

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	国立成育医療研究センター呼吸器科 医長
	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	埼玉医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科 准教授

研究要旨

【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）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。本研究の目的は、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難病拠点病院と連携のうえ、適切な診療体制を構築することにある。

【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。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新たに追加した。文献のスクリーニング及びシステマティックレビューを行うこととした。また、AMED 難治性疾患実用化研究班との連携で成人期にまで及ぶ全国一次調査及び二次調査を開始した。

【研究結果】16 題のクリニカル・クエッションを設定し新たな文献検索を終了した。検索結果を一次スクリーニング後、二次スクリーニングまでを完了。この結果からシステマ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、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ガイドライン作成作業を進めた。さらに AMED 研究班との連携により、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から、患者実態、臨床像、治療内容および経過などを明らかにし、患者レジストリを構築することにより、長期的に品質の保証されたデータ収集、およびそれらを共有できる体制の確立を目指した。

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。

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。

クリニカル・クエッションの PICO に従って文献検索を新たに追加した。さらにシステマティックレビューを新たに行って、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 に準拠して行なう。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 1-1）

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を検討した。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ができた。

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。

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。また従来行った文献検索から時間が立ったため最近の文献を新たに追加し検討した。

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

昨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までは到達できなかった。その結果に沿ってガイドライン作成へと進む予定である。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。

3. 第 4 次指定難病への選定

気道狭窄として指定難病に選択されることを目標とした。

- 先天性気管狭窄症として選定 (2017 年

4 月)

- 先天性声門下狭窄症の追加申請
- 2018 年 4 月現行の指定難病(先天性気管狭窄症)との統合の形で選定を受けることができた。2019 年 7 月より指定された。(資料 4-1、資料 4-1)

4. AMED 難治性疾患実用化研究班との連携

指定難病の選定をさらに広げるためには、成人期の実態をさらに調査する必要が考えられた。このために、診療ガイドライン作成を目指したエビデンス創出研究『咽頭・喉頭・気管狭窄に関する全国疫学調査』との連携を行うこととした。

- 成人も含めた咽頭・喉頭・気管狭窄症に対する大規模調査は未施行
- 咽頭・喉頭狭窄症は指定難病ではない
- 診断基準が曖昧

以上の点が指定難病の選定を受けるために解決すべき問題であることが判明した。

適切な診断のもと適切な治療が開始された症例の予後は決して悪くないものの、そのエビデンスとなるデータが存在しないため、適切な診断、治療をうけられないまま病脳期間が長期にわたる患者も少なくない。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、その患者実態、臨床像、治療内容および経過などを明らかとする。(実態調査)

患者レジストリを構築することにより、長期的に品質の保証されたデータ収集、およびそれらを共有できる体制を確立する。(研究開発促進)

現在、全国疫学調査(一次)が終了し、二次調査に移行している。さらに前向き研究としての全国レジストリー調査のエント

リーを開始した。

(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、疾患ごとに4つのクリニカル・クエッションを選定した。

咽頭狭窄

CQ01 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

喉頭狭窄

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

先天性気管狭窄症

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

気管気管支軟化症

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、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。システム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。文献の量が膨大であったため、システムティックレビューの二次スクリーニングまでを終了。システムティックレビューの完了を目指す。

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する。(2015年4月)

b. 小児気道狭窄の診断基準を策定する。(2016年7月)

c. 小児気道狭窄の診断基準を学会で承認する。(2016年7月)

d. 小児気道狭窄の重症度分類を策定する。達成済み(2016年7月)

改訂済み(2017年11月)

e. 小児気道狭窄の重症度分類を学会で承認する。

達成済み:(2016年7月)

改訂済み:(2017年12月)

f. 気道狭窄として指定難病に選択される。
達成済み:先天性気管狭窄症(2017年4月)
達成済み:先天性声門下狭窄症(2018年4月)
2018年4月現行の指定難病(先天性気管狭窄症)との統合(資料4-1、資料4-2)

g. AMED 難治性疾患実用化研究班との連携診療ガイドライン作成を目指したエビデンス創出研究『咽頭・喉頭・気管狭窄に関する全国疫学調査』について
2018年度採択
2019年度全国疫学調査(一次)終了
二次調査進行中
難病プラットフォームを用いた患者レジストリーの構築を準備中
2020年2月16日市民公開講座を開催(資料4-4)

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。

期待される効果としては、当該疾患の重症度層別化、治療の標準化、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期待される。レジストリ制度や長期フォローアップ体制を構築することで、難治性疾患の適切な診療体制が構築される。小児期から成人期への移行期医療を一体とする体制が築かれる。

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。

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(資料4-3)。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)。

AMED 難治性疾患実用化研究班との連携により、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から、その患者実態、臨床像、治療内容および経過などを明らかにする。(実態調査)また、患者レジストリを構築することにより、長期的に品質の保証されたデータ収集、およびそれらを共有できる体制を確立する。(研究開発促進)さらにはエビデンス創出およびその体制作り診療アルゴリズム確立、ガイドライン作成を目指す。

E. 結 論

- g. AMED 研究班との連携・・・達成
- h. 小児気道狭窄の診療ガイドラインを策定する・・・達成見込み(2020年6月までに)
- i. 小児気道狭窄の診療ガイドラインを学会で承認する・・・達成見込み(2020年6月までに)

- j. 小児気道狭窄症の診療ガイドラインを公開する。・・・達成見込み(2020年9月までに)
- K. 医療従事者、患者及び国民への普及・啓発・・・2020年2月施行
- l. 小児・成人を一体的に研究できる体制の構築・・・達成
- m. 指定難病患者データベース等の構築への協力・・・達成見込み(2022年4月までに)

今後の展開

症例登録システムや前向き研究を模索するとともに、長期フォローアップ体制を確立する。難病拠点病院と連携をはかりながら診療体制を整備する。

F. 研究発表

論文発表

1. 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.
2. Morita K, Maeda K, Kawahara I, Bitoh Y.: Experimental validation of laryngotracheal growth and recurrent laryngeal nerve preservation after partial cricotracheal resection in a growing rabbit model. *Pediatr Surg Int.* 2018 Oct;34(10):1053-1058.
3. Okata Y, Hasegawa T, Bitoh Y, Maeda K.: Bronchoscopic assessments and clinical outcomes in pediatric patients with tracheomalacia and bronchomalacia. *Pediatr Surg Int.* 2018 Jan;34(1):55-61.
4. 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
5. Maeda K: Pediatric airway surgery. *Pediatr Surg Int.* 2017 Apr;33(4):435-443.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
 12. Suzuki N, Mutai H, Miya F, Tsunoda T, Terashima H, Morimoto N, Matsunaga T.: A case report of reversible generalized seizures in a patient with Waardenburg syndrome associated with a novel nonsense mutation in the penultimate exon of SOX10. *BMC Pediatr.* 2018 May 23;18(1):171.
 13. Kitao K, Mutai H, Namba K, Morimoto N, et al: Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy Patients With Distinct Clinical and Genetic Backgrounds. *Ear Hear.* 2018 Apr 23.
 14. 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.
 15. 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
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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
 19. 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
 20. 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 Invest Otolaryngol* (2019) 4 :335-340
 21. 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
22. 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
 23. 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
 24. 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).
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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
 30. 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.

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし