

1. 先天性嚢胞性肺疾患における 胎児超音波検査所見の再検討

臼井規朗¹⁾, 中畠賢吾²⁾, 銭谷昌弘²⁾, 奈良啓悟²⁾, 上野豪久²⁾, 上原秀一郎²⁾
大植孝治²⁾, 松岡健太郎³⁾

大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科¹⁾, 大阪大学大学院 小児成育外科²⁾
国立成育医療研究センター 病理診断科³⁾

A review of the fetal ultrasonographic findings in congenital cystic lung diseases

Noriaki Usui¹⁾, Kengo Nakahata²⁾, Masahiro Zenitani²⁾, Keigo Nara²⁾, Takehisa Ueno²⁾
Shuichiro Uehara²⁾, Takaharu Oue²⁾, Kentaro Matsuoka³⁾

Department of Pediatric Surgery, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health¹⁾
Department of Pediatric Surgery, Osaka Graduate School of Medicine²⁾
Department of Pathology, National Center for Child Health and Development³⁾

Abstract

Purpose: This study reevaluated the fetal ultrasonographic findings of prenatally diagnosed cases of congenital cystic lung diseases (CLDs).

Materials & Methods: We conducted a retrospective cohort study of CLDs diagnosed prenatally in fetuses delivered from 1993 to 2013. Among the 36 cases of CLDs, 17 cases of bronchial atresia (BA), 12 cases of congenital pulmonary airway malformation (CPAM) and 7 cases of pulmonary sequestration (PS) were included in this study. The fetal ultrasonographic findings and the contralateral lung to thorax transverse area ratio (L/T ratio) were compared among the CLDs.

Results: The BA patients demonstrated echogenicity with spontaneous reduction in 13 (76%) cases. Although polyhydramnios or fetal ascites were recognized in seven (58%) in the CPAM patients and in two (29%) in the PS patients, there were no BA cases with polyhydramnios or fetal ascites. The early L/T ratios were significantly lower than the late L/T ratio in all diseases. The L/T ratios of the BA patients were significantly higher than those of the CPAM patients.

Conclusions: The severity of the CLDs in the neonatal period depended on the early and late L/T ratios. No sign of a mass effect of the lesion, such as polyhydramnios or fetal ascites, was recognized in the BA patients.

Keywords : *Congenital cystic lung disease, Prenatal diagnosis, Bronchial atresia*

はじめに

先天性嚢胞性肺疾患(以下本症)の疾患概念は、近年気道閉鎖を嚢胞性病変の発生機序と考える立場に立って見直されつつある^{1,2)}。すなわち、従

来全て一次性の先天的な嚢胞性病変と考えられてきたものの中に、一部には腫瘍性の病変が、また一部には気道閉鎖に伴った二次性の病変が混在していることが明らかになってきた。これまで先天

性肺気道形成異常 (CPAM) のほか、肺分画症、気管支閉鎖、気管支原性嚢胞などに分類されてきた本症は、気道閉鎖を原因とする新しい疾患概念の導入によって、構成する疾患の分類や、各疾患の発症頻度にも変化が生じている。出生直後から時に重篤な呼吸器症状を呈する本症にとって、出生前からの鑑別診断は極めて重要であり、中でも胎児超音波検査の有用性はいうまでもないが、近年の疾患概念の変化に伴って本症の胎児超音波所見に関しても再検討が必要になってきた。

本研究の目的は、新しい疾患概念に基づいて分類された本症に関する臨床所見を胎児超音波所見と対比することで、各疾患の胎児超音波所見の特徴を明らかにすることである。

対象と方法

対象は、1993年1月から2013年12月までの間に出生前診断され、大阪大学医学部附属病院で胎児超音波検査による経過観察が行われ、同施設で出生後の治療が行われた症例とした。なお、本研究では肺葉性肺気腫は対象から除外した。

対象とした36例中、34例はすでに手術が施行された切除例、2例は手術を行わず経過観察が行

われている非切除例であった。切除例の診断は、栄養血管に関する術中所見と切除標本についての病理組織から行った。病理組織診断は、30例については国立成育医療研究センター病理診断部で中央診断し、4例は大阪大学医学部附属病院病理部で診断した。非切除例の2例は、CTなどの放射線画像から診断した (Fig.1)。出生後新生児期に認められた臨床症状によって、新生児遷延性肺高血圧症 (以下PPHN) を発症した症例、PPHNは発症しなかったが多呼吸や陥没呼吸、呻吟などその他の呼吸器症状が認められた症例、無症候であった症例に分類した。

健側肺の肺胸郭断面積比 (以下L/T比) は、胎児の心四腔断面を含み、左右同レベルの肋間に平行な胸部横断面を描出したときの肋骨・胸骨の内縁に沿った胸郭断面積 (b) に対する健側肺断面積 (a) の割合とした (Fig.2)。L/T比は、最も早期に測定した値 (早期L/T比: 中央値在胎28週) と最も晚期に測定した値 (晚期L/T比: 中央値在胎35週) をそれぞれ代表値として比較に用いた。

胎児超音波所見については次の項目について検討した。嚢胞は、最大径が5mm以上であった macrocystic、最大径が5mm未満であった

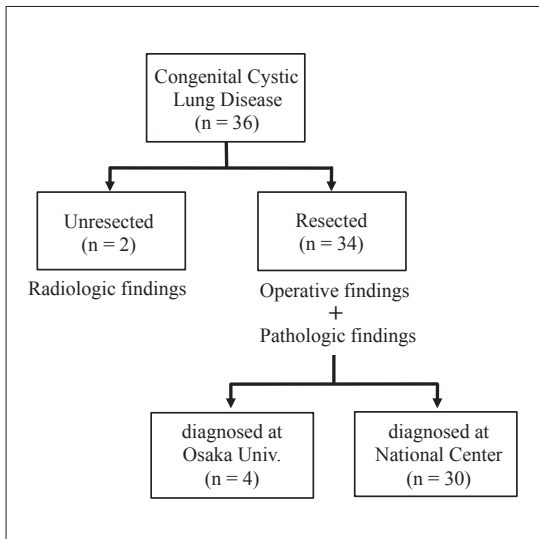


Fig.1 対象症例の診断方法

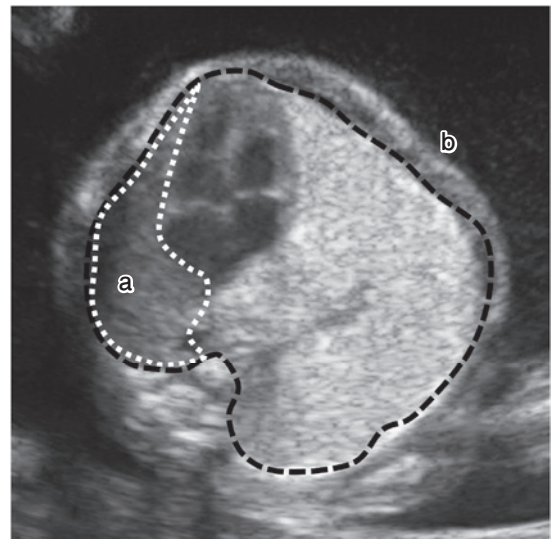


Fig.2 肺胸郭断面積比 (L/T 比) の測定方法

$$L/T \text{ 比} = \frac{\text{健側肺断面積 (a)}}{\text{胸郭断面積 (b)}}$$

Table 1 胎児超音波所見

嚢胞の性状	Macrocytic (嚢胞最大径 $\geq 5\text{mm}$)
	Microcytic (嚢胞最大径 $< 5\text{mm}$)
	Microcytic (高輝度エコーのみ)
嚢胞以外の病変像	高輝度エコーなし
	高輝度エコーあり, 不変
	高輝度エコーあり, 減退傾向
羊水過多・胎児腹水	なし
	あり, 出生時消失
	あり, 出生時残存

microcystic, microcysticのうち嚢胞を伴わず高輝度エコーのみであったものに分類した。嚢胞以外の病変のエコー像については、その性状と経過により高輝度エコーを認めなかったもの、高輝度エコーを認めたが経過中に輝度に変化がなかったもの、高輝度エコーを認め経過中に輝度が減退傾向を示したものに分類した。先行研究における多変量解析によって本症の重症度予測因子とされた羊水過多および胎児腹水³⁾については、経過中にそのいずれも認めなかったもの、いずれかまたは両者を認めたが出生時まで消失したもの、いずれかまたは両者を認めかつ出生時まで残存したものに分類した (Table 1)。

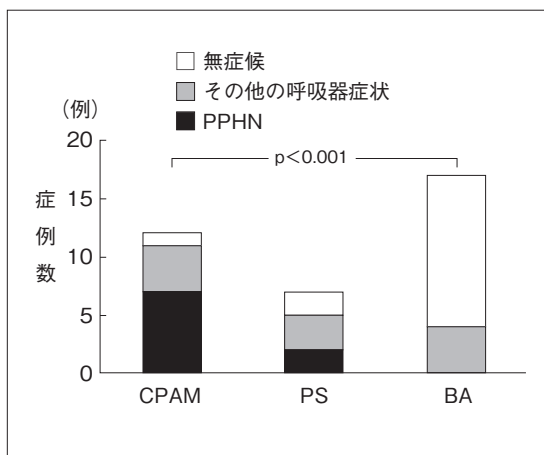


Fig.3 疾患別にみた新生児期の臨床症状

PPHN: 新生児遷延性肺高血圧症
 CPAM: 先天性肺気道形成異常
 PS: 肺分画症, BA: 気管支閉塞

L/T比の早期と晩期の比較は対応のあるT検定を用いて行った。群間のL/T比の比較は分散分析を行い、TukeyのHSD検定を用いて多重比較を行った。カテゴリーデータの解析は分割表分析を行い、 χ^2 乗検定を用いて検定した。統計学的有意差は $p < 0.05$ をもって有意とした。

結果

診断の内訳は気管支閉鎖が17例と最も多く、ついでCPAM 12例、肺葉外肺分画症 6例、肺葉内肺分画症 1例であった。診断された疾患別に新生児期の臨床症状を比較すると、CPAMでは11例 (92%) に新生児期に何らかの呼吸器症状が認められ、このうち7例 (58%) ではPPHNを発症していた。肺分画症で新生児期に呼吸器症状を認めたものは5例 (71%) で、このうち2例 (29%) にPPHNを発症していた。これに対して、気管支閉鎖で新生児期に呼吸器症状を認めたものは4例 (24%) のみで、PPHNを発症した症例はなかった (Fig.3)。

疾患別に早期L/T比と晩期L/T比を比較したところ、三疾患とも早期L/T比に比べて晩期L/T比は有意に大きく、いずれの疾患でも経過中の病変部の増大速度に比べ、相対的に対側正常肺の成長速度が早いことが示された (Fig.4)。早期も晩期

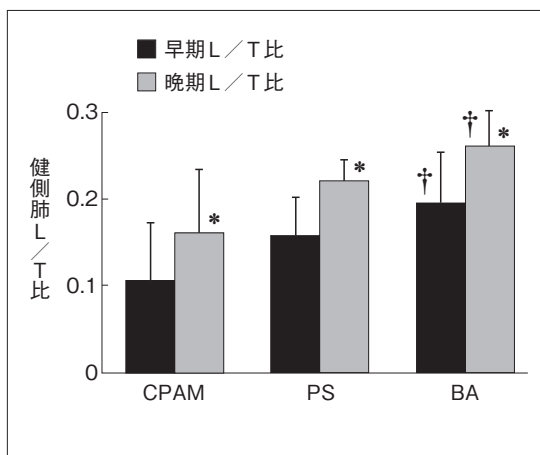


Fig.4 疾患別にみた早期・晩期 L/T 比の比較

CPAM: 先天性肺気道形成異常,
 PS: 肺分画症, BA: 気管支閉鎖
 *: $P < 0.05$, 早期 L/T 比 vs. 晩期 L/T 比
 †: $P < 0.05$, CPAM vs. BA

もCPAMのL/T比の方が気管支閉鎖のL/T比より有意に小さく、CPAMの方が気管支閉鎖に比べて病変が対側正常肺に与える影響の強いことが示された (Fig.4). 新生児期の臨床症状別にL/T比を比較したところ、PPHNを発症した症例は、その他の呼吸器症状を認めた症例や無症候の症例に比べて早期も晩期もL/T比が有意に小さかった (Fig.5).

胎児超音波所見で嚢胞の性状を比較すると、CPAMではMacrocyticが9例 (75%) と多数を占

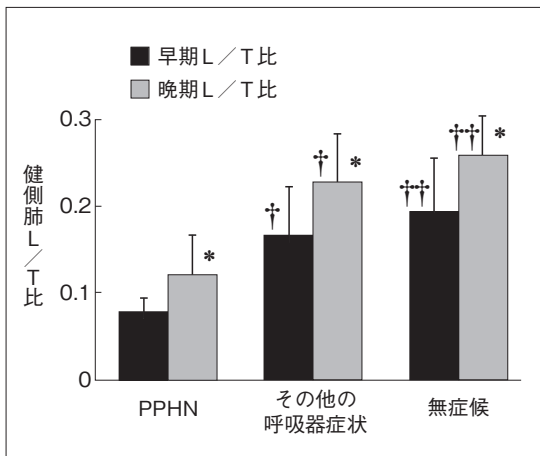


Fig.5 新生児期の臨床症状別にみた早期・晩期L/T比の比較

PPHN: 新生児遷延性肺高血圧症

*: $P < 0.05$, 早期L/T比 vs. 晩期L/T比

†: $P < 0.05$, その他の呼吸器症状 vs. PPHN

††: $P < 0.05$, 無症候 vs. PPHN

めたのに対し、気管支閉鎖や肺分画症では高輝度エコーのみのMicrocysticがそれぞれ8例 (47%), 5例 (71%) と多数であった。しかし、気管支閉鎖や肺分画症でMacrocyticを示す症例もそれぞれ6例 (35%) と、2例 (29%) に認められた。嚢胞以外の高輝度エコー像を比較すると、気管支閉鎖では当初高輝度エコー像を認め経過中に減退していく症例が13例 (76%) と多数を占めたが、CPAMの中にも同様に経過中の減退を示す症例が5例 (42%) 認められ、必ずしも特徴的な所見とは言えなかった。羊水過多や胎児腹水の有無を比較すると、CPAMでは7例 (58%) に羊水過多または胎児腹水を認め、うち3例 (25%) はこれらの所見が出生時まで残存した。これに対して気管支閉鎖で羊水過多や胎児腹水を認めた症例はなかった (Table 2)。肺分画症で大動脈から病変部への栄養血管が出生前に確認された症例は2例のみであった。

考 察

従来、先天性嚢胞性肺疾患はCPAMが多数を占めると考えられてきた⁴⁾が、本症の多くの症例に病理学的に気管支閉鎖を伴うことが認識されて^{1,2)}以来、近年では疾患概念に変化が起こりつつある。気道閉鎖を原因とする新しい疾患概念の導入によって、最近では気管支閉鎖と診断される症例が増加している。本研究でも病理所見を中心とした診断において36例中17例と約半数が気管支閉鎖と診断された。疾患別に新生児期の臨床

Table 2 疾患別にみた胎児超音波所見

疾 患 (症例数)	CPAM (n=12)	PS (n=7)	BA (n=17)	
Macrocytic (嚢胞最大径 ≥ 5 mm)	9	2	6	P=0.545
Microcystic (嚢胞最大径 < 5 mm)	2	0	3	
Microcystic (高輝度エコーのみ)	1	5	8	
嚢胞以外に高輝度エコーなし	3	2	1	P=0.179
嚢胞以外に高輝度エコーあり, 不変	4	3	3	
嚢胞以外に高輝度エコーあり, 減退傾向	5	2	13	
羊水過多・胎児腹水なし	5	5	17	P=0.004
羊水過多・胎児腹水あり, 出生時消失	4	1	0	
羊水過多・胎児腹水あり, 出生時残存	3	1	0	

CPAM: 先天性肺気道形成異常, PS: 肺分画症, BA: 気管支閉鎖

症状を比較すると、重症例が最も多かったのはCPAMで、半数以上の症例でPPHNを発症していたのに対し、気管支閉鎖では無症候性のことが多く、PPHNを発症した症例もなかった。この主な理由は、気管支閉鎖はCPAMに比べて健側肺L/T比が大きい、すなわち罹患病変が小さい傾向があることで説明できる。実際にL/T比と新生児期の症状の関係をみると、先行研究^{3,5)}と同様PPHNを発症した症例は疾患の種類にかかわらず早期・晩期のL/T比が小さい、すなわち罹患病変が大きく対側の正常肺が圧迫される度合いが強い症例であった。

胎児超音波所見では、嚢胞の性状や嚢胞以外の高輝度エコー像に各疾患の特徴が認められた。CPAMではMacrocysticを呈する症例が多かったが、肺分画症や気管支閉鎖では高輝度のみのMicrocysticの症例が多数であった。しかし、肺分画症や気管支閉鎖の中にもMacrocysticを呈する症例が混在するため、嚢胞の性状だけで疾患を鑑別するのは困難であった^{3,6)}。嚢胞以外の病変部の高輝度エコー像とその減退傾向は、気管支閉鎖で顕著であったがCPAMや肺分画症でも同様の現象を示すことがあり、必ずしも気管支閉鎖に特異的な所見とはいえなかった。

本症の嚢胞以外の病変部の高輝度エコー像が、妊娠中期に増強したあと妊娠後期に減退するとともに、病変部が自然縮小することは以前より報告されてきた^{3,5,7,8)}。なぜこのような現象が生じるかの機序は解明されていないが以下の様に推測される。すなわち、在胎20週から25週頃に気管・気管支との正常の交通がない孤立した病変部では、肺胞上皮から分泌された肺胞液によって病変部の肺胞や小さな嚢胞内に液体が貯留することによって、超音波の反射が増強してエコー輝度が上昇する。同様の現象は喉頭で気道が完全に閉塞する先天性上気道閉塞症候群(CHAOS)でも観察されることが知られている^{9,10)}。しかし、30週を過ぎる頃から、正常部分の肺では発育過程で肺胞壁が菲薄化するとともに、肺胞腔の拡大と液体の貯留によって肺の容積が増大する。正常肺では30週以降saccular stageからalveolar stageに成長するにつれてエコー輝度が上昇することが知られているが¹¹⁾、これらの変化により本症の病変部と正常肺

の間で隔壁と液体貯留の構造が類似するようになるため、エコー輝度の差が小さくなると思われる。さらに、正常肺の発育速度が病変部の膨張を上回るようになるため、病変部が相対的に小さくなると考えられる。

CPAMでは羊水過多や胎児腹水が多数の症例に認められ、その半数は出生時まで持続した。これに対して気管支閉鎖で羊水過多や胎児腹水を認めた症例はなかった。この違いも同様に健側肺L/T比の違い、すなわち罹患病変の大きさの違いによって説明できる。病変による縦隔の圧迫のために食道の通過障害が生じれば羊水過多が¹²⁾、下大静脈の還流障害が生じれば胎児腹水が生じる¹³⁾と考えられるが、CPAMが気管支閉鎖に比べてこれらの徴候を発症しやすいのは、CPAMの罹患病変が一般に気管支閉鎖より大きく、縦隔を圧迫する度合いが強いためと考えられた。

肺分画症では定義上大動脈から病変部へ向かう栄養血管が存在する。今回の対象では胎児超音波検査で栄養血管の存在が出生前に確認された症例は2例しかなかった。しかしこれは、肺分画症の7例中4例が超音波検査診断装置の性能が十分でなかった10年以上前の症例であったことと関係している可能性があり、超音波検査診断装置の性能が飛躍的に向上した現在では、肺分画症における栄養血管の同定は以前より容易であると推測された。

結 語

新しい疾患概念に基づいた分類では、本症における各疾患の胎児超音波検査上の特徴が明瞭となったが、画像所見のみからでは疾患を完全に鑑別することは困難であった。CPAMは気管支閉鎖に比べて一般に罹患病変が大きく、そのために胎児期に羊水過多や胎児腹水を発症しやすく、新生児期に重症の呼吸器症状を呈しやすいと考えられた。

本論文の内容は、第50回日本小児放射線学会(2014年6月27～28日、神戸)において発表した。

●文献

- 1) Riedlinger WFJ, Vargas SO, Jennings, RW, et al : Bronchial atresia is common to extralobar sequestration, intralobar sequestration, congenital cystic adenomatoid malformation, and lobar emphysema. *Pediatr Develop Pathol* 2006 ; 9 : 361-373.
- 2) Kunisaki SM, Fauza DO, Nemes LP, et al ; Bronchial atresia : the hidden pathology within a spectrum of prenatally diagnosed lung masses. *J Pediatr Surg* 2006 ; 41 : 61-65.
- 3) 臼井規朗, 神山雅史, 福澤正洋. 胎児嚢胞性肺疾患の重症度予測. *小児外科* 2011 ; 43 : 1333-1338.
- 4) Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, et al : Fetal lung lesions: Management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 179 : 884-889.
- 5) Usui N, Kamata S, Sawai T, et al : Outcome predictors for infants with cystic lung disease. *J Pediatr Surg* 2004 ; 39 : 603-606.
- 6) Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, et al : Current outcome of antenatally diagnosed cystic lung disease. *J Pediatr Surg* 2004 ; 39 : 549-556.
- 7) Hadchouel A, Benachi A, Revillon Y, et al : Factors associated with partial and complete regression of fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 ; 38 : 88-93.
- 8) Illanes S, Hunter A, Evans M, et al : Prenatal diagnosis of echogenic lung : evolution and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 ; 26 : 145-149.
- 9) Cavoretto P, Molina F, Poggi S, et al : Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 ; 32 : 769-783.
- 10) Kohl T, Hering R, Bauriedel G, et al : Fetoscopic and ultrasound-guided decompression of the fetal trachea in a human fetus with Fraser syndrome and congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS) from laryngeal atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 ; 27 : 84-88.
- 11) Takesin I, Anderer G, Hellmeyer L, et al : Assessment of fetal lung development by quantitative ultrasonic tissue characterization : a methodical study. *Prenat Diagn* 2004 ; 24 : 671-676.
- 12) Bromley B, Parad R, Estroff JA, et al : Fetal lung masses: prenatal course and outcome. *J Ultrasound Med* 1995 ; 14 : 927-936.
- 13) Mahle WT, Rychik J, Tian ZY, et al : Echocardiographic evaluation of the fetus with congenital cystic adenomatoid malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 ; 16 : 620-624.