

I. 総括研究報告

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

研究代表者 臼井 規朗 大阪母子医療センター 副院長

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・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症、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するとともに、AMED 研究班や難病拠点病院、患者会など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】 呼吸器系の先天異常疾患である 5 疾患は、研究の進捗程度がそれぞれ異なるため、疾患毎の責任者を中心に、疾患グループに分かれて研究活動を行った。先天性横隔膜ヘルニアについては、①心機能分科会、②長期予後分科会、③DPC-linkage 分科会でそれぞれ活動を行った。また、症例登録制度を一部改訂したうえで症例登録を継続し、国際共同研究へとつなげた。先天性嚢胞性肺疾患については、学術集会において公表した結果の議論を盛り込んだ修正や加筆を行った上で、一般公開用のガイドラインを作成した。気道狭窄については、喉頭狭窄 CQ 6 個、気管狭窄 CQ10 個の推奨文と解説文を執筆した。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、患部の蜂窩織炎に関する検討と診断時期による治療と予後に関する検討を行い、診療ガイドライン改訂 2 版の 4 つの CQ に対する推奨文を作成した。肋骨異常を伴う先天性側弯症については、データベースへの症例データの追加、診療ガイドラインの文献の検討、推奨文の作成を行って診療ガイドラインを作成した。

【研究結果】 先天性横隔膜ヘルニアでは、心機能分科会として 8 施設による多機関共同研究を開始し、長期予後分科会として 6 施設が参加して研究計画を立案した。DPC-linkage 分科会は成育医療研究センターを中心とした 4 施設で多機関共同研究を実施した。また、国際共同研究では世界的な登録データを用いて大阪大学と九州大学で 2 つのテーマの論文執筆を行った。また、REDCap の症例登録データを用いて新たな論文を執筆した。バイオバンク設立については、九州大学病院で先天性横隔膜ヘルニア患者 6 名の母親の臍帯から間葉系幹細胞の抽出を行った。先天性嚢胞性肺疾患については、日本小児呼吸器外科研究会で開催した特別セッションにおける議論に基づいて、CPAM の疾患概念の見直しの必要性が明らかとなり、将来的なガイ

ドライン改訂に向けて継続的な検討を行う必要性を再認識した。気道狭窄については、喉頭狭窄は6つのCQ、気管狭窄は10のCQに対する推奨文と解説文が掲載された『先天性気道狭窄診療マニュアル』を完成させた。頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、「リンパ管奇形病変部の蜂窩織炎発症に関する検討」と「リンパ奇形の診断時期による治療と予後に関する検討」の論文を再投稿中である。また、本研究班で担当した4つのCQを含む「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン」改訂3版が発刊された。社会への情報還元として、第5回小児リンパ管疾患シンポジウムを開催した。肋骨異常を伴う先天性側弯症については、データベースへの症例登録を追加し、1編の英文論文を執筆した。また、診療ガイドラインについては、収集した文献の検討と推奨文の作成を行い、診療ガイドラインを完成させた。

【結論】 本研究事業が対象とする呼吸器系の先天異常疾患、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症、肋骨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るとともに、社会保障制度を充実させながら、患者・家族会との連携を図り、市民への啓蒙活動を継続しながら患者支援のための診療体制を確立することが重要と考えられた。

;

研究分担者	
<p>永田公二 九州大学大学院医学部 小児外科学分野 講師</p> <p>早川昌弘 名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 病院教授</p> <p>奥山宏臣 大阪大学大学院 小児成育外科 教授</p> <p>板倉敦夫 順天堂大学医学部・大学院医学研究 産婦人科学 教授</p> <p>照井慶太 千葉大学大学院医学研究院 小児外科学 准教授</p> <p>甘利昭一郎 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター新生児科 医員</p> <p>黒田達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授</p> <p>廣部誠一 東京都立小児総合医療センター 外科 院長</p> <p>淵本康史 国際医療福祉大学 小児外科 主任教授</p> <p>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</p> <p>野澤久美子 神奈川県立こども医療センター 放射線科 部長</p> <p>守本倫子 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</p>	<p>前田貢作 神戸大学大学院医学研究科 小児外科学分野 医学研究員</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>小関道夫 岐阜大学医学部附属病院 小児科 講師</p> <p>平林 健 弘前大学医学部附属病院 小児外科 准教授</p> <p>渡邊航太 慶應義塾大学医学部 整形外科 准教授</p> <p>中島宏彰 名古屋大学医学部附属病院 整形外科 病院助教</p> <p>小谷俊明 聖隷佐倉市民病院 整形外科 副院長</p> <p>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</p> <p>山口 徹 福岡市立こども病院 整形脊椎外科 医師</p> <p>佐藤泰憲 慶應義塾大学医学部 病院臨床研究推進センター 准教授</p>

;

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。

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

本研究の目的は、かかる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（図1）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、患者会など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（図2）。

図 1

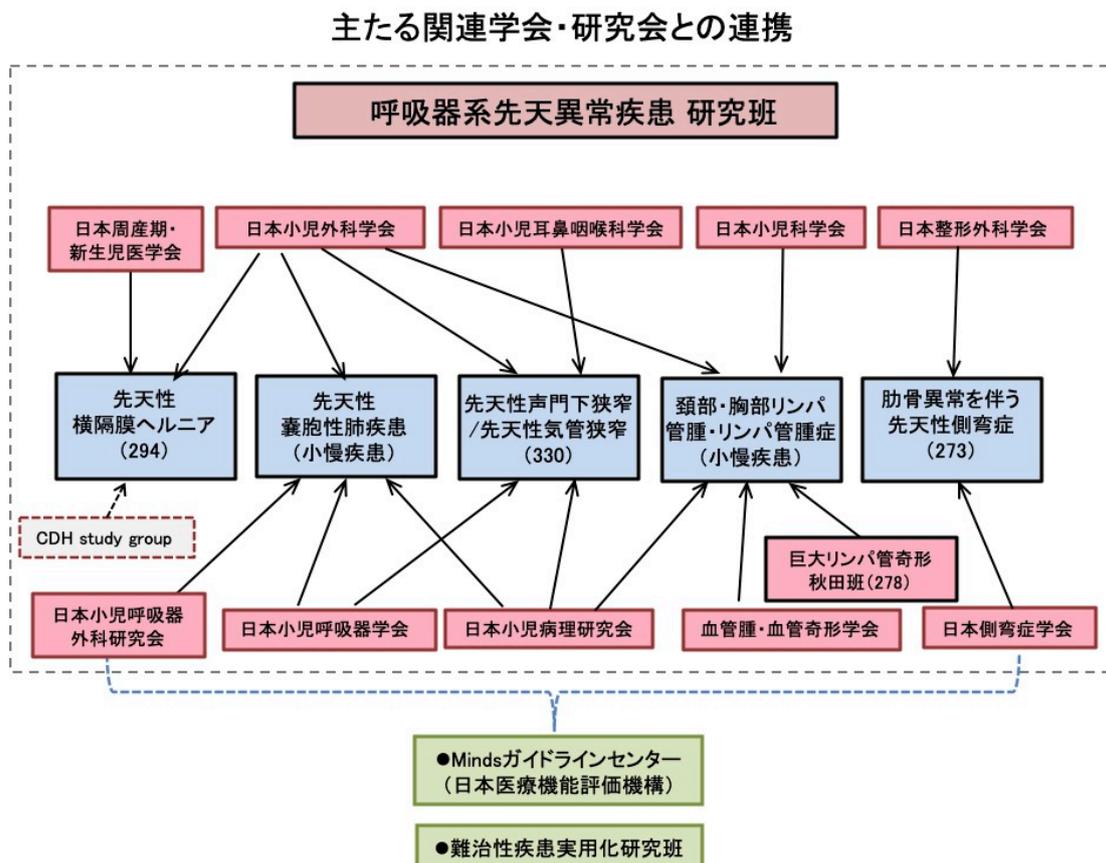
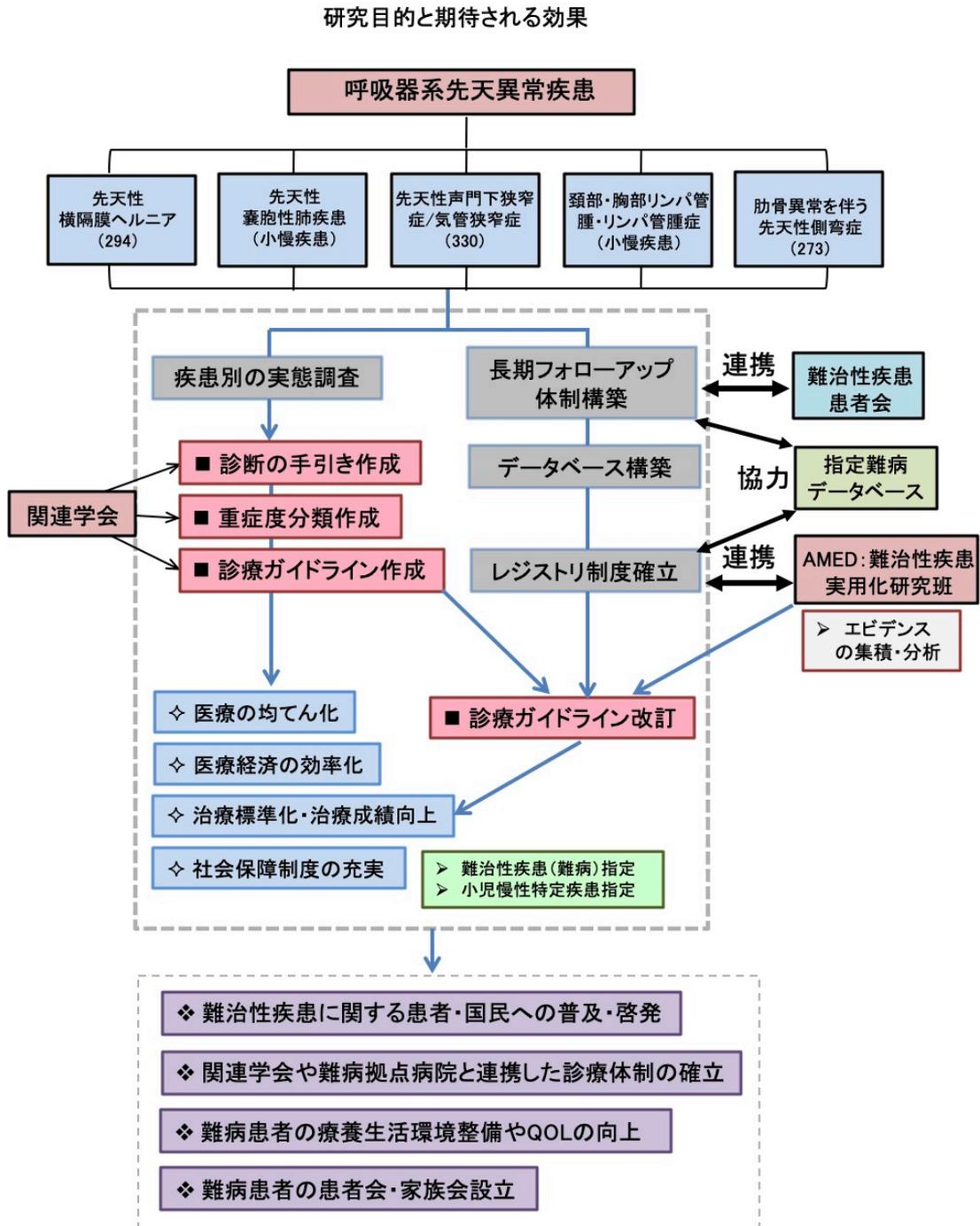


図 2



;

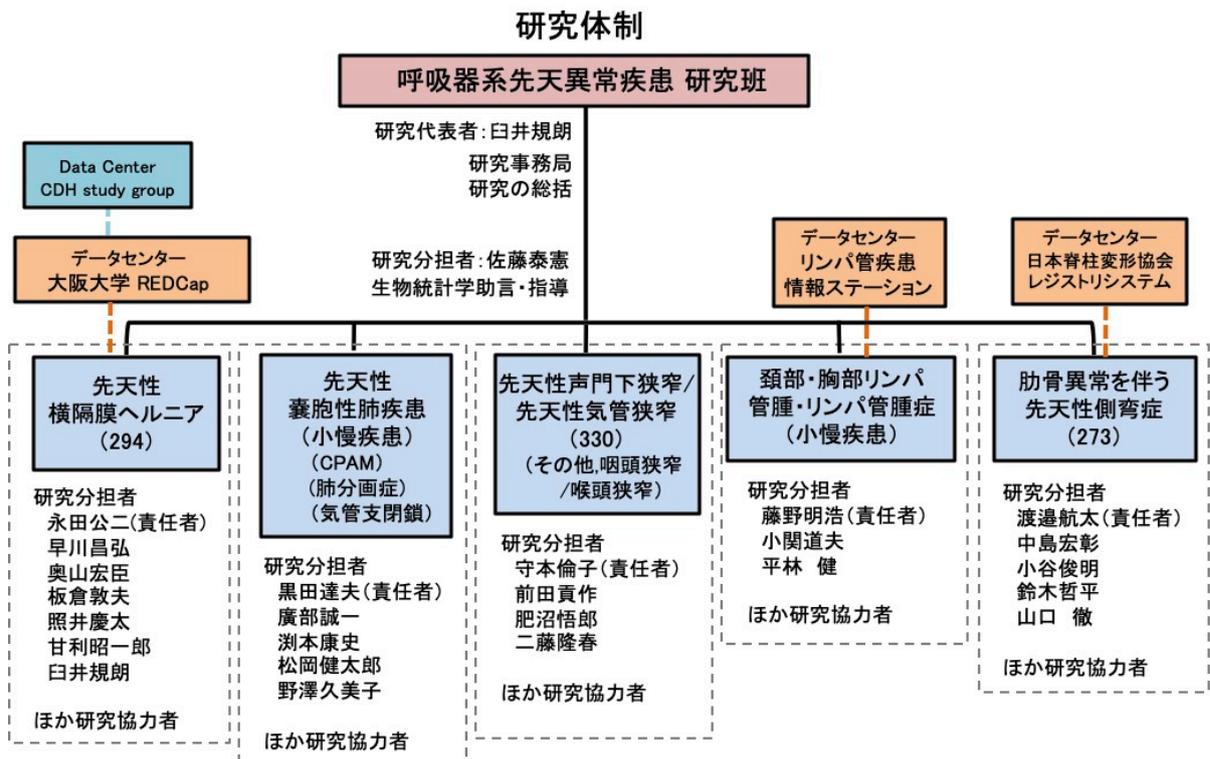
B. 研究方法

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3）。

また、本研究を実施するにあたり、前記の分担研究者に加え、資料1-1に記載した研究協力者の参加を得た。（資料1-1）

図 3



;

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、以下の研究活動を行った。

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

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、3つのテーマに応じた臨床研究の分科会を立ち上げた。

2) 先天性横隔膜ヘルニアの症例登録制度改訂とエビデンスの創出

日本先天性横隔膜ヘルニア研究グループでは、Research Electronic Data Capture (以下、REDCap) を用いた症例登録を行っている。一方、米国 CDHSG との国際共同研究においては、5年毎にCRFの改訂が行われている。今回、国際共同研究との連携を視野に入れ、項目過多に伴う trial fatigue を防ぐ目的もあって、入力項目の改訂を行うこととした。また、データベースに基づいて新たな解析を行うとともに、ガイドライン作成過程において spin-off したテーマについて論文投稿を行い、新たなエビデンスの創出に努めた。

3) 先天性横隔膜ヘルニアの患者・家族会

支援

2020年5月に自律的に設立された先天性横隔膜ヘルニアの患者・家族会 (CDH-PFA) が3年目を迎えたが、社会的認知度の向上や会員のモチベーション維持、具体的な支援策や医師との連携など、持続可能性を求める際の課題が残っていると考え、JCDHSG との連携を深めるべく、今年度の活動を行った。

4) 先天性横隔膜ヘルニアの国際共同研究

2021年11月23日に、米国よりデータを受領し、「気胸発生と横隔膜ヘルニアの予後」について (大阪大学小児外科)、「有嚢性横隔膜ヘルニアと予後の関係」について (九州大学小児外科) の2つのテーマについて解析を行った。

5) 先天性横隔膜ヘルニアにおけるバイオバンクの設立

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り、生体組織試料と臨床データがリンクしたデータベースの構築が理想的である。将来的には、症例登録制度に生体組織登録を追加し、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するため、九州大学小児外科で先天性横隔膜ヘルニア患児の母体の臍帯から間葉系幹細胞を採取する実験的研究を開始した。

6) 先天性嚢胞性肺疾患における診療ガイドラインの作成

今年度は、先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン作成および一般への本ガイドラインに関する情報発信、意見交換及びその内容のガイドラインへのフィードバックを行った。作成にあたっては、MINDS 2014年版およびガイドライン作成マニュアル2020の手順に従った。推奨度は「することを強く推奨する

;

「弱く推奨する」、「しないことを強く推奨する」、「弱く推奨する」に分けた。エビデンスレベルは最もエビデンスの強い「A」から、最もエビデンスレベルの低い「D」まで4段階で記述した。10題のクリニカルクエッション（CQ）に対する推奨文・解説文、項目立てに関する素案は昨年度に外部評価委員から指摘を受けたため、これに対する修正を行った。

公開用ガイドラインの草稿については、未完成部分につき、ガイドライン統括委員会において役割を分担して執筆作業を行った。学術集会における情報発信ならびにパブリックコメント収集については、2022年10月に岡山で開催された日本小児呼吸器外科研究会において情報発信を行い、パブリックコメントや小児病理医と外部の専門家の意見を収集し、ガイドラインに反映させた。論文発表については、ガイドラインの邦文、英文の論文を執筆し、邦文論文は雑誌「小児外科」（東京医学社刊行）に投稿した。

7) 気道狭窄における診療ガイドラインの作成

ガイドライン策定のための大まかな流れの確認や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た。重要臨床課題は、前研究班およびAMED研究班（大森班）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って設定した。複数のデータベースを用いた網羅的文献検索を行い、クリニカルクエスチョン（CQ）を設定した。網羅的文献検索では、「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）を用いて行った。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、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020を参考にして作成した。SCOPEの作成、PICOを用いたCQの作成、文献検索及びシステマティックレビューの実施、推奨文の作成及び解説文の執筆を行い、診療マニュアル草案を作成した。CQに関する文献は重複が想定されるため、重要臨床課題全体で文献検索を行い、各CQに関連が強いものを抄録ベースで一次スクリーニングにて選択した。一次スクリーニングでの文献採択基準はRCT、症例集積研究（10例以上）とし、動物実験や基礎的知見に関するものは除外した。その後システマティックレビュー担当員2名により全文を読んだのち、採択論文を決定した。

8) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における症例調査研究

症例調査研究として、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」という3つの重要臨床課題に対して研究を行う計画を立てた。課題Aについては、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。課題Bについては、国立成育医療研究センターの147症例について、診断時期別の治療、予後の差を検討した。課題Cについては、分担研究者平林が中心となって、過去に集積した症例データベースを利用し、新生児の頸部・胸部の気道周囲病変について、気道確保のタイミングと治療戦略ごとの成績や予後を解析した。

9) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における診療ガイドライン改訂

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガ

;

イドライン2017」の改訂作業は、厚生労働科学研究費秋田班において行われた。ガイドライン改訂において、本研究班分担者は、前回同様に頸部・胸部リンパ管疾患に関する部分、すなわちCQの、「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？」

「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？」「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？」

「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？」の4つを担当して改訂を行った。

10) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症に関する社会への情報還元

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（資料5-2）。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して更新した。

11) シロリムス治験への協力

難病で時に致死的ともなるリンパ管疾患に対して国内外で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報告されている。これを受けて当研究班メンバーが関わって治験の準備が進められ、2016年よりAMED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、小関道夫（岐阜大学医学部附属病院小児科）の主導で2017年に治験が開始され2019年に終了した。2023年現在はシロリムスの顆粒剤の治験が行われている。こ

の難治性リンパ管異常に対する治療治験においては、対照および候補者の選択に、既に構築しているリンパ管疾患患者のデータベースを利用するという形で協力した。

12) 先天性側弯症に関するデータベースへの症例データの追加

2020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（肋骨異常を伴う先天性側弯症の症例を含む）を網羅的に収集し、これまでに手術701件、321例の登録が完了していた。2022年度は、2018～2020年の症例、635手術、264症例を追加収集した。

調査項目は、施設、手術日、手術時年齢、術前因子、診断、sagittal modifier、後弯症、術前Cobb角、術後Cobb角、術前後弯角、術後後弯角、性別、身長(cm)、体重(kg)、精神発達遅滞、アトピー性皮膚炎、並存症、常用薬、TP(g/dl)、Alb(g/dl)、Hb、Hct、CRP、ASA class、歩行能力、膀胱障害、手術因子、術前ハロー牽引、術中ハロー牽引、術式、手術時間(分)、術中出血量(ml)、同種輸血、輸血、固定範囲(UIV)、固定範囲(LIV)、固定椎間数、骨盤固定、骨切り(あり)、骨切り範囲、抗菌薬、投与タイミング、使用回数、使用期間、希釈イソジン液洗浄、VCM創内散布、抗菌薬コート吸収糸、皮膚表面接着剤、術後因子、ドレーン留置、留置期間、合併症、呼吸器合併症、呼吸抑制、呼吸抑制、肺炎/無気肺、肺炎/無気肺、画像判定(肺炎-胸水)、消化管合併症、Subcategory、イレウス、心血管合併症、血行動態、血行動態、深部静脈血栓、画像判定(深部静脈血栓)、神経系合併症、運動/感覚機能低下、硬膜損傷/髄液漏、硬膜損傷/髄液

;

漏、泌尿器系合併症、創部縫合不全、創部縫合不全細分、SSI(浅層)、SSI(浅層)、起炎菌、instrumentation failure(IF)、画像判定(IF)、精神神経系合併症、眼合併症、眼合併症(詳細)、術中大量出血、unintended return to OR、unintended return to ORの原因、その他特記事項とした。データの収集に当たっては、各施設の倫理委員会の承認を受け、個人情報を匿名化して収集を行った。

13) 先天性側弯症に関する診療ガイドラインの策定

研究責任者、分担研究者と討議の上、2020年度に診療ガイドラインの8個のbackground questionと13個のclinical question案を設定した。2021年度に正式決定し、文献検索、文献内容の検討、推奨文の作成を開始した。2022年度は収集した文献内容を検討し、各background questionとclinical questionに対して推奨文を作成した。それらについて日本側弯症学会早期発症側弯症委員会での審議に提出した。

(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。

【倫理審査委員会等の承認年月日】

先行研究ですでに終了した疾患別の観察研究については、過去の研究報告書に記載した。現在も症例登録制度を研究に利用している『新生児先天性横隔膜ヘルニアの治療標準化に関する研究』については、2016年11月8日 承認番号16288(大阪大学医学部附属病院)、2016年11月24日 承認番号952-3(大阪母子医療センター)の承認を得た。また、『リンパ管腫に関する調査研究2015』については承認番号:596(国立成育医療研究センター)および承認番号:20120437(慶應義塾大学医学部)にて承認を得た。先天性側弯症の症例登録を行った『日本脊柱変形協会のレジストリー』については、2009年6月22日に承認番号:20090042(慶應義塾大学)にて承認を得た。『新生児先天性横隔膜ヘルニアの患者会・家族会に対するニーズに関する研究』については、2020年10月21日に承認番号:2020-464(九州大学)にて承認を得た。

C. 研究結果

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

JCDHSG内に国内研究のための以下の3つの分科会が設立された。

①心機能研究分科会:2022年1月から2023年2月までに5回のweb会議を開催した(資料2-3)。現在、2つの研究(稲村研究:簡易な心機能の指標として左右心房・心室の形態評価をおこなう研究、豊島研究:ストレインや3Dエコーなどの新たなエコー機器を用いた心機能評価をおこなう先進的な研究)が立案された。稲村研究については、近畿大学を中心に8施設の協力のも

;

とに多機関共同研究が進められている。

②長期予後研究分科会：長期予後については、2021年1月から2022年11月までに2回の会議を開催した(資料 2-5)。成長発達の追跡調査を行っている施設は6施設のみであるため、REDCap データベースにおける3歳時の長期予後について、データ収集を開始した。

③DPC-Linkage 研究分科会：国立成育医療研究センターの小林徹先生が主導しているAMED 研究(成育疾患克服研究事業-BIRTHDAY)の「周産期・小児領域における高品質臨床研究推のための臨床研究コンソーシアム」と連携し、4施設がREDCapに登録されたデータを提供し、その4施設から抽出されたデータとの互換性を検討する研究を開始した。今年度はデータ解析の途中経過報告がなされた(資料 2-6、資料 2-7)。

2) 先天性横隔膜ヘルニアの症例登録制度改訂とエビデンスの創出

REDCap を用いた症例登録システムの項目改訂を行い、2006年～2022年までの出生例1209例の登録を完了した(2023年3月10日現在)(資料 2-9)。これらのデータベースに基づいて新たな解析を行うとともに、ガイドライン作成過程においてspin-offしたテーマについて論文投稿を行った結果、今年度は英文論文で5編の論文が掲載され、1編が掲載待ちの状態である(資料 2-10)。

3) 先天性横隔膜ヘルニアの患者・家族会支援

先天性横隔膜ヘルニア患者・家族会立ち上げの経緯に関する論文が、患者・家族会代表によって日本公衆衛生雑誌に発表された(資料 2-11)。今年度のJCDHSGの主な活動支援内容としては、患者会代表者の海

外発表の支援を行い、患者会内での講演会においてWeb講演を行った(2022年5月8日：永田)。また、患者-家族会会報「こもれび」に対する寄稿(Vol. 4(5月):奥山宏臣、Vol. 5(11月):豊島勝昭)を行った。さらに、近日患者-家族会が発行する予定の「合併症ハンドブック」の校閲に協力した。

4) 先天性横隔膜ヘルニアの国際共同研究

大阪大学小児外科では国際データ 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、九州大学小児外科は国際データ 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た。しかし、Data Transfer and Use Agreementに関する契約期間が終了したため再契約を結んだ。この際、日本では国際共同研究として多機関共同研究を行っているため、各施設で連結匿名化されてREDCapに入力されたデータを九州大学で取りまとめて翻訳し、JCDHSG15施設のデータとして一括で米国のデータベースへ送ることとして再契約をおこなった(資料 2-8)。現在、論文の執筆と投稿先の選定を進めている。

5) 先天性横隔膜ヘルニアにおけるバイオバンクの設立

先天性横隔膜ヘルニアのバイオバンク設立のための先行実験として、九州大学小児外科で先天性横隔膜ヘルニア患児の母体の臍帯から間葉系幹細胞を採取して保存する実験研究を開始した。2022年度は、6名の患者の臍帯から間葉系幹細胞を採取し、横隔膜の再生研究を行った。今後は、JCDHSGの他施設にも研究協力を要請することを計画している。

6) 先天性嚢胞性肺疾患における診療ガイドラインの作成

;

1) 公開用ガイドライン草稿完成

ガイドライン全文の分担執筆が進められ、SCOPEの疾患背景などの未執筆部分の原稿を集めて草稿全体が完成された。(資料3-1)。

先天性嚢胞性肺疾患を巡る、疾患概念の歴史の変遷や分類上の問題点などをSCOPEの冒頭で、疾患の特徴として記述した。ガイドラインの推奨は策定時点におけるコンセンサスに基づいたもので、今後の新たな知見の集積により推奨そのものも変更される可能性があることを解説した。

2) 学術集会などにおける情報発信ならびにパブリックコメント収集

日本小児外科学会(東京)、日本小児呼吸器学会(千葉)、日本小児呼吸器外科研究会(岡山)など関連領域の専門家が集まる学会、研究会などの機会を捉えて、本ガイドラインに関する意見やコメントを収集した。先天性嚢胞性肺疾患の分類と、先天性肺気道形成不全(CPAM)の理解に関しては、発生学的背景を中心に重要な指摘がなされた。すなわち、CPAM 1型では嚢胞壁のRas遺伝子変異が報告されてがん化との関連が示唆される一方で、CPAM 2型は本課題における研究成果によって、より中枢側の気道閉塞による一連の発生異常に近いものと考えられつつある。また顕微鏡的嚢胞を形成するCPAM 3型は、臨床的特性がCPAM 1型やCPAM 2型とは大きく異なっている。これらの研究の進捗によって、これまでStockerがCPAMとして一つにまとめた疾患群は、実際には異なった発生学的背景による異なった疾患に再編成される可能性のあることが示唆された。

3) 論文発表

ガイドラインに関する邦文、英文の論文が作成され、このうち邦文論文は雑誌「小児外科」(東京医学社)に投稿された。これ

は、先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインの特集号として企画されたもので、小児外科医を中心に本ガイドラインの浸透が図られた。合わせて日本小児外科学会、日本小児呼吸器学会、日本小児放射線学会などを対象として、関連学会からの承認を得る対応が開始された。

7) 気道狭窄における診療ガイドラインの作成

MEDLINE および EMBASE を用いて検索を行った文献数は「喉頭狭窄」1012件、「気管狭窄」1257件であった。一次スクリーニングにより重複を削除し、後天性、外傷、腫瘍によるものを除外した結果「喉頭狭窄」378件、「気管狭窄」591件となった。喉頭狭窄症の文献選択基準は、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またはRCT、レビューとした。結果として、採用された文献数は以下の通りであった。

CQ1. 気管内挿管は喉頭狭窄の原因となるか？

CQ2. 喉頭狭窄を挿管以外に増悪させるリスク因子はなにか？

CQ3. 喉頭狭窄症の確定診断に必要なモダリティは？

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？

CQ4-1 ステロイドやマイトマイシンCなどの併用薬物は有効か

CQ5. 喉頭狭窄症の治療にLTRやPTCRほどの程度有効か？

CQ6. 喉頭狭窄の治療が安全にできる条件は何か？

気管狭窄症の文献選択基準は、症例数10例以上の症例集積論文、RCT、レビューとした。

;

また別途除外基準を設けた。結果として、採用された文献数は以下の通りであった。

- CQ1. 先天性気管狭窄とはどのような病態か
- CQ2. 先天性気管狭窄症の原因は何か
- CQ3. 先天性気管狭窄に合併しやすい奇形は何か
- CQ4. 先天性気管狭窄症の特徴的な症状は何か
- CQ5. どのような症例で気管狭窄を疑うべきか
- CQ6. 先天性気管狭窄症の確定診断に必要なモダリティは？
- CQ7. 先天性気管狭窄症の臨床分類は？
- CQ8. 治療方針決定に有用な重症度分類は？
- CQ9. 先天性気管狭窄症に対する外科治療はどのようなものか？
- CQ10. 先天性気管狭窄症の長期予後は？

推奨文および解説文の作成では、希少疾患のために診療が行われている施設が限定されており、一部の同一施設からの複数の症例集積研究論文やエキスパートオピニオンが出されていたことを鑑み、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ、益と害のバランスの観点を重視しながら行った。多くの文献が症例集積研究であることから、エビデンスの強さはCとなり、今回はGRADEを用いた推奨の強さの決定は行わなかった。これらの結果を「先天性気道狭窄診療マニュアル」としてまとめた(資料4-2)。

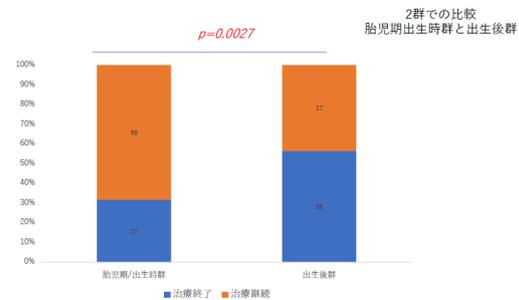
8) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における症例調査研究

課題Aのうち、長期経過中の合併症で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ことが明らかとなった($p = 0.97$)。季節性に関するデータは、患者の日常のケアにおける注意喚起の根拠になると考えられた。本研究は日本小児外科学会学術集会で発表の後、現在論文投稿中である。

課題Bは、手術療法もしくはその他の治療法との組み合わせにおける硬化療法の役割と適応を再考するもので、国立成育医療



研究センターの147症例について、診断時期(出生前、直後、その後)別の治療や予後の差を検討した。診断時期による明らかな治療戦略の違いや($p < 0.001$)、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めされた。診断時期の違いによって予後に差があったことは日本小児外科学会学術集会で発表し、現在論文投稿中である。

課題Cは分担研究者平林が中心となり、2015年の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および予後を検討した。その中で、胎児診断例では表在の症例でも気管切開を要する危険性を念頭におく必要があるこ

;

と、硬化療法の適応に注意する必要があること、治療の結果、気管切開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導入する必要性があることが示唆された。いずれの課題も日本小児外科学会学術集会で報告し、現在論文作成中である。

9) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症における診療ガイドライン改訂

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?」) (資料 5-1)。また疾患の解説としてリンパ管奇形 (リンパ管腫) の総説を担当した。2022 年度内に出版予定である。

10) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症に関する社会への情報還元

第 5 回小児リンパ管疾患シンポジウムを 2023 年 1 月 22 日 (日) に Zoom ウェビナー形式 (+会場開催) で開催した。今回は、テーマを「リンパで繋がろう! リンパ管疾患の今とこれから」とし、患者・患者家族向けの内容とした。新潟大学薬理学平島正則教授による【特別講演】「リンパ管の構造と機能」他、「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～」、「血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイ

ドライン」をトピックとして取り上げた (資料 5-2)。

昨年度にリニューアルおよび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 100 万件を超え、「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。昨年度、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結果、5 月頃からアクセス数が急増した。

11) シロリムス治験への協力

シロリムス治験 (AMED 小関班) では 11 症例に対する 52 週間の投与にて病変縮小の有効性が証明されたため、2021 年 9 月に対象疾患の難治性リンパ管疾患 (リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症) への適応拡大が承認された。有害事象としては Grade4 以上の重篤なものはなかったが、Grade 3 として皮膚感染、肺炎、貧血、高トリグリセリド血症、腹部膨満、口内炎、急性肝炎、ざ瘡様皮膚炎、疼痛及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が、1～2 例に認められた。また口内炎、ざ瘡様皮膚炎、下痢は半数以上に認められた。小児患者に対する顆粒剤の開発が進められ、2020 年 12 月より治験が開始された。現在、2022 年度中の薬事承認申請を見込んでいる。また、皮膚病変に対してはゲル剤の適応拡大が検討され、2021 年 12 月より「脈管異常の皮膚病変に対するシロリムスゲルの多施設共同 (プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較医師主導第 II 相治験)」が開始された。これらの研究

;

に対しても、本研究班がデータベースを利用した患者リクルート、ホームページや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行った。

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法を開発するため、「硬化療法とシロリムス内服の併用療法」の治験を計画しており、2023年度に開始する予定である。多施設共同介入研究としてシロリムスと硬化療法の併用療法の特定臨床研究として行う予定で、2023年度月上旬の開始に向けて、臨床研究推進部と共同で準備を進めている。

12) 先天性側弯症に関するデータベースへの症例データの追加

2021年度に2018～2020年の280件、99例が登録されたが、内容が不完全であったため、症例を再収集し、最終的に同期間は635手術、264症例を追加収集した(資料6-1)。これにより、全期間を通じると登録数が585例、1336手術のデータベースとなった。

これらのデータベースを使用して2020年度は1つの研究が英文雑誌に受理された。小児側弯症術後の合併症発生原因について: Incidence and causes of instrument-related complications after primary definitive fusion for pediatric spine deformity. J Neurosurg Spine. 2022 Sep 30;38(2):192-198.

13) 先天性側弯症に関する診療ガイドラインの策定

2021年度に作成した8個の background question と13個の clinical question に対して、文献収集並びに文献内容の検討を行い、推奨文を完成させた。最終的に日本側弯症学会早期発症側弯症委員会で内容を審議していただき、診療ガイドラインと

して承認された(資料6-2)。

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)を対象としているが、先行研究によってこれらの疾患はいずれも発症頻度の低い希少疾患であることが分かっている。かかる難治性希少疾患では、患者数が非常に少ないために、本政策研究事業を遂行する上で様々な困難を伴うことが多い。本政策事業の大きな目標の一つが診療ガイドライン作成であるが、Mindsの『診療ガイドライン作成マニュアル』に準拠して診療ガイドラインを作成しようとする、エビデンスレベルの高い論文を数多く集積することが必要で、エビデンスレベルの高い論文自体が極めて少ない希少疾患ではガイドライン作成自体が極めて困難になる。そこで次善の解決策とし、気道狭窄や先天性側弯症に関する診療ガイドラインでは、EBMの考え方を可能な限り遵守しつつも、現実的な診療ガイドライン、あるいは診療マニュアルとなるように留意してCQの作成を行い、それに対する文献検索についても、CQが解決できることを目標として対応した。

また、先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドライン作成にあたっては、関連学会において先行して草案を公開することにより、ガイドラインに対する活発な議論が行われ、多くの重要な指摘が集積された。現段階では対応できない問題や科学的根拠の得られていない問題については、次回のガイドライン改訂を待ち、今後の検討課題とすべ

;

きと考えられた。また、公開後にガイドラインの解釈や使い方が誤った方向に向かわないように、推奨文とは別に諸説や議論のある問題点を解説として併記することで対応した。

診療ガイドライン作成の上で、既存の論文にエビデンスレベルの高いものが少ない場合には、研究班自体が自ら高いレベルのエビデンスを創出することも必要となる。本研究班でも、先天性横隔膜ヘルニア疾患グループでは、より高いレベルのエビデンスを創出することを目的に症例登録システムを構築し、現在までで1,209例を集積して多機関共同臨床研究を継続している。また、肋骨異常を伴う先天性側弯症疾患グループでは、日本脊柱変形協会のレジストリーシステムを使用したデータベースを充実させ、先天性側弯症の症例を585例、手術を1336件集積したデータベースを構築した。これらのデータを解析し、何編かのエビデンスレベルの高い英文論文を発表できたことは、非常に意義深いと考えている。

本政策研究事業にとって患者や家族と医療者との連携も非常に重要である。先天性横隔膜ヘルニア疾患グループでは、患者・家族会側が医療者の支援の下で会の立ち上げの経緯を公表する一方、研究班側が患者・家族会が主催する講演会で講演を行ったり、会報に寄稿するなどして両者の連携をいっそう深めることができた。また、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管症疾患グループでは、2023年1月にZoom ウェビナーで患者・家族向けの第5回小児リンパ管疾患シンポジウムを開催した。シンポジウムでは、患者向けのトピックスを主体に取り上げた特別講演なども行った。また、頸

部・胸部リンパ管腫・リンパ管症疾患グループで公表しているホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」のアクセス数は既に100万件を超え、中でも昨年設置された患者体験の共有・対話の場「患者さん体験ページ」に対するアクセス数が非常に多かった。このことから、医療者側から患者・家族への情報の提供と、患者・家族と医療者との交流の場という意味において、ホームページは非常に有意義であることが確認された。

本研究班で扱っている5疾患のうち、先天性嚢胞性肺疾患と頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、今まで指定難病としての承認が得られていない。先天性嚢胞性肺疾患については、異なる発生学的背景をもつ疾患が複数含まれていることや、成人期の実態が完全には明らかになっていないことが一つの理由と考えられた。本疾患の成人期の病態や小児期に手術されなかった場合のその後の自然史については、今後さらなる研究を行って、将来的には新たな分類や疾患概念を確立したうえで難病指定の是非を議論する必要があると考えられた。一方、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症については、病態的には明らかに“難治性”であり、指定難病として相応しいにもかかわらず、過去に複数回厚生労働省に対して指定難病の申請を行っても承認が得られなかった。その理由として、これまでの申請方法自体に問題があり、既に難病指定されている顔面・頸部の巨大リンパ管奇形の罹患範囲の拡大として申請していたことが原因であることが今回明らかになった。今後は、同一疾患の罹患範囲拡大ではなく、独立した疾患としての胸部・縦隔の巨大リンパ管奇形として、新規に指

;

定難病の申請を行うべきと考えられた。

先天性横隔膜ヘルニア疾患グループでは、疾患の原因検索と新規治療法の開発を目的として、生体組織試料の保存と症例データベースとのリンケージの試みを開始した。今後、これらの基礎研究を多施設共同研究や成育疾患関連バイオバンクとの連携研究に広げていくことによって、疾患の原因解明や新規治療法の開発に繋がる可能性があると考えている。

患者数が少ない希少疾患では、少数の患者が多数の施設に分散する傾向があり、長期フォローアップ体制の確立や小児から成人への移行期医療の支援にも支障を来す可能性が考えられる。患者のQOL向上に資する適切な診療体制を構築するためには、今後患者の集約化を始めとした様々な工夫が必要と考えられた。

E. 結論

本政策研究事業が対象とする呼吸器系の先天異常疾患、すなわち先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症、肋骨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るとともに、社会保障制度を充実させながら、患者・家族会との連携を図り、市民への啓蒙活動を継続しながら患者支援のための診療体制を確立することが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書・各分担研究報告書を含めて、該当する健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoneda K, Amari S, Mikami M, et al.
Development of mortality prediction models for infants with isolated, left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* (2023) Jan 58(1): doi: 10.1002/ppul.26172.
- 2) Yamoto M, Nagata K, Terui K, et al.
Long-term outcome of congenital diaphragmatic hernia: Report of a multicenter study in Japan. *Children (Basel)* (2022) Jun 8; 9(6):856.
doi:10.3390/children9060856
- 3) Kono J, Nagata K, Terui K, et al.
The efficacy of the postnatal nasogastric tube position as a prognostic marker of left-sided isolated congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* (2022) Dec;38(12):1873-1880. Doi: 10.1007/s00383-022-05226-8. Epub 2022 Sep 23.
- 4) Masahata K, Yamoto M, Umeda S, et al.
Prenatal predictors of mortality in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: a systemic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* (2022) Dec;38(12):1745-1757. Doi: 10.1007/s00383-022-05232-w. Epub 2022 Sep 14
- 5) Terui K, Nagata K, Yamoto M, Hayakawa M, Okuyama H, Amari S, Yokoi A, Furukawa T, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Toyoshima

;

- K, Koike Y, Okawada M, Sato Y, Usui N. A predictive scoring system for small diaphragmatic defects in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* (2022) Nov 28;39(1):4. doi: 10.1007/s00383-022-05287-9.
- 6) 黒田達夫、瀧本康史、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 (2022) 54(2):112-115
 - 7) 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 (2022) 54(2):120-124
 - 8) 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 (2022) 54(2):129-133
 - 9) 野澤久美子：先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン；生後診断におけるCTの有用性と新たなイメージング 小児外科 (2022) 54(2):162-166
 - 10) 臼井規朗：先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン；小児期肺葉切除の長期合併症 小児外科 (2022) 54(2):182-185
 - 11) 瀧本康史：先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン；複数肺葉罹患時の外科手術の選択 小児外科 (2022) 54(2):192-197
 - 12) 守本倫子. 小児の気道狭窄の外科治療. 喉頭 (2022) 34 (1) :1-6.
 - 13) 井上剛志 守本倫子. 医療ケア児支援と在宅医療 気管切開の管理. 小児外科 (2022) 54:507-510.
 - 14) 守本倫子. 喉頭気管狭窄 小児の声門下狭窄. 喉頭 (2022) 33: 89-93.
 - 15) 守本倫子. 重症心身障害児の側弯と気管カニューレ管理. 耳鼻臨 (2022) 115 (8) :643-649.
 - 16) 相原健志, 阪下和美, 中舘尚也, 窪田 満, 守本倫子, 石黒 精, 永井章. 吸気性喘鳴を呈し、喉頭ファイバーを施行した乳児における哺乳不良の有無と介入必要性の検討. 東京都小児科医会報 (2022) 41 (2) :35-41.
 - 17) Hara M, Morimoto M, Watabe T, Inoue T, Takada N, Amari Y, Morita H, Matsumoto K. Virus-related stimuli modulate SARS-CoV-2 entry factor expression in pediatric tonsillar epithelial cells in vitro. *Allergy* (2022) 77(7):2240-2242. doi: 10.1111/all.15296.
 - 18) 二藤隆春：【耳鼻咽喉科頭頸部外科見逃してはいけないこの疾患】口腔・咽頭・喉頭領域 声門下狭窄症. *ENTONI* (2022) 276; 151-157
 - 19) 二藤隆春：喉頭気管狭窄 癒痕性喉頭狭窄症 特に声門後部癒着症について. 喉頭 (2021) 33:99-103
 - 20) 二藤隆春：成人の気道狭窄に対する外科治療. 喉頭 (2022) 34:7-13
 - 21) 二藤隆春：音声障害の診断. 日耳鼻会報 (2022) 125(6) : 1028-1031.
 - 22) 二藤隆春：声門開大術 —披裂軟骨切除術を中心に—. 喉頭 (2022) 34(2) : 117-120.
 - 23) 谷本光隆, 尾藤祐子, 大片祐一, 西島栄治, 前田貢作. 右主気管支食道起始症を合併した先天性気管狭窄症の1例. *日小外会誌* (2022) 58 : 712-716.
 - 24) Nozawa A, Fujino A, Yuzuriha S, Suenobu S, Kato A, Shimizu F, Aramaki-Hattori N, Morimoto A, Ozeki M, Sasaki S, Baba N, Kuwano

;

- Y, Kaneko T. Severe hypoglycemia in propranolol treatment for infantile hemangiomas. *Pediatr Int.* (2022) 64(1), e15278 .
- 25) Kuwabara Y, Ozeki M, Hira K, Fujisaki H, Ohnishi H. A case of sirolimus treatment of kaposiform hemangioendothelioma in the neck. *Pediatr Int.* (2022) 64(1), e15000.
- 26) 加藤源俊, 藤野明浩, 城崎浩司, 山岸徳子, 工藤裕実, 梅山知成, 金森洋樹, 高橋信博, 山田洋平, 黒田達夫: 【外来で役立つ知識: 頭頸部・体幹・四肢の疾患】リンパ管腫(リンパ管奇形). (2022) 小児外科; 54(1): 78-81
- 27) 野坂俊介: II 読影のコツ (マネージメントのコツ含む) 10 全身疾患におけるコツ 難治性リンパ管疾患. (2022) 小児科診療; 85(増刊号):396-401
- 28) Muromoto J, Sugibayashi R, Ozawa K, Wada S, Fujino A, Miyazaki O, Ito Y, Sago H. A fetus with large mediastinal cystic lymphatic malformation managed with prenatal serial thoracocentesis and postnatal sclerotherapy. *J Obstet Gynaecol Res.* (2022) Dec;48(12):3308-3313. doi: 10.1111/jog.15436.
- 29) Watanabe E, Hashizume N, Yoneda A, Kasahara M, Ozeki G, Saito T, Fujiogi M, Kano M, Yamamoto Y, Miyazaki O, Maekawa T, Nakano N, Yoshioka T, Fujino A, Kanamori Y. Infantile Kaposiform hemangioendothelioma in a female patient complicated with severe obstructed jaundice: a case report. *Surg Case Rep.* (2022) Dec 29;8(1):225. doi: 10.1186/s40792-022-01581-9.
- 30) Nozawa A, Fujino A, Yuzuriha S, Suenobu S, Kato A, Shimizu F, Aramaki-Hattori N, Kuniyeda K, Sakaguchi K, Ohnishi H, Aoki Y, Ozeki M. Comprehensive targeted next-generation sequencing in patients with slow-flow vascular malformations. *J Hum Genet.* (2022) Dec;67(12):721-728. doi: 10.1038/s10038-022-01081-6.
- 31) Takahashi Y, Kinoshita Y, Kobayashi T, Arai Y, Ohyama T, Yokota N, Saito K, Sugai Y, Takano S. The usefulness of OK-432 for the treatment of postoperative chylothorax in a low-birth-weight infant with trisomy 18. *Clinical Case Reports.* (2022) 10(5):e05844
- 32) Kuwata D, Hirabayashi T, Saito T, Kasai D, Hakamada K. Partial resection of a face and neck lymphatic malformation after tracheostomy: A case of difficult airway management. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports* 82, July (2022) 102305
- 33) 小関道夫: 血管腫・血管奇形(脈管異常). 小児疾患診療のための病態生理3. 小児内科 (2022) 54 (増刊号) :1105-1110.
- 34) 小関道夫. 頭頸部リンパ管腫の診断と治療 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法. 小児耳 (2022) 43 (1): 29-34.
- 35) Horii Y, Hirose K, Ozeki M, Hata K, Motooka D, Tahara S, Matsui T, Kohara M, Higashihara H, Ono Y, Tanaka K, Toyosawa S, Morii E. Correction: PIK3CA mutation correlates with mTOR pathway expression but not clinical and pathological features in Fibroadipose vascular anomaly (FAVA).

;

- Diagn Pathol. (2022) May 2;17(1):43.
- 36) 小関道夫: 【母斑・母斑症の診療 update-基礎から実践まで-】 青色ゴムまり様母斑症候群・Klippel-Trenaunay症候群・その他の脈管腫瘍・脈管奇形. *Derma.* (2022) (317), 25-34
- 37) 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) Feb 7;e15497. doi: 10.1111/ped.15497.
- 38) Nagao D, Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Sasai H, Endo S, Kato T, Hori Y, Ohnishi H. A Case of Multifocal Lymphoendotheliomatosis With Thrombocytopenia and Changes in Coagulopathy. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2022) Nov 21. doi: 10.1097/MPH.0000000000002597.
- 39) Demura S, Ohara T, Tauchi R, Takimura K, Watanabe K, Suzuki S, Uno K, Suzuki T, Yanagida H, Yamaguchi T, Kotani T, Nakayama K, Watanabe K, Yokogawa N, Oku N, Tsuchiya H, Yamamoto T, Kawamura I, Taniguchi Y, Takeshita K, Sugawara R, Kikkawa I, Sato T, Fujiwara K, Akazawa T, Murakami H, Kawakami N; Japan Spinal Deformity Institute. Incidence and causes of instrument-related complications after primary definitive fusion for pediatric spine deformity. *J Neurosurg Spine.* (2022) Sep 30;38(2):192-198. doi: 10.3171/2022.8.SPINE22729. PMID: 36461844.
- 40) Kawakami N, Ito M, Matsumoto H, Saito T, Kawakami K, Suzuki T, Uno K. Clinical and health-related quality-of-life outcomes after early and late spinal fusion in pediatric patients with congenital scoliosis at 10-year follow-up. *Spine Deform.* (2021) Mar;9(2):529-538. doi: 10.1007/s43390-020-00245-8. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33230670.

2. 学会発表

- 1) Terui K, et al. The predictive scoring system of small diaphragmatic defect in infants with congenital diaphragmatic hernia. International CDH symposium 2022, 27-29th Apr, Glasgow, hybrid開催
- 2) Nagata K, et al. Standardizing decision-making in CDH care: The Japanese experience. International CDH symposium 2022, 27-29th Apr, Glasgow, hybrid開催
- 3) Kondo T, et al. Does the sac correlate to the prognosis of congenital diaphragmatic hernia? International CDH symposium 2022, 27-29th Apr, Glasgow, hybrid開催
- 4) 照井慶太, 他. 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン第2版(2021)の概要. 第59回日本小児外科学会学術集会, 5月19-21日, 東京, 2022
- 5) 永田公二, 他. 先天性横隔膜ヘルニアにおける多施設共同行淳治療プロトコール導入の意義. 第59回日本小児外科学会学術集会, 5月19-21日, 東京, 2022

;

- 6) 正嶋和典, 他. 先天性横隔膜ヘルニアに対する重症度予後予測指標の検討: システマティックレビュー. 第59回日本小児外科学会学術集会, 5月19-21日, 東京, 2022
- 7) 河野 淳, 他. 先天性横隔膜ヘルニアにおける出生直後の胃管の位置による予後予測の有用性に関する検討. 第59回日本小児外科学会学術集会, 5月19-21日, 東京, 2022
- 8) 永田公二, 他. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの重症度別治療成績と胎児治療の適応. 第19回日本胎児治療学会学術集会, 12月2-3日, 大阪, 2022
- 9) 矢賀勇志, 前川貴伸, 坂本慧, 諸岡進太郎, 中尾寛, 藤野明浩, 宮寄治, 小関道夫, 窪田満, 石黒精: 2度の生検で診断に至ったカポジ型血管内皮腫の4ヵ月男児例. 第125回日本小児科学会学術集会, 東京, 2022. 4. 16, ポスター
- 10) 小関道夫: 症例から学ぶ! 小児科医のためのリンパ管疾患の最新治療. 第125回日本小児科学会学術集会, 郡山, 2022, 4, 17. 口頭
- 11) 長尾大輝, 小関道夫, 林大地, 安江志保, 笹井英雄, 遠渡沙緒理, 加藤充純, 廣瀬由美子, 大西秀典: 発熱後に血小板減少を起すMultifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia (MLT) の一例. 第125回日本小児科学会学術集会, 郡山, 2022. 4. 17. 口頭
- 12) 駒水清乃, 小関道夫, 長尾大輝, 林大地, 安江志保, 笹井英雄, 遠渡沙緒理, 大西秀典, 廣瀬由美子, 佐々木了: シロリムスが有効であったAcquired progressive lymphatic anomalyの一例. 第125回日本小児科学会学術集会, 郡山, 2022. 4. 17. 口頭
- 13) Fujino A, Kuniyeda K, Nozaki T, Ozeki M, Nomura T, Hayashi A, Nagao M, Suenobu S, Kato A, Aramaki N, Hattori, Imagawa K, Ishikawa K, Ochi J, Horiuchi S. The prospective observational study of patients with intractable venous malformation or Klippel Trenaunay Syndrome to guide designing a proof-of-concept clinical trial for over therapeutic intervention. ISSVA2022, Vancouver, Canada, 2022. 5. 10-13, ポスター
- 14) 藤野明浩, 佐古まゆみ, 菊地佳代子, 三上剛史, 宮坂実木子, 高橋正貴, 橋詰直樹: リンパ管腫の治療戦略に関する臨床研究: 新たな臨床課題への研究計画立案から実施まで. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022. 5. 19, 口頭
- 15) 出家亨一, 藤野明浩, 小関道夫, 高橋正貴, 加藤源俊: コロナ禍におけるリンパ管疾患患者家族の新たな交流の場を求めて~小児リンパ管疾患研究班の取り組み~. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022. 5. 19, 口頭
- 16) 小林完, 藤野明浩, 古金遼也, 橋詰直樹, 森禎三郎, 狩野元宏, 渡辺栄一郎, 高橋正貴, 米田光宏, 金森豊: リンパ管奇形病変に発生する蜂窩織炎の季節性の検討. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022. 5. 19, ポスター
- 17) 平林健, 藤野明浩, 小関道夫, 臼井規朗: 『胎児診断ならびに新生児期発症の頭頸部縦隔領域リンパ管腫(リンパ管奇形)の臨床像について: 全国調査の結果から』. 第59回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2022. 5. 19, 口頭
- 18) 橋詰直樹, 藤野明浩, 高橋正貴, 古金遼也, 小林完, 森禎三郎, 狩野元

;

- 宏, 渡辺栄一郎, 米田光宏, 金森豊:
当科における嚢胞状リンパ管奇形の
症状発症時期による臨床的特徴, 第59
回日本小児外科学会学術集会, 東京,
2022. 5. 19, 口頭
- 19) 古金遼也, 小川雄大, 藤野明浩, 小
林完, 橋詰直樹, 森禎三郎, 渡辺栄
一郎, 狩野元宏, 高橋正貴, 米田光
宏, 宮寄治, 野坂俊介, 金森豊: 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. 第59回日本小児外科学会学術集
会, 東京, 2022. 5. 20, 口頭
- 20) 藤野明浩: リンパ管疾患の病態発生
から考える、これからの治療法. 第
59回日本小児外科学会学術集会, 東
京, 2022. 5. 20, 口頭
- 21) 高橋正貴, 藤野明浩, 橋詰直樹, 渡
辺栄一郎, 古金遼也, 小林完, 森禎
三郎, 狩野元宏, 米田光宏, 金森豊:
リンパ管奇形(リンパ管腫)に対す
る効率的な硬化療法: ICGと造影剤の
併用による術中ナビゲーション. 第
59回日本小児外科学会学術集会, 東
京, 2022. 5. 20, 口頭
- 22) 小関道夫: こどものリンパ管疾患の
最新情報. 第6回むくみゼミナール.
Web, 2022. 5. 29
- 23) 橋本玲奈, 持丸奈央子, 新関寛徳,
藤野明浩, 福原康之, 柳久美子, 要
匡, 吉田和恵: FLT4遺伝子変異を認
めた先天性両下肢リンパ浮腫の1例.
第121回日本皮膚科学会総会, 京都,
2022. 6. 2, 口頭
- 24) 小関道夫: 脈管異常に伴う血液凝固異
常. 静岡県血液疾患セミナー. 2022
年7月1日;静岡(ハイブリッド),
2022. 7. 1
- 25) 小関道夫: 難治性脈管異常に対する
シロリムス療法. 第8回日本HHT研究
会 HHT JAPAN2022, 久留米(ハイブリ
ッド), 2022. 7. 2, 口頭
- 26) 小関道夫: 治療すべき乳児血管腫と
そのタイミングとは? おおさか小児
皮膚疾患治療フォーラム, 大阪(ハ
イブリッド), 2022. 7. 30, 口頭
- 27) 小関道夫: 難治性リンパ管疾患に対
するシロリムス療法. シンポジウム
1: 難治性リンパ管疾患への薬物療
法. 第18回日本血管腫血管奇形学会学
術集会, 千葉市(ハイブリッド),
2022. 9. 16, 口頭
- 28) 藤野明浩: リンパ管奇形、リンパ管
腫症への薬物療法. 第18回日本血管
腫血管奇形学会学術集会,
2022. 9. 16, 口頭
- 29) 藤野明浩: シロリムス内服療法と外
科的治療の併用について—これから
の展望を中心に—. 第18回日本血管
腫血管奇形学会学術集会, ノーベル
ファーマ株式会社共催シンポジウム,
千葉, 2022. 9. 16, 口頭
- 30) 加藤源俊, 藤野明浩, 山岸徳子, 黒
田達夫: 限局性リンパ管腫
(lymphangioma circumscriptum) に
対する無水エタノール注入硬化療法
の有用性. 第18回日本血管腫血管奇
形学会学術集会, 千葉, 2022. 9. 16,
口頭
- 31) 藤野明浩, 佐古まゆみ, 菊地佳代子,
三上剛史, 宮坂実木子, 橋詰直樹,
加藤源俊, 高橋正貴: 難治性嚢胞状
リンパ管奇形(リンパ管腫)に対す
る最適な治療戦略の探索. 第13回血
管腫・血管奇形講習会・第18回日本
血管腫血管奇形学会学術集会, 千葉,
2022. 9. 16, 口頭
- 32) 小川恵子, 酒井清祥, 大須賀慶悟,
野崎太希, 田附裕子, 上原秀一郎,
佐伯勇, 藤野明浩, 星玲奈, 大山慧,
野村元成: リンパ管奇形に対する越
碑加朮湯の検討〜後向き研究から前
向き研究へ. 第18回日本血管腫血管奇
形学会学術集会, 千葉, 2022. 9. 16,
口頭

;

- 33) 木下義晶: 血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン改訂について. 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会 ランチョンセミナー2, 千葉, 2022. 9. 17, 口頭
- 34) 藤野明浩: 低速流型脈管奇形を対象とした新規PI3Ka阻害薬 (ART-001) の研究開発. 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 千葉, 2022. 9. 17, 口頭
- 35) 小関道夫: 乳児血管腫の早期治療の必要性について. 乳児血管腫診療連携の会. 富山(ハイブリッド), 2022. 9. 24, 口頭
- 36) 小関道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法研究の進捗. 第3回シロリムス新作用研究会. 東京(ハイブリッド), 2022. 10. 1, 口頭
- 37) 大山俊之、木下義晶、小林隆、高橋良彰、荒井勇樹、菅井佑、濱崎祐: 当科における漢方療法とリンパ管奇形の臨床像の検討. 第26回日本小児外科漢方研究会 パネルディスカッション (リンパ管奇形の治療), 岡山, 2022. 10. 28, 口頭
- 38) Ozeki M, Yasue S, Endo S, Maekawa T, Fujino A, Fumino S, Furukawa T, Takemoto J, Tajiri T, Ohnishi H. Effects of sirolimus for localized intravascular coagulopathy of slow-flow vascular malformations. International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2022, Vancouver, Canada, 2022. 11. 5
- 39) 小関道夫: 血管腫血管奇形診療の最新の知見 難治性血管腫血管奇形に対する最新の薬物療法. 第64回日本脈管学会学術総会, 横浜, 2022. 10. 26, 口頭
- 40) 小関道夫: 難治性脈管異常に対する新たな治療戦略〜ラパリムスの位置づけ〜. Hokkaido LM Expert Seminar. 北海道, 2022. 11. 12, 口頭
- 41) 木下義晶: 改訂 診療ガイドライン 2022. 令和4年度厚生労働科学研究費補助金 難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究市民公開講座, Web開催, 2022. 11. 20, 口頭
- 42) 小関道夫, 林大地, 安江志保, 遠渡沙緒理, 文野誠久, 古川泰三, 武本淳吉, 田尻達郎, 大西秀典: 脈管異常のシロリムス療法に関連したバイオマーカー検索. 第64回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2022. 11. 25, 口頭
- 43) 小関道夫: 難治性血管腫・血管奇形に対する新たな治療選択. 第85回信州形成外科学会, 長野, 2022. 12. 3, 口頭

3. その他

- 1) HP: リンパ管疾患情報ステーション <http://lymphangioma.net> 「シロリムス関連ページ」、「患者さん体験ページ」 質疑項目の拡充
- 2) 第5回小児リンパ管疾患シンポジウム開催 2023. 1. 22 ハイブリッド開催

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

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班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	臼井 規朗	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター 小児外科	副院長
研究分担者	永田 公二	九州大学病院総合周産期母子医療センター	講師
	早川 昌弘	名古屋大学・医学部附属病院 総合周産期母子医療センター新生児部門	病院教授
	奥山 宏臣	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科	教授
	板倉 敦夫	順天堂大学医学部・大学院医学研究科 産婦人科学	教授
	照井 慶太	千葉大学大学院医学研究院 小児外科学	准教授
	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
	黒田 達夫	慶應義塾大学医学部 小児外科	教授
	廣部 誠一	東京都立小児総合医療センター 外科	院長
	淵本 康史	国際医療福祉大学医学部 小児外科	教授
	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
	前田 貢作	国立大学法人神戸大学 大学院医学研究科 小児外科学分野	医学研究員
	肥沼 悟郎	国立研究開発法人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
	二藤 隆春	埼玉医大総合医療センター 耳鼻咽喉科	准教授
	藤野 明浩	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
	渡邊 航太	慶應義塾大学医学部 整形外科	准教授
	中島 宏彰	名古屋大学医学部附属病院 整形外科	講師
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 整形外科	医師	
佐藤 泰憲	慶應義塾大学 医学部 病院臨床研究推進センター (CTR) 生物統計部門	准教授	
研究協力者	近藤 琢也	九州大学大学院医学研究院 共同研究部門	助教
	河野 淳	九州大学病院救命救急センター	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 晋介	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
	増本 幸二	筑波大学医学医療系 小児外科	教授
	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
	左合 治彦	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	センター長
	金森 豊	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小児外科	診療部長
	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
	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
	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	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	医員
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 宏諭	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 賀洋	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
伊藤 美春	名古屋大学大学院医学研究科小児科学	特任助教
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	講師
鈴木 俊彦	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
谷口 顕信	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
三浦 良介	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	医員
金 聖和	京都市立医科大学 小児外科	助教
稲村 昇	近畿大学医学部 小児科学教室	准教授
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
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
白石 真之	大阪大学理学研究科研究協力係	図書職員
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	特任助教
田附 裕子	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科	准教授
正嶋 和典	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科	助教
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（小児循環器）	助教
田中 水緒	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 病理診断科	医長
高桑 恵美	北海道大学病院 病理診断科	医員
下島 直樹	東京都立小児総合医療センター 外科	医長
梅山 知成	聖路加国際病院小児外科	医員
山岸 徳子	慶應義塾大学医学部 小児外科	助教
城崎 浩司	慶應義塾大学医学部 小児外科	助教
前田悠太郎	慶應義塾大学医学部 小児外科	助教
伊藤よう子	慶應義塾大学医学部 小児外科	助教
梅山 知成	慶應義塾大学医学部 小児外科	助教
田波 穰	埼玉県立小児医療センター 放射線科	医長
岡部 哲彦	横浜市立大学・放射線診断学	助教
大野 通暢	さいたま市立病院 小児外科	部長
渡邊 美穂	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科	助教

出口 幸一	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科	助 教
津川 二郎	社会医療法人愛仁会高槻病院 小児外科	部 長
小野 滋	自治医科大学医学部 小児外科	教 授
岸本 曜	京都大学医学部 耳鼻咽喉科	特定病院助教
森田 圭一	兵庫県立こども病院 小児外科	医 長
橋本亜矢子	静岡県立こども病院 耳鼻咽喉科	医 長
小山 一	東京大学医学部 耳鼻咽喉科	助 教
小林 久人	慶應義塾大学医学部 小児科	助 教
小栗 沙織	慶應義塾大学医学部 小児科	医 師
船田 桂子	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	医 員
玉井 直敬	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	医 員
高田 菜月	岐阜県立総合医療センター 耳鼻咽喉科	医 員
原 真理子	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	医 員
小河 邦雄	国立成育医療研究センター 政策科学研究部	共同研究員
山崎むつみ	静岡県立静岡がんセンター 医学図書館	図書館員
鈴木 博道	国立成育医療研究センター 政策科学研究部	共同研究員
岩中 督	東京大学医学部 小児外科	名誉教授
森川 康英	国際医療福祉大学 小児外科	病院教授
野坂 俊介	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 放射線診療部	統括部長
上野 滋	社会医療法人岡村一心堂病院	非常勤医師
木下 義晶	新潟大学大学院 小児外科	教 授
藤村 匠	NHO埼玉病院 小児科・小児外科	小児外科部長
金森 洋樹	慶應義塾大学医学部 小児外科	助 教
梅澤 明弘	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 再生医療センター	センター長
出家 亨一	埼玉県立小児医療センター 外科	医 員
加藤 源俊	慶應義塾大学医学部 小児外科	助 教
山田 洋平	慶應義塾大学医学部 小児外科	講 師
義岡 孝子	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 病理診断部	統括部長
小林 完	弘前大学医学部附属病院 小児外科	助 教
高橋 正貴	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 細胞医療研究部	研究員
藤雄木亨真	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小児外科	医 員
渡辺栄一郎	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小児外科	医 員
橋詰 直樹	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小児外科	専門修練医
齋藤 健	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小児外科	専門修練医
小関 元太	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小児外科	専門研修医
狩野 元宏	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小児外科	医 員
山本 裕輝	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小児外科	医 員
森 禎三郎	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 細胞医療研究部	研究員
阿部 陽友	東京都立小児総合医療センター 外科	医 師
川上 紀明	一宮西病院 整形外科脊椎外科	部 長
山元 拓哉	日本赤十字社鹿児島赤十字病院 第二整形外科	部 長
出村 諭	金沢大学医学部 整形外科	講 師
檜井 栄一	金沢大学医薬保健研究域薬学系薬理学研究室	准教授
今釜 史郎	名古屋大学大学院 整形外科	教 授

	村上 秀樹 柳田 晴久 渡辺 慶 宇野 耕吉	岩手医科大学 整形外科 福岡こども病院 整形脊椎外科 新潟大学医歯学総合病院 整形外科 国立病院機構神戸医療センター 整形外科	准教授 科 長 講 師 院 長
事 務 局	臼井 規朗	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター 副院長 〒594-1101 大阪府和泉市室堂840番地 T E L 0725-56-1220 F A X 0725-56-5682 e-mail usui@wch.opho.jp	
経理事務担当者	福山 喜彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター・臨床研究部 臨床研究支援室 T E L 0725-56-1220(内線3257) F A X 0725-56-5682 e-mail fukuyama@wch.opho.jp	

令和4年7月5日

令和4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》

令和4年度 呼吸系先天異常疾患研究班 第1回班会議 議事録

日 時： 令和4年7月5日（火）18:00～19:35

場 所・形式：WebEx を用いたオンライン会議

WebEx ミーティング番号： 2515 755 4144

ミーティングパスワード： 0705

議題

- 1 研究代表者からの挨拶・中間評価結果について
 - 研究代表者の臼井より、令和4年度第1回班会議を行うにあたっての挨拶があった。昨年度の中間評価結果では平均7.0のところ7.3であったことが報告された。成人の呼吸器学会との連携を勧められていることが報告された。今年度中に前疾患でガイドラインの完成を目指して頂きたいことが述べられた。
- 2 国立保健医療科学院 武村真治先生ご挨拶
 - 最終年度の今年度には、是非3年間の成果を取りまとめて欲しいとお言葉があった。
- 3 厚生労働省健康局難病対策課 原 美朋先生ご挨拶
 - 難治性疾患にしっかり取り組んでいただきたいとお言葉があった。
- 4 今年度の研究計画の具体的目標と計画達成のためのロードマップ
 - 1) 先天性横隔膜ヘルニア
 - 永田公二先生より、先天性横隔膜ヘルニア研究グループの今年度の計画が説明された。
 - CDH 診療ガイドライン改訂版の英文化についての議論があること、治療標準

プロトコルの英文化を予定していることが報告された。また、今年度に発行された 3 本の論文、review 中の論文、また論文化を予定している論文についての報告があった。

- CDH 診療ガイドライン改訂については、2022 年 1 月に改訂が終了したことが報告された。Minds によって改訂版に対して高い評価が与えられたことが報告された。
- REDCap に 1124 例が登録されたこと、心機能、長期予後、DPC-linkage 医療費分科会が派生発生されていることが報告された。REDCap の登録 CRF も改訂されたこと、国際共同研究が進行中であることが報告された。
- 患者会との連携について、患者会内で実施されたアンケート調査について説明があった。研究グループで行った患者会に関するアンケート結果を論文化したいことが述べられた。

2) 先天性嚢胞性肺疾患

- 黒田達夫先生より、診療ガイドラインについてはほぼ原稿が揃ったが、作成組織における「作成主体の確認」、「推奨決定から最終化、公開に関する事項」、「公開後の外部評価」のみが残っていることが報告された。
- 今後の予定として、関連学会への承認要請を行い、パブリックコメントをいただいで、ホームページへの掲載と東京医学社から発刊を予定していることが報告された。
- 松岡健太郎先生より、阪大の症例 40 例程度で研究を進めていて、CPAM type2 は、基本的には閉塞機転によるもの（気管支閉鎖）に関連していることを検討中であることが報告された。

3) 気道狭窄

- 守本倫子先生より、気道狭窄の診療ガイド作成の進捗状況に関する説明があった。先天性気管狭窄、先天性喉頭狭窄それぞれについて作成チームを作って進めていること、先天性気管狭窄については CQ1～CQ6 まで推奨文を作成中であるが、推奨文によって文章の書式にバラツキがあることが報告された。先天性喉頭狭窄については CQ1、2、3、7 の推奨文がほぼ完成したことが報告された。
- 全ての CQ が完成してから公表が良いのか、未完成の CQ があっても良いのかの議論があり、照井慶太先生より CQ が多い場合は、ある程度完成した CQ だけで公表して、論文が増えて時間のかかる CQ については改訂に回しても良いのではないかとのご意見があった。

4) 頰部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症

- ▶ 藤野明浩先生より、診療ガイドラインは秋田班、臼井班、田口班の3班で改訂しており、胸部に関連したCQ31～CQ34の推奨文が完成したこと、全体として最終化作業中で2022年内に完成する予定であることが報告された。
- ▶ 症例調査研究に関しては、平林健先生より全国集計データベースを使って出生前診断症例に関する検討が行われていることが報告された。気管切開と気管切開の離脱に関して解析中のデータが紹介された。
- ▶ 藤野明浩先生より、リンパ管腫のvolume計測について、外観の写真から解析できないかを検討中であることが報告された。また、シロリムスと硬化療法の併用治療に関する前向き研究を計画中であることが報告された。
- ▶ 第5回小児リンパ管腫シンポジウムについては、2023年1月22日にZOOMウェビナー＋会場対面形式で開催予定であることが報告された。ホームページには患者用のコーナーが新設された。
- ▶ 小関道夫先生より、連携しているAMED研究班でラパリムスの顆粒剤を用いた脈管奇形の治験が進んでいることが報告された。2023年春に顆粒剤の承認申請の予定、2024年に承認の見込みであることが報告された。また、シロリムスゲルについても多施設共同研究が進行中であることが報告された。

5) 肋骨異常を伴う先天性側彎症

- ▶ 渡辺航太先生より、2022年度の計画に関する説明があった。データベース収集システムについては、2021年までの症例を追加予定であること、今年度5つの病態に関する解析予定であることが報告された。
- ▶ 診療ガイドラインについては、設定されたBQ、CQについて、日本側弯症学会のEOS（乳幼児側弯）委員会の協力のもと、システムティックレビューを行っていること、11月にEOS委員会の承認を得る予定であることが報告された。
- ▶ 年内に診療ガイドライン完成を予定しており、最終的にはホームページに掲載予定であることが報告された。

5 総合討論

- ▶ 永田公二先生より、成人領域との連携についてどのように考えればよいかのご質問があり、武村真治先生より特に制約はないが、成人期へのtransitionに関連した領域と連携していただければ良いのではないかとのご示唆があった。照井慶太先生より、千葉大学の前呼吸器内科教授の先生は、transitionして来られる患者さんとの連携が求められているとおっしゃっているとの発言があった。

6 来年度以降の難治性疾患政策研究事業申請計画

- ▶ 研究代表者の臼井より、もし来年度の公募があれば、私達の研究グループからの応募については、成人領域との連携も含めて大学病院の若い先生にお願いしたく、次回の応募においては、現時点では照井慶太先生にお願いできないかと考えているとの発言があった。

7 令和4年度医学研究奨励助成事業公募について

- ▶ 今年度も公募があり、小関道夫先生から野澤先生（ゴーハム病のモデルマウスの研究）、永田公二先生より近藤先生（先天性横隔膜ヘルニアの全国調査疫学研究）の提案があり、推薦させていただくことになった。

8 次回班会議・その他について

- ▶ 代表者の臼井より、今年度の第二回全体班会議については、少し早めに東京で対面形式で実会議を開催予定であること、交通費は分担費から出させていただく予定であることが説明された。また、今回のWeb会議については、録画しているので、分担研究者の方々に録画を見ていただけるようにするとの説明があった。

以上 文責：臼井規朗

令和4年度 呼吸器系先天異常疾患研究班 第1回班会議 出席者

(Web 参加者25名、欠席者2名)

国立保健医療科学院		
武村真治先生		出席
厚生労働省難病対策課		
原 美朋先生		出席
先天性横隔膜ヘルニア研究グループ		
永田公二先生 九州大学 小児外科		出席
早川昌弘先生 名古屋大学医学部附属病院 新生児科		欠席
伊藤美春先生 名古屋大学医学部附属病院 新生児科		代理出席
奥山宏臣先生 大阪大学大学院 小児成育外科		出席
板倉敦夫先生 順天堂大学 産婦人科		出席
照井慶太先生 千葉大学大学院 小児外科		出席
甘利昭一郎先生 国立成育医療研究センター 新生児科		出席
先天性嚢胞性肺疾患研究グループ		
黒田達夫先生 慶應義塾大学外科学 小児外科		出席
廣部誠一先生 東京都立小児医療センター 小児外科		出席
瀧本康史先生 慶應義塾大学外科学 小児外科(国際医療福祉大学)		出席
松岡健太郎先生 東京都立小児医療センター 検査科		出席
野澤久美子先生 神奈川県立こども医療センター 放射線科		出席
気道狭窄研究グループ		
守本倫子先生 国立成育医療研究センター 感覚器形態外科・耳鼻咽喉科		出席
前田貢作先生 神戸大学大学院医学科 外科学講座小児外科分野		出席
肥沼悟郎先生 国立成育医療研究センター 呼吸器科		出席
二藤隆春先生 埼玉医科大学総合医療センター 耳鼻咽喉科		出席
頸部・胸部リンパ管腫・管腫症研究グループ		
藤野明浩先生 国立成育医療研究センター 外科		出席
小関道夫先生 岐阜大学医学部附属病院 小児科		出席
平林 健先生 弘前大学医学部附属病院 小児外科		出席
肋骨異常を伴う先天性側弯症研究グループ		
渡邊航太先生 慶應義塾大学 整形外科		出席
中島宏彰先生 名古屋大学 整形外科		出席
小谷俊明先生 聖隷佐倉市民病院 整形外科		出席
鈴木哲平先生 神戸医療センター リハビリテーション科		欠席
山口 徹先生 福岡市立こども病院 整形外科		出席
生物統計・医学統計		
佐藤泰憲先生 慶應義塾大学 臨床研究推進センター		出席
研究代表者兼事務局		
臼井規朗 大阪母子医療センター 小児外科		出席

令和 4 年 12 月 18 日

令和4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》

令和4年度 呼吸器系先天異常疾患研究班 第2回班会議 議事録

日 時: 令和4年 12 月 18 日(日)13:30~15:45

場 所: TKP 品川カンファレンスセンターANNEX 3階
カンファレンスルーム 7

住 所: 〒108-0074 東京都港区高輪 3-13-1 TAKANAWA COURT 3 階

議 事

1 研究代表者からの挨拶・前回議事録の確認

- 研究代表者の臼井より挨拶があり、今回の令和4年度第2回班会議については、3年間の研究の最後の総括であることから、対面形式で開催したことが説明された。
- 前回(第1回全体会議)の議事録が提示され、内容が了承された。
- 今回の出張費については、各自の分担研究費から支出していただくよう説明があった。

2 各疾患グループの3年間の研究成果と総括

1) 先天性横隔膜ヘルニア

- 研究分担者の永田公二先生より、3年間の研究活動に関する説明があった。初版の診療ガイドラインについては名古屋大学の伊藤先生が、治療プロトコールについては永田先生が英文論文化している段階である。
- AMED 奥山班との連携関連では、3つの論文が publishされた。また人工呼吸器管理についての前向き研究が進行中で、近く結果がまとめられる予定である。
- その他、本研究班のデータベースを元にした論文として、これまで 11本の英文論文が publishされたこと、さらに現在 4本の論文が投稿中である。
- 診療ガイドラインの改訂については、2015年の初版に加えて、新たに産科領域の CQ を 3つ追加して 2022年 1月 5日に改訂版が発行された。改訂版では、推奨文を決定するにあたって患者会の方にもご参加いただいた。Minds の評価では 75%と高かった。

- REDCap のデータベースを用いて、現在以下のような研究が進行中である。心機能分科会施設(7施設)、長期予後についての分科会(6施設)、DPC-linkage 医療費に関する分科会(4施設)の3つの分科会が研究を行っている。また、有嚢性ヘルニアと気胸に関しては、国際的な CDH study group との国際共同研究を行っている段階である。
- CDH の患者会は、2020 年 5 月に設立され、その経緯は設立を担当された小児科医であり、患者の母でもある寺川先生によって、日本公衆衛生雑誌に発表された。患者会に関するアンケート調査は 2021 年にまとめられた。
- 臍帯由来幹細胞を用いた横隔膜筋の再生に関する研究は、九州大学で 6 例の臍帯から細胞を採取し、現在研究が進んでいる。
- 胎児治療の FETO については、2007 年の多施設共同研究に起原があり、現在までで 18 例程度施行されているが、今後は適応を再検討する必要がある、FETO に関する meeting も行っていく予定である。

2) 先天性嚢胞性肺疾患

- 研究分担者の黒田達夫先生より、3 年間の研究活動に関する説明があった。診療ガイドラインについては、作成組織、SCOPE、推奨については完了した。CQ1 の分類については、大きく分けて 5 つに分類され記載されている。
- 嚢胞性肺疾患の出生前診断に MRI は有用である。CVR などの病変容積指標は有用である。嚢胞性肺疾患の出生後診断には造影 CT は有用である。嚢胞性肺疾患の出生後診断に血管造影は行わないことが推奨される。手術時期として乳児期の手術は有用である、などの推奨文が作成された。
- 区域切除が有用かどうかについては、推奨は行われなかった。複数肺葉の罹患患者に肺全摘を行うことは推奨されないことになった。嚢胞性肺疾患手術後の晩期合併症として「病変(嚢胞)遺残、胸郭変形、成長障害、喘息、横隔膜挙上、胃食道逆流症、悪性腫瘍発生の文献報告が見られる」とした。術後合併症の診断における胸部 X 線写真撮影は有用とした。
- 近く、外部評価を経て、学会承認を得る予定であることが説明された。

3) 気道狭窄

- 2010 年～2020 年の文献検索を行い、喉頭狭窄で 378、気管狭窄で 465 の文献が検索された。1000 字程度の解説文を付けて、推奨文を現在作成中である。
- 喉頭狭窄については、CQ1～CQ6 の 6 つの CQ がある。これらについては推奨文がほぼできあがっている。
- 喉頭狭窄の治療法として LT、PCRT のどちらが有効かは比較しがたく、結論が出なかった。

- 気管狭窄については、3つのBQと7つのCQに対する推奨文や解説を現在作成中である。
- 現在問題となっている点としては、解説に添付する図の作成をどうするかについて検討している。これに対して、比較的安価でメディカルイラストレーターを依頼できるという意見があった。
- ガイドラインの推奨度をどの程度強くするかを現在検討中である。
- 今後のスケジュールとして、2023年1月までに推奨文を完成して、2月に小児耳鼻咽喉科学会に提出予定である。4月には日本耳鼻咽喉科学会学術委員会に提出予定である。

4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症

- 診療ガイドラインの改訂については、新潟大学の木下義晶先生が中心になって行っている。この中で、臼井班では4つのCQを担当している。縦隔内で気道狭窄を呈しているリンパ管腫、頸部の気道のリンパ管腫に対して乳児期から治療を行うべきか、また選択する治療法はどのようなべきかなどがCQである。
- また、新生児期の乳糜胸水に対して積極的な外科的介入は有効か？難治性の乳糜胸水や心嚢液貯留、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？などのCQについても解説している。
- 胎児診断ならびに新生児期発症の頭頸部・縦隔領域リンパ管腫(リンパ管奇形)の臨床像についての解析結果を平林先生が論文投稿準備中である。
- 嚢胞状リンパ管奇形(リンパ管腫)の発症時期による臨床的特徴についても臨床研究を実施中である。先天性の群と後天性の群に分けて比較検討を行っているが、結論として先天性に発症した方が治療が困難であることが明らかとなった。
- リンパ管奇形病変に発生する蜂窩織炎には季節性があるのではないかという点について検討しているが、7~9月の夏に蜂窩織炎の発症が多いことが明らかとなった。この結果については論文投稿中である。
- シロリムスによる治療については、「硬化療法単独」と「硬化療法+シロリムス内服治療」の非劣性比較試験を計画中である。
- 市民公開講座については、2021年10月17日に「第4回小児リンパ管疾患シンポジウム」を開催した。2023年1月22日にも「第5回小児リンパ管疾患シンポジウム」を開催予定である。
- HPのリンパ管疾患情報ステーションについては、2022年5月に大幅に拡充した。
- 小関先生よりシロリムスによる治療・治験の進捗状況についての説明があった。

5) 肋骨異常を伴う先天性側彎症

- 研究班体制の中に、昨年度から日本側弯症学会早期発症側弯症委員会が加わっている。

- データ収集システムの立ち上げを行い、現在 15 施設が参加している。数多くの調査項目を設定し、入力によりデータ収集を行っている。それらのデータを元にして、2022 年には 1 本の英文論文が執筆された。
- データベースには、2015 年～2017 年の症例で 410 例(981 手術)が登録され、2018 年～2020 年には、264 症例(635 手術)の登録が行われた。
- データベースを用いて 2022 年度には、VEPTR の成績、CS に対する GR と VEPTR の比較、GR の CS vs それ以外、CS の early fusion vs GF、18 歳に達した CS 治療例などのテーマで研究を行い、これらのテーマについて論文執筆を予定している。
- 診療ガイドラインについてはエビデンスが少ないが、文献検索を行い、日本側弯症学会 EOS 委員会にも作業を分担して、システムティックレビューや推奨文作成を行っている。
- 今後の予定として、2022 年内に診療ガイドラインを完成し、2022 年度中に日本側弯症学会の HP に掲載したいと考えている。
- 個々の BQ、CQ についても簡単な説明が行われた。データベースに基づいた論文についても、CQ4 に採用された。

3 総合討論・総括・今後の本研究班のあり方について

- 研究代表者の臼井から、「今年度で 3 年間の研究が終了することになり、臼井も退職が近くなってきたことを考慮し、難治性疾患政策研究事業は恐らく来年度以降も行われることになるので、来年度の応募からは千葉大学の照井慶太先生に研究代表者を交代していただきたい」との提案があった。
- 照井慶太先生より、次期の難治性政策研究事業からは、成人領域との連携が必要になることから、研究班の体制として成人の呼吸器関連の先生方にも入っていただきたいと考えていること、成育医療センターの肥沼先生には、小児呼吸器学会との橋渡しとしても活動していただきたいと考えていることの説明があった。
- 各疾患ごとに、今後成人領域と連携するうえで、どのような研究の展開があるかの見込みについてご説明いただき、それに関する意見や議論が行われた。

4 来年度の難治性疾患政策研究事業申請について

- 研究代表者より、来年度の申請については、1 月半ばぐらいに締め切りがあるので早めに書類の準備をして、照井先生の申請作業にご協力いただきたいと発言があった。
- 研究代表者より、今年度の研究報告書の作成スケジュールと、倫理審査等報告書提出のお知らせについて説明が行われた。

以上

文責：臼井規朗

令和4年度 呼吸器系先天異常疾患研究班 第2回全体班会議

出席者リスト

先天性横隔膜ヘルニア研究グループ

永田公二先生	九州大学 小児外科	出席
奥山宏臣先生	大阪大学大学院 小児成育外科	出席
照井慶太先生	千葉大学大学院 小児外科	出席

先天性嚢胞性肺疾患研究グループ

黒田達夫先生	慶應義塾大学外科学 小児外科	出席
瀧本康史先生	慶應義塾大学外科学 小児外科(国際医療福祉大学)	出席
松岡健太郎先生	東京都立小児医療センター 検査科	出席

気道狭窄研究グループ

守本倫子先生	国立成育医療研究センター 感覚器形態外科・耳鼻咽喉科	出席
肥沼悟郎先生	国立成育医療研究センター 呼吸器科	出席
二藤隆春先生	埼玉医科大学総合医療センター 耳鼻咽喉科	出席

頸部・胸部リンパ管腫・管腫症研究グループ

藤野明浩先生	国立成育医療研究センター 外科	Web 出席
小関道夫先生	岐阜大学医学部附属病院 小児科	出席
平林 健先生	弘前大学医学部附属病院 小児外科	出席

肋骨異常を伴う先天性側弯症研究グループ

渡邊航太先生	慶應義塾大学 整形外科	出席
小谷俊明先生	聖隷佐倉市民病院 整形外科	出席
山口 徹先生	福岡市立こども病院 整形外科	出席

生物統計・医学統計

佐藤泰憲先生	慶應義塾大学 臨床研究推進センター	出席
--------	-------------------	----

研究代表者兼事務局

臼井規朗	大阪母子医療センター 小児外科	出席
------	-----------------	----