

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；先天性嚢胞性肺疾患

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全国調査の臨床情報データベース解析結果に基づいて、同疾患に対する診療ガイドラインを作成することを目的とする。今年度は、これまでに完成したガイドラインの SCOPE に沿って文献検索、システマティック・レビューを行い、主要なクリニカル・クエッションに対するガイドラインを作成することを目標とした。

【研究方法】ガイドラインは MINDS 2014 年版ガイドライン作成マニュアルに沿って作成された。今年度は、昨期までに策定されたガイドラインの SCOPE で上げられた 10 題のクリニカル・クエッションに対する文献検索を完了し、文献のスクリーニング及びシステマティック・レビューを行なった。その結果を踏まえて、10 題のクリニカル・クエッションのうち、主要な問題に関する最も優先度の高いクリニカル・クエッションを選択した。それらのクリニカル・クエッションに対して、システマティック・レビューの結果と昨期までの研究班の解析結果、分類試案などを踏まえて診療ガイドラインを作成した。

【研究結果】SCOPE 中の 10 題のクリニカル・クエッションに対するシステマティック・レビュー結果がまとめられた。ガイドライン作成委員会において、検索文献のエビデンスレベルや臨床的な重要性を考慮して、SCOPE で上げられた 10 題のクリニカル・クエッションから嚢胞性肺疾患の定義、診断、外科治療に関する 4 つのクリニカル・クエッションが選択され、これらに対するガイドラインが作成された。このうち 1 つのクエッションに関しては弱いエビデンスレベルの論文のみで文献検索からは一定の結論が示唆されないため、ガイドライン委員会での討議を経て、その旨を明記して「推奨なし」と記載することとした。嚢胞性肺疾患の分類に関しては、総説の形でガイドラインを記載する事とした。その他のクリニカル・クエッションに関しては、推奨文、解説文が策定された。

【結論】嚢胞性肺疾患に関して MINDS 2014 年版のガイドライン作成マニュアルに沿って、主要な 4 題のクリニカル・クエッションに対するガイドラインが完成された。さらに残る問題に関しても文献の検索・評価の作業を追加し、推奨文作成作業を継続予定である。

A．研究目的

先天性嚢胞性肺疾患は、小児の代表的な呼吸器疾患であり、本研究班では一昨年度の研究で先天性嚢胞性肺疾患を「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」と定義した。先天性嚢胞性肺疾患にはいくつかの異なる疾患概念が包含されている。歴史的には1944年にPryceらは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細胞に着目してCongenital Cystic Adenomatoid Malformation (CCAM、先天性嚢胞性腺腫様奇形)の概念を提唱している。このほか近年では気管支閉鎖症も先天性嚢胞性肺疾患に含めるとする考えが多い。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ている。これを受けてStockerはCCAMを新たにCongenital Pulmonary Airway Malformation (CPAM、先天性肺気道奇形)という概念で再定義し、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分かれることを提唱した。そこで本研究班においても同様の視点から、従来臨床的、組織学的、あるいは発生学的な観点からの分類が混在して未確立であった先天性嚢胞性肺疾患に対して、新分類を提唱した。

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。

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、本邦全国調査結果解析などこれまでの研究成果を踏まえて、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を作成することを目指とした。

昨年度にガイドラインのSCOPEが策定され、嚢胞性肺疾患の定義・分類ならびに診断、治療、合併症にわけて10題のクリニカル・クエッション案が作成された。今年度はこれらクリニカル・クエッションのPICOに従って文献検索を完了し、システマティック・レビューを行って、ガイドラインを策定することを目指とした。ガイドラインには、これまでに本研究班で策定された嚢胞性肺疾患の分類試案や、研究班の全国調査の解析結果をエビデンスに組み込んでゆくようにした。

B．研究方法

1．文献検索とシステマティック・レビュー

昨年度に研究班で作成したSCOPEの10題のクリニカル・クエッションのPICO項目に沿って、研究班全体で統一的に同じ要領でロジックを設定して文献検索を行なった。システマティック・レビューは、レビューチームをクリニカル・クエッション別に、ガイドライン作成者とは独立して組織し、システマティック・レビューの結果をまとめてガイドライン作成者に表示するようにした。

2．ガイドライン作成

1) ガイドライン作成委員会の設置

本研究班の分担研究者をガイドライン作成者とし、ガイドライン作成者による多領域をカバーしたガイドライン作成委員会を組織した。同委員会には小児外科医、小児放射線診断医、小児呼吸器病理医が含まれ、ここでシステマティック・レビューの結果を検討し、具体的なガイドライン作成の舵取りを行なうようにした。

2) クリニカル・クエッションの選択

症例の希少性から、エビデンスのレベルや直接性の脆弱性からガイドライン作成の根拠となるべき文献の乏しいクリニカル・クエッションもあることが判明した。そこでガイドライン委員会では10題のクリニカル・クエッションに対して、臨床的な重要性も勘案して、ガイドライン作成の優先度を再評価し、優先度の高いクエッションよりガイドラインを作成してゆく方法をとった。

3) ガイドラインにおける推奨度とエビデンスレベルの決定

上記のガイドライン委員会において、今回作成したガイドラインの推奨度ならびにエビデンスレベルを討議して決定した。意見が分かれた場合の決定はデルファイ法とし、8割を越える委員が賛成したものを採択することとした。実際には、委員の数が多くないため、最高2度のデルファイ法により全員一致で推奨度とエビデンスレベルが決定された。

4) ガイドラインの作成

ガイドラインの策定にあたっては、MINDS 2014年版のガイドライン作成マニュアルの手順に従った。

推奨度は

「することを強く推奨する」、「弱く推奨する」、「しないことを強く推奨する」、「弱く推奨する」と分けた。

またエビデンスレベルは大きな症例数の前向き randomized controlled trialなどの報告があり、最もエビデンスの強い「A」から、症例報告程度しか見られず最もエビデンスレベルの低い「D」までマニュアルの定義に沿った4段階で記述した。

C．研究結果

1．文献検索とシステマティック・レビュー

文献検索は英文雑誌は Pubmed、邦文雑誌が医学中央雑誌を中心的に行なわれた。以下にクリニカル・クエッション (CQ) 別に第一次の検索文献数を上げる。

CQ 1 : 英文 114 編

CQ 2 : 英文 45 編+和文 91 編

CQ 3 : 英文 141 編+和文 64 編

CQ 4 : CQ2 と文献重複

直接性の高い文献なし

CQ 5 : 英文 112 編

CQ 6 : 英文 103 編件

CQ 7 : 英文 25 編+和文 27 編

CQ 8 : 英文 47 編+和文 111 編

CQ 9 : 英文 32 編

CQ10 : 英文 12 編

これらの文献に対してシステマティック・レビューチームが、直接性の高さなどを評価してスクリーニングを行い、第二次検索結果を確定した。検索・選択された文献の詳細な査読を行ない、レビューのまとめを作成した。

2. ガイドラインの作成

1) クリニカル・クエッションの選択とガイドラインの概略決定

システマティック・レビューの結果から直接性の高い文献の乏しいものや臨床的な重要性を勘案して、今年度は以下の4つのクリニカル・クエッションを最も優先度の高いものと位置づけて、

CQ 1 : 嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか

CQ 2 : 出生前診断に MRI 検査は有用か

CQ 6 : 乳児期の手術は有用か

CQ 7 : 区域切除は有用か

の4題のクリニカル・クエッションが選択された。これらに対するガイドラインの作成にあたり、ガイドライン作成委員会において記述の形式などが検討され、ガイドラインの概略が決定された。

今回の優先度順位付けから漏れた残る6つのクリニカル・クエッションには、胎児に対する出生前治療など倫理的にも臨床的にも未解決の問題と関係するものが含まれ、為にこれら6つのクエッションに

関しては、意見の異なる報告、直接性の脆弱な報告などが多く見られた。従って、より時間をかけたエビデンスの吟味が必要と思われ、場合によって文献再検索も必要との観点から、今後の作業課題と位置づけられた。

2) 推奨度とエビデンスレベルの決定

CQ 1 : 嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか

CQ 1 についてはクエッション－アンサー型のガイドライン文ではなく、広域の文献検索とそのシステマティック・レビューに基づいた総説の形でまとめることとした。

CQ 2 : 出生前診断に MRI 検査は有用か

一次検索文献をさらに 38 編までスクリーニングし、最終的に 10 編が査読された。MRI の診断力に対する強いエビデンスの報告は殆ど見られないが、有害事象の報告も無かった。これより一般的に情報量の多いことが患者の非特異的な利益に繋がるとする考えから、推奨は「行なう事を弱く推奨する」とし、エビデンスレベルは「C」とした。

CQ 6 : 乳児期の手術は有用か

英国の King ' s College より 17 施設の 1071 例に関するメタアナリシスの報告があり、乳児期手術を推奨する結論になっていた。一方で乳児期手術を不要とする報告も見られたが、乳児期手術の有害事象に関しては症例報告レベルのものが数編見られるのみで、上記のメタアナリシスと同等の強さのエビデンスレベルの報告は見られなかった。これより推奨度レベルは「行

なう事を弱く推奨する」とし、エビデンスレベルはメタアナリシスを認めて「B」とした。

CQ 7：区域切除は有用か

このクリニカル・クエッションは文献検索で直接性のある報告が殆ど見られない事が判明していたが、小児外科臨床の中で臨床的重要性が非常に高いとするガイドライン作成委員会の判断で、今回、最優先に位置づけられ、ガイドラインが作成された。

文献検索では後方視的観察研究、症例報告など 6 編のみが最終的に査読対象とされた。この中では区域切除を推奨する論文が 3 編、区域切除後の嚢胞再発や合併症を報告して区域切除を推奨しないとする論文が 3 編であった。前向き研究やメタアナリシスなどのエビデンスレベルの高い文献は見られなかった。このレビュー結果をうけてガイドライン作成委員会で 2 回デルファイ法により推奨度決定を試みた結果、全員一致でこのクリニカル・クエッションに対しては「推奨なし」とすることを決めた。またエビデンスレベルは最も低い「D」とされた。

3) ガイドラインの作成

CQ 1 について、章末に添付する様に、昨年度までに研究班で作成した新分類案を踏襲して、まず嚢胞性肺疾患を先天性、後天性に分けた後、先天性嚢胞性肺疾患には発生学的背景により気管支閉鎖群、先天性肺気道奇形 (CPAM)、肺分画症、前腸重複嚢胞群の 4 群をおいた。さらに昨年の新分類案にシステマティック・レビューの結果を加えて、リンパ管拡張/リンパ管奇形と

上記のいずれにも属さない分類不能群の 2 群を追加した。

ガイドラインではこの分類に沿って、解説文と文献をあげた。

以下の CQ 2、6、7 については、それぞれの推奨文に解説とガイドライン作成の経緯、文献を付けて、同じ書式でガイドラインを完成した。これらをガイドライン委員会全体で査読・校正し、4 つのクリニカル・クエッションに対するガイドラインを完成した。

D．考察

本年度は、昨年度までの調査結果解析、嚢胞性肺疾患の新分類案策定に続いて、研究班の最終目標であるガイドライン作成に着手した。ガイドラインの作成に当たっては、悉皆的な文献検索とともに、本研究班で行なって来た本邦の全国調査の解析結果をも重視し、エビデンスとして利用するようにした。本邦の全国調査結果は後方視的な研究結果ではあるが、極めて直接性の強い全国調査であり、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レベルは高く評価しうるものと考えられる。

一方において悉皆的かつ系統的な文献検索を行ない、システマティック・レビューを行なった結果、昨期までに SCOPE として完成した中の 10 題のクリニカル・クエッションのうち、ガイドライン作成の難しいものが含まれる事が明らかになってきた。この中には出生前治療など本邦でも世界的にも未解決な問題に関係する事項も含まれ、また症例の希少性、特殊性から直

接性の強い文献が得られない問題も含まれた。10 題のクリニカル・クエッションには、その他にも SCOPE 作成時点で臨床的に重要な問題で、この研究班で是非、検討したい問題も含まれた。こうした背景を勘案し、クリニカル・クエッションに優先度をつけて、今年度は最も優先度の高いとされた4つのクリニカル・クエッションを選択し、これらに限定してガイドラインを作成する方針を、ガイドライン委員会で決定した。

ガイドラインの詳細に関しては前項でも述べ、また、章末に添付資料として普及版のガイドラインを添付する。(資料3-1)

今回のガイドラインで、先ず先天性嚢胞性肺疾患の分類が示されたことには大きな意義があると思われる。これは本研究班で構築してきた発生学的背景に基づいた新分類案を基本的に踏襲したものであり、従来は複数の背景に寄る分類でカテゴリーの重複が多く有用性の低かった先天性嚢胞性肺疾患の分類を整理し、発生学的に切り分け得たものとする。これまで生後に無症状であった症例への手術時期として、ガイドラインではっきり乳児期の手術の推奨が銘記されたことも画期的事項と思われる。弱い推奨ではあるが、エビデンスレベルは高く、臨床に与える影響は大きいと思われる。一方で区域切除に対する評価は非常に重要な問題と位置づけられていたが、悉皆的な文献検索にもかかわらず十分なエビデンスが得られなかった。これは胸腔鏡下肺手術の普及により、特に小児では系統的、解剖学的な区域切除が行なわれたのか、自動吻合期を用いた楔状切除に

近い手術が行なわれたのか、詳細な臨床情報の解析が不可能な事も一因と思われる。これに関してはガイドライン作成委員会の総意として、敢えて「推奨なし」としてガイドラインに記述する事を決定している。

今後は、今回、積み残しとなった残る6題のクリニカル・クエッションに対して、より時間を掛けて慎重に文献の検討を行い、ガイドラインの最終完成を目指す事が課題と思われる。

E . 結論

1) 昨期に完成された先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインの SCOPE に沿って、今年度、

CQ 1 : 嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか

CQ 2 : 出生前診断に MRI 検査は有用か

CQ 6 : 乳児期の手術は有用か

CQ 7 : 区域切除は有用か

の4つのクリニカル・クエッションを最も優先度の高いクエッションと位置づけて、MINDS 2014 年版の診療ガイドライン作成マニュアルに沿った形でこれら4つのクエッションに対するガイドラインを完成した。

2) 残る6つのクリニカル・クエッションに関しても、文献検索が完了した。しかしながらこれらには出生前診断など未解決の問題に関係するものも含まれ、直接性が脆弱であったり、意見の対立するものも多く含まれ、時間をかけた慎重な検討は今後の課題とされた。

F . 研究発表

1.論文発表

- 1) Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, Fuchimoto Y, Hirobe S, Tazuke Y, Watanabe T, Usui N : Perinatal features of congenital cystic lung diseases: results of a nationwide multicentric study in Japan. Japanese Study Group of Pediatric Chest Surgery. *Pediatr Surg Int.* 2016; 32(9): 827-31.

2.学会発表

- 1) 黒田達夫, 西島栄治, 前田貢作, 淵本康史, 田附裕子, 広部誠一, 野澤久美子, 松岡健太郎, 臼井規朗 : 出生前診断された嚢胞性肺疾患症例の予後予測について;全国調査集計 本小児外科学会雑誌2016; 52(3): 540 (2016年5月 第52回日本小児外科学会学術集会(福岡)で発表)

G . 知的財産の出願・登録状況

なし

先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン

厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業
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 (H27-難治等(難)-一般-013)
(代表研究者：臼井規朗)

嚢胞性肺疾患ガイドライン作成部会

黒田 達夫 (慶應義塾大学 小児外科)
渕本 康史 (国立成育医療研究センター 外科)
野澤 久美子 (神奈川県立小児医療センター 放射線科)
松岡 健太郎 (国立成育医療研究センター 病理診断部)
臼井 規朗 (大阪府立母子保健総合医療センター 外科)

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

CQ1：嚢胞性肺疾患にはどのようなものが含まれるか？

(推奨文)

小児に生じる嚢胞性肺疾患には以下のようなものがある。

I 先天性病変

1. 気管支閉塞群 (Bronchial obstruction)
 - ・ 気管支閉鎖症 (Congenital Bronchial Atresia)
 - ・ 気管支狭窄症 (Bronchial Stenosis)
 - ・ 乳児肺葉性肺気腫 (Infantile Lobar Emphysema/Congenital Lobar Emphysema)
2. 先天性肺気道奇形 (Congenital Pulmonary Airway Malformation, CPAM)
 - ・ Type 0 (Acinar Dysplasia or Agenesis)
 - ・ Type 1 (CCAM Type I)
 - ・ Type 2 (CCAM Type II)
 - ・ Type 3 (CCAM Type III)
 - ・ Type 4 (Peripheral Acinar Cyst Type)
3. 肺分画症群 (Bronchopulmonary Sequestration, BPS)
 - ・ 肺葉内肺分画症 (Intralobar Pulmonary Sequestration, IPS)
 - ・ 肺葉外肺分画症 (Extralobar Pulmonary Sequestration, EPS)
 - ・ 気管支肺前腸奇形 (Bronchopulmonary Foregut Malformation, BPFM)
4. 前腸重複嚢胞群 (Foregut Duplication Cysts)
 - ・ 気管支原性嚢腫 (Bronchogenic Cysts)
 - ・ 腸管重複嚢腫 (Enteric Duplication Cysts)
 - ・ 前腸由来嚢腫 (Foregut Cysts)
5. その他
 - ・ 先天性肺リンパ管拡張症 (Congenital Pulmonary Lymphangiectasis, CPL) / リンパ管奇形 (Lymphatic malformation, LM)
6. 分類不能の先天性嚢胞性肺疾患 (Congenital Cystic Lung Lesion,

Unclassified)

Ⅱ 後天性病変

1. 気管支閉鎖・狭窄
2. 気管支拡張症 (Bronchiectasis)
3. 肺炎後は異能法 (Pneumatocele)
4. 間質性肺気腫 (Interstitial Pulmonary Emphysema, IPE)
5. 気腫性嚢胞, 胸膜下嚢胞, 肺胞性肺嚢胞 (Bulla, Bleb, Peripheral Cysts of the Lung)
6. 分類不能の嚢胞性肺疾患 (Cystic Lung Lesion, Unclassified)
- 7.

Ⅲ. 腫瘍性病変

1. 胸膜肺芽腫 (Pleuropulmonary blastoma, PPB)
2. 細気管支肺胞上皮癌 (Bronchioloalveolar Carcinoma, BAC)
3. その他
 - ・ Fetal lung interstitial tumor
 - ・ 奇形腫

推奨 なし

エビデンスレベル : B

(解説)

小児に生じる嚢胞性肺病変には様々なものが存在し、それぞれの発症時期、発症機序もいまだ不明なものもあり、専門家の間でも見解・解釈に差異がある。現時点で得られる情報を統合して記載することとした。

(文献検索)

検索の結果、邦文 100 篇、欧文 188 篇の文献が 1 次スクリーニングの対象となった。このうち 19 篇の邦文、38 篇の欧文の欧文が本 CQ に対する 2 次スクリーニングの対象文献となった。その中に Systematic review、Randomized controlled study などのエビデンスレベルの高いものはなかった。

2014 年に西島により小児嚢胞性肺疾患の分類案が提案された¹⁾。この分類案では、小児嚢胞性肺疾患が先天性と後天性に分けられ、それぞれに含まれる疾患について概要が述べられている。本検討では、西島の分類に小児嚢胞性肺疾患との鑑別を要する腫瘍性疾患を追加した。一部、肺以外を起源とする疾患も含まれるが、嚢胞性肺疾患の鑑別になりうる疾患として記載した。

I 先天性病変

1. 気管支閉塞群 (Bronchial obstruction)

胎生期に気管支が閉塞することによって生じると考えられる疾患群である。末梢肺に pulmonary hyperplasia type of maldevelopment (過膨張性病変) と microcystic parenchymal maldevelopment (嚢胞性病変) を生じる。後述する CPAM と組織学的に類似する所見が一部にみられることがあるが、CPAM の合併とはしない²⁾。なお、気管支閉塞の原因検索には、内視鏡検査が有用である。

この疾患群には以下のものが含まれる。

- ・気管支閉鎖症 (Congenital Bronchial Atresia)
- ・気管支狭窄症 (Bronchial Stenosis)

分枝異常や粘膜嚢による内因性狭窄、異常血管などによる外因性狭窄がある。

- ・乳児肺葉性肺気腫 (Infantile Lobar Emphysema/Congenital Lobar Emphysema, ILE/CLE)

気管支の閉塞機転により肺胞腔が拡張した病態で、閉塞原因が明確であれば記載する。肺胞腔の過膨張は classic pattern、肺胞数の増加は polyalveolar pattern とする。

2. 先天性肺気道奇形 (Congenital Pulmonary Airway Malformation, CPAM)

肺形成における anomalous development による hamartomatous lesions とされる。以前は CCAM (Congenital cystic adenomatoid malformation) と称されていたが、Stocker JT により嚢胞の大きさや組織形態により type 0～type 4 に再分類され、それぞれ特徴的な組織像を呈する³⁾。一部の病変は悪性腫瘍との関連が論じられており、type 1 は細気管支肺胞上皮癌の発生、Type 4 は Pleuropulmonary Blastoma との疾患概念の重複が報告されている。

CPAM type 0～4 は以下の通りである。

- ・Type 0 (Acinar Dysplasia or Agenesis)

- Type 1 (以前の CCAM Type I)

Large cyst type (径 3~10 cm) とされるが、新生児早期の症例では小さい可能性がある。

- Type 2 (以前の CCAM Type II)

Medium cyst type (径 0.5~2.0 cm) で、時に rhabdomyomatous dysplasia の成分を有する。腎無形成、心疾患や肺葉外肺分画症などの合併をみることがある。

- Type 3 (以前の CCAM Type III)

Small cystic or solid type、頻度は高くない。

- Type 4 (Peripheral Acinar Cyst Type)

嚢胞壁は菲薄で、flattened epithelial cells (type I and II alveolar lining cells) に被覆される。

3. 肺分画症群 (Bronchopulmonary Sequestration, BPS)

過剰な lung bud から発生すると考えられる病態で、分画肺には体循環からの迷入動脈（原則的には弾性血管）と、迷入動脈流入部を起始とする逆行性の気管支樹の形成がみられる。迷入動脈流入部には、気管支軟骨や気管支腺を伴う気管支・弾性血管・リンパ節からなる異所性肺門組織を形成する。気管支の中樞側が盲端の場合、末梢肺野には気管支閉塞群でみられるものと同様の、過膨張性病変や嚢胞性病変などの maldevelopment を伴う。

肺分画症群には以下のものが含まれる。

- 肺葉内肺分画症 (Intralobar Pulmonary Sequestration, IPS)

通常、下葉にみられる。肺靱帯から体循環系の迷入動脈（弾性血管）が流入し、異所性肺門組織を形成する。非病変部は正常に分枝した気管支構造を有し、分画肺との交通はないが、病変部・非病変部はすべて同じ胸膜によって覆われる。IPS の発生は後天性である可能性も論じられているが、弾性血管が確認できず、後天性の可能性が否定できない病変は IPS には含めない。

- 肺葉外肺分画症 (Extralobar Pulmonary Sequestration, EPS)

正常肺とは別の胸膜によって覆われる病変で、正常の気管・気管支との連続はない。

- 気管支肺前腸奇形 (Bronchopulmonary Foregut Malformation, BPFM)

前腸を由来とする形成異常を包括して示すこともあるが、狭義の BPFM は食道・胃などの消化管と連続のある肺分画症で、肺葉内・肺葉外のいずれの形もとる

4)。この場合、連続する臓器を明記することが望ましい。

4. 前腸重複嚢胞群 (Foregut Duplication Cysts)

前腸の分化発達過程での abnormal budding of the tracheal diverticulum に起因する病変で、主に縦隔の嚢胞病変としてみられる。

前腸重複嚢胞群には以下のものが含まれる。

- ・気管支原性嚢腫 (Bronchogenic Cysts)
- ・腸管重複嚢腫 (Enteric Duplication Cysts)
- ・前腸由来嚢腫 (Foregut Cysts)

肺、気管支、腸管、神経などの成分が混在する嚢腫。

5. その他

- ・先天性肺リンパ管拡張症 (Congenital Pulmonary Lymphangiectasis, CPL) / リンパ管奇形 (Lymphatic malformation)

6. 分類不能の先天性嚢胞性肺疾患 (Congenital Cystic Lung Lesion, Unclassified)

分類が困難である先天性の肺嚢胞性病変。

II. 後天性病変

1. 気管支閉鎖・狭窄

粘液栓、異物、肉芽腫、繰り返す感染、外傷、腫瘍などにより二次性に気管支の閉鎖・狭窄を生じた病変。

2. 気管支拡張症 (Bronchiectasis)

気管支の奇形や感染症などによって生じた病変。

3. 肺炎後肺嚢胞 (Pneumatocele)

肺炎後に生じた嚢胞性病変。

4. 間質性肺気腫 (Interstitial Pulmonary Emphysema, IPE)

人工呼吸器管理中の児に発症する合併症の一つで、空気が気管支周囲の間質に貯留して嚢胞性病変を呈する。

5. 気腫性嚢胞, 胸膜下嚢胞, 肺胞性肺嚢胞 (Bulla, Bleb, Peripheral Cysts of the Lung)

6. 分類不能の嚢胞性肺疾患 (Cystic Lung Lesion, Unclassified)

臨床的、組織学的に先天性であることが確認できない分類困難な肺嚢胞性病変。

Ⅲ. 腫瘍性病変

1. 胸膜肺芽腫 (Pleuropulmonary blastoma, PPB)

未熟な間葉系細胞が増殖した肉腫で、横紋筋や軟骨への分化を示す。type I～Ⅲに分類され、type I, Ⅱでは嚢胞病変を呈する。充実成分のない type I は、CPAM, type 4 との異同が論じられている⁵⁾。なお、組織学的所見の重複があるため、PPB の一部が横紋筋肉腫と診断されている可能性がある⁶⁾。

2. 細気管支肺胞上皮癌 (Bronchioloalveolar Carcinoma, BAC)

主に CPAM type1 との関連が報告されている^{6, 7)}。

3. その他

・Fetal lung interstitial tumor

2010 年に提唱された疾患概念で、胎児肺と類似の組織像を示し、CPAM type3 の組織像との重複もあり、肺形成不全との異同が論じられている⁸⁾。

・奇形腫 (Teratoma)

肺の嚢胞を形成する腫瘍性病変としての報告がみられる⁹⁾。

以上、小児に生じる嚢胞性肺疾患についてまとめた。

論文の多くは症例報告あるいは症例集積であり、独自の見解から分類を試みる論文もあったが、網羅的に分類するエビデンスレベルの高い文献は存在しなかった。

Stocker¹⁰⁾は嚢胞性肺疾患を西島と同様に先天性・後天性に分けて検討し分類している。Langston²⁾は肺の各先天奇形疾患を、発生段階で生じた気道閉鎖を病因とした奇形シーケンスの一連の疾患としてとらえ、組織所見に基づいた分類を提案している。Kreiger は胎児期に採取された病変を、組織像で 3 型に分類することを試みている¹¹⁾。

また、気道奇形、気管支閉鎖、分画症の組織像の重複を指摘する報告は複数あり¹²⁻¹⁵⁾、そのいくつかは hybrid と称されている。気管支閉鎖や分画症が画像診断・組織診断できる場合は、あえて airway malformation の合併とするべきではないという傾向であった。Bush も嚢胞性肺疾患の分類が複雑で所見が重複することを指摘、出生前の画像診断は簡潔な所見分類にすべきとしている¹⁶⁾。

個々の疾患の鑑別は、気管支鏡や画像検査などの臨床所見と病理組織所見を併せて検討されるべきで、どちらかが欠けても確定には至ることはできない。非典型例については、従来の分類にこだわらず、個々の所見の記録に努めるのが肝要である。

文献

- 1) 西島 栄: 【わが国の小児外科五十年のあゆみ】 小児呼吸器外科の進歩. 日本外科学会雑誌 2014; 6: 323-328.
- 2) Langston C: New concepts in the pathology of congenital lung malformations. Semin Pediatr Surg 2003; 1: 17-37.
- 3) Stocker JT: Congenital pulmonary airway malformation: a new name for and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Histopathology 2002; suppl. 2: 424-431.
- 4) Srikanth MS, Ford EG, Stanley P, et al: Communicating bronchopulmonary foregut malformations: classification and embryogenesis. J Pediatr Surg. 1992; 27: 732-736.
- 5) Hill DA, Jarzembowski JA, Priest JR, et al: Type I pleuropulmonary blastoma: pathology and biology study of 51 cases from the international pleuropulmonary blastoma registry. Am J Surg Pathol 2008; 2: 282-295.
- 6) Granata C, Gambini C, Balducci T, et al: Bronchioloalveolar carcinoma arising in congenital cystic adenomatoid malformation in a child: a case report and review on malignancies originating in congenital cystic adenomatoid malformation. Pediatr Pulmonol 1998; 1: 62-66.
- 7) MacSweeney F, Papagiannopoulos K, Goldstraw P, et al: An assessment of the expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformations and their relationship to malignant transformation. Am J Surg Pathol 2003; 8: 1139-1146.
- 8) Dishop MK, McKay EM, Kreiger PA, et al: Fetal lung interstitial tumor (FLIT): A proposed newly recognized lung tumor of infancy to be differentiated from cystic pleuropulmonary blastoma and other developmental pulmonary lesions. Am J Surg Pathol 2010; 12: 1762-1772.

- 9)Barman S, Mandal KC, Kumar R, et al: Congenital cystic lesions of lung in the paediatric population: A 5-year single institutional study with review of literature. Afr J Paediatr Surg 2015; 1: 66-70.
- 10)Stocker JT: Cystic lung disease in infants and children. Fetal Pediatr Pathol 2009; 4:155-84.
- 11)Kreiger PA, Ruchelli ED, Mahboubi S, et al: Fetal pulmonary malformations: defining histopathology. Am J Surg Pathol 2006; 5: 643-649.
- 12)Cass DL, Crombleholme TM, Howell LJ, et al: Cystic lung lesions with systemic arterial blood supply: a hybrid of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. J Pediatr Surg 1997; 7: 986-990.
- 13)Imai Y and Mark EJ: Cystic adenomatoid change is common to various forms of cystic lung diseases of children: a clinicopathologic analysis of 10 cases with emphasis on tracing the bronchial tree. Arch Pathol Lab Med 2002; 8: 934-940.
- 14)Peranteau WH, Merchant AM, Hedrick HL, et al: Prenatal course and postnatal management of peripheral bronchial atresia: association with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Fetal Diagn Ther 2008; 3: 190-196.
- 15)Riedlinger WF, Vargas SO, Jennings RW, et al: Bronchial atresia is common to extralobar sequestration, intralobar sequestration, congenital cystic adenomatoid malformation, and lobar emphysema. Pediatr Dev Pathol 2006; 5: 361-373.
- 16)Bush A: Rare Lung Diseases: Congenital Malformations. Indian J Pediatr 2015; 9: 833-840.

CQ02：嚢胞性肺疾患の出生前診断に MRI は有用か？

（推奨文）超音波検査での診断能が優れており、MRI は補足的ではあるが診断や予後予測に有用な場合があり、行うことを弱く推奨する。

推奨度：弱い推奨

エビデンスレベル： C

（解説）

胎児 MRI は患児の診断に役立つだけでなく、分娩管理、両親へのカウンセリングに有益な情報をもたらすとして、近年施行されることが増えている。しかし、胎児のスクリーニング検査は超音波であり、MRI は超音波での評価が不十分な場合や超音波で異常があり更に情報が必要な場合、超音波で異常が認められないが胎児に異常が想定される場合に施行される機会が増えている。

先天性嚢胞性肺疾患の術前診断における MRI 検査の有用性について検討した。

CQ に対して 1 次スクリーニングで 38 編の論文を抽出し、総説および症例報告を除き、論文の中で胎児 MRI を用いて検討している論文は全部で 10 編であった。その中に Systematic review, Randomized controlled study などのエビデンスレベルの高いものはなかった。胎児 MRI の肺疾患に対する診断能を検討している論文と、胎児 MRI を用いて胎児肺容積および CCAM などの病変部位の容積を推定し予後と検討している論文が含まれる。

嚢胞性肺疾患の MRI による出生前診断に関する文献はいくつかあり、その診断能は良好であると報告されている。胎児診断のスクリーニング検査として US が施行されており、それに追加して得られる情報は限定的であるとの報告が多い。CPAM/ CCAM や気管支原生嚢胞に関しては US でも良好な診断能が得られ、これに勝る診断能があるという明らかなエビデンスはないが、小病変の描出に優れ、横隔膜ヘルニアに合併した病変の描出が可能であったとの報告がある¹⁾。

肺分画症の診断に関しては、体循環系からの異常動脈の描出が最も重要な点となるが、これに関して MRI が補足的に有用とするもの²⁾、ほぼ同程度で US で検出できた異常動脈を指摘できなかったとするもの^{3) 4)}、US と MRI の診断能はともに低く MRI によつ治療戦略に変更はなかった¹⁾ など、評価は様々で MRI の有用性については言及できない。また、肺葉内および肺葉外の鑑別は MRI でも難しい。

胎児 MRI の有用性については、横隔膜ヘルニアを認識しやすいことや非病変部の肺の容量を評価しやすいことが挙げられる^{4) 5) 6)}。非病変部の肺の容量と成熟度を評価することにより出生後の呼吸障害の予後を予測できることが示唆されている⁷⁾。胎児 MRI は児の胎位胎向に関わらず、横断像、矢状断像、冠状断像の 3 方向の撮影が可能であり、多断面から病変を評価することも利点の一つである。

(推奨文作成の経過)

出生前 MRI 診断の有用性を報告した前向き研究やメタアナリシスなどエビデンスレベルの高い文献は検索し得なかったが、病変部の局在、大きさやそれと予後との相関を示唆した報告は見られた。一方で本疾患の出生前 MRI 検査における有害事象の報告は見られなかった。これより患者の利益と害を勘案し、より多くの情報を得ることにより、周産期の病態により適確に対応しうるものとの視点から行うことを弱く推奨することとした。

文献

- 1) 1. Alamo L, Reinberg O, Vial Y, et al. 2013. Comparison of foetal US and MRI in the characterisation of congenital lung anomalies. Eur J Radiol 82:860-866
- 2) Liu YP, Chen CP, Shih SL, et al. 2010. Fetal cystic lung lesions: evaluation with magnetic resonance imaging. Pediatr Pulmonol 2010. 45:592-600
- 3) Beydon N, Larroquet M, Coulomb A, et al. 2013. Comparison between US and MRI in the prenatal assessment of lung malformations. Pediatr

Radiol 2013. 43:685-696

4) Hubbard AM, Adzick NS, Crombleholme TM, et al. 1999. Congenital chest lesions: diagnosis and characterization with prenatal MR imaging. Radiology 212:43-48

5) Dhingra R, Coakley FV, Albanese CT, et al. 2003. Prenatal sonography and MR imaging of pulmonary sequestration. Am J Roentgenol 180:433-437

6) Baker PN, Johnson IR, Gowland PA, et al. 1994. Estimation of fetal lung volume using echo-planar magnetic resonance imaging. Obstet Gynecol 83:951-954

7) 長田久夫、関谷宗英. 2003. MRI による胎児肺形成の量的ならびに質的評価の有用性. 産婦人科治療 86 : 348

CQ6 乳児期の手術は有用か？

（推奨文）先天性嚢胞性肺疾患の肺切除は感染などの合併症を起こすと、正常な肺にも炎症が波及する可能性もあり乳児期に手術を行うことを提案する。

推奨度：（行うことを弱く提案する）

エビデンスレベル： B

（解説）

（文献検索）CQ に対して、1 次スクリーニングで 83 編の文献を抽出し、そのうち最終的にレビューに値する論文は 18 論文のみであった。

益）13 論文

害）5 論文

（益の評価）

① 無症状 CCAM に対する手術時期の検討で 6 か月以降では 50%の感染がみられ、早期(3～6 か月)の手術を推奨 4. 有症状グループで合併症が有意に多かった。無症状グループでは生後 6 か月と生後 3 か月による成績の差が認められなかったため、早期手術を推奨 (1). 有症状症例は新生児期でも安全に手術は可能であるが、無症状例で感染前の手術を推奨(2).86%の無症状症例が症状を発現（肺炎、呼吸障害、気胸）し、術後合併症が増加するために早期手術を推奨(3). 自然退行を認めなければ合併症が少なくなる 5-6 か月での手術を施行(4).

以上の論文では感染、呼吸症状、気胸の症状が高頻度にみられること、また症状がみられる症例では術後の合併症が多くなることから乳児期の手術を推奨

（害の評価）

② 胎児診断された CPAM のほとんどは 10 年の観察期間で無症状のまま経過する (5). 肺機能検査で 2 歳、10 歳で肺切除後の肺機能検査で有意差ない。早期肺葉切除は有利でない(6). 幼児期に手術をした方が乳児期に手術をした群よりも身長や体重の伸びは良い(7). 以上より早期(乳児)手術を推奨しない文献もい

くつかあった。

（推奨文作成の経過）

文献検索では益と害の双方に関する報告が見られたが、益に関する報告が比較的大きなシリーズの後方視的観察研究や全国調査であるのに対して害に関する報告は手術を行わないことの害を認めなかったとする比較的エビデンスレベルの低い報告であり、これらを勘案してガイドライン委員会でのデルファイ法により手術を行うことを弱く推奨することとした。

文献

- 1) Conforti A, Aloï I, Trucchi A, Morini F, Nahom A, Inserra A :
Bagolan :Asymptomaticcongenital cystic adenomatoid malformation of the lung: is it time to operate?J Thorac Cardiovasc Surg 2009 138(4) 826-30
- 2) Shanmugam G, MacArthur K, Pollock Congenital lung malformations-antenatal and postnatal evaluation and management. Eur J Cardiothorac Surg 2005 27(1) 45-52
- 3) Wong A, Vieten D, Singh S, Harvey JG, Holland: Long-term outcome of asymptomatic patients with congenital cystic adenomatoid malformation. Pediatr Surg Int 2009 25(6) 479-85
- 4) Cacciari A, Ceccarelli PL, Pilu GL, Bianchini MA, Mordenti M, Gabrielli S, Milano V, Zanetti G, Pigna A, Gentili : A series of 17 cases of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: management and outcome. Eur J Pediatr Surg 1997, 7(2): 84-9
- 5) Revillon Y, Jan D, Plattner V, Sonigo P, Dommergues M, Mandelbrot L, Dumez Y, Nihoul-Fekete: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: prenatal management and prognosis. J Pediatr Surg 1993, 28(8):1009-11
- 6) Keijzer R, Chiu PP, Ratjen F, Langer: Pulmonary function after early vs late lobectomy during childhood: a preliminary study. J Pediatr Surg 2009 44(5) 893-5
- 7) Pinter A, Kalman A, Karsza L, Verebely T, Szemledy: Long-term

outcome of congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int*
1999, 15(5-6) 332-5

CQ7 区域切除は有用か？

（推奨文）先天性嚢胞性肺疾患に対する手術として、肺葉切除と区域肺切除のいずれを行うべきかに関しては、現時点でどちらか一方の推奨はできない。

推奨度：推奨なし

エビデンスレベル： D

（解説）

（文献検索）CQ に対して、1 次スクリーニングで 25 編の文献を抽出し、そのうち最終的にレビューに値する論文は 5 論文のみであった。

益） 2 論文

害） 3 論文

（益の評価）

胸腔鏡でも 22/23 で解剖学区域切除可能であり、再発は 1 例のみ (1)。葉切除とは合併症は変わらないため、病変部は小さい例であれば区域切除も推奨 (2)。

（害の評価）

気胸、病変残存、感染再発が区域切除では葉切除よりも多かった (3)。再発が葉切除よりも区域切除の方が多いために区域切除は推奨できない (4,5)。

以上より、区域切除は手技的には行うことは可能性であるが再発の面で推奨されない論文の方が多かった。

（推奨文作成の経過）

このクリニカルクエッションに対する文献検索では、益、害に関する報告双方がみられ、エビデンスレベルに関しても双方で差がつけられなかった。ガイドライン作成委員会ではこれより現時点で報告される情報では推奨はなしとする結論に至った。

文献

- 1) Rothenberg SS, Shipman K, Kay S, Kadenhe-Chiweshe A, Thirumoorthi A, Garcia A, Czauderna P, Kravarusic D, Freud Thoracoscopic segmentectomy for congenital and acquired pulmonary disease: a case for lung-sparing surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014 24(1) 50-4
- 2) Johnson SM, Grace N, Edwards MJ, Woo R, Puapong Thoracoscopic segmentectomy for treatment of congenital lung malformations. *J Pediatr Surg* 2011 46(12) 2265-9 Nakama T, Kitamura T, Matsui A, et al. 1991. Ultrasonographic findings and management of intrahepatic biliary tract abnormalities after portenterostomy. *J Pediatric Surgery* 26: 32-36.
- 3) Kim HK, Choi YS, Kim K, Shim YM, Ku GW, Ahn KM, Lee SI, Kim Treatment of congenital cystic adenomatoid malformation: should lobectomy always be performed? *Ann Thorac Surg* 2008 86(1) 249-53
- 4) Khosa JK, Leong SL, Borzi Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: indications and timing of surgery. *Pediatr Surg Int* 2004 20(7) 505-8
- 5) Lujan M, Bosque M, Mirapeix RM, Marco MT, Asensio O, Domingo Late-onset congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Embryology, clinical symptomatology, diagnostic procedures, therapeutic approach and clinical follow-up. *Respiration* 2002 69(2)