

## 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

研究代表者 臼井 規朗 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 主任部長

### 研究要旨

**【研究目的】**本研究の目的は、小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関して、既に終了した実態調査に加えて新たに気道狭窄についても実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析し、診断基準や重症度分類を作成したうえで、全ての疾患について診療ガイドラインを作成し、難病の指定や小児慢性特定疾患の指定を通じて本症の医療政策や社会保障制度の充実に資することである。

**【研究方法】**調査研究において、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の3疾患では先行研究として実施した際のデータベースを用いた。気道狭窄については咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管狭窄、気管・気管支軟化症の4疾患に細分化して新たに調査を実施した。先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の3疾患では、診療ガイドラインの作成に着手した。

**【研究結果】**先天性横隔膜ヘルニアでは11のCQに対して、網羅的系統的検索により延べ2113件の文献を得て、448件の本文を批判的吟味し、最終的に質の高い科学的根拠といえる89件を採用した。GRADEによる文献の批判的吟味を行い、インフォーマルコンセンサス法により11の推奨文とそれに関する解説文を作成した。先天性嚢胞性肺疾患では428例がデータベース化され解析された。新生児期の重症度、病理診断、治療法、予後などが明らかになり、新たな疾患定義、新分類試案、重症度分類案、クリニカル・クエスチョン試案を策定した。気道狭窄の解析適格例の内訳は、咽頭狭窄61例（12.2%）、喉頭狭窄224例（44.8%）、気管・気管支狭窄82例（16.4%）、気管・気管支軟化症143例（28.6%）であった。いずれの疾患も気道確保が適切になされれば肺機能自体は良好であった。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管腫、頸部の気道周囲のリンパ管腫に対する硬化療法、舌のリンパ管腫に対する外科的切除、新生児期の乳び胸水に対する積極的な外科的介入、難治性の乳び胸水や呼吸障害を呈するリンパ管腫症に対する治療法に関するクリニカル・クエスチョンが策定された。

**【結論】**希少疾患である先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの作成経験は、今後同様の希少疾患である先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインを作成する際の参考になると思われた。先天性嚢胞性肺疾患では、疾患定義（診断基準）、重症度分類案、疾患分類試案を新たに定め、データベースの解析による実態調査結果を踏まえて診療ガイドラインの作成に着手した。気道狭窄では本邦で初めて大規模な実態調査が実施され、小児気道狭窄の実態が明らかとなり、診療ガイドライン作成のために有用な情報が蓄積された。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では、解決すべき臨床重要課題を解決するために5つのクリニカル・クエスチョンを決定し、今後文献的検索や評価に加え、Web調査による調査研究を行うこととした。

### 分担研究者

田口智章  
九州大学大学院医学研究院  
小児外科学分野 教授

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 病院教授

奥山宏臣  
大阪大学大学院  
小児成育外科 教授

吉田英生  
千葉大学大学院医学研究院  
小児外科学 教授

増本幸二  
筑波大学医学医療系  
小児外科 教授

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 医長

漆原直人  
静岡県立こども病院  
小児外科 科長

稲村 昇  
大阪府立母子保健総合医療センター  
小児循環器科 副部長

高橋重裕  
国立成育医療研究センター  
周産期センター新生児科 医員

川滝元良  
東北大学周産母子センター  
産婦人科 助教

岡崎任晴  
順天堂大学医学部附属浦安病院  
小児外科 准教授

豊島勝昭  
神奈川県立こども医療センター  
新生児科 科長

木村 修  
京都府立医科大学大学院  
小児外科 特任教授

黒田達夫  
慶應義塾大学  
小児外科 教授

瀧本康史  
国立成育医療研究センター  
臓器・運動器病態外科部外科 医長

松岡健太郎  
国立成育医療研究センター  
病理診断部 医長

野澤久美子  
神奈川県立こども医療センター  
放射線科 医長

前田貢作  
神戸大学大学院医学科外科学講座  
小児外科分野 客員教授

西島栄治  
神戸大学大学院医学科外科学講座  
小児外科分野 客員教授

守本倫子  
国立成育医療研究センター  
感覚器形態外科学 医長

肥沼悟郎  
慶應義塾大学  
小児科 助教

二藤隆春  
東京大学医学部附属病院  
耳鼻咽喉科 講師

藤野明浩  
慶應義塾大学  
小児外科 講師

小関道夫  
岐阜大学医学部附属病院  
小児科 臨床講師

岩中 督  
東京大学大学院医学系研究科  
小児外科 教授

上野 滋  
東海大学医学部外科学系  
小児外科学 教授

森川康英  
慶應義塾大学  
小児外科 非常勤講師

野坂俊介  
国立成育医療研究センター  
放射線診療部放射線診断科 部長

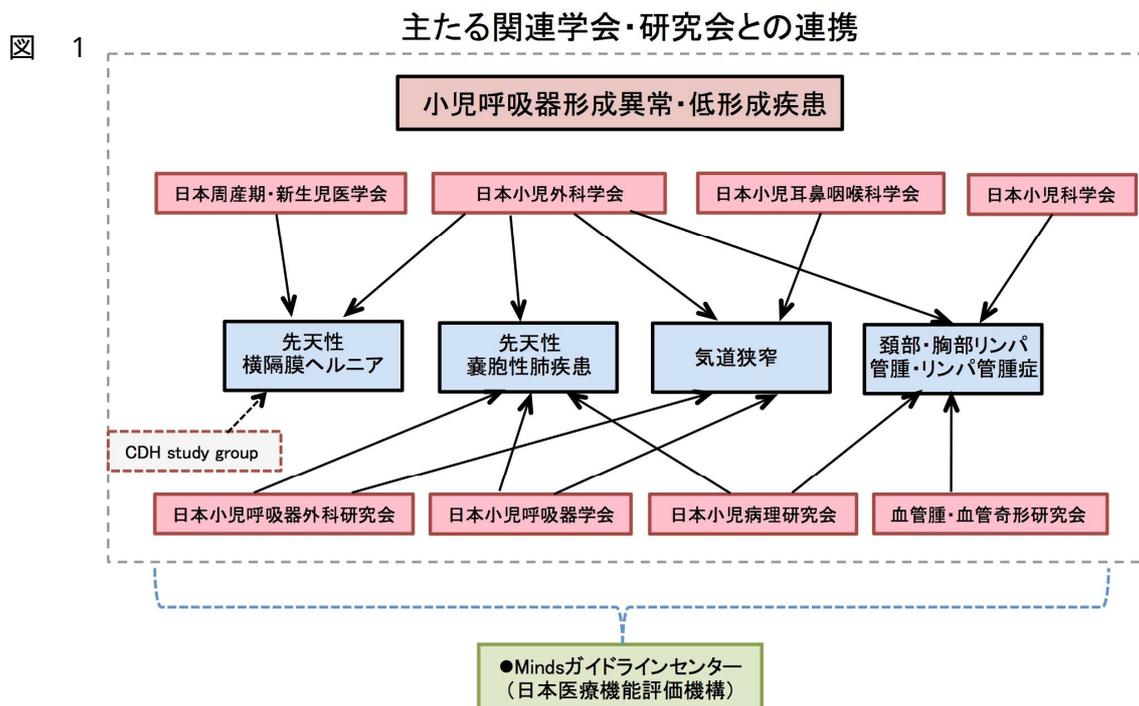
木下義晶  
九州大学大学院医学研究院  
小児外科学分野 准教授

## A. 研究目的

小児呼吸器形成異常・低形成疾患には、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患（先天性嚢胞状腺腫様肺形成異常（CCAM；CPAM）、肺分画症、気管支閉鎖症）、気道狭窄（咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄（軟化症を含む））、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症などが含まれる。いずれの疾患も小児呼吸器における形成異常や低形成に起因する難治性希少疾患であり、最重症例では新生児期・乳児期に死亡するのみならず、仮に救命できても呼吸機能が著しく低下しているため、身体発育障害、精神運動発達障害、中枢神経障害に加えて、長期間に気管切開・在宅人工呼吸・経管栄養管理などを要する種々の後遺症を伴うことも稀ではない。現在までに本研究事業で行われた先行研究では、先天性横隔膜ヘルニアについては614例のデータベースが構築され、長期フォローアップ調査も終了した。先天性嚢胞性肺疾患については874例のデータベースが構築された。リンパ管

腫・リンパ管腫症については1465例のデータが収集され、うち約840例が頸部・胸部に局在する対象疾患であることが判明した。これらの先行研究におけるデータベースを解析することによって、小児呼吸器形成異常・低形成疾患の実態が次第に明らかになってきた。

本研究の目的は、かかる難治性希少疾患である小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関して、既に終了した実態調査に加え、新たに気道狭窄についても日本小児耳鼻咽喉科学会、日本小児呼吸器学会、日本小児外科学会・日本呼吸器外科研究会の協力のもとに実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析し、診断基準（診断の手引き）や重症度分類を作成したうえで、全ての疾患について主たる学会・研究会（図1）との連携の下に診療ガイドラインを作成し、難病の指定や小児慢性特定疾患の指定を通じて本症の医療政策や社会保障制度の充実に資することである。



## B. 研究方法

### 1. 研究体制

本研究では小児呼吸器形成異常・低形成疾患として4つの疾患、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の各疾患について研究分担者が統括責任者となり、実態調査にあたっては別にデータセンターを設置して研究を遂行した(図2)。

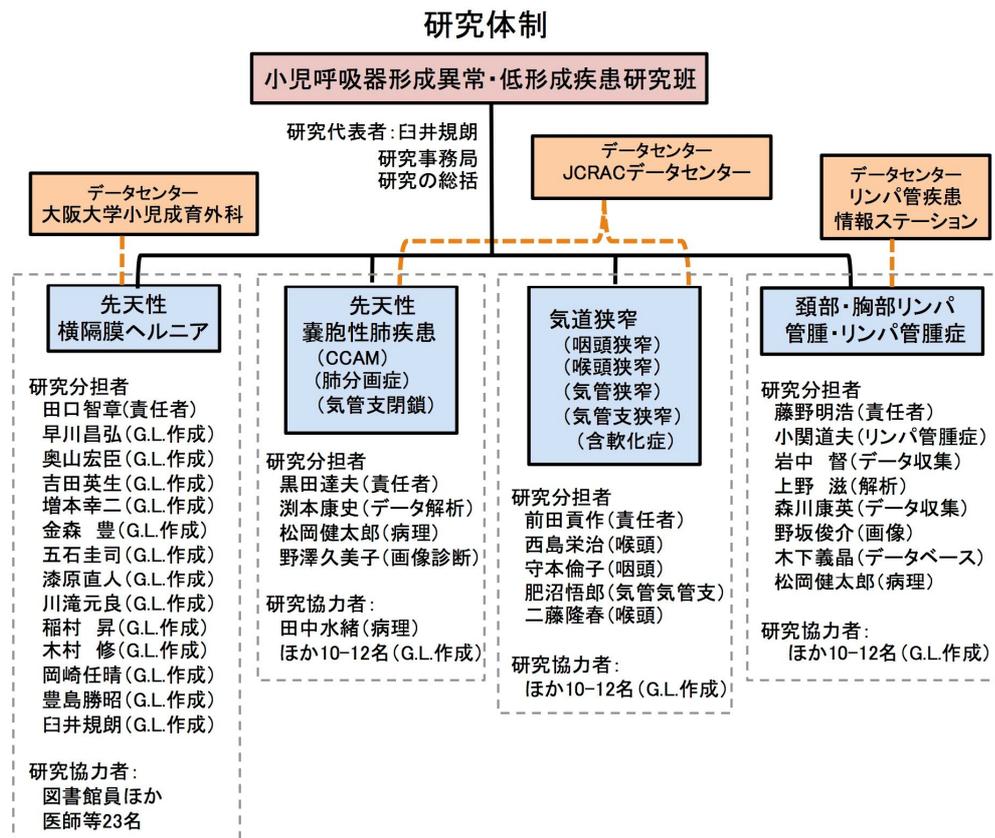
また、本研究を実施するにあたり、前記の分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

#### 【研究協力者】

照井慶太(千葉大学医学部 小児外科 講師)、永田公二(九州大学病院 小児外科 助教)、伊藤美春(名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 病院助教)、矢本真也(静岡県立こども病院 小児外科 医員)

白石真之(大阪大学大学院 生命科学図書館)、高安 肇(筑波大学 小児外科 病院教授)、出家亨一(東京大学大学院医学系研究科 小児外科 特任助教)、左合治彦(国立成育医療研究センター 周産期センターセンター長)、梅澤明弘(国立成育医療研究センター 研究所生殖・細胞医療研究部部长)、渡邊稔彦(国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科 医員)、濱 郁子(国立成育医療研究センター周産期センター 新生児科 医員)、藤村 匠(慶應義塾大学 小児外科 助教)、加藤源俊(慶應義塾大学 小児外科 助教)、岸上 真(神奈川県立こども医療センター 新生児科 医員)、田中水緒(神奈川県立こども医療センター 病理診断科 医長)、田中靖彦(静岡県立こども病院 新生児科 科長)、福本弘二(静岡県立こども病院 小児外科 医長)、近藤大貴(名古屋大学医学部附属病

図 2



院 周産母子センター 病院助教)、服部哲夫(名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 医員)、鈴木俊彦(名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 医員)、横田一樹(名古屋大学医学部附属病院 小児外科)、牧田 智(名古屋大学医学部附属病院 小児外科)、深尾敏幸(岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 教授)、藤野裕士(大阪大学大学院 麻酔科 教授)、田附裕子(大阪大学大学院 小児成育外科 准教授)、金川武司(大阪大学大学院 産婦人科 講師)、遠藤誠之(大阪大学大学院 産婦人科 講師)、荒堀仁美(大阪大学大学院 小児科 助教)、田中智彦(大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科 診療主任)、横井暁子(兵庫県立こども病院 小児外科 科長)、阪 龍太(兵庫医科大学 小児外科 病院助手)、江角元史郎(九州大学病院 小児外科 助教)、山崎智子(九州大学病院 小児外科 医局事務)、丸山陽子(大阪大学大学院 小児成育外科 事務補佐員)、浜崎真希(大阪大学大学院 小児成育外科 事務補佐員)、田中康博(国立国際医療研究センター臨床研究センター 医療情報解析研究部 データセンター長)、山原有子(国立国際医療研究センター臨床研究センター 医療情報解析研究部 データマネージャー)、館尾真理子(国立国際医療研究センター臨床研究センター 医療情報解析研究部 データマネージャー)、田中紀子(国立国際医療研究センター臨床研究センター 医療情報解析研究部 生物統計顧問)、松浦啓子(大阪府立母子保健総合医療センター 臨床研究支援室 経理事務)

## 2. 研究方法

調査研究において、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、頸部・胸部リン

パ管腫・リンパ管腫症の3疾患については、先行研究として多施設共同研究あるいは全国調査研究として実施した際のデータベースを用いた。

先天性横隔膜ヘルニアでは、平成23年度に国内の主要な小児外科・周産期センター159施設に対して一次調査を行ったうえで72施設に対して症例調査票を用いた二次調査を行い、過去5年間の後方視的観察研究を実施して614例の基礎的データベースを構築した。さらにこのうち主要9施設で生存退院した182例について、多施設共同研究として術後6年目までの長期フォローアップ調査を実施した。本研究ではこのデータ解析結果を診療ガイドライン作成に利用した。

先天性嚢胞性肺疾患については、平成24-25年度に日本小児呼吸器外科研究会との連携のもとに59施設を対象とした874例の一次調査と、そのうち拠点的な10施設で治療された428例に対する二次調査によって、後方視的観察研究として診療録に基づく詳細なデータベースを構築した。調査の対象とした症例は過去21年間の症例とした。本研究ではこのデータベースを利用したデータ解析を行うとともに、この解析結果を診療ガイドライン作成に利用した。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、平成22年-25年度にWebベースのデータセンターである「リンパ管疾患情報ステーション」を設立し、多施設共同の後方視的観察研究として診療録に基づく1465例のデータベースを構築した。このうち約840例(57%)が頸部・胸部に局在する本研究の対象疾患であることが明らかとなった。本研究ではこのデータ解析結果

を診療ガイドライン作成に利用した。

気道狭窄については、今回新たに調査研究を実施した。調査研究の研究実施計画は、気道狭窄を咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管狭窄、気管・気管支軟化症の 4 疾患に細分化し、各疾患の調査研究責任者を中心に策定した。まず、一次調査を行ったのち、承諾が得られた施設に対して詳細な二次調査を実施した。調査実施施設は連結可能匿名化した上で症例調査票にデータを記入して、JCRAC データセンターに返送した。JCRAC データセンターは、症例調査票の郵送、データ入力、およびデータクリーニングを担当した。

診療ガイドラインの作成については、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の 3 疾患で着手した。先天性横隔膜ヘルニアおよび頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については SCOPE を作成したうえで、ガイドラインに必要なクリニカル・クエスチョンを決定した。先天性嚢胞性肺疾患については、SCOPE の前段階として、疾患の定義、分類試案、重症度分類案、クリニカル・クエスチョン試案を策定した。

## 1) 先天性横隔膜ヘルニアにおける診療ガイドラインの作成

先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの作成は、日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部の Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引きに基づいて作成した。まず、新生児先天性横隔膜ヘルニア診療における重要臨床課題 (C クリニカル・クエスチョン : CQ) を 10 個策定し、各 CQ における科学的根拠を系統的文献検索とメタ解析により解析した。エビデンスの質の評価は

Grading of recommendations assessment, development and evaluation (以下、GRADE) を用いて行い、推奨の強さや推奨文を策定した。

## 2) 先天性嚢胞性肺疾患の実態調査解析

先天性嚢胞性肺疾患症例のうち、過去 21 年間の症例を研究の対象とした。出生前診断例に関しては、過去 11 年間のみを対象とした。平成 24-25 年度に嚢胞性肺疾患治療の拠点施設 10 施設 (慶應義塾大学小児外科、大阪大学小児成育外科、大阪府立母子保健総合医療センター小児外科、兵庫県立こども病院小児外科、自治医科大学小児外科、東京都立小児総合医療センター外科、国立成育医療研究センター外科、東北大学小児外科、九州大学小児外科、鹿児島大学小児外科) に対して調査を実施し、詳細なデータベースを構築した。またこのうち倫理審査の承認が得られた施設からは、切除標本の貸与を受けて、中央病理診断ならびに病理学的検討を行った。

出生後診断例では、プライマリ・アウトカムを手術後 30 日の生存とし、セカンダリ・アウトカムを成長時の肺機能予後、合併症、発がんとした。出生前診断例では、プライマリ・アウトカムを生後 30 日における生存とし、セカンダリ・アウトカムを手術後の合併症、呼吸管理状態とした。また、出生前診断例では、胎児超音波検査において測定された肺病変体積と頭囲の比率を Volume Index (VI) として、2 回の超音波検査の値と生後 30 日における転帰や他の因子との相関を分析した。

以上の結果を出生後診断例、出生前診断例 (周産期・新生児例) に分けて解析した。

## 3) 先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドライ

## ン作成

前記の調査結果を踏まえて、先天性嚢胞性肺疾患に対する診療ガイドライン作成の作業を開始した。今年度には、(1)疾患の定義：旧来の定義を病理学的に見直した新たな定義、(2)新分類試案：発生学的な視点から最新の CPAM (Congenital Pulmonary Airway Malformation) の概念を取り込んだ新しい分類試案、(3)重症度分類案：今年度データ収集を完了した全国調査結果を勘案した重症度分類案、(4)クリニカル・クエスションの策定：Minds 2014 年版のマニュアルに準拠して診療ガイドラインを作成するためのクリニカル・クエスションの洗い出し、などについて取り組んだ。

## 4) 気道狭窄に関する全国実態調査

一次調査では国内の小児呼吸器疾患治療施設に対し、わが国における小児気道狭窄疾患の全症例数と外科治療が実施された症例数、予後に関する調査を行った。また二次調査では一次調査で同意の得られた施設に対して、症例調査票を用いた最近 5 年間の後方視的観察研究を行った。対象は 2009 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までの間に内視鏡で診断された 16 歳未満の小児気道狭窄症とし、気道狭窄による呼吸困難の症状を認め、気管内挿管、気管切開、鼻咽頭エアウェイ等の管理を要し、1 ヶ月以上の人工呼吸管理や酸素療法を受けた症例とした。通常の手術で軽快する疾患や、神経性疾患による中枢性呼吸障害、腫瘍性疾患は対象から除外した。

プライマリ・アウトカムは各疾患における発生頻度と治療後の予後とした。セカンダリ・アウトカムは疾患分類、診断方法、重症度、外科治療の有効性、根治的手術施

行の割合、機能的予後、神経学的予後、再発率、合併症の発生率とした。予後因子として出生前診断の有無、合併奇形、合併する染色体異常、出生後の早期の各種データ（在胎週数、出生時体重、Apgar スコア、画像診断）を検討した。

## 5) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における診療ガイドラインの作成

分担研究者を中心としてガイドライン作成チームを編成して SCOPE を作成し、クリニカル・クエスションを策定した。また、ガイドライン作成作業におけるクリニカル・クエスションに対して文献では解決できない問題の回答を求めることを目的として、既に稼働している「リンパ管疾患情報ステーション」の研究者向けページを利用して Web 登録システムによる症例調査研究を行うこととした。調査対象は日本小児外科学会会員施設とし、登録医の認証を行った上でログイン可能とするシステムを用いて、頸部・胸部のリンパ管腫、リンパ管腫症患者につき連結可能匿名化して実施することとした。

## (倫理面への配慮)

本研究は、分担研究者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得た上で実施した。

### 【倫理審査委員会等の承認年月日】

疾患別にそれぞれ独立した臨床研究として行っているため、倫理委員会承認月日は異なる。

先天性横隔膜ヘルニア：平成 23 年 5 月 12 日 承認番号 11017 (大阪大学医学部附属病院)

先天性嚢胞性肺疾患：平成 24 年 12 月 14 日 承認番号 12263 (大阪大学医学部附

属病院) 平成 25 年 1 月 28 日 承認番号 20120419 (慶應義塾大学)

気道狭窄:平成 26 年 6 月 20 日 承認番号 26-12 (兵庫県立こども病院)

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症:平成 23 年 6 月 24 日 承認番号 491 (国立成育医療研究センター) 承認番号 20120437 (慶應義塾大学医学部)

研究対象者のプライバシー確保のために、気道狭窄に対する実態調査では、研究対象者の氏名、イニシアル、診療録 ID 等は症例調査票 (CRF) に記載しないようにした。CRF に含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究上必要な性別と生年月日に限った。各施設において連結可能匿名化を行った上で JCRAC データセンターに CRF を送付するため、本研究者は個々の調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。また、研究用の識別番号と対象者の診療情報とを連結可能にするための対応表は、各調査施設内で外部に漏れないように厳重に保管した。

本研究は介入を行わない観察研究であり、個々の研究対象者の治療経過の詳細を公表することは行わないが、研究内容についての情報公開はホームページ等を通じて行った。また、本研究の内容、個人情報に関する研究対象者および保護者からの依頼・苦情・問い合わせ等への初期対応は、各調査施設の責任医師が行うこと、研究対象者および保護者は拒否権を有することなどを、研究代表者がもつホームページに掲載した。

本研究は介入的臨床試験には該当せず、後ろ向き観察研究であるため、研究対象者に医学的不利益は生じないと考えられる。

従って補償については発生しない。またデータ処理の段階から個人が特定されないようにプライバシーが確保されているため、社会的不利益も生じない。

また、本研究における全国調査は、いずれも後方視的コホート観察研究 (疫学研究) であるため、臨床研究の登録は行わなかった。

## C . 研究結果

### 1) 先天性横隔膜ヘルニアにおける診療ガイドラインの作成

CQ の内訳は、蘇生、呼吸管理、一酸化窒素吸入療法、サーファクタント投与、ステロイド投与、肺血管拡張剤投与、膜型人工肺導入、手術時期、内視鏡外科手術、長期予後についてとした。網羅的系統的検索により、のべ 2113 件の文献を得て、448 件の本文を批判的吟味し、最終的に質の高い科学的根拠といえる 89 件を採用した。GRADE による文献の批判的吟味を行い、最終的にインフォーマルコンセンサス法により以下の 11 の推奨文を作成した。

CQ 1 : 新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？

推奨文 : 呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら、呼吸・循環状態の重症度に応じて、気管挿管、人工呼吸管理、静脈路確保、薬剤投与、胃管挿入などの治療を速やかに行うことが奨められる。(推奨グレード : 1D)

CQ 2 -1 : 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、Gentle ventilation は有効か？

推奨文 : 新生児 CDH の呼吸管理において、Gentle ventilation は考慮すべき概念である。(推奨グレード : 1D)

CQ 2 -2 : 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、HFV(High frequency ventilation) は有用か？

推奨文：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。(推奨グレード：2D)

CQ 3 : 肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法( iNO )は有効か？

推奨文：肺高血圧のある新生児 CDH に対して iNO は考慮すべき治療法である。(推奨グレード：2D)

CQ 4 : 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、肺サーファクタントは有効か？

推奨文：新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない。ただし、新生児呼吸窮迫症候群などの病態を考慮したうえで投与を検討することは必要である。(推奨グレード：2D)

CQ 5 : 新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？

推奨文：新生児 CDH 全例に対して一律にステロイドの全身投与を行うことは奨められない。ただし、低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては適応を検討することが奨められる。(推奨グレード：D)

CQ 6 : 重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張剤はなにか？

推奨文：重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張剤として推奨できる薬剤はない。(推奨グレード：D)

CQ 7 : 新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？

推奨文：新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないが、可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められる。(推奨グレード：2D)

CQ 8 : 新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？

推奨文：新生児 CDH では、呼吸・循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難である。(推奨グレード：2D)

CQ 9 : 新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？

推奨文：新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない。施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる。(推奨グレード：1D)

CQ10 : 新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？

推奨文：新生児 CDH の長期的な合併症ならびに併存疾患にはヘルニア再発、呼吸器合併症、神経学的合併症、身体発育不全、難聴、胃食道逆流症、腸閉塞、漏斗胸、側弯、胸郭変形などがあり、長期的なフォローアップが奨められる。(推奨グレード：1D)

上記 11 の CQ に対する推奨文に添付すべく、医療関係者用および一般向け用の解説文を作成した。

## 2) 先天性嚢胞性肺疾患の実態調査解析

一次調査の結果、調査対象 59 施設中 37 施設(62.7%)より症例調査票が回収された。全国で同定された先天性嚢胞性肺疾患

症例は合計 874 例で、うち出生前診断例は 375 例、生後診断例は 499 例であった。このうち該当症例数が概ね 40 例を超える 10 施設が high volume center として抽出され、より詳細な二次調査が行われた。

二次調査では、428 例がデータベース化され解析された。428 例中出生前診断症例は 194 例、生後診断例は 234 例であり、出生前診断例と新生児期発症例を含めた周産期診療例は 245 例あった。出生前診断症例の在胎週数は 26～41 週（中央値 38 週）、出生時体重は 818～4300g（中央値 2965g）であった。出生前診断例で最初に胎児画像に異常のみられた時期は 12-42 週（中央値 24 週）であった。179 例中 74 例（41%）で縦隔偏移がみられ、27 例（15%）で胎児水腫徴候がみられた。

1992 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に出生した全 428 例の新生児期管理については、情報のあった 300 例中 83 例（28%）が挿管・人工呼吸管理を受けていた。ECMO は 319 例中 6 例（1.9%）で行われており、319 例中 30 例（9.4%）で NO 吸入療法が行われていた。手術のアプローチは情報のあった 391 例中 371 例（95%）が開胸、20 例（5%）が胸腔鏡で行われていた。手術時の罹患肺葉は左下葉が 147 例と最も多く、次いで右下葉が 121 例、左上葉が 59 例、右上葉が 58 例、右中葉が 23 例であった。術式は一肺葉切除が 292 例と多く、次いで区域切除 32 例、2 肺葉切除 13 例、肺切除 13 例であった。術後遠隔期の合併症については、362 例中 37 例（10%）に認められ、うち 30 例（8%）は胸郭変形であった。387 例で切除肺の施設病理診断が得られたがその内訳は、CCAM 189 例、気管支閉鎖症 65 例、肺葉内分画症 65 例、肺葉外肺分画

症 45 例、気管支原生嚢胞 14 例、肺葉性肺炎 9 例、Bulla 2 例、その他 9 例であった。新生児期に診療対象となった 245 例の生後 30 日における転帰は 165 例が軽快退院、64 例が入院中、7 例が転院、8 例が死亡であった。

初回測定 of Volume Index (VI) についてみると、胎児水腫陰性例の VI は  $0.96 \pm 0.46$  であったのに対し、胎児陽性例の VI は  $2.34 \pm 1.79$  と有意に高かった。生後 30 日での軽快退院例は VI が  $0.98 \pm 0.50$  であったのに対し、死亡例を含む要治療例の VI は  $2.04 \pm 1.71$  と有意に高かった。

### 3) 先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドライン作成

先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドライン策定に向けて、旧来の定義を病理学的に見直した新たな定義を作成した。また、発生学的な視点から最新の CPAM (Congenital Pulmonary Airway Malformation) の概念を取り込んだ新分類試案を作成したうえで、全国調査結果を勘案して重症度分類案を作成した。また診療ガイドラインのためのクリニカル・クエスチョン試案を策定した。

### 4) 気道狭窄に関する全国実態調査

1 次調査の結果、281 施設（72.9%）から回答が得られた。治療を要した症例のあった施設に二次調査を依頼し、97 施設から 825 症例の調査協力の承諾が得られたが、現時点で症例調査票を回収できたのは 624 例であった。うち解析の適格例であった 500 例について検討を行った。500 例の内訳は咽頭狭窄 61 例（12.2%）、喉頭狭窄 224 例（44.8%）、気管・気管支狭窄 82 例（16.4%）、気管・気管支軟化症 143 例（28.6%）

であった。診断時期は乳児期が最も多かったが、喉頭狭窄については抜管困難症が含まれるため診断が遅れる傾向にあった。出生前診断例は30例(6%)と少なかった。すべての疾患群で半数以上に合併奇形を伴っており、いずれの疾患群でも半数以上の症例に体重増加不良や精神発達障害を伴っていた。在宅医療に移行した症例を検討すると、気管・気管支狭窄を除く3疾患では半数以上の症例に気管切開による気道確保が行われていた。しかし、在宅人工呼吸や在宅酸素の使用頻度は低く、気道狭窄症例では気道確保が適切になされれば肺機能自体は良好であることが明らかとなった。

#### 5) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における診療ガイドラインの作成

診療ガイドライン作成のために、以下の5つのクリニカル・クエスチョンを選定した。

Q01：縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療法は何か？

Q02：頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？

Q03：舌のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して外科的切除は有効か？

Q04：新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か？

Q05：難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対して有効な治療法は何か？

また、以下の4点については、今後調査研究を追加して解明することとした。

1 頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応

2 乳び胸水に対する外科的治療の現状

3 リンパ管腫症・ゴーハム病の実際

4 縦隔内リンパ管腫における治療の必要性

小児慢性特定疾患における「リンパ管腫・リンパ管腫症の診断基準」を以下のとおり定めた。

「リンパ管腫・リンパ管腫症とは、「1～複数のリンパ嚢胞もしくは拡張したリンパ管が病変内に集簇性(しゅうぞくせい)もしくは散在性に存在する腫瘍性病変<sup>註1</sup>であり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。」

A, 嚢胞内にリンパ液を含む<sup>註2</sup>。(生化学的診断)

B, 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。(病理診断)

C, 他の疾患が除外される。(画像診断)

部位：病変は頭頸部・縦隔・腋窩等に多いが全身どこにでも発生しうる。

(註1)：リンパ管腫症はリンパ管腫様病変が広範に存在し明らかな腫瘍を形成しないこともある。乳糜胸、乳糜心嚢液、乳糜腹水、骨融解(ゴーハム病)などを呈することもある。

(註2)：病変よりリンパ液の漏出を認める場合も含む 病理組織検査を必須とする。ただし、実施が困難な場合、単純エックス線写真、CT、MRIの所見を総合して診断する。

#### D. 考察

本研究によって、わが国で初めて先天性横隔膜ヘルニアに対する診療ガイドラインが作成された。先行研究によれば新生児横隔膜ヘルニアのわが国における発症頻度は年間200例前後と推定されている。こ

のよう希少疾患では、どうしても1施設あたりの治療経験数が少なくなる傾向があり、そのため治療法の標準化が難しく、施設間での治療法や治療成績に差異が生じる可能性がある。わが国の本症の治療成績は、症例の集約化が進んだ欧米に比較して勝るとも劣らないほど良好であるが、今後治療の標準化が進めばさらにいっそう治療成績の向上が期待できる。その意味からも、今回希少疾患である先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインが作成されたことは大変意義深いと考えられる。

一方、このような希少疾患に対する診療ガイドラインを作成すること自体の困難さも実感された。われわれは「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に基づいて診療ガイドラインを作成したが、この過程ではエビデンス総体を評価することが非常に大切なプロセスの一つとされている。しかし希少疾患においては、元来エビデンスレベルの高い研究が行われている場合が少なく、文献検索を行っても適切な文献が見当たらない場合もある。実際に先天性横隔膜ヘルニアに関する11のCQに対して、蘇生と長期予後に関するものは、レビューによって作成せざるを得ず、ステロイド投与と肺血管拡張剤投与に関するものは、高いエビデンスレベルの文献が存在しなかった。かかる希少疾患における系統的文献検索やメタアナリシスで重要なポイントは、科学的根拠の質のみでなく、研究デザインや内容を批判的に吟味する必要がある。われわれはGRADEを用いてエビデンスの質の評価を行い、推奨の強さや推奨文を策定した。また、推奨度の決定法としてインフォーマルコンセンサス法を採用した。さらに、患者・家族の嗜好を取り

入れ、広く一般の医師の意見を受け入れることを重視し、作成したガイドライン草案をホームページで医療者並びに一般向けに公開してパブリックコメントを受け付けた。これらの手法の経験は、今後、同様の希少疾患である先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインを作成する際にも参考になるものと考えられた。

先天性嚢胞性肺疾患については、データベースの解析による実態調査結果を踏まえ、診療ガイドラインの作成に着手した。428例の実態調査から、出生前診断率や新生児期に人工呼吸管理・NO吸入療法・ECMOなどの重症管理を要した症例の割合が明らかとなった。これらの実態に基づき、重症度を重篤な呼吸器症状があり速やかな治療を要する重症群、呼吸器症状は中等以下であるものの感染や病変の増大による急激な症状の増悪の可能性があり早期に手術を要する中等症群、無症状で待期的に手術を予定することが可能な軽症群の3群に分類した。

疾患定義については近年のCCAMの概念の変化を考慮した。腺腫様組織が肺発生の停止を示唆するものとしてStocker自身がCPAM (Congenital Pulmonary Airway Malformation) という新しい概念を提唱しており、次第にこの概念が広く定着しつつある。そこで今回の疾患定義においては、嚢胞腔による定義に加えて組織的に肺発生の停止が示唆されるものを全てこの範疇に含める基本姿勢を採用した。

先天性嚢胞性肺疾患分類試案については、上述の疾患定義の基本姿勢に基づいて策定した。すなわち疾患の発生学的背景を軸に、CPAMのように気道の発生の異

常が背景と考えられるもの、肺分画症のように副肺芽からの発生を背景とするもの、前腸の発生異常を背景とするものに分け、さらに気管支閉鎖症を先天性嚢胞性肺疾患に包含した方がより現実的との判断から、独立した範疇として加えた。

以上の疾患定義（診断基準）重症度分類案、疾患分類試案を定めた上で、診療ガイドライン作成のために必要なSCOPEを作成すべく、10のクリニカル・クエスチョン素案を作成した。今後さらに推敲や検討を行って、SCOPEの完成とPICO形式でキーワードを設定し、システムティック・レビュー作業へ移行する予定である。

気道狭窄については、咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄、気管・気管支軟化症に分類したうえで、本邦で初めて大規模な実態調査が実施された。その結果、外科的治療を要する気道狭窄の重症例は、5年間で800例以上あることが判明した。多くは先天性であるが、喉頭狭窄では低出生体重児に対する気管挿管管理の合併症として後天性要因が関与することが明らかとなった。診断には内視鏡検査が有効であるが、近年の画像診断技術の進歩により、CTによる診断も重要度を増していると思われた。

適切に診断され、初期治療として気道確保された小児気道狭窄症例の生命予後は不良ではないものの、根治的な治療法の確立には至っておらず、長期間の治療を要する症例が多いことが明らかとなった。今後、気道狭窄患者のQOLの改善のためには、適切な外科治療の開発が必要であると考えられた。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、(1)縦隔内で気道狭窄を生じ

ているリンパ管腫、(2)頸部の気道周囲のリンパ管腫に対する硬化療法、(3)舌のリンパ管腫に対する外科的切除、(4)新生児期の乳び胸水に対する積極的な外科的介入、(5)難治性の乳び胸水や呼吸障害を呈するリンパ管腫症に対する治療法の5点に絞ってクリニカル・クエスチョンが策定された。今後2年間をかけてこれらのクリニカル・クエスチョンに答えるべく診療ガイドラインを完成するとともに、文献的に解決できない問題点として挙げられた、(1)頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応、(2)乳び胸水に対する外科的治療、(3)リンパ管腫症の実態、(4)縦隔内リンパ管腫における治療についての問題は、Web調査ページを利用して追加的な調査研究を行う予定としている。

## E . 結論

希少疾患である先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインが作成された。この経験は、今後同様の希少疾患である先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインを作成する際にも参考になるものと思われた。

先天性嚢胞性肺疾患ではデータベースの解析による実態調査結果を踏まえ、診療ガイドラインの作成に着手した。疾患定義（診断基準）重症度分類案、疾患分類試案を新たに定め、10項目のクリニカル・クエスチョン素案が作成された。

気道狭窄では本邦で初めて大規模な実態調査が実施された。その結果、小児気道狭窄の実態が明らかとなり、今後診療ガイドライン作成に有用な情報が蓄積された。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では、解決すべき臨床重要課題が明らかとなった。これらの課題を解決するため、今後5つのクリニカル・クエスチョンに対する文献的検索や評価に加え、Web調査による調査研究を行う予定である。

## F . 健康危険情報

総括研究報告書・各分担研究報告書を含めて、該当する健康危険情報は無い。

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, Takahashi S, Taguchi T. The lung to thorax transverse area ratio has a linear correlation with the observed to expected lung area to head circumference ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg* 49(8): 1191-1196, 2014
- 2) Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T. Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. *Eur J Pediatr Surg* 24(1): 31-38, 2014
- 3) Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino Y, Hayakawa M, Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Taguchi T, Minakami H. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia with indication for Fontan procedure. *Pediatr Int* 56(4): 553-558, 2014
- 4) Terui K, Taguchi T, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Yoshida H, Usui N, The Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Pediatr Surg Int* 30(11): 1129-1134, 2014
- 5) Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T. Risk factors for the recurrence of the congenital diaphragmatic hernia -Report from the long-term follow-up study of Japanese CDH Study Group. *Eur J Pediatr Surg* E-pub DOI: 10.1055/s-0034-1395486 2014
- 6) Inamura N, Kubota A, Ishii R, Ishii Y, Kawazu Y, Hamamichi Y, Yoneda A, Kawahara H, Okuyama H, Kayatani F. Efficacy of circulatory management of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: outcome of proposed strategy. *Pediatr Surg Int* 30(9) :889-894, 2014
- 7) Shibuya S, Ogasawara Y, Izumi H, Kantake M, Obinata K, Yoshida K, Lane GJ, Yamataka A, Okazaki T. A case of congenital diaphragmatic hernia with intradiaphragmatic pulmonary sequestration: case report and literature review. *Pediatr Surg Int* 30(9): 961-963, 2014
- 8) Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Higuchi K, Wakao J, Kimura K, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T. Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital

- diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 49: 1749-1752, 2014
- 9) Yokota K, Uchida H, Kaneko K, Ono Y, Murase N, Makita S, Hayakawa M. Surgical complications, especially gastroesophageal reflux disease, intestinal adhesion obstruction, and diaphragmatic hernia recurrence, are major sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int 30(9) 895-899, 2014
- 10) Ono S, Maeda K, Baba K, Usui Y, Tsuji Y, Kawahara I, Fukuta A, Sekine S. Balloon tracheoplasty as initial treatment for neonates with symptomatic congenital tracheal stenosis. Pediatr Surg Int 30(9): 957-960, 2014
- 11) Hasegawa T, Oshima Y, Hisamatsu C, Matsuhisa H, Maruo A, Yokoi A, Bitoh Y, Nishijima E, Okita Y. Innominate artery compression of the trachea in patients with neurological or neuromuscular disorders. Eur J Cardiothorac Surg 45(2):305-311, 2014
- 12) Watanabe T, Shimizu T, Takahashi M, Sato K, Ohno M, Fuchimoto Y, Maekawa T, Arai K, Mizutani K, Morimoto N, Kanamori Y. Cricopharyngeal achalasia treated with myectomy and post-operative high-resolution manometry. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 78(7):1182-1185, 2014
- 13) Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T. CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 112(2):154-159, 2014
- 14) 臼井規朗, 金森 豊. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略
- 座長のまとめ— 日本周産期・新生児医学会雑誌 50(1): 81, 2014
- 15) 臼井規朗. 横隔膜ヘルニア. 小児栄養消化器肝臓病学 診断と治療社 (東京): pp378-381, 2014
- 16) 臼井規朗. 先天性横隔膜ヘルニア. 小児外科診療ハンドブック 実地診療に役立つ周術期管理と手術のポイント. 福澤正洋・監、窪田昭男、中村哲郎、臼井規朗・編医薬ジャーナル社 . 大阪市: pp180-189, 2014
- 17) 臼井規朗. 先天性嚢胞性肺疾患. 小児外科診療ハンドブック 実地診療に役立つ周術期管理と手術のポイント. 福澤正洋・監、窪田昭男、中村哲郎、臼井規朗・編医薬ジャーナル社 . 大阪市: pp164-171, 2014
- 18) 当科における先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例に対する治療. 照井慶太、中田光政、吉田英生. 日周産期・新生児医学会誌 50(1):84-86, 2014
- 19) 前田貢作、小野 滋、馬場勝尚. 喉頭・気管軟化症の手術適応とタイミング. 小児外科 46(8): 788-792, 2014
- 20) 笹村佳美、前田貢作、市村恵一. 小児気管切開患者における気管孔閉鎖への対応. 小児耳鼻咽喉科 35(1): 51-56, 2014
- 21) 藤野明浩、高橋信博、石濱秀雄、藤村匠、加藤源俊、富田紘史、淵本康史、星野 健、黒田達夫. 気管周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除. 小児外科 46(2): 105-110, 2014
- 22) 藤野明浩、森定 徹、梅澤昭弘、黒田達夫. ヒトリンパ管腫モデル動物の作成. 小児外科 46(6): 635-638, 2014
- 23) 藤野明浩、上野 滋、岩中 督、木下義晶、小関道夫、森川康英、黒田達夫. リンパ管腫. 小児外科 46(11): 1181-1186, 2014

## 2. 学会発表

- 1) The Japanese CDH Study Group, Terui K, Goishi K, Hayakawa M, Taguchi T, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Yoshida H, Usui N. Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in infants with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. 15<sup>th</sup> European Paediatric Surgeons Association, 2014 (Dublin, Ireland)
- 2) The Japanese CDH Study Group, Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T. Risk factors for the recurrence of the congenital diaphragmatic hernia - report from the long-term follow-up study of the Japanese CDH Study Group- 15<sup>th</sup> European Paediatric Surgeons Association, 2014 (Dublin, Ireland)
- 3) Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, Fuchimoto Y, Hirobe S, Tazuke Y, Watanabe T, Usui N. Clinical and pathological features of congenital cystic lung diseases: A nationwide multicentric study in Japan. Pacific Association of Pediatric Surgeons 2014 annual meeting 2014. 5 (Banf, Canada)
- 4) 臼井規朗、中畠賢吾、銭谷昌弘、大割貢、梅田 聡、山道 拓、奈良啓悟、上野豪久、上原秀一郎、大植孝治。当科における先天性嚢胞性肺疾患の発症頻度および重症度の変化に関する検討。第51回日本小児外科学会。大阪市、2014、5.7-5.9
- 5) 臼井規朗、中畠賢吾、銭谷昌弘、大割貢、梅田 聡、山道 拓、奈良啓悟、上野豪久、上原秀一郎、大植孝治、松岡健太郎。先天性嚢胞性肺疾患における胎児超音波検査所見の再検討。第50回日本小児放射線学会。神戸市 2014.6.27-28
- 6) 臼井規朗、中畠賢吾、銭谷昌弘、梅田聡、山道 拓、奈良啓悟、田附裕子、曹 英樹、松岡健太郎。新しい疾患概念に基づいた先天性肺気道奇形 (CPAM) と気管支閉鎖 (BA) における臨床像の特徴について。第25回日本小児呼吸器外科研究会 千代田区 2014.10.25
- 7) 田附裕子、臼井規朗、曹 英樹、山中宏晃、野村元成、野口侑記、児玉 匡、福澤正洋。CCAM治療後の進行性漏斗胸に対するNuss手術の経験:CCAM28例の後方視的検討より。第25回日本小児呼吸器外科研究会 千代田区 2014.10.25
- 8) 照井慶太、永田公二、臼井規朗、金森豊、早川昌弘、奥山宏臣、稲村昇、五石圭司、増本幸二、漆原直人、川滝元良、木村 修、横井暁子、田附裕子、吉田英生、田口智章。先天性横隔膜ヘルニアにおける診療ガイドライン作成の意義と方法。第51回日本小児外科学会学術集会。大阪市 2014.5.8
- 9) 永田公二、和田桃子、中 剛、江角元史郎、田口智章。胸腔羊水腔シャントを施行された複数肺葉におよぶ先天性嚢胞性腺腫様奇形 (CCAM/CPAM) に対して中葉+下葉区域切除を施行した1例。第25回小児呼吸器外科研究会 東京都 2014.10.24

## H. 知的財産の出願・登録状況

なし

資料 1-1

平成 26 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）

## 平成 26 年度 小児呼吸器研究班 第 1 回全体班会議議事録

日 時：平成 26 年 4 月 29 日（火・祝）14:00～16:00

場 所：大阪大学東京田町オフィス

（東工大キャンパスイノベーションセンター6階 601 号室）

出席者（29 名）：稲村先生、岩中先生、上野先生、臼井、漆原先生、岡崎先生、奥山先生、小関先生、金森先生、黒田先生、五石先生、田口先生、田中(水)先生、田中(康)先生（JCRAC）、照井先生、豊島先生、永田先生、二藤先生、野澤先生、早川先生、藤野先生、淵本先生、古川先生、前田先生、増本先生、松岡先生、丸山（事務局）、守本先生、山原先生（JCRAC）、（以上、五十音順）

### 1) 研究代表者からのご挨拶：

- 研究代表者の臼井より、『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班』が、直接経費 2,000 万円/年の研究として承認されたことが報告された。
- 当研究班の最終的な目標は各疾患の診療ガイドラインの作成にあること、しかしながら、当面 1 年間の研究期間とする採択であり、2 年目以降に継続されるかどうかは、今年度の研究成果の評価のうえで決定される予定であることが説明された。

### 2) 研究班員自己紹介：

- 出席していただいた研究分担者・研究協力者の皆さまに自己紹介して頂いた。

### 3) 研究スケジュールについて：

- 資料 3（別紙）に沿って、1 年間の研究スケジュールが説明された。今後は疾患グループ毎に分科会として活動していただき、研究班全体のスケジュールとしては、12 月または 1 月初旬に第二回の全体班会議を開催する予定であることが説明された。
- 12 月初旬に厚労省に提出予定の「研究成果報告書」作成までに、各疾患グループが目標とする成果を達成して頂きたいこと、分担研究報告書原稿の提出期限を 2015 年 1 月末とすることが説明された。

### 4) 予算配分の概要について：

- 資料 4（別紙）に沿って、疾患別のグループの予算配分の根拠が説明され、予算案が承認された。
- 診療ガイドラインを作成する際には、会議参加者が多いため旅費がかかる可能性があるが、全体事務局から旅費の補助が可能かどうかの質問があった。研究代表者より、予備費を 50 万円確保しているので、余剰が出る見込みが付けば補助できる可能性があるが、全体の予算は厳しいので、会議開催はできるだけ学会等の機会を利用するなどして経費節減に努めていただきたい旨の説明があった。

資料 1-1

### 5) 各疾患グループからの研究計画の説明：

1. 先天性横隔膜ヘルニア
    - 永田先生より、配布資料に沿って、先天性横隔膜ヘルニアグループの現在までの進捗状況と今後の活動予定が報告された。
    - 横隔膜ヘルニアに関する全般検索では、49 の Systematic review と 35 の RCT の文献があったためこれを中心に検討すること、Clinical question については、現在 17 まで絞られているが、出生前診断に関するものは産科医側の意見もあって設定しにくいため、当面 13 の Clinical question に関するガイドライン作成を予定していることが説明された。
    - 豊島先生より、希少疾患におけるガイドラインのあり方についてご意見をいただいた。
  2. 先天性嚢胞性肺疾患
    - 黒田先生より、配布資料にそって、先天性嚢胞性肺疾患グループの進捗状況と今年度の活動予定が報告された。
    - 今年度は、夏までにデータベース構築を完了するとともに、1 年かけて病理学的検討・画像的検討結果をデータベースに追加する予定であること、夏以降スコープの作成と Clinical question の策定を行う予定であることが説明された。
  3. 気道狭窄
    - 前田先生より、配布された研究計画書に沿って、「気道狭窄」疾患に関する実態調査を 1 年かけて行う予定であることが報告された。
  4. 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症
    - 藤野先生より、リンパ管腫・リンパ管腫症に関する厚労科研のこれまでの進捗状況が報告された。
    - リンパ管腫・リンパ管腫症は、厚労科研の 4 つの研究班にそれぞれ属しながら研究しているが、当研究班に関しては特に頸部（気道）や胸部の症状に焦点を絞ってガイドライン作成を行う予定であり、現在 Clinical question を設定中であることが報告された。
- 6) その他：
- 諸般の事情により、今年度中に研究代表者の施設異動に伴って研究事務局が移動する可能性があることが説明された。
  - 1 月末の時点で、各疾患グループから最低 1 編ずつ研究分担報告書と、各分科会における会議の議事録を提出していただきたい旨が説明された。
- 7) 次会の会議日程について：
- 本年 12 月または来年 1 月に第二回全体会議を予定していること、次回会議の日程調整については、後日メールにて行う予定であるが説明された。

以上 （文責：白井規朗）

## 平成 26 年度 小児呼吸器研究班 第 2 回全体班会議議事録

日 時：平成 26 年 12 月 21 日（日）13:00～16:00

場 所：八重洲ホール 301 号室

出席者（32 名）：伊藤先生、稲村先生、上野先生、臼井、岡崎先生、奥山先生、小関先生、金森先生、黒田先生、肥沼先生、田口先生、田中先生、館尾先生（JCRAC）、出家先生、照井先生、豊島先生、永田先生、西島先生、二藤先生、野坂先生、野澤先生、浜崎（事務局）、早川先生、福本先生、藤野先生、淵本先生、前田先生、増本先生、松岡先生、守本先生、山原先生（JCRAC）、矢本先生（以上、五十音順）

### 1）研究代表者からのご挨拶：

- 研究代表者より、『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班』の研究成果の進捗をご報告いただく会議を開催させていただくことの説明があり、参加していただいた研究分担者の先生方の簡単な自己紹介があった。

### 2）進捗状況申告書・研究成果申告書について：

- 各疾患グループからいただいた進捗状況をまとめて、進捗状況申告書として国立保健医療科学院に 9 月に提出したこと、同様に 12 月までの研究成果をまとめて、成果物のコピーとともに研究成果申告書として 12 月末に国立保健医療科学院に提出予定であることが説明された。
- 来年度に新規申請した際に、研究成果申告書の評価を加味して研究の継続が認められるかどうか決まることが説明された。

### 3）各グループからの進捗状況説明

#### 1) 先天性横隔膜ヘルニア

- 九州大学小児外科の永田公二先生から、先天性横隔膜ヘルニアグループの研究の進捗状況と診療ガイドライン作成の進捗状況に関する全般的な説明があった。
- 千葉大学小児外科の照井慶太先生から、先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインに関して SCOPE とともに、10 個の各 CQ についての推奨文に関する具体的な説明があった。

#### 2) 先天性嚢胞性肺疾患

- 慶應大学の黒田達夫先生から、一次調査結果、二次調査結果の解析結果、先天性嚢胞性肺疾患の分類試案、診断基準（案）、重症度分類（案）、診療ガイドラインの CQ（案）に関する説明があった。
- 神奈川こども病院病理診断科の田中水緒先生より、病理からみた先天性嚢胞性肺疾患の分類試案については、別途作成中である旨のご説明があった。

#### 3) 気道狭窄

- 兵庫こども病院小児外科の前田貢作先生より、気道狭窄に関する全国実態調査（一次調査、二次調査）に関する結果説明があった。現時点までに 387 例の詳細が調査され、

最終的には 825 例の調査が予定されていることが報告された。

- 診断の手引きでは、内視鏡を用いた診断があること、一定の呼吸器症状を伴うこと、2 ヶ月上の人工呼吸管理や気管切開、酸素投与などの治療を継続していることを条件にしていることが説明された。
- 小児慢性特定疾患の対象となる患児を対象にした実態調査を行ったので、咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管狭窄、気管軟化症の比率などが実際の罹患患者数と合わないのではないかという意見が出された。

#### 4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症

- 慶應大学小児外科の藤野明浩先生より、リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインの進捗状況についての説明があった。腹部(田口班)では4つのCQがあり、頸部・胸部では、5つのCQに絞られていることが説明された。
- システマティックレビューについては、同時並行している三村班ではすでに進行中であるが、頸部・胸部に関しては近々5つのCQに対するシステマティックレビューが開始予定であることが説明された。
- 今後、「頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応」、「乳び胸水に対する外科治療」、「リンパ管腫症・ゴーハム病の実態」、「縦隔内リンパ管腫における治療の必要性」について症例調査を行う予定であることが説明された。

#### 4) 分担研究報告書について

- 4つの各疾患について、一編ずつ疾患責任者または疾患責任者の指定した先生から分担研究報告書を提出(期限は1月末日)していただきたいこと、書式は後ほどメールでお送りすることが説明された。

#### 5) 来年度新規申請(課題継続)について

- 1月20日を期限として、難治性疾患政策研究事業の新規申請を提出する予定であること、(2)領域別基盤研究分野の応募に対して1,500万円規模、2年間の予定で提出することが説明され、了承された。

#### 6) その他

- 総括・分担報告書の作成時に必要になるため、海外出張の日程等の修正を今後お願いする予定であることが説明された。
- 研究代表者より、収支報告書を3月15日までに提出して欲しいこと、もし経費を使い終わっておられれば、期限を待たずにできるだけ早く収支報告書を提出して欲しい旨の依頼があった。

以上 (文責：白井規朗)