

第 6 章

新生児慢性肺疾患の
全国調査結果

Results of national survey

新生児慢性肺疾患の 全国調査結果

Results of national survey

厚生労働省科学研究費補助金 平成18・19年度小児疾患臨床研究事業、
平成20年度医療技術実用化総合研究事業：臨床研究推進研究
「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」

● まとめ

慢性肺疾患は減少していない。
発症率に著しい施設間差がある。
診断と管理法の標準化が望まれる。

● 緒言

日本における2000年出生の超低出生体重児を対象とした3歳時発達予後調査で、慢性肺疾患（CLD）発症児は、反復性呼吸器疾患、気管支喘息、在宅酸素療法（HOT）などの呼吸器合併症の頻度が高いだけでなく、脳性麻痺、視力障害、聴力障害が多く、総合発達評価でも異常を示す傾向があった。欧米の報告でも、CLDは単に人工換気期間や入院期間を延長させるにとどまらず、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症（PVL）と並んで精神運動発達遅滞の危険因子となっており、中でも修正36週時点での酸素依存性を呈する重症CLDは後障害との関連が特に強いことが示されている。CLDの発症、重症化予防は、こうした発達障害児の減少に直結する重要な課題である。CLDの発症率や管理法を全国的に調査し、分析することによって、診断、治療が標準化・最適化され、さらに新たな臨床研究につながることを望みたい。

● 目的

2005年のCLD症例の詳細とCLD管理法の現状とを調査し、

CLDが増加しているのか否かを明らかにし、CLD発症に関連する要因を解析し、さらにCLDの治療と管理のあり方を検討する。

● 方 法

日本周産期・新生児医学会の周産期（新生児）専門医基幹および指定265施設の新生児医療担当医師代表に下記①から③の内容を含む調査用紙を郵送した。回答を得た施設数は230（回収率87%）、極低出生体重児数6,887、CLD症例数1,962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児を対象とし、2000年全国調査に倣いCLD症例の背景集団として集計した。

②CLD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、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。また、班員施設において、生後28日までに酸素中止に至るも持続性気道内陽圧（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と報告されたため、生後28日を超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。

③CLD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。

● 結 果

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のは合計51,360例、このうち2,500g未満の低出生体重児は27,102例、1,500g未満は6,887例、1,000g未満は2,729例であり、2005年度人口動態統計によると、全極低出生体重児（以下

VLBW) の84%, 超低出生体重児 (以下ELBW) の87%にあたる過去最多の例数を調査した。出生体重分布ではELBW, 特に700g未満の占める割合が著しく高くなった (図1)。日齢28以上生存した症例数は50,612例であり, 生存率は98.5% (2000年全国調査では97.9%, 以下 [] 内は同調査を示す) 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700g未満で顕著であった (図2)。

② CLD症例

1. 発症率 (表1)

日齢28以上生存例のうちCLDは1,962例認められ, CLD発症率は全体で3.9% [3.1%], ELBWで57.7% [54.0%], VLBWで12.2% [12.5%] であった。また, 修正36週以降も酸素吸入が必要な重症CLD [以下CLD36] は全体の2.2% [1.7%], 体重群ごとではELBWで35.8% [33.9%], VLBWでは5.2% [6.4%] とELBWで増加していた。一般に出生体重が小さいほどCLD発症率が高いため, より軽量児の生存率が向上するとCLD発症率は上昇する。ELBWにおいて, CLDと新生児死亡を合わせた発生率は62.7% [61.2%], CLD36と新生児死亡を合わせた率は43.3% [44.2%] と変化はなかった。100gごとの体重区分で比較すると, すべての体重群でCLD発症率は変化しておらず (図3), ELBWでの発症率は著しい低体重児の増加によりみかけ上, 増加していたと考えられた。

2. 病型分類 (表2)

1) 構成比

呼吸窮迫症候群 (RDS) 後に続発する I 型, II 型が全体の67.1% [64.6%] を占め, 依然として最も多い病型であったが, 中でも I 型は22.7% [17.9%] と有意に増加した。子宮内炎症に続発する III 型, III' 型は18.5% [21.7%] を占め, 他 IV 型3.2% [3.7%], V 型7.5% [8.0%] であった。一方, VI 型が3.7% [1.9%] と調査開始以来初めて増加したが, 追加調査の結果, RDS と子宮内炎

症両方を認めたものを分類不能としたものが多かった。

2) 死亡率

入院中のCLDの死亡率は4.1% [3.2%] と前回と同等の結果であり、病型別ではI型6.8% [5.7%]、III型6.1% [6.6%] が依然として高く、62例中7例11.3% [9.1%] のIV型には高度IUGR症例が6例含まれていた。

3) 在宅酸素療法

日齢28以上生存例におけるHOT率はELBW全体で7.3% [3.5%] と倍増した。昨今顕著である早期退院志向の影響もあると推察されるが、500g未満で22.6%など体重が軽いほど高率に施行されており、より軽量児がより多数生存退院したための増加分も大きかった。病型別の発生率はVI型28.0%、III型27.4%、I型14.7%、V型6.8%の順であった。

4) 2000年調査との比較

2000年、2005年のCLD症例はそれぞれ1,192例、1,956例認められた。在胎期間（以下2000年：2005年の順、27.1：26.9）、出生体重（922.4g：886.5g）は有意に低下したが、酸素使用期間85.0日：80.3日、人工換気期間48.8日：43.1日、入院期間139.0日：130.0日、退院時修正週数46.8週：45.3週といずれも短縮された。

5) 施設間較差

年間30例以上のELBWを診療していた17施設におけるCLD発症率は、最高94%、最低24%、CLD36発症率も最高64%、最低10%と著しい差を認めた。ELBWの入院数が多い施設ほど治療成績がよい傾向が見られた（図4）。

③ CLD管理方式

1. 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68% [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（図5）。新生児急性期呼吸管理法とCLDとの関係についてはいま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1回換気量低下が理論上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欠的陽圧換気（IPPV）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（HFO）を「よく行う」「時々行う」は合わせて72% [73%] であった．一方，吸気同調式人工換気（PTV）は50% [43%] でほとんど使用しないとされた．人工換気療法に対する児の不調和を緩和するために鎮静を行う施設は41%に留まった．CPAPには，肺傷害因子である気管挿管下の人工換気療法の回避と，抜管後の換気補助・無呼吸発作予防といった用法があるが，初期治療として使用するが79%，抜管後使用は92%とかなり普及してきた（図7，8）．輸液管理における過剰な水分投与は，CLDと未熟（児）網膜症（ROP）に悪影響を与える可能性があるが，ELBW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（図10）．CLDの慢性期治療として，利尿薬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（図11）．ステロイド剤の全身投与は生後1週，2週，3週，4週以後に開始する施設がそれぞれ2%，10%，14%，19% [11%，12%，19%，21%] と発症予防のためには使用されなくなってきており，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．一方，副作用の少ない投与方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%] と増加傾向にあった（図5，6）．蘇生時の酸素とCLDとの関連については結論が出ていないが，40%以下で使用する施設は20%台とごく少数であった（図12）．

2. CLDの検査・診断・モニター

急性期のSpO₂の目標値は51% [70%] の施設が95～98%と回答した（図13）．また許容し得る上限を100%とした施設が22% [22%] 存在し，以下99%が10% [17%]，98%が24% [30%] であり，95%以下としたのは39% [18%] 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おり，改善の余地が

あった。低炭酸ガス血症は脳血流を減少させてPVLの原因となり得ると考えられている。VLBWの急性期目標PCO₂は95% [83%] で40mmHg台以上であり（図14）、急性期以降では50mmHg台を許容する施設が60% [40%] を超えた。

3. 施設のルーチンとCLD発症率

施設ごとのCLDの発症率に著しい較差を認め、CLD診断法と管理法に差があると推察された。そこで、施設ごとのCLD管理法とCLD36発症率との関係を検討した。年間ELBW入院数が20以上の施設を抽出し、CLD管理法とCLD36発症率との関係についてKruskal-Wallisテスト、Mann-Whitneyテストを用いて分析を行った。その結果、CLD36発症率を低下させる可能性のある管理法は、出生前ステロイド、生後早期の吸入ステロイド、急性期のCPAP療法の積極的使用、SpO₂目標低値であった。一方、急性期HFOの使用はCLDを減少させなかった（図15～18）。

【注釈】

これらはあくまでもアンケートによるルーチン調査であり、個々の症例に行われた治療を分析したものではないため、結果については慎重な解釈が必要である。ただ、ある施設が平均よりCLD発症率が著しく高い場合には、改善の足がかりとして有用な情報となるかもしれない。

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、全体としてCLDは減少しなかった。より未熟な早産児を多数診療・救命したことが少なからず影響を及ぼしていた。また、CLDの管理法は施設によって大きく異なり、またCLD発症率に大きな較差があった。診断法の違いのみならず管理法の差によってこの較差が生じ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。

表1 体重区分別発症率

体重区分	<500	-599	-699	-799	-899	-999	-1,249	-1,499	-1,999	-2,499	<1,000	1,000~1,500	総計
CLD28例数	94	207	280	281	287	242	375	121	57	17	1,391	496	1,962
全入院数	191	364	486	513	561	614	1,833	2,325	8,101	12,114	2,729	4,158	51,360
28日以上生存数	111	292	418	470	530	588	1,780	2,282	7,994	12,047	2,409	4,062	50,612
28日以上生存率	58.1	80.2	86.0	91.6	94.5	95.8	97.1	98.2	98.7	99.4	88.3	97.7	98.5
2000年調査時生存率	41.9	67.7	79.4	86.4	92.1	95.0	94.4	97.0	97.5	98.2	84.4	95.9	97.9
CLD28発症率	84.7	70.9	67.0	59.8	54.2	41.2	21.1	5.3	0.7	0.1	57.7	12.2	3.9
2000年調査時発症率	72.2	71.1	67.5	64.3	45.9	37.1	20.3	6.7	0.7	0.0	54.0	12.5	3.1
CLD36例数	75	149	192	169	158	117	161	52	36	9	860	213	1126
CLD36発症率	67.6	51.4	46.2	36.0	30.0	19.9	9.1	2.9	0.5	0.1	35.8	5.3	2.2
2000年調査時発症率	52.8	55.5	47.2	38.5	26.8	20.9	10.6	3.3	0.4	0.0	33.9	6.4	1.7
PAP28例数	6	9	17	23	20	23	36	15	2	1	98	51	153
PAP28発症率	5.4	3.1	4.1	4.9	3.8	3.9	2.0	0.7	0.0	0.0	5.1	0.9	0.3
HOT例数	25	33	43	27	35	11	12	4	5	2	174	16	200
HOT率/28日生存	22.5	11.3	10.4	5.8	6.6	1.9	0.7	0.2	0.1	0.0	7.3	0.4	0.4

表2 病型別重症度

病型	I	II	III	III'	IV	V	VI	合計
例数	445	872	265	98	62	148	72	1,962
(構成比, %)	22.7	44.4	13.5	5.0	3.2	7.5	3.7	100.0
在胎期間(週) ¹	26.1	27.3	26.1	26.4	27.1	28.1	28.4	26.9
出生体重(g) ¹	784	924	861	885	793	951	1,102	887
男女比	44 : 56	47 : 53	53 : 47	57 : 43	43 : 57	53 : 47	47 : 53	48 : 52
CLD36率(%) ²	68.5	46.1	70.2	35.7	79.0	51.4	45.8	57.4
HOT率(%) ³	14.7	3.7	27.4	5.1	28.0	6.8	11.2	10.5
酸素期間(日) ¹	79	54	90	55	87	54	47	64
人工換気(日) ¹	51	27	46	30	41	15	35	36
入院期間(日) ¹	130	106	133	114	129	108	102	115

1 在胎期間, 出生体重は平均値, 酸素期間, 人工換気, 入院期間は中央値

2 CLD症例のうち修正36週時点での酸素・人工換気使用率

3 CLD28症例における在宅酸素施行率

图1 体重別構成比

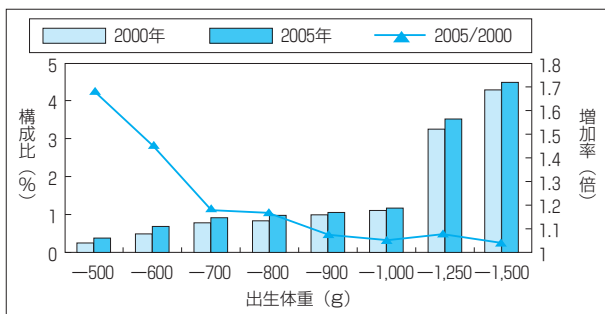


图2 新生儿死亡

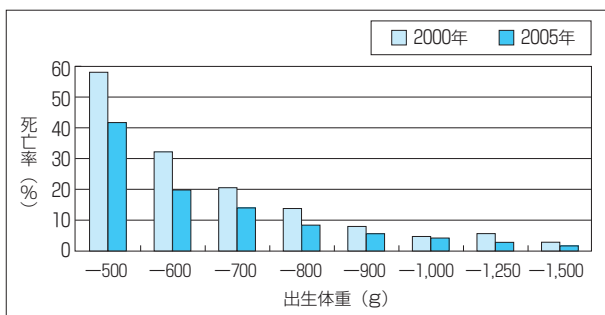


图3 体重別CLD発症率

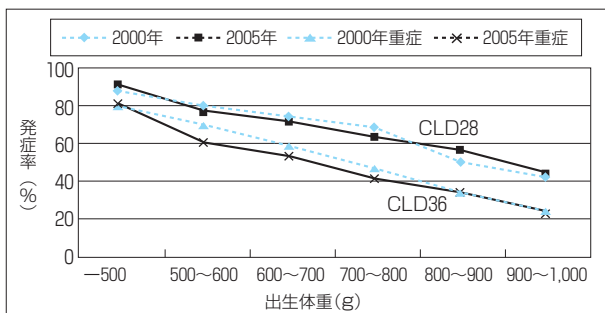


図4 入院数とCLD28発症率

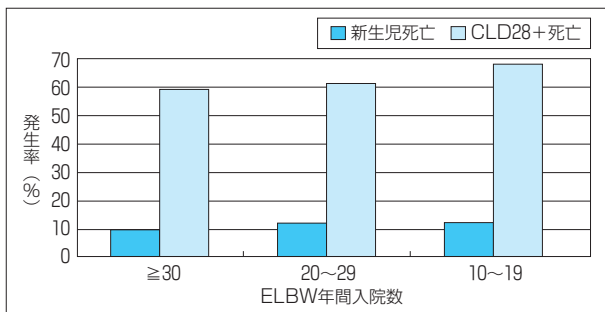


図5 ステロイド使用状況

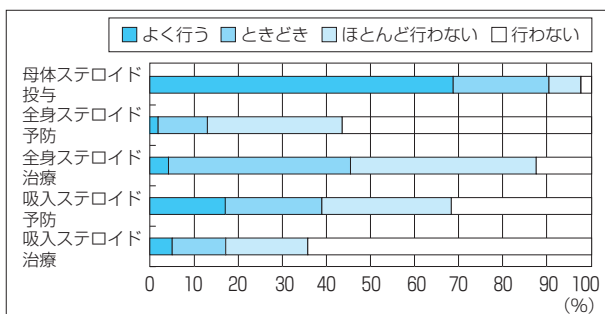


図6 ステロイド使用時期

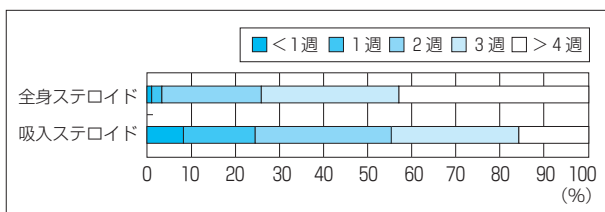


図7 呼吸管理1

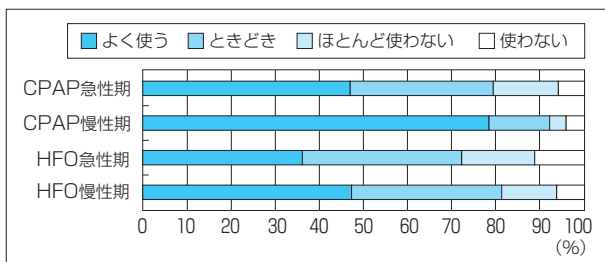


図8 呼吸管理2

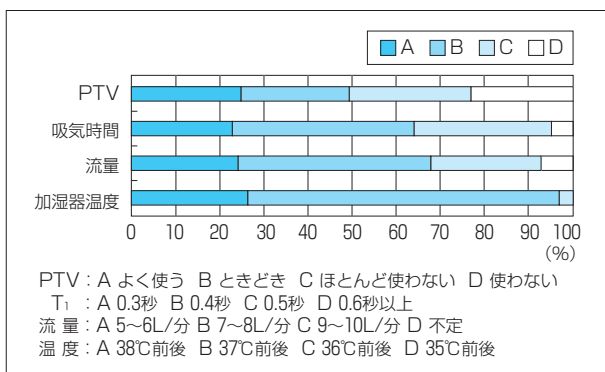


図9 呼吸管理3

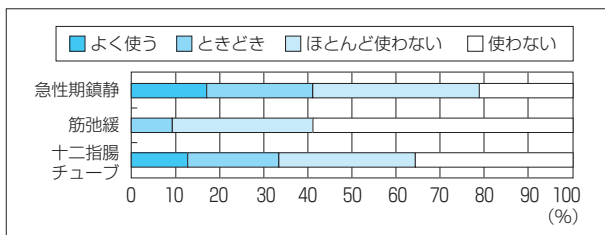


図10 総水分量

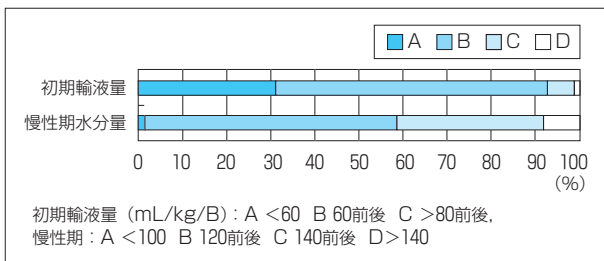


図11 補助療法

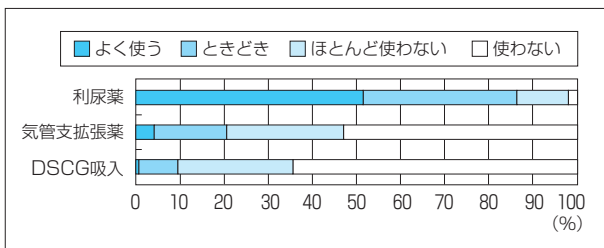


図12 蘇生時酸素濃度

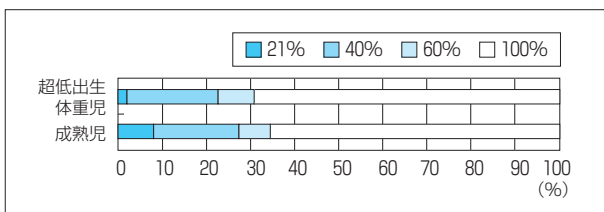


図13 酸素飽和度目標

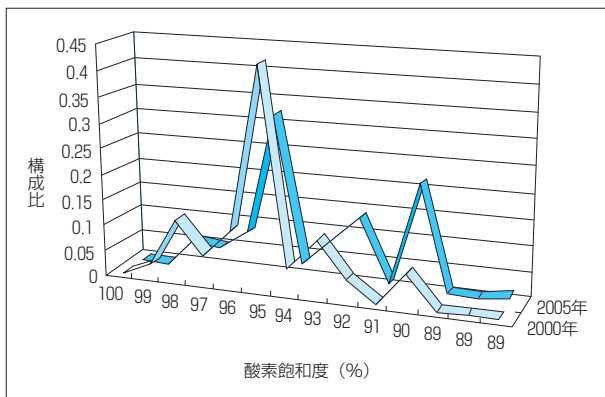


図14 PCO₂目標

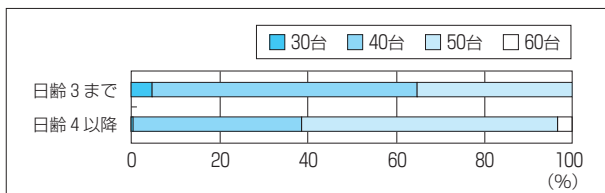


図15 出生前ステロイドと慢性肺疾患

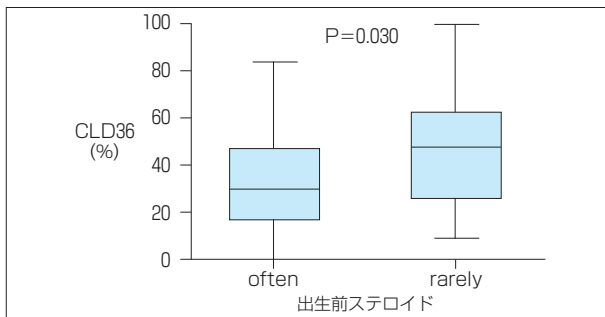


図16 予防的吸入ステロイドと慢性肺疾患

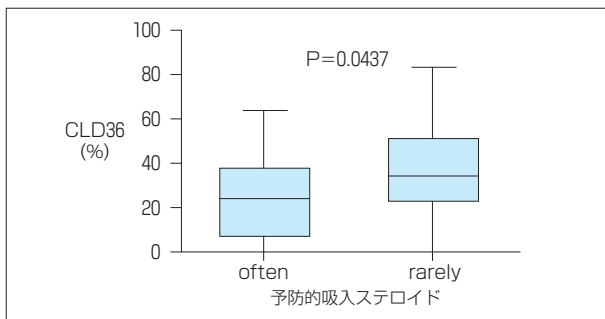


図17 急性期CPAPと慢性肺疾患

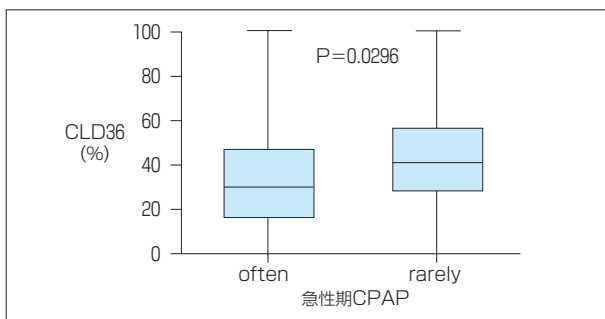
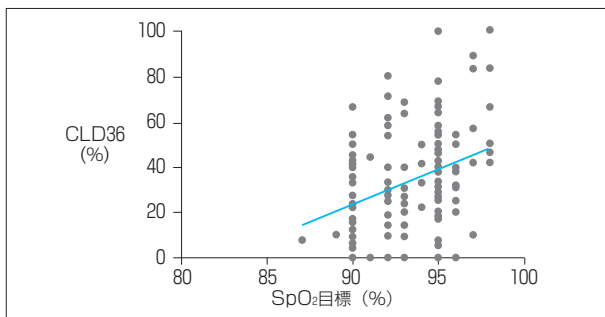


図18 急性期SpO₂目標と慢性肺疾患



2005年全国調査協力医療機関

JA北海道厚生連旭川厚生病院	杏林大学医学部附属病院
市立札幌病院	昭和大学病院
総合病院釧路赤十字病院	総合母子保健センター愛育病院
北海道大学病院	帝京大学医学部附属病院
北海道立小児総合保健センター	東京医科大学病院
青森県立中央病院	東京女子医科大学母子総合医療 センター
青森市民病院	東京都立大塚病院
岩手医科大学附属病院	東京都立八王子小児病院
仙台赤十字病院	東京都立墨東病院
秋田赤十字病院	東邦大学医学部付属大森病院
社会福祉法人恩賜財団済生会山 形済生病院	日本赤十字社医療センター
山形県立中央病院	日本大学医学部附属板橋病院
いわき市立総合磐城共立病院	神奈川県立こども医療センター
独立行政法人国立病院機構福島 病院	北里大学病院
福島県立医科大学医学部附属病 院	聖マリアンナ医科大学病院
茨城県立こども病院	聖マリアンナ医科大学横浜市西 部病院
土浦協同病院	横浜国立大学医学部附属市民総 合医療センター
自治医科大学附属病院	山梨県立中央病院
獨協医科大学附属病院	長野県立こども病院
群馬県立小児医療センター	長岡赤十字病院
川口市立医療センター	新潟市民病院
埼玉医科大学総合医療センター	富山医科薬科大学附属病院（富 山大学）
埼玉県立小児医療センター	石川県立中央病院
国保直営総合病院君津中央病院	福井大学医学部附属病院
国保松戸市立病院	大垣市民病院
総合病院国保旭中央病院	岐阜県立岐阜病院（岐阜県総合 医療センター）
千葉市立海浜病院	
葛飾赤十字産院	

静岡県立こども病院
順天堂大学順天堂伊豆長岡病院
(静岡病院)
聖隷浜松病院
県西部浜松医療センター
豊橋市民病院
名古屋市立大学病院
名古屋第一赤十字病院
名古屋第二赤十字病院
愛知県厚生農業協同組合連合会
安城更生病院
独立行政法人国立病院機構三重
中央医療センター
大津赤十字病院
京都第一赤十字病院
京都府立医科大学附属病院
医療法人愛仁会高槻病院
医療法人愛仁会千船病院
大阪医科大学附属病院
大阪市立総合医療センター
大阪府立母子保健総合医療セン
ター
関西医科大学附属病院
社会福祉法人石井記念愛染園
附属愛染橋病院
宗教法人在日本南プレスビテリ
アンミッション淀川キリスト
教病院
加古川市民病院
神戸大学医学部附属病院
姫路赤十字病院
兵庫医科大学病院
兵庫県立こども病院
奈良県立医科大学附属病院
和歌山県立医科大学附属病院

鳥取大学医学部附属病院
島根県立中央病院
財団法人倉敷中央病院
独立行政法人国立病院機構岡山
医療センター
県立広島病院
広島市立広島市民病院
社会福祉法人恩賜財団済生会支
部山口県済生会下関総合病院
徳島大学病院周産母子センター
香川大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構香川
小児病院
愛媛県立中央病院
高知県・高知市病院企業団立
高知医療センター
北九州市立医療センター
九州大学病院
久留米大学附属病院
独立行政法人国立病院機構九州
医療センター
福岡市立こども病院
福岡大学病院
雪の聖母会聖マリア病院
独立行政法人国立病院機構佐賀
病院
独立行政法人国立病院機構長崎
医療センター
熊本市立熊本市市民病院
大分県立病院
宮崎大学
鹿児島市立病院
沖縄県立中部病院
旭川医科大学附属病院
医療法人社団カレスアライアン

ス天使病院
札幌医科大学附属病院
総合病院北見赤十字病院
苫小牧市立総合病院
八戸市立市民病院
岩手県立久慈病院
岩手県立中央病院
北上済生会病院
東北厚生年金病院
古川市立病院(大崎市立)
秋田大学附属病院
鶴岡市立荘内病院
山形大学附属病院
財団法人大原総合病院
株式会社日立製作所日立総合病院
筑波大学附属病院
桐生厚生総合病院
群馬大学医学部附属病院
富士重工業健康保険組合総合太田病院
さいたま市立病院
埼玉医科大学附属病院
独立行政法人国立病院機構西埼玉中央病院
社会保険船橋中央病院
千葉県こども病院
慶應義塾大学病院
社会福祉法人賛育会賛育会病院
順天堂大学附属順天堂医院
東京慈恵会医科大学附属病院
東京女子医科大学附属第二病院(東医療センター)
東京大学医学部附属病院
昭和大学横浜市北部病院
藤沢市民病院
横浜市立大学医学部附属病院
国立甲府病院
飯田市立病院
厚生連篠ノ井総合病院
国立大学法人信州大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構長野病院
新潟県立中央病院
富山県厚生農業協同組合連合会高岡病院
金沢大学医学部附属病院
岐阜県立多治見病院
独立行政法人国立病院長良医療センター
静岡済生会総合病院
社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院
浜松医科大学附属病院
藤枝市立総合病院
愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院
愛知県心身障害者コロニー中央病院
一宮市立市民病院
公立陶生病院
小牧市民病院
聖霊病院
トヨタ記念病院
名古屋大学医学部附属病院
藤田保健衛生大学
市立四日市病院
三重県立総合医療センター
山田赤十字病院

三重大学医学部附属病院
滋賀医科大学附属病院
京都大学医学部附属病院
国立舞鶴病院
日本パプテスト病院
医療法人宝生会 P L 病院
大阪厚生年金病院
大阪市立十三市民病院
大阪市立住吉市民病院
大阪市立大学医学部附属病院
大阪赤十字病院
大阪大学医学部附属病院
大阪府立急性期・総合医療センター
近畿大学医学部附属病院
国立循環器病センター
独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
社会福祉法人恩賜財団大阪府済生会吹田病院
田附興風会北野病院
豊中市立豊中病院
阪南中央病院
東大阪市立総合病院
ベルランド総合病院
りんくう総合医療センター市立泉佐野病院
神戸市立中央市民病院
公立豊岡病院
社会福祉法人恩賜財団済生会兵庫県病院
兵庫県立淡路病院
近畿大学医学部奈良病院
財団法人天理よろづ相談所病院
奈良県立奈良病院
独立行政法人国立病院機構奈良

病院
社会保険紀南総合病院
国保日高総合病院
日本赤十字社和歌山医療センター
鳥取県立中央病院
松江赤十字病院
岡山大学医学部・歯学部附属病院
岡山赤十字病院
川崎医科大学附属病院
医療法人あかね会土谷総合病院
山口県立中央病院(総合医療センター)
総合病院山口赤十字病院
山口大学医学部附属病院
徳島市民病院
高松赤十字病院
松山赤十字病院
高知大学医学部附属病院
独立行政法人国立病院機構高知病院
九州厚生年金病院
産業医科大学病院
福岡徳洲会病院
佐世保市立総合病院
長崎市立市民病院
大分大学医学部附属病院
別府医療センター
県立宮崎病院
宮崎市郡医師会病院
今給黎総合病院
鹿児島大学病院
沖縄赤十字病院
那覇市立病院
琉球大学附属病院