

る予定である。これは、現状では小児外科施設の中でも小児呼吸器外科症例の手術は偏在しており、拠点的病院の臨床データを先に効率よく収集することを意図した配慮による。

C. 研究結果

2013年1月までに上記7施設で合計392例が本調査の該当症例として同定された。

その内訳は、

慶応義塾大学	20例
大阪大学	56例
大阪府立母子保健総合医療センター	85例
兵庫県立こども病院	64例
自治医科大学	16例
東京都立小児総合医療センター	50例
国立成育医療研究センター	101例

で、これらの症例の調査票が完成され、データベース化された。

報告者の施設における症例の内訳はCCAM 20.0%、肺分画症 24.0%、気管支閉鎖症 4.0%、嚢胞性肺疾患とのみ診断が記載された症例 16.0%、反復性肺炎で病理診断が困難な症例 24.0%、BPFM 4.0%、気管無形成・肺低形成など 8.0%であった。これらの内訳は施設により異なり、次年度に向けてさらに集計作業を行なっている。

D. 考察

嚢胞性肺疾患は代表的な小児呼吸器外科疾患であるが、その発生学的背景は多様である。研究初年度の今年、国内でも有数の多くの症例をもつ小児外科施設を拠点的病院と位置づけて、症例の同定とデータベース化を進めつつある。

報告書作成の時点で、漸次臨床情報が集積中であり、その集計、解析は次年度へ向けに行なわれる予定であるが、拠点的7病院におけるデータを見ると、従来、嚢胞性肺疾患の晩期合併症とされてきた肺の原発性悪性腫瘍は見られていない。また、出生前診断例において、胎児肺病変の病理学的診断を予想することは困難であり、病変容積の変化などのリスク因子を想定することがより有用であるように思われた。今後、さらに解析を続ける予定である。

E. 結論

- 1) 嚢胞性肺疾患を出生前診断例、生直後無症状で年長治療例に大別して、詳細調査票が策定された。
- 2) 分担研究者の関連する7施設を嚢胞性肺疾患治療の拠点的病院と位置づけ、初年度にこの施設で合計392例の調査対象症例を同定した。
- 3) これら392例の症例の詳細調査票を記入し、データベース化した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yanagisawa S, Maeda K, Tazuke Y, Baba K, Tuji Y, Kubota I, Nakagami T. Intrapericardial extralobar pulmonary sequestration detected as an intrathoracic cystic mass by the prenatal ultrasound examination: Case report and review of the literature. J Pediatr Surg 2012, 47, 2327-2331.
- 2) Yanagisawa S, Maeda K, Tazuke Y, Tsuji Y, Kubota I, Koike Y, Yada Y, Kono

- Y, Takahashi N, Matsubara S : Do neonates conceived after assisted reproductive technology require neonatal surgery more frequently? A 5-year-long single-center experience. J Obstet Gynecol Res 2013, in press.
- 3) Furukawa R, Aihara T, Tazuke Y, Maeda K, Kuwata T. : Congenital high airway obstruction syndrome without tracheoesophageal fistula and with in utero decrease in relative lung size. Pediatr Radiol. 2012 42, 1510-1513.
- 4) Takamizawa S, Yoshizawa K, Machida M, Iwade T, Abe S, Ohata J, Takahashi D, Nishijima E. Successful tracheo-bronchial reconstruction of communicating bronchopulmonary foregut malformation and long segment congenital tracheal stenosis: a case report. J Pediatr Surg (2012) 47: E41-E46.
- 5) Hisamatsu C, Okata Y, Zaima A, Yasufuku M, Maeda K, Okita Y, Nishijima E. Innominate artery transection for patients with severe chest deformity: optimal indication and timing. Pediatr Surg Int (2012) 28: 877-881.
- 6) Okamoto M, Nishijima E, Yokoi A, Nakao M, Bitoh Y, Arai H. Strategy for surgical treatment of congenital subglottic stenosis in children. Pediatr Surg Int (2012) 28: 1115-1118.
- 7) Yokoi A, Arai H, Bitoh Y, Nakao M, Oshima Y, Nishijima E. Aortopexy with tracheal reconstruction for postoperative tracheomalacia in congenital tracheal stenosis. J Pediatr Surg (2012) 47:1080-1083.
- 8) 前田貢作 : 先天性気管狭窄症・気管軟化症の外科治療 日本小児呼吸器疾患雑誌 2012 23 巻 1 号 : 70-76.
- 9) 広部誠一, 新井真理, 東間未来, 小森広嗣, 鎌形正一郎, 石立誠人, 宮川知士, 福澤龍二. 嚢胞性肺疾患:特に気管支閉鎖症の診断に留意し、1歳までに手術する理由について. 日小児呼吸器疾患会誌 (2012) 23: 77-82

2. 学会発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

胎児・新生児肺低形成に関する研究

先天性嚢胞性肺疾患に関する全国実態調査

【研究実施計画書】

(Ver.0.2.5) 2012.10.210.15

Congenital Cystic Lung Diseases:
Japanese Nationwide Survey 2012

機密保持に関するお願い

本計画書は慶応義塾大学 小児外科 黒田達夫 の知的所有物です。
慶応義塾大学 小児外科 黒田達夫に無断で複製や利用など
しないようお願い致します。

先天性嚢胞性肺疾患に関する分担総括:

黒田 達夫

慶應義塾大学 小児外科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

TEL: 03-5363-2593 FAX: 03-3353-1407

E-mail: kuroda-t@z8.keio.jp

0	概要	4
0.1	研究デザイン	4
0.2	目的	4
0.3	対象	4
0.4	調査方法	4
0.5	統計解析	5
0.6	調査実施施設	5
0.7	問い合わせ先	5
1	背景	6
1.1	嚢胞性肺疾患の概要	6
1.2	本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠	8
1.3	結果解釈の判断規準について	8
2	本研究で用いる規準・定義・分類	9
2.1	嚢胞性肺疾患の定義	9
2.2	CCAM の定義	9
2.3	肺分画症の定義	9
2.4	気管支閉鎖症の定義	9
2.5	LHR の定義	9
2.6	L/T 比（健側肺）の定義	9
2.7	羊水過多の定義	10
2.8	胎児 MRI における健側肺の肺低部完全・不完全描出の定義	10
2.9	肺病変容積比率	10
3	目的	10
4	対象	10
5	同意取得方法	11
6	研究期間	11
7	調査方法	11
7.1	デザイン	11
7.2	研究のアウトライン	12
7.3	調査実施期間	12
7.4	CRF 作成方法	13
7.5	データの収集方法	13
7.6	記録の保管	13
8	評価項目	13
8.1	有効性アウトカム	13
8.2	安全性アウトカム	14
9	観察項目	14

9.1	出生前所見（出生前診断例のみ）	14
9.2	出生時所見（出生前診断例・出生後診断例に共通）	16
9.3	治療的介入（出生前診断例・出生後診断例に共通）	17
9.4	出生 30 日後所見	18
9.5	手術所見（出生前診断例・出生後診断例に共通）	18
9.6	合併症の報告	19
9.7	病理標本所見	19
9.8	年長児における発見例	19
9.9	肺機能検査	20
9.10	遠隔期合併症	20
10	統計解析	21
10.1	プライマリ・アウトカム（新生児生命予後）の解析	21
10.2	セカンダリ・アウトカム（生後の因子と成長時の肺機能の相関）の解析	21
10.3	予後の探索的解析方針	21
11	目標標本数および設定根拠	21
12	倫理的事項	22
12.1	倫理基準の遵守	22
12.2	研究参加のメリットとデメリット	22
12.3	インフォームド・コンセント	22
12.4	研究参加の自由と撤回	22
12.5	プライバシーの保護と患者識別	22
12.6	研究に関する情報公開	23
12.7	研究実施施設の倫理審査委員会（IRB）の承認	23
13	被験者への利益と不利益、費用負担、謝金	23
14	研究実施計画の遵守と変更	23
14.1	研究実施計画書の内容変更	23
14.2	CRF の修正	23
15	研究の中止	24
15.1	被験者における研究の中止	24
15.2	研究全体の中止	24
16	研究資金	24
17	利益相反	24
18	研究結果の発表	24
19	研究組織	25
19.1	本研究を実施する研究班	25
19.2	肺低形成に関する研究代表者	25
19.3	先天性嚢胞性肺疾患に関する分担研究総括・研究事務局	25
19.4	研究実施施設と研究分担者	26

19.5	調査実施施設（研究協力施設）	26
19.6	研究協力者	26
19.7	データセンター	26
20	参考図	27
21	参考文献	28

0 概要

0.1 研究デザイン

多施設共同調査研究、retrospective cohort study

0.2 目的

本研究の目的は、1) 先天性嚢胞性肺疾患 (congenital pulmonary cystic diseases) に対する本邦の診断、治療の実態を把握してデータベース化し、本疾患の発生・病理学的な分類の基盤を構築することならびに、2) 生命予後あるいは機能的予後が不良となる患児集団から特徴的な予後因子を探索して、将来的な層別化されたリスクに応じた先天性嚢胞性肺疾患に対する周産期治療指針作成への基盤を構築することである。全国的、可及的悉皆的な調査によるデータベース構築から、悪性腫瘍発症など、従来より報告される本疾患に併発する有害事象に関しても、本邦における発症の実態を調査することも、目的に含まれる。

- 1) プライマリ・アウトカム：嚢胞性肺疾患の出生前診断を受けた胎児ならびに新生児の生後30日生存
- 2) セカンダリ・アウトカム：手術施行の時期、成長時肺機能予後、合併症として胸郭の変形、嚢胞遺残、がん化の発生割合
- 3) 予想される予後因子：出生前診断の有無、出生前診断における重症度（肺病変容積頭囲比など）、合併奇形、合併する染色体異常、分娩方法、出生後早期の各種データ（Apgarスコア、血液ガスデータ、胸部レントゲン所見、心臓超音波検査など）、罹患肺葉数、肺病変の病理学的診断

0.3 対象

本研究に参加する日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、日本小児呼吸器外科研究会参加施設、および総合周産期母子医療センターにおいて、2002年から2012年の間に嚢胞性肺疾患の出生前診断を受けた胎児ならびに新生児、および1992年から2012年に出生し、生後に嚢胞性肺疾患と診断された全患児を調査対象とする。重篤な合併奇形（染色体異常、重篤な心疾患など）の有無、積極的治療か、緩和的治療や制限的治療の選択については問わない。

初年度は研究実施施設の7施設で症例を登録し次年度に施設数を拡大する。初年度登録症例数は出生前診断例では1施設約40例前後を見込み7施設で300例を見込む。出生後手術例は400～500例の登録が見込まれる。

0.4 調査方法

研究実施施設（当初は国立成育医療研究センター、東京都立小児総合医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、兵庫県立こども病院、大阪大学、自治医科大学、慶應義塾大学を想定）に対して、該当症例の臨床診療録を元に症例調査票に記入してもらい、データを集計して、分析を行う。画像情報（気管支鏡所見、気管支造影所見、血管造影所見）ならびに病理所見（マクロ、ミクロ）の情報を収集し、オリジ

ナルの画像、病理切片を拝借して、中央病理医が検討する。

次年度以降は、日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、および総合周産期母子医療センターを対象として、一次調査で該当症例の有無と研究協力の是非を調べ、内諾の得られた施設に二次調査票を送付する。

さらに小児呼吸器外科研究会における検討症例について詳細な臨床情報を収集する。

0.5 統計解析

- 1) 嚢胞性肺疾患の出生前診断を受けた胎児ならびに新生児の生後30日生存割合の推定とその予後因子を探索する。
- 2) セカンダリアウトカム(出生後、生後1週間前後、成長時肺機能)に対する予後因子の解析と、合併症(胸郭の変形、嚢胞遺残、気胸、がん化)の発症率探索的解析を行う。
- 3) 悪性腫瘍発生率の推定

0.6 調査実施施設

初年度は分担研究者の所属施設(国立成育医療研究センター、東京都立小児総合医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、兵庫県立こども病院、大阪大学、自治医科大学、慶應義塾大学)で調査を行い、次年度以降、日本小児外科学会認定施設・教育関連施設や総合周産期母子医療センターなどのうち、一次調査のアンケートによって、二次調査に関する応諾が得られた施設へ拡大する。

0.7 問い合わせ先

先天性嚢胞性肺疾患に関する分担研究総括・研究事務局：

黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

TEL: 03-5363-2593 FAX: 03-3353-1407

E-mail: kuroda-t@z8.keio.jp

1 背景

1.1 嚢胞性肺疾患の概要

1.1.1 はじめに

肺内に嚢胞性病変を形成する疾患・病態は先天性、後天性を含めて多岐にわたり、このうち先天性疾患を中心に「嚢胞性肺疾患」という呼称が用いられる。一般に嚢胞性肺疾患とは、肺に気道以外に嚢胞腔が非可逆的に存在するものをさす。したがって嚢状気管支拡張症や可逆性の空洞、pneumatoceleなどは通常含めない。嚢胞性肺疾患には先天性嚢胞性腺腫様奇形 (Congenital Cystic Adenomatoid Malformation; CCAM)、肺分画症、気管支閉鎖症、Bulla, Brebなどが一般的に含められている。しかしながら嚢胞性肺疾患の病因、起源は極めて多彩で、成人領域、小児領域ともに嚢胞性肺疾患の概念や分類には混乱があり、嚢胞性肺疾患の範疇に入れるべき疾患を定義することは非常に難しい。臨床的には嚢胞性肺疾患は、幼児期より反復する肺炎や病変の急速な増大による呼吸障害など、類似の症状を呈することが多く、また治療の原則は罹患肺葉の外科的切除であり、臨床的には互いに高い類似性がある。さらに近年、出生前診断と母体搬送の普及により、多くの嚢胞性肺疾患が出生直後から診断される様になったが、これに伴い病変の急速な増大から胎児水腫を併発し子宮内胎児死亡にいたる症例や、生直後に重篤な呼吸障害を呈し、救命の難しい症例が相当数いることが明らかになってきた。欧米の一部の施設ではこうした症例に対して胎児開胸・胎児肺切除術を含む胎児治療が行なわれており、本邦においても嚢胞羊膜腔シャントチューブ留置などの治療が可能になっている。一方で小児呼吸器内科医や小児肺病理の専門医を擁し、新生児に対する肺手術を行うことのできる施設は小児外科施設の中でも限定される。嚢胞性肺疾患の病理所見、気管支鏡検査、気管支造影検査、血管造影検査、CT画像、手術所見の分類を整理し、その重症度予測因子を探索し、リスクの層別化する方略を研究することは、治療の均てん化の観点からも、適切な施設に集約化した治療体制を構築する観点からも意義深いものと考えられる。

1.1.2 病態と予後

嚢胞性肺疾患の主な病態は、嚢胞の増大に伴うものと、嚢胞性病変の感染に起因するものにまとめられる。

嚢胞への流入気管支にチェックバルブ機構が働き、嚢胞内に空気が捕捉されるため嚢胞が増大する。巨大化した嚢胞は正常肺を圧排し、重篤な呼吸機能障害を呈する。出生直後に肺呼吸開始とともにチェックバルブ機構が働いて嚢胞が巨大化し、重篤な呼吸障害を呈することもある。

さらに嚢胞性肺疾患では気道を介した肺の感染が反復し、感染・炎症の波及により周囲の正常肺にも不可逆性の変化を残す。肺は生後4歳頃まで急速に発育し、8歳ころに完成することが知られるが、感染・炎症による不可逆性変化が病変部以外の正常肺葉に及んだ場合、これらの肺葉の発育も障害される。このため、嚢胞性肺疾患の治療は感染反復前に完了している必要がある。

近年、出生前の胎児肺嚢胞性病変の病態が注目を集めている。胎児肺嚢胞性疾患は妊娠中期以降増大し、在胎25-30週以降には縮小に転じる傾向が見られる。一部の症例などでは胎児肺の嚢胞性病変が進行性に増大した結果、胸腔内圧上昇から胎児循環の還流障害、さらには胎児水腫を呈して子宮内死亡の転帰をとる。嚢胞性病変が大きな容積を占め、その影響をコントロール出来ない場合、あるいは非嚢胞部

に極度の肺低形成を伴う症例では、現状の生後治療手段のみでは生存は困難と考えられる。

1.1.3 治療の現状

(1) 出生後治療の現状

肺嚢胞性疾患の外科治療は罹患肺葉の切除が基本である。幼児期早期までに罹患肺葉を切除した場合、残存肺に炎症の波及がなければ代償性に発育して予想排気量の 80-90%以上の回復が期待できるとされる。

CCAM の罹患範囲は原則的に一肺葉性とされるが、稀に複数肺葉や両側肺に嚢胞性病変が見られる場合がある。このような場合は、最も病変の強い一肺葉のみを切除して経過を見る選択肢もある。片肺全摘では術後の呼吸予備機能が顕著に低下するのみならず、肺の無くなった胸腔の虚脱から縦隔が捻転しつつ偏移し、椎体に圧迫されて残存肺の主気管支の狭窄を来す。特に右肺全摘後症候群は有名である。

病変が限局する場合、区域切除が選択されることもある。しかしながら小児の肺嚢胞性疾患では病変の波及が区域を越える場合が多いこと、区域切除は葉切除に比較して術後の合併症が多いこと、上述の様に残存肺葉の代償性発育が期待できることから、一般的に区域切除の適応は限られる。その他、場合によって嚢胞の開窓と流入気管支結紮も選択肢となり得る。

臨床症状を発する前の症例に対する手術の時期に関しては議論があり、国内外でコンセンサスは得られていない。感染症状を反復する様になる前に病変部を外科的に切除すべき事に関しては多くの小児外科医の間で異論はないが、個々の嚢胞性肺疾患で感染を発症し始める時期は異なっている。

一方、生直後から嚢胞部が拡張して著明な容積効果と重篤な呼吸障害を呈する症例については、緊急手術の適応となる。最も緊急性を要する場合、分娩・新生児蘇生時に小児外科が待機し、そのまま手術を要することもあり得る。

(2) 胎児治療の可能性

出生前診断された胎児肺嚢胞性疾患では、妊娠経過中に胎児水腫など全身的徴候がみられた場合、超音波ガイドに嚢胞を穿刺・吸引して嚢胞の縮小を図る。穿刺・吸引の効果が一時的な場合には、さらに嚢胞と羊水腔の間にシャントを留置する。

欧米の胎児治療施設においては、microcystic typeの症例で、シャント留置による病変部の縮小効果が期待できない症例で、病変部の容積比率が大きく、胎児水腫徴候が切迫しているもしくは出現した症例に対して、胎児開胸・病変部胎児肺切除術を施行している。

病変部の容積が大きく、胎児循環や全身状態が障害される症例の一部は、生後治療では救命出来ないと考えられるが、これらのハイリスク症例を予測し得る予後因子は、いまだ確立されていない。

1.1.4 予後因子について

嚢胞性肺疾患においても重症度は極めて幅広く、出生前あるいは出生後の早期のパラメータで、出生後の重症度の予後が予測できなければ、リスクによって症例を層別化して、胎児治療の適応を確立することは困難である。

(1)出生前の予後因子と重症度分類

Crombleholmeらは2002年に胎児肺の嚢胞性病変部の容積を楕円球の容積に近似させて、頭囲との比をとって標準化したCCAM Volume Ratio (CVR)を提唱し、これが1.6を越えた場合、高率に胎児水腫に陥ること、本疾患の予後因子として重要であることを報告した(21 参考文献(11))。Kurodaらは2006年にCCAM以外の嚢胞性肺疾患でも病変の容積比率は在胎週数とともに一樣な推移を示し、容積比率の高値のままの推移が周産期のハイリスク予測に有用である可能性を指摘している。(21 参考文献(15))一方でusuiらのグループは、先天性横隔膜ヘルニアの出生前予後予測因子であるLung Thoracic Ratio (LTR)が嚢胞性肺疾患においても予後予測因子として有用であると報告している。(21 参考文献(16))

(2)病変部の病理組織学的診断と臨床経過の関連

先行する研究においては、臨床的出生前診断と切除肺の病理組織診断の一致率は65%程度とされた。この観察研究において、周産期に胎児水腫や出生直後の呼吸不全など危急的な臨床経過をとる症例の病理組織は圧倒的にCCAMであることが多いことが確認されている。しかしながらCCAMで出生直後に呼吸症状を呈さない症例もみられた。また一方で、肺葉内肺分画症など、非CCAM性の嚢胞性肺疾患ではほぼ全例で周産期経過は安定していた。

1.2 本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠

1.2.1 本研究の位置づけ

嚢胞性肺疾患は、臨床的、組織学的、あるいは発生学的な観点から分類が提唱されているが、これらは互いに排他的ではなく、境界領域にある症例も少なからずみられ、その分類や、臨床経過との相関に関しては国内外ともに未確立である。一方で、一部の症例は出生前から極めて重篤な病態を呈し、胎児水腫から子宮内死亡の経過を取るものが見られる。また、出生後においても新生児期の呼吸障害から感染まで、種々のリスクが予想されるが、これらを予測する因子も確立されていないが、先行する研究により、欧米では子宮内胎児死亡の危険が高い可能性のある症例に対する胎児手術も治療の選択肢には成り得るようになってきている。このような状況では、1) 広く一般的に使用できる簡便な重症度分類法を確立するとともに、2) その重症度に応じた治療指針を示すことが、国内各施設の治療レベルを一層向上するために意義深い。また、現在救命できない最重症例の症例に対して、胎児治療に期待がかけられていることを考えれば、胎児治療の適応の決定や、目標とする治療成績の根拠を得るための基礎データが必要不可欠である。これらの適応基準を作る上でも、重症度分類の確立と、それに応じた治療指針の作成が望まれる。

1.2.2 アウトカムの設定根拠

出生前診断例の生後30日生存をアウトカムとした根拠は治療に非常に難渋して子宮内胎児死亡あるいは生後早期の新生児死亡となる症例がある為、アウトカムとしての意義は高い。

1.3 結果解釈の判断規準について

出生前診断例に関しては先行研究で報告されているものと同様か、それ以上であることを期待する。結果解釈の判断規準は、Atzickらの出生前治療の成績報告などを参考に設定する。生存割合は予後因子に

依存するが、全体平均の下限と考えられる 60%を閾値（帰無仮説）と設定し、わが国における治療成績を検定する。

2 本研究で用いる規準・定義・分類

2.1 嚢胞性肺疾患の定義

肺内に気道以外に非可逆性に嚢胞腔が存在する疾患と定義する。この定義に合致する疾患として、CCAM、肺葉内肺分画症、肺葉外肺分画症、気管支閉鎖症、気管支原性嚢胞、肺葉性肺気腫、Bulla、Brebを嚢胞性肺疾患の範疇に含めるものとする。

2.2 CCAMの定義

肺内にmacrocyticあるいはmicrocytic な正常肺循環で栄養される嚢胞性病変を認め、嚢胞壁に腺腫様の組織所見を認めるものを先天性嚢胞状腺腫様奇形（Congenital Cystic Adenomatoid Malformation）とする。

2.3 肺分画症の定義

大動脈系から分岐した異常動脈により血液が供給され、正常肺と気管支の交通を持たない、周囲から隔離された肺葉構造をもつものを肺葉分画症とする。正常肺実質内に病変があり、正常肺葉と胸膜を共有するものを肺葉内肺分画症、正常肺葉以外に独立して別個の胸膜をもつものを肺葉外肺分画症と呼ぶ。

2.4 気管支閉鎖症の定義

区域気管支、亜区域気管支およびその遠位の肉眼的レベルの気管支の連続性が先天性に断たれているものを気管支閉鎖症とする。

2.5 LHRの定義

胎児心の4-chamberと同レベルの横断面で、健側肺の最長径(mm)とそれに垂直な短径(mm)を測定する。算出方法は Longest法とし、上記の最長径と短径と頭周囲長から、 $LHR = \text{健側肺の最長径(mm)} \times \text{それに垂直な短径(mm)} / \text{頭周囲長(mm)}$ と定義する。なお、データ収集時には、計算後のLHR以外にも、上記の生データの形で収集する。(20 参考図;図1)

2.6 L/T比（健側肺）の定義

胎児心の4-chamberと同レベルの横断面で、両側の肋骨を全周性に含む胸郭横断面において、心拡張期に、健側肺断面積をトレース法にて測定する。また、肋骨内縁、胸骨後面、胸椎の椎体中心で囲まれる胸郭断面積を測定し、以下の計算により算出する。

$L/T \text{比(健側肺)} = \text{健側肺断面積(mm}^2) / \text{胸郭断面積(mm}^2)$ なお、データ収集時には、計算後のL/T比以外にも、上記の生データの形で収集する。

(20 参考図;図2)

2.7 羊水過多の定義

胎児超音波検査において、最大羊水深度が 8cm以上あるもの。

2.8 胎児MRIにおける健側肺の肺底部完全・不完全描出の定義

胎児MRIにおいて患児の胸部を環状断として描出したとき、辺縁が円弧状を呈する健側肺の肺底部が、いずれか一つの環状断面で完全に描出されれば「完全描出」とする。これに対し、縦隔偏位による欠損像のために、いずれの環状断面においても円弧状の健側肺底部が不完全にしか描出されない場合を「不完全描出」とする。(20 参考図;図2)

2.9 肺病変容積比率

胎児肺にみられたエコー輝度の上昇した肺組織の評価法として、超音波計測値から病変を楕円球として体積を求め、頭囲との比を体積率として計算する。

3 目的

本研究の目的は、先天性嚢胞性肺疾患 (congenital cystic lung diseases) に対する本邦の診断、治療の実態を把握して、これに中央病理診断などの整理を加えた上でデータベース化し、本疾患の発生・病理学的な分類の基盤を構築することを目的とする。これらのデータベースに基づいて、手術の至適時期と病態の相関に関しても検討する。

さらに、子宮内胎児死亡や周産期に重篤な呼吸不全を呈するなど、生命予後あるいは機能的予後が不良となる患児集団を特定し、これらの症例の解析から特徴的な予後因子を探索して、将来的な層別化されたリスクに応じた先天性嚢胞性肺疾患に対する周産期治療指針作成への基盤を構築することを目的とする。

全国的な可及的悉皆的な調査による症例の洗い出しとデータベース構築から、悪性腫瘍発症など、従来より本疾患に特異的と報告されている有害事象に関しても、本邦における発症の実態を調査することも、目的に含まれる。

4 対象

各調査実施施設で出生した新生児のうち、以下の規準を満たす患児を調査対象とする。(Inclusion criteria)

- 1)2002年1月1日～2012年12月31日に出生し、嚢胞性肺疾患と出生前診断された。
- 2)上記のうち在胎22週以降の子宮内死亡例は含める。
- 3)1992年1月1日～2012年12月31日に出生した症例のうち、生後に嚢胞性肺疾患と診断された。
- 4)重篤な合併奇形(染色体異常、複雑心疾患)の有無は問わない。
- 5)積極的に治療したか、緩和的・制限的治療を選択したかは問わない。

以下の患児は調査対象には含めない。(Exclusion criteria)

- 1) 出生前または出生後に、当初、嚢胞性肺疾患と診断されたが、最終診断で違うことが判明した。
- 2) 在胎22週未満の子宮内死亡例。

5 同意取得方法

本研究は通常の診療において生成される診療情報を収集するものであり、retrospective cohort 研究であるので同意取得は不要と考える。

中央病理診断を実施する対象者に関しては、病理切片利用に関する同意を取得する。

6 研究期間

研究の開始は倫理審査委員会承認後とし、終了は 2015 年 3 月とする。

調査対象期間：

2002年1月1日～2012年12月31日に出生し、嚢胞性肺疾患と出生前診断された症例

1992年1月1日～2012年12月31日に出生した症例のうち、生後に嚢胞性肺疾患と診断された症例

データ収集期間：

初年度研究参加施設は、各施設の倫理委員会承認後～2014 年 12 月、次年度以降の二次調査としての参加に応諾した施設は応諾後～2014 年 12 月とする。

2015 年 1 月よりデータ解析や診療ガイドラインの作成を目指す。

7 調査方法

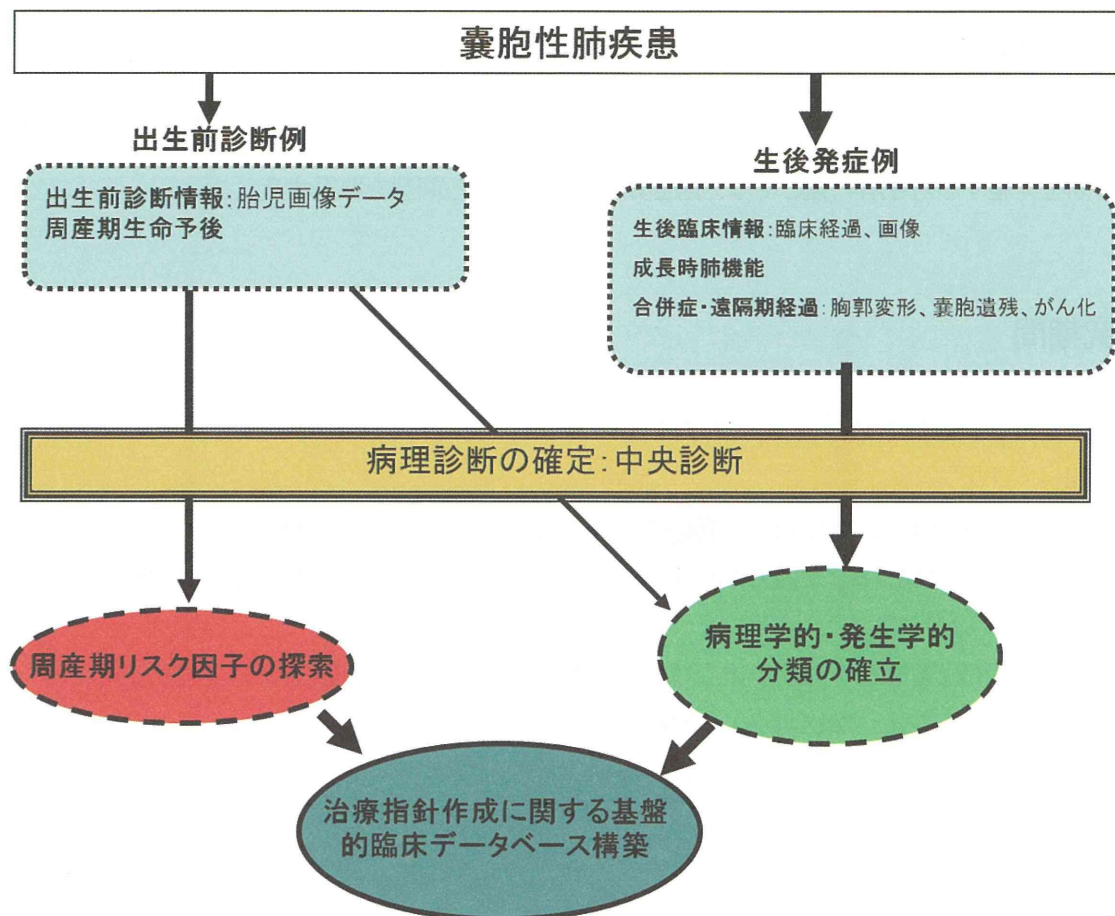
7.1 デザイン

本研究は retrospective cohort 研究である。

介入試験の中で前向きに管理し、安全性に配慮する研究にかかる時間、費用、人的労力を考慮すると、retrospective な cohort 研究が適切と考えられる。また、本研究では、比較的最近に本邦で出生して治療された症例に限定して調査することによって、本邦における最新の治療内容の傾向と予後についても調査できる retrospective な cohort 研究がデザインとして適切であると考えた。加えて、肺低形成を呈する代表的疾患である先天性横隔膜ヘルニアに関しては、厚生労働科学研究費補助金による後方視的 cohort 研究がすでに開始されており、調査項目などを共有することにより、肺低形成に関する多角的なデータの分析が可能と考えられる。

7.2 研究のアウトライン

嚢胞性肺疾患を出生前診断されて、一部に子宮内胎児死亡や生直後の呼吸不全を呈する群と、生後診断群にわけて、病理組織診断の確認のうえ、出生前診断例では重篤な病態の危険因子を、また生後診断例では術後遠隔期の肺機能や合併症について検討する。



初年度は研究参加施設（当初は国立成育医療研究センター、東京都立小児総合医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、兵庫県立こども病院、大阪大学、自治医科大学、慶應義塾大学を想定）の症例について調査を行う。次年度以降、全国の日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、および総合周産期母子医療センター（約160施設）に対して、一次調査として対象となりうる症例数とその転帰の報告を求めると同時に、二次調査として本研究の参加に承諾していただけるかどうかのアンケート調査を行い承諾を得られた施設へ拡大する。

7.3 調査実施期間

本研究の参加に承諾が得られた施設を調査実施施設とし、報告された症例数にもとづき、1患児につき1部の症例調査票（case report form; CRF）を各調査実施施設に送付する。初年度研究参加施設は、各施設の倫理委員会承認後～2014年12月の間に、次年度以降の二次調査としての参加に承諾した施設は承諾後～2014年12月の間に各調査実施施設の責任医師が全対象児の診療情報記録を元にCRFへのデータ記入を行う。

7.4 CRF作成方法

調査項目に基づき研究事務局とJCRACデータセンターが担当する。

7.5 データの収集方法

記入者が責任医師でない場合は、責任医師が記入内容の最終確認を行う。データを記入した CRFの原本は、責任医師が返信用封筒に入れてJCRACデータセンターに郵送する。各調査実施施設は、データを記入した CRFのコピーをとって保管する。JCRACデータセンターへの CRFの送付は、2014年 12月末日までに完了する。研究事務局は、各調査実施施設の責任医師の指定した口座に、CRF記入の労務に対する謝金（1症例あたりの所定額×症例数）を入金する。次年後以降の一次調査の際には、1)の報告とは別に、各施設の呼吸管理方針、分娩管理方針、手術施行時期、ECMOの適応基準などの治療指針に関する、簡単なアンケート調査も並行して行う。

病理所見に関してはオリジナル画像、病理切片を施設より中央病理医が拝借して検討する。

7.6 記録の保管

データ入力・固定前の CRFおよびデータベースは、本研究計画書に記載されている研究者（研究協力者を含む）以外がアクセスできないように、研究事務局およびJCRACデータセンターで管理・保管する。データ入力・固定後の CRFおよびデータベースは、データ固定後最低 5年間は、研究代表者・研究事務局が所属研究機関（慶應義塾大学・大阪大学大学院）内で厳重に保管する。

CRF送付先：

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

独) 国立国際医療研究センター

臨床研究センター 医療情報解析研究部

JCRACデータセンター内

TEL: 03-5287-5121

FAX: 03-5287-5126

e-mail: puhypo@jcrac.ac

8 評価項目

8.1 有効性アウトカム

8.1.1 プライマリ・アウトカム

出生前診断例ならびに新生児の生後30日生存割合とその予後因子を探索する。
各々の重症度分類別でそれぞれ生存割合を算出する。

8.1.2 セカンダリ・アウトカム

1) 新生児生命予後（生存期間）

全出生児を対象に、出生日を起算日とし、合併症の発現または死亡までの期間。追跡不能および最新の調査で生存している場合は、肺機能検査、または遠隔期合併症調査日をもって打ち切りとする。各々の重症度分類別でも生存割合を算出する。

- 2) 出生後、生後1週間前後、肺完成時の肺機能に対する予後因子の解析
- 3) 術後遠隔期の合併症（胸郭変形、嚢胞遺残、気胸、がん化）について探索的解析
- 4) 悪性腫瘍発生率の推定

8.1.3 予想される予後因子

出生前診断の有無、出生前診断における重症度（肺病変容積頭囲比など）、合併奇形、合併する染色体異常、分娩方法、出生後早期の各種データ（Apgarスコア、血液ガスデータ、胸部レントゲン所見、心臓超音波検査など）、罹患肺葉数、肺病変の病理学的診断

8.2 安全性アウトカム

その他の合併症発生割合

出生日以降、出生後30日までの間に以下の合併症の発生が認められた児の割合。分母は全対象児数とする。

起こりうる合併症：気胸、敗血症、治療を要する乳び胸または胸水、治療を要する中枢神経障害[脳室内出血（intraventricular hemorrhage; IVH）、脳室周囲白質軟化症（periventricular leukomalacia; PVL）、水頭症、低酸素性脳症、痙攣など]、聴力検査異常

9 観察項目

9.1 出生前所見（出生前診断例のみ）

最初に 嚢胞性肺疾患が疑われた時点での妊娠週数

分娩予定日 (estimated date of delivery; EDD)

診断された 病変部位(右/左/両側/不明)

胎児期治療:

嚢胞吸引

シャント治療の有無

母体へのステロイド投与の有無

その他(自由記載)

詳細な計測が行われた最も早期の胎児超音波検査について:

検査日、

羊水過多の有無

占拠性病変の有無

縦隔偏位

胎児水腫徴候（腹水・胸水・皮下浮腫）の有無

病変部の計測：

LHR（詳細な測定値がない場合）

L/T比（健側肺；詳細な測定値がない場合）

健側肺最長径

健側肺最長径と直交する横径

健側肺断面積

胸郭断面積

児頭周囲長

嚢胞を含んだ高輝度エコー部分のサイズ

CVR

肺病変容積比率

詳細な計測が行われた最も晩期の胎児超音波検査について：

検査日、

羊水過多の有無

占拠性病変の有無

縦隔偏位

胎児水腫徴候（腹水・胸水・皮下浮腫）の有無

病変部の計測：

LHR（詳細な測定値がない場合）

L/T比（健側肺；詳細な測定値がない場合）

健側肺最長径

健側肺最長径と直交する横径

健側肺断面積

胸郭断面積

児頭周囲長

嚢胞を含んだ高輝度エコー部分のサイズ

CVR

肺病変容積比率

L/T比（健側肺）、嚢胞のサイズ、CVRの経過中の最小値・最小値と各検査日（極端なはずれ値は除外）

詳細な計測が行われた最も早期の胎児MRI検査について：

検査日

縦隔偏位

胎児水腫徴候(腹水・胸水・皮下浮腫)の有無

罹患肺葉 左(上・中・下)／右(上・下)

嚢胞形態(macrocystic/microcystic)

詳細な計測が行われた最も早期の胎児MRI検査について:

検査日

縦隔偏位

胎児水腫徴候(腹水・胸水・皮下浮腫)の有無

罹患肺葉、左(上・中・下)／右(上・下)

嚢胞形態(macrocystic/microcystic)

子宮内死亡した場合の所見

死亡した妊娠週数

死亡原因

CCLDとの関連性

病理標本の有無

9.2 出生時所見 (出生前診断例・出生後診断例に共通)

出生日・時刻

分娩予定日・在胎週齢

性別(男/女)

出生時体重・出生時身長

疾患名(CCAM/肺葉内肺分画症/肺葉外肺分画症/気管支閉鎖症/気管支原性嚢胞/肺葉性肺気腫/Bulla/Breb/その他)

出生前診断の有無、

出生場所(院内／院外)

患側(右/左/両側)

分娩様式 (経膾自然分娩／経膾誘発分娩／予定帝王切開／緊急帝王切開)

帝王切開の理由(胎児機能不全(fetal distress)／母体理由／その他(自由記載))

帝王切開時の陣痛の有無

胎児麻酔の有無

出生直後の鎮静の有無

Apgar Score(1分、5分) 挿管の有無

呼吸回数

呼吸パターン(陥没呼吸／鼻翼呼吸／頻呼吸)

血液ガス：

実施の有無

検査の施行時期（出生後24時間未満／出生後24時間以降）

pH

PaO₂PaCO₂Sao₂

酸素投与の有無

FiO₂

初期胸部放射線画像 生後手術前に撮影された単純胸部X線写真および胸部CT：

画像種類（単純X線/CT）

herniationの有無

嚢胞形態（macrocytic/microcytic）

嚢胞の最大径

異常血管有無 そのorigin（胸部大動脈/腹部大動脈/その他）

奇形の合併の有無：

染色体異常（内容）

中枢神経異常（内容）

動脈管開存以外の心奇形（内容）

その他（内容）

出生後（新生児搬送例では入院後）最も早期の心臓超音波所見：

実施の有無

検査の施行時期（出生後24時間未満／出生後24時間以降）

動脈管シャントの方向（左→右／右→左／シャントなし）

心房内のシャント方向（左→右／右→左／シャントなし）

9.3 治療的介入（出生前診断例・出生後診断例に共通）

挿管呼吸管理について：

人工呼吸管理：初回開始日、終了日（一時的中断は管理終了と見なさない）

生後30日までに行った再挿管の回数（ただし事故抜管によるものは除く）

体外式膜型人工肺（Extracorporeal membrane oxygenation; ECMO）施行の有無：

高頻度振動換気法（High Frequency oscillation; HFO）施行の有無