

小児重症気道狭窄に関する全国実態調査ならびに 診療ガイドライン作成に関する研究；気道狭窄症

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

【研究目的】小児重症気道狭窄に関する本邦の臨床情報のデータベース化ならびにその解析を行い、これに基づいて小児気道狭窄に対する診療ガイドラインを作成する。今年度は、臨床情報の解析ならびにガイドラインの SCOPE、クリニカル・クエッションを完成して文献検索、一部のシステムティックレビューを開始することを目標とした。

【研究方法】ガイドラインは MINDS 2014 年版ガイドライン作成マニュアルに沿って作成することとした。今年度は、昨期までの研究班の解析結果、診断基準・重症度分類などを踏まえてガイドラインの SCOPE で上げられたクリニカル・クエッションに対する文献検索を完了し、文献のスクリーニング及び一部のシステムティック・レビューを行なうこととした。

【研究結果】SCOPE 中の 16 題のクリニカル・クエッションに対する文献検索が終了した。検索文献の結果を一次スクリーニングしたのち、二次スクリーニングまでを完了した。この結果からシステムティック・レビュー開始に向けてレビューチームの策定を行った。この作業と平行して先天性気管狭窄症の第 3 次難病の指定作業及び先天性声門下狭窄症の第 4 次難病指定への作業を行い、12 月末に追加認定を受けることができた。

【結論】全国調査結果の解析結果を踏まえて MINDS 2014 年度版ガイドライン作成マニュアルに準拠してガイドライン作成作業を進めた。文献検索作業が終了し、次年度はシステムティックレビューと推奨文作成を目指している。

A . 研究目的

小児の気道狭窄（咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄（含軟化症））は、いずれも先天的に生じた呼吸器の形成異常を主たる病態とする難治性希少疾患である。乳児期早期に死亡する最重症例がある一方で、成人期まで生存するものの呼吸機能が低下しているために、身体精神運動発達障害や中枢神経障害に加えて、在宅での気管切開や人工呼吸、経管栄養管理など様々な後遺症を伴うことも稀ではない。

本研究の目的は、かかる疾患に対して、学会や研究会と連携しながら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、難病拠点病院と連携し適切な診療体制を構築することにある。

このため本研究班では、本邦全国調査結果解析などこれまでの研究成果を踏まえて、周産期から学童期、さらに成人移行期に至る気道狭窄症の診療ガイドラインを作成することを目標とした。

B . 研究方法

気道狭窄に関する診療ガイドラインの策定作業

全国調査の解析結果を勘案して、気道狭窄症に対する診療ガイドライン策定の作業を進めた。

今年度はクリニカル・クエッションのPIC0に従って文献検索を完了し、システムティック・レビューを行って、ガイドラインを策定することを目標とした。ガイドラインには、これまでに本研究班で策定された診断基準や重症度分類に加えて、研究班

の全国調査の解析結果をエビデンスに組み込んでゆくようにした。

ガイドラインの作成はMINDSの診療ガイドライン作成の手引き2014に準拠して行なった。完成したガイドラインを関係各学会の承認、パブリックコメントも集めた上で公開する事とした。

1. 診断基準及び重症度分類の策定(資料4-1)

小児気道狭窄症の定義からして、どこまでを本症の範疇に含めるか否かが検討された。最終的に咽頭狭窄、喉頭狭窄、先天性気管狭窄症、気管・気管支軟化症の4つのカテゴリーにわけ、それぞれどのような疾患が含まれるのかを検討した。すでに策定した小児慢性特定診断基準に加えて、指定難病にも対応できるよう重症度分類を作成した。これらは関連学会の承認を得る事とした。

2. ガイドライン作成

1) ガイドライン作成委員会の設置

本研究班の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、ここでシステムティック・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。

2) クリニカル・クエッションの選択

症例の希少性から、エビデンスのレベルや直接性の脆弱性からガイドライン作成の根拠となるべき文献の乏しいクリニカル・クエッションもあることが判明した。そこでガイドライン委員会では臨床的な重要性も勘案して、ガイドライン作成の優先度を

再評価し、優先度の高いクエッションよりガイドラインを作成してゆく方法をとった。

小児外科、小児耳鼻咽喉科、小児呼吸器科の観点で検討を加え、MINDS の診療ガイドライン作成の手引き 2014 に準拠して行なっている。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が編成され、SCOPE : Patient, Intervention/Comparison, Outcome (PICO) の項目を定めて、クリニカル・クエッションを完成した。

本症の分類を含めた診断、症状、治療法と介入のタイミングの 4 部構成とし、各疾患カテゴリー合計 16 個のクリニカル・クエッションを作成した。ガイドライン策定の際にこれらを統括して推奨文を作成する方針を決めた。

3) 文献検索

本年度完成したクリニカル・クエッションに基づいて、研究班全体で調整をとりつつ小児気道狭窄に関する文献検索を開始した。いくつかのクエッションに対する文献検索が完了し、報告書作成の時点で完了した検索結果に関しては本年度の作業実績とした。システムティック・レビューの作業は次年度前半に予定される。

システムティック・レビューを行い、その結果に沿ってガイドライン作成へと進む。完成したガイドラインを関係各学会の承認、パブリックコメントも集めた上で公開することとなる。

システムティック・レビューは、レビューチームをクリニカル・クエッション別に、ガイドライン作成者とは独立して組織し、システムティック・レビューの結果をまとめてガイドライン作成者に表示するようにした。

(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

クリニカル・クエッションと文献検索

本研究では 4 つの病態の検討が必要であるため、各疾患ごとに 4 つのクリニカル・クエッションを選定した。

CQ0 咽頭狭窄症の診断には何が有用か

CQ02 咽頭狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ03 咽頭狭窄症に外科治療は有効か

CQ04 咽頭狭窄症に対する外科治療のタイミングは

CQ05 喉頭狭窄症の診断には何が有用か

CQ06 喉頭狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ07 喉頭狭窄症に外科治療は有効か

CQ08 喉頭狭窄症に対する外科治療のタイミングは

CQ09 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

CQ16 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施行され、邦文・英文その他の外国語論文約 2,000 件が列挙された。システマティック・レビューチームにより列挙された論文の一次スクリーニングの結果、約 300 の論文が残り、それぞれの CQ に対してレビューを行っている。

これまでの実績

- a. 全国調査を行い小児気道狭窄患者の実態を把握した。(平成 27 年 4 月)
- b. 小児気道狭窄の診断基準を策定した(平成 28 年 7 月)
- c. 小児気道狭窄の診断基準を学会で承認。(平成 28 年 7 月)
- d. 小児気道狭窄の重症度分類を策定した。
達成済み(平成 28 年 7 月)
改訂済み(平成 29 年 11 月)
- e. 小児気道狭窄の重症度分類を学会で承認。
達成済み:(平成 28 年 7 月)
改訂済み:(平成 29 年 12 月)
- f. 気道狭窄として指定難病に選択。
達成済み:先天性気管狭窄症(平成 29 年 4 月)
達成済み:先天性声門下狭窄症(平成 29 年 12 月 26 日現行の指定難病;先天性気管狭窄症との統合)

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。

本年度は、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、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。

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、世界的にも類のない大きなシリーズでの観察研究結果としてエビデンスレベルは高く評価しうるものと考えている。

集計し得た 533 例の内訳は咽頭狭窄 66 例(12.4%)、喉頭狭窄 231 例(43.3%)、気管・気管支狭窄 83 例(15.6%)、気管・気管支軟化症 153 例(28.7%)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、いわゆる低出生体重児での抜管困難症が多く含まれるため、先天性と後天性の定義が難しいことが判明した。

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少ない(全体の 17.0%)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、どの疾患群でも体重増加不良と精神発達障害を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。

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。

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、診療ガイドラインを作成し、小児慢性特定疾病の指定や難病の指定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標とし小児慢性特定疾病の指定が認められた。今年度には先天性気管狭窄/先天性声門下狭窄症に限定ではあるが難病の指定も認められた(資料4-1、資料4-2、資料4-3)。

これら全国調査で得られたエビデンスと合わせて、文献検索が終了しスクリーニングまでが終了した。システムティック・レビューの結果を踏まえて推奨文を完成するのは次年度の作業になる。

E . 結 論

以上の解析から、今後さらなる治療成績の改善を目指す上で診断・治療方の確立と標準化が必要であり、既に作成された診断基準と重症度分類にあわせて診療ガイドライン作成の完成をめざす必要性が再認識された。MINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルに沿って、ガイドライン作成作業を進め今年度はPICOも含めたクリニカル・クエッションを完成した。クリニカル・クエッションに沿って、文献検索作業が開始され、進行中である。次年度はシステムティック・レビューと推奨文作成作業が行われる予定である。

F . 研究発表

論文発表

1. Maeda K : Pediatric airway surgery. *Pediatr Surg Int.* 2017 Apr;33(4):435-443. doi: 10.1007/s00383-016-4050-7. Epub 2017 Jan 28. Review.
2. Okata Y, Hasegawa T, Bitoh Y, Maeda K. : Bronchoscopic assessments and clinical outcomes in pediatric patients with tracheomalacia and bronchomalacia. *Pediatr Surg Int.* 2017 Nov 9. doi: 10.1007/s00383-017-4209-x. [Epub ahead of print]
3. Morita K, Maeda K, Yabe K, Oshima Y. : Management of congenital tracheal stenosis in the neonatal period. *Pediatr Surg Int.* 2017 Oct;33(10):1059-1063. doi:10.1007/s00383-017-4137-9.
4. Noguchi T, Sugiyama T, Sasaguri KI, Ono S, Maeda K, Nishino H, Jinbu Y, Mori Y. : Surgical Management of Duplication of the Pituitary Gland-Plus Syndrome With

- Epignathus, Cleft Palate, Duplication of Mandible, and Lobulated Tongue. *J Craniofac Surg.* 2017 Mar;28(2): e141-e144. doi: 10.1097/SCS.0000000000003324.
5. Kawahara I, Ono S, Maeda K.: Biodegradable polydioxanone stent as a new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model. *J Pediatr Surg.* 2016 Dec;51(12):1967-1971. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.020. Epub 2016 Sep 15.
6. Okata Y, Maeda K, Bitoh Y, Mishima Y, Tamaki A, Morita K, Endo K, Hisamatsu C, Fukuzawa H, Yokoi A.: Evaluation of the intraoperative risk factors for esophageal anastomotic complications after primary repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *Pediatr Surg Int.* 2016 Sep;32(9):869-73. doi: 10.1007/s00383-016-3931-0.
7. Morita K, Yokoi A, Fukuzawa H, Hisamatsu C, Endo K, Okata Y, Tamaki A, Mishima Y, Oshima Y, Maeda K.: Surgical intervention strategies for congenital tracheal stenosis associated with a tracheal bronchus based on the location of stenosis. *Pediatr Surg Int.* 2016 Sep;32(9):915-9. doi: 10.1007/s00383-016-3928-8.
8. Hasegawa T, Oshima Y, Matsuhisa H, Okata Y, Yokoi A, Yokoyama S, Maeda K.: Clinical equivalency of cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation support for pediatric tracheal reconstruction. *Pediatr Surg Int.* 2016 Nov;32(11):1029-1036.
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.* 2017 Sep;127(9):E324-E329. doi: 10.1002/lary.26528. Epub 2017 Mar 8.
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.* 2017 May 11. pii: S0385-8146(16)30464-3. doi: 10.1016/j.anl.2017.03.022. [Epub ahead of print]
11. Mitsui K, Morimoto N, Niwa T, Yamaura Y, Ohba H, Tsukada H, Katsumata S.: Quantification of ONO-2952 Occupancy of 18-kDa Translocator Protein in Conscious Monkey Brains using Positron Emission Tomography. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017 Mar;360(3):457-465. doi: 10.1124/jpet.116.238568. Epub 2016 Dec 16.
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.* 2017 Mar 1;40(3). doi: 10.1093/sleep/zsw082.
13. Tsuboi N, Ide K, Nishimura N, Nakagawa S, Morimoto N.: Pediatric tracheostomy: Survival and long-term outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Oct;89:81-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.07.033. Epub 2016 Jul 28.
14. Matsunaga T, Morimoto N.: The auditory phenotype of children harboring mutations in the prestin gene. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(4):397-401. doi: 10.3109/00016489.2015.1126858. Epub 2016 Jan 29.

15. 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*. 2017 Oct 17. pii: S1341-321X(17)30209-X. doi: 10.1016/j.jiac.2017.09.007. [Epub ahead of print]
16. 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*. 2017 Sep 2. doi: 10.1007/s00455-017-9845-8. [Epub ahead of print]
17. 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*. 2017 Aug 15;26(3):729-736. doi: 10.1044/2017_AJSLP-16-0006.
18. 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*. 2017 Mar;137(3):306-309. doi: 10.1080/00016489.2016.1244858. Epub 2016 Oct 19.
19. Goto T, Nito T, Ueha R, Yamauchi A, Sato T, Yamasoba T. : Unilateral vocal fold adductor paralysis after tracheal intubation. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Jan 21. pii: S0385-8146(16)30383-2. doi: 10.1016/j.anl.2016.12.008. [Epub ahead of print]
20. 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*. 2017 Jan 4;265:140-146. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.11.023. Epub 2016 Dec 2.
21. Ochiai D, Miyakoshi K, Koinuma G, Matsumoto T, Tanaka M. : Prenatal sonographic images of left pulmonary artery sling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Apr;211:217-218. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.026. Epub 2016 Dec 26.
22. 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*. 2017 May;52(5):677-679. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.01.014. Epub 2017 Jan 27.

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし