

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究

新生児横隔膜ヘルニア長期生存例に対するフォローアップ調査

【研究実施計画書】

(Ver.1.1) 2013.8.5

研究責任者・研究事務局：臼井 規朗
大阪大学大学院 小児成育外科学
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
TEL: 06-6879-3753 FAX: 06-6879-3759
E-mail: usui@ped surg.med.osaka-u.ac.jp

1. 研究課題名

新生児横隔膜ヘルニア長期生存例に対するフォローアップ調査

2. 研究責任者：臼井 規朗 大阪大学大学院 小児成育外科

3. 研究組織

研究分担者：

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
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
田口 智章	九州大学大学院医学研究院 小児外科分野
田附 裕子	大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科
横井 暁子	兵庫県立こども病院 小児外科
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 小児外科
奥山 宏臣	兵庫医科大学 小児外科

4. 研究目的：

本研究の目的は、先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia; CDH) における長期生存例に対してフォローアップ調査を行い、本症における先行研究に基づく重症度の違いが、本症治療後の様々な後遺症や合併症の発生にどのような影響を及ぼしているかを検討することである。

プライマリ・アウトカム：生後 1.5 年、3 年、6 年目の精神運動発達障害・中枢神経障害の発生割合

セカンダリ・アウトカム：生存期間、ヘルニア再発の割合、生後 1.5 年、3 年、6 年目の呼吸器系後遺症の発生割合、生後 1.5 年、3 年、6 年目の循環器系後遺症の発生割合、生後 1.5 年、3 年、6 年目の消化器系後遺症の発生割合、生後 1.5 年、3 年、6 年目の胸郭・脊椎変形の発生割合

予後因子：出生前診断の有無、出生前診断における重症度 (Liver-up、L/T 比、胃の位置 Kitano 分類、MRI 所見など)、合併奇形、合併する染色体異常、出生後早期のデータ (Apgar スコア、血液ガスデータ、心臓超音波検査など)、横隔膜欠損孔サイズ、手術術式、初回人工呼吸管理期間、ECMO 使用の有無、パッチ閉鎖術施行の有無、脱出臓器の種類

5. 研究デザイン：多施設共同調査研究、後方視的観察研究

6. 研究対象：今回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する。

7. 研究期間：各施設の倫理委員会承認後から 2014 年 3 月 31 日まで

8. 研究方法：

1) 調査手順：多施設共同研究に参加する施設を調査実施施設とする。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。

CRF 送付先：研究事務局：臼井 規朗 宛

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 臨床研究棟 7 階

大阪大学大学院小児成育外科内

TEL.:06-6879-3753 FAX.:06-6879-3759

2) データ入力と固定：研究事務局において、CRF のデータをデータベースに入力し、疑問のあるデータについては、各研究実施施設の責任医師に問い合わせ、データクリーニングを行う。データクリーニング完了後データ固定を行う。

データ入力・固定後の CRF は、データ固定後最低 5 年間、研究責任者が所属研究機関(大阪大学大学院) 内で厳重に保管し、その後破棄する。

3) 調査項目：

a) 症例の概要：最終転帰、生存日数、主たる死因、横隔膜ヘルニア再発の有無、再発に対する手術の有無

b) 修正 1 歳 6 カ月時の所見：身長・体重・頭囲、DQ 値とその測定法、発達遅延の有無、歩行遅延の有無、発語遅延の有無、聴力障害の有無、視力障害の有無、てんかんの有無、脳性麻痺の有無、在宅酸素投与の必要性、気管切開の有無、在宅人工呼吸管理の必要性、肺高血圧治療薬の必要性、循環作動薬の必要性、喘息の既往、運動制限の有無、呼吸器疾患による入院の有無、胃食道逆流症 (GERD) の有無、腸閉塞の有無、経管栄養の必要性、漏斗胸の発症、側弯の発症、その他の胸郭変形の発症、停留精巣の有無

c) 暦 3 歳時の所見：身長・体重・頭囲、DQ 値とその測定法、発達遅延の有無、運動発達遅延の有無、言語発達遅延の有無、聴力障害の有無、視力障害の有無、てんかんの有無、脳性麻痺の有無、在宅酸素投与の必要性、気管切開の有無、在宅人工呼吸管理の必要性、肺高血圧治療薬の必要性、循環作動薬の必要性、喘息の既往、運動制限の有無、呼吸器疾患による入院の有無、胃食道逆流症 (GERD) の有無、腸閉塞の有無、経管栄養の必要性、漏斗胸の発症、側弯の発症、その他の胸郭変形の発症、停留精巣の有無

d) 暦 6 歳時の所見：身長・体重・頭囲、DQ 値とその測定法、発達遅延の有無、運動発

達遅延の有無、言語発達遅延の有無、自閉症スペクトラムの有無、聴力障害の有無、視力障害の有無、てんかんの有無、脳性麻痺の有無、支援学校・学級の必要性、在宅酸素投与の必要性、気管切開の有無、在宅人工呼吸管理の必要性、肺高血圧治療薬の必要性、循環作動薬の必要性、喘息の既往、運動制限の有無、呼吸器疾患による入院の有無、胃食道逆流症（GERD）の有無、腸閉塞の有無、経管栄養の必要性、漏斗胸の発症、側弯の発症、その他の胸郭変形の発症、停留精巢の有無

9. 研究実施計画の遵守と変更：

本研究を行う者は、本研究実施計画書を遵守する。

研究実施計画書の内容変更

解析中もしくは解析終了後に追加調査の必要が生じ、診療情報記録のみが用いられる場合は研究実施計画書の内容変更を行うが、各調査実施施設の IRB等へは内容変更を報告し、改訂申請の要否は、各調査実施施設の IRBの規定に従う。

10. CRFの修正

調査開始後、CRFに必要なデータ項目の欠落や、不適切なカテゴリ分類等の不備が判明した場合、8.3)で規定した収集データの範囲を超えない限りにおいて、研究責任者（研究事務局）の判断で CRFの修正を行う。研究実施計画書本文の改訂を要さない CRFの修正については、研究実施計画書の変更とはみなさない。CRFの修正に関する IRB等への報告や改訂申請の要否は、各調査実施施設の IRBの規定に従う。

11. 予測される成果・研究の意義：

- ・ 医学的意義：本研究によって、先天性横隔膜ヘルニア術後長期生存例における後遺症や合併症の発生頻度が明らかとなる。また、これらの後遺症や合併症の発症因子や初回治療時における重症度との関連性が特定されれば、本症の重症度に従った診療ガイドラインを作成することが可能となる。以上の結果、本症の治療成績が向上すると考えられ、医学的に意義深い。
- ・ 社会的意義：本研究によって、術後長期生存例における後遺症や合併症の発生頻度が明らかになれば、今後本症に罹患する患児の家族に対して適切な情報提供が可能になる。また、本研究によって重症度に応じた診療ガイドラインが作成されれば、致死的重症例に対する治療限界の認識と、軽症例に対する医療資源の効率的利用によって、長期的に見て医療費の軽減が図られると期待される。

12. 研究参加のメリット・デメリット

メリット：本研究は後方視的観察研究であり、患者に直接のメリットはない。

デメリット：調査対象とする情報は全て診療録から収集し、患者への直接介入は行わない。従って患者の個人情報保護は保護されることとなり、患者に直接のデメリットもない。

13. インフォームド・コンセント：

本研究における調査に関しては、研究者等は、研究対象者等（患児およびその保護者）に対して研究責任者の有するホームページを通じて研究の内容に関する説明を明らかにすると

もに、可能であれば同意を確認し診療録に記載する。しかし、研究対象者等の同意の取得が困難な場合には、本研究は「疫学研究に関する倫理指針」第3の1の(2)のイ「人体から採取された資料を用いない場合」の「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に該当するため、研究対象者からの同意取得は必ずしも必要としない。

14. 研究参加の自由と撤回権：

研究は既存資料のみを用いる観察研究であるため、研究対象者等に危険・不利益が及ぶ可能性はないと考えられる。しかし、研究対象者等がこの研究の実施を認知し、研究参加の撤回を希望した場合、研究結果公表前であれば、調査票を破棄し、集計結果から除外する。調査実施施設は各施設にある対応表をもとに、消去するデータを確認し、研究責任者に連絡することによって行われる。個人情報に関する研究対象者からの依頼・苦情・問い合わせ等への初期対応は各調査実施施設の責任医師が行う。

15. 研究に関する情報公開：

本研究は介入を行わない観察研究であり、個々の研究対象者の治療経過の詳細を公表することは予定していないが、研究内容についての情報公開は行う。本研究の内容、個人情報に関する取り扱い、本研究が公的助成金で行われていることなどを研究責任者が持つホームページに掲載する。

16. 研究実施施設の倫理審査委員会（IRB）の承認

研究参加開始時の承認：本研究への参加に際し、本研究実施計画書は研究対象者のデータ登録前に各調査実施施設の IRB 等で承認されなければならない。IRB 等の承認が得られたら、各調査実施施設は直ちに IRB の承認書の写しを研究責任者に送付する。IRB の承認書の原本は、各調査実施施設で責任を持って保管する。

17. プライバシーの確保：

研究対象者のデータからは氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて連結可能匿名化を行う。研究対象者との番号を結びつける対応表は、各調査実施施設の責任医師が外部に漏れないように筆記による紙媒体として、厳重に保管する。

18. 費用負担：

平成 24～25 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」（課題番号：H24-難治等（難）-一般-034）を使用するため、研究対象者等（患児および患児保護者）には費用負担は生じない。

19. 研究結果の発表

主たる研究論文および分担研究論文は、解析終了後に英文・邦文学術誌に投稿する。論文における筆頭著者は、原則として主たる研究または分担研究をそれぞれ行ったものとし、必ずしも責任医師である必要はない。また共著者は、原則として各研究実施施設の 9 名の責任医師お

よび各研究に対して貢献のあった研究協力者とする。但し、1施設において共著者となれる研究協力者は3名までとし、当該学術誌の投稿規定に著者数の制限がある場合は、その制限に従うものとする。著者の順位の原則は特に定めないが、主たる研究または各分担研究における貢献度に応じて、筆頭著者が判断するものとする。全ての論文は投稿前に共著者が論文内容を確認し、発表内容に合意するものとする。内容に関して異議のある研究者とは十分議論を行い、それでも合意が得られない場合、その研究者を共著者に含めるかどうかを研究責任者が判断する。

主たる研究結果および各分担研究結果を学術集会で発表する場合、原則として抄録提出前に、各研究実施施設の9名の責任医師が抄録内容を確認し、内容に合意するものとする。ただし、個々の学会発表の準備および内容については、各発表者が責任をもつ。

20. 研究事務局

臼井 規朗 (大阪大学大学院 小児成育外科)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院 小児成育外科

TEL : 06-6879-3753 FAX. : 06-6879-3759

E-mail: usui@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp

- ・研究事務局の業務は、研究実施計画書の作成、調査票の作成、調査実施施設との連絡、調査票の郵送、調査票の請求と回収、調査票からのデータ入力、入力データのクリーニング、データ固定、固定後のデータの各施設への配布、調査中に生じたプロトコル解釈上の疑問点の調整等を行うことである。

21. 調査実施施設と責任医師

調査実施施設名	責任医師
国立成育医療研究センター 周産期センター	五石 圭司
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	早川 昌弘
九州大学大学院医学研究院 小児外科分野	田口 智章
大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科	田附 裕子
兵庫県立こども病院 小児外科	横井 暁子
筑波大学医学医療系 小児外科	高安 肇
千葉大学大学院 小児外科	照井 慶太
兵庫医科大学 小児外科	奥山 宏臣
大阪大学大学院 小児成育外科	臼井 規朗

- ・調査実施施設の業務は、当該施設の医療機関のIRBへの研究実施の申請、CRFの記入・修正、各分担研究に関するデータ解析、研究成果の発表とする。

以上