
総説

小児外科における臨床研究

小野 滋*

京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学

Clinical Research in Pediatric Surgery

Shigeru Ono

Department of Pediatric Surgery,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄録

小児外科領域においては対象疾患の多くが希少疾患であり、常により良い新しい術式や周術期管理を検討することが必要で、術後成績の向上と患児のQOLの改善が新たな臨床課題となる。これまでの臨床経験から多くの臨床研究に取り組んできた経緯を振り返り、小児外科における臨床研究について総括する。膵・胆管合流異常は胆道がんの高リスク因子であり、小児においても発癌症例を認めることから、病態における発癌のメカニズム、リスクの層別化、そして高リスク群のバイオマーカーの開発研究を続けている。小児がんに対しては集学的治療の中の外科治療という立ち位置で、治療リスクの層別化、治療合併症の軽減、そして術後成績と術後QOLの向上に取り組んでいる。様々な先天性奇形に対しては、疾患モデルの作成と発生的見地からの研究、そして術後成績の向上とともに長期フォローに重点をおいた臨床研究を進めている。さらに、小児の難治性気道疾患に対する新しい治療法の開発を積極的に進めている。

キーワード：臨床研究，小児外科疾患，膵・胆管合流異常，小児がん，小児気道疾患。

Abstract

Most of target diseases are rare diseases in pediatric surgery, and it is always necessary to examine better new operative procedure and perioperative care. The improvement of operative outcomes and the QOL of the affected child are the new clinical questions. I look back on the process that worked on many clinical studies from past clinical experience in the pediatric surgery and summarize the clinical research on pediatric surgery. Pancreaticobiliary maljunction (PBM) is a high risk factor of the biliary cancer, and we have an experience of gallbladder cancer arising from chledochoal cyst even in pediatric patient. Therefore, I continue studying the mechanism of the carcinogenesis in the condition of PBM, the stratification of the risk

令和5年4月20日受付 令和5年4月21日受理

*連絡先 小野 滋 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

shige@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.05.301

factor and the development of the biomarker of the high risk group. For the pediatric oncology we have wrestled with the stratification of the treatment risk, the reduction of treatment complications, and the improvement of operative outcomes and the QOL after operation. For various congenital anomaly, we push forward the development of the experimental animal model of disease and the study embryologically. The clinical study that put an important point for the long-term follow with the improvement of results after the operation are also continued. Furthermore, I push forward the development of the new treatment method for the intractable respiratory tract disease of children actively.

Key Words: Pediatric surgery, Clinical research, Pancreaticobiliary maljunction, Pediatric oncology, Pediatric respiratory tract disease.

はじめに

小児外科領域においては、胸腹部の先天性奇形や小児固形がんなど対象となる疾患の多くがいわゆる希少疾患であり、これまでの先達たちの弛まぬ努力と創意工夫によって、多くの治療法が開発され、救命率の向上、予後の改善が得られてきた。しかしながら、まだまだ工夫や改善の必要な疾患も多く、我々も過去の遺産に依存するばかりではなく、常に新しい術式や管理に思いを巡らせ、患児により優しく、そして術後成績のさらなる向上と手術治療を受ける患児の術後のQOLのさらなる改善を目指して努力することが求められる。

今回はこれまで臨床研究の中で取り組んできたいくつかの疾患、課題について総括し、小児外科における臨床研究、特に小児外科疾患に対

する研究の取り組みについて述べる。

膵・胆管合流異常（先天性胆道拡張症）

はじめに京都府立医科大学大学院生時代から取り組んできたのは、膵・胆管合流異常に対する基礎研究および臨床研究である。通常、胆管と膵管は括約筋の作用が及ぶ十二指腸壁内で合流し共通管を形成する。膵・胆管合流異常は、解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の奇形で、合流部に括約筋の作用が及ばないため、膵液と胆汁が相互に逆流し、胆管炎、胆石形成、閉塞性黄疸、急性膵炎、などの様々な病態を引き起こす。また、胆管の拡張を伴うものは先天性胆道拡張症と呼ばれており、小児では膵・胆管合流異常を合併している。膵・胆管合流異常は胆道発癌の高危険因子であり、非疾患群に比べてその発癌率は高く10～

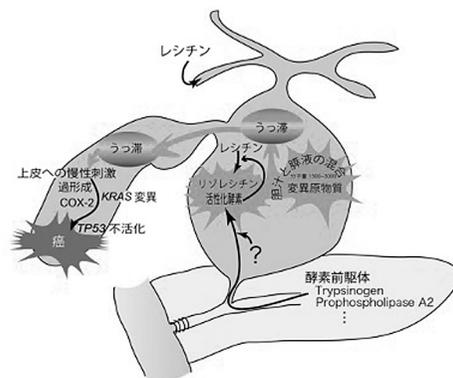


図1 膵・胆管合流異常における胆道発がんのメカニズム
(日本膵・胆管合流異常研究会アトラスより引用)

30%と報告されており、好発年齢も10歳以上若年である。小児例においても根治術時にすでに発癌していた12歳女児症例¹⁾や、膵・胆管合流異常根治術後26年を経過して発症した肝内胆管癌症例²⁾などの経験から、その発癌機序の解明と形態病理学の解析を中心に研究を行ってきた。膵・胆管合流異常の病態においては、膵液と胆汁の相互逆流により何らかの変異物質が生じ、胆道内での鬱滞により慢性的な炎症を生じ、多段階発癌を惹起すると考えられている(図1)。臨床的側面からのアプローチをとして、病態病理学や様々なバイオマーカーについての研究を通して発癌のメカニズムの解明および膵・胆管合流異常における胆道発癌の高リスク群の抽出の検討、予後因子の層別化に取り組んで来た。学位を取得した合流異常の形態と胆嚢粘膜の増殖活性の研究では、合流異常の形態において、膵管が胆管に合流する型(P-C type)と胆管が膵管に合流する型(C-P type)とでは、胆嚢粘膜の過形成変化や増殖活性に差があることを免疫組織学を用いて明らかにした(図2)(表1)。

そして、膵・胆管合流異常症例では小児期にすでに胆嚢粘膜の過形成変化が生じ、増殖活性が亢進していることを明らかにし、hyperplasia-dysplasia-carcinoma sequenceの考えから膵液の胆道内への逆流を予防する分流手術を早期に施行することの重要性を示した³⁾。余談であるが、近年、この分流手術という用語は本来の表現と異なるため相応しくないとの意見が研究会で取りまとめられ、分流手術ではなく肝外胆管切除、肝管(十二指腸)空腸吻合術との記載が推奨されるようになった。その後も教室員とともに大学院生の指導も含めて研究を続け、小児の膵・胆管合流異常症の胆嚢粘膜にけるCOX-2の関与⁴⁾やエストロゲンレセプターの発現の意義⁵⁾などを明らかにした。さらに病理組織学的検討も進め、胆嚢粘膜における腸上皮化生の発生と血清アミラーゼ値との相関などについて検討してきた⁶⁾。そして、先天性胆道拡張症は小児慢性特定疾病に指定されており、根治術後も長期間にわたり十分な経過観察が必要な病態であることから、膵・胆管合流異常症の術後の長期成績につ

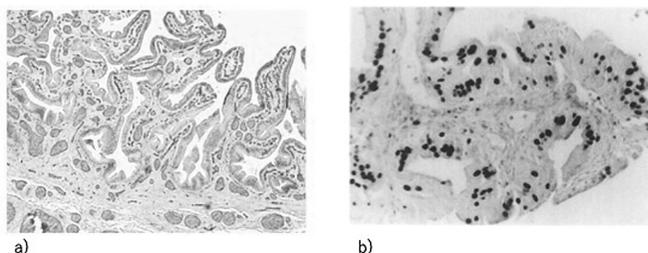


図2 a) 小児膵・胆管合流異常症例の胆嚢粘膜過形成変化と b) MIB-1免疫染色による増殖活性の評価

表1 小児膵・胆管合流異常における合流異常形式による (a) 胆嚢粘膜過形成変化と (b) Ki-67 LIの比較

	No. of Patients	Epithelial Hyperplasia			Positive Rate (%)
		Positive	Negative		
AAPBD	23	13	10	56.5	
P-C type	11	9	2	81.8*	
C-P type	11	3	8	27.2*	
Miscellaneous type	1	1	0	100	
Control patients	6	0	6	0	

*P < .02.

	No. of Patients	Ki-67 LI (%) (Mean ± SD)
AAPBD	23	14.29 ± 13.07*
P-C type	11	18.41 ± 16.10†
C-P type	11	7.18 ± 6.24†
Miscellaneous type	1	
Control patients	6	4.93 ± 3.30*

*P < .005.
†P < .05.

いて臨床経過を中心に長期フォローの重要性について報告した^{7,8)}。一方、基礎研究として、膵・胆管合流異常を想定した誘発胆嚢癌モデルをハムスターを用いて作成し、胆嚢発癌における胆汁酸と膵酵素のプロモーターとしての役割について研究を重ねた⁹⁾。

膵・胆管合流異常に関する臨床および研究は、日本が世界におけるフラッグシップであり、今後も臨床研究および基礎研究を継続することによって、後進とともにこの分野を牽引していきたいと考えている。

小 児 が ん

小児固形悪性腫瘍は言うまでもなく希少がんであり、全国がん登録の報告では2019年の0～14歳までの小児がん年間発症数は計2100例あまりで、うち40%は造血器腫瘍（白血病，リンパ腫など）である。固形腫瘍では脳腫瘍が最多で20%を占めており、小児外科で扱う固形悪性腫瘍は神経芽腫，肝腫瘍，腎腫瘍，胚細胞腫瘍，そのほか軟部腫瘍を合わせて年間500例ほどである（図3）。

小児固形悪性腫瘍は集学的治療によって著しい予後の改善が認められてきており、小児外科は集学的治療の中で外科的側面からスムーズに治療が行われるよう支援することが肝要である。診断時の腫瘍生検に始まり、化学療法に必要な中枢ルートの確保，根治的腫瘍切除術などそれぞれの治療相において外科の果たすべき役割は大きい，いかにスムーズに次の治療に入るこ

とができるかが重要であり，術後合併症などによる治療の遅れは患児の予後に影響する。これらの観点から主に臨床的側面，特に外科的視点からの臨床研究を進めてきた¹⁰⁾。なかでも外科治療と術後合併症，特に手術が予後に与える影響などについて検討してきた¹¹⁾。また，難治性腫瘍性疾患に対する新しい治療ストラテジーについても検討を重ね，実践してきた^{12,13)}。

また，現在胚細胞腫瘍の国際共同臨床試験（AGCT1531）に，JCCG胚細胞腫瘍委員会委員として参画している。胚細胞腫瘍は，小児からAdolescent and young adult（AYA）世代で頭部から仙尾部までの多様な部位に発生し，海外・本邦とも小児がん症例の約3%，AYA世代がんでも10%を占めるに過ぎない稀少がんである。これまで症例の稀少性や，年齢や部位により組織型や予後が異なることなどから，低リスク群や標準リスク群の年齢横断的な治療低減の開発は遅れていた。そこで米国Children's Oncology Group（COG）が主体となって国際共同臨床試験体制を構築し，ICH-GCP基準の臨床試験（AGCT1531プロトコル）が策定された。AGCT1531プロトコルでは，全ての原発巣でStage 1を低リスク群とする新たなリスク分類を提唱し，低リスク群症例では手術療法のみで化学療法を行わずに経過を観察する。また標準リスク症例では，化学療法晚期毒性軽減の目的で，従来のシスプラチンをカルボプラチンに変更したプロトコルにより治療を行なう。これらの新規プロトコルと従来の治療のランダ

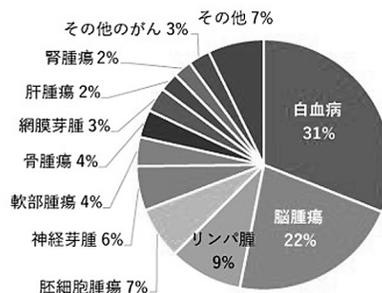


図3 小児がんの疾患別割合（国立がん研究センターがん情報サービス」より引用）
https://ganjoho.jp/public/life_stage/child/patients.html

ム化前向き試験により、新規プロトコルの非劣性を証明することを目的としており、治療毒性を低減した次世代標準治療の開発に取り組んでいる¹⁴⁾。ICH-GCP基準の国際共同臨床試験への参加は、今後、がんをはじめとする希少疾患の臨床試験では必須になってゆくものと考えられ、本邦の臨床試験体制の強化や、我が国における希少がんの症例集積システムの構築も視野に入れている。

直腸肛門奇形

小児外科診療の大きな柱の一つである先天性奇形の中で、特に直腸肛門奇形に関する基礎研究、臨床研究を続けてきた。基礎研究としては、教室において直腸肛門奇形のマウスモデルを作成し、様々な角度から発生学的研究を進め、教室員、大学院生をサポートしてきた。小児外科において発生学は非常に大切であり、動物モデルを用いた発生学的研究はこれまで様々な疾患について研究されている。その中で直腸肛門奇形モデルの作成に成功したことは非常に意義深く、様々な新しい知見を教室から発表してきた^{15) 16)}。

また、臨床研究として数多くの臨床例の経験から、直腸肛門奇形の術後長期フォローにおける排便機能の評価の重要性について幅広く検討を重ねてきた¹⁷⁾。

直腸肛門奇形に限ったことではないが、新生児外科手術を受けた子どものその後の経過観察と臨床の評価、そして術後QOLの評価と向上は、小児外科にとって手術治療と同様に重要な

必須のリサーチクエスチョンである。

小児気道疾患

2012年に自治医科大学に移ってからは、小児気道疾患に関する臨床研究および基礎研究を開始した。まず、臨床研究として小児の致死性の難治性気道疾患である先天性気管狭窄症の新たな治療戦略を開発した^{18) 19)}。先天性気管狭窄症は気管軟骨の形成異常であり、通常みられる気管膜様部が欠損しており、全周性の気管軟骨が認められるために気道の狭窄症状を呈する疾患である。出生後呼吸障害など気道狭窄症状を呈する新生児症例に対して、全身麻酔下に気管狭窄部をバルーンカテーテルで拡張した後、直ちに細い挿管チューブでバイフォース挿管し気道を確保する。呼吸状態の安定化を得たのち挿管管理を継続し必要に応じて次の手術治療を検討する。バルーン拡張術のみで抜管に到る症例もあるが、多くは新生児期の一時的救命処置としての価値があり、安定した状態で次の気管形成術の治療戦略を検討することが可能である。

比較的頻度の高い声門下腔狭窄症に対しては、治療成績の向上を目指して臨床研究に積極的に取り組んだ。シリコン性のTチューブによるステントを用いた肋軟骨移植併用の喉頭気管形成術は、術後の抜管率も高く良好な術後成績を得ることができた²⁰⁾。

また、指導する大学院生の研究テーマとして気道疾患に対する新しい治療法の開発に取り組んだ。ウサギを用いた気管狭窄モデルを作成し、縫合吸収系の素材であるpolydioxanoneで作られ

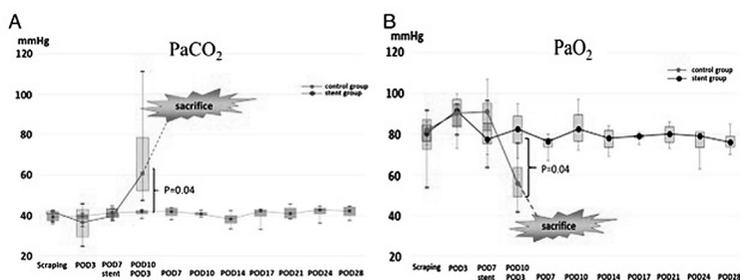


図4 polydioxanoneステント挿入前後の動脈血液ガス所見。A：PaCO₂の推移。B：PaO₂の推移

た可溶性ステントの臨床応用の可能性について研究した。polydioxanone ステントは組織刺激性が少なく生分解性であるため、肉芽形成や瘢痕組織による再狭窄の可能性が少ないと考えられる。コントロール群は術後10日目に有意な $p\text{CO}_2$ の上昇と $p\text{O}_2$ の低下を呈したが、polydioxanone ステント留置群は術後1か月にわたり気管内腔の開存が得られ、換気不全や呼吸性アシドーシスを認めることなく生存可能であった(図4)。生分解性のpolydioxanone ステントを用いた治療法は、新しい治療戦略として有用である可能性を示すことができた²¹⁾。今後は希少かつ難治性疾患である小児気道疾患の予後に関して多施設共同研究などを検討している。

最 後 に

雑多な話となって恐縮であるが、これまで取り組んできた小児外科における代表的な小児外科疾患に対する臨床研究について述べた。小児外科は究極のspecialistであると同時に、子どもたちのgeneral surgeonでなければならないとの思いから、臨床課題は多岐にわたり取り組むべき課題はまだまだ山積している。手術治療を必要とする子どもたちを目の前にして、外科医として日々探究心と向上心を持ち続け、research mindを持ったacademiaとして努力する姿勢が必要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Iwai N, Deguci E, Yanagihara J, Iwai M, Matsuo H, Todo S, Imashuku S. Cancer arising in a choledochal cyst in a 12-year-old girl. *J Pediatr Surg*, 25: 1261-1263, 1990.
- 2) Ono S, Sakai S, Kimura O, Iwai N. Development of bile duct cancer in a 26-year-old man after resection of infantile choledochal cyst. *J Pediatr Surg*, 43: E17-E19, 2008.
- 3) Ono S, Tokiwa K, Iwai N. Cellular activity in the gallbladder of children with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *J Pediatr Surg*, 34: 962-966, 1999.
- 4) Fumino S, Tokiwa K, Ono S, Iwai N. Cyclooxygenase-2 expression in the gallbladder of patients with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *J Pediatr Surg*, 38: 585-589, 2003.
- 5) Fumino S, Iwai N, Deguchi E, Kimura O, Ono S. Estrogen receptor expression in anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *J Pediatr Surg*, 40: 1716-1720, 2005.
- 6) Ono S, Fumino S, Iwai N. Implications of intestinal metaplasia of the gallbladder in children with pancreaticobiliary maljunction. *Pediatr Surg Int* 27: 237-240, 2011.
- 7) Ono S, Fumino S, Shimadera S, Iwai N. Long-term outcomes after hepaticojejunostomy for choledochal cyst: 10- to 27-year follow-up. *J Pediatr Surg*, 45: 376-378, 2010.
- 8) Ono S, Fumino S, Iwai N. Diagnosis and treatment of pancreaticobiliary maljunction in children. *Surg Today*, 41: 601-605, 2011.
- 9) Ono S, Tokiwa K, Fumino S, Iwai N. Promoting effect of bile acids and pancreatic enzymes on carcinogenesis of induced gall bladder carcinoma in hamsters. In: Koyanagi Y editors. *Pancreaticobiliary maljunction*. Tokyo: Igaku Tosho, 229-234, 2002.
- 10) Tokiwa K, Fumino S, Ono S, Iwai N. Results of retroperitoneal lymphadenectomy in the treatment of abdominal neuroblastoma. *Arch Surg*, 138: 711-715, 2003.
- 11) Ono S, Iwai N, Deguchi E, Kimura O, Kubota Y, Fumino S. Postoperative anorectal function in infants and children with intrapelvic or sacrococcygeal tumor-A preliminary report. *J Kyoto Pref Univ Med*, 114: 99-104, 2005.
- 12) Ono S, Tsuji Y, Baba K, Usui Y, Yanagisawa S, Maeda K. A New strategy for the treatment of refractory microcystic lymphangioma. *Surg Today*, 44: 1184-1187, 2014.
- 13) Ono S. Cystic Hygroma and Lymphatic Malformations. In: P.D. Losty et al. editors. *Rickham's Neonatal Surgery*, London: Springer-Verlag, 1037-1047, 2018.
- 14) 小野 滋, 黒田達夫, JCCG 胚細胞腫瘍委員会. 小児

- がんの国際共同臨床試験の現状と課題 胚細胞腫瘍における国際共同臨床試験 (AGCT1531). 日小血液がん会誌, 57: 210-214, 2020.
- 15) Sasaki Y, Iwai N, Kimura O, Ono S, Tsuda T, Deguchi E. Establishment of a rescue program for anorectal malformations induced by retinoic acid in mice. *J Pediatr Surg*, 46: 1396-1399, 2010.
 - 16) Tsuda T, Iwai N, Deguchi E, Kimura O, Ono S, Furukawa T, Sasaki Y, Fumino S, Kubota Y. PCSK5 and GDF11 Expression in the Hindgut region of mouse embryos with anorectal malformations. *Eur J Pediatr Surg*, 21: 238-241, 2011.
 - 17) Iwai N, Deguchi E, Kimura O, Kubota Y, Ono S, Shimadera S. Social quality of life for adult patients with anorectal malformations. *J Pediatr Surg*, 42: 313-317, 2007.
 - 18) Ono S, Maeda K, Baba K, Usui Y, Tsuji Y, Kawahara I, Fukuta A, Sekine S. Balloon tracheoplasty as initial treatment for neonates with symptomatic congenital tracheal stenosis. *Pediatr Surg Int*, 30: 957-960, 2014.
 - 19) Maeda K, Ono S, Tazuke Y, Baba K. Long-term outcomes of congenital tracheal stenosis treated by metallic airway stenting. *J Pediatr Surg*, 48: 293-296, 2013.
 - 20) Maeda K, Ono S, Baba K. Management of laryngo-tracheal stenosis in infants and children: the role of redo surgery in cases of severe subglottic stenosis. *Pediatr Surg Int*, 29: 1001-1006, 2013.
 - 21) Kawahara I, Ono S, Maeda K. Biodegradable poly-dioxanone sent as new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model. *J Pediatr Surg*, 51: 1967-1971, 2016.

著者プロフィール



小野 滋 Shigeru Ono

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 小児外科学 教授

略 歴：1991年3月 京都府立医科大学卒業

1992年5月 京都第一赤十字病院外科研修医

1993年4月 国立療養所青野原病院外科レジデント

1994年4月 愛仁会 高槻病院小児外科

1999年3月 京都府立医科大学大学院卒業 医学博士号取得

1999年7月 京都府立医科大学小児外科学教室助手

2002年4月 公立南丹病院小児外科医長

2005年4月 京都第一赤十字病院小児外科副部長

2007年4月 京都府立医科大学大学院小児外科学講師

2009年8月 ロンドン大学グレートオーモンドストリート病院客員教授

2012年1月 自治医科大学外科学講座小児外科学部門准教授

2014年7月 自治医科大学外科学講座小児外科学部門教授

2023年1月 京都府立医科大学外科学教室小児外科学教授

専門分野：新生児外科，小児がん，小児呼吸器外科

主な業績：1. Ono S. Cystic Hygroma and Lymphatic Malformations. In: P.D.Losty et al. editors. Rickham's Neonatal Surgery, Springer-Verlag, London, pp1037-1047, 2018.

2. 小野 滋. 第9章 気道・肺・胸壁 先天性気道疾患. 標準小児外科学 第8版, 仁尾正記, 奥山宏臣, 田尻達郎 編. 医学書院, 東京: pp111-119, 2022.

3. Ono S, Iwai N. Significance of research in a surgeon-scientist's career - A view from Japan. *Semin Pediatr Surg*, **30**: 151020. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2021.151020. Epub 2021

4. Usui Y, Ono S, Baba K, Tsuji Y: Pitfalls in the management of congenital tracheal stenosis: is conservative management feasible? *Pediatr Surg Int*, **34**: 1035-1040, 2018.

5. Kawahara I, Ono S, Maeda K. Biodegradable polydioxanone sent as new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model. *J Ped Surg*, **51**: 1967-1971, 2016.

6. Ono S, Maeda K, Baba K, Usui Y, Tsuji Y, Kawahara I, Fukuta A, Sekine S. Balloon tracheoplasty as initial treatment for neonates with symptomatic congenital tracheal stenosis. *Pediatr Surg Int*, **30**: 957-60, 2014.

7. Ono S, Fumino S, Iwai N. Diagnosis and treatment of pancreaticobiliary maljunction in children. *Surg Today*, **41**: 601-605, 2011.

ひとこと：『Priorityは子どもたちとご家族の笑顔のため』を教室のモットーとして，京都府立医科大学のモットーである『世界トップレベルの医療を地域へ』を実践してまいります。