

## 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究

(分担研究：新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究)

分担研究者：藤村正哲

研究協力者：奥 起久子、河野寿夫、清水 浩、田村正徳、西田 朗

共同研究者：五十嵐葉子、川崎浩司、川滝元良、川本 豊、杉浦正俊、高崎二郎、  
田中理佐、長谷川久弥、和田紀久、馬場 淳、箕面崎至宏

### 要約：

- ① 慢性肺疾患患者の全国調査：NICUの拡充に伴う慢性肺疾患の発症数・種類の推移を明らかにするため全国調査を実施し(1)出生体重特異CLD発症率の低下、(2)CLD重症型(I、III)の減少傾向などの結果を得た。
- ② 専門施設医療内容の全国調査：慢性肺疾患の発症防止と早期治療に関わる医療内容を全国調査し(1)肺に優しいとされる治療を採用した場合のCLD発症率の減少傾向、(2)症例数の多い施設にCLD発症率の減少傾向、(3)多数施設に管理改善の余地のあること、(4)知識の普及の具体的措置の必要なことなどの結果を得た。
- ③ 慢性肺疾患の成因に関する基礎的研究：(1)O2-の産生機構(2)サーファクタントの役割について研究を進め、臨床的に重要な酸素・サーファクタントの慢性肺疾患発症との関連について新しい知見を得た。
- ④ 慢性肺障害発症予防の臨床開発的研究：(1)perfluorocarbonによる新しい人工換気療法の開発(2)デキサメサゾン早期投与療法(3)経鼻持続陽圧呼吸法についての研究によって直ちに臨床適用が可能な技術の開発を行った。
- ⑤ 慢性肺疾患に関するSystematic Reviewの実施：過去5年間の最新論文の系統的な検討を行い、慢性肺疾患に関する科学的に根拠のある最新の知識をまとめた。
- ⑥ 上記を集大成して、実地に活用しやすい形で「新生児慢性肺疾患の診療指針」(ガイドライン)を作成した。本指針は広く配布予定である。

見出し語：新生児慢性肺疾患、慢性肺疾患の疫学、肺障害因子、呼吸管理、超低出生体重児、systematic review、ガイドライン

緒言：近年の目覚ましい新生児集中治療の発展・普及が与って、新生児死亡率が顕著に改善し、国際比較においても第一位の地位を占めるに至った。特に超低出生体重児など早産児の生存率が改善しているが、こうした児に従来から認められる慢性肺疾患 chronic lung disease CLDなどの合併症を解決することが当面する課題となっている。本研究ではCLDの疫学、病因、病態、診断、治療などについて、解決が急がれる事項を中心として研究を進め、それによってCLDの減少と軽減を図ることを目的として実践的な検討を行ってきた。

研究目的：慢性肺疾患の原因と予防に重要な基礎・臨床課題についての研究を進める。同時に慢性肺疾患の現状を疫学と臨床の両面から明らかにするため、全国の1995年の慢性肺疾患CLD症例の詳細とCLD管理法の現状を調査し、CLDが増加しているか否か、CLD発症率に相関する要因の解析、さらにCLDの治療・管理のあり方を検討する。それらの成果と共に、関連文献を系統的に評価し、現場において診療に指針となる事項を集大成し、ガイドラインとして公表して実地医家の実用に供すること。

### 研究成績：

#### (1) CLD症例に関する全国調査

対象：日本小児科学会新生児委員会が1996年に実施した「ハイリスク新生児医療全国調査」の回答施設のうち、人工換気療法を実施していると回答した548施設の新生児医療担当医師代表に調査用紙を郵送した。回答は施設数252、1995年の入院極低出生体重児数4457、CLD例数902である。CLD病型分類を表1に示す。その詳細は平成7年度報告書を参照されたい。

#### 1. 全施設での解析

##### 1) 対象数(表2 a,b)と出生体重分布

今回の調査対象母数である新生児総数は40966例(90年小川班全国調査では50290例、以下かつこ内数は同調査数を示す)、2500g未満の低出生体重児は17487例(21062例)、1500g未満は4457例(4964例)、1000g未満1631例(1817例)であり、1995年度人口動態統計より換算すれば今回の調査は同年度の全極低出生体重児の60.9%、超低出生体重児の62.5%を調査したことになる。

出生体重分布(図1,2)では90年の調査にほぼ近似したが、全般に低出生体重の占める割合が増える傾向を認め、特に1000-1499g,6.9%(6.3%, $p<0.0001$ ),800-899g,0.94%(0.8%, $p<0.005$ ),500g未満83例(60例, $p<0.001$ )で有意にその占める割合は増加した。

##### 2) 新生児生存率

日齢28以上生存した症例数は39937例であり、生存率97.5%(48762例,97.0%)で90年に比し有意( $p<0.0001$ )に改善した。体重区分別(図3)でもすべての体重群で生存率は改善し、500-599g,1500-1999gの体重群以外で有意差があった。

##### 3) CLD発症率

日齢28以上生存例のうちCLDは902例(22週2日~41週5日,368g~3900g)認められ、CLD発症率は全体で2.3%(2.3%),1000g未満で46.2%(51.4%),1000g-1499gで9.7%(12.3%),1500-1999gで0.7%(1.1%),2500g以上で0.035%(0.03%)であった。一般に出生体重が小さいほどCLD発症率が高いことを95年調査でも認めたが、500g未満の発症率60.0%は500-599gの発症率70.1%を下回り、今回新たに受胎後36週以降も酸素投与が必要なCLDと定義した重症CLDの発症率については、600-700gの体重群でピーク47.1%をとった(表2-a,b)。

体重別のCLD発症率比較(図4)では、1500g未満と1000g未満の両区分で有意に( $p<0.02$ )CLD発症率は今回低く、より詳しい体重区分別でも500-699gの体重群以外でその値は低下し、800-1000gの体重群では35.5%(42.9%),1000-1499gで9.7%(12.3%)となり有意に(各々 $p<0.02$ )低下した。

##### 4) CLDの病型割合(図5下)

RDS後に続発するI型、II型が全体の63.3%を占め前回に比しさらに増加( $p<0.007$ )し、依然として最も多い病型であった。I型は28.2%より24.0%と減少( $p<0.02$ )し、II型が29.3%より39.3%と増加( $p<0.0001$ )した。III型、V型は13.4%,11.2%とほとんど発症率に変化を認めなかったが、IV型は約1/3に減少し( $p<0.0001$ )4.4%となった。その他と定義されるVI型も減少し、今回新たにIV型より細分化したIII'型(4.7%)とあわせても有意な変化は発症率には認められなかった。

##### 5) CLD死亡率(図5上)

入院中のCLDの死亡率では、全体では6.1%(6.2%)で、各病型別にみても90年に比し有意な改善は認められなかった。I、III型の死亡率が高くIII型は11.6%と今回最も生命予後不良の病型であった。III'型には死亡例は認められなかった。

##### 6) 在宅酸素療法施行率(以下HOT率)

日齢28以上生存例よりのHOT率は1000g未満全体で2.8%であったが、800g未満でその率は急増し5.2%となり、500g未満ではさらに上昇し13.3%にHOTが施行された。

##### 7) HOTとCLD病型(表3)

全CLDでHOTは58例施行され、HOT率は6.7%であった。病型別

ではⅢ、Ⅳ型が15.5%、16.7%でⅠ型のHOT発生率は9.6%であった。HOTに占める割合ではⅠ型34.5%、Ⅲ型31.0%とⅠ、Ⅲ型で全体の2/3を占め、Ⅱ型、Ⅳ型が10%前後でこれに続いた。Ⅲ'型でのHOT例は今回1例のみであった。

#### 8) 1990年との比較

90、95年度のCLD症例数は90年1135例、95年902例、計2037例認められた。在胎期間(以下90年度vs95年度の順 27.4週vs27.1週  $p<0.005$ )、出生体重(995.9g vs 950.2g  $p<0.004$ )は有意に減少したが入院中死亡例を除く入院期間(149.0日 vs 143.5日 ns)はむしろ短縮傾向を認めた。

各CLD型別ではⅠ、Ⅱ型が在胎期間(各26.8週vs26.4週  $p<0.03$ 、27.6週vs27.3週  $p<0.05$ )で、Ⅰ、Ⅲ型が出生体重(各の順で928.3g vs 847.2g  $p<0.001$ 、970.4g vs 901.9g  $p<0.05$ )で、Ⅴ型が入院期間(149.3日 vs 124.7日  $p<0.04$ )で有意に減少した。

### 2. 90、95年度共に調査された施設での、5年間の推移

90年度(小川班全国調査)、95年度のCLD症例別個票アンケートの2回の調査に完全回答した施設は73施設である。これらの施設での新生児死亡率、CLD発症率およびそのCLD症例の性格について5年間の推移を比較検討した。

#### 1) 新生児死亡率(図6)

全体重での新生児死亡率(4.7% vs 3.2%  $p<0.0001$ )および図に示す体重区分での新生児死亡率は有意に改善したが、1000g未満では改善傾向を認めるもの有意差は認められなかった。(25.8% vs 22.4%  $p=0.18$ )

#### 2) CLD発症率(図7)

全体重(4.1% vs 4.1%)でも、図に示す各体重区分でも有意な変化は認められなかった。

#### 3) CLD数と在胎期間、出生体重、入院期間(図8)

73施設でのCLD数は90年度530例(90年調査CLDの46.7%)、95年度574例(95年調査CLDの63.6%)で、1施設当たりのCLD数は7.3例より7.9例と増加した。CLD症例の在胎期間(27.3週vs26.8週  $p<0.02$ )、出生体重(989.1g vs 926.9g  $p<0.003$ )は95年度に有意に減少し、入院期間(149.3日 vs 144.1日 ns)も減少傾向を認めた。CLD区分では、Ⅱ型、Ⅴ型が在胎期間(各27.6週vs27.0週  $p<0.004$ 、27.2週vs25.9週  $p<0.04$ )で、Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ型が出生体重(911.0g vs 842.2g  $p<0.003$ 、1039.2g vs 967.6g  $p<0.03$ 、970.2 vs 803.9g  $p<0.03$ )で有意に小さくなり、入院期間ではⅢ、Ⅴ型が減少傾向(・型:198.9日 vs 161.5日  $p=0.077$ )であった。

### 3. CLD症例に関する全国調査のまとめ

① わが国の全極低出生体重児の60.9%、超低出生体重児の62.5%を調査した。

② すべての体重群で生存率は改善した。

③ CLDは902例で、在胎期間[以下:1995年vs1990年]27.4週vs27.1週、出生体重(995.9g vs 950.2g)は有意に減少したが入院中死亡例を除く入院期間(149.0日 vs 143.5日 ns)はむしろ短縮傾向を認めた。

④ CLD発症率は[以下:1995年(1990年)]全体で2.3%(2.3%)、1000g未満:46.2%(51.4%)、1000g-1499g:9.7%(12.3%)、1500-1999g:0.7%(1.1%)、2500g以上:0.035%(0.03%)と減少傾向を認め、特にリスクの高い500-1499gで減少した。

⑤ Ⅰ型、Ⅱ型が63.3%と増加し最も多い病型である。重症のⅠ型は28.2%より24.0%と減少( $p<0.02$ )し、軽症とされるⅡ型が29.3%より39.3%と増加( $p<0.0001$ )した。Ⅲ型、Ⅴ型は13.4%、11.2%とほとんど発症率に変化を認めなかったが、炎症データ不詳群のⅣ型は約1/3に減少し( $p<0.0001$ )4.4%となつて、検査の普及が明らかになり、またウイルスン・ミキッティン症候群の減少傾向があると判断された。

⑥ Ⅰ、Ⅲ型の死亡率が高くⅢ型は11.6%であった。

⑦ 在宅酸素療法の実施は1000g未満全体で2.8%で、800g未満で増加し5.2%、500g未満では13.3%であった。Ⅲ、Ⅳ型が15.5%、16.7%と実施率が高かった。

### (2) 慢性肺疾患の管理法に関する全国調査

1. 対象: CLD症例調査と同様、548施設の新生児医療担当医師代表に調査用紙を郵送した。回答を得たのは、252施設数である。平成8年度に228施設の回答の解析結果を詳細に報告したところであり、新たに加えた24施設のデータでも内容に修正すべきものはなく昨年の解析結果はそのまま本年度にも適用できる。したがって調査結果の単純集計結果は昨年分を参照されたい。以下に回答全施設を対象として、各施設のCLD発症率がその施設の管理法などと関連しているか否かについて検討した結果の概要を示す。

### 2. 結果:

1) 各施設の800g未満CLD発症率と800-999g発症率に相関が認められた(図9)。

2) 施設規模とCLD発症率の関連性を検討し、施設の超低出生体重児の年間生存数とCLDの発症率には負の相関が認められた(図10)。

3) 慢性肺疾患管理法とCLD発症率。

平成8年度に報告した各ルーチンとCLD発症率との関連性は大部分のケアで有意でなかったが、肺に優しいとされる治療を採用した場合のCLD発症率の減少傾向をいくつかのケア内容で認めた(例;レスピレータの吸気時間が短いこと(図11))。多くのconfounding factorがCLD発症率に影響すると考えられること、および施設の一般的ルーチンを個々の症例にあてはめ得ると仮定できないことなどを勘案すると、今回の調査・解析方法では慢性肺疾患管理法とCLD発症率の関連は必ずしも明らかにできないと判断している。個々の症例においてケアの内容とCLD発症有無を関連させることでこの課題は解明すべきであろう。

#### 3. まとめ

(1) 肺に優しいとされる治療を採用した場合のCLD発症率の減少傾向、(2) 症例数の多い施設にCLD発症率の減少傾向、(3) 多数施設に管理法改善の余地のあること、(4) 知識の普及の具体的措置の必要なことなどの結果を得た。

### (3) 個別研究課題

CLDの予防と管理にもっとも関心の高い技術的開発をテーマとして基礎的・臨床的研究を進めた。

1) 多核白血球(PMN)と肺胞マクロファージ(A-M $\phi$ )との相互作用について一塩化ガドリニウム(Gd-Cl)の影響 その2- (西田 朗) 塩化ガドリニウム(Gd-Cl)投与ラットを用い、多核白血球(PMN)と肺胞マクロファージ(A-M $\phi$ )との相互作用を検討した。フォルボールミリスチンアセテート(PMA)刺激時のウミホタルルシフェリン誘導体(MCLA)依存性肺表面化学発光(LS-CL)は、PMN減少ラットにおいてはその発光の増加が認められないことから、PMNに依存しているものと考えられている。したがって、[1. Gd-Cl投与により、PMA刺激による肺へのPMN集積は抑制することが出来ない。2. Gd-Cl投与群は未投与群に比べ、PMA刺激後のLS-CLが有意に低値である。]という今回の成績は、少なくとも肺組織におけるPMNのO<sub>2</sub>産生に関しては、A-M $\phi$ を介した何らかの刺激系の存在を示すものである。

2) 顆粒球エラストラーゼによる肺サーファクタントの転換促進と表面活性阻害(清水 浩、五十嵐葉子、田中理砂)

慢性肺疾患では、好中球遊走能・エラストラーゼ放出刺激因子であるインターロイキン8によって肺に集積した好中球が、顆粒球エラストラーゼ等の蛋白分解酵素を放出して、肺組織のコラーゲンやエラスチンを分解して、肺組織障害の一因をなしていると考えられている。本研究では、顆粒球エラストラーゼが肺サーファクタントのサブタイプ転換に及ぼす影響についてsurface area cycling法を用いて検討し、顆粒球エラストラーゼが肺サーファクタントサブタイプの転換を促進することを証明した。またcycling後の検体の表面活性を測定し、顆粒球エラストラーゼがサーファクタント活性を阻害することを証明した。顆粒球エラストラーゼのサーファクタント蛋白質への影響は、ウエスタンブロット法にて検討し、SP-A、SP-Bが減成degradationされていることが示された。このことから、顆粒球エラストラーゼは、肺組織の構築を直接阻害する他、肺サーファクタントの代謝・表面活性に影響して、新生児の呼吸障害を引き起こしている可能性が示唆された。

3) デキサメサゾンの肺障害抑制効果に対する肺サーファクタントの関与について(河野寿夫、伊藤裕司)

デキサメサゾンの肺障害抑制効果に対する肺サーファクタントの関与について検討した。デキサメサゾン投与により、血液ガス所見の改善を認め、肺胞洗浄液中の総蛋白量及びびトロノキサンB2の上昇及び多核白血球数の肺内集積を抑制する効果を認めた。さらに、デキサメサゾンは生理活性の低い肺サーファクタント分画が増加するのを抑制する効果があった。これらの結果は、急性炎症期におけるデキサメサゾン投与が、肺サーファクタント代謝に影響を与えて、慢性肺障害への進展を予防できる可能性を示唆するものと思われた。

4) 圧損傷を軽減するためのpartial liquid ventilation on perflurocarbon投与量の検討(田村正徳)

肺損傷を軽減する目的でpartial liquid ventilation (PLV)を臨床応用する場合には、perflurocarbonの至適投与量を決定する方法を確立しておくことが大切である。そこでサフクタン不足摘出肺において空気・生理食塩水・FC-84によるtotal liquid ventilation (TLV)およびFC-84によるPLVの圧量関係を解析した。その結果PLVの圧量曲線はTLVの吸気脚曲線上から始まり最大吸気位はTLVとほぼ同じ点に収斂すること、その途中の圧量曲線の形状は空気のそれに類似すること

が判明した。このことより PLV の気体部分の JF<sup>2</sup>が最大となる FC-84 の投与量は TLV もしくは空気の圧量曲線の lower inflection point 近辺にある可能性が示唆された。肺損傷を軽減する目的で PLV を臨床応用する場合には、本法による至適投与量の決定法が有用であると考えられた。

5) 未熟児慢性肺疾患の管理における Nasal-CPAP の意義 — 本邦における実態と今後への提言— (奥 起久子、箕面崎 至宏)  
経鼻的持続陽圧呼吸 (Nasal-CPAP) は従来より非侵襲的な補助換気療法として慢性肺疾患 (CLD) 予防の目的で積極的使用が勧められているが、本邦の新生児集中治療施設 245 施設における使用頻度は、一度でも使用した施設が 76 (31%)、汎用する施設は 16 (6.5%) と普及度が低いことが判明した。また各施設での適応基準や実施方法も非常に多様で、効果に疑問のある使用方法もみられ、今後管理基準・ガイドラインの設定や啓蒙活動など組織的な取り組みが必要であると思われる。

(4) 結語

全国調査結果から、CLD は徐々にではあるが減少しており、臨床現場の努力は CLD 発症率の低下という成果を収めつつあることが示された。当班は CLD の発症をさらに軽減するために必要な開発的研究に関する課題に取り組んできたが、その結果最先端技術を実地臨床で応用するための基礎は固まりつつある。さらに現状でも可能な CLD 予防・治療の最良の知識を整備・普及するため Evidence-based practice の観点から広く世界の文献の systematic review を進めてきたが、その結果をガイドラインとしてまとめることができた。その普及によって今後さらに慢性肺疾患が軽減してゆくことが期待される。

(謝辞) 本調査にご協力いただいた全国の新生児医療担当の諸先生に厚くお礼申し上げます。また調査対象施設の選定にご助言・ご協力をいただいた日本小児科学会新生児委員会・新生児医療全国調査小委員会 (小委員長 石塚祐吾) に深謝致します。

表 1 CLD 病型分類

	RDS	IgM 高値 絨毛膜羊膜炎 臍帯炎	28 日以上 泡沫状/気腫状 陰影
I	+	-	+
II	+	-	-
III	-	+	+
III'	-	+	-
IV	-	不明	+
V	-	-	-
VI			

注) VI: I-V のいずれにも分類されないもの

表 3. HOT と CLD 病型

	I 型	II 型	III 型	IV 型	V 型	VI 型	III' 型	全体
HOT 例数	20	6	18	6	3	4	1	58
CLD 例数	209	340	116	36	99	27	41	868
HOT 率 %	9.6	1.8	15.5	16.7	3.1	14.8	2.5	6.7
HOT に占める割合	34.5	10.3	31.0	10.3	5.2	7.0	1.7	100.0

注) 全 CLD 902 例の内 HOT の有無について回答のあった 868 例についての解析  
HOT 率%: 各 CLD での HOT の割合

表 2 a. 95 年入院統計と CLD 体重区分別発症率 (1000g 未満)

体重区分 (g)	<500	500~599	600~699	700~799	800~899	900~999
全入院数	83	142	261	309	386	450
(全入院数)	(60)	(150)	(316)	(389)	(394)	(508)
28 日以上生存数	30	67	189	254	337	409
	M / F	M / F	M / F	M / F	M / F	M / F
CLD 例数	18 / 5	47 / 24	120 / 53	144 / 65	135 / 81	130 / 78
CLD 死亡数	5 / 1	3 / 4	10 / 4	16 / 6	8 / 6	3 / 3
重症 CLD 例数	12 / 3	31 / 15	89 / 41	102 / 51	79 / 50	72 / 46
HOT 例数	4 / 1	2 / 0	10 / 4	12 / 9	5 / 4	3 / 2
28 日以上生存率 %	36.1	47.2	72.4	82.2	87.3	90.9
(28 日以上生存率 %)	(15.0)	(44.0)	(63.0)	(74.8)	(83.5)	(87.6)
CLD 発症率 %	60.0	70.1	63.5	56.7	40.1	31.8
(CLD 発症率 %)	(77.8)	(69.7)	(61.3)	(62.2)	(48.0)	(39.1)
CLD 死亡率 %	27.8	6.4	8.3	11.1	5.9	2.3
(CLD 死亡率 %)	(14.3)	(13.0)	(12.3)	(5.5)	(4.4)	(6.3)
重症 CLD 発症率 %	40.0	46.3	47.1	40.2	23.4	17.6
HOT 率 1 %	13.3	3.0	5.3	4.7	1.5	0.7
HOT 率 2 %	22.2	4.3	8.3	8.3	3.7	2.3
CLD % / 90 年 CLD	77.1	100.6	103.6	91.2	83.5	81.3
CLD I	6 / 1	14 / 6	37 / 19	52 / 26	34 / 21	27 / 20
CLD II	3 / 2	13 / 7	31 / 12	49 / 20	51 / 26	58 / 33
CLD III	3 / 0	8 / 3	17 / 10	21 / 9	20 / 14	17 / 7
CLD IV	0 / 0	6 / 6	9 / 3	7 / 4	5 / 5	1 / 1
CLD V	2 / 0	2 / 0	19 / 8	11 / 2	12 / 5	18 / 11
CLD VI	3 / 1	2 / 2	6 / 0	2 / 2	3 / 2	1 / 1
CLD III'	1 / 1	1 / 0	1 / 1	2 / 2	10 / 8	8 / 4

表 2b. 95年入院統計とCLD体重区分別発症率 (1000g以上)

1000~1249		1250~1499		1500~1749		1750~1999		2000~2499		≥2500		総計	体 重 区 分 (g)			
1264		1562	* 2826 (3147)	2015		2871	# 4886 (5945)	8144 (10153)		23479 (29228)		1631 (1817)	4457 (4964)	17487 (21062)	40966 (50290)	全 入 院 数 (全入院数)
1186		1506		1954		2811		8027		23167		1286	3978	16770	39937	28日以上生存数
M / F		M / F		M / F		M / F		M / F		M / F		M / F	M / F	M / F	M / F	
191	124 / 67	71	49 / 22	27	19 / 8	7	5 / 2	4	3 / 1	8	5 / 3	594	856	894	902	CLD例数
4	3 / 1	0	0 / 0	2	1 / 1	2	0 / 2	0	0 / 1	1	0 / 1	45	49	53	54	CLD死亡数
101	66 / 35	38	26 / 12	19	13 / 6	5	3 / 2	4	3 / 1	6	5 / 1	385	524	552	558	重症CLD例数
14	8 / 6	5	5 / 0	1	1 / 0	1	0 / 1	0	0 / 0	1	1 / 0	36	55	57	58	HOT例数
93.8		96.4	* 95.3 (93.9) 9.7 (12.3)	97.0		97.9	# 97.5 (96.9) 0.7 (1.1)	98.6 (98.1) 0.050 (0.12) (16.7)		98.7 (98.3) 0.035 (0.03) (0)		78.8 (73.7) (51.4)	89.3 (86.5) (24.5)	95.9 (95.0) (5.6)	97.5 (97.0) (2.3)	28日以上生存率% (28日以上生存率%) CLD発症率% (CLD発症率%) CLD死亡率% (CLD死亡率%) 重症CLD死亡率% (重症CLD死亡率%) HOT率1% HOT率2% CLD%/90年CLD
16.1		4.7		1.4		0.249		0.0	0.0 / 100.0	0.0	0.0 / 33.3	12.5 (7.3)	7.6 (6.2)	5.7 (6.2)	5.9 (6.2)	
2.1 (3.6)	2.4 / 1.5	0.0 (5.4)	0.0 / 0.0	7.4 (4.2)	5.3 / 12.5	28.6 (6.3)	0.0	0.0	0.0 / 100.0	0.0	0.0 / 100.0	100.0 / 33.3	29.9 (7.3)	13.2 (6.2)	3.3 (6.2)	
8.5	53.2 / 52.2	2.5	53.1 / 54.5	1.0	68.4 / 75.0	0.2	60.0 / 100.0	0.0	0.0 / 100.0	0.0	0.0 / 100.0	100.0 / 33.3	2.8	1.4	0.3	
1.2		0.3		0.1		0.0		0.0		0.0		0.0	2.8	1.4	0.3	
7.3	6.5 / 9.0	7.0	10.2 / 0.0	3.7	5.3 / 0.0	14.3	0.0 / 50.0	0.0	0.0 / 0.0	12.5	20.0 / 0.0	6.1	6.4	6.4	6.4	
			* 78.9				# 63.6	41.7		111.8		89.9	87.8	94.6	98.7	
36	23 / 13	8	8 / 0	2	2 / 0	1	1 / 0	0	0 / 0	0	0 / 0	170	214	217	217	CLD I
87	57 / 30	38	22 / 16	18	13 / 5	4	3 / 1	1	1 / 0	1	0 / 1	205	330	353	354	CLD II
23	12 / 11	8	6 / 2	3	1 / 2	1	1 / 0	0	0 / 0	0	0 / 0	86	117	121	121	CLD III
10	7 / 3	1	1 / 0	0	0 / 0	0	0 / 0	0	0 / 0	1	1 / 0	28	39	39	40	CLD IV
18	12 / 6	11	9 / 2	4	3 / 1	1	0 / 1	0	0 / 0	3	3 / 0	64	93	98	101	CLD V
4	2 / 2	0	0 / 0	0	0 / 0	0	0 / 0	2	1 / 1	3	1 / 2	18	22	24	27	CLD VI
13	11 / 2	5	3 / 2	0	0 / 0	0	0 / 0	1	1 / 0	0	0 / 0	23	41	42	42	CLD III'

注) ( ) 内: 90年統計値  
 CLD発症率: 生後28日以上生存例からのCLD発症率  
 重症CLD: 受胎後36週以降も腫瘍投与必要なCLD  
 HOT率1: 生後28日以上生存例からのHOT発症率  
 HOT率2: CLD症例からのHOT発症率  
 CLD%/90年CLD%: 90年小川班全国調査の発症率を100とした相対比  
 \*: 1000~1499gをまとめた統計値  
 #: 1500~1999gをまとめた統計値

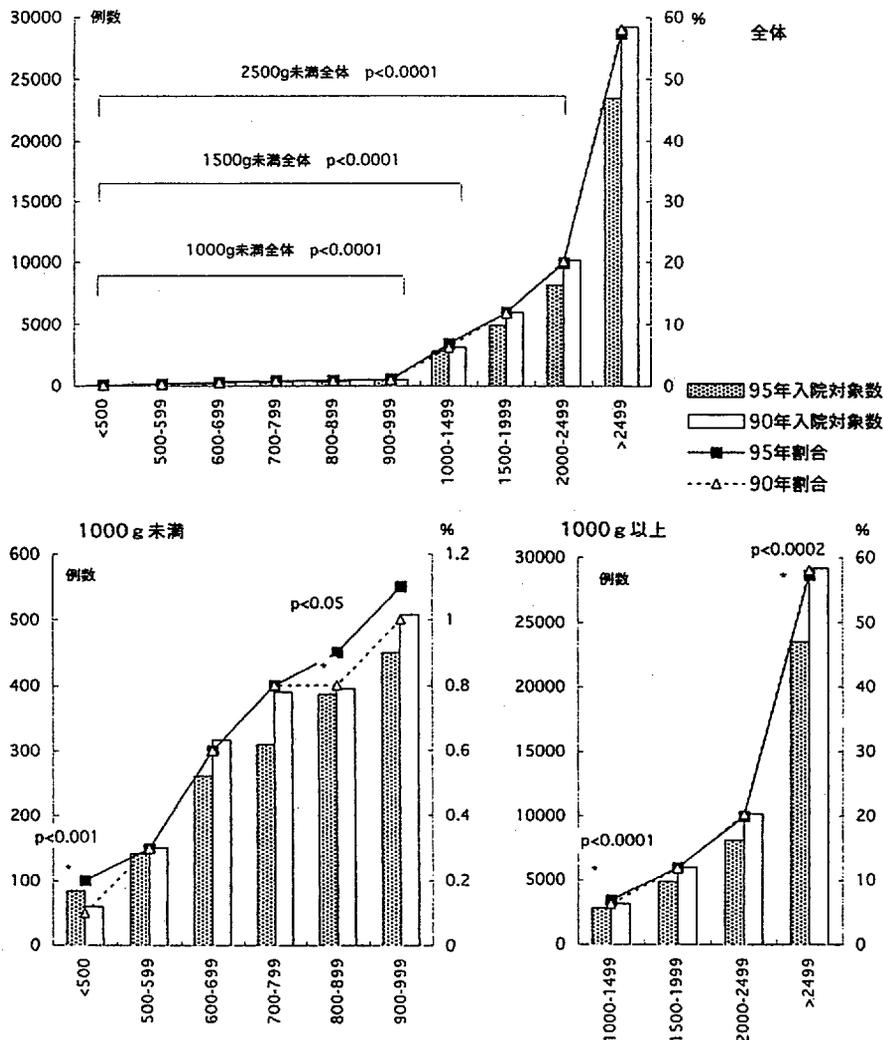


図 2. 入院対象数の体重区分別比較 (上に全体, 下に1000g未満と1000g以上を分けて示した)

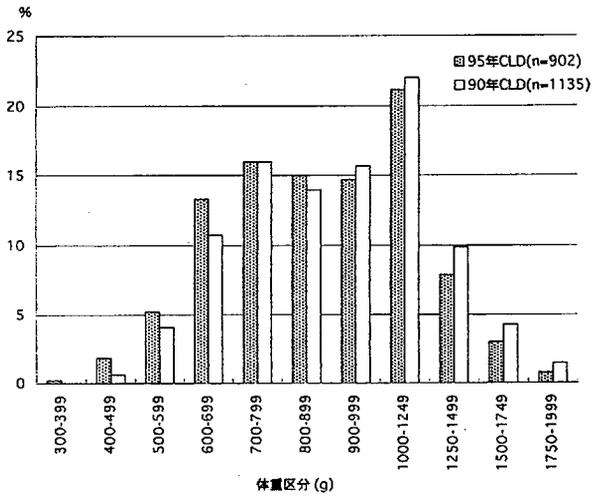


図1. 体重区分別CLDパーセント度数 (2000g未満のみ)  
 注) 2000g未満は 95年: 全体の98.9%  
 90年: 全体の98.5%

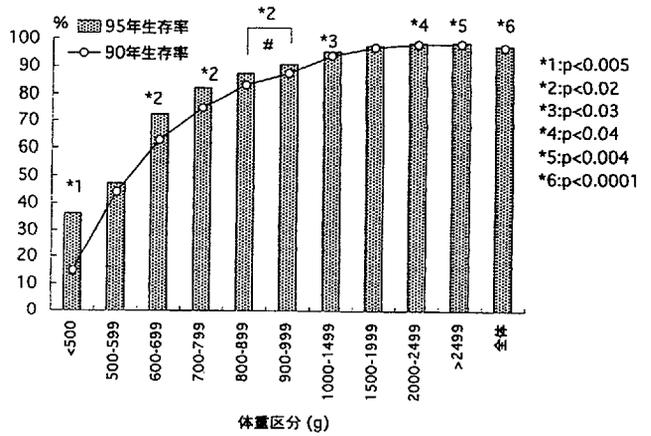


図3. 体重区分別生存率比較  
 注) 生存率: 日齢28以上生存率  
 #: 800-999gの2区分をまとめた場合  
 \*1:p<0.005  
 \*2:p<0.02  
 \*3:p<0.03  
 \*4:p<0.04  
 \*5:p<0.004  
 \*6:p<0.0001

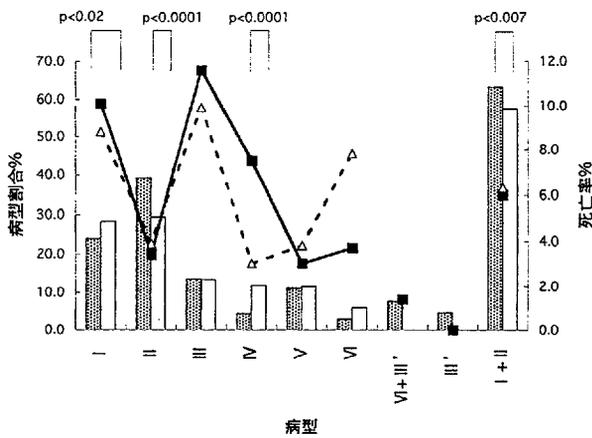


図5. CLDの病型割合と死亡率の比較 (実数は表で示した)  
 注) CLD病型別死亡率には有意差なし  
 部は有意差あり

病型	I	II	III	IV	V	VI	VI+III'	III'	I+II	全体
例数	217	354	121	40	101	27	69	42	571	902
死亡例数	22	12	14	3	3	1	1	0	34	55
95年割合	24.0	39.3	13.4	4.4	11.2	3.0	7.7	4.7	63.3	100
90年割合	28.2	29.3	13.3	11.8	11.5	5.9			57.5	100
95年死亡率	10.1	3.4	11.6	7.5	3.0	3.7	1.4	0.0	6.0	6.1
90年死亡率	8.8	3.9	9.9	3.0	3.8	7.8			6.3	6.2

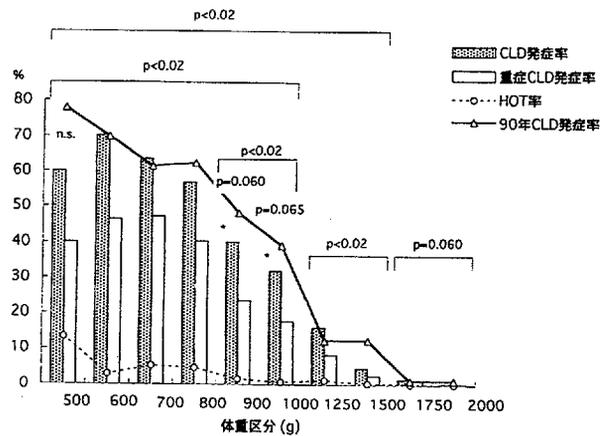


図4. 体重区分別CLD発症率の比較  
 注) HOTA率: 生後28日以上生存例よりのHOTA発症率

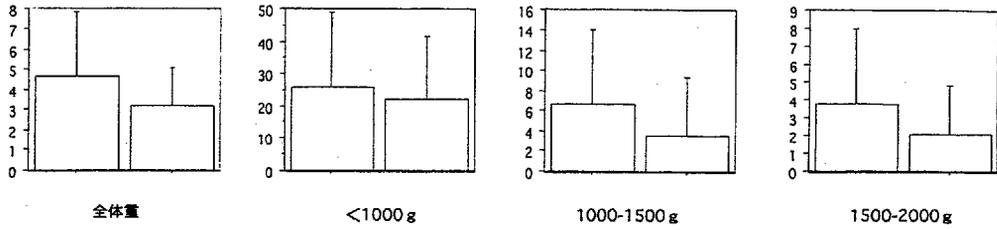


図6. 73重複施設での出生体重区分別新生児死亡率の推移  
 95年には、1000g未満以外の体重区分で有意に減少  
 (1000g未満の区分では $p=0.18$ )  
 注：左：90年度 右：95年度  
 横軸ラベルの数値は出生体重g

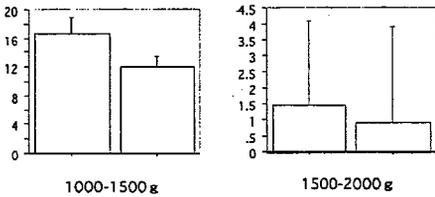
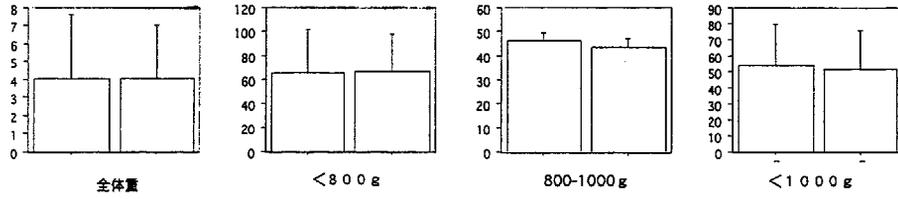


図7. 73重複施設での出生体重区分別CLD発症率の推移  
 95年には減少傾向があるが、すべての体重区分で有意差なし  
 (左下1000-1500gの区分でも $p=0.07$ )  
 注：縦軸のCLD発症率はすべて%  
 横軸ラベルの数値は出生体重g

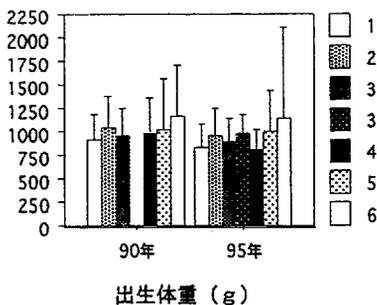
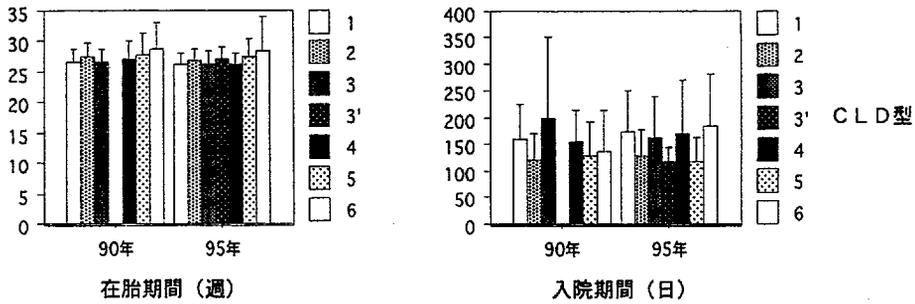


図8. 重複施設での各CLD型別基本統計量の比較  
 注：入院期間の検討は生存退院例についてのみ行った。  
 90年度：530例中生存退院494例  
 95年度：574例中生存退院533例

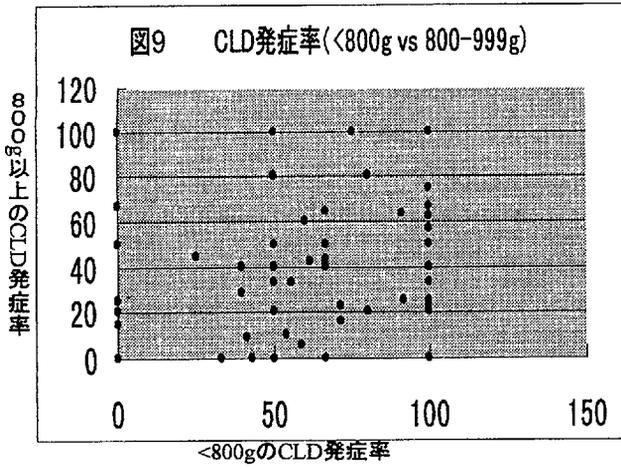
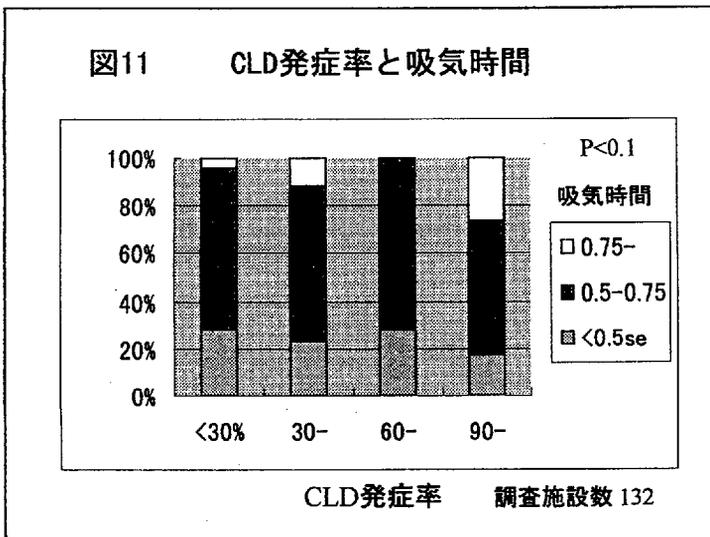
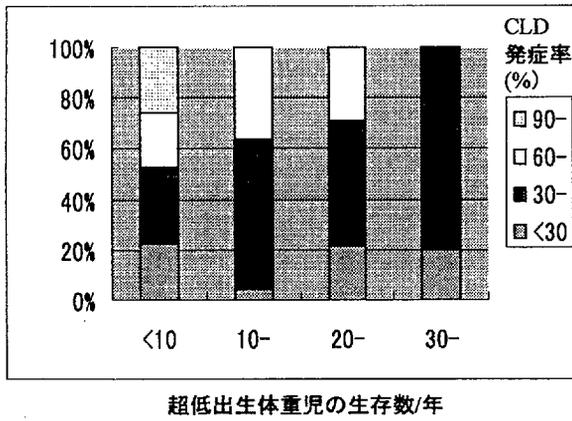


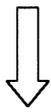
図10 超低出生体重児の年間生存数と慢性肺疾患の発症率





## 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:

- (1)慢性肺疾患患者の全国調査:NICU の拡充に伴う慢性肺疾患の発症数・種類の推移を明らかにするため全国調査を実施し(1)出生体重特異 CLD 発症率の低下、(2)CLD 重症型(Ⅰ、Ⅱ)の減少傾向などの結果を得た。
- (2)専門施設医療内容の全国調査:慢性肺疾患の発症防止と早期治療に関わる医療内容を全国調査し(1)肺に優しいとされる治療を採用した場合の CLD 発症率の減少傾向、(2)症例数の多い施設に CLD 発症率の減少傾向、(3)多数施設に管理法改善の余地のあること、(4)知識の普及の具体的措置の必要なことなどの結果を得た。
- (3)慢性肺疾患の成因に関する基礎的研究:(1)O<sub>2</sub>-の産生機構(2)サーファクタントの役割について研究を進め、臨床的に重要な酸素・サーファクタントの慢性肺疾患発症との関連について新しい知見を得た。
- (4)慢性肺障害発症予防の臨床開発的研究:(1)perfluorocarbon による新しい人工換気療法の開発(2)デキサメサゾン早期投与療法(3)経鼻持続陽圧呼吸法についての研究によって直ちに臨床適用が可能な技術的开发を行った。
- (5)慢性肺疾患に関する Systematic Review の実施:過去 5 年間の最新論文の系統的な検討を行い、慢性肺疾患に関する科学的に根拠のある最新の知識をまとめた。
- (6)上記を集大成して、実地に活用しやすい形で「新生児慢性肺疾患の診療指針」(ガイドライン)を作成した。本指針は広く配布予定である。