

# I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
総合研究報告書

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、診療ガイドラインの改訂、症例登録制度を活用したエビデンスの創出、患者・家族会支援のためのアンケート調査、また、①心機能分科会、②長期予後分科会、③DPC-linkage 分科会を形成してそれぞれ活動を行った。さらに、症例登録制度を一部改訂したうえで国際共同研究を開始した。先天性嚢胞性肺疾患については、診療ガイドラインの項目建てを決定して第一稿に対する外部評価委員の評価を受けたのち、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い、一般公開用のガイドラインを完成した。気道狭窄については、診療ガイドライン策定方法を見直して、喉頭狭窄 CQ 6 個、気管狭窄 CQ 10 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、新たな重要臨床課題に対する症例調査研究として、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。また、シロリムス治験への協力を行った。肋骨異常を伴う先天性側弯症については、データベース登録システムを立ち上げて症例データの入力を行い、そのデータを元に論文を執筆した。また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、産科領域に 3 つの CQ を追加した診療ガイドラインの改訂を完了して保有するホームページ上で公開した。引き続き REDCap の症例登録データを用いて多数の英文論文を執筆した。また、患者・家族会が 2020 年

5月に設立されたため、支援のためのアンケート調査を実施して解析を行った。さらに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。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、診療ガイドラインについて外部評価委員からの評価と学会公表で得られたパブリックコメントを受けて修正を行った。しかし、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「リンパ管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4回小児リンパ管疾患シンポジウム並びに第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、データベース登録システムを構築し、症例登録を行って4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

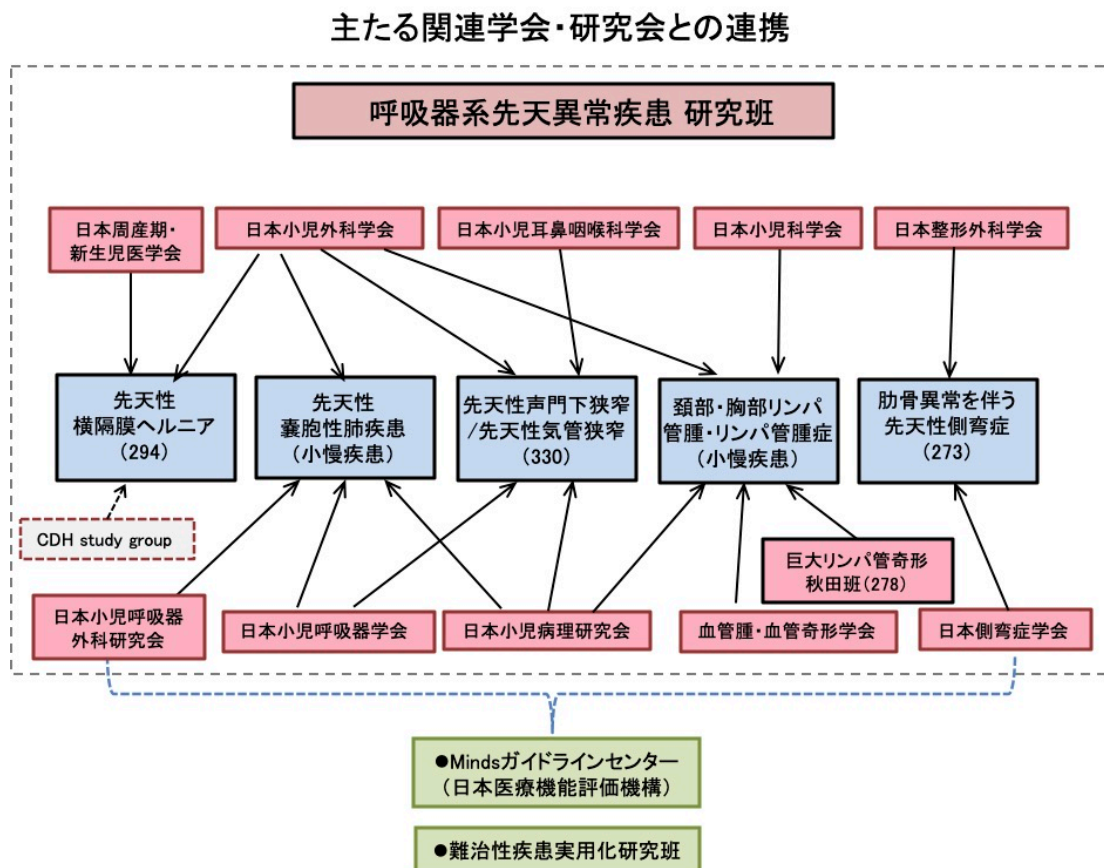
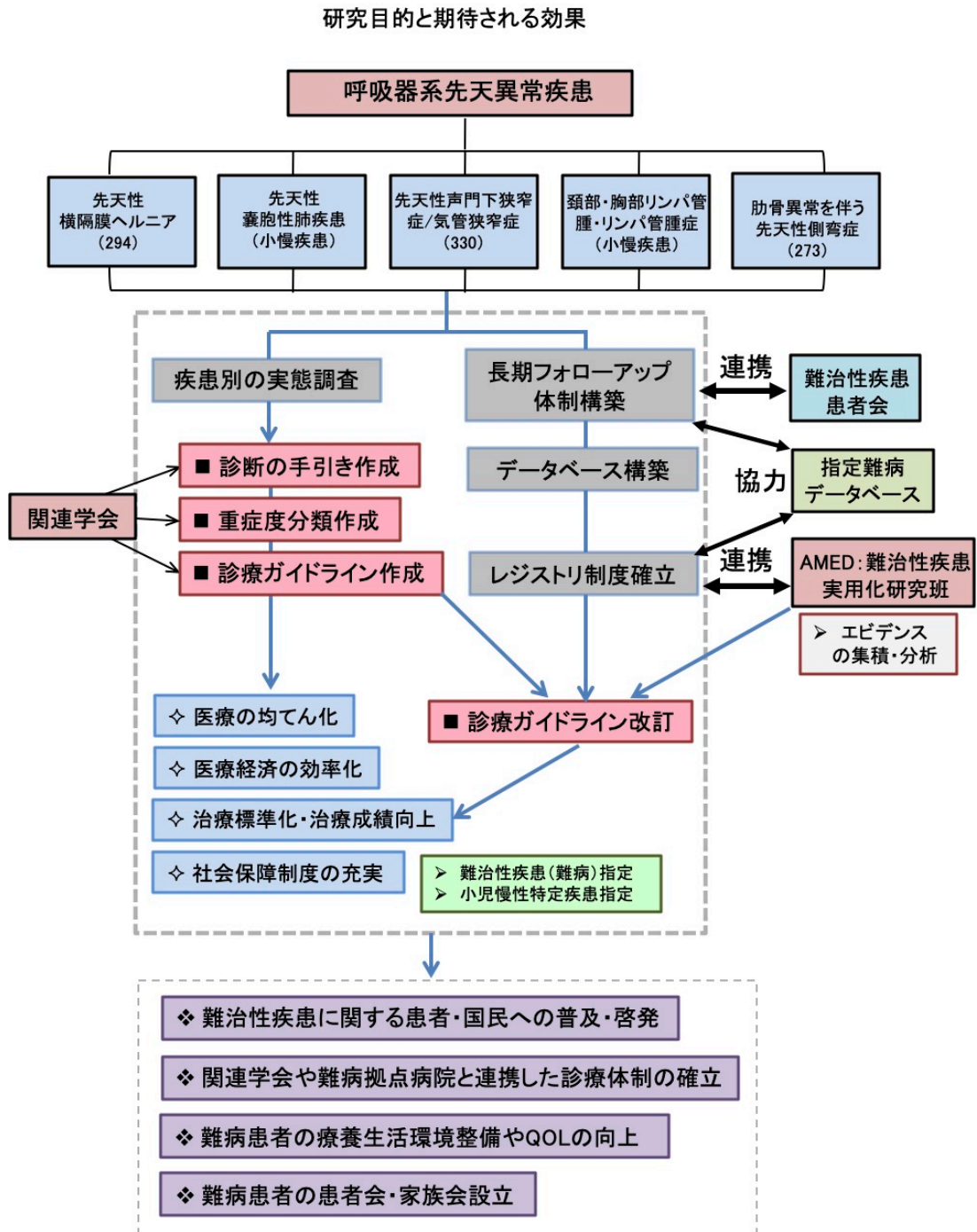


図 2



;

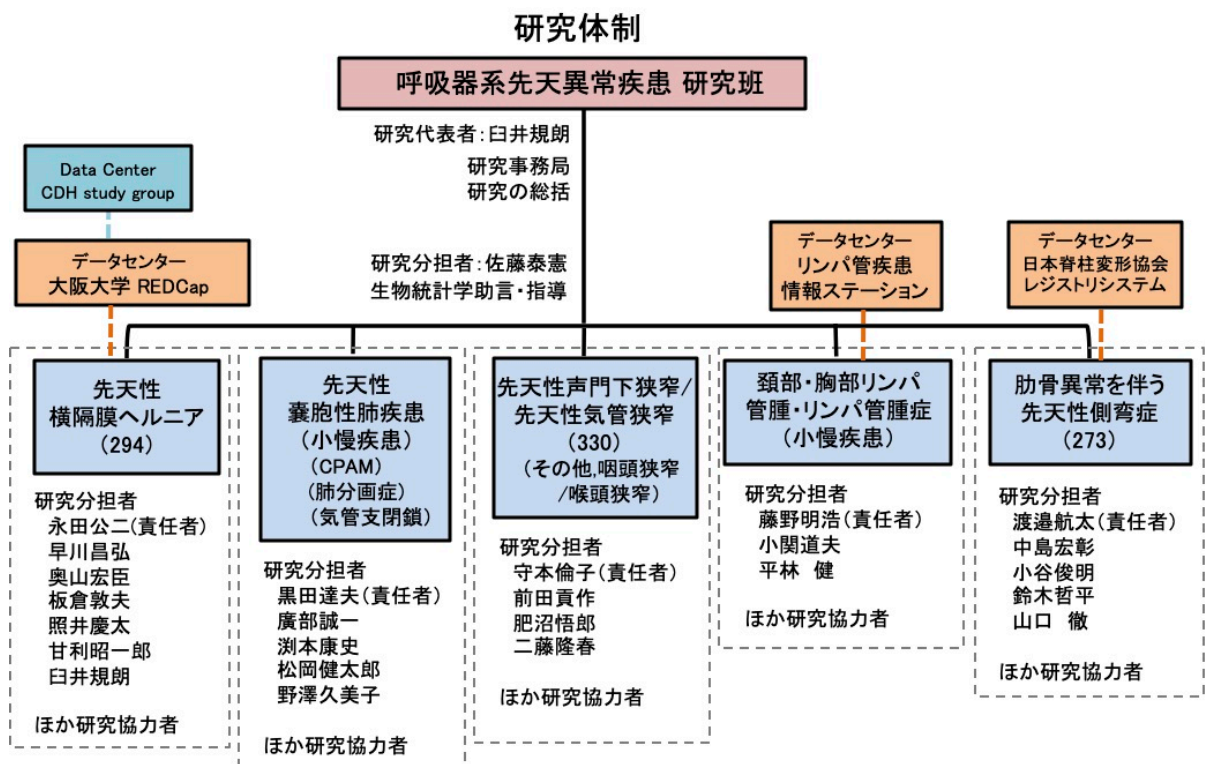
## B. 研究方法

### 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に記載した研究協力者の参加を得た。（資料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診療ガイドライン改訂

初版の新生児先天性横隔膜ヘルニア (CDH) 診療ガイドラインでは、2020年度より改訂作業を行うこととなっていた。Mindsの『診療ガイドライン作成マニュアル2017』を参考に、ガイドライン事務局、ガイドライン統括委員会7名、ガイドライン作成グループ31名、システムティックレビュー（以下、SR）チーム15名、外部評価委員2名を選出した。

CDHグループweb会議で推奨策定方法について議論したのち、ガイドライン作成グループリーダー・サブリーダー会議において推奨作成方針を確認した。ガイドラインの推奨草案から修正Delphi法を用いて推奨文を決定する事として、関連学会に推奨会議の案内文を送付し、修正Delphi法第1ラウンドを実施した。推奨策定会議ならびに修正Delphi法第2ラウンドを実施したのち、外部評価を依頼するとともに、パブリックコメントを募集して最終化を行い、『診療ガイドライン第2版』を作成した。

### 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（以下、JCDHSG）では、Research Electronic Data Capture（以下、REDCap）

を用いた症例登録制度を確立し、2006年の出生例から2022年までの症例を登録した。2016年に統一治療プロトコールを作成し、2017年からは前向き研究として症例登録を行った。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ため、国際共同研究との連携を視野に入れて2022年に入力項目の改訂を行った。これらの登録データを利用して質の高い科学的根拠を創出するため、データの統計解析を行って新たな論文を執筆・投稿した。また、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も論文投稿を行い、新たなエビデンスの創出に努めた。

### 3) 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では全15施設が前記の症例登録制度を用いた臨床研究を行ってきたが、多施設共同研究では特殊な治療や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。

### 4) 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については2020年5月に自律的に患者・家族会が発足した。そこで患者・家族会の認知度や需要を把握し、今後の活動を継続的に支援すべく、患者会のニーズに関する患者・家族へのアンケート調査を実施した。日本先天性横隔膜ヘルニア研究グループに所属する8施設において郵送型アンケート調査を行った。対象は各施設で先天性横隔膜ヘルニアの治療を行った患者とその家族とし、郵送後に宛名不明で返送されたものは郵送数から



;

除外してアンケートを集計した。また、患者・家族会の社会的認知度の向上や、会員のモチベーション維持、医療者との連携などの課題解決のために活動を行った。

#### 5) 先天性横隔膜ヘルニアの国際共同研究

2020年に2011～2015年分、2021年に2016～2020年分のJCDHSGのデータを英文変換して米国のCDHSGに送付した。データクリーニングに対応したのち、2021年11月23日に、米国よりデータを受領した。

「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。

#### 6) 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。

#### 7) 先天性嚢胞性肺疾患における診療ガイドラインの作成

2020年度に統括委員会での公開用ガイドラインの項目建てを決定し、公開用ガイドライン原稿の執筆を行った。また、外部評価委員による推奨文・解説文の評価を行った。外部評価委員は、西島栄治委員（高槻病院 小児外科）と鎌形正一郎委員（都立小児総合医療センター 外科）に依頼した。

ガイドラインの作成にあたっては、MINDS

2014年版およびガイドライン作成マニュアル2020年版の手順に従った。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2021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、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。

#### 8) 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、クリニカルクエッション（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。

#### 9) 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

過去の研究班の調査研究にて(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、(4)縦隔内リンパ管腫における治療の必要性の4点つの臨床課題が挙げられていた。今回の研究班では、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。

#### 10) 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。

#### 11) 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

過去の研究班で3回行ってきた「小児リンパ管疾患シンポジウム」に引き続き、2021度は10月に「第4回小児リンパ管疾患シンポジウム」をオンライン開催し、2023年2月に「第5回小児リンパ管疾患シンポジウム」をオンライン+現地会開催した。また、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、内容を拡充・更新しながら運営継続した。

#### 12) シロリムス治療への協力

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「複雑型尿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。

### 13) 先天性側弯症に関するデータベースへ登録制度の確立と症例データの追加

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、個人情報情報を匿名化して収集を行った。

### 14) 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。これら21個のBQ・CQに関して、文献検索、文献内容の検討、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

本研究では、5つの疾患グループ（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）別に研究活動を行ったが、3年間の毎年度の期初と期末には、研究代表者と研究分担者

が一同に会して（ただし、新型コロナ流行期間中はWeb会議を用いた）、全体会議を開催した。3年間の研究期間中、全部で計6回の全体班会議が開催された（資料2、資料3、資料4、資料5、資料6、資料7、）。それ以外の会議は、疾患毎の責任者が主催し、疾患グループ別に分かれ、Web会議なども交えて以下のような研究活動を行った。

#### 1) 新生児先天性横隔膜ヘルニア診療ガイドライン改訂

2020年度に各CQに対する検索式を設定し、文献検索を行った。次に各CQ担当者により1次スクリーニングで検討された論文について、タイトルと抄録をもとにCQに合致すると思われる論文を取捨選択し、本文内容を検討した上で採用論文を決定した。次に、ガイドライン作成工程に関する確認を経てSCOPEを確定した。2次スクリーニング後、2021年6月に推奨策定方法について議論を行った上で、ガイドラインの推奨草案から修正Delphi法を用いて推奨文を策定するため、日本小児外科学会、日本周産期・新生児医学会、日本新生児成育医学会へ推奨会議案内を送付し、2021年8月に修正Delphi法第1ラウンドを実施した。また、患者・家族会と事前ミーティングを行ったのち、9月に推奨文策定会議ならびに修正Delphi法第2ラウンドを実施した。最終化に関しては、2021年10月～11月の間に外部評価を依頼するとともに、パブリックコメントを募集した。公開の最終調整後、『新生児先天性横隔膜ヘルニア（CDH）診療ガイドライン第2版（2021）』として2022年1月5日に発刊し、日本新生児横隔膜ヘルニア研究グループのホームページにおいて公開した。

#### 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 (JCDHSG) では、REDCap を用いた症例登録システムを用いているが、2006 年～2022 年までの出生例 1209 例 (2023 年 3 月 10 日現在) の登録を完了した。これらのデータを解析した研究成果として、「CDH における気胸のリスク因子解析」、「CDH における適切な栄養投与量の検討」、「CDH における従来型換気法と高頻度振動換気法の予後比較」、「左側孤発 CDH 例における適切な手術時期の検討」、「CDH に対する胸腔鏡下手術の効果」、「英語版診療ガイドライン」、「CDH における適切な分娩時期」などの英文論文が採択され、発刊された。2021 年には米国の国際研究グループ CDHSG の調査項目の改変に伴って、JCDHSG の REDCap 登録項目についても改訂を行った。また、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も論文執筆を行った。

### 3) 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 つの分科会を設立した。

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。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) が立案されている。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 Web 会議を開催した。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。

### 4) 先天性横隔膜ヘルニアの患者・家族会支援

2020 年 5 月に患者・家族会が自律的に設立されたため、患者会の認知度の向上と患者会のニーズ調査のためのアンケート調査を実施した。患者・家族へのアンケート調査は、655 通を郵送し、395 通 (死亡例 29 通含む) の回答を得た (回収率 60%)。回答があった患児の平均年齢は 8.9 歳で、回答者は母が 87% と最多であった。医療的ケアを要する児は 18%、何らかの社会福祉支援を受けている児は 21% であった。患者・家族会への参加希望については、「参加したい・ややしたい」が 27%、「参加したい時期があった」が 48% であった。また、相談したい内容は、「退院後の経過」が 53% で半数を占めた。患者・家族会から得たい情報は、「先天性横隔膜ヘルニアの疾患情報」が 70% と最多で、「先天性横隔膜ヘルニア治療の方法」が 63% と続いていた。一方、「他の患者・家族との交流」を希望する方は 37% に留まった。患者・家族会の運営参加は、25% 以上の方が「興味がある」と

;

答えた一方で、40%は「興味があるが運営参加は難しい」と回答した。また、80%以上の方が本アンケート調査が行われるまで先天性横隔膜ヘルニア患者・家族会の存在を知らなかった。

2022年には、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。患者会と医療者の連携を深めるため、患者会が主催した講演会において医療者がWeb講演を行った(2022年5月8日:永田)。また、患者・家族会の会報「こもれび」に対して寄稿(Vol. 4(5月):奥山宏臣、Vol. 5(11月):豊島勝昭)を行った。一方、先天性横隔膜ヘルニアに関して一般の方々に広く知っていただくため、2021年にJCDHSGの活動内容を掲載したホームページ(<http://jcdhsg.com/>)を立ち上げたが、ここから患者・家族会のホームページ(<https://www.congenital-diaphragmatic-hernia-patient-family-ass.com/>)へリンクを貼った。

#### 5) 先天性横隔膜ヘルニアの国際共同研究

国際データのうち、対象となった3666例の症例を用いて、大阪大学小児外科が担当して、「新生児先天性横隔膜ヘルニアにおける気胸の発症状況とその発症要因の解析を行い論文を執筆中である。また、対象となった8251例の症例を用いて、九州大学小児外科が担当となって、「有嚢性先天性横隔膜ヘルニアの予後」に関して解析を行い論文を執筆中である。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。

#### 6) 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研究として、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。

#### 7) 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した。先天性嚢胞性肺疾患を巡る疾患概念の歴史的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。

外部評価委員からは、以下の5点について指摘を受けた。①複数肺葉の罹患に関して片側複数肺葉の罹患と両側複数肺葉の罹患で治療方針が異なること、②小児嚢胞性肺疾患のガイドラインとして後天性疾患や腫瘍性疾患も視野に入れてゆく方向性も今後検討すること、③広義・狭義のBPFMの定義によりこれらを全て肺芽異常とすることに齟齬が出るため、本ガイドライン

;

の新分類の中立性を検討する必要があること、④気管支嚢胞などその他の疾患の取り扱いを検討すべきこと、⑤手術時期に関して乳児期早期と晩期での臨床的な意義が不明であること。これらの意見に対してガイドライン作成委員会内で討議し、Delphy 法にて最終的なガイドライン策定方針を決定した。まず②③に対して、今回のガイドラインは先天性嚢胞性肺疾患を対象とすること、BPFM については肺葉内肺分画症を伴う狭義の BPFM とする解釈でまとめることとした。さらに①については、「複数肺葉に病変が跨がる症例で病変部の全摘を目指す、片肺全摘とせざるを得ない場合」と具体的に手術の背景を明記する方針となった。また⑤の至適手術時期については、現時点では手術の至適時期を限定する十分な根拠がないため、ガイドラインでは「乳児期後半」という広い範囲の時期としたうえで、今後のガイドライン改訂における重要検討事項として記録を残す方針となった。同様に、④の気管支嚢胞についても現時点では、これ以上詳細に分類できないため、ガイドライン内では詳細な推奨が不可能であり、今後の継続検討事項とすることとした。

## 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。

## 8) 気道狭窄における診療ガイドラインの作成

重要臨床課題として、喉頭狭窄では、各病態に対する最適な治療方法や時期などを明らかにする必要があること、気管切開や喉頭気管再建術、カニューレ抜去などにおける共通の時期・重症度・治療の目安が必要であることが挙げられた。

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。

喉頭狭窄に関する 6 つの CQ は以下のとおりとなった。

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。

気管狭窄に関する 10 個の CQ は以下のとおりとなった。

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。以上の結果を『先天性気道狭窄診療マニュアル』としてまとめて発刊した。

## 9) 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

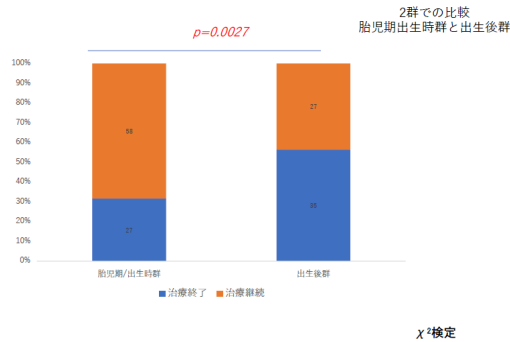
( $p < 0.05$ )、秋季に最も少なかった。ただし入院日数は季節間で差がなく、蜂窩織炎の重症度と発症季節には関連性がないことが明らかとなった ( $p = 0.97$ )。季節性に関するデータは、患者の日常のケアにおける注意喚起の根拠になると考えられた。本研究は日本小児外科学会学術集会で発表の後、現在論文投稿中である。

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。

#### 10) 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

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」の改訂は、新潟大学の木下義晶先生が統括委員長に就任して、厚労科研秋田班において開始された。本研究班リンパ管疾患チームでは4つのCQを担当し、推奨文を作成した(CQ31:

「縦隔内で気道狭窄を生じているリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して効果的な治療法は何か?」CQ32:「頸部の気道周囲に分布するリンパ管奇形(リンパ管腫)に対して、乳児期から硬化療法を行うべきか?」CQ34:「新生児期の乳び胸水に対して積極的な外科的介入は有効か?」CQ35:「難治性の乳び胸水や心嚢液貯留、呼吸障害を呈するリンパ管腫症やゴーハム病に対して有効な治療法は何か?」)。また疾患の解説としてリンパ管奇形(リンパ管腫)の総説を担当した。2022年度内には出版予定である。

#### 11) 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

2021年10月に「第4回小児リンパ管疾患シンポジウム」をオンライン開催した。シンポジウムでは、新しい治療薬や漢方薬についての最新情報・小児慢性特定疾患に関する説明など患者・患者家族向けの内容を発信した。本シンポジウムはメディアにも取り上げられて、日本医事新報に掲載された。また、2023年10月に第5回小児リンパ管疾患シンポジウムをウェビナー形式+会場で開催した。本シンポジウムのテーマは「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」などがトピックとして取り上げられた。

2021年度にリニューアルを行ったホームページ:リンパ管疾患情報ステーション(<http://lymphangioma.net>)は、アクセス数が100万件を超え、「リンパ管腫」「リ

;

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。

## 12) 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 Grade 4 以上の重篤なものはないが、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。

## 13) 先天性側弯症に関するデータベースへ登録制度の確立と症例データの追加

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た症例登録システムには、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701件、321例の登録が完了した。2021年度には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症例の追加収集となった。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利用して解析を行い、計4編の英文論文が執筆された。「Surgical Site Infection following Primary Definitive Fusion for Pediatric Spinal Deformity: A Multicenter Study of Rates, Risk Factors, and Pathogens.」、「Incidence and Risk Factors for Unplanned Return to the Operating Room Following Primary Definitive Fusion for Pediatric Spinal Deformity: A Multicenter Study with Minimum Two-Year Follow-Up.」、「Incidence and characteristics of instrumentation failure in growth-sparing surgery for pediatric spine deformity: A retrospective review of the 1143 surgeries.」、「Incidence and causes of instrument-rela

;

ted complications after primary definitive fusion for pediatric spine deformity.」

#### 14) 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。

#### 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と、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Web+対面式で患者・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そのものに問題があり、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ない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Masahata K, Usui N, Nagata K et al. Risk factors for pneumothorax associated with isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multicenter study. *Pediatr Surg Int.* 2020 36(6): 669-677
- 2) Terui K, Tazuke Y, Nagata K, et al. Weight gain velocity and adequate amount of nutrition for infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 2021 37(2):205-212
- 3) 臼井規朗. 【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】横隔膜疾患 先天性横隔膜ヘルニア. *小児外科* 52(6): 573-578, 2020
- 4) 永田公二. 【小児外科臨床研究の基礎と展望】先天性横隔膜ヘルニア. *小児外科* 52(7): 718-722, 2020
- 5) 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
- 6) Kanamori Y, Tahara K, Ohno M, Fujino A, 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
- 7) 守本倫子 気管切開. *小児科* 61 (8) 1050-1055 2020
- 8) 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
- 9) Matsushima S, Matsuhisa H, Morita K, Maeda K, et al. 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) Yokoyama M, Ozeki M, Nozawa A, Usui N, et al. Low-dose sirolimus for a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Int.* 2020 62(1):112-113.
- 12) Ozeki M, Fukao T. Reply to: Comment on: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Apr;67(4):e28156.

- ;
- 13) 藤野明浩. 【日常診療に役立つ新生児外科系疾患の知識】小児外科 リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形). 周産期医学 2020;50(2): 209-213
  - 14) 藤野明浩, 田原和典, 山田洋平, 他. 【小児外科における多診療科連携】脈管(リンパ管・血管)疾患に対する診療チーム構築と治療戦略. 小児外科 2020;52(3): 249-253
  - 15) 藤野明浩 編著 尾崎 峰. 嚢胞状(microcystic)リンパ管奇形. 「もう迷わない 血管腫・血管奇形(分類・診断と治療・手技のコツ)」克誠堂出版, 2020. 5, 155-163
  - 16) 小関道夫 編著 尾崎 峰. 薬物療法( $\beta$ ブロッカー、ステロイド、シロリムス). 「もう迷わない血管腫・血管奇形(分類・診断と治療・手技のコツ)」 克誠堂出版 2020. 5, 58-64
  - 17) 小関道夫 編著 尾崎 峰. その他の血管奇形(Generalized lymphatic anomaly(GLA)), 「もう迷わない血管腫・血管奇形(分類・診断と治療・手技のコツ)」 克誠堂出版 2020. 5, 242-246
  - 18) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, et al. Pro-inflammatory cytokine secretion in a patient with recurrent neuroblastoma related to the onset of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr Hematol Oncol. 2020 May;42(4):e199-e201
  - 19) Tanahashi Y, Ozeki M, Kawada H, et al. Direct-Puncture Lymphatic Embolization in the Prone Position for Chylothorax Caused by Lymphatic Anomaly. J Vascu Inter Radiol, 2020 May;31(5):849-852.
  - 20) 藤野明浩: 【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】血管腫・血管奇形・リンパ管奇形. 小児外科 2020;52(6): 646-649
  - 21) Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. Jpn J Radiol. 2020 Apr;38(4):287-342. doi:10.1007/s11604-019-00885-5.
  - 22) Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. Pediatr Int. 2020 Mar;62(3):257-304. doi:10.1111/ped.14077. Epub 2020 Mar 22.
  - 23) Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, et al. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. J Dermatol. 2020 May;47(5):e138-e183. doi:10.1111/1346-8138.15189. Epub 2020 Mar 22.
  - 24) Hori Y, Ozeki M, Hirose K, et al. Analysis of mTOR pathway expression in lymphatic malformation and related diseases. Pathol Int. 2020 Jun;70(6):323-329.
  - 25) Goto K, Ozeki M, Yasue S, et al. A retrospective study of 2 or 3 mg/kg/day propranolol for infantile hemangioma. Pediatr Int. 2020 Jun;62(6):751-753.
  - 26) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, et al. Immunological effects of sirolimus in patients with vascular anomalies. J Pediatr Hematol Oncol, 2020 Jul;42(5):e355-e360.

- ;
- 27) Nozawa A, Ozeki M, Niihori T, et al. A somatic activating KRAS variant identified in an affected lesion of a patient with Gorham-Stout disease. *J Hum Genet.* 2020 Nov;65(11):995-1001.
- 28) Taniguchi Y, Ohara T, Suzuki S, Watanabe K, Suzuki T, Uno K, et al. Incidence and Risk Factors for Unplanned Return to the Operating Room Following Primary Definitive Fusion for Pediatric Spinal Deformity: A Multicenter Study with Minimum Two-Year Follow-Up. *Spine (Phila Pa 1976).* 2020 Nov 12. doi: 10.1097/BRS.0000000000003822. Epub ahead of print. PMID: 33186273.
- 29) Terui K, Furukawa T, Nagata K, et al. Best pre-ductal PaO<sub>2</sub> prior to extracorporeal membrane oxygenation as predictor of mortality in patients with congenital diaphragmatic hernia: a retrospective analysis of a Japanese database. *Pediatr Surg Int* (2021) 37: 1667-1673
- 30) Terui K, Tazuke Y, Nagata K, et al. Weight gain velocity and adequate amount of nutrition for infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* (2021) 37:205-212
- 31) Ito M, Terui K, Nagata K, et al. Clinical guidelines for the treatment of congenital diaphragmatic hernia: The Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group” *Pediatr Int* (2021) 64: 371-390
- 32) Kawanishi Y, Endo M, Usui N, et al. Optimal timing of delivery for prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a propensity-score analysis using the inverse probability of treatment weighting *J Perinatol* (2021) 41: 1893-1900
- 33) Fuyuki M, Usui N, Taguchi T, et al. Prognosis of conventional vs. high-frequency ventilation for congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study *J Perinatol* (2021) 41: 814-823
- 34) Yamoto M, Ohfuji S, Urushihara N, et al. Optimal timing of surgery in infants with prenatally diagnosed isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: a multicenter, cohort study in Japan. *Surg Today* (2021) 51:880-890
- 35) Okawada M, Ohfuji S, Yamoto M, et al. Efficacy of Thoracoscopic repair of Congenital Diaphragmatic Hernia in neonates conducted from multicenter study in Japan *Surg Today* (2021) 51:1694-1702
- 36) 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) 51(11):2027-2037
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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.
- 42) 守本倫子. 小児の声門下狭窄. 喉頭 (2021) 33 : 89-93.
- 43) 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.
- 44) Fujieda Y, Morita K, Fukuzawa H, Maeda K. Histological features of complete tracheal rings in congenital tracheal stenosis. *Pediatr Surg Int* (2021) 37(2):257-260.
- 45) 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.
- 46) 高橋正貴, 藤野明浩: 【出生前診断された小児外科疾患の鑑別と周産期管理】リンパ管腫・血管腫. *小児外科* (2021) 53(2): 211-217
- 47) 藤野明浩: 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】リンパ管腫(リンパ管奇形). *小児外科* (2021) 53(3): 278-281
- 48) 藤野明浩:小児リンパ管疾患に対する最近の研究. 日本小児放射線学会雑誌 *Jpn Soc Pediatr Radiol* (2021) 37(2): 121-126
- 49) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Noguchi K, Kanayama T, Tomita H, Aoki Y, Ohnishi H. Characterization of kaposiform lymphangiomatosis tissue-derived cells. *Pediatr Blood Cancer*. (2021) Apr 29:e29086.
- 50) Miyazaki T, Ozeki M, Sasai H, Ohnishi H. Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Int* (2021) 63(6):724-725.
- 51) Yasue S, Ozeki M, Endo S, Ishihara T, Nishiguchi-Kurimoto M, Jinnin M, Kawamura M, Seishima M, Ohnishi H. Validation of measurement scores for evaluating vascular anomaly skin lesions. *J Dermatol*. (2021) 48(7):993-998.
- 52) Mori T, Fujino A, Takahashi M, Furugane R, Kobayashi T, Kano M, Yoneda A, Kanamori Y, Suzuki R, Nishi K, Kamei K, Itamura M. Successful endoscopic surgical treatment of pleuroperitoneal communication in two infant cases *Surgicla Case Report* (2021) 8.7: 181-181



;

- 53) Nakamura F, Kato H, Ozeki M, Matsuo M. CT and MRI Findings of Focal Splenic Lesions and Ascites in Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *J Clin Imaging Sci* (2021) 14(11): 44.
- 54) Watanabe K, Yamaguchi T, Suzuki S, Suzuki T, Nakayama K, Demura S, Taniguchi Y, Yamamoto T, Sugawara R, Sato T, Fujiwara K, Murakami H, Akazawa T, Kakutani K, Hirano T, Yanagida H, Watanabe K, Matsumoto M, Uno K, Kotani T, Takeshita K, Ohara T, Kawakami N; Japan Spinal Deformity Institute Study Group. Surgical Site Infection Following Primary Definitive Fusion for Pediatric Spinal Deformity: A Multicenter Study of Rates, Risk Factors, and Pathogens. *Spine (Phila Pa 1976)*. (2021) Aug 15;46(16):1097-1104. doi: 10.1097/BRS.0000000000003960. PMID: 33496537.
- 55) Taniguchi Y, Ohara T, Suzuki S, Watanabe K, Suzuki T, Uno K, Yamaguchi T, Yanagida H, Nakayama K, Kotani T, Watanabe K, Hirano T, Yamamoto T, Kawamura I, Sugawara R, Takeshita K, Demura S, Oku N, Sato T, Fujiwara K, Akazawa T, Murakami H, Kakutani K, Matsubayashi Y, Kawakami N. Incidence and Risk Factors for Unplanned Return to the Operating Room Following Primary Definitive Fusion for Pediatric Spinal Deformity: A Multicenter Study with Minimum 2-year Follow-Up. *Spine (Phila Pa 1976)*. (2021) Apr 15;46(8):E498-E504. doi: 10.1097/BRS.0000000000003822. PMID: 33186273
- 56) 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.
- 57) 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
- 58) 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.
- 59) 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
- 60) 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.
- 61) 黒田達夫、瀧本康史、野澤久美子、松岡健太郎、廣部誠一、臼井規朗：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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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
- 65) 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
- 66) 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
- 67) 守本倫子. 小児の気道狭窄の外科治療. 喉頭 (2022) 34 (1) :1-6.
- 68) 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.
- 69) 守本倫子. 喉頭気管狭窄 小児の声門下狭窄. 喉頭 (2022) 33: 89-93.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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
- 74) 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
- 75) 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
- 76) 二藤隆春：音声障害の診断. 日耳鼻会報 (2022) 125(6) :1028-1031.
- 77) 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.
- 78) 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.
- 79) 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 .
- 80) 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.
- 81) 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
- 82) 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
- 83) 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.
- 84) 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.
- 85) 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.
- 86) 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
- 87) 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
- 88) 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.
- 89) 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.
- 90) Hori 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 Fibro-adipose vascular anomaly (FAVA). *Diagn Pathol.* (2022) May 2;17(1):43.

;

- 91) 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
- 92) 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.* (2022) Nov 21. doi: 10.1097/MPH.0000000000002597.
- 93) 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.
- 94) 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.
- 95) 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. 学会発表

- 1) Kondo T, et al. Dose the sac correlate to the better prognosis of congenital diaphragmatic hernia with hernia sac? CDH symposium 2020, Houston, Texas, USA. Feb 10-12, 2020
- 2) Masahata K, et al. The risk factors of pneumothorax associated with isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multi-center study. CDH symposium 2020, Houston, Texas, USA. Feb 10-12, 2020
- 3) 照井慶太. 先天性横隔膜ヘルニアの Catch-up growthと適切な投与熱量について. 第57回日本小児外科学会学術集会. 東京, 2020年9月19日-21日
- 4) 黒田達夫. 成育医療の黎明 第56回日本周産期新生児医学会 2020. 11 東京
- 5) 小林久人, 小栗沙織, 肥沼悟郎, 他. 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
- 6) 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, 2020, 12月1日 高知
- 7) 守本倫子. 小児の声門下狭窄. 喉頭科学会 シンポジウム2 2020, 3月5日 東京
- 8) 守本倫子. 声門下狭窄. 第34回日耳鼻秋季大会 2020, 11月7日 大阪

;

- 9) 小関道夫, 野澤明史, 安江志保, 他. 嚢胞性リンパ管奇形に対するシロリムス療法. 第123回日本小児科学会学術集会, WEB, 2020. 4. 25
- 10) 小関道夫, 安江志保, 遠渡沙緒理, 他. Kasabach-Merritt phenomenonに対するシロリムス療法の有効性と安全性について. 第42回日本血栓止血学会学術集会, WEB, 2020. 7. 31
- 11) 小関道夫: 血管腫・脈管奇形の診療の進化と今後の課題. 第63回日本形成外科学会総会, 愛知, 2020. 8. 27
- 12) 木下義晶, 藤野明浩, 小関道夫, 他. 腹部リンパ管腫(リンパ管奇形)の臨床像について全国調査の結果から 第57回日本小児外科学会学術集会. 東京. 2020. 9. 19, 口頭
- 13) 小関道夫. Diagnosis and therapy of rare lymphatic malformations. 2nd Swiss Lymphology Symposium, WEB, 2020. 9. 19
- 14) 小関道夫, 篠田優, 安江志保, 他. カサバツハメリット現象を伴わない血管性腫瘍に対するシロリムス療法. 第57回日本小児外科会学術集会, WEB, 2020. 9. 20
- 15) 小関道夫. 難治性脈管異常に対するシロリムス療法. 第1回シロリムス新作用研究会, WEB, 2020. 10. 10
- 16) 小関道夫. 難治性脈管異常に対する新規治療 臨床試験などの周辺事情について. 混合型脈管奇形の会勉強会, WEB, 2020. 10. 25
- 17) Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, et al. Plasma cytokine profiles of patients with vascular anomalies after sirolimus treatment. The 62th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology, WEB, 2020. 11. 21
- 18) 藤野明浩. 出生前診断された児の治療の実際「出生前診断症例の外科治療」. 第56回日本周産期・新生児医学会学術集会, WEB, 2020. 11. 29
- 19) 小関道夫. 乳児血管腫治療の現状現時点での治療の実際. 乳児血管腫公開討論会(厚生労働省難治性疾患克服研究事業 秋田班企画), WEB, 2021. 1. 24
- 20) 小関道夫. 血管腫・脈管奇形に対する薬物療法の最新情報. 第23回岐阜臨床皮膚科懇話会, WEB, 2021. 1. 30
- 21) 安江志保, 小関道夫, 遠渡沙緒理, 他. カサバツハ・メリット現象に対するシロリムス療法. 第7回 小児血液・がんセミナー in 中部, WEB, 2021. 2. 2
- 22) 照井慶太, 他. 「先天性横隔膜ヘルニアに対するECMO治療の限界に関する検討」第58回日本小児外科学会学術集会, 東京, hybrid開催 4/28-30, 2021,
- 23) 寺川由美. 「患者・家族会立ち上げの経験 わが子が先天性横隔膜ヘルニアと診断されて」 第68回日本小児保健協会学術集会, 沖縄, web開催 2021 6/18-20
- 24) 川西陽子, 他. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの至適分娩時期の検討. 日本周産期・新生児医学会学術集会, 宮崎, hybrid開催 7/11-13, 2021,
- 25) 黒田達夫: 成育医療の中の小児外科 第58回日本小児外科学会 横浜 2021. 4
- 26) 黒田達夫, 渕本康史, 野澤久美子, 他: 先天性嚢胞性肺疾患に対する新規診療ガイドライン作成 第58回日本小児外科学会 横浜 2021. 4
- 27) 黒田達夫: 先天性嚢胞性肺疾患に対する新規診療ガイドライン作成 第31回日本小児呼吸器外科研究会 東京 2021. 10

- ;
- 28) 野澤久美子：先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインの紹介-画像診断- 第31回日本小児呼吸器外科研究会 東京 2021. 10
- 29) 松岡健太郎：先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインの紹介-病理診断関連- 第31回日本小児呼吸器外科研究会 東京 2021. 10
- 30) 瀧本康史：先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインの紹介-外科治療- 第31回日本小児呼吸器外科研究会 東京 2021. 10
- 31) 黒田達夫：先天性嚢胞性肺疾患に対する外科治療ガイドライン 第31回日本小児呼吸器外科研究会 東京 2021. 10
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 高橋正貴, 藤野明浩, 松岡健太郎, 野坂俊介, 宮坂実木子, 小関道夫, 黒田達夫, 上野滋, 義岡孝子, 出家享一, 梅澤明弘, 金森豊：リンパ管疾患の病理学的な嚢胞形態の検討. 第58回日本小児外科学会学術集会 横浜, 2021. 4. 28
- 35) 小関道夫：乳児血管腫治療における Children Firstの実践. 第124回日本小児科学会学術集会, WEB. 2021. 4. 17
- 36) 小関道夫：リンパ管腫、血管腫. 第36回日本小児外科学会卒後教育セミナー, WEB, 2021. 5. 1
- 37) 平林 健, 斎藤 傑, 小林 完, 木村俊郎, 袴田健一：頸部リンパ管腫気管切開症例の検討 最近の5例から得られた気道管理のピットフォール. 第58回日本小外科学会学術集会 横浜, オンデマンド 2021. 5. 14~5. 28
- 38) 藤野明浩：嚢胞状リンパ管奇形（リンパ管腫）の発生と進展に関する臨床的考察. 第45回日本リンパ学会, シンポジウム2「発生遺伝学と形態学からリンパ管異常症を診る」, WEB開催, 2021. 6. 4
- 39) 小関道夫, 安江志保, 遠渡沙緒理, 清島真理子, 大西秀典：乳児血管腫患者家族のQOL調査の妥当性検討および前方視的解析. 第45回日本小児皮膚科学会学術大会, 東京, 2021. 7. 4
- 40) 上野 滋, 藤野明浩, 木下義晶, 岩中督, 森川康英, 小関道夫, 野坂俊介, 松岡健太郎, 白井規朗, 渡辺稔彦, 小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班(白井班)：頭頸部リンパ管腫の診断と治療 頭頸部および縦隔に及ぶリンパ管腫に対する気管切開の適応について 全国調査結果から. 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会学術集会シンポジウム5・大阪, 2021. 7. 9
- 41) 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). 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会, 大阪, 2021. 7. 9
- 42) 藤野明浩, 高橋正貴, 加藤源俊：頭頸部リンパ管腫の診断と治療 リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形)の発生と治療. 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会学術集会シンポジウム5・大阪, 2021. 7. 9
- 43) 藤野明浩：講義7「リンパ管奇形」.(第17回日本血管腫血管奇形学会学術集会)第12回血管腫血管奇形講習会, 岐阜・WEB参加, 2021. 10. 2
- 44) 小関道夫：難治性血管腫血管奇形に対する新しい分子標的治療法「シロリムス」(市民公開講座). 第17回日本

;

- 血管腫血管奇形学会学術集会, 岐阜, 2021. 10. 3
- 45) 小関道夫：難治性リンパ管疾患に対するシロリムスの有効性及び安全性を検討する多施設共同医師主導治験 (SILA study) . 第17回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 岐阜, 2021. 10. 3
- 46) 小関道夫：第12回血管腫・血管奇形の薬物療法. 血管腫血管奇形講習会. 岐阜, 2021. 10. 3
- 47) Ozeki M: The research for complex lymphatic anomalies in Japan (LGDA Founder's Awards). LGDA/LMI International Conference on Complex Lymphatic Anomalies. 岐阜, 2021. 10. 3
- 48) 小関道夫：新しい治療薬・シロリムス療法について. 第4回小児リンパ管疾患シンポジウム, WEB, 2021. 10. 17
- 49) 小関道夫：難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法(特別講演). 第2回JASMIN研究会, 東京, 2021. 10. 23
- 50) 藤野明浩：世界初の薬物療法 難治性リンパ管疾患の治療に新たな選択肢, ノーベルファーマ主催「難治性リンパ管疾患治療の最新動向に関するWebセミナー」, WEB開催, 2021. 10. 26
- 51) 藤野明浩, 高橋正貴, 橋詰直樹, 小林完, 古金遼也, 森禎三郎, 狩野元宏, 渡辺栄一路, 米田光宏, 金森豊：リンパ管腫(嚢胞状リンパ奇形)の治療戦略とQOLに関する検討. 第31回日本小児外科QOL研究会 川崎, 2021. 11. 6
- 52) 小関道夫：難治性リンパ管疾患の病態と最新治療. 第83回日本臨床外科学会総会, WEB. 2021. 11. 19
- 53) 小関道夫：小児難治性リンパ管疾患に対するシロリムスへの期待(特別講演). 第63回日本小児血液がん学術集会, WEB. 2021. 11. 25
- 54) 小関道夫：Effects of sirolimus for localized intravascular coagulopathy of slow-flow vascular malformations. 第63回日本小児血液がん学術集会, WEB, 2021. 11. 25
- 55) 小関道夫：難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法(特別講演). 第3回小児リンパ勉強会, WEB, 2021. 12. 11
- 56) Terui K, et al. The predictive scoring system of small diaphragmatic defect in infants with congenital diaphragmatic hernia. International CDH symposium 2022, 27-29<sup>th</sup> Apr, Glasgow, hybrid開催
- 57) Nagata K, et al. Standardizing decision-making in CDH care: The Japanese experience. International CDH symposium 2022, 27-29<sup>th</sup> Apr, Glasgow, hybrid開催
- 58) Kondo T, et al. Does the sac correlate to the prognosis of congenital diaphragmatic hernia? International CDH symposium 2022, 27-29<sup>th</sup> Apr, Glasgow, hybrid開催
- 59) 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
- 60) 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
- 61) 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

- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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
- 65) 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
- 66) 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 lymphoendotheliomatosis 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
- 67) 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
- 68) 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 ovel therapeutic intervention. ISSVA2022, Vancouver, Canada, 2022. 5. 10-13, ポスター
- 69) 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
- 70) 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
- 71) 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
- 72) 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
- 73) 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
- 74) 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, 宮崎治, 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
- 75) 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
- 76) 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
- 77) 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
- 78) 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
- 79) 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
- 80) 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
- 81) 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
- 82) 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
- 83) 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
- 84) 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
- 85) 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
- 86) 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
- 87) 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前加茂湯の検討〜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
- 88) 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

;

- 89) 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
- 90) 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
- 91) 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
- 92) 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
- 93) 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
- 94) 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
- 95) 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
- 96) 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
- 97) 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
- 98) 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) ホームページ: 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」質疑項目の新設および拡充
- 2) 先天性横隔膜ヘルニア研究グループホームページ: <http://jcdhsg.com/>
- 3) 第4回小児リンパ管疾患シンポジウム開催 2021. 10. 17 WEB開催
- 4) 世界初の薬物療法 難治性リンパ管疾患の治療に新たな選択肢, ノーベルファーマ主催「難治性リンパ管疾患治療の最新動向に関するWebセミナー」, WEB開催, 2021. 10. 26 講演
- 5) 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
	瀧本 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2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2年度 呼吸系先天異常疾患研究班 第1回全体班会議 議事録

日 時：令和2年4月26日（日）13:00～15:10

場 所：Web 会議

WebEx URL：<https://osakawomensandchildrenshospital.my.webex.com/>

WebEx ミーティング番号：581 766 816

ミーティングパスワード：Nanchi

### 1 代表者からの挨拶

- 研究代表者の臼井より、3年間の研究の1年目として、診療ガイドラインの作成を終えた疾患グループは新たな研究課題への取り組みを、また、診療ガイドラインが完成していない疾患グループは、まずは診療ガイドラインの完成を目指して取り組んでいただきたい旨の挨拶があった。

### 2 研究分担者自己紹介

- 会議に参加した研究分担者より、それぞれの自己紹介があった。

### 3 国立保健医療科学院 武村真治先生ご挨拶

- 武村真治先生より、効率良く時間と研究費を使いながら、要領よく研究を進めていただきたいとの旨のご挨拶があった。

### 4 今年度の研究計画（各グループ20分）

#### 1) 先天性横隔膜ヘルニア

- 永田公二先生より、今回の研究の目標として以下の報告があった。診療ガイドラインは、名古屋大学が担当して投稿し現在 revise 中である（早川昌弘先生より）。治療プロトコルは、九州大学が担当して投稿予定である。
- 診療ガイドラインの改訂については、産科領域の CQ を追加してシステムティックレビューチームを構成している（板倉敦夫先生より）。また、出生後のガイドラインについては、全国の若手の先生に参加していただいてレビューを行

う予定である（照井慶太先生より）。ガイドライン作成委員会の構成員についても説明があった。

- REDCap を用いた多施設共同研究については、AMED 奥山班の研究として人工過換気法・手術時期・内視鏡手術について研究論文を投稿中である（奥山宏臣先生より）。また、その他のテーマとして適切な分娩時期の研究も行っている。CDH study group との国際共同研究は、REDCap のデータを提供後、気胸やヘルニア嚢についての研究を開始予定である。
- 患者会の設立支援のため、患者会に関するアンケートを実施予定である。患者会については、ご自身のお子さんが CDH である寺川先生が主になり、患者さんのフォローアップだけでなく、CDH の胎児の妊婦さん、お子さんを亡くされた方などの窓口をつくることを予定している。CDH のホームページは九州大学で作成予定である。
- 生体試料データベースの構築については、ナショナルセンターバイオバンクネットワークの事業に参加できるよう計画している。

## 2) 先天性嚢胞性肺疾患

- 黒田達夫先生より以下のご説明があった。診療ガイドラインの推奨文の粗稿ができたので今年度はこれを完成する。2021 年にはガイドラインを完成し、その後学会承認を得る予定である。
- ガイドラインで述べている新しい分類について、画像や病理の側面から確立していく予定である。
- 症例のレジストリについては、産科方面からも検討する予定である。

## 3) 気道狭窄

- 守本倫子先生より以下のご説明があった。これまで診療ガイドラインがなかなか進んでいなかった。海外で参考になるガイドラインは見つからなかった。これまでの CQ では疑問点が曖昧でまとめようがなかった。重要臨床課題を見直すため、成育社会医療部に相談中である。
- AMED 大森班ではレジストリを開始してエビデンス創出を目指している。
- 市民公開講座を開始してみると、患者さんは情報発信を求めることが明らかになった。ホームページの立ち上げが必要かもしれない。
- 診療ガイドラインについては、全てがシステムティックレビューである必要はなく、記述的な部分が入ってもよいとの意見があった。武村先生より、今行われている治療のレビューであってもよいという意見があった。

## 4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症



- ▶ 藤野明浩先生より以下のご説明があった。ガイドラインでは 2022 年の改訂に向けて本研究班では頸部・胸部の CQ 部分を担当する予定である。
- ▶ 秋田班は脈管疾患全般を対象として大きなデータベースのレジストリを行う予定であるが、本研究班では胸部リンパ管疾患のレジストリを担当する。
- ▶ 新たな調査研究として QOL の二次調査と、硬化療法の効果予測に関する研究を行う予定である。リンパ管腫の難治性度スコアについて論文化したいと考えている。
- ▶ データベースについてはオープン化できるようにしたいと考えている。
- ▶ ホームページであるリンパ管腫情報ステーションは引き続き維持していく。
- ▶ シロリムスの治験協力については、顆粒剤の治験が開始された（小関道夫先生より）。なお、日本血管腫血管奇形学会は来年度に延長して実施予定である。
- ▶ 武村先生より、指定難病としては秋田班で担当してもらおうのが大原則であるので、頸部胸部については別途で行いつつ、秋田班とは連携していく形で行っていくのが良いのではないかとのご提案をいただいた。申請書も番号のある指定難病としてではなく、独立した疾患として連携していく形が望ましいとのご指導があった。

#### 5) 肋骨異常を伴う先天性側彎症

- ▶ 渡辺航太先生より以下のご説明があった。データベース収集システムの立ち上げについては、日本脊柱変形協会のレジストリーシステムを使用して網羅的データベースへと拡張していく予定である。
- ▶ エビデンス創出研究については、自然経過、診断基準、治療方針とその効果（保存治療・手術治療）、長期予後についてまとめる。
- ▶ 保存的治療法（矯正ギプス）、手術治療（成長温存治療、VEPTER 手術、Growing rod 手術）、基礎研究（先天性側弯症と遺伝子との関連）について研究していく。
- ▶ CQ、文献検索、システムティックレビュー、エビデンスの追加を経て最終的には 3 年の終了時を目途に診療ガイドラインを策定する予定である。

#### 5 総合討論

- ▶ 永田先生より、リンパ管のホームページについての資金について質問があった。最初は百万単位で経費がかかったが、その後は維持なのであまり経費はかかっていない。
- ▶ 班全体の生物学的統計を監修していただいている佐藤先生より、レジストリ作成の際には交絡因子等を考慮することや、症例数が少ないので IPTW なども用いれば良いとのご提案があった。またガイドライン作成の際にネットワークメタアナリシスなども適応できるかもしれないとのご意見があった。

6 今年度予算案について

- 今年度の予算について、研究報告書の郵送と会議開催の Web 化を考えたい予定である。

7 Webex の共同利用について

- 新規に契約したが、経費も安くなり分担研究者も主催者になれるようになったので、研究班全体で共同利用したい旨の説明があった。

8 次回班会議について

- 年末年始頃に COVID-19 の状況を判断しながら、実会議または Web 会議を行う予定である。

以上 （文責：白井規朗）

## 令和 2 年度 呼吸器系先天異常疾患研究班 第 1 回全体班会議 出席者

(Web 参加者 23 名、欠席者 3 名)

### 出席者

国立保健医療科学院

武村真治先生 国立保健医療科学院

先天性横隔膜ヘルニア研究グループ

永田公二先生 宮崎大学 小児外科

早川昌弘先生 名古屋大学医学部附属病院 新生児科

奥山宏臣先生 大阪大学大学院 小児成育外科

板倉敦夫先生 順天堂大学 産婦人科

照井慶太先生 千葉大学大学院 小児外科

甘利昭一郎先生 国立成育医療研究センター 新生児科

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

松岡健太郎先生 東京都立小児医療センター 検査科

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

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

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

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

頸部・胸部リンパ管腫・管腫症

藤野明浩先生 国立成育医療研究センター 外科

小関道夫先生 岐阜大学医学部附属病院 小児科

平林 健先生 弘前大学医学部附属病院 小児外科

肋骨異常を伴う先天性側弯症

渡邊航太先生 慶應義塾大学 整形外科

中島宏彰先生 名古屋大学 整形外科

小谷俊明先生 聖隷佐倉市民病院 整形外科

鈴木哲平先生 神戸医療センター リハビリテーション科

山口 徹先生 福岡市立こども病院 整形外科

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

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

### 欠席者

先天性嚢胞性肺疾患研究グループ

廣部誠一先生 東京都立小児医療センター 小児外科

渕本康史先生 慶應義塾大学外科学 小児外科 (国際医療福祉大学)

気道狭窄研究グループ

肥沼悟郎先生 国立成育医療研究センター 呼吸器科 (欠席予定)

2021年1月24日

令和2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2年度 呼吸系先天異常疾患研究班 第2回全体班会議

### 議事録

日時：2021年1月24日 10:00～12:05

場所：完全リモート会議（Webex）

WebEx ミーティング番号：176 583 2549

ミーティングパスワード：nanchi

#### 議事

##### 1 代表者からの挨拶

- 研究代表者：臼井規朗より、今回はCOVID-19の影響で残念ながら完全Webとなってしまったが、3年間の研究の1年目の研究成果をご報告願いたい旨の挨拶があった。

##### 2 国立保健医療科学院 武村真治先生ご挨拶

- 武村真治先生より、他の研究班もオンラインで班会議を行っている状況だが、今年の成果をまとめて次年度の研究に向けて計画を進めて欲しいとのご挨拶があった。

##### 3 今年度の研究成果と来年度の計画（含質疑応答）

###### 1) 先天性横隔膜ヘルニア

- 研究分担者：永田公二先生より、以下の内容が報告された。治療プロトコールの英文については投稿準備中で、英文のガイドラインについては Pediatric Int にアクセプトされた。また、その他 AMED 研究班からの論文を含めて、6つの論文が掲載またはアクセプトされ、2つの論文が投稿査読中である。
- 診療ガイドラインの改訂については、産科領域の3つのCQ（分娩方法、分娩時

期、出生前の重症度分類)を加えて二次スクリーニングが終了した。新たに17名のSR teamが加わって現在改訂中である。今後エビデンス評価、推奨文作成を行い、統括委員会で評価し、外部評価を経て2021年12月に改訂予定である。

- REDCap データベースを用いた臨床研究については、前述した以外に2件の研究が進行中である。REDCapは2020年度まで登録を終了し、1076例の登録を終えた。国際共同研究も日本のデータの送付後開始予定である。
- 患者・家族会の設立については、ご自身のお子さんがCDHである小児科医の寺川由美先生が代表となって2020年5月に設立された。現在研究グループの13施設が「患者会」の広報を兼ねたアンケート調査を実施中である。
- 新生児先天性横隔膜ヘルニアのホームページについては、3Dアニメーションなどを入れて作成することを検討している。
- 生体試料データベースについては、九州大学でモデルケースをつくって広げていきたいと計画している。
- 診療ガイドライン改訂の際の患者会代表の参加時期については、推奨文作成の段階から入っていただくという提案であったが、推奨文の内容につき倫理的なことも吟味した上で患者会代表が入る時期を検討すべき、とのご意見があった。

## 2) 気道狭窄

- 研究分担者：守本倫子先生より、以下の内容が報告された。成育医療研究センターの臨床研究支援室(社会医療部)とも相談し、「ガイドライン」ではなく「診療ガイド」の作成という形で進めようとしている。
- 文献検索を行い、一次スクリーニングまで行った。これらを元にCQを作成し、予想される想定推奨文を作成した上で、それらに文献を割り当てる作業を行った。文献の多く集まるテーマについては、CQ自体を分割するなどの見直す作業を行った。
- AMED大森班のレジストリ登録とも連携し、市民公開講座の開催を検討している。
- 先天性咽頭狭窄症について、指定難病に追加してもらえるように現在申請中である。
- 武村先生より、推奨文のまとめ方についてはMinds関係者の意見も聞いてみてはどうかとのご提案があった。
- 現状のやり方でも「ガイドライン」と呼んでもよいのではないかとのご意見があった。

## 3) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症

- 研究分担者：藤野明浩先生より、以下の内容が報告された。ガイドライン改訂については秋田班が中心となって行っている「血管腫・血管奇形・リンパ管奇

形診療ガイドライン」の改訂に合わせて行っている。胸部のCQについては、前回のものを統合したり分割したりしたものや、漢方薬に関するものを想定しており本研究班のチームで担当している。2022年3月に完成予定である。

- 指定難病の追加申請については、今回は行わなかった。
- 症例調査研究については、新たに「治療後の長期経過に関する検討」および「硬化療法後の効果予測に関する研究」を計画している。
- 「出生前診断・新生児診断症例の後方視的検討」を開始した。
- シロリムス（SILA）治験への協力については、10例中7例の症例で20%以上の容積の縮小が認められる結果となった。

#### 4) 肋骨異常を伴う先天性側彎症

- 研究分担者：渡辺航太先生より、以下の内容のご報告があった。データベースを日本脊柱変形協会のレジストリーシステムを使用して網羅的なデータベースに拡張している。現在、手術701件、321例が登録されている。
- このデータベースを用いた研究として、創部感染について、再手術について、インプラントの種類別合併症についてなどの論文を作成した。
- 診療ガイドラインについては、CQを設定して文献検索を行っている。ガイドラインは2022年度に完成予定である。CQを解決するためのエビデンス創出研究をレジストリーを用いて行う予定である。

#### 5) 先天性嚢胞性肺疾患

- 研究分担者：黒田達夫先生より以下の内容のご報告があった。先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドラインについては、序文から始まる概要案を記述した。SCOPEについては、まず先天性嚢胞性肺疾患の基本的特徴を記載し、それに続いてCQ、PICOの設定、文献検索、SR、推奨文について記載する。
- 最終化、公開に関する事項、外部評価については、今後行う予定である。
- 外部評価委員は西島栄治先生と鎌形正一郎先生にお願いしており、何点か指摘事項があった。
- 今後の予定として、2021年3月に素案を完成し、2022年3月に学会から承認されることを目標としている。

### 5 総合討論

- 永田先生より患者会や市民公開講座などの今後の手段や運営方法についてご質問があり、藤野先生よりリンパ管腫グループではWebシステムを用いた研究会の公開などを検討しているとのことのご報告があった。
- 永田先生より班会議全体として情報共有するためにDropboxなどを持つと便利

ではないかというご提案があった。

- ▶ 新型コロナに関する患者さんからの問い合わせに対して、皆さんがどのような対応や情報発信をされているかの質問があった。渡辺先生より慶応大学ではオンライン診療の体制を整えているというご報告があった。
- ▶ 守本先生より患者さんに対する情報発信の場として、研究班でホームページを持てば便利になるのではないかとのご提案があった。
- ▶ 武村先生より研究班全体で統括して行う業務に関しては、得意な業者を探して業者に委託する形で行うとよいとのご提案があった。
- ▶ 来年度に向けて、事務局でまとめて取り扱って欲しい業務について、もしご希望があれば、臼井までご提案いただくようお願いした。

## 6 今後の予定について

- ▶ 今年度の分担報告書については、疾患グループ毎にお送りいただき、それをまとめて報告書とする予定であることが報告された。
- ▶ 次年度も継続できれば、来年度の第1回会議は、6月以降を目途に今後日程調整させていただく予定であることが報告された。

以上（文責：臼井規朗）

## 令和2年度 呼吸器系先天異常疾患研究班 第2回全体班会議

Web参加者 22名

国立保健医療科学院

武村真治先生

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

早川昌弘先生 名古屋大学医学部附属病院 新生児科

奥山宏臣先生 大阪大学大学院 小児成育外科

板倉敦夫先生 順天堂大学 産婦人科

照井慶太先生 千葉大学大学院 小児外科

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

松岡健太郎先生 東京都立小児医療センター 検査科

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

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

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

肥沼悟郎先生 国立成育医療研究センター 呼吸器科（慶応大学 小児科）

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

小関道夫先生 岐阜大学医学部附属病院 小児科

平林 健先生 弘前大学医学部附属病院 小児外科

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

中島宏彰先生 名古屋大学 整形外科

小谷俊明先生 聖隷佐倉市民病院 整形外科

鈴木哲平先生 神戸医療センター リハビリテーション科

山口 徹先生 福岡市立こども病院 整形外科

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

研究代表者兼事務局

白井規朗 大阪母子医療センター 小児外科



令和 3 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 3 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 3 年 7 月 4 日（日）10:00～11:30

開催形式：Web 会議

WebEx URL: [https://osakawomensandchildrenshospital.my.webex.com/  
osakawomensandchildrenshospital.my/](https://osakawomensandchildrenshospital.my.webex.com/osakawomensandchildrenshospital.my/)

[j.php?MTID=m902db2e8f790029897e628bccca6ddac](https://osakawomensandchildrenshospital.my/j.php?MTID=m902db2e8f790029897e628bccca6ddac)

WebEx ミーティング番号： 184 593 9555

### 1 代表者からの挨拶

- 研究代表者の臼井より、令和 3 年度第 1 回班会議を行うにあたっての挨拶があった。

### 2 国立保健医療科学院 武村真治先生ご挨拶

- 武村真治先生より、1 年目の評価で遅れている部分に関しては、スピードを上げて研究を進めればよいとのコメントをいただいた。

### 3 今年度の研究計画

#### 1) 先天性横隔膜ヘルニア

- 永田公二先生より、2015 年の CDH 診療ガイドラインが今年中に英文で公開される予定であること、標準治療プロトコルの英文論文化を予定していることが説明された。また、その他の論文業績が 9 編公表されたこと、4 編が計画中であることが説明された。
- 2015 年の CDH 診療ガイドラインの改訂については、今年 12 月までに発刊予定であることが説明された。
- REDCap に 1067 例が登録されたこと、CDHSG に日本の 308 例のデータを送付したこと、また CDHSG のデータを用いて有囊性横隔膜ヘルニアと横隔膜ヘルニアの気胸発生の論文を作成する予定であることが説明された。
- 患者会については、アンケートを実施したためその結果をまとめる予定であることが説明された。

- 先天性横隔膜ヘルニア研究グループのホームページを近く公開する予定であることが説明された。
- 2) 先天性嚢胞性肺疾患
- 黒田達夫先生より一般公開用の診療ガイドラインの概要案に関する説明があった。進捗状況として、2021年の第58回日本小児外科学会学術集会集会以て発表があったこと、発刊後ホームページで公表するほか、東京医学社からも刊行予定であることが報告された。
  - 今後の予定として、2021年12月にパブリックコメントを完了し、2022年3月末には学会承認が得られる見込み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。Mindsからの提言について説明があり、ガイドラインというより診療ガイドを目指して作成する旨の説明があった。
  - 喉頭狭窄については、各CQの対象となった論文数が確定したことが示された。また先天性気管狭窄症については、各CQの対象となる論文を検討中であることが示された。
  - 先天性喉頭狭窄について、指定難病として追加申請を予定していることが報告された。
- 4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症
- 藤野明浩先生より2021年度の課題に関する説明があった。秋田班とともに行っている診療ガイドラインの改訂については、当研究班として5個のCQを担当していること、2022年3月の改訂版完成の予定であることが説明された。
  - 症例調査研究に関しては、新生児胸部・頸部リンパ管腫症例314例と胎児期リンパ管腫症例249例を用いて解析する予定であることが報告された。また、硬化療法後の効果予測に関する研究を行う予定であることが報告された。
  - 小関道夫先生より、シロリムスに関する治験の経過と、近く薬剤承認を得られる見込みであることが説明された。
  - 10月17日にオンラインで市民参加のシンポジウムを開催予定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、2021年度の計画に関する説明があった。
  - 日本脊柱変形協会のレジストリーシステムを使用してデータベースを立ち上

げたが、このデータの解析により3編の英文論文を執筆したことが報告された。

- ▶ 診療ガイドラインについては、CQの設定を完了し文献検索を行っていること、今後システマティックレビューやメタ解析を行う予定であることが報告された。

#### 4 総合討論

- ▶ 永田先生より武村先生に対して、診療ガイドラインを作成する側は、当該疾患の治療に関する責任を負わなければならないのか？という質問があった。武村先生より、以前は訴訟の材料になるなどの心配が議論されたこともあったが、最近では実際にはあまり問題になることは少なく、議論はあまり聞かないこと、また特に稀少疾患については、各疾患・各患者それぞれに主治医が判断した治療法が尊重される部分があるため、診療ガイドラインに沿っていないからといって必ずしも非難されることはないこと、むしろ、稀少疾患の診療ガイドラインは、診療に関する標準的で適切な方法を普及させることの意味が大きいことの説明があった。
- ▶ 藤野先生より永田先生に対して、リンパ管疾患では患者会がなかなか自律的に育たないが、どのように進めればよいかの質問があり、永田先生により先天性横隔膜ヘルニアについては、出生前・在宅治療を要するような長期フォロー・患者さんを亡くされたご家族に対するグリーフケアの3つのグループに分けて活動を考えていることが説明された。
- ▶ 永田先生より渡辺先生に対して、遺伝子解析に関する質問があり、側弯症については、10%ぐらい遺伝子が原因として分かっているものもあるが、現状では診療レベルで行うというより、研究レベルで網羅的な解析を行っている段階であることが説明された。

#### 5 その他・次回班会議について

- ▶ 研究代表者より、成果報告書は年末までに提出予定、次回会議は1月または2月に行う予定
- ▶ 各疾患グループでの会議については、成果報告書の作成や研究報告書の作成のためにも「議事録」を作成して、添付していただきたいとの依頼があった。
- ▶ 武村先生より、成果報告書作成にあたっては、研究を実施していることを示す必要があるので、まだ未完成でも構わないが、その年度中にできた部分までの具体的な成果物をつけることが大切であるとのこと説明があった。
- ▶ 令和4年度で今回の研究は終了の見込みであるが、今後もこの研究班の継続を目指すにあたって、研究代表者が若い先生に代替わりしてくことをそろそろ考慮する必要があることが提案された。

令和3年度 呼吸器系先天異常疾患研究班  
第1回班会議 出席者  
(Webex 参加者 23 名)

国立保健医療科学院

武村真治先生

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  
奥山宏臣先生 大阪大学大学院 小児成育外科  
板倉敦夫先生 順天堂大学 産婦人科  
照井慶太先生 千葉大学大学院 小児外科  
甘利昭一郎先生 国立成育医療研究センター 新生児科

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  
廣部誠一先生 東京都立小児医療センター 小児外科  
渚本康史先生 慶應義塾大学外科学 小児外科 (国際医療福祉大学)  
松岡健太郎先生 東京都立小児医療センター 検査科  
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

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  
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  
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

頸部・胸部リンパ管腫・管腫症

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

肋骨異常を伴う先天性側弯症

渡邊航太先生 慶應義塾大学 整形外科  
中島宏彰先生 名古屋大学 整形外科  
鈴木哲平先生 神戸医療センター リハビリテーション科  
山口 徹先生 福岡市立こども病院 整形外科

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

研究代表者兼事務局

白井規朗 大阪母子医療センター 小児外科

令和 4 年 1 月 25 日

令和 3 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 3 年度 呼吸系先天異常疾患研究班 第 2 回全体班会議 議事録

日 時：令和 4 年 1 月 25 日（火）18:00～19:30

場 所：Web 会議

WebEx URL：

[https://osakawomensandchildrenshospital.my.webex.com/osakawomensandchildrenshospital.](https://osakawomensandchildrenshospital.my.webex.com/osakawomensandchildrenshospital)

WebEx ミーティング番号： 2514 597 7874

ミーティングパスワード： 0125

## 1 代表者からの挨拶

- 研究代表者の臼井より、この度の令和 3 年度第 2 回班会議については、残念ながら新型コロナウイルスの影響でオンライン形式となったが、各研究グループから 2021 年の研究成果についてご報告していただくようにとの挨拶があった。

## 2 国立保健医療科学院 武村真治先生

- 国立保健医療科学院の武村真治先生より、疾患によって進捗の差はあると思われるが、今年度の研究の進捗状況についてご報告いただくよう挨拶があった。

## 3 今年度の各疾患グループの研究成果報告

## 1) 先天性横隔膜ヘルニア

- 永田公二先生より、今年度の現時点での研究成果に関する報告があった。
- CDH 治療標準プロトコールについては、プロトコール前後の治療成績の変化を解析して学会発表予定であること、診療ガイドラインの英文版がアクセプトされたこと、新たに 4 編の英文論文がアクセプトされたこと、AMED 奥山班関連で 3 編の論文が採択されたことが報告された。
- 日本横隔膜ヘルニア研究グループの下に、REEDCap のデータに基づき、循環器・

長期フォローアップ・DPC とのデータ連携についての 3 つのサブグループが作られて、それぞれのテーマに関して研究中であることが報告された。

- 診療ガイドライン改訂版については、産科関連の CQ を 3 つ追加したこと、9 月に合意形成会議を行い 12 月に改訂版が完成したこと、1 月にホームページ上で発刊されたことなどが報告された。
- REDCap 症例登録については、2020 年出生の 1067 例の登録が完了したこと、CDHSG のデータベースとの整合性を取るため CRF に修正が加えられたことが報告された。
- 患者会については、小児科医でもある寺川先生によって 2020 年に設立されたが、患者会のニーズに関するアンケート調査が 8 施設によって行われたことが報告された。
- 九州大学によって先天性横隔膜ヘルニアのホームページの運用が開始されたことが報告された。
- 生体資料データベースについては、九州大学において倫理審査承認を得てパイロット的に研究が開始されたことが報告された。
- 藤野先生よりグループ内での会議の方法と頻度に関する質問があり、ガイドライン改訂については月 1 回のペースでオンライン会議を行っていることが報告された。

## 2) 先天性嚢胞性肺疾患

- 黒田達夫先生より、一般公開用の診療ガイドラインについての進捗状況が説明された。疾患概念と発生的背景で詳細を説明するようにしているとのことであった。
- 和文のガイドラインの初稿については現在ほぼ完成しており、2021 年 5 月の日本小児外科学会と 10 月の小児呼吸器外科研究会での報告を通じて問題となった CPAM II 型の解釈等について今後加筆して解説予定であることが説明された。
- 完成後は HP での公表に加えて、東京医学社より刊行を予定していること、英文のガイドライン (Surg Today) についても初稿を完成していることが報告された。
- 2022 度末にはガイドラインに関する全ての予定を完了する見込み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。
- 喉頭狭窄症と気管狭窄症のチームに分かれて、それぞれの臨床課題に対する文

献を検索し、文献採択基準に基づいて採用文献を決めてから、文献を CQ 別に分類する作業を行った。

- CQ 1 個につき、2 名ずつで分担してアブストラクトテーブルを作成して推奨文案を作成した。場合によっては、推奨文が理解し易いように CQ の分割を行った。
- 今後の予定として、完成版を作成して 2022 年の 7 月には小児耳鼻咽喉科学会に提出予定であることが説明された。
- 守本先生より「CQ が検索後修正されたので、再度検索しなおす必要はないか、文献としては 2020 年までに公表された論文しか集めていないがそれで問題ないか」との質問があった。照井先生、永田先生、武村先生、臼井より今から文献検索をやり直すよりは、まずは一度まとめて形にした方がよいとの意見が出された。

#### 4) 頸部・胸部リンパ管腫・リンパ管腫症

- 藤野明浩先生より、今年度の研究成果に関する説明があった。
- 診療ガイドラインは秋田班で行っている事業であるが、2022 年の改訂では本研究班で胸部・頸部に関連した 5 つの CQ について担当者別に推奨文を作成中で、2023 年度中に完成して公表予定であることが説明された。
- 平林 健先生より、症例調査研究については出生前診断症例（149 例）・新生児症例（169 例）について解析を行っており、学会発表と論文執筆の予定であることが報告された。
- 藤野先生より、シロリムスと硬化療法と比較や併用療法の多施設共同臨床研究を計画中であることが報告された。
- 2021 年 10 月 17 日に完全オンライン形式で市民公開型のシンポジウムを開催したことが報告された（150 名が参加し、メディアの取材もあった）。
- 小関道夫先生より、シロリムス錠剤の治験結果と、薬剤が 9 月に承認されたことが報告された。また今後、シロリムスの顆粒剤やゲル剤も治験を進めて薬剤承認を目指していることが説明された。

#### 5) 肋骨異常を伴う先天性側彎症

- 渡辺航太先生より、2021 年度は網羅的データベースへの拡張、その解析による論文執筆、診療ガイドラインの策定の 3 点を中心に研究活動を行ったことが報告された。
- データベースシステムの立ち上げについては、日本脊柱変形協会のレジストリーシステムを利用して全国 15 施設が協力して行った。2015 年～2020 年の手術症例として 420 例に対する 981 件の手術の登録が完了したことが報告された。
- 診療ガイドラインについては、CQ を分担して文献検索を行い、現在各 CQ に対す

る推奨文を作成の段階にある。日本側穹症学会の EOS 委員会に作業を分担・協力してもらって行っているとのこと報告があった。

- CQ の内容によっては、システマティックレビューが困難でナラティブレビューになるものもあり、厳密には「診療ガイドライン」というより「診療ガイド」のような形になる可能性があるとの説明があった。

#### 4 総合討論

- 渡辺航太先生より、「研究費の使い方として、遺伝子解析や調査のための遺伝子レベルの解析の用の消耗品費として研究費を用いても問題ないか」との質問があった。武村先生より、病態解明というより、診断や治療、診療ガイドラインに関わるものであれば遺伝子解析に関わる消耗品使用は問題ないが、動物実験などの目的には研究費は使えないとの回答があった。安井先生より、研究計画書を逸脱しない範囲で行う分には問題ないとの回答があった。

#### 5 厚生労働省難病対策課安井秀樹先生よりのコメント

- 難病対策課の安井秀樹先生より、日頃難病行政・厚生労働業績に協力いただいていることの感謝が述べられた。
- 今年度、難病と小慢の合同委員会の意見書が取りまとめられて、難病法の改正に向けて進んでいることのご説明があった。また、指定難病検討委員会では、新規の難病の追加や既存の難病の診断基準のアップデートが検討中であることのご説明があった。

#### 6 その他

- 研究代表者の臼井より、令和4年度終了後もこの事業が引き続いて行われることの期待が述べられ、その際には研究代表者についても次の世代に引き継いでいただくことを考えているとの発言があった。

以上

文責：臼井規朗



令和 3 年度 呼吸器系先天異常疾患研究班  
第 2 回全体班会議 Webex 出席者  
(Web 参加者 24 名)

厚生労働省難病対策課

安井秀樹先生

国立保健医療科学院

武村真治先生

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

早川昌弘先生 名古屋大学医学部附属病院 新生児科

奥山宏臣先生 大阪大学大学院 小児成育外科

板倉敦夫先生 順天堂大学 産婦人科

照井慶太先生 千葉大学大学院 小児外科

甘利昭一郎先生 国立成育医療研究センター 新生児科

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

廣部誠一先生 東京都立小児医療センター 小児外科

渕本康史先生 慶應義塾大学外科学 小児外科 (国際医療福祉大学)

松岡健太郎先生 東京都立小児医療センター 検査科

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

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

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

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

頸部・胸部リンパ管腫・管腫症

藤野明浩先生 国立成育医療研究センター 外科

小関道夫先生 岐阜大学医学部附属病院 小児科

平林 健先生 弘前大学医学部附属病院 小児外科

肋骨異常を伴う先天性側弯症

渡邊航太先生 慶應義塾大学 整形外科

中島宏彰先生 名古屋大学 整形外科

山口 徹先生 福岡市立こども病院 整形外科

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

研究代表者兼事務局

白井規朗 大阪母子医療センター 小児外科

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

プロトコー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、システマ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
澁本康史先生	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、システマ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
------	-----------------	----