

厚生労働省による平成 26 年度宮城県地域医療介護総合確保事業

第 1 回 新生児科指導医教育セミナー

主催：東北大学病院 総合周産期母子医療センター 新生児科

日時：平成 27 年 3 月 28 日 (土) 午前 10 時から午後 16 時まで

会場：東北大学病院 4 階 第五会議室 (下記 MAP で A03 の 4 階)

<http://www.tohoku.ac.jp/japanese/profile/campus/01/seiryu/index.html>

対象：新生児科指導医の研修を希望する医師など

参加費：無料

参加希望者は事前に下記の事務局メールアドレスまでお知らせ下さい。

プログラム

午前の部: 10:00 - 12:00 (司会: 埴田 卓志)

- (1) 「新生児科医にとって病態生理の理解に役立つ脳循環と酸素代謝のポイント
～その発達的变化と低酸素虚血が及ぼす影響～」

講師: 中村 信嗣 (香川大学医学部小児科から豪州 Monash 大学に留学中)

- (2) 「体外循環と膜型人工肺」

講師: 川村 慎一 (ニプロ総合研究所 人工臓器開発センター)

午後の部: 13:00 - 16:00 (司会: 松田 直)

- (3) 「コーチングを活かしたチーム医療」

講師: 岡本 智子 (東北大学病院 栄養管理室長)

- (4) 「実験的アプローチによる新たな動脈管開存症治療の開発」

講師: 横山 詩子 (横浜市立大学 大学院医学研究科 循環制御医学 准教授)

- (5) 「胎児新生児肺の成長・適応・損傷に伴う合併症」

講師: 長 和俊 (北海道大学病院 周産母子センター 診療教授)

情報交換会: 18:00-

(1) 新生児科医にとって病態生理の理解に役立つ脳循環と酸素代謝のポイント ～その発達的变化と低酸素虚血が及ぼす影響～

[講師] 中村 信嗣 (The Ritchie Centre, Monash Institute for Medical Research, Monash University)

[要旨]

1. 低酸素性虚血性脳症 (HIE)

近赤外光分光装置 (NIRS) は、ベッドサイドで簡便且つ非侵襲的に使用できる脳機能モニターであることから近年、新生児領域での臨床応用が進んでいる。新生児期における脳循環と酸素代謝の理解は、脳障害をきたす神経学的予後不良な疾患の一つである低酸素性虚血性脳症の病態生理解明のために重要である。HIE では生後早期より劇的な脳循環変化を認めるため、脳循環・酸素代謝を正しい評価は、病態や治療の効果判定に必要である。HIE における脳循環代謝変化の理想的評価法は、1. 生後早期からの時間経過別に評価し、2. 脳障害重症度を判定し、3. 重症度別の治療効果判定を行うことである。NIRS を用いた臨床研究では、主に脳内 Hb 酸素飽和度 (ScO₂) のみの測定が行われてきたが、脳血流量のような脳循環パラメーターの評価も必要である。我々は「脳血液量」に注目し、その絶対値測定が可能である時間分解分光装置 (TRS) を用いた、脳循環・酸素代謝変化の評価方法を新生仔豚仮死モデルで検証し、臨床応用を行っている。

2. 早産児 (胎児) の大脳皮質感覚野の脳血管の構造的・機能的発達的变化

胎児は早期より子宮壁に触り、指を吸うなどの触覚刺激があり、大脳皮質感覚野の発達も早期から始まる。この刺激により神経活動が起こると、その周囲の血管が拡張しエネルギー源となる酸素やグルコースを含む多くの動脈血を供給する機構が働く。この機構は神経血管カップリングと呼ばれ、近年、新生児は成人とその反応が異なることが報告されていることから、脳の神経・血管の構造的、機能的発達に深く関与していると考えられている。早産児はこの運動・感覚野における神経・血管の構造的、機能的発達が「早産」というイベントにより修飾され、ステロイド投与や生後の子宮外環境で過度の刺激にさらされながら発達を進める。このため早産児の子宮外における、その発達過程が子宮内胎児とは異なるため、神経血管カップリングも影響を受ける。このため、子宮内胎児の神経血管カップリングの生理的発達と、子宮外早産児のその発達の違いを明らかにすることは、早産児の神経・血管の構造的、機能的発達異常が来す発達障害メカニズムを解明の一助になると考えられる。しかしこれまでに神経血管カップリングの発達的变化に関して、ヒト早産児や小児・成人動物モデルを用いた研究は行われてきたが、胎児 (動物モデル) を用いた研究は未だなされていない。私たちは現在、胎児羊を用い、電気的刺激が末梢から脊髄・視床を通り大脳皮質に至る感覚伝導路の機能検査である体性感覚誘発電位 (SEP) と、NIRS を同時測定し、神経活動と酸素代謝の関連を検討している。この研究を通して「胎児における大脳皮質感覚野における神経血管カップリングの生理的発達の解明」「早産児における神経血管カップリングの発達異常が引き起こす早産児脳障害のメカニズムの解明」が可能となると考えられる。また、脳波と NIRS を用いた SEP と脳内 Hb 反応測定による神経血管カップリング評価は、早産児における生後早期の神経学的発達評価法として生後早期から行うことが期待できるため、生後早期の早産児脳障害診断、治療に大きく寄与できると考えている。

[略歴]

平成 16 年 香川医科大学 医学部医学科 卒業
平成 18 年 香川大学 医学部 小児科学講座 入局
平成 23 年 香川大学 医学部 附属病院 病院助教
平成 24 年 香川大学 医学部 小児科学講座 助教
平成 26 年 Postdoctoral fellow, the Ritchie Centre, Monash Institute for Medical Research, Monash University

[参考文献]

1. Nakamura M, et al. Cerebral blood volume measurement using near-infrared time-resolved spectroscopy and histopathological evaluation after hypoxic-ischemic insult in newborn piglets. *Int J Dev Neurosci* 2015; 42C: 1-9.

2. Nakamura S, et al. Relationship between early changes in cerebral blood volume and electrocortical activity after hypoxic-ischemic insult in newborn piglets. *Brain Dev* 2014; 36: 563- 71.
3. Kusaka T, et al. Evaluation of cerebral circulation and oxygen metabolism in infants using near-infrared light. *Brain Dev* 2014; 36: 277-83.
4. Nakamura S, et al. Cerebral blood volume combined with amplitude-integrated EEG can be a suitable guide to control hypoxic/ischemic insult in a piglet model. *Brain Dev* 2013; 35: 614-25.
5. Koyano K, et al. The effect of blood transfusion on cerebral hemodynamics in preterm infants. *Transfusion* 2013; 53: 1459-67.
6. Kato I, et al. Extrauterine environment influences spontaneous low-frequency oscillations in the preterm brain. *Brain Dev* 2013; 35: 17-25.
7. Kusaka T, et al. Functional lateralization of sensorimotor cortex in infants measured using multichannel near-infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 2011; 69: 430-5.
8. Kusaka T, et al. Relationship between cerebral oxygenation and phosphorylation potential during secondary energy failure in hypoxic-ischemic newborn piglets. *Pediatr Res* 2009; 65: 317-22.

(2) 体外循環と膜型人工肺

[講師] 川村 慎一 (ニプロ総合研究所 人工臓器開発センター 副主席研究員)

[要旨]

人工心肺は開心術における心肺機能の代替以外に、心筋梗塞などの循環不全に対する循環補助や、ARDSなどの重症呼吸不全に対する呼吸補助にも用いられる体外循環システムである。開心術用人工心肺を構成する要素は、送脱血カニューレ、静脈リザーバー、血液ポンプ、膜型人工肺、動脈フィルターからなるメイン回路、術野への出血を回収するサクション回路、心筋を停止させるための心筋保護回路、希釈された血液から水分除去する血液濃縮回路など複雑なシステムであるが、体外循環時間は2~4時間と短い。一方、循環補助や呼吸補助のためのECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) は、送脱血カニューレ、血液ポンプ、膜型人工肺のメイン回路から構成されるシンプルなシステムである反面、体外循環時間は数日から数週間と非常に長い。したがって、膜型人工肺に対する要求特性は使用される用途によって異なる。

膜型人工肺の基本機能は、血液の温度を調整する熱交換と、血液に酸素を付加し二酸化炭素を除去するガス交換の二つである。各メーカーの設計思想により、製品の形状や構造は異なるが、熱交換とガス交換の基本原理は同じであり、その効率を高めるためには境膜抵抗を減らして血液を均一に流すことが重要である。一方、血液や生体に影響を与える可能性があるため、プライミングポリウムや材料表面のコーティングなども膜型人工肺の性能項目に上げられる。なお、圧力損失はこれまで溶血と相関すると考えられていたが、近年では溶血と直接は相関しないと報告されている。われわれは各性能項目のバランスと臨床現場での使い勝手を考慮することで生体への影響を極力小さくし、十分な熱交換ならびにガス交換能を発揮できる膜型人工肺を目指して開発を行っている。

性能特性と患者状態を踏まえて適切に機器を選定してもらい、同時に医療機器に対する改善点や要望をフィードバックしてもらうことで改良を重ね、より質の高い医療に貢献したいと考えている。

[略歴]

平成9年 大阪大学基礎工学部合成化学科 卒業

平成9年 株式会社ニッショー (現、ニプロ株式会社) 総合研究所 入社

平成24年 ニプロ株式会社 総合研究所 副主席研究員

[参考文献]

1. 大村朋幸, 他. 外部灌流および内部灌流膜型人工肺におけるガス交換能. *人工臓器* **1988**; 17: 1446-9.
2. 小堀 深. 人工肺モジュールのコンピュータによる至適設計. *膜* **2005**; 30: 335-8.
3. 水野敏秀, 他. 抗血栓性表面処理T-NCVCコーティングの抗凝血作用機序に関する研究. *ライフサポート* **2008**; 20: 132-5.
4. De Somer F. Does contemporary oxygenator design influence hemolysis? *Perfusion* **2013**; 28: 280-5.
5. 市場晋吾. ECMOの原理と生理学. 呼吸ECMOマニュアル. 氏家良人監修, 克誠堂出版 2014. p. 15-29.

(3) コーチングを活かしたチーム医療

[講師] 岡本 智子 (東北大学病院 栄養管理室 室長)

[要旨]

人と人が考えや感情、態度、行動などを伝達し合うことがコミュニケーションです。医療従事者間の緊密な連携、すなわち良好なコミュニケーションが患者中心の医療の実現や医療安全には不可欠であることは、もはや常識と言えますが、円滑なコミュニケーションを実現するためのコミュニケーションツールのひとつとして「コーチング」があります。

「コーチング」とは、「コーチ」と呼ばれる者が、目標を達成させるため相手の自発的な行動を促進させながら双方向に関わるコミュニケーション技術のことです。1980年代にアメリカでスポーツ、ビジネス、教育、個人的成長などの分野に導入されて大きな成果を発揮し¹⁾ています。

医療分野においては患者に対するコーチングの有用性が、糖尿病をはじめ、様々な疾患において実証されています^{2~9)}。また、Michimataら⁹⁾は、脳卒中外来診療担当医にコーチングトレーニングを行った結果、患者の満足度や目標設定・行動化に関する成果が向上したことを報告しています。これらの報告から、コーチングは患者の自発的な疾患マネジメントや医師・患者間のコミュニケーションの改善に効果をもたらすものと考えられます。一方、チーム医療が盛んになった今日、他部署との関係構築能力は必須であり、また部門やチームを率いるリーダーには「部下の育成」「マネジメント力」「多様性への対応力」といったリーダーシップの必要性が叫ばれ、医療チームマネジメントにコーチングが活用されるようになりました。

こうした背景の下、東北大学病院では2011年から3年間、文科省平成23年度大学改革推進等補助金(大学改革推進事業「チーム医療推進のための大学病院職員の人材養成システムの確立」)を受け、「高度医療専門チーム活性化システムの開発」プロジェクトが行われました。これは医師はじめ各部署のリーダー的な職員57名がコーチングプログラムを受講、受講内容実践のための対象者も含めると、総勢342名が関わる本邦では例のないプロジェクトであり、その成果は現在分析中ではありますが、コーチングが医療専門チームの活性化に有用であることの裏付けになるものと思われま

す。今回、「新たな財政支援制度を活用した宮城県の新生児科指導医養成事業」においても同様のトレーニングが行われます。先の事業に参加した個々の職員の変化、チームや部署、さらには組織への影響など、医療の現場でのコーチング活用の実例を事例にもとづいてお話いたします。受講前の先生がたにコーチングのおもしろさが伝わり、プログラムに対し具体的なイメージを持っていたければ幸いです。

[略歴]

昭和57年 宮城学院女子大学 学芸学部 管理栄養士専攻 卒業

平成22年 東北大学大学院 医学系研究科 障害科学専攻 機能医科学講座 肢体不自由学分野 修了(障害修士号 取得)

平成11年 東北大学 医学部附属病院 栄養管理室

平成14年 同 栄養管理室 副室長

平成19年 東北大学病院 栄養管理室 室長 (栄養サポートセンターNST ディレクター 兼務)

平成24年 同 同 (栄養サポートセンター副センター長 兼務)

平成25年 同 同 (診療技術部 副部長 兼務)

(日本静脈経腸栄養学会 学術評議員、日本病態栄養学会 評議員、日本摂食嚥下リハビリテーション学会 評議員)

[参考文献]

1. 伊藤守: コーチングマネジメント 人と組織のハイパフォーマンをつくる. ディスカヴァー・トゥエンティワン, 東京, 2002.
2. Sacco WP, Morrison AD, Malone JI. A brief, regular, Proactive telephone “coaching” intervention for diabetes: Rationale, description, and preliminary results. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 113-9.

3. Vale MJ, Jelinek MV, Best JD, Dart AM, Grigg LE, Hare DL, et al. Coaching patients On Achieving Cardiovascular Health (COACH): a multicenter randomized trial in patients with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2775-83.
4. Vale MJ, Jelinek MV, Best JD, Santamaria JD. Coaching patients with coronary heart disease to achieve the target cholesterol: A method to bridge the gap between evidence-based medicine and the “real world” - randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 245-52.
5. Lynch TR, Morse JQ, Mendelson T, Robins CJ. Dialectical behavior therapy for depressed older adults: a randomized pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 33-45.
6. Oliver JW, Kravitz RL, Kaplan SH, Meyers FJ. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2206-12.
7. Dowd T, Kolcaba K, Steiner R. The addition of coaching to cognitive strategies: interventions for persons with compromised urinary bladder syndrome. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2003; 30: 90-9.
8. Izumi S, Ando K, Ono M, Suzukamo Y, Michimata A, Fukuhara S. Effect of coaching on psychological adjustment in patients with spinocerebellar degeneration: A pilot study. *Clinical Rehabilitation* 2007; 21: 987-96.
9. Michimata A, Suzukamo Y, Izumi SI. Development of Clinicians' Communication Skills Influences the Satisfaction, Motivation, and Quality of Life of Patients with Stroke. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2013; 1: 9.
10. 安藤潔. メディカル・コーチング Q&A - 医療・看護の現場からの質問 40 -. 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2006.
11. 出江紳一, 坪田康佑. 看護管理者のためのコーチング実践ガイド 臨床を動かすリーダーシップ, 医葉薬出版(株), 東京, 2014.

(4) 実験的アプローチによる新たな動脈管閉存症治療の開発

[講師] 横山詩子 (横浜市立大学医学部 循環制御医学 准教授)

[要旨]

新生児は出生時に劇的な環境変化にさらされる。例えば、動脈血の酸素分圧が 60 mm Hg あまりも上昇し、胎盤で多く産生されるプロスタグランジン E などの血中ホルモン濃度は数時間のうちに 5 分の 1 に低下する。これらの変化が動脈管の閉鎖を促すが、超低出生体重児では動脈管が閉鎖せず生命予後を左右することが多々ある。低出生体重児の予後を改善するためには、現状で行われている治療を臨床データより検証することに加えて、動脈管閉鎖の分子機構に基づく新たな治療法の提案が重要であると考えられる。我々は、実験的手法を用いることで動脈管閉存症の新たな治療法を提案したいと考えている。

動脈管の閉鎖には、血管収縮による機能的閉鎖と、内膜肥厚形成を特徴とする血管壁のリモデリングによる解剖学的閉鎖の 2 つの過程が必要である。我々は特に動脈管のリモデリングに関与する分子機構に焦点を当てて研究を行い、プロスタグランジン E が内膜肥厚形成に関与することで、出生後の閉鎖に貢献することを示した。これらの結果より、インドメタシンは、血管収縮を起こすが、同時に動脈管の内膜肥厚形成を抑制してしまい、リモデリングが十分に起こっていない低出生体重児の動脈管閉存症に対する治療としては不十分であることが示唆された。

そこで我々は、プロスタグランジン E とは独立して動脈管のリモデリングを促す分子、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を同定し、ラットを用いた実験で治療効果を示した。また、動脈管収縮作用を促す因子を探索し、特定のアミノ酸や出生後の血清浸透圧の低下が動脈管収縮作用を持つことを明らかにした。これらの結果をさらに発展させ、動脈管閉存症の予後の改善に貢献できるよう日々模索中である。

[略歴]

平成 6 年 岡山大学医学部 卒業

平成 8 年 横浜市立大学医学部 小児科学教室 入室

平成 10 年 東京女子医科大学 循環器小児科学教室 入室

平成 17 年 横浜市立大学医学部 循環制御医学 助手

平成 17 年 Postdoctoral fellow, Department of Pharmacology, University of California, San Diego

平成 26 年 横浜市立大学医学部 循環制御医学 准教授

(日本心臓血管発生研究会幹事, 日本生理学会評議員, PLoS ONE Academic Editor, 日本小児循環器学会評議員, 日本病態生理学会評議員)

[参考文献]

1. Aoki R, et al. Decreased serum osmolality promotes ductus arteriosus constriction. *Cardiovasc Res* **2014**; 104: 326-36.
2. Yokoyama U, et al. Prostaglandin E₂ inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation* **2014**; 129:487-96.
3. Minamisawa S, Yokoyama U. Recent Advances Concerning the Molecular Mechanism of Patent Ductus Arteriosus ISBN 978-953-307-472-6, InTech, January 1, 86-96, 2012.
4. Yokoyama U, et al. Differential regulation of vascular tone and remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus. *Circ Res* **2010**; 106: 1882 – 92.
5. Yokoyama U, et al. *J. Smooth Muscle Res* **2010**; 46: 77-87.
6. Yokoyama U, et al. Chronic activation of the prostaglandin receptor EP4 promotes hyaluronan mediated neointimal formation in the ductus arteriosus. *J Clin Invest* **2006**; 116: 3026-34.
7. 横山詩子. 動脈管閉鎖の分子メカニズムと新たな薬物療法の可能性. *小児科* **2014**; 55, 11-20.
8. 横山詩子. 目で見る胎児・新生児の病態 Visualized Fetal & Neonatal Disease 出生に関わる循環アダプテーション(3) 動脈管の分子生物学. *Fetal & Neonatal Medicine* **2010**; 2: 12-5.
9. 横山詩子. 動脈管閉鎖の分子機構. 山岸敬幸、白石公編集. 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学. メディカルレビュー社, 2007, pp.175-9.

(5) 胎児新生児肺の成長・適応・損傷に伴う合併症

[講師] 長 和俊 (北海道大学病院 周産母子センター 診療教授)

[要旨]

新生児期は胎盤呼吸から肺呼吸への適応の時期に相当するため、その適応障害に起因する呼吸器疾患を合併することが多い。肺呼吸への適応には、肺の構造的成長・肺サーファクタントの成熟・肺水の排泄・呼吸運動の持続の全てが必要である。肺構造の成長が障害されると肺低形成症を発症する。肺サーファクタントが成熟する以前に出生すると呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome: RDS) を発症し、肺水の排泄遅延により新生児一過性多呼吸 (transient tachypnea of the newborn: TTTN)、呼吸運動の停止により新生児無呼吸発作を発症する。また、特殊な病態として、長期破水後に出生した児はdry lung syndromeを発症することがある。

早産児は、RDS・TTN・無呼吸発作などのために気管挿管による陽圧換気が必要とすることが多い。早産児の肺は、陽圧換気による酸素毒性 (oxygen toxicity), 圧損傷 (barotrauma), 容量損傷 (volutrauma), 生物学的損傷 (biotrauma) さらに気道虚脱による損傷 (atelectrauma) などの肺損傷刺激により気道の正常な発育・発達が阻害されて慢性肺疾患 (chronic lung disease, CLD) を発症するリスクが高い。CLDの存在は児の生命予後・短期予後に強い影響を与える因子であるため、児の予後改善のためにはCLDの発症予防が肝要である。母体ステロイド投与の普及、サーファクタント補充療法の最適化、新しい呼吸管理モードの導入などによるCLD発症の抑制が期待される。子宮内炎症は、早産の原因となる一方で胎児肺の成熟を不当に加速し、後に肺胞を新生するために必要な未熟な肺胞壁の量を減少させる結果、大きくて数の少ない肺胞構造をもたらす。子宮内炎症への暴露を回避するためにより早期に娩出することは、未熟性に起因するCLDのリスクを高める。子宮内炎症に起因するCLDの発症抑制のためには、子宮内炎症を制御する、あるいは子宮内炎症による肺の発達・発育に対する影響を制御するなどの新しい方法論が必要である。

極めて稀な疾患群ではあるが、遺伝子異常に起因する遺伝性間質性肺疾患 (hereditary interstitial lung disease: HILD) が存在する。HILDは先天性肺胞蛋白症 (congenital alveolar proteinosis: CPAP) と遺伝子異常により発症する間質性肺炎を包含する疾患概念である。HILDには、サーファクタント蛋白 (surfactant protein: SP) -B欠損症, SP-C異常症, ATP 結合カセット輸送蛋白 (ATP-binding cassette transporter: ABC) A3 異常症などのII型肺胞上皮細胞の異常, 顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor: GM-CSF) 受容体遺伝子, *GATA2* 遺伝子および未知の遺伝子の変異による肺胞マクロファージの異常, *FOXF1* や *NKX2.1* などの肺の形成にかかわる遺伝子の異常が含まれる。II型肺胞上皮細胞の異常によるHILDの一部は、出生時からRDSに相当する呼吸窮迫症状を呈する。また、*FOXF1* の異常によるACD/MVP (Alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins) は治療抵抗性の肺高血圧症を呈する。肺胞II型上皮細胞の異常には肺移植、肺胞マクロファージの異常には骨髄移植が有効である。また、SP-C異常症やABCA3 異常症の一部には、ステロイド剤、ヒドロキシクロキン、マクロライドおよびこれらの組み合わせが著効する例がある。

[略歴]

昭和60年 北海道大学 医学部医学科 卒業
平成2年 岩手医科大学 小児科 副手
平成6年 北海道大学病院 分娩部 医員
平成11年 北海道大学病院 分娩部 助手
平成12年 北海道大学病院 周産母子センター 講師
平成18年 北海道大学病院 周産母子センター 助教授
平成19年 北海道大学病院 周産母子センター 准教授
平成21年 北海道大学病院 周産母子センター 診療教授

[参考文献]

1. 長 和俊. 新生児期の呼吸障害の鑑別. *周産期医学* 2011; 41: 534-535.
2. Sehgal A, Francis JV, Ang H, et al. Dry lung syndrome: a distinct clinical entity. *Indian J Pediatr*

- 2010; 77: 1029-31.
3. 兼次洋介, 長 和俊. サーファクタント補充療法. *周産期医学* 2012; 42: 1567-71.
 4. 長 和俊. 肺サーファクタント. *周産期医学* 2014; 44: 1641-5.
 5. 長 和俊. 最新の新生児人工呼吸管理法. *小児内科* 2015; 47: 350-4.
 6. JOBE AJ. The New BPD: An Arrest of Lung Development. *Pediatr Res* 1999; 46: 641.
 7. Akimoto T, Cho K, Hayasaka I, et al. Hereditary interstitial lung diseases manifesting in early childhood in Japan. *Pediatr Res* 2014; 76: 453-8.
 8. Wert SE, Whitsett JA, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol* 2009; 12: 253-74.
 9. Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* 2011; 118: 2653-5.
 10. Stankiewicz P, Sen P, Bhatt SS, et al. Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillary dysplasia and other malformations. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 780-91.
 11. Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest* 2013; 144: 794-804.