

厚生労働省科学研究費補助金

小児疾患臨床研究事業

「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のための
フルチカゾン吸入に関する臨床研究」

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 田村正徳

平成19年(2007)3月

目 次

I：総括研究報告書	1
「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究」 田村 正徳	
II：分担研究報告書	
1. 「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究」 田村 正徳	
「慢性肺疾患を合併した2000年出生超低出生体重児の3歳時予後」	10
上谷 良行	
「新生児の慢性肺疾患2005年全国調査」	17
南 宏尚	
2. 「多施設共同臨床試験の実施に関する研究」	22
平野 慎也	
3. 「ウレアプラズマ陽性の絨毛膜羊膜炎・臍帯炎について」	27
中山 雅弘	
4. 「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入有効性と安全性に関する研究」	31
中村 友彦	
II：研究成果の刊行に関する一覧表	35
III：試験実施計画書	45
超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防に対するフルチカゾン吸入療法の多施設ランダム化 二重盲検比較試験	
中村 友彦	
藤村 正哲	

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

（総括）研究年度終了報告書

超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床
研究

主任研究者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科

研究要旨

日本の新生児死亡率は世界で最も低くなっているが、特に超低出生体重児では約半数が慢性肺障害(CLD)に罹患し、成長発達障害の主要な危険因子となっている。本研究では、ステロイド吸入による CLD 発症予防効果と安全性を多施設共同試験で実証するとともに、我が国における CLD 児の発症状況、発達成長に及ぼす影響を調査するとともに、発症機序を病理学的ならびに実験的に解明することにより、CLD の発症予防ならびに治療方法の開発を検討する。

分担研究者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科
平野慎也 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科
中山雅弘 大阪府立母子保健総合医療センター周産期病理学検査科
中村友彦 長野県立こども病院
総合周産期母子医療センター

研究協力者

南 宏尚 愛仁会高槻病院小児科
上谷良行 兵庫県立こども病院小児科
三科 潤 東京女子医科大学母子総合医療センター
河野由美 東京女子医科大学母子総合医療センター
川本 豊 愛染橋病院総合周産期母子センター

患の増加という新たな課題が出現した。特に超低出生体重児では約半数が慢性肺障害 (CLD) に罹患し、生命的予後を左右するだけでなく成長発達障害の主要な危険因子となっている。本研究では、我が国における CLD の経年的な発症状況を調査研究し、CLD が超低出生体重児の成長発達に及ぼしている影響について疫学的研究をする。同時に胎盤所見より CLD の発症原因の検索をおこない、CLD の原因究明とともに予知の可能性について研究する。CLD モデル動物を開発して CLD の危険因子を同定する。さらに新生児臨床研究ネットワーク：Neonatal Research Network JAPAN（を研究母体として CLD 発症予防のためのステロイド吸入試験を全国多施設共同試験でおこなうことにより、超低出生体重児で大きな課題である

A. 研究目的

我が国の新生児死亡率は世界で最も低くなっている。その一方では、未熟な肺に人工呼吸を行う結果として発生する慢性肺疾

CLD 児の、発症・予後の疫学的研究、原因・予知研究、ならびに発症予防に関する研究をおこなう。

B. 研究方法

課題名：我が国における超低出生体重児の慢性肺障害の発生状況と成長・発達に及ぼす影響の研究

1) 2005年出生児のCLD発症状況、発症に関わる諸因子について分析研究

日本周産期・新生児医学会の周産期(新生児)専門医基幹及び指定研修施設 265 施設の新生児医療担当医師代表に下記内容を含む調査用紙を郵送し、回答結果を 1995 年度及び 2000 年度出生児調査と比較検討した。現在までに回答を得たのは施設数 228 (回収率 86%)、極低出生体重児数 6864、CLD 症例数 1956 である。

イ) 体重別入院症例調査

2005 年 1 月 1 日より同年 12 月 31 日までに出生し上記施設に入院した児を対象とし、2000 年全国調査に倣い CLD 症例の背景集団として集計した。

ロ) CLD 症例調査

上記調査期間の背景集団より発生した CLD 全例について、CLD 病型、人工換気、酸素投与、入院期間、HOT の有無などの項目について検討した。CLD の定義、病型分類は、1995 年厚生省研究班分類(改訂案)に準拠したが、班員施設において、生後 28 日までに酸素中止に至るも CPAP などの補助換気より離脱困難な症例が相当数存在すると報告されたため、生後 28 日を越えて補助換気

を必要とする症例(PAP28)も CLD に含めるようにした。

ハ) CLD 管理方式調査

2000 年全国調査項目を基本に一部取捨選択して行った。

2) 2000年出生CLD児の長期的成長・発達調査

2000年出生児の慢性肺疾患全国調査と超低出生体重児の3歳時予後全国調査のデータベースを結合し、慢性肺疾患(CLD)を合併した超低出生体重児の3歳時予後について検討した。

課題名 多施設共同臨床試験の実施に関する研究

Primary endpoint として酸素投与期間の減少、Secondary endpoint として慢性肺障害の発症率低下、修正 1 歳半、暦 3 歳での発達障害の減少を評価項目として、わが国の主要新生児集中治療施設を持つ医療機関でフルチカゾン吸入療法のランダム化二重盲検比較試験を開始(平成 17(2007)年 5 月)した。

日本の新生児医療での臨床研究を推進し、また治療における有効性のエビデンスの確立にむけ設立された新生児臨床研究ネットワーク: Neonatal Research Network JAPAN(子ども家庭総合研究事業 厚生労働科学研究 1998 分担研究者 藤村正哲;超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班)を研究母体として行った。

課題名 胎盤の病理検査とその総合評価

胎盤全例で浸潤細胞の同定を免疫組織学的な方法も利用して検索した。ウイルス学的な検索が必要な場合には、電子顕微鏡による検査を行った。細菌性陰症を引き起こすと考えられている種々の病原微生物の同定を各種抗体の作製や、遺伝子プローブの作製を試みた。

(倫理面への配慮)

1. 疫学研究に関する倫理指針(平成14年6月17日)及び臨床研究に関する倫理指針(平成15年7月16日)を遵守して研究を行う。「疫学研究の倫理指針」に則り、集積したデータベースを非連結匿名化する。また、個人が特定されるような個人情報については、データベース項目に含めないことで、個人情報保護に配慮している。
2. 本研究の各施設における実施については、施設の定める臨床研究承認手続きを遵守しつつ、施設としての承認が得られた場合にのみ実施する。研究計画は参加施設の然るべき委員会(IRB等)において承認を受けること。必要に応じて委託契約など、所定の手続きを行う。
3. 文書による患者・代諾者への説明と同意の実施。
新生児臨床試験に関する倫理的なガイドラインは、GCP, ICH-E11 にのっとりその条項を遵守する。
説明書、同意書は研究班として別に定める。個々の実施施設は研究班の説明

書、同意書に変更を加えることができる。

4. 個別課題の臨床試験実施に際しては対象の適格条件を厳密にするとともに、試験実施後も重篤な有害事象発症時は、直ちに主任研究者、分担研究者、研究諮問委員会および厚生労働省へ報告の上、家族にも説明して試験の中止を含め検討する

C. 研究結果および考察

課題名:我が国における超低出生体重児の慢性肺障害の発生状況と成長・発達に及ぼす影響の研究

日本周産期・新生児医学会の周産期(新生児)専門医基幹及び指定研修施設 265 施設を対象として2005年出生の児のCLD発症状況調査をおこなった結果では、CLD発症率の上昇を認めたが、出生体重毎の発症率は変化しておらず、著しい早産・低出生体重児の生存例が増加したことによる見かけの上昇と考えられるが、ステロイドの全身投与が減少した影響も考えられ、より安全な投与方法である吸入ステロイド療法の研究は急務である。専門施設医療内容の調査では、全体として肺保護戦略を採用する施設が増加しているが、管理法の施設間差異がCLD発症率に影響している可能性があった。病因としては、子宮内感染症などの炎症による早産児での発症率が増加しており、吸入ステロイド療法は、これらの症例で予防法として期待できる。

2000年出生の全国の超低出生体重児で、

CLD あり児 336 名、CLD なし児 260 名について 3 歳時の発達評価を比較検討した結果、CLD ありの児は、脳性麻痺、視力障害、聴力障害の児が多く、総合発達評価でも異常を示す児が多い傾向があり、CLD の減少は、こうした発達障害児の減少にもつながる可能性が示唆された。しかし、CLD 合併群で平均在胎週数、出生体重ともに有意に小さく、同じ在胎週数で比較すると CLD 児の 3 歳時予後が明らかに不良とは言えなかった。今後 CLD 児の予後に影響する因子の詳細な分析が必要である。

課題名 多施設共同臨床試験の実施に関する研究

平成 17 年 5 月より試験が開始され、平成 18 年 2 月時点での登録数は 35 例、うちエントリー数は 16 例。半年を経過したところで登録状況を確認、施設調査を行った。その結果倫理委員会等審査委員会への施設支援、除外基準の変更による研究計画書の改訂、また他の施設に参加を呼びかけ参加表明施設は 21 施設となり、現時点では大きな問題なく進行中である。

課題名 胎盤の病理検査とその総合評価

ウレアプラズマは、早産関連細菌として知られている。子宮内感染症疑いの症例において、胎盤からのウレアプラズマ検出の有無およびその胎盤病理所見との関連を検討した。妊娠中期を中心として、絨毛膜羊膜炎(CAM)症例の大部分において、ウレアプラズマが検出された。胎盤病理においては、

1 例を除き胎盤胎児面と臍帯に高度の炎症細胞の浸潤が見られた。特に胎盤胎児面においては羊膜直下と絨毛膜下により強い浸潤のパターン(二層性パターン)を示した。臍帯においてはそれぞれ少数であるが、臍帯上皮直下に浸潤するパターンおよび亜急性壊死性臍帯炎(SNF)に類似する浸潤パターンを認め、通常の臍帯炎(血管周囲)と異なる所見であった。

D. 結論

日本周産期・新生児医学会の周産期(新生児)専門医基幹及び指定研修施設 265 施設を対象として過去最大の CLD 発症調査をおこなった。CLD の発症率は体重区分別では、前回調査と変化はなかったが、より低体重の児を多数診療・救命したため、見かけの発症率は高くなった。超低出生体重児では慢性肺疾患のある児で神経学的予後不良、呼吸器合併症の児が多かった。在胎週数、出生体重の大きな群では慢性肺疾患児で神経学的予後不良の児が有意に多く、今後慢性肺疾患を減少させることが神経学的予後の改善にも繋がることを期待される。また、胎盤病理検査より子宮内感染症による炎症が、CLD 発症の重要な因子であることが判明したので、これらの児ではステロイド吸入は、CLD 発症予防効果が十分期待され、本年度より開始した多施設共同試験で実証できる可能性が高まった。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

田村正徳

1. 田村正徳、監修：日本救急医療財団心
肺蘇生法委員会 編著：日本版救急蘇
生ガイドライン策定委員会、新生児の
救急蘇生法、「救急蘇生法の指針 2005
医療従事者用」、へるす出版、東京、
2007:127-134
2. 田村正徳、「Consensus2005 に則った新
しい新生児心肺蘇生法」、小児科診療、
2007;70(4):554-563
3. 田村正徳、「Consensus2005 における新
生児心肺蘇生法の主たる改正点」、周産
期医学、2007;37(2):165-169
4. 田村正徳、「北米における新生児心肺蘇
生プログラム (NRP) の普及の背景
と、その必要性」、助産雑誌、
2007;61(2):94-99
5. 田村正徳、救急救命士ならびに救急隊
員による分娩直後の新生児蘇生法、救
急医療ジャーナル、
2007;83;15(2):36-41
6. 田村正徳、新生児心肺蘇生法の最新診
療ガイドライン、産婦人科の世界、
2007;59(4)掲載予定
7. 田村正徳、受難の時代” における医療
の質向上と安全な呼吸ケア、呼吸器ケ
ア、2006;4(6):41
8. 田村正徳、新生児蘇生手技の標準化、
第 21 回群馬周産期研究会総会、
2006;56(2):188-189
9. 和田雅樹、田村正徳、特集：児の予後
から見た産科リスク因子 1.ハイリスク新生児へ
の対応、産科と婦人科、2006;73(10)1-6
10. 田村正徳、石原英樹他、押さえておく
べき呼吸管理 新生児・乳児の呼吸管
理、呼吸器ケアエッセンス、メディカ
出版、大阪、2006;168-177
11. 廣間武彦、中村友彦、木原英樹、田村正
徳 「NICU における呼吸理学療法ガイ
ドライン」作成のためのアンケート調
査結果 日本未熟児新生児学会雑誌
2006;18;1:61-66
12. Sakurai Y, Obata T, Matsuoka K,
Sasaki H, Nomura M, Murata M, Takeda
S, Tamura M. anti-growth effect of
the endocannabinoid receptor(CBI
and CB2)blockers on the liver cancer
cell lines Prostaglandins & other
Lipid Mediators 2006;79:144-194
13. Hiroma T, Baba A, Tamura M. Nakamura
T. Liquid incubator with
perfluorochemical for extremely
premature infants. Biol Neonate
2006;90:162-167
14. Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba
A, Tamura. T, Fukushima Y Neonatal
management of Trisomy 18: Clinical
details of 24 patients receiving
intensive treatment. Am J Med Genet
2006;140A:937-944
15. Wakabayashi T, Tamura M, Nakamura T.
Partial Liquid Ventilation with
Low-Dose Perfluorochemical and
High-Frequency Oscillation Improves

- Oxygenation and Lung Compliance in a Rabbit Model of Surfactant Depletion. Biol Neonate 2006;89:177-182
16. 監訳：田村正徳、AAP/AHA 新生児蘇生テキストブック 第五版、医学書院、東京、2006
17. 田村正徳 AHA 国際ガイドライン 2000 に基づいた新生児の心肺蘇生、川越クニカカソファリス・講演抄録集III 2006; III:191-202
18. 田村正徳他、新生児・乳幼児の呼吸管理、第11回3学会合同呼吸療法認定士認定制度認定講習会テキスト、3学会合同呼吸療法認定士認定委員会事務局、東京、11;351-366:2006
19. 田村正徳 新生児疾患・新生児の異常徴候他2 標準小児科学(第6版)、医学書院、東京、2006;82-100
- (中山雅弘)
1. Namba F, Kitajima H, Tabata A, Nakayama M, Suehara N, Matsunami K, Yanagihara K, Nishihara M, Morita A, Yamada M, Kimoto A, Hirano S, Sekiguchi K, Fujimura M, Yanagihara I. Anti-Annexin A2 Igm Antibody in Preterm Infants: Its Association with Chorioamnionitis. Pediatric Research, 2006; 60: 699-704
2. Kadowaki K, Waguri M, Nakanishi I, Miyashita Y, Nakayama M, Suehara N, Funahashi T, Shimomura I, Fujita T. Adiponectin Concentration in Umbilical Cord serum Is Positively Associated with the Weight Ratio of Fetus to placenta. J Clinical Endocrinology & metabolism, 2006; 91: 5090-5094
3. 中山雅弘、濱中拓郎、末原則行. 胎児発育と胎盤の機能・病理. 臨床婦人科産科 2006 ; 60 : 244-251
4. 中山雅弘、桑江優子、浜名圭子、濱中拓郎、末原則幸、和田芳郎、北島博之. 胎盤病理からみた IUGR. 近畿新生児研究会会誌 2006 ; 15 : 9-15
5. 和田芳郎、森田祥子、伊奈志帆美、高橋伸方、望月成隆、山本昌周、佐野博之、三ツ橋偉子、白石淳、平野慎也、北島博之、藤村正哲、中山雅弘. 超低出生体重児 IUGR の発達成長と胎盤病理組織分類. 近畿新生児研究会会誌 2006 ; 15 : 24-30
6. 中山雅弘、竹島俊一、竹内真、松岡圭子、桑江優子. CMV 胎内感染の病理. 第13回 JHIF フォーラム記録集 (平野慎也)
- なし
- (中村友彦)
1. 中村友彦 新生児遷延性肺高血圧症 今日の治療指針、医学書院 2006; 940
2. 中村友彦 新生児仮死 今日の小児治療指針、医学書院 2006;113-114
3. 広間武彦、中村友彦 新生児心肺蘇生法の指針 救急・集中治療ガイドライン、総合医学社 2006;535-538
4. 中村友彦 小さな心室中隔欠損 PBL に基づく小児科学症例テキスト、エンゼビア

- ・ジャパン2006;51
5. 清水健司、中村友彦 ガイドライン2005の新生児一次救命処置の手順 院内急変と緊急ケアQ&A、総合医学社 2006;30-31
 6. 清水健司、中村友彦 ガイドライン2005の新生児二次救命処置の手順 院内急変と緊急ケアQ&A、総合医学社 2006;32-33
 7. 宮下進、広間武彦、中村友彦 陽圧換気のための蘇生装置の使用 AAP/AHA新生児蘇生テキストブック 医学書院 2006;3-1-3-58
 8. Wakabayashi T, Tamura M, Nakamura T. Partial Liquid Ventilation with Low-Dose Perfluorochemical and High-Frequency Oscillation Improves Oxygenation and Lung Compliance in a Rabbit Model of Surfactant Depletion. *Biol Neonate* 2006;89:177-182
 9. 清水健司、中村友彦 静注養デキサメサゾン、吸入フルチカゾン *Neonatal Care* 2006;19:19-21
 10. 広間武彦、中村友彦、木原秀樹、田村正徳 「NICUにおける呼吸療法ガイドライン」作成のためのアンケート調査結果 日本未熟児新生児学会雑誌 2006;18:61-66
 11. Yoshida S, Kikuchi A, Naito S, Nakamura H, Hayashi A, Noguchi M, Kondo Y, Nakamura T Giant hemangioma of the fetal neck, mimicking a teratoma. *Japan Society of Obstetrics and Gynecology.* 2006;32:47-54
 12. Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y *Neonatal Management of Trisomy 18 Am J Med Gene* 2006;140:937-944
 13. 木原秀樹、中村友彦、広間武彦 ポジショニングが早産児の睡眠覚醒状態や脳波に及ぼす影響 日本周産期新生児医学会雑誌 2006;42:40-44
 14. 大石沢子 中村友彦 広間武彦 胎便吸引症候群 ペリネイタルケア 2006;25:28-34
 15. 木原秀樹、中村友彦、広間武彦 無気肺に対して気管支洗浄に積極的な呼吸理学療法を施行した早産児3例とECMO療法中の3例 日本未熟児新生児学会雑誌 2006;18:59-64
 16. 中村友彦 新生児蘇生講習会・信州モデル 富山県産婦人科医会報 2006;206:4
 17. Hiroma T, Baba A, Tamura M, Nakamura T. Liquid Incubator with Perfluorochemical for Extremely Premature Infants. *Bio Neonate* 2006;90:162-167
 18. 木原秀樹、中村友彦、広間武彦 NICUにおける呼気圧迫法(squeezing)による呼吸理学療法の有効性と安全性の検討 日本周産期新生児医学会誌 2006;42:620-625
 19. 近藤良明、横山晃子、広間武彦、中村友彦 新生児脳疾患のCT・MRI 診断 周産期医学 2006;36:1271-1274
 20. Nakata S, Yasui K, Nakamura T, Kubota N, Baba A. Perfluorocarbon suppresses lipopolysaccharide and alpha-toxin-induced interleukin-8 release from alveolar epithelial cells.

2. 学会発表

(中山雅弘)

1. Takeuchi M, Nakayama M. Pathological Assessment of Fetal Death. The 9th SIDS International conference 2006.6 横浜市
2. Namba F, Nakayama M, Shiraishi J, Hamanaka T, Kitajima H, Suehara N, Fujimura M, Yanagihara I. Placental features of preterm infants colonized with ureaplasma species. The 12th International Federation of Placenta Associations Meeting 2006.9 神戸市
3. Morine M, Maeda K, Suto A, Suto M, Kaji T, Nakayama M, Irahara M. Placental mesenchymal dysplasia with fetal abdominal lymphangioma. The 12th International Federation of Placenta Associations Meeting 2006.9 神戸市
4. 中山雅弘. 新しい IUGR 病像に挑む. 第 15 回近畿新生児研究会 2006.3.4 大阪市
5. 難波文彦、中山雅弘、桑江優子、白石淳、濱中拓郎、北島博之、末原則幸、藤村正哲、柳原格. Ureaplasma 陽性超早産児 (在胎期間 28 週未満) の胎盤所見の検討. 第 42 回日本周産期・新生児医学会 2006.7 宮崎市
6. 山雅弘、竹島俊一、竹内真、松岡圭子、桑江優子. CMV 胎内感染の病理. 第 13 回ヘルペス感染症フォーラム 2006.8

札幌市

7. 松浪桂、竹内真、中山雅弘、北島博之、藤村正哲. 壊死性臍帯炎は Wilson-Mikity 症候群の重症化因子ではない —Wilson-Mikity 症候群 100 例における胎盤病理—. 第 51 回日本未熟児新生児学会 2006.11.26-28 さいたま市
8. 柳原格、白石淳、難波文彦、中山雅弘、西原正泰、末原則幸、北島博之、藤村正哲. 低出生体重児における Ureaplasma parvum などの分類頻度と絨毛膜羊膜炎. 第 51 回日本未熟児新生児学会 2006.11.26-28 さいたま市 (中村友彦)
1. 依田達也、広間武彦、宮下進、内藤幸恵、清水健司、栗原伸芳、横山晃子、神谷素子、大沢沢子、中村友彦 DCH に伴う CLD ?CAM 合併例での検討- 第 42 回日本周産期・新生児医学会 宮崎市 2006,7 月
2. 吉田志朗、菊池昭彦、砂川空広、司馬正浩、高木紀美代、依田達也、小木曾嘉文、中村友彦 Diffuse chorioamniotic hemosiderosis (DCH) の周産期臨床像 第 42 回日本周産期・新生児医学会 宮崎市 2006,7 月
3. 大沼泰枝、木原秀樹、依田達也、中村友彦 極低出生体重児の 6 歳・9 歳健診における知能検査プロフィールの検討 第 42 回日本周産期・新生児医学会 宮崎市 2006,7 月
4. 横山晃子、依田達也、中村友彦 極低出生体重児のフォローアップ事業・信州モ

デル 第2報 現状および今後の課題 第
42回日本周産期・新生児医学会 宮崎市
2006,7月

5. 木原秀樹、中村友彦 哺乳評価に基づ
いた早期産児・新生児の哺乳不良の検討
第42回日本周産期・新生児医学会 宮崎市
2006,7月

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

分担研究報告書

超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究
慢性肺疾患を合併した 2000 年出生超低出生体重児の 3 歳時予後

分担研究者 田村正徳 埼玉医大総合医療センター教授
研究協力者 上谷良行 兵庫県立こども病院小児科部長
三科 潤 東京女子医科大学母子総合医療センター助教授
河野由美 東京女子医科大学母子総合医療センター講師
川本 豊 愛染橋病院総合周産期母子センター部長
南 宏尚 愛仁会高槻病院小児科医長
主任研究者 田村正徳 埼玉医大総合医療センター教授

研究要旨 2000 年出生児の慢性肺疾患全国調査と超低出生体重児の 3 歳時予後全国調査のデータベースを結合し、慢性肺疾患（CLD）を合併した超低出生体重児の 3 歳時予後について検討した。CLD を合併した児は脳性麻痺を含め、発達障害の頻度が CLD を合併していない児に比して明らかに高かったが、CLD 合併群で平均在胎週数、出生体重ともに有意に小さく、同じ在胎週数で比較すると CLD 児の 3 歳時予後が明らかに不良とは言えなかった。今後 CLD 児の予後に影響する因子の詳細な分析が必要である。

A. 研究目的

超低出生体重児の著明な救命率の向上の一方で長期予後が必ずしも改善されていないことが厚生省心身障害研究および厚生科学研究による超低出生体重児 3 歳時、6 歳時および 9 歳時予後の全国調査において明らかにされてきた。また、超低出生体重児の予後不良因子のひとつとして慢性肺疾患（CLD）が注目されており、その予防が超低出生体重児の予後を改善する可能性が考えられる。

そこで今回、2000 年に厚生労働科学研究において実施された慢性肺疾患に関する全国調査と

2000 年出生超低出生体重児 3 歳時予後の全国調査のデータベースを連結し、慢性肺疾患児の 3 歳時予後を明らかにして、超低出生体重児の予後に影響する因子の検討に資することを目的とした。

B. 研究方法

2000 年出生児を対象とした慢性肺疾患児の全国調査において登録された 1192 例のデータベースと 2000 年出生の超低出生体重児 3 歳時予後全国調査において登録された 790 症例のデータベースを連結し、CLD を合併した超低出生体重

児の3歳時予後を検討した。連結したデータベースの症例332例の登録施設の児で3歳時予後全国調査に登録され、CLDを合併していなかった児258例をCLDなし群として、総合発達評価、脳性麻痺、視力障害、聴覚障害、てんかん、行動異常、退院後合併症について比較検討した。総合発達評価は超低出生体重児3歳時予後全国調査で用いている評価基準を用い、脳性麻痺・精神発達障害・視力障害の3項目から日常生活における不都合さで判定した(表1)。各調査は倫理面、プライバシー保護に十分配慮して行った。

C. 研究結果および考察

最終的に染色体異常、中枢神経系奇形、クレチン症の計6例を除外した590例を検討対象とした。

1. CLDの有無による比較(表2)

CLDありとした児は332例、CLDなしは258例であった。平均在胎週数はCLD群で有意に短く、平均出生体重も有意に小さかった。総合発達評価ではCLD群で正常発達判定となった児の頻度が有意に少なく、脳性麻痺の頻度、視力障害の頻度が有意に高かった。聴覚障害、てんかん、行動異常の頻度は両群で差を認めなかった。退院後の合併症では、在宅酸素および気管支喘息の頻度がCLD群で有意に高かったが、反復性呼吸器感染に関しては差を認めなかった。このようにCLDを発症した超低出生体重児は明らかに3歳時の予後は不良であるが、CLD群が在胎週数、出生体重とも有意さを持って小さいことから、CLDが超低出生体重児の予後を悪くする因子であるかどうか検討する必要がある。そこで体重群別、在胎週数群別にCLDの有無による予後の比較を行った。

2. 出生体重による比較

出生体重750g以上群と未満群でCLDの合併頻度に明らかに差を認めた(表3)。そこで出生体重750g未満と750g以上の群に分けて評価の結果を比較した。

1) 出生体重750g未満群(表4-A)

CLDの有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、CLDあり群で有意に在胎週数は短かったが、出生体重に差はなかった。

総合発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などすべての項目においてCLDの有無による差は認められなかった。

2) 出生体重750g以上群(表4-B)

CLDの有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、CLDあり群で有意に在胎週数は短かく、出生体重も小さかった。総合発達評価ではCLDあり群で有意に正常判定の頻度が低かった。脳性麻痺の頻度には差はなかったが、視力障害の頻度はCLD群で高かった。退院後合併症の頻度もCLD群で高く、特に在宅酸素療法、喘息の頻度が高かった。

3. 在胎週数による比較

在胎週数27週未満群と27週から31週未満群、さらに31週以上群でCLDの合併頻度に明らかに差を認めたため(表5)、在胎27週未満と27週以上の群に分けて評価の結果を比較した。

1) 在胎週数27週未満群(表6-A)

CLDの有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、CLDあり群で有意に出生体重が小さかったが、在胎週数に差はなかった。

総合発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などすべての項目においてCLDの有無による差は認められなかった。

2) 在胎週数27週? 31週群(表6-B)

CLDの有無によって在胎週数と出生体重を

比較すると、CLD あり群で有意に在胎週数は短かく、出生体重も小さかった。総合発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などの項目において CLD の有無による差は認められなかったが、退院後合併症に差を認め、特に在宅酸素療法で CLD 児が有意に高頻度であった。

今回、ロジスティック解析を行い、総合発達評価での異常判定に影響する因子について検討したが、解析できた因子は、出生体重、在胎週数、性別、CLD の有無のみであり、CLD は有意な影響を与える因子としては挙がってこなかった。今回の検討は、極めて限られたデータベースを連結し、数少ない因子の中で検討されたものであり、前方視的に収集されたデータをもとに解析したものでないため、検討できる内容には限界がある。従って、現在総合周産期母子医療センターのネットワーク内で収集されているデータベースなどの活用により、より詳細な検討がなされ、CLD の有無が低出生体重児の予後に影響する因子であるか否かを明らかにすることが望まれる。それによって超低出生体重児の予後を改善するための具体的な方策が明らかになる事が期待される。

D. 結論

CLD を合併している超低出生体重児は CLD を合併していない児に比べて 3 歳の時点ではより多くの問題を抱えているが、CLD を発症する児は出生体重、在胎週数の小さい児が多く、これらの因子を含めて今後検討する必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 上谷良行, 中村肇、超低出生体重児の予後、

産婦人科治療、2005;91:56-63

2. 上谷良行: 全国調査からみた極低出生体重児の予後. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2005;41(4)758-760

3. 高崎二郎、水田桂子、鈴木理永、田村正徳: 初回検査で髄液細胞数が正常であった B 型溶連菌による化膿性髄膜炎の 2 例—髄液中 interleukin-8 および matrix、小児感染免疫、2006;18(2);109-114

4. Yoshio Sakurai .Toru Obata .Kikumi Matsuoka .Hiroyuki Sasaki . Mayumi Nomura . Michiyo Murata .Show Takeda . Masanori Tamura、anti-growth effect of the endocannabinoid receptor(CBI and CB2)blockers on the liver cancer cell lines、Prostaglandins & other Lipid Mediators、2006;79:114-194

5. Kosho T. Nakamura T. Kawame H. Baba A. Tamura T.Fukushima Y、Neonatal management of Torisomy 18:Clinical details of 24 patients receiving intensive treatment.、Am J Med Genet Part A、2006;140A:937-944

6. 新生児疾患・新生児の異常兆候、標準小児科学第 6 版、医学書院、2006;6:82-100

2. 学会発表

1. 上谷良行 : 2000 年出生超低出生体重児の 3 歳時予後全国調査成績 第 42 回周産期・新生児医学会 2006 年 7 月 宮崎

表 1. 3 歳時の総合発達評価の判定基準

異常：1) 2) 3) のいずれかに該当するとき

- 1) 自立歩行が不可能な脳性麻痺
- 2) 両眼失明
- 3) 精神発達遅滞；2 項目の $DQ < 70 + 1$ 項目の $DQ < 80$

境界：1) 2) 3) のいずれかに該当するとき

- 1) 自立歩行が可能な脳性麻痺
- 2) 片眼失明
- 3) 精神発達遅滞；1 項目の $DQ < 70 + 1$ 項目の $DQ < 80$

または 3 項目の $DQ < 80$

正常：上記に該当しないとき

DQ:遠城寺式の対人関係・発語・言語理解で評価

表2 慢性肺疾患の有無による予後の比較

	CLDなし		CLDあり		
総数	258	%	332	%	
平均在胎週数	27.7 ±2.6	週	25.7 ±1.6	週	p<0.001
平均出生体重	817 ±129.6	g	749.9 ±141.5	g	p<0.001
総合発達評価					
正常	175	68	183	55	p<0.005
境界	48	19	67	20	
異常	35	14	82	25	
脳性麻痺					
なし	225	87	265	80	p<0.05
境界	9	3	14	4	
あり	24	9	53	16	
視力障害					
なし	241	93	287	86	p<0.01
あり	14	5	42	13	
両眼失明	2	1	2	1	
聴覚障害					
なし	253	98	317	95	ns
あり	3	1	14	4	
てんかん					
なし	246	95	316	95	ns
あり	10	4	14	4	
行動異常					
なし	242	94	297	89	ns
あり	12	5	24	7	
退院後合併症					
なし	217	84	241	73	
在宅酸素	5	2	26	8	p<0.005
反復性呼吸器感染	8	3	16	5	ns
喘息	11	4	29	9	p<0.05

表3 慢性肺疾患の有無と出生体重の関連

	CLDなし	CLDあり	
BW<750g	75	164	239
BW>=750g	183	168	351
	258	332	590

p<0.0001

表4 出生体重群別慢性肺疾患の有無による予後の比較

A) BW<750gでの検討

	CLDなし n=75		CLDあり n=164		P
GA mean(SD)	26.6(2.4)		25.1(1.7)		<0.0001
BW mean(SD)	647(75)		631(82)		NS
総合発達評価					
		%		%	
正常	40	53	82	50	NS
境界	19	25	38	23	
異常	16	21	44	27	
脳性麻痺					
なし	64	85	131	80	NS
境界	3	4	8	5	
あり	8	11	25	15	
視力障害					
なし	65	89	140	86	NS
あり	8	11	23	14	
両眼失明	2	2.7	1	0.6	NS
聴覚障害					
なし	72	97	157	96	NS
あり	2	3	7	4	
てんかん					
なし	70	93	156	96	NS
あり	5	7	6	4	
行動異常					
なし	67	91	147	92	NS
あり	7	10	12	8	
退院後合併症					
なし	58	78	117	72	NS
HOT	4	5	18	11	NS
慢性呼吸器感染	6	8	9	6	NS
喘息	4	5	10	6	NS
その他	7	9	15	9	NS

B) BW>=750gでの検討

	CLDなし n=183		CLDあり n=168		P
GA mean(SD)	28.2(2.6)		26.2(1.3)		<0.0001
BW mean(SD)	887(68)		866(73)		0.007
総合発達評価					
		%		%	
正常	135	74	101	60	0.005
境界	29	16	29	17	
異常	19	10	38	23	
脳性麻痺					
なし	161	88	134	80	NS
境界	6	3	6	4	
あり	16	9	28	17	
視力障害					
なし	176	97	147	89	0.003
あり	6	3	19	11	
両眼失明	0	0	1	0.6	NS
聴覚障害					
なし	181	99	160	96	NS
あり	1	0.5	7	4	
てんかん					
なし	176	97	160	95	NS
あり	5	3	8	5	
行動異常					
なし	175	97	150	93	NS
あり	5	3	12	7	
退院後合併症					
なし	159	90	124	76	0.0007
HOT	1	0.6	8	5	0.016
慢性呼吸器感染	2	1	7	4	NS
喘息	7	4	19	12	0.01
その他	9	5	11	7	NS

表5 慢性肺疾患の有無と在胎週数の関連

	CLDなし	CLDあり	
GA<27w	88	242	330
27~<31w	133	89	222
31w~	36	1	37
	257	332	589

p<0.0001

表6 在胎週数別慢性肺疾患の有無による予後の比較

A) GA<27w					B) GA 27~31w						
	CLDなし n=88		CLDあり n=242			CLDなし n=133		CLDあり n=89			
GA mean(SD)	25.1(0.95)		25.9(1.04)		NS	GA mean(SD)	28.2(1.16)		27.7(0.801)	0.0003	
BW mean(SD)	770(130)		735(134)		0.04	BW mean(SD)	831(128)		790(155)	0.03	
総合発達評価						総合発達評価					
正常	53	60	124	51	NS	正常	94	71	59	66	NS
境界	20	23	50	21		境界	21	16	17	19	
異常	15	17	68	28		異常	18	14	13	14	
脳性麻痺						脳性麻痺					
なし	70	80	183	76	NS	なし	120	90	81	91	NS
境界	6	7	10	4		境界	2	2	4	4	
あり	12	14	49	20		あり	11	8	4	4	
視力障害						視力障害					
なし	74	86	202	84	NS	なし	131	98	84	97	NS
あり	12	14	39	16		あり	2	1.5	3	3.4	
両眼失明	2	2.2	2	0.8		両眼失明	0	0	0	0	NS
聴覚障害						聴覚障害					
なし	85	97	229	95	NS	なし	131	98	87	98	NS
あり	2	2	13	5		あり	1	0.8	1	1.1	
てんかん						てんかん					
なし	81	92	227	94	NS	なし	128	96	88	99	NS
あり	7	8	13	5		あり	3	2	1	1	
行動異常						行動異常					
なし	79	90	216	89	NS	なし	128	96	80	90	NS
あり	7	8	19	8		あり	4	3	5	6	
退院後合併症						退院後合併症					
なし	66	80	169	72	NS	なし	118	91	71	80	0.02
HOT	4	5	21	9	NS	HOT	1	0.8	5	6	0.03
急性呼吸器感染	6	7	13	6	NS	急性呼吸器感染	2	1.5	3	3	NS
喘息	4	5	24	10	NS	喘息	5	4	5	6	NS
その他	8	10	19	8	NS	その他	2	1.5	7	8	0.02

平成 18 年度厚生労働省科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究
新生児の慢性肺疾患 2005 年全国調査

分担研究者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科
研究協力者 南 宏尚 愛仁会高槻病院小児科
川本 豊 愛染橋病院総合周産期センター
主任研究者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科

要約

- ① 慢性肺疾患症例の調査：日本周産期・新生児医学会の周産期（新生児）専門医基幹及び指定研修施設を対象に全国調査を行ない、CLD 発症率の上昇を認めたが、出生体重毎の発症率は変化しておらず、著しい早産・低出生体重児の生存例が増加したことによる見かけの上昇であった。
- ② 専門施設医療内容の調査：全体として肺保護戦略を採用する施設が増加しているが、管理法の施設間差異が CLD 発症率に影響している可能性があった。
- ③ CLD の定義・分類の検討：藤村班によるガイドライン策定から 10 年経過しており、CLD の定義・分類を含めて改訂の必要な部分の検討を開始した。

見出し語：新生児慢性肺疾患、慢性肺疾患の疫学、疾病分類基準、呼吸管理、超低出生体重児、ガイドライン

緒言

日本における 1995 年出生の超低出生体重児の 3 才時
予後調査で、精神運動発達、視力障害による総合評価
の結果、約 30%の児に後障害があると報告されている。
超低出生体重児の精神運動発達に及ぼす危険因子と
して、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症に次いで新生
児慢性肺疾患(Chronic Lung Disease 以下 CLD)が挙げ
られている。2000 年の厚生労働省研究班の全国調査
によると、超低出生体重児の日令 28 で酸素投与を必
要とする CLD 発症率は 54.0%、受胎後 36 週になっ
ても酸素投与の必要な重症 CLD 発症率は 33.9%で
あり、1995 年調査の 46.2%、29.9%に比較して増
加傾向にあった。CLD の児は、精神運動発達遅延の
危険性が高いだけでなく、NICU での人工換気期間
が長くなり、NICU 退院後も在宅酸素療法を余儀
なくされるケースや、反復する呼吸器感染症などの
合併症のために入退院を繰り返す児が多いので、
医療経済への負担、家族の精神的肉体的負担も大
きい。従って CLD の発症ならびに重症化予防は、
超低出生体重児の後障害なき救命のための重要
課題の一つである。

A. 研究目的

2005 年の CLD 症例の詳細と CLD 管理法の現状を
明らかにし、CLD が増加しているのか否か、CLD
発症に関連する要因の解析、さらに CLD の治療・
管理のあり方を検討する。

B. 研究方法

日本周産期・新生児医学会の周産期（新生児）
専門医基幹及び指定 265 施設の新生児医療担
当医師代表に下記内容を含む調査用紙を郵送
した。現在までに回答を得たのは施設数 228
（回収率 86%）、極低出生体重児数 6,864、
CLD 症例数 1,956 である。

1) 体重別入院症例調査

2005 年 1 月 1 日より同年 12 月 31 日まで
に出生し上記施設に入院した児を対象とし、
2000 年全国調査に倣い CLD 症例の背景集
団として集計した。

2) CLD 症例調査

上記調査期間の背景集団より発生した CLD
全例について、CLD 病型、人工換気、酸素
投与、入院期間、HOT の有無などの項目
について検討した。CLD の定義、病

型分類は、1995年厚生省研究班分類（改訂案）に準拠したが、班員施設において、生後28日までに酸素中止に至るもCPAPなどの補助換気より離脱困難な症例が相当数存在すると報告されたため、生後28日を越えて補助換気を必要とする症例（PAP28）もCLDに含めるようにした。

3) CLD 管理方式調査

2000年全国調査項目を基本に一部取捨選択して行った。

C. 研究結果と考察

1) 体重別入院症例

2005年1月1日より同年12月31日までに出生し上記施設に入院したのは合計51,244例、このうち2500g未満の低出生体重児は27,037例、1500g未満は6864例、1000g未満は2,718例であり、これは2005年度人口動態統計による全極低出生体重児の84%、超低出生体重児の87%にあたっており過去最大の例数を調査したことになる。出生体重分布では1000g未満、特に700g未満の占める割合が著しく高くなった。日齢28以上生存した症例数は50,560例であり、生存率は98.7%（2000年藤村班全国調査では97.9%、以下括弧内は同調査を示す）と前回の調査よりも有意に改善した。体重区分別でもすべての体重群で生存率は改善し、特に700g未満で顕著であった。

2) CLD 症例

・) 発症率

日齢28以上生存例のうちCLDは1,956例認められ、CLD発症率は全体で3.9%（3.1%）、1000g未満で57.8%（54.0%）、1000-1499gで12.2%（12.5%）であった。一般に出生体重が小さいほどCLD発症率が高いことが知られているが、2000年調査と比較すると、800g台以外のすべての体重群でCLD発症率は変化しておらず、1000g未満での発症率の上昇は著しい低体重児の増加によるみかけの上昇であった。また、**受胎後36週以降も酸素吸入が必要な重症CLD**は全体の2.2%（1.7%）と増加していたが、体重群ごとでは1000g未満で36.5%（33.9%）、1000-1499gでは5.3%（6.4%）と有意な変化はなかった。

・) 病型分類

RDS後に続発するI型、II型が全体の67.2%（64.6%）を占め、依然として最も多い病型であったが、なかでもI型は22.6%（17.9%）と有意に増加した。子宮内炎症に続発するIII型、III'型は18.4%（21.7%）を占め、他IV型3.2%（3.7%）、V型7.6%（8.0%）であった。一方、VI型が3.7%（1.9%）と調査開始以来はじめて増加したが、追加調査の結果、RDSと子宮内炎症両方を認めたものを分類不能としたものが多かった。

・) 死亡率

入院中のCLDの死亡率は4.1%（3.2%）と前回と同等の結果であり、**病型別**ではI型6.8%（5.7%）、III型6.1%（6.6%）が依然として高く、62例中7例11.3%（9.1%）のIV型にはIUGR症例が6例含まれていた。

・) 在宅酸素療法（以下HOT）

日齢28以上生存例におけるHOT率は1000g未満全体で7.3%（3.5%）と倍増した。昨今顕著である早期退院志向の影響もあると推察されるが、500g未満で22.6%など体重が軽いほど高率に施行されており、より軽量児がより多数生存退院したための増加分も大きかった。**病型別**の発生率はIII型26.0%、VI型25.8%、I型13.8%、V型6.8%の順に高かった。

・) 2000年調査との比較

2000年、2005年のCLD症例はそれぞれ1192例、1956例認められた。在胎期間（以下2000年：2005年の順、27.1：26.9）、出生体重（922.4g：886.5g）は有意に低下したが、酸素使用期間85.0日：80.3日、人工換気期間48.8日：43.1日、入院期間139.0日：130.0日、退院時修正週数46.8週：45.3週と何れも短縮された。

・) 施設間格差

年間30例以上の超低出生体重児を診療していた17施設におけるCLD発症率は、最高94%、最低24%と著しい差を認めた。

3) CLD 管理方式

・) 予防的管理

胎児肺成熟を目的とした**母体ステロイド**投与は68%の施設で「よく行う」と回答され、「時々行う」を含めると90%の施設で実施されていた。新生児急性期