

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

先天性嚢胞性肺疾患に関する調査研究（生後診断例）

研究分担者 黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授
西島 栄治 兵庫県立こども病院 副院長
前田 貢作 自治医科大学 小児外科 教授
広部 誠一 東京都立小児総合医療センター 外科部長
淵本 康史 国立成育医療研究センター 外科医長

研究要旨

【研究目的】先天性嚢胞性肺疾患の全国的な臨床情報データベースを構築し、これに基づいて、出生後の管理、治療、手術の至適時期と病理診断の相関、晩期合併症などを解析し、治療から遠隔期の経過観察にいたる診療指針策定の基盤を整備することを目的とした。

【研究方法】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、その中の拠点的な 10 施設の症例に対する、より詳細な二次調査を行いデータセンターに情報を集積し、生後診断例の臨床像、治療上の問題点につき解析を行った。

【研究結果】一次調査で同定された 874 例中生後診断例は 499 例を占め、うち 190 例で詳細な解析を行った。出生時無症候の 80 例中 24 例(30%)が 0 歳時、21 例(26.3%)が 1 歳時に主に肺炎で発症していた。出生前診断例も合わせた 376 例の手術適応は、呼吸障害が 120 例、体重増加不良・経口摂取不良が 3 例、その他 X 線写真異常陰影など 231 例であった。アプローチは 328 例が開胸、16 例が胸腔鏡補助下で、一肺葉切除が 262 例、区域切除 28 例、2 肺葉切除 14 例、肺切除 11 例、その他 41 例で、2 例で術中合併症があった。罹患肺葉は左下葉が 135 例と最も多く、次いで右下葉が 106 例、右上葉が 54 例、左上葉が 48 例、右中葉が 20 例であった。術後早期合併症は気胸 15 例、肺炎 11 例、胸水貯留 10 例、嚢胞遺残 6 例などがみられた。術後遠隔期には 8.2%で胸郭変形がみられ、1%で嚢胞の遺残が見られたが、発がんはなかった。病理診断は CCAM が 164 例、気管支閉鎖症 66 例、肺葉内分画症 63 例、肺葉外肺分画症 39 例、気管支原生嚢胞 15 例、肺葉性肺気腫 9 例、Bulla 2 例、その他 21 例であった。これらをもとに小児嚢胞性肺疾患の新分類案が策定された。

【結論】生下時に無症状症例の 3 割が 1 歳未満、過半数は 2 歳未満に主に肺炎で発症しており、乳児期後期、遅くも 2 歳までに手術をすべきと考えられた。手術は成長段階の小児肺の特異性を考慮して一肺葉切除が標準術式であり、過剰な肺組織切除を避けるために初回手術において嚢胞性病変の一部を残すことも選択肢になると考えられた。従来言われている発がんのリスクは極めて低い可能性が示唆された。

A. 研究目的

先天性嚢胞性肺疾患は時に致命的な肺低形成を呈する小児呼吸器疾患で、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これに含まれる。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、これらの分類は互いに排他的ではなく、境界領域にある症例が少なからずみられ、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。一部の症例は周産期から新生児期に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して治療に難渋する症例もみられる。

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。出生前診断技術の導入前においては、多くの嚢胞性肺疾患は反復する肺炎や、無症状で偶然に撮影された胸部X線異常陰影を機に診断されていた。こうした経過の症例に対して、至適な手術時期がいつかは未だに議論が分かれる。さらにこうした症例の手術後晩期にどのような合併症が発生しているかに関しては、まとまった症例数での検討の報告が海外でもほとんどみられない。先天性嚢胞性腺腫様奇形 (Congenital Cystic Adenomatoid Malformation ; CCAM) などの先天性肺嚢胞性病変が胸膜肺芽腫など原発性肺悪性腫瘍の発生源地になるとする報告が散見されるが、胸膜肺芽腫は嚢胞状の形態を呈することがあり、それを先天性嚢胞性肺疾患と誤認した報告が、先天性の嚢胞より発がんしたのかは未解決である。即ち、周産期に無症状であっても、本症の治療や遠隔期の管理に関しては未確立の問

題が多い。

そこで本研究では、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、治療後の長期合併などを把握してデータベース化する。これらのデータベースに基づいて、出生後の管理、治療、手術の至適時期と病理診断との相関、さらに晩期合併症の実際についても検討し、治療から遠隔期の経過観察にいたる診療指針策定の基盤を整備することを目的とした。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。

加えて、データベース化された臨床情報に病理学的検討を加え、本疾患の発生・病理学的分類の基盤を構築し、新たな分類案を提唱することも目指している。

B. 研究方法

先天性嚢胞性疾患症例について、

(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年の出生前診断例および術後10 - 20年の長期経過を観察しうる過去20年の生後診断例である。

1) 一次調査

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、同研究会世話人会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、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。以下に二次調査対象施設を挙げる。

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

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・アウトカムは手術後30日の生存とした。また、セカンダリ・アウトカムは成長時の肺機能予後、合併症、発がんを設定した。

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。

これら調査の結果を、周産期・新生児と生後診断例にわけて報告をまとめた。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される。

C. 研究結果

(1) 一次調査結果

2014年1月の時点で調査対象59施設中37施設(62.7%)より調査票を回収した。出生前診断例は218例あり、このうち51例が出生直後に呼吸器症状を呈していた。他の163例は出生直後には呼吸器症状を認めず、緊急的手術の対応にはなっていなかった。一方、出生後に診断された症例は309例あり、このうち275例がこれまでに手術を受けていた。さらに調査票を回収しえた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。

(2) 二次調査

調査症例数

2014年1月の時点で、拠点施設10施設より

391 例分の二次調査票が回収された。このうち、初期データクリーニングなどの途中で解析に至っていない症例が 40 例あり、また研究の適格期間外の症例が 4 例みられたため、これらを除外した 347 例についてより詳細なデータベースが構築された。このうち出生前診断症例は 157 例、生後診断例は 190 例あり、これらの症例と上記の一次調査の症例とを合わせると、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。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、検討可能な項目は全体で集計し、詳細項目については二次調査結果のみを解析対象とした。さらに各施設から漸次症例の詳細情報のデータベース化が進められている。

生後診断症例の demographic data

生後に診断された症例の検討では性別は概ね 1.2:1 で男児が若干多かった。在胎週数は 111 例で回答記録があり、26~43 週、中央値 38 週であった。出生時体重は 120 例で回答され、472~4266g、中央値 2958g であった。また出生時身長も 29.4~52.4cm、中央値 48.0cm で、特定の傾向は見出せなかった。

生後診断例の診断名

生後診断例の診断名は、重複した診断名も見られたが、CCAM 91 例、肺葉内肺分画症 61 例、肺葉外肺分画症 18 例、気管支閉鎖症 37 例、気管支原性嚢胞 6 例、肺葉性肺気腫 7 例、Bulla/Bleb3 例、その他 16 例、欠測 7 例となっていた。ただしこれは中央病理組織診断とは必ずしも対応しない。

初発時期と初発症状

症状が初発した時期は 80 例で回答されており、うち 24 例(30%)が 0 歳時、21 例(26.3%)が 1 歳時で、あわせて過半数は 2 歳未満で発症していた。その後 2 歳から 6 歳時までは各年

齢で 5~6 例ずつの初発例が見られたが、初発年齢が 7 歳以降の症例は全体の 7.5%しかいなかった。

初発症状として発熱をみたもの 89 例と咳嗽をみたもの 64 例が圧倒的に多く、感染の有無に関しては、記載のあった 135 例中 104 例(77.0%)が感染徴候を陽性としていた。即ち圧倒的に肺炎など呼吸器感染で初発する症例が多いと言える。

出生時情報

1992 年 1 月 1 日~2012 年 12 月 31 日に出生した 376 例の集計では、出生前診断のあった症例 194 例、なかった症例が 180 例、欠測 2 例であった。出生場所は院内出生 175 例、院外出生 128 例、回答記載なしが 73 例で、出生前診断例、母体搬送例が過半数を超えていた。胎児麻酔を導入した症例が 8 例みられた。分娩様式は自然経膈分娩が 129 例、計画経膈分娩が 35 例、予定帝王切開が 43 例、緊急帝王切開が 43 例あり、117 例では情報がなかった。帝王切開を採用した理由をみると、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 11 例、母体の理由によるものが 45 例、その他の理由によるものが 22 例となっていた。

病変のサイドは左側が 166 例、右側が 129 例、両側性が 4 例で、77 例では欠測となっていた。

生下時の APGAR スコアは 1 分での情報の分かる 305 例中、9 点が 94 例、8 点が 39 例、7 点が 120 例で、5~7 点は 29 例、5 点未満が 23 例あった。18 例は気管内挿管を受けていた。

生後 5 分の APGAR スコアの情報は 205 例で得られ、10 点が 17 例、9 点が 117 例、8 点が 38 例であった。一方、5~7 点の症例は 22 例、

5点未満の症例が11例みられた。

手術

出生前診断例、生後診断例も合わせた376例の手術適応は、呼吸障害が120例、体重増加不良・経口摂取不良が3例あり、その他231例はX線写真異常陰影などによっていた。アプローチは328例が開胸に対して胸腔鏡補助下は16例のみであった。

手術時の罹患肺葉は左下葉が135例と最も多く、次いで右下葉が106例、右上葉が54例、左上葉が48例、右中葉が20例となっていた。

手術術式は一肺葉切除が262例と圧倒的に多く、次いで区域切除28例、2肺葉切除14例、肺切除11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39例あった。術中合併症の記載は2例で見られた。

術後の合併症

新生児期以降、全年齢における手術後の合併症をみると68件の回答記載がみられた。うち気胸が15例と最も多く見られ、次いで肺炎が11例、呼吸不全が10例、治療レベルの乳糜胸や胸水貯留が8例に見られた。嚢胞遺残の記述は6例でみられたほか、胸郭変形の記述も5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、治癒・軽快は39例で、5例が未回復、3例が後遺症ありと回答され、14例が死亡していた。死亡例の多くは呼吸不全症例と考えられた。

病理

切除肺の病理について、今年度の報告ではまず施設病理診断を集計している。それによるとCCAMが164例で最も多く、次いで気管支

閉鎖症66例、肺葉内肺分画症63例、肺葉外肺分画症39例、気管支原生嚢胞15例、肺葉性肺気腫9例、Bulla2例で、上記以外の診断がついた症例も21例あった。CCAMの病型については、CCAM Ⅰ型76例、Ⅱ型72例、Ⅲ型9例、CPAM 0型1例、1型21例、2型22例、3型1例、4型2例、病型不明30例となっていた。

これらに関しては、中央病理診断による見直しと再評価も進められている。

付帯的なマクロの病理所見として、63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。

遠隔期合併症

手術後10年以上の遠隔期の合併症をみると、280例で合併症なしであったのに対して31例が何らかの合併症を呈していた。合併症の内容に関しては胸郭変形は24例で最も多く、次いで嚢胞遺残の3例であった。がん化した症例は1例も見られなかった。6例は合併症に対して手術が行なわれていた。

D. 考察

本研究課題に関して、本邦で初めて、全国規模における先天性嚢胞性肺疾患に対する出生前から術後遠隔期に及ぶ包括的な調査が行われた。分担研究報告書として、出生前診断例と生後診断例のそれぞれに重点をおいてまとめた。このため、方法や一部の結果には記述に重複がみられる。

出生後診断例は一次調査、二次調査をあわせた874例中、499例(57.1%)を閉めている。過半数ではあるが、出生前診断例が半数に迫る勢いで伸びていることを示唆しており、逆説的に本疾患の出生前診断、出生前管理の重要性を示唆したデータと言える。一方で、本調

査の対象は、本邦の小児外科施設の中でも小児呼吸器外科の専門性の高い施設であり、そこにバイアスが入っている可能性が考えられる。散発的に診療される生後診断例はこの調査にはほとんど拾い上げられていない可能性も考えられる。

これに関連して、詳細調査における出生時情報を見ると、376例中に院外出生が128例あり、さらに194例の出生前診断例に対して院内出生は180例であった。出生前診断がついても母体搬送の行なわれなかった症例、出生前診断なしに生直後の呼吸器症状で小児呼吸器外科施設へ搬送された症例が少数ではあるが存在していることを示唆するデータと考えられる。

APGARスコアは、生後診断例、出生前診断例をあわせて集計されているが、8点未満の症例は生後1分で13.9%、生後5分で8.8%見られている。これらの数字から、出生前診断をして、出生直後より治療を行なうべき症例は、本症の概ね1割程度に上がることが考えられる。

出生時に無症状であった症例の発症時期を見ると、1歳未満の発症例が30%、1~2歳の発症例が26.3%を占めていた。即ち過半数の症例は生後2歳までに発症していることになる。初発症状は圧倒的に肺炎が多かった。従来の嚢胞性肺疾患に対する理解では、症例の多くは3~4歳頃以降に、反復する肺炎や胸部X線異常陰影で診断され、CCAMに関しては、他の嚢胞性肺疾患よりもやや発症が早いと考えられていた。したがって、今回の結果は手術時期を考える上で極めて重要なデータである。手術は、肺炎の炎症による組織・器官の修飾がかかる前に行った方が安全かつ肺機能予後が良好であることが知られており、出生時に無

症状であっても、手術時期は乳児期後半、遅くも2歳を越えるべきではないことが分かった。

手術術式も生後診断例、出生前診断例をあわせて集計されている。今回の調査では胸腔鏡補助下の手術が16例しか見られず、圧倒的多数は一般の開胸で手術されていた。これは出生前診断例では、重篤で緊急性の高い手術であること、生後診断例でも小児において強い炎症性の血管増生などを認める嚢胞性肺疾患の手術に、なかなか安全に胸腔鏡補助下の手術が導入できない現況を示唆しているものと思われる。また、一肺葉切除が最も多かった。二肺葉以上の切除や区域切除は少なかった。これは成長期の肺の手術で、区域を残して合併症を作るよりも残存肺の成長に期待ができる肺葉切除が一般的であることを示唆している。同時に過剰な肺組織の切除に対して消極的な姿勢が見られた。

手術の合併症に関して、出生直後からの呼吸障害が遷延している症例についての議論は、周産期・新生児の報告に譲る。気胸、肺炎が最も多く、治療レベルの胸水・乳び胸がこれに続いたことは日常臨床における印象と合致する。その他、嚢胞遺残も少数で見られている。これは合併症というよりも、病変が複数肺葉に及ぶもので、肺全摘など過大な肺組織の切除を避けるための判断で嚢胞の遺残を選択したものと思われる。成長後の肺機能予後に関しては、報告書作成時点で集計・解析中である。中枢神経系の合併症が5例に見られているが、これらは周産期の呼吸不全に対する集中管理や低酸素血症の結果と考えられる。

手術合併症による死亡例が14例となっているが、これは重篤な新生児期呼吸不全によるものがほとんど考えられる。新生児期に無症状

であった生後診断例では、手術死亡はほぼ見られていない。

手術後遠隔期における合併症では、8.2%に胸郭変形が見られた。生涯性の問題であり、重要視すべき結果と思われる。もう一つ注目すべき結果は、全国的にhigh-volume centerを網羅した調査においても発がん症例が1例も見つからなかったことである。成人領域での発がん症例は、おそらく成人呼吸器外科で治療されているものと思われるが、比較的医療情報の連携が発達した過去20年の症例の検討であり、先天性食道疾患術後の食道がん発生などの報告と比較しても、一次医療機関に全く情報が入らないことは考えにくい。さらに胸膜肺芽種は小児がんであり、これは小児呼吸器外科施設で治療されていると考えられる。CCAMのような先天性の肺発育不全組織が、発がんの母地になることは、実際には極めて稀なのではないかと考えられる。

先天性嚢胞性肺疾患の病理について、本研究班では、今回、構築されたデータベースを基に、小児病理の専門の諸氏の協力を仰いで、小児の嚢胞性肺疾患の分類案を策定した。以下に新分類案を載せる。

・先天性

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症 (Congenital Pulmonary Lymphangiectasis, CPL)

・後天性

1. 気管支閉鎖・狭窄*1
2. 気管支拡張症(Bronchiectasis)
3. 肺炎後肺嚢胞(Pneumotocele)
4. 間質性肺気腫(Interstitial Pulmonary Emphysema, IPE)
5. 胸膜下嚢胞、肺胞性肺嚢胞、肺末梢嚢胞 (Bulla, Bleb, Peripheral Cysts of the Lung) (西島ほか)

これまでの分類では、嚢胞壁にadenomatoidな変化が見られた場合には、これをCCAMとの

ハイブリッド病変という考え方をしていた。このことが境界領域の症例を増やして、本疾患の分類や概念を非常に曖昧にしていた。大きな考え方の変化として、発生学的要因により気道の発生異常、肺芽の異常などに分類し、他に一次的な肺の発育遅延があって、それに合併した二次的なadenomatoidの所見はCCAMとは分けて考えることとした。

報告書作成時点でまだ調査票は追加の情報が更新されており、膨大なデータは、現在でもまだ集計・解析が完了していない。また、病理の新提案に関しても、臨床情報との関連付けは今後の課題である。本研究課題は、本邦で初めて嚢胞性肺疾患の包括的調査に着手した点に大きな意義があり、既にいくつかの重要な結果が得られているが、さらに今後もデータの集積と解析を継続していくべきものと思われた。

E. 結論

- 1) 一次・二次調査で 874 例の嚢胞性肺疾患の症例が同定され、うち 499 例が生後診断例であった
- 2) 本症全体の 1 割程度が周産期に重篤な症状を呈するものと推定されたが、生後診断、搬送となる症例も相当数あることが示唆された。
- 3) 生下時に無症状の症例も 3 割が 1 歳未満、過半数は 2 歳未満に主に肺炎で発症していた。これより、出生時に無症状であっても、乳児期後期、遅くも 2 歳までに手術をすべきであると思われた。
- 4) 手術では開胸アプローチが圧倒的に多く、術式では一肺葉切除が最も多かった。これらは本疾患の背景を反映しているものと思われた。

- 5) 術後に合併症は、気胸と肺炎が最も多く、治療レベルの胸水・乳び胸がこれに続いた。
- 6) 術後遠隔期において、8.2%の症例で胸郭変形が見られ、また少数で遺残嚢胞があった。しかしながらこれまでのところ、発がん症例はみられていない。
- 7) 発生学的背景に基づいた先天性嚢胞性肺疾患の新たな分類案を提唱した。

F. 研究発表

1. 論文発表

西島栄治、黒田達夫：日本小児呼吸器外科の現状と課題 日小外会誌 49suppl,2014 (in press)

2. 学会発表

Pacific Association of Pediatric Surgeons 2014 annual meeting (Banf, Canada 2014 年 5 月)にて発表予定

G. 知的財産の出願・登録状況

なし