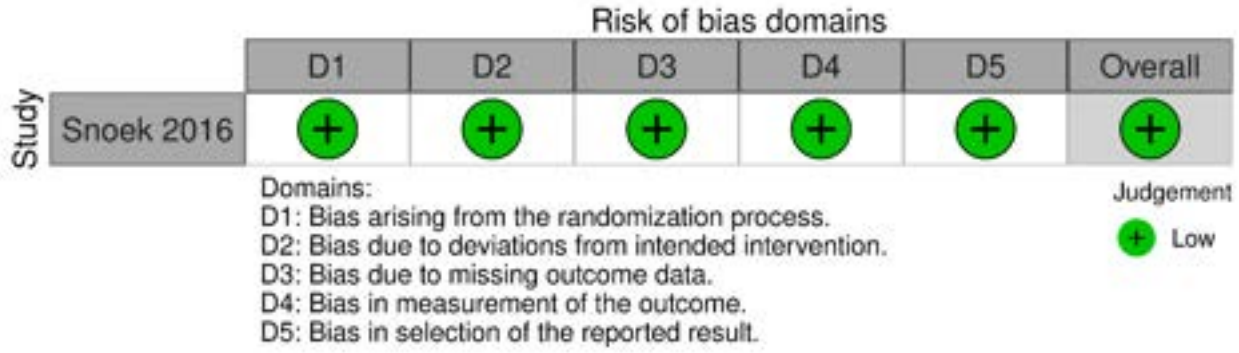
CQ2-1 個々の文献の Risk of bias 要約



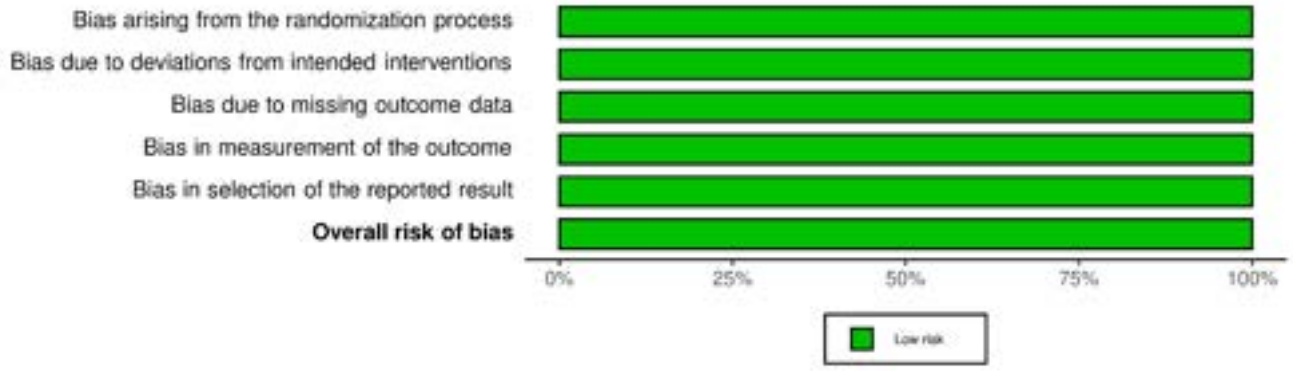
CQ2-1 エビデンス総体の Risk of bias 要約



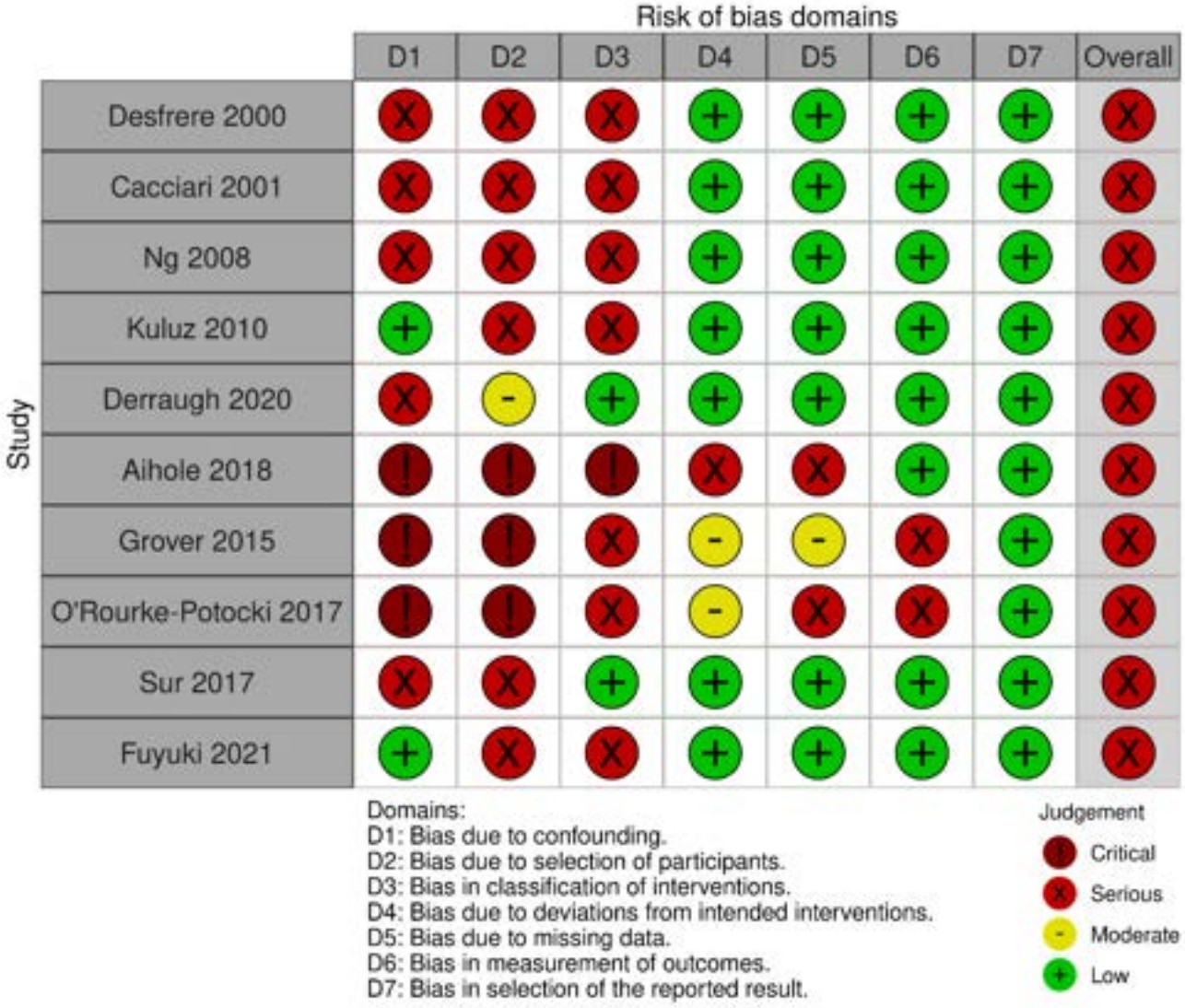
CQ2-2 個々の文献の Risk of bias 要約(RCT)



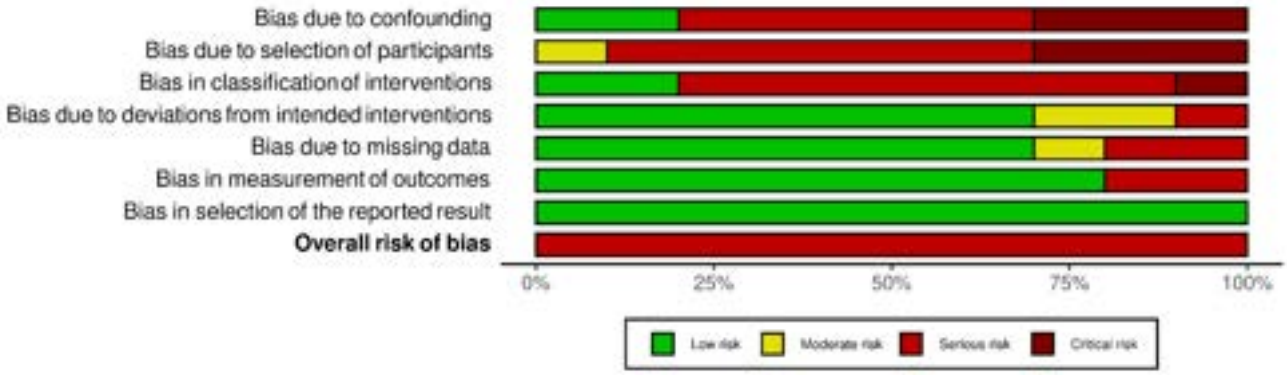
CQ2-2 エビデンス総体の Risk of bias 要約(RCT)



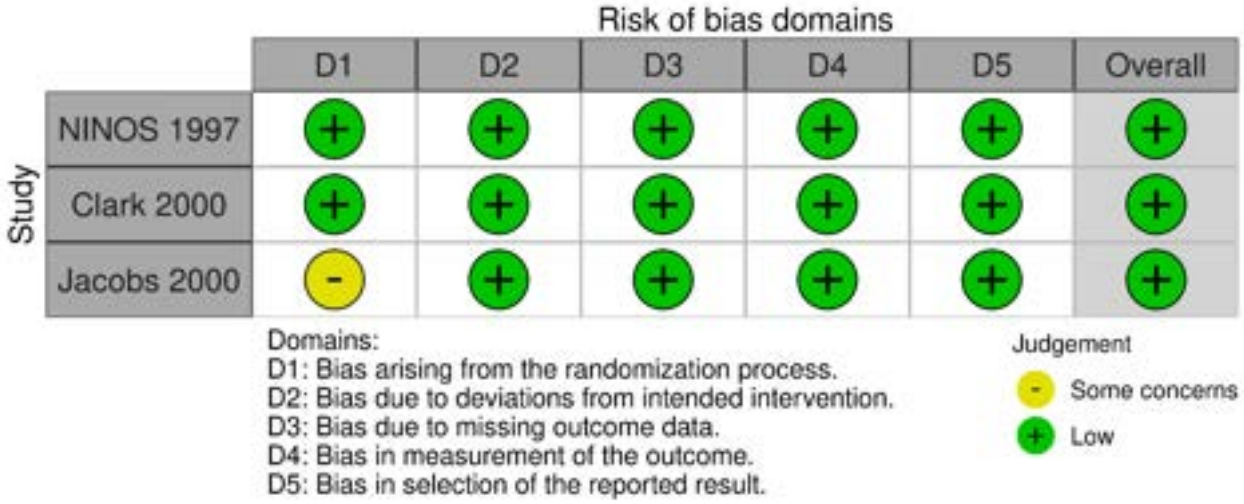
CQ2-2 個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）



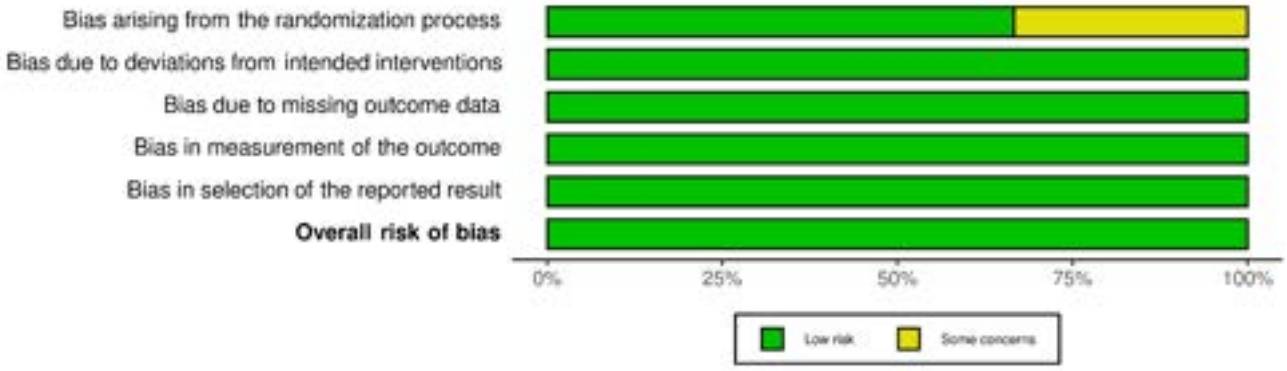
CQ2-2 エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）



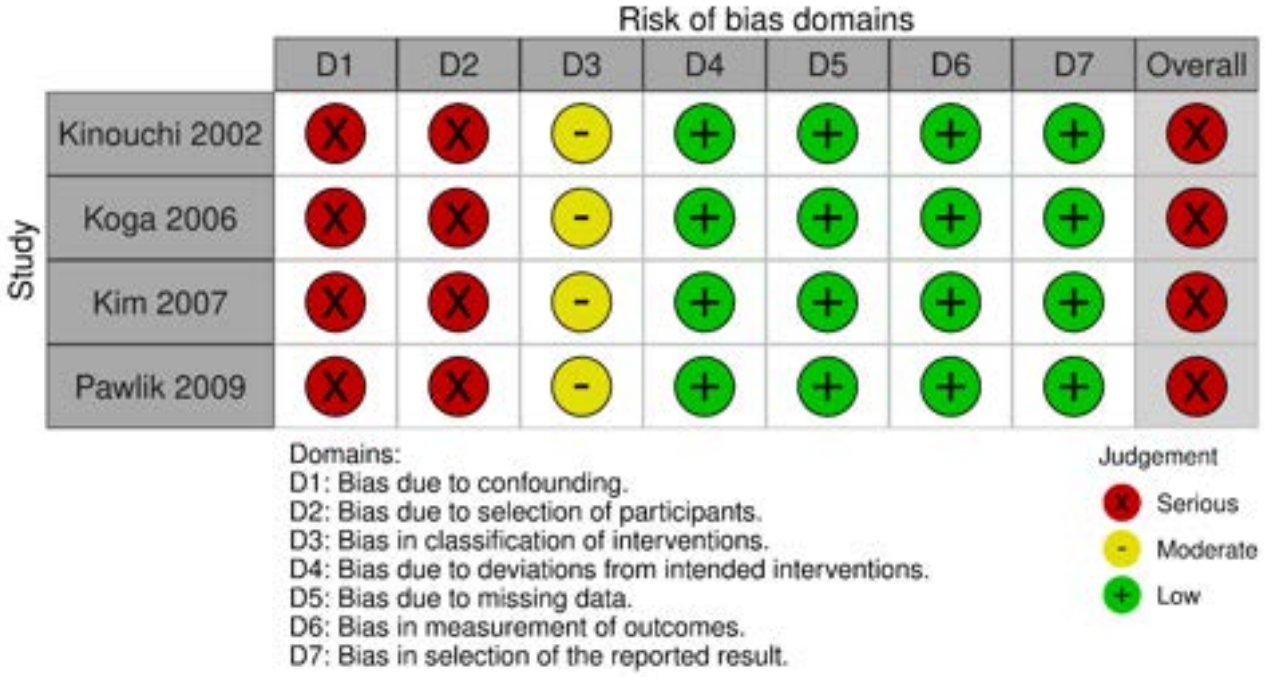
CQ3　個々の文献の Risk of bias 要約（RCT）



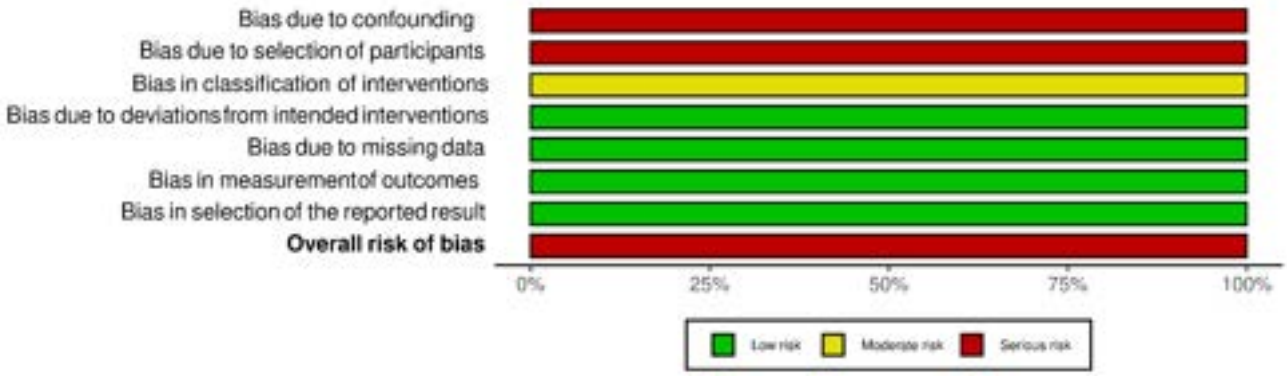
CQ3　エビデンス総体の Risk of bias 要約（RCT）



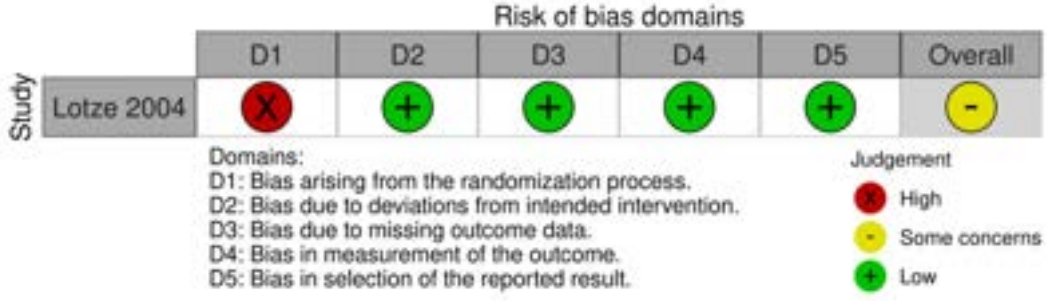
CQ3　個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）



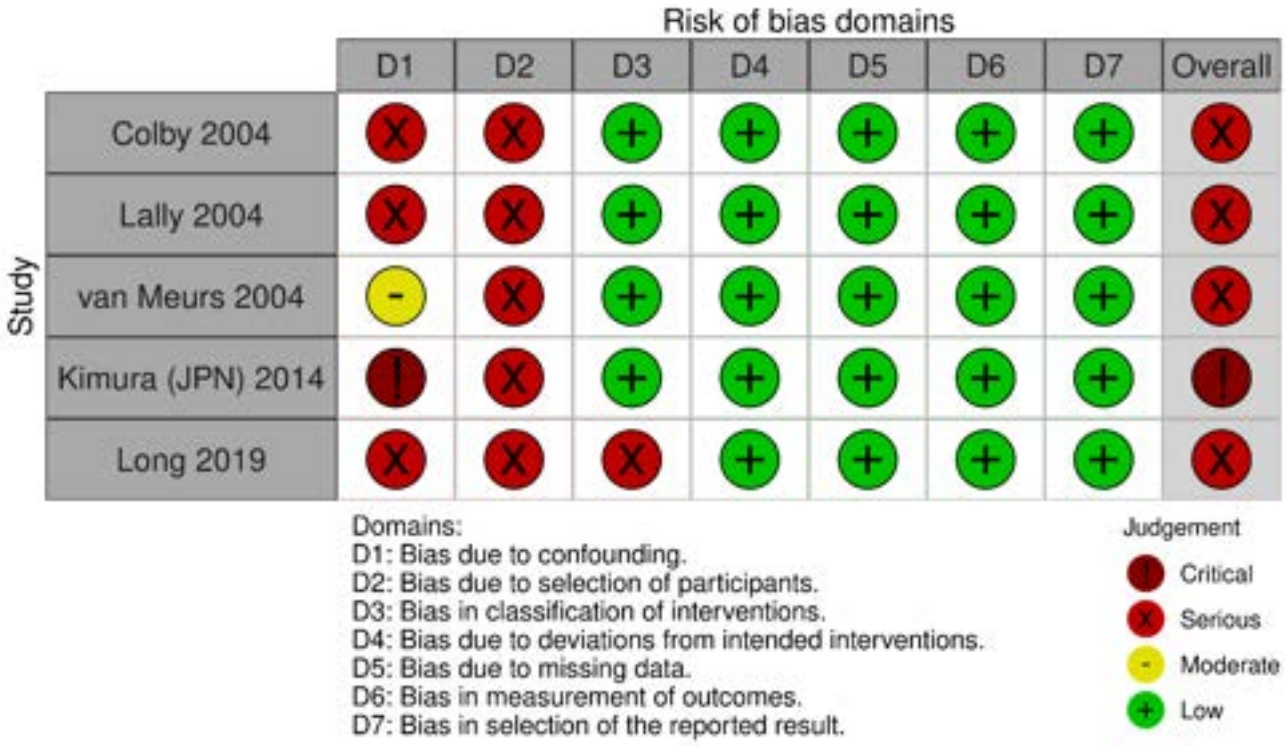
CQ3　エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）



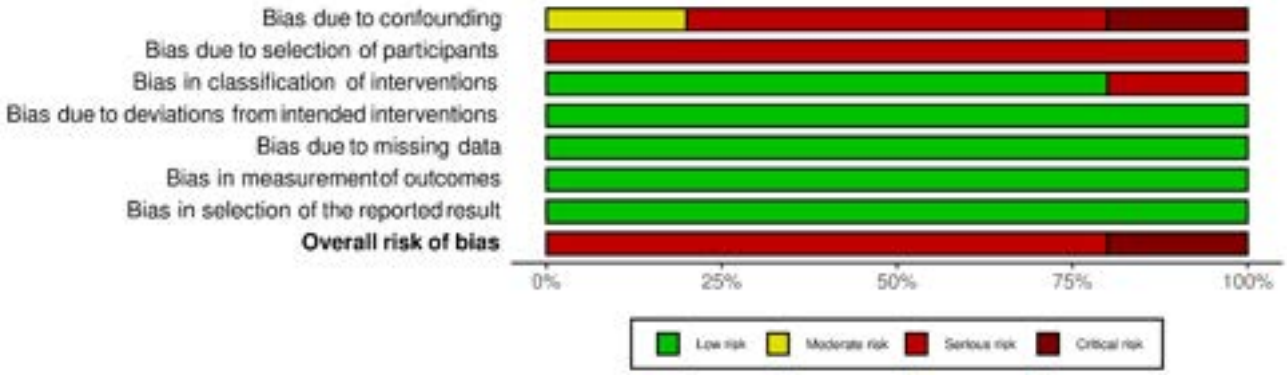
CQ4 個々の文献の Risk of bias 要約(RCT)



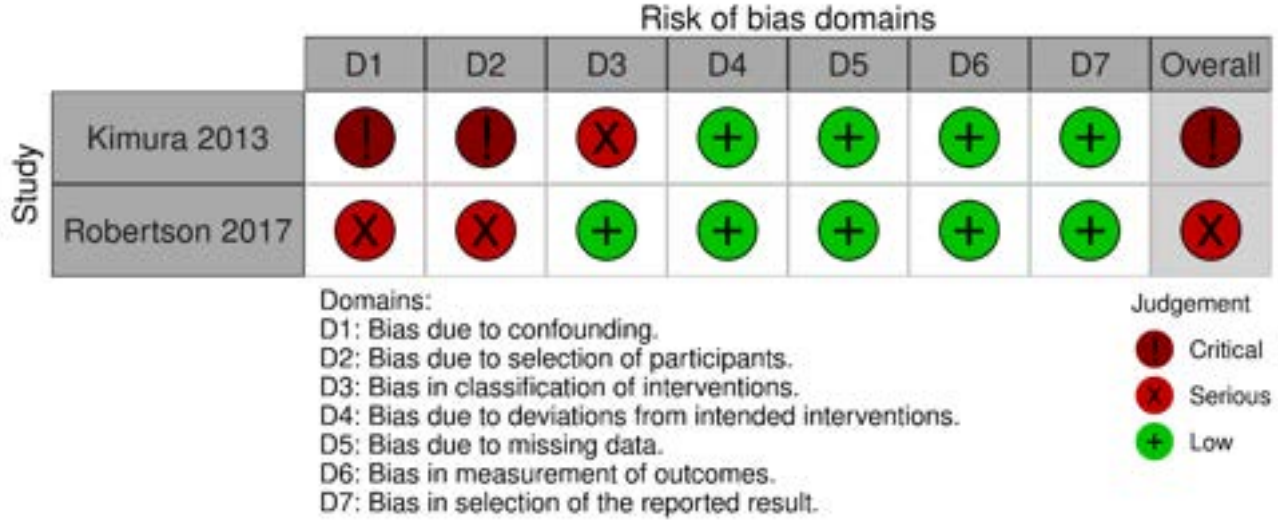
CQ4 個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）



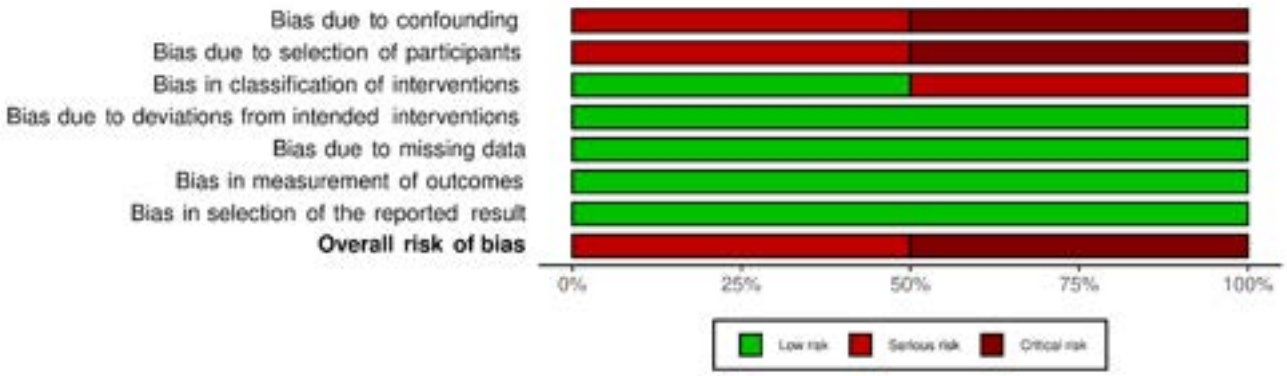
CQ4 エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）



CQ5 個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）

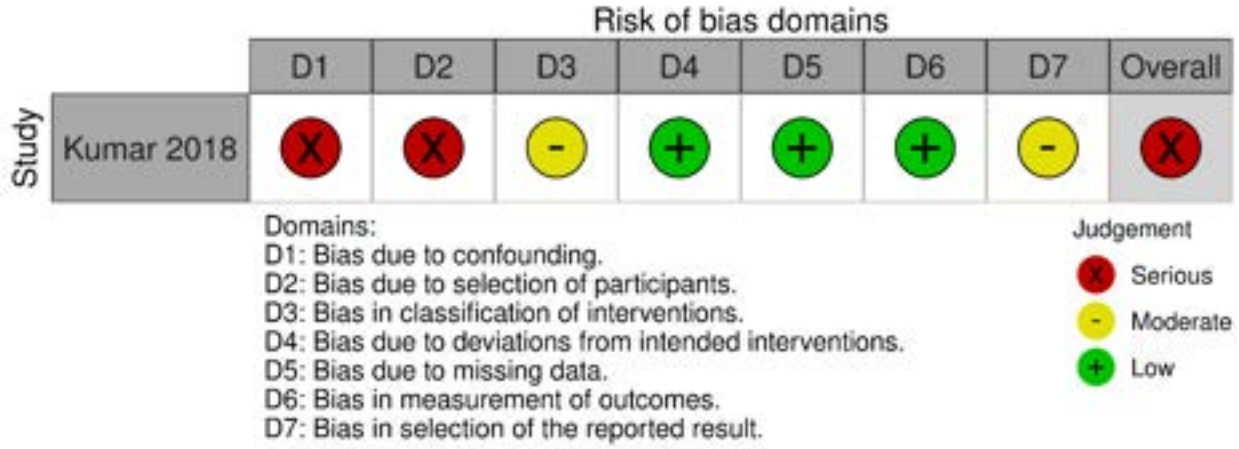


CQ5 エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）



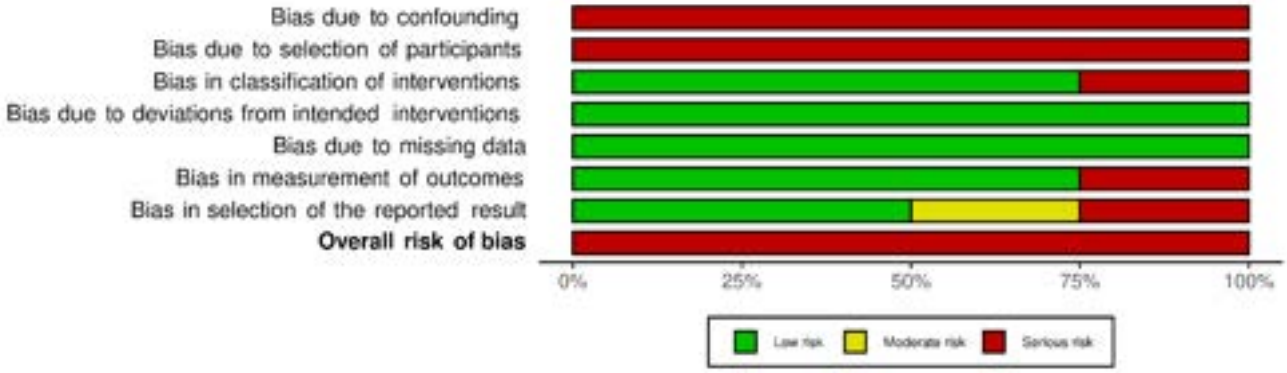
CQ6 個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）

Milrinone



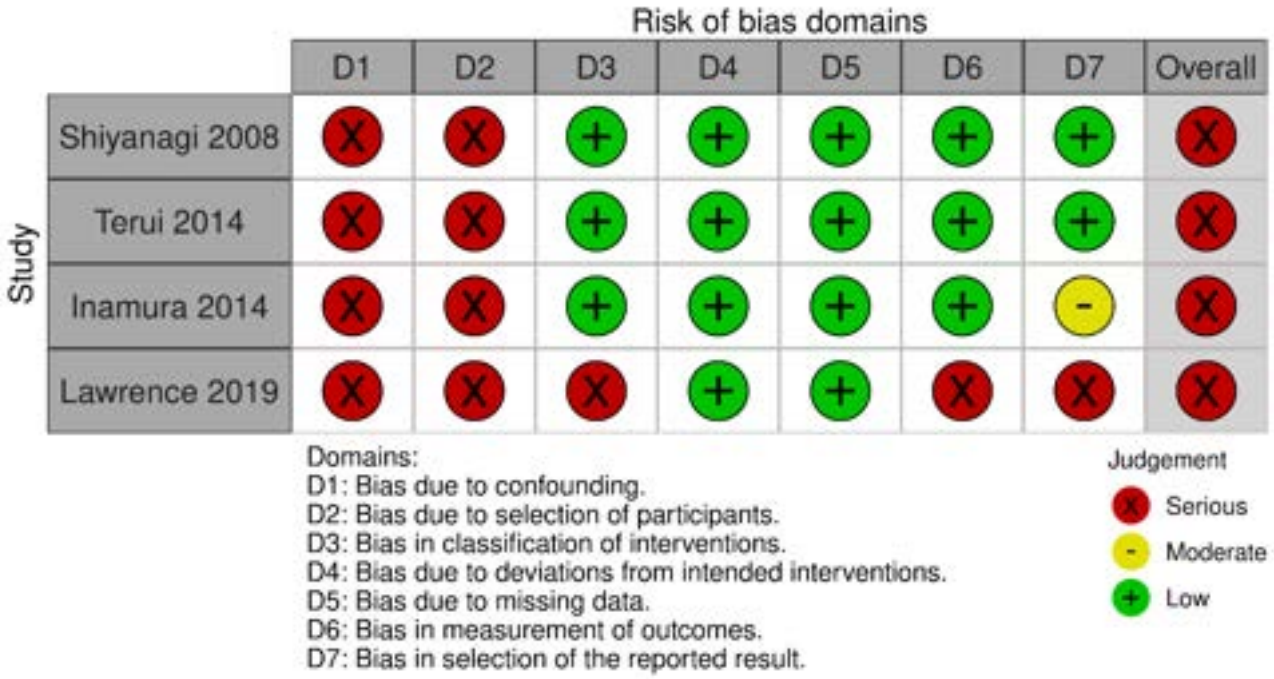
CQ6 エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）

Milrinone



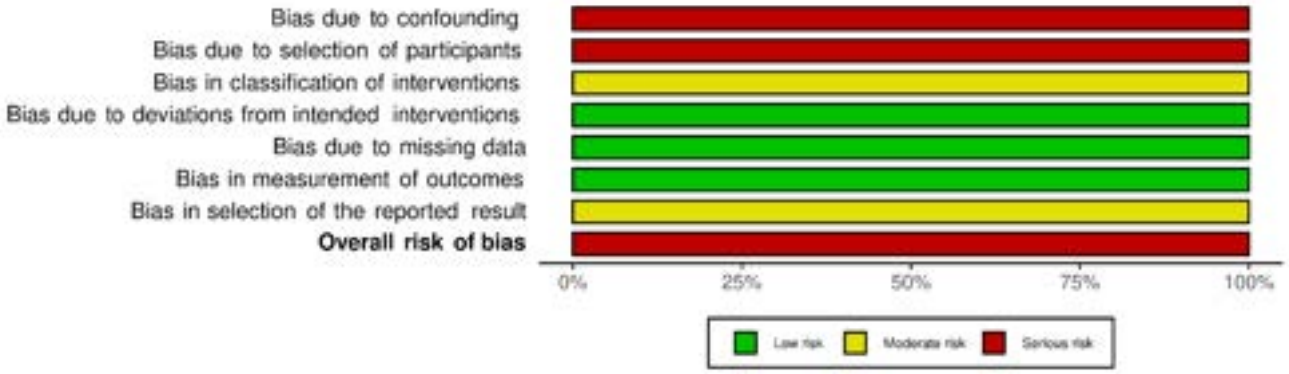
CQ6　個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）

PGE1



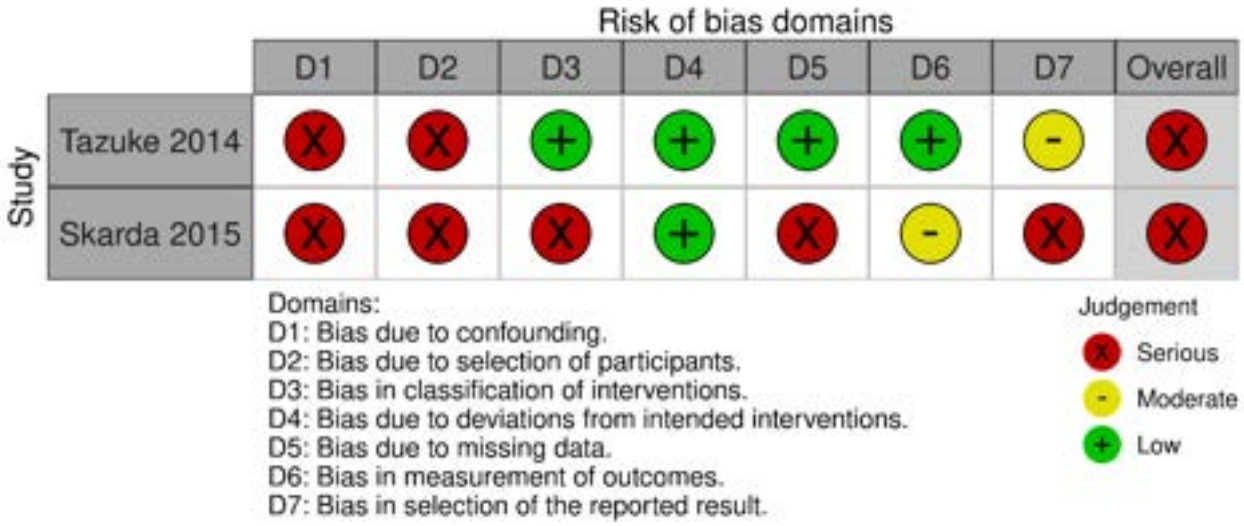
CQ6　エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）

PGE1



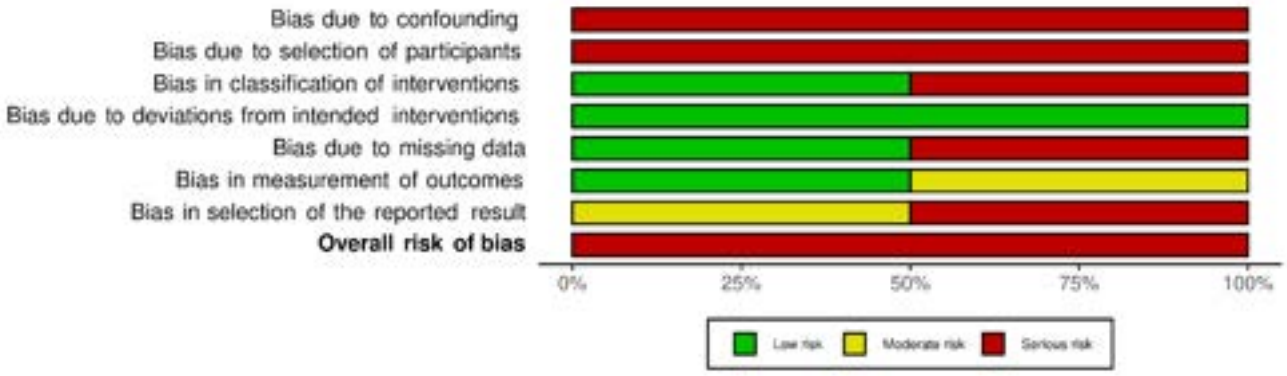
CQ6 個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）

PGI2 (Epoprostenol)



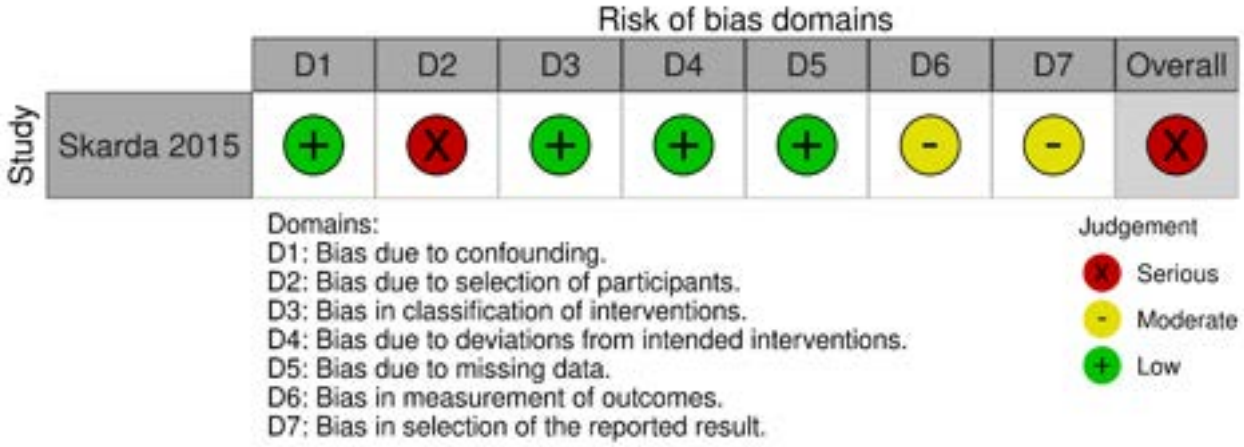
CQ6 エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）

PGI2 (Epoprostenol)



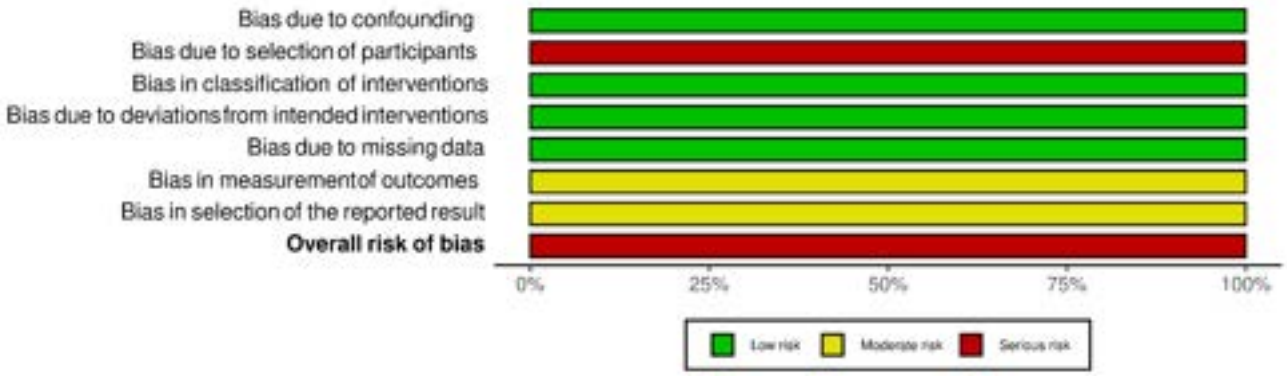
CQ6 個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）

PGI2 (Epoprostenol)-1



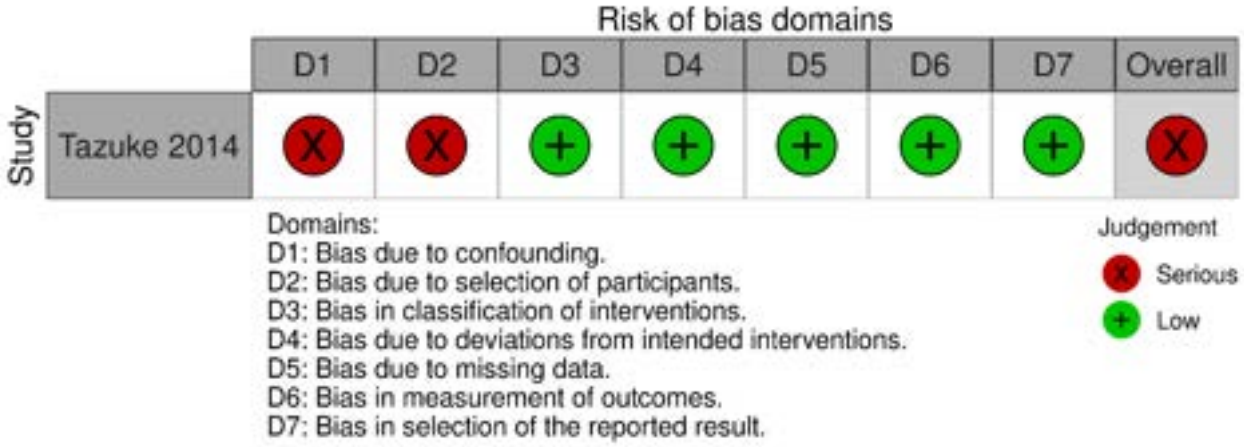
CQ6 エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）

PGI2 (Epoprostenol)-1



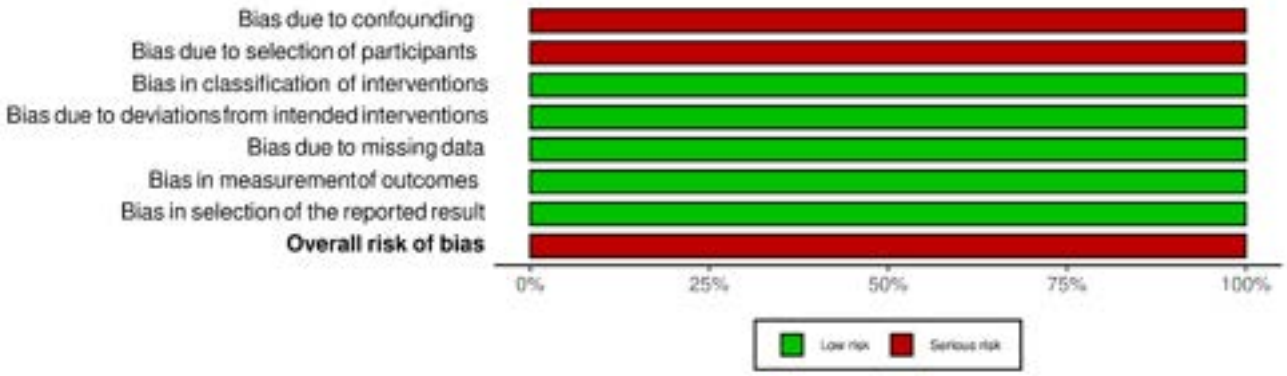
CQ6 個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）

PGI2 (Epoprostenol)-2



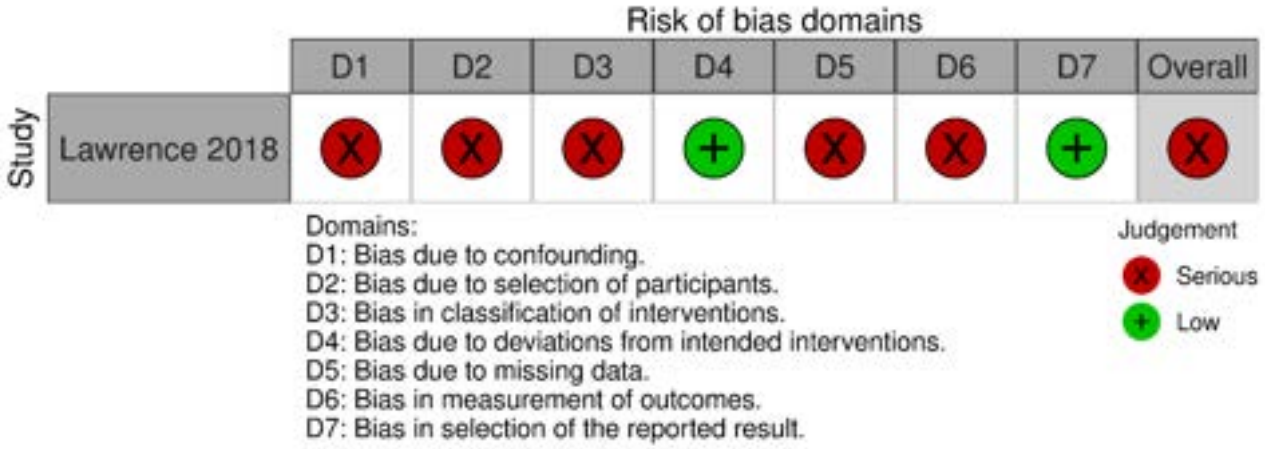
CQ6 エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）

PGI2 (Epoprostenol)-2



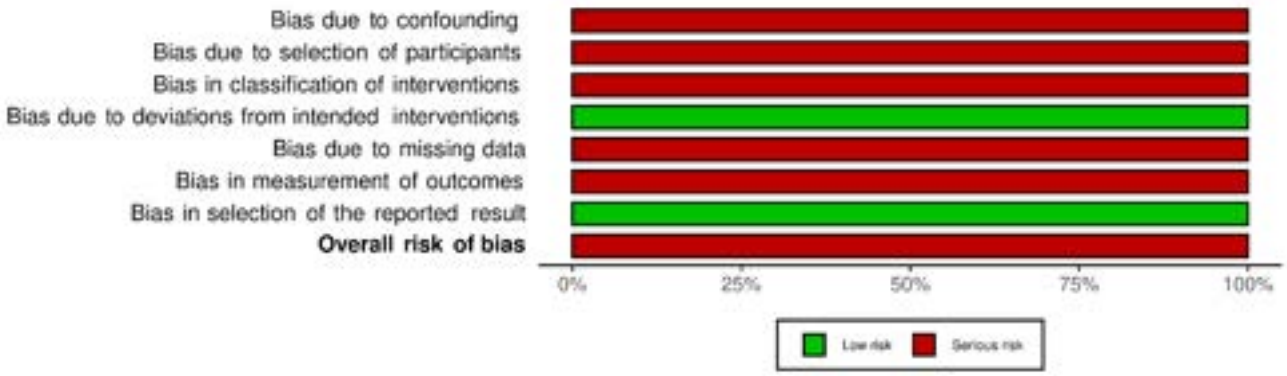
CQ6 個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）

PGI2 (treprostinil)

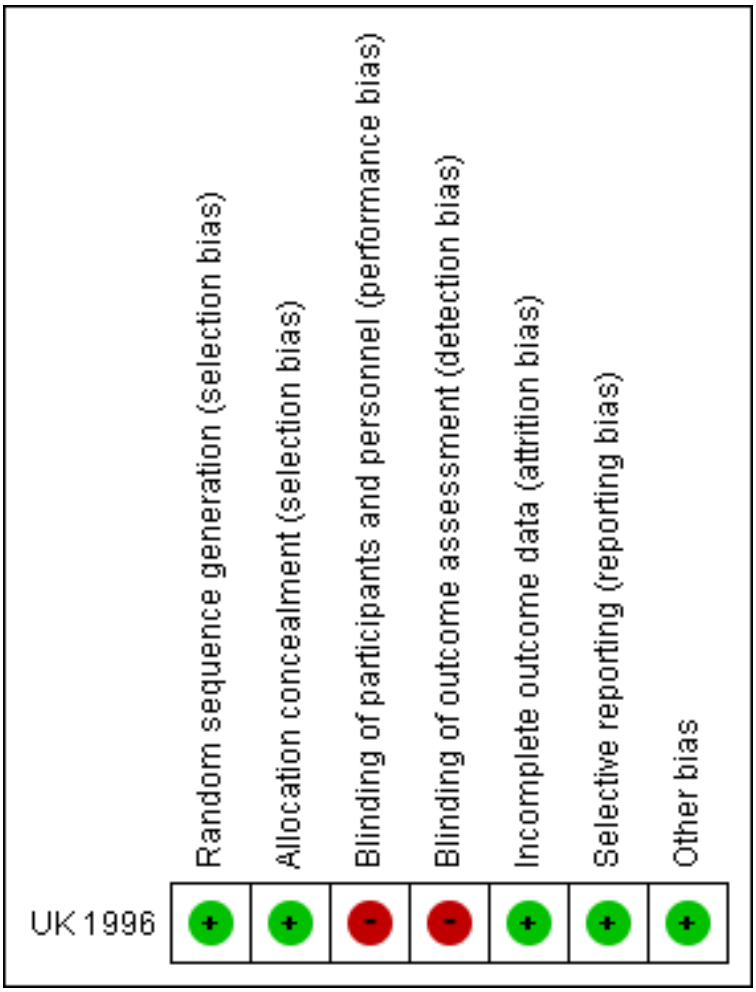


CQ6 エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）

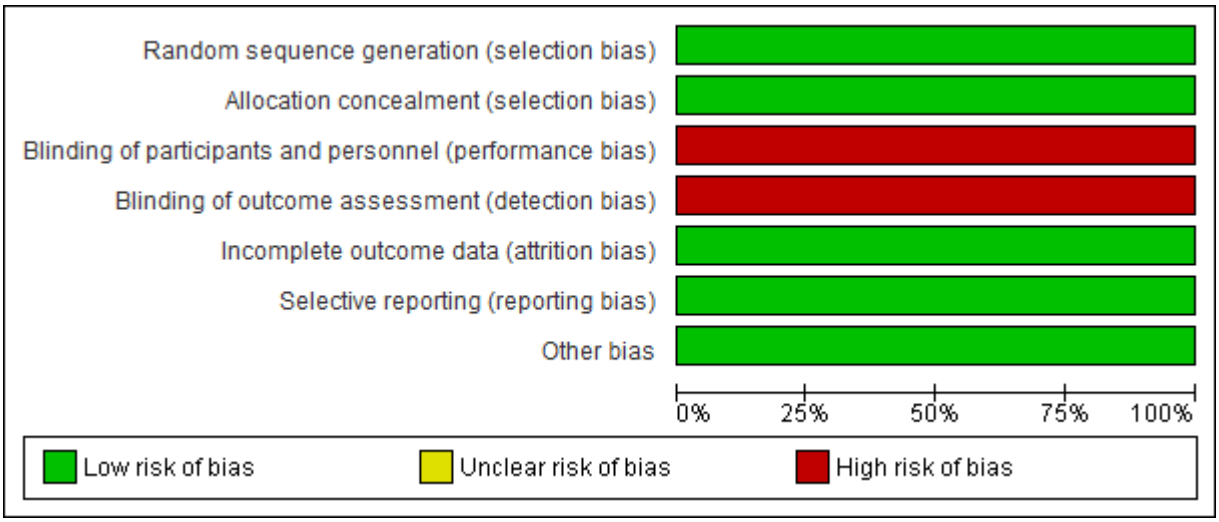
PGI2 (treprostinil)



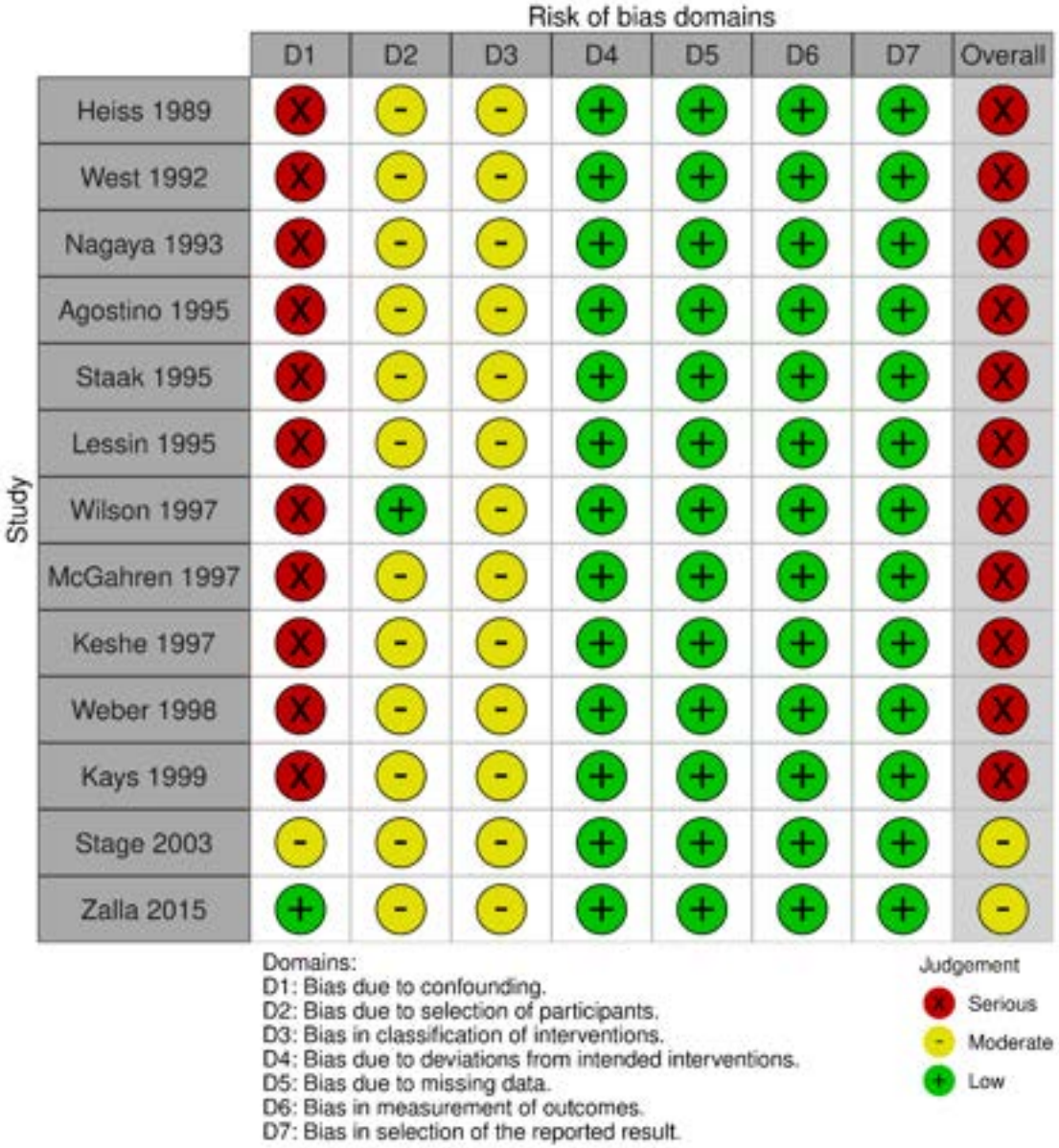
CQ7　個々の文献の Risk of bias 要約（RCT）



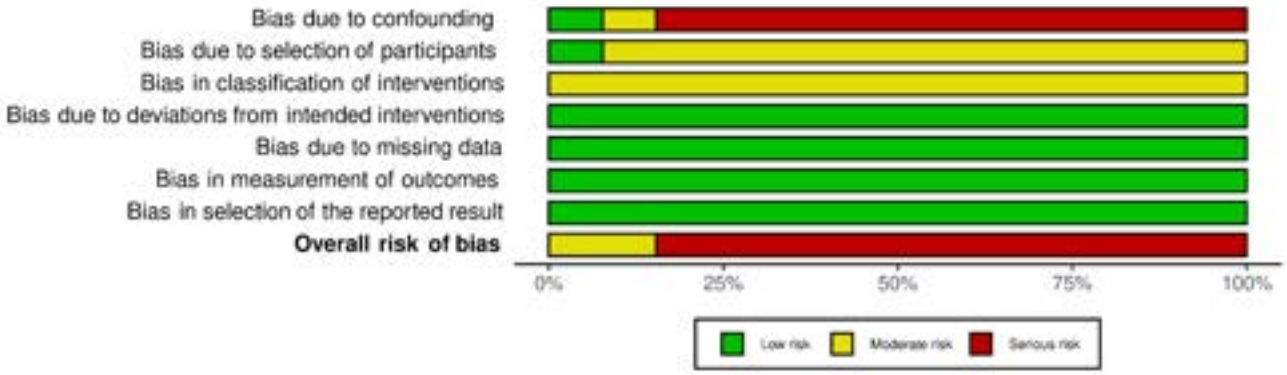
CQ7　エビデンス総体の Risk of bias 要約（RCT）



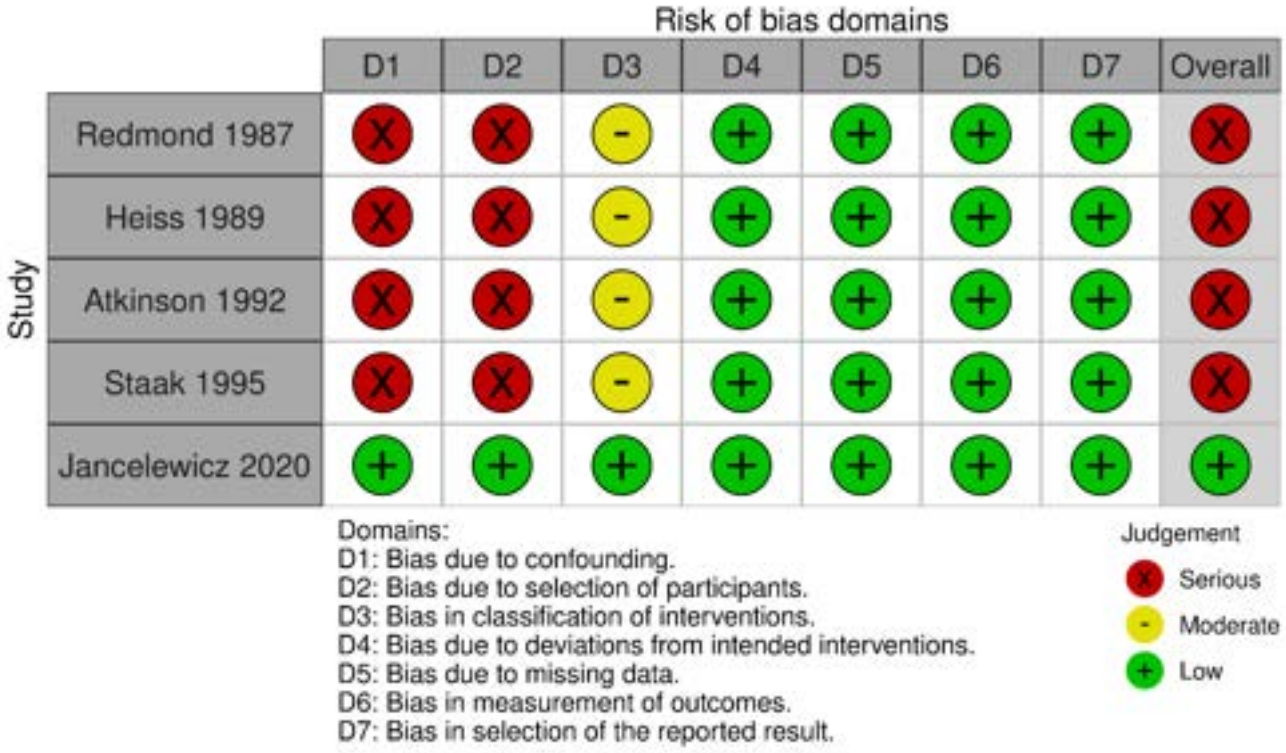
CQ7 個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究-1）



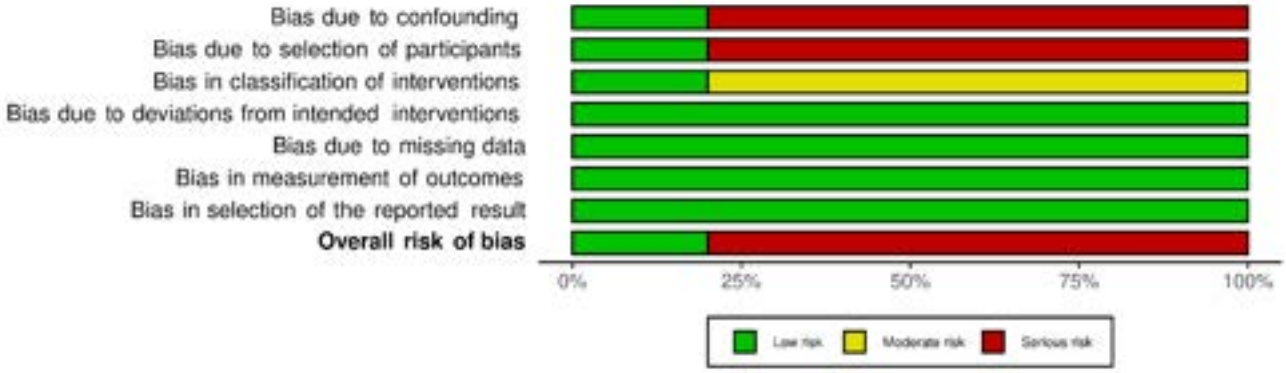
CQ7 エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究-1）



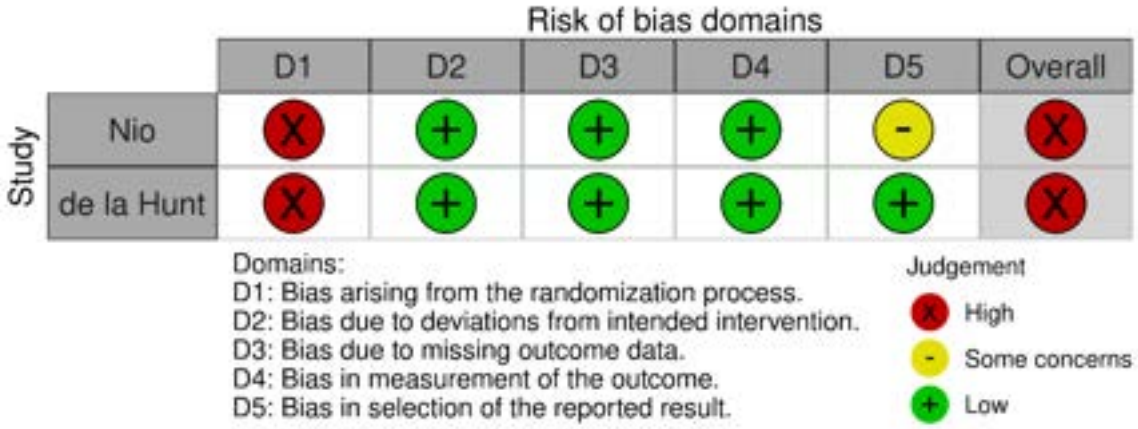
CQ7 個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究-2）



CQ7 エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究-2）



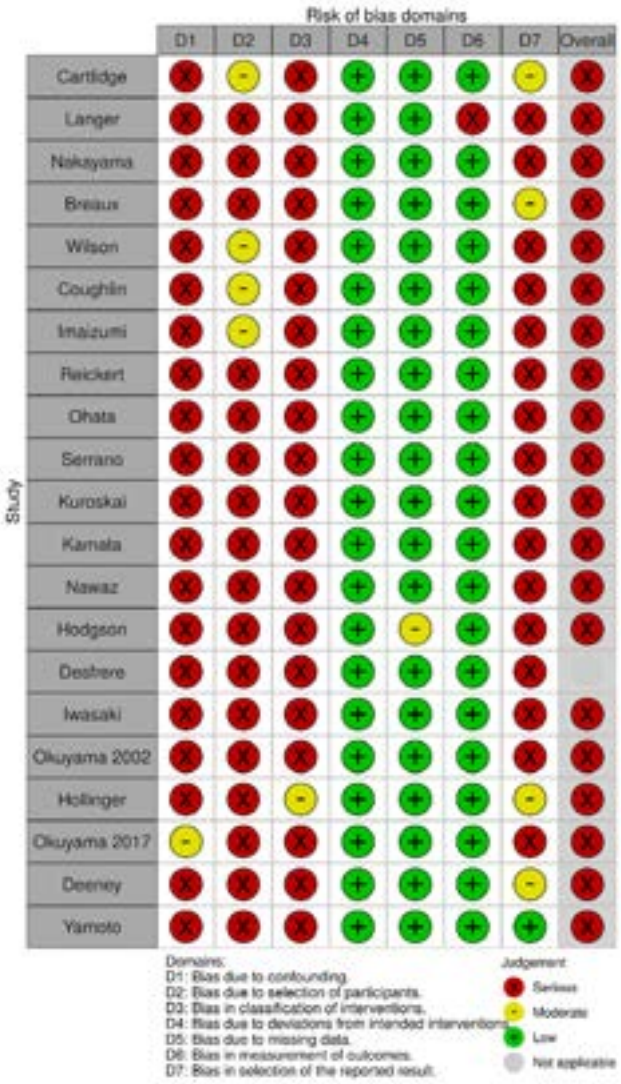
CQ8 個々の文献の Risk of bias 要約（RCT）



CQ8 エビデンス総体の Risk of bias 要約（RCT）

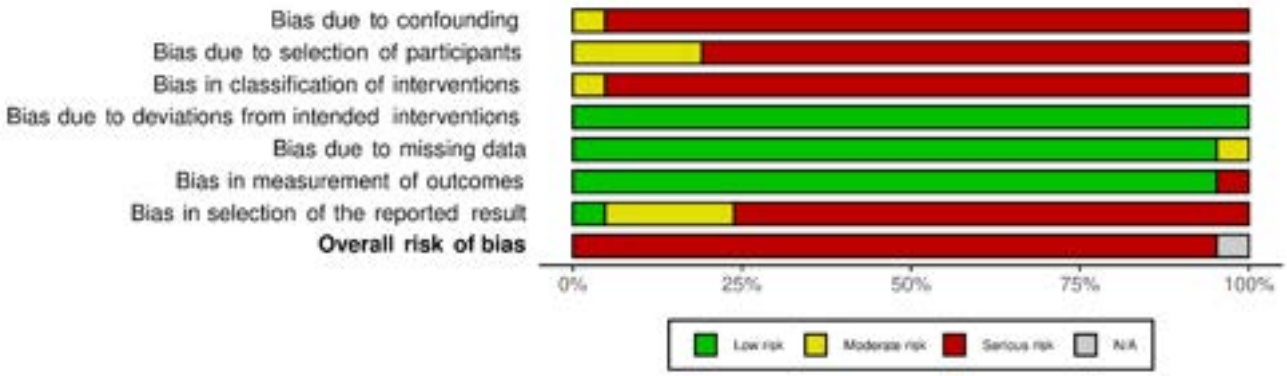
CQ8　個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）

Delayed VS Early



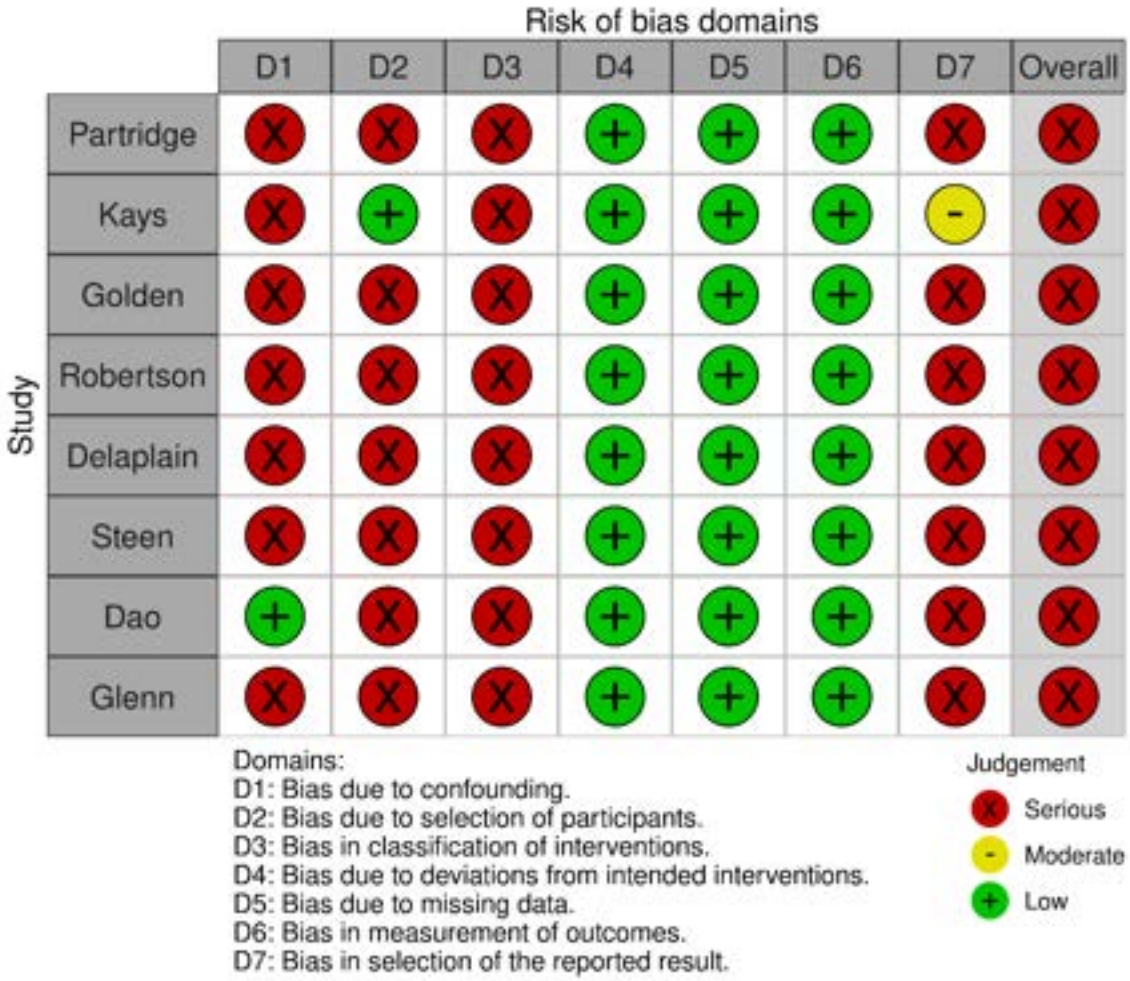
CQ8　エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）

Delayed VS Early



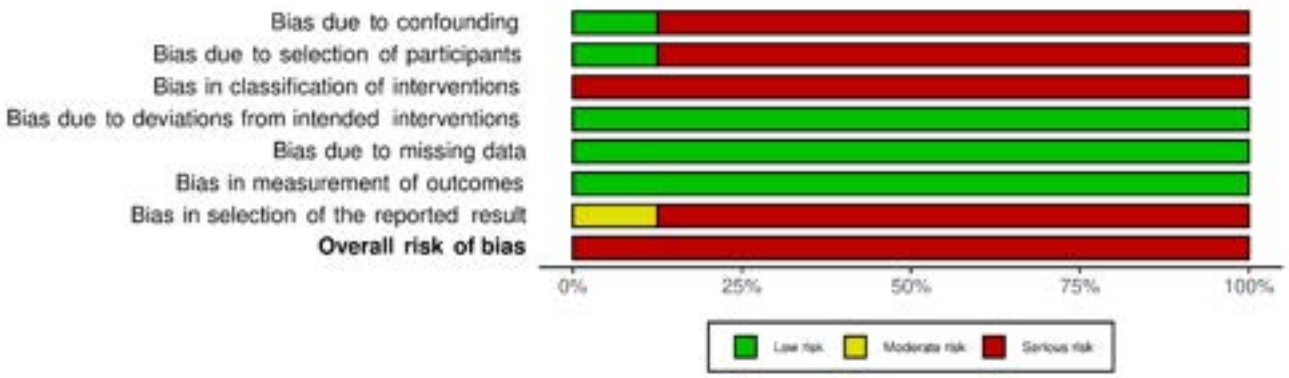
CQ8　個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）

Delayed VS Early on ECMO

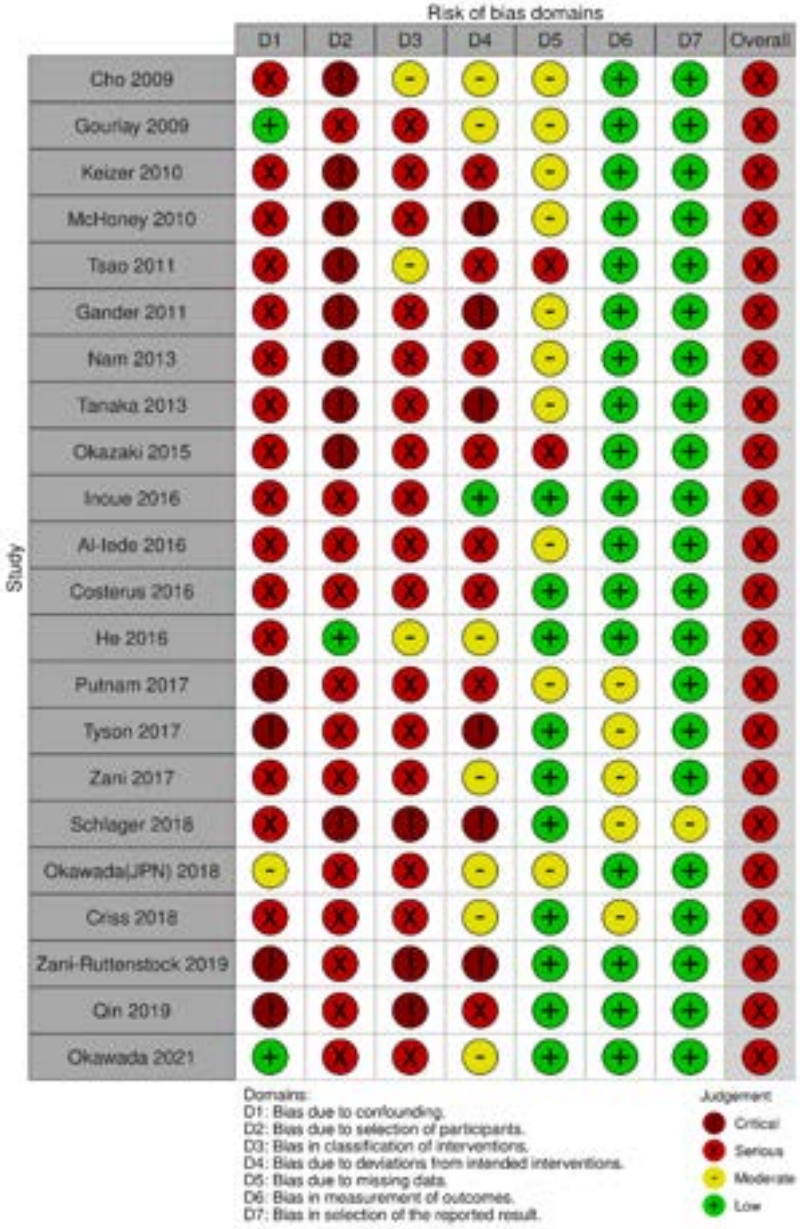


CQ8　エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）

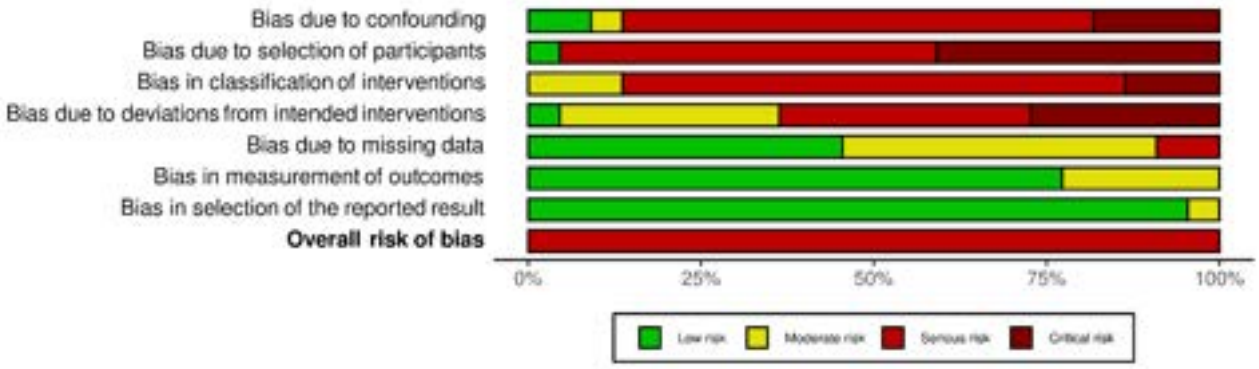
Delayed VS Early on ECMO



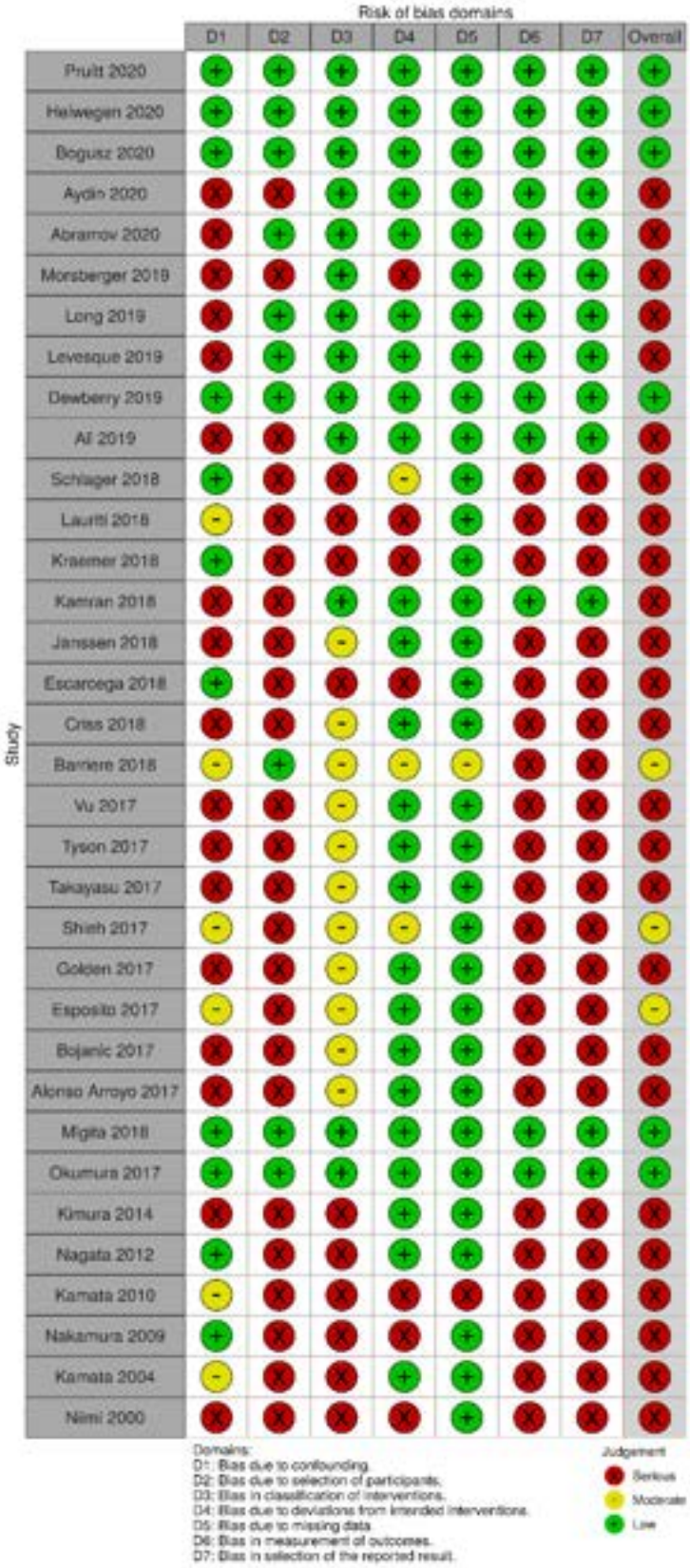
CQ9 個々の文献の Risk of bias 要約



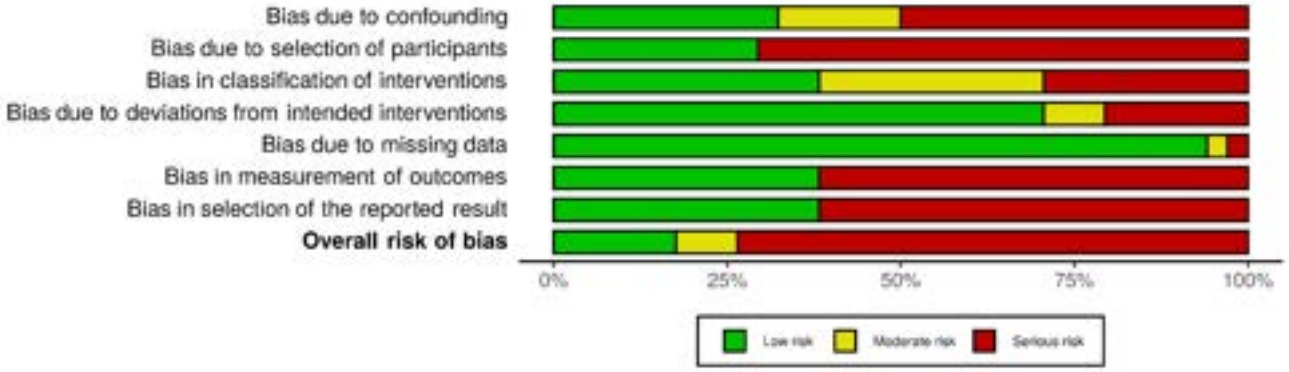
CQ9 エビデンス総体の Risk of bias 要約



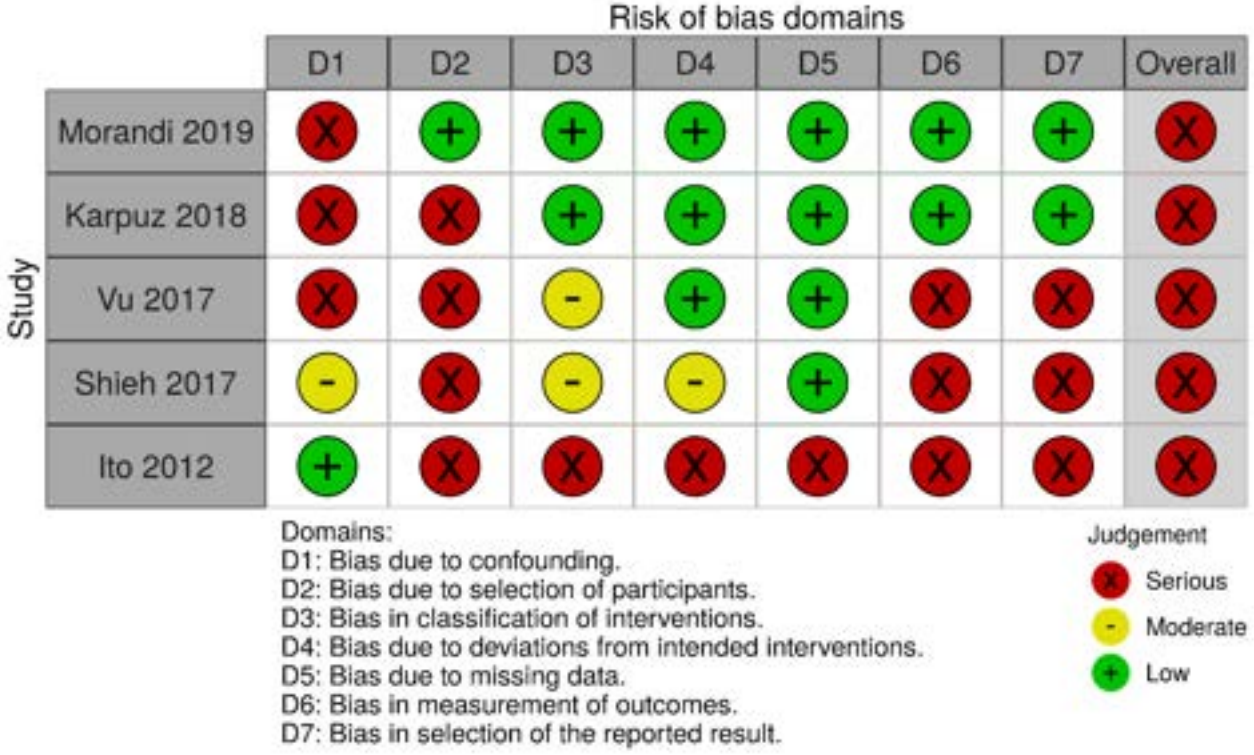
CQ10　個々の文献の Risk of bias 要約（ヘルニア再発）



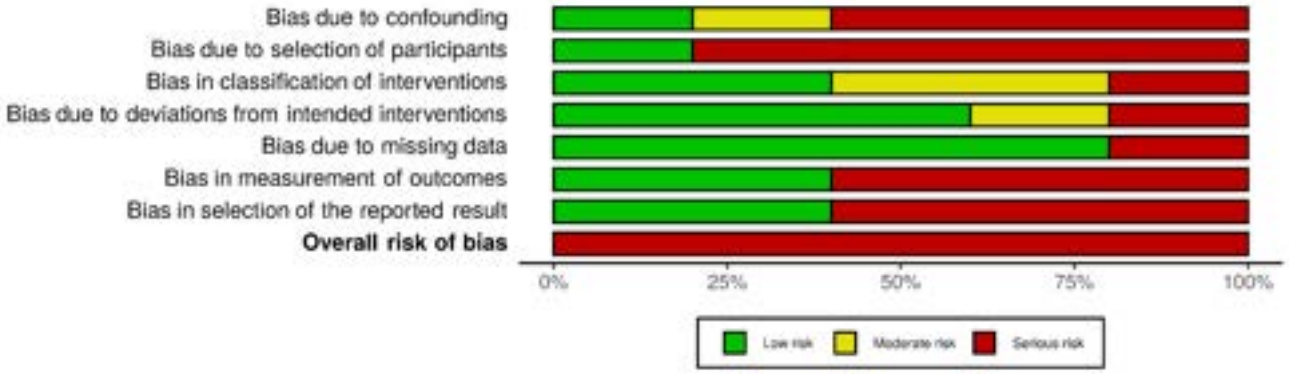
CQ10　エビデンス総体の Risk of bias 要約（ヘルニア再発）



CQ10 個々の文献の Risk of bias 要約（肺高血圧症）

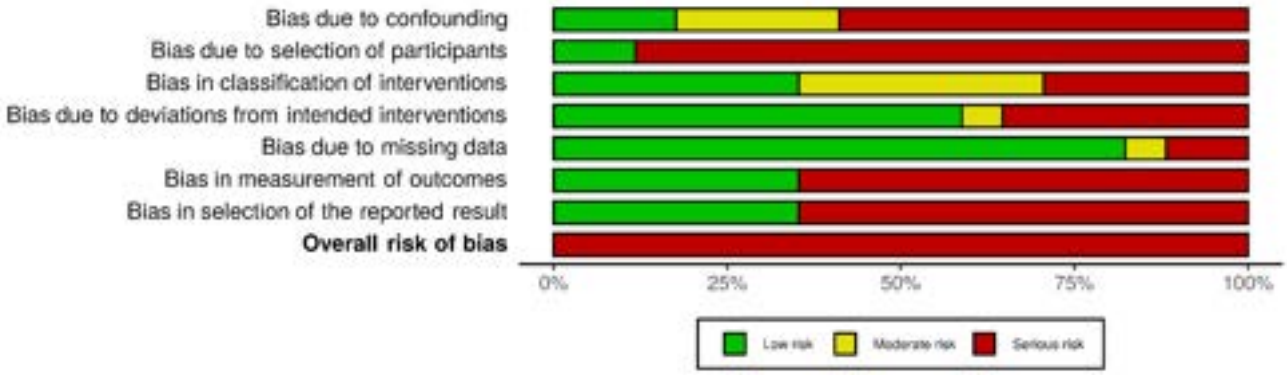


CQ10 エビデンス総体の Risk of bias 要約（肺高血圧症）



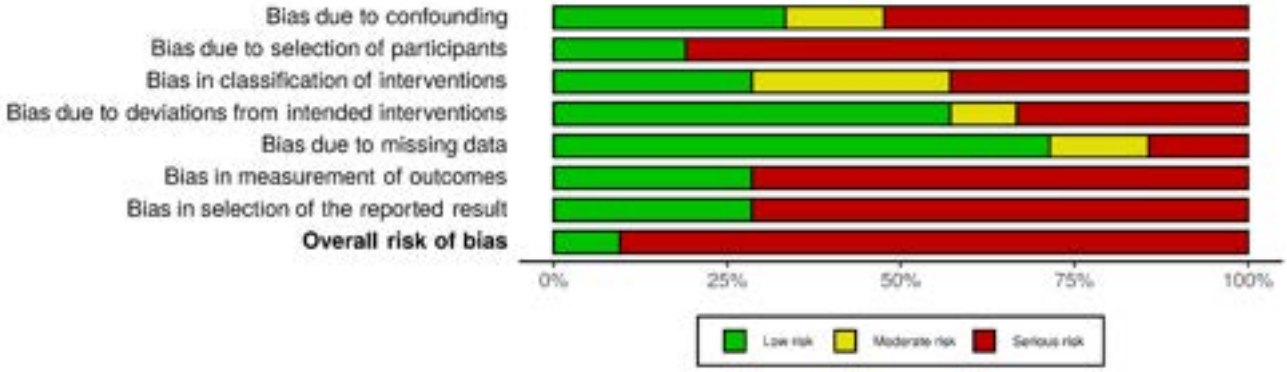
CQ10 個々の文献の Risk of bias 要約（呼吸器合併症）

CQ10 エビデンス総体の Risk of bias 要約（呼吸器合併症）

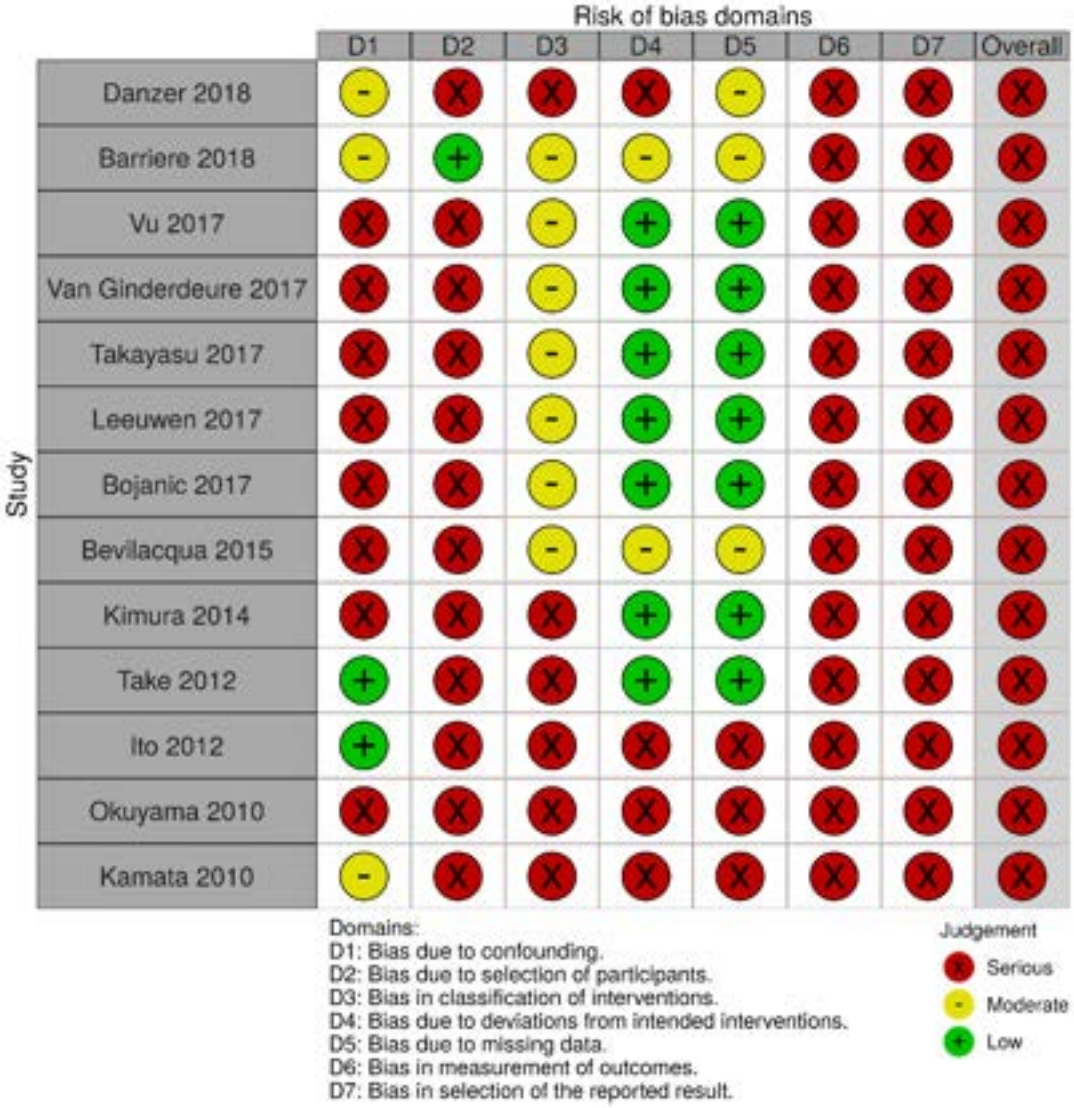


CQ10 個々の文献の Risk of bias 要約（神経学的合併症）

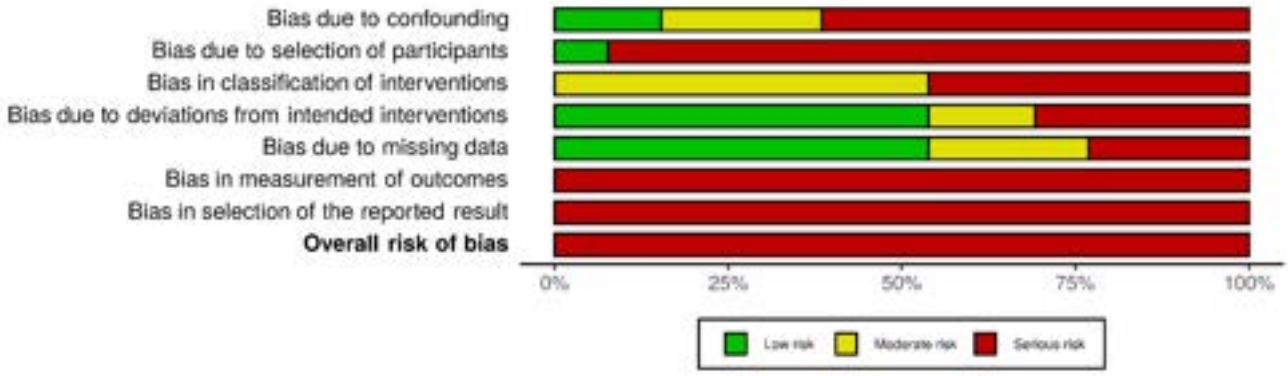
CQ10　エビデンス総体の Risk of bias 要約（神経学的合併症）



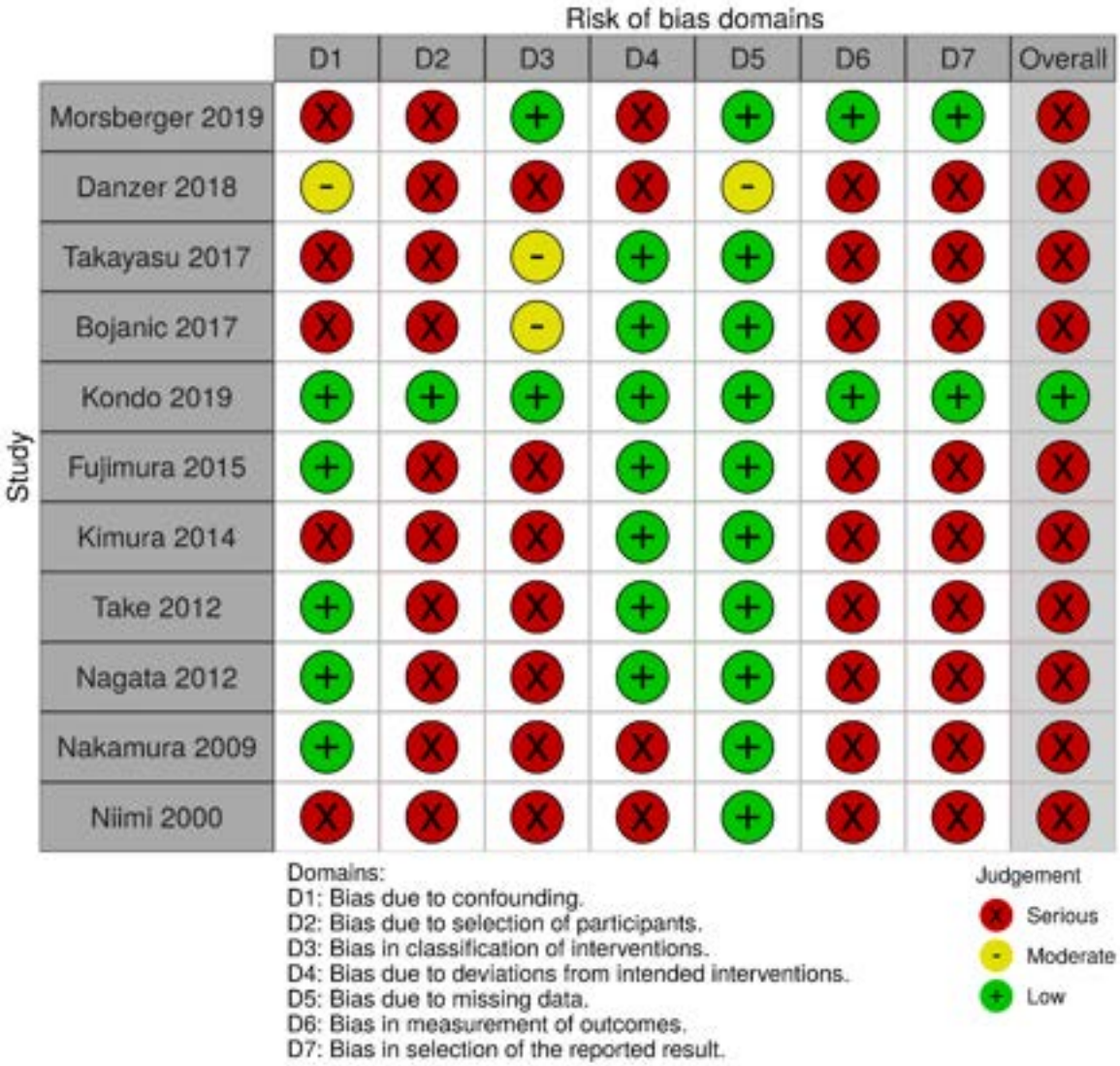
CQ10 個々の文献の Risk of bias 要約（身体発育不全）



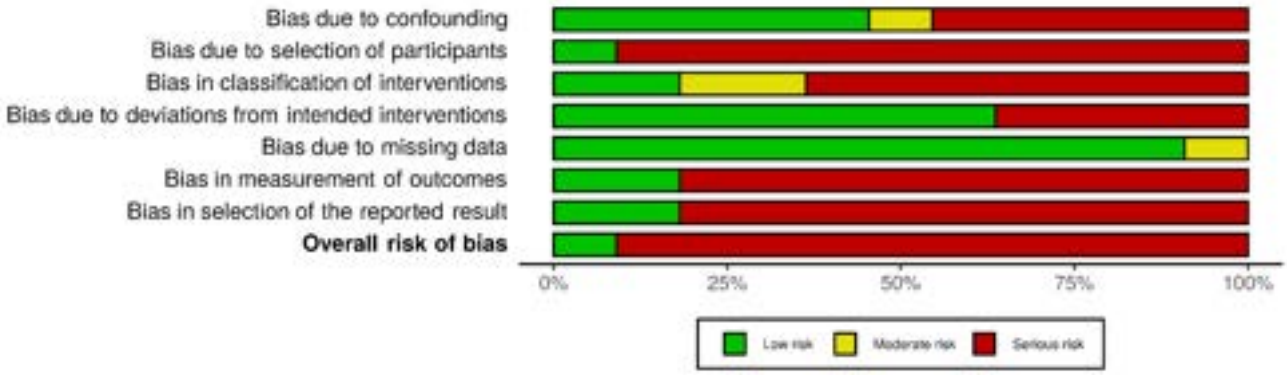
CQ10 エビデンス総体の Risk of bias 要約（身体発育不全）



CQ10　個々の文献の Risk of bias 要約（難聴）

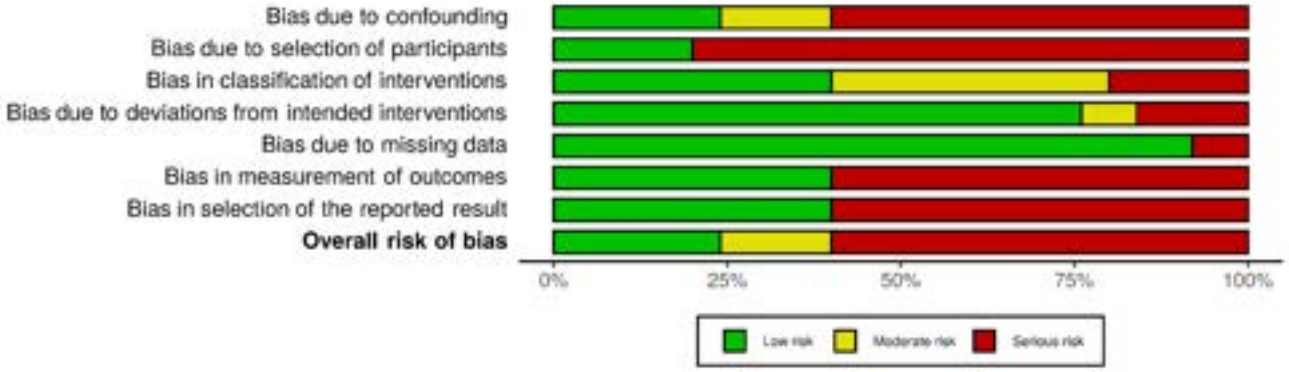


CQ10　エビデンス総体の Risk of bias 要約（難聴）

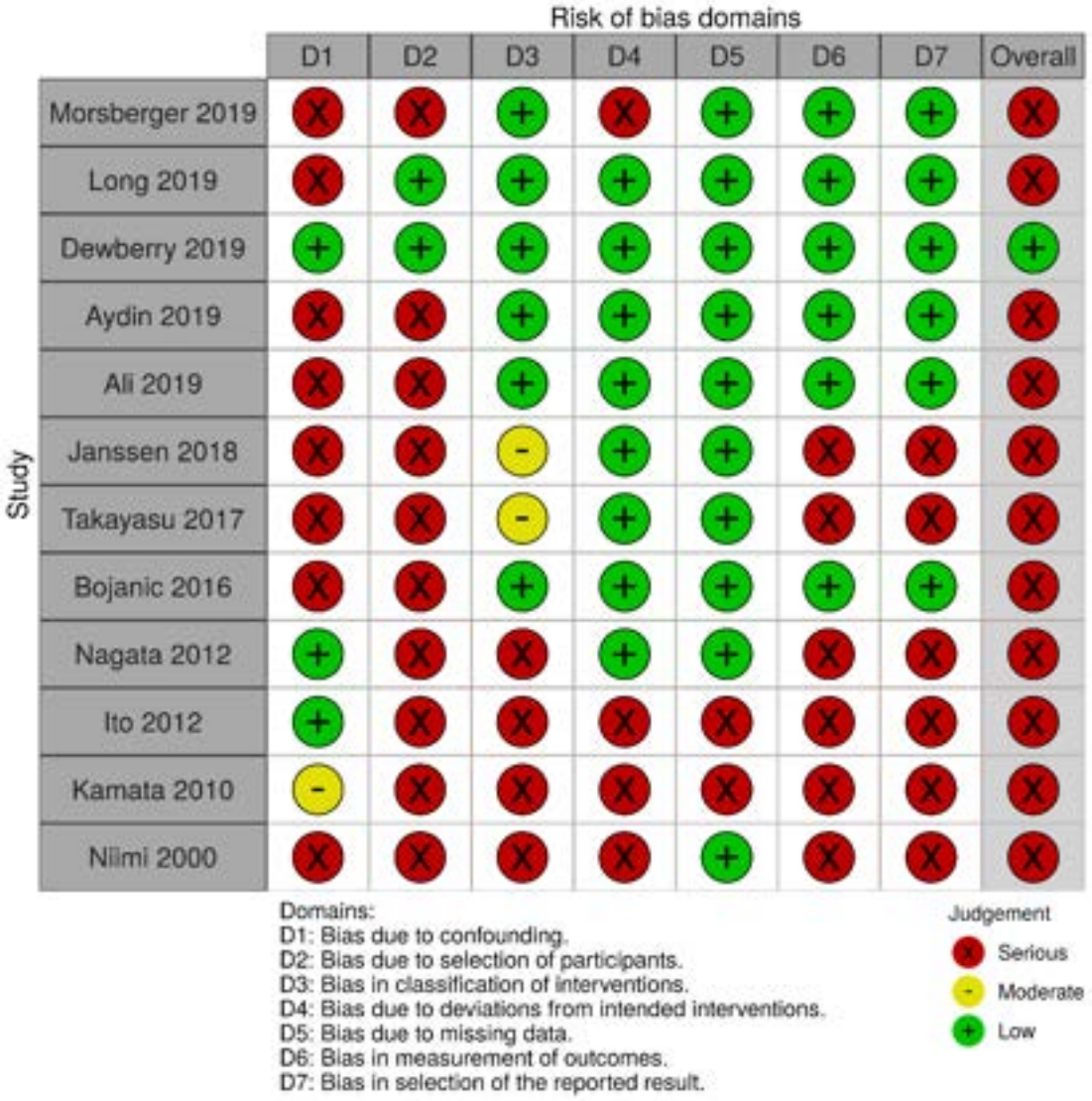


CQ10 個々の文献の Risk of bias 要約（胃食道逆流症）

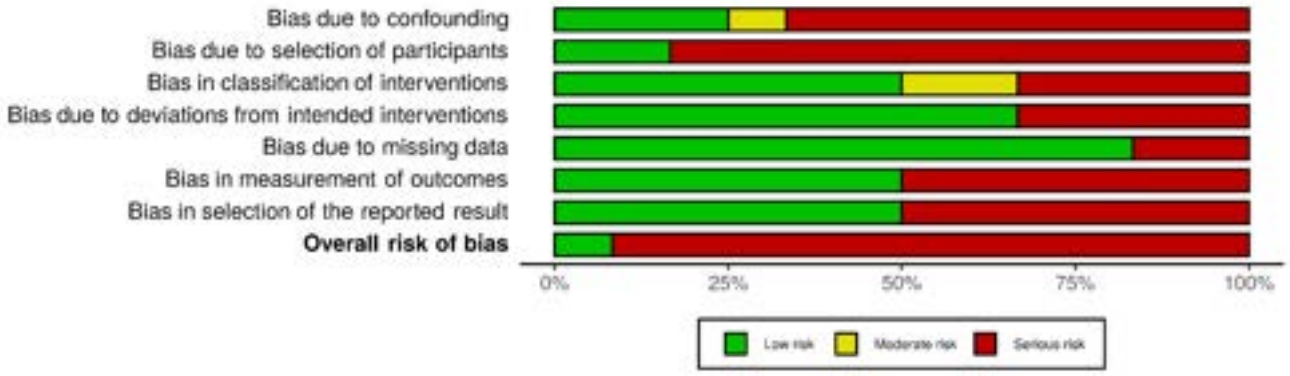
CQ10　エビデンス総体の Risk of bias 要約（胃食道逆流症）



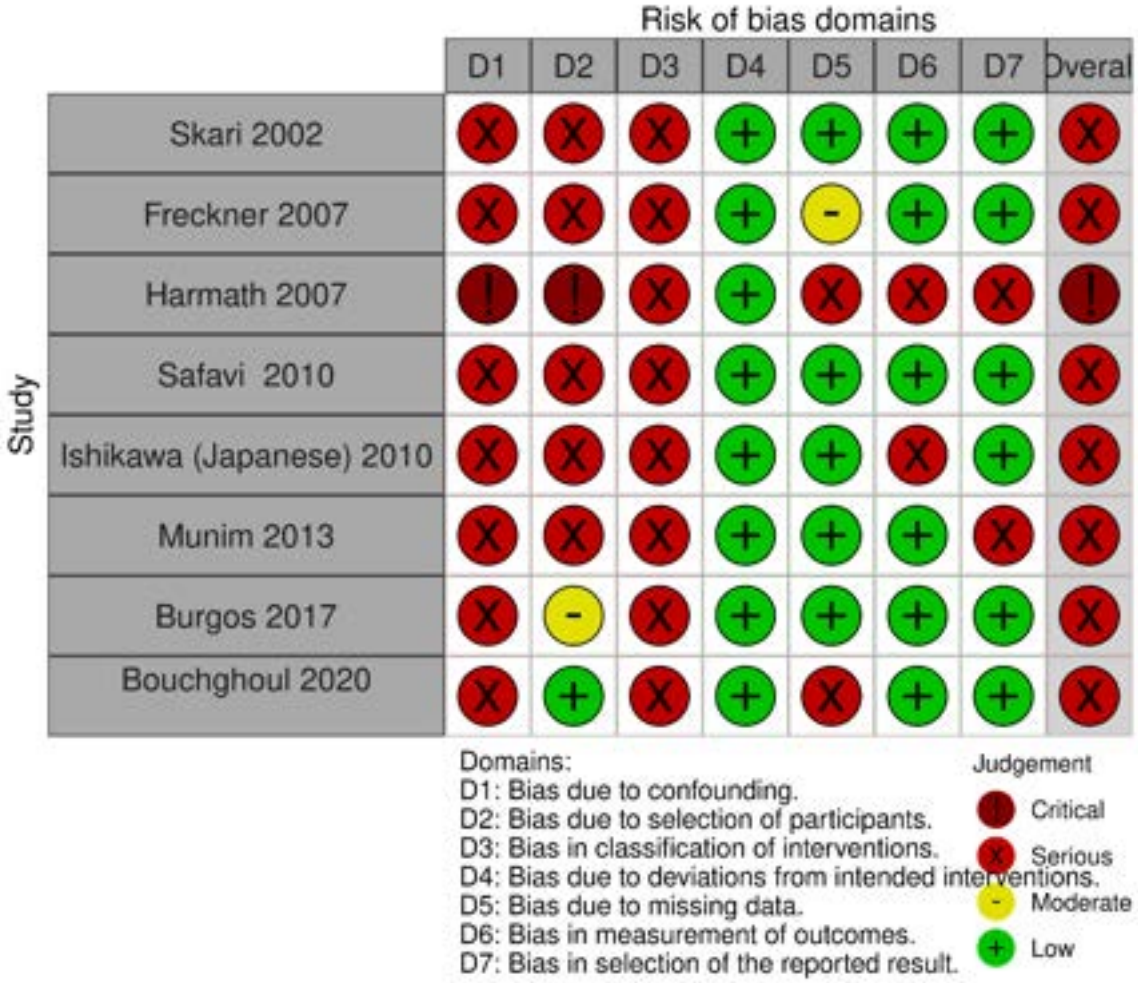
CQ10　個々の文献の Risk of bias 要約（骨格筋異常）



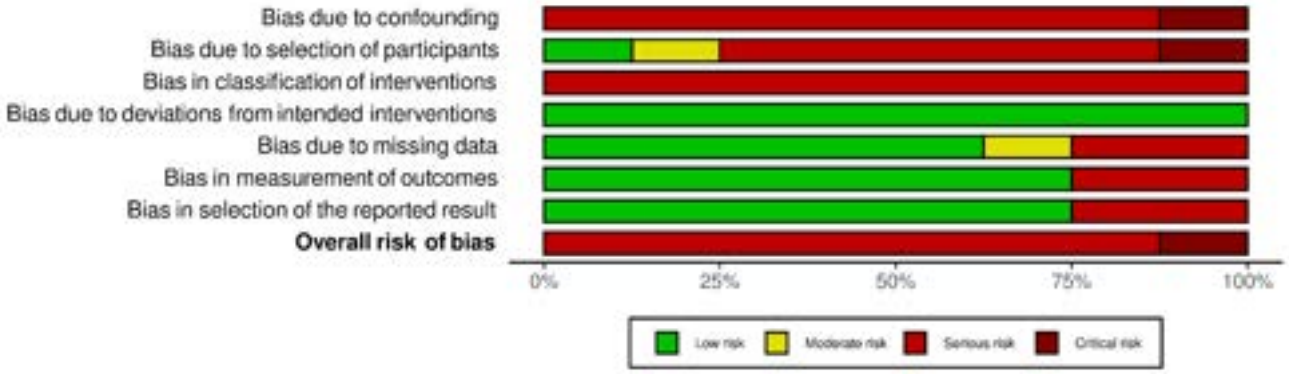
CQ10　エビデンス総体の Risk of bias 要約（骨格筋異常）



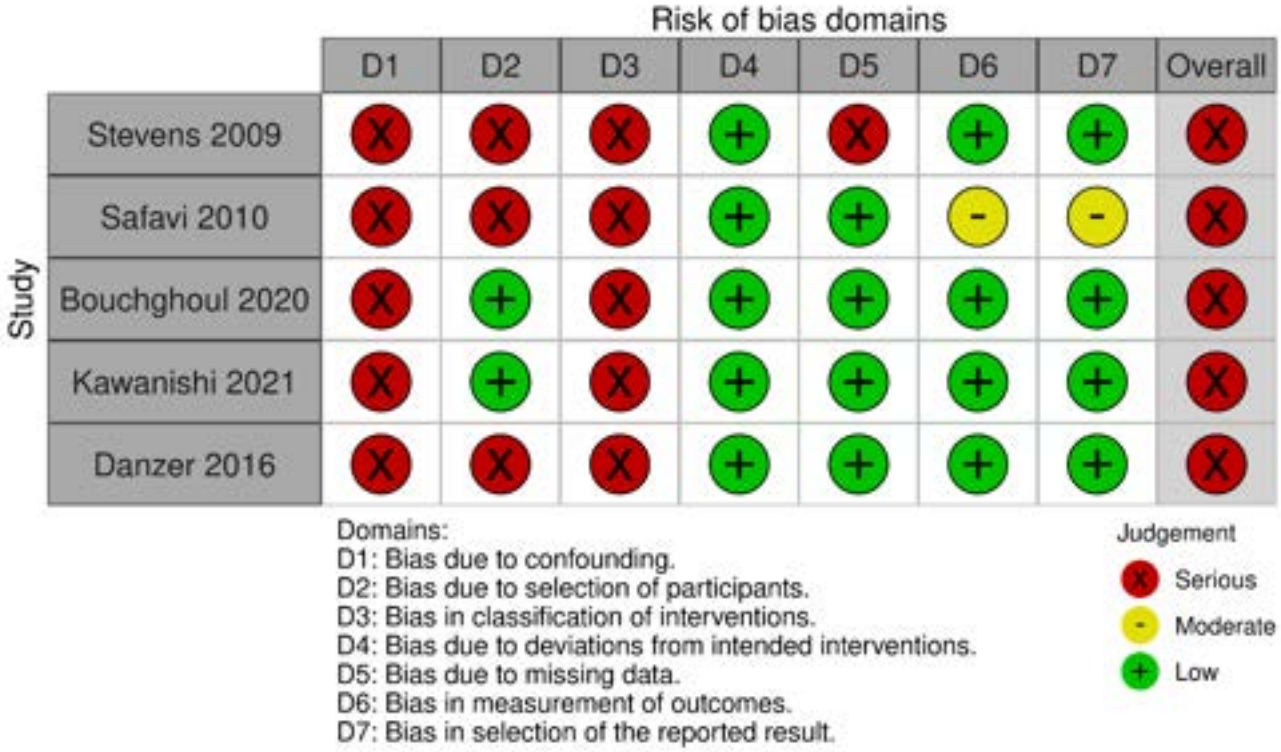
CQ11　個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）



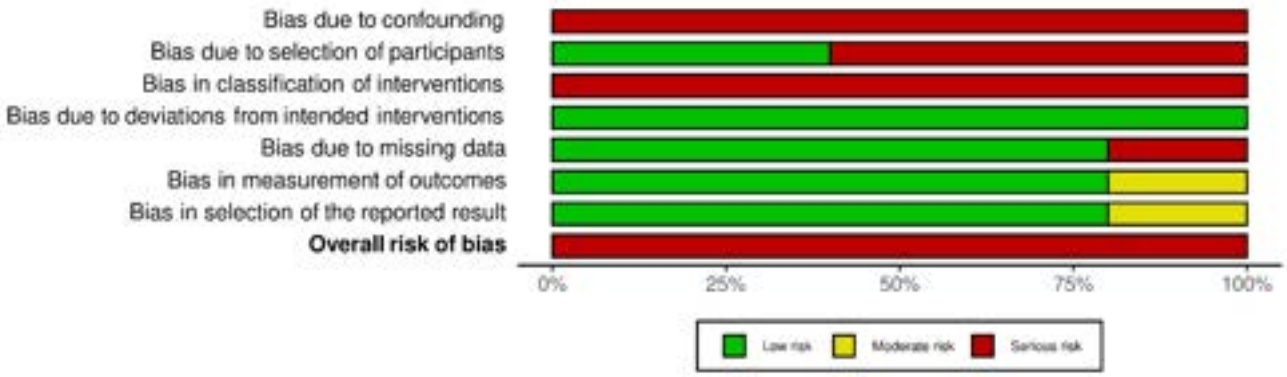
CQ11　エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）



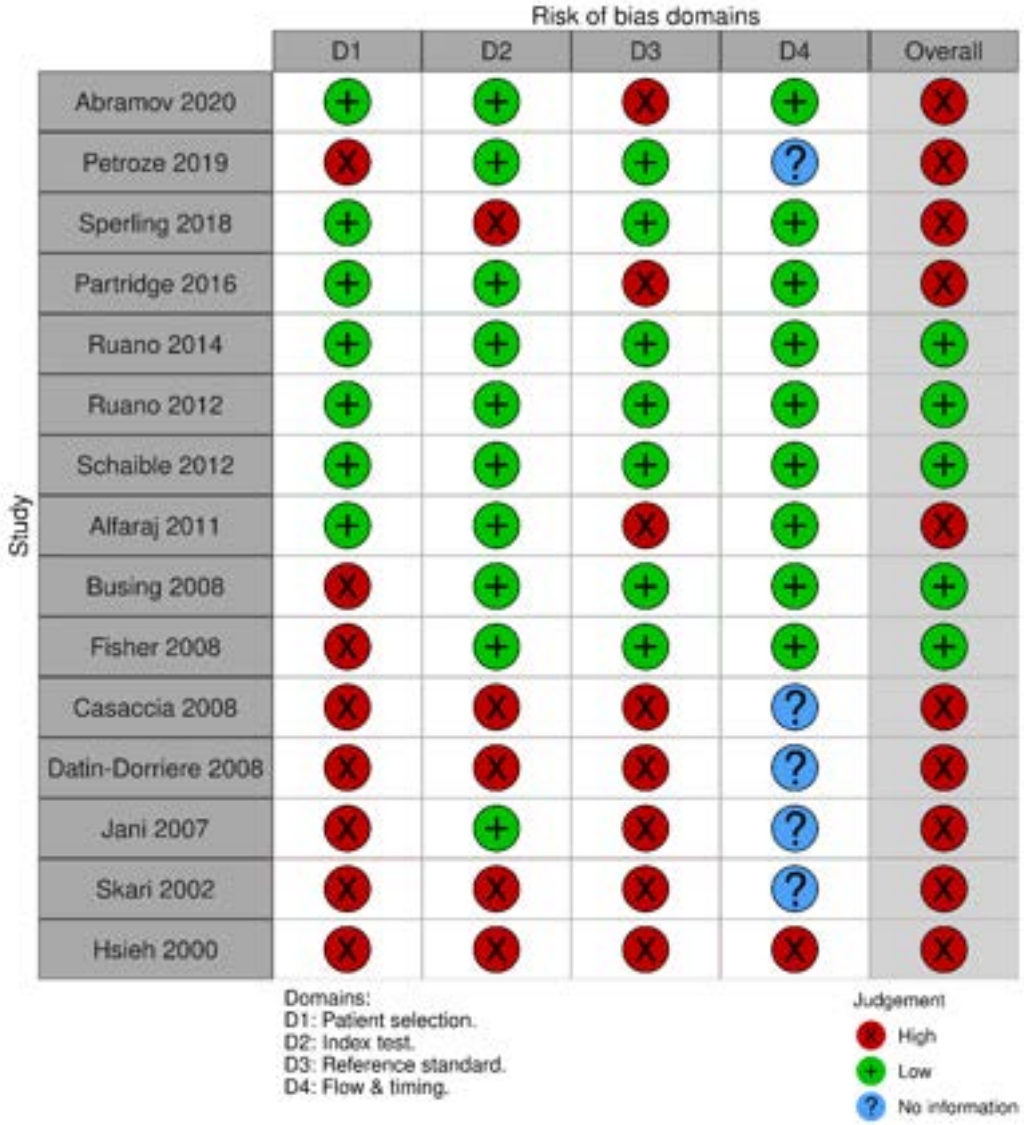
CQ12 個々の文献の Risk of bias 要約（観察研究）



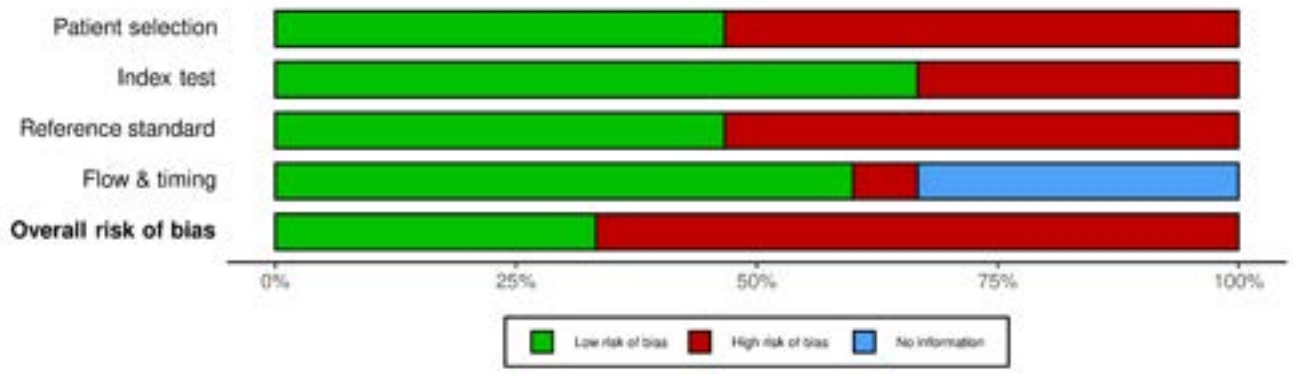
CQ12 エビデンス総体の Risk of bias 要約（観察研究）



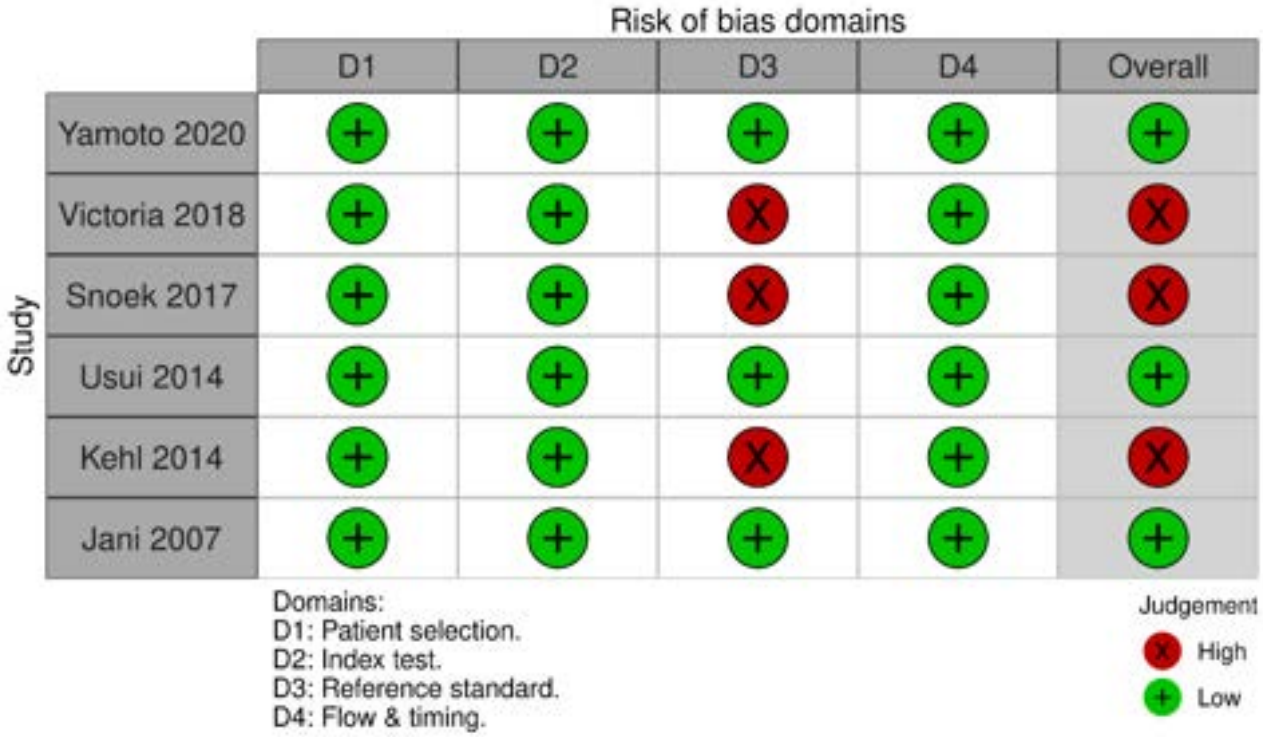
CQ13　個々の文献の Risk of bias 要約（右 CDH）



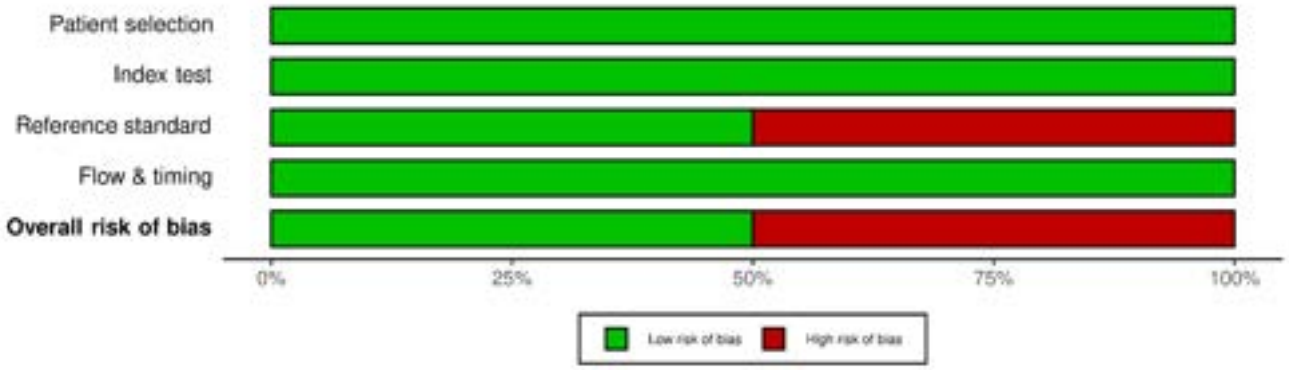
CQ13　エビデンス総体の Risk of bias 要約（右 CDH）



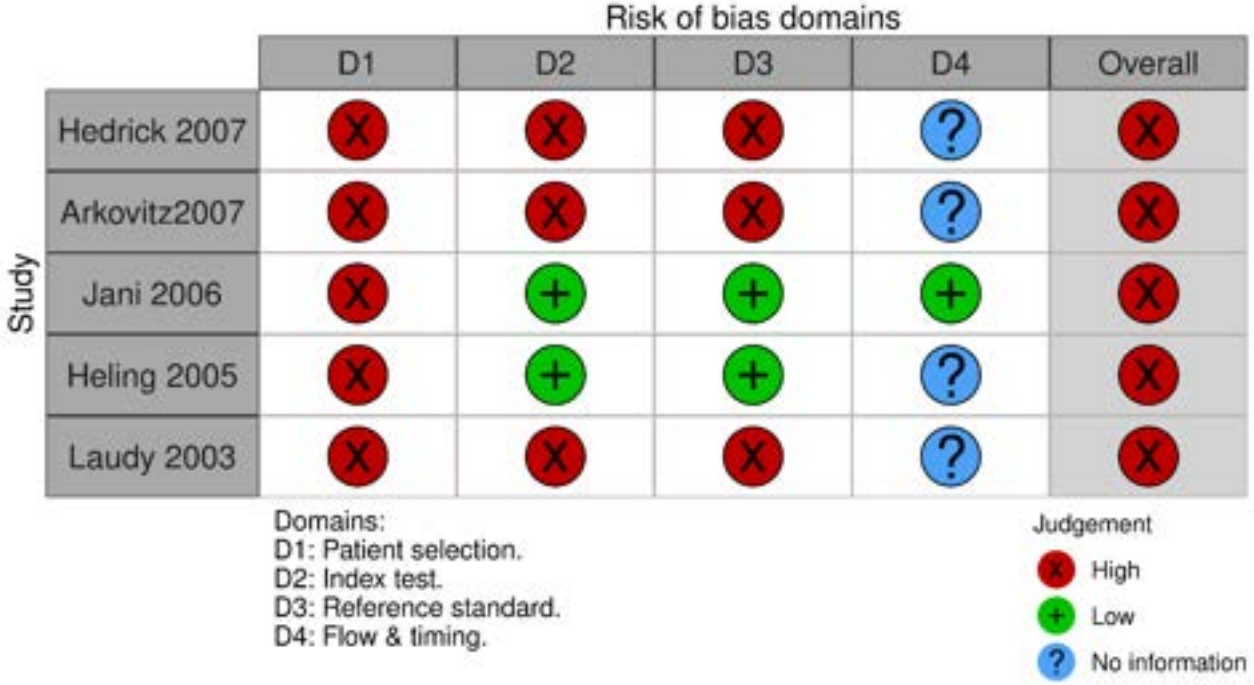
CQ13　個々の文献の Risk of bias 要約（o/e LHR）



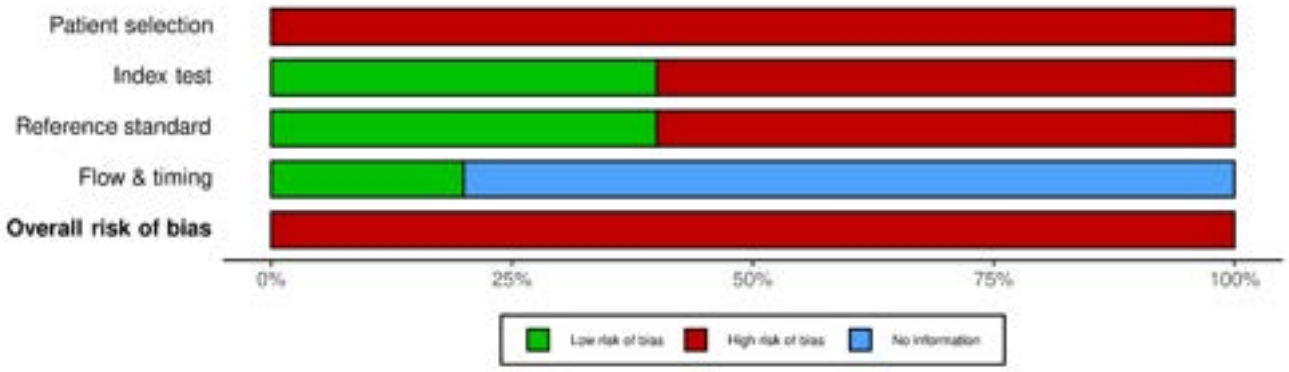
CQ13　エビデンス総体の Risk of bias 要約（o/e LHR）



CQ13　個々の文献の Risk of bias 要約（LHR）

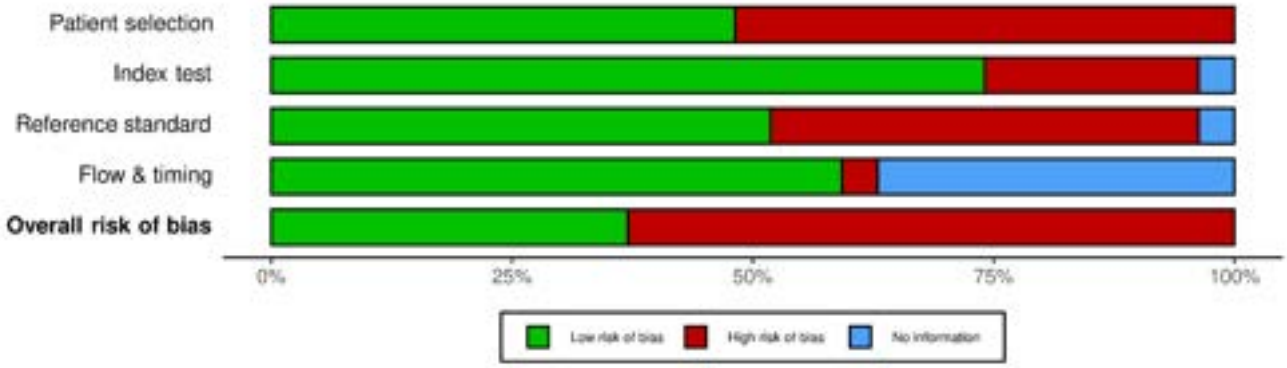


CQ13　エビデンス総体の Risk of bias 要約（LHR）

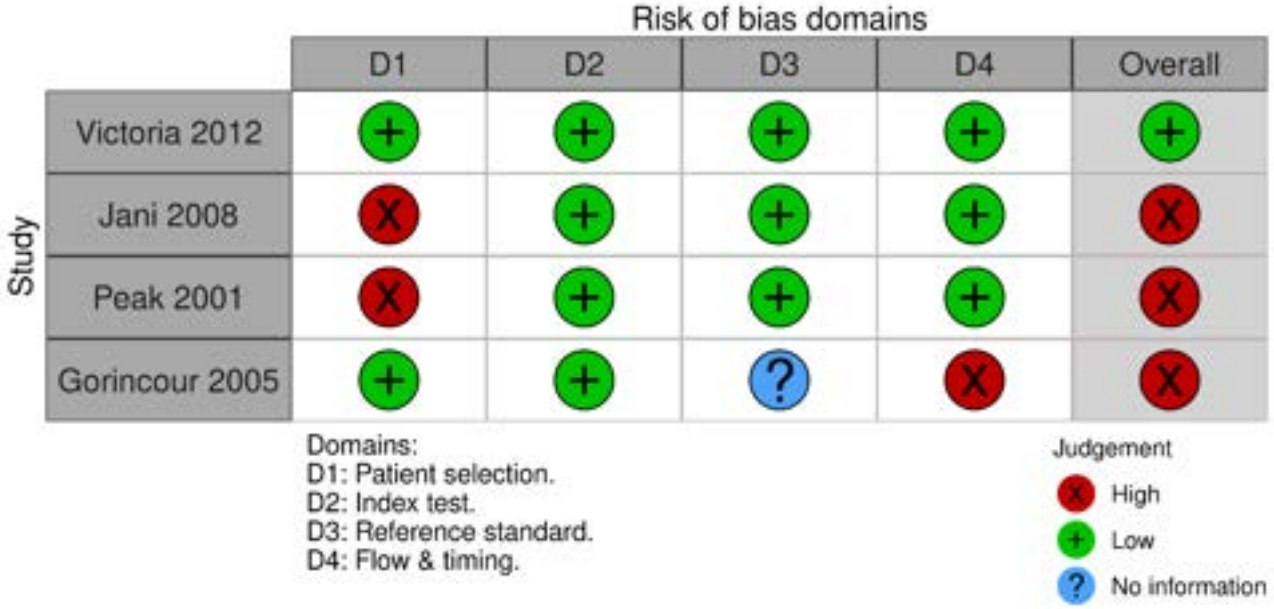


CQ13 個々の文献の Risk of bias 要約(Liver up)

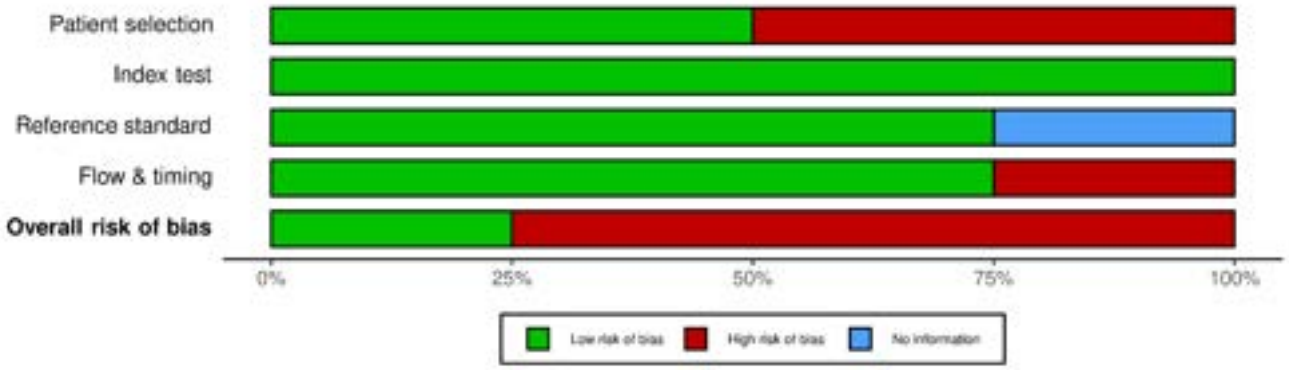
CQ13　エビデンス総体の Risk of bias 要約（Liver up）



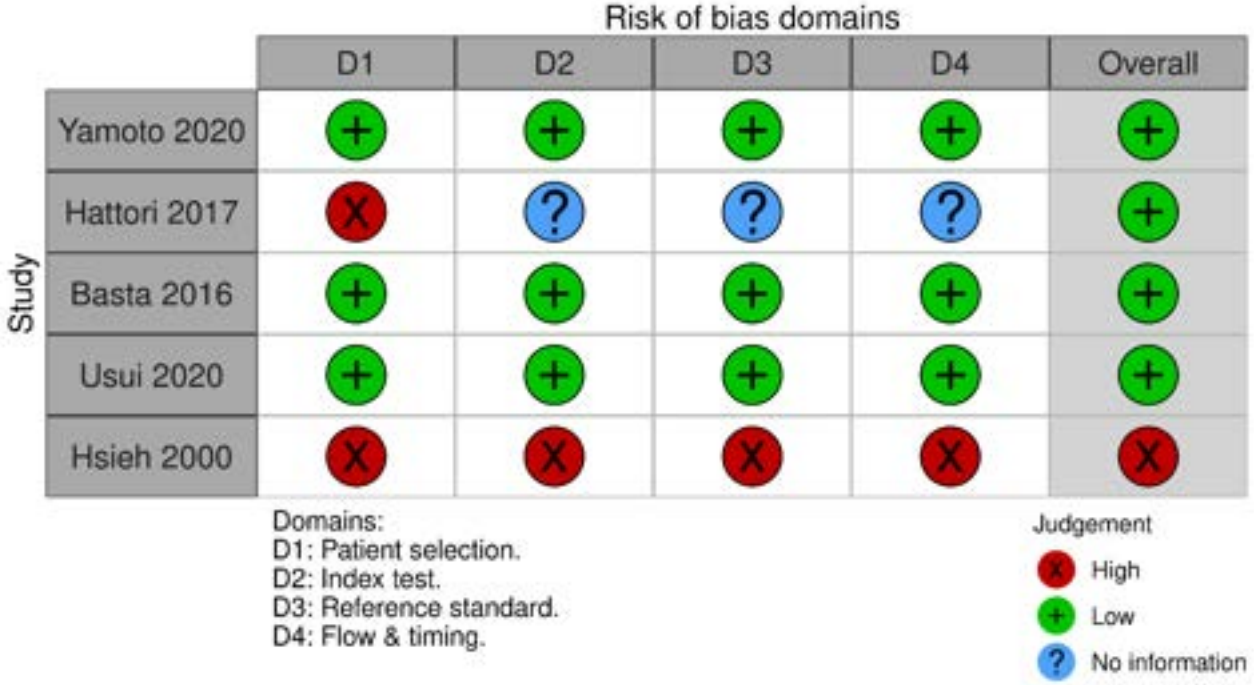
CQ13　個々の文献の Risk of bias 要約（o/e TFLV）



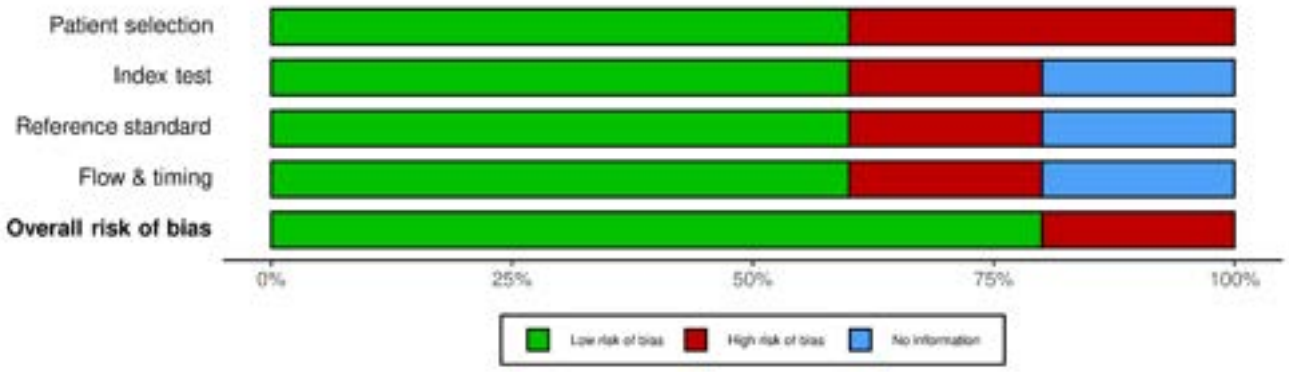
CQ13　エビデンス総体の Risk of bias 要約（o/e TFLV）



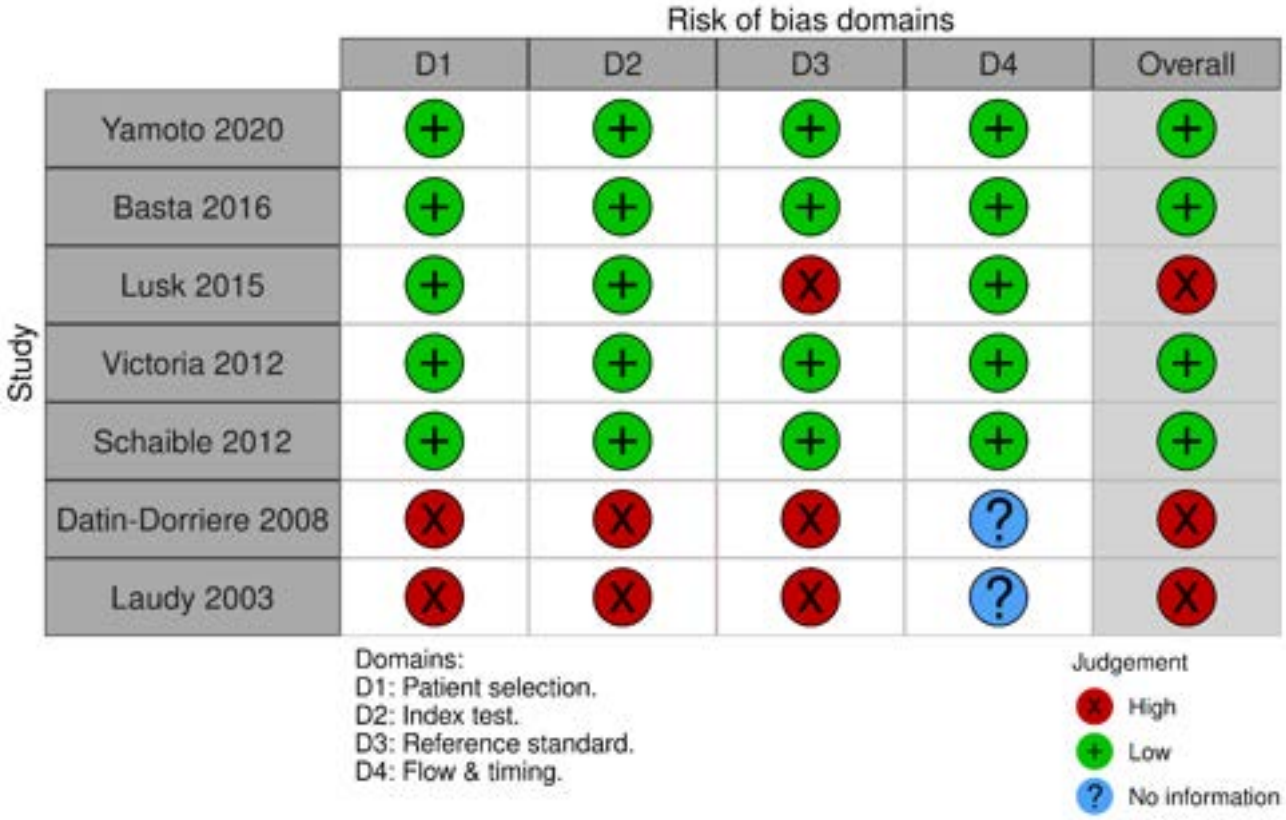
CQ13　個々の文献の Risk of bias 要約（Retrocardiac stomach）



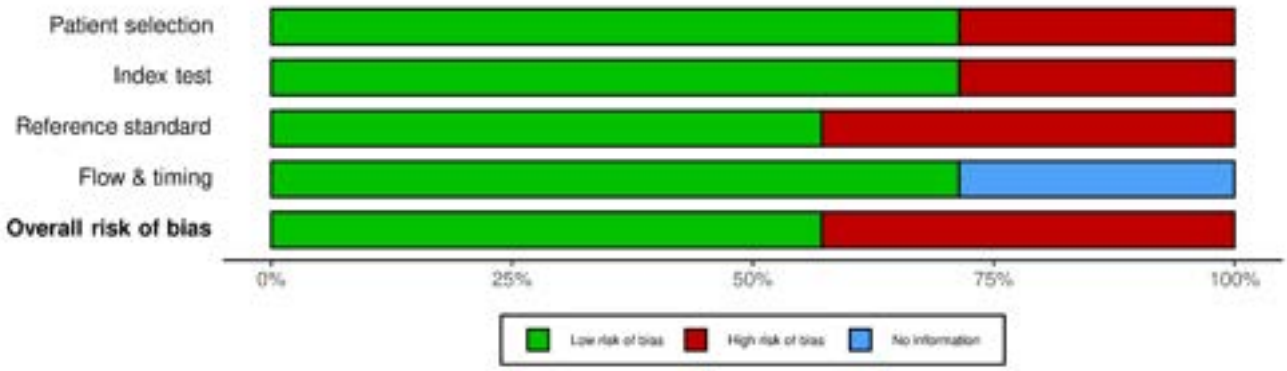
CQ13　エビデンス総体の Risk of bias 要約（Retrocardiac stomach）



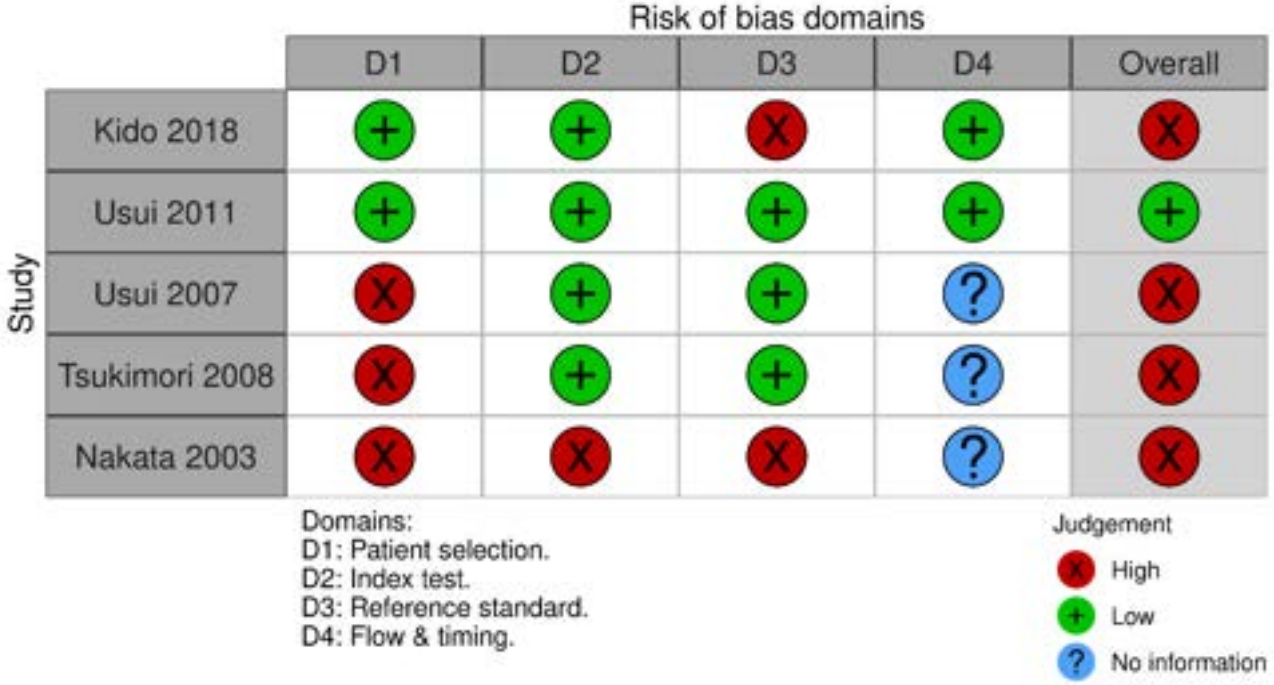
CQ13 個々の文献の Risk of bias 要約（Stomach in chest）



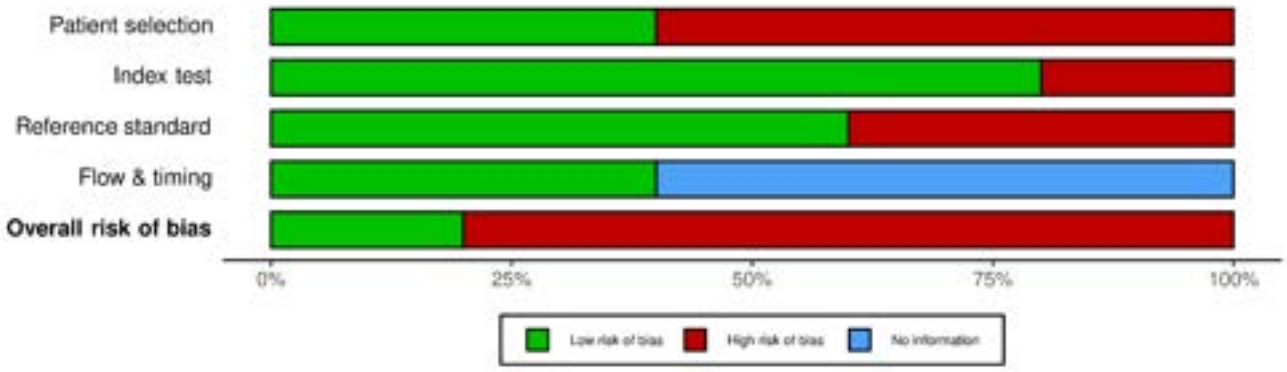
CQ13 エビデンス総体の Risk of bias 要約（Stomach in chest）



CQ13　個々の文献の Risk of bias 要約（LT ratio）



CQ13　エビデンス総体の Risk of bias 要約（LT ratio）



CQ2-1
Question: GV compared to non GV for CDH
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	GV	non GV	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
7	observational studies	serious[a]	not serious	serious[a]	serious[b]	none	48/280 (17.1%)	108/289 (37.4%)	RR 0.44 (0.33 to 0.59)	209 fewer per 1,000 (from 250 fewer to 153 fewer)	⊕◯◯◯ Very low	CRITICAL
在宅呼吸管理												
3	observational studies	serious[a]	not serious	serious[a]	serious[b]	none	11/111 (9.9%)	36/138 (26.1%)	RR 0.45 (0.21 to 0.94)	143 fewer per 1,000 (from 206 fewer to 16 fewer)	⊕◯◯◯ Very low	CRITICAL
CP/MR/Ep												
3	observational studies	serious[a]	serious[c]	serious[a]	serious[b]	none	22/106 (20.8%)	11/103 (10.7%)	RR 1.73 (0.52 to 5.80)	78 more per 1,000 (from 51 fewer to 513 more)	⊕◯◯◯ Very low	CRITICAL

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a.The studies using historical controls.
b.observational study
c.I2=57%

CQ2-2
Question: HFV compared to CMV for CDH
Setting:
Bibliography: . HFV for CDH. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	HFV	CMV	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (RCT)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious [a]	very serious [b]	none	25/80 (31.3%)	21/91 (23.1%)	OR 1.52 (0.77 to 2.99)	82 more per 1,000 (from 43 fewer to 242 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Mortality (historical cont.)												
4	observational studies	serious [c]	not serious	not serious	serious [d]	none	27/120 (22.5%)	56/109 (51.4%)	RR 0.38 (0.26 to 0.55)	319 fewer per 1,000 (from 380 fewer to 231 fewer)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Mortality (retrospective)												
6	observational studies	serious [e]	not serious	not serious	serious [d]	none	177/513 (34.5%)	27/416 (6.5%)	RR 4.73 (3.24 to 6.91)	242 more per 1,000 (from 145 more to 384 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
在宅呼吸管理												
2	observational studies	serious [e]	very serious [f]	not serious	very serious [d]	none	18/59 (30.5%)	11/85 (12.9%)	RR 1.67 (0.27 to 10.46)	87 more per 1,000 (from 94 fewer to 1,000 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Explanations

a. The types of HFV are different in Europe and Japan. Piston type is mainly used in Japan, while membrane type is commonly used in Europe.
b. Optimal information size was not satisfied, and the range of 95% confidence interval contains 1.
c. The studies using historical controls.
d. Observational study
e. HFV candidates were selected intentionally.
f. I2=77%

CQ3
Question: INO compared to non iNO for CDH
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	iNO	non iNO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortarity												
3	randomised trials	serious	not serious	serious	very serious	none	24/50 (48.0%)	24/61 (39.3%)	RR 1.21 (0.79 to 1.85)	80 fewer per 1,000 (from 270 fewer to 100 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
in-home respiratory therapy												
1	randomised trials	serious	not serious	serious	very serious	none	0/6 (0.0%)	3/9 (33.3%)	RR 0.20 (0.01 to 3.36)	330 more per 1,000 (from 20 fewer to 690 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

CQ3
Question: Post iNO compared to pre iNO for CDH
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	post iNO	pre iNO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
4	observational studies	very serious	not serious	serious	very serious	none	35/129 (27.1%)	48/105 (45.7%)	RR 0.61 (0.43 to 0.86)	170 more per 1,000 (from 50 more to 300 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

CQ4
Question: Surfactant compared to Placebo for CDH neontates
Setting: RCT
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surfactant	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
1	randomised trials	serious [a]	serious [b]	not serious	serious [c]	none	4/9 (44.4%)	2/8 (25.0%)	RR 1.78 (0.44 to 7.25)	195 more per 1,000 (from 140 fewer to 1,000 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	NOT IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio

Explanations

a. No blindness in RCT. No adjustment of confounding factors. Selection bias is serious.
b. Heterogeneity was not applicable, because only one paper.
c. OIS (optimal information size) was not satisfactory.

CQ4
Question: Surfactant compared to Placebo for CDH neonates
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surfactant	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
5	observational studies	serious [a]	serious [b]	not serious	serious [c]	none	254/591 (43.0%)	320/1050 (30.5%)	RR 1.34 (0.94 to 1.92)	104 more per 1,000 (from 18 fewer to 280 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	NOT IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. No adjustment of confounding factors. Serious selection bias is present.
b. Heterogeneity is over 50%.
c. OIS (optimal information size) was not satisfactory.

CQ5
Question: Steroid compared to Non Steroid for CDH neonates
Setting: Observation study
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Steroid	Non Steroid	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
2	observational studies	very serious [a]	serious [b]	serious [c]	serious [d]	none	26/84 (31.0%)	25/117 (21.4%)	RR 0.98 (0.20 to 4.88)	4 fewer per 1,000 (from 171 fewer to 829 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	NOT IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio

Explanations

a. No adjustment of confounding factors. Intervention was selective with adverse effect.
b. Inconsistency was considered to be “serious” as heterogeneity was over 50%.
c. One study had robust changes in protocol, and the other paper had flimsy criteria for steroid intervention.
d. OIS (optimal information size) was not satisfactory.

CQ6
Question: PGI2 (treprostinil) compared to non PGI2 for CDH
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	PGI2 (treprostinil)	non PGI2	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
1	observational studies	extremely serious	not serious	serious	serious	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect	6/17 (35.3%)	37/147 (25.2%)	RR 1.40 (0.70 to 2.83)	101 more per 1,000 (from 76 fewer to 461 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

CQ6
Question: Post PGI2 (Epoprostenol) compared to pre PGI2 for CDH
Setting:
Bibliography: . PGI2 (Epoprostenol) for CDH. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	post PGI2 (Epoprostenol)	pre PGI2	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
1	observational studies	serious	not serious	serious	very serious	none	3/30 (10.0%)	4/24 (16.7%)	RR 0.60 (0.15 to 2.43)	67 fewer per 1,000 (from 142 fewer to 238 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

CQ6
Question: PGE1 compared to non PGE1 for CDH
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	PGE1	non PGE1	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortarity												
4	observational studies	very serious	not serious	not serious	very serious	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect	26/130 (20.0%)	36/180 (20.0%)	not estimable	60 fewer per 1,000 (from 190 fewer to 80 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval

CQ6
Question: PGI2 (Epoprostenol) compared to non PGI2 for CDH
Setting:
Bibliography: . PGI2 (Epoprostenol) for CDH. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	PGI2 (Epoprostenol)	non PGI2	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
1	observational studies	serious	not serious	serious	serious	none	15/80 (18.8%)	92/1006 (9.1%)	RR 2.05 (1.25 to 3.37)	96 more per 1,000 (from 23 more to 217 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

CQ6
Question: PGI2 (Epoprostenol) compared to non PGI2 for CDH
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	PGI2 (Epoprostenol)	non PGI2	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
2	observational studies	very serious	not serious	serious	very serious	none	18/96 (18.8%)	93/1024 (9.1%)	RR 2.10 (1.30 to 3.41)	100 more per 1,000 (from 27 more to 219 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

CQ6
Question: Milrinone compared to non Milrinone for CDH
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Milrinone	non Milrinone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
1	observational studies	serious	not serious	serious	serious	none	6/12 (50.0%)	15/27 (55.6%)	RR 0.90 (0.47 to 1.74)	56 fewer per 1,000 (from 294 fewer to 411 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

CQ7
Question: ECMO compared to non ECMO for CDH
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ECMO	non ECMO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious	very serious	none	14/18 (77.8%)	17/17 (100.0%)	RR 0.78 (0.60 to 1.02)	220 fewer per 1,000 (from 400 fewer to 20 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

CQ7
Question: ECMO era compared to non ECMO era for CDH
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ECMO era	non ECMO era	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
13	observational studies	very serious	not serious	serious	very serious	none	240/766 (31.3%)	249/477 (52.2%)	RR 0.56 (0.46 to 0.67)	230 fewer per 1,000 (from 282 fewer to 172 fewer)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

CQ7
Question: ECMO compared to non ECMO for CDH
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ECMO	non ECMO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
5	observational studies	serious	serious	serious	very serious	none	55/118 (46.6%)	78/92 (84.8%)	RR 0.42 (0.24 to 0.74)	492 fewer per 1,000 (from 644 fewer to 220 fewer)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

CQ8
Question: Delayed compared to Early for health problem or population
Setting:
Bibliography: . Delayd VS Early RCT. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Delayed	Early	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
2	randomised trials	serious[a]	not serious	not serious	serious[b]	none	17/46 (37.0%)	17/38 (44.7%)	RR 0.84 (0.51 to 1.40)	72 fewer per 1,000 (from 219 fewer to 179 more)	⊕⊕◯◯ Low	IMPORTANT

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a.Randomized protocol was not mentioned
b. Optimal information size was not met.

CQ8
Question: Delayed compared to Early operation for health problem or population
Setting:
Bibliography: . [Use if title does not fit any of the formats above]. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Delayed	Early operation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
21	observational studies	serious [a]	serious [b]	not serious	serious [c]	none	203/1417 (14.3%)	233/1200 (19.4%)	RR 0.80 (0.69 to 0.94)	39 fewer per 1,000 (from 60 fewer to 12 fewer)	⊕◯◯◯ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio

Explanations

a. Bias due to confounding
b. Inconsistency was considered to be "serious" as heterogeneity was over 50%
c. Observational study

CQ8
Question: Delayed compared to Early for CDH on ECMO
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Delayed	Early	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
mortality												
8	observational studies	serious [a]	serious [b]	not serious	serious [c]	none	672/2200 (30.5%)	1162/2309 (50.3%)	RR 0.58 (0.53 to 0.63)	211 fewer per 1,000 (from 237 fewer to 186 fewer)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Bias due to cobfounding
b. Inconsistency was considered to be "serious" as heterogeneity was over 50%
c. Observational study

CQ9
Question: Thoracoscopic surgery compared to Open surgery for CDH
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Thoracoscopic surgery	Open surgery	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
17	observational studies	serious [a]	not serious	serious [b,c]	serious [d]	none	13/596 (2.2%)	802/5125 (15.6%)	RR 0.33 (0.19 to 0.56)	105 fewer per 1,000 (from 127 fewer to 69 fewer)	⊕◯◯◯ VERY LOW	重大
Recurrence												
21	observational studies	serious [a]	very serious [e]	serious [b,c]	serious [d,f]	none	158/3281 (4.8%)	183/5409 (3.4%)	RR 1.77 (0.97 to 3.25)	26 more per 1,000 (from 1 fewer to 76 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	重大

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Thoracoscopy candidates were selected intentionally.
b. Not the all patients underwent thoracoscopic surgery, but laparoscopic surgery.
c. Not the all the patients were neonates.
d. Observational study
e. I2=70%
f. The range of 95% confidence interval contains 1.

CQ11
Question: CS compared to vaginal delivery in CDH
Setting:
Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CS	vaginal delivery	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
mortality												
8	observational studies	serious	serious	serious	serious		908/2393 (37.9%)	879/2801 (31.4%)	not estimable	40 fewer per 1,000 (from 120 fewer to 40 more)	-	IMPORTANT
O2 dependence on 28 days												
3	observational studies	serious	serious	serious	serious		1111/1360 (81.7%)	1104/1603 (68.9%)	not estimable	0 fewer per 1,000 (from 160 fewer to 150 more)	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval

エビデンス評価の方法

(文献の評価～エビデンス総体の評価～エビデンスの統合)

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

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

【全体の流れ】

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

↓

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

↓

・アウトカムごとにエビデンス総体として，エビデンスの強さを決定する.

↓

・各アウトカムに対するエビデンスの総体評価結果を統合する.

↓

・CQ に対する全体のエビデンスレベルを 1 つ決定する.

【文献の評価】

既存のシステマティックレビュー

・AMSTER2(A Measurement Tool toAssess Systematic Reviews 2)を用いて文献を評価し，利用に値する文献であれば，CQ の PICO に合致するか，最新の文献まで網羅しているかを確認し，採用するか決定する.

RCT，観察研究

各論文に対する評価

Ⅰ.バイアスリスク(Risk of bias)：

・RCT：RoB2(version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials)を用いて評価した。

・観察研究：ROBINS-I(a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions)を用いて評価した。

Ⅰ.バイアスリスク(Risk of bias)

【RoB2】

・ランダム化の過程から生じるバイアス (Bias arising from the randomization process)

・治療企図からの乖離のため生じるバイアス (Bias due to deviations from intended interventions)

・アウトカムデータの欠損のため生じるバイアス (Bias due to missing outcome data)
・アウトカム測定におけるバイアス (Bias in measurement of the outcome)
・報告結果の選択によるバイアス (Bias in selection of the reported result)
【ROBINS-I】
・交絡因子によるバイアス (Bias due to confounding)
・患者選択の偏りのバイアス (Bias in selection of participants into the study)
・介入と比較群の分け方によるバイアス (Bias in classification of interventions)
・介入からの逸脱によるバイアス (Bias due to departures from intended interventions)
・欠損データによるバイアス (Bias due to missing data)
・アウトカム測定によるバイアス (Bias in measurement of outcomes)
・報告する結果の選択によるバイアス (Bias in selection of the reported result)

＜バイアスリスク判定方法＞
【RoB2】
「Low」,「Some concerns」,「High」 のいずれかで判定.
【ROBINS-I】
「Low(低)」,「Moderate(中)」,「Serious(深刻)」,「Critical(重大)」のいずれかで判定.

Ⅱ.非直接性 (indirectness)
ある研究から得られた結果が現在考えている CQ や臨床状況・集団・条件へ 適応しうる程度を示す. 検討項目は以下の 4 項目である.
①研究対象集団の違い (applicability): (例) 年齢が異なる
②介入の違い (applicability) : (例) 薬剤の投与量, 投与方法が異なる
③比較の違い: (例) コントロールか, 別の介入か
④アウトカム測定の違い (surrogate outcomes)

＜非直接性判定方法＞
「非直接性なし」,「深刻な非直接性あり」,「非常に深刻な非直接あり」 のいずれかで判定.

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

①効果が大きい (large effect)
大きい (large) RR>2 or <0.5, 非常に大きい (very large) RR>5 or <0.2
(例) 介入(治療)を行うとほとんど救命され, 行わないとほとんど死亡する
②用量-反応勾配あり (dose-dependent gradient)

（例）もっと多くの量（回数，投与法）を投与すれば，有意差がでただろう

③可能性のある交絡因子が提示された効果を減弱させている（plausible confounder）

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

＜上昇要因判定方法＞

「低」，「中」，「高」 のいずれかで判定．

.

【エビデンス総体の評価】

・研究デザイン毎に，それぞれのアウトカムで，全論文に対して以下のグレードを下げる 5 要因を評価した．Grade pro GDT (guideline development tool)を用いて、評価を行った．

①バイアスリスク（risk of bias 9 項目）

②非直接性

③非一貫性(inconsistency)

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

④不精確さ(imprecision)

サンプルサイズやイベント数が少なく，そのために効果推定値の信頼区間が幅広い．プロトコールに示された予定症例数が達成されていることが必要．

⑤出版バイアス(publication bias)

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

＜判定方法＞

「very serious」，「serious」，「not serious」 のいずれかで判定

・観察研究ではエビデンス上昇 3 要因についても評価する．

①効果が大きい（large effect）

②用量-反応勾配あり（dose-dependent gradient）

③可能性のある交絡因子が提示された効果を減弱させている（plausible confounder）

エビデンスの確実性（質）の評価

エビデンスの強さ	定義
A（強）	効果の推定値に強く確信がある．
B（中）	効果の推定値に中程度の確信がある．
C（弱）	効果の推定値に対する確信は限定的である．
D（とても弱い）	効果の推定値がほとんど確信できない．

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

【エビデンスの統合】

・アウトカム毎に評価されたエビデンスの確実性を統合し，CQ に対するエビデンスの総括(overall evidence)を提示した．

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

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

推奨の強さの判定

・推奨の強さは「1.強い」,「2.弱い」と記載した. 明確な推奨ができない場合, 推奨の強さは「なし」とした.

・推奨の強さはシステマティックレビューチームが作成したサマリーレポートの結果を基に判定し, その際, 重大なアウトカムに関するエビデンスの強さ, 益と害, 価値観や好み, コストや資源の利用なども十分に考慮した.

推奨度の定義とガイドライン利用者別の意味

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

CQ に対するエビデンス総体の総括　エビデンスの確実性(強さ)の評価

エビデンスの強さ	定義
A (強)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある.
B (中)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある.
C (弱)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である.
D (とても弱い)	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない.

推奨の強さの決定に影響する要因

①エビデンスの質

全体的なエビデンスが強いほど, 推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる.

②望ましい効果(益)と望ましくない効果(害と負担など)のバランス (コストは含まず)

益と害の差が大きいほど, 推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる.

③価値観や希望, 負担の確実さ(あるいは相違)

価値観や希望に確実性(一致性)があるほど,「強い」とされる可能性が高くなる.

④正味の利益が費用や資源に見合うかどうか

費用や資源に見合った利益があることが明らかであるほど，「強い」とされる可能性が高くなる．

引用文献リスト

CQ1 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Ito　2021	Ito M, Terui K, Nagata K, Yamoto M, Shiraishi M, Okuyama H, et al. Clinical guidelines for the treatment of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Int. 2021;63(4):371-90.
2	Puligandla 2018	Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey JAM, et al. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. Can Med Assoc J. 2018;190(4):E103-E12.
3	Snoek 2016	Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, 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.

CQ2 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Aihole 2018	Aihole JS, Gowdra A, Javaregowda D, Jadhav V, Babu MN, Sahadev R. A Clinical Study on Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates: Our Institutional Experience. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. 2018;23(3):131-9.
2	Bojanić 2015	Bojanić K, Pritišanac E, Luetić T, Vuković J, Sprung J, Weingarten TN, 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;15:155.
3	Brindle 2010	Brindle ME, Ma IW, Skarsgard ED. Impact of target blood gases on outcome in congenital diaphragmatic hernia (CDH). European Journal of Pediatric Surgery. 2010;20(5):290-3.
4	Cacciari 2001	Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M, Ceccarelli PL, Baccarini E, Pigna A, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. European Journal of Pediatric Surgery. 2001;11(1):3-7.
5	Chiu 2006	Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, Adatia I, Bohn D, Coates AL, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? Journal of Pediatric Surgery. 2006;41(5):888-92.

6	Derraugh 2020	Derraugh G, Levesque M, Schantz D, Sesha M, Minski J, Baier J, 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;36(11):1275-80.
7	Desfrere 2000	Desfrere L, Jarreau PH, Dommergues M, Brunhes A, Hubert P, Nihoul-Fekete C, et al. Impact of delayed repair and elective high-frequency oscillatory ventilation on survival of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: first application of these strategies in the more "severe" subgroup of antenatally diagnosed newborns. Intensive Care Medicine. 2000;26(7):934-41.
8	Fuyuki 2021	Fuyuki M, Usui N, Taguchi T, Hayakawa M, Masumoto K, Kanamori Y, et al. Prognosis of conventional vs. high-frequency ventilation for congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study. Journal of Perinatology. 2021;41(4):814-23.
9	Grover 2015	Grover TR, Murthy K, Brozanski B, Gien J, Rintoul N, Keene S, et al. Short-term outcomes and medical and surgical interventions in infants with congenital diaphragmatic hernia. Am J Perinatol. 2015;32(11):1038-44.
10	Kuluz 2010	Kuluz MA, Smith PB, Mears SP, Benjamin JR, Tracy ET, Williford WL, et al. Preliminary observations of the use of high-frequency jet ventilation as rescue therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia. Journal of Pediatric Surgery. 2010;45(4):698-702.
11	Ng 2008	Ng GY, Derry C, Marston L, Choudhury M, Holmes K, Calvert SA. Reduction in ventilator-induced lung injury improves outcome in congenital diaphragmatic hernia? Pediatric Surgery International. 2008;24(2):145-50.
12	O'Rourke-Potocki 2017	O'Rourke-Potocki A, Ali K, Murthy V, Milner A, Greenough A. Resuscitation of infants with congenital diaphragmatic hernia. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2017;102(4):F320-f3.
13	Snoek 2016	Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J, Hout Lde J, Vijfhuize S, Greenough A, et al. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). Ann Surg. 2016;263(5):867-74.
14	Sur 2017	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. Surgery journal (New York, NY). 2017;3(3):e139-e42.

15	Takayasu 2017	Takayasu H, Masumoto K, Jimbo T, Sakamoto N, Sasaki T, Uesugi T, et al. Analysis of risk factors of long-term complications in congenital diaphragmatic hernia: A single institution's experience. Asian J Surg. 2017;40(1):1-5.
16	中條 2006	中條悟，木村修，文野誠久，樋口恒司，小野滋，下竹孝志，他．出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに対する gentle ventilation．日本小児外科学会雑誌. 2006;42(1):11-5.
17	木村 2014	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.
18	永田 2012	永田公二，手柴理沙，江角元史郎，木下義晶，増本幸二，藤田恭之，他．長期予後からみた出生前診断症例における周産期管理の再評価　長期予後からみた出生後の治療　当科にて出生前診断された isolated CDH の長期予後．周産期学シンポジウム. 2012(30):93-9.

CQ3 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Barrington 2017	Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;1(1):Cd000399.
2	Clark 2000	Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. 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.
3	Finer 1997	Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide in respiratory failure in the newborn infant. Seminars in Perinatology. 1997;21(5):426-40.
4	Finer 2000	Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide therapy for the newborn infant. Seminars in Perinatology. 2000;24(1):59-65.
5	Finer 2006	Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006(4):CD000399.
6	NINOS 1997	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.
7	NINOS 2000	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.

8	Jacobs 2000	Jacobs P, Finer NN, Robertson CM, Etches P, Hall EM, Saunders LD. A cost-effectiveness analysis of the application of nitric oxide versus oxygen gas for near-term newborns with respiratory failure: results from a Canadian randomized clinical trial. Critical Care Medicine. 2000;28(3):872-8.
9	Kim 2007	Kim do H, Park JD, Kim HS, Shim SY, Kim EK, Kim BI, et al. Survival rate changes in neonates with congenital diaphragmatic hernia and its contributing factors. Journal of Korean Medical Science. 2007;22(4):687-92.
10	Oliveira 2000	Oliveira CA, Troster EJ, Pereira CR. Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a meta-analysis. Revista do Hospital das Clinicas; Faculdade de Medicina Da Universidade de Sao Paulo. 2000;55(4):145-54.
11	Pawlik 2009	Pawlik TD, Porta NF, Steinhorn RH, Ogata E, deRegnier RA. Medical and financial impact of a neonatal extracorporeal membrane oxygenation referral center in the nitric oxide era. Pediatrics. 2009;123(1):e17-24.
12	Wang 2019	Wang X, Li B, Ma Y, Zhang H. 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.
13	古賀 1999	古賀寛史，増本夏子，後藤貴子，東保大海，久我修二，高橋瑞穂，他．当院NICUにおけるNO(一酸化窒素)吸入療法実施例の検討．大分県立病院医学雑誌. 2006;35:14-6.
14	木内 2002	木内恵子，福光一夫，北村征治，谷口晃啓，宮本善一，平尾収，他．母子センターにおける先天性横隔膜ヘルニア出生前診断症例の治療方針と成績の変遷．大阪府立母子保健総合医療センター雑誌. 2002;17(1～2):95-100.

CQ4 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Colby 2004	Colby CE, Lally KP, Hintz SR, Lally PA, Tibboel D, Moya FR, et al. Surfactant replacement therapy on ECMO does not improve outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Journal of Pediatric Surgery. 2004;39(11):1632-7.
2	Lally 2004	Lally KP, Lally PA, Langham MR, Hirschl R, Moya FR, Tibboel D, et al. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. Journal of Pediatric Surgery. 2004;39(6):829-33.

3	Long 2019	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. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2019;104(6):F643-f7.
4	Lotze 1994	Lotze A, Knight GR, Anderson KD, Hull WM, Whitsett JA, O'Donnell RM, et al. Surfactant (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency. Journal of Pediatric Surgery. 1994;29(3):407-12.
5	Van Meurs 2004	Van Meurs K, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? Journal of Pediatrics. 2004;145(3):312-6.
6	木村 2014	木村修，古川泰三，樋口恒司，竹内雄毅，文野誠久，青井重善, 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　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.

CQ5 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Kimura 2013	Kimura O, Furukawa T, Higuchi K, Takeuchi Y, Fumino S, Aoi S, et al. Impact of our new protocol on the outcome of the neonates with congenital diaphragmatic hernia. Pediatric Surgery International. 2013;29(4):335-9.
2	Puligandla 2015	Puligandla PS, Grabowski J, Austin M, Hedrick H, Renaud E, Arnold M, et al. Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee. J Pediatr Surg. 2015;50(11):1958-70.
3	Robertson 2017	Robertson JO, Criss CN, Hsieh LB, Matsuko N, Gish JS, Mon RA, et al. Steroid use for refractory hypotension in congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int. 2017;33(9):981-7.

CQ6 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Inamura 2014	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.

2	Kumar 2018	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.
3	Lawrence 2019	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.
4	Lawrence 2018	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.
5	Shiyanagi 2008	Shiyanagi S, Okazaki T, Shoji H, Shimizu T, Tanaka T, Takeda S, et al. Management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia: nitric oxide with prostaglandin-E1 versus nitric oxide alone. Pediatric Surgery International. 2008;24(10):1101-4.
6	Skarda 2015	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.
7	照井 2014	照井慶太，中田光政，吉田英生．出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略 当科における先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例に対する治療．日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014;50(1):84-6.
8	田附 2014	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.

CQ7 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Atkinson 1992	Atkinson JB, Poon MW. ECMO and the management of congenital diaphragmatic hernia with large diaphragmatic defects requiring a prosthetic patch. J Pediatr Surg. 1992;27(6):754-6.
2	Bailey 1989	Bailey PV, Connors RH, Tracy TF, Jr., Stephens C, Pennington DG, Weber TR. A critical analysis of extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia. Surgery. 1989;106(4):611-5; discussion 6.

3	D'Agostino 1995	D'Agostino JA, Bernbaum JC, Gerdes M, Schwartz IP, Coburn CE, Hirschl RB, et al. Outcome for infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: the first year. J Pediatr Surg. 1995;30(1):10-5.
4	UK 1996	UK Collaborative ECMO Trail Group . UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trail Group. Lancet. 1996;348(9020):75-82.
5	Heiss 1989	Heiss K, Manning P, Oldham KT, Coran AG, Polley TZ, Jr., Wesley JR, et al. Reversal of mortality for congenital diaphragmatic hernia with ECMO. Ann Surg. 1989;209(2):225-30.
6	Jancelewicz 2020	Jancelewicz T, Langham MR, Jr., Brindle ME, Stiles ZE, Lally PA, Dong L, et al. Survival Benefit Associated With the Use of Extracorporeal Life Support for Neonates With Congenital Diaphragmatic Hernia. Ann Surg. 2020.
7	Kays 1999	Kays DW, Langham MR, Jr., Ledbetter DJ, Talbert JL. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. Ann Surg. 1999;230(3):340-8; discussion 8-51.
8	Keshen 1997	Keshen TH, Gursoy M, Shew SB, Smith EO, Miller RG, Wearden ME, et al. Does extracorporeal membrane oxygenation benefit neonates with congenital diaphragmatic hernia? Application of a predictive equation. J Pediatr Surg. 1997;32(6):818-22.
9	Langham 1987	Langham MR, Jr., Krummel TM, Bartlett RH, Drucker DE, Tracy TF, Jr., Toomasian JM, et al. Mortality with extracorporeal membrane oxygenation following repair of congenital diaphragmatic hernia in 93 infants. J Pediatr Surg. 1987;22(12):1150-4.
10	Lessin 1995	Lessin MS, Thompson IM, Deprez MF, Cullen ML, Whittlesey GC, Klein MD. Congenital diaphragmatic hernia with or without extracorporeal membrane oxygenation: are we making progress? J Am Coll Surg. 1995;181(1):65-71.
11	McGahren 1997	McGahren ED, Mallik K, Rodgers BM. Neurological outcome is diminished in survivors of congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg. 1997;32(8):1216-20.
12	Montalva 2020	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.

13	Morini 2006	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.
15	Mugford 2008	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.
16	Nagaya 1993	Nagaya M, Tsuda M, Hiraiwa K, Akatsuka H. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): applications and results in patients with congenital diaphragmatic hernia. Pediatric Surgery International. 1993;8(4):294-7.
17	Okazaki 2003	Okazaki T, Kohno S, Hasegawa S, Urushihara N, Yoshida A, Kawano S, et al. Congenital diaphragmatic hernia: efficacy of ultrasound examination in its management. Pediatr Surg Int. 2003;19(3):176-9.
18	Redmond 1987	Redmond C, Heaton J, Calix J, Graves E, Farr G, Falterman K, et al. A correlation of pulmonary hypoplasia, mean airway pressure, and survival in congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg. 1987;22(12):1143-9.
19	Somaschini 1999	Somaschini M, Locatelli G, Salvoni L, Bellan C, Colombo A. Impact of new treatments for respiratory failure on outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia. Eur J Pediatr. 1999;158(10):780-4.
20	Stege 2003	Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics. 2003;112(3 Pt 1):532-5.
21	Staak 1995	Staak FH, de Haan AF, Geven WB, Doesburg WH, Festen C. Improving survival for patients with high-risk congenital diaphragmatic hernia by using extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg. 1995;30(10):1463-7.
22	Weber 1998	Weber TR, Kountzman B, Dillon PA, Silen ML. Improved survival in congenital diaphragmatic hernia with evolving therapeutic strategies. Arch Surg. 1998;133(5):498-502; discussion -3.
23	West 1992	West KW, Bengston K, Rescorla FJ, Engle WA, Grosfeld JL. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. Ann Surg. 1992;216(4):454-60; discussion 60-2.
24	Wilson 1997	Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. J Pediatr Surg. 1997;32(3):401-5.

25	Zalla 2015	Zalla JM, Stoddard GJ, Yoder BA. 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.

CQ8 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Breaux 1991	Breaux CW, Jr., Rouse TM, Cain WS, Georgeson KE. Improvement in survival of patients with congenital diaphragmatic hernia utilizing a strategy of delayed repair after medical and/or extracorporeal membrane oxygenation stabilization. Journal of Pediatric Surgery. 1991;26(3):333-6; discussion 6-8.
2	Cartlidge 1986	Cartlidge PH, Mann NP, Kapila L. Preoperative stabilisation in congenital diaphragmatic hernia. Archives of Disease in Childhood. 1986;61(12):1226-8.
3	Coughlin 1993	Coughlin JP, Drucker DE, Cullen ML, Klein MD. Delayed repair of congenital diaphragmatic hernia. American Surgeon. 1993;59(2):90-3.
4	Dao 2019	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. 2019.
5	de la Hunt 1996	de la Hunt MN, Madden N, Scott JE, Matthews JN, Beck J, Sadler C, et al. Is delayed surgery really better for congenital diaphragmatic hernia?: a prospective randomized clinical trial. Journal of Pediatric Surgery. 1996;31(11):1554-6.
6	Deeney 2018	Deeney S, Howley LW, Hodges M, Liechty KW, Marwan AI, Gien J, et al. Impact of Objective Echocardiographic Criteria for Timing of Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. J Pediatr. 2018;192:99-104.e4.
7	Delaplain 2019	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.
8	Desfrere 2000	Desfrere L, Jarreau PH, Dommergues M, Brunhes A, Hubert P, Nihoul-Fekete C, et al. Impact of delayed repair and elective high-frequency oscillatory ventilation on survival of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: first application of these strategies in the more "severe" subgroup of antenatally diagnosed newborns. Intensive Care Medicine. 2000;26(7):934-41.

9	Glenn 2019	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.
10	Golden 2017	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):125-31.
11	Hodgson 2000	Hodgson RE, Bosenberg AT, Hadley LG. Congenital diaphragmatic hernia repair--impact of delayed surgery and epidural analgesia. South African Journal of Surgery. 2000;38(2):31-4; discussion 4-5.
12	Hollinger 2014	Hollinger LE, Lally PA, Tsao K, Wray CJ, Lally KP. A risk-stratified analysis of delayed congenital diaphragmatic hernia repair: does timing of operation matter? Surgery. 2014;156(2):475-82.
13	Kamata 1998	Kamata S, Usui N, Ishikawa S, Okuyama H, Kitayama Y, Sawai T, et al. Prolonged preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation does not improve the outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Pediatric Surgery International. 1998;13(8):542-6.
14	Kays 2016	Kays DW, 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.
15	Kurosaki 1998	Kurosaki N, Ohbatake M, Ashizuka S, Hisamatsu T, Ayabe H, Fukuda M, et al. Acta Medica Nagasakiensia. 1998;43(1～2):55-7.
16	Langer 1988	Langer JC, Filler RM, Bohn DJ, Shandling B, Ein SH, Wesson DE, et al. Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia: is emergency operation necessary? Journal of Pediatric Surgery. 1988;23(8):731-4.
17	Moyer 2002	Moyer V, Moya F, Tibboel R, Losty P, Nagaya M, Lally KP. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002(3):CD001695.
18	Nakayama 1991	Nakayama DK, Motoyama EK, Tagge EM. Effect of preoperative stabilization on respiratory system compliance and outcome in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. Journal of Pediatrics. 1991;118(5):793-9.
19	Nawaz 1991	Nawaz A, Shawis R, Matta H, Jacobsz A, Al-Salem A. Congenital diaphragmatic hernia: The impact of preoperative stabilization on outcome. Annals of Saudi Medicine. 1999;19(6):541-3.

20	Nio 1994	Nio M, Haase G, Kennaugh J, Bui K, Atkinson JB. A prospective randomized trial of delayed versus immediate repair of congenital diaphragmatic hernia. Journal of Pediatric Surgery. 1994;29(5):618-21.
21	Okuyama 2002	Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, Ikegami R, Kamiyama M, et al. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. Journal of Pediatric Surgery. 2002;37(8):1188-90.
22	Okuyama 2017	Okuyama H, Usui N, Hayakawa M, Taguchi T. Appropriate timing of surgery for neonates with congenital diaphragmatic hernia: early or delayed repair? Pediatr Surg Int. 2017;33(2):133-8.
23	Partridge 2015	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.
24	Reickert 1996	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):766-72; discussion 72-3.
25	Robertson 2018	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):629-34.
26	Serrano 1998	Serrano P, Reyes G, Lugo-Vicente H. Congenital diaphragmatic hernia: mortality determinants in a Hispanic population. Puerto Rico Health Sciences Journal. 1998;17(4):317-21.
27	Steen 2019	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):50-4.
28	Wilson 1992	Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, O'Rourke PP, Vacanti JP. Delayed repair and preoperative ECMO does not improve survival in high-risk congenital diaphragmatic hernia. Journal of Pediatric Surgery. 1992;27(3):368-72; discussion 73-5.
29	Yamoto 2021	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.

30	今泉 1996	今泉了彦，平田彰業，松本正智，他．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.
31	大畠 1997	大畠雅之，連利博，毛利成昭，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.
32	岩崎 2002	岩崎稔，大浜用克，西寿治，山本弘，新開真人，新井宏雅，et al．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.

CQ9 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Al-Iede 2016	Al-Iede MM, Karpelowsky J, Fitzgerald DA. Recurrent diaphragmatic hernia: Modifiable and non-modifiable risk factors. Pediatr Pulmonol. 2016;51(4):394-401.
2	Chan 2014	Chan E, Wayne C, Nasr A. Minimally invasive versus open repair of Bochdalek hernia: a meta-analysis. J Pediatr Surg. 2014;49(5):694-9.
3	Cho 2009	Cho SD, Krishnaswami S, McKee JC, Zallen G, Silen ML, Bliss DW. Analysis of 29 consecutive thoracoscopic repairs of congenital diaphragmatic hernia in neonates compared to historical controls. Journal of Pediatric Surgery. 2009;44(1):80-6; discussion 6.
4	Costerus 2016	Costerus S, Zahn K, van de Ven K, Vlot J, Wessel L, Wijnen R. Thoracoscopic versus open repair of CDH in cardiovascular stable neonates. Surg Endosc. 2016;30(7):2818-24.
5	Criss 2018	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.
6	Gander 2011	Gander JW, Fisher JC, Gross ER, Reichstein AR, Cowles RA, Aspelund G, et al. Early recurrence of congenital diaphragmatic hernia is higher after thoracoscopic than open repair: a single institutional study. Journal of Pediatric Surgery. 2011;46(7):1303-8.
7	Gourlay 2009	Gourlay DM, Cassidy LD, Sato TT, Lal DR, Arca MJ. Beyond feasibility: a comparison of newborns undergoing thoracoscopic and open repair of congenital diaphragmatic hernias.[Erratum appears in J Pediatr Surg. 2009 Dec;44(12):2440]. Journal of Pediatric Surgery. 2009;44(9):1702-7.
8	He 2016	He QM, Zhong W, Zhang H, Li L, Wang Z, Tan Y, et al. Standardized Indications to Assist in the Safe Thoracoscopic Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2016;26(5):399-403.

9	Inoue 2016	Inoue M, Uchida K, Otake K, Nagano Y, Mori K, Hashimoto K, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia with countermeasures against reported complications for safe outcomes comparable to laparotomy. Surg Endosc. 2016;30(3):1014-9.
10	Keijzer 2010	Keijzer R, van de Ven C, Vlot J, Sloots C, Madern G, Tibboel D, et al. Thoracoscopic repair in congenital diaphragmatic hernia: patching is safe and reduces the recurrence rate. Journal of Pediatric Surgery. 2010;45(5):953-7.
11	McHoney 2010	McHoney M, Giacomello L, Nah SA, De Coppi P, Kiely EM, Curry JI, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: intraoperative ventilation and recurrence. Journal of Pediatric Surgery. 2010;45(2):355-9.
12	Nam 2013	Nam SH, Cho MJ, Kim DY, Kim SC. Shifting from laparotomy to thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: early experience. World Journal of Surgery. 2013;37(11):2711-6.
13	Okawada 2021	Okawada M, Ohfuji S, Yamoto M, Urushihara N, Terui K, Nagata K, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: findings of a multicenter study in Japan. Surg. 2021;51(10):1694-702.
14	Okazaki 2015	Okazaki T, Okawada M, Koga H, Miyano G, Doi T, Ogasawara Y, 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;31(10):899-904.
15	Putnam 2017	Putnam LR, Tsao K, Lally KP, Blakely ML, Jancelewicz T, Lally PA, et al. Minimally Invasive vs Open Congenital Diaphragmatic Hernia Repair: Is There a Superior Approach? J Am Coll Surg. 2017;224(4):416-22.
16	Qin 2019	Qin J, Ren Y, Ma D. A comparative study of thoracoscopic and open surgery of congenital diaphragmatic hernia in neonates. Journal of cardiothoracic surgery. 2019;14(1):118.
17	Schlager 2018	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.
18	Tanaka 2013	Tanaka T, Okazaki T, Fukatsu Y, Okawada M, Koga H, Miyano G, et al. Surgical intervention for congenital diaphragmatic hernia: open versus thoracoscopic surgery. Pediatric Surgery International. 2013;29(11):1183-6.

19	Terui 2015	Terui K, Nagata K, Ito M, Yamoto M, Shiraishi M, Taguchi T, et al. Surgical approaches for neonatal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Surg Int. 2015;31(10):891-7.
20	Tsao 2011	Tsao K, Lally PA, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. Journal of Pediatric Surgery. 2011;46(6):1158-64.
21	Tyson 2017	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.
22	Zani 2017	Zani A, Lamas-Pinheiro R, Paraboschi I, King SK, Wolinska J, Zani-Ruttenstock E, et al. Intraoperative acidosis and hypercapnia during thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia/tracheoesophageal fistula. Paediatr Anaesth. 2017;27(8):841-8.
23	Zani-Ruttenstock 2019	Zani-Ruttenstock E, Zani A, Eaton S, Fecteau A. First Population-Based Report of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia: 30-Day Outcomes from the American College of Surgeons National Quality Improvement Program. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2019;29(1):62-7.
24	Zhu 2016	Zhu Y, Wu Y, Pu Q, Ma L, Liao H, Liu L. Minimally invasive surgery for congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis. Hernia. 2016;20(2):297-302.

CQ10 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Abramov 2020	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	Ali 2019	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.
3	Alonso 2017	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 pediatrica : organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica. 2017;30(4):175-9.

4	Antiel 2017	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.
5	Aydın 2020	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.
6	Aydın 2019	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.
7	Barrière 2018	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.
8	Bevilacqua 2015	Bevilacqua F, Morini F, Zaccara A, Valfrè 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.
9	Bogusz 2020	Bogusz B, Mol A, Zgraj O, Górecki W. The application of the percutaneous suturing technique in thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia. Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University. 2020;29(8):967-70.
10	Bojanić 2016	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.
11	Bojanić 2017	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.
12	Church 2018	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.
13	Criss 2018	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.

14	Danzer 2018a	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. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2018;19(1):64-74.
15	Danzer 2018b	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. Journal of autism and developmental disorders. 2018;48(6):2112-21.
16	Danzer 2017	Danzer E, Hoffman C, D'Agostino JA, Gerdes M, Bernbaum J, Antiel RM, et al. Neurodevelopmental outcomes at 5years of age in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2017;52(3):437-43.
17	Dewberry 2019	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.
18	Escarcega 2018	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.
19	Esposito 2017	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.
20	Gien 2017	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.
21	Haliburton 2017	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.
22	Heiwegen 2020	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.
23	Janssen 2018	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.

24	Kamran 2018	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.
25	Kraemer 2018	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. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2018;19(5):e219-e26.
26	Lauriti 2018	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.
27	Leeuwen 2017	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).
28	Levesque 2019	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.
29	Long 2019	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. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2019;104(6):F643-f7.
30	Maier 2011	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.
31	Morandi 2019	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 diagnosis and therapy. 2019;46(5):296-305.
32	Morsberger 2019	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.
33	Pruitt 2020	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.

34	Schlager 2018	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.
35	Shieh 2017	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.
36	Takayasu 2016	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.
37	Toussaint-Duyster 2019	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.
38	Tsuda 2017	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.
39	Turchetta 2011	Turchetta A, Fintini D, Cafiero 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	Tyson 2017	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.
41	Valfre 2011	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. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2011;21(3):154-8.
42	Van Ginderdeuren 2017	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.

43	Verla 2020	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.
44	Vu 2017	Vu LT, McFarland C, Bratton B, Lee H. Closer Look at the Nutritional Outcomes of Patients After Primary Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2017;65(2):237-41.
45	Zanini 2018	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. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2018;28(6):502-7.
46	中村 2009	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.
47	伊藤 2012	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.
48	千馬 2019	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, et al. 【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.
49	右田 2018	右田美里, 渡邉稔彦, 竹添豊志子, 前田健一, 高橋正貴, 大野通暢, et al. 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.
50	奥山 2010	奥山宏臣, 北野良博, 斉藤真梨, 臼井規朗, 森川信行, 増本幸二, et al. 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.
51	奥村 2017	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.
52	山本 2010	山本悦代, 小杉恵, 小林美智子, 野瀬恵介, 窪田昭男, 白石淳, et al. 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.

53	新美 2000	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.
54	木村 2014	木村修，古川泰三，樋口恒司，竹内雄毅，文野誠久，青井重善, 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　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.
55	武 2012	武浩志，北河徳彦，望月響子，湊雅嗣，臼井秀仁，大澤絵都子, et al.【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.
56	永田 2012	永田公二，手柴理沙，江角元史郎，木下義晶，増本幸二，藤田恭之, 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.
57	藤村 2015	藤村晶子，君付隆，松本希，柴田修明，玉江昭裕，大橋充, et al. 先天性横隔膜ヘルニアと難聴．耳鼻と臨床. 2015;61(1):9-14.
58	近藤 2019	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.
59	鎌田 2004	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.
60	鎌田 2010	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.

CQ11 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Bouchghoul 2021	Bouchghoul H, Dumery G, Russo FM, Cordier AG, Le Sache N, Debeer A, et al. Optimal gestational age at delivery for congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2021;57(6):968-73.
2	Burgos 2017	Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: optimal mode of delivery? Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2017;37(2):134-8.

3	Frenckner 2007	Frenckner BP, Lally PA, Hintz SR, Lally KP. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: how should the babies be delivered? J Pediatr Surg. 2007;42(9):1533-8.
4	Munim 2013	Munim S, Maheen H, Zainab G, Fatima S. Fetal outcome of cases with diaphragmatic hernia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(14):1439-42.
5	Safavi 2010	Safavi A, Lin Y, Skarsgard ED. Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network. J Pediatr Surg. 2010;45(12):2334-9.
6	石川 2010	石川 浩, 川滝 元, 左合 治, 北野 良, 林 聡, 中村 知, et al. 胎児診断された胎児形態異常の長期的予後からみた至適分娩時期 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. 2010;46(4):1070-2.

CQ12 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Bouchghoul 2021	Bouchghoul H, Dumery G, Russo FM, Cordier AG, Le Sache N, Debeer A, et al. Optimal gestational age at delivery for congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2021;57(6):968-73.
2	Danzer 2016	Danzer E, Gerdes M, D'Agostino JA, Bernbaum J, Hoffman C, Herkert LM, et al. Younger gestational age is associated with increased risk of adverse neurodevelopmental outcome during infancy in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2016;51(7):1084-90.
3	Kawanishi 2021	Kawanishi Y, Endo M, Fujii M, Masuda T, Usui N, Nagata K, et al. Optimal timing of delivery for pregnancies with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a propensity-score analysis using the inverse probability of treatment weighting. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2021;41(8):1893-900.
4	Safavi 2010	Safavi A, Lin Y, Skarsgard ED. Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network. J Pediatr Surg. 2010;45(12):2334-9.

5	Stevens 2009	Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, Lally PA, Lally KP. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics. 2009;123(2):494-502.

CQ13 採用論文

No	文献 ID	書誌情報
1	Abramov 2020	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	Alfaraj 2011	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.
3	Arkovitz 2007	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.
4	Aspelund 2012	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.
5	Aydin 2019	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.
6	Basta 2016	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.
7	Büsing 2008	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.
8	Casaccia 2008	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.

9	Cruz-Martínez 2019	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.
10	Datin-Dorriere 2008	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	Fisher 2008	Fisher JC, Jefferson RA, Arkovitz MS, Stolar CJ. Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2008;43(2):373-9.
12	Gorincour 2005	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.
13	Hattori 2017	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. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2017;37(3):265-9.
14	Hedrick 2007	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.
15	Heling 2005	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2005;25(2):112-8.
16	Hsieh 2000	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 = Chinese medical journal; Free China ed. 2000;63(10):751-7.
17	Jani 2006	Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, Favre R, Gratacos E, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2006;27(1):18-22.

18	Jani 2007a	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;30(1):67-71.
19	Jani 2007b	Jani JC, Peralta CF, Ruano R, Benachi A, Done E, Nicolaides 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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;30(6):850-4.
20	Jani 2008a	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;31(1):37-40.
21	Jani 2008b	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;32(6):793-9.
22	Kastenholz 2016	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.
23	Kehl 2014	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.
24	Kido 2018	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.
25	Kitano 2005	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.

26	Laudy 2003	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.
27	Lusk 2015	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.
28	Nakata 2003	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;72(1):75-81.
29	Paek 2001	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.
30	Partridge 2016	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.
31	Petroze 2019	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.
32	Ruano 2012	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2012;39(1):42-9.
33	Ruano 2014	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014;43(6):662-9.
34	Schaible 2012a	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.

35	Schaible 2012b	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. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2012;13(1):66-71.
36	Sebastià 2015	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.
37	Skari 2002	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.
38	Snoek 2017	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.
39	Sperling 2018	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.
40	Straňák 2017	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.
41	Tsuda 2017	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.
42	Tsukimori 2008	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.
43	Usui 2007	Usui N, Okuyama H, Sawai T, Kamiyama M, Kamata S, Fukuzawa M. Relationship between L/T ratio and LHR in the prenatal assessment of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int. 2007;23(10):971-6.

44	Usui 2011	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.
45	Victoria 2012	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.
46	Victoria 2018	Victoria T, Danzer E, Oliver ER, Edgar JC, Iyoob 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.
47	Walsh 2000	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.
48	Wang 2018	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.
49	Weis 2018	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. European journal of radiology. 2018;105:148-52.
50	Yamoto 2021	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.

CQ2 不採用論文

No	書誌情報
1	Al-Jazaeri A. Repair of congenital diaphragmatic hernia under high-frequency oscillatory ventilation in high-risk patients: an opportunity for earlier repair while minimizing lung injury. Ann Saudi Med. 2014;34(6):499-502.
2	Amin R, Arca MJ. Feasibility of Non-invasive Neurally Adjusted Ventilator Assist After Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. J Pediatr Surg. 2019;54(3):434-8.
3	Attar MA, Dechert RE, Donn SM. Rescue high frequency ventilation for congenital diaphragmatic hernia. J Neonatal Perinatal Med. 2019;12(2):173-8.
4	Basiewicz-Slaczka E, Wołoszczuk-Gebicka B, Yaqoub S, Kamiński A. THE VALUE OF THE OXYGENATION INDEX IN THE PREDICTION OF POSTNATAL OUTCOME IN NEONATES WITH CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA. PRELIMINARY REPORT. Developmental period medicine. 2015;19(3 Pt 1):283-8.
5	Basurto D, Russo FM, Van der Veeken L, Van der Merwe J, Hooper S, Benachi A, et al. Prenatal diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;58:93-106.
6	Bevilacqua F, Morini F, Zaccara A, Valfrè L, Aufiero LR, Gentile S, et al. Does Ventilatory Time Retain Its Validity in Predicting Neurodevelopmental Outcome at Two Years of Age in High-Risk Congenital Diaphragmatic Hernia Survivors? Am J Perinatol. 2017;34(3):248-52.
7	Bevilacqua F, Morini F, Zaccara A, Valfrè 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.
8	Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia - a review. Maternal health, neonatology and perinatology. 2017;3:6.
9	Cochius-den Otter SCM, Horn-Oudshoorn EJJ, Allegaert K, DeKoninck PLJ, Peters NCJ, Cohen-Overbeek TE, et al. Routine Intubation in Newborns With Congenital Diaphragmatic Hernia. Pediatrics. 2020;146(4).
10	Conforti A, Giliberti P, Landolfo F, Valfrè L, Columbo C, Mondi V, et al. Effects of ventilation modalities on near-infrared spectroscopy in surgically corrected CDH infants. J Pediatr Surg. 2016;51(3):349-53.
11	Danzer E, Hedrick HL. Controversies in the management of severe congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med. 2014;19(6):376-84.
12	Dingeldein M. Congenital Diaphragmatic Hernia: Management & Outcomes. Advances in pediatrics. 2018;65(1):241-7.
13	Edipoglu IS, Celik F, Ozdogan T, Comert S, Guvenc BH. Anesthetic management of a neonate with congenital diaphragmatic hernia under high-frequency oscillatory ventilation. Clinics and practice. 2018;8(2):1057.

14	Farkouh-Karoleski C, Najaf T, Wynn J, Aspelund G, Chung WK, Stolar CJ, et al. A definition of gentle ventilation in congenital diaphragmatic hernia: a survey of neonatologists and pediatric surgeons. J Perinat Med. 2017;45(9):1031-8.
15	Foglia EE, Ades A, Hedrick HL, Rintoul N, Munson DA, Moldenhauer J, et al. Initiating resuscitation before umbilical cord clamping in infants with congenital diaphragmatic hernia: a pilot feasibility trial. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2020;105(3):322-6.
16	Guevorkian D, Mur S, Cavatorta E, Pognon L, Rakza T, Storme L. Lower Distending Pressure Improves Respiratory Mechanics in Congenital Diaphragmatic Hernia Complicated by Persistent Pulmonary Hypertension. J Pediatr. 2018;200:38-43.
17	H IJ, Breatnach C, Hoskote A, Greenough A, Patel N, Capolupo I, et al. Defining outcomes following congenital diaphragmatic hernia using standardised clinical assessment and management plan (SCAMP) methodology within the CDH EURO consortium. Pediatr Res. 2018;84(2):181-9.
18	Jancelewicz T, Brindle ME, Guner YS, Lally PA, Lally KP, Harting MT. Toward Standardized Management of Congenital Diaphragmatic Hernia: An Analysis of Practice Guidelines. The Journal of surgical research. 2019;243:229-35.
19	Khmour AY, Konduri GG, Sato TT, Uhing MR, Basir MA. Role of admission gas exchange measurement in predicting congenital diaphragmatic hernia survival in the era of gentle ventilation. J Pediatr Surg. 2014;49(8):1197-201.
20	Kim KN, Kim DW, Shim JC, Kim KS, Choi SL. Use of high-frequency oscillatory ventilation with inhaled nitric oxide in congenital diaphragmatic hernia, omphalocele, and patent ductus arteriosus. Korean journal of anesthesiology. 2014;67(Suppl):S91-3.
21	Kimura S, Toyoshima K, Shimokaze T, Hoshino R. Using airway resistance measurement to determine when to switch ventilator modes in congenital diaphragmatic hernia: a case report. BMC Pediatr. 2020;20(1):365.
22	Kumar VH. Current Concepts in the Management of Congenital Diaphragmatic Hernia in Infants. Indian J Surg. 2015;77(4):313-21.
23	Masahata K, Usui N, Nagata K, Terui K, Hayakawa M, Amari S, et al. Risk factors for pneumothorax associated with isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multicenter study. Pediatr Surg Int. 2020;36(6):669-77.
24	Morini F, Capolupo I, van Weteringen W, Reiss I. Ventilation modalities in infants with congenital diaphragmatic hernia. Semin Pediatr Surg. 2017;26(3):159-65.
25	Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. Clin Perinatol. 1996;23(4):873-87.
26	Pimenta J, Vaz Silva P, Pinto C, Dinis A, Carvalho L, de Castro O, et al. Improving outcome in congenital diaphragmatic hernia - experience of a tertiary center without ECMO. J Neonatal Perinatal Med. 2018;11(1):37-43.

27	Puligandla PS, Grabowski J, Austin M, Hedrick H, Renaud E, Arnold M, et al. Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee. J Pediatr Surg. 2015;50(11):1958-70.
28	Snoek KG, Capolupo I, Morini F, van Rosmalen J, Greenough A, van Heijst A, et al. Score for Neonatal Acute Physiology-II Predicts Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia Patients. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2016;17(6):540-6.
29	Snoek KG, Kraemer US, Ten Kate CA, Greenough A, van Heijst A, Capolupo I, et al. High-Sensitivity Troponin T and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Prediction of Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia: Results from a Multicenter, Randomized Controlled Trial. J Pediatr. 2016;173:245-9.e4.
30	Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, 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.
31	Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, et al. Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2014;24(1):31-8.
32	Wise AC, Boutin MA, Knodel EM, Proudfoot JA, Lane BP, Evans ML, et al. Heliox Adjunct Therapy for Neonates With Congenital Diaphragmatic Hernia. Respir Care. 2018;63(9):1147-53.
33	Wu Q, Liu J, Liu Y, Jiang Y. Management and experience of postural placement in postoperative mechanical ventilation of newborns. Annals of palliative medicine. 2020;9(4):1997-2002.
34	五石圭司.【小児の治療指針】新生児　先天性横隔膜ヘルニア. 小児科診療. 2014;77(増刊):921-3.
35	内藤喜樹，上塘正人. 注目の Topics　先天性横隔膜ヘルニア　先天性横隔膜ヘルニア. Fetal & Neonatal Medicine. 2015;7(2):65-9.
36	増本幸二，高安肇. 稀な肺疾患　先天性横隔膜ヘルニア. 呼吸. 2015;34(2):186-91.
37	奥山宏臣.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】手術時期　全国調査からみえてきた現状. 小児外科. 2016;48(5):475-80.
38	永田公二，和田桃子，岩中剛，江角元史郎，木下義晶，田口智章.【周産期救急の初期対応:そのポイントとピットフォール　胎児・新生児編】新生児編　疾患　いかに的確に対応するか　先天性横隔膜ヘルニア. 周産期医学. 2015;45(7):928-32.
39	永田公二.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】診療ガイドライン. 小児外科. 2016;48(5):515-22.
40	渡辺稔彦，大野通暢，佐藤かおり，高橋正貴，渕本康史，金森豊. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療成績と今後の課題. 日本小児外科学会雑誌. 2014;50(6):1011-6.

41	甘利昭一郎.【小児の治療指針】新生児　先天性横隔膜ヘルニア. 小児科診療. 2018;81(増刊):952-5.
42	甘利昭一郎.【検査から治療・ケアまで新生児の呼吸器疾患重症化予防・予後改善のプラスワン!】先天性横隔膜ヘルニア(CDH)　GV(gentle ventilation)を主体とした呼吸管理. Neonatal Care. 2018;31(1):46-51.
43	甘利昭一郎, 高橋重裕.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】患児の術前術後の管理　gentle ventilation について. 小児外科. 2016;48(5):458-62.
44	田口智章.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】治療の今後の課題. 小児外科. 2016;48(5):523-7.
45	田村正徳.【新生児の呼吸・循環管理】特徴的な新生児の疾患とは何だろう?　先天性横隔膜ヘルニアの呼吸・循環管理. 小児看護. 2018;41(12):1519-26.
46	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.
47	臼井規朗.【小児ヘルニア治療の現状と新展開】先天性横隔膜ヘルニア　治療の現状と新展開. 日本医事新報. 2016(4805):38-43.
48	臼井規朗. 横隔膜ヘルニアの現状と予後. 日本新生児成育医学会雑誌. 2017;29(1):13-6.
49	臼井規朗. 新生児先天性横隔膜ヘルニアの診療. 小児科. 2017;58(1):73-9.
50	臼井規朗. 横隔膜ヘルニアの現状と予後. 大阪母子医療センター雑誌. 2018;34(1):15-8.
51	臼井規朗.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】治療の現状　全国調査の結果から. 小児外科. 2016;48(5):433-7.
52	諫山哲哉.【検査から治療・ケアまで新生児の呼吸器疾患重症化予防・予後改善のプラスワン!】総論　呼吸窮迫症候群、慢性肺疾患、横隔膜ヘルニアの診断・管理とその変遷. Neonatal Care. 2018;31(1):8-13.

CQ3 不採用論文

No	書誌情報
1	Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015;132(21):2037-99.
2	Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Paediatr Respir Rev. 2015;16(3):157-61.
3	Campbell BT, Herbst KW, Briden KE, Neff S, Ruscher KA, Hagadorn JI. Inhaled nitric oxide use in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics. 2014;134(2):e420-6.

4	Cochius-den Otter S, Schaible T, Greenough A, van Heijst A, Patel N, Allegaert K, et al. The CoDiNOS trial protocol: an international randomised controlled trial of intravenous sildenafil versus inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary hypertension in neonates with congenital diaphragmatic hernia. BMJ Open. 2019;9(11):e032122.
5	Couzin J. Medicine. Desperate measures. Science. 2006;313(5789):904-7.
6	Finer N. Inhaled nitric oxide in neonates. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 1997;77(2):F81-4.
7	Gien J, Kinsella JP. Management of pulmonary hypertension in infants with congenital diaphragmatic hernia. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2016;36 Suppl 2:S28-31.
8	Greenough A. Inhaled nitric oxide in the neonatal period. Expert Opin Investig Drugs. 2000;9(7):1601-9.
9	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.
10	Herich K, Schaible T, Reinhard J, Rafat N, Otto C, Schleef R, et al. iNO Therapy in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia - Discrepancy between Widespread Use and Therapeutic Effects. Klin Padiatr. 2019;231(6):320-5.
11	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.
12	Lai MY, Chu SM, Lakshminrusimha S, Lin HC. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr neonatol. 2018;59(1):15-23.
13	Lawrence KM, Monos S, Adams S, Herkert L, Peranteau WH, Munson DA, et al. Inhaled Nitric Oxide Is Associated with Improved Oxygenation in a Subpopulation of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia and Pulmonary Hypertension. J Pediatr. 2020;219:167-72.
14	Losty PD. Congenital diaphragmatic hernia: where and what is the evidence? Semin Pediatr Surg. 2014;23(5):278-82.
15	Malowitz JR, Hornik CP, Laughon MM, Testoni D, Cotten CM, Clark RH, et al. Management Practice and Mortality for Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. Am J Perinatol. 2015;32(9):887-94.
16	Mariani G, Barefield ES, Carlo WA. The role of nitric oxide in the treatment of neonatal pulmonary hypertension. Curr Opin Pediatr. 1996;8(2):118-25.
17	McHoney M. Congenital diaphragmatic hernia, management in the newborn. Pediatr Surg Int. 2015;31(11):1005-13.
18	Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. Semin Perinatol. 2014;38(2):78-91.

19	Nakwan N, Jain S, Kumar K, Hosono S, Hammoud M, Elsayed YY, et al. An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn: incidence, etiology, diagnosis, treatment and outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(12):2032-7.
20	Novotny AM. The Use of Inhaled Nitric Oxide in Congenital Diaphragmatic Hernia. Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses. 2020.
21	Patry C, Hien S, Demirakca S, Reinhard J, Majorek M, Brade J, et al. Adjunctive therapies for treatment of severe respiratory failure in newborns. Klin Padiatr. 2015;227(1):28-32.
22	Pedersen J, Hedegaard ER, Simonsen U, Krüger M, Infanger M, Grimm D. Current and Future Treatments for Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(4):392-406.
23	Puligandla PS, Grabowski J, Austin M, Hedrick H, Renaud E, Arnold M, et al. Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee. J Pediatr Surg. 2015;50(11):1958-70.
24	Putnam LR, Tsao K, Morini F, Lally PA, Miller CC, Lally KP, et al. Evaluation of Variability in Inhaled Nitric Oxide Use and Pulmonary Hypertension in Patients With Congenital Diaphragmatic Hernia. JAMA pediatrics. 2016;170(12):1188-94.
25	Sahni R, Ameer X, Ohira-Kist K, Wung JT. Non-invasive inhaled nitric oxide in the treatment of hypoxemic respiratory failure in term and preterm infants. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2017;37(1):54-60.
26	Tiryaki S, Ozcan C, Erdener A. Initial oxygenation response to inhaled nitric oxide predicts improved outcome in congenital diaphragmatic hernia. Drugs in R&D. 2014;14(4):215-9.
27	Yang MJ, Fenton S, Russell K, Yost CC, Yoder BA. Left-sided congenital diaphragmatic hernia: can we improve survival while decreasing ECMO? Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2020;40(6):935-42.
28	Zhang YH, Wang J, Zhu Y, Yang ZJ, Xie LJ. [Effectiveness of nitric oxide inhalation combined with oral sildenafil for the treatment of serious congenital diaphragmatic hernia]. Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics. 2014;16(9):944-6.
29	下斗米諒，土田裕樹，平野伊津美，福士明里，川村竜季，本間祐平, et al. アイノベントの長期使用とトラブルを経験して．公益社団法人北海道臨床工学技士会会誌. 2016(26):41-2.
30	伊藤美春，早川昌弘.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】患児の術前術後の管理 呼吸循環系薬剤の使用法．小児外科. 2016;48(5):463-6.
31	永田公二.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】診療ガイドライン．小児外科. 2016;48(5):515-22.
32	照井慶太，中田光政，吉田英生．出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略　当科における先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例に対する治療．日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014;50(1):84-6.

33	稲村昇. 注目の Topics　先天性横隔膜ヘルニア　先天性横隔膜ヘルニアの循環管理. Fetal & Neonatal Medicine. 2015;7(2):75-81.
34	臼井規朗.【小児ヘルニア治療の現状と新展開】先天性横隔膜ヘルニア　治療の現状と新展開. 日本医事新報. 2016(4805):38-43.
35	臼井規朗. 新生児先天性横隔膜ヘルニアの診療. 小児科. 2017;58(1):73-9.
36	臼井規朗. 横隔膜ヘルニアの現状と予後. 大阪母子医療センター雑誌. 2018;34(1):15-8.
37	高橋一雅, 前場進治, 長谷川俊史.【小児の診療手技】麻酔・集中治療　NO 吸入療法. 小児科診療. 2019;82(増刊):76-9.

CQ4不採用論文

No	書誌情報
1	Cornette L, Mulder A, Debeer A, Malfilâtre G, Rigo V, Cools F, et al. Surfactant use in late preterm infants: a survey among Belgian neonatologists. Eur J Pediatr. 2020:1-8.
2	Group TCDHS. Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. J Pediatr Surg. 2001;36(1):141-5.
3	Hagadorn JI, Brownell EA, Herbst KW, Trzaski JM, Neff S, Campbell BT. Trends in treatment and in-hospital mortality for neonates with congenital diaphragmatic hernia. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2015;35(9):748-54.
4	Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart (British Cardiac Society). 2016;102 Suppl 2:ii49-56.
5	Keiser A, Bhandari V. The Role of Surfactant Therapy in Nonrespiratory Distress Syndrome Conditions in Neonates. Am J Perinatol. 2016;33(1):1-8.
6	Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. NeoReviews. 2015;16(12):e680-e92.
7	Long AM, Bunch KJ, Knight M, Kurinczuk JJ, Losty PD. Early population-based outcomes of infants born with congenital diaphragmatic hernia. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2018;103(6):F517-f22.
8	Marks KT, Landis MW, Lim FY, Haberman B, Kingma PS. Evaluation of Lung Injury in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. J Pediatr Surg. 2019;54(11):2443-7.
9	Morini F, Lally KP, Lally PA, Crisafulli RM, Capolupo I, Bagolan P. Treatment Strategies for Congenital Diaphragmatic Hernia: Change Sometimes Comes Bearing Gifts. Frontiers in pediatrics. 2017;5:195.
10	Moya FR, Lally KP, Moyer VA, Blakely ML. Surfactant for newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(6).

11	Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. Semin Perinatol. 2014;38(2):78-91.
12	Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. Clin Perinatol. 1996;23(4):873-87.
13	Patry C, Hien S, Demirakca S, Reinhard J, Majorek M, Brade J, et al. Adjunctive therapies for treatment of severe respiratory failure in newborns. Klin Padiatr. 2015;227(1):28-32.
14	Polin RA, Carlo WA. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. Pediatrics. 2014;133(1):156-63.
15	Sun B. Use of surfactant in pulmonary disorders in full-term infants. Curr Opin Pediatr. 1996;8(2):113-7.
16	Zani A, Eaton S, Puri P, Rintala R, Lukac M, Bagolan P, et al. International Survey on the Management of Congenital Diaphragmatic Hernia. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2016;26(1):38-46.
17	伊藤美春. 新生児先天性横隔膜ヘルニアの診断・管理 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの概説とともに. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2016;52(1):1-18.
18	伊藤美春, 早川昌弘.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】患児の術前術後の管理 呼吸循環系薬剤の使用法. 小児外科. 2016;48(5):463-6.
19	内藤喜樹, 上塘正人. 注目の Topics 先天性横隔膜ヘルニア 先天性横隔膜ヘルニア. Fetal & Neonatal Medicine. 2015;7(2):65-9.
20	桑島成子.【胸部の最新画像情報 2015】小児における片肺濃度上昇. 臨床放射線. 2015;60(1):41-8.
21	永田公二.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】診療ガイドライン. 小児外科. 2016;48(5):515-22.

CQ5 不採用論文

No	書誌情報
1	Couzin J. Medicine. Desperate measures. Science. 2006;313(5789):904-7.
2	Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. Semin Perinatol. 2016;40(3):160-73.
3	Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. Clin Perinatol. 1996;23(4):873-87.
4	Peek GJ, Elliott MJ. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics. 2004;113(6):1810-1.
5	Verla MA, Style CC, Olutoye OO. Prenatal intervention for the management of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int. 2018;34(6):579-87.

CQ6 不採用論文

No	書誌情報
1	Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015;132(21):2037-99.
2	Aljohani OA, Rao R, Mackie D, Haldeman S, Karamlou T. Combination of PGE1 and Pulmonary Vasodilator Therapy in Managing a Challenging Case of Severe PAH Secondary to CDH. World journal for pediatric & congenital heart surgery. 2020;11(4):525-7.
3	Avitabile CM, Vorhies EE, Ivy DD. Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in Children. Paediatr Drugs. 2020;22(2):123-47.
4	Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Paediatr Respir Rev. 2015;16(3):157-61.
5	Bialkowski A, Moenkemeyer F, Patel N. Intravenous sildenafil in the management of pulmonary hypertension associated with congenital diaphragmatic hernia. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2015;25(2):171-6.
6	Carpentier E, Mur S, Aubry E, Pognon L, Rakza T, Flamein F, et al. Safety and tolerability of subcutaneous treprostinil in newborns with congenital diaphragmatic hernia and life-threatening pulmonary hypertension. J Pediatr Surg. 2017;52(9):1480-3.
7	Cochius-den Otter S, Schaible T, Greenough A, van Heijst A, Patel N, Allegaert K, et al. The CoDiNOS trial protocol: an international randomised controlled trial of intravenous sildenafil versus inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary hypertension in neonates with congenital diaphragmatic hernia. BMJ Open. 2019;9(11):e032122.
8	Cochius-den Otter SCM, Kipfmueller F, de Winter BCM, Allegaert K, Tibboel D, Mueller A, et al. Pharmacokinetic modeling of intravenous sildenafil in newborns with congenital diaphragmatic hernia. European journal of clinical pharmacology. 2020;76(2):219-27.
9	Cohen JL, Nees SN, Valencia GA, Rosenzweig EB, Krishnan US. Sildenafil Use in Children with Pulmonary Hypertension. J Pediatr. 2019;205:29-34.e1.
10	Couzin J. Medicine. Desperate measures. Science. 2006;313(5789):904-7.
11	Foglia EE, Ades A, Hedrick HL, Rintoul N, Munson DA, Moldenhauer J, et al. Initiating resuscitation before umbilical cord clamping in infants with congenital diaphragmatic hernia: a pilot feasibility trial. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2020;105(3):322-6.
12	Gavotto A, Thomas F, Werner O, Moreau J, Amedro P. Use of Treprostinil in Pediatric Pulmonary Hypertension: Case Reports and Review of the Literature. J Cardiovasc Pharmacol. 2020;76(1):23-31.

13	Gien J, Kinsella JP. Management of pulmonary hypertension in infants with congenital diaphragmatic hernia. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2016;36 Suppl 2:S28-31.
14	Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart (British Cardiac Society). 2016;102 Suppl 2:ii49-56.
15	Jozefkowicz M, Haag DF, Mazzucchelli MT, Salgado G, Fariña D. Neonates Effects and Tolerability of Treprostinil in Hypertension with Persistent Pulmonary. Am J Perinatol. 2020;37(9):939-46.
16	Kashyap A, DeKoninck P, Crossley K, Thio M, Polglase G, Russo FM, et al. Antenatal Medical Therapies to Improve Lung Development in Congenital Diaphragmatic Hernia. Am J Perinatol. 2018;35(9):823-36.
17	Keller RL. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Vasodilators. Clin Perinatol. 2016;43(1):187-202.
18	Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper RK, Keller RL, Ivy DD, et al. The Left Ventricle in Congenital Diaphragmatic Hernia: Implications for the Management of Pulmonary Hypertension. J Pediatr. 2018;197:17-22.
19	Kipfmueller F, Schroeder L, Berg C, Heindel K, Bartmann P, Mueller A. Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Pulmonol. 2018;53(4):452-60.
20	Lai MY, Chu SM, Lakshminrusimha S, Lin HC. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr neonatol. 2018;59(1):15-23.
21	Lakshminrusimha S, Keszler M, Kirpalani H, Van Meurs K, Chess P, Ambalavanan N, et al. Milrinone in congenital diaphragmatic hernia - a randomized pilot trial: study protocol, review of literature and survey of current practices. Maternal health, neonatology and perinatology. 2017;3:27.
22	Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. Semin Perinatol. 2016;40(3):160-73.
23	Lavie-Nevo K, Harris KC, Ting JY. Use of sildenafil in an infant with persistent pulmonary hypertension secondary to lung and renal hypoplasia - a case report. BMC Pediatr. 2019;19(1):416.
24	Le Duc K, Mur S, Sharma D, Aubry E, Recher M, Rakza T, et al. Prostaglandin E1 in infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH) and life-threatening pulmonary hypertension. J Pediatr Surg. 2020;55(9):1872-8.
25	Losty PD. Congenital diaphragmatic hernia: where and what is the evidence? Semin Pediatr Surg. 2014;23(5):278-82.

26	Malowitz JR, Hornik CP, Laughon MM, Testoni D, Cotten CM, Clark RH, et al. Management Practice and Mortality for Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. Am J Perinatol. 2015;32(9):887-94.
27	Mears M, Yang M, Yoder BA. Is Milrinone Effective for Infants with Mild-to-Moderate Congenital Diaphragmatic Hernia? Am J Perinatol. 2020;37(3):258-63.
28	Mous DS, Buscop-van Kempen MJ, Wijnen RMH, Tibboel D, Rottier RJ. Changes in vasoactive pathways in congenital diaphragmatic hernia associated pulmonary hypertension explain unresponsiveness to pharmacotherapy. Respiratory research. 2017;18(1):187.
29	Mous DS, Kool HM, Burgisser PE, Buscop-van Kempen MJ, Nagata K, Boerema-de Munck A, et al. Treatment of rat congenital diaphragmatic hernia with sildenafil and NS-304, selexipag's active compound, at the pseudoglandular stage improves lung vasculature. American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology. 2018;315(2):L276-l85.
30	Mychaliska G, Bryner B, Dechert R, Kreutzman J, Becker M, Hirschl R. Safety and efficacy of perflubron-induced lung growth in neonates with congenital diaphragmatic hernia: Results of a prospective randomized trial. J Pediatr Surg. 2015;50(7):1083-7.
31	Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. Semin Perinatol. 2014;38(2):78-91.
32	Nakwan N, Jain S, Kumar K, Hosono S, Hammoud M, Elsayed YY, et al. An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn: incidence, etiology, diagnosis, treatment and outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(12):2032-7.
33	Okolo F, Zhang G, Rhodes J, Gittes GK, Potoka DA. Intra-Amniotic Sildenafil Treatment Promotes Lung Growth and Attenuates Vascular Remodeling in an Experimental Model of Congenital Diaphragmatic Hernia. Fetal diagnosis and therapy. 2020:1-13.
34	Patel N, Kipfmueller F. Cardiac dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: Pathophysiology, clinical assessment, and management. Semin Pediatr Surg. 2017;26(3):154-8.
35	Patel N, Massolo AC, Kipfmueller F. Congenital diaphragmatic hernia-associated cardiac dysfunction. Semin Perinatol. 2020;44(1):151168.
36	Patry C, Hien S, Demirakca S, Reinhard J, Majorek M, Brade J, et al. Adjunctive therapies for treatment of severe respiratory failure in newborns. Klin Padiatr. 2015;227(1):28-32.
37	Pedersen J, Hedegaard ER, Simonsen U, Krüger M, Infanger M, Grimm D. Current and Future Treatments for Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(4):392-406.
38	Pierro M, Thébaud B. Understanding and treating pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med. 2014;19(6):357-63.

39	Puligandla PS, Grabowski J, Austin M, Hedrick H, Renaud E, Arnold M, et al. Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee. J Pediatr Surg. 2015;50(11):1958-70.
40	Russo FM, Benachi A, Van Mieghem T, De Hoon J, Van Calsteren K, Annaert P, et al. Antenatal sildenafil administration to prevent pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia (SToP-PH): study protocol for a phase I/IIb placenta transfer and safety study. Trials. 2018;19(1):524.
41	Russo FM, Conings S, Allegaert K, Van Mieghem T, Toelen J, Van Calsteren K, et al. Sildenafil crosses the placenta at therapeutic levels in a dually perfused human cotyledon model. Am J Obstet Gynecol. 2018;219(6):619.e1-.e10.
42	Russo FM, Cunha M, Jimenez J, Lesage F, Eastwood MP, Toelen J, et al. Complementary Effect of Maternal Sildenafil and Fetal Tracheal Occlusion Improves Lung Development in the Rabbit Model of Congenital Diaphragmatic Hernia. Ann Surg. 2020.
43	Russo FM, De Coppi P, Allegaert K, Toelen J, van der Veeken L, Attilakos G, et al. Current and future antenatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(6):383-90.
44	Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, 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.
45	van der Veeken L, Russo FM, van der Merwe J, Basurto D, Sharma D, Nguyen T, et al. Antenatal management of congenital diaphragmatic hernia today and tomorrow. Minerva Pediatr. 2018;70(3):270-80.
46	Zhang YH, Wang J, Zhu Y, Yang ZJ, Xie LJ. [Effectiveness of nitric oxide inhalation combined with oral sildenafil for the treatment of serious congenital diaphragmatic hernia]. Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics. 2014;16(9):944-6.
47	Zhaorigetu S, Bair H, Jin D, Gupta VS, Pandit LM, Bryan RM, et al. Extracellular Vesicles Attenuate Nitrofen-Mediated Human Pulmonary Artery Endothelial Dysfunction: Implications for Congenital Diaphragmatic Hernia. Stem cells and development. 2020;29(15):967-80.
48	伊藤美春，早川昌弘.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】患児の術前術後の管理 呼吸循環系薬剤の使用法．小児外科. 2016;48(5):463-6.
49	木村修，古川泰三，樋口恒司，竹内雄毅，文野誠久，青井重善, 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　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.
50	渡辺稔彦，大野通暢，佐藤かおり，高橋正貴，渕本康史，金森豊．出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療成績と今後の課題．日本小児外科学会雑誌. 2014;50(6):1011-6.

51	照井慶太，中田光政，吉田英生．出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略　当科における先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例に対する治療．日本周産期・新生児医学会雑誌．2014;50(1):84-6.
52	甘利昭一郎．【小児の治療指針】新生児　先天性横隔膜ヘルニア．小児科診療．2018;81(増刊):952-5.
53	稲村昇．注目の Topics　先天性横隔膜ヘルニア　先天性横隔膜ヘルニアの循環管理．Fetal & Neonatal Medicine．2015;7(2):75-81.
54	臼井規朗．【小児ヘルニア治療の現状と新展開】先天性横隔膜ヘルニア　治療の現状と新展開．日本医事新報．2016(4805):38-43.
55	臼井規朗．新生児先天性横隔膜ヘルニアの診療．小児科．2017;58(1):73-9.

CQ7 不採用論文

No	書誌情報
1	Abdulhai S, Glenn IC, McNinch NL, Ponsky TA, Schlager A. Current Practices in the Management of Congenital Diaphragmatic Hernia Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of an International Survey of Pediatric Surgeons. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2018;28(5):606-9.
2	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.
3	Aggarwal S, Shanti C, Lelli J, Natarajan G. Prognostic utility of noninvasive estimates of pulmonary vascular compliance in neonates with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2019;54(3):439-44.
4	Al Baroudi S, Collaco JM, Lally PA, Harting MT, Jelin EB. Clinical features and outcomes associated with tracheostomy in congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Pulmonol. 2020;55(1):90-101.
5	Alibrahim OS, Heard CMB. Extracorporeal Life Support: Four Decades and Counting. Current anesthesiology reports. 2017;7(2):168-82.
6	Aljohani OA, Rao R, Mackie D, Haldeman S, Karamlou T. Combination of PGE1 and Pulmonary Vasodilator Therapy in Managing a Challenging Case of Severe PAH Secondary to CDH. World journal for pediatric & congenital heart surgery. 2020;11(4):525-7.
7	Altit G, Bhombal S, Van Meurs K, Tacy TA. Ventricular Performance is Associated with Need for Extracorporeal Membrane Oxygenation in Newborns with Congenital Diaphragmatic Hernia. J Pediatr. 2017;191:28-34.e1.
8	Apfeld JC, Kastenberg ZJ, Gibbons AT, Carmichael SL, Lee HC, Sylvester KG. Treating Center Volume and Congenital Diaphragmatic Hernia Outcomes in California. J Pediatr. 2020;222:146-53.e1.

9	Bailly DK, Reeder RW, Winder M, Barbaro RP, Pollack MM, Moler FW, et al. Development of the Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Prediction Model for Risk-Adjusting Mortality. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2019;20(5):426-34.
10	Bairdain S, Betit P, Craig N, Gauvreau K, Rycus P, Wilson JM, et al. Diverse Morbidity and Mortality Among Infants Treated with Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. Cureus. 2015;7(4):e263.
11	Barbaro RP, Bartlett RH, Chapman RL, Paden ML, Roberts LA, Gebremariam A, et al. Development and Validation of the Neonatal Risk Estimate Score for Children Using Extracorporeal Respiratory Support. J Pediatr. 2016;173:56-61.e3.
12	Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;1(1):Cd000399.
13	Bevilacqua F, Morini F, Zaccara A, Valfrè L, Aufiero LR, Gentile S, et al. Does Ventilatory Time Retain Its Validity in Predicting Neurodevelopmental Outcome at Two Years of Age in High-Risk Congenital Diaphragmatic Hernia Survivors? Am J Perinatol. 2017;34(3):248-52.
14	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.
15	Bokman CL, Tashiro J, Perez EA, Lasko DS, Sola JE. Determinants of survival and resource utilization for pediatric extracorporeal membrane oxygenation in the United States 1997-2009. J Pediatr Surg. 2015;50(5):809-14.
16	Boyle K, Felling R, Yiu A, Battarjee W, Schwartz JM, Salorio C, et al. Neurologic Outcomes After Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2018;19(8):760-6.
17	Burgos CM, Frenckner B, Fletcher-Sandersjöö A, Broman LM. Transport on extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia: A unique center experience. J Pediatr Surg. 2019;54(10):2048-52.
18	Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Prenatally versus postnatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia - Side, stage, and outcome. J Pediatr Surg. 2019;54(4):651-5.
19	Cairo SB, Arbuthnot M, Boomer LA, Dingeldein MW, Feliz A, Gadepalli S, et al. Controversies in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) utilization and congenital diaphragmatic hernia (CDH) repair using a Delphi approach: from the American Pediatric Surgical Association Critical Care Committee (APSA-CCC). Pediatr Surg Int. 2018;34(11):1163-9.
20	Campbell BT, Herbst KW, Briden KE, Neff S, Ruscher KA, Hagadorn JI. Inhaled nitric oxide use in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics. 2014;134(2):e420-6.

21	Cashen K, Reeder R, Dalton HJ, Berg RA, Shanley TP, Newth CJL, et al. Hyperoxia and Hypocapnia During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: Associations With Complications, Mortality, and Functional Status Among Survivors. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2018;19(3):245-53.
22	Chotzoglou E, Hedrick HL, Herkert LM, Goldshore MA, Rintoul NE, Panitch HB. Therapy at 30 days of life predicts lung function at 6 to 12 months in infants with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Pulmonol. 2020;55(6):1456-67.
23	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.
24	Corno AF, Faulkner GM, Harvey C. Extra-Corporeal Membrane Oxygenation for Neonatal Respiratory Support. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. 2020;32(3):553-9.
25	Cuestas J, Lohmann P, Hagan JL, Vogel AM, Fernandes CJ, Garcia-Prats JA. Mortality trends in neonatal ECMO for pulmonary hypoplasia: A review of the Extracorporeal Life Support Organization database from 1981 to 2016. J Pediatr Surg. 2020.
26	Dalton HJ, Garcia-Filion P, Holubkov R, Moler FW, Shanley T, Heidemann S, et al. Association of bleeding and thrombosis with outcome in extracorporeal life support. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2015;16(2):167-74.
27	Danzer E, Gerdes M, D'Agostino JA, Bernbaum J, Hoffman C, Herkert L, et al. Neurodevelopmental outcome at one year of age in congenital diaphragmatic hernia infants not treated with extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg. 2015;50(6):898-903.
28	Danzer E, Hedrick HL. Controversies in the management of severe congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med. 2014;19(6):376-84.
29	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. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2018;19(1):64-74.
30	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. 2019.
31	Dao DT, Patel N, Harting MT, Lally KP, Lally PA, Buchmiller TL. Early Left Ventricular Dysfunction and Severe Pulmonary Hypertension Predict Adverse Outcomes in "Low-Risk" Congenital Diaphragmatic Hernia. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of

	Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2020;21(7):637-46.
32	Delaplain PT, Ehwerhemuepha L, Nguyen DV, Di Nardo M, Jancelewicz T, Awan S, et al. The development of multiorgan dysfunction in CDH-ECMO neonates is associated with the level of pre-ECMO support. J Pediatr Surg. 2020;55(5):830-4.
33	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.
34	Delaplain PT, Jancelewicz T, Di Nardo M, Zhang L, Yu PT, Cleary JP, et al. Management preferences in ECMO mode for congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2019;54(5):903-8.
35	Delaplain PT, Yu PT, Ehwerhemuepha L, Nguyen DV, Jancelewicz T, Stein J, et al. Predictors of long ECMO runs for congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2020;55(6):993-7.
36	Delaplain PT, Zhang L, Chen Y, Nguyen DV, Di Nardo M, Cleary JP, et al. Cannulating the contraindicated: effect of low birth weight on mortality in neonates with congenital diaphragmatic hernia on extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg. 2017;52(12):2018-25.
37	Dennett KV, Fligor BJ, Tracy S, Wilson JM, Zurakowski D, Chen C. Sensorineural hearing loss in congenital diaphragmatic hernia survivors is associated with postnatal management and not defect size. J Pediatr Surg. 2014;49(6):895-9.
38	Dolscheid-Pommerich RC, Kreuzer A, Graeff I, Stoffel-Wagner B, Mueller A, Kipfmueller F. Haematopoietic alterations in neonates with congenital diaphragmatic hernia receiving extracorporeal membrane oxygenation support. Annals of clinical biochemistry. 2019;56(2):247-52.
39	Engle WA, West KW, Hocutt GA, Pallotto EK, Haney B, Keith RJ, et al. Adult Outcomes After Newborn Respiratory Failure Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2017;18(1):73-9.
40	Gaffar S, Ellini AR, Ahmad I, Chen Y, Ashrafi AH. Left ventricular cardiac output is a reliable predictor of extracorporeal life support in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2019;39(5):648-53.
41	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.

42	Glenn IC, Abdulhai S, McNinch NL, Lally PA, Ponsky TA, Schlager A. Evaluating the utility of the "late ECMO repair": a congenital diaphragmatic hernia study group investigation. Pediatr Surg Int. 2018;34(7):721-6.
43	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):125-31.
44	Gonzalez KW, Dalton BG, Weaver KL, Sherman AK, St Peter SD, Snyder CL. Effect of timing of cannulation on outcome for pediatric extracorporeal life support. Pediatr Surg Int. 2016;32(7):665-9.
45	Grover TR, Rintoul NE, Hedrick HL. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia. Semin Perinatol. 2018;42(2):96-103.
46	Guner YS, Delaplain PT, Zhang L, Di Nardo M, Brogan TV, Chen Y, et al. Trends in Mortality and Risk Characteristics of Congenital Diaphragmatic Hernia Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation. ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992). 2019;65(5):509-15.
47	Guner YS, Harting MT, Fairbairn K, Delaplain PT, Zhang L, Chen Y, et al. Outcomes of infants with congenital diaphragmatic hernia treated with venovenous versus venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A propensity score approach. J Pediatr Surg. 2018;53(11):2092-9.
48	Guner YS, Nguyen DV, Zhang L, Chen Y, Harting MT, Rycus P, et al. Development and Validation of Extracorporeal Membrane Oxygenation Mortality-Risk Models for Congenital Diaphragmatic Hernia. ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992). 2018;64(6):785-94.
49	Hagadorn JI, Brownell EA, Herbst KW, Trzaski JM, Neff S, Campbell BT. Trends in treatment and in-hospital mortality for neonates with congenital diaphragmatic hernia. Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association. 2015;35(9):748-54.
50	Heindel K, Holdenrieder S, Patel N, Bartmann P, Schroeder L, Berg C, et al. Early postnatal changes of circulating N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Early Hum Dev. 2020;146:105049.
51	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.
52	Henríquez-Henríquez M, Kattan J, Chang M, Pizarro I, Faunes M, Martinez C, et al. Blood component usage during extracorporeal membrane oxygenation: experience in 98 patients at a Latin-American tertiary hospital. The International journal of artificial organs. 2014;37(3):233-40.
53	Henzler C, Zöllner FG, Weis M, Zimmer F, Schoenberg SO, Zahn K, et al. Cerebral Perfusion After Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia with Common Carotid Artery Occlusion After ECMO Therapy. In Vivo. 2017;31(4):557-64.

54	Hollinger LE, Lally PA, Tsao K, Wray CJ, Lally KP. A risk-stratified analysis of delayed congenital diaphragmatic hernia repair: does timing of operation matter? Surgery. 2014;156(2):475-82.
55	Hung WT, Huang SC, Mazloum DE, Lin WH, Yang HH, Chou HC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for neonatal congenital diaphragmatic hernia: The initial single-center experience in Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. 2017;116(5):333-9.
56	Inamura N, Usui N, Okuyama H, Nagata K, Kanamori Y, Fujino Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia in Japan. Pediatr Int. 2015;57(4):682-6.
57	Inamura N, Usui N, Okuyama H, Nagata K, Kanamori Y, Fujino Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia in Japan. Pediatr Int. 2015;57(4):682-6.
58	Jackson HT, Oyetunji TA, Thomas A, Oyetunji AO, Hamrick M, Nadler EP, et al. The impact of leukoreduced red blood cell transfusion on mortality of neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation. The Journal of surgical research. 2014;192(1):6-11.
59	Jancelewicz T, Brindle ME, Guner YS, Lally PA, Lally KP, Harting MT. Toward Standardized Management of Congenital Diaphragmatic Hernia: An Analysis of Practice Guidelines. The Journal of surgical research. 2019;243:229-35.
60	Jancelewicz T, Brindle ME, Harting MT, Tolley EA, Langham MR, Jr., Lally PA, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Risk Stratification in Newborns with Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH). J Pediatr Surg. 2018;53(10):1890-5.
61	Jancelewicz T, Paton EA, Jones J, Weems MF, Lally PA, Langham MR, Jr. Risk-stratification enables accurate single-center outcomes assessment in congenital diaphragmatic hernia (CDH). J Pediatr Surg. 2019;54(5):932-6.
62	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.
63	Kadir D, Lilja HE. Risk factors for postoperative mortality in congenital diaphragmatic hernia: a single-centre observational study. Pediatr Surg Int. 2017;33(3):317-23.
64	Kays DW. ECMO in CDH: Is there a role? Semin Pediatr Surg. 2017;26(3):166-70.
65	Kays DW, Islam S, Perkins JM, Larson SD, Taylor JA, Talbert JL. Outcomes in the physiologically most severe congenital diaphragmatic hernia (CDH) patients: Whom should we treat? J Pediatr Surg. 2015;50(6):893-7.
66	Kays DW, Islam S, Richards DS, Larson SD, Perkins JM, Talbert JL. Extracorporeal life support in patients with congenital diaphragmatic hernia: how long should we treat? J Am Coll Surg. 2014;218(4):808-17.

67	Kays DW, 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.
68	Keene S, Grover TR, Murthy K, Pallotto EK, Brozanski B, Gien J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and bloodstream infection in congenital diaphragmatic hernia. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2019;39(10):1384-91.
69	Kim AG, Mon R, Karmakar M, Lally PA, Hirschl RB, Mychaliska GB, et al. Predicting lethal pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia (CDH): Institutional experience combined with CDH registry outcomes. J Pediatr Surg. 2020.
70	Kim F, Bernbaum J, Connelly J, Gerdes M, Hedrick H, Hoffman C, et al. Survival and Developmental Outcomes of Neonates Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation: A 10-year Single Center Experience. J Pediatr. 2020.
71	Kipfmueller F, Schroeder L, Melaku T, Geipel A, Berg C, Gembruch U, et al. Prediction of ECMO and Mortality in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia Using the SNAP-II Score. Klin Padiatr. 2019;231(6):297-303.
72	Kuok CM, Tsao PN, Chen CY, Chou HC, Hsieh WS, Huang SC, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support in Neonates: A Single Medical Center Experience in Taiwan. Pediatr neonatol. 2017;58(4):355-61.
73	Larsen PP, Kipfmueller F, Holz FG, Reutter H, Müller A, Krohne TU. Retinal findings in neonates with congenital diaphragmatic hernia and extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg. 2020;55(7):1292-5.
74	Larsen UL, Jepsen S, Strøm T, Qvist N, Toft P. Congenital diaphragmatic hernia presenting with symptoms within the first day of life; outcomes from a non-ECMO centre in Denmark. BMC Pediatr. 2020;20(1):196.
75	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).
76	Leeuwen L, Schiller RM, Rietman AB, van Rosmalen J, Wildschut ED, Houmes RJM, et al. Risk Factors of Impaired Neuropsychologic Outcome in School-Aged Survivors of Neonatal Critical Illness. Crit Care Med. 2018;46(3):401-10.
77	Leeuwen L, Walker K, Halliday R, Karpelowsky J, Fitzgerald DA. Growth in children with congenital diaphragmatic hernia during the first year of life. J Pediatr Surg. 2014;49(9):1363-6.
78	Lin N, Flibotte J, Licht DJ. Neuromonitoring in the neonatal ECMO patient. Semin Perinatol. 2018;42(2):111-21.
79	Ma L, Zou P, Lv J, Wang Z, Xia B, Lin T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia: how to begin? Minerva Pediatr. 2020.

80	Madderom MJ, Schiller RM, Gischler SJ, van Heijst AF, Tibboel D, Aarsen FK, et al. Growing Up After Critical Illness: Verbal, Visual-Spatial, and Working Memory Problems in Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation Survivors. Crit Care Med. 2016;44(6):1182-90.
81	Malowitz JR, Hornik CP, Laughon MM, Testoni D, Cotten CM, Clark RH, et al. Management Practice and Mortality for Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. Am J Perinatol. 2015;32(9):887-94.
82	McHoney M, Hammond P. Role of ECMO in congenital diaphragmatic hernia. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2018;103(2):F178-f81.
83	Mesas Burgos C, Öst E, Ehrén H, Frenckner B. Educational level and socioeconomic status in patients born with congenital diaphragmatic hernia: A population-based study. J Pediatr Surg. 2020.
84	Mesas Burgos C, Öst E, Frenckner B. Re-ECMO for congenital diaphragmatic hernia: Is it worth the effort? J Pediatr Surg. 2020.
85	Mok YH, Lee JH, Cheifetz IM. Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation: Update on Management Strategies and Long-Term Outcomes. Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses. 2016;16(1):26-36.
86	Morini F, Lally KP, Lally PA, Crisafulli RM, Capolupo I, Bagolan P. Treatment Strategies for Congenital Diaphragmatic Hernia: Change Sometimes Comes Bearing Gifts. Frontiers in pediatrics. 2017;5:195.
87	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.
88	Murphy HJ, Cahill JB, Twombley KE, Annibale DJ, Kiger JR. Implementing a practice change: early initiation of continuous renal replacement therapy during neonatal extracorporeal life support standardizes care and improves short-term outcomes. Journal of Artificial Organs. 2018;21(1):76-85.
89	Murthy K, Pallotto EK, Gien J, Brozanski BS, Porta NF, Zaniletti I, et al. Predicting death or extended length of stay in infants with congenital diaphragmatic hernia. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2016;36(8):654-9.
90	Nasr VG, Faraoni D, DiNardo JA, Thiagarajan RR. Association of Hospital Structure and Complications With Mortality After Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2016;17(7):684-91.
91	Nolan H, Aydin E, Frischer JS, Peiro JL, Rymeski B, Lim FY. Hemorrhage after on-ECMO repair of CDH is equivalent for muscle flap and prosthetic patch. J Pediatr Surg. 2019;54(10):2044-7.

92	Okulu E, Atasay FB, Tunç G, Akduman H, Erdeve Ö, Arsan S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in neonates: a single center experience in Turkey. Turkish journal of medical sciences. 2018;48(2):223-30.
93	Oluyomi-Obi T, Kuret V, Puligandla P, Lodha A, Lee-Robertson H, Lee K, et al. Antenatal predictors of outcome in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia (CDH). J Pediatr Surg. 2017;52(5):881-8.
94	Öst E, Frenckner B, Nisell M, Burgos CM, Öjmyr-Joelsson M. Health-related quality of life in children born with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int. 2018;34(4):405-14.
95	Öst E, Joelsson M, Burgos CM, Frenckner B. Self-assessed physical health among children with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int. 2016;32(5):493-503.
96	Öst E, Nisell M, Burgos CM, Frenckner B, Öjmyr-Joelsson M. Behavioral, emotional and social functioning in children born with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int. 2018;34(6):653-61.
97	Partridge EA, Bridge C, Donaher JG, Herkert LM, Grill E, Danzer E, et al. Incidence and factors associated with sensorineural and conductive hearing loss among survivors of congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2014;49(6):890-4; discussion 4.
98	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.
99	Patel MJ, Bell CS, Lally KP, Lally PA, Katakam LI. Lowest PaCO2 on the first day of life predicts mortality and morbidity among infants with congenital diaphragmatic hernia. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2019;39(2):229-36.
100	Patel N, Lally PA, Kipfmueller F, Massolo AC, Luco M, Van Meurs KP, et al. Ventricular Dysfunction Is a Critical Determinant of Mortality in Congenital Diaphragmatic Hernia. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(12):1522-30.
101	Patry C, Hien S, Demirakca S, Reinhard J, Majorek M, Brade J, et al. Adjunctive therapies for treatment of severe respiratory failure in newborns. Klin Padiatr. 2015;227(1):28-32.
102	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.
103	Phillips RC, Shahi N, Leopold D, Levek C, Shirek G, Hilton S, et al. Thromboelastography-guided management of coagulopathy in neonates with congenital diaphragmatic hernia supported by extracorporeal membrane oxygenation. Pediatr Surg Int. 2020;36(9):1027-33.
104	Pierog A, Aspelund G, Farkouh-Karoleski C, Wu M, Kriger J, Wynn J, et al. Predictors of low weight and tube feedings in children with congenital diaphragmatic hernia at 1 year of age. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2014;59(4):527-30.

105	Prabhu S, Mattke AC, Anderson B, McBride C, Cooke L, Karl T, et al. Repair of congenital diaphragmatic hernia during extracorporeal life support: experience with six neonates. ANZ J Surg. 2016;86(9):711-6.
106	Prine KB, Goracke K, Rubarth LB. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the NICU. Neonatal network : NN. 2015;34(3):183-8.
107	Puligandla PS, Grabowski J, Austin M, Hedrick H, Renaud E, Arnold M, et al. Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee. J Pediatr Surg. 2015;50(11):1958-70.
108	Radhakrishnan R, Merhar S, Meinzen-Derr J, Haberman B, Lim FY, Burns P, et al. Correlation of MRI Brain Injury Findings with Neonatal Clinical Factors in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. AJNR American journal of neuroradiology. 2016;37(9):1745-51.
109	Rafat N, Schaible T. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Congenital Diaphragmatic Hernia. Frontiers in pediatrics. 2019;7:336.
110	Reiterer F, Resch E, Haim M, Maurer-Fellbaum U, Riccabona M, Zobel G, et al. Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation Due to Respiratory Failure: A Single Center Experience Over 28 Years. Frontiers in pediatrics. 2018;6:263.
111	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):629-34.
112	Ryan A, Gilhooley M, Patel N, Reynolds BC. Prevalence of Acute Kidney Injury in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia. Neonatology. 2020;117(1):88-94.
113	Salas AA, Bhat R, Dabrowska K, Leadford A, Anderson S, Harmon CM, et al. The value of Pa(CO2) in relation to outcome in congenital diaphragmatic hernia. Am J Perinatol. 2014;31(11):939-46.
114	Salas GL, Arbio MS, Rodas SB, Domínguez ED, Goldsmit GS, Fariña DM. Ten years of the neonatal respiratory extracorporeal membrane oxygenation program in an Argentinian public hospital. Archivos argentinos de pediatria. 2020;118(4):258-64.
115	Schaible T, Reineke J, Gortner L, Monz D, Schaffelder R, Tutdibi E. Are Cytokines Useful Biomarkers to Determine Disease Severity in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia? Am J Perinatol. 2017;34(7):648-54.
116	Schiller RM, H IJ, Madderom MJ, Rietman AB, Smits M, van Heijst AFJ, et al. Neurobiologic Correlates of Attention and Memory Deficits Following Critical Illness in Early Life. Crit Care Med. 2017;45(10):1742-50.
117	Schiller RM, Madderom MJ, Reuser JJ, Steiner K, Gischler SJ, Tibboel D, et al. Neuropsychological Follow-up After Neonatal ECMO. Pediatrics. 2016;138(5).

118	Schiller RM, Madderom MJ, van Rosmalen J, van Heijst AFJ, de Blaauw I, Utens E, et al. Working Memory Training Following Neonatal Critical Illness: A Randomized Controlled Trial. Crit Care Med. 2018;46(7):1158-66.
119	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.
120	Sekhon MK, Fenton SJ, Yoder BA. Comparison of early postnatal prediction models for survival in congenital diaphragmatic hernia. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2019;39(5):654-60.
121	Shah SM, Kays DW, Ghazarian SR, Karl TR, Alexander P, Sznycer-Taub N, et al. Eighteen years of paediatric extracorporeal membrane oxygenation and ventricular assist devices: insight regarding late outcomes. Cardiology in the young. 2018;28(11):1316-22.
122	Sheikh F, Akinkuotu A, Clark SJ, Zamora IJ, Cass DL, Olutoye O, et al. Assessment of quality of life outcomes using the pediatric quality of life inventory survey in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia patients. J Pediatr Surg. 2016;51(4):545-8.
123	Shieh HF, Barnewolt CE, Wilson JM, Zurakowski D, Connolly SA, Estroff JA, et al. Percent predicted lung volume changes on fetal magnetic resonance imaging throughout gestation in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2017;52(6):933-7.
124	Snoek KG, Greenough A, van Rosmalen J, Capolupo I, Schaible T, Ali K, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia: 10-Year Evaluation of Survival, Extracorporeal Membrane Oxygenation, and Foetoscopic Endotracheal Occlusion in Four High-Volume Centres. Neonatology. 2018;113(1):63-8.
125	Song AY, Chen HA, Chapman R, Govindarajan A, Upperman JS, Burke RV, et al. Utilization patterns of extracorporeal membrane oxygenation in neonates in the United States 1997-2012. J Pediatr Surg. 2017;52(10):1681-7.
126	Soni S, Moldenhauer JS, Rintoul N, Adzick NS, Hedrick HL, Khalek N. Perinatal Outcomes in Fetuses Prenatally Diagnosed with Congenital Diaphragmatic Hernia and Concomitant Lung Lesions: A 10-Year Review. Fetal diagnosis and therapy. 2020;47(8):630-5.
127	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):50-4.
128	Style CC, Olutoye OO, Verla MA, Lopez KN, Vogel AM, Lau PE, et al. Fetal echocardiography (ECHO) in assessment of structural heart defects in congenital diaphragmatic hernia patients: Is early postnatal ECHO necessary for ECMO candidacy? J Pediatr Surg. 2019;54(5):920-4.
129	Teo WY, Sriram B, Alim AA, Ruan X, Rajadurai VS. A single-center observational study on congenital diaphragmatic hernia: Outcome, predictors of mortality and experience from a tertiary perinatal center in Singapore. Pediatr neonatol. 2020;61(4):385-92.

130	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.
131	Toussaint-Duyster LCC, van der Cammen-van Zijp MHM, Spoel M, Tiddens H, Tibboel D, Wijnen RMH, et al. Lung function in school-aged congenital diaphragmatic hernia patients; a longitudinal evaluation. Pediatr Pulmonol. 2019;54(8):1257-66.
132	Turek JW, Nellis JR, Sherwood BG, Kotagal M, Mesher AL, Thiagarajan RR, et al. Shifting Risks and Conflicting Outcomes-ECMO for Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia in the Modern Era. J Pediatr. 2017;190:163-8.e4.
133	Vaja R, Bakr A, Sharkey A, Joshi V, Faulkner G, Westrope C, et al. The use of extracorporeal membrane oxygenation in neonates with severe congenital diaphragmatic hernia: a 26-year experience from a tertiary centre. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2017;52(3):552-7.
134	van der Cammen-van Zijp MH, Janssen AJ, Raets MM, van Rosmalen J, Govaert P, Steiner K, et al. Motor performance after neonatal extracorporeal membrane oxygenation: a longitudinal evaluation. Pediatrics. 2014;134(2):e427-35.
135	van der Cammen-van Zijp MH, Spoel M, Laas R, Hop WC, de Jongste JC, Tibboel D, et al. Exercise capacity, daily activity, and severity of fatigue in term born young adults after neonatal respiratory failure. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2014;24(1):144-51.
136	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.
137	von Bahr V, Fridén J, Kalzén H, Hultman J, Palmér KP, Frenckner B. [Good long-term survival after ECMO treatment]. Lakartidningen. 2015;112.
138	Wang X, Li B, Ma Y, Zhang H. 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.
139	Wang Y, Honeyford K, Aylin P, Bottle A, Giuliani S. One-year outcomes for congenital diaphragmatic hernia. BJS open. 2019;3(3):305-13.
140	Wehrmann M, Patel SS, Haxel C, Cassidy C, Howley L, Cuneo B, et al. Implications of Atrial-Level Shunting by Echocardiography in Newborns with Congenital Diaphragmatic Hernia. J Pediatr. 2020;219:43-7.
141	Weis M, Zoellner FG, Hagelstein C, Schoenberg SO, Zahn K, Schaible T, et al. Lung Perfusion MRI After Congenital Diaphragmatic Hernia Repair in 2-Year-Old Children With and Without Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. AJR Am J Roentgenol. 2016;206(6):1315-20.

142	Wightman A, Bradford MC, Symons J, Brogan TV. Impact of Kidney Disease on Survival in Neonatal Extracorporeal Life Support. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2015;16(6):576-82.
143	Wild KT, Hedrick HL, Rintoul NE. Reconsidering ECMO in Premature Neonates. Fetal diagnosis and therapy. 2020:1-6.
144	Winkler MM, Weis M, Henzler C, Weiß C, Kehl S, Schoenberg SO, et al. [MRI-Based Ratio of Fetal Lung to Body Volume as New Prognostic Marker for Chronic Lung Disease in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia]. Klin Padiatr. 2017;229(2):67-75.
145	Wright T, Filbrun A, Bryner B, Mychaliska G. Predictors of early lung function in patients with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2014;49(6):882-5.
146	Yang MJ, Fenton S, Russell K, Yost CC, Yoder BA. Left-sided congenital diaphragmatic hernia: can we improve survival while decreasing ECMO? Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2020;40(6):935-42.
147	Yu PT, Jen HC, Rice-Townsend S, Guner YS. The role of ECMO in the management of congenital diaphragmatic hernia. Semin Perinatol. 2020;44(1):151166.
148	Zani-Ruttenstock E, Zani A, Eaton S, Fecteau A. First Population-Based Report of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia: 30-Day Outcomes from the American College of Surgeons National Quality Improvement Program. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2019;29(1):62-7.
149	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, et al.【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.
150	永田公二.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】診療ガイドライン．小児外科. 2016;48(5):515-22.
151	矢本真也，照井慶太，永田公二，伊藤美春，白石真之，福本弘二, et al.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】ECMO の役割．小児外科. 2016;48(5):470-4.
152	臼井規朗.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】治療の現状　全国調査の結果から. 小児外科. 2016;48(5):433-7.
153	臼井規朗.【小児にかかわる診療ガイドライン】新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン．小児外科. 2017;49(8):810-4.

CQ8 不採用論文

No	書誌情報

1	Abdulhai S, Glenn IC, McNinch NL, Ponsky TA, Schlager A. Current Practices in the Management of Congenital Diaphragmatic Hernia Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of an International Survey of Pediatric Surgeons. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2018;28(5):606-9.
2	Aite L, Bevilacqua F, Zaccara A, La Sala E, Gentile S, Bagolan P. Seeing Their Children in Pain: Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder in Mothers of Children with an Anomaly Requiring Surgery at Birth. Am J Perinatol. 2016;33(8):770-5.
3	Basurto D, Russo FM, Van der Veeken L, Van der Merwe J, Hooper S, Benachi A, et al. Prenatal diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;58:93-106.
4	Beaumier CK, Beres AL, Puligandla PS, Skarsgard ED. Clinical characteristics and outcomes of patients with right congenital diaphragmatic hernia: A population-based study. J Pediatr Surg. 2015;50(5):731-3.
5	Chatziioannidis I, Mouravas V, Babatseva E. When is the appropriate timing of surgical repair for congenital diaphragmatic hernia? Hippokratia. 2014;18(4):381.
6	Chen D, Hu Y, Wu Y, Li X. [Risk factors of death in newborns with congenital diaphragmatic hernia]. Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Zhejiang University Medical sciences. 2019;48(1):83-8.
7	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. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2018;19(1):64-74.
8	Delaplain PT, Yu PT, Ehwerhemuepha L, Nguyen DV, Jancelewicz T, Stein J, et al. Predictors of long ECMO runs for congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2020;55(6):993-7.
9	Desai AA, Ostlie DJ, Juang D. Optimal timing of congenital diaphragmatic hernia repair in infants on extracorporeal membrane oxygenation. Semin Pediatr Surg. 2015;24(1):17-9.
10	Glenn IC, Abdulhai S, McNinch NL, Lally PA, Ponsky TA, Schlager A. Evaluating the utility of the "late ECMO repair": a congenital diaphragmatic hernia study group investigation. Pediatr Surg Int. 2018;34(7):721-6.
11	Harting MT, Hollinger L, Tsao K, Putnam LR, Wilson JM, Hirschl RB, et al. Aggressive Surgical Management of Congenital Diaphragmatic Hernia: Worth the Effort?: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. Ann Surg. 2018;267(5):977-82.
12	He QM, Zhong W, Zhang H, Li L, Wang Z, Tan Y, et al. Standardized Indications to Assist in the Safe Thoracoscopic Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2016;26(5):399-403.

13	Jani P, Bidarkar SS, Walker K, Halliday R, Badawi N, Cohen RC. Right-sided congenital diaphragmatic hernia: A tertiary centre's experience over 25 years. J Neonatal Perinatal Med. 2014;7(1):39-45.
14	Laje P, Hedrick HL, Flake AW, Adzick NS, Peranteau WH. Delayed abdominal closure after congenital diaphragmatic hernia repair. J Pediatr Surg. 2016;51(2):240-3.
15	McHoney M. Congenital diaphragmatic hernia, management in the newborn. Pediatr Surg Int. 2015;31(11):1005-13.
16	McHoney M, Hammond P. Role of ECMO in congenital diaphragmatic hernia. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2018;103(2):F178-f81.
17	Mychaliska G, Bryner B, Dechert R, Kreutzman J, Becker M, Hirschl R. Safety and efficacy of perflubron-induced lung growth in neonates with congenital diaphragmatic hernia: Results of a prospective randomized trial. J Pediatr Surg. 2015;50(7):1083-7.
18	Obatake M, Yamane Y, Yoshida T, Taura Y, Nagayasu T. Thoracoscopic repair of neonatal congenital diaphragmatic hernia. Acta Medica Nagasakiensia. 2016;60(3):125-8.
19	Parikh DH, Rasiah SV. Congenital lung lesions: Postnatal management and outcome. Semin Pediatr Surg. 2015;24(4):160-7.
20	Patel N, Massolo AC, Kipfmueller F. Congenital diaphragmatic hernia-associated cardiac dysfunction. Semin Perinatol. 2020;44(1):151168.
21	Prabhu S, Mattke AC, Anderson B, McBride C, Cooke L, Karl T, et al. Repair of congenital diaphragmatic hernia during extracorporeal life support: experience with six neonates. ANZ J Surg. 2016;86(9):711-6.
22	Puligandla PS, Grabowski J, Austin M, Hedrick H, Renaud E, Arnold M, et al. Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee. J Pediatr Surg. 2015;50(11):1958-70.
23	Putnam LR, Gupta V, Tsao K, Davis CF, Lally PA, Lally KP, et al. Factors associated with early recurrence after congenital diaphragmatic hernia repair. J Pediatr Surg. 2017;52(6):928-32.
24	Tan YW, Ali K, Andradi G, Sasidharan L, Greenough A, Davenport M. Prognostic value of the oxygenation index to predict survival and timing of surgery in infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2019;54(8):1567-72.
25	Vaja R, Bakr A, Sharkey A, Joshi V, Faulkner G, Westrope C, et al. The use of extracorporeal membrane oxygenation in neonates with severe congenital diaphragmatic hernia: a 26-year experience from a tertiary centre. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2017;52(3):552-7.
26	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. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2011;21(3):154-8.
27	Van der Veeken L, Russo FM, De Catte L, Gratacos E, Benachi A, Ville Y, et al. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion and reestablishment of fetal airways for congenital diaphragmatic hernia. Gynecol Surg. 2018;15(1):9.
28	Wang H, Liu X, Wang H, Hu Y, Wu Y. [Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: a report of 47 cases]. Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Zhejiang University Medical sciences. 2018;47(3):283-8.
29	Yunes A, Luco M, Pattillo JC. Early versus late surgical correction in congenital diaphragmatic hernia. Medwave. 2017;17(9):e7081.
30	Zani A, Zani-Ruttenstock E, Pierro A. Advances in the surgical approach to congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med. 2014;19(6):364-9.
31	奥山宏臣.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】手術時期 全国調査からみえてきた現状. 小児外科. 2016;48(5):475-80.
32	新井真理.【小児内視鏡手術:脾摘および縫合による技術審査に向けて】横隔膜ヘルニア 腹腔鏡下縫合法. 小児外科. 2016;48(4):391-4.
33	新井真理, 岩中督.【プロが見せる手術シリーズ(3):難易度の高い肝・胆・膵・脾・横隔膜手術】腹腔鏡下横隔膜ヘルニア手術. 小児外科. 2013;45(11):1243-7.
34	木村修, 古川泰三, 樋口恒司, 竹内雄毅, 文野誠久, 青井重善, 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 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.
35	正畠和典, 臼井規朗.【私の施設の術前・術後管理(IC から退院指導まで)】先天性横隔膜ヘルニア. 小児外科. 2018;50(10):990-4.
36	稲村昇.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】循環動態を考慮した早期手術. 小児外科. 2016;48(5):481-7.
37	迫田晃子, 松藤凡.【胸部外科緊急手術の up to date】縦隔・胸壁・横隔膜疾患 先天性横隔膜ヘルニア. 胸部外科. 2015;68(8):676-83.

CQ9 不採用論文

No	書誌情報
1	Ağalar C, Atila K, Arslan N, Derici ZS, Bora S. Adult morgagni hernia: a single center experience of 5 cases and review of literature. Turkish journal of surgery. 2019;35(4):321-4.
2	Al-Salem AH, Zamakhshary M, Al Mohaidly M, Al-Qahtani A, Abdulla MR, Naga MI. Congenital Morgagni's hernia: a national multicenter study. J Pediatr Surg. 2014;49(4):503-7.
3	Arevalo G, Harris K, Sadiq A, Calin ML, Nasri B, Singh K. Repair of Morgagni Hernia in Adults with Primary Closure and Mesh Placement: First Robotic Experience. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2017;27(5):529-32.

4	Aydin Y, Altuntas B, Ulas AB, Daharli C, Eroglu A. Morgagni hernia: transabdominal or transthoracic approach? Acta Chir Belg. 2014;114(2):131-5.
5	Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;1(1):Cd000399.
6	Barroso C, Correia-Pinto J. Perioperative Complications of Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2018;28(2):141-7.
7	Barroso C, Correia-Pinto J. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: review of the results. Minerva Pediatr. 2018;70(3):281-8.
8	Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, Thyoka M, Garriboli M, Brierley J, et al. Hypercapnia and acidosis during open and thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: results of a pilot randomized controlled trial. Ann Surg. 2013;258(6):895-900.
9	Bogusz B, Mol A, Zgraj O, Górecki W. The application of the percutaneous suturing technique in thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia. Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University. 2020;29(8):967-70.
10	Bruns NE, Glenn IC, McNinch NL, Arps K, Ponsky TA, Schlager A. Approach to Recurrent Congenital Diaphragmatic Hernia: Results of an International Survey. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2016;26(11):925-9.
11	Burgmeier C, Schier F. Hemodynamic effects of thoracoscopic surgery in neonates with cardiac anomalies. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2014;24(4):265-7.
12	Clifton MS, Wulkan ML. Congenital Diaphragmatic Hernia and Diaphragmatic Eventration. Clin Perinatol. 2017;44(4):773-9.
13	Costerus S, Vlot J, van Rosmalen J, Wijnen R, Weber F. Effects of Neonatal Thoracoscopic Surgery on Tissue Oxygenation: A Pilot Study on (Neuro-) Monitoring and Outcomes. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2019;29(2):166-72.
14	Davenport M, Rothenberg SS, Crabbe DC, Wulkan ML. The great debate: open or thoracoscopic repair for oesophageal atresia or diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2015;50(2):240-6.
15	Davis LM, Hawkinson EK, Barsness KA. The evolution of design: a novel thoracoscopic diaphragmatic hernia repair simulator. Studies in health technology and informatics. 2014;196:89-95.
16	De Bie F, Suply E, Verbelen T, Vanstraelen S, Debeer A, Cross K, et al. Early surgical complications after congenital diaphragmatic hernia repair by thoracotomy vs. laparotomy: A bicentric comparison. J Pediatr Surg. 2020;55(10):2105-10.

17	Dingemann C, Ure B, Dingemann J. Thoracoscopic procedures in pediatric surgery: what is the evidence? European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2014;24(1):14-9.
18	Ergun E, Gollu G, Ates U, Sozduyar S, Jafarov A, Bahadir K, et al. Laparoscopic assisted anterior transabdominal wall closure using loop suture removing technique in Morgagni hernia: safe and easy method. Pediatr Surg Int. 2020;36(6):679-85.
19	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.
20	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.
21	Fujishiro J, Ishimaru T, Sugiyama M, Arai M, Suzuki K, Kawashima H, et al. Minimally invasive surgery for diaphragmatic diseases in neonates and infants. Surg Today. 2016;46(7):757-63.
22	Fujishiro J, Ishimaru T, Sugiyama M, Arai M, Suzuki K, Kawashima H, et al. Minimally invasive surgery for diaphragmatic diseases in neonates and infants. Surg. 2016;46(7):757-63.
23	Golden J, Barry WE, Jang G, Nguyen N, Bliss D. Pediatric Morgagni diaphragmatic hernia: a descriptive study. Pediatr Surg Int. 2017;33(7):771-5.
24	Guelfand Ch M, Santos MM, Olivos PM, García Larraín I. [Minimally invasive surgery in newborns weighing less than 2,500 g]. Revista chilena de pediatria. 2014;85(1):64-7.
25	Guerreso K, Howard B, Parel R. Laparoscopic Approach to Morgagni Hernias. The American surgeon. 2017;83(7):e216-8.
26	He Q, Zhong W, Wang Z, Yan B, Xie X, Yu J. Simple and safe thoracoscopic repair of neonatal congenital diaphragmatic hernia by a new modified knot-tying technique. Hernia. 2019;23(6):1275-8.
27	Hosokawa T, Yamada Y, Takahashi H, Tanami Y, Sato Y, Ishimaru T, et al. Postnatal Ultrasound to Determine the Surgical Strategy for Congenital Diaphragmatic Hernia. J Ultrasound Med. 2019;38(9):2347-58.
28	Huang JS, Lau CT, Wong WY, Tao Q, Wong KK, Tam PK. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: two centres' experience with 60 patients. Pediatr Surg Int. 2015;31(2):191-5.
29	Jackson HT, Shah SR, Hathaway E, Nadler EP, Amdur RL, McGue S, et al. Evaluating the impact of a minimally invasive pediatric surgeon on hospital practice: comparison of two children's hospitals. Surg Endosc. 2016;30(6):2281-7.

30	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.
31	Kiblawi R, Zoeller C, Zanini A, Ure BM, Dingemann J, Kuebler JF, et al. Video-Assisted Thoracoscopic or Conventional Thoracic Surgery in Infants and Children: Current Evidence. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2020.
32	Lacher M, St Peter SD, Laje P, Harmon CM, Ure B, Kuebler JF. Thoracoscopic CDH Repair--A Survey on Opinion and Experience Among IPEG Members. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015;25(11):954-7.
33	Lamas-Pinheiro R, Pereira J, Carvalho F, Horta P, Ochoa A, Knoblich M, et al. Minimally invasive repair of Morgagni hernia - A multicenter case series. Revista portuguesa de pneumologia. 2016;22(5):273-8.
34	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.
35	Li B, Chen BW, Wang QS, Wang BY. Thoracoscopic Repair of Diaphragmatic Hernia in Infants: A New Modification of the Technique. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2016;26(6):519-23.
36	Li B, Li ST, Chen WB, Xia SL, Zhang FN, Sun CX. Thoracoscopic Repair by Simplified Mattress Sutures for Diaphragmatic Hernia in the Neonate When No Posterolateral Diaphragmatic Rim Exists. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2019;29(5):710-3.
37	Lim L, Gilyard SM, Sydorak RM, Lau ST, Yoo EY, Shaul DB. Minimally Invasive Repair of Pediatric Morgagni Hernias Using Transfascial Sutures with Extracorporeal Knot Tying. The Permanente journal. 2019;23.
38	Lishuang M, Yandong W, Shuli L, Cuiru F, Yue Z, Ying W, et al. A comparison of clinical outcomes between endoscopic and open surgery to repair neonatal diaphragmatic hernia. Journal of minimal access surgery. 2017;13(3):182-7.
39	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. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2019;104(6):F643-f7.
40	Meng-Meng T, Xue-Jun X, Xiao-Hong B. Clinical effects of warmed humidified carbon dioxide insufflation in infants undergoing major laparoscopic surgery. Medicine (Baltimore). 2019;98(27):e16151.

41	Obata S, Ieiri S, Uemura M, Jimbo T, Souzaki R, Matsuoka N, et al. An Endoscopic Surgical Skill Validation System for Pediatric Surgeons Using a Model of Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015;25(9):775-81.
42	Obatake M, Yamane Y, Yoshida T, Taura Y, Nagayasu T. Thoracoscopic repair of neonatal congenital diaphragmatic hernia. Acta Medica Nagasakiensia. 2016;60(3):125-8.
43	Okazaki T, Okawada M, Koga H, Miyano G, Doi T, Ogasawara Y, et al. Congenital diaphragmatic hernia in neonates: factors related to failure of thoracoscopic repair. Pediatr Surg Int. 2016;32(10):933-7.
44	Petrosyan M, Shah AA, Chahine AA, Guzzetta PC, Sandler AD, Kane TD. Congenital paraesophageal hernia: Contemporary results and outcomes of laparoscopic approach to repair in symptomatic infants and children. J Pediatr Surg. 2019;54(7):1346-50.
45	Pierro A. Hypercapnia and acidosis during the thoracoscopic repair of oesophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2015;50(2):247-9.
46	Podgaetz E, Diaz I, Andrade RS. To Sink the Lifted: Selection, Technique, and Result of Laparoscopic Diaphragmatic Plication for Paralysis or Eventration. The Thoracic and cardiovascular surgeon. 2016;64(8):631-40.
47	Putnam LR, Gupta V, Tsao K, Davis CF, Lally PA, Lally KP, et al. Factors associated with early recurrence after congenital diaphragmatic hernia repair. J Pediatr Surg. 2017;52(6):928-32.
48	Rattan KN, Singh J, Dalal P. Diagnostic challenges in late-presenting congenital diaphragmatic hernia: a 16-year experience from tertiary care centre in North India. Trop Doct. 2019;49(2):138-41.
49	Romnek MJ, Diefenbach K, Tumin D, Tobias JD, Kim S, Thung A. Postoperative Clinical Course and Opioid Consumption Following Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia: Open Versus Thoracoscopic Techniques. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2020;30(5):590-5.
50	Sakoda A, Matsufuji H. [Current Management of Congenital Diaphragmatic Hernia]. Kyobu Geka. 2015;68(8):676-83.
51	Schneider A, Becmeur F. Pediatric thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernias. Journal of visualized surgery. 2018;4:43.
52	Tan YW, Banerjee D, Cross KM, De Coppi P, Blackburn SC, Rees CM, et al. Morgagni hernia repair in children over two decades: Institutional experience, systematic review, and meta-analysis of 296 patients. J Pediatr Surg. 2018;53(10):1883-9.
53	Târcoveanu E, Georgescu Ş, Vasilescu A, Andronic D, Dănilă N, Lupaşcu C, et al. Laparoscopic Management in Morgagni Hernia - Short Series and Review of Literature. Chirurgia (Bucur). 2018;113(4):551-7.

54	Vandewalle RJ, Yalcin S, Clifton MS, Wulkan ML. Biologic Mesh Underlay in Thoracoscopic Primary Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia Confers Reduced Recurrence in Neonates: A Preliminary Report. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2019;29(10):1212-5.
55	Wall JK, Sinclair TJ, Kethman W, Williams C, Albanese C, Sylvester KG, et al. Advanced minimal access surgery in infants weighing less than 3kg: A single center experience. J Pediatr Surg. 2018;53(3):503-7.
56	Wang H, Liu X, Wang H, Hu Y, Wu Y. [Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: a report of 47 cases]. Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Zhejiang University Medical sciences. 2018;47(3):283-8.
57	Weaver KL, Baerg JE, Okawada M, Miyano G, Barsness KA, Lacher M, et al. A Multi-Institutional Review of Thoracoscopic Congenital Diaphragmatic Hernia Repair. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2016;26(10):825-30.
58	Young MC, Saddoughi SA, Aho JM, Harmsen WS, Allen MS, Blackmon SH, et al. Comparison of Laparoscopic Versus Open Surgical Management of Morgagni Hernia. The Annals of thoracic surgery. 2019;107(1):257-61.
59	Yousef Y, Lemoine C, St-Vil D, Emil S. Congenital paraesophageal hernia: The Montreal experience. J Pediatr Surg. 2015;50(9):1462-6.
60	Yuan M, Li F, Xu C, Fan X, Xiang B, Huang L, et al. Thoracoscopic Treatment of Late-Presenting Congenital Diaphragmatic Hernia in Infants and Children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2019;29(1):77-81.
61	Yuan M, Xu C, Xiang B, Huang L, Jiang X, Yang G. [OBSERVATION OF EFFECTIVENESS OF THORACOSCOPIC SURGERY FOR LATEPRESENTING CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA]. Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery. 2016;30(5):590-3.
62	Zani A, Zani-Ruttenstock E, Pierro A. Advances in the surgical approach to congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med. 2014;19(6):364-9.
63	下野隆一. 注目の Topics 先天性横隔膜ヘルニア 先天性横隔膜ヘルニアの診断・治療 温故知新. Fetal & Neonatal Medicine. 2015;7(2):70-4.
64	世川修.【小児外科疾患ディベート対決(第 2 回戦:手術術式)】横隔膜ヘルニア修復術 腹腔鏡. 小児外科. 2018;50(3):219-24.
65	世川修.【技術認定取得医が解説する高難度内視鏡外科手術】先天性横隔膜ヘルニア手術(腹腔鏡). 小児外科. 2019;51(4):337-41.
66	井上幹大, 長野由佳, 松下航平, 大竹耕平, 内田恵一.【小児内視鏡手術:脾摘および縫合による技術審査に向けて】横隔膜ヘルニア 胸腔鏡下縫合法. 小児外科. 2016;48(4):388-90.
67	大畠雅之, 山根裕介, 田浦康明, 小坂太一郎, 永安武. 新生児に対する鏡視下手術. 長崎医学会雑誌. 2014;89(1):19-26.

68	岡和田学，石井惇也.【小児外科疾患ディベート対決(第 2 回戦:手術術式)】横隔膜ヘルニア修復術　胸腔鏡. 小児外科. 2018;50(3):225-30.
69	岡崎任晴，岡和田学，山高篤行.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】内視鏡手術の適応と現状. 小児外科. 2016;48(5):494-8.
70	岡崎任晴，矢内俊裕. 先天性横隔膜ヘルニアにおける周術期呼吸管理の変遷、内視鏡手術の適応と注意点や工夫　胸腔鏡手術例が増加. 術中呼吸管理や高い再発率が課題. 日本医事新報. 2017(4860):57-8.
71	永田公二.【小児外科臨床研究の基本と展望】先天性横隔膜ヘルニア. 小児外科. 2020;52(7):718-22.
72	永田公二.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】診療ガイドライン. 小児外科. 2016;48(5):515-22.
73	田口智章.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】治療の今後の課題. 小児外科. 2016;48(5):523-7.
74	田口智章，永田公二，木下義晶.【胎児期・新生児期外科治療の進歩】新生児外科治療　日本の現状. 周産期医学. 2013;43(12):1509-17.
75	石橋広樹.【技術認定取得医が解説する高難度内視鏡外科手術】先天性横隔膜ヘルニア手術(胸腔鏡). 小児外科. 2019;51(4):331-5.
76	福澤宏明，梶原啓資，鮫島由友，河原仁守，磯野香織，前田貢作.【小児外科における消化器内視鏡外科手術】新生児先天性横隔膜ヘルニアに対する胸腔鏡下根治術. 手術. 2018;72(6):827-32.
77	迫田晃子，松藤凡.【胸部外科緊急手術の up to date】縦隔・胸壁・横隔膜疾患　先天性横隔膜ヘルニア. 胸部外科. 2015;68(8):676-83.
78	高橋翼.【新生児医療-再評価されている話題・新しい話題】内視鏡による新生児外科治療. 小児科. 2015;56(10):1633-6.
79	高澤慎也，岩中督，石丸哲也.【子どもの外科をめぐる最近の話題】小児外科における内視鏡外科手術の現状. チャイルド ヘルス. 2015;18(3):177-80.

CQ10 不採用論文

No	書誌情報
1	Aggarwal S, Shanti C, Lelli J, Natarajan G. Prognostic utility of noninvasive estimates of pulmonary vascular compliance in neonates with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2019;54(3):439-44.
2	Aihole JS, Gowdra A, Javaregowda D, Jadhav V, Babu MN, Sahadev R. A Clinical Study on Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates: Our Institutional Experience. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. 2018;23(3):131-9.

3	Al Baroudi S, Collaco JM, Lally PA, Harting MT, Jelin EB. Clinical features and outcomes associated with tracheostomy in congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Pulmonol. 2020;55(1):90-101.
4	Alenazi A, Derraugh G, Levesque M, Morris MI, Shawyer AC, Lum Min SA, et al. The prevalence of hearing loss in children with congenital diaphragmatic hernia: A longitudinal population-based study. J Pediatr Surg. 2020.
5	AlSadhan R, Alaraifi AK, Abdulatif M. Short bowel syndrome as an unusual complication of strangulated congenital diaphragmatic hernia: Case report. International journal of surgery case reports. 2020;73:125-9.
6	Amin R, Knezevich M, Lingongo M, Szabo A, Yin Z, Oldham KT, et al. Long-term Quality of Life in Neonatal Surgical Disease. Ann Surg. 2018;268(3):497-505.
7	Arcos-Machancoses JV, Ruiz Hernández C, Martin de Carpi J, Pinillos Pisón S. A systematic review with meta-analysis of the prevalence of gastroesophageal reflux in congenital diaphragmatic hernia pediatric survivors. Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus. 2018;31(6).
8	Arena F, Romeo C, Baldari S, Arena S, Antonuccio P, Campenni A, et al. Gastrointestinal sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Int. 2008;50(1):76-80.
9	Ayane GN, Walsh M, Shifa J, Khutsafalo K. Right congenital diaphragmatic hernia associated with abnormality of the liver in adult. The Pan African medical journal. 2017;28:70.
10	Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;1(1):Cd000399.
11	Basurto D, Russo FM, Van der Veeken L, Van der Merwe J, Hooper S, Benachi A, et al. Prenatal diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;58:93-106.
12	Beel E, Aukland SM, Boon M, Vermeulen F, Debeer A, Proesmans M. Chest CT scoring for evaluation of lung sequelae in congenital diaphragmatic hernia survivors. Pediatr Pulmonol. 2020;55(3):740-6.
13	Bernier ML, Jacob AI, Collaco JM, McGrath-Morrow SA, Romer LH, Unegbu CC. Perioperative events in children with pulmonary hypertension undergoing non-cardiac procedures. Pulmonary circulation. 2018;8(1):2045893217738143.
14	Bestebreurtje P, de Koning BAE, Roeleveld N, Knibbe CAJ, Tibboel D, van Groen B, et al. Rectal Omeprazole in Infants With Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized Pilot Trial. European journal of drug metabolism and pharmacokinetics. 2020;45(5):635-43.
15	Bevilacqua F, Morini F, Zaccara A, Valfrè L, Aufiero LR, Gentile S, et al. Does Ventilatory Time Retain Its Validity in Predicting Neurodevelopmental Outcome at Two Years of Age in High-Risk Congenital Diaphragmatic Hernia Survivors? Am J Perinatol. 2017;34(3):248-52.

16	Boyer TJ, Kritzmire SM. Neonatal Anesthesia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 9, 2021.
17	Brown BP, Clark MT, Wise RL, Timsina LR, Reher TA, Vandewalle RJ, et al. A multifactorial severity score for left congenital diaphragmatic hernia in a high-risk population using fetal magnetic resonance imaging. Pediatr Radiol. 2019;49(13):1718-25.
18	Bruns AS, Lau PE, Dhillon GS, Hagan J, Kailin JA, Mallory GB, et al. Predictive value of oxygenation index for outcomes in left-sided congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2018;53(9):1675-80.
19	Burgos CM, Modée A, Öst E, Frenckner B. Addressing the causes of late mortality in infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2017;52(4):526-9.
20	Carmo R, Peixoto-Filho FM, Bueno A, Fonseca M, Junior S. Prognostic factors of death in children during the first year of life due to congenital diaphragmatic hernia: analysis of a hospital cohort from 2005 to 2015. J Pediatr (Rio J). 2020;96(5):569-75.
21	Carpentier E, Mur S, Aubry E, Pognon L, Rakza T, Flamein F, et al. Safety and tolerability of subcutaneous treprostinil in newborns with congenital diaphragmatic hernia and life-threatening pulmonary hypertension. J Pediatr Surg. 2017;52(9):1480-3.
22	Cashen K, Reeder R, Dalton HJ, Berg RA, Shanley TP, Newth CJL, et al. Hyperoxia and Hypocapnia During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: Associations With Complications, Mortality, and Functional Status Among Survivors. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2018;19(3):245-53.
23	Cigdem MK, Onen A, Otcu S, Okur H. Late Presentation of Bochdalek-Type Congenital Diaphragmatic Hernia in Children: A 23-Year Experience at a Single Center. Surg. 2007;37(8):642-5.
24	Clohse K, Rayyan M, Deprest J, Decaluwe H, Gewillig M, Debeer A. Application of a postnatal prediction model of survival in CDH in the era of fetal therapy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(11):1818-23.
25	Cochius-den Otter S, Schaible T, Greenough A, van Heijst A, Patel N, Allegaert K, et al. The CoDiNOS trial protocol: an international randomised controlled trial of intravenous sildenafil versus inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary hypertension in neonates with congenital diaphragmatic hernia. BMJ Open. 2019;9(11):e032122.
26	Cohen JL, Nees SN, Valencia GA, Rosenzweig EB, Krishnan US. Sildenafil Use in Children with Pulmonary Hypertension. J Pediatr. 2019;205:29-34.e1.
27	Cordier AG, Laup L, Letourneau A, Le Sache N, Fouquet V, Senat MV, et al. Prenatal stomach position predicts gastrointestinal morbidity at 2 years in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2020.

28	Costerus S, Vlot J, van Rosmalen J, Wijnen R, Weber F. Effects of Neonatal Thoracoscopic Surgery on Tissue Oxygenation: A Pilot Study on (Neuro-) Monitoring and Outcomes. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2019;29(2):166-72.
29	Cuevas Guamán M, Akinkuotu AC, Cruz SM, Griffiths PA, Welty SE, Lee TC, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Premature Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia. ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992). 2018;64(5):e126-e9.
30	Dao DT, Hayden LP, Buchmiller TL, Kharasch VS, Kamran A, Smithers CJ, et al. Longitudinal Analysis of Pulmonary Function in Survivors of Congenital Diaphragmatic Hernia. J Pediatr. 2020;216:158-64.e2.
31	Dao DT, Kamran A, Wilson JM, Sheils CA, Kharasch VS, Mullen MP, et al. Longitudinal Analysis of Ventilation Perfusion Mismatch in Congenital Diaphragmatic Hernia Survivors. J Pediatr. 2020;219:160-6.e2.
32	Dao DT, Patel N, Harting MT, Lally KP, Lally PA, Buchmiller TL. Early Left Ventricular Dysfunction and Severe Pulmonary Hypertension Predict Adverse Outcomes in "Low-Risk" Congenital Diaphragmatic Hernia. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2020;21(7):637-46.
33	Dingemann C, Sonne M, Ure B, Bohnhorst B, von Kaisenberg C, Pirr S. Impact of maternal education on the outcome of newborns requiring surgery for congenital malformations. PLoS One. 2019;14(4):e0214967.
34	Eby SF, Hilaire TS, Glotzbecker M, Smith J, White KK, Larson AN. Thoracogenic spinal deformity: a rare cause of early-onset scoliosis. J Neurosurg Spine. 2018;29(6):674-9.
35	Elbarbary MM, Fares AE, Marei MM, Seleim HM. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: a new anatomical reconstructive concept for tension dispersal at primary closure. Surg Endosc. 2020.
36	Engle WA, West KW, Hocutt GA, Pallotto EK, Haney B, Keith RJ, et al. Adult Outcomes After Newborn Respiratory Failure Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2017;18(1):73-9.
37	Fauroux B, Hascoët JM, Jarreau PH, Magny JF, Rozé JC, Saliba E, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization in infants: A French nationwide retrospective cohort study over four consecutive seasons (2009-2013). PLoS One. 2020;15(3):e0229766.
38	Fraser CD, 3rd, Hill KD, Wallace A, Chiswell K, Zhou X, Jelin EB, et al. The Prevalence and Impact of Congenital Diaphragmatic Hernia Among Patients Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. 2019;31(1):69-77.

39	Fritz KA, Khmour AY, Kitzerow K, Sato TT, Basir MA. Health-related quality of life, educational and family outcomes in survivors of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int. 2019;35(3):315-20.
40	Fuladi A, Suresh S, Thomas R, Wong M, Schilling S, Ee L, et al. Multidisciplinary approach to paediatric aerodigestive disorders: A single-centre longitudinal observational study. J Paediatr Child Health. 2020;56(12):1929-32.
41	Galletti MF, Giudice C, Brener Dik PH, Fernández Jonusas S, Baldini L, Mariani GL. Risk factors associated with mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. Archivos argentinos de pediatria. 2020;118(3):180-6.
42	Golden J, Barry WE, Jang G, Nguyen N, Bliss D. Pediatric Morgagni diaphragmatic hernia: a descriptive study. Pediatr Surg Int. 2017;33(7):771-5.
43	Grivell RM, Andersen C, Dodd JM. Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(11):Cd008925.
44	Gue RS, Winkler L. Bochdalek Hernia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 19, 2021.
45	Guslits E, Steurer MA, Nawaytou H, Keller RL. Longitudinal B-Type Natriuretic Peptide Levels Predict Outcome in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. J Pediatr. 2020.
46	H IJ, Breatnach C, Hoskote A, Greenough A, Patel N, Capolupo I, et al. Defining outcomes following congenital diaphragmatic hernia using standardised clinical assessment and management plan (SCAMP) methodology within the CDH EURO consortium. Pediatr Res. 2018;84(2):181-9.
47	H IJ, Gischler SJ, Wijnen RMH, Tibboel D. Assessment and significance of long-term outcomes in pediatric surgery. Semin Pediatr Surg. 2017;26(5):281-5.
48	Harting MT, Hollinger L, Tsao K, Putnam LR, Wilson JM, Hirschl RB, et al. Aggressive Surgical Management of Congenital Diaphragmatic Hernia: Worth the Effort?: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. Ann Surg. 2018;267(5):977-82.
49	Heindel K, Holdenrieder S, Patel N, Bartmann P, Schroeder L, Berg C, et al. Early postnatal changes of circulating N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Early Hum Dev. 2020;146:105049.
50	Henzler C, Zöllner FG, Weis M, Zimmer F, Schoenberg SO, Zahn K, et al. Cerebral Perfusion After Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia with Common Carotid Artery Occlusion After ECMO Therapy. In Vivo. 2017;31(4):557-64.
51	Hidaka N, Ishii K, Furutake Y, Yamamoto R, Sasahara J, Mitsuda N. Magnetic resonance fetal right lung volumetry and its efficacy in predicting postnatal short-term outcomes of congenital left-sided diaphragmatic hernia. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2014;40(2):429-38.
52	Hollinger LE, Buchmiller TL. Long term follow-up in congenital diaphragmatic hernia. Semin Perinatol. 2020;44(1):151171.

53	Hollinger LE, Harting MT, Lally KP. Long-term follow-up of congenital diaphragmatic hernia. Semin Pediatr Surg. 2017;26(3):178-84.
54	Inamura N, Usui N, Okuyama H, Nagata K, Kanamori Y, Fujino Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia in Japan. Pediatr Int. 2015;57(4):682-6.
55	Kadir D, Lilja HE. Risk factors for postoperative mortality in congenital diaphragmatic hernia: a single-centre observational study. Pediatr Surg Int. 2017;33(3):317-23.
56	Karpuz D, Giray D, Celik Y, Hallioglu O. Prognostic markers in congenital diaphragmatic hernia: Left ventricular diameter and pulmonary hypertensio. Pediatr Int. 2018;60(2):122-6.
57	Khirani S, Amaddeo A, Khen-Dunlop N, Olmo Arroyo J, Lapillonne A, Becquet O, et al. Diaphragmatic function in infants and children with congenital diaphragmatic hernia: a cross-sectional study. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2018;53(4):740-7.
58	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.
59	Kim D, Saleem M, Paes B, Mitchell I, Lanctôt KL. Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia in the Canadian Respiratory Syncytial Virus Evaluation Study of Palivizumab, 2005-2017. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2019;69(6):980-6.
60	Kim F, Bernbaum J, Connelly J, Gerdes M, Hedrick HL, Hoffman C, et al. Survival and Developmental Outcomes of Neonates Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation: A 10-Year Single-Center Experience. J Pediatr. 2020.
61	Kirby E, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. Pediatr Surg Int. 2020;36(4):415-29.
62	Kubota A, Yamakawa S, Yamamoto E, Kosugi M, Hirano S, Shiraishi J, et al. Major neonatal surgery: psychosocial consequence of the patient and mothers. J Pediatr Surg. 2016;51(3):364-7.
63	Lakshminrusimha S, Keszler M, Kirpalani H, Van Meurs K, Chess P, Ambalavanan N, et al. Milrinone in congenital diaphragmatic hernia - a randomized pilot trial: study protocol, review of literature and survey of current practices. Maternal health, neonatology and perinatology. 2017;3:27.
64	Leeuwen L, Schiller RM, Rietman AB, van Rosmalen J, Wildschut ED, Houmes RJM, et al. Risk Factors of Impaired Neuropsychologic Outcome in School-Aged Survivors of Neonatal Critical Illness. Crit Care Med. 2018;46(3):401-10.

65	Levesque M, Lum Min SA, Morris MI, Shawyer AC, Keijzer R. Asthma Medication Use in Congenital Diaphragmatic Hernia Survivors: A Retrospective Population Level Data Analysis. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2020;30(1):39-44.
66	Lim L, Gilyard SM, Sydorak RM, Lau ST, Yoo EY, Shaul DB. Minimally Invasive Repair of Pediatric Morgagni Hernias Using Transfascial Sutures with Extracorporeal Knot Tying. The Permanente journal. 2019;23.
67	Madenci AL, Church JT, Gajarski RJ, Marchetti K, Klein EJ, Coughlin MA, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia: Does Lung Size Matter? European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2018;28(6):508-14.
68	Masumoto K, Nagata K, Uesugi T, Yamada T, Kinjo T, Hikino S, et al. Risk of respiratory syncytial virus in survivors with severe congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Int. 2008;50(4):459-63.
69	Mears M, Yang M, Yoder BA. Is Milrinone Effective for Infants with Mild-to-Moderate Congenital Diaphragmatic Hernia? Am J Perinatol. 2020;37(3):258-63.
70	Mesas Burgos C, Öst E, Ehrén H, Frenckner B. Educational level and socioeconomic status in patients born with congenital diaphragmatic hernia: A population-based study. J Pediatr Surg. 2020.
71	Mesas Burgos C, Öst E, Frenckner B. Re-ECMO for congenital diaphragmatic hernia: Is it worth the effort? J Pediatr Surg. 2020;55(11):2289-92.
72	Moawd SA, Azab AR, Ibrahim ZM, Verma A, Abdelbasset WK. Impacts of Respiratory Muscle Training on Respiratory Functions, Maximal Exercise Capacity, Functional Performance, and Quality of Life in School-Aged Children with Postoperative Congenital Diaphragmatic Hernia. Disease markers. 2020;2020:8829373.
73	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.
74	Morini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2006;16(6):385-91.
75	Morini F, Valfrè L, Bagolan P. Long-term morbidity of congenital diaphragmatic hernia: A plea for standardization. Semin Pediatr Surg. 2017;26(5):301-10.
76	Mychaliska G, Bryner B, Dechert R, Kreutzman J, Becker M, Hirschl R. Safety and efficacy of perflubron-induced lung growth in neonates with congenital diaphragmatic hernia: Results of a prospective randomized trial. J Pediatr Surg. 2015;50(7):1083-7.

77	Nakwan N, Jain S, Kumar K, Hosono S, Hammoud M, Elsayed YY, et al. An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn: incidence, etiology, diagnosis, treatment and outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(12):2032-7.
78	Naumburg E, Söderström L, Huber D, Axelsson I. Risk factors for pulmonary arterial hypertension in children and young adults. Pediatr Pulmonol. 2017;52(5):636-41.
79	Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. Clin Perinatol. 1996;23(4):873-87.
80	Núñez Cerezo V, Romo Muñoz M, Encinas JL, Jiménez J, Elorza Fernández MD, Herrero B, et al. [Study of pulmonary hypertension and long-term respiratory clinic in children with congenital diaphragmatic hernia]. Cirugia pediatrica : organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica. 2018;31(2):76-80.
81	Oliver ER, DeBari SE, Adams SE, Didier RA, Horii SC, Victoria T, et al. Congenital diaphragmatic hernia sacs: prenatal imaging and associated postnatal outcomes. Pediatr Radiol. 2019;49(5):593-9.
82	Oluyomi-Obi T, Van Mieghem T, Ryan G. Fetal imaging and therapy for CDH-Current status. Semin Pediatr Surg. 2017;26(3):140-6.
83	Ong MS, Abman S, Austin ED, Feinstein JA, Hopper RK, Krishnan US, et al. Racial and Ethnic Differences in Pediatric Pulmonary Hypertension: An Analysis of the Pediatric Pulmonary Hypertension Network Registry. J Pediatr. 2019;211:63-71.e6.
84	Patel N, Lally PA, Kipfmueller F, Massolo AC, Luco M, Van Meurs KP, et al. Ventricular Dysfunction Is a Critical Determinant of Mortality in Congenital Diaphragmatic Hernia. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(12):1522-30.
85	Prat-Ortells J, Tarrado X. [The primary care of a patient with a history of a gastrointestinal malformation and abdominal wall or diaphragmatic defects]. An Pediatr (Barc). 2019;91(4):273.e1-.e8.
86	Qiao L, Wynn J, Yu L, Hernan R, Zhou X, Duron V, et al. Likely damaging de novo variants in congenital diaphragmatic hernia patients are associated with worse clinical outcomes. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2020;22(12):2020-8.
87	Radhakrishnan R, Merhar SL, Su W, Zhang B, Burns P, Lim FY, et al. Prenatal Factors Associated with Postnatal Brain Injury in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. AJNR American journal of neuroradiology. 2018;39(3):558-62.
88	Rafat N, Schaible T. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Congenital Diaphragmatic Hernia. Frontiers in pediatrics. 2019;7:336.
89	Rayyan M, Omari T, Debeer A, Decaluwe H, Deprest J, Allegaert K, et al. Characterization of Esophageal Motility in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia Using High-resolution Manometry. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2019;69(1):32-8.

90	Reiterer F, Resch E, Haim M, Maurer-Fellbaum U, Riccabona M, Zobel G, et al. Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation Due to Respiratory Failure: A Single Center Experience Over 28 Years. Frontiers in pediatrics. 2018;6:263.
91	Riley JS, Antiel RM, Rintoul NE, Ades AM, Waqar LN, Lin N, et al. Reduced oxygen concentration for the resuscitation of infants with congenital diaphragmatic hernia. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2018;38(7):834-43.
92	Romnek MJ, Diefenbach K, Tumin D, Tobias JD, Kim S, Thung A. Postoperative Clinical Course and Opioid Consumption Following Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia: Open Versus Thoracoscopic Techniques. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2020;30(5):590-5.
93	Russo FM, Cordier AG, Basurto D, Salazar L, Litwinska E, Gomez O, et al. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion reverses the natural history of right-sided congenital diaphragmatic hernia: a European multicenter experience. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2020.
94	Ryan A, Gilhooley M, Patel N, Reynolds BC. Prevalence of Acute Kidney Injury in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia. Neonatology. 2020;117(1):88-94.
95	Sahoo T, Sivanandan S, Thomas D, Verma A, Thukral A, Sankar MJ, et al. Predictors of Mortality among Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia: Experience from an Inborn Unselected Cohort in India. Indian Pediatr. 2019;56(12):1037-40.
96	Sanchez Mejia AA, Rodgers NJ. Evaluation and Monitoring of Pulmonary Hypertension in Neonates With Congenital Diaphragmatic Hernia. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2019;21(2):11.
97	Sayir F, Ocakcioglu I, Sehitogullari A, Cobanoglu U. Clinical analysis of pneumonectomy for destroyed lung: a retrospective study of 32 patients. General Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2019;67(6):530-6.
98	Schiller RM, H IJ, Madderom MJ, Rietman AB, Smits M, van Heijst AFJ, et al. Neurobiologic Correlates of Attention and Memory Deficits Following Critical Illness in Early Life. Crit Care Med. 2017;45(10):1742-50.
99	Sehgal A, Tan K, Ferguson P. Cardiac Function Assessments in Left Bochdalek's Hernia: Clinical Relevance. Pediatric cardiology. 2018;39(4):829-36.
100	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.
101	Steurer MA, Baer RJ, Oltman S, Ryckman KK, Feuer SK, Rogers E, et al. Morbidity of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in the First Year of Life. J Pediatr. 2019;213:58-65.e4.

102	Strobel KM, Purdy I, Romero T, Calkins KL. Growth from Birth to 30 months for Infants Born with Congenital Gastrointestinal Anomalies and Disorders. Am J Perinatol. 2020.
103	Style CC, Olutoye OO, Belfort MA, Ayres NA, Cruz SM, Lau PE, et al. Fetal endoscopic tracheal occlusion reduces pulmonary hypertension in severe congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2019;54(6):752-8.
104	Takahashi S, Sago H, Kanamori Y, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, et al. Prognostic factors of congenital diaphragmatic hernia accompanied by cardiovascular malformation. Pediatr Int. 2013;55(4):492-7.
105	Takayasu H, Masumoto K, Jimbo T, Sakamoto N, Sasaki T, Uesugi T, et al. Analysis of risk factors of long-term complications in congenital diaphragmatic hernia: A single institution's experience. Asian J Surg. 2017;40(1):1-5.
106	Tan JK, Banton G, Minutillo C, Hall GL, Wilson A, Murray C, et al. Long-term medical and psychosocial outcomes in congenital diaphragmatic hernia survivors. Arch Dis Child. 2019;104(8):761-7.
107	Tan YW, Banerjee D, Cross KM, De Coppi P, Blackburn SC, Rees CM, et al. Morgagni hernia repair in children over two decades: Institutional experience, systematic review, and meta-analysis of 296 patients. J Pediatr Surg. 2018;53(10):1883-9.
108	Tando S, Sakai K, Takayama S, Fukunaga K, Higashi M, Fumino S, et al. Maldevelopment of intrapulmonary bronchial cartilage in congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Pulmonol. 2020;55(7):1771-80.
109	Teo WY, Sriram B, Alim AA, Ruan X, Rajadurai VS. A single-center observational study on congenital diaphragmatic hernia: Outcome, predictors of mortality and experience from a tertiary perinatal center in Singapore. Pediatr neonatol. 2020;61(4):385-92.
110	Terui K, Usui N, Tazuke Y, Nagata K, Ito M, Okuyama H, et al. Impact of nutrition in the treatment of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Int. 2019;61(5):482-8.
111	Toussaint-Duyster LCC, van der Cammen-van Zijp MHM, Spoel M, Tiddens H, Tibboel D, Wijnen RMH, et al. Lung function in school-aged congenital diaphragmatic hernia patients; a longitudinal evaluation. Pediatr Pulmonol. 2019;54(8):1257-66.
112	Wang Q, Liu Q, Zang J, Wang J, Chen J. Risk factors affecting postoperative pulmonary function in congenital diaphragmatic hernia. Annals of surgical treatment and research. 2020;98(4):206-13.
113	Ward EP, Wang A, Thangarajah H, Lazar D, Bickler S, Fairbanks T, et al. Preemptive Ladd Procedure in congenital diaphragmatic hernia and Abdominal Wall defects does not reduce the risk of future volvulus. J Pediatr Surg. 2017;52(12):1956-61.
114	Wehrmann M, Patel SS, Haxel C, Cassidy C, Howley L, Cuneo B, et al. Implications of Atrial-Level Shunting by Echocardiography in Newborns with Congenital Diaphragmatic Hernia. J Pediatr. 2020;219:43-7.

115	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. European journal of radiology. 2018;105:148-52.
116	Wigen RB, Duan W, Moraes TJ, Chiu PPL. Predictors of Long-Term Pulmonary Morbidity in Children with Congenital Diaphragmatic Hernia. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2019;29(1):120-4.
117	Wong M, Reyes J, Lapidus-Krol E, Chiang M, Humpl T, Al-Faraj M, et al. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia patients: Prognostic markers and long-term outcomes. J Pediatr Surg. 2018;53(5):918-24.
118	Wong MKW, Haliburton B, Graham A, Lapidus-Krol E, Moraes TJ, Marcon MA, et al. Requirement and Duration of Tube Feed Supplementation among Congenital Diaphragmatic Hernia Patients. J Pediatr Surg. 2019;54(5):895-8.
119	Wright NJ. Management and outcomes of gastrointestinal congenital anomalies in low, middle and high income countries: protocol for a multicentre, international, prospective cohort study. BMJ Open. 2019;9(8):e030452.
120	Wu Q, Liu J, Liu Y, Jiang Y. Management and experience of postural placement in postoperative mechanical ventilation of newborns. Annals of palliative medicine. 2020;9(4):1997-2002.
121	Yoshida T, Goya H, Iida N, Arakaki M, Sanabe N, Nakanishi K. Early parenteral nutrition in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Int. 2020;62(2):200-5.
122	伊藤智朗，田村正徳.【小児外科疾患の長期フォローアップ　いつ、何をチェックするか】先天性横隔膜ヘルニアの長期フォローアップ．小児外科. 2007;39(10):1127-31.
123	伊藤美春.【How to Follow-up Q&A-2018 アップデート】予後　新生児期に外科手術を受けた児横隔膜ヘルニア．周産期医学. 2018;48(9):1138-41.
124	伊藤美春，早川昌弘.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】術後の長期フォローアップの体制．小児外科. 2016;48(5):509-14.
125	佐々木英之，和田基，風間理郎，田中拡，工藤博典，中村恵美, et al. 外科的多発奇形に対する治療戦略　当科における心疾患合併新生児小児外科手術症例の検討．日本周産期・新生児医学会雑誌. 2015;51(1):100-2.
126	増本幸二，田口智章，水田祥代，絹川直子，長嵜彰，有馬透, et al. 九州大学小児外科および関連病院における新生児横隔膜ヘルニアの最近 5 年間の治療成績．臨牀と研究. 2007;84(11):1545-9.
127	大野通暢，金森豊，朝長高太郎，渡邉稔彦，田原和典，菱木知郎, et al.【新生児外科-最近の話題】当センターで出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療成績．小児外科. 2018;50(6):583-7.

128	小西祥平，大軒健彦，山本茜，溝上雅恵，高杉瑞恵，松下博亮，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　当院における出生前診断された小児外科疾患の長期予後　先天性食道閉鎖症および先天性横隔膜ヘルニア症例での検討．周産期学シンポジウム．2012(30):79-86.
129	岡崎任晴，岡和田学，山高篤行．【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】内視鏡手術の適応と現状．小児外科．2016;48(5):494-8.
130	工藤寿美，岩中督，新井真理，川嶋寛，藤代準，今泉了彦．小児における術後癒着性イレウスの検討．日本小児外科学会雑誌．2003;39(2):198-203.
131	水田祥代．新生児外科疾患の治療成績と長期予後．日本周産期・新生児医学会雑誌．2005;41(4):627-34.
132	永田公二．【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】診療ガイドライン．小児外科．2016;48(5):515-22.
133	照井慶太．【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】術後の合併症　全国調査の結果から．小児外科．2016;48(5):499-503.
134	照井慶太，臼井規朗，田附裕子，永田公二，伊藤美春，奥山宏臣，et al.【新生児外科-最近の話題】先天性横隔膜ヘルニアにおける栄養管理．小児外科．2018;50(6):588-92.
135	田口智章．【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】治療の今後の課題．小児外科．2016;48(5):523-7.
136	秦佳孝，照井慶太，中田光政，小松秀吾，笈田諭，勝俣善夫，et al.【小児外科における多診療科連携】先天性横隔膜ヘルニア術後の乳び胸に対するリンパ管外科治療．小児外科．2020;52(3):244-7.
137	臼井規朗．【小児ヘルニア治療の現状と新展開】先天性横隔膜ヘルニア　治療の現状と新展開．日本医事新報．2016(4805):38-43.
138	臼井規朗．【小児にかかわる診療ガイドライン】新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン．小児外科．2017;49(8):810-4.
139	臼井規朗．【保存版　新生児の代表的疾患と病態生理　マスターブック　病因から臨床症状、治療、予後までを網羅!】(第 1 章)呼吸器系の生理と代表的疾患　先天性横隔膜ヘルニア．Neonatal Care．2017(2017 春季増刊):53-8.
140	臼井規朗．横隔膜ヘルニアの現状と予後．日本新生児成育医学会雑誌．2017;29(1):13-6.
141	臼井規朗．横隔膜ヘルニアの現状と予後．大阪母子医療センター雑誌．2018;34(1):15-8.
142	臼井規朗，早川昌弘，奥山宏臣，金森豊，高橋重裕，稲村昇，et al. 先天性横隔膜ヘルニア診療の施設間差異とそれぞれの質向上を目指して　新生児横隔膜ヘルニア全国調査からみた治療方針の収束化と施設間差異．日本周産期・新生児医学会雑誌．2013;49(1):149-52.
143	西功太郎，仁尾正記，和田基，佐々木英之，佐藤智行，田中拡，et al.【低出生体重児に対する外科手術の長期予後】大学病院における治療成績．小児外科．2012;44(11):1064-8.
144	長屋昌宏，安藤久実，赤塚寛，他．横隔膜ヘルニア術後にみられる胃食道逆流現象の発生機序に関する検討．日本小児外科学会雑誌．1994;30(2):236-43.

145	高安肇，増本幸二，田口智章，臼井規朗.【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】術後の胸郭・脊椎変形．小児外科. 2016;48(5):504-8.
146	鮫島由友，前田貢作，梶原啓資，野村皓三，植村光太郎，河原仁守, et al.【ここが危ない小児診療のピットフォール:日常診療編】術後腸閉塞の診断　発症時期と先行手術によるピットフォール．小児外科. 2018;50(8):807-10.

CQ11 不採用論文

No	書誌情報
1	Ali K, Grigoratos D, Cornelius V, Davenport M, Nicolaides K, Greenough A. Outcome of CDH infants following fetoscopic tracheal occlusion - influence of premature delivery. J Pediatr Surg. 2013;48(9):1831-6.
2	Andersen K, Rindom B, Jepsen S, Husby S, Qvist N. [Congenital diaphragmatic hernia in Western Denmark]. Ugeskr Laeger. 2009;171(1-2):29-33.
3	Baird R, Eeson G, Safavi A, Puligandla P, Laberge JM, Skarsgard ED. Institutional practice and outcome variation in the management of congenital diaphragmatic hernia and gastroschisis in Canada: a report from the Canadian Pediatric Surgery Network. J Pediatr Surg. 2011;46(5):801-7.
4	Basurto D, Russo FM, Van der Veeken L, Van der Merwe J, Hooper S, Benachi A, et al. Prenatal diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;58:93-106.
5	Berlit S, Hornemann A, Schaible T, Neff W, Schaffelder R, Siemer J, et al. Influence of gender on mortality and need for extracorporeal membrane oxygenation in neonates with congenital diaphragmatic hernia. In Vivo. 2012;26(3):481-6.
6	Bhatnagar SN, Sarin YK. Management of Congenital Diaphragmatic Hernia in Newborn - Paradigm Shift and Ethical Issues. Indian J Pediatr. 2017;84(8):629-35.
7	Bösenberg AT, Brown RA. Management of congenital diaphragmatic hernia. Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21(3):323-31.
8	Bouchard S, Johnson MP, Flake AW, Howell LJ, Myers LB, Adzick NS, et al. The EXIT procedure: experience and outcome in 31 cases. J Pediatr Surg. 2002;37(3):418-26.
9	Braga AFA, da Silva Braga FS, Nascimento SP, Verri B, Peralta FC, Bennini Junior J, et al. [Fetoscopic tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia: retrospective study]. Revista brasileira de anestesiologia. 2017;67(4):331-6.
10	Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Okumura M, Marques MS, Krebs V, et al. Conjoined twins pregnancies: experience with 36 cases from a single center. Prenat Diagn. 2011;31(12):1120-5.
11	Caplan MS, MacGregor SN. Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia and anterior abdominal wall defects. Clin Perinatol. 1989;16(4):917-38.

12	Carmichael SL, Ma C, Lee HC, Shaw GM, Sylvester KG, Hintz SR. Survival of infants with congenital diaphragmatic hernia in California: impact of hospital, clinical, and sociodemographic factors. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2020;40(6):943-51.
13	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.
14	Ebbing C, Kessler J, Moster D, Rasmussen S. Single umbilical artery and risk of congenital malformation: population-based study in Norway. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2020;55(4):510-5.
15	Foglia EE, Ades A, Hedrick HL, Rintoul N, Munson DA, Moldenhauer J, et al. Initiating resuscitation before umbilical cord clamping in infants with congenital diaphragmatic hernia: a pilot feasibility trial. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2020;105(3):322-6.
16	Glinianaia SV, Morris JK, Best KE, Santoro M, Coi A, Armaroli A, et al. Long-term survival of children born with congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. PLoS Med. 2020;17(9):e1003356.
17	Grivell RM, Andersen C, Dodd JM. Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(11):Cd008925.
18	Group TCDHS. Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. J Pediatr Surg. 2001;36(1):141-5.
19	Harmath A, Hajdú J, Hauzman E, Pete B, Róna Z, Papp Z. Experiences in the perinatal management of congenital diaphragmatic hernia during the last 15 years in a tertiary referral institute. Fetal diagnosis and therapy. 2007;22(3):209-16.
20	Harmath A, Hajdú J, Pete B, Papp Z. [Changes in the perinatal management of congenital diaphragmatic hernia in the last 15 years' experience of our institute]. Orvosi hetilap. 2006;147(27):1259-65.
21	Harrison MR, Adzick NS. The fetus as a patient. Surgical considerations. Ann Surg. 1991;213(4):279-91; discussion 7-8.
22	Heritage CK, Cunningham MD. Association of elective repeat cesarean delivery and persistent pulmonary hypertension of the newborn. Am J Obstet Gynecol. 1985;152(6 Pt 1):627-9.
23	Hirose S, Harrison MR. The ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure. Semin Neonatol. 2003;8(3):207-14.
24	Horn-Oudshoorn EJJ, Knol R, Te Pas AB, Hooper SB, Cochius-den Otter SCM, Wijnen RMH, et al. Perinatal stabilisation of infants born with congenital diaphragmatic hernia: a review of current concepts. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2020;105(4):449-54.

25	Hutcheon JA, Butler B, Lisonkova S, Marquette GP, Mayer C, Skoll A, et al. Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. Bjog. 2010;117(13):1658-62.
26	Jiménez JA, Eixarch E, DeKoninck P, Bennini JR, Devlieger R, Peralta CF, et al. Balloon removal after fetoscopic endoluminal tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(1):78.e1-.e11.
27	Kalanj J, Salevic P, Rsovac S, Medjo B, Antunovic SS, Simic D. Congenital diaphragmatic hernia - a Belgrade single center experience. J Perinat Med. 2016;44(8):913-8.
28	Kern C, Ange M, Morales, Peiry B, Pfister RE. Ex utero intrapartum treatment (EXIT), a resuscitation option for intra-thoracic foetal pathologies. Swiss medical weekly. 2007;137(19-20):279-85.
29	Khawahur H, Kattan A, Al-Alaiyan S, Saidy K. Congenital diaphragmatic hernia: A local experience. Ann Saudi Med. 1999;19(6):501-4.
30	Kirby E, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. Pediatr Surg Int. 2020;36(4):415-29.
31	Langer JC, Harrison MR, Adzick NS. Congenital diaphragmatic hernia: current controversies in prenatal and postnatal management. Fetal therapy. 1987;2(4):209-15.
32	Larsen UL, Jepsen S, Strøm T, Qvist N, Toft P. Congenital diaphragmatic hernia presenting with symptoms within the first day of life; outcomes from a non-ECMO centre in Denmark. BMC Pediatr. 2020;20(1):196.
33	Lazar DA, Cass DL, Rodriguez MA, Hassan SF, Cassady CI, Johnson YR, et al. Impact of prenatal evaluation and protocol-based perinatal management on congenital diaphragmatic hernia outcomes. J Pediatr Surg. 2011;46(5):808-13.
34	Lee SY, Tan KH. Antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia in Singapore: a five-year series. Singapore Med J. 2013;54(8):432-6.
35	Lefebvre C, Rakza T, Weslinck N, Vaast P, Houfflin-Debarge V, Mur S, et al. Feasibility and safety of intact cord resuscitation in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH). Resuscitation. 2017;120:20-5.
36	Luis AL, Avila LF, Encinas JL, Andrés AM, Suárez O, Elorza D, et al. [Results of the treatment of congenital diaphagmatic hernia with conventional terapeutics modalities]. Cirugia pediatrica : organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica. 2006;19(3):167-72.
37	Masumoto K, Teshiba R, Esumi G, Nagata K, Takahata Y, Hikino S, et al. Improvement in the outcome of patients with antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia using gentle ventilation and circulatory stabilization. Pediatr Surg Int. 2009;25(6):487-92.
38	Mesas Burgos C, Öst E, Ehrén H, Frenckner B. Educational level and socioeconomic status in patients born with congenital diaphragmatic hernia: A population-based study. J Pediatr Surg. 2020.

39	Mills JL, Lin Y, MacNab YC, Skarsgard ED. Does overnight birth influence treatment or outcome in congenital diaphragmatic hernia? Am J Perinatol. 2010;27(1):91-5.
40	Moldenhauer JS. Ex Utero Intrapartum Therapy. Semin Pediatr Surg. 2013;22(1):44-9.
41	Mychaliska GB, Bealer JF, Graf JL, Rosen MA, Adzick NS, Harrison MR. Operating on placental support: the ex utero intrapartum treatment procedure. J Pediatr Surg. 1997;32(2):227-30; discussion 30-1.
42	Nakano S, Tashiro C, Nishimura M, Ueyama H, Uchiyama A, Kubota A, et al. [Anesthesia for cesarean section in patients with fetal anomaly]. Masui. 1991;40(5):738-42.
43	Nasr A, Langer JC. Influence of location of delivery on outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2011;46(5):814-6.
44	Noah MM, Norton ME, Sandberg P, Esakoff T, Farrell J, Albanese CT. Short-term maternal outcomes that are associated with the EXIT procedure, as compared with cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(4):773-7.
45	Okawada M, Okazaki T, Yamataka A, Yanai T, Kato Y, Kobayashi H, et al. Efficacy of protocolized management for congenital diaphragmatic hernia. a review of 100 cases. Pediatr Surg Int. 2006;22(11):925-30.
46	Okuyama H, Kitano Y, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, et al. The Japanese experience with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review. Pediatr Surg Int. 2011;27(4):373-8.
47	Oluyomi-Obi T, Van Mieghem T, Ryan G. Fetal imaging and therapy for CDH-Current status. Semin Pediatr Surg. 2017;26(3):140-6.
48	Osborn AJ, Baud D, Macarthur AJ, Propst EJ, Forte V, Blaser SM, et al. Multidisciplinary perinatal management of the compromised airway on placental support: lessons learned. Prenat Diagn. 2013;33(11):1080-7.
49	Peek GJ, Elliott MJ. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics. 2004;113(6):1810-1.
50	Pimenta J, Vaz Silva P, Pinto C, Dinis A, Carvalho L, de Castro O, et al. Improving outcome in congenital diaphragmatic hernia - experience of a tertiary center without ECMO. J Neonatal Perinatal Med. 2018;11(1):37-43.
51	Rodríguez RX, Villarroel LA, Meza RA, Peña JI, Musalem C, Kattan J, et al. Infection profile in neonatal patients during extracorporeal membrane oxygenation. The International journal of artificial organs. 2020:391398820911379.
52	Rollins MD. Recent advances in the management of congenital diaphragmatic hernia. Curr Opin Pediatr. 2012;24(3):379-85.

53	Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, Ceccon ME, Grasi MS, Tannuri U, et al. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2012;39(1):20-7.
54	Salas GL, Arbio MS, Rodas SB, Domínguez ED, Goldsmit GS, Fariña DM. Ten years of the neonatal respiratory extracorporeal membrane oxygenation program in an Argentinian public hospital. Archivos argentinos de pediatria. 2020;118(4):258-64.
55	Skari H, Bjornland K, Bjornstad-Ostensen A, Haugen G, Emblem R. Consequences of prenatal ultrasound diagnosis: a preliminary report on neonates with congenital malformations. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 1998;77(6):635-42.
56	Skari H, Bjornland K, Frenckner B, Friberg LG, Heikkinen M, Hurme T, et al. Congenital diaphragmatic hernia: a survey of practice in Scandinavia. Pediatr Surg Int. 2004;20(5):309-13.
57	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.
58	Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, 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.
59	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.
60	Stanek J, Sheridan RM, Le LD, Crombleholme TM. Placental fetal thrombotic vasculopathy in severe congenital anomalies prompting EXIT procedure. Placenta. 2011;32(5):373-9.
61	Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, Lally PA, Lally KP. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics. 2009;123(2):494-502.
62	Stoffan AP, Wilson JM, Jennings RW, Wilkins-Haug LE, Buchmiller TL. Does the ex utero intrapartum treatment to extracorporeal membrane oxygenation procedure change outcomes for high-risk patients with congenital diaphragmatic hernia? J Pediatr Surg. 2012;47(6):1053-7.
63	Suita S, Taguchi T, Yamanouchi T, Masumoto K, Ogita K, Nakamura M, et al. Fetal stabilization for antenatally diagnosed diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 1999;34(11):1652-7.
64	Terui K, Omoto A, Osada H, Hishiki T, Saito T, Sato Y, et al. Influence of fetal stabilization on postnatal status of patients with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int. 2011;27(1):29-33.

65	Thibeault DW, Sigalet DL. Congenital diaphragmatic hernia from the womb to childhood. Curr Probl Pediatr. 1998;28(1):1-25.
66	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.
67	Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Masumoto K, Morikawa N, et al. Prenatal risk stratification for isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multicenter study. J Pediatr Surg. 2011;46(10):1873-80.
68	Vaja R, Bakr A, Sharkey A, Joshi V, Faulkner G, Westrope C, et al. The use of extracorporeal membrane oxygenation in neonates with severe congenital diaphragmatic hernia: a 26-year experience from a tertiary centre. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2017;52(3):552-7.
69	Van der Veeken L, Russo FM, De Catte L, Gratacos E, Benachi A, Ville Y, et al. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion and reestablishment of fetal airways for congenital diaphragmatic hernia. Gynecol Surg. 2018;15(1):9.
70	Watanabe Y, Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Hayakawa M, et al. Amniotic lamellar body count and congenital diaphragmatic hernia in humans and in a rat model. Pediatr Res. 2013;73(3):344-8.
71	Zani A, Eaton S, Puri P, Rintala R, Lukac M, Bagolan P, et al. International Survey on the Management of Congenital Diaphragmatic Hernia. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2016;26(1):38-46.
72	Zhang ZT, Liu CX, Zhou YZ, Li QL, Wang WL, Huang Y, et al. [Intrapartum operation on fetuses with birth defects and its outcome]. Zhonghua fu chan ke za zhi. 2010;45(9):652-7.
73	先崎秀明，田村正徳，森脇浩一，他．重症先天性横隔膜ヘルニアの症例にみる周産期管理プロトコールの検討．日本新生児学会雑誌. 1994;30(1):87-91.
74	北野良博，奥山宏臣，臼井規朗，森川信行，増本幸二，高安肇, et al. 胎児診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略 胎児左横隔膜ヘルニアにおける胃右胸腔内脱出の意義．日本周産期・新生児医学会雑誌. 2010;46(4):1123-6.
75	大島正行，青山和由，榎本達也，菅澤佑介，蕨謙吾，稲田英一．胎児の横隔膜ヘルニアの帝王切開術に対するレミフェンタニル、プロポフォールによる全静脈麻酔．日本臨床麻酔学会誌. 2008;28(5):787-91.
76	奥山宏臣．外科疾患における胎児治療の現況とトピックス．日本外科学会雑誌. 2018;119(3):307-11.
77	奥山宏臣，北野良博，斉藤真梨，臼井規朗，森川信行，増本幸二, et al. 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.

78	好沢克，山本知子，石曾根新八，中村友彦，百瀬芳隆．当院における新生児重症先天性横隔膜ヘルニア 12 例の検討．信州医学雑誌．2005;53(1):21-5.
79	安座間誠，板良敷美奈子，正本仁，佐久本薫，金澤浩二，吉田朝秀，et al．当科で経験した先天性胎児横隔膜ヘルニアの臨床的検討．日本産科婦人科学会沖縄地方部会雑誌．2003;25:36-9.
80	山口智子，児玉由紀．【経腟分娩 vs 帝王切開-分娩様式の選択と対応-】胎児異常症例．産婦人科の実際．2020;69(6):603-8.
81	木内恵子，福光一夫，北村征治，谷口晃啓，宮本善一，平尾収，et al．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.
82	橋都浩平．【小児疾患診療のための　病態生理】胎児治療．小児内科．2003;35(増刊):30-3.
83	照井克生．母体・胎児・新生児における鎮静・鎮痛・麻酔に関する全国アンケート調査結果．周産期学シンポジウム．2011(29):27-30.
84	照井慶太，田口智章，臼井規朗．インターネットを用いた先天性横隔膜ヘルニアの Patient question 抽出の試み．日本周産期・新生児医学会雑誌．2019;55(4):970-4.
85	福嶋恒太郎，藤田恭之，田口智章，和氣徳夫．【帝王切開　母体と新生児に与えるインパクト】胎児適応での帝王切開．周産期医学．2010;40(10):1477-81.
86	稲森紀子，大橋陽子，高内裕司，他．チアノーゼ性心疾患合併の横隔膜ヘルニアの出生直後の管理．ICU と CCU．1993;17(5):487-91.
87	臼井規朗，奥山宏臣，澤井利夫，鎌田振吉，福澤正洋，窪田昭男，et al．横隔膜ヘルニアの治療ストラテジー　予測重症度に基づいた胎児横隔膜ヘルニアの治療指針．日本周産期・新生児医学会雑誌．2008;44(4):1059-63.
88	臼井規朗，早川昌弘，奥山宏臣，金森豊，高橋重裕，稲村昇，et al．先天性横隔膜ヘルニア診療の施設間差異とそれぞれの質向上を目指して　新生児横隔膜ヘルニア全国調査からみた治療方針の収束化と施設間差異．日本周産期・新生児医学会雑誌．2013;49(1):149-52.

CQ12 不採用論文

No	書誌情報
1	Aihole JS, Gowdra A, Javaregowda D, Jadhav V, Babu MN, Sahadev R. A Clinical Study on Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates: Our Institutional Experience. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. 2018;23(3):131-9.
2	Ali K, Grigoratos D, Cornelius V, Davenport M, Nicolaides K, Greenough A. Outcome of CDH infants following fetoscopic tracheal occlusion - influence of premature delivery. J Pediatr Surg. 2013;48(9):1831-6.
3	Araujo Júnior E, Tonni G, Martins WP, Ruano R. Procedure-Related Complications and Survival Following Fetoscopic Endotracheal Occlusion (FETO) for Severe Congenital Diaphragmatic Hernia: Systematic Review and Meta-Analysis in the FETO Era. European journal of pediatric surgery :

	official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2017;27(4):297-305.
4	Baschat AA, Rosner M, Millard SE, Murphy JD, Blakemore KJ, Keiser AM, et al. Single-Center Outcome of Fetoscopic Tracheal Balloon Occlusion for Severe Congenital Diaphragmatic Hernia. Obstet Gynecol. 2020;135(3):511-21.
5	Bennett CC, Johnson A, Field DJ. A comparison of clinical variables that predict adverse outcome in term infants with severe respiratory failure randomised to a policy of extracorporeal membrane oxygenation or to conventional neonatal intensive care. J Perinat Med. 2002;30(3):225-30.
6	Bouchghoul H, Senat MV, Storme L, de Lagausie P, Begue L, Khen-Dunlop N, et al. Congenital diaphragmatic hernia: does gestational age at diagnosis matter when evaluating morbidity and mortality? Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4):535.e1-7.
7	Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: optimal mode of delivery? Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2017;37(2):134-8.
8	Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Prenatally versus postnatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia - Side, stage, and outcome. J Pediatr Surg. 2019;54(4):651-5.
9	Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, Vaast P, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, et al. Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;32(5):627-32.
10	Carmichael SL, Ma C, Lee HC, Shaw GM, Sylvester KG, Hintz SR. Survival of infants with congenital diaphragmatic hernia in California: impact of hospital, clinical, and sociodemographic factors. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2020;40(6):943-51.
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	Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia - a review. Maternal health, neonatology and perinatology. 2017;3:6.
13	Chaudhary J, Shivprasad B, Lakshmi V, Shanmughsundaram R, Nandhini G, Balamourougane P. Analysis of Prognostic Factors in Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. 2019;24(3):176-9.

14	Chotzoglou E, Hedrick HL, Herkert LM, Goldshore MA, Rintoul NE, Panitch HB. Therapy at 30 days of life predicts lung function at 6 to 12 months in infants with congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Pulmonol. 2020;55(6):1456-67.
15	Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. Pediatrics. 2005;116(3):e356-63.
16	Cordier AG, Jani JC, Cannie MM, Rodó C, Fabietti I, Persico N, et al. Stomach position in prediction of survival in left-sided congenital diaphragmatic hernia with or without fetoscopic endoluminal tracheal occlusion. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2015;46(2):155-61.
17	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.
18	Cruz-Martínez R, Martínez-Rodríguez M, Gámez-Varela A, Nieto-Castro B, Luna-García J, Juárez-Martínez I, et al. Survival outcome in severe left-sided congenital diaphragmatic hernia with and without fetal endoscopic tracheal occlusion in a country with suboptimal neonatal management. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2020;56(4):516-21.
19	Debus A, Hagelstein C, Kilian AK, Weiss C, Schönberg SO, Schaible T, et al. Fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia: association of prenatal MR imaging findings with postnatal chronic lung disease. Radiology. 2013;266(3):887-95.
20	Doné E, Gratacos E, Nicolaides KH, Allegaert K, Valencia C, Castañon M, et al. Predictors of neonatal morbidity in fetuses with severe isolated congenital diaphragmatic hernia undergoing fetoscopic tracheal occlusion. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2013;42(1):77-83.
21	Finer NN, Tierney A, Etches PC, Peliowski A, Ainsworth W. Congenital diaphragmatic hernia: developing a protocolized approach. J Pediatr Surg. 1998;33(9):1331-7.
22	Frenckner BP, Lally PA, Hintz SR, Lally KP. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: how should the babies be delivered? J Pediatr Surg. 2007;42(9):1533-8.
23	Galletti MF, Giudice C, Brener Dik PH, Fernández Jonusas S, Baldini L, Mariani GL. Risk factors associated with mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. Archivos argentinos de pediatria. 2020;118(3):180-6.
24	Glinianaia SV, Morris JK, Best KE, Santoro M, Coi A, Armaroli A, et al. Long-term survival of children born with congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. PLoS Med. 2020;17(9):e1003356.

25	Group TCDHS. Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. J Pediatr Surg. 2001;36(1):141-5.
26	Harrison MR, Adzick NS, Estes JM, Howell LJ. A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. Jama. 1994;271(5):382-4.
27	Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, Nakayama DK, deLorimier AA. Fetal surgical treatment. Pediatric annals. 1982;11(11):896-9, 901-3.
28	Hutcheon JA, Butler B, Lisonkova S, Marquette GP, Mayer C, Skoll A, et al. Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. Bjog. 2010;117(13):1658-62.
29	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;32(6):793-9.
30	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;31(1):37-40.
31	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;30(1):67-71.
32	Kirby E, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. Pediatr Surg Int. 2020;36(4):415-29.
33	Kosinski P, Luterek K, Lipa M, Wielgos M. The use of atosiban prolongs pregnancy in patients treated with fetoscopic endotracheal occlusion (FETO). J Perinat Med. 2019;47(9):910-4.
34	Kosinski P, Wielgos M. Foetoscopic endotracheal occlusion (FETO) for severe isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: single center Polish experience. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(19):2521-6.
35	Mesas Burgos C, Öst E, Ehrén H, Frenckner B. Educational level and socioeconomic status in patients born with congenital diaphragmatic hernia: A population-based study. J Pediatr Surg. 2020.
36	Nasr A, Langer JC. Influence of location of delivery on outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2011;46(5):814-6.
37	Núñez Cerezo V, Romo Muñoz M, Encinas JL, Jiménez J, Elorza Fernández MD, Herrero B, et al. [Study of pulmonary hypertension and long-term respiratory clinic in children with congenital diaphragmatic hernia]. Cirugia pediatrica : organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica. 2018;31(2):76-80.

38	Odibo AO, Najaf T, Vachharajani A, Warner B, Mathur A, Warner BW. Predictors of the need for extracorporeal membrane oxygenation and survival in congenital diaphragmatic hernia: a center's 10-year experience. Prenat Diagn. 2010;30(6):518-21.
39	Okuyama H, Kitano Y, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, et al. The Japanese experience with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review. Pediatr Surg Int. 2011;27(4):373-8.
40	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.
41	Peluso AM, Othman HF, Elsamny EM, Sammour I, Yeaney NK, Aly H. Survival trends and outcomes among preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2020;40(2):263-8.
42	Sananes N, Rodo C, Peiro JL, Britto IS, Sangi-Haghpeykar H, Favre R, et al. Prematurity and fetal lung response after tracheal occlusion in fetuses with severe congenital diaphragmatic hernia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(18):3030-4.
43	Snoek KG, Capolupo I, Morini F, van Rosmalen J, Greenough A, van Heijst A, et al. Score for Neonatal Acute Physiology-II Predicts Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia Patients. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2016;17(6):540-6.
44	Snoek KG, Greenough A, van Rosmalen J, Capolupo I, Schaible T, Ali K, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia: 10-Year Evaluation of Survival, Extracorporeal Membrane Oxygenation, and Foetoscopic Endotracheal Occlusion in Four High-Volume Centres. Neonatology. 2018;113(1):63-8.
45	Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, 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.
46	Stevens TP, Chess PR, McConnochie KM, Sinkin RA, Guillet R, Maniscalco WM, et al. Survival in early- and late-term infants with congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. Pediatrics. 2002;110(3):590-6.
47	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.
48	Tsao K, Allison ND, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant. Surgery. 2010;148(2):404-10.

49	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.
50	Vieira R, Pearse R, Rankin J. Mortality factors in infants with congenital diaphragmatic hernia: A systematic review. Birth Defects Res. 2018;110(16):1241-9.
51	Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, Zhang Y, Duong J, Stolar CJ, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. J Pediatr. 2013;163(1):114-9.e1.
52	Yang SH, Nobuhara KK, Keller RL, Ball RH, Goldstein RB, Feldstein VA, et al. Reliability of the lung-to-head ratio as a predictor of outcome in fetuses with isolated left congenital diaphragmatic hernia at gestation outside 24-26 weeks. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(1):30.e1-7.
53	中條悟，木村修，文野誠久，樋口恒司，小野滋，下竹孝志, et al. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに対する gentle ventilation. 日本小児外科学会雑誌. 2006;42(1):11-5.
54	今治玲助，向井亘，佐伯勇. 当科における胎児診断された先天性横隔膜ヘルニア症例の検討 地域基幹病院における全国調査および全国調査後の治療成績の推移. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2018;54(1):114-7.
55	田中圭一朗，北野良博，森川信行，渕本康史，寺脇幹，川島憲子, et al. 横隔膜ヘルニアに合併する胃食道逆流 急性期の栄養管理について. 日本小児外科学会雑誌. 2006;42(2):188-92.
56	石川浩史，川滝元良，左合治彦，北野良博，林聡，中村知夫, et al. 胎児診断された胎児形態異常の長期的予後からみた至適分娩時期 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. 2010;46(4):1070-2.

CQ13 不採用論文

No	書誌情報
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	Akinkuotu AC, Cruz SM, Abbas PI, Lee TC, Welty SE, Olutoye OO, et al. Risk-stratification of severity for infants with CDH: Prenatal versus postnatal predictors of outcome. J Pediatr Surg. 2016;51(1):44-8.
3	Akinkuotu AC, Cruz SM, Cass DL, Cassady CI, Mehollin-Ray AR, Williams JL, et al. Revisiting outcomes of right congenital diaphragmatic hernia. The Journal of surgical research. 2015;198(2):413-7.
4	Albanese CT, Lopoo J, Goldstein RB, Filly RA, Feldstein VA, Calen PW, et al. Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. Prenat Diagn. 1998;18(11):1138-42.

5	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.
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	Antolin E, Rodriguez R, Encinas JL, Herrero B, Muner M, Perez R, et al. Patterns of fetal lung growth in fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(15):2443-50.
8	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.
9	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.
10	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.
11	Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. How useful is the lung-to-head ratio in predicting outcome in the fetus with congenital diaphragmatic hernia? A systematic review and meta-analysis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;30(6):897-906.
12	Barbosa BML, Rodrigues AS, Carvalho MHB, Bittar RE, Francisco RPV, Bernardes LS. Spontaneous prematurity in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study about prenatal predictive factors. BMC pregnancy and childbirth. 2018;18(1):27.
13	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.
14	Beaumier CK, Beres AL, Puligandla PS, Skarsgard ED. Clinical characteristics and outcomes of patients with right congenital diaphragmatic hernia: A population-based study. J Pediatr Surg. 2015;50(5):731-3.
15	Bebbington M, Victoria T, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson M, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014;43(6):670-4.

16	Beck C, Alkasi O, Nikischin W, Engler S, Caliebe A, Leuschner I, et al. Congenital diaphragmatic hernia, etiology and management, a 10-year analysis of a single center. Archives of gynecology and obstetrics. 2008;277(1):55-63.
17	Bedoyan JK, Blackwell SC, Treadwell MC, Johnson A, Klein MD. Congenital diaphragmatic hernia: associated anomalies and antenatal diagnosis. Outcome-related variables at two Detroit hospitals. Pediatr Surg Int. 2004;20(3):170-6.
18	Benachi A, Cordier AG, Cannie M, Jani J. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med. 2014;19(6):331-7.
19	Benachi A, Saada J, Martinovic J, de Lagausie P, Storme L, Jani J. [Congenital diaphragmatic hernia: antenatal care]. Rev Mal Respir. 2011;28(6):800-8.
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	Bootstaylor BS, Filly RA, Harrison MR, Adzick NS. Prenatal sonographic predictors of liver herniation in congenital diaphragmatic hernia. J Ultrasound Med. 1995;14(7):515-20.
22	Britto IS, Sananes N, Olutoye OO, Cass DL, Sangi-Haghpeykar H, Lee TC, et al. Standardization of Sonographic Lung-to-Head Ratio Measurements in Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: Impact on the Reproducibility and Efficacy to Predict Outcomes. J Ultrasound Med. 2015;34(10):1721-7.
23	Brown BP, Clark MT, Wise RL, Timsina LR, Reher TA, Vandewalle RJ, et al. A multifactorial severity score for left congenital diaphragmatic hernia in a high-risk population using fetal magnetic resonance imaging. Pediatr Radiol. 2019;49(13):1718-25.
24	Bruns AS, Lau PE, Dhillon GS, Hagan J, Kailin JA, Mallory GB, et al. Predictive value of oxygenation index for outcomes in left-sided congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2018;53(9):1675-80.
25	Burge DM, Atwell JD, Freeman NV. Could the stomach site help predict outcome in babies with left sided congenital diaphragmatic hernia diagnosed antenatally? J Pediatr Surg. 1989;24(6):567-9.
26	Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Right versus left congenital diaphragmatic hernia - What's the difference? J Pediatr Surg. 2017.
27	Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Prenatally versus postnatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia - Side, stage, and outcome. J Pediatr Surg. 2019;54(4):651-5.
28	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.

29	Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, Vaast P, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, et al. Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;32(5):627-32.
30	Cannie M, Jani J, Meersschaert J, Allegaert K, Done E, Marchal G, et al. Prenatal prediction of survival in isolated diaphragmatic hernia using observed to expected total fetal lung volume determined by magnetic resonance imaging based on either gestational age or fetal body volume. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;32(5):633-9.
31	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.
32	Chan DK, Ho LY, Joseph VT. Mortality among infants with high-risk congenital diaphragmatic hernia in Singapore. J Pediatr Surg. 1997;32(1):95-8.
33	Chao PH, Huang CB, Liu CA, Chung MY, Chen CC, Chen FS, et al. Congenital diaphragmatic hernia in the neonatal period: review of 21 years' experience. Pediatr neonatol. 2010;51(2):97-102.
34	Cochius-den Otter SCM, Erdem Ö, van Rosmalen J, Schaible T, Peters NCJ, Cohen-Overbeek TE, et al. Validation of a Prediction Rule for Mortality in Congenital Diaphragmatic Hernia. Pediatrics. 2020;145(4).
35	Collin M, Trinder S, Minutillo C, Rao S, Dickinson J, Samnakay N. A modern era comparison of right versus left sided congenital diaphragmatic hernia outcomes. J Pediatr Surg. 2016;51(9):1409-13.
36	Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. Pediatrics. 2005;116(3):e356-63.
37	Cordier AG, Cannie MM, Guilbaud L, De Laveaucoupet J, Martinovic J, Nowakowska D, et al. Stomach position versus liver-to-thoracic volume ratio in left-sided congenital diaphragmatic hernia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(2):190-5.
38	Cordier AG, Jani JC, Cannie MM, Rodó C, Fabietti I, Persico N, et al. Stomach position in prediction of survival in left-sided congenital diaphragmatic hernia with or without fetoscopic endoluminal tracheal occlusion. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2015;46(2):155-61.
39	Corsini I, Parri N, Coviello C, Leonardi V, Dani C. Lung ultrasound findings in congenital diaphragmatic hernia. Eur J Pediatr. 2019;178(4):491-5.
40	Coughlin MA, Werner NL, Gajarski R, Gadepalli S, Hirschl R, Barks J, et al. Prenatally diagnosed severe CDH: mortality and morbidity remain high. J Pediatr Surg. 2016;51(7):1091-5.

41	Cruz-Martinez R, Castañon M, Moreno-Alvarez O, Acosta-Rojas R, Martinez JM, Gratacos E. Usefulness of lung-to-head ratio and intrapulmonary arterial Doppler in predicting neonatal morbidity in fetuses with congenital diaphragmatic hernia treated with fetoscopic tracheal occlusion. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2013;41(1):59-65.
42	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.
43	Cruz-Martinez R, Martínez-Rodríguez M, Nieto-Castro B, Gámez-Varela A, Cruz-Lemini M, Luna-García J, et al. Longitudinal changes in lung size and intrapulmonary-artery Doppler during the second half of pregnancy in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Prenat Diagn. 2019;39(1):45-51.
44	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.
45	DeKoninck P, Gomez O, Sandaite I, Richter J, Nawapun K, Eerdekens A, et al. Right-sided congenital diaphragmatic hernia in a decade of fetal surgery. Bjog. 2015;122(7):940-6.
46	Dommergues M, Louis-Sylvestre C, Mandelbrot L, Oury JF, Herlicoviez M, Body G, et al. Congenital diaphragmatic hernia: can prenatal ultrasonography predict outcome? Am J Obstet Gynecol. 1996;174(4):1377-81.
47	Done E, Debeer A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Lewi P, Devlieger R, et al. Prediction of neonatal respiratory function and pulmonary hypertension in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia in the fetal endoscopic tracleal occlusion era: a single-center study. Fetal diagnosis and therapy. 2015;37(1):24-32.
48	Doné E, Gucciardo L, Van Mieghem T, Jani J, Cannie M, Van Schoubroeck D, et al. Prenatal diagnosis, prediction of outcome and in utero therapy of isolated congenital diaphragmatic hernia. Prenat Diagn. 2008;28(7):581-91.
49	Duess JW, Zani-Ruttenstock EM, Garriboli M, Puri P, Pierro A, Hoellwarth ME. Outcome of right-sided diaphragmatic hernia repair: a multicentre study. Pediatr Surg Int. 2015;31(5):465-71.
50	Dütemeyer V, Cordier AG, Cannie MM, Bevilacqua E, Huynh V, Houfflin-Debarge V, et al. Prenatal prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia using MRI: lung volume measurement, signal intensity ratio, and effect of experience. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020:1-9.
51	Fisher JC, Jefferson RA, Arkovitz MS, Stolar CJ. Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2008;43(2):373-9.

52	Fuke S, Kanzaki T, Mu J, Wasada K, Takemura M, Mitsuda N, et al. Antenatal prediction of pulmonary hypoplasia by acceleration time/ejection time ratio of fetal pulmonary arteries by Doppler blood flow velocimetry. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(1):228-33.
53	Galletti MF, Giudice C, Brener Dik PH, Fernández Jonusas S, Baldini L, Mariani GL. Risk factors associated with mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. Archivos argentinos de pediatria. 2020;118(3):180-6.
54	Garcia AV, Fingeret AL, Thirumoorthi AS, Hahn E, Leskowitz MJ, Aspelund G, et al. Lung to head ratio in infants with congenital diaphragmatic hernia does not predict long term pulmonary hypertension. J Pediatr Surg. 2013;48(1):154-7.
55	Gentili A, Pasini L, Iannella E, Landuzzi V, Lima M, Bacchi Reggiani ML, et al. Predictive outcome indexes in neonatal Congenital Diaphragmatic Hernia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(13):1602-7.
56	Goodfellow T, Hyde I, Burge DM, Freeman NV. Congenital diaphragmatic hernia: the prognostic significance of the site of the stomach. The British journal of radiology. 1987;60(718):993-5.
57	Grizelj R, Bojanić K, Vuković J, Novak M, Rodin U, Ćorić T, et al. Epidemiology and Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia in Croatia: A Population-Based Study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2016;30(4):336-45.
58	Grizelj R, Bojanić K, Vuković J, Weingarten TN, Schroeder DR, Sprung J. Congenital Diaphragmatic Hernia: The Side of Diaphragmatic Defect and Associated Nondiaphragmatic Malformations. Am J Perinatol. 2017;34(9):895-904.
59	Gucciardo L, Deprest J, Done E, Van Mieghem T, Van de Velde M, Gratacos E, et al. Prediction of outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia and its consequences for fetal therapy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22(1):123-38.
60	Gunendi T, Erginel B, Bastu E, Kalelioglu I, Has R, Soysal FG, et al. Is there a determining factor that predicts mortality in patients with congenital diaphragmatic hernia? Kardiochirurgia i torakochirurgia polska = Polish journal of cardio-thoracic surgery. 2017;14(3):149-53.
61	Hagelstein C, Zahn K, Weidner M, Weiss C, Schoenberg SO, Schaible T, et al. Prenatal MR imaging of congenital diaphragmatic hernias: association of MR fetal lung volume with the need for postnatal prosthetic patch repair. Eur Radiol. 2015;25(1):258-66.
62	Harmath A, Hajdú J, Pete B, Papp Z. [Changes in the perinatal management of congenital diaphragmatic hernia in the last 15 years' experience of our institute]. Orvosi hetilap. 2006;147(27):1259-65.
63	Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. Semin Fetal Neonatal Med. 2014;19(6):370-5.

64	Hasegawa T, Kamata S, Imura K, Ishikawa S, Okuyama H, Okada A, et al. Use of lung-thorax transverse area ratio in the antenatal evaluation of lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. Journal of clinical ultrasound : JCU. 1990;18(9):705-9.
65	Hatch EI, Jr., Kendall J, Blumhagen J. Stomach position as an in utero predictor of neonatal outcome in left-sided diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 1992;27(6):778-9.
66	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. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2017;37(3):265-9.
67	Hedrick HL, Crombleholme TM, Flake AW, Nance ML, von Allmen D, Howell LJ, et al. Right congenital diaphragmatic hernia: Prenatal assessment and outcome. J Pediatr Surg. 2004;39(3):319-23; discussion -23.
68	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.
69	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2005;25(2):112-8.
70	Hidaka N, Ishii K, Furutake Y, Yamamoto R, Sasahara J, Mitsuda N. Magnetic resonance fetal right lung volumetry and its efficacy in predicting postnatal short-term outcomes of congenital left-sided diaphragmatic hernia. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2014;40(2):429-38.
71	Hidaka N, Ishii K, Mabuchi A, Yamashita A, Ota S, Sasahara J, et al. Associated anomalies in congenital diaphragmatic hernia: perinatal characteristics and impact on postnatal survival. J Perinat Med. 2015;43(2):245-52.
72	Hidaka N, Murata M, Sasahara J, Ishii K, Mitsuda N. Correlation between lung to thorax transverse area ratio and observed/expected lung area to head circumference ratio in fetuses with left-sided diaphragmatic hernia. Congenital anomalies. 2015;55(2):81-4.
73	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 = Chinese medical journal; Free China ed. 2000;63(10):751-7.
74	Iqbal CW, Derderian SC, Lusk L, Basta A, Filly RA, Lee H, et al. Outcomes for Prenatally Diagnosed Right Congenital Diaphragmatic Hernia. Fetal diagnosis and therapy. 2020;47(1):1-6.
75	Ishikawa S, Kamata S, Usui N, Sawai T, Nose K, Okada A. Ultrasonographic prediction of clinical pulmonary hypoplasia: measurement of the chest/trunk-length ratio in fetuses. Pediatr Surg Int. 2003;19(3):172-5.

76	Jancelewicz T, Paton EA, Jones J, Weems MF, Lally PA, Langham MR, Jr. Risk-stratification enables accurate single-center outcomes assessment in congenital diaphragmatic hernia (CDH). J Pediatr Surg. 2019;54(5):932-6.
77	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;32(6):793-9.
78	Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, Favre R, Gratacos E, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2006;27(1):18-22.
79	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;31(1):37-40.
80	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;30(1):67-71.
81	Jani J, Peralta CF, Van Schoubroeck D, Deprest J, Nicolaides KH. Relationship between lung-to-head ratio and lung volume in normal fetuses and fetuses with diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2006;27(5):545-50.
82	Jani JC, Benachi A, Nicolaides KH, Allegaert K, Gratacós E, Mazkereth R, et al. Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2009;33(1):64-9.
83	Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, Vandecruys H, Deprest JA. Fetal lung-to-head ratio in the prediction of survival in severe left-sided diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO). Am J Obstet Gynecol. 2006;195(6):1646-50.
84	Jani JC, Peralta CF, Ruano R, Benachi A, Done E, Nicolaides 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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;30(6):850-4.
85	Jani P, Bidarkar SS, Walker K, Halliday R, Badawi N, Cohen RC. Right-sided congenital diaphragmatic hernia: A tertiary centre's experience over 25 years. J Neonatal Perinatal Med. 2014;7(1):39-45.

86	Kailin JA, Dhillon GS, Maskatia SA, Cass DL, Shamshirsaz AA, Mehollin-Ray AR, et al. Fetal left-sided cardiac structural dimensions in left-sided congenital diaphragmatic hernia - association with severity and impact on postnatal outcomes. Prenat Diagn. 2017;37(5):502-9.
87	Kamata S, Hasegawa T, Ishikawa S, Usui N, Okuyama H, Kawahara H, et al. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia and perinatal care: assessment of lung hypoplasia. Early Hum Dev. 1992;29(1-3):375-9.
88	Kassab B, Devonec S, Arnould P, Claris O, Chappuis JP, Thoulon JM. [Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: evaluation of the prognosis]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2000;29(2):170-5.
89	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.
90	Kays DW, Islam S, Larson SD, Perkins J, Talbert JL. Long-term maturation of congenital diaphragmatic hernia treatment results: toward development of a severity-specific treatment algorithm. Ann Surg. 2013;258(4):638-44; discussion 44-5.
91	Kehl S, Eckert S, Berlit S, Tuschy B, Sütterlin M, Siemer J. New formulas for calculating the lung-to-head ratio in healthy fetuses between 20 and 40 weeks' gestation. J Ultrasound Med. 2013;32(11):1939-43.
92	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.
93	Keller RL, Glidden DV, Paek BW, Goldstein RB, Feldstein VA, Callen PW, et al. The lung-to-head ratio and fetoscopic temporary tracheal occlusion: prediction of survival in severe left congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2003;21(3):244-9.
94	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.
95	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.
96	Kilian AK, Schaible T, Hofmann V, Brade J, Neff KW, Büsing KA. Congenital diaphragmatic hernia: predictive value of MRI relative lung-to-head ratio compared with MRI fetal lung volume and sonographic lung-to-head ratio. AJR Am J Roentgenol. 2009;192(1):153-8.

97	Kim AG, Norwitz G, Karmakar M, Ladino-Torres M, Berman DR, Kreutzman J, et al. Discordant prenatal ultrasound and fetal MRI in CDH: wherein lies the truth? J Pediatr Surg. 2020;55(9):1879-84.
98	King SK, Alfaraj M, Gaiteiro R, O'Brien K, Moraes T, Humpl T, et al. Congenital diaphragmatic hernia: Observed/expected lung-to-head ratio as a predictor of long-term morbidity. J Pediatr Surg. 2016;51(5):699-702.
99	Kitano Y, Lally KP, Lally PA. Late-presenting congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2005;40(12):1839-43.
100	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.
101	Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, et al. Re-evaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia: a multicenter survey in Japan. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2011;37(3):277-82.
102	Knox E, Lissauer D, Khan K, Kilby M. Prenatal detection of pulmonary hypoplasia in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of diagnostic studies. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23(7):579-88.
103	Kunisaki SM, Barnewolt CE, Estroff JA, Nemes LP, Jennings RW, Wilson JM, et al. Liver position is a prenatal predictive factor of prosthetic repair in congenital diaphragmatic hernia. Fetal diagnosis and therapy. 2008;23(4):258-62.
104	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.
105	Lazar DA, Ruano R, Cass DL, Moise KJ, Jr., Johnson A, Lee TC, et al. Defining "liver-up": does the volume of liver herniation predict outcome for fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia? J Pediatr Surg. 2012;47(6):1058-62.
106	Lipshutz GS, Albanese CT, Feldstein VA, Jennings RW, Housley HT, Beech R, et al. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 1997;32(11):1634-6.
107	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.
108	Madenci AL, Sjogren AR, Treadwell MC, Ladino-Torres MF, Drongowski RA, Kreutzman J, et al. Another dimension to survival: predicting outcomes with fetal MRI versus prenatal ultrasound in patients with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2013;48(6):1190-7.

109	Mann PC, Morriss FH, Jr., Klein JM. Prediction of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia based on stomach position, surgical timing, and oxygenation index. Am J Perinatol. 2012;29(5):383-90.
110	Masahata K, Usui N, Shimizu Y, Takeuchi M, Sasahara J, Mochizuki N, et al. Clinical outcomes and protocol for the management of isolated congenital diaphragmatic hernia based on our prenatal risk stratification system. J Pediatr Surg. 2020;55(8):1528-34.
111	Mayer S, Klaritsch P, Petersen S, Done E, Sandaite I, Till H, et al. The correlation between lung volume and liver herniation measurements by fetal MRI in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Prenat Diagn. 2011;31(11):1086-96.
112	Mehollin-Ray AR, Cassady CI, Cass DL, Olutoye OO. Fetal MR imaging of congenital diaphragmatic hernia. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2012;32(4):1067-84.
113	Mesas Burgos C, Hammarqvist-Vejde J, Frenckner B, Conner P. Differences in Outcomes in Prenatally Diagnosed Congenital Diaphragmatic Hernia Compared to Postnatal Detection: A Single-Center Experience. Fetal diagnosis and therapy. 2016;39(4):241-7.
114	Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 1996;31(1):148-51; discussion 51-2.
115	Mitanchez D. [Antenatal treatment of congenital diaphragmatic hernia: an update]. Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 2008;15(8):1320-5.
116	Moreno-Alvarez O, Hernandez-Andrade E, Oros D, Jani J, Deprest J, Gratacos E. Association between intrapulmonary arterial Doppler parameters and degree of lung growth as measured by lung-to-head ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;31(2):164-70.
117	Morikawa N, Kuroda T, Honna T, Kitano Y, Takayasu H, Ito Y, et al. The impact of strict infection control on survival rate of prenatally diagnosed isolated congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int. 2008;24(10):1105-9.
118	Mullassery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2010;35(5):609-14.
119	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;72(1):75-81.

120	Nawapun K, Eastwood M, Sandaite I, DeKoninck P, Claus F, Richter J, et al. Correlation of observed-to-expected total fetal lung volume with intrathoracic organ herniation on magnetic resonance imaging in fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2015;46(2):162-7.
121	Novoa YNVA, Sutton LF, Neis AE, Marroquin AM, Coleman TM, Praska KA, et al. Reproducibility of Liver-to-Thorax Area Ratio Ultrasound Measurements in Congenital Diaphragmatic Hernia. J Ultrasound Med. 2019;38(6):1477-82.
122	Núñez Cerezo V, Romo Muñoz M, Encinas JL, Jiménez J, Elorza Fernández MD, Herrero B, et al. [Study of pulmonary hypertension and long-term respiratory clinic in children with congenital diaphragmatic hernia]. Cirugia pediatrica : organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica. 2018;31(2):76-80.
123	Núñez V, Romo M, Encinas JL, Bueno A, Herrero B, Antolín E, et al. [The role of fetal magnetic resonance imaging in the study of congenital diaphragmatic hernia]. Cirugia pediatrica : organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica. 2018;31(1):15-20.
124	Odibo AO, Najaf T, Vachharajani A, Warner B, Mathur A, Warner BW. Predictors of the need for extracorporeal membrane oxygenation and survival in congenital diaphragmatic hernia: a center's 10-year experience. Prenat Diagn. 2010;30(6):518-21.
125	Oh C, Youn JK, Han JW, Yang HB, Lee S, Seo JM, et al. Predicting Survival of Congenital Diaphragmatic Hernia on the First Day of Life. World J Surg. 2019;43(1):282-90.
126	Okazaki T, Kohno S, Hasegawa S, Urushihara N, Yoshida A, Kawano S, et al. Congenital diaphragmatic hernia: efficacy of ultrasound examination in its management. Pediatr Surg Int. 2003;19(3):176-9.
127	Okuyama H, Kitano Y, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, et al. The Japanese experience with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review. Pediatr Surg Int. 2011;27(4):373-8.
128	Oliver ER, DeBari SE, Adams SE, Didier RA, Horii SC, Victoria T, et al. Congenital diaphragmatic hernia sacs: prenatal imaging and associated postnatal outcomes. Pediatr Radiol. 2019;49(5):593-9.
129	Oluyomi-Obi T, Kuret V, Puligandla P, Lodha A, Lee-Robertson H, Lee K, et al. Antenatal predictors of outcome in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia (CDH). J Pediatr Surg. 2017;52(5):881-8.
130	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.
131	Partridge EA, Peranteau WH, Herkert L, Rintoul NE, Flake AW, Adzick NS, et al. Rate of increase of lung-to-head ratio over the course of gestation is predictive of survival in left-sided congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2016;51(5):703-5.

132	Perrone EE, Abbasi N, Cortes MS, Umar U, Ryan G, Johnson A, et al. Prenatal assessment of congenital diaphragmatic hernia at north american fetal therapy network centers: A continued plea for standardization. Prenat Diagn. 2020.
133	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.
134	Pinton A, Boubnova J, Becmeur F, Kuhn P, Senat MV, Stirnemann J, et al. Is laterality of congenital diaphragmatic hernia a reliable prognostic factor? French national cohort study. Prenat Diagn. 2020;40(8):949-57.
135	Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey M, et al. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2018;190(4):E103-e12.
136	Rasheed K, Coughlan G, O'Donnell B. Congenital diaphragmatic hernia in the newborn. Outcome in 59 consecutive cases over a ten year period (1980-1989). Irish journal of medical science. 1992;161(1):16-7.
137	Romiti A, Viggiano M, Conforti A, Valfré L, Ravà L, Ciofi Degli Atti M, et al. Ultrasonographic assessment of mediastinal shift angle (MSA) in isolated left congenital diaphragmatic hernia for the prediction of postnatal survival. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(8):1330-5.
138	Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Dumez Y, Benachi A. Three-dimensional ultrasonographic measurements of the fetal lungs for prediction of perinatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia. J Obstet Gynaecol Res. 2009;35(6):1031-41.
139	Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Dumez Y, Zugaib M, Benachi A. Ipsilateral lung volumes assessed by three-dimensional ultrasonography in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia. Fetal diagnosis and therapy. 2008;24(4):389-94.
140	Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Mitanchez D, Dumez Y, Benachi A. Predicting perinatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using fetal pulmonary artery diameters. J Pediatr Surg. 2008;43(4):606-11.
141	Ruano R, Bunduki V, Silva MM, Yoshizaki CT, Tanuri U, Macksoud JG, et al. Prenatal diagnosis and perinatal outcome of 38 cases with congenital diaphragmatic hernia: 8-year experience of a tertiary Brazilian center. Clinics (Sao Paulo, Brazil). 2006;61(3):197-202.
142	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014;43(6):662-9.

143	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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2012;39(1):42-9.
144	Ruano R, Takashi E, da Silva MM, Haeri S, Tannuri U, Zugaib M. Quantitative lung index, contralateral lung area, or lung-to-head ratio to predict the neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia? J Ultrasound Med. 2013;32(3):413-7.
145	Russo FM, Cordier AG, De Catte L, Saada J, Benachi A, Deprest J. Proposal for standardized prenatal ultrasound assessment of the fetus with congenital diaphragmatic hernia by the European reference network on rare inherited and congenital anomalies (ERNICA). Prenat Diagn. 2018;38(9):629-37.
146	Russo FM, Eastwood MP, Keijzer R, Al-Maary J, Toelen J, Van Mieghem T, et al. Lung size and liver herniation predict need for extracorporeal membrane oxygenation but not pulmonary hypertension in isolated congenital diaphragmatic hernia: systematic review and meta-analysis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017;49(6):704-13.
147	Saifuddin A, Arthur RJ. Congenital diaphragmatic hernia--a review of pre- and postoperative chest radiology. Clin Radiol. 1993;47(2):104-10.
148	Sananes N, Britto I, Akinkuotu AC, Olutoye OO, Cass DL, Sangi-Haghpeykar H, et al. Improving the Prediction of Neonatal Outcomes in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia by Direct and Indirect Sonographic Assessment of Liver Herniation. J Ultrasound Med. 2016;35(7):1437-43.
149	Sandaite I, Claus F, De Keyzer F, Donè E, Van Mieghem T, Gucciardo L, et al. Examining the relationship between the lung-to-head ratio measured on ultrasound and lung volumetry by magnetic resonance in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia. Fetal diagnosis and therapy. 2011;29(1):80-7.
150	Savelli S, Bascetta S, Carducci C, Carnevale E, Caforio L, Romiti A, et al. Fetal MRI assessment of mediastinal shift angle in isolated left congenital diaphragmatic hernia: A new postnatal survival predictive tool? Prenat Diagn. 2020;40(1):136-41.
151	Sbragia L, Paek BW, Filly RA, Harrison MR, Farrell JA, Farmer DL, et al. Congenital diaphragmatic hernia without herniation of the liver: does the lung-to-head ratio predict survival? J Ultrasound Med. 2000;19(12):845-8.
152	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.

153	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. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2012;13(1):66-71.
154	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.
155	Senat MV, Bouchghoul H, Stirnemann J, Vaast P, Boubnova J, Begue L, et al. Prognosis of isolated congenital diaphragmatic hernia using lung-area-to-head-circumference ratio: variability across centers in a national perinatal network. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2018;51(2):208-13.
156	Shah N, Chowdhary S, Kaul A. Role of Ultrasound-Based Prenatal Prediction of Pulmonary Function in Congenital Diaphragmatic Hernia: Does It Have Prognostic Significance Postnatally? Journal of obstetrics and gynaecology of India. 2017;67(1):33-6.
157	Sinha CK, Islam S, Patel S, Nicolaides K, Greenough A, Davenport M. Congenital diaphragmatic hernia: prognostic indices in the fetal endoluminal tracheal occlusion era. J Pediatr Surg. 2009;44(2):312-6.
158	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.
159	Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. J Pediatr Surg. 2000;35(8):1187-97.
160	Slavotinek AM, Warmerdam B, Lin AE, Shaw GM. Population-based analysis of left- and right-sided diaphragmatic hernias demonstrates different frequencies of selected additional anomalies. Am J Med Genet A. 2007;143a(24):3127-36.
161	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.
162	Spaggiari E, Stirnemann JJ, Sonigo P, Khen-Dunlop N, De Saint Blanquat L, Ville Y. Prenatal prediction of pulmonary arterial hypertension in congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2015;45(5):572-7.
163	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.

164	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.
165	Style CC, Mehollin-Ray AR, Verla MA, Lau PE, Cruz SM, Espinoza J, et al. Timing of Prenatal Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Congenital Diaphragmatic Hernia. Fetal diagnosis and therapy. 2020;47(3):205-13.
166	Terui K, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Amari S, Yokoi A, et al. Novel Risk Score for Fetuses with Congenital Diaphragmatic Hernia Based on Ultrasound Findings. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2020;30(1):51-8.
167	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.
168	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.
169	Tudorache S, Chiuţu LC, Iliescu DG, Georgescu R, Stoica GA, Simionescu CE, et al. Prenatal diagnosis and perinatal outcome in congenital diaphragmatic hernia. Single tertiary center report. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie. 2014;55(3):823-33.
170	Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Masumoto K, Morikawa N, et al. Prenatal risk stratification for isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multicenter study. J Pediatr Surg. 2011;46(10):1873-80.
171	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.
172	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;49(8):1191-6.
173	Usui N, Okuyama H, Sawai T, Kamiyama M, Kamata S, Fukuzawa M. Relationship between L/T ratio and LHR in the prenatal assessment of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int. 2007;23(10):971-6.
174	van den Hout L, Schaible T, Cohen-Overbeek TE, Hop W, Siemer J, van de Ven K, et al. Actual outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia: the role of a standardized postnatal treatment protocol. Fetal diagnosis and therapy. 2011;29(1):55-63.

175	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.
176	Victoria T, Danzer E, Oliver ER, Edgar JC, Iyoob 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.
177	Volpe N, Mazzone E, Muto B, Suprani A, Fanelli T, Kaihura CT, et al. Three-dimensional assessment of umbilical vein deviation angle for prediction of liver herniation in left-sided congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2018;51(2):214-8.
178	Walleyo A, Debus A, Kehl S, Weiss C, Schönberg SO, Schaible T, et al. Periodic MRI lung volume assessment in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: prediction of survival, need for ECMO, and development of chronic lung disease. AJR Am J Roentgenol. 2013;201(2):419-26.
179	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.
180	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.
181	Wang W, Pan W, Wang J, Xie W, Liu M, Wang L, et al. Predictive value of gestational age at diagnosis for outcomes in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019:1-6.
182	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. European journal of radiology. 2018;105:148-52.
183	Werneck Britto IS, Olutoye OO, Cass DL, Zamora IJ, Lee TC, Cassady CI, et al. Quantification of liver herniation in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia using two-dimensional ultrasonography. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2015;46(2):150-4.
184	Werner NL, Coughlin M, Kunisaki SM, Hirschl R, Ladino-Torres M, Berman D, et al. Prenatal and postnatal markers of severity in congenital diaphragmatic hernia have similar prognostic ability. Prenat Diagn. 2016;36(2):107-11.
185	Wong M, Reyes J, Lapidus-Krol E, Chiang M, Humpl T, Al-Faraj M, et al. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia patients: Prognostic markers and long-term outcomes. J Pediatr Surg. 2018;53(5):918-24.

186	Worley KC, Dashe JS, Barber RG, Megison SM, McIntire DD, Twickler DM. Fetal magnetic resonance imaging in isolated diaphragmatic hernia: volume of herniated liver and neonatal outcome. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(3):318.e1-6.
187	Yang SH, Nobuhara KK, Keller RL, Ball RH, Goldstein RB, Feldstein VA, et al. Reliability of the lung-to-head ratio as a predictor of outcome in fetuses with isolated left congenital diaphragmatic hernia at gestation outside 24-26 weeks. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(1):30.e1-7.
188	Yokoi A, Ohfuji S, Yoshimoto S, Sugioka Y, Akasaka Y, Funakoshi T. A new approach to risk stratification using fetal MRI to predict outcomes in congenital diaphragmatic hernia: the preliminary retrospective single institutional study. Translational pediatrics. 2018;7(4):356-61.
189	Yoshimura S, Masuzaki H, Hiraki K, Miura K, Nakayama D, Ishimaru T. Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio. Journal of medical ultrasonics (2001). 2005;32(3):115-9.
190	Yoshimura S, Masuzaki H, Hiraki K, Miura K, Nakayama D, Ishimaru T. Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio. Journal of Medical Ultrasonics. 2005;32(3):115-9.
191	Zamora IJ, Olutoye OO, Cass DL, Fallon SC, Lazar DA, Cassady CI, et al. Prenatal MRI fetal lung volumes and percent liver herniation predict pulmonary morbidity in congenital diaphragmatic hernia (CDH). J Pediatr Surg. 2014;49(5):688-93.
192	北野良博，奥山宏臣，臼井規朗，森川信行，増本幸二，高安肇, et al. 胎児診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略　胎児左横隔膜ヘルニアにおける胃右胸腔内脱出の意義．日本周産期・新生児医学会雑誌. 2010;46(4):1123-6.
193	古武陽子，日高庸博，石井桂介，嶋田真弓，川口晴菜，山本亮, et al. 先天性左横隔膜ヘルニアにおける予後予測因子としての胃の位置と肝脱出の意義．日本周産期・新生児医学会雑誌. 2013;49(1):295-300.
194	右田美里，渡邉稔彦，竹添豊志子，前田健一，高橋正貴，大野通暢, et al. 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.
195	増本幸二，田口智章，水田祥代，絹川直子，長嵜彰，有馬透, et al. 九州大学小児外科および関連病院における新生児横隔膜ヘルニアの最近 5 年間の治療成績．臨牀と研究. 2007;84(11):1545-9.
196	大野通暢，金森豊，朝長高太郎，渡邉稔彦，田原和典，菱木知郎, et al.【新生児外科-最近の話題】当センターで出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療成績．小児外科. 2018;50(6):583-7.
197	太田志代，日高庸博，山本亮，笹原淳，石井桂介，米田光宏, et al. 先天性左横隔膜ヘルニアにおける出生直前の肺胸郭断面積比と生後の短期予後との関連．超音波医学. 2014;41(1):17-23.
198	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.

199	川滝元良，豊島勝昭，星野陸夫，柴崎淳，小谷牧，長澤真由美, et al. 横隔膜ヘルニアの治療ストラテジー　横隔膜ヘルニア(CDH)の重症度分類と治療戦略．日本周産期・新生児医学会雑誌. 2009;45(1):19-21.
200	林聡，左合治彦，中村知夫，北野良博，高安肇，森川信行, et al. 横隔膜ヘルニアの治療ストラテジー　先天性横隔膜ヘルニア出生前診断症例 55 例の出生前予後因子と胎児治療の適応について．日本周産期・新生児医学会雑誌. 2008;44(4):1051-4.
201	渡辺稔彦，大野通暢，佐藤かおり，高橋正貴，渕本康史，金森豊．出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療成績と今後の課題．日本小児外科学会雑誌. 2014;50(6):1011-6.
202	照井慶太．胎児診断から始める治療戦略:診断～予後予測からトリアージへ～　胎児超音波検査による先天性横隔膜ヘルニアの包括的リスク評価．周産期学シンポジウム. 2019(37):43-6.
203	石川浩史，川滝元良，左合治彦，北野良博，林聡，中村知夫, et al. 胎児診断された胎児形態異常の長期的予後からみた至適分娩時期　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. 2010;46(4):1070-2.
204	稲村昇，北野良博，奥山宏臣，斎藤真梨，臼井規朗，森川信行, et al. 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おける出生時心エコー所見の生後予後因子としての有用性．日本周産期・新生児医学会雑誌. 2010;46(4):1131-4.
205	臼井規朗，奥山宏臣，澤井利夫，鎌田振吉，福澤正洋，窪田昭男, et al. 横隔膜ヘルニアの治療ストラテジー　予測重症度に基づいた胎児横隔膜ヘルニアの治療指針．日本周産期・新生児医学会雑誌. 2008;44(4):1059-63.
206	長谷川利路．胎児超音波検査による肺胸郭断面積比(LT 比)の計測,及び先天性横隔膜ヘルニアにおける出生前診断,及び重症度の判定．日本小児外科学会雑誌. 1996;32(2):276-84.
207	長谷川利路，鎌田振吉，窪田昭男，他．横隔膜ヘルニアにおける肺低形成の出生前評価に関する検討　胎児超音波検査による肺胸郭断面積比(LT 比)の計測．周産期医学. 1989;19(3):395-9.

CQ2 その他の引用文献

No	書誌情報
1	田口智章, 永田公二. 本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態ならびに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

CQ5その他の引用文献

No	書誌情報
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.

CQ6その他の引用文献

No	書誌情報
1	Bloss RS, Turmen T, Beardmore HE, Aranda JV. Tolazoline therapy for persistent pulmonary hypertension after congenital diaphragmatic hernia repair. Journal of Pediatrics. 1980;97(6):984-8.
2	Bos AP, Tibboel D, Koot VC, Hazebroek FW, Molenaar JC. Persistent pulmonary hypertension in high-risk congenital diaphragmatic hernia patients: incidence and vasodilator therapy. Journal of Pediatric Surgery. 1993;28(11):1463-5.
3	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.
4	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.
5	Zonglin He. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates: An updated systematic review and meta-analysis Pediatr Pulmonol. 2021;56(8):2399-2412.
6	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.

7	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 その他の引用文献

No	書誌情報
1	Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, 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 その他の引用文献

No	書誌情報
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.

CQ9 その他の引用文献

No	書誌情報
1	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.
2	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.

CQ12 その他の引用文献

No	書誌情報
1	Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, 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.

推奨策定会議　議事録

日時:　2021 年 9 月 19 日(日)13:00～17:00

形式:　Web 会議(Webex)

参加者:　CDH 研究班メンバー

Systematic review (SR) supporters

日本周産期新生児医学会・日本新生児成育医学会・日本小児外科学会の有志

CDH 家族会メンバー

(計 49 名、参加者リスト別添)

資料:　CQ 一覧, SR レポート, 第 1 ラウンド結果

議事

1. 司会(照井慶太)挨拶
2. 参加者リスト提示
3. CDH 研究班長(永田公二先生)ご挨拶・本会議の趣旨説明
4. CDH 家族会長(寺川由美先生)ご挨拶
5. CQ 責任者ご挨拶

   伊藤美春先生 CQ2-9

   矢本真也先生 CQ10, 13

   山本祐華先生 CQ11

   遠藤誠之先生 CQ12
6. 修正 Delphi 法の説明
7. 第 1 ラウンドの結果説明
8. 第 2 ラウンド対象 CQ の合意形成

   CQ1 蘇生

   CQ2-2 HFO

   CQ4 サーファクタント

   CQ11 分娩方法

   CQ12 分娩時期
9. 産科側代表(板倉敦夫先生)ご挨拶
10. 厚労科研・呼吸系先天異常疾患研究班代表者(臼井規朗先生)ご挨拶

1. 司会挨拶, 2. 参加者リスト提示
照井先生よりご挨拶があり, 引き続き参加者リストが提示された.
3. CDH 研究班長挨拶
永田先生よりご挨拶があり, 本会議の趣旨説明ご行われた.
4. CDH 家族会長挨拶
寺川由美先生よりご挨拶があり, 患者会から計 3 名が参加していることが共有された.
5. CQ 責任者ご挨拶
CQ2-9 責任者伊藤先生よりご挨拶.
CQ10/13 責任者矢本先生よりご挨拶.
CQ11 責任者山本先生よりご挨拶.
CQ12 責任者遠藤先生よりご挨拶.
6. 修正 Delphi 法の説明
照井先生より方法の説明が行われた.
7. 第 1 ラウンドの結果説明
資料供覧しながら Delphi 第 1 ラウンドの結果説明が行われた. 今回の Delphi 第 2 ラウンドでは, CQ2-2,4,11,12 に関して推奨文の検討を行うことが説明された.
第 2 ラウンドに先立って, 第 1 ラウンドで SR report の回覧が不十分であった CQ1 に関する合意形成を行うこととなった.
永田先生より CQ1に関する推奨文の説明が行われた.
エビデンスレベルは D, 推奨の強さは強いとした. SR は困難であったため, 他国のガイドラインを参考にしながら推奨文作成となった. 上記を加味しても, 今回のガイドラインでは推奨文は変更されなかったことが説明された.
○原案
「呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら, 呼吸・循環状態の重症度に応じて, 気管挿管 , 人工呼吸管理, 静脈路確保, 薬剤投与, 胃管挿入などの治療を速やかに行うことが奨められる」
Median(IQR) 9(8-9), IPR/IPRAS 0.29
以上より合意が得られたと判断した.

8. 第 2 ラウンド対象 CQ の合意形成
(ア)CQ2-2 HFO
照井先生より SR の説明が行われた.
○変更前
「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」
Median(IQR) 6(6-8), IPR/IPRAS 0.89

日本の実診療を考慮すると, 経験的に特に重症例ではHFVが有効である症例が少なくない. 海外と日本のHFVの方式が違うことや, 本邦の結果を見ても HFV を禁止しうる強い推奨文にはならないほうが良いとの意見が多くあった. また, 原案では推奨が強く感じ取られるところも, 文言を変更する必要がある理由として挙げられた.
また, 他の推奨文と合わせて「一律に」という文言を使用することとなった.
本推奨文に至った経過や考えに関しての記載部分があることが確認され, 推奨に至る経過でも本検討内容を詳細に記載することとなった. CQ 自体の修正も対案されたが, CQ の修正は行わず, 推奨文案を以下とすることで合意形成を得た.

○最終案
「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. 」
Median(IQR) 8(8-9), IPR/IPRAS 0.29

(イ) CQ4 サーファクタント
永田先生より, SR の説明が行われた.
○変更前

「新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない．ただし，新生児呼吸窮迫症候群などの病態を考慮したうえで投与を検討することは必要である」
Median(IQR) 8(7-9), IPR/IPRAS 0.50

一律の投与が奨められない理由として，予後を改善するエビデンスは見出されなかったことと，サーファクタント投与後の気道内圧上昇や気管の閉塞が挙げられた．通常投与量ではそのような合併症が起こることが報告されている．ただし，投与が必要な病態も存在しうることは全体で共有された．
使用が容認される理由として「新生児呼吸窮迫症候群など」となっているものの，重症 CDH などでは必要となることも経験するので，表現を変えてはどうかとする意見があり，「新生児呼吸窮迫症候群など」を「病態からサーファクタントの不足が疑われる場合」とすることで使用できる可能性を広く担保することとなった．
○最終案
「新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない．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」
Median(IQR) 8(8-9), IPR/IPRAS 0.29

(ウ)CQ11 分娩方法
山本先生より SR の説明が行われた．Delphi 第 1 ラウンドの結果から，変更案も提示された．
○変更前
「胎児診断例の分娩方法は，各診療体制に合わせて検討することが奨められる」
Median(IQR) 7(6-9), IPR/IPRAS 0.88

○Delphi 第 1 ラウンドでの変更案
「胎児診断例の分娩方法による差はないため，母体や患児の全身状態に加えて，CDH の重症度を基に各施設の診療体制を踏まえた分娩方法を検討することが奨められる．」

他の推奨文と表現を合わせて，「差はない」とせずに，「一律な分娩方法は奨められない」する意見が出された．
産科医は，CDH の分娩方法は経腟分娩でよいと考えており，一概に帝王切開とする必要はないが，分娩の状況や施設体制によって帝王切開が選択される．また，当然の如く，家族の意向も反映する必要がある．
患者会より参加している 3 名からも意見をいただいた．患者としては選択肢があることは良いことであり，主治医らからしっかりと説明を受けることが重要である．必ずしも患者家族の意向のみで決められることはないと理解しているが，選択肢を提示され，自分の意向も反映されることで，その後の気持ちに変化はあると思われる．出生前診断された家族はガイドラインを見ると思うので，患者家族に対する配慮がしっかり記載された方が良い．
分娩方針を決定する 4 つの要因に関しては，同等の重要性を擁すると考えられ，並列に表記することとした．で考慮されると考える．分娩歴なども重要な因子と考えられたが，「母体や胎児の状態」という言葉に内包されるとして相違が得られた．

○最終案
「胎児診断例において，帝王切開と経腟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」
Median(IQR) 9(8-9), IPR/IPRAS 0.29

(エ)CQ12 分娩時期
○変更前
「現時点において最良の分娩時期の設定は困難である．患児の状態や各施設の状況を鑑みて，慎重に検討することが奨められる．」
Median(IQR) 8(7-9), IPR/IPRAS 0.67

CQ11 での議論内容に合わせて，2文目以降は同一の文言とする．
「分娩時期」は，本検討では介入によるものということを明確にするべく，「分娩介入時期」に修正された．「最良な」は他 CQ と文言を統一するため「一律な」に修正することとなった．

今回は 37 週以降での検討となっているが，海外の分娩時期設定と国内の設定が異なるので評価は難しい．早産を容認するものではないが，早産となるにも人工早産か CDH に関連する早産かでも予後が変化するという難しさがある．2文目以降の記載に，十分な幅を持たせることができているので，SRの結果として時期設定は困難とすることで相違が得られた．

○最終案
「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」
Median(IQR) 8(8-9), IPR/IPRAS 0.00

9．産科領域代表，厚労科研・呼吸系先天異常疾患研究班代表者ご挨拶
板倉先生，臼井先生よりご挨拶をいただき，閉会となった．

参加者名簿

令和 3 年度厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患政策研究事業 《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》			
区　分	出欠	氏　名	所　　属　　等　（所属・部局　部門）
研究代表者	○	臼井　規朗	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター　小児外科
研究分担者	○	永田　公二	九州大学病院総合周産期母子医療センター
	○	奥山　宏臣	大阪大学大学院医学系研究科　小児成育外科
	○	早川　昌弘	名古屋大学・医学部附属病院　総合周産期母子医療センター新生児部門
	○	板倉　敦夫	順天堂大学医学部　産婦人科
	○	照井　慶太	千葉大学大学院医学研究院　小児外科学
	○	甘利昭一郎	国立研究開発法人国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター　新生児科
	○	佐藤　泰憲	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
研究協力者	×	増本　幸二	筑波大学医学医療系　小児外科
	×	高安　　肇	筑波大学医学医療系　小児外科
	○	矢崎　悠太	順天堂大学医学部　小児外科
	○	岡崎　任晴	順天堂大学医学部浦安病院　小児外科
	○	山本　祐華	順天堂大学医学部　産婦人科
	×	左合　治彦	国立研究開発法人国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター
	×	金森　　豊	国立研究開発法人国立成育医療研究センター　小児外科系専門診療部外科
	×	丸山　秀彦	国立研究開発法人国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター　新生児科
	○	米田　康太	国立研究開発法人国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター　新生児科
	○	諫山　哲哉	国立研究開発法人国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター　新生児科
	○	豊島　勝昭	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター　新生児科

	○	勝又　薫	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター　新生児科
	×	岸上　　真	神奈川県立こども医療センター　新生児科
	×	川瀧　元良	東北大学病院　婦人科
	×	漆原　直人	静岡県立こども病院　小児外科
	○	矢本　真也	静岡県立こども病院　小児外科
	×	浅沼　賀洋	静岡県立こども病院　新生児科
	×	児玉　洋平	静岡県立こども病院　新生児科
	○	伊藤　美春	名古屋大学大学院医学研究科小児科学
	○	古川　泰三	京都府立医科大学　小児外科
	×	稲村　　昇	近畿大学医学部　小児科学教室
	○	内田　恵一	三重大学病院　小児外科
	○	小池　勇樹	三重大学病院　小児外科
	○	横井　暁子	兵庫県立こども病院　小児外科
	×	竹内　宗之	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター　集中治療科
	×	金川　武司	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター　産科
	×	望月　成隆	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター　新生児科
	○	今西　洋介	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター　新生児科
	○	梅田　聡	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター　小児外科
	○	白石　真之	大阪大学理学研究科研究協力係
	○	遠藤　誠之	大阪大学大学院医学系研究科　生命育成看護科
	○	味村　和哉	大阪大学大学院医学系研究科　産婦人科
	×	川西　陽子	大阪大学大学院医学系研究科　産婦人科
	○	藤井　誠	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
	○	田附　裕子	大阪大学大学院医学系研究科　小児成育外科
	○	正畠　和典	大阪大学大学院医学系研究科　小児成育外科
	○	荒堀　仁美	大阪大学大学院医学系研究科　小児科（新生児）
	○	谷口　英俊	大阪大学大学院医学系研究科　小児科（新生児）
	×	河野　淳	九州大学大学院医学研究院　小児外科学分野
	○	近藤　琢也	九州大学病院救命救急センター

CDH ガイドライン作成組織			
区分	氏　名	所　　属　　等　（所属・部局　部門）	出欠
研究代表者	臼井　規朗	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター　小児外科	○
ガイドライン	永田　公二	宮崎県立宮崎病院　小児外科	○

統括委員会	奥山　宏臣	大阪大学大学院医学系研究科　小児成育外科	○
	早川　昌弘	名古屋大学・医学部附属病院　総合周産期母子医療センター新生児部門	○
	漆原　直人	静岡県立こども病院　小児外科	○
	板倉　敦夫	順天堂大学医学部　産婦人科	○
	左合　治彦	国立研究開発法人国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター	○
	豊島　勝昭	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター　新生児科	○
ガイドライン作成グループ	照井　慶太*	千葉大学医学部附属病院　小児外科	○
	伊藤　美春	名古屋大学大学院医学研究科小児科学	○
	矢本　真也	静岡県立こども病院　小児外科	○
	近藤　琢也	九州大学病院　小児外科	○
	山本　祐華	順天堂大学医学部　産婦人科	○
	遠藤　誠之	大阪大学大学院医学系研究科　生命育成看護科	○

システマティックレビューチーム			
区　　分	氏　名	所　　属　　等　（所属・部局　部門）	出欠
図書館員	白石　真之	大阪大学附属図書館総合図書館学術情報整備室	○
統計家	佐藤　泰典	慶応義塾大学　生物統計学（新生児領域）	○
統計家	藤井　誠	大阪大学保健学専攻　再生誘導学共同研究所（産科領域）	○
SR team	横山　新一郎	北海道立子ども総合医療・療育センター　小児外科	○
	古来　貴寛	札幌医科大学　消化器総合，乳腺・内分泌，小児外科	×
	高橋　正貴	東京大学　小児外科	×
	小西　健一郎	東京大学　小児外科	○
	鈴木　啓介	東京大学　小児外科	×
	柿原　知	東京大学　小児外科	○
	高見　尚平	東京大学　小児外科	×
	精　きぐな	順天堂大学医学部　産婦人科	×
	大山　慧	聖マリアンナ医科大学　小児外科	×
	正畠　和典	大阪大学大学院医学系研究科　小児成育外科	○
	梅田　聡	大阪母子医療センター　小児外科	○
	藤井　喬之	香川大学　小児外科	×

	中村　睦	下関市立病院　小児外科	×
	味村　和哉	大阪大学大学院医学系研究科　産婦人科	○
	川西　陽子	大阪大学大学院医学系研究科　産婦人科	×

3 学会からの有志の先生方 （日本周産期新生児医学会，日本新生児成育医学会，日本小児外科学会）				
出欠	氏名	所属施設	所属科	所属学会
○	小池勇樹	三重大学	消化管小児外科	日本周産期新生児医学会，日本小児外科学会
○	浮山越史	杏林大学	小児外科	日本周産期新生児医学会，日本小児外科学会
×	柿原知	東京大学医学部附属病院	小児外科	日本周産期新生児医学会，日本小児外科学会
×	臼田　東平	新潟市民病院	新生児内科	日本周産期新生児医学会，日本新生児成育医学会
×	北東　功	聖マリアンナ医科大学	小児科	日本周産期新生児医学会，日本新生児成育医学会
×	三木　明徳	北里大学メディカルセンター	産婦人科	日本周産期新生児医学会
○	下島直樹	東京都立小児総合医療センター	外科	日本周産期新生児医学会，日本小児外科学会
×	佐藤　工	国立病院機構弘前病院小児科	小児科	日本周産期新生児医学会，日本新生児成育医学会
×	中村知夫	国立成育医療研究センター	総合診療部	日本周産期新生児医学会
×	柴田涼平	千葉大学	小児外科	日本周産期新生児医学会，日本小児外科学会
×	荒木　亮佑	京都大学	小児科	日本周産期新生児医学会，日本新生児成育医学会
○	正畠　和典	大阪大学	小児外科	日本周産期新生児医学会，日本小児外科学会
×	古来貴寛	札幌医科大学	消化器・総合，乳腺・内分泌外科	日本周産期新生児医学会，日本小児外科学会
×	中村　靖	FMC 東京クリニック	産婦人科	日本周産期新生児医学会
×	津田　知樹	近江八幡市立総合医療センター	小児外科	日本周産期新生児医学会，日本小児外科学会
○	佐々木隆士	大阪市立総合医療センター	小児外科	日本周産期新生児医学会，日本新生児成育医学会，日本小児外科学会
○	岡本晋弥	兵庫県立尼崎総合医療センター	小児外科	日本周産期新生児医学会，日本小児外科学会
×	宮田　郁	大阪医科薬科大学病院	病院看護部	日本周産期新生児医学会
○	三好　きな	宮崎県立宮崎病院	小児外科	日本周産期新生児医学会，日本小児外科学会

○	梶川　大悟	茨城県立こども病院	新生児科	日本周産期新生児医学会，日本新生児成育医学会
×	藤原　信	県立広島病院	新生児科	日本周産期新生児医学会，日本新生児成育医学会
×	熊谷　健	和歌山県立医科大学	小児科	日本周産期新生児医学会，日本新生児成育医学会
○	松原　圭一	愛媛大学大学院医学系研究科	地域小児・周産期学講座	日本周産期新生児医学会
×	遠藤　尚文	宮城県立こども病院	外科	日本小児外科学会
○	岡﨑　薫	東京都立小児総合医療センター	新生児科	日本周産期新生児医学会，日本新生児成育医学会
○	朝田裕貴	大阪市立総合医療センター	新生児科	日本周産期新生児医学会，日本新生児成育医学会
				（参加登録受付順・敬称略）

CDH患者家族会

	お名前
代表	寺川由美
会員	新井裕子
会員	藤田香織

（敬称略）

外部評価のまとめ

パブリックコメント

目的	一般の方を含めた幅広い意見を反映させる
方法	期間:　2021 年 10 月 14 日～11 月 21 日 評価者:　一般の方・医療関係者 ツール:　新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループのホームページ 内容:　ガイドライン全体に対するご意見と各 CQ に対する意見を収集した.
経過	2021 年 10 月 14 日～11 月 21 日　インターネット上でパブリックコメントを募集
結果	「パブリックコメントの結果」に別途示す.

日本小児外科学会

目的	小児外科医の意見を反映させる
方法	期間:　2021 年 10 月 13 日～11 月 30 日 評価者:　日本小児外科学会　理事会およびガイドライン委員会
経過	2021 年 10 日 13 日　日本小児外科学会　ガイドライン委員会に外部評価を依頼 2021 年 11 月 24 日　回答を頂く 2021 年 12 月 12 日　修正後の改訂版を再提出 2021 年 12 月 20 日　日本小児外科学会の承認を頂く
結果	【総括】 第 1 版より分娩時期，分娩方法，出生前診断の重症度指標の 3 つの CQ が追加され，Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 に準拠して改訂されており，より読者にとって実践的で有益なガイドラインに改訂されています. 全体を通して気になった点として，CQ の設定が挙げられます. CQ1 から 10 は第 1 版を踏襲していますが, CQ1：新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か? 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？ CQ13：予後予測能の高い胎児期の画像検査所見は何か? という設問は総論的内容であり，すでにある程度のエビデンスが出ており一般論として定着している，また 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? については，すでにエビデンスは明らかになって標準治療として定着しており，これらを Background Question としても良かったのではと思われます. そうすることで CQ の数を拡大するばかりではなく，より絞り込む，あるいは入れ替えていくことも今後ご検討ください. また，一般向けサマリーについて，医学用語が多用されて一般向けになっていない部分があり，またボリュームが多すぎると感じられる部分もあります. さらに一般向けになるようご検討ください.

CDH については，各国で様々なガイドラインがすでにありますので，本邦でのガイドラインを作成する意義として，海外のエビデンスを踏まえたうえで，本邦の状況を把握するということも目的の一つと考えます．海外のエビデンスをレビューするだけではなく，本邦でのエキスパートオピニオンを交えたり，本邦と海外ガイドラインを比較する一文が追加されたり（CQ10 などでは記載されています）するとさらに分かりやすく，有意義になることが期待されます．

【各論】

1. CQ2-1：34 頁　CCP/MR/Ep の outcome で木村 2014 の文献は GV と non GV の母数の差が大きいですが，これを比較した文献を他の文献と同等に解釈してもよいのでしょうか．
2. CQ2-2：HFV の有用性については，SR からは是とも非ともいえないという結論になっていますが，本邦のエキスパートオピニオンなどはどうなっているでしょうか？　実臨床で頻繁に使用されている事実と推奨文との乖離が大きく，推奨文としては根拠があまりに乏しいと感じます．
3. CQ4：サーファクタント投与により生命予後が低下したとする論文が複数あることと，新生児呼吸窮迫症候群でサーファクタント投与が生命予後を改善するという科学的根拠があることを通して，どのような症例にどのように投与するべきと専門家は考えているのか，本邦での現状についても触れていただけると意味がある推奨文になると思います．
4. CQ7：一律に ECMO を行うことは奨められませんというのは，少し現実から逸脱しており，推奨文に入れる意味はないのではないでしょうか．論文からも ECMO の有用性はある程度示されており，例えば，少なくとも EURO コンソーシアムが示すような high risk 群で ECMO 導入が生命予後を改善させる可能性がある，としてもよいのではないでしょうか．もしそれを否定するのであれば，その理由としての本邦でのエキスパートオピニオンなどの根拠あるステートメントが必要と考えます．実際国内でも High risk 群は ECMO 可能な施設で治療されていると思いますが，いかがでしょうか．そのためにも high risk 群の胎児診断が重要になると考えられ，CQ13 を具体的に示す必要があるように思いました．
5. CQ8：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」とありますが，後半の，ただし，以下の文は必要でしょうか．単なる感想のように思えました．むしろ，状態が落ち着いた場合は早急に手術を行う方がよいのではないでしょうか．また，一般向けサマリーに事細かに年代ごとの変遷を書く必要があるでしょうか？あくまで一般の方が対象というところからずれているように思えます．
6. CQ9：一般向けサマリーに，通常の手術と内視鏡手術の術式やリスクの違いが記載されておらず，なぜ内視鏡手術が推奨されないか，よく理解できないと思われます．
   通常手術：開腹で傷が大きいが，気胸を要せず循環動態への影響が少なく，より早く安全に手術ができる．

	内視鏡手術：通常は経胸腔的に人工気胸で行うため，循環動態への影響や高 CO2 血症のリスクは大きい．傷は小さく目立たない． などのそもそもの一般論を記載する必要があります． 7. 一般向け　疾患の説明： ① 〈先天性横隔膜ヘルニアとは？〉の部分で，ヘルニア孔の説明が非常にわかりにくいので，図を入れて説明してはいかがでしょうか． ② 〈先天性横隔膜ヘルニアではどんなことがおこるの？〉出生前の話題と出生後の話題が混在していますので，出生前の出生後で区切ってはいかがでしょうか．

対応

貴重なご指摘を頂き，ありがとうございました．

既に一般的になっている内容が CQ に含まれているとのご指摘がございましたが，我々の系統的 SR においては，希少疾患である CDH において確立したエビデンスには乏しいとの認識でございました．現存する CQ を標準治療とみなすことはできず，更なる検証が必要と考えております．この 5 年間の間に，各国で標準治療を論じる報告が多々出てまいりましたので，本邦におきましても標準治療の枠組みを構築したところでございまして，今回は掲載させて頂きました．今後，これらの標準治療をもとに minor change が加えられ，世界的にも出生前診断，出生後の標準治療，さらには長期予後の評価のためのフォローアッププロトコールが提唱されるものと考えます．本邦におきましても，本邦独自の基準も遵守しつつ，世界の標準治療にあらがう事なく統一化を進めていければと考えております．今後，ご指摘のように CQ の数は必要に応じて取捨選択をしていきたいと思います．

また一般向けサマリーに関しては，更に一般向きの内容となるよう，今後，検討していきたいと思います．その他，頂いたご意見を元に，可及的に修正いたしました．

CQ2-1 の SR に関してですが，母数の大小で除外基準を定めているわけではないので，同様に検討して差し支えないと考えます．

CQ2-2 に関して，そのようなご意見をもたれるお気持ちはよくわかりますが，診療ガイドラインがエビデンスのまとめである以上，本邦の現状を踏まえての議論の末ではありますが，このような推奨文となったことをご理解ください．

CQ4，サーファクタントの適応についてですが，エビデンスに乏しい以上，明確な投与対象について推奨文に詳細を述べることは困難です．CQ4 本文には在胎週数や出生体重に応じて考慮すべきであると述べております．基本的には早産児が適応であり，35 週以降における投与の有効性はないと明記しておりますので，基本的には 34 週以前の早産児が対象になると考えます．

CQ7 に関しては，ご指摘の通り修正させて頂きました．

CQ8 の推奨文に関しては，重症例や合併症症例において安定化が困難な場合，手術時期設定が難しいという背景を見据えた文章となっていますので，修正しませんでした．一般向けサマリーに関しても，横隔膜ヘルニアに対する手術治療は，その根本的考えが大きく変遷してきた経過があります．治療方法や医療機器の変遷，地域ごとの治療方針が大きく異なっていたことから，歴史的変遷も加えたサマリーとしましたので，こちらも修正しませんでした．一方，現存するエビデンスでは不十分ですが，軽症例においては早期手術が可能であると考えます．世界的にも CDH の重症度を加味した上で治療強度を変えることが標準化されつつありますので，後半の但し，以下の文章についても記載が必要で

あると考えました. CQ9 に関しては，ご指摘の通り修正させて頂きました. その他，修正していない箇所に関しては，次回改訂時の課題とさせて下さい.

日本周産期･新生児医学会

目的	周産期･新生児医療に携わる医療関係者の意見を反映させる
方法	期間:　2021 年 10 月 13 日～11 月 30 日 評価者: 日本周産期･新生児医学会　理事会および学術委員会
経過	2021 年 10 月 13 日　日本周産期･新生児医学会学術委員会に外部評価を依頼 2021 年 11 月 15 日　回答を頂く 2021 年 12 月 12 日　外部評価結果後の改訂版を提出 2021 年 12 月 21 日　回答を頂き, 修正版を提出 2022 年 1 月 5 日　日本周産期･新生児医学会の承認を頂く
結果	CQ11　推奨策定の経過

賛同できない部分	その理由
また経腟分娩の際のストレスが与える児の予後への影響を懸念し, 選択的帝王切開が優位と考えられることもある.	「経腟分娩の際のストレスが与える児の予後への影響を懸念し, 選択的帝王切開が優位と考えられる」という記載は不要と思います. なぜなら，この記載の根拠となる論文あるいは臨床データが示されていないからです. もし，根拠があるのならば，具体的にどのようなストレスがどのような児の予後に影響するのか記載が必要と思います.
対応 児へのストレスということが曖昧な表現であることを考え，ご指摘いただいた部分は削除し，前述の表現を追加することで記載を変更しました.	
その一方で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に伴う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.	ここでは本推奨のためのシステマティックレビューのアウトカムとして長期予後である「在宅呼吸器管理」を設定した背景を記載いただきたいと思います.「帝王切開分娩の新生児に伴う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」という文章中の「呼吸障害」は短期予後である「新生児一過性多呼吸」と想定されますが，CDH 罹患児では「分娩様式が新生児一過性多呼吸に影響する可能性」は検証できません.
対応 ここでは序文として一般的な帝王切開に伴う合併症について言及しており（その後システ	

マティックレビューで在宅呼吸器管理については別記しています），長期予後を想定した内容を述べているのではありませんでした．しかしながら紛らわしい表現になってしまっていたことを考慮し，表現を変更しました．	
あるいは経産婦においては分娩後の全身状態や次回妊娠のことを考慮すると，経腟分娩が好まれるのは言うまでもない．	経腟分娩が好まれるのは経産婦に限りませんので，「経産婦においては」は不要と思います．
対応 ご指摘の通り，「経産婦」という記載は削除しました．	

CQ13　推奨作成の経過

賛同できない部分	その理由
各因子の診断能（感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率）を抽出し，統合した．	「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．」とするほうがよいと思います．なぜなら，陽性的中率・陰性的中率は示されていない一方，診断オッズ比・陽性尤度比・陰性尤度比が示されているからです．また，それぞれの予後予測因子のパラメータ（統計量）は異なる母集団から算出していますので，「統合」はできないからです．
各パラメータを統合した結果（表のタイトル）	表のタイトルは「各予後予測因子の診断精度に関するパラメータ」などとしてはいかがでしょうか．「予後予測因子」はたしかにパラメータ（変量）ですが，この CQ においては「パラメータ」と言い換えないほうがよいと思います．なぜなら，「用語の説明」で書かれている「感度」「特異度」「診断オッズ比」「陽性尤度比」「陰性尤度比」など検査の診断精度を示すパラメータ（統計量）と混同するからです．
"陽性尤度比：対象疾患なしにおける，陽性結果に対する対象疾患ありにおける陽性結果の割合，死亡例を抽出するパラメータ（目安は>10） 陰性尤度比：対象疾患なしにおける，陰性結果に対する対象疾患ありにおける陰性結果の割合，生存例を除外するパラメータ（目安	コンマ（,）は不要と思います．また下記のようにしていただくほうが理解しやすいかと思います． 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)

	は<0.1） 1/陰性尤度比：陽性尤度比と判断基準をそろえたもの，生存例を除外することに長けるパラメータ（目安は>10）	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）
	対応 頂いたご意見を元に，修正いたしました．	

CQ13　一般サマリー

賛同できない部分	その理由
エコーにおける肺の面積と頭の面積の比の在胎週数あたりのパーセンテージ	「頭の面積」ではなく 「児頭の周囲長」とし，医療者向けの記載と統一するほうがよいと思います．
死亡例を抽出することに長けたパラメータは o/e LHR < 25%, o/e TFLV < 25%, LT ratio < 0.08 であり，この３つのパラメータは類似した結果であった．しかしながら o/e LHR ≧ 25%, o/e TFLV ≧ 25%，LT ratio ≧ 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．	「パラメータ」→「予後予測因子」
様々なパラメータ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．	「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．」
"CQ13　Future research question　今回は連続変数に関して 2 値化した上で，解析を行なったため，パラメータによって死亡を抽出することに長けたパラメータと生存を抽出することに長けたパラメータがあったため，比較することは困難であった． 今後は様々なパラメータを組み合わせることにより，精度がさらに高くなると考えられるため，より精度の高いパラメータの発見を周知されることが望まれる	この文章はガイドラインへの記載は不要と思います．
対応 頂いたご意見を元に，修正いたしました．	

日本新生児成育医学会

目的	新生児医療に携わる医療関係者の意見を反映させる
方法	期間:　2021 年 10 月 13 日～11 月 30 日 評価者:　日本新生児成育医学会　理事会および医療の標準化委員会
経過	2021 年 10 月 13 日　日本新生児成育医学会　医療の標準化委員会に外部評価を依頼 2021 年 11 月 22 日　回答を頂く 2021 年 12 月 12 日　外部評価結果後の改訂版を提出 2021 年 12 月 22 日　日本新生児成育医学会の承認を頂く
結果	全ての推奨に関して，重要な問題はなく，ガイドラインを承認できる． 全体の方法論的な部分では， ・　最初の推奨のまとめの所にエビデンスの強さと推奨の強さも示すほうがよい． ・　メタ解析の結果を示す場合は，絶対リスク差（RD: risk difference など）も表示したほうがよい（更に有意差がある場合は NNT: number need to treat orNNH:number need to harm も）． ・　CQ と推奨草案を再度，全体を通して見直して，統一したほうが良い，という意見が出た． その他，細かい点で，委員から下記の指摘があったので，参考にしてもらえたらと思います． CQ4 ・　推奨草案 は「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．」となっているが，今回の文献では，効果を示している論文はなく，むしろ Favors placebo が多い．サーファクタントの効果があるとは言えない結果だが，推奨の一文目はむしろ投与することを検討しても良いように受け止められる．「新生児 CDH に対するサーファクタント投与の効果は認めない．ただし病態から･･･」でも良いのでは．もしくは「新生児 CDH 全例に対して･･」という言い方にするか． ・　「在胎 34 週頃から肺サーファクタントを産生する」は間違い．「通常，サーファクタントの産生は，在胎 20 週頃から始まり，その後増加して在胎 32～34 週頃に十分な量に達する」くらいの方がいいであろう． CQ6 ・　推奨草案は「重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張剤として推奨できる薬剤はない．」であるが，この CQ のみ「重症肺高血圧のある」と CDH の症例を限定しているのはそもそも重症ではない症例には使用しないという前提に立っているからか．また重症肺高血圧とはどのような基準なのか．iNO を使用している症例？言及するべきか． ・　P90 観察研究②Epoprostenol：Forest Plot では Skarda2015 の論文で死亡率に関して PGI2 使用群の方が高い結果を示しているが文章では言及していない．他の部分同様，記載するべき．もしくは文章に準じるなら forest plot を重症例に限定したものにしたほうが良い．

	CQ7 ・　推奨草案は「新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないが，可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められる.」であるが，CQ6 で血管拡張薬の使用をあえて重症肺高血圧のある児に言及しているが，ECMO の項でその言葉がないことの方がむしろ違和感がある. . （Minor revision を除いたご意見を掲載）
対応	貴重なご指摘ありがとうございます. ご指摘頂いた絶対リスク差や NNT，NNH に関してですが，希少疾患である CDH においては，表記する事にあまり意義はないと考えます. CQ と推奨草案の統一に関しては，次回の改訂に向けて参考にさせて頂きたいと思います．全体を通しての言語表記の統一は検討させて頂きます. CQ4，6，7 に関して，ご指摘の通り修正致しました.

外部評価委員①

目的	診療ガイドラインの専門家の意見を反映させる
担当	吉田雅博（国際医療福祉大学臨床医学研究センター化学療法研究所附属病院人工透析・一般外科）
経過	2021 年 10 月 13 日　外部評価を依頼 2021 年 12 月 13 日　AGREE-Ⅱの評価を頂く
結果	**第一章：対象と目的** **第 1 項：ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている　　⇒ 6** ・○「目的」という項目があること ・○具体的なガイドラインの企画（例：予防，スクリーニング，診断，治療など） ・△期待される利益と患者アウトカム ・○対象集団の記載 **第 2 項：ガイドラインで取り扱う健康上の問題が具体的に記載されている　7** **第 3 項：ガイドラインの適用が想定される対象（患者，一般など）が具体的に記載されている ⇒7** **第二章：利害関係者の参加** **第 4 項：ガイドライン作成グループには，関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている ⇒ 6** **＜記載する内容例＞** ・氏名，専門分野，所属機関の詳記・・あり ・内科，外科，放射線，リハビリ，WMS，図書館員，患者・市民，その他考えられるすべて ⇒患者・市民記載について，P.21 に患者会の記載あり，P.13 に患者会代表者が外部評価委

員に加わっている記載あり．作成中の委員会に加わっている記載なし

・ガイドライン作成グループ内でのメンバーの役割の記載・・あり

第 5 項：対象集団（患者，一般など）の価値観や好みが十分に考慮されている 6

＜記載する内容例＞

1）患者/一般市民の悩みや疑問，価値観，好みを探し求め，把握する努力をしたか？

・使用した戦略（例：ガイドライン作成グループへの参加，価値観と好みに関する文献調査）の記載

・価値観と好みの検索方法（例：文献，調査，対象グループからのエビデンス）

・患者/一般に関して収集したアウトカム/情報

⇒P.21 に患者会の記載あり，P.13 に患者会代表者が外部評価委員に加わっている記載あり

2）収集した情報がガイドライン作成過程，推奨の作成にどのように反映されたのかについての記載 ・・・ ⇒これからの作業か？

第 6 項：ガイドラインの利用者が明確に定義されている 7

第三章：作成の厳密さ

第 7 項：エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている 7

第 8 項：エビデンスの選択基準が明確に記載されている 7

第 9 章：総体としてのエビデンスの強固さと限界が明確に記載されている 5

1つの CQ には，少なくとも2つ以上のアウトカムの設定が望ましく，この中には，益のアウトカムと害のアウトカムが1つずつ以上含まれることが望ましい．

そして，これらのアウトカム毎にエビデンス総体が検討され，害のアウトカムよりも明らかに益のアウトカムが勝る時に強く推奨される可能性が強くなります．

本ガイドラインでは，CQ10とCQ13だけは，複数のアウトカムが設定され，アウトカム毎にエビデンスの評価が行われて総体が検討されていますが，そのほかのCQでは，1つのエビデンス評価のみが提示されています．

第 10 章：推奨を決定する方法が明確に記載されている ⇒5（P.23 に概要の記載あるのみ）

＜記載する内容例＞

・推奨作成過程の記載（例：修正 Delphi 法が使用された段階，考慮された投票方法）

・推奨作成過程の結果（例：修正 Delphi 法が使用される程度まで合意が収束した程度，投票結果）

・作成過程がどのように推奨に影響を与えたかについての記載（例：Delphi 法の結果が最終的な推奨に影響を与えた，推奨と最終的な投票が一致した）

第 11 章：推奨の決定にあたって，健康上の利益，副作用，リスクが考慮されている 5

⇒記載が不足しているかもしれません

＜記載する内容例＞

・益の報告とデータ
・害・副作用・リスクの報告とデータ
・益・害・副作用・リスク間でのバランス，トレード・オフについての報告
・益と害・副作用・リスクが推奨に考慮されている

第 12 章：推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である　7

第 13 章：ガイドラインの公表に先立って，外部評価がなされている　7（現在施行中）

第 14 章：ガイドラインの改訂手続きが示されている　1

＜記載する内容例＞
・ガイドラインが改訂される旨の記載
・改訂期間や改訂を行う基準に関する明確な記載
・改訂手続きの方法に関する記載

第 4 章：提示の明確さ

第 15 章：推奨が具体的であり，曖昧でない　7

第 16 章：患者の状態や健康上の問題に応じて，可能な他の選択肢が明確に示されている6

＜記載する内容例＞
・選択肢の記載
・それぞれの選択肢が最も適用されるべき対象や臨床症状に関する記載

第 17 章：どれが重要な推奨か容易に見分けられる　7

第 5 章：適応可能性

第 18 章：ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因を記述している　5

＜記載する内容例＞
・検討されている促進要因と阻害要因の明示
・促進要因と阻害要因に関する情報を収集した方法（例：重要な利害関係者からのフィードバック，ガイドラインを広く導入する前に行う試行）
・調査から得られた促進要因と阻害要因の特性に関する情報/記載上記の情報がガイドライン作成過程や推奨の作成にどのように影響しているかに関する記載

第 19 章：どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している　7

第 20 章：推奨の適用に伴う付加的な資源が考慮されている　6

＜記載する内容例＞
・コスト情報が考慮されている（例：経済評価，薬剤費）
・コスト情報を探索した方法調査から得られた費用に関する情報についての記載（例：治療内容ごとの具体的な薬剤費）
・収集した情報がどのようにガイドライン作成過程や推奨の作成に使用されたかに関する記載

第 21 章：ガイドラインにモニタリング・監査のための基準が示されている　4

＜記載する内容例＞

	・ガイドラインの導入や推奨の遵守を評価する基準 ・推奨の導入による影響を評価する基準 ・測定の頻度と間隔についての助言 ・基準がどのように測定されるべきかについての記載と運用上の定義 **第 6 章:編集の独立性** **第 22 章:　資金源によりガイドラインの内容が影響されていない　5** **＜記載する内容例＞** ・資金提供者の名称および方法 ・資金提供がない場合はその旨の明確な記載 ・資金提供者はガイドラインの内容に影響していないことの明記 **第 23 章:ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記載され，適切な対応がなされている 1** **＜記載する内容例＞** ・利益相反についての記載 ・検討された利益相反の種類についての記載 ・潜在的な利益相反についての調査方法 ・利益相反についてガイドライン作成過程や推奨の作成に際してとられた対応
対応	AGREEⅡによる評価を頂き，ありがとうございました． 推奨を決定する方法（第 10 章）に関して，修正 Delphi 法を実施した際の議事録を掲載しました． その他、ご指摘頂いた項目に関しては今後の課題とさせて下さい．

外部評価委員②

目的	診療ガイドラインの専門家の意見を反映させる
担当	増谷　聡（埼玉医科大学総合医療センター小児科）
経過	2021 年 10 月 13 日　外部評価を依頼 2021 年 11 月 14 日　回答を頂く 2021 年 12 月 12 日　外部評価結果後の改訂版を提出 2021 年 12 月 12 日　ご承認を頂く
結果	総評 このガイドラインは，2016 年に刊行された新生児先天性横隔膜ヘルニア（CDH）診療ガイドラインの 5 年後の改訂版です．臨床疑問(CQ)に対し科学的根拠に基づいた推奨を行っています．エキスパートオピニオン集ではなく，診療プラクティス・ガイドラインとしての手順を踏み，非常に丁寧に作成されていると感じました．文献を系統的に収集し，批判的吟味を行い，メタ分析を行っています．そのプロセスに統計家や図書館員といった専門家を交えています．新生児先天性横隔膜ヘルニアは重症度や合併病変が多彩で，国や施設によって管理方針に大きな相違があります．従って十分な症例数での質の高いランダム化比較試験はきわめて困難で，実際に本ガイドラインに引用された研究のほとんどは観察研究です．さらに新生児医療の進歩は著しく，昔の科学的根拠が現在にそのままあ

	てはまるかはわかりません．従って，すべてのCQに強い科学的根拠に基づいた推奨を出すことは難しいなかでのガイドライン作成というのが全体像だと思います． そうした中，各論文の吟味を行い，わかっていること・わからないことを明らかにし（←臨床医にはとてもありがたいです），コンセンサス形成プロセスを経て，エビデンスや推奨の強さとともにCQへの推奨を作成されています．作成メンバーはすべての利害関係者からバランスよく構成されることが大切で，新生児先天性横隔膜ヘルニアの診療の中心となる小児外科・新生児科・産婦人科の医師（日本小児外科学会，日本周産期・新生児医学会・日本新生児成育医学会）からバランスよく構成されています．本疾患では循環管理も非常に大切で，新生児循環器病学に精通したメンバーも含まれています．推奨作成には患者家族も交え，修正 Delphi 法，外部評価，パブリックコメント募集と手順を踏み，ガイドラインの透明性を確保しています（修正 Delphi 法に参加した人の記載がどこかにあるとよいと思いました．ガイドライン作成に，看護師・麻酔科医の関与がもう少し見えるとよいと思いました．）．本ガイドラインには，各章に一般向けサマリーや，今後に残された課題として Future research question の記載があり，とてもよいと感じました． 大きな問題点の指摘はありません．一般向けサマリーは丁寧語で書かれ，とても読みやすいです．“一般向け”という言葉ではなく，“一般の方へのまとめ”などの少し暖かく和らいだ表現がよりよいように思いました．また，推奨文はとてもわかりやすいのですが，一部の CQ の文がやや冗長かもしれません．診療ガイドラインで予後を考慮しない推奨はあり得ませんので，“予後改善を考慮した結果（場合）”といった文言は本来的にはすべて不要だと思います．この段階での CQ の文の改変は一般的には難しいですが，この文言はとってしまっても悪影響はなさそうで，CQと推奨文の関係をよりわかりやすくすると思います． このガイドラインは各周産期医療機関者や患者家族にとって非常に有用と思います．また，大変な力作と感じます．作成メンバーが本来の業務以外に多大な時間と労力を割いて作成されたことはすぐに理解できます．外部評価を担当させて頂く一小児循環器専門医として心から敬意を表し，お礼を申し上げます． （Minor revision を除いたご意見を掲載）
対応	貴重なご意見を頂き、ありがとうございます． ご指摘に従い，修正 Delphi 法の議事録および参加者リストを追加いたしました． CQにおける“予後改善を考慮した結果（場合）”に関しては，次回改訂時の課題とさせて下さい．

外部評価委員③

目的	診療ガイドラインの専門家の意見を反映させる
担当	寺川由美（先天性横隔膜ヘルニア患者家族会代表）
経過	2021 年 10 月 13 日　外部評価を依頼 2021 年 11 月 14 日　回答を頂く 2021 年 12 月 12 日　外部評価結果後の改訂版を提出 2021 年 12 月 12 日　ご承認を頂く
結果	患者・家族会メンバー5 名（理事 3 名とガイドライン推奨文策定会議にも参加していた 2 名）でガイドライン第二版の一般向けサマリーと一般向け疾患の説明についてミーティング

を行った．集められた意見をもとに，代表が報告書案を作成した．この案について再度ミーティング参加メンバーで検討を行い，患者・家族会会員（38 名）の過半数以上の承認を得た．

【総評】

一般向けサマリーについては，全体的に，胎児診断されたばかりの，先天性横隔膜ヘルニアについて全く知識のない患者家族にとっては難しい内容だと思われるが，専門用語の丁寧な解説など，随所に患者家族への配慮がみられる．

第２版では，初版でのパブリックコメントの患者・家族の意見を最大限に考慮し，CQ10 の長期的な合併症について，さらに詳細に記載していただいている．また，CQ13 の重症度分類に関しても，各パラメータの計算方法や図が掲載されており，胎児診断された患者家族にとって非常に有用なページであると思われる．

各 CQ において，詳細な説明や CQ 設定の理由を，患者・家族にもわかるよう記載されているが，情報量が多いため，ガイドラインの活用に際し，個々の状況に合わせ，主治医のフォローも得られることが望ましい．

一般向け疾患の説明においても，治療の経過と CQ を併記して記載されており，治療経過がイメージしやすくなる工夫がされている．

【各 CQ に対する意見】

CQ１

「これらの処置を短時間で正確に行う事が求められる点において，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いることや，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られます.」

患者家族の立場では，どの病院が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であるのか判断が難しい．また，お子さんを亡くされたご家族がこの記載を目にされた際に，かかっていた医療機関の選択に対して後悔を抱かれる可能性も懸念される．

病院の選択の際に，先天性横隔膜ヘルニアに関する知識や経験は重要であるが，長期にフォローアップが必要な疾患であることを考えると，きょうだい児のこと，家族のこと，自分たちの生活基盤の維持にも配慮した選択ができるようにすることも重要であると思われる．その意味で，「ご家庭それぞれの事情も考慮し，担当医とよく話し合った上でより良い選択ができるよう検討することが望ましい」といった意味の文章も併記したほうが良いのではないかと感じられる．

CQ7

「これらを考慮した上で，担当医師と十分話し合い，ECMO を行うかどうか決定するとよいと考えます.」

ECMO に関しては，非常に高度な医療であり，十分な説明を受けたとしても，ECMO を行うかどうかを親が決定する，というのは難しく，この記載に関しては，実態にそぐわないと感じる．ECMO 等の高度医療に関することなどは，主治医からの十分な情報提供と共に，治療

	の先を見据え，患者・家族会の経験者などによる第三者のサポートが必要と思われる． CQ9 胎児診断されたCDHに対し，内視鏡外科手術を行っている医療機関は限られるのではないかと思われる．「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」と記載はされているが，内視鏡外科手術を行っている医療機関が限定的であるということが，患者家族には少し伝わりにくい表現である． CQ10 非常に丁寧に記載していただいているが，合併症毎に情報量のばらつきを認める．特に，患者家族の生活と最も関連し，家族の心配も大きい神経学的合併症と身体発達障害の記載において，次回改訂の際には，患者家族が知りたいポイントの充実が望まれる． 神経学的合併症の「発生率は，ばらつきはあるものの，6-23%でした．」という記載について，本文を参照すると，神経学的合併症全般についてのことであると思われるが，運動発達遅滞，精神発達遅滞，発達障がいなど，それぞれについての全国調査での発生率や，フォローアップ方法等についての記載があれば，より具体的にイメージできるのではないかと考えられる． 哺乳不良に関しても，身体発達障害に含まれると思われるが，具体的な記載がある方がわかりやすい． 本疾患が，将来的に長期のフォローアップが必要，かつ複数の科への通院が必要というのは，なかなかイメージしにくいことであるが，「疾患の説明」に記載されている，「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」という記載をＣＱ10にも記載していただくと，イメージがしやすいと思われる． P147の合併症のグラフに関しては，出典や，その他の項目の説明など，もう少し丁寧な解説が可能であれば，より理解しやすいと思われる．
対応	貴重なご指摘を頂き、ありがとうございました． 診療ガイドラインは患者家族のためでもあり，医師や医療従事者のための診療ガイドラインでもあります．医療が患者家族と医療者の信頼関係に基づく契約関係にある以上，われわれガイドライン委員会がその契約関係に抵触する事は法的にも困難な状況です．患者家族の皆様にはわかりにくい表記かと思いますが，病院の選択については，現状では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いることや，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られますという表記にとどめざるをえませんでした．今回，ご指摘のありましたCQ改訂に関する御意見も踏まえて，今後の改訂の際には，新たなCQの作成を検討し，科学的根拠の蓄積をもとにご家族・患者さんのご要望に応えていければより良いガイドラインになるだろうと考えました． その他，頂いたご意見を元に，可及的に修正いたしました．修正できていない部分に関しては今後の課題とさせて下さい．

ガイドライン全般
ガイドラインサマリーにエビデンスの強さと推奨の強さを追記することは可能でしょうか？それぞれの推奨文の重みが分かりやすくなるのではと感じました．（医師）
先天性横隔膜ヘルニアの息子を育てています．胎児診断された際には，すでに初版のガイドラインが発行されており，妊娠中から何度も拝見しておりました．様々な経験と学びを与えてくれる息子と，息子にも私たち家族にも寄り添って救ってくださった先生方に感謝しております．ガイドライン改訂版に関しましても，患者・家族の気持ちにも寄り添われ，様々な立場の方へ配慮してくださり，感謝しております．妊娠中は，ことあるごとに，ガイドライン初版の CQ10 を拝見していたように思います．これから子どもがどのように育っていくのか知りたいと思った時，私にとって「どのような合併症の可能性があるのか」というのは，イメージを描く上で非常に重要なことでした．実際に先天性横隔膜ヘルニアの子どもを出産し子育てをしていますと，長期的な合併症については様々な科が関わることもあり，患者・家族からの視点と医療者側からの視点にはどうしても多少のギャップが生まれてしまうように思います．今後，移行期医療の問題なども考えていく必要があると思われますので，ガイドライン第 2 版を基にして，患者・家族と医療者双方の意見を取り入れた長期フォローアップに関するサポートブックがあれば良いかもしれない，と思います． また，胎児診断を受けてからいくつかの病院を受診しましたが，それぞれの病院で使用されている重症度指標が違ったこともあり，帰宅してからインターネットで検索し，混乱しながら悩んだ日々を思い出します．更に，各病院の産婦人科の先生のご経験や，先天性横隔膜ヘルニアに対して抱かれているイメージも全然違い，説明内容やかけられる言葉も様々でした．そのような経験から，今回の改訂で，CQ13 で予後予測能の高い画像検査所見を新設していただいたことに関しては，胎児診断された方にとって非常に有用であると共に，ガイドラインに掲載されることで，全国の産婦人科の先生方にも広く知っていただけるということにもつながると思います．次回改訂の際は，胎児治療に関しても，さらに研究が進んでいるのではないかと思われます．もし可能でしたら，何らかの形でガイドラインに含めていただけますと幸いです．（患者家族）
賛成．（患者家族）
胎児診断をされたとき，「え？その病気はなんなのですか？よくある病気なの？」と戸惑い，ガイドラインの存在を知らなかったので，あれこれ検索しては不安になり…産まれてからも，見たことのない聞いたことのない治療が次から次へと行われ(もちろんその都度，丁寧に説明していただいていましたが)，この子はこれからどうなっていくのだろう…と不安ばかりが心を占めていました．親は病気への知識が全くない状態なので，病気のことを正しく深く知るために，横隔膜ヘルニアに関わる先生方が一つひとつ丁寧に検討され作られているガイドラインが存在することを，告知の時に一緒に教えていただけるといいなと思いました．親の立場として感じてきたこと，これから感じることが，少しでも，同じ病気で産まれるお子さんやご家族のお力になればと思います．横隔膜ヘルニアによって，命を落とされる子どもたちが一人でも減りますように．（患者家族）
何もわからない時こちらを読ませてもらい，その後の主治医との病状説明等の際に助かりました．（患者家族）
今回家族会の立場からガイドライン改定会議に立ち会えたことで改めて我が子の病気を勉強することができました．患者家族の立場で医療に対し意見することがおこがましいこととは感じながら，参加させていただき他分野に渡る医療従事者の方々のご協力と研究されてきたことに驚きと感謝の気持ちでいっぱいです．我が子が

救命していただいてから，かなりの時間が経ちました．今も病院との縁は切れませんが，一つ一つを乗り越えて大事に育てていこうと思っております．（患者家族）

CDH の診断を受けた時，ガイドラインのことを知らず，家族会もまだありませんでした．ネット上の情報は予後不良の内容が多く不安が大きくなるばかりでした．医師や看護師の方々から病態や治療について丁寧な説明もありますが，理解が難しい内容も多かったです．ガイドラインも併せて参考にできていれば治療や合併症についてもう少し理解でき，その時の子どもの状況を受け入れることもできていたのではないかと感じています．ガイドラインの情報はとても参考になると思いました．ガイドラインが同疾患の診断受けたご家族に広く周知されることを願います．（患者家族）

一般向けサマリーを我が子の誕生直後の状況を思い出しながら拝読した．当時，主治医から丁寧な説明を受けていたこともあり，概ねサマリーの内容も理解しやすく，イメージができた．振り返ると，出産までは正直これからどのような状況で我が子が生まれてくるか予測はついても実際は産まれてみないとわからない部分もあり具体的な想像はできなかった．そして，出産直後は一日一日無事に生き延びてほしいという祈る気持ちで思考が埋め尽くされていたように思う．

個人的には，CQ3,CQ10,CQ13 の部分が特に参考になった．このガイドラインを自分が実際に活用するシーンをイメージすると，①病名を告知された時とりあえず目を通し，②検査時や出産方法について検討する時の参考に目を通し，③そして出産後の子の状況が明らかになった後主治医の説明を受けてわからなかった部分を確認していくためのツールとして利用する．と，なるかと思う．

一般向けサマリーの存在は家族にとって心強いと感じる．「何がわからないかわからないから主治医に質問できない」状況から，「何を質問したらよいかなんとなくわかる状態」になれるのではないかと感じた．

ガイドラインへの意見からは少しそれ，個人的な意見になってしまうが，CDH の治療については，病名がわかった時からが，治療開始だと思う．私自身は，近医で，妊娠 20 週で CDH かもとわかった時に，最初の産院では異常があると言われただけで夫の同席もないまま突然一人で説明を聞き，紹介状を手渡されたものの病院の予約や手続き全て自分でするという状況で妊娠を否定されているかのような暗い気持ちになった．このような経験を他の方にはしてほしくないと思う．2 件目の大学病院で，初めて CDH がどのような病気か説明を受けることができ，次の受診先へ連携をとってもらえたことで少し前向きになれた．3 件目の今もお世話になっている病院では，子供だけでなく私自身の精神面でのフォローもしていただいたおかげで，不安ながらも子供の病気と向き合う勇気がもてた．結局は，関わっていただく医師や医療従事者との関係性で患者やその家族の治療や予後に対する満足度は変わってくると思う．CDH については，医療従事者の中でも，一部の方にしか知られていない病気という印象がある．このガイドラインを，特に妊婦健診を担当する産科の先生方にはぜひ読んでいただいて，専門の病院に引き継ぐ場合でも，病気の可能性がわかった時から，対象者の心情へ配慮した説明をしていただけるようになってほしいと切に願う．そのことが鍵となり，CDH に向き合う親の心情（治療に対する関心度や向き合う姿勢，ガイドラインを見てみようとまで思える気持ち）が変化してくると私個人として考えるためである．（患者家族）

このガイドラインですが，非常に役に立つ内容が詰まっており，CDHと診断された患者のご家族すべてに存在が知られるべきものだと思っております．当然，インターネットが広く普及している世の中なので，ある程度検索をすれば出てくるのですが，みつけたとしてもそのページ数の多さから読むことを敬遠してしまうということが往々にして起きうると思っております．そのような方向けにせっかく一般向けサマリーも作成しているので，サマリーのことも含めて，CDHと診断をした病院側から患者のご家族に対して，ガイドライン（一般向けサマリーを含

めて）があるということを周知していただけるような環境づくりが大事だと改めて思いました．特に胎児診断後における病気の正確な理解，手術時，術後に訪れる色々な選択肢に対する後悔のない判断をするためにも，早期に存在を知っておくべきだと思います．（患者家族）
対応 ガイドラインサマリーにエビデンスの強さと推奨の強さを追記しました． 胎児治療に関して関心が高い状況は理解しています．今後の課題とさせて下さい．

CQ1（蘇生）に対してのご意見
一般向けサマリーの最後に，《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いることや，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られます》と記載がありますが，知識や経験が十分に豊富な先生かどうかは患者家族には判断がつきませんし，主治医の先生にお任せするしか選択肢がない中で，この表記は不安を煽るような気がしています．子どもが助からなかった場合，病院（先生や，設備なり）が不十分だったのか，この病院じゃなかったら助かっていたのか？と後悔や不信感に繋がりかねないのではという思いです．（患者家族）
胎児診断された病院の産婦人科の先生に，治療できる病院を指定してもらえたため助かりました．どんな治療や設備が必要か，家族は全くわかっていないため，具体的なご指示をいただけたことがありがたかったです．（患者家族）
対応 施設ならびに医療スタッフの知識・経験に関して具体的な基準を挙げることは困難です．今後の課題とさせて下さい．

CQ2-1（Gentle ventilation）に対してのご意見
娘も産まれてすぐに呼吸管理をして頂き，命を繋いでもらったと思っています．治療をして頂いていた当時は，呼吸器の設定がどうであったかまで記憶にないのですが，個人的に小児の酸素投与についても勉強していく中で呼吸器の使用は多少なりとも肺へのダメージがあることを知りました．治療に不可欠な呼吸管理とは分かっていますが，許容範囲の中で少しでも肺に優しい呼吸管理であると親心としてはとても安心して治療をお任せできるのではと望みます．長期の呼吸管理，酸素投与が必要である場合が多いのではと思いますので，尚の事，少しでも身体へのダメージが少ないケアになれば良いなと願っています．（患者家族）
その時を乗り越えるだけでなく，命を繋いでいただいたあとの肺の状態まで考えていただけるのはありがたいです．（患者家族）

CQ2-2（HFV）に対してのご意見
娘も HFV の使用歴があり，《HFV に不利なデータ》という文言にドキッとしていますが，先輩方や私たちの経験をもとに議論をされ，様々なデータの上に新しい治療方針が構築されていくのだろうと思いますし，その繰り返しで医療が発展していくと思いますので，当ガイドラインと担当医師の先生の方針に従います．（患者家族）

CQ3（iNO）に対してのご意見
高血圧についての詳細な説明が記載されておりとても分かりやすい内容だと思います．（患者家族）
娘も肺高血圧があったため，この治療をしていただいたと思います．副作用など，子どもへの負担が少ないという点，死亡率を改善できるという点は親にとってはとてもありがたい治療に感じます．（患者家族）

CQ4（サーファクタント）に対してのご意見
様々な治療法や可能性があるんだなと感じました．それと同時にリスクも生じるものと思いますので，予後改善のために明確な，そして安全な治療法が見つかることを親として切に願います．（患者家族）

CQ5（ステロイド）に対してのご意見
ステロイドについては娘もこれまで何度もお世話になっています．かなり予後の症状の幅が広い疾患ですので，個人差もあるんだろうなという印象です．（患者家族）

CQ6（肺血管拡張薬）に対してのご意見
個人差がある症状だと思いますし，治療法との組み合わせや薬剤と身体との相性も様々だと思いますので，妥当な回答だと思いました．（患者家族）

CQ7（ECMO）に対してのご意見
娘が産まれて，病院でたくさんお世話になる中で，ECMO 治療がどういう位置付けになっているか知っているつもりです．ですが，昨今の新型コロナの影響で，ニュースでも ECMO の名前を聞くようになり，ECMO が身近な存在になっているような，ハードルが下がった受け取り方をしているような気がしてなりません．ECMO の使用にどのようなリスクがあるのか，ECMO で予後改善しなかった場合のことなど十分に患者家族会へ説明がされた上で納得して同意がなされることを願います．（患者家族）

CQ8（手術時期）に対してのご意見
年代や国の背景が分かりやすく記載されておりとても勉強になりました．娘は生後 2 日目に手術を受けましたが，その当時は助かるために毎日必死でしたし，先生方から治療や薬の説明を受けても分からない事だらけでした．第 2 版のガイドラインを読ませて頂く中で娘が当時どういう状況にあったのか少しずつ知れている気がしています．（患者家族）
一人ひとりの病状を丁寧に見て，手術のタイミングを決めていただくことが大事なんだなと思いました．（患者家族）

CQ9（内視鏡外科手術）に対してのご意見
娘も腹部と右脇腹に大きな手術痕があります．女の子ですので，手術痕が最小限で済むのであれば

内視鏡外科手術が可能になってほしいと親心に思います．ですが，再発リスクや新生児の身体の小ささ，手術リスクを考えると，家族の希望に寄り添った上で，最善の手術方法が相談できると良いなと思います．（患者家族）
傷跡が小さくてすむのは親としてはありがたいことのようにも感じますが，でもきちんと治していただくのに必要であればお腹を切っての手術でもいいと私は思います．傷跡のことも，頑張ったしるしなんだよと，子どもには伝えてあげたいと思っています．（患者家族）
ガイドラインを見る限り，内視鏡（胸腔鏡）外科手術か開腹かによって， 1. 死亡率に大きな差異はない 2. 再発率が高い（統計上は有意な差はないが，バイアスを考慮すると再発の可能性が高いと言える） となっており，推奨としては「一律には推奨されない」となっております．また，一方で，「創部の整容性が優れている」ことから「施行に関しては，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」という文言が追加されております．この点，「創部の整容性が優れている」ことのメリットについてもう少し具体的な記述がないと，判断に困る印象です．文字通り，見た目のメリットしかないのか，他にもメリットがあるのか（素人の想像でしかないですが，手術時の負担が減って術後の回復が早いなど）．あまりメリットがないのであれば，通常の判断としては，死亡率が変わらず，再発率が高いのであれば，敢えて選択する意味がないのではないか，と思ってしまいます（多少手術痕が残ったとしても再発がない方がいいと思います）． また，これは今後の研究に期待するところですが，なぜ胸腔鏡の方が再発率が高いかについてもう少し踏み込んで考察していただきたいです．バイアスをなくすのであれば，開腹との違いは手術方法でしかないので，技術の差（例：胸腔鏡の方が手術の難易度が高いので，開腹で手術をするよりも孔を丁寧にふさぎにくい，失敗とは言わないレベルでの細かなミスが発生する等）でしかないと思うのですが，そのような差は当然ながらＣＤＨ以外の病気で胸腔鏡（あるいは内視鏡）を選択した場合にも言えることなので，他の病気の場合にも観測されるかを調べていただきたいです．もし同様の差が観測されるのであれば，新生児に対する治療としては難易度が高く，その難易度故に開腹に比べて手術の完成度が低くなり，再発の可能性が高まる，という予想が立てられます．そして，そこまで理由がわかっていれば，あとは患者側としては実際に手術をする先生とよく相談をし，その先生の経験値を教えてもらうなどして，より納得のいく選択をすることができると思います．一方で，もし同様の差が観測されないのであれば，ＣＤＨ特有の原因が何かあるはずなので，それはそれで重大な発見事項だと思います． 最後に，結論として「一律には」推奨されないというのは理解できるのですが，孔が大きい場合には胸腔鏡が推奨されないのはある意味あたり前で，病院側からもそもそも選択肢として提示されないのではないかと思います．その意味で，次回では，もう一歩進んで，胸腔鏡か開腹かのどちらも選択可能な場合に指針となるようなガイドラインを出していただきたいです（「一律には推奨されない．ただし，軽症のケースにおいては…」といった具合）．（患者家族）
対応 CDH に対する内視鏡手術のメリット・デメリットに関しては，比較的新しい治療であることもり，今後のエビデンスの積み重ねを待ちたいと考えています．

CQ10（長期的合併症）に対してのご意見
娘が新生児期は退院に向けて目の前の課題をクリアしていくことに必死で，成長過程のビジョンは全く見えていませんでした．その時に合併症の可能性を知っていたら心の持ち用が違っていたかなと思います．後から診断名がつくことがショックに感じる部分もありますが，モヤモヤしていたことが晴れていく感覚もあります．実際に子育てしていく中で詳細に知りたいのは《神経学的合併症》と，《身体発育障害》です．小児外科で診断され治療が進んでいく中で，この二つは他科フォローになる項目かと思いますが，他科フォローが多くの割合で必要になるというのは事前に説明してほしいと思います．（患者家族）
発達障害や知的障害は合併症にはいらないのでしょうか？実際，患児を育てていると，身体的な面での合併症と，発達面での合併症とがあるように感じます．やはり健康な状態で産まれたお子さんと比べると，新生児期に酸素が全身にめぐりにくかったりしたことなどが影響しているのかなと考えたりします．(発達面は，CDH が原因というわけではないのでしょうか…？）発達面での合併症の研究が深まることを願っています．また発達面の長期のサポートもしていただけるとありがたいなと思います．（患者家族）

CQ11（分娩方法）に対してのご意見
娘が胎児診断され，産まれてすぐから呼吸管理が必要と説明を受けた時点で，自然分娩の選択肢が消えたと思っていました．母体の背景や状態も様々であり，分娩施設や医療体制，重症度など考慮すべき点も様々であることは承知ですが，今回のガイドラインで《～患者家族の意向を総合的に検討して》と記載してあるのが大変嬉しく，今後胎児診断を受けたご家族への選択肢の幅が広がれば良いなと思います．（患者家族）
胎児の状態を最優先して決めていただければいいと思います．（患者家族）

CQ12（分娩時期）に対してのご意見
娘は 37 週を迎えてすぐ予定帝王切開で産まれました．体重もエコーで予想していた体重より随分と軽く，治療法を検討する中でもある種ボーダーラインぎりぎりだったと思っています．母体管理のためにも 36 週から入院をしていたので，もう少しお腹の中で大きく育てられたなら生後の治療は違ったのかな，もっと順調に回復したのでは？と今でも思います．胎児診断されて，何が何か分からない日々の中で，どの選択肢が最良だったかは当時の自分には判断ができないと思いますし，どのご家族もそうだと思います．様々な可能性を考慮し，先生方と家族が相談できる体制（関係性）こそ，生後の治療への安心感であったり納得につながると思うので，納得して出産が出来る環境になることを切に願います．（患者家族）
胎児の状態を最優先して決めていただければいいと思います．
経産婦であることにより，36 週で帝王切開の出産と言われました(CDH 以外の問題はなく母子とも健康)．病院側の都合で無理矢理早期に出産することに不安を感じました．（患者家族）

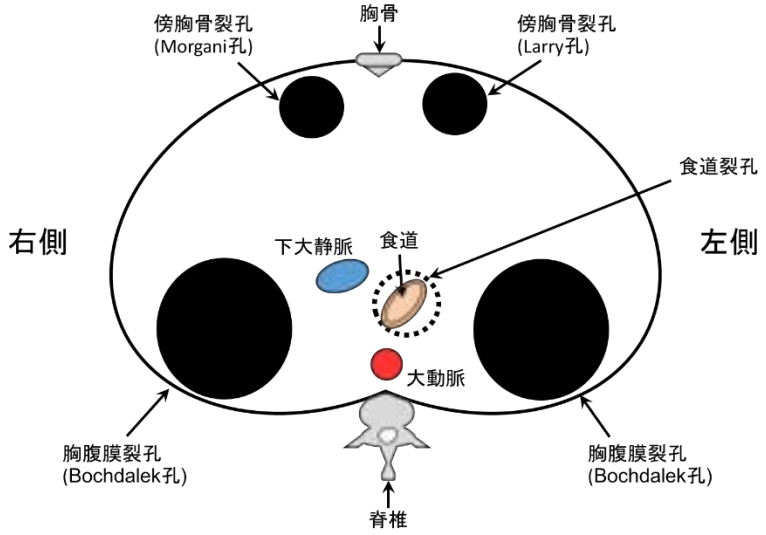
CQ13（胎児期画像所見）に対してのご意見
重症度についても分かりやすく具体的数値が記載されていて勉強になりました．私は胎児診断を受

けた後，悲観的になりたくなかったので全く病気についてリサーチしてこなかったのですが，ガイドラインを出産時に知っていれば，先生からの説明ももう少し理解できたのではと思います．（患者家族）
胎児 MRI をしてもらうことで，病気の重症度や状態が分かるためいいと思います．私もそれをもとに，いろいろとデータを集めてもらったり，治療の方針を決めていただいたりしたと後で聞きました．ただ，親としては病気を告げられ不安でいっぱい，MRI で産まれる前から病気のことだけがどんどん分かっていく…という，今までに経験したことのない不安の渦の中にいました．なので，母親のメンタルケアも同時に進めていただけると，ありがたいと思います．（患者家族）

一般の方への疾患の説明

＜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できる胸腹膜裂孔(Bochdalek：ボホダレク)ヘルニア，胸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おこります．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)が関わるところでの障害や，遺伝子の関わりがあるのではないかといわれていますが，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)をしていますが，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，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(血液のめぐり)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に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ても重篤な状態になることをといいます．

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てきます．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に，消化管の通過障害による嘔吐や腹痛などの消化器症状が主体となることもあります．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整えるため，予定帝王切開もしくは計画経腟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が，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．血圧が低い時など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)を導入する場合もあります(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なため, 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注意が必要ですが, 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ことがあります. 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.