

## 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 国際医療福祉大学 小児外科 教授  
              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 独協医科大学 病理診断部 准教授  
              廣部 誠一 都立小児総合医療センター 副院長

### 研究要旨

【研究目的】先天性嚢胞性肺疾患に対する周産期から手術後遠隔期までをカバー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、昨年までに完成したガイドラインのSCOPEに沿って引き続きシステムティック・レビューを行い、システムティック・レビューの完了した臨床的・クエッション(CQ)に対するガイドラインを作成することを目的とした。

【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。SCOPEで上げられた10題のCQ中、今年度は新たに外科手術、長期フォローアップに関する3題のCQについてシステムティック・レビュー(SR)を完了し、ガイドラインの推奨文・解説文を策定した。残る周産期診療に関する3題のCQについては、今年度、SRを開始した。並行して、本ガイドラインの周知を勘案して、本ガイドラインの提唱する嚢胞性肺疾患の新分類案につき、関連領域の学会などで報告し、意見を求めた。

【研究結果】今回作成されたガイドラインのうち、昨年より推奨文作成に着手している複数肺葉罹患症例に対する手術に関するCQでは、最終的にガイドライン作成委員会での討議を経て、エビデンスレベルは弱いものの肺全摘は行わないことを提案する推奨文を完成した。本症の晩期合併症に関するCQに対しては、SRに基づいた総説形式の推奨文を策定した。頻度の高い合併症として従来より指摘される嚢胞遺残や胸郭変形に加えて、頻度の低い悪性化、成長障害、胃食道逆流、さらに喘息などを併記することとした。また長期フォローアップにおける胸部単純X線写真の意義に関するCQに対しては、文献的に合併症と直接性の高い文献は検索しえなかったが、感染など一般的情報が得られる点を重視して委員会の検討を経て弱い推奨を結論した。これら進捗状況を関連領域学会で報告し、今後の連携を模索した。

【結論】前年度に引き続いて嚢胞性肺疾患に関して新たな3題のCQに対するガイドラインを策定し、続く3題のCQに対するSRを進めた。ガイドライン周知の準備として関連学会と連携を深めた

## 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、周産期から成人期にいたるまで広い年齢において診療を要する疾患である。しかしながら先天性嚢胞性肺疾患の従来の定義や分類には混乱があった。本研究班では先行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」とまず定義した。本疾患にはいくつかの異なる疾患概念が包含されており、発生学的、解剖学的、臨床的などの視点から分類が試みられてきた。しかしながら従来の分類ではそれぞれの疾患概念に重なる部分があり、各疾患概念と臨床兆候や重症度との相関も曖昧で、診療ガイドラインを作成する上で疾患概念を踏まえた議論は進んでいなかった。本研究では、昨年度の研究成果としてガイドライン冒頭のクリニカルクエッション（CQ）で本疾患の新たな分類を取り上げて、①肺気道形成異常、②肺芽形成異常（過剰肺芽）、③前腸発生異常、④気管支閉鎖、⑤その他に大別する新規分類案を総説として提示した。先行研究では、出生前から生直後にかけて胎児水腫、重症呼吸不全などの重篤な臨床兆候を呈するものの大部分が肺気道形成異常に分類される症例であることが示唆されている。Stockerは自らが最初に提唱したCCAMの疾患概念を新たに 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を分けた。このうちCPAM 2型に極めて類似した病理所見は気管支閉鎖症

や肺分画症など多くの先天性嚢胞性肺疾患でも見られることがわれわれの研究で明らかにされつつある。これらは従来、CPAMとのハイブリッド病変とされてきたが、制作中のガイドラインの基本的な考え方としてこうした疾患概念の重複を可及的に避けて、これらの病理所見を発生過程における気道閉塞による二次的な変化と新たに位置づけた。

われわれはこれらの疾患概念の整理の上で、新たな疾患概念に基づいた診療ガイドラインの策定に着手してきた。昨年度はガイドライン作成SCOPEに挙げた10題のクリニカルクエッションのうち最も優先度の高いものと位置づけられた

**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題についてガイドライン推奨文、解説文を策定した。今年度は、これに続く重要課題として手術法、術後長期フォローに関連する

**CQ 8** : 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか

**CQ 9** : 合併症にはどのようなものがあるか

**CQ 10** : 定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か？

の3題のCQを選択し、昨年度からのシステマティック・レビュー（SR）に続いて、ガイドライン推奨文・解説文の作成を本課題の主要な目標と位置付けた。

並行して残る3つのCQに対してはSRを開始した。

将来的なガイドラインの周知を視野にいれ、ガイドライン作成の進捗状況や、新分類案の提唱に関して、関連領域の学会へ報告し、多領域からの意見を求めるなどの連携活動を今年度には開始している。

## B. 研究方法

先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドライン作成作業を継続した。

### 1) システマティック・レビュー

昨年度までにガイドラインの SCOPE に沿って 10 題のクリニカル・クエッション (CQ) のうち以下の 3 題に対してシステマティック・レビュー (SR) を完了し、推奨文、解説文の策定を行った。

**CQ 8** : 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

**CQ 9** : 合併症にはどのようなものがあるか

**CQ 10** : 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 有り / なし

O : 合併症 呼吸機能検査値

これらの CQ に対する一次文献検索結果は

CQ 8 : 英文 47 編+和文 111 編

CQ 9 : 英文 32 編

CQ 10 : 英文 12 編

であった。

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、ガイドライン作成委員会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) ガイドライン作成委員会の設置

本研究班の分担研究者を委員として、小児外科、小児放射線科、小児病理の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。委員会ではシステマティック・レビューの結果を検討し、推奨文案の策定、推奨の強さ、エビデンスの強さを検討して最終的に決定し、具体的なガイドライン作成の統括を行なうようにした。

### 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割を超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。

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の 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

今年度ガイドライン推奨文、解説文を作成したクリニカルクエッション (CQ) は以下の3題である。

**CQ 8** : 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか (治療に関する臨床課題)

**CQ 9** : 合併症にはどのようなものがあるか (合併症に関する臨床課題)

**CQ 10** : 定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か? (合併症に関する臨床課題)

**CQ 8** : 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか

推奨文: 肺全摘は可及的におこなわないことを提案する

第一次文献検索において英文 47 編+和文 111 編が検索され、これら文献のスクリーニングならびに文献を追加した結果、最終的に、直接性のある文献として 18 論文が詳細検討の対象となった。システミックレビューの結果、肺全摘の有害事象に関しては多くの症例報告、後方視的観察研究で記述されており、これを避けるべきあるとする論文が多いものの、複数肺葉が罹患した場合に嚢胞が遺残する状態で肺葉を温存することに関してはエビデンスとなるべき文献は検索できなかった。すなわちシステミックレビューでは非直接的なエビデンスしか得られな

かった。本課題に関しては昨年度に SR からガイドライン作成委員会の検討までが既にある程度着手されており、今年度は最終的に推奨文を完成した。基本的なガイドライン策定姿勢は変更なく、患者に対する有害事象を可及的に避けるという観点で、肺全摘を行わなかった場合の重大な有害事象について先行する全国調査で本邦では症例がみられなかったことと、SR においても文献報告が稀であったことを勘案し、最終推奨文案でも

「複数肺葉が罹患している場合においても、手術治療として肺全摘を可及的に避けることを提案する」

とされた。推奨度は行わないことを弱く推奨する形とし、エビデンスレベルは直接性のある文献が見られないことから「D」とすることとした。

**CQ 9** : 合併症にはどのようなものがあるか

抽出された論文 32 編中、22 編がケースシリーズで 9 編が症例報告 (1 編は 3 例報告、他は 1 例報告) であり、これらのうち 31 編全てエビデンスレベル 5 であった。1 編は他論文のケースシリーズへのコメントであったため、除外した。

22 編のケースシリーズの中で、晩期合併症の記載がある直接性の高い論文は 8 編であった。9 編の症例報告のうち、1 編は胎児手術の報告であったため除外した。抽出文献には含まれなかったが、肺切除後の肺の発達・機能・発育、切除時期とその後の肺機能、切除範囲、神経・骨格および整容性など、先天性嚢胞性肺疾患の長期予後に関する記述のある 1 論

文がSRに追加された。

これらを基に、CQ1と同様に総説形式でまとめる形とした。晩期合併症として先行する全国調査で圧倒的に頻度の高かった胸郭変形と嚢胞遺残に加えて、本邦の全国調査では指摘されなかった比較的稀な合併症として、成長障害、喘息、胃食道逆流症、横隔膜挙上、悪性腫瘍発生についても記述した。

**CQ 10**：定期的な胸部X線写真撮影は有用か？

推奨文：術後合併症の診断における胸部X線写真撮影は有用な場合があり、行うことを弱く推奨する。

一次スクリーニングで抽出された論文のうち小児に関する10論文と、小児期あるいは乳児期の定期的な胸部単純X線写真に関する28論文中、胸部疾患術後管理の定期的な胸部単純X線写真に関する11論文、アメリカ小児科学会キャンペーンの1論文をSRの対象とした。

他のCQと同様に、SR対象論文中で術後合併症に対する胸部単純X線写真の有用性に関する直接性のある文献は見られなかったが、写真撮影に関する有害事象の報告はなく、一方で感染など残存肺の合併症の診断に胸部単純写真が有用である可能性が指摘されていることより、患者の利益を重視して推奨度は行うことを弱く推奨した。重視指摘されているはある。患者の益と害のバランスから行うことを弱く推奨とした。エビデンスレベルは上記の様に「D」とされた。

残る3つのCQについて、これら推奨文・解説文策定作業と並行してSRが進められている。これらのCQに関する推奨文、解説文は次年度に策定の予定である。

## D. 考察

本年度もガイドライン作成をほぼ予定通りに進めた。第2期分として作成予定であったCQ 8, 9, 10の3つのクリニカルレビューについてシステマティックレビューを完了して、推奨文・解説文を策定した。第2期作成分のクリニカルレビューは合併症・長期フォローアップに関するものが中心であり、手術に関するCQ 8も頻度が高く重要な合併症である晩期の病変遺残を想定して、複数肺葉に病変が跨がる場合に肺全摘と敢えて病変肺葉を一部残す手術といずれを選択すべきかを扱ったCQである。このCQについては昨年中に素案まで策定されていたが、今年度、合併症に関するSRの結果を待って、推奨文を最終決定とした。合併症としてどのようなものが挙げられるかを扱ったCQ 9は以前からの構想通り、総説の形にした。ただ、合併症の列挙のみならず、引用文献をそれぞれ付記している。悪性腫瘍発生も含めて、本研究に先行する全国調査ではみられなかった希少な合併症も列挙されている。先天性嚢胞性肺疾患が悪性腫瘍の発生源地となり得るものであれば、CQ 8で病変の一部を敢えて残す術式の選択には大きな問題を残すことになる。これらはガイドライン策定委員会での討議、デルファイ法による検討も経て、悪性化の報告例の希少さと全国調査結果、さらに肺全摘後の難治

かつ重篤な病態の報告を重視し、CQ 8 の推奨文を最終的に決定している。CQ 9 の総説はこのような点も考慮して、文献に関する情報を付記した形とした。

今年度でガイドラインの主要な CQ についてはほぼ推奨文、解説文が完成した。残る CQ 3, 4, 5 は出生前診断ならびにその後の小児期における鑑別診断を扱ったもので、今年度 SR を開始している。このような進捗状況を受けて、特に先天性嚢胞性肺疾患の新分類の提唱やガイドライン策定作業の周知を目的に、今年度ではいくつかの関連学会で本ガイドライン策定状況を報告した。意見交換の場としてガイドラインのブラッシュアップに有用であると思われる。完成後にむけて、こうした形で関連の学術団体との連携を深めて行く予定である。

## E. 結論

昨期までに策定された先天性嚢胞性肺疾患診療に関する 10 題のクリニカルクエッションのうち、

**CQ8** : 複数肺葉の罹患症例に対して肺全摘は推奨されるか

**CQ9** : 合併症にはどのようなものがあるか

**CQ10** : 定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か？

の3つのクリニカル・クエッションについて、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ガイドライン推奨文・解説文を策定した。さらに残るクリニカルクエッションについても SR を並行して進めて、作成作業を継続した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1) **Kuroda T**, Nishijima E, Fuchimoto Y, Nozawa K, Matsuoka K, Usui N : A novel guideline for the perinatal and infantile treatment of congenital cystic lung diseases. Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS) 20 th Congress 2018.9. Manika, Philippines

2) **黒田達夫**、西島栄治、湊本康史、野澤久美子、松岡健太郎、白井規朗：嚢胞性肺疾患に関する小児外科施設全国調査および新分類案の策定 第51回日本小児呼吸器学会 2018.9 札幌

3) **黒田達夫**：先天性嚢胞性肺疾患の周産期管理. 第54回日本周産期・新生児医学会学術集会 2018.7 東京

## 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：白井規朗)

### 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)  
 淵本 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)  
白井 規朗 (大阪母子医療センター 小児外科)