

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

小児重症気道狭窄に関する全国実態調査

研究分担者	前田 貢作	神戸大学大学院医学研究科小児外科学分野 客員教授
	肥沼 悟郎	慶応義塾大学医学部小児科 助教
	守本 倫子	国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科 医長
	西島 栄治	愛仁会高槻病院小児外科 部長
	二藤 隆春	東京大学医学部耳鼻咽喉科 講師

研究要旨

小児の重症気道狭窄に対して、本邦では初めての实態調査を実施し、その結果から科学的根拠を集積・分析した。小児の気道狭窄は咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄、気管・気管支軟化症に大きく分類されること、外科治療を要する重症例の発生頻度は5年間で800例以上である事が初めて解明された。ほとんどが先天性と考えられるが、喉頭狭窄に関しては低出生体重児に対する気管挿管管理の合併症としての後天性の要因も大きいことが判明した。

診断には内視鏡検査が有効であるが、近年の進歩によりCT画像による診断も重要であることがわかった。

適切に診断され、初期治療として気道確保された症例の予後は決して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判明した。

今後、適切な外科治療の開発により、患児の予後改善の可能性が示唆された。また、今回の検討より、診療ガイドラインの作成をすすめ、医療政策や社会保障制度の充実に資したいと考えている。

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、気道狭窄、などが含まれ、いずれ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る。新生児・乳児期に死亡する最重症例のみならず、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、長期間に気管切開や在宅人工呼吸、経管栄養管理などを要する様々な後遺症を伴うことも稀ではない。かかる疾患のうちでも、気道狭窄は症例数が少なく、疾患の自然歴、重症度別の予後や外科治療の有効性などに関する本邦での多数例での検討は存在しないため、それらの精確な実態は不明である。

本研究の目的は、気道狭窄に対して、小児慢性特定疾患の指定にあわせた診断の手引き、および疾患概説を作成し、それに基づいて実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析すること。その結果より作成した診断基準(診断の手引き)や重症度分類の整合性を検証すること。主たる学会・研究会との連携の下に診療ガイドラインを作成し、難病の指定等を通じて医療政策や社会保障制度の充実に資することである。

【研究概要】

1.1 研究名

気道狭窄に関する全国実態調査

1.2 研究責任者

前田貢作 (神戸大学大学院 小児外科学分野/兵庫県立こども病院)

1.3 研究組織

研究分担者：

肥沼悟郎 慶應義塾大学医学部 小児科
守本倫子 国立成育医療研究センター
耳鼻咽喉科

西島栄治 愛仁会高槻病院 小児外科

二藤隆春 東京大学医学部 耳鼻咽喉科

1.4 試験デザイン

多施設共同調査研究、後ろ向き、コホート研究

1.5 対象

小児気道狭窄症例について、日本における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国内の小児呼吸器疾患治療施設を対象として、下記の患児を調査対象とする。

被験者数の設定：本邦での全数を対象と考える(推定500例)

1.5.1 適格規準 (4疾患共通)

1. 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小児気道狭窄症とする。
2. 気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある。
3. 気管内挿管の管理、気管切開、鼻咽頭エアウェイ等の管理を要する。
4. 1ヶ月以上の人工呼吸管理や酸素療法を受けた事がある。
5. 診断時に16歳未満である。

1.5.2 除外規準 (4疾患共通)

1. 通常の手術で軽快する疾患
* 扁頭摘出など術後1週間程度で完治する疾患。
2. 神経性疾患による中枢性呼吸障害。
3. 腫瘍性疾患

1.6 評価項目 プライマリ・エンドポイント：各疾患の本邦における発生頻度と治療予後について実態をあきらかにする。

セカンダリ・アウトカム：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、再発の割合、他の合併症の発生の割合を検証する。

予後因子：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、画像診断など）。

1.7 研究期間

倫理委員会承認から 2015 年 3 月まで

B . 研究方法

1 . 一次調査：

小児気道狭窄について、日本における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国内の小児呼吸器疾患治療施設を対象として実施する。（資料 4-1）

2 . 二次調査：（資料 4-2）

一次調査で同意の得られた施設を

対象に、二次調査票（資料 4-3）を用いた最近 5 年間の後方視的観察研究を行う。

3 . 気道狭窄の疾患分類（咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管気管支狭窄、気管気管支軟化症）気道狭窄に対する治療（気管切開、拡張術、形成術等）の実施状況による生命予後、治療後の呼吸状態について検討する。

4 . 観察研究の結果から小児気道狭窄の発生頻度、種類の実態の解析、軌道狭窄治療の適応基準の作成、小児気道狭窄症の診断・治療ガイドラインの作成に焦点を当てて、重症度別治療指針を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、各施設の倫理委員会の承認を得て行われており、倫理面での問題はないものと考えられる。

C . 研究結果

1. 1 次調査結果

1.1 1 次調査有効回答割合（表 1）

表 1

1 次調査対象施設	施設数	有効回答数	(%)
小児外科学会認定施設	98		
教育関連施設	57		
小児慢性特定疾患申請施設	189		
その他	41		
合計	385	281	72.9%

1.2 治療を要した症例数（表2）

表 2

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症	合計
二次調査協力 施設 (97)	81	307	175	262	825
二次調査非協 力施設 (10)	3	31	4	29	67
計 (107)	84	338	179	292	892

2. 2次調査結果

2.1 治療例の集計

- ・全登録例：624 例
- ・全適格例：500 例

3. 背景因子の集計

3.1 患者背景（表3、表4）

表 3

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
性別				
男	34	112	40	85
女	27	112	42	57
発症時期				
先天性	51	87	71	84
後天性	7	82	8	24
不明	3	52	3	32
出生から診断まで（日）	59	214	81	139
中央値	48	147.5	117	138
範囲	0-4546	0-5786	0-5780	2-5838

表 4

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
診断方法 (複数回答あり)				
内視鏡	52	208	64	134
MRI	2	0	2	2
CT	8	45	57	39
X線	13	11	6	3
その他	8	10	4	1
出生前診断				
あり	6	6	3	15
なし	54	214	78	127

3.2 出生時所見 (表5、表6)

表 5

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
在胎週数 (日)	37.5	37.0	37.0	38.0
(範囲)	(22-41)	(23-41)	(24-41)	(23-41)
出生体重 (g)	2313	2350	2400	2425
(範囲)	(482-4300)	(396-4046)	(624-5015)	(494-4438)
Apgar 1分	5.4	5.8	6.0	6.3
Apgar 5分	7.2	7.4	7.6	7.7
挿管の有無				
あり	29	148	45	84
なし	32	70	36	53

表 6

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
合併奇形				
あり	47	109	64	110
なし	12	114	19	30
合併奇形の種類				
消化器系	6	22	19	27
循環器系	18	65	56	80
腎泌尿器系	5	12	8	14
神経系	18	24	7	20
頭蓋顔面奇形	26	32	9	26
染色体異常	15	27	13	43

3.3 症状 (表 7)

表 7

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	59	202	81	135
症状				
呼吸困難	46	173	58	114
頻呼吸・努力呼吸	27	99	44	79
チアノーゼ	18	68	27	67
喘鳴	29	89	42	55
体重増加不良	21	43	14	50
その他	6	6	5	6

3.4 合併する機能異常（表 8）

表 8

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
合併する機能障害				
体重増加不良				
あり	41	108	42	98
なし	18	114	33	41
精神運動発達障害				
あり	47	111	25	101
なし	10	108	48	35
てんかん・痙攣				
あり	17	33	6	25
なし	40	188	73	109

3.5 在宅医療（表9）

表 9

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
在宅医療				
気管切開				
あり	39	155	23	85
なし	19	61	56	53
在宅人工呼吸(HMV)				
あり	13	35	14	62
なし	42	180	60	72
在宅酸素療法(HOT)				
あり	21	48	18	60
なし	34	168	56	73
栄養管理(複数回答あり)				
経口	16	134	50	60
経管栄養	28	54	16	47
胃瘻	15	33	11	35
経静脈栄養	2	0	0	2

3.6 生命予後（表 10、表 11）

表 10

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支狭窄	気管・気管支軟化症
症例数	61	224	82	143
生命予後				
症状の再発				
あり	9	21	10	34
なし	40	148	60	68
不明	8	53	9	35
予後				
軽快	17	65	41	41
治療継続中	33	141	21	70
死亡	8	9	15	22
不明	1	7	5	9
死因				
原疾患による	3	3	5	7
合併症による	1	0	7	8
他疾患による	2	2	5	5
事故	0	0	0	0
不明	2	4	1	5

表 11

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	61	224	82	143
治療後再入院				
あり	30	134	35	69
なし	28	85	45	66
再入院の回数				
5回未満	31	127	58	74
5～9回	5	37	7	16
10回以上	5	14	5	12

D. 考 察

小児の重症気道狭窄に対して、本邦における実態調査を実施して科学的根拠の集積・分析を試みた。これに基づいて、診断基準（診断の手引き）や重症度分類を作成したうえで、診療ガイドラインを作成し、小児慢性特定疾患の指定や難病の指定（資料 4-4）を通じて本症医療政策や社会保障制度の充実に資することを目的として本研究を施行した。

1次調査は小児の重症気道狭窄症の治療を行っていると推測される、日本小児外科学会専門医制度認定施設および教育関連施設に加えて、これまで気管狭窄症に対して小児慢性特定疾患を申請した実績のある施設および小児科・耳鼻咽喉科で小児の呼吸器疾患を主に扱っている施設 385 を抽出して行

った。この結果 281 施設（72.9%）から回答が得られ、治療を要した症例の回答いただいた施設に、さらに二次調査を依頼した。97 施設から 825 症例について調査協力が得られたが、2月末までに結果を回収できたのは 624 例であった。このうち適格例は 500 例で、これらの症例について以下の検討を加えた。

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。性差はいずれの疾患も同等であり、喉頭狭窄を除く 3 疾患では先天性と考えられるものが 8 割を占めていた。喉頭狭窄には、いわゆる抜管困難症の後天性声門下狭窄症が多く含まれるため、先天性と後天性の比率が同等

となった。

診断時期については乳児期が最も多く、喉頭狭窄については抜管困難症が含まれるため、遅れる傾向にあった。診断方法は、診断基準を内視鏡にて診断されたものを原則としたため、これが最も多いが、それ以外にはCTによる診断が多かった。また、気道狭窄症例は出生前診断されるものが極めて少ないことも、今回の調査で判明した。

出生時の所見からは低出生体重児の比率が高いが、喉頭狭窄を除く3疾患では出生直後の気管内挿管の頻度はそれほど多くないことがわかった。また合併奇形の頻度は極めて高く、すべての疾患群で半数以上に合併していることが判明した。

診断時の症状としては、やはり呼吸困難、頻呼吸、喘鳴が多く、外科治療を要する症例で重篤な症状を呈することがわかった。

合併する機能障害では体重増加不良と精神発達障害をどの疾患群でも半数以上に認めているが、てんかんや痙攣の頻度はそれほど多くないことが特徴的であった。

在宅医療に移行した症例の検討では気管切開による気道確保が行われている症例が気管・気管支狭窄を除く3疾患で半数以上にみられ、治療期間の遷延と、在宅医療への移行の頻度が高いことが判明した。しかしながら、在宅人工呼吸、在宅酸素の使用頻度はそれほど高くなく、気道狭窄症例では気道確保が適切になされれば、肺での換気状態は良好であることが判明した。

予後では適切に治療されると、症状の再発の頻度は少ない事が判明した。しかしながら、軽快率は気管・気管支狭窄を除いて予想より低く、治療に長期間を要していることが判明した。今回の調査期間中、半数以上の症例で治療が継続中であること、治療後の再入院の比率が高いことはこのことを如実に示している。

最後に死因であるが、本研究期間内での原疾患による死亡例は極めて少なく、適切に気道確保がされ、積極的な外科治療が選択されることで患児の予後が改善していく可能性が示唆された。

E. 結 論

小児の重症気道狭窄に対して、本邦では初めての実態調査を実施し、科学的根拠を集積・分析した。結果として、小児の気道狭窄は咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄、気管・気管支軟化症に大きく分類されること、外科治療を要する重症例の発生頻度は5年間で800例以上である事が初めて解明された。ほとんどが先天性と考えられるが、喉頭狭窄に関しては低出生体重児に対する気管挿管管理の合併症としての後天性の要因も大きいことが判明した。

診断には内視鏡検査が有効であるが、近年の進歩によりCT画像による診断も重要であることがわかった。適切に診断され、初期治療として気道確保された症例の予後は決して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

例が多いことが判明した。

今後適切な外科治療の開発により、
患児の予後改善の可能性が示唆された。

F . 研究発表

1 論文発表

- 1) 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*. 2014 Sep;30(9):957-60.
- 2) 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*. 2014 Feb;45(2):305-11.
- 3) Mimura T, Miyata Y, Tsutani Y, Takamizawa S, Nishijima E, Okada M. Complete transection of the left main bronchus caused by blunt thoracic trauma in a child treated by bronchoplasty and lung parenchyma preservation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jul 4. [Epub ahead of print]
- 4) Watanabe T, Shimizu T, Takahashi M, Sato K, Ohno M, Fuchimoto Y, Maekawa T, Arai K, Mizutari K, Morimoto N, Kanamori Y. Cricopharyngeal achalasia treated with myectomy and post-operative high-resolution manometry. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Jul; 78(7):1182-5.
- 5) Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T. CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2014 Jun; 112 (2):154-9.
- 6) 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* (0385-6313)46 巻 8 号 Page788-792(2014.08)
- 7) 関根 沙知, 前田 貢作, 田附 裕子, 柳澤 智彦, 辻 由貴. 胆道閉鎖症術後生体肝移植後に発見された先天性気管狭窄症の 1 例. *日本小児外科学会雑誌* (0288-609X)50 巻 4 号 Page814-817(2014.06)
- 8) 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* (0919-5858)35 巻 1 号: 51-56, 2014

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし