

平成28年度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）】

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに

診療ガイドライン作成に関する研究」

平成28年度第1回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ班会議

日 時：平成28年5月8日（日）16:00～18:00

場 所：八重洲ホール 6階 611

住 所：〒103-0027 東京都中央区日本橋3-4-13 新第一ビル

電話番号：03-3201-3631

【議題】

16:00 -

司会 三好きな

. 開会のご挨拶（5分）

（資料1）

田口智章先生

田口先生より開会のご挨拶と、前回議事録の確認が行われた。

. 現在進行中の研究内容（5分）

三好きな

i) 診療ガイドライン（10分）

臼井規朗先生

診療ガイドラインについて、臼井先生から現在の状況の報告がなされた。完全版、詳細版、一般用を作成し、大阪府立母子センターのHPに掲載。日本小児外科学会のHPにリンクを貼って掲載した。Mindsには詳細版が掲載された。

製本版に関してはメディカルビュー社に、CDHグループとして著作権は放棄するが、HPでの掲載は可という条件で、交渉し製本化となった。

CDHグループ参加施設（分担者）および、全国調査に協力していただいた施設には、CDHグループで買い取ったガイドラインを配布した。

今後は5年間で失効すると宣言しているため、5年後には改訂できるよう目指して動いていきたい。

ii) 手術時期の検討について（10分）

（資料2）奥山宏臣先生

配布資料の「小児外科」の依頼原稿を供覧して内容を説明いただいた。

フロアからのコメントとしては、重症例では術前の待機時間が長くなるはずなので、術後だけの人工呼吸器・酸素投与期間が長くなるのは、術前の待機中も入っているからではないか。術後の

結論としては手術の早期、待機は生存予後に影響を与えない。

手術時期、在胎週数、出生前重症度、出生後の重症度分類としてAp1分値との関連。生後48時間（中央値54時間）で分けた。

重症度でそろえて検討（重症の方が待機するので）。早期群、待機群にわけ。

P5 72時間がピーク。

表の1 北野差なし Ap 軽症例ほど早期。重症例ほど待機。

重症度で生存率、酸素投与、挿管期間に差があった。

臼井) 表3-1 挿管はtotalの期間なので、術後の挿管期間なら差はないのでは？

早期手術群で挿管などが短期間になることの考察はなにか？

奥山) 待機すると肺合併症が増えるのではないか。

照井) Apに匹敵lowest OIで先に分けてみることで早期手術のデメリットがわかるかも。

奥山) 重症例は待機が必要だが、中等症はlowest OIもそろっているの、早めにstabilizeして早期手術が良いと思う。

田口) 24時間で切ったデータはあるか？

成育) 成育では重症ほど早くやる。症例が多い施設ごとで方針が違くとまとまらないのでは？

重症例では手術をしたからと言って肺がすぐに膨らむわけではないし、手術の侵襲の方が強いのでは。

ECMO下の手術

甘利) 重症例で検討してlowest OI 1.0切ると死亡していた。

先に生後の時間があるのではなく、この条件になったら手術などにしてもらおうほうが従いやすい

・症例登録制度の確立(20分) (資料3) 照井慶太先生

症例登録制度の目的と登録内容について

REDCap システムの進行状況について

期間は2011年から2020年末まで10年とする。

後方視と前方視に分けたほうが良いかどうかの検討は必要だが、2017年1月1日以降の症例は前方視のコホート研究という形とする。

以前の臼井先生の時の調査からの変更点の説明が行われた。

個人情報：性別、出生や死亡など重要なイベントの日付などが含まれる。

REDCapではデータの出力の際に期間データでのみにランダム化されるので、

生年月日の入力に関しては厳格な施設があり、日齢での入力にせざるを得ない。

現在、入力方法などを阪大のREDCap担当と確認中。調査項目はさらにメールなどで審議をさせていただき、決定したい。

研究計画書の内容を詰めて、2016年7月周産期新生児医学会の頃には、決定する。

各施設に参加を表明してもらえれば、親施設としてまずは阪大の倫理審査を申請して、各施設で倫理審査を通せるようにする。

今年中にまずは後方視の 2011 年からの症例の登録ができれば、登録症例を用いた臨床研究の募集も行いたい。2017 年の前方視が始まったら、順次入力していくことになる。

前方視のコホートは欠損値が許されないので、どの施設でも施行可能な項目をきちんと記載しておくことが重要である。

<コメント>

多くの参加者から、前方視と後方視研究の研究計画書は分けたほうが無難であるが、ある症例の過去のデータは後方視であるが、現在以降のデータをリアルタイムで登録していくのは前方視となるため、そもそも非常に分けにくいものである。観察研究であれば HP に記載すれば同意は必ずしも必要ないが、前方視は必ず個人の同意が必要。

今後このデータを利用して RCT を行うためには、このシステム自体の倫理審査とデータを登録する施設において倫理審査委員会を通しておく必要がある。

データ利用に関しては、自施設分のデータを出力して、利用することはシステムとしてはできるが、データ利用のある一定の規則は作成する必要があるだろう。

個人情報の扱いとして、性別、週数、体重は問題ない施設が多いが、生年月日の入力できない施設がある。出力の時にランダム化される機能はあるが、生年月日の入力自体が認められていない場合は日齢でも入れられるようにしたらよい。

まずシステムを管理する大阪大学で研究計画書を通してから、各施設での申請を行いましょ

う。
調査項目（登録項目）についてはメーリングリストで審議しましょう。前回の登録を行った時に欠損値が多いものは省略する方針。前方視研究における欠損値は疑義症例となり、データ管理の精度が悪くなり、その研究の質を落としてしまう。

データクリーニングは誰が行うか。欠損値を減らす取り組みとしては、半年に一回会議をして、欠損値を誰かが問い合わせるなどが必要だろう。

参加施設：メール審議 登録の代表者を決める。入力者のメールアドレスのログが残るようにする。

・ FETO の今後の方針について（20 分） （資料 4） 左合治彦先生

今後の方針についてご意見をいただきたい。

現在 11 例に行い、安全に施行できると考えているが、効果判定は難しい。

TOTAL trial は moderate 125 例と severe 58 例の登録があり、まだ継続中である。

日本で FETO を行うには研究費の獲得、国際臨床試験への参加準備などが必要となり、さらにプロトコールの変更があり、重症例だけではなく中等症にも FETO を行うようになっていることや、TOTAL trial に参加するとなると生後の治療方針が統一されており、日本でもそれに準じる必要があるが、可能かどうかを伺いたいとのことであった。

参加施設はこれまで通り、名古屋大学、大阪大学、大阪府立母子、九州大学となるが、症例を増やす取り組みとしては、FETO 手術が施行できるのは 1 施設に限られているが、登録の評価を各施設で行って、データを成育に送ってランダム化して、手術をするのかどうかまで決めてし

まい、手術する症例は成育にきてもらう、という方法が取れるかどうかを検討して貰おうと思っている。ただし、登録した症例に関してはランダム化で手術しないことが決まっても、EURO consortium の consensus に準じた治療を行わなければならないことになる。

早期安全試験を終了してしまうと、本当に TOTAL trial に参加できるまでの間、日本では FETO が行われない事になってしまうため、安全試験は継続したい。ただ、現在は重症例のみ FETO の適応としているが、症例数が限られてしまうので中等症例まで範囲を広げたいが、重症例と中等症では FETO を行う目的にずれがあるのをどう説明していくか。

保険診療ではないので、FETO 手術費用は成育から出ている。パルーンなどは研究費から、入院は切迫早産ということで保険診療にしている。

中等症に関してもなるべく登録できるようにしたいが、中等症で参加するかどうかは施設に自由度をもたせたいと思っている。

FETO が保険収載されるためには、日本だけでは症例数が絶対的に足りないため、欧州の TOTAL trial に参加しなければ難しいため、協力をお願いします

今後の研究計画・その他 (15分)

照井慶太先生

神経学的予後：

評価方法が統一されておらず、まずは各施設の protocol の確認し、将来的には統一する必要があるだろう。どの評価方法にするのがよいのか。

<コメント>

NICU に積極的な施設ではフォローアップ研究会 (1歳半、3歳など) に入っていて、未熟児の protocol がある。そこでも、日本の形式 (円城寺式、新版K式) をベイリーに移行したいと思っているため、それらの相関を見た研究がある。新版K式でも海外の論文に載せることは可能であるが、海外に認めてもらうにはベイリーにした方が良さそう。

言語が関連しているので、海外のと全く同じにする必要はないと思うが、海外のものと関連しているという証拠は必要。

ベイリーにするには臨床心理士にセミナーを受けてもらわないといけないことが問題点として挙げられる。まずは、採用している施設が多い、新版K式で始めるのがよいのではないかと結論となった。

中等度リスク群を用いた統一プロトコルの策定の是非：

統一標準化治療プロトコルを策定するために、まず統一すべきは中等度リスク群なのか、重症群なのか。各施設での治療方針の相違を把握してみるべきか。

<コメント>

中間リスク群が一番治療を統一しやすい (したほうがよい) 群かもしれないが、CDH の治療はいろいろなパーツが集まって全体で一つの治療となっており、各施設で絶妙なバランスの上に成り立っているものであり、一つがうまくいかないと予後に影響がでるため、もっと治療方法を変えることが予後には影響が少ない軽症例から始めた方がよいのではないかと。

まずは、EURO consortiumのconsensusとのずれ、従える部分がどこかを把握することとなった。

オランダ留学中の永田先生よりJan Deprest氏がLT比に興味があるので協力できるかどうかの検討を行ってほしいとの申し出があった。今後データ使用（過去のものもしくはREDCap登録のもの）の申し込みなどがくる可能性がある。

・ 閉会の御挨拶(5分)

臼井規朗先生

研究班からのインパクトファクターの高い論文発表を目指しましょう。

17:40 終了

(文責:三好 きな)

平成28年度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）】

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに
診療ガイドライン作成に関する研究」

平成28年度第2回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ班会議

日 時：平成28年7月16日（土）16:30～18:00

場 所：ANA クラウンプラザホテル富山 4階 孔雀

住 所：〒930-0084 富山県富山市大手町 2-3

電話番号：076-495-1111

<http://www.anacrownplaza-toyama.jp/>

【出席者】

白井規朗、田口智章、奥山宏臣、早川昌弘、金森 豊、岡崎任晴、増本幸二、川滝元良、
豊島勝昭、左合治彦、渡邊稔彦、照井慶太、田附裕子、矢本真矢、伊藤美春、岸上 真、
古川泰三、荒堀仁美、三好きな、

【議題】

司会 三好きな

16:30 -

・開会のご挨拶

白井先生より開会のご挨拶をいただいた。

前回議事録の確認

配布資料に不備があったため、前回議事録については簡単に確認し、後日改めて議事録を送付することとした。

・現在進行中の研究内容（資料2）

論文投稿の進捗

掲載済み論文は12編あり、新たなものとしては高安先生の論文がaccept、矢本先生の論文がPAPS issueにreviseの状態、照井先生の論文が投稿中であるとの報告であった。学会発表は国際学会でAAPS、PAPS、EUPSAでなされている。

CDHガイドラインの英文化について

照井先生より著者は名古屋大学の伊藤美春先生とすることでよいかの確認と、出版形態(Open accessの有無、掲載料の請求先)の議題提案があった。

前回の班会議で早川先生より Pediatric International から Invitation を出すという形にすれば、投稿料削減できるかもしれないという提案があり、その invitation はいただけることとなった。

ガイドラインとして全世界の多くの人の目に触れるようにするためには、Open access にする必要があると思われる。通常の Open access 投稿だと US \$ 3000 かかるため、費用を抑えられる方法を討議した。

通常の論文と同様に投稿して、後から PI より online のみにするという提案をされることもある。現在の Word を実際の論文にすると超過ページがどれほどになるのかを問い合わせることも早川先生から提案された。

現在投稿中の論文について

照井先生より生後 factor による重症度分類に関する論文の投稿状況について報告があった。Pediatrics は reject であり、Archives of Disease in childhood は revise の末 reject となった。

Reviseの具体的な内容としては、コホートの問題として isolated のみに絞る意義、日本全体のそもそもの症例母数が少ないことを指摘された。この重症度分類で本当に層別化できているのかを確かめる、validationが必要である。

これに対しては、登録制度を確立させて新しい年度の症例群に対して、この重症度分類を当てはめて validation とすることで対応できるのではないかと提案があった。

<ご意見>

早川先生：コホートの問題は、症例数が少ないのが日本の現状であるが、海外では理解してもらえない。もう一度ほかの雑誌に投稿をトライしてみてはどうか。Neonatology や Journal of perinatology を提案された。

ガイドラインの評価について

全体評価は非常に高く評価していただいている。明記はしないが、いくつかの改善ポイントを指摘されたことについても報告があった。

<ご意見>

薬剤等の適応、症状詳記での記載上の注意などについての意見。

ガイドラインが出たことを機に CDH に対して特殊な薬剤や治療法を保険適応になるように行政に働きかけられるのではないか。

・症例登録制度の確立

REDCap システム進捗状況

照井先生より、REDCap システムでの症例登録に関して 13 施設から参加表明があり、2017 年 1 月からの前向きコホート研究とし、それ以前の症例は後方視的に情報収集のために登録するという形としたと報告があった。

- ・死因のフリー記載：遠隔期死亡は多くないので、原病関連死なのか全く関係ない死亡（事故死、悪性腫瘍、殺人など）かどうかがわかるようにしておきたい。
- ・発達検査：検査方式をできる限り統一する必要がある。参加施設内ですり合わせを。
- ・9 歳時の就学状況：支援学級・支援学校が知的な要因からか難聴など身体的な要因かで意味合いが変わるため、最初から選択肢を細かくするのか、フリー記載するのか。寝たきりはどう区別するのか。
- ・羊水過多：有無だけの起債では数値で表せず、客観性がないので、穿刺の有無などなにか代わりになる項目はないだろうか。穿刺の適応とする数値にも施設間でばらつきがある。厳密にするには羊水過多と定義する AFI を決めないといけないうらう。左合先生にも意見を求めたい（左合先生はこの時点では不在であった）。穿刺の有無や AFI の記載を母体のカルテを検索するのは困難であると予想される。
- ・出生後 1 分での筋弛緩の有無、挿管の有無：出生後 1 分で筋弛緩を使う施設、胎児麻酔をされる施設に確認。
- ・初回胎児エコーの時期：LHR、LT 比の欠損値が多いので、これを初めて計測した日を「詳細な精査した日」とする。
- ・入院中の治療：血管拡張薬「NO 離脱時」という但し書きをいれるかどうか。ステロイドの有無を登録することでエビデンスにつなげることができるか なしでもよい。
- ・酸素投与：高濃度酸素を継続することが神経学的予後にも関連しているという報告もあるので、挿管中の FiO2 60%を切った日付としていれるかどうか。
- ・呼吸機能検査：6 歳だと難しいこともあるので、9 歳前後。

以上に関しては、照井先生が REDCap 構築の際に対応することとなった。

まずは大阪大学で倫理審査委員会を通す。

今年の報告書作成時にデータがそろえられる日程で進めていきたい。年末に登録データを使用した研究を募集して活用していきたい。

・統一プロトコールについて

三好より統一プロトコール設定についての EURO consortium の解析について報告をした。

TOTAL trial 参加の条件として CDH EURO Consortium consensus に従う必要があるが、実際に現在の日本の 2006-2010(226 例)データと比較して consensus に従えるのか、従うように変われるのかを検討した。

在胎週数：2015 では 39 週以降まで妊娠を継続させることが望まれている。

実際には 39 週以降に出生になっているのは 42 例のみであり、37 週以降で区切るのであれば約 170 例ある。

分娩様式：予定帝王切開は約 100 例、そのうち児が CDH のための帝切が 75 例。

緊急帝切の症例の中

分娩室での初期治療：挿管に関しては半数以上が出生後1分で挿管され、5分までに約2/3が挿管されるため、日本でも出生後直ちに挿管されている症例がほとんどであった。

呼吸管理：日本では呼吸管理はHF0で開始されることが多く、164/221例がHF0で開始され、CMVで開始されたのは50例に過ぎなかった。2010ではHF0かCMVで呼吸管理開始という記載だったのが、2015ではまずCMVで開始するという記載に変更になったため、日本との乖離がみられた項目でした。

肺高血圧管理：心エコーは24時間以内に行うよう推奨されている。日本でもほとんどの症例で心エコーは行われており、この項目はクリアできている。

NO投与は156/226例で行われており、ハイボリュームセンターであればNO投与は必要な時に投与できる状態と思われる。

サーファクタント投与はpreterm児にもルーチンにしないという項目にかんして、日本では早産児46例のうちサーファクタント投与は約半数にしかされていないので、ルーチンとは言えない。

現時点でのEUROとの一番の差は、HF0と出生時期と計画分娩に関してが主なものとなるが、各施設で今後対応を変更していいのか、もしくは日本なりに従えない項目に関しては削除・変更していくのかを検討する必要がある。参加施設にアンケートを行って、施設内で関連各科で話し合ってもらい、各施設の現状を把握したい。

. FETOについて

左合先生よりFETOの報告があった。早期安全性試験を日本だけではできないので、TOTAL trialに参加するしかないのが現状である。症例を紹介していただけるかは施設にお任せすることになります。Moderateとsevereを対象として集めている。まだ登録症例数が足りていないので、必要に応じてプロトコルの修正もあるかもしれない。やはり参加の判断をするためには成育医療センターに患者さんが行くか、少なくとも左合先生が施設に行ってエコーで判断する必要があり、各施設に判断をゆだねることはできない。

バルーン自体も変更してきているので、早く進めないとバルーンが製造中止になる可能性もあるとのことですので、早く症例数を増やして終了しなければいけない。

流れとしては、適応となりそうな患者さんを成育医療センターに紹介し、東京に行ってもらいと決まったら、適応にならなかった症例も必ず紹介元の施設にもどって、治療プロトコルに沿った治療してもらわないといけない。そこまで患者さんにICして了承してもらった上で、参加してもらう必要がある。

経済的には混合診療にして対応している。入院費は保険診療（病名を付けて）、手術費は病院が出している。

・今後の研究計画

次回の班会議はREDCapの倫理審査後、登録も少しし始めたころが適期かと思うが、埼玉でのPSJM中の日程で検討します。全体班会議は12月23日が有力です。

・閉会の挨拶

田口先生より開会のご挨拶をいただいた。

(文責：三好きな)

平成28年度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）】

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに
診療ガイドライン作成に関する研究」

平成28年度第3回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ班会議

日 時：平成28年10月29日（土）12:00～13:30

場 所：ソニックシティビル9階 会議室 903

住 所：〒330-8669 埼玉県さいたま市大宮区桜木町 1-7-5

電話番号：048-647-4111

<http://www.sonic-city.or.jp/>

出席者：白井規朗、田口智章、奥山宏臣、増本幸二、金森 豊、甘利昭一郎、岡崎任晴、
稲村昇、横井暁子、照井慶太、田附裕子、伊藤美春、矢本真也、古川泰三、高安 肇、
三好きな

【議題】

12:00-

・開会のご挨拶

白井先生から開会のご挨拶をいただいた。本年が最終年度であるが、厚労省から肋骨異常を伴う
脊柱側弯症を疾患群の一つに加えることで、来年度も同内容の研究班が継続できる可能性が高い
というお話をいただいた。

前回議事録の確認（資料1:メール配布のみ）

三好より前回議事録の確認を行った。

・現在進行中の研究内容（資料2）

CDHガイドラインの英文化について

英訳ガイドラインに関して、掲載雑誌はPediatric internationalのJapan Todayという枠への
Invitationをいただいている。また投稿+超過ページ扱いにすれば2年間はFree accessとなると
いう情報を提供された。現実的な投稿方法については、安く要約版、10万円程度で完全版、
5万円程度で、内容を適度の要約する中間版がある。

<ご意見>

伊藤先生、奥山先生、臼井先生から読者が読もうと思ってもらえるものにしなければいけないので、出版はある程度まとめた中間版にすること、完全版は大阪府立母子保健総合医療センターのHpに載せて、そのサイトをリンクさせる提案がなされた。

以上の方針で会場の賛成を得られたので、進めていくこととなった。

論文投稿の進捗

2016年7月以降、矢本先生（静岡県立こども病院）、高安先生（筑波大学）、服部先生（名古屋大学）の論文がacceptとなっている。

照井先生の出生後によるリスク層別化の論文は現在Neonatologyに投稿中。

奥山先生の手術時期に関する論文はWOFAPSのPSIに投稿中。

症例登録制度の確立

REDCap システム進捗状況（資料3）

REDCap 登録システムの参加予定施設の担当者に account 登録のメールが配信された。田附先生より登録後のデータの閲覧可能内容、出力可能内容、データ出力申請方法などの簡単な説明があった。

実際に REDCap の CDH 登録デモページを見ながら登録方法、登録内容の確認を行った。すでにテスト登録を試みた臼井先生からいくつかの修正が望ましい点について指摘があった。長期合併症、予後については上書きされる登録方法より、1歳半・3歳・6歳を別のページとして登録する方がよいのではという意見が出た。

今後各施設でテスト登録を行って意見がある場合には、照井先生が REDCap の内容修正を適宜行う。現在、大阪大学での倫理審査申請を行い、審査委員会開催を待っている段階である。これが承認されれば各施設での倫理審査申請に移る予定である。

倫理審査の研究計画書について、施設によって後方視と前方視をわけなければならないか、同意書取得の有無、出生年月日の入力（代替として日齢の入力）の対応が異なるため、照井先生が数パターンの研究計画書を作成し、メールで配布されることとなった。

統一プロトコールについて（資料4）

統一プロトコール作成のための、アンケート案を配布した。対象を研究班に参加している施設として、EURO consortium の consensus2010 年版、2015 年版を参考にして作成したアンケートに各施設の CDH の管理に関連する科で回答してもらい、2016 年 11 月末日までに三好に返信いただき、結果を解析して還元する旨を説明し、ご了解いただいた。アンケートのデータ版は後日メールで配信することとした。

今後の予定

今後の予定に関しては、全体会議が12月23日に開催されること、研究班としては最終年度のため、報告書の締め切りが1月策～2月となる。前述したように来年度からも研究班としては存続できると予想しているが、全体の中でもCDH班の研究分担者の数が多いことが問題となるかもしれない。

その場合、他の研究班と合わせるために分担者を減らすかもしくは一人頭の手当金の金額が減ってしまう可能性があるとの通知であった。

・閉会の挨拶

今後もREDCapの登録事業、論文投稿など頑張っていきたいと、田口先生から閉会のご挨拶をいただいた。

13:35 終了

(文責：三好きな)