

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

仙尾部奇形腫グループ

田尻 達郎 京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学 教授

臼井 規朗 大阪府立母子保健医療センター小児外科 部長

田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科・総合周産期母子医療センター 教授

左合 治彦 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

小野 滋 自治医科大学小児外科 教授

野坂 俊介 成育医療研究センター放射線診療部 部長

米田 光宏 大阪市立総合医療センター小児外科 部長

宗崎 良太 九州大学病院 小児外科 助教

【研究要旨】

仙尾部奇形腫とは、仙骨の先端より発生する奇形腫であり、時に巨大となり、多量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、致死的となることがある。また急性期を脱し、腫瘍切除に至っても、長期的にみて再発、悪性転化や排便障害・排尿障害・下肢の運動障害などが発症する症例もある。しかし、本疾患ではその希少性から、これまで明確な診療指針がなく、適正な医療政策のために、適切な重症度分類や診断治療ガイドラインの確立が急務である。本研究班は厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」のなかの一グループであり、仙尾部奇形腫に関して、先行研究「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」(H23-難治一般-042)の結果をうけて、3年間の間に「重症度分類に基づく診療ガイドラインの確立と情報公開」を行うことを目的とした。

ガイドライン作成の流れとして、SCOPEをMINDSに基づいて作成しCQを設定、5名のガイドライン作成チームと、7名のシステムティックレビューチームにより、推奨およびガイドライン案を作成した。現在、外部評価を終了し、現在関連学会に対して、パブリックコメントを広く募集しており、2017年3月末を以て診療ガイドラインが完成する予定である。

仙尾部奇形腫は、周産期治療の成績向上により患児の長期生存が得られるようになった現在になって、遠隔期合併症の存在などが臨床上クローズアップされるようになってきた。そのような事実を背景に施行される仙尾部奇形腫に関する診療ガイドラインの作成は、我が国初の試みであり、その臨床的価値、医療政策的意義は、極めて大であり、患児の予後の改善と医療経済の節約につながると考えられる。

A. 研究目的

仙尾部奇形腫とは、仙骨の先端より発生す

る奇形腫で、臀部より外方へ突出または骨盤腔

内・腹腔内へ進展し、充実性から囊胞性のもの

まで様々な形態をとる。尾骨の先端に位置する多分化能を有する細胞(Hensen's node)を起源として発生すると考えられており、3胚葉由來の成分を含むため、骨・歯牙・毛髪・脂肪・神経組織・気道組織・消化管上皮・皮膚などあらゆる組織を含むことがある。腫瘍が巨大になる場合も多く、大量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、致死的となることがある。また急性期を脱し、腫瘍切除に至ることができた後でも、中・長期的に再発、悪性転化や排便障害・排尿障害・下肢の運動障害などが発症する症例もある。

しかし、本疾患ではその希少性から、これまで明確な診療指針がなく、専門家以外の一般医家には情報が乏しいのが現状であり、さらに適正な治療および医療政策のために、適切な重症度分類や診断治療ガイドラインの確立が急務であった。

本研究班は厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」(代表:田口智章)のなかの一グループであり、仙尾部奇形腫に関して、先行研究「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」(H23-難治一般-042)の結果をうけて、「重症度分類に基づく診療ガイドラインの確立と情報公開」を目的とした。研究期間は、平成26年～28年の3年間である。

B. 研究方法

Mindsに指導を仰ぎながら、必要に応じた調査研究、診断基準と重症度分類、ガイドラインの作成を実施する。遠隔期とくに、移行期や成人期医療に関する提言も行う。医療経済的には、ガイドライン整備により診断治療指針が標準化され、試行錯誤のための多くの医療資源を投入しなくとも済み、医療経済の節約に貢献で

きる、また難病の集約化にも貢献できると考えられる。

【研究分担者】

- ・田尻達郎(京都府立医科大学小児外科)：班長
- ・臼井規朗(大阪府立母子保健医療センター小児外科)：副班長
- ・田村正徳(埼玉医科大学総合医療センター小児科・総合周産期母子医療センター)
- ・左合治彦(成育医療研究センター周産期・母性診療センター)
- ・小野 滋(自治医科大学小児外科)
- ・野坂俊介(成育医療研究センター放射線診療部)
- ・米田光宏(大阪市立総合医療センター小児外科)
- ・宗崎良太(九州大学小児外科)

【研究協力者】

- ・文野誠久(京都府立医科大学小児外科)
- ・東 真弓(京都府立医科大学小児外科)
- ・坂井宏平(京都府立医科大学小児外科)
- ・側島久典(埼玉医科大学総合医療センター・総合周産期母子医療センター新生児科)
- ・高橋 健(国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター)
- ・杉浦崇浩(静岡済生会総合病院小児科)

【ガイドライン作成の流れ】

- ・平成26年から平成27年にかけて、SCOPEをMINDSに基づいて作成しCQを設定、文献検索を行い、平成27年にシステムティックレビューを行った。
- ・平成28年は、2016年3月18～19日に第3回仙尾部奇形腫グループ会議を京都府立医科大学で開催し、推奨文草案および解説を作成した。収集したエビデンスのほぼ全てが症例集積研究であり、GRADEでのエビデンスレベルの決定は不可能であり、CQ妥当性評価

を主体としたインフォーマルコンセンサス形成法により推奨案を作成した(総意形成)。

- ・その後、2016年11月までにガイドライン案第一版を作成した。グループ内で検討、推敲を重ね、2016年12月～2017年2月の期間に、外部評価委員2名にAGREE IIに準じて評価していただき、その結果に対して必要な対応・改訂を行った。
- ・2017年3月中に関連学会である、日本小児外科学会、日本小児血液・がん学会、日本周産期・新生児学会に対して、パブリックコメントの募集を依頼し、3月末を以てガイドラインを完成する予定である。
- ・最終的には、京都府立医科大学小児外科HPに掲載し、関連学会HPからもリンクできるよう申請して最終化とする予定である。なお、書面による発行は現在のところ予定していない。

【倫理面への配慮】

本研究は、代表者である田口智章の施設の倫理委員会の承認の元に実施する。

診療ガイドライン作成が主たる目的で、その一次、二次資料はすべて、公表されている文献、情報に基づくものであり、特定の個人情報を侵害することはない。また、当該医療機関が遵守すべき臨床研究に関する倫理指針に従う。

C. 研究結果

先行研究である「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」(H23-難治一般-042))では、国内主要施設で出生前診断された仙尾部奇形腫についての治療の実態と自然歴に関してのデータが収集され、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報を集積して、患児を合併症なく救命するための集学

的治療指針の作成が行われた。結果としては、生命予後不良因子として、31週未満出生、腫瘍に充実部分が多い、未熟奇形腫、腫瘍サイズ、腫瘍増大速度、胎児水腫、腫瘍径/児頭大横径比などが挙げられ、手術例の約16%に周術期合併症を認め、退院例の約18%に排尿・排便障害や下肢運動障害などの術後後遺症を認めた。再発例は生存退院例の9.7%に認められた。これらの結果を受けて、英文としては、” Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey” (Yoneda et al. Pediatr Surg Int, 2013), ” Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey” (Usui et al. J Pediatr Surg, 2012)の2編が、和文では、「本邦で胎児診断された仙尾部奇形腫の生命予後に関する検討」(金森ら、日小外誌、2012)、「胎児診断された仙尾部奇形腫の胎児治療の適応と予後」(宗崎ら、小児外科、2013)の2編が発表された。そして、これらの結果を十分に検討した上で、今後のガイドライン作成計画が立案された。平成28年度の研究進捗については、概ね予定どおりに進行した。先にも述べたとおり、ガイドライン草案は完成し、現在パブリックコメント募集を行っている段階である。

(資料1:仙尾部奇形腫診療ガイドライン第3.1版)

D. 考察

仙尾部奇形腫は、周産期治療の成績向上により患児の長期生存が得られるようになった現在になって、遠隔期合併症の存在などが臨床上クローズアップされるようになってきた。そのような事実を背景に施行される仙尾部奇形腫に

に関する診断治療ガイドラインの作成は、我が国初の試みであり、その臨床的価値、医療政策的意義は、極めて大である。しかし、稀少疾患であるため、十分なエビデンスレベルが担保された文献や資料は多くない。実臨床においては必ずしもエビデンスレベルの高さが推奨の強さになるわけではなく、本疾患独自の問題点である、腫瘍栄養血管の先行処理やIVR治療、長期予後などを包括して、和文や症例報告なども盛り込んで、レビューを行った。

E. 結論

胎児期・新生児期や小児期に発症し、成人に至るまで排便障害などの消化管障害をきたし慢性的な経過をとることがある本疾患では、重症度分類や治療のガイドラインの確立が急務である。しかし、仙尾部奇形腫などの消化管の希少難治性疾患は各施設の症例数が少なく、診断法と治療法が確立されておらず試行錯誤している症例が多い。

このガイドラインが、仙尾部奇形腫の臨床にあたる全ての先生方の参考となり、本疾患の予後改善、QOL改善にすこしでもつながるのであれば、作成にあたる班員の本懐である。最後に、本ガイドラインの作成にあたり、多くの尽力、助言をいただいた、ガイドライン統括の田口班の協力者の方々に、この場を借りて深謝いたします。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tajiri T. PartVII Tumors 60
Neuroblastoma. Operative general
surgery in neonates and infant.
Springer, Tokyo. 365–370, 2016
- 2) 文野誠久、田尻達郎. 【VII. 血液・腫瘍性疾患】性腺腫瘍 小児疾患診療のための

病態生理 3-改訂第5版- 東京医学社、東京. 1020–1023, 2016

- 3) 文野誠久、田尻達郎. 【小児がん医療の現状と今後】小児がん医療における小児外科医の役割. 京都府立医科大学雑誌. 125 : 711–719, 2016
- 4) 田尻達郎. 【小児固形がんの最新トピックス】神経芽腫のトピックス. 小児外科. 48 : 1185–1191, 2016
- 5) 田口智章、宗崎良太、木下義晶、田尻達郎. 【小児固形がんの最新のトピックス】外科治療の役割と考え方. 小児外科. 48 : 1160–1168, 2016
- 6) Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T. Surgical intervention and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: a single institution experience. Pediatr Surg Int. 32: 909–914, 2016
- 7) Tanaka T, Higashi M, Kimura K, Wakao J, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T. MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their in vitro effects and predicting their efficacy. J Pediatr Surg. 51: 2074–2079, 2016
- 8) Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T. Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN mouse model of neuroblastoma. J Pediatr Surg. 51: 2068–2073, 2016
- 9) 米倉竹夫、木下義晶、菱木知郎、柳澤智彦、北河徳彦、新開統子、上原秀一郎、

- 文野誠久、鈴木 信、迫田晃子、本多昌平、風間理郎、杉山正彦、中田光政、荒井勇樹、脇坂宗親、近藤知史、高間勇一、上田祐華、宗崎良太. 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会：小児の外科的悪性腫瘍. 2014 年登録症例の全国集計結果の報告. 日小外会誌. 52 : 135-170, 2016
- 10) Usui N. Thoracotomy and Laparotomy. Operative General Surgery in Neonates and Infants. Taguchi T. Iwanaka T. Okamatsu T ed. Springer, 13-20, 016
- 11) Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, Fuchimoto Y, Hirobe S, Tazuke Y, Watanabe T, Usui N, Japanese Study Group of Pediatric Chest Surgery. Perinatal features of congenital cystic lung diseases: results of a nationwide multicentric study in Japan. Pediatr Surg Int. 32(9):827-831, 2016
- 12) Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, Oue T, Usui N, Inoue M, Fukuzawa M, Okuyama H. Can neoadjuvant chemotherapy reduce the surgical risks for localized neuroblastoma patients with image-defined risk factors at the time of diagnosis? Pediatr Surg Int. 32(3):209-214, 2016
- 13) Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, Oue T, Usui N, Inoue M, Fukuzawa M, Okuyama H. Can image-defined risk factors predict surgical complications in localized neuroblastoma? Eur J Pediatr Surg. 26:117-122, 2016
- 14) 白井規朗. 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. 4805:38-43, 2016
- 15) Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, Wada S, Ito Y, Sago H. Forty cases of twin reversed arterial perfusion sequence treated with radio frequency ablation using the multistep coagulation method: a single-center experience. Prenat Diagn. 36(5):437-43, 2016
- 16) Nakata M, Ishii K, Sumie M, Takano M, Hirata H, Murata S, Takahashi Y, Murakoshi T, Sago H. A prospective pilot study of fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome between 26 and 27 weeks of gestation. Taiwan J Obstet Gynecol. 55(4):512-524, 2016
- 17) Wada S, Jwa SC, Yasuo Y, Takahashi Y, Ishii K, Usui N, Sago H. The prognostic factors and outcomes of primary fetal hydrothorax with the effects of fetal intervention. Prenat Diagn. 37(2):184-192, 2017
- 18) 杉林里佳、小澤克典、和田誠司、左合治彦. 【胎児循環を理解する(2)病態生理からみた評価法の実際】 胎児循環不全 高拍出性心不全における循環変化と評価. 産婦人科の実際 . 65(4):403-411, 2016
- 19) 遠藤誠之、和田誠司、左合治彦、木村正、新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】 胎児治療の現状 世界の趨勢. 小児外科. 48(5):438-444, 2016
- 20) 左合治彦、和田誠司、遠藤誠之. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】 胎児治療の現状 わが国の現状. 小児外科. 48(5):445-449, 2016
- 21) 米田光宏、中岡達雄、上原秀一郎、北田

- 智弘、三藤賢志、塚崎雪乃、西本聰美.
Oncologic emergency 小児固形がんの最新のトピックス. 小児外科. 48:1177–1180, 2016
- 22) Satoh S, Takatori A, Ogura A, Kohashi K, Souzaki R, Kinoshita Y, Taguchi T, Hossain MS, Ohira M, Nakamura Y, Nakagawara A. Neuronal leucine-rich repeat 1 negatively regulates anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. Sci Rep. 6:32682, 2016
2. 学会発表
- 1) Tanaka T, Higashi M, Kimura K, Wakao J, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T. MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their in vitro effects & predicting their efficacy. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS). May 17–21, 2016, Kauai, USA
 - 2) Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T. Surgical management and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: A single institution experience. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS). May 17–21, 2016, Kauai, USA
 - 3) Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T. Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN mouse model of neuroblastoma. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS). May 17–21, 2016, Kauai, USA
 - 4) Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T. Perioperative management and surgical intervention for retroperitoneal teratomas in children. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). October 19–22, 2016, Dublin, Ireland
 - 5) Yoneda A, Tajiri T, Hishiki T. Delayed local treatment for high risk neuroblastoma – from the Japan neuroblastoma study group trial [Multidisciplinary team “IPSO-PROS-SIOP” symposium]. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). October 19–22, 2016, Dublin, Ireland
 - 6) Tajiri T. Progress of clinical study group for neuroblastoma in Japan – from JNBSG to JCCG neuroblastoma committee- [Key note lecture]. 24th Congress of the Asian Association of Pediatric Surgeons. May 24–26, 2016, Fukuoka, Japan
 - 7) 白井規朗. 横隔膜ヘルニアの現状と予後. 第 61 回日本新生児成育医学会学術集会 平成 28 年 12 月 1~3 日、大阪
 - 8) Sago H, Miwa T, Inoue E, Ozawa K, Sugibayashi R, Wada S, Miyazaki O, Nosaka S, Kanamori Y, Ito Y. Values of the lung volume and herniated liver volume related to the outcomes

- in fetuses with liver-up congenital diaphragmatic hernia. 26th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. September 27, 2016 Rome, Italy
- 9) Sago H. Advances of Fetal Therapy in Japan. 19th Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies. December 2, 2016, Taipei, Taiwan
- 10) 左合治彦. 手術ビデオセッション 次世代への技の継承 : Endoscopic fetal surgery. 第 68 回日本産科婦人科学会学術集会. 平成 28 年 4 月 23 日、東京
- 11) 小野 澄、柳澤智彦、馬場勝尚、薄井佳子、辻 由貴. 術前術中管理が奏功した巨大仙尾部奇形腫の一例. 第 52 回日本周産期・新生児医学会総会及び学術集会. 平成 28 年 6 月 16 日～18 日、富山
- 12) Nosaka S. Current Status of Pediatric Interventional Radiology in Japan. The 7th Pediatric Interventional Radiology Symposium (PIRS). October 22, 2016, Toronto, Canada
- 13) Yoneda A. Current Surgical Strategy for Neuroblastoma. 10th SIOP Asia. May 26–28, 2016, Moskow, Russia
- 14) 宗崎良太、川久保尚徳、三好きな、木下義晶、古賀友紀、孝橋賢一、小田義直、橋爪 誠、田口智章. 小児固形悪性腫瘍手術における 3D プリンター作成モデルを用いた手術シミュレーション. 第 116 回日本外科学会. 平成 28 年 4 月 14～16 日、大阪
- 15) Souzaki R, Obata S, Jimbo T, Kinoshita Y, Hashizume M, Taguchi T. Clinical outcome of laparoscopic surgery for neuroblastoma in children: A single-institution experience. International Pediatric Endosurgery Group 2016 (IPEG2016). May 26–28, 2016, Fukuoka, Japan

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

仙尾部奇形腫

診療ガイドライン

平成 26～28 年

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」（田口班）

課題番号 H26-難治等（難）-一般-045

平成 28 年 11 月 21 日 Ver 1.0 作成

平成 28 年 11 月 22 日 Ver 1.1 作成

平成 28 年 11 月 23 日 Ver 1.2 作成

平成 29 年 1 月 13 日 Ver 2.0 作成

平成 29 年 2 月 18 日 Ver.3.0 作成

平成 29 年 2 月 19 日 Ver.3.1 作成

・序 文

仙尾部奇形腫は、比較的稀な疾患であり、本来良性腫瘍であるため、その予後については良好ととらえられがちだが、実臨床においては、軽症のものから、著しく巨大となり、多量出血、高拍出性心不全やDICの原因となり、重篤かつ致死的となるものまで非常にバラエティに富む。また、急性期を脱して腫瘍切除に至った後でも、長期的に再発、悪性転化や排便障害、排尿障害、下肢の運動障害などが発症する症例もある。

しかし、本疾患ではその希少性からこれまで明確な診療指針がなく、また小児科医、産婦人科医のみならず、小児外科医にとっても遭遇する機会が極めて少ないため、いざ現実に目の前で患者が発生したときに、どのような状態が生命予後のリスク因子となるのか、分娩方法の選択、治療のアプローチ、さらにフォローアップの注意点などの情報が専門家以外の一般医家には乏しいのが現状であり、さらに適正な医療政策のために、適切な重症度分類や診断治療ガイドラインの確立が急務であった。

本疾患に対しては、先行研究「胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究」(H23-難治-一般-042)があり、小児外科主要施設に対して出生前診断例の全国調査が行われた。今回、厚生労働科学研究費難治性疾患等政策研究事業「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」(H26-難治等(難)-一般-045：主任研究者 田口智章)のなかの一班として仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループが組織され、先行研究の結果をうけて、仙尾部奇形腫に対する診療ガイドラインの確立と情報公開を行うことを目的とすることになった。

仙尾部奇形腫は、周産期治療の成績向上により患児の長期生存が得られるようになった現在になって、遠隔期合併症の存在などが臨床上クローズアップされるようになって来ており、そのような事実を背景に施行される本ガイドラインの作成は、我が国初の試みであり、その臨床的価値、医療政策的意義は極めて大であり、患児の予後の改善と医療経済の効率的利用につながると考えられる。

このガイドラインが、本疾患の臨床にあたる全ての先生方の参考となり、本疾患の予後改善、QOL改善にすこしでもつながるのであれば、作成にあたる班員の本懐である。

最後に、本ガイドラインの作成にあたり、多くの尽力、助言をいただいた、ガイドライン統括の田口班の協力者の方々に、この場を借りて深謝いたします。

2016年11月

仙尾部奇形腫診療ガイドライン作成グループ 班長
田尻 達郎（京都府立医科大学大学院小児外科学）

・目 次

序 文

目 次

第1章 前付け

　　第1節 ガイドラインサマリー

　　第2節 診療アルゴリズム

　　第3節 用語・略語一覧

第2章 作成組織・作成経過

　　第1節 ガイドライン作成主体

　　第2節 ガイドライン統括委員会

　　第3節 ガイドライン作成事務局

　　第4節 ガイドライン作成グループ

　　第5節 作成経過

第3章 SCOPE

　　第1節 疾患トピックの基本的特徴

　　第2節 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

　　第3節 システマティックレビューに関する事項

第4章 推奨

　　第1節 CQ 1

　　第2節 CQ 2

　　第3節 CQ 3

　　第4節 CQ 4

　　第5節 CQ 5

　　第6節 CQ 6

第5章 公開後の取り組み

　　第1節 公開後の組織体制

　　第2節 導入

　　第3節 有効期限および改訂

第6章 付録

　　第1節 CQ 設定表

　　第2節 エビデンスの質（強さ）の評価

　　第3節 推奨の強さの判定

　　第4節 検索式

　　第5節 外部評価

* 全体は総合研究報告書に掲載