

慢性肺障害の管理と予防に関する研究

— 分担研究総括報告 —

分担研究者 小川 雄之亮

要約：新生児医療に於いてその対策の確立が焦眉の問題である新生児慢性肺障害の管理と予防に関して、昨年度の研究成果をもとに共同研究と各個研究を行った。共同研究では慢性肺障害・肺疾患の診断基準、疾病分類基準の作成と、慢性肺障害患児における酸素化能の指標としてのパルスオキシメータによる酸素飽和度（SpO₂）の評価を行った。各個研究では慢性肺障害の早期診断法、発症機序の解明、呼吸管理法の改善、酸素化の管理、在宅管理法の改善などについての研究が進められた。

見出し語：新生児慢性肺障害、疾病分類基準、酸素化指標、呼吸管理、早期診断

研究目的：新生児医療の改善・発展の明かな今日に於いても解決されなければならない大きな問題の代表が新生児慢性肺障害である。折角救命し得ても、長期に亘る呼吸管理を始めとする集中治療を要し、またきわめて長期間の入院加療、さらには退院後も在宅酸素療法などのケアを必要とする場合が多いからである。この慢性肺障害の管理と予防の研究こそは新生児・乳児期の病児をとりまく諸問題の中で最も早急な解決を迫られているものである。

我々は昨年度の本研究班に於いて、重症肺障害児に関する多施設調査により、我国全体では出生後6ヶ月以上もの長期入院を要する例は年間150～200例にも達する事を明らかにした。またこの調査より、早期診断法やよりよい管理

法の確立に加えて、慢性肺障害の診断基準、疾病分類基準の確立が焦眉であることが示された。

そこで本年度の研究にあっては、昨年度の研究成果をふまえ、1) 新生児慢性肺障害の疫学研究では新生児慢性肺障害の診断基準、慢性肺疾患の分類基準の作成、2) 慢性肺障害の成因、発症機序、早期診断、治療、予防に関する各個研究、3) 酸素化指標としてのパルスオキシメータによる酸素飽和度（SpO₂）の評価、入院中及び退院後の管理法の確立を中心とした慢性肺障害患児の管理の改善、の三つを目的とした。

研究方法：新生児慢性肺障害の診断基準、慢性肺疾患の分類基準の作成は研究協力者全員の共同研究としてあらゆる症例の分析検討により

行った。酸素化指標としてのパルスオキシメータによるSpO₂の評価についても、共同研究として研究協力者の属する施設に入院した極小未熟児例を対象に同一機種のパルスオキシメータを用いて、prospective studyを行った。

慢性肺障害の成因、発症機序、早期診断法、管理法に関しては、研究協力者がそれぞれに各個研究として行った。

研究成果：

[共同研究]

I 新生児慢性肺障害の疫学的研究

1990年出生児についての慢性肺障害発生の疫学調査を来年度の本研究班で行う準備として、慢性肺障害・慢性肺疾患の診断基準、疾病分類基準を作成した。すなわち、まず慢性肺障害を「先天異常を除く肺の障害により、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を超えて持続するもの」と定義し、ついで胸部X線写真所見を加えた慢性肺疾患の病型分類を行い、分担班会議及び全体班会議で討議を重ねたのち表1の如くの基準が作成された。

II 慢性肺障害児における酸素化能の指標としてのパルスオキシメータによる酸素飽和度(SpO₂)の評価

研究協力者の属する12施設のNICUに入院した87例の出生体重1、500g未満の極小未熟児を対象に、ohmeda社のパルスオキシメータを用い、1週ごとに覚醒安静時(背臥位)でSpO₂を95%に維持するのに必要な酸素濃度を求め、新しく作成した慢性肺疾患分類による型別でprospectiveに検討した。慢性肺障害(CLD)はI型7例、II型15例、III型5例、IV型5例、V型7例の計39例で、CLD(-)は48例であった(表2)。在胎週と出生時体重の分布は図1、2に示す如くであり、酸素投与期間は図3に示す如くIII型とIV型で日齢120以上の長期に亘る例が認められた。SpO₂を95%に維持するのに必要な

酸素濃度の経過は図4に示す如くで、I型は日齢56まで緩徐に低下したが、III型では日齢14よりも28、56とむしろ悪化を示した。またIV型はCLD(-)群と差がなかった。また酸素投与中止後にSpO₂95%を維持するのに酸素投与を必要とする例は表3に見る如くII型とV型に多く、またCLD(-)群にも10%に認められた。

[各個研究]

I 慢性肺障害の成因、発症機序、早期診断、治療及び予防に関する研究

成因と発症機序に関する研究として、西田明班員は岡田泰助、伊藤進両氏と共同で、慢性肺障害発症因子としての酸素障害の観点から、radical scavengerの代表であるZn-SOD及びCu-SOD活性と、Glutathione peroxidase活性を空気呼吸前の胎児肺組織で測定し、SOD活性は在胎に伴う変化はなく、glutathione peroxidase活性は25週以降上昇するが蛋白当たりでは一定であることを見いだした。今後は肺呼吸開始でどう変化するかを検討がなされる予定である。

藤村正哲班員は北島博之、中山雅弘両氏との共同研究で、呼吸窮迫症候群(RDS)後のCLDをBPD、RDS先行なしの気腫陰影を伴うCLDをウイルソン・ミキテイ症候群(W-MS)、RDSを発症せずかつW-MSに分類されないものをCLDUnknown Etiologyとして、生後24時間以内の気道吸引液中の顆粒球エラスターゼとアルブミンの比を測定したところ、WM-Sで羊膜炎、Ig M、mgアルブミン当たりのエラスターゼ値ともに有意に高く、エラスターゼが成因に関与する証拠を示し、昨年度の神谷班員らの説を裏付けるデータであった。

神谷賢二班員は化学伝達物質が発症に重要な役割を持っていることをすでに示しているが、症候性動脈管開存症(PDA)の発症関与の機序を5例の超未熟児で検討し、PDAの発現と共に気道吸引液中のmgアルブミン当りの顆粒球エラスターゼ、腫瘍壊死因子(TNF- α)が高値を

示し、化学伝達物質が介在することを証明した。

後藤彰子班員は大山牧子氏と共同研究で、極小未熟児のサイトメガロウイルス感染のCLDへの関与を検討した。PCRを応用して34例の延べ153検体について検査したが、陽性は2例尿9検体、内1例はCLDで現在在宅酸素療法中であった。

早期診断に関する研究としては、中江信義班員は高橋幸夫氏との共同研究で、生後14日以内での慢性肺障害早期診断を目指して気管内吸引物中の細胞診を検討した。気管内吸引物の細胞学的所見を35点満点でスコア化を行い、CLD(-)36例、CLD(+)18例で比較したところ、診断確定範囲の25点以上はCLD(+)10/18、CLD(-)0/36で、10点以下の否定的範囲にはCLD(+)0/18、CLD(-)15/36であった。10~25点の可能性範囲に両者の重複が見られるので更に改良の予定である。

予防的呼吸管理に関しては、藤原哲郎班員が前多治雄氏と共同で、インピーダンスを用いた非侵襲的肺機能検査法の開発を試み、適応調和振動解析法により周波数依存性呼吸インピーダンスを測定した。肺固有振動数は、3570gの成熟児では約15Hz、1330gの極小未熟児では15~20Hz、650gの超未熟児では25~30Hzであり、慢性肺障害予防のために適用する高頻度振動換気(HFO)の最適周波数の設定に応用可能であることが示された。

戸荻創班員は鈴木重澄、側島久典の両氏と共同で研究を行い、Balanced IMV開発のため、未熟児の肺呼吸を計算でシミュレーションし、sharp shark fin (SSF)と、shark fin plateau (SFP)の2波形を比較した。必要換気量、必要口腔圧共にどのHzでもSFPで小さいことが示され、臨床実験が出来ない超未熟児の場合にはシミュレーションが有用であると報告した。

II 入院中の長期管理法の改善に関する研究

河野寿夫班員は伊藤裕司氏と共同で、呼吸障

害なし7例、呼吸障害あるも慢性肺障害なし9例、慢性肺障害2例について酸素投与なし、気管内挿管なしで自発呼吸で呼吸窮迫を認めなくなった時期に4時間連続でSpO₂を記録して比較した。その結果SpO₂95%未満が積極的酸素投与の基準であり、また在宅酸素投与開始の基準とすべきことを報告した。

近藤乾班員は長期人工呼吸管理を要する慢性肺障害例の気管切開の是非を検討したところ、気管切開後に換気条件の改善する例が多く、気管切開をもっと積極的に考えるべきであることを示した。

III 退院後の慢性肺障害例の管理法の改善に関する研究

大野勉班員は大出集氏との共同研究で、在宅酸素療法中の5例を含む慢性肺障害10例と出生体重、在胎のマッチした対照7例について生後12~41ヶ月時に心エコーを施行し、肺高血圧症の有無と程度をチェックした。検索内容は心室中隔偏位の有無、三尖弁逆流の有無、主肺動脈分岐部径、主肺動脈収縮期最大流速、弁輪部大動脈径、RVSTI、LVSTIなどである。肺動脈径、三尖弁逆流頻度共に在宅酸素療法例で有意に大きく、RVSTIも対照に比して有意に高く、在宅酸素療法例で更に高値を示したが、肺動脈収縮期最大流速には有意差が認められなかった。したがって慢性肺障害例では右心負荷持続が長く、長期フォローの必要性が明らかにされた。

八代公男班員は小口弘毅氏との共同研究で、外来フォローアップ時のパルスオキシメータの利用による管理法を検討し、授乳中、入浴直後各々10分間の測定がモニターとして有用で、また一般的酸素化状態のチェックにもきわめて有用であることが示された。

竹内豊班員は長谷川久弥氏と共同で、慢性肺障害児の在宅モニタリングシステムの研究を行い、パルスオキシメータによる酸素化状態を電話回線を通じて病院へ送り、リアルタイムデータ、トレンドデータなどをパソコンを用いて解

析するシステムを開発した。このシステム導入により、1) 吸入酸素濃度の設定、2) 夜間などの児の状態の把握、3) 緊急時のよりの確な応急指示、が可能になるものと期待される。

考 察：慢性肺障害は従来定義が漠然としており、報告によってその定義が異なるため、データの比較も困難であった。今回、班会議での合意を得て全世界に先駆けて慢性肺障害が定義され、また慢性肺疾患の病型分類の基準が作成されたことはきわめて意義深く、来年度の本研究班で行われる予定の1990年出生児についての慢性肺障害発症の全国疫学調査に資するところきわめて大である。特に1990年は在胎24週が生産の限界であった最後の年であり、しかも前回調査から丁度五年を経ているところから注目されるであろう。今後研究の発展により基準が改訂されることがあろうが、それまでは本基準が我国は勿論のこと広く全世界で利用されることが望まれる。

慢性肺障害の発症機序に化学伝達物質が深く関与していることは昨年の研究成果でも示唆されたが、本年は更にそれを裏付ける成績が報告され、益々重要な鍵物質であることが証明された。この方面の研究の進歩が成因や発症機序を明らかにし、予防対策の策定に大きな力となるものと思われ、今後の更なる研究の進歩が期待されるであろう。

慢性肺障害患児の管理に際して重要なことは酸素化能の指標を何にするかであるが、本研究班ではパルスオキシメータによる SpO_2 がきわめて簡便かつ信頼性の高いものであることが示された。目標 SpO_2 が95%が適切であるか否かは更に検討を要するところであるが、一つの指標としては採用しうるものと考えられる。問題は SpO_2 連続測定によるモニタリングは健保の適用となっていないことであり、新生児・乳児の酸素化状態のモニタリングあるいは酸素化能のチェックにおけるパルスオキシメータの健保適用は焦眉の問題である。なお、 SpO_2 はフォローア

ップ外来での約10分間の連続測定による一般酸素化状態の把握にも有用であるし、また在宅酸素療法施行中の例の電話回線を利用したモニタリングシステムも、現在のところまだ多少時間がかかりすぎる事に難点はあるものの、この点が改良されれば、より安全な在宅治療システムの確立の点から早急に実現されるべきであろう。

結 語：

1. 今日まで曖昧であった新生児慢性肺障害、新生児慢性肺疾患の診断基準と分類基準が作成された。この厚生省班基準は来年度行われる1990年出生児についての全国疫学調査に適用される。
2. 慢性肺障害の成因に化学伝達物質が大きく関与していることが示され、この面で更に研究の進められることが望まれる。
3. 早期診断法の開発と予防を目的とした呼吸管理法の改善策が提案された。
4. 慢性肺障害例の酸素化能の指標としてパルスオキシメータによる SpO_2 が有用であること、同様に酸素化のモニタリングにもパルスオキシメータが有用であり、酸素投与の適応や在宅酸素療法の適応、さらには退院後の外来フォローアップ時の一般状態のチェックにもパルスオキシメータの利用が勧められる。電話回線を利用した在宅酸素療法中の児のモニタリングシステムもパルスオキシメータの使用により可能となる。
5. パルスオキシメータによる SpO_2 の連続測定は非侵襲的であり、上記の如くすぐれたものでありながら新生児・乳児の酸素化モニタリングは健保適用とはなっていない。行政的措置により早急なる健保適用が強く望まれる。
6. 慢性肺障害はきわめて長期に亘る入院及び在宅ケアが必要であり、成人の肺繊維症や慢性閉塞性肺疾患、低肺機能症候群と同様あるいはそれ以上の療養費の公費負担が望まれる。

表1 新生児慢性肺障害の診断基準と疾患分類基準

新生児 (の) 慢性肺障害
(Chronic Lung Disorder in the Newborn)

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を越えて続くもの。

新生児 (の) 慢性肺疾患
(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日を越えて胸部X線上記まん性の泡沫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日を越えて胸部X線上記まん性の不透亮像を呈するも泡沫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、胎盤炎、臍帯炎など出生前感染の疑いが濃厚であり、かつ生後28日を越えて胸部X線上記まん性泡沫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日を越えて胸部X線上記まん性泡沫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、生後28日を越えて胸部X線上記まん性の不透亮像を呈するも泡沫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

(厚生省研究班, 1991/2/25)

表2 対象例の病型分類

	I	II	III	IV	V	total
B P D	7	12	0	0	1	20
W - M 症候群	0	0	5	1	0	6
その他のCLD	0	3	0	4	6	13
CLD (-)	0	0	0	0	0	48
total	7	15	5	5	7	87

表3 酸素中止後 SpO₂ ≥ 95% 維持に酸素必要例

	全 例 数	酸素必要例	%
I 型	5	0	0
II 型	11	5	45.5
III 型	4	1	25.0
IV 型	3	0	0
V 型	7	3	42.9
CLD (-)	41	4	10.0
計	71	13	18.3

図1 在胎週数の分布

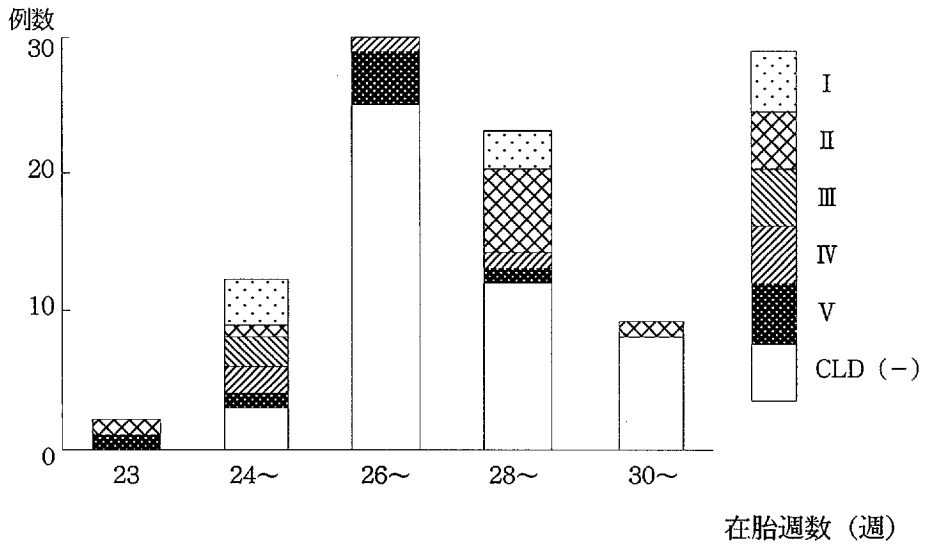


図2 出生体重別発症数

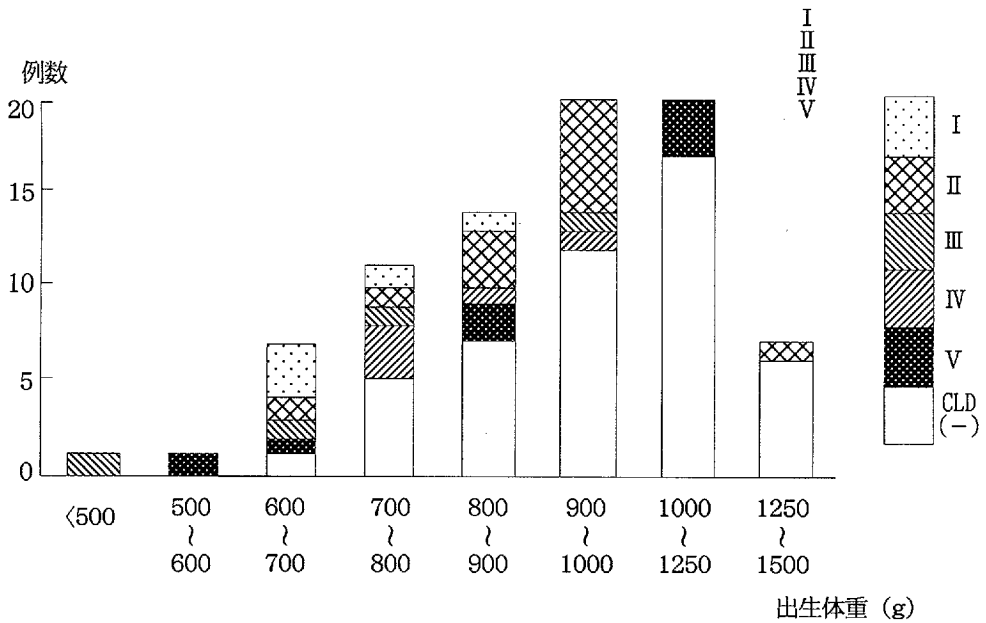


図3 酸素投与期間の分布

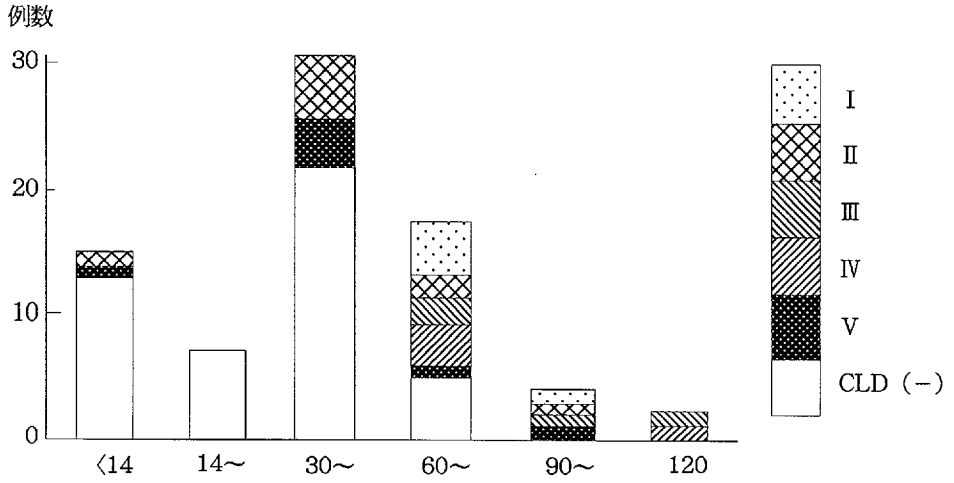
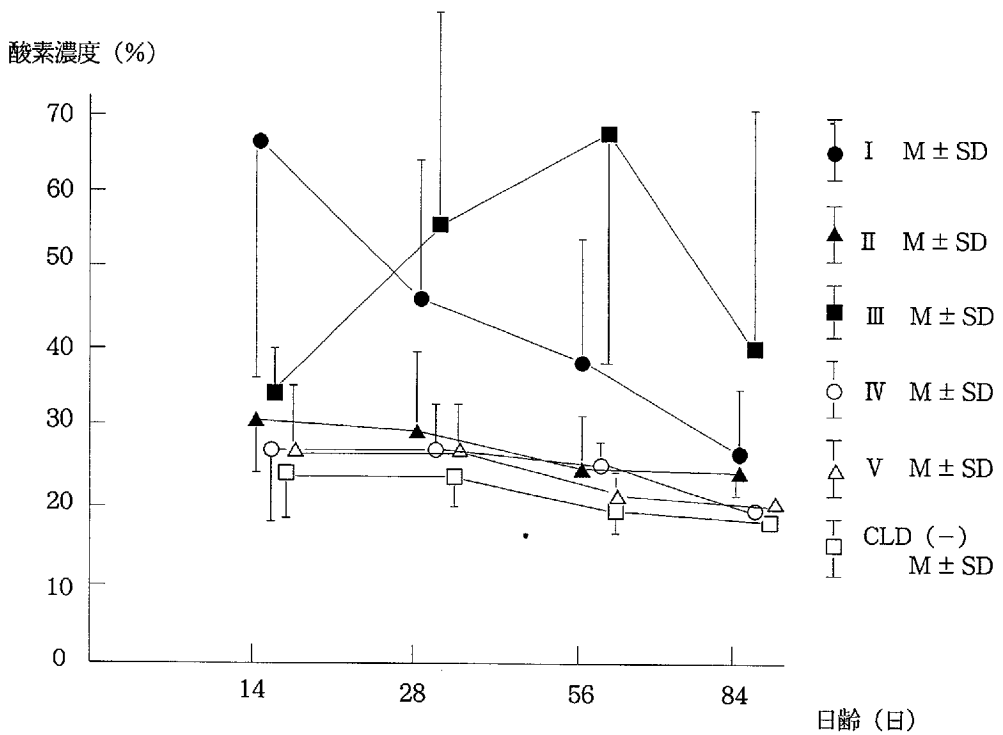
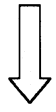


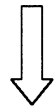
図4 SpO₂を95%に維持するのに必要な酸素濃度





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:新生児医療に於いてその対策の確立が焦眉の問題である新生児慢性肺障害の管理と予防に関して、昨年度の研究成果をもとに共同研究と各個研究を行った。共同研究では慢性肺障害・肺疾患の診断基準、疾病分類基準の作成と、慢性肺障害患児における酸素化能の指標としてのパルスオキシメータによる酸素飽和度(SpO₂)の評価を行った。各個研究では慢性肺障害の早期診断法、発症機序の解明、呼吸管理法の改善、酸素化の管理、在宅管理法の改善などについての研究が進められた。