

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)
 瀧本 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 CQ 1

- 2 . 診断 CQ 2
 - 1) 出生前診断に MRI 検査は有用か CQ 2
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 CQ 3
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 CQ 4
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 CQ 5
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 CQ 6

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 CQ 7

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 CQ 8

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 CQ 9

2) 定期的な胸部 X 線写真撮影は有用か? CQ 10

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

CQ 3：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嚢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

（解説）

ここで言う肺病変容積指標とは Crombleholme らは 2002 年に当時の分類法で言う CCAM を対象に、胎児水腫などの周産期リスクの予測のために提唱した CCAM Volume Ratio (CVR) を先天性嚢胞性肺疾患全体に拡大して適応したもので、病変部容積を完全な楕円球に近似し、超音波計測による病変の縦×横×高さ×0.52 を頭囲で除して算出した数値を言う。本邦での全国調査は、CCAM が病理診断で、出生前診断例では気管支閉鎖症などとの誤診が多いと言う研究結果に基づいて、本ガイドラインで採用した新分類で言う CPAM に限定せず、先天性嚢胞性肺疾患全体にこの指標を拡大して適応し、「肺病変容積指標」と呼称している。

系統的文献検索の結果、46 論文がピックアップされ、これらのシステマティック・レビューに加えて本研究事業の先行研究における全国区調査の結果を踏まえて、推奨文が作成された。46 論文の二次検討で、「先天性嚢胞性肺疾患」および「胎児肺容積」の観点から本 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 論文あった。ほとんどの論文は胎児肺病変の堆積指標 CVR の計測値について記述されていたが、3 論文では MRI による肺容積評価に言及していた。肺病編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。多くの論文は Crombleholme らの報告した $CVR > 1.6$ 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、特に 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しているが、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。これらの症例の一部は初期の評価において大きな肺病変容積指標の値を示しながら、嚢胞の穿刺吸引などで病変容積が縮小した症例であった。MRI による容積指標の報告の多くは肺低形成の評価を中心に述べられており、1 論文では MRI による病

変容積の評価が胎児水腫などの予測に有用であったという後方視的解析結果を述べていた。一方で MRI 評価と超音波評価の乖離を指摘した論文もあった。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。しかしながら総括すると、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。うち 1～2 論文は予測指標として、CVR、換言すれば肺病変容積指標の有用性を述べていた。

【推奨論文作成の経過】

推奨文作成に当たっては、肺病変容積指標の大きな症例で予後不良の症例が多いことで検索論文の論旨はほぼ一致していること、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と、さらに超音波検査の非侵襲性を考慮し、患者に対する益と害を勘案して、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から弱い推奨に留めた。一方で大規模な RCT の報告はなく、多くが後方視的な観察研究であり、エビデンスレベルは C と評価した。一部の胎児治療施設からの報告でこの指標を重視する報告が見られてはいるが、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ではないと考えられた。

文献

- 1) Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, et al: Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. J Pediatr Surg 2002, 37:331-8
- 2) Adzick NS: Management of fetal lung lesions. Clin Perinatol 2003, 30(3):481-492
- 3) Tanigaki S, Miyakoshi K, Tanaka M, et al: Pulmonary hypoplasia: prediction with use of ratio of MR imaging-measured fetal lung volume to US-estimated fetal body weight. Radiology 2004, 232(3): 767-72
- 4) Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, et al: The ex utero intrapartum therapy procedure for high-risk fetal lung lesions. J Pediatr Surg 2005, 40(6):1038-43
- 5) Cannie M, Jani JC, De Keyzer F, et al: Fetal body volume: use at MR imaging to

- quantify relative lung volume in fetuses suspected of having pulmonary hypoplasia. *Radiology* 2006, 847-853
- 6) Isnard M, Kohler A, Kohler M, et al: Successful intrauterine therapy for congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. A case report. *Fetal Diagn Ther* 2007, 22(5); 325-9
 - 7) Araujo Junior E, Nardoza LM, Pires CR, Filho HA, Moron :Comparison of the two-dimensional and multiplanar methods and establishment of a new constant for the measurement of fetal lung volume. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008, 21(1); 81-8
 - 8) Cass DL, Olutoye OO, Cassady CI, et al: Prenatal diagnosis and outcome of fetal lung masses. *J Pediatr Surg* 2011, 46(2);292-8
 - 9) Bulas D, Egloff: Fetal chest ultrasound and magnetic resonance imaging: recent advances and current clinical applications. *Radiol Clin North Am* 2011, 49(5); 805-23
 - 10) Schrey S, Kelly EN, Langer JC, et al: Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012, 39(5); 515-20
 - 11) Ehrenberg-Buchner S, Stapf AM, Berman DR, et al: Fetal lung lesions: can we start to breathe easier? *Am J Obstet Gynecol* 2013,208(2):151.e1-7
 - 12) de Castro Rezende G, Pereira AK, et al: Prediction of lethal pulmonary hypoplasia among high-risk fetuses via 2D and 3D ultrasonography. *Int J Gynaecol Obstet* 2013, 123(1); 42-5
 - 13) Kunisaki SM, Ehrenberg-Buchner S, Dillman JR, et, al: Vanishing fetal lung malformations: Prenatal sonographic characteristics and postnatal outcomes. *J Pediatr Surg* 2014, 50(6);978-982
 - 14) Zhang H, Tian J, Chen Z, et al: Retrospective study of prenatal diagnosed pulmonary sequestration. *Pediatr Surg Int* 2014, 30(1):47-53
 - 15) Plunk MR, Chapman: The fundamentals of fetal magnetic resonance imaging: Part 2. *Curr Probl Diagn Radiol* 2014, 43(6); 347-55
 - 16) Zamora IJ, Sheikh F, Cassady CI, et al: Fetal MRI lung volumes are predictive of perinatal outcomes in fetuses with congenital lung masses. *J Pediatr Surg* 2014, 49(6); 853-8
 - 17) Tatsuo Kuroda, Eiji Nishijima, Kosaku Maeda, et al: Clinical features of congenital cystic lung diseases; a report on a nationwide multicenter study in Japan. *European J*

Pediatr Surg 2016; 26:91-95

- 18) Kuroda T, Nishijima E, Maeda K, et al: Perinatal features of congenital cystic lung diseases: results of a nationwide multicentric study in Japan. *Pediatr Surg Int.* 2016 ;32(9):827-31.

CQ 4：嚢胞性肺疾患の生後診断に CT は有用か？

（推奨文）先天性嚢胞性肺疾患の存在診断やその広がりの評価、異常血管の有無の評価に CT を行うことを推奨する。

推奨度：強い推奨

エビデンスレベル：C

（解説）

（文献検索）CQ に対して 1 次スクリーニングで 150 編の論文を抽出し、そのうち最終的にレビューに値する論文は 24 論文であった。システマティックレビューやランダム化比較試験は含まれなかった。検討対象の診断名は先天性嚢胞性肺疾患全体が 9 編、先天性肺気道奇形 7 編、気管支閉鎖症と肺分画症は 2 編ずつで組織診断別の検討に十分な数の論文は認められなかった。

（益の評価）

CT における存在診断については、先天性嚢胞性肺疾患全体で感度 86～100%と報告されている（1-8）。胸部単純 X 線写真と CT とを比較した検討では、26 例の先天性嚢胞様腺腫様奇形で感度 88% vs 100%、陽性的中率 78% vs 95%と CT 検出率が高いと報告している（2）。先天性嚢胞性肺疾患は経過中に縮小や消失を示す症例の存在が知られているが、出生前の超音波検査で肺に異常を認め、出生後の胸部単純 X 線写真で異常が認められない場合でも、出生後 CT で病変が検出されることが多いため、出生後の CT 評価は必須との報告がある（3-5, 7, 8）。また、病変の局在や性状評価に関しても胸部単純 X 線写真での評価は不十分であるため、出生後の評価に CT が推奨される（3, 5, 7, 8）。38 例の先天性嚢胞性肺疾患の検討で、手術所見と CT 所見が良好な相関を示したとの報告（3）や、MRI との比較で病変の広がり・性状・異常血管の有無のいずれも CT の診断能が高いとの報告（6）、CT での異常血管の診断能の正確度 90%（感度 92%、特異度 88%）との報告（1）があり、術前の嚢胞性肺疾患の評価に CT が必要と考えられる。

質的診断について検討した論文は少ないが、胎児 US と出生後 CT との比較で病理結果との一致率が 76.9% vs 94%と出生後 CT の有用性を示す報告が認めら

れた (4)。

(負の評価)

肺分画症の診断に重要な異常動脈の検出に限界があること (正確度 84%、90%) (1, 6) や、気管支閉鎖症の診断における感度が低い (0%、69%) (9, 10) との報告があるが、CT を行うことによる有害事象の報告は認められなかった。

(推奨作成の経過)

システマティックレビューやランダム化比較試験といったエビデンスレベルの高い論文は認められないが、胎児 US や胸部単純 X 線写真、MRI よりも CT における診断能が高い報告が複数認められ、先天性嚢胞性肺疾患の存在診断や広がりの評価、異常血管の有無の評価には CT が必要で、強く推奨される。

文献

- 1) Mon RA et al. Diagnostic accuracy of imaging studies in congenital lung malformations. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018. [Epub ahead of print]
- 2) Shamas AG et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung (CCAM), a retrospective clinical audit and literature review in a tertiary centre in Scotland over a period of 14 years. J Obstet Gynaecol. 2017 Jan;37(1):19-24
- 3) Saeed A et al. Congenital lung lesions: preoperative three-dimensional reconstructed CT scan as the definitive investigation and surgical management. Eur J Pediatr Surg. 2013 Feb;23(1):53-6.
- 4) Bondioni MP, et al. Congenital cystic lung disease: prenatal ultrasound and postnatal multidetector computer tomography evaluation. Correlation with surgical and pathological data. Radiol Med. 2014 Nov;119(11):842-51.
- 5) Farrugia MK, et al. Congenital lung lesions: classification and concordance of radiological appearance and surgical pathology. Pediatr Surg Int. 2008 Sep;24(9):987-91.
- 6) Zeidan S, et al. Congenital lung malformation: evaluation of prenatal and postnatal radiological findings. Respirology. 2009 Sep;14(7):1005-11.
- 7) Shanmugam G et al. Congenital lung malformations--antenatal and postnatal evaluation and management. Eur J Cardiothorac Surg. 2005 Jan;27(1):45-52.
- 8) Keidar S, et al. The postnatal management of congenital cystic adenomatoid

malformation. Isr Med Assoc J. 2001 Apr;3(4):258-61.

- 9) 下野 隆一, 他. 末梢性肺嚢胞症 気管支異常からの検討 日本小児外科学会雑誌 2004 40(6): 770-774.
- 10) Peranteau WH, et al. Prenatal course and postnatal management of peripheral bronchial atresia: association with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Fetal Diagn Ther. 2008;24(3):190-6.

CQ 5：嚢胞性肺疾患の診断に血管造影は推奨されるか？

(推奨文)

肺分画症の診断において体循環系からの異常動脈の描出は重要であるが、近年では侵襲度の低い CT の有用性が認められるため、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（弱い推奨）

エビデンスレベル：D

(解説)

(文献検索)

一次スクリーニングで 112 編の論文を抽出し、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。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、それ以外の嚢胞性肺疾患では血管造影に関する報告は認められなかった。

(推奨作成の経過)

血管造影の有用性について検討した論文が少なく、益の評価、負の評価に分けた検討は行えなかった。そのため、CT や MRI を検討した論文についてのレビューを加えた。

肺分画症の診断に重要な体循環系からの異常血管の描出について、以前は血管造影が有用とされていた (1, 2)。しかし、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、近年ではより低侵襲な検査（造影 CT や MRI）での報告がなされている。

肺分画症と血管造影に関して、1998 年に 26 例の肺分画症を検討し、6 例が手術で診断され、20 例が胸部単純 X 線写真と血管造影で診断されたとの報告がある (3)。その後は、US や MR angiography (以下 MRA) の症例報告が増加し、近年は Multi-slice CT を用いた CT angiography (以下 CTA) での診断が主流となっ

てきている (03-10)。成人も含めた 10 例以上の報告では CTA での診断能は 50~100%で、43 例全例で異常血管を検出 (4)、38 例の検討で正確率 97.8% (感度 97.4%、特異度 100%) (5)、28 例中 21 異例で CTA で診断可能 (6) などの報告がある。小児の検討で、26 例中 13 例が CTA で、3 例が血管造影で診断され、その他は術前診断が困難であったとの報告がある (7)、一部の症例では血管造影が有用な場合もあるが、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な CT の有用性は大きい。また、被ばくに関しても、CT は血管造影より少ない。

以上の内容を勘案すると、肺分画症の診断において体循環系からの異常動脈の描出は重要で、以前は血管造影が有用とされていたが、侵襲度の高い検査法であり、近年では検査装置の進歩に伴いより侵襲度の低い CT の有用性が認められるため、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。

文献

- 1) [Ellis K](#). Fleischner lecture. Developmental abnormalities in the systemic blood supply to the lungs. [AJR Am J Roentgenol](#). 1991 Apr;156(4):669-79. (レベル 6)
- 2) [Kravitz RM](#). Congenital malformations of the lung. [Pediatr Clin North Am](#). 1994 Jun;41(3):453-72. (レベル 6)
- 3) Halkic N et al, Pulmonary sequestration: a review of 26 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998 Aug;14(2):127-33.
- 4) Long Q et al. Evaluation of pulmonary sequestration with multidetector computed tomography angiography in a select cohort of patients: A retrospective study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 Jul;71(7):392-8
- 5) Ren JZ et al. Assessment of 64-row computed tomographic angiography for diagnosis and pretreatment planning in pulmonary sequestration. *Radiol Med*. 2014 Jan;119(1):27-32.
- 6) Zhang SX et al. Retrospective review of the diagnosis and treatment of pulmonary sequestration in 28 patients: surgery or endovascular techniques? *J Thorac Dis*. 2017 Dec;9(12):5153-5160.
- 7) Ou J et al. Pulmonary sequestration in children: a clinical analysis of 48 cases. *Int J Clin Exp Med*. 2014 May 15;7(5):1355-65.