

第 **1** 章

新生児慢性肺疾患の  
定義と診断

Criteria and diagnosis

## 歴史的背景

気管支肺異形成症 (bronchopulmonary dysplasia ; BPD) は1967年にNorthway<sup>1)</sup>らが初めて報告したもので、一般に欧米では慢性肺疾患 (chronic lung disease ; CLD) の別名となってきた。典型的な経過をとる症例では、呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome ; RDS) を発症して人工換気療法を受けた低出生体重児に続発する。BPDと並んで新生児慢性肺障害を代表するのがウィルソン・ミキティ症候群 (Wilson-Mikity syndrome ; WMS) である。本症の概念は1960年のWilsonとMikityの報告によって提唱されたが、BPDの存在がクローズアップされるに従い次第にそれと混同されるようになり、欧米の多くのNICUではWMSの診断を行うことがまれとなってきている。ひるがえってわが国においては、胸部X線上の泡沫状気腫影 (bubbling) や絨毛膜羊膜炎などを併せ持つ臨床的特徴がBPDと異なる点に注目して本症の診断を比較的明快に行ってきた<sup>2~4)</sup>。小川らは、こうした現状のもとではまずCLDの診断を正確に行い、従来の病名 (BPD, WMSなど) のあいまいさを克服する客観的分類法を確立することが必要であるとの認識のもとに、厚生省心身障害研究「慢性肺疾患研究班」においてその研究に取り組んだ。その要点は、分類に用いる項目として、RDS, 高IgM血症などの子宮内炎症、胸部X線上の泡沫状気腫影という比較的客観的かつ臨床データが得られやすい指標を取り上げたことである。

その後、世界的に子宮内炎症とCLDとの関連が報告されるようになってきたが、出生後の泡沫状気腫影について言及していない点など、以下に述べる小川班分類のCLD概念と一致しているかどうかは、なお明瞭でないといえよう<sup>5, 6)</sup>。また大山らは、亜急性絨毛膜羊膜炎、そしてびまん性絨毛膜羊膜炎へモジデロシスの所見を加えて小川班分類の修正を提案している。今後の症例集積によってさらに精緻でかつ実用に耐える病型分類が得られ、

わが国がリードしている病型分類の信頼性がさらに高まることが期待される<sup>7)</sup>.

## ● 病型分類と診断

1990年に始まった厚生省研究班(小川 1992, 藤村 1996)では, 「慢性肺障害」を「先天奇形を除く肺の異常により酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日齢28を超えて続くもの」と定義している(表1). さらに, 肺障害のうち大部分を占める低出生体重児の慢性肺障害を「疾患」として特徴づけるため, 表2のように病型分類を行った. 表2をまとめると表3の通りとなる. さらに, 従来の定義と研究班分類との関係を表4に示す.

I型とII型はRDSを経過した低出生体重児である. I型では胸部X線で泡沫状気腫影(bubbling)を認め, II型ではそれがないこととする. 両者ともにBPDとして従来から受け入れられてきた所見である. 人工換気療法技術の改善によってI型の減少とII型の増加が認められている.

III型はRDSを発症しなかった低出生体重児であり, 胸部X線で泡沫状気腫影(bubbling)を認める. 従来WMSと診断されていた児である. さらに早期新生児期のIgM高値, 絨毛膜羊膜炎・臍帯炎のいずれかが必須条件である. IV型ではIII型と同じbubbling

表1 慢性肺障害

|   |   |
|---|---|
| 早期新生児期から肺の換気障害が持続し, 酸素療法が一定の期間以上に必要な新生児. 上気道の疾患を除く. |   |
| (a) 酸素療法期間が日齢28日以上                                  | 従来から繁用されてきた定義であり, 現在も使用されている.                           |
| (b) 酸素療法期間が受胎後週数で36週以上                              | 在胎期間の個体差を考慮したもので, 群間比較などに適しており, (a)と比べていっそう合理的と考えられている. |

表2 新生児の慢性肺疾患の疾患分類基準（改訂）  
(chronic lung disease in the newborn)

- I. 新生児の呼吸窮迫症候群（RDS）が先行する新生児慢性肺障害で、生後28日を超えて胸部X線上げまん性の泡沫状陰影もしくは不規則索状気腫状陰影を呈するもの
- II. RDSが先行する新生児慢性肺障害で、生後28日を超えて胸部X線上げまん性の不透亮像を呈するも、泡沫状陰影もしくは不規則索状気腫状陰影には至らないもの
- III. RDSが先行しない新生児慢性肺障害で、臍帯血のIgM高値、絨毛膜羊膜炎、臍帯炎などの出生前感染の疑いが濃厚であり、かつ、生後28日を超えて胸部X線上げまん性の泡沫状陰影もしくは不規則索状気腫状陰影を呈するもの
- IV. RDSが先行しない新生児慢性肺障害で、出生前感染に関しては不明であるが、生後28日を超えて胸部X線上げまん性の泡沫状陰影もしくは不規則索状気腫状陰影を呈するもの
- V. RDSが先行しない新生児慢性肺障害で、臍帯血のIgM高値、絨毛膜羊膜炎、臍帯炎などの出生前感染の疑いが濃厚であり、かつ、生後28日を超えて胸部X線上げまん性の不透亮像を呈するも、泡沫状陰影もしくは不規則索状気腫状陰影には至らないもの
- VI. 上記I～Vのいずれにも分類されないもの

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

を示しながらIgM高値、絨毛膜羊膜炎・臍帯炎などの検査データが得られないものであり、検査の普及で症例数は減りつつあるが、一応WMSの疑いとしてよいグループである。

Ⅲ'型はRDSを経過せず、絨毛膜羊膜炎などの炎症既往の所見を示すCLD児であるが、胸部X線で泡沫状気腫影（bubbling）がない。予後は軽症のことが多い。近年の欧米では、論文の多い子宮内炎症とCLDとの関連についての認識は、このⅢ'型の症例が多数あることに気付き始めたのではないかと考えられるが、胸部X線所見の特徴はほとんど記載されていないので推定である。

V型はRDS、子宮内炎症所見、bubblingいずれもないCLDであ

表3 慢性肺疾患のI型～VI型の分類

| 慢性肺疾患の病型 | RDS | IgM高値<br>絨毛膜羊膜炎<br>臍帯炎 | 28日以上<br>泡沫状／気腫<br>状陰影 |
|----------|-----|------------------------|------------------------|
| I        | +   | —                      | +                      |
| II       | +   | —                      | —                      |
| III      | —   | +                      | +                      |
| IV       | —   | 不詳                     | +                      |
| III'     | —～+ | +                      | —                      |
| V        | —   | —                      | —                      |
| VI       |     |                        |                        |

CAMがあればbubblingのないCLDはIII'型へ分類する。

表4 従来の定義と研究班分類との関係

| 従来の一般的定義                                | 研究班分類          |
|---|----------------|
| 気管支肺異形成症<br>bronchopulmonary dysplasia* | I型, II型        |
| ウィルソン・ミキティ症候群<br>Wilson-Mikity syndrome | III型, (IV型は疑診) |

\*欧米を中心とする論文では、すべての慢性肺疾患をBPDまたはCLDと呼んでいることが多い。

る。VI型はデータ不詳のCLDで、全国調査では数は著しく減少しつつある。

## ● CLD病型診断上の留意すべき点

出生後、RDSか否かの診断を誤れば、Ⅰ・Ⅱ型とⅢ・Ⅳ型・Ⅲ'型の分類は自動的に誤ることになる。出生時に呼吸障害・換気不全がないか軽度の場合は、RDSと診断されることは少ないのでⅢ、Ⅳ、Ⅲ'、あるいはⅤ型のいずれかに正しく分類されるだろう。一方、出生時に呼吸障害・換気不全が見られた場合は、当然RDSが疑われ、micro-bubble stability test (stable micro-bubble rating; SMR) が行われ、胸部X線撮影が実施されるだろう。人工肺サーファクタントはその一つまたは両者の結果に基づき、あるいは換気不全に対して治療的診断も兼ねて投与されているのが現状であろう。

こういう場合にRDSがどこまで正確に診断できるかという点が今日的な問題である。臨床の実際の場合ではSMRでRDSが示された場合、または人工肺サーファクタントで換気不全の改善効果が認められた場合は、比較的安易にRDSの診断を受け入れている場合が多いと推定されるが、必ずしもそうした症例すべてがRDSとは限らない。

すでに広く認識されているように、RDSの中には子宮内炎症所見を併せ持つ症例がある。また非RDSの症例に人工肺サーファクタント補充療法が奏効することがある。つまり泡沫状気腫影がある場合、Ⅰ型とⅢ型・Ⅳ型は相互に誤診される可能性のあるのが現状と言えよう。

次に、RDSがなくて子宮内炎症所見があるが、びまん性の泡沫状気腫影がない症例をどの型に入れるかわからないという点が小川班会議で検討され、「炎症所見がある」に注目して、Ⅲ'型と分類された。Ⅲ型の類縁ではない。

すでに広く認識されているように、RDSの中には子宮内炎症所見を併せ持つ症例がある。研究班分類ではこういう症例をどの型に分類するか明確でないが、RDS診断の不確実性と子宮内炎症の比較的高い実証性に依拠して、当面はⅢ'型と解釈して、近い将来に研究班を組織して検討を深めるということで、今はこのままに置きたい。

まとめると、研究班分類と発症頻度を考慮すると、CLDは主として次の3群で構成されることになる。

|     |              |                                |
|-----|--------------|--------------------------------|
| 第1群 | I型・II型       | RDSに続発するCLD                    |
| 第2群 | III型・IV型     | RDSがなく、子宮内炎症所見と泡沫状気腫影を特徴とするCLD |
| 第3群 | III'型・V型・VI型 | RDSがなく、泡沫状気腫影のないCLD            |

この分野の研究がさらに進展して、わが国において発展してきたCLDの原因別病型分類の試みが、今後さらに改善されることが望まれる。

#### 参考文献

- 1) Northway, WH. et al. N. Engl. J. Med. 276(7), 1967, 357-68.
- 2) Fujimura, M. et al. Early Hum. Dev. 9(1), 1983, 27-32.
- 3) Fujimura, M. et al. Arch. Dis. Child. 64(10 Spec No), 1989, 1379-83.
- 4) Fujimura, M. et al. Pediatrics. 92(4), 1993, 564-9.
- 5) Watterberg, KL. et al. Pediatrics. 97(2), 1996, 210-5.
- 6) Jobe, AH. et al. Respir. Res. 2(1), 2001, 27-32.
- 7) 大山牧子. 日本小児科学会雑誌. 110(4), 2006, 511-20.

## ② 海外とわが国における気管支肺異形成症および慢性肺疾患の定義の変移

### Criteria used in other countries

#### 気管支肺異形成症および慢性肺疾患の定義の変移

気管支肺異形成症（BPD）は1967年にNorthway<sup>1)</sup>が、特徴的X線所見と病理所見とを示す早産児の呼吸障害として報告した。1970年代から1980年代前半は、生後1ヵ月に特徴的な臨床症状（酸素依存性）と特徴的X線所見を示す早産児の呼吸障害と考えられていた<sup>2-4)</sup>。1988年にShennanらが、在胎32週、出生体重1,500g以下で出生した児では、修正36週に酸素を必要とするか否かが、生後1ヵ月の酸素依存性よりも、乳児期の呼吸器症状のより鋭敏な指標になることを報告し<sup>5)</sup>、1990年代は修正36週で酸素を必要とする児を重症慢性肺疾患（CLD）と記載する文献が多い。この当時のBPDまたはCLDは、呼吸窮迫症候群（RDS）などの呼吸障害のある早産児において、酸素と人工呼吸が肺胞ならびに肺血管系の発達損傷を起こすことが主な原因と考えられていた。一方、1960年にWilsonとMikity<sup>6)</sup>により報告された、酸素投与も人工呼吸も行わないにもかかわらず生後早期に特徴的なX線所見と呼吸障害を示すウィルソン・ミキティ症候群（WMS）と同様の呼吸障害が、1990年代にatypical BPD/CLDとして報告されている<sup>7)</sup>。藤村らは、このWMS、atypical BPD/CLDと子宮内感染症（絨毛膜羊膜炎）との関係を世界に先駆けて報告し<sup>8-10)</sup>、わが国で1990年代に臨床症状、X線所見、子宮内感染症の有無によりCLDを定義、分類したことは別稿で詳細に記されている。その後、海外でもBPD/CLDの原因として子宮内感染症（絨毛膜羊膜炎）が重要な因子であることが認められ<sup>11)</sup>、RDSに引き続き酸素依存性を有する児だけでなく、WMSやatypical BPD/CLDと呼ばれていた早産児の呼吸障害が、2000年に、National Institute of Child Health and Human Development（NICHD）/National Heart, Lung, and Blood Institute Workshopの“From BPD to CLD：Emergence of a New Disease”で、新しいBPDと定義された<sup>12)</sup>。ちなみにこの報告書では、「新生児以降に見られる多数



表 重症度をもととしたBPDの診断基準

生後28日で、21%を超える酸素投与が必要な児で、

| 在胎週数         | 32週未満   | 32週以上                 |
|--------------|---|-----------------------|
| 評価時期         | 修正36週または自宅退院のいずれか早い時期   | 生後56日または自宅退院のいずれか早い時期 |
| mild BPD     | 酸素投与必要なし  |                       |
| moderate BPD | 30%未満の酸素投与が必要   |                       |
| severe BPD   | 30%以上の酸素投与および陽圧呼吸（positive pressure ventilation or n-CPAP）の両方またはいずれか一方が必要 |                       |

## 【別記事項】

1. 肺実質の病変、呼吸不全のない呼吸器疾患以外（中枢性無呼吸など）によって酸素投与および陽圧呼吸（positive pressure ventilation or n-CPAP）の両方またはいずれか一方が必要な児は含まない。
2. 酸素が必要とは1日のうち12時間を超える酸素投与が必要なこと。
3. 評価時期に、急性疾患または数日間のみ何らかの理由で、酸素投与および陽圧呼吸（positive pressure ventilation or n-CPAP）の両方またはいずれか一方が必要な児は含まない。

のCLDとは明らかに異なる疾患」なので、あえてBPDとの疾患名を再び用いて表のように定義すると記載されている。

この報告書の注目すべき点は以下である。

- ①重症度に重きを置いて定義した。
- ②酸素投与の有無に加えて、吸入酸素濃度が30%を超えるか否かを重症度判断基準に加えた。
- ③陽圧呼吸（positive pressure ventilation or n-CPAP）の有無を重症度判断基準に加えた。
- ④X線所見は判断基準として考慮しなかった。
- ⑤呼吸窮迫症候群、子宮内感染症の有無は考慮しなかった。

さらに2005年には、上記の診断基準に基づいて診断された児の

短期的呼吸器症状と生後18ヵ月、22ヵ月の精神運動、成長発達予後について検討し、児の短期・長期的予後を示す指標として、このBPD重症化診断基準が妥当であると報告された<sup>13)</sup>。

## わが国の「CLD定義と分類」の課題

わが国のCLDの病因別の定義、分類は特徴的である。今後わが国のCLDの発症率、治療成績、予後などを国際比較する際に2000年のNIHの定義との違い、特にNIHが判定基準として用いた酸素濃度、陽圧呼吸などについて、わが国の定義ではどうするかが今後の課題である。

### 参考文献

- 1) Northway, WH. et al. N. Engl. J. Med. 276(7), 1967, 357-68.
- 2) Bancalari, E. et al. J. Pediatr. 95(5 Pt 2), 1979, 819-23.
- 3) Tooley, WH. J. Pediatr. 95(5 Pt 2), 1979, 851-8.
- 4) O'Brodovich, HM. et al. Am. Rev. Respir. Dis. 132(3), 1985, 694-709.
- 5) Shennan, AT. et al. Pediatrics. 82(4), 1988, 527-32.
- 6) Wilson, MG. et al. AMA J. Dis. Child. 99, 1960, 489-99.
- 7) Charafeddine, L. et al. Pediatrics. 103(4 Pt 1), 1999, 759-65.
- 8) Fujimura, M. et al. Early Hum. Dev. 9(1), 1983, 27-32.
- 9) Fujimura, M. et al. Arch. Dis. Child. 64(10 Spec No), 1989, 1379-83.
- 10) Fujimura, M. et al. Pediatrics. 92(4), 1993, 564-9.
- 11) Watterberg, KL. et al. Pediatrics. 97(2), 1996, 210-5.
- 12) Jobe, AH. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163(7), 2001, 1723-9.
- 13) Ehrenkranz, RA. et al. Pediatrics. 116(6), 2005, 1353-60.