

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は未定になっている。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、CQを策定した。それぞれに対応する文献を独立した2人によりシステマティックレビューを行った。

【研究結果】喉頭狭窄CQ7題のうち4題、気管狭窄についてはCQ9題のうち4題についてレビューがほぼ終了し、推奨文の案を作成した。今後推敲、投票を経てさらに解説文の作成、残りのCQのレビューを続けていく予定である。

【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。ガイドライン作成の手順としては、希少疾患であり文献に偏りがあること、CQが明確になりにくかったことからMINDS推奨の方法とはやや異なっているものの、論文選定の基準を明確にし、エビデンスレベルを明らかにしながら検証することで本来のガイドラインと類似したものを作成できると考えられた。今後も方向性については専門家と議論を深めつつ診療の手引きとして完成させること、数年後の見直しではMINDSの方法に準ずるようすることで、信頼性の高いガイドラインを作成できるものとする。

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員に依頼し、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、それぞれ独立した2人ずつで行った。

(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

前年度中に行った検索により、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。

1. 一次スクリーニング

一次スクリーニングにより再度重複を除去し、後天性、外傷、腫瘍によるものを除外した結果は喉頭狭窄において378件、気管狭窄において591件であった。これをあらかじめ決定していたCQに合わせて文献を分類した。

2. 二次スクリーニング

1) 喉頭狭窄症の文献採択基準と文献

文献の選択基準は CQ1 のみが 20 症例以上、CQ2-7 は症例数 10 例以上の症例集積論文、RCT, レビューを採用とした。結果として、採用された文献数は以下の通りである。

- CQ1. 喉頭狭窄症の原因・リスク因子はなにか？ (66 件)
- CQ2. 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？ (50 件)
- CQ3. 喉頭狭窄症の診断にはどのような検査が必要か？ (50 件)
- CQ4. 喉頭狭窄症の治療において、内視鏡手術や内視鏡下バルーン拡張術の適応は何か？ (84 件)
- CQ5. 喉頭狭窄症の治療に LTR や PTCR はどの程度有効か？ (86 件)
- CQ6. 気管切開は必要か？また何歳まで手術が回避できれば、外科的治療の必要性がないと考えられるか。 (39 件)
- CQ7. 喉頭狭窄症の治療は何歳が適しているか？また適応、不適応は何か？ (39 件)

2) 気管狭窄症の文献採択基準と文献

症例数 10 例以上の症例集積論文、RCT, レビューを採用とした。また除外基準として、

- ・ 外傷性(挿管や事故に伴うもの)と記載があるものは除外
- ・ 明らかに喉頭や声門下狭窄のみと分かったものは除外
- ・ 先天性声門下狭窄が含まれている可能性があるものを残した
- ・ PASling (たまに血管輪) は残した (圧排されての狭窄が残っている可能性がある)
- ・ 多発奇形を伴う希少疾患の症例報告は除外

3. 推奨文の作成

1) 喉頭狭窄

CQ1 (原因・リスク因子) については、CQ1-1 気管内挿管は声門下狭窄の原因となるか？

推奨文 (案) : 気管内挿管期間が長期化するほど声門下狭窄のリスクは高くなる傾向にあるが、年齢、挿管の原因や挿管回数、挿管チューブの種類やサイズとの関連は明らかではない。

CQ1-2 声門下狭窄を挿管以外に増悪させる因子はなにか

推奨文 (案) : 挿管中の浅い鎮静管理は声門下狭窄のリスクを高める。声門下狭窄に GERD は合併しやすく、GERD の早期発見と治療は、声門下狭窄の進行防止につながる。

CQ2 重症度分類と症状

推奨文 (案) : 重症度分類には Cotton 分類のみではなく、合併する病変部位も併せて評価する ELS 分類を用い、症状や術後の再狭窄のリスクなどを予測することが可能である。

CQ3 診断ツール

CQ3-1 声門下狭窄に対する内視鏡検査はどのくらい行うべきか。

推奨文案予定: 内視鏡検査のデメリット、それに代わる OCT を用いた診断技術が内視鏡検査所見と合致しているなど言及する。

CQ3-2 声門下狭窄に対する画像検査は何を行うべきか。

推奨文案予定: 気流測定と呼吸の重症度など、CT 所見と関連づける。

CQ7 治療開始年齢、安全にできる条件

推奨文 (案) : 若年の方が合併症のリスクが高く、重度の狭窄、併存疾患、活動性の逆流性食道炎などのリスク因子がないことが挙

げられる。

2) 気管狭窄

採用された文献数は以下である。

CQ1. 先天性気管狭窄症の原因と疫学について (90 件)

CQ2. 先天性気管狭窄症の臨床症状の特徴は

CQ3. 先天性気管狭窄症の確定診断に必要なモダリティは? (87 件)

CQ4. 先天性気管狭窄症の臨床分類は? 重症度分類は?

CQ5. 先天性気管狭窄症に対する治療戦略 (外科治療を行うべき症例はどのように選択するか?) (179 件)

CQ6. 先天性気管狭窄症の長期予後 (64 件)

1) 推奨文の作成

気管狭窄グループは推奨文作成の前に解説文 (案) を作成している。

CQ1

CQ1-1 (原因)

CQ 1-2 (頻度). 先天性気管狭窄症の原因と疫学について

CQ 1-3 (頻度) 先天性気管狭窄症に合併しやすい奇形は

CQ2 臨床的特徴

CQ2-1. 特徴的な臨床症状は

CQ2-2. どのような症例 (患者) で先天性気管狭窄を疑うべきか

CQ3 診断に必要なモダリティ

先天性気管狭窄を疑う患者に対しては、造影 CT と気管支鏡を組み合わせ、CTR (Complete Tracheal Ring) を確認して確定診断することが一般的である。特に気管支鏡検査は CTS 診断の gold standard であり、CT、MRI は合併奇形の検索に使われることが一般的である。一方、近年では検査機器

の発達に伴い、CTS 診断に対する CT や MRI の有用性も報告されている。

CQ4 臨床分類と重症度分類

CQ4-1 臨床分類と重症度分類は?

CTS については数多くの分類が報告されているがコンセンサスはまだ得られていない。現在のところ、CTS 患者の管理において複数の分類が補完的に使用される。つまり、症状による分類は手術患者の選択に有用であり、解剖学的な分類は手術を行う際に有用である。

CQ4-2 治療方針決定に有用な重症度分類は?

手術必要性予測因子や予後規定因子として、月齢、体重、人工心肺の期間、狭窄部長、術前バルーン拡張の有無、分岐部病変の有無、術前術後の人工呼吸期間、術前気管軟化症、気管支狭窄、Bronchial Mismatch、PA スリングの合併などが挙げられている。一方で、体重、年齢、気管支径が予後と関係がない、狭窄部位の長さも予後と関係がないという報告もある。

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。

重要臨床課題

1. 治療方法：

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. 症状と診断

増悪させるリスク因子などは BQ として明らかにする必要がある。今回 CQ1 にあるような、長期挿管と挿管中の鎮静、GER のコントロールなどが声門下狭窄のリスク因子となる。喉頭狭窄や気管狭窄の重症度分類と症状を共通言語にすることによって、治療評価基準になる。

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』2018 年度
2019 年度全国疫学調査 (一次) 終了
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

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

2022 年 7 月までに小児耳鼻咽喉科学会理事会で報告予定

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）

水野佳世子（京都大学耳鼻咽喉科）

岸本曜（京都大学耳鼻咽喉科）

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）

津川二郎（高槻病院小児外科）

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向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. Aoki H, Miyazaki O, Irahara S, Okamoto R, Tsutsumi Y, Miyasaka M,

Sago H, Kanamori Y, Suzuki Y, Morimoto N, Nosaka S. Value of parametric indexes to identify tracheal atresia with or without fistula on fetal magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol.* 2021 Oct;51(11):2027-2037

2. 山口宗太, 吉川衛, 守本倫子: 睡眠時無呼吸を呈する軟骨無形成症児に対してアデノイド切除術、口蓋扁桃摘出術を行った10症例の後方視的検討. *口腔・咽喉科* 2021; 34 (1): 53-60
3. 高橋 希, 奥羽 譲, 富里 周太, 守本倫子: 気管切開カニューレ抜去前に気管孔上部形成術を必要とした小児例の検討. *日気食会報* 2021; 72 (3): 115-123
4. Hara M, Morimoto N, Suzuki N, et al: Transcriptome analysis reveals two distinct endotypes and putative immune pathways in tonsils from children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Allergy* 2021;76:359-398
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 Otolaryngology* 2021;6:332-339
6. 守本倫子. 小児の喉頭疾患 声門下狭窄. *日耳鼻会報*2021;124(5);809-811.
7. 守本倫子. 小児の声門下狭窄. *喉頭* 2021; 33: 89-93.
8. 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
2021;53(3):271-277.

9. Fujieda Y, Morita K, Fukuzawa H,
Maeda K. Histological features of
complete tracheal rings in
congenital tracheal stenosis.
Pediatr Surg Int2021; 37(2):257-
260.
10. 前田貢作. 気道狭窄症（気管狭窄症と
声門下狭窄症）に対応する医療助成制
度. 小児外科2021; 53(3):271-277.

2022年1月6日 17:00-18:00 (web)

CQ7 meeting (参加者:水野、橋本、守本)

CQ7 喉頭狭窄症の手術年齢や適応は? →38件

について検討した。

体重 10kg と 10kg 以下での手術では有意差がなかった。

LT R 8kg>で合併症があった。

バルーン治療は年齢が小さい方が治療効果が高かった。

ACSは6カ月未満が効果があった。

それ以上の報告がなかったため、あまりクローズドの設問は困難ではないかとの意見があり、

[CQ7は声門下狭窄の治療が安全にできる条件は何か?](#)

とすることになった。

次回1月20日までにすべての文献を Review する予定。

CQ1 meeting (参加者:原、高田、守本)

2022年1月6日 19:00-20:00 (web)

採用文献の確認と、推奨文についての推敲を行った。

このあと解説、および追加検索による文献追加を予定。

[CQ1 原因・リスク因子は何か?](#) → 66件 (原・高田)

[CQ 1-1 気管内挿管は声門下狭窄の原因となるか?](#) 採用 13文献

推奨文:気管内挿管期間が長期化するほど声門下狭窄のリスクは高くなるが、挿管回数や挿管時の年齢、感染、挿管チューブの種類やサイズは明らかではない。

解説

Cakir, E.は挿管歴のある112例について2群間で検討し、挿管時の年齢、性別、原因や挿管回数には声門下狭窄との関連がなかったものの、挿管期間の中央値20.5日と6日で有意差があったと報告している。Schweiger, Cは24時間以上挿管されていた日齢28~4歳児187例について検討し、カフ付きの挿管チューブを使用したことがリスクがあったが、再挿管の回数はリスクにはならなかったと報告している。一方、Greaney, D. Kruse, K. E. Manica, D.はカフ付きチューブの使用はリスクにはならなかったと報告している。ThomasはNICUにいた37人の重症声門下狭窄児について検討したところ、5回以上の挿管回数、挿管期間、大きいサイズの挿管チューブ5回以上の挿管がリスク因子であったと報告している。出生28週以内の未熟児も声門下狭窄のリスクを高める要因となるものの、体が小さいことから挿管期間も長くなることが原因と指摘している。また、声門下狭窄の重症度と挿管期間には連関がない。(原)

[CQ 1-2 声門下狭窄を挿管以外に増悪させる因子はなにか](#) 採用 7文献

推奨文:挿管中の浅い鎮静管理は声門下狭窄のリスクを高める。声門下狭窄はGERDを合併しやす

いものの、リスク因子であるとは言いきれない。

解説

Jang らは 28 の文献をレビューし、挿管中に動きが増えることや再挿管などが必要だった場合に肉芽や狭窄が生じやすいと述べている。Manica, D., Schweiger, C. は日齢 30-5 歳の 36 児について前向きに検討し、挿管日数が増加すること、浅い鎮静管理を行っていたことでリスクが増加したと述べている。Thottam, P. J. は GERD は 1-15 歳（中央値 2 歳）45 例の声門下狭窄について検討し、66.7% に合併していたと述べているが、成人症例と異なり、病態に与える影響は明らかにされていない。（高田）

検索についてのミーティング

（政策科学研究部 鈴木氏、図書館協会 山崎氏 守本）

2022年1月11日 13:30-14:30

今回作成している Abstract table は 2020 年 7 月までのものであるため、最終的に 2 年分の文献追加が必要である。1 つ 1 つの CQ をやることは煩雑であり、重複するため、今後さらに大変になる。このため、微細な検索式を立てて絞った検索を行うことが望ましい。これは治療についても同じように大きくとらえてから足していく方法をとっていくのがよいであろう。

また文章も一対一対応の文章にすることで、読みやすく、今後さらに微細検索ができるようにした方がいだろう。

CQ と推奨文がほぼ下書きができたところで、3 年分の検索をしてもらうことになった。

1 年分がぶっているがほぼ網羅されていれば、今回の検索と振り分けで全く問題ないといえる。

検索を行う上で、契約は政策科学研究部と再度行う必要がでてくるため、竹原先生へ相談。

CQ2 ミーティング（参加者：前田、岸本、守本）

2022年1月15日 16:00-16:30

重症度について記載している論文は少なく、むしろ G1-4 の治療効果を挙げている論文の方が多かった。Monnier P(2018) の論文は modified cotton 分類と治療予後についてのエキスパートオピニオンであったが、ほぼ ELS 分類と同じであり、これを用いて治療効果を論じているのが最もわかりやすく使えるものと考えられた。

CQ2-1 声門下狭窄の重症度分類はどのようなものが治療予後予測に有用か。（担当 守本）

CQ2-2 術前の声門下狭窄の重症度は、術後再狭窄の可能性と相関があるか。（担当 岸本）
となった。

1 月末までに残りの Abstract table 完成し、その後推奨文の文案を検討する予定。

CQ3 ミーティング（参加者：二藤、守本 欠席：津川）

2022年1月21日

この10年の論文をみると、内視鏡やCTなどは当たり前かもしれないため、それに重点を置いているものはあまりなかった。

新しい話題として、気流測定と呼吸の重症度などの関係や、OCTを用いた診断技術が内視鏡検査所見と合致しているということなど。ただし、まだ研究レベルかもしれない。

CQ3-1 声門下狭窄に対する内視鏡検査はどのくらい行うべきか。(担当 二藤)

CQ3-2 声門下狭窄に対する画像検査は何を行うべきか。(担当 津川)

1月末までに残りのAbstract Table 完成および推奨文案の完成を予定

小児科 team 議事録

進捗状況の確認、および作業工程での疑問などを共有するため、以下の日程で 2team の代表と肥沼の 3 名で web 会議を行った。

2021.7.19 これからの作業の確認

それぞれの CQ に対し 2 名ずつ（独立して）論文を確認

作業を進めながら CQ の妥当性を再検討（変更の余地あり）

絞り込みは以下のルールとした。

- ・外傷性（挿管や事故に伴うもの）と記載があるものは除外
- ・明らかに喉頭や声門下狭窄のみと分かったものは除外
- ・先天性声門下狭窄が含まれている可能性があるものを残した
- ・PASling（たまに血管輪）は残した（圧排されての狭窄が残っている可能性がある）
- ・多発奇形を伴う希少疾患の症例報告は除外

2021.9.8 10.29

それぞれの team の代表と肥沼で作業の進捗状況

問題点を確認

絞り込みを行う過程で、大まかに原因、症状・診断・分類、治療・予後の 4 項目のいずれに使用できる可能性があるかを吟味した。

- ・原因 90 本
- ・症状・診断・分類 87 本
- ・治療 179 本
- ・予後 64 本

2021.11.12

CQ1 の取り扱いについて検討

定義、疫学、原因などについては、検索対象の 10 年間に根拠となる報告はほぼなし
参考文献として提示されているものを確認し、代表的なものを記載するしかない

CQ ではなし、「はじめに」問うような形式で外だした方が良いか？