

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
 瀧本 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くることがわかった。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、ま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

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。

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。

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。

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。

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 microcystic type とされていた。

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。分娩様式は自然経膣分娩が 136 例、計画経膣分娩が 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、自然経膣分娩 82 例、計画経膣分娩 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。

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。

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。

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、後遺症害なく完治が 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症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。

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 型 86 例、型 81 例、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。

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。

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。

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。これに現段階では、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、まずスコープ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、まず解析の終了と、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。気道の中樞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

手術を要する中等症群、無症状で待期的に手術を予定することが可能な軽症群の3群に分類された。重症群に関しては、調査で明らかにされた出生前のハイリスク因子を盛り込んだ。特に胎児水腫所見や、肺病変の退縮傾向の欠如は重要なハイリスク因子として取り入れられている。胎児肺病変の体積を頭囲で除して標準化した体積指数(VI)は、先行研究および本研究班の調査で重篤な経過との相関が強いことが示されている。しかしながら、詳細な数値を重症度基準に盛り込むためには、さらに解析、検討が必要と思われる。現時点の試案においては、安全率を置いて、体積指数(VI)が1.5を超えるものを重症と扱うこととされている。

全国調査では、嚢胞性肺疾患の中でも重篤な経過を取る症例はCCAMの病理組織診断と相関性が高いことが示された。加えて先行研究ではCCAMは生直後に呼吸器症状がない場合にも、他の嚢胞性肺疾患よりも早期に下気道感染を発症する傾向があることが明らかにされている。そこで、CCAMが強く疑われる場合、無症状でも重症度を上げて中等症とするようにした。

今年度、疾患定義、分類、重症度の骨格が定められたが、さらに慎重に検討を継続してゆく予定である。

4) クリニカル・クエッションの策定 (資料3-4)

ガイドライン作成作業への着手の第一段階として、MINDSの2014年版ガイドライン作成マニュアルに遵守した作成手順を踏むこととした。今年度はクリニカル・クエッション案を挙げて、この検討を進めつつスコープを策定してゆく方法をとった。ガイ

ドラインは疾患の概念・概要、診断、治療、合併症にわけた。疾患の概念・概要に関してはクエッション&アンサー形式にせず、昨期研究班からの全国調査結果を解説に盛り込むこととした。現時点で10件の質問項目にまとめられているが、このクリニカル・クエッション素案をもとに今後、さらに推敲、検討し、スコープの完成と、PICO形式でアウトカムをつけて、システマティック・レビューの作業へ移行する予定である。

E. 結論

- 1) 昨期の研究班から引き続いて、一次・二次調査を合わせて874例の先天性嚢胞性肺疾患の症例の情報が集積された。特に今年度、high volume centerの428症例の二次調査データの集積と、解析が完了した。
- 2) 顕微鏡的病変、肺発生停止を示唆する組織所見を盛り込んで、先天性嚢胞性肺疾患を再定義した。
- 3) 発生学的背景を軸に、気管支閉鎖症を敢えて包含した疾患分類試案が策定された。
- 4) 胎児超音波検査、胎児MRI画像などで胎児水腫徴候や羊水過多など重篤な徴候の所見は10~15%にみられ、出生前診断例中の10~15%の症例は子宮内胎児死亡や生直後の重症呼吸障害などのハイリスク症例であると推定された。
- 5) これに基づいて、重症度分類を策定した。重症度は臨床的な治療の緊急度を軸に、ハイリスク因子を盛り込んで3群に分類された。
- 6) 先天性嚢胞性肺疾患の診療ガイドライン作成に着手し、ガイドライン素案をまとめた。これを元にスコープを完成し、さら

にシステマティック・レビューへ作業を進める予定である。

G . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1)Clinical and pathological features of congenital cystic lung diseases: A nationwide multicentric study in Japan. : Tatsuo Kuroda, Eiji Nishijima, Kosaku Maeda, Yasusih Fuchimoto, Seiichi Hirobe, Yuko Tazuke, Toshihiko Watanabe, Noriaki Usu ; Pacific Association of Pediatric Surgeons 2014 annual meeting (Banf, Canada, 2014 年 5 月) にて発表

H . 知的財産の出願・登録状況

なし