

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）
総括研究報告書

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、先天性囊胞性肺疾患、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。

先天性囊胞性肺疾患：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クを試みた。

【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・聖隸佐倉市民病院・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、先天性囊胞性肺疾患、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。

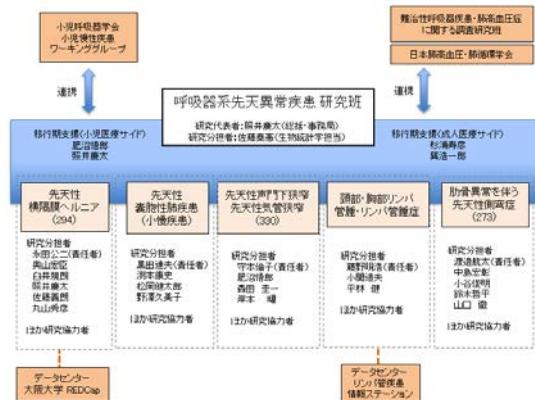
本研究の目的は、かかる呼吸器系先天異常疾患に対して学会や研究会と連携しながら診療ガイドラインを整備し、長期的なフォローアップ体制を構築して小児から成人への移行期医療を支援するとともに、AMED研究班や難病拠点病院と連携して研究を推進し、患者のQOL向上に資する適切な診療体制を構築することである。

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、先天性囊胞性肺疾患、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）。

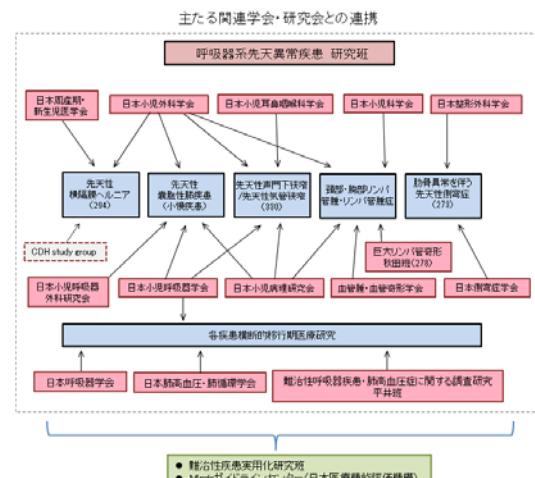
図1 研究体制



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、先天性囊胞性肺疾患、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）の進歩が異なるため、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

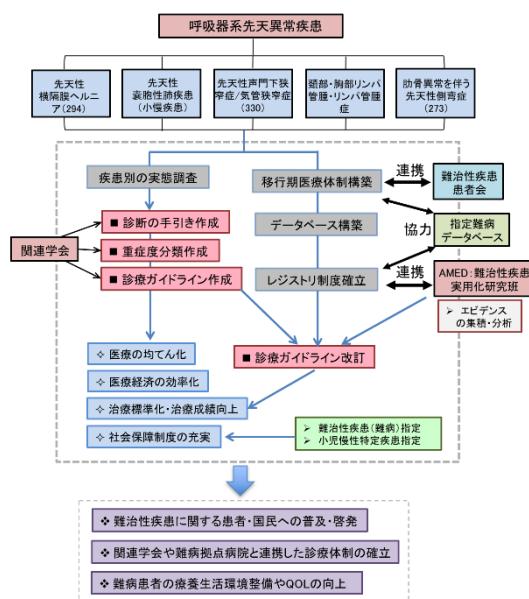


本研究の目的のひとつである、長期的なフォローアップ体制を構築して小児から成

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。

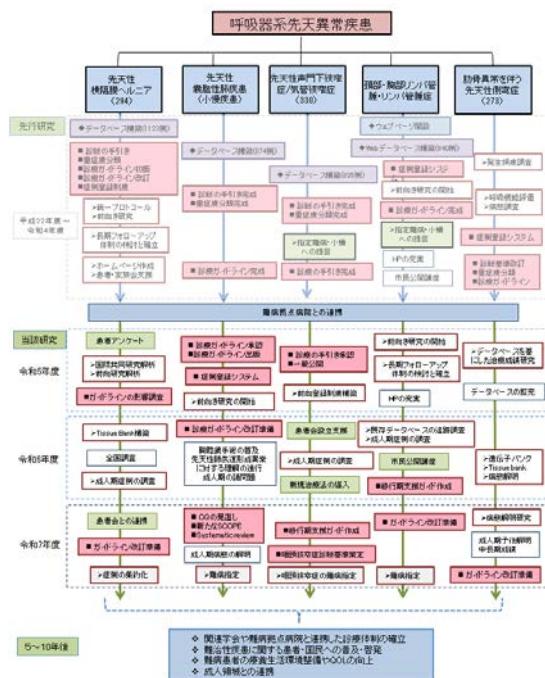
本研究は上記の体制をもとに、主に診療ガイドラインの整備、実態調査、データベース構築、重症度分類の整備などを行っていく(図3)。

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。今年度実行した 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かったため検

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つ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「有囊性 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. <i>J Perinatol.</i> 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. <i>J Perinatol</i> 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. <i>J Pediatr Surg</i> (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. <i>Prenat Diagn</i> 43(8): 993-1001, 2023
Maruyama H, et al. Intraoperative transpyloric tube insertion for congenital diaphragmatic hernia: Analysis of Japanese study group data. <i>Pediatr Surg</i> 58 (9): 1663-1669, 2023
Imanishi Y, et al. Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia among Preterm Infants: Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis. <i>J Perinatol.</i> 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く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る、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乗せし、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) 先天性囊胞性肺疾患

2-1) 先天性囊胞性肺疾患診療ガイドライン 2022 のプラスチック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囊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た。

① 先天性肺気道形成不全 (CPAM) の発生背景

先天性囊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) につい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、近年はこれに對して新たな知見と疾患概念が提唱され始めている。これを受けた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つた。このためガイドラインではクリニカルエッショント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

先天性囊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ッショント取り上げられたが、「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囊胞性肺疾患症例について、2022 年作成版ガイドラインでは、疾患の如何に關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、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 を除いた先天性囊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ュン(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プラスチック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ュン(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、改定ガイドラインの SCOPE に含められるべき新たなクリニカルクエッシュン (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 先天性囊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囊胞性肺疾患に対する非手術・モニタリングは有用か？
- ④ 先天性囊胞性肺疾患に対する肺区域切除は有用か？
- ⑤ 先天性囊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囊胞性肺疾患に対する出生前治療は有用か？
- ⑦ 先天性囊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？

移行期医療に関する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%) で囊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。文献的には囊胞遺残、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。晚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囊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囊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囊胞を形成する 1 型では囊胞壁の 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。また顕微鏡的囊胞を形成する 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	→ 遺伝子異常に伴う囊胞形成
2型	→ 気管支閉鎖症
3型	→ 末梢気道の発生異常と小囊胞の増殖

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。

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。今後硬さを少しづつ変えて生体親和性などを検討する。

厚労科学研究 (難治一臼井代表) 「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、術後の瘢痕、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ら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。



白分の取扱説明書作成の必要がある
すべての子が10歳になると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。

系統だった説明ができるマニュアル
成人科かみて、どのようなフォローが求められているのかわからない現状であり、小児科で
の成人口腔説がいい。手渡さざる。

成人科に移行するためには、当事者が白分で病状を説明する必要がある。（ここで母が見て
るようであれば、移行は困難）
どの病院が受け入れられるのか、地域でネットワークが形成されていくことが必要
病院が多い。（消化器など）社会参画の意識が充満になりやすい。マニュアルには、教育や社会
的資源の利用などを載せておく必要がある。

単独の気道狭窄のめについて、マニュアル作成を行う。
医療者用：いつかど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他科、移行後の医療など。
患者用：年齢別に自分の病状が説明できるように内蔵

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も、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。

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探すべき課題が明らかになり、2014年度内に決定された。

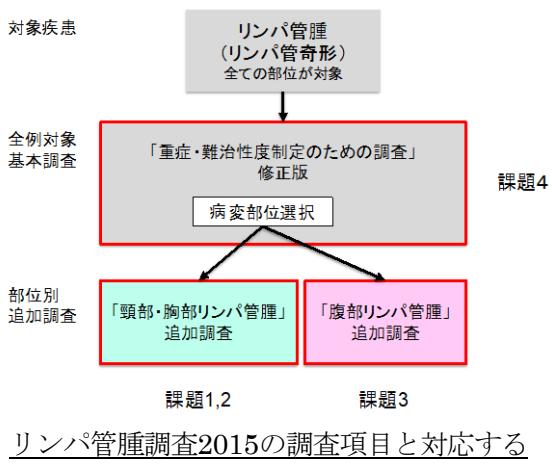
リンパ管腫調査2015の調査項目と対応する課題

- 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。

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収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。

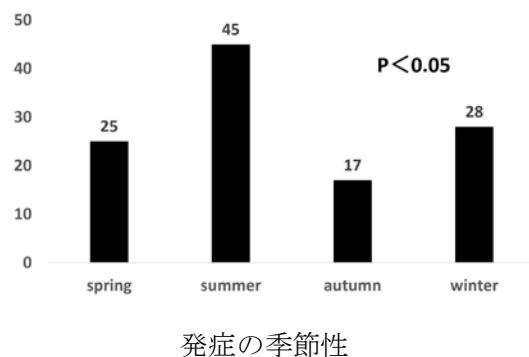
これまでの成果に加え、昨年より3年間の研究期間に新たな重要な臨床課題に対して調査研究を行う計画が立てられた。

- 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。

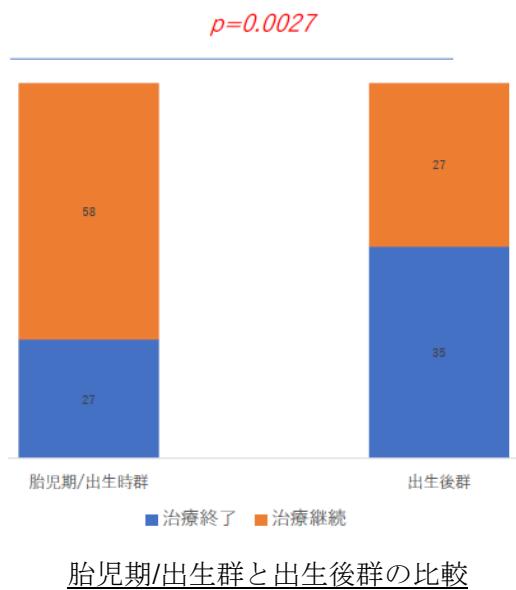
課題Aは、ホームページを利用した患者

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囊液貯留、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いる、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130万件を超える（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。

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

難病で現在時に致死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。これを受けた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員会の申請を行った。各施設において倫理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。

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があるので、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、先天性囊胞性肺疾患、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。

先天性囊胞性肺疾患は小児慢性特定疾患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囊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考えられる。

先天性囊胞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%に囊胞の遺残、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囊胞遺残、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。晚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。複数の異なる発生学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する議論してゆく必要があると思われる。本年度は先天性囊胞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聞く機会を持ち、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弯症学会を中心を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、先天性囊胞性肺疾患、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. 先天性囊胞性肺疾患の 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

- 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

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

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