

## II. 分担研究報告

## 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインと 治療標準化にむけた症例登録制度の構築

研究分担協力者 三好 きな 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野  
研究分担責任者 田口 智章 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野

### 研究要旨

#### 【研究目的】

先天性横隔膜ヘルニア（以下、CDH）は希少性の高い難治性疾患であり、平成 27 年 7 月 1 日に指定難病に指定された。疾患重症度に応じて様々な臨床課題があり、臨床現場の医師・家族は、比較的短い限られた時間の中で児の病態を理解し、治療方針に関する様々な判断を迫られる。CDH 診療ガイドラインは医療従事者のみならず患者・家族への情報提供において有用であると考え、我々は昨年までに CDH の診療ガイドラインを完成させた。

その過程で本邦では症例の集約化が不十分であることから単施設での臨床研究には限界があることが浮き彫りとなった。多施設共同研究による CDH 症例の登録制度を実現させ、CDH 治療の実態を把握することで、今後の本邦における治療の標準化および治療水準の向上を図ることを目的とした。

#### 【研究方法】

CDH 診療ガイドライン完成までの経過については、一昨年の報告書で概要を述べた。本研究班に参加している施設による多施設共同研究として CDH 症例登録システムの構築を行い、各施設の症例データの登録、データを利用した研究提案、海外との共同研究を進めてきた本研究班の活動について報告する。

#### 【研究結果】

CDH 症例登録システムに関しては、大阪大学が契約している Research Electronic Data Capture（以下、REDCap）システムを活用することとし、昨年度の班会議で参加施設による登録項目などに関する討議を重ね、登録システムの構築を行った。親施設である大阪大学、各施設の倫理審査委員会に「新生児先天性横隔膜ヘルニアの治療標準化に関する研究」として申請、承認を受け、本年度 4-6 月にかけて各施設の 2011-2016 年に出生した症例の後方視的登録を行い、全 15 施設から計 446 例の CDH が登録された。現在これらの登録データの解析を行っている。今後は各年度の症例を前向きに登録して行くとともに、既登録症例の各年齢での追加登録を行うことで各症例の長期身体的・神経学的予後も検討可能となる。また、登録データの二次利用とし

て、米国の CDH 研究グループ（以下、CDHSG）と共同研究を検討中である。

これまでの当研究での活動に関しては国際学会でも発表し、今後は登録された研究データを用いた研究報告を国内外で行っていく予定となっている。

**【研究結論】**

本研究班を主軸とした症例登録制度の構築とシステム運営の実際について報告した。今後は登録された症例データを後方視研究として解析し、CDH の疾患の理解を深めるとともに、将来的に前方視の臨床研究につなげていくことで、より効果的・効率的で標準化された治療法の確立につなげていきたい。

## A．研究目的

先天性横隔膜ヘルニア（以下、CDH）は希少性の高い難治性疾患であり、平成 27 年 7 月 1 日に指定難病に指定された。疾患重症度に応じて様々な臨床課題があり、臨床現場の医師・家族は、比較的短い限られた時間の中で児の病態を理解し、治療方針に関する様々な判断を迫られる。これまで本邦には CDH に関する診療ガイドラインが存在しなかったため、当研究班で難治性疾患政策研究事業の一環として、本ガイドラインを作成した。

また、海外における CDH の臨床研究の動向としては、1995 年に組織された米国を中心とする CDH Study Group と、2006 年に組織された CDH EURO Consortium が代表的な研究施設である。米国の CDH Study Group では 2014 年 6 月時点で 13 か国 66 施設が登録を継続しており、8279 名の CDH 患児がデータベースに登録されている。一方、CDH EURO Consortium は Consensus Statement としての standardized protocol を策定し、いくつかの randomized control trial を行うことで、科学的根拠を高める努力を行っている。

本研究班は診療ガイドラインを完成させたが、その作成過程で、本邦では症例の集約化が不十分であることから、本邦での治療水準向上につながるような臨床研究の実施や治療の標準化が難しいことが浮き彫りとなった。このような事態に対応すべく、本研究班参加施設で多施設共同研究による CDH 症例の登録制度を策定し、より多くの症例における CDH 治療の実態を把握し、臨床研究を立案・遂行することで、今後の本邦における治療の標準化および治療水準の向上を図ることを新たな目的とした。

## B．研究方法

昨年度から行っている REDCap を用いた症例登録システムの構築と運用の実際について報告する。

先天性横隔膜ヘルニアの症例登録システムは大阪大学が契約している REDCap システムを活用し、本研究班の参加施設による多施設共同研究の一環としてオンライン症例登録システムを構築した。登録期間、登録項目に関しては班会議内で討議を重ね、決定した。過去の症例に関しては後方視的研究として入力データの統計解析を行い、さらに今後の研究班参加施設で出生する症例について前方視的研究が行えるよう、平成 29 年度 A M E D 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」と連携して研究を進めている。

### （倫理面への配慮）

症例登録システムに関する倫理面への配慮として、調査実施施設における倫理委員会の申請を行った。本研究は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。

後方視研究の対象者に対しては、本研究の情報をホームページ上に公開し、登録情報を診療録から取得した。前方視研究の対象者もしくはその代諾者に対しては説明文書に基づき説明を行い、参加について同意を得た。登録する情報は診療録より取得した。対象者には健康被害や時間的負担などの不利益のリスクはなく、経済的負担もない。情報の登録に関しては、多施設共同で大阪大学が契約している Research Electronic Data Capture（以下、REDCap）システムを利用し、情報登録者や登録日時、

情報の修正履歴に関する情報もサーバーに記録されている。

個人情報の取り扱いに関しては、登録する際にはすでに個人を特定できる情報（氏名、カルテ番号、住所、電話番号等）は除去しており、各施設において連結可能匿名化を行い、情報は各施設においてしかるべき場所に保管した。

一部施設においては、倫理規定に則って日付データを個人情報として削除することが求められているため、当該施設においては期間データでの入力を行うこととした。日付データを登録している施設においても、万が一、日付データを出力しようとしても、REDCap システムでは強制的に日付情報のランダムな変更が行われ、出力された情報は個人識別不能な期間データに変換される。

## C . 研究結果

### 1 ) CDH 診療ガイドラインの普及

CDH 診療ガイドラインは、現在製本版（日本語、メジカルビュー社より平成 28 年 3 月 20 日に第 1 版刊行）、平成 28 年 5 月 30 日に Minds ガイドラインセンターのホームページに詳細版が掲載され、一般公開されている。本ガイドラインの英訳が進められており、英訳版の Pediatrics international への掲載許可をいただいている。可能な限り Free access の期間を設けることで、海外からの閲覧がしやすいように配慮した発信を予定している。

### 2 ) CDH 症例登録制度

CDH 症例登録システムに関しては、研究方法で前述したように大阪大学が契約している REDCap システムを活用することとし

た。

本症例登録制度は参加施設による討議（資料 2-1）にて、研究対象を 2011 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の期間に出生した症例とし、対象となる新生児横隔膜ヘルニア患児の臨床経過、治療方法、生命予後、機能的予後、合併症などについて、診療録（カルテ）から情報を取得して、インターネット上のデータベース（REDCap）に登録するシステムである。

昨年度から今年度にかけて各施設において「新生児先天性横隔膜ヘルニアの治療標準化に関する研究」として後方視及び前方視研究の倫理審査を申請し、承認を得たのちに、2017 年 4 月から 6 月にかけて、各施設の 2011-2016 年に出生した症例登録を行った。データクリーニングを行い、平成 30 年 1 月時点で 15 施設から計 446 例が登録された。全施設のデータに関して、今後の研究内容と担当する施設について提案を募り、意見を収集した。身体的ならびに精神的長期予後に関してや、横隔膜欠損孔の再建材料、右横隔膜ヘルニア、至適分娩時期に関しては解析を既に開始したが、その他の研究案に関しても今後の会議で討議を行い、決定していく予定である。

以下に現時点での研究案を示す。

研究案	内容
胎児治療	最重症例と胎児治療の有用性
胎児 MRI	測定法、評価法
分娩時期	予後からみた至適分娩時期の検討
予後予測	神経学的予後、予後予測指標の感度・特異度
心エコー	PA index と動脈管短絡方向、

	肺動脈径と予後
右 CDH	特徴、予後、左 CDH との比較
ECMO	ECMO 適応条件の再検討
肺高血圧	血管拡張薬の使用、予後
栄養	手術時の栄養カテーテル留置、北野分類、GER の有無などと神経学的予後の関連
発達予後	フォローアップ体制の構築
再発	初回手術の修復方法、パッチ素材と再発
気胸	気胸と予後
胸郭変形	発症リスクと重症度
有嚢性 CDH	嚢の有無と予後評価
腸閉塞	術後腸閉塞の Risk 因子
欠損孔	欠損孔サイズの予測
停留精巣	発生頻度、経過など

#### D . 考察

本邦では症例の集約化が進んでいないことから、各施設における経験症例数が少なく、単施設での臨床研究には限界があることが本ガイドライン作成過程において浮き彫りとなり、治療水準の向上につながるようなエビデンスレベルの高い臨床研究の実施を可能とするためには、今後多施設共同研究による症例登録が必須であると考えられた。本症に関する先行研究として、平成 19-21 年度厚生労働科学研究「科学的根拠にもとづく胎児治療法の臨床応用」や平成 23 年度厚生労働科学研究「新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針の作成に関する研究」といった、多施設による先天性横隔膜ヘルニア症例の集計・解析を行った実績があり、これにより本邦の CDH 治療の実態が俯瞰され、重症度の層別化が行われた。

今回、これらの先行研究を元に、前方視研

究も見据えた多施設による症例蓄積のための症例登録システムの構築を昨期より着手し、本年度その運用を開始した。単施設では不可能であった多数の症例を用いた治療実態の把握と治療成績の解析を行うことにより、重症度別治療指針・治療標準プロトコルの作成を最終目的としている。

本邦の診療ガイドライン作成時に取り上げられた論文の多くは欧米からのものではあったが、将来の改訂の際には、本邦からも質の高い臨床研究が企画・立案され、科学的根拠の高い論文が多く採用されることが望まれている。そのためには、前方視研究を視野に入れた症例登録システムが必須であると考え、本研究班を主軸としてシステムを構築し、運用を開始した。このシステムを活用した臨床研究が本疾患の治療水準の向上につながることを願っている。

#### E . 結論

CDH 診療ガイドラインは完成後、現在英訳化を進めている。また診療ガイドラインは完成から 5 年後に改訂をする予定であるため、本研究班を中心にエビデンスレベルの高い研究を行うことを目的に、AMED 難治性疾患実用化研究事業と連携して研究を進めている。

昨期までの報告で課題として挙げていた症例登録制度に関しては、本研究班への参加施設による多施設共同研究として運用を開始した。今後はこのシステムを利用して集積された症例のデータにより、急性期の予後や治療方針の解析だけでなく、慢性期の神経学的予後などに関する研究も可能となることを特記したい。登録された症例を活用した前方視的臨床研究を遂行していくことにより、先天性横隔膜ヘルニアの治療

の標準化や治療水準の上昇につなげていく予定である。

また、症例登録制度に登録したデータを二次利用し、現在海外の先天性横隔膜ヘルニア研究グループとの国際的共同研究について議論を重ねている（資料2-2）。今後は、海外のビッグデータを用いた研究を本研究班から提案していきたいと考えている。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Okuyama H, Usui N, Hayakawa M, Taguchi T; Japanese CDH study group. Appropriate timing of surgery for neonates with congenital diaphragmatic hernia: early or delayed repair? *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(2):133-138.
- 2) Hattori T, Hayakawa M, Ito M, Sato Y, Tamakoshi K, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Fujino Y, Taguchi T, Usui N. The relationship between three signs of fetal magnetic resonance imaging and severity of congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol.* 2017; 37(3):265-269.
- 3) Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Yoshida H, Taguchi T, Usui N. Risk stratification for congenital diaphragmatic hernia by factors within 24 h after birth. *J Perinatol.* 2017; 37(7):805-808.
- 4) Okazaki T, Okawada M, Ishii J, Koga H, Miyano G, Doi T, Ogasawara Y, Lane GJ, Yamataka A. Intraoperative ventilation during thoracoscopic repair of neonatal congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(10):1097-1101.

- 5) Yamoto M, Iwazaki T, Takeuchi K, Sano K, Fukumoto K, Takahashi T, Nomura A, Ooyama K, Sekioka A, Yamada Y, Urushihara N. The fetal lung-to-liver signal intensity ratio on magnetic resonance imaging as a predictor of outcomes from isolated congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 2018; 34(2):161-168.
- 6) 臼井 規朗【小児にかかわる診療ガイドライン】 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン . 小児外科49巻8号(2017年) Page810-814

### 2. 学会発表

- 1) Terui K. et al. RELATIONSHIP BETWEEN GROWTH AND ENTERAL NUTRITION IN THE ACUTE PHASE OF CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA TREATMENT. European Pediatric Surgeons association (EUPSA) 2017. May 17-20<sup>th</sup>, Limmasol, Cyprus
- 2) Miyoshi K. et al. DIAPHRAGMATIC REPAIR WITH ABDOMINAL MUSCLE FLAP FOR RECURRENT CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA. European Pediatric Surgeons association (EUPSA) 2017. May 17-20<sup>th</sup>, Limmasol, Cyprus
- 3) Taguchi T, et al. Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. What we have done, and will do. From the research conducted by Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. International CDH symposium 2017, Nov.14-15th 2017, Liverpool, UK
- 4) Terui K, et al. Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. Comparison of previous (2006-2010) and newly constructed (2011-2016)

registry data of Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. International CDH symposium 2017, Nov.14-15th 2017, Liverpool, UK

- 5) 照井 慶太, 臼井 規朗, 田附 裕子, 永田 公二, 伊藤 美春, 奥山 宏臣, 早川 昌弘, 田口 智章, 佐藤 泰憲, 吉田 英生 「先天性横隔膜ヘルニア治療における急性期の経腸栄養と成長との関連について」第54回日本小児外科学会学術集会 2017年5月11-13日 仙台市
- 6) 臼井 規朗「新生児先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドライン」第53回日本周産期・新生児医学会学術集会 2017年7月13-15日 横浜市
- 7) 照井 慶太(千葉大学 大学院小児外科学), 永田 公二, 伊藤 美春, 矢本 真也, 白石 真之, 豊島 勝昭, 吉田 英生, 田口 智章, 臼井 規朗, 先天性横隔膜ヘルニア研究グループ「小児外科領域の診療ガイドライン 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの作成から見えてきた問題点」第79回日本臨床外科学会総会 2017年11月23-25日 東京

#### G. 知的財産の出願・登録状況

なし