

## 特集 新生児肺疾患の画像診断上のPitfall

### 慢性肺疾患

小川雄之亮

埼玉医科大学総合医療センター 小児科

#### *Chronic Lung Disease (CLD)*

Yunosuke Ogawa

*Department of Pediatrics, Saitama Medical Center, Saitama Medical School*

#### Abstract

The common pathophysiology of chronic lung disease (CLD) is inflammation leading to lung tissue damage followed by abnormal healing due to immaturity. Different etiologic insults produce different spectra of the disease and it can be classified into 7 types according to the preceding illnesses and chest X-ray findings. Typical X-ray findings imply the appearance of round radiolucent areas alternating with thinner strands or radiodensity. However, not a few infants show an atypical X-ray finding described as a diffuse hazy appearance but not progressing into bubbly one.

Bubbly lungs of CLD should be differentiated from other disorders such as congenital adenomatoid malformation of the lung (CCAM), congenital diaphragmatic hernia (CDH) and pulmonary interstitial emphysema (PIE). The greatest pitfall lies in the modification of the chest X-ray appearance by the application of new drug therapy and artificial respiratory support.

For the proper evaluation of chest X-ray appearance, pictures should be taken under the common condition such as at the inspiratory phase of spontaneous respiration with continuous positive airway pressure or positive end-expiratory pressure at approximately 3 cm H<sub>2</sub>O.

**Key words :** Preterm infant, Bubbly lung, Hazy lung, Bronchopulmonary dysplasia, Wilson-Mikity syndrome

#### はじめに

慢性肺疾患(chronic lung disease : CLD)は極低出生体重児に多発する、予後不良の疾患である。極低出生体重児の救命率は年々改善さ

れているものの、本疾患の発症率は明らかな改善が見られず、残念ながら予防・治療法も未だ確立されていない。現在、脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia : PVL)とともに解決を渴望されている代表疾患である。

## CLDの定義と分類

1979年のTooleyの提唱<sup>1)</sup>以来, 呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome : RDS)で人工呼吸を行った患児に続発する気管支肺異形成(bronchopulmonary dysplasia : BPD)<sup>2)</sup>も, RDSの既往や人工呼吸の既往が無い例でも出生後1~2週の間徐々に呼吸窮迫症状が発現し慢性呼吸不全に移行するWilson-Mikity症候群<sup>3)</sup>も, その病態の中心は肺の炎症とそれに伴う組織障害と, それに続いて

未熟性故に異常な治癒過程をとって化生や異形成を生じるものであるところから, 新生児期に呼吸障害がはじまり長期にわたって続くものを全て包含して, CLDと呼ぶようになった. しかしながら, その定義は曖昧で, 施設によっても報告者によっても意味するところが微妙に異なっている. そこでわが国では, Table 1の如く定義を設定し, 同時に先行疾患の違い, すなわち炎症の要因の違いと要因が加わる時期の違い, さらに胸部X線所見の違いによりTable 2の如く病型分類を行っている<sup>4,5)</sup>.

Table 1. 慢性肺障害・肺疾患の診断基準と病型分類

新生児慢性肺障害	
先天奇形を除く肺の異常により酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日齢28を越えて続くもの.	
新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease in the Newborn)	
I.	新生児の呼吸窮迫症候群(RDS)が先行する新生児慢性肺障害で, 生後28日を越えて胸部X線上びまん性の泡沫状陰影もしくは不規則索状, 気腫状陰影を呈するもの
II.	RDSが先行する新生児慢性肺障害で, 生後28日を越えて胸部X線上びまん性の不透亮像を呈するも泡沫状陰影もしくは不規則索状, 気腫状陰影には至らないもの
III.	RDSが先行しない新生児慢性肺障害で, 臍帯血のIgM高値, 胎盤炎, 臍帯炎など出生前感染の疑いが濃厚であり, かつ, 生後28日を越えてX線上びまん性泡沫状陰影もしくは不規則索状, 気腫状陰影を呈するもの
IV.	RDSが先行しない新生児慢性肺障害で, 出生前感染に関しては不明であるが, 生後28日を越えて胸部X線上びまん性泡沫状陰影もしくは不規則索状, 気腫状陰影を呈するもの
V.	RDSが先行しない新生児慢性肺障害で, 生後28日を越えて胸部X線上びまん性の不透亮像を呈するも泡沫状陰影もしくは不規則索状, 気腫状陰影には至らないもの
VI.	上記I~Vのいずれにも分類されないもの

(厚生省研究班, 1991/2/25)

Table 2. 慢性肺疾患の改訂分類<sup>5)</sup>

先行疾患	胸部X線所見	病型
RDS (+)	典型的, 気腫と線維化	I型
RDS (+)	非典型, 不透亮像のみ	II型
RDS (-) 子宮内感染 (+)	典型的, 気腫と線維化	III型
RDS (-) 子宮内感染 (+)	非典型, 不透亮像のみ	III'型
RDS (-) 子宮内感染 (-)	典型的, 気腫と線維化	IV型
RDS (-) 子宮内感染 (-)	非典型, 不透亮像のみ	V型
分類不能例		VI型

すなわち、I型はNorthwayらの報告したBPDの典型例であり、II型は胸部X線所見のみび慢性不透亮肺 (hazy lung) に留まり気泡状肺 (bubbly lung) に至らない非典型例である。人工肺サーファクタント補充療法の導入以来、I型が減りII型が増加してきたことは極めて興味深い。III型は子宮内感染を伴ったWilson-Mikity症候群の典型例で、III'型はII型と同様胸部X線所見が非典型例である。IV型とV型はRDSも先行せず、また子宮内感染の証拠も認められないグループで、IV型が胸部X線写真で気泡状肺を呈するもの、V型は非典型例である。VI型は分類不能群で、最近報告されている肺サーファクタント蛋白B (SP-B) 欠損を伴う先天性肺胞蛋白症<sup>5)</sup>などがこの型に分類されよう。

### CLDの肺内病態

CLDの発症には児の未熟性はもちろん、種々の因子が関与するが、その病態は「炎症による組織障害と異常修復」にまとめられる (Fig. 1)<sup>5)</sup>。これは主として気道吸引液を用いた分析により、気道における炎症性サイトカイン、顆粒球酵素、化学伝達物質などの消長パターンにより証明される<sup>7-11)</sup>。

例えば、CLD I, II型では出生直後は低値であった気道吸引液中のインターロイキン-8 (IL-8) や顆粒球エラスターゼが、出生後48時間を過ぎると急上昇するが、この上昇は出生後早期の投与酸素濃度に相関する<sup>12)</sup>。すなわち、RDSの急性期に続いて発症するCLDは、出生後早期の高酸素や人工呼吸器による圧損傷が気道炎症の要因となり、顆粒球酵素や活性酸素、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ ) などの化学伝達物質による肺組織障害が起こるものと考えられる。

一方、CLD III, III'型では出生時のIgM高値や組織学的な絨毛羊膜炎の所見がある場合に診断されるが、実際に気道吸引液中のIL-8や顆粒球エラスターゼは出生後まもなくの時点ですでに高値を示しており、病変は子宮内で始

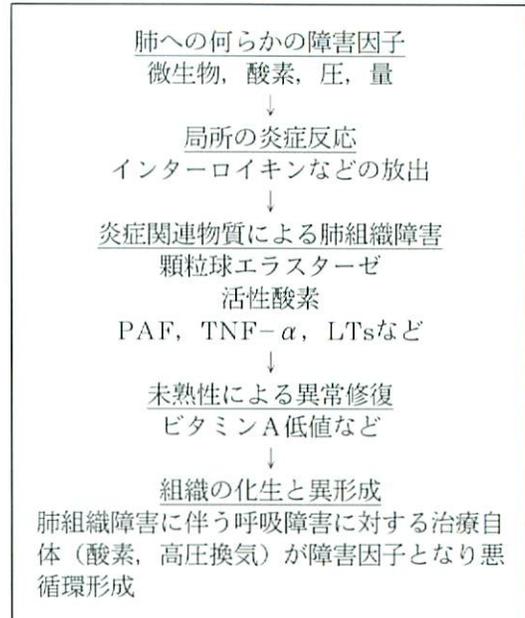


Fig. 1 慢性肺疾患の病態生理<sup>5)</sup>

まっているものと解釈される<sup>13,14)</sup>。肺間質は出生時すでに障害されており、従って人工呼吸はもちろん、自発呼吸ですら、その圧変化で容易に気腫状変化がもたらされるものと考えられる<sup>5)</sup>。

RDSや子宮内感染の既往なくして発症するCLD IV, V型の場合は、気道吸引液中のIL-8や顆粒球エラスターゼの上昇パターンが出生後種々の時期に見られる<sup>15)</sup>。症候性動脈管開存症 (patent ductus arteriosus: PDA) や敗血症などの重症感染症に伴う場合が多く、実際にTNF- $\alpha$ や血小板活性化因子 (platelet activating factor: PAF) などの化学伝達物質の上昇が認められる<sup>8,9,11)</sup>。

これらの所見はわが国で用いられているCLDの病型分類の妥当性を支持するものである。

### CLDの胸部X線所見

Northwayら<sup>2)</sup>は、RDSの急性期に引き続いて発症するCLDの胸部X線所見をTable 3に示す如く時期を追って記述した。Hodgmanら<sup>15)</sup>もWilson-Mikity症候群の臨床像、胸部X線変化と肺の組織学的所見の対比をTable 4

の如くに示している。いずれにしても肺病変が完成した際のX線像の中心は気泡状肺で、これに不規則索状影が加わって典型像に至る。

注目すべきは典型的な気泡状肺を呈することなく、NorthwayらのいうⅡ期の所見、すなわち全肺野のび慢性不透亮像が持続し、かすかな不規則レース状陰影を残すのみであるにもかかわらず、慢性の呼吸障害が持続する例が少なからず認められることで、厚生省研究班の分類ではこれらの非典型的な胸部X線像を呈するグループはそれぞれⅡ型、Ⅲ'型、Ⅴ型に分類さ

Table 5. 慢性肺疾患例の病型分類別頻度と死亡率<sup>5)</sup>

病型	例数	%	死亡例	%
I	288	29.4	27	9.4
II	312	31.8	14	4.5
III	142	14.5	15	10.6
IV	118	12.0	3	2.5
V	121	12.3	6	5.0
計	981	100.0	65	6.6

(厚生省心身障害研究班, 1993年再調査成績)

Table 3. Bronchopulmonary Dysplasiaの胸部X線および病理学的所見 (文献2から改変)

	X線所見	病理学的所見
I期(生後2~3日) RDS急性期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RDS急性期の所見</li> <li>・細網顆粒状陰影</li> <li>・気管支透亮像</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肺拡張不全</li> <li>・肺硝子膜症</li> <li>・リンパ管の拡張</li> </ul>
II期(生後4~10日) 再生期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全肺野のびまん性不透明陰影 (white out)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・遺残性肺硝子膜</li> <li>・肺胞上皮の壊死と修復像(食細胞, フィブリン, 液体の肺胞内漏出), 間質の浮腫</li> </ul>
III期(生後10~20日) 移行期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小円形気腫像と不規則レース状陰影</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肺胞壁の融合, 線維化</li> <li>・肺拡張不全と過膨張</li> <li>・細気管支粘膜の肥厚と異形成</li> </ul>
IV期(生後1ヵ月以上) 慢性期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・気腫陰影の拡大</li> <li>・肺含気量増加</li> <li>・巣状陰影の持続</li> <li>・心拡大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肺拡張不全と過膨張</li> <li>・気管周囲筋層の肥厚</li> <li>・細小動脈内側の肥厚</li> <li>・間質の浮腫, 線維化</li> </ul>

Table 4. Wilson-Mikity症候群の臨床症状, 胸部X線所見, 病理所見の対比 (文献16から改変)

時期	出生~6日	第1期前期 (6~30日)	第1期後期 (30日~4ヵ月)	第2期 (1~5.5ヵ月)	回復期 (3ヵ月~2年)
臨床症状	特異的症状はない	頻数呼吸, 陥没呼吸, 一過性チアノーゼ	高度の頻数呼吸, 陥没呼吸, 酸素依存性, 無呼吸, 胸部ラ音	臨床症状軽快, 胸部ラ音消失, 頻数呼吸・陥没呼吸は徐々に消失	異常なし
胸部X線像	異常なし	びまん性の間質性浸潤像, 1~4mmの小円形透亮像	両肺に粗大な線状影, 大きく境界明瞭な透亮像	上葉に著明な線状影, 肺基部の含気増加と横隔膜平坦化	異常なし
病理	—	未熟肺	肺気腫と無気肺の混在	びまん性肺気腫	—

れる<sup>4,5)</sup>。臨床症状は胸部X線写真上の変化が典型的な群の方が非典型群に比べてやや軽い傾向は認められるものの、Table 5に示す如く死亡に至る例もあるので注意を要する。

なお、逆に生後1ヵ月の時点で極低出生体重児全例の胸部X線撮影を行い、変化の有無を見た過去の成績では、いわゆるレース状陰影はかなりの例に認められるものの、全く呼吸障害の症状を呈さない例も少なからず存在することが明らかになっている<sup>17,18)</sup>。これらの出生後1ヵ月のころに出現する胸部X線像の変化は、未熟な肺では酸素投与や人工呼吸の有無にかかわらず、炎症性の肺損傷と異常修復過程が存在するものと考えられる。

### X線診断のPitfall

前述の如く、CLDの胸部X線像の中心は気泡状肺であり、診断確立には気泡状肺を呈する疾患を鑑別する必要がある。気泡状肺はSwischukが3型に分類しており、I型がRDSで見られる肺胞管の拡張、II型が間質性肺気腫(pulmonary interstitial emphysema: PIE)、III型がCLDの気腫状肺である<sup>19)</sup>。Swischuk I型のRDS時の肺胞管の拡張に伴うものは同時に気管支透亮像(air bronchogram)を伴い、bubble sizeが極めて小さい網状細顆粒状陰影であり、診断は容易である。人工呼吸器の加圧をとり、呼気時に撮影すればスリガラス状となって消失する。また、肺サーファクタント補充療法によく反応し、肺コンプライアンスの改善とともに消失する。Swischuk II型の気泡肺であるPIEは、RDSなどの低コンプライアンス肺において、主としてリンパ管内に漏出した空気で拡張したリンパ管が気泡状を呈するもので、小円形よりも虫食い状に見えるのが特徴である。PIEは肺胞外のガス像であるので呼気相の写真でも変化せず認められる特徴がある。一般には低コンプライアンスの肺に対して人工呼吸で圧を负荷した際に発症するので、早発型のCLD III型との鑑別を必要とすることがある。かつてのWilson-Mikity症

候群典型例は、生後1週ころまでは呼吸障害の症状を呈さず、徐々に呼吸障害症状が出現したので、発症時期からPIEとの鑑別が容易であったが、最近では生後1週以内に発症するCLD III型も多く、かつPIEからCLDに移行する例もあるので、鑑別が困難な場合がある。Swischukの気泡状肺III型がCLDに見られる気腫であり、初期は小円形レース状であったものが病勢の進行とともに不規則大型化し、索状陰影を伴うようになる。

片側性の大小不同の気泡状肺は先天性嚢胞性腺腫様奇形(congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: CCAM)や、大葉性肺気腫、気管支原性嚢胞、横隔膜ヘルニアなどの先天奇形で認められる。CCAMは最近では胎児超音波検査のルーチン化により、出生前に診断されることも多くなってきている。出生後はCT像が特異的で確定診断に役立つ<sup>20)</sup>。横隔膜ヘルニアの気泡状肺は胸腔内に脱出した腸管ガス像によるものであるが、早産極低出生体重児に合併した場合には時としてCLDと誤診する可能性もある。

気泡状肺を呈するその他の疾患として、肺炎がある。ウイルス性肺炎は一般に間質性肺炎の形を呈し、細菌性肺炎は肺胞炎の形をとりやすい。しかしいずれの場合も小嚢胞性変化を示す例も多く、時としてCLDとの鑑別を要することがある。人工呼吸を始めると水平感染として、サイトメガロウイルス感染やpneumocystis carinii感染、あるいはブドウ球菌感染の危険が高く、したがってCLD例に感染を合併した場合は鑑別が極めて難しい。

一方、非典型例に分類されるCLD II型、III'型およびV型ではびまん性不透亮像の鑑別が問題となる。びまん性不透亮像は間質の浮腫と肺胞腔への液体の漏出によるものが大半であり、多くは肺胞虚脱を伴っている。この変化は炎症に伴う変化であると考えられる。一方、出生直後のびまん性不透亮像は肺液の吸収不全によることが多いが、出血性肺水腫(hemorrhagic lung edema)の場合もある。少し時間が経つと

PDAの顕性化に伴う肺鬱血によるものも多い。PDAはCLD発症の危険因子の一つに挙げられているが、実際にPDAが顕性化するとともに気道吸引液中のTNF- $\alpha$ やPAFは顕著に増加することが認められており、PDAにあってもこの時点で肺に炎症がもたらされ肺組織が障害されるものと考えられる<sup>8,9)</sup>。肺胞腔への血液成分の漏出は肺サーファクタントの機能を抑制し、肺サーファクタントの機能的欠如の状態を惹起するので、肺コンプライアンスは低下し、肺胞虚脱を起こしやすくなることから<sup>9)</sup>、び漫性の不透亮像の重要性がクローズアップされよう。

ところで、胸部X線写真での気泡状肺やび慢性不透亮肺の所見の評価に際しては、撮影時の患児の換気状態を考慮に入れる必要がある。例えば高頻度振動換気 (high frequency oscillatory ventilation : HFOV) による人工換気で低コンプライアンス肺に対して高い平均気道内圧を用いる場合 (high MAP strategy)、本来はび慢性不透亮像を呈するものが、高い気道内圧のために消失して見えることがある。あるいは一般に用いられている間欠的強制換気は大容量高圧換気であるために気泡状肺が増強して見える場合がある。いずれにせよ機械的人工呼吸療法中のX線撮影時には気道に加えられる圧の高低により胸部X線像は大きく修飾されるので、注意して評価することが必要であろう。胸部X線像でCLDの重症度や経過を正しく判定評価するためには、絶えず同じ条件で撮影された写真を用いるべきであり、CLD時の読影に際して最大のpitfallとなろう。したがって、一定の条件として、人工呼吸中であっても、患児に自発呼吸がある限り、3 cm H<sub>2</sub>O程度の持続陽圧 (continuous positive airway pressure : CPAP) もしくは終末呼気陽圧 (positive end-expiratory pressure : PEEP) のみを付加して、患児の自発呼吸の吸気相での写真撮影を行うことも奨められよう。なお、この3 cm H<sub>2</sub>O程度の終末呼気陽圧を付加する理由は、気管内挿管により本来の生理的気道抵抗

を取り去るからである。

### CLDの経過と胸部X線所見の消長

CLDに罹患した超低出生体重児ではその経過が極めて長期にわたる。感染を繰り返しやすい、そのため浸潤像や無気肺像の合併が認められやすい。同時に右心負荷が問題となり、心拡大も認めることが多い。従って胸部単純X線写真によるフォローアップが必要である。しかし胸部単純X線写真像のみから肺高血圧の進行を判定することが不可能であるので、同時に肺高血圧のモニタリングを超音波断層検査で定期的に行うことが奨められる。超音波断層検査は肺気腫が強いと施行し難いが、AT/ET, RVAW/LVAW(D), RVAW/LV/PW(S), AV/PV, TV/MVなどからなる肺高血圧スコアの定期的計測が肺高血圧、右室負荷の程度の判定に有用である。

### おわりに

CLDの病態、定義、分類を踏まえて胸部X線像の所見について略述した。胸部X線写真はCLDの診断、分類、経過の観察に極めて重要な位置を占めている。一方、新しい治療法や機器の開発、導入とともに本来のX線所見が大きく修飾される場合があることに十分留意する必要がある。従って、撮影条件を出来るだけ統一した写真での比較、評価がこれまで以上に望まれる。

### ●文献

- 1) Tooley WH : Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1979 ; 95 : 851-855.
- 2) Northway WH, Rosan RC, Porter DY : Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease. N Engl J Med 1967 ; 276 : 1379-1383.
- 3) Wilson MG, Mikity VG : A new form of respiratory disease in premature infants. Am J Dis Child 1960 ; 99 : 489-499.
- 4) Ogawa Y, Fujimura M, Goto A, et al : Epidemiology of neonatal chronic lung

- disease in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1992 ; 34 : 663-667.
- 5) 小川雄之亮 : 新生児慢性肺疾患予防の戦略. *新生児誌* 1997 ; 33 : 421-428.
  - 6) Hamvas A, Noguee LM, deMello DE, Cole FS : Pathophysiology and treatment of surfactant protein-B deficiency. *Biol Neonate* 1995 ; 87(Suppl.1) : 13-18.
  - 7) 神谷賢二, 金子広司, 板倉敬乃, 他 : 慢性肺疾患とケミカルメディエーター—生化学的アプローチ. *未熟児新生児誌* 1990 ; 2 : 90-95.
  - 8) 神谷賢二, 小川雄之亮, 小山典久, 他 : 症候性動脈管開存症児における顆粒球エラスターゼと腫瘍壊死因子の慢性肺疾患への関与. *新生児誌* 1991 ; 27 : 558-562.
  - 9) Koyama N, Ogawa Y, Kamiya K, et al : Increased platelet activating factor in the tracheal aspirates from neonates with patent ductus arteriosus. *Clin Chim Acta* 1993 ; 215 : 73-79.
  - 10) 田中太平 : 新生児の各種呼吸障害における気管支洗浄液中のロイコトリエンに関する研究. *埼玉医大誌* 1993 ; 20 : 23-34.
  - 11) 小山典久, 中村利彦, 大浜洋一, 他 : 出生後因子からみた慢性肺疾患の病因と病態. *未熟児新生児誌* 1994 ; 6 : 62-68.
  - 12) Takasaki J, Ogawa Y : Interleukin 8 and granulocyte elastase  $\alpha$  1 proteinase inhibitor complex in the tracheobronchial aspirate of infants with chronic lung disease following respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1996 ; 38 : 434-439.
  - 13) Fujimura M, Kitajima H, Nakayama M : Increased leukocyte elastase of the tracheal aspirate at birth and neonatal pulmonary emphysema. *Pediatrics* 1993 ; 92 : 564-569.
  - 14) Takasaki J, Ogawa Y : Interleukin 8 and granulocyte elastase  $\alpha$  1 proteinase inhibitor complex in the tracheobronchial aspirate of infants with chronic lung disease following intrauterine infection. *Acta Paediatr Jpn* 1996 ; 38 : 132-136.
  - 15) Takasaki J, Ogawa Y : Interleukin 8 and granulocyte elastase in the tracheobronchial aspirate of infants without respiratory distress syndrome or intrauterine infection and development of chronic lung disease. *Acta Paediatr Jpn* 1997 ; 39 : 437-441.
  - 16) Hodgman JE, Mikity VG, Tatter D, et al : Chronic respiratory distress in the premature infant : Wilson-Mikity syndrome. *Pediatrics* 1969 ; 44 : 179-195.
  - 17) 小川雄之亮, 神原賢吉 : 極小未熟児における慢性肺障害についての検討—とくにBronchopulmonary Dysplasiaとその類似疾患の胸部X線所見を中心に—. *小児科臨床* 1978 ; 31 : 301-306.
  - 18) 戸薊 創, 小川雄之亮, 三河 誠, 他 : 極小未熟児における慢性肺障害(Chronic lung disorders, CLD) の臨床的検討, 第1編 : CLDの発症状況について. *日児誌* 1981 ; 85 : 1178-1181.
  - 19) Swischuk LE : Bubbles in hyaline membrane disease. Differentiation of three types. *Radiol* 1977 ; 122 : 417-426.
  - 20) 川瀬 淳, 松本延男, 川口洋子, 他 : Congenital Cystic Adenomatoid Malformation of the lungの1例. *日児誌* 1982 ; 18 : 497-506.