

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 臼井 規朗 大阪母子医療センター 小児外科 統括診療局長

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、REDCapによる症例登録システムを用いて研究を継続するとともに、AMED 研究班との研究連携や、米国 CDH Study Group との国際共同研究を行った。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、ホームページや市民公開講座など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、2011-2017年の計531症例のデータを2019年3月末までにデータクリーニングを終え、2018年に出生した70例の新規追加症例登録と当該年齢に達した長期フォローアップ症例の追加登録を行い計601例での解析が可能となった。また CDH Study Group との国際共同研究では、初回のデータ送付を終えた。先天性嚢胞性肺疾患では、診療ガイドラインの残る3題のCQすなわち、CQ3：病変容積指標はリスク判定に有用か、CQ4：生後診断にCTは有用か、CQ5：血管造影は推奨されるかの推奨文を作成した。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完了後、AMEDエビデンス創出研究班『咽頭・喉頭・気管狭窄に関する全国疫学調査』の調査を行った。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では、難治性度スコアの validation について、上海第九人民病院の脈管奇形診療チームの協力を得ることとなった。「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」の英語論文が秋田班との協力で完成し、2019年11月にJ Dermatology, Pediatrics International の2誌に accept された。肋骨を伴う先天性側弯症では、二分脊椎が胸腰椎移行部に及ぶと脊柱変形は学童期までに高度となる可能性が高いことや、Growing rod 術前 $81.8 \pm 22.1^\circ$ の Cobb 角が最終固定術後は $50.6 \pm 22.1^\circ$ になること、Growing rod 手術により47例に116件の合併症が発生したことなどが示された。

【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 准教授

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 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 准教授

岡和田学

順天堂大学
小児外科小児泌尿器外科 非常勤講師

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 院長

淵本康史

国際医療福祉大学
小児外科 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

松岡健太郎

東京都立小児総合医療センター
検査科 部長

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

西島栄治

医療法人愛仁会高槻病院
小児外科 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 診療部長

肥沼悟郎

国立成育医療研究センター
呼吸器科 診療部長

二藤隆春

埼玉医科大学総合医療センター
耳鼻咽喉科 准教授

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 診療部長

小関道夫

岐阜大学医学部附属病院
小児科 講師

平林 健

弘前大学医学部附属病院
小児外科 准教授

川上紀明

国家公務員共済組合連合会名城病院
脊髄脊椎センター 脊椎脊髄センター長

渡邊航太

慶應義塾大学
整形外科 准教授

山元拓哉

日本赤十字社鹿児島赤十字病院
第二整形外科 部長

小谷俊明

聖隷佐倉市民病院
整形外科 院長補佐

鈴木哲平

国立病院機構神戸医療センター
リハビリテーション科 部長

佐藤泰憲

慶應義塾大学医学部
病院臨床研究推進センター 准教授

A . 研究目的

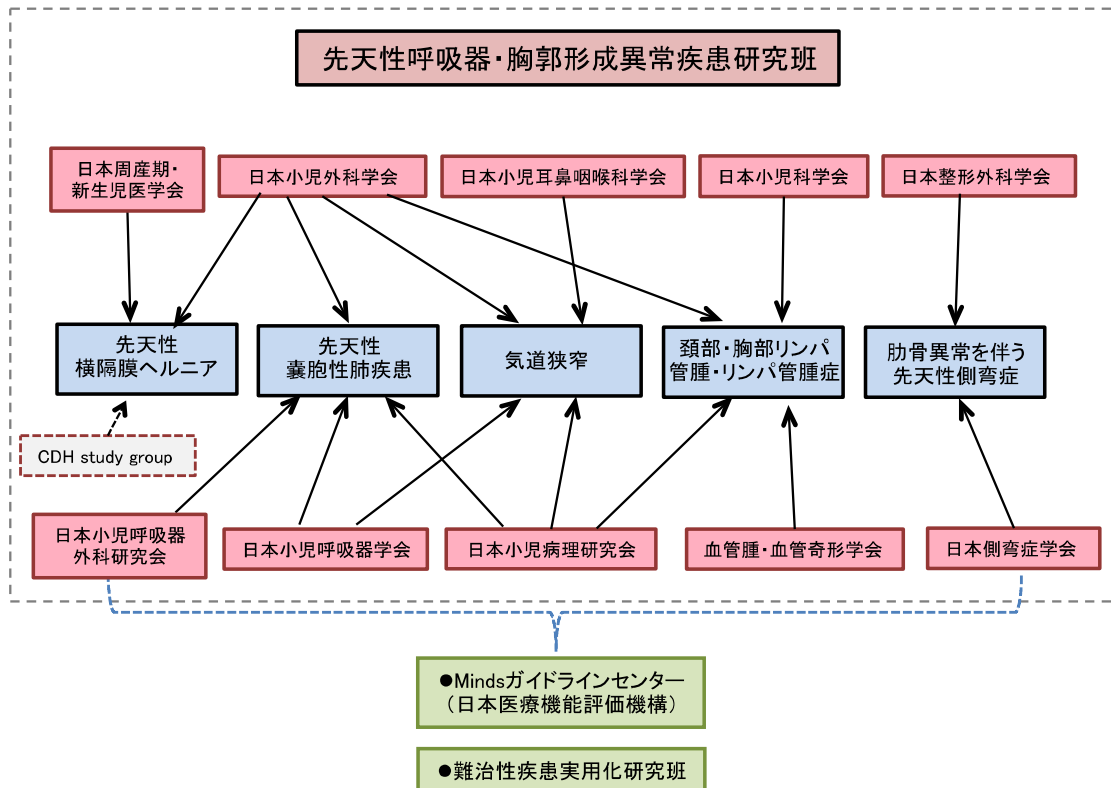
先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患には、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患(先天性嚢胞状腺腫様肺形成異常(CPAM)、肺分画症、気管支閉鎖症)、気道狭窄(咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄(軟化症を含む))、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症、肋骨異常を伴う先天性側弯症などが含まれる。いずれの疾患も先天性に生じる呼吸器あるいは胸郭の形成異常に起因する難治性希少疾患であり、最重症例では新生児期・乳児期に死亡するのみならず、たとえ救命できても呼吸機能が著しく低下しているため、身体発育障害、精神運動発達障害、中枢神経障害に加えて、長期間にわたる気管切開・在宅人工呼吸・経管栄養管理などを要する種々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、診療の手引きなどを整備したうえで、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)。

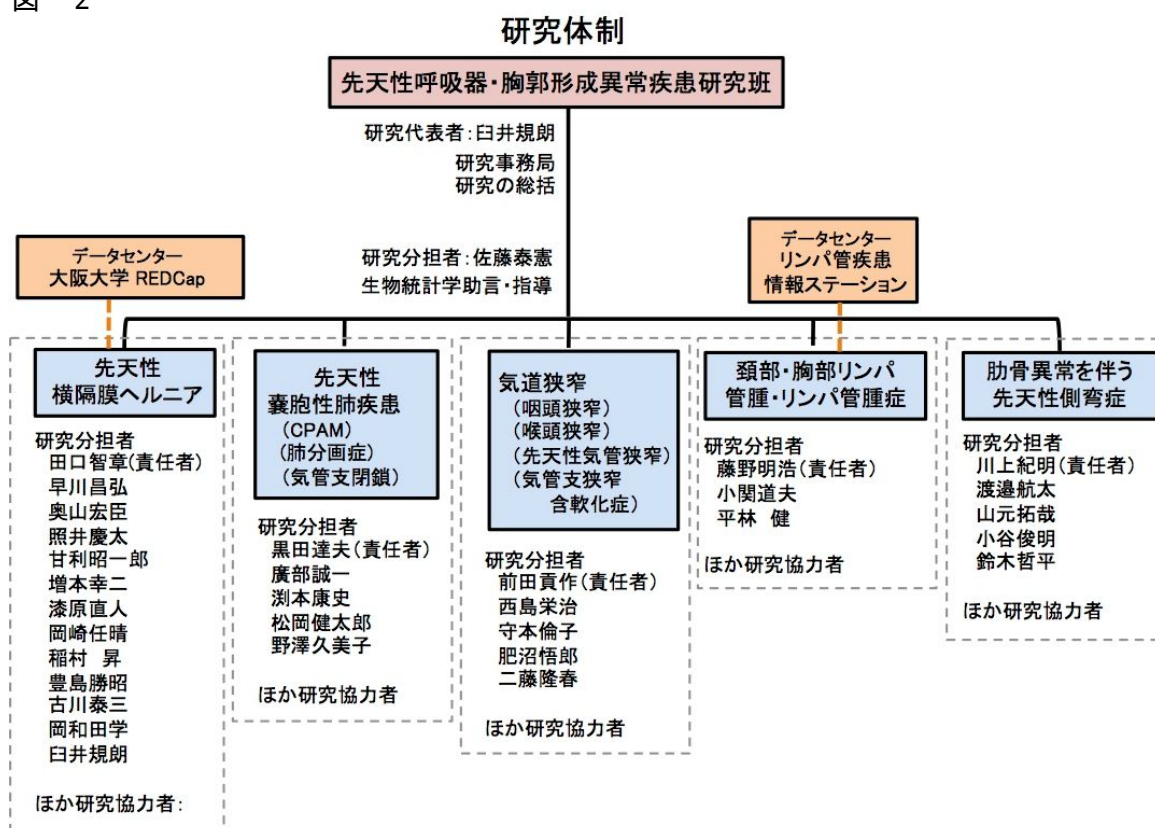
また、本研究を実施するにあたり、前記の分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

【研究協力者】

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)、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 診療部長)、義岡孝子(国立成育医療研究センター 病理診断

部 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)、森禎三郎(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)、丸山秀彦(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)、米田康太(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)、諫山哲哉(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 診療部長)、山田洋平(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)、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)、横井暁子(兵庫県立こども病院)、木下義晶(新潟大学大学院 小児外科 准教授)

図 2



近藤琢也（九州大学病院 総合周産期母子医療センター、助教）、永田公二（宮崎県立宮崎病院 小児外科 部長）、高安 肇（筑波大学医学医療系 小児外科 病院教授）、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）、高桑恵美（北海道大学病院 病理診断科 医員）、福本弘二（静岡県立こども病院 小児外科 科長）、矢本真也（静岡県立こども病院 小児外科 医長）、阪 龍太（大阪大学大学院医学院医学系研究科 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 母性胎児科学研究室 教授）、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）、正畠和典（大阪大学大学院医学系研究科 小児外科 助教）、勝 又 薫（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）、大野通暢（さいたま小児病院 小児外科 部長）、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）、高橋信博（慶應義塾大学 小児外科 助教）、梅山知成（慶應義塾大学 小児外科 助教）、金森洋樹（慶應義塾大学 小児外科 助教）、加藤源俊（慶應義塾大学 小児外科 助教）、阿部陽友（杏林大学 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（横浜市立大学 放射線医学 助教）、小野 滋（自治医科大学 小児外科 教授）、出家亨一（北里大学 一般・小児・肝胆膵外科学 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（北里大学医学部 小児外科 講師）、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（東京大学耳鼻咽喉科 助教）、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（金沢大学医学部 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）、渡辺 慶（新潟大学医歯学総合病院 整形外科 講師）、宇野耕吉（神戸医療センター 整形外科 副院長）、上野 滋（社会医療法人岡村一心堂病院 医師）、小林 完（弘前大学医学部 小児外科）、東 真弓（京都府立医科大学 小児外科 助教）、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。

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を利用した。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、履歴を残しつつ匿名化された状態でオンライン登録するシステムであり、2006年～2016年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、2017年以降に出生する症例に関しては、治療標準化のための統一治療プロトコルを作成して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、長期生存例に対する長期フォローアップを行えるようにCase Report Formを設計した。

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、CPAMを特定するための臨床的・病理学的要件を検討して、新たなCPAMの診断基準を作成した。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(CQ)のうち、最後に残ったCQ3:病変容積指標はリスク判定に有用か、CQ4:生後診断にCTは有用か、CQ5:血管造影は推奨されるかの3題についてガイドラインの推奨文・解説文を策定した。

気道狭窄については、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、16題のクリニカルクエッションの二次スクリーニングの結果から、

これらを統括して推奨文を作成する方針とした。

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、全国調査の総括として論文を作成した。前研究班にて「リンパ管腫の難治性度スコア」を導出したが、別のコホートにおいて本スコアのvalidationを行う目的で、上海第九人民病院の脈管奇形診療チームとの連携協力進めた。また、「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」の英語論文を進めた。

肋骨異常を伴う先天性側弯症については、二分脊椎疾患における脊柱変形および胸郭変形の後ろ向き調査、胸郭不全症候群に対するギプス/装具治療の後ろ向き調査、VEPTR手術の効果についての6分間歩行テストを用いた検討、早期固定術の呼吸機能と胸椎高への影響に関する検討、dynamic MRIを用いた呼吸動態評価、早期発症側弯症のQOLに関する日本語によるバリデーション研究、早期発症側弯症に対するgrowing rod手術の成績などを行った。

1) 先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの普及、症例登録制度の稼働状況、AMED研究班や国際研究グループとの研究連携

次期診療ガイドラインの改訂に向けて、エビデンスレベルの高い臨床研究を行い、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施設によって先天性横隔膜ヘルニアの症例登録制度を稼働している。症例登録システムはREDCapシステムを利用し、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で協議を行って決定し

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。

また、数千例のデータを保有する CDH Study Group との国際共同研究に参加するため、全 15 施設が各々の倫理審査委員会から承認を受け、REDCap に登録したデータから抽出した項目データを CDH Study Group に送付した。

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

本研究班の分担研究者を委員として、小児外科、小児放射線科、小児病理の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。委員会ではシステマティック・レビューの結果を検討し、推奨文案の策定、推奨の強さ、エビデンスの強さを検討して決定した。意見が分かれた場合はデルファイ法を用いて決定した。推奨度は「することを強く推奨する」、「弱く推奨する」、「しないことを強く推奨する」、「弱く推奨する」とに分類した。またエビデンスレベルは、最もエビデンスの強い「A」から、症例報告程度しか見られず最もエビデンスレベルの低い「D」までの4段階で記述した。

今年度は、10 題のクリニカルクエッション (CQ) のうち、CQ3. 病変容積指標はリスク判定に有用か、CQ 4. 生後診断に CT は有用か、CQ 5. 血管造影は推奨されるかの 3 題に対してシステマティック・レビューを完了し、推奨文および解説文の策定を行った。

3) 気道狭窄における診療ガイドラインの作成と AMED 難治性疾患実用化研究班との連携

本研究班の分担研究者をガイドライン作成者とし、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参加し、システマティック・レビューの結果を検討して具体的なガイドライン作成を行なう事とした。

クリニカルクエッションは、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、4 疾患のカテゴリー別に合計 16 個のクリニカルクエッションとした。これらに基づいて、疾患研究グループ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行ったが、システマティックレビューの作業は完了できなかった。その結果に沿って、今後ガイドライン作成へと進む予定である。

また、AMED エビデンス創出研究班『咽頭・喉頭・気管狭窄に関する全国疫学調査』との連携研究を行った。成人を含めた気道狭窄に関する全国疫学調査およびビッグデータ解析を行うことにより、患者実態、臨床像、治療内容および経過などを明らかとするとともに、患者レジストリを構築することとした。今年度は全国疫学調査としての一次調査を終了し、二次調査を開始した。

4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における対象疾患拡大とデータ解析および社会への情報還元など

頸部・胸部リンパ管疾患における研究対象として「リンパ管拡張症」や、「原発性リ

ンパ浮腫」も対象として拡大することを検討した。また、「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」および「縦隔内リンパ管腫における治療の必要性」に関して、登録症例を解析して英文論文にまとめて発表した。さらに、前研究班の解析にて導出された「リンパ管腫の難治性度スコア」について、上海第九人民病院の脈管奇形診療チームの協力を得て validation を行うこととした。

医療・社会への情報還元として、2018年に「第3回リンパ管疾患シンポジウム」を開催し、研究者、医療者、患者間での情報交換、患者間の交流の機会を設けたが、2019年にはどう Web 配信を開始した。また、リンパ管疾患に対するシロリムス治療への協力とAMEDの難治性疾患実用化研究事業「難治性リンパ管疾患レジストリを活用したリンパ管疾患鑑別診断法の確立及び最適治療戦略の導出」研究班と連携を行った。

5) 肋骨異常を伴う先天性側弯症における現状の解析

本症の発生や悪化状況、病態、治療における問題点を明らかにするために、呼吸機能を中心にして病態の検討を行い、過去に行われてきた治療法の効果や問題点に関する次のような検討を行った。

すなわち、二分脊椎疾患における脊柱変形および胸郭変形の有無に関する後ろ向き調査、胸郭不全症候群に対するギプス/装具治療の効果に関する後ろ向き調査、6分間歩行テストを用いたVEPTR手術の効果判定、早期固定術が呼吸機能と胸椎高に及ぼす影響に関する検討、dynamic MRIを用いた本疾患における呼吸動態評価法、早期発症側弯症のQOLに関する日本語を用いた

バリデーション研究、早期発症側弯症に対するgrowing rod手術の成績評価などである。

(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保護のために、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。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、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)の承認を得た。また、『リンパ管腫に関する調査研究2015』については、国立成育医療研究センター(承認番号:596)および慶應義塾大学医学部(承認番号:20120437)にて承認を得た。

C. 研究結果

1) 先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの普及、症例登録制度の稼働状況、AMED 研究班や国際研究グループとの研究連携

CDH 診療ガイドラインについては、英文論文として投稿・掲載することで、本診療ガイドラインが世界に広く認知されると考え、目標の一つ定めて現在作業中である。また、2021 年で診療ガイドライン発刊から 5 年が経過するため、改訂の準備を開始した。具体的には、2019 年 7 月の会議から産科領域の新メンバーに参加してもらい、改訂項目の選定や改訂の方法などの検討を開始した。次年度以降も研究の継続が決まれば、直ちに改訂作業に入る予定である。

CDH 症例登録システムに関しては REDCap システムを活用している。昨年度までに 2011～2017 年(計 531 例)のデータを使用可能にし、本年度で 2018 年(計 70 例)のデータクリーニングを終了し、テーマごとに解析・検討が可能となっている。また、長期フォローアップに関しては、2006 年～2010 年の症例を追加登録した上でデータの追加登録中であり、結果的に症例数は 1000 例を越えることとなった。今後はこのデータベースを用いて様々な解析を行い、学会発表および論文発表を行う予定である。

国内の登録症例データのみならず、数千例のデータを保有する CDH Study Group との国際共同研究を行うことにより、一層高いエビデンスレベルの研究を計画して推進中である。国際共同研究は国内研究と異なり、必要な書類や手続きが多く煩雑であることから、全施設の倫理審査委員会承認に時間を要したが、2019 年 12 月には全施設での倫理審査委員会承認が得られたため、第 1 回のデータ送付を完了した。2020

年 3 月までに第 2 回のデータ送付を完了後、「有嚢性横隔膜ヘルニア」と「先天性横隔膜ヘルニアにおける気胸発症要因」に関する研究を開始する予定である。

CDH 術後の患者 QOL の評価や患者会の需要度調査のために、2020 年に患者および患者家族に対するアンケート調査を予定している。現時点では、アンケート原案(資料 2-2)を作成しており、次年度以降の研究の継続が決まれば、調査を開始して患者会設立や患者の QOL 向上に寄与する情報の収集を計画している。

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推奨文、解説文を作成したクリニカルクエッション(CQ)は以下の 3 題であった。

CQ 3 : 病変容積指標はリスク判定に有用か? 推奨文は、「出生前診断された先天性嚢胞性肺疾患の周産期リスク評価に病変容積指標の計測をおこなうことを提案する」とした。患者に有用な可能性のある情報を非侵襲的に得られる手段として、出生前診断で肺病変容積指標の計測を行う事を推奨した。但し、肺病変容積指標の予後予測評価における有用性を直接的に報告した論文は少ないこと、出生前治療の適応判定を決定的に左右するほどのエビデンスレベルはないと考えられたことから、弱い推奨に留めた。大規模な RCT の報告はなく、多くが後方視的な観察研究であり、エビデンスレベルは C と評価した。

CQ 4 : 嚢胞性肺疾患の生後診断に CT は有用か? 推奨文は、「先天性嚢胞性肺疾患の存在診断やその広がりの評価、異常血管の有無の評価に CT を行うことを推奨す

る」とした。システマティックレビューやランダム化比較試験といったエビデンスレベルの高い論文は認められなかったが、胎児 US や胸部単純 X 線写真、MRI よりも CT における診断能が高い報告が複数認められ、先天性嚢胞性肺疾患の存在診断や広がりの評価、異常血管の有無の評価には CT が必要で、CT 検査を施行することを強く推奨されるとした。但し、造影 CT については、未熟な新生児における造影剤使用の是非が問題になるが、これに関しては直接性の高い報告はなかった。そのため、造影 CT に関しては敢えて推奨文に含めず、CT 検査を行うこと強く推奨するとした。

CQ 5：嚢胞性肺疾患の診断に血管造影は推奨されるか？ 推奨文は、「肺分画症の診断において体循環系からの異常動脈の描出は重要であるが、近年では侵襲度の低い CT の有用性が認められるため、血管造影を行うことは推奨されない」とした。肺分画症の診断においては、より侵襲度の低い CT の有用性が高いため血管造影は必須の検査とは言えず、これを行わないことを提案する（弱い非推奨）とした。気管支閉鎖症の詳細診断に関する報告がない、大規模の RCT の報告がないなどの点から、エビデンスレベルは D とした。

以上の 3 つの CQ をもって SCOPE で策定された 10 題の CQ すべてに対する推奨文の作成が完了した。

3) 気道狭窄における診療ガイドラインの作成と AMED 難治性疾患実用化研究班との連携

合計 16 個の CQ は以下のとおりであった。

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

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を行い、さらには最新の文献を追加することにより、邦文・英文その他の論文約 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を行った結果、約 300 個の論文が残り、それぞれの CQ に対してレビューを行っている。文献の量が膨大であったため、システマティックレビューの二次スクリーニングまでを終了した。システマティック・レビュ

一の完了を目指している。

2018 年度にエビデンス創出研究として採択された AMED 難治性疾患実用化研究班：診療ガイドライン作成を目指した『咽頭・喉頭・気管狭窄に関する全国疫学調査』研究班と連携して、一次調査としての全国疫学調査を実施し、協力を表明した施設に対して Web を用いた二次調査を開始した。

4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における対象疾患拡大とデータ解析および社会への情報還元など

本年度は胸部・縦隔リンパ管疾患における 4 つの臨床課題のうち 1 つ（気切条件の検討）について、論文が公開された（資料 5-D）。既に発行された縦隔論文（資料 5-E）に加えて二つの課題について公表したことになる。なお、本論文は日本外科学会の優秀論文として 2020 年 4 月に第 120 回日本外科学会学術集会において表彰されることが決定している。

また、前研究班にて作成した難治性度・重症度判定基準に関する validation については、旧三村班データベースを用いての validation 作業に加えて、新たに上海第九人民病院における validation を進めることが決まったため、現在準備中である。

第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウムは 2018 年 9 月 23 日（日）に国立成育医療研究センター講堂にて開催されたが、前日夕方に症例検討会も開催し、専門医師による難治症例の検討が行われた。また、遠方のため来場できなかった参加希望者や講演内容をもう一度確認したいという参加者のために、今年度になって講演の Web 配信を行った（資料 5-G）。

AMED 小関班によるシロリムスの治験は、2017 年 10 月に開始となり、2018 年 7 月に予定数の患者エントリーが終了し、2019 年秋に観察期間が終了してデータ固定が行われ、解析が開始された。引き続いて 2019 年 12 月に国内で新開発のシロリムス顆粒剤の治験が開始された。

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」については、英語論文化が厚労科研秋田班の下で完成し、J Dermatology, Pediatrics International の 2 誌に accept された（2019 年 11 月）（資料 5-H）。現在掲載準備中である。

5) 肋骨異常を伴う先天性側弯症における現状の解析

二分脊椎に伴う脊柱胸郭変形の経時的変化を調査したところ、二分脊椎が胸腰椎移行部に及ぶと脊柱変形は学童期までに高度となる可能性が高く、特に後弯変形は 6 歳以前に重篤になり得ることが明らかとなった。

本症に対する VEPTR 手術が実際の QOL においてどのように改善をもたらしているかどうか評価したところ、6 分間歩行テストの歩行距離や、EOSQ24、%FVC に問題となるような悪化は認められなかった。

本症に対する矯正ギプス/装具併用治療効果と限界について検討したところ、初回ギプスでの矯正が良い症例ではその後の側弯悪化率が低い事がわかり、ギプス治療の成否の目安になることが示された。治療開始時 80 度以上の症例で、手術までの時間稼ぎとしての期間が有意に短かった。

固定術を早期に行った症例では、長期経過後にどの程度呼吸機能に負の影響を受けるかを検討したところ、早期固定例では

胸椎高が有意に短くなっていた。また% FVC は広範囲固定を行うことで、有意に低下した。この傾向は早期固定術でより顕著であった。

EOSQ-24 質問票の日本語版の妥当性を評価したところ、再テストの信頼性の正準相関は 0.6~1.0 であった。各サブドメイン内で測定した Chronbach アルファ (内部一貫性) は 0.61~0.93 であった。日常生活と身体機能の間で最も強い相関関係が認められた ($r = 0.67$ $p < 0.001$)。

Growing rod 手術を行った EOS 患者のうち、最終固定を施行もしくは最終延長手術施行後 2 年以上経過した例について多施設全国調査を行ったところ、主胸椎カーブの平均 Cobb 角は術前 $81.8 \pm 22.1^\circ$ 、GR 設置直後は $49.3 \pm 16.0^\circ$ であり (平均矯正率 $38.8 \pm 14.3\%$)、最終固定術後は $50.6 \pm 22.1^\circ$ であった (平均矯正率 $38.0 \pm 25.6\%$)。しかし、合併症も合計 116 件 (平均 1.4 ± 1.7 件/例)、47 例 (56.6%) に発生していた。

D . 考察

本研究は、先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患とし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、肋骨変形を伴う脊椎側弯症を対象としているが、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、症例数の少なからエビデンスレベルの高い研究が行われる機会が非常に少ない。

先天性横隔膜ヘルニアではこのような経験に基づき、多施設が共同して前方視的

研究を行うことで、より高いレベルのエビデンスを構築することを目的に REDCap を利用した症例登録システムを構築した。過去に行った全国調査のデータも利用することにより、今年度には参加 15 施設において 2006 年~2018 年に出生した先天性横隔膜ヘルニア症例を 1,000 例以上集積することが可能となった。今後は、これらの大きなデータベースを用いた多施設共同臨床研究を複数同時に行うことが可能になると考えられている。また、CDH Study Group との国際共同研究については、わが国 15 施設の過去 5 年間のデータを提供することによって、本研究班も解析に国際的な解析研究に参加する権利を得ることになった。当面、「有嚢性横隔膜ヘルニア」と「先天性横隔膜ヘルニアにおける気胸発症要因」に関して解析を予定している。さらに、今後患者および患者家族に対するアンケート調査を実施することで、患者会の設立や患者の QOL 向上に寄与しうると考えられる。

先天性嚢胞性肺疾患については、10 題の CQ のうち、残る出生前診断、周産期診断に関する 3 題の CQ に対する SR を完了し、推奨文と解説文の作成を完了した。出生前のリスク評価手段としての肺病変容積指標の有用性に関しては、多くの論文や国内の全国調査により広く認められているものの、大きな RCT でこれを検証した報告は未だにみられず、有用性の報告の多くは元の提唱者である Crombleholme と同系統の施設による追加検証である。そのため診療ガイドラインとしては施行を推奨するものの、弱い推奨とした。

一方、生後の評価法としての CT や血管造影など、放射線被爆や外科的侵襲と伴う

評価法についても多くの議論が見られた。現時点では、解像度の改善など技術的な進歩が著しい CT の有用性を報告した文献が多く、第一選択の生後評価モダリティとして CT の施行を提唱している。但し、低年齢の小児における CT の被爆の問題や、造影剤による腎機能障害に関しては安全性を証明する報告はないため、ガイドラインでは限定的ではあるものの単純 CT の有用性をも考慮し、単に「CT」検査を行うことを弱く推奨し、造影 CT に関しては推奨文に含めないこととした。

気道狭窄については、まず本邦における小児の実態調査を実施して科学的根拠の集積・分析を試みた。この結果に基づいて、申請を行い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難病の指定を受けることが可能となった。このような形で医療政策や社会保障制度の充実に寄与すれば、その結果として本疾患の医療の均てん化、症例の集約化が進み、重症例の治療成績向上と軽症例の治療の適正化が行われることが期待される。また、AMED 難治性疾患実用化研究班と連携して調査研究を行うことで、成人も含めた気道狭窄に関する全国の患者実態や臨床像、治療内容および経過などが明らかになると考えられた。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、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が継続されており、いくつかの成果を挙げている。前研究班から引き続いての大きな臨床的課題であった「無症状の縦隔病変に対する治療の是非」「気管切開の適応」に関しては、調査結果をまとめる英文論文が公表され大きな前

進となった。無症状の縦隔病変に対しては、合併症のリスクなどを鑑みて積極的治療は控えられる傾向があること、気管切開の適応としては病変が上気道に接し、半周以上に渡る場合には特に気管切開が必要となる率が高くなること、などが症例調査によって明らかとなった。また、一般市民への情報発信の一環として、HP「リンパ管疾患情報ステーション」を拡充し、また「第3回小児リンパ管疾患シンポジウム」を開催して情報発信をおこなった。いずれも患者・家族への情報提供と交流という点において有意義であることが医療者・患者双方において確かめられた。今後も本疾患に関して難病としての提言を進めて行くことで、社会的に大きく貢献できると考えられた。

肋骨異常を伴う先天性側弯症については、いくつかの研究を組み合わせられてきた。まず、二分脊椎が胸腰椎移行部に及ぶと脊柱変形は学童期までに高度となる可能性が高く、特に後弯変形は6歳以前に重篤になり得ることが明らかとなった。また、6分間歩行テストによる手術成績評価では、患児の機能面からみても VEPTR 手術が効果的であることが明らかとなった。6分間歩行テストと患者立脚評価との比較からも、VEPTR 手術が患児の機能や QOL において少なくとも負の影響を与える治療法ではないことが示された。また、本症に対する早期固定は呼吸機能や胸椎高に影響を与えていたが、短い範囲の固定手術では有意な負の影響は認められず、一概に否定する必要はないことが本研究からも確認できた。これまで VEPTR 手術の問題点であると指摘されてきた胸壁運動への影響は臨床的に問題となるレベルではなく、横隔膜運動の温存により呼吸機能の改善が期

待できることが予想された。Growing rod 手術では、側弯の矯正に関しては、初回設置時の矯正が最終固定後まで維持されおり、概ね良好な成績と考えられた。しかし、合併症は全症例の 57%に発生しており、当治療法の問題点と考えられた。EOSQ-24 日本語版は、将来の研究において、EOS と介護の負担を抱える子どもの健康関連 QOL に関する介護者の視点を測定するための有用なツールとなりえることが示された。

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のうち、これまで 3 つ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維持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ない。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Terui K, Usui N, Tazuke Y et al. Impact of nutrition in the treatment of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Int.* 2019 May;61(5):482-488
- 2) Terui K, Nagata K, Hayakawa M et al. Novel risk score for fetuses with congenital diaphragmatic hernia based on ultrasound findings. *Eur J Pediatr Surg.* 2019. doi: 10.1055/s-0039-1698768
- 3) 照井慶太、田口智章、臼井規朗 . インターネットを用いた先天性横隔膜ヘルニアの Patient question 抽出の試み 日周産期・新生児医学会誌 55(4): 970-974, 2019.
- 4) Kawahara I, Maeda K, Samejima Y, Kajihara K, Uemura K, Nomura K, Isono K, Morita K, Fukuzawa H, Nakao M, Yokoi A. Repair of type IV laryngotracheoesophageal cleft (LTEC) on ECMO. *Pediatr Surg Int.* 2019 May;35(5):565-568.
- 5) 前田貢作、森田圭一、河原仁守 : 新生児気管狭窄症 . 小児外科 2019 51 (1) 39-41
- 6) Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, Kawasaki R, Yamashita H, Ogura Y, Shiraga F.: Incidence and causes of

- visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. *Jpn J Ophthalmol*. 2019 Jan;63(1):26-33.
- 7) Minami SB, Nara K, Mutai H, Morimoto N, Sakamoto H, Takiguchi T, Kaga K, Matsunaga T.: A clinical and genetic study of 16 Japanese families with Waardenburg syndrome. *Gene*. 2019 Jul 1; 04:86-90.
- 8) Kaneko H, Kosaki R, Matsunaga T.: Homozygous EDNRB mutation in a patient with Waardenburg syndrome type 1. *Auris Nasus Larynx*. 2018 Apr;45(2):222-226.
- 9) 水野貴基、和田友香、守本倫子：基礎疾患を有する新生児・乳児への経鼻エアウェイ使用に関する検討。小児耳 2018 39 (3) 333-338
- 10) Goto T, Ueha R, Sato T, Fujimaki Y, Nito T, Yamasoba T. Single, high-dose local injection of bFGF improves thyroarytenoid muscle atrophy after paralysis. *Laryngoscope* 2020 130: 159-165
- 11) Sato T, Nito T, Ueha R, Goto T, Yamasoba T: Investigation of the Safety of Injection Laryngoplasty under Antithrombotic Therapy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2019 81: 215-223
- 12) Ueha R, Nativ-Zeltzer N, Sato T, Goto T, Nito T, Tsunoda K, Belafsky PC, Yamasoba T. Chronic inflammatory response in the rat lung to commonly used contrast agents for videofluoroscopy. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2019 4 :335-340
- 13) Ueha R, Nativ-Zeltzer N, Sato T, Goto T, Nito T, Belafsky PC, Yamasoba T. Acute inflammatory response to contrast agent aspiration and its mechanisms in the rat lung. *Laryngoscope* 2019 129: 1533-1538
- 14) Sato T, Nito T, Ueha R, Goto T, Yamasoba T. Two cases of laryngeal fractures treated with titanium mesh fixation. *Auris Nasus Larynx* 2019 46: 474-478
- 15) Ueha R, Goto T, Kaneoka A, Takano T, Sato T, Hirata Y, Nito T, Yamasoba T.: Management of laryngeal cleft in mechanically ventilated children with severe comorbidities. *Auris Nasus Larynx*. 2019 45:1121-1126
- 16) 津川二郎、西島栄治：小児声門下腔狭窄症に対するpartial cricotracheal resection(PCTR) 小児耳 2018 39 (1) 10-17
- 17) Yokoi A, Hasegawa T, Oshima Y, Higashide S, Nakatani E, Kaneda H, Kawamoto A, Nishijima E: Clinical outcomes after tracheoplasty in patients with congenital tracheal stenosis in 1997-2014 *J Pediatr Surg*. 2018 ;53(11):2140-2144.
- 18) 藤野明浩：別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.7 循環器症候群(第3版) -その他の循環器疾患を含めて- XI心臓腫瘍 心嚢リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形).日本臨牀社 2019 30 : 552-554
- 19) 江口麻優子,野坂俊介,植松悟子,藤野明浩,金森 豊,岡本礼子,窪田 満,石黒 精: Cornelia de Lange症候群に併発した盲腸捻転:臨床および画像の検討. *日本小児放射線学会雑誌* 2019 35(2): 107-115
- 20) 藤野明浩：頸部リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形).小児外科 2019 51(1): 80-85

- 21) Ozeki M, Asada R, Saito AM, Hashimoto H, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T.: Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). *Regen Ther.* 2019 : 84-91. doi: 10.1016/j.reth.2018.12.001. eCollection
- 22) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N.: Indication for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation -analysis of nationwide survey in Japan. *Surg Today.* 2019. Feb; 410-419. doi: 10.1007/s00595-018-Goto K, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Fukao T. A retrospective study of 2 and 3 mg/kg/day propranolol for infantile hemangioma. *Pediatric Int.* 2020 in press
- 23) Hori Y, Ozeki M, Matsuoka K, Hirose K, Matsui K, Kohara M, Toyosawa S, Fukao T, Morii E. Immunohistochemical Analysis of mTOR Pathway Expression in Lymphatic malformation and Related diseases. *Pathol Int.* 2020 in press
- 24) Tanahashi Y, Ozeki M, Kawada H, Goshima S, Fukao T, Matsuo M. Direct-Puncture Lymphatic Embolization in the Prone Position for Chylothorax Caused by Lymphatic Anomaly. *J Vascul Inter Radiol,* in press.
- 25) Ozeki M, Fukao T. Reply to: Comment on: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer.* (2020) Jan 13:e28156.
- 26) Yokoyama M, Ozeki M, Nozawa A, Usui N, Fukao T. Low-dose sirolimus for a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Int.* 2019. Dec 27.
- 27) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Ohe N, Miyazaki T, Fukao T. Pro-inflammatory cytokine secretion in a patient with recurrent neuroblastoma related to the onset of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019. Oct 22.
- 28) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fumino S, Furukawa T, Tajiri T, Maekawa T, Fujino A, Souzaki R, Fukao T. Immunological effects of sirolimus in patients with vascular anomalies. *J Pediatr Hematol Oncol,* 2019. Nov 14.
- 29) Ozeki M, Aoki Y, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Hori Y, Matsuoka K, Niihori T, Funayama R, Shirota M, Nakayama K, Fukao T. Detection of NRAS mutation in cell-free DNA biological fluids from patients with kaposiform lymphangiomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* (2019) 11, 215.
- 30) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Indication of tracheostomy for head and neck lymphatic malformation in children -analysis of nationwide survey in Japan. *Surg Today.* (2019) 49; 410-419.
- 31) Nozawa A, Ozeki M, Matsuoka M, Nakama M, Yasue S, Endo S, Kawamoto

- N, Ohnishi H, Fukao T. Perampanel Inhibits Neuroblastoma Cell Proliferation Through Downregulating Akt and ERK Pathways. *Anticancer Res.* (2019) 39, 3595-3599.
- 32) Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, Fukao T. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis.* (2019) 14, 41.
- 33) Ozeki M, Fukao T: Generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease: overview and recent insights. *Advance Wound Care.* (2019) 8, 230-245.
- 34) Nozawa A, Ozeki M, Hori T, Kato H, Ohe N, Fukao T. Fatal progression of Gorham-Stout disease with skull base osteomyelitis and lateral medullary syndrome. *Internal Med.* (2019) 58,1929-1933.
- Pediatric Surgeons association (EUPSA). June 12-15, 2019, Belgrade, Serbia,
- 4) Usui N et al Management of Congenital Diaphragmatic Hernia from Prenatal Diagnosis to Long-term Follow-up The 32nd International Symposium on Pediatric Surgical Research (ISPSR). Sep 6-8, 2019, Fukuoka, Japan
- 5) CDHの診療にECMOを使用しない施設での経験から、ECMOの適応を考える 国立成育医療センター 甘利昭一郎(第35回日本小児外科学会秋季シンポジウム・第27回小児集中治療ワークショップ共同シンポジウム) 2019年10月19-10月20日、大阪市
- 6) 新生児先天性横隔膜ヘルニアにおける体外式膜型人工肺 (ECMO) 名古屋大学 伊藤美春 (第64回日本新生児生育医学会学術集会) 2019年11月27日-29日、鹿児島市
- 7) Kuroda T, Nishijima E, Fuchimoto Y, Nozawa K, Matsuoka K, Usui N : Development of the novel classification and the management guideline of congenital cystic lung diseases. *International Congress on Pediatric pneumonology) 18 th Congress 2019.6. Makuhari, Japan.*
- 8) Kuroda T: Current Management of Congenital Cystic Lung Diseases. *International Symposium on Pediatric Surgical Research 2019, 2019.9. Hakata, Japan*
- 9) 藤野明浩,小関道夫,松岡健太郎,野坂俊介:リンパ管腫症およびゴーム病の臨床,病理、画像診断.第38回日本画像医学会,東京, 2019.3.8
- 10) 藤野明浩:小児期に発生する脈管異常症の臨床. 第108回日本病理学会学術集会コンパニオンミーティング,東京,2019.5.9

2 . 学会発表

- 1) 近藤琢也、永田公二、伊藤美春ら
国際共同研究を見据えた国内データベースの活用法～有嚢性横隔膜ヘルニアに関する検討～
第56回日本小児外科学会学術集会
2019年5月23日-25日、久留米市
- 2) 照井慶太、奥山宏臣、田口智章ら
先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン改訂に向けての今後の展望
第56回日本小児外科学会学術集会
2019年5月23日-25日、久留米
- 3) Terui K et al Risk Score For Prenatally Diagnosed Congenital Diaphragmatic Hernia Based On Ultrasound Finding. 20th European

- 11) 出家亨一,藤野明浩,小関道夫,木下義晶,黒田達夫,上野 滋: ホームページが患者家族と医療者をつなぐリンパ管疾患情報ステーションの取り組み. 第56回日本小児外科学会学術集会, 久留米, 2019. 5. 26
- 12) 藤野明浩,田原和典,山田洋平,森禎三郎,沓掛真衣,藤田拓郎,三宅和恵,工藤裕実,金森 豊,菱木知郎,金子 剛,吉田和恵,守本倫子,関 敦仁,伊藤裕司,佐合治彦,野坂俊介,義岡孝子: リンパ管・血管疾患に対する当院の診療チームと治療戦略. 第117回東京小児外科研究会,東京, 2019. 6. 4
- 13) 藤野明浩: リンパ管疾患: 診察と研究の現状. 2019年度第7回玉川医師会学術集会講演会,東京,2019. 7. 17
- 14) 藤野明浩.: 新生児の腫瘍・脈管奇形の治療戦略 リンパ管腫・リンパ管奇形の(診断と)治療 総論. 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会,松本, 2019. 7. 14
- 15) 藤野明浩,沓掛真衣,朝長高太郎,山田洋平,田原和典,金森 豊,菱木知郎: 当院における新生児肝血管腫の検討. 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会,松本, 2019. 7. 13
- 16) 藤野明浩: 嚢胞性リンパ管奇形に対する硬化療法. 第11回日本血管腫血管奇形講習会,津, 2019. 7. 12
- 17) 藤野明浩,工藤裕実,三宅和恵,藤田拓郎,沓掛真衣,森禎三郎,山田洋平,田原和典,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・体幹皮下病変に対する減量手術の検討ー続報2ー. 第30回日本小児外科QOL研究会,伊勢市, 2019. 11. 9
- 18) 小関道夫: 小児リンパ管腫症およびゴーラム病の臨床、病理、画像診断 リンパ管腫症・ゴーラム病の疾患概念・治療法. 第38回日本画像医学会学術集会,東京, 2019. 3. 8
- 19) 小関道夫: mTOR阻害薬による難治性リンパ管奇形の治療. 第62回日本形成外科学会総会,札幌, 2019. 5. 17
- 20) 小関道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法. 第118回日本皮膚科学会総会,名古屋, 2019. 6. 7
- 21) 小 道夫: リンパ管奇形・リンパ管腫症の診断と治療. 第11回血管腫血管奇形講習会,津, 2019. 7. 13
- 22) 小関道夫: 難治性胸水を伴ったリンパ管腫症に対する治療の経験. 第16回日本血管腫血管奇形学術集会,津, 2019. 7. 13
- 23) 小関道夫: 難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する最新の薬物療法. 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会,松本, 2019. 7. 14
- 24) 小関道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法 医師主導治験を通じて. 第40回日本臨床薬理学会学術総会,東京,2019. 12. 5
- 25) 小関道夫,野澤明史,安江志保,遠渡沙緒理,青木洋子,深尾敏幸: Kaposiform lymphangiomatosisにおけるNRAS遺伝子変異解析. 第16回日本血管腫血管奇形学術集会,津, 2019. 7. 13
- 26) 小関道夫: 希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)疾患レジストリについて,市民公開講座(厚生労働省血管腫・血管奇形研究班).東京, 2019. 10. 6

2. その他

- 1) HP: リンパ管疾患情報ステーション
<http://lymphangioma.net>

H. 知的財産の出願・登録状況

なし