

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 近藤 琢也 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野
研究分担協力者 永田 公二 宮崎県立宮崎病院 小児外科
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】

希少性の高い難治性疾患である先天性横隔膜ヘルニア（以下、CDH）の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非常に有用であると考え、我々はCDH診療ガイドラインを完成させた。尚、このガイドラインは、公益財団法人日本医療機能評価機構 Minds の専門部会で評価選定され、第 1.2 版が Minds ガイドラインライブラリに掲載されている。

ガイドライン作成後、我々は本邦の CDH 症例の集約化が不十分であり、現状では本邦からの高いエビデンス創出には限界があると考えた。そこで、多施設共同研究による CDH 症例の前・後方視的登録制度を確立し、本邦における CDH 治療の標準化および新たな質の高いエビデンス創出を図ることを目的とした。また、退院後の患者の QOL に関する実態調査と、患者会設立への需要調査も目的として追加した。

【研究方法】

本研究班に属する 15 施設で治療標準化のための治療プロトコールを作成した（平成 29 年度研究成果報告書に報告）。CDH 症例登録システムを構築し、各施設の症例データの登録と登録データを利用した後方視的研究テーマの立案を行った。また、CDH 長期生存症例に関する長期フォローアップ研究を追加した。さらに、世界最大の CDH 研究班である米国 CDH Study Group（以下 CDHSG）との国際共同研究に向けた準備を進め、患者 QOL 調査、患者会設立への需要調査に向けた取り組みに関する本年度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 (REDCap) システムを引き続き活用し、班会議で決定した各症例の項目・データ登録を継続的に使用した。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」「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継続研究調査」として研究計画書を申請し、承認を受けた。昨年度までに

登録した 2011-2017 年の計 531 症例のデータは、昨年度 3 月末迄にデータクリーニングを終えた。2018 年に出生した 70 例の新規追加症例登録データと、当該各年齢に達した長期フォローアップ症例の追加登録データも本年度 9 月にデータクリーニングを終え、計 601 例での解析が可能となった。今後、各テーマにおける論文化を目指して検討・解析を進めていく。

また、登録データの二次利用として、CDHSG と国際共同研究を行うべく、各施設の倫理審査委員申請を進め、昨年度で全施設の承認を得た。その後、第 1 回目のデータ送付を終え、今年度 2 月に 2 度目のデータ送付を予定している。その後から各研究テーマに関して、CDHSG のデータを用いて国際共同研究を行えるようになる。

さらに、QOL 調査とともに患者会設立への需要を把握するべく、アンケート調査の原案を作成し、次年度施行に向けた準備段階に入っている。

【研究結論】

本研究班では、すでに作成した CDH 診療ガイドラインの普及に努めた。ガイドライン作成後に、新たな問題点を見出し、疑問として残った未解決の Clinical Question に対する新たなエビデンスの創出に努める必要がある。治療の標準化を行ったうえで、前・後方視的症例登録制度の構築は、その第一歩である。今後も症例登録を継続・蓄積し、症例データの解析により、より高いエビデンスの創出を目指す。

また、実臨床における患者の QOL や需要を見出すべく、アンケート調査を予定しており、次年度に向けて具体的内容を決めていく必要がある。

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、CDH 診療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 年に発足した米国を中心とする CDH Study Group（以下 CDHSG）と、2006 年に発足した CDH EURO Consortium が代表的な多施設共同研究組織である。CDHSG は 2014 年 6 月時点で 13 か国 66 施設が登録制度を維持しており、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、randomized control trial (VICI trial) を行うことで、よりエビデンスの高い科学的根拠を創出してきた。

本研究班はガイドラインを作成したが、その過程で、本邦では症例の集約化が不十分で、標準的な治療プロトコルがないことから、治療水準向上につながるような科学的根拠の創出が難しいことが課題として挙げられた。この事態に対応すべく、本研究班参加施設（15 施設）での多施設共同研究による CDH 症例の登録制度を策定し、より多くの症例で CDH 治療の実態を把握し、治療標準化を行い、臨床研究を立案・遂行することで、本邦から、より質の高い科学的根拠を創出することを

目的とした。

B . 研究方法

下記の施設における研究者の協力を得て、本研究を遂行した。

甘利昭一郎：国立成育医療研究センター 周産期センター 新生児科

伊藤美晴：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

稲村昇：近畿大学 小児科

臼井規朗：大阪母子医療センター 小児外科

内田恵一：三重大学 小児外科

漆原直人：静岡県立こども病院 小児外科

岡崎任晴：順天堂大学浦安病院 小児外科

岡和田学：順天堂大学 小児外科

奥山宏臣：大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科

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

川瀧元良：東北大学 産婦人科

阪 龍太：大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科

高安肇：筑波大学 小児外科

田附裕子：大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科

照井慶太：千葉大学 小児外科

豊島勝昭：神奈川県立こども医療センター 新生児科

永田公二：宮崎県立宮崎病院 小児外科

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

古川泰三：京都府立医科大学 小児外科

増本幸二：筑波大学 小児外科

矢本昌也：静岡県立こども病院 小児外科

横井暁子：兵庫県立こども病院 小児外科

吉田英生：千葉大学 小児外科

本研究班で症例データ登録に利用している Research Electronic Data Capture（以下 REDCap）の症例登録システムの運用方法について報告する。

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。対象症例、登録項目に関しては班会議内で討議を重ね、対象を 2006 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、対象症例の臨床経過、治療方法、生命予後、機能的予後、合併症などの項目について、診療録（カルテ）から情報を取得し登録することとした。なお、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」、「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継続研究調査」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。2016 年までの症例は後方視的研究として、2017 年以降に出生する症例は前方視的研究としてデータ登録を行い、平成 29 年度 AMED 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」を連携して進めてきた。

（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ている。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」に従って実施する。

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する。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る。登録する情報は診療録より取得する。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、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）は除去しており、各施設において連結可能匿名化を行い、情報はしかるべき場所に保管する。

一部施設において倫理規定に則って、日付データを個人情報として除去することが求められており、その施設においては期間データでの入力を行うこととしている。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。

上記のデータ登録方法にて、2006 年から 2016 年の症例登録を後方視的に、2017 年以降のデータを前方指摘に登録し検討を進めている。

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、製本版（日本語）はメジカルビュー社より平成 28 年 3 月 20 日に第 1 版が刊行され、平成 28 年 5 月 30 日には 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。CDH 診療ガイドラインの英文化を行い、現在投稿中である。英文論文として投稿・掲載することで、本研究班の診療ガイドラインが世界に広く認知されることを目標の一つとしている。

2) CDH 症例登録制度

CDH 症例登録システムに関しては、前述の通り REDCap システムを活用している。対象症例、対象期間、登録項目は前述の通りで、症例登録を継続している。昨年度までに 2011-2017 年（計 531 例）のデータを使用可能にし、本年度で 2018 年（計 70 例）のデータのクリーニングを終了し、テーマごとに解析・検討が可能となっている。論文作成、学会発表を進めている。以下に研究解析の課題案を示す。

研究案	詳細
分娩時期	予後からみた至適分娩時期の検討
予後予測	生命予後、神経学的予後予測因子の validation
栄養	ED 留置の予後への影響
心エコー	PA index と動脈管短絡方向、肺動脈径と予後
右 CDH の検討	特徴、予後、左 CDH との比較
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
有嚢性 CDH	嚢の有無と予後評価

上記は今年度学会発表を行ったものや、詳細な検討のために追加の情報収集を行っているもの、すでに論文として投稿中のもの

が含まれており、論文作成に向けてさらに解析・検討を進める予定である。また、上記以外にも適宜研究テーマを立案し、検討することとしており、以下の研究案も挙げている。

研究案	詳細
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
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
胸郭変形	発症リスクと重症度
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

上記研究案は、長期的なデータ収集の必要があるものや、担当施設が決定していないものであり、今後それらの整理を進め、順次解析を開始する予定である。

3) CDHSG との国際共同研究

(資料 2-1-4)

本邦の CDH 症例は各施設に分散しており、単施設での症例数ではエビデンスの創出につなげにくいことから、本研究班による多施設共同研究を開始した。日本の症例登録・蓄積による検討も重要であるが、世界各国からのデータを登録している国際共同研究と比較すると症例数は少ない。そこで数千例のデータを有する CDHSG との国際共同研究への参加を立案し、推進してきた。

国際共同研究は国内研究と比較して必要な書類・手続きが多く煩雑であることから、全施設の倫理審査委員会承認や書類作成に時間を要した。しかし、昨年12月には全施設での倫理審査委員会承認が得られたため、第1回目のデータ送信を完了した。CDHSGと会議を行い、第2日目のデータ送信を終えた時点で、国際共同研究を開始できることとなり、本年度2月までに2回目のデータ送信を行う予定である。

(資料2-1-4)

4) CDH 診療ガイドライン改訂準備

2021年(令和3年)で、ガイドライン刊行から5年が経過することとなり、ガイドラインの見直しが必要な時期が近づいている。前回ガイドラインにて不足した項目、あるいは5年間の間に新たに創出されたエビデンスの反映を行うため、本年度より班会議においてガイドライン改訂に向けた計画を議題に盛り込み活動してきた。具体的には、2019年7月の班会議に産科領域より新たなメンバーを迎え、2020年までに改訂の方法や、改訂委員会の組織図や構成員の選定などの大まかな方針を決定した。今後、改訂方法などが決まり次第、改訂作業に移る見込みである。

5) 患者アンケート調査

CDH術後の実際のQOLや患者会発足への需要の把握のために2020年度中にアンケート調査を計画している。現時点では、アンケート対象などは確定していないものの、アンケートの原案(資料2-2)を作成しており、今後さらに内容の吟味を進め、患者会設立や患者のQOL向上に寄与する情

報を収集する予定である。

D. 考察

CDH診療ガイドライン作成過程において、本邦での症例の集約化が不十分であることを考慮し、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、多施設共同研究による症例登録を継続する必要があると考えられた。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CDH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、前方視研究も含めた多施設共同研究による症例登録システムを構築し、本年度もその運用を継続した。運用や登録上の問題なく経過しており、単施設では不可能であった500例を超える症例が登録されている。症例登録の継続はもちろん、今後は本年度より検討を開始した各研究テーマに関する学会発表や論文作成を進めることで本研究班からの情報発信、科学的根拠創出を行っていく必要がある。最終的には科学的根拠の高い論文作成から、重症度別治療指針や最適な治療プロトコルの作成も目的にしたいと考える。

また、一昨年度より進めているCDHSGとの国際共同研究に関しても、昨年度各施設での倫理委員会承認が終了し、米国国内法に遵じた契約手続きが完了したため、データ送信を開始している。昨年度3月のCDHSGとの会議を経て、2回目のデータ送信後に

各研究テーマに関する検討が開始できる予定である。REDCap データの二次利用を行うことで、世界のデータが使用でき、より登録症例数が多いデータベースから、より質の高い科学的根拠が得られる可能性がある。また、国際連携や、世界的な CDH 診療の潮流を遅滞なく把握できることは本研究班にとって大きな利点と考えられる。

CDH 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あったが、次回改訂の際には、本邦あるいは本邦データを含んだ世界データから発信される科学的根拠の高い論文が多く採用されることが望まれる。そのために、前方視研究を視野に入れた現在の症例登録システムの運用を継続するとともに、CDHSG との連携も強化して臨床研究を進める必要があり、それが本疾患の治療水準や QOL の向上につながることを本研究班の願いである。

E . 結論

CDH 診療ガイドラインは完成後、さらに英文化、論文化を進めている。またガイドラインは完成から5年後の2021年に改訂予定となっているため、本研究班で科学的根拠の高い研究を行うためAMED難治性疾患実用化研究事業と連携するとともに、CDHSGとも連携して、研究を進めている。

前回報告した症例登録制度に関しては、現在問題なく運用でき登録症例数も増加してきている。また、標準治療プロトコルに則した治療を開始し、前方視的に登録し、臨床的疑問を検証することで、より質の高い科学的根拠の創出が可能となる。さらに、REDCap に登録したデータを二次利用し、海外の横隔膜ヘルニア研究グループと協力しての国際共同研究を進めることで、世界的

な CDH 診療の議論に加わり、本邦からも広く世界に受け入れられる情報発信をしたいと考えている。さらに、CDH の社会への周知と患者家族の理解向上、患者家族間の意思疎通には家族会の設立が必要であり、社会的価値観から自発的な患者会の設立が困難と思われる日本の状況を加味し、研究班によるサポートを要する可能性があげられるため、次年度に向けてアンケート調査を軸として患者会設立のサポートも企画したい。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Terui K, Usui N, Tazuke Y et al. Impact of nutrition in the treatment of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Int.* 2019 May;61(5):482-488
- 2) Terui K, Nagata K, Hayakawa M et al. Novel risk score for fetuses with congenital diaphragmatic hernia based on ultrasound findings. *Eur J Pediatr Surg.* 2019. doi: 10.1055/s-0039-1698768
- 3) 照井慶太、田口智章、臼井規朗インターネットを用いた先天性横隔膜ヘルニアのPatient question抽出の試み. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 55(4): 970-974, 2019.

2. 学会発表

- 1) 近藤琢也、永田公二、伊藤美春ら. 国際共同研究を見据えた国内データベースの活用法～有嚢性横隔膜ヘルニアに関する検討～ 第56回日本小児外科学会学術集会2019年5月23日-25日、久留米市
- 2) 照井慶太、奥山宏臣、田口智章ら. 先

天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン改訂に向けての今後の展望 第 56 回日本小児外科学会学術集会 2019 年 5 月 23 日-25 日、久留米市

- 3) Terui K et al. Risk Score For Prenatally Diagnosed Congenital Diaphragmatic Hernia Based On Ultrasound Finding. 20th European Pediatric Surgeons association (EUPSA). June 12-15, 2019, Belgrade, Serbia,
- 4) Usui N et al. Management of Congenital Diaphragmatic Hernia from Prenatal Diagnosis to Long-term Follow-up. The 32nd International Symposium on Pediatric Surgical Research(ISPSR). Sep 6-8, 2019, Fukuoka, Japan
- 5) 甘利昭一郎 .CDH の診療に ECMO を使用しない施設での経験から、ECMO の適応を考える。(第 35 回日本小児外科学会秋季シンポジウム・第 27 回小児集中治療ワークショップ共同シンポジウム) 2019 年 10 月 19-10 月 20 日、大阪市
- 6) 伊藤美春 . 新生児先天性横隔膜ヘルニアにおける 体外式膜型人工肺 (ECMO) (第 64 回日本新生児生育医学会学術集会) 2019 年 11 月 27 日-29 日、鹿児島市

G . 知的財産の出願・登録状況

なし