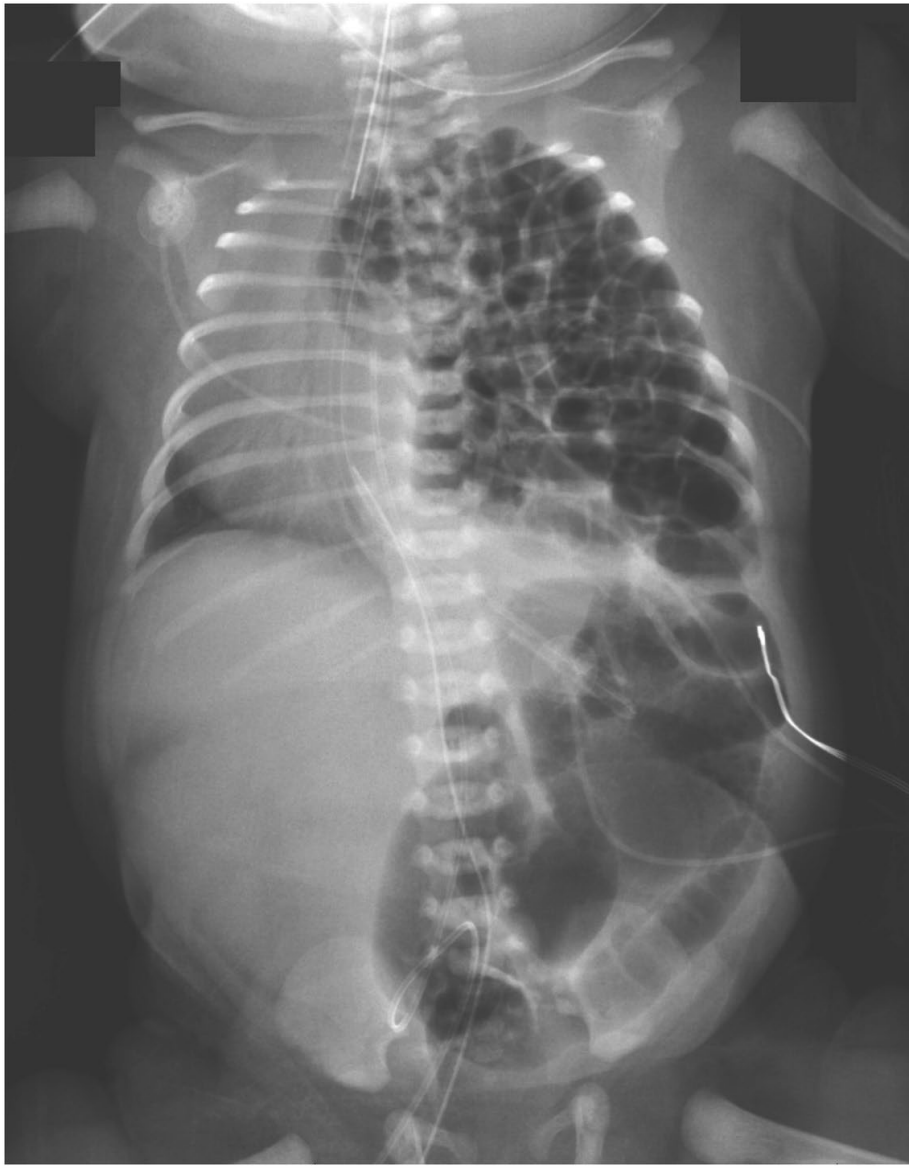
第 24 回診療ガイドライン作成に関する意見交換会
「難治性疾患を対象とした診療ガイドライン作成における工夫と課題」
2022/9/17

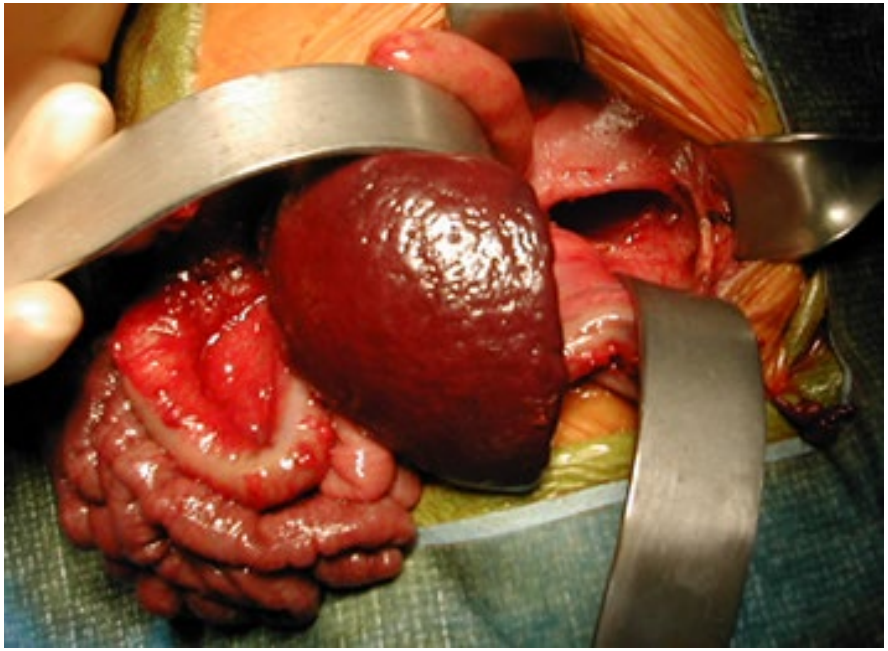
# 新生児先天性横隔膜ヘルニア(CDH)診療ガイドライン作成における工夫と課題

照井慶太

日本CDH研究グループ（JCDHSG）
千葉大学小児外科

# 先天性横隔膜ヘルニア
# Congenital diaphragmatic hernia: CDH





横隔膜の形成不全
↓
腸管の胸腔への脱出
縦隔の右方偏移

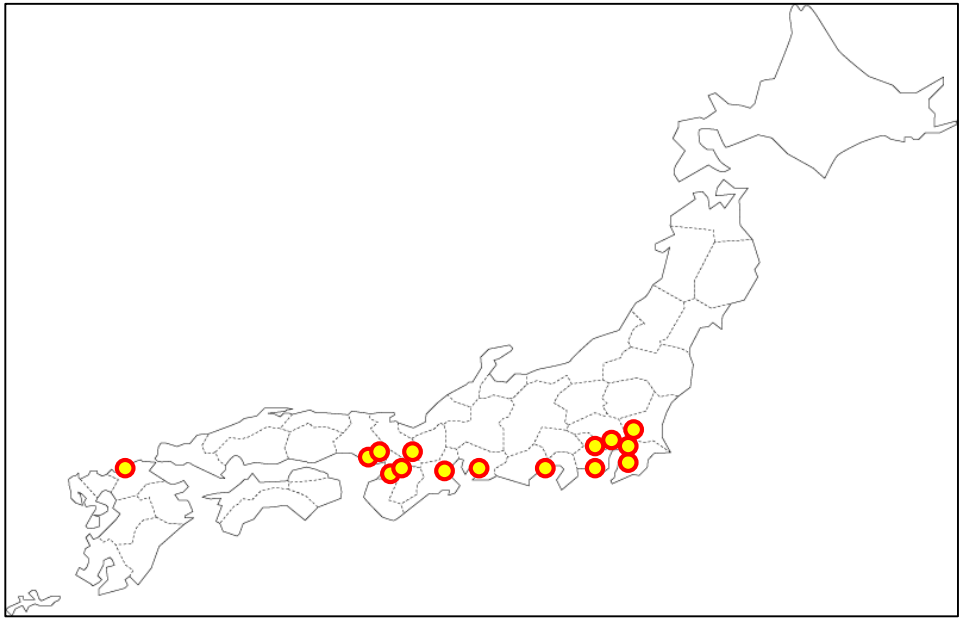
病態：**肺低形成** **肺高血圧**

# 疾患の概要

- 疫学
  - 1/2,000～5,000 出生
  - 160～170 例/ 年（日本小児外科学会2018 ）
  - 患側は左が 90％
- 発症
  - 95％は新生児期発症（ 5％は乳児期以降発症）
  - 横隔膜の欠損孔サイズはSlit状～全欠損と幅広い・・・重症度と相関
- 合併奇形
  - 70％は本症単独で発症
  - 30％に心大血管奇形，肺葉外肺分画症，口唇口蓋裂，停留精巣などを合併
  - 15％に重症心奇形，重症染色体異常（18, 13 Trisomy），多発奇形症候群を合併
- 予後
  - 生後 24 時間以降発症の軽症例では，ほぼ 100％救命可能
  - 出生前診断例には重症例が多く，生存退院率 71%（全国調査2006-2010 ）
  - 重症の救命例では30％に様々な障害が残存
    - 呼吸器感染，気管支喘息，慢性肺機能障害，慢性肺高血圧症，胃食道逆流症，逆流性食道炎，成長障害，精神運動発達遅延，聴力障害，漏斗胸，脊椎側弯など

# 日本CDH研究グループ
# Japanese CDH Study Group (JCDHSG)

Since 2011



参加15施設

大阪大学
大阪府立母子医療センター
神奈川県立こども医療センター
九州大学
京都府立医科大学
近畿大学
国立成育医療研究センター
静岡県立こども病院
千葉大学
順天堂大学
順天堂大学浦安病院
筑波大学
名古屋大学
兵庫県立こども病院
三重大学

構成メンバー

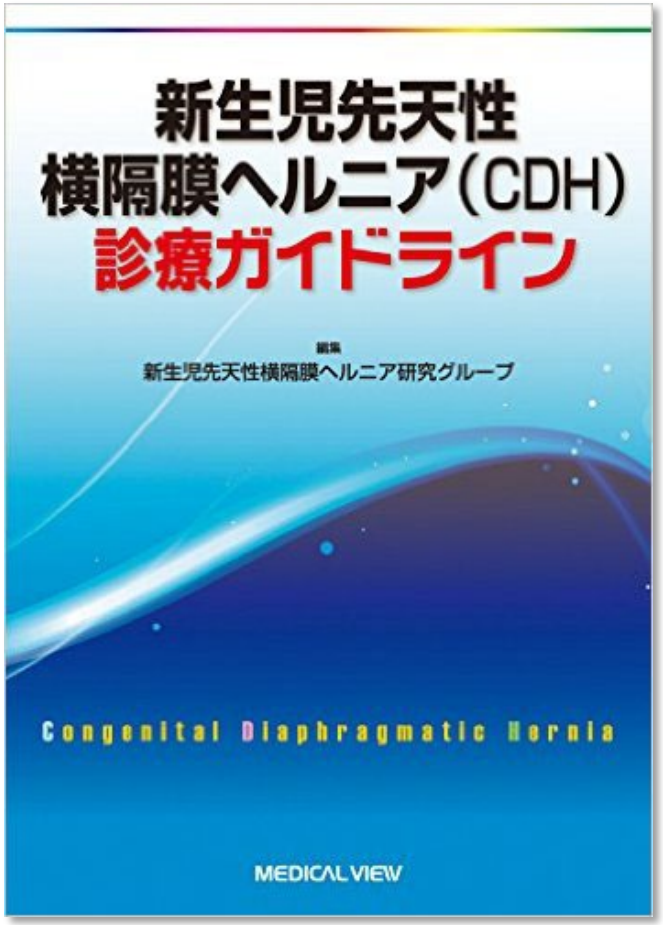
新生児科医
小児科医
小児外科医
統計家

# CDH診療ガイドライン

2015年　初版Web公開

2016年　　出版

2022年　改訂版Web公開



# 診療ガイドライン作成における苦労と課題

## 苦労

- ライフステージ毎に異なる課題
- 希少疾患
- 患者・市民参画
- 推奨策定プロセス
- Motivationの維持

## 課題

- 資金
- Systematic reviewの実働部隊
- 時間との闘い

苦労

# ライフステージ毎に異なる課題

- 胎児診断 → CQ11 分娩時期 / CQ12 分娩方法 / CQ13 胎児診断
- 急性期管理
  - 蘇生 → CQ1 蘇生
  - 呼吸 → CQ2 呼吸管理 / CQ3 NO吸入療法 / CQ4 サーファクタント
  - 循環 → CQ5 ステロイド / CQ6 肺血管拡張剤 / CQ7 ECMO
- 手術 → CQ8 手術時期 / CQ9 内視鏡外科
- 長期予後 → CQ10 長期予後

長期に渡る病脳期間

↓

多岐に渡るCQ

苦労

# 希少疾患

良質な研究が施行しにくい → Evidenceが少ない

作成時の対応

- 当初掲げた多くのCQは統廃合を要した
- 一方、Evidence levelは低くても採用
  - 蘇生
    - 国際的な各種プロトコールの集約
  - 長期予後
    - 初版：JCDHSGデータベースから合併症の頻度を列挙
    - 改訂：報告の合併症発生率をSystematic review*

- Evidenceの少なさを認識 → 自らEvidenceを作る機運

*Yamoto M. Children (Basel). 2022

苦労

# 患者・市民参画
# Patient and Public Involvement: PPI

## 初版の外部評価

- 作成者の中心は小児科・小児外科医であり、看護職・患者家族・公衆衛生の専門家などの貢献があるとよい

## 患者会設立のジレンマ

- 希少疾患のため患者同士がつながりにくい
- 研究班は援助したいが、独立した自発性が重要
- Life stageによって焦点が異なる
  - 胎児期～急性期～養育期～死後

## 2020　CDH患者家族会発足

- 患者家族主導型と医師主導型、2つのパターンの癒合型*
- 推奨策定・外部評価で全面的な協力を頂いた

*寺川由美．日公衛誌2022

苦労

# 推奨策定プロセス

初版：インフォーマルコンセンサス形成法

- 話し合いによる決定
- 参画者の意見が広く取り入れられたか？

改訂：修正Delphi法（RAND/UCLA Appropriateness Method）

- 幅広い参画者の意見を合理的に取り入れるため採用
  （JCDHSGメンバー、関連学会有志、家族会）

① 第1ラウンド　エキスパートによる投票（各CQ）

| スコア | 評価 |
|---|---|
| 1～3 | 不適切（Inappropriate） |
| 4～6 | 不確実（Uncertain） |
| 7～9 | 適切（Appropriate） |

② 会議　投票結果を踏まえて審議

③ 第2ラウンド　意見が一致するまで審議・投票を繰り返す

↓

スコアの中央値＞7　かつ　不一致指数＞0.5

数値を定めることで議論の方向性が明確になり、納得度も向上

苦労

# Motivationの維持

## ガイドライン作成（特に若手研究者にとって）

- 多くの労力を要すが、業績になりにくい
- 質の高いガイドラインは研究として成立する

## 診療ガイドラインの論文化

- Terui K. Surgical approaches for neonatal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Surg Int. 2015
- Ito M. Clinical guidelines for the treatment of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Int. 2021
- Yamoto M. Long-Term Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia: Report of a Multicenter Study in Japan. Children (Basel). 2022
- Mimukra K. Full term versus early term delivery of neonatal outcomes with congenital diaphragmatic hernia: A systematic review and meta-analysis. 投稿準備中

# 課題

## 資金

JCDHSG資金

2011
2013
2015
2017
2019
2021
2023

難治性疾患克服研究事業

難治性疾患政策研究事業

難治性疾患等政策研究事業

難治性疾患等政策研究事業

難治性疾患等政策研究事業

AMED

全国調査

長期フォロー調査

ガイドライン初版

多施設共同研究
後方視
↓
前方視

ガイドライン改訂

課題

# Systematic reviewの実働部隊

## 初版

- 新生児科医1名＋小児外科医3名＋図書館員1名
- SR team supporters' meeting（日本周産期・新生児医学会2014）
  - 講演「GRADEを用いた観察研究の評価方法」
  - 27名の協力者
  - 文献のサマリー＋評価項目の入力

## 改訂

- 初版メンバー＋産科医
- 学会発表の際に協力者を公募（日本小児外科学会2019 CDHシンポ）
  - 15名の協力者
  - 文献評価シートの入力

日本全国を見渡せば、Systematic reviewの実際を学びたい、参画したい医師が存在

課題

# 時間との闘い

各工程でかかった時間

| | 初版 | 改訂 |
|---|---|---|
| 準備（～SCOPE確定） | 1.5 | 1 |
| Systematic review | 0.5 | 1 |
| 発刊まで | 1 | 0.5 |
| 計 | 2.5 | 2.5 |

（年）

診療ガイドラインの改訂

改訂は3～5年ごとを目安とする

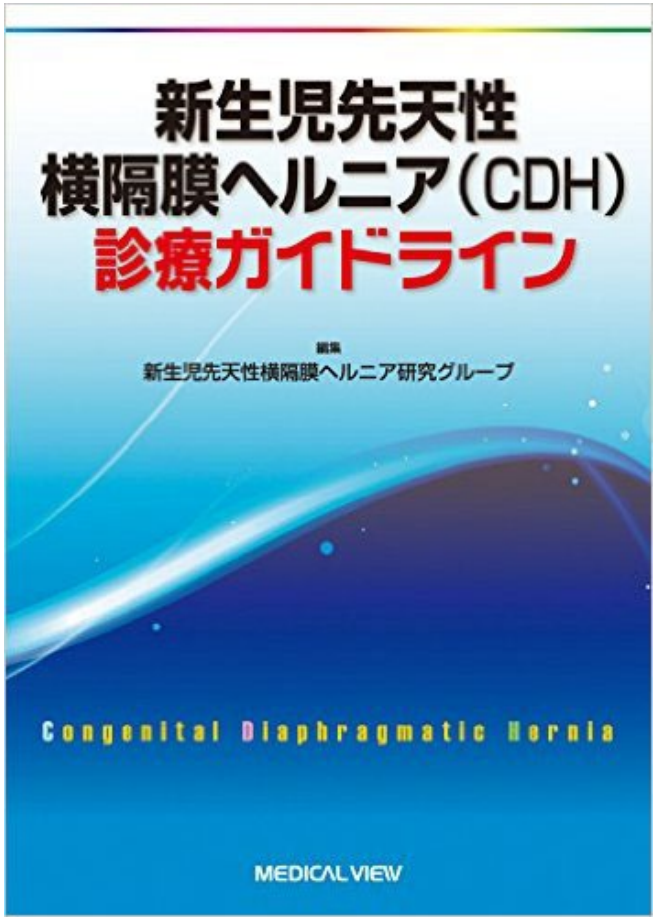
（MINDS診療ガイドライン作成マニュアル2020）

# CDH診療ガイドライン

2015年　初版Web公開

2016年　　出版

2022年　改訂版Web公開

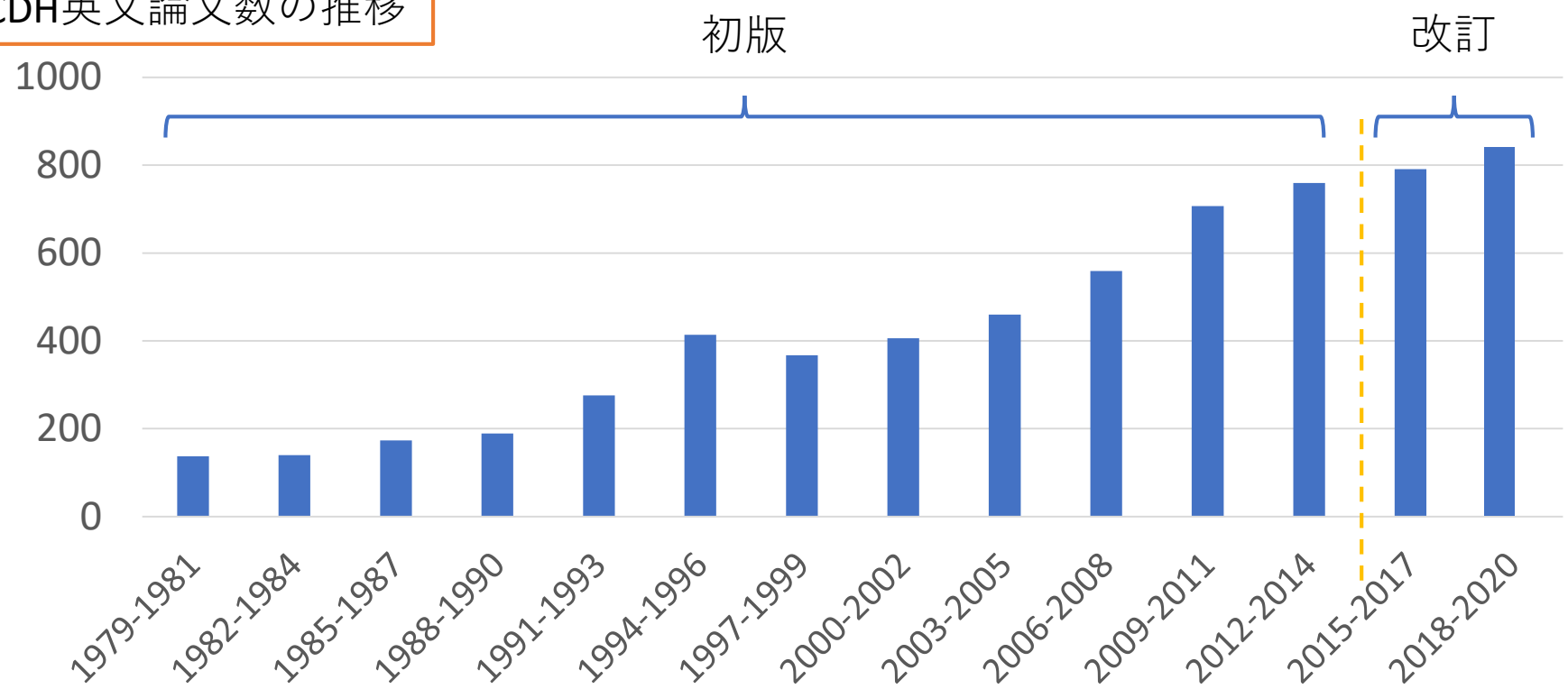



<u>ガイドライン改訂の重要性</u>

- 良質な文献数の増加
- 医療内容の変化
- エビデンスの変化

# 改訂の重要性　良質な文献数の増加

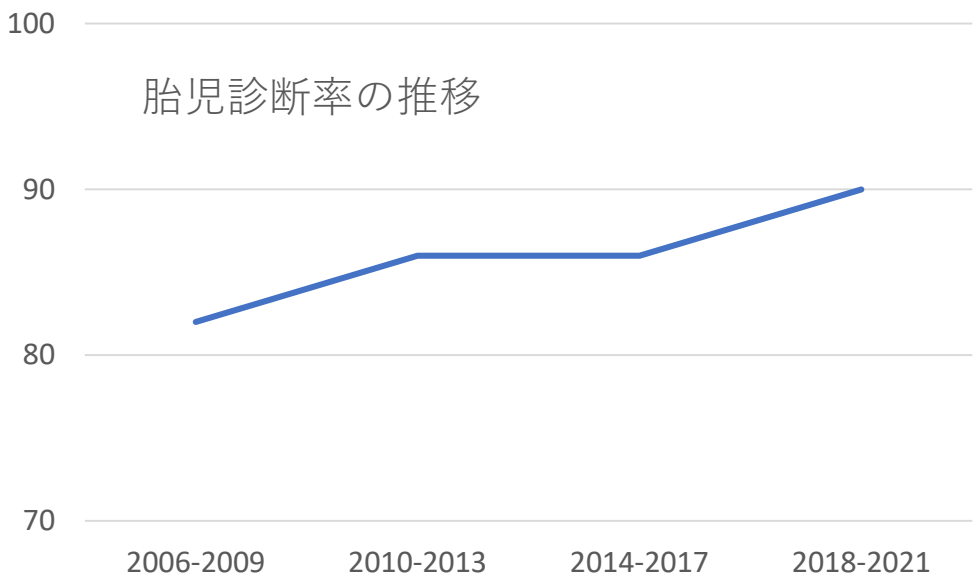
CDH英文論文数の推移




実際の文献数

| | 1次スクリーニング | 採用 |
|---|---|---|
| 初版（～2014） | 3,883 | 78 |
| 改訂（2015～2020） | 1,931 | 121 ↑ |

# 改訂の重要性　医療内容の変化




| 初版 | |
|---|---|
| | 産科診療ガイドライン2014発刊前 |
| | 全例を対象とした標準検査ではない |
| | 時期尚早の判断 |

| 改訂 | |
|---|---|
| | 胎児診断率＞90％ |
| | 患者家族からの要望 |
| | 産科医の協力 |

| 改訂版での新規CQ |
|---|
| 分娩方法 |
| 分娩時期 |
| 胎児診断 |

# 改訂の重要性　エビデンスの変化

| | 推奨文 | エビデンス | 推奨 |
|---|---|---|---|
| 初版 | 新生児CDHに対してHFVは考慮すべき呼吸管理方法である．特に，重症例に対してはHFVを使用することが奨められる． | D | 弱い |

HFV; high frequency ventilation

## VICI trial (CDH EURO Consortium. Ann Surg. 2016)

- HFV vs CMVのRCT
- メインアウトカム（死亡・BPD) に有意差なし
- CMV群で気管内挿管期間↓、ECMO施行率↓

| | 推奨文 | エビデンス | 推奨 |
|---|---|---|---|
| 改訂 | 新生児CDHに対して一律にHFVを使用することは奨められない．重症度や各施設の経験，使用機器を考慮して，その使用を検討することが奨められる． | D | 弱い |

## VICI trialの非直接性（Indirectness）

- 欧州のHFVは膜型で非力　↔　本邦のHFVはピストン型でPowerful
- 本邦の医療にそのままま当てはめるわけにはいかないが、
- RCTの結果を無視できない

現在、JCDHSGによる多施設共同前方視的比較試験が進行中

# まとめ（難治性疾患ガイドライン作成に携わった感想）

- 診療ガイドライン作成は公益性の高い事業である
- 希少な難治性疾患においてこそ、質の高いガイドライン作成が求められている
- 様々な苦労・課題があるが、工夫の余地はある（Best available evidence）
- 「持続可能性」が今後の課題

# CDH診療ガイドライン第2版（2021）　作成組織

| | | |
|---|---|---|
| ガイドライン作成主体 | 学会・研究会 | 令和3年度厚生労働科学研究費補助金事業<br>新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ（JCDHSG） |
| | 関連協力学会・研究会名 | 日本小児外科学会 |
| | | 日本周産期・新生児医学会 |

| | 氏名 | 所属 |
|---|---|---|
| 診療ガイドライン統括委員会 | ○永田公二 | 九州大学 |
| | 奥山宏臣 | 大阪大学 |
| | 早川昌弘 | 名古屋大学 |
| | 左合治彦 | 国立成育医療研究センター |
| | 板倉敦夫 | 順天堂大学 |
| | 漆原直人 | 静岡県立こども病院 |
| | 豊島勝昭 | 神奈川県立こども医療センター |
| ガイドライン作成事務局 | 臼井規朗 | 大阪母子医療センター |
| システマティックレビューチーム | 白石真之 | 大阪大学附属図書館 |
| | 佐藤泰典 | 慶応義塾大学 |
| | 藤井　誠 | 大阪大学 |
| | 横山新一郎 | 北海道立子ども総合医療・療育センター |
| | 古来貴寛 | 札幌医科大学 |
| | 高橋正貴 | 東京大学 |
| | 小西健一郎 | 東京大学 |
| | 鈴木啓介 | 東京大学 |
| | 柿原　知 | 東京大学 |
| | 高見尚平 | 東京大学 |
| | 精　きぐな | 順天堂大学 |
| | 大山　慧 | 聖マリアンナ医科大学 |
| | 正畠和典 | 大阪大学 |
| | 梅田　聡 | 大阪母子医療センター |
| | 藤井喬之 | 香川大学 |
| | 中村　睦 | 下関市立病院 |
| | 味村和哉 | 大阪大学 |
| | 川西陽子 | 大阪大学 |

| | 氏名 | 所属 |
|---|---|---|
| ガイドライン作成グループ | ○照井慶太 | 千葉大学 |
| | 遠藤誠之 | 大阪大学 |
| | 山本祐華 | 順天堂大学 |
| | 伊藤美春 | 名古屋大学 |
| | 矢本真也 | 静岡県立こども病院 |
| | 近藤琢也 | 九州大学 |
| | 金森　豊 | 国立成育医療研究センター |
| | 増本幸二 | 筑波大学 |
| | 高安　肇 | 筑波大学 |
| | 岡和田　学 | 順天堂大学 |
| | 岡崎任晴 | 順天堂大学 |
| | 丸山秀彦 | 国立成育医療研究センター |
| | 米田康太 | 国立成育医療研究センター |
| | 諫山哲哉 | 国立成育医療研究センター |
| | 勝又　薫 | 神奈川県立こども医療センター |
| | 岸上　真 | 神奈川県立こども医療センター |
| | 川瀧元良 | 東北大学病院 |
| | 福本弘二 | 静岡県立こども病院 |
| | 古川泰三 | 京都府立医科大学 |
| | 稲村　昇 | 近畿大学 |
| | 内田恵一 | 三重大学病院 |
| | 井上幹大 | 三重大学病院 |
| | 横井暁子 | 兵庫県立こども病院 |
| | 竹内宗之 | 大阪母子医療センター |
| | 金川武司 | 大阪母子医療センター |
| | 望月成隆 | 大阪母子医療センター |
| | 今西洋介 | 大阪母子医療センター |
| | 田附裕子 | 大阪大学 |
| | 阪　龍太 | 大阪大学 |
| | 谷口英俊 | 大阪大学 |
| | 荒堀仁美 | 大阪大学 |
| 外部評価委員 | 増谷　聡 | 埼玉医科大学総合医療センター |
| | 寺川由美 | CDH患者・家族会 |