

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

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

研究分担者 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
前田 貢作 神戸大学大学院医学研究科小児外科学分野 客員教授
肥沼 悟郎 国立成育医療研究センター呼吸器科 診療部長
二藤 隆春 埼玉医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科 准教授

研究要旨

【研究目的】小児の喉頭狭窄・気管狭窄はいずれも先天性に生じた呼吸器の形成異常が元になって生じる先天性の難治性希少疾患である。治療や管理の困難さから、診療できる施設も限られており、海外でも診療・治療のガイドラインなどが無い。そこで本研究では、関連する学会と連携をしながら、国内の実態調査結果や国内外の文献によるエビデンスを収集し、長期的なフォローアップ体制を目指すための診療ガイドラインを作成することを目的とした。

【研究方法】ガイドラインは最重要課題を設定し、2010–2020年の文献検索をおこない、独立した2人による文献レビューをおこなったあと、それに基づくCQを作成した。また、AMED 難治性疾患実用化研究班との連携で成人期にまで及ぶ全国一次調査及び二次調査を行い、さらにレジストリ登録を開始した。

【研究結果】喉頭狭窄についてはCQ8題、気管狭窄についてはCQ9題が設定された。さらにそれぞれのCQに対応する文献をスクリーニングし確定しているところである。今後はシステマティックレビューによりエビデンステーブル作成を行う予定である。

【結論】全国調査結果の解析結果を踏まえてガイドライン作成作業を進めた。さらにAMED 研究班との連携により、気道狭窄に関する全国疫学調査およびビッグデータ解析から、患者実態、臨床像、治療内容および経過などを明らかにし、患者レジストリを構築することにより、長期的に品質の保証されたデータ収集、およびそれらを共有できる体制の確立を目指した。

A. 研究目的

小児の喉頭・気管狭窄の臨床に関して、海外の診療や治療に関する知見を踏まえ、現在利用可能な資源を用いて最大限の効果を挙げるための戦略的臨床指針を示すことを目的として、ガイドライン作成を目指した。ただし、希少疾患であり、さらに国内外において診療が行える施設が限られていることや、海外と医療事情が異なる背景もある。本研究の目的は、本邦全国調査結果解析などこれまでの研究成果を踏まえて、診療や治療のエビデンスに基づいた診療ガイドラインを整備した上で、長期的なフォローアップ体制を構築し、小児から成人への移行期医療を推進し、適切な診療体制を構築することとした。

B. 研究方法

気道狭窄に関する診療ガイドラインの策定作業

ガイドライン策定のための大まかな流れの確認、検索方法については、成育医療研究センター社会医学教室（竹原健二部長）に臨床研究相談を行い、文献検索は図書館協会に依頼し、定期的に助言を受けた。

① 重要臨床課題の検討

前研究班およびAMED研究班による全国調査の解析結果を勘案して、診療アルゴリズムの検討を行い、重要臨床課題を設定。

② 複数のデータベースを用いた文献検索による網羅的な文献検索とクリニカルクエスチョン（CQ）の設定

「喉頭狭窄」、「気管狭窄」という検索語に小児、先天性、などの検索語をかけて、EmBASE, MEDLINE (PUBMED) で検索を行い、

漏れのない文献の検索を行った。この中で2010年1月1日から2020年8月1日までの文献を採用することとし、SCOPEでとりあげるPICOに基づいた明瞭なCQを設定した。

① CQに合わせた文献の分類

設定したCQごとの大まかな推奨文を提示した上で、少なくともガイドライン作成者とは独立した2人による別個の文献スクリーニングを行った。さらに不足しているものについては再度検索を行った。

② システマティックレビュー

システマティックレビューは、レビューチームをクリニカル・クエッション別に、ガイドライン作成者とは独立して組織し、システマティックレビューの結果をまとめてガイドライン作成者に表示するようにした。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

PUBMEDにてあらかじめ「喉頭狭窄」「気管狭窄」で検索を行った。喉頭狭窄症で「小児」、または「先天性」（日本語または英語）にて1276件、そのうち2010-2020年での絞り込みで428件（うち症例報告92件）であった。同様に気管狭窄症では1960件、そのうち2010-2020年での絞り込みで576件（うち症例報告184件）であった。先天性については、他の先天性疾患の中に気管ま

たは喉頭について記載されている文献も含まれ、さらに症例報告を除いたものもレターやコメントなどにとどまるものが含まれた。これらの結果から、MEDLINE および EMBASE の2つを用いて検索を行い、重複を除去した結果は「喉頭狭窄」が1012件、「気管狭窄」が1257件であった（資料4-1）。

1) 重要臨床課題

●喉頭狭窄

1. 喉頭狭窄症の治療方法は施設によって方針は一定せず、また海外においても喉頭気管形成術により一期的に気管切開を閉鎖したり、段階的に治療を行ったりと治療方針が多様になっている。内視鏡を用いた治療方法も浸透しつつある中で、どのような病態がどのような治療を要し、何歳から治療を行うことが可能であるのか、最適な方法、時期など明らかにする必要がある。

2. 喉頭狭窄症の症状を増悪させるリスク因子としては長期挿管や挿管による気管損傷などが考えられている。喉頭狭窄の重症度によって、気管切開や喉頭気管再建術などが必要となるが、その目安やカニューレ抜去可能な状態の目安など、共通の目安、評価基準のガイドランスが必要である。

●気管狭窄

最重要課題

1. 先天性気管狭窄症の原因は気管の発生段階の低形成とされ、心臓奇形などの合併疾患も多いとされている。CTや内視鏡による診断で様々な分類法が提唱されているものの統一されていない。MRIや造影検査なども有益な反面、リスクを伴うものであり、侵襲の最小限の診断方法と最適な分類法を明らかにする必要がある。

2. 先天性気管狭窄症に対する保存的治療と外科的治療の対象、最適な時期や治療方針などが明確ではなく、どのような病態がどのような治療を要し、何歳から治療を行うことが可能であるのか、最適な方法、時期など明らかにする必要がある。

2) CQ 文案作成

検索できた文献より、それぞれ重複を削除し、さらに腫瘍や症候群の一症状、コメントやレターなどの文献を整理したところ、「喉頭狭窄」が378件、「気管狭窄」が591件となった。これについてCQ文を再検討し、「喉頭狭窄」「気管狭窄」ともにCQは8ずつ作成できた。

●喉頭狭窄

CQ1. 喉頭狭窄症の診断や治療を目的とした重症度分類にはどのような検査が推奨されるか？

CQ2. 先天性喉頭狭窄症に対して気管切開以外に推奨される治療方法は何か？

CQ3. 喉頭狭窄症の治療を開始する適応年齢や全身状態は何歳が推奨されるか？

CQ4. 喉頭狭窄症の治療において、内視鏡下バルーン拡張術を実施する際に推奨されるプロトコールはどれか？

CQ5. 喉頭狭窄症に対して気管カニューレを抜去するために実施されるLTRやPTCRのプロトコールは何が推奨されるか？

CQ6. 喉頭狭窄の臨床症状の重症度 カニューレ抜去可能な適応はどのように判断するか？

CQ7. 喉頭狭窄症の発症を予防するために推奨されるプロトコールはどれか？

CQ8. 喉頭狭窄症の手術において、再狭窄予防にマイトマイシンやステロイドの局

所使用は推奨されるか？

●気管狭窄

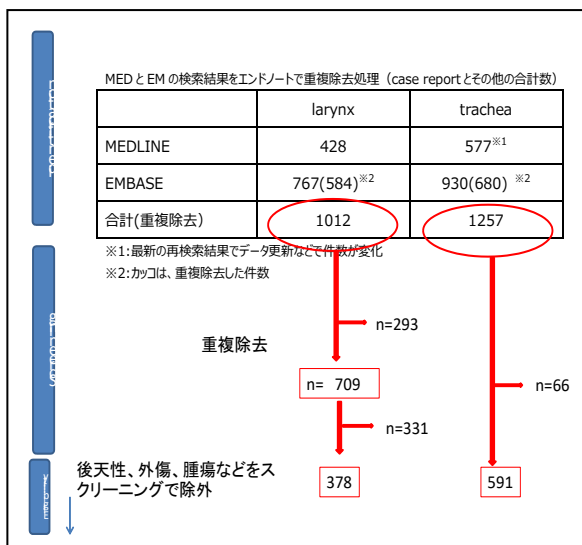
- CQ1. 先天性気管狭窄症の原因と予防方法は何か？
- CQ2. 先天性気管狭窄症に合併しやすい奇形とその症状増悪因子には何を考慮しておくべきか？
- CQ3. 先天性気管狭窄症の重症度と治療のプロトコールは何が推奨されるか？
- CQ4. 先天性気管狭窄症の確定診断のためにどのような検査が推奨されるか？
- CQ5. 先天性気管狭窄症の診断や治療にどのような臨床分類、重症度分類が推奨されるか？
- CQ6. 先天性気管狭窄症に対して外科治療を行うべき症例はどのように選択するか？
- CQ7. 先天性気管狭窄に対する保存的治療は何が推奨されるか？
- CQ8. 先天性気管狭窄症の術後合併症に対するプロトコールは何が推奨されるか？
- CQ9. 先天性気管狭窄症の長期予後に影響を与える因子は何か？

D. 考察

以前に行われた全国調査の解析結果を勘案して、気道狭窄症に対する診療ガイドライン策定の作業を進めた。また、AMED 難治性疾患実用化研究班（大森班）と連携し、成人期の実態をさらに調査、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを目指すことを目標としている。

「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。今回 Minds の手順に沿ったガイドライン作成を目指したものの、RCT がほとんどなく、多くが症例蓄積研究であったことから、なるべく EBM の考え方遵守をしつつ現実的な診療ガイドライン作成となるように留意することにした。

現在 CQ それぞれにおける文献の割り当ては終了しており、システムティックレビューによる引用文献のエビデンステーブル作成を開始するところである。今年度はすでに小児慢性疾患では「小児気道狭窄（咽頭・喉頭・気管・気管支）」で登録されている先天性咽頭狭窄症についても指定難病を目指して申請（第 6 次指定難病申請）を行っていく予定であり、さらに AMED 難治性疾患実用化研究班（大森班）と連携してレジストリ登録を進めていく予定である。



これまでの実績

- a. 全国調査を行い小児気道狭窄患者の実態を把握する。(2015年4月)
 - b. 小児気道狭窄の診断基準を策定する。(2016年7月)
 - c. 小児気道狭窄の診断基準を学会で承認する。(2016年7月)
 - d. 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)
 - e. 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』について
2018年度採択
2019年度全国疫学調査(一次)終了
二次調査進行中
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を準備中
2020年2月16日市民公開講座を開催
- ## E. 結論
- エビデンスに基づく喉頭狭窄・気管狭窄の診療ガイドライン作成はおおむね順調であ

り、今後症例登録システムや前向き研究などのエビデンスもとらえながら、長期フォローアップ体制を確立する必要がある。

F. 研究協力者

文献検索:

山崎むつみ(静岡県立静岡がんセンター研究所 情報管理室)

鈴木博道(政策科学研究部)

小河邦雄(政策科学研究部)

SR チーム:

小林久人(慶応義塾大学医学部小児科)

玉井直敬(成育医療研究センター呼吸器科)

船田桂子(成育医療研究センター呼吸器科)

奥羽讓(杏林大学医学部耳鼻咽喉科)

橋本亜矢子(静岡県立こども病院耳鼻咽喉科)

原真理子(成育医療研究センター耳鼻咽喉科)

高田菜月(成育医療研究センター耳鼻咽喉科)

小山一(東京大学医学部耳鼻咽喉科)

G. 研究発表

学会報告

1. 小林久人, 小栗沙織, 肥沼悟郎, 高橋孝雄: 気管チューブ先の方角変化による左右肺への気流分布の変化 計算流体力学による解析. 第122回日本小児科学会学術集会, 神戸, 2020. 8. 21
2. 守本倫子: 小児の声門下狭窄. 小児耳鼻咽喉科学会 臨床セミナー, 12月1日 高知
3. 守本倫子: 小児の声門下狭窄. 喉頭科学会 シンポジウム2 3月5日 東京
4. 守本倫子: 声門下狭窄. 第34回日耳鼻秋季大会 11月7日 大阪

論文発表

1. Kawahara I, Maeda K, Samejima Y, Kajihara K, Uemura K, Nomura K, Isono K, Morita K, Fukuzawa H, Nakao M, Yokoi A. Repair of type IV laryngotracheoesophageal cleft (LTEC) on ECMO. *Pediatr Surg Int* 35(5):565-568 2020
2. Nobuhiro Takahashi, Yasushi Fuchimoto, Teizaburo Mori, Kiyotomo Abe, Yohei Yamada, Goro Koinuma, Tatsuo Kuroda. Post-esophageal atresia repair double acquired tracheoesophageal fistulas treated successfully by gastric transposition: a case report. *6(1):doi: 10.1186/s40792-020-01004-7. 2020*
3. Mori T, Kudo Y, Kanamori Y, Tahara K, Yamada Y, Kutsukake M, Fujita T, Miyake K, Fujino A, Takahashi N, Morimoto N, et al: Prenatal diagnosis of congenital thyroid teratoma. *J of Pediatric Surgery case report* 57, <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2020.101459> 2020
4. Kanamori Y, Tahara K, Ohno M, Tomonaga K, Yamada Y, Hishiki T, Fujino A, Miyazaki O, Nosaka S, Morimoto N, et al: Congenital high airway obstruction syndrome complicated with foregut malformation and high airway fistula to the alimentary tract - a case series with four distinct types. *Case reports in perinatal medicine* 9, DOI: <https://doi.org/10.1515/crpm-2019-0064> 2020
5. Morimoto N, Maekawa T, Kubota M, Kitamura M, Takahashi N, Kubota M. Challenge for management without tracheostomy tube after laryngo-tracheal separation in children with neurological disorders. *Laryngoscope investigative otorlaryngology*. 1-8 <https://doi.org/10.1002/lio2.534> 2020
6. 守本倫子 気管切開. *小児科* 61 (8) 1050-1055 2020
7. 守本倫子 子どもの喉外来—喘鳴を極める。 *日本医事新報* 5017, 18-29 2020
8. Zuo S, Sho M, Sawai T, Kanehiro H, Maeda K, Yoshida M, Tsukada R, Nomura M, Okuyama H. Potential role of the PD-L1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes on neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 36:137-143 2020
9. Matsushima S, Matsuhisa H, Morita K, Yokoi A, Maeda K, Oshima Y. Switch to Extracorporeal Membrane Oxygenation During Cardiac and Tracheal Repair. *Ann Thorac Surg* 110, e181-183, 2020
10. Fujieda Y, Morita K, Fukuzawa H, Maeda K. Histological features of complete tracheal rings in congenital tracheal stenosis. *Pediatr Surg Int* 37, 257-260, 2021
11. Mochizuki K, Yokoi A, Urushihara N, Yabe K, Nakashima H, Kitagawa N, Maeda K, Fukumoto K, Shinkai M. Characteristics and treatment of congenital esophageal stenosis: A retrospective collaborative study from three Japanese children's hospitals. *J Pediatr Surg*. (In press) 2021

PubMed/山崎

		A:larynx	A:trachea
1	(喉頭+気管)×狭窄		
2	1×(先天性+小児)	1,727	2,691
3	2×英語、日本語	1,276	1,960
4	3×2010年発行以降	428	576
5	5×case report	92	184
6	5×非 case report	336	392

EMBASE/小河

山崎さん方式の EMBASE 式 小河の追加式 (自由語による同義語追加) 山崎さん方式の EMBASE 式 小河の追加式 (自由語による同義語追加)

		A:larynx	B:larynx	A:trachea	B:trachea
1	(喉頭+気管)×狭窄	6,097	—	8,071	—
2	1×(先天性+小児)	2,922	4,482	3,027	8,140
3	2×英語、日本語	2,385	3,680	2,285	6,963
4	3×2010年発行以降	1,159	1,681	930	3,793
5	4×論文、総説	774	①1088	604	2,142
6	5×case report	233	368	200	593
7	5×非 case report	541	720	404	②1549
	修正×case report× (therapy:lnk OR surgery:lnk)		350		303
	修正×非 case report× (therapy:lnk OR surgery:lnk)		580		464

※EMBASE の larynx については、件数が多いため、サブヘディングを使用して、治療、手術関連を含むものに限定 (診断、リスクファクターなどの文献は、medline からのものでカバーできると判断)

※EMBASE の larynx については、congenital pulmonary airway malformation のキーワードを含む論文は除去

MEDとEMの検索結果をエンドノートで重複除去処理（case reportとその他の合計数）

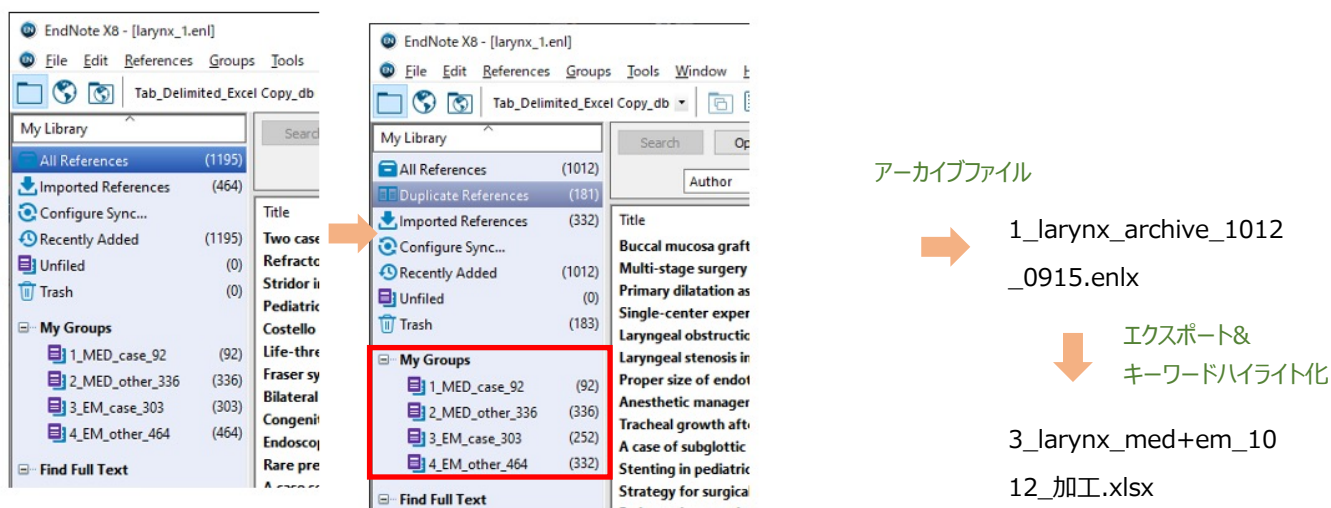
	larynx	trachea
MEDLINE	428	577 ^{※1}
EMBASE	767(584) ^{※2}	930(680) ^{※2}
合計(重複除去)	1012	1257

※1:最新の再検索結果でデータ更新などで件数に変化

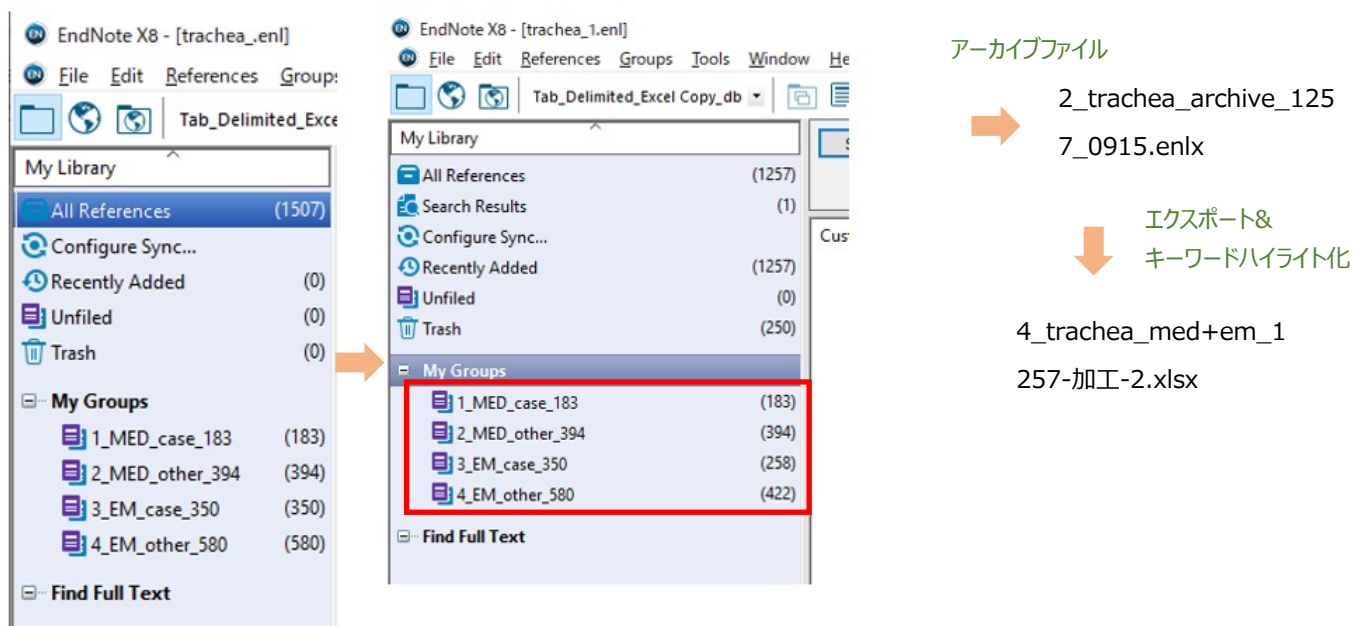
※2:カッコは、重複除去した件数

<Endnote へのインポートと MEDとEMの自動重複除去/タイトル、発行年、著者イニシャルで判断>

喉頭



気管



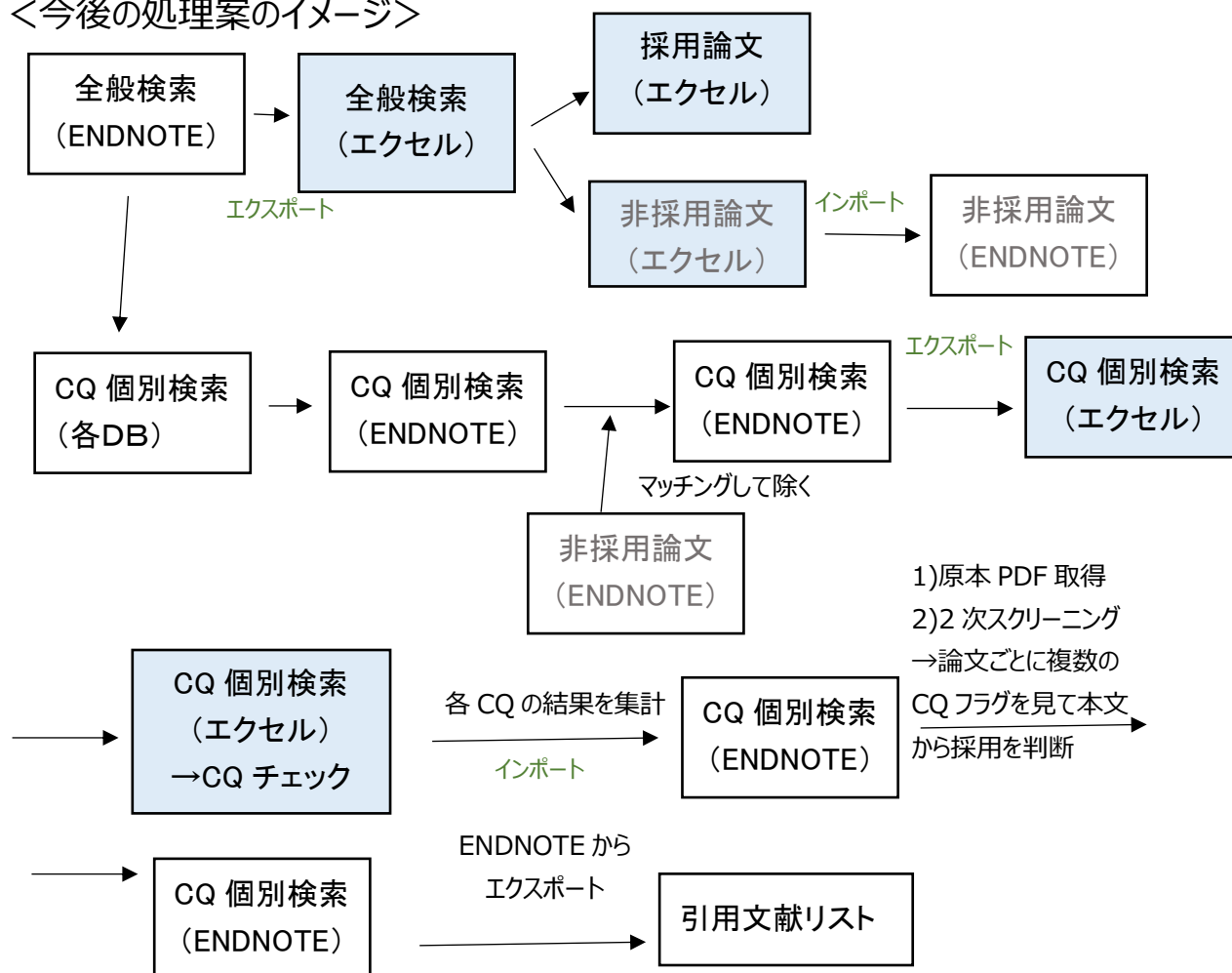
今回の検索は、希少疾患であるため RCT などの介入研究は少なく、case report なども見る必要があり、件数が多くなることから、網羅的な検索をすることはスクリーニング処理の非効率化が予測される。そのため、データベースは PubMed (MEDLINE) を基本とし、EMBASE に関しては補足的な位置づけと考える。そのため、EMBASE では検索語に自由語も使用して件数を調整しながら実施する。これは、EMBASE は、MEDLINE のデータも含むため、これにより必要な文献を入手できると考える。

これらの結果を endnote で重複除去し、さらにエクセルにエクスポートして先生方に 1 次スクリーニングとして採用、非採用の文献を確認していただくことが考えられる。この過程で、CQ については再度検討することも可能。

各 CQ については、担当の先生方にエクセルの情報で判断して採用する論文ごとに該当する CQ のフラグを付与していただく。これは、エクセル内で抄録、統制語キーワードなどを対象に、検索して絞り込むことによる効率化も期待できる。しかし、エクセルの処理で CQ の判断が難しい場合は、再度、データベースで CQ について個別検索をおこない、全般検索の非採用論文を除いて、その結果をエクセルにエクスポートして判断していただく方法もある。

すべての CQ の論文採否の確認が終了したら、エクセルを集計して、論文ごとに該当する複数の CQ のデータを付与し、その結果を endnote にインポートする。つぎに、endnote の機能により原本 PDF を一括取得して論文に付与し、2 次スクリーニングを実施する。2 次スクリーニングで実施した各 CQ 毎の採用論文について、endnote の機能により引用論文リストを作成する。

<今後の処理案のイメージ>



PubMed の検索件数 (山崎)

		A:larynx	A:trachea
1	(喉頭+気管)×狭窄		
2	1×(先天性+小児)	1,727	2,691
3	2×英語、日本語	1,276	1,960
4	3×2010 年発行以降	428	576
5	5×case report	92	184
6	5×非 case report	336	392

EMBASE は、以下のように A と B の 2 つの方法で検索しました。

A は統制語を中心とした山崎さんの検索式を参考にした検索です。

山崎さんの EMBASE 式	小河の追加式 (自由語による 同義語追加)	山崎さんの EMBASE 式	小河の追加式 (自由語による 同義語追加)
-------------------	-----------------------------	-------------------	-----------------------------

		A:larynx	B:larynx	A:trachea	B:trachea
1	(喉頭+気管)×狭窄	6,097	—	8,071	—
2	1×(先天性+小児)	2,922	4,482	3,027	8,140
3	2×英語、日本語	2,385	3,680	2,285	6,963
4	3×2010 年発行以降	1,159	1,681	930	3,793
5	4×論文、総説	774	①1088	604	2,142
6	5×case report	233	368	200	593
7	5×非 case report	541	720	404	②1549

B は、気管や喉頭などの器官名が論文により表現が異なり、付与される統制語もバラツキが感じられたため、自由語も使用した網羅性を重視する検索をおこないました。(PubMed では使用できない近接演算子というものを使用した検索です。)

A の方が件数は少なく、精度の高い検索となりますが、ある程度の漏れが予測されます。

一方、B の方は網羅性は高まりますが、関係のない論文も含んでいると考えられます。

ただ、PubMed との重複除去を実施するので、件数は 2-3 割? の減少が考えられます。