

## 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 白井 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・低形成疾患である4疾患に関して、まず実態調査を通じ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、全ての疾患に関する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データベースを用い、ま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病態の調査を実施して作成したデータベースにもとづき、各疾患の実態を解析した。これらの結果を基に診断基準や重症度分類を作成したうえで、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4疾患に関する診療ガイドラインの作成を行った。

**【研究結果】**先天性横隔膜ヘルニアでは、先行研究で作成したガイドラインの推奨文案に関して、パブリックコメントを求めるとともに、疾患に深く関連した学会である日本小児外科学会と日本周産期・新生児医学会、およびガイドライン評価の専門家によるAGREE 評価を受けた。先天性嚢胞性肺疾患では、全国調査の追加解析結果を基に本疾患の分類を含めた総論と、診断4問、治療3問、合併症2問の合計9問のクリニカル・クエスチョンを完成して文献検索を開始した。気道狭窄では、外科治療を要する重症例の発生頻度は、5年間で約900例である事が判明した。初期治療として気道確保された症例の予後は不良ではないが、根治的な治療法の確立には至っておらず、今後本症に対する治療法の確立と標準化が必要であることが明らかとなった。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では、作成された5つのクリニカル・クエスチョンに対して系統的文献検索後にシステマティック・レビュー作業を行い、現在推奨文を作成中である。また、リンパ管腫症例調査2015の一環としてWeb登録を開始し、現在まで約1700例の症例登録が得られた。

**【結論】**希少疾患である先天性横隔膜ヘルニアでは、診療ガイドラインにおけるクリニカル・クエスチョンに対するエビデンスレベルはいずれも弱いものであった。しかし、クリニカル・クエスチョンの内容によっては、強い推奨を行うことも可能であった。これらの経験は、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・リンパ管腫症のガイドライン作成の際に参考になると考えられた。今後、これらの希少疾患に対しても、さらなる症例の蓄積と科学的根拠を高めるための臨床研究の遂行によって、エビデンスレベルを高める必要があると考えられた。

## 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 外科系診療部長

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・母性診療センター新生児科  
医員

川滝元良  
東北大学周産母子センター  
産婦人科 助手

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 部長

古川泰三  
京都府立医科大学大学院  
小児外科 講師

黒田達夫  
慶應義塾大学  
小児外科 教授

淵本康史  
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  
臨床検査部/小児血液・腫瘍研究部 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  
兵庫こども病院  
小児外科 副院長

西島栄治  
医療法人愛仁会高槻病院  
小児外科 部長

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 併任講師

岩中 督  
東京大学大学院医学系研究科  
小児外科 特任研究員

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 部長

木下義晶  
九州大学病院  
総合周産期母子医療センター 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の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、たとえ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、本研究事業で実施されてきた先行研究によって、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、182例の長期フォローアップ調査が終了した。先天性嚢胞性肺疾患については428例の、気道狭窄については825例の、

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については840例のそれぞれデータベースが構築され、これらの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明らかとなってきた。

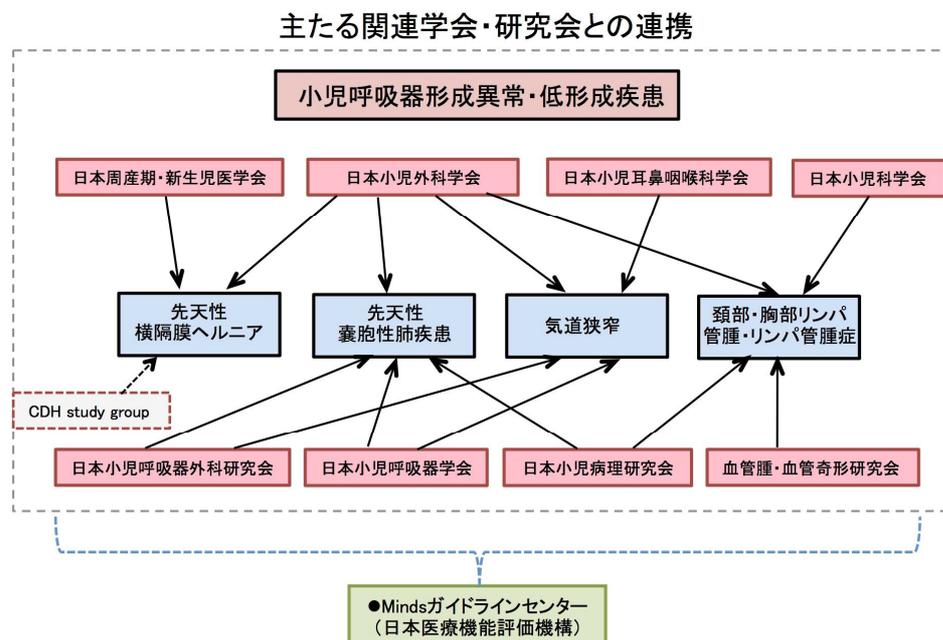
本研究の目的は、かかる難治性希少疾患である小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関して、既に終了した実態調査に基づいて科学的根拠を集積・分析し、診断基準(診断の手引き)や重症度分類を作成したうえで、全ての疾患について、主たる学会・研究会との連携(図1)の下に診療ガイドラインを作成し、難病の指定や小児慢性特定疾患の指定を通じて本症の医療政策や社会保障制度の充実に資することである。

## 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

図 1



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途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。

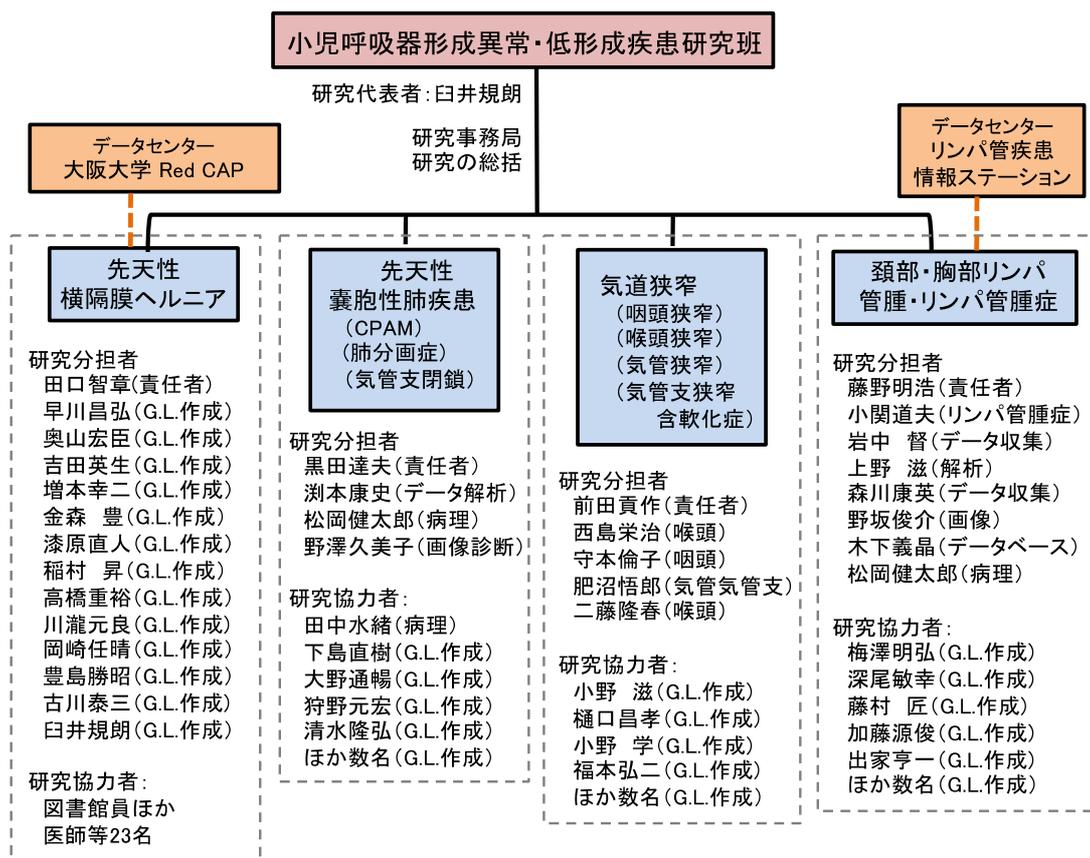
【研究協力者】

照井慶太(千葉大学医学部 小児外科学講師)、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 総合周産期母子医療センター新生児部門 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 箕面地区図書館)、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・母性診療センター 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 部長)、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)、大野通暢(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・母性診療センター 新生児科 医員)、甘利昭一郎(国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 新生児科 医員)、樋口昌孝(国立成育医療研究センター呼吸器科 医員)、小森 学(国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科 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)、岸上真(神奈川県立こども医療センター 新生児科 医員)、田波 穰(埼玉県立小児医療センター 放射線科 医長)、岡部哲彦(聖

図 2

研究体制



路加国際病院 放射線科 医員)、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)、深尾敏幸(岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 教授)、田附裕子(大阪大学大学院 小児成育外科 准教授)、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)、金川武司(大阪府立母子保健総合医療センター 産科 副部長)、竹内宗之(大阪府立母子保健総合医療センター 集中治療科 主任部長)、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)、小野 滋(自治医科大学 小児外科 教授)、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 総合周産期母子医療センター 助教)、下島直樹(慶應義塾大学 小児外科 講師)、藤村 匠(慶應義塾大学 小児外科 助教)、狩野元宏(慶應義塾大学 小児外科 助教)、清水隆弘(慶應義塾大学 小児外科 助教)、森 禎三郎(慶應義塾大学 小児外科 助教)、高橋信博(慶應義塾大学 小児外科 助教)、阿部陽友(慶應義塾大学 小児外科 助教)、山本裕輝(東京都立小児総合医療センター 外科 医員)、加藤源俊(東京都立小児総合医療センター 外科 医員)、山崎智子(九州大学病院 小児外科 医局事務)、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年度に実施した国内72施設における614例の調査データと、平成25年に実施した主要9施設における生存例182例に関する長期フォローアップ調査のデータ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では、平成24～25年度に実施した拠点的な10施設で過去21年間に治療された428例に関する調査データ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年度にリンパ管疾患情報ステーションを通じて調査した頸部・胸部にリンパ管腫が局在する840例の調査データ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、先行研究で実施した症例調査に基づき、825例のデータベースを構築して、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疾患に細分化して解析を行った。

診療ガイドラインの作成：先天性横隔膜ヘルニアでは、10個のクリニカル・クエスチョンに対する推奨文案について、パブリックコメントを求めるとともに、関連学会および外部評価委員によるAGREE 評価を受けた。先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄および頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の3疾患では、SCOPE を作成したうえでガイドライン作成に必要なクリニカル・クエスチョンを最終決定し、システマティック・レビューのための系統的文献検索を行った。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症ではさらに、システマティック・レビューのまとめを作成した。

先天性嚢胞性肺疾患では、上記と並行し

で疾患定義、分類試案、重症度分類案を再検討するとともに、引き続き先行研究における全国調査データの解析を行った。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では、上記と並行してリンパ管情報ステーションを利用した新たな調査研究「リンパ管腫調査 2015」を開始した。

### 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」に準拠して行った。すなわち、10 個のクリニカル・クエスチョンに対して系統的文献検索を行ってメタ解析等により解析し、エビデンスの質を GRADE により評価して立案した推奨文や推奨の強さに対して、パブリックコメントを求めるとともに、本疾患に関連の深い 2 つの学会（日本小児外科学会、日本周産期・新生児医学会）からの外部評価と、ガイドライン評価の専門家による AGREE 評価を受けたうえで、診療ガイドラインの最終化を行った。

### 2) 先天性嚢胞性肺疾患の二次調査解析

先天性嚢胞性肺疾患症例のうち、過去 21 年間の症例を調査の対象として、嚢胞性肺疾患治療の拠点 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）から得られた 428 例の二次調査データについて解析を行った。

プライマリ・アウトカムは、出生前診断例の生後 30 日における生存とした。また、セカンダリ・アウトカムは、手術後の合併症、呼吸管理状態とした。出生前診断症例については、肺病変体積と頭囲の比率を Lesion Volume Index (VI) と定義し、初回と妊娠 30 週前後の後期の 2 回の検査について、生後 30 日における転帰との関係を解析した。また、新生児期に無症状であった症例の以後の経過について、年齢による症状発症の累積頻度を用いて分析した。さらに、術後の呼吸機能検査の値を集計し、出生前診断例と生後診断例の間で術後の肺機能に差があるかどうかを検討した。

### 3) 先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドライン作成

外科に加え、新たに病理学、放射線診断学などの視点も交えて、発生学的な観点の主眼にして先天性嚢胞性肺疾患の分類試案を再検討した。「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に準拠して、PICO 形式のクリニカル・クエスチョンを完成させたうえで、系統的文献検索を行った。得られた文献リストについて、一次スクリーニングをかけた後、システムティック・レビューを開始した。

### 4) 気道狭窄に関する全国実態調査

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を対象とし、気道狭窄による呼吸困難の症状を認め、気管内挿管や気管切開、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について、症例調査票 (CRF) を用いた詳細な二次調査を実施した。

プライマリ・アウトカムは細分化した各

疾患の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、再発の割合、他の合併症の発生頻度とした。

CRF のデータより、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、生命予後、治療後の呼吸状態について解析した。また、小児気道狭窄の治療適応基準の作成、小児気道狭窄の診断基準、診療ガイドラインの作成に焦点を当てて、重症度別治療指針について検討した。

#### 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

ガイドラインの作成は、「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に準拠して行った。すなわち、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、SCOPE を作成の上、システムティック・レビューを行ってまとめを記述した。リンパ管腫・リンパ管腫症に関する他の研究班における腹部のガイドラインと、軟部・体表におけるガイドラインとの整合性に配慮するため、同時並行的に作業を進め、完成した推奨文について関係各学会の承認や、パブリックコメントの意見を考慮して公開する予定である。

#### 6) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症に対する症例調査研究

診療ガイドラインにおける臨床的疑問に対して、系統的文献検索では回答が得られない課題の解決を目的として、Web 登録システムによる症例調査研究を開始した。日本小児外科学会をはじめ、関連学会会員施設に依頼

を行い、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・胸部リンパ管腫、リンパ管腫症患者につき連結可能匿名化を行って臨床情報に関する調査を行った。Web 登録システムは既に稼働している「リンパ管疾患情報ステーション」を用い、「リンパ管腫症例調査2015」として行った。

#### （倫理面への配慮）

過去の症例調査においては、研究対象者のプライバシー確保のために、各施設において連結可能匿名化を行った上で調査を行った。連結可能にするための対応表は各調査施設内で厳重に保管した。本研究は介入を行わない観察研究であるが、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、本研究は介入試験には該当せず、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、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、社会的な不利益も生じない。また、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疾患ごとに異なる。

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)

## 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

パブリックコメントでは、患者家族から 6 つの、医療従事者から 4 つのご意見をそれぞれ頂き、ホームページによる公表を通じて回答と対応を行った。

日本小児外科学会からは、蘇生時の体温管理についての追加記述、サーファクタントの有用性についてのガイドライン内部での矛盾、内視鏡外科手術における Stabilization に関する追加記述についてご意見をいただいた。対応として、サーファクタントに関しては記述の修正を行い、その他については、ガイドラインにおける記述の趣旨の説明を行って、最終的に日本小児外科学会からの承認を得た。

日本周産期・新生児医学会からは、学術委員会による評価が行われ、全会一致で承認が得られた。全てのクリニカル・クエスチョンに対する推奨文において、エビデンスレベルが非常に弱く、4 つを除く多くのクリニカル・クエスチョンで推奨の強さも弱いことが指摘されたが、エビデンスレベルの高い論文がないことから妥当であると判断された。一方で、この結果が ECMO

の適応基準や手術時期の選択など、個々の診療現場で実際に遭遇する臨床的疑問に回答を与えていない点が今後の課題であることが指摘され、5 年後の改訂に向けて期待が寄せられた。

外部評価委員である森臨太郎先生からの AGREE 評価では、領域 1 : 21 点、領域 2 : 15 点、領域 3 : 39 点、領域 4 : 15 点、領域 5 : 11 点、領域 6 : 7 点、総合評価 : 5 点)であった。ガイドラインの表現のみならず、アウトカム設定などでも看護職や患者家族、公衆衛生の専門家などの貢献があると、よりバランスが取れるとの指摘があった。また、外部評価者を複数とし、方法論の専門家と診療領域の専門家が検討する方がよいとの指摘があった。

### 2) 先天性嚢胞性肺疾患の二次調査解析

二次調査の対象となった 428 例中、出生前診断症例は 194 例、出生後診断例は 234 例であった。在胎週数や出生時体重に両者の差は認められなかった。出生後診断例では、生後 30 日の時点で 67.9%が無症状であったが、7.4%は人工呼吸管理を要していた。死亡例は 3.3%で、ほとんどは肺低形成などが原因で新生児期から乳児期早期に死亡していた。出生前診断例と出生後診断例の解析より、新生児症例の 10~15%は重篤な呼吸障害のリスクを負うことが明らかとなった。

出生時に無症状であった症例のうち、33.6%は生後 1 年以内に呼吸器症状を発症しており、その多くは下気道感染であった。呼吸器感染症状の累積発症率は、生後 2 歳まで急速に上昇し、3 歳時では 74.3%に達した。6 歳以降の発症例は 7.1%であった。

肺切除後 6 歳以降に呼吸機能検査が行わ

れた22例を解析すると、% VCは、年齢とともに増加し、7歳以降に90%に達していた。出生前診断例で6歳以降に呼吸機能検査が行われた症例3例しかなかったが、これらの症例では7歳以前に高い% VCが得られる傾向が認められた。出生前診断例は生後診断例よりも有意に高い% VCを示した。(98.3±11.9% vs. 81.7±9.7%, P<0.022)

病理組織学的な再検討では、従来CCAM型とされた症例の多くが気管支閉鎖症における粘液貯留嚢胞の特徴を備えていることが指摘された。

428例中、手術が完了した症例は409例あった。術式は一肺葉切除が71.4%と多数を占め、複数肺葉切除は3.2%、区域切除は7.8%であった。一方、片側肺全摘術は3.2%で、その他の術式は14.4%であった。術後5年以上を経過した症例における合併症は40件みられ、遠隔期になって顕性化した胸郭変形が30件と大半を占めた。しかし、全国調査の中では発がんの症例は認められなかった。

### 3) 先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドライン作成

まず分類試案の再検討を行った。先天性嚢胞性肺疾患の定義上、気管支閉鎖症を本症の範疇に含めるか否かが検討されたが、今日では、CPAMは気道のどの部位で発生障害が起こるかに分類の根拠を持つcongenital pulmonary airway malformation (CPAM)と再定義されており、本研究班の病理学的な見直しでもCPAM2型と、気管支閉鎖症の嚢胞の組織所見に強い類似性がみられることから、現時点では気管支閉鎖症は分類から除外しないことにした。また、肺分画症や気管支閉

鎖症の肺実質病変部にみられる腺腫様の所見については、従来CCAMとのhybrid病変とする考え方があったが、これらは原疾患による二次的な変化と考えることを再確認した。こうした新しい概念による先天性嚢胞性肺疾患の分類の妥当性については、今後も検討を継続する必要があると考えられた。

クリニカル・クエスチョンについては、外科、放射線科、呼吸器病理の観点からの検討を加えてPICOの項目を定めた。本症の分類を含めた総論と、診断、治療、合併症の4部構成とし、診断4問、治療3問、合併症2問の合計9問のクリニカル・クエスチョンに対して系統的文献検索を行った(資料3-2、資料3-3)。

### 4) 気道狭窄に関する全国実態調査

外科的治療を要する重症例の発生は5年間で約892例であり、このうち825例について二次調査が行われた。適格な登録が行われた533例の治療例については、詳細な解析を行った。発症時期から判断し、咽頭狭窄、気管気管支狭窄、気管気管支軟化症の多くは先天性で、かつ合併奇形を有する例が多かったが、喉頭狭窄に関しては、低出生体重児に対する気管挿管の合併症による後天的な要因が大きい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、近年の画像診断の進歩によって、CTを用いた診断も有用となっていた。

533例中、317例(59.5%)に気管切開が施行されていた。転帰は、軽快が168例(31.5%)、治療継続中が279例(52.3%)、死亡が56例(10.5%)であった。咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管気管支狭窄、気管気管支軟化症の各疾患について、症状、治療、転帰の詳細な検討が行われた。

## 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

重要臨床課題について討議を重ね、次の5つのクリニカル・クエスチョンが選定された。

CQ1：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？

CQ2：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？

CQ3：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？

CQ4：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？

CQ5：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？

系統的文献検索の結果、邦文・英文その他の外国語論文約4,500が列挙されたが、一次スクリーニングの結果、約250の論文が残り、それぞれのCQに対するレビューのまとめを記述した(資料5-2)。

## 6) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症に対する症例調査研究

診療ガイドラインにおいて、調査研究を通じて回答を得るべき課題の解決を目的とし、

1. 頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応に関する検討
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

の4つの課題が選定されたが、このうちリンパ管腫に関する課題1および4については、「リンパ管腫症例調査 2015」として調査用

のWeb調査ページを用いて症例調査を行い、2016年1月20日の締め切りまでに1686症例が登録され、現在データクリーニングを行っている。課題2および3については、2016年内に症例調査が開始される予定である。

## D. 考察

本研究で取り扱う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、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症などが含まれるが、先行する全国実態調査によって、これらの疾患はいずれもわが国において発症頻度の低い難治性希少疾患であることが判明している。かかる難治性希少疾患では、どうしても1施設あたりの治療経験が少なくなる傾向があるため、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を生じやすい。従って、各疾患においては個々の病態に合わせた治療方針が求められることが多く、本研究を通じて、このような難治性希少疾患に対する診療ガイドラインを作成することの困難さが実感された。

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、系統的文献検索を行っても適切な文献が見当たらない場合も多い。実際に先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインでは、10のクリニカル・クエスチョンを選定し、現存する科学的根拠をシステムティック・レビュー

ーとメタ解析による評価を行った点では、難治性希少疾患の診療ガイドラインとして画期的な作成過程を経たが、導き出された推奨文のうち、8つは科学的根拠に乏しい推奨文となり、2つは文献のレビューとなった。可能な限り臨床現場で活用できる推奨文の作成を目指したが、結果的には、臨床現場では各症例における個々の病態に応じた判断が求められる推奨文となった側面も否めない。

本診療ガイドラインでは、患者・家族の嗜好を取り入れ、広く他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。また関連学会の承認、および外部評価委員による AGREE 評価を受けた。これらの経験は、今後同様の難治性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と考えられた。作成の過程で、他の医療従事者や患者・家族に対して情報提供を行う事の必要性や、われわれ自身が主体的に科学的根拠を積み上げていかなければならない事を確認したが、今後いかにして科学的根拠の高い研究を企画・立案していくか、また導き出された結果をどのように評価して今後の意思決定に組み込んでいくかが重要と思われた。

先天性嚢胞性肺疾患については、ガイドライン作成作業と並行して、先行研究で収集を完了した全国調査データの追加解析を行った。追加解析では、新生児期無症状例の自然経過と治療経過、晩期の合併症に関する検討に主眼を置いた。解析の結果、反復する肺炎などの呼吸器感染症状の累積発症率は生

後2年の間にも継続的に上昇し、3歳の時点で75%近くに達することから、新生児期無症状例の至適な手術時期は、従来の考え方と異なり、生後1歳前後ではないかと考えられた。また、遠隔期の呼吸機能検査のデータからも、肺の感染症を来すより以前に手術を行うことの重要性が示唆された。また、もう一つの重要な結果として、一次調査の874例中、小児外科施設側に発がん発症例の情報はなかった。このことから、従来考えられていたより嚢胞性肺疾患からの発がんの頻度は低いのではないかと推測された。従って、副数肺葉が罹患している場合の初回術式として、呼吸機能の温存を目的に一旦主病変のみを切除し、成長を待つ後の治療について検討するという選択肢にも妥当性があると考えられた。

これら全国調査で得られたエビデンスと合わせて、クリニカル・クエスチョンに対する系統的文献検索を行ったが、今後システマティック・レビューのまとめを経て、推奨文を完成する予定である。

小児の気道狭窄については、診療ガイドライン作成を目的とした診断基準や重症度分類を作成するために、わが国での実態調査の解析を行った。二次調査の適格例533例の解析から、適切に治療が行われた場合の症状の再発頻度は少ないものの、軽快率は気管・気管支狭窄を除いて比較的低く、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から治療には長期間を要することが明らかとなった。

66例が登録された咽頭狭窄症では、基礎疾患として小顎症、頭蓋顔面奇形、口蓋裂、頭蓋早期癒合などの先天性奇形の合併例が多く、78%に人工呼吸管理が行われてい

た。根治的手術が試みられたのは 9 例 (13.6%) のみで、44 例 (66.7%) には気管切開が行われ、多くはそのまま在宅医療に移行していた。

231 例が登録された喉頭狭窄症では、声門下狭窄が 134 例 (58.0%) と全体の 58% を占めていた。重症度は、内視鏡下の狭窄の程度を表す Cotton-Myer 分類で Grade II 以上が 88.3% を占めていた。209 例 (90.5%) に手術治療が行われていたが、根治的手術は 50 例 (23.9%) のみで、それ以外の症例は気管切開による気道確保にとどまっていた。

83 例が登録された気管・気管支狭窄症 (先天性気管狭窄症) では、気管狭窄の範囲が 30% 未満のもの 26 例 (33.8%)、30~70% のもの 35 例 (45.4%)、70% 以上のもの 16 例 (20.8%) であり、全体の約 7 割が狭窄部分の長い重症型であった。74 例 (89.1%) に手術治療が行われていたが、術式は、狭窄部切除端々吻合が 5 例 (7.1%)、スライド気管形成を含む気管形成術が 46 例 (65.7%)、バルーン拡張術が 10 例 (14.3%) であった。死亡例は 12 例 (14.5%) で、24 例 (28.9%) は在宅医療に移行していた。

153 例が登録された気管・気管支軟化症では、人工呼吸管理を受けたものが 135 例 (88.2%) だった。128 例 (83.7%) に手術治療が行われ、術式として気管切開 89 例 (69.5%)、気管内または気管外ステント術 27 例 (21%)、吊り上げ固定術 15 例 (11.7%) であった。

以上の解析から、本研究期間内での原疾患による死亡例は極めて少なく、初期治療として適切に気道確保がなされ、積極的な外科的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。今後さらなる予後改善を目指す上では、診断と治療法の確立と標準化が必要であり、診療ガイドラインの重要性が改めて認識された。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、小児で呼吸障害を生じうる頸部・胸部リンパ管疾患 (リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーラム病、乳び胸水) に関する初の大規模な調査研究が開始された。その結果、今後頸部リンパ管腫に対する気管切開の適応と、縦隔内リンパ管腫に対する治療適応が明らかになることが期待される。腹部や体表のリンパ管腫・リンパ管腫症と整合性のある診療ガイドラインの完成により、本症の包括的な標準的治療が呈示されることの意義は大きいと考えられた。

## E . 結論

難治性希少疾患である先天性横隔膜ヘルニアでは、診療ガイドラインにおけるクリニカル・クエスションに対するエビデンスレベルはいずれも弱いものであった。しかし、クリニカル・クエスションの内容によっては、強い推奨を行うことも可能であった。これらの経験は、同様の難治性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作成の際に参考になると考えられた。今後、これらの難治性希少疾患に対しても、さらなる症例の蓄積と、科学的根拠を高めるための臨床研究の遂行によって、エビデンスレベルを高めることが大切であると考えられた。

## 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ない。

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Terui K, Nagata K, Ito M, Yamoto M, Shiraishi M, Taguchi T, Hayakawa M, Okuyama H, Yoshida H, Masumoto K, Kanamori Y, Goishi K, Urushihara N, Kawataki M, Inamura N, Kimura O, Okazaki T, Toyoshima K, Usui N. Surgical approaches for neonatal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 31(10):891-897, 2015.
- 2) Terui K, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Goishi K, Yokoi A, Tazuke Y, Takayasu H, Yoshida H, Usui N. Growth Assessment and the Risk of Growth Retardation in Congenital Diaphragmatic Hernia: A Long-Term Follow-Up Study from the Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *Eur J Pediatr Surg.* 26(1): 60-66, 2016.
- 3) 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.* 25(1): 9-14, 2015.
- 4) Inamura N, Usui N, Okuyama H, Nagata K, Kanamori Y, Fujino Y, Takahashi S, Hayakawa M, Taguchi T. Extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia in Japan. *Pediatr Int.* 57(4): 682-686, 2015.
- 5) Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, Fuchimoto Y, Hirobe S, Tazuke Y, Watanabe T, Usui N. Clinical features of congenital cystic lung diseases; a report on a nationwide multicenter study in Japan. *Eur J Pediatr Surg.* 26: 91-95, 2016.
- 6) Morita K, Yokoi A, Bitoh Y, Fukuzawa H, Okata Y, Iwade T, Endo K, Takemoto J, Tamaki A, Maeda K. Severe acquired subglottic stenosis in children: analysis of clinical features and surgical outcomes based on the range of stenosis. *Pediatr Surg Int.* 31(10): 943-947, 2015.
- 7) Fukuzawa H, Tamaki A, Takemoto J, Morita K, Endo K, Iwade T, Yuichi O, Bitoh Y, Yokoi A, Maeda K. Thoracoscopic repair of a large neonatal congenital diaphragmatic hernia using Gerota's fascia. *Asian J Endosc Surg.* 8(2): 219-222, 2015.
- 8) 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.* 64(2): 113-115, 2016.
- 9) Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for primary intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy. *Pediatrics E-pub*, 2015, DOI: 10.1542/peds.2015-2562
- 10) Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T. Successful

- Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy. J Pediatr Hemato Oncol. E-pub, 2015.
- 11) Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T. Gorham-Stout Disease of the Skull Base with Hearing Loss: Dramatic Recovery and Anti-Angiogenic Therapy. Pediatr Blood Cancer. E-pub, 2016, DOI: 10.1002/psc.25886
- 12) Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis and Gorham-Stout Disease. Pediatr Blood Cancer. E-pub, 2016, DOI: 10.1002/psc.25914
- 13) 臼井規朗, 奥山宏臣. シンポジウム I のまとめ 『先天性横隔膜ヘルニアの臨床と研究における今後の展望』. 日小外会誌. 51: 21-23, 2015.
- 14) 臼井規朗, 中畠賢吾, 銭谷昌弘, 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. 日小放射線会誌. 31: 34-39, 2015.
- 15) 藤野明浩, 小関道夫, 上野 滋, 岩中 督, 木下義晶, 野坂俊介, 松岡健太郎, 森川康英, 黒田達夫. リンパ管腫とリンパ管腫症・ゴーハム病の成人例の実際. 小児外科. 47(7): 775-782, 2015.
- 16) 藤野明浩. 縦隔腫瘍. 小児内科. 47(6) :907-916, 2015.
- 17) 小関道夫, 藤野明浩, 黒田達夫, 濱田健一郎, 中村直子, 高橋正貴, 松岡健太郎, 野坂俊介, 深尾敏幸. Lecture リンパ管腫症・ゴーハム病の診断と治療. 臨床整形外科. 50(6): 531-539, 2015.
- 18) 小関道夫, 藤野明浩, 松岡健太郎, 野坂俊介, 深尾敏幸. リンパ管腫症・ゴーハム病. 日本臨床. 73(10): 1777-1788, 2015.
- 19) 前田眞作. 気管・気管支軟化症の治療 気管軟化症に対する大動脈胸骨固定術. 日小呼吸器会誌. 26(1): 91-96, 2015.
- 20) 前田眞作, 小野 滋. 先天性気管狭窄症に対する内視鏡治療 特に新生児症例に対する気管支鏡下バルーン拡張術の有用性について. Medical Photonics. 20: 25-29, 2015.
- 21) 前田眞作. 外科的介入を要する先天性気道疾患 病態の理解から治療戦略まで. LiSA. 22(7): 680-684, 2015.
- 22) 前田眞作. 【画像診断-はじめに何をどう読むか?】 気管狭窄. 小児内科. 47(6): 917-923, 2015.
- 23) 永田公二, 和田桃子, 岩中 剛, 江角元史郎, 木下義晶, 田口智章. いかに的確に対応するか 先天性横隔膜ヘルニア. 周産期医学. 45(7): 928-932, 2015.
- 24) 小森 学, 守本倫子. 喉頭軟弱症はどのように治療するか? 手術的治療の立場から. JOHNS. 31(12): 1773-1775, 2015.
- 25) 鈴木法臣, 竹田加奈子, 近藤陽一, 守本倫子. 当院にてカニューレ抜去を試みた小児気管切開患者症例の検討. 日気管食道学会会報. 66(4): 255-261, 2015.
- 26) 守本倫子. 喉頭狭窄症の病態と治療 (声門後部狭窄と声門下狭窄). 日気管食道科会会報. 66巻(2): 104-105, 2015.

27) 原 真理子、守本倫子. 当院における咽頭狭窄症例について. 小児耳鼻咽喉科. 36(2): 191, 2015.

## 2 . 学会発表

- 1) Terui K, Taguchi T, Hayakawa M, Okuyama H, Goishi K, Yokoi A, Tazuke Y, Takayasu H, Yoshida H, Usui N, The Japanese CDH Study Group. Growth Assessments and the Risk of Growth Retardation in Congenital Diaphragmatic Hernia: the Multicenter Follow-up Study. The 16th European Congress of Paediatric Surgery, Ljubljana, Slovenia. 2015.6.17-20.
- 2) Nagata K, Usui N, Terui K, Ito M, Yamoto M, Shiraishi M, Toyoshima K, Taguchi T, The Japanese CDH Study Group. The outcome comparison between the early operation vs. the delayed operation in congenital diaphragmatic hernia. -A systematic review, meta-analysis of English and Japanese literature-. The 16th European Congress of Paediatric Surgery, Ljubljana, Slovenia. 2015.6.17-20.
- 3) Terui K, Nagata K, Taguchi T, Hayakawa M, Okuyama H, Goishi K, Yokoi A, Tazuke Y, Takayasu H, Yoshida H, Usui N, The Japanese CDH Study Group. Long-term Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia: A Study from the Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, International Congenital Diaphragmatic Hernia Workshop, Toronto, Canada, 2015.9.14-16.
- 4) Taguchi T. Congenital diaphragmatic hernia, Pre-symposium lecture of the 28th Annual Autumn Meeting of The Korean

Society of Perinatology, Seoul, Korea, 2015.

- 5) Nagata K, The Japanese Congenital Hernia Study Group. The timing of surgery and the endoscopic surgery for CDH neonates: update by means of a systematic review and a meta-analysis. International Congenital Diaphragmatic Hernia Workshop, Toronto, Canada, 2015.9.14-16.
- 6) Usui N, Nakahata K, Zenitani M, Umeda S, Nara K, Soh H, Okuyama H, Matsuoka K. Prenatal differential diagnosis between bronchial atresia and congenital pulmonary airway malformation on fetal ultrasonography. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, Jeju, Korea, 2015.5.17-21.
- 7) Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, Fuchimoto Y, Tazuke Y, Hirobe S, Nozawa K, Matsuoka K, Usui N. Clinical features of congenital cystic lung diseases; a report of a nationwide multicenter study in Japan. The 16th European Congress of Paediatric Surgery, Ljubljana, Slovenia. 2015.6.17-20.
- 8) Kato M, Fujino F, Ismael A, Morisada T, Takahashi N, Kano M, Fujimura T, Yamada Y, Hoshino K, Kuroda T. A preliminary study of the effect of kampo medicine on the human lymphoma derived lymphatic endothelial cells. The 16th European Congress of Paediatric Surgery, Ljubljana, Slovenia. 2015.6.17-20.
- 9) Nagata K, The Japanese Congenital Hernia Study Group. The current status and the future perspectives of the Japanese CDH Study Group. 第

- 51回日本周産期・新生児医学会総会・福岡．2015.7.11.
- 10) 臼井規朗．肺の発生異常と先天性呼吸器疾患．第33回西日本小児呼吸循環HOT研究会．大阪，2015.6.6.
- 11) 臼井規朗、野村元成、曹英樹、森大樹、児玉匡、野口侑記、和田誠司、左合治彦．胎児鏡下気管閉塞術（FETO）を施行された先天性横隔膜ヘルニア症例の治療経験．第52回日本小児外科学会総会．神戸．2015.5.27-30.
- 12) 照井慶太、永田公二、伊藤美春、矢本真也、白石真之、田口智章、早川昌弘、奥山宏臣、吉田英生、増本幸二、金森豊、五石圭司、漆原直人、川瀧元良、稲村昇、木村修、岡崎任晴、豊島勝昭、臼井規朗．新生児先天性横隔膜ヘルニアに対する手術アプローチの比較：システムティックレビューとメタ解析．第52回日本小児外科学会総会．神戸．2015.5.27-30.
- 13) 永田公二、照井慶太、伊藤美春、白石真之、矢本真也、早川昌弘、奥山宏臣、稲村昇、金森豊、五石圭司、田附裕子、横井暁子、川瀧元良、漆原直人、岡崎任晴、木村修、増本幸二、富島勝昭、臼井規朗、田口智章．先天性横隔膜ヘルニアの手術時期に関するsystematic reviewとメタ解析．第52回日本小児外科学会総会．神戸．2015.5.27-30.
- 14) 照井慶太、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．新生児先天性横隔膜ヘルニアに対する最適な呼吸管理方法の検討：システムティックレビューとメタ解析．第51回日本周産期・新生児医学会総会．2015.7.11.
- 15) 永田公二、照井慶太、伊藤美春、白石真之、矢本真也、富島勝昭、臼井規朗、田口智章．先天性横隔膜ヘルニアのサーファクタント投与の検討：システムティックレビューとメタ解析．第51回日本周産期・新生児医学会総会．2015.7.11.
- 16) 照井慶太、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．新生児先天性横隔膜ヘルニアに対する最適な呼吸管理方法の検討：システムティックレビューとメタ解析．第51回日本周産期・新生児医学会総会．2015.7.11.
- 17) 伊藤美春、照井慶太、永田公二、矢本真也、白石真之、豊島勝昭、早川昌弘、田口智章、臼井規朗．先天性横隔膜ヘルニアに対するNO吸入療法の検討：システムティックレビュー（SR）とメタ解析（MA）．第51回日本周産期・新生児医学会総会．2015.7.11.
- 18) 矢本真也、照井慶太、永田公二、伊藤美春、白石真之、豊島勝昭、田口智章、臼井規朗、福本弘二、漆原直人．新生児先天性横隔膜ヘルニアに対する膜型人工肺（ECMO）の検討 -システムティックレビューとメタ解析-．第51回日本周産期・新生児医学会総会．2015.7.11.
- 19) 白石真之、照井慶太、永田公二、伊藤美春、矢本真也、豊島勝昭、田口智章、臼井規朗．新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン作成における図書館員の役割．第51回日本周産期・新生児医学会総会．2015.7.11.
- 20) 永田公二、和田桃子、福原雅弘、栗山直剛、家入里志、田口智章．胸腔鏡下横隔膜ヘルニア根治術を施行した先天性横隔膜ヘルニアの3例．第51回日本周産期・第25回九州内視鏡下外科手術研究会．熊本．2015.8.29.
- 21) 永田公二、江角元史郎、岩中剛、木下義晶、田口智章．軟性気管支鏡ガイド挿管が有用であった先天性横隔膜ヘルニアの2例．第48回日本小児呼吸器学会．岡山．2015.10.24.
- 22) 照井慶太、齋藤武、光永哲也、中田光政、小原由紀子、三瀬直子、川口雄

- 之亮、吉田英生．先天性横隔膜ヘルニアの周術期栄養管理に関する検討．第45回日本小児外科代謝研究会．熊本．2015.10.29.
- 23) 永田公二、岩中 剛、三好きな、江角元史郎、木下義晶、田口智章．胎児鏡下バルーン気管閉塞術後先天性横隔膜ヘルニアの1倍検例．第13回日本胎児治療学会学術集会．神奈川．2015.11.21.
- 24) 藤野明浩．リンパ管腫？リンパ管腫症？ゴーハム病？～小児リンパ管疾患の実態～．第1回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2015.2.15.
- 25) 小関道夫．リンパ管腫症・ゴーハム病．第1回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2015.2.15.
- 26) 野坂俊介．リンパ管疾患の画像所見について．第1回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2015.2.15.
- 27) 松岡健太郎．リンパ管疾患の病理．第1回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2015.2.15.
- 28) 小関道夫、神田香織、堀友 博、川本典生、深尾敏幸．リンパ管腫症に対するエベロリムス療法．第118回日本小児科学会学術集会．大阪．2015.4.18.
- 29) 小関道夫．小児リンパ管疾患の最近の話題について．第3回京都岐阜小児外科カンファレンス．岐阜．2015.4.24.
- 30) 上野 滋、藤野明浩、岩中 督、森川康英、木下義晶、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎．縦隔に局限するリンパ管腫に対する適切な治療について．第52回日本小児外科学会総会．神戸．2015.5.27-30.
- 31) 藤野明浩．教育講演10：リンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）：周産期の諸問題．第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会．福岡．2015.7.12.
- 32) 野澤明史、小関道夫、西村沙織、神田香織、堀友 博、川本典生、久世文也、深尾敏幸．高度の難聴がV字回復した頭蓋底Gorham-Stout diseaseの1例．第12回日本血管腫血管奇形学会学術集会．東京．2015.7.17.
- 33) 小関道夫、神田香織、堀友 博、川本典生、深尾敏幸．KMPを伴う血管性腫瘍に対するmTOR inhibitor療法の有効性と安全性．第12回日本血管腫血管奇形学会学術集会．東京．2015.7.17.
- 34) 木野村依子、小関道夫、西村紗織、野澤明史、堀友 博、久保田一生、山本崇裕、神田香織、川本典生、川本美奈子、松井永子、深尾敏幸．喘鳴・呼吸障害により発見されプロプラノロールが著効した乳児声門下喉頭血管腫の一例．第12回日本血管腫血管奇形学会学術集会．東京．2015.7.17.
- 35) 藤野明浩．難治性リンパ管疾患の実態．第12回日本血管腫血管奇形学会学術集．東京．2015.7.18.
- 36) 小関道夫、西村沙織、野澤明史、神田香織、堀友 博、川本典生、加藤善一郎、深尾敏幸、藤野明浩、黒田達夫、松岡健太郎、野坂俊介．Kaposiform Lymphangiomatosisに合併した凝固異常について．岐阜血友病研究会．岐阜．2015.9.4.
- 37) 小関道夫、神田香織、堀友 博、川本典生、深尾敏幸．The efficacy of mTOR inhibitor for Kasabach Merritt Phenomenon．第77回日本血液学会学術集会．金沢．2015.10.16.
- 38) 小関道夫、野澤明史、神田香織、堀友 博、川本典生、深尾敏幸．頭頸部の複雑型脈管異常に対する新しい薬物療法の選択肢．第60回日本口腔外科学会総会．名古屋．2015.10.18.

- 39) 藤野明浩、リンパ管腫( 囊胞性リンパ管奇形 ) の治療標準化について . 第31回日本小児外科学会秋季シンポジウム . 熊本 . 2015.10.31 .
- 40) 小関道夫、野澤明史、神田香織、堀友博、川本典生、前川貴伸、藤野明浩、深尾敏幸 . リンパ管腫 ( リンパ管奇形 ) とリンパ管腫症に対する新しい薬物療法 . 第31回日本小児外科学会秋季シンポジウム . 熊本 . 2015.10.31 .
- 41) 小川雄大、藤野明浩、上野 滋、岩中 督、森川康英、黒田達夫 . 日本のリンパ管腫患者に対する硬化療法の検討 . 第31回日本小児外科学会秋季シンポジウム . 熊本 . 2015.10.31 .
- 42) 木下義晶、三好きな、江角元史郎、永田公二、宗崎良太、宮田潤子、松浦俊治、田口智章 . 当科における難治性奇形腫群腫瘍の現状と展望 . 第31回日本小児外科学会秋季シンポジウム . 熊本 . 2015.10.31 .
- 43) 野澤明史、小関道夫、西村沙織、神田香織、堀友博、川本典生、折居建治、加藤善一郎、深尾敏幸 . 内科療法によって重度の難聴が回復した頭蓋底 Gorham-Stout disease の1例 . 東海地方会 . 岐阜 . 2015.11.8 .
- 44) 吉田 馨、前川貴伸、石黒 精、高橋正貴、藤野明浩、阿部 淳、松岡健太郎、北村正幸、野坂俊介 . Sirolimus が有効であった難治性乳び胸水を伴うリンパ管腫症の1例 . 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 . 甲府 . 2015.11.27 .
- 45) 神田香織、野澤明史、堀友博、小関道夫、川本典生、深尾敏幸 . 喘鳴・呼吸障害により発見されプロプラノロールが著効した乳児声門下喉頭血管腫の一例 . 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 . 甲府 . 2015.11.27 .
- 46) 野澤明史、小関道夫、西村沙織、神田香織、堀友博、川本典生、折居建治、加藤善一郎、深尾敏幸 . 内科療法によ
- って重度の難聴が回復した頭蓋底 Gorham-Stout disease の1例 . 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 . 甲府 . 2015.11.27 .
- 47) Ozeki M , Nozawa A , Hori T , Kanda K , Kawamoto N , Fukao T . Clinical efficacy of mammalian target of rapamycin inhibitor for kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon . 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 . 甲府 . 2015.11.27 .

#### H . 知的財産の出願・登録状況

なし