

分担研究報告 - 2

## 慢性肺障害の管理と予防に関する研究

分担研究者 小川 雄之亮

**要約**：新生児救命率が世界一低率となった今日においても、救命された新生児の質的改善に関してはなお解決されるべき問題が多い。その中で焦眉の問題は新生児の慢性肺障害である。本年度は過去2年間の研究成果をもとに班全体の共同研究と研究協力者による各個研究をおこなった。共同研究では1990年出生児を対象に、昨年設定した病型分類を取り入れた我国における慢性肺疾患の大規模な疫学調査を行い、1985年出生児についての過去の成績と比較してわずかながら増加していることが明らかにされた。各個研究では慢性肺疾患の管理目標、発症予防もしくは早期診断についての研究が行われ、パルスオキシメータによる酸素化の管理の有用性、気道吸引液の分析による早期診断、高頻度振動換気法による予防効果などが明らかにされた。

**見出し語**：新生児慢性肺障害、新生児慢性肺疾患、酸素化指標、呼吸管理、早期診断

**研究目的**：我が国の新生児死亡率は世界一の低率を誇っている。これには低出生体重児の救命率の飛躍的な改善が大きく寄与している。しかしながら、救命された新生児、特に低出生体重児の質をみると、必ずしも満足すべき成績でなく、死亡率の低下と共にかえって後障害をもつ例が増加しつつある。また、新生児集中治療施設 (Neonatal Intensive Care Unit : NICU) において長期に亘って集中治療を要する新生児が増加しつつあり、その主原因である慢性肺障害の予防と管理の確立は焦眉の問題である。

われわれは過去2年間の本研究班の研究にお

いて、重症肺障害のため出生後6ヵ月以上もNICUに長期入院し集中治療を受ける例はわが国で年間150~200例にも達することを明らかにした。また、この調査より慢性肺障害・肺疾患の診断基準と病型分類基準の確立が焦眉であることが示され、これを受けて慢性肺障害・慢性肺疾患の研究班診断基準と病型分類を作成した。

そこで本年度の研究にあっては、1) 研究班基準及び病型分類を用いての慢性肺疾患の全国規模の疫学調査、2) 慢性肺障害の管理法の改善、3) 慢性肺疾患の成因検索と早期診断法の確立、の三つを目的とした。

研究方法：新生児慢性肺疾患の全国疫学調査は研究協力者全員の共同研究として、NICU有りとし自認する施設を対象に詳細なアンケート調査を行い集計した。

慢性肺障害の管理法、慢性肺疾患の成因と早期診断法の研究に関しては、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 新生児慢性肺疾患の疫学

1990年1月1日から同年12月31日に出生した例を対象に、全国計391のNICU有りと自認する医療施設における出生体重別および胎週数別入院数、新生児死亡数、生存退院数、6ヵ月以上入院数、厚生省研究班基準による慢性肺疾患数と病型分類、予後についてのアンケート調査を行った。また、NICUにおける呼吸管理に関して、パルスオキシメータの使用頻度と酸素飽和度 ( $SpO_2$ ) 設定値、高頻度振動換気 (HFOV) の使用頻度、経皮酸素・二酸化炭素モニターや呼気ガスモニターの使用頻度、人工換気中の  $PaCO_2$  設定値等についても調査した。

301施設 (77.0%) の協力が得られ、2,500g未達の29,228例が入院例として登録された。このうち28,743例が1ヵ月以上生存し、このうち1,126例が慢性肺疾患を発症した。すなわち低出生体重児全体では5.6%の発症率であった。このうち70例が死亡し、死亡率は6.2%であった。体重群別にみると、1,000g未達では発症例が688例 (51.4%)、1,000g~1,499gでは362例 (12.3%)、1,500g未達全体としてみると1,050例で24.5%の発症率であった。すなわち、1,000g未達児では生存例の約半数が罹患しており、1,500gの極小未熟児としてみても生存例の1/4が罹患していることになる。これらのデータは1985年出生児についての調査成績に比し明らかに増加している。病型分類ではI型28.2%、II型29.3%、III型13.3%、IV型11.8%、V型11.5%、VI型5.8%であり、死亡率はI型、III

型、VI型でやや高かった。罹患児の92%は生存退院し、6.2%が経過中に死亡、1.8%の例は調査の段階でなお入院加療中であり、その平均入院日数は395.4日であった。以上の成績は低出生体重児、特に極小未熟児の死亡率の改善が見られているものの、慢性肺疾患の頻度は増加しつつあり、新生児医療において益々重要な問題になって来ていることを示すものである。

### 〔各個研究〕

#### I 慢性肺障害の管理法の改善に関する研究

藤村正哲班員は和田紀久、川本豊、の両氏と共同でパルスオキシメータを用いた慢性肺障害の重症度評価方法を検討し、安静覚醒時に  $SpO_2$  を95%に保つのに必要な投与酸素濃度を  $FSpO_2$  と命名した。また1時間のうちで  $SpO_2$  が90%未達を占める時間の割合を% [ $SpO_2 < 90$ ] として慢性肺疾患6例を含む計7例について7週間以上に亘って計測した。そして  $FSpO_2$  によって慢性肺障害児の酸素必要度を簡便に定量化しうること、% [ $SpO_2 < 90$ ] は重症度評価方法として有用であること、酸素投与基準の確立にこれらのパルスオキシメータを用いたパラメータが有用であることを明らかにした。

藤原哲郎班員は前多治雄氏、三田光男氏、永山恵子氏らと共同で、適応調和振動解析法による周波数依存性呼吸インピーダンスの測定を行い、1,000g未達児では25Hertz前後であるのに対し、3,000gの成熟児では15Hertz前後と、肺の共鳴周波数は出生体重により大きく異なることを認め、安全且つ効果的な高頻度振動換気では周波数依存性呼吸インピーダンスの測定が重要であることを報告した。

河野寿夫班員はこれまでの研究で知られている慢性肺疾患発症危険因子である出生時白血球の増加 ( $WBC > 25,000/mm^3$ ) があり、生後1週以内に胸部X線写真上異常陰影を認め、慢性肺疾患必発と思われる極小未熟児6例に高頻度振動換気を施行し、5例に成果を認めた。

八代公夫班員は小口弘毅氏と共同で、17例の

RDS極小未熟児に急性期より高頻度振動換気を施行し、その71.4%はII型の軽症慢性肺疾患に終わり有効であったと報告した。但し1例のみ進行性の慢性肺障害で死亡し、剖検肺で第4分岐以下の著明な不整拡張と筋肥厚を認めた。この病理変化が高頻度振動換気特有のものか否か安全性の点から今後の詳細な検討が必要である。

中江信義班員は高橋幸夫氏と共同で気道吸引液の細胞学的早期診断法について検討し、臨床所見を含めたスコアリングの改良により診断精度が上がったことを報告した。

竹内豊班員は長谷川久弥氏の協力を得て在宅酸素療法施行児に対する在宅モニタリングについて研究した。彼等はパルスオキシメータのデータを電話回線を通じて病院に送り、病院のパソコンで解析するシステムを開発した。2例の慢性肺疾患による在宅酸素療法児に適用し、適切な投与酸素濃度の指示、緊急時の対応など家族、病院両者ともに大きなメリットが得られている。

## II 慢性肺疾患の病因解析に関する研究

これまでの研究に引き続いて小川雄之亮、神谷賢二班員は、江口秀史氏、小山典久氏と共同で気道吸引液の生化学的分析を行い、慢性肺疾患発症の危険因子である動脈管開存症 (Patent Ductus Arteriosus: PDA) に際して、気道吸引液中の血小板活性化因子 (Platelet Activating Factor: PAF) が上昇し、動脈管閉鎖とともに正常域に低下する事を認めた。従来と同グループによる知見の顆粒球エラストラーゼや腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ ) が上昇する事実と合わせて、慢性肺疾患の発症には化学伝達物質が大きく関与していることが更に明白となった。

後藤彰子班員は大山牧子氏と共同で、先天性肺炎および慢性肺疾患の起炎因子の検索に関して、Polymerase Chain Reaction (PCR) 法を応用してサイトメガロウイルス感染症の診断について検討した。53例の極小未熟児を対象に

1週以内と1ヶ月毎に咽頭ぬぐい液、尿、気管内吸引物を検体にサイトメガロウイルスのDNAを検索した。7例が陽性で、うち2例で気管内吸引物についても陽性であり肺炎を認め、これらの例は慢性肺疾患を発症した。したがってサイトメガロウイルス検索の必要性が強調された。

大野勉班員は勝又大助氏と共同でインターフェロンが末梢リンパ球の細胞膜に結合するとき誘導される2'-5'-Oligoadenylate合成酵素活性を測定することによりウイルス感染の慢性肺疾患への関与の有無を検討した。慢性肺疾患を発症した低出生体重児5例、発症しなかった低出生体重4例、それに発症しなかった成熟児2例の3群の比較では、酵素活性に差は認められなかった。この酵素の活性は肝炎とサイトメガロウイルスの感染時は上昇しないことが知られているので、サイトメガロウイルスや肝炎ウイルス以外のウイルスの慢性肺疾患への関与は少ない可能性があるとして報告された。

近藤乾班員は1985~1986年の2年間に経験した出生体重1,000g~1,499gのAFD児を対象としてウイルソン・ミキテイ症候群を検討した。典型例が2例、呼吸障害が短期間のもの1例、胸部X線像以外は典型例1例の計4例であったが、呼吸障害の持続が4週未満の1例は研究班の診断基準に該当しない例であり、未熟型慢性肺障害例と言える。したがってこのような例は疫学調査の対象とならないが、このような未熟型慢性肺障害例の蓄積と分析が重要であると提案した。

西田朗班員は伊藤進氏と共同でヒト剖検肺におけるラジカル・スカベンジャーの発達について検討した。肺組織のGlutathione PeroxidaseとSuperoxide Dismutaseの酵素活性を測定し、前者は在胎25週まで一定で以後上昇するが、後者は30週前後で多少増加傾向が認められた。これらの酵素には基質誘導が見られないようで、動物種による差があるためデータの判読には注意が必要であることが示された。

戸荻創班員は鈴木重澄氏、側島久典氏と共同で血中Procollagen IIIの濃度を測定し、気管支

肺異形成症 (Bronchopulmonary Dysplasia : BPD) の例では出生直後より高値を呈するのに対して、ウイルソン・ミキテイ症候群の例ではかえって低値をとることを認めた。ウイルソン・ミキテイ症候群の剖検肺ではエラスチンの減少が認められている事実を考えあわせると、子宮内ですでにエラスターゼやコラゲナーゼの活性が上昇したために出生時にはすでに Porcollagen III の血中濃度が低下していると推論できる。すなわち BPD にあっては出生後に発症因子に関与するようなストレスが加わるのに対し、ウイルソン・ミキテイ症候群では出生前に酵素活性が上昇するようなイベントが存在すると理解できよう。この研究は慢性肺疾患を一括して扱うのではなく、病型分類をおこなって検討すべきことを支持するものである。

**考 察 :** 慢性肺疾患は新生児医療における焦眉の問題であるにもかかわらず、その定義も漠然としており、しかも米国をはじめ西欧諸国ではすべての慢性肺障害を一括して扱う傾向がつよい。しかしわが国における観察では慢性肺疾患は多くの異なった原因、病態があることが明らかにされている。したがってわれわれは病型分類を含めて慢性肺疾患の診断基準を作成し、これに則って疫学調査を施行した。このように診断基準を定めて大規模且つ詳細な調査を行ったのは世界で初めてで、きわめて意義のある成績である。

今回の疫学調査において 1,000g 未満児が 1,817 例登録された。1990 年の 1,000g 未満児の出生総数はまだ正式に発表されていないので 1990 年の実数は不明であるが、仮に 1989 年の 1,000g 未満出生児の総数 2,138 例とほぼ同じとすると、約 85% をカバーしたことになり、本調査成績がきわめて信頼性の高いものであることが示される。これからのわが国の衛生行政における重要な資料になるものと期待される。

さて、慢性肺疾患の発症頻度が 1985 年出生児に比して上昇している事実は、新生児死亡率の

改善にも関わらず、残念なことに救命の質に関してはなお問題の有ることを示しており、新生児死亡率が世界一の低率になったからもうよいというのではなく、これからは質の向上を目指して更に慢性肺疾患の予防に総力を費やすべきであろうと思われる。

ところで慢性肺疾患の成因に関して本研究班では種々の貴重な知見が得られている。慢性肺障害をすべて一まとめにして対処するのではなく、種々の成因のある可能性を考えて対処すべきであるとのわが国の考え方は、必ずしも外国では受け入れられていない。しかし明らかに出生前の感染が成因に関与している例も認められているなど、種々の成因を考慮に入れて慢性肺疾患を分類して検討する必要がある。本研究班で診断基準と病型分類を定めたことはきわめて意義あることであり、今後の発展が待たれるところである。

慢性肺疾患の成立には化学伝達物質が関与していることはほぼ間違いないことが本研究班で明らかにされてきている。この知見は化学伝達物質の作用を抑制する面からの治療法や予防法の可能性を示すものであり、高頻度振動換気療法などの機械的人工換気の改善と並んで今後の発展が期待される。

慢性肺疾患児の管理において入院中も在宅酸素療法中のパルスオキシメータがきわめて有用であることがあきらかにされた。しかしながらパルスオキシメータの普及はまだまだである。その理由はパルスオキシメータの使用が健康保険の適用となっていないからである。非侵襲的なモニタリングが必要な新生児においてこそ適用となるべきである。

#### 結 語 :

1. 1990 年出生児について全国レベルでの慢性肺疾患の疫学調査を行った。低出生体重児全体では 5.6%、1,500g 未満では 24.5%、1,000g 未満では 51.4% の発症率であった。
2. 慢性肺疾患の病型分類では、I 型 28.3%、

II型29.3%、III型13.3%、IV型11.8%、V型11.5%、VI型5.8%であった。

3. 発症頻度は1985年出生例のデータに比し明らかに上昇しており、NICUの長期入院、長期集中治療を要する例の益々の増加が危惧される。
4. 慢性肺疾患児の酸素化の管理にはNICUにおいても、また在宅酸素療法中においてもパルスオキシメータの利用が勧められる。
5. 気道吸引液の細胞診や化学伝達物質の定量により早期診断の出来る可能性が示された。
6. 高頻度振動換気の有用性が示唆され、また適用振動数の決定に新しい検査法が提案された。
7. 未熟型慢性肺疾患のデータの収集と分析の必要性が提案された。

今後に遺された問題：

1. 慢性肺疾患の病型分類が始まったばかりで

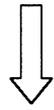
あり、各病型についての詳細な検討が必要である。

2. 未熟型慢性肺疾患の疫学調査の当該例の詳細検討が必要である。
3. 入院中は養育医療の適用となっている児が一度退院して再入院した場合の医療費援助の実態を明らかにし、支援システムについて検討する必要がある。
4. 慢性肺疾患児のその後の気道過敏性が問題となっており、喘息発作の疫学など長期予後の調査する必要がある。
5. 入院中、在宅の管理基準の設定を急ぐ必要があるが、まずパルスオキシメータの健保採用が強く望まれる。
6. 早期診断法、早期からの治療法、予防法についてひき続き重点的な研究が必要である。



## 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:新生児救命率が世界一低率となった今日においても、救命された新生児の質的改善に関してはなお解決されるべき問題が多い。その中で焦眉の問題は新生児の慢性肺障害である。本年度は過去2年間の研究成果をもとに班全体の共同研究と研究協力者による各個研究をおこなった。共同研究では1990年出生児を対象に、昨年設定した病型分類を取り入れた我国における慢性肺疾患の大規模な疫学調査を行い、1985年出生児についての過去の成績と比較してわずかながら増加していることが明らかにされた。各個研究では慢性肺疾患の管理目標、発症予防もしくは早期診断についての研究が行われ、パルスオキシメータによる酸素化の管理の有用性、気道吸引液の分析による早期診断、高頻度振動換気法による予防効果などが明らかにされた。