

しかも、NICU病床数の平均が12床以上であることから、比較的大規模な周産期医療施設と言える。勤務する医師数、看護師数にも大きな変化を認めなかったが、臨床心理士が配置されている施設の割合は52%から44%へ減少していた。新たに総合周産期母子医療センターに指定された施設では、まだ臨床心理士の配置が実現していないと推測される。

2. 極低出生体重児データ

1) 登録症例数は2003年2145例、2004年2777例で、在胎期間は2003年 28.9 ± 3.4 週、2004年 28.5 ± 3.3 週、出生体重は2003年 1024 ± 302 g、2004年 1036 ± 305 gであった。他の背景因子とともに表3に示す。2003年と2004年の集団がほぼ同じであることが示された。

2) 周産期因子に関するデータを表4に示す。全体には大きな変動を認めない。ただし、出生前ステロイドの投与率は全体で平均41%、35%と低く、さらに2004年の方が減少していた。一方、帝王切開率は上昇が認められた。

3) 新生児の合併症、治療、在院日数を表5に示す。新生児疾患の頻度と在院日数は2003年と2004年では大きく変化していない。ただし、慢性肺疾患に対するステロイド投与の頻度は減少した。これはステロイド投与の中心神経系への副作用を考慮した結果と推測される。最終的に修正36週での酸素投与、在宅酸素療法の頻度も減少しているので、ステロイド使用の差し控えが慢性肺疾患の重症度に大きく影響を与えている可能性は低い。一方、脳室内出血と脳室周囲白質軟化症の頻度は変化がなく、今後さらなる対策が必要な合併症と言える。死亡例、生存例の在院日数も大きな変化は見られなかった。

4) 2003年と2004年の出生体重別の死亡退院率の比較を図1に示す。2004年には、出生体重が400gを超えると生存退院する確立が50%を超えた。全

体の死亡退院率も、2003年は10.8%、2004年は9.4%と約20%の改善が認められた。

5) 施設別の死亡退院率を図2に、出生体重で補正した施設別の死亡退院率を図3に示す。さらに、2003年からネットワークに参加している37施設の2003年と2004年の2年間の死亡退院率の変化を図4に示す。施設別の死亡退院率には差があり、出生体重で補正後もその差は存在する。ただし、2年間のデータで比較すると、多くの施設が平均値に近づく変化を示していた。したがって、施設の医療水準を評価するには、継続したデータ収集が重要と言える。

6) 死亡退院に関与する因子を、2年間のデータを用いて多変量解析を実施した。2年間の生存退院例4430例と、死亡例492例について、単変量で検討を行ったところ、胎児数、在胎期間、1分アプガー、5分アプガー、出生体重、妊娠高血圧症候群、絨毛膜羊膜炎、母体ステロイド投与、胎児心拍異常、胎位、帝王切開、性別、出生時酸素投与、出生時気管挿管、RDS、空気漏出、敗血症、新生児遷延性肺高血圧症、慢性肺疾患、HF0の使用、動脈管開存、インダシン投与、脳室内出血で差を認めた。そこで、これらのデータが利用可能な生存退院例4080例と死亡例442例で多変量解析を実施した。その結果、在胎期間、出生体重と空気漏出(オッズ2.41 - 10.42)、新生児遷延性肺高血圧症(1.37 - 5.07)、敗血症(3.44 - 9.35)、先天異常合併(5.91 - 18.43)が死亡退院に繋がる因子と推測された。

D. 考察

本データベースは全国の極低出生体重児の約1/3を網羅しており、本邦の新生児医療水準を代表すると言える。2003年と2004年のデータを総合して検討しても、本邦の極低出生体重児の死亡率は欧米の報告に比べて低く、本邦の新生児医療

レベルの高さを改めて示した。しかし、参加施設の死亡率を比べると、施設間に生存率の差が認められた。この差は死亡例を出生体重で補正しても認められた。しかし、2年連続して死亡率を比較できる施設では、2年間の平均死亡率が全体の平均に近づく傾向にあり、複数年での検討が重要である。一方、極低出生体重児に対する治療法の差も認められた。周産期医療では代表的な手技および疾患である母体ステロイド投与率、RDSの診断率に施設間差を認め、周産期医療の診断と治療の標準化が必要なことが改めて示された。

次に死亡に関与する因子として、種々の因子を多変量解析で検討したが、やはり極低出生体重児の共通の合併症である空気漏出、新生児遷延性肺高血圧症、敗血症を予防あるいは早期に診断治療して重症化させないことが救命に繋がると考えられた。また、先天異常の合併が死亡に大きく関与しており、このことも単年度のデータ解析では偏りを生じる原因になると考えられた。

2004年では死亡退院率が約20%低下していた。これは、データベースの構築により、種々の疾患の診断と治療法にある程度共通認識ができたこと、死亡原因の解析結果を参加施設へフィードバックできたこと等の効果と言える。データベース構築の意義が如実に示されており、本事業の継続が新生児医療レベルのさらなる向上に繋がる可能性が示された。

E. 結論

2003年と2004年の出生体重1500g以下の極低出生体重児4922例の予後データベースを基に検討した。その結果、本邦の新生児医療レベルは欧米に比べて良好であった。さらに、1年間で約20%の死亡率の改善が認められた。一方、施設間格差も継続して認められた。新生児医療レベルの向上を持続させるためには、このデータベース事業の

継続と死亡原因の分析、さらに各施設の医療の標準化が重要である。

F. 研究発表

1) Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, Ichiba H, Matsunami K, Nishida H; Neonatal Research Network, Japan. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. Pediatrics 2006;118:e1130-8.

表1 参加施設リスト

- 釧路赤十字病院
- 岩手医科大学
- 福島県立医科大学附属病院
- 自治医科大学
- 埼玉県立小児医療センター
- 亀田総合病院
- 愛育病院
- 帝京大学医学部
- 日本赤十字社医療センター
- 東邦大学医学部
- 神奈川県立こども医療センター
- 山梨県立中央病院
- 長岡赤十字病院
- 福井県立病院
- 静岡県立こども病院
- 国立三重中央病院
- 京都第一赤十字病院
- 大阪府立母子保健総合医療センター
- 大阪市立総合医療センター
- 奈良県立医科大学附属病院
- 国立病院機構岡山医療センター
- 徳島大学
- 国立病院機構香川小児病院
- 高知県・高知市企業団立高知医療センター
- 久留米大学病院
- 福岡大学病院
- 大分県立病院
- 青森県立中央病院
- 仙台赤十字病院
- 獨協医科大学
- 群馬県立小児医療センター
- 埼玉医科大学総合医療センター
- 東京女子医科大学
- 日本大学医学部附属板橋病院
- 昭和大学医学部
- 杏林大学医学部
- 都立墨東病院
- 北里大学病院
- 長野県立こども病院
- 富山県立中央病院
- 聖隷浜松病院
- 名古屋第一赤十字病院
- 大津赤十字病院
- 淀川キリスト教病院
- 愛仁会高槻病院
- 兵庫県立こども病院
- 倉敷中央病院
- 県立広島病院
- 香川大学医学部
- 愛媛県立中央病院
- 聖マリア病院
- 北九州市立医療センター
- 熊本市市民病院
- 沖縄県立中部病院

表2 参加施設の施設規模

・	2003年	2004年児
・ 参加施設	42施設	54施設
・ データ解析	37施設	50施設
・ 症例数	2145例	2777例
・ 新生児病床数	35.2±5.9	34.8±14.9
・ NICU病床数	12.7±2.0	12.3±5.1
・ MFICU数	7.0±2.0	7.0±4.2
・ 医師数	5.7±0.7	5.6±2.0
・ 看護師数	44.0±4.9	42.9±12.9
・ 臨床心理士	52%	44%

2003年および2004年の解析対象施設の施設データでは、新生児病床数、NICU病床数、MFICU病床数ともほぼ同じであり、同じ規模の施設が解析対象となった。さらに、勤務する医師数、看護師数にも大きな変化を認めなかったが、臨床心理士が配置されている施設の割合は52%から44%への減少していた。

表3 解析対象の背景因子

年	2003	2004
登録数	2,145	2,777
在胎期間(週)	28.9±3.4	28.5±3.3
出生体重(g)	1024±302	1036.1±304.6
男児(%)	53	50
院外出生(%)	14	12
多胎(%)	30	29
1分Apgar	5.4±2.6	5.4±2.5
5分Apgar	7.3±2.2	7.4±2.0
先天異常(%)	7	6

2003年と2004年では、在胎期間、出生体重、性別、院外出生児の割合、多胎児の割合、アプガースコア、先天異常の合併率等、全て大きな差を認めず、解析対象集団がほぼ同じであることが示された。

表4 周産期因子

年	2003	2004
妊娠高血圧症候群(%)	18	16
母体糖尿病(%)	1	1
PROM(%)	30	26
臨床的絨毛膜羊膜炎(%)	19	16
組織学的絨毛膜羊膜炎(%)	24	30
出生前ステロイド投与(%)	41	35
帝王切開(%)	72	78
出生時気管挿管(%)	56	56

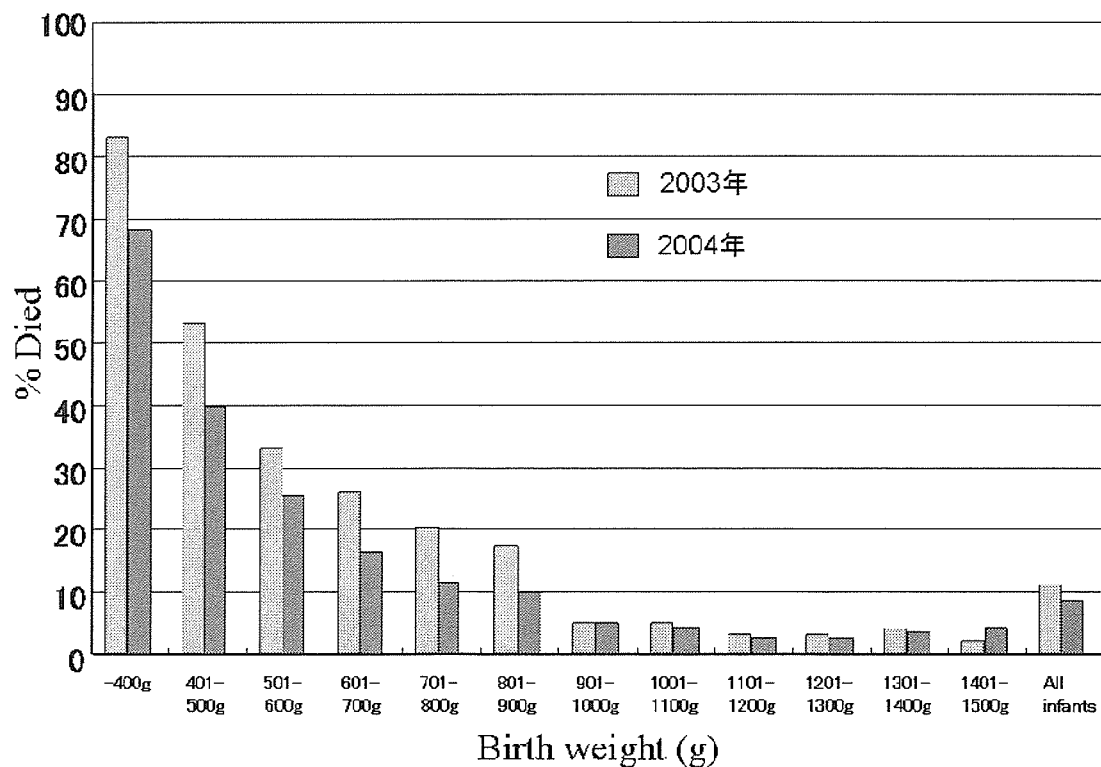
周産期因子も2003年と2004年で大きな変化は認めないが、母体ステロイド投与の割合が減少していた。また、帝王切開率の上昇が認められた。

表5 新生児疾患と在院日数

年	2003	2004
呼吸窮迫症候群(%)	54	54
サーファクタント投与回数	0.7±0.9	0.7±0.8
HFOの使用(%)	29	30
慢性肺疾患ステロイド投与(%)	18	11
生後28日での酸素投与(%)	33	30
修正在胎期間36週酸素投与(%)	16	17
退院時酸素投与(%)	5	3
気胸(%)	3	1
肺出血(%)	5	4
症候性PDA(%)	27	29
インドメサシン投与(%)	30	27
結紮術(%)	5	5
脳室内出血(%)	13	14
脳室内出血3度以上(%)	7	6
脳室周囲白質軟化症(%)	4	4
消化管穿孔(%)	3	4
敗血症(%)	8	8
未熟網膜症治療(%)	19	19
晚期循環不全(%)	4	4
在院日数(死亡例)(日)	28.5±56.3	34.8±64.2
在院日数(生存例)(日)	97.4±57.0	94.5±55.1

新生児疾患の頻度と在院日数は2003年と2004年では大きく変化していない。ただし、慢性肺疾患に対するステロイド投与の頻度は減少。

図1 2003年と2004年の出生体重別死亡退院率



2003年の死亡退院率は10.8%、2004年の死亡退院率は9.4%と約20%の改善が認められた。

図2 2003年と2004年の施設別死亡退院率

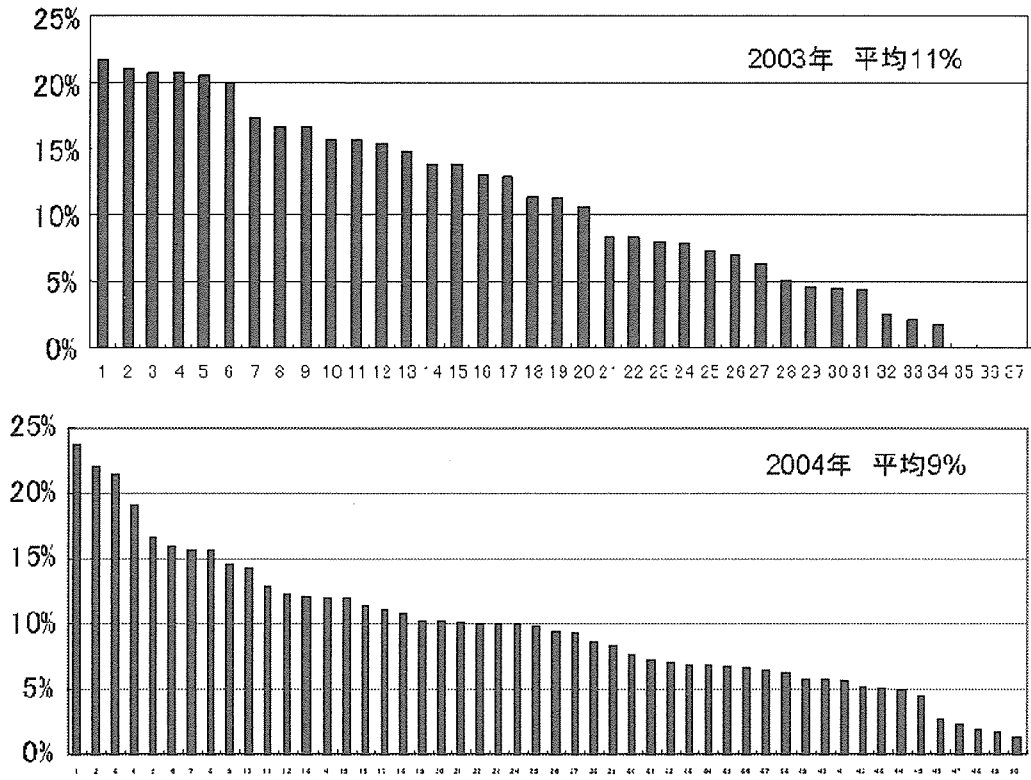
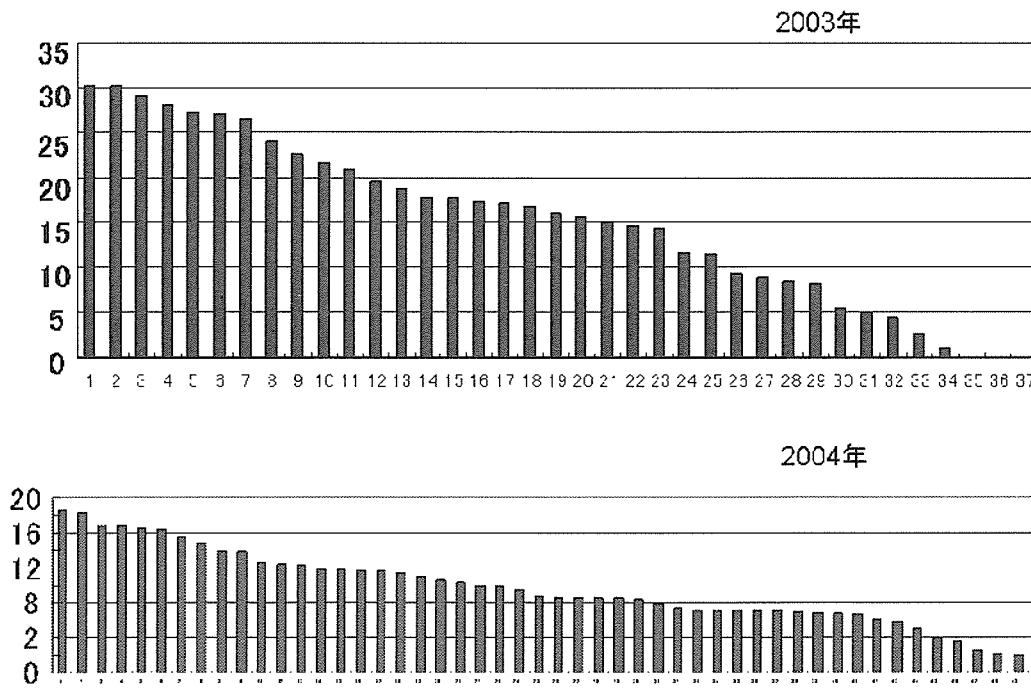
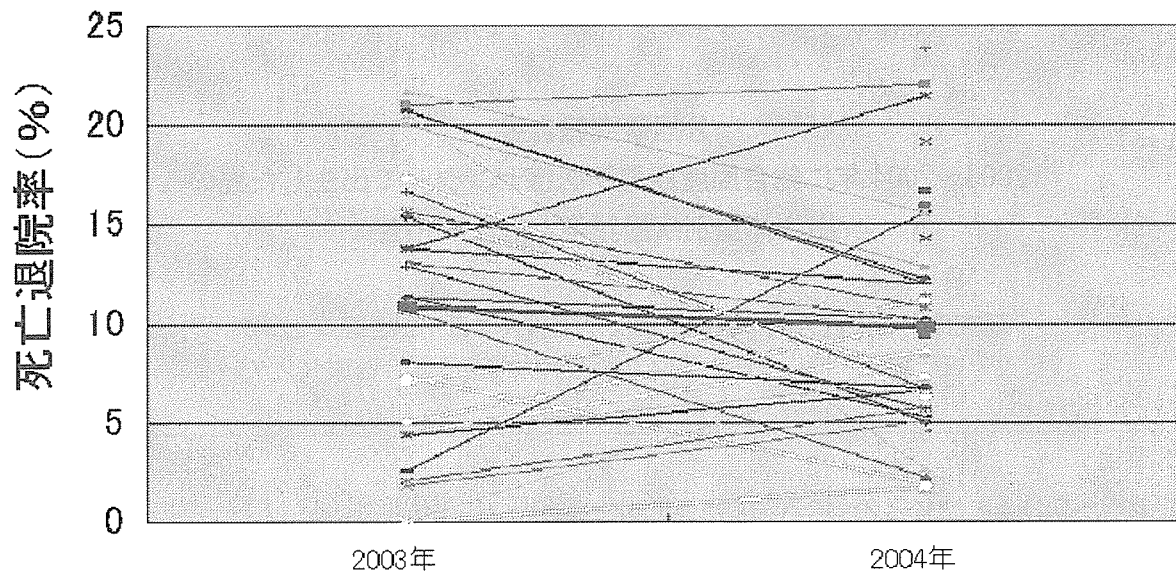


図3 出生体重で補正後の2003年と2004年の施設別死亡退院率



出生体重で補正すると施設別の死亡退院率の差は少なくなるが、やはり施設間で差を認めた。

図4 2003年と2004年での死亡率の変化



2003年と2004年のデータがある37施設で2年間の死亡退院率を比較した。太線が全体の平均である。2003年に死亡率の高かった施設は2004年に低下し、2003年に死亡率は低かった施設では上昇する傾向が見られた。したがって、2年間の平均では、平均値に近づく傾向であった。

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する
「周産期母子センターネットワーク」の構築に関する研究

分担研究報告書

2003～2004 年に総合周産期母子医療センターで出生した児の 出生体重別疾患頻度と施設間格差

研究協力者 佐久間 泉 東京女子医科大学母子総合医療センター
分担研究者 楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター

研究要旨

主要周産期母子医療センターに入院した極低出生体重児（出生体重 1500g 以下）の共通データベースをもとに、生体重別の疾患頻度を検討して我国の新生児医療の特徴を考察する。さらに、新生児医療の施設間格差の実態を解析し、予後の優秀な施設と不良な施設で各種因子を比較した。そして死亡率の差を説明できる要因を明らかにする。

A. 研究目的

全国の総合周産期母子医療センターに 2003～2004 年に入院した極低出生体重児（VLBW）の共通データベース（'03 年：2145 例、'04 年：2777 例の計 4922 例で、全国の VLBW の約 30%に相当）を用いて出生体重別の疾患頻度を検討し、我国の新生児医療の特徴を考察する。また、本邦における新生児医療の施設間格差の実態を解析する。

B. 研究方法

データベースに登録された'03～'04 年出生の VLBW の臨床データを後方視的に解析し、生命予後と、生命予後に影響を及ぼす因子について、体重別頻度と、施設間格差について検討した。データベースは 76 項目からなり、母体情報、新生児情報、合併症、最終予後が明らかとなるように構成されている。データは 2004 年 12 月から 2006 年 3 月の間に収集した。

C. 研究結果

対象の内訳は$\leq 500\text{g}$が 183 例 (3.8%)、$\leq 750\text{g}$が 933 例 (19.0%)、$\leq 1000\text{g}$が 1091 例 (22.2%)、$\leq 1250\text{g}$が 1241 例 (25.2%)、$\leq 1500\text{g}$が 1474 例 (29.9%)。全体の疾患頻度は、RDS 54.4%、S-TA 投与 51.2%、CLD 32.1%、PDA 27.3%、PDA に対するインダシン治療 25.6%、PDA に対する Ligation 治療 4.3%、Class 3 以上の IVH 5.6%、PVL 3.3%、治療を要した ROP 18.4%、死亡 10.2%。各疾患の体重別発生頻度は以下の通り。RDS、肺サーファクタント投与、PDA、インダシン治療、IVH は体重が小さいほど頻度が高く、肺サーファクタント治療は 750g 以下では 65%、750g～1000g でも 55% に達した。インダシン治療も 750g 以下では 43% に行われて 25% が手術治療に移行し、750g 以下の出生直後の呼吸・循環管理の難しさを示唆した。重度 IVH も 750g 以下では 13% に見られ、これは死亡のみならず神経学的後遺症の原因となるため、呼吸・循環管理を向上させての IVH 予防が予後改善への鍵と分か

った。PVLとROPは1000g前後の児に多く、750～1000gでは35%以上にレーザー治療が必要で、蘇生や管理中の酸素濃度の再検討を示唆した。

続いて、Vermont-Oxford Trials Networkを用いて、体重別の死亡率を米国と比較したところ、2003～2004年のVLBWの死亡率は10.2%（米国15%）であった。体重別では500～750gが22.0%（45%）、750～1000gが8.7%（15%）、1000～1500gが3.6%（8%）といずれも米国よりも低値であった。しかし、施設別の死亡退院率は0.9～23.8%に分布し、施設間格差が大きいことが判明した。生命予後に影響を及ぼす治療法および標準的な合併症の発症率に関しては、出生前ステロイド投与率の施設間の差が大きく0～75.2%であった。また、中心静脈栄養に関しても0～89.4%と差が見られ、他にもCLDに対するステロイド治療の0～56.1%、HF0使用の1.5～79.5%などの治療法にバラつきが目立った。合併症の発症率に関しても、RDSが21.9～93.9%、CLDが6～67.2%、PDAが6.8～70.5%など施設間の格差が大きく、診断・治療法の施設間格差が考えられた。このため、死亡率の高かった施設と低かった施設のデータを比較して、施設間格差を是正できるポイントを検討した。この際、救命が困難とされる在胎24週未満、出生体重500g未満、致死性疾患は除いて検討し、死亡率の最も低かった5施設（Best5：平均死亡率1.5%、n=391）と最も高かった6施設（Worst6：平均死亡率11.7%、n=360）において、合併疾患頻度や治療法を検討した。両群の在胎週数（ $29 \pm 2.8w$, $28.4 \pm 3.1w$ ）には有意差が認められた。また、Apgar1分（ 5.6 ± 2.3 , 5.6 ± 2.5 ）には差がなかったが、Apgar5分（ 7.7 ± 1.7 , 7.3 ± 1.9 ）はWorst群が有意に低かった。Worst群はRDS, PDA, 重症IVH, 特発性消化管胃穿孔などの急性期疾患とCLD, 晩期循環不全, 治

療を要するROPなどの慢性期疾患の双方においてBest群より有意に合併率が高く、出生時の挿管率も高かった。

D. 考察

今回のデータはVermont-Oxford Trials Networkより極めて小規模ではあるが死亡率は米国よりもいずれも低かった。しかし、我国でも750g以下の死亡率は26.8%と依然高値であり、今後も、出生前の産科管理を含めて、全国的・組織的に周産期管理を向上させ、死亡率の低下を図る余地があると思われた。また、施設別の診断・治療法に施設間の格差があると思われ、これらの是正によって、死亡率の軽減を図れる可能性が示唆されたため、死亡率の高い6施設と低い5施設での相違点を検討したところ、Worst群においては、在胎週数が短いために、より重症な経過を取った児が多かった可能性も考えられた。しかし、本来、救命可能な在胎24w以上のみの検討であり、Worst群の平均在胎週数も $28.4 \pm 3.08w$ と十分救命可能な範囲にあったため、在胎週数だけでは説明がつかないと思われた。これに加えて、ほとんどすべての合併症の頻度が有意に高かったことから、Worst群では、早産児の一般的な合併症の予防が不十分だったために救命率が低かった可能性が考えられ、この点が、施設間格差をなくすKeyポイントになる可能性があるため、今後もデータを蓄積して検討を要すると思われた。

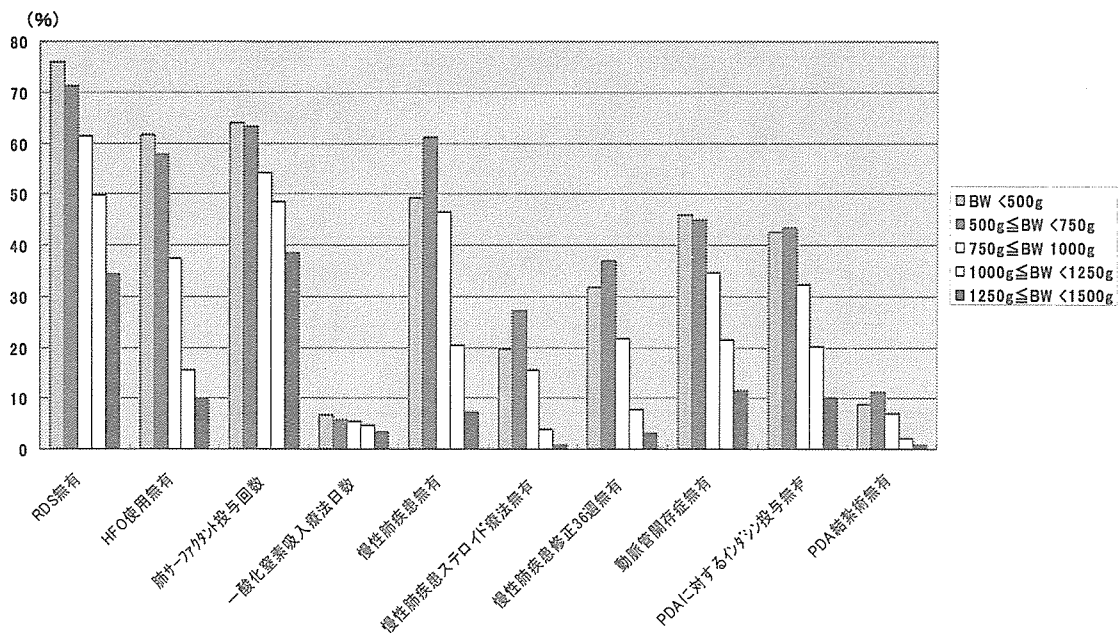
E. 結論

死亡率に施設間格差が認められるが、死亡率の低い施設群では、合併症も少なく、また治療内容もより非侵襲的であった。しかし、この差が出生時の重症度に起因するのかわかるとは不明である。今後の継続した検討が重要である。

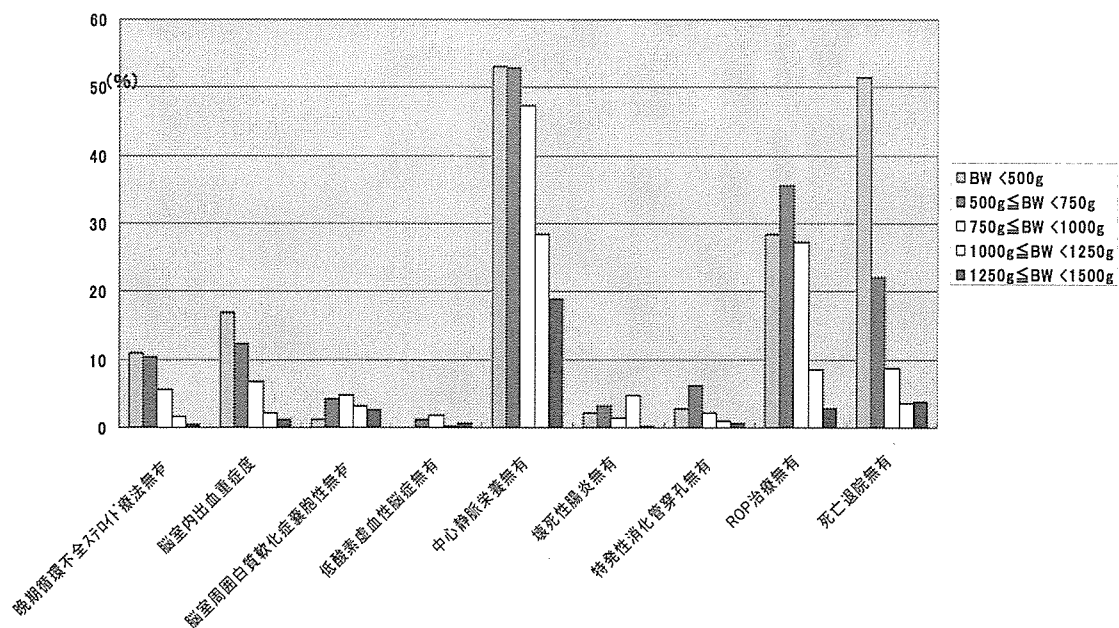
F. 研究発表

- 1) 佐久間泉, 楠田聡, 青谷裕文, 猪谷泰史, 加部一彦, 市場博幸, 松浪桂, 藤村正哲.
2003 年に総合周産期母子医療センターで出生した児の出生体重別疾患頻度. 第 42 回日本周産期・新生児医学会 平成 18 年 7 月 9～11 日、宮崎
- 2) 佐久間 泉. 医療の標準化による新生児医療の今後を探る 新生児医療の施設間格差. 第 51 回日本未熟児新生児学会、平成 18 年 11 月 26～28 日、大宮

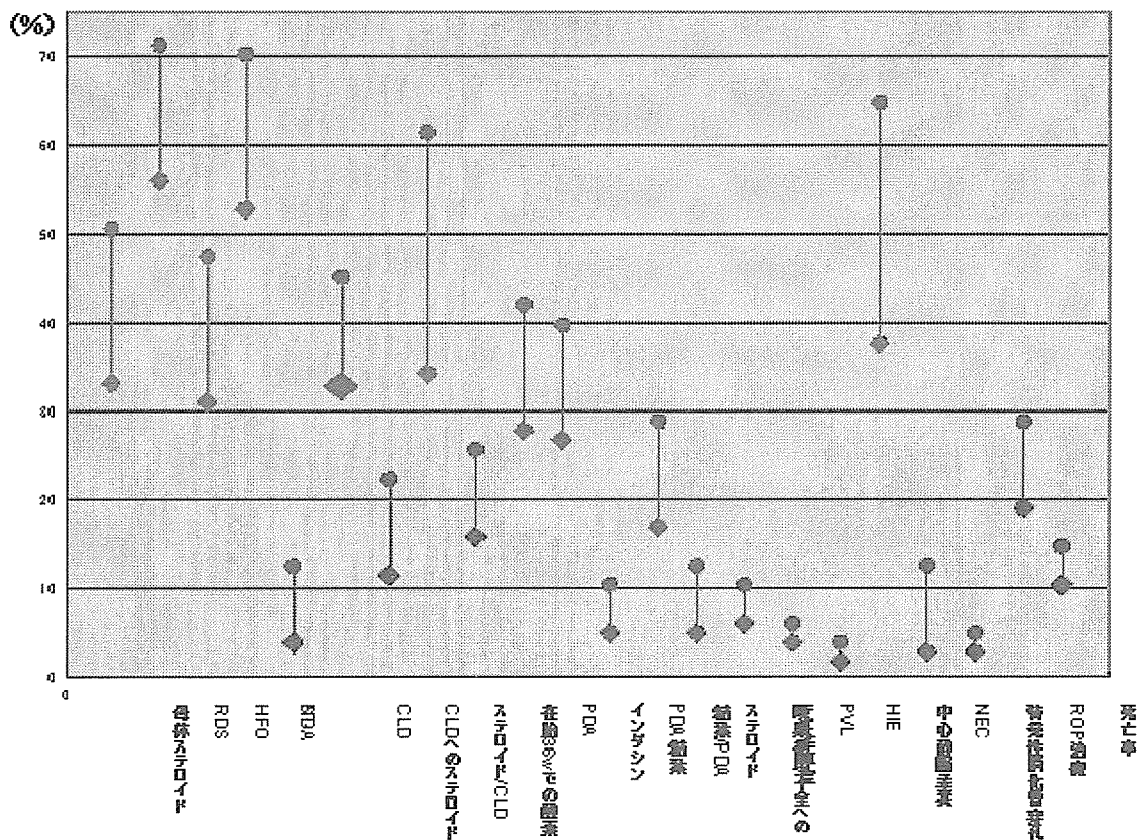
体重別疾患頻度 1



体重別疾患頻度 2

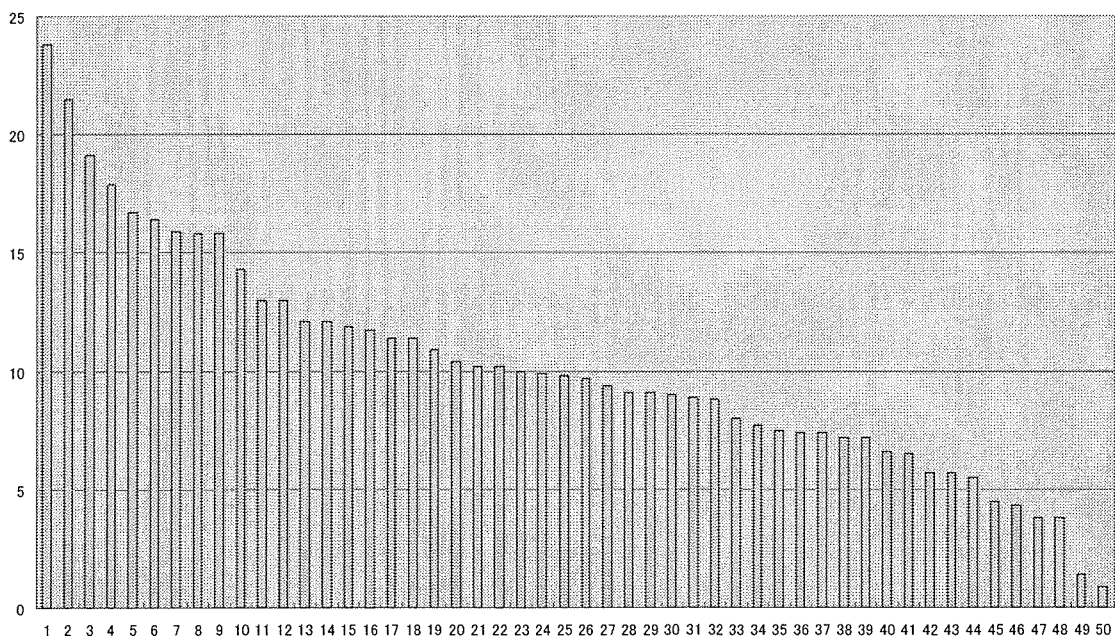


平均と標準偏差

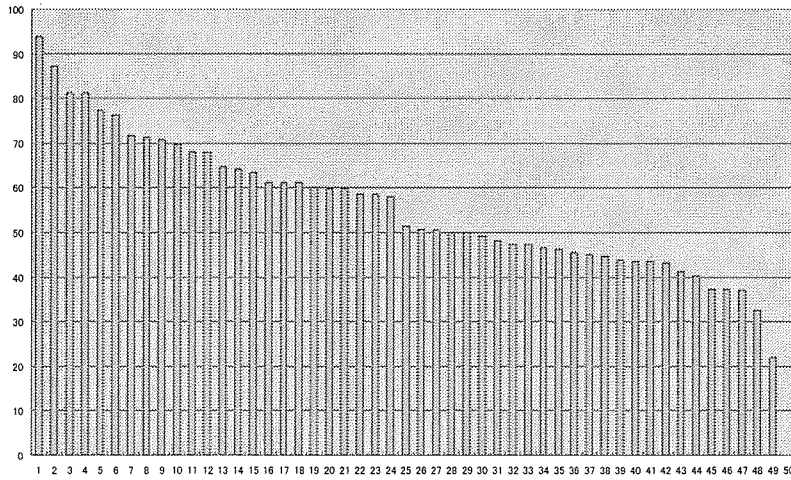


◆ : 平均、● : 標準偏差

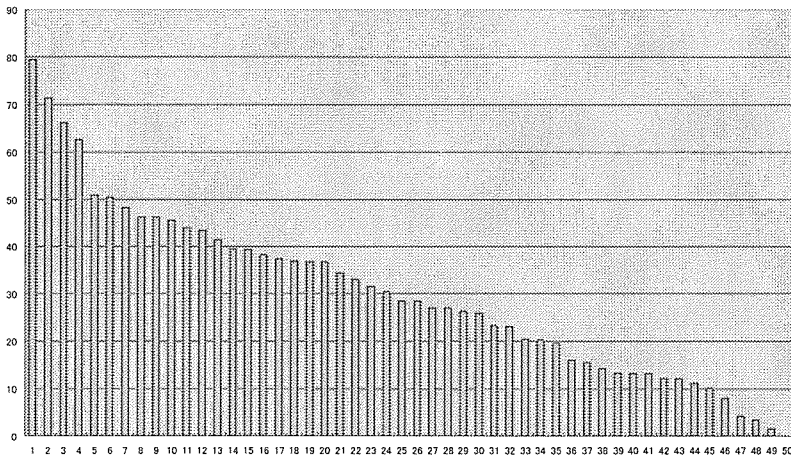
死亡率



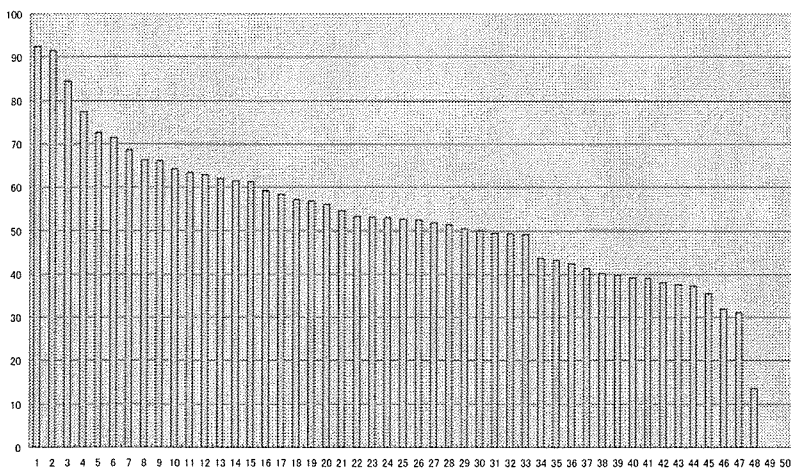
RDS無有



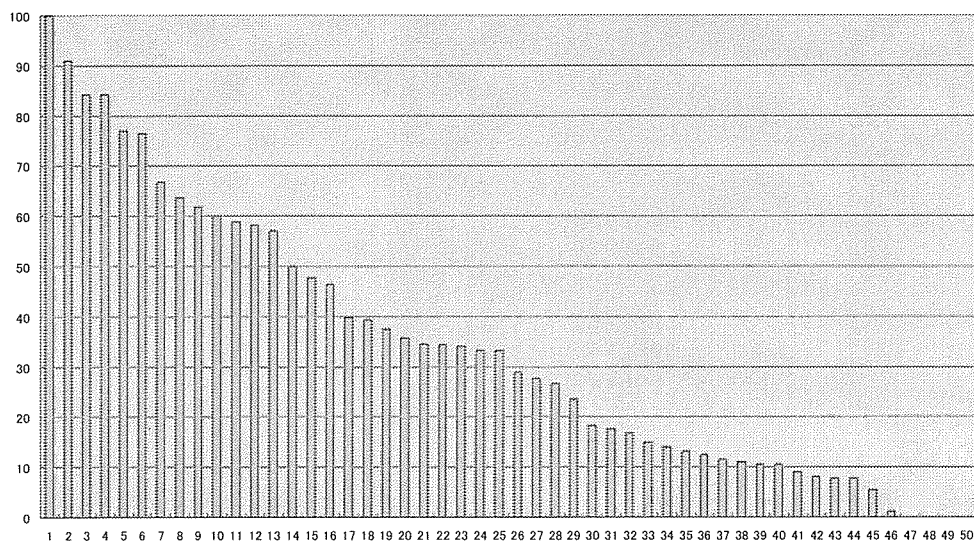
HFO使用無有



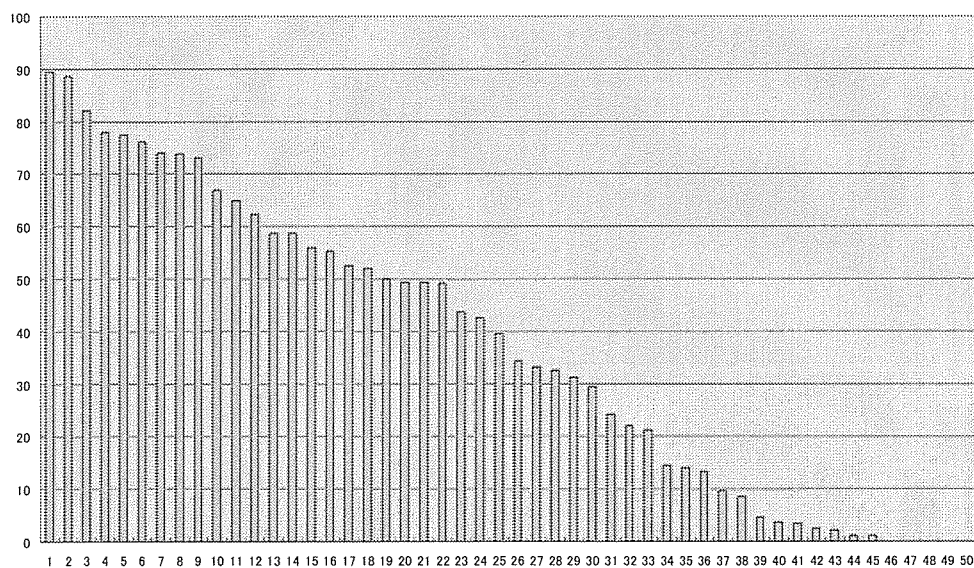
肺サーファクタント投与



ステロイド/GLD

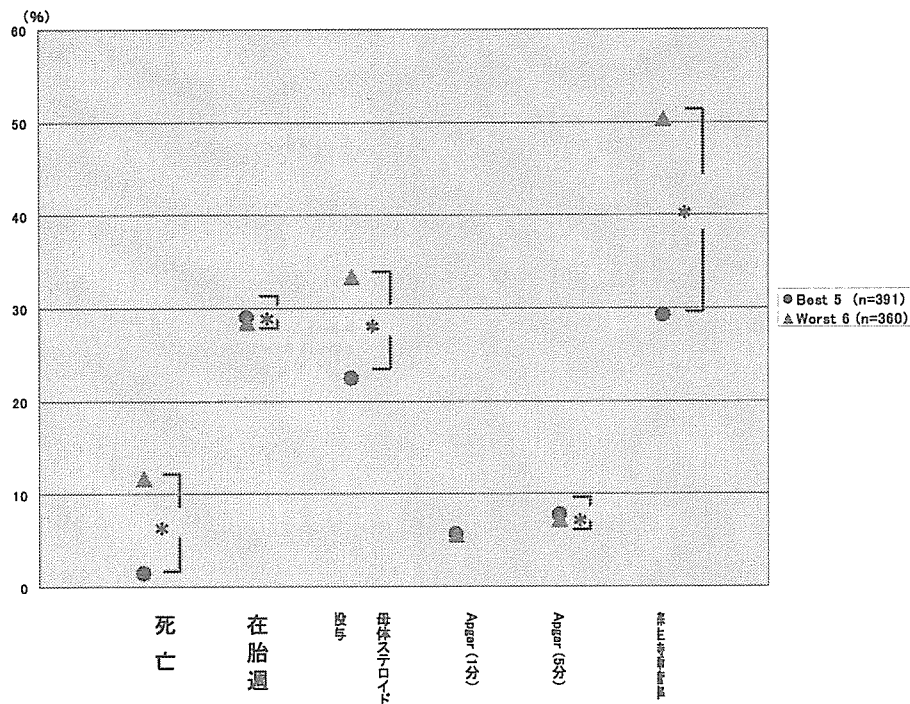


中心静脈栄養無有

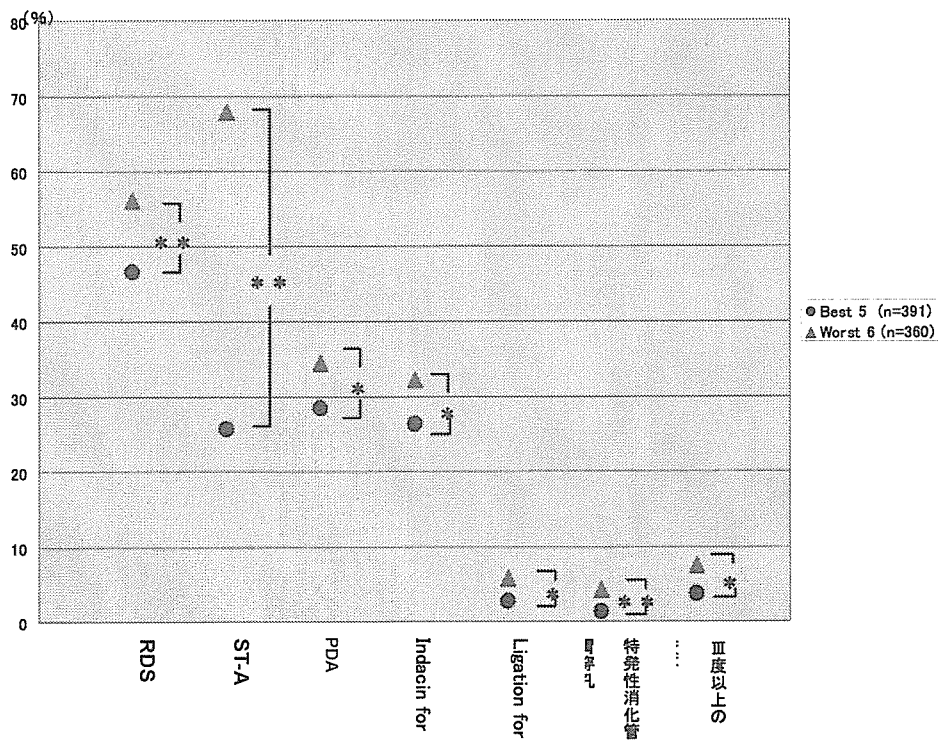


** : P<0.01, * : P<0.05

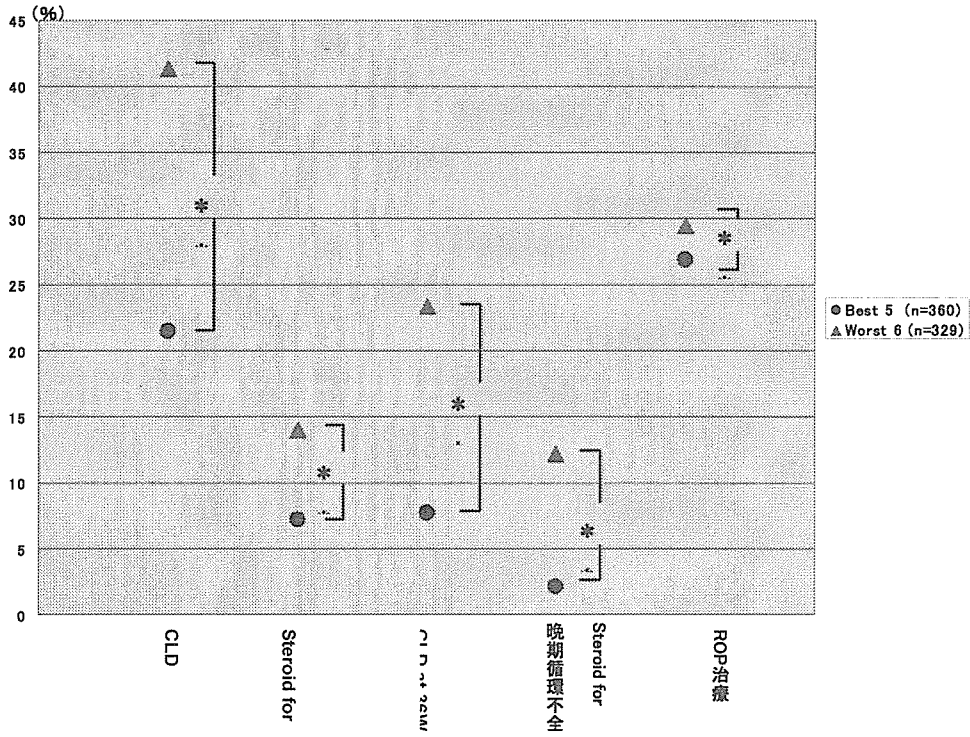
Best 5 & Worst 6 の比較 1



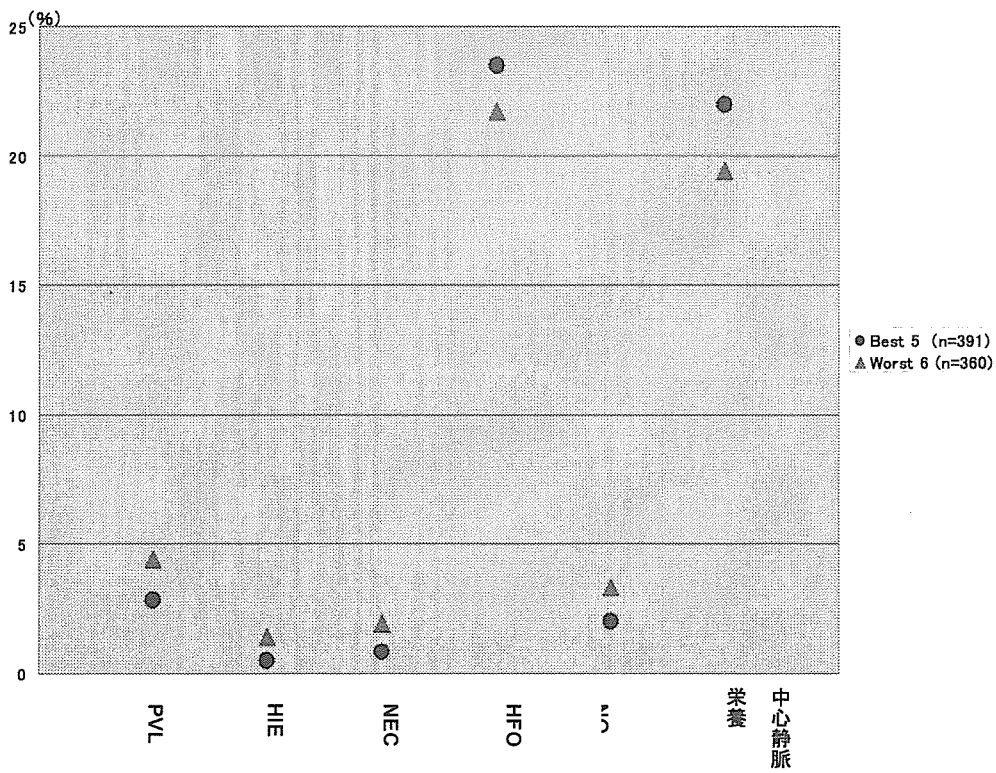
Best 5 & Worst 6 の比較 2



Best 5 & Worst 6 の比較 3



Best 5 & Worst 6 の比較 4



厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する
「周産期母子センターネットワーク」の構築に関する研究

分担研究報告書

2004年に総合周産期母子医療センターで出生したCLD児の臨床像

研究協力者 森 啓之、市場博幸 大阪市立総合医療センター
分担研究者 楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター

研究要旨

総合周産期母子医療センター入院した出生体重 1500g 未満の極低出生体重の共通データベースを用いて、2004年出生児の慢性肺疾患（CLD）の臨床像を検討した。CLDの発症率は34.2%で、25週以下では80%以上の高率で発症し、30週以上では少なかった。出生前因子の検討では、子宮内感染症がCLD群に有意に高く、3型CLD発症に関連し、また早期産、低出生体重等の原因となっていることも合わせ、CLDの高リスク群と考えられる。さらに、CLDでは、生命予後、機能予後とも有意に悪いことがあらためて確認された。

A. 研究目的

新生児医療の進歩に伴い極低出生体重児の予後は改善されてきているが、後遺症なき生存を目標にするうえで、慢性肺疾患（以下、CLD）は克服すべき大きな課題である。日本における代表的な周産期母子医療センターにおける出生体重1500g以下の児におけるCLDの状況を知るために、発症率、病型別の比較、関連する周産期因子について、共通データベースの解析を行った。

B. 研究方法

周産期総合母子医療センターの共通データベース（参加50施設）に2004年度に登録された2777名の患者のうち、日齢28までに死亡した459名を除く2318名を対象に解析した。CLDの定義は厚生省研究班の定義に従った。第一にCLDの発症頻度を、全体像、在胎週数別、出生体重別に検討した。第二に、CLDを病型別に分け比較検討した。第三に、CLDと関連の深い周産期因子を検討するため

に、CLD群と非CLD群に分けて、出生前因子、出生時因子、呼吸器合併症とその管理、その他の合併症、予後について比較検討した。単変量解析を行い、とくに有意差の認められたものに対しては、多重ロジスティック解析を行って、関連因子を検討した。

C、D. 研究結果ならびに考察

CLDの発症率は、全体で34.2%であった。出生体重別の検討（図1）では、強い直線状の負の相関（ $R=-0.98391$ ）が認められ、出生体重の増加に伴いCLD発症率が減少した。在胎週数別の検討（図2）では、強いジグモイド曲線状の相関が認められた（ $R^2=0.99368$ ）。これはCLDの発症に在胎週数の閾値が存在することを示唆している。80%値は25週3日、50%値は27週1日、20%値は29週0日であった。これより、25週以下では80%以上の高率でCLDを発症し、25週から29週では、1週増える毎にお

よそ 10% ずつ発症率が低下し、30 週以上では CLD は少なかった。

次に CLD の病型別の臨床像につき検討を行った (表 1)。2 型が 34.2% と最も多く、次いで 1 型 22.2%、3 型 15.6% の順であった。また酸素投与日数 (全体で 80.1 ± 57.1 日)、CPAP 管理日数 (14.4 ± 17.8 日)、人工換気日数 (46.8 ± 40.9 日)、ステロイド投与率 (31.4%)、在胎 36 週における酸素投与率 (52.5%)、在宅酸素療法率 (10.5%)、入院日数 (135 ± 59 日)、死亡退院率 (4.9%) につき検討した。1 型、3 型で酸素投与日数 (99 ± 64 日、 102 ± 64 日)、人工換気日数 (54.3 ± 31.6 日、 51.9 ± 44.3 日)、ステロイド投与率 (41.5%、48.4%)、在胎 36 週における酸素投与率 (58.5%、64.5%)、在宅酸素療法率 (17.0%、21.8%)、死亡退院率 (5.7%、5.6%) と高く、日齢 28 における胸部レントゲン写真上の異常所見 (泡沫状、気腫状陰影) のある、いわゆる気管支肺異形成症のある病型でこれらの指標の値が大きく、より重症と考えられた。4 型、6 型も同様の傾向があり、特に呼吸窮迫症候群 (RDS) と感染の両方が関与される場合に分類されることが多い 6 型では死亡率が 17.9% にも達するが、全体に占める頻度 (4 型 2.6%、6 型 4.9%) が少なかった。

また CLD 群に関連する周産期因子について検討した。出生前因子 (表 2) では、母年齢、母体糖尿病、妊娠高血圧・子癇発作、前期破水、子宮内感染症、臨床的絨毛膜羊膜炎、組織学的絨毛膜羊膜炎、母体ステロイド投与、胎児心拍異常の各項目について、CLD 群と非 CLD 群との間で CLD 群に有意に多いと認められたものは、子宮内感染症 (20.5% vs 6.3%; $p < 0.0001$)、母体ステロイド投与 (38.7% vs 34.5%; $p = 0.0481$) であった。3 型など感染に起因する

CLD が重症であることと合わせ、子宮内感染症の有無は CLD 発症および重症化のリスク因子といえる。

出生時因子では、在胎週数、出生体重、性別、アプガースコア 1 分値および 5 分値、蘇生時酸素投与、蘇生時気管挿管の各項目について検討した (表 3)。結果、在胎週数 (26.5 ± 2.2 vs 30.0 ± 3.2 ; $p < 0.001$)、出生体重 (821 ± 242 vs 1129 ± 281 ; $p < 0.001$)、アプガースコア 1 分値 (4.4 ± 2.3 vs 5.8 ± 2.5 ; $p < 0.001$)、5 分値 (6.6 ± 2.0 vs 7.7 ± 1.9 ; $p < 0.001$)、蘇生時気管挿管 (81.4% vs 39.3%; $p < 0.001$) の各項目で CLD 群と非 CLD 群で有意差が認められた。未熟性や出生体重、新生児仮死は、従来報告されている通り、CLD の高リスク因子といえる。

呼吸器合併症とその管理 (表 4) では、胎便吸引症候群を除くすべての呼吸器合併症 (RDS 73.4% vs 42.2%、空気漏出症候群 4.4% vs 1.2%、新生児遷延性肺高血圧症 PPHN 6.4% vs 1.4%、肺出血 4.4% vs 1.6%、全て p 値 < 0.001 または 0.0001) が CLD 群で有意に高く、また呼吸管理では、NO 吸入療法をのぞく全ての治療内容 (サーファクタント投与回数 1.0 ± 0.8 vs 0.5 ± 0.7 、HF0 使用 58.1% vs 12.7%、酸素投与日数 80.1 ± 57.1 日 vs 18.4 ± 31.1 日、CPAP 使用日数 (14.4 ± 17.8 日 vs 4.9 ± 11.8 日、人工換気日数 46.8 ± 40.9 vs 9.9 ± 26.6 日、 p 値は全て $< 0.001 \sim 0.0001$) で、CLD 群が有意に多かった。呼吸器以外の合併症の検討 (表 5) では、動脈管開存症 (PDA) (46.7% vs 18.0%)、PDA に対するインダシン治療 (45.0% vs 17.0%)、PDA 結紮術 (9.6% vs 2.7%)、晩期循環不全ステロイド療法 (9.9% vs 1.5%)、新生児けいれん (5.7% vs 2.1%)、脳室内出血 (IVH) (22.7% vs 6.7%)、3 度以上の IVH (7.4% vs 2.0%)、嚢胞性脳室周囲

白質軟化症 (cPVL) (5.3% vs 3%)、低酸素性虚血性脳症 (0.76% vs 0.52%)、敗血症 (13.2% vs 3.4%)、抗菌薬使用 (84.5% vs 61%)、壊死性腸炎 (2.6% vs 0.76%) 特発性消化管穿孔 (4% vs 1.3%)、中心静脈栄養 (60.5% vs 33.4%) と、検討した全ての合併症について CLD 群で有意に頻度が高かった (p 値は全て <0.001 または 0.0001)。呼吸器合併症については、CLD の高リスク群であることは当然であるが、急性期に何らかの重篤な合併症を生じた場合、人工呼吸管理や酸素投与期間が長くなり、結果として CLD のリスクが高くなるとも考えられる。

予後 (表 6) についても、聴覚スクリーニング (12.7% vs 7.0%)、治療を要した未熟網膜症 (ROP) (40.3% vs 9.9%)、在宅酸素療法 (10.5% vs 0.33%)、入院日数 (135±59 日 vs 67±45 日)、死亡退院 (4.9% vs 1.6%) の全ての項目について、CLD 群に有意に多かった。

CLD 群は予後不良であるが、前記の検討のとおり、脳室内出血などの急性期の他の重篤な合併症も CLD 群に多いため、どちらが予後に寄与しているのかはさらに検討が必要となる。おそらく相互に関連していると思われる。

多重ロジスティック解析による検討 (表 7) では、出生前因子では子宮内感染症のみが独立した因子として残った。出生時因子では、蘇生時の気管挿管が CLD 群で有意に高く (オッズ比 3.8)、また在胎週数 (オッズ比 0.4)、出生体重 (0.1)、アプガースコア 5 分値 (0.35) が高いほど、蘇生時酸素のみで蘇生 (0.43) されているほど、CLD のリスクが少なくなると判定された。呼吸器合併症では、PPHN (オッズ比 2.8)、サーファクタント投与回数 (216)、HF0 使用 (6.7) が独立因子として残り、CLD 群で多かった。HF0 使用については、週数や体重が小さ

い CLD の発症リスクの高い群で選択的に使用される可能性が高く、そのバイアスがかかっていると考えられる。呼吸器以外の合併症では、PDA (オッズ比 2.9)、晩期循環不全 (4.3)、IVH (3.8)、敗血症 (2.3) がそれぞれ独立因子として、CLD 群で残った。これは呼吸の問題のみならず、出生後早期の循環の問題も CLD に大きく寄与していることを示唆している。また PDA に対してはインダシン予防投与、IVH に対しては心エコー図検査における収縮末期左室壁応力 ESWS-心拍補正左室平均円周短縮速度 $mVcf_c$ を指標にした循環管理などにより減少しており、管理法によって減らすことができる可能性のある疾患である。予後については、治療を要した ROP (オッズ比 2.7)、入院日数 (2857377)、死亡退院 (5.3)、在宅酸素療法 (15.1) が CLD 群に有意に多かった。

E. 結語

1. 日本の主要な総合周産期母子医療センターにおける CLD の発症率は 34.2% で、25 週以下では 80% 以上の高率で発症し、30 週以上では少なかった。
2. 病型別では、1 型および 3 型が重症であった。
3. 出生前因子の検討では、子宮内感染症が CLD 群に有意に高く、3 型 CLD 発症に関連し、また早期産、低出生体重等の原因となっていることも合わせ、CLD の高リスク群と考えられる。
4. 呼吸器合併症が CLD の高リスク群であることは当然であるが、急性期の全ての重症合併症は CLD 群で高く、とくに循環系の合併症は CLD の高リスク群となる。
5. CLD では、生命予後、機能予後とも有意に悪いことがあらためて確認された。

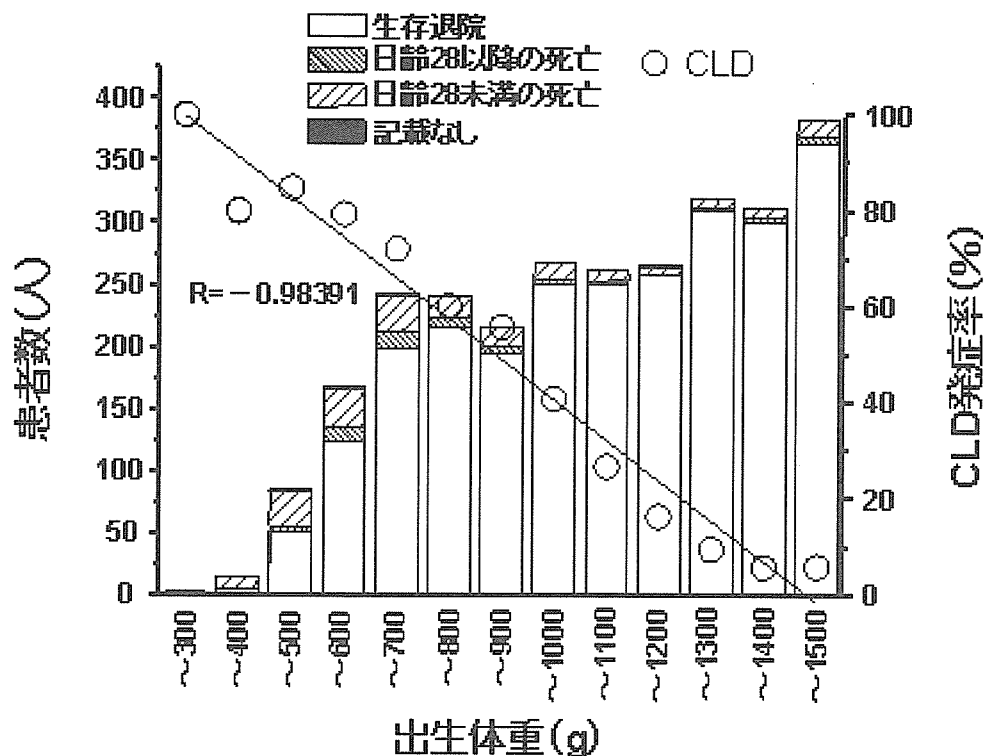


図1 出生体重別のCLD発症率

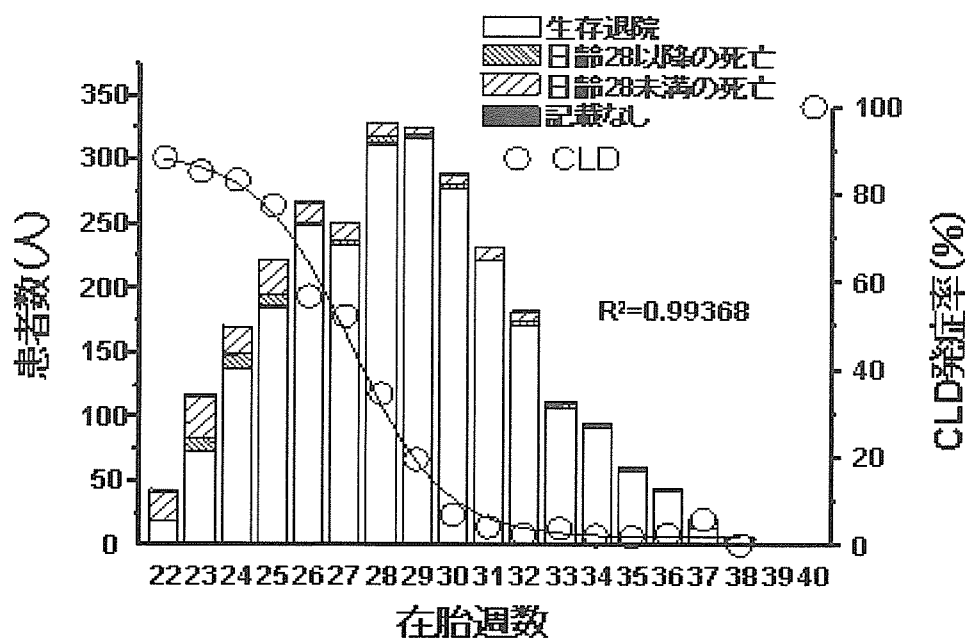


図2 在胎週数別のCLD発症率