

CQ と一般サマリーまとめ

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) より抜粋

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。

<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の作成には、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した診療ガイドラインや、JCDHSG の標準的治療プロトコルを参考にしました。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、正確な呼吸や循環の状態をモニタリングすることとさまざまな治療を組み合わせることです。すなわち、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あると考えられます。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。

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：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。

<一般向けサマリー>

Gentle ventilation（GV）とは，新生児先天性横隔膜ヘルニア（Congenital diaphragmatic hernia：CDH）の呼吸管理方法に関して 1990 年代に提唱された考え方です。人工呼吸器の設定は変えることができ，設定を高くすれば血液中の酸素（O₂）が高く，二酸化炭素（CO₂）が低くなります。以前は正常な血液ガス検査*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 CO₂ 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。しかし高い換気設定の人工呼吸器管理は肺に様々な形で傷害をもたらし，その後の肺機能に致命的な障害を残すことが知られてきました。そうしたことを背景に，人工呼吸器の設定を下げ，肺にやさしい呼吸管理を目指すために提唱されたのが GV です。人工呼吸器の設定を下げることで血液ガスの値は当然悪化しますが，それをある程度まではよしとするという考え方も GV には含まれています。具体的には，血液中の pH が維持できる程度までの高 CO₂ 血症をよしとし，組織への酸素が最低限保たれる程度までの低 O₂ 血症をよしとするという内容です。世界的に GV は広く受け入れられるようになってきましたが，治療成績に対する有効性については明らかではありませんでした。

今回，今までの知識をまとめた結果，GV の考え方自体は間違っただけのものではないと結論付けました。ただ，純粋に GV の有無のみを比較した研究はなく，長期的な治療成績への影響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。

*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

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。

<一般向けサマリー>

人工呼吸器は，空気の出し入れを強制的に行なうことにより（換気），体内に酸素を届け，体内から二酸化炭素を除く機能を持っています。一般的な人工呼吸器は，吸う動きと吐く動きをそのままサポートすることにより換気を行いません。一方，HFV（high frequency ventilation）は，正常新生児の呼吸回数の4倍以上の換気回数と，非常に小さな一回換気量を用いて行う人工呼吸です。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 とした非常に少ない 1 回換気量で行う人工呼吸法で，肺損傷を最小限にできるため，肺の未熟な未熟児，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 に不利なデータが出てきました。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点，HFV が理論的には肺にやさしい呼吸管理方法である点などを考慮し，最終的には各施設での判断が活かされるような推奨文となっています。患児の状況を考慮した上で担当医師と十分話し合い，方針を決めるとよいと考えます。

CQ3：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。

< 一般向けサマリー >

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 (NO ; Nitric oxide) 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 (iNO ; inhaled NO) 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。

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。

<一般向けサマリー>

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索した結果、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、投与の際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、各施設がかならずしもサーファクタントを投与している状況ではないという現状があります。使用の際には、サーファクタント投与による利点と欠点を十分に考慮した上で使用するべきであると考えます。

CQ5：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。

<一般向けサマリー>

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。その働きを用いるため薬にもなっており、いろいろな病気に使われています。血圧をあげたり、炎症をおさえたり、血糖をあげたり、とても多くの働きがあります。

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

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

<推奨文>

重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張剤として推奨できる薬剤はない。

<一般向けサマリー>

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（iNO：inhaled nitric oxide）（iNO については CQ3 を参照して下さい）を行います，このような重症例では，それらに加え，肺血管を拡張させて肺の血管の圧を下げる作用のある薬剤（肺血管拡張剤）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剤はありません。NO を除く肺血管拡張剤は，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，重症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，肺血管拡張剤の投与をするかどうか，また，どの肺血管拡張剤を使用するかをよく検討し治療方針を決めるとよいと考えます。

CQ7：新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？

<推奨文>

新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないが、可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められる。

<一般向けサマリー>

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が、CDH に対し ECMO を行うことが本当によいかどうかは、はっきりしていません。

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が、古い時代の研究では、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 ECMO が有効かどうかは、はっきりとわかりません。

ECMO は出血したり、脳血流が悪くなったりすることがあり、聴力障害や神経学的合併症などを引き起こすこともあるため、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。

以上を踏まえ、新生児 CDH において一律に ECMO を行うことは奨められません。一方で、急激な呼吸状態の悪化や気胸（肺に穴が開くこと）など、一時的な呼吸障害に対しては ECMO を行うことを検討すべきであると考えられます。

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。

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。

<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 を導入することで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

新たな治療法として，NO，HFO，肺サーファクタント，ECMO，gentle ventilation などの様々な医療機器の開発・進歩，管理方法の変遷に伴い，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た後，早期手術と待機手術のどちらが良いのかという確固たる医学的根拠に乏しいまま，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るのが本邦の現状でした。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」の研究報告書によれば，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命予後は低下しています。一般的には，生後 96 時間以上経過しても全身状態が安定化しない場合には，比較的重症例であることが予想されますが，この結果によって手術時期が左右されることはなく，あくまで個々の症例の病態に応じて手術時期は決定されるものと考えられます。

●2014 年～現在；米国 CDH Study Group

米国 CDH Study Group は、現在までに欠損孔と重症度が関連している事を報告してきました。1385 例の後方視的検討では、重症度を加味して多変量解析した結果、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命予後に影響を及ぼさないことを明らかにしました 22)。2019 年には ECMO 使用症例の手術時期に関して、ECMO 開始後の早期手術は必ずしも生命予後に影響を及ぼさないことを示しました 35)。2021 年の論文では、1 つは ECMO 開始後の早期手術が予後を改善する可能性を示しました 34)。

●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」の研究成果では、中等症に関して早期手術の有用性を示唆したが、重症例では手術時期の一律の設定は困難とされた。

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」の研究成果では、出生後から手術施行までの時間で分けて検討し、中等症においては 24 時間以内の早期手術は必ずしも予後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、手術時期の一律な設定は困難とされています。

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。

<一般向けサマリー>

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。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？」という観点から知見を整理し、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不能
- ② 内視鏡外科手術は通常の手術に比して再発の頻度が高い可能性あり

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、創部の整容性が優れていますので、「施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる」ことを付け加えました。

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

CQ10：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），腸閉塞，停留精巣などがあり，長期的なフォローアップが奨められる。

<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 年間の全国調査結果では退院時まで 4.3%，退院から 1 歳半までに 7.2%，1 歳半から 3 歳までに 2.1%，3 歳以降で 1.9%の症例に再発が見られました。

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

【肺高血圧症】

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

【呼吸器合併症】

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

CDH の生存者の中でパッチ修復，高周波振動換気（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

返す肺炎罹患が見られました。また、CDH 患児において約 10%が退院時に在宅酸素療法を必要とし、約 3%の患児が在宅人工呼吸器サポートのために気管切開を必要としています。慢性再発性肺炎は、重症 CDH 患児においてよく見られる合併症であり、米国小児科学会では CDH と慢性肺疾患を持つ乳児にパリビズマブ(呼吸器合胞体ウイルスモノクローナル抗体, Synagis®, AstraZeneca, Wilmington, DE) 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。筋骨格異常にの頻度としては 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、長期的なフォローアップを継続することが必要です。

Q11：新生児 CDH の予後を考慮した場合，胎児診断例の分娩方法は帝王切開と経膣分娩のどちらが有効か？

<推奨文>

胎児診断例において，帝王切開と経膣分娩のいずれも一律な分娩方法は奨められない．母体や胎児の状態，CDH の重症度，各施設の診療体制や患者家族の意向を総合的に検討して分娩方針を決定することが奨められる

<一般向けサマリー>

先天性横隔膜ヘルニア(CDH)は出生直後より集中治療が必要となる疾患であり，最良の状態での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．また一方で経膣分娩に伴う赤ちゃんが受けるストレスもあります．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膣分娩のどちらが有効か？」という観点から知見を整理し，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，各条件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いいいと思います．

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．

<一般向けサマリー>

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，自然経膈分娩，計画的な誘発分娩，選択的帝王切開のいずれかで異なってきます．医学的には，計画的な誘発分娩や選択的帝王切開は，それ以上自然陣痛発来を待つと母児に何らかのリスクがある場合に行われます．児の重症度が比較的軽い CDH 児の場合には，自然陣痛発来を待つ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介入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一定の見解はありませんでした．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？」という観点から知見を整理し，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．

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>

胎児超音波，胎児 MRI で検出される健側肺容量指標 (o/e LHR, o/e TFLV, LT ratio)，胃の位置，肝の位置は予後予測能が高く，CDH 出生前検査として胎児超音波，胎児 MRI は奨められる

<一般向けサマリー>

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，新生児科，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面積の比と在胎週数あたりのパーセンテージ，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を調べたところ，以下のような結果が得られました．

1. 右 CDH は左に対して死亡率は若干高いが，精度は低い．
2. 死亡例を抽出することに長けたパラメータは o/e LHR < 25% (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)，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 (エコーにおける肺の面積と胸郭の面積の比) 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 \geq 25%，o/e TFLV \geq 25%，LT ratio \geq 0.08 であることに対する生存を抽出することに関しては必ずしも精度が高いわけではなかった．
3. 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，胃が腹腔内であれば非常に高い精度で生存できる．
4. 対側胸腔内に胃がある場合と肝脱出に関する結果は類似しており，生存に対しても死亡に対しても精度は比較的高い．

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，現在様々な研究がされています．CDH の重症度指標は治療計画を立てる上で非常に重要であり，出生前に画像検査を行うことは奨められます．

一般向け 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。横隔膜の後側を中心にしてできる胸腹膜裂孔(Bochdalek：ボホダレク)ヘルニア、胸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。

<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、横隔膜がうまく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、穴ができません。うまく横隔膜がつかられない原因として、レチノイン酸(ビタミンAが変化したもの)が関わる場所での障害や、遺伝子の関わりがあるのではないかとされていますが、まだはっきりわかっていません。

<先天性横隔膜ヘルニアではどんなことがおこるの？>

おなかの中の臓器が横隔膜の穴を通じて胸の中に入り込む時期が、肺の発育における重要な時期と一致するため、臓器による肺の圧迫によって肺が十分育たない(肺低形成)ことがおこると考えられています。お母さんのおなかの中にいるとき、赤ちゃんは羊水中で呼吸をするような動き(呼吸様運動)をしていますが、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、肺動脈も数が少なくなったり、血管の壁が厚くなったりします。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も重なって、血液が肺に流れにくくなってしまい、からだのなかで酸素不足となるととても重篤な状態になることがあります。このような状態となることを新生児遷延性肺高血圧(persistent pulmonary hypertension of the newborn：PPHN)といいます。

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血液めぐりが非常に悪くなると、胸やおなかに水が溜まったり、皮下浮腫がおこったりする胎児水腫とよばれる状態になり、胎児死亡となることもあります。

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

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、徐脈、無呼吸などがおこり、蘇生が必要になります。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、年間発症数は約 200 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、うまく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。

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

<先天性横隔膜ヘルニアはどのように治療されるの？>

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

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

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

出生前に診断された場合、推定される重症度により、それぞれに応じた出生時の蘇生や処置の準備を行い、出生に臨みます(CQ1)。出生後すぐに気管内挿管し、点滴をとります。人工呼吸管理を行います。肺をなるべく悪くせずに状態を安定させるような管理を行います(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(肺血管拡張剤)も併用することがあります(CQ6)。呼吸障害や肺高血圧が重度で、からだの中に酸素がいきわたらず、状態が悪い場合、体外式膜型人工肺 (ECMO) を導入する場合があります(CQ7)。ECMO は、低酸素血症を防ぎ、呼吸器の補助を少なくして肺を痛めないようにすることができますが、長く続けると出血などの合併症がおこる危険性が高くなり、長くは続けることができません。また、肺が非常に低形成で低酸素の状態が続く場合は、ECMO でも救命が難しい可能性が高く、そういった場合は、十分に話し合っ EC MO 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ます注意が必要ですが、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場合があります。胸水は、通常であれば自然に吸収されますが、徐々に増えて、縦隔がもう片側に寄ってしまったり、呼吸・循環状態や肺高血圧が悪化したりすることもあり、その際には胸腔穿刺排液・持続ドレナージが必要になります。胸水検査でリンパ球とよばれる白血球が増加している場合は乳糜胸と診断します。乳糜胸では、絶食と点滴による栄養、特殊なミルク(MCT ミルク)の使用、オクトレオチドやステロイドといった薬の投与などを、胸水の流出量や持続期間に応じて行います。

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

退院後も、後遺症や時間がたってから症状がでてくる合併症(遅発性合併症)がみられることがあります。反復する呼吸器感染、気管支喘息、肺機能障害、肺高血圧症、胃食道逆流症、ヘルニア再発、腸閉塞、栄養障害に伴う成長障害、精神運動発達遅延、聴力障害、漏斗胸、

側弯などがあります。そのため、複数の科が連携した定期的なフォローアップが重要です (CQ10)。適切なフォローがなされることで、病気の早期発見・治療が可能となり、長期的な QOL の改善が期待されます。