

# 慢性肺疾患の管理に関する研究

(分担研究：ハイリスク児の管理に関する研究)

分担研究者：小川 雄之亮  
研究協力者：江口 秀史，清水 浩

**要 約：**ハイリスク児を扱う全国の301の新生児集中治療施設でケアを受けた1990年出生の極小未熟児で、慢性肺疾患発症例のうち、厚生省研究班病型分類でI型とIII型に分類された例について、管理法改善に資するため出生前のケアについて調査を行った。I型234例、III型124例、計358例について解析を行った。I型例では出生前に母体にグルココルチコイドが投与されたのは21例で、死亡、酸素投与期間、人工換気期間などに非投与群と比較して有意な差は見られなかった。しかしIII型では24例にグルココルチコイドが出生前に投与されており、投与群で酸素投与期間と人工換気期間の有意の短縮を認めた。III型例では出生前からの管理が重要である。

**見出し語：**極小未熟児、慢性肺疾患、IgM、グルココルチコイド、母体投与、

**緒 言：**新生児医療の進歩により極小未熟児の救命率は大きく改善されてきた。しかしながら、後障害なき救命に関しては、なお改善されねばならない。極小未熟児の合併症で最も問題となるのは、慢性肺疾患(chronic lung disease:CLD)であり、本症合併例の新生児集中治療施設(neonatal intensive care unit:NICU)における入院の長期化が病床回転率の悪化を招いており、早急な対策が待たれている。しかしながら、CLDに関してはこれまで統一した診断基準も病型分類もなかったために、わが国における患児の実態をつかまえることすら困難であった。そのためわれわれは厚生省研究班で統一の診断基準と病型分類を策定し、1990年出生例について全国レベルでの疫学調査を行ってきた。本研究はその全国調査で登録されたCLD例について、とくに予後不良なIII型CLDについて情報解析を行い、CLD例の管理に資するを目的とした。

**研究方法：**対象は1991年に厚生省心身障害研究班で1990年出生例についてCLDの全国疫学調査を行った際に301施設から登録されたCLD発症例のうち、I型とIII型に分類されかつ出生体重が1500g未満の極小未熟児である。これらの例について、出生前のグルココルチコイド母体投与の有無、出生時IgM値、胸部X線分類、気腫像発現日齢、酸素投与期間、人工換気期間、ステロイド投与の有無、などについて再調査を行った。

**研究成績：**CLD I型については322例中247例について調査結果が得られたが、うち14例はデータが充分ではなく、結局233例(72.4%)について解析を行った。また、CLD III型については、160例中123例(76.9%)からデータが得られ解析した。

CLD I型233例のうち、出生前母体にグルココルチコイドが投与されたのは19例(8.2%)にすぎなかった。投与例の平均出生体重と平均在胎週は $999 \pm 229$ g、 $27.2 \pm 1.5$ 週で、非投与群のそれら( $953 \pm 385$ g、 $26.8 \pm 2.0$ 週)と有意差はなかった。胸部X線のBonsel分類による群別では投与群でやや軽症化の傾向が認められたが、酸素投与日数、人工換気日数、死亡率には投与、非投与で差を認めなかった。

一方、CLD III型123例のうち、グルココルチコイドの出生前母体投与は23例(18.7%)に見られ、その平均出生体重と平均在胎週はそれぞれ $907 \pm 289$ g、 $26.2 \pm 2.0$ 週で、非投与群の平均出生体重( $1011 \pm 306$ g)、平均在胎週( $27.1 \pm 2.0$ 週)と有意差は認めなかったが、酸素投与日数と人工換気日数はそれぞれ非投与群で $127 \pm 121$ 日、 $70 \pm 66$ 日に対して、投与群では $88 \pm 51$ 日、 $50 \pm 26$ 日と有意の短縮を見た( $p < 0.05$ )。なお、X線上泡沫陰影発現日や出生時のIgM値、最高IgM値、死亡率には有意差を認めなかった。なお、X線上の泡沫陰影の発現に関しては、母体への出生前グルココルチコイド投与の有無にかかわらず、I型では $25.3 \pm 21.8$ 日に対してIII型では $7.4 \pm 10.2$ 日と、III型で有意に早期に発現した。

**考 察：**CLDのかなでもIII型CLDは出生時にすでにIgMの高値が認められるところから、出生前にその原因を求めることが出来る。実際、III型CLDの発症には子宮内での肺における炎症反応が関与している可能性が大であり、その管理には出生前からの取り組みが要求されよう。

本研究においては、retrospectiveなアプローチではあるが、母体へのグルココルチコイド投与の影響を検討した。すなわち、1990年出生児で厚生省研究班の調査でCLD例として登録されている例を対象にした調査であり、その内のIII型CLDについて再調査の形でさらに詳細なデータを求めるものである。やはりグルココルチコイドの出生前母体投与の例は18.7%と、1/5にも満たなかった。しかしながら、投与例で明らか

に酸素投与期間や人工換気期間の短縮が認められた。これに対し、I型CLDでは、投与例の少ないこともあり断定は出来ないが、母体のグルココルチコイド投与の影響は認められなかった。

III型CLDで出生前のグルココルチコイド投与の効果が認められたのは、III型では出生前にすでに肺に炎症があり、この炎症に対しグルココルチコイドが作用して、サイトカインなどの化学伝達物質の分泌を抑制したために軽症化が認められたと解される。すなわち、今回の解析はIII型CLDが出生前因子により出生前にすでに肺組織では変化があること、その変化は炎症による化学伝達物質の大量分泌が引き金になること、炎症反応を抑制するグルココルチコイドが出生前の肺での変化を抑える作用があり、とくにIII型CLDでは出生前のグルココルチコイド療法が有用であることを示したものである。

一方、I型CLDに関しては、RDSに続発するものであり、RDSの治療に際しての酸素投与や人工換気の圧損傷が発症に大きく関与していることや、出生前にすでに母体にグルココルチコイドを投与されても肺の成熟が促進されずRDSを発症してしまった例であり、出生前の炎症反応とは関係がなかったためにその効果が認められなかったものと考えられる。

今回の解析はretrospectiveな調査によるものであり、グルココルチコイドの出生前母体投与の方法も一定せず、しかも投与例が比較的少ないなど種々のバイアスがあるので、成績の解釈には慎重であらねばならないが、多施設の多数のデータを集積して得られたものであるだけに極めて貴重な観察である。

また、III型CLDに関しては、その発症をすでに出生前に求めることができるため、他の形のCLDと同じものとして扱うべきではなく、出生前からの特別な管理が要求されると考えられるが、本成績はまさにそれを支持するものである。すなわち、CLD III型に関しては出生前に胎児肺で起こっている炎症反応を抑制することにより出生後のCLDの進行を防止することがある程度は可能となるものと思われる。

一方、CLD III型の予防に関しては胎児の肺内での炎症反応を予防することが要求される。しかしながら、現在のところそのようなリスクの高い胎児を判別する方法が確立されておらず、今後はその方面の研究が進められる必要があろう。また、出生前の母体へのグルココルチコイド投与に関しては、母体の感染との兼ね合いが大きな問題である。児における炎症反応の最大の原因は感染であり、感染症へのグルココルチコイド投与については問題も大きく、慎重であらねばならないところから、CLDの管理としてのルチーンの投与は許されないのであろうが今後はprospectiveな研究が行われるべきであろう。

**結 論：**1990年に出生し、わが国の代表的な301の新生児集中治療施設でケアを受けた出生体重1,500g未満の極小未熟児で、厚生省心身障害研究班の設定した診断基準に合致するCLD I型及びIII型の例を対象に出生前の母体へのグルココルチコイド投与と予後もしくは病勢経過について再度調査を行い、以下の結論を得た。

- 1) CLD I型については、グルココルチコイドの母体への出生前投与は、その生命予後、酸素投与期間、機械的人工換気期間のいずれについても、有意の差は認めなかった。
- 2) CLD III型例では、グルココルチコイド母体出生前投与群で、酸素投与期間、機械的人工換気期間ともに有意の短縮をみた。しかし死亡率には有意の差を認めなかった。
- 3) CLD III型は出生前に胎児肺内ですでに炎症反応が惹起され、これがCLD発症の主因と目されており、母体へのグルココルチコイド投与が炎症反応抑制に働き、軽症化につながったものと考えられた。



## 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:ハイリスク児を扱う全国の301の新生児集中治療施設でケアを受けた1990年出生の極小未熟児で、慢性肺疾患発症例のうち、厚生省研究班病型分類で型と型に分類された例について、管理法改善に資するため出生前のケアについて調査を行った。型234例、型124例、計358例について解析を行った。型例では出生前に母体にグルココルチコイドが投与されたのは21例で、死亡、酸素投与期間、人工換気期間などに非投与群と比較して有意な差は見られなかった。しかし型では24例にグルココルチコイドが出生前に投与されており、投与群で酸素投与期間と人工換気期間の有意の短縮を認めた。型例では出生前からの管理が重要である。