

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合分担研究報告書

乳幼児巨大肝血管腫

研究分担者 黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授

【研究要旨】

本研究班では2017年に刊行された乳幼児肝巨大血管腫診療ガイドラインの更新を目指し、聖路加国際大学図書館と連携し、直近の当該分野のトピックスを勘案して新たなSCOPEを策定し、これに基づいた系統的文献検索を終了した。新たなSCOPEには最新版のISSVA国際分類や、肝血管腫と直接性のあるプロプラノロールの有用性の検証、mTOR阻害剤の有用性の検証などをPICOに取り入れた。体系的文献検索では一次検索で延べ1,323件の英文論文と85件の和文論文が選出され、これよりさらに二次検索を行った結果、743件の英文論文と61件の和文論文が抽出された。これらの論文をシステマティック・レビューチームに割り振っている。

また、リンパ管腫公開シンポジウムと同時開催の形で2018年9月23日（日）に国立成育医療研究センター（東京都世田谷区）1階講堂において乳幼児肝巨大血管腫の公開説明会を開催をした。リンパ管腫公開シンポジウムは隔年開催であり、今回は令和2年度の開催を目指して企画を進めた。

A．研究目的

肝血管腫は小児で最も頻度の高い肝の腫瘍性病変で、単発性で巨大な病変あるいは多発性・びまん性の病変を持つ一部の症例では、血管床の増大から高拍出性心不全や消費性凝固障害などの重篤な病態を呈し、致命的な経過をとる。2007年にボストンのChristison-Lagayらのグループは有症状の肝“血管腫”症例をまとめ、特にびまん性に病変のある症例では重篤な病態を呈することが多く、肝血管腫の中でも臨床的に独立した一群であることを提唱し、この新しい疾患概念は徐々に支持を拡げている。そこで我々は厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として、平成21年より数回にわたり小児外科施設を対象にして、本邦におけるこうした症例の実態調査を行い、その結果を国内外に向けて発信してきた。

一方で、International Society of Studying Vascular Anomalies (ISSVA) は従来“血管腫”と呼ばれて来た病変を、血管内皮など血管細胞の腫瘍性増殖と血管形成異常に大別した国際分類を提唱し、ステロイドを中心としたこれまでの薬物療法が有効なのはこのうち腫瘍性病変に限られることを主張した。さらにISSVAは2014年に新たな国際分類の改訂をおこなった。この中ではVascular tumorの第1項にBenign vascular tumorを挙げ、その冒頭にInfantile hemangioma/hemangioma of infancy（乳児血管腫）とCongenital hemangioma（先天性血管腫）をまず記載している。本課題で対象としている乳幼児肝巨大血管腫は乳児血管腫を中心としたこれらの2疾患が肝臓に発生したものとして整理をされている。乳児血管腫は特異的なマーカーとしてGLUT-1の発現が知られる。しかしながら、重篤な病態

下の乳幼児から深部臓器の病変の生検組織標本が得られる機会は極めて限定されるために、乳幼児巨大肝血管腫の病理組織に関する知見は国内外で極めて限定的である。われわれの先行研究では6例の本症の病理組織学的検討で、GLUT-1陽性例は2例しかなく、明らかにISSVAの見方に合致しない。このように本疾患では未だにISSVA新分類に基づいた病理組織学的背景は明らかにされていない。

一方で、本邦でもISSVA分類に基づいた血管腫（リンパ管腫を含む）のガイドライン策定が進められ、我々もこれと連携して厚生労働省研究班として2017年にガイドラインが刊行された。当初はMINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルに乗っ取ってクリニカル・クエッション（CQ）- 推奨文形式でのガイドライン作成が目指されたが、文献検索作業が始まってスクリーニングに入ると、当時は直接性のある論文が乏しく、結果的に乳幼児肝巨大血管腫に関しては総説の形で診療ガイドラインをまとめざるを得なかった。

2017年ガイドラインの完成前に有用性の報告が散見されるようになったプロプラノロールに関しては、その後、徐々に大きなシリーズでの報告が出始めた。さらにその後、新たな治療として分子標的薬 mTOR 阻害剤の血管腫、リンパ管腫に対する有効性の報告が見られるようになった。国際分類の改訂やこれら新規治療の出現を受けて、改めてMINDS2014年版のガイドライン作成手順に準拠した形で、本研究班において乳幼児巨大肝血管腫に対する診療ガイドラインの改定が目指されることとなった。

平成29年度に立ち上がった本研究班においては、乳幼児巨大肝血管腫に関するCQを見直し、新たなSCOPE案が策定された。平成30年度後半から令和元年度の前半に掛けて文献検索機関である聖路加国際病院図書館との議論によ

り、上記のような近年の本疾患関連のトピックスに合わせて何回かSCOPEの微修正が行われた。その上で令和元年度の後半には最終版SCOPEに基づいた体系的文献検索の完了と、SRチームの成事を活動目的とした。

本疾患は周産期から成長後慢性期の病態まで包括的な管理を要する。急性期を過ぎた一部の症例は非代償性肝硬変へ進行してゆく。本疾患はこうした臨床像を背景に、小児慢性特定疾患、さらに難病の一つとして指定を受けるに至っているが、これまで医学雑誌への投稿などで本疾患の啓蒙や概念の普及に努めてきたものの、未だに知名度は低い。そこでガイドライン策定作業と並行して、何らかの形で一般への情報公開手段を模索することも合わせて活動目的とされた。

B．研究方法

1) ガイドライン策定

平成29年度に本研究班で構成された新規ガイドライン作成委員会に加えて、新たに研究協力を要請した聖路加国際大学図書館と連携、討議を行い、近年の当該疾患関連のトピックスを可及的に検証できるように新たなSCOPEを策定し、微修正・再整備した。これに基づいて体系的文献検索作業が行われた。

2) 公開情報説明会の開催

これまで脈管系腫瘍の研究班として人的、研究推進の面で研究班員の相互連携を行ってきたリンパ管腫研究班（代表研究者 藤野明浩（国立成育医療研究センター 外科））と連携し、リンパ管腫公開シンポジウムと同時開催の形で乳幼児肝巨大血管腫の説明会を企画、開催した。

C . 研究結果

1) 診療ガイドライン策定

新たなSCOPEにおけるCQ案 (巻末資料) では診断、治療、長期予後の3大項目を建てた。

冒頭のCQは文献検索やSR作業を容易にするために、より具体的に予後予測因子を上げ、本邦の全国調査や文献的に指摘されている凝固障害、高拍出性心不全といった呼吸循環障害の予後因子としての有用性を客観的に評価する形をとった。また、病理学的な知見に関してもCQを立てて、現段階での知見をレビューして解説文をまとめるようにした。

治療に関しては、薬物療法に関する旧来からのCQに加えて、近年、治療に導入され始めているプロプラノロールやmTOR阻害剤をPICOのI/Cに追加で項目建てした。

また薬物療法を長期に継続することの意義について、有用性をアウトカムとしたCQを設定している。同じく、難病の指定を受けて、慢性期の合併症に関するCQと、慢性化例に対する肝移植の有用性を問うたCQも残している。

2) 体系的文献検索

令和元年度に完了した体系的文献検索による英文の検索論文数は以下の様である。

C Q 1 . 予後予測因子はなにか？

一次検索論文数 191編

二次検索論文数 126編

C Q 2 . 病理診断には何が含まれるか？

一次検索論文数 108編

二次検索論文数 57編

C Q 3 . 急性期の呼吸循環障害に有効な治療はなにか？

一次検索論文数 348編

二次検索論文数 123編

C Q 4 . 急性期の血液凝固障害に有効な治療はなにか？

一次検索論文数 230編

二次検索論文数 67編

C Q 5 . 長期薬物療法は安全かつ有用か？

一次検索論文数 197編

二次検索論文数 121編

C Q 6 . 慢性期の合併症には何があるか？

一次検索論文数 374編

二次検索論文数 182編

C Q 7 . 慢性期の肝不全に肝移植は有効か？

一次検索論文数 85編

二次検索論文数 67編

本邦の報告は直接的な論文が少なく、CQ別では検索にかかる論文数が非常に少ないため、「血管腫」として一括検索を行い、85編が一次検索され、さらに二次検索で61編が抽出された。

これらの論文のシステマティック・レビューに向けて、チームの構成と振りわり作業が行われている。

3) 公開情報説明会の企画・準備

本研究班が連携しているリンパ管腫研究班と共同で、毎年リンパ管腫に関する公開シンポジウムと同時開催の形で2018年9月23日(日)に国立成育医療研究センター(東京都世田谷区)1階講堂において乳幼児肝巨大肝血管腫の公開説明会が行われた。本疾患固有の聴講者数はリンパ管腫シンポジウムの聴講者と分けてカウントできなかったために不明であるが、脈管の腫瘍性疾患として、リンパ管腫の患者、家族に対しても重要な情報を提供することが目指された。説明の内容は本疾患が独立した疾患と見做されるに至った経緯、本疾患の臨床像、現行の治療方法、またそれらの効果などであった。公開情報説明会を連携して行っているリンパ管腫の公開シンポジウムが隔年開催で今年度は開催されなかったために、今年度は2021年夏~秋

に開催予定の公開シンポジウムに向けて、リンパ管腫研究部会と連携して企画準備を行った。

D．考察

本研究課題では、血管腫に対する新たな概念・分類の提唱や、新しい薬物治療の登場によって、これまで紆余曲折していたガイドラインのSCOPEを確定し、これに基づいた体系的文献検索が完了した。まだシステムティック・レビューは本格的に始まってはいないが、概観したところでは、プロプラノロールやmTOR阻害剤に関して、期待されたような乳幼児肝巨大血管腫を直接的に扱った大きな前向き研究の報告は、現時点でほとんどみられていない。しかしながら、新たな治療に関しては、「血管腫」に対する新たな治療法の有効性に関する知見が蓄積しつつあり、今後のSRの展開により、前回のガイドライン策定時からより進んだ情報が得られるものと考えている。

一方で、乳幼児肝巨大血管腫の病路組織診断については、現時点でISSVA分類の評価と、本邦の先行研究の結果にやや乖離の可能性があるが、これに関してもSRの結果に基づいた解説文を策定してゆく予定である。

本研究班のもう一つの課題である公開情報説明会に関しては、2018年に初めて、リンパ管腫研究班の公開シンポジウムと合同で開催できた。このシンポジウムが隔年開催であることから令和元年度は開催されず、次年度の会に向けた準備にとどまった。今後はこの取り組みを継続し、徐々に規模の拡大を目指したい。

E．結論

- 1) 乳幼児肝巨大血管腫ガイドライン改訂に向けて、体系的文献検索を完了した。一次検索では延べ1,323件の英文論文と85件の和文論文が選出され、さらに二次検索を行った結果、743件の英文論文と61件の和文論文が抽出された。これらの論文をシステムティック・レビューチームに割り振っている。
- 2) リンパ管腫公開シンポジウムと同時開催の形で乳幼児肝巨大血管腫の公開説明会を2018年度に初めて開催し、継続的な開催予定として、準備を行っている。

F．研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

【添付資料】

資料1 改訂版CQならびにPICO

乳幼児巨大肝血管腫 令和元年度改訂 CQ 案

【診断】

「乳幼児肝巨大血管腫」について：疫学、診断基準など概要の解説

CQ 1 . 予後予測因子は何か？

凝固障害、呼吸循環障害、発症年齢、在胎週数など

凝固障害は予後予測に有用か？

P：乳幼児肝巨大血管腫（有症例）

I/C：凝固障害のある例・ない症例

O：生存率

合併症率

乳幼児期入院期間

治療期間

呼吸循環障害は予後予測に有用か？

P：乳幼児肝巨大血管腫（有症例）

I/C：呼吸循環障害のある例・ない症例

O：生存率

合併症率

乳幼児期入院期間

治療期間

CQ 2 . 病理所見に関する概要の解説

【治療】

CQ 3 . 急性期の呼吸循環障害に有効な治療は何か

P：乳幼児肝巨大血管腫（呼吸循環障害のある症例）

I/C：ステロイド投与例・非投与例

プロプラノロール投与例・非投与例

mTOR 阻害剤投与例・非投与例

抗がん剤投与例・非投与例

IVR 塞栓療法施行例・非施行例

放射線療法施行例・非施行例

外科手術例・非手術例

O：呼吸循環障害の改善

CQ 4 . 急性期の血液凝固障害に有効な治療は何か

P：乳幼児肝巨大血管腫（血液凝固障害のある症例）

I/C：ステロイド投与例・非投与例

プロプラノロール投与例・非投与例

抗DIC治療施行例・非施行例

抗がん剤投与例・非投与例

mTOR 阻害剤投与例・非投与例

IVR 塞栓療法施行例・非施行例

放射線療法施行例・非施行例

外科手術例・非手術例

O：血液凝固障害の改善

CQ 5 . 長期薬物療法は有用かつ安全か？

P：乳幼児肝巨大血管腫（有症例）

I/C：ステロイド短期投与例・長期投与例

プロプラノロール短期投与例・長期投与例

抗がん剤1コース投与例・多コース投与例

mTOR 阻害剤投与例・非投与例

O：症状再燃の有無

副作用の有無

【長期予後】

CQ 6 . 慢性期の合併症にはどのようなものがあるか？

CQ 7 . 慢性期の肝不全に肝移植は有用か

P：乳幼児肝巨大血管腫で年長児に肝障害を呈した症例

I/C：肝移植施行例・非施行例

O：長期生存の有無

資料 2 . 体系の文献検索結果

| CQ 番号 | CQ 名 | 検索式 | 文献数 | CQ 番号 | CQ 名 | 検索式 | 文献数 | | |
|---|------------------------|--|--|-------|---------------------|--|----------------------------|--|---------|
| CQ1 | 予後 予測 因子 は何か? | ((((child[Mesh] OR infant[Mesh]) OR (child[TIAB] OR infant[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB])) AND (((("Hemangioma"[Mesh]) AND ("Liver Neoplasms"[Mesh])) OR ((hepatic[TIAB] OR liver[TIAB] OR haemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]))) AND ((("Prognosis"[Mesh]) OR ("Vital Statistics"[Mesh]))) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP] : 2019[DP] | 126 | CQ3 | 急性期の呼吸循環障害に有効な治療は何か | ((((child[Mesh] OR infant[Mesh]) OR (child[TIAB] OR infant[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB])) AND (((("Hemangioma"[Mesh]) AND ("Liver Neoplasms"[Mesh])) OR ((hepatic[TIAB] OR liver[TIAB] OR haemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]))) AND ((("Respiration Disorders"[Mesh]) OR ("Cardiovascular Diseases"[Mesh]) OR (respir*[TIAB] OR heart[TIAB])) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP] : 2019[DP] | 123 | | |
| | | | 0 | | | | 0 | | |
| | | | 0 | | | | 0 | | |
| | | | 0 | | | | #1 "Hemangioma"[Mesh] | 33830 | |
| | | | 0 | | | | #2 "Liver Neoplasms"[Mesh] | 159155 | |
| | | | 0 | | | | #3 #1 AND #2 | 4051 | |
| | | | #1 "Hemangioma"[Mesh] | | | | 33830 | #4 child[Mesh] OR infant[Mesh] | 2397829 |
| | | | #2 "Liver Neoplasms"[Mesh] | | | | 159155 | #5 child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] | 1896793 |
| | | | #3 #1 AND #2 | | | | 4051 | #6 #4 OR #5 | 2957535 |
| | | | #4 child[Mesh] OR infant[Mesh] | | | | 2397829 | #7 (hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]) | 2740 |
| | | | #5 child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] | | | | 1896793 | #8 #3 OR #7 | 5127 |
| | | | #6 #4 OR #5 | | | | 2957535 | #9 #6 AND #8 | 1064 |
| | | | #7 (hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]) | | | | 2740 | #10 ("Respiration Disorders"[Mesh]) OR ("Cardiovascular Diseases"[Mesh]) | 2457040 |
| | | | #8 #2 OR #7 | | | | 5127 | #11 respir*[TIAB] OR heart[TIAB] | 1251631 |
| #9 #6 AND #8 | 1064 | #12 #10 OR #11 | 3196193 | | | | | | |
| #10 "Prognosis"[Mesh] | 1544303 | #13 #9 AND #12 | 348 | | | | | | |
| #11 "Vital Statistics"[Mesh] | 897441 | #14 #13 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP] | 123 | | | | | | |
| #12 #10 OR #11 | 2245810 | | | | | | | | |
| #13 #9 AND #12 | 191 | | | | | | | | |
| #14 #13 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP] | 126 | | | | | | | | |
| CQ2 | 病理所見に因る根拠の解明 | ((((child[Mesh] OR infant[Mesh]) OR (child[TIAB] OR infant[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB])) AND (((("Hemangioma"[Mesh]) AND ("Liver Neoplasms"[Mesh])) OR ((hepatic[TIAB] OR liver[TIAB] OR haemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]))) AND (pathology[MH] OR pathologic*[TIAB])) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP] | 57 | CQ4 | 急性期の血液凝固障害に有効な治療は何か | ((((child[Mesh] OR infant[Mesh]) OR (child[TIAB] OR infant[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB])) AND (((("Hemangioma"[Mesh]) AND ("Liver Neoplasms"[Mesh])) OR ((hepatic[TIAB] OR liver[TIAB] OR haemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]))) AND ((("Hematologic Diseases"[Mesh]) OR ("Blood Coagulation"[Mesh]) OR (blood[TIAB] OR (Kasabach[TW])) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP] : 2019[DP] | 67 | | |
| | | | 0 | | | | 0 | | |
| | | | 0 | | | | 0 | | |
| | | | 0 | | | | #1 "Hemangioma"[Mesh] | 33830 | |
| | | | 0 | | | | #2 "Liver Neoplasms"[Mesh] | 159155 | |
| | | | #1 "Hemangioma"[Mesh] | | | | 33830 | #3 #1 AND #2 | 4051 |
| | | | #2 "Liver Neoplasms"[Mesh] | | | | 159155 | #4 child[Mesh] OR infant[Mesh] | 2397829 |
| | | | #3 #1 AND #2 | | | | 4051 | #5 child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] | 1896793 |
| | | | #4 child[Mesh] OR infant[Mesh] | | | | 2397829 | #6 #4 OR #5 | 2957535 |
| | | | #5 child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] | | | | 1896793 | #7 (hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]) | 2740 |
| | | | #6 #4 OR #5 | | | | 2957535 | #8 #3 OR #7 | 5127 |
| | | | #7 (hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]) | | | | 2740 | #9 #6 AND #8 | 1064 |
| | | | #8 #3 OR #7 | | | | 5127 | #10 "Hematologic Diseases"[Mesh] | 542152 |
| | | | #9 #1 AND #6 | | | | 1064 | #11 "Blood Coagulation"[Mesh] | 57744 |
| #10 pathology[MH] OR pathologic*[TIAB] | 799335 | #12 blood[TIAB] | 1857732 | | | | | | |
| #11 #9 AND #10 | 108 | #13 Kasabach[TW] | 792 | | | | | | |
| #12 #11 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP] | 57 | #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 | 2328273 | | | | | | |
| | | #15 #9 AND #14 | 230 | | | | | | |
| | | #16 #15 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP] | 67 | | | | | | |

| CQ 番号 | CQ 名 | 検索式 | 文献数 | CQ 番号 | CQ 名 | 検索式 | 文献数 |
|-------|-----------------------|---|---------|-------|------|-----|-----|
| | | (((child[Mesh] OR infant[Mesh]) OR (child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB])) AND (((("Hemangioma"[Mesh]) AND ("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR (hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]))) AND ("Drug Therapy"[MH] OR "drug therapy"[MH]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP])) | 121 | | | | |
| CQ 番号 | 慢性期の合併症にはどのような治療を行うか? | (((child[Mesh] OR infant[Mesh]) OR (child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB])) AND (((("Hemangioma"[Mesh]) AND ("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR (hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]))) AND ("complications"[Subheading] OR "Follow-Up Studies"[Mesh]) OR (follow-up[TIAB] OR (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP])) | 182 | | | | |
| CQ6 | | #1 "Hemangioma"[Mesh] | 33830 | | | | |
| CQ6 | | #1 "Hemangioma"[Mesh] | 33830 | | | | |
| | | #2 "Liver Neoplasms"[Mesh] | 159155 | | | | |
| | | #2 "Liver Neoplasms"[Mesh] | 159155 | | | | |
| | | #3 #1 AND #2 | 4051 | | | | |
| | | #3 #1 AND #2 | 4051 | | | | |
| | | #4 child[Mesh] OR infant[Mesh] | 2397829 | | | | |
| | | #4 child[Mesh] OR infant[Mesh] | 2397829 | | | | |
| | | #5 child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] | 1896793 | | | | |
| | | #5 child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] | 1896793 | | | | |
| | | #6 #4 OR #5 | 2957535 | | | | |
| | | #6 #4 OR #5 | 2957535 | | | | |
| | | #7 (hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]) | 2740 | | | | |
| | | #7 (hepatic[TIAB] OR liver[TIAB]) AND (hemangioma[TIAB] OR haemangioma[TIAB]) | 2740 | | | | |
| | | #8 #1 AND #2 | 2740 | | | | |
| | | #8 #1 AND #2 | 2740 | | | | |
| | | #9 child[Mesh] OR infant[Mesh] | 2397829 | | | | |
| | | #9 child[Mesh] OR infant[Mesh] | 2397829 | | | | |
| | | #10 child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] | 1896793 | | | | |
| | | #10 child*[TIAB] OR infant*[TIAB] OR boy*[TIAB] OR girl*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR paediatric*[TIAB] | 1896793 | | | | |
| | | #11 #4 AND #8 | 2957535 | | | | |
| | | #11 #4 AND #8 | 2957535 | | | | |
| | | #12 complications [Subheading] | 2740 | | | | |
| | | #12 complications [Subheading] | 2740 | | | | |
| | | #13 #3 OR #7 | 5127 | | | | |
| | | #13 #3 OR #7 | 5127 | | | | |
| | | #14 #6 AND #8 | 1064 | | | | |
| | | #14 #6 AND #8 | 1064 | | | | |
| | | #15 #11 AND #12 | 2059523 | | | | |
| | | #15 #11 AND #12 | 2059523 | | | | |
| | | #16 #10 OR #11 | 622397 | | | | |
| | | #16 #10 OR #11 | 622397 | | | | |
| | | #17 #9 AND #13 | 374 | | | | |
| | | #17 #9 AND #13 | 374 | | | | |
| | | #18 #14 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP] | 182 | | | | |
| | | #18 #14 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP] | 182 | | | | |
| | | #19 #14 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP] | 182 | | | | |
| | | #19 #14 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 2000[DP]:2019[DP] | 182 | | | | |