

I. 総括研究報告

先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成 ならびに診療体制の構築・普及に関する研究

研究代表者 白井 規朗 大阪母子医療センター 小児外科 主任部長

研究要旨

【研究目的】本研究の目的は、先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患である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（リンパ管奇形）・リンパ管腫症、肋骨異常を伴う先天性側弯症につき、診断基準や重症度分類を作成したうえで、学会等と連携しながら診療ガイドラインを整備し、長期的なフォローアップ体制と患者支援のための診療体制を構築することである。

【研究方法】先天性横隔膜ヘルニアについては、昨期に構築した症例登録システムの稼働を開始し、AMED 研究班との研究連携も開始した。先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄については、指定難病への提言を行うとともに、引き続き診療ガイドラインの作成を行った。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、追加登録症例の解析とともに、ホームページを通じて社会への情報還元を行った。肋骨異常を伴う先天性側弯症については、診療ガイドラインのための予備的研究として発生状況調査と治療における問題点に関する調査を行った。

【研究結果】先天性横隔膜ヘルニアでは、症例登録システムに参加する 15 施設において 2011-2016 年に出生した 446 例の症例が登録された。今後は、各症例の長期的な身体的・神経学的予後も登録され、解析可能となる見込みである。また、国際的な CDH 研究グループとの共同研究も予定している。先天性嚢胞性肺疾患では、診療ガイドラインにおいて複数肺葉罹患症例に対して肺全摘は行わないことを提案する推奨文が策定された。また、先天性肺気管支形成異常（CPAM）の診断基準が再策定され、新たな個票がまとめられた。気道狭窄では、クリニカルクエッションに対する文献検索と二次スクリーニングが完了した。また、先天性気管狭窄症及び先天性声門下狭窄症は指定難病に認定された。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では、ウェブサイトのリニューアルとコンテンツの全面改訂を行った。また、難治性リンパ管異常に対するシロリムス治験が開始され、データベースを利用する見込みである。肋骨を伴う先天性側弯症では、先天性脊椎奇形を伴う胸郭不全症候群の発生率の再確認と 6 分間歩行テストの臨床的意義などが再確認された。また、ギプス治療の側弯悪化抑制効果が確認された。

【結論】先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患のうち、難治性希少疾患のである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（リンパ管奇形）・リンパ管腫症、肋骨異常を伴う先天性側弯症については、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り、エビデンスレベルを高めるとともに、社会保障制度を充実させながら、患者支援のための診療体制を確立することが重要と考えられた。

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

照井慶太

千葉大学大学院医学研究院
小児外科学 講師

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

増本幸二

筑波大学医学医療系
小児外科 教授

漆原直人

静岡県立こども病院
小児外科 外科系診療部長

岡崎任晴

順天堂大学医学部附属浦安病院
小児外科 前任准教授

稲村 昇

近畿大学医学部
小児科 講師

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

岡和田学

順天堂大学
小児外科・小児泌尿生殖器外科 准教授

黒田達夫

慶應義塾大学
小児外科 教授

廣部誠一

東京都立小児総合医療センター
外科 副院長

淵本康史

国際医療福祉大学
小児外科 教授

松岡健太郎

獨協医科大学越谷病院
病理診断科 准教授

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

兵庫県立こども病院
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
感覚器形態外科部耳鼻咽喉科 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

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

小関道夫

岐阜大学医学部附属病院
小児科 講師

上野 滋

東海大学医学部外科学系
小児外科学 教授

川上紀明

国家公務員共済組合連合会名城病院
整形外科 脊椎脊髄センター長

渡邊航太

慶應義塾大学
整形外科 専任講師

山元拓哉

鹿児島大学
整形外科 講師

小谷俊明

聖隷佐倉市民病院
整形外科 院長補佐

鈴木哲平

神戸医療センター
整形外科 整形外科医長

佐藤泰憲

千葉大学大学院医学研究院
グローバル臨床試験学 准教授

A. 研究目的

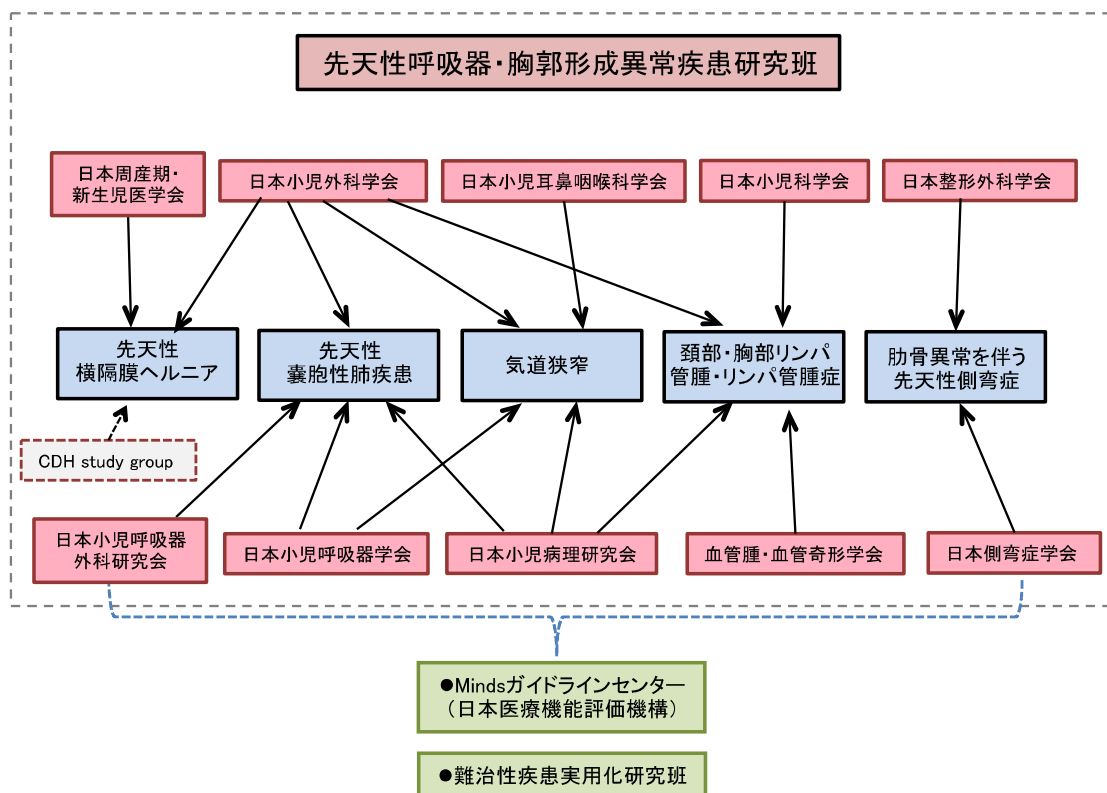
先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患には、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患(先天性嚢胞状腺腫様肺形成異常(CPAM)、肺分画症、気管支閉鎖症)、気道狭窄(咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄(軟化症を含む))、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症、肋骨異常を伴う先天性側弯症などが含まれる。いずれの疾患も先天性に生じる呼吸器あるいは胸郭の形成異常に起因する難治性希少疾患であり、最重症例では新生児期・乳児期に死亡するのみならず、たとえ救命できても呼吸機能が著しく低下しているため、身体発育障害、精神運動発達障害、中枢神経障害に加えて、長期間にわたる気管切開・在宅人工呼吸・経管栄養管理などを要する種々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、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、肋骨異常を伴う先天性側弯症に関するデータベースが構築され、これらのデータベースの解析によって、先天性呼吸器・胸郭形成異常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先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関して、学会や研究会と連携しながら(図1)診断基準(診断の手引き)や重症度分類、診療ガイドラインを整備したうえで、長期的なフォローアップ体制を構築し、小児から成人への移行期医療を推進しながら、難病拠点病院と連携した適切な診療体制を構築することである。

図 1

主たる関連学会・研究会との連携



B. 研究方法

1. 研究体制

本研究では先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患として5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、肋骨異常を伴う先天性側弯症を取り上げ、各疾患について研究分担者が統括責任者となり研究を遂行した(図2)。

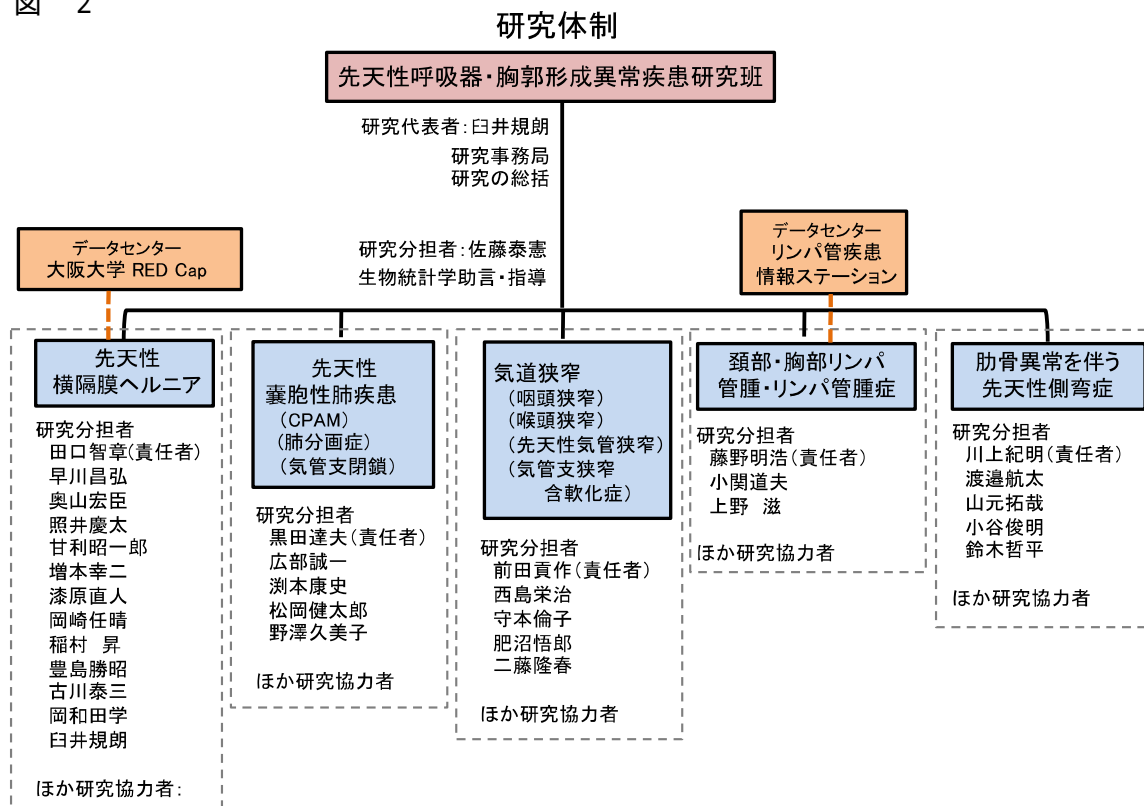
また、本研究を実施するにあたり、前記の分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

【研究協力者】

横井暁子(兵庫県立こども病院 小児外科 科長)、高安 肇(筑波大学医学医療系 小児外科 病院教授)、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) 三好きな(九州大学病院 小児外科 助教)、江角元史郎(九州大学病院 総合周産期母子医療センター、永田公二(Erasmus MC, Sophia Children's Hospital) 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)、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)、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)、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)、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)、小川雄大(国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態

図 2



外科部 外科 医員) 義岡孝子(国立成育医療研究センター 病理診断科 部長) 野坂俊介(国立成育医療研究センター 放射線診療部 部長) 梅澤明弘(国立成育医療研究センター 再生医療センター センター長) 高橋正貴(国立成育医療研究センター再生医療センター 研究員) 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 感覚器・形態外科部 耳鼻咽喉科 医員) 高桑恵美(北海道大学病院 病理診断科 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) 矢本真也(静岡県立こども病院 小児外科 医員) 阪 龍太(大阪大学大学院医学院医学系学系研究科 小児成育外科 助教) 田附裕子(大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科 准教授) 荒堀仁美(大阪大学大学院医学系研究科 小児科 助教) 遠藤誠之(大阪大学大学院医学系研究科 産婦人科 講師) 白石真之(大阪大学大学院 箕面地区図書館 館員) 竹内宗之(大阪母子医療センター 集中治療科 主任部長) 金川武司(大阪母子医療センター 産科 副部長) 望月成隆(大阪母子医療センター 新生児科 副部長) 今西洋介(大阪母子医療センター 新生児科 診療主任) 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) 清水隆弘(東海大学医学部外科学系 小児外科学 助教) 狩野元宏(慶應義塾大学 小児外科 助教) 藤村匠(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)

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(聖路加国際病院 放射線科 医員) 小野 滋(自治医科大学 小児外科 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) 深尾敏幸(岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 教授) 下島直樹(東京都立小児総合医療センター 外科 医長) 加藤源俊(東京都立小児総合医療センター 外科 医員) 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) 川瀧元良(東北大学病院 婦人科 助手) 内田恵一(三重大学病院 小児外科 准教授) 井上幹大(三重大学病院 小児外科 助教) 岸本 曜(京都大学 耳鼻咽喉科 特定病院 助教) 橋本亜矢子(静岡こども病院 耳鼻咽喉科 医長) 小山 一(三井記念病院 耳鼻咽喉科 医員) 岩中 督(東京大学 小児外科 名誉教授) 森川康英(国際医療福祉大学 小児外科 病院教授) 出村 諭(金沢大学 整形外科 講師) 檜井英一(金沢大学医薬保健研究域 薬学系薬理学研究室 准教授) 今釜史郎(名古屋大学大学院 整形外科 講師) 村上秀樹(岩手医科大学 整形外科 准教授) 柳田晴久(福岡こども病院 整形脊椎外科 部長) 宇野耕吉(神戸医療センター 整形外科 副院長) 松浦啓子(大阪母子医療センター 臨床研究支援室 経理事務)(資料1-1)

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、気道狭窄の4疾患については、先行研究として全国調査研究あるいは多施設共同研究として実施した際

のデータベースを用いた。また、先天性横隔膜ヘルニアおよび頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では、本研究で実施した症例登録制度のデータベースを追加して解析に用いた。肋骨異常を伴う先天性側弯症については、先行研究で実施した鹿児島県における実態調査のデータと、本研究で実施した岩手県における実態調査のデータを用いた。

先天性横隔膜ヘルニアについては、REDCap を用いた症例登録システムの稼働を開始した。本症例登録システムは、本研究班に参加している 15 施設の症例について、履歴を残しながらオンラインで登録するシステムであり、過去の症例に関しては後方視的研究としてデータの統計解析を行い、今後出生する症例に関しては前方視的研究としてデータの統計解析が行えるように設計した。

先天性嚢胞性肺疾患については、先天性嚢胞状腺腫様肺形成異常 (CPAM) のみを単独で抜き出して、CPAM を特定するための臨床的、病理学的要件を検討した。これに従って、新たな CPAM の診断基準を作成し、その疾患個票も合わせて見直した。また、診療ガイドラインについては、10 題のクリニカルクエッションのうち、昨期に続く重要課題について検討した。

気道狭窄については、16 個のクリニカルクエッションを選定し、文献検索を行った。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、リンパ管拡張症も研究対象として含めたうえで、指定難病や小児慢性特定疾病の助成対象の拡大や整理を提言した。また、社会への情報還元の一貫としてホームページの全面改訂を行った。

肋骨異常を伴う先天性側弯症については、

発生頻度、ギプス装着効果、6 分間歩行テスト、Dynamic MRI による解析、患者立脚型アンケート調査の準備などを行った。

1) 先天性横隔膜ヘルニア症例登録制度の構築と稼働

次期診療ガイドラインの改定に向けて、エビデンスレベルの高い臨床研究を行えるシステムを構成して、本邦における先天性横隔膜ヘルニアの治療の標準化を目指すため、本研究班に参加している 15 施設によって多施設共同研究として先天性横隔膜ヘルニア症例登録制度を構築した。症例登録システムは大阪大学が契約している REDCap システムを利用し、本研究班の参加施設がオンラインによって症例情報を入力できるようにした。登録期間、登録項目に関しては参加施設間で協議を重ねて決定した。過去の症例に関しては後方視的研究としてデータの統計解析を行い、今後の出生する症例に関しては前方視的研究としてデータの統計解析が行えるように設計した。また、長期フォローアップデータについては、前方視的にデータを追加登録できるように設計した。

2) 先天性嚢胞性肺疾患における診療ガイドラインの作成

昨期には 10 の CQ のうち、特に優先度の高い 4 つの CQ について推奨文と解説を作成して推奨度を決定したが、今年度は、これに続く重要課題として、CQ8 : 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか、CQ9 : 合併症にはどのようなものがあるか、CQ10 : 定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か? の 3 題の CQ を選択し、これに対するガイドラインの作成を行った。これら

CQ に対する第一次文献検索を基に文献のスクリーニングを行い、さらに二次文献検索により詳細に検討する文献を決定した。次いでシステマティック・レビューを行って、推奨文を検討した。推奨文の作成や推奨度の決定、エビデンスレベルの決定は「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に準拠して行った。

3) 気道狭窄における診療ガイドラインの作成

分担研究者をガイドライン作成者とし、ガイドライン作成者による多領域をカバーしたガイドライン作成委員会を組織した。同委員会には小児外科医、小児放射線診断医、小児呼吸器病理医が含まれ、ここでシステマティック・レビューの結果を検討し、具体的なガイドライン作成の舵取りを行なう様にした。ガイドライン委員会では臨床的な重要性も勘案して、優先度の高いクリニカルクエッションからガイドラインを作成してゆく方法をとった。MINDS の診療ガイドライン作成の手引き 2014 に準拠して SCOPE、PICO の項目を定めてクリニカルクエッションを完成した。これらの CQ について、日本図書館協会の協力を得て文献検索を行い、リストアップされた文献について、システマティック・レビューチームにより一次スクリーニングおよび二次スクリーニングを行った。

4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における公的助成対象拡大の提言

頸部・胸部リンパ管疾患における研究対象としては、今後「リンパ管拡張症」や「原発性リンパ浮腫」についても対象として拡大することを検討している。指定難病における

「リンパ管腫」については、今後頸部・胸部へと認定基準を拡大すべく提言する。また、小児慢性特定疾患においては、現状では呼吸器疾患の一つとして認定されているが、これが本来のリンパ管疾患として認定されるべく提言する。

5) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症のデータベース利用の拡大と社会への情報還元

これまで「リンパ管疾患情報ステーション」を利用した Web 登録システムに登録されたリンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーム病の症例データについては、オープン利用を目指して整備を行っていく予定である。また、リンパ管疾患レジストリを利用して、シロリムス治験やリンパ管疾患の基礎的研究を行う AMED 研究班との連携を行っていく。また、ホームページである「リンパ管疾患情報ステーション」のリニューアル、コンテンツの全面改訂などを通じて、リンパ管疾患に関する情報を社会に向けて還元するよう努める。昨期に開催された第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウムに引き続き、第 3 回シンポジウムの準備を行う。

6) 肋骨異常を伴う先天性側弯症における現状の解析

鹿児島県と岩手県において、画像所見から先天性側弯症の発生率を求めた。2) 肋骨異常を伴う先天性側弯症における 6 分間歩行テストの有効性を検討した。3) Dynamic MRI を用いて胸壁・横隔膜の呼吸性動的变化を解析した。4) 患者立脚型アンケート調査を行うため、24-Item Early Onset Scoliosis Questionnaires の日本語版を作成した。5) 矯正ギプスの臨床的意

義を検討するため、矯正ギブス・装具併用治療群と装具単独治療群を比較検討した。

6) Growing rod の矯正効果を検討するため、先天性側弯症に対する Growing rod 手術の手術成績を評価した。

（倫理面への配慮）

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い、必要に応じてオプトアウトの機会を設けた。前向き観察研究については、施設の倫理委員会の規定に従い、必要と判断された場合は患者または代諾者の同意を取得することとした。本研究では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、社会的不利益は生じない。また、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、補償についても発生しない。なお、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】

先行研究ですでに終了した疾患別の観察研究については、過去の研究報告書に記載した。今回、新たに症例登録制度を創設した『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』については、以下の通り倫理審査委員会の承認を得た。

平成 28 年 11 月 8 日 承認番号 16288(大阪大学医学部附属病院)

平成 28 年 11 月 24 日 承認番号 952-3 (大阪母子医療センター)

C . 研究結果

1) 先天性横隔膜ヘルニア症例登録制度の構築と稼働

先天性横隔膜ヘルニア登録制度では、研究対象を 2011 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、対象例の臨床経過、治療方法、生命予後、機能的予後、合併症などについて診療録から情報を取得して、インターネット上のデータベース (REDCap) に登録した。参加各施設において「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」として後方視的および前方視的研究の倫理審査を申請し、承認を得たのちに 2017 年 4 月～6 月の間に各施設で 2011-2016 年に出生した症例を登録した。データクリーン終了後平成 30 年 1 月時点で 15 施設から計 446 例が登録された。今後、参加施設において、身体的・精神的長期予後、横隔膜欠損孔の再建材料、予後からみた至適分娩時期、最重症例に対する胎児治療の有用性、胎児 MRI の測定法や評価法、神経学的予後や予後予測指標、PA index や動脈管短絡方向と予後、右横隔膜ヘルニア症例、ECMO 適応条件の再検討、血管拡張薬の使用と予後、フォローアップ体制の構築などについて、分担して解析していくこととなった。

2) 先天性嚢胞性肺疾患における診療ガイドラインの作成

今年度ガイドライン作成作業を進めたクリニカルクエッションには以下の 3 題が選択された。

CQ8：複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか（治療に関する臨床課題）

CQ9：合併症にはどのようなものがあるか（合併症に関する臨床課題）

CQ10：定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か？（合併症に関する臨床課題）

これらを小児外科領域委員、小児病理領域委員、小児放射線領域委員で分担し、独立してシステマティック・レビューを進めた。報告書作成時点における進捗状況は以下のとおりであった。

CQ8：第一次文献検索において英文 47 編 + 和文 111 編が検索され、これら文献のスクリーニングならびに文献を追加した結果、最終的に直接性のある文献として 18 論文が詳細検討の対象となった。システマティック・レビューの結果、肺全摘の有害事象に関しては多くの症例報告、後方視的観察研究が記述されており、これを回避すべきであるとする論文が多いものの、複数肺葉が罹患した場合に嚢胞が遺残する状態で肺葉を温存することに関してエビデンスのある文献は検索できなかった。本課題に関してはガイドライン作成委員会において検討を行い、患者に対する有害事象を可及的に避けるという観点より、推奨文案は「複数肺葉が罹患している場合においても、手術治療として肺全摘を可及的に避けることを提案する」という、行わないことを弱く推奨する形とし、エビデンスレベルは「D」とした。

CQ9：この課題に関しては、32 編の英文論文が一次検索でリストアップされており、これに研究班における昨期までの全国調査の結果を踏まえて総説としてまとめる方針とした。

CQ10：この臨床課題に関しては、英文論

文 12 編が一次検索でリストアップされており、現在システマティック・レビューを継続中である。

3) 気道狭窄における診療ガイドラインの作成

本研究では咽頭狭窄症、喉頭狭窄症、先天性気管狭窄症、気管・気管支軟化症の 4 つの病態の検討が必要であるため、以下のとおり、疾患毎に 4 つの CQ、すなわち合計 16 個の CQ を選定した。

CQ1 咽頭狭窄症の診断には何が有用か

CQ2 咽頭狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ3 咽頭狭窄症に外科治療は有効か

CQ4 咽頭狭窄症に対する外科治療のタイミングは

CQ5 喉頭狭窄症の診断には何が有用か

CQ6 喉頭狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ7 喉頭狭窄症に外科治療は有効か

CQ8 喉頭狭窄症に対する外科治療のタイミングは

CQ9 先天性気管狭窄症の診断には何が有用か

CQ10 先天性気管狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ11 先天性気管狭窄症に外科治療は有効か

CQ12 先天性気管狭窄症に対する外科治療のタイミングは

CQ13 気管・気管支軟化症の診断には何が有用か

CQ14 気管・気管支軟化症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ15 気管・気管支軟化症に外科治療は有効か

QC16 気管・気管支軟化症に対する外科治療のタイミングは

作成した SCOPE に基づき、日本図書館協会の協力を得て文献検索が行われ、邦文・英文その他の外国語論文約 2,000 件が選択された。選択された論文のうち、システムティック・レビューチームにより一次スクリーニングが行われ、約 300 件の論文が選択された。現在、二次スクリーニングを施行中である。

4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における公的助成対象拡大の提言

2017 年 7 月に指定難病見直しの機会があったため、リンパ管腫(リンパ管奇形)については対象を頸部・顔面に限定せず、全身に広げるよう提言した。小児慢性特定疾病においては、同様に 2017 年 7 月に見直しの機会があり、田口班、秋田班とともに修正作業をおこなった。リンパ管腫とリンパ管腫症/ゴーム病の分離が行われ、リンパ管腫は特に疾患部位を問わず、またいずれも新しい疾患群「脈管奇形」に分類された。

5) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症のデータベース利用の拡大と社会への情報還元

データベースの整理、画像、病理写真の収集等が進められており、研究期間内に終える見込みである。どのような形でオープン利用として一般的なアクセスを可能とするかについては検討している。「リンパ管疾患情報ステーション」は医療者以外の意見も取り入れてデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂を行った。一般の読者向けに内容を大幅拡充し、動画による疾患・検査の説明、ゆるキャラの利用などの変更を経

て、2018 年 2 月 28 日にリニューアル公開された。(<http://lymphangioma.net>) また、第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウムの日程を 2018 年 9 月 23 日(日)と決定した。

シロリムスによる治験は 2017 年 10 月に開始となり、現在 5 施設にて協力患者をリクルート中である。今後対照データとしてデータベースを利用する見込みである。

6) 肋骨異常を伴う先天性側弯症における現状の解析

1) 鹿児島県と岩手県における先天性側弯症の発生率は 0.018%と算出された。2) 肋骨異常を伴う先天性側弯症における 6 分間歩行テストの結果、先天性側弯症では全症例で 6 分間歩行距離は減じており、歩行距離の絶対値は臨床的特徴と関連していた。また、歩行距離は側弯 Cobb 角と関連したが、BMI や %FVC とは関連しなかった。3) Dynamic MRI を用いた胸壁・横隔膜の呼吸性運動は、早期発症側弯症では明らかに低下していた。5) 矯正ギプス・装具併用治療群と装具単独治療群を比較検討したところ、矯正ギプス・装具併用治療群では保存的治療全期間での側弯悪化は $4.4 \pm 5.6^\circ$ 、ギプス治療期間内では $2.8 \pm 8.6^\circ$ の進行であった。保存的治療全期間でみると 2 群間には側弯悪化に有意差はなかったが、ギプス治療を行った期間と装具単独治療群との比較では有意に矯正ギプス・装具併用治療群で側弯悪化予防が確認できた ($p=0.0086$)。6) 先天性側弯症に対する Growing rod 手術の結果、側弯は術前 84.1° が術直後 33.5° 、最終経過観察時 36.2° となっており、他の疾患群より有意さはないが若干良い傾向にあった。

D．考察

本研究が対象とする先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患には、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、肋骨変形を伴う脊椎側弯症などが含まれるが、先行研究によって、これらの疾患はいずれも発症頻度の低い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、症例数の少なさからエビデンスレベルの高い研究が行われている場合が非常に少なく、「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に従って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が多かった。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。

先天性横隔膜ヘルニアについては、これらの経験を元に、前方視研究も見据えた多施設による症例蓄積のための症例登録システムを構築し、今年度より稼働を開始した。これまで単施設では解析ができなかった多数例による治療実態の把握と治療成績の解析を行うことにより、重症度別治療指針や標準治療プロトコルが作成されると期待される。また、本症例登録制度によるデータベースの解析によって、多くの種類の臨床研究が計画されているとともに、AMED におけるエビデンス創出研究との連携を図り、前向き比較研究を開始した。今後一層エビデンスレベルの高い研究結果が得られ、本疾患の治療水準の向上につながることを期待される。

先天性嚢胞性肺疾患については、臨床的重要度の高い 3 つのクリニカルクエッションについて、診療ガイドライン作成が行われた。本疾患では、複数肺葉に先天性嚢胞性病

変が存在した場合に、仮に肺全摘になったとしても、嚢胞切除を優先させて複数肺葉切除を行うべきか、嚢胞が遺残しても肺全摘を回避すべきかの議論が従来からあった。CQ8「複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか」は、この臨床的疑問に答えるべく検討が行われたが、文献検索によっても直接的なエビデンスを得ることはできず、最終的には作成委員会における討議により推奨文を決定することになった。肺全摘後、特に右肺を全摘した場合、肺の無くなった側の胸腔に縦郭が落ち込み、結果的に難治性の気道狭窄を呈することが知られている。患者に対するかかる重篤かつ継続的な有害事象を回避すべきであるという観点から、肺全摘は行わないことを弱く推奨すると結論づけた。しかし、今後症例の経過を含めて自然歴を観察する必要が残されていると考えられた。先天性嚢胞性肺疾患のなかでも、先天性肺気道形成不全(CPAM)は、患児が成人しても長期間諸種の問題を伴って経過し、医療的観察や治療を要することが明らかになってきた。そこで先天性肺気道形成不全(CPAM)については、今後の指定難病への認定を見据えて、疾患単独の診断基準と個票を策定した。

気道狭窄については、昨年度までに収集の完了した全国調査の結果を踏まえて、診療ガイドライン作成作業を進めた。ガイドラインの作成に当たって、悉皆的な文献検索とともに、本研究班で行なって来た全国調査の解析結果をも重視し、エビデンスとして利用する事とした。先行研究である全国調査結果は、後方視的な研究結果ではあるが、極めて直接性の強い全国調査であり、多数の症例を集めた観察研究結果としてエビデンスレベルは比較的高いと考えている。これらの結果に基づいて、診断基準

や重症度分類を作成したうえで、小児慢性特定疾病の指定や指定難病の認定を通じて本疾患の医療政策や社会保障制度の充実に資することをひとつの目標としてきたが、今年度は先天性気管狭窄/先天性声門下狭窄症が指定難病として認定された。今回 16 の CQ に対して文献検索を終えて、スクリーニングが完了したため、次年度に向けてシステマティック・レビューの結果を踏まえて推奨文を作成する作業を行っていく予定である。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、現在 8 つの大きな研究を柱として、小児で呼吸障害を生じうるリンパ管疾患の情報を集積して総括する作業を継続しており、これまでいくつかの成果を挙げてきた。昨期の研究班から引き継いだ大きな臨床的研究課題である「無症状の縦隔病変に対する治療の是非」と「気管切開の適応」については、今年度調査結果をまとめた学会発表が行われたとともに、英文論文が公表されて大きな進歩があった。無症状の縦隔病変に対しては、合併症のリスクを鑑みて積極的治療は控えられる傾向があることが明らかとなった。また、気管切開の適応としては、リンパ管腫病変の接触部位が上気道の半周以上に及ぶ場合には、気管切開が必要となる割合が特に高くなることが明らかとなった。「リンパ管疾患情報ステーション」は、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症に関する Web サイトとして、リンパ管疾患患者さんおよび家族に対する情報発信の場として、これまでから有用であると評価されてきたが、今年度は大幅にデザインおよびコンテンツの改訂を行った。新たなデザインのためにデザイン科の学生の協力を得ることができ、アニメーションなどの動画を作成して、患者さんや家族

が疾患を理解しやすくなるような様々な資料が提供できるようになった。今後も計画中の課題を順次実行することによって、学問的かつ社会的に大きな貢献ができると考えている。

肋骨異常を伴う先天性側弯症については、今年度の追加的な調査研究によって、鹿児島県と岩手県の2県を合わせても2008年から2012年に出生した先天性脊椎奇形を伴う胸郭不全症候群の発生率が0.018%で、これまでのデータとほぼ同等であることが明らかになった。肋骨異常を伴う先天性側弯症は、術前診断や治療成績評価としての呼吸機能評価が重要であるが、年長児以降になって初めて可能になる通常の呼吸機能評価を行えない幼少児期の患児に対しては、6分間歩行テストが術前機能評価テストとして意義があることが示された。今後6分間歩行テストを積極的に使用し、治療効果判定にも使用できるかどうかを検討することが必要と考えられた。また、今回ギプス治療と装具治療の比較を行うことにより、ギプス治療の側弯悪化抑制効果が確認できた。ギプス治療は手術治療への“つなぎ”としての治療意義があると考えられた。先天性側弯症の治療効果を患者サイドから評価する方法として、欧米では24-Item Early Onset Scoliosis Questionnaires (EOSQ-24)が用いられているが、EOSQ-24の日本語バージョンが完成したことにより、今後はEOSQ-24日本語バージョンのバリデーションを行うことを計画している。これにより、今後はわが国においても患者立脚型アンケート調査が行えるようになると期待される。

本研究が対象とする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、肋骨変形を伴う脊椎側弯症などのうち、これまで半数以上の疾患で診療ガイドラインが作成されたが、難治性希少疾患であるがゆえに、推奨文のエビデンスレベルはいずれも低いものに留まった。今後はさらに科学的根拠の高い研究を企画・立案して臨床実態の解析を行いながら、指定難病や小児慢性特定疾病の指定を通じて本症の社会保障制度を充実させるとともに、患者支援のための診療体制を確立することが重要と考えられた。

E . 結論

難治性希少疾患である先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患、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、肋骨変形を伴う脊椎側弯症について、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とともに、本症の社会保障制度を充実させながら、患者支援のための診療体制を確立することが重要と考えられた。

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無い。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Okuyama H, Usui N, Hayakawa M, Taguchi T; Japanese CDH study group. Appropriate timing of surgery for neonates with congenital diaphragmatic hernia: early or delayed repair? *Pediatr Surg Int.* 33(2): 133-138, 2017
- 2) Hattori T, Hayakawa M, Ito M, Sato Y, Tamakoshi K, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Fujino Y, Taguchi T, Usui N. The relationship between three signs of fetal magnetic resonance imaging and severity of congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol.* 37(3): 265-269, 2017
- 3) Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Yoshida H, Taguchi T, Usui N. Risk stratification for congenital diaphragmatic hernia by factors within 24h after birth. *J Perinatol.* 37(7): 805-808, 2017
- 4) Okazaki T, Okawada M, Ishii J, Koga H, Miyano G, Doi T, Ogasawara Y, Lane GJ, Yamataka A. Intraoperative ventilation during thoracoscopic repair of neonatal congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 33(10): 1097-1101, 2017
- 5) Yamoto M, Iwazaki T, Takeuchi K, Sano K, Fukumoto K, Takahashi T, Nomura A, Ooyama K, Sekioka A, Yamada Y, Urushihara N. The fetal lung-to-liver signal intensity ratio on magnetic resonance imaging as a predictor of outcomes from isolated congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 34(2): 161-168, 2018

- 6) Maeda K : Pediatric airway surgery. *Pediatr Surg Int.* 33: 435-443, 2017
- 7) Okata Y, Hasegawa T, Bitoh Y, Maeda K. Bronchoscopic assessments and clinical outcomes in pediatric patients with tracheomalacia and bronchomalacia. *Pediatr Surg Int.* 34: 55-61, 2017
- 8) Morita K, Maeda K, Yabe K, Oshima Y. Management of congenital tracheal stenosis in the neonatal period. *Pediatr Surg Int.* 33(10): 1059-1063, 2017
- 9) Kasakura-Kimura N, Masuda M, Mutai H, Masuda S, Morimoto N, Ogahara N, Misawa H, Sakamoto H, Saito K, Matsunaga T. WFS1 and GJB2 mutations in patients with bilateral low-frequency sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 127(9): E324-E329, 2017
- 10) Morimoto N, Mutai H, Namba K, Kaneko H, Kosaki R, Matsunaga T. Homozygous EDNRB mutation in a patient with Waardenburg syndrome type 1. *Auris Nasus Larynx.* 45(2): 222-226, 2018
- 11) Mitsui K, Morimoto N, Niwa T, Yamaura Y, Ohba H, Tsukada H, Katsumata S. Quantification of ONO-2952 Occupancy of 18-kDaTranslocator Protein in Conscious Monkey Brains using Positron Emission Tomography. *J Pharmacol Exp Ther.* 360(3): 457-465, 2017
- 12) Sakamoto N, Gozal D, Smith DL, Yang L, Morimoto N, Wada H, Maruyama K, Ikeda A, Suzuki Y, Nakayama M, Horiguchi I, Tanigawa T. Sleep Duration, Snoring Prevalence, Obesity, and Behavioral Problems in a Large Cohort of Primary School Students in Japan. *Sleep.* In press Mar 1;40(3), 2017 doi: 10.1093/sleep/zsw082.
- 13) Ueha R, Nito T, Goto T, Sato T, Ushiku T, Yamasoba T. Bilateral vocal cord immobility resulting from cytomegalovirus pharyngitis: A case report. *J Infect Chemother.* 24(2): 142-146, 2018
- 14) Kaneoka A, Pisegna JM, Inokuchi H, Ueha R, Goto T, Nito T, Stepp CE, LaValley MP, Haga N, Langmore SE. Relationship Between Laryngeal Sensory Deficits, Aspiration, and Pneumonia in Patients with Dysphagia. *Dysphagia.* In press Sep 2, 2017 doi: 10.1007/s00455-017-9845-8.
- 15) Kaneoka A, Pisegna JM, Krisciunas GP, Nito T, LaValley MP, Stepp CE, Langmore SE. Variability of the Pressure Measurements Exerted by the Tip of Laryngoscope During Laryngeal Sensory Testing: A Clinical Demonstration. *Am J Speech Lang Pathol.* 26(3): 729-736, 2017
- 16) Kobayashi R, Tsunoda K, Ueha R, Fujimaki Y, Nito T, Yamasoba T. Role of lifestyle modifications for patients with laryngeal granuloma caused by gastro-esophageal reflux: comparison between conservative treatment and the surgical approach. *Acta Otolaryngol.* 137(3): 306-309, 2017
- 17) Goto T, Nito T, Ueha R, Yamauchi A, Sato T, Yamasoba T. Unilateral vocal fold adductor paralysis after tracheal intubation. *Auris Nasus Larynx.* 45(1): 178-181, 2018
- 18) Ueha R, Ueha S, Kondo K, Nito T, Fujimaki Y, Nishijima H, Tsunoda K, Shand FH, Matsushima K, Yamasoba T. Laryngeal mucus hypersecretion is

- exacerbated after smoking cessation and ameliorated by glucocorticoid administration. *Toxicol Lett.* Jan 4;265: 140-146, 2017
- 19) Ochiai D, Miyakoshi K, Koinuma G, Matsumoto T, Tanaka M. Prenatal sonographic images of left pulmonary artery sling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 211: 217-218, 2017
- 20) Yokoi A, Oshima Y, Nishijima E. The role of adjunctive procedures in reducing postoperative tracheobronchial obstruction in single lung patients with congenital tracheal stenosis undergoing slide tracheoplasty. *J Pediatr Surg.* 52(5): 677-679, 2017.
- 21) 高橋正貴、藤野明浩、石濱秀雄、出家亨一、竹添豊志子、渡邊稔彦、小川雄大、黒田達夫、淵本康史、金森 豊 . 広範囲な腸間膜リンパ管奇形 . *小児外科* 49(3): 299-301, 2017
- 22) 藤野明浩. 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形に対する新規薬物療法 . *小児外科* 49: 630-634, 2017
- 23) 藤野明浩. リンパ管腫(リンパ管奇形) . *小児内科* 50(2): 222-224, 2018
- 24) 小関道夫. 乳児血管腫(いちご状血管腫)に対する新しい治療法 プロプラノロール療法 . *小児科診療 UP-to-DATE* 24: 23-28, 2017
- 25) 小関道夫、深尾敏幸 . 先天性形成異常 血管性病変(リンパ管腫以外) . *小児内科* 50(2): 226-230, 2018
- 26) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. *Surgery Today.* In press, 2018 doi: 10.1007/s00595-018-1640-0.
- 27) Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. MR imaging findings of vertebral involvement in Gorham-Stout disease, generalized lymphatic anomaly, and kaposiform lymphangiomatosis. *Jpn J Radiol* 35(10): 606-612, 2017
- 28) Matsuzawa-Kinomura Y, Ozeki M, Otsuka H, Orii K, Fukao T. Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. *Pediatr Int* 59(8): 935-936, 2017
- 29) Ozeki M, Nozawa A, Kanda K, Hori T, Nagano A, Shimada A, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Treatment of Pseudomyogenic Hemangioendothelioma. *J Pediatr Hematol Oncol* 39(6): e328-e331, 2017
- 30) Ogura Y, Kou I, Takahashi Y, Takeda K, Minami S, Kawakami N, Uno K, Ito M, Yonezawa I, Kaito T, Yanagida H, Watanabe K, Taneichi H, Harimaya K, Taniguchi Y, Kotani T, Tsuji T, Suzuki T, Sudo H, Fujita N, Yagi M, Chiba K, Kubo M, Kamatani Y, Nakamura M, Matsumoto M, Japan Scoliosis Clinical Research Group, Watanabe K, Ikegawa S. A functional variant in MIR4300HG, the host gene of microRNA MIR4300 is associated with progression of adolescent idiopathic scoliosis. *Human Molecular Genetics* 26: 4086-4092, 2017
- 31) Takea K, Kou I, Kakawakami N, Iida A, Nakajima M, Ogura Y, Imagawa E, Miyake N, Mastumoto N, Yasuhiko Y, Sudo H, Kotani T, Japan Early Onset Scoliosis Research Group, Nakamura M, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa

S. Compound Heterozygosity for Null Mutations and a Common Hypomorphic Risk Haplotype in *TBX6* Causes Congenital Scoliosis. 38: 317-323, 2017

2 . 学会発表

- 1) Terui K. et al. Relationship between growth and enteral nutrition in the acute phase of congenital diaphragmatic hernia treatment. European Pediatric Surgeons association (EUPSA) 2017. May 17-20th, Limmasol, Cyprus
- 2) Miyoshi K, Taguchi T. et al. Diaphragmatic repair with abdominal muscle flap for recurrent congenital diaphragmatic hernia. European Pediatric Surgeons association (EUPSA) 2017. May 17-20th, Limmasol, Cyprus
- 3) Taguchi T, et al. Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. What we have done, and will do. From the research conducted by Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. International CDH symposium 2017, Nov.14-15th 2017, Liverpool, UK
- 4) Terui K, et al. Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. Comparison of previous (2006-2010) and newly constructed (2011-2016) registry data of Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. International CDH symposium 2017, Nov.14-15th 2017, Liverpool, UK
- 5) 照井慶太、白井規朗、田附裕子、永田公二、伊藤美春、奥山宏臣、早川昌弘、田口智章、佐藤泰憲、吉田英生. 先天性横隔膜ヘルニア治療における急性期の経腸栄養と成長との関連について . 第54回日本小児外科学会学術集会 2017年5月11-13日 仙台市
- 6) 白井規朗. 新生児先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドライン . 第53回日本周産期・新生児医学会学術集会 2017年7月13-15日 横浜市
- 7) 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、白井規朗、先天性横隔膜ヘルニア研究グループ . 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの作成から見えてきた問題点 . 第79回日本臨床外科学会総会 2017年11月23-25日 東京
- 8) Kuroda T. Prenatal and postnatal manifestation of congenital cystic lung disease; a nationwide study and a novel classification. International Symposium on Pediatric Surgical Research 2017.9 New Delhi, India
- 9) 黒田達夫. 成育医療の時代における小児外科 第50回中国四国小児外科地方会 2017.10 岡山
- 10) 藤野明浩、小川雄大、朝長高太郎、野村美緒子、竹添豊志子、大野通暢、渡邊稔彦、田原和典、菱木知郎、金森 豊、杉林里佳、左合治彦. 出生前診断されたリンパ管腫(リンパ管奇形)症例における発見時在胎週数と予後の検討 . 第53回日本周産期・新生児医学会学術集会 2017年7月13-15日 横浜市
- 11) 藤野明浩、小川雄大、朝長高太郎、田原和典、後藤倫子、沓掛真衣、大野通暢、渡邊稔彦、金森 豊、菱木知郎. 当院におけるリンパ管腫(リンパ管奇形) Klippel-Trenaunay症候群の四肢皮下病変に対する減量手術の検討 第28回日本小児外科QOL研究会 平成29年11月4日 静岡
- 12) 木下義晶、川久保尚徳、石井 生、宗崎良太、田口智章. 当科におけるリン

- パ管腫(リンパ管奇形)に対する治療戦略. 第54回日本小児外科学会学術集会. 2017年5月11-13日, 仙台
- 13) 宗崎良太、木下義晶、伊崎智子、松浦俊治、江角元史郎、宮田潤子、三好きな、小幡 聡、川久保尚徳、吉丸耕一郎、田口智章. 当科における気管切開を行ったリンパ管腫(リンパ管奇形)の検討. 第31回日本小児救急医学会学術集会. 2017年6月23-25日 東京
- 14) 上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、臼井規朗. 頭頸部リンパ管腫(リンパ管奇形)に対する気管切開の適応について. - 全国調査2015の結果から 第54回日本小児外科学会学術集会. 2017年5月11-13日, 仙台
- 15) 上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、臼井規朗. 縦隔病変を有するリンパ管腫(リンパ管奇形)に対する適切な治療について. - 全国調査2015の結果から 第54回日本小児外科学会学術集会. 2017年5月11-13日, 仙台
- 16) 藤野明浩、上野 滋、岩中 督、森川康英、木下義晶、小関道夫、松岡健太郎、野坂俊介、黒田達夫、三村秀文、臼井規朗、田口智章. リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の自然退縮に関する検討 - 厚労科研難治性疾患等政策研究事業による全国症例調査より. 第117回日本外科学会学術集会 2017年4月27-29日 横浜
- 17) 小川雄大、藤野明浩、野坂俊介、他. 難治性リンパ管腫等に対するプレオマイシン/OK-432併用局注硬化療法の検討(中間報告). 第54回日本小児外科学会学術集会. 2017年5月11-13日, 仙台
- 18) 小川雄大、藤野明浩、他. Klippel-Trenaunay Syndromeの臨床経験. 第14回日本血管腫・血管奇形学会学術集会 2017年7月14-15日 福島
- 19) 藤野明浩、他、リンパ管腫(リンパ管奇形)に対する外科的治療戦略. 第79回日本臨床外科学会総会 2017年11月23-25日 東京
- 20) 小関道夫、野澤明史、堀 友博、神田香織、川本典生、深尾敏幸. 乳児血管腫患者家族のプロプラノロール療法前後のQOL調査. 日本小児科学会学術集会. 2017年4月14-16日 東京
- 21) 小関道夫. 小児科医が知っておきたい乳児血管腫の診断と治療 ~プロプラノロール療法の押さえておくべきポイント~. 日本小児科学会学術集会. 2017年4月14-16日 東京
- 22) 小関道夫. 乳児血管腫の病態と治療 ~ヘマンジオルの使用経験を踏まえて~. 桑名木曜サロン. 2017年5月11日 三重
- 23) 小関道夫. 難治性血管腫・リンパ管疾患に対するシロリムス療法について. 日本IVR学会. 2017年5月19日 岡山
- 24) 小関道夫. 血管腫・血管奇形の薬物療法. 第14回日本血管腫・血管奇形学会学術集会 2017年7月14-15日 福島
- 25) 小関道夫、野澤明史、堀友 博、神田香織、川本典生、深尾敏幸. Kasabach-Merritt phenomenonを伴ったカポジ型血管内皮腫に対するmTOR阻害剤の有効性. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017年7月27-29日 神戸
- 26) 小関道夫. 乳児血管腫の病態と治療 ~ヘマンジオルの使用経験を踏まえて~. 北伊勢小児科医会学術集会. 2017年9月13日 三重
- 27) 小関道夫. 乳児血管腫の病態と治療 ~ヘマンジオルの使用経験を踏まえて~. ヘマンジオルシロップ発売1周年記念講演会. 2017年9月14日 岐阜

- 28) 小関道夫．乳児血管腫の病態と治療
～ヘマンジオルの使用経験を踏まえて～．伊勢小児科医会．2017.年9月
20日 三重
- 29) 小関道夫．脈管異常に合併する凝固
異常について．東海小児血液懇話会．
2017年9月19日 名古屋
- 30) 小関道夫．難治性脈管異常に対する
薬物療法．東京小児がんグループ
(TCCSG)セミナー．2017年10月29
日 東京
- 31) 小関道夫．乳児血管腫の病態と治療
～ヘマンジオルの使用経験を踏まえて～．西濃小児科医会学術講演会．
2017年11月11日 岐阜
- 32) 小関道夫．小児難治性脈管異常の診
断と薬物療法．九州大学母子総合研
究リサーチコアカンファレンス．
2017年12月4日 福岡

H．知的財産の出願・登録状況

なし

2．報道・その他

- 1) HP：リンパ管疾患情報ステーション
<http://lymphangioma.net>
- 2) 小関道夫．ラジオNIKKEI小児科
UP-to-DATE 乳児血管腫(いちご状血
管腫)に対する新しい治療法 プロプ
ラノロール療法 :ラジオ
NIKKEI(2017年3月1日)
- 3) 小関道夫、浅田隆太、深尾敏幸．世
界初！！医師主導治験を開始：ぎふチ
ャン「Station!」(2017年11月24日)
- 4) 小関道夫．「難治性リンパ管疾患」治
療薬 岐阜大学病院が治験：岐阜新
聞(2017年11月25日)
- 5) 小関道夫．「難治性リンパ管疾患」治
療薬 岐阜大学病院が治験開始：中
日新聞(2017年11月30日)
- 6) 小関道夫．岐阜大学病院 難病 初の
治療薬へ治験：読売新聞(2017年12月
5日)