

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）

先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成  
ならびに診療体制の構築・普及に関する研究  
（（H29-難治等（難）-一般-041））

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 白井 規朗

平成30（2018）年 4月

# 目 次

I . 総括研究報告	
1 . 先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究 -----	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 -----	26
三好きな、田口智章	
(資料) 2-1. 平成29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	
(資料) 2-2. 国際共同研究：CDH studyグループとの会議記録	
3 . 先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究；先天性嚢胞性肺疾患 -----	53
黒田達夫、瀧本康史、野澤久美子、松岡健太郎、廣部誠一	
(資料) 3-1. 先天性嚢胞性肺疾患（CPAM）疾患概要	
(資料) 3-2. 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；気道狭窄症 -----	68
前田貢作、肥沼悟郎、守本倫子、西島栄治、二藤隆春	
(資料) 4-1. 先天性気管狭窄症/先天性声門下狭窄症疾患概要	
(資料) 4-2. 先天性気管狭窄症臨床調査個人票	
(資料) 4-3. 先天性声門下狭窄臨床調査個人票	
5 . 先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究；頸部・胸部リンパ管疾患 -----	92
藤野明浩、小関道夫、上野 滋、森川康英、野坂俊介、松岡健太郎、木下義晶、出家亨一	
6 . 肋骨異常を伴う先天性側弯症 -----	103
川上紀明、小谷俊久、鈴木哲平、山元拓哉、渡辺航太、今釜史郎、宇野耕吉、出村 諭、檜井栄一、村上秀樹	
(資料) 5-1. 平成29年度肋骨異常を伴う先天性側弯症 会議議事録ほか	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	115

# I. 総括研究報告

## 先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成 ならびに診療体制の構築・普及に関する研究

研究代表者 白井 規朗 大阪母子医療センター 小児外科 主任部長

### 研究要旨

**【研究目的】**本研究の目的は、先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患である先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫（リンパ管奇形）・リンパ管腫症、肋骨異常を伴う先天性側弯症につき、診断基準や重症度分類を作成したうえで、学会等と連携しながら診療ガイドラインを整備し、長期的なフォローアップ体制と患者支援のための診療体制を構築することである。

**【研究方法】**先天性横隔膜ヘルニアについては、昨期に構築した症例登録システムの稼働を開始し、AMED 研究班との研究連携も開始した。先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄については、指定難病への提言を行うとともに、引き続き診療ガイドラインの作成を行った。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、追加登録症例の解析とともに、ホームページを通じて社会への情報還元を行った。肋骨異常を伴う先天性側弯症については、診療ガイドラインのための予備的研究として発生状況調査と治療における問題点に関する調査を行った。

**【研究結果】**先天性横隔膜ヘルニアでは、症例登録システムに参加する 15 施設において 2011-2016 年に出生した 446 例の症例が登録された。今後は、各症例の長期的な身体的・神経学的予後も登録され、解析可能となる見込みである。また、国際的な CDH 研究グループとの共同研究も予定している。先天性嚢胞性肺疾患では、診療ガイドラインにおいて複数肺葉罹患症例に対して肺全摘は行わないことを提案する推奨文が策定された。また、先天性肺気管支形成異常（CPAM）の診断基準が再策定され、新たな個票がまとめられた。気道狭窄では、クリニカルクエッションに対する文献検索と二次スクリーニングが完了した。また、先天性気管狭窄症及び先天性声門下狭窄症は指定難病に認定された。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では、ウェブサイトのリニューアルとコンテンツの全面改訂を行った。また、難治性リンパ管異常に対するシロリムス治験が開始され、データベースを利用する見込みである。肋骨を伴う先天性側弯症では、先天性脊椎奇形を伴う胸郭不全症候群の発生率の再確認と 6 分間歩行テストの臨床的意義などが再確認された。また、ギプス治療の側弯悪化抑制効果が確認された。

**【結論】**先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患のうち、難治性希少疾患のである先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫（リンパ管奇形）・リンパ管腫症、肋骨異常を伴う先天性側弯症については、さらなる症例の蓄積と科学的根拠を高めるための臨床研究の遂行により、エビデンスレベルを高めるとともに、社会保障制度を充実させながら、患者支援のための診療体制を確立することが重要と考えられた。

## 分担研究者

田口智章

九州大学大学院医学研究院  
小児外科学分野 教授

早川昌弘

名古屋大学医学部附属病院  
総合周産期母子医療センター 病院教授

奥山宏臣

大阪大学大学院  
小児成育外科 教授

照井慶太

千葉大学大学院医学研究院  
小児外科学 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

増本幸二

筑波大学医学医療系  
小児外科 教授

漆原直人

静岡県立こども病院  
小児外科 外科系診療部長

岡崎任晴

順天堂大学医学部附属浦安病院  
小児外科 前任准教授

稲村 昇

近畿大学医学部  
小児科 講師

豊島勝昭

神奈川県立こども医療センター  
新生児科 部長

古川泰三

京都府立医科大学大学院  
小児外科 講師

岡和田学

順天堂大学  
小児外科・小児泌尿生殖器外科 准教授

黒田達夫

慶應義塾大学  
小児外科 教授

廣部誠一

東京都立小児総合医療センター  
外科 副院長

淵本康史

国際医療福祉大学  
小児外科 教授

松岡健太郎

獨協医科大学越谷病院  
病理診断科 准教授

野澤久美子

神奈川県立こども医療センター  
放射線科 医長

前田貢作

兵庫県立こども病院  
小児外科 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 講師

上野 滋

東海大学医学部外科学系  
小児外科学 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

渡邊航太

慶應義塾大学  
整形外科 専任講師

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 整形外科医長

佐藤泰憲

千葉大学大学院医学研究院  
グローバル臨床試験学 准教授

## A. 研究目的

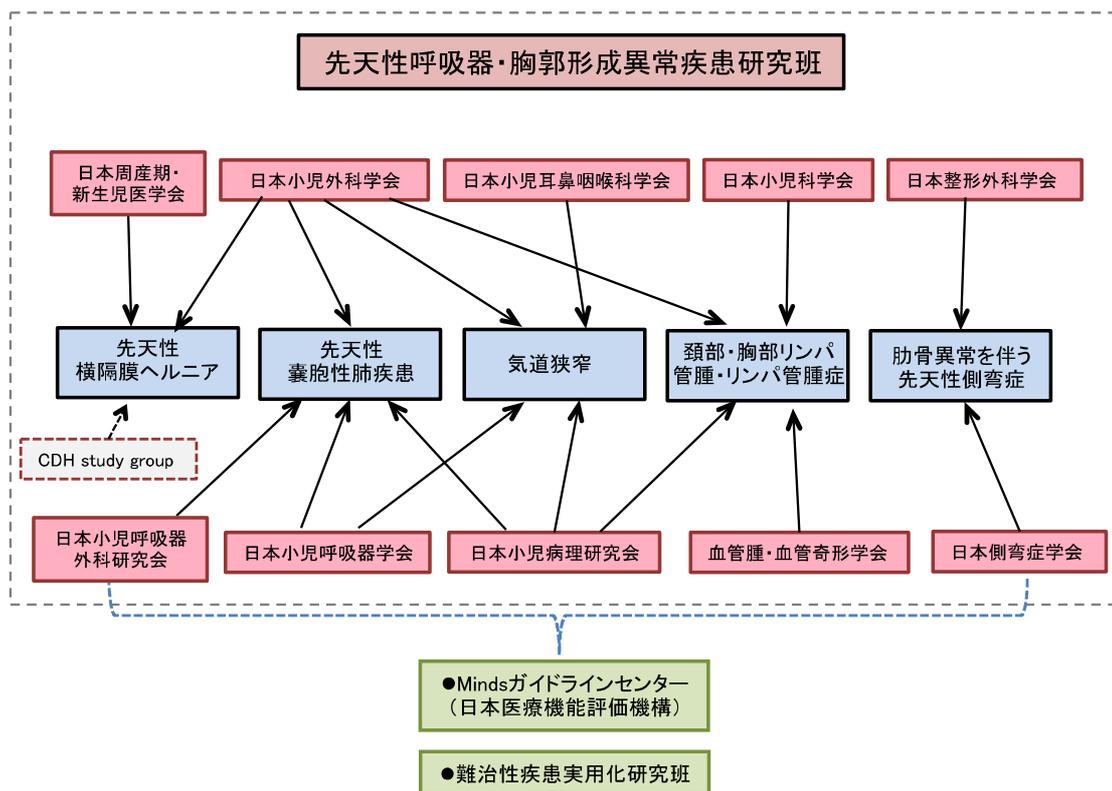
先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患には、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患(先天性嚢胞状腺腫様肺形成異常(CPAM)、肺分画症、気管支閉鎖症)、気道狭窄(咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄(軟化症を含む))、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症、肋骨異常を伴う先天性側弯症などが含まれる。いずれの疾患も先天性に生じる呼吸器あるいは胸郭の形成異常に起因する難治性希少疾患であり、最重症例では新生児期・乳児期に死亡するのみならず、たとえ救命できても呼吸機能が著しく低下しているため、身体発育障害、精神運動発達障害、中枢神経障害に加えて、長期間にわたる気管切開・在宅人工呼吸・経管栄養管理などを要する種々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

現在までに、本研究事業で実施されてきた先行研究によって、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症、肋骨異常を伴う先天性側弯症に関するデータベースが構築され、これらのデータベースの解析によって、先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患の実態が明らかとなってきた。

本研究の目的は、かかる難治性希少疾患である先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関して、学会や研究会と連携しながら(図1)診断基準(診断の手引き)や重症度分類、診療ガイドラインを整備したうえで、長期的なフォローアップ体制を構築し、小児から成人への移行期医療を推進しながら、難病拠点病院と連携した適切な診療体制を構築することである。

図 1

### 主たる関連学会・研究会との連携



## B. 研究方法

### 1. 研究体制

本研究では先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患として5つの疾患、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症、肋骨異常を伴う先天性側弯症を取り上げ、各疾患について研究分担者が統括責任者となり研究を遂行した(図2)。

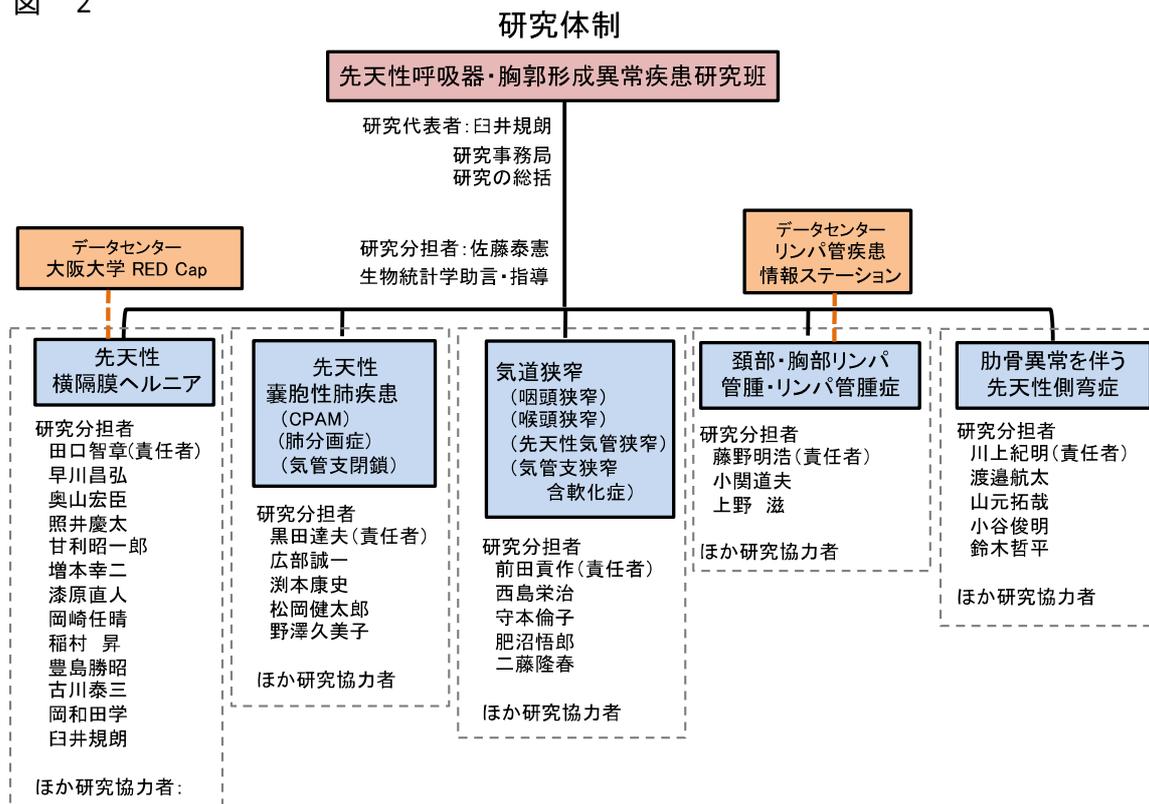
また、本研究を実施するにあたり、前記の分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

#### 【研究協力者】

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)、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) 三好きな(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、永田公二(Erasmus MC, Sophia Children's Hospital) 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)、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)、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)、小川雄大(国立成育医療研究センター臓器・運動器病態

図 2



外科部 外科 医員) 義岡孝子(国立成育医療研究センター 病理診断科 部長) 野坂俊介(国立成育医療研究センター 放射線診療部 部長) 梅澤明弘(国立成育医療研究センター 再生医療センター センター長) 高橋正貴(国立成育医療研究センター再生医療センター 研究員) 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) 高桑恵美(北海道大学病院 病理診断科 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(大阪母子医療センター 集中治療科 主任部長) 金川武司(大阪母子医療センター 産科 副部長) 望月成隆(大阪母子医療センター 新生児科 副部長) 今西洋介(大阪母子医療センター 新生児科 診療主任) 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) 清水隆弘(東海大学医学部外科学系 小児外科学 助教) 狩野元宏(慶應義塾大学 小児外科 助教) 藤村匠(慶應義塾大学 小児外科 助教) 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) 下島直樹(東京都立小児総合医療センター 外科 医長) 加藤源俊(東京都立小児総合医療センター 外科 医員) 山本裕輝(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) 川瀧元良(東北大学病院 婦人科 助手) 内田恵一(三重大学病院 小児外科 准教授) 井上幹大(三重大学病院 小児外科 助教) 岸本 曜(京都大学 耳鼻咽喉科 特定病院 助教) 橋本亜矢子(静岡こども病院 耳鼻咽喉科 医長) 小山 一(三井記念病院 耳鼻咽喉科 医員) 岩中 督(東京大学 小児外科 名誉教授) 森川康英(国際医療福祉大学 小児外科 病院教授) 出村 諭(金沢大学 整形外科 講師) 檜井英一(金沢大学医薬保健研究域 薬学系薬理学研究室 准教授) 今釜史郎(名古屋大学大学院 整形外科 講師) 村上秀樹(岩手医科大学 整形外科 准教授) 柳田晴久(福岡こども病院 整形脊椎外科 部長) 宇野耕吉(神戸医療センター 整形外科 副院長) 松浦啓子(大阪母子医療センター 臨床研究支援室 経理事務)(資料1-1)

## 2. 研究方法

調査研究において、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症、気道狭窄の4疾患については、先行研究として全国調査研究あるいは多施設共同研究として実施した際

のデータベースを用いた。また、先天性横隔膜ヘルニアおよび頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症では、本研究で実施した症例登録制度のデータベースを追加して解析に用いた。肋骨異常を伴う先天性側弯症については、先行研究で実施した鹿児島県における実態調査のデータと、本研究で実施した岩手県における実態調査のデータを用いた。

先天性横隔膜ヘルニアについては、REDCap を用いた症例登録システムの稼働を開始した。本症例登録システムは、本研究班に参加している 15 施設の症例について、履歴を残しながらオンラインで登録するシステムであり、過去の症例に関しては後方視的研究としてデータの統計解析を行い、今後出生する症例に関しては前方視的研究としてデータの統計解析が行えるように設計した。

先天性嚢胞性肺疾患については、先天性嚢胞状腺腫様肺形成異常 (CPAM) のみを単独で抜き出して、CPAM を特定するための臨床的、病理学的要件を検討した。これに従って、新たな CPAM の診断基準を作成し、その疾患個票も合わせて見直した。また、診療ガイドラインについては、10 題のクリニカルクエッションのうち、昨期に続く重要課題について検討した。

気道狭窄については、16 個のクリニカルクエッションを選定し、文献検索を行った。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、リンパ管拡張症も研究対象として含めたうえで、指定難病や小児慢性特定疾病の助成対象の拡大や整理を提言した。また、社会への情報還元の一貫としてホームページの全面改訂を行った。

肋骨異常を伴う先天性側弯症については、

発生頻度、ギプス装着効果、6 分間歩行テスト、Dynamic MRI による解析、患者立脚型アンケート調査の準備などを行った。

## 1) 先天性横隔膜ヘルニア症例登録制度の構築と稼働

次期診療ガイドラインの改定に向けて、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 15 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制度を構築した。症例登録システムは大阪大学が契約している REDCap システムを利用し、本研究班の参加施設がオンラインによって症例情報を入力できるようにした。登録期間、登録項目に関しては参加施設間で協議を重ねて決定した。過去の症例に関しては後方視的研究としてデータの統計解析を行い、今後の出生する症例に関しては前方視的研究としてデータの統計解析が行えるように設計した。また、長期フォローアップデータについては、前方視的にデータを追加登録できるように設計した。

## 2) 先天性嚢胞性肺疾患における診療ガイドラインの作成

昨期には 10 の CQ 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が、今年度は、これに続く重要課題として、CQ8 : 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか、CQ9 : 合併症にはどのようなものがあるか、CQ10 : 定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か? の 3 題の CQ を選択し、これに対するガイドラインの作成を行った。これら

CQ に対する第一次文献検索を基に文献のスクリーニングを行い、さらに二次文献検索により詳細に検討する文献を決定した。次いでシステマティック・レビューを行って、推奨文を検討した。推奨文の作成や推奨度の決定、エビデンスレベルの決定は「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に準拠して行った。

### 3) 気道狭窄における診療ガイドラインの作成

分担研究者をガイドライン作成者とし、ガイドライン作成者による多領域をカバーしたガイドライン作成委員会を組織した。同委員会には小児外科医、小児放射線診断医、小児呼吸器病理医が含まれ、ここでシステマティック・レビューの結果を検討し、具体的なガイドライン作成の舵取りを行なう様にした。ガイドライン委員会では臨床的な重要性も勘案して、優先度の高いクリニカルクエッションからガイドラインを作成してゆく方法をとった。MINDS の診療ガイドライン作成の手引き 2014 に準拠して SCOPE、PICO の項目を定めてクリニカルクエッションを完成した。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、リ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。

### 4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における公的助成対象拡大の提言

頸部・胸部リンパ管疾患における研究対象としては、今後「リンパ管拡張症」や「原発性リンパ浮腫」についても対象として拡大することを検討している。指定難病における

「リンパ管腫」については、今後頸部・胸部へと認定基準を拡大すべく提言する。また、小児慢性特定疾患においては、現状では呼吸器疾患の一つとして認定されているが、これが本来のリンパ管疾患として認定されるべく提言する。

### 5) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症のデータベース利用の拡大と社会への情報還元

これまで「リンパ管疾患情報ステーション」を利用した Web 登録システムに登録されたリンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーム病の症例データについては、オープン利用を目指して整備を行っていく予定である。また、リンパ管疾患レジストリを利用して、シロリムス治験やリンパ管疾患の基礎的研究を行う AMED 研究班との連携を行っていく。また、ホームページである「リンパ管疾患情報ステーション」のリニューアル、コンテンツの全面改訂などを通じて、リンパ管疾患に関する情報を社会に向けて還元するよう努める。昨期に開催された第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウムに引き続き、第 3 回シンポジウムの準備を行う。

### 6) 肋骨異常を伴う先天性側弯症における現状の解析

鹿児島県と岩手県において、画像所見から先天性側弯症の発生率を求めた。2) 肋骨異常を伴う先天性側弯症における 6 分間歩行テストの有効性を検討した。3) Dynamic MRI を用いて胸壁・横隔膜の呼吸性動的变化を解析した。4) 患者立脚型アンケート調査を行うため、24-Item Early Onset Scoliosis Questionnaires の日本語版を作成した。5) 矯正ギプスの臨床的意

義を検討するため、矯正ギブス・装具併用治療群と装具単独治療群を比較検討した。

6) Growing rod の矯正効果を検討するため、先天性側弯症に対する Growing rod 手術の手術成績を評価した。

#### （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 952-3 (大阪母子医療センター)

### C . 研究結果

#### 1) 先天性横隔膜ヘルニア症例登録制度の構築と稼働

先天性横隔膜ヘルニア登録制度では、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、対象例の臨床経過、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、インターネット上のデータベース (REDCap) に登録した。参加各施設において「新生児先天性横隔膜ヘルニアの治療標準化に関する研究」として後方視的および前方視的研究の倫理審査を申請し、承認を得たのちに 2017 年 4 月～6 月の間に各施設で 2011-2016 年に出生した症例を登録した。データクリーン終了後平成 30 年 1 月時点で 15 施設から計 446 例が登録された。今後、参加施設において、身体的・精神的長期予後、横隔膜欠損孔の再建材料、予後からみた至適分娩時期、最重症例に対する胎児治療の有用性、胎児 MRI の測定法や評価法、神経学的予後や予後予測指標、PA index や動脈管短絡方向と予後、右横隔膜ヘルニア症例、ECMO 適応条件の再検討、血管拡張薬の使用と予後、フォローアップ体制の構築などについて、分担して解析していくこととなった。

#### 2) 先天性嚢胞性肺疾患における診療ガイドラインの作成

今年度ガイドライン作成作業を進めたクリニカルクエッションには以下の 3 題が選択された。

CQ8：複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか（治療に関する臨床課題）

CQ9：合併症にはどのようなものがあるか（合併症に関する臨床課題）

CQ10：定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か？（合併症に関する臨床課題）

これらを小児外科領域委員、小児病理領域委員、小児放射線領域委員で分担し、独立してシステマティック・レビューを進めた。報告書作成時点における進捗状況は以下のとおりであった。

CQ8：第一次文献検索において英文 47 編 + 和文 111 編が検索され、これら文献のスクリーニングならびに文献を追加した結果、最終的に直接性のある文献として 18 論文が詳細検討の対象となった。システマティック・レビューの結果、肺全摘の有害事象に関しては多くの症例報告、後方視的観察研究が記述されており、これを回避すべきであるとする論文が多いものの、複数肺葉が罹患した場合に嚢胞が遺残する状態で肺葉を温存することに関してエビデンスのある文献は検索できなかった。本課題に関してはガイドライン作成委員会において検討を行い、患者に対する有害事象を可及的に避けるという観点より、推奨文案は「複数肺葉が罹患している場合においても、手術治療として肺全摘を可及的に避けることを提案する」という、行わないことを弱く推奨する形とし、エビデンスレベルは「D」とした。

CQ9：この課題に関しては、32 編の英文論文が一次検索でリストアップされており、これに研究班における昨期までの全国調査の結果を踏まえて総説としてまとめる方針とした。

CQ10：この臨床課題に関しては、英文論

文 12 編が一次検索でリストアップされており、現在システマティック・レビューを継続中である。

### 3) 気道狭窄における診療ガイドラインの作成

本研究では咽頭狭窄症、喉頭狭窄症、先天性気管狭窄症、気管・気管支軟化症の 4 つの病態の検討が必要であるため、以下のとおり、疾患毎に 4 つの CQ、すなわち合計 16 個の CQ を選定した。

CQ1 咽頭狭窄症の診断には何が有用か

CQ2 咽頭狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ3 咽頭狭窄症に外科治療は有効か

CQ4 咽頭狭窄症に対する外科治療のタイミングは

CQ5 喉頭狭窄症の診断には何が有用か

CQ6 喉頭狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ7 喉頭狭窄症に外科治療は有効か

CQ8 喉頭狭窄症に対する外科治療のタイミングは

CQ9 先天性気管狭窄症の診断には何が有用か

CQ10 先天性気管狭窄症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ11 先天性気管狭窄症に外科治療は有効か

CQ12 先天性気管狭窄症に対する外科治療のタイミングは

CQ13 気管・気管支軟化症の診断には何が有用か

CQ14 気管・気管支軟化症の症状増悪リスクファクターは何か

CQ15 気管・気管支軟化症に外科治療は有効か

QC16 気管・気管支軟化症に対する外科治療のタイミングは

作成した SCOPE に基づき、日本図書館協会の協力を得て文献検索が行われ、邦文・英文その他の外国語論文約 2,000 件が選択された。選択された論文のうち、システムティック・レビューチームにより一次スクリーニングが行われ、約 300 件の論文が選択された。現在、二次スクリーニングを施行中である。

#### 4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における公的助成対象拡大の提言

2017 年 7 月に指定難病見直しの機会があったため、リンパ管腫(リンパ管奇形)については対象を頸部・顔面に限定せず、全身に広げるよう提言した。小児慢性特定疾病においては、同様に 2017 年 7 月に見直しの機会があり、田口班、秋田班とともに修正作業をおこなった。リンパ管腫とリンパ管腫症/ゴーム病の分離が行われ、リンパ管腫は特に疾患部位を問わず、またいずれも新しい疾患群「脈管奇形」に分類された。

#### 5) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症のデータベース利用の拡大と社会への情報還元

データベースの整理、画像、病理写真の収集等が進められており、研究期間内に終える見込みである。どのような形でオープン利用として一般的なアクセスを可能とするかについては検討している。「リンパ管疾患情報ステーション」は医療者以外の意見も取り入れてデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂を行った。一般の読者向けに内容を大幅拡充し、動画による疾患・検査の説明、ゆるキャラの利用などの変更を経

て、2018 年 2 月 28 日にリニューアル公開された。( <http://lymphangioma.net> ) また、第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウムの日程を 2018 年 9 月 23 日(日)と決定した。

シロリムスによる治験は 2017 年 10 月に開始となり、現在 5 施設にて協力患者をリクルート中である。今後対照データとしてデータベースを利用する見込みである。

#### 6) 肋骨異常を伴う先天性側弯症における現状の解析

1) 鹿児島県と岩手県における先天性側弯症の発生率は 0.018%と算出された。2) 肋骨異常を伴う先天性側弯症における 6 分間歩行テストの結果、先天性側弯症では全症例で 6 分間歩行距離は減じており、歩行距離の絶対値は臨床的特徴と関連していた。また、歩行距離は側弯 Cobb 角と関連したが、BMI や %FVC とは関連しなかった。3) Dynamic MRI を用いた胸壁・横隔膜の呼吸性運動は、早期発症側弯症では明らかに低下していた。5) 矯正ギプス・装具併用治療群と装具単独治療群を比較検討したところ、矯正ギプス・装具併用治療群では保存的治療全期間での側弯悪化は  $4.4 \pm 5.6^\circ$ 、ギプス治療期間内では  $2.8 \pm 8.6^\circ$  の進行であった。保存的治療全期間でみると 2 群間には側弯悪化に有意差はなかったが、ギプス治療を行った期間と装具単独治療群との比較では有意に矯正ギプス・装具併用治療群で側弯悪化予防が確認できた ( $p=0.0086$ )。6) 先天性側弯症に対する Growing rod 手術の結果、側弯は術前  $84.1^\circ$  が術直後  $33.5^\circ$ 、最終経過観察時  $36.2^\circ$  となっており、他の疾患群より有意さはないが若干良い傾向にあった。

## D．考察

本研究が対象とする先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患には、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、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、先行研究によって、これらの疾患はいずれも発症頻度の低い希少疾患であることが判明している。かかる難治性希少疾患では、症例数の少なさからエビデンスレベルの高い研究が行われている場合が非常に少なく、「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」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が多かった。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。

先天性横隔膜ヘルニアについては、これらの経験を元に、前方視研究も見据えた多施設による症例蓄積のための症例登録システムを構築し、今年度より稼働を開始した。これまで単施設では解析ができなかった多数例による治療実態の把握と治療成績の解析を行うことにより、重症度別治療指針や標準治療プロトコルが作成されると期待される。また、本症例登録制度によるデータベースの解析によって、多くの種類の臨床研究が計画されているとともに、AMED におけるエビデンス創出研究との連携を図り、前向き比較研究を開始した。今後一層エビデンスレベルの高い研究結果が得られ、本疾患の治療水準の向上につながることを期待される。

先天性嚢胞性肺疾患については、臨床的重要度の高い 3 つのクリニカルクエッションについて、診療ガイドライン作成が行われた。本疾患では、複数肺葉に先天性嚢胞性病

変が存在した場合に、仮に肺全摘になったとしても、嚢胞切除を優先させて複数肺葉切除を行うべきか、嚢胞が遺残しても肺全摘を回避すべきかの議論が従来からあった。CQ8「複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか」は、この臨床的疑問に答えるべく検討が行われたが、文献検索によっても直接的なエビデンスを得ることはできず、最終的には作成委員会における討議により推奨文を決定することになった。肺全摘後、特に右肺を全摘した場合、肺の無くなった側の胸腔に縦郭が落ち込み、結果的に難治性の気道狭窄を呈することが知られている。患者に対するかかる重篤かつ継続的な有害事象を回避すべきであるという観点から、肺全摘は行わないことを弱く推奨すると結論づけた。しかし、今後症例の経過を含めて自然歴を観察する必要が残されていると考えられた。先天性嚢胞性肺疾患のなかでも、先天性肺気道形成不全 (CPAM) は、患児が成人しても長期間諸種の問題を伴って経過し、医療的観察や治療を要することが明らかになってきた。そこで先天性肺気道形成不全 (CPAM) については、今後の指定難病への認定を見据えて、疾患単独の診断基準と個票を策定した。

気道狭窄については、昨年度までに収集の完了した全国調査の結果を踏まえて、診療ガイドライン作成作業を進めた。ガイドラインの作成に当たって、悉皆的な文献検索とともに、本研究班で行なって来た全国調査の解析結果をも重視し、エビデンスとして利用する事とした。先行研究である全国調査結果は、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、多数の症例を集めた観察研究結果としてエビデンスレベルは比較的高いと考えている。これらの結果に基づいて、診断基準

や重症度分類を作成したうえで、小児慢性特定疾病の指定や指定難病の認定を通じて本疾患の医療政策や社会保障制度の充実に資することをひとつの目標としてきたが、今年度は先天性気管狭窄/先天性声門下狭窄症が指定難病として認定された。今回 16 の CQ に対して文献検索を終えて、スクリーニングが完了したため、次年度に向けてシステマティック・レビューの結果を踏まえて推奨文を作成する作業を行っていく予定である。

頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、現在 8 つの大きな研究を柱として、小児で呼吸障害を生じうるリンパ管疾患の情報を集積して総括する作業を継続しており、これまでいくつかの成果を挙げてきた。昨期の研究班から引き継いだ大きな臨床的研究課題である「無症状の縦隔病変に対する治療の是非」と「気管切開の適応」については、今年度調査結果をまとめた学会発表が行われたとともに、英文論文が公表されて大きな進歩があった。無症状の縦隔病変に対しては、合併症のリスクを鑑みて積極的治療は控えられる傾向があることが明らかとなった。また、気管切開の適応としては、リンパ管腫病変の接触部位が上気道の半周以上に及ぶ場合には、気管切開が必要となる割合が特に高くなることが明らかとなった。「リンパ管疾患情報ステーション」は、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症に関する Web サイトとして、リンパ管疾患患者さんおよび家族に対する情報発信の場として、これまでから有用であると評価されてきたが、今年度は大幅にデザインおよびコンテンツの改訂を行った。新たなデザインのためにデザイン科の学生の協力を得ることができ、アニメーションなどの動画を作成して、患者さんや家族

が疾患を理解しやすくなるような様々な資料が提供できるようになった。今後も計画中の課題を順次実行することによって、学問的かつ社会的に大きな貢献ができると考えている。

肋骨異常を伴う先天性側弯症については、今年度の追加的な調査研究によって、鹿児島県と岩手県の2県を合わせても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が0.018%で、これまでのデータとほぼ同等であることが明らかになった。肋骨異常を伴う先天性側弯症は、術前診断や治療成績評価としての呼吸機能評価が重要であるが、年長児以降になって初めて可能になる通常の呼吸機能評価を行えない幼少児期の患児に対しては、6分間歩行テストが術前機能評価テストとして意義があることが示された。今後6分間歩行テストを積極的に使用し、治療効果判定にも使用できるかどうかを検討することが必要と考えられた。また、今回ギプス治療と装具治療の比較を行うことにより、ギプス治療の側弯悪化抑制効果が確認できた。ギプス治療は手術治療への“つなぎ”としての治療意義があると考えられた。先天性側弯症の治療効果を患者サイドから評価する方法として、欧米では24-Item Early Onset Scoliosis Questionnaires (EOSQ-24)が用いられているが、EOSQ-24の日本語バージョンが完成したことにより、今後はEOSQ-24日本語バージョンのバリデーションを行うことを計画している。これにより、今後はわが国においても患者立脚型アンケート調査が行えるようになると期待される。

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、これまで半数以上の疾患で診療ガイドラインが作成されたが、難治性希少疾患であるがゆえに、推奨文のエビデンスレベルはいずれも低いものに留まった。今後はさらに科学的根拠の高い研究を企画・立案して臨床実態の解析を行いながら、指定難病や小児慢性特定疾病の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先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症、肋骨変形を伴う脊椎側弯症について、さらなる症例の蓄積と科学的根拠を高めるための臨床研究の遂行によって、エビデンスレベルを高めるとともに、本症の社会保障制度を充実させながら、患者支援のための診療体制を確立することが重要と考えられた。

#### F . 健康危険情報

総括研究報告書・各分担研究報告書を含めて、該当する健康危険情報は無い。

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

- 1) Okuyama H, Usui N, Hayakawa M, Taguchi T; Japanese CDH study group. Appropriate timing of surgery for neonates with congenital diaphragmatic hernia: early or delayed repair? *Pediatr Surg Int.* 33(2): 133-138, 2017
- 2) Hattori T, Hayakawa M, Ito M, Sato Y, Tamakoshi K, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Fujino Y, Taguchi T, Usui N. The relationship between three signs of fetal magnetic resonance imaging and severity of congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol.* 37(3): 265-269, 2017
- 3) Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Yoshida H, Taguchi T, Usui N. Risk stratification for congenital diaphragmatic hernia by factors within 24h after birth. *J Perinatol.* 37(7): 805-808, 2017
- 4) Okazaki T, Okawada M, Ishii J, Koga H, Miyano G, Doi T, Ogasawara Y, Lane GJ, Yamataka A. Intraoperative ventilation during thoracoscopic repair of neonatal congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 33(10): 1097-1101, 2017
- 5) Yamoto M, Iwazaki T, Takeuchi K, Sano K, Fukumoto K, Takahashi T, Nomura A, Ooyama K, Sekioka A, Yamada Y, Urushihara N. The fetal lung-to-liver signal intensity ratio on magnetic resonance imaging as a predictor of outcomes from isolated congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 34(2): 161-168, 2018

- 6) Maeda K : Pediatric airway surgery. *Pediatr Surg Int.* 33: 435-443, 2017
- 7) Okata Y, Hasegawa T, Bitoh Y, Maeda K. Bronchoscopic assessments and clinical outcomes in pediatric patients with tracheomalacia and bronchomalacia. *Pediatr Surg Int.* 34: 55-61, 2017
- 8) Morita K, Maeda K, Yabe K, Oshima Y. Management of congenital tracheal stenosis in the neonatal period. *Pediatr Surg Int.* 33(10): 1059-1063, 2017
- 9) Kasakura-Kimura N, Masuda M, Mutai H, Masuda S, Morimoto N, Ogahara N, Misawa H, Sakamoto H, Saito K, Matsunaga T. WFS1 and GJB2 mutations in patients with bilateral low-frequency sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 127(9): E324-E329, 2017
- 10) Morimoto N, Mutai H, Namba K, Kaneko H, Kosaki R, Matsunaga T. Homozygous EDNRB mutation in a patient with Waardenburg syndrome type 1. *Auris Nasus Larynx.* 45(2): 222-226, 2018
- 11) Mitsui K, Morimoto N, Niwa T, Yamaura Y, Ohba H, Tsukada H, Katsumata S. Quantification of ONO-2952 Occupancy of 18-kDaTranslocator Protein in Conscious Monkey Brains using Positron Emission Tomography. *J Pharmacol Exp Ther.* 360(3): 457-465, 2017
- 12) Sakamoto N, Gozal D, Smith DL, Yang L, Morimoto N, Wada H, Maruyama K, Ikeda A, Suzuki Y, Nakayama M, Horiguchi I, Tanigawa T. Sleep Duration, Snoring Prevalence, Obesity, and Behavioral Problems in a Large Cohort of Primary School Students in Japan. *Sleep.* In press Mar 1;40(3), 2017 doi: 10.1093/sleep/zsw082.
- 13) Ueha R, Nito T, Goto T, Sato T, Ushiku T, Yamasoba T. Bilateral vocal cord immobility resulting from cytomegalovirus pharyngitis: A case report. *J Infect Chemother.* 24(2): 142-146, 2018
- 14) Kaneoka A, Pisegna JM, Inokuchi H, Ueha R, Goto T, Nito T, Stepp CE, LaValley MP, Haga N, Langmore SE. Relationship Between Laryngeal Sensory Deficits, Aspiration, and Pneumonia in Patients with Dysphagia. *Dysphagia.* In press Sep 2, 2017 doi: 10.1007/s00455-017-9845-8.
- 15) Kaneoka A, Pisegna JM, Krisciunas GP, Nito T, LaValley MP, Stepp CE, Langmore SE. Variability of the Pressure Measurements Exerted by the Tip of Laryngoscope During Laryngeal Sensory Testing: A Clinical Demonstration. *Am J Speech Lang Pathol.* 26(3): 729-736, 2017
- 16) Kobayashi R, Tsunoda K, Ueha R, Fujimaki Y, Nito T, Yamasoba T. Role of lifestyle modifications for patients with laryngeal granuloma caused by gastro-esophageal reflux: comparison between conservative treatment and the surgical approach. *Acta Otolaryngol.* 137(3): 306-309, 2017
- 17) Goto T, Nito T, Ueha R, Yamauchi A, Sato T, Yamasoba T. Unilateral vocal fold adductor paralysis after tracheal intubation. *Auris Nasus Larynx.* 45(1): 178-181, 2018
- 18) Ueha R, Ueha S, Kondo K, Nito T, Fujimaki Y, Nishijima H, Tsunoda K, Shand FH, Matsushima K, Yamasoba T. Laryngeal mucus hypersecretion is

- exacerbated after smoking cessation and ameliorated by glucocorticoid administration. *Toxicol Lett.* Jan 4;265: 140-146, 2017
- 19) Ochiai D, Miyakoshi K, Koinuma G, Matsumoto T, Tanaka M. Prenatal sonographic images of left pulmonary artery sling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 211: 217-218, 2017
- 20) Yokoi A, Oshima Y, Nishijima E. The role of adjunctive procedures in reducing postoperative tracheobronchial obstruction in single lung patients with congenital tracheal stenosis undergoing slide tracheoplasty. *J Pediatr Surg.* 52(5): 677-679, 2017.
- 21) 高橋正貴、藤野明浩、石濱秀雄、出家亨一、竹添豊志子、渡邊稔彦、小川雄大、黒田達夫、淵本康史、金森 豊 . 広範囲な腸間膜リンパ管奇形 . *小児外科* 49(3): 299-301, 2017
- 22) 藤野明浩. 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形に対する新規薬物療法 . *小児外科* 49: 630-634, 2017
- 23) 藤野明浩. リンパ管腫(リンパ管奇形) . *小児内科* 50(2): 222-224, 2018
- 24) 小関道夫. 乳児血管腫(いちご状血管腫)に対する新しい治療法 プロプラノロール療法 . *小児科診療 UP-to-DATE* 24: 23-28, 2017
- 25) 小関道夫、深尾敏幸 . 先天性形成異常 血管性病変(リンパ管腫以外) . *小児内科* 50(2): 226-230, 2018
- 26) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. *Surgery Today.* In press, 2018 doi: 10.1007/s00595-018-1640-0.
- 27) Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. MR imaging findings of vertebral involvement in Gorham-Stout disease, generalized lymphatic anomaly, and kaposiform lymphangiomatosis. *Jpn J Radiol* 35(10): 606-612, 2017
- 28) Matsuzawa-Kinomura Y, Ozeki M, Otsuka H, Orii K, Fukao T. Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. *Pediatr Int* 59(8): 935-936, 2017
- 29) Ozeki M, Nozawa A, Kanda K, Hori T, Nagano A, Shimada A, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Treatment of Pseudomyogenic Hemangioendothelioma. *J Pediatr Hematol Oncol* 39(6): e328-e331, 2017
- 30) Ogura Y, Kou I, Takahashi Y, Takeda K, Minami S, Kawakami N, Uno K, Ito M, Yonezawa I, Kaito T, Yanagida H, Watanabe K, Taneichi H, Harimaya K, Taniguchi Y, Kotani T, Tsuji T, Suzuki T, Sudo H, Fujita N, Yagi M, Chiba K, Kubo M, Kamatani Y, Nakamura M, Matsumoto M, Japan Scoliosis Clinical Research Group, Watanabe K, Ikegawa S. A functional variant in MIR4300HG, the host gene of microRNA MIR4300 is associated with progression of adolescent idiopathic scoliosis. *Human Molecular Genetics* 26: 4086-4092, 2017
- 31) Takea K, Kou I, Kakawakami N, Iida A, Nakajima M, Ogura Y, Imagawa E, Miyake N, Mastumoto N, Yasuhiko Y, Sudo H, Kotani T, Japan Early Onset Scoliosis Research Group, Nakamura M, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa

S. Compound Heterozygosity for Null Mutations and a Common Hypomorphic Risk Haplotype in *TBX6* Causes Congenital Scoliosis. 38: 317-323, 2017

## 2 . 学会発表

- 1) Terui K. et al. Relationship between growth and enteral nutrition in the acute phase of congenital diaphragmatic hernia treatment. European Pediatric Surgeons association (EUPSA) 2017. May 17-20<sup>th</sup>, Limmasol, Cyprus
- 2) Miyoshi K, Taguchi T. et al. Diaphragmatic repair with abdominal muscle flap for recurrent congenital diaphragmatic hernia. European Pediatric Surgeons association (EUPSA) 2017. May 17-20<sup>th</sup>, Limmasol, Cyprus
- 3) Taguchi T, et al. Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. What we have done, and will do. From the research conducted by Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. International CDH symposium 2017, Nov.14-15th 2017, Liverpool, UK
- 4) Terui K, et al. Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. Comparison of previous (2006-2010) and newly constructed (2011-2016) registry data of Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. International CDH symposium 2017, Nov.14-15th 2017, Liverpool, UK
- 5) 照井慶太、臼井規朗、田附裕子、永田公二、伊藤美春、奥山宏臣、早川昌弘、田口智章、佐藤泰憲、吉田英生. 先天性横隔膜ヘルニア治療における急性期の経腸栄養と成長との関連について. 第54回日本小児外科学会学術集会 2017年5月11-13日 仙台市
- 6) 臼井規朗. 新生児先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドライン. 第53回日本周産期・新生児医学会学術集会 2017年7月13-15日 横浜市
- 7) 照井慶太、永田公二、伊藤美春、矢本真也、白石真之、豊島勝昭、吉田英生、田口智章、臼井規朗、先天性横隔膜ヘルニア研究グループ. 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの作成から見えてきた問題点. 第79回日本臨床外科学会総会 2017年11月23-25日 東京
- 8) Kuroda T. Prenatal and postnatal manifestation of congenital cystic lung disease; a nationwide study and a novel classification. International Symposium on Pediatric Surgical Research 2017.9 New Delhi, India
- 9) 黒田達夫. 成育医療の時代における小児外科 第50回中国四国小児外科地方会 2017.10 岡山
- 10) 藤野明浩、小川雄大、朝長高太郎、野村美緒子、竹添豊志子、大野通暢、渡邊稔彦、田原和典、菱木知郎、金森 豊、杉林里佳、左合治彦. 出生前診断されたリンパ管腫(リンパ管奇形)症例における発見時在胎週数と予後の検討. 第53回日本周産期・新生児医学会学術集会 2017年7月13-15日 横浜市
- 11) 藤野明浩、小川雄大、朝長高太郎、田原和典、後藤倫子、沓掛真衣、大野通暢、渡邊稔彦、金森 豊、菱木知郎. 当院におけるリンパ管腫(リンパ管奇形) Klippel-Trenaunay症候群の四肢皮下病変に対する減量手術の検討 第28回日本小児外科QOL研究会 平成29年11月4日 静岡
- 12) 木下義晶、川久保尚徳、石井 生、宗崎良太、田口智章. 当科におけるリン

- パ管腫(リンパ管奇形)に対する治療戦略. 第54回日本小児外科学会学術集会. 2017年5月11-13日, 仙台
- 13) 宗崎良太、木下義晶、伊崎智子、松浦俊治、江角元史郎、宮田潤子、三好きな、小幡 聡、川久保尚徳、吉丸耕一郎、田口智章. 当科における気管切開を行ったリンパ管腫(リンパ管奇形)の検討. 第31回日本小児救急医学会学術集会. 2017年6月23-25日 東京
- 14) 上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、臼井規朗. 頭頸部リンパ管腫(リンパ管奇形)に対する気管切開の適応について. - 全国調査2015の結果から 第54回日本小児外科学会学術集会. 2017年5月11-13日, 仙台
- 15) 上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、臼井規朗. 縦隔病変を有するリンパ管腫(リンパ管奇形)に対する適切な治療について. - 全国調査2015の結果から 第54回日本小児外科学会学術集会. 2017年5月11-13日, 仙台
- 16) 藤野明浩、上野 滋、岩中 督、森川康英、木下義晶、小関道夫、松岡健太郎、野坂俊介、黒田達夫、三村秀文、臼井規朗、田口智章. リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の自然退縮に関する検討 - 厚労科研難治性疾患等政策研究事業による全国症例調査より. 第117回日本外科学会学術集会 2017年4月27-29日 横浜
- 17) 小川雄大、藤野明浩、野坂俊介、他. 難治性リンパ管腫等に対するプレオマイシン/OK-432併用局注硬化療法の検討(中間報告). 第54回日本小児外科学会学術集会. 2017年5月11-13日, 仙台
- 18) 小川雄大、藤野明浩、他. Klippel-Trenaunay Syndromeの臨床経験. 第14回日本血管腫・血管奇形学会学術集会 2017年7月14-15日 福島
- 19) 藤野明浩、他、リンパ管腫(リンパ管奇形)に対する外科的治療戦略. 第79回日本臨床外科学会総会 2017年11月23-25日 東京
- 20) 小関道夫、野澤明史、堀 友博、神田香織、川本典生、深尾敏幸. 乳児血管腫患者家族のプロプラノロール療法前後のQOL調査. 日本小児科学会学術集会. 2017年4月14-16日 東京
- 21) 小関道夫. 小児科医が知っておきたい乳児血管腫の診断と治療 ~プロプラノロール療法の押さえておくべきポイント~. 日本小児科学会学術集会. 2017年4月14-16日 東京
- 22) 小関道夫. 乳児血管腫の病態と治療 ~ヘマンジオルの使用経験を踏まえて~. 桑名木曜サロン. 2017年5月11日 三重
- 23) 小関道夫. 難治性血管腫・リンパ管疾患に対するシロリムス療法について. 日本IVR学会. 2017年5月19日 岡山
- 24) 小関道夫. 血管腫・血管奇形の薬物療法. 第14回日本血管腫・血管奇形学会学術集会 2017年7月14-15日 福島
- 25) 小関道夫、野澤明史、堀友 博、神田香織、川本典生、深尾敏幸. Kasabach-Merritt phenomenonを伴ったカポジ型血管内皮腫に対するmTOR阻害剤の有効性. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017年7月27-29日 神戸
- 26) 小関道夫. 乳児血管腫の病態と治療 ~ヘマンジオルの使用経験を踏まえて~. 北伊勢小児科医会学術集会. 2017年9月13日 三重
- 27) 小関道夫. 乳児血管腫の病態と治療 ~ヘマンジオルの使用経験を踏まえて~. ヘマンジオルシロップ発売1周年記念講演会. 2017年9月14日 岐阜

- 28) 小関道夫．乳児血管腫の病態と治療  
～ヘマンジオルの使用経験を踏まえて～．伊勢小児科医会．2017.年9月  
20日 三重
- 29) 小関道夫．脈管異常に合併する凝固  
異常について．東海小児血液懇話会．  
2017年9月19日 名古屋
- 30) 小関道夫．難治性脈管異常に対する  
薬物療法．東京小児がんグループ  
(TCCSG)セミナー．2017年10月29  
日 東京
- 31) 小関道夫．乳児血管腫の病態と治療  
～ヘマンジオルの使用経験を踏まえて～．西濃小児科医会学術講演会．  
2017年11月11日 岐阜
- 32) 小関道夫．小児難治性脈管異常の診  
断と薬物療法．九州大学母子総合研  
究リサーチコアカンファレンス．  
2017年12月4日 福岡

## H．知的財産の出願・登録状況

なし

## 2．報道・その他

- 1) HP：リンパ管疾患情報ステーション  
<http://lymphangioma.net>
- 2) 小関道夫．ラジオNIKKEI小児科  
UP-to-DATE 乳児血管腫(いちご状血  
管腫)に対する新しい治療法 プロプ  
ラノロール療法：ラジオ  
NIKKEI(2017年3月1日)
- 3) 小関道夫、浅田隆太、深尾敏幸．世  
界初！！医師主導治験を開始：ぎふチ  
ャン「Station!」(2017年11月24日)
- 4) 小関道夫．「難治性リンパ管疾患」治  
療薬 岐阜大学病院が治験：岐阜新  
聞(2017年11月25日)
- 5) 小関道夫．「難治性リンパ管疾患」治  
療薬 岐阜大学病院が治験開始：中  
日新聞(2017年11月30日)
- 6) 小関道夫．岐阜大学病院 難病 初の  
治療薬へ治験：読売新聞(2017年12月  
5日)

## 先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	臼井 規朗	大阪母子医療センター 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
	照井 慶太	千葉大学医学部附属病院 小児外科	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
	増本 幸二	筑波大学医学医療系 小児外科	教 授
	漆原 直人	静岡県立こども病院 小児外科	外科系診療部長
	岡崎 任晴	順天堂大学浦安病院 小児外科	先任准教授
	稲村 昇	近畿大学医学部 小児科学教室	講 師
	豊島 勝昭	神奈川県立こども医療センター 新生児科	部 長
	古川 泰三	京都府立医科大学 小児外科	講 師
	岡和田 学	順天堂大学 小児外科	准教授
	黒田 達夫	慶應義塾大学 小児外科	教 授
	廣部 誠一	東京都立小児総合医療センター 外科	副院長
	渕本 康史	国際医療福祉大学医学部 小児外科	主任教授
	野澤久美子	神奈川県立こども医療センター 放射線科	医 長
	松岡健太郎	獨協医科大学埼玉医療センター 病理診断科	准教授
	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
	上野 滋	東海大学医学部外科学系 小児外科学	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
	渡辺 航太	慶應義塾大学 整形外科	先任講師
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	
佐藤 泰憲	千葉大学大学院医学研究院 未来医療グローバル治療学研究講座	准教授	
研 究 協 力 者	横井 暁子	兵庫県立こども病院 小児外科	部 長
	金森 豊	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部 外科	医 長
	川瀧 元良	東北大学病院 婦人科	助 手
	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
	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 (Erasmus MC, Sophia Children's Hospital)	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
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
田中 靖彦	静岡県立こども病院 循環器科	科 長
福本 弘二	静岡県立こども病院 小児外科	科 長
矢本 真也	静岡県立こども病院 小児外科	医 長
阪 龍太	大阪大学大学院医学系研究科 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 (新生児)	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
内田 恵一	三重大学病院 小児外科	准教授
井上 幹大	三重大学病院 小児外科	助 教
竹内 宗之	大阪母子医療センター 集中治療科	主任部長
金川 武司	大阪母子医療センター 産科	副部長
望月 成隆	大阪母子医療センター 新生児科	副部長
今西 洋介	大阪母子医療センター 新生児科	診療主任
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	北海道大学病院 病理診断科	医 員
下島 直樹	東京都立小児総合医療センター 外科	医 長
狩野 元宏	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	横浜市立大学放射線医学	助 教
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
小野 滋	自治医科大学 小児外科	教 授
岸本 曜	京都大学 耳鼻咽喉科	特定病院助教
橋本亜矢子	静岡こども病院 耳鼻咽喉科	医 長
小山 一	三井記念病院 耳鼻咽喉科	医 員
岩中 督	東京大学小児外科	名誉教授
森川 康英	国際医療福祉大学 小児外科	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
藤村 匠	慶應義塾大学 小児外科	助 教
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
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
小川 雄大	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
加藤 源俊	東京都立小児総合医療センター 外科	医 員

	義岡 孝子	国立成育医療研究センター 病理診断部	部 長
	高橋 正貴	国立成育医療研究センター 再生医療センター	研究員
	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
	清水 隆弘	東海大学医学部外科学系 小児外科学	助 教
	山本 裕輝	東京都立小児総合医療センター 外科	医 員
	出村 論	金沢大学 整形外科	講 師
	檜井 栄一	金沢大学医薬保健研究域薬学系薬理学研究室	准教授
	今釜 史郎	名古屋大学大学院 整形外科	講 師
	出村 論	金沢大学医学部 整形外科学	講 師
	村上 秀樹	岩手医科大学 整形外科	准教授
	柳田 晴久	福岡こども病院 整形脊椎外科	部 長
	宇野 耕吉	神戸医療センター 整形外科	副院長
事 務 局	臼井 規朗	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 小児外科 〒594-1101 大阪府和泉市室堂840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 大阪母子医療センター 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 29 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）

## 《先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成

### ならびに診療体制の構築・普及に関する研究》

#### 平成 29 年度先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患研究班 第 1 回全体班会議 議事録

日 時：平成 29 年 6 月 4 日（日）14:00～16:30

場 所：八重洲ホール 9 階 901

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

出席者（34 名）：片倉響子先生、武村真治先生、田口智章先生、三好きな先生、早川昌弘先生、奥山宏臣先生、照井慶太先生、甘利昭一郎先生、増本幸二先生、漆原直人先生、福本弘二先生、矢本真也先生、岡崎任晴先生、古川泰三先生、岡和田学先生、黒田達夫先生、廣部誠一先生、瀧本康史先生、松岡健太郎先生、野澤久美子先生、前田貢作先生、守本倫子先生、岸本 曜先生、肥沼悟郎先生、二藤隆春先生、藤野明浩先生、小関道夫先生、上野 滋先生、川上紀明先生、山元拓哉先生、小谷俊明先生、鈴木哲平先生、佐藤泰憲先生、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。まず、今年度の研究班が結成されるまでの 7 年間の経緯が説明された。今年度は 3 年間の研究計画の 1 年目であり、疾患ごとに進捗状況も異なるが、診療ガイドラインがまだ完成していない疾患グループについては、まず診療ガイドラインの完成を目指して、診療ガイドラインが完成しているグループについては、患者会の支援や AMED 研究班との連携を含めた診療体制の構築に向けて、次のステップの研究を進めていただきたい旨のお願いがあった。事前評価の結果は、平均点が 6.6 のところ、本研究班は 6.5 点と評価されたことが説明された。

#### 2) 班員からの自己紹介

- 参加した研究分担者および研究協力者から自己紹介があった。

#### 3) 厚生労働省難病対策課課長補佐 福井 亮先生ご挨拶

- 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。

#### 4) 国立保健医療科学院 武村真治先生ご挨拶

- 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。疾患毎に進捗は異なるが、先行している疾患グループを参考にしながら研究を進めるようにとのご説明があった。

#### 5) 予算配分についての説明

- 研究代表者の臼井より、資料を元に今年度の予算配分の概要についての説明があり、研究分担者より予算案が承諾された。

#### 6) 今年度の研究の進め方とスケジュールについて

- 5 つの疾患別に、疾患責任者を中心として、担当研究者で分科会議を開催しながら、疾患毎に進捗の異なる研究を進めること。
- 12 月頃を目途に、コアメンバー会議として第 2 回の全体班会議を開催する予定であること。

- 日程表にもとづき、12月末に進捗状況の中間報告を提出する必要があり、同時期に次年度に向けた継続申請を行う必要があること。
- 2018年の研究分担報告書は2月末頃に、疾患グループ毎に提出して頂く予定であること。が説明された。

## 7 各グループからの進捗状況と今年度の計画説明

### 7-1) 先天性横隔膜ヘルニア

- 昨年までの活動状況が説明された。これまで、全国実態調査、長期フォローアップ調査、CDH 診療ガイドラインの刊行などを行ってきたことが説明された。
- 研究グループからの過去の学会発表・論文発表が説明された。
- 今年度の活動として、1) 前方視的研究を見据えた症例登録制度の確立、2) 統一プロトコールの作成、3) 胎児治療への協力、4) 海外の CDH study group との共同研究、5) ガイドライン改訂への準備(平成 33 年)を行う予定であることが説明された。

### 7-2) 先天性嚢胞性肺疾患

- 昨年までの活動として CQ1、CQ2、CQ5、CQ6 に対する推奨文が作成されたことが説明された。
- 残された CQ 案とともに、今年度の目標としてのガイドライン作成日程と、登録システムの構築を計画していることが説明された。

### 7-3) 気道狭窄

- これまでの実績として、H26 年に小児気道狭窄症が小慢に認定されたこと、H27 年に全国実態調査によりデータベースを構築したこと。H28 年に小児気道狭窄症の診断基準と重症度分類と作成したこと。H29 年に先天性気管狭窄症が指定難病として認定されたことなどが説明された。
- 今年度の目標として、診療ガイドラインを作成すること、症例登録システムの模索や、長期フォローアップ体制の確立を目指すことが説明された。

### 7-4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症

- 昨年までの活動として、2017 年 3 月に診療ガイドラインが 3 つの研究班の合作としてオンラインで公開されたこと、症例調査研究として、気管切開を要する頸部病変、無症状の縦隔病異変についての詳細な解析を行っていることが説明された。
- 今年度の課題として、難病助成対象の拡大・小慢の整理を行うこと、症例調査研究をまとめること、難治性度基準の validation を行うこと、データベース利用のオープン化や治験への利用を整備すること、社会への情報還元を図ること、シロリムス治験に協力すること、AMED エビデンス創出研究と連携を図ることなどを計画していることが説明された。

### 7-5) 肋骨異常を伴う先天性側彎症

- 昨年までの活動として、鹿児島県における発生率調査を行ったこと、幼少児の呼吸機能検査として 6 分間歩行テストの有用性を検討したことが説明された。
- 今年度の課題として、引き続き肋骨異常を伴う先天性側彎症の現状解析を行うこととし、発生状況調査、呼吸機能や ADL などの病態研究、VEPTER 治療成績の評価、Growing rod 治療成績の評価、矯正ギプス治療の評価などを行う予定であることが説明された。

## 8 次回会議について

- 次回会議は 12 月～1 月頃の開催とし、交通経費の問題などから、コアメンバー会議として後日日程調整を行うことが説明された。

以上 (文責：臼井規朗)

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患等政策研究業（難治性疾患政策研究事業）

## 《先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成

### ならびに診療体制の構築・普及に関する研究》

## 平成 29 年度 先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患研究班 第 2 回全体班会議

### （Web 班会議） 議事録

日 時：平成 30 年 1 月 8 日（日）10:00～12:30

場 所：Web 班会議 URL：mch-osaka.webex.com

ミーティング番号：578 723 372 ミーティングパスワード：9i5tY3AH

Web 会議参加者（27 名）：武村真治先生、三好きな先生、近藤琢也先生、早川昌弘先生、伊藤美春先生、奥山宏臣先生、照井慶太先生、甘利昭一郎先生、漆原直人先生、岡崎任晴先生、岡和田学先生、黒田達夫先生、廣部誠一先生、松岡健太郎先生、前田貢作先生、二藤隆春先生、守本倫子先生、藤野明浩先生、小関道夫先生、上野 滋先生、川上紀明先生、渡邊航太先生、山元拓哉先生、小谷俊明先生、鈴木哲平先生、佐藤泰憲先生、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。会議の経費・交通費および時間節減のために、本研究班は 9 月から WebEx による Web 会議システムを導入して、疾患グループの一部の分科会議で使用を初めていただいているとの説明があった。第 2 回全体班会議は、当初コアメンバーだけの会議を予定していたが、Web 会議システムが利用できるようになったため、コアメンバーのみならず、全体会議に変更した経緯が説明された。来年度以降も会議経費・交通費および時間節減のために積極的に Web 会議を利用したいと考えるため、Web 形式の会議に慣れていただきたいとの説明があった。

#### 2) 班員からの自己紹介

- Web 会議のビデオ・音声接続の確認を兼ねて、参加班員の自己紹介をしていただいた。

#### 3) 国立保健医療科学院 武村真治先生ご挨拶

- 疾患によって進捗度は異なるが、先行している研究グループを参考にしながら、各疾患グループが計画的に研究を進めていっていただきたい旨のご説明があった。指定難病については体制が落ち着いてきたので、今後は診療ガイドラインの作成がメインの仕事になるが、それぞれの疾患ごとに目標を持って研究を進めていただきたい旨のご説明があった。

#### 4) 各グループからの成果報告

##### 4-1) 先天性横隔膜ヘルニア・・・・・・・・・・・・・・・・三好きな先生

- 今年度の活動として、1) 当研究グループによる REDCap を用いた症例登録システムを利用して、AMED エビデンス創出研究班との連携研究として「先天性横隔膜ヘルニアにおける最適な人工換気法・手術時期・手術方法に関する研究」を開始したこと。2) 多施設共同研究の土台とするために、本疾患の統一治療プロトコールを作成して治療を開始したこと。3) 本疾患に対する胎児治療として FETO の TOTAL trial が成育医療研究センターの胎児診療科で開始されたため、この研究への協力を開始したこと。4) 国際的な CDH study group と 2 度の話合いを持ち、

わが国の多施設共同研究参加施設が、それぞれ CDH study group に参加することになったこと。などが報告された。

4-2) 先天性嚢胞性肺疾患・・・・・・・・・・・・・・・・黒田達夫先生

- CQ8 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか、CQ9 合併症にはどのようなものがあるか、CQ10 定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か？の 3 つの CQ に対する診療ガイドラインが検討され、CQ8 については、「複数肺葉が罹患している場合においても、手術治療として肺全摘を可及的に避けることを提案する」という推奨文を決定したことが報告された。

4-3) 気道狭窄・・・・・・・・・・・・・・・・前田貢作先生

- 今年度の進捗として本疾患についての 16 個の CQ について、文献検索を行い、リ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ことが報告された。
- 指定難病に関して、330 先天性気管狭窄症に、先天性声門下狭窄症が統合され、声門下狭窄症についても指定難病として認定されるようになったことが報告された。

4-4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症・・・・・・・・藤野明浩先生

- 今年度に施行した活動として、1) リンパ管拡張症も研究対象に含めるようにしたこと、2) 難病助成対象の拡大と小慢の疾患分類の整理を行ったこと、3) 症例調査研究として気管切開を要する頸部病変と、無症状の縦隔病変についてまとめ論文化したこと、4) 難治性度基準の validation を行っていること、5) 「リンパ管疾患情報ステーション」の大幅改訂を行ったこと、6) 第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウムの開催準備中であること、7) シロリムス治療や AMED 研究班との連携を計画していること、などが報告された。

4-5) 肋骨異常を伴う先天性側彎症・・・・・・・・川上紀明先生

- 今年度に行った活動として、1) 先天性側彎症発生率の再調査、2) 矯正ギブス治療と 6 分間歩行テストの再評価、3) Dynamic MRI による呼吸運動評価、4) 患者立脚型アンケート調査の準備( EOSQ-24 の和訳)、5) Growing rod 手術の治療成績の評価、を行ったことが報告された。
- 今後の長期目標として、本疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定を目指して検討すること、本疾患に対する新たな治療法の開発とその効果の検証を行う予定であることが説明された。

5) 研究報告書について

- 5 つの疾患グループ毎に 2 月末を〆切として研究分担報告書を作成してもらうように依頼があった。

6) 今後の予定・次回会議について

- 現在、来年度の研究継続を求めて申請中であるが、これが承認されれば、新年度に入ってからコアメンバーが集まったうえで、WebEx で会議を中継して班員が全員参加する形式のハイブリッド班会議を予定していることが報告された。

以上 (文責：臼井規朗)

## 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。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、一昨年の報告書で概要を述べた。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い、各施設の症例データの登録、データを利用した研究提案、海外との共同研究を進めてきた本研究班の活動について報告する。

#### 【研究結果】

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、昨年度の班会議で参加施設による登録項目などに関する討議を重ね、登録システムの構築を行った。親施設である大阪大学、各施設の倫理審査委員会に「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」として申請、承認を受け、本年度 4-6 月にかけて各施設の 2011-2016 年に出生した症例の後方視的登録を行い、全 15 施設から計 446 例の CDH が登録された。現在これらの登録データの解析を行っている。今後は各年度の症例を前向きに登録して行くとともに、既登録症例の各年齢での追加登録を行うことで各症例の長期身体的・神経学的予後も検討可能となる。また、登録データの二次利用とし

て、米国の CDH 研究グループ（以下、CDHSG）と共同研究を検討中である。

これまでの当研究での活動に関しては国際学会でも発表し、今後は登録された研究データを用いた研究報告を国内外で行っていく予定となっている。

**【研究結論】**

本研究班を主軸とした症例登録制度の構築とシステム運営の実際について報告した。今後は登録された症例データを後方視研究として解析し、CDH の疾患の理解を深めるとともに、将来的に前方視の臨床研究につなげていくことで、より効果的・効率的で標準化された治療法の確立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存在しなかったため、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 では 2014 年 6 月時点で 13 か国 66 施設が登録を継続しており、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、いくつかの 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。

本研究班は診療ガイドラインを完成させたが、その作成過程で、本邦では症例の集約化が不十分であることから、本邦での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

昨年度から行っている REDCap を用いた症例登録システムの構築と運用の実際について報告する。

先天性横隔膜ヘルニアの症例登録システムは大阪大学が契約している REDCap システムを活用し、本研究班の参加施設による多施設共同研究の一環としてオンライン症例登録システムを構築した。登録期間、登録項目に関しては班会議内で討議を重ね、決定した。過去の症例に関しては後方視的研究として入力データの統計解析を行い、さらに今後の研究班参加施設で出生する症例について前方視的研究が行えるよう、平成 29 年度 A M E D 難治性疾患実用化研究事業「先天性横隔膜ヘルニアにおける最適な人工換気法・手術時期・手術方法に関する研究」と連携して研究を進めている。

### （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た。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」に従って実施した。

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した。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た。登録する情報は診療録より取得した。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ている。

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、電話番号等）は除去しており、各施設において連結可能匿名化を行い、情報は各施設においてしかるべき場所に保管した。

一部施設においては、倫理規定に則って日付データを個人情報として削除することが求められているため、当該施設においては期間データでの入力を行うこととした。日付データを登録している施設においても、万が一、日付データを出力しようとしても、REDCap システムでは強制的に日付情報のランダムな変更が行われ、出力された情報は個人識別不能な期間データに変換される。

## C . 研究結果

### 1 ) CDH 診療ガイドラインの普及

CDH 診療ガイドラインは、現在製本版(日本語、メジカルビュー社より平成 28 年 3 月 20 日に第 1 版刊行)、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。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。

本症例登録制度は参加施設による討議（資料 2-1）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）に登録するシステムである。

昨年度から今年度にかけて各施設において「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、承認を得たのちに、2017 年 4 月から 6 月にかけて、各施設の 2011-2016 年に出生した症例登録を行った。データクリーニングを行い、平成 30 年 1 月時点で 15 施設から計 446 例が登録された。全施設のデータに関して、今後の研究内容と担当する施設について提案を募り、意見を収集した。身体的ならびに精神的長期予後に関してや、横隔膜欠損孔の再建材料、右横隔膜ヘルニア、至適分娩時期に関しては解析を既に開始したが、その他の研究案に関しても今後の会議で討議を行い、決定していく予定である。

以下に現時点での研究案を示す。

研究案	内容
胎児治療	最重症例と胎児治療の有用性
胎児 MRI	測定法、評価法
分娩時期	予後からみた至適分娩時期の検討
予後予測	神経学的予後、予後予測指標の感度・特異度
心エコー	PA index と動脈管短絡方向、

	肺動脈径と予後
右 CDH	特徴、予後、左 CDH との比較
ECMO	ECMO 適応条件の再検討
肺高血圧	血管拡張薬の使用、予後
栄養	手術時の栄養カテーテル留置、北野分類、GER の有無などと神経学的予後の関連
発達予後	フォローアップ体制の構築
再発	初回手術の修復方法、パッチ素材と再発
気胸	気胸と予後
胸郭変形	発症リスクと重症度
有嚢性 CDH	嚢の有無と予後評価
腸閉塞	術後腸閉塞の Risk 因子
欠損孔	欠損孔サイズの予測
停留精巣	発生頻度、経過など

#### D . 考察

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本ガイドライン作成過程において浮き彫りとなり、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、今後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、多施設による先天性横隔膜ヘルニア症例の集計・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。

今回、これらの先行研究を元に、前方視研

究も見据えた多施設による症例蓄積のための症例登録システムの構築を昨期より着手し、本年度その運用を開始した。単施設では不可能であった多数の症例を用いた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・治療標準プロトコルの作成を最終目的としている。

本邦の診療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はあったが、将来の改訂の際には、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ている。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が必須であると考え、本研究班を主軸としてシステムを構築し、運用を開始した。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、現在英訳化を進めている。また診療ガイドラインは完成から 5 年後に改訂をする予定であるため、本研究班を中心にエビデンスレベルの高い研究を行うことを目的に、AMED 難治性疾患実用化研究事業と連携して研究を進めている。

昨期までの報告で課題として挙げていた症例登録制度に関しては、本研究班への参加施設による多施設共同研究として運用を開始した。今後はこのシステムを利用して集積された症例のデータにより、急性期の予後や治療方針の解析だけでなく、慢性期の神経学的予後などに関する研究も可能となることを特記したい。登録された症例を活用した前方視的臨床研究を遂行していくことにより、先天性横隔膜ヘルニアの治療

の標準化や治療水準の上昇につなげていく予定である。

また、症例登録制度に登録したデータを二次利用し、現在海外の先天性横隔膜ヘルニア研究グループとの国際的共同研究について議論を重ねている（資料2-2）。今後は、海外のビッグデータを用いた研究を本研究班から提案していきたいと考えている。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Okuyama H, Usui N, Hayakawa M, Taguchi T; Japanese CDH study group. Appropriate timing of surgery for neonates with congenital diaphragmatic hernia: early or delayed repair? *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(2):133-138.
- 2) Hattori T, Hayakawa M, Ito M, Sato Y, Tamakoshi K, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, Takahashi S, Fujino Y, Taguchi T, Usui N. The relationship between three signs of fetal magnetic resonance imaging and severity of congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol.* 2017; 37(3):265-269.
- 3) Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Yoshida H, Taguchi T, Usui N. Risk stratification for congenital diaphragmatic hernia by factors within 24 h after birth. *J Perinatol.* 2017; 37(7):805-808.
- 4) Okazaki T, Okawada M, Ishii J, Koga H, Miyano G, Doi T, Ogasawara Y, Lane GJ, Yamataka A. Intraoperative ventilation during thoracoscopic repair of neonatal congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(10):1097-1101.

- 5) Yamoto M, Iwazaki T, Takeuchi K, Sano K, Fukumoto K, Takahashi T, Nomura A, Ooyama K, Sekioka A, Yamada Y, Urushihara N. The fetal lung-to-liver signal intensity ratio on magnetic resonance imaging as a predictor of outcomes from isolated congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 2018; 34(2):161-168.
- 6) 臼井 規朗【小児にかかわる診療ガイドライン】 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン . 小児外科49巻8号(2017年) Page810-814

### 2. 学会発表

- 1) Terui K. et al. RELATIONSHIP BETWEEN GROWTH AND ENTERAL NUTRITION IN THE ACUTE PHASE OF CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA TREATMENT. European Pediatric Surgeons association (EUPSA) 2017. May 17-20<sup>th</sup>, Limmasol, Cyprus
- 2) Miyoshi K. et al. DIAPHRAGMATIC REPAIR WITH ABDOMINAL MUSCLE FLAP FOR RECURRENT CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA. European Pediatric Surgeons association (EUPSA) 2017. May 17-20<sup>th</sup>, Limmasol, Cyprus
- 3) Taguchi T, et al. Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. What we have done, and will do. From the research conducted by Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. International CDH symposium 2017, Nov.14-15th 2017, Liverpool, UK
- 4) Terui K, et al. Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. Comparison of previous (2006-2010) and newly constructed (2011-2016)

registry data of Japanese congenital diaphragmatic hernia study group. International CDH symposium 2017, Nov.14-15th 2017, Liverpool, UK

- 5) 照井 慶太, 臼井 規朗, 田附 裕子, 永田 公二, 伊藤 美春, 奥山 宏臣, 早川 昌弘, 田口 智章, 佐藤 泰憲, 吉田 英生 「先天性横隔膜ヘルニア治療における急性期の経腸栄養と成長との関連について」第54回日本小児外科学会学術集会 2017年5月11-13日 仙台市
- 6) 臼井 規朗「新生児先天性横隔膜ヘルニアの診療ガイドライン」第53回日本周産期・新生児医学会学術集会 2017年7月13-15日 横浜市
- 7) 照井 慶太(千葉大学 大学院小児外科学), 永田 公二, 伊藤 美春, 矢本 真也, 白石 真之, 豊島 勝昭, 吉田 英生, 田口 智章, 臼井 規朗, 先天性横隔膜ヘルニア研究グループ「小児外科領域の診療ガイドライン 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドラインの作成から見えてきた問題点」第79回日本臨床外科学会総会 2017年11月23-25日 東京

#### G. 知的財産の出願・登録状況

なし

## 平成29年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業

「先天性横隔膜ヘルニアにおける最適な人工換気法・手術時期・手術方法に関する研究」

## 第2回班会議

(平成29年度第1回 臼井班 CDH グループ・AMED 奥山班 合同班会議)

会場：パシフィコ横浜会議センター 311+312

日時：平成29年7月16日 14:00-17:00

参加者：田口、臼井、大藤、冬木、奥山、早川、岡崎、岡和田、内田、井上、甘利、豊島、岸上、横井、竹内、今西、漆原、三好、伊藤、照井、田附、阪、左合、遠藤、荒堀、高安、松田二三子 (AMED主幹)

## 【議事】

1. 前回議事録確認 (資料1)
2. 呼吸器アンケートの集計結果報告 (伊藤先生)
 

HF07施設(平均41.8/年)、CV7施設(平均37.6/年)に調整。自発的な選択による前向きコホート研究
3. 統一治療プロトコルの最終確認 (三好先生)
 

Euroプロトコルと施設アンケート結果を参考に作成 (各施設の現状に最大限配慮)

出生前の指標はLT、o/eLHR、北野分類の3つで統一する。

肺高血圧に対してはNO以外に、PGE1、PGI2の投与を考慮する。

ECMOの有無が施設により異なる。“ECMOを実施するのであればプロトコルの基準を満たすこと”と変更した (ECMOを必ず実施する基準ではない)

治療プロトコルから逸脱したかどうかは登録時の自己申告制とする (REDCAPに項目追加)

カテコラミンについては一般的な循環管理なので、特に項目は設定しない。

HF0はピストン型で統一する (登録はピストンとそれ以外という形で)

SWITCHの頻度も一つのアウトカムとする。

以上の修正を加えて参加全施設の合意が得られ最終案とした。今後はこのプロトコルに従い、前向き登録を進めてゆくことが確認された。
4. 研究デザイン、サンプルサイズについて (大藤先生)
 

各研究についての必要なサンプル数の報告。設定するアウトカムの発生頻度、非劣勢の検討、有用性の検討、などによりサンプル数は異なる。各研究とも200-400例程度の症例数が必要。

(ア) HF0 vs CV (伊藤先生) 成績が偏る場合は中間解析が必要。施設として呼吸器モードを変更する場合は事務局に連絡する。

(イ) 適切な手術時期 (漆原先生) 早期手術の基準が難しい。時間で分類、重症度を揃える、出生前診断の有無で分ける、などの検討が必要

(ウ) 胸腔鏡vs開腹 (岡崎先生)

麻酔記録のデータを追加したい プロトコル作成して参加施設を募る

成長、発達など長期予後、再発などREDCAPのデータをできるだけ活用する

適応基準についても検討したい。

5. CDH登録制度の進捗状況の報告（照井先生）
 

登録はほぼ順調に進んでいる  
 酸素投与していない症例で、21%で nasal CPAP の場合、酸素投与とする  
 自施設のデータはDLでは対応不可。事務局に申告してCDなどでデータを戻す方式とする。  
 データ利用上のAuthershipについては、原則論文作成に貢献した人とする。個々の論文についてはメールで相談する。  
 以前の全国調査のデータをRedCapにアップロードするため、新たに研究計画書を作成して、倫理審査を受ける方針とする。  
 研究提案があれば、抄録の締め切りがあるので、至急メールで審議をお願いしたい。
6. FETOの報告（左合先生）
 

早期試験の生存率は 46% (5/11) で、重症が 25% と思えば、やや良いかもしれない。1 例は胎児死亡。  
 肺の容積は大きくなっていたのは 1 例。今後継続するなら重症な症例。  
 黄色のエクセルの経過を埋めてもらいたい。  
 TOTAL TRIAL に参加する方針（FETO は成育で実施、参加施設は九大・阪大・母子・名古屋・成育）  
 統一治療プロトコールはこの研究班のものを英語に訳して使用する方針
7. 次回班会議の日程（案）
 

2017.9.2（土）第3回（@大阪）	倫理審査状況、登録開始
2018.3.3（土）第4回（@東京）	登録状況報告会（臼井班合同）
8. その他

（記 奥山）

平成29年度 A M E D 難治性疾患実用化研究事業  
「先天性横隔膜ヘルニアにおける最適な人工換気法・手術時期・手術方法に関する研究」  
第3回班会議議事録

会場：川崎市産業振興会館 10 階 第 1 会議室

日時：平成29年10月28日 16:00~18:00

参加者：照井（千葉）、岡和田（順天堂）、内田・井上（三重）、早川・伊藤（名古屋）、田口・三好（九州）、奥山・田附・阪（大阪）、臼井（大阪母子）、漆原・矢本（静岡）、金森・甘利（成育）、高安（筑波）、横井（兵庫こども）、古川（京都府立）、大藤（大阪市大）

### 【議事】

1. 前回議事録確認（資料1）
2. 統一治療プロトコル最終確認（三好先生）（資料2）

以下の修正点が指摘された

Switch基準追加、実際のswitchするタイミングは各施設の判断とする  
Stabilizationの基準は示すが、手術はstabilization後が望ましいと記載する  
（Stabilization基準を満たさず手術した場合も逸脱ではない）  
他修正の上で最終案とする

3. 各施設の症例登録状況、問題点、使用人工呼吸器機種など（各施設代表者）

名古屋：CMV3例：2例がCO2貯留でHF0となった。

圧がスイッチ基準と(PIP28)なって変更しているが、それ以上あげてよいか？ 良い。Switchは各施設の判断で。

母子：CMV2例あったがいずれも軽症であった。スイッチ基準は独自に作っている。施設のスイッチ基準ではPEEP8にしたときにPIP28を越えて上げることが必要な場合にはHF0にスイッチする。

成育：HF03例。ハミングX。HF0で従来通り。術後に換気不良でCMVに変更した。

静岡：ハミングX。

順天：HF03例。スイッチなし。ハミングX。

千葉：CMV1例：新生児科とのコンセンサス取れて、1例。軽症。来週重症。

筑波：HF01例。スイッチなし。

兵庫こども：なし

三重：CMV3例中1例がいけた。1例13トリソミー、1例全身拘縮でコンバート。

九州：HFP4例。スイッチなし。ハミングX。

大阪：CV1例。スイッチ1例。気胸あり。ECMOあり。レスキューサーファクタントあり。逸脱ではなくて、スイッチ症例とする（プロトコルからの逸脱かどうか迷う場合は、研究班で審議して判断する）。

京都府立：CV2例。軽症、スイッチなし。

4. 後方視解析の中間報告（大藤先生）

2011.1-2017.2 のデータを後方視的に解析。症例数は年間 70 例前後。  
 HF0vsCMV、手術時期、手術方法についての比較検討。重症度を揃えて比較する必要がある。  
 重症度層別化の因子設定が必要。  
 出生前重症度 (Kitano 分類、o/eLHR、LTratio、liver up など。欠損が多いと使いにくい)  
 出生後重症度 (Terui 分類、など)  
 以下の意見が出た。  
 解析対象は左側の Isolate に限定した方がよい。  
 LT, o/eLHRの欠損値が半分ぐらいあるので、臼井先生の換算式を使用して、どちらかの換算値を使用してはどうか？  
 重症度としての相関係数をだして、連携のない独立因子を合わせる。  
 BPD が 13%なのはよいのでは？ 28 日での人工呼吸、酸素なし症例も含める  
 早期、待機の境界は 48 時間が良いだろう。

次回班会議までに以下 3 つの研究計画書を作成することになった。

(対象症例、アウトカムについては、大藤先生と各担当者が相談する)

- (ア) HF0 vs CV (伊藤先生)
- (イ) 適切な手術時期 (矢本先生)
- (ウ) 胸腔鏡vs開腹 (岡和田先生)

5. CDH登録制度の進捗状況 (照井先生)

全施設倫理審査済み。2017.10.19現在426例の登録、データクリーニング中。

自施設分登録データ還元方法について議論があった。

追加項目：プロトコール遵守したか？、stabilize可能であったか？の項目を追加することになった。

2006-2010既存データについてもREDCAPにuploadする。

できるだけfollow upデータを入力することになった。

11月CDHwork shopでCDHSGへのデータ提供について相談する

生年月日の問題、各施設での倫理審査の問題

6. Total Trialへの参加状況 (左合先生) 報告なし

7. 統一プロトコールの英語論文化について (奥山)

今年度中にPediatric Internationalに投稿することになった。主著者は三好先生,共著者には研究分担者、協力者を加える。

8. 研究進捗状況調書の提出 (奥山) (資料 3)

9. 次回班会議の日程 (案)

2018.3.3 (土) 第4回 (@東京)

登録状況報告会 (臼井班合同)

10. その他

平成29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29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 29 年 12 月 24 日（日）15:00～17:00  
 Cisco WebEx ミーティング番号：576 250 378  
 ミーティングパスワード：4ZKGKJ32

**CDH 研究グループ班会議へのリンク**

<https://mch-osaka.webex.com/mch-osaka/j.php?MTID=mc9ddfb279411d5d57eea470992a884fe>

参加者：臼井（大阪母子）、照井（千葉）、早川・伊藤（名古屋）、田口・三好・江角・近藤（九州）、奥山・田附・遠藤・荒堀（大阪）、矢本（静岡）、甘利（成育）、豊島（神奈川）、川滝（東北）、永田（Erasmus MC）

**【議題】**

・開会のご挨拶

司会 三好きな  
 田口智章先生

・CDH international symposiumの報告（資料1）  
 ・CDHSG との研究提携（資料 2 - 1 , 2）

三好きな  
 三好きな

11月にLiverpoolで開催されたCDH international symposiumに出席し、研究発表を行ったこと、また期間中にCDHSGと研究提携について協議したことを報告した。

CDHSGと研究提携の具体的内容・方法について、日本からは資料2-2を用いて、日本CDH研究班の経緯、現在日本で行っている症例登録制度についての説明を行った。特に長期フォローアップデータに関しては日本では1.5歳、3歳、6歳で時期を決めて、日本独自ではあるが新版K式などを使用してデータを取っていることを説明した。現時点ではCDHSGでも発達検査の方法やタイミングの足並みがそろっていないわけではないため、日本で決めた方法を継続していくことで問題ないとコメントされた。

長期フォローアップの評価に関する今後の方向性としては、各検査における発達の程度をおおまかにgradingして相互間の補正を行う可能性を検討しているとのことであった。

データの提供の流れ：日本全体からのまとめたデータ提供ではなく、個々の施設からのデータ提供となるため、各施設で倫理審査を申請する必要あり。

各施設の登録データは事務局でCDHSGの形式に合わせてExcelに変換したものを、施設ごとに配布される。それを各施設の責任で個々にCDHSGに提供する。

また、生年月日を施設外に出せない件に関しても、事務局で出生年の架空の出生月日をあてがう方法をとることで、双方同意。

CDHSGとしては、日本からのまとめたデータに期待しているのが感じられたが、各施設からのデータ提供となるため、より多くの施設がCDHSGにデータ提供することの意義を理解して継続的に協力していくことが重要。

そのモチベーションとして、以下の3つが提示された。

- 1) データベースアクセスによる臨床経験の拡大
- 2) 自施設比較（他施設との直接のコンタクトも相手が興味を持てば可能）
- 3) CDHSGのデータを利用した共同研究

1)2)に関しては CDHSG に参加することで権利が得られるが、3)に関しては 5 年分のデータを提供して初めて権利が付与される。後ろ向きに 2011-2016 年のデータを提供しても、その時点でデータを利用した共同研究も可能になるとのことであり、日本としてはまず 2011 - 2016 年のデータを早急に提供できるよう倫理審査を申請することとした。その後は 1 年ごとに各年の登録データを提供することになる。

CDHSG としてのデータ提供の締め切りは厳密なものはないようだが、日本として足並みをそろえるためには、REDCap に各年の症例登録を行う期限を設定して登録すれば、データクリーニング後、事務局から Excel データが配布されるので、各施設はそれを CDHSG に送るだけでよいので、ぜひ継続して研究連携を行いたい。

<コメント>

白井先生：フリー入力する部分の英訳する手間は各施設が担うか、事務局が担うか。

照井先生：フリー入力する部分は多くないため、事務局でやってみて、状況に応じてご相談します。

奥山先生：早々にデータを利用できるようになるのであれば、日本からも積極的に研究テーマを募って、希望を伝えていきましょう。

早川先生：1.5 歳、3 歳はほぼ新版 K 式で統一されているが、6 歳がまだ施設ごとに検査が異なるので、今後統一していったほうがよいのではないか。

### ・ REDCap による CDH 登録の進捗状況(資料 3)

照井慶太先生

#### 登録データの取り扱い、取り決め

現在、倫理審査は全施設が通過して、修正の申請も適宜行ってもらっている。

2011 - 2016 年分のデータクリーニングもほぼ終了。

<各施設へのデータ還元方法> (案)

各年のデータを入力後、データクリーニングされ、1 行化された Excel ファイルが各施設に自動的に送られてくる。

- ・この自施設のデータ還元には「データ申請フォーム」の提出は必要なし。
- ・このデータは CDHSG 提出用のデータファイルとは異なるもの。

各施設へのデータ還元について上記案が示されたが、各施設での 1 行化がうまくいっていない現状もあり、事務局で 1 行化したデータを各施設に戻す方が、各施設のメリットは大きいと思われる。事務局におけるデータ還元の仕事量もそんなには多くない。以上より、データ入力 + Cleaning 後、毎年各施設にデータをお戻しすることを考えている。

田附先生より REDCap データを研究に利用したいとき用のデータ申請フォームの説明がなされた。少なくとも他施設のデータを利用するときにはこのフォームでの申請をしてもらうことで、データの乱用が防げ、事務局で誰がどういったデータを希望しているのか、他施設と研究内容が重複しないかを把握することができる。

<毎年データのデータ入力締め切り>

症例登録の〆切は翌年の 2 月末、新規症例とフォローアップ項目の入力。前年登録時に入院中だった症例の退院までの入力が終わってない場合の入力完了も行う。

### ・ REDCap 登録症例を使用した、学会発表を見据えた研究案(資料 4)

照井慶太先生

登録したデータを利用して、早急に研究を進めていきたい。

研究内容をどの施設が担当するかは、以前と同様、班会議やメール審議で「手上げ方式」で決定する方式でよいか、との提案あり。特に反対はなかったため、今後は研究計画を班会議もしくはメーリングリストで発言していただき、それに応じて妥当性を審議していく方向となった。

臼井先生：特に後から加入された施設においては発言を遠慮されることもあると思うので、これまでに論文を発表されていない施設を優先してあげたい。リストにない内容の研究希望がある施設もぜひ申し出てほしい。

#### <コメント>

早川先生：今後研究が進んでくると、だれがどの研究をしているのか On going の研究をもう少しわかりやすく提示してほしい。

現在は資料 4 に示されているものと AMED 奥山班の研究内容(呼吸器モード、手術法、手術時期)がある。

数か月おきに班会議をしている状況であるため、班会議の資料としてこれまでの発表論文や On going のものを業績として毎回まとめて配布することとした。

田附先生：データを利用しての研究についても倫理審査を一つずつ通すことを要求されるようになってきているが、申請にも 1 件ずつ費用がかかる。研究内容のうち outcome などが別途わかっているものは、あらかじめ倫理審査の修正などで盛り込んでおくと、

豊島先生：2006-2010 年のデータが 40 例ちかくある。研究目的がわかっていない状態で、データをそろえたいというモチベーションだけで入力するには、時間的にも人間的にも厳しい状態。

照井先生：2006-2010 年データによる研究は、現段階で明確な計画があるわけではなく、2006-2016 年データを出す場合に足並みが揃っていた方が、Authorship の面からもすっきりする、という程度。事務局的にも仕事が間に合っていないため、AMED のための 2017 年データの入力、および国際共同研究を優先して進めていきたい状況。

臼井先生：2006-2010 年データは長期フォローのデータとして有用。入力に関しては強制力はない、協力できる範囲でよいと思う。データを利用することでもモチベーションを上げてもらってからでもよいのでは。

永田先生：海外でも VICI trial で症例数が多いドイツのマンハイム(年間 CDH40 例)が抜けた例がある。特に症例数が多い施設では入力が多くなるので、あまり厳しくせず研究参加を継続することが重要。

豊島先生：入力に追われるばかりで、データを使うというところまでいけない。2006-2010 年データを入力するにしても少し時間をください。

<まとめ> 具体的には資料 4 をたたき台として、研究担当を年内に決めるように CDH メール審議を行う。

2006-2010 年のデータ入力については、あまり急がず一旦 2011-2016 年データでの研究をまずは進めていく。

#### ・統一プロトコルの最終確認(資料 5)

三好きな

前回 AMED 会議で修正があった部分を訂正し、対応する英文をつけた最終版。

メール審議で問題がなければ、この内容で論文作成。

投稿先として検討中の Pediatrics International とは早川先生に連絡継続していただく。

#### ・その他

三好きな

FETO研究協力(資料6) 遠藤誠之先生

FETOのTotal trialへの参加の倫理審査が成育で通過した。

前回と異なるのは、対象の選択基準にo/e LHRを用いることになった。日本では重症例のみ対象としている。適応症例かどうかの最終判断は成育で行う。新生児の管理は紹介元の施設で統一プロトコルに従って治療を行うこととする。出生後のデータも収集される。倫理審査を通過した施設からしか紹介できない。

2017年の症例からはREDCap登録内容に「統一プロトコルを遵守して治療したか」という項目を追加します。

## 次回会議予定確認

2018年1月8日小児呼吸器形成異常・低形成疾患全体会議（Web会議）

2018年3月3日AMED奥山班・CDHグループ合同会議（@品川）

白井先生：成育の和田先生から、CDHの遺伝子検索に関してご相談があったので、今後CDH研究グループに案内があるかもしれない。

### ・閉会の挨拶

白井規朗先生

今後Web会議を利用することでCDH班会議内での連絡が密になったり、費用節減につながるよう、ぜひgroup内でも利用してもらいたい。今回はCDHSGとの協議の報告もかねての会議となりました。

文責：三好きな

平成 29 年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業  
「先天性横隔膜ヘルニアにおける最適な人工換気法・手術時期・手術方法に関する研究」  
第 4 回班会議 議事録  
(平成 29 年度 先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患研究班、CDH 班会議と合同)

日 時： 平成 30 年 3 月 3 日 (土) 13:00~20:00

会 場： TKP 品川カンファレンスセンター バンケットルーム 4C

出席者：(分担者) 奥山宏臣、田口智章、臼井規朗、早川昌弘、金森 豊、甘利昭一郎、漆原直人、稲村 昇、横井暁子、岡崎任晴、古川泰三、照井慶太、大藤さとこ、内田恵一、田附裕子、(協力者) 阪 龍太、竹内宗之、望月成隆、三好きな、伊藤美春、高安 肇、矢本真也、渡辺晶子、冬木真規子、井上幹大、(web 参加) 永田公二  
(AMED 戦略推進部難病研究課主幹) 松田二三子

## 報告・検討事項

1. 各施設の症例登録状況、問題点、使用人工呼吸器機種 of 報告および検討項目の提案が行われた。

九州大学：7 例中 ECMO3 例、術中の胸腔ドレーンの留置の有無について再検討してよいのではないか。

名古屋大学：18 例：死亡 2 例。左 15 例：IMV6 例 HF02 例。HF010 例、右：3 例。HF0 を CMV にして管理が難しくなっている。ECMO1-2 例うち 1 例死亡。軽症も HF0 になったり、筋弛緩使用していないのでフェンタの使用がわからないといった過渡期である。

筑波：軽症 2 例、重症 2 例

成育医療センター：9 例、重症例で手術不可能が 3 例あった。HF0 使用。筋弛緩は持続

静岡こども：1 例、胸腔ドレーンから逆行性感染で治療が難渋した。

兵庫こども：3 例：右有嚢性ヘルニアの場合、挙上症との違いは各施設の判断によることとする。

順天：本院：重症例が多い、OPEN で 2 回再発。胸腔鏡 1 例。浦安：2 例中 1 例はなくなった。

京都府立：4 例中 1 例が ECMO。膜型 (ドレーゲル) がビューよりよかった。神経学的評価がしにくい。

千葉大学：左 CDH の 1 例で右胸水貯留し、リンパ管・血管吻合が有効な経験があった。

三重大学：7 例、4 例胸腔鏡。1 例が開腹になった。(吸入にイロプロストを使用)。

大阪大学：新生児 3 例 (ECMO・気胸 1 例、右 1 例) 予後的な重症度は LT 通りだった。CMV。840 が良いがトリガーのないものは使用しにくく、呼吸器の選択に難渋することがある。

大阪母子：7 月以降 4 例を初期から CMV で管理した。最初の圧はかなり上げて、その後下げている。肺のコンプライアンスを測定してみると数時間待つと肺のコンプライアンスは速やかに上がる。予後との相関は不明。重症例の症例提示。PCO<sub>2</sub>100 以上でも switch せずに CMV で管理できた症例もあった。

2. 3 つの研究計画書について説明が行われ、意見が述べられた。

(ア) HF0 vs CV (伊藤先生)：前向き施設間比較コホート研究と後ろ向きコホート研究の研究計画書の提案。Primary outcome：死亡 (90、180 日生存) または慢性肺疾患 (生後 28 日を超える酸素投与・呼吸器使用)。重症度指標、層別化の検討が必要。2017 年のデータをまとめて次回班会議で発表。

## (イ) 適切な手術時期 (矢本先生) : 後ろ向きコホート研究

早期、待機の定義ははっきりしない (これまでの報告では 24, 48, 72 時間など)

24 未満、24 以上-48 未満、48 以上-72 未満、72 以上の 4 つの時期に分けて探索的検討を行う。

12 時間未満の超早期手術については別に検討する (現在積極的に超早期手術を行なっている施設なし)

90 日以降の死亡例あり、primary outcome は 90, 180 日生存の両方で検討する。

重症度指標、層別化の検討が必要。

## (ウ) 胸腔鏡 vs 開腹 (岡崎先生) : 後ろ向きコホート研究、case-control study

胸腔鏡症例が少ないので case-control study を行う (胸腔鏡 1: 対照 2-3)

必要であれば、術中データ (時間、出血量、術中 SpO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> など) の追加を依頼することになった。

低侵襲性については長期予後 (神経学的、胸郭変形など) の比較が必要との意見があった。

重症度指標、層別化の検討が必要。

胸腔鏡手術の適応の提案があり、研究班として統一することになった。

## 3. 後方視解析の中間報告 (大藤先生)

2011-2016 年 CDH446 例 左 417 例 重篤な合併奇形なし、積極治療 349 例を解析の対象とした。

HF0258、IMV85、24hr 53、25-48hr 76、49-72hr 77、>72hr 122、内視鏡 51 例

(ア) HF0 vs CMV : HF0 は、CMV よりも 死亡、慢性肺疾患、が多い。HF0 は、CMV よりも NO 使用、血管拡張剤投与、が多く NO 使用期間、人工呼吸期間、酸素投与期間、入院期間が長い。入院中合併症が多い (特に GERD、神経障害、停留精巣) 退院時在宅治療として、経管栄養が多い。

(イ) 適切な手術時期 : 生後 25-48 時間での手術例が、最も死亡率が低く、慢性肺疾患が少ない。生後 72 時間を超えて手術した症例は、慢性肺疾患が多い。生後 72 時間を超えて手術した症例は、血管拡張剤投与、が多く NO 使用期間、人工呼吸期間、酸素投与期間、入院期間が長い。入院中合併症で、CDH 再発、胸郭変形、停留精巣が多い。術中胸腔ドレーン留置が多い。退院時在宅治療として、気管切開が多い。

(ウ) 胸腔鏡 vs 開腹 : 開腹・開胸と鏡視下手術で、死亡、慢性肺疾患の発生には有意差なし。開腹・開胸では、NO 使用 が多く、NO 使用期間、入院期間が長い。入院中合併症が多い (特に乳び胸水、GERD、神経障害)。鏡視下手術で、術中胸腔ドレーン留置が多い。退院時在宅治療には、有意差なし。

(エ) いずれの検討においても重症度指標、層別化の検討が必要。(できるだけ欠損値の少ない指標で層別化する)

(オ) 今後の予定 : 重症度による層化解析、多変量解析、Propensity matched analysis。出生前診断例だけの検討、90, 180 日生存の検討など。

(カ) 重症度を表す項目 : リスク分類 (照井)、Liver up、胃の位置、北野分類、LHR、o/e

LHR、L/T 比、臼井分類、欠損孔の大きさ、RL シャント、PA 径、LVDD、TV/MV 比  
 (キ) その他の調整変数：医療機関、出生年、先天奇形、性別、出生前診断、在胎週数、  
 出生体重

#### 4. CDH 登録制度の進捗状況（照井先生）

2011-2016 データ確定（15 施設、446 例）。このデータを利用して EUPSA, PAPS, JSPS、日周新などで発表予定。

2017 年のデータは 3/14 入力締め切り。夏までにデータ確定予定。

今後：CDHSG データへの変換、2018 年データ入力（2019/1～2 月）既存データ（2006-2010）を REDCap へ Upload

REDCAP 入力マニュアルについての説明があった。不明点やバグを見つけたら照井先生（kta@cc.rim.or.jp）に連絡

なお、データ確定後に REDCap の元データの修正をおこなったときは、照井先生に修正値を連絡して、メーリングリストでも回覧し、全体のデータをアップデートすることとなった。

#### 5. Total Trial への参加状況（左合先生）

安全性試験は 11 例で終了。それを受けて、成育で Total Trial の倫理審査済み。九大、阪大、母子、名大で倫理審査が進んでいるということが報告された。

#### 6. CDHSG との国際共同研究について（永田、三好）

前向き症例登録、三重大学追加、2006-2019 登録、CDHSG 参加の 4 つの倫理審査状況が報告された（混同注意）。

海外の共同研究のオーサiership は研究者・施設になる。データ提供者は謝辞となる。テーマに関しては重複無いように CDH 研究グループの中で調整する必要がある。

PAPS 中の CDHSG とのミーティング日程について、永田先生に調整してもらう。

国際共同研究案：sac の有無、胸腔鏡適応基準について、気胸症例の予後因子、ノモグラムを用いた国際比較

#### 7. 難治性疾患政策研究班の CDH 研究班議事

(ア) 本研究班のカバー率について：本研究班は新生児症例年間 70 例前後。NCD データ数（非新生児、非手術も含めて 200 例程度）からみて、全国の 40% 程度のカバー率。

NCD のデータを利用してガイドライン前後での治療成績の評価なども可能ではないか。

(イ) 研究の分担決定（AMED 以外）：on going ガイドライン英訳、プロトコール英文発表、前後期比較。

その他核施設より研究計画の提案があり、うち 4 つは今年の学会で発表予定。テーマを調整して、これまで発表のなかった施設からの研究計画を優先する。

(ウ) 各倫理審査の申請・承認状況の確認と申請補助の提案

3 つの倫理審査が進んでいる。AMED（治療の標準化）はすべてで通過している。国際は全く別で通すこととなる。研究代表者がアメリカなのでデータ持ち出しにハードルが高い。

(エ) 業績の定期確認もしくは配布  
追加はなし。

#### 8. 来年度の申請に向けて（奥山）

2/9 に amed 報告会でポスター発表。  
来年度の契約継続申請を提出済み（Amed で審査中）。

## 9 . その他

(ア) 出生前重症度判定方法について検討した結果、2 回以上あるいは複数の判定方法がある場合は、

1) Liver-up は US, MRI のどれか 1 回でもあれば陽性、2) 胃の位置は最も程度の悪い所見、3) LT 比、LHR は 2 回のうち小さい方の値、で統一することになった。

(イ) o/eLHR は週数とともに増加する。LT 比週数に関わらず一定の傾向。LT 比が優れた指標であることを発表してゆく。

(ウ) AMED 松田先生からのコメント:本研究班の症例登録の入り口の定義をしっかりとしておく(未承認薬使用例を除外するなど)、全国カバー率が 40%でも問題ないことの説明が必要。

## 10 . 次回班会議

新生児学会(7/8-10)@東京に合わせて開催予定。日程は後日調整する。

## CDH study group との会議記録 1

場 所： 第 50 回 PAPS (シアトル・米国 マリオットホテル)

日 時： 2017.5.31

参加者：Kevin Lally, Pam Lally, Matthew Harting, 田口、高安、小幡、奥山

目的：JCDHSG と CDHSG の協力（データ共有）の可能性を探る

話し合いの記録：

### 1. データ移行について

REDCap のデータを CSV file で提供することは可能

CSV file でのデータ移行は可能 (REDCap CDHSG)

施設毎の登録が必要 (JCDHSG 全体としてのデータを受け入れにくい)

### 2. CDHSG の登録には日付データが必要。日付データはデータベースに入力後に re-coding され、もとの日付データはすぐに削除される。

この条件で CDHSG に参加するかどうかは、施設毎に IRB の審査を受けて判断する (審査には CDHSG の IRB approved form を添付する)

### 3. 日付のデータは re-coding が必要(データ様式は国によって異なる:ex 日本 y/m/d、USA m/d/y、ドイツ d/m/y)

### 4. CDHSG の登録に IC は不要。Follow-up study に参加する場合は、退院時に患者ごとに IC を取得している。登録と follow-up の二つの IRB form が必要(取得済の IRB approved form を送ってもらう)

### 5. JCDHSG には 14 施設が参加。日本のほぼ半分をカバーしている

### 6. Defect のより客観的な指標を作成した。A-D の図に説明を加えた。

### 7. 次回 CDH meeting@liverpool で共通の long-term follow-up program を作成する予定。どのようなデータをどのタイミングで取得するかを決める。神経学的評価のタイミング、方法については共通化が困難である。

high risk(CD)と low risk(AB)で別の follow-up program が必要か？

(軽症例に invasive な follow-up 検査はできない)

## CDH study group との会議記録 2

場 所： CDH workshop (リバプール・英国 Alder Hey Children's Hospital)

日 時： 2017.11.14

参加者： Kevin Lally, Pam Lally, Matthew Harting, 田口、臼井、永田、三好、梅田、照井

目的： JCDHSG と CDHSG の協力（データ共有）の可能性を探る

### 1. JCDHSG の登録システムの紹介

(ア) 概要

(イ) データ構造（出生前・入院中・Follow-up）

特に Discussion なし

### 2. データ入力～CDHSG へのデータ移行案

(ウ) 各施設での倫理審査申請

(エ) 各施設でのデータ入力

(オ) 事務局で Format 変更

(カ) Excel データとして各施設へ配布

(キ) 各施設から CDHSG へ送付

【Discussion】「(もし倫理審査を Clear できていれば)JCDHSG 全体のデータを事務局から一括で送付してはどうか (Pam)」という案も出たが、「倫理審査を受けた各施設からのデータ提供という形式が重要 (Kevin)」という意見が出た。施設単位でのデータ受け渡しが望ましい。

### 3. 日付を出せない施設の問題について

(ク) 2-3 施設において日付を施設外に出せないため、JCDHSG には日齢が入力されている。

(ケ) 事務局でダミーの生年月日を作成し、そのデータを送付する案を提示

【Discussion】出生年さえ正しければ、上記案にて OK。

### 4. 長期 Follow-up

(コ) JCDHSG の Follow-up 入力項目を提示

【Discussion】日本の長期 Follow-up 登録に関しては、“Great”であり、日本は日本独自の内容で登録を進めていってほしい、とのこと。CDHSG の長期 Follow-up 登録内容は Toronto のグループと共同して入力内容を検討中。その場合、全例登録ではなくなり、また、簡便な項目になりそう。1.5 歳、3 歳、6 歳で発達評価を行う JCDHSG の案は良い。米国では入学や早期介入を考慮して 5 歳に発達評価を行っている。スコアリングに関しては各国間の評価について互換性を考慮する必要がある。

## 5. データ入力 Motivation について

【Discussion】Pam より、データ入力 Motivation 維持のための3つのメリットが示された。

- 1) データベースアクセスによる臨床経験の拡大
- 2) 自施設比較（他施設との直接のコンタクトも相手が興味を持てば可能）
- 3) CDHSG のデータを利用した共同研究

## 6. CDHSG データの使用に関して

【Discussion】5年間登録すればデータ使用の権限が得られる。今回、既存の2011-2016年のデータがCDHSGに供与されれば、一気にその権限が得られることとなる。

## 7. 今後の予定

(サ) PAPS2018 で再開し、また話し合うこととなった。

質問した内容です。

- 1) 各国間で評価の異なる長期フォローアップデータの互換性  
特定の項目について簡便なスコア補正を行い、統一した評価を行う事で一定の評価が出来ると話合いました。
- 2) 各施設における倫理委員会へ提出する書類  
各施設で IRB を通すためには、全体像が記載された protocol 文書本体が欲しい事を伝えました。それはすぐにでも準備出来るとの事でした。
- 3) 義務と権利  
一度、協力を申し出た際には基本的には5年間の入力を完成させてもらいたい。(義務) 5年分の入力が出来れば、CDHSG のデータを使用して論文を書くこともできる。  
(権利) JCDHSG の場合、過去5年分のデータ入力が終わればすぐにでも CDHSG のデータを利用して論文を書く権利が得られる。毎年3月末を期限にしてデータを出してはどうか？との意見がありましたので、毎年(1月~12月)のデータ提出期限をデータクリーニングも含めて3月にするという事は一つの目安になると思います。
- 4) 追記  
JCDHSG でデータをまとめて登録するのではなく、各施設で倫理委員会を通すのは、CAPSNET 等との共同研究で、各州・各施設によってデータ出力の際の取り決めが異なる事を Kevin Lally が知っていて、各施設毎に交渉する必要性を痛感しているからだと思います。CDHSG では生年月日を軸として項目の入力を行っているため、JCDHSG の中で何施設が日齢で評価しているか(入力間違いが起こりやすい)を知っておきたいという背景もあると思いました。  
ダミーでも良いので生年月日を入れてもらい、データクリーニングを行って頂ければありがたいし、既に日本からのデータが信頼性の高いデータである事は臼井先生の登録内容から把握されておりましたし、大歓迎との事でした。

(永田公二記)



The flow of the data



Each institution gains approval of their own institutional review board. → Data entry → Format conversion  
 y/m/d → m/d/y  
 Excel data  
 ↓  
 Each institution  
 ↓  
 Each institution provides their Excel data to CDHSG.

Date/age issue

- The date is entered in 13 institutions. →
- Age in days is entered in 2 institutions. → Converted into dummy date

} The date is provided.

ex) admitted at birth	birth:	2016/1/1
surgery at 5 days old	surgery :	2016/1/6
discharged at 20 days old	discharge :	2016/1/21

Details of follow-up data

	Field label	1.5yo	3yo	6yo	9-12yo
<b>physical measurement</b>	weight	○	○	○	
	height	○	○	○	
<b>developmental test</b>	KSPD DQ	○	○		
	date or age	○	○		
	WISK-IV IQ			○	○
	developmental retardation	○	○	○	○
	neurological finding	○	○	○	○
	schooling				○
<b>complication/associated anomalies</b>	intestinal perforation	○	○	○	
	pneumothorax	○	○	○	
	sepsis	○	○	○	
	chylothorax	○	○	○	
	GER	○	○	○	
	CNS damage	○	○	○	
	intestinal obstruction	○	○	○	
	recurrent CDH	○	○	○	
	thoracic deformity	○	○	○	
	hearing disorder	○	○	○	
	undescended testes	○	○	○	
	pulmonary sequestration	○	○	○	
	PDA needing surgery being cause of death?	○	○	○	
	Wound injection being cause of death?	○	○	○	
	Pulmonary bleeding being cause of death?	○	○	○	
Atelectasis being cause of death?	○	○	○		
Cholestatic liver dysfunction being cause of death?	○	○	○		
other associated anomalies or complications	○	○	○		
<b>respiratory function test</b>	respiratory function test				○
	FVC				○
	%FVC				○
	FEV 1.0sec%				○
	%FEV 1.0sec				○

KSPD; Kyoto Scale of Psychological Development



Original article

## Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: A comparison study between KSPD and Bayley III

Yumi Kono<sup>a,\*</sup>, Naohiro Yonemoto<sup>b</sup>, Satoshi Kusuda<sup>c</sup>, Shinya Hirano<sup>d</sup>,  
Osuke Iwata<sup>c</sup>, Kyoko Tanaka<sup>f</sup>, Jun Nakazawa<sup>g</sup>

### The regression equations

$$\text{Cog score} = 53.94 + 0.62 \times \text{C-A DQ},$$

$$\text{Lang score} = 30.25 + 0.55 \times \text{L-S DQ},$$

$$\text{Mot score} = 46.37 + 0.53 \times \text{P-M DQ}.$$

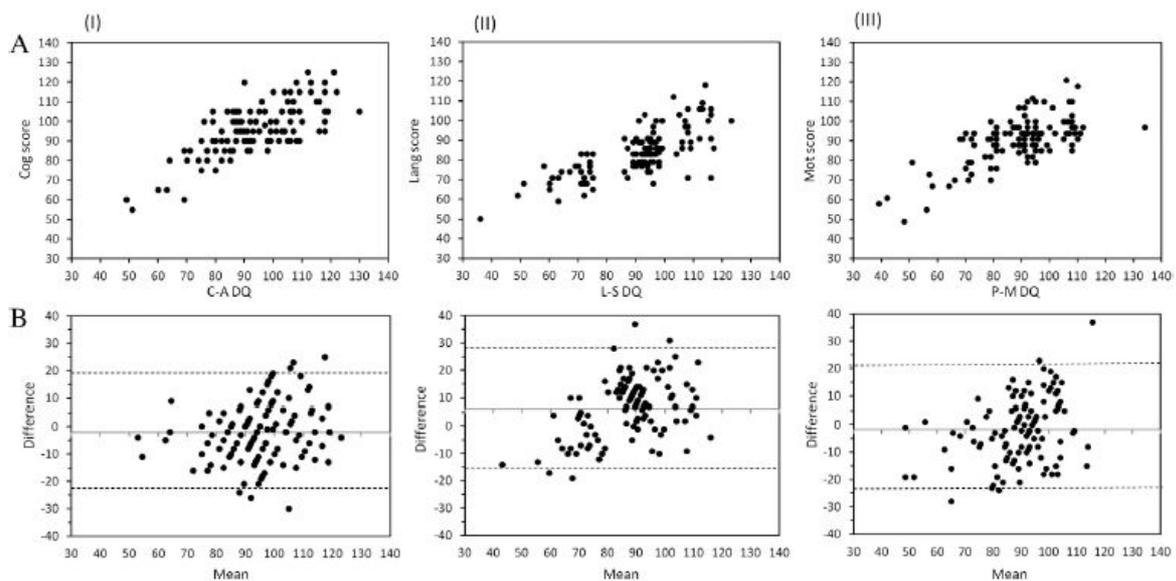


Fig. 2. The relationship between Bayley III composite scores and DQ of KSPD. (I) Cog score and C-A DQ; (II) Lang score and L-S DQ; (III) Mot score and P-M DQ. A, Scatter plots and B, Bland-Altman plots are shown. Differences in B were DQ of KSPD minus the composite scores of Bayley III. Dotted lines in B represent  $\pm 1.96$  SD of the differences. DQ, developmental quotient; KSPD, Kyoto Scale of Psychological Development; Cog, cognitive composite; C-A, Cognitive-Adaptive; Lang, language composite, L-S, Language-Social; Mot, motor composite; P-M, Postural-Motor.

**CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA  
INTERNATIONAL WORKSHOP SYMPOSIUM  
NOVEMBER 2017 - LIVERPOOL  
INSTITUTE OF CHILD HEALTH  
ALDER HEY CHILDREN'S NHS FOUNDATION TRUST**



- 研究会
  - 胎児診断～治療・周産期管理・基礎研究・登録事業の4分野
  - Top runner による Key lecture + 口演という形式
- CDHSG との Meeting
  - 提示書類 (CDHWS 資料 v02.docx)
  - 議事録 (20171114 MTG with CDHSG @CDHWS(案) 02.docx) 参照
- CDHSG との研究提携
  - 倫理審査申請書類作成 (永田先生)
    - ◇ 各施設において REDCap とは別個に申請
    - ◇ 各施設に戻された REDCap データを、各施設において2次利用するという立場
  - データ変換の準備
    - ◇ Pam とやりとりし、CDHSG の入力 Form 作成
    - ◇ 事務局で REDCap data を CDHSG 形式に変換 施設毎に分割 各施設に送付 各施設から CDHSG に送付
    - ◇ 2015 年で CDHSG の Version が 3 から 4 に改変されているが、入力項目を勘案し、v4 の形式で全て入力できることとなった。
    - ◇ 倫理審査承認されれば、作業できる状態となっている。



先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成  
ならびに診療体制の構築・普及に関する研究；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 国際医療福祉大学 小児外科 教授  
                  野澤 久美子 神奈川県立こども医療センター 放射線科 医長  
                  松岡 健太郎 独協医科大学 病理診断部 准教授  
                  廣部 誠一 都立小児総合医療センター 副院長

**研究要旨**

**【研究目的】**先天性嚢胞性肺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、昨年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、昨年度に継続して第2期作成分のクリニカル・クエッション(CQ)に対するガイドラインを作成することを目標とした。

合わせて難病指定に向けて、先天性肺気道異常 (Congenital Pulmonary Airway Malformation: CPAM) の 個票を策定することも当課題の目的とした。

**【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ている。今年度は、すでに作成された SCOPE で上げられた 10 題の CQ 中の 4 題の CQ に続いて、外科手術、長期フォローアップに関する 3 つの CQ について、文献のスクリーニング及びシステマティック・レビュー (SR) を行なった。その結果を踏まえて、これら 3 題の CQ に対するガイドラインを作成し、推奨文・解説文を策定した。

これまでの「先天性嚢胞性肺疾患」としての個票を見直し、CPAM として新たな病理学的検討などを盛り込んだ新たな診断基準と個票を策定した。

**【研究結果】**今回作成されたガイドラインのうち、複数肺葉罹患症例に対する手術に関する文献検索では直接性の高い文献は検索しえなかった。ガイドライン作成委員会での討議により、一般的治療原則と患者の害を重視するガイドライン作成方針から、エビデンスレベルは弱いものの肺全摘は行わないことを提案する推奨文を策定した。同じく SR に基づいて、本症の晩期合併症は総説形式の推奨文を策定することとした。さらに長期フォローアップにおける胸部単純 X 線写真の意義に関して SR を行っている。

先天性肺気管支形成異常 (Congenital Pulmonary Airway Malformation: CPAM) として病理学的定義などを加筆した診断基準を再策定し、新たな個票をまとめた。

**【結論】**嚢胞性肺疾患に関してさらに3題の CQ に対するガイドラインと CPAM の診断基準・個票を作成した。

## 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。しかしながら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おり、発生学的、解剖学的、臨床的などの視点から分類が試みられているが、従来はそれぞれの疾患概念に重なる部分があり、確立した分類はなかった。このために臨床的にもそれぞれの疾患概念に対応した特異的な臨床症状や治療方針に関する議論は進んでいなかった。本研究では、手術治療を行う小児外科医と小児放射線科医、小児病理医が共同でこれらの分類を見直して、各々排他的な疾患概念を確立し、小児慢性特定疾患や難病の対象疾患としての基準に耐えうる診断基準を策定し、先天性嚢胞性肺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している。昨年度の本研究では、ガイドラインのクリニカルエッセンスの冒頭で、先天性嚢胞性肺疾患に含まれる疾患体系の問題を取り上げ、これを肺気道形成異常、肺芽形成異常（過剰肺芽）、前腸発生異常、気管支閉鎖、

その他に大別する新規分類をまとめて、総説的推奨文を策定した。先行する研究班の全国調査では、この中で出生前から生直後にかけて胎児水腫、重症呼吸不全などの重篤な臨床兆候を呈するものの大部分が肺気道形成異常に分類される症例であることが示唆されている。歴史的には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)の概念を提唱した。ついで近年、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広く支持されるようになり、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。

上記の全国調査に関連して先天性嚢胞性肺疾患の切除検体を病理学的に再検討したところでは、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のほとんどはCPAMであることが示唆されている。すなわち従来は分類上の疾患概念のオーバーラップから「CCAMのハイブリッド病変」、「CCAM型」と診断されていたもののうち相当数が、本研究班の提唱した新分類では「肺分画症」や「気管支閉鎖症」と診断変更されることが明らかになった。その結果、胎児水腫や重症呼吸不全は、CPAMの臨床診断との関連性が強いことが明らかにされた。こうした症例は、小児期に救命された後も呼吸器症状や嚢胞遺残、胸郭変形など成人化後も治療を要することが多い。従って、本研究では、難病指定を勘案し、先天性嚢胞性肺疾患のうちCPAMを抜き出して、その新たな診断基準と疾患個票の策定をまず最初の研究目標とした。

一方、昨年度はガイドライン作成SCOPEに挙げた10題のクリニカルエッセンスのうち以下の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、

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

の4題についてガイドライン推奨文、解説文を策定した。今年度は、これに続く重要課題として

CQ8：複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか

CQ9：合併症にはどのようなものがあるか

CQ10：定期的な胸部X線写真撮影は有用か？

の3題のクリニカルクエッションを選択し、これに対するガイドラインの作成を本課題の主要な目標と位置付けた。

ガイドラインには、これまで通り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ている。

## B. 研究方法

### 1. 先天性肺気道形成異常 (Congenital Pulmonary Airway Malformation: CPAM) の診断基準ならびに疾患個票の策定

小児慢性特定疾患の認定を受けた際の「先天性嚢胞性肺疾患」の診断基準と疾患個票を見直し、先天性嚢胞性肺疾患の中でCPAMのみを単独で抜き出して、CPAMを特定するための臨床的、病理学的要件を検討した。これに従って、新たなCPAMの診断基準を作成し、その疾患個票も合わせて見

直した。

## 2. 先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン作成

### 1) システマティック・レビュー

昨年度までにガイドラインのSCOPEに沿って10題のクリニカル・クエッションに対するPICOに従って文献検索を完了している。各クリニカルクエッションのPICOを以下に挙げる。

#### 【治療】

CQ8：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

#### 【合併症】

CQ9：合併症にはどのようなものがあるか

CQ10：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

有り / なし

O：合併症 呼吸機能検査値

これらのクリニカルクエッションに対する一次文献検索結果は

CQ8：英文47編+和文111編

CQ9：英文32編

CQ10：英文12編

であった。

今年度はこれらに対する第一次文献検索を基に文献のスクリーニングを行い、さらに二次文献検索により詳細検討文献を決定した。上記の3題についてシステ

マティック・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。

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) ガイドライン作成委員会の設置

本研究班の分担研究者を委員として、小児外科、小児放射線科、小児病理の多領域をカバーしたガイドライン作成委員会を組織した。委員会では、システマティック・レビューの結果を検討し、推奨文案の策定、推奨の強さ、エビデンスの強さを検討して決定し、具体的なガイドライン作成の統括を行なうようにした。

## 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。

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 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. 先天性肺気道形成異常 (Congenital Pulmonary Airway Malformation: CPAM) の診断基準ならびに疾患個票の策定

先天性嚢胞性肺疾患の中で、CPAMを特定する新たな診断基準が検討された。従来、先天性嚢胞性肺疾患の中の各疾患概念については、出生前ならびに出生後の臨床兆候および放射線検査と、切除標本のマクロ、ミクロの病理評価を突き合せて、最終診断がなされていたが、前者では単一の疾患概念を特異的に示唆する兆候がないことから、病理所見の追記によりCPAMの診断を確定する方針とした。

結果的にB.検査結果の項目に1項目を加えた3項目とし、

「検査所見

1) 正常気道以外の肉眼的な腔が単発性あるいは多発性に見られる

2) 病変組織に正常肺胞以外の顕微鏡的な腔の形成や、中枢から末梢までのいずれかの気道レベルで肺発生の障害を示唆する組織像が見られた場合

3) 病変部肺の切除標本において気道の発生分化異常もしくは過誤腫様病変を示唆する組織像(以下に詳述)がみられる場合

CPAMの発生部位に応じた組織像；不規則な軟骨増生・未熟な間葉（0型）、粘液産生細胞（1型）、嚢胞壁内の横紋筋（2型）、腺様期肺様組織（3型）、種々の程度に引き伸ばされた肺胞上皮（4型）」とした。

重症度分類は従来の通りとした。

また、CPAM 単独の疾患個票を策定した。これも同じく小児慢性特定疾患における先天性嚢胞性肺疾患の疾患個票を基盤にしているが、CPAM 独自の疾患概要として「胎生期の気道・肺発生の部分的停止により嚢胞が形成される一群を Congenital Pulmonary Airway malformation (CPAM) と呼び、病理学的に確定診断する概念が世界的に広く承認されている。CPAM は先天性嚢胞性肺疾患の大部分を占めると考えられている。本邦における全国的な調査では、出生前診断される先天性嚢胞性肺疾患の 10-15% 程度は胎児水腫、子宮内胎児死亡、生直後の呼吸不全など周産期に重篤な症状を呈し、そのほぼすべてが CPAM である。」と加筆した。

## 2 .先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン作成

今年度ガイドライン作成作業を進めたクリニカルクエッションには上記の様に以下の3題が選択された。

**CQ8**：複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか（治療に関する臨床課題）

**CQ9**：合併症にはどのようなものがあるか（合併症に関する臨床課題）

**CQ10**：定期的な胸部X線写真撮影は有用か？（合併症に関する臨床課題）

これらを、各々小児外科領域委員、小児病理領域委員、小児放射線領域委員で分担し、独立してシステマティック・レビューが進められた。報告書作成時点における進捗状況は以下の様である。

**CQ8**：複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか

第一次文献検索において英文 47 編 + 和文 111 編が検索され、これら文献のスクリーニングならびに文献を追加した結果、最終的に、直接性のある文献として 18 論文が詳細検討の対象となった。システマティック・レビューの結果、肺全摘の有害事象に関しては多くの症例報告、後方視的観察研究で記述されており、これを避けるべきあるとする論文が多いものの、複数肺葉が罹患した場合に嚢胞が遺残する状態で肺葉を温存することに関してはエビデンスとなるべき文献は検索できなかった。すなわちシステマティック・レビューでは非直接的なエビデンスしか得られなかった。本課題に関してはガイドライン作成委員会において検討を行い、患者に対する有害事象を可及的に避けるという観点より、推奨文案は「複数肺葉が罹患している場合においても、手術治療として肺全摘を可及的に避けることを提案する」

という、行わないことを弱く推奨する形とし、エビデンスレベルは「D」とすることとした。

**CQ9**：合併症にはどのようなものがあるか

この課題に関しては、32 編の英文論文が一次検索でリストアップされており、これらに研究班における先代までの全国調査の結果を踏まえて総説としてまとめる方針とした。現在、文案作成作業に入っている。

**CQ10**：定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か？

この臨床課題に関しては、英文論文 12 編が一次検索でリストアップされており、現在システマティック・レビューが続いている。

これらに関して、今年度中にはガイドラインの推奨文案・解説分まで策定が予定されている。

#### D．考察

本年度は、この研究班の 2 年目であり、ガイドライン作成に関しては、ほぼ予定通りに第 2 期分として作成予定であった 3 つのクリニカルクエッションについてシステマティック・レビューと推奨文作成、さらに解説文案策定の作業が進められた。第 2 期作成分のクリニカルクエッションは、治療に関する最後の課題と、合併症・長期フォローアップに関するもので、昨年 4 課題に続いて、ガイドライン中で極めて重要な課題である。これに対して推奨文案策定の目処が付いたことで、ガイドライン策定は大詰めを迎えたと言える。来年度に作成予定の残るクリニカルクエッションは、出生前ならびに生後の評価・診断に関する課題である。

先天性嚢胞性肺疾患のガイドライン作

成全般に関する大きな問題点として、文献検索では相当数の関連する文献がリストアップされるが、実際には直接性の低い論文ばかりであり、エビデンスレベルの高い推奨文が策定できないことが挙げられる。今回の第 2 期作成分においても CQ8 は直接的なエビデンスが得られず、最終的には作成委員会における討議により推奨文を決定することとなった。肺全摘後は、特に右肺を全摘した場合、肺のなくなった胸腔が虚脱し、縦郭が切除側へ落ち込む形になる。この結果、非切除側の気管支が引き延ばされた形で椎体に押し付けられ、難治性の気道狭窄を呈する。これは極めて重篤な状態であり、肺全摘後の胸腔に tissue expander を充填して縦郭の移動を防ぐなどの実験的治療が行われるのみで、かつ tissue expander は発がんの問題からいざい摘出が必要となり、成人化後の長期の治療は確立されていない。患者に対するこのような重篤かつ継続的な有害事象を回避すべきであるという観点から、肺全摘は行わないことを弱く推奨することとしたが、遺残肺葉に嚢胞が遺残している場合、嚢胞の成人化後の自然史は知られていない。

先天性嚢胞性肺疾患のなかで複数肺葉が罹患し、こうした問題を呈し得るものは、CPAM と気管支閉鎖症であるが、後者では肺全摘に至る症例は非常に稀である。その他の臨床的観察、全国調査結果からみると、先天性嚢胞性肺疾患の中では先天性肺気道形成不全 (CPAM) が、かなり特異的に、成人化後の長期にも諸種の問題を伴ったまま経過し、医療的観察や治療を要することが示唆された。そこで難病指定をも視野に入れて、本年のもう一つの検討を、これ

までの「先天性嚢胞性肺疾患」の診断基準に加筆する形で、「先天性肺気道形成不全（CPAM）」単独の診断基準と個票を策定した。従来の先天性嚢胞性肺疾患の最終診断は病理病理診断であり、感染反復などによる組織の就職がある場合には、病理診断が不可能になることもある。従って従来は先天性嚢胞性肺疾患と包括的に扱って来たが、今回は病理学的な所見を加えて、敢えてCPAMとしての診断基準を策定している。さらに疾患個票には、Stockerらの最新の疾患概念を取り入れて、概要をまとめた。

今後は、今回、積み残しとなった残る3題のクリニカル・クエッションに対して、慎重に文献の追加検討を行い、ガイドラインの最終完成と普及を目指す予定である。

## E . 結論

1) 昨期までに策定された先天性嚢胞性肺疾患診療に関するクリニカルクエッション

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

に対するガイドライン作成に続けて、今年度は第2期作成分として

CQ8 : 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか

CQ9 : 合併症にはどのようなものがあるか

CQ10 : 定期的な胸部X線写真撮影は有用か？

の3つのクリニカルクエッションについて、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ガイドライン作成作業を継続した。

2) これまでの「先天性嚢胞性肺疾患」の診断基準、個票を基に、新たに「先天性肺気道形成不全（CPAM）」単独の診断基準と疾患個票を策定した。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1) Kuroda T: Prenatal and postnatal manifestation of congenital cystic lung disease; a nationwide study and a novel classification. International Symposium on Pediatric Surgical Research 2017.9 New Delhi, India

2) 黒田達夫：成育医療の時代における小児外科 第50回中国四国小児外科地方会 2017.10 岡山

## G . 知的財産の出願・登録状況

なし

## 先天性嚢胞性肺疾患 (CPAM)

### ○ 概要

#### 1. 概要

肺実質内に先天性に気道以外に恒常的に嚢胞が存在する疾患を先天性嚢胞性肺疾患という。このうち近年、胎生期の気道・肺発生の部分的停止により嚢胞が形成される一群を Congenital Pulmonary Airway malformation (CPAM) と呼び、病理学的に確定診断する概念が世界的に広く承認されている。CPAM は先天性嚢胞性肺疾患の大部分を占めると考えられている。本邦における全国的な調査では、出生前診断される先天性嚢胞性肺疾患の 10-15%程度は胎児水腫、子宮内胎児死亡、生直後の呼吸不全など周産期に重篤な症状を呈し、そのほぼすべてが CPAM である。生直後に呼吸器症状がない場合でも、9 割以上の症例は幼児期間に反復する肺感染などを発症するため、乳児期、遅くも幼児期早期までに手術的に病変を切除すべきであると考えられる。一部の症例では複数肺葉に病変がみられ、手術後も成人化後まで嚢胞性病変の遺残や、呼吸障害などの症状を呈し、手術の反復や内科的治療を要することがある。また、本疾患からの発がんの報告が海外で見られるが、本邦の全国調査では 1992 年以降に出生した 850 例以上の症例中で発がん例は確認されていない。これらから、手術後に正常肺機能を獲得する症例が多い一方で、成人化後まで経過観察を要するものと考えられる。

#### 2. 原因

不明(肺の形成過程における発生学的異常により、気道及び肺の発生が部分的に停止することにより肺実質内に嚢胞が形成され、異常の起こる発生段階および気道の部位により嚢胞の大きさの異なる病型に分かれるものと理解されている)

#### 3. 症状

【出生前】 胎児肺異常、胎児水腫、羊水過多、子宮内胎児死亡

【生後】 呼吸不全、呼吸障害、反復性肺炎

【慢性期】 嚢胞遺残、気胸、肺炎、呼吸障害、胸郭変形

#### 4. 治療法

未確立(複数肺葉に病変の見られるもの、周産期に大きな病変容積を呈するもの、成人期まで嚢胞遺残など症状・徴候が慢性化したものに対する急性期、慢性期の治療は未確立である)

#### 5. 予後

出生前診断される症例の 10-15%程度は周産期に、胎児水腫、子宮内胎児死亡、生直後の呼吸不全などの重篤な症状を呈し、平成 26 年の全国調査では 245 例の出生前診断例のうち 8 例が生後 30 日未満で死亡していた。出生前診断されずに子宮内胎児死亡となる症例も相当数いるものと考えられる。

生後診断例の多くは生命予後は良好だが、一部の症例で慢性に呼吸障害などの症状が継続し、成人化後も治療を要することが知られる。

## 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約100人/年の新規発症
2. 発病の機構  
不明(肺発生異常と考えられているが 詳細は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(複数肺葉に病変の見られるもの、周産期に大きな病変容積を呈するもの、思春期以降まで嚢胞遺残など症状・徴候が慢性化したものに対する急性増悪期、慢性期の治療は未確立である)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(「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」研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
「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」研究班作成の重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

## 情報提供元

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」

研究代表者 大阪府立母子医療センター 外科部長 臼井 規朗

「日本小児外科学会」

代表者 慶應義塾大学 小児外科 教授 黒田 達夫

「日本外科学会」

代表者 九州大学 小児外科 教授 田口 智章

## &lt; 診断基準 &gt;

Definite、Probable を対象とする。

## &lt; CPAM の診断基準 &gt;

「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」作成の診断基準より様式に合わせて記述改変

A. 肺内に先天性かつ非可逆性の嚢胞性病変がある

B. 検査所見

- 1) 正常気道以外の肉眼的な腔が単発性あるいは多発性に見られる
- 2) 病変組織に正常肺胞以外の顕微鏡的な腔の形成や、中枢から末梢までのいずれかの気道レベルで肺発生の障害を示唆する組織像が見られた場合
- 3) 病変部肺の切除標本において気道の発生分化異常もしくは過誤腫様病変を示唆する組織像（以下に詳述）がみられる場合
  - CPAM の発生部位に応じた組織像；不規則な軟骨増生・未熟な間葉（0型）、粘液産生細胞（1型）、嚢胞壁内の横紋筋（2型）、腺様期肺様組織（3型）、種々の程度に引き伸ばされた肺胞上皮（4型）

C. 鑑別診断

- 1) 原発性肺腫瘍の組織内にみられる嚢胞性病変は含めない
- 2) 後天性に肺感染による肺組織障害の結果形成された腔は含めない

## &lt; 診断のカテゴリー &gt;

Definite: A + Bのうち3)を含む2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: A + Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

「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」研究班作成の先天性嚢胞性肺疾患重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

<先天性嚢胞性肺疾患（CPAM）の重症度分類>

- 1) 重症 周産期に生命の危険が迫っている可能性が予想あるもの
  - ① 臨床的に自発呼吸により呼吸機能が維持できない
  - ② 出生前超音波検査で病変部体積と頭囲の比率（以下 LVR、 $LVR = \text{病変の長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 0.52 / \text{頭囲}$ で計算）が 1.5 を越えるもの
  - ③ 出生前評価で胎児水腫あるいは腹水貯留、皮下浮腫、胸水貯留のいずれかがみられるもの
- 2) 中等症 すぐに生命の危険はないが、速やかに治療が必要なもの
  - ① 瀕呼吸など軽微な呼吸不全症状がみられるもの
  - ② 下気道感染を反復するもの
- 3) 軽症 待期的治療が許容されるもの
  - ① 臨床的に無症状であるもの

## 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

**CQ8 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか？**

(推奨文) 複数肺葉が罹患している場合においても、手術治療として肺全摘を可及的に避けることを提案する

推奨度：行わないことを提案する(弱い推奨)

エビデンスレベル： D

(解説)

CQ に対して、1 次スクリーニングで英文 47 編、和文 111 編の文献を抽出し、スクリーニングの上で 18 論文について細な分析を行った。肺全摘を可及的に避けるべきであると明記する論文は複数見られたが、肺全摘を容認する論文はみられなかった。しかしながら、複数肺葉の罹患における肺全摘と罹患肺葉を一部温存した症例の比較や RCT の論文はなく、いずれの記述も本 CQ との直接性に乏しいものと思われた。肺全摘後には、患側胸腔の虚脱から縦隔がここへ落ち込むことにより、健側気管支が引き延ばされた形で錐体に押しつけられ、重篤な気道狭窄を来す。特に右側ではこの現象が顕著で「右肺全摘後症候群」と呼ばれる。これに対する治療法として、患側胸腔にティッシュ・エキスパンダーを挿入して縦隔構造を押し戻すなどの治療法の報告は見られるが、効果は確立されておらず、ティッシュ・エキスパンダーの長期留置に関する感染、癌化などの合併症も指摘される。

(推奨分作成の経過)

ガイドライン作成委員会の検討では、肺全摘後、特に右肺全摘後の気管支狭窄など、治療が未確立の重篤な有害事象を重視し、全員一致で、肺全摘術を行わないことを提案するとの結論に達した。検索し得た文献の非直接性から、エビデンスレベルは C とした。

## 小児重症気道狭窄に関する全国実態調査ならびに 診療ガイドライン作成に関する研究；気道狭窄症

研究分担者	前田 貢作	神戸大学大学院医学研究科小児外科学分野 客員教授
	肥沼 悟郎	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

【研究目的】小児重症気道狭窄に関する本邦の臨床情報のデータベース化ならびにその解析を行い、これに基づいて小児気道狭窄に対する診療ガイドラインを作成する。今年度は、臨床情報の解析ならびにガイドラインの SCOPE、クリニカル・クエッションを完成して文献検索、一部のシステムティックレビューを開始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することとした。今年度は、昨期までの研究班の解析結果、診断基準・重症度分類などを踏まえてガイドラインの SCOPE で上げられたクリニカル・クエッションに対する文献検索を完了し、文献のスクリーニング及び一部のシステムティック・レビューを行なうこととした。

【研究結果】SCOPE 中の 16 題のクリニカル・クエッションに対する文献検索が終了した。検索文献の結果を一次スクリーニングしたのち、二次スクリーニングまでを完了した。この結果からシステムティック・レビュー開始に向けてレビューチームの策定を行った。この作業と平行して先天性気管狭窄症の第 3 次難病の指定作業及び先天性声門下狭窄症の第 4 次難病指定への作業を行い、12 月末に追加認定を受けることができた。

【結論】全国調査結果の解析結果を踏まえて 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。文献検索作業が終了し、次年度は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

小児の気道狭窄（咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄（含軟化症））は、いずれも先天的に生じた呼吸器の形成異常を主たる病態とする難治性希少疾患である。乳児期早期に死亡する最重症例がある一方で、成人期まで生存するものの呼吸機能が低下しているために、身体精神運動発達障害や中枢神経障害に加えて、在宅での気管切開や人工呼吸、経管栄養管理など様々な後遺症を伴うことも稀ではない。

本研究の目的は、かかる疾患に対して、学会や研究会と連携しながら診療ガイドラインを整備したうえで、長期的なフォローアップ体制を構築し、小児から成人への移行期医療を推進し、難病拠点病院と連携し適切な診療体制を構築することにある。

このため本研究班では、本邦全国調査結果解析などこれまでの研究成果を踏まえて、周産期から学童期、さらに成人移行期に至る気道狭窄症の診療ガイドラインを作成することを目標とした。

## B . 研究方法

### 気道狭窄に関する診療ガイドラインの策定作業

全国調査の解析結果を勘案して、気道狭窄症に対する診療ガイドライン策定の作業を進めた。

今年度はクリニカル・クエッションのPIC0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標とした。ガイドラインには、これまでに本研究班で策定された診断基準や重症度分類に加えて、研究班

の全国調査の解析結果をエビデンスに組み込んでゆくようにした。

ガイドラインの作成はMINDSの診療ガイドライン作成の手引き2014に準拠して行なった。完成したガイドラインを関係各学会の承認、パブリックコメントも集めた上で公開する事とした。

### 1. 診断基準及び重症度分類の策定(資料4-1)

小児気道狭窄症の定義からして、どこまでを本症の範疇に含めるか否かが検討された。最終的に咽頭狭窄、喉頭狭窄、先天性気管狭窄症、気管・気管支軟化症の4つのカテゴリーにわけ、それぞれどのような疾患が含まれるのかを検討した。すでに策定した小児慢性特定診断基準に加えて、指定難病にも対応できるよう重症度分類を作成した。これらは関連学会の承認を得る事とした。

### 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、ここでシステムティック・レビューの結果を検討し、具体的なガイドライン作成の舵取りを行なう様にした。

#### 2) クリニカル・クエッションの選択

症例の希少性から、エビデンスのレベルや直接性の脆弱性からガイドライン作成の根拠となるべき文献の乏しいクリニカル・クエッションもあることが判明した。そこでガイドライン委員会では臨床的な重要性も勘案して、ガイドライン作成の優先度を

再評価し、優先度の高いクエッションよりガイドラインを作成してゆく方法をとった。

小児外科、小児耳鼻咽喉科、小児呼吸器科の観点で検討を加え、MINDS の診療ガイドライン作成の手引き 2014 に準拠して行なっている。すなわち分担研究者を中心としてガイドライン作成チームが編成され、SCOPE : Patient, Intervention/Comparison, Outcome (PICO) の項目を定めて、クリニカル・クエッションを完成した。

本症の分類を含めた診断、症状、治療法と介入のタイミングの 4 部構成とし、各疾患カテゴリー合計 16 個のクリニカル・クエッションを作成した。ガイドライン策定の際にこれらを統括して推奨文を作成する方針を決めた。

### 3) 文献検索

本年度完成したクリニカル・クエッションに基づいて、研究班全体で調整をとりつつ小児気道狭窄に関する文献検索を開始した。いくつかのクエッションに対する文献検索が完了し、報告書作成の時点で完了した検索結果に関しては本年度の作業実績とした。システマティック・レビューの作業は次年度前半に予定される。

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。

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。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、各施設の倫理委員会の承認を得て行われており、倫理面での問題はないものと考えられる。

## C . 研究結果

### クリニカル・クエッションと文献検索

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

-----  
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。システマティック・レビューチームにより列挙された論文の一次スクリーニングの結果、約 300 の論文が残り、それぞれの CQ に対してレビューを行っている。

#### これまでの実績

- a. 全国調査を行い小児気道狭窄患者の実態を把握した。(平成 27 年 4 月)
- b. 小児気道狭窄の診断基準を策定した(平成 28 年 7 月)
- c. 小児気道狭窄の診断基準を学会で承認。(平成 28 年 7 月)
- d. 小児気道狭窄の重症度分類を策定した。  
達成済み(平成 28 年 7 月)  
改訂済み(平成 29 年 11 月)
- e. 小児気道狭窄の重症度分類を学会で承認。  
達成済み:(平成 28 年 7 月)  
改訂済み:(平成 29 年 12 月)
- f. 気道狭窄として指定難病に選択。  
達成済み:先天性気管狭窄症(平成 29 年 4 月)  
達成済み:先天性声門下狭窄症(平成 29 年 12 月 26 日現行の指定難病;先天性気管狭窄症との統合)

#### 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。

本年度は、昨年度までに収集の完了した全国調査の結果を踏まえて、ガイドライン作成作業を進めた。ガイドラインの作成に当たって、悉皆的な文献検索とともに、本研究班で行なって来た全国調査の解析結果をも重視し、エビデンスとして利用する事とした。

全国調査結果は後方視的な研究結果ではあるが、極めて直接性の強い全国調査であり、世界的にも類のない大きなシリーズでの観察研究結果としてエビデンスレベルは高く評価しうるものと考えている。

集計し得た 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、いわゆる低出生体重児での抜管困難症が多く含まれるため、先天性と後天性の定義が難しいことが判明した。

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。

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。

これらの結果に基づいて、診断基準や重症度分類を作成したうえで、診療ガイドラインを作成し、小児慢性特定疾病の指定や難病の指定を通じて本症医療政策や社会保障制度の充実に資することを目標とし小児慢性特定疾病の指定が認められた。今年度には先天性気管狭窄/先天性声門下狭窄症に限定ではあるが難病の指定も認められた(資料4-1、資料4-2、資料4-3)。

これら全国調査で得られたエビデンスと合わせて、文献検索が終了しスクリーニングまでが終了した。システムティック・レビューの結果を踏まえて推奨文を完成するのは次年度の作業になる。

## E . 結 論

以上の解析から、今後さらなる治療成績の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、既に作成された診断基準と重症度分類にあわせて診療ガイドライン作成の完成をめざす必要性が再認識された。MINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルに沿って、ガイドライン作成作業を進め今年度はPICOも含めたクリニカル・クエッションを完成した。クリニカル・クエッションに沿って、文献検索作業が開始され、進行中である。次年度はシステムティック・レビューと推奨文作成作業が行われる予定である。

## F . 研究発表

### 論文発表

1. Maeda K : Pediatric airway surgery. *Pediatr Surg Int.* 2017 Apr;33(4):435-443. doi: 10.1007/s00383-016-4050-7. Epub 2017 Jan 28. Review.
2. Okata Y, Hasegawa T, Bitoh Y, Maeda K. : Bronchoscopic assessments and clinical outcomes in pediatric patients with tracheomalacia and bronchomalacia. *Pediatr Surg Int.* 2017 Nov 9. doi: 10.1007/s00383-017-4209-x. [Epub ahead of print]
3. Morita K, Maeda K, Yabe K, Oshima Y. : Management of congenital tracheal stenosis in the neonatal period. *Pediatr Surg Int.* 2017 Oct;33(10):1059-1063. doi:10.1007/s00383-017-4137-9.
4. Noguchi T, Sugiyama T, Sasaguri KI, Ono S, Maeda K, Nishino H, Jinbu Y, Mori Y. : Surgical Management of Duplication of the Pituitary Gland-Plus Syndrome With

- Epignathus, Cleft Palate, Duplication of Mandible, and Lobulated Tongue. *J Craniofac Surg.* 2017 Mar;28(2): e141-e144. doi: 10.1097/SCS.0000000000003324.
5. Kawahara I, Ono S, Maeda K.: Biodegradable polydioxanone stent as a new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model. *J Pediatr Surg.* 2016 Dec;51(12):1967-1971. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.020. Epub 2016 Sep 15.
6. Okata Y, Maeda K, Bitoh Y, Mishima Y, Tamaki A, Morita K, Endo K, Hisamatsu C, Fukuzawa H, Yokoi A.: Evaluation of the intraoperative risk factors for esophageal anastomotic complications after primary repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *Pediatr Surg Int.* 2016 Sep;32(9):869-73. doi: 10.1007/s00383-016-3931-0.
7. Morita K, Yokoi A, Fukuzawa H, Hisamatsu C, Endo K, Okata Y, Tamaki A, Mishima Y, Oshima Y, Maeda K.: Surgical intervention strategies for congenital tracheal stenosis associated with a tracheal bronchus based on the location of stenosis. *Pediatr Surg Int.* 2016 Sep;32(9):915-9. doi: 10.1007/s00383-016-3928-8.
8. 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.* 2016 Nov;32(11):1029-1036.
9. Kasakura-Kimura N, Masuda M, Mutai H, Masuda S, Morimoto N, Ogahara N, Misawa H, Sakamoto H, Saito K, Matsunaga T.: WFS1 and GJB2 mutations in patients with bilateral low-frequency sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2017 Sep;127(9):E324-E329. doi: 10.1002/lary.26528. Epub 2017 Mar 8.
10. Morimoto N, Mutai H, Namba K, Kaneko H, Kosaki R, Matsunaga T.: Homozygous EDNRB mutation in a patient with Waardenburg syndrome type 1. *Auris Nasus Larynx.* 2017 May 11. pii: S0385-8146(16)30464-3. doi: 10.1016/j.anl.2017.03.022. [Epub ahead of print]
11. Mitsui K, Morimoto N, Niwa T, Yamaura Y, Ohba H, Tsukada H, Katsumata S.: Quantification of ONO-2952 Occupancy of 18-kDa Translocator Protein in Conscious Monkey Brains using Positron Emission Tomography. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017 Mar;360(3):457-465. doi: 10.1124/jpet.116.238568. Epub 2016 Dec 16.
12. Sakamoto N, Gozal D, Smith DL, Yang L, Morimoto N, Wada H, Maruyama K, Ikeda A, Suzuki Y, Nakayama M, Horiguchi I, Tanigawa T.: Sleep Duration, Snoring Prevalence, Obesity, and Behavioral Problems in a Large Cohort of Primary School Students in Japan. *Sleep.* 2017 Mar 1;40(3). doi: 10.1093/sleep/zsw082.
13. Tsuboi N, Ide K, Nishimura N, Nakagawa S, Morimoto N.: Pediatric tracheostomy: Survival and long-term outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Oct;89:81-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.07.033. Epub 2016 Jul 28.
14. Matsunaga T, Morimoto N.: The auditory phenotype of children harboring mutations in the prestin gene. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(4):397-401. doi: 10.3109/00016489.2015.1126858. Epub 2016 Jan 29.

15. Ueha R, Nito T, Goto T, Sato T, Ushiku T, Yamasoba T. : Bilateral vocal cord immobility resulting from cytomegalovirus pharyngitis: A case report. *J Infect Chemother*. 2017 Oct 17. pii: S1341-321X(17)30209-X. doi: 10.1016/j.jiac.2017.09.007. [Epub ahead of print]
16. Kaneoka A, Pisegna JM, Inokuchi H, Ueha R, Goto T, Nito T, Stepp CE, LaValley MP, Haga N, Langmore SE. : Relationship Between Laryngeal Sensory Deficits, Aspiration, and Pneumonia in Patients with Dysphagia. *Dysphagia*. 2017 Sep 2. doi: 10.1007/s00455-017-9845-8. [Epub ahead of print]
17. Kaneoka A, Pisegna JM, Krisciunas GP, Nito T, LaValley MP, Stepp CE, Langmore SE. : Variability of the Pressure Measurements Exerted by the Tip of Laryngoscope During Laryngeal Sensory Testing: A Clinical Demonstration. *Am J Speech Lang Pathol*. 2017 Aug 15;26(3):729-736. doi: 10.1044/2017\_AJSLP-16-0006.
18. Kobayashi R, Tsunoda K, Ueha R, Fujimaki Y, Nito T, Yamasoba T. : Role of lifestyle modifications for patients with laryngeal granuloma caused by gastro-esophageal reflux: comparison between conservative treatment and the surgical approach. *Acta Otolaryngol*. 2017 Mar;137(3):306-309. doi: 10.1080/00016489.2016.1244858. Epub 2016 Oct 19.
19. Goto T, Nito T, Ueha R, Yamauchi A, Sato T, Yamasoba T. : Unilateral vocal fold adductor paralysis after tracheal intubation. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Jan 21. pii: S0385-8146(16)30383-2. doi: 10.1016/j.anl.2016.12.008. [Epub ahead of print]
20. Ueha R, Ueha S, Kondo K, Nito T, Fujimaki Y, Nishijima H, Tsunoda K, Shand FH, Matsushima K, Yamasoba T. : Laryngeal mucus hypersecretion is exacerbated after smoking cessation and ameliorated by glucocorticoid administration. *Toxicol Lett*. 2017 Jan 4;265:140-146. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.11.023. Epub 2016 Dec 2.
21. Ochiai D, Miyakoshi K, Koinuma G, Matsumoto T, Tanaka M. : Prenatal sonographic images of left pulmonary artery sling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Apr;211:217-218. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.026. Epub 2016 Dec 26.
22. 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*. 2017 May;52(5):677-679. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.01.014. Epub 2017 Jan 27.

**G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

なし

## 330 先天性気管狭窄症/先天性声門下狭窄症

## ○ 概要

## 1. 概要

気道は上気道(鼻咽頭腔から喉頭)と下気道(気管、気管支)に大別される。指定難病の対象となるものは声門下腔や気管に先天的な狭窄や閉塞症状を来す疾患で、その中でも先天性気管狭窄症や先天性声門下狭窄症が代表的な疾病である。多くが救命のため緊急の診断、処置、治療を要する。外傷や長期挿管後の二次性のものは除く。

## 2. 原因

原因は不明で、発病の機構は解明されていない。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、先天性心疾患や肺動脈による血管輪症を高頻度に合併する。先天性声門下狭窄症は輪状軟骨の形成異常(主に過形成)により発生すると推測されている。

## 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。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。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。

先天性声門下狭窄症の成人期には、狭窄により呼吸困難を認め、その部位や程度により、発声困難になることが多い。狭窄が中等度から高度の場合は気管切開孔をあけておく必要があり、気管孔や気管切開チューブに関わる症状が生じる危険性が常に継続的に存在する。

## 4. 治療

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。気管狭窄に対しては種々の気管形成術が行われる。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。声門下狭窄症の治療には喉頭気管形成術として輪状軟骨前方切開術や自家肋軟骨移植による形成術が試みられる。

両疾患とも成人期においては、狭窄の原因となっている病変を切除し、気道内腔を十分確保した上で、気道を再建する手術が行われる。数年にわたる複数回の入院と手術が必要であり、その間はずっと気管に穴が開いた状態である。気管切開孔を閉鎖できたとしても、瘢痕や肉芽などにより狭窄は再発しやすく、極めて難治である。また、気道再建は非常に難しい。

## 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 1000 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(対症療法である気管切開と気道の形成術)
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

難治性疾患政策研究事業「先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究」

研究代表者 大阪母子医療センター 小児外科主任部長 臼井規朗

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

<診断基準>

1) 先天性気管狭窄症の診断基準

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. 気管の単純 X 線撮影(気道条件)、内視鏡検査又は3D-CT により、気管及び気管支に狭窄を認める。
3. 内視鏡検査で狭窄部に一致して完全気管軟骨輪を認める。
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

2) 先天性声門下狭窄症の診断基準

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. 頸部の単純 X 線撮影(気道条件)、内視鏡検査又は 3D-CT により、輪状軟骨に一致した声門下に狭窄を認める。
3. 二次性のものを除く。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1～3を満たすもの

### <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。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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あって、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ものについては、医療費助成の対象とする。

臨床調査個人票

 新規  更新330-1 先天性気管狭窄症／先天性声門下狭窄症  
(先天性気管狭窄症)

## ■ 行政記載欄

受給者番号	<input type="text"/>	判定結果	<input type="checkbox"/> 認定	<input type="checkbox"/> 不認定
-------	---	------	-----------------------------	------------------------------

## ■ 基本情報

姓 (かな)				名 (かな)				
姓 (漢字)				名 (漢字)				
郵便番号	<input type="text"/>							
住所								
生年月日	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月	<input type="text"/> <input type="text"/>	日 <input type="text"/> <input type="text"/>	*以降、数字は右詰めで記入
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女							
出生市区町村								
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)				名 (かな)			
	姓 (漢字)				名 (漢字)			
家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明							
	発症者続柄							
	<input type="checkbox"/> 1. 父 <input type="checkbox"/> 2. 母 <input type="checkbox"/> 3. 子 <input type="checkbox"/> 4. 同胞 (男性) <input type="checkbox"/> 5. 同胞 (女性) <input type="checkbox"/> 6. 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 7. 祖母 (父方) <input type="checkbox"/> 8. 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 9. 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> 10. いとこ <input type="checkbox"/> 11. その他 *11 を選択の場合、以下に記入							
	続柄							
発症年月	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月			

社会保障	
介護認定	<input type="checkbox"/> 1. 要介護 <input type="checkbox"/> 2. 要支援 <input type="checkbox"/> 3. なし
要介護度	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
生活状況	
移動の程度	<input type="checkbox"/> 1. 歩き回るのに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 寝たきりである
身の回りの管理	<input type="checkbox"/> 1. 洗面や着替えに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 自分でできない
ふだんの活動	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 行うことができない
痛み／不快感	<input type="checkbox"/> 1. ない <input type="checkbox"/> 2. 中程度ある <input type="checkbox"/> 3. ひどい
不安／ふさぎ込み	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. 中程度 <input type="checkbox"/> 3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

■ 診断基準に関する事項

A. 症状

1. 気道狭窄による呼吸困難の症状がある	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> チアノーゼ発作 <input type="checkbox"/> 無呼吸発作	
2. 二次性ではない	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
3. その他の症状	
<input type="checkbox"/> 喘鳴 <input type="checkbox"/> 上気道感染 <input type="checkbox"/> 反復する呼吸器感染 <input type="checkbox"/> 栄養障害に伴う精神運動発達遅延 <input type="checkbox"/> 聴力障害	
4. 合併症	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> 先天性心疾患 <input type="checkbox"/> 肺動脈による血管輪症 <input type="checkbox"/> 手術後の肉芽形成 <input type="checkbox"/> 手術後の再狭窄 <input type="checkbox"/> 慢性肺障害 <input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> 逆流性食道炎	

## B. 検査所見 \*小数点も1文字として記入する

1. 以下のいずれかの検査で気管および気管支に狭窄を認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当	<input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> 単純X線撮影 (気道条件)	<input type="checkbox"/> 内視鏡検査	<input type="checkbox"/> 3D-CT	
2. 内視鏡検査で狭窄部に一致して完全気管軟骨輪を認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当	<input type="checkbox"/> 3. 不明
3. その他の検査所見	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当	<input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> 気管軟骨の形成異常	<input type="checkbox"/> 狭窄部の気管に膜様部が存在しない		
<input type="checkbox"/> Complete tracheal ring	<input type="checkbox"/> 気管支の分岐異常		

## &lt;診断のカテゴリー&gt;

Definite : Aの1、2、Bの1、2を全て満たす	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
------------------------------	--------------------------------	---------------------------------

## 症状の概要、経過、特記すべき事項など \*250文字以内かつ7行以内

--

## ■ 治療その他

薬物療法			
ステロイド	<input type="checkbox"/> 1. 実施		<input type="checkbox"/> 2. 未実施
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善	<input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
その他	<input type="checkbox"/> 1. 実施		<input type="checkbox"/> 2. 未実施
	薬物名		
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善	<input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
その他の治療			
酸素療法	<input type="checkbox"/> 1. 実施		<input type="checkbox"/> 2. 未実施
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善	<input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明

気管挿管	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
バルーン拡張	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
ステント留置	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
人工呼吸管理	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
気管切開管理	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
手術	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	方法	<input type="checkbox"/> 気管形成（軟骨移植） <input type="checkbox"/> その他
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
その他	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	治療名	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明

### ■ 重症度分類に関する事項

#### modified Rankin Scale (mRS)

0. まったく症候がない
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）
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）
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）
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）
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）

### 呼吸

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

### ■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり		
開始時期	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
離脱の見込み	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし		
種類	<input type="checkbox"/> 1. 気管切開孔を介した人工呼吸器 <input type="checkbox"/> 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	<input type="checkbox"/> 1. 間欠的施行 <input type="checkbox"/> 2. 夜間に継続的に施行 <input type="checkbox"/> 3. 一日中施行 <input type="checkbox"/> 4. 現在は未施行		
生活状況	食事	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	車椅子とベッド間の移動	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

整容	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助/不可能
トイレ動作	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
入浴	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助/不可能
歩行	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 軽度介助
	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助
階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能
着替え	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名	
指定医番号	<input type="text"/>
医療機関所在地	
電話番号	<input type="text"/> *ハイフンを除き、左詰めで記入
医師の氏名	印 ※自筆または押印のこと
記載年月日	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日

- ・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ありません。(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ります。)
- ・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記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、  
「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

臨床調査個人票

 新規  更新

## 330-2 先天性気管狭窄症／先天性声門下狭窄症

(先天性声門下狭窄症)

## ■ 行政記載欄

受給者番号	<input type="text"/>	判定結果	<input type="checkbox"/> 認定	<input type="checkbox"/> 不認定
-------	--	------	-----------------------------	------------------------------

## ■ 基本情報

姓 (かな)				名 (かな)					
姓 (漢字)				名 (漢字)					
郵便番号	<input type="text"/>								
住所									
生年月日	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月	<input type="text"/> <input type="text"/>	日	<input type="text"/> <input type="text"/>	*以降、数字は右詰めで記入
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女								
出生市区町村									
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)				名 (かな)				
	姓 (漢字)				名 (漢字)				
家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明								
	発症者続柄								
	<input type="checkbox"/> 1. 父 <input type="checkbox"/> 2. 母 <input type="checkbox"/> 3. 子 <input type="checkbox"/> 4. 同胞 (男性)								
	<input type="checkbox"/> 5. 同胞 (女性) <input type="checkbox"/> 6. 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 7. 祖母 (父方)								
<input type="checkbox"/> 8. 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 9. 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> 10. いとこ									
<input type="checkbox"/> 11. その他 *11 を選択の場合、以下に記入									
	続柄								
発症年月	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月				

社会保障	
介護認定	<input type="checkbox"/> 1. 要介護 <input type="checkbox"/> 2. 要支援 <input type="checkbox"/> 3. なし
要介護度	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
生活状況	
移動の程度	<input type="checkbox"/> 1. 歩き回るのに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 寝たきりである
身の回りの管理	<input type="checkbox"/> 1. 洗面や着替えに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 自分でできない
ふだんの活動	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 行うことができない
痛み／不快感	<input type="checkbox"/> 1. ない <input type="checkbox"/> 2. 中程度ある <input type="checkbox"/> 3. ひどい
不安／ふさぎ込み	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. 中程度 <input type="checkbox"/> 3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

■ 診断基準に関する事項

A. 症状

1. 気道狭窄による呼吸困難の症状がある	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> チアノーゼ発作 <input type="checkbox"/> 無呼吸発作	
2. 二次性ではない	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
3. その他の症状	
<input type="checkbox"/> 喘鳴 <input type="checkbox"/> 陥没呼吸 <input type="checkbox"/> 発声困難 <input type="checkbox"/> 反復する呼吸器感染 <input type="checkbox"/> 栄養障害に伴う精神運動発達遅延 <input type="checkbox"/> 聴力障害	
4. 合併症	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> 手術後の肉芽形成 <input type="checkbox"/> 手術後の再狭窄 <input type="checkbox"/> 慢性肺障害 <input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> 逆流性食道炎	

## B. 検査所見 \*小数点も1文字として記入する

1. 頸部の以下のいずれかの検査で輪状軟骨に一致した声門下に狭窄を認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当	<input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> 単純X線撮影 (気道条件)	<input type="checkbox"/> 内視鏡検査	<input type="checkbox"/> 3D-CT	
2. その他の検査所見	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当	<input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> 輪状軟骨の形成異常 ( <input type="checkbox"/> 過形成)			

## &lt;診断のカテゴリー&gt;

Definite : Aの1、2、Bの1を全て満たす	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
----------------------------	--------------------------------	---------------------------------

## 症状の概要、経過、特記すべき事項など \*250文字以内かつ7行以内

--

## ■ 治療その他

薬物療法	
ステロイド	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施
	治療効果 <input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
その他	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施
	薬物名
	治療効果 <input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
その他の治療	
酸素療法	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施
	治療効果 <input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
気管挿管	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施
	治療効果 <input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明

バルーン拡張	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
ステント留置	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
人工呼吸管理	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
気管切開管理	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
手術	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	方法	<input type="checkbox"/> 気管形成（輪状軟骨前方切開術） <input type="checkbox"/> 気管形成（自家肋軟骨移植） <input type="checkbox"/> 切除、気道再建 <input type="checkbox"/> その他
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
その他	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	治療名	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明

### ■ 重症度分類に関する事項

#### modified Rankin Scale (mRS)

<input type="checkbox"/> 0. まったく症候がない
<input type="checkbox"/> 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）
<input type="checkbox"/> 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）
<input type="checkbox"/> 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）
<input type="checkbox"/> 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）
<input type="checkbox"/> 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）

## 呼吸

<input type="checkbox"/> 0. 症候なし
<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある
<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要

## ■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり						
開始時期	西暦	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月
離脱の見込み	<input type="checkbox"/> 1. あり			<input type="checkbox"/> 2. なし			
種類	<input type="checkbox"/> 1. 気管切開孔を介した人工呼吸器			<input type="checkbox"/> 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	<input type="checkbox"/> 1. 間欠的施行		<input type="checkbox"/> 2. 夜間に継続的に施行		<input type="checkbox"/> 3. 一日中施行		<input type="checkbox"/> 4. 現在は未施行
生活状況	食事	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助			
	車椅子とベッド間の移動	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 軽度介助	<input type="checkbox"/> 部分介助			
	整容	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助/不可能				
	トイレ動作	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助			
	入浴	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助/不可能				
	歩行	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 軽度介助	<input type="checkbox"/> 部分介助			
	階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 不能			
着替え	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助				

排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助
排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名												
指定医番号	<input type="text"/>											
医療機関所在地												
電話番号	<input type="text"/>	*ハイフンを除き、左詰めで記入										
医師の氏名												印
												※自筆または押印のこと
記載年月日	西暦	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日

- ・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ありません。(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りです。)
- ・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記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、  
「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療  
体制の構築・普及に関する研究；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

研究協力者

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
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点である。

1，難病助成対象の拡大（リンパ管腫（リンパ管奇形）の対象部位を、縦隔病変を含む様に拡大修正） 2，小児慢性特定疾病における対象拡大、 3，症例調査研究のまとめ、 4，データベース利用（登録されたデータのオープン利用を目指した整備） 5，難治性度基準の validation、 6，医療・社会への情報還元（HP 充実化） 7，第3回小児リンパ管疾患シンポジウム開催、 8，シロリムス治験への協力（治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療に DB を利用して協力している） 9，AMED 藤野班（小児リンパ管疾患研究）との協力

【研究結果】

- 1，7月に腹部を含むリンパ管腫難病認定対象の部位拡大の提言をおこなった。
- 2，7月に提言をおこない、小慢においてはリンパ管腫とリンパ管腫症は別疾患としてそれぞれ指定され、大分類も脈管奇形という新たな疾患群に分類される見込みとなった。
- 3，Treatment on mediastinal lymphatic malformation in children - analysis of nationwide survey in Japan - (in Press、上野)
- 4，登録されたデータのオープン利用を目指した整備作業中。

- 6 , 殺風景であったウェブサイトデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を経て、2018年2月に公開した。
- 7 , 2018年9月に開催予定で準備開始。
- 8 , 10月に治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療にDBを利用して協力している)

#### **【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・ゴーラム病、リンパ管拡張症等)についての多角的な研究が進められている。先行する研究を引き継いで進められ、3年間の研究期間の1年目に頸部・胸部のリンパ管腫の治療・管理について臨床上重要な指標となると考えられるデータを公表することが出来た。

小児慢性特定疾病の疾患整理作業に貢献したが、指定難病としての部位基準見直しへの提言などには具体的なデータをさらに提示するなど今後も力を入れる必要がある。

臨床的には難治性疾患として鑑別診断などには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。

## A . 研究目的

- 1 , 難病助成対象の拡大(リンパ管腫(リンパ管奇形)の対象部位を、縦隔病変を含む様に拡大修正)
- 2 , 小児慢性特定疾病における対象拡大
- 3 , 症例調査研究のまとめ
- 4 , データベース利用(登録されたデータのオープン利用を目指した整備)
- 5 , 難治性度基準の validation
- 6 , 医療・社会への情報還元(HP 充実化)
- 7 , 第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウム開催
- 8 , シロリムス治験への協力(治験が開始となった。難治性リンパ管異常に対する治療に DB を利用して協力している)
- 9 , AMED 藤野班(小児リンパ管疾患研究)との協力

当分担研究は、主に小児において呼吸障害を生じることがある疾患である、頸部・胸部に病変をもつリンパ管疾患のリンパ管腫(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。

前研究班にてこれらの疾患について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したが、ガイドラインを作成できなかった臨床課題が多数浮上した。それに対する回答を求める目的にて全国症例調査が行われており、その解析結果が待たれている。

また指定難病・小児慢性特定疾病制度においては、当研究班における対象疾患への対象

範囲の拡大が望ましく、その提言のためのデータを作成することは重要な課題である。

対象疾患に関しては情報源が少ないことが患者団体より訴えられており、対応として我々は疾患のウェブサイトを運営したり、シンポジウムを開催したりしてきた。これらは研究の進捗に従い、さらに押し進めることが望ましい。

また治療においては新たな有効性が期待される治験が始まるが、構築したデータベースをこれに生かす様協力する予定である。

## B . 研究方法

### 1 .

#### 研究対象の拡大

これまで頸部・胸部リンパ管疾患の中で主に「リンパ管腫(リンパ管奇形)、Common or Cystic LM」と「リンパ管腫症・ゴーハム病、GLA, GSD」を研究対象としてきたが、現時点でこれらとの鑑別が非常に困難である「リンパ管拡張症、lymphangiectasia」(図1)を同時に対象とし、これらの鑑別診断が明確にできるようにしていくことを視野に入れる。また原発性リンパ浮腫は、主に四肢末梢の浮腫が中心となるが、様々な症候群の一つの症状として発現し、リンパ液の貯留により呼吸への影響を生じることもある。リンパ管疾患の括りで今後は情報を収集する。



図1 肺リンパ管拡張症(リンパ管腫症?)

## 2 .

### 難病助成対象の拡大・小慢整理

当研究班を含めた研究班の提言を元に、2015年7月にリンパ管腫は条件付きで難病に指定された。しかしながら、巨大であること、頸部・顔面に限定されるといった認定基準は同じ疾患名の多くの重症患者との間に矛盾を生じることとなった。当研究班では、上記の認定基準を頸部から胸部へ拡大すべく、情報をまとめて提言していく。

また小児慢性特定疾病においては、現在リンパ管腫はリンパ管腫症と合わせて「リンパ管腫/リンパ管腫症」として2015年1月に慢性呼吸器疾患の一つとして指定された。疾患の本態はリンパ管疾患であり、現在の分類はやや不自然である。またリンパ管腫とリンパ管腫症は近年違いが徐々に明確になりつつあり、別疾患として認定されることが望ましい。他の研究班と協力し、これを是正していきたい。

## 3 .

### 症例調査研究のまとめ

前研究班にて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

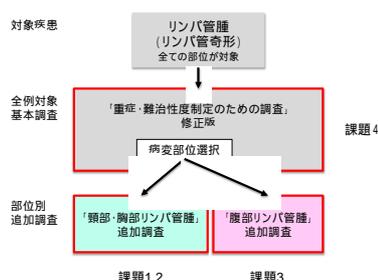
課題は以上の4点とし、それぞれの課題に対する回答を得るべく調査項目が選定されていたが、特にリンパ管腫に関する課題1、4につき調査が先行して準備され、2015年に「リンパ管腫全国調査2015」と称して日本小児外科学会関係施設に症例登録を依頼した。調査方法はWeb調査で、「リンパ管疾患情報ステーション内のセキュリティ管理の施された登録サイトより、2015年10月28日から2016年1月20の登録期間に1730症例が登録された。

これらについては前研究班より引き続いて検討し、

- 1, 上記各課題に対する回答をまとめて論文文化すること
- 2, 難治性症例の実際を把握すること
- 3, それを踏まえて追加の難病指定への資料を作成すること
- 4, また治療の標準化の根拠を導くことを行っていく。

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ている。

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



#### 4 .

#### 難治性度基準のValidation (リンパ管腫)

前研究班にて全国症例調査の結果より「リンパ管腫の難治性度スコア」を導出した。これに対しては、別の症例グループにおいて validation を行った上で論文化することが目標とされているが、前研究班においては到達できなかった。本研究班の期間内に新規グループもしくは旧三村班の症例データベースを用いて validation を行い論文化する。

#### 5 .

#### データベース利用(オープン化、治験への利用整備)

リンパ管腫、リンパ管腫症・ゴーム病の登録された症例データのオープン利用を目指して整備を行う。

#### 6 .

#### 医療・社会への情報還元(HP充実、シンポジウム開催)

リンパ管疾患の情報を集約した患者および

医療者向けの「リンパ管疾患情報ステーション」は2009年に厚労科学研究費補助金研究班により作成されて既に9年目を迎えているが、殺風景であったデザインのリニューアル、コンテンツの全面改訂、一般の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変更を行う。

また前研究班時に行われた第2回小児リンパ管疾患シンポジウムに引き続き、2018年度内に第3回シンポジウムを開き、研究者、医療者、患者間での情報交換、患者間の交流の機会を設ける。過去2回のアンケートより、出席者の希望する内容が集められており、十分検討の上企画・実施する。

#### 7 .

#### シロリムス治験への協力

難病で現在時に致命的ともなるリンパ管疾患であるが、これに対して国内外でmTOR阻害剤であるシロリムス内服の内科的治療の有効例が多数報告されている。これを受けて当研究班メンバーの多くが関わって治験の準備が進められ、2016年より日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業「複雑型脈管異常に対するシロリムス療法確立のための研究」として、研究代表者：小関道夫(岐阜大学医学部附属病院小児科)先生の主導で開始となり、2017年内に治験が開始する見込みであった。この難治性リンパ管異常に対する治療治験においては、対照および候補者の選択に、既に構築しているリンパ管疾患患者のDBを利用するという形で協力する。

8 .

AMEDエビデンス創出研究との連携

AMEDの難治性疾患実用化研究事業「難治性リンパ管疾患レジストリを活用したリンパ管疾患鑑別診断法の確立及び最適治療戦略の導出」研究班と連携を行う。リンパ管疾患の基礎的研究(バイオマーカー探索)を主に行う研究班であり、DBの補強と国際協力・標準化を目指している。厚労科研研究班で行う研究の先の道を造ることとなる。情報共有を行っていく。

C . 研究結果

1 .

本年度は新たな調査をしていない。

2 .

難病助成対象の拡大・小慢整理

本年度は7月に難病見直しの機会があり、リンパ管腫(リンパ管奇形)については対象を頸部・顔面に限定せず、全身に広げるよう提言した。その後審査において提言が採用されてはいないようである。

小児慢性特定疾病においては、同じく7月に見直しの機会があり、田口班、秋田班とともに修正作業をおこなった。リンパ管腫とリンパ管腫症/ゴーハム病の分離が行われ、リンパ管腫は特に疾患部位を問わず、またいずれも新しい疾患群「脈管奇形」に分類された。

	旧分類	新分類
大分類	慢性呼吸器疾患	脈管奇形
細分類	リンパ管腫/リンパ管腫症	・リンパ管腫 ・リンパ管腫症
疾病の状態の程度	治療が必要な場合	治療が必要な場合

3 .

症例調査研究のまとめ

本年度は5月の日本小児外科学会学術集会において、4つの課題のうち2つ(縦隔病変の検討、気切条件の検討)についてまとめの発表を行った(上野)。気管切開の既往と病変範囲については明らかな相関を認め、有意な結果が得られた。



頭頸部リンパ管腫(リンパ管奇形)に対する気管切開の適応について—全国調査2015の結果から—  
Indication of tracheostomy for cervical lymphatic malformation in children —analysis of nation-wide survey in Japan—

小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班(臼井班)

上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中 督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、臼井規朗

結果 病変部位と気管切開

気管切開症例の病変と気道の接触

	気道接触あり	気道接触なし	気道接触不明	計
気管切開あり	31(84%)*	6*	0	43
気管切開なし	56(14%)*	398*	19	473
気管切開記載なし	0	0	2	2
計	87	404	25	518

(\*p<0.01)



縦隔病変を有するリンパ管腫(リンパ管奇形)に対する適切な治療について—全国調査2015の結果から—  
Treatment on mediastinal lymphatic malformation in children —analysis of nation-wide survey in Japan—

小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班(臼井班)

上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中 督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、臼井規朗

また論文文化も準備がなされ、縦隔病変に関する検討の論文「Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide

survey in Japan」が Surgery Today にアク  
セプトされ、出版待ちとなっている(添付資  
料参照)。

Surgery Today  
https://doi.org/10.1007/s00595-018-1640-0

ORIGINAL ARTICLE



Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children:  
an analysis of a nationwide survey in Japan

Shigeru Ueno<sup>1</sup> · Akihiro Fujino<sup>2</sup> · Yasuhide Morikawa<sup>3</sup> · Tadashi Iwanaka<sup>4</sup> · Yoshiaki Kinoshita<sup>5</sup> · Michio Ozeki<sup>6</sup> ·  
Shunsuke Nosaka<sup>7</sup> · Kentaro Matsuoka<sup>8</sup> · Noriaki Usui<sup>9</sup>

Received: 27 December 2017 / Accepted: 6 February 2018  
© Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018

気管切開適応に関する論文は年度内に投  
稿見込みである。

4 .

#### 難治性度基準の Validation (リンパ管腫)

本年度は有意な進捗は得られていない。

5 .

#### データベース利用(オープン化、治験への利 用整備)

データベースの整理、画像、病理写真の  
収集等が進められている。研究期間内に終  
えるみこみである。どのような形で一般ア  
クセスを可能とするかについてはまだ検討  
中である。

6 .

#### 医療・社会への情報還元 (HP 充実、シンポ ジウム開催)

リンパ管疾患情報ステーションは医療  
者以外の意見を取り入れてデザインのリ  
ニューアル、コンテンツの全面改訂、一般  
の読者向け内容を大幅拡充、動画による疾  
患・検査説明、ゆるキャラの登場などの変  
更を経て、2018年2月28日にリニューア  
ル公開された。

<http://lymphangioma.net>



また第 3 回小児リンパ管疾患シンポジウ  
ムの日程が決定した。2018年9月23日(日)  
となり、準備が開始された。(場所: 国立成  
育医療研究センター講堂)。

7 .

#### シロリムス治験への協力

前述のシロリムス治験は2017年10月に開  
始となり、研究期間である、岐阜大学医学  
部附属病院、慶應義塾大学病院、国立成育  
医療研究センター、京都府立医科大学附属  
病院、九州大学医学部附属病院の 5 施設に  
て現在協力患者リクルート中である。現時  
点では DB を利用していないが、対照デー  
タとして今後用いられる見込みである。

8 .

#### AMED エビデンス創出研究との連携

本年度は AMED 研究において国際協力に関  
する進捗がなかったため、特にデータ共有  
などは行われていない。

9 .

## その他

その他に「リンパ管腫の自然退縮に関する検討」「外科的切除に関する検討」などが行われ、日本外科学会、日本臨床外科学会、日本血管腫・血管奇形学会等でその特徴について発表された。

## 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。8 つの大きな研究を柱として、小児で呼吸障害を生じうるリンパ管疾患の情報を集積して総括する作業が継続されており、いくつかの成果を挙げている。

前研究班から引き続いての大きな臨床的課題であった「無症状の縦隔病変に対する治療の是非」「気管切開の適応」に関して調査結果をまとめる学会発表と論文が作成され、大きな前進となった。無症状の縦隔病変に対しては合併症のリスクなどを鑑みて積極的治療は控えられる傾向があること、気管切開の適応としては病変が上気道に接し、半周以上に渡る場合には特に気管切開が必要となる率が高くなることなどが症例調査によるデータにより明らかになった。

一方、一般への情報発信の一環として、リンパ管疾患情報ステーションはリンパ管疾患患者の開くページとしてこれまでも有益であると評価を得てきたが、半年を超える作業により大幅に改訂するに至った。デザインにはデザイン科の学生の力を借り、またアニメーションなども作成して、患者さん向けに様々な資料を提供することとなった。

今後も予定している課題を次々にこなすことで学問的・社会的に大きく貢献できると

見込まれる。

## 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・ゴーラム病、リンパ管拡張症等)についての多角的な研究が進められている。先行する研究を引き継いで進められ、3 年間の研究期間の 1 年目に頸部・胸部のリンパ管腫の治療・管理について臨床上重要な指標となると考えられるデータを公表することが出来た。

小児慢性特定疾病の疾患整理作業に貢献したが、指定難病としての部位基準見直しへの提言などには具体的なデータをさらに提示するなど今後も力を入れる必要がある。

臨床的には難治性疾患として鑑別診断などには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) 高橋正貴, 藤野明浩, 石濱秀雄, 出家亨一, 竹添豊志子, 渡邊稔彦, 小川雄大, 黒田達夫, 淵本康史, 金森豊 . 【こんなときどうする?(腹部編)】 広範囲な腸間膜リンパ管奇形 . 小児外科 49(3):299-301, 2017
- 2) 藤野 明浩 . 【小児外科領域の先端的医療の展開(II):先端治療開発の方向性】 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形に対する新規薬物療法 . 小児外科 4: 630-634, 2017
- 3) 藤野明浩【頸部腫瘍の診かた 先天性形成異常 リンパ管腫(リンパ管奇形)】小児内科 50(2):222-224, 2018-2

- 4) 野坂俊介：小児科エコー活用術 胸水・腹水・後腹膜液体貯留．小児科診療．2017；80(11)：1422-1428
- 5) 小関道夫．乳児血管腫(いちご状血管腫)に対する新しい治療法 プロプラノロール療法 ，小児科診療 UP-to-DATE 2017；24：23-28．
- 6) 小関道夫，深尾 敏幸．先天性形成異常 3)血管性病変(リンパ管腫以外) 小児内科 2018;50(2)：226-230
- 7) Shigeru Ueno，Akihiro Fujino，Yasuhide Morikawa，Tadashi Iwanaka，Yoshiaki Kinoshita，Michio Ozeki，Shunsuke Nosaka，Kentaro Matsuoka，Noriaki Usui．Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children:an analysis of a nationwide survey in Japan. Surgery Today. Accepted: 6 February 2018.
- 8) Kato H，Ozeki M，Fukao T，Matsuo M．MR imaging findings of vertebral involvement in Gorham-Stout disease, generalized lymphatic anomaly, and kaposiform lymphangiomatosis. Jpn J Radiol (2017) 35(10)：606-612
- 9) Matsuzawa-Kinomura Y，Ozeki M，Otsuka H，Orii K，Fukao T．Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. Pediatr Int (2017) 59(8)：935-936．
- 10) 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) 39(6)：e328-e331
- 1) 藤野明浩、小川雄大，朝長高太郎，野村美緒子，竹添豊志子，大野通暢，渡邊稔彦，田原和典，菱木知郎，金森豊，杉林里佳，左合治彦．出生前診断されたリンパ管腫(リンパ管奇形)症例における発見時在胎週数と予後の検討．第53回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 (2018.7)
- 2) 藤野明浩、小川雄大，朝長高太郎，田原和典，後藤倫子，沓掛真衣，大野通暢，渡辺稔彦，金森豊，菱木知郎．当院におけるリンパ管腫(リンパ管奇形) Klippel-Trenaunay 症候群の四肢皮下病変に対する減量手術の検討 第28回日本小児外科 QOL 研究会 平成29年11月4日
- 3) 木下義晶、川久保尚徳、石井 生、宗崎良太、田口智章．当科におけるリンパ管腫(リンパ管奇形)に対する治療戦略 第54回日本小児外科学会学術集会 (2017.5、宮城)
- 4) 宗崎良太、木下義晶、伊崎智子、松浦俊治、江角元史郎、宮田潤子、三好きな、小幡 聡、川久保尚徳、吉丸耕一朗、田口智章．当科における気管切開を行ったリンパ管腫(リンパ管奇形)の検討．第31回日本小児救急医学会学術集会 (2017.6、福岡)
- 5) 上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、松岡健太郎、白井規朗．頭頸部リンパ管腫(リンパ管奇形)に対する気管切

## 2. 学会発表

- 開の適応について． - 全国調査 2015  
の結果から 第 54 回日本小児外科  
学会学術集会．仙台．2017.5
- 6) 上野 滋、藤野明浩、木下義晶、岩中  
督、森川康英、小関道夫、野坂俊介、  
松岡健太郎、臼井規朗．縦隔病変を有  
するリンパ管腫(リンパ管奇形)に対  
する適切な治療について． - 全国調査  
2015 の結果から 第 54 回日本小児  
外科学会学術集会．仙台．2017.5
- 7) 藤野明浩、上野滋、岩中督、森川康英、  
木下義晶、小関道夫、松岡健太郎、野  
坂俊介、黒田達夫、三村秀文、臼井規  
朗、田口智章．リンパ管腫( 嚢胞性リ  
ンパ管奇形 )の自然退縮に関する検討  
－厚労科研難治性疾患等政策研究事  
業による全国症例調査より－．第  
117 回日本外科学会学術集会( 2017.4、  
横浜)
- 8) 小川雄大、藤野明浩、野坂俊介、他．  
難治性リンパ管腫等に対するブレオ  
マイシン/OK-432 併用局注硬化療法  
の検討( 中間報告)．第 54 回日本小  
児外科学会学術集会．仙台．2017.5
- 9) 小川雄大、藤野明浩、他．Klippel-  
Trenaunay Syndrome の臨床経験．第  
14 回日本血管腫・血管奇形学会学術  
集会( 2017.7 福島)
- 10) 藤野明浩、他、リンパ管腫(リンパ管  
奇形) に対する外科的治療戦略．第  
79 回日本臨床外科学会総会( 2017.11  
東京)
- 11) 小関道夫，野澤 明史，堀 友博，神  
田 香織，川本 典生，深尾 敏幸：乳  
児血管腫患者家族のプロプラノロー  
ル療法前後の QOL 調査．日本小児科  
学会学術集会．東京．2017.4.14.
- 12) 小関道夫 .小児科医が知っておきたい  
乳児血管腫の診断と治療 ～プロプ  
ラノロール療法の押さえておくべき  
ポイント～．日本小児科学会学術集  
会．東京．2017.4.15. ( 教育講演)
- 13) 小関道夫：乳児血管腫の病態と治療  
～ヘマンジオルの使用経験を踏まえ  
て～．桑名木曜サロン．三重．  
2017.5.11. ( 教育講演)
- 14) 小関道夫 .難治性血管腫・リンパ管疾  
患に対するシロリムス療法について．  
日本 IVR 学会．岡山．2017.5.19. ( 教  
育講演)
- 15) 小関道夫 .血管腫・血管奇形の薬物療  
法．日本血管腫血管奇形学会学術集  
会．福島．2017.7.15. ( 講師)
- 16) 小関道夫，野澤明史，堀友博，神田  
香織，川本典生，深尾敏幸：  
Kasabach-Merritt phenomenon を伴っ  
たカポジ型血管内皮腫に対する mTOR  
阻害剤の有効性．日本臨床腫瘍学会．  
兵庫．2017.7.27.
- 17) 小関道夫：乳児血管腫の病態と治療

～ヘマンジオルの使用経験を踏まえて～．北伊勢小児科医会学術集会．三重．2017.9.13．（教育講演）

18) 小関道夫：乳児血管腫の病態と治療～ヘマンジオルの使用経験を踏まえて～．ヘマンジオルシロップ発売1周年記念講演会．岐阜．2017.9.14．（教育講演）

19) 小関道夫：乳児血管腫の病態と治療～ヘマンジオルの使用経験を踏まえて～．伊勢小児科医会．三重．2017.9.20．（教育講演）

20) 小関道夫．脈管異常に合併する凝固異常について．東海小児血液懇話会．愛知．2017.9.19．（教育講演）

21) 小関道夫．難治性脈管異常に対する薬物療法．東京小児がんグループ（TCCSG）セミナー．東京．2017.10.29．（教育講演）

22) 小関道夫：乳児血管腫の病態と治療～ヘマンジオルの使用経験を踏まえて～．西濃小児科医会学術講演会．岐阜．2017.11.11．（教育講演）

23) 小関道夫．小児難治性脈管異常の診断と薬物療法．九州大学母子総合研究リサーチコアカンファレンス．福岡．2017.12.4．（講師）

### 3. その他

HP：リンパ管疾患情報ステーション

<http://lymphangioma.net>

#### 報道

小関道夫：ラジオNIKKEI小児科UP-to-DATE乳児血管腫（いちご状血管腫）に対する新しい治療法 プロプラノロール療法：ラジオNIKKEI(2017年3月1日)

小関道夫，浅田 隆太，深尾敏幸：世界初！！医師主導治験を開始：ぎふチャン「Station!」(2017年11月24日)

小関道夫：「難治性リンパ管疾患」治療薬 岐阜大学病院が治験：岐阜新聞(2017年11月25日)

小関道夫：「難治性リンパ管疾患」治療薬 岐阜大学病院が治験開始：中日新聞(2017年11月30日)

小関道夫：岐阜大学病院 難病 初の治療薬へ治験：読売新聞(2017年12月5日)

#### G．知的財産の出願・登録状況

なし

## 肋骨異常を伴う先天性側弯症

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
研究分担者	小谷俊久	社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷佐倉市民病院	整形外科
研究分担者	鈴木哲平	独立行政法人国立病院機構神戸医療センター	整形外科
研究分担者	山元拓哉	鹿児島大学医学部医学科	整形外科
研究分担者	渡辺航太	慶應義塾大学医学部医学科	整形外科
研究協力者	今釜史郎	名古屋大学大学院	整形外科学
研究協力者	宇野耕吉	独立行政法人国立病院機構神戸医療センター	整形外科
研究協力者	出村 諭	金沢大学医学部	整形外科学
研究協力者	檜井栄一	金沢大学医学部	薬保健研究域薬学系薬理学研究室
研究協力者	村上秀樹	岩手医科大学	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はおろか、ガイドラインを作成するために必要で十分な研究内容やデータの蓄積も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も発生状況についての調査を継続することと、各種診断方法の本疾患に対する意義、そして一つ一つの治療方法の効果や下記の内容について検討を重ねた。

- 1) 鹿児島県と岩手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を行った。
- 2) 本疾患とそれに類似した疾患を含め、胸郭不全症候群としてまとめ、ギブス/装具治療の効果について後ろ向き調査を行った。
- 3) 本疾患に対して6分間歩行テストの診断的意義を検討した。
- 4) 本疾患に対する呼吸動態評価を行うためにデータ収集と文献的考察を行った
- 5) 本疾患の評価を患者立脚的視点でも行う必要があり、米国で作成された質問表（EOSQ）を日本語バージョンに訳しそれを使用して早期発症側弯症患者から情報を収集した。
- 6) VEPTR 以前に行われた Growing rod 症例の治療成績を先天性側弯症に絞って検討した。

### 【研究結果】

- 1) 2008～2012 年における出生において本疾患を有する胸郭不全症候群の定義に合致した症例の発生率は 0.015%であった。出生数 100 万人/年とすると毎年新たに 150 人の患児が生まれてくる状態となることが判明した。
- 2) 本疾患を含むすべての早期発症側弯症で、より早期からのギプス + 装具治療が装具単独での治療よりも進行悪化を遅らせる効果が高いことが有意に示された。
- 3) VEPTR 手術が必要とした対象症例での 6 分間歩行距離 (6MW) は、正常児に比較し明らかに少なかった。しかし、側弯の大きさ、肺活量 (FVC) と相関し、さらに幼少で呼吸機能検査が不可能な患児において 6MW が一つの指標となり得ることが証明された。
- 4) Dynamic MRI データの収集を既存治療症例において行った。また、対象となる特発性側弯症におけるデータを確認し、来年度への比較検討の準備を行った。
- 5) EOSQ の日本語バージョンを日本語に訳し、それを再度英語に訳し直し原本と比較することを作成者を行った後に日本語の最終バージョンを決定。今後、ギプス、装具、手術が必要な患児にアンケート調査を行った結果を分析する予定である。
- 6) 多施設から 11 例の Growing rod 治療例を収集し、早期発症側弯症における他疾患と比較し、矯正効果、合併症発生に差がないことが判明した。問題は症例数の少なさであり、今後の課題となった。

### 【研究結論】

- 1) 鹿児島県と岩手県の 2 県に調査を拡大しても 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、0.018%で今年のデータとほぼ同等であった。
- 2) 術前診断や治療成績評価として呼吸機能評価が重要であるが、不可能な幼少児期の患児には 6 分間歩行テストが術前機能評価テストとして臨床的意義があることが示された。今後積極的に使用し、治療成績判定にも使用できるかどうか、検討が必要である。
- 3) ギプス治療と装具治療の比較からギプス治療の側弯悪化抑制効果が本研究から確認でき、手術治療への“つなぎ”としての治療意義がある。
- 4) 治療成績判定に使用できる患者立脚評価アンケート (EOSQ) 日本語バージョンが完成した。日本語バージョンのバリデーションを行うことを今後計画している。

肋骨異常に伴う先天性側弯症の重症度分類、診断治療ガイドライン作成に向けて、診断や治療に関する基礎データの蓄積と本邦での治療成績評価を目的として以下の研究を行った。

## I. 発生率と経時的評価：鹿児島県と岩手県における先天性脊椎奇形を伴う胸郭不全症候群発生率の調査

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 年と 2016 年におこなった人口の流入・流出の少ない本邦 4 県(2016 年は 1 県のみ)における調査では、それぞれ 0.0138%、0.015%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

鹿児島県と岩手県において、2008 年から 2012 年に出生した先天性側弯症と二分脊椎の患者の中から、画像所見から 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

2 県において TIS 基準を満たしたのは、先天性側弯症の 18 例中 6 例、二分脊椎で 35 中 7 例であった(表 1)。両県での同時期の出生数 75,554 + 48,934 人であり、先天性脊椎奇形による TIS の発生率は、0.018%と算出された。

	出生数		先天性		二分脊椎	
	鹿児島	岩手	鹿児島	岩手	鹿児島	岩手
2008	15,445	10,223	0/1	2/3	2/4	0/6
2009	14,920	9,904	2/6	1/0	2/7	0/1
2010	15,124	9,752	0/0	0/0	0/1	0/2
2011	15,224	9,745	1/4	0/2	1/6	0/2
2012	14,841	9,310	1/1	0/1	2/4	0/2
total	75,554	48,934	4/12	2/6	7/22	0/13

## D. 考察

岩手県では二分脊椎における TIS 症例がなく、見落としの可能性があった。本結果を本邦の 2008 年度総出生数 1,091,156 人から計算すると、先天性脊柱変形で TIS に罹患する患者数は 141.9 人となった。問題としては、初期は軽度で以後の成長により悪化する症例が含まれていない可能性があり、実際はさらに多い事が予想される。

## E. 結論

鹿児島県と岩手県における 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、0.018%であった。

## II. 重症度、治療効果判定に向けて

### 1. 術前 6 分間歩行テストの臨床的意義の検討

幼少児期における本疾患の問題として呼吸機能低下が挙げられる。しかし、患児が未成熟で呼吸機能検査がほとんど不可能であり、その低下がどの程度あるか、また、日常生活にどのくらい影響を与えているか全く判定できなかった。

#### A. 研究目的

本研究の最終目的は診断基準、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、未だ十分な診断や治療報告がない。本研究はその前段階として疾患の重症度と機能上への影響について解明する目的で、6

分間歩行テストの臨床的意義について呼吸機能との関係から検討した。

## B．研究方法

肋骨異常を伴う先天性側弯症において6分間歩行テストと呼吸機能テストの両方が可能であった10才未満の患児20例(男児7例、女児13例、平均年齢 $6.7 \pm 1.3$ 才)を対象とした。方法は後ろ向きで、6分間歩行テストにおける歩行距離と肺活量、BMI、側弯の大きさの関係を調査した。

## C．結果

- 1) 先天性側弯症(TIS)では全症例で6分間歩行距離は減じていた(10~30%)。
- 2) 6分間歩行距離の絶対値は臨床的特徴と相関し、有用な指標と考えられた。
- 3) 6分間歩行距離は年齢、FVCと相関し、年齢が高くなるに従い増加した。
- 4) 6分間歩行距離は側弯Cobb角と相関したが、BMIや%FVCとは相関しなかった。

## D．考察

幼小児における本疾患に対する術前重症度を評価することや治療効果を判定することは容易なことではない。特に、呼吸機能の評価では呼吸機能テストが5-6才以下では不可能であるため、肋骨の異常から生じる胸郭変形と脊柱変形を矯正する手術を行ってもその効果を十分に判定することができない。本研究では6分間歩行テストで得られる歩行距離が側弯の大きさや呼吸機能(FVC、%FVC)とどのような関係にあるかを検討した。その結果、6分間歩行テストは本疾患におけるいろいろな意味で重症度に深く関係していた。言い換えれば患児の呼吸機能や日常生活機能(歩行)の状態に6分間歩行テストは有意に関係することがわかった。今後は実際の治療において6分間歩行テストがどのように役立つか、そしてそれを用いて治療結果

を判定する予定である。

## E．結論

幼小児期では呼吸機能検査で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限界があった。本研究で本疾患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ことが示唆された。

## 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.

## 2. Dynamic MRI を用いた胸壁、横隔膜の呼吸性動的変化の解析

本疾患では対象が未成熟な小児であるが故、未治療における呼吸状態、あるいは手術治療の呼吸状態に対する影響に関して十分な評価ができていなかった。手術が真に改善ささせているのかどうかも検証されていない。Dynamic MRI (D-NRI)は呼吸機能を胸郭や横隔膜の形態変化を画像として確認できる検査であるが、未だ本疾患に対して治療効果を評価した報告はない。

## A. 目的

VEPTR 治療を行った TIS を伴う早期発症側弯症に対する呼吸運動を dynamic MRI (D-MRI) を用いて評価することである。

## B. 対象と方法

後ろ向き研究であり、術前に D-MRI を行った 21 例 (男児 6 例、女児 15 例、手術児平均年齢  $6.7 \pm 1.5$  才) を対象とした。D-MRI では呼吸をさせながら胸郭の横断面、冠状断面を 0.7 秒ごとに連続的に撮像して動画解析した。呼吸モーションの解析は吸気時 (Di) と呼気時 (De) の胸壁と横隔膜の移動を比較することにより行った。

## C. 結果

21 例の側弯は  $80.1 \pm 23.5^\circ$  であり、早期発症側弯症では呼吸運動は明らかに低下していた。しかし、側弯変形の程度との相関は明確には示せなかった。

## D. 考察

呼吸運動解析は従来まで肺機能検査が主体であったが、本疾患を有する未成熟の幼小児においてはその評価は不可能であった。Kotani, et al. は特発性側弯症においてその解析をシコントロールに比較して呼吸性移動が胸壁も横隔膜も少ないことを報告した。今後、早期発症側弯症における手術治療による影響について検討を進める予定であるが、術前後のデータを有する症例を増やすことが近々の課題である。将来的には手術方法の再検討や、適切な手術時期などについても提言できる可能性がある。

## E. 文献

1) Kotani T, Minami S, Takahasi K, et al. An Analysis of Chest Wall and Diaphragm Motions in Patients With Idiopathic Scoliosis Using Dynamic Breathing MRI. Spine 29: 298-302, 2004.

## 3. 患者立脚型アンケート調査による治療効果判定の試み

無症状の患児や発達障害を含む本疾患において患者立脚型アンケート調査 (健康関連 QOL 評価) は治療効果を患者サイドから評価する点で重要である。小児側弯においては、24-Item Early Onset Scoliosis Questionnaires (EOSQ-24) が Matsumoto らによって報告され、それを用いた治療効果についての評価が欧米から報告されている。すでにトルコ、スペイン、中国ではバリデーションが終わっているが本邦では未だバリデーションどころか全く使われていない。

## A. 目的

EOSQ-24 のバリデーションを行い、日本語バージョンを作成することである。

## B. 方法

オリジナルの英語バージョンを日本の教育文化に精通しているバイリンガル 2 人に日本語に翻訳してもらい、それをひとつにまとめ、本邦の脊柱変形専門家 5 人でより臨床に合うように修正し最終日本語版とした。

## C. 結果

最終版を下記の如く作成した (付 1)。

事務局記入欄 研究 ID: 日付: / /

**総合的な健康状態：最近4週間について**

1. 総合的にみて、あなたの子どもの健康状態は:

とても悪い	悪い	良くも悪くもない	良い	とても良い
-------	----	----------	----	-------

2. あなたの子どもは、どのくらいの頻度で、体調が悪くなりますか

いつも	ほぼいつも	時々	まれに	全くない
-----	-------	----	-----	------

**痛み/不快感：最近4週間について**

3. あなたの子どもは、どのくらいの頻度で、痛み/不快感を感じていますか(医師が感じている)

いつも	ほぼいつも	Some of the time	A small amount of the time	None of the time
-----	-------	------------------	----------------------------	------------------

4. どの程度の痛み/不快感ですか

とても強い	強い	中程度	弱い	全くない
-------	----	-----	----	------

**呼吸機能：最近4週間について**

5. あなたの子どもが、息を切らすことなく(年齢に応じて)泣く/声を出す/話すことは

困難である	多少困難である	できないことはない	いくらか容易である	容易である
-------	---------	-----------	-----------	-------

6. あなたの子どもは、どのくらいの頻度で、**活動中**に息切れをしますか

いつも	ほぼいつも	時々	まれに	全くない
-----	-------	----	-----	------

**移動：最近4週間について**

7. あなたの子どもの健康状態が、どのくらいの頻度で、子どもの外出を制限していますか

いつも	ほぼいつも	時々	まれに	全くない
-----	-------	----	-----	------

**身体機能：最近4週間について**

8. あなたの子どもが、自分自身で上半身を動かすことは 判定容易か?

困難である	多少困難である	できないことはない	いくらか容易である	容易である
-------	---------	-----------	-----------	-------

9. あなたの子どもが、自分自身で上半身を起こすことは

困難である	多少困難である	できないことはない	いくらか容易である	容易である
-------	---------	-----------	-----------	-------

10. あなたの子どもが、ハイハイをする/歩く/走る時に、自分自身で体のバランスをとることは

困難である	多少困難である	できないことはない	いくらか容易である	容易である
-------	---------	-----------	-----------	-------

**日常生活：最近4週間について**

11. あなたの子どもが、自分自身で服を着替える、または着替えるに協力することは  
(例: 胸を通す/足をズボンに入れる/ファスナーやチャックの開閉、スナックやボタン、マジックテープの付け外しを手伝ってくれる)

困難である	やや困難である	できないことはない	いくらか容易である	容易である
-------	---------	-----------	-----------	-------

12. あなたの子どもは、同年齢の子どもと比べて、食事を同じ量食べるのに、より長い時間が必要である (頻度、時間?)

いつも必要である	ほぼ必要である	時々必要である	まれに必要である	全く必要ない
----------	---------	---------	----------	--------

**疲労度/活動量：最近4週間について**

13. あなたの子どもは、どのくらいの頻度で、**疲労**しますか

いつも	ほぼいつも	時々	まれに	全くない
-----	-------	----	-----	------

14. あなたの子どもが、一日中活動でいられることは

困難である	やや困難である	できないことはない	いくらか容易である	容易である
-------	---------	-----------	-----------	-------

**情緒：最近4週間について**

15. あなたの子どもは、どのくらいの頻度で、自分の健康状態に対して不安/神経質になりますか

いつも	ほぼいつも	時々	まれに	全くない
-----	-------	----	-----	------

16. あなたの子どもは、どのくらいの頻度で、自分の健康状態に対してイライラしますか

いつも	ほぼいつも	時々	まれに	全くない
-----	-------	----	-----	------

**親への影響：最近4週間について**

17. あなたは、どのくらいの頻度で、子どもの健康状態に対して不安/神経質になりますか

いつも	ほぼいつも	時々	まれに	全くない
-----	-------	----	-----	------

18. 子どもの健康状態が、どのくらいの頻度で、家族の活動を左右しますか

いつも	ほぼいつも	時々	まれに	全くない
-----	-------	----	-----	------

19. 子どもの健康状態が、どの程度、あなた自身の活動に影響を及ぼしますか

非常に	かなり	ある程度	わずかに	全くない
-----	-----	------	------	------

20. あなたは、どのくらいの頻度で、子どもの健康状態が原因で、仕事や社会行事を休んだり遅刻したりしますか

いつも	ほぼいつも	時々	まれに	全くない
-----	-------	----	-----	------

21. あなたは、子どもの健康状態に影響されながらも、家庭/配偶者/パートナーと充分に過ごす時間はありますか

全くない	わずかしかない	時々ある	ほぼいつもある	いつもある
------	---------	------	---------	-------

**経済的な影響：最近4週間について**

22. 子どもの早期発症型側弯症の病気が、どの程度、家計の負担になっていますか

非常に負担である	かなりの負担である	多少負担である	いくらか負担である	負担ではない
----------	-----------	---------	-----------	--------

**満足度：最近4週間について**

23. あなたの子どもは、どの程度、自分のできることについて満足していますか

かなり不満である	いくらか不満である	どちらとも言えない	満足している	かなり満足している
----------	-----------	-----------	--------	-----------

24. あなたは、どの程度、子どものできることについて満足していますか

かなり不満である	いくらか不満である	どちらとも言えない	満足している	かなり満足している
----------	-----------	-----------	--------	-----------

## D. 考察

今後実際の症例に使用し、そのバリデーションを行う予定である。

## E. 文献

1. Matsumoto H, Williams B, Park HY, ; The Final 24-Item Early Onset Scoliosis Questionnaires (EOSQ-24): Validity, Reliability and Responsiveness. J Pediatr Orthop. 2016 Jun 13.
2. Del Mar Pozo-Balado M, Matsumoto H, ; Reliability and Validity of the Adapted Spanish Version of the Early-onset Scoliosis-24 Questionnaire. Spine. 2016 May;41(10):E625-31.
3. Demirkiran HG, Kinikli G, Olgun ZD, ; Reliability and Validity of the Adapted Turkish Version of the Early-onset Scoliosis-24-Item Questionnaire (EOSQ-24). J Pediatr Orthop. 2015 Dec;35(8):804-9.
4. Cheung JP, Cheung PW, Wong CK, ; Psychometric Validation of the Traditional Chinese Version of the Early Onset Scoliosis-24 Item Questionnaire (EOSQ-24). Spine 2016 Dec 15;41(24):E1460-E1469.

### III. 治療効果の評価

#### 1. ギプス治療の効果：本疾患を含めた早期発症側弯症に対する矯正ギプスの臨床的意義：矯正ギプス+装具治療と矯正装具単独治療の比較検討

矯正ギプス治療は古くから行われてきた治療方法であるが、手術機器の進歩により過去の治療として捨て去られてしまった。しかし、手術治療の合併症が少なくないこと、予想したよりも良好な手術治療成績が得られないなど、問題点が多々報告され、手術治療開始を可能な限り遅らせるためのギプス治療が2005年以後見直されてきた。しかし、ギプス治療が真にその効果を有しているかについて装具治療と比較した報告は無かった。

##### A. 目的

本研究の目的は早期発症側弯症においてギプス治療の効果を評価することである。

##### B. 方法

後ろ向き研究で、全く保存治療が異なる2施設（矯正ギプス・装具併用治療：ARCB群、装具単独治療群：BT群）の症例を2群に分けて比較検討した。患者選択は、6才以下で初診し、保存的治療を行ったが悪化したため手術へ移行した早期発症側弯症患者とした。ARCB群、BT群はそれぞれ28例、30例であり、性別、初診時年齢、手術時年齢、保存治療期間に差はなかった。

##### C. 結果

1) ARCB群では学校生活開始の7才でギプス治療から装具単独治療へ移行したが、保存的治療全期間での側弯悪化は4.4

$\pm 5.6^\circ$ 、ギプス治療期間内では $2.8 \pm 8.6^\circ$ の進行であった。

2) BT群では保存的治療期間内での悪化は $5.8 \pm 5.1^\circ$ であった。

3) 保存的治療全期間でみると2群間には側弯悪化に有意差はなかったが、ギプス治療を行った期間とBT群との比較では有意にARCB群で側弯悪化の抑制が確認できた ( $p=0.0086$ )。

##### D. 考察

ギプス治療が側弯の悪化を遅らせ、手術治療への移行をより遅くできることは多くの医師が自験例の検討からその効果を報告してきた。しかし、ギプス治療を全くしていない同条件での患者との比較検討ではなく、真にその効果を証明した研究報告とは言えなかった。本研究では全く保存的治療方法が異なる2施設を選択して側弯の悪化を比較することで、医師間のバイアスが排除でき、より客観的な評価検討が可能であった。問題点としては、装具治療期間がどちらも含まれていることから施設ごとで装着時間や装具の使用基準が異なることがあり、この効果がどの程度本研究結果に影響を与えているか判定できないことであった。また、ギプス治療が7才以後では学校通学の関係から困難となり、装具治療へ移行せざるを得ず、その後急激に悪化したことが本調査で示された。ギプス治療の患児への負担とその継続期間をどうすべきかが新たな問題点としてあげられた。

##### E. 結論

ARCB 治療により側弯の悪化が明らかに抑制でき、手術時期を遅らせる効果があることが判明した。

## F. 文献

1. Mehta MH. Growth as a corrective force in the early treatment of progressive infantile scoliosis. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 1237-1247.
2. D' Astous JL. Sanders JO. Casting and traction treatment methods for scoliosis. *Orthop Clin N Am* 2007; 38: 477-481.
3. Smith JR, Samdani AF, Pahys J, et al. The role of bracing, casting, and vertical expandable prosthetic titanium rib for the treatment of infantile idiopathic scoliosis. : a single-institution experience with 31 consecutive patients. *Clinical article. J Neurosurg Spine.* 2009; 11 :3-8

## 2. Growing rod 治療の矯正効果

胸郭不全症候群の一次性に含まれる本疾患の治療成績や特徴についての評価は未だ不十分である。古くは早期の脊柱固定術による治療が行われ、成長後早期から生じる拘束性喚起障害が問題となった。そのため、成長温存手術としてGrowing rodやVEPTRの治療が行われてきているが、その治療成績についての評価検討は未だ不十分である。

## A. 目的

本研究の目的は先天性側弯症に対するGrowing rod (GR)手術の手術成績の評価をすることである。

## B. 方法

多施設後ろ向き研究であり、先天性側弯症で手術時期が10才以下、術後2年以上の症例を対象とし、GRの内容とその効果の解析と合併症発生状況について検討した

## C. 結果

症例は11例あり、同時期にGRによる早期発症側弯症86例中の13%を占めていた。初回手術時年齢は $6.5 \pm 2.1$ 才であった。延長回数は $6.5 \pm 3.1$ 回であった。側弯は術前 $84.1^\circ$ が術直後 $33.5^\circ$ 、最終経過観察時 $36.2^\circ$ となっており、他の疾患群より有意さはないが若干良い傾向にあった。合併症は症候群性などに比較しても少ない傾向にあったが、それでも46%の発生率となっていた。

## D. 考察

先天性に対するGRの報告は少ない。その中でWangらは30例に行い術前側弯 $72.3^\circ$ が $34.9^\circ$ に矯正でき、合併症発生は23.3%であったと報告した。本検討を含めて問題点は、肋骨癒合の有無が明確にしめされていないことと術後経過観察期間が短いことがあげられる。今後、さらに経過観察期間を延ばしてADLなどの評価も行う必要がある。

## E. 文献

1. Wang S, Zhang J, Qiu G, et al. Dual Growing Rods Technique for Congenital Scoliosis: More Than 2 Years Outcomes. *Spine* 37: E1619-E1644, 2014.

#### IV. その他

##### 1. 平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「小児慢性特定疾病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究」班から依頼に対する対応

小児慢性特定疾病の中に骨系統疾患群があらたに加えられることになった。幼小児に生じる脊柱・胸郭変形疾患(肋骨異常を伴う先天性側弯症を含む)を胸郭不全症候群としてまとめ、医療意見書、疾患概要、診断の手引き、を作成して申請した。

##### 2. 他施設との共同研究

2016 年より京都大学再生医科学研究所(戸口田淳也教授)からの依頼で脊椎肋骨異形成症、先天性側弯症を対象とした iPS 細胞作成研究に協力してきているが、2017 年 11 月から「肋骨異常を伴う先天性側弯症の発症機序の解明」の研究に協力することになった。

また、慶應義塾大学整形外科、東京大学理化学研究所を中心とした先天性側弯症における遺伝子解析研究にも協力してきたが、本研究において 2017 年度下記論文が報告された。

1. Ogura Y, Kou I, Takahashi Y, et al. A functional variant in MIR4300HG, the host gene of microRNA MIR4300 is associated with progression of adolescent idiopathic scoliosis. Human Molecular Genetics 26; 4086-4092, 2017.
2. Kakeda K, Kou I, Kawakami N, et al. Compound Heterozygosity for Null

Mutations and a Common Hypomorphic Risk Haplotype in TBX6 Causes Congenital Scoliosis. Hum Mutat. 38: 317-323, 2017.

先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の  
構築・普及に関する研究

肋骨異常を伴う先天性側弯症研究班

平成29年度 第一回班会議

平成29年7月29日 土曜日 17時-18時

場所： ウィンク愛知 1210

出席者

川上紀明 小谷俊明 鈴木哲平 山元拓哉 柳田晴久

議題：

1 報告事項

(ア) 厚労科研：難治性疾患等政策研究事業の内容

(イ) 本研究班の構成と目標

2 協議事項

(ア) 当班における研究の進め方

各分担研究者の役割と研究割り当てについて

1. 川上紀明：診断と評価、ギプス治療の効果

2. 小谷俊久：診断と評価呼吸機能

3. 鈴木哲平：患者立脚型アンケート調査の準備とVEPTR治療成績

4. 山元拓哉：TISの発生率調査

5. 渡辺航太：Growing rodの治療成績

(イ) 研究発表としてのEOSセミナー開催について

平成29年12月にEOSセミナーを開催し研究内容経過を報告へ

先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の

構築・普及に関する研究

肋骨異常を伴う先天性側弯症研究班

平成29年度 第二回班会議

平成30年1月6日 土曜日 17時-18時

場所： ウィンク愛知 1210

出席者

川上紀明 小谷俊明 鈴木哲平 渡辺航太 柳田晴久

議題：

3 報告事項

(ア) 各自の研究状況について

(イ) 学会発表の内容について

4 協議事項

(ア) 1月8日の全体会議内容についての打ち合わせ

各分担研究者のスライド作成について

1. 川上紀明：ギプス治療の有無における側弯進行の影響

6分間歩行の臨床的意義

2. 小谷俊久：Dynamic MRIの途中経過

3. 鈴木哲平：患者立脚型アンケート調査の進め方(来年度に向けて)

4. 山元拓哉：TISの発生率調査のまとめ

5. 渡辺航太：先天性側弯に対するGrowing rodの長期経過

## EOS Seminar 2017

場所: 新宿 NS ビル NS 会議室 3-H

日時: 12月9日(土) 時間: 8:00-13:00

EOS 診断と評価.

TIS 発生頻度

山元拓哉

EOS 診断と分類

鈴木哲平

EOS 評価 呼吸機能評価

宇野後期

EOS 保存的治療

経過観察

柳田晴久

ギプス治療と装具治療 (10)

川上紀明

EOS 手術治療.

GR の手術と問題点 (10)

渡辺航太

Shilla の手術効果と問題点

宇野耕吉

Short fusion の選択

川上紀明

EOS 手術治療

VEPTR 良好例

渡辺航太

VEPTR 不良例

山口 徹

VEPTR 選択可能例

宇野耕吉

VEPTR 治療終了判断

辻 太一

VEPTR 報告

川上紀明

症例供覧

参加者

### 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

### 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
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
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
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	37	805-808	2017
Yamoto M, Iwazaki T, Takeuchi K, Sano K, Fukumoto K, Takahashi T, Nomura A, Ooyama K, Sekioka A, Yamada Y, Urushihara N.	The fetal lung-to-liver signal intensity ratio on magnetic resonance imaging as a predictor of outcomes from isolated congenital diaphragmatic hernia.	Pediatr Surg Int	34	161-168	2018
Maeda K.	Pediatric airway surgery.	Pediatr Surg Int	33	435-443	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	52	677-679	2017
Okata Y, Hasegawa T, Bitoh Y, Maeda K.	Bronchoscopic assessments and clinical outcomes in pediatric patients with tracheomalacia and bronchomalacia	Pediatr Surg Int	34	55-61	2017
藤野明浩	血管腫・血管奇形・リンパ管奇形に対する新規薬物療法	小児外科	49	630-634	2017

Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N.	Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan	Surg Today	In press	<a href="https://doi.org/10.1007/s00595-018-1640-0">https://doi.org/10.1007/s00595-018-1640-0</a>	2017
高橋正貴、藤野明浩、石濱秀雄、出家亨一、竹添豊志子、渡邊稔彦、小川雄大、黒田達夫、淵本康史、金森 豊.	広範囲な腸間膜リンパ管奇形	小児外科	49	299-301	2017
Ogura Y, Kou I, Takahashi Y, Takeda K, Minami S, Kawakami N, Uno K, Ito M, Yonezawa I, Kaito T, Yanagida H, Watanabe K, Taneichi H, Harimaya K, Taniguchi Y, Kotani T, Tsuji T, Suzuki T, Sudo H, Fujita N, Yagi M, Chiba K, Kubo M, Kamatani Y, Nakamura M, Matsumoto M, Japan Scoliosis Clinical Research Group, Watanabe K, Ikegawa S.	A functional variant in MIR4300HG, the host gene of microRNA MIR4300 is associated with progression of adolescent idiopathic scoliosis.	Human Molecular Genetics	26	4086-4092	2017
Takea K, Kou I, Kakawakami N, Iida A, Nakajima M, Ogura Y, Imagawa E, Miyake N, Mastumoto N, Yasuhiko Y, Sudo H, Kotani T, Japan Early Onset Scoliosis Research Group, Nakamura M, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa S.	Compound Heterozygosity for Null Mutations and a Common Hypomorphic Risk Haplotype in <i>TBX6</i> Causes Congenital Scoliosis.	Human Mutation	38	317-323	2017