

資料-3

療ガイドラインの進捗状況をご報告いただいた。

- ✓ 長期フォローアップ調査は9施設の多施設共同研究として行われ、182例の生存例の退院後の合併症や予後が検討された。再発、イレウス、中枢神経障害、発達遅延、発育遅延、胸郭変形、GERなどの発生率が詳細に明らかにされた。
- ✓ CDHの診療ガイドラインについては、「作成グループ」を組織し、関連学会を背景にして、事務局、システマティックレビューチームを構成して、現在クリニカルクエスションの評価・検討と、PICOの作成中である。
- ✓ 今後の方向性として、「緩やかな統一プロトロール」の下に、介入研究などの前向き研究を行っている予定である。

7) 会計中間報告について：

- 2014年1月13日現在で、直接経費収入合計が27,554,000円であり、全体の事務局での経費合計がデータセンター委託費・症例調査謝金を含めて6,841,453円であったこと、研究分担者へ配分した支出が15,600,000円であったことが報告された。
- 今後の年度末までの支出として、追加調査の謝金(約76万円)、今回を含めた会議開催費2回分(約120万円)、2冊×600部の研究報告書印刷費(約120万円)、CDHの症例登録システム構築費支払い(約100万円)、人件費(75万円)が予定されており、残額がほぼ0円になる見込みであることが報告された。

8) 平成25年度分担研究報告書について：

- 研究代表者より、分担研究報告書については1月31日を締切として、疾患グループ毎に2テーマずつ作成して提出していただくよう依頼があった。いただいた報告書は、内容を検討したうえで今年度作成予定の「総括・分担研究報告書」と「総合研究報告書」に振り分けて、印刷・製本してまとめさせていただくことが説明された。

9) 来期の厚生労働科研新規応募について：

- 来年度以降の厚生労働科学研究費補助金事業：難治性疾患克服研究事業の募集要件は、臓器別の複数の疾患を疾患群としてとらえて、それぞれの疾患に関する実態調査を行うとともに、最終的に「診療ガイドライン」を完成させることであることが説明された。
- 「診療ガイドライン」を作成しなければならないという制約から、今年度までの胎児・新生児肺低形成班と同じ枠組みで応募することは困難と判断し、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患に加えて、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の四疾患を「小児呼吸器形成異常・低形成疾患」という疾患群にまとめて応募させていただいたことが説明された。

10) その他：

- 研究代表者より、2年間本研究に対して熱心にご協力いただいた研究分担者の先生、研究協力者の先生に対して、心より感謝の辞が述べられた。

以上
(文責：臼井規朗)

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究班

会計中間報告 (2014年2月28日現在)

収入の部

直接経費	27,554,000
収入合計	27,554,000

支出の部

全体事務局経費

JCARC データセンター委託費	2,763,600
症例調査謝金 (胎児胸水・閉塞性尿路) @¥5,000x357 件	1,785,000
症例調査謝金 (嚢胞性肺疾患) @¥7,000x60 件	420,000
秘書人件費(4月～12月分)	1,234,610
事務局旅費 (CDH meeting・EUPSA)	463,010
英文校正・論文別刷費	141,381
第一回全体班会議(7/14): 会場費・旅費	73,065
第二回全体班会議(11/1): 会場費・旅費	191,748
第三回全体班会議(1/13): 会場費・旅費	612,765
CDH 症例登録システム整備費 (CabineX XML Module)	997,500
文房具	10,134
郵送費	13,610
代表者: 国際・国内学会参加費・旅費	501,910
計	9,208,333

研究分担者配分直接経費

研究分担者分担金 40万円×25名分	10,000,000
疾患グループ別事務局経費 140万円×4グループ	5,600,000
	15,600,000

既支出分計 (2月28日現在)	24,808,333
-----------------	------------

支出予定額（3月1日以降）

報告書作成費（総括・分担研究報告書、総合研究報告書）	1,200,000
郵送代（レターパック 350円×500・切手代）	176,400
秘書人件費（1月～3月）	480,000
症例調査謝金（CDH 長期フォローアップ）@¥1,500×163件	244,500
CDH 研究グループ第三回会議（3/2 東京）会場費・旅費	644,767
3月支出予定額計	2,745,667

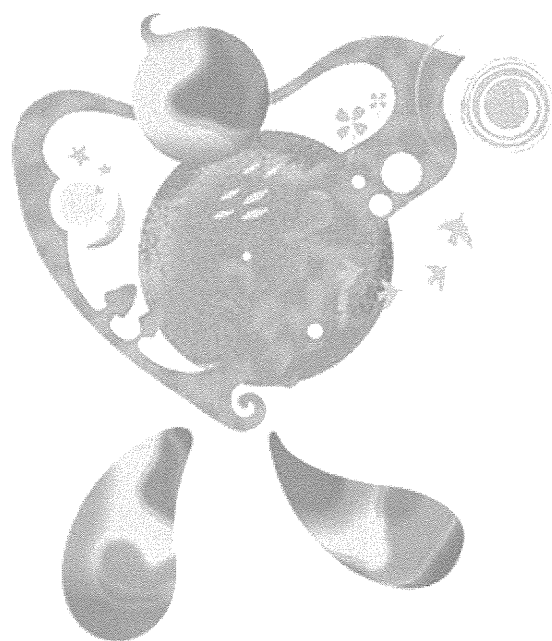
支出合計（予定）	27,554,000
----------	------------

収支合計（予定）	0
----------	---

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	臼井規朗	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科	准教授
研究分担者	田口智章	九州大学大学院医学研究院 小児外科分野	教授
	左合治彦	国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター	センター長
	黒田達夫	慶應義塾大学 小児外科	教授
	北川博昭	聖マリアンナ医科大学 外科学 小児外科	教授
	鈴木貞夫	名古屋市立大学院医学研究科 公衆衛生学分野	教授
	前田貢作	自治医科大学医学部 外科学講座小児外科学部門	教授
	奥山宏臣	兵庫医科大学 小児外科	教授
	田中 守	聖マリアンナ医科大学 産婦人科学	教授
	西島栄治	社会医療法人 愛仁会 高槻病院 小児外科	診療部長
	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	病院教授
	金森 豊	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科	医長
	渊本康史	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科	医長
	五石圭司	国立成育医療研究センター 周産期センター新生児科	医員
	松岡健太郎	国立成育医療研究センター 病理診断部	医長
	稲村 昇	大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科	副部長
	石井桂介	大阪府立母子保健総合医療センター 産科	副部長
	立浪 忍	聖マリアンナ医科大学 医学統計学	准教授
	広部誠一	東京都立小児総合医療センター	副院長
	高橋雄一郎	国立病院機構長良医療センター 産科	医長
	湯元康夫	九州大学病院総合周産期母子医療センター 産婦人科	助教
吉田英生	千葉大学大学院 小児外科学	教授	
増本幸二	筑波大学 小児外科	教授	
漆原直人	県立静岡こども病院 小児外科	科長	
川滝元良	神奈川県立こども医療センター 新生児科	部長	
木村 修	京都府立医科大学 小児外科	特任教授	
研究協力者	脇坂宗親	聖マリアンナ医科大学 小児外科	准教授
	岡崎任晴	順天堂大学浦安病院 小児外科	先任准教授
	和田誠司	国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 胎児診療科	医長
	左 勝則	国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 産科	臨床研究員
	渡邊稔彦	国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科	医員
	濱 郁子	国立成育医療研究センター周産期センター 新生児科	医員
	井上毅信	国立成育医療研究センター周産期センター 新生児科	医員
	森 臨太郎	国立成育医療研究センター 成育政策科学研究部	部長
	田附裕子	大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科	副部長

研究協力者	田中智彦	大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科	医員
	豊島勝昭	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医長
	岸上 真	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医員
	玉置祥子	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医員
	横井暁子	兵庫県立こども病院 小児外科	科長
	照井慶太	千葉大学大学院 小児外科	講師
	高安 肇	筑波大学 小児外科	病院教授
	永田公二	九州大学病院 総合周産期母子医療センター 小児外科	助教
	江角元史郎	九州大学大学院医学研究院 小児外科分野	助教
	近藤大貴	名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター	医員
	伊藤美春	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	病院助教
	服部哲夫	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	医員
	鈴木俊彦	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	医員
	田中靖彦	静岡県立こども病院 新生児科	科長
	福本弘二	静岡県立こども病院 小児外科	医長
	矢本真也	静岡県立こども病院 小児外科	医員
	阪 龍太	兵庫医科大学 小児外科	病院助手
	遠藤誠之	大阪府立急性期・総合医療センター 産婦人科	副部長
	藤野裕士	大阪大学大学院医学系研究科 麻酔科	教授
	荒堀仁美	大阪大学大学院医学系研究科 小児科	助教
金川武司	大阪大学大学院医学系研究科 産婦人科	講師	
白石真之	大阪大学附属図書館 生命科学図書館	大学職員	
事務局	臼井規朗	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 TEL 06-6879-3753 FAX 06-6879-3759 e-mail usui@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp	
事務局秘書	丸山陽子	e-mail maruyama@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp	
経理事務担当者	周防 孝	同上 TEL 06-6879-3075 FAX 06-6879-3070 e-mail i-kenkyurenkei@office.osaka-u.ac.jp	
JCRAC データセンター	田中康博	(独) 国立国際医療研究センター 臨床研究センター 医療情報解析研究部 〒162-8655東京都新宿区戸山1-21-1 TEL: 03-5287-5121 (内線2617) FAX: 03-5287-5126	データセンター長 (工学博士)
	山原有子		データマネージャー
	田中紀子	生物統計学顧問	生物統計学顧問



II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

新生児横隔膜ヘルニアにおける医療の質改善に向けた取り組み

研究分担者 田口 智章 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 教授
研究協力者 永田 公二 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 助教

研究要旨

【研究目的】 先行研究である平成 23 年度難治性疾患克服研究事業「新生児横隔膜ヘルニア重症度別治療指針の作成に関する研究」を基に、本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態が明らかとなり、本研究の今後の方向性が明らかとなった。すなわち、i) 疾患多様性のある本疾患における重症度を層別化して定義し、重症例に対する社会保障制度を確立すること、ii) 治療方針を均一なものにするための診療ガイドライン作成、iii) 先行研究の長期予後調査およびデータ収集を円滑にするための症例登録制度の確立、iv) 治療効果の客観的評価・検証のための前方視的研究体制の構築が本研究の目的である。

【研究方法】 i) 診断方法、重症度分類を作成する。ii) 治療経験が豊富な 13 施設から研究協力者を募り、Minds の協力の下に診療ガイドライン作成の手引き 2007 を参考にして準備を進めたが、2014 年の改訂を視野に置いて、2013 年 12 月からは Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き(暫定版)を参考にした。iii) 先行研究の長期症例調査票を作成し、協力施設 9 施設における追跡調査を行った。また、症例登録制度について検討した。iv) 前方視的研究の研究概要・研究体制構築を議論する。

【研究結果】 i) 小児慢性特定疾患治療研究事業「診断の手引き」によせて診断基準と重症度分類を作成した。最重症、重症、軽症に分類し、重症例のみを小児慢性特定疾患の対象と定めた。また、同様に「疾患の概要」を作成した。ii) ガイドライン作成の骨格となる SCOPE を作成し、各研究者に重要と思われる全 30 の CQ を設定した。CQ の構造式である PICO を設定したが、CQ には、診断やモニタリングに関するクリニカルクエスションも含まれていたため、系統的文献検索に適さないと判断し、CQ のスリム化を行っている。iii) 先行研究や本年度の長期フォローアップ調査の症例調査票を利用した登録制度の確立に Excel ファイルを修飾してデータを活用することとした。iv) 国立成育医療研究センターにおける本症に対する胎児治療の早期安全性比較試験に協力すること、前方視的研究体制を構築することを確認した。

【結論】 先行研究で示された本邦の先天性横隔膜ヘルニアにおける治療実態を基に、患者・家族に対してより良い医療を提供するために主要課題 4 項目について議論を行った。疾患多様性を有し、稀少性の高い本症における医療の均てん化は喫緊の臨床課題であるが、より質の高い医療を提供するための素地は整備されていないと言える。今後、来年度を目標に「先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン」作成を継続するとともに、その他の主要課題に関しても研究を継続することが必要であると考えられた。

(新生児横隔膜ヘルニアグループ)

研究分担者

田口智章

九州大学大学院医学研究院

小児外科学分野 教授

奥山宏臣

兵庫医科大学

小児外科 教授

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 病院教授

金森 豊

国立成育医療研究センター

臓器・運動器病態外科部外科 医長

稲村 昇

大阪府立母子保健総合医療センター

小児循環器科 副部長

中村知夫・五石圭司

国立成育医療研究センター

周産期センター新生児科 医長・医員

吉田英生

千葉大学大学院医学研究院

小児外科学分野 教授

増本幸二

筑波大学医学医療系

小児外科 教授

川滝元良

神奈川県立こども医療センター

新生児科 部長

漆原直人

静岡県立こども医療センター

小児外科 科長

木村 修

京都府立医科大学

小児外科学分野 特任教授

A. 研究目的

先行研究で明らかになった本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態として、施設間で疾患重症度の差異があること、治療成績に格差があることが明らかになった。即ち、年間経験症例数の多い施設では重症例が多い傾向にあること、生存率が比較的高い傾向があることが明らかになった。また、生存退院症例の約10%に在宅医療が必要となる現状も明らかになり、これらの症例に関する追跡調査や重症例に対する社会保障制度の確立、施設間格差の解消も喫緊の課題と考えられた。

本研究の目的は、新生児横隔膜ヘルニアにおける上述のような診療の質改善に向けた取り組みを行うことである。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたり、分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

【研究協力者】

左合治彦（国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター センター長）、渡邊稔彦（国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科）、濱 郁子、井上毅信（国立成育医療研究センター周産期センター 新生児科）、高安 肇（筑波大学医学医療系 小児外科）、照井慶太（千葉大学大学院医学研究院 小児外科）、豊島勝昭、岸上真、玉置祥子（神奈川県立こども医療センター 新生児科）福本弘二、矢本真也（静岡県立こども病院 小児外科）、田中靖彦、長澤真由美（静岡県立こども病院 新生児科）、古川泰三（京都府立医科大学 小児外科）、横井暁子（兵庫県立こども病院 小児

外科)、近藤大貴、伊藤美春、服部哲夫(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)、阪 龍太(兵庫医科大学小児外科)、田中智彦(大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科)、田附裕子、(大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科)永田公二、江角元史郎(九州大学病院 小児外科)、吉田雅博(日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部)、森倫太郎(国立成育医療センター 成育政策科学研究部)

2. 主要課題 (4 項目)

- i) 疾患多様性のある本疾患における重症度を層別化して定義し、重症例に対する社会保障制度を確立する
- ii) 治療方針を均一なものにするための診療ガイドラインを作成する
- iii) 先行研究の長期予後調査およびデータ収集を円滑にするための症例登録制度の確立
- iv) 治療効果の客観的評価・検証のための前方視的研究体制の構築

3. 研究の対象と方法

- i) 小児慢性特定疾患治療研究事業に対して、「先天性横隔膜ヘルニア」の新規申請に向けて、申請書書式を参考に「診断の手引き」と「疾患の概要」を作成する。
- ii) 「先天性横隔膜ヘルニア」診療ガイドライン作成に向けて下記の 12 施設の協力を得た。【九州大学病院、大阪大学病院、兵庫医科大学病院、名古屋大学病院、国立成育医療研究センター、大阪府立母子保健総合医療センター、筑波大学病院、千葉大学病院、静岡県立こども病院、神奈川県立こども病院、兵庫県立こども病院、京都府立医科大学病院】
日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部の協

力の下に、診療ガイドライン作成の手引き 2007 を参考に準備を進めたが、2014 年の改訂を視野に置いて、2013 年 12 月からは Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き(暫定版)を参考にした。

iii) 長期予後調査を実施するにあたり、下記の 9 施設の協力を得た。

【九州大学病院、大阪大学病院、兵庫医科大学病院、名古屋大学病院、国立成育医療研究センター、大阪府立母子保健総合医療センター、筑波大学病院、千葉大学病院、兵庫県立こども病院】

今回、本多施設共同研究に参加する施設において、2006 年 1 月 1 日～2010 年 12 月 31 日に出生した新生児のうち、先天性横隔膜ヘルニアと診断されて手術を受け、生存退院した全患児を対象とした。

調査手順：2011 年の全国調査の対象となった生存退院例について、1 患児につき 1 部の症例調査票(case report form; CRF)を、連結可能匿名化のための症例番号を付与して、研究事務局が各調査実施施設に送付する。2013 年 9 月～10 月の間に、各調査実施施設の責任医師が中心となって、全対象児の診療録を元に CRF へのデータ記入を行う。各調査実施施設の責任医師は、データを記入した CRF の原本を研究事務局に郵送するとともに、CRF のコピーをとって自施設で保管する。研究代表者への CRF の送付は、2013 年 10 月末日までに完了する。調査項目は、a) 症例の転帰、b) 修正 1 歳 6 ヶ月時の所見、c) 暦 3 歳時の所見、d) 暦 6 歳時の所見を対象とした。

iv) 多施設共同研究の前段階として、どのような研究体制でどのような研究が実施可能かについて議論を重ねた。

C. 研究結果

i) 診断基準と重症度分類

小児慢性特定疾患治療研究事業「診断の手引き」によせて診断基準と重症度分類を作成した。最重症、重症、軽症に分類し、重症例のみを小児慢性特定疾患の対象と定めた。(資料 1-1) また、同様に「疾患の概要」に関する文章を作成した。(資料 1-2)

ii) ガイドライン作成

日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部の協力の下、診療ガイドライン作成に取り掛かった。まず、研究協力施設から先天性横隔膜ヘルニアに関する重要臨床課題を 40 作成し、これらを 5 つのパートに分類した。当初、研究協力者は診療ガイドライン作成に関与した経験が少なく、推奨治療を作成する方針で進んでいた。その後、科学的根拠に基づく診療ガイドライン作成の全体像が明らかになるにつれて、専門家の意見を主体として推奨治療を作成するのではなく、系統的文献検索 (systematic review) を用いて、エビデンスレベルの高い論文を網羅的に検索し、診療の根拠を検証した上で推奨治療を決定する方針となった。さらに Minds から出版されている診療ガイドライン作成の手引 2007 を参考にして、ガイドライン作成の骨格となる SCOPE を作成した。(資料 1-3) さらに重要臨床課題の絞り込みを行い、5 つのパート分類、30 の臨床課題 (Clinical Question: CQ) を下記のように作成した。

パート 1. 出生前診断～分娩

CQ1. CDH の胎児診断例における重症度評価法にはどのような方法があるか？

CQ2. 出生前診断例における適切な分娩方法、分娩時期は？

CQ3. CDH の胎児診断例における母体ステロイド投与の有効性は？

CQ4. 出生直前に鎮静剤、筋弛緩剤を投与すること (胎児麻酔) は有用か？

パート 2. 出生後の管理～stabilize まで

CQ5. 出生直後のバッグ&マスク換気は、その後の予後に悪影響を及ぼすのか？

CQ6. 出生直後に経鼻胃管を挿入することは胸腔内臓器の腸管ガス減少に有効か？

CQ7. 肺合併症をおこさないための人工呼吸器設定はどのようなものか？

CQ8. Gentle ventilation とはなにか？これを行うことで改善される指標はなにか？

CQ9. NO の投与開始基準と減量もしくは中止基準はなにか？

CQ10. 呼吸・循環動態などの全身状態の評価に必要なモニタリングと数値目標はなにか？

CQ11. 一般所要量の肺サーファクタント投与は CDH 患児の呼吸状態の改善に有効か？

CQ12. Stabilization 期間中の全身管理はどのようにすべきか？(気管内吸引の回数や浣腸など)

CQ13. 血管内容量負荷に用いるべき最適な輸液製剤や投与量はどのようなものか？

CQ14. 全身性ステロイド投与は呼吸循環状態の改善に有効か？

CQ15. 術前後の呼吸・循環管理において、最適な鎮静剤、鎮痛剤、筋弛緩剤の使用方法はどのようなものか？

パート 3. 病態別管理

CQ16. CDH の PPHN を増悪させる因子は何か？

CQ17. CDH の PPHN の治療として有効な治療はなにか？

CQ18. CDH の PPHN の重症度評価方法はなにか？

CQ19. CDH の遠隔期肺高血圧に有効な治療はなにか？

CQ20. 横隔膜ヘルニアの管理に効果的な循環作動薬は何か？

CQ21. 横隔膜ヘルニアの循環管理に必要なモニタリング（心臓超音波検査を含む）の指標は何か？

CQ22. CDH に対する適切な輸液管理、（経静脈・経管）栄養管理とはなにか？

パート 4. 侵襲的治療（ECMO と手術）

CQ23. CDH 治療において ECMO は有用か？

CQ24. CDH において術前安定化の指標はなにか？

CQ25. CDH では待機手術は早期手術に比べて有用か？

CQ26. CDH において推奨されて初回手術法（経腹 or 経胸、糸、人工膜、付加手術）はなにか？

CQ27. CDH における内視鏡手術の適応と有効性はなにか？

パート 5. 手術後から退院、長期フォローアップ

CQ28. CDH 根治術後の適切な GER 評価法と治療はなにか？

CQ29. 術後に留意すべき中長期合併症とはなにか？

CQ30. 退院後の CDH 患者における理想的なフォローアップ体制とは？

これらの CQ に対して、文献検索のための検

索式となる PICO の設定を試みたが、CQ 内容にリサーチクエスチョンが混在していること、診断やモニタリングに関する CQ が混在していること、診療ガイドライン作成の手引 2014（パブリックコメント用暫定版）が掲載され、ガイドライン作成方法自体も改訂がなされる可能性が高いことから、更なる PICO の設定確認、CQ のスリム化を検証するが必要であることが明らかとなり、現在検証中である。

iii) 長期フォローアップ調査、症例登録制度（資料 1-4、資料 1-5）

研究協力施設から回答が得られた長期フォローアップ調査の結果を下記に示す。

	有り	無し	総数	発生頻度(%)
ヘルニア再発	21	161	182	11.5
主治医判断 発達遅延(1.5 歳)	38	107	145	26.2
歩行遅延(1.5 歳)	21	120	141	14.9
発語遅延(1.5 歳)	30	112	142	21.1
聴力障害(1.5 歳)	13	120	133	9.8
視力障害(1.5 歳)	1	138	139	0.7
てんかん(1.5 歳)	4	142	146	2.7
脳性麻痺(1.5 歳)	3	140	143	2.1
在宅酸素	21	148	169	12.4
気管切開	3	167	170	1.8
人工呼吸	3	166	170	1.8
肺高血圧薬	17	153	170	10.0
利尿薬・循環作動薬	9	161	170	5.3
GERD 手術	18	151	169	10.7
GERD 内科治療	40	128	168	23.8
腸閉塞	21	146	167	12.6
胃瘻・経管栄養	25	145	170	14.7
漏斗胸	18	150	168	10.7
側弯	24	142	166	14.5
胸郭変形	14	152	166	8.4
停留精巣(男)	15	72	87	17.2

先行研究から3年ないし7年が経過して得られた長期フォローアップデータである(資料1-4)。より詳細な報告は他稿に譲るが、今後、症例毎のデータをもとにさらなる疾患の発症要因、危険因子に関する検討を加えていく方針である。

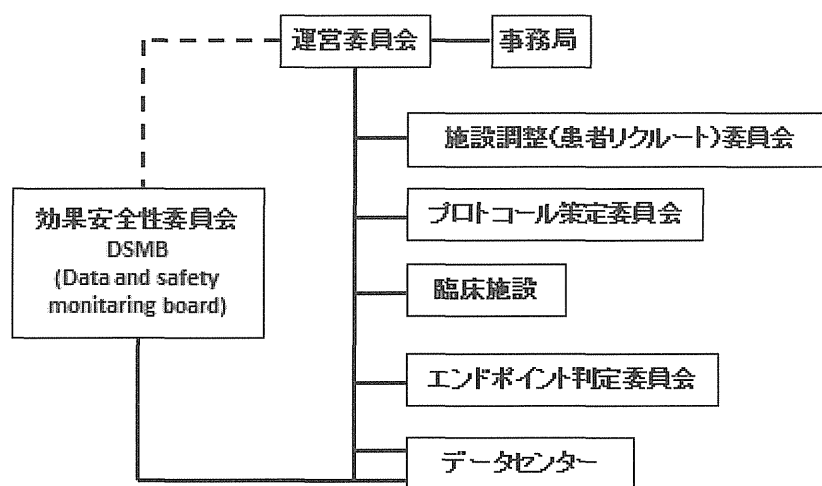
iv) 前方視的研究

当初、前方視的研究に関しては、エビデンスレベルの高い研究を考慮した randomized controlled trial (RCT) を念頭に救命率の低い重症例に限って多施設共同研究を行う方針であった。しかしながら、本邦における倫理的問題、施設毎の治療方針の差異もあり、これを統一してさらに倫理的価値観に配慮した上で研究を進めていくことに困難が生じる可能性があった。軌を一にして研究協力施設である国立成育医療研究センター周産期センターでは2013年10月から胎児治療の早期安全性試験(3年間実施予定)が開始されることとなった。

研究の趣旨は先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療(胎児鏡下バルーン気管閉塞術)の有効性を検証する研究であり、既に欧州を中心に多国間多施設間で臨床研究が開始されている。本研究班ではこの研究に協力する方針を固めた。また、多施設共同研究試験の組織体制のプロトタイプを想定した。

今後の方向性としては、前方視的研究内容をRCTに固執するのではなく、症例集積試験や前後比較試験といったより研究課題として比較的取り組みやすい研究を計画すべきであると考えられた。本研究内で治療ガイドラインに関する議論を重ねるうちに施設内における治療方針の差異が徐々に是正され、全ての研究協力施設が同意可能な緩やかな統一 protocol が出来上がる事が望ましいと考えられた。

多施設共同試験の組織体制のプロトタイプ



(折笠 秀樹: The Lipid 14 (1) p26-30, 2005 より改変)

D. 考察

新生児先天性横隔膜ヘルニアは、疾患の稀少性と多様性のために、各施設の症例経験数が少なく、治療方針が各施設によって異なることから疾患概要や治療方針が混沌としていた新生児外科疾患である。先の全国調査により集計された過去5年間、614例の先天性横隔膜ヘルニアの短期予後は、全体の生存率が75.4%、isolated CDHの生存率が84.0%と比較的良好であったものの、退院時に在宅医療が必要でなかった症例は、おのおの64.5%と76.5%と約10%に在宅医療が必要な状態での退院であった。

このような現状を踏まえ、今後の方針として、医療の質向上を目指すための主要課題4項目（疾患重症度の定義と社会保障制度の確立、診療ガイドライン作成、長期予後調査と症例登録制度の確立、前方視的研究体制の構築）を定め、議論を重ねてきた。

まず、小児慢性特定疾患治療研究事業に対して日本小児科学会の小児慢性特定疾患委員会が1) 要望状況の確認、2) 対象基準の整理、3) 診断（カテゴリーA, B, C）、4) 診断についての資料を収集していた。「先天性横隔膜ヘルニア」に関する「診断の手引き」と「疾患の概要」を作成し、新規申請を行った（資料1-1、資料1-2）。この申請が委員会に承認されれば、厚生労働省に対して要望書が提出されることとなる。

次に、医療の質向上をめざして診療ガイドライン作成に取り組んだ。診療ガイドライン作成グループは、全国調査で症例経験数の多かった施設から研究協力者を募り、日本医療機能評価機構EBM普及推進事業（Minds）の推奨する方法に準拠した方法で取り組んでいる。現在、ガイドライン作成の骨格的調書

であるSCOPEの作成を完了し、重要臨床課題の作成と系統的文献検索の構造式であるPICOを設定している段階である（資料1-3）。2014年度より、「診療ガイドライン作成の手引」が改訂されることもあり、今後はこれらの改訂内容も吟味した上で、さらに議論を重ね、来年度の制定を目指している。

さらに、先行研究の対象に関する長期予後について、研究協力施設9施設の協力を得て、追跡調査を行った（資料1-4）。結果、横隔膜欠損に起因する合併症である再発のみならず、成長発達、消化器症状や骨系統の合併症を発症する率が高いことが明らかになった。この研究の詳細は他稿に譲るが、特に重症例に関しては、長期にわたる多診療科と連携した上での経過観察や、症例に応じた公的支援策の導入の検討が必要であると思われる。今後も継続的な症例の追跡調査が必要と考えられたため、研究班においては、自主的活動として症例登録精度を検討していく方針となった（資料1-5）。

最後に、前方視的研究について、欧米では既に出生前診断された中等症および重症CDHに対する胎児治療（TOTAL trial）が開始されている。このtrialでは、出生後も統一プロトコールを用いた治療がおこなわれているが、このtrialに参加するためには施設内条件として、年間経験症例数6例以上のhigh volume centerであり、かつ胎児鏡手術を行っているなどの施設条件がある。本邦において、これらの基準を満たす施設は国立成育医療研究センターのみである。2013年10月から、国立成育医療研究センターでは胎児治療に関する早期安全性試験が開始され、3年間で10例の重症CDHに対する胎児鏡下バルーン気管閉塞術が行われる予定である。この研

究では、胎児期に診断されたCDHのうち、肝脱出かつ胃の位置が北野分類 Grade3 以上の isolate CDH が対象となる。研究協力施設では、早期安全性試験に協力していく方針とした。

前方視的研究は、RCT のみならず、症例集積試験や前後比較試験といった研究課題がある。比較的取り組みやすい研究としては、サーファクタント投与やシルデナフィル投与、HFO などの薬剤もしくは治療の有効性を検証する研究が考えられる。これらの研究計画には、新たに委員会グループを設置し、統計家などの専門家を入れて、研究を推進する必要があると考えられた。

E. 結論

先行研究で示された本邦の先天性横隔膜ヘルニアにおける診療実態を基に、患者・家族に対してより良い医療を提供するために主要課題 4 項目について議論を行った。疾患多様性を有し、稀少性の高い本症における医療の均てん化は、喫緊の臨床課題であるが、より質の高い医療を提供するための素地は今のところ整備されていないと言える。今後、来年度を目標に「先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン」作成を継続するとともに、その他の主要課題についても研究を継続することが必要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Taguchi T. The

current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: A nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg* 48: 738-744, 2013

2) Hayakawa M, Ito M, Hattori T, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Taguchi T, Usui N. The effect of hospital volume on the mortality of congenital diaphragmatic herina in Japan. *Pediatr Int* 55(2): 190-196, 2013

3) Takahashi S, Sago H, Kanamori Y, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Usui N, Taguchi T. Prognostic Factors of Congenital Diaphragmatic Hernia Accompanied by Cardiovascular Malformation. *Pediatr Int* 55(4): 492-497, 2013

4) Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T. Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. *Eur J Pediatr Surg* 24(1): 31-38, 2014

5) Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, Takahashi S, Taguchi T. 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 In Press, 2014
- 6) Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino F, Hayakawa M, Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Taguchi T, Minakami H. The outcome of patients with congenital diaphragmatic hernia and having indications for a Fontan operation: Results of a national survey in Japan. Pediatr Int In press, 2014
- 7) Kohashi K, Nakatsura T, Kinoshita Y, Yamamoto H, Yamada Y, Tajiri T, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y. Glypican 3 expression in tumors with loss of SMARCB1/INI1 protein expression. Hum Pathol 44(4):526-533, 2013
- 8) Teshiba R, Tajiri T, Sumitomo K, Masumoto K, Taguchi T, Yamamoto K. Identification of a KEAP1 Germline Mutation in a Family with Multinodular Goitre PLOS ONE 8(5) : 1-8, 2013
- 9) Yoneda A, Usui N, Taguchi T, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Nakamura T, Nosaka S, Oba MS. Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey. Pediatr Surg Int 29(11) : 1119-1125, 2013
- 10) Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. Pediatr Surg Int 29(11) : 1127-1130, 2013
- 11) J M Rumbajan, Maeda T, Souzaki R, Mitsui K, Higashimoto K, Nakabayashi K, Yatsuki H, Nishioka K, Harada R, Aoki S, Kohashi K, Oda Y, Hata K, Saji T, Taguchi T, Tajiri T, Soejima H, Joh K. Comprehensive analyses of imprinted differentially methylated regions reveal epigenetic and genetic characteristics in hepatoblastoma BMC Cancer In press, 2013
- 12) 宗崎良太、木下義晶、臼井規朗、左合治彦、左勝則、米田光宏、中村知夫、野坂俊介、金森豊、斉藤真梨、北野良博、田口智章。胎児診断された仙尾部奇形腫の胎児治療の適応と予後 小児外科 45(1) : 74-79, 2013
- 13) 木下義晶、手柴理沙、江角元史郎、永田公二、田口智章。当科における腹壁破裂の治療戦略 日本周産期・新生児医学会雑誌 49(1) : 40-42, 2013
- 14) 臼井規朗、早川昌弘、奥山宏臣、金森豊、高橋重裕、稲村昇、藤野裕士、田口智章。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 49(1) : 149-152, 2013
- 15) 田口智章、林田真、松浦俊治、副島雄二。肝移植後の門脈閉塞に対するRex shunt手術。小児外科 45(11) : 1253-1258, 2013

16) 田口智章、永田公二、木下義晶. 特集 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 43(12) : 1509-1517, 2013

17) Ochiai M, Kinjo T, Takahata Y, Iwayama M, Abe T, Ihara K, Ohga S, Fukushima K, Kato K, Taguchi T, Hara T. Survival and Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants Born at 22-24 Weeks of Gestational Age. Neonatology 105 : 79-84, 2014

2. 学会発表

1) Nagata K, Taguchi T, et al. The intact discharge predictors and associated risk of mortality and morbidity in neonates with isolated left congenital diaphragmatic hernia - a report from a nationwide survey in Japan-46th Pacific Association of Pediatric Surgeons, Hunter Valley, Ausstralia, April 7-11, 2013

2) Usui N, Nagata K, Taguchi T, et al. Pneumothoracies as a fatal complication of a congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. 14th European Pediatric Surgical Association. Leipzig, Germany, June 5-8, 2013

3) Usui N, Taguchi T, et al. Relationship between the L/T ration and the O/E LHR in fetuses with congenital diaphragmatic hernia

CDH Workshop 2013

4) Nagata K, Taguchi T, et al. The current profile and the future perspectives of congenital diaphragmatic hernia - A nationwide survey in Japan. CDH Workshop 2013

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

診断の手引

<p>小児慢性疾患名（日本語）</p> <p>小児慢性疾患名（英語）</p>	<p>せんてんせいおうかくまくへるにあ</p> <p>先天性横隔膜ヘルニア</p> <p>Congenital Diaphragmatic Hernia</p>
<p>カテゴリ</p>	<p>A</p>
<p>診断方法</p>	<p>以下の 2 項目のうち、いずれか 1 項目を満たせば確定診断とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CT、MRI、超音波検査などの画像診断（出生前検査を含む）で、腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出していることが確認できた場合 2. 胸部単純レントゲン写真で本症が疑われ、手術所見により腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出していることが確認できた場合 <p>ただし、膜状構造物（ヘルニア嚢）を有した状態で腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出している場合（有嚢性横隔膜ヘルニア）は、横隔膜弛緩症との鑑別を要する。また、外傷などの後天性の原因が疑われる場合は、本疾患から除外する。</p>
<p>カテゴリ A たる背景</p>	<p>疾患概念と確定診断が同一であり、画像診断または手術所見で診断が確定するため、系統的レビューは不要であると判断した。</p>

<p>対象基準 (重症度分類)</p>	<p>以下のうち、最重症例は長期生存ができないため小児慢性特定疾患の対象とはならない。また、軽症例は長期間にわたる入院加療や外来通院加療を要さないため小児慢性特定疾患の対象とはならない。従って、以下の重症度分類のうち、重症例のみを小児慢性特定疾患の対象とする。</p> <p>(1) 最重症例 上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、合併する肺低形成・新生児遷延性肺高血圧・重篤な先天性奇形・染色体異常などのために出生後 90 日以上生存できなかった症例</p> <p>(2) 重症例 上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、90 日以上生存し、かつ以下の 9 項目のうち、少なくとも 1 項目以上に該当する症例</p> <ul style="list-style-type: none"> a) -2SD を越える低身長または低体重を示す b) 精神発育遅滞・運動発達遅滞・その他中枢神経障害を有する c) 難聴のために治療を要する d) 人工呼吸管理・酸素投与・気管切開管理を要する e) 経静脈栄養・経管栄養（胃瘻を含む）を要する f) 胃食道逆流症のために外科的または内科的治療を要する g) 肺高血圧治療薬の投与を要する h) 反復する呼吸器感染のために 1 年間に 2 回以上の入院加療を要する i) 経過観察または治療が必要な漏斗胸・側弯などの胸郭変形を有する <p>(3) 軽症例 上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、90 日以上生存し、(2) の a) ～i) のいずれの項目にも該当しない症例</p>
-------------------------	--

疾患の概要

先天性横隔膜ヘルニア

■概念・定義

先天性横隔膜ヘルニアとは、発生異常によって先天的に生じた横隔膜の欠損孔を通じて、腹腔内臓器が胸腔内へ脱出する疾患をいう。欠損孔は横隔膜のどの部位に生じてもよいが、頻度が高く臨床的意義が大きいのは、欠損孔が横隔膜の後外側を中心に発生するボホダレク孔ヘルニアであるため、単に先天性横隔膜ヘルニアといえば、ボホダレク孔ヘルニアのことを指す場合もある。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。

■疫学

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のわが国の調査では、年間出生数約110万人の年度に、本症の新生児例を約200例治療したことが報告されており、従来いわれてきた発症頻度ともほぼ一致する。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。ボホダレク孔ヘルニアでは、欠損孔の中心が横隔膜の後外側にあることが特徴で、横隔膜の大部分が欠損している場合でも、前縁と内縁の横隔膜はいくぶん残存していることが多い。二次的な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。

■病因

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。このような肺では、肺血管床が減少しているうえ肺動脈自体も異常なため、出生後に新生児遷延性肺高血圧を来しやすい。嵌入臓器による圧迫の影響は対側肺にもおよぶため、患側肺だけでなく対側肺にも肺低形成を生じる。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。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。

■症状

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。重症例の病態と症状は、腹腔内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の程度に依存している。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いる。加えて臓器の圧迫による肺の拡張障害のため、患児は出生直後から呼吸困難症状を呈する。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、新生児遷延性肺高血圧を来しやすい。ひとたび新生児遷延性肺高血圧に陥ると、中心静脈血は卵円孔や動脈管を短絡して肺を経由することなく全身に流れるため、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。

すなわち、最も重症な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、しばしば蘇生処置を要する。出生直後に蘇生を要さない場合でも、大多数（約90%）の症例では生後24時間以内に頻呼吸、陥没呼吸、呼吸促迫、呻吟などの呼吸困難症状で発症する。その後1ヶ月間の