

## 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 東京都立小児総合医療センター 検査課 部長  
              廣部 誠一 都立小児総合医療センター 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、一昨年度に作成したガイドラインのSCOPEに沿って残る3つのクリニカルクエッション(CQ)に対するステマティック・レビュー(SR)を終了し、ガイドライン推奨文・解説文を作成して、ガイドライン本体を完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、今年度は残る出生前リスク評価、生後診断モダリティに関する3題のCQについてSRを完了し、ガイドラインの推奨文・解説文を策定した。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などにつき、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推奨文・解説文のうち、まず出生前リスク評価における肺病変容積指標については、有用性を示唆する論文も多かったが、大規模な前向き研究の報告はなく、弱く推奨するに留めた。現時点では、この指標のみで出生前手術の適応を決定するに足るエビデンスはないことを解説文に記述した。生後評価のモダリティとして、CT検査の有用性に関しては、今日の技術的進歩によりCT画像の解像度が上昇し、特に造影CTで肺分画症の異常動脈の描出など多くの情報が得られるとした報告が多く、強い推奨とした。ただ、腎機能の未熟な新生児や低出生体重児における造影剤投与に関してその安全性を前向きに研究した報告は無く、推奨文では単に「CT撮影」を推奨し、敢えて造影CTを推奨することは避けた。一方、従来行われてきた精査手段である血管造影に関しては、気管支閉鎖症の診断に関する有用性を前向きに研究した報告が見られないことと肺分画症の診断がCTにより確定できるとする報告がみられることから、行わないことを提案した。これら進捗状況を国際学会など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残る3題のCQに対するガイドラインを策定した。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は複数の異なる発生要因による疾患群であり、従来の定義や分類には混乱があって、現時点で小児慢性特定疾患の指定は受けたが疾患概念の曖昧さから難病の指定までは受けられていない。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。上記のように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、これらを“ハイブリッド病変”などとしてきた。このため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、一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、肺気道形成異常、肺芽形成異常（過剰肺芽）、前腸発生異常、気管支閉鎖、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の提唱する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。

われわれはこうした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。昨年までにガイドライン作成SCOPEに挙げた10題のCQのうち7題のCQに対してガイドライン推奨文と解説文を完成している。

残る3題のCQは以下の様である。

CQ3. 病変容積指標はリスク判定に有用か？

出生前診断におけるリスク評価手段として2002年にCrombelformeらが提唱したCCAM volume ratio (CVR)を基に、超音波計測により肺病変容積を楕円球の体積で近似し、これを頭囲で除して標準化した指標につき、出生前治療の適応決定と関連して、リスク評価指標としての有用性を文献的に検討することを目的としたCQである。

CQ4. 生後診断にCTは有用か？

生後評価におけるモダリティとして、放射線被曝があるもののCTの有用性を検証することを目的としたCQである。

CQ5. 血管造影は推奨されるか

従来、肺分画症や気管支閉鎖症の詳細診断の目的で生後1年ころに行われてきた血管造影の、現状における有用性を検証することを目的としたCQである。

これらのCQは、最も議論の残る問題であり、慎重なSRと検討を要するため、最終年度まで検討が延ばされてきた。

今年度はこれら3題のCQについて、昨年度からのシステマティック・レビュー（SR）を完了し、ガイドライン推奨文・解説文を作成して、ガイドライン本体を完成させることを本課題の主要な目標と位置付けた。

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、昨年度に引き続いて今年度も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継続している。

## 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（SR）

一昨年度に完成したガイドラインのSCOPE に沿って 10 題のクリニカルクエッション（CQ）のうち以下の残る 3 題に対して SR を完了し、推奨文、解説文の策定を行った。

CQ3. 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

CQ 4. 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

CQ 5. 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

これらの C Q に対する一次文献検索で

は

CQ 3：英文 64 編+和文 64 編

CQ 4：英文・和文 150 編

CQ 5：英文・和文 112 編

が検索され、SR チームによりこれらが検討された。その結果、二次検索論文として

CQ 3：46 編

CQ 4：24 編

CQ 5：6 編

が選出され、これら論文の詳細なレビューが行われた。

SRは、レビューチームをCQ別に、ガイドライン作成委員会とは独立して組織し、SR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SRの結果を検討し、加えて先行研究班による先天性の応報性肺疾患の前項区調査結果を勘案して、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様にした。

### 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。

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

今年度は残る3題のクリニカルクエッション(CQ)に対してガイドライン推奨文および解説文を作成し、ガイドライン本体が完成された。以下CQ毎に推奨文及び推奨文作成の経過に付き述べる。(資料3-1)

CQ3 : 病変容積指標はリスク判定に有用か?

(推奨文) 出生前診断された先天性嚔胞性肺疾患の周産期リスク評価に病変容積指標の計測をおこなうことを提案する。

推奨度 : 弱い推奨

エビデンスレベル : C

系統的文献検索の二次レビューにより選出された46論文の検討で、本CQと直接性があり推奨文のエビデンスとして評価されるべき論文は16論文に過ぎなかった。ほとんどの論文は Crombleholme

らが提唱した胎児肺病変の体積指標(CVR)の計測値について記述したもので、Crombleholmeらの報告した様にCVR > 1.6の症例が胎児水腫などのリスクが高いことを追加検証しており、同じ系統の施設からの追試験のように思われた。1~2論文は予測指標としての肺病変容積指標の有用性を述べていた。また3論文ではMRIによる肺容積評価に言及していた。肺病変の容積指標について、前方視的な検討結果の言及(58例)は1論文のみで、8論文が各々9例~128例の後方視的検討、その他に症例報告や総説が散見された。CVRの値が2あるいは3を超えた症例で重篤な経過を取ったことを報告がみられたが、CVR値が1.6以上の場合でも生存した症例の報告も少なからず各シリーズに含まれていた。またいくつかの論文ではCVRが1.6未満で胎児水腫を呈した症例があったことが報告されていた。全体的には肺病変容積指標の値の大きい症例に重篤な経過を取る症例の頻度が高いことでは論旨が一致していた。本邦における全国調査の報告でも有症状や胎児水腫症例では有意に肺病変容積指標が大きいとする結果が出ている。これらに加えて超音波検査の非侵襲性を考慮し、患者に有用な可能性のある情報を非侵襲的に得られる手段として、出生前診断で肺病変容積指標の計測を行う事を推奨した。但し、肺病変容積指標の予後予測評価における有用性を直接的に報告した論文は少ないこと、出生前治療の適応判定を決定的に左右するほどのエビデンスレベルはないと考えられたことから、弱い推奨に留めた。大規模なRCTの報告は



られるため、血管造影を行うことは推奨されない。

**推奨度：行わないことを提案する（弱い非推奨）**

**エビデンスレベル：D**

体系的文献検索により抽出された 112 編の論文中、嚢胞性肺疾患と血管造影の両者が含まれていた論文は 6 編のみで、そのうち 3 編は総説、2 編は症例報告であった。

肺分画症の異常血管の描出について古い報告では血管造影の有用性を記述したのも見られるが、血管造影は侵襲性の高い検査で血管損傷を引き起こすリスクもあり、近年では Multi-slice CT を用いた CT angiography(以下 CTA)での高い診断率が報告されて主流になっている。一部の症例では血管造影が有用とする報告も見られたが、低侵襲な検査（造影 CT や MRI）で代行する報告もある。特に CT は異常動脈の描出だけでなく、灌流静脈や病変の局在・性状・広がりなどの評価が可能とされ有用性が高いとされる。また、被ばくに関しても、CT は血管造影より少ない。但し、血管造影の有用性について述べている論文のほとんどは肺分画症で、気管支閉鎖症における気管支造影と併施した血管造影検査の有用性に関する報告はみられなかった。

以上の内容を勧告し、肺分画症の診断においてはより侵襲度の低い CT の有用性が高いため、血管造影は必須の検査とは言えず、これを行わないことを提案する（弱い非推奨）とした。気管支閉鎖症の詳細診断に関する報告がない、大規模

の RCT の報告がないなどの点から、エビデンスレベルは D とした。

以上で、SCOPE で策定された 10 題の CQ すべてに対して推奨文の作成が完了した。

## D . 考察

今年度は SCOPE で挙げられた 10 題の CQ のうち残る出生前診断、周産期診断に関する 3 題の CQ に対する SR を完了し、推奨文、解説文を作成完了した。

周産期の先天性嚢胞性肺疾患に関する評価は、議論が多く、ガイドラインの策定は慎重に進めるように最終年度へ持ち越されていた。

出生前のリスク評価手段としての肺病変容積指標の有用性に関しては、多くの論文や国内の全国調査により広く認められている。しかしながら、大きな RCT でこれを検証した報告は未だにみられず、有用性の報告の多くは元々の提唱者である Crombleholme と同系統の施設による追加検証である。加えて症例報告などのエビデンスレベルの低い報告を掘り起こすと、肺病変容積指標が絶対無二の予後予測指標とは言えない状況が顕性化する。侵襲性のある検査法ではないので、ガイドラインとしては施行を推奨するものの、特に出生前治療の適応を決定するに足るエビデンスはないことを解説文に記述し、弱い推奨とした。

一方、生後の評価法として、CT、血管造影など放射線被曝や外科的侵襲に伴う評価法についても多くの議論が見られた。現時点では、解像度の改善など技術的な進歩の著しい CT の有用性を報告し

た文献が多く、第一選択の生後評価モダリティとしてCTの施行を提唱している。但し、低年齢の小児におけるCTの被爆の問題や、造影剤による腎機能障害に関しては安全性を証明する報告はなく、ガイドラインで限定的ではあるが単純CTの有用性をも考慮し、単に「CT」検査を行うことを弱く推奨し、造影CTに関しては推奨文に含めないこととした。

今年度の3題のCQに対する解説文、推奨文の完成により、先天性嚢胞性肺疾患に対するガイドライン本体は完成した。これを公表するにあたり、ガイドライン策定過程、SCOPEの詳細などを明文化して、ガイドラインとしての体裁を整え、さらに公表後の修正や学会承認の作業が残る。次年度以降の新たな研究課題として、これらの作業を継続してゆきたい。

## E . 結論

一昨年度に策定された先天性嚢胞性肺疾患診療ガイドラインのSCOPEに従い、設定された10題のCQのうち残る3題のCQすなわち

CQ3. 病変容積指標はリスク判定に有用か？

CQ 4. 生後診断にCTは有用か？

CQ 5. 血管造影は推奨されるか

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。これによりガイドライン本体を完成した。平行して国際学会などの場でガイドライン策定の進捗を報告し、広く海外からの意見をも求めるとともに、ガイドライン普及の足

がかりを作った。

## 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 : Development of the novel classification and the management guideline of congenital cystic lung diseases. International Congress on Pediatric pulmonology) 18 th Congress 2019.6. Makuhari, Japan
- 2) Kuroda T: Current Management of Congenital Cystic Lung Diseases. International Symposium on Pediatric Surgical Research 2019, 2019.9. Hakata, Japan

## G . 知的財産の出願・登録状況

なし

