

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査  
ならびに診療ガイドライン作成に関する研究

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 白井 規朗

平成29（2017）年 5月

# 目 次

I . 総括研究報告	
1 . 小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究 -----	1
臼井規朗	
(資料) 1-1. 研究班組織	
(資料) 1-2. 全体会議議事録	
II . 分担研究報告	
2 . 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインと治療標準化に向けた症例登録制度の構築 -----	31
三好きな、田口智章	
(資料) 2-1. 新生児先天性横隔膜ヘルニア (CDH) 診療ガイドライン (実用版)	
(資料) 2-2. 新生児先天性横隔膜ヘルニア (CDH) 診療ガイドライン (一般向け)	
(資料) 2-3. 平成28年度新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ会議議事録	
3 . 嚢胞性肺疾患 -----	129
黒田達夫、瀧本康史、野澤久美子、松岡健太郎	
(資料) 3-1. 先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン	
4 . 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 -----	155
前田貢作、肥沼悟郎、守本倫子、西島栄治、二藤隆春	
(資料) 4-1. 声門下狭窄症難病情報	
(資料) 4-2. 先天性気管狭窄症難病情報 1	
(資料) 4-3. 先天性気管狭窄症難病情報 2	
5 . 頸部・胸部リンパ管疾患 -----	179
藤野明浩、小関道夫、上野 滋、岩中 督、森川康英、野坂俊介、松岡健太郎、木下義晶、出家亨一	
(資料) 5-1. ガイドライン作成及びシステマティック・レビュー メンバー	
(資料) 5-2. 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン CQ29～CQ33	
(資料) 5-3. 小児リンパ管疾患シンポジウムレポート	
6 . 肋骨異常を伴う先天性側弯症 -----	237
山元拓哉、川上紀明	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	242

# I. 総括研究報告

## 小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査 ならびに診療ガイドライン作成に関する研究

研究代表者 臼井 規朗 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 主任部長

### 研究要旨

**【研究目的】**本研究の目的は、小児呼吸器形成異常・低形成疾患である5疾患に関して、実態調査を通じて科学的根拠を集積・分析し、診断基準や重症度分類を作成したうえで、全ての疾患に関する診療ガイドラインを作成し、指定難病や小児慢性特定疾病の指定など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である。

**【研究方法】**先天性横隔膜ヘルニアについては、昨年度に作成した診療ガイドラインの普及・啓蒙活動と症例登録システムの作成を行った。先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の3疾患については、先行研究または本研究で実施した調査研究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、診療ガイドラインの作成を行った。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手術が呼吸機能に与える影響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、日本医療機能評価機構（以下 Minds）のホームページに詳細版が掲載され、Minds モバイルにCQ サマリーが公開された。また、日本周産期・新生児医学会雑誌、日本医事新報、小児外科、小児科などの学術雑誌に診療ガイドラインの概要が掲載された。更に13施設による多施設共同研究として、REDCap を利用した症例登録システムを構築した。先天性嚢胞性肺疾患では、優先度の高い4つのCQに関して診療ガイドラインとしての推奨文と解説を作成して推奨度を決定した。ガイドライン中で発生学的背景に基づいた本疾患の新しい分類を示すとともに、出生時に症状が無い症例の適切な手術時期が乳児期であることを明示した。気道狭窄では原因となる4つ疾患に関する合計16のCQについてシステマティック・レビューを行ってまとめを作成した。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では、頸部・胸部に関する5つのCQについて推奨文と解説を作成し、エビデンスの強さと推奨度を決定した。またこれまで明らかでなかった頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応と、縦隔内リンパ管腫における治療適応に関するWeb調査を行った。肋骨を伴う先天性側弯症では、胸郭不全症候群の発生率が0.015%と算出された。

**【結論】**難治性希少疾患である小児呼吸器形成異常・低形成疾患、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

増本幸二

筑波大学医学医療系  
小児外科 教授

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 医長

漆原直人

静岡県立こども病院  
小児外科 外科系診療部長

稲村 昇

近畿大学医学部  
小児科 講師

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

川瀧元良

東北大学周産母子センター  
産婦人科 助手

岡崎任晴

順天堂大学医学部附属浦安病院  
小児外科 前任准教授

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 講師

照井慶太

千葉大学大学院医学研究院  
小児外科学 講師

黒田達夫

慶應義塾大学  
小児外科 教授

淵本康史

国立成育医療研究センター  
臓器・運動器病態外科部外科 医長

松岡健太郎

北里大学北里研究所病院  
病理診断科 医長

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

前田貢作

兵庫県立こども病院  
副院長

西島栄治

医療法人愛仁会高槻病院  
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 医長

肥沼悟郎

慶應義塾大学  
小児科 助教

二藤隆春

東京大学医学部附属病院  
耳鼻咽喉科 講師

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 医長

小関道夫

岐阜大学医学部附属病院  
小児科 併任講師

岩中 督

埼玉県立小児医療センター  
病院長

上野 滋

東海大学医学部外科学系  
小児外科学 教授

森川康英

国際医療福祉大学病院  
小児外科 教授

野坂俊介

国立成育医療研究センター  
放射線診療部 部長

木下義晶

九州大学大学院医学研究院  
小児外科学分野 准教授

川上紀明

国家公務員共済組合連合会名城病院  
整形外科 脊椎脊髄センター長

## A. 研究目的

小児呼吸器形成異常・低形成疾患には、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(CCAM; 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。いずれの疾患も小児の呼吸器における形成異常や低形成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。

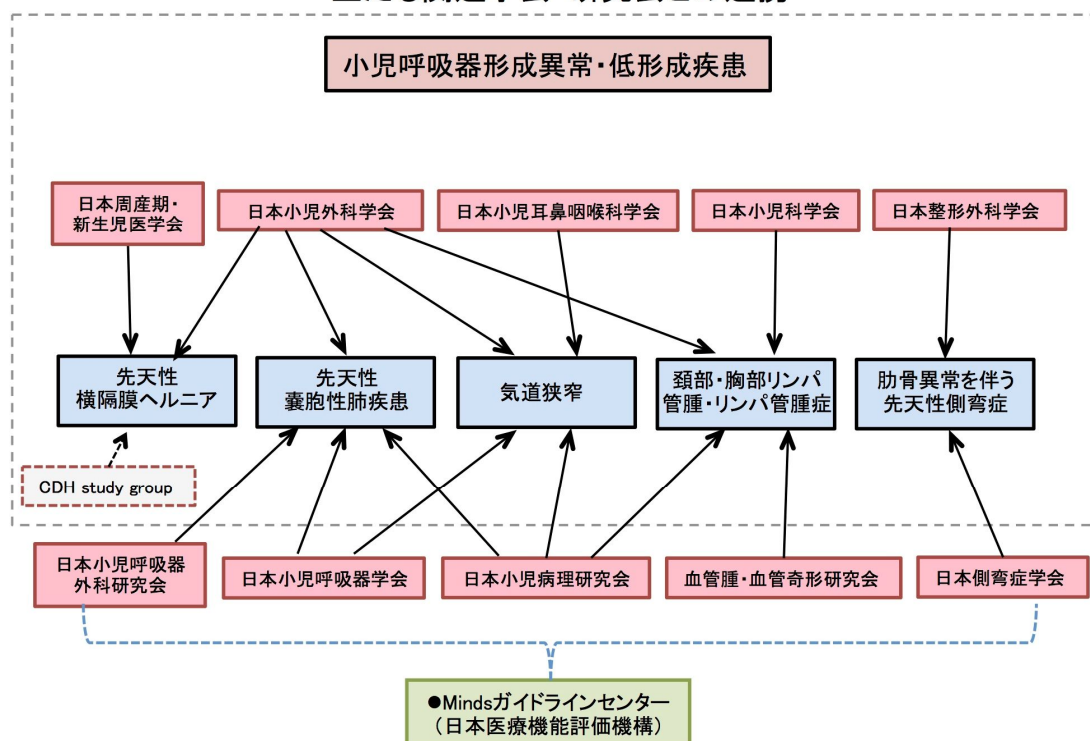
現在までに、本研究事業で実施されてきた先行研究および本研究によって、先天性

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を解析することによって、小児呼吸器形成異常・低形成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小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関して、実態調査の解析に基づいて科学的根拠を集積・分析し、全ての疾患について診断基準(診断の手引き)や重症度分類を作成したうえで、主たる学会・研究会との連携(図1)の下に診療ガイドラインを作成し、指定難病や小児慢性特定疾病の指定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

本研究では小児呼吸器形成異常・低形成疾患として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)。

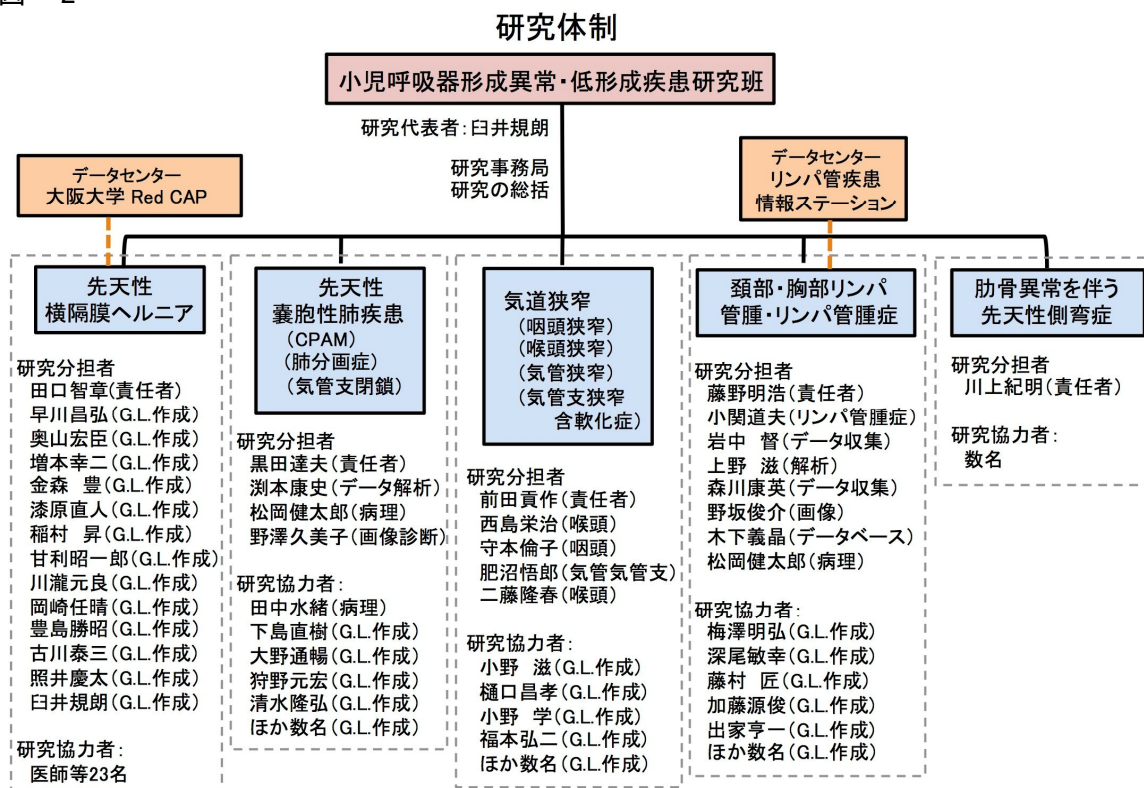
また、本研究を実施するにあたり、前記の分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

#### 【研究協力者】

横井暁子(兵庫県立こども病院 小児外科 科長)、高安 肇(筑波大学医学医療系 小児外科 病院教授)、三好きな(九州大学病院 小児外科 助教)、永田公二(九州大学病院 小児外科 助教)、江角元史郎(九州大学病院 総合周産期母子医療センター

助教)、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)、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)、濱 郁子(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)、高橋重裕(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)、渡邊稔彦(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)、大野通暢(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)、高桑恵美(国立成育医療研究センター 病理診断科 医員)、樋口昌孝(国立成育医療研究センター 呼吸器科 医員)、小森 学(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 医員)、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)、田中靖彦(静岡県立こ

図 2



も病院 新生児科 科長) 福本弘二(静岡県立こども病院 小児外科 医長) 矢本真也(静岡県立こども病院 小児外科 医員) 阪 龍太(大阪大学大学院医学院医学系学系研究科 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 産婦人科 講師) 白石真之(大阪大学大学院 箕面地区図書館 館員) 竹内宗之(大阪府立母子保健総合医療センター 集中治療科 主任部長) 金川武司(大阪府立母子保健総合医療センター 産科 副部長) 田中智彦(大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科 診療主任) 岸上 真(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) 渡邊航太(慶應義塾大学 整形外科 専任講師) 下島直樹(慶應義塾大学 小児外科 講師) 狩野元宏(慶應義塾大学 小児外科 助教) 清水隆弘(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) 森禎三郎(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) 阿部陽友(慶應義塾大学 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(聖路加国際病院 放射線科 医員) 小野 滋(自治医科大学 小児外科 教授) 出家亨一(東京大学大学院医学系研究科 小児外科 特任助教) 深尾敏幸(岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学教授) 山本裕輝(東京都立小児総合医療センター 外科 医員) 加藤源俊(東京都立小児総合医療センター 外科 医員) 山元拓哉(鹿児島大学 整形外科 講 師)

小谷俊明(聖隷佐倉市民病院 整形外科 院長補佐) 鈴木哲平(神戸医療センター 整形外科 医長) 山崎智子(九州大学病院 小児外科 医局事務) 松浦啓子(大阪府立母子保健総合医療センター 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・リンパ管腫症の 3 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、気道狭窄については本研究で実施した全国実態調査のデータを用いた。肋骨異常を伴う先天性側弯症については、本研究で実施した鹿児島県における実態調査のデータを用いた。

先天性嚢胞性肺疾患については、平成 24～25 年度に実施した拠点的な 10 施設で過去 21 年間に治療された 428 例に関する調査データを診療ガイドライン作成に利用した。気道狭窄については、本研究で実施した症例調査のうち、気道狭窄の適格症例であった 533 例のデータを咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管狭窄、気管・気管支軟化症の 4 疾患に分類して解析を行い、この結果を診療ガイドライン作成に利用した。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、平成 22 年～25 年度にリンパ管疾患情報ステーションを通じて調査した頸部・胸部にリンパ管腫が局在する 840 例の調査データを診療ガイドライン作成に利用するとともに、新たに Web 登録システムによる症例調査研究を追加して行った。肋骨異常を伴う先天性側弯症については、鹿児島県において、2008 年から 2012 年に出生した症例の画



像所見と、過去に名城病院で Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib 手術（以下 VEPTR 手術）が施行された 56 例について解析を行った。

診療ガイドラインの作成：先天性横隔膜ヘルニアについては、前年度に公表されたガイドラインの普及・啓蒙を、先天性嚢胞性肺疾患については、10 の CQ のうち優先度の高い 4 つの CQ についての推奨文の作成を、気道狭窄については、16 の CQ に対するシステムティック・レビューと文献の評価によるまとめの作成を、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、4 つの CQ に対して推奨文と解説文を作成し、最終化作業を行った。なお、肋骨異常を伴う先天性側弯症については、今年度 9 月から研究を開始したため、診療ガイドライン作成には着手しなかった。

#### 1) 先天性横隔膜ヘルニアにおける診療ガイドラインの普及・啓蒙活動

昨年度は、新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの完成後に日本小児外科学会、日本周産期・新生児医学会の承認を得たのち、平成 27 年 9 月に詳細版、実用版、一般向けの 3 種類の版が Web 上に無料公開され、平成 28 年 3 月に製本版が刊行された。そこで今年度は、日本医療機能評価機構（以下 Minds）に申請して内容を評価していただいたうえで、Minds のホームページに詳細版とモバイル版を掲載していただけるよう活動した。また、学術集会や学会雑誌、商業雑誌の様々な機会をとらえて、診療ガイドラインの普及・啓蒙活動を行った。

#### 2) 先天性横隔膜ヘルニア症例登録システムの構築

次期ガイドラインの改定にむけて、エビ

デンスレベルの高い臨床研究を行えるシステムを構成して、本邦における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施設によって多施設共同研究として先天性横隔膜ヘルニア症例登録システムを構築した。

#### 3) 先天性嚢胞性肺疾患における診療ガイドラインの作成

昨年度、「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に準拠して作成した 10 の CQ に関して、PICO に従って系統的文献検索を完了し、システムティック・レビューを行った。これらのうち、特に優先度の高い 4 つの CQ について、推奨文と解説を作成して推奨度を決定した。

#### 4) 気道狭窄に関する全国実態調査の集計解析

2009 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までの間に内視鏡で診断された 16 歳未満の小児気道狭窄を対象とし、気道狭窄の疾患分類（咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管気管支狭窄、気管気管支軟化症）別に、気道狭窄に対する治療（気管切開、拡張術、形成術等）の実施状況、生命予後、治療後の呼吸状態等について集計解析した。

#### 5) 気道狭窄における診療ガイドラインの作成

上記観察研究の解析結果から、小児気道狭窄の重症度分類や治療の適応基準を作成し、「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に準拠して小児気道狭窄症の診療ガイドラインを作成するため、SCOPE に基づいて 16 の CQ を作成した。これらの CQ について、日本図書館協会の協力を得て文

献検索を行い、ストアップされた文献について、システマティック・レビューチームにより一次スクリーニングおよび二次スクリーニングを行った。

#### 6) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における診療ガイドラインの作成

ガイドラインの作成は、「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に準拠して行った。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を編成し、本研究班に関連した5つのCQについて、SCOPEを作成の上、システマティック・レビューを行って推奨文と解説を作成し、エビデンスの強さと推奨度を決定した。関係各学会の担当部署にガイドライン承認の依頼を行うと同時に、パブリックコメントの依頼を行って最終化の作業を行った。

#### 7) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症に関するWeb登録システムによる症例調査

診療ガイドラインにおける臨床的疑問に対して、系統的文献検索では回答が得られない課題の解決を目的として、Web登録システムによる症例調査研究を行った。日本小児外科学会をはじめ、関連学会会員施設に依頼を行い、登録医の認証を行った上でログイン可能とするシステムを用いて、連結可能匿名化を行ったうえで頸部・胸部リンパ管腫、リンパ管腫症患者の臨床情報に関する調査を行った。Web登録システムは、既に稼働している「リンパ管疾患情報ステーション」を用い、「リンパ管腫症例調査 2015」として実施した。

#### 8) 肋骨異常を伴う先天性側弯症の発生状況調査およびVEPTR術後症例調査

鹿児島県において、2008年から2012年に出生した先天性側弯症や先天性二分脊椎の患者の中から、画像所見等から胸郭不全症候群の診断基準を満たす症例を抽出し、発生率を求めた。また、過去に名城病院でVEPTR手術を行い、術後2年以上経過した56例を対象として、側弯の大きさ、胸椎高、Space Available of the Lung(以下SAL)などの脊柱胸郭形態と呼吸機能、6分間歩行を評価し、肋骨異常を伴った先天性側弯症が呼吸機能に与える影響を検討した。

#### (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確保のために、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。本研究ではデータ処理の段階から個人が特定されないようにプライバシーが確保されているため、社会的不利益は生じない。また、観察研究であるため研究対象者に医学的不利益は生じないと考えられ、補償についても発生しない。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、新たに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、以下の通り倫理審査委員会の承認を得た。

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(大阪府立母子保健総合医療センター)

## C . 研究結果

### 1) 先天性横隔膜ヘルニアにおける診療ガイドラインの普及・啓蒙活動

昨年度末までに Web での無料公開と、書籍版の刊行が行われていたが、今年度は Minds に内容を評価していただき、承認を得たうえで、平成 28 年 5 月 30 日付けで Minds のホームページに詳細版(第 1.2 版)が掲載された。また、平成 28 年 12 月 6 日付けで Minds モバイルに CQ サマリーが公開された。学会雑誌においては、日本周産期・新生児医学会雑誌(52(1): 1-18, 2016)に、商業雑誌においては、日本医事新報(4805: 38-43)、小児外科(48(5): 515-522)、小児科(58(1): 73-79)に診療ガイドラインの内容の紹介等を記述して普及・啓蒙を行った。また、現在ガイドラインの英訳版を準備中で Pediatrics International への掲載が予定されている。

### 2) 先天性横隔膜ヘルニア症例登録システムの構築

本研究に参加する 13 施設による多施設共同研究として、新生児先天性横隔膜ヘルニア症例の後ろ向き、および前向き登録を行うためのシステムを構築した。研究対象は 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、対象となる新生児横隔膜ヘルニア患児について、出生前からの臨床経過、治療方法、生命予後、機能的予後、合併症などについて診療録から情報を取得して、大阪大学が契約している REDCap を利用し、Web 上のデータベースに登録するシステムを構築した。既にほぼ全施設の倫理審査が終了したため、平成 29 年 2 月にテスト入力を行ってシステムの一部修正を行った。平成 29 年 4 月からのシステム稼働を予定している。

### 3) 先天性嚢胞性肺疾患における診療ガイドラインの作成

「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、昨年度に策定した 10 の CQ について、系統的文献検索とシステムティック・レビューを行った。その結果から、直接性の高い文献の乏しいものや、臨床的な重要性を勘案して、優先度の高い以下の 4 つの CQ について、推奨文と解説を作成して推奨度を決定した。

CQ1 : 嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか

CQ2 : 出生前診断に MRI 検査は有用か

CQ6 : 乳児期の手術は有用か

CQ7 : 区域切除は有用か

CQ1 については総説の形でまとめた。CQ2 の推奨文は、「超音波検査での診断能が優れており、MRI は補足的ではあるが診断や予後予測に有用な場合があり、行うことを弱く推奨する」とした。CQ6 の推奨文は、「先天性嚢胞性肺疾患の肺切除は感染などの合併症を起こすと、正常な肺にも炎症が波及する可能性もあり乳児期に手術を行うことを提案する」とした。CQ7 の推奨文は「先天性嚢胞性肺疾患に対する手術と

して、肺葉切除と区域肺切除のいずれを行うべきかに関して、現時点でどちらか一方の推奨はできない」とした。

#### 4) 気道狭窄に関する全国実態調査の集計解析

咽頭狭窄症は 66 例が登録され、内訳は上咽頭 21 例、中咽頭 49 例、下咽頭 20 例であった。56 例 (85%) に手術が行われていたが、このうち 44 例が気管切開であった。喉頭狭窄症は 231 例が登録され、内訳は声門上 58 例、声門 62 例、声門下 134 例であった。209 例 (90.5%) に手術が行われていたが、このうち根治的手術は 50 例 (23.9%) で、それ以外は気管切開による気道確保にとどまった。気管狭窄症は 83 例が登録され、気管狭窄の範囲は 30%未満が 26 例、30-70%が 35 例、70%以上が 16 例であった。74 例 (89.1%) に手術が行われ、内訳は、気管切除・端々吻合 5 例、スライド気管形成を含む気管形成術 46 例、バルーン拡張術 10 例であった。気管・気管支軟化症は 153 例が登録され、内訳は気管 113 例、右主気管支 24 例、左主気管支 54 例であった (重複を含む)。128 例に手術が行われ、内訳は気管切開 89 例、気管ステント (内・外) 27 例、吊り上げ固定術 15 例であった。

#### 5) 気道狭窄における診療ガイドラインの作成

CQ0 咽頭狭窄症の診断には何が有用か / CQ02 咽頭狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か / CQ03 咽頭狭窄症に外科治療は有効か / CQ04 咽頭狭窄症に対する外科治療のタイミングは / CQ05 喉頭狭窄症の診断には何が有用か / CQ06 喉頭狭窄症の

症状増悪リスクファクターは何か / CQ07 喉頭狭窄症に外科治療は有効か / CQ08 喉頭狭窄症に対する外科治療のタイミングは / CQ09 先天性気管狭窄症の診断には何が有用か / CQ10 先天性気管狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か / CQ11 先天性気管狭窄症に外科治療は有効か / CQ12 先天性気管狭窄症に対する外科治療のタイミングは / CQ13 気管・気管支軟化症の診断には何が有用か / CQ14 気管・気管支軟化症の症状増悪リスクファクターは何か / CQ15 気管・気管支軟化症に外科治療は有効か / CQ16 気管・気管支軟化症に対する外科治療のタイミングは / 以上 16 の CQ に関して系統的文献検索が行われた。約 2,000 件の論文が検索されたうち、一次スクリーニングによって約 300 の論文に絞られた。現在、各 CQ に対してレビューのまとめを作成中である。

#### 6) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における診療ガイドラインの作成

次の 5 つの CQ に対して、「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に準拠して推奨文と解説を作成し、エビデンスの強さと推奨度を決定した。近く、三村班、田口班で作成した CQ に対する推奨文と一括して「血管腫、血管奇形、リンパ管奇形診療ガイドライン 2016」として刊行される予定である。

CQ1 : 縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形 (リンパ管腫) に対して効果的な治療法は何か?

CQ2 : 頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形 (リンパ管腫) に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか?

CQ3 : 舌のリンパ管奇形 (リンパ管腫) に対して外科的切除は有効か?

Q4：新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か？

Q5：難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対して有効な治療法は何か？

## 7) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症に関する Web 登録システムによる症例調査

課題 1．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

課題 2．縦隔内リンパ管腫における治療の必要性の 2 点について、Web 調査にて 2015 年 10 月 28 日から 2016 年 1 月 20 の登録期間に 1730 症例が登録された。2016 年度前半にはデータクリーニングが行われ、後半から解析作業が開始された。これらの解析結果は、2017 年度日本小児外科学会学術集会（5 月）で公表予定である。また、同時に邦文・英文による論文発表を行う予定である。

## 8) 肋骨異常を伴う先天性側弯症の発生状況調査および VEPTR 術後症例調査

鹿児島県における調査で胸郭不全症候群の基準を満たしたのは、先天性側弯症の 12 例中 4 例で、側弯角は平均 34.4(19-96)度であった。うち 3 例で肋骨奇形を有していた。二分脊椎は 22 例中 7 例で、側弯角は平均 51.3(45-85)度であった。したがって、鹿児島県の同時期の先天性脊椎奇形による胸郭不全症候群の発生率は 0.015%と算出された。

本疾患の自然経過は有意な悪化であるが、VEPTR 手術により側弯の矯正と胸椎高、SAL の増加が認められ、胸郭形態が改善していた。心臓疾患において行われている 6 分間歩行テストを用いて術前評価や治療効果について検討を加えたところ、本疾患

を有する患者では正常群に比較して有意に術前から歩行能力が低下し、この傾向は全経過を通して同様であった。歩行能力が年齢とともに向上していたのは、VEPTR 手術による効果の可能性も示唆されたが、年齢による成長効果の可能性もあり、その判定が可能となるほどの有意な変化は認められなかった。

（資料 1-2）

## D．考察

本研究が対象とする小児呼吸器形成異常・低形成疾患には、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などが含まれるが、先行する全国実態調査によって、これらの疾患はいずれもわが国において発症頻度の低い難治性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、どうしても 1 施設あたりの治療経験が少なくなるため、治療法の標準化が難しく、施設間での治療法や治療成績に差異を生じやすい。従って、各疾患においては個々の病態に合わせた治療方針が求められることが多く、本研究を通じて、このような難治性希少疾患に対する診療ガイドラインを作成することの困難さが実感された。

上記 5 疾患のうち、4 疾患において「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に基づいて診療ガイドラインを作成した。しかし、希少疾患においてはエビデンスレベルの高い研究が行われている場合は非常に少なく、「手引き」に従って系統的文献検索を行っても適切な文献が見当たらない場合も多かった。そのため、新生児先天性

横隔膜ヘルニアの診療ガイドラインでは、多くの推奨文がエビデンスレベルの低いものとなり、推奨度の高いものは少なかった。結果的に臨床現場では各症例における個々の病態に応じた判断が求められる推奨文となった。そこで今後は、われわれが主体的に科学的根拠を積み上げていかなければならないと考え、エビデンスレベルの高い臨床研究の実施を可能とするために、多施設共同研究による症例登録システムの構築を行った。今後は本登録システムを用いて科学的根拠の高い研究を企画・立案し、多数の症例の治療実態の把握と治療成績の解析を行って、本邦における治療の標準化を目指していきたいと考えている。

先天性嚢胞性肺疾患については、今年度ガイドライン作成を行った。系統的文献検索を行ったところ、昨年度に作成した10のCQのうち、ガイドライン作成の困難なものが含まれる事が明らかになってきた。すなわち、症例の希少性、特殊性から直接性の強い文献が得られないCQがいくつかあることが判明した。そこで今年度はCQに優先度をつけ、最も優先度の高いとされた4つのCQに限定してガイドラインを作成する方針とした。今回のガイドラインでは、先天性嚢胞性肺疾患の分類が示されたことに大きな意義があった。これは発生学的背景に基づいた新分類案を基本的に踏襲したものであり、従来はカテゴリーの重複が多く、有用性の低かった先天性嚢胞性肺疾患の分類が、この分類によって整理され、発生学的に切り分けることができたと考えられた。また、これまで出生後に無症状を呈する症例の適切な手術時期は不明とされてきたが、本ガイドラインで乳児期の手術を推奨することが銘記されたことは画期的であった。弱い推奨ではあるがエビデン

スレベルは高く、臨床に与える影響は大きいと考えられる。今後は、今回、積み残した残る6題のCQに対して、更に時間を掛けて慎重に文献の検討を行い、ガイドラインの最終的な完成を目指す事が課題と思われた。

小児の気道狭窄については、診療ガイドライン作成を目的として、わが国の実態調査の解析を行った。二次調査の適格例533例の解析から、研究期間内での原疾患による死亡例は少なく、初期治療として適切に気道確保がなされ、積極的な外科的治療が選択されることで患児の生命予後が改善されることが示された。しかし、在宅医療に移行した症例の検討では、気管切開による気道確保が行われている症例が気管・気管支狭窄を除く3疾患で半数以上にみられ、治療期間の遷延と在宅医療への移行の頻度が高いことが判明した。これらの結果に基づいて、診断の手引き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すべく、16のCQを決定して各CQについてレビューのまとめを作成中した。本研究を通じて小児慢性特定疾病については気道狭窄として、指定難病については先天性気管狭窄症に限定して指定されたことは、今後の本症における医療政策や社会保障制度の充実に資するものと考えられた。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、本研究班が対象とした頸部・胸部のみならず、三村班が扱う顔面・体表や、田口班が扱う腹部との整合性をもって、リンパ管腫・リンパ管腫症全体の診療ガイドラインが一括して刊行される意義は非常に大きい。また、これまで明らかでなかった頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応と、縦隔内リンパ管腫における治療適応について、今後多数の症例を解析する

ことによって新たなエビデンスが示されることになるため、臨床の場で大いに活用されるものと期待された。

肋骨異常を伴う先天性側弯症については、今年度9月から新たに研究を開始した。そのため、今年度は鹿児島県における胸郭不全症候群の発生率調査と、VEPTR 手術前後の評価や治療効果の検討のみを行った。幼小児期では正確な呼吸機能検査ができないため、この時期に治療を必要とする肋骨異常を伴う先天性側弯症の重症度診断と治療効果判定には今後解決すべき課題が残り、更なる検討が必要であることが明らかになった。また、診療ガイドラインの作成も今後の課題として残された。

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などのうち、半数以上で診療ガイドラインが完成したが、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指定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小児呼吸器形成異常・低形成疾患、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, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Ito M, Goishi K, Yokoi A, Tazuke Y, Takayasu H, Yoshida H, Usui N, Taguchi T, the Japanese CDH Study Group. Growth assessments and the risk of growth retardation in congenital diaphragmatic hernia: the multicenter follow-up study. Eur J Pediatr Surg 26(1): 60-66, 2016.
- 2) Takayasu H, Masumoto K, Hayakawa M, Okuyama H, Usui N, Nagata K, Taguchi T, the Japanese CDH Study Group. Musculoskeletal abnormalities in congenital diaphragmatic hernia survivors: Patterns and risk factors: report of a Japanese multicenter follow-up survey. Pediatr Int 58(9): 877-880, 2016.
- 3) Yamoto M, Inamura N, Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Fukumoto K, Urushihara N, Taguchi T, Usui N. Echocardiographic predictors of poor prognosis in congenital diaphragmatic hernia. J

- Pediatr Surg 51(12): 1926-1930, 2016.
- 4) Okuyama H, Usui N, Hayakawa M, Taguchi T, the 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.
  - 5) 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 sings of fetal magnetic resonance imaging and severity of congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol* Dec 15. E-pub, In Press, 2017.
  - 6) Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Yoshida H, Taguchi T, Usui N, the Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Risk stratification for congenital diaphragmatic hernia by factors within 24h after birth. *J Perinatol* Feb 15. E-pub, In Press, 2017.
  - 7) Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, Fuchimoto Y, Hirobe S, Tazuke Y, Watanabe T, Usui N, Japanese Study Group of Pediatric Chest Surgery. Perinatal features of congenital cystic lung diseases: results of a nationwide multicentric study in Japan. *Pediatr Surg Int* 32(9): 827-831, 2016.
  - 8) Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, Fuchimoto Y, Hirobe S, Tazuke Y, Watanabe T, Usui N. Clinical features of congenital cystic lung diseases; a report on a nationwide multicenter study in Japan. *Eur J Pediatr Surg* 26(1): 91-95, 2016.
  - 9) Kawahara I, Ono S, Maeda K. Biodegradable polydioxanone stent as a new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model fascia. *J Pediatr Surg* 51: 1967-1971, 2016.
  - 10) Morita K, Yokoi A, Fukuzawa H, Hisamatsu C, Endo K, Okata Y, Tamaki A, Mishima Y, Oshima, Maeda K. Surgical intervention strategies for congenital tracheal stenosis associated with a tracheal bronchus based on the location of stenosis *Pediatr Surg Int* 32: 915-919, 2016.
  - 11) HasegawaT, Oshima Y, Matsuhisa H, Okata Y, Yokoi A, Yokoyama S, Maeda K. Clinical equivalency of cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation support for pediatric tracheal reconstruction. *Pediatr Surg Int* 32: 1029-1036, 2016.
  - 12) Tsuboi N, Ide K, Nishimura N, Nakagawa S, Morimoto N. Pediatric tracheostomy: Survival and long-term outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryng* 89: 81-85, 2016.
  - 13) 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*. Dec 23. In Press, 2016.
  - 14) Maeda K. Pediatric airway surgery. *Pediatr Surg Int* E-pub, In Press, 2017.
  - 15) Ochiai D, Miyakoshia K, Koinuma G, Matsumoto T, Tanaka M. Prenatal sonographic images of left pulmonary artery sling. *Eur J*



- Obstet Gynecol E-pub, In Press, 2017.
- 16) 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 E-pub, In Press, 2017.
- 17) Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. Craniofacial CT findings of Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly. Neuroradiology. 58: 801-806, 2016.
- 18) Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. Pediatr Int 58: 1130-1135, 2016.
- 19) Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy. Pediatrics 137: e20152562, 2016.
- 20) Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. Pediatr Blood Cancer 63: 832-838, 2016.
- 21) Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T. Gorham-Stout Disease of the Skull Base With Hearing Loss: Dramatic Recovery and Antiangiogenic Therapy. Pediatr Blood Cancer 63: 931-934, 2016.
- 22) Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T. Successful Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma With Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy. J Pediatr Hematol Oncol 38: e322-e325, 2016.
- 23) 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. Jan 24 E-pub, In Press, 2017.
- 24) 伊藤美春. 新生児先天性横隔膜ヘルニアの診断・管理 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの概説とともに. 日周産期・新生児医学会誌 52(1): 1-18, 2016.
- 25) 奥山宏臣. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】手術時期-全国調査からみえてきた現状. 小児外科 48(5): 475-480, 2016.
- 26) 田口智章. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】治療の今後の課題. 小児外科 48(5): 523-527, 2016.
- 27) 永田公二. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】診療ガイドライン. 小児外科 48(5): 515-522, 2016.
- 28) 伊藤美春、早川昌弘. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】術後の長期フォローアップの体制. 小児外科 48(5): 509-514, 2016.
- 29) 高安 肇、増本幸二、田口智章、臼井規朗. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】術後の胸郭・脊椎変形. 小児外科 48(5): 504-508, 2016.

- 30) 照井慶太. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】術後の合併症-全国調査の結果から. 小児外科 848(5): 499-503, 2016.
- 31) 甘利昭一郎、高橋重裕. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】患児の術前術後の管理: gentle ventilationについて. 小児外科 48(5): 458-462, 2016.
- 32) 矢本真也、照井慶太、永田公二、ほか. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】ECMOの役割. 小児外科 48(5): 470-474, 2016.
- 33) 伊藤美春、早川昌弘. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】患児の術前術後の管理: 呼吸循環系薬剤の使用法. 小児外科 48(5): 463-466, 2016.
- 34) 臼井規朗. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】治療の現状-全国調査の結果から. 小児外科 48(5): 433-437, 2016.
- 35) 臼井規朗. 先天性横隔膜ヘルニア-治療の現状と新展開. 日本医事新報 4805: 38-43, 2016.
- 36) 藤野明浩、黒田達夫. 頸部広範囲リンパ管腫(リンパ管奇形). 小児外科 48(9): 894-900, 2016.
- 37) 高橋正貴、藤野明浩、小関道夫、渡邊稔彦、前川貴伸、松岡健太郎、野坂俊介、黒田達夫、淵本康史、金森豊. 難治性胸水の外科治療. 小児外科 48(9): 933-937, 2016.
- 38) 藤野明浩. リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の治療. 小児科臨床 69(11): 1773-1779, 2016.
- 39) 藤野明浩. リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)周産期の諸問題. 日本周産期・新生児医学会誌 51(5): 1423-1426, 2016.
- 40) 加藤源俊、藤野明浩. リンパ管疾患に対する基礎研究. 小児外科 48(12): 1241-1246, 2016.
- 41) 松岡健太郎. リンパ管疾患の病理診断. 小児外科 48(12): 1252-1256, 2016.
- 42) 野坂俊介、藤川あつ子、宮坂実木子、岡本礼子、宮寄 治、堤 義之、武藤絢子、青木英和. リンパ管疾患の画像診断. 小児外科 48(12): 1257-1263, 2016.
- 43) 小川雄大、藤野明浩. リンパ管腫に対するOK-432療法. 小児外科 48(12): 1275-1280, 2016.
- 44) 小関道夫、藤野明浩、深尾敏幸. リンパ管腫症・ゴーハム病について. 小児外科 48(12): 1320-1328, 2016.
- 45) 藤野明浩. リンパ管疾患に対する小児慢性特定疾病・難病指定. 小児外科 48(12): 1335-1340, 2016.
- 46) 小関道夫、深尾敏幸. リンパ管腫症/ゴーハム病の診断と治療 指定難病最前線. 新薬と臨牀 65: 857-862, 3016.
- 47) 小関道夫、深尾敏幸. 乳児血管腫に対するプロプラノロール療法中のリスクマネジメント. Pharma Medica 34: 86-90, 2016.

## 2. 学会発表

- 1) Yamoto M, et al. Cardiac ultrasonographic predictors of poor prognosis in congenital diaphragmatic hernia - report from study of Japanese CDH Study Group - The Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS) 2016. Hawaii, USA. April 24-28, 2016.
- 2) Terui K, et al. Can Postnatal Information Predict the Outcome in Patients with Congenital

- Diaphragmatic Hernia?: Development of a Risk Stratification with a Series of 348 patients. The 24<sup>th</sup> Congress of the Asian Association of Pediatric Surgeons (AAPS) 2016. Fukuoka, Japan. May 24-26, 2016.
- 3) Terui K, et al. Development of risk score for congenital diaphragmatic hernia with high prognostic ability. The 17<sup>th</sup> congress of European Pediatric Surgical Association (EUPSA). Milano, Italy, June 16-20, 2016.
  - 4) Okuyama H, et al. Appropriate timing of surgery for neonates with congenital diaphragmatic hernia: early or delayed repair? The World Federation of Associations of Pediatric Surgeons (WOFAPS) 2016. Washington D.C., USA, Oct.8-11, 2016.
  - 5) 照井慶太. 先天性横隔膜ヘルニアにおける臨床研究のあり方. 第52回日本周産期・新生児医学会 2016年7月16-18日 富山市.
  - 6) 伊藤美春. 新生児先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドライン. 第52回日本周産期・新生児医学会 2016年7月16-18日 富山市.
  - 7) 奥山宏臣, ほか. 新生児先天性横隔膜ヘルニアの至適手術時期に関する検討. 第52回日本周産期・新生児医学会 2016年7月16-18日 富山市.
  - 8) 照井慶太. 先天性横隔膜ヘルニアの周術期栄養と成長との関連について:探索的データ解析. 第46回小児外科代謝研究会 2016年10月27日 さいたま市.
  - 9) 黒田達夫, 西島栄治, 前田貢作, 淵本康史, 田附裕子, 広部誠一, 野澤久美子, 松岡健太郎, 臼井規朗. 出生前診断された嚢胞性肺疾患症例の予後予測について;全国調査集計. 第52回日本小児外科学会学術集会 2016年5月福岡.
  - 10) Fujino A. From clinical to basic biological study: a strategic approach to new treatment of lymphangioma. 68<sup>th</sup> Annual Congress of Korean Surgical Society (KSS 2016). 2016.11.3, Seoul, Korea.
  - 11) 小関道夫. 複雑型脈管異常に対するmTOR阻害剤の有効性. 日本小児科学会. 2016.5.15, 札幌.
  - 12) 藤野明浩. リンパ管奇形の診断と治療. 第8回日本血管腫血管奇形講習会. 2016.5.20, 石垣.
  - 13) 小関道夫. Kaposiform lymphangiomatosisの臨床学的特徴と凝固異常について. 日本血管腫血管奇形講習会. 2016.5.20, 石垣.
  - 14) 小関道夫. 血管腫・血管奇形の薬物療法(レクチャー). 日本血管腫血管奇形講習会. 2016.5.20, 石垣.
  - 15) 小関道夫. 複雑型脈管異常に対するmTOR阻害剤の有効性. 日本血管腫血管奇形講習会. 2016.5.20, 石垣.
  - 16) 藤野明浩, 清水隆弘, 阿部陽友, 森禎三郎, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村 匠, 山田洋平, 下島直樹, 星野 健, 黒田達夫. 難治性リンパ管腫(特に海綿状)に対するプレオマイシン局注療法の実際. 第13回日本血管腫血管奇形学会学術集会. 2016.5.20, 石垣.
  - 17) 藤野明浩, Ismael AC, 加藤源俊, 藤村 匠, 森定 徹, 平川聡史, 梅澤明弘, 黒田達夫. リンパ管腫(一般型・嚢胞状リンパ管奇形)前臨床試験モデルの作成. 第13回日本血管腫血管奇形学会学術集会. 2016.5.20, 石垣.
  - 18) 藤野明浩, 清水隆弘, 阿部陽友, 森禎三郎, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村 匠, 山田洋平, 下島直樹, 星野 健, 黒田達夫. 当院におけるリンパ管腫(リン

- パ管奇形)に対するプレオマイシン局注硬化療法の検討. 第53回日本小児外科学会学術集会. 2016.5.25. 福岡.
- 19) 藤野明浩、中原理紀、清水隆弘、藤村匠、阿部陽友、森禎三郎、高橋信博、石濱秀雄、山田洋平、下島直樹、星野健、黒田達夫. 胎児水腫からリンパ浮腫へ移行したリンパ管形成不全の1例(リンパ管シンチグラフィ所見からの考察). 第16回小児核医学研究会. 2016.6.18. 東京.
- 20) 小関道夫. 乳児血管腫(いちご状血管腫)に対するプロプラノロール療法. 中部日本小児科学会. 2016.8.21.
- 21) 木下義晶. リンパ管腫(リンパ管奇形)各論、臨床的疑問点. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 22) 小関道夫. リンパ管腫・ゴーハム病他各論、臨床的疑問点. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 23) 木下義晶. リンパ管疾患の分類について. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 24) 松岡健太郎. リンパ管“奇形”かリンパ管“腫”か病院病理医の立場として感じる問題点. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 25) 藤野明浩、高橋正貴. リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の細胞生物学的検討. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 26) 小関道夫. 難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法 ~ 医師主導治験を目指して ~. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 27) 小関道夫. 2<sup>nd</sup> International Conference on Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Diseaseに参加して. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 28) 藤野明浩. 小児リンパ管疾患研究班. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 29) 木下義晶. リンパ管腫(リンパ管奇形)疾患概要説明. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 30) 藤野明浩. リンパ管腫(リンパ管奇形)研究進捗状況. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 31) 小関道夫. リンパ管腫症・ゴーハム病 ~ 疾患概要・最新の研究動向 ~. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 32) 木下義晶. ガイドライン作成について. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 33) 上野 滋. 研究協力をお願い. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 34) 出家享一. 第1回シンポジウム(2015年)のアンケート結果. 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム. 2016.9.18. 東京.
- 35) 竹添豊志子、小川雄大、朝長高太郎、野村美緒子、大野通暢、渡邊稔彦、田原和典、菱木知郎、藤野明浩、金森 豊. 気道圧迫症状をきたした頸部縦隔神経線維腫の2切除例. PSJM2016 第36回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会. 2016.10.27. 大宮.
- 36) 田原和典、野村美緒子、小川雄大、朝長高太郎、竹添豊志子、大野通暢、渡邊稔彦、藤野明浩、金森 豊. 重症横隔膜ヘルニアに対し二期的腹壁閉鎖術を行った1例. PSJM2016 第36回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会. 2016.10.27. 大宮.
- 37) 石濱秀雄、森禎三郎、阿部陽友、高橋信博、清水隆弘、山田洋平、下島直樹、

藤野明浩、瀧本康史、星野 健、黒田達夫．先天性嚢胞性疾患に肺分画症を合併していた1症例報告．PSJM2016 第27回日本小児呼吸器外科研究会．2016.10.28．大宮．

## H．知的財産の出願・登録状況

なし

- 38) 金森 豊、藤野明浩、田原和典、渡邊稔彦、大野通暢、竹添豊志子、朝長高太郎、小川雄大、野村美緒子、菱木知郎、川崎一輝、樋口昌孝、松尾基視．過剰分葉 (Accessory fissure) を認めた先天性嚢胞性肺疾患9例の治療経験．PSJM2016 第27回日本小児呼吸器外科研究会．2016.10.28．大宮．
- 39) 清水隆弘、瀧本康史、藤野明浩、松本直、松崎陽平、池田一成、森禎三郎、阿部陽友、高橋信博、石濱秀雄、山田洋平、下島直樹、星野 健、田中 守、黒田達夫．胎児MRIでCongenital pouch colonが示唆された男児の1例．PSJM2016 第73回直腸肛門奇形研究会．2016.10.28．大宮．
- 40) 田原和典、野村美緒子、小川雄大、朝長高太郎、竹添豊志子、大野通暢、渡邊稔彦、藤野明浩、金森 豊．越婢加朮湯が奏効した乳児胸背部リンパ管腫の一例．PSJM2016 第21回日本小児外科漢方研究会．2016.10.28．大宮．
- 41) 小関道夫．小児の骨軟部腫瘍の診断と治療 ～血管性腫瘍・血管奇形の最新情報～．東海小児骨軟部腫瘍研究会．2016.10.29．名古屋．
- 42) 小関道夫、野澤明史、堀友 博、神田香織、川本典生、深尾敏幸．複雑型脈管異常に対するmTOR阻害剤の有効性．第58回日本小児血液・がん学会学術集会．2016.12.15．東京．
- 43) 小関道夫、野澤明史、堀友 博、神田香織、藤野明浩、黒田達夫、松岡健太郎、野坂俊介、深尾敏幸．Kaposiform lymphangiomatosisの臨床学的特徴と凝固異常について．第58回日本小児血液・がん学会学術集会．2016.12.15．東京．

## 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

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	臼井 規朗	大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科	主任部長
研究分担者	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新生児部門	病院教授
	奥山 宏臣	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科	教授
	増本 幸二	筑波大学医学医療系 小児外科	教授
	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	医長
	漆原 直人	静岡県立こども病院 小児外科	外科系診療部長
	稲村 昇	近畿大学医学部 小児科学教室	講師
	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
	川瀧 元良	東北大学病院 婦人科	助手
	岡崎 任晴	順天堂大学浦安病院 小児外科	先任准教授
	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 小児外科	講師
	照井 慶太	千葉大学医学部附属病院 小児外科	講師
	黒田 達夫	慶應義塾大学 小児外科	教授
	渕本 康史	慶應義塾大学 小児外科	講師
	松岡健太郎	北里大学北里研究所病院 病理診断科	医長
	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
	前田 貢作	兵庫県立こども病院 小児外科（神戸大学大学院小児外科学分野）	副院長（客員教授）
	西島 栄治	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	医長
	肥沼 悟郎	慶應義塾大学医学部 小児科学	助教
	二藤 隆春	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科	講師
	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	医長
	小関 道夫	岐阜大学医学部附属病院 小児科	併任講師
	岩中 督	埼玉県立小児医療センター	病院長
	上野 滋	東海大学医学部外科学系 小児外科学	教授
森川 康英	国際医療福祉大学 小児外科	教授	
野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診療部	部長	
木下 義晶	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野	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	センター長	

研究協力者	横井 暁子	兵庫県立こども病院 小児外科	科 長
	岸上 真	神奈川県立こども医療センター 新生児科	医 員
	高安 肇	筑波大学医学医療系 小児外科	病院教授
	永田 公二	九州大学病院 小児外科	助 教
	三好 きな	九州大学病院 小児外科	助 教
	白石 真之	大阪大学大学院 箕面地区図書館	館 員
	江角元史郎	九州大学病院 総合周産期母子医療センター	助 教
	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
	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
	濱 郁子	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
	高橋 重裕	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
	渡邊 稔彦	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
	大野 通暢	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
	田中 靖彦	静岡県立こども病院 新生児科	科 長
	福本 弘二	静岡県立こども病院 小児外科	医 長
	矢本 真也	静岡県立こども病院 小児外科	医 員
	阪 龍太	大阪大学大学院医学系研究科 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
	竹内 宗之	大阪府立母子保健総合医療センター 集中治療科	主任部長
	金川 武司	大阪府立母子保健総合医療センター 産科	副部長
	遠藤 誠之	大阪大学大学院医学系研究科 産婦人科	講 師
	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
	高桑 恵美	国立成育医療研究センター 病理診断科	医 員
	下島 直樹	慶應義塾大学 小児外科	講 師
	狩野 元宏	慶應義塾大学 小児外科	助 教
	清水 隆弘	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
	森 禎三郎	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
阿部 陽友	慶應義塾大学 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	聖路加国際病院 放射線科	医 員	
小野 滋	自治医科大学 小児外科	教 授	
樋口 昌孝	国立成育医療研究センター 呼吸器科	医 員	

	小森 学 梅澤 明弘 出家 亨一 深尾 敏幸 山本 裕輝 加藤 源俊 渡邊 航太 山元 拓哉 小谷 俊明 鈴木 哲平	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 国立成育医療研究センター 再生医療センター 東京大学大学院医学系研究科 小児外科 岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 東京都立小児総合医療センター 外科 東京都立小児総合医療センター 外科 慶應義塾大学 整形外科 鹿児島大学 整形外科 聖隷佐倉市民病院 整形外科 神戸医療センター 整形外科	医 員 センター長 特任助教 教 授 医 員 医 員 専任講師 講 師 院長補佐 医 長
事 務 局	臼井 規朗	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 〒594-1101 大阪府和泉市室堂 8 4 0 番地 T E L 0725-56-1220 F A X 0725-56-5682 e-mail usui@mch.pref.osaka.jp	
経理事務担当者	増馬美佐子	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター 臨床研究部 臨床研究支援室 T E L 0725-56-1220(内線3257) F A X 0725-56-5682 e-mail masuma68@mch.pref.osaka.jp	



## 平成 28 年度 小児呼吸器研究班 第 1 回全体班会議議事録

日 時：平成 28 年 5 月 8 日（日）14:00～16:00

場 所：八重洲ホール（東京） 6 階 611 号

出席者（32 名）：福井 亮先生、遠藤明史先生、武村真治先生、田口智章先生、三好  
きな先生、早川昌弘先生、伊藤美春先生、奥山宏臣先生、阪 龍太先生、金森 豊先生、  
漆原直人先生、矢本真也先生、甘利昭一郎先生、岡崎任晴先生、豊島勝昭先生、岸上  
真先生、照井慶太先生、黒田達夫先生、淵本康史先生、松岡健太郎先生、田中水緒先  
生、野澤久美子先生、前田貢作先生、守本倫子先生、肥沼悟郎先生、藤野明浩先生、  
小関道夫先生、岩中 督先生、野坂俊介先生、上野 滋先生、木下義晶先生、臼井規朗  
（順不同）

### 1) 研究代表者からのご挨拶

- 研究代表者の臼井より挨拶があった。2 年間の研究の 2 年目として各疾患で診療ガイドラインの完成を目指して研究を進めていただきたい旨のお願いがあった。

### 2) 厚生労働省難病対策課課長補佐 福井 亮先生ご講演

- 今後の難治性疾患政策研究事業の方向性についてご説明があった。指定難病検討委員会では今後も指定難病が追加される予定であるが、当班からは先天性嚢胞性肺疾患、声門下狭窄、先天性気管狭窄が候補として挙げられている。
- これらの難病指定には、小児だけでなく、成人への移行や成人領域との共動が重要視されていること、関係学会から承認された診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成することが成果として求められていることが説明された。
- 次期に向けては、成人期の調査事業も重要であることが説明された。

### 3) 国立保健医療科学院研究事業推進官 武村真治先生ご講演

- 国立保健医療科学院は、厚生労働省の方針に従って進捗管理を行うのが業務である。今年度は研究班として診療ガイドラインを仕上げさせていただくのが当面の目標となるが、今後は登録事業なども視野に入れる必要がある。

### 4) 研究スケジュールについて

- 疾患ごとに進捗が異なるものの、最終的には今年度終了時点で診療ガイドラインが完成することを目標に作業を行っていただいている。
- 12 月末に事後評価を提出しなければならないので、その次期を目標に診療ガイドラインを完成していただく。また、2 月中に各疾患の責任者の先生に分担報告書を提出していただく予定である。来年度以降の応募に関しても、12 月末頃を目途に行っていきたい。

### 5) 予算配分の概要について

- 4 疾患のグループ毎に会議を行っているので、疾患グループの責任者へ会議費を配分させていただき、その他各分担研究者への出張費等の配分と事務局経費として予算立てしたことが説明された。

## 6) 各疾患グループからの報告:

## 1. 先天性横隔膜ヘルニア

- 田口智章先生より、CDH 研究グループでこれまで行ってきた活動状況と診療ガイドラインや研究の成果の概要が報告された。
- 今年度の活動予定として、REDCap を用いた症例登録制度の確立を行い、前方視的研究を開始したいこと、治療の標準プロトコルを確立したいことなどが説明された。

## 2. 先天性嚢胞性肺疾患

- 黒田達夫先生より、全国調査の解析結果が説明された。出生前診断されたものは1歳までに6割近くが発症すること、感染の無かった症例の方が7歳頃の%VCが高いことが分かったことから、出生前診断された症例は遅くとも2歳頃までに手術するのが妥当という結果になった。
- 先天性嚢胞性肺疾患について分類試案の説明があった。これまでCCAM II型と診断されているものの多くに気管支閉鎖と分類されるべきものがあることが分かってきた。
- 重症度分類については、生命の危険度によって3つに分類している。
- その他ガイドラインのCQ案について、文献検索がほぼ終了し、システマティックレビューが開始予定であることが説明された。

## 3. 気道狭窄

- 前田貢作先生より、H27年度の活動として、全国調査の結果解析と診療ガイドラインの作成が行われたことが説明された。
- 声門下狭窄や先天性気管狭窄では、多くの症例が気管切開されて成人期の在宅治療に移行していることが説明された。
- 小児慢性特定疾病の「気道狭窄」は4つの疾患カテゴリーに分かれるが、3次指定難病に関してはこれらのうち、成人期に移行しやすい声門下狭窄症と先天性気管狭窄症の2疾患を対象として申請予定であることが説明された。
- 診療ガイドラインについては、CQの文献検索がほぼ終了し、システマティックレビューが開始されていることが説明された。

## 4. 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症

- リンパ管腫・リンパ管奇形に関する疾患概念とISSVA分類についての説明があった。
- 疾患ガイドラインについては、現在5つのクリニカルクエスションについてシステマティックレビューが終了し、推奨文案を作成中であることが説明された。
- HPを用いたリンパ管腫に関する詳細調査をおこなっており、頸部・胸部については、気管切開を要するリンパ管腫に関するデータを集め、現在データクリーニング中である。

## 7) 次会議について

- 成果物を事後評価の際に提出しなければいけないため、次回会議は11月～12月に予定する。日程調整に関してはメールを通じて行う予定とする。

以上 (文責: 白井規朗)

## 小児呼吸器研究班 平成 28 年度 第 1 回全体班会議 出席者

## 厚生労働省・国立保健医療科学院

福井 亮先生 厚生労働省難病対策課 課長補佐  
 遠藤明史先生 厚生労働省難病対策課 課長補佐  
 武村真治先生 国立保健医療科学院 研究事業推進官

## 先天性横隔膜ヘルニア研究グループ

田口智章先生 九州大学大学院医学研究院小児外科分野  
 三好きな先生 九州大学病院総合周産期母子医療センター小児外科  
 早川昌弘先生 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  
 伊藤美春先生 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  
 奥山宏臣先生 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科  
 阪 龍太先生 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科  
 金森 豊先生 国立成育医療研究センター臓器運動器病態外科部  
 漆原直人先生 静岡県立こども病院 小児外科  
 矢本真也先生 静岡県立こども病院 小児外科  
 甘利昭一郎先生 国立成育医療研究センター新生児科  
 岡崎任晴先生 順天堂大学医学部附属浦安病院小児外科  
 豊島勝昭先生 神奈川県立こども医療センター新生児科  
 岸上 真先生 神奈川県立こども医療センター新生児科  
 照井慶太先生 千葉大学大学院小児外科

## 先天性嚢胞性肺疾患研究グループ

黒田達夫先生 慶應義塾大学外科学（小児外科）  
 澁本康史先生 国立成育医療研究センター臓器運動器病態外科部  
 松岡健太郎先生 国立成育医療研究センター病理診断部病理診断科  
 野澤久美子先生 神奈川県立こども医療センター放射線科  
 田中水緒先生 神奈川県立こども医療センター病理診断科

## 気道狭窄研究グループ

前田貢作先生 神戸大学大学院医学科外科学講座小児外科分野  
 守本倫子先生 国立成育医療研究センター感覚器形態外科・耳鼻咽喉科  
 肥沼悟郎先生 慶應義塾大学医学部 小児科学

## 頸部・胸部リンパ管腫・管腫症

藤野明浩先生 慶應義塾大学小児外科  
 小関道夫先生 岐阜大学医学部附属病院小児科  
 岩中 督先生 埼玉県立小児医療センター  
 野坂俊介先生 国立成育医療研究センター放射線診療部放射線診断科  
 上野 滋先生 東海大学医学部外科学系小児外科学  
 木下義晶先生 九州大学大学院医学研究院小児外科分野

## 研究代表者兼事務局

臼井規朗 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科

計 32 名

## 平成 28 年度 小児呼吸器研究班 第 2 回全体班会議議事録

日 時：平成 28 年 12 月 23 日（金・休）14:00～17:00

場 所：八重洲ホール（東京） 3 階 301 号

出席者（29 名）：福井 亮先生、田口智章先生、三好きな先生、早川昌弘先生、伊藤美春先生、奥山宏臣先生、高安 肇先生、金森 豊先生、矢本真也先生、稲村 昇先生、甘利昭一郎先生、岡崎任晴先生、豊島勝昭先生、古川泰三先生、照井慶太先生、黒田達夫先生、瀧本康史先生、松岡健太郎先生、高桑恵美先生、田中水緒先生、前田貢作先生、守本倫子先生、二藤隆春先生、藤野明浩先生、小関道夫先生、野坂俊介先生、木下義晶先生、川上紀明先生、臼井規朗（順不同）

### 1) 研究代表者からのご挨拶

- 研究代表者の臼井より挨拶があった。本研究班の初期からのメンバーであった高橋重裕先生について、本年 10 月にお亡くなりになられたことが成育医療研究センター新生児科の甘利先生より報告され、全員の黙祷が行われた。

### 2) 研究班拡大の報告と追加予算配分について

- 今後全ての指定難病については、いずれかの難治性疾患政策研究事業研究班に所属して活動していくという厚生労働省の基本方針に呼応する形で、年度途中(9 月)から川上紀明先生が主宰されている「肋骨異常を伴う先天性側弯症」に参加していただくことになったことが報告された。
- これに伴い、研究班全体として間接経費を含めて 200 万円の追加配分があり、「肋骨異常を伴う先天性側弯症」グループに直接経費 140 万円の配分が行われたことが報告された。
- 「肋骨異常を伴う先天性側弯症」を分担担当される川上紀明先生からご挨拶があった。

### 3) AMED 難治性疾患実用化研究事業について（資料 3）

- 11 月 4 日に国立保健医療科学院で開催された懇談会での説明内容、特に本年公募された AMED 難治性疾患実用化研究事業のうち、診療ガイドラインとも関連が深い「診療に直結するエビデンス創出研究」について説明が行われた。
- 本政策研究班と連携した AMED 難治性疾患実用化研究事業「診療に直結するエビデンス創出研究」として、H29 年の公募に対して阪大の奥山宏臣先生が代表者として応募されたことが報告された。
- その他の AMED 難治性疾患実用化研究事業では、「先天性気管狭窄症」に連携する課題（ステップ 0）として、慶応大学の瀧本康史先生と埼玉医科大学の古村 眞先生が応募されたことが報告された。

### 4) 平成 29 年度難治性疾患政策研究事業応募について（資料 4、資料 4-2）

- 12 月 22 日より平成 29 年度難治性疾患政策研究事業の公募が開始されたが、本研究班としてはこれまでの 5 疾患を中心とした枠組みで、領域別基盤研究分野に応募する予定であることが説明された。
- 「肋骨異常を伴う先天性側弯症」の参加に伴い、H29 年度応募の際には班名を『先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患研究班』と変更することが提案され、了承された。

- 疾患責任者は現研究班の 5 名の先生にお願いすることとし、予算配分は各疾患で均等にすること、研究分担者の人数は基本的には各疾患につき 4~5 名で構成すること、同一施設・同一診療科の研究分担者は 1 名にすること、各疾患の研究分担者は 1 施設につき 1 名にすることが提案され、了承された。
- ただし、先天性横隔膜ヘルニアについては、12 施設が多施設共同研究として前向きレジストリ事業を開始したことから、一人あたりの分担金が減額になっても研究分担者として参加する意義があると考えられ、応募までに研究分担者の構成を再検討することになった。
- 厚生労働省難病対策課の福井 亮先生より、来年度からの難治性疾患政策研究事業では、診療ガイドラインの作成や改訂のみならず、学会や患者会と連携した様々な普及・啓発活動や、適切な医療提供体制の構築、小児・成人を一体的に診療・研究できる体制の構築などが求められることが説明された。
- 福井 亮先生より、H30 年度から実施予定の難治性疾患拠点病院の構想と、その中で政策研究班に求められる役割についての説明があった。

## 5) 各疾患グループからの研究報告の総括

### 5. 気道狭窄

- 前田貢作先生より、全国二次調査の結果として、533 例について解析が行われ、乳児期に診断される症例が多かったこと、喉頭狭窄を除いて出生直後の気管挿管の頻度は高くなかったこと、合併奇形の頻度が高かったこと、合併する機能障害として体重増加不良や精神発達障害の頻度が高かったこと、在宅医療に移行した症例では気管切開の頻度が高かったことなどが報告された。
- 声門下狭窄症と先天性気管狭窄症については、診断基準と重症度分類を作成し、学会の承認も得られたことが報告された。
- 診療ガイドラインについては、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 疾患について、それぞれ診断方法・症状増悪リスクファクター、外科治療の有効性・外科治療のタイミングの 4 事項を組み合わせた合計 16 個の CQ に対する文献検索と、2 次スクリーニングが終了したことが報告された。

### 6. 先天性横隔膜ヘルニア

- 三好きな先生より、本疾患グループの昨年度までの活動として、長期フォローアップデータの収集と解析、診療ガイドラインの作成・学会承認・web 版無料公開、胎児治療への協力などが行われたことが報告された。
- 今年度の活動として、診療ガイドラインの出版、診療ガイドラインの Minds および Minds モバイル版への掲載が行われ、現在、前方視的症例登録制度の確立 (REDCap システムの構築と IRB 申請)、標準プロトコル作成のためのアンケート調査、英語版診療ガイドラインの投稿準備、国際的 CDH study group への症例登録の協力体制の準備などが進行中であることが報告された。
- 研究成果として、2015 年~2016 年の間に英語論文が 9 編雑誌掲載されたこと、国際学会での発表が 7 回行われたことが報告された。

### 7. 先天性嚢胞性肺疾患

- 黒田達夫先生より、診療ガイドラインの進捗状況として、CQ1「嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか？」について、推奨文として分類表を作成したことが報告された。
- CQ2「嚢胞性肺疾患の出生前診断に MRI は有用か？」について、超音波検査での診断能が優れており、MRI は診断や予後予測に有用な場合があるため、弱く推奨することが報告

された。

- CQ5「乳児期手術は有用か？」について、無症状の本症に対して乳児期に手術を行うことを弱く推奨することが報告された。
- CQ6 本症に対する手術として「区域切除は有用か？」について、エビデンスの高い報告がないため推奨を行わないことが報告された。

#### 8. 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症

- 藤野明浩先生より、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症の診療ガイドラインに関して、5個のCQに対する推奨文を作成して解説文も完成したことが報告された。今後、外部評価を経て田口班のガイドラインと共に、三村班のガイドラインに統合した形で2016年3月末に公開予定であることが報告された。
- 症例調査研究として、1. 気道に影響を与えるリンパ管腫症例に対する気管切開の適応基準と、2. 偶然発見された無症状の縦隔リンパ管腫に対する治療の必要性の有無についてweb登録調査を終え、現在データクリーニング中であることが報告された。
- 縦隔リンパ管腫について87例の解析が終了し、その20%に気管切開が行われたこと、その半数はその後気管切開が閉鎖されたこと、気管切開症例では病変が気道と接している傾向があり、接する長さも長い傾向にあることが報告された。
- 縦隔リンパ管腫についての治療法や合併症についての解析結果も報告された。
- 今後の活動として、縦隔の難治性リンパ管腫について、難病に指定されるよう提言していくことが報告された。

#### 9. 肋骨異常を伴う先天性側弯症

- 川上紀明先生より、肋骨異常を伴う先天性側弯症が難病に指定された経緯と、2010年当時の研究班で行われた全国調査の結果などが報告され、本疾患の定義や治療法等についての解説が行われた。
- 今年度の活動として、本症の新規発生状況について鹿児島県で行われた調査の結果報告が行われた。
- 本症の治療経過における呼吸機能評価法（6分間歩行）の臨床的意義について、現在検討中であることが報告された。

#### 6) 研究成果申告書（事後評価）と総括・分担研究報告書の準備について

（資料1、資料2）

- 各疾患グループから提出された今年度の研究成果について、研究代表者が研究成果申告書としてまとめて12月31日までに提出予定であることが報告された。
- 今年度の総括・分担ならびに総合研究報告書について、厚生労働省ならびに国立保健医療科学院に製本版ではなく、印刷物およびweb登録したpdf版として提出することになったことが説明された。
- 研究報告書作成のため、2月半ば頃までに各疾患責任者の先生から分担研究報告書を提出いただくように依頼が行われた。
- 研究分担者・研究協力者および各学会の関係者に対しては、今年度の研究成果を総括・分担ならびに総合研究報告書の一括印刷製本版を配布予定であることが説明された。

#### 7) 班員名簿の確認（資料5）

- 現在の班員名簿について、確認のうえ修正必要箇所があれば事務局までご連絡いただくよう説明があった。

以上 (文責: 臼井規朗)

## 小児呼吸器研究班 平成 28 年度 第 2 回全体班会議 出席者

## 厚生労働省難病対策課

福井 亮先生 厚生労働省難病対策課 課長補佐

## 先天性横隔膜ヘルニア研究グループ

田口智章先生 九州大学大学院医学研究院小児外科分野  
 三好きな先生 九州大学大学院医学研究院小児外科分野  
 早川昌弘先生 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  
 伊藤美春先生 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  
 奥山宏臣先生 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科  
 高安 肇先生 筑波大学医学医療系 小児外科  
 金森 豊先生 国立成育医療研究センター臓器運動器病態外科部  
 矢本真也先生 静岡県立こども病院小児外科  
 稲村 昇先生 近畿大学医学部小児科  
 甘利昭一郎先生 国立成育医療研究センター新生児科  
 岡崎任晴先生 順天堂大学医学部附属浦安病院小児外科  
 豊島勝昭先生 神奈川県立こども医療センター新生児科  
 古川泰三先生 京都府立医科大学小児外科  
 照井慶太先生 千葉大学大学院小児外科

## 先天性嚢胞性肺疾患研究グループ

黒田達夫先生 慶應義塾大学外科学（小児外科）  
 澁本康史先生 国立成育医療研究センター臓器運動器病態外科部  
 松岡健太郎先生 北里大学北里研究所病院病理診断科  
 高桑恵美先生 国立成育医療研究センター病理診断部病理診断科  
 田中水緒先生 神奈川県立こども医療センター病理診断科

## 気道狭窄研究グループ

前田貢作先生 神戸大学大学院医学科外科学講座小児外科分野  
 守本倫子先生 国立成育医療研究センター感覚器形態外科・耳鼻咽喉科  
 二藤隆春先生 東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科

## 頸部・胸部リンパ管腫・管腫症

藤野明浩先生 慶應義塾大学小児外科  
 小関道夫先生 岐阜大学医学部附属病院小児科  
 野坂俊介先生 国立成育医療研究センター放射線診療部放射線診断科  
 木下義晶先生 九州大学大学院医学研究院小児外科分野

## 肋骨異常を伴う先天性側弯症

川上紀明先生 国家公務員共済組合連合会名城病院 脊髄脊椎センター

## 研究代表者兼事務局

白井規朗 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科

以上 29 名



## II. 分担研究報告

## 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインと 治療標準化にむけた症例登録制度の構築

研究分担協力者 三好 きな 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野  
研究分担責任者 田口 智章 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野

### 研究要旨

#### 【研究目的】

先天性横隔膜ヘルニア（以下、CDH）は希少性の高い難治性疾患であり、平成 27 年 7 月 1 日に指定難病に指定された。疾患重症度に応じて様々な臨床課題があり、臨床現場の医師・家族は、比較的短い限られた時間の中で児の病態を理解し、治療方針に関する様々な判断を迫られる。CDH 診療ガイドラインは医療従事者のみならず患者・家族への情報提供において有用であると考え、我々は昨年までに CDH の診療ガイドラインを完成させた。

その過程で本邦では症例の集約化が不十分であることから単施設での臨床研究には限界があることが浮き彫りとなった。今後は多施設共同研究による CDH 症例の登録制度を実現させ、CDH 治療の実態を把握することで、今後の本邦における治療の標準化および治療水準の向上を図ることを目的とした。

#### 【研究方法】

CDH 診療ガイドライン完成までの経過については、昨年の報告書で概要を述べた。今回は CDH 診療ガイドライン刊行とその後の普及に向けた活動の経過を報告する。また、本邦における CDH の治療標準化を目指すにあたり、本研究班に参加している施設による多施設共同研究として CDH 症例登録システムの構築を行った。そのシステム内容と実用化に向けての活動について報告する。

#### 【研究結果】

CDH 診療ガイドラインは詳細版、実用版（資料 2-1）、一般向け（資料 2-2）が研究事務局である大阪府立母子保健総合医療センターのホームページに掲載されているほか、平成 28 年 5 月 30 日に Minds ガイドラインセンターのホームページに詳細版が掲載され、一般公開されている。日本 CDH 研究グループの協力施設や日本小児外科学会ホームページにもリンクが貼られている。製本版はメジカルビュー社より平成 28 年 3 月 20 日に第 1 版が刊行された。また、現在本ガイドラインの英訳が進められており、英訳版は Pediatrics international に掲載される予定である。

CDH 症例登録システムに関しては、大阪大学が契約している Research Electronic Data Capture (以下、REDCap) システムを活用することとし、参加施設による討議にて、調査期間や調査項目の選択を行い、登録システムの構築を行った。現在、来年度からのシステム稼働を目標に、システムを管理する大阪大学において「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」として後方視及び前方視研究の倫理審査承認後、各施設で倫理審査を申請している。

**【研究結論】**

CDH 診療ガイドライン完成後、製本版の刊行と英文化について報告した。今後も 5 年ごとの改定に向けて研究を継続していく。

前回の報告で課題として挙げている症例登録制度に関しても、本研究班の参加施設による多施設共同研究としてシステムの構築が進んでおり、今後はこのシステムに登録された症例を活用して前方視の臨床研究を立案し、遂行していくことにより、CDH の治療の標準化や治療水準の上昇につなげていきたい。

## A．研究目的

先天性横隔膜ヘルニア（以下、CDH）は希少性の高い難治性疾患であり、平成 27 年 7 月 1 日に指定難病に指定された。疾患重症度に応じて様々な臨床課題があり、臨床現場の医師・家族は、比較的短い限られた時間の中で児の病態を理解し、治療方針に関する様々な判断を迫られる。これまで本邦には CDH に関する診療ガイドラインがなかったため、当研究班で難治性疾患政策研究事業の一環として、本ガイドラインを作成し、昨年その完成に至った。

また、海外における CDH の臨床研究の動向としては、1995 年に組織された米国を中心とする CDH Study Group と、2006 年に組織された CDH EURO Consortium が代表的な研究施設である。米国の CDH Study Group は 2014 年 6 月時点で 13 개국 66 施設が登録制度を維持しており、8279 名の CDH 患児がデータベースに登録されている。一方、CDH EURO Consortium は Consensus Statement としての standardized protocol を策定し、randomized control trial を行うことで、科学的根拠を高める努力を行っている。

本研究班はガイドラインを作成する事が目的であるが、その過程で本邦では症例の集約化が不十分であることから、治療水準向上につながるような臨床研究の実施や治療の標準化が難しいことが浮き彫りとなった。このような事態に対応すべく、本研究班参加施設で多施設共同研究による CDH 症例の登録制度を策定し、より多くの症例における CDH 治療の実態を把握し、臨床研究を立案・遂行することで、今後の本邦における治療の標準化および治療水準の向上を図ることを新たな目的とした。

## B．研究方法

CDH 診療ガイドライン完成までの経過については、昨年の報告書で概要を述べた。今回は Minds への掲載や製本版 CDH 診療ガイドライン刊行など、その後のガイドライン普及に向けた活動の経過を報告する。

また、本邦における CDH の治療標準化を目指すにあたり、本研究班に参加している施設による多施設共同研究として CDH 症例登録システムの構築を行った。そのシステム内容と実用化に向けての活動について報告する。

### （倫理面への配慮）

症例登録システムに関する倫理面への配慮として、調査実施施設における倫理委員会の申請を行っている。本研究は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施する。

後方視研究の対象者に対しては、本研究の情報をホームページ上に公開し、登録情報を診療録から取得する。前方視研究の対象者もしくはその代諾者に対しては説明文書に基づき説明を行い、参加について同意を得る。登録する情報は診療録より取得する。対象者には健康被害や時間的負担などの不利益のリスクはなく、経済的負担もない。情報の登録に関しては、多施設共同で大阪大学が契約している Research Electronic Data Capture（以下、REDCap）システムを利用し、情報登録者や登録日時、情報の修正履歴に関する情報もサーバーに記録される。

個人情報の取り扱いに関しては、登録する際にはすでに個人を特定できる情報（氏名、カルテ番号、住所、電話番号）は除去

してあり、各施設において連結可能匿名化を行い、情報はしかるべき場所に保管する。個人情報のうち日付データに関しては、REDCap システムにおいては、解析の際に日付データは個人識別不能な期間データに変換される。また、万が一付データを出力しようとしても、REDCap では強制的に日付情報のランダムな変更が行われるため、出力された情報から個人を特定することは不可能である。しかし、各施設の倫理規定に則って、日付データを個人情報として除去することが求められる施設に対しては、期間データでの入力を行うこととしている。

## C . 研究結果

### 1 ) CDH 診療ガイドラインの普及

昨年完成した CDH 診療ガイドラインは、詳細版、実用版(資料 2-1)、一般向け(資料 2-2)を研究事務局である大阪府立母子保健総合医療センターのホームページに掲載した。Minds にも評価を受けたのち承認され、平成 28 年 5 月 30 日に Minds ガイドラインセンターのホームページに詳細版が掲載、一般公開された。その他にも日本小児外科学会ホームページにも上記の 3 つの版が掲載されている。製本版はメジカルビュー社より平成 28 年 3 月 20 日に第 1 版が刊行された。製本化に伴ってガイドライン本文の改訂 (CQ8 の文献 3)と文献 24)の記載漏れについて)と p29 の HF0 の説明文の訂正を加え、オンラインで掲載されている CDH 診療ガイドラインを、第 1.2 版に改定した。

また、現在本ガイドラインの英訳が進められており、英訳版の Pediatrics international への掲載許可をいただいている。可能な限り Free access の期間を設

けることで、海外からの閲覧がしやすいように配慮した発信を予定している。

### 2 ) CDH 症例登録制度

CDH 症例登録システムに関しては、研究方法で前述したように大阪大学が契約している REDCap システムを活用することとした。

参加施設による討議(資料 2-3)にて、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、対象となる新生児横隔膜ヘルニア患児の臨床経過、治療方法、生命予後、機能的予後、合併症などについて、診療録(カルテ)から情報を取得して、インターネット上のデータベース(REDCap)に登録する。

調査項目については、先行研究を参考に、参加施設で討議した上で(資料 2-3)以下の項目を設定した。

#### 【出生前所見】(出生前診断例のみ)

最初に CDH が疑われた時点での妊娠週日数、診断された CDH 病変部位(右/左/両側/不明)、胎児治療の有無、出生前ステロイド投与の有無

詳細な計測が行われた最も早期の胎児超音波検査について：

検査時妊娠週日、羊水過多の有無、胃泡の位置 [Kitano の分類]、Liver-up の有無、胎児水腫/胎児皮下浮腫/胎児胸水/胎児腹水/その他の腔水症の有無、健側肺最長径、健側肺最長径と直交する横径、健側肺断面積、胸郭断面積、児頭周囲長、LHR (詳細な測定値がない場合)、L/T 比 (健側肺 ; 詳細な測定値がない場合)、三尖弁輪径、僧帽弁輪径

<p>詳細な計測が行われた最も晩期の胎児超音波検査について：          検査時妊娠週日、羊水過多の有無、胃泡の位置 [ Kitano の分類 ]、Liver-up の有無、胎児水腫/胎児皮下浮腫/胎児胸水/胎児腹水/その他の腔水症の有無、健側肺最長径、健側肺最長径と直交する横径、健側肺断面積、胸郭断面積、児頭周囲長、LHR ( 詳細な測定値がない場合 )、L/T 比 ( 健側肺 ; 詳細な測定値がない場合 )、三尖弁輪径、僧帽弁輪径</p>	<p>あるが判断不能/ガス像なし/不明]、胃(胃管)の位置[腹腔内/胸腔内/判断不能/不明]</p>
<p>胎児 MRI 検査について：          検査時妊娠週日、胃泡の位置 [ Kitano の分類 ]、Liver-up の有無、健側肺肺底部の不完全描出の有無</p>	<p>出生後 ( 新生児搬送例では入院後 ) 最も早期の心臓超音波所見：動脈管開存 ( 無 / RL 優位 / RL 同等 / LR 優位 )、心房内シャント有無 ( 無 / RL 優位 / RL 同等 / LR 優位 )、三尖弁逆流の有無、三尖弁逆流最大流速、肺動脈径 ( 左右：肺動脈分岐部付近 )、下行大動脈径 ( 横隔膜レベル )、LVDD ( 左室拡張末期径 )、LVDS ( 左室収縮末期径 )、EF ( 左室駆出率 )、三尖弁輪径 (mm)、僧帽弁輪径 (mm)、HR ( 心拍数 )</p>
<p>CDH に対する胎児期治療の有無/その内容、CDH 以外に対する胎児治療の有無/内容、母体へのステロイド投与の有無</p>	<p>生後 24 時間以内における動脈血最高酸素分圧 ( Highest PaO<sub>2</sub> ) およびその時の呼吸条件 ( 換気モード、Pre か Post か、FiO<sub>2</sub>、MAP )、生後 24 時間以内における動脈管後の動脈血最低二酸化炭素分圧 ( Lowest PaCO<sub>2</sub> ) およびその時の呼吸条件 ( 換気モード、Pre か Post か、SV or PIP、Freq or RR )</p>
<p><b>【出生時所見】</b>          ( 出生前診断例・出生後診断例に共通 )</p>	
<p>出生前診断の有無、出生場所 [ 院内 / 院外 ]、出生年月、分娩様式 ( 経膣自然分娩 / 経膣誘発分娩 / 予定帝王切開 / 緊急帝王切開 )、帝王切開の理由 [ CDH / 胎児機能不全 ( fetal distress ) / 母体理由 / その他 ( 自由記載 ) ]、帝王切開時の陣痛の有無「有・無」、体重、身長、頭位、性別、胎児麻酔の有無、出生直後の鎮静の有無、Apgar Score ( 1 分、5 分 )、奇形の合併 [ 染色体異常 ( 内容 )、中枢神経異常 ( 内容 )、動脈管開存以外の心奇形 ( 内容 )、その他 ( 内容 ) ] の有無、臍帯血ガス pH/BE/PaO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub></p>	<p><b>【治療的介入】</b>          ( 出生前診断例・出生後診断例に共通 )</p>
<p>初期胸部単純レントゲン写真における患側肺の所見 [ 肺尖部型 / 肺門部型 / ガス像</p>	<p>呼吸管理について：          1 分時の挿管の有無、5 分時の挿管の有無          人工呼吸管理：初回人工呼吸開始時日齢、人工呼吸管理期間 ( 一時的中断は管理終了と見なさない )</p>
	<p>体外式膜型人工肺 ( Extracorporeal membrane oxygenation; ECMO ) 施行の有無、ECMO 施行理由 [ PPHN / 気胸 / 肺出血 / その他 / その他の内容 ]、ECMO 終了時死亡の有無、出生から開始までの時間、開始から終了までの時間、方式 [ VA 方式 / VV 方式 ]、適応理由 [ PPHN / 気胸 / 肺高血圧 /</p>

<p>その他（自由記載）]          NO 投与の有無：初回投与開始時日齢、投与期間（一時的中断は投与終了と見なさない）、最高投与 NO 濃度 (ppm)</p>
<p>酸素投与の有無：初回投与開始時日齢、投与期間（一時的中断は投与終了と見なさない）</p>
<p>気管切開の有無：気管切開施行時日齢、気管切開離脱時日齢</p>
<p>薬剤投与について：          薬物投与 [サーファクタント、プロスタグランジン E1 (PGE1)、プロスタグランジン E2 (PGI2)] の有無</p>

**【根治術所見】**

（出生前診断例・出生後診断例に共通）

<p>手術日齢、出生から手術までの時間、CDH 病変部位（左 / 右 / 両側）、手術アプローチ（経腹 / 経胸 / 鏡視下 / その他（自由記載））、鏡視下手術の非完遂の有無（通常手術へ移行・手術中止を含む）/ 非完遂の理由、欠損孔の大きさ（CDHSG の分類）、ヘルニア嚢の有無、脱出臓器（胃 / 小腸 / 大腸 / 肝臓 / 脾臓 / 腎臓）、横隔膜修復方法（直接縫合閉鎖 / パッチ閉鎖 / 自己筋組織 / その他）、非完遂の理由、使用パッチの種類 [GORE-TEX Soft Tissue Patch、Sauvage Filamentous Fabric、COMPOSIX EX Mesh、その他]、胸腔ドレーン留置の有無、術中合併症（自由記載）</p>
---

**【退院時所見と生存期間】**

（他院への直接転院も含む）

<p>入院時日齢、退院時日齢、退院理由、呼吸補助 [酸素投与、人工呼吸器（CPAP を含む）、気管切開] の有無、経口以外の栄</p>
---

<p>養摂取 [在宅 TPN、経鼻栄養、経胃瘻栄養] の有無、肺血管拡張剤使用の有無、生命予後（生存 / 死亡）、最終確認日齢または死亡日齢、明らかに原病と関連のない死亡（非医原性の事故死など）の有無</p>
--

**【退院時合併症】**

<p>消化管穿孔（有・無・不明）、気胸（有・無・不明）、発症時日齢、気胸発生側、気胸に対する治療、敗血症（有・無・不明）、CDH の再発（有・無・不明）、手術時日齢、再々発の有無、聴力検査異常（有・無・不明）、治療を要した乳び胸、または胸水（有・無・不明）、治療を要した GERD（有・無・不明）、GERD に対する治療（内科的 / 外科的）、腸閉塞（有・無・不明）、手術時日齢、中枢神経障害（IVH、PVL、水頭症、低酸素性脳症、痙攣、その他）（有・無・不明）、胸郭変形（有・無・不明）、手術時日齢、その他（自由記載）</p>
--

**【成長発達】**

<p>1.5 歳、3 歳、6 歳時の身長、体重、頭囲</p>
<p>1.5 歳、3 歳、6 歳時の主治医判断による発達遅延の有無、神経学的所見（複数選択可）</p>
<p>1.5 歳、3 歳時の DQ 値（新版 K 式）：姿勢・運動 (PM)、認知・適応 (CA)、言語・社会 (LS)、全般、施行時日齢</p>
<p>6 歳時の IQ 値 (WISK-)：姿勢・運動 (PM)、認知・適応 (CA)、言語・社会 (LS)、全般、施行時日齢</p>
<p>9 歳時の就学状況</p>

**【退院後の合併症割合】**

<p>ヘルニア再発（有・無・不明）、再発確認</p>
----------------------------

日齢、手術の有無、手術日齢、発達遅延の有無、歩行遅延の有無、発語遅延の有無、聴力障害の有無、視力障害の有無、てんかんの有無、脳性麻痺の有無、在宅酸素投与の必要性、気管切開の有無、在宅人工呼吸管理の必要性、肺高血圧治療薬の必要性、循環作動薬の必要性、喘息の既往、運動制限の有無、呼吸器疾患による入院の有無、胃食道逆流症（GERD）の有無、腸閉塞の有無、腸閉塞に対する手術の有無、経管栄養の必要性、漏斗胸の発症、側弯の発症、その他の胸郭変形の発症、停留精巣の有無、呼吸機能異常の有無（9歳時の呼吸機能検査：努力肺活量、%努力肺活量、1秒率、%1秒率）

現在、来年度からのシステム稼働を目標に、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」として後方視及び前方視研究の倫理審査を申請している。

#### D．考察

新生児 CDH は希少性の高い難治性疾患であり、1施設あたりの治療経験数が乏しく、疾患重症度が異なるために個々の病態に合わせた治療方針が要求される。本ガイドラインは CDH における 10 の重要臨床課題を策定し、臨床現場での活用を主眼においた推奨文作成を目指した。

本ガイドライン作成過程において、本邦では症例の集約化が進んでいないことから、各施設における経験症例数が少なく、単施設での臨床研究には限界があることが浮き彫りとなり、今後治療水準の向上につながるようなエビデンスレベルの高い臨床研究の実

施を可能とするためには、多施設共同研究による症例登録が必須であると考えられた。本症に関する先行研究として、平成 19-21 年度厚生労働科学研究「科学的根拠にもとづく胎児治療法の臨床応用」や平成 23 年度厚生労働科学研究「新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針の作成に関する研究」といった、多施設による CDH 症例の集計・解析を行った実績があり、これにより本邦の CDH 治療の実態が俯瞰され、重症度の層別化が行われた。今後はさらに本邦における治療の標準化を目指して、多施設による症例の蓄積のための症例登録システムの構築と、より多くの症例の治療実態の把握と治療成績の解析を行うことにより、重症度別治療指針・治療標準プロトコールの作成を最終目的としたい。

本ガイドラインの問題点としては、推奨文は科学的根拠（エビデンス）に乏しい場合が多く、推奨度も弱いものが多数を占めたことが挙げられる。本ガイドラインの序文でも述べられている通り、今回のガイドライン作成時に取り上げられた論文の多くは欧米からのものであったが、将来の改定の際には、本邦からも質の高い臨床研究が企画・立案され、科学的根拠の高い論文が多く採用されることが望まれる。そのためには、前方視研究を視野に入れた症例登録システムの構築が必須であり、今後、このシステムを活用した臨床研究が本疾患の治療水準の向上につながることを願っている。

#### E．結論

CDH 診療ガイドラインは完成後、研究事務局である大阪府立母子保健総合医療センターのホームページに掲載されているほか、Minds ガイドラインセンターのホー



ムページにも掲載され、一般公開されている。日本 CDH 研究グループの協力施設や日本小児外科学会ホームページにもリンクが貼られている。製本版が平成 28 年 3 月 20 日に刊行され、本ガイドラインの英訳も行われていることを報告した。今後も 5 年ごとのガイドラインの改定に向けて研究を継続していく。

前回の報告で課題として挙げている症例登録制度に関しては、本研究班の参加施設による多施設共同研究として症例登録システムの構築を進めている。今後はこのシステムに登録された症例を活用して前方視的臨床研究を立案し、遂行していくことにより、CDH の治療の標準化や治療水準の上昇につなげていきたい。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Terui K, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Ito M, Goishi K, Yokoi A, Tazuke Y, Takayasu H, Yoshida H, Usui N, Taguchi T and the Japanese CDH Study Group; Growth assessments and the risk of growth retardation in congenital diaphragmatic hernia: the multicenter follow-up study Eur J Pediatr Surg (2016) Feb; 26(1):60-6
- 2) Takayasu H, Masumto K, Hayakawa M, Okuyama H, Usui N, Nagata K, Taguchi T, and the Japanese CDH Study Group. Musculoskeletal abnormalities in congenital diaphragmatic hernia survivors: Patterns and risk factors: report of a Japanese multicenter follow-up survey. Pediatr Int (2016) Sep;58(9):877-80
- 3) Yamoto M, Inamura N, Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Fukumoto K, Urushihara N, Taguchi T, Usui N. Echocardiographic predictors of poor prognosis in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. (2016) Dec;51(12):1926-1930
- 4) 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. 2017 Feb;33(2):133-138.
- 5) 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 sings of fetal magnetic resonance imaging and severity of congenital diaphragmatic hernia. J Perinatol. (2016) Dec 15. [Epub ahead of print]
- 6) 伊藤 美春 新生児先天性横隔膜ヘルニアの診断・管理 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの概説とともに(総説) 日本周産期・新生児医学会雑誌52巻1号 Page1-18
- 7) 奥山 宏臣 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】手術時期全国調査からみえてきた現状 小児外科48巻5号(2016年) Page475-480
- 8) 田口 智章 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】治療の今後の課題 小児外科 48巻5号(2016年) Page523-527
- 9) 永田 公二 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】診療ガイドライン 小児外科 48巻5号(2016年) Page515-522

- 10) 伊藤 美春 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】術後の長期フォローアップの体制 小児外科 48巻5号(2016年) Page509-514
- 11) 高安 肇 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】術後の胸郭・脊椎変形 小児外科 48巻5号(2016年) Page504-508
- 12) 照井 慶太 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】術後の合併症全国調査の結果から 小児外科 48巻5号(2016年) Page499-503
- 13) 甘利 昭一郎、高橋 重裕. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】患児の術前術後の管理：gentle ventilationについて 小児外科48巻5号(2016年) Page458-462
- 14) 矢本 真也、照井 慶太、永田 公二、ほか. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】ECMOの役割 小児外科48巻5号(2016年) Page470-474
- 15) 伊藤 美春、早川 昌弘. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】患児の術前術後の管理：呼吸循環系薬剤の使用法. 小児外科48巻5号(2016年) Page463-466
- 16) 臼井 規朗. 【先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題】治療の現場-全国調査の結果から. 小児外科48巻5号(2016年) Page433-437
- 17)
- Pediatric Surgeons (PAPS) 2016. Hawaii, USA. April 24-28, 2016
- 2) Terui K, et al. Can Postnatal Information Predict the Outcome in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia?: Development of a Risk Stratification with a Series of 348 patients. The 24<sup>th</sup> Congress of the Asian Association of Pediatric Surgeons (AAPS) 2016. Fukuoka, Japan. May 24-26, 2016.
- 3) Terui K, et al. DEVELOPMENT OF RISK SCORE FOR CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA WITH HIGH PROGNOSTIC ABILITY. The 17<sup>th</sup> congress of European Pediatric Surgical Association (EUPSA). Milano, Italy, June 16-20, 2016
- 4) Okuyama H et al. Appropriate timing of surgery for neonates with congenital diaphragmatic hernia: early or delayed repair? The World Federation of Associations of Pediatric Surgeons (WOFAPS) 2016. Washington D.C., USA, Oct.8-11, 2016
- 5) 照井慶太 「先天性横隔膜ヘルニアにおける臨床研究のあり方」第52回日本周産期・新生児医学会 2016年7月16-18日 富山市
- 6) 伊藤美春 「新生児先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドライン」第52回日本周産期・新生児医学会 2016年7月16-18日 富山市

## 2. 学会発表

- 1) Yamoto M, et al. Cardiac ultrasonographic predictors of poor prognosis in congenital diaphragmatic hernia - report from study of Japanese CDH Study Group - The Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS) 2016. Hawaii, USA. April 24-28, 2016
- 2) Terui K, et al. Can Postnatal Information Predict the Outcome in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia?: Development of a Risk Stratification with a Series of 348 patients. The 24<sup>th</sup> Congress of the Asian Association of Pediatric Surgeons (AAPS) 2016. Fukuoka, Japan. May 24-26, 2016.
- 3) Terui K, et al. DEVELOPMENT OF RISK SCORE FOR CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA WITH HIGH PROGNOSTIC ABILITY. The 17<sup>th</sup> congress of European Pediatric Surgical Association (EUPSA). Milano, Italy, June 16-20, 2016
- 4) Okuyama H et al. Appropriate timing of surgery for neonates with congenital diaphragmatic hernia: early or delayed repair? The World Federation of Associations of Pediatric Surgeons (WOFAPS) 2016. Washington D.C., USA, Oct.8-11, 2016
- 5) 照井慶太 「先天性横隔膜ヘルニアにおける臨床研究のあり方」第52回日本周産期・新生児医学会 2016年7月16-18日 富山市
- 6) 伊藤美春 「新生児先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドライン」第52回日本周産期・新生児医学会 2016年7月16-18日 富山市
- 7) 奥山宏臣 「新生児先天性横隔膜ヘルニアの至適手術時期に関する検討」第52回日本周産期・新生児医学会 2016年7月16-18日 富山市
- 8) 照井慶太 「先天性横隔膜ヘルニアの周術期栄養と成長との関連について：探索的データ解析」第46回小児外

科代謝研究会 2016年10月27日 さ  
いたま市

**G . 知的財産の出願・登録状況**

なし

# 新生児先天性横隔膜ヘルニア(CDH) 診療ガイドライン

【実用版】

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金事業  
「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」における  
新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ (Japanese CDH Study Group)

第 1.2 版

2016 年 2 月 24 日

## 序

新生児期に発症する先天性横隔膜ヘルニアは、わが国での年間発症数が200例に満たないいわゆる希少疾患のひとつである。出生前診断に加えて、さまざまな治療法の進歩により最近では救命率も格段に向上しているが、一部には現在も救命困難な最重症例が存在する。また、たとえ救命できても後遺症や合併症に悩まされる症例も多く、2015年1月からは小児慢性特定疾患に、7月からは難病にも指定された。

近年、臨床における多くの領域で診療ガイドラインの整備が急速に進んでいる。その背景にはこれまで臨床現場で経験にのみ基づいて行われてきた診療を見直して、エビデンスに基づいて標準化すべきという国内外の認識の高まりがあるように思われる。これによって、医療者は患者にとり適正な診療を提供することが可能となるだけでなく、標準的あるいは先進的治療を取り入れて治療成績を向上させられるのに加え、軽症例に対する過剰な治療を回避することで医療経済の効率化を図ることが可能となるからである。

先天性横隔膜ヘルニアはその疾患の希少性からエビデンスに乏しい疾患といえる。一般に、希少疾患のガイドラインを作成する場合、エビデンスレベルの高い論文が僅かしかないため、ともすると治療経験に基づいた「専門科の意見」に頼りがちになる。しかし、本ガイドラインでは、Mindsによる「診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、可能な限り客観的かつ透明性の高いガイドライン作成を目指した。また、敢えて網羅的ではなく、臨床現場の需要に即したクリニカル・クエスチョンを掲げることを基本方針とした。結果としてクリニカル・クエスチョンに対する推奨のエビデンスレベルは全て「D(とても弱い)」となり、推奨度も「弱い」が多数を占めたが、これは裏返せば、臨床現場の疑問にできるだけ真摯かつ客観的に答えようとした結果とご理解いただきたい。本ガイドラインで取り上げられた論文の多くは欧米からのものであるが、改訂が予定される5年後には、わが国からも是非多数のエビデンスレベルの高い論文が発表されていることを期待したい。

最後に、本ガイドラインの作成にあたっては、臨床の現場で働く若い先生方、図書館員の先生の多大な貢献があったことを記し、改めて深謝申しあげたい。

2016年1月

新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン  
作成事務局 臼井規朗

## 疾患の基本的特徴

### <臨床的特徴>

先天性横隔膜ヘルニアとは、発生異常による先天的な横隔膜の欠損により、腹腔内臓器が胸腔内へ脱出する疾患である。発生部位により、欠損孔が横隔膜の後外側を中心に発生する胸腹膜裂孔(Bochdalek:ボホダレク)ヘルニア、胸骨背部の横隔膜胸骨部と肋骨部の境界部から前縦隔に発生する傍胸骨裂孔(右側を Morgani:モルガニー、左側を Larry:ラリー)ヘルニア、食道裂孔ヘルニアの 3 つに大きく分類される。頻度が高く臨床的意義が大きいのは胸腹膜裂孔ヘルニアであるため、一般的に先天性横隔膜ヘルニアと胸腹膜裂孔ヘルニアは同意語的に用いられている。胸腔内に脱出する腹腔内臓器には、小腸、結腸、肝臓、胃、十二指腸、脾臓、膵臓、腎臓などがある。

疾患の本態は、横隔膜の先天的な形成不全である。胎生初期に連続していた胸腔と腹腔は、胎生 8 週にはいくつかの襞の融合した膜により分離されるが、後外側から延びる胸腹裂孔膜が形成不全を起こすと裂孔を生じるとされる。その原因として、レチノイン酸経路の障害やいくつかの病因遺伝子の関与が示唆されているものの、いまだ明らかな病因は解明されていない。

腹腔内臓器が横隔膜の欠損孔を通じて胸腔に脱出する時期が、肺の発育における重要な時期と一致するため、臓器による肺の圧迫によって肺低形成が生じると考えられている。組織学的には、肺胞構造と気管分岐数の減少を特徴とする。このような肺では、肺血管床の減少と肺動脈壁の肥厚など肺動脈自体も異常を認め、出生後の低換気に伴う肺動脈攣縮も相まって新生児遷延性肺高血圧(persistent pulmonary hypertension of the newborn: PPHN)を来しやすい。嵌入臓器による圧迫の影響は対側肺にもおよぶことがあり、その場合、対側肺にも肺低形成を生じることがある。肺低形成による肺血流の減少や、心臓の圧迫による卵円孔から左房への血流減少が著しいと、左室も低形成をきたす。胎児に著明な循環不全が生じると、胎児水腫を呈し、ときに胎児死亡に至る。重症例では生直後からの著明な呼吸不全・循環不全により、チアノーゼ、徐脈、無呼吸などを呈し、蘇生処置を要する。生後 24 時間以内に発症する症例が大多数(約 90%)であり、頻呼吸、陥没呼吸、呼吸促迫、呻吟などの呼吸困難症状を呈する。乳児期以降に発症する例では、肺の圧迫による呼吸困難症状のほか、消化管の通過障害による嘔吐や腹痛などの消化器症状が主体となることもある。ときに胸部 X 線検査で偶然発見される無症状例もある。

### <疫学的特徴>

発生頻度は、2,000～5,000 出生に対して 1 例といわれている。日本小児外科学会による最新の調査では、年間発症数は約 200 例と報告されている。患側は左側例が約 90%を占め、右側例は 10%程度である。両側例は稀で 1%未満と推測される。約 85%の症例はヘルニア嚢を伴わない無嚢性ヘルニアである。約 95%の症例は新生児期に発症し、約 5%は乳児期以降に発症する。横隔膜に生じた欠損孔の大きさは、裂隙程度の小さなものから、全欠損に至るまで非常に幅広い。合併奇形として腸回転異常が最も多いが、これを除けば約 70%は本症単独で発症する。約 30%に心大血管奇形、肺葉外肺分画症、口唇口蓋裂、停留精巣、メッケル憩室、気管・気管支の異常などさまざまな合併奇形を伴う。約 15%の症例には、生命に重大な影響を及ぼす重症心奇形やその他の重症奇形、18トリソミー、13トリソミーなどの重症染色体異常、多発奇形症候群などを合併する。

近年、治療法の進歩とその普及によって、CDH の生存率は向上しつつある。本邦における全国調査では、新生児例全体の 75%が生存退院し、重篤な合併奇形や染色体異常を伴わない本症単独例では 84%が生存退院

した。出生後 24 時間以降発症の軽症例では、ほぼ 100%救命される。72%が出生前診断例であり、そのうち 71%が生存退院した。

軽症例では、いったん救命されれば長期予後は良好で、ほとんどが後遺症や障害を残さない。しかし、重症例では、反復する呼吸器感染、気管支喘息、慢性肺機能障害、慢性肺高血圧症、胃食道逆流症、逆流性食道炎、成長障害、精神運動発達遅延、聴力障害、漏斗胸、脊椎側弯などを発症しやすい。生存例の 15～30%程度にこれらの後遺症や障害を伴うことが報告されている。

#### <診療の全体的な流れ>

出生前に診断される場合、胎児超音波検査により胃泡の位置異常や心臓の偏位などで発見されることが多い。解像度が向上した最新の超音波診断装置では、肺と肝臓や腸管などの脱出臓器を区別しやすくなったため、近年では腸管のみが脱出した軽症の出生前診断例も増加している。診断後、肝臓や胃泡の位置など脱出臓器の状態や肺の大きさなどから重症度の評価もされる。また、他の合併奇形がないか、染色体異常を疑うような所見がないか注意深く観察する必要がある。胎児の食道や胃・腸管などが圧迫されることがあり、それに伴う羊水過多の有無も重要である。羊水過多があった場合、切迫早産にも注意が必要なため、定期的な子宮頸管長の計測や子宮収縮頻度のモニタリングなど慎重な管理を要する。胎児画像診断として、胎児 MRI も診断、重症度の評価に有用である。

出生後は、チアノーゼや呼吸困難症状に加え、胸郭の膨隆や腹部の陥凹などの外観で本症が疑われる。胸部の聴診では、心音最強点の偏位、呼吸音の減弱や左右差、腸管蠕動音の聴取などを認める。これらの所見が認められた場合、胸腹部 X 線検査を行い診断する。胸腔内の胃や腸管のガス像、食道や心臓など縦隔陰影の健側への偏位、腹部腸管ガス像の減少などが特徴である。ときに肺の嚢胞像を消化管ガス像と見誤るため、先天性嚢胞性肺疾患との鑑別が必要となる。乳幼児、年長児例では、横隔膜挙上症や食道裂孔ヘルニアも鑑別の対象となる。胸腹部 X 線写真で確定診断が困難な場合は、胸腹部 CT 検査が有用である。有嚢性横隔膜ヘルニアと横隔膜弛緩症との鑑別は、手術所見や剖検所見などの肉眼的所見や病理所見で行う。

出生前診断された症例は、本症の治療に習熟し設備の整った施設に紹介する。早産では未熟性を伴うため、より重症になり手術等治療におけるリスクも高まるため、可能な限り 37 週以降に分娩を行う。出生直後より高度な呼吸・循環管理を要するため、出生直後の治療態勢を整え予定帝王切開もしくは計画経膈分娩にて分娩を行う。

今回の診療ガイドラインでは、診療の樹形図をもとに、臨床的に重要と思われる出生後の各治療における有効性や、病態に対する最適な治療法について、科学的根拠をもとに検討した。

出生前診断例では、推定される重症度により出生時の蘇生・処置の準備を行い、出生に臨む(CQ1)。生後、消化管内に空気が流入しないようにするため、出生後すぐに気管内挿管し、用手換気を行う。末梢静脈ラインまたは中心静脈ラインを確保し、鎮静を行い、人工呼吸器を導入する。かつては肺血管抵抗を下げる目的で呼吸性アルカローシスとなるように高い呼吸器設定で管理されていた。しかし、過度に高い呼吸器設定条件では肺に気圧外傷 (barotrauma)を生じやすく、気胸による急性増悪や慢性肺障害の原因となり死亡する例も多かった。そこで本症の呼吸管理に gentle ventilation (GV) の概念が導入され、高二酸化炭素血症容認 (permissive hypercapnia)、低酸素血症容認 (permissive hypoxia) を基本とし、可能な限り換気圧を下げ、最小限の条件で肺の気圧外傷を回避する呼吸管理がなされるようになった(CQ2-1)。人工換気法として、従来型の持続強制換気 (CMV)、間歇的強制換気 (IMV) もしくは高頻度人工換気 (HFV) を用いた呼吸管理が行われる(CQ2-2)。酸

素化不良の場合は肺サーファクタントの気管内投与も考慮される(CQ4). 肺高血圧がある場合は、肺血管抵抗を直接的・選択的に低下させる一酸化窒素(NO)吸入療法を導入する(CQ3). バイタルサインや超音波検査における心機能や心容量、肺高血圧の所見から、状態に応じて、循環作動薬の投与や容量負荷を行う。低血圧時などにステロイドの全身投与が考慮されることもある(CQ5). 重度の肺高血圧の場合、肺血管拡張剤も併用することがある(CQ6). 呼吸障害や肺高血圧が重度で酸素化が保たれない場合、体外式膜型人工肺(ECMO)を導入する場合もある(CQ7). ECMO は低酸素血症の回避と呼吸条件の低減に有用であるが、継続可能な期間には限りがある。また、高度の肺低形成で SpO<sub>2</sub> の低値が継続する場合は、ECMO でも救命困難な可能性が高く、導入は慎重に検討を要する。

手術は、一般に呼吸循環状態の安定化を確認してから行うが、安定化の定義に一定の見解はなく、現状では手術時期は、施設により生後数時間から数日までさまざまである(CQ8). 直視下手術は一般に経腹的に行われる。脱出臓器を胸腔から引き出したあと、横隔膜の修復を行う。横隔膜の欠損孔が小さければ直接縫合閉鎖、大きければ人工布を用いてパッチ閉鎖を行う。近年では、低侵襲性や術創の整容性を求めて、一部の症例で内視鏡下手術が行われるようになってきている(CQ9).

術後、患側肺は軽症では短期間で拡張するが、重症例であるほど拡張が悪く、呼吸状態や肺高血圧、心機能が悪化する場合もあり、注意を要する。術後早期の主な合併症として、気胸、胃食道逆流症、乳糜胸、腸閉塞などがある。これらは呼吸障害、栄養障害を悪化・遷延させる。気胸はひとたび発症すると致命的となることもあるので、迅速な対応を要する。胃食道逆流症は最も頻度が高い。重度の胃食道逆流症がある場合、手術治療も考慮される。胸腔内にし、縦隔偏位がみられる場合や、呼吸・循環状態や肺高血圧の悪化が見られる場合、胸腔穿刺排液・持続ドレナージを要する。胸水検査でリンパ球が増加している場合(細胞数 1000/ $\mu$ l 以上で 70%以上がリンパ球)は乳糜胸と診断する。乳糜胸では、絶食・経静脈栄養、MCT(中鎖脂肪酸油)ミルク、オクトレオチド投与、ステロイド投与等が行われる。腸閉塞は胃残渣の増加、嘔吐、腹部膨満などで発症し、緊急手術を要する場合が多い。

後遺症や遅発性合併症として、反復する呼吸器感染、気管支喘息、肺機能障害、肺高血圧症、胃食道逆流症、ヘルニア再発、腸閉塞、栄養障害に伴う成長障害、精神運動発達遅延、聴力障害、漏斗胸、側弯などを発症することがあるため、複数の科が連携した定期的なフォローアップが必要となる(CQ10). 適切なフォローがなされることで、早期発見・治療が可能となり、長期的な QOL の改善につながると考えられる。



## ガイドラインサマリー

<b>CQ1</b>	<b>新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？</b>
推奨文	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら、呼吸・循環状態の重症度に応じて、気管挿管、人工呼吸管理、静脈路確保、薬剤投与、胃管挿入などの治療を速やかに行うことが奨められる。

<b>CQ2-1</b>	<b>新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、Gentle ventilation(人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理)は有効か？</b>
推奨文	新生児 CDH に対して Gentle ventilation は考慮すべき呼吸管理方法である。

<b>CQ2-2</b>	<b>新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、HFV(High frequency ventilation)は有用か？</b>
推奨文	新生児 CDH に対して HFV は考慮すべき呼吸管理方法である。特に、重症例に対しては HFV を使用することが奨められる。

<b>CQ3</b>	<b>肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？</b>
推奨文	肺高血圧のある新生児 CDH に対して iNO は考慮すべき治療法である。

<b>CQ4</b>	<b>新生児 CDH の予後改善を考慮した結果、肺サーファクタントは有効か？</b>
推奨文	新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない。ただし、新生児呼吸窮迫症候群などの病態を考慮したうえで投与を検討することは必要である。

<b>CQ5</b>	<b>新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？</b>
推奨文	新生児 CDH 全例に対して一律にステロイドの全身投与を行うことは奨められない。ただし、低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては適応を検討することが奨められる。

<b>CQ6</b>	<b>重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張剤は何か？</b>
推奨文	重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張剤として推奨できる薬剤はない。

<b>CQ7</b>	<b>新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？</b>
推奨文	新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないが、可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められる。

<b>CQ8</b>	<b>新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？</b>
推奨文	新生児 CDH では、呼吸・循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難である。

<b>CQ9</b>	<b>新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？</b>
推奨文	新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない。施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる。

<b>CQ10</b>	<b>新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？</b>
推奨文	新生児 CDH の長期的な合併症ならびに併存疾患にはヘルニア再発、呼吸器合併症、神経学的合併症、身体発育不全、難聴、胃食道逆流症、腸閉塞、漏斗胸、側弯、胸郭変形などがあり、長期的なフォローアップが奨められる。

## CQ1 蘇生

CQ1	新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら，呼吸・循環状態の重症度に応じて，気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うことが奨められる。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	①(強い) :「実施する」または「実施しない」ことを推奨する ②(弱い) :「実施する」または「実施しない」ことを提案する

新生児 CDH の蘇生処置については，院内出生で初期治療が開始される場合と院外出生から救急搬送された状況で初期治療が開始される場合がある。いずれの状況においても，CDH の蘇生処置は，患者の生命予後を左右する必要不可欠な医療行為である。蘇生処置そのものを対象として，是非を比較した研究は成立しないため，文献検索における Outcome を設定することは出来ず，本 CQ に関する系統的文献検索は行っていない。なお，出生前診断，分娩様式に関する推奨は SCOPE において除外しているため，今回のガイドラインにおいては言及を避けた。

したがって，本 CQ においては，既に新生児 CDH の蘇生処置として策定されている CDH EURO Consortium の標準治療プロトコルを参考にした<sup>1)</sup>。また，経皮的動脈血酸素飽和度のモニタリングにおける数値目標に関しては，平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究分担報告書を参考にした<sup>2)</sup>。

## 【初期治療】

- ・初期治療とは，分娩様式にかかわらず，児が院内で娩出される分娩室もしくは手術室，さらには院外出生症例の場合の救急外来から集中治療室に至るまでの治療をさす。
- ・新生児CDHの初期治療，その後に行われる集中管理は，それに精通する施設で施行することが望ましい。
- ・初期治療の際には，小児科医，小児外科医，麻酔科医など，児出生後の治療を担当する医師待機のもと，集学的治療の準備を整えておくべきである。
- ・初期治療の際の呼吸状態のモニタリングに関しては，上肢，下肢もしくは両方にSpO<sub>2</sub>モニターを装着し，pre-ductal SpO<sub>2</sub>値＝85%～95%，post-ductal SpO<sub>2</sub>値>70%を目標として，心拍数，preとpostのSpO<sub>2</sub>をすみやかに監視する。
- ・分娩後，消化管内への空気の流入を防ぐために，原則として児にはマスクバックによる手動換気を極力控え，即座に気管挿管を行う。(ただし，軽症例であることが予め診断されている症例では，気管挿管は必須ではない。)
- ・血管ルートについて：
  - 1)必ず末梢静脈路を確保する。可能であれば，末梢静脈挿入式中心静脈カテーテルもしくは臍カテーテルを挿入する。
  - 2)可能であれば，右上肢に動脈ラインをとり，pre-ductalの血液ガス分析を行う。
  - 3)右上肢に動脈ラインの確保が困難であれば，左上肢，下肢または臍動脈にカテーテルを留置し，血圧および

post-ductalの血液ガス分析を行う。

- ・初期治療の目標は、許容可能であるpre-ductal SpO<sub>2</sub>値 = 85%～95%を達成することである。
- ・初期治療の人工換気は、最大吸気圧ができるだけ低くなるように努めながら、HFVまたはCMVで行う。MAPは17cmH<sub>2</sub>O以下、PIPは25cmH<sub>2</sub>O以下で行うことが望ましい。
- ・経鼻胃管を挿入し、間歇的または持続的に胃内容の吸引を行う。
- ・血圧は在胎週数に応じた正常下限以上に維持することを目標とする。低血圧または循環不全を認めた場合には、細胞外液10-20ml/kgを1～2回投与し、カテコールアミン(ドーパミン、ドブタミンなど)の投与を考慮する。
- ・鎮静剤と鎮痛剤を投与するが、筋弛緩剤の投与は最低限に留める事が望ましい。
- ・正期産では、サーファクタントのルーチン投与は行わないことを原則とする。サーファクタントに関する詳細は、CQ4を参照にしていきたい。

#### 【引用文献】

1. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*. 2010;98(4):354-64.
2. 田口智章, 永田公二. 本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態ならびに多施設共同の統一治療方針作成に関する研究. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」白井規朗編. 総括・分担研究報告書. 2013, pp17-26.

## CQ2-1 Gentle ventilation

CQ2-1	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、Gentle ventilation (人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理) は有効か？
推奨草案	新生児 CDH に対して Gentle ventilation は考慮すべき呼吸管理方法である。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	①(強い) : 「実施する」または「実施しない」ことを推奨する ②(弱い) : 「実施する」または「実施しない」ことを提案する

Gentle ventilation (GV) とは、1990 年代に提唱された新生児 CDH の呼吸管理方法に関する概念である。従来は血液ガス検査において正常値を得ることが呼吸管理の目標とされており、結果的に人工呼吸器の設定を高めにせざるを得なかった。有効な肺高血圧治療方法がなかった時代においては、血中 CO<sub>2</sub> 濃度を低く保つことが肺高血圧管理の上でも重要な要素であった。しかし高い設定による換気は肺に様々な形で傷害をもたらし、その後の肺機能に致命的な障害を残すことが知られてきた。そうしたことを背景に、人工呼吸器の設定を下げ、肺にやさしい呼吸管理を目指すために提唱されたのが GV である。人工呼吸器の設定を下げることにより血液ガスの値は当然悪化するが、それをある程度までは許容するという概念も内包されている。具体的には、血中 pH が維持できる程度までの高二酸化炭素血症を許容し (Permissive hypercapnea)、組織への酸素供給が最低限維持できる程度までの低酸素血症を許容する (Permissive hypoxemia) という内容である。

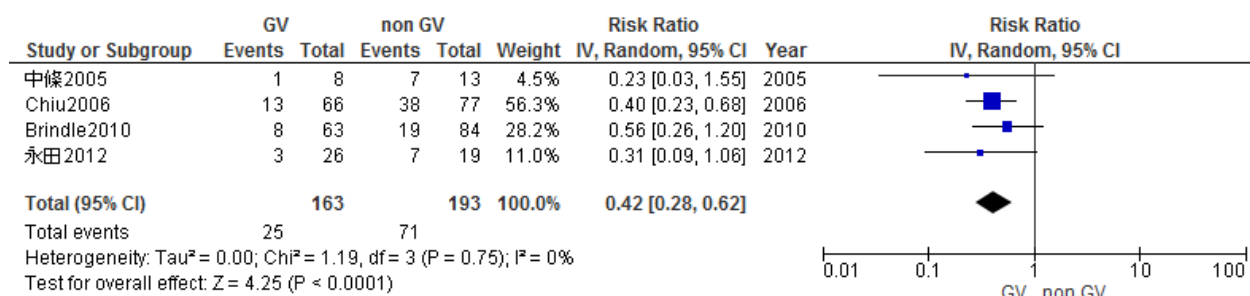
強制換気による肺障害予防の観点から、GV は世界的に広く受け入れられるようになってきた。しかし予後に対する有効性については依然明らかではない。そのため、「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、GV は有効か？」という CQ を挙げ、現段階における知見を整理した。

## 【文献検索とスクリーニング】

のべ 617 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった (全般検索のべ 426 編 + 個別検索 191 編)。その内 96 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は 4 編であり、全て観察研究であった。死亡・在宅呼吸管理・CP/MR/Ep の Outcome に関して SR を行った。

## 【観察研究の評価】

まず死亡の Outcome に関しては、4 編全てにおいて GV 群での死亡率改善を認めており、一貫した結果であった<sup>1-4)</sup>。また 4 編の SR の結果、GV 群において有意に死亡率が低い結果となった (RR 0.42, 95% 信頼区間 [0.28-0.62] p<0.0001)。



4 編中 3 編の文献は、Historical control を用いた後向きコホート研究であった<sup>1-3)</sup>。対照群と介入群が研究対

象期間の前・後期になっており、GV 以外の治療も時代により変遷していた。そのため GV の有無のみが比較対象となっている訳ではなく、非常に深刻なバイアスが存在すると考えられた。バイアス低減のための Matching や多変量解析も行われていなかった。更に、対照群に Historical control を用いたことで現在の治療内容と大きく異なっており、現代の医療水準における比較にはなっていないと考えられた(非常に深刻な非直接性)。

4 編中 1 編は治療前に血液ガス値を設定した群としない群の比較試験であったが、群分けは担当医師の自由意思により行われており、非常に深刻なバイアスが存在すると考えられた<sup>4)</sup>。また、治療前に血液ガス値を設定した群を介入群としているが、目標値は各施設の担当医が決めており、一定の値に設定されてはいなかった。対照群に関しても、血液ガスの設定をしていないというだけであり、GV が行われていないかは不明であった。更に、介入群と対照群とで治療開始後 4 時間および 12 時間の血液ガス値に有意差はなかった。そのためこの比較試験において GV の有無が比較されているとは言い切れないと考えられた(非常に深刻な非直接性)。

4 編の観察研究の結果から GV による死亡率低下が認められたが、いずれの文献においても非常に深刻なバイアスおよび非直接性が存在し、額面通りに受け取るわけにはいかないと考えられた。ただ、研究デザインの最大の問題点は GV の有無のみを比較できていないことにあり、他治療との組み合わせにより生命予後は改善していたことを考慮すると、GV の概念自体は間違っていないと考えられた。

次に、在宅呼吸管理の Outcome に関しては、2 編の文献の検討から<sup>1,4)</sup>、GV 群において在宅呼吸管理の率が低い傾向がみられたが、有意ではなかった(RR 0.63, 95%信頼区間[0.32-1.22] p<0.17)。この 2 編の文献は、Historical control を用いた後向きコホート研究と、血液ガス値の目標を設定するか否かを比較した後向きコホート研究であり、死亡の Outcome と同等の非常に深刻なバイアスおよび非直接性が存在すると考えられた。更に 2 編の文献は正反対の結果となっており、一貫性のない結果となっていた。いずれの文献においても結果は有意でなく、精確性にも欠けると判断した。以上より、GV の在宅呼吸管理の有無に対する有効性に関しては判断不能と考えられた。

最後に、CP/MR/Ep の Outcome に関しては、1 編の文献の検討から<sup>2)</sup>、GV 群において CP/MR/Ep の率が高い傾向がみられたが、有意ではなかった(RR 1.17, 95%信頼区間[0.55, 2.52] p<0.68)。死亡の Outcome と同等の非常に深刻なバイアスと非直接性が存在すると考えられた。GV の CP/MR/Ep への影響について検討した文献は 1 編しかなく、非一貫性は検討不能であり、また不精確であった。以上より、CP/MR/Ep に対する GV の有効性に関しては判断不能と考えられた。

### 【まとめ】

以上より、新生児 CDH の呼吸管理において GV は死亡率を下げる可能性があるが、その科学的根拠は極めて低いという結果が得られた。しかし一方で、現在の CDH 治療において、GV は全世界的受け入れられている概念である。この概念が比較的容易に受け入れられてきたのは、激しい換気条件により致命的な肺障害が発生するという苦い経験が背景に存在するためと考えられる。今後、侵襲の高い呼吸管理が復活する可能性は極めて低く、RCT で両者の比較試験が行われるとは考えにくい。今回の検討において、バイアス発生 の主な原因は Historical control を用いたことによるものであったが、RCT を施行しにくい状況の中では Study design の限界点に達しているとも考えられる。多くのバイアスが存在するにしても、少なくとも死亡率を下げる結果になっており、重視すべきと考えられた。以上より、科学的根拠は低いですが、歴史的な背景や現在の呼吸管理の潮流を加味し、

「GVは有効であり、考慮すべき呼吸管理方法である」と結論付け、これを強く推奨することとした。

GVは新生児CDHの呼吸管理にける概念であり、その具体的な内容に関して明確な基準はない。実際には換気様式・換気回数・換気圧・許容可能な血液ガス値など様々な要素が混在している。参考のため、対象となった文献の内、GVの定義について言及されていたものについて、表1に示す。各文献によってGVの定義は様々であるが、iNO・HFO・ECMOなどを併用しながら換気条件を可能な限り下げ、その際ある程度の高二酸化炭素血症を許容することが共通の内容であった。

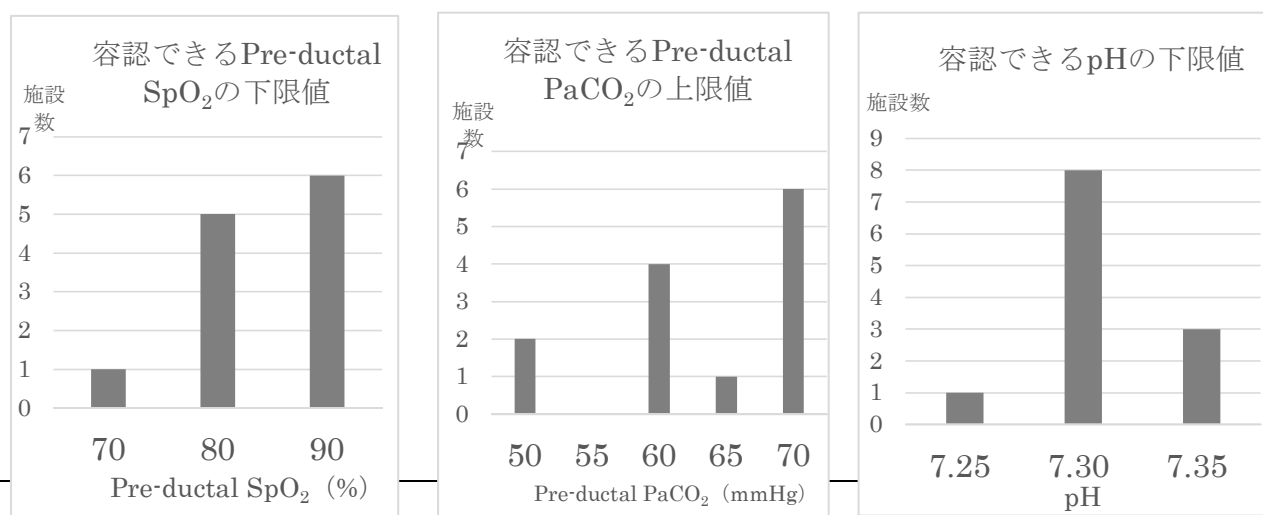
また、2011年に新生児横隔膜ヘルニア研究グループがCDH症例数の多い施設に対して行ったGVの具体的方法に関するアンケート結果を図1に示す<sup>5)</sup>。これによると、容認できるpre-ductal PaCO<sub>2</sub>の上限値は50～70mmHg、pHの下限值は7.25～7.35となっており、一定の見解が得られていた。酸素化指標に関しては比較的数字に幅があり、容認できる下限値はPre-ductal PaO<sub>2</sub>が60～80mmHg、Pre-ductal SpO<sub>2</sub>は70-90%であった。GVの概念自体は共有されているが、その具体的な方法に関しては施設間での差異が存在していた。

今後は、新生児呼吸管理における換気効率と肺傷害に関する知見を基に、GVという概念の更なる具体化が必要である。また、長期予後に関する不明な点が多く、特に肺機能の長期予後については検討すべき項目と考えられた。

表1 対象文献におけるGVの定義

	GVの定義	具体的な数値目標
中條 2005 <sup>1)</sup>	筋弛緩剤の持続投与や過換気を行わない 鎮静剤使用 必要に応じてiNO, HFO, ECMOを使用	間歇的強制換気管理において、最高平均気道内圧<10cmH <sub>2</sub> O
Chiu2006 <sup>2)</sup>	Permissive hypercapnia HFOの早期使用・iNOの積極的使用	
永田 2012 <sup>3)</sup>	Permissive hypoxemia Permissive hypercapnia 鎮静剤を使用、筋弛緩剤の持続投与は行わない CMVもしくはHFOを使用	Pre-ductal SpO <sub>2</sub> >90% Pre-ductal PaCO <sub>2</sub> <65mmHg

図1 Gentle ventilation に関する本邦13施設に対するアンケート結果<sup>5)</sup>



## 【引用文献】

1. 中條悟, 木村修, 文野誠久, 樋口恒司, 小野滋, 下竹孝志, 他. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに対する gentle ventilation. 日本小児外科学会雑誌. 2006;42(1):11-5.
2. Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, Adataia I, Bohn D, Coates AL, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? 2006;41(5):888-92.
3. 永田公二, 手柴理沙, 江角元史郎, 木下義晶, 増本幸二, 藤田恭之, 他. 長期予後からみた出生前診断症例における周産期管理の再評価 長期予後からみた出生後の治療 当科にて出生前診断された isolated CDH の長期予後. 周産期学シンポジウム. 2012;(30):93-9.
4. Brindle ME, Ma IW, Skarsgard ED. Impact of target blood gases on outcome in congenital diaphragmatic hernia (CDH). Eur J Pediatr Surg. 2010;20(5):290-3.
5. 田口智章, 永田公二. 本邦における新生児横隔膜ヘルニアの治療実態ならびに多施設共同の統一治療方針作成に関する研究. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」 臼井規朗編. 総括・分担研究報告書. 2013, pp17-26.



## CQ2-2 HFV

CQ2-2	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合, HFV(High frequency ventilation)は有用か?
推奨草案	新生児 CDH に対して HFV は考慮すべき呼吸管理方法である. 特に, 重症例に対しては HFV を使用することが奨められる.
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	1(強い) :「実施する」または「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) :「実施する」または「実施しない」ことを提案する

HFV (high frequency ventilation)とは, 生理的呼吸回数の 4 倍以上の換気回数と, 非常に小さな一回換気量を用いて行う人工呼吸の総称をさす. HFV には高頻度陽圧換気法 (HFPPV: High-frequency positive-pressure ventilation), 高頻度ジェット換気法 (HFJV: High frequency jet ventilation), 高頻度振動換気法 (HFO: High frequency oscillation)などの方式が含まれる. 特に HFO は空気を 5-40Hz の頻度で振動させて, 1 回換気量 1-2ml/kg といった非常に少ない 1 回換気量で行う人工呼吸法で, 換気による肺傷害性が少ないと考えられている. そのため, 肺の未熟な未熟児や呼吸窮迫症候群などの疾患に汎用されている. 本邦では 1980 年代から導入されはじめ, 現在は新生児領域を中心に多くの施設で用いられている.

Gentle ventilation の概念の広がり背景に, 新生児 CDH に対しても HFV (特に HFO) は汎用されている. しかし予後に対する有効性については依然明らかではない. そのため, 「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合, HFV は有用か?」という CQ を挙げ, 現段階における知見を整理した.

## 【文献検索とスクリーニング】

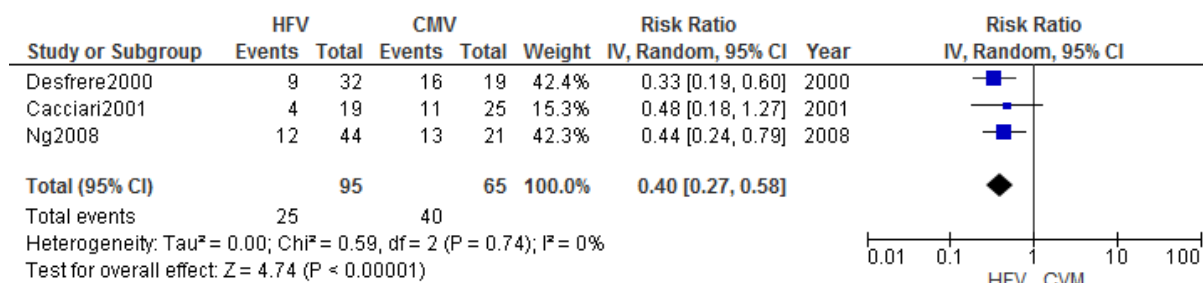
のべ 617 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった (全般検索のべ 426 編 + 個別検索 191 編). その内 96 編が 2 次スクリーニングの対象となり, 最終的に基準を満たした文献は 4 編で, 全て観察研究であった. HFV の内訳は HFO3 編, HFJV1 編であった. 在宅呼吸管理・CP/MR/Ep について検討している文献はなく, 死亡の Outcome に関してのみ SR を行った.

## 【観察研究の評価】

4 編中 3 編の文献は, Historical control を用いた後向きコホート研究であり, 対照群と介入群が研究対象期間の前・後期になっていた<sup>1-3)</sup>. そのため, HFV 以外の治療内容も時代により変遷しており, 治療内容に関する非常に深刻なバイアスが存在すると判断した. この内 1 編の文献においては, 介入群の Apgar score が有意に低く, 対象選択においても非常に深刻なバイアスが存在すると判断した<sup>2)</sup>. また, 3 文献とも介入群・対照群のいずれかで NO が用いられておらず, 現在の医療水準に合致しないと判断された (深刻な非直接性). バイアス低減のための Matching や多変量解析は行われていなかった.

4 編中 1 編は, CMV のみで管理困難な症例を HFV 群とした後向きコホート研究であった<sup>4)</sup>. そのため HFV 群は CMV 群に比して明らかに重症度が高く, 対象選択における非常に深刻なバイアスが存在すると判断した. このバイアスを解消するため, CDH Study Group の登録データから推測された予測生存率を導入し, 予後比較を行っていた. CMV 群では予後生存率 83%に対して 87%であったのに対し, HFV 群では予測生存率 63%に対して 75%であった (p=0.59).

HFV 群の死亡率は、3 編の Historical control を用いた研究においては低下<sup>1-3)</sup>、1 編の CMV 管理困難例を HFV 群とした研究においては上昇していた<sup>4)</sup>。両者は逆の結果となっているが、前者は対象群の治療内容が古く、後者は対象群の重症度が低いため、当然の結果と考えられた。そのため、4 編の文献を一律に統合して評価することに意味はないと判断した。CMV 管理不能例を HFV 群としている文献を排除し、Historical control を用いた 3 編のみで検討した<sup>1-3)</sup>。この結果、HFV 群での死亡率は有意に低下していた (RR 0.40, 95%信頼区間[0.27-0.58]  $p < 0.00001$ )。



いずれの文献においても非常に深刻なバイアスおよび深刻な非直接性が存在し、額面通りに受け取るわけにはいかないと考えられた。ただ、研究デザインの最大の問題点は HFV の有無のみを比較できていないことにあり、他治療との組み合わせにより生命予後は改善していたことを考慮すると、HFV の使用自体は間違っていないと思われた。

### 【まとめ】

以上より、科学的根拠は十分ではないが、新生児 CDH の呼吸管理において HFV は有用であると考えられた。特に重症例では換気効率の優れた HFV を使用することで、結果的に Gentle ventilation の概念に沿っていることとなり、推奨されるべきと考えられた。しかし HFV の適応基準や最も有効な使用方法に関しては依然不明な点が多い。また、HFV の換気効率は気道抵抗に強い影響を受けるため、粘稠な気管内分泌物などの閉塞性気道病変を伴った病態においては有効性が低いことに留意する必要がある。予後に関しても不明な点が多く、特に肺機能の長期予後については今後の課題と考えられる。以上を鑑み、推奨の強さに関しては「弱い」とした。

最後に、現在 HFO と CMV を比較する RCT が欧州を中心に進行中であることを付記する (VICI-trial)<sup>5)</sup>。

### 【引用文献】

1. Desfrere L, Jarreau PH, Dommergues M, Brunhes A, Hubert P, Nihoul-Fekete C, et al. Impact of delayed repair and elective high-frequency oscillatory ventilation on survival of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: first application of these strategies in the more "severe" subgroup of antenatally diagnosed newborns. *Intensive Care Med.* 2000;26(7):934-41.
2. Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M, Ceccarelli PL, Baccarini E, Pigna A, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 2001;11(1):3-7.
3. Ng GY, Derry C, Marston L, Choudhury M, Holmes K, Calvert SA. Reduction in ventilator-induced lung injury improves outcome in congenital diaphragmatic hernia? *Pediatr Surg Int.* 2008;24(2):145-50.
4. Kuluz MA, Smith PB, Mears SP, Benjamin JR, Tracy ET, Williford WL, et al. Preliminary

observations of the use of high-frequency jet ventilation as rescue therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2010;45(4):698-702.

5. van den Hout L, Tibboel D, Vijfhuizen S, te Beest H, Hop W, Reiss I. The VICI-trial: high frequency oscillation versus conventional mechanical ventilation in newborns with congenital diaphragmatic hernia: an international multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2011;11:98.

## CQ3 NO

CQ3	肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？
推奨草案	肺高血圧のある新生児 CDH に対して iNO は考慮すべき治療法である。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	①(強い) : 「実施する」または「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) : 「実施する」または「実施しない」ことを提案する

CDH の特徴的な病態として遷延する肺高血圧がある (PPHN; persistent pulmonary hypertension of the newborn). 胎児期は高い肺血管抵抗のため肺動脈圧は体血圧と同等な肺高血圧の状態であるが, 出生と同時に様々な因子が相互作用し, 正常児では急速に肺血管抵抗と肺動脈圧が低下することで, 肺血流は増加し肺循環が成立する. しかし, CDH では, 肺の低形成に起因する肺動脈の数の減少と肺動脈壁の肥厚により, また換気不全に伴う低酸素血症や肺動脈攣縮により肺高血圧が遷延する. PPHN は重篤な病態であり, 予後に影響を及ぼす重大な因子である.

肺高血圧に対する治療として, 全身投与となる血管拡張薬では, 肺血管抵抗を低下させるが, 体血圧の低下を起こす可能性が高く, 肺血管のみに作用する血管拡張剤が望まれていた. 1980 年代後半に一酸化窒素 (NO; Nitric oxide) が血管内皮由来弛緩因子であることが証明され, 肺血管平滑筋に直接作用し弛緩させることがわかり, 選択的肺血管拡張剤として NO 吸入療法(iNO; inhaled NO)が臨床的に用いられるようになった. 新生児領域では, 1992 年に PPHN に対する最初の報告がなされて以来, いくつもの症例報告や症例研究の報告がされている.

肺高血圧のある新生児 CDH に対し iNO も行われているが, 死亡率や長期予後の改善についての科学的根拠は十分とはいえない. そのため, 新生児 CDH に対する iNO が有効性について検討した.

## 【文献検索とスクリーニング】

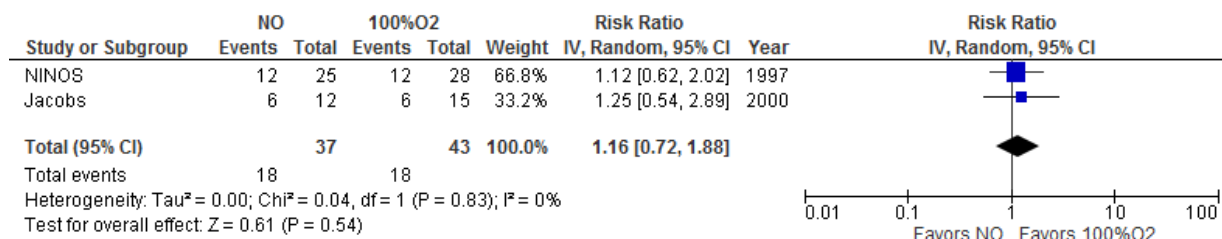
新生児 CDH に対する iNO の有効性に関して, のべ 660 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった (全般検索のべ 426 編 + 個別検索 234 編). その内 91 編が 2 次スクリーニングの対象となり, 最終的に基準を満たした文献は 13 編であった. その内訳は SR4 編, RCT3 編, 観察研究 6 編であった.

SR は 4 編存在したが<sup>1-4)</sup>, これらの SR で取り上げられていた CDH を対象とした文献は 1 編の同一の文献で, 今回検索された 3 編の RCT のうちの 1 編であった. そのため, 今回既存の SR はそのまま利用せず, 採用した RCT を評価し, 新たに SR を行った. RCT3 編中 2 編<sup>5-6)</sup>は対象が同一の研究であり, それぞれ短期と長期の予後に関する文献であった. 観察研究 6 編中 3 編は同一施設からの文献で<sup>8-10)</sup>, 対象が重複していたため, 量的統合には最新の文献のみ使用し, 観察研究は 4 編で検討を行った.

## 【介入研究の評価】

RCT の 2 研究 (The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group: NINOS<sup>5,6)</sup>, Jacobs ら<sup>7)</sup>では, 生後 14 日までの在胎 34 週以降に出生した CDH で, 人工換気を要し, 15 分以上の間隔をあげ測定した 2 回の OI で 25 以上であった症例を対象に NO 吸入療法(iNO)の有効性を検討している. 対照群には NO のかわりに 100%酸素を投与している. NO の投与方法は 20ppm で開始し, 効果がみられなければ 80ppm まで使用し, 使用期間は最大 14 日間までである. 2 研究ともに, iNO 群は対照群と比較し死亡率が高い傾向にあったが, 有意

差は認めなかった(NINOS: RR1.12, 95%信頼区間[0.62-2.02], Jacobs ら: RR1.25, 95%信頼区間[0.54-2.89]).



Jacobs らの研究で, 在宅呼吸管理は iNO 群で少ない傾向にあったが, 有意差は認めなかった(全症例: RR0.18, 95%信頼区間[0.01-3.11], 退院時生存症例のみ: RR0.20, 95%信頼区間[0.01-3.36]).

神経学的予後については, NINOS らの研究で, 発症率ではなく, 20±4ヶ月における The Bayley Scales of Infant Development II の発達検査指数で報告されていた. iNO 群(I)8 例, 対照群(C)14 例の評価で, 平均精神発達指数が I: 69.1±17, C: 73.6±18, 平均運動発達指数が I: 75.8±25.8, C: 77.2±14.4 で有意差を認めなかった.

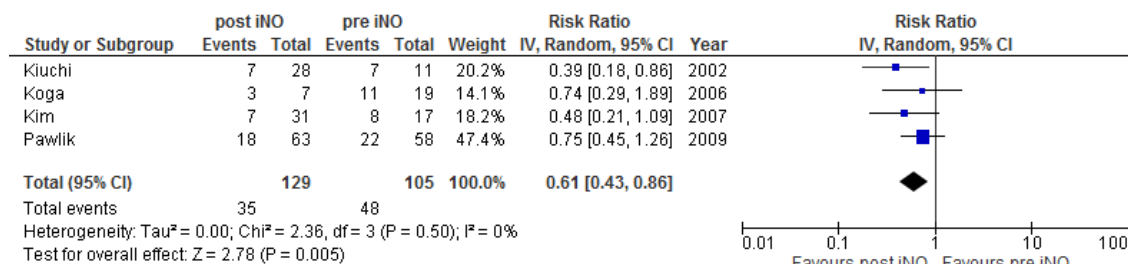
2 研究とも症例数が少なく(NINOS: iNO 群=25 例, 対照群=28 例, Jacobs ら: iNO 群=12 例, 対照群=15 例), 95%信頼区間の範囲が広く, 不精確性が非所に深刻である. 時代背景として, NINOS が 1996 年, Jacobs らが 2000 年までの症例の検討で, 現在より死亡率が高く(40-57%), 現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い.

### 【観察研究の評価】

観察研究は, 4 編の文献とも Historical control を用いた後向きコホート研究である. 対照群は研究施設において iNO が導入される前の時期の症例であり, 介入群は研究施設において iNO が導入された後の症例であり, 全研究対象期間の前・後期での比較であった. iNO 導入前後での比較であり, iNO を行っていない(iNO の対象とならない)症例も含んだ結果となっている.

観察研究では, 在宅呼吸管理, CP/MR/Ep について検討された文献はなく, 死亡の Outcome に関して評価・検討を行った.

木内らの研究<sup>10)</sup>では, iNO 群は対照群と比較し死亡率が有意に低かった(RR0.39, 95%信頼区間[0.18-0.86]). 他 3 編では, iNO 群で死亡率が低い傾向にあったが, 有意差は認めなかった(古賀ら<sup>11)</sup>: RR0.74, 95%信頼区間[0.29-1.89], Kim ら<sup>12)</sup>: RR0.48, 95%信頼区間[0.21-1.09], Pawlik ら<sup>13)</sup>: RR0.75, 95%信頼区間[0.45-1.26]). 4 編のメタアナリシスでは, iNO 群は対照群と比較し死亡率が有意に低かった(RR0.61, 95%信頼区間[0.43-0.86]).



しかし, iNO 導入前後で, iNO 以外の治療も変化しており, iNO 以外の管理方法・治療が結果に影響している

可能性がある。Kim らは、Cox 回帰分析を用いて検討しており、iNO 導入における調整ハザード比(Hazard ratio)は 0.135 (95%信頼区間[0.021-0.846],  $p=0.033$ )で、iNO 導入は有意に死亡率を低下させる要因であった。Kim ら以外の 3 編の文献では、多変量解析での調整は未施行であり、交絡因子については検討されていない。そのため、他要因の影響が不明であり、結果への iNO の関与の有無や程度は不明確である。

4 編の研究は、1980～2000 年前後の検討であり、死亡率が現在と比較して高い。特に 1980～1990 年代は死亡率がより高い時代であり、現在と診断・治療背景が異なる可能性がある。

また、症例数が少なく、Pawlik らの研究は iNO 導入群 63 例、対照群 58 例であったが、他 3 編はさらに少なく、iNO 導入群と対照群がそれぞれ木内らの研究では 28 例と 11 例、古賀らの研究では 7 例と 19 例、Kim らの研究では 31 例と 17 例で、iNO 導入群と対照群の症例数にも差がみられた。古賀らの研究と Pawlik らの研究は、iNO 導入群、対照群、介入方法に関して、iNO 導入の基準や症例の情報等の詳細な記載がなく、不明な点も多いため、4 編において対象が一定していない可能性がある。

RCT、観察研究に含まれる各文献とも、現在とは異なる治療背景である可能性や、非常に深刻なバイアスの存在、iNO 以外の因子の影響など、いずれかもしくはすべてに問題が存在した。そのため、肺高血圧のある新生児 CDH に対する iNO の予後を改善させる効果についての科学的根拠は総合的にみて不十分であると判断し、エビデンスレベルは D(とても弱い)とした。

### 【まとめ】

今回検討した文献において、アウトカムとして採用した在宅呼吸管理、CP/MR/Ep に関しては、症例数もかなり少ない 1 編の文献のみが評価対象となり、科学的根拠が非常に乏しく、これらのアウトカムにおける iNO の有効性については言及できないため、今回の推奨における予後としては死亡率のみに焦点をあてた。

肺高血圧を認める新生児 CDH の死亡率改善に関して、RCT のメタアナリシスにおいては iNO の有効性は認めなかったが、観察研究のメタアナリシスにおいては有効性が認められた。

RCT は研究デザインとしては科学的根拠が高いものの、検討した RCT の 2 文献は、現在より死亡率が高く、その要因は明らかではないが、医療の進歩した現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い。そのため、RCT という研究デザインであることのみで、科学的根拠が高いと判断し、結果をそのまま現在の新生児 CDH 治療に反映させることは適切ではない。

観察研究のメタアナリシスにおいて iNO の有効性を認めた結果には、CDH の診断・治療全体の管理の向上に関わり、iNO 以外の要因が影響している可能性も考えられるが、1 編ではあるが多変量解析の結果から iNO が予後改善の要因であることが示されている。管理の中で iNO 導入は大きく変化した部分であるため、主要な要因である可能性も示唆される。観察研究においては研究デザインとして科学的根拠が低い、現在により近い症例が含まれており、現在の診断・治療背景との相違はより小さい可能性が高い。

CDH を除く在胎 35 週以上の低酸素性呼吸不全の新生児を対象とした iNO の SR<sup>1)</sup>では、死亡率と ECMO 導入率を減じ iNO が有効であることが報告されており、現在、PPHN の標準的治療となってきた。また、iNO は血圧低下など全身への副作用も少なく、施行に際しても人工呼吸器の回路に NO 吸入システムを組み入れるだけで可能であり患者への負担がほとんどない。

これらのことより、肺高血圧のある新生児 CDH の予後を改善させるために iNO は考慮すべき治療法と判断し、「推奨の強さ」は、「強い」とした。

より科学的根拠が強い明確な推奨事項を定めるために、CDH に対する診断、治療等がさらに進歩した現時点で、長期予後の評価も含め、多数の症例での PPHN のある新生児 CDH に対する iNO に関する RCT を行うことが望まれる。

#### 【引用文献】

1. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD000399.
2. Oliveira CA, Troster EJ, Pereira CR. Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a meta-analysis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2000;55(4):145-54.
3. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide therapy for the newborn infant. *Semin Perinatol.* 2000;24(1):59-65.
4. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide in respiratory failure in the newborn infant. *Semin Perinatol.* 1997;21(5):426-40.
5. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 1997;99(6):838-45.
6. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *J Pediatr.* 2000;136(5):611-7.
7. Jacobs P, Finer NN, Robertson CM, Etches P, Hall EM, Saunders LD. A cost-effectiveness analysis of the application of nitric oxide versus oxygen gas for near-term newborns with respiratory failure: results from a Canadian randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2000;28(3):872-8.
8. 木内恵子, 福光一夫, 北村征治, 谷口晃啓, 宮本善一, 平尾 収, 他. 母子センターにおける先天性横隔膜ヘルニア出生前診断症例の治療方針と成績の変遷. *大阪府立母子保健総合医療センター雑誌.* 2002;17(1~2):95-100.
9. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, Ikegami R, Kamiyama M, et al. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2002;37(8):1188-90.
10. 木内恵子, 福光一夫, 北村征治, 中道園子, 谷口晃啓, 井村賢治. 先天性横隔膜ヘルニア出生前診断症例の治療方針と成績の変遷 待機手術の見直しと一酸化窒素吸入療法. *日本集中治療医学会雑誌.* 1999;6(1):21-7.
11. 古賀寛史, 増本夏子, 後藤貴子, 東保大海, 久我修二, 高橋瑞穂, 他. 当院 NICU における NO(一酸化窒素)吸入療法実施例の検討. *大分県立病院医学雑誌.* 2006;35:14-6.
12. Kim do H, Park JD, Kim HS, Shim SY, Kim EK, Kim BI, et al. Survival rate changes in neonates with congenital diaphragmatic hernia and its contributing factors. *J Korean Med Sci.* 2007;22(4):687-92.
13. Pawlik TD, Porta NF, Steinhorn RH, Ogata E, deRegnier RA. Medical and financial impact of a

neonatal extracorporeal membrane oxygenation referral center in the nitric oxide era.  
Pediatrics. 2009;123(1):e17-24.



## CQ4 サーフアクタント

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した結果、肺サーファクタントは有効か？
推奨草案	新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない。ただし、新生児呼吸窮迫症候群などの病態を考慮したうえで投与を検討することは必要である。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	1(強い) : 「実施する」または「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) : 「実施する」または「実施しない」ことを提案する

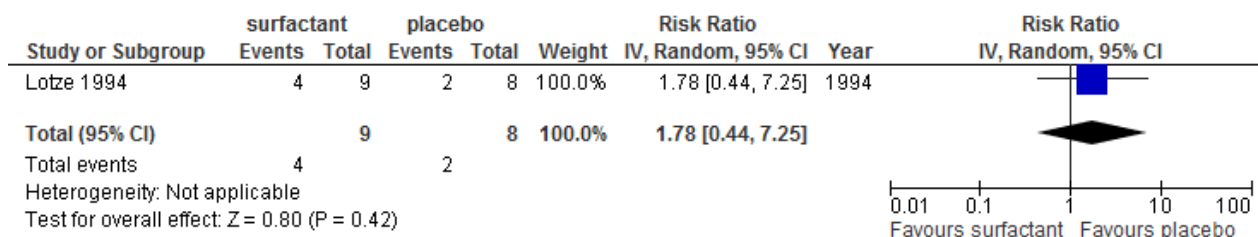
肺サーファクタントとは、肺胞の気液界面の表面張力を低下させて肺の虚脱を防止し、肺の安定した換気能力を維持する物質である。発生学的にはヒトの胎生 22～24 週頃から出現する II 型肺胞上皮細胞が在胎 34 週頃から肺サーファクタントを産生することで、血液空気関門が構成され、肺の虚脱を防ぐとされる。1959 年に Avery により呼吸窮迫症候群の原因が肺サーファクタントの欠乏であることが発見された後<sup>1)</sup>、本邦では 1987 年にウシ肺から抽出した肺サーファクタントが精製され、薬事承認を得た。実際に、新生児呼吸窮迫症候群に対する肺サーファクタント投与は予後を改善するという科学的根拠はすでに確立されたものである。そのため、未熟性が高いと考えられる新生児 CDH の肺においても、肺サーファクタント投与が予後の改善に有効かどうかという CQ について科学的根拠に基づく検討をおこなうこととした。

## 【文献検索とスクリーニング】

新生児 CDH の肺サーファクタント投与に関して、のべ 562 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった(全般検索のべ 426 編+個別検索 136 編)。その内 29 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は 7 編であった。7 編のうち、肺サーファクタント全般の SR に関するものが 3 編(うち、CDH に関する 1 編はプロトコルのみであり未完成<sup>2)</sup>、その他 2 編は RDS に対する laryngeal mask 付加肺サーファクタント療法<sup>3)</sup>もしくは肺サーファクタント付加早期抜管療法<sup>4)</sup>に関する SR であったため、新生児 CDH に対する肺サーファクタントの有用性に関する既存の SR はないものと判断した。その他の文献は介入研究が 1 編<sup>5)</sup>、観察研究が 3 編<sup>6-8)</sup>であった。最終的に二次スクリーニングで採用された 4 編の文献をもとに死亡、在宅呼吸管理、CP/MR/Ep に関する SR を行った。

## 【介入研究の評価】

Lotz らによる介入研究<sup>5)</sup>では、在胎 34 週以降に出生し、ECMO を施行した肺サーファクタント投与群と非投



与群の生命予後を比較検討した結果、有意差はないものの、むしろ肺サーファクタント投与群において死亡率が上昇した。(RR1.78:95%信頼区間 [0.44-7.25] p=0.42)しかしながら、症例数が少ないこと(介入群 n=9, 対照群 n=8)、二重盲検化や交絡因子の調整がないなどのバイアスリスクが深刻であった。エビデンスの質をあげる要因もないことから、科学的根拠が乏しいと判断し、エビデンスレベルを下げた(エビデンスレベル B)

又、サーファクタント投与群の初回投与例において、full dose(100mg/kg)を投与した際に投与 2,3,4 日目に吸気時気道抵抗が上昇したため、残り 8 例においては投与量を減量(75mg/kg)している。使用方法によってはサーファクタント製剤による気道閉塞が発生する危険性ははらんでいると考えられる。さらに CDH+ECMO 群と非 CDH+ECMO 群において、気管内洗浄液中の SP-A/TP 量に関する検討を行った結果、ECMO 施行直後では両群ともに SP-A/TP 量が低下していたが、非 CDH 群は CDH 群と比較すると、有意差はないものの、経時的に SP-A/TP 量が増加する傾向にあった。この結果、CDH における肺では肺サーファクタント産生能が低下している可能性はあると考えられるが、科学的根拠は乏しいと結論づけた。

#### 【観察研究の評価】

観察研究 3 編<sup>6-8)</sup>は、いずれも米国を中心に展開する CDH Study Group からの多施設共同研究であった。

Van Meurs Kらの報告<sup>6)</sup>によると、出生前診断された在胎 37 週以上の CDH に対してサーファクタントを投与した結果、投与群において有意に生命予後が悪化していた。(RR1.42, 95%信頼区間 [1.13-1.80])

Lally らの報告<sup>7)</sup>によれば、在胎 37 週以前に出生した CDH に対して肺サーファクタントを投与した結果、有意に生命予後が悪化していた。(RR1.58, 95%信頼区間 [1.25-1.99])

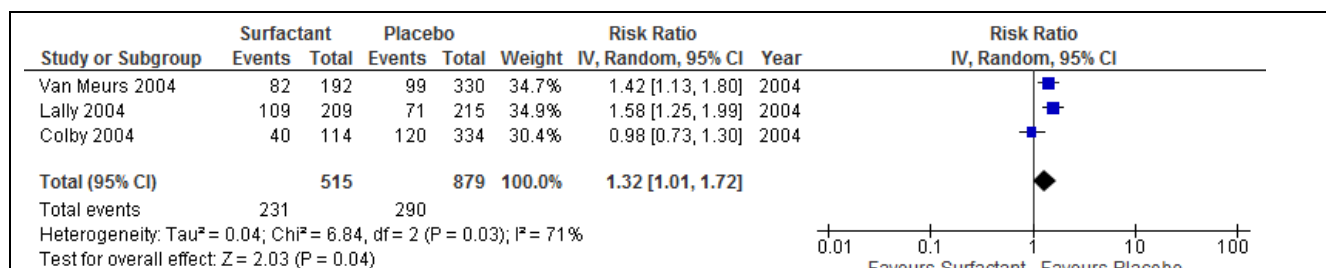
Colby らの報告<sup>8)</sup>では、在胎 35 週以上の術前で ECMO 下にある新生児 CDH に対する肺サーファクタントの有効性を検討した結果、生命予後の改善は認めなかった(RR0.98, 95%信頼区間 [0.73-1.30])。在胎 35 週～37 週、もしくは在胎 37 週以上の症例についても同様に肺サーファクタントの投与効果について検討したものの、投与の有効性は認められなかった。

観察研究 3 編すべてのサーファクタント投与群、非投与群をまとめた結果、肺サーファクタント投与群において有意に死亡率が上昇した(RR1.32, 95%信頼区間 [1.01-1.72] p=0.04)。

これらの観察研究にはほぼ共通した問題点としては、Lally らの報告以外の対象群では重症度分類がなされておらず、かつ多国間・多施設間において肺サーファクタントの種類、投与時期、投与量、投与回数においてバラつきがあることがあげられる。勿論、肺サーファクタント以外の治療法も標準化されていない。総体としての観察研究のバイアスリスク、非直接性は深刻であると判断した。非一貫性においても深刻であると判断し、エビデンスレベルを下げた。(エビデンスレベル D)

#### 【観察研究の MA】

在宅呼吸管理の Outcome に関しては、1 編の文献の検討から、肺サーファクタント投与群と非投与群のいずれもが、在宅呼吸管理率約 50%であり有意差はなかった(RR0.98, 95%信頼区間 [0.76-1.27] p=0.90)。本研究の対象は、35 週以後に出生した CDH で生後 7 日以内の手術前に ECMO 下であったため、比較的重症例に関する検討であると考えられた。多施設共同の後方視的研究であり、研究デザイン自体にバイアスが生まれ、治療方針も標準化されていないため、バイアスリスクは深刻であった。よって、在宅呼吸管理の有無に対する肺サーファクタントの有効性に関しては判断不能と考えられた。CP/MR/Ep の Outcome に関しては、文献がなかったため、評価対象外とした。



### 【まとめ】

本 CQ に関しては、系統的文献検索を行い、各々の文献を評価した上で推奨草案を作成した。介入研究の評価においては、症例数が少なく、深刻なバイアスが存在し、科学的根拠に乏しいものの、肺サーファクタントを投与することで予後が改善するという科学的根拠は示されなかった。観察研究の評価において採用された研究は、すべて多国間の多施設共同研究であり、こちらもサーファクタントの種類、投与時期、投与量、投与回数においてバラつきがあり、医学的根拠に乏しいものの、結果的には死亡率を上昇させる結果であった。今回の検討では、科学的根拠に乏しいものの、新生児 CDH における肺サーファクタント投与の有効性は一律には推奨されないと結論づけた。ただし、新生児呼吸窮迫症候群に対する肺サーファクタント投与の有効性は既に確立されており、CDH においても在胎週数や出生体重、出生後の呼吸状態に応じては治療法としての選択余地は残されるべきと考えられた。

### 【引用文献】

1. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child.* 1959;97(5, Part 1):517-23.
2. Moya FR, Lally KP, Moyer VA, Blakely ML. Surfactant for newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD004209.
3. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Laryngeal mask airway surfactant administration for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD008309.
4. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD003063.
5. Lotze A, Knight GR, Anderson KD, Hull WM, Whitsett JA, O'Donnell RM, et al. Surfactant (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency. *J Pediatr Surg.* 1994;29(3):407-12.
6. Van Meurs K; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr.* 2004;145(3):312-6.
7. Lally KP, Lally PA, Langham MR, Hirschl R, Moya FR, Tibboel D, et al. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004;39(6):829-33.
8. Colby CE, Lally KP, Hintz SR, Lally PA, Tibboel D, Moya FR, et al. Surfactant replacement therapy on ECMO does not improve outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004;39(11):1632-7.

## CQ5 ステロイド

CQ5	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？
推奨草案	新生児 CDH 全例に対して一律にステロイドの全身投与を行うことは奨められない。ただし、低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては適応を検討することが奨められる。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	1(強い) : 「実施する」または「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) : 「実施する」または「実施しない」ことを提案する

新生児医療においてステロイド剤の全身投与は比較的汎用されている治療のひとつである。しかし新生児 CDH において、予後に対する有効性は依然明らかではない。そのため、「新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？」という CQ を挙げ、現段階における知見を整理した。

## 【文献検索とスクリーニング】

新生児 CDH に対するステロイド投与の有効性に関して、のべ 486 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった(全般検索のべ 426 編+個別検索 60 編)。1 次スクリーニングの基準を満たした文献は 2 編であった。その内 1 編は総説であり<sup>1)</sup>、1 編は観察研究であった<sup>2)</sup>。前者はステロイドの出生前投与に関するものであり、本ガイドラインの範疇外の内容であった<sup>1)</sup>。後者の観察研究は CDH 症例の多くが相対的副腎不全を呈していることを示したものであった<sup>2)</sup>。ステロイド投与による全身状態改善の可能性を示唆しつつも、実際にステロイド投与の効果に関しては検討していなかった。よって二次スクリーニングの結果、残った文献は 0 件となった。これを受け、Best Available Evidence を探すために代理 Outcome や症例報告の採用を行う選択肢もあったが、Expert opinion 以上の Evidence は得られないと判断し、行わなかった。

以上より、新生児 CDH に対する全身性ステロイド投与のエビデンスは現段階では存在しないとの結論に至り、新生児 CDH に限定した形でのシステマティックレビューを行うことはできなかった。

## 【個別の病態に対するステロイド投与について】

一方、ステロイド投与は新生児医療において様々な目的のために行われており、その期待される効果・作用は以下の様に、多岐に及ぶことが知られている。

- 血圧上昇
- 肺線維化の予防・改善
- 浮腫の予防・改善
- 相対的副腎不全の治療
- 低形成肺の成熟

これらの内、低血圧・慢性肺疾患に対するステロイド使用に関しては、既に十分なエビデンスが存在するとされている<sup>3, 4)</sup>。これらの病態は新生児 CDH においても十分に想定されうるものである。特に相対的副腎不全は CDH において高率に認められることが示されている。そのため、こうした個別の病態に対するステロイド投与は容認されうるものと考えられた。

**【まとめ】**

以上より、出生後のステロイド投与に関して CDH に特化したエビデンスは存在しないため、一律に投与することは推奨できないと判断した。ただし低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては考慮すべき選択肢である。使用の際には、その副作用について十分配慮した上で用いられることが望ましい。

**【引用文献】**

1. Valls-i-Soler A, Alfonso LF, Arnaiz A, Alvarez FJ, Tovar JA. Pulmonary surfactant dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: experimental and clinical findings. *Biol Neonate*. 1996;69(5):318-26.
2. Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2010;156(3):495-7.e1.
3. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD003662.
4. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001144.

## CQ6 血管拡張剤

CQ6	重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張剤(NO 吸入療法は除く)は何か？
推奨草案	重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張剤として推奨できる薬剤はない。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	なし (明確な推奨はできないため)

CDH では、肺の低形成に起因する肺動脈の数の減少と肺動脈壁の肥厚により、また換気不全に伴う低酸素血症や肺動脈攣縮により肺高血圧を呈する。肺高血圧に対する治療として、一酸化窒素吸入療法 (iNO: inhaled nitric oxide) が行われるが、iNO の効果が不十分な症例や、人工呼吸器離脱後にも肺高血圧が遷延する症例が存在する。

このような重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し、肺血管抵抗を下げ、肺高血圧を改善させるため、様々な血管拡張剤が使用されている。現在、主に使用されている血管拡張剤として、プロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>:プロスタグランジン I<sub>2</sub>)製剤(エポプロステノール、ベラプロスト)、ニトログリセリン、PGE<sub>1</sub>(プロスタグランジン E<sub>1</sub>)製剤、PDEIII(ホスホジエステラーゼ 3 型)阻害剤(ミルリノン、オルプリノン)、PDEV(ホスホジエステラーゼ 5 型)阻害剤(シルデナフィル)、エンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン)などがある。

しかし、血管拡張剤の使用により、死亡率や長期予後の改善はみられるのか、またどの薬剤がより効果があるのか、より効果的な投与量や投与方法は何か、などは明らかではない。そのため、重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し NO 吸入療法以外で最適な肺血管拡張剤は何かを検討した。

## 【文献検索とスクリーニング】

重症新生児 CDH に対する肺血管拡張剤の有効性に関して、のべ 620 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった(全般検索のべ 426 編+個別検索 194 編)。その内 46 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 4 編が基準を満たし、全て観察研究であった。その内訳は、トラゾリンに関する観察研究が 1 編、トラゾリンとプロスタサイクリンに関する観察研究が 1 編、PGE<sub>1</sub>に関する観察研究が 2 編であった。

4 編の文献とも生後まもなくの急性期における肺血管拡張薬の使用についての研究であり、慢性期の肺血管拡張剤の使用についての研究は認めなかった。

今回の検討では、各薬剤の肺血管拡張作用以外の作用(例:PDEIII阻害剤の強心作用 等)については評価の対象としていないため、そのような作用の効果を期待した使用については言及できない。

## 【観察研究の評価】

4 編の文献とも Historical control を用いた後向きコホート研究であり、対照群と介入群が研究対象期間の前後期で比較されていた。在宅呼吸管理、CP/MR/Ep について検討された文献はなく、死亡のアウトカムに関して評価・検討を行った。

## &lt;観察研究①:トラゾリン&gt;

Bloss らの研究<sup>1)</sup>は、強い血管拡張作用を有する交感神経 α 遮断薬のトラゾリンに関する 1 施設の観察研究で

ある。CDH の中でも、生後 24 時間以内に手術を必要とした呼吸窮迫症状を呈する症例を対象とし検討している。トラゾリンの使用は死亡率を下げる傾向にあったが、有意差は認めなかった(RR0.68, 95%信頼区間 [0.45-1.04])。この研究は 1970-1980 年の症例の検討で、iNO がまだ導入されていない時代であり、現在と診断・治療背景が異なる可能性が高い。1990 年代に iNO 治療が導入されてからトラゾリンに関する報告は、我々が検索しえた範囲ではなく、低血圧や消化管出血、腎不全などの副作用の問題もあり、現在ではトラゾリンは CDH の肺高血圧に対する治療として使用されなくなっている。

#### <観察研究②:トラゾリンとプロスタサイクリンの比較>

Bos らの研究<sup>2)</sup>は、トラゾリンとプロスタサイクリンを比較検討した観察研究である。プロスタサイクリン(プロスタグランジン I<sub>2</sub>)は強力な肺および体血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。プロスタサイクリンは、トラゾリンと比較し有意に体血圧は低下させずに AaDO<sub>2</sub> を下げたが、死亡率には有意差がみられなかった(RR0.85, 95%信頼区間[0.58-1.25])。この研究は 1986~1991 年の症例の検討であり、iNO がまだ導入されていない時代である。また、死亡率が現在と比較してかなり高く、現在と診断や治療背景が異なる可能性が高い。

#### <観察研究③:PGE<sub>1</sub>>

PGE<sub>1</sub> に関する研究で、それぞれ 1 施設の観察研究である。PGE<sub>1</sub> は強い血管拡張作用と動脈管拡張作用を有する。重度の肺高血圧では動脈管あるいは卵円孔で右左短絡が生じているが、動脈管が閉鎖傾向にある場合には右心不全症状を軽減する可能性がある。Shiyanagi らの研究<sup>3)</sup>は、全例 NO 使用下での PGE<sub>1</sub> 投与についての比較検討である。iNO 吸入療法に併用した PGE<sub>1</sub> の使用で、死亡率が高い傾向にあったが、有意差は認めなかった(RR1.23, 95%信頼区間[0.55-2.74])。PGE<sub>1</sub> 投与の有無以外に、CDH 治療全体の protocol がかなり変化しており(ドーパミン・ドブタミン等の血管作動薬と 25%アルブミンによる容量負荷を PGE<sub>1</sub> 投与なし群全例で施行、手術施行時期の変更)、PGE<sub>1</sub> 以外の管理方法・治療が結果に影響している可能性がある。照井らの研究<sup>4)</sup>は、胎児麻酔、Dry side での管理と組み合わせた PGE<sub>1</sub> の使用であり、死亡率が高い傾向にあったが、有意差は認めなかった(RR2.00, 95%信頼区間[0.61-6.55])。胎児麻酔や水分管理の変化が結果に影響している可能性がある。

4 編の文献とも、多変量解析での調整は未施行であり、交絡因子については検討されていない。そのため、他要因の影響については不明であり、結果への薬剤の関与は不明確である。

また、症例数が少なく、Bloss らの研究はトラゾリン群 12 例と対照群 10 例、Bos らの研究はトラゾリン群 12 例とプロスタサイクリン群 9 例、Shiyanagi らの研究は PGE<sub>1</sub> 群 19 例と対照群 30 例、照井らの研究は PGE<sub>1</sub> 群 15 例と対照群 15 例であった。Shiyanagi らの研究では PGE<sub>1</sub> 群と対照群の症例数に差もみられた。

#### 【まとめ】

今回検討した文献では、死亡率の高さ等から新生児 CDH の治療背景が現在と異なる可能性も高く、また非常に深刻なバイアスが存在し、検討されている薬剤以外の因子の影響が否定できないため、重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し予後を改善させる効果についての科学的根拠としては不十分である。そのため、結果をそのまま現在の治療に反映させることは推奨できない。ゆえに、科学的根拠に乏しいことを踏まえて、肺血管拡張剤の使用の適応を検討することが望ましい。

一方、CDH 以外の肺高血圧のある新生児に対する肺血管拡張剤(iNO を除く)の SR, RCT は、ボセンタン

5)とシルデナフィル 6, 7)に関する文献がある。ボセンタンの RCT<sup>5)</sup>では有意差は認めなかったが、死亡率が低い傾向ではあった(RR0.32, 95%信頼区間[0.04-2.85])。シルデナフィルの SR<sup>6)</sup>におけるメタアナリシス(3 編の RCT)では有意に死亡率が低下していた(RR0.20, 95%信頼区間[0.07-0.57])。シルデナフィルを MgSO<sub>4</sub>との比較した RCT<sup>7)</sup>では有意差は認めなかったが、死亡率が低い傾向であった(RR0.55, 95%信頼区間[0.05-5.75])。しかし、これらは中南米とトルコで行われた研究で、iNO(1 施設は途中導入)と ECMO が利用できず、HFV も施行できない施設が含まれており、各群の症例数は少なく、非直接性や不精確性が高いため、科学的根拠としては不十分であると考えられた。さらに、この CQ で想定している重症肺高血圧の症例が含まれているか、含まれている場合はその割合がどれほどかに関しては不明であり、CDH 以外の重症肺高血圧のある新生児に対しても、現時点においては死亡率や長期予後を改善させる科学的根拠が十分な肺血管拡張薬(iNO を除く)はない。

血管拡張剤を静注や内服で全身投与した場合、体血圧を下げる可能性があるため、血圧低下に留意し、肺循環と体循環のバランスを考えて治療を行わなければならない。また、薬剤が動脈管を開存させる作用を有する場合(特に PGE<sub>1</sub> 製剤, PDEIII 阻害剤, ニトログリセリン)、動脈管開存が遷延し、症候化する可能性がある。使用する際には、臨床症状、バイタルサイン、超音波検査(心機能、動脈管の開存の有無と動脈管血流のシャント方向、三尖弁逆流等)などにより全身の評価を行い、薬剤の適応・選択を検討し、治療による効果を判定することが奨められる。

明確な推奨事項を定めるためには、今後、重症肺高血圧のある新生児 CDH に対する各種肺血管拡張剤に対する質の高い臨床研究が必要である。その際には iNO の使用の有無でも比較・検討する必要がある。また、慢性期の肺高血圧に対する内服薬を含めた肺血管拡張剤についても検討が望まれる。

#### 【引用文献】

1. Bloss RS, Turmen T, Beardmore HE, Aranda JV. Tolazoline therapy for persistent pulmonary hypertension after congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr*. 1980;97(6):984-8.
2. Bos AP, Tibboel D, Koot VC, Hazebroek FW, Molenaar JC. Persistent pulmonary hypertension in high-risk congenital diaphragmatic hernia patients: incidence and vasodilator therapy. *J Pediatr Surg*. 1993;28(11):1463-5.
3. Shiyangi S, Okazaki T, Shoji H, Shimizu T, Tanaka T, Takeda S, et al. Management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia: nitric oxide with prostaglandin-E1 versus nitric oxide alone. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(10):1101-4.
4. 照井慶太, 中田光政, 吉田英生. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略 当科における先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例に対する治療. *日本周産期・新生児医学会雑誌*. 2014;50(1):84-6.
5. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol*. 2012;32(8):608-13.
6. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD005494.
7. Uslu S, Kumtepe S, Bulbul A, Comert S, Bolat F, Nuhoglu A. A comparison of magnesium sulphate and sildenafil in the treatment of the newborns with persistent pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2011;57(4):245-50.





## CQ7 ECMO

CQ7	新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？
推奨草案	新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないが、可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められる。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	1 (強い) : 「実施する」または「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」または「実施しない」ことを提案する

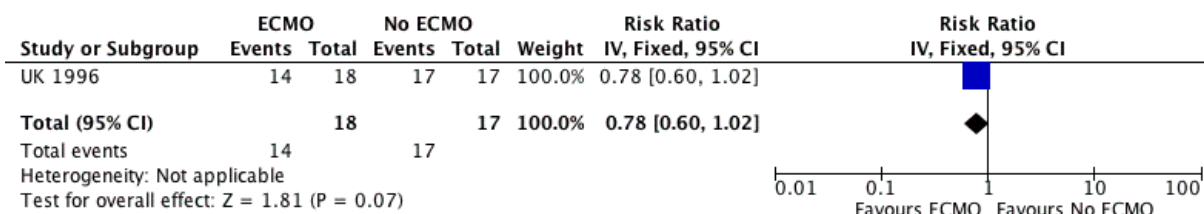
Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) は、膜型人工肺を用い、体外循環によって保存的治療に反応しない重症循環呼吸不全患者に対して行う呼吸循環補助である。1972 年に初めて成人での成功例が報告され、新生児では 1975 年に胎便吸引症候群という別の疾患に対し使用された。CDH に対しては 1977 年に最初の ECMO での救命例が報告されている。しかし新生児 CDH における ECMO の有効性は依然不明であり、系統的文献検索による検討を行なうこととした。

新生児 CDH に対する ECMO の有効性に関する文献は、Screening の結果、SR2 編、RCT1 編、観察研究 18 編が基準を満たした。2 編の SR 以降に対象となる文献は存在しなかったため、SR は最新の知見が網羅されていると判断した。しかし SR2 編<sup>1,2)</sup>の中には、本ガイドラインの CQ に適合しないものや比較対象のない研究を含んでいた。そのため、既存の SR をそのままの形で参照することはできないと判断し、SR をやり直すこととした。

いずれの文献においても在宅呼吸管理、CP/MR/Ep についての記載はなく、これらアウトカムに対する ECMO の有効性は不明である。

## 【介入研究】

RCT は 1996 年の文献 1 件のみであった<sup>3)</sup>。出生体重 > 2kg, 在胎週数 > 35 週, 日齢 < 28 日の条件を満たした上で、脳室内出血、不可逆性心肺疾患、心停止、壊死性腸炎、major congenital anomaly を除く症例を対象とし、ECMO 施行・非施行群に割り付けした RCT であった。退院時死亡、1 歳時死亡、全死亡、1 歳時死亡 + 重症機能障害、4 歳時死亡 + 重症機能障害を Outcome として検討したものであったが、ECMO 施行群の退院時死亡のみが有意に低く、(RR:0.73 [0.54, 0.98])、1 歳以降の Outcome に差はみられなかった (RR0.78, 95%信頼区間[0.60, 1.02])。



この研究の最大の問題点は、両群の死亡率が極めて高く (ECMO 施行群 78%, 非施行群 100%), 現在の医療レベルとは診療内容が大きく異なる可能性が高いことである。また、症例数が少なく (ECMO 群=18 例, 対照群=17 例), 精確性にも問題があると考えられた。

## 【観察研究】

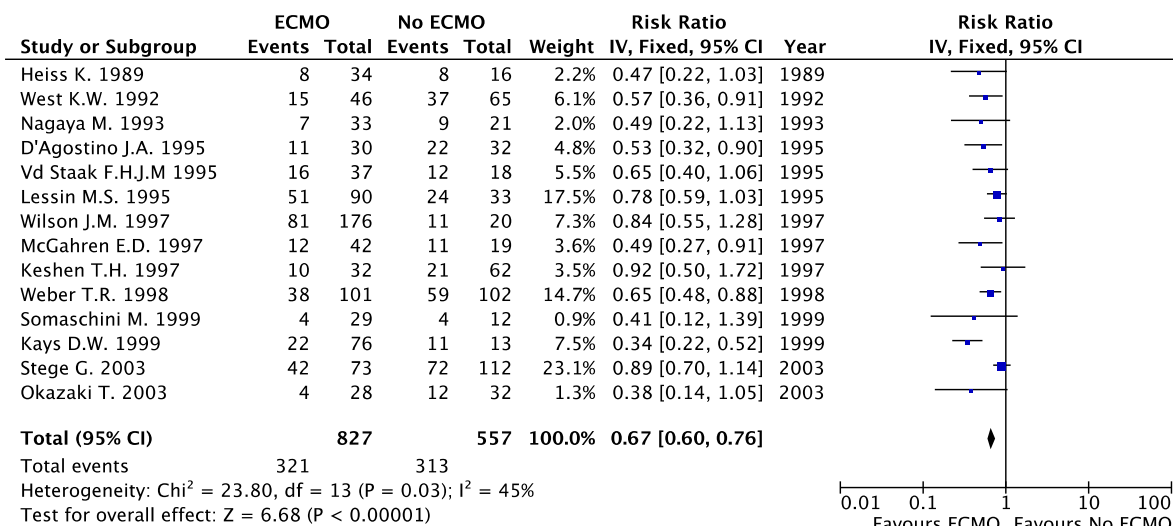
18 編の観察研究は研究デザインから以下の 2 群に分類した(重複あり)

- ① ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 (14 編)
- ② 対象を ECMO 適応となる重症例に限り, ECMO ありとなしの時代を比較 (6 編)

いずれの文献においても多変量解析での調整は未施行であり, 交絡因子については検討されていない。

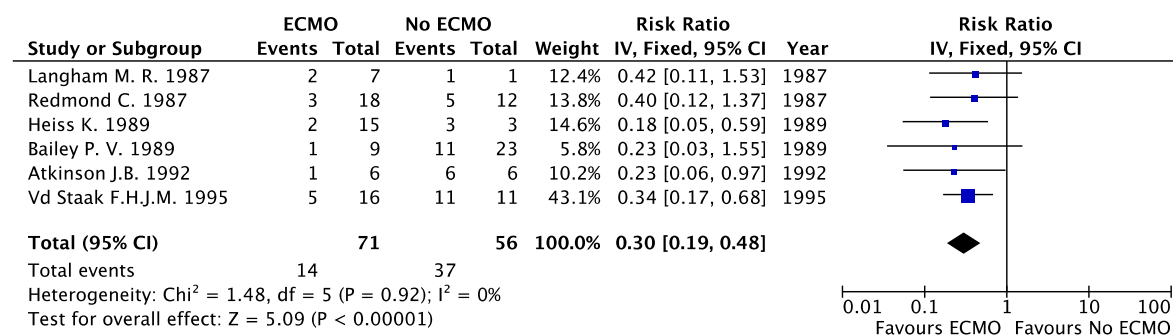
- ① ECMO がない時代と ECMO を使える時代との比較 (14 編)

ECMO 導入前後を比較した文献では, ECMO 群の死亡率が有意に低下していた(RR 0.67, 95%信頼区間 [0.60, 0.76]). しかし両群間の時代背景が異なるため, ECMO 単独での評価は出来ておらず, 重大なバイアスがあると判断した<sup>4,17)</sup>.



- ② ECMO 適応となる重症例に限った比較 (6 編)

ECMO 適応は  $OI > 40$ ,  $AaDO_2 > 610$  など各施設によって異なるが, )重症例に限った比較論文 6 編に関しても ECMO 群の死亡率が有意に低下していた(RR 0.30, 95%信頼区間[0.19, 0.48]). ①と同様の理由により非常に深刻なバイアスがあると判断した<sup>4,8,18-21)</sup>.



## 【まとめ】

症例数の少ない RCT で ECMO の使用により短期予後の改善が認められたが, 長期予後の改善は認めなかった. Historical control を用いた観察研究では生存率の改善が認められ, なかでも ECMO の適応になる重症

例に限った比較では顕著であった。しかしながら、両群間の時代背景が異なり、ECMO 以外の治療が改善されてきているため、重大なバイアスがあると判断した。

一方、最近の 20 年間で ECMO 以外の治療は進歩してきており、生存率も向上している。また、欧米では近年 CDH に対する ECMO 症例は徐々に減っており、Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry でも 2000 年代前半を peak に減少傾向である<sup>22)</sup>。こうしたことを背景に、現在の治療法における ECMO の有効性は不明瞭になっている。

また、ECMO は出血、脳血流障害のリスクがあり、聴力障害や神経学的合併症を引き起こすこともあるため、ECMO が予後改善に有効かどうかについては慎重な判断が求められる。

以上を踏まえ、新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないと結論付けた。ECMO の適応や除外基準に関しては今後の課題と考えられた。参考のため、表 1 に CDH EURO Consortium consensus における ECMO 適応基準を示す<sup>23)</sup>。

一方、急激な呼吸状態の悪化や気胸等、可逆的な呼吸障害に対しては ECMO の適応を検討すべきであると考えられた。推奨の強さに関しては、ECMO の有効性に関する明確な結論が出ていないため、「弱い」とした。

#### 【表 1】CDH EURO Consortium consensus における ECMO 適応基準<sup>23)</sup>

Pre-ductal saturations >85% もしくは post-ductal saturations >70%を保てない場合

最適な呼吸条件にも関わらず pH <7.15 の呼吸性アシドーシスに陥った場合

PIP >28 cm H<sub>2</sub>O もしくは MAP >17 cm H<sub>2</sub>O で SpO<sub>2</sub> >85%を保てない場合

Lactate ≥5 mmol/l かつ pH <7.15

Volume 負荷, 降圧剤に抵抗性の低血圧, 乏尿 (<0.5 ml/kg/h) が 12~24 時間続いた場合

Oxygenation index (mean airway pressure × FiO<sub>2</sub> × 100/PaO<sub>2</sub>) ≥40 が持続

#### 【引用文献】

1. Morini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. *Eur J Pediatr Surg.* 2006;16(6):385-91.
2. Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD001340.
3. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trail Group. *Lancet.* 1996;348(9020):75-82.
4. Heiss K, Manning P, Oldham KT, Coran AG, Polley TZ, Jr., Wesley JR, et al. Reversal of mortality for congenital diaphragmatic hernia with ECMO. *Ann Surg.* 1989;209(2):225-30.
5. West KW, Bengston K, Rescorla FJ, Engle WA, Grosfeld JL. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg.* 1992;216(4):454-62.
6. Nagaya M, Tsuda M, Hiraiwa K, Akatsuka H. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): applications and results in patients with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 1993; 8(4): 294-7

7. D'Agostino JA, Bernbaum JC, Gerdes M, Schwartz IP, Coburn CE, Hirschl RB, et al. Outcome for infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: the first year. *J Pediatr Surg.* 1995;30(1):10-5.
8. vd Staak FH, de Haan AF, Geven WB, Doesburg WH, Festen C. Improving survival for patients with high-risk congenital diaphragmatic hernia by using extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 1995;30(10):1463-7.
9. Lessin MS, Thompson IM, Deprez MF, Cullen ML, Whittlesey GC, Klein MD. Congenital diaphragmatic hernia with or without extracorporeal membrane oxygenation: are we making progress? *J Am Coll Surg.* 1995;181(1):65-71.
10. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg.* 1997;32(3):401-5.
11. McGahren ED, Mallik K, Rodgers BM. Neurological outcome is diminished in survivors of congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 1997;32(8):1216-20.
12. Keshen TH, Gursoy M, Shew SB, Smith EO, Miller RG, Wearden ME, et al. Does extracorporeal membrane oxygenation benefit neonates with congenital diaphragmatic hernia? Application of a predictive equation. *J Pediatr Surg.* 1997;32(6):818-22.
13. Weber TR, Kountzman B, Dillon PA, Silen ML. Improved survival in congenital diaphragmatic hernia with evolving therapeutic strategies. *Arch Surg.* 1998;133(5):498-503.
14. Somaschini M, Locatelli G, Salvoni L, Bellan C, Colombo A. Impact of new treatments for respiratory failure on outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr.* 1999;158(10):780-4.
15. Kays DW, Langham MR Jr, Ledbetter DJ, Talbert JL. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg.* 1999;230(3):340-51.
16. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2003;112(3):532-5.
17. Okazaki T, Kohno S, Hasegawa S, Urushihara N, Yoshida A, Kawano S, et al. Congenital diaphragmatic hernia: efficacy of ultrasound examination in its management. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(3):176-9.
18. Langham MR Jr, Krummel TM, Bartlett RH, Drucker DE, Tracy TF Jr, Toomasian JM, et al. Mortality with extracorporeal membrane oxygenation following repair of congenital diaphragmatic hernia in 93 infants. *J Pediatr Surg.* 1987;22(12):1150-4
19. Redmond C, Heaton J, Calix J, Graves E, Farr G, Falterman K, et al. A correlation of pulmonary hypoplasia, mean airway pressure, and survival in congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 1987;22(12):1143-9.
20. Bailey PV, Connors RH, Tracy TF Jr, Stephens C, Pennington DG, Weber TR. A critical analysis of extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia. *Surgery.* 1989 ;106(4):611-6.

21. Atkinson JB, Poon MW. ECMO and the management of congenital diaphragmatic hernia with large diaphragmatic defects requiring a prosthetic patch. *J Pediatr Surg.* 1992;27(6):754-6.
22. Frenckner B, Radell P. Respiratory failure and extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Pediatr Surg.* 2008; 17(1): 34-41.
23. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology.* 2010;98(4):354-64.

## CQ8 手術時期

CQ8	新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？
推奨草案	推奨文 新生児 CDH では、呼吸・循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難である。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	1(強い) :「実施する」または「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) :「実施する」または「実施しない」ことを提案する

新生児 CDH の手術時期に関する報告は、1940 年に Ladd と Gross が CDH の修復手術は、経過観察するだけでは状態は改善しないため、緊急手術が必要であると報告したことに始まる<sup>1)</sup>。当時、ほとんどの外科医が CDH は、腹部臓器の胸腔内陥入による肺の圧迫を解除して横隔膜を形成することが、肺の拡張につながるために緊急手術が必要であると認識していた。ところが、1987 年に Sakai らは、緊急手術を行うことで実際の肺のコンプライアンスが悪くなるという報告を発表し、緊急手術を避けて 1 日もしくは 2 日という僅かな時間でも、児の呼吸状態が生理的に安定するまで待機する方針を提唱した。しかし「stabilization」の定義を提唱した訳ではなかった<sup>2)</sup>。

その後、1990 年代になると ECMO や NO 吸入療法もしくは HFV などの集学的治療が可能となり、生命予後が徐々に改善してきた。人工呼吸に対する考え方は、従来の hyperventilation から、患児の肺を人工的治療によって損傷しないために、呼吸器設定を下げて、ある程度の高二酸化炭素血症を許容する permissive hypercapnea という概念が一般的となり、総じてその概念は「gentle ventilation (GV)」といわれるようになった。以降、待機手術の概念は、出生直後の緊急手術を避ける意味からより具体的に GV を行ったうえで呼吸器条件を下げる、もしくは全身状態が安定すること(すなわち「stabilization」)を前提に手術を行うこととなった。一方で、軽症例では生後 48 時間以内の手術群の方が、生後 48 時間以降の手術群と比較して、生命予後には有意差がないものの、人工呼吸日数、酸素投与日数、入院期間が有意に短くなるとの報告もあり<sup>3)</sup>、手術時期に関してはいまだ議論の余地があると考えられた。これらの経緯を踏まえた上で、「新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？」という臨床的疑問について科学的根拠に基づく系統的文献検索を行い、アウトカムに対する妥当性を検討することにした。

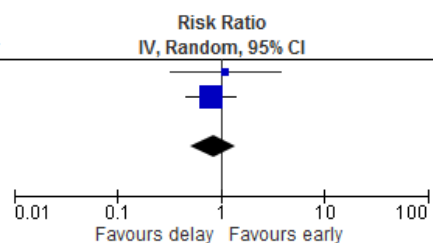
## 【文献検索とスクリーニング】

新生児 CDH の手術時期に関して、357 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった(全般検索 24+個別検索 333)。そのうち、69 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は介入研究が 2 編、SR が 2 編、観察研究が 17 編あった。介入研究 2 編は、SR 1 編にまとめられていた。その他の SR 1 編は、特に観察研究に対する批判的吟味が不十分であるため、最終的に不採用とした。CQ は、「最適な手術時期」を設定することであったが、比較対象のある文献が、生後 24 時間以内の手術を行った早期手術症例とそれ以降の待機手術症例を対象とした研究、もしくは生後 24 時間以上経過して全身状態が安定した後に手術を行った待機手術症例とそれ以前の全身状態が安定化する前に手術を行った早期手術症例を比較対象とした研究であったため、待機手術を介入群、早期手術を対照群としてアウトカムを比較することにした。

## 【介入研究の評価】

介入研究 2 編<sup>4,5)</sup> (SR 1 編<sup>6)</sup>は、待機手術群と早期手術群で比較した結果、いずれのアウトカムにおいても有意差を認めない結果であった (RR 0.84, 95%信頼区間[0.51-1.40] p=0.63)。死亡は、Nio らの報告<sup>4)</sup>では退院時の死亡であり、de la Hunt らの報告<sup>5)</sup>では生後 6 か月時の死亡であった。本研究の深刻な欠点は、症例数が少ないこと(介入群:待機手術群 n=46, 対照群:早期手術群 n=38)、盲検化の記載がない、多変量解析がされていないなどのバイアスリスクが深刻であることであった。また、ECMO 使用率が、Nio らの報告<sup>4)</sup>では 75%である一方で、de la Hunt らの報告<sup>5)</sup>では 4%であり、重症度が異なる、あるいは治療方針が異なることも問題であった。エビデンスの質を上げる要因もないことから、結果的にエビデンスレベルを下げる結果となった(エビデンスレベル B)。Cochrane Review による SR の提言をまとめると、以下のようになる。以前は生後 24 時間以内の緊急手術が必要であると考えられてきたが、最近では全身状態が安定化(stabilize)するまで手術を待機することが、肺の発達を扶助する可能性があると思われる。しかしながら、2 件の RCT のみであり、症例数も少ない(n<90)ので、待機手術が早期手術を凌駕するという根拠を支持する医学的根拠はないと述べている。本 SR 以降、現在までに、新生児 CDH の手術時期に関する新たな RCT は施行されていない。時代とともに変化を遂げてきた新生児 CDH の治療方針をもとに医学的根拠を検討しなければ、新生児 CDH における手術時期の妥当性を見出すことはできないと考え、RCT のみを重要視するのではなく、観察研究も重要視することとした。

Study or Subgroup	Delay		Early		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	Year	
Nio 1994	5	18	3	12	17.0%	1.11 [0.32, 3.80]	1994	
de la Hunt 1996	12	28	14	26	83.0%	0.80 [0.46, 1.39]	1996	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>46</b>		<b>38</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.84 [0.51, 1.40]</b>		
Total events	17		17					
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.23, df = 1 (P = 0.63); I <sup>2</sup> = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.66 (P = 0.51)								



## 【観察研究の評価】

観察研究 17 編<sup>7-23)</sup>は、アメリカ・カナダの単一施設からの報告が 6 編<sup>8-12,14)</sup>、イギリス・フランスからの報告が 2 編<sup>7,21)</sup>、プエルトリコ<sup>16)</sup>、アラブ首長国連邦<sup>19)</sup>、南アフリカ<sup>20)</sup>などの途上国からの報告が 3 編、本邦からの報告が 6 編<sup>13,15,17-18,22-23)</sup>あった。観察研究 17 編すべての文献をまとめた結果、待機手術群において、有意差はないものの死亡率が低下したとの結果であった。(RR 0.73, 95%信頼区間[0.54-1.00] p=0.05)これらの観察研究の結果には、時代背景、各施設の嗜好が反映されている可能性があると考えられた。

すなわち、アメリカからの 5 編の報告<sup>9-12,14)</sup>は、4 編が 1991~1992 年にかけて報告されたもの<sup>9-12)</sup>であった。これらの施設は、重症例に関しては ECMO を使用しており、他国からの報告と異なる。この時代は、ECMO で全身状態が安定化した後に手術を行う傾向があり、治療方針も hyperventilation を行う施設がほとんどであった。ECMO や過度の人工呼吸器設定による合併症(慢性肺疾患や頭蓋内出血など)が存在するものの、生命予後には有意差がない、もしくは待機手術の方が予後良好であるという結論に至っている。残る 1996 年の報告<sup>12)</sup>は、historical control で比較検討されており、早期手術群と待機手術群で生命予後を比較されている。待機手術群において、NO 吸入療法や HFO、肺サーファクタント投与が可能となっており、ECMO の施行率が減少し、生命予後が改善したと報告されている。

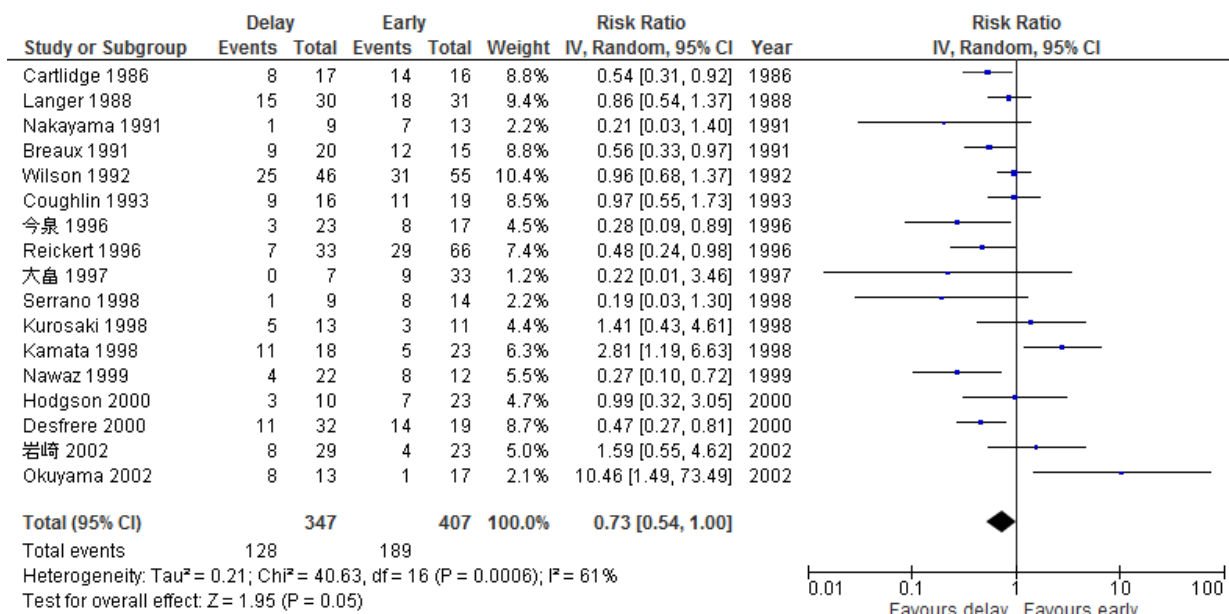
本 CQ において採用されたもっとも古い論文であるイギリスからの報告<sup>7)</sup>は、ECMO や NO 吸入療法、HFO が使用できない状況で、純粋に早期手術群と待機手術群を比較しており、待機手術群において生命予後が改善



したと報告している。フランス<sup>21)</sup>、カナダ<sup>8)</sup>、アメリカ<sup>9-12,14)</sup>からの報告、さらに本邦からの4編<sup>13,15,17-8)</sup>の報告は、早期手術を前期群、待機手術を後期群とする historical control を用いた報告であった。新生児医療全般の進歩に加えて、HFO や NO 吸入療法などの集学的治療が可能となった結果、生命予後が改善したために、後期群である待機手術の有用性を示唆する報告である。

一方、本邦からは、早期手術の有用性を示す2編が報告されている。うち1編<sup>22)</sup>は、待機手術を前期群、早期手術を後期群とする historical control により、後期群では NO 吸入療法が導入され、結果的に生命予後が改善したと報告している。その他の1編<sup>23)</sup>も、多施設共同研究で早期手術群の有用性を示唆する論文ではあるが、重症度に関する記載が不十分であり、疾患重症度の解析がなされていないことから、バイアスリスクが存在し、一律に早期手術群の有用性を示すことはできないと考えられる。しかしながら、重症例では長期に全身状態の安定化を図っても、安定化せずに手術時期を逸するという議論には納得できるものがあり、疾患重症度を加味しなければ最適な手術時期を判断することはできないという最近の報告もある<sup>24)</sup>。他の途上国からの報告<sup>16,19-20)</sup>は、待機手術の基準が異なるものや生命予後が一様に悪いものがあり、参考程度のデータに留めるべきと考えられた。

観察研究に共通した問題点は、比較対象をおこなう際に疾患重症度に関する検討がなされておらず、多変量解析も行われていないこと、待機手術の時期の設定においてバラつきがあることである。もちろん、手術時期以外の治療法も標準化されていないため、バイアスリスク、非直接性、非一貫性においても深刻であると判断し、エビデンスレベルを下げた。(エビデンスレベル D)



在宅呼吸管理に関しては、観察研究が2編<sup>11,14)</sup>のみであり、待機手術群と早期手術群を比較した結果、有意差は認めなかった。(RR 0.51, 95%信頼区間[0.10-2.75] p=0.44)現時点では、待機手術が呼吸管理に影響を及ぼすという医学的根拠は得られなかった。CP/MR/Epに関する研究はなかった。

【まとめ】

新生児 CDH の手術時期について系統的文献検索を行った結果、集学的治療法の変遷に伴い、多くの文献において手術時期は全身状態が安定化した後に手術を行うことを奨める考え方が一般的であった。ただし、早産児や、肺低形成が重症である児、重症心奇形を合併する児など、病態が複雑化した場合の最適な手術時期の設定は困難なことがある。全身状態が安定化しない状態で待機を継続すると、適切な手術時期を逸する可能性もあるため、どこかの時点で手術時期を決断する必要があるのかもしれない。

したがって、複雑な病態を呈する CDH 症例に関しては、各施設において個別の病態に応じて、最適な手術時期を判断する必要があると考え、本推奨文草案は、「新生児 CDH では、呼吸循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難である。」とした。

#### 【引用文献】

1. Ladd WE, Gross RE. Surgical anastomoses between the biliary and intestinal tracts of children. *Ann Surg.* 1940; 112(1): 51–63.
2. Sakai H, Tamura M, Hosokawa Y, Bryan AC, Barker GA, Bohn DJ. Effect of surgical repair on respiratory mechanics in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 1987; 111(3): 432-8.
3. 奥山宏臣. 先天性横隔膜ヘルニアにおける適切な手術時期に関する検討. 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「新生児横隔膜ヘルニアの重症度別治療指針の作成に関する研究」臼井規朗編. 総括・分担研究報告書. 2012, pp94-9.
4. Nio M, Haase G, Kennaugh J, Bui K, Atkinson JB. A prospective randomized trial of delayed versus immediate repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1994;29(5):618-21.
5. de la Hunt MN, Madden N, Scott JE, Matthews JN, Beck J, Sadler C, et al. Is delayed surgery really better for congenital diaphragmatic hernia?: a prospective randomized clinical trial. *J Pediatr Surg.* 1996;31(11):1554-6.
6. Moyer V, Moya F, Tibboel R, Losty P, Nagaya M, Lally KP. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD001695.
7. Cartlidge PH, Mann NP, Kapila L. Preoperative stabilisation in congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child.* 1986;61(12):1226-8.
8. Langer JC, Filler RM, Bohn DJ, Shandling B, Ein SH, Wesson DE, et al. Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia: is emergency operation necessary? *J Pediatr Surg.* 1988;23(8):731-4.
9. Nakayama DK, Motoyama EK, Tagge EM. Effect of preoperative stabilization on respiratory system compliance and outcome in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 1991;118(5):793-9.
10. Breaux CW Jr, Rouse TM, Cain WS, Georgeson KE. Improvement in survival of patients with congenital diaphragmatic hernia utilizing a strategy of delayed repair after medical and/or extracorporeal membrane oxygenation stabilization. *J Pediatr Surg.* 1991;26(3):333-8.
11. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, O'Rourke PP, Vacanti JP. Delayed repair and preoperative

- ECMO does not improve survival in high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1992;27(3):368-75.
12. Coughlin JP, Drucker DE, Cullen ML, Klein MD. Delayed repair of congenital diaphragmatic hernia. *Am Surg.* 1993;59(2):90-3.
  13. 今泉了彦, 平田彰業, 松本正智, 谷口富美子. 新生児横隔膜ヘルニアに対する手術のタイミング. 埼玉県医学会雑誌. 1996;30(6):1413-7.
  14. Reickert CA, Hirschl RB, Schumacher R, Geiger JD, Cox C, Teitelbaum DH, et al. Effect of very delayed repair of congenital diaphragmatic hernia on survival and extracorporeal life support use. *Surgery.* 1996;120(4):766-73.
  15. 大島雅之, 連利博, 毛利成昭, 西島栄治, 東本恭幸, 山里将仁, 他. 新生児横隔膜ヘルニアの待機手術の意義と手術時期. 日本小児外科学会雑誌. 1997;33(6):983-9.
  16. Serrano P, Reyes G, Lugo-Vicente H. Congenital diaphragmatic hernia: mortality determinants in a Hispanic population. *P R Health Sci J.* 1998;17(4):317-21.
  17. Kurosaki N, Ohbatake M, Ashizuka S, Hisamatsu T, Ayabe H, Fukuda M, et al. Delayed surgery for congenital diaphragmatic hernia. *Acta Med Nagasaki.* 1998;43(1-2):55-7.
  18. Kamata S, Usui N, Ishikawa S, Okuyama H, Kitayama Y, Sawai T, et al. Prolonged preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation does not improve the outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 1998;13(8):542-6.
  19. Nawaz A, Shawis R, Matta H, Jacobsz A, Al-Salem A. Congenital diaphragmatic hernia: The impact of preoperative stabilization on outcome. *Ann Saudi Med.* 1999;19(6):541-3.
  20. Desfrere L, Jarreau PH, Dommergues M, Brunhes A, Hubert P, Nihoul-Fekete C, et al. Impact of delayed repair and elective high-frequency oscillatory ventilation on survival of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: first application of these strategies in the more "severe" subgroup of antenatally diagnosed newborns. *Intensive Care Med.* 2000;26(7):934-41.
  21. Hodgson RE, Bösenberg AT, Hadley LG. Congenital diaphragmatic hernia repair--impact of delayed surgery and epidural analgesia. *S Afr J Surg.* 2000;38(2):31-5.
  22. 岩崎 稔, 大浜用克, 西寿 治, 山本 弘, 新開真人, 荒井宏雅, 他. 先天性横隔膜ヘルニアにおける術前安定化の意義と手術時期の評価. 日本小児外科学会雑誌. 2002;38(4):682-7.
  23. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, Ikegami R, Kamiyama M, et al. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2002;37(8):1188-90.
  24. Hollinger LE, Lally PA, Tsao K, Wray CJ, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. A risk-stratified analysis of delayed congenital diaphragmatic hernia repair: does timing of operation matter? *Surgery.* 2014;156(2):475-82.

## CQ9 内視鏡外科

CQ9	新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？
推奨草案	新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない。施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	1(強い) : 「実施する」または「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) : 「実施する」または「実施しない」ことを提案する

近年の内視鏡外科手術の進歩はめざましく、その適応は新生児領域にも拡大されつつある。CDH に関しては、乳児期以降に発症する軽症例に用いる場合、既にその有用性が認識されてきている。しかし新生児例においては、体格が小さいことに加えて呼吸循環動態が安定しないことが多く、内視鏡外科手術の是非に関しては依然不明な点が多い。そのため、「新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？」という CQ を挙げ、現段階における知見を整理した。

## 【文献検索とスクリーニング】

新生児 CDH に対する内視鏡外科手術の有効性に関して、のべ 583 編の文献が 1 次スクリーニングの対象となった(全般検索のべ 426 編+個別検索 157 編)。その内 35 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献は 13 編であった。その内訳は SR4 編<sup>1-4)</sup>、RCT1 編<sup>5)</sup>、観察研究 8 編<sup>6-13)</sup>であった。

SR は 4 編存在したが<sup>1-4)</sup>、以下の理由により新しく SR をやり直すこととした。

- ・ 新生児 CDH に特化した SR がない
- ・ 最新の SR でも最新の文献 2 編を網羅していない
- ・ 最新の SR にデータ入力ミスあり

## 【内視鏡外科手術の内訳】

SR 以外の 9 編中 8 編が胸腔鏡手術の検討であり、残りの 1 編においても 83% の症例は胸腔鏡手術であった<sup>11)</sup>。そのため、論点がより明確になると考え、「内視鏡外科手術」ではなく「胸腔鏡手術」の有効性について検討することとした。

## 【Outcome の追加について】

検討する Outcome に関して、本 CQ の特性を考慮し以下の変更を行った。つまり、各文献の胸腔鏡手術症例はなんらかの適応基準によって選択されているため、軽症例が多くなっていた。そのため、死亡率や長期予後よりも術後合併症の Outcome でその是非を判断すべきと思われた。横隔膜形成術の最も重要な Outcome はヘルニアの再発であると考え、本 CQ に限って共通の Outcome の他に「再発」についても SR を行った。また、胸腔鏡手術が完遂できない場合、開腹手術への移行が必要となり、結果的に開腹手術だけを施行したときよりも侵襲が増えてしまうことを考慮し、完遂率に関しても考慮することとした。各文献における胸腔鏡手術の適応基準・完遂率・再発率については表 1 に示す(再発率は胸腔鏡手術を完遂できていない症例も分母に含んで算出されている)。

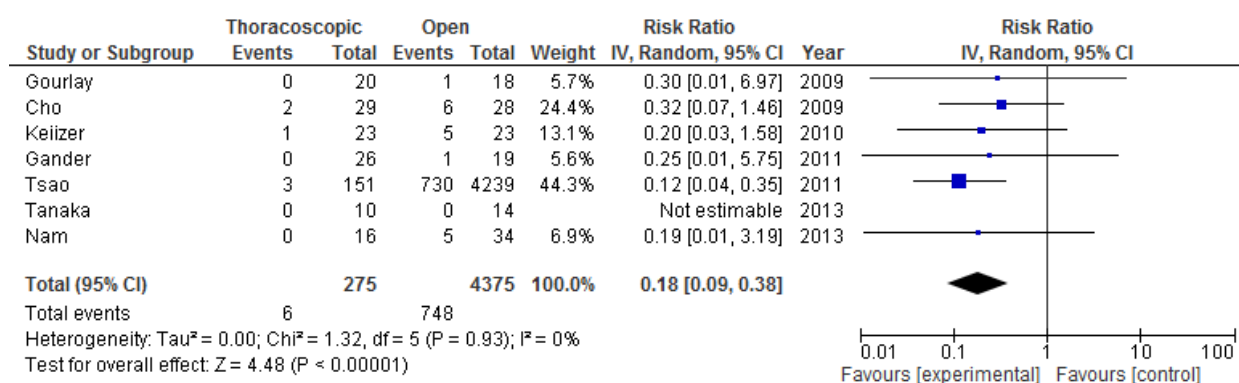
### 【RCT の評価】

まず、1 編の RCT についてであるが<sup>5)</sup>、術中の血液ガス値を Primary outcome にした研究であった。胸腔鏡群における術中の PaCO<sub>2</sub> が開腹群に比して有意に高く(83 vs 61mmHg,  $p=0.036$ )、pH も有意に低いことが示されていた(7.13 vs 7.24,  $p=0.025$ )。術中呼吸管理にリスクが存在するため、新生児 CDH に対する胸腔鏡手術に警鐘を鳴らす内容となっていた。一方、Follow 期間が短いため、有害事象(死亡・再発)の発生が 0 であったが、本ガイドラインの Outcome に関しては評価不能であった。以上より、Study design として RCT は存在したが、死亡や再発に関しては参考になるものではなかった。

### 【観察研究の評価】

8 編の観察研究が二次 Screening に残り<sup>6-13)</sup>、死亡・再発の Outcome に関して SR を行った。在宅呼吸管理・CP/MR/Ep を Outcome に設定した研究は存在しなかった。

まず死亡の Outcome に関しては、胸腔鏡群において有意に死亡率が低い結果となった(RR 0.18, 95%信頼区間[0.09-0.38]  $p<0.0001$ )。

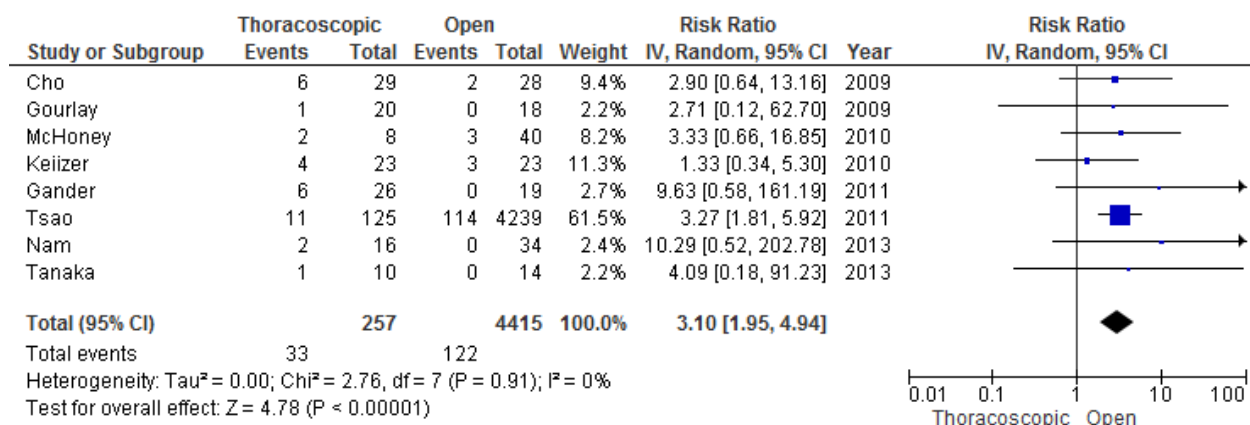


しかし 8 編中 7 編の観察研究において<sup>7-13)</sup>、術者もしくは施設基準などにより、胸腔鏡手術が安全に施行できる症例が胸腔鏡手術群として意図的に選択されていた。これにより、介入群は対照群に比して軽症になっている可能性が高く、対象選択に関する重大な Bias が存在すると判断した。その内 1 編の文献においては<sup>7)</sup>、心奇形・術前 ECMO・手術時の換気圧・手術時の Oxygenation index によって対照症例の Matching が行われていた。しかしこの基準では心奇形・術前 ECMO が無い場合、手術に至るまでの経過の差異が反映されないため、症例の重症度を合致させる Matching としては不十分であると考えられた。

8 編中 1 編の観察研究においては<sup>8)</sup>、胸腔鏡の適応を何らかの基準で決めているわけではなく、介入の有無は年代で分けていた(開腹手術 2001~2004 年 vs 胸腔鏡手術 2004~2007 年)。しかし 2004 年を境に大幅に治療方針を変更しており、ケアの差に関する重大な Bias が存在すると考えられた。実際、後期群の ECMO 施行率が有意に低く(6.9% vs 28.6%,  $p=0.04$ )、死亡率も低かった(6.9% vs 21.4%,  $p=0.14$ )。

以上より、胸腔鏡群における死亡率低下に関しては、非常に Bias が多いため額面通りに受け取るわけにはいかず、判定不能と結論した。

次に、再発の Outcome に関してであるが、胸腔鏡群において有意に再発率が高い結果となった(RR 3.10, 95%信頼区間[1.95-4.94]  $p<0.00001$ )。



死亡の Outcome と同様、胸腔鏡群は対照群に比して軽症になっている場合が多く、重症度選択における重大な Bias が存在すると判断した。しかし死亡の Outcome とは異なり、軽症群が多いと思われる胸腔鏡群において再発率が高くなっているため、その影響は深刻に受け取るべきと考えられた(効果減少交絡)。更に Relative risk も 3.10 ( $p < 0.00001$ )であり、比較的大きな影響があると思われた。

内視鏡外科手術の成績を検討する際、完遂率は重要な指標のひとつである。今回検討した文献において、施設ごとの完遂率の中央値は 74.9% (60.0~96.6%)、Overall の完遂率は 89.3%であった(表 1)。完遂不能の原因として、技術的な問題に加えて、術中の呼吸循環動態落ち着かないことによるものが挙げられていた。新生児 CDH の内視鏡外科手術においては、適応症例の選択が極めて重要と考えられた。

最後に、完遂率と再発率の関連について示す。内視鏡外科手術の合併症について検討する際、内視鏡的に完遂されたか否かを加味して考える必要がある。完遂できなかった場合は開腹手術に移行するため、対照群と同等の手術がされたことになる。よって、完遂率が低い場合は非完遂症例を除外して検討すべきである。しかし、完遂に関する記載が明瞭な 7 編の観察研究の内、完遂症例のみの再発率が示されているのは、完遂率が 61.5% だった 1 編のみであり<sup>9)</sup>、それ以外の 6 編においては非完遂症例を含めた再発率が提示されていた。この 6 編中には完遂率が 60% 台の文献が 2 編<sup>10, 13)</sup>、70% 台が 1 編含まれていた<sup>9)</sup>。このことから、前述の再発率は開腹手術への移行症例を含んだデータであり、非完遂例を除外した場合、更に再発率が増加する可能性があると考えられた。

以上より、胸腔鏡手術群は開腹手術群と比較して、再発率が高いと判断せざるを得なかった。

### 【まとめ】

新生児 CDH に対する内視鏡外科手術の死亡率や長期予後に対する影響は不明であった。一方、再発率は明らかに高くなっており、技術の向上に加えて適応症例の選別化が必要と思われた。内視鏡外科手術は一般的に低侵襲とされているが、呼吸循環動態が落ち着かない新生児に対する胸腔鏡手術は、手術室への移動・側臥位・術中の肺圧迫・CO<sub>2</sub> による送気などが致命的な侵襲になることを留意する必要がある。各文献における胸腔鏡手術の適応基準は様々であり(表 1)、コンセンサスに関しては今後の課題と考えられた。

以上より、新生児 CDH に対する内視鏡外科手術は、良好な創部の整容性を考慮しても、全例に対して一律に施行すべきではないと考えられた。施行する際には、各施設・外科医の技術的な側面を考慮すると共に、患児の呼吸循環動態を見極め、適応症例を十分に選別することが必要であると思われた。

表 1 各文献における胸腔鏡手術の適応基準・完遂率・再発率

	胸腔鏡手術の適応基準	症例数	完遂率	再発率
Bishay 2013 <sup>5)</sup>	HFO・iNO・ECMO なし FiO <sub>2</sub> <40%, 昇圧剤なし 体重>1.6kg, 心奇形なし	5	100%	-
Cho 2009 <sup>6)</sup>	側臥位で 2 時間バイタル変動なし 昇圧剤なし, FiO <sub>2</sub> <50%, Pre-ductal SaO <sub>2</sub> >90% 平均気道内圧<13 mmHg)	29	96.6%	20.7%
Gourlay 2009 <sup>7)</sup>	心奇形なし, 術前 ECMO なし 最大吸気圧<26cmH <sub>2</sub> O Oxygenation Index<5	20	95.0%	5.0%
McHoney 2010 <sup>8)</sup>	生後, 呼吸障害なし	8	61.5%	25.0%
Keijzer 2010 <sup>9)</sup>	外科医の判断	23	73.9%	17.4%
Gander 2011 <sup>10)</sup>	記載なし	26	65.4%	23.1%
Tsao 2011 <sup>11)</sup>	登録データのため記載なし	125	記載なし	7.9%
Nam 2013 <sup>12)</sup>	HFO・iNO・ECMO なし 肋骨奇形なし	16	87.5%	12.5%
Tanaka 2013 <sup>13)</sup>	iNO なし 側臥位で 10 分間バイタル変動なし 手術室までの用手換気可能	10	60.0%	10.0%

## 【引用文献】

1. Lansdale N, Alam S, Losty PD, Jesudason EC. Neonatal endosurgical congenital diaphragmatic hernia repair: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2010;252(1):20-6.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates. NICE interventional procedures guidance [IPG379] 2011. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg379/evidence>.
3. Vijfhuize S, Deden AC, Costerus SA, Sloots CE, Wijnen RM. Minimal access surgery for repair of congenital diaphragmatic hernia: is it advantageous?--An open review. Eur J Pediatr Surg. 2012;22(5):364-73.
4. Dingemann C, Ure B, Dingemann J. Thoracoscopic procedures in pediatric surgery: what is the

- evidence? *Eur J Pediatr Surg.* 2014;24(1):14-9.
5. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, Thyoka M, Garriboli M, Brierley J, et al. Hypercapnia and acidosis during open and thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: results of a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2013;258(6):895-900.
  6. Cho SD, Krishnaswami S, McKee JC, Zallen G, Silen ML, Bliss DW. Analysis of 29 consecutive thoracoscopic repairs of congenital diaphragmatic hernia in neonates compared to historical controls. *J Pediatr Surg.* 2009;44(1):80-6.
  7. Gourlay DM, Cassidy LD, Sato TT, Lal DR, Arca MJ. Beyond feasibility: a comparison of newborns undergoing thoracoscopic and open repair of congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg.* 2009;44(9):1702-7.
  8. McHoney M, Giacomello L, Nah SA, De Coppi P, Kiely EM, Curry JI, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: intraoperative ventilation and recurrence. *J Pediatr Surg.* 2010;45(2):355-9.
  9. Keijzer R, van de Ven C, Vlot J, Sloots C, Madern G, Tibboel D, et al. Thoracoscopic repair in congenital diaphragmatic hernia: patching is safe and reduces the recurrence rate. *J Pediatr Surg.* 2010;45(5):953-7.
  10. Gander JW, Fisher JC, Gross ER, Reichstein AR, Cowles RA, Aspelund G, et al. Early recurrence of congenital diaphragmatic hernia is higher after thoracoscopic than open repair: a single institutional study. *J Pediatr Surg.* 2011;46(7):1303-8.
  11. Tsao K, Lally PA, Lally KP, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011;46(6):1158-64.
  12. Nam SH, Cho MJ, Kim DY, Kim SC. Shifting from laparotomy to thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates: early experience. *World J Surg.* 2013;37(11):2711-6.
  13. Tanaka T, Okazaki T, Fukatsu Y, Okawada M, Koga H, Miyano G, et al. Surgical intervention for congenital diaphragmatic hernia: open versus thoracoscopic surgery. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(11):1183-6.



## CQ10 長期合併症

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？
推奨草案	新生児 CDH の長期的な合併症ならびに併存疾患にはヘルニア再発, 呼吸器合併症, 神経学的合併症, 身体発育不全, 難聴, 胃食道逆流症, 腸閉塞, 漏斗胸, 側弯, 胸郭変形などがあり, 長期的なフォローアップが奨められる。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	①(強い) : 「実施する」または「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) : 「実施する」または「実施しない」ことを提案する

新生児先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia: CDH) の長期的合併症について CQ 内容から Outcome を設定することは出来ず, 既存の Review を参照することとなった。

新生児 CDH の長期的な合併症ならびに併存疾患としては以下のようなものがあり, QOL が損なわれる可能性がある。

【呼吸機能障害】肺高血圧の持続や慢性肺疾患に移行する可能性がある。一旦正常化した呼吸機能でも成人期に閉塞性障害, 拘束性障害を再度引き起こす可能性も示唆されている<sup>1, 2)</sup>。

【消化管機能障害】胃食道逆流症を認めることがある, 欠損孔の大きさやパッチの有無が risk factor となる<sup>3-5)</sup>。また, 腸閉塞を起こす可能性がある。

【身体発育障害】呼吸機能障害, 胃食道逆流症, 哺乳障害など多因子による発育障害が見られることがある<sup>6, 7)</sup>。

【神経障害】精神発達遅延と行動障害を認めることがある<sup>8, 9)</sup>。

【聴力障害】感音難聴のリスクが報告されている。

【筋骨格異常】胸郭変形, 漏斗胸, 脊柱側弯症が報告されている<sup>10, 11)</sup>。

本邦では 2013 年に新生児 CDH 長期生存例に対する大規模なフォローアップ調査が行なわれた (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業)<sup>12)</sup>。この調査では, 本邦 9 施設の新生児 CDH 228 例の内, 長期生存例 182 例が対象となっている。フォローアップ中の合併症の内訳は表 1 に示す通りであった。いずれの合併症も認めない症例は全体の 31.4%であった。

各調査年齢における合併症の割合は, 発達遅延症例が 1.5 歳時, 3 歳時, 6 歳時に 26.2%, 22.0%, 19.4%であった。運動発達障害は, 1.5 歳時 14.9%から 6 歳時 8.8%と経時的に軽快傾向であったが, 言語発達遅延は 1.5 歳時 20.8%から 6 歳時 31.4%と長期に及ぶ傾向があった。1.5 歳時, 3 歳時, 6 歳時の体重が 10 パーセントイル未満の症例は 47.5%, 39.3%, 36.8%であり, 少なからず身体発育障害の問題が存在した。聴力障害は 1.5 歳時 8.9%, 6 歳時 13.5%に認めた。在宅酸素を要する症例は 1.5 歳時, 3 歳時, 6 歳時に 6.7%, 3.6%, 2.3%と減少しているものの, 呼吸器合併症による入院は 13.4%, 14.7%, 33.3%と増加傾向を認めた。腸閉塞に関しても 9.9%, 8.0%, 17.8%と増加傾向を示していた。

以上より, 新生児 CDH は長期的に様々な合併症・併存疾患を呈する可能性があり, 長期的なフォローアップを継続することが必要である。合併症の内容・程度によっては患児の QOL を著しく低下させる可能性があるため, 強く推奨することとした。

表 1 新生児 CDH 長期生存例における合併症・併存症の頻度

合併症	あり症例	なし症例	総数	割合(%)
ヘルニア再発	18	151	169	10.7
在宅酸素	14	143	157	8.9
気管切開	1	156	157	0.6
人工呼吸	1	155	157	0.6
肺血管拡張薬	14	143	157	8.9
利尿薬・循環作動薬	6	151	157	3.8
胃食道逆流症手術	16	141	157	10.2
胃食道逆流症内科治療	35	121	156	22.4
腸閉塞	21	134	155	13.5
胃瘻・経管栄養	19	138	158	12.0
漏斗胸	15	141	156	9.6
脊柱側弯症	20	134	154	13.0
胸郭変形	12	143	154	7.8
停留精巣(男)	15	70	85	17.6

## 【引用文献】

1. Nakayama DK, Motoyama EK, Mutich RL, Koumbourlis AC. Pulmonary function in newborns after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol.* 1991; 11(1): 49–55.
2. Koumbourlis AC, Wung JT, Stolar CJ. Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2006; 41(10): 1716–21.
3. Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, Adatia I, Bohn D, Coates AL, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? *J Pediatr Surg.* 2006; 41(5): 888–92.
4. Van Meurs KP, Robbins ST, Reed VL, Karr SS, Wagner AE, Glass P, et al. Congenital diaphragmatic hernia: long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr.* 1993; 122(6): 893–9.
5. Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2008; 121(3): 627–32.
6. Cortes RA, Keller RL, Townsend T, Harrison MR, Farmer DL, Lee H, et al. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg.* 2005; 40(1): 36–46.
7. Muratore CS, Utter S, Jaksic T, Lund DP, Wilson JM. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2001; 36(8): 1171–6.
8. Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A, Truffert P, Lequien P, Wurtz AJ, et al. Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75(1): 250–6.
9. Chen C, Friedman S, Butler S, Jeruss S, Terrin N, Tighiouart H, et al. Approaches to

- neurodevelopmental assessment in congenital diaphragmatic hernia survivors. *J Pediatr Surg* 2007; 42(6): 1052–6.
10. Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol*. 1996; 23(4): 873–87.
  11. Vanamo K, Rintala RJ, Lindahl H, Louhimo I. Long-term gastrointestinal morbidity in patients with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg*. 1996; 31(4): 551–4.
  12. 高安 肇, 増本幸二. 新生児横隔膜ヘルニア長期生存例に対するフォローアップ調査. 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「胎児・新生児肺低形性の診断・治療実態に関する調査研究」臼井規朗編. 総括・分担研究報告書. 2014, pp91-9

## 用語説明

用語名	解説
AaDO <sub>2</sub>	肺動脈血酸素分圧較差
Apgar score	出産直後の新生児の健康状態を表す指数, および判定方法. 5 つの評価基準についてそれぞれ 0 点から 2 点の 3 段階で点数付けをし, 合計点で判定する.
Gentle ventilation	人工呼吸器の設定を下げた肺にやさしい呼吸管理
Historical control	歴史的対照群. 同時期の対照群がない場合に用いる比較方法
laryngeal mask	声門上で気道確保を行うための換気チューブ ラリンジアルマスク 喉頭用マスク
NO 吸入療法	肺動脈を拡張する目的で行われる治療法. 肺の循環が悪く, 人工呼吸器等による集中治療でも改善が見られない場合に, 救急救命療法として行われることがある.
Permissive hypercapnea	血中 pH が維持できる程度までの高二酸化炭素血症を許容すること
Permissive hypoxemia	組織への酸素供給が最低限維持できる程度までの低酸素血症を許容すること
post-ductal	動脈管より心臓から遠い場所(下肢)
pre-ductal	動脈管より心臓に近い場所(右上肢)
SP-A/TP	II 型肺胞上皮細胞を中心に局在するマーカー
The Bayley Scales of Infant Development	0-3 歳における発達の指標. 運動, 言語, 発育で評価する.
VICI-trial	欧州を中心に行われている HFO と CMV のランダム化比較試験
系統的文献検索	条件に合致する文献をくまなく網羅的に調査すること. 文献データベースに対し, 過不足十分な検索式を用いて行なわれることが多い.
コホート研究	分析疫学における手法の 1 つであり, 特定の要因に曝露した集団と曝露していない集団を一定期間追跡し, 研究対象となる疾病の発生率を比較することで, 要因と疾病発生に関連を調べる観察的研究
バイアスリスク (Risk of bias)	バイアス(系統的偏り)が研究結果に入り込むリスクのこと. 9 項目を評価する.
出版バイアス (publication bias)	研究が選択的に出版されることで, 根底にある益と害の効果が系統的に過小評価または過大評価されることをいう.
推奨文	重大なアウトカムに関するエビデンスの強さ, 益と害, 価値観や好み, コストや資源の利用などの評価に基づき意思決定を支援する文章.
多変量解析	単変量解析で良い結果が得られている時に, それらの結果を客観的に要約するための手法..
トラゾリン	$\alpha$ 遮断薬の一種

肺サーファクタント	肺胞の気・液界面の表面張力を低下させて肺の虚脱を防止し、肺の安定した換気能力を維持する物質
非一貫性 (inconsistency)	アウトカムに関連して抽出されたすべて(複数)の研究をみると、報告により治療効果の推定値が異なる(すなわち、効果の方向性の違いや効果の推定結果に異質性またはばらつきが存在する)ことを示し、根本的な治療効果に真の差異が存在することを示す。
非直接性 (indirectness)	研究の試験参加者(研究対象集団)、介入、比較の違い、アウトカム指標が、現在考えている CQ や臨床状況・集団・条件との相違を示す。
不精確さ (imprecision)	サンプルサイズやイベント数が少なく、そのために効果推定値の信頼区間が幅広いこと。プロトコールに示された予定症例数が達成されていることが必要である。
プロスタサイクリン	プロスタグランジン I <sub>2</sub> 製剤の 1 種
ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial; RCT)	評価のバイアス(偏り)を避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験の方法。被験者を、治療を施行する治療群と、無治療もしくは比較のための治療を施行する比較対照群に分け、その治療結果を比較する。治療群と比較対照群の割付はランダムに行われる。
非ランダム化比較試験	治療群と比較対照群の割付がランダムに行われてない比較試験。ランダム化比較試験と比較すると、対象群の重症度などに偏りが発生する可能性が高いため、エビデンスレベルは低くなる。

## 略語一覽

略語名	正式名称
AaDO <sub>2</sub>	Alveolar arterial oxygen pressure difference
CDH	Congenital diaphragmatic hernia
CMV	Continuous mandatory ventilation
CP	Cerebral palsy
CQ	Clinical question
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
Ep	Epilepsy
FiO <sub>2</sub>	Fractional concentration of oxygen in inspired gas
GRADE	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
GV	Gentle ventilation
HFJV	High frequency jet ventilation
HFO	High frequency oscillation
HFPPV	High frequency positive pressure ventilation
HFV	High frequency ventilation
IMV	Intermittent mandatory ventilation
iNO	Inhaled nitric oxide
MA	Meta-analysis
MAP	Mean airway pressure
MR	Mental retardation
NO	Nitric oxide
NINOS	The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group
OI	Oxygenation index
PDEIII	Phosphodiesterase inhibitor III
PGE <sub>1</sub>	Prostaglandin E <sub>1</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>
PIP	Peak inspiratory pressure
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn
QOL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative risk
SpO <sub>2</sub>	Arterial oxygen saturation
SR	Systematic review
VICI-trial	Ventilation in infants with congenital diaphragmatic hernia: an international randomized clinical trial

# 新生児先天性横隔膜ヘルニア(CDH) 診療ガイドライン

【一般向け】

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金事業  
「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」における  
新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ (Japanese CDH Study Group)

第 1.1 版

2015 年 9 月 23 日

## 序

新生児期に発症する先天性横隔膜ヘルニアは、わが国での年間発症例数が200例に満たないいわゆる希少疾患のひとつである。出生前診断に加えて、さまざまな治療法の進歩により最近では救命率も格段に向上しているが、一部には現在も救命困難な最重症例が確実に存在する。また、たとえ救命できても後遺症や合併症に悩まされる症例も数多く、2015年1月からは小児慢性特定疾患にも指定された。

近年、臨床における多くの領域で診療ガイドラインの整備が急速に進んでいる。その背景にはこれまで臨床現場で経験のみに基づいて行われてきた診療を見直して、エビデンスに基づいて標準化すべきであるという国内外の認識の高まりがあるように思われる。これによって、医療者は患者にとって適正な診療を提供することが可能となるだけでなく、標準的あるいは先進的治療を取り入れて治療成績を向上させられるのに加え、軽症例に対する過剰な治療を回避することで医療経済の効率化を図ることもできるようになるからである。

先天性横隔膜ヘルニアはその疾患の希少性からエビデンスに乏しい疾患といえる。一般に、希少疾患のガイドラインを作成する場合、エビデンスレベルの高い論文が僅かしかないため、ともすると治療経験に基づいた「専門科の意見」に頼りがちになる。しかし、本ガイドラインでは、Mindsによる「診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、可能な限り客観的かつ透明性の高いガイドライン作成を目指した。また、敢えて網羅的ではなく、臨床現場の需要に即したクリニカル・クエスチョンを掲げることを基本方針とした。結果としてクリニカル・クエスチョンに対する推奨のエビデンスレベルは全て「D(とても弱い)」となり、推奨度も「弱い」が多数を占めたが、これは裏返せば、臨床現場の疑問にできるだけ客観的かつ真摯に答えようとした結果とご理解いただきたい。本ガイドラインで取り上げられた論文の多くは欧米からのものであるが、改訂が予定される5年後には、是非わが国からも多数のエビデンスレベルの高い論文が発表されていることを期待したい。

最後に、本ガイドラインの作成にあたっては、臨床の現場で働く若い先生方、図書館員の先生の多大な貢献があったことを記し、改めて深謝申しあげたい。

2015年9月

新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン  
作成事務局 臼井規朗



## 疾患の説明

## ＜先天性横隔膜ヘルニアとは？＞

先天性横隔膜ヘルニアとは、お母さんのおなかの中で赤ちゃんのいろいろな臓器が作られていく過程で、胸とおなかを分けている横隔膜が閉じないことで、おなかの中の臓器が胸に入り込んでしまう病気です。穴の部位によって大きく3つに分類されます。横隔膜の後外側を中心にできる胸腹膜裂孔(Bochdalek:ボホダレク)ヘルニア、胸の真ん中にある胸骨とよばれる骨のすぐ後ろ(背中)側の横隔膜胸骨部と肋骨部の境界から前縦隔(胸の中央)にあり左右の二つの肺をわけている部分のうちの前の方)にできる傍胸骨裂孔(右側を Morgani:モルガニー、左側を Larry:ラリー)ヘルニア、食道裂孔(食道が横隔膜を通る穴)ヘルニアの3つです。多くは胸腹膜裂孔(ボホダレク)ヘルニアであるため、一般的に先天性横隔膜ヘルニアというときは胸腹膜裂孔ヘルニアのことをさしていることが多いです。胸の中に入り込むおなかの臓器には、小腸、結腸、肝臓、胃、十二指腸、脾臓、膵臓、腎臓などがあります。

## ＜先天性横隔膜ヘルニアの原因は？＞

先天性横隔膜ヘルニアは、横隔膜がうまく作られないことによっておこります。横隔膜は、妊娠 10 週頃に作られますが、膜が作られなかったり、不十分だったりすると、穴ができます。うまく横隔膜がつかられない原因として、レチノイン酸(ビタミンAが変化したもの)が関わる場所での障害や、遺伝子の関わりがあるのではないかとわれていますが、まだはっきりわかっていません。

## ＜先天性横隔膜ヘルニアではどんなことがおこるの？＞

おなかの中の臓器が横隔膜の穴を通じて胸の中に入り込む時期が、肺の発育における重要な時期と一致するため、臓器による肺の圧迫によって肺が十分育たない(肺低形成)ことがおこると考えられています。お母さんのおなかの中にいるとき、赤ちゃんは羊水中で呼吸をするような動き(呼吸様運動)をしていますが、このとき、肺胞にかかる圧やひきのばされる刺激が肺の発育を促すといわれています。胎児期に肺が圧迫されることによって、この呼吸様運動ができず、肺の発育が低下し、肺低形成となります。顕微鏡で肺の組織をみると、肺胞の形が未熟で気管の分岐の数が減少しています。このような肺では、肺動脈も数が少なくなったり、血管の壁が厚くなったりします。出生後、うまく呼吸ができないことで肺動脈が収縮することも重なって、血液が肺に流れにくくなってしまい、からだのなかが酸素不足となるとも重篤な状態になることがあります。このような状態となることを新生児遷延性肺高血圧(persistent pulmonary hypertension of the newborn: PPHN)といいます。

胸の中に入り込んだおなかの臓器による圧迫の影響はもう片方の肺にもおよぶことがあり、その場合、もう片方の肺も肺低形成となることがあります。

お母さんのおなかの中で、赤ちゃんは羊水を飲んでいますが、胃や腸が胸の中に入り込んでねじれると、胃や腸の通過が悪くなるので、羊水が飲めず、羊水過多となり早産になることがあります。

心臓も胸の中にあるので、肺と同じように圧迫されたり血液が十分戻ってこなかったりすると、十分に発育しないこともあります。胎児期にからだの中の血液めぐりが非常に悪くなると、胸やおなかに水が溜まったり、皮下浮腫がおこったりする胎児水腫とよばれる状態になり、胎児死亡となることもあります。

横隔膜の穴の大きさとおなかの中の臓器が胸の中に入り込む時期によって、病気の程度(重症度)は大きく異なり、出生直後に亡くなってしまいう重症例から、新生児期を無症状で過ごす軽症例まで非常に幅広いです。重症度は、肺低形成と、PPHN の程度によるところが大きいです。

重症例では生直後からの著明な呼吸不全・循環不全により、チアノーゼ、徐脈、無呼吸などがおこり、蘇生が必要になります。生後 24 時間以内に発症する症例が大多数(約 90%)であり、頻呼吸、陥没呼吸などの呼吸困難の症状がでてきます。乳児期以降に発症する例では、肺の圧迫による呼吸困難症状のほか、消化管の通過障害による嘔吐や腹痛などの消化器症状が主体となることもあります。ときに胸部 X 線検査で偶然発見される無症状例もあります。

<先天性横隔膜ヘルニアはどのくらいの頻度でおこるの？>

発生頻度は、2,000～5,000 人の出生数に対して 1 例といわれています。日本小児外科学会による最新の調査では、年間発症数は約 200 例と報告されています。横隔膜に穴がみられる側(患側)は左側が約 90%で、右側は 10%程度です。両側はまれで 1%未満といわれています。約 95%が新生児期に発症し、約 5%は乳児期以降に発症します。

<先天性横隔膜ヘルニアと一緒にみられる病気は？>

胸の中に腸が入り込むため、腸回転異常症(腸管は通常おなかにおさまるときに回転しながら固定されるのですが、うまく回転がおこらず通常と異なる腸の固定がなされることで腸がねじれやすくなったりする病気)はよくみられますが、この病気を除けば約 70%の患者さんは他の病気を伴いません。約 30%の患者さんは心大血管奇形、肺葉外肺分画症、口唇口蓋裂、停留精巣、メッケル憩室、気管・気管支の異常などさまざまな病気を伴います。約 15%の患者さんは、生命に重大な影響を及ぼす重症な心奇形やその他の重症な奇形、18トリソミー、13トリソミーなどの重症な染色体異常、多発奇形症候群などを合併します。

<先天性横隔膜ヘルニアの予後(将来的な見通し)は？>

日本での最近の調査では、新生児例全体の 75%が生存退院し、重篤な合併奇形や染色体異常を伴わない場合は 84%が生存退院しています。出生後 24 時間以降発症の軽症例では、ほぼ 100%救命されます。出生前に診断される症例も増えていますが、上記調査では 72%が出生前診断例であり、そのうち 71%が生存退院しています。

軽症の場合は、いったん救命されれば長期予後は良好で、ほとんどが後遺症や障害を残しません。重症の場合は、反復する呼吸器感染、気管支喘息、慢性肺機能障害、慢性肺高血圧症、胃食道逆流症、逆流性食道炎、成長障害、精神運動発達遅延、聴力障害、漏斗胸、脊椎側弯などを発症しやすいです。生存例の 15～30%程度にこれらの後遺症や障害を伴うことが報告されています。

<先天性横隔膜ヘルニアはどのように診断されるの？>

胎児期に超音波検査で胃泡の位置や心臓の位置が通常と異なっていることなどで見つかることがあります。先天性横隔膜ヘルニアと診断されると、肝臓や胃泡の位置など胸の中に入り込んでいる臓器の状態や肺の大きさなどから重症度も評価します。また、他の合併奇形がないか、染色体異常を疑うような所見がないか注意深く観察します。胎児の食道や胃・腸管などが圧迫されることがあり、それに伴う羊水過多がないかも重要になってきま

す。羊水過多があった場合、切迫早産にも注意が必要なため、定期的な子宮頸管長の計測や子宮収縮頻度のモニタリングなど慎重に管理を行います。超音波検査のほか、胎児 MRI も診断や重症度の評価に役立ちます。

出生後、チアノーゼや呼吸困難症状がある場合で、胸の部分が大きくなっていたり、おなかへこんでいたりすることから見つかることがあります。胸を聴診すると、心臓の音が聞こえる部分が通常とずれていたり、呼吸音が弱かったり、左右で異なっていたり、腸管が動く音が聞こえたりします。これらの所見が認められた場合、胸腹部 X 線検査を行い診断します。X 線検査で、胸の中の胃や腸管のガス像がみられたり、心臓などが片側によっていたり、おなかの腸管ガス像が少なくなっていたりします。胸腹部 X 線写真で確定診断が難しい場合は、胸腹部 CT 検査を行います。

### <先天性横隔膜ヘルニアはどのように治療されるの？>

出生前に診断された場合、先天性横隔膜ヘルニアの治療に習熟し設備の整った施設に母体搬送されることが望ましいです。生後すぐより呼吸や循環の管理が必要になるので、出生直後の治療態勢をしっかり整えるため、予定帝王切開もしくは計画経膈分娩で分娩を行います。

先天性横隔膜ヘルニアは、手術で横隔膜を修復することでヘルニアの治療はなされますが、手術自体よりも手術の前後の呼吸や循環の管理が非常に重要になります。

出生後の治療に関してですが、最適な治療法はまだ十分に定まっていません。そのため、今回の診療ガイドラインでは、重要と思われる出生後の各治療における有効性や、病状に対する最適な治療法について検討しています。文章中でカッコ内に CQ 番号を載せていますので、各番号のガイドラインの項目を参照してください。

出生前に診断された場合、推定される重症度により、それぞれに応じた出生時の蘇生や処置の準備を行い、出生に臨みます(CQ1)。出生後すぐに気管内挿管し、点滴をとります。人工呼吸管理を行います。肺をなるべく悪くせずに状態を安定させるような管理を行っていきます(CQ2-1)(CQ2-2)。呼吸が不十分で酸素がからだに不足してしまう場合は、肺サーファクタントと呼ばれる肺を広げる効果のある物質の投与も考慮されます(CQ4)。肺高血圧がある場合は、肺血管抵抗を直接的にまた選択的に下げる効果のある一酸化窒素(NO)吸入療法を導入します(CQ3)。状態に応じて、心臓をサポートする薬の投与などを行います。血圧が低い時などにステロイドの全身投与が考慮されることもあります(CQ5)。重度の肺高血圧の場合、肺の血管を広げる薬(肺血管拡張剤)も併用することがあります(CQ6)。呼吸障害や肺高血圧が重度で、からだの中に酸素がいきわたらず、状態が悪い場合、体外式膜型人工肺(ECMO)を導入する場合があります(CQ7)。ECMO は、低酸素血症を防ぎ、呼吸器の補助を少なくして肺を痛めないようにすることができますが、長く続けると出血などの合併症がおこる危険性が高くなり、長くは続けることができません。また、肺が非常に低形成で低酸素の状態が続く場合は、ECMO でも救命が難しい可能性が高く、そういった場合は、十分に話し合っ EC MO を行うかどうか決める必要があります。

手術は、一般に呼吸と循環の状態が安定してから行いますが、安定したと判断する状況が施設毎に異なっているのが現状なため、手術の時期は、施設によって生後数時間から数日まで様々です(CQ8)。手術は一般に肋骨の下あたりのおなかを切って行われます(直視下開腹手術)。胸の中に入り込んだ臓器を引き出したあと、横隔膜の修復を行います。横隔膜の穴が小さければ、横隔膜をよせて縫い合わせ穴を閉じます(直接縫合閉鎖)。穴が大きければ人工布を用いて横隔膜のかわりにします(パッチ閉鎖)。最近では、手術の負担を減らしたり、手術の傷を目立たなくしたりするために、内鏡視でみながら行う手術(内視鏡下手術)が一部の症例で行われるようになってきています(CQ9)。

手術の後、患側の肺は、軽症では短期間で広がりますが、重症例であるほど広がりが悪く、呼吸状態や肺高血圧、心機能が悪化する場合もあり注意が必要です。術後早期の主な合併症として、胃食道逆流、乳糜胸、腸閉塞などがあります。これらは呼吸障害、栄養障害を悪化させ、長引かせます。

胃食道逆流は最もよくみられる合併症です。その対応として、手術中に先端が胃をこえて腸までいく長い栄養チューブを挿入することがあります。入れる時に胃や十二指腸を傷つけることがあります。注意が必要ですが、術後早期より経腸栄養を開始できるというメリットがあります。胃酸分泌抑制剤などの薬物治療も行います。重度の胃食道逆流がある場合は、手術治療も考慮されます。

胸の中に入り込んだおなかの臓器を戻すことにより、胸にスペースができ、肺が広がるまで胸水が溜まる場合があります。胸水は、通常であれば自然に吸収されますが、徐々に増えて、縦隔がもう片側に寄ってしまったり、呼吸・循環状態や肺高血圧が悪化したりすることもあり、その際には胸腔穿刺排液・持続ドレナージが必要になります。胸水検査でリンパ球とよばれる白血球が増加している場合は乳糜胸と診断します。乳糜胸では、絶食と点滴による栄養、特殊なミルク(MCT ミルク)の使用、オクトレオチドやステロイドといった薬の投与などを、胸水の流出量や持続期間に応じて行います。

腸閉塞は、腸管の通過が悪くなるため、嘔吐、腹部膨満などがみられるようになり、緊急手術を要する場合も多いです。

退院後も、後遺症や時間がたってから症状がでてくる合併症(遅発性合併症)がみられることがあります。反復する呼吸器感染、気管支喘息、肺機能障害、肺高血圧症、胃食道逆流症、ヘルニア再発、腸閉塞、栄養障害に伴う成長障害、精神運動発達遅延、聴力障害、漏斗胸、側弯などがあります。そのため、複数の科が連携した定期的なフォローアップが重要です(CQ10)。適切なフォローがなされることで、病気の早期発見・治療が可能となり、長期的な QOL の改善が期待されます。

## ガイドラインサマリー

<b>CQ1</b>	<b>新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？</b>
推奨文	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら、呼吸・循環状態の重症度に応じて、気管挿管、人工呼吸管理、静脈路確保、薬剤投与、胃管挿入などの治療を速やかに行うことが奨められる。

<b>CQ2-1</b>	<b>新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、Gentle ventilation (人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理) は有効か？</b>
推奨文	新生児 CDH に対して Gentle ventilation は考慮すべき呼吸管理方法である。

<b>CQ2-2</b>	<b>新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、HFV (High frequency ventilation) は有用か？</b>
推奨文	新生児 CDH に対して HFV は考慮すべき呼吸管理方法である。特に、重症例に対しては HFV を使用することが奨められる。

<b>CQ3</b>	<b>肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法 (iNO) は有効か？</b>
推奨文	肺高血圧のある新生児 CDH に対して iNO は考慮すべき治療法である。

<b>CQ4</b>	<b>新生児 CDH の予後改善を考慮した結果、肺サーファクタントは有効か？</b>
推奨文	新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない。ただし、新生児呼吸窮迫症候群などの病態を考慮したうえで投与を検討することは必要である。

<b>CQ5</b>	<b>新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？</b>
推奨文	新生児 CDH 全例に対して一律にステロイドの全身投与を行うことは奨められない。ただし、低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては適応を検討することが奨められる。

<b>CQ6</b>	<b>重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張剤はなにか？</b>
推奨文	重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張剤として推奨できる薬剤はない。

<b>CQ7</b>	<b>新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？</b>
推奨文	新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないが、可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められる。

<b>CQ8</b>	<b>新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？</b>
推奨文	新生児 CDH では、呼吸・循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難である。

<b>CQ9</b>	<b>新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？</b>
推奨文	新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない。施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる。

<b>CQ10</b>	<b>新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？</b>
推奨文	新生児 CDH の長期的な合併症ならびに併存疾患にはヘルニア再発、呼吸器合併症、神経学的合併症、身体発育不全、難聴、胃食道逆流症、腸閉塞、漏斗胸、側弯、胸郭変形などがあり、長期的なフォローアップが奨められる。

## CQ1 蘇生

CQ1	新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら、呼吸・循環状態の重症度に応じて、気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うことが奨められる。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	①(強い) :「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) :「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する

新生児先天性横隔膜ヘルニア(Congenital diaphragmatic hernia:CDH)の蘇生処置については、あかちゃんが院内で出生して治療が開始される場合と院外で出生して治療が開始される場合があります。いずれの場合においても、呼吸や循環状態が不安定なあかちゃんに対する蘇生処置は必要な医療行為です。しかし、これらの蘇生処置の意味や方法を十分に検証した研究はあまりないのが現状です。

そこで、今回の蘇生処置に関する推奨文の作成には、欧州の専門家が集まって作成した標準的治療方針や日本における CDH の専門家が集まり、治療方針について議論した内容が記載されている平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究分担報告書を参考にしました。

初期治療のポイントは、正確な呼吸や循環の状態をモニタリングすることとさまざまな治療を組み合わせるということです。すなわち、呼吸・循環状態が不安定な児では、気管挿管(気管に管を入れること)、人工呼吸(人工呼吸器で呼吸管理を行うこと)、静脈血管路確保(静脈内に点滴用の管を入れること)、病態に応じた必要な薬剤の投与、胃管挿入による胃内減圧(胃の中に管を入れて圧を下げること)などの初期治療が必要であると考えられます。モニタリングの際には、動脈血管路(動脈内に血圧測定をするための管を入れること)や中心静脈血管路の確保(心臓に近い大きな静脈の圧力を測定するための管を入れること)も必要と考えられます。これらの処置を短時間で正確に行う事が求められる点において、先天性横隔膜ヘルニアに関する知識や経験が十分に豊富な先生がいることや、さまざまな医療機器が備わっている大きな施設での治療が望ましいと考えられます。

産まれた直後は、あかちゃんの呼吸や循環の状態も安定していない状態であることから、集中治療室に移動した後も十分なモニタリングを怠らないようにすることが大切であると考えます。

## CQ2-1 Gentle ventilation

CQ2-1	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合, Gentle ventilation (人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理) は有効か?
推奨草案	新生児 CDH に対して Gentle ventilation は考慮すべき呼吸管理方法である.
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	①(強い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを推奨する ②(弱い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを提案する

Gentle ventilation (GV) とは, 新生児先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia: CDH) の呼吸管理方法に関して 1990 年代に提唱された考え方です. 人工呼吸器の設定は変えることができ, 設定を高くすれば血液中の酸素 ( $O_2$ ) が高く, 二酸化炭素 ( $CO_2$ ) が低くなります. これまでは正常な血液ガス検査\*結果を得ることが呼吸管理の目標とされており, 結果的に人工呼吸器の設定を高め設定せざるを得ませんでした. 有効な肺高血圧治療方法がなかった時代においては, 血液中の  $CO_2$  濃度を低く保つことが肺高血圧管理の上で重要な要素でもありました. しかし高い設定の人工呼吸器による換気は肺に様々な形で傷害をもたらし, その後の肺機能に致命的な障害を残すことが知られてきました. そうしたことを背景に, 人工呼吸器の設定を下げ, 肺にやさしい呼吸管理を目指すために提唱されたのが GV です. 人工呼吸器の設定を下げることで血液ガスの値は当然悪化しますが, それをある程度まではよしとするという考え方も GV には含まれています. 具体的には, 血液中の pH が維持できる程度までの高  $CO_2$  血症をよしとし, 組織への酸素が最低限保たれる程度までの低  $O_2$  血症をよしとするという内容です. 世界的に GV は広く受け入れられるようになってきましたが, 治療成績に対する有効性については明らかではありませんでした.

今回, 今までの知識をまとめた結果, GV の考え方自体は間違っただけのものではないと結論付けました. ただ, 純粋に GV の有無のみを比較した研究はなく, 長期的な治療成績への影響は今後の課題となっています.

以上より, 新生児 CDH に対する GV は, 考慮すべき呼吸管理方法と思われます. 患児の状況を考慮した上で担当医師と十分話し合い, 方針を決めるとよいと考えます.

\*血液ガス検査: 血液中に含まれる酸素や二酸化炭素の濃度, pHなどを測定する検査



## CQ2-2 HFV

CQ2-2	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合, HFV(High frequency ventilation)は有用か?
推奨草案	新生児 CDH に対して HFV は考慮すべき呼吸管理方法である. 特に, 重症例に対しては HFV を使用することが奨められる.
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	1(強い) :「実施する」, または, 「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) :「実施する」, または, 「実施しない」ことを提案する

人工呼吸器は, 空気の出し入れを強制的に行なうことにより(換気), 体内に酸素を届け, 体内から二酸化炭素を除く機能を持っています. 一般的な人工呼吸器は, 吸う動きと吐く動きをそのままサポートすることにより換気を行いません. 一方, HFV (high frequency ventilation)は, 正常新生児の呼吸回数の 4 倍以上の換気回数と, 非常に小さな一回換気量を用いて行う人工呼吸です. 空気を振動させることにより換気を行います. HFV には高頻度陽圧換気法(HFPPV), 高頻度ジェット換気法(HFJV), 高頻度振動換気法(HFO)などの方式が含まれます. 特に HFO はピストンポンプを 5-40Hz で振動させて, 1 回換気量 1-2ml/kg といった非常に少ない 1 回換気量で行う人工呼吸法で, 肺損傷を最小限にできるため, 肺の未熟な未熟児, 呼吸窮迫症候群などによく用いられます. わが国では 1980 年代から導入されはじめ, 新生児領域を中心に多くの施設で用いられています.

本ガイドラインでは, 新生児先天性横隔膜ヘルニア(Congenital diaphragmatic hernia:CDH)に対する HFV の有効性について検討しました. その結果, はっきりした証拠はありませんが, 新生児 CDH の呼吸管理において HFV は有効であると考えられました. 特に重症例では換気効率の優れた HFV を使用することで, 結果的に Gentle ventilation(CQ2-1 参照)の概念に沿っていることとなり, 推奨されるべきと考えられました.

一方, 痰が多い状況などでは HFV による換気がうまくできなくなり, 状態が悪くなることもあるため, 注意が必要です. 患児の状況を考慮した上で担当医師と十分話し合い, 方針を決めるとよいと考えます.

## CQ3 NO

CQ3	肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？
推奨草案	肺高血圧のある新生児 CDH に対して iNO は考慮すべき治療法である。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	①(強い) :「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) :「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia; CDH) は横隔膜に穴があいており、この穴から小腸、大腸、胃、脾臓、肝臓などおなかの中の臓器が胸に入り込みます。そのため、呼吸を行う肺の成長が妨げられたり、肺が圧迫されたりします。肺が小さい状態(肺低形成)では、肺の血管も十分に発達していません。胎児期は、肺で呼吸をしていないため、胎児循環とよばれる出生後とは異なる血液の流れをしています。その特徴の一つに、肺高血圧とよばれる状態があります。胎児循環では、胎盤から酸素を多く含む血液が臍帯静脈を流れ、心臓まで到達します。そして、効率よく血液を循環させるため、呼吸をしていない肺へは血液をほとんど流さないようにして、全身へ血液を送ります。肺へ血液を流さないようにするために、肺の血管抵抗をあげ、肺血管の圧を高くしています。これが肺高血圧という状態です。出生後の新生児は、肺で呼吸を始めます。そうすると、通常は肺の血管の圧が下がり、肺へ血液が流れやすくなります。しかし、CDH では肺の血管が少ないことや、発達が悪いことから、また、出生後の呼吸が不十分であることから、肺の血管の圧が高いまま(肺高血圧の状態が残ったまま)になります。このような状態を遷延性肺高血圧症とよびます。遷延性肺高血圧症では、肺へ血液が流れにくくなるため、酸素が全身で不足します。酸素は体の中でエネルギー産生など重要な役割をしているため、いろいろな臓器の働きが悪くなったりします。また、心臓は高い圧の肺へ血液を送らないといけないため、負担が増えます。負担が大きくなりすぎたり、負担のある状態が続くと心臓の動きが悪くなってしまいます。そのため、なるべく早く肺高血圧を治す必要があります。

一酸化窒素 (NO; Nitric oxide) は、もともと、血管の内皮(血管の内側を覆っている膜)から産生されている物質で、血管を広げる働きをしています。一酸化窒素吸入療法 (iNO; inhaled NO) とは、NO ガスを気道から肺に投与し、肺の血管を拡張させる治療法です。肺へ直接投与するので、全身の血管を拡張させることがないため、低血圧を起こしません。

CDH を除く 35 週以上の低酸素性呼吸不全の新生児を対象とした iNO の研究で、iNO が新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全を改善させることがわかり、現在、新生児遷延性肺高血圧症の標準的治療となっています。肺高血圧のある新生児 CDH に対し iNO は、科学的な根拠は十分ではないのですが、死亡率を改善させる可能性があります。また、iNO は血圧低下などの全身への副作用も少なく、治療を行う際にも人工呼吸器の回路に iNO の装置を組み込むだけなので患者さんへの負担がほとんどありません。

以上より、肺高血圧のある新生児 CDH に対し iNO は、考慮すべき治療法と思われます。臨床症状、バイタルサイン、超音波検査などにより肺高血圧の有無を評価し、肺高血圧が認められる場合は、その重症度や全身の状態などを考慮した上で、iNO を行うかどうか十分に検討し、方針を決めるとよいと考えます。

## CQ4 サーファクタント

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した結果, 肺サーファクタントは有効か?
推奨草案	新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない. ただし, 新生児呼吸窮迫症候群などの病態を考慮したうえで投与を検討することは必要である.
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	1(強い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを提案する

肺サーファクタントの産生は, あかちゃんがおかあさんのお腹の中にいる時から始まります. 在胎 22 週~24 週頃に出現するⅡ型肺胞上皮細胞という細胞が在胎 34 週頃から肺サーファクタントを産生し, 肺胞がしぼまないようになります. 1959 年に Avery により新生児呼吸窮迫症候群の原因が肺サーファクタントの欠乏であることが発見された後, 日本では 1987 年にウシ肺から抽出した肺サーファクタントが作られ, 薬として認可されました. 実際, 早産によって出現する新生児呼吸窮迫症候群という病気については, 肺サーファクタント投与はあかちゃんの生命予後を改善するという科学的根拠はすでに存在します.

そこで, 肺が未熟であるといわれている新生児先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia: CDH) においても, 肺サーファクタント投与が生命予後の改善に有効ではないかという疑問について検討をおこないました.

新生児 CDH における肺サーファクタント投与の有効性について系統的に論文を検索した結果, 新生児 CDH では, 肺サーファクタントの投与が生命予後の改善に有効であるという根拠は少ない結果でした. ただし, 新生児呼吸窮迫症候群に対して肺サーファクタントを投与することは, 既に健康保険での治療も認められていますので, 児の状態・病態を考慮したうえで各施設の判断で肺サーファクタントの投与を検討される必要はあると考えます.

肺サーファクタントを投与することによって, 空気の通り道を閉鎖してしまい, 投与量を減量したという報告もありますので, 投与の際には空気の通り道を閉塞させないように投与量や投与回数, 投与した後の処置などに注意する必要があると考えます.

日本の専門家の意見としても, 各施設がかならずしもサーファクタントを投与している状況ではないという現状があります. 使用の際には, サーファクタント投与による利点と欠点を十分に考慮した上で使用するべきであると考えます.

## CQ5 ステロイド

CQ5	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？
推奨草案	新生児 CDH 全例に対して一律にステロイドの全身投与を行うことは奨められない。ただし、低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては適応を検討することが奨められる。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	1(強い) :「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) :「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

ステロイドは副腎という臓器から分泌される様々な働きをする物質(ホルモン)です。その働きを用いるため薬にもなっており、いろいろな病気に使われています。血圧を上げたり、炎症を抑えたり、血糖を上げたり、とても多くの働きがあります。

現段階において、新生児先天性横隔膜ヘルニア(Congenital diaphragmatic hernia: CDH)へのステロイドの全身投与が予後を改善させるというはっきりした証拠はありません。しかし CDH 患児において、自分の体から分泌されるステロイドホルモンが通常に比べて少ないことを示すデータは存在します。そのため、ステロイド投与が病態の改善に役立つ可能性はあると考えられます。また、CDH 患児は低血圧や慢性肺疾患など、ステロイドが有効な病状を呈することが知られていますが、このような個別の病状に対するステロイド投与は、確立された医療行為です。以上より、CDH 患児に対する全身性ステロイド投与は、患児の病状によっては考慮すべき治療上の選択肢であると考えられます。副作用について十分配慮した上で、担当医師と十分話し合い、治療方針を決めるとよいと考えます。

## CQ6 血管拡張剤

CQ6	重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張剤(NO 吸入療法は除く)はなにか？
推奨草案	重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張剤として推奨できる薬剤はない。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	なし (明確な推奨はできないため)

先天性横隔膜ヘルニア(Congenital diaphragmatic hernia; CDH)は肺高血圧(肺高血圧についてはCQ3を参照して下さい)を認めることがあります。肺高血圧が重度になると、かなり治りにくかったり、長引いてしまったりします。肺高血圧の治療として、人工呼吸管理、酸素投与、一酸化窒素吸入療法(iNO:inhaled nitric oxide) (iNOについてはCQ3を参照して下さい)を行います。このような重症例では、それらに加え、肺血管を拡張させて肺の血管の圧を下げる作用のある薬剤(肺血管拡張剤)を使用することがあります。

しかし、現時点においては、重症の肺高血圧のある新生児 CDH に対し、NO を除いた薬剤で治療成績をよくさせるはっきりした証拠のある肺血管拡張剤はありません。NO を除く肺血管拡張剤は、点滴や内服による投与となり、全身に薬剤の影響が及ぶので、全身の血管も拡張して血圧が下がるなどの副作用もおこり、逆に状態を悪くしてしまう可能性もあります。

以上より、重症肺高血圧のある新生児 CDH に対しては、臨床症状、バイタルサイン、超音波検査による評価などにより患児の状況をよく把握した上で、肺血管拡張剤の投与をするかどうか、また、どの肺血管拡張剤を使用するかをよく検討し治療方針を決めるとよいと考えます。

## CQ7 ECMO

CQ7	新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？
推奨草案	新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないが、可逆的な呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することは奨められる。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	1(強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) とは、血液を体の外に出し人工肺を用いて酸素化した後、体に戻す管理法です。呼吸や循環が重度に障害された場合の補助として用いられます。1972 年に初めて成人での成功例が報告されました。新生児では 1975 年に胎便吸引症候群という別の疾患に対し使用され、1977 年には新生児先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia; CDH) 症例での成功例が報告されています。その後も重症 CDH に対する管理法として用いられてきましたが、ECMO を行うことが本当によいかどうかは、はっきりしていません。そのため、今までの研究を整理しました。

ランダム化比較試験では ECMO の使用により短期間の生存率の改善が認められましたが、長期における予後の改善は認めませんでした。非ランダム化比較試験では、ECMO を使用できなかった時代に対し、使用できるようになった時代の生存率が改善されていました。しかし、時代背景が異なるため他の治療内容も進歩しており、ECMO のみの効果は評価できていません。また、近年は ECMO 以外の治療が良くなってきており、ECMO の適応患者数も年々減少傾向です。こうしたことを背景に、現在における ECMO の有効性は益々わかりにくくなっています。

更に、ECMO は出血、脳血流障害のリスクがあり、聴力障害や神経学的合併症を引き起こすこともあるため、ECMO が治療成績の改善に有効かどうかについては慎重な判断が求められます。

以上を踏まえ、新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められないと結論付けました。しかし一方で、急激な呼吸状態の悪化や気胸(肺に穴が開くこと)等、一時的な呼吸障害に対しては ECMO の適応を検討すべきであると考えられます。

使用に関してはこれらを考慮した上で担当医師と十分話し合い、決定するとよいと考えます。

## CQ8 手術時期

CQ8	新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？
推奨草案	推奨文 新生児 CDH では、呼吸・循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難である。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	1(強い) :「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) :「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

新生児先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia: CDH) の手術時期に関する議論は、時代背景と集学的医療の発展とともに時を同じくして議論されてきた歴史的背景があります。手術時期や各国の手術時期の変遷をまとめると下記ようになります。

●1940 年代～1980 年代前半; 米国

出生直後に CDH と診断された場合、緊急手術で嵌入臓器による肺の圧迫を解除することが唯一無二の救命法であると考えられていました。

●1980 年代後半; 英国, 米国

出生直後には新生児遷延性肺高血圧症が発症するために、24 時間～48 時間以上経過して待機的に手術を行うべきであるという考え方が広まり、徐々に待機手術の有用性を示唆する報告がされました。

●1990 年代前半～; 米国など

重症例に対して ECMO を導入することで手術を待機して行うことで重症例も救命できる可能性があると考えられていました。

●1990 年代以降～; 欧米, 日本など

新たな治療法として、NO, HFO, 肺サーファクタント, ECMO, gentle ventilation などの様々な医療機器の開発・進歩, 管理方法の変遷に伴い、従来までの治療+早期手術を historical control とする前期群と新規治療法と待機手術を組み合わせた後期群の有用性を比較検討し、後期群の有用性を示唆する報告が増えました。

●2000 年～現在; 日本

本邦から早期手術の有用性を報告する文献が発表された後、早期手術が良いのか、待機手術が良いのかという確固たる医学的根拠に乏しいまま、自施設のマンパワー、ハード面・ソフト面を考慮した上で、患児の全身状態や医療従事者の信条により手術時期が決定されているのが本邦の現状と考えられます。平成 23 年度の厚生労働省科学研究費補助金: 難治性疾患克服事業: 「新生児 CDH の重症度別治療指針の作成に関する研究」の研究報告書によれば、生後 96 時間以上経過して手術を行った場合、生後 96 時間以内と比較して生命予後は低下しています。一般的には、生後 96 時間以上経過しても全身状態が安定化しない場合には比較的重症例であることが予想されますが、この結果によって手術時期が左右されることはなく、あくまで個々の症例の病態に応じて手術時期は決定されるものと考えられます。

●2014 年; 米国 CDH Study Group

米国 CDH Study Group は、現在までに欠損孔と重症度が関連している事を報告してきました。1385 例の後方視的検討では、重症度を加味して多変量解析した結果、ECMO を必要としない軽症例に対しては、待機手術が必ずしも生命予後に影響を及ぼさないことを明らかにしました<sup>22)</sup>。

以上のような歴史的背景から、新生児 CDH の手術時期に関する推奨文は、「新生児 CDH では、呼吸循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。ただし、個々の重症度を考慮した場合、最適な手術時期の設定は困難である。」としました。あかちゃんが産まれた後に重症度や合併奇形の有無を各施設で十分に評価して頂いたうえでもっとも良いと思われる手術時期を決定すべきであると考えます。



## CQ9 内視鏡外科

CQ9	新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？
推奨草案	新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない。施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる。
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	1(強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

内視鏡外科手術とは、メスで切開する通常の手術とは異なり、3～12mm の小さな創を介して、内視鏡で体内を観察しながら行う手術です。近年の内視鏡外科手術の進歩は目覚ましく、横隔膜ヘルニアに対する内視鏡外科手術も一般的な医療行為になりつつあり、健康保険での治療も認められています。しかし新生児先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia: CDH) 症例に対して内視鏡外科手術が有用であるかに関しては不明な点が多く、様々な研究が現在進行形で行われています。

内視鏡外科手術の適応を考える際、新生児 CDH とその他の横隔膜ヘルニアとの違いとして、以下の点が挙げられます。

- ・ 当然のことながら、新生児は体が小さいため、手術が難しい
- ・ 一般的に、CDH は症状がみられる時期が早いほど重症であることが知られている
- ・ 新生児期の CDH は、横隔膜の欠損している部分が極端に大きい場合がある

CDH に対する手術方法に関して、現在までに多くの研究が行われていますが、本ガイドラインでは「新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？」という観点から知見を整理し、推奨を作成することとしました。

結論は、以下の 2 点にまとめられました。

- ① 内視鏡外科手術による死亡および長期予後に対する影響は、現段階においては判断不能
- ② 内視鏡外科手術は通常の手術に比して再発の可能性が高い

また、約 1/4 の症例で内視鏡外科手術だけで治すことができず、通常の手術に変更されており、今でもなお難しい治療法であることもわかりました。患児の手術の負担を最小限にするためには、適応症例を慎重に選んでいく必要があると思われまます。

以上より、「新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは勧められない」と結論付けました。しかし内視鏡外科手術は通常、創部の整容性が優れていますので、「施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる」ことを付け加えました。

重症度や状態は患児ごとに異なりますので、それらを考慮した上で担当医師と十分話し合い、手術方法を決めるとよいと考えます。

## CQ10 長期合併症

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？
推奨草案	新生児 CDH の長期的な合併症ならびに併存疾患にはヘルニア再発, 呼吸器合併症, 神経学的合併症, 身体発育不全, 難聴, 胃食道逆流症, 腸閉塞, 漏斗胸, 側弯, 胸郭変形などがあり, 長期的なフォローアップが奨められる.
エビデンスの強さ	D(とても弱い)
推奨の強さ	①(強い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを推奨する ②(弱い) : 「実施する」, または, 「実施しない」ことを提案する

新生児先天性横隔膜ヘルニア (Congenital diaphragmatic hernia: CDH) の長期的な合併症ならびに併存疾患としては以下のようなものが知られています.

【呼吸機能障害】肺高血圧の持続や慢性肺疾患に移行する可能性があります. 一旦正常化した呼吸機能でも成人期に閉塞性障害, 拘束性障害を再度引き起こす可能性も示唆されています.

【消化管機能障害】胃食道逆流症を認めることがあり, 横隔膜の穴の大きさやパッチの有無が risk factor となります. また, 長期的に腸閉塞を起こす可能性があります.

【身体発育障害】呼吸機能障害, 胃食道逆流症, 哺乳障害など多因子による発育障害が見られることがあります.

【神経障害】精神発達遅延と行動障害を認めることがあります.

【聴覚障害】感音難聴のリスクが報告されています.

【筋骨格異常】胸郭変形, 漏斗胸, 脊柱側彎症が報告されています.

わが国では 2013 年に新生児 CDH 長期生存例に対する大規模なフォローアップ調査が行なわれました. これによると, フォローアップ中の合併症の内訳は表 1 に示す通りでした. いずれの合併症も認めない症例は全体の 31.4% でした.

成長発達に関する問題点も少なからず存在し, 体の成長の遅れが約 4 割前後に, 発達の遅れが約 2 割前後に, 聴力の障害が 1 割前後に認められました. また在宅での酸素投与を必要とする方が 5% 前後, 腸閉塞の発症が 1 割前後の方にみられました.

以上より, 新生児 CDH は長期的に様々な合併症・併存疾患を呈する可能性があり, 長期的なフォローアップを継続することが必要です.

表 1 新生児 CDH 長期生存例における合併症・併存症の頻度

合併症	あり 例数	なし 例数	総 数	割合 (%)
ヘルニア再発	18	151	169	10.7 %
在宅酸素	14	143	157	8.9%
気管切開	1	156	157	0.6%
人工呼吸	1	155	157	0.6%
肺血管拡張薬	14	143	157	8.9%
利尿薬・循環作動薬	6	151	157	3.8%
GERD 手術	16	141	157	10.2%
GERD 内科治療	35	121	156	22.4%
腸閉塞	21	134	155	13.5%
胃瘻・経管栄養	19	138	158	12.0%
漏斗胸	15	141	156	9.6%
側弯	20	134	154	13.0%
胸郭変形	12	143	154	7.8%
停留精巣(男)	15	70	85	17.6%

## 用語説明

用語名	解説
AaDO <sub>2</sub>	肺胞気動脈血酸素分圧較差
Apgar score	出産直後の新生児の健康状態を表す指数, および判定方法. 5 つの評価基準についてそれぞれ 0 点から 2 点の 3 段階で点数付けをし, 合計点で判定する.
Gentle ventilation	人工呼吸器の設定を下げた肺にやさしい呼吸管理
Historical control	歴史的対照群. 同時期の対照群がない場合に用いる比較方法
laryngeal mask	声門上で気道確保を行うための換気チューブ ラリング(ジ)アルマスク 喉頭用マスク
NO 吸入療法	肺動脈を拡張する目的で行われる治療法. 肺の循環が悪く, 人工呼吸器等による集中治療でも改善が見られない場合に, 救急救命療法として行われている.
Permissive hypercapnea	血中 pH が維持できる程度までの高 CO <sub>2</sub> 血症を許容すること
Permissive hypoxemia	組織への酸素供給が最低限維持できる程度までの低 O <sub>2</sub> 血症を許容すること
post-ductal	動脈管より心臓から遠い場所(下肢)
pre-ductal	動脈管より心臓に近い場所(右上肢)
Prostacyclin	プロスタグランジン I <sub>2</sub> 製剤の 1 種
SP-A/TP	II 型肺胞上皮細胞を中心に局在するマーカー
The Bayley Scales of Infant Development	0-3 歳における発達の指標. 運動, 言語, 発育で評価する.
Tolazoline	α 遮断薬の一種
VICI-trial	欧州を中心として行なっている HFO と CMV の RCT
系統的文献検索	条件に合致する文献をくまなく網羅的に調査すること. 文献データベースに対し, 過不足十分な検索式を用いて行なわれることが多い.
コホート研究	分析疫学における手法の 1 つであり, 特定の要因に曝露した集団と曝露していない集団を一定期間追跡し, 研究対象となる疾病の発生率を比較することで, 要因と疾病発生に関連を調べる観察的研究
バイアスリスク (Risk of bias)	バイアス(系統的偏り)が研究結果に入り込むリスクのこと. 9 項目を評価する.
出版バイアス (publication bias)	研究が選択的に出版されることで, 根底にある益と害の効果が系統的に過小評価または過大評価されることをいう.
推奨文	重大なアウトカムに関するエビデンスの強さ, 益と害, 価値観や好み, コストや資源の利用などの評価に基づき意思決定を支援する文章.
多変量解析	単変量解析で良い結果が得られている時に, それらの結果を客観的に要約するための手法..

肺サーファクタント	肺胞の気・液界面の表面張力を低下させて肺の虚脱を防止し、肺の安定した換気能力を維持する物質
非一貫性 (inconsistency)	アウトカムに関連して抽出されたすべて(複数)の研究をみると、報告により治療効果の推定値が異なる(すなわち、効果の方向性の違いや効果の推定結果に異質性またはばらつきが存在する)ことを示し、根本的な治療効果に真の差異が存在することを示す。
非直接性 (indirectness)	研究の試験参加者(研究対象集団)、介入、比較の違い、アウトカム指標が、現在考えている CQ や臨床状況・集団・条件との相違を示す。
不精確さ (imprecision)	サンプルサイズやイベント数が少なく、そのために効果推定値の信頼区間が幅広いこと。プロトコールに示された予定症例数が達成されていることが必要。
ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial; RCT)	評価のバイアス(偏り)を避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験の方法。被験者を、治療を施行する治療群と、無治療もしくは比較のための治療を施行する比較対照群に分け、その治療結果を比較する。治療群と比較対照群の割付はランダムに行われる。
非ランダム化比較試験	治療群と比較対照群の割付がランダムに行われてない比較試験。ランダム化比較試験と比較すると、対象群の重症度などに偏りが発生する可能性が高いため、エビデンスレベルは低くなる。

## 略語一覽

略語名	正式名称
AaDO <sub>2</sub>	Alveolar arterial oxygen pressure difference
CMV	Continuous mandatory ventilation
CP	Cerebral palsy
CQ	Clinical question
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
Ep	Epilepsy
FiO <sub>2</sub>	Fractional concentration of oxygen in inspired gas
GRADE	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
GV	Gentle ventilation
HFJV	High frequency jet ventilation
HFO	High frequency oscillation
HFPPV	High frequency positive pressure ventilation
HFV	High frequency ventilation
iNO	Inhaled nitric oxide
MA	Meta-analysis
MAP	Mean airway pressure
MR	Mental retardation
NO	Nitric oxide
NINOS	The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group
OI	Oxygenation index
PDEIII	Phosphodiesterase inhibitor III
PGE <sub>1</sub>	Prostaglandin E <sub>1</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>
PH	Pulmonary hypertension
PIP	Peak inspiratory pressure
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative risk
SpO <sub>2</sub>	Arterial oxygen saturation
SR	Systematic review

## 平成28年度厚生労働科学研究費補助金

## 【難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）】

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに

診療ガイドライン作成に関する研究」

平成28年度第1回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ班会議

日 時：平成28年5月8日（日）16:00～18:00

場 所：八重洲ホール 6階 611

住 所：〒103-0027 東京都中央区日本橋3-4-13 新第一ビル

電話番号：03-3201-3631

## 【議題】

16:00 -

司会 三好きな

. 開会のご挨拶（5分）

（資料1）

田口智章先生

田口先生より開会のご挨拶と、前回議事録の確認が行われた。

. 現在進行中の研究内容（5分）

三好きな

i) 診療ガイドライン（10分）

臼井規朗先生

診療ガイドラインについて、臼井先生から現在の状況の報告がなされた。完全版、詳細版、一般用を作成し、大阪府立母子センターのHPに掲載。日本小児外科学会のHPにリンクを貼って掲載した。Mindsには詳細版が掲載された。

製本版に関してはメディカルビュー社に、CDHグループとして著作権は放棄するが、HPでの掲載は可という条件で、交渉し製本化となった。

CDHグループ参加施設（分担者）および、全国調査に協力していただいた施設には、CDHグループで買い取ったガイドラインを配布した。

今後は5年間で失効すると宣言しているため、5年後には改訂できるよう目指して動いていきたい。

ii) 手術時期の検討について（10分）

（資料2）奥山宏臣先生

配布資料の「小児外科」の依頼原稿を供覧して内容を説明いただいた。

フロアからのコメントとしては、重症例では術前の待機時間が長くなるはずなので、術後だけの人工呼吸器・酸素投与期間が長くなるのは、術前の待機中も入っているからではないか。術後の

結論としては手術の早期、待機は生存予後に影響を与えない。

手術時期、在胎週数、出生前重症度、出生後の重症度分類としてAp1分値との関連。生後48時間（中央値54時間）で分けた。

重症度でそろえて検討（重症の方が待機するので）。早期群、待機群にわけ。

P5 72時間がピーク。

表の1 北野差なし Ap 軽症例ほど早期。重症例ほど待機。

重症度で生存率、酸素投与、挿管期間に差があった。

臼井) 表3-1 挿管はtotalの期間なので、術後の挿管期間なら差はないのでは？

早期手術群で挿管などが短期間になることの考察はなにか？

奥山) 待機すると肺合併症が増えるのではないか。

照井) Apに匹敵lowest OIで先に分けてみることで早期手術のデメリットがわかるかも。

奥山) 重症例は待機が必要だが、中等症はlowest OIもそろっているの、早めにstabilizeして早期手術が良いと思う。

田口) 24時間で切ったデータはあるか？

成育) 成育では重症ほど早くやる。症例が多い施設ごとで方針が違くとまとまらないのでは？

重症例では手術をしたからと言って肺がすぐに膨らむわけではないし、手術の侵襲の方が強いのでは。

ECMO下の手術

甘利) 重症例で検討してlowest OI 1.0切ると死亡していた。

先に生後の時間があるのではなく、この条件になったら手術などにしてもらおうほうが従いやすい

## ・症例登録制度の確立(20分) (資料3) 照井慶太先生

症例登録制度の目的と登録内容について

REDCap システムの進行状況について

期間は2011年から2020年末まで10年とする。

後方視と前方視に分けたほうが良いかどうかの検討は必要だが、2017年1月1日以降の症例は前方視のコホート研究という形とする。

以前の臼井先生の時の調査からの変更点の説明が行われた。

個人情報：性別、出生や死亡など重要なイベントの日付などが含まれる。

REDCapではデータの出力の際に期間データでのみにランダム化されるので、

生年月日の入力に関しては厳格な施設があり、日齢での入力にせざるを得ない。

現在、入力方法などを阪大のREDCap担当と確認中。調査項目はさらにメールなどで審議をさせていただき、決定したい。

研究計画書の内容を詰めて、2016年7月周産期新生児医学会の頃には、決定する。

各施設に参加を表明してもらえれば、親施設としてまずは阪大の倫理審査を申請して、各施設で倫理審査を通せるようにする。



今年中にまずは後方視の 2011 年からの症例の登録ができれば、登録症例を用いた臨床研究の募集も行いたい。2017 年の前方視が始まったら、順次入力していくことになる。

前方視のコホートは欠損値が許されないので、どの施設でも施行可能な項目をきちんと記載しておくことが重要である。

#### <コメント>

多くの参加者から、前方視と後方視研究の研究計画書は分けたほうが無難であるが、ある症例の過去のデータは後方視であるが、現在以降のデータをリアルタイムで登録していくのは前方視となるため、そもそも非常に分けにくいものである。観察研究であれば HP に記載すれば同意は必ずしも必要ないが、前方視は必ず個人の同意が必要。

今後このデータを利用して RCT を行うためには、このシステム自体の倫理審査とデータを登録する施設において倫理審査委員会を通しておく必要がある。

データ利用に関しては、自施設分のデータを出力して、利用することはシステムとしてはできるが、データ利用のある一定の規則は作成する必要があるだろう。

個人情報の扱いとして、性別、週数、体重は問題ない施設が多いが、生年月日の入力できない施設がある。出力の時にランダム化される機能はあるが、生年月日の入力自体が認められていない場合は日齢でも入れられるようにしたらよい。

まずシステムを管理する大阪大学で研究計画書を通してから、各施設での申請を行いましょ

う。  
調査項目（登録項目）についてはメーリングリストで審議しましょう。前回の登録を行った時に欠損値が多いものは省略する方針。前方視研究における欠損値は疑義症例となり、データ管理の精度が悪くなり、その研究の質を落としてしまう。

データクリーニングは誰が行うか。欠損値を減らす取り組みとしては、半年に一回会議をして、欠損値を誰かが問い合わせるなどが必要だろう。

参加施設：メール審議 登録の代表者を決める。入力者のメールアドレスのログが残るようにする。

・ FETO の今後の方針について（20 分） （資料 4） 左合治彦先生

今後の方針についてご意見をいただきたい。

現在 11 例に行い、安全に施行できると考えているが、効果判定は難しい。

TOTAL trial は moderate 125 例と severe 58 例の登録があり、まだ継続中である。

日本で FETO を行うには研究費の獲得、国際臨床試験への参加準備などが必要となり、さらにプロトコールの変更があり、重症例だけではなく中等症にも FETO を行うようになっていることや、TOTAL trial に参加するとなると生後の治療方針が統一されており、日本でもそれに準じる必要があるが、可能かどうかを伺いたいとのことであった。

参加施設はこれまで通り、名古屋大学、大阪大学、大阪府立母子、九州大学となるが、症例を増やす取り組みとしては、FETO 手術が施行できるのは 1 施設に限られているが、登録の評価を各施設で行って、データを成育に送ってランダム化して、手術をするのかどうかまで決めてし

まい、手術する症例は成育にきてもらう、という方法が取れるかどうかを検討して貰おうと思っている。ただし、登録した症例に関してはランダム化で手術しないことが決まっても、EURO consortium の consensus に準じた治療を行わなければならないことになる。

早期安全試験を終了してしまうと、本当に TOTAL trial に参加できるまでの間、日本では FETO が行われない事になってしまうため、安全試験は継続したい。ただ、現在は重症例のみ FETO の適応としているが、症例数が限られてしまうので中等症例まで範囲を広げたいが、重症例と中等症では FETO を行う目的にずれがあるのをどう説明していくか。

保険診療ではないので、FETO 手術費用は成育から出ている。パルーンなどは研究費から、入院は切迫早産ということで保険診療にしている。

中等症に関してもなるべく登録できるようにしたいが、中等症で参加するかどうかは施設に自由度をもたせたいと思っている。

FETO が保険収載されるためには、日本だけでは症例数が絶対的に足りないため、欧州の TOTAL trial に参加しなければ難しいため、協力をお願いします

#### 今後の研究計画・その他 (15分)

照井慶太先生

##### 神経学的予後：

評価方法が統一されておらず、まずは各施設の protocol の確認し、将来的には統一する必要があるだろう。どの評価方法にするのがよいのか。

##### <コメント>

NICU に積極的な施設ではフォローアップ研究会 (1歳半、3歳など) に入っていて、未熟児の protocol がある。そこでも、日本の形式 (円城寺式、新版K式) をベイリーに移行したいと思っているため、それらの相関を見た研究がある。新版K式でも海外の論文に載せることは可能であるが、海外に認めてもらうにはベイリーにした方が良さそう。

言語が関連しているので、海外のと全く同じにする必要はないと思うが、海外のものと関連しているという証拠は必要。

ベイリーにするには臨床心理士にセミナーを受けてもらわないといけないことが問題点として挙げられる。まずは、採用している施設が多い、新版K式で始めるのがよいのではないかと結論となった。

##### 中等度リスク群を用いた統一プロトコルの策定の是非：

統一標準化治療プロトコルを策定するために、まず統一すべきは中等度リスク群なのか、重症群なのか。各施設での治療方針の相違を把握してみるべきか。

##### <コメント>

中間リスク群が一番治療を統一しやすい (したほうがよい) 群かもしれないが、CDH の治療はいろいろなパーツが集まって全体で一つの治療となっており、各施設で絶妙なバランスの上に成り立っているものであり、一つがうまくいかないと予後に影響がでるため、もっと治療方法を変えることが予後には影響が少ない軽症例から始めた方がよいのではないかと。

まずは、EURO consortiumのconsensusとのずれ、従える部分がどこかを把握することとなった。

オランダ留学中の永田先生よりJan Deprest氏がLT比に興味があるので協力できるかどうかの検討を行ってほしいとの申し出があった。今後データ使用（過去のものもしくはREDCap登録のもの）の申し込みなどがくる可能性がある。

・ 閉会の御挨拶(5分)

臼井規朗先生

研究班からのインパクトファクターの高い論文発表を目指しましょう。

17:40 終了

(文責:三好 きな)

平成28年度厚生労働科学研究費補助金

【難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）】

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに  
診療ガイドライン作成に関する研究」

平成28年度第2回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ班会議

日 時：平成28年7月16日（土）16:30～18:00

場 所：ANA クラウンプラザホテル富山 4階 孔雀

住 所：〒930-0084 富山県富山市大手町 2-3

電話番号：076-495-1111

<http://www.anacrownplaza-toyama.jp/>

【出席者】

白井規朗、田口智章、奥山宏臣、早川昌弘、金森 豊、岡崎任晴、増本幸二、川滝元良、  
豊島勝昭、左合治彦、渡邊稔彦、照井慶太、田附裕子、矢本真矢、伊藤美春、岸上 真、  
古川泰三、荒堀仁美、三好きな、

【議題】

司会 三好きな

16:30 -

・開会のご挨拶

白井先生より開会のご挨拶をいただいた。

前回議事録の確認

配布資料に不備があったため、前回議事録については簡単に確認し、後日改めて議事録を送付することとした。

・現在進行中の研究内容（資料2）

論文投稿の進捗

掲載済み論文は12編あり、新たなものとしては高安先生の論文がaccept、矢本先生の論文がPAPS issueにreviseの状態、照井先生の論文が投稿中であるとの報告であった。学会発表は国際学会でAAPS、PAPS、EUPSAでなされている。

## CDHガイドラインの英文化について

照井先生より著者は名古屋大学の伊藤美春先生とすることでよいかの確認と、出版形態(Open accessの有無、掲載料の請求先)の議題提案があった。

前回の班会議で早川先生より Pediatric International から Invitation を出すという形にすれば、投稿料削減できるかもしれないという提案があり、その invitation はいただけることとなった。

ガイドラインとして全世界の多くの人の目に触れるようにするためには、Open access にする必要があると思われる。通常の Open access 投稿だと US \$ 3000 かかるため、費用を抑えられる方法を討議した。

通常の論文と同様に投稿して、後から PI より online のみにするという提案をされることもある。現在の Word を実際の論文にすると超過ページがどれほどになるのかを問い合わせることも早川先生から提案された。

## 現在投稿中の論文について

照井先生より生後 factor による重症度分類に関する論文の投稿状況について報告があった。Pediatrics は reject であり、Archives of Disease in childhood は revise の末 reject となった。

Reviseの具体的な内容としては、コホートの問題として isolated のみに絞る意義、日本全体のそもそもの症例母数が少ないことを指摘された。この重症度分類で本当に層別化できているのかを確かめる、validationが必要である。

これに対しては、登録制度を確立させて新しい年度の症例群に対して、この重症度分類を当てはめて validation とすることで対応できるのではないかと提案があった。

## &lt;ご意見&gt;

早川先生：コホートの問題は、症例数が少ないのが日本の現状であるが、海外では理解してもらえない。もう一度ほかの雑誌に投稿をトライしてみてはどうか。Neonatology や Journal of perinatology を提案された。

## ガイドラインの評価について

全体評価は非常に高く評価していただいている。明記はしないが、いくつかの改善ポイントを指摘されたことについても報告があった。

## &lt;ご意見&gt;

薬剤等の適応、症状詳記での記載上の注意などについての意見。

ガイドラインが出たことを機に CDH に対して特殊な薬剤や治療法を保険適応になるように行政に働きかけられるのではないか。

## ・ 症例登録制度の確立

## REDCap システム進捗状況

照井先生より、REDCap システムでの症例登録に関して 13 施設から参加表明があり、2017 年 1 月からの前向きコホート研究とし、それ以前の症例は後方視的に情報収集のために登録するという形としたと報告があった。

- ・死因のフリー記載：遠隔期死亡は多くないので、原病関連死なのか全く関係ない死亡（事故死、悪性腫瘍、殺人など）かどうかがわかるようにしておきたい。
- ・発達検査：検査方式をできる限り統一する必要がある。参加施設内ですり合わせを。
- ・9 歳時の就学状況：支援学級・支援学校が知的な要因からか難聴など身体的な要因かで意味合いが変わるため、最初から選択肢を細かくするのか、フリー記載するのか。寝たきりはどう区別するのか。
- ・羊水過多：有無だけの起債では数値で表せず、客観性がないので、穿刺の有無などなにか代わりになる項目はないだろうか。穿刺の適応とする数値にも施設間でばらつきがある。厳密にするには羊水過多と定義する AFI を決めないといけないうらう。左合先生にも意見を求めたい（左合先生はこの時点では不在であった）。穿刺の有無や AFI の記載を母体のカルテを検索するのは困難であると予想される。
- ・出生後 1 分での筋弛緩の有無、挿管の有無：出生後 1 分で筋弛緩を使う施設、胎児麻酔をされる施設に確認。
- ・初回胎児エコーの時期：LHR、LT 比の欠損値が多いので、これを初めて計測した日を「詳細な精査した日」とする。
- ・入院中の治療：血管拡張薬「NO 離脱時」という但し書きをいれるかどうか。ステロイドの有無を登録することでエビデンスにつなげることができるか なしでもよい。
- ・酸素投与：高濃度酸素を継続することが神経学的予後にも関連しているという報告もあるので、挿管中の FiO2 60%を切った日付としていれるかどうか。
- ・呼吸機能検査：6 歳だと難しいこともあるので、9 歳前後。

以上に関しては、照井先生が REDCap 構築の際に対応することとなった。

まずは大阪大学で倫理審査委員会を通す。

今年の報告書作成時にデータがそろえられる日程で進めていきたい。年末に登録データを使用した研究を募集して活用していきたい。

## ・統一プロトコールについて

三好より統一プロトコール設定についての EURO consortium の解析について報告をした。

TOTAL trial 参加の条件として CDH EURO Consortium consensus に従う必要があるが、実際に現在の日本の 2006-2010(226 例)データと比較して consensus に従えるのか、従うように変われるのかを検討した。

在胎週数：2015 では 39 週以降まで妊娠を継続させることが望まれている。

実際には 39 週以降に出生になっているのは 42 例のみであり、37 週以降で区切るのであれば約 170 例ある。

分娩様式：予定帝王切開は約 100 例、そのうち児が CDH のための帝切が 75 例。

緊急帝切の症例の中

分娩室での初期治療：挿管に関しては半数以上が出生後1分で挿管され、5分までに約2/3が挿管されるため、日本でも出生後直ちに挿管されている症例がほとんどであった。

呼吸管理：日本では呼吸管理はHF0で開始されることが多く、164/221例がHF0で開始され、CMVで開始されたのは50例に過ぎなかった。2010ではHF0かCMVで呼吸管理開始という記載だったのが、2015ではまずCMVで開始するという記載に変更になったため、日本との乖離がみられた項目でした。

肺高血圧管理：心エコーは24時間以内に行うよう推奨されている。日本でもほとんどの症例で心エコーは行われており、この項目はクリアできている。

NO投与は156/226例で行われており、ハイボリュームセンターであればNO投与は必要な時に投与できる状態と思われる。

サーファクタント投与はpreterm児にもルーチンにしないという項目にかんして、日本では早産児46例のうちサーファクタント投与は約半数にしかされていないので、ルーチンとは言えない。

現時点でのEUROとの一番の差は、HF0と出生時期と計画分娩に関してが主なものとなるが、各施設で今後対応を変更していいのか、もしくは日本なりに従えない項目に関しては削除・変更していくのかを検討する必要がある。参加施設にアンケートを行って、施設内で関連各科で話し合ってもらい、各施設の現状を把握したい。

#### . FETOについて

左合先生よりFETOの報告があった。早期安全性試験を日本だけではできないので、TOTAL trialに参加するしかないのが現状である。症例を紹介していただけるかは施設にお任せすることになります。Moderateとsevereを対象として集めている。まだ登録症例数が足りていないので、必要に応じてプロトコルの修正もあるかもしれない。やはり参加の判断をするためには成育医療センターに患者さんが行くか、少なくとも左合先生が施設に行ってエコーで判断する必要があり、各施設に判断をゆだねることはできない。

バルーン自体も変更してきているので、早く進めないとバルーンが製造中止になる可能性もあるとのことですので、早く症例数を増やして終了しなければいけない。

流れとしては、適応となりそうな患者さんを成育医療センターに紹介し、東京に行ってもらいと決まったら、適応にならなかった症例も必ず紹介元の施設にもどって、治療プロトコルに沿った治療してもらわないといけない。そこまで患者さんにICして了承してもらった上で、参加してもらう必要がある。

経済的には混合診療にして対応している。入院費は保険診療（病名を付けて）、手術費は病院が出している。

・今後の研究計画

次回の班会議はREDCapの倫理審査後、登録も少しし始めたころが適期かと思うが、埼玉でのPSJM中の日程で検討します。全体班会議は12月23日が有力です。

・閉会の挨拶

田口先生より開会のご挨拶をいただいた。

(文責：三好きな)



平成28年度厚生労働科学研究費補助金

【難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）】

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに  
診療ガイドライン作成に関する研究」

平成28年度第3回新生児横隔膜ヘルニア研究グループ班会議

日 時：平成28年10月29日（土）12:00～13:30

場 所：ソニックシティビル9階 会議室 903

住 所：〒330-8669 埼玉県さいたま市大宮区桜木町 1-7-5

電話番号：048-647-4111

<http://www.sonic-city.or.jp/>

出席者：白井規朗、田口智章、奥山宏臣、増本幸二、金森 豊、甘利昭一郎、岡崎任晴、  
稲村昇、横井暁子、照井慶太、田附裕子、伊藤美春、矢本真也、古川泰三、高安 肇、  
三好きな

【議題】

12:00-

・開会のご挨拶

白井先生から開会のご挨拶をいただいた。本年が最終年度であるが、厚労省から肋骨異常を伴う  
脊柱側弯症を疾患群の一つに加えることで、来年度も同内容の研究班が継続できる可能性が高い  
というお話をいただいた。

前回議事録の確認（資料1:メール配布のみ）

三好より前回議事録の確認を行った。

・現在進行中の研究内容（資料2）

CDHガイドラインの英文化について

英訳ガイドラインに関して、掲載雑誌はPediatric internationalのJapan Todayという枠への  
Invitationをいただいている。また投稿+超過ページ扱いにすれば2年間はFree accessとなると  
いう情報を提供された。現実的な投稿方法については、安く要約版、10万円程度で完全版、  
5万円程度で、内容を適度の要約する中間版がある。

<ご意見>

伊藤先生、奥山先生、臼井先生から読者が読もうと思ってもらえるものにしなければいけないので、出版はある程度まとめた中間版にすること、完全版は大阪府立母子保健総合医療センターのHpに載せて、そのサイトをリンクさせる提案がなされた。

以上の方針で会場の賛成を得られたので、進めていくこととなった。

#### 論文投稿の進捗

2016年7月以降、矢本先生（静岡県立こども病院）、高安先生（筑波大学）、服部先生（名古屋大学）の論文がacceptとなっている。

照井先生の出生後によるリスク層別化の論文は現在Neonatologyに投稿中。

奥山先生の手術時期に関する論文はWOFAPSのPSIに投稿中。

#### 症例登録制度の確立

##### REDCap システム進捗状況（資料3）

REDCap 登録システムの参加予定施設の担当者に account 登録のメールが配信された。田附先生より登録後のデータの閲覧可能内容、出力可能内容、データ出力申請方法などの簡単な説明があった。

実際に REDCap の CDH 登録デモページを見ながら登録方法、登録内容の確認を行った。すでにテスト登録を試みた臼井先生からいくつかの修正が望ましい点について指摘があった。長期合併症、予後については上書きされる登録方法より、1歳半・3歳・6歳を別のページとして登録する方がよいのではという意見が出た。

今後各施設でテスト登録を行って意見がある場合には、照井先生が REDCap の内容修正を適宜行う。現在、大阪大学での倫理審査申請を行い、審査委員会開催を待っている段階である。これが承認されれば各施設での倫理審査申請に移る予定である。

倫理審査の研究計画書について、施設によって後方視と前方視をわけなければならないか、同意書取得の有無、出生年月日の入力（代替として日齢の入力）の対応が異なるため、照井先生が数パターンの研究計画書を作成し、メールで配布されることとなった。

##### 統一プロトコールについて（資料4）

統一プロトコール作成のための、アンケート案を配布した。対象を研究班に参加している施設として、EURO consortium の consensus2010 年版、2015 年版を参考にして作成したアンケートに各施設の CDH の管理に関連する科で回答してもらい、2016 年 11 月末日までに三好に返信いただき、結果を解析して還元する旨を説明し、ご了解いただいた。アンケートのデータ版は後日メールで配信することとした。

##### 今後の予定

今後の予定に関しては、全体会議が12月23日に開催されること、研究班としては最終年度のため、報告書の締め切りが1月策～2月となる。前述したように来年度からも研究班としては存続できると予想しているが、全体の中でもCDH班の研究分担者の数が多いことが問題となるかもしれない。

その場合、他の研究班と合わせるために分担者を減らすかもしくは一人頭の手当金の金額が減ってしまう可能性があるとの通知であった。

・閉会の挨拶

今後もREDCapの登録事業、論文投稿など頑張っていきたいと、田口先生から閉会のご挨拶をいただいた。

13:35 終了

(文責：三好きな)

## 小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに 診療ガイドライン作成に関する研究；先天性嚢胞性肺疾患

研究分担者 黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授  
                  洲本 康史 国立成育医療研究センター 外科 医長  
                  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 国立成育医療研究センター 病理診断部 医長

### 研究要旨

【研究目的】先天性嚢胞性肺疾患に関する本邦全国調査の臨床情報データベース解析結果に基づいて、同疾患に対する診療ガイドラインを作成することを目的とする。今年度は、これまでに完成したガイドラインの SCOPE に沿って文献検索、システマティック・レビューを行い、主要なクリニカル・クエッションに対するガイドラインを作成することを目標とした。

【研究方法】ガイドラインは MINDS 2014 年版ガイドライン作成マニュアルに沿って作成された。今年度は、昨期までに策定されたガイドラインの SCOPE で上げられた 10 題のクリニカル・クエッションに対する文献検索を完了し、文献のスクリーニング及びシステマティック・レビューを行なった。その結果を踏まえて、10 題のクリニカル・クエッションのうち、主要な問題に関する最も優先度の高いクリニカル・クエッションを選択した。それらのクリニカル・クエッションに対して、システマティック・レビューの結果と昨期までの研究班の解析結果、分類試案などを踏まえて診療ガイドラインを作成した。

【研究結果】SCOPE 中の 10 題のクリニカル・クエッションに対するシステマティック・レビュー結果がまとめられた。ガイドライン作成委員会において、検索文献のエビデンスレベルや臨床的な重要性を考慮して、SCOPE で上げられた 10 題のクリニカル・クエッションから嚢胞性肺疾患の定義、診断、外科治療に関する 4 つのクリニカル・クエッションが選択され、これらに対するガイドラインが作成された。このうち 1 つのクエッションに関しては弱いエビデンスレベルの論文のみで文献検索からは一定の結論が示唆されないため、ガイドライン委員会での討議を経て、その旨を明記して「推奨なし」と記載することとした。嚢胞性肺疾患の分類に関しては、総説の形でガイドラインを記載する事とした。その他のクリニカル・クエッションに関しては、推奨文、解説文が策定された。

【結論】嚢胞性肺疾患に関して MINDS 2014 年版のガイドライン作成マニュアルに沿って、主要な 4 題のクリニカル・クエッションに対するガイドラインが完成された。さらに残る問題に関しても文献の検索・評価の作業を追加し、推奨文作成作業を継続予定である。

## A . 研究目的

先天性嚢胞性肺疾患は、小児の代表的な呼吸器疾患であり、本研究班では一昨年度の研究で先天性嚢胞性肺疾患を「肺内に気道以外に先天性に肉眼的、顕微鏡的な嚢胞腔が恒常的に存在するもの」と定義した。先天性嚢胞性肺疾患にはいくつかの異なる疾患概念が包含されている。歴史的には1944年にPryceらは大循環系からの異常動脈を持つ肺組織に着目して肺分画症の概念を提唱し、1977年にはStockerらが病理組織学的に嚢胞壁の腺腫様細胞に着目してCongenital Cystic Adenomatoid Malformation (CCAM、先天性嚢胞性腺腫様奇形)の概念を提唱している。このほか近年では気管支閉鎖症も先天性嚢胞性肺疾患に含めるとする考えが多い。今日では、特に発生学的な背景を中心に先天性嚢胞性肺疾患を分類する考え方が支持されている。これを受けてStockerはCCAMを新たにCongenital Pulmonary Airway Malformation (CPAM、先天性肺気道奇形)という概念で再定義し、中枢気道から末梢気道にいたるいずれのレベルで肺・気道の発生の異常が起こるかにより病型が分かれることを提唱した。そこで本研究班においても同様の視点から、従来臨床的、組織学的、あるいは発生学的な観点からの分類が混在して未確立であった先天性嚢胞性肺疾患に対して、新分類を提唱した。

先天性嚢胞性肺疾患の一部の症例は出生前から極めて重篤な病態を呈し、胎児水腫から子宮内死亡の経過を取る症例や、出生直後に重篤な呼吸不全を呈する症例が見られる。出生前診断技術の進歩と普及により先天性嚢胞性肺疾患は胎生期からの

診断が可能となったが、本邦におけるこうしたハイリスク症例の頻度や、リスクの予測因子は未確立である。米国の一部の施設では子宮内胎児死亡の危険が高い可能性のある症例に対する胎児手術も治療の選択肢になっているが、医療体制や社会背景の異なる本邦において嚢胞性肺疾患に対する出生前治療を行うためには、リスクの予測因子を明らかにし、重症度分類を確立する必要がある。

一方で、多くの症例は出生時に無症状であるが、こうした症例の至適な治療方針や手術時期、遠隔期の管理に関しても、同様に未確立の問題が多い。

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先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドラインを作成することを目指した。

昨年度にガイドラインのSCOPEが策定され、嚢胞性肺疾患の定義・分類ならびに診断、治療、合併症にわけて10題のクリニカル・クエッション案が作成された。今年度はこれらクリニカル・クエッションのPICOに従って文献検索を完了し、システムティック・レビューを行って、ガイドラインを策定することを目指した。ガイドラインには、これまでに本研究班で策定された嚢胞性肺疾患の分類試案や、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。

## B. 研究方法

### 1. 文献検索とシステマティック・レビュー

昨年度に研究班で作成したSCOPEの10題のクリニカル・クエッションのPICO項目に沿って、研究班全体で統一的に同じ要領でロジックを設定して文献検索を行なった。システマティック・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、システマティック・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。

### 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ようにした。

#### 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10題のクリニカル・クエッションに対して、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。

#### 3) ガイドラインにおける推奨度とエビデンスレベルの決定

上記のガイドライン委員会において、今回作成したガイドラインの推奨度ならびにエビデンスレベルを討議して決定した。意見が分かれた場合の決定はデルファイ法とし、8割を越える委員が賛成したものを採択することとした。実際には、委員の数が多くないため、最高2度のデルファイ法により全員一致で推奨度とエビデンスレベルが決定された。

#### 4) ガイドラインの作成

ガイドラインの策定にあたっては、MINDS 2014年版のガイドライン作成マニュアルの手順に従った。

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」と分けた。

またエビデンスレベルは大きな症例数の前向きのrandomized controlled trialなどの報告があり、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」までマニュアルの定義に沿った4段階で記述した。

## C. 研究結果

### 1. 文献検索とシステマティック・レビュー

文献検索は英文雑誌は Pubmed、邦文雑誌が医学中央雑誌を中心的に行なわれた。以下にクリニカル・クエッション(CQ)別に第一次の検索文献数を上げる。

CQ 1 : 英文 114 編

CQ 2 : 英文 45 編+和文 91 編

CQ 3 : 英文 141 編+和文 64 編

CQ 4 : CQ2 と文献重複

## 直接性の高い文献なし

- CQ 5 : 英文 112 編
- CQ 6 : 英文 103 編件
- CQ 7 : 英文 25 編+和文 27 編
- CQ 8 : 英文 47 編+和文 111 編
- CQ 9 : 英文 32 編
- CQ10 : 英文 12 編

これらの文献に対してシステマティック・レビューチームが、直接性の高さなどを評価してスクリーニングを行い、第二次検索結果を確定した。検索・選択された文献の詳細な査読を行ない、レビューのまとめを作成した。

## 2. ガイドラインの作成

### 1) クリニカル・クエッションの選択とガイドラインの概略決定

システマティック・レビューの結果から直接性の高い文献の乏しいものや臨床的な重要性を勘案して、今年度は以下の4つのクリニカル・クエッションを最も優先度の高いものと位置づけて、

CQ 1 : 嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか

CQ 2 : 出生前診断に MRI 検査は有用か

CQ 6 : 乳児期の手術は有用か

CQ 7 : 区域切除は有用か

の4題のクリニカル・クエッションが選択された。これらに対するガイドラインの作成にあたり、ガイドライン作成委員会において記述の形式などが検討され、ガイドラインの概略が決定された。

今回の優先度順位付けから漏れた残る6つのクリニカル・クエッションには、胎児に対する出生前治療など倫理的にも臨床的にも未解決の問題と関係するものが含まれ、為にこれら6つのクエッションに

関しては、意見の異なる報告、直接性の脆弱な報告などが多く見られた。従って、より時間をかけたエビデンスの吟味が必要と思われる、場合によって文献再検索も必要との観点から、今後の作業課題と位置づけられた。

### 2) 推奨度とエビデンスレベルの決定

CQ 1 : 嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか

CQ 1 についてはクエッション－アンサー型のガイドライン文ではなく、広域の文献検索とそのシステマティック・レビューに基づいた総説の形でまとめることとした。

CQ 2 : 出生前診断に MRI 検査は有用か

一次検索文献をさらに 38 編までスクリーニングし、最終的に 10 編が査読された。MRI の診断力に対する強いエビデンスの報告は殆ど見られないが、有害事象の報告も無かった。これより一般的に情報量の多いことが患者の非特異的な利益に繋がるとする考えから、推奨は「行なう事を弱く推奨する」とし、エビデンスレベルは「C」とした。

CQ 6 : 乳児期の手術は有用か

英国の King ' s College より 17 施設の 1071 例に関するメタアナリシスの報告があり、乳児期手術を推奨する結論になっていた。一方で乳児期手術を不要とする報告も見られたが、乳児期手術の有害事象に関しては症例報告レベルのものが数編見られるのみで、上記のメタアナリシスと同等の強さのエビデンスレベルの報告は見られなかった。これより推奨度レベルは「行

なう事を弱く推奨する」とし、エビデンスレベルはメタアナリシスを認めて「B」とした。

#### CQ7：区域切除は有用か

このクリニカル・クエッションは文献検索で直接性のある報告が殆ど見られない事が判明していたが、小児外科臨床の中で臨床的重要性が非常に高いとするガイドライン作成委員会の判断で、今回、最優先に位置づけられ、ガイドラインが作成された。

文献検索では後方視的観察研究、症例報告など6編のみが最終的に査読対象とされた。この中では区域切除を推奨する論文が3編、区域切除後の嚢胞再発や合併症を報告して区域切除を推奨しないとする論文が3編であった。前向き研究やメタアナリシスなどのエビデンスレベルの高い文献は見られなかった。このレビュー結果をうけてガイドライン作成委員会で2回デルファイ法により推奨度決定を試みた結果、全員一致でこのクリニカル・クエッションに対しては「推奨なし」とすることを決めた。またエビデンスレベルは最も低い「D」とされた。

#### 3) ガイドラインの作成

CQ1について、章末に添付する様に、昨年度までに研究班で作成した新分類案を踏襲して、まず嚢胞性肺疾患を先天性、後天性に分けた後、先天性嚢胞性肺疾患には発生学的背景により気管支閉鎖群、先天性肺気道奇形(CPAM) 肺分画症、前腸重複嚢胞群の4群をおいた。さらに昨年の新分類案にシステマティック・レビューの結果を加えて、リンパ管拡張/リンパ管奇形と

上記のいずれにも属さない分類不能群の2群を追加した。

ガイドラインではこの分類に沿って、解説文と文献をあげた。

以下のCQ2、6、7については、それぞれの推奨文に解説とガイドライン作成の経緯、文献を付けて、同じ書式でガイドラインを完成した。これらをガイドライン委員会全体で査読・校正し、4つのクリニカル・クエッションに対するガイドラインを完成した。

#### D. 考察

本年度は、昨年度までの調査結果解析、嚢胞性肺疾患の新分類案策定に続いて、研究班の最終目標であるガイドライン作成に着手した。ガイドラインの作成に当たっては、悉皆的な文献検索とともに、本研究班で行なって来た本邦の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ようにした。本邦の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られる。

一方において悉皆的かつ系統的な文献検索を行ない、システマティック・レビューを行なった結果、昨期までにSCOPEとして完成した中の10題のクリニカル・クエッションのうち、ガイドライン作成の難しいものが含まれる事が明らかになってきた。この中には出生前治療など本邦でも世界的にも未解決な問題に関係する事項も含まれ、また症例の希少性、特殊性から直



接性の強い文献が得られない問題も含まれた。10 題のクリニカル・クエッションには、その他にも SCOPE 作成時点で臨床的に重要な問題で、この研究班では是非、検討したい問題も含まれた。こうした背景を勘案し、クリニカル・クエッションに優先度をつけて、今年度は最も優先度の高いとされた4つのクリニカル・クエッションを選択し、これらに限定してガイドラインを作成する方針を、ガイドライン委員会で決定した。

ガイドラインの詳細に関しては前項でも述べ、また、章末に添付資料として普及版のガイドラインを添付する。(資料3-1)

今回のガイドラインで、先ず先天性嚢胞性肺疾患の分類が示されたことには大きな意義があると思われる。これは本研究班で構築してきた発生学的背景に基づいた新分類案を基本的に踏襲したものであり、従来は複数の背景に寄る分類でカテゴリーの重複が多く有用性の低かった先天性嚢胞性肺疾患の分類を整理し、発生学的に切り分け得たものとする。これまで生後に無症状であった症例への手術時期として、ガイドラインではっきり乳児期の手術の推奨が銘記されたことも画期的事項と思われる。弱い推奨ではあるが、エビデンスレベルは高く、臨床に与える影響は大きいと思われる。一方で区域切除に対する評価は非常に重要な問題と位置づけられていたが、悉皆的な文献検索にもかかわらず十分なエビデンスが得られなかった。これは胸腔鏡下肺手術の普及により、特に小児では系統的、解剖学的な区域切除が行なわれたのか、自動吻合期を用いた楔状切除に

近い手術が行なわれたのか、詳細な臨床情報の解析が不可能な事も一因と思われる。これに関してはガイドライン作成委員会の総意として、敢えて「推奨なし」としてガイドラインに記述する事を決定している。

今後は、今回、積み残しとなった残る6題のクリニカル・クエッションに対して、より時間を掛けて慎重に文献の検討を行い、ガイドラインの最終完成を目指す事が課題と思われる。

## E . 結論

1) 昨期に完成された先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインの SCOPE に沿って、今年度、

CQ 1 : 嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか

CQ 2 : 出生前診断に MRI 検査は有用か

CQ 6 : 乳児期の手術は有用か

CQ 7 : 区域切除は有用か

の4つのクリニカル・クエッションを最も優先度の高いクエッションと位置づけて、MINDS 2014 年版の診療ガイドライン作成マニュアルに沿った形でこれら4つのクエッションに対するガイドラインを完成した。

2) 残る6つのクリニカル・クエッションに関しても、文献検索が完了した。しかしながらこれらには出生前診断など未解決の問題に関係するものも含まれ、直接性が脆弱であったり、意見の対立するものも多く含まれ、時間をかけた慎重な検討は今後の課題とされた。

## **F . 研究発表**

### **1.論文発表**

- 1) Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, Fuchimoto Y, Hirobe S, Tazuke Y, Watanabe T, Usui N : Perinatal features of congenital cystic lung diseases: results of a nationwide multicentric study in Japan. Japanese Study Group of Pediatric Chest Surgery. *Pediatr Surg Int.* 2016; 32(9): 827-31.

### **2.学会発表**

- 1) 黒田達夫, 西島栄治, 前田貢作, 瀧本康史, 田附裕子, 広部誠一, 野澤久美子, 松岡健太郎, 臼井規朗 : 出生前診断された嚢胞性肺疾患症例の予後予測について;全国調査集計 本小児外科学会雑誌2016; 52(3): 540 (2016年5月 第52回日本小児外科学会学術集会(福岡)で発表)

## **G . 知的財産の出願・登録状況**

なし

## 先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン

厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業  
小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究 (H27-難治等(難)-一般-013)  
(代表研究者：臼井規朗)

### 嚢胞性肺疾患ガイドライン作成部会

黒田 達夫 (慶應義塾大学 小児外科)  
渕本 康史 (国立成育医療研究センター 外科)  
野澤 久美子 (神奈川県立小児医療センター 放射線科)  
松岡 健太郎 (国立成育医療研究センター 病理診断部)  
臼井 規朗 (大阪府立母子保健総合医療センター 外科)

## クリニカルクエッション

1. 嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか

2. 診断

1) 出生前診断に MRI 検査は有用か

P : 嚢胞性肺疾患 出生前診断例

I/C : 胎児 MRI 検査 (+) / (-)

O : 生存率 呼吸機能検査値

2) 病変容積指標はリスク判定に有用か

P : 嚢胞性肺疾患 出生前診断例

I/C : 病変容積評価

O : 周産期死亡率

3) 生後診断に CT は有用か

P : 嚢胞性肺疾患

I/C : 胸部 CT 検査 (+) / (-)

O : 診断率 合併症 呼吸機能検査値

4) 血管造影は推奨されるか

P : 嚢胞性肺疾患

I/C : 血管造影検査 (+) / (-)

O : 診断率 合併症 呼吸機能検査値

## 3. 治療

## 1) 乳児期の手術は有用か

P: 嚢胞性肺疾患 出生前診断例、新生児診断例

I/C: 乳児期手術 / 学童期以降の手術

O: 合併症 呼吸機能検査値

## 2) 区域切除は有用か

P: 嚢胞性肺疾患

I/C: 区域切除 / 肺葉切除

O: 合併症 呼吸機能検査値

## 3) 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか

P: 嚢胞性肺疾患 複数肺葉罹患例

I/C: 肺全摘症例 / 嚢胞温存・肺葉切除

O: 合併症 呼吸機能検査値

## 4. 合併症

## 1) 合併症にはどのようなものがあるか

## 2) 定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か?

P: 嚢胞性肺疾患 手術後症例

I/C: 定期的胸部 X 線写真撮影 (+) / (-)

O: 合併症 呼吸機能検査値

## CQ1：嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか？

(推奨文)

小児に生じる嚢胞性肺疾患には以下のようなものがある。

I 先天性病変

1. 気管支閉塞群 (Bronchial obstruction)
  - ・ 気管支閉鎖症 (Congenital Bronchial Atresia)
  - ・ 気管支狭窄症 (Bronchial Stenosis)
  - ・ 乳児肺葉性肺気腫 (Infantile Lobar Emphysema/Congenital Lobar Emphysema)
2. 先天性肺気道奇形 (Congenital Pulmonary Airway Malformation, CPAM)
  - ・ Type 0 (Acinar Dysplasia or Agenesis)
  - ・ Type 1 (CCAM Type I)
  - ・ Type 2 (CCAM Type II)
  - ・ Type 3 (CCAM Type III)
  - ・ Type 4 (Peripheral Acinar Cyst Type)
3. 肺分画症群 (Bronchopulmonary Sequestration, BPS)
  - ・ 肺葉内肺分画症 (Intralobar Pulmonary Sequestration, IPS)
  - ・ 肺葉外肺分画症 (Extralobar Pulmonary Sequestration, EPS)
  - ・ 気管支肺前腸奇形 (Bronchopulmonary Foregut Malformation, BPFM)
4. 前腸重複嚢胞群 (Foregut Duplication Cysts)
  - ・ 気管支原性嚢腫 (Bronchogenic Cysts)
  - ・ 腸管重複嚢腫 (Enteric Duplication Cysts)
  - ・ 前腸由来嚢腫 (Foregut Cysts)
5. その他
  - ・ 先天性肺リンパ管拡張症 (Congenital Pulmonary Lymphangiectasis, CPL) / リンパ管奇形 (Lymphatic malformation, LM)
6. 分類不能の先天性嚢胞性肺疾患 (Congenital Cystic Lung Lesion,

Unclassified)

## II 後天性病変

1. 気管支閉鎖・狭窄
2. 気管支拡張症 (Bronchiectasis)
3. 肺炎後は異能法 (Pneumatocele)
4. 間質性肺気腫 (Interstitial Pulmonary Emphysema, IPE)
5. 気腫性嚢胞, 胸膜下嚢胞, 肺胞性肺嚢胞 (Bulla, Bleb, Peripheral Cysts of the Lung)
6. 分類不能の嚢胞性肺疾患 (Cystic Lung Lesion, Unclassified)
- 7.

## III. 腫瘍性病変

1. 胸膜肺芽腫 (Pleuropulmonary blastoma, PPB)
2. 細気管支肺胞上皮癌 (Bronchioloalveolar Carcinoma, BAC)
3. その他
  - ・ Fetal lung interstitial tumor
  - ・ 奇形腫

推奨 なし

エビデンスレベル : B

### (解説)

小児に生じる嚢胞性肺病変には様々なものが存在し、それぞれの発症時期、発症機序もいまだ不明なものもあり、専門家の間でも見解・解釈に差異がある。現時点で得られる情報を統合して記載することとした。

### (文献検索)

検索の結果、邦文 100 篇、欧文 188 篇の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 19 篇の邦文、38 篇の欧文の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その中に Systematic review、Randomized controlled study などのエビデンスレベルの高いものはなかった。

2014年に西島により小児嚢胞性肺疾患の分類案が提案された<sup>1)</sup>。この分類案では、小児嚢胞性肺疾患が先天性と後天性に分けられ、それぞれに含まれる疾患について概要が述べられている。本検討では、西島の分類に小児嚢胞性肺疾患との鑑別を要する腫瘍性疾患を追加した。一部、肺以外を起源とする疾患も含まれるが、嚢胞性肺疾患の鑑別になりうる疾患として記載した。

## I 先天性病変

### 1. 気管支閉塞群 (Bronchial obstruction)

胎生期に気管支が閉塞することによって生じると考えられる疾患群である。末梢肺に pulmonary hyperplasia type of maldevelopment (過膨張性病変) と microcystic parenchymal maldevelopment (嚢胞性病変) を生じる。後述する CPAM と組織学的に類似する所見が一部にみられることがあるが、CPAM の合併とはしない<sup>2)</sup>。なお、気管支閉塞の原因検索には、内視鏡検査が有用である。

この疾患群には以下のものが含まれる。

- ・気管支閉鎖症 (Congenital Bronchial Atresia)
- ・気管支狭窄症 (Bronchial Stenosis)

分枝異常や粘膜嚢による内因性狭窄、異常血管などによる外因性狭窄がある。

- ・乳児肺葉性肺気腫 (Infantile Lobar Emphysema/Congenital Lobar Emphysema, ILE/CLE)

気管支の閉塞機転により肺胞腔が拡張した病態で、閉塞原因が明確であれば記載する。肺胞腔の過膨張は classic pattern、肺胞数の増加は polyalveolar pattern とする。

### 2. 先天性肺気道奇形 (Congenital Pulmonary Airway Malformation, CPAM)

肺形成における anomalous development による hamartomatous lesions とされる。以前は CCAM (Congenital cystic adenomatoid malformation) と称されていたが、Stocker JT により嚢胞の大きさや組織形態により type 0～type 4 に再分類され、それぞれ特徴的な組織像を呈する<sup>3)</sup>。一部の病変は悪性腫瘍との関連が論じられており、type 1 は細気管支肺胞上皮癌の発生、Type 4 は Pleuropulmonary Blastoma との疾患概念の重複が報告されている。

CPAM type 0～4 は以下の通りである。

- ・Type 0 (Acinar Dysplasia or Agenesis)



- Type 1 (以前の CCAM Type I)

Large cyst type (径 3~10 cm) とされるが、新生児早期の症例では小さい可能性がある。

- Type 2 (以前の CCAM Type II)

Medium cyst type (径 0.5~2.0 cm) で、時に rhabdomyomatous dysplasia の成分を有する。腎無形成、心疾患や肺葉外肺分画症などの合併をみることがある。

- Type 3 (以前の CCAM Type III)

Small cystic or solid type、頻度は高くない。

- Type 4 (Peripheral Acinar Cyst Type)

嚢胞壁は菲薄で、flattened epithelial cells (type I and II alveolar lining cells) に被覆される。

### 3. 肺分画症群 (Bronchopulmonary Sequestration, BPS)

過剰な lung bud から発生すると考えられる病態で、分画肺には体循環からの迷入動脈（原則的には弾性血管）と、迷入動脈流入部を起始とする逆行性の気管支樹の形成がみられる。迷入動脈流入部には、気管支軟骨や気管支腺を伴う気管支・弾性血管・リンパ節からなる異所性肺門組織を形成する。気管支の中樞側が盲端の場合、末梢肺野には気管支閉塞群でみられるものと同様の、過膨張性病変や嚢胞性病変などの maldevelopment を伴う。

肺分画症群には以下のものが含まれる。

- 肺葉内肺分画症 (Intralobar Pulmonary Sequestration, IPS)

通常、下葉にみられる。肺靭帯から体循環系の迷入動脈（弾性血管）が流入し、異所性肺門組織を形成する。非病変部は正常に分枝した気管支構造を有し、分画肺との交通はないが、病変部・非病変部はすべて同じ胸膜によって覆われる。IPS の発生は後天性である可能性も論じられているが、弾性血管が確認できず、後天性の可能性が否定できない病変は IPS には含めない。

- 肺葉外肺分画症 (Extralobar Pulmonary Sequestration, EPS)

正常肺とは別の胸膜によって覆われる病変で、正常の気管・気管支との連続はない。

- 気管支肺前腸奇形 (Bronchopulmonary Foregut Malformation, BPFM)

前腸を由来とする形成異常を包括して示すこともあるが、狭義の BPFM は食道・胃などの消化管と連続のある肺分画症で、肺葉内・肺葉外のいずれの形もとる

4). この場合、連続する臓器を明記することが望ましい。

#### 4. 前腸重複嚢胞群 (Foregut Duplication Cysts)

前腸の分化発達過程での abnormal budding of the tracheal diverticulum に起因する病変で、主に縦隔の嚢胞病変としてみられる。

前腸重複嚢胞群には以下のものが含まれる。

- ・気管支原性嚢腫 (Bronchogenic Cysts)
- ・腸管重複嚢腫 (Enteric Duplication Cysts)
- ・前腸由来嚢腫 (Foregut Cysts)

肺、気管支、腸管、神経などの成分が混在する嚢腫。

#### 5. その他

- ・先天性肺リンパ管拡張症 (Congenital Pulmonary Lymphangiectasis, CPL) / リンパ管奇形 (Lymphatic malformation)

#### 6. 分類不能の先天性嚢胞性肺疾患 (Congenital Cystic Lung Lesion, Unclassified)

分類が困難である先天性の肺嚢胞性病変。

## II. 後天性病変

### 1. 気管支閉鎖・狭窄

粘液栓、異物、肉芽腫、繰り返す感染、外傷、腫瘍などにより二次性に気管支の閉鎖・狭窄を生じた病変。

### 2. 気管支拡張症 (Bronchiectasis)

気管支の奇形や感染症などによって生じた病変。

### 3. 肺炎後肺嚢胞 (Pneumatocele)

肺炎後に生じた嚢胞性病変。

### 4. 間質性肺気腫 (Interstitial Pulmonary Emphysema, IPE)

人工呼吸器管理中の児に発症する合併症の一つで、空気が気管支周囲の間質に貯留して嚢胞性病変を呈する。

### 5. 気腫性嚢胞, 胸膜下嚢胞, 肺胞性肺嚢胞 (Bulla, Bleb, Peripheral Cysts of the Lung)

## 6. 分類不能の嚢胞性肺疾患 (Cystic Lung Lesion, Unclassified)

臨床的、組織学的に先天性であることが確認できない分類困難な肺嚢胞性病変。

### III. 腫瘍性病変

#### 1. 胸膜肺芽腫 (Pleuropulmonary blastoma, PPB)

未熟な間葉系細胞が増殖した肉腫で、横紋筋や軟骨への分化を示す。type I～IIIに分類され、type I, IIでは嚢胞病変を呈する。充実成分のない type I は、CPAM, type 4 との異同が論じられている<sup>5)</sup>。なお、組織学的所見の重複があるため、PPBの一部が横紋筋肉腫と診断されている可能性がある<sup>6)</sup>。

#### 2. 細気管支肺胞上皮癌 (Bronchioloalveolar Carcinoma, BAC)

主にCPAM type1との関連が報告されている<sup>6, 7)</sup>。

#### 3. その他

- ・Fetal lung interstitial tumor

2010年に提唱された疾患概念で、胎児肺と類似の組織像を示し、CPAM type3の組織像との重複もあり、肺形成不全との異同が論じられている<sup>8)</sup>。

- ・奇形腫 (Teratoma)

肺の嚢胞を形成する腫瘍性病変としての報告がみられる<sup>9)</sup>。

以上、小児に生じる嚢胞性肺疾患についてまとめた。

論文の多くは症例報告あるいは症例集積であり、独自の見解から分類を試みる論文もあったが、網羅的に分類するエビデンスレベルの高い文献は存在しなかった。

Stocker<sup>10)</sup>は嚢胞性肺疾患を西島と同様に先天性・後天性に分けて検討し分類している。Langston<sup>2)</sup>は肺の各先天奇形疾患を、発生段階で生じた気道閉鎖を病因とした奇形シーケンスの一連の疾患としてとらえ、組織所見に基づいた分類を提案している。Kreigerは胎児期に採取された病変を、組織像で3型に分類することを試みている<sup>11)</sup>。

また、気道奇形、気管支閉鎖、分画症の組織像の重複を指摘する報告は複数あり<sup>12-15)</sup>、そのいくつかはhybridと称されている。気管支閉鎖や分画症が画像診断・組織診断できる場合は、あえてairway malformationの合併とするべきではないという傾向であった。Bushも嚢胞性肺疾患の分類が複雑で所見が重複することを指摘、出生前の画像診断は簡潔な所見分類にすべきとしている<sup>16)</sup>。

個々の疾患の鑑別は、気管支鏡や画像検査などの臨床所見と病理組織所見を併せて検討されるべきで、どちらかが欠けても確定には至ることはできない。非典型例については、従来の分類にこだわらず、個々の所見の記録に努めるのが肝要である。

#### 文献

- 1)西島 栄: 【わが国の小児外科五十年のあゆみ】 小児呼吸器外科の進歩. 日本外科学会雑誌 2014; 6: 323-328.
- 2)Langston C: New concepts in the pathology of congenital lung malformations. Semin Pediatr Surg 2003; 1: 17-37.
- 3)Stocker JT: Congenital pulmonary airway malformation: a new name for and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Histopathology 2002; suppl.2: 424-431.
- 4) Srikanth MS, Ford EG, Stanley P, et al: Communicating bronchopulmonary foregut malformations: classification and embryogenesis. J Pediatr Surg. 1992; 27: 732-736.
- 5)Hill DA, Jarzembowski JA, Priest JR, et al: Type I pleuropulmonary blastoma: pathology and biology study of 51 cases from the international pleuropulmonary blastoma registry. Am J Surg Pathol 2008; 2: 282-295.
- 6)Granata C, Gambini C, Balducci T, et al: Bronchioloalveolar carcinoma arising in congenital cystic adenomatoid malformation in a child: a case report and review on malignancies originating in congenital cystic adenomatoid malformation. Pediatr Pulmonol 1998; 1: 62-66.
- 7)MacSweeney F, Papagiannopoulos K, Goldstraw P, et al: An assessment of the expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformations and their relationship to malignant transformation. Am J Surg Pathol 2003; 8: 1139-1146.
- 8)Dishop MK, McKay EM, Kreiger PA, et al: Fetal lung interstitial tumor (FLIT): A proposed newly recognized lung tumor of infancy to be differentiated from cystic pleuropulmonary blastoma and other developmental pulmonary lesions. Am J Surg Pathol 2010; 12: 1762-1772.

- 9) Barman S, Mandal KC, Kumar R, et al: Congenital cystic lesions of lung in the paediatric population: A 5-year single institutional study with review of literature. *Afr J Paediatr Surg* 2015; 1: 66-70.
- 10) Stocker JT: Cystic lung disease in infants and children. *Fetal Pediatr Pathol* 2009; 4:155-84.
- 11) Kreiger PA, Ruchelli ED, Mahboubi S, et al: Fetal pulmonary malformations: defining histopathology. *Am J Surg Pathol* 2006; 5: 643-649.
- 12) Cass DL, Crombleholme TM, Howell LJ, et al: Cystic lung lesions with systemic arterial blood supply: a hybrid of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. *J Pediatr Surg* 1997; 7: 986-990.
- 13) Imai Y and Mark EJ: Cystic adenomatoid change is common to various forms of cystic lung diseases of children: a clinicopathologic analysis of 10 cases with emphasis on tracing the bronchial tree. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 8: 934-940.
- 14) Peranteau WH, Merchant AM, Hedrick HL, et al: Prenatal course and postnatal management of peripheral bronchial atresia: association with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Fetal Diagn Ther* 2008; 3: 190-196.
- 15) Riedlinger WF, Vargas SO, Jennings RW, et al: Bronchial atresia is common to extralobar sequestration, intralobar sequestration, congenital cystic adenomatoid malformation, and lobar emphysema. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 5: 361-373.
- 16) Bush A: Rare Lung Diseases: Congenital Malformations. *Indian J Pediatr* 2015; 9: 833-840.

**CQ02： 嚢胞性肺疾患の出生前診断に MRI は有用か？**

(推奨文) 超音波検査での診断能が優れており、MRI は補足的ではあるが診断や予後予測に有用な場合があり、行うことを弱く推奨する。

推奨度：弱い推奨

エビデンスレベル： C

(解説)

胎児 MRI は患児の診断に役立つだけでなく、分娩管理、両親へのカウンセリングに有益な情報をもたらすとして、近年施行されることが増えている。しかし、胎児のスクリーニング検査は超音波であり、MRI は超音波での評価が不十分な場合や超音波で異常があり更に情報が必要な場合、超音波で異常が認められないが胎児に異常が想定される場合に施行される機会が増えている。

先天性嚢胞性肺疾患の術前診断における MRI 検査の有用性について検討した。

CQ に対して 1 次スクリーニングで 38 編の論文を抽出し、総説および症例報告を除き、論文の中で胎児 MRI を用いて検討している論文は全部で 10 編であった。その中に Systematic review, Randomized controlled study などのエビデンスレベルの高いものはなかった。胎児 MRI の肺疾患に対する診断能を検討している論文と、胎児 MRI を用いて胎児肺容積および CCAM などの病変部位の容積を推定し予後と検討している論文が含まれる。

嚢胞性肺疾患の MRI による出生前診断に関する文献はいくつかあり、その診断能は良好であると報告されている。胎児診断のスクリーニング検査として US が施行されており、それに追加して得られる情報は限定的であるとの報告が多い。CPAM/ CCAM や気管支原生嚢胞に関しては US でも良好な診断能が得られ、これに勝る診断能があるという明らかなエビデンスはないが、小病変の描出に優れ、横隔膜ヘルニアに合併した病変の描出が可能であったとの報告がある<sup>1)</sup>。

肺分画症の診断に関しては、体循環系からの異常動脈の描出が最も重要な点となるが、これに関して MRI が補足的に有用とするもの<sup>2)</sup>、ほぼ同程度で US で検出できた異常動脈を指摘できなかったとするもの<sup>3) 4)</sup>、US と MRI の診断能はともに低く MRI によつ治療戦略に変更はなかった<sup>1)</sup> など、評価は様々で MRI の有用性については言及できない。また、肺葉内および肺葉外の鑑別は MRI でも難しい。

胎児 MRI の有用性については、横隔膜ヘルニアを認識しやすいことや非病変部の肺の容量を評価しやすいことが挙げられる<sup>4) 5) 6)</sup>。非病変部の肺の容量と成熟度を評価することにより出生後の呼吸障害の予後を予測できることが示唆されている<sup>7)</sup>。胎児 MRI は児の胎位胎向に関わらず、横断像、矢状断像、冠状断像の 3 方向の撮影が可能であり、多断面から病変を評価することも利点の一つである。

#### (推奨文作成の経過)

出生前 MRI 診断の有用性を報告した前向き研究やメタアナリシスなどエビデンスレベルの高い文献は検索し得なかったが、病変部の局在、大きさやそれと予後との相関を示唆した報告は見られた。一方で本疾患の出生前 MRI 検査における有害事象の報告は見られなかった。これより患者の利益と害を勘案し、より多くの情報を得ることにより、周産期の病態により適確に対応しうるものの視点から行うことを弱く推奨することとした。

#### 文献

- 1) 1. Alamo L, Reinberg O, Vial Y, et al. 2013. Comparison of foetal US and MRI in the characterisation of congenital lung anomalies. *Eur J Radiol* 82:860-866
- 2) Liu YP, Chen CP, Shih SL, et al. 2010. Fetal cystic lung lesions: evaluation with magnetic resonance imaging. *Pediatr Pulmonol* 2010. 45:592-600
- 3) Beydon N, Larroquet M, Coulomb A, et al. 2013. Comparison between US and MRI in the prenatal assessment of lung malformations. *Pediatr*

Radiol 2013. 43:685-696

4) Hubbard AM, Adzick NS, Crombleholme TM, et al. 1999. Congenital chest lesions: diagnosis and characterization with prenatal MR imaging. Radiology 212:43-48

5) Dhingsa R, Coakley FV, Albanese CT, et al. 2003. Prenatal sonography and MR imaging of pulmonary sequestration. Am J Roentgenol 180:433-437

6) Baker PN, Johnson IR, Gowland PA, et al. 1994. Estimation of fetal lung volume using echo-planar magnetic resonance imaging. Obstet Gynecol 83:951-954

7) 長田久夫、関谷宗英. 2003. MRIによる胎児肺形成の量的ならびに質的評価の有用性. 産婦人科治療 86 : 348



## CQ6 乳児期の手術は有用か？

(推奨文) 先天性嚢胞性肺疾患の肺切除は感染などの合併症を起こすと、正常な肺にも炎症が波及する可能性もあり乳児期に手術を行うことを提案する。

推奨度：(行うことを弱く提案する)

エビデンスレベル： B

(解説)

(文献検索) CQ に対して、1 次スクリーニングで 83 編の文献を抽出し、そのうち最終的にレビューに値する論文は 18 論文のみであった。

益) 13 論文

害) 5 論文

(益の評価)

① 無症状 CCAM に対する手術時期の検討で 6 か月以降では 50%の感染がみられ、早期(3~6 か月)の手術を推奨 4. 有症状グループで合併症が有意に多かった。無症状グループでは生後 6 か月と生後 3 か月による成績の差が認められなかったため、早期手術を推奨 (1). 有症状症例は新生児期でも安全に手術は可能であるが、無症状例で感染前の手術を推奨(2).86%の無症状症例が症状を発現(肺炎、呼吸障害、気胸)し、術後合併症が増加するために早期手術を推奨(3). 自然退行を認めなければ合併症が少なくなる 5-6 か月での手術を施行(4).

以上の論文では感染、呼吸症状、気胸の症状が高頻度にみられること、また症状がみられる症例では術後の合併症が多くなることから乳児期の手術を推奨

(害の評価)

② 胎児診断された CPAM のほとんどは 10 年の観察期間で無症状のまま経過する (5). 肺機能検査で 2 歳、10 歳で肺切除後の肺機能検査で有意差ない。早期肺葉切除は有利でない(6). 幼児期に手術をした方が乳児期に手術をした群よりも身長や体重の伸びは良い(7). 以上より早期(乳児)手術を推奨しない文献もい

くつかあった。

(推奨文作成の経過)

文献検索では益と害の双方に関する報告が見られたが、益に関する報告が比較的大きなシリーズの後方視的観察研究や全国調査であるのに対して害に関する報告は手術を行わないことの害を認めなかったとする比較的エビデンスレベルの低い報告であり、これらを勘案してガイドライン委員会でのデルファイ法により手術を行うことを弱く推奨することとした。

#### 文献

- 1) Conforti A, Aloï I, Trucchi A, Morini F, Nahom A, Inserra A :  
Bagolan :Asymptomaticcongenital cystic adenomatoid malformation of the lung: is it time to operate?J Thorac Cardiovasc Surg 2009 138(4) 826-30
- 2) Shanmugam G, MacArthur K, Pollock Congenital lung malformations-antenatal and postnatal evaluation and management. Eur J Cardiothorac Surg 2005 27(1) 45-52
- 3) Wong A, Vieten D, Singh S, Harvey JG, Holland: Long-term outcome of asymptomatic patients with congenital cystic adenomatoid malformation. Pediatr Surg Int 2009 25(6) 479-85
- 4) Cacciari A, Ceccarelli PL, Pihu GL, Bianchini MA, Mordenti M, Gabrielli S, Milano V, Zanetti G, Pigna A, Gentili : A series of 17 cases of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: management and outcome. Eur J Pediatr Surg 1997, 7(2): 84-9
- 5) Revillon Y, Jan D, Plattner V, Sonigo P, Dommergues M, Mandelbrot L, Dumez Y, Nihoul-Fekete: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: prenatal management and prognosis. J Pediatr Surg 1993, 28(8):1009-11
- 6) Keijzer R, Chiu PP, Ratjen F, Langer: Pulmonary function after early vs late lobectomy during childhood: a preliminary study. J Pediatr Surg 2009 44(5) 893-5
- 7) Pinter A, Kalman A, Karsza L, Verebely T, Szemledy: Long-term

outcome of congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int*  
1999, 15(5-6) 332-5

## CQ7 区域切除は有用か？

(推奨文) 先天性嚢胞性肺疾患に対する手術として、肺葉切除と区域肺切除のいずれを行うべきかに関しては、現時点でどちらか一方の推奨はできない。

推奨度：推奨なし

エビデンスレベル： D

(解説)

(文献検索) CQ に対して、1 次スクリーニングで 25 編の文献を抽出し、そのうち最終的にレビューに値する論文は 5 論文のみであった。

益) 2 論文

害) 3 論文

(益の評価)

胸腔鏡でも 22/23 で解剖学区域切除可能であり、再発は 1 例のみ (1)。葉切除とは合併症は変わらないため、病変部は小さい例であれば区域切除も推奨 (2)。

(害の評価)

気胸、病変残存、感染再発が区域切除では葉切除よりも多かった (3)。再発が葉切除よりも区域切除の方が多いために区域切除は推奨できない (4,5)。

以上より、区域切除は手技的には行うことは可能性であるが再発の面で推奨されない論文の方が多かった。

(推奨文作成の経過)

このクリニカルクエッションに対する文献検索では、益、害に関する報告双方がみられ、エビデンスレベルに関しても双方で差がつけられなかった。ガイドライン作成委員会ではこれより現時点で報告される情報では推奨はなしとする結論に至った。

## 文献

- 1) Rothenberg SS, Shipman K, Kay S, Kadenhe-Chiweshe A, Thirumoorthi A, Garcia A, Czauderna P, Kravarusic D, Freud Thoracoscopic segmentectomy for congenital and acquired pulmonary disease: a case for lung-sparing surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014 24(1) 50-4
- 2) Johnson SM, Grace N, Edwards MJ, Woo R, Puapong Thoracoscopic segmentectomy for treatment of congenital lung malformations. *J Pediatr Surg* 2011 46(12) 2265-9 Nakama T, Kitamura T, Matsui A, et al. 1991. Ultrasonographic findings and management of intrahepatic biliary tract abnormalities after portenterostomy. *J Pediatric Surgery* 26: 32-36.
- 3) Kim HK, Choi YS, Kim K, Shim YM, Ku GW, Ahn KM, Lee SI, Kim Treatment of congenital cystic adenomatoid malformation: should lobectomy always be performed? *Ann Thorac Surg* 2008 86(1) 249-53
- 4) Khosa JK, Leong SL, Borzi Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: indications and timing of surgery. *Pediatr Surg Int* 2004 20(7) 505-8
- 5) Lujan M, Bosque M, Mirapeix RM, Marco MT, Asensio O, Domingo Late-onset congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Embryology, clinical symptomatology, diagnostic procedures, therapeutic approach and clinical follow-up. *Respiration* 2002 69(2)

## 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

研究分担者	前田 貢作	神戸大学大学院医学研究科小児外科学分野 客員教授
	肥沼 悟郎	慶応義塾大学医学部小児科 助教
	守本 倫子	国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科 医長
	西島 栄治	愛仁会高槻病院小児外科 部長
	二藤 隆春	東京大学医学部耳鼻咽喉科 講師

### 研究要旨

小児の重症気道狭窄に対して、本邦では初めての实態調査を実施し、科学的根拠を集積・分析した。結果として、小児の気道狭窄は咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄、気管・気管支軟化症に大きく分類されること、外科治療を要する重症例の発生頻度は5年間で約900例である事が初めて解明された。ほとんどが先天性と考えられるが、喉頭狭窄に関しては低出生体重児に対する気管挿管管理の合併症としての要因も大きいことが判明した。

診断には内視鏡検査が有効であるが、近年の画像診断の進歩によりCTによる診断も重要であることがわかった。

適切に診断され、初期治療として気道確保された症例の予後は決して不良ではないものの、根治的な治療法の確立には至っておらず、長期間の治療を要する症例が多いことが判明した。

今後さらなる予後改善を目指す上で、診断・治療法の確立と標準化が必要であり、診断基準と重症度分類の作成作業を行った。

全国調査結果の解析結果を踏まえてMINDS 2014年度版ガイドライン作成マニュアルに準拠してガイドライン作成作業を進めた。文献検索作業が開始・進行中でありシステムティックレビューと推奨文作成を目指している。

## A. 研究目的

小児呼吸器形成異常・低形成疾患には、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、などが含まれ、いずれも小児呼吸器における形成異常や低形成に起因する難治性希少疾患である。新生児・乳児期に死亡する最重症例のみならず、仮に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、長期間に気管切開や在宅人工呼吸、経管栄養管理などを要する様々な後遺症を伴うことも稀ではない。かかる疾患のうちでも、気道狭窄は症例数が少なく、疾患の自然歴、重症度別の予後や外科治療の有効性などに関する本邦での多数例での検討は存在しないため、それらの精確な実態は不明である。

本研究の目的は、気道狭窄に対して、まず実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析し、診断基準（診断の手引き）や重症度分類を作成すること、および主たる学会・研究会との連携の下に診療ガイドラインを作成し、小児慢性特定疾患の指定や難病の指定を通じて医療政策や社会保障制度の充実に資することである。

## 研究概要

### 1.1 研究名

気道狭窄に関する全国実態調査

### 1.2 研究責任者

前田貢作（神戸大学大学院 小児外科学分野/兵庫県立こども病院）

### 1.3 研究組織

研究分担者：

肥沼悟郎 慶應義塾大学医学部 小児科  
守本倫子 国立成育医療研究センター

耳鼻咽喉科

西島栄治 愛仁会高槻病院 小児外科

二藤隆春 東京大学医学部 耳鼻咽喉科

### 1.4 試験デザイン

多施設共同調査研究、後ろ向き

コホート研究

### 1.5 対象

小児気道狭窄症例について、日本における全症例数と外科治療が実施された症例数、予後に関する調査を国内の小児呼吸器疾患治療施設を対象として、下記の患児を調査対象とする。被験者数の設定：本邦での全数を対象と考える（推定 500 例）。

#### 1.5.1 適格規準（4 疾患共通）

1. 2009 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までの間に、内視鏡で診断された小児気道狭窄症とする。
2. 気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある。
3. 気管内挿管の管理、気管切開、鼻咽頭エアウェイ等の管理を要する。
4. 1 ヶ月以上の人工呼吸管理や酸素療法を受けた事がある。
5. 診断時に 16 歳未満である。

#### 1.5.2 除外規準（4 疾患共通）

1. 通常の手術で軽快する疾患  
\* 扁頭摘出など術後 1 週間程度で完治する疾患
2. 神経性疾患による中枢性呼吸障害。
3. 腫瘍性疾患

### 1.6 評価項目

プライマリ・エンドポイント：各疾患の本邦における発生頻度と治療予後について実態をあきらかにする。

セカンダリ・アウトカム：疾患分類、診断方法、重症度、外科治療の有効性、根治

的手術施行の割合、機能的予後、神経学的予後、再発の割合、他の合併症の発生の割合を検証する。

予後因子：出生前診断の有無、合併奇形、合併する染色体異常、出生後の早期の各種データ（在胎週数、出生時体重、Apgar スコア、画像診断など）。

## 2.1 ガイドラインの作成

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。

## B . 研究方法

### 1 . 一次調査：

小児気道狭窄について、日本における全症例数と外科治療が実施された症例数、予後に関する調査を国内の小児呼吸器疾患治療施設を対象として実施する。

### 2 . 二次調査：

一次調査で同意の得られた施設を対象に、二次調査票を用いた最近 5 年間の後方視的観察研究を行う。

3 . 気道狭窄の疾患分類（咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管気管支狭窄、気管気管支軟化症）、気道狭窄に対する治療（気管切開、拡張術、形成術等）の実施状況による生命予後、治療後の呼吸状態について検討する。

4 . 観察研究の結果から小児気道狭窄の発生頻度、種類の実態の解析、気道狭窄治療の適応基準の作成、小児気道狭窄症の診断・治療ガイドラインの作成に焦点を当てて、重症度別治療指針を検討する。

（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。

## 5 . ガイドラインの作成

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



## C . 研究結果

### 1. 1次調査結果

#### 1.1 1次調査有効回答割合（表1）

1次調査対象施設	施設数	有効回答数	(%)
小児外科学会認定施設	98		
教育関連施設	57		
小児慢性特定疾患申請施設	189		
その他	41		
合計	385	281	72.9%

#### 1.2 治療を要した症例数（表2）

	咽頭 狭窄	喉頭 狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管 支軟化症	合計
二次調査協力施設（97）	81	307	175	262	825
二次調査非協力施設（10）	3	31	4	29	67
計（107）	84	338	179	292	892

### 2. 2次調査結果：

平成27年4月末まで

受付分を追加して再度集計した。

#### 2.1 治療例の集計

全登録例：650例

全適格例：533例

### 3. 背景因子の集計

#### 3.1 患者背景（表3、表4）

表 3

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N=66	N=231	N=83	N=153
性別				
男	35	117	42	91
女	31	114	41	62
発症時期（先天性・後天性）				
先天性	55	87	71	84
後天性	7	82	8	24
不明	4	52	3	32
診断時日齢				
中央値	48	136	143	140
（期間）	0-4546	0-5786	0-5780	2-5838

表 4

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N = 66	N = 231	N = 83	N = 153
診断方法 （複数回答あり）				
内視鏡	58	217	65	145
MRI	2	0	2	2
CT	9	45	59	40
X線	13	11	6	3
その他	10	10	4	1
出生前診断				
あり	8	6	3	15
なし	57	223	78	137

### 3.2 出生時所見（表5）

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N = 66	N = 231	N = 83	N = 153
在胎週数	37	37	37.5	38
（範囲）	(22-41)	(23-41)	(24-41)	(23-41)
出生体重(g)	2421	2348	2415	2436
（範囲）	(482-4300)	(396-4046)	(624-5015)	(494-4438)
Apgar 1分	5.4	5.8	6.0	6.3
Apgar 5分	7.2	7.4	7.6	7.7
挿管の有無				
あり	32	153	45	91
なし	34	73	37	58

### 3.3 合併奇形（表6）

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N = 66	N = 231	N = 83	N = 153
合併奇形あり	51	112	63	118
合併奇形なし	13	118	19	34
合併奇形の種類				
消化器系	6	24	19	27
循環器系	19	65	55	82
腎泌尿器系	4	13	9	16
神経系	20	25	7	21
頭蓋顔面奇形	29	35	10	29
染色体異常	15	31	13	45

### 3.4 症状（表7）

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N = 66	N = 231	N = 83	N = 153
呼吸困難	50	178	58	122
頻呼吸・努力呼吸	28	105	44	82
チアノーゼ	20	73	27	72
喘鳴	30	96	46	58
体重増加不良	20	45	15	52
その他	7	7	6	7

### 3.4 合併する機能障害（表8）

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N = 66	N = 231	N = 83	N = 153
体重増加不良				
あり	42	112	43	102
なし	21	118	32	47
精神運動発達障害				
あり	50	113	28	102
なし	12	113	47	39
てんかん・痙攣				
あり	19	36	9	32
なし	44	192	72	116

3.5 在宅医療（表9）

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N = 66	N = 231	N = 83	N = 153
気管切開				
あり	43	161	24	89
なし	21	64	57	58
在宅人工呼吸(HMV)				
あり	16	36	17	66
なし	46	189	61	78
在宅酸素療法(HOT)				
あり	26	50	20	63
なし	36	176	57	81
栄養管理(複数回答あり)				
経口	17	139	52	65
経管栄養	30	57	17	50
胃瘻	18	34	11	38
経静脈栄養	2	0	0	2

### 3.6 予後・転帰（表 10、表 11）

表 10

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支狭窄	気管・気管支軟化症
症例数	N = 66	N = 231	N = 83	N = 153
症状の再発				
あり	13	22	10	38
なし	41	154	60	75
不明	11	53	10	37
予後				
軽快	17	66	40	45
治療継続中	38	145	23	73
死亡	9	10	15	22
不明	1	8	5	12
死因				
原疾患による	4	3	5	7
合併症による	1	0	7	8
他疾患による	2	2	5	5
事故	0	1	0	0
不明	2	4	1	5

表 11

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支狭窄	気管・気管支軟化症
症例数	N = 66	N = 231	N = 83	N = 153
治療後再入院				
あり	36	144	38	82
なし	28	85	45	67
再入院の回数				
5 回未満	35	131	55	82
5～9 回	5	40	10	16
10 回以上	6	15	6	14

#### 4. 咽頭狭窄症

咽頭狭窄症は 66 例が登録された。上咽頭 21 例、中咽頭 49 例、下咽頭 20 例であった。基礎疾患としては小顎症、頭蓋顔面奇形、口蓋裂、頭蓋早期癒合が多かった。78%に人工呼吸管理が行われていた。初期治療としては鼻咽頭エアウェイ、気管挿管、酸素投与、CPAP が多く、これらの治療で 82%に改善が得られた。

56 例 (85%) に手術治療が行われた。手術適応は本疾患によるものが 55 例 (98.2%) であったが、根治的手術が試みられたのは 9 例のみであった。このため術式としては気管切開が 44 例と最も多く、症状の改善が得られるも、ほとんどの例がそのまま在宅医療に移行していることが判明した。

#### 5. 喉頭狭窄症

喉頭狭窄症は 231 例が登録された。病変の部位としては、声門上 58 例、声門 62 例、声門下 134 例で、声門下狭窄が全体の 58% を占めた。診断は 217 例 (93.1%) で内視鏡により行われており、重症度は内視鏡下の狭窄の程度を示す、Cotton-Myer 分類で Grade II 以上が 88.3% を占めた。81.8% に人工呼吸管理が行われていたが、このうち半数は低出生体重にて出生直後より呼吸管理が行われ、結果として抜去困難となった、後天性の狭窄症が含まれる。初期治療としては気管挿管もしくは気管切開がなされており、CPAP のみの管理では十分でないことが判明した。

209 例 (90.5%) に手術治療が行われた。手術適応は本疾患によるものが 203 例 (97.1%) であった。根治的手術が 50 例 (23.9%) に行われ、それ以外は気管切開による気道

確保にとどまった。術中の合併症 1 例のみであったが、術後の肉芽形成等の合併症は 28 例 (56%) と高頻度に発生していることが判明した。本邦における小児の喉頭気管形成術の困難さを示す結果と考えられた。

予後は死亡例がこの期間で 10 例 (4.3%) であるが、161 例 (69.7%) が気管切開を置いたまま在宅医療に移行しており、このうち 145 例が治療継続中である。

#### 6. 気管・気管支狭窄症(先天性気管狭窄症)

気管狭窄症は 83 例が登録された。病変は気管狭窄のみが 69 例、左右の気管支におよぶものが 20 例、気管分岐部におよぶものが 6 例であった (重複を含む)。診断は内視鏡と CT で行われており、重症度を示す気管狭窄の範囲 (気管全長に対する狭窄部長の割合) では 30%未滿が 26 例 (33.8%)、30-70% が 35 例 (45.4%)、70%以上が 16 例 (20.8%) であり、全体の 7 割が重症例と考えられた。初期治療として酸素投与、気管挿管、気管切開による気道確保、バルーン拡張術が行われており、効果は改善と軽快を合わせて 86%であった。

74 例 (89.1%) に手術治療が行われた。手術適応は本疾患によるものが 70 例 (94.6%) であり、術式としては気管切除・端々吻合が 5 例 (7.1%)、スライド気管形成を含む気管形成術が 46 例 (65.7%)、バルーン拡張術が 10 例 (14.3%) であり、病変の範囲により術式が選択されていることがわかった。また、積極的に手術治療が行われていることも判明した。術中合併症は 3 例に見られ、術後合併症は 18 例に見られた。

原疾患による死亡は 5 例、合併奇形によ

る死亡が 7 例に見られた。気管切開を置いて在宅医療に移行した症例は 24 例であり、うち 23 例が治療継続中である。手術治療を受けた 1/3 にあたる例が成人期に移行して治療が必要であることが判明した。

## 7. 気管・気管支軟化症

気管・気管支軟化症は 153 例が登録された。軟化症の部位は気管のみ 113 例 (73.8%)、右主気管支 24 例 (15.7%)、左主気管支 54 例 (35.3%) であった (重複を含む)。重症度は呼吸管理が不要な I 度が 31 例 (20.2%) で、それ以上の II から IV 度のものが大数を占めた。人工呼吸管理を受けたものが 135 例 (88.2%) を占め、初期治療として、気管挿管が 11 例、気管切開が 16 例、エアウェイ、バルーン拡張がそれぞれ 2 例であった。122 例 (90.3%) で改善を認めた。

128 例に手術治療が行われた。術式としては気管切開 89 例、気管ステント(内・外) 27 例、吊り上げ固定術 15 例であった。術中両合併症は 1 例のみであったが。術後合併症は 22 例と気管切開以外の術式に多く見られた。

原疾患による死亡は 7 例で、気管切開にて在宅治療に移行した 89 例のうち人工呼吸管理が 66 例、酸素投与が 63 例で、軟化症を呈する基礎疾患が多種にわたるためと考えられた。

## 8. ガイドラインの作成

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

CQ0 咽頭狭窄症の診断には何が有用か

CQ02 咽頭狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ03 咽頭狭窄症に外科治療は有効か

CQ04 咽頭狭窄症に対する外科治療のタイミングは

CQ05 喉頭狭窄症の診断には何が有用か

CQ06 喉頭狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ07 喉頭狭窄症に外科治療は有効か

CQ08 喉頭狭窄症に対する外科治療のタイミングは

CQ09 先天性気管狭窄症の診断には何が有用か

CQ10 先天性気管狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ11 先天性気管狭窄症に外科治療は有効か

CQ12 先天性気管狭窄症に対する外科治療のタイミングは

CQ13 気管・気管支軟化症の診断には何が有用か

CQ14 気管・気管支軟化症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ15 気管・気管支軟化症に外科治療は有効か

CQ16 気管・気管支軟化症に対する外科治療のタイミングは

-----  
作成した SCOPE に基づき、日本図書館協会の協力を得て 2016 年初頭より文献検索が施行され、邦文・英文その他の外国語論文約 2,000 件が列挙された。システムティック・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 に対してレビューが行われている。



## 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。

1次調査は小児の重症気道狭窄症の治療を行っていると思われる日本小児外科学会専門医制度認定施設、および教育関連施設に加えて、これまで気管狭窄症に対して小児慢性特定疾患を申請した実績のある施設、および小児科・耳鼻咽喉科で小児の呼吸器疾患を主に扱っている施設 385 を抽出して行った。この結果 281 施設 (72.9%) から回答が得られ、治療を要した症例の回答いただいた施設に、さらに二次調査を依頼した。97 施設から 825 症例について調査協力が得られたが、予定年度内に結果を回収できたのは 650 例であった。このうち適格例は 533 例で、これらの症例について以下の検討を加えた。

### 1. 気道狭窄症例の概要

533 例の内訳は咽頭狭窄 66 例 (12.4%)、喉頭狭窄 231 例 (43.3%)、気管・気管支狭窄 83 例 (15.6%)、気管・気管支軟化症 153 例 (28.7%) であった。性差はいずれの疾患も同等であり、喉頭狭窄を除く 3 疾患では先天性と考えられるものが 8 割を占めていた。喉頭狭窄には、いわゆる抜管困難症の後天性声門下狭窄症が多く含まれるため、先天性と後天性の比率が同等となった。

診断時期については乳児期が最も多く、喉頭狭窄については抜管困難症が含まれるため、遅れる傾向にあった。診断方法は、診断基準を内視鏡にて診断されたものを原則としたため、これが最も多いが、それ以外には CT による診断が多かった。また、気

道狭窄症例は出生前診断されるものが少ない (全体の 17.0%) ことも、今回の調査で判明した。

出生時の所見からは低出生体重児の比率が高いが、喉頭狭窄を除く 3 疾患では出生直後の気管内挿管の頻度はそれほど多くないことがわかった。また合併奇形の頻度は極めて高く、すべての疾患群で半数以上に合併していることが判明した。

診断時の症状としては、やはり呼吸困難、頻呼吸、喘鳴が多く、外科治療を要する症例で重篤な症状を呈することがわかった。

合併する機能障害では、どの疾患群でも体重増加不良と精神発達障害を半数以上に認めているが、てんかんや痙攣の頻度はそれほど多くないことが特徴的であった。

在宅医療に移行した症例の検討では気管切開による気道確保が行われている症例が気管・気管支狭窄を除く 3 疾患で半数以上にみられ、治療期間の遷延と、在宅医療への移行の頻度が高いことが判明した。しかしながら、在宅人工呼吸、在宅酸素の使用頻度はそれほど高くなく、気道狭窄症例では気道確保が適切になされれば、肺での換気状態は良好であることが判明した。

予後では、適切に治療されると、症状の再発の頻度は少ない事が判明した。しかしながら、軽快率は気管・気管支狭窄を除いて予想より低く、治療に長期間を要していることが判明した。今回の調査期間中、半数以上の症例で治療が継続中であること、治療後の再入院の比率が高いことはこのことを如実に示している。

### 2. 咽頭狭窄症 (N = 66)

咽頭狭窄症例は 66 例 (上咽頭 21 例: 中咽頭 49 例: 下咽頭 20 例) であった。基礎疾患

は小顎症 26 例、頭蓋顔面奇形 20 例、頭蓋骨早期癒合 6 例、骨系統疾患 4 例、口蓋裂 16 例であり、複数合併している例が多く、全くこれらの基礎疾患がなかった症例は 66 例中 23 例(35%)であった。出生後人工呼吸器や酸素療法ののち、初期治療として 19 例に鼻咽頭エアウェイ、15 例に BIPAP が行われていた。二次治療として、後鼻孔削除が 2 例、舌形成術・口蓋形成術が 1 例ずつ行われていたが、最終的に 66 例中 48 例(72%)が気管切開を要した。経鼻エアウェイのみで呼吸管理が可能であったのは 10 例、エアウェイが無効で気管切開を行った例が 9 例であり、無効例の半数が小顎を合併していた。気管切開を行った中には、喉頭気管分離手術が 6 例に行われていた。

### 3 喉頭狭窄症 (N=231)

喉頭狭窄症例は 231 例(男 : 女= 117 : 114)であった。先天性 90 例、後天性 84 例、不明 56 例であり、狭窄部位は声門上 58 例、声門 62 例、声門下 134 例であった。合併奇形は 112 例に存在し、循環器系疾患が 65 例と最多であった。初期治療として気管挿管 136 例、気管切開 82 例が行われ、外科的治療は経口腔的にのべ 59 件、頸部外切開でのべ 219 件(うち気管切開は 159 例)が行われていた。根治術としてのべ 98 件の手術が行われ、軽快した症例は 66 例(29%)、治療継続中が 145 例(63%)、死亡が 10 例であった。

### 4 気管狭窄 (N=83)

気管狭窄症例は 83 例(先天性 71 例、後天性 8 例、不明 4 例)であった。63 例に合併奇形を認め、循環器疾患が 55 例で、消化管、頭蓋顔面奇形、腎泌尿器が続いた。初期治療として 50 例に酸素投与、54 例に気

管挿管が行われた。外科治療は気管形成術 47 例、バルーン拡張 10 例、気管切開 12 例であった。予後は軽快が 40 例で、治療継続 23 例、死亡 15 例であった。

### 5 気管・気管支軟化症 (N=153)

気管・気管支軟化症は 153 例で、重症度分類\*では I 度 : 31 例、II 度 : 28 例、III 度 : 45 例、IV 度 : 42 例であった。軟化症の部位は気管 : 113 例、右主気管支 : 24 例、左主気管支 54 例(重複を含む)であり、気管が主体であるが、気管支は左側が優位であった。135 例に術前人工呼吸管理が行われていた。外科治療は気管切開が 89 例、内ステント 2 例、外ステント 41 例、大動脈胸骨固定術 22 例であった。予後は原疾患による死亡は 7 例であったが、気管切開にて在宅治療に移行した 89 例のうち人工呼吸管理が 66 例、酸素投与が 63 例で、軟化症を呈する基礎疾患が多種にわたるためと考えられた。

#### \*重症度分類

I 度 : 原則として、陽圧による呼吸管理が不要なもの

II 度 : 啼泣時でも、陽圧があれば気道管理(呼吸管理)が可能なもの

III 度 : 安静時には、陽圧による気道管理(呼吸管理)が容易であるが、啼泣時などには困難になるもの

IV 度 : 安静時でも、陽圧による気道管理(呼吸管理)が困難なもの

この結果に基づいて、診断基準(診断の手引き)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(資料4-1、資料4-2、資料4-3)小児慢性特定疾病の指定と先天性気管狭窄に限定ではあるが難病の指定も認められた。

## E. 結論

以上の解析から、本研究期間内での原疾患による死亡例は極めて少なく、適切に気道確保がされ、積極的な外科治療が選択されることで患児の予後が改善していく可能性が示唆された。しかしながら根治的な治療法の確立には至っておらず、長期間の治療を要する症例が多いことも判明した。

今後さらなる予後改善を目指す上で診断・治療方の確立と標準化が必要であり、診断基準と重症度分類の作成と1年以内にガイドライン作成が完成することを見込んでいる。

## F. 研究発表

### 1 論文発表

- 1) Surgical Management of Duplication of the Pituitary Gland-Plus Syndrome With Epignathus, Cleft Palate, Duplication of Mandible, and Lobulated Tongue. Noguchi T, Sugiyama T, Sasaguri KI, Ono S, Maeda K, Nishino H, Jinbu Y, Mori Y. J Craniofac Surg. 2016 Dec 23. [Epub ahead of print]
- 2) Pediatric airway surgery. Maeda K Pediatr Surg Int. 2017[Epub ahead of print]
- 3) Biodegradable polydioxanone stent as a new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model

fascia. Kawahara I ,Ono S, Maeda K J Pediatr Surg.2016 51:1967-1971.

- 4) Surgical intervention strategies for congenital tracheal stenosis associated with a tracheal bronchus based on the location of stenosis Morita K, Yokoi A, Fukuzawa H, Hisamatsu C, Endo K, Okata Y, Tamaki A, Mishima Y, Oshima, Maeda K Pediatr Surg Int. 2016 32:915-919
- 5) Clinical equivalency of cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation support for pediatric tracheal reconstruction Hasegawa T, Oshima Y, Matsuhisa H, Okata Y, Yokoi A, Yokoyama S, Maeda K Pediatr Surg Int 2016 32:1029-1036
- 6) The role of adjunctive procedures in reducing postoperative tracheobronchial obstruction in single lung patients with congenital tracheal stenosis undergoing slide tracheoplasty J Pediatr Surg. 2017[Epub ahead of print]
- 7) Pediatric tracheostomy: Survival and long-term outcomes. Tsuboi N, Ide K, Nishimura N, Nakagawa S, Morimoto N Int J Pediatr Otorhinolaryng 2016 89:81-85
- 8) Prenatal sonographic images of left pulmonary artery sling. Ochiai D, Miyakoshia K, Koinuma G, Matsumoto T, Tanaka M Eur J Obstet Gynecol 2017[Epub ahead of print]

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

## 声門下狭窄症

### 概要

#### 1. 概要

声門下腔は生理的に喉頭・気管の中で最も狭い部分を形成するため、狭窄症を来しやすい。一旦狭窄症状を呈すると極めて難治性である。先天性気管狭窄症とは全く異なる疾患である

#### 2. 原因

原因は不明で、発病の機構は解明されていない。以下の推論がなされている。

- ・輪状軟骨の形成異常(主に過形成)により先天性声門下狭窄症が発生すると推測されている。
- ・気管内挿管が原因となった、声門下腔の癒痕性狭窄(後天性声門下狭窄症)では、気管内チューブの長期間留置や、太すぎるチューブの使用等で輪状軟骨部の粘膜、粘膜下組織が圧迫による阻血から壊死に陥り、癒痕性狭窄を来すと推測されているが原因は不明である。

#### 3. 症状

先天性声門下狭窄症では出生直後から呼吸困難や呼吸障害(喘鳴、陥没呼吸)をきたす。吸気性の呼吸障害が主体で、胸骨上部の陥凹を認める。しばしば救命のため緊急的な気管内挿管や気管切開が必要となる。後天性声門下狭窄症では、救命のために気管内挿管が行われ、原疾患が治癒したにもかかわらず、気管チューブの抜去困難のため、窒息に陥る。

#### 4. 治療法

狭窄の程度が強い場合、窒息につながるため、気道確保の目的で一旦気管切開がおかれた上で保存的に治療される。声門下狭窄症の治療には喉頭気管形成術が行われる。輪状軟骨前方切開術や自家肋軟骨移植による形成術、Tチューブやステント留置による形成術が試みられている。いずれにせよ、気管切開を置いて適切な手術時期が待たれるが、外科治療の成績は不良である。

#### 5. 予後

喉頭気管形成術を受けた症例のうち約半数は気管切開から離脱できているが、残りの症例では永久的な気管切開状態で在宅医療に移行している。声門周囲の狭窄を合併する症例では形成術そのものが不能で、永久的な気管切開状態である。

### 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 1000 人

#### 2. 発病の機構

不明(輪状軟骨の過形成と気管挿管による癒痕性狭窄が考えられている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法である気管切開と喉頭気管形成術)

#### 4. 長期の療養

必要(難治性で長期の気管切開による気道確保が必要)

5. 診断基準

あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準あり)

6. 重症度分類

一般的に用いられている、Myer & Cotton 分類で Grade III 以上を対象とする。

情報提供元

日本小児外科学会、日本外科学会

当該疾病担当者 兵庫県立こども病院 副院長兼小児外科部長 前田貢作

日本小児科学会

当該疾病担当者 慶応義塾大学 小児科助教 肥沼悟郎

日本小児耳鼻咽喉科学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター 耳鼻咽喉科医長 守本倫子

日本耳鼻咽喉科学会

当該疾病担当者 東京大学医学部附属病院 講師 二藤隆春

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金:難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患等政策研究事業)小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究班

研究代表者 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科部長 臼井規朗

## &lt; 診断基準 &gt;

厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業）「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究班」にて作成

## 診断基準

1. 気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある。
2. 頸部の単純エックス線撮影（気道条件）、喉頭鏡検査（ファイバースコープ）、気管支鏡検査、3-DCT により診断される。
3. 輪状軟骨に一致した声門下に高度の狭窄を認める。

## &lt; 重症度分類 &gt;

Myer & Cotton 分類を用いて Grade III 以上を対象とする。

## 声門下狭窄の重症度分類（Myer &amp; Cotton）

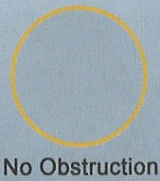
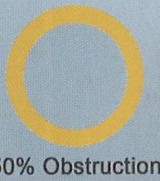
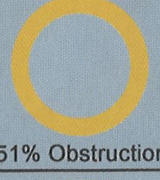
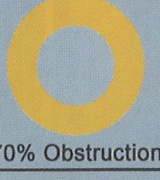
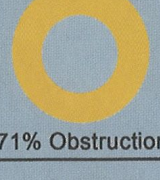
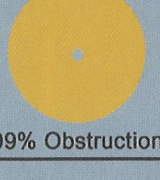
## -内視鏡による狭窄の程度-

## Grade I : 0-50%の狭窄

## Grade II : 51-70%の狭窄

## Grade III : 71-99%の狭窄

## Grade IV : 完全閉塞

Classification	From	To
Grade I	 No Obstruction	 50% Obstruction
Grade II	 51% Obstruction	 70% Obstruction
Grade III	 71% Obstruction	 99% Obstruction
Grade IV	No Detectable Lumen	

## 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 先天性気管狭窄症

### 概要

#### 1. 概念・定義

気道は上気道(鼻咽頭腔から声門)と狭義の気道(声門下腔、気管、気管支)に大別される。呼吸障害を来し外科的治療の対象となるものは主に狭窄や閉塞症状を来す疾患で、その中でも気管狭窄症が代表的であり、多くが緊急の診断、処置、治療を要する。外科治療を要するもののほとんどが先天性の狭窄であり、外傷や長期挿管後の二次性のものは除く。喉頭に病変を有する声門下狭窄とは全く異なる疾患である。

#### 2. 病因

先天性気管狭窄症は気管軟骨の形成異常のために生じる疾患と考えられ、狭窄部の気管には膜様部が存在せず、気管壁の全周を軟骨がドーナツ様に取り囲んでいる(Complete tracheal ring)。気管支の分岐異常を合併したり、約半数に先天性心疾患や肺動脈による血管輪症を合併する。

#### 3. 症状

先天性気管狭窄症では生後1～2ヶ月頃から喘鳴、チアノーゼ発作などの呼吸症状が認められる。上気道感染を契機にして呼吸困難が強くなり、窒息に至ることもある。気管内挿管が試みられ、適切な深さまで気管内チューブが挿入できない事から発見される。また、他の合併奇形が多いため、他疾患の治療に際して全身麻酔のために気管内挿管が試みられ、気管内チューブが挿入できずに気づかれる事も多い。

#### 4. 治療

##### 1) 保存的治療

狭窄の程度が軽く、呼吸症状が軽度な場合、去痰剤、気管支拡張剤、抗生物質の投与にて経過観察する事が可能である。成長とともに狭窄部気管が拡大し、症状が軽減していくとの報告も散見されるが、感染をきっかけに気管粘膜の腫脹から窒息症状を呈し、外科的介入を必要とする例が多い。

##### 2) 外科的治療

外科的治療は先天性も後天性も差異がない。狭窄が気管全長の1/3までの症例では狭窄部を環状に切除し端々吻合することが可能である。それ以上の長さの狭窄では吻合部に緊張がかかり再狭窄の危険性がある。

気管全長の1/3以上におよぶ広範囲の狭窄例に対しては種々の気管形成術が行われている。手術方法としては狭窄部の気管前壁を縦切開し、切開部に自家グラフト(肋軟骨、骨膜、心膜など)を当て、内腔を拡大する方法ある。この手技では、合併症として再狭窄や肉芽形成などが見られ、術後管理に難渋する例も少なくない。これ以外には狭窄部中央の気管を横断した後側々吻合するスライド気管形成術が導入されている。最近では内視鏡下に狭窄部をバルーン拡張したり、その後にステントを留置して拡大を計る方法も試みられている。

上記の治療に抵抗する場合は気管切開をおき、狭窄を超えて留置できる特殊チューブの留置で気道確保が行われる。

## 5. 予後

狭窄の程度が軽度で範囲が短い場合は気管切開からの離脱が可能な例があるが、狭窄の程度が重度で範囲が長い場合は気管切開状態で特殊チューブが留置されたまま、常に閉塞の危険をもちながら在宅医療に移行している。

## 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
不明(先天性であり、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(気管形成術が用いられる)
4. 長期の療養  
必要(外科治療で狭窄の解除ができなかった場合は永久気管切開になる)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準あり)
6. 重症度分類  
気管全長に対する狭窄部の割合を用いて中等症以上を対象とする。

## 情報提供元

日本小児外科学会、日本外科学会

当該疾病担当者 兵庫県立こども病院 副院長兼小児外科部長 前田貢作

日本小児科学会

当該疾病担当者 慶応義塾大学 小児科助教 肥沼悟郎

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金:難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患等政策研究事業)「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」班

研究代表者 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科部長 白井規朗



## &lt; 診断基準 &gt;

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患等政策研究事業)「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」班にて作成

## 診断基準

1. 気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある。
2. 内視鏡検査で狭窄部に一致して完全気管軟骨輪が確認出来る。
3. 気管の単純エックス線撮影(気道条件)、気管支鏡検査、3-DCT により気管及び気管支に狭窄が診断される。
4. 二次性のものを除く

## &lt; 重症度分類 &gt;

気管全長に対する狭窄部の割合を用いて中等症以上を対象とする。

## 【先天性気管狭窄症の重症度分類】

気管全長に対する狭窄部の割合	
軽症	0 - 30 %
中等症	31 - 70 %
重症	71 - 100%

以下の並存疾患がある場合は重症度をひとつあげる。

- 1) 重症先天性心疾患
- 2) 大血管奇形(肺動脈スリング、重複大動脈弓)
- 3) 気管支異常(気管気管支)
- 4) 片肺欠損(右肺無形成、左肺無形成)

## 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 先天性気管狭窄症

### 概要

#### 1. 概要

気道は上気道(鼻咽頭腔から声門)と狭義の気道(声門下腔、気管、気管支)に大別される。呼吸障害を来し外科的治療の対象となるものは主に狭窄や閉塞症状を来す疾患で、その中でも気管狭窄症が代表的であり、多くが緊急の診断、処置、治療を要する。外科治療を要するもののほとんどは先天性の狭窄であり、外傷や長期挿管後の二次性のものは除く。喉頭に病変を有する声門下狭窄症とは全く異なる疾患である。

#### 2. 病因

先天性気管狭窄症は気管軟骨の形成異常のために生じる疾患と考えられ、狭窄部の気管には膜様部が存在せず、気管壁の全周を軟骨がドーナツ様に取り囲んでいる(Complete tracheal ring)。気管支の分岐異常を合併したり、約半数に先天性心疾患や肺動脈による血管輪症を合併する。

#### 3. 症状

先天性気管狭窄症では生後1～2か月頃から喘鳴、チアノーゼ発作などの呼吸症状が認められる。上気道感染を契機にして呼吸困難が強くなり、窒息に至ることもある。気管内挿管が試みられ、適切な深さまで気管内チューブが挿入できないことから発見される。また、他の合併奇形が多いため、他疾患の治療に際して全身麻酔のために気管内挿管が試みられ、気管内チューブが挿入できずに気づかれることも多い。

#### 4. 治療

##### 1) 保存的治療

狭窄の程度が軽く、呼吸症状が軽度な場合、去痰剤、気管支拡張剤、抗菌薬の投与にて経過観察することが可能である。成長とともに狭窄部気管が拡大し、症状が軽減していくとの報告も散見されるが、感染をきっかけに気管粘膜の腫脹から窒息症状を呈し、外科的介入を必要とする例が多い。

##### 2) 外科的治療

狭窄が気管全長の1/3までの症例では狭窄部を環状に切除し端々吻合することが可能である。それ以上の長さの狭窄では吻合部に緊張がかかり再狭窄の危険性がある。

気管全長の1/3以上におよぶ広範囲の狭窄例に対しては種々の気管形成術が行われている。手術方法としては狭窄部の気管前壁を縦切開し、切開部に自家グラフト(肋軟骨、骨膜、心膜など)を当て、内腔を拡大する方法がある。この手技では、合併症として再狭窄や肉芽形成などが見られ、術後管理に難渋する例も少なくない。これ以外には狭窄部中央の気管を横断した後、頭側背側と尾側腹側の気管にスリットを入れ、側々吻合するスライド気管形成術が導入されている。最近では内視鏡下に狭窄部をバルーン拡張したり、その後にステントを留置して拡大を図る方法も試みられている。

上記の治療に抵抗する場合は気管切開をおき、狭窄を超えて留置できる特殊チューブの留置で気道確保が行われる。

## 5. 予後

気道病変の急性期では、呼吸障害が問題となるため、酸素療法やステロイドなどが必要となる。呼吸困難例では気管挿管や人工呼吸管理を行うが、管理困難な症例では上記の外科治療を行うが予後不良である。急性期の治療後も約半数は外科治療が奏功せず、気管切開管理や人工呼吸管理が必要となる。

成人期以降、外科治療の奏功例でも喀痰の排出不良などから気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要する例が多い。また、形成部の肉芽形成や癒痕形成により狭窄症状の進行を認める症例も少なくない。気管切開管理中に大血管の圧迫による気管腕頭動脈瘻や気管肺動脈瘻などを形成し大出血に至る例が存在する。近年増加している重症の救命例の15～30%程度に、反復する呼吸器感染、慢性肺障害、気管支喘息、逆流性食道炎、栄養障害に伴う精神運動発達遅延、聴力障害など後遺症や障害を伴うことが報告されている。生命予後の改善による重症救命例の増加に伴い、後遺症や障害を有する症例が今後も増加することが予想される。

## 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約500人
2. 発病の機構  
不明(先天性であり、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(気管形成術が用いられる。)
4. 長期の療養  
必要(外科治療で狭窄の解除ができなかった場合は永久気管切開になる。外科治療の奏功例でも喀痰の排出不良などから気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要する。また、形成部の肉芽形成や癒痕形成が進行する症例も少なくない。)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale(mRS)、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

## 情報提供元

日本小児外科学会、日本外科学会

当該疾病担当者 兵庫県立こども病院 副院長兼小児外科部長 前田貢作

日本耳鼻咽喉科学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科部長 守本倫子

日本小児科学会

当該疾病担当者 慶応義塾大学 小児科助教 肥沼悟郎

平成26年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」班

研究代表者 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科部長 白井規朗

< 診断基準 >

Definite を対象とする。

- 1 . 気道狭窄による呼吸困難の症状がある。
- 2 . 内視鏡検査で狭窄部に一致して完全気管軟骨輪が確認できる。
- 3 . 気管の単純 X 線撮影 (気道条件)、気管支鏡検査または 3D-CT により気管および気管支に狭窄が診断される。
- 4 . 二次性のものを除く。

< 診断のカテゴリー >

Definite: 1 ~ 4 を満たすもの

## &lt;重症度分類&gt;

modified Rankin Scale (mRS)、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

## 呼吸(R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに  
診療ガイドライン作成に関する研究；頸部・胸部リンパ管疾患

研究分担者

藤野 明浩	国立成育医療研究センター外科	医長
小関 道夫	岐阜大学小児科	助教
上野 滋	東海大学小児外科	教授
岩中 督	埼玉県立小児医療センター	病院長
森川 康英	国際医療福祉大学小児外科	教授
野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診断部	部長
松岡 健太郎	北里大学研究所病院・病理診断	・医長
木下 義晶	九州大学小児外科	准教授

研究協力者

出家 亨一 東京大学小児外科 助教

研究要旨

【研究目的】頸部・胸部リンパ管疾患分担班の目的は以下の3点である。1、頸部・胸部リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成。2、頸部・胸部リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究。3、小児慢性特定疾病指定後の対応と難病指定への対応

【研究結果】1、5つのクリニカル・クエスチョンに対して推奨文が作成され、ガイドラインの編集が行われた。当班で検討したクリニカル・クエスチョンは他の2つの厚労科研究班におけるそれぞれのパートのリンパ管疾患に関わるクリニカル・クエスチョンと統合し、最終的には、三村班「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」より年度末に発行される予定である。2、「リンパ管腫症例調査2015」の一部としてWeb登録が開始され、約1700例の症例登録がなされた。現在データクリーニング作業が終了し解析が行われている。いくつかの論文にまとめるが、来年度の公表となる見込みである。3、小児慢性特定疾病の慢性呼吸器疾患として呼吸障害を生ずるリンパ管腫・リンパ管腫症が新たに認定された（2015年1月）。また頸部・顔面巨大リンパ管奇形（リンパ管腫）が難病として認定された。（2015年7月）。その他、研究期間中に第1回および第2回の小児リンパ管疾患シンポジウムを開催し、患者・医療者間の情報共有と公開を行った。また引き続きリンパ管疾患情報ステーションの管理・更新を行った。

【結論】3つ課題について、成果を残したと考える。年度内に完成しない部分はあるが、診療ガイドラインの作成も調査研究結果のまとめも来年度早期に完結する見込みとなっている。リンパ管腫（リンパ管奇形）は難病指定されたが、部位が限局されたため、当研究班における対象患者で難治性でありながらも対象から漏れる例がある。この点の改正への作業には踏み込めなかったが、調査研究結果を踏まえて、今後の指定拡大に向けていく。

## A . 研究目的

- 1 頸部・胸部リンパ管疾患の診療ガイドラインの作成
- 2 頸部・胸部リンパ管疾患の重要臨床課題に対する調査研究
- 3 小児慢性特定疾患指定および難病指定への準備および対応

わが国における小児呼吸器形成異常・低形成疾患（以下本症）に対する治療の標準化、診療の均てん化、high volume center への症例の集約化を目的として、実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析する。さらに診断基準（診断の手引き）や重症度分類を作成したうえで、主たる学会・研究会との連携の下に診療ガイドラインを作成する。その結果、本症の治療成績の向上に加え、難病指定や小児慢性特定疾病の指定を通じて本症に対する社会保障制度の充実が期待される。

当分担研究は、5年来厚生労働科研費難治性疾患克服研究事業で進まれてきたいくつかの難治性疾患研究（平成 21-23 年度難治性疾患等克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」藤野班、平成 24-25 年度「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」田口班、平成 24-25 年度「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」小関班）を再編したもののひとつに相当し、主に小児において呼吸障害を生じることがある疾患の一つである、頸部・胸部に病変をもつリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病、そして乳び胸水を研

究対象としている。これらはいずれも稀少疾患であり難治性である。現時点で得られる情報を集積し、診療ガイドラインを作成することは非常に意義があり、これを大目的のひとつとする。

また同時に、国内でこれらの疾患診療において、現時点の情報では解答の得られないどのような問題があるかを検討した上で、実際の診療がどのように行われているかについて後方視的な症例調査を行い、症例の集積により解答を求めるといった調査研究を行うことをもうひとつの目的とする。

また新たに小児慢性特定疾病の呼吸器疾患として呼吸障害のある重症リンパ管腫・リンパ管腫症が指定された（2015 年 1 月）、続いて機会が得られていたが、そのための診断基準作成作業、また必要な提言を行い、行政側と折衝を行い、小児慢性特定疾病指定への準備を行うことも分担研究班の主要な目的となった。

## B . 研究方法

1 .

ガイドラインの作成は基本的に Minds の診療ガイドライン作成の手引き 2014 に則って行われた。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 を作成の上、システムティックレビューを行い、その結果に沿ってガイドライン作成がすすめられた。3 年の研究期間内に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うえで公開する予定であった。

対象の中心となっているリンパ管腫、リンパ管腫症については、他に腹部の難治性疾患研究班（田口班）「小児期からの希少難治性

消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」において腹部の診療ガイドライン作成をおこなっており、頸部・胸部と腹部のガイドライン作成は作業時期を揃えて進められる。また、形成外科医、放射線科医が中心となっている三村班「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」においては軟部・体表における診療ガイドラインを作成しつつあるため、これら3つの整合性につき配慮がなされ、いずれも完成時期は2016年度末が目標であったため、統合したガイドラインを三村班より刊行することとなっている。

2 .

一方、ガイドライン作成作業において重要臨床課題が検討されるが、そこでは実際に文献を参照しても正解を得られないと考えられる様々な臨床的問題があることが明らかであった。本研究班ではそれらの課題につき実臨床の記録より回答を求めるとを目的としてWeb登録システムによる症例調査研究を行った。日本小児外科学会会員施設、その他関連する各学会へ依頼を行い、登録医の認証を行った上でログイン可能とするシステムを用い、頸部・胸部のリンパ管腫、リンパ管腫症患者につき連結可能匿名化にて臨床情報に関する調査を行った。Web調査には既に稼働している「リンパ管疾患情報ステーション」の研究者向けページを用い、「リンパ管腫症例調査2015」としたリンパ管腫全般に対する調査研究の一部として行った。

当研究については中心となる国立成育医療研究センター（承認番号：596）、慶應義塾大学医学部（承認番号：20120437）にて倫

理審査を経て実施された。

3 .

小児慢性特定疾病の診断基準作成においては先行する研究班においてすでに吟味がなされていたが、当研究班においてもまとめの作業を行い、申請した結果、2015年1月に「慢性呼吸器疾患」の一疾患として「リンパ管腫、リンパ管腫症」が認定された。また三村班を中心としておこなった難病への提言において内容の確認等、協力した。

## C . 研究結果

1 .

ガイドライン作成メンバーは当初より変更なく作成は進められた。一方、他の研究班における同じ疾患の他部位に関する診療ガイドライン作成と作業が重なることよりシステムティックレビュー作業の負担が非常に大きくなることが予想されたため、昨年度レビューメンバーには新たに6名を加えて16名にて作業が行われた（資料5-1）。

一昨年度は重要臨床課題について討議を重ね、列挙された約100の臨床課題より5つのクリニカル・クエスチョンが選定された。

-----  
CQ1：縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して効果的な治療法は何か？

CQ2：頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？

CQ3：舌のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して外科的切除は有効か？

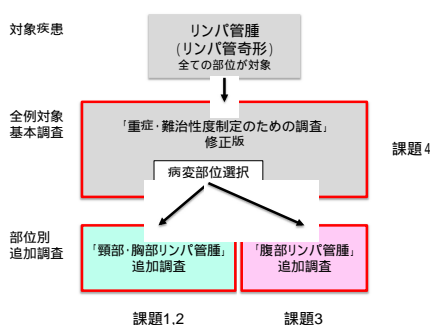
CQ4：新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か？



CQ5：難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対して有効な治療法は何か？

-----  
 一昨年度中に作成された SCOPE に基づき、日本図書館協会の協力を得て 2014 年度末より文献検索が開始され、邦文・英文その他の外国語論文約 4,500 が列挙された。2015 年度は引き続いてシステマティック・レビューチームにより作業が進められた。列挙された論文の一次スクリーニングの結果、約 250 の論文が残り、それぞれの CQ に対してレビューのまとめが作成された。2016 年度には、ガイドライン作成チームによる推奨文作成作業が行われ、推奨文、解説が作成された（資料 5-2）。CQ 及び推奨文は他の厚労科研 2 班において作成された CQ 及び推奨文と統合され、合計 12 の CQ の一部として三村班においてまとめられ、「血管腫、血管奇形、リンパ管奇形診療ガイドライン 2016」として刊行される。2017 年 2 月現在、最終化作業中であり、2016 年度末もしくは 2017 年度初頭に刊行予定である。

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



2 .

調査研究課題についても研究班結成と同時に吟味が開始された。ガイドライン作成過程における CQ 選定作業と平行して、調査研究にて回答を探すべき課題が明らかになり、2014 年度内に決定された。

- |   |                                |
|---|--------------------------------|
| 1 | 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    |
| 2 | 乳び胸水に対する外科的治療の現状               |
| 3 | リンパ管腫症・ゴーハム病の実際(範囲は胸部を越えて構わない) |
| 4 | 縦隔内リンパ管腫における治療の必要性             |

課題は以上の 4 点とし、それぞれの課題に対する回答を得るべく調査項目が選定されていたが、特にリンパ管腫に関する課題 1、4 につき調査が先行して準備され、「リンパ管腫症例調査 2015」として Web 調査にて 2015 年 10 月 28 日から 2016 年 1 月 20 の登録期間に 1730 症例が登録された。2016 年度前半にはデータクリーニングが行われ、後半から解析作業が開始された。課題 1,4 については重要な結果解析が終了し、最初に 2017 年度日本小児外科学会学術集会(5 月)に公表する。同時に邦文・英文による結果報告を行う予定である。

残る 2 課題についても準備が進められている。課題 2 については調査項目の吟味が行われている。また課題 3 については、新たに本疾患に対する治験が始まる予定となり、登録ページを大幅に改修しているが、2016 年内に登録が開始される予定である。

3 .

2015年1月に、小児慢性特定疾病の新規呼吸器疾患として「リンパ管腫・リンパ管腫症」が認定された。診断基準はそれぞれの疾患境界を明確にしないものとして以下の通りとなっている。

-----  
<リンパ管腫・リンパ管腫症診断基準>

リンパ管腫・リンパ管腫症とは、「1～複数のリンパ嚢胞もしくは拡張したリンパ管が病変内に集簇性（しゅうぞくせい）もしくは散在性に存在する腫瘤性病変<sup>註1</sup>」であり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。

A, 嚢胞内にリンパ液を含む<sup>註2</sup>。（生化学的診断）

B, 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。（病理診断）

C, 他の疾患が除外される。（画像診断）

部位：病変は頭頸部・縦隔・腋窩等に多いが全身どこにでも発生しうる。

（註1）：リンパ管腫症はリンパ管腫様病変が広範に存在し明らかな腫瘤を形成しないこともある。乳糜胸、乳糜心嚢液、乳糜腹水、骨融解（ゴーハム病）などを呈することもある。

（註2）：病変よりリンパ液の漏出を認める場合も含む 病理組織検査を必須とする。ただし、実施が困難な場合、単純エックス線写真、CT、MRIの所見を総合して診断する

-----  
また2015年7月には難病として顔面・頸部巨大リンパ管奇形（リンパ管腫）とリンパ管腫症・ゴーハム病が認定された。当研究班、田口・三村班で協力し診断基準作成を作成し、三村班より提言がなされた。しかしながら、研究班での研究成果をもとに

提言したものは大幅に修正を余儀なくされたが、最終的には他の血管奇形疾患と調整された診断基準・重症度分類が採択された。難病指定は部位が顔面・頸部に限られたが、当研究班で対象としている縦隔・胸部病変について同じ程度の重症・難治性の患者がおり、これらに対して、新たに指定範囲を広げることを今後検討していきたい。2015年に行われた症例調査により、実態を明らかにし、国へ提言する。

また難病センターにおける情報公開用資料を作成した。

その他.

リンパ管疾患研究チームとして情報の普及活動を続けている。

研究期間内に医療者・患者を対象として第1回（2015/2/15）、第2回（2016/9/18）小児リンパ管疾患シンポジウムを開催した。100名を超える参加者があり、午前は疾患の研究に関する基礎・臨床の発表と討議、午後は疾患分類・診断など一般の参加者向けにまとめ、さらに公的助成の説明や看護師サイドからの発表が行われた。最後に疾患ごとに患者同士が交流し、また Dr. に質疑応答する場が設けられた。患者サイドからは定期的な開催を求める声が強かった。（資料5-3）

またホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」の運営、当ウェブサイトを通しての症例調査研究が当研究班において行われた。患者・一般向けの情報が限られている中で情報の集約を行う当研究チームからの情報発信であり、重要なソースとしてコンスタントなページアクセス数を記録している。

## D . 考察

当分担研究班は平成 25 年度以前のリンパ管腫、リンパ管腫症の実態調査研究を継承して結成された。3 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進められた。

## E . 結論

小児で呼吸障害を生じうる頸部・胸部リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーハム病、乳び胸水）についての初めての大規模な研究であった。先行する研究のアドバンテージを生かして進められ、3 年間の研究期間内に、小児慢性特定疾病に指定され、さらに一部は難病に指定された。さらに他の 2 研究班と共同でガイドラインが作成され、残存する臨床課題に対して調査研究もおこなわれ、いずれも完成する見込みである。

臨床的には難治性疾患として課題は残されており、今後もさらなる研究の発展が期待される。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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. 2017 Jan 24.
- 2) Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. Craniofacial CT findings of Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly. Neuroradiology. 2016; 58: 801-6.
- 3) Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. Pediatr Int. 2016; 58: 1130-1135.
- 4) Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy. Pediatrics. 2016; 137: e20152562.
- 5) Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. Pediatr Blood Cancer. 2016; 63: 832-8.
- 6) Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T. Gorham-Stout Disease of the Skull Base With Hearing Loss: Dramatic Recovery and Antiangiogenic Therapy. Pediatr Blood Cancer. 2016; 63: 931-4.
- 7) Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T. Successful Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma With Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2016; 38: e322-e325.
- 8) 藤野明浩, 黒田達夫. 頸部広範囲リンパ管腫(リンパ管奇形). 小児外科 2016; 48(9):894-900
- 9) 高橋正貴, 藤野明浩, 小関道夫, 渡邊稔彦, 前川貴伸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 黒田達夫, 瀧本康史, 金森豊. 難治性胸水の外科治療. 小児外科 2016;48(9):933-937

- 10) 藤野明浩．リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の治療．小児科臨床 2016;69(11):1773-1779
- 11) 藤野明浩．リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)周産期の諸問題．日本周産期・新生児医学会雑誌 2016; 51(5):1423-1426
- 12) 加藤源俊, 藤野明浩．リンパ管疾患に対する基礎研究．小児外科．2016; 48(12):1241-1246.
- 13) 松岡健太郎．リンパ管疾患の病理診断．小児外科．2016; 48(12):1252-1256.
- 14) 野坂俊介, 藤川あつ子, 宮坂実木子, 岡本礼子, 宮寄 治, 堤 義之, 武藤絢子, 青木英和．リンパ管疾患の画像診断．小児外科．2016; 48(12):1257-1263.
- 15) 小川雄大, 藤野明浩．リンパ管腫に対するOK-432療法．小児外科．2016; 48(12):1275-1280.
- 16) 小関道夫, 藤野明浩, 深尾敏幸．リンパ管腫症・ゴーハム病について．小児外科．2016; 48(12):1320-1328.
- 17) 藤野明浩．リンパ管疾患に対する小児慢性特定疾病・難病指定．小児外科．2016; 48(12):1335-1340.
- 18) 小関道夫, 深尾敏幸．リンパ管腫症/ゴーハム病の診断と治療 指定難病最前線．新薬と臨牀．2016; 65: 857-862.
- 19) 小関道夫, 深尾敏幸．乳児血管腫に対するプロプラノロール療法中のリスクマネジメント．Pharma Medica. 2016; 34: 86-90.
- approach to new treatment of lymphangioma. 68<sup>th</sup> Annual Congress of Korean Surgical Society (KSS 2016). Seoul Korea. 2016.11.3.
- 2) 小関道夫．複雑型脈管異常に対するmTOR阻害剤の有効性．日本小児科学会．札幌．2016.5.15.
- 3) 藤野明浩．リンパ管奇形の診断と治療．第8回日本血管腫血管奇形講習会．石垣．2016.5.20.
- 4) 小関道夫．Kaposiform lymphangiomatosisの臨床学的特徴と凝固異常について．日本血管腫血管奇形講習会．石垣．2016.5.20.
- 5) 小関道夫．血管腫・血管奇形の薬物療法(レクチャー)．日本血管腫血管奇形講習会．石垣．2016.5.20.
- 6) 小関道夫．複雑型脈管異常に対するmTOR阻害剤の有効性 日本血管腫血管奇形講習会．石垣．2016.5.21.
- 7) 藤野明浩, 清水隆弘, 阿部陽友, 森禎三郎, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 山田洋平, 下島直樹, 星野健, 黒田達夫．難治性リンパ管腫(特に海綿状)に対するプレオマイシン局注療法の実際．第13回日本血管腫血管奇形学会学術集会．石垣．2016.5.21.
- 8) 藤野明浩, Arhans C. Ismael, 加藤源俊, 藤村匠, 森定 徹, 平川聡史, 梅澤明弘, 黒田達夫．リンパ管腫(一般型・嚢胞状リンパ管奇形)前臨床試験モデルの作成．第13回日本血管腫血管奇形学会学術集会．石垣．2016.5.21.
- 9) 藤野明浩, 清水隆弘, 阿部陽友, 森禎三郎, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 山田洋平, 下島直樹, 星野 健, 黒田達夫．当院におけるリンパ管腫(リンパ管奇形)に対するプレオマイシン局注硬化療法を検討．第53回日

## 2. 学会発表

- 1) Akihiro Fujino. From clinical to basic biological study: a strategic

- 本小児外科学会学術集会．福岡．  
2016.5.25.
- 10) 藤野明浩，中原理紀，清水隆弘，藤村 匠，阿部陽友，森禎三郎，高橋信博，石濱秀雄，山田洋平，下島直樹，星野 健，黒田達夫．胎児水腫からリンパ浮腫へ移行したリンパ管形成不全の1例（リンパ管シンチグラフィ所見からの考察）．第16回小児核医学研究会．東京．2016.6.18.
- 11) 小関道夫．乳児血管腫（いちご状血管腫）に対するプロプラノロール療法 中部日本小児科学会．2016.8.21.
- 12) 木下義晶．リンパ管腫（リンパ管奇形）各論、臨床的疑問点．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 13) 小関道夫．リンパ管腫・ゴーハム病他各論、臨床的疑問点．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 14) 木下義晶．リンパ管疾患の分類について．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 15) 松岡健太郎．リンパ管“奇形”かリンパ管“腫”か病院病理医の立場として感じる問題点．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 16) 藤野明浩，高橋正貴．リンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）の細胞生物学的検討．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 17) 小関道夫．難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法～医師主導治験を目指して～．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 18) 小関道夫．2<sup>nd</sup> International Conference on Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Diseaseに  
参加して．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 19) 藤野明浩．小児リンパ管疾患研究班．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 20) 木下義晶．リンパ管腫（リンパ管奇形）疾患概要説明．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 21) 藤野明浩．リンパ管腫（リンパ管奇形）研究進捗状況．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 22) 小関道夫．リンパ管腫症・ゴーハム病～疾患概要・最新の研究動向～．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 23) 木下義晶．ガイドライン作成について．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 24) 上野滋．研究協力をお願い．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 25) 出家享一．第1回シンポジウム（2015年）のアンケート結果．第2回小児リンパ管疾患シンポジウム．東京．2016.9.18.
- 26) 竹添豊志子，小川雄大，朝長高太郎，野村美緒子，大野通暢，渡邊稔彦，田原和典，菱木知郎，藤野明浩，金森豊．気道圧迫症状をきたした頸部縦隔神経線維腫の2切除例．PSJM2016 第36回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会．大宮．2016.10.27.
- 27) 田原和典，野村美緒子，小川雄大，朝長高太郎，竹添豊志子，大野通暢，渡邊稔彦，藤野明浩，金森豊．重症横隔膜ヘルニアに対し二期的腹壁閉鎖術を行った1例．PSJM2016 第36回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会．大宮．2016.10.27.

28) 石濱秀雄, 森禎三郎, 阿部陽友, 高橋信博, 清水隆弘, 山田洋平, 下島直樹, 藤野明浩, 淵本康史, 星野健, 黒田達夫. 先天性嚢胞性疾患に肺分画症を合併していた1症例報告. PSJM2016 第27回日本小児呼吸器外科研究会. 大宮. 2016.10.28.

29) 金森豊, 藤野明浩, 田原和典, 渡邊稔彦, 大野通暢, 竹添豊志子, 朝長高太郎, 小川雄大, 野村美緒子, 菱木知郎, 川崎一輝, 樋口昌孝, 松尾基視. 過剰分葉 (Accessory fissure) を認めた先天性嚢胞性肺疾患9例の治療経験. PSJM2016 第27回日本小児呼吸器外科研究会. 大宮. 2016.10.28.

30) 清水隆弘, 淵本康史, 藤野明浩, 松本直, 松崎陽平, 池田一成, 森禎三郎, 阿部陽友, 高橋信博, 石濱秀雄, 山田洋平, 下島直樹, 星野健, 田中守, 黒田達夫. 胎児MRIでCongenital pouch colonが示唆された男児の1例. PSJM2016 第73回直腸肛門奇形研究会. 大宮. 2016.10.28.

31) 田原和典, 野村美緒子, 小川雄大, 朝長高太郎, 竹添豊志子, 大野通暢, 渡邊稔彦, 藤野明浩, 金森豊. 越婢加朮湯が奏効した乳児胸背部リンパ管腫の一例. PSJM2016 第21回日本小児外科漢方研究会. 大宮. 2016.10.28.

32) 小関道夫. 小児の骨軟部腫瘍の診断と治療 ~ 血管性腫瘍・血管奇形の最新情報 ~. 東海小児骨軟部腫瘍研究会. 名古屋. 2016.10.29.

33) 小関道夫, 野澤明史, 堀友博, 神田香織, 川本典生, 深尾敏幸. 複雑型脈管異常に対するmTOR阻害剤の有効性. 第58回日本小児血液・がん学会学術集会. 東京. 2016.12.15.

34) 小関道夫, 野澤明史, 堀友博, 神田香織, 藤野明浩, 黒田達夫, 松岡健太郎, 野坂俊介, 深尾敏幸. Kaposiform lymphangiomatosisの臨床学的特徴と

凝固異常について. 第58回日本小児血液・がん学会学術集会. 東京. 2016.12.15.

### 3. その他

HP: リンパ管疾患情報ステーション

<http://lymphangioma.net>

### G. 知的財産の出願・登録状況

なし

2016 年度 ガイドライン作成及びシステマティック・レビュー メンバー  
(2017 年 2 月現在)

ガイドライン作成

藤野明浩	国立成育医療研究センター/小児外科
森川康英	国際医療福祉大学/小児外科
上野滋	東海大学/小児外科
岩中督	埼玉県立小児医療センター/小児外科
小関道夫	岐阜大学/小児腫瘍
野坂俊介	国立成育医療研究センター/病理診断
松岡健太郎	北里大学研究所病院/画像診断

システマティック・レビュー

リーダー	木下義晶	九州大学/小児外科
	日比将人	オーシャンキッズクリニック/小児科・小児外科
	樋口恒司	京都府立医科大学/小児外科
	風間理郎	東北大学小児外科
	伊崎智子	九州大学/小児外科
	前川貴伸	国立成育医療研究センター/小児科総合診療部
	宮田潤子	九州大学/小児外科
	山田洋平	慶應義塾大学/小児外科
	高間勇一	大阪大学小児外科
	山本裕輝	都立小児総合医療センター/小児外科
	堀 友博	岐阜大学/小児科
	狩野元宏	慶應義塾大学/小児外科
副リーダー	出家亨一	東京大学/小児外科
	橋詰直樹	久留米大学/小児外科
	加藤基	埼玉県立小児医療センター/形成外科
	野澤明史	岐阜大学/小児科

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」

平成28年度末に発行予定のガイドラインである。

作成にあたり、リンパ管疾患について以下の3班がそれぞれ、体表・軟部病変、腹部病変、頸部・胸部病変を担当して作成された。

現在ガイドラインの最終化作業中である。

担当チーム

平成26-28年度難治性疾患政策研究事業の研究課題

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」三村班

「小児期からの稀少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」田口班

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」臼井班  
によりさくせい

以下に臼井班作成部分を記す。



CQ29 縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療法は何か？

---

【推奨文】 マクロシスティックタイプでは硬化療法、ミクロシスティックタイプでは外科的切除が有効であるが合併症率が比較的高いため、個々の状況により治療法を選択すべきである。

---

【エビデンスの強さ】 D：非常に弱い

---

【推奨の強さ】 2：行うことを弱く推奨する

---

## 解説

### 【推奨作成の経過】

リンパ管奇形(リンパ管腫)の中でも気道狭窄を生じる部位にあるものは、生命に危険を及ぼすものである。縦隔内にて物理的に気管や気管支を圧迫し気道狭窄をきたしたり、縦隔病変が大きく張り出して胸郭内を占めるため胸腔が狭くなるなどして、呼吸障害を生ずる。

このような場合には積極的かつ有効な治療が必要であるが、病変と周囲の心大血管や横隔神経、胸管などの重要臓器との関係から慎重に治療法が選択されねばならない。しかしながら、臨床の場においては判断に難渋することが多い。

そのため、「縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療法は何か？」という CQ を挙げ、外科的切除、硬化療法等の治療につき、合併症のリスクや予後等について現時点での知見をまとめた。

### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 134 篇、欧文 227 篇 (PubMed 226 篇、Cochrane 1 篇) の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 5 篇の邦文、16 篇の欧文の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その中にシステマティックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものはなく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であり、それぞれの症

例集積における結果、考察を統合した。

#### < 観察研究（症例集積）の評価 >

文献スクリーニングにより、縦隔内のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する治療は以下の手段が認められた。

外科的切除、穿刺ドレナージ、硬化療法（OK432、ブレオマイシン、エチブロック、無水エタノール）、内科的治療（漢方薬の越婢加朮湯、黄耆建中湯）、無治療。これらのうちで比較的多数の症例について検討されているのは外科的切除と OK-432 による硬化療法であり、他のものは 1 例報告など非常に症例数が限られていた。

#### 検討結果

Simone ら<sup>1)</sup>は頭頸部のリンパ管奇形（リンパ管腫）症例 97 例のうち、縦隔病変を含む 12 例症例のうちで 6 例に外科処置が必要であったが、6 例のうち 4 例に手術による合併症を生じ、うち 3 例に長期的な神経障害を認めたとしている。また、全体のうちで 15% に気管切開管理が必要であったとしている。92% の症例で完全寛解またはほぼ完全な寛解を認めたが、縦隔病変の外科治療は高頻度に合併症を引き起こすことを理由として、気道狭窄を生じている、または生じるリスクがある場合のみに適応とすべきであると論じている。

Park ら<sup>2)</sup>は 12 例の縦隔のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対し外科的切除をしたと報告している。うちの 7 例は呼吸困難を認めていて 3 例は無症状であったが、症状および病変の増大傾向から手術適応と判断した。4 名の患者（33%）で初回手術後平均 3.6 年で計 5 回の再発を認めたが、全例再切除で寛解を得たとしている。周術期死亡例は認めず、過去の症例を合わせた計 25 例の検討では手術による Over-all survival は検討期間 11.5 年で健常者の生存率と差は見られないとしている。

Smith ら<sup>3)</sup>は縦隔の 16 例に対して OK-432 による局所注入を行い、13 例（81%）で 60% 以上の縮小効果を得られたと報告している。一方で組織型による治療反応性についても述べており、マクロシスティックタイプでは有効例（完全またはほぼ完全寛解）が 94%、混合型では 63%、ミクロシスティックタイプでは 0% であったと報告しており、マクロシスティックな病変に対しては OK-432 による治療が良い適応となるとしている。気道狭窄という観点ではないが、過去の

文献の検討と合わせて OK-432 による治療は外科的切除よりも有効性が高く、また重大な合併症も少ないと論じている。

#### 制限事項

気道狭窄を期待している縦隔病変に対して有効な治療効果を直接的に分析している論文はなく、縦隔病変に対して有効な治療効果を示した症例を報告しているものが多くを占めていたため、報告の中で本 CQ に相当する事項を抽出するにとどまった。

#### <まとめ>

縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する効果的な治療について、エビデンスレベルの高い文献は存在しなかった。手術や硬化療法について少数ながら症例報告でその効果について言及しているものが散見されたが、その有効性や安全性について客観的、具体的な数値を提示することは困難であった。しかし、その中では、マクロシスティックな病変に対しては OK-432 局注への治療反応性が良いこと、外科的切除による合併症が比較的起こりやすいことは注目すべきである。

以上より、マクロシスティックな病変に対しては OK-432 局注などの硬化療法を考慮し、硬化療法が技術的に困難な病変やミクロシスティックな病変に対しては合併症に留意しながら外科的切除術を検討する。また、その治療の前後では呼吸障害の出現に留意して気道確保（気管内挿管や気管切開）の適応を常に検討することが必要である。というのが提示できる治療法と考えられる。このため、現時点では、「マクロシスティックタイプでは硬化療法、ミクロシスティックタイプでは外科的切除が有効であるが合併症率が比較的高いため、個々の状況により治療法を選択すべきである。」と提案することとした。

---

#### 【引用文献】

- 1 Boardman SJ, Cochrane LA, Roebuck D, Elliott MJ. Hartley Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010, 136(3):270-276

- 2 Park JG, Aubry MC, Godfrey JA, Midthun DE. Mediastinal lymphangioma: Mayo Clinic experience of 25 cases. *Mayo Clin Proc* 2006, 81(9):1197-1203
- 3 Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations. *Laryngoscope* 2009, 119(1):107-115

CQ30 頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？

---

【推奨文】 気道周囲のリンパ管奇形(リンパ管腫)では、乳児期から呼吸障害をきたすリスクがあるが硬化療法による気道狭窄が増悪しやすい。特に気道狭窄リスクが高いと判断されるときや症状が出現したときは、気道確保を含めた十分な準備のうえで硬化療法を行うことを提案する。

---

【エビデンスの強さ】 D：非常に弱い

---

【推奨の強さ】 2：行うことを弱く推奨する

---

## 解説

### 【推奨作成の経過】

頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)は露出部にあることより整容性の問題が大きいが、重症例では特に気道狭窄の問題が重要となる。

主要な治療法の一つである硬化療法は嚢胞状の症例に対しては概ね有効であるが、治療後には患部の腫脹が見込まれるため、新生児期には気道狭窄症状出現や増悪が懸念される。上気道は新生児期から成長するに従い、脆弱性は改善し物理的に広くなるため気道狭窄症状を起こしにくくなる傾向を認めるため、乳児期に気道狭窄症状を呈さない症例に対してどのように治療を進めるかについては、判断に苦慮することがある。

そのため「頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？」という CQ を挙げ検討することとした。

### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 86 篇、欧文 135 篇 (PubMed 130 篇、Cochrane 5 篇) の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 6 篇の邦文、20 篇の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その内訳は Systematic Review (SR) を 1 篇、Randomized controlled study (RCT) を 1

篇、Prospective Study (PS) を 2 篇、後ろ向きコホート研究を 1 篇認めたものの、残りの多くの論文は症例集積あるいは症例報告であった。したがって、本 CQ に対する推奨文の検討においてはこれら SR、RCT、PS、後ろ向きコホート研究の文献を中心に、その他の症例集積における結果、考察を統合した。

#### < 観察研究 (症例集積) の評価 >

新生児期の乳び胸水に対する外科治療の有効性に対する文献の評価は、治療効果 response (生命予後 < 生存率 survival rate もしくは死亡率 mortality >、病変の縮小率 size、症状 symptom、整容性 cosmetics)、合併症 complication を視点として行った。

今回の文献検索で用いられた硬化剤は、OK-432、プレオマイシン、エタノール、ドキシサイクリン、STS (Sodium Tetradecyl Sulfate)、フィブリン糊など多岐に渡るが、頸部気道周囲の病変に対して薬剤の種類による有効性の違いや各薬剤の投与方法や投与回数などを検証した論文は今回検索した限りでは認めなかったため、本 CQ を考察するにあたりこれら検討事項については除外した。

#### 検討結果

##### 治療効果 response

##### A. 生命予後 (生存率 survival rate もしくは死亡率 mortality)

Adams らの SR では 277 例の検討で死亡率は 4.7%であった<sup>1)</sup>。本 SR の検討対象は頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)であり、気道周囲病変のみが検討されたものではなく、また、治療方法が硬化療法に限局していないため、本 CQ の回答としての適合性は不完全である。しかし全例が 1 歳未満で死亡しており、気道閉塞、声帯麻痺による誤嚥等、気道の機能障害による死亡と判断されるものが 8 例、侵襲的治療合併症による死亡と判断されるものが少なくとも 1 例含まれていることから、この疾患の乳児期のリスクを示すデータといえる。

##### B. 病変の縮小率 size

病変の縮小率に言及した文献では、Excellent もしくは Complete (90%以上の縮小)、good もしくは substantial (50%以上、90%未満の縮小)、fair もしくは intermediate (20%以上、50%未満の縮小)、poor もしくは none (20%未満の縮小) の 4 段階に分類評価しているものが多く見られた。

Ravindranathan H<sup>2)</sup>によると頸部～顔面のリンパ管奇形(リンパ管腫)5例(生後4ヶ月～19ヶ月)全例に対してOK-432(2例ではfibrovein添加)による硬化療法を施行し、good:1例(20%)(嚢胞状)、partial:1例(20%)(海綿状)、poor:3例(60%)(海綿状2例(気管切開へ)、嚢胞状1例(外科的切除でgoodへ))と報告している。ただし、Good、partial、poorの評価基準についての記載はない。

Leung M<sup>3)</sup>の頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)8例に関する報告では、いずれにも硬化療法(ドキシサイクリン)を施行し、全例で50%以上の縮小を認め、2例では完全消褪している。ただし、年齢は生後2ヶ月～11歳と幅があり、リンパ管奇形(リンパ管腫)の病型は不明である。

小河<sup>4)</sup>は、頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)に対してOK-432硬化療法を施行した9例を報告しているが、うち8例(88.9%)は病変がほぼ消失し著効、1例も50%以上縮小の有効と評価されている。著効の8例中1例は混合型、7例は嚢胞状、有効の1例は混合型であった(年齢は幼児5例、学童2例、成人2例)。

Cahill AM<sup>5)</sup>は頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)17例(嚢胞状10例、混合型7例(うち3例で気管切開))でドキシサイクリン硬化療法を施行し、縮小率>90%が7例(41.2%)(嚢胞状6例、混合型1例)、縮小率75～89%が4例(23.5%)(嚢胞状2例、混合型2例)、縮小率51～74%が4例(23.5%)(嚢胞状1例、混合型3例)、縮小率25～50%が2例(11.8%)(混合型2例)であった。

Nahra D<sup>6)</sup>は頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)11例(嚢胞状7例、混合型4例。2生日～生後21ヶ月)に対して、ドキシサイクリンによる硬化療法(うち3例は後に外科的切除併用)を施行し、嚢胞状7例全例でexcellent:5例(全体の45.5%)、satisfactory:2例(全体の18.2%)。混合型4例はpoor:4例(全体の36.4%)(混合型全例)と報告している。特に混合型4例中3例は出生後早期に気管内挿管を要し、挿管下に硬化療法を施行されているが、いずれも効果はpoorであり、1例は外科的切除の追加、別の1例は外科的切除を検討中である。

### C. 症状 symptom

Ravindranathan H<sup>2)</sup>によると頸部～顔面のリンパ管奇形(リンパ管腫)5例(生後4ヶ月～19ヶ月)全例に対してOK-432(2例ではfibrovein添加)による硬化療法を施行しているが、治療前に気道狭窄症状を来した症例は4例(80%)である。その症状は嚥下障害2例(20%)、呼吸障害(クループ様呼吸障害含む)

4 例 (80%) で (重複あり) ある。4 例中 2 例 (40%) (嚢胞状 1 例、海綿状 1 例) は硬化療法で症状が改善したが、残る 2 例 (40%) (いずれも海綿状) は改善がなく、気管切開を要した。

Leung M ら<sup>3)</sup>の頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)8 例、静脈奇形 5 例(生後 2 ヶ月 ~ 11 歳)に関する報告では、治療前の症状として、腫瘤や腫脹(10 例(77%))、出血後疼痛(2 例(15%))、皮膚の変色(青)(1 例(8%))、上気道閉塞症状(6 例(46%))、摂食障害(1 例(8%))を認めたが、いずれにも硬化療法(リンパ管奇形(リンパ管腫)にはドキシサイクリン、静脈奇形には STS foam)を施行して改善している。

有本ら<sup>7)</sup>は、生後 3 ヶ月時初診の嚢胞状の頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)症例で、生後 10 ヶ月時に上気道炎を契機に頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)が増大して呼吸障害を来し、内容液吸引・ステロイド投与後、治療前はエコーにより、腫瘤による左声帯固定が確認されていたが、治療後に声門部の間隙と腫瘤の縮小が確認され、喘鳴と呼吸状態が改善したと報告している。症状消失 2 ヶ月後に硬化療法を施行されているため、症状改善に直接有効であったのは硬化療法ではなく、内容液吸引・ステロイド投与である。

Kitagawa H ら<sup>8)</sup>は出生前診断の頸部巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)の症例に対して、EXIT 下で嚢胞内容液を吸引後に気管内挿管を行い、後に硬化療法を施行するも効果がなく、気管切開に至った症例を報告している。

Nahra D ら<sup>6)</sup>は頭頸部のリンパ管奇形(リンパ管腫)11 例(嚢胞状 7 例、嚢胞+海綿状の混合型 4 例。2 生日 ~ 生後 21 ヶ月)のうち混合型 4 例中 3 例で出生後早期に呼吸障害を来し、気管挿管管理を行ったが、ドキシサイクリンによる硬化療法を(1 ~ 3 回(中央値 1.6 回))施行して、全例抜管したと報告している。

#### D. 整容性 cosmetic

整容性に対する評価を詳細に報告している文献はなかった。硬化療法による嚢胞状病変縮小後の余剰皮膚に対して外科的治療を行ったという記載が散見される程度であった。

#### 合併症 complication

気道周辺領域の治療に伴う合併症として、多くの文献で発熱<sup>4),9)-18)</sup>、局所の腫



脹<sup>9)-11),14),15),17),18)</sup>や疼痛<sup>4),9),14),17)-20)</sup>、嚢胞内出血<sup>9),11),15),19)</sup>、感染<sup>1),9)-11),13,19)-21)</sup>、といった硬化療法にみられる一過性の合併症が報告されているほか、気道狭窄・閉塞による呼吸障害<sup>2),4),9)-13)</sup>、神経麻痺<sup>1),9),10),13),19)</sup>といった、頭頸部病変に対する治療の影響によると思われる合併症も散見されている。

Adams MT ら<sup>1)</sup>の頭頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)に関するシステマティックレビューによると、頭頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する硬化療法による神経損傷合併率は1例/123例中(0.8%)、術後感染合併率も1例/123例中(0.8%)であった。手術による神経損傷合併率は12例/118例中(10.2%)、術後感染合併率は7例/118例中(5.9%)であったことから、硬化療法が手術治療に比較して合併症発症率が低いと判断できる。

小河ら<sup>4)</sup>は1歳5ヶ月の頸部嚢胞状リンパ管奇形(リンパ管腫)に対するOK-432硬化療法にて気道浮腫を来し、治療後3日間の気管挿管を要した症例を報告しており、低年齢(特に2歳未満)での気道周辺への硬化療法は注意を要すると述べている。

工藤ら<sup>16)</sup>も生後11ヶ月と1歳11ヶ月の2症例でOK-432硬化療法後の腫脹による気道狭窄が懸念されたため、あらかじめ挿管管理下にて処置を施行している。留守ら<sup>22)</sup>も小河ら<sup>4)</sup>の報告同様に2歳未満では治療後の気道狭窄・閉塞に注意を要するとしている。

一方、無治療で経過観察された頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)が麻疹や上気道感染を契機に急速増大した症例2例を工藤ら<sup>16)</sup>が報告している。また、有本ら<sup>7)</sup>も、生後3ヶ月時初診の嚢胞状の頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)症例で、生後10ヶ月時に上気道炎を契機に頸部リンパ管奇形(リンパ管腫)が増大して呼吸障害を来して挿管管理の必要性が懸念された症例を報告している。

硬化剤による合併症として、Cahill AM ら<sup>5)</sup>はドキシサイクリン、STS、無水エタノールによる治療を行い、ドキシサイクリン投与後の溶血性貧血2例、低血糖+代謝性アシドーシスの新生児3例、無水エタノール注入中の低血圧、ドキシサイクリン漏出による表皮剥離等の早期合併症に加え、ホルネル徴候、一過性左口唇減弱、右顔面神経麻痺、一過性左横隔膜神経麻痺の晩期合併症を経験したと報告している。エタノール局注による治療で永続的な声帯麻痺<sup>23)</sup>、OK-432による重篤な合併症の報告として肺塞栓による死亡例<sup>24)</sup>、プレオマイシン治療後に肺合併症による死亡例<sup>25),26)</sup>、プレオマイシンによる白血球減少<sup>15)</sup>の報告がある。

### 制限事項

頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）のみに限って分析している論文はわずかであり、多くは頸部だけでなく頭部から顔面や全身の他の領域を含んで検討されているか、嚢胞状や混合型といった性状の異なるリンパ管奇形（リンパ管腫）を含めて報告していた。また、この点に加えて、海綿状の定義や硬化療法の治療基準（使用方法や投与回数など）などは文献によって一定であるとは言い難く、硬化療法の有効性を評価する上でこれら対象の背景に違いがあることは考慮しなければならない。

### <まとめ>

「頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？」というCQを考察するにあたり、硬化療法を行うことによる治療効果 response（生命予後（生存率 survival rate もしくは死亡率 mortality）、病変の縮小率 size、症状 symptom、整容性 cosmetics）、合併症 complication という視点から分析を行った。乳児期の気道周囲のリンパ管奇形（リンパ管腫）による呼吸障害等のリスクを述べた文献も散見され、リスクが高い場合や症状が出現した場合には乳児期においても治療介入は必要である。その手段として硬化療法と外科的切除による治療があるが、外科的切除は硬化療法より大きな合併症を起こすリスクが高いことから低侵襲な硬化療法からの介入が推奨される。硬化療法の治療効果として、病変の縮小率、症状・機能改善効果は高く非常に有効であると判断される。ただし、病型により、その有効性に多少の差があり、海綿状や混合型の場合には嚢胞状と比較して、有効性が劣る。また、気道周囲の病変に対する硬化療法では病変の反応性腫大による気道狭窄症状増悪のリスクがある。以上より推奨を「気道周囲のリンパ管奇形(リンパ管腫)では、乳児期から呼吸障害をきたすリスクがあるが硬化療法による気道狭窄が増悪しやすい。特に気道狭窄リスクが高いと判断されるときや症状が出現したときは、気道確保を含めた十分な準備のうえで硬化療法を行うことを提案する。」とする。

---

### 【引用文献】

1. Adams MT, Saltzman B, Perkins JA. Head and neck lymphatic malformation treatment: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012, 147(4):627-639
2. Ravindranathan H, Gillis J, Lord DJ. Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *Pediatr Crit Care Med* 2008, 9(3):304-309
3. Leung M, Leung L, Fung D, Poon WL, Liu C, Chung K, Tang P, Tse S, Fan TW, Chao N, Liu K. Management of the low-flow head and neck vascular malformations in children: the sclerotherapy protocol. *Eur J Pediatr Surg* 2014, 24(1):97-101
4. 小河 孝夫, 柴山 将之, 清水 猛史. 頸部リンパ管腫症例の臨床的検討 OK-432 局注療法を中心として. *耳鼻咽喉科臨床* 2010, 103(3):249-255
5. Cahill AM, Nijs E, Ballah D, Rabinowitz D, Thompson L, Rintoul N, Hedrick H, Jacobs I, Low D. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience. *J Pediatr Surg* 2011, 46(11):2083-2095
6. Nehra D, Jacobson L, Barnes P, Mallory B, Albanese CT, Sylvester KG. Doxycycline sclerotherapy as primary treatment of head and neck lymphatic malformations in children. *J Pediatr Surg* 2008, 43(3):451-460
7. 有本 友季子, 工藤 典代, 鈴木 晴彦. 呼吸困難を呈し声帯麻痺が疑われる乳児に対する超音波検査の有用性. *小児耳鼻咽喉科* 2005, 26(2):37-42
8. Kitagawa H, Kawase H, Wakisaka M, Satou Y, Satou H, Furuta S, Nakada K. Six cases of children with a benign cervical tumor who required tracheostomy. *Pediatr Surg Int* 2004, 20(1):51-54
9. 阿曾沼 克弘, 猪股 裕紀洋. 小児リンパ管腫に対する最近の治療戦略 第 34 回九州小児外科研究会アンケート調査による 217 例の検討. *日本小児外科学会雑誌* 2006, 42(2):215-221
10. 比企 さおり, 山高 篤行, 小林 弘幸, 岡田 安弘, 宮野 武. 小児リンパ管腫 105 例の臨床的検討 発生部位・病型別治療評価. *順天堂医学* 2003, 48(4):476-483
11. Giguere CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S, Kelley P, Georgeson K, Smith RJ. Treatment of lymphangiomas with OK-432

- (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, 128(10):1137-1144
12. Desir A, Ghaye B, Duysinx B, Dondelinger FE. Percutaneous sclerotherapy of a giant mediastinal lymphangioma. *Eur Respir J* 2008, 32(3):804-806
  13. Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, Lane GJ, Yamataka A. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg* 2007, 42(2):386-389
  14. Kim DW. OK-432 sclerotherapy of lymphatic malformation in the head and neck: factors related to outcome. *Pediatr Radiol* 2014, 44(7):857-862
  15. Niramis R, Watanatittan S, Rattanasuwan T. Treatment of cystic hygroma by intralesional bleomycin injection: experience in 70 patients. *Eur J Pediatr Surg* 2010, 20(3):178-182
  16. 工藤 典代, 有本 友季子, 仲野 敦子. 乳幼児の嚢胞状リンパ管腫の治療戦略 OK-432 による硬化療法. *頭頸部外科* 2008, 18(1):71-75
  17. Kim MG, Kim SG, Lee JH, Eun YG, Yeo SG. The therapeutic effect of OK-432 (picibanil) sclerotherapy for benign neck cysts. *Laryngoscope* 2008, 118(12):2177-2181
  18. Baskota DK, Singh BB, Sinha BK. OK-432: an effective sclerosing agent for the treatment of lymphangiomas of head and neck. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2007, 5(3):312-317
  19. Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Laberge JM. 25 years' experience with lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1999, 34(7):1164-1168
  20. Jamal N, Ahmed S, Miller T, Bent J, Brook A, Parikh S, Ankola A. Doxycycline sclerotherapy for pediatric head and neck macrocystic lymphatic malformations: a case series and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012, 76(8):1127-1131
  21. Shiels WE 2nd, Kang DR, Murakami JW, Hogan MJ, Wiet GJ. Percutaneous treatment of lymphatic malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009, 141(2):219-224
  22. 留守 卓也, 工藤 典代, 笹村 佳美, 沼田 勉. 乳幼児の嚢胞状リンパ管腫に対する OK-432 局所注入療法. *頭頸部腫瘍* 2003, 29(1):58-63

23. Dasgupta R, Adams D, Elluru R, Wentzel MS, Azizkhan RG. Noninterventional treatment of selected head and neck lymphatic malformations. *J Pediatr Surg* 2008, 43(5):869-873
24. Hogeling M, Adams S, Law J, Wargon O. Lymphatic malformations: clinical course and management in 64 cases. *Australas J Dermatol* 2011, 52(3):186-190
25. Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008, 138(4):418-424
26. Kim KH, Sung MW, Roh JL, Han MH. Sclerotherapy for congenital lesions in the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, 131(3):307-316

---

**CQ31 舌のリンパ管奇形（リンパ管腫）に対して外科的切除は有効か？**


---

【推奨文】 病変の縮小や症状や機能障害の改善に有効である。ただし、全摘は困難であることが多く、合併症や再発の可能性も考慮して、慎重に判断することが求められる。

---

【エビデンスの強さ】 D：非常に弱い

---

【推奨の強さ】 2：行うことを弱く推奨する

---

### 解説

#### 【推奨作成の経過】

舌はリンパ管奇形（リンパ管腫）の好発部位のひとつであるが、舌だけにとどまらず頸部に広汎に分布することも多い。舌は腫脹により口腔から突出や、出血などの整容性の問題を生じるが、容易に口咽頭腔を占拠し、閉口障害、発語困難、呼吸障害や経口摂取障害などの機能障害を生じうる。形成外科、口腔外科、耳鼻咽喉科、小児外科など診療科が治療を担当している。治療としては切除術や硬化療法が行われるが、舌内の病変の分布、他の部位への広がりや嚢胞成分の程度、血管分布などの個々の症例の状態や、各治療法の合併症や再発のリスクなどの一般情報を加えて総合的に考える必要がある。

そのため、「舌のリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して外科的切除は有効か？」という CQ を挙げ、現時点での特に舌部分切除による病変の切除術の有効性につき知見をまとめた。

#### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 29 篇、欧文 76 篇（PubMed 75 篇、Cochrane 1 篇）の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 2 篇の邦文、10 篇の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その内訳は後ろ向き cohort 研究を 1 篇認めたものの、残りの多くの論文は症例集積あるいは症例報告であった。結果として、本 CQ の検討においては、このコホート研究および

それぞれの症例集積の結果、考察を統合した。

#### < 観察研究（症例集積）の評価 >

舌リンパ管奇形（リンパ管腫）に対する切除術の有効性に関する評価は、治療効果 response として病変の切除率 resectability、症状 symptom、機能性 function、整容性 cosmetics、また合併症 complication、再発率 recurrence の視点に基づいて行った。

#### 検討結果

##### 治療効果 response

##### A. 病変の切除率 resectability

舌病変に外科的切除のみを用いた報告として、4 編 24 症例あった。Catalfamo<sup>1)</sup>らは限局性の腫瘍を対象に腫瘍から水平方向に 1cm の正常構造を含めて外科的切除を施行し、舌病変の 9 例中 8 例（88.9%）で縮小が可能であったとしている。

全切除が不可能なほど大きい病変に関して Simone ら<sup>11)</sup>は 13 症例の外科的部分切除例を報告しているが、縮小は見られるものの複数回の手術を要することが多い。また症例報告<sup>2,3)</sup>が合計 2 例あり、いずれも縮小を認めた。術後の再増大に関して違いがあったが、「合併症」で後述する。

このほか硬化療法を 15 回施行したが縮小を得られず切除を行った 1 症例報告では再発なく経過良好としている<sup>8)</sup>。

舌の症例のみを集めた報告ではなかったものの、Lei ら<sup>10)</sup>は頭頸部 89 例中 73 例（82%）で Excellent、16 例（18%）で Good であったとしている。そのうち舌症例は 43 例であった。

一方で切除と硬化療法やレーザー治療を併用して有効性を示唆している文献<sup>4)-7)</sup>が散見された。Wiegand ら<sup>5)</sup>は病変範囲によって病期を 4 つの Stage に分類し、予後因子となり得ることを報告している。表層から筋層一部までに限局した症例に対しての外科治療は有効であり、合併症も少ない。筋層全体や舌底・頸部まで進展する症例に対しては切除が有効となり得るものの完全切除は困難である。そのため部分切除を繰り返し、レーザー加療や硬化療法を併用することが多いが再発が非常に多いとしており、再発率の項で後述した報告<sup>10),11)</sup>に矛盾しない結果であった。

## B. 症状 symptom

腫瘍の部位により多彩な症状が見られ、舌の違和感、出血、疼痛、経口摂食困難<sup>12)</sup>などが報告されている。Roy ら<sup>9)</sup>は焼灼療法により舌表面からの出血、疼痛、摂食困難が改善されたと報告している。

## C 機能性 function

機能障害をきたす症例では病変が単回外科的切除の適応とならないほど進展していることがほとんどであった。舌基部などの大きな腫瘍では呼吸障害、嚥下障害、会話困難をきたす。Azizkhan ら<sup>7)</sup>の報告によると舌基部の症例で 21 例中 14 例が常食の経口摂食が可能となり、21 例中 8 例で通常構音が可能となった。さらに気管切開症例であった 17 例中 5 例が離脱可能であった。

## D 整容性 cosmetic

整容性に対する評価においても客観的評価をすることは困難である。

Azizkhan ら<sup>7)</sup>は重度変形見られた死亡 1 例を除く 20 例に関して下顎・上顎など舌周辺の変形として 6 例は軽度、5 例は中等度、9 例は重度であったと報告している。症例報告で舌の縮小が見られた外科切除例では整容性も改善している報告が散見されるが、客観的な評価は乏しい。

## 合併症 complication

病変の性状が不明である文献もあるが顔面領域の合併症として、顔面神経麻痺、迷走神経麻痺、感染、血腫、漿液種、唾液漏、縫合不全、皮弁壊死などが報告されている。その他、疼痛、出血等一過性の合併症の報告もある。

## 再発率 recurrence

臨床上治療を要する再燃はみられないという術後評価が散見された。Lei ZM ら<sup>10)</sup>はより詳しく報告しており、89 例中 21 例 (23.6%) で再発を来とし、1 歳以下、口腔・顔面、病変部位が 3 カ所以上、ミクロシスティックタイプが多いとされる。Simone ら<sup>11)</sup>によると舌リンパ管奇形(リンパ管腫)は他の頭頸部に比べて再発が多く 28 例中 12 例 (48%) であった。この一因として舌では口腔底など他部位に進展している症例が多いことやミクロシスティックタイプが



多かった（70%）ことが要因として示唆されている。外科的切除のみを行っている 2 例のうち舌中央部切除を行った 1 例では 1 年以上の経過で術後再増大なしとしている<sup>2)</sup>が、辺縁切除を行った 1 例は合計 3 回繰り返して切除術を行っていた<sup>3)</sup>。繰り返し切除した症例でも最終切除後は期間不明ながら再増大していない。

#### 制限事項

文献により、他の治療が併用されているもの<sup>4)-9)</sup>、病変部位が頸部など他部位を含んでいるもの<sup>10)</sup>や病変のタイプ（マクロシスティックタイプ、ミクロシスティックタイプ）が不明のものもあり対象の基準は一定でないこと、また再発の定義や時期なども一定でないことは、切除の有効性の評価において考慮しなければならない。

#### <まとめ>

舌のリンパ管奇形（リンパ管腫）の外科的切除は病変の縮小に有効であるとする文献は多い。一方で、大きな病変、舌以外への進展、病型がミクロシスティックタイプであることなどは、複数回の切除、硬化療法やレーザー治療併用などを要し、再発率が上昇する傾向が見られた。症状や機能的予後、整容性などにおいて、いくつか言及した論文があったものの、エビデンスレベルの高いものはなく、外科切除の有効性の一般論を述べるのには不十分であった。

このため、舌におけるリンパ管奇形（リンパ管腫）に対する外科的切除の有効性については、「病変の縮小や症状や機能障害の改善に有効である。ただし病変の分布により全摘除は困難であることが多く、合併症や再発の可能性も考慮して、慎重に適応を判断することが求められる。病変の縮小や症状や機能障害の改善に有効である。」との推奨文とした。

#### 【引用文献】

- 1, Catalfamo L, Nava C, Lombardo G, Iudicello V, Siniscalchi EN, Saverio de PF. Tongue lymphangioma in adult. J Craniofac Surg 2012, 23(6):1920-1922
- 2, 馬越 誠之, 岡田 宗久, 重松 久夫, 鈴木 正二, 草間 薫, 坂下 英明. 舌に発生した血管リンパ管腫の 1 例. 日本口腔診断学会雑誌. 2003,

- 16(2):250-252
- 3, 扇内 博子, 山崎 卓, 山村 崇之, 桑澤 隆補, 扇内 秀樹. 長期経過をたどった舌口底リンパ管腫の1例. 小児口腔外科. 2003, 13(1):17-20
  - 4, Chakravarti A, Bhargava R. Lymphangioma circumscriptum of the tongue in children: successful treatment using intralesional bleomycin. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013, 77(8):1367-1369
  - 5, Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, Mandic R, Werner JA. Microcystic lymphatic malformations of the tongue diagnosis classification and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009, 135(10):976-983
  - 6, Hong JP, Lee MY, Kim EK, Seo DH. Giant lymphangioma of the tongue. *J Craniofac Surg* 2009, 20(1):252-254
  - 7, Azizkhan RG, Rutter MJ, Cotton RT, Lim LH, Cohen AP, Mason JL. Lymphatic malformations of the tongue base. *J Pediatr Surg* 2006, 41(7):1279-1284
  - 8, Rowley H, Perez-Atayde A, Burrows PE, Rahbar R. Management of a giant lymphatic malformation of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, 128(2):190-194
  - 9, Roy S, Reyes S, Smith LP. Bipolar radiofrequency plasma ablation (Coblation) of lymphatic malformations of the tongue. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009, 73(2):289-293
  - 10, Lei ZM, Huang XX, Sun ZJ, Zhang WF, Zhao YF. Surgery of lymphatic malformations in oral and cervicofacial regions in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007, 104(3):338-344
  - 11, Simone JB LA, Derek R, Martin J, Benjamin E. Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010, 136(3):270-276
  - 12, Ogawa-Ochiai K, Sekiya N, Kasahara Y, Chino A, Ueda K, Kimata Y, et al. A case of mediastinal lymphangioma successfully treated with Kampo medicine. *J Altern Complement Med* 2011, 17(6):563-565

## CQ32 新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科介入は有効か？

---

【推奨文】 保存的療法が無効な乳び胸水に対して胸膜癒着療法、胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどの外科的介入は有効なことがある。

---

【エビデンスの強さ】 D：非常に弱い

---

【推奨の強さ】 2：行うことを弱く推奨する

---

## 解説

## 【推奨作成の経過】

新生児期に認められる原発性の乳び胸水は難治性であることが多く、救命できないことも少なくない。胸水貯留による呼吸不全に対しては胸腔ドレナージが行われるが、その後乳び胸水の軽快まで新生児科医を中心として栄養療法、ステロイド、オクトレオチド療法などの保存的療法が行われる。

しかしこれらの治療で軽快しない難治例に対しては胸管結紮、胸膜癒着術等の物理的な外科的介入が行われることもあるが、その効果については十分なコンセンサスが得られてはいない。どのタイミングで外科的介入を行うべきか、またこの病態に対して積極的な外科的介入は有効なのかどうかなどについて検討するため、「新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科介入は有効か？」という CQ を挙げ、現時点での知見をまとめた。

## &lt;文献検索とスクリーニング&gt;

検索の結果、邦文 98 篇、欧文 264 篇 (PubMed\_262 篇、Cochrane\_2 篇) の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 8 篇の邦文、9 篇の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その中に外科的治療を検討項目としたシステマティックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものはなく、すべての論文が症例集積あるいは症例報告であった。結果として、本 CQ の検討においては、エビデンスには乏しいが、推奨文を作成するのに有用と判断されたそれぞれの症例集積における結果、考

察を統合した。

#### < 観察研究（症例集積）の評価 >

新生児期の乳び胸水に対する外科治療の有効性に対する文献の評価は、治療効果 response、合併症 complication を視点として行った。

#### 検討結果

##### 治療効果 response

新生児期の乳び胸に対する外科治療は、MCT（Middle Chain Triglyceride）ミルクでの栄養療法や完全静脈栄養、オクトレオチド投与などの内科的治療に加え、胸腔ドレナージを施行しても治療効果が不十分である症例において施行されている。

今回の文献検索において挙げられた外科的介入方法は、OK-432 投与、フィブリン胸腔内注入、ポピドンヨード投与による胸膜癒着療法などのほかに胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどがあり、胎児期から指摘されているものでは胸腔羊水腔シャントを施行された症例も認められた。また、開胸による胸管結紮に加え、胸腔鏡下での胸管結紮、フィブリン胸腔内塗布などの低侵襲治療を施行された症例が報告されている。

外科治療にすすむ前段階に行われた治療、期間は一定ではない。また、外科手術後に発生した乳び胸水と先天的な乳び胸症例があり、有効性を判定する上で、多様な背景を持つことを考慮する必要がある。

外科治療を受けた症例で、乳び胸水の消失、呼吸器症状の改善、人工呼吸器からの離脱が可能となった症例が報告されている<sup>1),2)</sup>。また、再発、再燃を認めていないこともポイントと考えられた<sup>1)-4)</sup>。胸部外科手術後の乳び胸水はドレナージのみで改善したとの報告を認めた。Cleveland K ら<sup>5)</sup>は Total Parenteral Nutrition（完全静脈栄養：以下 TPN）、オクトレオチド、利尿剤投与などの保存的療法を最大とし、反応不良例の内、保存加療を続けた群 5 例では死亡率 80%，手術加療を追加した 4 例は死亡率 0%と、死亡率の減少に手術加療が寄与していると述べている。Buttiker ら<sup>6)</sup>が示した小児乳び胸治療のガイドラインでは TPN などの保存療法は 3 週間程度続ける価値はあるが、それ以上は栄養障害や易感染、肝障害などのリスクもあり続けるべきでないとしているが、加地らは外科的治療の有効性や成功率が不明であるだけに、保存療法の治療期間を明確に設

けることは困難と述べている。

#### 合併症 complication

硬化剤による合併症として、OK-432 投与による発熱、炎症反応上昇のほか、肺膿瘍、肋間神経損傷によると思われる一過性の上腹部弛緩、突出を認めた症例の報告があった。また、胸腔腹腔シャント術を行った症例において腹腔側からの乳びの漏出を認めているが、致死的合併症などの報告はなかった。

#### 制限事項

報告されているほとんどの症例で保存的加療での治療効果が得られない場合に外科治療が行われていた。したがって、本 CQ における検討結果は保存的加療が行われた状態での外科的治療の有効性を検討したデータであることが前提である。

#### <まとめ>

新生児期の乳び胸水に対する積極的な外科介入の有効性に関して、治療効果、合併症という視点から文献の検討を行ったが、エビデンスレベルの高い客観的な研究はみられなかった。報告されているほとんどの症例で保存的加療での治療効果が得られない場合に外科治療が行われていた。したがって、外科治療と他の治療法との比較は困難であり、外科治療前の保存的加療の期間についても十分検討されたとはいえない。しかしながら 3 週間を保存的治療の 1 つの区切りとしてそれ以降の外科的介入を提案している文献があった。

以上より、新生児期における乳び胸水に対する外科的介入は、有効である場合もあるが、現時点では他の治療法で改善しない際に検討されるべき治療法という位置づけとし、「保存的療法が無効な乳び胸水に対して胸膜癒着療法、胸管結紮、胸腔腹腔シャントなどの外科的介入は有効なことがある。」を推奨文とした。

---

#### 【引用文献】

- 1, 鈺持 孝博, 武田 義隆, 中村 久里子, 立石 格. OK-432 による早期の胸膜癒着療法が奏効した先天性乳び胸の 1 例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2013, 48(4):945-950

- 2, 谷 岳人, 奥山 宏臣, 窪田 昭男, 川原 央好. 低出生体重児の先天性乳糜胸に対して胸腔鏡下胸管結紮術を施行した1例. 日本小児外科学会雑誌 2011, 47(5):844-847
- 3, Miura K, Yoshizawa K, Tamaki M, Okumura K, Okada M. [ Congenital chylothorax treated with video-assisted thoracic surgery. ] Kyobu Geka 2008, 61(13):1149-1151
- 4, 雨海 照祥, 中村 博史, 金子 道夫, 杉浦 正俊, 濱田 洋実. 乳糜胸・腹水及び関連疾患の病態と治療の工夫 新生児乳糜胸に対する胸腔-腹腔シャントの意義と問題点. 小児外科 2001, 33(2): 201-207
- 5, Cleveland K, Zook D, Harvey K, Woods RK. Massive chylothorax in small babies. J Pediatr Surg 2009, 44(3):546-550
- 6, Buttiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in Children: Guidelines for Diagnosis and Management. Chest 1999, 116(3):682-687

CQ33 難治性の乳び胸水や心嚢液貯留，呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーラム病に対して有効な治療法は何か？

---

【推奨文】 外科的治療の他、硬化療法、放射線治療、栄養療法、薬物療法などの治療がなされているが、現時点で単独でエビデンスレベルの高い有効な治療法は存在しない。個々の症状に応じて合併症、副作用を考慮して選択すべきである。

---

【エビデンスの強さ】 D：非常に弱い

---

【推奨の強さ】 2：行うことを弱く推奨する

---

## 解説

### 【推奨作成の経過】

全身に多彩な症状を起こす難治性疾患であり診断も難しいリンパ管腫症・ゴーラム病は、胸部に病変が存在する場合に特に致死率が高いことが平成 25 年度までに行われた厚労科研研究班調査（小関班）にて明らかとなった。

多彩な胸部病変のうち治療を要する病態である乳び胸水・心嚢液はしばしば難治性であり、時に致死的となる。稀少疾患であるため極めて情報が少ない中で、慢性症例の外来での管理、重症例に対する集中治療が行われているが、世界的に症例報告が蓄積されつつある。

現時点では、この難治性疾患に対する根治的治療法は知られていないが、臨床的重要な課題である有効な治療法は何であるのかについて知見をまとめるため、「難治性の乳び胸水や心嚢液貯留，呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーラム病に対して有効な治療法は何か？」という CQ を挙げた。

### <文献検索とスクリーニング>

検索の結果、邦文 208 篇、欧文 617 篇（PubMed 598 篇、Cochrane 19 篇）の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 2 編の邦文、25 編の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その中にシステ

マテックレビュー、ランダム化比較試験などのエビデンスレベルの高いものではなく、すべての論文が1~2例の症例報告であった。したがって本CQの検討は、エビデンスは乏しいが、推奨文を作成するのに有用と判断された症例集積の結果や考察を統合して行った。

#### < 観察研究（症例集積）の評価 >

難治性のリンパ管腫症・ゴーラム病に対する各治療法について、生命予後、画像所見の改善の有無、症状の改善の有無、気道狭窄の改善の有無、病変の増大、縮小、治療による合併症の有無、再発、再燃、を有効性の指標として評価した。

#### 対象症例について

乳び胸水、心嚢液貯留の原因は、主に縦隔や胸膜などに浸潤したリンパ管組織病変からのリンパ漏であり、肋骨や脊椎骨の骨溶解病変からのリンパ漏も見られた。呼吸障害の原因は、胸水、乳び胸水、心嚢液貯留や縦隔、肺への直接浸潤であった。

#### 検討結果

乳び胸水に対する外科的治療としては、胸腔穿刺、胸腔ドレナージ、胸管結紮術、胸膜剥皮術などが行われており、局所病変に対しては外科的切除が行われていた。ほとんどの症例で胸腔穿刺、胸腔ドレナージが行われていたが、乳び漏出の改善はなかった。合併症として、循環血液量減少性ショックになり、輸血、カテコラミンの投与を要したり、喪失したアルブミン、免疫グロブリン、凝固因子の補充を必要とした症例があった<sup>1)-3)</sup>。胸管結紮術症例<sup>3)-14)</sup>で乳び胸水改善例はあったが、いずれも他の外科的治療や放射線治療と組み合わせて行われていた<sup>6),8),14)</sup>。また呼吸障害が改善したものが1例あった<sup>12)</sup>。胸管結紮術の合併症として、脾腫とリンパ漏出症<sup>11)</sup>、左胸水貯留<sup>3),11)</sup>があった。胸膜剥皮術<sup>1),2),7),9)-11),14),15)</sup>により乳び胸水が著明に改善した症例<sup>1),11),14)</sup>も他の外科的治療や硬化療法と組み合わせて行われ、合併症の記載はなかった。脾摘を含めた局所病変の外科的切除症例<sup>2),3),6),11),14),16)-18)</sup>中、乳び胸水が著明に改善したものは認められたが<sup>2,6,11,14)</sup>、ほとんどは他の外科的治療と組み合わせて行われていた。合併症として出血があった<sup>16)</sup>。その他、胸腔腹腔シャント術<sup>9)</sup>や肺移植<sup>22)</sup>が行われ



ており、肺移植の症例は呼吸障害の改善を認めた。

心嚢液貯留に対する外科的治療は、心嚢穿刺が行われており<sup>2),19)-21)</sup>、心嚢穿刺で心嚢液貯留のコントロールがつかない場合は、心膜開窓術<sup>2),21)</sup>が行われていた。合併症の記載はなかった。

硬化療法として OK-432、タルク、ミノサイクリンを用いた胸膜癒着術が行われていた<sup>1),3)-5),10),14),17),21),23),24)</sup>。単独著効例、胸膜剥皮術などの外科的治療や局所放射線治療を併用による改善例いずれも報告があった。硬化療法の合併症の記載はなかった。

乳び胸水や局所病変に対し、局所（腫瘍部位、胸管領域など）および胸部への放射線治療も報告があり<sup>5),6),8)-10),16)-18),20),21),24)-26)</sup>、乳び胸水の著効例、呼吸症状の改善例を認めたが、その他の治療併用症例もあった。合併症として、放射線肺臓炎の報告があった<sup>21)</sup>。

栄養療法としては、絶食、高カロリー輸液や中鎖脂肪酸食（Medium Chain Triglyceride :MCT）が単独もしくは併用されていたが、乳び胸水の改善例はほとんどなかった<sup>1),2),4)-6),9),11),14),27)</sup>。

乳び胸水に対する薬物療法としてはインターフェロン $\alpha$ 、プロプラノロール、抗癌剤（ビンクリスチンなど）、ビスフォスフォネート、オクトレオチド、ステロイド、シロリムス、低分子ヘパリンなどが用いられていた。インターフェロン $\alpha$ を使用した文献が最も多く<sup>1)-4),6),7),9),20),27)</sup>、乳び胸が著明に改善した報告は5例あった。そのなかでプロプラノロールと組み合わせて使用したものが1例<sup>1)</sup>、低分子ヘパリンや局所放射線治療（15Gy）と組み合わせて使用したものが1例<sup>6)</sup>あった。インターフェロン $\alpha$ による薬物療法の合併症として、発熱や嘔気と頭痛<sup>27)</sup>、血小板減少と肝障害<sup>3)</sup>があった。ステロイド<sup>1),5),9),20)</sup>やオクトレオチド<sup>1),3),4),6),9),11)</sup>の単独使用で乳び胸水が改善したという報告はなかった。他の薬物療法はそれぞれ数例ずつの報告で、乳び胸水が改善していなかった。シロリムスによりリンパ管腫症の縦隔浸潤が縮小し呼吸障害が改善した報告が1例あり<sup>19)</sup>、合併症として高血圧が認められた。心嚢液貯留に対する薬物療法としては保存的治療として利尿剤が用いられていた<sup>6)</sup>。

#### 制限事項

各治療の有効性を認めた症例も報告されているが、各治療法は併用されることも多く、現時点では各治療法の単独での有効性の評価は困難であった。

### <まとめ>

難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対し、症例報告を中心とした文献より有効な治療法を検討した。外科的治療を始め、硬化療法、放射線治療、栄養療法、薬物療法などの治療がなされているが、対象が稀少疾患であり症状の多様性もあるため、症例数の十分な、エビデンスレベルの高い研究が存在しなかった。各治療の有効性を認めた症例も報告されているが、各治療法は併用されることも多く、現時点では各治療法の有効性の評価は困難であった。シロリムス（mTOR 阻害剤のひとつ）はこの疾患に対する治療薬として期待されており、近年国内外で臨床試験が行われている。

実際の臨床現場では、本疾患は種々の薬物療法の適応症として保険収載されておらず、他の治療法の治療効果も不確定であるため、上述の治療法の推奨はできないが、「個々の症状に応じて合併症、副作用を考慮して選択するべきである。」と提案した。症例に応じて侵襲度、合併症、副作用等を考慮し、適切と判断された治療法を選択し対処していかねばならない。

---

### 【引用文献】

- 1, 芳賀 大樹, 問田 千晶, 六車 崇, 藤野 明浩. 集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の 2 例. 日本小児科学会雑誌 2013, 117(9):1483-1488
- 2, Chen YL, Lee CC, Yeh ML, Lee JS, Sung TC. Generalized lymphangiomatosis presenting as cardiomegaly. J Formos Med Assoc 2007, 106(3 Suppl):S10-4
- 3, Pflieger A, Schwinger W, Maier A, Tauss J, Popper HH, Zach MS. Gorham-Stout syndrome in a male adolescent-case report and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol 2006, 28(4):231-233
- 4, Noda M, Endo C, Hoshikawa Y, Ishibashi N, Suzuki T, Okada Y, Kondo T. Successful management of intractable chylothorax in Gorham-Stout disease by awake thoracoscopic surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013, 61(6):356-358
- 5, Fukahori S, Tsuru T, Asagiri K, Nakamizo H, Asakawa T, Tanaka H, Tanaka Y,

- Akiba J, Yano H, Yagi M. Thoracic Lymphangiomas with Massive Chylothorax After a Tumor Biopsy and with Disseminated Intravenous Coagulation: Lymphoscintigraphy, an Alternative Minimally Invasive Imaging Technique: Report of a Case. *Surgery Today* 2011, 41(7):978-982
- 6, Brodzki N, Lansberg JK, Dictor M, Gyllstedt E, Ewers SB, Larsson MK, Eklund EA. A novel treatment approach for paediatric Gorham-Stout syndrome with chylothorax. *Acta Paediatr* 2011, 100(11):1448-1453
  - 7, Deveci M, Inan N, Corapcioglu F, Ekingen G. Gorham-Stout syndrome with chylothorax in a six-year-old boy. *Indian J Pediatr* 2011, 78(6):737-739
  - 8, Seok YK, Cho S, Lee E. Early surgical management of chylothorax complicated by Gorham's disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010, 58(8):492-493
  - 9, Kose M, Pekcan S, Dogru D, Akyuz C, Ozcelik U, Ozsurekci Y, Gulhan B, Demircin M, Kiper N. Gorham-Stout Syndrome with chylothorax: successful remission by interferon alpha-2b. *Pediatr Pulmonol* 2009, 44(6):613-615
  - 10, Boyle MJ, Alison P, Taylor G, Lightbourne BA. A case of Gorham's disease complicated by bilateral chylothorax. *Heart Lung Circ* 2008, 17(1):64-66
  - 11, Burgess S, Harris M, Dakin C, Borzi P, Ryan C. Cooper Successful management of lymphangiomas and chylothorax in a 7-month-old infant. *J Paediatr Child Health* 2006, 42(9):560-562
  - 12, Underwood J, Buckley J. Manning Gorham disease: an intraoperative case study. *AANA J* 2006, 74(1):45-48
  - 13, Fujii K, Kanno R, Suzuki H, Nakamura N, Gotoh M. Chylothorax associated with massive osteolysis (Gorham's syndrome). *Ann Thorac Surg* 2002, 73(6):1956-1957
  - 14, Chavanis N, Chaffanjon P, Frey G, Vottero G, Brichon PY. Chylothorax complicating Gorham's disease. *Ann Thorac Surg* 2001, 72(3):937-939
  - 15, Konez O, Vyas PK, Goyal M. Disseminated lymphangiomas presenting with massive chylothorax. *Pediatr Radiol* 2000, 30(1):35-37
  - 16, 森田 圭一, 福本 弘二, 光永 眞貴, 矢本 真也, 納所 洋, 三宅 啓, 金城 昌克, 漆原 直人. 呼吸困難および出血症状を来たし治療に難渋した胸部リンパ管腫症の1例. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2013, 50(4):644-649

- 17, Kitami A, Suzuki T, Suzuki S, Usuda R, Kamio Y, Kadokura M. Gorham's Disease Complicated by Chyloma of the Chest Wall. *Jan J Thorac Cardiovasc Surg* 2006, 54(7):311-313
- 18, Lee S, Finn L, Sze RW, Perkins JA, Sie KC. Gorham Stout syndrome (disappearing bone disease): two additional case reports and a review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 129(12):1340-1343
- 19, Reinglas J, Ramphal R, Bromwich M. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report. *Laryngoscope* 2011, 121(9):1851-1854
- 20, Tamay Z, Saribeyoglu E, Ones U, Anak S, Guler N, Bilgic B, Yilmazbayhan D, Gun F. Diffuse thoracic lymphangiomatosis with disseminated intravascular coagulation in a child. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005, 27(12):685-687
- 21, Duffy BM, Manon R, Patel RR, Welsh JS. A case of Gorham's disease with chylothorax treated curatively with radiation therapy. *Clin Med Res* 2005, 3(2):83-86
- 22, Kinnier CV, Eu JP, Davis RD, Howell DN, Sheets J, Palmer SM. Successful bilateral lung transplantation for lymphangiomatosis. *Am J Transplant* 2008, 8(9):1946-1950
- 23, Huang SY, Lee YM, Tzeng ST, Su CP, Huang SF, Wu YK, Lan CC. Gorham syndrome with postoperative respiratory failure and requiring prolonged mechanical ventilation. *Respir Care* 2013, 58(11):e144-8
- 24, Lee WS, Kim SH, Kim I, Kim HK, Lee KS, Lee SY, Heo DS, Jang BS, Bang YJ, Kim NK. Chylothorax in Gorham's disease. *J Korean Med Sci* 2002, 17(6):826-829
- 25, Fontanesi J. Radiation therapy in the treatment of Gorham disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003, 25(10):816-817
- 26, Yoo SY, Goo JM, Im JG. Mediastinal lymphangioma and chylothorax: thoracic involvement of Gorham's disease. *Korean J Radiol* 2002, 3(2):130-132
- 27, Timke C, Krause MF, Oppermann HC, Leuschner I, Claviez A. Interferon alpha 2b treatment in an eleven-year-old boy with disseminated lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 48(1):108-111



## 第1回

小児リンパ管疾患シンポジウム  
lymphatic disease

## テーマ

『リンパ管腫？リンパ管腫症？ゴーラム病？』

日 時: **2015年2月15日(日)**開催場所: **国立成育医療研究センター 1階 講堂**

参加無料

## プログラム

## 【午前の部】

10:00-12:00 シンポジウム  
「基礎研究、疾患概念」対象: 医療従事者、研究者

## 【午後の部】

13:00-15:00 公開シンポジウム  
「病気の説明、最新治療、公費助成」

15:00-16:00 交流会

対象: 患者さんとお家族※出席者の概数把握のため、参加ご希望の方はご出席  
予定人数を事務局にe-mailにてお知らせ頂きますよう  
お願い申し上げます。事務局: [2015PLDS@gmail.com](mailto:2015PLDS@gmail.com)

- 徒歩 祖師ヶ谷大蔵駅より 約15分
- バス (小田急バス/東急バス/東急コーチ)
  - ▶ 小田急線 成城学園前駅 南口より 約10分
  - ▶ 東急田園都市線 用賀駅より 約15分
  - ▶ 東急田園都市線 二子玉川駅より 約25分
  - ▶ 渋谷駅より 約40分

主催: 小児リンパ管疾患研究班

219

成育医療研究開発費 (24-19)、難治性疾患実用化研究事業 (H26-委託(難)-一般-070)

問い合わせ: 小児リンパ管疾患シンポジウム事務局 [2015PLDS@gmail.com](mailto:2015PLDS@gmail.com)

第1回小児リンパ管疾患シンポジウム  
『リンパ管腫？リンパ管腫症？ゴーハム病？』

そこに集まった 優しく 静かで

そして

熱い思い

2015年2月15日

2015 年 2 月 15 日

**第 1 回小児リンパ管疾患シンポジウム**が国立成育医療研究センターにて行われました。センターの医師を中心とした「小児リンパ管疾患研究チーム」が発足して、約 3 年。リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病などリンパ管疾患に関するシンポジウムとしては、**日本で初めての開催**となりました。

### <シンポジウムに参加するにあたり>

シンポジウムの存在を知った時、最初に私の頭に浮かんだのは「？」でした。

「第 1 回？」

一体どういうことだろうと思いました。

あらゆる分野の先端技術を集めた場所、様々な研究がなされている場所、それが医療の世界だと思っていたからです。

その世界で、今、「第 1 回」？

しかも、リンパ管は素人の私でも知っている言葉です。新薬の開発、新しいウィルスの発見、そういったことでもなさそうです。

少し考えて、私がたどり着いた答え。それは、今回のシンポジウムを主催する医師やチームにとって、第 1 回なのかということ。もしくは、今回は疾患の包括的な話ではなく、焦点を絞った、ディテールの話で、その点に着目したシンポジウムが第 1 回なのかということ。

そのどちらかだろうかと思いながら、会場に向かいました。

### <冒頭の挨拶からわかったことは・・・>

まず私は「小児リンパ管疾患に関するシンポジウム自体が初めて」だと知りました。

率直に驚きました。

リンパ管は血管と並び、人体においてとても重要な役目を果たしていますが、現段階では、血管に比べ、研究が遅れているということでした。2000 年以降、急速に基礎研究が進んではいますが、リンパ管疾患についてはほとんど解

野坂先生挨拶写真



明されていないのが現状でした。

そのため、今回のシンポジウムの開催意義は、リンパ管疾患の臨床や研究に関わる医療従事者、又、患者さんやそのご家族に各疾患の特徴(共通点や相違点)、治療や診察の現状を知って頂き、情報を共有することでした。

また、非常に稀少な疾患で、通常、患者さん同士が直接コミュニケーションをとる機会がほとんどないため、交流会を設け、患者さんのネットワークを強めて頂きたいという思いもありました。

### <医療従事者の反応は・・・>

シンポジウムは午前の部、午後の部と別れており、最後に交流会が行われました。

#### ■午前の部

タイトル	発表者
1、小児リンパ管疾患の実態	藤野 明浩
2、リンパ管腫	高橋 正貴
3、リンパ管腫症・ゴーハム病	小関 道夫
4、リンパ管疾患の画像所見について	野坂 俊介
5、リンパ管疾患の病理	松岡 健太郎
6、リンパ管と遺伝子	青木 洋子

ご発表写真

#### ■午後の部

タイトル	発表者
1、疾患概要説明	藤野 明浩 小関 道夫
2、リンパ管疾患研究の現状	松岡 健太郎 高橋 正貴
3、リンパ管疾患を支える医療費の助成	前川 貴伸
4、よりよいケアを目指して	土屋 秋海

ご発表写真

午前の部は主対象が医療従事者、研究者。

午後の部は主対象が患者さん、ご家族、医療従事者。

そういった対象の差から、資料の見せ方や画像の専門性に違いはありましたが、プレゼンテーションは概ね以

下のような内容でした。

- 小児リンパ管疾患に関する研究の発表
- 各疾患の特徴の理解、現状の治療や診断に関する情報の共有

午前の部は医師・研究者が各専門の見地から、リンパ管疾患にアプローチされました。発表者、聴講者、共に医療従事者や研究者であったため、専門性が高く、踏み込んだ内容だと感じました。

症例が少ないために、研究が進まない現状をふまえ、症例登録への協力依頼も行われました。

活発な質疑応答が繰り広げられましたが、実験の手順や数値の分析方法など、具体的かつ細かな質疑が多かったように思います。より研究を進めるために、医療従事者が知恵を出し合っている印象を受け、現状を前に進めたいという想いが伝わってきました。

質問者の写真

発表者が、現段階では回答を用意できないものもあり、成すべきことの多さを確認した時間でもありましたが、同時に、その可能性が未知であることを実感する場でもありました。

医療従事者も研究者も新しい知識と共に課題を現場に持ち帰り、今後の研究に活かしてくださることと思います。

### <患者さんやご家族の反応は・・・>

午後には、用意していた椅子が足りなくなるほど、患者さんやご家族がたくさんいらっしゃいました。遠方からいらっしゃった方、赤ちゃんを連れてこられた方、車椅子で来られた方。色々な制約を抱えながら集まられた方々に出会い、シンポジウムへの期待の大きさを感じました。

午後の発表は、噛み砕いたわかりやすい内容で、患者さんやご家族の求められる情報がコンパクトにまとまっていたのではないかと思います。

各発表の後に質問タイムが設けられましたが、質問は少数にとどまりました。

会場が広く医師までの距離が遠かったこと、多くの患者さんがいらっしゃり、

会場が賑わっている写真

個人的な質問を控えてしまったことなどが背景にあるのかもしれません。

そんな中、患者さんのご質問から、以下のような課題があがりました。

**\* 医療従事者は一体どれくらいこの疾患について知っているのか \***

症例数が少なく、医療従事者の中でも、十分に知識が共有されていない疾患です。患者さんは、いつでも今回シンポジウムを開催したような専門医に診察してもらえるわけではありません。少しでも多くの知識を医療従事者に持ってもらうための努力が、継続して必要です。

**\* 病気の境界が曖昧であるなら、今、自分が受けている診断は本当に適正なのか \***

医師から、特にリンパ管腫症、ゴーハム病については、境界を設けることが難しいという話がありました。その話を受け、自分の病気が本当に診断されている病気なのか、不安を持たれた患者さんもいらっしゃいました。

情報は患者さんやご家族にとって良いものばかりではありません。発信と同時に、患者さんの不安をフォローできる体制が必要だと感じました。

**< 会場の雰囲気が変わったのは… >**

交流会を開始するにあたり、会場に並べられていた机を全て取り除き、椅子を丸く並べ直しました。医師がその輪の中に入り、医師と患者さん、ご家族の距離がぐっと縮まりました。患者さん同士、お互いの顔を見て話ができるようにもなりました。

そのためか、**会場の雰囲気が、能動的になるのを感じました。**

- 大勢の前では質問しにくかったことも、気軽に質問できる雰囲気になったこと。
- 個人的な症状や治療法を、患者さん同士でお話できたこと。
- 医師とじっくり話せたこと。

それらが患者さんにご家族の安心につながったのではないかと思います。

厚生労働省への難病指定の働きかけのために、署名集めを先導して行われた患者さんのご家族もいらっしゃいました。

**患者さんのつながりが、大きなパワーになっていく**様子を垣間見ることができました。

会場 change 後の  
写真

また、患者さんから「こんなにたくさんの患者さんにお会いしたのは初めてです。」という声が多数聞かれました。

ご本人にしか分からないご苦労やご不安。その胸のうちは、患者さん同士だからこそ、より、深く、共有できるのかもしれない。

交流会が終わった後、患者さんのお話の輪がいくつもできており、談笑がつきことはありませんでした。

その輪を見た時に、僅かかもしれませんが、このシンポジウムが患者さんのご不安を払拭する機会になったのではないかと感じました。

シンポジウムが始まった時に流れていた遠慮がちな空気は、終わる頃にはとても温かく優しいものになり、その余韻は、患者さんが帰られた後も、会場に漂っていました。

## <後記>

私事ですが、私は第2子妊娠中に、胎児に病気が見つかりました。医師からは、2つの病気の可能性を指摘され、1つの病気は4000分の1の確率、もう1つの病気は10万分の1の確率だと言われました。

医療の現場では、数字や確率に出会うことがたくさんあります。医師が素人である患者に状況を分かりやすく伝えるために、数字や確率を使うことは当然です。患者から治癒の確率や、手術の成功率を質問することもあります。

でも、当時の私は、医師との気持ちのずれを感じていました。

10分の1だろうが、1万分の1だろうが、1に当たれば、1なのです。自分がその1にあたった時点で、「何分の」はもう関係ないのです。物事に100%が存在しない以上、患者にとって、医師から示される数字には、いつだって不安がつきまとうのです。

患者は当事者であり、医師はあくまでも客観的な立場に身をおく技術者であり、そこには、差があり溝がある。そう思ったこともありました。

けれども、今回、私が知らなかった医師と患者さんとの関係を見ることができました。

**お互いがそれぞれの立場で、できることをする。同じ1つの目標に向かって、手を携えて、協力する。それにより、今まで動かせなかったものを動かしていく。そんな関係が出来上がっていました。**

症例の少なさから、一般社会におけるリンパ管疾患の認知度が上がらないこと、研究が進みにくいこと、そのため十分な保障制度が整わないこと。

そういった現状を打破するために、医療従事者、患者さんが、それぞれのアクションを起こしていました。

そのアクションをより有効なものにしていくために必要な物。

- 情報を常にアップデートする。
- 情報格差をなくす。
- 医療従事者と患者さんが緊密な連携をとる。
- 信頼関係を築きあげていく。

その全てが今回のシンポジウムに凝縮されていたように思います。

交流会の中で、15歳の女の子がこんな風に自己紹介をしてくれました。

「私は色々な治療や入院をしてきました。だから、何でも聞いてください。」

彼女は病気によりおそらく生活に支障が出ています。それでも、同じ病気を抱える人達の力になろうとしている。その気持ちの強さに、私は胸が熱くなりました。

患者さんと一言と言っても、抱えていらっしゃる悩みや想いが異なることもあります。同じ病気の患者さんが集まる意味はそこにあります。色々な立場の患者さん同士が顔を合わせて、悩みや情報を共有する。時に、その場に医師が立ち会い、専門的な知識を深めていく。そうやって生まれた連帯感が、新たな力を生み出す。

シンポジウムはそんな時間だったのではないかと思います。

「患者さんと一緒に闘っていきたい」

「研究を進め、現状を打破したい」

「主治医だけではフォローできない患者さんの気持ちに寄り添いたい」

「手術では1人の患者さんの治療しかできないけれど、新しい治療法を確立して、多くの患者さんの治療を目指したい」

シンポジウムを開催するに至った、その根底にある医療従事者の熱い想いにも触れることができました。

彼らをこれまで突き動かしてきたその原動力には、患者さんとの出会いがあることも知りました。

それぞれの闘いの先にリンパ管疾患の未来がある。

そう感じられたシンポジウムでした。

# 第2回

# 小児リンパ管疾患シンポジウム

テーマ 「小児リンパ管疾患の現在と将来への展望」

小児リンパ管疾患の克服を目指す、患者さんご家族、医療従事者、研究者などの方々の情報交換の場として、昨年に引き続き第2回シンポジウムを開催させていただきます。皆様のご参加をお待ち申し上げます。

日 程: **2016年9月18日(日)**

場 所: **国立成育医療研究センター1階 講堂**



**参加無料**

## 【午前の部】

8:30- 受付開始

9:00-12:00 シンポジウム  
「基礎研究、疾患概念」

対象: 医療従事者、研究者

## 【午後の部】

13:00-15:00 公開シンポジウム  
「現在の診療と研究の状況」

15:00-17:00 交流会

対象: 患者・家族、医療従事者

※出席者の概数把握のため、参加ご希望の方は代表の方の氏名と参加予定人数を事務局にe-mailにてお知らせ頂きますようお願い申し上げます。

事務局: [2016PLDS@gmail.com](mailto:2016PLDS@gmail.com)

主催: 小児リンパ管疾患研究班

AMED難治性疾患実用化研究事業 (藤野・黒田班)

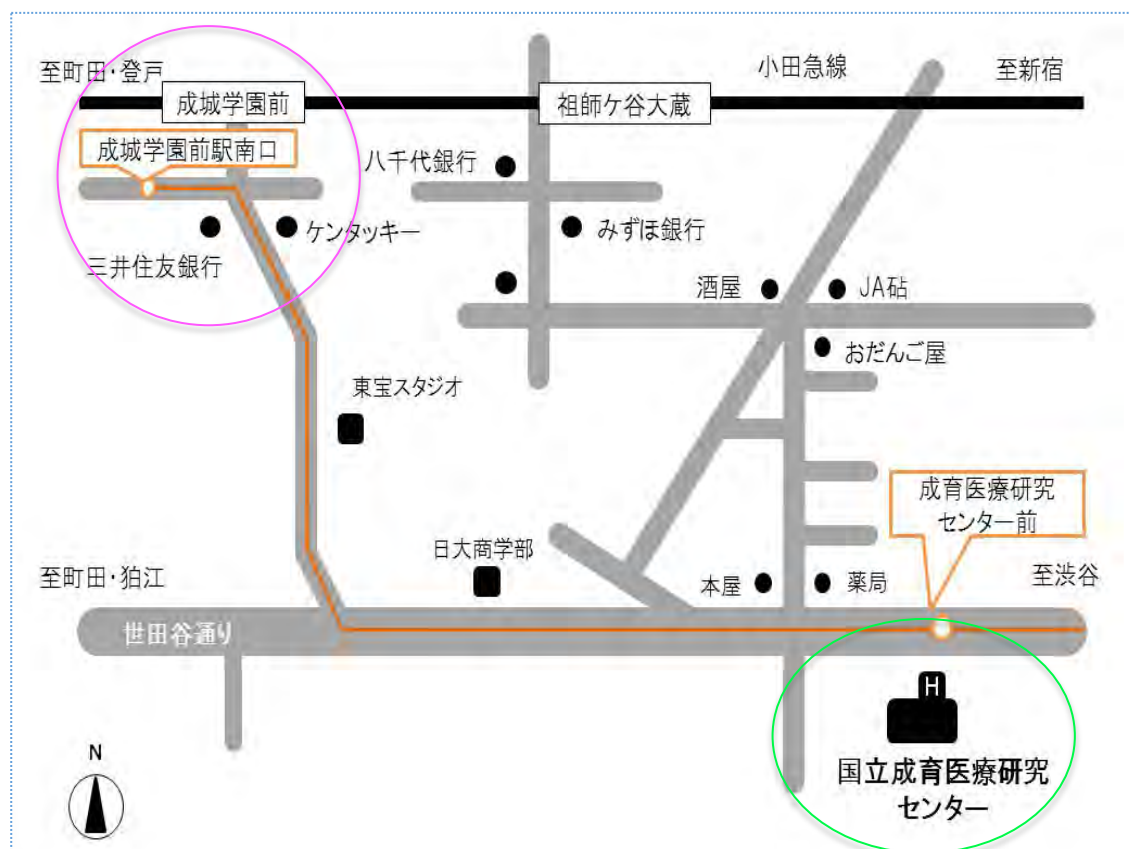
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (田口班、白井班、三村班)

# 交通案内

## 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

〒157-0074 東京都世田谷区大蔵2-10-1

<http://www.ncchd.go.jp/access/index.html>



- 徒歩 祖師ヶ谷大蔵駅より 約15分
- バス (小田急バス／東急バス／東急コーチ)
  - ▶ 小田急線 成城学園前駅 南口より 約10分
  - ▶ 東急田園都市線 用賀駅より 約15分
  - ▶ 東急田園都市線 二子玉川駅より 約25分
  - ▶ 渋谷駅より 約40分

## 第2回

# 小児リンパ管疾患シンポジウム

～小児リンパ管疾患の現在と将来への展望～



手を携えて向かう未来

2016年9月18日



2016 年 9 月 18 日

第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウムが国立成育医療研究センターにて行われました。

2015 年 2 月に第 1 回が開催されてから、1 年半の時を経て、第 2 回が開催となりました。

「1 年半」

医療の世界において、1 年半という期間が長いのか、短いのか、素人の私にはわかりません。ただ、私の勝手なイメージですが、医療現場は最新鋭の技術を有している一方で、物事があまり進まない印象を持っていました。医師の方々が 1 年半で何を見せてくれるのだらうと、期待と不安が入りまじった気持ちでシンポジウムにのぞみました。

今、シンポジウムを終えて感じること。それは、

シンポジウムはまだ 2 回目だけれど、医療従事者や患者さんの闘いはずっと前から始まっていること。

医療の世界では、医療従事者、研究者の日々の努力の積み重ねが確実に物事を動かしているということ。  
その重みの上に第 2 回が開催されたということ。

「第 1 回」の時に私が感じた、少しそわそわとした空気はそこにはなく、確実に何か根をはったような、そんな安定感があったこと。

そして

この会を医療従事者と患者さんだけの時間にしてしまうのは、もったいないということです。

---

シンポジウム開催の目的の 1 つは、情報の整理と共有です。午前の部は主に医療従事者、研究者を対象に、午後の部は患者さんや一般の方を対象に研究発表が行われました。また、今回、新しい試みとして、会場外に研究内容をコンパクトにまとめたパネルが設置され、参加された方々が熱心にご覧になっていました。まだまだ認知度の低い疾患ゆえに、医療従事者も患者さんもお持ちの情報量に個人差があると思いますが、多くの方にとって、とてもわかりやすい内容にまとめられていました。

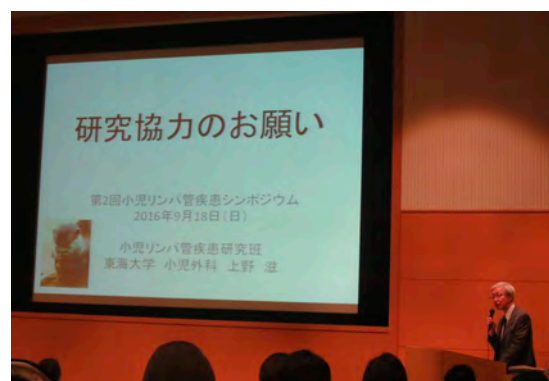
## ■ 午前の部

開会の辞	岩中 督
<b>★対象疾患の臨床像の確認、発生や病態に関する疑問</b>	
リンパ管腫(リンパ管奇形)各論、臨床的疑問点	木下 義晶
リンパ管腫症・ゴーハム病他 各論、臨床的疑問点	小関 道夫
リンパ管疾患の分類について	木下 義晶
リンパ管“奇形”か“リンパ管腫”か 病院病理医の立場として感じる問題点	松岡 健太郎
<b>★正常リンパ管発生の解説とsuggestion (特別講演)</b>	
リンパ管の発生学	平島 正則
<b>★現在の研究班の各研究の方向性と進捗状況の発表</b>	
リンパ管腫(囊胞性リンパ管奇形)の細胞生物学的検討	藤野 明浩・高橋 正貞
限局性リンパ管腫の生物学的特性の検討	平川 聡史
ゴーハム病・リンパ管腫症の遺伝子検索	青木 洋子
難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法	小関 道夫
<b>★世界の研究の状況</b>	
2 <sup>nd</sup> International Conference on Generalized lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Diseaseに参加して	小関 道夫
<b>★討論</b>	
開会の辞	梅澤 明弘



## ■ 午後の部

<b>★公開シンポジウム</b>	
開会の辞	岩中 督
小児リンパ管疾患研究班	藤野 明浩
リンパ管について(正常生理学)	平川 聡史
リンパ管腫(リンパ管奇形)疾患概要説明	木下 義晶
リンパ管腫(リンパ管奇形)研究進捗状況	藤野 明浩
リンパ管腫症・ゴーハム病 ~疾患概要・最新の研究動向~	小関 道夫
リンパ管疾患を対象とした医療費助成の変更点	前川 貴伸
ガイドライン作成について	木下 義晶
研究協力のお願い	上野 滋
第1回シンポジウム(2015年)のアンケート結果	出家 亨一
総合討論	
閉会の辞	上野 滋
<b>★交流会</b>	
開会の辞	小関 道夫
懇談会	
閉会の辞	藤野 明浩



1日を通して感じたことですが、個々の研究内容を深掘りするのではなく、医師達が様々な角度からアプローチし、包括的に疾患をとらえる場になっていました。発表テーマが多く、非常にボリュームのある、内容の濃い時間となりました。前回と比較して、午前午後共に1時間ずつ時間がのびており、それがより充実度を高めていたように思います。

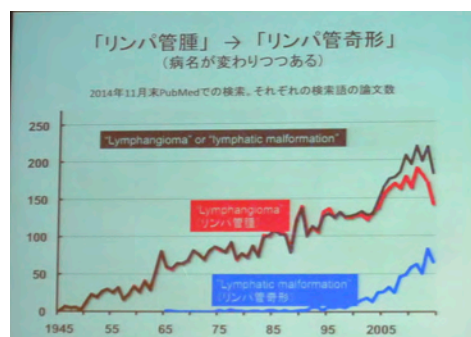
午前の部では、神戸大学の平島先生が「リンパ管の発生学」に関して特別講演されました。発表後質問が相次ぎ、基礎研究に専念される平島先生という普段お会いする機会がない方の意見を伺えたことは、参加者にとって非常に有意義であったと思います。

また、シンポジウムのテーマ「小児リンパ管疾患の現在と将来への展望」から分かるように、疾患の根源に関わるようなとても前向きな情報が多く紹介されました。



#### \*リンパ管腫→リンパ管奇形へ

最新のリンパ管奇形の分類が紹介されました。研究が進んだ結果、リンパ管の腫瘍ではなく、発生異常(奇形)が疾患の原因であることがわかり、分類名称が変更になりました。現在はリンパ管腫、リンパ管奇形双方が混在して使用されていますが、リンパ管奇形を使う論文が増えており、徐々に変わっていくものと思われます。リンパ管の研究がまだ未成熟であることを示す結果ではありますが、裏を返せば、研究が着実に進んでいる証拠でもあり、今後の更なる飛躍を期待したいと思います。



#### \*治療法の確立へ

リンパ管奇形に関しては、約 20%にのぼる重症・難治性の患者さんに確実に有効な治療法がないのが現状です。外科療法、硬化療法、全身療法をその都度選択しながらの治療となりますが、それぞれに課題も残ります。そんな中、近年注目されているのがシロリムス療法、無水エタノール局注硬化療法、そして漢方療法です。

シロリムス療法は、リンパ管奇形、リンパ管腫症、ゴーハム病などのリンパ管疾患の他、カサバツハメリット現象を起こす血管性腫瘍など様々な脈管異常に非常に高い有効性・安全性が確認されていますが、未だ世界中で薬事承認はされていません。リンパ管奇形、リンパ管腫症、ゴーハム病といった難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法の研究が日本医療研究開発機構(AMED)に採択され、近い将来に医師主導治験が開始される予定です。

無水エタノール局注硬化療法は、限局性リンパ管腫を対象としています。より危険性が少ないことが確認されており、臨床試験がスタートしています。

漢方療法は、リンパ管奇形を対象としています。現在、治験実施を目指して、取組が行われています。

### \* 自己負担の軽減

2015 年 7 月に「リンパ管腫症・ゴーハム病」「巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)」が指定難病として、新たに認められました。難病医療費助成制度により、年齢の制限なく、医療保険等適用後の自己負担分が助成されるようになりました。

### \* ガイドラインの作成

一般の患者さんに向けたわかりやすい診療ガイドラインの作成が進んでいます。3 つの研究班が約 3 年の時をかけ、国内外を問わず 4,000 以上の文献を読み込み、診療の基準や適切な治療の提案等をまとめており、完成間近です。これにより、患者さんは診療上で重要な判断の目安となる情報をどこにいても web 上で確認できるようになります。



これまで紹介した全ての研究の元になるものが、患者さんの診療情報です。引き続き、症例登録の協力をお願いしたい旨、お話がありました。症例登録の目的は、医療従事者達の情報共有に加え、より効果的な治療法の研究を進めることにあります。患者さんが最新情報にアクセスしやすい環境を作ることも繋がります。リンパ管疾患情報ステーション HP では、常に登録を受け付けられるよう準備中です。このシンポジウムを機に、更なる登録が進むことを期待します。



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

また、シロリムスと小児リンパ管疾患の研究の推進をお願いする懇願書を作成するための署名も集められました。第 1 回に引き続き「リンパ管腫症・ゴーハム病の患者・家族の集い」のメンバーの方が署名活動をしてくださいました。医師からも署名の意味や活動内容について説明があり、医師と家族の集いの方との間に強い信頼関係が築かれていること、その信頼関係が新しい一歩を生み出していることを実感しました。

交流会は、「リンパ管奇形(リンパ管腫)」「リンパ管腫症」「ゴーハム病」の 3 つのグループに分かれて、行われました。

スクリーンに向かって並んでいた机を片付け、皆さんの椅子で輪を作り、医師と患者さん、患者さん同士が顔を

見て話すことができるようになりました。それぞれのグループに医師が入り、進行を行いました。最初はぎこちなく、質問しにくそうにしていた方も、少しずつ口を開き始め、最後には患者さん主演の輪があちらこちらに広がっていました。



患者さん達の話の内容は、とても切実で、とてもリアルでした。直前に行われた医師の発表が前向きなものだったので、私はよりギャップを感じ、より深く心に刻まれました。前を見て進んで行きたいけれど、足元も見なければいけない。その心の折り合いを患者さんお1人お1人がつけておられること、そんな当たり前なことを改めて感じました。

これから始まる子供の集団生活への不安

子供の世界がどんどん広がっていくことへの不安

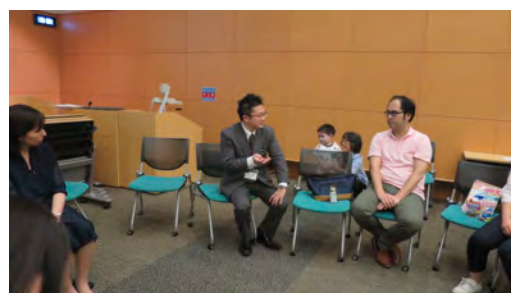
通学、就職、結婚や出産への不安

長期の見通しがたちにくい不安

病気の認知度が低いために、容姿や症状に関して周囲の理解を得にくいことへの不安

かかりつけの医師が正確な知識を持っているかという不安

そういった患者さんの不安と真摯に向き合い、不安を少しでも取り除こうとする医師の姿は、私がこれまでに出会ってきた多くの医師のそれとは全く違いました。病気だけでなく、生活全般に心配りしてくれる医師の存在は有り難いものです。しかし、とても冷たい言い方ですが、医師は患者さんに情報を提供することはできても、患者さんと共有することはできません。患者さんの不安を払拭できるのは、同じ悩みを抱えた患者さんなのだと思います。同じ内容でも、医師を通じて、一例として聞く事と、経験したご本人から聞く事とは、言葉のもつ深みが違います。患者さん同士の時間を作る意義を心より感じると共に、参加された方々にとって、何かのきっかけになることを願ってやみません。



2016年6月、アメリカで、3つの主要な患者団体がホストになり、世界中のこの疾患の専門家を集めた国際学会が開かれました。その会の開催により、珍しい疾患だけでもそれだけを取り上げる会があるということ、各地で同じようなことに困り、苦しんでいる患者さんがいることを医師が共有することができました。患者さんの横のつながりが生み出す力は限りない可能性を秘めています。

患者さん同士が気軽に連絡をとりあえるような仕組みの必要性は、皆さん、認識されています。シンポジウムに参加することが難しい方と、同じように交流できる場を作りたいという思いもあります。けれども、セキュリテ

ィの問題、管理の問題などがあり、なかなか作ることができないもどかしさがあります。同じ疾患を抱えているという共通点があっても、それ以外の部分では違う価値観をお持ちの患者さん同士ですと悲しいトラブルに発展することもあります。今後の大きな課題です。

交流会で聞かれたお話の内容は不安なものも多かったけれど、一方で、患者さん方のお話されている様子は、とても明るく、強く、頼もしく、ご病気を抱えておられることを忘れてしまいそうになることもありました。発症してから、現在に至るまで、歩んでこられた道は皆さん違うと思うけれど、それぞれの方がそれぞれのやり方で前を向く自分をつくってこられたのだと思います。その強さと医療従事者の頑張りが、リンパ管疾患の研究を進める原動力になっていることを実感しました。

患者さんも、医療従事者も、お互いの現在の歩みを直に感じられるから、一緒にもっと進みたいと思えるから、この「小児リンパ管疾患シンポジウム」は、単なる情報共有だったらきっと感じるこのできない、少し特別な温かい空気がいつも漂うのだと思います。参加者に「私も力になれないだろうか」と思わせる何かがあります。だから、より多くの方にこのシンポジウムのことを知ってもらいたいと思います。

## <後記>

ある医師が、リンパ管疾患の研究を始めたのは、10年前、1人のリンパ管腫症の患者さんとの出会いがあったからだと話してくれました。当初、その患者さんの診断をつけることができず、様々な病理や画像を必死に調べ、この疾患に辿りついたそうです。その患者さんの治療の経緯を論文に書き、そこから研究が始まりました。もしその出会いがなかったら、その医師がリンパ管疾患の研究を始めることはなかったのかもしれませんが。全国にそういった出会いがたくさんあって、この研究の今があるのだと思います。

\* \* \*

交流会の際、笑顔がひととき印象に残った患者さんがいました。彼女は主治医の先生が心の声にまで耳を傾けてくれるから、疾患を受け入れながら進むことができると教えてくれました。また、世界希少・難治性疾患の日のイベントに看護師が付き添ってくれて、とても心強かったこと。第1回シンポジウムをきっかけに患者さんの知り合いが増えたこと。入院中にメールで励ましあったり、ゆっくり話をする時間を持ったりしながら、皆さんの頑張る姿を見て、自分も頑張ろうと思えること。そうやって歩き続けていることを話してくれました。彼女の笑顔の陰に、たくさんの方の存在があることを知りました。

\* \* \*

私事ですが、娘が手術のために入院した時に、担当の医師に「なぜ先生は小児外科を選ばれたのですか？」

と質問したことがあります。彼は  
「子供には限りない未来があるでしょ。僕はいつでも、この子が僕より長生きするようにと思いながら治療をしています」  
そう答えてくれました。当たり前でしょと言わんばかりに、さらっとそうおっしゃいました。  
その時、私は、「この先生を絶対に忘れない」と思いました。

時に人生には、そういう出会いがあります。

共に過ごした時間は短くても、その時にかわした会話や、その時に漂っていた空気や、そういったものをその後、何度も思い出し、その思い出に助けられる。そんな出会いが、誰にもあると思います。

今回、ここでご紹介したお2人と出会えたことは、私にとってまた1つの宝物になりました。  
シンポジウムが他の方々にとっても、そんな出会いの場になっていたらいいなと心から願います。

## 肋骨異常を伴う先天性側弯症

研究分担協力者 山元 拓哉 鹿児島大学医学部医学科 整形外科学分野  
研究分担責任者 川上 紀明 国家公務員共済組合連合会名城病院 整形外科

### 研究要旨

【背景】肋骨異常を伴う先天性側弯症は胸郭不全症候群の一次性に分類される疾患群であり、高度に悪化するものは重症度が高く、2016年難病に指定された。しかし、その診断基準と重症度分類は未だ不完全であり、診断治療ガイドラインなどは未だないと言っても過言ではない。

【研究目的】将来の重症度分類や診断基準、身障ガイドラインを作成するための準備として、その発生状況、悪化状況、そして治療における問題点について調査する目的で本年度は下記の内容について検討を重ねた。

- 1) 鹿児島県における先天性脊椎奇形に伴う胸郭不全症候群の発生状況についての後ろ向き調査
- 2) 2004-2014年に名城病院で治療したVEPTR手術症例についての後ろ向き調査

【研究結果】VEPTR手術が必要とした対象症例での6分間歩行距離は、正常に比較し明らかに少なかったが、SaO<sub>2</sub>、心拍数には有意な変化はなかった。しかし、歩行距離は年々増加しており、VEPTR手術の効果の可能性が示唆された。

【研究結論】1) 鹿児島県における2008年から2012年に出生した先天性脊椎奇形に伴う胸郭不全症候群の発生率は、0.015%であった。2) 幼小児期では呼吸機能が測定できず、同時期に治療を必要とする肋骨異常を伴う先天性側弯症の重症度診断と治療効果判定には課題があった。その胸郭不全症候群の重症度を評価する上で、6分間歩行が有用な評価手段となる可能性がある。



重症度分類、診断治療ガイドライン作成に向けての基礎データの蓄積と本邦での治療成績評価を検討する

#### I. 鹿児島県における先天性脊椎奇形を伴う胸郭不全症候群の発生率の検討

胸郭不全症候群(Thoracic insufficiency syndrome. 以下 TIS)は 10 歳未満の脊柱や胸郭の変形に伴って発生し、生命予後に影響を与える疾患であるが、その発生率等の疫学的調査はまだ不十分である。2011 年に人口の流入・流出の少ない本邦 4 県における調査では、2008-2010 年に出生した TIS の発生率は 0.0138%で、その 96%が先天性脊椎奇形によるものであった。

#### A. 研究目的

TIS の主因である先天性脊椎奇形による患者に関し、先行研究より長期の対象に関し観察を行い、その発生率を調査すること。

#### B. 研究方法

鹿児島県において、先天性脊椎奇形の治療を行っている当科と、脊髄髄膜瘤手術を行っている鹿児島大学及び鹿児島市立病院脳神経外科で、2008 年から 2012 年に出生した先天性側弯症や先天性二分脊椎の患者の中から、画像所見等から TIS 診断基準を満たす症例を抽出し、発生率を求めた。

#### C. 研究結果

TIS 基準を満たしたのは、先天性側弯症の 12 例中 4 例で側弯角は平均 34.4(19-96)度であった。そのうち 3 例で肋骨奇形を有し

ていた。二分脊椎は 22 例中 7 例で、側弯角は平均 51.3(45-85)度であった。鹿児島県の同時期の出生数は 75,554 人であり、先天性脊椎奇形による TIS の発生率は、0.015%と算出された。

#### D. 考察

単純エックス線は臥位よりも座位あるいは立位での画像が TIS の診断には適している。しかし、二分脊椎の症例は多くが臥位での画像であり脊柱及び胸郭の変形が過小評価されている可能性が高く、TIS はより高率であると考えられる。

#### E. 結論

鹿児島県における 2008 年から 2012 年に出生した先天性脊椎奇形を伴う胸郭不全症候群の発生率は、0.015%であった。

## II . VEPTR 治療における 6 分間歩行テストの臨床的意義の検討

### A . 研究目的

先天性側弯症はその程度に差はあるものの、比較的発生頻度が高い疾患でその疾患の重症度にも大きな差がある。その中で、肋骨異常を伴う先天性側弯症は脊柱における先天的椎骨奇形による側弯変形のみならず、胸郭を形成する肋骨にも異常を来した疾患群であり、胸郭にも高度な変形を成長とともに生じるため平成 16 年度に難病として認可された。しかし、未だその詳細な病態が時間軸を通して解明された訳ではなく、また、その診断基準や重症度分類についても確立されているとは言い難い。さらに、その治療法に至っては未だ有効な治療法が確立されているとは決して言い得ない。

本研究の目的は診断基準、重症度分類を元に診療ガイドラインを作成することであるが、本年度の研究はその前段階として疾患の発生状況と病態解明と各種治療の影響について呼吸機能など機能的の観点から検討した。

### B . 研究方法

先天性側弯症において特に呼吸機能に影響を与える肋骨異常を伴った症例について、過去に名城病院で行った VEPT (Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib) 手術を行い、術後 2 年以上経過した 56 例 (手術時年齢 :  $5.8 \pm 1.7$  才、性別 ; 男子 20、女子 36) を対象として、側弯の大きさ、胸椎高、SAL (Space Available of the Lung) などの脊柱胸郭形態と呼吸機能、6 分間歩行を評価した。

## C . 結果と対応

### 1) 側弯と胸椎高

	術前	術直後	最終経過観察時
側弯	$69.7 \pm 27.7$	$50.6 \pm 22.1$	$45.5 \pm 19.8$
T1-T12 長	$124.6 \pm 23.5$	$134.8 \pm 23.6$	$145.4 \pm 25.4$
SAL (%)	$78.1 \pm 4.6$	$87.8 \pm 4.7$	$88.6 \pm 4.7$

### 2) 呼吸機能の推移

	術前	術後 1 年	術後 2-3 年	最終時
症例数	31	37	47	53
FVC (ℓ)	$0.6 \pm 0.2$	$0.7 \pm 0.2$	$0.8 \pm 0.2$	$1.0 \pm 0.3$
%FVC (%)	$57.1 \pm 18.7$	$56.9 \pm 21.1$	$57.9 \pm 18.9$	$62.1 \pm 18.2$
FVE1/FVC (%)	$93.1 \pm 7.9$	$93.6 \pm 6.6$	$91.9 \pm 8.4$	$90.4 \pm 7.2$

幼小児では呼吸機能テストを行うことが困難で、年齢が高くなるに従い可能となった。

### 3) 6 分間歩行テストの推移

	術前	術後 1 年	術後 2-3 年	最終時
症例数	39	44	45	40
歩行距離 (m)	$348 \pm 83$	$380 \pm 74$	$398 \pm 71$	$447 \pm 67$
Pre 心拍数	$96 \pm 20$	$94 \pm 18$	$88 \pm 14$	$93 \pm 13$
Post 心拍数	$99 \pm 17$	$96 \pm 17$	$94 \pm 15$	$90 \pm 16$
Pre SaO <sub>2</sub> (%)	$97 \pm 2$	$97 \pm 1$	$97 \pm 2$	$97 \pm 2$
Post SaO <sub>2</sub> (%)	$96 \pm 3$	$96 \pm 3$	$96 \pm 3$	$96 \pm 2$

歩行距離は年齢が上がればそれにつれて長くなっており、心拍数の上昇はあるものの、歩行前後に有意差はなかった。

### 4) 血中ヘモグロビン値の変動

	術前	術後 1 年	術後 2-3 年	最終時
症例数	56	56	56	56
RBC	$4.6 \pm 0.4$	$4.7 \pm 13.0$	$4.7 \pm 0.3$	$4.6 \pm 0.4$
HGB	$12.6 \pm 11.0$	$13.0 \pm 0.8$	$13.0 \pm 0.8$	$13.3 \pm 3.2$
HCT (%)	$37.2 \pm 2.7$	$38.9 \pm 6.5$	$38.3 \pm 2.4$	$38.5 \pm 2.5$

全経過を通じて有意な変化は認めなかった。

### 5) 年齢と歩行距離の関係

手術時年齢が大きいほど6分間における歩行距離が増加することは明らかであった。しかし、手術前 ( $p < 0.01$ ) と術後1年時 ( $p < 0.05$ ) の年齢と歩行距離には正の相関関係があったが、それ以後では有意差が得られなかった。また、およそ9割の患者の歩行距離は、正常者と同年代、あるいは同じ身長時での歩行距離は比較にならないレベルで少なかった (3%以下)。

### D. 考察

幼小児における肋骨異常を伴う先天性側弯症に対する術前重症度や治療効果を判定することは容易なことではない。特に、呼吸機能の評価は呼吸機能テストが5-6才以下ではほとんど不可能であるため、肋骨の異常から生じる胸郭変形と脊柱変形を矯正するVEPTR手術を行ってもその効果を十分に判定することが不可能であった、そのため、今回心臓疾患において行われている6分間歩行テストを用いて術前評価や治療効果について検討を加えた。未だ症例数が多くないので明確な結論には至らなかったが、以下の知見を得た。

- 1) 本疾患の自然経過は有意な悪化であるが、VEPTR治療により側弯の矯正と胸椎高、SALの増加が認められ、胸郭形態が改善していた。
- 2) 治療した症例群には歩行不可能な症例はなかったが、本疾患を有する患者では正常群に比較しても優位に歩行能力が術前から低下し、この傾向は全経過を通して同じ傾向が見られた。
- 3) 歩行能力は年齢とともに向上していた。

VEPTR治療による効果の可能性も示唆されたが、年齢による成長効果の可能性もあり、その判定が可能となるほどの有意な変化は認められなかった。言い換えれば治療効果として評価できるほど有意な上昇ではなかった。今後更なる検討が必要である。

### E. 結論

幼小児期では呼吸機能が測定できず、同時期に治療を必要とする肋骨異常を伴う先天性側弯症の重症度診断と治療効果判定には課題があった。その胸郭不全症候群の重症度を評価する上で、6分間歩行が有用な評価手段となる可能性がある。今後更なる検討が必要である。

### F. 文献

1. Kawakami N, Tsuji T, Yanagida H, et al. Radiographic analysis of the progression of congenital scoliosis with rib anomalies during the growth period. *ArgoSpine News & Journal* 2012; 24: 56-61.
2. Ulrich S, Hildenbrand FF, Treder U, et al. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulmonary Medicine* 2013, 13:49
3. Li AM, Yin J, Au JT, et al. Standard reference for the six-minute-walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *Am J Respi Clin Care Med.* 2007; 176: 174-180.

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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(CDH)診療ガイドライン		新生児先天性横隔膜ヘルニア(CDH)診療ガイドライン	メジカルビュー社	東京都	2016年	1-114
前田貢作	気道・肺・胸壁	高松英夫、福澤正洋	標準小児外科学 第7版	医学書院	東京都	2016年	110-117
前田貢作	新生児外科系疾患:胸部疾患	日本周産期・新生児医学会	周産期診療ワークブック	メジカルビュー社	東京都	2016年	439-443
Kosaku Maeda	Tracheostomy	Tomoaki Taguchi	Operative General Surgery in Neonates and Infants	Springer	Tokyo	2016年	37-40
前田貢作	気道狭窄	板橋家頭夫	周産期医学必修知識 第8版	東京医学社	東京都	2016年	784-786

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Terui K, Nagata K, Ito M, Yamoto M, Shiraishi M, Taguchi T, Hayakawa M, Okuyama H, Yoshida H, Masumoto K, Kanamori Y, Goishi K, Urushihara N, Kawataki M, Inamura N, Kimura O, Okazaki T, Toyoshima K, Usui N.	Surgical approaches for neonatal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis.	Pediatr Surg Int	31(10)	891-897	2015
Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T.	Risk Factors for the Recurrence of the Congenital Diaphragmatic Hernia-Report from the Long-Term Follow-Up Study of Japanese CDH Study Group	Eur J Pediatr Surg.	25(1)	9-14	2015
Inamura N, Usui N, Okuyama H, Nagata K, Kanamori Y, Fujino Y, Takahashi S, Hayakawa M, Taguchi T.	Extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia in Japan.	Pediatr Int.	57(4)	682-686	2015
Yamoto M, Inamura N, Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Takayasu H, Okuyama H, Fukumoto K, Urushihara N, Taguchi T, Usui N.	Echocardiographic predictors of poor prognosis in congenital diaphragmatic hernia.	J Pediatr Surg	51(12)	1926-1930	2016
Takayasu H, Masumto K, Hayakawa M, Okuyama H, Usui N, Nagata K, Taguchi T, the Japanese CDH Study Group.	Musculoskeletal abnormalities in congenital diaphragmatic hernia survivors : Patterns and risk factors : report of a Japanese multicenter follow-up survey.	Pediatr Int	58(9)	877-880	2016
Okazaki T, Okawada M, Koga H, Miyano G, Doi T, Ogasawara Y, Yamataka A.	Congenital diaphragmatic hernia in neonates: factors related to failure of thoracoscopic repair.	Pediatr Surg Int	32	933-937	2016
Terui K, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Goishi K, Yokoi A, Tazuke Y, Takayasu H, Yoshida H, Usui N.	Growth Assessment and the Risk of Growth Retardation in Congenital Diaphragmatic Hernia: A Long-Term Follow-Up Study from the Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group.	Eur J Pediatr Surg	26(1)	60-66	2016
Okuyama H, Usui N, Hayakawa M, Taguchi T, the 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

Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Yoshida H, Taguchi T, Usui N, the Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group.	Risk stratification for congenital diaphragmatic hernia by factors within 24h after birth.	J Perinatol	Feb 27. E-pub	doi:10.1038/jp.2017.11	2017
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	265-269	2017
Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, Fuchimoto Y, Hirobe S, Tazuke Y, Watanabe T, Usui N.	Clinical features of congenital cystic lung diseases; a report on a nationwide multicenter study in Japan.	Eur J Pediatr Surg	26(1)	91-95	2016
Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, Fuchimoto Y, Hirobe S, Tazuke Y, Watanabe T, Usui N, Japanese Study Group of Pediatric Chest Surgery.	Perinatal features of congenital cystic lung diseases: results of a nationwide multicentric study in Japan.	Pediatr Surg Int	32(9)	827-831	2016
Morita K, Yokoi A, Bitoh Y, Fukuzawa H, Okata Y, Iwade T, Endo K, Takemoto J, Tamaki A, Maeda K.	Severe acquired subglottic stenosis in children: analysis of clinical features and surgical outcomes based on the range of stenosis.	Pediatr Surg Int	31(10)	943-947	2015
Morita K, Yokoi A, Fukuzawa H, Hisamatsu C, Endo K, Okata Y, Tamaki A, Mishima Y, Oshima, Maeda K.	Surgical intervention strategies for congenital tracheal stenosis associated with a tracheal bronchus based on the location of stenosis.	Pediatr Surg Int	32	915-919	2016
Tsuboi N, Ide K, Nishimura N, Nakagawa S, Morimoto N.	Pediatric tracheostomy: Survival and long-term outcomes.	Int J Pediatr Otorhinolaryng	89	81-85	2016
Hasegawa T, Oshima Y, Matsuhisa H, Okata Y, Yokoi A, Yokoyama S, Maeda K.	Clinical equivalency of cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation support for pediatric tracheal reconstruction.	Pediatr Surg Int	32	1029-1036	2016
Ochiai D, Miyakoshia K, Koinuma G, Matsumoto T, Tanaka M.	Prenatal sonographic images of left pulmonary artery sling.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	Dec 26 E-pub	doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.026.	2016

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	Dec 23 E-pub	doi: 10.1097/S CS.00000 000000332 4.	2016
Kawahara I, Ono S, Maeda K.	Biodegradable polydioxanone stent as a new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model.	J Pediatr Surg	51	1967-1971	2016
Maeda K.	Pediatric airway surgery.	Pediatr Surg Int	Jan 28 E-pub	doi: 10.1007/s 00383-016 -4050-7.	2017
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	Jan 28 E-pub	doi: 10.1016/j .jped surg .2017.01. 014.	2017
Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T.	Gorham-Stout Disease of the Skull Base With Hearing Loss: Dramatic Recovery and Antiangiogenic Therapy.	Pediatr Blood Cancer	63	931-934	2016
Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M.	Craniofacial CT findings of Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly.	Neuroradiology	58	801-806	2016
Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T.	Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor.	Pediatr Int	58	1130-1135	2016
Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T.	Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy.	Pediatrics	137(3)	e20152562	2016
Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T.	Successful Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma With Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy.	J Pediatr Hematol Oncol	38	e322-e325	2016
Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T.	Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease.	Pediatr Blood Cancer	63	832-838	2016



伊藤美春.	新生児先天性横隔膜ヘルニアの診断・管理 - 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの概説とともに.	日本周産期・新生児医学会雑誌	52(2)	1-18	2016
甘利昭一郎、高橋重裕.	先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題: 患児の術前術後の管理: gentle ventilationについて.	小児外科	48(5)	458-462	2016
矢本真也、照井慶太、永田公二、伊藤美春、白石真之、福本弘二、中島秀明、関岡明憲、野村明芳、大山 慧、山田 豊、漆原直人.	先天性横隔膜ヘルニア最新の治療と今後の課題: ECMOの役割.	小児外科	48(5)	470-474	2016
伊藤美春、早川昌弘、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最新の治療と今後の課題: 術後の長期フォローアップの体制.	小児外科	48(5)	509-514	2016
永田公二、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最新の治療と今後の課題: 診療ガイドライン.	小児外科	48(5)	515-522	2016
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最新の治療と今後の課題: 治療の今後の課題.	小児外科	48(5)	523-527	2016
臼井規朗、中島賢吾、銭谷昌弘、奈良啓悟、上野豪久、上原秀一郎、大植孝治、松岡健太郎.	先天性嚢胞性肺疾患における胎児超音波検査所見の再検討.	日本小児放射線学会雑誌	31	34-39	2015
前田貢作.	気管・気管支軟化症の治療 気管軟化症に対する大動脈胸骨固定術.	日小呼吸器学会誌	26(1)	91-96	2015
藤野明浩、黒田達夫.	頸部広範囲リンパ管腫(リンパ管奇形).	小児外科	48(9)	894-900	2016
藤野明浩.	リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形): 周産期の諸問題.	日本周産期・新生児医学会雑誌	51(5)	1423-1426	2016
加藤源俊、藤野明浩.	リンパ管疾患に対する基礎研究.	小児外科	48(12)	1241-1246	2016
野坂俊介、藤川あつ子、宮坂実木子、岡本礼子、宮寄 治、堤 義之、武藤絢子、青木英和.	リンパ管疾患の画像診断.	小児外科	48(12)	1257-1263	2016
小川雄大、藤野明浩.	リンパ管腫に対するOK-432療法.	小児外科	48(12)	1275-1280	2016

小関道夫、藤野明浩、深尾敏幸	リンパ管腫症・ゴーム病について.	小児外科	48(12)	1320-1328	2016
藤野明浩.	リンパ管疾患に対する小児慢性特定疾病・難病指定.	小児外科	48(12)	1335-1340	2016
小関道夫, 深尾敏幸	リンパ管腫症/ゴーム病の診断と治療 指定難病最前線	新薬と臨牀	65	857-862	2016