（平野慎也）

1. 平野慎也　NICU 夜勤・当直マニュアル　胎便吸引症候群　鈴木悟編著　メディカ出版 2007　P173-P176
2. 平野慎也　新生児 nursing note　機器・検査値・薬剤・略語　大阪府立母子保健総合医療センター編著　メディカ出版　2007 P86-P103
3. 平野慎也　フォローアップマニュアル　小学３年生健診検診時のアドバイス　厚生労働科学研究「周産期ネットワーク：フォローアップ研究」班著　編集：三科　潤、河野由美　メジカルビュー社　2007;P123
4. 平野慎也、藤村正哲、楠田　聡、青谷裕文　超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防（ランダム化比較試験）日本小児臨床薬理学会雑誌　2007　印刷中
5. 平野慎也　藤村正哲　超低出生体重児に対する薬物投与　小児外科、2006;38:40-45
6. 平野慎也. PML に基づく小児科学症例テキスト. 無呼吸を呈する 1000g の早産男児、エルゼビアジャパン社. 2006:9-10
7. 平野慎也、北島博之. 基礎疾患を持った妊婦からの胎児・新生児の管理　糖尿病　小児科　2006;47:1695-1701

（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　新生児の異常と看護　新看護学　医学書院　2006;172-183
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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

14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. Hiroma T, Baba A, Tamura M, Nakamura T. Liquid Incubator with Perfluorochemical for Extremely Premature Infants. Bio Neonate 2006;90:162-167
19. 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
20. 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
21. 三ツ橋偉子、廣間武彦、中村友彦　ステロイド吸入による慢性肺疾患予防　小児診療 2007;55:591-595
22. 三ツ橋偉子、廣間武彦、中村友彦　新生児心配蘇生における人工呼吸　周産期医学 2007;37:225-231
23. 中村友彦　カンガルーケア中の留意点　日本産婦人科医会報　2007;59:12-13
24. 横山晃子　廣間武彦　中村友彦　SIMV, A/C, VG　Neonatal Care　2007;20:25-33
25. 佐野葉子　廣間武彦　中村友彦　低出生体重児の呼吸器病変と予後　周産期医学 2007;37:515-518
26. Nakata S, Yasui K, Nakamura T, Kubota N, Baba A. Perfluorocarbon suppresses lipopolysaccharide and alpha-toxin-induced interleukin-8 release from alveolar epithelial cells. Neonatology 2007;91:127-133
27. Sunagawa S, Kikuchi A, Yoshida S, Miyashita S, Takagi K, Kawame H, Kondo Y, Nakamura T. Dichorionic twin fetuses with VACTERL association. J Obstet Gynaecol Res. 2007;33:570-3.
28. Miyachi K, Kikuchi A, Kiysunezaki M, Sunagawa Hiroma T, Takagi K, Ogiso Y, Nakamura T. Sudden fetal hemorrhage from umbilical cord ulcer associated with congenital intestinal atresia. J Obstet Gynecol Res 2007;33:726-730
29. Shimizu A, Shimizu K, Nakamura T. Non-pathogenic bacterial flora may inhibits colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus in extremely low birth weight infants. Neonatology 2008;93:158-161
30. Ono K, Kikuchi A, Miyashita S, Iwasawa Y, Miyachi K, Sunagawa S, Takagi T, Nakamura T, Sago H Fetus with prenatally diagnosed posterior mediastinal lymphangioma: Characteristic ultrasound and magnetic resonance imaging findings Congenital Anomalies 2007;47:158-160
31. Yoshida S, Kikuchi A, Sunagawa S, Takagi K, Ogiso Y, Yoda T, Nakamura T. Pregnancy complicated by diffuse chorioamniotic hemosiderosis: Obstetric features and influence on respiratory diseases of the infants. J Obstetric Gynecol Res

2007;33:788-792

32. Naito S, Hiroma T, Nakamura T. Continuous negative extrathoracic pressure combined with high-frequency oscillation improves oxygenation with less impact on blood pressure than high-frequency oscillation alone in rabbit model of surfactant depletion. BioMedical Engineering OnLine 2007;6:40

33. Babasono A, Kitajima H, Nishimura S, Nakamura T, Shiga S, Hayakawa M, Tanaka T, Sato K, Nakayama H, Ibara S, Une H, Doi H. Risk facotors for nasocomial infection in the neonatal intensive care unit by Janese nosocomical infecton surveillance. Acta Med Okayama 2008;62:261-268

(中山雅弘)

1. 難波文彦、北島博之、中山雅弘、藤村正哲、柳原格. 子宮内感染／炎症と抗アネキシンA2 IgM抗体. 小児科 2008; 49: 989~994

2. 白石淳、北島博之、藤村正哲、難波文彦、柳原格、長谷川妙子、田端厚之、中山雅弘. 当センターにおける超早産児からのウレアプラズマ属細菌の検出頻度とその臨床背景 近畿新生児研究会会誌 2008; 17: 31~35

3. 中山雅弘、桑江優子、松岡圭子、藤原太、白石淳、北島博之、濱中拓郎、末原則幸、長谷川妙子、難波文彦、柳原格. CAM胎盤におけるウレアプラズマの検出とその胎盤 日本周産期・新生児医学会雑誌 2008; 44: 1045~1048

4. Kagami M, Sekita Y, Nishimura G, Irie M, Kato F, Okada M, Yamamori S, Kishimoto H, NakayamaM, Tanaka Y, Matsuoka K, Takahashi T, Noguchi M, Tanaka Y, Masumoto K, Utsunomiya T, Kouzan H, Komatsu Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kosaki K, Ferguson-Smith A, Ishino F, Ogata T. Deletions and epimutations affecting the human 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)-like phenotypes. nature genetics 2008; 40: 237～242

5. Sakata N, Toguchi N, Kimura M, Nakayama M, Kawa K, Takemura T. Development of Langerhans Cell Histiocytosis Associated With Chronic Active Epstein -Barr Infection. Blood Cancer 2008; 50: 924~927

6. 和田芳郎、望月成隆、高橋伸方、細川真一、南條浩輝、杉本佳乃、西澤和子、白井淳、佐野博之、平野慎也、北島博之、藤原正哲、福井温、末原則幸、桑江優子、中山雅弘、和田芳直、吉田周見、石崎裕美子. トランス脂肪酸が胎児発育その他に及ぼす影響について 周産期シンポジウム 2008; 26 49～53

7. 谷岳人、窪田昭男、奥山宏臣、川原央好、清水義之、白石淳、北島博之、桑江優子、中山雅弘. 気管食道瘻を伴う気管憩室を生じた新生児の壊死性気管気管支炎の1例 日本周産期・新生児医学会雑誌 2008; 44: 1216~1220

8. 中山雅弘. 専門医に必要な周産期病理学 MFICUマニュアル MCメディカ出版 大阪 2008年437～443頁

9. 中山雅弘. 先天異常 わかりやすい病理学 改訂第5版 南江堂 2008年105～112頁

10. 馬場幸子、野田博之、中山雅弘、高鳥毛俊雄、磯博康. 初期流産のリスクファクター

解析. 第18回日本疫学会学術集会 2008.1.25～26 東京都千代田区

11. Namba F, Kitajima H, Nakayama M, Fujimura M, Yanagihaea I. Anti-Annexin A2 IgM Antibody in Preterm Infants:Its Association with Chorioamnionitis. Pediatrc Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research 2008 Joint Meeting. 2008.5.2 Honolulu Hawaii
12. 中山雅弘. 産科医療に関連する胎盤病理の基礎と最近のトピック. 第8回長崎産科婦人科臨床懇話会 2008.5.10 長崎市
13. Namba F, Nakayama M, Shiraishi J, Hamanaka T, Kitajima H, Suehara N, Yanagihara I. Placental Fetutes of Chorioamnionitis Colonized With Ureaplasma Species in Preterm. 15th Congress of the FAOPS2008 2008.5.20～24 名古屋市
14. 中山雅弘、柳原格、濱中拓郎、末原則之、白石淳、北島博之. FIRSの制御に向けた7年～胎盤病理と生殖・胎内環境整備～. 第44回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2008.7.13～15 横浜市
15. 中山雅弘、長谷川妙子、桑江優子、松岡圭子、末原則幸、北島博之、難波文彦、柳原格. 子宮内感染症の胎盤病理―ウレアプラズマとの関連. 第28回日本小児病理研究会 2008.9. 長野県松本市
16. 門脇浩三、奥野健太郎、数見久美子、瀬戸佐和子、木下聡子、濱中拓郎、福井温、末原則幸、和栗雅子、宮下義博、中西功、船橋徹、下村伊一郎、中山雅弘、藤田富雄. 出生児体重、胎盤重量および児体重／胎盤重量比；過去19年間の変遷および相関する因子の検討 日本周産期・新生児医学会 周産期学シンポジウム 2008.1 東京都 シンポジウム
17. 和田芳郎、望月成隆、高橋伸方、細川真一、南條浩輝、杉本佳乃、西澤和子、白石淳、佐野博之、平野慎也、北島博之、福井温、末原則幸、桑江優子、中山雅弘、和田芳直、吉田周美、石崎由美子. トランス脂肪酸が胎児発育その他に及ぼす影響について 日本周産期・新生児医学会 周産期学シンポジウム 2008.1 東京都 シンポジウム

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究・予防・治療技術開発研究）
「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」

分担研究報告書
分担研究課題名
「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

研究要旨
① 慢性肺疾患症例の調査：新生児専門医研修施設を対象に全国調査を行ない、超低出生体重児における CLD 発症率はこの 5 年間に変化していなかった。
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、出生前ステロイド、CPAP 療法、吸入ステロイド療法、酸素飽和度の管理目標などがＣＬＤ発症率の施設間格差を生じさせ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 13 年経過しており、CLDの定義・分類に関する改訂を検討している。

緒言：新生児慢性肺疾患（以下 CLD）は超低出生体重児の精神運動発達遅滞の危険因子として、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症と並んで重要である。なかでも修正 36 週時点での酸素依存性を呈する重症 CLD は軽症 CLD よりも後障害との関連が強いことがこの数年の研究で示されている。従って CLD の発症にみならず重症化予防は、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 年の超低出生体重児(ELBW)における CLD 発症例の詳細と管理法を明らかにし、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

新生児専門医研修 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。回答施設数は 230（回収率 87%）、超低出生体重児数 2729、ＣＬＤ症例数 1391 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 ELBW 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、在宅酸素療法（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、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 ELBW は 2729 例であり、2005 年度人口動態統計によると、全国の ELBW の 87%にあたる過去最大の例数を調査した。出生体重分布では、特に 700 g 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 2409 例であり、生存率は 88.3%（2000 年藤村班全国調査では 84.4%、以下括弧内の数値は同調査を示す）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 700 g 未満で顕著であった。

2） CLD 症例

i ） 発症率

日齢 28 以上生存例のうち CLD は 1391 例認められ、CLD 発症率は 57.7%（54.0%）、日齢 28 以内の死亡（新生児死亡）を含めた発症率は 62.7%（61.2%）であった（図１）。一方、修正 36 週以降も酸素吸入が必要な重症 CLD は 35.8%（33.9%）、新生児死亡を含めた発症率は 43.3%（44.2%）と何れも有意な変化を示さなかった。PAP28 症例は CLD の約 8%を占めた。

ii ） 病型分類

ＲＤＳ後に続発するⅠ型、Ⅱ型が全体の 66.5%（65.6%）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 26.5%（22.0%）と有意に増加した。子宮内炎症に続発するⅢ型、Ⅲ’型は 19.6%（21.0%）を占め、他Ⅳ型 4.0%（3.7%）、Ⅴ型 7.0%（7.9%）であった。

iii ） 死亡率

入院中の CLD の死亡率は 4.7%（3.2%）と前回と同等の結果であり、病型別ではⅠ型 7.1%（5.7%）、Ⅲ型 7.5%（6.6%）が依然として高く、52 例中 5 例 9.6%（9.1%）のⅣ型にはＩＵＧＲ症例が 4 例含まれていた。

iv ） 在宅酸素療法（以下ＨＯＴ）

日齢 28 以上生存例における HOT 率は 12.4%（6.4%）と倍増した。病型別の発生率はⅥ型 33.3%、Ⅲ型 30.5%、Ⅰ型 16.1%、Ⅴ型 7.1%の順に高かった。

v ） 2000 年調査との比較

2000 年、2005 年の CLD 症例はそれぞれ 796 例、1391 例認められた。平均在胎期間（以下 2000 年：2005 年の順、26.1：26.1）、出生体重（758.2 g：733.3 g）は有意に低下したが、酸素使用期間中央値 78 日：75 日、人工換気期間同 52 日：45 日、入院期間同 139 日：129 日、平均退院時修正週数 48.0 週：46.8 週と何れも短縮された。

vi ） 施設間格差

年間 20 例以上の超低出生体重児を診療していた 44 施設における CLD 発症率は、最高 94%、最低 6%、重症 CLD でも最高 79%、最低 0%と著しい差を認めた（図２）。

3） CLD 管理方式

i ） 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 69%（2000 年 56%）の施設でよく行うと回答され、時々行うを含めると 90%（83%）の施設で実施されていた。新生児急性期呼吸

管理法とCLDの関係については未だ種々の議論がなされているところであるが、容量障害を避けるため、ＲＤＳに対する人工肺サーファクタントの早期注入、適切なＰＥＥＰによる肺胞開存（open lung approach）と一回換気量低下が効果的と考えられている。一般的な人工換気療法としての間歇陽圧換気の使用法では、67%の施設でIPPVの流量を8L/分以下に設定し、64%（40%）の施設で吸気時間0.5秒以下を採用していた。高頻度振動換気療法よく行う・時々行うは合わせて72%（74%）であった。一方、持続的陽圧呼吸療法ＣＰＡＰは、肺傷害因子である気管内挿管下の人工換気療法の回避と、抜管後の換気補助・無呼吸発作予防の用法があるが、初期治療として使用するが78%、抜管後使用は92%とかなり普及してきた。輸液管理において過剰な水分投与は、ＣＬＤと網膜症に悪影響を与えるが、超低出生体重児の日齢0の水分量は93%の施設で60ml/kg/日前後またはそれ以下であった。ＣＬＤの慢性期治療として、利尿剤は短期的効果が認められているが、87%の施設で使用されていた。ステロイド剤の全身投与は生後2週、3週、4週以後に開始する施設がそれぞれ10%、14%、19%であり、週を問わずほとんど行わない施設は56%（37%）と非投与施設が増加した（図３）。一方、副作用の少ない投与法として最近注目されている吸入ステロイド療法をよく行うのは17%（4%）、うち生後1週間以内に予防的に使用する施設は8%であった（図４）。

ii）CLDの検査・診断・モニタ

急性期のＳｐＯ２の目標値は51%（70%）の施設で95-98%と回答された（図５）。また許容しうる上限を98－100%とした施設が56%（70%）であり、95%以下としたのは39%に留まった。一方の下限値は58%（73%）の施設で90%以上の数字を挙げていた。低炭酸ガス血症は脳血流を減少させて脳室周囲白質軟化症の原因となりうると考えられている。逆に高炭酸ガス血症を許容する管理（permissive hypercapnea）は、人工換気による侵襲を軽減しうると考えられている。極低出生体重児の急性期目標PCO2は95%（83%）で40mmHg台以上であり、50mmHg以上とする施設が33%（10%）と増えた（図６）。同様に、急性期以降で50mmHg台を許容する施設が60%（40%）を超えた。

iii）CLD管理法と発症率

年間ELBW入院数が10以上の施設におけるCLD管理法と重症CLD発症率との関係についてKruskal-Wallis test、Mann-Whitney testにて分析を行った。重症CLD発症率を低下させる可能性のある管理法は、母体に対する出生前ステロイド、予防的吸入ステロイド、急性期のCPAP療法、SpO2目標低値であった（図７－１０）。

D. 結論

この5年間にいわゆる肺保護戦略を採用する施設が増加したが、CLDは減少しなかった。より未熟な早産児を多数診療・救命したことがその要因であったが、ステロイドの全身投与が減少した影響も考えられ、より安全な投与法である吸入ステロイド療法の研究は急務である。また、施設間の発症率の格差は管理法の差によって発生している可能性があるため、今後も詳細な検討の必要がある。

E. 今後の課題

１．　ＣＬＤの定義　現在の「酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状」について、①

目標酸素飽和度によって、同じ症例が施設毎に、あるいは同じ施設でも時期によってＣＬＤになったりならなかったりするため、酸素依存性を室内空気下でＳｐＯ２　95 未満などと明確に規定する必要がある。②ＣＰＡＰ療法の普及によって酸素療法を生後早期に中止しているが圧依存が続く症例の増加が予想される。本調査では「補助換気を必要とするような」症例が CLD の約 8%を占めた。また、「新生児期に始まり日齢 28 を超えて続く」についても、治療法に関わらず発症率が 70%を超えるような 600ｇ未満（在胎 22 週から 24 週に相当）の児の入院数、生存率が増加しており、国際比較の点からも修正 36 週時点を強調するような変更を今後検討したい。

２．　ＣＬＤの病型分類　現在、先行疾患によってＲＤＳ、子宮内炎症、その他と大きく 3 分類したうえで、胸部レントゲン所見を加えて 6 型(+分類不能)に分けている。しかし、ＲＤＳの臨床診断は施設によって異なり、胎盤病理検査を施行していない施設も多い。また、胎盤病理、炎症性サイトカインなどに関する最近の知見から、①ＲＤＳがあり、しかも子宮内炎症が存在する、②ＣＬＤ発症に関わる子宮内感染以外の特異的胎盤病理所見が存在することが注目されており臨床現場の混乱を避けるために、分類上のルールを再検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

・新生児の呼吸の適応生理　血液ガス分析
　南　宏尚(ネオネイタルケア2008 vol. 21 No. 4)

・新生児慢性肺疾患の全国実態調査
　南　宏尚(近畿新生児研究会会誌　2008 vol. 17)

2. 学会発表

・2005年慢性肺疾患全国調査（速報）－2000年度出生児調査との比較
　（第 43 回日本周産期・新生児医学会学術集会）

・ Chronic lung disease in extremely low-birth weight infants in Japan (Hot Topics in Neonatology　2007)

・超低出生体重児における慢性肺疾患は減っていない(第 10 回モニタリングフォーラム)

・ Incidence of CLD has not decreased despite the trend toward lung-protective ventilation strategies in ELBW in Japan (2008 PAS meeting)

・わが国における新生児肺損傷防止のための人工換気療法の現状(第 30 回日本呼吸療法医学会)

・Chronic Lung Disease among Extremely Low Birth Weight Infants in Japan (第 11 回モニタリングフォーラム)

図1 体重区分別CLD+新生児死亡率

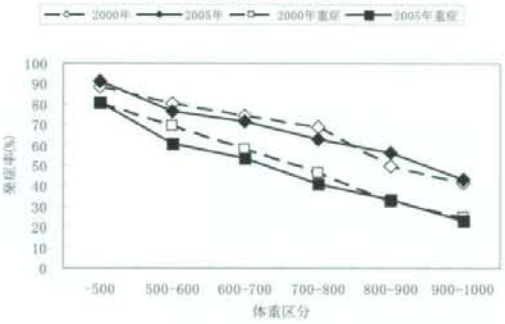


図2 施設毎のCLD発症率

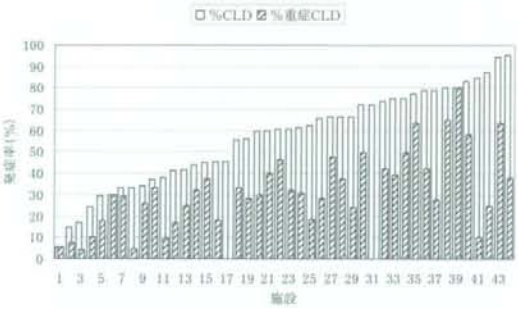


図3 全身ステロイド開始時期

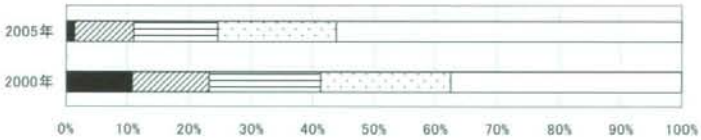


図4 吸入ステロイド

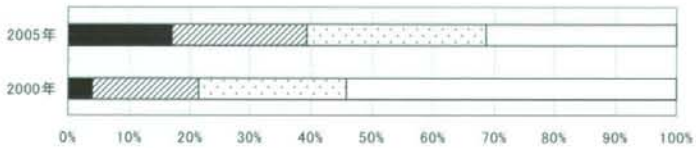


図5 Target SpO2

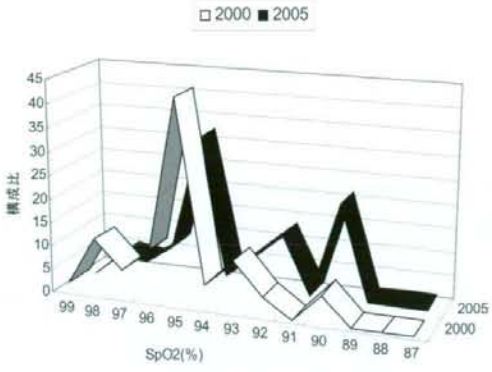


図6 Target PCO2 / TI

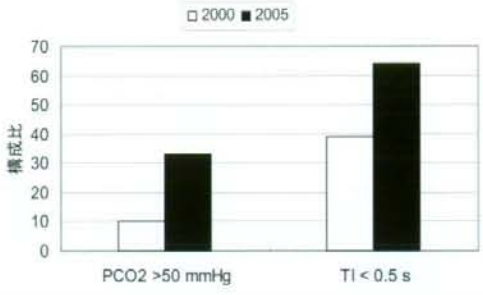


図7 出生前ステロイドと慢性肺疾患

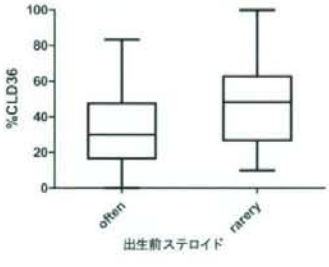


図8 予防的投入ステロイドと慢性肺疾患

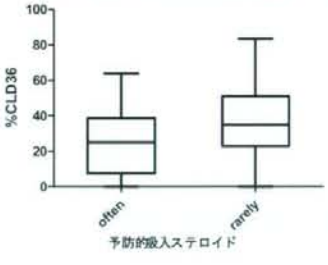


図9 急性期CPAPと慢性肺疾患

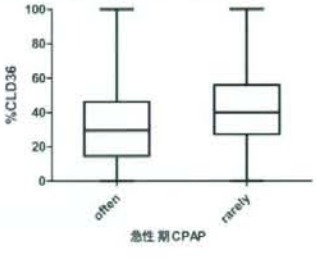
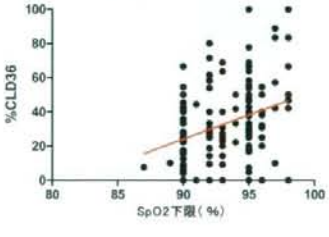


図10 急性期SpO2目標と慢性肺疾患



厚生科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究・予防・治療技術開発研究）
「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」

分担研究報告書

分担研究課題名

「重症慢性肺疾患を合併した2000年出生超低出生体重児の6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
川本　豊　川崎医科大学新生児科教授
南　宏尚　愛仁会高槻病院小児科医長

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6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6歳時予後について検討した。修正36週でも酸素投与の必要な重症CLDを合併した児はCLDを合併していない児と比較して、脳性麻痺、精神発達障害の頻度に明らかな差を認めなかったが、両眼失明、視力障害の頻度が高かった。出生体重750g以上の症例では重症CLDを合併した児に脳性麻痺、視力障害の頻度が有意に高かった。重症CLDの合併が　超低出生体重児の予後に影響する可能性があり、今後予後影響因子の詳細な分析が必要である。

A.研究目的

わが国では年々出生数が低下している反面、低出生体重児、特に超低出生体重児出生数は増加している。また、超低出生体重児は著明な救命率の向上のため、生存数が増加していることより、その長期予後に関心が寄せられている。しかしながら、その長期予後は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。

これまで当研究班において、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歳時予後を検討したところ、CLDを合併した児において脳性麻痺や発達障害の頻度は高かったが、出生体重や在胎週数で補正すると必ずしもCLD群で予後が悪いという結果ではなかった。今回、これらの児の6歳における予後について検討し、特に超低出生体重児の重症慢性肺疾患と

予後に影響する因子を明らかに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、新たにデータベースを作成した。昨年度は 6 歳時予後調査を実施し、新たに作成したデータベースのＣＬＤ症例 188 例の登録施設の児で 6 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 158 例を CLD なし群として、精神発達評価、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。今年度は 188 例のＣＬＤ児のうちで、修正３６週でも酸素投与を必要とした重症例９２例のみを対象とし、ＣＬＤを合併しなかった１５８ 例と比較検討した。精神発達評価は超低出生体重児 6 歳時予後全国調査で用いている評価方法を用いた（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

1.重症 CLD の有無による比較（表 2)

重症 CLD ありとした児は 92 例、CLD なしは 158 例であった。平均在胎週数は重症 CLD 群で有意に短く、平均出生体重も有意に小さかった。精神発達評価では CLD の有無で正常発達判定となった児の頻度に有意な差はなく、脳性麻痺の頻度にも差は認めなかった。しかし、視力障害および両眼失明の頻度は重症ＣＬＤ群で有意に高かった。聴覚障害、てんかん、行動異常の頻度には両群で差を認めなかった。退院後の合併症でも、在宅酸素および気管支喘息の頻度、反復性呼吸器感染に関しても差を認めなかった。今回重症 CLD 群が在胎週数、出生体重とも有意差を持って小さいことから、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 750 g 以上群と未満群で重症 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 750 g 未満と 750 g 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)

重症 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。

精神発達評価、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)

重症 CLD の有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、重症 CLD 群で有意に在胎週数は短かく、出生体重も小さかった。精神発達評価には差はなかったが、脳性麻痺、視力障害の頻度は重症 CLD 群で高かった。退院後合併症の頻度では気管切開の頻度が重症 CLD 群で高いのみで、在宅酸素療法、喘息の頻度等の差はなかった。

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 週以上群で重症 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)

重症CLDの有無によって在胎週数に差はなかったが、出生体重は重症ＣＬＤ群で有意に小さかった。

精神発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などすべての項目において重症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）

重症CLDの有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、重症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。精神発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などの項目において重症CLDの有無による差は認められず、退院後合併症にも差を認めなかった。

今回の重症ＣＬＤ合併児の6歳時予後調査では、出生体重７５０ｇ未満の症例では、重症ＣＬＤの有無で予後に差は見られないものの、出生体重750ｇ以上の群で、脳性麻痺および視力障害の頻度に差を認めた。このことは出生体重７５０ｇ未満の児では全体的な未熟性が予後に大きく影響しており、重症慢性肺疾患の合併が持つ予後に対する影響度が表面に表れていないと考えられる。その一方で出生体重７５０ｇ以上の群では重症慢性肺疾患児で脳性麻痺や視力障害の頻度が高く、重症慢性肺疾患という因子が予後に影響している可能性がある。しかし、重症ＣＬＤ群で有意に出生体重、在胎週数が小さいため、その影響は無視できない。ただ在胎週数を長く、出生体重大きくすることはすぐに実現できるものではなく、重症ＣＬＤの合併をすくなくすることで児の予後が改善される可能性は十分に考えられる。

また、この調査は全国調査という制限があり、回収率を上げるためにデータの収集にも制約がある。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、十分な検討項目で、より詳細な検討を行うことが必要であろう。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

重症 CLD の合併は超低出生体重児の予後に影響している可能性があり、重症 CLD の発症を減らす方策を今後検討する必要がある。

F. 研究発表

1.学会発表

上谷良行、藤村正哲：２０００年出生の超低出生体重児6歳時予後の全国調査集計結果. 第53回日本未熟児新生児学会　2008年12月　札幌

2. 論文発表

上谷良行:全国調査からみた妊娠22～23週出生児の予後の推移.　日本周産期・新生児医学会雑誌　43、877-879 2007

上谷良行: 低出生体重児のフォローアップと栄養アセスメント. Neonatal Care 秋季増刊、264-267　2008

表1

調査項目
現在のフォローアップ状況
就学状況
運動発達：脳性麻痺、不器用など
精神発達：WISC-III、新版K式などで評価
視力障害：失明、弱視など
聴覚障害
合併症
・てんかん
・注意欠陥多動性障害：DSM-IVで評価
・自閉症
・反復性呼吸器疾患
・喘息
・在宅酸素療法

表2 重症慢性肺疾患の有無による予後の比較

	CLDなし		CLDあり		
総数	158	%	92	%	
平均在胎週数	27.7 ±2.8	週	25.4 ±1.5	週	p<0.001
平均出生体重	823 ±130.8	g	719.8 ±144.9	g	p<0.001
知能発達					
正常	98	63	48	52	ns
境界	22	14	13	14	
異常	36	23	31	34	
脳性麻痺					
なし	131	84	72	78	ns
境界	12	8	5	5	
あり	13	8	15	16	
視力障害					
なし	121	91	69	78	p<0.005
あり	12	9	20	22	
両眼失明	0	0	4	4	p<0.05
聴覚障害					
なし	144	92	86	93	ns
あり	5	3	4	4	
てんかん					
なし	145	93	85	92	ns
あり	8	5	7	8	
自閉症					
なし	142	91	86	93	ns
境界	6	4	4	4	
あり	4	3	2	2	
ADHD					
なし	128	82	78	86	ns
境界	9	6	5	5	
あり	12	8	8	9	
退院後合併症					
なし	132	85	72	78	
在宅酸素	0	0	0	0	ns
反復性呼吸器感染	8	5	4	4	ns
喘息	9	6	7	8	ns
気管切開	1	1	5	5	ns

表3 重症慢性肺疾患の有無と出生体重の関連

	CLDなし	CLDあり		
BW<750g	44	52	96	
BW＞＝750g	114	40	154	
	158	92	250	p<0.0001

表4 出生体重群別重症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=44		CLDあり n=52		P
平均在胎週数(SD)	26.5(2.3)		24.9(1.6)		p<0.001
平均出生体重(SD)	643.2(72.2)		613.6(82.6)		ns
精神発達		%		%	
正常	25	57	24	46	NS
境界	6	14	10	19	
異常	12	27	18	35	
脳性麻痺					
なし	36	82	42	81	NS
境界	3	7	4	8	
あり	4	9	6	11	
視力障害					
なし	28	64	40	77	NS
あり	8	18	11	21	
両眼失明	0	0	2	4	NS
聴覚障害					
なし	37	84	50	96	NS
あり	3	7	1	2	
てんかん					
なし	41	93	48	92	NS
あり	1	2	4	7	
行動異常					
ADHD	4	9	7	13	NS
自閉症	4	9	4	8	
退院後合併症					
抗けいれん剤	2	5	4	8	NS
HOT	0	0	0	0	NS
反復性呼吸器感染	1	2	3	6	NS
喘息	4	9	2	4	NS
気管切開	1	2	2	4	NS

B) BW＞＝750gでの検討

	CLDなし n=114		CLDあり n=40		P
平均在胎週数(SD)	28.1(2.8)		26.1(1.1)		p<0.001
平均出生体重(SD)	890.7(68.4)		857.9(74.2)		p<0.05
精神発達		%		%	
正常	73	64	24	60	ns
境界	16	14	3	8	
異常	24	21	13	33	
脳性麻痺					
なし	95	83	30	75	p<0.05
境界	9	8	1	3	
あり	9	8	9	23	
視力障害					
なし	93	82	29	73	p<0.005
あり	6	5	9	23	
両眼失明	0	0	2	5	NS
聴覚障害					
なし	107	94	36	90	NS
あり	2	2	3	8	
てんかん					
なし	104	91	37	93	NS
あり	7	6	3	8	
行動異常					
ADHD	13	11	6	15	NS
自閉症	6	5	2	5	
退院後合併症					
抗けいれん剤	7	6	1	3	ns
HOT	0	0	0	0	ns
反復性呼吸器感染	7	6	1	3	NS
喘息	5	4	5	13	ns
気管切開	0	0	3	8	p<0.05

表5　重症慢性肺疾患の有無と在胎週数の関連

	CLDな	CLDあり		
GA<27w	56	73	129	
27～<31w	83	19	102	
31w～	19	0	19	
	158	92	250	p<0.0001

表6　在胎週数別重症慢性肺疾患の有無による予後の比較

A）GA<27w

	CLDなし n=56		CLDあり n=73		
平均在胎週数(SD)	25.1(1.0)		24.8(1.0)		ns
平均出生体重(SD)	771.0(130.9)		703.6(130.6)		p<0.005
精神発達		%		%	
正常	29	52	36	49	NS
境界	7	12	11	15	
異常	19	34	26	36	
脳性麻痺					
なし	44	79	56	77	NS
境界	6	11	13	18	
あり	5	9	4	5	
視力障害					
なし	37	66	46	63	NS
あり	7	12	18	25	
両眼失明	0	0	4	5	ns
聴覚障害					
なし	47	84	69	95	NS
あり	3	5	2	3	
てんかん					
なし	49	87	67	92	NS
あり	5	9	6	8	
行動異常					
ADHD	8	14	11	15	NS
自閉症	5	9	6	8	
退院後合併症					
抗けいれん剤	6	11	7	10	NS
HOT	0	0	0	0	NS
反復性呼吸器感染	4	7	5	7	NS
喘息	4	7	6	8	NS
気管切開	1	2	4	5	NS

B）GA 27～31w

	CLDなし n=82		CLDあり n=19		
平均在胎週数(S	29.1(2.4)		27.7(0.9)		p<0.05
平均出生体重(S	850.5(122.5)		782.0(181.2)		p<0.05
精神発達		%		%	
正常	55	66	12	63	NS
境界	12	14	2	11	
異常	15	18	5	26	
脳性麻痺					
なし	70	84	16	84	NS
境界	6	7	1	5	
あり	6	7	2	11	
視力障害					
なし	66	80	17	89	NS
あり	7	8	2	11	
両眼失明	0	0	0	0	NS
聴覚障害					
なし	79	95	17	89	NS
あり	1	1	2	11	
てんかん					
なし	77	93	18	95	NS
あり	3	4	1	5	
行動異常					
ADHD	8	10	2	11	NS
自閉症	3	4	0	0	
退院後合併症					
抗けいれん剤	3	4	1	5	ns
HOT	0	0	0	0	ns
復性呼吸器感染	4	5	0	0	NS
喘息	4	5	1	5	NS
気管切開	0	0	2	11	ns

厚生科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究・予防・治療技術開発研究）
「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」

分担研究報告書

分担研究課題名

「CLD 児の神経学的予後についての検討（一施設における予備調査）」

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　平澤恭子　東京女子医科大学小児科

研究要旨

CLD において発達の問題などの合併率が高いことが報告されている。
今回我々はこれらの障害の合併のなかで、どのような疾患が多いのか、どのような特徴を持っているのかについての予備調査を行った。
東京女子医大 NICU で２００３年から２００５年の３年間に出生し３歳-６歳までのフォローアップデータのある症例について NICU 退院時に CLD と診断されている児についてその後の発達の状況について検討した。
フォローアップが行われている児全体のうち、退院時 CLD の診断は２６％にみられた。この CLD の診断がある児のうちの HOT 施行症例は１５．７％（全フォローアップ症例の４．１％）であった。全体の２１％の症例で退院時から２歳までに施行された MRI の異常が検出されていた。
実際３歳の時点で DQ80 以下を呈したのは３６．８％であり、脳性麻痺と診断されている症例は２例で退院時 PVL を示していた。また３歳時の DQ が８０以上であってもその後多動傾向などを示しそれによる相談などに受診した症例が１５．７％と比較的多かった。
CLD の診断を受けた時では急性期の合併症の頻度も高く様々な因子の影響も加味した分析が必要であるのはもちろんであるが、今回の調査では CLD における障害では CP などの運動障害よりも MR や ADHD などの問題を見る症例が多く、また、より年長になって遅れが目立ってくる傾向があった。このような障害と CLD の因果関係があるのかなども含めて、今後６歳時、９歳時などの全国調査結果を分析する必要があると推測された。

A.研究目的

新生児医療のシンポにより、未熟児の生存率は飛躍的に改善されているが、慢性肺疾患の合併や神経学的後遺症などを残すことも少なくなく、特に慢性肺疾患を合併した児では神経学的障害の合併頻度が高いことが報告されている。

前回の三科らの報告でも慢性肺疾患での神経合併症あり、もしくは境界域と診断された児の頻度が高いとされた。　これらの児の神経合併症の発症に慢性肺疾患の関与にはどのようなことが考えられるのか、これらの児の予後の改善にはどのようなことを考慮していく必要があるかなどさらなる詳細な分析が必要

である。
今回我々はこれらの詳細な発症状況などの調査を行うための予備調査として
一総合周産期母子医療センターにおける極低出生体重児における慢性肺疾患の発症状況、及びその神経学的予後について３歳及びそれ以降の状況についての調査を行った。

B.研究方法

東京女子医大母子総合センターに２００３年から２００５年までに入院した１５００ｇ未満児で、退院時に慢性肺疾患の診断のあった児のうち、最低３歳最長６歳までの発達、神経合併症の有無について以下の項目を検討した。６歳まで（ＤＱ）、運動障害の有無、ADHDが疑われる症例の頻度、ＰＤＤ（疑い例含む）などである。また、退院時から２歳までに施行されたＭＲＩ検査についての異常の検出の割合についても検討した。
慢性肺疾患の定義は加工の厚生科学研究班作成の定義「日齢２８日に呼吸障害を認め酸素投与を必要とするもの」とした。

C.結果

今回研究対象全１１５症例のうち、３０例２６％にCLDの合併がみられた。
これらの症例のうち退院時から２歳までのＭＲＩの検査では６例２０％異常が検出され、PVL ４例、出血後の破壊性病変２例であった。ＤＱ８０以下の症例については１１例（３６．８％）と高率に認められた。一方脳性麻痺などの運動障害は２例（６．７％）に認められ、１例は軽度の片麻痺、１例は脳室内出血後の破壊性病変を伴った重度の四肢麻痺であった。
ADHD もしくはＰＤＤが疑われる症例は４歳児まで観察し得た１９例中３例　１５．７％にみられた。これらの症例は３歳までの調査では異常なしとされた症例であった。

D.考察

今回の検討は一施設における小規模の検討ではあるが、慢性肺疾患の頻度などは昨年の全国調査と大きく異なるものではなかった。
CLD の診断を受けた時では急性期の合併症の頻度も高く様々な因子の影響も加味した分析が必要であるのはもちろんであるが、今回の調査では CLD における障害では CP などの運動障害の児の頻度よりも MR や ADHD などの問題を見る症例が多かった。また、１歳半健診のＤＱが正常範囲にあっても、３歳、もしくは４歳時で逆に遅れが目立ってきた症例が２例あった。３歳以降のフォローアップ率は下がる傾向があるが、このように年長になって問題が明らかになる症例もあり、５歳、６歳での健診の重要性を強調したい。今後の検討項目としてはＣＬＤが直接的に脳障害の発生に係わっているのか、どのような症例にどのような障害の頻度が高いのかについなどを見ていくためには、NICU 退院時の他の合併症の状況、　中枢神経の画像所見、３歳以降の発達状況などを含めた解析を行うことが必要と考えられた。

E.結論

CLD 児における神経学的予後について検討した。
より年長になって軽微な障害が出てくる症例も見られ、より長期のフォローが必要であると思われた。

分担研究報告書
分担研究課題名
「多施設共同臨床試験の実施に関する研究」

分担研究者　平野　慎也　大阪府立母子保健総合医療センター新生児科

研究協力者

櫻井　基一郎	昭和大学
藤野　浩	久留米大学総合周産期母子医療センター
鈴木　千鶴子	名古屋第一日赤病院
角　至一郎	独立行政法人　国立病院機構長崎医療センター
奥　起久子	川口市立医療センター　新生児集中治療科
源川　隆一	沖縄県立中部病院
高橋　幸博	奈良県立医科大学
高橋　尚人	自治医科大学附属病院
徳田　幸子	京都府立医大
小林　鐘子	独立行政法人国立病院機構香川小児病院
小濱　守安	沖縄県立中部病院
西久保敏也	奈良県立医科大学
大久保賢介	香川大学医学部
大木　茂	聖隷浜松病院
中村　友彦	長野県立こども病院
猪谷　泰史	神奈川県立こども医療センター
長田　郁夫	鳥取大学医学部
渡辺　とよ子	都立墨東病院
嶋田　優美	日本大学
市場　博幸	大阪市立総合医療センター
南　宏尚	高槻病院
白井　勝	旭川厚生病院
北島　博之	大阪府立母子保健総合医療センター
本間　洋子	自治医科大学附属病院
鈴村　宏	獨協医科大学病院
鈴木　啓二	埼玉医科大学総合医療センター
吉馴　亮子	聖マリアンナ医科大学横浜西部病院
畑崎　喜芳	富山県立中央病院

研究要旨

超低出生体重児の成長発達障害の危険因子の一つである慢性肺障害は、超低出生体重児の 46%が罹患する。生後早期からのステロイドホルモンの吸入療法は、全身性の副作用を回避しつつ慢性肺障害が予防できることが期待される。

酸素投与期間の減少を Primary endpoint、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実施継続した。

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