

令和5年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 照井慶太

令和5（2023）年 5月

目 次

I. 総括研究報告		
呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究	-----	1
照井慶太		
II. 分担研究報告		
1. 先天性横隔膜ヘルニアに関する研究	-----	24
永田 公二		
2. 先天性嚢胞性肺疾患に関する研究	-----	52
黒田 達夫		
3. 気道狭窄に関する研究	-----	66
守本 倫子		
4. 頸部・胸部リンパ管疾患に関する研究	-----	80
藤野 明浩		
5. 肋骨異常を伴う先天性側弯症に関する研究	-----	108
渡辺 航太		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	122

呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

研究代表者 照井 慶太 自治医科大学外科学講座小児外科部門教授

研究要旨

【研究目的】本研究の目的は、呼吸器系の先天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・胸部リンパ管疾患、肋骨異常を伴う先天性側弯症について、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、長期的なフォローアップ体制を構築して小児から成人への移行期医療を支援し、患者のQOL向上に資する適切な診療体制を構築することである。

【研究方法】疾患ごとに研究班を組織し、関連学会・研究会、他の研究班組織などと協働し、横断的・有機的・探索的に研究を行った。前研究（呼吸器系先天異常疾患の診療体制構築とデータベースおよび診療ガイドラインに基づいた医療水準向上に関する研究）に引き続き、施行されてきた研究の継続に加えて、今回の新たに移行期医療に関する研究を推し進めるため、特に成人領域の学会・研究会・研究班と協働して計画・準備が行われた。

【研究結果】

先天性横隔膜ヘルニア：既存の症例登録制度の継続と、新たなデータベースのリンクが計画され、多くのエビデンスが創出された。CDH患者・家族会と協働し、長期フォローや移行期医療に関して多くの知見を得た。

先天性嚢胞性肺疾患：全国調査により長期予後を解明すると共に、改めて疾患の分類に関してコンセンサス形成・啓蒙を行った。

気道狭窄：全国調査により長期予後を解明すると共に、移行期支援の現状把握、患者のニーズ把握、成人領域からのニーズ把握が行われ、移行期支援・自立支援マニュアルの作成が準備された。

頸部・胸部リンパ管疾患：症例調査研究による長期予後の把握と共に、ホームページにおける患者との双方向性情報共有を展開した。

肋骨異常を伴う先天性側弯症：データベースを用いた長期予後を解明するとともに、既存のビッグデータのリンケージを試みた。

【結論】呼吸器系先天異常疾患に対しては、今後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、患者のQOL向上に資する適切な診療体制を構築することが重要と考えられた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

永田公二・九州大学・九州大学病院・講師

奥山宏臣・国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・教授

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・副院長

佐藤義朗・国立大学法人東海国立大学機構・名古屋大学医学部附属病院・病院准教授

丸山秀彦・国立成育医療研究センター・周産期・母性診療センター 新生児科・医長

黒田達夫・地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター・総長

渕本康史・学校法人国際医療福祉大学・医学部小児外科・教授（代表）

松岡健太郎・東京都立小児総合医療センター・病理診断科・部長

野澤久美子・地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター・放射線科・部長

守本倫子・国立研究開発法人国立成育医療研究センター・小児外科系専門診療部耳鼻咽喉科・診療部長

肥沼悟郎・国立成育医療研究センター・小児内科系専門診療部呼吸器科・診療部長

森田圭一・兵庫県立こども病院・大学院医学研究院・医長

岸本 曜・京都大学・大学院医学研究科・准教授

藤野明浩・慶應義塾大学・医学部・教授

小関道夫・国立大学法人東海国立大学機構・岐阜大学医学部附属病院小児科・講師

平林 健・国立大学法人弘前大学・医学部附属病院・准教授

渡邊航太・慶應義塾大学・医学部・准教授

中島宏彰・国立大学法人東海国立大学機構・名古屋大学大学院医学系研究科・准教授

小谷俊明・聖隷佐倉市民病院・整形外科・副院長

鈴木哲平・国立病院機構神戸医療センター・リハビリテーション科・部長

山口 徹・福岡市立こども病院・整形・脊椎外科・医長

杉浦寿彦・国立大学法人千葉大学・大学院医学研究院・講師

佐藤泰憲・慶應義塾大学・医学部・教授

A. 研究目的

呼吸器系の先天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、先天性声門下狭窄症/先天性気管狭窄症(含咽頭狭窄・喉頭狭窄)、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は、いずれも先天的に生じた呼吸器や胸郭の形成異常を主たる病態とする難治性希少疾患であり、乳児期早期に死亡する最重症例がある一方で、成人期まで生存できるものの呼吸機能が著しく低下しているために、身体発育障害や精神運動発達障害、中枢神経障害に加え、在宅気管切開や人工呼吸、経管栄養管理などを要するような後遺症を伴うことも稀ではない。

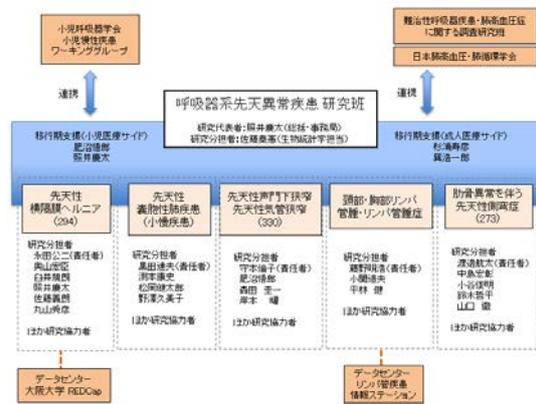
本研究の目的は、かかる呼吸器系先天異常疾患に対して学会や研究会と連携しながら診療ガイドラインを整備し、長期的なフォローアップ体制を構築して小児から成人への移行期医療を支援するとともに、AMED研究班や難病拠点病院と連携して研究を推進し、患者のQOL向上に資する適切な診療体制を構築することである。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究では呼吸器系の先天異常疾患として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について、研究分担者がそれぞれの疾患の統括責任者となり研究を遂行した(図1)。

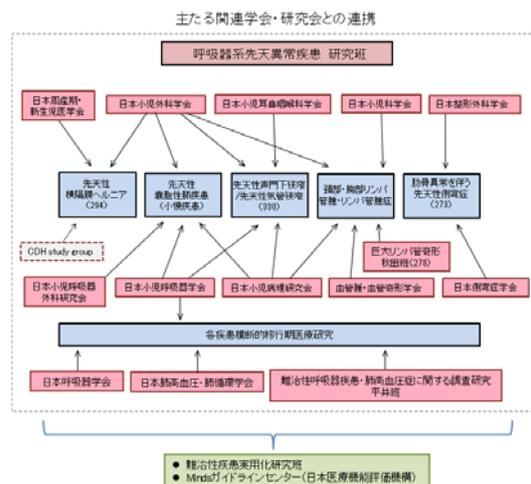
図1 研究体制



2. 研究方法

本研究では、呼吸器系の先天異常疾患として5つの疾患(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)の進捗が異なるため、疾患毎に責任者を置き、疾患グループに分かれて分科会を形成し、研究活動を行った(図2)。

図2 主たる関連学会・研究会との連携

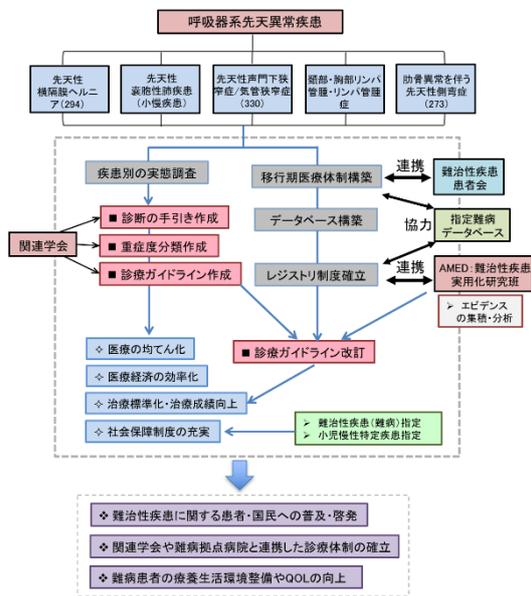


本研究の目的のひとつである、長期的なフォローアップ体制を構築して小児から成

人への移行期医療を支援するため、本研究が対象とする5疾患のそれぞれにおいて医療水準向上のための研究を行い、それと平行して移行期医療に関して横断的・有機的・探索的に研究を行うこととした。

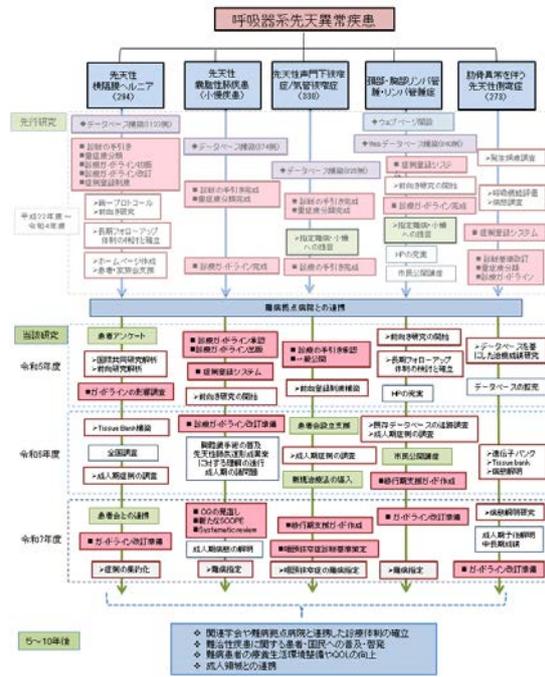
本研究は上記の体制をもとに、主に診療ガイドラインの整備、実態調査、データベース構築、重症度分類の整備などを行っていく(図3)。

図3 研究の流れ図



本研究は「呼吸器系先天異常疾患の診療体制構築とデータベースおよび診療ガイドラインに基づいた医療水準向上に関する研究(20FC1017)」を引き継ぐものであり、本年度は3年の研究期間の1年目である(図4)。前研究において施行されてきた研究の継続に加えて、今回の新規事業である移行期医療に関する研究を推し進めるため、成人領域の学会・研究会・研究班と協働して計画・準備が行われた。

図4 各年度の目標



(倫理面への配慮)

症例調査研究においては、研究対象者のプライバシー保護のために、各施設において連結可能匿名化を行った上で調査を行った。連結可能にするための対応表は各調査施設内で厳重に保管した。本研究はいずれも介入を行わない後方視的あるいは前方視的観察研究であるが、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。前方視的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。

C. 研究結果

1) 先天性横隔膜ヘルニア

1-1) 新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ (JCDHSG) における分科会

新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ (JCDHSG) では全 15 施設が症例登録を行う症例登録制度を用いた臨床研究を遂行してきたが、多施設共同研究では多診療科が存在し、modality や治療、長期予後に特化した臨床研究を行いたい場合には、すべての施設均等にデータを収集できる訳ではない。そこで、テーマ別により深層に焦点を当てた小規模臨床研究を行う目的で、テーマに応じた臨床研究の分科会を設立されている。以下にその活動内容を示す。

① CDH 心機能研究分科会

令和 4 年 1 月から開始された心機能分科会は令和 6 年 3 月までに計 7 回の web 会議が開催された。現在、近畿大学を親施設として 8 施設の協力のもとに多機関共同研究が進められる予定である。現在、近畿大学の倫理審査が終了し、多機関共同研究が実施されている。

② CDH 長期予後研究分科会

令和 3 年 1 月に初回会議が開催され、令和 6 年 3 月までに 3 回の会議が実施された。今年度施行した 3 回目の議事録を添付する。(資料 1-4) 長期に経過観察をされている CDH 患者は 15 施設中 6 施設で、全体の登録症例の約 65% である。逸脱の理由は、発達に問題のない子が多い事や、精神発達検査に必要な臨床心理士が自施設にいないため検

査自体が出来ない、そもそもフォローアップをしていない等である。また、本邦で広く行われている発達評価が国際的に活用できない可能性がある事や、CDH の発達にどのような特性があるかがわかっていない事等が問題としてあげられ、今後は評価方法とターゲットとなる障害の傾向について焦点を絞り検討する必要があると考えられた。

③ CDH 国際共同研究

令和 3 年 11 月 23 日に米国よりデータを受領し、2 つの国際共同研究が始まり、大阪大学小児外科は 3666 例の登録症例から「気胸発生と CDH の予後」について解析を行い、論文化された。九州大学小児外科は 8251 例の登録症例から「有嚢性 CDH と予後」について解析を行っている。

1-2) CDH 症例登録制度とエビデンス創出

本研究班で症例データ登録に利用している REDCap の症例登録システムにおける登録状況について報告する。2006 年出生からの症例を登録し、現在 1200 例が症例登録されている。成果として、今年度は英文論文で 5 編の論文が既に採用・掲載された。

著者、タイトル、雑誌
Mimura K, et al. Prenat Diagn 43(8): 993-1001, 2023
Maruyama H, et al. Intraoperative transpyloric tube insertion for congenital diaphragmatic hernia: Analysis of Japanese study group data. J Pediatr Surg 58 (9): 1663-1669, 2023

Imanishi Y, et al. Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia among Preterm Infants: Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis. J Perinatol. 43(7): 884-888, 2023
Okazaki T, et al. Assessment of pulmonary artery size as a prognostic factor at birth in congenital diaphragmatic hernia: results of a multicenter study in Japan. J Perinatol 43(10): 1295-1300, 2023
Masahata K, et al. Risk factors for preoperative pneumothorax in neonates with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: An international cohort study. J Pediatr Surg (2024) accepted, online ahead of print

さらに 3 編の論文が投稿準備中で状態である。

著者、タイトル、雑誌
Mimura K, et al. Neonatal outcomes with congenital diaphragmatic hernia in full term versus early term delivery: A systematic review and meta-analysis. Prenat Diagn 43(8): 993-1001, 2023
Maruyama H, et al. Intraoperative transpyloric tube insertion for congenital diaphragmatic hernia: Analysis of Japanese study group data. Pediatr Surg 58 (9): 1663-1669, 2023
Imanishi Y, et al. Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia among Preterm Infants: Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis. J Perinatol. 43(7): 884-888, 2023

1-3) CDH 患者・家族会支援

令和 2 年 5 月に立ち上がった CDH 患者家族会(CDH-PFA)は今年で 3 年を経過したが、社会的認知度の向上や会員のモチベーション維持、具体的支援策や医師との連携など、持続可能性を追求する際の課題は残ってい

る。JCDHSG の主な活動支援内容としては、アンケート調査結果のまとめと PPI に関する検討をおこない、CDH 患者・家族会(CDH-PFA)からの「合併症ハンドブック」の発行支援、患者会での講演(2024年2月3日:永田、web講演)をおこなった。JCDHSG が自施設で治療した患者・家族におこなったアンケート調査では、CDH-PFA の認知度が 11% である事、患者会に参加したいと答えた患者・家族が 27%であったこと、50%が退院後のコンサルトに関して興味を示し、CDH-PFA には多くが疾患情報(70%)や治療法(61%)に関する情報提供を望んでいる事が明らかとなった。患者会の求める姿と今後の JCDHSG との連携について、CDH-PFA のアンケート調査結果からは、患者会の認知度向上と患者側が求める CDH に関する情報をいかに医療者側からも提供していけるかが課題であると考えられた。

長期的な患者支援について PPI (Patient Public Involvement) 導入について検討された。PPI については、患者会と JCDHSG をつなぐアプリ開発を考えており、今後は開発基金獲得も含めて引き続き検討をおこなうこととした。CDH-PFA と JCDHSG のハブとして、PPI の活用法について、引き続き議論をおこなうとともに、CDH-PFA の活性化や持続可能性について議論し、支援を継続していく必要があると考えられた。

その他、CDH 患者・家族会(CDH-PFA)からの「合併症ハンドブック」の発行を支援し、患者会での講演(2024年2月3日:永田、web講演)をおこなった。コロナ禍が終息を迎え、2023年4月2日に大阪で初めての患者会総会を対面で開催する事が出来た事は大変有意義であった。

1-4) CDH バイオバンク設立

希少難治性疾患に対する基礎研究の目的は、疾患の原因検索と新規治療法の開発である。生体組織試料と臨床データがリンクするデータベースの構築が理想的である。倫理的配慮を踏まえて、将来的には、症例登録制度に生体組織登録を上乘せし、未知の病因検索や新規治療法の開発に取り組む事を目標として、九州大学で基礎研究を継続している。CDHのバイオバンク設立の先駆けとして、親施設である九州大学小児外科ではCDH母体の臍帯から間葉系幹細胞を採取して保存する研究を実施している。既に10名の検体から間葉系幹細胞を採取し、今後、横隔膜再生研究等に使用するとともに、JCDHSGの他施設にも研究協力を要請する予定である。親施設である九州大学でバイオバンク制度を設立し、基礎研究に着手している。引き続き、JCDHSGにおける多施設共同研究や、成育疾患関連バイオバンクとの連携を模索する必要がある。

1-5) CDH 全国調査再調査

2010年に施行したCDH全国調査結果から10年以上が経過した。その間、JCDHSGではガイドライン初版、改訂版を輩出したが、臨床現場においてどの程度活用されているか、医療の質が改善しているのかを検証する必要がある。CDH全国調査を再調査する意義について議論した。2010年のCDH全国調査では、小児外科学会認定施設・教育関連施設、全国の総合・地域周産期母子医療センターをアンケート調査の対象とした。今後、アンケート内容と対象施設の設定、ガイドラインの浸透度をどのように調査項目に反映する

か更なる検討を加える必要がある。2010年の全国調査から10年以上経過し、ガイドラインが発刊された。ガイドラインの浸透性や多施設共同研究の幅を広げるために、症例数の多い施設の参加や参加地域の拡大を目指す必要がある。

2) 先天性嚢胞性肺疾患

2-1) 先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン 2022 のブラッシュアップならびに広報

2022年度までの先行研究において作成した先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインについて、今年度も引き続いて学術集会や雑誌誌上に発表し、情報発信を行うとともに、国内外の研究者とガイドラインの内容に関する意見交換を行い、ガイドラインへのフィードバックを継続した。

今年度も継続的に日本小児外科学会（大阪）、日本小児呼吸器外科研究会（博多）、太平洋小児外科学会（Pacific Association of Pediatric Surgeons）（インドネシア、バリ）を中心に関連領域の専門家が集まる国内外の学会、研究会などの機会を捉えて意見交換を行い、本ガイドラインに関する意見やコメントを収集した。重要な議論点をまとめる。

① 先天性肺気道形成不全（CPAM）の発生背景

先天性嚢胞性肺疾患の疾患概念・詳細分類の中で特に Stocker らが提唱する先天性肺気道形成不全（CPAM ; Congenital Pulmonary Airway Malformation）に関して発生学的背景を中心に昨年度に引き続いて議論された。Socker らの提唱する CPAM

の概念では、CPAM は気道の発生の停止または遅延が原因で発生し、気道の発生過程における発生異常の起こった部位により中枢側の 0 型から末梢型の 4 型に分けられるとしている。2022 年作成版のガイドラインではこの概念を採用したが、近年はこれに対して新たな知見と疾患概念が提唱され始めている。これを受けて時期ガイドライン改訂時に少なくとも新たに提唱されつつある CPAM の疾患概念をまとめてその意義を記載する必要があると考えられた。本研究班では、小児呼吸器病理の専門家を集めて文献の収集や体系的評価を開始することとなった。

② 手術手技

2022 年作成版ガイドラインのシステムティック・レビューの時点では小児に対する胸腔鏡下の肺組織の切除の安全性や効果は確立しておらず、開胸による直視下手術との優劣に関してはエビデンスが得られなかった。このためガイドラインではクリニカルクエッションとして取り上げていない。その後の胸部内視鏡手術の小児領域での普及により、小児においても胸腔鏡下の肺手術の文献が増えている。側湾などの合併症予防の観点も入れて、改めて体系的文献検索はガイドライン改定には必須であると考えられた。

③ 手術術式

先天性嚢胞性肺疾患に対する標準術式について、2022 年作成版のガイドライン作成の時点では、肺葉切除後の残存肺葉の成長も考慮し、合併症が多く手術難度の高い肺区域切除よりも肺葉切除とすべきか、あくまで切除容量の少ない肺区域切除とすべきかについては、体系的文献検索でもそれぞ

れの優位性を述べた小さなシリーズでの後方視的研究の報告が少数見られたのみであった。このためこの問題はクリニカルクエッションに取り上げられたが、「推奨なし」とすることとなった。その後、国内外のいくつかの報告は小児における胸腔鏡下肺区域切除の安全性と有用性を報告しており、改めて体系的文献検索を行う必要が指摘された。

④ 至適手術時期とモニタリングの妥当性

生下時に無症状の先天性嚢胞性肺疾患症例について、2022 年作成版ガイドラインでは、疾患の如何に関わらず乳児期の手術を弱く推奨している。これは年齢が高くなるにつれて肺感染の発症率が高くなることと、残存肺に感染の及ぶ前の手術例で術後の肺の成長がより良好であるとした国内調査のデータをエビデンスにしたものであった。一方で、CPAM を除いた先天性嚢胞聖杯疾患において手術を行わずモニタリングのみで長期に経過しているとする報告が学会、研究会で散見され、至適手術時期と症例を選んで非手術でモニタリングする治療方針の妥当性につき議論された。目下は非手術・モニタリングを妥当とする十分に強いエビデンスは得られていないが、今後の検討課題として指摘された。また CPAM の場合でも、乳児期の早期に手術を行うべきか、乳児期後半まで待期すべきかに関しては、現在、未確立な問題で色々な主張が見られ、合わせてより詳細な至適手術時期の議論が必要とされた。

ガイドラインに関する広報、情報発信の一環として、今年度もガイドラインに関する邦文、英文の論文が作成され、邦文論文は漸次投稿されている。合わせて日本小児外

科学会、日本小児呼吸器学会、日本病理学会、日本小児放射線学会などを対象に関連学会からガイドラインの承認を得るように対応が続けられている。

2-2) CPAM ガイドライン改訂に向けた新 SCOPE 作成

(1) 新たなクリニカルクエッション (CQ) の洗い出し

上記の国内外の研究者との意見交換から、2022 年度版のガイドラインのブラッシュアップの範囲を超える大きな問題については、改訂ガイドラインの重要臨床課題として新たなクリニカルクエッション (CQ) とすることとし、2022 年版ガイドラインの CQ 10 題の見直し作業を開始した。

前節でも述べた 2022 年作成版ガイドラインに対する外部意見の収集と、新たなガイドラインの方向性に関する議論を元に、改訂ガイドラインの SCOPE に含まれるべき新たなクリニカルクエッション (CQ) の洗い出しが行われた。ガイドラインの改訂に当たっては、本疾患の移行期医療としての視点が求められることが分担・協力研究者の間で共有された。これに基づいて研究グループ内で以下のような新 CQ 素案が提唱された。

① 先天性嚢胞性肺疾患にはどのような疾患が含まれるか？
② 乳幼児に対する胸腔鏡下手術は有用か？
③ 生下時無症状の先天性嚢胞性肺疾患に対する非手術・モニタリングは有用か？
④ 先天性嚢胞性肺疾患に対する肺区域切除は有用か？
⑤ 先天性嚢胞性肺疾患に対する乳児期早

期の外科手術は有用か？
⑥ 周産期ハイリスクの先天性嚢胞性肺疾患に対する出生前治療は有用か？
⑦ 先天性嚢胞性肺疾患に対する移行期、成人年齢までのモニタリングは有用か？

移行期医療に関連して本邦全国調査の結果が再度検討された。800 例余りの後方視的研究の中で遠隔期の情報は 362 例で得られた。このうち 307 例 (84.8%) では術後遠隔期に治療を要した合併症はなかったとされ、主な合併症として 30 例 (8.3%) で側湾があり、4 例 (1.1%) で嚢胞の遺残が見られた。その他 24 例 (6.6%) で何らかの合併症が見られた。文献的には嚢胞遺残、胸郭形成の他、喘息、横隔膜挙上、胃食道逆流症が見られ、希少ではあるが悪性腫瘍の発生の報告も見られる。晩期合併症の頻度と多様性から、ガイドラインとして具体的なモニタリングの方法については提唱できていない。

ここで挙げられた新たな CQ の素案は、ガイドラインの SCOPE として採用するにはさらに検討を要するが、ガイドライン改訂の方向性を明らかに出来た。

(2) 先天性肺気道形成異常 (Congenital Pulmonary Airway Malformation; CPAM) の病理学的研究

2022 年版ガイドラインに採用された先天性嚢胞性肺疾患の分類に関して、従来最も代表的な疾患とされる CPAM に関しては近年の病理学的、臨床的な検討により新たな知見に基づいた疾患概念が提唱されつつあり、国内外の研究者との意見交換の中でも将来的課題として指摘された。これを受けて、論文の

収集や病理学的、臨床的な検討を行い、仮定される新たな CPAM の患概念の基盤を策定した。

上記のようにガイドライン改定の重要な柱として、現行の CPAM の疾患概念、詳細分類について文献収集並びに病理学的検討が開始された。本研究班では先行研究として CPAM の type 2 とされる中等度の大きさの嚢胞を形成する病型と気管支閉鎖症の病理学的な類似性について指摘して来た。特に従来、CPAM2 型に特異的に見られるとされた microcystic parenchymal maldevelopment などの組織所見が気管支閉鎖症でも高率に見られることを明らかにし、この所見が Stocker の言う肺・気道の形成過程における発生の停止や遅延によるものではなく、より中枢気道に閉鎖がある場合その遠位肺組織に二次的に形成される所見であるとして来た。一方で文献的には巨大な嚢胞を形成する 1 型では嚢胞壁の Ras 遺伝子変異が報告されており、がん化との関連が示唆される。また顕微鏡的嚢胞を形成する 3 型は周産期高リスクであり、臨床的特性が 1 型、2 型とは大きく異なっている。Stocker の唱える肺・気管支の発生停止の段階により異なる病型が生じるとする考え方ではこれらの臨床的、病理学的な知見は説明できないように思われる。研究の進捗によっては Stocker が CPAM の詳細分類とした 0～4 型は、異なる発生的背景による異なる疾患に再編成される可能性のあることが示唆された。即ち

1 型	→	遺伝子異常に伴う嚢胞形成
2 型	→	気管支閉鎖症
3 型	→	末梢気道の発生異常と小嚢胞の増殖

という様に別疾患として再編成し得る可

能性が考えられ、仮説としてまとめた。

ちなみに 2022 年作成版ガイドラインは Stocker の概念を採用しつつ疾患の概念、分類の確立に関して、ガイドライン改訂作業と並行して、今後も継続的に検討してゆく必要性を解説文や SCOPE の背景などの中で説明している。

3) 先天性気管狭窄症/先天性声門下狭窄症

3-1) 先天性気管狭窄症/先天性声門下狭窄症の実態調査

AMED 咽頭・喉頭・気管狭窄症診療ガイドライン作成を目指したエビデンス創出研究(大森班:20ek0109375h0003)で集積した全国調査のデータの解析を行った。研究の実施経過:全国の日本気管食道科学会認定研修施設、日本小児外科学会認定施設、日本呼吸器内視鏡学会認定施設および新生児専門医研修施設(合計 1393 施設)を対象とした調査で集積された、2013 から 2017 年の 5 年間に診療した気道狭窄症症例を解析した。また、レジストリに含まれていない運動機能や社会生活状況などについて、診療録を基に解析を行った。

喉頭・気管狭窄のレジストリを解析すると、先天性喉頭気管狭窄は 77 例が登録されており、最終観察時点において約 7 割で狭窄が残存していることが明らかとなった。また、先天性気管狭窄症術後 5 年以上経過した 33 症例を対象として診療録を元に呼吸機能、運動機能、社会生活状況を調査した。複雑心大血管奇形の合併率が高く、その治療過程で呼吸症状が悪化して外科的治療が必要となった例が多かった。気管切開を

していた 10 例中 7 例は気管切開孔閉鎖が可能であった。また成長発達障害が 27%、精神発達障害が 48%に認められた。

3-2) 気管狭窄に対する気管ステント作成

診療ガイドでは気管狭窄の治療において、再狭窄予防のためのステントを長期的に留置する際に、T チューブではなくストレートタイプのチューブが推奨されている。この理由として、T チューブは細いと喀痰などで閉塞するリスクが高く、年少児に対する手術が安全ではないことが挙げられる。ストレートチューブは気管カニューレと併用して使用するため、気道閉塞のリスクが通常気管カニューレ装用におけるリスクと同等である。しかし、本邦では T チューブしか入手することができない。そこで、新しいステントの開発を行うこととし、東北大学病院臨床研究推進センター (CRIEITO) へのシーズ登録と PMDA への製品化につなげるための相談を行う。

T チューブを切断、加工してストレート型のステントとして利用することは、適応外使用となる。そこで持続性かつ汎用性の高い医療資材として承認されたものを作るニーズがあることが判明した。現在、東北大学病院臨床研究推進センター (CRIEITO) の新規開発シーズ B に採択、支援を受けることが決定し、PMDA 全般相談も実施済みであり、学会からの医療ニーズ検討会への要望書提出準備中である。また、製作会社としてグリーンデックス (株) がすでに試作品の設計は終了しており、海外出流通している Rutter ステントとほぼ同じ材質、規格で汎用性の高い外径 7mm, 8mm のステントを作

成した。今後硬さを少しずつ変えて生体親和性などを検討する。

厚労科学研究 (難治一白井代表) 「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」では診療ガイドを作成し、標準的な診療を示した。重度の喉頭気管狭窄に対して行われる治療では、術後の癒痕、再狭窄予防のために長期的にステントをいれることが多く記載されている。これは日本では気管カニューレの代わりに T チューブが使用されていることが多いが、これは海外では推奨されておらず、特に乳幼児では窒息などのリスクが高いことが指摘されている。海外では通常ストレート型の Rutter ステントが使用されているものの、日本では輸入困難のため入手することができないのが現状である。このため、診療ガイドで推奨しているにも関わらず日本国内では実践できないというが、日本では輸入困難のため入手することができず、自作でチューブを適応外使用で対応するしかない状況である。診療ガイドにも掲載されるにも関わらず使用できないこと、また海外で安全性を指摘されているものを使用することには問題がある。今後さらに商品化を目指して検討を行っていく予定である。

3-3) 先天性気道疾患の移行期支援・自立支援マニュアル作成

現在複数の移行期支援・自立支援マニュアルなどが作成されている。本研究班で必要とされるものとして以下を当事者も交えて検討した。

1) 国内での「移行支援」の実態 (例えば移行支援ガイドの作成状況など) を把握する。

2) 「移行支援」の際に、患者（およびその家族）に必要な情報の検討。

3) 成人診療科の医師（ならびにその関係者）が移行の際に必要と考えている項目についての調査。

2023年9月27日に当事者も交えて移行期支援や自立支援の必要性、マニュアルを作成するなどのようなものが求められているのか、今後の移行期支援の在り方、などについて議論を行った。その結果として医療者用、患者用の2つを作成すること、記述については小児期診療科のみではなく成人診療科の医師にも見てもらうことの必要性などが議論された。

移行期支援の必要性	自分の疾患説明書作成の必要がある すべての子が10歳以上移行支援室につながる必要がある。子どもの教育の必要性が知られていない。
求められるマニュアル	系統だった説明ができるマニュアル 成人科からみて、どのようなガイドが求められているのかわからない現状であり、小児科での説明が困難がないように準備をする
今後の移行期支援	成人科に移行するためには、当事者が自分で病状を説明する必要がある。（ここで母がでてるようにあれば、移行は困難） どの病院が受け入れてくれるのか、地域でネットワークが形成されていくことが必要 通院が多いと（送迎など）社会参画の意識が希薄になりやすい。マニュアルには、教育や社会的自立の活用などを掲載しておく必要があるだろう。
マニュアル作成	単独の気道狭窄のみについて、マニュアル作成を行う。 医療者用：いつからどのような説明が必要か、成人移行した場合に必要な情報について 患者への対応方法や材料、移行後の医療など。 患者用：年代別に自分の病態が説明できるように内容を

移行期支援、自立支援のガイドの有無を検討した結果、現時点では日本小児外科学会トランジション検討委員会が作成した「外科疾患を保有する児の先陣期以降についてのガイドブック」内の「気管切開保有者」の項目がある程度であった。日本小児科学会が中心となって進めている「移行期支援における疾患別ガイド」内には小児科医が考える医療者への情報提供について項目は参考となる。ただし、患者が必要としている情報（たとえば就学・就職にあたっての困りごと）などへの情報は少ない。実際にどのような情報が必要かを患者の代表者の意見を聴く機会を持ち、学会でのシンポジウム（小児耳鼻咽喉科学会、2023年11月9日）を

開催した。大阪府移行期医療支援センターが成人診療科の医師にアンケートを行った結果なども考慮すると、移行前に可能な限り患者（およびその家族）に移行の必要性について理解をしていただくことの必要であると考えられた。本研究の全国調査や長期予後調査などの結果からも、成長障害や精神運動発達障害、さらに複数の奇形を合併していることから、長期的に疾患と付き合い合っていくための心構えが必須と考える。

4) 頸部・胸部リンパ管疾患

4-1) 頸部・胸部リンパ管疾患の難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積

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指定難病に指定された。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。

下図のような症例は決して根治を得ることができず、長期にわたり生活の制限と、時折集中治療を要する感染を生じ、難病と指定されるにふさわしい。当研究班では、現在の難病の認定基準の部位限定を拡大し、頸部から胸部・腹部も含めるように提言したい。

小児慢性特定疾病においては、リンパ管腫はリンパ管腫症/ゴーハム病とは分離され部位に関わらず、治療を要する場合に認定されるという形で指定が改正されている。小児慢性特定疾病と難病制度の解離を是正することも必要と考えられる。



肺リンパ管拡張症（リンパ管腫症との完全な鑑別ができない）

前研究班における症例調査の結果をまとめ、難治症例の実態の詳しい情報をまとめ、学会・論文発表を経た上で、厚労科研田口班・秋田班における担当範囲（腹部・体表・軟部）を含めて、研究期間内の令和7年に適応拡大を提言できるように準備する。

4-2) 頸部・胸部リンパ管疾患の症例調査研究

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採すべき課題が明らかになり、2014年度内に決定された。

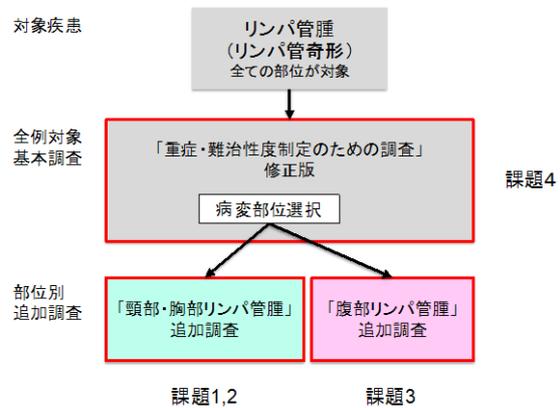
リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題

- 1, 頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応に関する検討
- 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。



リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題

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日の登録期間に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き検討し、

- 1, 上記各課題に対する回答をまとめて論文化すること（半分達成済み）
- 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。今後、政策提言にむけて、本データベースの患者の長期経過を調査する。難病に適合する長期難治性の経過が明らかとなり、認定基準の策定に寄与するデータが得られることが予想される。

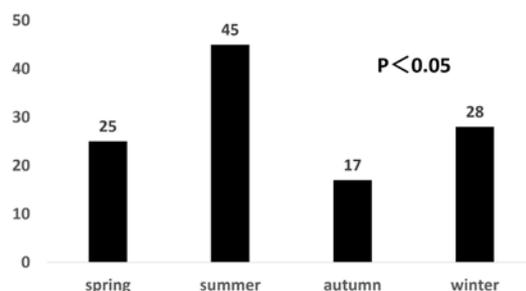
一昨年度は胸部・縦隔リンパ管疾患における4つの臨床課題のうち1つ（気切条件の検討）についての研究結果の論文が公開された（Ueno S. Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan. Surg Today.2019 May;49(5):410-419.）。この課題は気管切開の適応を後方視的に客観的に検討したもので、その適応条件の現状を示した。病変が気道に半周以上接していることが非常に大きなリスクとなることが示され、臨床的に重要な指標として今後役立つことが見込まれたが、実際現在改訂作業中のガイドラインにも重要参考論文として掲載される見込みである。日本外科学会の優秀論文として2020年8月に第120回日本外科学会学術集会において表彰されている。

これまでの成果に加え、昨年より3年間の研究期間に新たな重要臨床課題に対して調査研究を行う計画が立てられた。

- A「治療後の長期経過に関する検討」
 - B「硬化療法後の効果予測に関する研究」
 - C「出生前診断・新生児期診断例の検討」
- の3つである。

課題Aは、ホームページを利用した患者

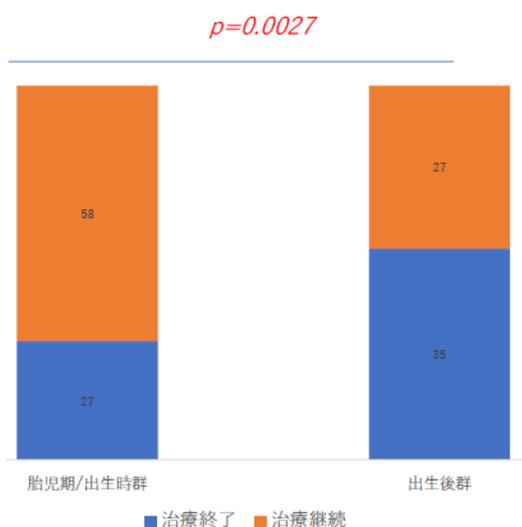
QOLの直接調査とこれまでの登録症例の二次調査として、前回調査の2015年からの経過を確認するもので準備を開始したが、本年度は進んでいない。この結果は最終的に難病指定提言への資料として用いることが見込まれる。ただし、長期経過中の合併症のうち最も問題となる患部の感染（蜂窩織炎）に関する調査研究を行った。蜂窩織炎の発症は夏季が約40%を占め有意に多く（ $p<0.05$ ）、秋季に最も少なかった。ただし入院日数は季節間で差がなく、蜂窩織炎の重症度と発症季節には関連性がないと考えられた（ $p=0.97$ ）。



発症の季節性

季節性に関する有意なデータが得られ、患者の日常のケアにおける重要な注意喚起の根拠になると考えられた。本研究は年内に出版された（Kobayashi et al. Seasonal incidence of cellulitis in cystic lymphatic malformation and Klippel - Trenaunay syndrome. Global Pediatr 5:100071, 2023）。

課題 B は、手術療法もしくはその他の治療法とのコンビネーションにおける硬化療法の役割と適応を再考するものである。それに関連して、国立成育医療研究センターの症例について、診断時期（出生前、直後、その後）における、治療、予後の差を導くことによって治療戦略の指針を作成すべく、147 例の調査を行った。診断時期による明らかな治療戦略の違い($p<0.001$)、予後の差($p<0.05$) が認められた。



胎児期/出生群と出生後群の比較

出生後発症例の方が、出生時以前の診断例より経過が良い傾向があることが示唆された。診断時期の違いによる予後の有意差があったことは 2022 年 5 月に行われた日本小児外科学会学術集会で発表し、さらに検討を加えて現在投稿中であるが、プレプリントとしてデータは公表している。

2023 年度課題 C は分担研究者平林が中心となり、2015 年症例データベースを利用して新生児の頸部・胸部の気道周囲病変について、主に気道確保のタイミングと治療

戦略ごとの成績・予後が検討された。その中で、胎児診断例では表在の症例でも気切の危険性を念頭におく必要があること、硬化療法も適応に注意する必要があること、治療の結果気切から離脱可能な症例も認められたが満足のいく結果ではなく m-TOR 阻害薬など新たな治療法を検討する必要性があることが示唆された。いずれの研究課題も後方視的ではあるが、将来のガイドラインのクリニカルクエスチョンに対する有力な evidence となると考えられる。

4-3) 頸部・胸部リンパ管疾患のガイドライン改訂

2017 年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」においては、作成中心となった三村班と協力し、当研究班で胸部リンパ管疾患の 4 つのクリニカルクエスチョンを担当した。発行から 5 年を目標としての改訂版作成が厚労科研秋田班の統括にて開始された。前版に引き続き胸部リンパ管疾患の項目においては当研究班で担当する形となったが、2023 年度末に完成、出版された。照井班においては、第 4 版において、これまでと同様に胸部・気道に関連するリンパ管疾患に関する CQ 検討を担当する見込みである。

2017 年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の改訂版作成が厚労科研秋田班の統括にて行われ、2023 年 3 月末に出版された。前回と同様に胸部・縦隔リンパ管疾患部を本研究班にて担当している。本チームでは 4 つの CQ を担当し、推奨文を作成した (CQ31: 「縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形 (リンパ管腫) に対して効果的な治療法

は何か？」CQ32:「頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか？」CQ34:「新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か？」CQ35:「難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対して有効な治療法は何か?」。また疾患の解説としてリンパ管奇形(リンパ管腫)の総説を藤野が担当した。世界で唯一の脈管疾患全体に対するガイドラインであり、英文化に向けた作業が開始されている。

一方、第4版の作成チームの編成が始まっており、照井班においては、これまでと同様に胸部・気道に関連するリンパ管疾患に関するCQ検討を担当する見込みである。

4-4) 医療・社会への頸部・胸部リンパ管疾患に関する情報還元

これまで4回行った「小児リンパ管疾患シンポジウム」に引き続き第5回を令和5年2月にZoomウェビナー形式(+現地会場)で開催した。今後も2年に一度のペースで開催し、新規情報の発信を行っていく。(次回は2025年予定)。また現在では、リンパ管疾患のweb検索で常に上位に位置するHP「リンパ管疾患情報ステーション」を他の研究班と共同運営、更新していく。本HP内に研究サイトがあり、症例の登録は本サイトを通して行っている。

小児リンパ管疾患シンポジウムは第5回が2023年1月22日(日)PMに行われた。本シンポジウムは2015年以降ほぼ2年毎に開催している。本研究班における研究成果や取り組みの発表も含めて2025年度に第6回を開催することを予定している。詳

細は未定である。

2022年度にリニューアルし、コンテンツの全面改訂を行ったHP「リンパ管疾患情報ステーション」(<http://lymphangioma.net>)は、現在ホームページアクセス数は130万件を超え(2024年4月11日現在)、「リンパ



管腫」「リンパ管奇形」「リンパ管」等のkeywordによる検索で常に上位に上がるwebページとして広く一般に利用されている。患者の体験の共有・対話の場として増設した「患者さん体験ページ」の質疑項目を大幅に拡充した一昨年の5月頃からはアクセス数が急増した。またシンポジウム後のアンケートでもこのページへの新たな質疑項目の要望が寄せられ、ページへの期待度がうかがえる。

誤情報が掲載されないように医療的な部分は医療従事者が事前にチェックをして管理をしてきたが、今後も、質問・回答ともに患者さんに募集しながら内容の充実を図っていくこととなる。また分担研究者小関らがAMED研究の一環として、関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発を

目的として作成した難治性血管腫・血管奇形薬物療法研究班情報サイト <https://curevas.jp/>も連携して運用している。

4-5) 頸部・胸部リンパ管疾患に対するシロリムス投与に関する臨床研究

難病で現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2017年内に治験が開始され、2019年に終了した。2021年より本剤は難治性リンパ管疾患に対して適応拡大となり、特に本研究班で担当する頸部・胸部領域の患者さんに投与され始めている。またシロリムスの顆粒剤の治験も終了し、2024年1月にはリンパ管以外の脈管奇形に対しても適応拡大が承認されている。今後、本研究班でもっているデータベースおよび今後行われる長期経過調査を、リンパ管奇形に対する臨床研究の対照として利用することとしている。

2021年9月末に対象疾患のリンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症の適応拡大が承認され2年が経過し2024年1月には新たにシロリムス顆粒剤が承認されるとともに血管性腫瘍、血管奇形等に対しても適応が拡大された。本研究班もシンポジウム等を通じて情報発信をしている。また本剤の使用開始に伴い、既存の治療法

に加わる新たな治療戦略として整理していく必要が生じたため、「硬化療法とシロリムス内服の併用療法」の計画が他の研究チームで練られており、本疾患のデータベースをヒストリカルコントロールとして用いることとなっていたが、2023年度には開始されていない。

これらの研究に対しては、本研究班もデータベースを利用した患者リクルート、HP(リンパ管疾患情報ステーション参照)、シンポジウムにおける薬剤の説明等を通じて情報発信をしていた。

5) 肋骨異常を伴う先天性側弯症

5-1) 肋骨異常を伴う先天性側弯症データベース

令和2年度に日本脊柱変形協会(認定NPO)のレジストリーシステムを使用して、全国小児側弯症治療主要国内15施設から、2015~2017年の3年間に、手術時18歳未満の小児側弯症手術例を網羅的に収集した。しかし、本データベースは後方視的な情報収集であり、データの精度が劣っている可能性があった。また、継続性にも懸念があった。さらにデータの集積方法は、研究分担者や研究協力者が各施設で集積した情報を、研究責任者が情報を手作業で統合していた。令和5年度は、それまでの方法から方針を変換し、WEB上での情報収集フォーマットの開発を行った。

日本整形外科学会が作成し、現在運用されている日本整形外科学会データベース(JOANR)に、日本側弯症学会を中心に早期発症側弯症データベースを作成し、JOANRと統合する試みが行われた。令和5

年度は入力項目の選定を行い、プロトタイプの作成を行った。順調にデータベース開発は進んでおり、令和 6 年より限定施設において試験運用が開始する予定である。

5-2) 肋骨異常を伴う先天性側弯症の遺伝子解析

本疾患には保存治療は殆ど効果がなく、また外科的治療の効果は他の脊柱変形疾患の中で最も悪い。さらに本疾患の根本的な病態とその原因は不明である。そのため我々は同疾患の遺伝子解析を行い、原因遺伝子の同定を試みる。令和 5 年度は遺伝子サンプル収集のための各研究分担施設での倫理委員会の申請を行った。各施設において倫理委員会への申請が行われ、各施設での承認が得られた。令和 6 年度より遺伝子サンプルの収集と解析が始まる予定である。

5-3) 肋骨異常を伴う先天性側弯症の長期予後

保存療法がほぼ効果がない本病態に対して手術が行われてきた。小児疾患である本病態には長期的な手術治療成績を検討することが非常に重要である。特に本病態に対して頻用される VEPTR の長期治療成績を研究した。

同病態に対する VEPTR の長期治療成績を研究協力者の川上が行った。肋骨異常を伴った先天性側弯症 58 例（男児 21 例、女児 37 例）の治療成績の詳細な検討が行われた。初回 VEPTR 設置時の平均年齢は 6 才、47 例で VEPTR から最終手術（矯正固定術）が行われた。経過中に 11 例で growing rod に変更された。平均総手術回数は 13 回であった。X 線の評価では、Cobb 角は術前

72° から 40° に、胸椎高は最終時には平均 170mm であった。一般的に骨成熟時の胸椎高は最低 180mm を超えることが望ましいと考えられているが、180 mm を超えたのは 19 例だけであった。全経過中の術後合併症は 45 例（78%）（インプラント関連、呼吸器関連が大半）であった。

骨成熟時の胸椎高の最低ラインである 180mm を超えたのは 19 例だけであった。全経過中の術後合併症は 78% であり、これらの結果は満足のできる内容ではなかった。一方で、本病態の外科的治療にはその他の選択肢が少なく、今後さらに治療成績を上げるための工夫と合併症を減らすための検討が必要である。手術治療の限界は明らかにあるので、遺伝子研究により根本的な治療法の開発が希求される。

5-4) 肋骨異常を伴う先天性側弯症の移行期医療

同病態で治療を行った患児の手術成績の評価だけでなく、どのように医療機関で長期フォローされているのか、就学や就労、結婚、出産などの社会生活の調査も重要である。そこで、分担研究施設において、今まで蓄積したデータベースを用いて、社会生活の状況を調査した。

データベースの情報を基に初回手術から 10 年以上、もしくは 18 歳以上、複数の奇形椎あり、かつ肋骨癒合例を取り込み基準とした。最終的に 52 例を対象に、診療録から社会生活等の調査を行った。その結果、外来での経過観察に関しては、全例、手術を行った病院で経過観察がされていた。小児病院でも、成人後も引き続き手術を行った小児病院で経過観察されていた。就学状況に関し

ては通常学級が46例、支援学級が4例、不明が2例であった。就労状況に関しては通常就職が24例、学生（就職前）が14例、授産施設が1例、身障者枠での採用が2例、不明が5例であった。HOT導入例はなかったが、詳細な呼吸機能の評価は別研究で行う予定である。移動に関しては、問題なしが49例、車いすが1例、要装具が2例であった。結婚に関しては、既婚が5例、未婚が15例、不明が28例、出産に関しては、ありが0例、なしが7例、不明が45例であった。

長期の経過観察体制については、全例で手術を行った病院でフォローされており、成人期医療への移行に問題はなかった。88%が通常学級に就学し、63%が通常の就労が出来ており、社会生活は我々の想定を超えて良好であった。今回は肺機能の詳細な検討はしていないが、調査対象ではHOT導入例はなく、また94%が移動の問題がなかったため、現状では長期予後は比較的良好だと考えられた。一方で既婚者が10%、出産していた例はなかった。今回は診療録を中心とした調査であったため、非常に個人的な同内容に関しての情報が少なかったと考えられ、今後の再調査が必要と考えられた。

D. 考察

本研究では、呼吸器系の先天異常疾患として5つの疾患（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）を対象としている。いずれも先天的に生じた呼吸器や胸郭の形成異常を主たる病態とする難治性希少疾患であり、乳児期早期に死亡する最重症例がある一方

で、成人期まで生存できるものの呼吸機能が著しく低下しているために、身体発育障害や精神運動発達障害、中枢神経障害に加え、在宅気管切開や人工呼吸、経管栄養管理などを要するような後遺症を伴うことも稀ではない。そのため本研究の目的は、学会や研究会と連携しながら診療ガイドラインを整備し、長期的なフォローアップ体制を構築して小児から成人への移行期医療を支援するとともに、AMED 研究班や難病拠点病院と連携して研究を推進し、患者のQOL向上に資する適切な診療体制を構築することとした。

対象となる先天性呼吸器疾患は、小児期における治療が必要であり、これまでは主に急性期治療に焦点があてられてきた。小児医療関係者の努力により、短期的な治療成績は向上してきたが、生存例の増加に伴い、長期的な問題点も明らかになってきた。そのため、長期的なフォローアップ体制や移行期医療が重要となってくるが、現状において根拠となるデータが決定的に少ない。その理由として、小児医療の枠組みにおいてはフォロー終了、転居、外来通院の自己中断などにより全ての症例をフォローできるわけではないため、成人期に達した患者の状況について把握することが極めて困難である。一方、成人医療においては、そうした患者になんらかの困った状況が生じた場合、対応されることとなるが、数多くの施設、診療科に分散しているため、現状把握は容易ではない。また、該当する先天性疾患の母数に関して知ることは不可能である。以上のような理由から、先天性疾患の長期予後、移行期医療に関する研究は、有用な方法が少なく、極めて困難と言わざるを得ない。

本研究は「呼吸器系先天異常疾患の診療体制構築とデータベースおよび診療ガイドラインに基づいた医療水準向上に関する研究(20FC1017)」(2019~2022)を引き継ぐものであり、本年度は3年の研究期間の1年目である。前研究において施行されてきた研究の継続に加えて、今回の新規事業である移行期医療に関する研究を推し進めるため、成人領域の学会・研究会・研究班と協働して計画・準備が行われた。

先天性横隔膜ヘルニアの長期予後・移行期医療研究に関して、重要な役割を果たしているのは患者・家族会である。患者・家族会による日常的な困りごとに関するアンケートや、事務局における相談内容の検討は、患者・家族のニーズを把握するために極めて有用である。患者・家族会による移行期支援ガイドも発行され、研究班はその内容に関して学術的な援助を行っている。患者・家族会側が積極的に研究活動ならびに発表を行い、本研究班がそれを支援する体制が強固になってきている。今後も両者の連携をいっそう深め、患者・家族の希望に沿った患者を中心とした研究を推し進めることが重要である。

研究班側においては、リアルワールドデータの解析により、先天性横隔膜ヘルニアの長期予後・移行期医療の現状について検討する試みも進行中である。難病データベースの解析や、成人肺高血圧研究グループとの共同研究が現在準備中である。

先天性嚥頭性肺疾患は小児慢性特定疾病の指定は受けているが、複数の異なる発生的背景をもつ疾患が含まれること、成人期の実態が完全には明らかにされていないことから、難病の指定は受けていない。成

人期に治療を受けた先天性嚥頭性肺疾患の報告も散見され、成人領域と小児領域での連携により、成人期の病態、小児期に手術されなかった場合の本疾患の自然史について、さらなる研究が必要であると考えられる。

先天性嚥頭性肺疾患の長期予後・移行期医療研究に関しては、全国調査による362例が検討された。85%では遠隔期に治療を要した合併症はみられなかった。一方、8%に側湾、1%に嚥頭の遺残、7%にその他の合併症がみられた。文献的には複数肺葉が罹患している場合の嚥頭遺残、胸郭形成の他、喘息、横隔膜挙上、胃食道逆流症などが見られるとされ、希少ではあるが悪性腫瘍の発生の報告も見られる。晩期合併症の頻度と多様性から、具体的なモニタリングの方法については提唱できていないのが現状である。

更に、そもそもの疾患の分類が定まっていないため、重症度の規定がしにくい状況である。複数の異なる発生的背景をもつ疾患が含まれることにより、どの疾患でどの程度のリスクが見込まれるかの議論が進まない。将来的に新たな分類・疾患概念に基づいて難病指定の是非に関しても議論してゆく必要があると思われる。本年度は先天性嚥頭性肺疾患の診療ガイドラインにおいて、改めて分類について検討がなされ、それに関するコンセンサスの確認、知識の共有、啓蒙に力がそそがれた。

先天性喉頭・気管狭窄の全国調査データの解析により、先天性喉頭気管狭窄の約7割で最終観察時点において狭窄が残存していることが明らかとなった。気管切開管理が継続されている患者も約1割みられたことより、移行期医療への対応は喫緊の課題

である。そこで、まずは国内で様々な形式によって行われている「移行支援」の実態把握が行われた。その結果、現行の「移行支援」は医療者同士の情報共有に関しては有用と考えられたが、患者自身が必要としている就学や就労に関する情報が不足していることが明らかとなった。そこで患者からの意見を聴く機会を持ち、移行期支援・自立支援マニュアル作成への足掛かりとした。更に、成人診療科の医師が移行期に必要と考えている項目についての調査が行われ、移行前に可能な限り患者およびその家族に移行の必要性について理解をしていただくことの重要性が再認識された。今後は、こうした知見を元に移行期支援・自立支援マニュアルの具体案について更に検討していく予定である。

頸部・胸部リンパ管疾患に関して、症例調査研究とウェブベースの情報交換の2本柱での長期予後・移行期医療研究が行われた。症例調査研究は、既存のデータベースを元に、その後の経過を調査するデザインであり、今後データが収集され、貴重な情報となることと考えられる。また、長期経過中の合併症のうち最も問題となる患部の感染（蜂窩織炎）に関する調査研究が行われ、その発症に季節性があることが明らかとなった。長期フォロー、移行期支援において重要な知見であり、臨床現場での周知が望まれる。

2022年度にリニューアルしたリンパ管疾患情報ステーションにおいては、正確な情報の更新に加えて、患者との双方向性の情報交換が行われ、本疾患の正確な情報共有に重要な役割を果たしている。移行期医療を考える上で正確でぶれのない情報は必

須の条件であり、その中心的役割を果たしていると考えられる。

肋骨異常を伴う先天性側弯症の治療は、小児期から成人の整形外科で担当されることも多く、成人への移行期医療という点においては比較的達成度が高い。一方、小児期の成長に伴う支援という意味では更なる介入が必要と考えられ、そのためにも現状の把握が喫緊の課題である。

本疾患の現状を把握するため、既存の日本整形外科学会データベースに日本側彎症学会を中心に開発した早期発症側弯症データベースをリンクさせる試みが始まった。更に、VEPTRの長期治療成績の解析においては、78%にインプラントや呼吸器関連の合併症を認め、長期的なフォローの重要性が再認識された。また、全国主要施設の症例データベースを用いて、長期予後についての調査が行われた。その結果、全ての症例が小児期に手術を行った施設によってフォローされており、予想通りの移行状況であった。また、88%が通常学級に就学し、63%が通常の就労が出来ており、比較的良好な社会生活状況であった。在宅酸素が導入されている症例は認められなかったが、今後、詳細な呼吸機能の評価を行っていく予定である。

E. 結論

呼吸器系先天異常疾患（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）に対しては、今後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、患者の QOL 向上に資する適切な診療体制を構築することが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mimura K, Endo M, Kawanishi Y, et al. Neonatal outcomes with congenital diaphragmatic hernia in full term versus early term delivery: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 43(8): 993-1001, 2023
- 2) Maruyama H, Amari S, Kanamori Y, et al. Intraoperative transpyloric tube insertion for congenital diaphragmatic hernia: Analysis of Japanese study group data. *J Pediatr Surg* 58 (9): 1663-1669, 2023
- 3) Imanishi Y, Usui N, Furukawa T, et al. Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia among Preterm Infants: Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis. *J Perinatol*. 43(7): 884-888, 2023
- 4) Okazaki T, Terui K, Nagata K, et al. Assessment of pulmonary artery size as a prognostic factor at birth in congenital diaphragmatic hernia: results of a multicenter study in Japan. *J Perinatol* 43(10): 1295-1300, 2023
- 5) Masahata K, Nagata K, Terui K, et al. Risk factors for preoperative pneumothorax in neonates with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: An international cohort study. *J Pediatr Surg* (2024) accepted, online ahead of print.
- 6) 黒田 達夫. 先天性嚢胞性肺疾患の up to date; 疾患概念についての最新知識. *日本外科学会雑誌* 124 (6) : 472-477, 2023
- 7) 高田 菜月、他. 気管切開を要した小児咽頭狭窄症例に対する重症度スコアリング化の試み. *日気食会報誌* 75 : 21-28, 2024
- 8) Nakatani T, et al Long-term outcomes of congenital tracheal stenosis after slide tracheoplasty. *Pediatr Surg Int* 40:84, 2024
- 9) 安江志保, 小関道夫, 林大地, 野澤明史, 遠渡沙緒理, 國枝香南子, 坂口和弥, 加藤博基, 松尾政之, 大西 秀. Klippel-Trenaunay 症候群の診断における MRI と遺伝子解析の有用性. *日本小児科学会雑誌* 127 : 823-832, 2023
- 10) Fujino A, Kuniyeda K, Nozaki T, Ozeki M, Ohyama T, Sato I, et al. The Prospective Natural History Study of Patients with Intractable

Venous Malformation and Klippel-Trenaunay Syndrome to Guide Designing a Proof-of-Concept Clinical Trial for Novel Therapeutic Intervention. *Lymphat Res Biol.* 22:27-36, 2024

討. 第 57 回日本側彎症学会学術集会

H. 知的財産の出願・登録状況
なし

- 11) Tamotsu Kobayashi, Akihiro Fujino, Ryoya Furugane, Naoki Hashizume, Teizaburo Mori, Motohiro Kano, Eiichiro Watanabe, Masataka Takahashi, Akihiro Yoneda, Yutaka Kanamori Seasonal incidence of cellulitis in cystic lymphatic malformation and Klippel-Trenaunay syndrome. *Global Pediatrics* 5:100071, 2023
- 12) Komamizu S, Ozeki M, Hayashi D, Endo S, Hori-Hirose Y, Sasaki S, Ohnishi H. Pediatric case of acquired progressive lymphatic anomaly treated with sirolimus. *Pediatr Int.* 65:e15497, 2023
- 13) Nagao D, Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Sasai H, Endo S, Kato T, Hori Y, Ohnishi H. A Case of Multifocal Lymphangioendotheliomatosis With Thrombocytopenia and Changes in Coagulopathy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 45:e384-e388, 2023

2. 学会発表

- 1) 川上紀明ら. 先天性側彎症に対する VEPTR 手術: 最終手術終了 58 例の検

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

令和5年度の新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループの活動

研究分担責任者 永田 公二 国立大学法人九州大学・九州大学病院・講師
研究分担責任者 近藤 拓也 国立大学法人九州大学・九州大学病院・助教

研究要旨

【研究目的】 本研究の目的は、呼吸器系先天異常疾患に関する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を構築して移行期医療を支援するとともに、AMED 研究班や難病拠点病院と連携して研究を推進し、患者の QOL 向上に資する適切な診療体制を構築することである。

【研究方法】

令和5年度の日本先天性横隔膜ヘルニア研究グループ（以下、JCDHSG）の活動は、令和2-3年度においてCDH診療ガイドライン改訂が終了したため、令和4年度に1項目を追加して次の5項目：1)CDH研究グループ分科会、2)症例登録制度の確立とエビデンス創出、3)患者・家族会支援の現状、4)バイオバンク設立の進捗状況、5)CDH全国再調査について研究を実施した。

【研究結果】 1) ①心機能分科会は近畿大学が親施設となり、8施設の多機関共同研究を開始した。②長期予後分科会は九州大学、神奈川県立こども医療センターが中心となり、6施設が参加し、研究計画について議論した。③国際共同研究は九州大学が親施設となり大阪大学の研究が完了し、九州大学の研究が遂行中である。2) 症例登録制度を用いた新たなエビデンスを創出した。3)患者・家族会支援については患者家族向けの医療講演会を行い、PPI (Patient Public Involvement) 導入について検討をおこなった。4)バイオバンク設立：九州大学病院でCDH患者の母親の臍帯10例から間葉系幹細胞を抽出した。5)2011年に実施したCDH全国調査から10年以上経過したため、CDH全国再調査の実施について議論した。

【研究結論】 R4年度にたちあげた分科会活動は1年を経過して一部進捗しているものがある。症例登録制度から新たなエビデンスが創出され、国際共同研究も一部完了した。患者・家族会の要請に応じて医療講演会をおこない、会報誌への寄稿など継続的に活動を支援している。今後、PPIの導入を検討している。バイオバンク設立を最終目標としてCDH母体臍帯から間葉系幹細胞を採取する試みを行い、安定的に採取することが可能となっている。全国調査については調査規模や検討事項など次年度以降、更なる準備を行い、実施する予定である。

[ここに入力]

A. 研究目的

1) 新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ(JCDHSG)分科会

JCDHSG は全 15 施設が症例登録を行う症例登録制度を用いた臨床研究を遂行してきたが、すべての施設が均等にエフォートを割き、データを収集できる訳ではない。テーマ別により深層に焦点を当てた小規模臨床研究を行う事も可能である。今年度は昨年を引き続き 3 つのテーマで臨床研究を継続している。

2) 症例登録制度の確立とエビデンス創出

Research Electronic Data Capture (以下、REDCap) を用いた症例登録制度から新たな研究から論文作成をおこなった。また、国際共同研究からも新たなエビデンスが創出された。ガイドライン改訂版の作成工程からシステムティックレビューに関する論文も受理された。

3) 患者・家族会支援

令和 2 年 5 月に立ち上がった CDH 患者家族会は今年で 3 年を経過したが、社会的認知度の向上や会員のモチベーション維持、具体的支援策や医師との連携など、持続可能性を追求する際の課題は残っている。患者会の求める姿と今後の JCDHSG との連携について、以前おこなったアンケート調査結果をまとめて報告した。また、長期的な患者支援について PPI (Patient Public Involvement) 導入について検討した。

4) バイオバンク設立

希少難治性疾患に対する基礎研究の目的は、疾患の原因検索と新規治療法の開発である。生体組織試料と臨床データがリンクするデータベースの構築が理想的である。倫理的配慮を踏まえて、将来的には、症例登録制度に生体組織登録を上乘せし、未知の病因検索や

新規治療法の開発に取り組む事を目標として、九州大学で基礎研究を継続している。

5) CDH 全国再調査

2010 年に施行した CDH 全国調査結果から 10 年以上が経過した。その間、JCDHSG ではガイドライン初版、改訂版を輩出したが、臨床現場においてどの程度活用されているか、医療の質が改善しているのかを検証する必要がある。CDH 全国調査を再調査する意義について議論した。

B. 研究方法ならびに研究結果

研究代表者 1 名、研究分担者 7 名、研究協力者 48 名の協力を得て、今年度の研究を遂行した (資料 1-1)。本年度の CDH 研究グループ会議は令和 4 年 7 月と令和 5 年 2 月の計 2 回 web 会議で施行した。(資料 1-2) 会議の結果について添付する。(資料 1-3)

1) 新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ(JCDHSG)分科会

① 心機能分科会

令和 4 年 1 月から開始された心機能分科会は令和 6 年 3 月までに計 7 回の web 会議が開催された。現在、近畿大学を親施設として 8 施設の協力のもとに多機関共同研究が進められる予定である。現在、近畿大学の倫理審査が終了し、多機関共同研究が実施されている。

② 長期予後分科会

令和 3 年 1 月に初回会議が開催され、令和 6 年 3 月までに 3 回の会議が実施された。今年度施行した 3 回目の議事録を添付する。

(資料 1-4) 長期に経過観察をされている CDH 患者は 15 施設中 6 施設で、全体の登録症例の約 65%である。逸脱の理由は、発達に問題のない子が多い事や、精神発達検査に

[ここに入力]

必要な臨床心理士が自施設にいないため検査自体が出来ない、そもそもフォローアップをしていない等である。また、本邦で広く行われている発達評価が国際的に活用できない可能性がある事や、CDHの発達にどのような特性があるかがわかっていない事等が問題としてあげられ、今後は評価方法とターゲットとなる障害の傾向について焦点を絞り検討する必要があると考えられた。

③ 国際共同研究

令和3年11月23日に米国よりデータを受領し、2つの国際共同研究が始まり、大阪大学小児外科は3666例の登録症例から「気胸発生とCDHの予後」について解析を行い、論文化された。九州大学小児外科は8251例の登録症例から「有嚢性CDHと予後」について解析を行っている。

2) 症例登録制度の確立とエビデンス創出

本研究班で症例データ登録に利用しているREDCapの症例登録システムにおける登録状況について報告する。2006年出生からの症例を登録し、現在1200例が症例登録されている。(資料2-1) 成果として、今年度は英文論文で5編の論文が既に採用・掲載され、さらに3編の論文が投稿準備中で状態である(資料2-2)。

3) 患者・家族会支援

JCDHSGの主な活動支援内容としては、アンケート調査結果のまとめとPPIに関する検討をおこない、CDH患者・家族会(CDH-PFA)からの「合併症ハンドブック」の発行支援、患者会での講演(2024年2月3日:永田、web講演)をおこなった。JCDHSGが自施設で治療した患者・家族におこなったアンケート調査では、CDH-PFAの認知度が11%である事、患者会に参加したいと答えた患者・家族が27%であったこと、50%が退院後のコン

サルトに関して興味を示し、CDH-PFAには多くが疾患情報(70%)や治療法(61%)に関する情報提供を望んでいる事が明らかとなった。PPIについては、患者会とJCDHSGをつなぐアプリ開発を考えており、今後は開発基金獲得も含めて引き続き検討をおこなうこととした。その他、CDH患者・家族会(CDH-PFA)からの「合併症ハンドブック」の発行を支援し、患者会での講演(2024年2月3日:永田、web講演)をおこなった。

4) バイオバンク設立

CDHのバイオバンク設立の先駆けとして、親施設である九州大学小児外科ではCDH母体の臍帯から間葉系幹細胞を採取して保存する研究を実施している。既に10名の検体から間葉系幹細胞を採取し、今後、横隔膜再生研究等に使用するとともに、JCDHSGの他施設にも研究協力を要請する予定である。

5) CDH全国調査再調査

2010年のCDH全国調査では、小児外科学会認定施設・教育関連施設、全国の総合・地域周産期母子医療センターをアンケート調査の対象とした。今後、アンケート内容と対象施設の設定、ガイドラインの浸透度をどのように調査項目に反映するか更なる検討を加える必要がある。

D. 考察

1) 新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループ(JCDHSG)分科会

本研究班は、希少難治性疾患であるCDHの診療実態全国調査から始まり、小児慢性特定疾病認定・指定難病認定、症例登録制度の確立、国際共同研究、ガイドライン初版発刊・改訂版発刊、患者会支援と多岐にわたる活動をおこなってきた。様々な活動を通じて、科学的根拠の創出に努めてきたが、登録

[ここに入力]

制度の煩雑化やメンバー変更、多岐にわたる活動によって、より効率的でエビデンスレベルの高い臨床研究を遂行する必要性が出てきたと見て、転換期を迎えている。すなわち、研究グループの分業化や臨床研究を前向き研究とする事を重点的課題と考えており、今後の分科会活動の活性化がJCDHSGの持続可能性やよりエビデンスレベルの高い科学的根拠創出への鍵を握るだろうと考えている。

2) 症例登録制度の確立とエビデンス創出

今年度、症例登録制度文は3つの論文が受理された。また、診療ガイドライン改訂の際のシステマティックレビューからも1論文が受理され、国際共同研究からも1編の論文が受理されている。今後は、2017年より前向きに登録制度を実施するようになったため、よりエビデンスレベルの高い前向き研究についての論文をすすめていく予定である。

3) 患者・家族会支援

CDH-PFAが立ち上がり3年経過した。CDH-PFAのアンケート調査結果からは、患者会の認知度向上と患者側が求めるCDHに関する情報をいかに医療者側からも提供していかかが課題であると感じた。CDH-PFAとJCDHSGのハブとして、PPIの活用法について、引き続き議論をおこなうとともに、CDH-PFAの活性化や持続可能性について議論し、支援を継続していく必要があると考えている。また、コロナ禍が終息を迎え、2023年4月2日に大阪で初めての患者会総会を対面で開催する事が出来た事は支援する側にとって大変喜ばしい出来事であった。

4) バイオバンク設立

親施設である九州大学でバイオバンク制

度を設立し、基礎研究に着手している。引き続き、JCDHSGにおける多施設共同研究や、成育疾患関連バイオバンクとの連携を模索する必要がある。

5) CDH全国再調査

2010年の全国調査から10年以上経過し、ガイドラインが発刊された。ガイドラインの浸透性や多施設共同研究の幅を広げるために、症例数の多い施設の参加や参加地域の拡大を目指す必要がある。

E. 結論

令和5年度の新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グループの活動概要について、5つのプロジェクトを中心に述べた。一昨年度、CDH診療ガイドラインの改訂が終了したが、本邦よりエビデンスレベルの高い研究を輩出する課題は未だ残っている。政策医療研究班の一員としての患者会支援や医療の質向上は、何をもって成果とするかは難しいが、道半ばである事は明白である。成人領域との新たな連携も重要課題であり、長期予後の実態解明とともに今後の課題である。引き続き、基礎研究を推進する事で疾患原因の究明や新規治療法開発にも貢献したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mimura K, Endo M, Kawanishi Y, et al.
Neonatal outcomes with congenital diaphragmatic hernia in full term versus early term delivery: A systematic review and meta-analysis
Prenat Diagn 43(8): 993-1001, 2023

- 2) Maruyama H, Amari S, Kanamori Y, et al.
Intraoperative transpyloric tube insertion for congenital diaphragmatic hernia: Analysis of Japanese study group data
J Pediatr Surg 58 (9): 1663-1669, 2023
- 3) Imanishi Y, Usui N, Furukawa T, et al.
Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia among Preterm Infants: Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis
J Perinatol. 43(7): 884-888, 2023
- 4) Okazaki T, Terui K, Nagata K, et al.
Assessment of pulmonary artery size as a prognostic factor at birth in congenital diaphragmatic hernia: results of a multicenter study in Japan
J Perinatol 43(10): 1295-1300, 2023
- 5) Masahata K, Nagata K, Terui K, et al.
Risk factors for preoperative pneumothorax in neonates with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: An international cohort study
- 6) 照井慶太
先天性横隔膜ヘルニアの呼吸管理.
日本小児呼吸器学会雑誌34(2):150-154, 2023
2. 学会発表
- 1) 近藤琢也、他. PD-22「外科医療におけるビッグデータの有効活用」希少難治性疾患におけるビッグデータを用いたエビデンス創出 日本先天性横隔膜ヘルニア研究グループ (JCDHSG) と国際共同研究の比較. 第123回日本外科学会学術集会、2023年4月29日、東京
- 2) 永田公二、他. 重症先天性横隔膜ヘルニアにおける胎児鏡下気管閉塞術の適応と診療ガイドライン掲載に向けた今後の課題. 第123回日本外科学会学術集会、2023年4月29日、東京
- 3) Usui N. Overview of the current treatment of congenital diaphragmatic hernia. 61th JSPS 2023, 3rd June, Osaka, Japan
- 4) Nagata K. The long-term outcome of the Japanese congenital diaphragmatic hernia patients. 61th JSPS 2023, 3rd June, Osaka, Japan
- 5) Terui K. What we learned from registration study of congenital diaphragmatic hernia. 61th JSPS 2023, 3rd June, Osaka, Japan
- 6) Terakawa Yumi. Launch of the congenital diaphragmatic hernia patient and family association in Japan. 61th JSPS 2023, 3rd June, Osaka, Japan
- 7) 矢本真也、他. 「CDH難治例手術の要点と盲点（重症症例・合併症症例の対応と胸腔鏡手技の実際）胸腔鏡下先天性横隔膜ヘルニア手術の開腹

[ここに入力]

移行と再発例についての検討」第59
回日本周産期新生児医学会学術集
会、2023年7月9日、名古屋

together? -A report from the
JCDHSG. 56th JSPS 2023, 11th Sep,
Bali, Indonesia

8) Alvin Santoso Kalim, et al. How
can physicians and the PFA get

G. 知的財産の出願・登録状況
なし

[ここに入力]

資料 1-1

区分		氏名	所属等 (所属・部局 部門)	職名
研究代表者	新任	照井 慶太	千葉大学大学院医学研究院 小児外科学	准教授
研究分担者		永田 公二	九州大学病院 小児外科	講師
	継続	白井 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	副院長
		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
	新任	佐藤 義朗	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	病院准教授
	新任	丸山 秀彦	国立研究開発法人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	医長
		佐藤 泰憲	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	准教授
	研究協力者		増本 幸二	筑波大学医学医療系 小児外科
		神保 教広	筑波大学医学医療系 小児外科	講師
		矢崎 悠太	順天堂大学医学部 小児外科	助教
		岡崎 任晴	順天堂大学医学部浦安病院 小児外科	教授
		山本 祐華	順天堂大学医学部 産婦人科	准教授
		奥主健太郎	千葉大学大学院医学研究院 小児科	助教
	新任	和田 誠司	国立研究開発法人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
	新任	石丸 哲也	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部外科	診療部長
		米田 康太	国立研究開発法人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	医師
		諫山 哲哉	国立研究開発法人国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 新生児科	診療部長
	継続	甘利昭一郎	国立研究開発法人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	医師
	新任	柴田 優花	国立研究開発法人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	医師
	新任	福井 加奈	国立研究開発法人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	医師
		小林 徹	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 臨床研究センターデータサイエンス部門	部門長
		桐野 浩輔	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 臨床研究センターデータサイエンス部門	データサイエンス 専門職
		豊島 勝昭	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 新生児科	部長
		勝又 薫	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 新生児科	医長
		斎藤 朋子	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 新生児科	医長
		青木 宏論	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 新生児科	研究員
		川瀧 元良	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 新生児科	非常勤医師
		矢本 真也	静岡県立こども病院 小児外科	医長
		浅沼 寛洋	静岡県立こども病院 新生児科	医長
		児玉 洋平	静岡県立こども病院 新生児科	副医長
		三浦 良介	東海国立大学機構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	特任助教
		谷口 顕信	東海国立大学機構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
		鈴木 俊彦	東海国立大学機構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	助教
	新任	田中 龍一	東海国立大学機構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
	新任	上田 一仁	東海国立大学機構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	助教
		金 聖和	京都府立医科大学 小児外科	助教
		稲村 昇	近畿大学医学部 小児科学教室	教授
	新任	丸谷 怜	近畿大学医学部 小児科学教室	講師
		小池 勇樹	三重大学病院 小児外科	講師
		横井 暁子	兵庫県立こども病院 小児外科	部長
	新任	岩谷 壮太	兵庫県立こども病院 新生児内科	医長
		清水 義之	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 集中治療科	副部長
		望月 成隆	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 新生児科	副部長
		石井陽一郎	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 小児循環器科	副部長
		梅田 聡	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	医長
		遠藤 誠之	大阪大学大学院医学系研究科 生命育成看護科学講座	教授
		味村 和哉	大阪大学大学院医学系研究科 産婦人科	助教
		川西 陽子	大阪大学大学院医学系研究科 産婦人科	助教
		藤井 誠	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻	准教授
		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
		正畠 和典	愛染橋病院 外科・小児外科	部長
		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
		石井 良	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	助教
		永田 弾	九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野 (小児循環器)	講師
		井上 普介	九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野 (新生児)	助教講師
	新任	福田 篤久	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野	助教
	新任	Alvin Santoso Kalim	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野	大学院生
	新任	清木場 亮	九州大学病院 総合周産期母子医療センター (産科)	助教
		近藤 琢也	九州大学大学院医学研究院 共同研究部門	助教

[ここに入力]

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金

【難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）】

「呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究」（23FC1051）

令和5年度 第1回 先天性横隔膜ヘルニア研究グループ web会議

日 程：令和 5 年 6 月 22 日 18:00～20:00 (2 時間) (最大延長 2.5 時間)

CiscoWebEx ミーティング番号（アクセスコード番号）：2519 959 0555

ミーティングパスワード：U3b229AE487

【議題】

司会 永田公二

18:00 ー開始予定ー

- | | |
|--|--------|
| I. 開会のご挨拶 (5分) | 照井慶太先生 |
| II. 前回議事録の確認・来年度メンバー(資料) (10分) | 永田公二 |
| メンバー紹介、Authorship、多機関共同研究、今年度の計画概要 | |
| III. JCDHSG データ整理、REDCap データ登録(5分) | 照井慶太先生 |
| IV. 今年度受理された論文紹介 (5分) | 永田公二 |
| V. 分科会報告 (20分) | 永田公二 |
| 国際共同研究(永田)、循環器分科会(稲村先生) | |
| 長期予後(豊島先生)、DPC linkage(桐野先生) | |
| VI. 現在投稿中のJCDHSG研究 | 永田公二 |
| 現在進行中の研究計画のプレゼンテーション(議論含む:3分×5) | |
| □肺動脈径とCDHの予後 | 岡崎任晴先生 |
| □心形態評価 | 矢本真也先生 |
| □Japan Protocol | 永田公二 |
| □長期合併症 | 田附裕子先生 |
| □心疾患合併CDHに関する検討 | 石井 良先生 |
| VIII. 新規研究計画(50分) | 永田公二 |
| □呼吸器(伊藤先生) □胸腔鏡手術(矢本先生) □手術時期 | |
| ■患者会とPPI(Patient Public Involvement)(照井) | |
| ■FETOの適応拡大(和田先生) ■FETOと気管異常(丸山先生) | |
| ■3歳時の発達状況(豊島) ■出生前診断と肺合併症(永田) | |
| ■停留精巣(梅田先生) ■初期治療(横井先生) | |
| IX. 患者会支援(5分) | 照井慶太先生 |
| X. 閉会のご挨拶(5分) | 臼井規朗先生 |

[ここに入力]

20:00— 終了予定

(計120分)

最大延長 20:30 まで

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金

【難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）】

「呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究」（23FC1051）

令和5年度 第2回 日本先天性横隔膜ヘルニア研究グループ web会議

日 程：令和 6 年 1 月 9 日 18:30～20:30 (2 時間) (最大延長 2.5 時間)

CiscoWebEx ミーティング番号（アクセスコード番号）：2513 678 5747
ミーティングパスワード：SNuDjis5g33

【議題】

司会 永田公二

18:30 —開始予定—

- | | |
|--|--------|
| I. 開会のご挨拶 (5分) | 照井慶太先生 |
| II. 前回議事録の確認・各施設の現状の紹介 (10分) | 永田公二 |
| III. 今年度受理された論文紹介 (5分) | 各執筆者より |
| IV. JCDHSG データ整理、REDCap データ登録 (5分) | 照井慶太先生 |
| V. 来年度以降の JCDHSG の臨床研究の在り方について (25分) | 永田公二 |
| Authorship、多機関共同研究、来年度以降の研究・登録制度、全国調査 | |
| VI. 分科会報告 (15分) | 永田公二 |
| 国際共同研究（永田）、循環器分科会（稲村先生）、
長期予後（豊島先生） | |
| VII. 現在投稿中のJCDHSG研究 | 永田公二 |
| 現在進行中の研究のプレゼンテーション（議論含む：3分×5） | |
| □心形態評価 | 矢本真也先生 |
| □患者会設立支援 | 永田公二 |
| □Japan Protocol | 永田公二 |
| □長期合併症 | 田附裕子先生 |
| □心疾患合併 CDH に関する検討 | 石井 良先生 |
| VIII. 新規研究計画 (35分) | 永田公二 |
| □呼吸器（伊藤先生） □胸腔鏡手術（矢本先生） □手術時期 | |
| □患者会とPPI (Patient Public Involvement) (照井) | |
| □FETOの適応拡大（和田先生） □FETOと気管異常（丸山先生） | |

[ここに入力]

3歳時の発達状況（豊島）出生前診断と肺合併症（永田）

停留精巣（梅田先生）初期治療（横井先生）

Ⅸ. 閉会のご挨拶（5分）

臼井規朗先生

20:30— 終了予定

（計120分）

最大延長 21:00 まで

[ここに入力]

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金

【難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）】

「呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究」（23FC1051）

令和5年度 第1回 先天性横隔膜ヘルニア研究グループ web会議 議事録

日 程：令和 5 年 6 月 22 日 18:00～20:00 (2 時間) (最大延長 2.5 時間)

CiscoWebEx ミーティング番号（アクセスコード番号）：2519 959 0555

ミーティングパスワード：U3b229AE487

参加者（敬称略）：照井、永田（公）、臼井、奥山、佐藤、丸山、神保、矢崎、岡崎、山本、和田、米田、柴田、福井、小林、桐野、豊島、勝又、斎藤、青木、矢本、三浦、谷口、鈴木、田中、上田、金、稲村、丸谷、小池、横井、岩谷、清水、石井、梅田、遠藤、味村、藤井、田附、正嶋、荒堀、永田（弾）、井上、福田、清子場、銭谷、左合、近藤

【議題】

司会 永田公二

18:00 ー開始予定ー

I. 開会のご挨拶 (5分)

照井慶太先生

照井先生よりご挨拶いただいた。

II. 前回議事録の確認・来年度メンバー(資料)

永田公二

新規参加メンバーが紹介され、皆様よりご挨拶いただいた。

引き続き、Author Shipに関する説明が行われた。

研究班の今後の方針に関して、前向き研究として、プロトコール作成後の結果検証に関する方向性は、7月の周産期新生児学会の学会会場にて調整を行う予定であること、次回班会議は2023年11月ごろを予定していることが報告された。

分科会と国際共同研究が進んでおり、後ほど報告された。

本年は研究班が切り替わり、初年度であることが確認された。

患者会の設立支援に関して、寺川先生が第60回日本小児外科学会で登壇された。また、アンケート調査は論文化されておらず、本年度PAPSに発表し論文化予定である。

九大で生体試料収集を進めていることも報告された。

III. JCDHSG データ整理、REDCap データ登録(5分)

照井慶太先生

[ここに入力]

2022年症例データはクリーニング中。各施設の症例数確認が行われ、計71例が登録されており、変更などある場合やデータが必要な際は照井先生に問い合わせる。登録内容（項目）に関する説明も行われた。登録項目が多くなっており、今後1. Basic/2. Advaced/3. Follow-upの3つに分けて、施設ごとに登録項目を変える案が提案された。現行の登録項目は2+3となっている。登録する項目に関する検討を、各施設で可能とする方向性が示された。各施設よりデータ収集にどの程度の労力を要するか報告がなされた。論文作成の内容や欠損の多い項目など踏まえて、登録項目は過不足ないように調整していく方向となった。

IV. 今年度受理された論文紹介（5分）

永田公二

味村先生、今西先生、丸山先生作成の論文は accept され、岡崎先生が現在投稿中であることが報告された。

V. 分科会報告（20分）

永田公二

○国際共同研究（永田）（2施設が論文作成中）

倫理申請や契約に関する説明がなされた。研究内容テーマは2つで、気胸と有囊性。それぞれ阪大（正畠先生、完成済、投稿）と九大（近藤、作成中）が担当になっている。最終的な投稿先選定の方法、メリット、デメリットなどについても情報共有され、Annual report の見方について説明がなされた。

2024年 CDH International の案内も行われた。

○循環器分科会（稲村先生）（8施設参加中）

2023年2月にキックオフミーティングを行い、4腔断面解析の手法を統一。解析は動画を送ってもらって同じ手法で行う予定。

生存/死亡で出すなら200例必要だが、まずは100例で項目減らして検討予定。

追加調査（カテコラミンや輸液量など）を検討している。

細かな調整を終え、まもなくスタートできるところ。

動画の送り方に関して質問があり、まずは正常症例で試す予定であると返答された。

○長期予後（豊島先生）（7施設参加中）

検査環境が施設ごとに異なるので、環境のすり合わせを行う。

後ろ向きでCQを設定するような検討をして、前向きにすり合わせていく方針。

DQが低い人は比較的少なく、その他の調査項目（ADHDなど）の検討も必要かも。精神発達や発達障害をメインに検討する予定。

[ここに入力]

9歳くらいになると支援が必要になる人がいるので、重症度との相関も検討したい。

ODPC linkage (桐野先生) (4施設)

CDH レジストリと DPC をリンクするアプリを作成してリンクし、実際にデータ取得。2014年以降で環境整備されており、今回の検討では2015年以降でアクセスできた。156例の完全連結データ→DPC変数として抽出し、レジストリの精度が高いことが確認された。

DPC独自のデータとして、医療費総額を施設ごとに表示できる。施設毎の外れ値は存在するが分布は似ている。

今後の予定：一定範囲内で利用価値あることを示し、研究班にデータを共有してさらなる検討を検討する。

VI. 現在投稿中の JCDHSG 研究

永田公二

現在進行中の研究計画のプレゼンテーション (議論含む：3分×5)

□肺動脈径と CDH の予後 (岡崎先生)

J perinatology 投稿中。初回 revise 済。

3週間程度で再投稿に対する返信が来る予定。

照井先生より追加データもらい、再投稿した。

□心形態評価 (矢本先生)

周産期新生児学会に発表予定。10年間のデータで胎児心臓超音波検査データを用いて検討。MVは-4SD近くになる。AUC検討まで終了。カットオフ値検討中。胎児心エコーの論文より z-score を決定している。

□Japan Protocol (永田先生)

6月中に draft 送付予定

□長期合併症 (田附先生)

側弯、漏斗胸のデータ収集継続中。

□心疾患合併 CDH に関する検討 (石井先生)

本日不参加のため、次回報告予定。

VIII. 新規研究計画 (50分)

永田公二

□呼吸器 (前向き：伊藤先生)

本日不参加のため次回報告予定。

□胸腔鏡手術 (前向き：矢本先生)

施設間で胸腔鏡の適応が異なるので、前向きとして単純にまとめるのは難しいかもしれない。データ収集に難渋しているが、Conversionと再発に焦点を当てて

[ここに入力]

検討する予定。手術手技を組み込むとデータがないので、AMEDの治療法比較の内容で前向きに載せ替えて検討してはどうか。

阪大の胸腔鏡適応はNO減量でき、体位が取れば。パッチが必要そうな症例でも重症度に関わらず行っている。適応拡大してきている印象。

施設間の手術適応や方針などの調査も検討する。

□手術時期（前向き：担当未決定）

上記同様、手術時期に関しては前向きとしての検討は難しいのではないか。

■患者会とPPI (Patient Public Involvement (照井))

英国から始まった概念で、その概念と日本での経過を説明。

JCDHSGをhubとして進めたい。患者家族会アプリを作成し、PPI、JCDHSGが付随できないか検討している。アプリは、患者に対するよりどころやencourageとしての利用と、長期的な組み立てを検討する必要がある。

早産時でトライした際には、患者にデータを戻していたが、それに伴うデメリットも散見された。資金を得ると、アプリ作成会社は多数参加してくるが、そのあたりも注意が必要。HPを上手に使用することも案のひとつ。資金獲得と患者情報の考え方、実際にどのように使用・運用するかなどの問題がある。

■FETOの適応拡大（和田先生）

o/eLHE25%以下では生存率40-50%。計測の正確性や重症度判定の問題があるので、o/eLHR以外の項目を判断基準にしてはどうかなど検討したい。34wでバルーン除去するのがストレスとなる。現在、MRIでバルーンを除去できるようにする臨床試験進行中だが、実用化はまだ先。

左合先生からもご報告あり。

アメリカではFETOは進んでおらず、ECMOで成績が上がっている。Deprestもあまり症例は増えていないとっており、Moderateはなかなかofferできていない。妊娠中期では診断しきれないのではないかと考えている。o/eLHRは妊娠週数で変わらないといわれているが、そうとも思えない部分もあり、もっと正確に評価できる方法や項目などをJCDHSGのデータで探せないかと考えている。FETOの適応を考えるうえで、いい方法が本研究班から出せないか検討したい。

■FETOと気管異常（丸山先生）

既報データを検索中。

■3歳時の発達状況（豊島）

[ここに入力]

3歳の発達検査フォロー率67%の集団で検討。

発達に影響する因子はo/eLHR、肝脱出、N0使用、胎児治療、呼吸管理日数、入院日数などで有意差あり。北野分類はグループごと変わるが、グループ2以上で一般分布よりも下がる。重症度よりも、SGAと退院時経管栄養が3歳時点予後に影響する結果であった。前向き検討用の基礎データ解析結果は上記の通り。

先天的要因か後天的要因かに関しては、先天的な要因もありそうで、経管栄養に関しては先天要因ある可能性は十分にある。重症でも助かると発達の子もいるという結果になっている。重症度という点では照井分類を用いて検討した。

経管栄養の発達への影響は、大阪母子の単施設検討でも同様の結果であり、正しい結果である可能性が高い。前向きにデータ収集していく必要がある。そのうえで、特に経管栄養を持って帰るお子さんはより慎重に見ていく必要がある。経管栄養になる要因も検討する必要がある。

■出生前診断と肺合併症（永田）

o/eLHRで分類するとsevereは診断週数が早く、N0使用率高い結果。日本のデータでは、肝脱出のない症例ではo/eLHRで階層化されていなかった。

Intact discharge は階層化されるが、肝脱出のほうが予後悪い。

→o/eLHR、肝脱出、出生週数を用いた詳細な検証を計画している。

診断週数のずれや計測方法に関しては産科Drとも連携して調整する方針。

■停留精巣（梅田先生）

大阪母子センター単一施設で検討し、第60回日本小児外科学会で発表。

腹壁破裂で検討した際には、腹圧低下による停留精巣発生率の上昇と考察
→CDHでも腹圧低下していると考え検討した。

16/66例（発生率24.2%）、出生週数、体重、Apgar、欠損孔大、パッチ使用、呼吸管理期間で有意差あり→多変量解析では欠損孔大で多い結果。

追加データ？（停留精巣の有無、診断時期、手術の有無など）→すでに項目有。

長期データでも6歳までは手術されている印象。

■初期治療（横井先生）

神奈川こども、静岡こどもの3施設データで第一啼泣の有無で検討した。

上記結果より、各施設で挿管優先なのか鎮静優先なのか、胎児麻酔で出すのか、施設間で差はあるのか。挿管時間がデータにあるので、そこに注目して検討できないか。また、挿管優先か、鎮静優先かを各施設に確認が必要。

[ここに入力]

IX. 患者会支援 (5分)

照井慶太先生

患者会とPPIでの内容に重複するため省略

X. 閉会のご挨拶 (5分)

臼井規朗先生

臼井先生より閉会のご挨拶をいただいた。

20:40 終了

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金

【難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）】

「呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究」（23FC1051）

令和5年度 第2回 日本先天性横隔膜ヘルニア研究グループ web会議議事録（案）

日 程：令和 6 年 1 月 9 日 18:30～20:30 (2 時間) (最大延長 2.5 時間)

CiscoWebEx ミーティング番号（アクセスコード番号）：2513 678 5747

ミーティングパスワード：SNUdjis5g33

参加者：照井、永田、正島、稲村、豊島、青木、丸谷、岩谷、斎藤、谷口、上田、佐藤、金、和田、奥山、小池、山本、川口、佐合、丸山、石丸、柴田、梅田、横井、清水、田附、矢本、神保、福田、福井、鈴木、藤井、荒堀、臼井、勝又、味村、矢崎、奥主、近藤（敬称略）

【議題】

司会 永田公二

18:30 ー開始予定ー

- I. 開会のご挨拶 (5分) 照井慶太先生
- II. 前回議事録の確認・各施設の現状の紹介 (10分) 永田公二
- III. 今年度受理された論文紹介 (5分) 各執筆者より
- IV. JCDHSG データ整理、REDCap データ登録 (5分) 照井慶太先生
- V. 来年度以降の JCDHSG の臨床研究の在り方について (25分) 永田公二
Authorship、多機関共同研究、来年度以降の研究・登録制度、全国調査
- VI. 分科会報告 (15分) 永田公二
国際共同研究（永田）、循環器分科会（稲村先生）、
長期予後（豊島先生）
- VII. 現在投稿中の JCDHSG 研究 永田公二
現在進行中の研究のプレゼンテーション（議論含む：3分×5）

[ここに入力]

- | | |
|---|--------|
| <input type="checkbox"/> 心形態評価 | 矢本真也先生 |
| <input type="checkbox"/> 患者会設立支援 | 永田公二 |
| <input type="checkbox"/> Japan Protocol | 永田公二 |
| <input type="checkbox"/> 長期合併症 | 田附裕子先生 |
| <input type="checkbox"/> 心疾患合併 CDH に関する検討 | 石井 良先生 |
| VIII. 新規研究計画 (35分) | 永田公二 |
| <input type="checkbox"/> 呼吸器 (伊藤先生) <input type="checkbox"/> 胸腔鏡手術 (矢本先生) <input type="checkbox"/> 手術時期 | |
| <input type="checkbox"/> 患者会とPPI (Patient Public Involvement (照井) | |
| <input type="checkbox"/> FETOの適応拡大 (和田先生) <input type="checkbox"/> FETOと気管異常 (丸山先生) | |
| <input type="checkbox"/> 3歳時の発達状況 (豊島) <input type="checkbox"/> 出生前診断と肺合併症 (永田) | |
| <input type="checkbox"/> 停留精巣 (梅田先生) <input type="checkbox"/> 初期治療 (横井先生) | |
| IX. 閉会のご挨拶 (5分) | 臼井規朗先生 |
| 20:30ー 終了予定 | |

I. 開会のご挨拶

照井慶太先生より、開会に際してのご挨拶が行われた。

II. 前回議事録の確認・各施設の現状の紹介

各施設より、昨年度の症例状況が報告され、以下の通りであった。

名古屋大学 (佐藤先生) : 年間 10 例程度継続している。

大阪大学 (田附先生) : 昨年 2 例。2 例とも胸腔鏡で手術施行。

成育医療センター (丸山先生) : 昨年 15 例程度。FETO は 2 件施行。

大阪母子 (臼井先生) : 昨年 10 例。京都府立 (金先生) : 昨年少 1 例、右 1 例。

三重大学 (小池先生) : 年末に 1 例、院外症例。胸腔鏡で手術。

兵庫県立こども (岩谷) : 5 例程度で継続している。胸腔鏡も増えている。

神奈川 (豊島) : 昨年 12 例。千葉大学 (川口先生) : 昨年 8 例。胸腔鏡も増えている。

九州大学 (永田) : 例年 5 例以上あるが、今年は軽症例も多く胸腔鏡も増えている。

近畿大学、順天堂大学浦安病院は症例なく、筑波大学は担当の参加が間にあわず聞けていない。

III. 今年度受理された論文紹介

岡崎先生 : 肺動脈径に関する論文が J perinatology に掲載。

丸山先生 : ED チューブに関する検討、追加データ収集して論文掲載。

味村先生 : SR の内容を投稿し、論文掲載。

正嶋先生 : 国際共同研究、2 回目の revise 済で間もなく採用される見込み。

永田先生 : 患者会アンケートは JPS 不採用で PSI に再投稿準備中。

IV. JCDHSG データ整理、REDCap データ登録

照井先生よりご報告いただいた。

[ここに入力]

・2023年症例は現時点で5例登録済。→2023年の症例登録を進めていただくよう依頼された。

・施設毎データが必要な場合には、提供可。別途、データの解釈など含め照井先生に相談可能。

データ収集・入力負担が大きくなっており、収集データ内容を見直し予定。基本項目のみ登録し、追加調査やフォローアップなどは、対応可能な施設/研究参加施設で追加収集する方針を検討している。

→収集・登録するデータの内容に関しては今後班内で検討を進めていく方針となった。

・田附先生よりデータ入力可能医師の一覧が共有された。REDCapへのアクセス可能医師一覧に長期アクセスのない先生や施設で一人など、入力可能医師の整理。追加が提案された。

→一覧は後日データで共有されるため、各施設より削除・追加の依頼をしていただく。

V. 来年度以降のJCDHSGの臨床研究の在り方について

本班会議に先立ち、照井先生、豊島先生、永田先生の3名で事前会議を行ったことが報告され、内容は以下の通りであった。

・長期予後の分科会の進め方に関して

1歳半、3歳で新版K式、6歳でWISC。DQ以外の発達障害は、評価難しいが検討する方針。

発達を含めた composite outcome まで含めた評価にして、前向き研究にして検討継続予定。

・登録制度の見直しと authorship

前向き研究へ移行したいが簡単ではない。登録項目に関しては上記の通り。

Authorship に関しては、今まで各施設3名までとしていたが、緩和を検討している。

投稿先の雑誌による「制限」に関しては、施設代表者で適宜相談する。

・全国調査

2011年以來となる全国調査を企画したい。研究班に参加している15施設以外（特に、北海道や東北、中四国などの地域）を含めた、年間5例以上の症例を扱う施設をリクルートしたい。

・ガイドライン

改訂作業終了し、第2版作成済。改訂後の、国内での浸透状況も全国調査で評価したい。

今後のガイドライン改訂予定に関しても決定したい。

→上記の課題に対して、令和6年度の目標は、○全国調査、○新規施設の勧誘、○登録制度/authorship 検討委員会、○ガイドライン改訂準備委員会、○長期予後/心機能評価の分科会として継続し、それぞれ小班のような扱いで担当を決めて、研究を進めていくことが提案された。

上記に対して、皆様より以下の意見が述べられた。

・現在担当している仕事内容に応じて各小班の人員選出を行うのが良いのではないかと。

[ここに入力]

- ・データが大きくなっており、登録項目の見直しが必要で、今までのように盲目的に全項目を登録する制度は変更したほうが良い。
- ・ただし、症例の登録漏れが無いように登録は継続するべきである。
- ・検討内容に関しては、手上げ式を継続し、必要な追加データ収集はその検討に参加可能な施設で行う。
- ・長期予後データに関しては今後需要が高まるとされる（のちに詳細について記載）

OFETOの現状について、和田先生よりご報告いただいた。

現在までに、国内で30例に対して施行している。現在FRTOに用いるバルーンは製造されておらず、事実上入手できなくなっている。FETOの有用性に関する議論は、国際的にも継続されており、出生後のECMO使用との有意性やFETOを対象とする重症度に関する議論が多い。

日本でも、どの症例を対象としていくかに関しては、再度検討する必要がある。

日本の独自のデータとしても一度まとめて発信してもよいのではないかとする意見があり、JCDHSGとして、本課題に手上げを応募する。

VI. 分科会報告

・国際共同研究（永田先生より）

国際共同研究の現状と、今後の方向性について説明が行われた。

当初は、各施設毎に倫理委員会で申請していたが、現在は九大が代表となり中央診査として申請している。DUA締結のこともあり、法務部にも関わってもらっている。

CDHSGのデータ使用できるようになってからは、有囊性と気胸の検討を日本で検討する事となっている。気胸はすでに2回revised済。有囊性は論文作成中。有囊性は予後が良く、欠損孔の大木症例で特に予後が良いという結論になる。CDHシンポジウムは本年（2024年4月）開催。次の課題について各国の先生方と検討する予定。

・循環器分科会（稲村先生より）

四腔断面で12項目の計測点を設定し、計測するポイント（出生からの時間軸で設定）を決めて動画を送って計測する。キックオフミーティング済で、計測画像のポイント（**右室大きく、心尖部の欠けない四腔断面**）も設定した。計測数値はPDFデータもつけて送る。近畿大学の2名の計測者で計測。データを神奈川に送付、スペックルトラッキングも併用する予定。統計家の試算では、200例以上必要となっている。まずは、2年100例を目標としている。データの送付は一括でもたびたびでもよい。対象症例が出生したら近畿大学丸谷先生に連絡していただければ、計測のタイミング、項目などはその時に丸谷先生から再度ご指示いただける。

・長期予後（豊島先生より）

長期予後のまとめ。フォローアップ率の高い7施設のデータで、3歳時点で評価。224名。196名が対象で、67%フォロー。DQ85以上は75%。北野グループ1は正常、グループ2/3は正常分布よりも低下している。DQ85未満の有意項目は肝脱出とLT比、肺血管拡張薬の使用、胎児治療、人工呼吸期間、入院日数、退院時経管栄養、退院時呼吸補助。多変量解析では

[ここに入力]

o/eLHR が有意差あり。症例数は多く日本のデータを発信する意義はあるが、新たな知見ではない。胎児治療は7名、発達の評価までの評価は難しい。上記のデータは、前向き研究の基礎データとして用いる方針であることが報告された。

上記に対して以下の意見が挙げられた。

- ・現データのフォローアップ率6割台と低いが、後ろ向きではこれ以上変えようがないため、前向きに変更してからは、7割以上のフォローする必要がある。
- ・フォローのタイミングなどに関しては、早産児のフォローに乗せていくのが良く、学習面などの評価も含め、より長期の6歳、9歳までのデータを順次そろえていく方が良い。
- ・DQのみでなく、ADHDなどの発達障害や学習障害も含めていく方が良い。
- ・外科だけのフォローは難しいが、新生児外科疾患の発達予後は注目されており、新生児科と協力して本研究が他疾患のモデルとなるように計画する。
- ・施設毎には、それぞれ事情がある中ではあるが、できる限りフォローアップ率を上げ、より長期に見ていただけるようお願いされた。

VII. 現在投稿中の JCDHSG 研究

心形態評価（矢本先生より）

周産期新生児学会に発表した。心エコーと胸腔鏡で。データは比較的きれいなデータだが、解釈が難しく論文化には検討が必要。生存/死亡で分けて妊娠週数の経時的心エコー評価で比較。僧帽弁のサイズで差が出たりしているが、有意差としての表現方法に難航している。Z-scoreでの比較でよいのか。

以下の意見が挙げられた

- ・在胎週数ではなく体格別（大体骨長など）で比較するのが良いのではないか。
- ・週数での比較であれば前期・中期・後期とする方法もあるのではないか。
- ・三尖弁では差が小さく、僧帽弁で差が出る点が非常に興味深い。
- ・CDH 独自の血流が影響している可能性があるが、M弁の差が出る時期が少し早いため、FETO 適応判断の一助になるかもしれない。
- ・M弁の影響が大きいと言えることは面白い結果である。

→上記ご意見をもとに、検討継続する予定。

患者会設立支援（永田公二）

2023年9月のPAPSで学会報告した。600例ほどのアンケート調査結果の報告となった。患者会を知らない割合高かった。「参加したかった」方は、医療的ケア児のご家族の率が高かったと結論

→PSIへの再投稿予定。

Japan Protocol（永田公二）

前後比較で検討。前期が490、後期180。呼吸器設定が変わった、胸腔鏡が増えた、入院期間が短縮した、生存率は変わっていない。

長期合併症（田附先生）

[ここに入力]

358例（8例増加）の胸郭変形で検討。漏斗胸で手術は8例のみ。

手術施行が8例のみなのかどうかを確認が必要。

□心疾患合併CDHに関する検討（石井先生より）

2006-2020で検討。1038例中、心疾患合併166例（16%）。単純型CHDで死亡率39%、複雑型で73%。VSD最多、ASD、CoAが続く。TOF最多で、DORV/HLHSと続く。単純型ではCDHの重症度や他の合併奇形が死亡に影響。HLHSは全例死亡。心疾患ごとのデータまとめたものの、詳細の検討には症例個々の追加データが必要になるため、症例登録施設の負担増の可能性がる。

以下の意見が挙げられた。

- ・肺血流の増減でどう変わるのか、心疾患合併症例をどのタイミングで、各疾患の手術を行うかなど、大まかな指針が出せるだけでも十分意味がある。
- ・他の先行研究では、CHD自体よりも、その他の染色体異常などの影響の方が大きいとする報告がある。
- ・心疾患合併症例でも救命できるというデータは重要であり、追加調査を含めて、症例を絞って継続していただきたい。
- ・阪大の中央診査で別の多機関共同研究として申請するのが良いかもしれない。
- ・細かいデータよりも、「単心室 vs 二心室」などの大きな比較で検討してはどうか。
- ・染色体異常を除外して比較できれば新たな知見になりうる。

➡追加研究として、研究計画書を作成し、詳細なデータ収集を検討していく。

VIII. 新規研究計画（35分）

□呼吸器（奥山先生より）

Initial ventilation CMVvsHFO。共著者は今後再相談予定。

2017年以降の前向き割り付け試験で、スタンダードプロコールに則って施行している。症例不足のため、当初の3年から5年に対象期間を延長して検討している。Primary outcomeは生存とした。Sample sizeは非劣勢10%までの計算で、110例必要と試算。最終的に124vs123と数的には十分となった。CMVのほうが軽症例が多い印象だが、Defect size・Terui分類に有意差なし。NO使用率/使用期間で有意差あり。神経学的合併症はCMV有意。中等症/軽症ではCMVがよさそうだが、重症例ではHFOが優位となると結論。

□胸腔鏡手術（矢本先生）

周産期新生児医学会で発表。

□患者会とPPI(Patient Public Involvement(照井))

企業と面談を予定している。アプリというよりは、ホームページでPPIデータを集めつつ、患者側からはデータがまとめて見れるようにすることを計画している。学校などの教育機関への提出に役立つようにしていく方針。

□FETOの適応拡大（和田先生）

上述記の通り

[ここに入力]

□FETO と気管異常（丸山先生）

本会議ではご報告なし、今後進めていく予定

□3歳時の発達状況（豊島先生）

上述の通り

□出生前診断と肺合併症（永田先生）

胎児治療学会で学会発表。2006-2020年の症例で、左 isolated を対象として検討。日本のデータは肝脱出では階層化される。肝非脱出症例では生存率は変わらない。Intact 退院は階層化されていた。年齢を追うごとに酸素投与は減少していく結果も出ている。本検討内容は、CDH シンポジウムでも発表予定。

□停留精巣（梅田先生）

CDH シンポジウムと小児外科学会で発表予定。「腹圧が上昇しにくい CDH では停留精巣が発生しやすいのではないか」という仮説の検討。単施設の解析では欠損孔の大きさが影響していた。

大変量解析では Apgar5min と欠損孔サイズが有意。追加データとしては精巣の位置、CDH 患側/UDT 患側の関係。自然経過（3歳、6歳）のフォローも含めた報告を含めて、論文化を計画したい。

□初期治療（横井先生）

本会議ではご報告なし。内容は現在検討中。

IX. 閉会のご挨拶

白井規朗先生より閉会のご挨拶が行われ、班会議を終了した。

[ここに入力]

① 長期予後

- ・現在の長期予後 project 参加 5 施設（成育、神奈川、母子、名古屋、九大）の症例数は研究班症例登録の 65%が参加している。
- ・長期予後として、新版 K 式で 1 歳半、3 歳をまとめる。新版 K 式は国際標準として弱いが、6 歳の WISC は発達評価として国際的に活用できる。
- ・CDH の発達遅滞自体は数が少ないので、今後の研究上の問題点としては DQ に出てこない学習障害、発達性協調運動症（DCD）、ADHD、自閉症などに注目する価値はありそうである。
- ・学習障害は 7 歳で読字、書字スクリーニングをして、疑い児は K-ABC で評価できる。DCD は早産児に多いが、まだ評価法は確立されていない。
- ・早産児のように生死のみではなく発達遅滞を入れた composite outcome で解析する方向性もある。
- ・定期的な meeting を開催するとより project が進みやすいだらう。

② 登録制度/Authorship/新たな研究の在り方

- ・登録項目は常に整理するべきである。将来的には研究課題に対して前向きに項目を集める方向性に進みたい。1 研究に対して project leader と項目を決めてチームを組閣したい。
- ・原則 1 施設あたり 3 名までの縛りがあるが、施設によっては困難なこともあるので筆頭著者の良識に任せる。
- ・原則 15 施設の施設代表者に入って頂きたいが、共著者の人数制限がある場合、その都度、登録数が少ない施設（年間 5 例以下）や各研究への貢献度に応じて個別に判断する。共著者として論文に名前を入れて欲しい方は出来た論文の内容の把握と意見を述べて欲しい。
- ・登録制度は Authorship と強くリンクしているので Authorship に制限が出てきている事は現時点で情報共有しておきたい。
- ・high volume center は登録を継続して頂きたい。

③ 全国調査/ガイドライン改訂/JCDHSG 参加施設の拡大

- ・前回 2006-2010 までの症例について全国調査を行った。10 年以上経過して最近の数年で症例数を把握したい。

[ここに入力]

- ・ガイドラインを作成するチームが新たな研究テーマを提案する方向性が良い。
- ・神奈川こどもには年間 11 程度の国内留学生がいる。CDH が年間 5 例以上ある施設はなかなかないのが現状である。年間 2-3 名の入院数の多い施設が多い。
- ・アンケート調査対象施設は小児外科学会認定・関連施設、周産期新生児医学会は周産母子センターで良いが、総合と地域の認定施設と施設規模を反映していない事もあり、症例数に逆転現象がある地域もある。

(文責：永田)

資料 2-1

REDCap による CDH 症例登録の進捗状況

2024/1/9 令和 5 年度 第 2 回班会議資料

1. 全登録症例数 (2024/1/4 現在)

年	n	デザイン	
2006	50	後方視	12 施設 283 例 2019/3/2 データ変換 + 追加入力
2007	51		
2008	61		
2009	59		
2010	62		
2011	71		15 施設 841 例 2023/1 データ確定
2012	81		
2013	67		
2014	84		
2015	74		
2016	69		
2017	86	前方視・Protocol 統一	
2018	71		
2019	76		
2020	75		
2021	87	入力項目改訂	
2022	71		Cleaning 中
2023	5		入力締切 2024/2/12
総計	1,200		

2. 2023 年症例の登録 (2024/1/4 現在)

施設	登録数
大阪大学	1
大阪母子医療センター	1
千葉大学	3
総計	5

[ここに入力]

入力締切 2024/2/12

2022 年、2023 年データを併せて Data cleaning 施行予定ですので、ご協力お願いいたします。

3. 施設毎データ

- ✓ 施設毎データが必要な場合、随時お申し付けください。

4. 登録内容スリム化計画

- ✓ 現行 : 15 施設が 1,000 項目/例を超える入力
- ✓ 改定案 : 項目内容を以下の 3 つに分け、各施設毎にどこまで入力するかを宣言
 1. Basic ごく基本的な入力項目のみ
 2. Advanced 更に詳しい内容の入力
 3. Follow-up 退院後も入力
(Advanced + Follow-up : 現行の入力内容と同じ)
- ✓ 今後の研究計画
 1. REDCap に項目あり → 入力項目のある施設のみが研究に参加
 2. REDCap に項目なし → 参加希望施設のみが必要に応じて追加登録

文責：照井慶太

[ここに入力]

CDH研究班 英文論文 (2024年3月現在)

○厚労科研 (臼井班) 掲載確定の論文

キーワード	施設	著者、タイトル、雑誌
SR (分娩時期)	阪大	Mimura K, Endo M, Kawanishi Y, et al. Neonatal outcomes with congenital diaphragmatic hernia in full term versus early term delivery: A systematic review and meta-analysis Prenat Diagn 43(8): 993-1001, 2023
予後比較	成育	Maruyama H, Amari S, Kanamori Y, et al. Intraoperative transpyloric tube insertion for congenital diaphragmatic hernia: Analysis of Japanese study group data J Pediatr Surg 58 (9): 1663-1669, 2023
予後比較 (vs 早産児)	大阪 母子	Imanishi Y, Usui N, Furukawa T, et al. Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia among Preterm Infants: Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis J Perinatol. 43(7): 884-888, 2023
予後予測 (肺動脈径)	順天 浦安	Okazaki T, Terui K, Nagata K, et al. Assessment of pulmonary artery size as a prognostic factor at birth in congenital diaphragmatic hernia: results of a multicenter study in Japan J Perinatol 43(10): 1295-1300, 2023
予後予測 (気胸) 国際共同研究	阪大	Masahata K, Nagata K, Terui K, et al. Risk factors for preoperative pneumothorax in neonates with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: An international cohort study J Pediatr Surg (2024) accepted, online ahead of print

[ここに入力]

○厚労科研（臼井班）投稿中の論文

<p>予後予測 (sac)</p> <p>国際共同研究</p>	<p>九大</p>	<p>Kondo T, Nagata K, Terui K, et al. Does the sac correlate to the prognosis of congenital diaphragmatic hernia?</p> <p>Pediatr Ssurg Int (in preparation)</p>
<p>標準治療プロトコ ール</p>	<p>九大</p>	<p>Nagata K, Terui K, Kondo T, et al. The implementation of the standardized protocol for the congenital diaphragmatic hernia and its effect for future investigation.</p> <p>Pediatr Int (in preparation)</p>
<p>患者会アンケート 調査</p>	<p>九大</p>	<p>Kalim AS, Nagata K, Kondo T, et al. How can physicians and the patient-family association get together? -A report from the Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group- JPS (PAPS) 投稿→reject→PSI 投稿準備中</p>

[ここに入力]

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

研究分担者 黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授
 瀧本 康史 国際医療福祉大学 小児外科 教授
 野澤 久美子 神奈川県立こども医療センター 放射線科 医長
 松岡 健太郎 東京都立小児総合医療センター 検査課 部長

研究要旨

【研究目的】本課題は先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインの作成と普及、継続的改訂を目的とする。先行研究課題で2022年度に作成したガイドラインについて情報発信を行い、外部意見を収集してガイドラインをブラッシュアップし、さらにこれらを勘案して次期ガイドライン改訂に向けて重要臨床課題の見直しと検討を行うことを今年度の目的とした。

【研究方法】1) 2022年度に作成した先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインについて、引き続いて学術集会や雑誌誌上に発表して情報発信を行うとともに、国内外の研究者とガイドラインの内容に関する意見交換を行い、ガイドラインのブラッシュアップを継続した。

2) ガイドライン改訂に向けて新たなSCOPE作成作業を開始した。今年度は新たなクリニカルクエッション(CQ)の洗い出しを行った。この中で疾患概念の見直しとして先天性肺気道形成異常 (Congenital Pulmonary Airway Malformation; CPAM) の文献的、病理学的研究を行い、新分類素案を策定した。また移行期医療的側面について全国調査結果の再評価を行った。

【研究結果】1) 2022年作成版先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインのブラッシュアップならびに広報 パブリックコメントや学会を通じた意見交換により、CPAMの新概念の導入や、手術治療の実際に関する指摘が得られた。大きな指摘は次期ガイドライン改訂で中心的に検討することとした。2) ガイドライン改訂に向けて新たなSCOPE作成作業の開始 改訂ガイドラインのSCOPEの素案として①先天性嚢胞性肺疾患にはどのような疾患が含まれるか?②乳幼児に対する胸腔鏡下手術は有用か? ③生下時無症状の先天性嚢胞性肺疾患に対する非手術・モニタリングは有用か? ④先天性嚢胞性肺疾患に対する肺区域切除は有用か? ⑤先天性嚢胞性肺疾患に対する乳児期早期の外科手術は有用か? ⑥周産期ハイリスクの先天性嚢胞性肺疾患に対する出生前治療は有用か? ⑦先天性嚢胞性肺疾患に対する移行期、成人年齢までのモニタリングは有用か? が挙げられた。このうち①に関しては文献的並びに病理学的検討が行われ、従来のCPAMの病型について1型→遺伝子異常に伴う嚢胞形成、2型→気管支閉鎖症、3型→末梢気道の発生異常と小嚢胞の増殖 として捉え直す仮説案がまとめられた。

[ここに入力]

【結論】 2022 年度作成版の先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインについて引き続き情報発信を行い、各領域の専門家を中心にパブリックコメントを収集した。細かい指摘はガイドラインのブラッシュアップとしてフィードバックし、大きな課題は次期ガイドライン改定の課題と位置付けた。これを元に次期ガイドライン改訂における重要臨床課題の洗い出しを行い、改訂版の SCOPE 作成に向けて検討を行った。加えて先天性肺気道形成不全（CPAM）について、文献検討および病理学的検討が行われた。

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、周産期から成人期にいたるまで広い年齢において診療を要する。しかしながら従来の先天性嚢胞性肺疾患の定義や分類には混乱があって、現時点で小児慢性特定疾患の指定は受けたが、疾患概念の曖昧さから難病の指定までは受けられていない。先天性嚢胞性肺疾患は複数の異なる発生要因による疾患群であることが明らかにされている。これまで本疾患については発生学的、解剖学的、臨床的などの視点から分類が試みられてきたが、従来の分類ではそれぞれの疾患定義に重なりを容認する部分があり、これらは“ハイブリッド病変”などと記述されていた。このため各疾患概念と臨床兆候や重症度との相関が曖昧で、診療ガイドラインを作成する上でそれぞれの細かい疾患概念を踏まえた議論は進んでいなかった。そこで本課題の先行研究において、先天性嚢胞性肺疾患の分類とそれぞれのより明確かつ排他的な定義の検討・確立が行われた。本研究班では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。これに基づいて先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドラインが策定されたが、その冒頭のクリニカルクエッション（CQ）で本疾患の新たな分類を取り上げて、①肺気道形成異常、②肺芽形成異常（過剰肺芽）、③前腸発生異常、④気管支閉鎖、⑤その他に大別する新規分類案を提唱し、総説として各疾患概念が提示された。先行研究では、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。Stockerの提唱するCPAM 2型に極めて類似した病理所見は気管支閉鎖症や肺分画症など多くの先天性嚢胞性肺疾患でも見られることがわれわれの研究で明らかにされている。これらは従来、CPAMとのハイブリッド病変とされてきたが、制作中のガイドラインの基本的な考え方としてこうした疾患概念の重複を可及的に避けて、これらの病理所見を発生過程における気道閉塞による二次的な変化と新たに位置づけた。こうした疾患概念の整理の上で、新たな疾患概念に基づいて、MINDSの2014年版以降の最

[ここに入力]

新版ガイドライン作成マニュアルに準じて、10題のCQに対する推奨文と解説文の形で診療ガイドライン作成が進められた。先行研究においてガイドラインは概ね完成し、国内外の学術集会などで公表が開始された。併せてこのような場において領域の専門家との意見交換が行われ、漸次、改訂作業が行われてきた。その中でさらに議論すべき課題も浮き彫りにされた。

今年度の研究活動の目的として、診療ガイドラインの一般公開および広報を進め、学術集会などによる継続的な情報発信と質疑・意見交換を経て、パブリックコメントやこれらの質疑に基づいて推奨文・解説文をよりブラッシュ・アップして完成することを目的とした。学術雑誌などのメディアへガイドライン関連情報を継続的に投稿し、ガイドラインの浸透を図り、関連学会によるガイドラインの承認を目指すこととした。併せて次のガイドライン改定に向けて、新たに問題となった嚢胞性肺疾患の分類や、内視鏡手術や出生前介入などの新規治療につき検討を開始することをもう一つの研究目的の柱と位置付けた。

B. 研究方法

1) 2022年作成版先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインのブラッシュアップならびに広報

2022年度までの先行研究において作成した先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインについて、今年度も引き続いて学術集会や雑誌上に発表し、情報発信を行うとともに、国内外の研究者とガイドラインの内容に関する

意見交換を行い、ガイドラインへのフィードバックを継続した。

2) ガイドライン改訂に向けて新たなSCOPE作成作業の開始

(1) 新たなクリニカルエッセンス(CQ)の洗い出し

上記の国内外の研究者との意見交換から、2022年度版のガイドラインのブラッシュアップの範囲を超える大きな問題については、改訂ガイドラインの重要臨床課題として新たなクリニカルエッセンス(CQ)とすることとし、2022年版ガイドラインのCQ 10題の見直し作業を開始した。

(2) 先天性肺気道形成異常 (Congenital Pulmonary Airway Malformation; CPAM) の病理学的研究

2022年版ガイドラインに採用された先天性嚢胞性肺疾患の分類に関して、従来最も代表的な疾患とされるCPAMに関しては近年の病理学的、臨床的な検討により新たな知見に基づいた疾患概念が提唱されつつあり、国内外の研究者との意見交換の中でも将来的課題として指摘された。これを受けて、論文の収集や病理学的、臨床的な検討を行い、仮定される新たなCPAMの患概念の基盤を策定した。

C. 研究結果

1) 2022年作成版先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインのブラッシュアップならびに広報

今年度も継続的に日本小児外科学会(大阪)、日本小児呼吸器外科研究会(博多)、太平洋小児外科学会(Pacific Association of Pediatric Surgeons)(インドネシア、バリ)を中心に関連領域の専門家が集まる国内外

[ここに入力]

の学会、研究会などの機会を捉えて意見交換を行い、本ガイドラインに関する意見やコメントを収集した。重要な議論点をまとめる。

① 先天性肺気道形成不全（CPAM）の発生背景

先天性嚢胞性肺疾患の疾患概念・詳細分類の中で特に Stocker らが提唱する先天性肺気道形成不全（CPAM ; Congenital Pulmonary Airway Malformation）に関して発生学的背景を中心に昨年度に引き続いて議論された。Stocker らの提唱する CPAM の概念では、CPAM は気道の発生の停止または遅延が原因で発生し、気道の発生過程における発生異常の起こった部位により中枢側の 0 型から末梢型の 4 型に分けられるとしている。2022 年作成版のガイドラインではこの概念を採用したが、近年はこれに対して新たな知見と疾患概念が提唱され始めている。これを受けて時期ガイドライン改訂時に少なくとも新たに提唱されつつある CPAM の疾患概念をまとめてその意義を記載する必要があると考えられた。本研究班では、小児呼吸器病理の専門家を集めて文献の収集や体系的評価を開始することとなった。

② 手術手技

2022 年作成版ガイドラインのシステマティック・レビューの時点では小児に対する胸腔鏡下の肺組織の切除の安全性や効果は確立しておらず、開胸による直視下手術との優劣に関してはエビデンスが得られなかった。このためガイドラインではクリニカルエクシジョンとして取り上げていない。その後の胸部内視鏡手術の小児領域での普及により、小児においても胸腔鏡下の肺手術の文献が増えている。側湾などの合併症予防の観点も入れて、改めて体系的文献検索はガイドライン改定には必須であると考えられた。

③ 手術術式

先天性嚢胞性肺疾患に対する標準術式について、2022 年作成版のガイドライン作成の時点では、肺葉切除後の残存肺葉の成長も考慮し、合併症が多く手術難度の高い肺区域切除よりも肺葉切除とすべきか、あくまで切除容量の少ない肺区域切除とすべきかについては、体系的文献検索でもそれぞれの優位性を述べた小さなシリーズでの後方視的研究の報告が少数見られたのみであった。このためこの問題はクリニカルエクシジョンに取り上げられたが、「推奨なし」とすることとなった。その後、国内外のいくつかの報告は小児における胸腔鏡下肺区域切除の安全性と有用性を報告しており、改めて体系的文献検索を行う必要が指摘された。

④ 至適手術時期とモニタリングの妥当性

生下時に無症状の先天性嚢胞性肺疾患症例について、2022 年作成版ガイドラインでは、疾患の如何に関わらず乳児期の手術を弱く推奨している。これは年齢が高くなるにつれて肺感染の発症率が高くなることと、残存肺に感染の及ぶ前の手術例で術後の肺の成長がより良好であるとした国内調査のデータをエビデンスにしたものであった。一方で、CPAM を除いた先天性嚢胞聖杯疾患において手術を行わずモニタリングのみで長期に経過しているとする報告が学会、研究会で散見され、至適手術時期と症例を選んで非手術でモニタリングする治療方針の妥当性につき議論された。目下は非手術・モニタリングを妥当とする十分に強いエビデンスは得られていないが、今後の検討課題として指摘された。また CPAM の場合でも、乳児期の早期に手術を行うべきか、乳児期後半まで待期すべきかに関しては、現在、未確立な問題で色々な主張が見られ、合わせてより詳細な至適手術時期の議論が必要とされた。

[ここに入力]

ガイドラインに関する広報、情報発信の一環として、今年度もガイドラインに関する邦文、英文の論文が作成され、邦文論文は漸次投稿されている。合わせて日本小児外科学会、日本小児呼吸器学会、日本病理学会、日本小児放射線学会などを対象に関連学会からガイドラインの承認を得るように対応が続けられている。

2) ガイドライン改訂に向けて新たなSCOPE 作成作業の開始

(1) 新たなクリニカルクエッション(CQ)の洗い出し

前節でも述べた 2022 年作成版ガイドラインに対する外部意見の収集と、新たなガイドラインの方向性に関する議論を元に、改定ガイドラインの SCOPE に含まれるべき新たなクリニカルクエッション(CQ)の洗い出しが行われた。ガイドラインの改訂に当たっては、本疾患の移行期医療としての視点が求められることが分担・協力研究者の間で共有された。これに基づいて研究グループ内で以下のような新 CQ 素案が提唱された。

- ① 先天性嚢胞性肺疾患にはどのような疾患が含まれるか？
- ② 乳幼児に対する胸腔鏡下手術は有用か？
- ③ 生下時無症状の先天性嚢胞性肺疾患に対する非手術・モニタリングは有用か？
- ④ 先天性嚢胞性肺疾患に対する肺区域切除は有用か？
- ⑤ 先天性嚢胞性肺疾患に対する乳児期早期の外科手術は有用か？
- ⑥ 周産期ハイリスクの先天性嚢胞性肺疾患に対する出生前治療は有用か？
- ⑦ 先天性嚢胞性肺疾患に対する移行期、成人年齢までのモニタリングは有用か？

移行期医療に関連して本邦全国調査の結果が再度検討された。800 例余りの後方視的研究の中で遠隔期の情報は 362 例で得られた。このうち 307 例 (84.8%) では術後遠隔期に治療を要した合併症はなかったとされ、主な合併症として 30 例 (8.3%) で側湾があり、4 例 (1.1%) で嚢胞の遺残が見られた。その他 24 例 (6.6%) で何らかの合併症が見られた。文献的には嚢胞遺残、胸郭形成の他、喘息、横隔膜挙上、胃食道逆流症が見られ、希少ではあるが悪性腫瘍の発生の報告も見られる。晩期合併症の頻度と多様性から、ガイドラインとして具体的なモニタリングの方法については提唱できていない。

ここで挙げられた新たな CQ の素案は、ガイドラインの SCOPE として採用するにはさらに検討を要するが、ガイドライン改訂の方向性を明らかに出来た。

(2) 先天性肺気道形成異常 (Congenital Pulmonary Airway Malformation; CPAM) の病理学的研究

上記のようにガイドライン改定の重要な柱として、現行の CPAM の疾患概念、詳細分類について文献収集並びに病理学的検討が開始された。本研究班では先行研究として CPAM の type 2 とされる中等度の大きさの嚢胞を形成する病型と気管支閉鎖症の病理学的な類似性について指摘して来た。特に従来、CPAM2 型に特異的に見られるとされた microcystic parenchymal maldevelopment などの組織所見が気管支閉鎖症でも高率に見られることを明らかにし、この所見が Stocker の言う肺・気道の形成過程における発生の停止や遅延によるものではなく、より中枢気道に閉鎖がある場合その遠位肺組織に二次的に形成される所見であるとして来た。一方で文献的に

[ここに入力]

は巨大な嚢胞を形成する1型では嚢胞壁のRas遺伝子変異が報告されており、がん化との関連が示唆される。また顕微鏡的嚢胞を形成する3型は周産期高リスクであり、臨床的特性が1型、2型とは大きく異なっている。Stockerの唱える肺・気管支の発生停止の段階により異なる病型が生じるとする考え方ではこれらの臨床的、病理学的な知見は説明できないように思われる。研究の進捗によってはStockerがCPAMの詳細分類とした0～4型は、異なる発生学的背景による異なる疾患に再編成される可能性のあることが示唆された。即ち

- 1型 → 遺伝子異常に伴う嚢胞形成
- 2型 → 気管支閉鎖症
- 3型 → 末梢気道の発生異常と小嚢胞の増殖

という様に別疾患として再編成し得る可能性が考えられ、仮説としてまとめた。

ちなみに2022年作成版ガイドラインはStockerの概念を採用しつつ疾患の概念、分類の確立に関して、ガイドライン改訂作業と並行して、今後も継続的に検討してゆく必要性を解説文やSCOPEの背景などの中で説明している。

D. 考察

先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインについては先行研究課題において2022年度に作成され、現在は関連領域の国内外の学会における発表など情報発信を行い、意見を求めてそれによる細かいブラッシュアップ作業を継続している。学会による承認や、印刷物などの形での一般への広報の作業が残されており、これは漸次進められているが、成果を可視化できない交渉作業などが中心で、昨年度から目にみえる進展

はあまりない。

関連学会などにおける情報発信と意見交換から様々な指摘を頂いたが、今年度の研究班の活動目標として、ガイドライン改訂に向けた基礎的な調査や素案の準備を開始することが主眼の一つに位置付けられ、これまでのガイドラインへの指摘のうち大きな問題については次の改訂に盛り込む方針とした。

この方針に沿って今年度はガイドライン改訂に向けて問題点が整理された。主な問題点は

- ① 疾患の発生背景移管する最新の知見を反映した概念と詳細分類の無直し
- ② 外科治療に関する臨床的問題の解決
- ③ 移行期医療における問題点

にまとめられる。

とりわけ移行期医療に関連した問題は今年度から中心的に取り組み始めた重要課題である。先天性嚢胞性肺疾患は小児慢性特定疾病の指定は受けているが、複数の異なる発生学的背景をもつ疾患が含まれること、成人期の実態が完全には明らかにされていないことから、難病の指定は受けていない。成人期に治療を受けた先天性嚢胞性肺疾患の報告も散見され、成人領域と小児領域での連携により、成人期の病態、小児期に手術されなかった場合の本疾患の自然史について、さらなる研究が必要であると思われる。今年度の見直しでも、先天性嚢胞性肺疾患のAYA期、成人期における問題を扱う上での難しさが浮き彫りにされた。遠隔期の合併症については把握されている頻度が低い。最も頻度の高い側湾でも8.3%で、この問題は今後の内視鏡手

[ここに入力]

術の普及によってさらに頻度が下がると思われる。致命的な問題として、複数肺葉が罹患している場合の嚢胞遺残やがん化の問題が挙げられるが前者の頻度は1%程度にすぎない。がん化に至っては症例報告レベルであり、診療ガイドラインにフォローアップを盛り込むに当たって、医療経済的なコスト・パフォーマンスの観点からも検討が必要になる。MINDSによる最新のガイドライン作成マニュアルでは医療経済的観点も重視されており、重要な議論になりうる。もう一つの問題は、先天性嚢胞性肺疾患の発生背景とされるものが未だに仮定に過ぎず、近年の新知見で疾患概念や詳細分類にまだ大きな修正を要する可能性がある点である。このため、手術治療の選択にしても、周産期やがん化に関するリスク予想にしても、どの疾患でどの程度のリスクが見込まれるかの議論が進まない。将来的に新たな分類・疾患概念に基づいて難病指定の是非に関しても議論してゆく必要があると思われる。

今年度はガイドライン改訂に向けてこれらの問題を洗い出し、また検討を行った。次年度以降、さらに検討を進め、具体的な改訂版 SCOPE の作成へ移る予定である。

E. 結論

2022 年度作成版の先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインについて、前年度までの先行研究に引き続いて関連の学術集会の場を活用して情報発信を行い、各領域の専門家を中心にパブリックコメントを収集した。これを元に次期ガイドライン改訂における重要臨床課題の洗い出しを行い、改訂版の SCOPE 作成に向けて検討を行った。特に先天性肺気道形成不全 (CPAM) について、文献検討および病理学的検討が行われた。次年度以降、さらに検討を進め、具体的な改訂版 SCOPE の作成へ移る予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 黒田達夫：先天性嚢胞性肺疾患のup to date; 疾患概念についての最新知識. 日本外科学会雑誌 124 (6) : 472-477、2023

2. 学会発表

なし

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

特 集

先天性嚢胞性肺疾患の up to date

2. 疾患概念についての最新知識

神奈川県立こども医療センター

黒田 達夫

内容要旨

先天性嚢胞性肺疾患は異なる発生学的背景をもったいくつかの疾患を包含する。先ごろ本邦でまとめられた診療ガイドラインでは、成因となる一次的な発生異常により 1) 先天性肺気道奇形, 2) 過剰肺芽, 3) 前腸発生異常, 4) 気管支閉鎖, 5) その他に大別している。従来のカテゴリー同士の重複を可及的に整理して、各疾患の臨床的特徴の明確化が図られている。子宮内胎児死亡や出生直後の重篤な呼吸不全を起こすハイリスク症例はこのうち先天性肺気道奇形が多いことが分かっているが、現状では肺病変容積指数や MRI 画像などにより出生前治療の適応を決定するような正確なリスク予測は不可能である。さらに先天性肺気道奇形は従来より言われる肺・気道の形成過程における発生の停止や遅延だけでなく、全く異なる疾患を包含している可能性も指摘されている。気道と消化器系の交通を持った Broncho-pulmonary foregut malformation と言われる一群の疾患の概念も未確立である。今後、継続的な研究によりさらに疾患概念の詳細を明らかにしてゆく必要がある。

キーワード 先天性嚢胞性肺疾患, 先天性肺気道奇形, 先天性嚢胞性腺腫様奇形, 肺分画症, 分類

1. はじめに

先天性嚢胞性肺疾患は「肺実質内に気道以外で先天性に肉眼的あるいは顕微鏡的な非可逆的に拡張した腔が存在する状態」と定義される。気管支拡張症や原発性肺腫瘍内に形成された嚢胞性病変、結核性空洞や pneumatocele の様な感染性の可逆性病変などはこれに含めない。先天性嚢胞性肺疾患の中には、いくつかの異なる発生学的背景を持つと考えられる疾患が含まれる。これらの疾患の詳細な概念は未だに未確立な部分があり、また、互いに排他的ではないために重複がみられ、それぞれの疾患の臨床像が曖昧にされていた。今

日、少しずつ先天性嚢胞性肺疾患に含まれる疾患の詳細な概念が整理され、新たな疾患概念が提唱されつつある。1例をあげると、以前は先天性嚢胞性肺疾患のなかの一つの独立した疾患と考えられていた小児の肺葉性肺気腫は、実際には先天性気管支閉鎖症などいくつかの疾患で併存がみられ、成人の肺気腫のように病理学的に限界板の非可逆性の破壊を伴っていないため、病変の中樞気道の閉塞性病態を解除すれば可逆性である。このため今日では単なる兆候としてのみ扱われ先天性嚢胞性肺疾患には含められない。本稿では、先ごろ完成した先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン(表1)¹⁾に沿って、本疾患の現状での理解と問題点

DISEASE CONCEPT UPDATE

Tatsuo Kuroda

Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan

472

日本外科学会雑誌 第124巻 第6号

2. 疾患概念についての最新知識

表1 先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン (抜粋)

	クリニカルクエッション	推奨文	推奨レベル	エビデンスレベル
1	嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか?	体系的文献検索に基づく総説	推奨無し	中
2	出生前診断にMRI検査は有用か?	超音波検査での診断能が優れており、MRIは補足的ではあるが診断や予後予測に有用な場合があり、行うことを弱く推奨する。	弱い推奨	弱い
3	病変容積指標はリスク判定に有用か?	出生前診断された先天性嚢胞性肺疾患の周産期リスク評価に病変容積指標の計測を行うことを提案する。	弱い推奨	弱い
4	生後診断にCTは有用か?	先天性嚢胞性肺疾患の存在診断やその広がりの評価、異常血管の有無の評価にCTを行うことを推奨する。	強い推奨	弱い
5	血管造影は推奨されるか?	肺分画症の診断において体循環系からの異常動脈の描出は重要であるが、近年では侵襲度の低いCTの有用性が認められるため、血管造影を行うことは推奨されない。	行わないことを弱く推奨	非常に弱い
6	乳児期の手術は有用か?	先天性嚢胞性肺疾患の肺切除は感染などの合併症を起すこと、正常な肺にも炎症が波及する可能性もあり乳児期に手術を行うことを提案する。	弱い推奨	中
7	区域切除は有用か?	先天性嚢胞性肺疾患に対する手術として、肺葉切除と区域肺切除のいずれを行うべきかに関しては、現時点でどちらか一方の推奨はできない。	推奨無し	非常に弱い
8	複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか?	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。	行わないことを弱く推奨	非常に弱い
9	合併症にはどのようなものがあるか?	体系的文献検索に基づく総説	推奨無し	中
10	定期的な胸部X線写真撮影は有用か?	術後合併症の診断における胸部X線写真撮影は有用な場合があり、行うことを提案する。	弱い推奨	中

について述べる。

II. 新たな分類の概念

先天性嚢胞性肺疾患はこれまで発生学的背景によるもの、病理学的背景によるもの、解剖学的背景によるものなどいくつかの分類が提唱されてきたが、未だに完全に整理されてはいない。先ごろまとめられたわが国のガイドラインでは、発生学的背景に基づいて1) 肺気道奇形、2) 過剰肺芽、3) 前腸発生異常、4) 気管支閉鎖、5) その他に大別している(表2)²⁾。先天性肺気道奇形は、肺芽より気道が分かれて肺が発生してゆく過程のいずれかの段階で発生の停止または遅延が起こったために肺実質内に嚢胞が形成されたと考えられるもので、Stocker³⁾の提唱したCongenital Pulmonary Airway Malformation (CPAM) (先天性肺気道奇形)の概念に相当する。過剰肺芽のカテゴリーは、発生過程で肺発生原器である肺芽のほかに過剰な副肺芽が出現し、副肺芽からは本来の肺芽から発生した正常気管支系とは交通のない肺組織が発生

して、ここに嚢胞が形成されたと考えられる疾患群を包含し、肺葉外・肺葉内肺分画症がこのカテゴリーに入れられる。一方で肺分画症の発生機序として、肺分画症に特異的にみられる大循環系から分画肺に流入する動脈に注目し、この血管が一次的な発生異常であり、この血管に牽引されて分画肺が形成されるとする考え方も一部にはある。肺葉内肺分画症の分類として、Pryce⁴⁾は大循環系から流入する動脈の流入領域により三つに分け、流入動脈が正常肺に流入するI型、分画肺からさらに周囲の正常肺まで流入するII型、分画肺のみ栄養するIII型とした。しかしながら、I型は副肺芽から発生したと考えられる分画肺を持たず、ガイドラインで提唱された新分類とは合わない。したがって新分類では、旧来のPryce I型肺葉内肺分画症は一部の肺動脈の起始異常により起こる血管の先天性疾患として、肺分画症には含めず、また古典的なPryce分類も採用していない。前腸発生異常は、前腸から肺芽が出て消化器系と気道が分離する際の分離異常により中枢気道や食道に嚢胞が形成されたと考えられるもので、気管支原性

2. 疾患概念についての最新知識

表2 先天性嚢胞性肺疾患の新分類

	大分類	含まれる疾患	除外基準
1.	肺気道発生異常	・ Congenital pulmonary airway malformation (CPAM) (Type 0-4) など	✓ 他の先天性気道閉塞性疾患を合併するもの ✓ 他の先天性嚢胞性肺疾患との“ハイブリッド病変”
2.	過剰肺芽	・ 肺葉内・肺葉外肺分画症 ・ 気管支肺前腸発生異常 (Broncho-pulmonary Foregut malformation (BPFM)) など	✓ 病変部の気管支が中枢肺門部を向くもの ✓ 大循環系の主要動脈からの弾性動脈の流入のないもの
3.	前腸発生異常	・ 気管支原性嚢胞 など	
4.	気管支閉鎖	・ 気管支閉鎖症	
5.	その他	・ 肺リンパ管拡張 など	

嚢胞や食道原性嚢胞などいわゆる中枢性嚢胞をこのカテゴリに入れていた。気管支閉鎖症は発生過程における気管支の閉鎖により、閉鎖部末梢側の肺実質に嚢胞や肺気腫が形成されるものである。気管支閉鎖の発生機序として、下高原ら⁹⁾は左上肺葉の気管支閉鎖症症例で高率に区域ないし亜区域気管支動脈の分枝・走行の異常がみられることを報告しており、血管の分枝・走行異常が一次的な発生異常で気管支閉鎖はこれにより起こる二次的な異常である可能性も考えられる。本来は発生学的背景に基づく分類は、発生過程の一次的な異常に基づくべきもので、区域・亜区域気管支動脈の起始・走行異常による二次的な気管支閉鎖は上記の肺分画症の Price 分類 I 型のように血管の先天異常疾患として扱い、先天性嚢胞性肺疾患に含めるべきではないと言う議論もある。しかしながら、従来、先天性嚢胞性肺疾患と診断されてきた症例の中には気管支閉鎖症が非常に多く含まれ、気管支閉鎖症を先天性嚢胞性肺疾患と分離することは非常に難しく、臨床上也大きな混乱をきたすものと考えられ、今回のガイドラインでは気管支閉鎖症を先天性嚢胞性肺疾患の一つのカテゴリとして分類している。さらに石田ら¹⁰⁾はそれまで肺葉内肺分画症と診断されていた症例の切除標本を再検討し、これらの中に分画肺内の気管支系が末梢に向かいそこに太い弾性動脈が入っているものと、気管支系は正常肺と同じ肺門部に向かい比較的細い動脈が複数分画肺に周囲より入っているものがあることを報告した。後者は副肺芽由来の分画肺と言うよりも、気管支閉鎖症の閉鎖部遠位肺に感染を起こし、二次的な血管増生したも

のとした方が説明しやすく、新分類では、表2の除外基準に示される様に、こうした症例は気管支閉鎖症とされている。リンパ拡張症などの先天的な異常に基づくものは、その他の先天性嚢胞性肺疾患のカテゴリに入れられている。

III. 先天性肺気道奇形 (CPAM)

先天性肺気道奇形 (CPAM) は最も代表的な先天性嚢胞性肺疾患である。Stocker ら⁷⁾は小児の嚢胞性肺疾患の中に嚢胞壁に腺腫様の組織所見を呈する一群の症例があることを発見し、発生過程において形成された過誤腫的な病変であろうと考え、先天性嚢胞性腺腫様奇形 (Congenital Cystic Adenomatoid Malformation (CCAM)) という疾患概念を提唱し、嚢胞の大きさにより径 1.0cm 以上の I 型、0.5~1.0cm の II 型、顕微鏡的嚢胞の III 型に分類した。しかしながらその後 Stocker は自らこうした病変は過誤腫様の腫瘍性病変ではなく、発生過程において、気道の分裂や肺の形成が停止もしくは遅延して形成されるものであるとして、1994 年に CPAM と呼称を変えた新しい概念を提唱した⁸⁾。そして中枢に近い気道で発生が遅延もしくは停止して嚢胞が形成されるとして、従来の CCAM I~III 型に算用数字で CPAM 1~3 型を対応させ、これにより中枢気道で発生が停止する 0 型と、胸膜直下の最も末梢の気道で発生が停止する 4 型を加えた五つの亜型に分けた。今日、この考え方は広く受け入れられている。

近年、CPAM に関して新たな指摘も出されている。I 型 CPAM では嚢胞壁で KRAS 遺伝子の変

異がみられる症例が多い。上述した microcystic parenchymal maldevelopment の組織所見を呈する気管支閉鎖症は、肉眼的には2型 CPAM と極めて類似した所見を呈する⁹⁾¹⁰⁾。臨床的にも2型 CPAM は気管支閉鎖症に類似して、CPAM でありながら生下時に呼吸症状を呈さない症例が多い。3型 CPAM は顕微鏡的嚢胞で形成されており、最も重篤な臨床像を呈する。これらの特徴の相違は、Stocker の提唱した肺気道の発生過程における発生停止の起こった場所では説明が難しいように思われる。将来的には、CPAM の概念をさらに改訂し、遺伝子異常に基づくもの、中枢気道の閉塞機転に基づくもの、肺発生の異常とそれぞれ異なる別の疾患として再定義される可能性も考えられる。これは今後の検討課題になる。

IV. Broncho-pulmonary Airway Malformation (BPFM)

BPFM (bronchopulmonary-foregut malformation) は比較的稀な嚢胞性肺疾患で、今日では肺の一部もしくは全体を支配する気管支が食道など消化管と交通する疾患と理解されることが多いが、今回のガイドラインにおける分類においても議論が分かれた。古典的には Gerle ら¹¹⁾ が1968年に副肺芽から形成される分画肺の中で消化管と開存した交通のあるもの、交通のないもの、線維性組織の連続のみで開存した交通はないものがあることを述べ、BPFM の概念を初めて提唱して、さらに横隔膜ヘルニアの合併の有無で細分類した。一方、Fowler ら¹²⁾ はD型食道閉鎖症の下部食道が両側に肺組織をもつ気管に置換されていた自験例を報告し、その成因は副肺芽では説明できず、原始前腸の分離不全で、食道側に肺への分化能を持った前駆細胞が遺残したためであると考察した。すなわち Fowler らは、消化管と様々な形で交通した肺病変のみを BPFM とし、前腸分離不全に起因する疾患群として整理した。今回のガイドラインにおける分類では、BPFM は Gerle らの説を採用して、過剰肺芽に起因する疾患の中に入れられ、消化管と交通を持った分画肺をもつものとして扱われている。副肺芽由来の分画肺は大循環

系からの動脈支配を受けているはずで、正常肺動脈からの血流が流入している肺の気管支が食道などの消化器系と交通している症例は、気管支起始異常として先天性嚢胞性肺疾患とはされていない。しかしながら BPFM のそもそもの概念が定っておらず、再分類の是非については今後も検討を要する。

V. 出生前診断の展開

先天性嚢胞性肺疾患の一部の症例は子宮内胎児死亡や出生直後の重篤な呼吸不全を呈し、致死的な転帰をとる。本邦における全国調査では、生後30日までに出生例の3.3%が死亡し、約10%の症例は周産期ハイリスク症例であった¹³⁾。出生前に診断される胎児肺の肉眼的あるいは顕微鏡的な嚢胞性肺疾患の予後について、Crombleholm ら¹⁴⁾ は病変の容積を梅円球の容積に近似し、これを頭位で割って標準化した指数を予後指標として提唱し、これが1.6より大きいものは胎児水腫に陥る可能性が大きいことを報告している。わが国における全国調査でも、この肺病変の容積指数は生直後に呼吸器症状を呈する症例や、胎児水腫を呈した症例では有意に高かった¹⁵⁾。病理学的診断では、これらの重症例は圧倒的に当時、CCAM と診断された症例に多い。にも関わらず本邦の全国調査では肺病変容積の指標は、CCAM と非 CCAM 症例で有意差がみられなかった¹⁵⁾。これは、旧来の分類が曖昧で、本来 CCAM ではない症例を多数 CCAM の範疇に入れていたためであると考えられる。本邦の症例の病理学的検討では、従来、CCAM に特異的であるとされた microcystic parenchymal maldevelopment の組織所見は、確認された気管支閉鎖症の4割近くで認められている⁹⁾¹⁰⁾。こうした病変は CCAM と気管支閉鎖症のハイブリッド病変などと呼ばれ、双方に分類されていたが、こうした重複が先天性嚢胞性肺疾患に含まれる各々の疾患の臨床的な特徴を曖昧にしていたように思われる。そこで CPAM の概念を採用した新分類ではハイブリッド病変と言う概念を棄て、microcystic parenchymal maldevelopment は胎生期に、より中枢の気道に閉塞性機転があっ

た場合に形成される二次性の組織所見であるとした。このようにして二次性の病変を可及的に取り除いて、各々のカテゴリーに属する疾患を詳細に再定義し、臨床的な特徴を明確にしようとしたところに、今回のガイドラインにおける分類の斬新さがある。

一方で、出生前に周産期の予後を正確に予測しうる指標は未だに確立されてはいない。肺病変容積指標やMRIなどの画像診断所見と胎児水腫発症の相関を報告した論文は散見されるが、容積指標に関しては基本的に特定の胎児治療施設の関連施設からの報告が多く、MRI評価についても後方視的な研究であり、超音波評価との乖離を指摘した報告もある³⁰⁾³⁷⁾。いずれの指標も出生前治療、とりわけ胎児手術の適応を決定できるものではなく、今後も研究が必要である。

VI. おわりに

先天性嚢胞性肺疾患の概念について、先ごろまとめられた本邦の診療ガイドラインで採用された分類を元に、解説した。発生学的な視点から、従来の疾患概念は相当に整理されてはきたが、現時点においても未確立な課題が多く、出生前治療の適応や将来の癌化リスクなどを考える上では、将来的により臨床的特徴と相関性の強い分類を確立してゆく必要がある。

文 献

- 1) 黒田達夫, 河本康史, 野澤久美子, 他: 先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン作成にあたって. 小児外科, 54:112-115, 2022.
- 2) 松岡健太郎: 先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン; 分類と病理所見. 小児外科, 54:120-124, 2022.
- 3) Stocker JT: Congenital pulmonary airway malformation - a new name for and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology*, 41(suppl 2):424-430, 2002.
- 4) Pryce DM: Lower accessory pulmonary artery with intralobar sequestration of lung; a report of seven cases. *J Pathol Bact*, 58:457-467, 1946.
- 5) 下高原昭廣, 下島直樹, 廣部誠一: 気管支閉鎖症の発生機序が示唆された症例—機関紙と肺動脈の位置異常など—. 小児外科, 54(2):129-133, 2022.
- 6) 石田治雄, 初鹿野浩, 林 典: 小児肺葉内肺分画症 20 例の検討. *日胸外会誌*, 40: 957-968, 1992.
- 7) Stocker JT, Madewell JE, Drake RM: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Hum Pathol*, 8: 155-171, 1977.
- 8) Stocker JT: Congenital and developmental diseases. Dail DH, Hammar Sp(Eds): *Pulmonary pathology*(Ed 2). Springer-Verlag, New York, pp174-180, 1994.
- 9) 高桑恵美, 岩瀬英人, 浜崎 豊: 気管支閉鎖症の病理. 小児外科, 43:1273-1276, 2011.
- 10) 中澤温子, 松岡健太郎, 高桑恵美, 他: 気管支閉鎖 33 例の臨床病理学的検討. *日小外会誌*, 48: 800, 2012.
- 11) Gerle RD, Jaretzki A, Ashley CA, et al.: Congenital bronchopulmonary foregut malformation. *New Engl J Med*, 278: 1413-1419, 1968.
- 12) Fowler CL, Pokorny WJ, Wagner ML, et al.: Review of bronchopulmonary foregut malformation. *J Pediatr Surg*, 23:793-797, 1988.
- 13) Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, et al.: Clinical features of congenital cystic lung diseases; a report on a nationwide multicenter study in Japan. *European J Pediatr Surg*, 26: 91-95, 2016.
- 14) Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, et al.: Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg*, 37: 331-338, 2002.
- 15) Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, et al.: Perinatal features of congenital cystic lung diseases: results of a nationwide multicentric study in Japan. *Pediatr Surg Int*, 32: 827-831, 2016.
- 16) Alamo L, Reinberg O, Vial Y, et al.: Comparison of foetal US and MRI in the characterisation of congenital lung anomalies. *Eur J Radiol*, 82: 860-866, 2013.
- 17) Beydon N, Larroquet M, Coulomb A, et al.: Comparison between US and MRI in the prenatal assessment of lung malformations. *Pediatr Radiol*, 43: 685-696, 2013.

利益相反: なし

DISEASE CONCEPT UPDATE

Tatsuo Kuroda
Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan

Congenital cystic lung disease (CCLD) includes several disease entities with different embryological backgrounds. Guidelines on CCLD recently developed in Japan divide CCLD into five major categories based on embryology : 1) congenital pulmonary airway malformation (CPAM) ; 2) lung bud anomalies ; 3) foregut anomalies ; 4) bronchial atresia ; and 5) others. This novel classification aims to avoid the overlapping of categories and clarify the clinical features of each. A certain cohort of CCLD, especially CPAM, is known to result in intrauterine fetal death and respiratory distress immediately after birth. The lung lesion volume index and MRI assessment have been reported to be predictive of perinatal risk, although none of the indices are yet reliable enough to indicate the necessity for fetal surgery. The etiology of CPAM is widely recognized as suspension or delay of lung development during organogenesis. On the other hand, a totally new concept has been proposed as the etiology of CPAM. The concept of bronchopulmonary foregut malformation, a CCLD type with communication between the airway and gastrointestinal tract, remains unestablished. Future studies are required to establish the concept of CCLD.

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

先天性気管狭窄症/先天性声門下狭窄症

研究分担者 守本 倫子 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科 診療部長
森田 圭一 兵庫県立こども病院・小児外科・医長
肥沼 悟郎 国立成育医療研究センター呼吸器科 診療部長
岸本 曜 京都大学耳鼻咽喉科 准教授

研究要旨

【研究目的】小児先天性喉頭・気管狭窄は希少疾患であるため、診断方法や治療方法についての情報が少ない。そこで昨年までに国内外の文献を検討して、診療ガイドを作成した。しかし、国内における呼吸、運動、社会的な長期予後を明らかにするなど、診療ガイドに掲載されない問題点などはいまだ明らかになっていない部分がある。そこで本研究では、AMED で行った全国調査データの解析検討から疾患の動向や長期予後を明らかにする。さらに小児から成人への移行期医療を推進し、医療者や当事者が必要とする情報や新しい医療環境で困ることがない支援を目指すための方策、支援ガイド作成を目的とした。

【研究方法】以前作成した診療ガイドとの関連、整合性を検討していくため、AMED「咽頭・喉頭・気管狭窄症診療ガイドライン作成を目指したエビデンス創出研究」で行った全国疫学調査結果を用いて症例の解析を行う。さらに診療ガイドに掲載されている狭窄予防のステントの新規開発を行う。臨床および当事者目線での診療が行えるよう、移行期支援、自立支援マニュアルを作成する。

【研究結果】全国調査結果からはいまだに7割近くに狭窄の残存があり、治療が必要な状態であることが明らかになった。成人期になっても関わることから、当事者には病態の理解および自立が、医療者側は成長にあった対応ができるようにする必要がある。また本邦に流通していないステントの開発など、本疾患の治療において安全性と治療効果を高める対応の必要性がある。

【結論】先天性喉頭狭窄・気管狭窄の診療ガイドが作成されたことで、今後は症例登録などの結果解析を基に診療ガイドとの整合性を検討していく必要がある。さらに診療ガイドだけが一人歩きしないよう、長期フォローアップ体制の確立と移行期・自立支援の方法について検討し、情報発信していくことが重要である。

A. 研究目的

小児の喉頭・気管狭窄は希少疾患であるため診断方法や治療方法についての情報が少ない。このため以前の研究班において喉頭・気管狭窄の診療ガイドを作成し、長期的なフォローアップ体制の構築を提案した。しかし、小児の先天性喉頭・気管狭窄症例について、国内での呼吸、運動、社会的な長期予後などが不明瞭であるなど、いまだに診療ガイドに掲載されていない問題点がある。そこで本研究では、全国調査データの解析などを行い、全国的な疾患の動向や長期予後を明らかにすることや、解決できていない問題点をあぶりだすことで診療ガイドとの整合性を検討することを目的とした。さらに小児から成人への移行期医療を推進し、医療者や当事者が必要とする情報や新しい医療環境で困ることがない支援を目指すための方策、支援ガイドの必要性などについて論議する。これにより当事者および疾患に関わる医療者の利便性を高めることを目的とした。

B. 研究方法

1. 国内における診療体制、疾患予後について

AMED 咽頭・喉頭・気管狭窄症診療ガイドライン作成を目指したエビデンス創出研究（大森班：20ek0109375h0003）で集積した全国調査のデータの解析を行った。研究の実施経過：全国の日本気管食道科学会認定研修施設、日本小児外科学会認定施設、日本呼吸器内視鏡学会認定施設および新生児専門医研修施設（合計 1393 施設）を対象とし

た調査で集積された、2013 から 2017 年の 5 年間に診療した気道狭窄症症例を解析した。また、レジストリに含まれていない運動機能や社会生活状況などについて、診療録を基に解析を行った。

2. 気管ステント作成

診療ガイドでは気管狭窄の治療において、再狭窄予防のためのステントを長期的に留置する際に、T チューブではなくストレートタイプのチューブが推奨されている。この理由は T チューブは細いと喀痰などで閉塞するリスクが高く、年少児に対する手術が安全ではないことが挙げられる。ストレートチューブは気管カニューレと併用して使用するため、気道閉塞のリスクが通常の気管カニューレ装用におけるリスクと同等である。しかし、本邦では T チューブしか入手することができない。そこで、新しいステントの開発を行うこととし、東北大学病院臨床研究推進センター（CRIEITO）へのシーズ登録と PMDA への製品化につなげるための相談を行う。

3. 移行期支援・自立支援マニュアル作成

現在複数の移行期支援・自立支援マニュアルなどが作成されている。本研究班で必要とされるものとして以下を当事者も交えて検討した。

- 1) 国内での「移行支援」の実態（例えば移行支援ガイドの作成状況など）を把握する。
- 2) 「移行支援」の際に、患者（およびその家族）に必要な情報の検討。
- 3) 成人診療科の医師（ならびにその関係者）が移行の際に必要と考えている項目についての調査。

(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、倫理面での問題は無いものと考えられる。

C. 研究結果

1. 喉頭・気管狭窄レジストリ検討

先天性喉頭気管狭窄は77例が登録されており、最終観察時点において約7割で狭窄が残存していることが明らかとなった。また、先天性気管狭窄症術後5年以上経過した33症例を対象として診療録を元に呼吸機能、運動機能、社会生活状況を調査した。複雑心大血管奇形の合併率が高く、その治療過程で呼吸症状が悪化して外科的治療が必要となった例が多かった。気管切開をしていた10例中7例は気管切開閉鎖が可能であった。また成長発達障害が27%、精神発達障害が48%に認められた。

2. 本邦に流通のない気管ステントの開発

T チューブを切断、加工してストレート型のステントとして利用することは、適応外使用となる。そこで持続性かつ汎用性の高い医療資材として承認されたものを作るニーズがあることが判明した。現在、東北大学病院臨床研究推進センター(CRIEITO)の新規開発シーズBに採択、支援を受けることが決定し、PMDA全般相談も実施済みであり、学会からの医療ニーズ検討会への要望書提出準備中である。また、製作会社としてグリーンデックス(株)がすでに試作品の設計は

終了しており、海外出流通しているRutterステントとほぼ同じ材質、規格で汎用性の高い外径7mm,8mmのステントを作成した。今後硬さを少しずつ変えて生体親和性などを検討する。

3. 移行期支援

2023年9月27日に当事者も交えて移行期支援や自立支援の必要性、マニュアルを作成するなどのようなものが求められているのか、今後の移行期支援の在り方、などについて議論を行った。その結果として医療者用、患者用の2つを作成すること、記述については小児期診療科のみではなく成人診療科の医師にも見ってもらうことの必要性などが議論された。

移行期支援の必要性	自分の施設で必要とする場合は、子どもの教育の必要性が知られていない。
求められるマニュアル	施設ごとに説明が異なるマニュアル。成人科からみて、どのようなマニュアルが求められているのかわからない現状であり、小児科での説明が難しい状況である。
今後の移行期支援	成人科に移行する際には、当事者が自分で状況を説明する必要がある。(ここで明かせるようにすれば、移行は困難)子どもの状態が受け入れられるのか、地域でサポートが提供されているのかが必要。適切なケアと、適切な生活、社会生活への意識が重要になる。マニュアルには、教育や社会生活の指導の活用などを記載しなくてはならない。
マニュアル作成	療育の発達障害のみならず、マニュアル作成を行う。医療者用：子どものための説明が必要か、成人科科に必要か。患者への対応方法や材料、移行後の感傷など。患者用：年代別、自分の病歴の説明できるように内容。

D. 考察

「咽頭・喉頭・気管狭窄に関する全国疫学研究(2017)」日本気管食道科学会臨床研究(班長:大森孝一)によると、全国疫学調査では調査参加した204施設中、喉頭狭窄158例、気管狭窄50例が登録されたとしている。症例が希少であり、さらに診断や治療がどこでも行えるわけではないため、海外でも治療成績などの報告がいくつかの施設からのものに限られているのが現状である。

厚労科学研究(難治一白井代表)「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」では診療ガイドを作成し、標準的な診療を示した。重度の喉頭気管狭窄に対して行われる治療では、術後の癒痕、再狭窄予防のために長期的にステントをいれることが多く記載されている。これは日本では気管カニューレの代わりにTチューブが使用されていることが多いが、これは海外では推奨されておらず、特に乳幼児では窒息などのリスクが高いことが指摘されている。海外では通常ストレート型のRutterステントが使用されているものの、日本では輸入困難のため入手することができないのが現状である。このため、診療ガイドで推奨しているにも関わらず日本国内では実践できないというが、日本では輸入困難のため入手することができず、自作でチューブを適応外使用で対応するしかない状況である。診療ガイドにも掲載されるにも関わらず使用できないこと、また海外で安全性を指摘されているものを使用することには問題がある。今後さらに商品化を目指して検討を行っていく予定である。

移行期支援、自立支援のガイドの有無を検討した。その結果、現時点では日本小児外科学会トランジション検討委員会が作成した「外科疾患を保有する児の先陣期以降についてのガイドブック」内の「気管切開保有者」の項目がある程度であった。日本



小児科学会が中心となって進めている「移行期支援における疾患別ガイド」内には小児科医が考える医療者への情報提供について項目は参考となる。ただし、患者が必要としている情報（たとえば就学・就職にあたっての困りごと）などへの情報はない。実際にどのような情報が必要かを患者の代表者の意見を聴く機会を持ち、学会でのシンポジウム（小児耳鼻咽喉科学会、2023年11月9日）を開催した。大阪府移行期医療支援センターが成人診療科の医師にアンケートを行った結果なども考慮すると、移行前に可能な限り患者（およびその家族）に移行の必要性について理解をしていただくことの必要であると考えられた。本研究の全国調査や長期予後調査などの結果からも、成長障害や精神運動発達障害、さらに複数の奇形を合併していることから、長期的に疾患と付き合っていくための心構えが必須と考える。

今後、さらに支援マニュアルの作成について項目建てを行っていく予定である。

これまでの実績

- 全国調査を行い小児気道狭窄患者の実態を把握する。(2015年4月)
- 小児気道狭窄の診断基準を策定する。(2016年7月)
- 小児気道狭窄の診断基準を学会で承認する。(2016年7月)
- 小児気道狭窄の重症度分類を策定する。達成済み (2016年7月)
改訂済み (2017年11月)
- 小児気道狭窄の重症度分類を学会で承認する。達成済み : (2016年7月)

改訂済み：(2017年12月)

f. 気道狭窄として指定難病に選択される。

達成済み：先天性気管狭窄症(2017年4月)

達成済み：先天性声門下狭窄症(2018年4月)

2018年4月現行の指定難病(先天性気管狭窄症)との統合

g. AMED 難治性疾患実用化研究班との連携診療ガイドライン作成を目指したエビデンス創出研究『咽頭・喉頭・気管狭窄に関する全国疫学調査』2018年度

難病プラットフォームを用いた患者レジストリーの構築につながり、論文投稿中。

h. 市民公開講座(2020年2月16日開催)

i. 診療ガイドライン作成

診療マニュアルとして作成し、日本耳鼻咽喉科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会、日本小児外科学会、日本小児呼吸器科学会での承認待ち。

j. 診療ガイドに添ったステント開発

k. 移行期・自立支援ガイド作成準備

E. 結論

先天性喉頭狭窄・気管狭窄の診療ガイドが作成されたことで、今後は症例登録などの結果解析を基に診療ガイドとの整合性を検討していく必要がある。さらに診療ガイドだけが一人歩きしないよう、長期フォローアップ体制の確立と移行期・自立支援の方法について検討し、情報発信していくこと

が重要である。

F. 研究協力者

中村知夫(国立成育医療研究センター 総合診療科)

青木鈴花(当事者)

村松恵(当事者)

下島直樹(国立成育医療研究センター 小児外科)

仲野敦子(千葉県立こども病院 耳鼻咽喉科)

津川二郎(高槻病院 小児外科)

二藤隆春(国立国際医療センター 耳鼻咽喉科)

G. 研究発表

論文発表

1. 仙田 里奈, 角木 拓也, 黒瀬 誠, 守本 倫子, 高野 賢一: 小児気管切開患者の長期経過に関する全国調査. 日気食学会報 2023;74(3):228-234.
2. 高田 菜月, 原 真理子, 和田 友香, 渡部 高久, 高橋 希, 小川 武則, 守本 倫子: 気管切開を要した小児咽頭狭窄症例に対する重症度スコアリング化の試み. 日気食会報誌2024; 75:21-28
3. Nakatani T, Morita K, Yokoi A, Hatakeyama T: Long-term outcomes of congenital tracheal stenosis after slide tracheoplasty. *Pediatric Surg Int* 2024;40:84

添付資料 1

(照井班) 小児気道狭窄 (喉頭・気管狭窄) 班会議 議事録

2023.9.27 19:00-20:00 (web 会議)

出席者： 肥沼悟郎 (小児科) 森田圭一 (小児外科) 岸本曜 (耳鼻咽喉科) 下島直樹 (小児外科) 中村知夫 (小児科) 青木涼花 (患者代表) 村松恵 (看護師・患者代表) 仲野敦子 守本倫子 (耳鼻咽喉科)

1. 移行期支援・自立支援の必要性について

- ・ 毎月病院に通うことについて、何のために通っているのかわかっていない子が多い。物品をもらうだけに通っていると思っていたケースもある。
- ・ 他者に伝えられるようにする必要がある。自分で自分のことが言えるように (取り扱い説明書) 作成の必要性がある。自分は何で首に穴が開いているのか、と物心がついてから質問されるようになる。
- ・ 正しい情報提供がされないと説明が難しい。親が説明するために SNS などを利用しているケースは多いが、総じて間違っていることも少なくない。正しい情報が伝えられるようなマニュアルが必要ではないか。
- ・ 幼稚園の時期から必要、医師からきちんと説明してくれることが重要。外来の看護師も呼吸器専門の認定看護師などがいないため、医師以外の人ケアしてくれることがなかった。セルフアドボカシーを教育する場がない。
- ・ すべての子が 10 歳になったら移行支援室につながる必要がある。親が大変だという理解は広がっているが、子どもの教育が大切ということがしられていない。

2. どのようなマニュアルが求められるか

- ・ 小さいころから通っているので、系統だった説明をする、ということが忘れられてしまっていることも多い。マニュアルに系統だって記載されていることが必要。
- ・ 年齢があがってきたときに、局所しかみていないため他の内科などの病態についてまで説明できないことがある。
- ・ 重複患者も多いものの、そこまで含めるとマニュアルが煩雑となるため、まず単独の疾患 (ほかの合併疾患などが無い) に対するマニュアルを作成し、その後重複疾患を有する患者についても言及できるようにした方がよい。重複患者が多く、単独の疾患を持つ患者は少ないかもしれない。
- ・ 成人の施設としては、どういったフォローが求められているのかが明らかではない。小児科から紹介された患者はいるものの、経過観察のみとされていることも多いが、これは逆に言えば成人になっても小児科で診ているケースもあるということである。
- ・ これまでの説明と齟齬がないように説明しなければならぬため、そういったガイドラインなどがあると成

人の施設もとっかかりがしやすいだろう。

3. 今後の移行期支援について

- ・ どの病院が受け入れてくれるか、ということがわからない。今後地域でもネットワークが形成されていくことが必要であろう。
- ・ 疾患のめどがついたら、早めに説明をすること、小学校高学年までには自分の体のことが自分で説明できるように教育をしておくことが必要である。成人診療科は、本人が病状を説明する必要がある。いつまでも母親が説明するような状態であると、成人診療科に移行は困難である。
- ・ 提供すべき情報は、行き違いのないように正確に伝えることが必要（医療者のマニュアルには入れるべき）
- ・ 医療者用のマニュアルと、患者さんにどのような情報を提供すべきかを年齢ごとに作成する必要がある。
- ・ 腎臓などは、週3回の透析があるため、社会参画の意識が希薄になっているため、早期に自立支援のマニュアルが作成された。今回の対象も教育や社会的資源をどのように使っているかをマニュアルの後半に掲載しておくことが必要だろう。

作成予定の「移行期支援・自立支援マニュアル」について

系統だったマニュアル作成の必要がある。

まずは、単独の疾患（気道狭窄のみ）について作成する。

医療者用としては、いつからどのように患者に説明していくことが良いのか。成人移行した場合に必要な情報について。（診療マニュアルがあるため、患者への対応方法や他科、移行後の医療などがメインか）

患者用としては、自分の病態を説明できるためのわかりやすい情報提供を年代別に作成していく。

項目については後日列挙してから、メールで検討することとなった。記述については、他にも協力を仰いで分担していただく。また、成人診療科の医師にも見ていただくことが必要。

以上



Long-term outcomes of congenital tracheal stenosis after slide tracheoplasty

Taichi Nakatani¹ · Keiichi Morita¹ · Akiko Yokoi¹ · Tadashi Hatakeyama¹

Accepted: 12 March 2024

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2024

Abstract

Purpose Long-term outcomes of slide tracheoplasty in patients with congenital tracheal stenosis (CTS) have rarely been reported. This study aimed to clarify the long-term outcomes of CTS after slide tracheoplasty.

Methods The medical records of 33 patients who underwent slide tracheoplasty for CTS at our institution between January 2005 and July 2018, with a follow-up duration > 5 years, were retrospectively reviewed. Patients' characteristics, perioperative condition, operative management, postoperative course, tracheal stenosis rates and growth data, were collected from medical records.

Results The median operative age, minimum tracheal diameter, length of stenosis, duration of hospital stays, and follow-up duration were 8 months, 2.4 mm, 35 mm, 39 days, and 90 months, respectively. One patient died of bleeding in the right lung at 126 months postoperatively. Among the 10 patients requiring postoperative tracheostomy, seven were successfully decannulated at a median of 65 months postoperatively. Tracheal stenosis rates improved postoperatively and were subsequently maintained. Growth impairment and psychomotor delay were observed in 9 and 16 patients, respectively with significant differences found only in cases with genetic abnormalities and not in tracheal stenosis severity.

Conclusion Slide tracheoplasty for CTS leads to favorable long-term outcomes. However, various associated anomalies may influence growth and psychomotor development, emphasizing the importance of adequate support.

Keywords Congenital tracheal stenosis · Slide tracheoplasty · Growth impairment · Psychomotor developmental delay

Introduction

Congenital tracheal stenosis (CTS) is a rare anomaly characterized by narrowing of the tracheal lumen; the stenotic regions are composed of complete tracheal cartilage rings [1]. This often causes life-threatening acute respiratory insufficiency. However, in recent years, slide tracheoplasty has improved the treatment outcomes [2]. Experienced centers have reported high survival rates (88.2–95.0%) in patients with CTS after slide tracheoplasty [3, 4]. However, reports on the long-term postoperative follow-up are limited. Therefore, the present study aimed to clarify the long-term prognosis of CTS after slide tracheoplasty.

Methods

Study design and population

We retrospectively reviewed the medical records of patients who underwent slide tracheoplasty for CTS at our institution between January 2005 and July 2018, focusing on cases with a follow-up period of > 5 years. This study was approved by the Institutional Ethics Committee (approval number: R5-63) and performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. This study was open to the public and guaranteed a refusal to cooperate; the data were anonymous, and the need for separate informed consent was waived. The data collected included sex, gestational age, birth weight, comorbidities, age at surgery, narrowest tracheal diameter, length of stenosis, duration of hospital stay, postoperative course, additional treatments, and growth data related to height and weight.

We examined changes in tracheal stenosis rates based on computed tomography (CT) scan lung field conditions as

✉ Keiichi Morita
keimorita1209@gmail.com

¹ Department of Pediatric Surgery, Kobe Children's Hospital, 1-6-7, Minatojima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe-shi, Japan

follows: tracheal stenosis rate (%) = (normal tracheal area – narrowest area) / normal tracheal area $\times 100$. CT images obtained before 2008, which could only be measured in the film format, were excluded. Cases in which the normal and narrowest tracheal areas could not be measured because of tracheostomy management were excluded. To assess the postoperative respiratory status, we modified the clinical classification of CTS proposed by Antón-Pacheco et al. [5] and divided the patients into three groups: group I (asymptomatic or occasionally symptomatic), II (symptomatic but not requiring oxygen or respiratory support), and III (severely symptomatic requiring oxygen and respiratory support). We assessed the postoperative growth status using Z-scores for height and weight. A case is defined as experiencing growth impairment when the Z score is -2 or below for height or weight at the final measurement. The collected data were compared between patients with and without growth impairment to clarify the clinical growth pattern in postoperative CTS. We defined cases of psychomotor developmental delay as that required attendance at special education schools or classes. Special education schools and classes in Japan provide individualized educational support to children facing challenges in communication, social adaptation, and daily life, necessitating frequent assistance. The collected data were compared between patients with and without psychomotor developmental delays to clarify the clinical features of postoperative CTS in terms of psychomotor development.

Patient management

All patients underwent a preoperative bronchoscopic examination and were diagnosed with CTS associated with complete tracheal rings. The slide tracheoplasty technique performed at our institution has been previously described [6]. Briefly, the procedure was performed through a median sternotomy under extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) or cardiopulmonary bypass. The stenotic trachea was divided transversely a few millimeters below the midpoint. The proximal and distal segments were incised along the posterior and anterior aspects, and the stenotic trachea with complete tracheal rings was completely incised. The entire oblique circumference of the proximal and distal tracheal segments was anastomosed using interrupted polydioxanone sutures.

Postoperatively, patients were managed in the pediatric intensive care unit. They were sedated for at least 3 days with muscle relaxants. Mechanical ventilator support was usually weaned within the first week, and the patients were extubated. Subsequently, respiratory and oral intake rehabilitations were performed, and discharge was considered once respiratory stability was achieved. Outpatient follow-ups

after discharge were performed periodically at the discretion of the attending physician. We examined the postoperative tracheal diameter in patients who still had a tracheostomy and presented with respiratory symptoms such as wheezing or recurrent bronchitis. Some patients underwent CT monitoring for the growth of their tracheal diameter after tracheoplasty with the consent of their families. We analyzed the tracheal diameter at five time points preoperatively (timepoint 1), 1 month postoperatively (timepoint 2), 6 months to 1 year postoperatively (timepoint 3), 2 years postoperatively (timepoint 4), and more than 3 years postoperatively (timepoint 5).

Statistical analysis

All results are expressed as the median (range). The Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables between patients with and without growth impairment and between those with and without psychomotor developmental delay. The Fisher's exact test was used to compare categorical variables between groups. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using SPSS Statistics for Windows (version 27.0.1; IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Between January 2005 and July 2018, 68 patients underwent slide tracheoplasty for CTS. Three cases (4.4%) resulted in in-hospital postoperative mortality, and 13 patients (19.1%) required tracheostomy management after surgery. Among the 65 discharged patients, 19 (27.9%) were followed up at their referral institutions, and 13 (19.1%) completed follow-up within 5 years at our institution. The remaining 33 patients (48.5%) had a follow-up of > 5 years at our institution. The characteristics of these 33 patients are presented in Table 1. One patient died due to right lung hemorrhage during follow-up, which occurred 126 months after surgery.

Of the 33 patients, 26 were successfully decannulated before discharge, while seven still required tracheostomy postoperatively. Among the 26 patients, three developed progressive anastomotic stenosis after discharge and required tracheostomy, resulting in a total of 10 patients requiring tracheostomy management after surgery. The causes included anastomotic stenosis, tracheomalacia, anterior wall necrosis, and difficulty in sputum clearance in six, two, one, and one cases, respectively. Additional treatments such as balloon dilation and laser ablation were performed for anastomotic stenosis. Two patients with tracheomalacia and one with difficulty in sputum clearance improved with growth, and seven out of the 10 cases were successfully

Table 1 Patient characteristics and operative data

Background <i>n</i> =33	n (%) or median ± 1SD (Range)	
male	19	(57.8)
Operative age (months)	8.0 ± 12.9	(2–69)
Minimum tracheal diameter(mm)	2.4 ± 0.3	(1.5–2.9)
Length of stenosis(mm)	35 ± 11.8	(15–60)
Duration of hospital stay(days)	39 ± 123.9	(17–440)
Associated anomalies		
None	2	(6.1)
PA sling	17	(51.5)
Other cardiovascular anomalies	17	(51.5)
bronchus anomalies	11	(33.3)
Lung hypo or agenesis	8	(24.2)
Other anomalies	10	(30.3)
Chromosomal abnormality multiple malformations	6	(18.2)
Follow-up(months)	90 ± 45.1	(60–218)

decannulated at 65 ± 19.0 months (range: 32–92 months) post-surgery. Ultimately, 30 patients (90.9%) underwent decannulation, with 28 (84.8%) achieving decannulation before entering elementary school. The patients were categorized into three groups based on the postoperative respiratory symptoms: groups I (*n*=25), II (*n*=4), and III (*n*=3). Among the three patients in Group III with decannulation challenges, the first patient developed anterior wall necrosis at 11 days post-surgery and underwent pericardial patch repair, but still required tracheostomy management and is currently 18 years old. The second patient, despite

successful decannulation after surgery, required two tracheal suspensions for tracheomalacia and balloon dilation for anastomotic stenosis; however, tracheostomy management was needed after discharge due to difficulty in sputum clearance. An attempt was made to decannulate at 70 months post-surgery but was abandoned due to difficulty in sputum clearance. This patient is currently 91 months post-surgery, and a re-decannulation attempt is being planned. The third patient, although successfully decannulated post-operatively, required tracheostomy management after discharge because of anastomotic stenosis. Despite balloon dilation, laryngotracheoplasty, and laser ablation, the stenosis did not improve, leading to a complete occlusion of the proximal tracheostomy site. Tubular tracheal resection was performed and the patient is currently under postoperative management.

Tracheal stenosis rate

Tracheal stenosis rate measurements were available for 29 patients, with a median number of 4 ± 1.2 (range: 2–7 scans) CT scans. Figure 1 illustrates the changes in stenosis rate for individual cases. To evaluate the temporal trends of the tracheal stenosis rate, the measurements were taken at five time points: timepoint 1: preoperatively, timepoint 2: 0.75 ± 0.3 months (*n*=25, range 0.5–2 months), timepoint 3: 8.5 ± 3.4 months (*n*=18, range 3–13 months), timepoint 4: 24.5 ± 6.6 months (*n*=12, range 16–36 months), and timepoint 5: 70 ± 31.1 months (*n*=17, range 41–153 months) postoperatively, respectively. Tracheal stenosis rates were 61.9 ± 21.4% (range: 2.9–85.1%), 39.0 ± 32.4%

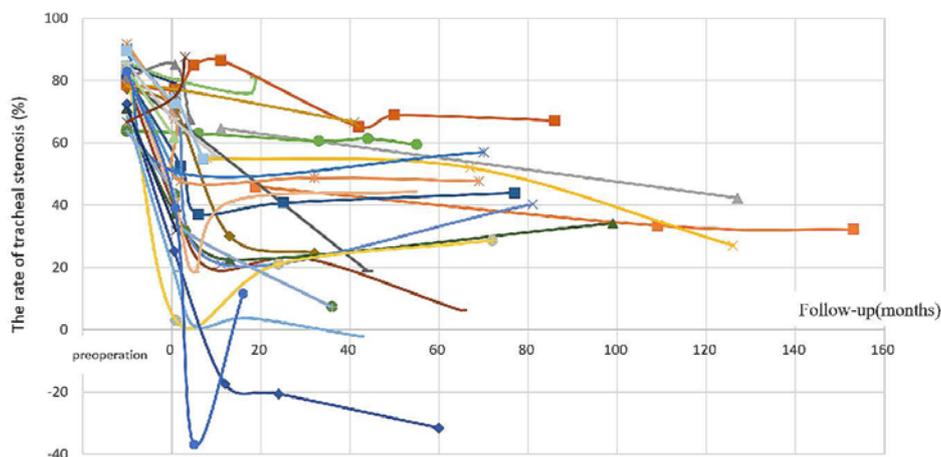


Fig. 1 Postoperative changes in the rate of tracheal stenosis

(range: -36.8-87.5%), $23.7 \pm 26.6\%$ (range: -20.6-81%), and $40.3 \pm 24.9\%$ (range: -31.8-67.2%), respectively. Improvement in the stenosis rate was observed for up to 8.5 months postoperatively, with subsequent stabilization.

Growth impairment

Figure 2 shows the progression of Z-scores for height and weight. Growth impairment was observed in nine patients (27.3%), with only six patients (18.2%) showing values above the mean. The median differences between the initial and final Z scores for all patients were -0.02 ± 1.20 for

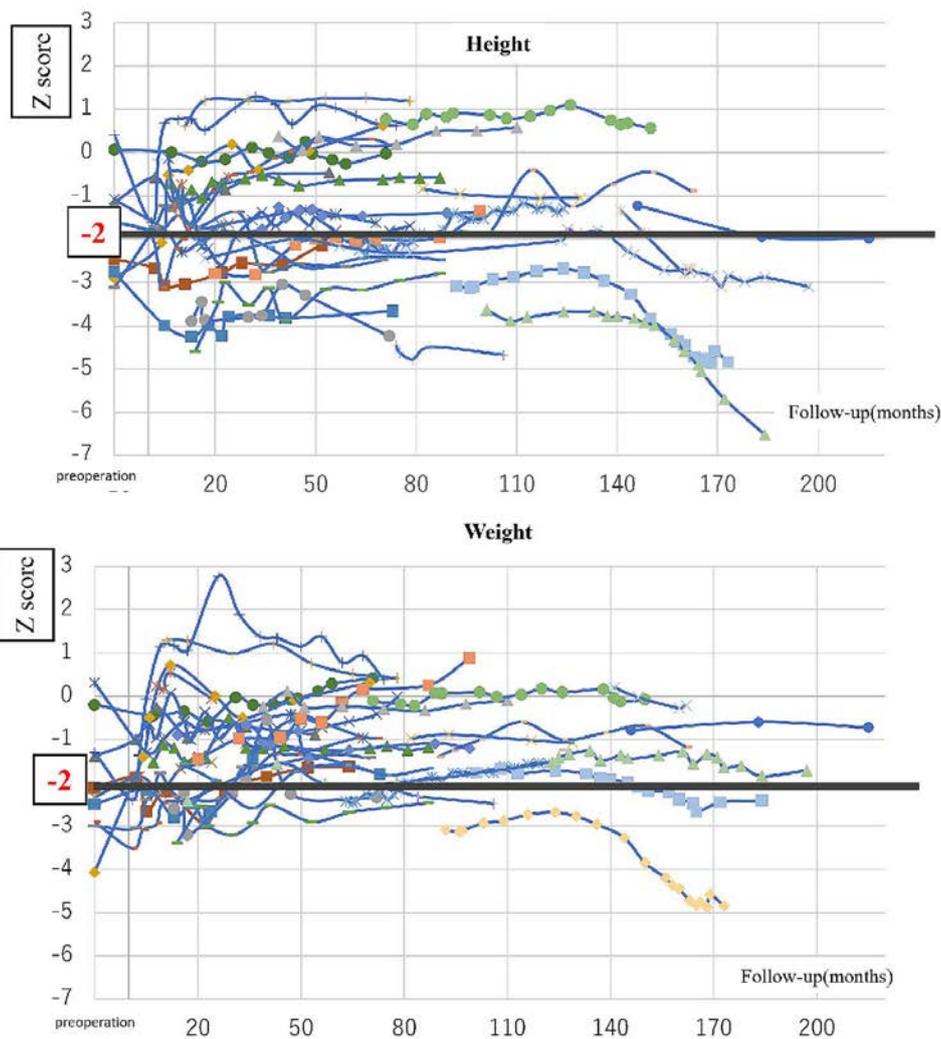


Fig. 2 Postoperative changes in height and weight

Table 2 Comparison of patients with and without growth impairment

growth impairment	without	with	p-value
n	24	9	
Sex (male: female)	12:12	2:7	0.241
Birth week (weeks)	38	39	0.313
Birth weight(g)	2598	2243	0.116
Operative age (months)	8.5	8	0.855
Pre/post operative CPR or Emergency ECMO	3	3	0.309
Minimum tracheal diameter(mm)	2.4	2.3	0.603
Length of stenosis(mm)	34	36	0.429
Duration of hospital stay(days)	37	44	0.44
Bronchus anomalies	9	2	0.681
Lung hypo or agenesis	7	1	0.394
PA sling	12	5	1
Other cardiovascular anomalies	11	6	0.438
Chromosomal abnormality	2	4	0.034
Multiple malformations			
Other anomalies	6	4	0.4
Postoperative extubation	19	7	1
tracheostomy management after surgery	8	2	0.686
Duration of tracheostomy(months)	68	81	1
Currently tracheostomy	3	0	0.545
Currently gastrostomy	1	3	0.052
Scoliosis	3	2	0.597
Psychomotor developmental delay	8	8	0.007

Table 3 Comparison of patients with and without psychomotor developmental delay

psychomotor developmental delay	without	with	p-value
n	17	16	
Sex (male: female)	6:11	8:8	0.393
Birth week (weeks)	38	38	0.531
Birth weight(g)	2505	2631	0.223
Operative age (months)	9	7.5	0.558
Pre/post operative CPR or Emergency ECMO	2	4	0.398
Minimum tracheal diameter(mm)	2.4	2.3	0.693
Length of stenosis(mm)	35	31	0.17
Duration of hospital stay(days)	35	45	0.504
Bronchus anomalies	4	7	0.218
Lung hypo or agenesis	3	5	0.438
PA sling	10	7	0.387
Other cardiovascular anomalies	6	11	0.055
Chromosomal abnormality	0	6	0.007
Multiple malformations			
Other anomalies	3	7	0.141
Postoperative extubation	14	12	0.688
tracheostomy management after surgery	6	4	0.708
Duration of tracheostomy(months)	76	55	0.257
Currently tracheostomy	3	0	0.227
Currently gastrostomy	1	3	0.335
Scoliosis	1	4	0.175
Psychomotor developmental delay	1	8	0.007

height (range: -2.89-3.53) and 0.60 ± 1.18 for weight (range: -1.76-3.67). Table 2 compares patients with and without growth impairment ($n=9$ and $n=24$, respectively). Statistically significant differences were observed only in patients with genetic abnormalities and psychomotor developmental delays, with no significant differences in the severity of tracheal stenosis.

Psychomotor developmental delay

Sixteen patients exhibited psychomotor developmental delays. A comparison of the patients with and without psychomotor developmental delay ($n=16$ and $n=17$, respectively) is shown in Table 3. Statistically significant differences were observed only in patients with genetic abnormalities and growth impairment. Among the six patients who required cardiopulmonary resuscitation or emergency ECMO due to cardiac arrest, two showed brain atrophy on head CT scans and were diagnosed with hypoxic brain injury. Of the six patients, only two showed psychomotor developmental delay, while among the two patients with hypoxic brain injury, one attended regular classes and did not exhibit psychomotor developmental delay.

Discussion

In this study, many patients with CTS maintained their tracheal diameters and achieved long-term respiratory stability after slide tracheoplasty. However, in many cases, growth impairment and psychomotor developmental delay occurred, and these factors did not correlate with the severity of CTS. To our knowledge, this is the first study to address growth impairment and psychomotor developmental delay after slide tracheoplasty in patients with CTS.

During long-term follow-up, 90.9% of the patients were decannulated after slide tracheoplasty. Since the introduction of slide tracheoplasty for CTS in 1989, it has become the standard procedure owing to its lower mortality and fewer postoperative complications compared with other surgical treatments [2]. However, anastomotic insufficiency such as anastomotic stenosis or anastomotic tracheal wall necrosis remains the most frequent postoperative complication [7]. Additionally, 23% of cases requiring postoperative tracheostomy management due to granulation formation or tracheomalacia have been reported [7]. In our study, tracheostomy was required in 10 patients postoperatively. Nevertheless, with additional treatments such as balloon dilatation and growth monitoring, the stenotic segment expanded, allowing 28 patients (84.8%) to achieve decannulation before entering elementary school and eventually, 30 patients (90.9%) were decannulated.

The postoperative tracheal stenosis rate showed an initial improvement for a certain period, followed by a tendency for long-term growth similar to that of the normal section. Postoperative improvement is attributed to the resolution of surgical invasiveness and improved wound healing at the anastomotic site, leading to the formation of a stenotic segment that significantly expands beyond the normal section. In the long-term, the stenosis rate was maintained at approximately 30%. Similar to the findings reported in previous studies [8–10], the stenotic segment continued to grow, similar to the normal section. Given that Cheng et al. demonstrated a stenosis rate ranging from 18 to 55% in a nonsurgical group with tracheal stenosis [11], it is possible that many patients maintain a sufficient tracheal diameter even during long-term follow-up.

Growth impairment was observed in nine patients (27.3%), and psychomotor developmental delay was observed in 16 patients (48.5%). However, respiratory impairment, CTS severity, clinical course, and hospital care were not related to growth impairment or psychomotor developmental delay. To the best of our knowledge, there have been no reports of growth impairment or psychomotor developmental delays after surgery for CTS. CTS is often associated with other congenital anomalies such as congenital heart disease, pulmonary agenesis, and digestive system disorders. In our study, only genetic abnormalities showed statistically significant differences. However, it is likely that multiple factors influenced these outcomes. Surgery for CTS can stabilize the respiratory condition once a sufficient tracheal diameter is formed; however, it may require ongoing support from medical facilities and the community for daily life.

This study has some limitations. Firstly, among the patients who underwent slide tracheoplasty at our institution, only 33 (47.8%) had follow-up periods > 5 years. This is attributed to the following: (1) CTS is a rare condition and patients are often referred to our institution from all over the country. Once their condition stabilizes postoperatively, they often return to their referral hospital for continued follow-up (27.9% of patients). (2) In cases where tracheal reconstruction was effective and led to respiratory stability, follow-up was often discontinued (19.1%). It is important to note that the data used in this study may be subject to certain biases, and it is necessary to accumulate more cases and conduct further investigations in the future. Secondly, in this paper, we only defined cases of psychomotor developmental delay as that required attendance at special education schools or classes, without specifying the extent of the delay. This paper was a retrospective study and could not assess this aspect comprehensively. However, to evaluate the extent of the delay, more objective scoring systems to assess psychomotor developmental delay.

only asked whether the child attended a school for the disabled and did not use an objective scoring system to assess mental retardation. A more objective scoring system should be used to assess the degree of mental retardation in more detail.

In conclusion, after slide tracheoplasty for CTS, some patients may require temporary tracheostomy management; however, many patients are expected to experience improvement and maintenance of stenosis rates with growth, eventually allowing decannulation. Some patients actively participated in extracurricular activities and university entrance examinations, suggesting a positive long-term impact on the growth of pediatric patients. However, patients may be influenced by various factors, especially those with other congenital anomalies, and adequate support is crucial for their well-being.

Author contributions T.N. wrote the main manuscript text and prepared figures and tables. All authors reviewed the manuscript.

Funding The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

Data availability No datasets were generated or analysed during the current study.

Declarations

Competing interests The authors declare no competing interests.

Ethics approval This study was approved by the Institutional Ethics Committee (approval number: R5-63) and performed in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Consent to participate and consent to publish This study was open to the public and guaranteed a refusal to cooperate; the data were anonymous, and the need for separate informed consent was waived.

References

1. Fujieda Y, Morita K, Fukuzawa H, Maeda K (2021) Histological features of complete tracheal rings in congenital tracheal stenosis. *Pediatr Surg Int* 37:257–260. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04803-z>
2. Wu Y, Wang G, Dai J et al (2022) Slide tracheoplasty for congenital tracheal stenosis repair: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 132:1532–1541. <https://doi.org/10.1002/lary.29771>
3. Butler CR, Speggiorin S, Rijnberg FM et al (2014) Outcomes of slide tracheoplasty in 101 children: a 17-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147:1783–1789. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.02.069>
4. Manning PB, Rutter MJ, Liseac A, Gupta R, Marino BS (2011) One slide fits all: the versatility of slide tracheoplasty with cardiopulmonary bypass support for airway reconstruction in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141:155–161. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.08.060>

5. Antón-Pacheco JL, Cano I, Comas J et al (2006) Management of congenital tracheal stenosis in infancy. *Eur J Cardiothorac Surg* 29:991–996. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.12.061>
6. Tsugawa C, Nishijima E, Muraji T et al (2003) Tracheoplasty for long segment congenital tracheal stenosis: analysis of 29 patients over two decades. *J Pediatr Surg* 38:1703–1706. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.08.037>
7. Antón-Pacheco JL, Comas JV, Luna C et al (2014) Treatment strategies in the management of severe complications following slide tracheoplasty in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 46:280–285 discussion 285. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt617>
8. Wilcox LJ, Schweiger C, Hart CK et al (2019) Growth and management of repaired complete tracheal rings after slide tracheoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 161:164–170. <https://doi.org/10.1177/0194599819841893>
9. Wilcox LJ, Hart CK, de Alarcon A et al (2018) Unrepaired complete tracheal rings: natural history and management considerations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 158:729–735. <https://doi.org/10.1177/0194599817751889>
10. Grillo HC, Wright CD, Vlahakes GJ, MacGillivray TE (2002) Management of congenital tracheal stenosis by means of slide tracheoplasty or resection and reconstruction, with long-term follow-up of growth after slide tracheoplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123:145–152. <https://doi.org/10.1053/jtc.2002.v123.p0145>
11. Cheng W, Manson DE, Forte V et al (2006) The role of conservative management in congenital tracheal stenosis: an evidence-based long-term follow-up study. *J Pediatr Surg* 41:1203–1207. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.03.046>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

呼吸器系先天異常疾患の診療体制構築とデータベースおよび診療ガイドラインに基づいた
医療水準向上に関する研究：
頸部・胸部リンパ管疾患
(リンパ管腫・リンパ管腫症・ゴーハム病・リンパ管拡張症)

研究分担者

藤野 明浩 国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部小児外科 診療部長
小関 道夫 岐阜大学医学部附属病院小児科 講師
平林 健 弘前大学医学部附属病院小児外科 准教授

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, ガイドライン改訂4版(胸部リンパ管疾患)(2024～) 2, 難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積(←長期経過調査) 3, 症例調査研究(まとめ) → 長期経過調査 4, データベース利用(オープン化、Radder-Jとの連結) 5, 医療・社会への情報還元(HP充実) 6, シロリムス治療研究への協力 7, その他

【研究結果】

データベース「リンパ管腫全国調査2015」の長期経過2次調査の準備を開始した。HP内に調査サイトを追加し、前登録施設に追跡調査を依頼する。2024年内の完成を目標としている。現在データベースの解析と公表が済んでいないため、二次利用のための公開は開始していない。規則の策定を検討している。HPリンパ管疾患情報ステーションは患者さんサイトを中心として更新しており、現時点で131万件のページ閲覧回数を記録して、広く利用されている。また患者さんから適宜質問があり、回答している。リンパ管腫およびKTS患者の病変部蜂窩織炎の季節性に関する論文がpublishされ、別の発症時期と予後に関する解析結果を現在投稿中である。

【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・ゴーハム病、リンパ管拡張症等)について、前研究班から引き継ぎ、ガイドラインの改定、データベース利用研究、HP/シンポジウムによる情報公開等、多角的に研究を進めている。

A. 研究目的

- 1, ガイドライン改訂 4 版 (胸部リンパ管疾患) (2024~)
- 2, 難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積 (←長期経過調査)
- 3, 症例調査研究 (まとめ) → 長期経過調査
- 4, データベース利用 (オープン化、Radder-J との連結)
- 5, 医療・社会への情報還元 (HP 充実)
- 6, シロリムス治療研究への協力
- 7, その他

当分担研究は、主に小児において主に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。

2 期前の研究班 (田口班・臼井班・秋田班) 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、診療ガイドライン第 2 改訂版を作成した (2017 年版) が、ガイドラインに至らない多くの臨床課題が浮上した。それに対する回答を求める目的にて全国症例調査が 2015 年より行われており、その解析結果によりこれまでに 2 編の重要な論文が出されている。 (①Ueno S. Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide

survey in Japan. Surg Today.2019、

②Ueno S. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. SurgToday.2018)。2023 年 3 月末にガイドライン第 3 改訂版が発行されたが、本研究成果が重要論文として挙げられている。

また指定難病・小児慢性特定疾病制度においては、小慢で指定疾患となっているものの、難病では当研究班における研究対象疾患が部位の制限により対象外となっている。対象疾患への対象範囲の拡大が望ましいと考えられ、これまでも提言を行って来たが現時点では認められていない。提言のため承認に十分な証拠のそろったデータを作成することが重要な課題である。本年は田口班、秋田班とこれまで以上の連携をもって、この点について 3 班合同で見直しを求めた。

本研究の対象疾患は難病として世界各国で研究者が取り組んでいる結果として、特定の遺伝子変異の存在 (*PIC3CA*) を中心として最近急速に様々なことが明らかになりつつある。一方、一般に得られる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と考えられ、恒常的に続けている。

また治療においては、有効性が期待されていた薬 (シロリムス) の治験が進められ、当研究班で構築し維持しているデータベースが生かすことが一つの目的であった

が、治験は無事終了し、手続きが進められた結果、2021年9月に難治性リンパ管疾患が適応として承認され、シロリムス内服薬（ラパリムス錠 1mg）を臨床の場で保険治療として用いることが出来るようになった。2024年1月には臨床研究の結果が認められ、難治性リンパ管疾患のみならず、静脈奇形や血管腫瘍に対しても適応が認められ、対象が範囲が拡大した。しかしながら本剤の使用経験が増加するに従い、効果を認める症例、認めない症例、副作用が著明な症例等の蓄積が進んでいる。他の研究チームでこのような適応を検討するための臨床研究が計画されており、本研究におけるデータベースを対照として利用する計画がある。

先にも示したが、本研究の対象疾患であるリンパ管腫（リンパ管奇形）は先に顔面・頸部の巨大病変のみが独立した疾患として難病指定されているが、腹部やその他体表・軟部病変など全身に難治性病変として発生し、治療にまた日常生活に難渋している患者さんがいる。厚労科研田口班では腹部、秋田班では体表・軟部を対象としてそれぞれ研究を進めているが、疾患の根本は共通であり、難病としての適応拡大に向けて3班合同で働きかけを開始している。お互い情報交換をして、既に始まったガイドライン第4版の作成において、また政策提言においては密接に連携して情報共有し、対象疾患に対する治療戦略の向上を目指している。

B. 研究方法

本研究の対象疾患は、顔面・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」「リンパ管拡張症、lymphangiectasia」（図1）等である。最終的に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大きな目的の一つとして視野に入れる。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。

1. 難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積

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指定難病に指定された。しかしながら、巨大であること、顔面・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。図1の



図1，肺リンパ管拡張症（リンパ管腫症？現在では完全な鑑別ができない）

ような症例は決して根治を得ることができず、長期にわたり生活の制限と、時折集中治療を要する感染を生じ、難病と指定されるにふさわしい。当研究班では、現在の難病の認定基準の部位限定を拡大し、頸部から胸部・腹部も含めるように提言したい。

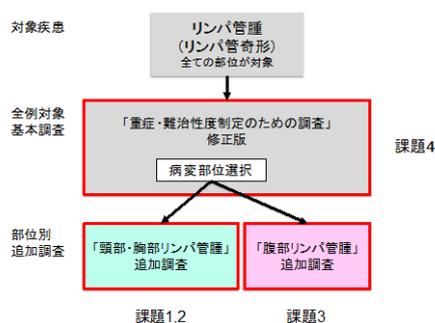
小児慢性特定疾病においては、リンパ管腫はリンパ管腫症/ゴーハム病とは分離され部位に関わらず、治療を要する場合に認定されるという形で指定が改正されている。小児慢性特定疾病と難病制度の解離を是正することも必要と考えられる。

前研究班における症例調査の結果をまとめ、難治症例の実態の詳しい情報をまとめ、学会・論文発表を経た上で、厚労科研田口班・秋田班における担当範囲（腹部・体表・軟部）を含めて、研究期間内の令和7年に適応拡大を提言できるように準備する。

2. 症例調査研究

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採すべき課題が明らかになり、2014年度内に決定された。

リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題



- 1, 頸部・胸部リンパ管腫における気管切開の適応に関する検討
- 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化すること（半分達成済み）
- 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。

今後、政策提言にむけて、本データベースの患者の長期経過を調査する。難病に適合する長期難治性の経過が明らかとなり、認定基準の策定に寄与するデータが得られることが予想される。

3. ガイドライン改訂

2017年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン2017」においては、作成中心となった三村班と協力し、当研究班で胸部リンパ管疾患の4つのクリニカルクエスチョンを担当した。発行から5年を目標としての改訂版作成が厚労科研秋田班の統括にて開始された。前版に引き続き胸部リンパ管疾患の項目においては当研究班で担当する形となったが、2023年度末に完成、出版された。照井班においては、第4版において、これまでと同様に胸部・気道に関連するリンパ管疾患に関するCQ検討を担当する見込みである。

4. 医療・社会への情報還元 (HP充実、シンポジウム開催)

これまで4回行った「小児リンパ管疾患シンポジウム」に引き続き第5回を令和5年2月にZoomウェビナー形式(+現地会場)で開催した。今後も2年に一度のペースで開催し、新規情報の発信を行っていく。(次回は2025年予定)。また現在では、リンパ管疾患のweb検索で常に上位に位置するHP「リンパ管疾患情報ステーション」を他の研究班と共同運営、更新していく。本HP内に研究サイトがあり、症例の登録は本サイトを通して行っている。

6. シロリムス臨床研究への協力

難病で現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2017年内に治験が開始され、2019年に終了した。2021年より本剤は難治性リンパ管疾患に対して適応拡大となり、特に本研究班で担当する頸部・胸部領域の患者さんに投与され始めている。またシロリムスの顆粒剤の治験も終了し、2024年1月にはリンパ管以外の脈管奇形に対しても適応拡大が承認されている。今後、本研究班でもっているデータベースおよび今後行われる長期経過調査を、リンパ管奇形に対する臨床研究の対照として利用することとしている。

C. 研究結果

本研究班において三年間に行う予定の課題は7項目が立てられているが、本年度は4項目につき検討が開始された。

1. 難病助成対象の拡大

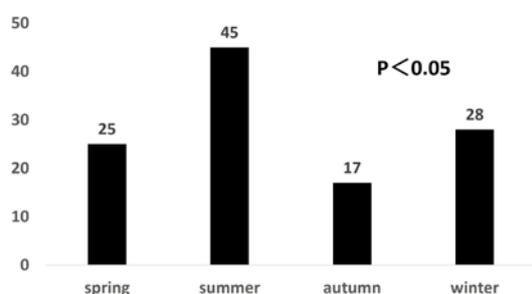
前研究班にて2回、指定難病見直しの機会があり、リンパ管腫(リンパ管奇形)については対象を頸部・顔面に限定せず、全身に広げるよう提言したが採用されなかった。そこで2019年度は11月に特に胸部病変の難病として矛盾ないと思われる症例の提示、および全国調査の結果を提示し、再度、部位を削除した診断基準での指定を提言した。しかしながら、承認は見送られたことが報告された。理由としては先に難病

指定された巨大リンパ管奇形（顔面・頸部）は独立した疾患ということであったため部位が異なれば別の疾患とみなされる、とのことで疾患定義に関わることが問題であった。すなわち対象範囲をただ拡大するということはできないということであった。従って、独立した疾患として巨大リンパ管奇形（胸部・縦隔病変）などの形として提言するよう方向転換することも検討する必要があると考えられた。

しかしながら本年度は、同じリンパ管疾患の別の部位を研究する田口班、秋田班と共同し、同じ疾患であり部位を頸部・顔面に限定することなく全身に広げるべきであることを提言した。本件は当局で検討されたが、さらに証拠が必要とされた。

来年度からは、症例調査研究データのまとめを追加発表していくとともに、前回調査後 10 年となるため、長期の予後調査を加えて、難病指定の枠の拡大に適合するかどうかを検討したい。

2. 症例調査研究



一昨年度は胸部・縦隔リンパ管疾患における 4 つの臨床課題のうち 1 つ（気切条件の検討）についての研究結果の論文が公開された(Ueno S. Indications for

tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan. Surg Today.2019 May;49(5):410-419.)。この課題は気管切開の適応を後方視的に客観的に検討したもので、その適応条件の現状を示した。病変が気道に半周以上接していることが非常に大きなリスクとなることが示され、臨床的に重要な指標として今後役立つことが見込まれたが、実際現在改訂作業中のガイドラインにも重要参考論文として掲載される見込みである。日本外科学会の優秀論文として 2020 年 8 月に第 120 回日本外科学会学術集会において表彰されている。

これまでの成果に加え、昨年より 3 年間の研究期間に新たな重要臨床課題に対して調査研究を行う計画が立てられた。

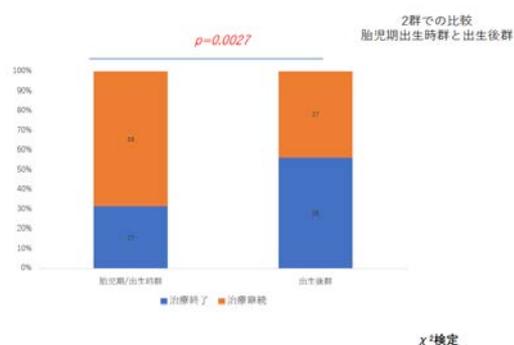
- A 「治療後の長期経過に関する検討」
 - B 「硬化療法後の効果予測に関する研究」
 - C 「出生前診断・新生児期診断例の検討」
- の 3 つである。

課題 A は、ホームページを利用した患者 QOL の直接調査とこれまでの登録症例の二次調査として、前回調査の 2015 年からの経過を確認するもので準備を開始したが、本年度は進んでいない。この結果は最終的に難病指定提言への資料として用いることが見込まれる。ただし、長期経過中の合併症のうち最も問題となる患部の感染（蜂窩織炎）に関する調査研究を行った。蜂窩織炎の発症は夏季が約 40% を占め有意に多く ($p < 0.05$)、秋季に最も少なかった。ただし入院日数は季節間で差がなく、蜂窩織炎の重症度と発症季節には関連性がないと考えられた ($p = 0.97$)。

季節性に関する有意なデータが得られ、

患者の日常のケアにおける重要な注意喚起の根拠になると考えられた。本研究は年内に出版された (Kobayashi et al. Seasonal incidence of cellulitis in cystic lymphatic malformation and Klippel–Trenaunay syndrome. *Global Pediatr* 5:100071, 2023)。

課題 B は、手術療法もしくはその他の治療法とのコンビネーションにおける硬化療法との役割と適応を再考するものである。そ



れに関連して、国立成育医療研究センターの症例について、診断時期（出生前、直後、その後）における、治療、予後の差を導くことによって治療戦略の指針を作成すべく、147 例の調査を行った。診断時期による明らかな治療戦略の違い ($p < 0.001$)、予後の差 ($p < 0.05$) が認められた。

出生後発症例の方が、出生時以前の診断例より経過が良い傾向があることが示唆された。診断時期の違いによる予後の有意差があったことは 2022 年 5 月に行われた日本小児外科学会学術集会で発表し、さらに検討を加えて現在投稿中であるが、プレプリントとしてデータは公表している。

2023 年度課題 C は分担研究者平林が中心となり、2015 年症例データベースを利用して新生児の頸部・胸部の気道周囲病変について、主に気道確保のタイミングと治療戦

略ごとの成績・予後が検討された。その中で、胎児診断例では表在の症例でも気切の危険性を念頭におく必要があること、硬化療法も適応に注意する必要があること、治療の結果気切から離脱可能な症例も認められたが満足いく結果ではなく m-TOR 阻害薬など新たな治療法を検討する必要性があることが示唆された。いずれの研究課題も後方視的ではあるが、将来のガイドラインのクリニカルクエスチョンに対する有力な evidence となると考えられる。

3. ガイドライン改訂

2017 年に改訂発行した「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の改訂版作成が厚労科研秋田班の統括にて行われ、2023 年 3 月末に出版された。前回と同様に胸部・縦隔リンパ管疾患部を本研究班にて担当している。本チームでは 4 つの CQ を担当し、推奨文を作成した (CQ31: 「縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形 (リンパ管腫) に対して効果的な治療法は何か?」 CQ32: 「頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形 (リンパ管腫) に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか?」 CQ34: 「新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か?」 CQ35: 「難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーラム病に対して有効な治療法は何か?」)。また疾患の解説としてリンパ管奇形 (リンパ管腫) の総説を藤野が担当した。世界で唯一の脈管疾患全体に対するガイドラインであり、英文化に向けた作業が開始されている。

一方、第 4 版の作成チームの編成が始まっており、照井班においては、これまでと同様

に胸部・気道に関連するリンパ管疾患に関する CQ 検討を担当する見込みである。

5. 医療・社会への情報還元 (HP 充実、シンポジウム開催)

小児リンパ管疾患シンポジウムは第 5 回が 2023 年 1 月 22 日 (日) PM に行われた。本シンポジウムは 2015 年以降ほぼ 2 年毎に開催している。本研究班における研究成果や取り組みの発表も含めて 2025 年度に第 6 回を開催することを予定している。詳細は未定である。



2022 年度にリニューアルし、コンテンツの全面改訂を行った HP リンパ管疾患情報ステーション

(<http://lymphangioma.net>) は、現在ホームページアクセス数は 130 万件を超え (2024 年 4 月 11 日現在)、「リンパ管腫」「リンパ管奇形」「リンパ管」等の keyword による検索で常に上位に上がる web ページとして広く一般に利用されている。患者の体験の共有・対話の場として増設した「患者さん体験ページ」の質疑項目を大幅に拡充した一昨年の 5 月頃からはア

クセス数が急増した。またシンポジウム後のアンケートでもこのページへの新たな質疑項目の要望が寄せられ、ページへの期待度がうかがえる。

誤情報が掲載されないように医療的な部分は医療従事者が事前にチェックをして管理をしてきたが、今後も、質問・回答ともに患者さんに募集しながら内容の充実を図っていくこととなる。

また分担研究者小関らが AMED 研究の一環として、関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発を目的として作成した難治性血管腫・血管奇形薬物療法研究班情報サイト <https://cure-vas.jp> も連携して運用している。

6. シロリムス臨床研究への協力

2021 年 9 月末に対象疾患のリンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症の適応拡大が承認され 2 年が経過し 2024 年 1 月には新たにシロリムス顆粒剤が承認されるとともに血管性腫瘍、血管奇形等に対しても適応が拡大された。本研究班もシンポジウム等を通じて情報発信をしている。また本剤の使用開始に伴い、既存の治療法に加わる新たな治療戦略として整理していく必要が生じたため、「硬化療法とシロリムス内服の併用療法」の計画が他の研究チームで練られており、本疾患のデータベースをヒストリカルコントロールとして用いることとなっていたが、2023 年度には開始されていない。

これらの研究に対しては、本研究班もデータベースを利用した患者リクルート、HP (リンパ管疾患情報ステーション参照)、シンポジウムにおける薬剤の説明等

を通じて情報発信をしていた。

7. その他

またデータベースを用いた「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」につき引き続き投稿準備中である。また国立成育医療研究センター等にて行われている特定臨床研究の「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」および「限局性リンパ管腫 (lymphangioma circumscriptum) に対する無水エタノール局注硬化療法のパイロット研究」が終了しており、投稿準備中である。

D. 考察

当分担研究班は平成 25 年度以前のリンパ管腫、リンパ管腫症の実態調査研究を継承して結成され、その後引き継がれている。前研究班では 8 つの大きな研究を柱として、小児で呼吸障害を生じうるリンパ管疾患の情報を集積して総括する作業を行い、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」に関する論文報告など、いくつかの重要な成果を挙げた。

本研究班では前研究班から引き続いて 1, ガイドライン改訂 4 版 (胸部リンパ管疾患) (2024~) 2, 難病助成対象の拡大へ向けてデータの蓄積 (←長期経過調査) 3, 症例調査研究 (まとめ) → 長期経過調査 4, データベース利用 (オープン化、Radder-J との連結) 5, 医療・社会への情報還元 (HP 充実) 6, シロリムス臨床研究への協力 7, その他を課題として開始

された。

本年度は予定どおり 2, 3, 5 の課題は順調に進み、十分な成果を挙げた。6 については他チームで臨床研究プロトコルの立ち上げに到っていないため当方ではデータの利用はなかった。

難病として一般への情報発信の一環として、ホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」を拡充し、また一昨年は新型コロナウイルス蔓延後の試みとして 2023 年 1 月には「第 5 回小児リンパ管疾患シンポジウム」を WEB 会議+現地開催のハイブリット形式で実施した。患者・家族からの要求の声は高く、情報提供と交流ということにおいて非常に有意義であることが医療者・患者双方において確かめられているので、今後も継続して行われることとしており、本研究班では 2025 年度に開催予定である。

今後も当初からの予定課題を達成していくことに加えて、あらたな臨床課題への挑戦として症例登録研究が計画されており、そのデータの詳細な解析から診療指針に関わる結果を導出できるよう進めて行きたい。また引き続き本研究の対象疾患を国に難病として指定されるべく提言を進めて行きたい。引き続きこの研究は学問的・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・ゴーハム病、リンパ管拡張症等) について、前研究班から引き継ぎ、ガイドラインの改定、データベース利用研究、HP/シンポ

ジウムによる情報公開等、多角的に研究を進めている。

指定難病としての部位基準見直しへの提言などには難治性の基準など具体的なデータをさらに提示する必要があると思われるが、前述の調査研究結果のまとめをもって、来年度以降の難病見直しの機会に新規難病として提言する機会を待つ。

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望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) [Fujino A](#), Kuniyeda K, Nozaki T, Ozeki M, Ohyama T, Sato I, et al. The Prospective Natural History Study of Patients with Intractable Venous Malformation and Klippel-Trenaunay Syndrome to Guide Designing a Proof-of-Concept Clinical Trial for Novel Therapeutic Intervention. *Lymphat Res Biol.* 2023
- 2) Tamotsu Kobayashi, [Akihiro Fujino](#), Ryoya Furugane, Naoki Hashizume, Teizaburo Mori, Motohiro Kano, Eiichiro Watanabe, Masataka Takahashi, Akihiro Yoneda, Yutaka Kanamori. Seasonal incidence of cellulitis in cystic lymphatic malformation and Klippel-Trenaunay syndrome *Global Pediatrics* 2023,5:100071.
- 3) 小関道夫. 小児の薬物治療 乳児血管腫. *小児内科増刊号* 2023 55; 916-919.
- 4) 小関道夫. 乳児血管腫の診かた・考え方 後遺症を残さないために. *日本医事新報.* 2023. 5195; 18-31.
- 5) 小林 桜子, 山本 哲也, 田中 秀門, 寺澤 厚志, 桑原 直樹, 安藤 正人, 桑原 秀次, 小関 道夫, 大西 秀典, 桑原 尚志. 心不全を契機に判明した乳児肝血管腫の 1 例. *小児科臨床.* 2023 765; 717-722.
- 6) 小関 道夫. 【形成外科学界未来予想図】その他 難治性脈管異常に対する分子標的治療薬の展望. *形成外科* 2023 66; S180-S183.
- 7) 小関 道夫. 難治性血管腫血管奇形(脈管異常)に対する最新の薬物療法. *脈管学* 2023 63; 103-108.
- 8) 小関 道夫. 【分子標的薬を極める】血液疾患・悪性腫瘍 難治性血管腫・脈管奇形(脈管異常). *小児内科* 2023 55; 262-266.
- 9) 小関 道夫. 【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第 6 版】境界領域疾患 血管腫・血管奇形(脈管異常). *小児内科* 2023 54; 1105-1110.
- 10) 安江志保, 小関道夫, 林大地, 野澤明史, 遠渡沙緒理, 國枝香南子, 坂口和弥, 加藤博基, 松尾政之, 大西 秀. Klippel-Trenaunay 症候群の診断における MRI と遺伝子解析の有用性. *日本小児科学会雑誌.* 2023; 127: 823-832.
- 11) Komamizu S, Ozeki M, Hayashi D, Endo S, Hori-Hirose Y, Sasaki S,

Ohnishi H. Pediatric case of acquired progressive lymphatic anomaly treated with sirolimus. *Pediatr Int.* 2023 Jan;65(1):e15497.

- 12) Nagao D, Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Sasai H, Endo S, Kato T, Hori Y, Ohnishi H. A Case of Multifocal Lymphangioendotheliomatosis With Thrombocytopenia and Changes in Coagulopathy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023 Apr 1;45(3):e384-e388.

2. 学会発表

- 1) M. Ozeki¹, T. Nomura², A. Fujino³, T. Nozaki⁴, A. Tanaka⁵, K. Kuniyeda⁵, N. Uemura⁶, S. Suenobu⁷, N. Aramaki-Hattori⁸, A. Hayashi⁹, A. Kato¹⁰, H. Kiyosue¹¹, K. Imagawa¹², M. Nagao¹³, F. Shimizu¹⁰, J. Ochi¹⁴, S. Horiuchi⁴, and H. Nagabukuro⁵ ART-001, an orally-available PI3K α inhibitor for slow-flow vascular malformations: a phase 2 randomized, double-blind trial. *Vascular Anomaly Conference 2023.* 2023年1月31日-2月3日 ブリュッセル
- 2) 藤野明浩. 難治性リンパ管疾患に対する外科治療の現状と課題. 難治性リンパ管疾患オンライン講演会 2023年3月1日 オンライン 講演
- 3) 藤野明浩. 嚢胞性リンパ管奇形(リンパ管腫)一研究と治療の行方一. 第59回九州小児外科学会. 2023年3月10日 宮崎 講演
- 4) 藤野明. PI3K 阻害剤による新たな治療選択と国内治験結果について. 第2回AMED小関班(シロリムス研究班)PPI企画 難治性血管腫・血管奇形シロリムスセミナー. 2023年3月12日 東京
- 5) 藤野明浩. リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形)最近の治療. 栃木県小児外科カンファレンス. 2023年3月17日 オンライン
- 6) 藤野明浩. ラパリムス錠をどう使う? ~リンパ管疾患に対する治療戦略~ 第126回日本小児科学会学術集会@高輪. 2023年4月13日 高輪 教育セミナー講演
- 7) 山岸 徳子 加藤 源俊 藤野 明浩. 2施設におけるシロリムス使用患者の追跡調査. 第47回日本リンパ学会総会 2023年6月9日 浜松
- 8) 藤野明浩他. 薬物治療が有効であった嚢胞状リンパ管奇形症例. 第19回日本血管腫血管奇形学会学術集会. 2023年9月7日 名古屋 パネルディスカッション講演
- 9) 藤野明浩. 小児外科領域の難治性リンパ管疾患と治療戦略. 第19回日本血管腫血管奇形学会学術集会 2023年9月8日 名古屋 共催シンポジウム講演
- 10) 藤野明浩、加藤源俊、山岸徳子、高橋正貴、彦坂信、荒牧典子. 嚢胞状リンパ管奇形(リンパ管腫)に対する治療戦略における外科治療. 第65回日本小児血液がん学会学術集会. 2023年10月1日 札幌 シンポジウム講演
- 11) 藤野明浩. (嚢胞状)リンパ管奇形の治療戦略 ~課題と発展~. 第32回日

- 本形成外科学会基礎学術集会. 2023年
10月20日 東京 講演
- 12) 藤野明浩. 嚢胞状リンパ管奇形 (リンパ管腫) 最近の話題と当施設の取り組み. 難治性リンパ管疾患Expert Seminar in 千葉. 2023年11月1日 千葉 (オンライン) 講演
- 13) Akihiro Fujino. Current Therapeutic Strategy for Cervical Cystic Lymphatic Malformations (Lymphangioma). 第18回日本小児耳鼻咽喉科学会. 2023年11月9日 別府 講演 (英語)
- 14) Akihiro Fujino. Clinical Practice for Intractable Vascular Anomalies and Intractable Lymphatic Anomalies for Children -Current Situation and Future Perspective. Workshop for Pediatr Surg in Ho Chi Min. 2023年11月10日 ホーチミン 講演
- 15) 小関道夫. シロリムスについて ~難治性リンパ管疾患適応承認後1年を経て~.小児リンパ管疾患シンポジウム (第5回)(2023年1月22日)
- 16) 小関道夫. 乳児血管腫の診断と治療 ~ヘマンジオールシロップを使いこなすポイント~. 城西ブロック勉強会 (2023年2月14日 WEB)
- 17) 小関道夫. 乳児血管腫治療Update. 第126回日本小児科学会学術集会(2023年4月16日 東京)
- 18) Michio Ozeki. Development of Sirolimus for Complex Vascular Anomalies in Japan. International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2022 (4/20/2023 Boston, USA)
- 19) Michio Ozeki. Progressive tumor of the left thigh. International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2022 (4/20/2023 Boston, USA)
- 20) 小関道夫. 難治性リンパ管疾患に対するシロリムスの実際. 神奈川県難治性リンパ管疾患 オンライン講演会 (2023年5月23日)
- 21) 小関道夫, 文野誠久, 古川泰三, 藤野明浩, 川久保尚徳, 田尻達郎, 加藤源俊, 黒田達夫. 難治性の脈管腫瘍・脈管奇形に対するNPC-12T (顆粒剤・錠剤) の有効性及び安全性を検討する多施設共同第III相医師主導治験. 日本小児外科学会学術集会 (第60回) (2023年6月2日 東京)
- 22) 小関道夫. 難治性リンパ管疾患の病態と新規治療薬. 日本小児放射線学会学術集会(第59回)(2023年6月9日 東京)
- 23) 小関道夫. 難治性リンパ管疾患に対する新たな治療戦略~ラバリムス錠の位置づけ~: 日本リンパ学会総会(第47回)(2023年6月10日 静岡)
- 24) 小関道夫, 林大地, 遠渡沙緒理, 文野誠久, 古川泰三, 武本淳吉, 川久保尚徳, 前川貴伸, 藤野明浩, 加藤源俊, 黒田達夫, 田尻達郎, 大西秀典. カサバツハ・メリット現象に対するシロリムス療法. (第45回)(日本血栓止血学会学術集会)(2023年6月17日 小倉)
- 25) 小関道夫. 難治性リンパ管疾患に対するシロリムスの実際. 東海エリア難治性リンパ管疾患 講演会(2023年7月1日 愛知)

- 26)小関道夫. 難治性リンパ管疾患への薬物療法～ガイドライン2022をふまえて～ 小児科の立場からの経験例について.日本血管腫血管奇形学会学術集会(第19回)(2023年9月8日 愛知)
- 27)小関道夫. 血管奇形に対するシロリムス研究の進捗について.日本血管腫血管奇形学会学術集会(第19回)(2023年9月8日 愛知)
- 28)小関道夫. ISSVA 2023と国内外の最新研究情報. 日本血管腫血管奇形学会学術集会(第19回)(2023年9月8日 愛知)
- 29)小関道夫. 藤野明浩, 前川貴伸, 松岡健太郎, 渡邊彰二, 大西秀典. シロリムス研究班における患者市民参画の取り組みについて. 日本血管腫血管奇形学会学術集会(第19回)(2023年9月8日 愛知)
- 30)小関道夫, 野村正, 藤野明浩, 野崎太希, 田中晃, 國枝香南子, 上村尚人, 末延聡一, 荒牧(服部)典子, 林礼人, 加藤愛子, 清末一路, 今川孝太郎, 長尾宗朝, 清水史明, 越智順子, 堀内沙矢, 長袋洋. 低流速型脈管奇形患者に対するART-001の有効性及び安全性を検討する第II相臨床試験. 日本血管腫血管奇形学会学術集会(第19回)(2023年9月8日 愛知)
- 31)宮崎太地, 小関道夫, 浅田隆太, 加藤源俊, 藤野明浩, 黒田達夫, 前川貴伸, 文野誠久, 川久保尚徳, 田尻達郎, 清水健次, 眞田ちひろ, 長谷川真裕美, Kashyap Patel, Yehua Xie, 大西秀典. シロリムス錠剤及び顆粒剤の日本人データに基づく母集団薬物動態解析. 日本血管腫血管奇形学会学術集会(第19回)(2023年9月8日 愛知)
- 32)小関道夫. 血管腫・血管奇形に対するシロリムス療法. 小児血液・がん学会学術集会(第65回)(2023年10月1日 北海道)
- 33)小関道夫. 難治性脈管異常に対するシロリムス内服療法の進捗状況. シロリムス新作用研究会(第4回)(2023年10月14日 東京)
- 34)小関道夫. 血管腫・血管奇形に対する薬物療法. 日本形成外科学会基礎学術集会(第32回)(2023年10月20日 東京)
- 35)小林 完, 藤野明浩, 平林 健, 袴田健一. 体表リンパ管奇形に発生する蜂窩織炎に対する感染対策 -発症率の季節性. 日本小児外科学会秋季シンポジウム(第39回)(2023年10月28日 福岡)

G. 知的財産の出願・登録状況

- ・脈管腫瘍及び脈管奇形の治療剤
- ・血中シロリムス濃度推定システム、血中シロリムス濃度推定方法、およびプログラム



The Prospective Natural History Study of Patients with Intractable Venous Malformation and Klippel–Trenaunay Syndrome to Guide Designing a Proof-of-Concept Clinical Trial for Novel Therapeutic Intervention

Akihiro Fujino, MD, PhD,^{1,*} Kanako Kuniyeda, PhD,^{2,3,*} Taiki Nozaki, MD, PhD,⁴ Michio Ozeki, MD, PhD,⁵
Tetsuji Ohyama, PhD,⁶ Iori Sato, PhD, RN, PHN,⁷ Kiyoko Kamibeppu, PhD, RN, FAAN,^{7,†} Akira Tanaka, PhD,^{2,3}
Naoto Uemura, MD, PhD,³ Kazuhiro Kanmuri, PhD,⁸ Kenji Nakamura, MSc,⁸ Fumiaki Kobayashi, PhD,⁸
Souichi Suenobu, MD, PhD,⁹ Tadashi Nomura, MD, PhD,¹⁰ Ayato Hayashi, MD, PhD,^{11,‡}
Munetomo Nagao, MD, PhD,¹² Aiko Kato, MD, PhD,¹³ Noriko Aramaki-Hattori, MD, PhD,¹⁴
Kotaro Imagawa, MD,¹⁵ Kosuke Ishikawa, MD, PhD,¹⁶ Junko Ochi, MD,^{17,§}
Saya Horiuchi, MD, PhD,⁴ and Hiroshi Nagabukuro, PhD^{2,3}

Abstract

Background: The natural history of venous malformation (VM) and Klippel–Trenaunay Syndrome (KTS) has not been quantitatively studied. To obtain benchmarks to guide designing clinical trials to assess safety and efficacy of novel drug candidates, the clinical course of the patients was followed for 6 months.

Methods and Results: This is a multicenter prospective observational study evaluating the change rate in lesion volume from baseline with magnetic resonance images, as the primary endpoint. In addition, disease severities, performance status (PS), pain visual analog scale (VAS) score, quality of life (QoL), infections, and coagulation markers were also evaluated. Thirty-four patients (VM=17, KTS=17, 1–53 of age; median 15.9 years) with

¹Division of Pediatric Surgery, National Center for Child Health and Development, Setagaya-ku, Japan.

²ARTham Therapeutics, Inc., Yokohama, Japan.

³Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu, Japan.

⁴Department of Radiology, St. Luke's International Hospital, Chuo-ku, Japan.

⁵Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, Gifu, Japan.

⁶Biostatistics Center, Kurume University, Kurume, Japan.

⁷Division of Health Science and Nursing, Department of Family Nursing, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Japan.

⁸CTD, Inc., Chuo-ku, Japan.

⁹Division of General Pediatrics and Emergency Medicine, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu, Japan.

¹⁰Department of Plastic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan.

¹¹Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Juntendo University Urayasu Hospital, Urayasu, Japan.

¹²Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Faculty of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan.

¹³Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu, Japan.

¹⁴Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Keio University School of Medicine, Shinjuku-ku, Japan.

¹⁵Department of Plastic surgery, Tokai University, Isehara, Japan.

¹⁶Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan.

¹⁷Department of Radiology, Suita Tokushukai Hospital, Tokushukai Medical Group, Suita, Japan.

*These authors contributed equally to this work.

†Current address: International University of Health and Welfare Graduate School, Otawara, Japan.

‡Current address: Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan.

§Current address: Department of Radiology, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa, USA.

measurable lesion volume were analyzed. There was no statistically significant difference in the lesion volume between baseline and day 180, and the mean change rate (standard deviation) was 1.06 (0.28). There were no baseline characteristics that affected the change in lesion volume over 6 months. However, there were patients who showed more than 20% volume change and it was suggested that the lesion volume was largely impacted by local infection. There were no statistically significant changes in pain VAS score, severity, PS, QoL score, D-dimer, and platelet count over 6 months within all patients analyzed.

Conclusion: The results showed the representative natural course of VM and KTS for a 6-month period with objective change of lesion volume and other factors, suggesting that it is scientifically reasonable to conduct a Phase 2 proof-of-concept study without a placebo arm, using the results of this study as the control.

Clinical Trial Registration: NCT04285723, NCT04589650.

Keywords: venous malformations, Klippel–Trenaunay Syndrome, natural history, prospective observational study, MR volumetry

Introduction

VENOUS MALFORMATION (VM) AND Klippel–Trenaunay Syndrome (KTS) are both orphan indications and their incidence is reported to be 1–2 in 10,000¹ and 1 in 100,000 live births,² respectively. VM is a congenital lesion, which mainly consists of irregularly dilated vein, in which low-pressure and slow-flow blood goes through, with abnormal wall structure. VM can be developed in any part of the body, including the head and neck, trunk, and extremities. The diseases present across a wide range of ages from infants and schoolchildren to adulthood, and symptoms progress or deteriorate owing to growth and external stimulations.^{3,4} KTS is diagnosed by fulfilling two of the three major criteria: (1) having a port-wine stain due to a capillary malformation of the skin, (2) having slow-flow vascular malformations, and (3) overgrowth and hypertrophy of one or more extremities.⁵ Vascular lesions and hemihypertrophy associated with KTS are observed at birth and exacerbated with age and growth in many cases. The major complaints include local pain, fever, infection, bleeding, and disfigurement.

In addition to these symptoms, dysfunction and cosmetic problems significantly reduce the patient's quality of life (QoL) throughout their lifetime. Giant lesions of VM and KTS often cause localized intravascular coagulopathy (LIC), consuming a large amount of coagulation factors in the lesion and forming thrombus. Thrombus in the lesion induces acute or chronic inflammation that causes pain and swelling, and worsens LIC gradually developing fibrosis.

The primary treatments of VM and KTS include surgical resection, sclerotherapy/embolization, and laser therapy.^{3,4} As most of them are invasive and there are many patients who are not applicable to any of these primary treatment options, there are significant clinical needs for pharmacotherapies. Recently, rapamycin (sirolimus) and alpelisib showed clinical efficacy in patients with VM and KTS in small cohorts.^{6–9}

Empirically, the lesions do not resolve spontaneously and most patients with VM and KTS experience a slowly progressive disease course.¹⁰ However, there are no prospective or retrospective studies on the natural history of VM and KTS that quantitatively evaluated the lesion volume and other clinical measures. To develop novel drug candidates for the diseases, it is important to identify the clinical measures to serve as endpoints for clinical trials and to obtain benchmarks to guide designing clinical trials to assess safety and efficacy of novel drug candidates for the diseases. Therefore, the

multicenter prospective study was conducted to observe the natural course of the patients for 6 months, in which data were obtained on objective measures such as the change in lesion volume and performance status (PS) judged by physicians, as well as subjective symptoms such as pain and QoL of the patients.

Methods

The study was conducted in accordance with the study protocol and the Declaration of Helsinki. The study protocol, amendments, and subject-informed consent were approved by the Osaka National Hospital Institutional Review Boards before initiating the study. In addition, signed informed consent was obtained either from participants (age ≥20), participants and their parent/guardian (20 > age ≥16), or participants' parent/guardian (age <16). Children 7–15 years of age provided written informed assent. The study was registered under UMIN000047330.

Study design

This is a multicenter prospective observational study of patients with VM and KTS.

At the screening period, the demographics, clinical features, and medical history were collected as patient background information. As a primary endpoint, the change in lesion volume from baseline was evaluated by magnetic resonance (MR) imaging. In addition, disease severities, PS, a history of local infection, pain visual analog scale (VAS) score, QoL, and biomarkers (D-dimer, platelet count, and fibrinogen) were obtained at baseline and day 180. The disease severity and PS were examined by the physicians while VAS and QoL were scored by either patients or parents/guardians. The disease severity was assessed as Grades 1–5 for the cosmetic and functional aspects of each part of the body and other clinical aspects (bleeding, infection, skin ulcer, and coagulation abnormalities) according to "Hemangioma and Vascular Malformation Severity Classification" created by the research group supported by the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2012/123151/201231160A_upload/201231160A0005.pdf).

PS was evaluated by using either Lansky play-performance scale (<17 years old)¹¹ or Karnofsky performance scale (17 years and older). For QoL, the following questionnaires were used: Pediatric Quality-of-Life

Inventory (PedsQL) infant scale (0–24 months),^{12,13} PedsQL Generic core scale (2–4 years, parent proxy report; 4–24 years, patient report)^{14,17} and SF-36v2 (26 years and older).^{18,20}

Subjects

Eligible patients were VM and KTS patients with symptoms, such as pain, inflammation (recurrent cellulitis), bleeding and disfigurement, and refractory disease (poor response to or recurrence after standard of care). Eligible patients also had MR images available and had not received any invasive treatment, including sclerotherapy or resection surgery and participated in any clinical trials within 12 weeks at obtaining consent. Once enrolled, MR images of the target lesion were assessed if the lesion volume was measurable. Patients with at least one measurable lesion were formally registered to this study and followed for 6 months.

MR volumetry

All MR studies were performed on a 3.0-T or 1.5-T unit. Axial T1-weighted, fat-saturated (FS) T2-weighted and coronal short tau inversion recover MR images were obtained. The entire lesion volumes were extracted slice by slice from axial FS-T2-weighted MR images by two board-certified radiologists of the Japanese College of Radiology independently using three-dimension volumetric segmentation function in OsiriX MD (Pixmeo, Inc., Switzerland). The average value of the results of them was adopted.

Statistical analyses

The data were summarized by total population and by diagnosis using descriptive statistics. Lesion volumes were log-transformed, and changes in lesion volume between baseline and day 180 were examined by total population and by diagnosis with paired *t*-tests. Changes in lesion volume stratified by history of infection were also examined. To explore the factors influencing the change in lesion volume, simple regression analyses were performed using the log-transformed change rate as the objective variable and demographics, disease characteristics, and other characteristics as explanatory variables. Multiple regression analysis was also performed using factors with *p* values smaller than 0.2. The associations between changes in lesion volume and changes in VAS score and fibrinogen were evaluated by correlation coefficients. All *p* values are two-sided and not adjusted for multiple testing. *p*-Values of <0.05 are considered to be statistically significant. Statistical analyses were conducted with the use of R software, version 4.1.1.

Results

The study was open to accrual from March 2019 through April 2021 and enrolled 44 patients (Fig. 1). Nine patients (1 VM and 8 KTS) were discontinued before formal registration. Among them, five patients had predominant vascular dilation without mass formation and the MR volumetry could not be performed. Thirty-five patients completed 6 months of follow-up without any invasive treatment. One patient was excluded since her diagnosis was determined neither as VM

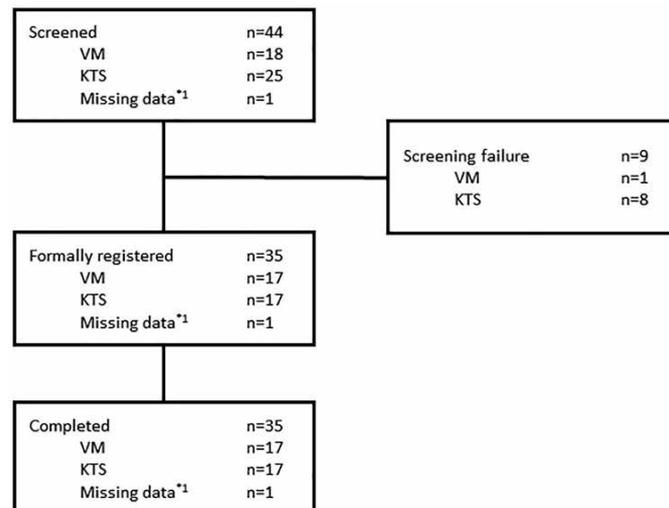


FIG. 1. Subject disposition. The subjects who have a measurable lesion were formally registered and followed for 6 months. *n* is a number of subjects in each category. *¹Missing data are the case in which VM was selected at the time of obtaining consent, but after the observation period, it was determined that the diagnosis was neither VM nor KTS. The case was removed from the full analysis set. KTS, Klippel–Trenaunay Syndrome; VM, venous malformation.

nor KTS after the completion of the study. All KTS patients registered fulfilled the KTS diagnosis criteria, confirming the exclusion of CLOVES syndrome. Therefore, 34 patients (17 VM and 17 KTS, 1–53 years; median age 15.9 years) were evaluated in this study. Patient demographics and baseline characteristics are listed in Supplementary Table S1 and summarized in Table 1. All KTS patients in this study had lesions in the lower extremities. Thirteen patients (38%) used analgesics, and 22 patients (65%) had a history of sclerotherapy and/or resection surgery.

The target lesion volume was measured at baseline and day 180 in each patient (Fig. 2 and Supplementary Table S1). The mean lesion volumes at baseline were 1347.7 cm³ (range 294.8–10,009.1 cm³) and 455.7 cm³ (range, 11.2–4469.3 cm³) in patients with KTS and VM, respectively (Table 2). The mean change rates from baseline at day 180 were 1.08 (KTS), 1.04 (VM), and 1.06 (total), and there were no statistically significant changes between values at baseline and day 180. Simple regression analyses using demographic variables and disease characteristics demonstrated that there were no baseline and disease characteristics significantly affecting the change rate in lesion volume (Table 3). When patients were categorized by a history of infection, there was a statistically

significant increase in lesion volume in patients who had infections within 180 days before registration and during the observation period, although the sample size was very small ($n=3$) (Table 4).

Three patients showed changes in severity (cosmetic), two patients showed improvement by one grade (grade 5–4) and one showed worsening by one grade (grade 3–4). Only one showed a change in severity (function and others), which is worsening in the infection by 2 grades (not applicable to grade 2). The mean values of Lansky play performance scale and Karnofsky performance scale at baseline are 82.5 (range 60–100) and 83.6 (range 60–90), respectively (Table 5). Two KTS patients showed improvement from 70 to 90 and from 60 to 80 and one KTS patient showed worsening from 100 to 90. However, there were no VM patients with any changes in PS over 6 months in this study. Regarding a history of infection, 11 KTS patients (64.7% of KTS) had local infection 180 days before the registration and/or during the observation period. There were no VM patients who had a history of infection in the study. There were no significant changes in the pain VAS score observed between the baseline and day 180. Overall, there were no significant changes in severity, PS, and a history of infection and pain VAS score at day 180 from baseline.

TABLE 1. PATIENTS DEMOGRAPHICS AND BASELINE CHARACTERISTICS

		KTS (n=17)	VM (n=17)	Total (n=34)
Sex	Female	14 (82.4%)	9 (52.9%)	23 (67.6%)
Age	Median	10.1	17.9	15.9
Height (cm)	Mean (SD)	123.9 (32.1)	151.7 (18.1)	137.8 (29.3)
Weight (kg)	Mean (SD)	35.4 (27.8)	50.4 (16.6)	42.9 (23.8)
Site of lesions				
	Head and/or neck	0 (0.0%)	5 (29.4%)	5 (14.7%)
	Hand	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (2.9%)
	Trunk	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (2.9%)
	Thigh	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (2.9%)
	Lower leg	1 (5.9%)	2 (11.8%)	3 (8.8%)
	Thigh and lower leg	6 (35.3%)	5 (29.4%)	11 (32.4%)
	Trunk, thigh, and lower leg	9 (52.9%)	2 (11.8%)	11 (32.4%)
	Thigh and knee	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Lesion volume (cm ³)	Mean (SD)	1805.7 (2333.8)	455.5 (1084.4)	1130.6 (1918.5)
Genetic testing				
	Yes	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Concomitant therapy				
	Yes	7 (41.2%)	3 (17.6%)	10 (29.4%)
	Antibiotics	4 (23.5%)	0 (0.0%)	4 (11.8%)
	Chinese medicine	3 (17.6%)	0 (0.0%)	3 (8.8%)
	Aspirin	1 (5.9%)	1 (5.9%)	2 (5.9%)
	Warfarin	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
	Other	1 (5.9%)	2 (11.8%)	3 (8.8%)
Use of analgesic				
	Yes	6 (35.3%)	7 (41.2%)	13 (38.2%)
History of sclerotherapy				
	Yes	5 (29.4%)	11 (64.7%)	16 (47.1%)
History of resection surgery				
	Yes	8 (47.1%)	2 (11.8%)	10 (29.4%)
Use of compression stocking				
		7 (41.2%)	7 (41.2%)	14 (41.2%)

KTS, Klippel–Trenaunay Syndrome; SD, standard deviation; VM, venous malformation.

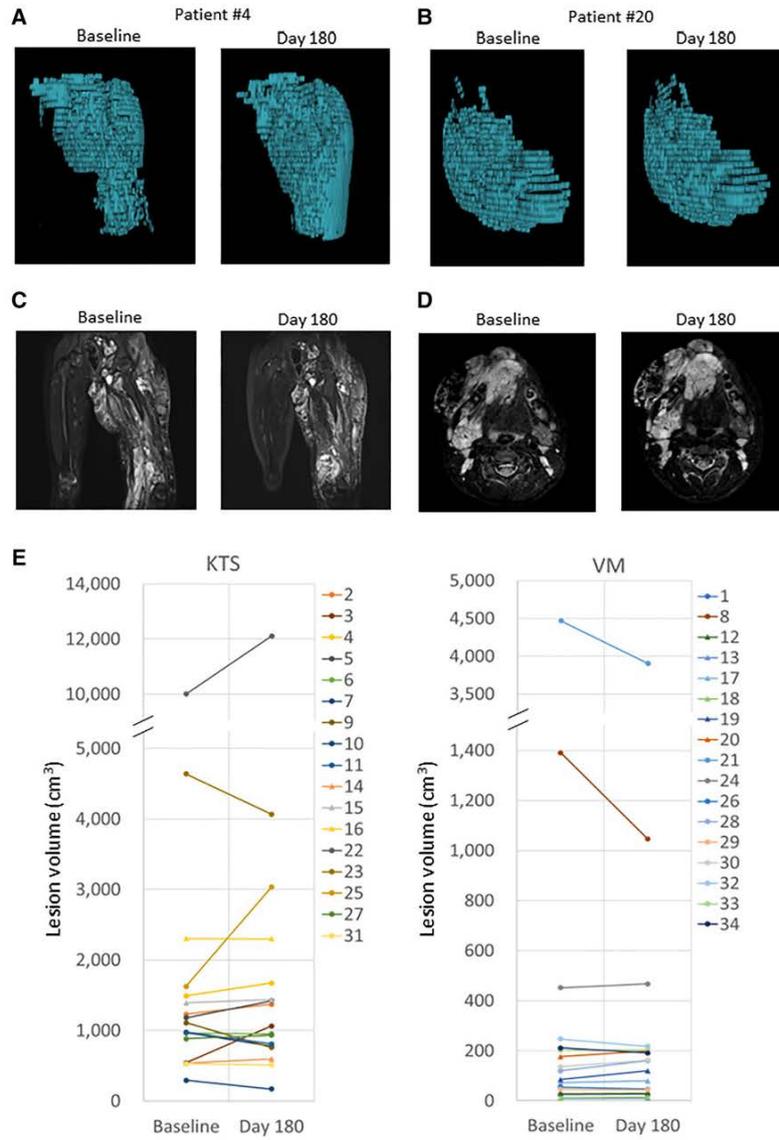


FIG. 2. MR volumetry. (A–D) Examples of the MR volumetry of the target lesion (A, C) and the MR images of the same patients (B, D). Patient #4 was a 7-year-old girl with KTS on her *left* thigh (A, C). Patient #20 was an 11-year-old girl with VM on her *right* face (B, D). (E) Target lesion volumes of each patient at baseline and day 180. MR, magnetic resonance.

TABLE 2. MAGNETIC RESONANCE VOLUMETRY

	Lesion volume (cm ³)	KTS (n=17)	VM (n=17)	Total (n=34)
Baseline	Mean (SD)	1805.66 (2333.82)	455.50 (1084.43)	1130.58 (1918.48)
Day 180	Mean (SD)	1999.87 (2782.73)	407.69 (934.36)	1203.78 (2197.89)
Change rate	Mean (SD)	1.08 (0.36)	1.04 (0.18)	1.06 (0.28)
	p-value	0.6543	0.4564	0.4418

On the other hand, when analyzed by diagnosis, patients with VM showed statistically significant improvement in pain VAS score ($p=0.043$) and the mean change was -9.2 ± 18 mm. However, there was no correlation between the changes in pain VAS score and the change in rate in lesion volume (Supplementary Table S2).

D-dimer, platelet count, and fibrinogen were also examined as biomarkers (Table 5). Seventeen patients (8 VM and 9 KTS) showed D-dimer with $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$, 17 patients (5 VM and 12 KTS) showed platelet count with $<120 \times 10^9$, and 5 patients (2 VM and 3 KTS) showed fibrinogen with $<150 \text{ mg/dL}$ at baseline. KTS patients showed higher D-dimer levels compared with VM patients. There were no statistically significant changes in D-dimer, and platelet count over 6 months within all patients analyzed. Fibrinogen levels exhibited a statistically significant increase in patients with KTS, but not in patients with VM. The mean fibrinogen levels of patients with KTS increased 1.2-fold ($p=0.007$) compared with baseline. However, the changes in most cases are within the normal range and there was only one patient whose fibrinogen level showed clinically meaningful improvement. The baseline as well as the change rate in the lesion volume did not exhibit any correlation with those in fibrinogen (Supplementary Table S2).

Twenty-five patients reported with PedsQL Generic Core Scale and eight patients reported with SF-36v2 (Table 6). Because there is only one patient who reported with PedsQL infant scale, the statistical analyses was not conducted with the

data. There were no statistically significant changes in total score and subscales of patient report outcome with PedsQL Generic core scales and in each item of SF-36v2 over 6 months. In addition, analysis on the relationships between patients' self-reported QoL scores at baseline and either patients' background or study endpoints at baseline demonstrated that patient-reported QoL total scores were negatively associated to the lesion site at pelvis, the presence of concomitant therapy, the lesion volume, disease severity (cosmetic [trunk/reproductive organ and thigh], function and others [lower leg and foot, thigh, bleeding, infection, and intractable skin ulcer], pain VAS score, and Lansky PS (Supplementary Table S3).

Discussion

This study was a multicenter prospective observational study designed to obtain the natural history of intractable VM and KTS, and ultimately to guide clinical study design for novel drug candidates in patients with VM and KTS. Median subject age was 15.9 years, which ranged from 1.1 to 53.2 years, which is comparable with subjects' age of previously reported clinical trials that recruited patients with similar diseases.⁶ All measures were collected as scheduled without significant technical challenges, except a few cases outside the allowance.

There were no statistically significant changes between lesion volume at baseline and day 180 (Table 2), and there were no baseline and disease characteristics significantly affecting the change rate in lesion volume (Supplementary

TABLE 3. FACTORS AFFECTING THE CHANGE IN RATE IN LESION VOLUME (TOTAL)

FAS (n=34) Factors	Univariate regression analysis			Multivariate regression analysis		
	B	SE	p	β	SE	p
Demographics						
Sex (male)	-0.0526	0.0893	0.5596			
Age	-0.0013	0.0031	0.6708			
Change of height (day 180-baseline)	0.0162	0.0179	0.3743			
Change of weight (day 180-baseline)	0.0065	0.0204	0.7526			
Disease characteristics						
Lesions (above waist)	0.0531	0.0986	0.5941			
Lesion volume at baseline	-0.0106	0.0249	0.6741			
Other characteristics						
Concomitant therapy (yes)	-0.1133	0.0900	0.2169			
Analgesic (yes)	-0.0452	0.0861	0.6030			
Sclerotherapy (yes)	-0.0330	0.0839	0.6966			
Resection surgery (yes)	0.1413	0.0887	0.1211	0.1211	0.0877	0.1773
Compression stocking (yes)	-0.1444	0.0814	0.0857	0.1280	0.0812	0.1251
History of infection (yes)	-0.0490	0.0894	0.5874			

Lesions were divided into those above the waist (right and left head, neck, chest, abdomen, upper arm, forearm, and others [above the waist]) and those below the waist (right and left pelvis, thigh, lower leg, and others [below waist]).

Univariate and multivariate regression analyses were performed with log (change rate) as the objective variable.

Lesion volumes were log-transformed.

FAS, full analysis set; SE, standard error.

TABLE 4. CHANGE IN RATE IN LESION VOLUME BY A HISTORY OF INFECTION

180 days before registration Observation period <i>n</i>	History of infection			
	No No 23	No Yes 3	Yes No 5	Yes Yes 3
Baseline Mean (SD)	653.87 (1032.02)	5347.74 (4351.42)	690.28 (340.09)	1302.04 (168.40)
Day 180 Mean (SD)	676.47 (1034.85)	5872.47 (5559.91)	656.45 (334.52)	1490.02 (162.06)
Change rate Mean (SD)	1.07 (0.23)	1.04 (0.17)	1.00 (0.56)	1.15 (0.05)
<i>p</i> -value	0.2515	0.7755	0.6543	0.0321

TABLE 5. PERFORMANCE STATUS, A HISTORY OF INFECTION, PAIN VISUAL ANALOG SCALE SCORE, AND BIOMARKERS

Lansky Play-Performance Scale (<17 years old)		KTS (n=12)	VM (n=8)	Total (n=20)
Baseline	Mean (SD)	82.5 (12.2)	82.5 (14.9)	82.5 (12.9)
Day 180	Mean (SD)	83.3 (10.7)	82.5 (14.9)	83.0 (12.2)
Karnofsky PS (≥ 17 years old)		KTS (n=5)	VM (n=9)	Total (n=14)
Baseline	Mean (SD)	80.0 (12.2)	85.6 (10.1)	83.6 (10.8)
Day 180	Mean (SD)	84.0 (5.5)	85.6 (10.1)	85.0 (8.5)
No. of patients with infection (%)		KTS (n=17)	VM (n=17)	Total (n=34)
180 days before registration		8 (47.1%)	0 (0.0%)	8 (23.5%)
Observation period (180 days)		3 (17.6%)	0 (0.0%)	3 (8.8%)
Pain VAS score		KTS	VM	Total
Baseline	<i>N</i>	15	16	31
	Mean (SD)	41.7 (24.1)	29.2 (26.5)	35.3 (25.7)
Day 180	<i>N</i>	15	17	32
	Mean (SD)	38.7 (29.9)	20.6 (25.7)*	29.1 (28.8)
D-dimer ($\mu\text{g/mL}$)		KTS	VM	Total
Baseline	<i>N</i>	12	17	29
	Mean (SD)	14.52 (15.31)	5.87 (12.78)	9.45 (14.29)
Day 180	<i>N</i>	15	17	32
	Mean (SD)	14.34 (17.54)	4.41 (7.51)	9.06 (13.90)
Platelet count ($10^3/\mu\text{L}$)		KTS	VM	Total
Baseline	<i>N</i>	15	17	32
	Mean (SD)	232.13 (60.61)	257.41 (61.89)	245.56 (61.65)
Day 180	<i>N</i>	16	17	33
	Mean (SD)	253.06 (57.66)	252.18 (65.85)	252.61 (61.05)
Fibrinogen (mg/dL)		KTS	VM	Total
Baseline	<i>N</i>	13	17	30
	Mean (SD)	210.31 (94.12)	228.94 (63.05)	220.87 (77.12)
Day 180	<i>N</i>	16	17	33
	Mean (SD)	262.19 (88.54)**	232.00 (66.04)	246.64 (78.04)*

* and ** indicate *p*-values (baseline vs. day 180); **p* < 0.05; ***p* < 0.01.
PS, performance status; VAS, visual analog scale.

TABLE 6. QUALITY OF LIFE

		<i>PedsQL Generic Core Scale</i>		<i>KTS</i>	<i>VM</i>	<i>Total</i>
	<i>n</i> ^a	Baseline	13	10	23	
		Day 180	13	12	25	
Total score	Baseline	Mean (SD)	79.08 (18.30)	88.04 (12.07)	82.98 (16.21)	
	Day 180	Mean (SD)	79.38 (16.96)	89.92 (12.50)	84.44 (15.63)	
Physical functioning	Baseline	Mean (SD)	70.43 (24.76)	86.88 (17.10)	77.58 (22.88)	
	Day 180	Mean (SD)	71.88 (22.75)	91.67 (15.84)	81.38 (21.81)	
Emotional functioning	Baseline	Mean (SD)	86.15 (18.27)	94.50 (5.50)	89.78 (14.58)	
	Day 180	Mean (SD)	87.31 (12.52)	90.00 (14.92)	88.60 (13.50)	
Social functioning	Baseline	Mean (SD)	84.23 (19.77)	91.50 (13.95)	87.39 (17.51)	
	Day 180	Mean (SD)	83.46 (18.53)	93.75 (10.90)	88.40 (15.92)	
School functioning	Baseline	<i>n</i>	12	10	22	
		Mean (SD)	77.50 (26.22)	80.00 (15.46)	78.64 (21.55)	
	Day 180	<i>n</i>	13	11	24	
		Mean (SD)	78.33 (21.22)	81.82 (19.40)	79.93 (20.05)	
		<i>SF-36v2</i>	<i>KTS (n=3)</i>	<i>VM (n=5)</i>	<i>Total (n=8)</i>	
Physical component summary	Baseline	Mean (SD)	21.17 (10.37)	34.83 (19.05)	29.71 (16.97)	
	Day 180	Mean (SD)	26.00 (14.75)	44.23 (20.80)	37.39 (19.96)	
Mental component summary	Baseline	Mean (SD)	39.35 (1.85)	46.85 (4.24)	44.04 (5.13)	
	Day 180	Mean (SD)	44.99 (6.10)	38.52 (11.53)	40.94 (9.89)	
Role component summary	Baseline	Mean (SD)	25.55 (16.47)	46.78 (20.21)	38.82 (20.77)	
	Day 180	Mean (SD)	30.28 (17.75)	44.19 (18.95)	38.97 (18.63)	
Physical functioning	Baseline	Mean (SD)	8.51 (16.28)	36.18 (26.65)	25.81 (26.21)	
	Day 180	Mean (SD)	19.34 (21.15)	37.63 (24.30)	30.77 (23.55)	
Role physical	Baseline	Mean (SD)	14.74 (11.67)	37.11 (22.24)	28.72 (21.35)	
	Day 180	Mean (SD)	22.49 (14.49)	43.09 (21.20)	35.37 (20.75)	
Bodily pain	Baseline	Mean (SD)	32.69 (6.87)	44.03 (10.87)	39.78 (10.75)	
	Day 180	Mean (SD)	32.54 (2.46)	47.69 (16.52)	42.01 (14.80)	
General health	Baseline	Mean (SD)	28.02 (6.15)	38.00 (12.36)	34.26 (11.17)	
	Day 180	Mean (SD)	34.95 (9.17)	38.22 (12.54)	36.99 (10.81)	
Vitality	Baseline	Mean (SD)	25.21 (6.68)	37.63 (14.96)	32.97 (13.49)	
	Day 180	Mean (SD)	33.78 (11.58)	32.49 (16.15)	32.97 (13.71)	
Social functioning	Baseline	Mean (SD)	16.22 (9.84)	44.13 (18.78)	33.67 (20.93)	
	Day 180	Mean (SD)	29.10 (9.84)	38.98 (19.54)	35.28 (16.49)	
Role emotional	Baseline	Mean (SD)	28.32 (20.96)	41.92 (20.52)	36.82 (20.39)	
	Day 180	Mean (SD)	28.32 (16.83)	40.25 (21.71)	35.78 (19.71)	
Mental health	Baseline	Mean (SD)	31.25 (6.20)	50.75 (9.02)	43.43 (12.62)	
	Day 180	Mean (SD)	37.51 (10.85)	40.55 (17.54)	39.41 (14.56)	

For PedsQL Generic Core Scale, patients 2–4 years of age used parent proxy-reports, and patients 5–25 years of age used patient self-reports.

^aSample size of the total score, physical functioning, emotional functioning, and social functioning.

PedsQL, Pediatric Quality-of-Life Inventory.

Table S1), suggesting that, at least within the 6-month period, significant disease deterioration did not occur regardless of baseline characteristics.

However, there was a significant increase in lesion volume in patients who had infections both within 180 days before formal registration and during the observation period (Table 4). One patient (patient #3) showed 1.96-fold increase in the target lesion. The patient had an infection during 180 days before the registration but did not show a sign of infection during the observation period besides an acute swelling of the hip in the same side as the target lesion. The hip swelling might be caused by intralesional hemorrhage, which potentially affected the target lesion volume. In addition, a resection surgery was performed 9 months before the registration and the observation period overlapped with the time when the postoperative compression was released. This also explains the increase of the target lesion volume in this patient.

On the other hand, there were four patients (11.8%, three KTS and one VM) who showed >20% lesion volume reduction in 6 months' observation period. Among them, two KTS patients (patient #9 and #10) with 31.9% or 41.9% reduction had the episode of cellulitis within a week before taking MR images at the baseline. The other KTS patients (patient #7) who showed 20.3% reduction had cellulitis 2 months before taking MR images at baseline. The VM patients (patient #8) with 24.8% reduction had large lesions (1390.75 cm³ at baseline) and had been using compression stocking, which might affect the lesion volume. In the previous clinical trials for vascular anomalies^{6,21} and for PROS, >20% lesion volume reduction was used as the efficacy criteria. Therefore, it is important to remove potential causes unrelated to an intervention with the investigational drug candidate, which largely affect the lesion volume such as infection episodes and swelling when designing a clinical

trial. For example, if an infection occurs in a patient before the magnetic resonance image scan, the scan should be postponed.

There were no significant changes in severity, PS, a history of infections, and pain VAS score between baseline and day 180, suggesting at least within 6 months that the measures are stable and do not exhibit a significant improvement or worsening. For the pain VAS score, there were seven patients (five VM and two KTS) whose pain VAS score were <5 mm at baseline and six of them maintained the score <5 mm at day 180. Among them, three patients reported no pain (0 mm) both at baseline and day 180, suggesting that not all the patients have pain. When analyzed by diagnosis, there was a statistically significant improvement only in VM patients (-9.2 ± 18.2 mm, mean \pm standard deviation), but not in KTS patients. It was reported that ~ 13 mm difference on VAS represented the minimum clinically significant change in pain in adults²² and that 10 mm difference in VAS represented that in children.²³ Therefore, -9.2 mm mean change in pain VAS observed in this study might be marginal. There was no correlation between changes in VAS and change in rate in lesion volume.

In addition, there was also no correlation between pain VAS score and the lesion volume at baseline, suggesting that pain and lesion volume are independent indicators for the diseases.

Since lesions of VM and KTS could cause LIC, the levels of D-dimer, platelet count, and fibrinogen were investigated. Twenty-five patients (74%, 11 VM and 14 KTS) showed at least one abnormal value either with D-dimer, platelet count, or fibrinogen, suggesting indeed many patients showed coagulopathy. There was a statistically significant increase in fibrinogen level between baseline and day 180, but in most cases, the changes are within the normal range and were suggested not to be clinically meaningful. In addition, there was no correlation between those changes and the change in rate in lesion volume (Supplementary Table S2).

Analysis on the relationships between QoL scores and either patients' background or study endpoints suggested the close relationships between QoL and the measures, such as the size of lesion, PS, severity, and pain. The mean total QoL score and scores of all subscales of PedsQL at baselines in this study were higher than those in the Japanese general population.¹⁴ QoL was assessed in a clinical trial evaluating efficacy and safety of sirolimus in patients with complicated vascular anomalies.⁶ In the study, improvement of self-report PedsQL by >4.4 or proxy-report PedsQL by >4.5 compared with baseline was defined as partial remission (PR). According to the criteria, 8 patients out of 24 patients (33.3%) who had PedsQL were judged as PR in this natural history study (data not shown). Regular visit to the physicians and assessment of their diseases may itself have positive impact on patients' QoL.

Conclusions

Our results showed the representative natural history of VM and KTS for a 6-month period, in which there was no clinically meaningful improvement or deterioration of the disease status, by evaluation of objective change of lesion volume and other factors. The lesion volume, which was consistently quantified in the study, was largely impacted by

local infection of the lesions. The results suggest that evaluation of change in lesion volume can be used as an objective endpoint for a clinical trial and that it is scientifically reasonable to conduct a clinical trial such as Phase 2 proof-of-concept study without a placebo arm, using the results of this study as the control. The future phase 2 study can be designed, having the inclusion and exclusion criteria, and efficacy endpoints that are guided by this study.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the patients, their families, radiologists, and other staffs from all the study sites who participated in the study. The authors are grateful to Dr. Shunsuke Yuzuriha from Shinshu University and Dr. Satoru Sasaki from Tonan Hospital for their advice and suggestions.

Authors' Contributions

Conceptualization and methodology: A.F., Kan.K., Tai.N., M.O., T.O., I.S., Kiy.K., A.T., N.U., Kaz.K., F.K., and H.N. Statistical analysis: T.O. and I.S. Investigation: A.F., Tai.N., M.O., S.S., Tad.N., A.H., M.N., A.K., N.A.-H., Kot.I., Kos.I., J.O., and S.H. Writing—original draft: A.F., Kan.K., and H.N. Writing—review and editing: all authors. Supervision: H.N. Project administration: Kan.K., K.N., and F.K. Funding acquisition: Kan.K. and H.N.

Author Disclosure Statement

Kan.K. and A.T. are employees of ARTham Therapeutics, Inc., and H.N. is CEO of ARTham Therapeutics, Inc. Kaz.K. and K.N. are former and current employees of CTD, Inc., and F.K. is CEO of CTD, Inc. A.F., Tai.N., M.O., T.O., N.U., Tad.N., J.O., and S.H. served as paid advisers to ARTham Therapeutics, Inc. A.F. has received honoraria from Nobelpharma Co. Ltd. Kiy.K. is compensated as an officer of Kaken Pharmaceutical Co., Ltd. All other authors declare that no competing financial interests exist.

Funding Information

This research was supported by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) under grant no. JP18nk0101215 and ARTham Therapeutics Inc.

Supplementary Material

Supplementary Table S1
Supplementary Table S2
Supplementary Table S3

References

1. Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB. Molecular genetics of vascular malformations. *Matrix Biol* 2001;20(5-6):327-335.
2. Mneimneh S, Tabaja A, Rajab M. Klippel-Trenaunay Syndrome with extensive lymphangiomas. *Case Rep Pediatr* 2015;2015:581394.
3. Acord M, Srinivasan A. Management of venous malformations. *Semin Intervent Radiol* 2021;38(2):215-225.
4. Asghar F, Aqeel R, Farooque U, et al. Presentation and management of Klippel-Trenaunay Syndrome: A review of available data. *Cureus* 2020;12(5):e8023.

5. Tsujioka Y, Nozaki T, Niimi Y, et al. Syndromic vascular malformations related to the PIK3CA and RAS pathways: A clinical and imaging review. *Clin Imaging* 2022;89:162–173.
6. Adams DM, Trenor, III CC, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics* 2016;137.
7. Hammer J, Seront E, Duez S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: A monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):1–13.
8. Raghavendran P, Albers SE, Phillips JD, et al. Clinical response to PI3K-alpha inhibition in a cohort of children and adults with PIK3CA-related overgrowth spectrum disorders. *J Vasc Anom (Phila)* 2022;3(1).
9. Remy A, Tran TH, Dubois J, et al. Repurposing alpelisib, an anti-cancer drug, for the treatment of severe TIE2-mutated venous malformations: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamic data. *Pediatr Blood Cancer* 2022;69(10):e29897.
10. Canaud G, Hammill AM, Adams D, et al. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):306.
11. Lansky LL, List MA, Lansky SB, et al. Toward the development of a play performance scale for children (PPSC). *Cancer* 1985;56(7 Suppl.):1837–1840.
12. Sato I, Soejima T, Ikeda M, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Pediatric Quality of Life Inventory Infant Scales. *J Patient Rep Outcome* 2022;6(1):10.
13. Varni JW, Limbers CA, Neighbors K, et al. The PedsQL Infant Scales: Feasibility, internal consistency reliability, and validity in healthy and ill infants. *Qual Life Res* 2011;20(1):45–55.
14. Kobayashi K, Kamibeppu K. Measuring quality of life in Japanese children: Development of the Japanese version of PedsQL. *Pediatr Int* 2010;52(1):80–88.
15. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Car* 2001;39(8):800–812.
16. Kaneko M, Sato I, Soejima T, et al. Health-related quality of life in young adults in education, employment, or training: Development of the Japanese version of Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scales Young Adult Version. *Qual Life Res* 2014;23(7):2121–2131.
17. Varni JW, Limbers CA. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales Young Adult Version: Feasibility, reliability and validity in a university student population. *J Health Psychol* 2009;14(4):611–622.
18. Fukuhara S, Bito S, Green J, et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):1037–1044.
19. Fukuhara S, Suzukamo Y. *Manual of SF-36v2 Japanese Version*. Qualitest: Kyoto.
20. Fukuhara S, Ware, Jr. JE, Kosinski M, et al. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):1045–1053.
21. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):1–11.
22. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med* 2001;38(6):633–638.
23. Powell Cv, Kelly AM, Williams A. Determining the minimum clinically significant difference in visual analog pain score for children. *Ann Emerg Med* 2001;37(1):28–31.

Address correspondence to:

Hiroshi Nagabukuro, PhD

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics

Faculty of Medicine

Oita University

1-1 Idaigaoka Hasama-machi

Yufu 879-5593

Japan

E-mail: nagabukuro@oita-u.ac.jp



Contents lists available at ScienceDirect

Global Pediatrics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/gped

Seasonal incidence of cellulitis in cystic lymphatic malformation and Klippel–Trenaunay syndrome[☆]

Tamotsu Kobayashi, Akihiro Fujino^{*}, Ryoya Furugane, Naoki Hashizume, Teizaburo Mori, Motohiro Kano, Eiichiro Watanabe, Masataka Takahashi, Akihiro Yoneda, Yutaka Kanamori

Division of Pediatric Surgery, Department of Surgical Specialties, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya Ku, Tokyo, 157-8535, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:
Cellulitis
Seasonality
Cystic lymphatic malformation
Klippel–Trenaunay syndrome

ABSTRACT

Background: Cellulitis is a common complication of cystic lymphatic malformations (cLM) and Klippel–Trenaunay syndrome (KTS). Cellulitis in the pediatric population requires hospitalization and reduces a patients' quality of life. This study aimed to clarify the seasonality and characteristics of cellulitis in patients with cLM and KTS.

Methods: We retrospectively reviewed the clinical records of patients with cLM and KTS who were admitted for cellulitis between January 2014 and December 2021.

Results: One hundred and seventeen hospitalizations of 33 patients with cellulitis were examined. There were 80 and 37 hospitalizations for cLM and KTS patients, respectively. The number and percentage of hospitalizations in spring, summer, autumn, and winter were 26 (22.2%), 43 (36.8%), 19 (16.2%), and 29 (24.8%), respectively, showing a significantly different frequency ($P = 0.018$). The number of hospitalization days per season was not significantly different between the seasons ($P = 0.335$). Seasonality and hospitalization duration did not differ significantly between the cLM and KTS groups. Of the 117 hospitalized cases, only 5 (4.3%) had positive blood cultures. The number of hospitalizations remarkably correlated with temperature and humidity from April to November.

Conclusions: Cellulitis associated with lymphatic malformations, such as cLM and KTS, occurs more frequently in the summer. Patients should take precautions to prevent their lesions from progressing to cellulitis, particularly in summer.

Levels of evidence: Level III

Introduction

Cellulitis is a local bacterial infection of the skin or subcutaneous soft tissue that causes discomfort, redness, swelling, and heat [1–3]. According to a 2006 report, the incidence of cellulitis in the United States is approximately 2500 cases per 100,000 person-years, with the highest incidence recorded among middle-aged men and older adults [4].

Cystic lymphatic malformation (cLM), formerly known as lymphangioma, is a congenital vascular malformation that consists of cystic or dilated lymphatic channels. Klippel–Trenaunay syndrome (KTS) is characterized by soft tissue hypertrophy of the extremities with

combined vascular and lymphatic malformations. Cellulitis often occurs in superficial and soft tissue vascular malformations, such as cLM and KTS. Cellulitis has been reported to occur in 22% of patients with KTS [5], and recurrent cellulitis or more severe life-threatening infections can occur because of bacterial entry through cutaneous vesicles in cLM [6]. Cellulitis causes pain, fever, and severe general malaise, with the risk of inducing systemic shock. Hospitalization is often required, which significantly reduces patients' quality of life.

It is generally known that cellulitis is more common in summer [3], but it has not been reported whether the same is true for patients with underlying diseases such as cLM or KTS. As cellulitis is difficult to

Abbreviations: cLM, cystic lymphatic malformations; IQR, interquartile range; KTS, Klippel–Trenaunay syndrome; SSSI, skin and skin structure infection.

[☆] **Previous communication:** An abstract of this study was presented at the 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Surgery (2022) in Japanese.

^{*} Corresponding author at: Division of Pediatric Surgery, Department of Surgical Specialties, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-Ku, Tokyo, 157-8535, Japan.

E-mail address: fujino-a@ncchd.go.jp (A. Fujino).

<https://doi.org/10.1016/j.gped.2023.100071>

Received 6 February 2023; Received in revised form 21 June 2023; Accepted 18 July 2023

Available online 19 July 2023

2667-0097/© 2023 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

prevent and its direct cause is generally challenging to detect, it is necessary to fully elucidate the characteristics of cellulitis in patients with cLM and KTS. In this study, we reviewed the seasonality of cLM and KTS cases of cellulitis in our hospital. Based on these results, we aimed to identify methods to prevent the development of cellulitis in these patients.

Materials and methods

This was a retrospective observational study. We retrospectively reviewed the clinical records from the National Center for Child Health and Development. Data of patients diagnosed with cLM or KTS were extracted from clinical records, and their hospitalizations due to diagnoses of cellulitis between January 2014 and December 2021 were reviewed. Patients with cellulitis without systemic symptoms that resolved without requiring hospitalization for intravenous antibiotic treatment were excluded from the study. Patient characteristics, blood culture results, antibiotics used, month (season) of the first day of hospitalization, and number of days of hospitalization were examined for all hospitalizations. The 12 months were divided into four seasons: spring (March–May), summer (June–August), autumn (September–November), and winter (December–February). The monthly average temperature, humidity, and other climatic factors in Tokyo from 1991 to 2020 were downloaded from the Japan Meteorological Agency database [7], and the average temperature and humidity were calculated for the 30-year period. EZR version 1.54 in R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) was used for statistical analysis. Data are presented as number (percentage) or median (interquartile range [IQR]). Hospitalization seasonality and days were analyzed using the chi-square test of likelihood ratios, Mann–Whitney U test, and Kruskal–Wallis test. The correlation between cellulitis and meteorological data was analyzed using Pearson’s correlation test. A two-sided $P < 0.05$ was considered statistically significant.

This study was approved by the institutional review board of the National Center for Child Health and Development (Project No. 2021–208). All enrollment and clinical records were anonymized, and informed consent was obtained on an opt-out basis.

Results

Demographic data

The total numbers of patients with cLM and KTS treated in our hospital during the study period were 442 and 49, respectively. The total number of hospitalizations for cellulitis in these patients was 117. Twenty-six patients with cLM had 80 hospitalizations (group L), and 7 with KTS had 37 hospitalizations (group K). Of the 33 patients, 5 received only surgical treatment, 6 received only sclerotherapy, 12 received both treatments, 1 had no treatment follow-up, and 9 were unknown. Regardless of the treatment, the treated patients developed cellulitis only before treatment, both before and after treatment, or only after treatment. The median age (IQR) and number of days of hospitalization were 6 (2, 9) years and 10 (8, 16) days for the cLM and KTS groups, respectively. Among the 117 hospitalizations, 93 (79.5%) patients were female, and 24 (20.5%) were male, with a female predominance. The number of cellulitis lesions on the head and neck, upper extremity, trunk and hip, and lower extremity was 48 (41.0%), 8 (6.9%), 15 (12.8%), and 46 (39.3%), respectively. The background and characteristics of the patients with cellulitis are shown in Table 1, and the comparison between groups L and K with cellulitis is summarized in Table 2. No statistical findings were found for specific ages or sites of lymphatic malformations predisposed to developing cellulitis.

Seasonality of hospitalization with cellulitis

The number of patients hospitalized each month is shown in Table 1.

Table 1
Patient demographics and cellulitis incidence.

N of hospitalizations (n of patients)		117 (33)
Age [years, median (IQR)]		6.0 (2.0, 9.0)
Hospitalization days [median (IQR)]		10.0 (8.0, 16.0)
Month (%)	Jan	9 (7.7)
	Feb	10 (8.6)
	Mar	12 (10.3)
	Apr	6 (5.1)
	May	8 (6.8)
	Jun	13 (11.1)
	Jul	15 (12.8)
	Aug	15 (12.8)
	Sep	8 (6.8)
	Oct	6 (5.1)
	Nov	5 (4.3)
	Dec	10 (8.6)
Season (%)	Spring	26 (22.2)
	Summer	43 (36.8)
	Autumn	19 (16.2)
	Winter	29 (24.8)
Sex (%)	Male	24 (20.5)
	Female	93 (79.5)
Lesion site (%)	Head & neck	48 (41.0)
	Upper extremity	8 (6.9)
	Trunk & hip	15 (12.8)
	Lower extremity	46 (39.3)
Blood culture (%)	Negative	112 (95.7)
	Positive	5 (4.3)*

IQR: interquartile range; N, n: number.

* Three of the five cases were likely contaminated.

Table 2
Comparison between cLM (Group L) and KTS (Group K) patients with cellulitis.

	Group L	Group K	P
N of hospitalizations (n of patients)	80 (26)	37 (7)	
Age [years, median (IQR)]	6.0 (3.0, 10.0)	4.0 (1.0, 8.0)	0.065
Hospitalization days [median (IQR)]	11.5 (8.0, 17.0)	9.0 (8.0, 11.0)	0.098
Season (%)	Spring 17 (21.2)	9 (24.3)	0.55
	Summer 29 (36.3)	14 (37.9)	
	Autumn 12 (15.0)	7 (18.9)	
	Winter 22 (27.5)	7 (18.9)	
Sex (%)	Male 23 (28.7)	1 (2.7)	0.001
	Female 57 (71.3)	36 (97.3)	
Blood culture (%)	Positive 3 (3.8)	2 (5.4)	0.688

cLM, cystic lymphatic malformation; KTS, Klippel-Trenaunay syndrome; IQR: interquartile range.

The number and percentage of hospitalizations in the spring, summer, autumn, and winter were 26 (22.2%), 43 (36.8%), 19 (16.2%), and 29 (24.8%), respectively. The number of hospitalizations per season differed significantly ($P = 0.018$) (Fig. 1). This trend was also true for the seasonality of the first onset of cellulitis in all 33 patients, with 9 (27.3%) in spring, 13 (39.4%) in summer, 4 (12.1%) in autumn, and 7

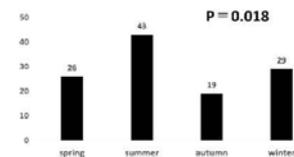


Fig. 1. Number of hospitalizations by season. The number of hospitalizations per season is shown as a histogram. There was a significant difference in the number of hospitalizations per season ($P = 0.018$), with summer having the highest number of hospitalizations.

(21.2%) in winter. The number of hospitalizations in group L during each of the four seasons were 17 (21.2%), 29 (36.3%), 12 (15.0%), and 22 (27.5%), respectively; for group K, the number of hospitalizations per season were 9 (24.3%), 14 (37.9%), 7 (18.9%), and 7 (18.9%), respectively. The difference between the groups was not significant ($P = 0.55$) (Table 2). One child had repeated cellulitis, with 34 infections in 7.5 years, of which 10 (29.4%) occurred during summer. Excluding this one patient, 83 hospitalized cases were examined: 21 (25.3%) in spring, 33 (39.7%) in summer, 15 (18.1%) in fall, and 14 (16.9%) in winter, showing no change in seasonal trends in the incidence of cellulitis.

Hospitalization days with cellulitis

The median number of days of hospitalization per season was 10.5 (8, 15), 9 (8, 1.5), 10 (8.75, 15.25), and 13.5 (9, 17.25) days for spring, summer, autumn, and winter, respectively, and the differences between seasons were not significant ($P = 0.335$) (Fig. 2). The median number of hospitalization days was 11.5 (8, 17) in group L and 9 (8, 11) in group K. No significant difference was noted in the number of hospitalization days between the two disease groups ($P = 0.098$) (Table 2, Fig. 3).

Positivity of blood culture in cellulitis

All patients involved in this study had blood cultures taken at the time of hospitalization. Of the 115 cases, only 5 (4.3%) had positive blood cultures (Table 1). Cases 1–3 were the same patients with cLM as in cases 4 and 5 of KTS. Of the blood culture-positive cases, it is highly likely that cases 1, 3, and 4 were contaminated. Patients with cellulitis leading to bacteremia (cases 2 and 5) had longer hospitalization days (86 and 28 days, respectively) than the IQR of each group [(8, 17) and (8, 11) days for the cLM and KTS groups, respectively] (Table 2).

Comparison with meteorological data

The relationship between the number of hospitalizations and meteorological factors, namely, the monthly average temperature and humidity (Fig. 4), showed that the number of hospitalizations increased with higher temperatures and humidity and decreased with lower temperatures and humidity. The correlations between the number of hospitalizations and the average temperature and humidity were significant from April to November, but not for the entire year. For

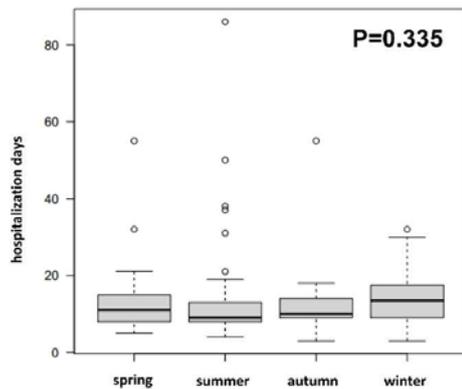


Fig. 2. Comparison of hospitalization days by season. There was no significant difference in the number of hospitalization days between seasons ($P = 0.335$).

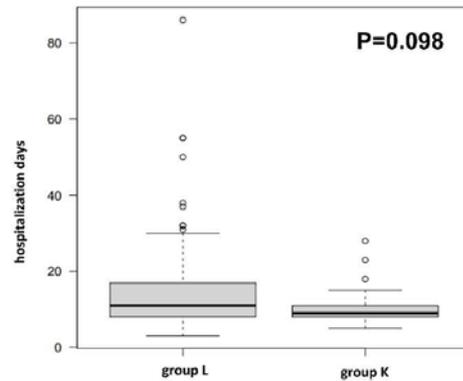


Fig. 3. Comparison of hospitalization days between cLM and KTS. There was no significant difference in the number of hospitalization days between the L (cLM) and K (KTS) groups ($P = 0.098$). cLM, cystic lymphatic malformations; KTS, Klippel-Trenaunay syndrome.

temperature and humidity, the correlation coefficient was 0.90 for temperature and 0.77 for humidity, with temperature being more associated with the development of cellulitis than humidity.

Discussion

Cellulitis is a well-known complication of cLM and KTS [5,6]. The prevention of cellulitis is difficult, and the symptoms are often severe, requiring in-hospital antibiotic treatment, reducing the patients' quality of life. KTS and cLM are believed to be susceptible to cellulitis because cystic lesions located in the superficial layers of the skin are prone to chronic lymphatic leakage and bleeding on the skin surface, resulting in superficial skin breakdown that provides an entry point for bacteria and facilitating growth [5]. However, cellulitis is common even without a bacterial entry site on the body surface. In cLM and KTS lesions, the presence of protein- and nutrient-rich lymphatic fluid congestion, lymphatic dilation, and poor lymphatic circulation may make the environment particularly more susceptible to bacterial infection than normal tissues [8].

No reports regarding the seasonality of cellulitis in lymphatic malformations have been found; therefore, we aimed to fill this gap in the literature. Our study showed a similar trend between the incidence of cellulitis in patients with cLM and KTS and the incidence of general cellulitis [3]. Moreover, the incidence of cellulitis associated with cLM and KTS was significantly higher in summer (~40%) and the lowest in autumn.

Some infections are seasonal, and several pediatric infections diagnosed in the United States show a seasonal pattern [9,10]. Various types of infections, such as gastrointestinal and respiratory infections, increase in winter [11–15], while other infections, especially tick-borne infections, peak in summer [16]. Although there are few reports regarding the seasonality of the incidence of cellulitis, an increased incidence of cellulitis or skin and soft tissue infections has been reported during the summer or warmer seasons [3,4,17,18].

Previous studies have reported that cellulitis is more likely to occur during the summer months owing to the rise in temperature and the corresponding increase in the host bacterial flora [3]. In climates with higher temperatures and humidity, higher levels of bacteria may be found at certain anatomical sites (e.g., skin) than in cooler and drier climates [19]. The association between seasonality of temperate climates and skin infections of various body parts, such as the fingers, toes

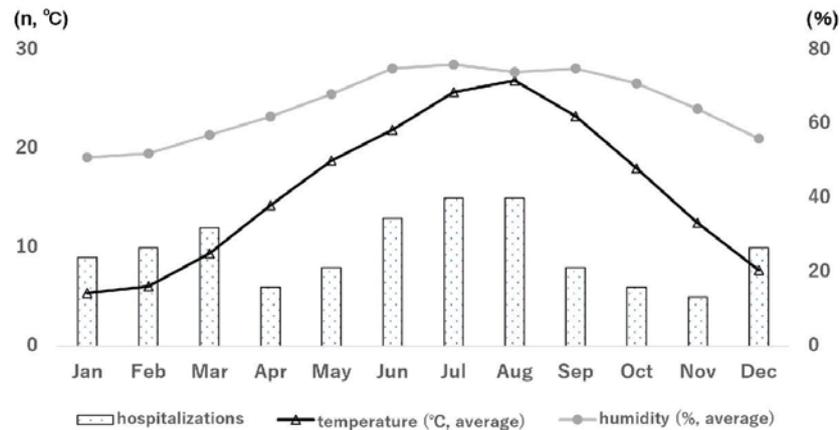


Fig. 4. Monthly number of hospitalizations and meteorological factors in Tokyo. The number of hospitalizations per month is plotted against the average temperature (°C) and average humidity (%) in Tokyo throughout the year. From spring to winter, the number of hospitalizations increased and decreased in temperature and humidity, respectively.

[3], upper and lower extremities [17,20,21], and general skin infections [22], has been investigated in the literature. These studies concluded that the overall peak incidence of cellulitis occurs in warmer climates, consistent with our results. Other reasons may include difficulty maintaining a clean environment due to perspiration and increased exposure to minor trauma to the body surface due to activities with light clothing. This creates an environment conducive to bacterial growth and pathways for entry, thus, increasing the risk of infection. Our results suggest that the incidence of cellulitis in patients with cLM and KTS is correlated with temperature and humidity in the Tokyo area, where our hospital is located. In addition, there is a small peak in winter, suggesting that excessive indoor heating and overuse of clothing may play a role in the development of cellulitis rather than that lower temperature and low humidity do not prevent cellulitis.

Although cellulitis is more likely to occur in cLM and KTS [5], the same mechanisms as in general cellulitis may be involved. No seasonal difference was observed in the duration of hospitalization, suggesting no relationship between the severity of cellulitis and the season of onset, and antibiotic therapy was generally effective.

In children with uncomplicated cellulitis, the blood culture-positive rate is reported to be 2% and the contamination rate is 5.4% [23]. Cellulitis involving deep subcutaneous tissue or requiring surgery is classified as complicated skin and skin structure infection (SSSI), and the blood culture-positive rate is reported to be 23.6% [24]. Cellulitis associated with cLM or KTS is classified as complicated SSSI; however, the blood culture-positive rate was low in this study (1.7%), which may be characteristic of cellulitis in cLM and KTS.

Preventing bacterial growth on the skin is a crucial measure against cellulitis. As cellulitis is more likely to occur in summer [3,4,17,18], sweat control by regulating body temperature and consciously avoiding skin trauma to reduce bacterial entry sites are considered critical preventive measures. Patients with cLM and KTS should take extra precautions to prevent their lesions from developing cellulitis, particularly during summer.

This study had some limitations. This was a single-center study, which limits the generalizability of the results. Moreover, only univariate analysis was performed, and no adjustment for confounding factors was performed. A prospective study is required to confirm our theory.

Conclusions

Cellulitis associated with lymphatic malformations, cLM, and KTS, is more likely to occur during the summer. The severity of cellulitis does not differ between seasons, and sepsis associated with cellulitis is rare. These patients must know that they are at a higher risk of cellulitis in the summer and should take precautions to prevent their lesions from progressing to cellulitis in warmer climates.

Funding

This study was supported by a grant from the Research Project for Intractable Diseases by the Ministry of Health, Labor, and Welfare in Japan (grant no. JPMH20FC1042 and JPMH20FC1017), received by TT and NU, respectively, and by a grant from the National Center for Child Health and Development (2021B-10), received by AF.

Role of the funding source

None of the funders has any role or opinion in the design, conduct, or approval of the manuscript of this study.

Author contributions

Tamotsu Kobayashi and Akihiro Fujino were involved in the study design, data interpretation, data analysis, manuscript writing. All authors critically revised the report, commented on the manuscript, and approved the final report.

Consent for publication

Informed consent for publication was obtained on an opt-out basis. All authors meet the current ICMJE criteria for authorship.

Declaration of Competing Interest

All authors declare no conflicts of interest.

Data availability

All related data are included within the article.

Acknowledgments

We would like to thank Dr. Kensuke Shoji for helpful advice and Editage (www.editage.com) for English language editing.

References

- [1] Swartz MM. Clinical practice. Cellulitis. *N Engl J Med*. 2004;350:904–912. <https://doi.org/10.1056/NEJMcP031807>.
- [2] Raff AB, Kroschinsky D. Cellulitis: a review. *JAMA*. 2016;316:325–337. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8825>.
- [3] Peterson RA, Polgreen LA, Sewell DK, Polgreen PM. Warmer weather as a risk factor for cellulitis: a population-based investigation. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1167–1173. <https://doi.org/10.1093/cid/cix4467>.
- [4] Ellis Simonsen SM, van Orman ER, Hatch BE, et al. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect*. 2006;134:293–299. <https://doi.org/10.1017/S095026880500484X>.
- [5] Anderson KR, Nguyen H, Schoch JJ, Lohse CM, Driscoll DJ, Tollefson MM. Skin-related complications of Klippel-Trenaunay syndrome: a retrospective review of 410 patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2021;35:517–522. <https://doi.org/10.1111/jdv.16999>.
- [6] Kulurgowski AM, Patel M. Lymphatic malformations. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29:150971. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150971>.
- [7] Japan Meteorological Agency. https://www.data.jma.go.jp/obd/stats/cetra/view/inf/1fc_yrn.php?pcr_no=34&bloek_no=47662&year=2020.&month=&day=&view=a2. (accessed 23 January 2023).
- [8] Fujino A, Kitamura M, Karoda T. Study of lymphatic flow in lymphangioma. *Jpn J Lymphol*. 2011;34:7–12.
- [9] Fisman DN. Seasonality of infectious diseases. *Annu Rev Public Health*. 2007;28:127–143. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144128>.
- [10] Lipsett SG, Monuteaux MC, Fine AM. Seasonality of common pediatric infectious diseases. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37:82–85. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001496>.
- [11] Patel MM, Pitzer VE, Alonso WJ, et al. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e134–e147. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31827d3b68>.
- [12] Azziz Baumgartner E, Dao CH, Hasreen S, et al. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide. *J Infect Dis*. 2012;206:838–846. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis467>.
- [13] Monto AS. The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clin Ther*. 2002;24:1987–1997. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(02\)80093-5](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(02)80093-5).
- [14] Gilca R, Fortin E, Frenette G, Longtin Y, Gourdeau M. Seasonal variations in *Clostridium difficile* infections are associated with influenza and respiratory syncytial virus activity independently of antibiotic prescriptions: a time series analysis in Quebec, Canada. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:639–646. <https://doi.org/10.1128/AAC.05411-11>.
- [15] Polgreen PM, Yang M, Bohnett LC, Cavanaugh JE. A time-series analysis of *Clostridium difficile* and its seasonal association with influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:382–387. <https://doi.org/10.1086/651095>.
- [16] Moore SM, Eisen RJ, Monaghan A, Mead P. Meteorological influences on the seasonality of Lyme disease in the United States. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90:486–496. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0180>.
- [17] Manning L, Cannon J, Dyer J, Carapetis J. Seasonal and regional patterns of lower leg cellulitis in Western Australia. *Infect Med J*. 2019;49:212–216. <https://doi.org/10.1111/imj.14034>.
- [18] Hsu RJ, Chou CC, Liu JM, et al. The association of cellulitis incidence and meteorological factors in Taiwan. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e138. <https://doi.org/10.1017/S0950268819000323>.
- [19] McBride ME, Duncan WC, Knox JM. The environment and the microbial ecology of human skin. *Appl Environ Microbiol*. 1977;33:603–608. <https://doi.org/10.1128/aem.33.3.603-608.1977>.
- [20] Cannon J, Rajakaruna G, Dyer J, Carapetis J, Manning L. Severe lower limb cellulitis: defining the epidemiology and risk factors for primary episodes in a population-based case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:1089–1094. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.024>.
- [21] Dailiana ZH, Rigopoulos N, Varitimidis SE, Poultsides L, Petinaki E, Malizos KS. Clinical and epidemiological features of upper-extremity infections caused by *Staphylococcus aureus* carrying the PVL gene: a four-year study in Greece. *Med Sci Monit*. 2008;14:CR511–CR514.
- [22] Elliot AJ, Cross KW, Smith GE, Burgess IF, Herning DM. The association between impetigo, insect bites and air temperature: a retrospective 5-year study (1999–2003) using morbidity data collected from a sentinel general practice network database. *Fam Pract*. 2006;23:490–496. <https://doi.org/10.1093/fampra/cml042>.
- [23] Sadov KB, Chamberlain JM. Blood cultures in the evaluation of children with cellulitis. *Pediatrics*. 1998;101:E4. <https://doi.org/10.1542/peds.101.3.e4>.
- [24] Halavaara M, Jansstolainen IH, Hagberg L, Jarvinen A. Factors associated with blood culture positivity in patients with complicated skin and skin structure infection—a population-based study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:1351–1357. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03250-9>.

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

分担研究報告書

肋骨異常を伴う先天性側弯症

研究分担責任者	渡辺航太	慶應義塾大学医学部医学科 整形外科
研究分担者	小谷俊明	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	山口 徹	福岡市立こども病院 整形脊椎外科
研究分担者	中島宏彰	名古屋大学医学部附属病院 整形外科
研究協力者	川上紀明	一宮西病院整形外科 整形外科
研究協力者	山元拓哉	鹿児島大学医学部医学科 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	村上秀樹	岩手医科大学 整形外科
研究協力者	渡辺 慶	新潟大学医学部医学科 整形外科
研究協力者	柳田晴久	福岡市立こども病院 整形脊椎外科

研究要旨

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年に難病に指定された。また、その病態を適格に意味する疾患群が、2017年に胸郭不全症候群というカテゴリーで小児慢性特定疾患の骨系統疾患群の中の疾患群として認可された。今年度は、現在運用されている日本整形外科学会データベースに日本側弯症学会を中心に開発した早期発症側弯症データベースのリンクを試みた。同病態の原因を検討するため、遺伝子サンプル採取のための倫理委員会申請を各施設で行った。VEPTRの長期治療成績の検討を行い、その結果は決して満足のできる内容ではなかったことが判明した。一方、社会生活状況を調査し、長期の外来経過観察体制、就学状況、就労状況も比較的良好であった。

A. 研究目的

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年に難病に指定された。また、その病態を適格に意味する疾患群が、2017年に胸郭不全症候群というカテゴリーで小児慢性特定疾患の

骨系統疾患群の中の疾患群として認可された。

研究の目的の目的は 1. 肋骨異常を伴った先天性側弯症の実態把握のためのデータベースの拡充、2. 病態解明のための遺伝子解析、3. 治療成績調査（特に長期成績を中心に）、そして4. 同病態の成人期の診療体

制や社会活動等について現状調査を行うことである。

B. 研究方法

各研究項目別に記載する。

1. 肋骨異常を伴った先天性側弯症の実態把握のためのデータベース拡充

令和2年度に日本脊柱変形協会（認定NPO）のレジストリーシステムを使用して、全国小児側弯症治療主要国内15施設から、2015～2017年の3年間に、手術時18歳未満の小児側弯症手術例を網羅的に収集した。しかし、本データベースは後方視的な情報収集であり、データの精度が劣っている可能性があった。また、継続性にも懸念があった。さらにデータの集積方法は、研究分担者や研究協力者が各施設で集積した情報を、研究責任者が情報を手作業で統合していた。令和5年度は、それまでの方法から方針を変換し、WEB上での情報収集フォーマットの開発を行った。

2. 病態解明のための遺伝子解析

本疾患には保存治療は殆ど効果がなく、また外科的治療の効果は他の脊柱変形疾患の中で最も悪い。さらに本疾患の根本的な病態とその原因は不明である。そのため我々は同疾患の遺伝子解析を行い、原因遺伝子の同定を試みる。令和5年度は遺伝子サンプル収集のための各研究分担施設での倫理委員会の申請を行った。

3. 治療成績調査（特に長期成績を中心に）

保存療法がほぼ効果がない本病態に対して手術が行われてきた。小児疾患である本病態にはでは長期的な手術治療成績を検討する

ことが非常に重要である。特に本病態に対して頻用されるVEPTRの長期治療成績を研究した。

4. 同病態の成人期の診療体制や社会活動等について現状調査

同病態で治療を行った患児の手術成績の評価だけでなく、どのように医療機関で長期フォローされているのか、就学や就労、結婚、出産などの社会生活の調査も重要である。そこで、分担研究施設において、今まで蓄積したデータベースを用いて、社会生活の状況を調査した。

C. 研究結果

1. 日本整形外科学会が作成し、現在運用されている日本整形外科学会データベース（JOANR）に、日本側弯症学会を中心に早期発症側弯症データベースを作成し、JOANRと統合する試みが行われた（資料1）。令和5年度は入力項目の選定を行い、プロトタイプの作成を行った（資料2，3）。

2. 各施設において倫理委員会への申請が行われ、各施設での承認が得られた。

3. 同病態に対するVEPTRの長期治療成績を研究協力者の川上が行った。肋骨異常を伴った先天性側弯症 58例（男児21例、女児37例）の治療成績の詳細な検討が行われた。初回VEPTR設置時の平均年齢は6才、47例でVEPTRから最終手術（矯正固定術）が行われた。経過中に11例でgrowing rodに変更された。平均総手術回数は13回であった。X線の評価では、Cobb角は術前72° から40° に、胸椎高は最終時には平均170mmであった。一般的に骨

成熟時の胸椎高は最低180mmを超えることが望ましいと考えられているが、180mmを超えたのは19例だけであった。全経過中の術後合併症は45例（78%）（インプラント関連、呼吸器関連が大半）であった。

4. データベースの情報を基に初回手術から10年以上、もしくは18歳以上、複数の奇形椎あり、かつ肋骨癒合例を取り込み基準とした。最終的に52例を対象に、診療録から社会生活等の調査を行った。その結果、外来での経過観察に関しては、全例、手術を行った病院で経過観察がされていた。小児病院でも、成人後も引き続き手術を行った小児病院で経過観察されていた。就学状況に関しては通常学級が46例、支援学級が4例、不明が2例であった。就労状況に関しては通常就職が24例、学生（就職前）が14例、授産施設が1例、身障者枠での採用が2例、不明が5例であった。HOT導入例はなかったが、詳細な呼吸機能の評価は別研究で行う予定である。移動に関しては、問題なしが49例、車いすが1例、要装具が2例であった。結婚に関しては、既婚が5例、未婚が15例、不明が28例、出産に関しては、ありが0例、なしが7例、不明が45例であった。

D. 考察

1. 順調にデータベース開発は進んでおり、令和6年より限定施設において試験運用が開始する予定である。

2. 令和6年度より遺伝子サンプルの収集と解析が始まる予定である。

3. 骨成熟時の胸椎高の最低ラインである180mmを超えたのは19例だけであった。全経

過中の術後合併症は78%であり、これらの結果は満足のできる内容ではなかった。一方で、本病態の外科的治療にはその他の選択肢が少なく、今後さらに治療成績を上げるための工夫と合併症を減らすための検討が必要である。手術治療の限界は明らかにあるので、遺伝子研究により根本的な治療法の開発が希求される。

4. 長期の経過観察体制については、全例で手術を行った病院でフォローされており、成人期医療への移行に問題はなかった。88%が通常学級に就学し、63%が通常の就労ができており、社会生活は我々の想定を超えて良好であった。今回は肺機能の詳細な検討はしていないが、調査対象ではHOT導入例はなく、また94%が移動の問題がなかったため、現状では長期予後は比較的良好だと考えられた。一方で既婚者が10%、出産していた例はなかった。今回は診療録を中心とした調査であったため、非常に個人的な同内容に関する情報が少なかったと考えられ、今後の再調査が必要と考えられた。

E. 結論

今年度は、現在運用している日本整形外科学会データベースに日本側彎症学会を中心に早期発症側弯症データベースのリンクを試みた。同病態の原因を検討するため、遺伝子サンプル採取のための倫理委員会申請を行った。VEPTRの長期治療成績の検討を行い、その結果は決して満足のできる内容ではなかったことが判明した。社会生活状況を調査し、長期の外来経過観察体制、就学状況、就

労状況も比較的良好であった。

F. 研究発表

先天性側彎症に対するVEPTR手術：最終手術
終了58例の検討、川上紀明ら、第57回日本側
彎症学会学術集会、一般演題

1. 論文発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし。

資料 1

第 1 版 2022 年 1 月 10 日

研究の名称:
早期発症側弯症に関わる
データベース構築に関する研究

研究責任者

樋口 輝久 職名: 理事 (早期発症側弯症委員会担当)
〒100-0003
東京都千代田区千代田 1-1-1 パレスサイドビル 8F
株式会社日本学術フォーラム内
TEL: 03-6267-4505 FAX: 03-6267-4505

研究事務局

北里大学医学部整形外科内
〒252-0371
山形 神奈川県相模原市南区北風 1-15-1
TEL: 042-778-8707 FAX: 042-778-8580

2022 年 1 月 10 日 作成 (第 1 版)

14. 研究対象者に生じる負担、予期されるリスク (起こりうる有害事象を含む) ・利益、これらの総合的評
価、負担・リスクを最小化する対策 7
14.1. 研究参加に伴って予期される利益と不利益の履行 7
15. 研究の資金源等、研究実施機関およびデータ提供機関の利益相反及び個人の利益等、利益相反に関する状
況 7
16. 知財関係 7
17. 研究に関する情報公開の方法 7
17.1. 研究計画の公開 7
18. 研究対象者等、その関係者からの謝辞等への対応 7
19. 研究対象者等に経済的負担または謝礼がある場合、その旨、その内容 8
20. 研究の成果(論文)を除き、研究対象者の健康等に關する重要な知見が得られる可能性のある場合の取扱い 8
21. 研究内容、成果等の掲載方法 8
22. 情報公開を受ける時点で特定されない将来の研究のため用いられる可能性、他の研究機関に提供す
る可能性がある場合、その旨と同意を受ける時期において想定される内容 8
23. 本研究のデータ提供期間、あるいはそれ以外の研究機関への情報等の提供 8
24. 資料提供等への情報等の提供 8
25. 研究計画書の変更 9
26. 研究の実施時期 9
26.1. 研究実施開始の名称、研究責任者の氏名 9
26.2. 診療情報のデータ記録機関 9
26.3. 事務対応は担当担当者の役割 10
26.4. データセンター 10
26.5. 研究に関する問い合わせ窓口 10

目次

1. 目的 1
2. 背景と研究計画の概観 1
2.1. 背景 1
2.2. 研究の合理的な根拠 1
3. 対象対象者の選定方針 1
3.1. 適格基準 1
3.2. 除外基準 2
4. 研究の方法、期間 2
4.1. 方法 2
4.2. 期間 2
5. 調査項目・方法 2
5.1. 調査項目 2
5.2. 調査方法 2
6. データの記録・管理方法 2
6.1. データ記録 2
6.1.1. データ記録体制 3
6.2. 医療データの修正 3
6.3. 医療データの修正・追加手順 3
6.4. 医療データの削除 4
7. データの管理 (設計権限を含む) 4
8. インフォームド・コンセントを受ける手順 4
8.1. 対象対象者への説明 4
8.2. 同意 4
9. 同意者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続 (同意者等からインフォームド・コンセント
を受ける場合の手続) 5
9.1. 同意者等の選定方針 5
9.2. 同意者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の説明、同意に関する事項 5
10. インフォームド・コンセントを受けたい場合の不応答 (情報公開の不応答) 5
11. データ記録機関での記録 5
11.1. データ記録機関での記録 5
11.2. データセンターでの記録事項 5
12. 個人情報等の取扱い 5
12.1. 個人情報等の利用目的 5
12.2. 利用方法 (匿名化の方法) 6
12.3. 安全管理責任体制 (個人情報等の安全管理機関) 6
13. データの保存・廃棄の方法 6
13.1. 保存 6
13.1.1. データセンターでの保存 6
13.1.2. データ記録機関での保存 6
13.2. 廃棄 6
13.2.1. データセンターでの廃棄 6
13.2.2. データ記録機関での廃棄 7

1. 目的

早期発症側弯症手術後の治療情報ならびに術中・術後合併症を調査することを目的としたデータベ
ースを作成する。

2. 背景と研究計画の概観

2.1. 背景

本邦は早期発症側弯症に関する研究に対して早期から取り組んできたにもかかわらず、多施設共同研究
をはじめとする大規模研究が過去には立案されず、臨床であったこともあり、本邦における早期発症側弯
症に関する現状は不明な点が多い。希少疾患である早期発症側弯症に対する信頼性の高い調査のために
迅速かつデータベースの構築がきわめて重要であると考えられる。

2.2. 研究の合理性の根拠

早期発症側弯症手術患者の調査は各地で個別に行われているのが現状である。特に手術対象者の術
前の状況ならびに術後の経過、合併症を正確に把握することは、治療法や治療法、安全性の研
究のために極めて重要である。そこで、本研究では系統的な個別診療を担う専用のレジストルシステムを構
築する。このような系統的データベースを用いた医療情報 (臨床効果、手術合併症など) の収集とその
科学的利用による臨床研究の実施は新創医療技術の習得のためには最も優れた方法の一つである。
本研究では、早期発症側弯症手術に関する医療情報を収集するために早期発症側弯症 (EOS) 手術患者シ
ステム (Japanese Scoliosis Society Database, 日本側弯症学会データベース) の構築を計画した。厚生
労働省が公開するレポート情報・特定医療情報データベース (NDB/National Database of Health
Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan) によると、平成 20 年度から令和 5 年度ま
での 36 年間にわたって、10 歳未満の EOS 患者に対する手術は、全国で年間平均約 220 例施行されている。今
後も年間約 200 件の手術が見込まれ、長年にわたる多くの患者のレジストルとしての意義は大き
い。近年、医療費・医療機器等の開発コストが高騰する中、開発の低コスト化と効率化を追い求める医療シ
ステムを活用する新たな研究開発手法に注目が集まっている。本研究は行政の方針に並せしつ、特に希
少疾患のデータを 1 つのデータベースに集約することで、研究の進みやすい環境の研究推進に努めるもの
である。疾患登録情報による科学的な臨床研究・治療の実施は、新薬の早期開発、強いては国民の健康に
貢献するものであり、当該計画は我が国の臨床研究基盤構築の一助となるものである。

本研究を実施することの適否について倫理的、科学的および医学的委員会の観点から倫理委員会が審査
し、日本側弯症学会および日本整形外科学会の理事長による承認を専断で実施される。

3. 登録対象者の選定方針

3.1. 適格基準

- (1) 早期発症側弯症に対して日本側弯症学会が所管する施設で実施された手術を受けた症例
(2) 対象となる手術は、JOANH の登録リストに含まれる側弯症側弯症に対して実施された術式 (別添リ
スト I)。

3.2. 除外基準

- (1) 文章ないし目録説明によりデータ登録の説明を行った同意が得られなかった例
- (2) インフォームドコンセント取得用電報（プロトコルを採択したのみ）でデータ登録を拒否した例

4. 研究の方法、期間

4.1. 方法

インターネット上のレジストリシステム（JOANR）への遠隔登録

4.2. 期間

日本整形外科学会倫理委員会承認後より登録を開始する。登録期間は、2022年4月1日から2023年3月31日までとし、定められた期間に適宜登録する形式とする。登録期間は対象年齢が満18歳に至るまで、下記（5.1）の項目を登録する。ただし、「25. 研究計画書の変更（改訂）」の手続きを経て、登録期間は延長できる。

5. 調査項目・方法

5.1. 調査項目

- (1) データベースは2層建て構造とし、以下に各層階別の調査項目を示す。
- (2) データベースの1階層（日常臨床の調査項目）：患者ID（匿名化ID）；各データ登録機関のコードにより個人情報保護法（「脱記」再成し、対応等で管理する。匿名化ID）；データ登録機関コード＋ナンバリング、年齢、性別、ハッシュ値（患者氏名を読みか、性別、生年月日、その他の項目より作成）；アウトカムとしての骨手術術の患者実態に利用、医療機関コード、疾患情報（標準病名、ICD-10コード）、病名管理番号、病名別測用コード）、手術情報（Kコード、入院・外来別）、手術時間、麻酔時間、手術日、術者情報（日本整形外科学会認定医）、看護時間、治療費、治療成績（術後30日におけるアウトカム（改善・不変・悪化・術後30日以内の再入院））
- (3) データベースの2階層（日本整形外科学会主導の調査項目）
 - (1) 患者背景：身長、体重、骨密度、既往症、住居状況、転院履歴等の有無
 - (2) 手術関連情報：手術部位、緊急手術/予定手術、ASA、術中出血量、骨移植の種類、使用インプラント
 - (3) 治療成績：手術成績評価（SRS-22 など）、再発有無、術中・術後合併症（対象患者が満18歳になるまで）、通常行われる再診・再手術結果

5.2. 調査方法

登録時に記載された既存情報のみを登録し、このデータベース構築研究の実験を目的とした新規の情報取得しない。

6. データの登録・管理方法

6.1. データ登録

- (1) 適切な基準を満たした手術に関する情報とインターネット上のレジストリシステム（JOANR）に登録する。

2

- (2) JOANRのデータ拒絶レジストリーとして他の関連学会から「拒絶」を選択し、拒絶DB一覧から本調査（JSSDB）を選択し、拒絶情報を登録する。
- (3) 骨髄腫DBでは「基本項目」は共有され、他の情報関連DBとの連携が行われていない。
- (4) データ登録者は専断に立ち入り、エラーメッセージを受けなければならない。

6.1.1. データ登録体制

- (1) データ登録機関ごと：既存情報の拒絶登録を行う。
- (2) データ登録機関の責任者と職務
 - ① データ登録機関の常務医師（日本整形外科学会、日本整形外科学会）
 - ② 院長
 - ③ 医師：日本整形外科学会の発行する会員IDおよびパスワードを入力し、JOANRにログインする。初回ログイン後、院長であることを選択し、施設名を選択後、施設メンバーとして申請を行う。施設メンバーとしての申請を受け取った院長が非常勤医師として承認すると、非常勤医師登録が完了する。
 - ④ 機関内データ登録者のアクセス資格等の管理を行う。
- (3) データ登録機関のデータ承認者上職務
 - ① データ登録機関の常務医師（日本整形外科学会、日本整形外科学会）
 - ② 院長 または「医師」（非常勤医師）
 - ③ 医師（非常勤医師）は日本整形外科学会の発行する会員IDおよびパスワードを入力し、JOANRにログインする。初回ログイン後、院長ではないことを選択し、施設名を選択後、施設メンバーとして申請を行う。施設メンバーとしての申請を受け取った院長が非常勤医師として承認すると、非常勤医師登録が完了する。
 - ④ データマネージャーは院長によってJOANRに招用される。招用メールを受領後、メールに記載されている承認書より、姓名、職名、パスワードを入力し登録するとデータマネージャー登録が完了する。
 - ⑤ データ登録を行う。
- (4) データ登録機関のデータ登録者
 - ① データ登録機関の常務または非常勤医師（日本整形外科学会、日本整形外科学会）、あるいは施設情報担当者で、本研究の目的を理解し、誠実に正しく入力を行える者。
 - ② 院長、医師、データマネージャー
 - ③ 医師（非常勤医師）は日本整形外科学会の発行する会員IDおよびパスワードを入力し、JOANRにログインする。初回ログイン後、院長ではないことを選択し、施設名を選択後、施設メンバーとして申請を行う。施設メンバーとしての申請を受け取った院長が非常勤医師として承認すると、非常勤医師登録が完了する。
 - ④ データマネージャーは院長によってJOANRに招用される。招用メールを受領後、メールに記載されている承認書より、姓名、職名、パスワードを入力し登録するとデータマネージャー登録が完了する。
 - ⑤ データ登録を行う。

6.2. 登録データの自己点検

データ登録者等は、レジストリシステムでの登録内容と原情報（診察録等）の整合性を確認し、登録データの正確性を確保しなければならぬ。

6.3. 登録データの修正・追加手順

データ登録者等は原情報（診察録、生データ等）の整合性を確認の上、登録データの修正や追加を正確に行う。

3

6.4. 登録データの集積

登録データは、情報の収集・分類を行う機関（以下、データセンター）に集積および管理される。

7. データの解析（統計解析を含む）

手術に至った際の患者背景、最終的な手術に至るまでの手術回数ならびに身長・体重・骨密度・Cobb角などの因子の経時的変化、合併症の発生ならびにその対処法に関して統計処理を行う、ひいては手術介入を行うべきタイミング、適切な術式や固定装置、成績不良因子等を統計学的に明らかにする。

8. インフォームド・コンセントを受ける手続

原則としてインフォームド・コンセントを受けることとする。

8.1. 登録対象者への説明

データ登録者等は、登録前にデータ登録機関の承認を得る説明文書を対象者に渡し、以下の内容を説明する。

（説明文書記録事項）

- ① 本研究の名称、研究実施についてデータ登録機関の長の許可を受けている旨
- ② データ登録機関、研究責任者
- ③ 研究の目的、意義
- ④ 研究の方法、期間
- ⑤ 登録対象者として選定された理由
- ⑥ 登録対象者に生じる負担並びに予測されるリスク、利益
- ⑦ 登録実施・継続、同意した場合はいつでもこれを撤回できる旨
- ⑧ 登録実施・継続の不同意・同意撤回により登録対象者等に不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨ 研究に関する情報の開示の方法
- ⑩ 登録対象者等のために生じた登録対象者の個人情報等の保護や研究の道徳性の確保に支障がない確約
- ⑪ 研究計画書、研究方針に関する資料入手・閲覧方法
- ⑫ 個人情報等の取扱い（匿名化する場合はその方法を含む）
- ⑬ 同意書の存在、従来の方法
- ⑭ 研究の利益還元、データ登録機関の利益相反及び個人の利益等、利益相反に関する説明
- ⑮ 登録対象者等及びその関係者からの同意書への同意
- ⑯ 登録対象者等に経済的負担・謝礼がある場合の内容
- ⑰ 登録対象者から取得された情報について、登録対象者等から同意を受ける時点で指定されない旨
- ⑱ 研究のために用いられる可搬性又は他の研究機関に提供される可能性がある場合には、その旨も同意を受ける時点において明示される内容

8.2. 同意

研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、研究対象者が内容をよく理解したことを確認した上で、データの登録について依頼する。データ登録機関では、研究対象者本人が参加に同意した場

4

合、同意文書、研究対象者本人による署名を得るか、同意を得た旨を記録し保存する。なお、データセンターではデータ登録機関で同意取得状況等を確認する。（11.2.2.参照）

9. 代読者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続

本人から同意を得る事が困難な場合は代読者等から同意を得ることができる。

9.1. 代読者等の選定方針

代読者等は、登録対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父、同意の履歴又はそれら近親者に限ると考えられる者（未成年者を除く。）とする。

9.2. 代読者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の説明、同意に関する事項

説明内容は8.1と同様とし、同意に関する方法は8.2と同様とする。

10. インフォームド・コンセントを受けない場合の手続（情報公開の手続き）

データ登録機関が既存情報をデータセンターに提供する際、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けない場合（人を対象とする医学系研究に関する倫理指針）第12の1(ウ)ア(イ)、または第12の1(ウ)イの及ばない場合は、研究の目的を含む研究の実施について情報を公開し、研究対象者又は代読者等が参加を拒否できる機会を保障する。日本整形外科学会倫理委員会承認の得られた情報公開資料を日本整形外科学会ホームページ（<https://www.joa.or.jp>）ないしJOANRホームページ（<https://www.joanr.org>）ないし日本整形外科学会ホームページ（<https://www.sokwan.jp>）に掲載することにより情報公開を行う。なお、データ登録機関において倫理委員会等で承認を得た情報公開資料を当該機関のホームページ、または、研究対象者等が閲覧できる場所への書面（ポスターなど）で掲示する。

11. トレーサビリティ

11.1. データ登録機関での記録

データ登録機関では、提供を行う情報に關する事項（研究課題、研究担当者、研究期間、提供される情報の項目、提供される情報取得の経路、提供方法、提供先機関および責任者、研究対象者の同意の取得状況、情報の提供に関する記録の作成・保存方法）の記録を作成し、インターネット上のレジストリシステムに記録する。なお、記録は提供日から3年間保存する。

11.2. データセンターでの記録事項

データセンターは、データ登録機関での①研究対象者の同意の取得状況等、②提供を行った機関の名称等、提供を行った機関による情報取得の経路を確認する。なお、これらの記録は、データセンターでも共有し、提供後5年間保存する。

12. 個人情報等の取扱い

12.1. 個人情報等の利用目的

対象手術の適応疾患、実施状況、効果、合併症等の正しい結果を得るために、取得した個人情報を通じた管理に上り利用する。

5

12.2. 利用方法 (匿名化の方法)

登録された研究対象者の個人情報、データ登録機関の施設内サーバに依りカルテ番号等を匿名化した上でさらに加工を施した研究対象者ID②は、当該機関の施設番号と登録番号で構成される匿名加工された研究対象者ID②の両方で管理する。

データ登録機関からデータセンターに登録する研究対象者ID②のうち、ID①およびこれ以外の個人を特定しうる情報はデータ登録機関からデータセンターに開示しない。なお、研究対象者ID②の作成方法については、各データ登録機関内で厳密に管理し公表しない。また、データ登録機関では研究対象者ID②と研究対象者の対応表を作成し、データ登録機関の長の責任で厳密に管理する。

12.3. 安全管理責任体制 (個人情報の安全管理措置)

研究の実施に伴って取得された個人情報等についてはデータセンター (日本整形外科学会) が保有するものとして必要かつ適切な管理・監督下に置かれることを基本とする。データセンターに登録しては漏えい、滅失又は毁損の防止その他の安全管理のため、日本整形外科学会および日本整形外科学会はリーズンホワイ株式会社 (下記) が本登録システムの管理を委託している。リーズンホワイ株式会社は情報セキュリティの規格としてISO27017及びISO27018を取得している。サーバは日本リージョンのAWSクラウドサービスを使用しており、外部者の入手等が出来ないように厳重なセキュリティがかけられ、番期なども公開されていない。なお、リーズンホワイ株式会社による委託業務については、日本整形外科学会がアドバイザー、契約を結ぶ株式会社ID②制作情報システム営業部の意見を聞き、日本整形外科学会が監督する。(注1参照)

リーズンホワイ株式会社
〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番13号 7F
TEL: 03-5530-8297
ID②: www.xcsonwhy.jp/

13. データの保存・廃棄の方法

13.1. 保存

13.1.1. データセンターでの保存

登録されたデータはデータセンター (日本整形外科学会) の責任下で AWS クラウドサービスを使用したサーバで保存する。保存期間は本研究終了 (あるいは中止) 後5年間とする。

13.1.2. データ登録機関での保存

データ登録機関では研究対象者ID①とID②の対応表を保存する。保存期間は本研究終了 (あるいは中止) 後5年間とする。

13.2. 廃棄

13.2.1. データセンターでの廃棄

登録されたデータはデータセンター (日本整形外科学会) の責任下で、保存期間終了後 AWS クラウドサービスを使用してサーバからのデータ消去を行う。

13.2.2. データ登録機関での廃棄

登録された研究対象者ID②および研究対象者の対応表は保存期間終了後、廃棄する。

14. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク (起こりうる有害事象を含む)・利益、これらの総合的評価、負担・リスクを最小化する対策

14.1. 研究参加に伴って予測される利益と不利益の要約

(1) 予測される利益

本研究で対象となる手術はいずれも適応が承認され保険適用され日常診療態様として行われ得る治療法である。また、研究対象者の診療費はすべて研究対象者の保険および研究対象者自己負担により支払われるため、日常診療が並して、研究対象者が本研究に参加することで得られる特別な利益は、経済上の利益はない。

(2) 予測される危険と不利益

本研究で対象となる手術はいずれも適応が承認され保険適用され日常診療態様として行われ得る治療法であるため、本研究に参加することによる特別な危険と不利益はない。

15. 研究の資金源等、研究実施機関およびデータ登録機関の利益相反及び個人の収益等、利益相反に関する状況

本研究を実施する資金は日本整形外科学会、日本整形外科学会、JOANRに参加する関連学会、および厚生労働省・産科助産データセンター・医療費補助金等により提供される。また、対象となる手術の医療機関等の関係企業からデータセンターである日本整形外科学会および日本整形外科学会ないしデータ登録機関への資金提供については、利益相反に関する指針に従って適切に開示される。

16. 知的財産

本研究により得られた結果等の知的財産権は、日本整形外科学会に帰属する。

17. 研究に関する情報公開の方法

17.1. 研究計画の公開

本研究はJOANR研究計画に基づいて行われているため、JOANR研究計画書は日本整形外科学会ホームページ (https://www.joanr.jp)、JOANRホームページ (https://www.joanr.org) への公開をもって代用する。日本整形外科学会ホームページ (https://www.sokuwan.jp) への公開も行わない。

18. 研究対象者等、その関係者からの相談等への対応

研究全般に関する問い合わせ (連絡先: 日本整形外科学会事務局、リーズンホワイ株式会社、日本整形外科学会データベース事務局) プライバシーポリシーに関する問い合わせ (連絡先: 日本整形外科学会事務局、日本整形外科学会データベース事務局)

ー事務局)

19. 研究対象者等に経済的負担または謝礼がある場合、その旨、その内容

本研究で対象となる手術は日常診療態様として行われる治療法である。日常診療に比して、研究対象者が本研究に参加することによる特別な経済的負担や謝礼はない。

20. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の取扱い

データ登録機関のデータ登録者 (担当医師) 等を通して、研究対象者に連絡する。また、日本整形外科学会ホームページ (https://www.joanr.jp) および JOANR ホームページ (https://www.joanr.org) および日本整形外科学会ホームページ (https://www.sokuwan.jp) に公開する。

21. 研究内容、委託先の監督方法

データベースのシステム構築、システムマネージメント、サーバ管理等は、日本整形外科学会および日本整形外科学会を通じてリーズンホワイ株式会社に委託する。(12.3参照) 日本整形外科学会は、委託業務の運営状況等について、委託先と情報を共有し、監督を行う。監督に際しては、株式会社ID②制作情報システム営業部から必要なアドバイスを受ける。

22. 情報が同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性/他の研究機関に提供される可能性がある場合、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

本研究において得られた情報等については、将来、他の研究機関が対象手術の添削製剤の安全性を評価することを目的とした医学研究など臨床研究の基盤で特定されていない研究のため二次利用することがある。データの提供の可否については日本整形外科学会倫理委員会の意見を聞き、適切と判断された場合はこれを提供する。なお、データセンターに登録・保存された情報には研究対象者等の個人を特定できる情報は含まれていない。

23. 本研究のデータ登録機関、あるいはそれ以外の研究機関への情報等の提供

保存された情報等は他の医学研究等への利用を目的に提供されることがある。データの提供の可否については日本整形外科学会倫理委員会の意見を聞き、適切と判断された場合はこれを提供する。なお、データセンターに登録・保存された情報は研究対象者等の個人を特定できる情報は含まれていない。

24. 営利団体等への情報等の提供

- (1) 情報の提供の利益関係、医師の機関 (規則適用を含む) に提供することがある
 - (2) 他の利益関係、医師の機関 (規則適用を含む) に提供する場合の目的
 - (3) 登録した医療材料や有害事象や不具合が発生し、医学的・人道的な観点からその情報を製造元企業および医療機関へ提供するため
 - (4) 医療の進歩や安全確保とを目的とした医療機関の改善や改良のため
 - (5) 行政あるいは法整備により必要と認められる場合
- *規則適用とは行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のような規制監督機関を指す。

25. 研究計画書の変更

研究計画書を変更する場合、研究責任者は、日本整形外科学会倫理委員会の審査を経て日本整形外科学会理事の承認を得る。研究計画書内容の変更や、改正・改訂の依頼等に依り取扱う。その他、研究計画書の変更は該当しない前述説明の通知をメモランダムとして区別する。

(1) 改正 (Amendment)

研究対象者の危険を増大させる可能性のある、または主要研究項目に影響を及ぼす研究計画書の変更。各データ登録機関の承認を要する。以下の場合に該当する。

- ① 研究対象者に対する負担を増大させる変更 (検査、検査等の種類の増加)
- ② 有害事象・安全性の評価方法の変更

(2) 改訂 (Revision)

研究対象者の危険を増大させる可能性がなく、かつ主要研究項目に影響を及ぼさない研究計画書の変更。各データ登録機関の承認を要する。以下の場合に該当する。

- ① 研究対象者に対する負担を増大させない変更 (検査時期の変更)
- ② 対象となる疾患や術式の変更や追加
- ③ 研究実施期間の変更
- ④ データ登録者の変更

(3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

研究計画書内容の変更ではなく、文書の修正上のバツキを減らす、特に注目を喚起する等の目的で、研究責任者から関係者に配布する研究計画書の補足説明。

26. 研究の実施体制

26.1. 研究実施機関の名称、研究責任者の氏名

研究機関: 日本整形外科学会
研究責任者: 柳田浩久 職名: 理事 (早期発症部副部長(委員会担当))
〒100-0003
東京都千代田区一ツ橋1-1-1 パレスサイドビル 9F
株式会社ID②制作情報システム内
TEL: 03-8267-0500 FAX: 03-8267-4355

26.2. 診療情報のデータ登録機関

- (1) データ登録機関
- (2) 機関名を特定できる: 日本整形外科学会会員が所属する施設 (機関名、責任者氏名は別紙リスト3)
- (3) データ登録機関の名称: 匿名情報の登録
- (4) 情報の登録に際し匿名化を行う
- (5) 匿名化を行う場合

匿名化を行う機関: 各データ登録機関において研究対象者から取得した情報を施設内サーバに依りカルテ番号等を匿名化した上でさらに加工を施した研究対象者ID②をデータベースに登録する。登録された匿名化情報は医療従事者間で登録情報の運用のみによる研究対象者ID②がデータセンター

に送付記録される。

- (5) データセンターではデータ登録履歴でのインフォームド・コンセントの内容を確認する

28.3 事務局および担当者の役割

- (1) 研究事務局：氏名 井上 孝（日本神経学会評議員） 所属 北里大学医学部整形外科
連絡先 〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1 TEL.042-778-8707
- (2) 研究計画書作成支援者および研究分担者：氏名 高橋昌士（日本神経学会・神経解剖学・政治経済倫理委員会担当理事） 所属 北里大学医学部整形外科 連絡先 〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1 TEL.042-778-8707
- (3) 研究計画書作成支援者および研究分担者：氏名 樋田 洋（日本神経学会理事・日本整形外科学会症例レジストリ・委員会担当理事） 所属 富山医科大学医学部医学科整形外科 連絡先 〒321-0293 福井県下野市菅野北小津 880 TEL.0282-86-1111
- (4) 研究分担者：氏名 竹下克忠（日本神経学会・レジストリ・アウトカム委員会担当理事） 所属 日本医科大学整形外科学教室 連絡先 〒329-0498 栃木県上野市別荘寺 331-1 TEL.0285-44-2111
- (5) 研究協力者（統計学等）：氏名 福川秀隆 北里大学健康福祉学部健康情報学 連絡先 〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1 TEL.042-778-0173
- (6) 研究協力者（事務担当者等）：氏名 西山 彩 北里大学医学部整形外科 連絡先 〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1 TEL.042-778-8707
- (7) 研究協力者（事務担当者等）：氏名 藤澤海斗 北里大学医学部整形外科 連絡先 〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1 TEL.042-778-8707
- (8) 研究協力者（データレンジング）：村田泰祐（医師 北里大学医学部整形外科）
- (9) 資料・データ等の保存・管理責任者：塩飽哲生（リーズンロワイ株式会社）

28.4 データセンター

- (1) データ管理者：樋田 洋（日本整形外科学会理事・日本神経学会理事）
- (2) データマネジメント担当者：塩飽哲生（リーズンロワイ株式会社）
- (3) システム管理者：塩飽哲生（リーズンロワイ株式会社）

28.5 研究に関する問合せ窓口

日本神経学会データベース事務局
〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1 北里大学医学部整形外科
TEL.042-778-8707 FAX.042-778-8580

資料2

初回手術シート

性別 : 男 女

手術時年齢 : 【 number 】歳

生年月日:

側弯の分類: 上位胸椎 主胸椎 胸腰椎/腰椎 上位胸椎+主胸椎の二重側弯
 主胸椎+胸腰椎/腰椎の二重側弯 三重側弯

診断名: 特発性側弯症 症候性側弯症 先天性側弯症 神経・筋原性側弯症

※JOANRで登録したものと別にJSSの定義(添付)で改めて病名登録が必要

原疾患: 病名からリストアップされたものからチェックボックスで選択

先天性側弯症に関して肋骨異常の有無 あり なし

初潮の有無: あり(時期:【 number 歳 number 月】) なし

術前身長: 【 number 】cm

術前体重: 【 number 】kg

術前座高: 【 number 】cm

術前アームスパン: 【 number 】cm

術前X線画像

撮影肢位 立位 坐位 臥位

正面

Major Cobb角: 【 number 】度

T1-T12高: 【 number 】mm

T1-S1高: 【 number 】mm

T1-T12長: 【 number 】mm

T1-S1長: 【 number 】mm

Risser sign: 00 01 02 03 04 05 不明

臼蓋Y軟骨癒合 あり なし

側面

TK(maxTK) 【 number 】度

LL(maxLL) 【 number 】度

PI 【 number 】度

SS 【 number 】度

PT 【 number 】度

手術日 : 【 number / / 】 (YYYY/MM/DD)

手術時間 【 number 】分

出血量 【 number 】g ※ごく少量は1gと記入してください

術式: 矯正固定術 GR VEPTR Shilla foundation 作成 その他→
【 character 】

X線画像(術直後)

立位 坐位 臥位

正面

Cobb角(Major curve): 【 number 】度

T1-T12高: 【 number 】mm

T1-S1高: 【 number 】mm

T1-T12長: 【 number 】mm

T1-S1長: 【 number 】mm

側面

TK(max) 【 number 】度

LL(max) 【 number 】度

PI 【 number 】度

SS 【 number 】度

PT 【 number 】度

前方解離術の併用の有無

なし あり→ Open 鏡視下

インプラント設置範囲(VEPTRは肋骨の高位を入力)

UIV

○後頭骨 OC1 OC2 OC3 OC4 OC5 OC6 OC7 OT1 OT2 OT3 OT4 OT5 OT6 OT7 OT8 OT9 OT10 OT11 OT12 OL1 OL2 OL3 OL4 OL5 OS1 ○その他【character】

LIV

OC1 OC2 OC3 OC4 OC5 OC6 OC7 OT1 OT2 OT3 OT4 OT5 OT6 OT7 OT8 OT9 OT10 OT11 OT12 OL1 OL2 OL3 OL4 OL5 OS1 ○腸骨 ○その他【character】

EOS 術後経過観察シート（1年ごとに直近の診察所見を記入）

直近の診察日：【 number / / 】（YYYY/MM/DD）

身長：【 number 】(cm)

体重：【 number 】(kg)

座高：【 number 】(cm)

アームスパン：【 number 】(cm)

初潮の有無：○あり（時期：【 number 歳 月】） ○なし

※過去に入力した評価票で「あり」が選択されていたら表示しない

前回入力後から今回入力時までの間での有害事象・不具合発生の有無 ○あり ○なし

あり→項目は JSSR-DB と同じ項目から生じた合併症と転機を全て選択

前回シート入力後から今回の入力時までの間に行った追加手術の有無 ○あり ○なし

あり→追加手術回数 【 number 】回

追加手術を施行した原因

○有害事象・不具合が原因で手術の実施に至った →【 number 】回

○有害事象・不具合が生じたものの、手術はそれに関係なく実施→【 number 】回

○有害事象・不具合は生じておらず、予定手術を実施→【 number 】回

※上記の回数が手術回数と一致するように入力

上記で入力した回数分、下記の入力を行う。

手術日 【 number / / 】（YYYY/MM/DD）

手術の種別 チェックで以下展開

ロッド延長術 →【 number 】回

インプラント置換術

ロッドの置換 →【 number 】回

スクリューの置換 →【 number 】回

その他のインプラント置換 → 【 number 】回

抜去術 チェックで以下展開

有害事象はないが医師の判断や患者の希望で抜去→ 【 number 】回

有害事象、不具合のため抜去→ 【 number 】回

術式変更または追加 チェックで以下展開

GR → 【 number 】回

VEPTR → 【 number 】回

Shilla → 【 number 】回

最終固定術 → 【 number 】回

その他 → 【 number 】回

前方解離術の併用の有無

なし あり→ Open 鏡視下

インプラント設置範囲の変更 あり なし

ありの場合直近のインプラント設置範囲を登録 →

UIV

後頭骨 OC1 OC2 OC3 OC4 OC5 OC6 OC7 OT1 OT2 OT3
T4 OT5 OT6 OT7 OT8 OT9 OT10 OT11 OT12 OL1 OL2
L3 OL4 OL5 OS1 その他【character】

LIV

OC1 OC2 OC3 OC4 OC5 OC6 OC7 OT1 OT2 OT3 OT4 OT5
OT6 OT7 OT8 OT9 OT10 OT11 OT12 OL1 OL2 OL3 OL4
OL5 OS1 腸骨 その他【character】

※1年に1回、上記の入力を行う。

X線画像 (直近のものを入力)

撮影肢位 立位 坐位 臥位

正面

Cobb角 (Major curve) : 【 number 】度

T1-T12高 : 【 number 】mm

T1-S1高 : 【 number 】mm

T1-T12長 : 【 number 】*mm*

T1-S1長 : 【 number 】*mm*

側面

TK(max) : 【 number 】度

LL(max) : 【 number 】度

PI 【 number 】度

SS 【 number 】度

PT 【 number 】度

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
Mimura K, Endo M, Kawanishi Y, et al.		Prenat Diagn	43(8)	993-1001	2023
Maruyama H, Amari S, Kanamori Y, et al.		J Pediatr Surg	58 (9)	1663-1669	2023
Imanishi Y, Usui N, Furukawa T, et al.		J Perinatol	43(7)	884-888	2023
Okazaki T, Terui K, Nagata K, et al.		J Perinatol	43(10)	1295-1300	2023
Masahata K, Nagata K, Terui K, et al.		J Pediatr Surg	Online ahead of print		2023
黒田 達夫	先天性嚢胞性肺疾患のup to date; 疾患概念についての最新知識	日本外科学会雑誌	124 (6)	472-477	2023
高田 菜月、他	気管切開を要した小児咽頭狭窄症例に対する重症度スコアリング化の試み.	日気食会報誌	75	21-28	2024
Nakatani T, et al	Long-term outcomes of congenital tracheal stenosis after slide tracheoplasty.	Pediatr Surg Int	40	84	2024
安江志保, 小関道夫, 林大地, 野澤明史, 遠渡沙緒理, 國枝香南子, 坂口和弥, 加藤博基, 松尾政之, 大西 秀.	Klippel-Trenaunay症候群の診断におけるMRIと遺伝子解析の有用性.	日本小児科学会雑誌	127	823-832	2023

Fujino A, Kuniyeda K, Nozaki T, Ozeki M, Ohyama T, Sato I, et al.	The Prospective Natural History Study of Patients with Intractable Venous Malformation and Klippel-Trenaunay Syndrome to Guide Designing a Proof-of-Concept Clinical Trial for Novel Therapeutic Intervention.	Lymphat Res Biol.	22	27-36	2024
Tamotsu Kobayashi, Akihiro Fujino, Ryoya Furugane, Naoki Hashizume, Teizaburo Mori, Motohiro Kanono, Eiichiro Watanabe, Masataka Takahashi, Akihiro Yoneda, Yutaka Kanamori	Seasonal incidence of cellulitis in cystic lymphatic malformation and Klippel-Trenaunay syndrome	Global Pediatrics	5	100071	2023
Komamizu S, Ozeki M, Hayashi D, Endo S, Hori-Hirose Y, Sasaki S, Ohnishi H.	Pediatric case of acquired progressive lymphatic anomaly treated with sirolimus.	Pediatr Int.	65	e15497	2023
Nagao D, Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Sasai H, Endo S, Katano T, Hori Y, Ohnishi H.	A Case of Multifocal Lymphangiomyomatosis With Thrombocytopenia and Changes in Coagulopathy.	J Pediatr Hematol Oncol.	45	e384-e388	2023

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪母子医療センター

所属研究機関長 職 名 副院長

氏 名 白井規朗

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児外科・副院長

(氏名・フリガナ) 白井規朗・ウスイノリアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪母子医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 九州大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 石橋 達朗

次の職員の令和 5 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究 (23FC1051)
- 研究者名 (所属部署・職名) 九州大学病院・講師
(氏名・フリガナ) 永田 公二 (ナガタ コウジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

- (※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 熊ノ郷 淳

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 奥山 宏臣・オクヤマ ヒロオミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 周産期・母性診療センター 新生児科・医長

(氏名・フリガナ) 丸山 秀彦・マルヤマ ヒデヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 伊佐 正

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 准教授

(氏名・フリガナ) 岸本 曜 (キシモト ヨウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学大学院医学研究科・ 医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6年 2月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人神奈川県立病院機構
神奈川県立こども医療センター

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 黒田 達夫

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 総長
(氏名・フリガナ) 黒田 達夫・クロダ タツオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学医学部附属病院長

氏 名 小寺 泰弘

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学医学部附属病院・病院准教授

(氏名・フリガナ) 佐藤義朗・サトウヨシアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学生命倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 佐藤 泰憲・サトウ ヤスノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の 有無有無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項) (※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡市立こども病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 楠原 浩一

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 整形・脊椎外科・医師

(氏名・フリガナ) 山口 徹・ヤマグチ トオル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡市立こども病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児外科系専門診療部耳鼻咽喉科 診療部長

(氏名・フリガナ) 守本 倫子 モリモト ノリコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年4月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 機構長

氏 名 松尾 清一

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 岐阜大学医学部附属病院小児科・講師

(氏名・フリガナ) 小関 道夫・オゼキ ミチオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岐阜大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖隷佐倉市民病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 鈴木 理志

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 整形外科・副院長

(氏名・フリガナ) 小谷 俊明・コタニ トシアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6年 4月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立小児総合医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 山岸 敬幸

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 病理診断科 部長

(氏名・フリガナ) 松岡 健太郎・マツオカケンタロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永井良三

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 外科学講座 小児外科部門・教授
(氏名・フリガナ) 照井慶太・テルイケイタ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

- (※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年2月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 兵庫県立こども病院

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 飯島 一誠

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・医長

(氏名・フリガナ) 森田 圭一・モリタ ケイイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職 名 学長代理

氏 名 中谷 晴昭

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・講師

(氏名・フリガナ) 杉浦 寿彦・スギウラ トシヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏 名 木 村 宏

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学大学院医学系研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 中島 宏彰 ・ ナカシマ ヒロアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・准教授

(氏名・フリガナ) 渡邊 航太・ワタナベ コオタ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 藤野 明浩・フジノ アキヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学/国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 小児内科系専門診療部呼吸器科・診療部長
(氏名・フリガナ) 肥沼 悟郎・コイヌマゴロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 3 月 6 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 福田 眞作 _____

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院 ・ 准教授

(氏名・フリガナ) 平林 健 ・ ヒラバヤシ タケシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年3月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人神奈川県立病院機構
神奈川県立こども医療センター

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 黒田 達夫

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 放射線科・部長

(氏名・フリガナ) 野澤 久美子・ノザワ クミコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構神戸医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 味木 徹夫

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 リハビリテーション科 部長

鈴木 哲平 (スズキ テツペイ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6年 3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 鈴木 康裕

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 呼吸器系先天異常疾患の医療水準向上と移行期医療に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部小児外科・教授 (代表)

(氏名・フリガナ) 淵本 康史・フチモト ヤスシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国際医療福祉大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。