

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）

「周産期医療の質と安全のための研究」

分担研究報告書

超低出生体重児の慢性肺疾患：成人後の慢性閉塞性肺疾患のリスク

研究分担者 藤村 正哲

大阪府立母子保健総合医療センター

NPO 法人・新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research

Network of Japan

研究要旨

1. 9年間のNRN* data (N=34,784) において、新生児慢性肺疾患 CLD (N=10,754) の研究班分類 ・ 型(64.5%)と ・ 型(18.0%)の発生比率は 26 週以下で 7:3 であり、年次推移に変化がない。つまり、子宮内炎症の慢性肺疾患発症への関与は変わらず続いている。
2. NRN の CLD 児における在宅酸素療法施行率は 型で 30%、型で 20%であり、他の型(10%)よりリスクが高い。
3. 学齢期呼吸機能検診で新生児肺気腫は閉塞性障害の高いリスクを示した(OR=5)。この障害は成人期まで持続すると予測され、成人になったときの COPD のリスクは非常に高い（学齢期呼吸機能検査結果）。
4. 新生児肺気腫の学齢期の呼吸機能障害リスクの予測力は NICHD 分類(OR=2)にまさっている（学齢期呼吸機能検査結果）。
5. NRN 登録の慢性肺疾患児について、COPD 発症予防の目的で学齢期および成人後の呼吸器検診が必須と考えられる。 型・ 型（新生児肺気腫）の該当者に優先度がもっとも高い。
6. 慢性肺疾患の病理・病態・臨床像・予後は、国際的には、ほとんど解明されていないとされている。日本で開発されてきた慢性肺疾患病型分類などの知見を、呼吸機能予後との関わりも含めて改めて発表してゆくことが必要であろう。
7. わが国の超低出生体重児の出生数は 3,150 (H21) であり、毎年の COPD リスク者数は約 500 人で、41 歳～90 歳となっている超低出生体重出生の COPD リスク者は推計 25,000 人に達する。拘束性と混合性障害の者を加えた総数は 60,000 人となる。
8. 新生児期に慢性肺疾患と診断された超低出生体重児は成人後の閉塞性肺機能障害を発症していく可能性が大きい。対象者に適切な呼吸器検診を実施し、必要な指導と治療を行うことが早急に望まれる。

* 新生児臨床研究ネットワーク班 Neonatal Research Network of Japan (NRN). A Multicenter Benchmark Research on Neonatal Outcome in Japan. ; 厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究代表者 藤村正哲

- （平成 16,17,18 年度）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「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究
- （平成 19,20,21 年度）「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の質の評価と、フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究
- （平成 22,23,24 年度）「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」

A. 研究の背景と目的

日本における早産児慢性肺疾患の臨床と研究は、その疾病分類^{1,2)}をはじめとして臨床診断、病理、呼吸機能予後に関して海外水準を抜いている³⁻⁵⁾。

(表 1)

新生児の慢性肺疾患の疾患分類基準(改訂)1995
 新生児期の呼吸障害で酸素療法が生後28日以上

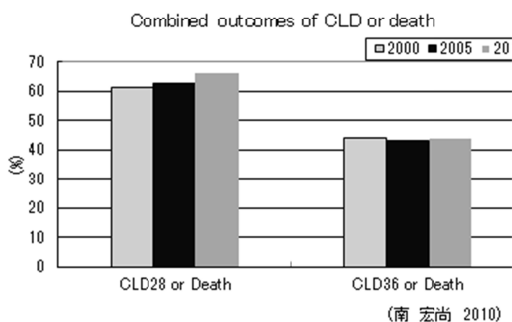
慢性肺疾患の病型	RDS	IgM高値、絨毛膜羊膜炎、肺炎	28日以上泡沫状気腫状陰影
I	+	-	+
II	+	-	-
III	-	+	+
IV	-	不詳	+
III'	-	+	-
V	-	-	-
VI			

厚生省心身障害者研究、慢性肺疾患班(小川雄之亮 1992、藤村正哲 1996)

一方、新生児集中治療と死亡率・予後が改善しいくつかの重要な早産児合併症が減ってきたにも関わらず、慢性肺疾患の発症は減っていない⁶⁾(図 1)。

慢性肺疾患は減っていない

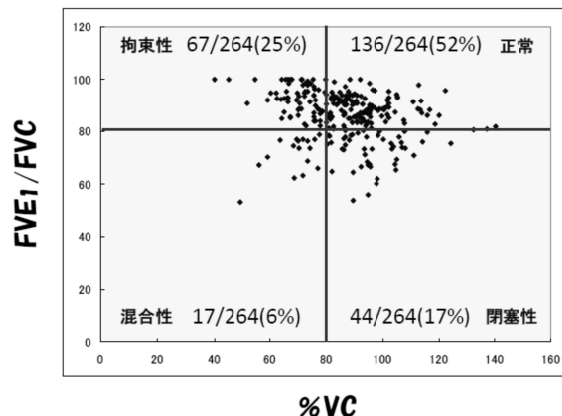
厚生労働科学研究・慢性肺疾患全国調査 2011



(図 1) 慢性肺疾患はへっていない

長谷川久弥らが「超低出生体重児の就学期における肺機能の検討」で明らかにしたのは、264 例の超低出生体重児(在胎週数 26.2±2.2、出生体重(g)751±143、測定時年齢 8.5±1.6)で正常肺機能は 136/264(52%)に過ぎず、拘束性 67/264(25%)・混合性 17/264(6%)・閉塞性 44/264(17%)と半数の学童に異常が発見された⁷⁾(図 2)。

肺機能障害の分類(全年齢)



(図 2)

超低出生体重児の就学期における肺機能

NRN データベースで極低出生体重児 N=34,784 (2003 年-2011 年)の中で、新生児慢性肺疾患と診断された 10,754 例中 CLD36W (重症)が 5,447 例(15.7%)、CLD は 5,307 例(15.3%)である。

一方、長谷川班では超低出生体重児の 17%が閉塞性肺機能障害と診断されている。わが国の超低出生体重児の出生数は 3,150 (H21)であり、毎年の COPD リスク者数は約 500 人で、41 歳~90 歳となっている超低出生体重出生の COPD リスク者は推計 25,000 人に達する。拘束性と混合性障害の者を加えた総数は 60,000 人となる。

B. 研究方法

解析の対象

NRN データベース（2003 年－2011 年、極低出生体重児 N=34,784）を慢性肺疾患の疾患分類の視点から解析した。

C. 結果

・NRN データベースを用いた慢性肺疾患の疫学

2004 年から厚生労働科学研究班が Neonatal Research Network で極低出生体重児 NICU 入院データベースを構築してきた。今回初めて慢性肺疾患の疾患分類の視点から、そのデータベース（2003 年－2011 年、N=34,784）を解析した。

研究班とデータベースの詳細は別資料を参照のこと^{9, 10}、
<http://nponrn.umin.jp/link.html>：厚労省研究班。

NRN データベース（慢性肺疾患の疾患分類別）

表 2 に NRN データベース（出生体重 1500 g 以下）の年次別全体像を示す。

（表 2）

慢性肺疾患（病型別）の年次推移（1500g以下） NRN

Year	CLD Type						No CLD	Total	
	I	II	III	IV	III'	V			VI
2003	130	295	90	21	52	27	15	1641	2271
2004	179	288	124	25	54	34	8	2070	2782
2005	173	297	129	30	77	36	14	2399	3155
2006	244	354	139	24	81	36	19	2628	3525
2007	276	537	206	27	104	71	22	3026	4269
2008	283	513	181	32	117	69	40	2893	4128
2009	357	508	203	41	146	67	62	2935	4319
2010	374	632	247	47	144	76	78	3449	5047
2011	397	668	272	41	147	83	64	3602	5288
Total	2413	4092	1591	288	922	499	322	24643	34784
%/Total	7%	12%	5%	1%	3%	1%	1%	71%	100%
%/CLD	24%	40%	16%	3%	9%	5%	3%		

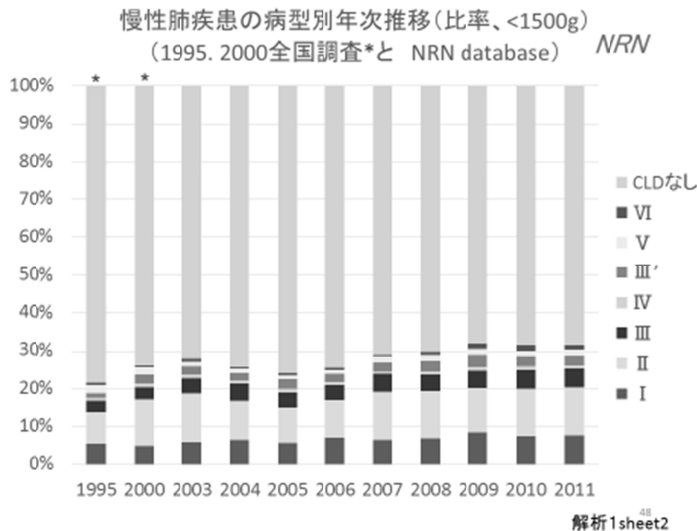
解析 1sheet2

「新生児の慢性肺疾患の疾患分類」による年次推移

1995 年以來、病型別の年次推移をみると、極低出生体重児における慢性肺疾患の割合は各群で微増傾向がある（図 3）。2011 年現在の CLD（表 2 の定義）の割合は 1500 g 未満児の 31.7%であり、全 CLD における各病型の比率は

(24%), (40%), (16%), (2%). ' (9%), (5%), (4%)

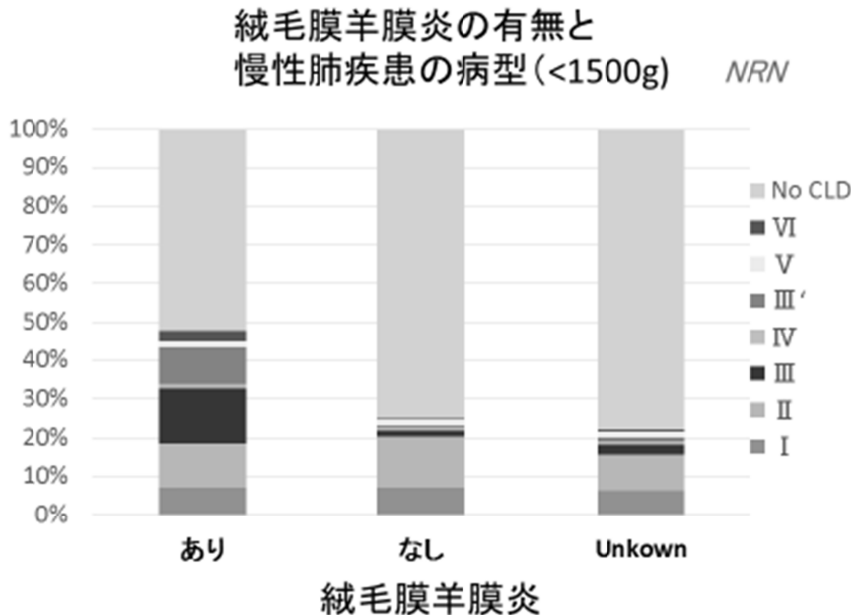
である。



(図3)「新生児の慢性肺疾患の疾患分類」による年次推移(1995年、2000年CLD全国調査を追加)

絨毛膜羊膜炎の有無と慢性肺疾患の病型

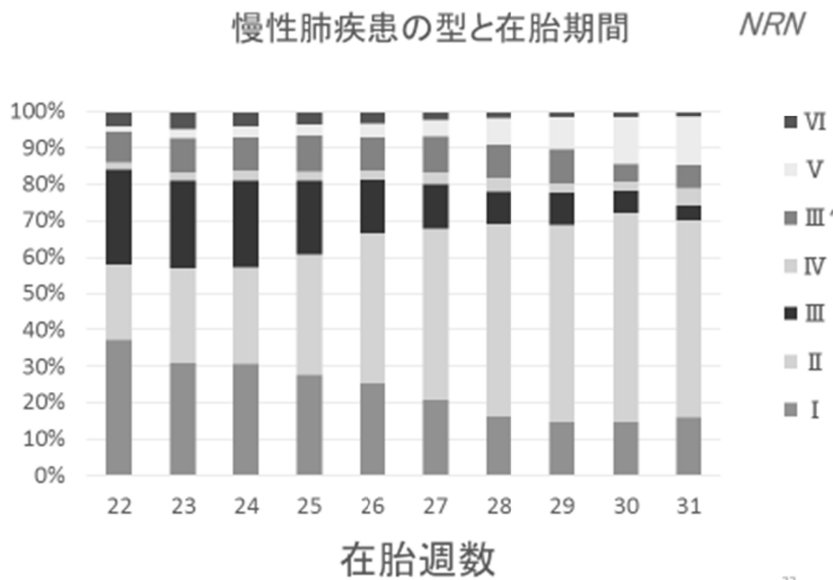
絨毛膜羊膜炎所見のある極低出生体重児の48%に慢性肺疾患が認められた(図4)。病型別にみると定義上からも I 型、 II 型の大部分がCAM陽性であるが、 III 型が同じ程度の割合でCAM陽性であることは、今まで分かっていなかったことである。



(図4) 絨毛膜羊膜炎の有無と慢性肺疾患の病型

慢性肺疾患の病型と在胎期間の関係 (図5)

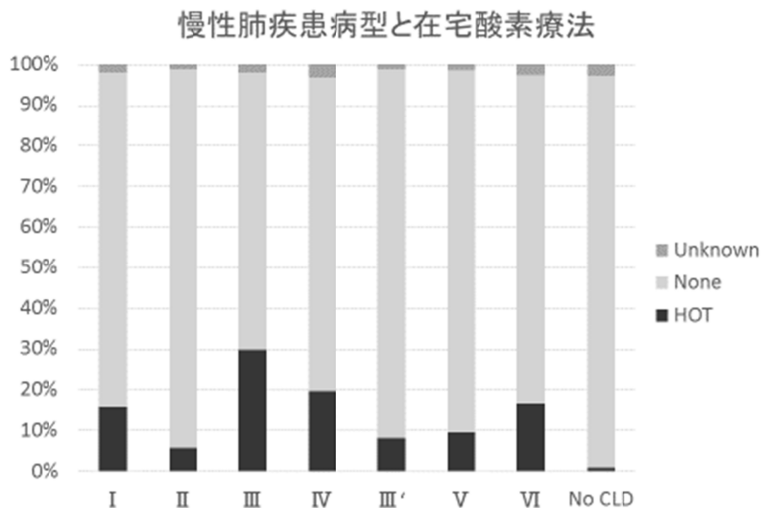
在胎週数が大きくなるに従って重症の 型の割合が減少し軽症の 型が増加するのは容易に理解される。 型の割合が減少していくのは今回の解析で初めて明確にデータが得られたことで今後の考察が待たれる。



(図5) 慢性肺疾患の病型と在胎期間の関係

在宅酸素療法の有無と慢性肺疾患の病型

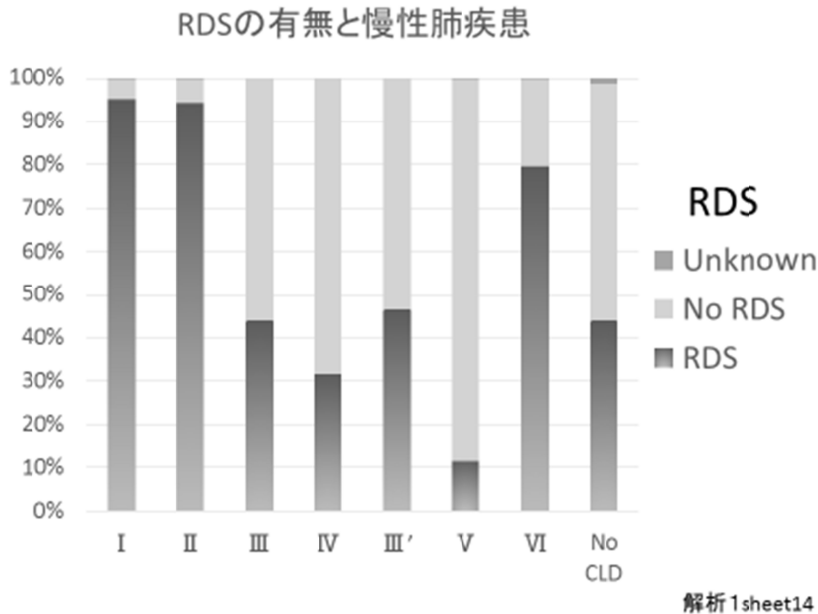
型、 型が重症であることは従来の全国調査でも明らかになっていたことである。今回 型がかなり重症であることがわかったが、その詳細は明らかになっていない。



(図6) 慢性肺疾患の病型と在宅酸素療法

RDS の有無と慢性肺疾患の病型 (図7)

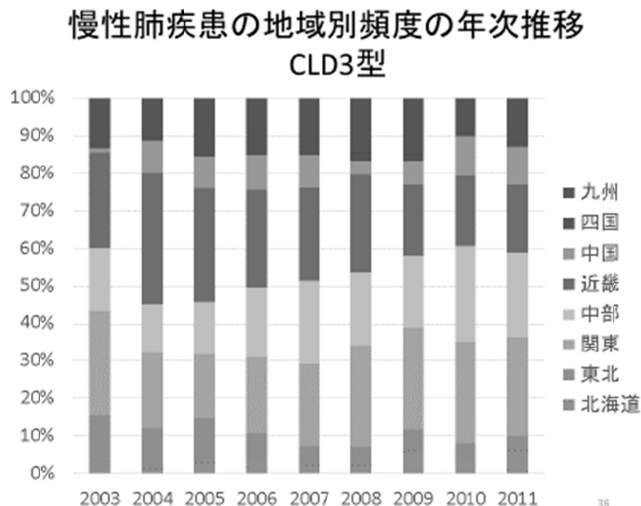
病型分類上 RDS からの続発が想定されていない、Ⅰ、Ⅱ型であるが、いずれも3～4割のRDSが含まれていることが今回明らかになった。その詳細は未検討である。



(図7) RDSの有無と慢性肺疾患

CLD Ⅲ型の地域別頻度の年次推移

CLD Ⅲ型と何らかの感染症の関係を示唆するデータがないか考えている。感染症であれば地域別頻度が年を追って変化してもよいはずで、その可能性を検討したのが図8である。2004年から2011年にかけて、CLD Ⅲ型は近畿地方で徐々にその割合を減らし、一方で中部地方と関東では増やす傾向があるようにみられる。今後の検討課題であるが、ビッグデータとしてのNRNデータベースならではの興味ある所見だと思っているところである。



(図8) CLD Ⅲ型の地域別頻度の年次推移

D. 考察

・ 学齢期肺機能と慢性肺疾患の病型

隅ら (2003)¹¹⁾、平田ら (2013)¹²⁾ の学齢期肺機能の研究によって、CLD 病型と長期予後の関係が次第に明らかにされつつある。

隅らは 50 名の 1000 g 未満児について平均年齢 7 歳でスパイロメータによる肺機能検査を行った結果、CLD 型 (7 名) の V_{50} が非 CLD 児に比較して有意に低値であり、気道呼気抵抗の増加を明らかにした。

平田¹⁷⁾らは隅らの研究対象を拡大した上で、1000 g 未満出生で平均年齢 8 歳の 201 名の肺機能について、在胎週数、出生体重、性別、母体ステロイド、肺気腫 bubbly/cystic appearance 所見の有無、severe BPD らの主要因子を投入した多変量解析を行って、閉塞性障害を最もよく予測する因子は severe BPD ではなく新生児肺気腫所見をもつ CLD 児であることを報告した (表 3)。これらは早産児慢性肺障害の特定の病型が学齢期呼吸機能障害の主な原因であることを初めて示したものであり、日本で行われている病型分類の意義が、肺機能予後の点でも確認されたと言えよう。

(表 3)

重要な因子を投入した多変量解析

	拘束性障害 %FVC<80			閉塞性障害 FEV1/FVC ratio<80%		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
在胎週数	1.060	0.845-1.330	0.615	1.155	0.942-1.417	0.167
出生体重 (per100g)	0.543	0.389-0.759	<0.001	1.042	0.765-1.418	0.796
性別 (男児)	1.391	0.623-3.106	0.420	1.386	0.665-2.891	0.384
PROM	2.418	0.983-5.951	0.055	2.223	0.969-5.097	0.059
母体ステロイド	1.058	0.488-2.297	0.886	0.905	0.432-1.893	0.790
新生児肺気腫	1.073	0.313-3.675	0.911	5.018	1.608-15.665	0.005
Severe BPD	1.884	0.333-6.663	0.326	2.027	0.561-7.317	0.281

出生体重	→ 拘束性障害
新生児肺気腫	→ 閉塞性障害
独立した危険因子	

． 新生児慢性肺疾患の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) への関与

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は WHO が世界でも重要な疾患であると位置づけている 4 疾患 (循環器疾患、悪性腫瘍、糖尿病と共に) のひとつである。わが国では、「慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の予防・早期発見に関する検討会」 (平成 22 年 12 月 22 日、厚生労働省健康局) は「COPD」による死亡者数を約 15000 人/年 (H20 年人口動態統計) と推計した。推定患者数は 500 万人以上 (NICE スタディ 2001、順天堂大学・福地) とも報告されており、「気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患」にかかる医療費は年間約 1550 億円 (平成 19 年度国民医療費) とされている。

近年、新生児慢性肺疾患 CLD (児) は、学齢期～成人の慢性肺疾患に関与するとの論文が増加してきた。Anand ら¹³⁾は早産児が成長後思春期の呼吸機能障害は細気道閉塞に原因があると報告している。Wong ら¹⁴⁾は気管支肺異形成は成人後の肺気腫の成因になるとした。Eva ら¹⁵⁾は気管支肺異形成は子どもの閉塞性肺疾患の原因としている。

* *

* *

F. 研究成果

論文

1. 藤村 正哲. 子宮内炎症と早産児の慢性肺疾患. 日本未熟児新生児学会雑誌 2015;27:31-38
2. 藤村 正哲. 新生児慢性肺疾患、定義・歴史. 周産期医学 2014;44:993-1002
3. 藤村 正哲. ネットワーク研究の意義と新生児臨床研究ネットワーク

NRN データベースで極低出生体重児 N=34,784 (2003 年-2011 年) の中で、新生児慢性肺疾患と診断された 10,754 例中 CLD36W (重症) が 5,447 例 (15.7%)、CLD は 5,307 例 (15.3%) である。一方、長谷川班では超低出生体重児の 19% が閉塞性肺機能障害と診断されている。

E. 結論

わが国の超低出生体重児の出生数は 3,150 (H21) であり、毎年の COPD リスク者数は約 500 人で、41 歳～90 歳となっている超低出生体重出生の COPD リスク者は推計 25,000 人に達する。拘束性と混合性障害の者を加えた総数は 60,000 人となる。新生児期に慢性肺疾患と診断された超低出生体重児は成人後の閉塞性肺機能障害を発症している可能性が非常に大きい。対象者に適切な呼吸器検診を実施し、必要な指導と治療を行うことが早急に望まれる。

- NRN (Neonatal Research Network) の活動。
4. Wariki, W. M. V., Mori, R., Boo, N.-Y., Cheah, I. G. S., Fujimura, M., Lee, J. and Wong, K. Y. (2013), Risk factors associated with outcomes of very low birthweight infants in four Asian

- countries. *Journal of Paediatrics and Child Health*. doi: 10.1111/jpc.12054
5. 藤村正哲 . 日本の周産期・新生児医療が抱える課題とその解決に向けて . *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2013;48:783-786.
 6. 楠田 聡、藤村 正哲、渡辺 博. 新生児関連疾患がわが国の幼児死亡に与える影響. *日本小児科学会雑誌* 2013;117:1267-1272
 7. Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K. Trends in morbidity and mortality among very low birth weight infants from 2003 to 2008 in Japan. *Pediatr Res*. 2012 Aug 24. [Epub ahead of print]
 8. Isayama T, Shoo K, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, Shah PS, the Canadian Neonatal Network, the Neonatal Research Network of Japan. Comparison of Mortality and Morbidity of Very Low Birth Weight Infants Between Canada and Japan. *Pediatrics* 2012;130:1.9
 9. 藤村 正哲. 新生児集中治療の質と評価を考える. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2011;1:6-12
 10. 板橋家頭夫、堀内 勁、藤村 正哲他. 2005 年に出生した超低出生体重児の死亡率. *日本小児科学会雑誌* 2011;115:713-725
 11. 横尾 京子、宇藤 裕子、楠田 聡、藤村 正哲他. 新生児医療における医師と看護師の協働 - NICU・GCU における看護師の業務に関する展望 . *日本未熟児新生児学会雑誌* 2011;306-312.
 12. Mori R, Kusuda S, Fujimura M, on behalf of the Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr* 2011; 159(1):110-114.
 13. Kono Y, Mishina J, Yonemoto S, Fujimura M. Neonatal correlates of adverse outcomes in very low-birthweight infants in the NICU Network. *Pediatrics International* 2011;53:930-935
 14. Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of very-low-birthweight infants at 3 years of age born in 2003-2004 in Japan. *Pediatr Int*. 2011 53:1051-8.
 15. 渡辺 博、山中 龍宏、藤村 正哲 . WHO データベースによる 2000 年から 2005 年における 1 ~ 4 歳死亡率の先進 14 か国の国際比較 . *日本小児科学会雑誌* 2011;115:1926-1931.
 16. 藤村 正哲. 私のモチベーション. *Fetal and Neonatal Medicine* 2011;3:140-143
 17. Hirata K, Nishihara M, MD, Kitajima H, Fujimura M et al. Perinatal Factors associated with Long-term Respiratory Sequelae in Extremely-low-birth-weight Infants. *Arch Dis Child* 2015 (in press)
- 学会発表
- 1 . Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Sex Mediated Morbidities Interaction for Death

- or Neurodevelopmental Impairments in Infants Born at 22-27 Gestational Weeks in NRN Japan: A Mediation Analysis. 2014 PAS Annual Meeting, May 2014 Vancouver
- 2 . Fujimura M, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S. The larger risk of poor cognitive function than that of CP with smaller gestation of preterm birth <29 weeks. 2013 PAS Annual Meeting, May 4 - 7 ~ Washington, DC.
- 3 . 藤村 正哲. 新生児集中治療 NICU システムの現状と今後の方向性. 第 28 回日本医学会総会シンポジウム「周産期医療提供体制の発展に向けて」2011 年 4 月東京、シンポジウム
- 4 . 藤村正哲. 周産期からひも解く子どもの育ちと支援. 第 8 回子ども学学術集会. 10 月 西宮市、シンポジウム
- 5 . Masanori Fujimura. Quality improvement of tertiary neonatal care in Japan. Neonatal Forum, 1st Oriental Congress of Pediatrics. October 2011 Shanghai. Invited lecture
- 6 . Masanori Fujimura. Quality improvement of tertiary neonatal care and Japanese neonatal research network. Annual Autumn Meeting of Korean Society of Perinatology. November 2011 Seoul. Invited lecture
- 7 . Masanori Fujimura. Inflammation in utero and Subsequent Development of Chronic Lung Disease in Very Low Birthweight Infants. Annual Autumn Meeting of Korean Society of Perinatology. November 2011 Seoul. Invited lecture
- 8 . 藤村 正哲. 新生児集中治療の質と評価を考える. 第 55 回日本未熟児新生児学会. 特別講演 2010 年 神戸
- 9 . 藤村 正哲. 新生児医療の日本から世界への発信. 第 56 回日本未熟児新生児学会. 特別講演 2011 年 11 月 東京
- 10 . 藤村 正哲. 子宮内炎症と早産児の慢性肺疾患. 第 59 回日本未熟児新生児学会. 教育講演 2014 年 11 月、松山。
- 講演
1. 藤村 正哲. 子どもの療養環境の改善 これからの小児医療関係者にできること. 文部科学省 平成 25 年度周産期医療環境整備事業 富山大学付属病院周産期母子センター新生児部門 2013 年 6 月 富山
2. 藤村 正哲. 新生児の予後改善に果たす医療ネットワークと新生児データベースの役割～森から木をみる方法～. 第三回周産期研修会、周南産婦人科医会・周南小児科医会合同研修会. 2013 年 7 月 徳山市

3. 藤村 正哲。極低出生体重児の長期発達予後。第 39 回宮城県周産期医療懇話会、第 11 回宮城県委託周産期医療研修会 2011 年 仙台
4. 藤村 正哲。医療と子どもの人権。第 54 回日弁連人権擁護大会プレシンポジウム「医療を受ける子どもの人権」パネルディスカッション。2011 年 5 月 大阪
5. Masanori Fujimura. Quality improvement of tertiary neonatal care and Japanese neonatal research network. 20th Anniversary Conference of Taiwan Premature Foundation. July 2011 Taipei.

放送、ウェブサイト

1. 藤村正哲、平野慎也、楠田聡、森臨太郎、河野由美、青谷裕文。新生児臨床研究ネットワーク NRN(neonatal research network)。愛育ネット 2011 年 2 月
<http://www.aiiku.or.jp/aiiku/jigyoko/contents/kaisetsu/kaisetsu.htm>

文献

1. 小川雄之亮。1990 年出生児における慢性肺疾患の疫学調査。平成 3 年度厚生省心身障害研究「新生児期・乳児期の生活管理のあり方に関する総合的研究」報告書。P6-16, 1992.
2. Ogawa Y, Fujimura M, Goto A, Kawano T, Kondo T, Nakae N, Nishida A, Ohno T, Takeuchi Y, Togari H, Maeta H, Oguchi K. Epidemiology of neonatal chronic lung disease in Japan. Acta Paediatr Jan 1992;34:663-667
3. Fujimura, M. Takeuchi, T. et al. Elevated immunoglobulin M levels in low birth-weight neonates with chronic respiratory insufficiency. Early Human Development 1983;9: 27-32.
4. Fujimura M, Takeuchi T, Kitajima H, Nakayama M. Chorioamnionitis and serum IgM in Wilson-Mikity syndrome. Archives of Disease in Childhood 1989;64:1379-1383
5. Fujimura M, Kitajima H, Nakayama M. Increased leukocyte elastase of the tracheal aspirate at birth and neonatal pulmonary emphysema. Pediatrics. 1993;92:564-569.
6. 南 宏尚。慢性肺疾患全国調査 2010。厚生労働科学研究費補助金 重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究。総合研究報告書 平成 22~24 年度 2013
7. 長谷川久弥 他。超低出生体重児の就学期における 肺機能の検討(厚生労働科学研究費補助金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」2013)
8. 南 宏尚。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研究」2011 年度研究班会議報告。大阪
9. 藤村 正哲。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「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究 総合研究報告書 (平成 16~18 年度) . 2007 年 3 月
11. 楠田 聡 . 総合周産期母子医療センターネットワークにおける施設データベース構築・解析、ベンチマーク法による標準化 . 周産期母子医療センターネットワークによる医療の質の評価と、フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究。平成 21 年度総括・分担研究報告書。2010 年 3 月
 12. Sumi K, Wada N, Kitajima H, Fujimura M. Pulmonary function and growth of school-age children born in extremely preterm with chronic lung disease of the newborn. 6th World Congress of Perinatal Medicine. 2003 Osaka.
 13. Hirata K, Nishihara M, Tamai K, Shiraishi J, Sumi K, Hirano S, Kawamoto Y, Nishikawa M, Nakayama M, Yano S, Kanazawa T, Fujimura M, Kitajima H. Lung Function at 8 years in Extremely Low Birth Weight (ELBW) Infants. Perinatal Parameters Associated with Impaired Lung Function. PAS Annual Meeting, 2013 Washington, DC.
 14. D Anand et al. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. Arch Dis Child 2003;88:135-138
 15. P.M. Wong et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. Eur Respir J 2008; 32: 321-328
 16. Eva Berggren Brostrom et al. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. Respiratory Medicine (2010) 104, 362-370
 17. Hirata K, Nishihara M, MD, Kitajima H, Fujimura M et al. Perinatal Factors associated with Long-term Respiratory Sequelae in Extremely-low-birth-weight Infants. Arch Dis Child 2015 (in press)