

1. 総合研究報告

総合研究報告書

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 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、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。また、診療ガイドラインにおいて昨期までに作成した「嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか」、「出生前診断に MRI 検査は有用か」、「乳児期の手術は有用か」、「区域切除は有用か」の 4 つの CQ に引き続いて、「複数肺葉の

罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか」、「合併症にはどのようなものがあるか」、「定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か」、「病変容積指標はリスク判定に有用か」、「生後診断に CT は有用か」、「血管造影は推奨されるか」の 6 つの CQ に対する推奨文を作成した。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が指定難病に認定された。さらに 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、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。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た。また、『第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウム』を開催した。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 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、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、ギブス治療の側弯悪化抑制効果が確認された。HOT/HMV 施行中の患者における脊柱変形・肋骨変形の発生率が明らかとなった。また、すべての早期発症側弯症に対する矯正ギブス治療では全身麻酔は必ずしも必要ないことが示された。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 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

上野 滋
東海大学医学部外科学系
小児外科学 教授

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

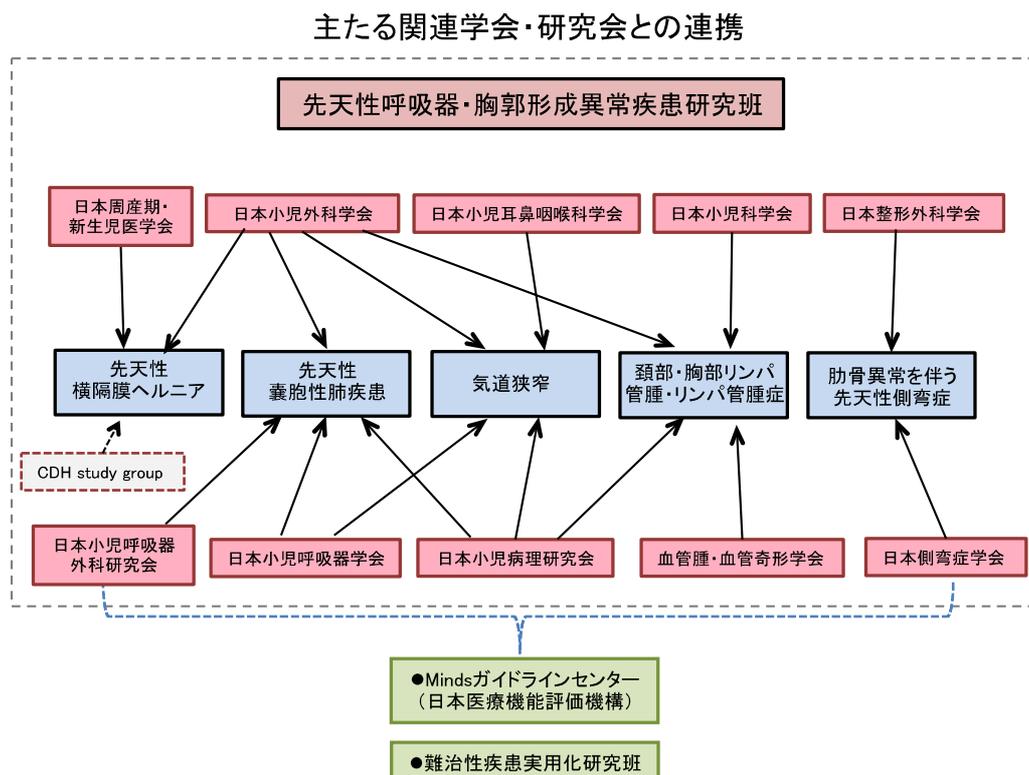
A. 研究目的

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



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)。

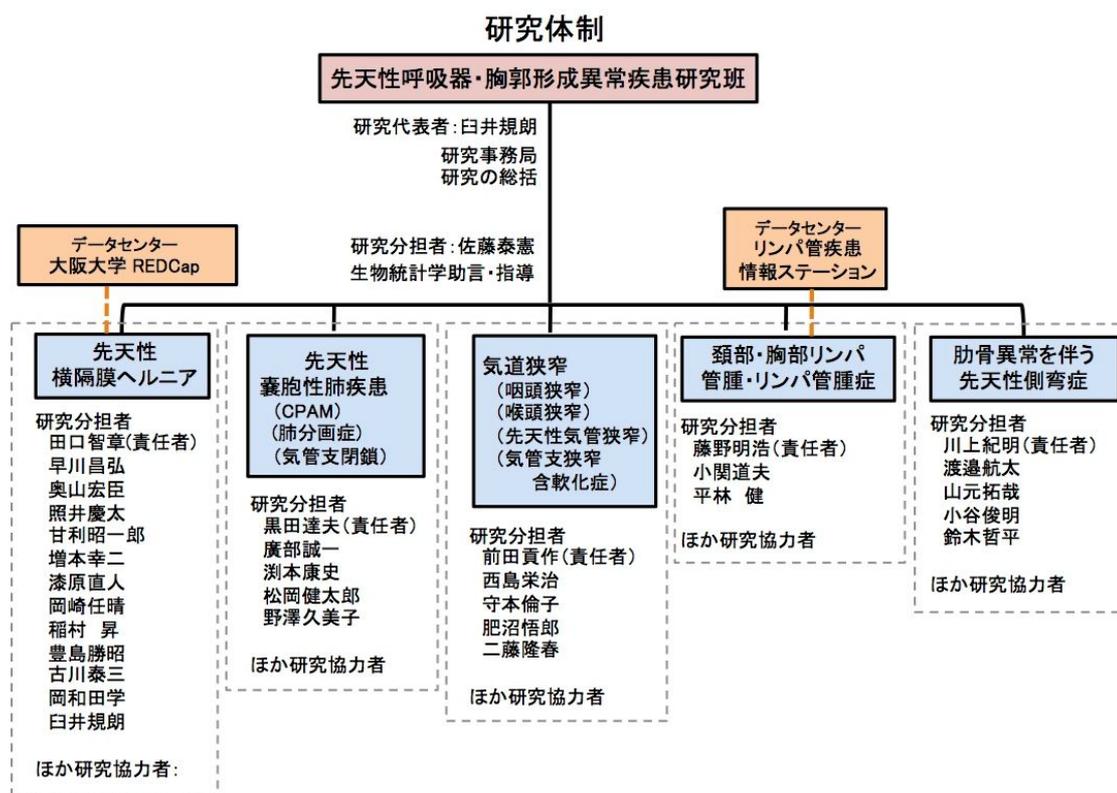
また、本研究を実施するにあたり、前記の分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

【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。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、胸郭不全ギプス/装具治療を行った患者、VEPTR手術を行った患者などに関する後ろ向き調査を利用した。

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個のCQのうち残された

6つのCQ、すなわち「複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか」、「合併症にはどのようなものがあるか」、「定期的な胸部X線写真撮影は有用か」、「病変容積指標はリスク判定に有用か」、「生後診断にCTは有用か」、「血管造影は推奨されるか」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、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。

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。全国調査の総括として論文を作成し、社会への情報還元の一貫としてホームページの改訂を行い、市民に公開するための「第3回小児リンパ管疾患シンポジウム」を開催した。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」の英語論文化を進めた。

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向き調査、胸郭不全症候群に対するギプス/装具治療の後向き調査、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構築して稼働した。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。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。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、昨期までに作成された「嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか」、「出生前診断に MRI 検査は有用か」、「乳児期の手術は有用か」、「区域切除は有用か」の 4 題のクリニカルクエッション (CQ) に引き続き、残された 6 題の CQ、すなわち「複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか」、「合併症にはどのようなものがあるか」、「定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か」、「病変容積指標はリスク判定に有用か」、「生後診断に CT は有用か」、「血管造影は推奨されるか」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、システム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年には同講演の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、鹿児島県在宅で、酸素療法(HOT)や在宅人工呼吸管理(HMV)を施行中の患者の脊柱変形および胸郭変形の有後ろ向き調査、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パリエーション研究、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。

【倫理審査委員会等の承認年月日】

疾患別にそれぞれ独立した臨床研究として行っているため、倫理委員会承認月日は疾患ごとに異なる。
先天性横隔膜ヘルニア：

平成 23 年 5 月 12 日 承認番号 11017
(大阪大学医学部附属病院)
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:

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
(大阪母子医療センター)

先天性嚢胞性肺疾患:

平成 24 年 12 月 14 日 承認番号 12263
(大阪大学医学部附属病院)
平成 25 年 1 月 28 日 承認番号 20120419
(慶應義塾大学)

気道狭窄:

平成 26 年 6 月 20 日 承認番号 26-12
(兵庫県立こども病院)

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症:

平成 23 年 6 月 24 日 承認番号 491
(国立成育医療研究センター)
承認番号 20120437 (慶應義塾大学医学部)

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

2016年のCDH診療ガイドラインについては、英文論文として掲載することを目的に、現在投稿準備中である。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、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。2020年度以降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システムを利用してた。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、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、2018年度までに2011~2017年(計531例)のデータを使用可能にし、2019年度で2018年(計70例)のデータクリーニングを終了した。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を継続中であり、結果的に登録症例数が1000例を越えた。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。また、多施設共同研究の一環として、AMED奥山班によるエビデンス創出研究と連携し、人工呼吸管理法、手術時期、内視鏡手術の3つのテーマについて解析を行った。

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ってエビデンスレベルの研究を遂行中である。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、CDH Study Groupに対して第1回のデータ送付を完了した。2020年4月以降「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。また、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。

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

本研究期間に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6題であった。

CQ 8 : 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか

推奨文は、「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」とした。推奨度は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直接性のある文献が見られないことから「D」とした。

CQ 9 : 合併症にはどのようなものがあるか

CQ 1 と同様に総説形式でまとめる形とした。晩期合併症として先行する全国調査で圧倒的に頻度の高かった胸郭変形と嚢胞遺残に加えて、本邦の全国調査では指摘されなかった比較的稀な合併症として、成長障害、喘息、胃食道逆流症、横隔膜挙上、悪性腫瘍発生についても記述した。

CQ 10 : 定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か？

推奨文は、「術後合併症の診断における胸部 X 線写真撮影は有用な場合があり、行うことを弱く推奨する」とした。患者の益と害のバランスから「行うことを弱く推奨する」とし、エビデンスレベルは「D」とした。

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への評価、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への評価、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 検査を行うことを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6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

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、疾患毎に4つのCQ、すなわち以下のとおり、合計16個のCQについて検討した。

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

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、システム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。システムティック・レビュー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また、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施行した。

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

2018年11月には、特に胸部・縦隔病変の難病として矛盾ないと思われる症例、および全国調査の結果を提示し、再度、部位を削除した診断基準での指定を提言したが、修正認定は得られなかった。小児慢性特定疾病については、2018年4月より、リンパ管腫とリンパ管腫症/ゴーハム病はいずれも新しい疾患群「脈管奇形」に、別疾患として再分類さ

れた。

2018年2月28日にリニューアルしたホームページ『リンパ管疾患情報ステーション』はクセス数が30万件を超え、広く一般に利用されるようになった。また、2018年9月23日(日)に『第3回小児リンパ管疾患シンポジウム』を国立成育医療研究センター講堂において開催した。前日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2019年度に講演のWeb配信を行った。

調査研究の成果として、胸部・縦隔リンパ管疾患における4つの臨床課題のうち2つの課題について「Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan」がSurgery Todayに掲載され、「Indication of tracheostomy for head and neck lymphatic malformation in children -analysis of nationwide survey in Japan-」がSurgery Todayに掲載された。

AMED 小関班によるシロリムスの治験は、2017年10月に開始され、2018年7月に予定数の患者エントリーが終了した。2019年秋にデータ固定が行われ解析が開始された。引き続き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。また、臨床研究「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」および「限局性リンパ管腫に対する無水エタノール注入硬化療法のパイロット研究」に対して、症例登録に関する協力を行った。

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医院における validation を進めることが決まったため、現在準備中である。

「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、厚労科研秋田班の下で英語論文化が完了し、J Dermatology, Pediatrics International の2誌に accept された。

5) 肋骨異常を伴う先天性側弯症における現状の解析

鹿児島県においてHOT/HMV 施行中の患者は32例であり、全例神経筋疾患による呼吸障害を呈していた。脊柱変形・肋骨変形は21例(65.6%)に認められたが、今回の検討では肋骨異常を伴う先天性側弯症は一例もなかった。成人例を含めた範囲を広げたさらなる検討をしていく必要があることが明らかとなった。

本疾患を含むすべての早期発症側弯症に対する矯正ギプス治療では全身麻酔は必ずしも必要ないことが示された。先天性側弯症にはなかったが、乳幼児特発性の患児ではギプス+装具治療により側弯が改善する症例があった。一方で、改善が認められなくても手術時期を遅らせる臨床的意義が確認できた。また、ギプスによる胸郭圧迫の心肺への影響はほとんどの症例で大きな問題とはならなかった。

本対象疾患を含む胸郭不全症候群に対してVEPTR手術が行われた症例での検討により、非先天性側弯よりも肋骨異常を伴う先天性側弯が術後合併症や再手術の少なさの点で、よりVEPTR手術に適していることが認識できた。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

たらしめ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。また、Dynamic MRI を VEPTR 治療症例の術前に行い、特発性側弯症におけるデータと比較し、肋骨癒合がある先天性側弯症を有する症例では明らかに胸壁モーションが小さいことが判明した。

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、症例数の少なさ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。

このような経験に基づき、先天性横隔膜ヘルニアでは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、2019 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、2020年に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予定であるが、同時に患者会の設立の支援を行う予定で、患者のQOL向上にいつそう寄与することが期待されている。

先天性嚢胞的肺疾患については、10題のCQのうち、残っていた6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、放射線被曝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の被曝の問題や、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施行したが、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多く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、「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て行ってきた。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

該当する健康危険情報はない。

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) 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
- 10) 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
- 11) 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.
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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*. 33(2), 192-199, 2018.
- 21) 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*. 34(10):1053-1058, 2018
- 22) Okata Y, Hasegawa T, Bitoh Y, Maeda K.: Bronchoscopic assessments and clinical outcomes in pediatric patients with tracheomalacia and bronchomalacia. *Pediatr Surg Int*. 34(1):55-61, 2018
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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*. 53(11):2140-2144, 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. *SurgToday*. 48(7):716-725, 2018
- 27) Souzaki R, Kawakubo N, Miyoshi K, Obata S, Kinoshita Y, Takemoto J, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T. The Utility of Muscle-Sparing Axillar Skin Crease Incision with Thoracoscopic Surgery in Children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 28(11):1378-1382, 2018
- 28) Nozawa A, Ozeki M, Kawasaki R, Nakama M, Iwata H, Yamamoto T, Fukao T. Identification of homozygous somatic DICER1 mutation in pleuropulmonary blastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. Dec 21. doi: 10.1097/MPH.0000000000001392. (In press), 2018
- 29) Kumagai C., Ozeki M., Nozawa A., Kakuda H., Fukao T.: Efficacy of sirolimus in an infant with Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Int*. 60(9), 887-889, 2018
- 30) Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. Chest imaging in generalized lymphatic anomaly and kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Int*. 60(7): 667-668, 2018
- 31) Kawakami N, Koumoto I, Dogaki Y, Saito T, Tauchi R, Kawakami K, Suzuki T, Uno K, NPO Japan Spinal Deformity Institute. Clinical Impact of Corrective Cast Treatment for Early Onset Scoliosis: Is It a Worthwhile Treatment Option to Suppress Scoliosis Progression Before Surgical Intervention? *J Pediatr Orthop* 38:556-561, 2018
- 32) Tauchi R, Suzuki Y, Tsuji T, Ohara T, Saito T, Nohara A, Morishita K, Yamauchi I, Kawakami N. Clinical Characteristics and Thoracic factors in patients with Idiopathic and Syndromic Scoliosis Associated with Pectus Excavatum. *Spine Surg Relat Research*. 2:37-41,2018
- 33) Kaneko H, Kosaki R, Matsunaga T.: Homozygous EDNRB mutation in a patient with Waardenburg syndrome type 1. *Auris Nasus Larynx*. Apr;45(2):222-226, 2018
- 34) 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 239(1)10-17, 2018
- 35) 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 39(3) 333-338, 2018
- 36) 藤野明浩:【新薬が変える子ども医療-薬物の使い分けと作用機序】 新しく開発された薬 血液疾患・腫瘍性疾患 リンパ管腫症、Gorham病、難治性血管奇形 シロリムス. 小児内科 50(10) : 1500-1503, 2018
- 37) 藤野明浩:【小児救急最新の知識-小児外科と小児救急】 急速に進行する上気道閉塞. 小児外科 50(7) : 749-753, 2018
- 38) 小川雄大、藤野明浩、沓掛真衣、後藤倫子、朝長高太郎、大野通暢、田原和典、渡邊稔彦、菱木知郎、宮崎治、野坂俊介、金森豊 .難治性リンパ管腫等に対するブレオマイシン/OK-432併用局注硬化療法 of 検討 . 日小外会誌 54(3) : 700-700, 2018
- 39) 佐々木優花、上原陽治、岩崎由佳、長澤純子、生田泰久、甘利昭一郎、和田友香、丸山秀彦、塚本桂子、諫山哲哉、伊藤裕司、小川雄大、藤野明浩 : 多発奇形、リンパ管腫症を

- 合併した9番染色体長腕遠位部部分モノソミーの1例. 日小会誌 122(2) : 455-455, 2018
- 40) 藤野明浩:【頸部腫瘍の診かた】先天性形成異常 リンパ管腫(リンパ管奇形). 小児内科 50(2) : 222-225, 2018
- 41) 後藤倫子、藤野明浩、沓掛真衣、小川雄大、朝長高太郎、大野通暢、渡邊稔彦、田原和典、菱木知郎、金森 豊: リンパ管疾患における越婢加朮湯の使用状況と効果の検討. 日小外会誌 54(1) : 195-195, 2018
- 42) 小関道夫、深尾敏幸:【頸部腫瘍の診かた】先天性形成異常 血管性病変. 小児内科.50(2), 226-230, 2018
- 43) 小関道夫.:乳児血管腫(プロプラノロール) リンパ管奇形(シロリムス) 知っておくべき治療可能な胎児・新生児希少疾患 周産期医学 48;10, 2018
- 44) Terui K, Usui N, Tazuke Y et al. Impact of nutrition in the treatment of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Int.* May;61(5):482-488, 2019
- 45) 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
- 46) 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.* May;35(5):565-568, 2019
- 47) 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.* Jul 1; 04:86-90, 2019
- 48) 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* 81: 215-223. 2019
- 49) 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.* 45:1121-1126, 2019
- 50) 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.* 84-91. doi: 10.1016/j.reth.2018.12.001. eCollection. 2019
- 51) 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
- 52) 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*, 2020, in press.
- 53) Ozeki M, Fukao T. Reply to: Comment on: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jan 13:e28156.
- 54) 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.
- 55) 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*, Nov 14, 2019
- 56) 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*. 1, 215, 2019
- 57) 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*. 49; 410-419, 2019
- 58) Nozawa A, Ozeki M, Matsuoka M, Nakama M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T. Perampamil Inhibits Neuroblastoma Cell Proliferation Through Downregulating Akt and ERK Pathways. *Anticancer Res*. 39, 3595-3599, 2019
- 59) 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*. 14, 41, 2019
- 60) Ozeki M, Fukao T: Generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease: overview and recent insights. *Advance Wound Care*. 8, 230-245, 2019
- 61) 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*. 58, 1929-1933, 2019
- 62) 近藤琢也、永田公二、照井慶太、臼井規朗、田口智章、新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ .先天性横隔膜ヘルニアにおける精神発達評価の現状と問題点 .小児外科 51(1) :31-34, 2019
- 63) 川上紀明 . 先天性脊柱変形とその関連症候群 胸郭不全症候群、VATER症候群など . 小児の脊柱変形と脊椎疾患-診断・治療の急所 医学書院, p25-36, 2019
- 64) 前田貢作、森田圭一、河原仁守 . 新生児気管狭窄症 . 小児外科 51(1) 39-41, 2019
- 65) 前田貢作、森田圭一、河原仁守 : 新生児気管狭窄症 . 小児外科 51(1) 39-41, 2019
- 66) 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
- 67) 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
30: 552-554, 2019
- 68) 藤野明浩: 頸部リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形). 小児外科 51(1): 80-85, 2019
- ## 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) 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
- 6) 照井慶太、臼井規朗、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
- 7) 臼井規朗. 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
- 8) 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、臼井規朗、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
- 9) 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
- 10) 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、渡辺稔彦、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

- 11) 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
- 12) 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、吉丸耕一朗、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
- 13) 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
- 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．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
- 15) 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
- 16) 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 of 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 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～. 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
- 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～. 伊勢小児科医会. 2017.年9月20日 三重
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) Miyoshi K. et al. Does the material of the prosthetic patch have the influence on the recurrence after congenital diaphragmatic hernia repair? 19th European Pediatric Surgeons association (EUPSA). June 20-23th, 2018, Paris, France
- 33) Kuroda T, Nishijima E, Fuchimoto Y, Nozawa K, Matsuoka K, Usui N : A novel guideline for the perinatal and infantile treatment of congenital cystic lung diseases. Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS) 20 th Congress 2018.9. Manila, Philippines
- 34) 近藤琢也、三好きな、内田恵一、漆原直人、岡崎任晴、岡和田学、永田公二、奥山宏臣、金森 豊、照井慶太、古川泰三、増本幸二、横井暁子、臼井規朗、田口智章、新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ「Current status and future prospects of developmental assessment in CDH」 第55回日本小児外科学会学術集会 2018 5月30-6月1日 新潟
- 35) 臼井規朗、奥山宏臣、照井慶太、早川昌弘、増本幸二、豊島勝昭、甘利昭一郎、漆原直人、稲村 昇、横井暁子、岡崎任晴、岡和田学、古川泰三、内田恵一、田口智章、新生児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における気胸発症の実態とリスク因子の解析. 第54回日本周産期・新生児学会学術集会 2018 7月8-10日 東京
- 36) 伊藤美春、照井慶太、田附裕子、早川昌弘、奥山宏臣、臼井規朗、田口智章、新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ.先天性右横隔膜ヘルニアについての検討～全国調査、多施設共同研究から. 第54回日本周産期・新生児学会学術集会 2018 7月8-10日 東京
- 37) 川西陽子、遠藤誠之、甘利昭一郎、臼井規朗、内田恵一、漆原直人、岡和田学、金森 豊、田口智章、照井慶太、豊島勝昭、早川昌弘、古川泰三、横井暁子、奥山宏臣、新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ. CDH多施設共同研究を用いた出生時週数と児の予後に関する検討.第54回日本周産期・新生児学会学術集会 2018 7月8-10日 東京
- 38) 照井慶太、永田公二、早川昌弘、奥山宏臣、甘利昭一郎、増本幸二、漆原直人、岡崎任晴、稲村 昇、豊島勝昭、内田恵一、古川泰三、岡和田学、佐藤泰憲、田口智章、臼井規朗、先天性横隔膜ヘルニアスタディグループ.胎児超音波検査による先天性横隔膜ヘルニアの包括的リスク評価.第37回周産期学シンポジウム 2019 2月8-9日 大阪
- 39) 黒田達夫、西島栄治、淵本康史、野澤久美子、松岡健太郎、臼井規朗：囊胞

- 性肺疾患に関する小児外科施設全国調査および新分類案の策定 第51回日本小児呼吸器学会 2018.9月 札幌
- 40) 黒田達夫: 先天性嚢胞性肺疾患の周産期管理. 第54回日本周産期・新生児医学会学術集会 2018.7 東京
- 41) 小関道夫、野澤明史、安江志保、堀友博、浅田隆太、橋本大哉、藤野明浩. 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法の有用性. 第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.21 福岡
- 42) 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、小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班(臼井班). 気道に接するリンパ管腫(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2報). 第55回日本小児外科学会学術集会 2018.5.30 新潟
- 43) 小川雄大、藤野明浩、沓掛真衣、後藤倫子、朝長高太郎、大野通暢、田原和典、渡邊稔彦、菱木知郎、宮寄 治、野坂俊介、金森 豊. 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. 第55回日本小児外科学会学術集会 2018.5.30 新潟
- 44) 藤野明浩、小関道夫. リンパ管腫症・ゴーム病について. 第117回日本皮膚科学会 2018.6.2 広島
- 45) 藤野明浩. 画像検査で正診に至らなかった急性発症の小児腹腔鏡内リンパ管腫3例の検討. 第32回日本小児救急医学会学術集会 2018.6.3 筑波
- 46) 藤野明浩. リンパ管腫(リンパ管奇形)克服を目指した当院での取り組み. 第42回日本リンパ学会総会 2018.6.22 弘前
- 47) 藤野明浩. 嚢胞性リンパ管奇形の診断と治療 第10回血管腫血管奇形講習会 2018.7.20 大阪
- 48) 後藤倫子、藤野明浩、沓掛真衣、小川雄大、朝長高太郎、大野通暢、渡邊稔彦、田原和典、菱木知郎、金森 豊. リンパ管疾患における越婢加朮湯の使用状況と効果の検討. 第22回日本小児外科漢方研究会 2018.10.26 川崎
- 49) Terui K et al Risk Score For Prenatally Diagnosed Congenital Diaphragmatic Hernia Based On Ultrasound Finding. 20th European Pediatric Surgeons association (EUPSA). June 12-15, 2019, Belgrade, Serbia,
- 50) 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
- 51) 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.
- 52) Kuroda T: Current Management of Congenital Cystic Lung Diseases. International Symposium on Pediatric Surgical Research 2019, 2019.9. Hakata, Japan
- 53) 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

- 54) 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
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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ラム病
の臨床,病理、画像診断.第38回日本
画像医学会,東京, 2019.3.8
- 58) 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
- 59) 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
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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
- 65) 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
—続報2—.第30回日本小児外科QOL研
究会,伊勢市,2019.11.9
- 66) 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
- 67) 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
- 68) 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
- 69) 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
- 70) 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
- 71) 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

- 72) 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
- 73) 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
- 74) 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

H . 知的財産の出願・登録状況

なし

3 . 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 プロブ
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)