

A. 研究目的

先天性嚢胞性肺疾患は、小児の代表的な小児呼吸器疾患であり、本研究班では昨年度の成果として、「肺内に気道以外に先天性に肉眼的、顕微鏡的な嚢胞腔が恒常的に存在するもの」とする本疾患の定義付けを行った。歴史的には1944年にPryceらが大循環系からの異常動脈を持つ肺組織に着目して肺分画症の概念を提唱し、1977年にはStockerらが病理組織学的に嚢胞壁の腺腫様組織所見に着目して先天性嚢胞性腺腫様奇形 (Congenital Cystic Adenomatoid Malformation; CCAM) の概念を提唱している。このほか気管支閉鎖症など、いくつかの異なる疾患概念が包含されている。今日では、特に発生学的な背景を中心に先天性嚢胞性肺疾患を分類する考え方が支持され、CCAMも腺腫様の外観は腫瘍性のものでなくpseudo-glandular stageにおける肺発生の停止の結果であるとする考え方が有力である。これを受けてStockerはCCAMを新たなCongenital Pulmonary Airway Malformation (CPAM) というに概念で整理し直し、中枢気道から末梢気道にいたるいずれのレベルで肺・気道の発生の異常が起こるかにより病型が別れると提唱した。先天性嚢胞性肺疾患の分類は、従来、臨床的、組織学的、あるいは発生学的な観点より諸種の分類が提唱されて未確立であったが、本研究班ではStockerらの新分類と同じ発生学的な視点から研究班独自の分類を提唱した(資料3-1)。

先天性嚢胞性肺疾患の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症例や、出生直後に重篤な呼吸不全を呈する症例が見ら

れる。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確立である。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、医療体制や社会背景の異なる本邦において嚢胞性肺疾患に対する出生前治療を行うためには、リスクの予測因子を明らかにし、重症度分類を確立する必要がある。現在でも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、胎児治療の適応や、目標とする治療成績を明らかにすることが必要不可欠である。

一方で、多くの症例は出生時に無症状であるが、こうした症例の、至適な治療方針や手術時期、遠隔期の管理に関しても、同様に未確立の問題が多い。このため本研究班では周産期から学童期、さらに成人移行期に至る先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドライン作成を目標とした。昨年度は混乱している先天性嚢胞性肺疾患の定義や、分類の確立を目指し、致死率の高い出生前診断例を中心に重症度分類を策定した。平行して、ガイドライン策定の根拠となるべき、本邦における先天性嚢胞性肺疾患の全国調査を行い、調査結果の解析を昨年度に進めた。続く今年度は、全国調査の結果の追加解析を進めて、出生時無症状の症例における先天性嚢胞性肺疾患の自然史を明らかにし、生後治療の方向性を明らかにしてゆくことを研究目的の一つの大きな柱とした。

これと併せて、今年度は具体的なガイドライン作成作業を進めることをもう一つの

大きな研究班の目的とした。ガイドライン策定にあたってはMINDSの2014年版のガイドライン作成マニュアルに沿った作業手順を踏むこととし、昨年度に策定されたクリニカル・クエッション案を基に、作成作業を進め、システマティック・レビューの開始まで進捗させることを本年度の目標とした。その過程において、これまでに本研究班で行われて来た調査の結果を、後方視的ではあるが全国規模の世界的にも大きなシリーズでの観察研究結果としてエビデンスに組み込んでゆくことを目指した。

B. 研究方法

1. 先天性嚢胞性疾患症例の全国調査集計

- (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、記入の形式で調査が行われた。これは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年の出生前診断例と、生後治療例の長期経過に関する情報の収集を意図した対象の設定である。

一次調査は平成25年度研究班で完了し、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施設を加えた10施設を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したより詳細な二次調査が平成26年度研究班で行われた。二次調査

対象施設は以下の通りである。

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
小児外科
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

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。CRF回収は平成26年度研究班でほぼ完了し、平成27年度はCRFのデータクリーニングと追加解析が行われた。

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、追加の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。

今年度の解析として、新たに新生児期に無症状であった症例のその後の経過に焦点をあてて、年齢による有症状例の累積頻度を分析した。また、手術後の肺完成年齢近くまでの呼吸機能検査の値を集計し、出生前診断例と生後診断例の間で完成された肺機能に差があるかを統計解析した。

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継続した。

1) 先天性嚢胞性肺疾患の分類試案検討

平成26年度に疾患の定義と分類試案が策定されたが、平成27年度も病理、放射線診断などの視点も交えて、発生学的な観点からの分類を主眼にして、分類試案の検討を継続した。

2) クリニカル・クエッションの策定

本研究班では、MINDS2014年版のマニュアルに準拠してガイドライン作成作業を進めており、平成26年度に策定されたクリニカルクエッション試案をbrush upして、PIC形式のクリニカルクエッション完成を目指した。

3) 文献検索とシステマティック・レビュー

クリニカルクエッションに基づいた文献検索を行い、システマティックレビューを開始した。

C. 研究結果

1. 先天性嚢胞性疾患症例の全国調査結果解析

(1) 対象症例

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。

続く二次調査では、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。

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1.13:1で男児が若干多かった。一方で生後診断例234例の男女比は概ね同様であった。出生全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、出生全診断例と有意な違いは見られなかった。

(2) 周産期データの集計

新生児症例243例で再集計したところ、APGAR(5分)は9-10点が68.0%、8点が17.0%、7点が5.4%、5-6点が4.1%、1-4点が5.4%であり、12.4%の症例は気管内挿管を要した。プライマリーアウトカムである生後30日の状態は、67.9%が無症状で退院していたが、26.3%は入院を要しており、2.9%は地域病院へ転院していた。新生児症

例の 13.6%は呼吸器の治療を要しており、特に 7.4%は人工呼吸管理を要していた。

生後 30 日死亡は 3.3%であった。対象症例全体で死亡例は 14 例 (3.3%) あり、ほとんどは新生児期から乳児期早期に亡くなっていた。9 例が原疾患による肺低形成で亡くなっていたが、そのほか嚢胞拡大、肺高血圧、病変からの出血などが死亡原因になっていた。

これらの最終解析結果を昨年度の解析結果などと突き合わせると、出生前診断症例もしくは新生児症例の 10~15%が重篤な呼吸障害のリスクを負うものと推計された。

(3) 新生児無症状例の自然史

出生時に無症状であり、新生児以降の経過に関する情報が得られた症例のうち 33.6%は生後 1 年以内に呼吸器症状を発症していた。そのほとんどが下気道の感染であった。その後、1 歳以降 2 歳未満で発症した症例は 22.1%であった。呼吸器症状の累積発症率は生後 2 歳まで急速に上昇し、3 歳時では 74.3%に達した。就学年齢である 6 歳以降の発症例は 7.1%のみにとどまった (図 1)。

(4) 肺機能測定値の解析

肺手術後で 6 歳以降の遠隔期における呼吸機能検査のデータが得られた症例は 22 例あった。予測肺活量に対する実測肺活量の比をとったパーセント VC は、年齢とともに漸増し、7 歳を超えて肺完成期に近づく概ね 90%に達していた。出生前診断例で肺完成期に達している症例はまだ少ないため、3 例の術後遠隔期データしか得られていないが、これらの症例では 7 歳より前により高いパーセント VC の値が得られていた。試みに少ない症例数で検定しても、

出生前診断例は生後診断例よりも有意に高いパーセント VC 値を示した。(98.3±11.9% vs. 81.7±9.7%, P<0.0222) (図 2)。一方閉塞性換気障害の指標である FEV1/FVC の測定結果は、出生前診断例と生後診断例で 6 歳以降の平均値に有意差はみられなかった(出生前診断例 87.3±13.7 vs. 生後診断例 84.2±8.3, P>0.34) (図 3)。

(5) 病理

中央病理診断による見直しを進めている時点ではあるが、切除肺の病理診断をみると、congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) が 164 例、肺葉内肺分画症が 63 例、肺葉外肺分画症が 39 例、気管支閉鎖症が 66 例、気管支原生嚢胞が 15、肺葉性肺気腫が 9 例、Bulla/bleb が 2 例、その他の診断名のついた症例が 21 例あった。

病理組織学的な再検討では、従来 CCAM II 型とされた症例の多くは気管支閉鎖症における粘液貯留嚢胞の特徴を備えていることが指摘された。

(6) 手術の選択

今年度はガイドライン作成に関連して手術後遠隔期の情報が重点的に解析された。

全対象例 428 例中で手術が完了していた症例は 409 例あった。手術適応は入院治療を要する呼吸器症状が 34.8%、呼吸器感染症状が 29.8%、嚢胞拡大が 5.1%、治療レベル以下の頻呼吸が 1.3%で、empiric な予防的手術適応が 22.1%であった。

手術術式は一肺葉切除が 71.4%と圧倒的多数を占め、複数肺葉切除はわずか 3.2%、区域切除も 7.8%にとどまった。肺全摘術は 3.2%で行われていた。そのほか楔状切除、嚢胞切除、開窓手術、気管支結紮などの術

式は合わせて 14.4%の症例で選択されていた。

(7) 手術後遠隔期の合併症

手術後 5 年以上を経過した遠隔期における合併症の記載は 40 件みられ、遠隔期になって顕性化した胸郭変形が 30 件とその大半を占めたほか、嚢胞遺残が 4 例、その他 6 例であった。しかしながらこの全国調査の中で発がん症例はみられなかった。

2. ガイドライン策定作業

上記のような今年度の追加解析の結果も含めた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進めた。

1) 分類試案の検討 (資料 3-1)

先天性嚢胞性肺疾患の定義からして、気管支閉鎖症を本症の範疇に含めるか否かが検討された。気管支閉鎖症は肺実質の疾患ではなく気管支に病変の首座があり、気管支閉鎖の原因の一つは肺動脈分枝異常であることから、先天性嚢胞性肺疾患とすべきでないと提唱する研究者もあり、本研究班でもこれに対して議論された。今日では CCAM は、気道のどの部位で発生障害が起こるかに分類の根幹を変更して congenital pulmonary airway malformation (CPAM) と再定義されている。本研究班の病理学的な見直しでは CPAM 2 型と気管支閉鎖症の嚢胞の組織所見に強い類似性がみられることなどから、現時点では気管支閉鎖症は削除せずに分類案に留めた。

さらに肺分画症や気管支閉鎖症の肺実質病変部にみられる腺腫様の所見については、従来は CCAM との hybrid 病変とする考え方が主流であったが、これらは原疾患による二次的な変化として、分類の 2 項目に跨るとする

考え方を排除することを再確認した。これにより先天性嚢胞性肺疾患の分類は、各項目が非排他的で境界領域の症例が多くなる以前の分類を概念的に大きく改定した結果になった。こうした新概念の妥当性に関してはさらに検討を続ける必要がある。

2) クリニカル・クエッションの完成 (資料 3-2)

昨年度の研究班で洗い出されたクリニカルクエッション案について、小児外科、小児放射線科、小児呼吸器病理の観点で検討を加え、MINDS の 2014 年版ガイドライン作成手順に沿って、Patient, Intervention /Comparison, Outcome (PICO) の項目を定めて、クリニカルクエッションを完成した。本症の分類を含めた総論と、診断、治療、合併症の 4 部構成とし、診断 4、治療 3、合併症 2 の合計 9 個のクリニカルクエッションを作成した。さらに一部では I/C 項目に関していくつかのキーワード毎にシステムマティックレビューを行うこととした。ガイドライン策定の際にこれらを統括して推奨文を作成する方針を決めた。

3) 文献検索・システムマティックレビュー

本年度完成したクリニカルクエッションに基づいて、研究班全体で調整をとりつつ先天性嚢胞性肺疾患に関する文献検索を開始した。いくつかのクエッションに対する文献検索が完了し、報告書作成の時点で完了した検索結果に関しては本年度の作業実績として資料 3-3 に加えた。

システムマティックレビューの作業は次年度前半に予定される。

D. 考察

本年度は、昨年度までに収集の完了した全国調査の結果について、ガイドライン策定にむけて追加解析を行い、平行してガイドライン作成作業を進めた。

本年度の追加解析は、新生児期無症状例の自然経過と治療、晩期の合併症に関する情報の収集に主眼を置いた。これらはガイドラインのクリニカルクエッションでも重要な位置を占める問題点である。本症における大きなシリーズでの検討報告は多くない。特に前方視的な検討の報告はほとんどみられず、文献検索においても強いエビデンスのある報告は発見できない可能性が高い。本研究班の調査は、後方視的ではあるが、日本小児呼吸器外科研究会という全国的な組織を中心に行われた全国調査で、その結果はエビデンスとして貴重であるものと考えた。

追加解析の結果、従来の考え方と異なり、興味あるデータが得られた。一つは新生児期無症状の症例の、その後の自然経過である。出生前診断が普及する以前の先天性嚢胞性肺疾患は反復する肺炎などの呼吸器感染症状で3歳以降に診断されるものがほとんどであった。このため、新生児期無症状の症例中CCAMを除けば、肺分画症などで肺感染症状が初発するのは、空気の側副径路が出来る3歳以降であろうと考えられていた。しかしながら、今回の検討では累積発症率は生後2年の間にもどんどん上昇し、3歳の時点では75%近くに達する。これより、新生児期無症状の症例においても、至適な手術のタイミングは生後1歳前後が望ましいと考えられる。

肺の完成に近い遠隔期の呼吸機能検査のデータはこれを裏付ける。出生前診断され、呼吸器感染の既往のない間に手術をされた3

症例では、成長後のパーセントVCが生後診断例よりも有意に高い値を示した。これは、肺感染による肺の損傷前の早期手術を支持するデータであると思われる。

もう一つの重要なデータは、一次調査からすると874例の症例を集めた中で、少なくとも小児外科施設側に発がんの情報が全く入っていないことである。発がん例は成人呼吸器外科で治療されると考えられるが、その際に初回肺手術の情報は重要であり、小児外科への照会があると考えられるほうが自然である。にもかかわらず発がん症例が同定されていないことは、従来の指摘とは異なり、嚢胞性肺疾患からの発がんの頻度は極めて低いことを示唆するものと考えられる。

晩期合併症の中で嚢胞の遺残は重要な問題のひとつであるが、副数肺葉が罹患している場合の初回手術術式の選択において、病変のある肺葉を残す術式を選択してよいかどうかは重要な問題になる。特に右肺の場合、肺全摘後症候群は障害性の大きな問題で、可及的に避けなければならない。従来の概念であれば、将来的な呼吸障害があっても発がん母体となる肺は全て切除するという選択肢の妥当性が高いが、発がんの頻度が非常に低いものであれば、一旦は呼吸機能温存を主眼にした部分切除を行い、成長を待つ選択肢も妥当性を帯びてくる。

これら全国調査で得られたエビデンスと合わせて、今年度、文献検索が開始された。システマティックレビューの結果を踏まえて推奨文を完成するのは次年度の作業になる。

E. 結論

- 1) 昨期の研究に引き続いて、先天性嚢胞性肺疾患症例の全国調査結果の追加解析を、特にガイドライン作成時に問題となる新生児期無症状例の経過、晩期の肺機能、手術後晩期の合併症などに重点をおいて行った。
- 2) 発生の学的背景を軸に、気管支閉鎖症を取って包含した疾患分類試案につき多領域の視点からの検討を継続した。
- 3) 新生児期無症状の症例でも生後1～2歳までの早い段階で肺感染などを発症する症例数が急速に増え、累積発症率は3歳時点で約75%にのぼった。
- 4) 肺感染の既往なく手術された出生前診断例では、より早い年齢で生後診断例よりも有意に高いパーセントVCの値が得られた。
- 5) これまでの調査で嚢胞性肺疾患からの発がん症例は同定されていない。その他、手術後晩期の問題として、胸郭変形と遺残嚢胞の問題があげられた。
- 6) MINDS2014年版のガイドライン作成マニュアルに沿って、ガイドライン作成作業が進められた。今年度はPICOも含めたクリニカルクエッションが完成された。
- 7) クリニカルクエッションに沿って、文献検索作業が開始され、進行中である。次年度はシステマティックレビューと推奨文作成作業が行われる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tatsuo Kuroda, Eiji Nishijima, Kosaku Maeda, Yasushi Fuchimoto, Seiichi

Hirobe, Yuko Tazuke, Toshihiko Watanabe, Noriaki Usui: Clinical features of congenital cystic lung diseases; a report on a nationwide multicenter study in Japan. European J Pediatr Surg 26:91-95, 2016

2. 学会発表

- 1) Tatsuo Kuroda, Eiji Nishijima, Kosaku Maeda, Yasushi Fuchimoto, Yuko Tazuke, Seiichi Hirobe, Kumiko Nozawa, Kentaro Matsuoka, Noriaki Usui: Clinical features of congenital cystic lung diseases; a report of a nationwide multicenter study in Japan; European Pediatric Surgeons Association 2015 annual meeting (Ljubljana, Slovenia, 2015年6月)にて発表

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

图 1



图 2

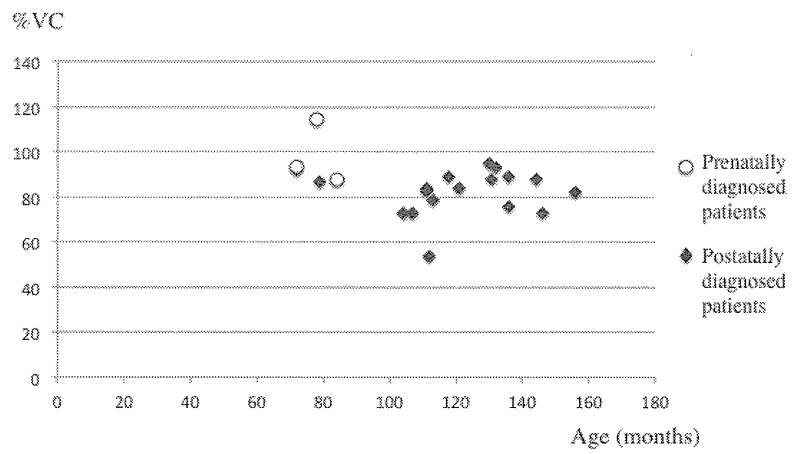
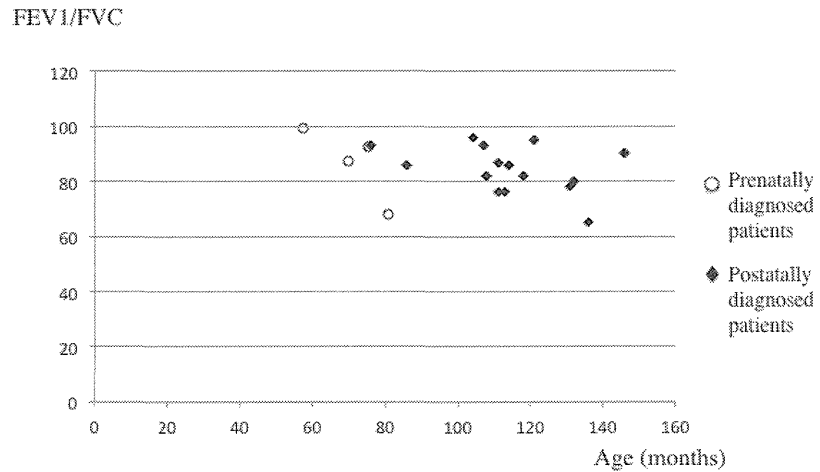


図 3



資料 3-1

表. 先天性嚢胞性肺疾患の分類試案

-
1. 気管支閉塞群(Bronchial obstruction)
 - ・気管支閉鎖症(Congenital Bronchial Atresia)*1
 - ・気管支狭窄症(Bronchial Stenosis)*1
 - ・外因性気管支狭窄(Extrinsic Compression of the Bronchus)*2
 - ・乳児肺葉性肺気腫(Infantile Lobar Emphysema)*3
 2. 先天性肺気道奇形*4(Congenital Pulmonary Airway Malformation, CPAM)
 - ・Type 0(Acinar Dysplasia or Agenesis)
 - ・Type I (CCAM Type I)*5
 - ・Type II(CCAM Type II)*6
 - ・Type III(CCAM Type III)*7
 - ・Type IV(Peripheral Acinar Cyst Type)*8
 3. 肺分画症群(Bronchopulmonary Sequestration, BPS)
 - ・肺葉内肺分画症(Intralobar Sequestration)*9
 - ・肺葉外肺分画症(Extralobar Sequestration)
 - ・前腸由来管腔(食道・胃など)と交通のないもの(肺葉外肺分画症)
 - ・前腸由来管腔(食道・胃など)と交通のあるもの*10
 4. 前腸重複嚢胞群(Foregut Duplication Cysts)群
 - ・気管支原性嚢腫(Bronchogenic Cysts)
 - ・腸管重複嚢腫(Enteric Duplication Cysts)
 - ・神経腸管嚢腫(Neuenteric Cysts)
 - ・前腸由来嚢腫(Foregut Cysts)*11
 5. その他
 - ・先天性肺リンパ管拡張 (Congenital Pulmonary Lymphangiectasis, CPL)
-

資料 3-2

嚢胞性肺疾患クリニカル・クエッション

1. 嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか
2. 診断
 - 1) 出生前診断に MRI 検査は有用か
P: 嚢胞性肺疾患 出生前診断例
I/C: 胎児 MRI 検査 (+) / (-)
O: 生存率 呼吸機能検査値
 - 2) 病変容積指標はリスク判定に有用か
P: 嚢胞性肺疾患 出生前診断例
I/C: 病変容積評価
O: 周産期死亡率
 - 3) 生後診断に CT は有用か
P: 嚢胞性肺疾患
I/C: 胸部 CT 検査 (+) / (-)
O: 診断率 合併症 呼吸機能検査値
 - 4) 血管造影は推奨されるか
P: 嚢胞性肺疾患
I/C: 血管造影検査 (+) / (-)
O: 診断率 合併症 呼吸機能検査値
3. 治療
 - 1) 乳児期の手術は有用か
P: 嚢胞性肺疾患 出生前診断例、新生児診断例
I/C: 乳児期手術 / 学童期以降の手術
O: 合併症 呼吸機能検査値
 - 2) 区域切除は有用か
P: 嚢胞性肺疾患
I/C: 区域切除 / 肺葉切除
O: 合併症 呼吸機能検査値
 - 3) 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか
P: 嚢胞性肺疾患 複数肺葉罹患例
I/C: 肺全摘症例 / 嚢胞温存・肺葉切除
O: 合併症 呼吸機能検査値

4. 合併症

1) 合併症にはどのようなものがあるか

2) 定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か？

P：嚢胞性肺疾患 手術後症例

I/C：定期的胸部 X 線写真撮影 (+) / (-)

O：合併症 呼吸機能検査値

資料 3-3

システマティックレビュー

先天性嚢胞性肺疾患

データベース:PubMed

No.	検索式	検索件数
#1	"Cystic Adenomatoid Malformation of Lung, Congenital"[Mesh]	801
#2	congenital cystic lung disease*[TIAB]	30
#3	congenital[TIAB] AND (cystic[TIAB] OR cysts[TIAB] OR cyst[TIAB]) AND (lung[TIAB] OR pulmonary[TIAB])	1,614
#4	#3 AND "Lung/abnormalities"[Mesh]	262
#5	congenital[TI] AND cystic[TI] AND lung[TI] AND (malformation[TI] OR disease*[TI] OR lesion*[TI])	320
#6	#1 OR #2 OR #4 OR #5	1,086
#7	#6 AND (english[Language] OR japanese[Language]) AND "1985/01/01"[Date - Publication] : "2015/12/31"[Date - Publication]	810
#8	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "meta-analysis"[TIAB] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR systematic review*[TIAB])	3
#9	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TIAB])	6
#10	#8 OR #9	9
#11	#7 AND (Review[PT] OR review[TI] OR overview[TI])	173
#12	#11 AND ("infant"[Mesh] OR "child"[Mesh] OR "adolescent"[Mesh] OR infant*[TIAB] OR child*[TIAB] OR adolescen*[TIAB])	107
#13	"Cystic Adenomatoid Malformation of Lung, Congenital"[Majr]	663
#14	congenital[TI] AND (cystic[TI] OR cysts[TI] OR cyst[TI]) AND (lung[TI] OR pulmonary[TI]) AND (malformation[TI] OR disease*[TI] OR lesion*[TI])	369
#15	#12 AND (#13 OR #14) NOT #10	66

先天性嚢胞性肺疾患

データベース:医中誌Web

No.	検索式	検索件数
#1	肺嚢胞性腺腫様奇形-先天性/TH	1073
#2	先天性肺嚢胞性腺腫様奇形/AL OR 先天性嚢胞状腺腫様奇形/AL OR 先天性嚢胞性腺腫様奇形/AL OR 先天性肺気道奇形/AL OR 先天性肺嚢胞性腺腫様形成異常/AL OR 肺先天性嚢状腺腫様奇形/AL	277
#3	先天性/AL AND (嚢胞/AL OR 嚢状/AL) AND (肺/AL OR 気道/AL) AND (奇形/AL OR 形成異常/AL)	1,191
#4	#1 OR #2 OR #3	1,195
#5	#4 AND (DT=1985:2015)	1,192
#6	#5 AND ((RD=メタアナリシス 診療ガイドライン) OR システマティックレビュー/TH OR メタアナリシス/TH OR メタアナリシス/TI OR システマティックレビュー/TI OR システマティック・レビュー/TI OR 診療ガイドライン/TH OR ガイドライン/TI)	1
#7	#5 AND (PT=総説)	7
#8	#6 OR #7	8

CQ 9: 嚢胞性肺疾患手術の晩期合併症にはどのようなものが含まれるか

No.	検索式	検案件数
#1	congenital cystic lung disease*[TIAB] AND (surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR operati*[TIAB])	19
#2	"Cystic Adenomatoid Malformation of Lung, Congenital/surgery"[Mesh]	384
#3	"Cystic Adenomatoid Malformation of Lung, Congenital/therapy"[Mesh] AND "Surgical Procedures, Operative"[Mesh]	231
#4	congenital[TIAB] AND (cystic[TIAB] OR cysts[TIAB] OR cyst[TIAB]) AND ("adenomatoid malformation"[TIAB] AND (lung[TIAB] OR pulmonary[TIAB]))	647
#5	#4 AND "Lung/abnormalities"[Mesh]	152
#6	#5 AND (surgery[sh] OR surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR operati*[TIAB])	68
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	468
#8	#7 AND ("infant"[Mesh] OR "child"[Mesh] OR "adolescent"[Mesh] OR infant*[TIAB] OR child*[TIAB] OR adolescent[TIAB] OR pediatric*[TIAB])	386
#9	#8 AND (late complicat*[TIAB] OR late mortalit*[TIAB] OR late death*[TIAB] OR late morbidit*[TIAB] OR late outcome*[TIAB] OR late postoperative outcome*[TIAB])	5
#10	#8 AND "Postoperative Complications"[Mesh]	29
#11	#9 OR #10	32
#12	#11 AND (english[Language] OR japanese[Language]) AND "1985/01/01"[Date - Publication] : "2015/12/31"[Date - Publication]	32
#13	#12 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[MH] OR clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB])	1

CQ 10: 定期的な胸部X線写真撮影は術後遠隔期合併症の早期診断に有用か？

No.	検索式	検案件数
#1	(肺嚢胞性腺腫様奇形-先天性/TH) and (SH=外科的療法)	546
#2	先天/AL	116565
#3	(嚢胞/TH or 嚢胞/AL)	106579
#4	(肺/TH) or (肺疾患/TH)	424852
#5	(肺/TH) and (先天奇形/TH or 奇形/AL)	444
#6	先天性嚢胞性肺疾患/AL	93
#7	#2 and #3 and #4	1451
#8	#5 or #6 or #7	1884
#9	(外科手術/TH or 手術/AL)	1858159
#10	#8 and #9	785
#11	#1 or #10	877
#12	(#11) and (DT=1985:2015 LA=日本語,英語)	870
#13	胸部X線診断/TH	32070
#14	胸部X線/AL	42606
#15	#13 or #14	42800
#16	#12 and #15	97
#17	(#16) and (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究)	0
#18	(#16) and 疫学研究特性/TH	2
#19	(#16) and (PT=原著論文)	57

CQ 10: 定期的な胸部X線写真撮影は術後遠隔期合併症の早期診断に有用か？

No.	検索式	検索件数
#1	congenital cystic lung disease*[TIAB] AND (surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR operati*[TIAB])	19
#2	"Cystic Adenomatoid Malformation of Lung, Congenital/surgery"[Mesh]	384
#3	"Cystic Adenomatoid Malformation of Lung, Congenital/therapy"[Mesh] AND "Surgical Procedures, Operative"[Mesh]	231
#4	congenital[TIAB] AND (cystic[TIAB] OR cysts[TIAB] OR cyst[TIAB]) AND ("adenomatoid malformation"[TIAB] AND (lung[TIAB] OR pulmonary[TIAB]))	647
#5	#4 AND "Lung/abnormalities"[Mesh]	152
#6	#5 AND (surgery[sh] OR surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR operati*[TIAB])	68
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	468
#8	#7 AND ("infant"[Mesh] OR "child"[Mesh] OR "adolescent"[Mesh] OR infant*[TIAB] OR child*[TIAB] OR adolescent[TIAB] OR pediatric*[TIAB])	386
#9	#8 AND (late complicat*[TIAB] OR late mortalit*[TIAB] OR late death*[TIAB] OR late morbidit*[TIAB] OR late outcome*[TIAB] OR late postoperative outcome*[TIAB])	5
#10	#8 AND "Postoperative Complications"[Mesh]	29
#11	#9 OR #10	32
#12	X-ray*[TIAB] OR radiograph*[TIAB]	448977
#13	"Radiography"[Mesh] OR radiography[SH]	949762
#14	#11 AND (#12 OR #13)	12
#15	#14 AND (english[Language] OR japanese[Language]) AND "1985/01/01"[Date - Publication] : "2015/12/31"[Date - Publication]	12

小児重症気道狭窄に関する全国実態調査

研究分担者	前田 貢作	神戸大学大学院医学研究科小児外科学分野 客員教授
	肥沼 悟郎	慶応義塾大学医学部小児科 助教
	守本 倫子	国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科 医長
	西島 栄治	愛仁会高槻病院小児外科 部長
	二藤 隆春	東京大学医学部耳鼻咽喉科 講師

研究要旨

小児の重症気道狭窄に対して、本邦では初めての実態調査を実施し、科学的根拠を集積・分析した。結果として、小児の気道狭窄は咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄、気管・気管支軟化症に大きく分類されること、外科治療を要する重症例の発生頻度は5年間で約900例である事が初めて解明された。ほとんどが先天性と考えられるが、喉頭狭窄に関しては低出生体重児に対する気管挿管管理の合併症としての後天性の要因も大きいことが判明した。

診断には内視鏡検査が有効であるが、近年の画像診断の進歩によりCTによる診断も重要であることがわかった。

適切に診断され、初期治療として気道確保された症例の予後は決して不良ではないものの、根治的な治療法の確立には至っておらず、長期間の治療を要する症例が多いことが判明した。

今後さらなる予後改善を目指す上で、診断・治療法の確立と標準化が必要であり、診断基準と重症度分類の作成及び診療ガイドラインの作成が急務であることが判明した。

A. 研究目的

小児呼吸器形成異常・低形成疾患には、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、気道狭窄、などが含まれ、いずれも小児呼吸器における形成異常や低形成に起因する難治性希少疾患である。新生児・乳児期に死亡する最重症例のみならず、仮に救命できても呼吸機能が著しく低下しているため、身体発育障害、精神運動発達障害、中枢神経障害に加えて、長期間に気管切開や在宅人工呼吸、経管栄養管理などを要する様々な後遺症を伴うことも稀ではない。かかる疾患のうちでも、気道狭窄は症例数が少なく、疾患の自然歴、重症度別の予後や外科治療の有効性などに関する本邦での多数例での検討は存在しないため、それらの精確な実態は不明である。

本研究の目的は、気道狭窄に対して、まず実態調査を実施して科学的根拠を集積・分析し、診断基準（診断の手引き）や重症度分類を作成すること、および主たる学会・研究会との連携の下に診療ガイドラインを作成し、小児慢性特定疾患の指定や難病の指定を通じて医療政策や社会保障制度の充実に資することである。

研究概要

1.1 研究名

気道狭窄に関する全国実態調査

1.2 研究責任者

前田貢作（神戸大学大学院 小児外科学分野/兵庫県立こども病院）

1.3 研究組織

研究分担者：

肥沼悟郎 慶應義塾大学医学部 小児科
守本倫子 国立成育医療研究センター

耳鼻咽喉科

西島栄治 愛仁会高槻病院 小児外科

二藤隆春 東京大学医学部 耳鼻咽喉科

1.4 試験デザイン

多施設共同調査研究、後ろ向き

コホート研究

1.5 対象

小児気道狭窄症例について、日本における全症例数と外科治療が実施された症例数、予後に関する調査を国内の小児呼吸器疾患治療施設を対象として、下記の患児を調査対象とする。被験者数の設定：本邦での全数を対象と考える（推定 500 例）

1.5.1 適格規準（4 疾患共通）

1. 2009 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までの間に、内視鏡で診断された小児気道狭窄症とする。
2. 気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある。
3. 気管内挿管の管理、気管切開、鼻咽頭エアウェイ等の管理を要する。
4. 1 ヶ月以上の人工呼吸管理や酸素療法を受けた事がある。
5. 診断時に 16 歳未満である。

1.5.2 除外規準（4 疾患共通）

1. 通常の手術で軽快する疾患
*扁桃摘出など術後 1 週間程度で完治する疾患。
2. 神経性疾患による中枢性呼吸障害。
3. 腫瘍性疾患

1.6 評価項目

プライマリ・エンドポイント：各疾患の本邦における発生頻度と治療予後について実態をあきらかにする。

セカンダリ・アウトカム：疾患分類、診断方法、重症度、外科治療の有効性、根治的

手術施行の割合、機能的予後、神経学的予後、再発の割合、他の合併症の発生の割合を検証する。

予後因子：出生前診断の有無、合併奇形、合併する染色体異常、出生後の早期の各種データ（在胎週数、出生時体重、Apgar スコア、画像診断など）。

1.7 研究期間

倫理委員会承認から 2015 年 3 月まで（調査票回収は 2015 年 4 月末までとした。）

B. 研究方法

1. 一次調査：

小児気道狭窄について、日本における全症例数と外科治療が実施された症例数、予後に関する調査を国内の小児呼吸器疾患治療施設を対象として実施する。

2. 二次調査：

一次調査で同意の得られた施設を対象に、二次調査票を用いた最近 5 年間の後方視的

観察研究を行う。

3. 気道狭窄の疾患分類（咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管気管支狭窄、気管気管支軟化症）、気道狭窄に対する治療（気管切開、拡張術、形成術等）の実施状況による生命予後、治療後の呼吸状態について検討する。

4. 観察研究の結果から小児気道狭窄の発生頻度、種類の実態の解析、気道狭窄治療の適応基準の作成、小児気道狭窄症の診断・治療ガイドラインの作成に焦点を当て、重症度別治療指針を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、各施設の倫理委員会の承認を得て行われており、倫理面での問題はないものと考えられる。

C. 研究結果

1. 1 次調査結果

1.1 1 次調査有効回答割合（表 1）

表 1

1 次調査対象施設	施設数	有効回答数	(%)
小児外科学会認定施設	98		
教育関連施設	57		
小児慢性特定疾患申請施設	189		
その他	41		
合計	385	281	72.9%

1.2 治療を要した症例数（表 2）

表 2

	咽頭 狭窄	喉頭 狭窄	気管・気管 支狭窄	気管・気管 支軟化症	合計
二次調査協力施設 (97)	81	307	175	262	825
二次調査非協力施設 (10)	3	31	4	29	67
計 (107)	84	338	179	292	892

2. 2次調査結果：平成 27 年 4 月末まで 受付分を追加して再度集計した。

2.1 治療例の集計

全登録例：650 例

全適格例：533 例

3. 背景因子の集計

3.1 患者背景（表 3、表 4）

表 3

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N=66	N=231	N=83	N=153
性別				
男	35	117	42	91
女	31	114	41	62
発症時期（先天性・後天性）				
先天性	55	87	71	84
後天性	7	82	8	24
不明	4	52	3	32
診断時日齢				
中央値	48	136	143	140
(期間)	0-4546	0-5786	0-5780	2-5838

表 4

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N=66	N=231	N=83	N=153
診断方法 (複数回答あり)				
内視鏡	58	217	65	145
MRI	2	0	2	2
CT	9	45	59	40
X線	13	11	6	3
その他	10	10	4	1
出生前診断				
あり	8	6	3	15
なし	57	223	78	137

3.2 出生時所見 (表5)

表 5

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N=66	N=231	N=83	N=153
在胎週数	37	37	37.5	38
(範囲)	(22-41)	(23-41)	(24-41)	(23-41)
出生体重(g)	2421	2348	2415	2436
(範囲)	(482-4300)	(396-4046)	(624-5015)	(494-4438)
Apgar 1分	5.4	5.8	6.0	6.3
Apgar 5分	7.2	7.4	7.6	7.7
挿管の有無				
あり	32	153	45	91
なし	34	73	37	58

3.3 合併奇形（表6）

表 6

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N=66	N=231	N=83	N=153
合併奇形あり	51	112	63	118
合併奇形なし	13	118	19	34
合併奇形の種類				
消化器系	6	24	19	27
循環器系	19	65	55	82
腎泌尿器系	4	13	9	16
神経系	20	25	7	21
頭蓋顔面奇形	29	35	10	29
染色体異常	15	31	13	45

3.4 症状（表7）

表 7

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N=66	N=231	N=83	N=153
呼吸困難	50	178	58	122
頻呼吸・努力呼吸	28	105	44	82
チアノーゼ	20	73	27	72
喘鳴	30	96	46	58
体重増加不良	20	45	15	52
その他	7	7	6	7

3.4 合併する機能障害（表8）

表 8

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N=66	N=231	N=83	N=153
体重増加不良				
あり	42	112	43	102
なし	21	118	32	47
精神運動発達障害				
あり	50	113	28	102
なし	12	113	47	39
てんかん・痙攣				
あり	19	36	9	32
なし	44	192	72	116

3.5 在宅医療（表9）

表 9

	咽頭狭窄	喉頭狭窄	気管・気管支 狭窄	気管・気管支 軟化症
症例数	N=66	N=231	N=83	N=153
気管切開				
あり	43	161	24	89
なし	21	64	57	58
在宅人工呼吸(HMV)				
あり	16	36	17	66
なし	46	189	61	78
在宅酸素療法(HOT)				
あり	26	50	20	63
なし	36	176	57	81
栄養管理(複数回答あり)				
経口	17	139	52	65
経管栄養	30	57	17	50
胃瘻	18	34	11	38
経静脈栄養	2	0	0	2