

(20-25, 35-40, 55-60 cm/H₂O(安全弁を閉鎖)の3設定)、人工肺イングマラング5000を用い、コンプライアンス設定を未熟児・正常新生児の正常から RDS 時の値を想定し、0.6, 1, 3, 5ml/H₂O の4設定、気道抵抗(マスクバッグを想定しての値) : 85cmH₂O/1/s にて換気を実施(各条件約3-10分間)し、その酸素濃度を測定し記録した。

C. 研究結果

1. 酸素流量・吸気圧による酸素濃度の変化

吸気圧ごとにその結果をグラフに図示する(図1. 2. 3)。酸素流量の増加に伴い、酸素濃度は上昇した。また吸気圧 20-35 cm/H₂O では酸素濃度はかなり高値(62.1-95.4%)であった。この値は吸気圧を上げるにつれて低下傾向にあった(吸気圧 35-40 cm/H₂O : 50.6-92.6%、吸気圧 55-60 cm/H₂O : 35.0-78.2%)。

2. 人工肺コンプライアンス変化による酸素濃度の変化

人工肺のコンプライアンスを変化させて各条件下の酸素濃度を測定したが、肺コンプライアンスの違いによる酸素濃度の差はほとんど認められなかった。

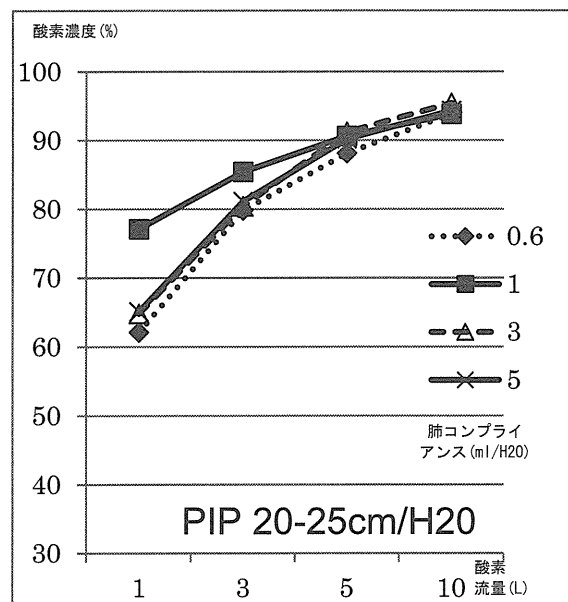


図1. 吸気圧 20-25cm/H₂O における各酸素流量での酸素濃度

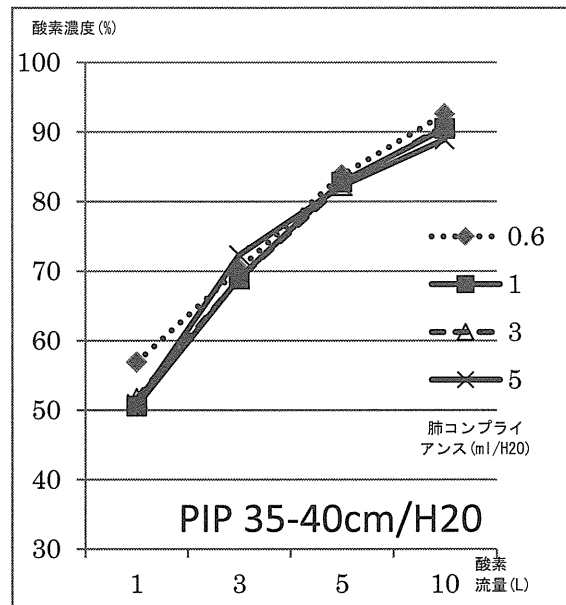


図2. 吸気圧 35-40cm/H₂O における各酸素流量での酸素濃度

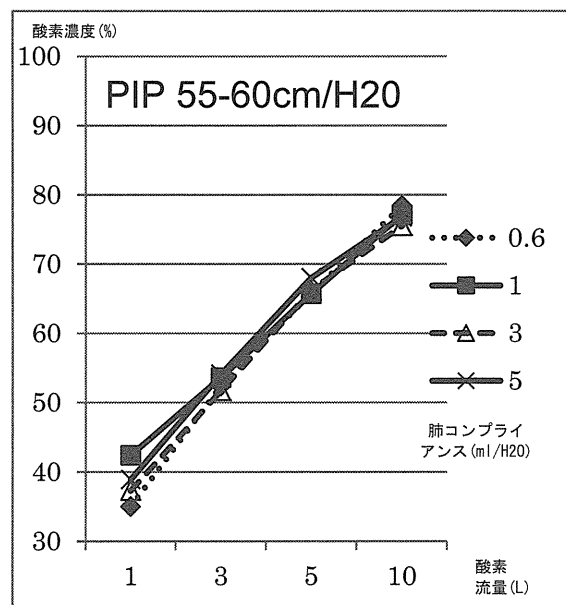


図3. 吸気圧 55-60cm/H₂O における各酸素流量での酸素濃度

D. 考察

Consensus 2010 では酸素の過剰投与を避け、ブレンダーを用いた酸素投与を推奨している。欧米諸国ではその多くがブレンダーを備えて

いる。しかし日本の現状は直近の実態調査でも分娩室に酸素ブレンダーを備えている施設は専門施設 53.1% (48.1%)、一般施設 24.5% (14.6%)、助産施設 8.2% (3.2%) であり、ガイドラインの基準を満たさない施設が数多く存在する。このためブレンダーに頼らない酸素投与法の確立が急務である。古くからリザーバーのない自己膨張式バッグを用いた場合、40%程度までの酸素濃度の人工換気が実施できるとされてきた。しかしこれは成人用の自己膨張式バッグの結果であり、近年より容量の小さい新生児用の自己膨張式バッグではリザーバーのない条件でもさらに高い濃度の酸素投与ができることが示唆されている。今回の我々の結果も同様の結果が得られ、リザーバーのない自己膨張式バッグを用い実際約 35%から 95%の酸素濃度が投与できることが明らかになった。このことはブレンダーを備えていない施設における簡便な酸素濃度の調整法の実現を示唆する。さらに人工肺コンプライアンスの違いによって酸素濃度はほぼ影響されないことが明らかとなった。このことは蘇生を必要とする新生児の肺コンプライアンスに影響されず簡便に概ね目標とする酸素濃度が投与され得ることを示唆する。

今回は 1 ブランドの自己膨張式バッグの結果のみの報告だが、今後国内で入手可能な各ブランドの自己膨張式バッグを用い、各酸素流量、換気圧、換気回数における酸素濃度を明らかにすることにより、概ねの酸素投与濃度の目安の作成を最終目標とする。その結果ブレンダーによる酸素投与のできない臨床現場においてより安全な酸素投与の実現が実現しうる。

E. 結論

人工肺とリザーバーのない自己膨張式バッグを用い、酸素流量、換気圧、換気回数における酸素濃度を調整することにより、約 35%から 95%の酸素濃度を投与することが可能であることが明らかとなった。今後さらに各ブランドの自

己膨張式バッグでの各換気設定における酸素濃度を明らかにし、投与酸素濃度の目安を作成することにより、ブレンダーによる酸素投与のできない状況下においてもリザーバーのない自己膨張式バッグを用い、酸素濃度の調節が可能となり、臨床現場においてより安全な酸素投与の実施が可能となり得る。

F. 研究発表

第 48 回日本周産期新生児医学会学術集会で発表予定

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書 極低出生体重児の思春期以後の予後に関する検討

研究分担者 板橋 家頭夫 昭和大学医学部小児科
研究協力者 相澤 まどか 昭和大学医学部小児科

研究要旨

【背景】わが国では極低出生体重児（VLBWI）の思春期以後の長期予後について不明な点が多い。

【目的】本分担研究ではVLBWIの青年期（18～21歳）の体格や健康状態、学業の状態、生活習慣病のリスクを検討することにより、このような児のフォローアップのあり方を展望することを目的とする。

【対象と方法】A) 全国のNICUに対し1990年に出生のVLBWIのうち生存退院例の青年期の予後に関する調査票を送付した。現時点で、5施設から53名のデータが寄せられている。

B) 昭和大学病院ではアンケート調査以外に同意が得られた8名に75g経口糖負荷試験を実施した。

【結果】A) 全国調査の中間集計：①対象に重症心身障害者は含まれておらず、何らかの障害を有していたのは約20%であった。②この時期の体格に在胎期間の影響はなかった。③体重、身長ともに概ね正常範囲内であったが、身長については基準値より低い例が多く、低身長が6名（11%）に認められ、うち3名はSGA性低身長症と推測された。④BMIによる評価では男女それぞれ“痩せ”が26.6%、30.4%であったが、一方でBMI \geq 25が男性のみ5例（16.7%）あった。⑤この時期の体重SDSに関連する要因として出生体重SDSが、身長SDSについてはtarget height SDSが挙げられた。⑥non-communicable diseaseの有病率は約20%であった。⑦対象の52.8%が高卒以上の学歴であった。B) インスリン抵抗性の評価：①インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRが1.6以上を示す例が8例中4例に認められた。②重回帰分析では在胎週数とHOMA-IRに負の相関がみられた。③インスリン分泌能の指標であるinsulinogenic indexが低値を示した例はなかった。

【結論】集積された53例は日常生活に大きな支障のないケースに限定されており、また各施設ではいずれもこの年齢までのフォローアップを実施していなかったことから、selection biasは否定できない。しかし、このような対象であっても、VLBWI出身の青年には、体格（とくに身長）が同年齢の基準値より低いことや、academic achievementが低いこと、明らかなインスリン抵抗性を有する例はないものの、基準値に比べて高い傾向にあるなどの問題を抱えており、内科などとの連携も図りながら小児期以後成人期までの長期にわたるフォローアップが必要であると考えられた。

A. 研究目的

最近の欧米諸国からの報告によれば、極低出生体重児出身の青年は、正期産正常出生体重児出身の成人と比べて、低学歴や低就業率などの社会的な問題があること、さらにインスリン抵抗性が高い、血圧が高い、動脈硬化性変化の出現など生活習慣病のリスクも高いことが指摘

されている。一方、わが国では極低出生体重児の生存率は欧米諸国に比べて著しく高いが、生存した児の思春期以後の長期予後についてはほとんど明らかにされていない。

本分担研究では、全国のNICUの協力を得て、極低出生体重児の思春期以後の健康状態や学業の状態、生活面の問題点を検討する。また、

分担研究者の施設である昭和大学病院総合周産期母子医療センターNICUを退院した例のうち、同意が得られた対象に、身体診察のみならず75g経口糖負荷試験(75gOGTT)を行い、インスリン抵抗性やインスリン分泌能を、さらに臍部のCT検査を行い、内臓脂肪の蓄積の有無を評価する。

B. 研究方法

A) 全国の主要なNICUに依頼し、1990年に出生した極低出生体重児なかから生存退院例を抽出し、家族・本人の承諾が得られた場合には表1の調査票を送付した。なお、この調査については各施設の倫理委員会での承認を得て行うこととした。

B) 75gOGTTは昭和大学病院小児科外来にて所定の禁飲食の時間を経た後に実施した。インスリン抵抗性の指標としてのHOMA-IRは75gOGTT直前の空腹時血糖およびインスリン値(IRI)をもとに計算した。インスリン分泌能は75gブドウ糖負荷後30分の血糖およびIRIの増加量をもとに算出した。75gOGTT後1ヵ月以内に臍部の単純CT画像を撮影し、Fat Scanを用いて内臓脂肪面積を測定し、皮下脂肪面積との比率により内臓脂肪蓄積を評価した。

3) 倫理面への配慮

上記については、昭和大学医学部倫理委員会にて承認されている。また、今回、調査結果を提供していただいた4施設においては、倫理委員会の承認を得ている。

C. 結果

A) 全国調査中間集計

全国174施設に依頼を行い41施設から協力の承諾が得られた。2012年1月現在の中間集計では、5施設より53例のデータが得られている(昭和大学病院も含む)。内訳は昭和大学病院17例、A施設3例、B施設12例、C施設17例、D施設4例である。53例の背景と身体計測値の結果は表2に示した。対象のうち、

NICU入院中に脳室内出血を合併した例はなく、脳室周囲白質軟化症の合併は1例のみであった。

在胎期間と体重SDスコア(SDS)、身長SDS、BMIのSDSの関係は図2に示したように有意な相関はなかった。図からわかるように体重、身長、BMIともにSDSは0(平均)を下回る例が多かった。身長については-2SDを下回る低身長が6例(表3)あり、うち3例はSGA(出生体重 $\leq -2SD$)児であった。NICU退院後から青年期までの経過は不明であるが、おそらくSGA性低身長症と考えられる。

青年期の体重SDSおよび身長SDSに関連する要因について得られた情報をもとに重回帰分析を行ったところ、体重SDSには出生体重SDSが、身長SDSについては両親の身長をもとに計算したtarget heightのSDSが有意な因子としてあげられた(表4)。

53名の学歴調査では28名(53%)が高等学校卒業後さらに大学や専門学校に進学していた。明らかな障害がなかったのは42例(79.3%)で、11例には発達障害や視力障害、聴力障害、脳性麻痺があった(表5)。

Non-communicable diseaseの合併は12例(22.6%)に認められ、その内訳は表6に示した内容であった。

B) 75gOGTTおよび内臓脂肪評価

昭和大学病院NICUを退院した8例を対象に行われたFat Scanおよび75gOGTTの結果を表7に示した。V/S比は一定の傾向がなく、また相関するその他のパラメータも認められなかった。内臓脂肪面積は成人の内臓脂肪過多レベルの100cm²を超えた例はなかった。

8例のうち75gOGTTで糖尿病あるいは境界域と診断される例はなかった。HOMA-IR(インスリン抵抗性の指標)は一般成人の上限とされる1.6を超える症例が4例(50%)認められたが、明らかにインスリン抵抗性があると判断される2.5以上の例はなかった。また、同様にイン

スリン抵抗性の指標の一つである空腹時 IRI が $15 \mu\text{U/ml}$ を超える例もなかった。Insulinogenic index (インスリン分泌能の指標) は一般成人の下限である 0.4 を下回る例はなかった。HOMA-IR を従属変数として重回帰分析を行った結果では、在胎期間と負の関連性を認めた。

D. 考察

周産期医療の進歩に伴い VLBWI の生存率が向上し、生存し得た児の予後について大きな関心が寄せられている。最近では欧米やオーストラリアなどから青年期の予後についても報告されるようになってきている。一方、わが国では 1990 年代前後に出生した VLBWI については、青年期まで継続的なフォローアップはされておらず、実際、対象となった 95% の VLBWI のフォローアップ期間は就学までであった。このような現状では、青年期はおろか思春期あたりまでの予後についての報告が乏しいのも当然のことである。我々の分担研究テーマは「極低出生体重児の思春期以後の予後」であるが、前述したわが国の背景を考えると、各施設から集積された症例数が乏しいことはやむを得ない。また、53 例には重症心身障害者はなく、日常生活に大きな支障がない対象であった。したがって、今回の集計結果がわが国の VLBWI 出身の青年期の予後を代表しているとはいえない。

青年期の体格は体重や身長 SDS の平均値からみると標準範囲内であるが、その分布をみると 0SD を下回っている例が多く、この傾向は諸外国の報告と合致する。とくに身長はこの傾向が顕著で、平均値が -1SD となっている。53 例中身長 SDS が -2SD を下回る低身長は 6 例認められ、うち 3 例は SGA 性低身長症と推測される (53 例のうち SGA は 17 例あり、成人期に低身長症となる割合は 17.6%)。青年期の身長 SDS を従属変数とし、性別、在胎期間、出生体重 SDS、両親の身長から求められた target height の SDS、年齢を目的変数として求められた重回

帰分析では、target height の SDS と正の関連性 ($\beta = 0.4738$, $p = 0.0012$) が認められており、青年期の身長は両親の身長の影響を受けている可能性が示唆された。一方、青年期の体重 SDS は出生体重 SDS と正の関連性を認めており、胎児期の発育の状況に依存する可能性が体と考えられた。

学歴については、高卒以後の学歴 (短大、専門学校) を有する例が 53% で、わが国の 2010 年調査の 73.5% に比して低く、諸外国の報告と同様の傾向であった。

健康問題については、何らかの non-communicable disease を持っていたのは 12 例 (22.6%) であった。しかし、極低出生体重児で出生したと関連性があるかどうかは明らかでなく、多数例の集積に基づく検討および正常産正常体重児との比較が必要である。

75gOGTT によるインスリン抵抗性やインスリン分泌能の評価では、実施した 8 例いずれも明らかな異常はみられなかった。しかしながら、HOMA-IR が正常上限の 1.6 を超えた例が半数に認められている。Fat Scan による内臓脂肪評価と HOMA-IR との相関がなかったことから、一般成人で指摘されているような内臓脂肪の蓄積がインスリン抵抗性を惹起するメカニズムとは異なるのではないかと推測される。VLBWI の出身の小児や青年ではインスリン抵抗性が高いという諸外国からの報告はいずれも正常産正常体重児出身の対照と比較した結果であり、今後我々も対照をとる比較を予定している。

E. 結論

集積された 53 例は日常生活に大きな支障のないケースに限定されており、また各施設ではいずれもこの年齢までのフォローアップを実施していなかったことから、selection bias は否定できない。しかし、このような対象であっても、VLBWI 出身の青年には、体格 (とくに身長) が同年齢の基準値より低いことや、academic achievement が低いこと、明らかなイ

ンスリン抵抗性を有する例はないものの、基準値に比べて高い傾向にあるなどの問題を抱えており、内科などとの連携も図りながら小児期以後成人期までの長期にわたるフォローアップが必要であると考えられた。また、今後、正期産正常出生体重児出身の対照との比較が必要と思われる。

F. 研究発表

- 1)板橋家頭夫. 【日常診療に必ず役立つ小児内分泌学 IV. 理解しておきたい“新しい小児内分泌学”】成人病胎児起源説. 小児科診療、75 (3) : 447-453、2012.
- 2)板橋家頭夫. 胎児期からの生活習慣病対策. 肥満研究、17 (3) : 127-178、2011.

表 1. 調査用紙

－記入上の諸注意－

- ・ 【個別調査用紙 1】は個人情報ですので、全国集計のさいに送ることはありませんのでご安心ください。
- ・ 個別調査用紙 1 および 2 の No.()には何も記入しないでください。
- ・ 調査内容は匿名化された状態で全国集計されますので、個人の情報が漏れることは一切ありません。
- ・ なお、この調査用紙が送付された段階で、保護者やご本人の遺志により調査協力を撤回することも可能です。調査を拒否しても保護者やご本人に対する不利益が生じることはありません。その場合は、調査用紙 1 だけをご記入いただきご返送ください。
- ・ 同意書は 2 通ありますが、1 通は控えですのでお手元においていただき、残り一通を調査票とともに返送してください。

【個別調査用紙 1】 No. ()

お子さんの氏名 ()

性別 男・女

保護者の氏名 () 母・父・その他

年齢 () 歳

連絡先住所 ()

【個別調査用紙 2】 No. ()

1) 現在の体格

- a 体重 _____ kg、身長 _____ cm (最近のデータを記入してください)
- b 母親の身長 _____ cm
- c 父親の身長 _____ cm
- d 年齢 () 歳
- e 性別 男・女

- 2) 現在の健康状態(該当するものを丸で囲んでください)
- a 気管支喘息 (有・無・不明)
 - b その他の呼吸器疾患 (有・無・不明)具体的な病名()
 - c 腎臓疾患 (有・無・不明)具体的な病名()
 - d 糖尿病 (有・無・不明)
 - e 心臓疾患 (有・無・不明)具体的な病名()
 - f 高血圧 (有・無・不明)
 - g 上記以外の疾患(有・無・不明)具体的な病名()
- 3) お子さんの最終学歴についてお尋ねします。○を付けてください。
- a 中学卒業
 - b 高校卒業あるいは中退
 - c 短期大学卒業(在学中)あるいは中退
 - d 専門学校卒業(在学中)あるいは中退
 - e 大学卒業(在学中)あるいは中退
 - f その他()
- 4) 現在、学生でない方にお尋ねします。○を付けてください。
- a 定職に就いていない
 - b 定職に就いている
- 5) お子さんの生活面での問題点がありますか。
- a とくになし
 - b ある(具体的な内容を下記のスペースに記入してください)
- 6) NICU に入院した施設で定期的(2~3年に一度でもかまいません)な受診をしていたのは何歳まででしたか。
- a 1歳未満
 - b 3歳未満
 - c 5歳未満
 - d 7歳未満
 - e 9歳未満
 - f 12歳未満
 - g 15歳未満
 - h 18歳未満
 - i 現在も定期的に受診している

- 7) (昭和大学病院対象者のみ) お子さんの診察および血液検査を行い、メタボリックシンドロームや生活習慣病のリスクを評価することが可能です。具体的には、血圧測定、身体計測、血液一般検査、血液中の中性脂肪やコレステロール、空腹時血糖値とインスリン値、血液中のアディポネクチン(低値では動脈硬化や内臓肥満が疑われます)およびレプチン(内臓肥満では高値をとります)測定を行います。来院してこれらの検査を受けていただくことが可能でしょうか。可能であるとご答えいただいた方には、あらためてご連絡を申し上げます。
- a 可能である
 - b 困難である
- 8) ご意見やご要望などがございましたら、以下のスペースにご自由にお書きください。

表2.対象の背景と身体計測値

	全体 (n=53)				男 (n=30)		女 (n=23)		男v.s女
	mean	SD	最小値	最大値	mean	SD	mean	SD	p
在胎期間(週)	29.1 ± 3.4		23.3	37.1	29.5 ± 3.3		28.6 ± 3.6		n.s.
出生体重 (g)	1043 ± 280		582	1496	1103 ± 261		965 ± 290		n.s.
出生体重SDS	-1.0 ± 1.6		-4.3	1.6	-1.1 ± 1.5		-1.0 ± 1.7		n.s.
ELBW (n; %)	29 (54.7%)				14 (46.7%)		15 (65.2%)		n.s.
SGA (n; %)	17 (32.1%)				10 (33.3%)		7 (30.4%)		n.s.
年齢(歳)	20.1 ± 1.1		18	21	20.0 ± 1.1		20.3 ± 1.0		n.s.
体重 (kg)					61.3 ± 15.2		45.5 ± 5.9		0.002
体重SDS	-0.4 ± 1.3		-2.9	3.6	-0.1 ± 1.5		-0.7 ± 0.9		n.s.
身長 (cm)					166.3 ± 6.1		152.8 ± 4.0		<0.0001
身長SDS	-1.0 ± 1.0		-3.6	2.2	-0.9 ± 1.1		-1.0 ± 0.8		n.s.
BMI	20.9 ± 4.2		15.7	36.7	22.1 ± 5.0		19.4 ± 2.2		n.s.
BMI SDS	-0.1 ± 1.2		-1.8	4.4	0.1 ± 1.4		-0.4 ± 0.8		n.s.
母の身長 (cm)	156.6 ± 4.4		146	165	156.2 ± 4.9		157.1 ± 3.6		n.s.
父の身長 (cm)	169.4 ± 6.3		149	181	170.0 ± 6.8		168.5 ± 5.6		n.s.
目標身長 (cm)					171.6 ± 4.7		158.3 ± 3.9		n.s.
目標身長SDS	-0.1 ± 0.8		-2.3	1.0	-0.3 ± 0.8		0.2 ± 0.6		0.001

IVH(≧III);なし、PVL;1名

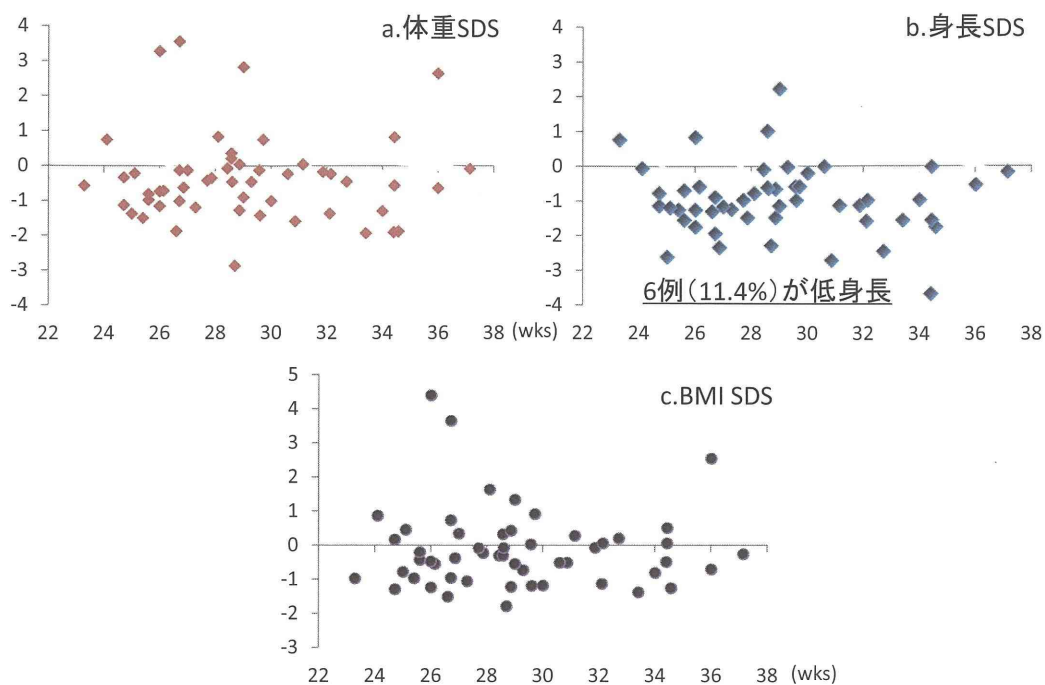


図1.在胎期間と体重・身長・BMI SDSの関係

表3.低身長6例の背景

case	性別	在胎週数	出生体重	BWSDS	SGAの有無	身長SDS	体重SDS	BMI SDS	目標身長 SDS	障害の有無	慢性疾患の有無	学歴
1	男	34.4	1342	-2.8	SGA	-3.6	-1.9	-0.5	-2.1	発達障害	てんかん	特別支援
2	女	30.9	1464	-0.2	AGA	-2.7	-1.6	-0.5	-0.2	なし	なし	高卒以上
3	男	25.0	734	-0.3	AGA	-2.6	-1.4	-0.8	-2.0	なし	なし	高卒
4	男	32.7	1087	-3.0	SGA	-2.4	-0.4	0.2	-0.7	なし	なし	高卒以上
5	男	26.9	1120	1.2	AGA	-2.3	-0.6	-0.4	-1.3	なし	なし	高卒
6	女	28.7	794	-2.3	SGA	-2.3	-2.9	-1.8	-0.2	なし	なし	高卒以上

表4.体重および身長SDSに関連する要因

	非標準化	標準誤差	標準化係数	t	p
	係数		β		
(定数)	-5.8896	3.6686		-1.6054	0.1154
男	0.7214	0.3691	0.2807	1.9545	0.0569
在胎週数	0.0988	0.0725	0.2632	1.3634	0.1795
出生体重SDS	0.3882	0.1555	0.4745	2.4962	0.0163
目標身長SDS	0.2217	0.2375	0.1343	0.9335	0.3555
年齢	0.1323	0.1687	0.1083	0.7842	0.4370

体重SDS
R²=0.128 (p=0.047)

	非標準化	標準誤差	標準化係数	t	p
	係数		β		
(定数)	-3.8402	2.7160		-1.4139	0.1643
男	0.4809	0.2732	0.2407	1.7601	0.0852
在胎週数	0.0096	0.0537	0.0328	0.1786	0.8590
出生体重SDS	0.1552	0.1151	0.2440	1.3476	0.1845
目標身長SDS	0.6081	0.1758	0.4738	3.4584	0.0012
年齢	0.1275	0.1249	0.1343	1.0211	0.3127

身長SDS
R²=0.209 (p=0.008)

表5.障害の有無、学歴

学歴	N (%)
中学卒/支援クラス高等科卒	8 (=15.1%)
普通高校卒	17 (=32.1%)
高卒以上	28 (=52.8%)

障害の有無	N (%)
障害なし	42 (=79.3%)
障害あり	11 (=20.7%)
発達遅滞	7
視力障害	3(重複あり)
聴力障害	2(重複あり)
脳性麻痺	1

表6.non-communicable diseaseの有無

慢性疾患	N (%)
なし	41 (=77.4%)
あり	12 (=22.6%)
腎障害	3
高血圧	2
甲状腺機能亢進症	2
クローン病	2
てんかん	1
不安神経症	1
低血圧	1

表7.インスリン抵抗性・分泌能の評価

	在胎 (週)	出生体重 (g)	性別 (男児1)	年齢 (歳)	体重 SDS	身長 SDS	BMI	BMI SDS	SF (cm ²)	VF (cm ²)	V/S比	HOMR- IR	insulinogenic index
case 1	33.4	862	1	19	-2.2	-1.4	16.7	-1.3	22.0	50.0	2.3	0.9	2.5
case 2	28.6	964	1	18	-0.5	-0.5	20.8	-0.2	85.2	60.1	0.7	1.0	0.5
case 3	26.6	674	0	20	-2.5	-1.7	16.2	-1.6	106.8	40.1	0.4	1.4	0.7
case 4	32.1	1110	1	21	-2.2	-1.9	17.7	-1.0	59.1	11.3	0.2	1.5	0.5
case 5	29.6	952	0	20	-2.0	-1.3	17.1	-1.3	45.4	17.2	0.4	2.0	1.7
case 6	24.1	732	0	18	0.8	0.0	22.8	0.8	189.6	43.6	0.2	2.3	2.3
case 7	25.1	862	0	18	-0.1	-1.0	21.8	0.4	154.4	32.8	0.2	2.4	1.8
case 8	25.6	916	1	18	-0.8	-0.6	19.7	0.5	55.2	13.2	0.2	2.7	-
平均	30.2	903	男児 50%	19.5	-1.8	-1.4	17.9	-1.0	68.3	40.4	0.9	1.2	1.0
SD	3.4	137		1.2	1.2	0.7	2.5	1.0	57.5	18.1	0.7	0.7	0.9

HOMA-IR: 在胎週数 $\beta = -0.724$ ($p = 0.043$)・・・ステップワイズ法
 目的変数: 在胎週数、出生体重、性別、検査時年齢、検査時BMI(SDS)、
 内臓脂肪面積/皮下脂肪面積比(V/S比)

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書 超低出生体重児の就学期における肺機能の検討

研究分担者 長谷川久弥 東京女子医科大学東医療センター
研究協力者 小久保雅代、河野由美、高橋幸博、白石 淳、平澤恭子、
高柳俊光、隅 清彰、九島令子、家田訓子、喜田善和、
邊見伸英

研究要旨

本邦においては超低出生体重児の救命率は向上を続け、世界最高水準を維持している。しかし、慢性肺疾患（CLD）の発生率は減少しておらず、呼吸器に問題を残したまま退院する児も多くみられる。欧米においては、1) CLDの超低出生体重児では就学期でも肺機能に異常が見いだされる場合が多い、2) CLDのない超低出生体重児でも潜在的に肺機能に異常のある可能性がある、等が報告されている。本邦においては、1) 日本人の超低出生体重児の就学期における肺機能のデータが少ない、2) 最近の日本人の小児におけるスパイログラムの基準値がない、等の理由から十分な検討が行われていなかった。2008年に日本小児呼吸器疾患学会により、「日本人の小児におけるスパイログラムの基準値」が作成され、これにより比較可能な正常小児の肺機能データを得ることができるようになった。こうした背景のもと、本邦における超低出生体重児の就学期における呼吸器の潜在的異常の検索を目的に、超低出生体重児の就学期における肺機能の検討を行った。日本人超低出生体重児、肺機能測定時年齢6～9歳、患者背景判明例、肺機能検査施行可能例を対象とした。150例が対象となり、性別：男児 70例、女児 80例、在胎週数：26.2±2.1、出生体重：756±139 g、測定時年齢：8.1±1.0歳、であった。測定の結果、日本人小児におけるスパイログラム基準値との比較で、高率に肺機能障害が認められた。%VCは7歳をピークに加齢とともにかえって悪化した。成長による改善が必ずしもみられないことから、長期的な肺機能のフォローアップが必要なものと思われた。

A. 研究目的

超低出生体重児は急性期の呼吸障害を乗り越えた後も呼吸器に問題を残す場合が多い。欧米においては、1) CLDの超低出生体重児では就学期でも肺機能に異常が見いだされる場合が多い、2) CLDのない超低出生体重児でも潜在的に肺機能に異常のある可能性がある、等が報告されている。本邦においては、1) 日本人の超低出生体重児の就学期における肺機能のデータが少ない、2) 最近の日本人の小児におけるスパイログラムの基準値がない、等の理由から十分な検討が行われていなかった。2008年に日本

小児呼吸器疾患学会により、「日本人の小児におけるスパイログラムの基準値」が作成され、これにより比較可能な正常小児の肺機能データを得ることができるようになった。こうした背景のもと、本邦における超低出生体重児の就学期における呼吸器の潜在的異常の検索を目的に、超低出生体重児の就学期における肺機能の検討を行う。

B. 研究方法

日本人超低出生体重児の就学期における肺機能の検討を行うために、1) 日本人超低出生体重

児、2)肺機能測定時年齢6～9歳、3)患者背景判明例、4)肺機能検査施行可能例、の4つの条件を満たす児を対象に以下に示す肺機能検査実施要項(図1)に基づき肺機能検査を施行する。同時に患者背景の検討も行う(図2)。測定結果を日本人の小児におけるスパイログラムの基準値との比較検討を行い、年齢による変化、背景の違いによる就学期における肺機能への影響を検討する。

C. 結果

1. 対象

150例が対象となり、性別：男児70例、女児80例、在胎週数：26.2±2.1、出生体重：756±139g、測定時年齢：8.1±1.0歳、であった。

2. 対象者の背景

対象となった150例の背景を表1に示す。CLDは110/150(73%)で認められ、反復性喘鳴も50/149(34%)と高率に認められた。

3. 肺機能検査結果

肺機能検査結果の一覧を表2に示す。値は日本人小児正常値に対する%表示である。カットオフ値はFVC, FEV1, FEV1/FVCは80%、PEF, MMF, V50は65%、V25は60%である。

すべての項目で異常値を示す例が多く見られた。特に%VCの年齢別経過をみてみると、7歳から9歳にかけて低下し、成長による改善が認められなかった(図3)。20例以上の症例数の得られた7～9歳についてみると、肺機能が正常な割合は7歳：61%、8歳：53%、9歳：64%に過ぎず、高率に肺機能障害が認められた。また、拘束性障害の比率は7歳：7%、8歳：17%、9歳：22%と年齢が進むにつれ、増加した(図4, 5, 6)。

D. 考察

本邦においては超低出生体重児の救命率は向上を続け、世界最高水準を維持している。しか

し、慢性肺疾患(CLD)の発生率は減少しておらず、呼吸器に問題を残したまま退院する児も多くみられる。欧米においては、1)CLDの超低出生体重児では就学期でも肺機能に異常が見いだされる場合が多い、2)CLDのない超低出生体重児でも潜在的に肺機能に異常のある可能性がある、等が報告されている。本邦においては、1)日本人の超低出生体重児の就学期における肺機能のデータが少ない、2)最近の日本人の小児におけるスパイログラムの基準値がない、等の理由から十分な検討が行われていなかった。2008年に日本小児呼吸器疾患学会により、「日本人の小児におけるスパイログラムの基準値」が作成され、これにより比較可能な正常小児の肺機能データを得ることができるようになった。こうした背景のもと、本邦における超低出生体重児の就学期における呼吸器の潜在的異常の検索を目的に、超低出生体重児の就学期における肺機能の検討を計画した。

今回の検討の結果、日本人小児におけるスパイログラム基準値との比較で、高率に肺機能障害が認められた。%VCは7歳をピークに加齢とともにかえって悪化した。成長による改善が必ずしもみられないことから、長期的な肺機能のフォローアップが必要なものと思われた。今後は患者背景の違いの及ぼす影響等についても検討していく予定である。

E. 結論

超低出生体重児は急性期の呼吸障害を乗り越えた後も呼吸器に問題を残す場合が多い。超低出生体重児の就学期における肺機能の検討により、高率に肺機能障害が認められた。成長による改善が必ずしもみられないことから、長期的な肺機能のフォローアップが必要なものと思われた。超低出生体重児の就学期における肺機能の検討を行うことにより、本邦における超低出生体重児の就学期における呼吸器の潜在的異常のスクリーニングが可能となることが期待される。

F. 研究発表

1. 長谷川久弥：新生児の無呼吸・呼吸障害の診断・管理法. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌 21(1):68-74, 2010.
2. 長谷川久弥：抜管基準と抜管前後のケア. 「改定2版 科学的根拠に基づいた新生児慢性肺疾患の診療指針」: 45-49, メディカ出版, 2010.
3. 長谷川久弥：新生児の呼吸機能評価. 小児科診療 73(10):1709-1705, 2010.
4. 長谷川久弥：新生児呼吸機能検査の臨床応用. 東京女子医科大学学会雑誌 81(3):165-170, 2011.
5. 長谷川久弥：新生児期～学童期の肺機能の検査方法と評価. 周産期医学 41(10)1298-1303, 2011.

肺機能検査実施要項

<対象>

日本人超低出生体重児
肺機能測定時年齢 6～9歳
患者背景判明例
肺機能検査施行可能例

<測定機器>

現在日本で販売中の肺機能測定装置（チェスト、フクダ電子、ミナト等）であれば可。アイビジョン社製新生児用肺機能測定装置も就学児対応バージョンにしたものであれば可。

<測定項目>

1. 努力肺活量 (FVC)
2. 1秒量 (FEV1)
3. MMF or FEF25-75%
4. ピークフロー (PEF)
5. V50 or MEF50
6. V25 or MEF25

<測定精度の判定>

呼気の吐ききり（呼気が途中で中断していないこと）の確認
波形の再現性の確認（できれば3回、最低でも2回）

測定時に特記すべきことがあれば、別に記載する。

(図1)

症例シート

貴施設名
ご記入者名

<披検者背景>

1年齢					
2性別	男	・	女	歳	
2身長				cm	
4体重				kg	
5在胎週数			週		日
6出生体重				g	
7RDSの有無	有	・	無		
8CLDの有無	有	・	無		
CLDtype				型	
9HOTの有無	有	・	無		
10RSV感染の有無	有	・	無		
11シナジス接種	有	・	無		
12反復性喘鳴の有無	有	・	無		
13アレルギーの有無	有	・	無		
14同居家族の喫煙	有	・	無		

<肺機能検査>
測定機器名

1. 努力肺活量(FVC)					
2. 1秒量(FEV1)				(L)	
3. MMF or FEF25-75%				(L/s)	
4. ピークフロー(PEF)				(L/s)	
5. V50 or MEF50				(L/s)	
6. V25 or MEF25				(L/s)	

ご協力ありがとうございました。(図2)

背景

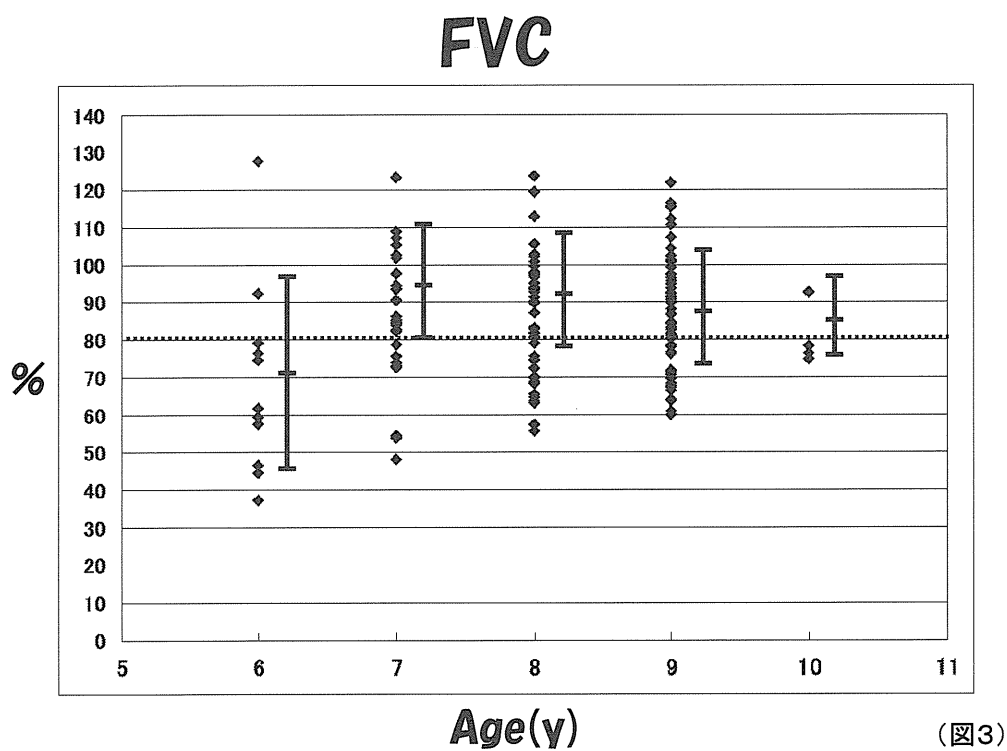
	無	有	不明
RDS	37	113	0
CLD	40	110	0
HOT	133	17	0
RSV感染	112	7	31
パリーブスマブ投与	67	83	0
反復性喘鳴	99	50	1
アレルギーの既往	116	33	1
同居者喫煙	56	33	61

(表1)

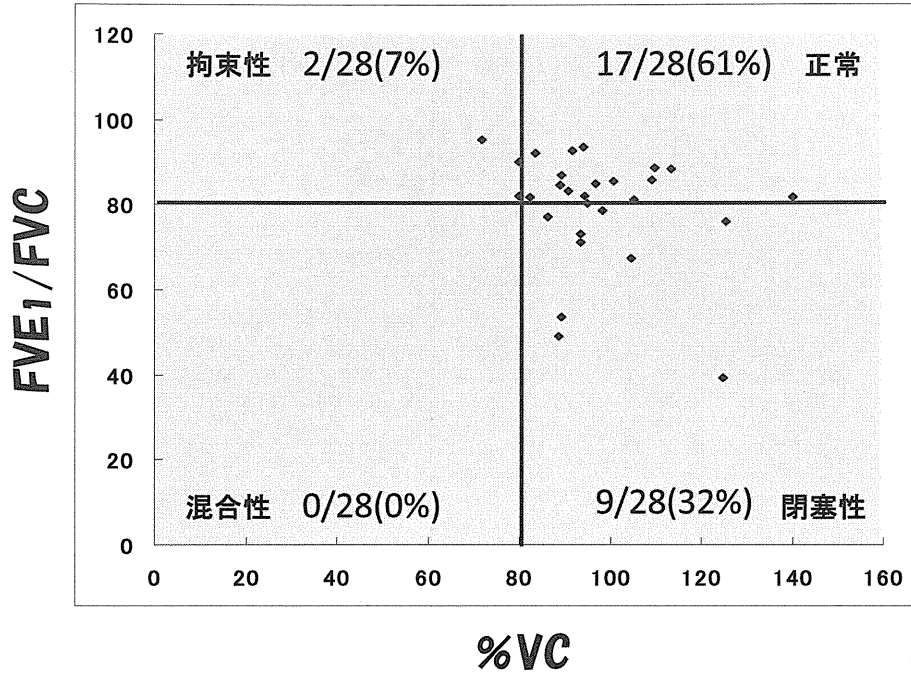
超低出生体重児の就学期における肺機能 (予測値に対する%)

Age (Y)	N	FVC	FEV1	PEF	MMF	V50	V25	FEV1/FVC
6	11	72.8±25.5	66.4±26.0	59.3±33.5	64.2±20.1	70.2±29.5	70.7±43.4	85.0±13.9
7	28	97.3±15.2	84.4±16.9	78.7±21.1	91.1±18.5	81.2±20.1	73.5±24.0	79.6±13.3
8	47	94.1±15.4	86.9±16.9	77.8±27.9	106±37.5	92.7±37.8	81.7±44.0	83.8±12.1
9	58	88.8±14.9	87.0±15.1	85.2±23.7	87.2±32.2	90.0±32.8	94.6±34.3	88.3±7.5
10	6	86.0±10.4	87.5±11.2	92.0±24.1	78.9±29.9	89.7±20.1	88.8±30.5	91.5±5.1
Total	150	90.7±16.9	85.0±17.5	80.0±26.1	91.7±32.9	87.7±32.2	84.6±37.3	85.2±11.1

(表2)

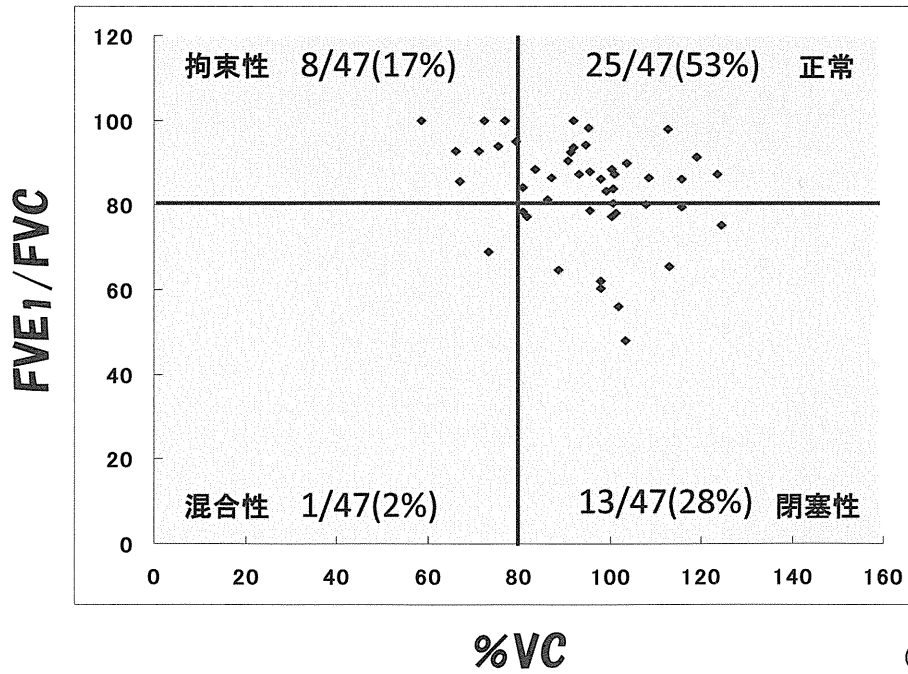


肺機能障害の分類(7歳)



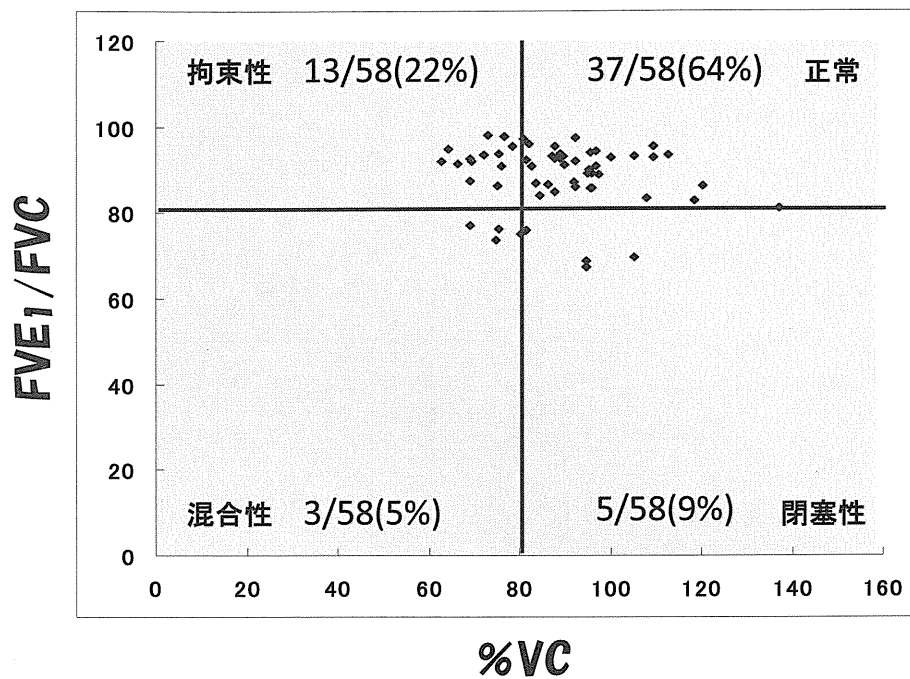
(図4)

肺機能障害の分類(8歳)



(図5)

肺機能障害の分類(9歳)



(図6)

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書
極低出生体重児の出生前因子と出生前介入要因に関する研究

研究分担者 中村友彦 長野県立こども病院

研究要旨

目的：極低出生体重児は、Appropriate for gestational age (AGA)、Small for gestational age (SGA)に関わらず、生活習慣病ならびに発達障害など成育疾患のハイリスク群と考えられている。本研究では、極低出生体重児の出生前因子を明らかにし、総合周産期母子医療センターならびに地域における具体的な介入要因について検討した。

方法：研究地域の保健所が周産期母子センター及び市町村の協力を得て研究対象者の選定を無作為で行う。調査は、承諾の得られた対象者に対して、アンケート方式でおこなった。

研究対象地域 大阪市八尾、大阪市、名古屋市中村、沖縄南部、青森県弘前、青森五所川原、長野県

研究対象	1,500 g 未満の極低出生体重児	57例
	1,500-2,499 g	357例
	2,500 g 以上	1119例

結論ならびに考察

1. 高齢出産、初産、不妊治療有り、Unintended Pregnancy、喫煙、仕事の有無・負荷がある。
2. 低出生体重児の既往は、影響の大きい因子であり低出生体重児の既往のある母親に対する次の妊娠での医学的介入が効果あると推測される。
3. 妊娠前のやせや肥満といった因子はないと思われる。
4. 社会的因子では最終学歴のみ強い相関がある。

A. 研究目的

極低出生体重児は、Appropriate for gestational age (AGA)、Small for gestational age (SGA)に関わらず、生活習慣病ならびに発達障害など成育疾患のハイリスク群と考えられている。本研究では、極低出生体重児の出生前因子を明らかにし、総合周産期母子医療センターならびに地域における具体的な介入要因について検討する。

及び市町村の協力を得て研究対象者の選定を無作為で行う。調査は、承諾の得られた対象者に対して、アンケート方式で行う。

研究対象地域：

大阪市八尾、大阪市、名古屋市中村、沖縄南部、青森県弘前、青森五所川原、長野県

目標対象数：

- | | | |
|------|-----------------------|-------|
| 対象 1 | 1,500 g 未満の極低出生体重児 | 100 例 |
| 対象 2 | 1,500-2,499 g の低出生体重児 | 200 例 |
| 対象 3 | 2,500g 以上の正産児 | 400 例 |

B. 研究方法

研究地域の保健所が周産期母子センター