

CQ1

CQ1	新生児 CDH の蘇生処置において留意すべき点は何か？
推奨草案	呼吸・循環に関する十分なモニタリングを行いながら、児の呼吸・循環状態の重症度に応じて、気管挿管，人工呼吸管理，静脈路確保，薬剤投与，胃管挿入などの治療を速やかに行うべきである。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	①(強い) : 「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する

新生児 CDH の蘇生処置については現在，策定されている EURO CDH Consortium における標準治療や平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究分担報告書を参考にしました。

初期治療のポイントは，正確なモニタリングと児の呼吸・循環状態に応じた集学的治療の円滑な導入がポイントになります。呼吸・循環状態が不安定な児では，気管挿管，人工呼吸，静脈血管路の確保，病態に応じて必要な薬剤の投与，胃管挿入による胃内の減圧も必要と考えられます。モニタリングの際には，動脈血管路，中心静脈血管路の確保も必要になります。これらの処置を短時間で正確に行う事が求められる点において，十分な医療スタッフの確保や症例経験が多いことが望ましいと考えられます。

出生直後は，児の状態も不安定な状態であることから，集中治療室に移行した後も十分なモニタリングを怠らないようにすることが肝要であると考えます。

CQ2-1

CQ2-1	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、Gentle ventilation（人工呼吸器の設定を高くしすぎない呼吸管理）は有効か？
推奨草案	新生児 CDH に対して Gentle ventilation は考慮すべき呼吸管理方法である。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	①(強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

Gentle ventilation (GV) とは、新生児 CDH の呼吸管理方法に関して 1990 年代に提唱された概念です。人工呼吸管理は設定を変えることができ、強目に設定すれば血中の酸素 (O₂) が高く、二酸化炭素 (CO₂) が低くなります。従来は正常値の血液ガス検査結果を得ることが呼吸管理の目標とされており、結果的に人工呼吸器を強めに設定せざるを得ませんでした。有効な肺高血圧治療方法がなかった時代においては、血中 CO₂ 濃度を低く保つことが肺高血圧管理の上で重要な要素でもありました。しかし高い設定の人工呼吸器による換気は肺に様々な形で傷害をもたらし、その後の肺機能に致命的な障害を残すことが知られてきました。そうしたことを背景に、人工呼吸器の設定を下げ、肺にやさしい呼吸管理を目指すために提唱されたのが GV です。人工呼吸器の設定を下げるにより血液ガスの値は当然悪化しますが、それをある程度までは許容するという概念も GV には内包されています。具体的には、血中 pH が維持できる程度までの高 CO₂ 血症を許容し、組織への酸素供給が最低限維持できる程度までの低 O₂ 血症を許容するという内容です。世界的に GV は広く受け入れられるようになってきましたが、予後に対する有効性については依然明らかではありませんでした。

今回、既存の知見を集約した結果、GV の概念自体は間違っただけのものではないと結論付けました。ただ、純粋に GV の有無のみを比較した研究はなく、長期予後への影響は今後の課題となっています。

以上より、新生児 CDH に対する GV は、考慮すべき呼吸管理方法と思われます。患児の状況を考慮した上で担当医師と十分話し合い、方針を決めるとよいと考えます。

CQ2-2

CQ2-2	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合，HFV (High frequency ventilation) は有用か？
推奨草案	新生児 CDH に対して HFV は考慮すべき呼吸管理方法である．特に，重症例に対しては HFV を使用することが奨められる．
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さの案	1 (強い) : 「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する ② (弱い) : 「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する

HFV (high frequency ventilation) とは，生理的呼吸回数の4倍以上の換気回数と，非常に小さな一回換気量を用いて行う人工呼吸の総称をさします．HFVには高頻度陽圧換気法 (HFPPV)，高頻度ジェット換気法 (HFJV)，高頻度振動換気法 (HFO) などの方式が含まれます．特に HFO はピストンポンプを 5-40Hz の頻度で振動させて，1 回換気量 1-2ml/kg とした非常に少ない 1 回換気量で行う人工呼吸法で，肺損傷を最小限にできるため，肺の未熟な未熟児，呼吸窮迫症候群などによく用いられます．本邦では 1980 年代から導入されはじめ，新生児領域を中心に多くの施設で用いられています．

本ガイドラインでは，新生児 CDH に対する HFV の有効性について検討しました．その結果，科学的根拠は低いですが，新生児 CDH の呼吸管理において HFV は有効であると考えられました．特に重症例では換気効率の優れた HFV を使用することで，結果的に Gentle ventilation (CQ2-1 参照) の概念に沿っていることとなり，強く推奨されるべきと考えられました．

患児の状況を考慮した上で担当医師と十分話し合い，方針を決めるとよいと考えます．

CQ3

CQ3	肺高血圧のある新生児 CDH の予後改善のために NO 吸入療法(iNO)は有効か？
推奨草案	肺高血圧のある新生児 CDH に対して iNO は考慮すべき治療法である。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さの案	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する ② (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

CDH は横隔膜に穴があいており、この穴から小腸、大腸、胃、脾臓、肝臓などおなかの中の臓器が胸に入り込みます。そのため、呼吸を行う肺の成長が妨げられたり、肺が圧迫されたりします。肺が小さい状態（肺低形成）では、肺の血管も十分に発達していません。胎児期は、肺で呼吸をしていないため、胎児循環とよばれる出生後とは異なる血液の流れをしています。その特徴の一つに、肺高血圧とよばれる状態があります。胎児循環では、胎盤から酸素を多く含む血液が臍帯静脈を流れ、心臓まで到達します。そして、効率よく血液を循環させるため、呼吸をしていない肺へは血液をほとんど流さないようにして、全身へ血液を送ります。肺へ血液を流さないようにするために、肺の血管抵抗をあげ、肺血管の圧を高くしています。これが肺高血圧という状態です。出生後の新生児は、肺で呼吸を始めます。そうすると、通常は肺の血管の圧が下がり、肺へ血液が流れやすくなります。しかし、CDH では肺の血管が少ないことや、発達が悪いことから、また、出生後の呼吸が不十分であることから、肺の血管の圧が高いまま（肺高血圧の状態が残ったまま）になります。このような状態を遷延性肺高血圧症とよびます。遷延性肺高血圧症では、肺へ血液が流れにくいいため、エネルギー源である酸素が全身で不足します。また、心臓の負担も増えます。そのため、なるべく早く肺高血圧を治す必要があります。

一酸化窒素（NO）は、もともと、血管の内皮（血管の内側を覆っている膜）から産生されている物質で、血管を広げる働きをしています。一酸化窒素吸入療法(iNO)とは、NO ガスを気道から肺に投与し、肺の血管を拡張させる治療法です。肺へ直接投与するので、全身の血管を拡張させることがないため、低血圧を起こしません。CDH を除く 35 週以上の低酸素性呼吸不全の新生児を対象とした iNO の研究で、iNO が新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全を改善させることがわかり、現在、新生児遷延性肺高血圧症の標準的治療となっています。肺高血圧のある新生児 CDH に対し iNO は、科学的な根拠は十分ではないのですが、死亡率を改善させる可能性があります。また、iNO は血圧低下などの全身への副作用も少なく、治療を行う際にも人工呼吸器の回路に iNO の装置を組み込むだけなので患者さんへの負担がほとんどありません。

以上より、肺高血圧のある新生児 CDH に対し iNO は、考慮すべき治療法と思われれます。臨床症状、バイタルサイン、超音波検査などにより肺高血圧の有無を評価し、肺高血圧が認められる場合は、その重症度や全身の状態などを考慮した上で、iNO を行うかどうか十分に検討し、方針を決めるとよいと考えます。

CQ4

CQ4	新生児 CDH の予後改善を考慮した結果、肺サーファクタントは有効か？
推奨草案	新生児 CDH に対して一律に肺サーファクタントを投与することは奨められない。ただし、早産や新生児呼吸窮迫症候群などの状態・病態を各施設で考慮したうえで投与適応を検討することが大切である。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さの案	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する ② (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

新生児 CDH における肺サーファクタント投与の有効性について系統的文献検索を行った結果、新生児 CDH における肺サーファクタント投与の有効性に関する医学的根拠は乏しいという結果でした。ただし、早産児の呼吸窮迫症候群に対して肺サーファクタントを投与することは、既に保険適応となっていますので、児の状態・病態を考慮したうえで各施設の判断でサーファクタントの投与を検討される必要はあります。サーファクタント投与によって、気道抵抗が上昇したために投与量を減量した報告¹⁾もありますので、投与の際には気道閉塞をおこさないような注意が必要であると考えます。本邦における専門家の意見としても多くの施設が一律にはサーファクタントの使用をおこなっていない現状があります。使用の際には、サーファクタント投与による利点と欠点を十分に考慮した上で主治医の先生とお話をされて使用するできであると考えます。

CQ5

CQ5	新生児 CDH の予後改善を考慮した場合、全身性ステロイド投与は有用か？
推奨草案	新生児 CDH 全例に対して一律にステロイドの全身投与を行うことは奨められない。ただし、低血圧・肺線維化・浮腫・相対的副腎不全など個別の病態においては適応を検討することが奨められる。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さの案	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する <input checked="" type="radio"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

新生児 CDH へのステロイドの全身投与が予後を改善させるというエビデンスは、現段階ではありません。しかし CDH 患児において、自分の体から分泌されるステロイドホルモンが通常に比して少ないことを示すデータは存在します。そのため、ステロイド投与が病態の改善に寄与する可能性はあると考えられます。また、CDH 患児は低血圧や慢性肺疾患など、ステロイドが有効な病態を呈することが知られており、このような個別の病態に対するステロイド投与は、エビデンスのある医療行為です。以上より、CDH 患児に対する全身性ステロイド投与は、患児の状態によっては考慮すべき治療上の選択肢であると考えられます。副作用について十分配慮した上で、担当医師と十分話し合い、治療方針を決めるとよいと考えます。

CQ6

CQ6	重症肺高血圧のある新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な肺血管拡張剤はなにか？
推奨草案	重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張剤として推奨できる薬剤はない。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さの案	なし (明確な推奨はできないため)

CDH は肺高血圧を認めることがあります (肺高血圧については CQ3 を参照して下さい)、中にかなり難治な重度の肺高血圧や遷延する肺高血圧を認めることがあります。このような重症肺高血圧のある新生児 CDH に対し、一酸化窒素 (NO) を除いた薬剤の中で、現時点においては、予後を改善させるはっきりした証拠のある肺血管拡張剤はありません。NO を除く肺血管拡張剤は、点滴や内服による投与となり、全身に薬剤の影響が及ぶので、肺血管を拡張させ肺血流を増やす作用もありますが、全身の血圧低下などの副作用もおこる可能性があります。

以上より、重症肺高血圧のある新生児 CDH に対しては、臨床症状、バイタルサイン、超音波検査による評価などにより患児の状況をよく把握した上で、肺血管拡張剤の投与をするかどうか、また、どの肺血管拡張剤を使用するかをよく検討し治療方針を決めるとよいと考えます。

CQ7

CQ7	新生児 CDH の予後改善のために ECMO は有効か？
推奨草案	重症新生児 CDH において一律に ECMO を施行することは奨められない。可逆性の呼吸障害に対して ECMO の適応を検討することが奨められる。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さの案	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)とは、膜型人工肺を用い、体外循環によって保存的治療に反応しない重症循環呼吸不全患者に対して行う呼吸循環補助のことです。1972年により初めて成人での成功例が報告され、新生児では1975年に胎便吸引症候群に対し使用され、1977年に横隔膜ヘルニア症例でのECMO成功例が報告されています。現在のところ、新生児CDHにおけるECMOの役割は明確ではありませんまだ不明です。症例数の少ないランダム化試験でECMOの使用により短期間の生存率の改善が認められましたが、長期における予後の改善は認めませんでした。いくつかの非ランダム化試験でECMOを使用できなかった時代に対し、ECMOの使用できるようになって生存率の改善が報告されましたが、時代背景の違いや他の治療内容の進歩が異なるためECMO単独の効果は未だ不明です。近年は他の治療が良くなり、Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)の登録者でも年々減少傾向で見られているため、ECMOの効果が不明瞭となってきています。ECMO自体に肺を成長させる効果はないので呼吸改善の余地がある症例にのみ考慮しても良いかと考えます。しかし、ECMOには出血、脳血流障害のリスクがあり、聴力障害や神経学的合併症を引き起こす可能性もあるため、使用に関してはそれらを考慮した上で担当医師と十分話し合い、決定するとよいと考えます。

CQ8

CQ8	新生児 CDH の予後を考慮した場合、最適な手術時期はいつか？
推奨草案	新生児 CDH では、呼吸循環状態が不安定な状態で手術をおこなうことは奨められない。但し、疾患多様性や重症度を考慮した場合の手術時期の設定は困難である。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さの案	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する ② (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

新生児 CDH の手術時期に関する議論は、時代背景と集学的医療の発展とともに時を同じくして議論されてきた歴史的背景があります。手術時期の変遷をまとめると下記のようになります。

●1940年代～1980年代前半；米国

出生直後に CDH と診断された場合、緊急手術で嵌臓器による肺の圧迫を解除することが唯一無二の救命法である考えられていました。

●1980年代後半；英国，米国

出生直後には新生児遷延性肺高血圧症が発症するために、24時間～48時間以上経過して待機的に手術を行うべきであるという考え方が広まり、徐々に待機手術の有用性を示唆する報告がされました。

●1990年代前半～；米国

1990年代前半には、米国を中心として重症例に対して ECMO を導入することで手術を待機して行うことで重症例も救命できる可能性があると考えられていました。

●1990年代以降～；欧米，日本など

新たな治療法として、NO、HFO、肺サーファクタント、ECMO、gentle ventilation などの様々な医療機器の開発・進歩、管理方法の変遷に伴い、従来までの治療+早期手術を historical control とする前期群と新規治療法と待機手術を組み合わせた後期群の有用性を比較検討し、後期群の有用性を示唆する報告が増えてきました。

●2000年～現在；日本

本邦から早期手術の有用性を報告する文献が発表された後、早期手術が良いのか、待機手術が良いのかという確固たる医学的根拠に乏しいまま、自施設のマンパワー、ハード面・ソフト面を考慮した上で、患児の全身状態や医療従事者の嗜好により手術時期が決定されているのが本邦の現状と考えられます。2013年の厚生労働省科学研究費補助金：難治性疾患克服事業：「新生児 CDH の重症度別治療指針の作成に関する研究」の研究報告書によれば、生後 96 時間以上経過して手術を行った場合、生後 96 時間以内と比較して生命予後は低下しています。一般的には、生後 96 時間以上経過しても全身状態が安定化しない場合には比較的重症例であることが予想されますが、この結果によって手術時期が左右されることはなく、あくまで個々の症例に応じて手術時期は決定されるものと考えられます。

●2014年；米国 CDH Study Group

米国 CDH Study Group は、現在までに欠損孔と重症度が関連している事を報告してきました。1385例の後方視的検討では、重症度を加味して多変量解析した結果、ECMO を必要としない軽症例に対しては、待機手術が必ずしも生命予後に影響を及ぼさないことを明らかにしました²²⁾。

以上のような経緯を経て、本 CQ における推奨文は「新生児 CDH の予後を考慮した場合、全身状態が安定化した状態で手術をおこなうことを弱く推奨する。但し、疾患多様性や重症度を考慮した場合の手術時期の設定は困難である。」としました。新生児 CDH の手術時期に関しては、全身状態が安定化した後に手術を行うことが一般的ではありますが、しかし、出生後の重症度や合併奇形の有無などを総合的に評価した上でなければ、手術時期の判断は困難でありますので、出生後の状態を主治医の先生に十分に評価して頂いたうえで手術時期を決定すべきであると考えられます。

CQ9

CQ9	新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？
推奨草案	新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは奨められない。施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さの案	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する ② (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

近年の内視鏡外科手術の進歩は目覚ましく、横隔膜ヘルニアに対する内視鏡外科手術も一般的な医療行為になりつつあり、保険収載もされています。しかし新生児 CDH 症例に対して内視鏡外科手術が有用であるかに関しては不明な点が多く、様々な臨床研究が現在進行形で行われています。内視鏡外科手術の適応を考える際、新生児 CDH とその他の横隔膜ヘルニアとの違いとして、以下の点が挙げられます。

- ・ 当然のことながら、新生児は体が小さいため、手術の難易度が高い
- ・ 一般的に、CDH は発症時期が早いほど重症であることが知られている
- ・ 新生児期の CDH は横隔膜欠損部分が極端に大きい場合がある

CDH に対する手術方法に関して、現在までに多くの臨床研究が行われていますが、本ガイドラインでは「新生児 CDH の予後を考慮した場合、内視鏡外科手術は有効か？」という観点から知見を整理し、推奨を作成することとしました。

結論は、以下の 2 点に集約されました。

- ① 内視鏡外科手術による死亡および長期予後に対する影響は、現段階においては判断不能
- ② 内視鏡外科手術は開腹 or 開胸手術に比して再発率が高い

また、以下の知見も得られました。

- ・ 約 1/4 の症例で内視鏡外科手術が完遂されておらず、依然技術的に困難な治療法である
- ・ 患児への侵襲を最小限にするためには、適応症例を十分に選別する必要がある

以上より、「新生児 CDH 全例に対して一律に内視鏡外科手術を施行することは勧められない」と結論付けました (推奨文前段)。しかし内視鏡外科手術は通常、創部の整容性が優れていますので、「施行に際しては、患児の状態や各施設の技術的な側面を踏まえて、適応を慎重に検討することが奨められる」ことを付記しました (推奨文後段)。

重症度や状態は患児ごとに異なりますので、それらを考慮した上で担当医師と十分話し合い、手術方法を決めるとよいと考えます。

CQ10

CQ10	新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？
推奨草案	新生児 CDH 長期的な合併症ならびに併存疾患にはヘルニア再発，呼吸器合併症，神経学的合併症，難聴，胃食道逆流症，腸閉塞，漏斗胸，側弯，胸郭変形，停留精巣，身体発育不全などがあり，長期的なフォローアップが奨められる。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さの案	①(強い) : 「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する 2(弱い) : 「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する

新生児 CDH は重症度によって経過が全く異なる疾患であり，長期的合併症においても同様のことが言えます。当 CQ では“新生児 CDH の長期的な合併症にはどのようなものがあるか？”“新生児 CDH の長期的なフォローは必要か？”について言及しました。

長期的合併症は呼吸器機能障害，消化管機能障害，発育障害，神経障害，聴覚障害，筋骨格異常を含む多くものがあります。

【呼吸機能障害】肺高血圧の持続や慢性肺疾患に移行する可能性があり，一旦正常化した呼吸機能でも成人期に閉塞性障害，拘束性障害を再度引き起こす可能性があります。

【消化管機能障害】胃食道逆流症を認めることがあります。欠損孔の大きい症例やパッチが必要となるような重症例において多く見られる傾向にあります。また，長期的には腸閉塞が認められることがあります。

【発育障害】呼吸機能障害，胃食道逆流症，哺乳障害など多因子による発育障害が見られることがあります。

【神経障害】精神発達遅延と行動障害を認めることがあります。

【聴覚障害】感音難聴のリスクが報告されています。

【筋骨格異常】胸郭変形，脊柱側彎症が報告されています。

日本における大規模調査では中長期合併症がない症例は 31.4%であり，合併症の内訳はヘルニア再発 10.7%，聴力障害 13.5%，在宅酸素を必要とする呼吸障害 8.9%，気管切開が必要となった症例 0.6%，人工呼吸が必要となった症例 0.6%，肺血管拡張薬が必要となった肺高血圧症 8.9%，利尿薬・循環作動薬が必要となった循環障害 3.8%，胃食道逆流症で手術を要した症例 10.2%，内科治療を要した症例 22.4%，腸閉塞 13.5%，胃瘻・経管栄養を必要とする症例が 12%，漏斗胸 9.6%，側弯 13%，胸郭変形 7.8%，停留精巣 17.6%でした。後遺症については発達遅延症例が 1.5 歳時，3 歳時，6 歳時に変わらず 20%前後に認めており，在宅酸素を要する症例は 1.5 歳時，3 歳時，6 歳時に 6.7%，3.6%，2.3%と減少しているものの，呼吸器合併症による入院は 13.4%，14.7%，33.3%と増加傾向を認めております。腸閉塞も 9.9%，8%，17.8%と増加しておりフォロー継続の必要性を支持する結果になっています。

小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに
診療ガイドライン作成に関する研究：嚢胞性肺疾患

研究分担者 黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授
 洲本 康史 国立成育医療研究センター 外科 医長
 野澤 久美子 神奈川県立こども医療センター 放射線科 医長
 松岡 健太郎 国立成育医療研究センター 病理診断部 医長

研究要旨

【研究目的】先天性嚢胞性肺疾患に関する本邦の臨床情報のデータベース化ならびにその解析を完成し、これに基づいて出生前診断症例、新生児症例に対する治療、管理の指針策定のためのガイドライン作成の準備を進めることを目的とした。研究の初年度は、臨床情報の解析を完成し、ガイドラインのスコープ、クリニカル・クエッションの策定にとりかかることを目標とした。

【研究方法】昨期研究班の全国調査とその中間解析を引きついで、日本小児呼吸器外科研究会 59 施設を対象とした一次調査と、同施設中の拠点的な 10 施設で治療された症例に対するより詳細な二次調査の結果をデータベース化し、その詳細解析を行った。さらにクリニカル・クエッションの策定作業に着手し、ガイドライン中の解説事項として記述すべき先天性嚢胞性肺疾患の分類案を検討した。

【研究結果】一次調査では出生前診断症例 375 例、生後診断症例 499 例、総計 874 例が同定された。二次調査では出生前診断例 194 例、生後診断例 234 例、合計 428 例に対するより詳細な調査が行われた。出生前診断例の在胎週数、出生時体重の中央値は正常範囲内にあり、胎児肺病変の発見時期は中央値 24 週であった。出生前診断例の検討では、胎児超音波では 163 例中 22 例で胎児水腫徴候、21 例で羊水過多がみられ、胎児 MRI では 119 例中 11 例で胎児水腫徴候がみられた。生後診断例も含めて生後 5 分の APGAR スコアは 241 例中 36 例が 8 点未満であった。出生前診断例と新生児例 165 例の生後 30 日における転帰は 93 例が軽快退院し、60 例が入院中、2 例が転院し、8 例が死亡していた。17 例は人工呼吸管理中で、他の 14 例は酸素療法を要していた。全適格例中手術後有害事象として気胸（19 例）、呼吸不全遷延（10 例）、肺炎（14 例）、胸水貯留（8 例）などが多く、生後 30 日以降も含めると 14 例が死亡していた。非 CCAM 症例で、妊娠後期に病変体積の比率が下がる傾向がはっきりしてることがわかった。これらの最終解析結果を勘案して、先天性嚢胞性肺疾患の分類試案が策定された。さらに診療ガイドラインのクリニカルクエッションが策定された。

【結論】最終解析においても、出生前診断される本症症例の 10%程度が周産期のハイリスクであり、周産期症例の死亡率は 3.3%（8/245）であったが、併発症などでその後死亡する症例も相当数見られた。昨期のデータでは妊娠後期に 1.5～1.6 を超えた値のまま推移する VI は危険因子と考えられている。今回の研究班で策定した分類試案では、二次的な肺分化遅延を先天性嚢胞性腺腫様奇形（CCAM）より分けており、一次的な CCAM と妊娠後期に嚢胞性病変の大きさの変化のない症例で、生後早期の手術を推奨する方向性が示された。さらにガイドライン策定作業がすすめられつつある。

A. 研究目的

先天性嚢胞性肺疾患は、代表的な先天性の小児呼吸器疾患であり、Congenital Cystic Adenomatoid Malformation (CCAM, 先天性嚢胞性腺腫様奇形)や肺分画症、気管支閉鎖症などいくつかの異なる疾患概念が含まれる。これまでに臨床的、組織学的、あるいは発生学的な観点から諸種の分類が提唱されているが、分類と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。加えて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か、出生直後に重篤な呼吸不全を呈して治療に難渋する。出生前診断技術の進歩と普及により先天性嚢胞性肺疾患は胎生期からの診断が可能となったが、本邦におけるこうしたハイリスク症例の頻度や、リスクの予測因子は未だに確立されていない。米国の一部の施設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なっているが、その適応基準は各胎児治療施設で個別に定められているに過ぎず、医療体制や社会背景の異なる本邦での流用は不可能である。そのため本邦において嚢胞性肺疾患に対する先端治療を行うためには、先ず先天性嚢胞性肺疾患の分類を確立し、この分類に基づいたハイリスク症例の頻度を全国規模で明らかにする必要がある。組織学的、放射線学的な危険因子を明らかにして、重症度分類を確立し、最終的に重症度に応じた治療指針を策定することが、国内各施設の治療レベルを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集積が必要不可欠である。

一方で、出生前診断された症例であっても、周産期には無症状で経過する症例もある。これら周産期に無症状の症例の至適な治療方針や遠隔期の管理に関しても、同様に未確立の問題が多い。

昨期の研究班では、出生前画像、周産期の臨床像、重症度、切除肺の病理組織学的診断などを全国的な規模で調査し、データベースを構築することが目指された。データベースの解析により、本疾患の出生前から新生児期にかけた臨床像を詳細に把握し、重篤な症例の頻度を推定し、さらに周産期画像情報や病理診断などと重篤な経過との相関を解析して危険因子を探索することが目的とされた。加えて、本疾患の発生・病理学的分類の基盤を構築し、新たな分類案の提唱も目指された。二次調査が進行中の時点における中間解析の結果は、在胎後期における病変体積や組織学的なCCAMの診断と重篤な経過の高い相関が示され、非常に有意義な警鐘となった。しかしながら成人疾患とは異なり、症例の希少性から臨床情報の調査には時間を要し、さらに一時調査結果に基づいて二次調査対象施設を拡大したことから、データ収集・解析は今年度も継続して行われることになった。

今年度の本研究班は、上記の疾患調査のデータ収集、解析を完了し、これにより分類試案、ガイドライン作成への初期段階に着手することを目指した。

B. 研究方法

1. 先天性嚢胞性疾患症例の全国調査

(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症例（在胎22週以降の子宮内死亡例は含める）

(2) 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を対象として全国の小児外科施設に対して調査票の送付、記入の形式で調査を行なう方針とした。すなわち本邦において本疾患に対する出生前診断の概念、技術が普及、均てん化された過去10年の出生前診断例を中心に調査を行った。

1) 一次調査（昨期研究班にて完了）

小児呼吸器外科手術は小児外科領域の中でも特異な領域であり、一定のレベルで標準化された治療を行なっている施設を悉皆的に網羅して調査するために、小児外科施設の中でも日本小児呼吸器外科研究会の会員施設に対して調査を行なうこととした。全59施設に対して、同研究会世話人による承諾を得た上で、書面を送付し、上記の(1)、(2)の該当症例数、出生前診断を受けた症例のうち呼吸障害により手術を要した症例数、手術術式などを記入し、FAXで返信を受ける方法をとった。調査票FAXの回収後、さらに未提出施設に対して調査票の送付を依頼した。

2) 二次調査

代表研究者、分担研究者の所属、関連する7施設および一次調査で治療症例の顕著に大きい3施設を新たな調査対象施設に加えて、嚢胞性肺疾患治療の拠点施設と位置づけ、これらの施設を対象により詳細な二次調査を行なった。二次調査対象施設は以下の通り

慶應義塾大学 小児外科

大阪大学 小児成育外科

大阪府立母子保健総合医療センター

外科

兵庫県立こども病院 小児外科

自治医科大学 小児外科

東京都立小児総合医療センター 外科

国立成育医療研究センター 外科

東北大学 小児外科

九州大学 小児外科

鹿児島大学 小児外科

二次調査では、これら各施設における倫理審査の後、各症例の臨床経過、診断画像情報、病理診断の詳細を後方視的に検討した。さらに倫理審査の承認が得られた施設からは、切除標本の貸与を受けて、肺低形成研究班の中の中央病理診断ならびに病理学的検討を行った。

プライマリ・アウトカムは、出生前診断例の生後30日における生存とした。また、セカンダリ・アウトカムとして、手術後の合併症、呼吸管理状態を設定した。

3) データセンター

これら拠点施設の症例に関する詳細調査票は匿名化して記入され、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) データセンターへ送付された。同データセンターでは臨床情報のデータベース化ならびにデータの安全な保管を行ない、集計と解析をおこなった。

特に、肺病変体積と頭囲の比率をCCAM Volume Ratio (CVR) に準じて計算して、仮にこれをLesion Volume Index (VI) と呼ぶこととした。VIは初回超音波検査の際と妊娠30週前後の妊娠後期と2回検査されているのでその値を調査し、生後30日における転帰や他の因子との相関を分析した。平均値の差の検定は母数が異なり分散が同様の

2 標本の両側Student-t検定を行なった。

今年度の研究班では、昨期研究班でデータ収集が一部完遂できなかった新たな調査対象3施設分のデータを中心にデータ収集を完了し、データセンターにて最終モニタリングレポートを作成した。

これら調査の結果は、周産期・新生児と生後診断例にわけて解析し、結果をまとめた。生後早期の臨床像など切り離して論じられない項目に関しては、一部の結果は重複して報告した。

2. ガイドライン策定作業

上記の調査結果を踏まえて、先天性嚢胞性肺疾患に対する診療ガイドライン策定の作業を開始した。今年度に取り組みられたステップを以下に列挙する。

1) 疾患の定義

旧来の定義を、病理学的に見直して新たに定義した。

2) 分類試案の策定

発生学的な視点から、最新のCPAM (Congenital Pulmonary Airway Malformation) の概念を取り込んだ分類試案を策定した。

3) 重症度分類案の策定

今年度、データ収集を完了した全国調査結果を勘案し、重症度分類案を策定した。

4) クリニカル・クエッションの策定

本研究班で策定する診療ガイドラインは、MINDS 2014年版のマニュアルに準拠して作成することとし、クリニカルクエッションの洗い出しを開始した。

C. 研究結果

1. 先天性嚢胞性疾患症例の全国調査

(1) 一次調査結果

昨期の全国一次調査では調査対象 59 施設中 37 施設 (62.7%) より調査票が回収された。37 施設のうち、新生児期に手術する症例のあった施設は 14 例、2 ヶ月未満の乳児に対する手術症例のあった施設は 15 例で、残る 8 施設では待期的手術のみが行なわれていた。このうち該当症例数が 40 例を超える 10 施設が high volume center として抽出され、これらの施設の症例に対してより詳細な二次調査が行われた。一次調査において全国で同定された先天性嚢胞性肺疾患症例は合計 874 例で、うち出生前診断例 375 例、生後診断例 499 例であった。

(2) 二次調査

① 調査症例数

今年度のデータ回収終了時までに拠点的 10 施設より適格例として 428 例の二次調査結果がデータベース化され、続いて解析が行われた。428 例中、出生前診断症例は 194 例、生後診断例は 234 例あり、生後診断例のうち出生前診断例と新生児期発症例を含めた周産期診療例は 245 例あった。欠測項目があるために調査項目により症例数がばらつくものの、可能な項目は全体で集計が行われた。

② 出生前診断例の demographic data

2002 年から 10 年間の出生前診断症例で解析適格症例は 194 例あった。性別は 103 例が男性で、1.13 : 1 で若干男児が多かった。一方で生後診断例 234 例のうち男児は 121 例で、男女比は概ね同様であった。出生前診断例の在胎週数は 26~41 週、中央値 38 週、出生時体重は 818~4300g、中央値

2965g で、出生時身長は 30.0~54.0cm、中央値 48.8cm であった。生後診断例では在胎週数 26-43 週（中央値 38 週）、出生時体重 472-4266g（中央値 2956g）、出生時身長 29.4-52.5cm（中央値 48.0cm）で、出生前診断例と有意な違いは見られなかった。

③肺病変の発見と診断

最初に胎児画像に異常のみられた時期に関しては、後方視的にデータの得られた“生後診断例”も含めて 210 例が解析適格とされ、12-42 週（中央値 24 週）であった。出生前の診断名には CCAM 140 例、肺葉外肺分画症 18 例、肺葉内肺分画症 16 例、気管支閉鎖 16 例、肺葉性肺気腫 9 例、気管支原性嚢胞 9 例などが含まれた。

④胎児超音波画像について

出生前の超音波画像に関する情報は出生前診断例 163 例、生後診断例の後方視的検討例 16 例の計 179 例で得られた。このうち肺の占拠性画像は 152 例でみられ、74 例で縦隔偏移がみられた。胎児水腫徴候は 27 例でみられた。胎児水腫徴候のうち皮下浮腫が 12 例、胎児腹水が 15 例、胎児胸水が 11 例でみられた。

⑤胎児 MRI 画像について

胎児 MRI の情報は 120 例で得られ、縦隔偏移は 57 例で指摘されていた。胎児水腫徴候は 11 例でみられ、特に胎児腹水は 10 例で見られた。罹患肺葉は左下葉が 47 例と最も多く、左上葉 31 例、右下葉 32 例、右上葉 14 例、右中葉 14 例であった。7 例では病変の限局診断ができなかった。また、80 例が macrocystic type、36 例が micorcystic type とされていた。

⑥出生時情報

1992 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に出

生した全 428 例の集計では、出生場所は院内出生 205 例、院外出生 142 例、回答記載なしが 81 例で、出生前診断例、母体搬送例が過半数を超えていた。分娩様式は自然経膈分娩が 136 例、計画経膈分娩が 41 例、予定帝王切開が 53 例、緊急帝王切開が 52 例あり、その他の症例では情報がなかった。出生前診断例 194 例に限ってみると、院内出生は 166 例と圧倒的に多く、自然経膈分娩 82 例、計画経膈分娩 33 例、予定帝王切開 38 例、緊急帝王切開 32 例であった。帝王切開を選択した理由は、先天性嚢胞性肺疾患による呼吸障害や生直後の緊急手術を考慮した症例が 20 例、胎児機能不全が 13 例、母体の理由によるものが 49 例、その他の理由によるものが 27 例であった。

病変のサイドは左側が 188 例、右側が 145 例、両側性が 5 例で、その他の症例では情報がなかった。

生下時の APGAR スコアは 1 分での情報の得られた 247 例のうち 9 点が 50 例、8 点が 139 例、8 点未満が 58 例で（うち 5 点未満は 31 例）あった。16 例は気管内挿管を受けていた。

生後 5 分の APGAR スコアのデータは 241 例で得られ、うち 10 点が 19 例、9 点が 145 例、8 点が 41 例、8 点未満の症例が 43 例（うち 5 点未満は 20 例）みられた。

⑦治療的介入

人呼吸管理の有無に関する情報は 300 例で得られ、83 例が挿管・人工呼吸管理を受けていた。出生前診断例では 192 例中 45 例が、生後診断例でも 141 例中 38 例が人工呼吸管理を受けていた。ECMO は出生前診断例 189 例中 2 例、生後診断例 130 例中 4 例で行われていた。HF0 は出生前診断された 190

例中 25 例、生後診断例 130 例中 17 例で使用され、NO は出生前診断例 189 例中 19 例、生後診断例 130 例中 11 例で使用されていた。全体で酸素投与を要した症例は情報のある 318 例中 143 例、気管切開は 8 例で行われていた。生後 30 日以内の再挿管率をみると出生前診断例で 7 例、生後診断例で 6 例となっており、生後診断例で治療的介入を要した症例のほとんどは新生児期発症例であることが示唆された。

⑧手術

出生前診断例、生後診断例も合わせた 428 例の手術適応は、呼吸障害が 131 例、体重増加不良・経口摂取不良が 3 例あり、その他は X 線写真異常陰影などによっていた。アプローチは、情報のある 391 例中 371 例が開胸に対して胸腔鏡補助下は 20 例のみであった。

手術時の罹患肺葉は左下葉が 147 例と最も多く、次いで右下葉が 121 例、左上葉が 59 例、右上葉が 58 例、右中葉が 23 例となっていた。左右とも下葉が圧倒的に多く、MRI 画像での集計とは若干異なる傾向であった。

手術術式は一肺葉切除が 292 例と圧倒的に多く、次いで区域切除 32 例、2 肺葉切除 13 例、肺切除 13 例の順であった。嚢胞開窓術も 2 例含まれ、さらにその他の手術を受けた症例が 57 例あった。術中合併症の記載は 3 例でみられた。

⑨手術後の合併症

全適格例 428 例のうち 79 例で延べ 92 件手術後の合併症がみられた。合併症の内訳をみると、気胸が 19 例と最も多くみられ、次いで肺炎が 15 例、呼吸不全が 11 例、治療レベルの乳糜胸や胸水貯留が 8 例にみら

れた。嚢胞遺残は 7 例でみられたほか、胸郭変形も 7 例でみられた。さらに中枢神経系の合併症が 5 例でみられ、その内訳は脳室内出血が 3 例、脳室周囲白質軟化症が 1 例、痙攣が 1 例であった。最終的な合併症の転帰として、後遺障害なく完治が 12 例、治癒・軽快は 46 例で、3 例が未回復、2 例が回復するも後遺障害ありと回答された。1 死亡例は 14 例あり、うち 11 例は呼吸不全による死亡であった。その他、頭蓋内出血、合併する心・大血管・気管の奇形、病変増大による左肺全摘による死亡例が各 1 例ずつあった。

手術後遠隔期の合併症に関する情報は 362 例で回答されており、37 例が遠隔期合併症を記載していた。この中では胸郭変形が 30 例と最も多く、次いで嚢胞遺残の 4 例であった。7 例では合併症に対する手術が施行されていた。

⑩病理

切除肺の施設病理診断は 387 例で回答が得られた。この中では CCAM が 189 例で最も多く、次いで気管支閉鎖症、肺葉内分画症がともに 65 例、肺葉外肺分画症 45 例、気管支原生嚢胞 14 例、肺葉性肺気腫 9 例、Bulla 2 例で、上記以外の診断がついた症例も 9 例あった。CCAM の病型については、CCAM I 型 86 例、II 型 81 例、III 型 8 例、病型不明 11 例であった。70 例では CPAM の病型も併記されており、内訳は 0 型 1 例、1 型 22 例、2 型 23 例、3 型 1 例、4 型 2 例、病型不明 21 例となっていた。出生前診断例 170 例中では 110 例が CCAM で、気管支閉鎖症と肺葉外肺分画症がともに 25 例、肺葉内肺分画症が 19 例、肺葉性気腫が 2 例であったのに対して、生後診断例 192 例中では

CCAM は 79 例で、次いで肺葉内肺分画症が 46 例、気管支閉鎖症が 40 例、さらに肺葉外肺分画症が 20 例、肺葉性気腫が 7 例で、出生前診断例に CCAM が多い傾向がみられた。

付帯的なマクロの病理所見として、61 例で区域気管支の閉塞が確認されており、25 例で肺動脈の走行異常が認められた。

⑪放射線画像・検査

放射線画像・検査に関する回答は全適格例 428 例中 156 例で得られた。使用された modality は、単純撮影 136 例、CT 胸部 147 例、気管支造影 43 例、血管造影 46 例、気管支ファイバー 61 例であった。嚢胞の形態は macrocystic type 98 例、microcystic type 32 例、その他では不明であり、50 例は嚢胞周囲の浸潤影を伴っていた。さらに分葉不全が 50 例、気管支分枝異常は 6 例で診断され、22 例では気管支閉鎖が診断された。肺分画症を示唆する異常血管は 51 例で描出され、気腫像は 31 例でみられた。

⑫新生児嚢胞性肺疾患の転帰

生後 30 日における転帰に関しては、新生児期に診療対象となった 245 例の情報が得られた。165 例が軽快退院し、64 例が入院中、7 例が転院し、8 例が死亡していた。

33 例がこの時点でまだ何らかの呼吸補助を必要としており、そのうち 18 例は人工呼吸管理中で、1 例では気管切開が造設されていた。他の 15 例も酸素療法を要していた。6 例は肺血管拡張薬の使用を要した。

手術が行なわれた症例は 137 例、手術待機中の症例が 60 例で、31 例は有症状で経過観察中であった。一方で 1 例では病変が消失し、その他は無症状で手術未実施となっていた。

⑬肺病変体積 (Volume Index; VI)

昨期の解析により以下のような結果が得られているので、今年度報告書にも添付記載する。

胎児水腫徴候と VI の関係を見ると、初回測定 VI 値は水腫陰性例が 0.96 ± 0.46 、陽性例が 2.34 ± 1.79 で $P < 0.000023$ で有意に水腫陽性例が高かった。妊娠後期の 2 回目測定 VI 値は水腫陰性例が 0.78 ± 0.61 、陽性例が 1.61 ± 1.20 で $P < 0.05$ でやはり有意に水腫陽性例が高かった。

生後 30 日での転帰でみると、初回測定 VI 値は軽快退院例が 0.98 ± 0.50 、死亡例を含む要治療例が 2.04 ± 1.71 で $P < 0.00071$ で有意に要治療例が高かった。

病理診断と VI の関係を見ると、初回測定 VI 値は CCAM 症例が 1.37 ± 1.28 、非 CCAM 症例が 1.08 ± 0.47 で $P = 0.36$ と有意な差は見られなかった。妊娠後期の 2 回目測定 VI 値は CCAM 症例が 1.14 ± 0.84 、非 CCAM 症例が 0.46 ± 0.64 と、 $P = 0.11$ で有意差はなかったものの、気管支閉鎖症や肺葉内肺分画症などの非 CCAM 症例で、妊娠後期に病変体積の比率が下がる傾向がはっきりしてきていることがわかった。

2. ガイドライン策定作業

全国調査の解析結果を勘案して、先天性嚢胞性肺疾患に対する診療ガイドライン策定の作業を開始した。

1) 疾患の定義 (資料 3-1)

旧来の嚢胞性肺疾患の定義は、病変の肉眼的所見を中心とした定義であったが、顕微鏡的嚢胞による病変を包括することに矛盾しないように、病理組織学的な視点を加えて定義文案を策定した。

2) 分類試案の策定 (資料 3-2)

発生学的な視点を軸に、副肺芽など肺芽発生の異常に起因する疾患と、気管支・肺発生過程における各段階の異常と想定した CPAM (Congenital Pulmonary Airway Malformation) の概念を取り込んだ分類試案を策定した。これに现阶段では、先天的な要因による気管支閉鎖症を加えて、先天性嚢胞性肺疾患とした。

3) 重症度分類案の策定 (資料 3-3)

全国調査結果を勘案し、重症度分類案を策定した。分類は治療の緊急性を軸に、生命の危険が迫っており直ちに手術・治療を要する重症、と生命の危険はないものの早期の治療が必要な中等症、待期的治療が可能な軽症の3段階にわけた。重症例の基準には出生前評価における肺病変のサイズなど、全国調査において注目されたリスク因子を盛り込んだ。さらに中等症の基準には、同様に全国調査においてハイリスクとの相関が指摘された CCAM の病理組織診断を盛り込んだ。

4) クリニカル・クエッションの策定 (資料 3-4)

ガイドラインの策定にあたり、まずスコアの策定を目指したが、それと同時並行してクリニカル・クエッションの洗い出しを行った。

D. 考察

本研究班では、昨期に本邦で初めて先天性嚢胞性肺疾患に関する周産期から術後遠隔期までに至る包括的な全国調査に着手した。海外でも本疾患に対するこうした大規模の調査の報告は見られず、ほとんどが単一施設の症例検討に終わっている。

昨期の同一課題の報告書においては、データ集積の進捗状況と中間集計結果が報告され、出生前診断例、生後診断例にわけて各々の視点から解析結果がまとめられた。今年度からの研究班では、昨年度よりも詳細調査の対象を拡大して全国調査のデータ集積と解析を完了し、それに基づいた先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドラインを策定することが目標とされた。初年度である今年度は、先ず解析の終了と、疾患の定義・分類、重症度評価など、ガイドライン策定の基盤項目を整備することを目的とした。以下に、これら基盤項目の整備に関する本研究班における議論を述べる。

1) 嚢胞性肺疾患の定義試案について (資料 3-1)

旧来、先天性嚢胞性肺疾患とは、先天性の病因により、肺実質内に、気道以外に、不可逆的に嚢胞腔が存在するものと定義されていた。すなわち肉眼的に視認可能な嚢胞性病変を対象としており、肺膿瘍、pneumatocele のような後天的かつ可逆性の病変は含まれない。さらに気管支拡張症における嚢胞様の腔は気道自身であり、これは気管支の疾患として嚢胞性肺疾患には含めないことになっていた。この結果、CCAM、肺分画症、bullae、bubbles をこの範疇の代表的疾患と位置づけ、これらの疾患の総称として先天性嚢胞性肺疾患という用語が記述されてきた。しかしながら、全国調査の集計結果をみると、CCAM の病理組織診断がついた症例中約 5% は 3 型であり、画像診断上も 3 分の 1 の症例は microcystic type となっていた。すなわちこれらの病変の嚢胞は顕微鏡的な大きさであり、肉眼では嚢胞

性病変と視認しがたい。加えて CRF との突合せでは、これら顕微鏡的嚢胞をもつ症例が重篤で時に致命的な経過をとっており、臨床的には極めて重要な症例群と考えられた。したがってこれらの症例を矛盾なく包含できるように疾患の再定義を行った。すなわち、肉眼的、顕微鏡的な腔を持つように記述を従来の定義と変更した。

もう一点、考慮しなければならない点は CCAM の概念の変化である。Stocker による最初の CCAM の概念は、嚢胞壁の腺腫様の所見に重きが置かれていた。しかしながら近年、腺腫様組織が肺発生の停止を示唆するものとして Stocker 自身がこの概念を改めて、CPAM (Congenital Pulmonary Airway Malformation) という新しい概念を提唱している。21 世紀に入り、CPAM の概念は次第に広く定着しつつある。気道の中枢から末梢にいたるどの部位の発生が停止するかにより、病変の組織が異なる。そこで今回の疾患定義においては、嚢胞腔による定義に加えて、組織的に肺発生の停止が示唆されるものを全てこの範疇に含める基本姿勢を採用した。

2) 先天性嚢胞性肺疾患分類試案について (資料 3-2)

上述のような疾患定義の基本姿勢に基づいて、先天性嚢胞性肺疾患の分類試案が策定された。基本的に疾患の発生学的背景を軸に、CPAM のように気道の発生の異常が背景と考えられるもの、肺分画症のように副肺芽からの発生を背景とすると考えられるもの、前腸の発生異常を背景とするものに大きく分けられた。従来の疾患定義に含まれる疾患は、この分類のいずれかに新たに

分類されている。

一方で、今回の全国調査でマクロ病理検査上 15% 程度の症例に亜区域より近位の気管支に閉塞所見があり、画像検査でも 428 例中 22 例では気管支閉鎖の診断がついていた。気管支閉鎖症は言うまでもなく気管の疾患であり、気管疾患を削除項目とする先天性嚢胞性疾患の疾患定義と矛盾があるという指摘も研究班内から出された。これに対して班内で討議の結果、気管支閉塞から肺実質に出生前に嚢胞性病変が形成されることは確立された事実であること、気管・気管支狭窄などの他の気管疾患と比較して気管支閉鎖症の臨床的病態は明らかに嚢胞性疾患に近いと認め、同様の診療ガイドラインの適用が求められることなどから、気管支閉鎖症を先天性嚢胞性肺疾患に包含した方が、より現実的ではないかと結論された。現時点の分類試案では、上記の理由により気管支閉鎖症を独立した範疇として取り扱った。

3) 重症度分類案について (資料 3-3)

先天性嚢胞性肺疾患の重症度に関しては CCAM に対する出生前治療の適応と関連していくつかの報告を散見する。しかしながらそれらの多くは出生前に発見された肺病変を一括して扱ったもので、本研究のような疾患概念、発生学的背景に対する勘案が乏しく、本邦へそのまま適応できない情報であると考えられる。そこで、本研究班では先行の全国調査の結果を基盤とした。重症度は、重篤な呼吸器症状があり、速やかな治療を要する重症群、呼吸器症状は中等以下であるものの、感染や病変の増大による急激な症状の増悪の可能性があり、早期に