

第29回

# 新生児慢性肺疾患研究会

第29回学術集会長 松田直先生（東北大学病院 総合周産期母子医療センター）

日時 2016年10月8日(土) 12:55~18:35

場所 TKP ガーデンシティ PREMIUM 仙台東口  
10階「ホール10A」

〒983-0852 宮城県仙台市宮城野区榴岡3-4-1  
電話：022-791-2393

会費 3,000円



共催

新生児慢性肺疾患研究会／田辺三菱製薬株式会社

# Program

12:55～13:00

開会の辞

13:00～14:00

第一部 一般演題 (発表10分・質疑5分)

座長：秋田赤十字病院 新井 浩和 先生

**1** 先天性肺疾患を疑っている重症慢性肺疾患の1例

静岡県立こども病院 廣瀬 彬 先生

**2** 重症慢性肺疾患に対するAPRVの使用経験

山梨県立中央病院 長谷部 洋平 先生

**3** 呼吸管理に難渋した先天性嚢胞状腺腫様奇形 (CCAM : Congenital Cystic Adenomatoid Malformation) type1 の極低出生体重児例

大阪市立総合医療センター 大西 聡 先生

**4** 救命できなかった緊張性間質性肺気腫の1例

東邦大学医療センター大森病院 緒方 公平 先生

14:00～15:00

第二部 一般演題 (発表10分・質疑5分)

座長：宮城県立こども病院 渡辺 達也 先生

サーファクタント補充療法ガイドラインの策定 (15分)

**5** 新生児期に発症した遺伝性間質性肺疾患の診断における血清マーカーの有用性

北海道大学病院 秋元 琢真 先生

**6** 四端脳梁症候群に重度の間質性肺疾患を合併している1例

筑波大学 上野 裕一 先生

**7** カンボジア王国における新生児医療の現状とINSURE療法への挑戦

国立国際医療研究センター 飯竹 千恵 先生

サーファクタント補充療法ガイドライン策定の進捗状況報告

北海道大学病院 長 和俊 先生

15:00～15:15

休憩 (コーヒブレイク)

15:15～16:15

第三部 一般演題 (発表10分・質疑5分)

座長：東京女子医科大学母子総合医療センター  
中西 秀彦 先生

**8** ドレーゲル ベビーログ VN500 HFO モード使用時の吸気ガス温上昇に対する、  
扇風機を利用した気化熱冷却の有効性の検討

岐阜県総合医療センター 村上 博昭 先生

**9** 呼吸機能検査を施行した超低出生体重児の抜管時期の検討

石井記念愛染園附属愛染橋病院 高尾 大士 先生

**10** BITI を用いた超低出生体重児の抜管基準の検討

倉敷中央病院 林 雅子 先生

**11** 早産児満期の早期の血清 syndecan-4 の比較検討

慶応義塾大学 松崎 陽平 先生

16:15～17:15

第四部 一般演題 (発表10分・質疑5分)

座長：東北大学病院 埴田 卓志 先生

**12** 極低出生体重児における高フェリチン血症はBPD重症化と関連する

九州大学病院 落合 正行 先生

**13** Wilson-Mikity 症候群の経過を示し  
生後早期に死亡した超早産児の肺組織像から観察した子宮内感染による胎児肺の変化

渥美病院 石井 洋子 先生

**14** レントゲン写真所見からみた慢性肺疾患分類と長期呼吸予後との関連  
～NRNデータベース10年のまとめ事業より～

秋田赤十字病院 新井 浩和 先生

**15** 高濃度酸素暴露新生仔マウス肺障害モデルにおける肺胞微小血管の超微形態解析  
～慢性肺疾患に続発する肺高血圧発症のメカニズム～

東京女子医科大学母子総合医療センター 中西 秀彦 先生

17:15～17:30

休憩 (コーヒーブレイク)

17:30～18:30

特別講演 (60分 質疑含む)

座長：東北大学病院総合周産期母子医療センター 松田 直 先生

## 早産児の副腎機能と慢性肺疾患の関わり

京都大学大学院医学研究科 発達小児科学 河井 昌彦 先生

18:30～18:35

閉会の辞

18:40～

意見交換会

※マイカーにてご来場の際は、意見交換会での飲酒をお控えくださいますようお願いいたします。

# 1

## 先天性肺疾患を疑っている重症慢性肺疾患の1例

- 1) 静岡県立こども病院 新生児科
- 2) 北海道大学病院 周産母子センター

○廣瀬彬<sup>1)</sup>、中澤祐介<sup>1)</sup>、佐藤早苗<sup>1)</sup>、野口哲平<sup>1)</sup>、後藤孝匡<sup>1)</sup>、山田浩介<sup>1)</sup>、藤野正之<sup>1)</sup>、浅沼賀洋<sup>1)</sup>、伴由布子<sup>1)</sup>、古田千左子<sup>1)</sup>、中野玲二<sup>1)</sup>、長和俊<sup>2)</sup>

母体は27歳、1経妊0経産。既往歴、家族歴に特記事項なし。妊娠33週6日、胎動減少を自覚し前医を受診したところ、胎児胸水、胎児徐脈を認めたため同日緊急帝王切開となった。出生体重1972g、女児、Apgar score 0点(1分)/2点(5分)。気管挿管、胸骨圧迫などを行った上で前医NICUへ入院となった。入院時の胸部単純X線写真上、両肺野の透過性低下、拡張不良を認め、サーファクタント投与を行いHFO (MAP 15、振幅50、FiO<sub>2</sub> 1.0、NO 30 ppm)で人工呼吸管理を開始した。胸水は少量認めたのみで数日内に消失した。また母児間輸血症候群による重度貧血のため赤血球輸血を行った。その後呼吸状態は改善せず、日齢5まで連日サーファクタントの追加投与を行ったが、劇的な改善は認めなかった。日齢11、縦隔気腫、気腹を認めたため当院NICUへ転院。緊急開腹術を行なったが消化管穿孔は認めず、腹腔ドレーン留置のみで気腹は改善した。高い呼吸器条件を要する状態が続いていたが、日齢228、挿管チューブの入れ替えを兼ねて抜管を行なった。NPPVを使用することで抜管前と呼吸状態が変わらなかったため、NPPVを継続する方針とした。日齢260、肺炎によって呼吸状態が悪化したため再度気管挿管を行い、以降は人工呼吸器管理(現在の条件、PIP 33、PEEP 13、f 20、Ti 1.2、FiO<sub>2</sub> 0.5、NO 200ml/分)となっている。

呼吸障害の原因として先天性間質性肺疾患を疑い、北海道大学病院 周産母子センターにてSP-C遺伝子、ABCA3遺伝子を検査していただいたが、異常は認めなかった。また、他の鑑別疾患として先天性肺気道奇形や先天性リンパ管拡張症を疑ったが、現時点では所見が異なると判断している。診断、治療に大変難渋している重症慢性肺疾患症例であるため、症例提示をさせて頂く。

## 重症慢性肺疾患に対するAPRVの使用経験

山梨県立中央病院 新生児科

○長谷部洋平、澁澤裕史、成澤宏宗、村上寧、須長祐人、小林真美、根本篤、内藤敦

### 【背景】

当施設では、早期抜管が不可能な超未熟児に対する陽圧換気法として、高頻度振動換気 (HFOV) もしくは、HFOVによる循環障害がみられる場合に同調式間欠的強制換気 (SIMV) を選択している。今回私たちは、HFOVで循環障害を来した後のSIMVでの呼吸管理中に慢性肺疾患 (CLD) が増悪した超早産児に対し、APRV (airway pressure release ventilation) による呼吸管理を行った。

### 【症例】

在胎23週0日、体重612 g、Apgar score 6/7点 (1分/5分)、臨床的CAM、切迫早産のため緊急帝王切開で出生した。胎盤病理ではCAM blanc III、臍帯炎の所見を認めた。日齢15からHFOVとしたが頻脈及び徐脈が出現し、SIMVに変更した。その後酸素化不良が進行し、ST-Aや利尿剤投与などを適宜行ったが効果に乏しかった。胸部レントゲン写真では泡沫陰影及び無気肺像の進行を認めた。日齢47から一酸化窒素吸入を開始したがFiO<sub>2</sub> 0.8でSpO<sub>2</sub> 80%を維持できなかった。日齢50からAPRV管理 (T high 1.6 秒, T low 0.2 秒, P high 16 mmHg, P low 0 mmHg) とした。FiO<sub>2</sub> 0.4でSpO<sub>2</sub> を80%以上に維持でき、胸部レントゲン写真上では無気肺像の改善を認め日齢57 (修正週数31週、体重803 g) に抜管した。APRV使用中に合併症を認めなかった。

### 【考察】

体重1000 g未満の早産、CLD患児に対するAPRVの使用報告は少なく、適応や安全性については今後の検討課題である。しかし、無気肺が混在するCLDの病態では、肺泡リクルートメントを行い酸素化を改善する点でAPRVは効果的であると考えられる。また、APRVは循環動態への影響が少ないとされており、HFOV管理が不可能な重症CLD症例において有効な換気方法となる可能性がある。

## 呼吸管理に難渋した先天性嚢胞状腺腫様奇形 (CCAM : Congenital Cystic Adenomatoid Malformation) type1 の極低出生体重児例

1) 大阪市立総合医療センター 新生児科

2) 大阪市立総合医療センター 小児外科

○大西聡<sup>1)</sup>、吉田佳恵子<sup>1)</sup>、松井勝敏<sup>1)</sup>、原田太郎<sup>1)</sup>、朝田裕貴<sup>1)</sup>、菅彩子<sup>1)</sup>、岩見裕子<sup>1)</sup>、松村寿子<sup>1)</sup>、原田明佳<sup>1)</sup>、田中裕子<sup>1)</sup>、市場博幸<sup>1)</sup>、三藤賢志<sup>2)</sup>、上原秀一郎<sup>2)</sup>、中岡達雄<sup>2)</sup>、米田光宏<sup>2)</sup>

### 【緒言】

今回我々は極低出生体重児の先天性嚢胞状腺腫様奇形CCAM (Congenital Cystic Adenomatoid Malformation) type1の症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 【妊娠分娩経過】

前医胎児超音波検査にてCCAM指摘。出生当日NRFSを認め、緊急帝王切開にて出生。

在胎28週4日 出生体重1129g (AGA) APS:2点/4点 全身軽度浮腫。

### 【入院後経過】

入室後SIMV管理 (Babylog VN500) FiO<sub>2</sub>:1.0で開始した。胸部レ線にて全肺野透過性低下、気管が左側に圧排されていた。その後も酸素化不良続き、心臓超音波検査にてPDA右左シャントを認め、呼吸不全とRDS、PPHNに対し、S-TA、一酸化窒素吸入療法、PGE1CD、昇圧剤投与を開始した。以降も改善乏しく、HFO-VG管理 (maxMAP18) にするとPaO<sub>2</sub>上昇するもPaCO<sub>2</sub>貯留を認め、SIMV管理 (maxPIP30) に変更するとPaCO<sub>2</sub>低下するもPaO<sub>2</sub>低下し、呼吸器モードを適宜変更した。この時点では手術は待機の方針となった。日齢1にPDA左右シャント有意となったため、PGE1CDを中止した。日齢2より胸部レ線上air入りを認め、呼吸器設定漸減でき、日齢3に一酸化窒素を中止した。日齢4に両側気胸を発症し胸腔ドレナージを開始した。気胸の軽快を待って、日齢9に右肺下葉切除術を施行した。その後肺容量低下とCLD増悪を呈し、ステロイド治療を併用して管理を行い、日齢19 (修正31週2日) に抜管し、NIPPV (maxPIP20, PEEP10)、NIHFO (MAP13, Amp14) 施行するも呼吸保持できず、日齢20に再挿管とし、HFO-VG管理とした。日齢29 (修正32週5日) に再度抜管し、NIPPVを開始した。以降ゆっくり呼吸状態改善傾向となり、日齢54 (修正36週2日) にHFNCに変更し、日齢71 (修正38週5日) より経鼻酸素投与となり、現在在宅酸素導入にての退院調整中である。

### 【結語】

今回我々は極低出生体重児の重症CCAM症例に対し、VN500を用いた種々の呼吸器設定を用いて救命することができた。

## 救命できなかった緊張性間質性肺気腫の1例

東邦大学医療センター大森病院 新生児科

○緒方公平、日根幸太郎、水書教雄、川瀬泰浩、与田仁志

### 【緒言】

間質性肺気腫 (PIE) は、末梢気道や肺胞が過伸展により断裂した結果、肺間質に空気が漏れ出した状態である。PIEは呼吸窮迫症候群 (RDS) の10～15%に合併すると言われ、それ自体が呼吸不全の原因となるだけでなく、進行すると高率に気胸や気縦隔を合併し、治療に難渋するとともに死亡率も高くなる。

今回我々はPIE増悪による巨大肺嚢胞に対し嚢胞穿刺を行ったが、救命できなかった慢性肺疾患の超低出生体重児例を経験したので報告する。

### 【症例】

母体は特に既往・家族歴のない41歳、1経妊1経産。在胎23週4日、切迫早産で近医産婦人科より母体搬送。当院搬送時胎胞突出を認め、そのまま経膈分娩で出生した。出生時弱い啼泣を認めたが陥没呼吸強く、すぐに気道確保を行った。Apgarスコアは5点(1分)、7点(5分)で人工呼吸下にNICU入室となった。日齢0にRDSに対してサーファクタント投与を行い、呼吸状態の改善を認めた。呼吸器条件も順調に下げられていたが日齢10に右気胸を認め胸腔穿刺を施行した。気胸は速やかに改善を認めたが、その後から、CLD所見とともに右気腫の出現・増悪を認めた。経過やレントゲン所見からはPIE合併が疑われた。日齢33に選択的気管支挿管を行い一時的な気腫の改善を認めたが、分離換気の維持が困難であり気腫は再増悪を認めた。日齢60に気腫の増悪による緊張性PIEの状態となり嚢胞穿刺などを行ったがその後呼吸循環状態保つことができず日齢66に永眠した。

### 【考察】

緊張性間質性肺気腫に対して嚢胞穿刺を行ったが救命できなかったCLDの1例を経験した。間質性肺気腫の存在を早期に認識し、増悪を予防する呼吸管理が肝要である。また、保存的治療に抵抗性の場合に期を逸しない侵襲的治療、外科治療を考慮する必要がある。

## 新生児期に発症した遺伝性間質性肺疾患の 診断における血清マーカーの有用性

北海道大学病院 周産母子センター

○秋元琢真、早坂格、池田雅彦、刈月ゆたか、長和俊

遺伝性間質性肺疾患 (hereditary interstitial lung disease, HILD) は、間質性肺疾患のうち遺伝子異常などの遺伝性の原因によるものと定義される。多くは新生児・乳児期に発症し重篤な呼吸障害を呈し、ときに致死的となる。非常に稀であることや、画像検査や肺生検が呼吸状態により施行困難であることなどから診断が難しい。HILDの主体は先天性肺胞蛋白症と間質性肺炎であり、その原因疾患にはSP-B欠損症、SP-C異常症、ATP-binding cassette transporter A3 (ABCA3) 異常症、thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 異常症、GM-CSF 受容体異常症、alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins (ACD/MPV) が含まれる。

当センターでは2011年以降、HILDを疑う症例に対して遺伝子検査を含む診断支援を行っている。日本全国の施設からHILDが疑われて紹介され遺伝子検査を行った新生児期発症例74例のうち、ACD/MPVの7例を除いた67例について、HILD群と非HILD群に分けて血清マーカーの検討を行った。HILD群は8例であり、SP-C異常症が5例、ABCA3異常症が2例、TTF-1異常症が1例であった。KL-6は生後3週以降で、SP-AとSP-Dは生後2週以降で、非HILD群に対してHILD群の方が優位に高かった。HILD群では、生後2週以降にKL-6 > 2000 U/mL、SP-A > 100 ng/mL、SP-D > 500 ng/mLとなる症例が多かった。血清マーカーの測定は新生児期発症のHILDの診断に有用である。



## 四肢脳梁症候群に重度の間質性肺疾患を合併している1例

筑波大学 小児科

○上野裕一、日高大介、森田篤志、矢野恵理、梶川大悟、金井雄、高橋実穂、宮園弥生、須磨崎亮

### 【症例】

9か月男児。在胎36週1日、1,971 g、Apgar score 1/4/5 (1分/5分/10分) で出生した。出生時より著明な呼吸障害を認め、肺野の透過性低下に対して日齢1・7・14に人工サーファクタントの投与を行ったが、呼吸状態およびX線所見は一時的な改善に留まり人工呼吸器は離脱できなかった。日齢22の胸部CTで両肺野にびまん性のスリガラス陰影、気腫性変化を認め、慢性肺疾患に準じてステロイドを投与したものの効果は不十分だった。日齢48に抜管したがnasal-CPAPは離脱できなかった。日齢75のCTで気腫性変化の増悪を認め、KL-6は594 U/mlと上昇し間質性肺疾患と診断した。生後3か月から心エコーで肺高血圧を認めている。呼吸症状は小康状態を保ち生後5か月からnasal-CPAPを中止、経鼻酸素投与としたが、啼泣時のSpO<sub>2</sub>低下・末梢循環不全が目立つようになり生後8か月からCPAPを再開した。間質性肺疾患の遺伝子検査としてSP-C、ABCA3に異常は認めていない。他の遺伝子については今後検索予定である。

臨床所見として脳梁欠損、大頭、眼間開離、低い鼻梁、耳介低位、軸後性多指・多趾、臍帯内ヘルニア、停留精巣、心室中隔欠損症(後に自然閉鎖)を認め、四肢脳梁症候群と診断している。四肢脳梁症候群と間質性肺疾患の合併について既報はない。小児希少・未診断疾患イニシアチブ(IRUD-P)にて行われた遺伝子検査では現時点では有意な結果は得られていない。本研究会で鑑別診断や治療の参考となる助言をいただければ幸いである。

## カンボジア王国における新生児医療の現状と INSURE療法への挑戦

1) 国立国際医療研究センター 小児科

2) いいたけ内科クリニック

○飯竹千恵<sup>1) 2)</sup>、細川真一<sup>1)</sup>、五石圭司<sup>1)</sup>、七野浩之<sup>1)</sup>

### 【はじめに】

カンボジア王国は東南アジアに位置し、世界銀行の経済ランキング(2016)では貧困国に分類される。GDP成長率7.1%と発展が著しい側面もあるが、内戦により保健システム全体が壊滅的な打撃を受けたため、医療事情は遅れている。日本や各国、国際機関の支援で母子保健指標は改善傾向にはあるものの、新生児死亡率は15(出生1000対)と依然として高い。しかも、年間出生数39万人のうち未熟児の割合は年々上昇し、11%以上とも言われている。近年、未熟児医療への期待が高まっている。

### 【医療の現状】

我々は2012年より、首都プノンペンにあるカンボジア国立母子保健センター新生児室の死亡率の改善活動に関わっている。出生数年間7000人のうち10%弱が新生児室に入院する。死亡率は1000g未満では70%、1000-1500gでは40%、1500g以上では20%弱と未熟児で高い。死亡理由は新生児仮死、急性期の呼吸・循環障害が多く、RDSの場合は肺サーファクタント製剤がないためほとんどが亡くなってしまふ。現時点ではBubbleCPAPが最高の治療であり、我々はCPAPの適正使用の改善に取り組んできた。当院の医師の連続的な派遣および現地スタッフとの絶え間ない話し合い、マニュアルの改訂、定期的なテレビカンファレンス等を行ってきた。結果、かつて25~30%の死亡率が15%弱まで減少した。

### 【INSURE療法への挑戦】

INSURE療法は元々途上国発信の手技であるが、近年は先進国でも未熟児への低侵襲な方法として注目されている。カンボジアではRDSで自発呼吸が消失した場合、挿管し手動換気をスタッフと家族で交代し行うが、半日から2日の間に死亡してしまう。現状ではRDSを発症すれば救命できず、人工呼吸器導入の見込みはない。使用対象となりうる1500g未満の児は年間200人程いる。そこでINSURE療法導入の可能性について検討することにした。高価な肺サーファクタント製剤は資金源の問題や、明確な投与基準を設けたガイドラインの作成の必要性がある。現在情報収集をしながら活動準備中である。

# サーファクタント補充療法ガイドライン策定の進捗状況報告

北海道大学病院 長 和俊 先生

High-Flow Nasal Cannula (HFNC) やターゲット SpO<sub>2</sub> 等の新しい医療技術の普及および新生児用人工呼吸器の進歩により新生児呼吸管理は大きな進歩を遂げている。一方、サーファクテンの添付文書における用法・用量は発売依頼変更されていない。アンケートによる全国調査の結果、添付文書とは異なる使用法が一般化していることが判明したため、日本新生児成育医学会の「医療の標準化委員会」に、「サーファクタント補充療法ガイドライン (Japan Surfactant Replacement therapy in NICU Guideline, J-SURFING) 策定小委員会」が設置された。有志のメンバーを募り、総論、投与方法、投与後の呼吸管理、出生時投与、RDS以外に対する投与の5つのグループに分かれて検討を開始した。現在までに構造化抄録の作成が終了し、ガイドライン本文と仮推奨を作成中である。

RDSに対するサーファクタント補充はより早期に行う方が有効である一方、生後早期にはRDSの病態が進行していないため診断が困難である。母体ステロイド投与の定着によるRDS発症率低下の結果、非RDS児に対して気管挿管を行うデメリットが、RDSに対して予防的にサーファクタント投与を行うメリットを凌駕することが報告されている。そのため、気管挿管によるサーファクタント投与を行った直後に抜管してnasal CPAPで管理する方法 (intubation-surfactant-rapid extubation method, INSURE method)、気管挿管を行わないサーファクタント投与方法 (less invasive surfactant application protocol, LISA) などが検討されている。

Stable microbubble (SM) testは、RDS発症予知における特異度が非常に高いため、SM testによりRDS発症が予想された例については、予防的サーファクタント補充療法を行うことが合理的と考えられる。

## ドレーゲル ベビーログ VN500 HFOモード使用時の 吸気ガス温上昇に対する、扇風機を利用した 気化熱冷却の有効性の検討

岐阜県総合医療センター・新生児内科

○村上博昭、山本裕、岩井郁子、福富久、三浦良介、寺澤大祐、近藤應、河野芳功

### 【背景】

長期間の気管挿管での呼吸器管理を必要とする超低出生体重児にとって、気管チューブの狭窄や閉塞に伴う気管洗浄やチューブの入れ替えは慢性肺疾患を悪化させる可能性がある。ドレーゲル社製ベビーログVN500のHFOモードは、超低出生体重児の呼吸管理に使用されるが、加温加湿器のチャンバ入口の吸気ガス温度が上昇することで、十分な加湿が得られない可能性が指摘されている。我々は、昨年の本研究会で、VN500からチャンバまでの吸気回路に濡れガーゼを巻き、扇風機の風を常時当てることで気化熱により吸気ガスを冷却する独自の方法を紹介し、導入後に気管チューブの狭窄・閉塞の頻度が減少したことを報告した。

### 【目的】

今回の実験は以下の2つを目的とした。①VN500 HFOモードがSIMVモードと比較して、排出ガス温度を上昇させ、それに伴い吸気回路の加湿が不足するのかどうかを検証すること、②当科の気化熱冷却法の加湿に対する効果を検証すること。

### 【方法】

VN500とFisher & Paykel社製のMR850を使用して通常の呼吸器回路を組み立て、MR850のチャンバ入口と出口部分に温湿度測定器(スカイネット社MAPHY+)を組み込み、各部位での温度、絶対湿度(mg/L)、相対湿度(%)を連続測定した。

### 【結果】

HFOモード使用時のチャンバ入口温度はSIMVモード使用時(27-28℃)より2-3℃上昇していた。それにより、チャンバ出口の相対湿度と絶対湿度はSIMVモード使用時と比較して、それぞれ10%、5 mg/L程度低下していた。当科の冷却装置は、チャンバ入口のガス温度を効果的に5℃程度冷却することができ、HFOモード使用時に絶対湿度、相対湿度の低下を認めなかった。

### 【考察】

パスオーバータイプの加温加湿器ではHFOモード使用時に加湿不足になりやすいが、気化熱冷却を利用することにより十分な加湿を得ることができる。

## 呼吸機能検査を施行した超低出生体重児の 抜管時期の検討

石井記念愛染園附属愛染橋病院 小児科

○高尾大士、隅清彰、塩見正司、前川周、甲斐明彦、井石倫弘、鈴木晶子、山口智裕、福井裕香、  
沖啓祐、鶴長玄哉、藤岡澄司

### 【はじめに】

当院では人工呼吸管理を要する超低出生体重児において、急性期を脱し呼吸循環状態が安定した児に対して呼吸機能検査を実施し、抜管の可否を判断する一助としている。

### 【目的】

呼吸機能検査の結果を参考に、当院における超低出生体重児の抜管時期の傾向や今後の課題を検討する。

### 【方法】

2011年1月から2015年12月の間に当院NICUに入院し、人工呼吸管理を要した在胎期間28週未満の超低出生体重児を対象に、初回の抜管試行にて抜管に成功した初回成功群と再挿管となった再挿管群の2群に分類し、呼吸機能検査の結果や抜管成功週数を比較した。

### 【結果】

対象期間中に当院に入院し人工呼吸管理を要した超低出生体重児で死亡例や気管切開例を除外した症例は101例であった。その内、抜管前に呼吸機能検査を施行されていたのは65例(64.4%)で、初回成功群26例、再挿管群39例であった。両群の在胎期間は初回成功群25.0週(2.0)vs再挿管群24.5週(2.0)、出生体重は660g(146)vs660g(228)で、初回の抜管試行時の呼吸機能検査はcrying vital capacity(CVC)が15.3 ml/kg(4.4) vs 17.3 ml/kg(5.4)、静肺コンプライアンス(Crs)が1.20 ml/cmH<sub>2</sub>O/kg(0.53) vs 1.36 ml/cmH<sub>2</sub>O/kg(0.49)でいずれも有意差を認めなかった。初回抜管試行時の修正週数は30.0週(3.6) vs 27.2週(2.1) ( $p < 0.01$ )で、最終的に抜管に成功した修正週数は30.0週(3.6) vs 30.4週(3.2) ( $p=0.049$ )であった(値はいずれも中央値(IQR))。再挿管となった理由は酸素化不良が22例(56.4%)で最も多く、次いで無呼吸が15例(38.5%)であった。

### 【考察】

再挿管群では早期の抜管を試みた後、3-4週間の成熟を待つて再度の抜管となることが多く、結果、いずれの群も抜管時期は修正30週前後であった。再挿管群でも呼吸機能検査上は抜管基準(CVC  $\geq$  15 ml/kg、Crs  $\geq$  0.6 ml/cmH<sub>2</sub>O/kg)を満たしているため、抜管後の酸素化不良や無呼吸への対応が早期抜管を成功させるための課題と考えられた。

## BITIを用いた超低出生体重児の抜管基準の検討

倉敷中央病院 小児科

○林雅子、徳増智子、小寺孝幸、高橋章二、渡部晋一

### 【目的】

超低出生体重児の人工呼吸器離脱時の呼吸耐力検査 (BITI : breathing intolerance index) の結果を振り返り、超低出生体重児の抜管基準について検討を行った。

### 【対象、方法】

2014年10月～2016年4月に当院NICUに入院した超低出生体重児30症例のうち、26症例に抜管前に呼吸機能検査を施行した。初回抜管が成功した群 (抜管群 : N=20)、72時間以内に再挿管が必要になった群 (再挿管群 : N=6) の2群に対し、抜管前の呼吸機能検査結果について検討を行った。

### 【結果】

抜管前に呼吸機能検査を施行した26例のうちBITIを施行した児は15例 (抜管群14例、再挿管群1例) であった。両群間の患者背景に有意差はみられなかった。

検査を施行しなかった11例のうち、4例は呼吸状態悪化のため検査を中止した。抜管群 (N=20) 1例 (5%)、再挿管群 (N=6) 3例 (50%) で検査を中止しており、再挿管群で多くみられた。

再挿管群でBITI施行例は1例のみであったが、抜管群14例のBITIの中央値は0.194であった。当院では抜管群でもBITIは高値にも関わらず、抜管が成功していた症例が多くみられた。成熟新生児ではBITI 0.150以上の症例で抜管後の換気補助が必要と報告されているが、多くの超低出生体重児では抜管後に経鼻的陽圧換気等での呼吸補助を前提としている。今回当院における検討ではBITI 0.15以上の症例でも抜管が成功していた。これまでに超低出生体重児におけるBITIを用いた抜管基準は定められておらず、今後症例の蓄積により基準の策定が必要と考えられた。

慶應義塾大学 小児科

○松崎陽平、池田一成

#### 【目的】

早産児の syndecan-4 測定は子宮内感染を反映し、慢性肺疾患の程度予測に有用な可能性がある。今回、早産児において syndecan-4 を測定し、慢性肺疾患との関連を含めて比較検討した。

#### 【方法】

対象は当院で出生した在胎35週以内の早産児。慢性肺疾患は修正36週での酸素投与の有無で診断した。早産児は慢性肺疾患(22名)と非慢性肺疾患(26名)の2つに分け、出生週数、出生体重の中央値はそれぞれ25週5日・648g、31週5日・1495gであった。また、早産児のIgMの中央値は5(3-43)mg/dlであった。各検体でELISA(IBL)により syndecan-4 を測定し、比較検討した。

#### 【結果】

syndecan-4の中央値は慢性肺疾患臍帯血群6289pg/ml、非慢性肺疾患臍帯血群7448pg/ml、慢性肺疾患出生後血清群6397pg/ml、非慢性肺疾患出生後血清群9390pg/mlであった。

#### 【考察】

以前報告した正常産児の臍帯血群での syndecan-4 の中央値は8188pg/mlであった。早産児臍帯血での syndecan-4 は正常産児に比べ、低値であった。慢性肺疾患の早産児では臍帯血中の syndecan-4 は出生後も上昇しなかった。非慢性肺疾患の出生後血清では上昇を認め、syndecan-4 による炎症修復の可能性を示唆するが、有意差はなく、検体数も不足しており、さらなる検討が必要と考える。

謝辞：本研究は福島県立医科大学呼吸器内科 棟方充先生、谷野功典先生、王新涛先生にご協力頂きました。

## 極低出生体重児における高フェリチン血症は BPD重症化と関連する

九州大学病院 総合周産期母子医療センター新生児内科部門

○落合正行、倉田浩昭、藤吉順子、井上普介、松下悠紀

### 【目的】

新生児集中治療では輸血療法が不可避であるにも関わらず、鉄動態のモニタリングは一般的に行われていない。そこでこの研究では、極低出生体重児を対象に鉄動態と臨床像を解析した。

### 【方法】

研究デザインは前向き観察研究であり、対象は2009年から14年に当施設に入院した極低出生体重児213例のうち、新生児ヘモクロマトーシス、血球貪食症候群、先天奇形症候群と死亡退院を除く176例(82.6%)とした。日齢0、14、30、60と90には通常の血液スクリーニング検査に加えて、鉄動態としてCBC、血清鉄、UIBCとフェリチンを測定した。経口鉄剤補充、エリスロポエチン療法、輸血療法は本邦のガイドラインを順守、高フェリチン血症を500 ng/ml以上と定義した。

### 【結果】

高フェリチン血症が24例(13.6%)に認められた。経時的にMCVとフェリチンは低下し、UIBCが上昇した。多変量解析にて高フェリチン血症と動脈管結紮術(OR; 7.01、95% CI; 1.41-34.9)、敗血症(4.24、1.13-15.9)と重症～中等症BPD(7.50、1.89-29.8)との関連が選択された。しかしながら、フェリチン値はAST、CKとCRP値との有意な相関を認め、外れ値を除外するとこれらの因子は選択されなかった。

### 【考察】

発表者らはまた、73例のBPD患者を対象に血液検査と臨床像を解析し、Small-for-gestational age、日齢14と28のCRP値と好中球数がBPD重症化因子であることを見出した(倉田ら、原著投稿中)。うち46例でも鉄動態が評価されており、多変量解析で日齢28までの高フェリチン血症(N=10)と重症～中等症BPD(3.66、0.29-7.03)との有意な関連が選択されている。

### 【結論】

高フェリチン血症は極低出生体重児でしばしば認められる事象であり、BPD重症化の危険因子となりうる。



## Wilson-Mikity 症候群の経過を示し 生後早期に死亡した超早産児の肺組織像から 観察した子宮内感染による胎児肺の変化

- 1) 渥美病院 小児科
- 2) 豊橋市民病院
- 3) 東北大学病院 総合周産期母子医療センター

○石井洋子<sup>1)</sup>、五藤智子<sup>2)</sup>、野村幸伸<sup>2)</sup>、木村瞳<sup>2)</sup>、佐久間肇<sup>2)</sup>、戸川泰子<sup>2)</sup>、戸川貴夫<sup>2)</sup>、杉本真里<sup>2)</sup>、幸脇正典<sup>2)</sup>、小山典久<sup>2)</sup>、松田直<sup>3)</sup>

### 【はじめに】

慢性肺疾患の病態は、子宮内感染の関与を重視した肺胞発達障害を病態とする new BPD に大きく変遷した。new BPD は肺が管状期から囊胞期へ発達したばかりの妊娠 22～24 週で生まれた超早産児で重症化しやすい。また、WMS に類似した臨床的特徴を示すものの、泡沫状陰影については明記されていない。今回、WMS の経過で生後早期に死亡した超早産児の剖検肺組織像を観察した。生後早期の死亡で、子宮内炎症が主体による肺組織の変化を観察できたものと考え、WMS の病態生理における貴重な知見と考えた。

### 【症例】

在胎 23 週 6 日、650g の女児。妊娠 23 週 0 日前期破水と切迫早産にて入院、抗生剤投与も子宮収縮抑制できず、緊急帝王切開で出生した。出生前ステロイドは未投与であった。胎盤病理では絨毛膜羊膜炎 2 度を認めた。児は入院時検査で IgM 35 mg/dl と高値を示した。新生児呼吸窮迫症候群を認め、サーファクタントを補充した。一時的な呼吸安定化の後、胸部 X 線で泡沫状陰影を示した生後 27 時間より酸素化悪化、肺高血圧を併発しサーファクタント再補充、ステロイド投与や NO 吸入療法開始も換気不全は改善せず、生後 71 時間に死亡した。染色法は Hematoxylin-Eosin 染色と Elastica van Gieson を用い、弾性線維についても検討した。肺組織は炎症細胞浸潤や破壊性変化は認めず、肺胞化の障害を認めた。また、部位によって管状期から囊胞期への移行期、典型的な囊胞期、囊胞期から肺胞期への移行期と 3 種類の発達段階が混在しており肺胞発達の不均一性を示した。

### 【考察】

管状期から囊胞期へ発達したばかりの肺組織は子宮内炎症により肺胞発達障害に誘導され、その変化は子宮内感染を负荷した new BPD 動物モデルの所見と一致した。また、肺胞発達の不均一性は生後早期の泡沫状陰影の成因となる可能性が示唆された。肺発達の観点から侵襲の種類や時期を把握し、泡沫状陰影を評価することは、CLD の成因、重症化を考える上で重要である。

## レントゲン写真所見からみた慢性肺疾患分類と長期呼吸予後との関連 ～NRNデータベース10年のまとめ事業より～

1) 秋田赤十字病院 新生児科

2) 秋田大学大学院 小児科

○新井浩和<sup>1)</sup>、伊藤智夫<sup>1)</sup>、太田翔三<sup>1)</sup>、加藤明英<sup>1)</sup>、後藤良治<sup>1)</sup>、荻野奈央<sup>2)</sup>、伊藤誠人<sup>2)</sup>、安達裕行<sup>2)</sup>、高橋勉<sup>2)</sup>

本邦の新生児慢性肺疾患 (CLD) 分類は米国と異なり、病態を考慮した原因別に分類するため、酸素依存性などの臨床症状に加えて、診断基準にRDSの有無、子宮内感染の有無、さらにレントゲン写真 (Xp) 所見をも加味した特異的なものになっている。しかし、RDSや子宮内感染の所見に関してはクリアカットに分類できず、見直しが迫られている状況である。近年、Xpに関して、泡沫または気腫状陰影を呈するCLD (主にⅢ型) は小児期の呼吸予後が不良であることが報告されている。そこで、Xpの所見が定義上類似しており、重症型と考えられるⅠ、Ⅲ、Ⅳ型をひとつにした群と、その他の分類群 (Ⅱ、Ⅲ'、Ⅴ型) で、背景の違いや長期呼吸予後 (酸素使用や喘息の罹患の有無) を比較、さらにXp所見によるCLD分類がCLD罹患児の呼吸予後に及ぼす影響を検討した。

### 【対象】

NRNデータベース2003-2012年に登録された1,500g以下出生児のデータを用いた後方視的検討。そのうち本邦の診断基準でCLDと診断された28週未満の超早産児9,397例について検討をおこなった。CLDⅠ-Ⅴ分類不能例を除き、Xpで泡沫状または索状気腫状陰影を呈すると定義されるⅠ、Ⅲ、Ⅳ型を1つの群 (4,302例) とし、びまん性の不透亮像を呈する群 (Ⅱ、Ⅲ'、Ⅴ型) (4,309例) と比較検討した。

### 【結果】

2群間で単変量解析すると、Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型の群は他群に比較して有意に、未熟性が高く、絨毛膜羊膜炎や前期破水例が多く、呼吸管理日数は長く、HOT移行率は高く、さらには3歳での呼吸予後も悪かった。そこで、検討数は減るが同じ対象で、3歳での喘息罹患 (喘息治療薬使用有無で定義) を従属変数とし、XpでのCLD分類がどの程度関連しているかについて、上記因子等を独立変数として多変量解析をおこなった。Xpによる分類 (Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型) と男児の要素が危険因子として関連していた。

### 【考察】

Xpによる分類は主観に左右される可能性もあるため、施設毎のCLD診断の実態について全国施設へアンケートを行うなど、今後の検討が必要である。しかし、現在の本邦のCLD分類で、Xp所見はCLD罹患児の長期の呼吸予後に関連する重要な要素であることが示唆された。

## 高濃度酸素暴露新生仔マウス肺障害モデルにおける 肺胞微小血管の超微形態解析 ～慢性肺疾患に続発する肺高血圧発症のメカニズム～

- 1) 東京女子医科大学母子総合医療センター 新生児医学科  
2) 東京女子医科大学解剖発生・生物学教室  
○中西秀彦<sup>1)</sup>、内山温<sup>1)</sup>、楠田聡<sup>1)</sup>、森川俊一<sup>2)</sup>、江崎太一<sup>2)</sup>、

### 【背景と目的】

肺胞微小血管障害が慢性肺疾患 (CLD) の発症に関与していることを示唆する多くの報告はあるが、実際に細胞レベルでその微細構造を検討した報告は少ない。そこで高濃度酸素新生仔マウス肺障害モデルを用いて、血管内皮細胞や血液空気関門の細胞構造の超微形態解析を行い、CLDにおける肺胞微小血管障害の特徴を検討した。

### 【方法】

ICRマウスを生直後より85%酸素 (O<sub>2</sub>) もしくはルームエア (Air) 下に14日間暴露させた後、回復期としてAir下に7日間飼育した。Airコントロール群 (Air-14d、21d)、高濃度酸素14日群 (O<sub>2</sub>-14d)、高濃度酸素回復群 (O<sub>2</sub>-Air-21d) の肺組織をグルタルアルデヒドで固定後、透過型電子顕微鏡を用いて超微形態観察を行った。

### 【結果】

高濃度酸素投与を受けた肺組織の肺胞毛細血管は、不均一に細胞質成分が肥厚した血管内皮細胞を有し、内皮の形態異常により内腔が虚脱していた。また血液空気関門は肥厚しており、その大部分を血管内皮細胞層が占めていた。これら血管内皮細胞の異常変化は、回復期においても遷延していた。また結果を確認するためにこれら血管内皮細胞の異常形態および血液空気関門の肥厚を定量化した。

### 【考察】

肺胞毛細血管内腔の虚脱は、本来、抵抗血管とはならない毛細血管レベルで、血液の粘稠度を上げ、肺循環障害を引き起こす可能性がある。また血液空気関門の肥厚は、低酸素血症、高炭酸ガス血症を増悪させ、異常血管収縮を引き起こす可能性がある。これら変化がCLDに続発する肺高血圧症の発症機序の一つと考えられる。

## 早産児の副腎機能と慢性肺疾患の関わり

京都大学大学院医学研究科 発達小児科学 河井 昌彦 先生

相対的副腎不全が慢性肺疾患 (CLD) の発症・進展に重要な役割を果たしているのでは？という概念は古くからあり、1990年代 Watterberg らを中心に広まった【Watterberg KL et al. Pediatrics 1995; 95:120】。このため、グルココルチコイドを予防投与することによって、ハイリスク児のCLDを阻止しようという試みも少なからず行われた。しかし、結果は予想に反し、たとえ1 mg/kg/日程度の少量ヒドロコチゾン投与でも、消化管穿孔などの合併症の頻度が有意に増してしまうことが明らかとなり、RCTは中止に追い込まれてしまった【Watterberg KL et al. Pediatrics 2004; 114:1649】。また、CLDの予防・治療を目的としたデキサメタゾン投与が、児の長期予後に悪影響を及ぼすことが報告され【Halliday et al., Cochrane Rev 2010; CD001146】、CLDに対するグルココルチコイド療法は現在「避けるべき治療」と認識されるようになっている。

一方、近年本邦では、早産児晩期循環不全症の発症が急速に増加し、(確証はないものの、種々の状況証拠から) 相対的副腎不全がその本態に大きくかかわっている、という概念が広まった。そして、晩期循環不全症の発症数の多さから、早産児にとって相対的副腎不全は決して稀な現象ではないと認識されるようになっていく。このような考えを背景に、CLDの急性増悪・動脈管の再開通といった病態にも、相対的副腎不全が関与しているのではないか？との考えが広まりつつある。

名前の通り、CLD【慢性肺疾患】は慢性期の肺の疾患であり、そのすべてを副腎不全で説明することはできないだろう。しかし、副腎不全の関与が強く疑われ、かつ少量のグルココルチコイド投与が著効を奏する症例を散見することも疑いが無い。このような考えに基づいて、自験例を振り返りつつ、早産児の副腎機能とCLDの関わりについて考えてみる。

# MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

# MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

# MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.



## TKPガーデンシティ PREMIUM仙台東口 10階「ホール10A」

宮城県仙台市宮城野区榴岡3-4-1  
アゼリアヒルズ2F/10F  
TEL 022-791-2393

### アクセス

- ・ JR東北本線 仙台駅東口 徒歩5分
- ・ 地下鉄仙台市宮南北線 仙台駅 徒歩5分
- ・ 仙台空港アクセス線 仙台駅 徒歩5分
- ・ 仙台市宮東西線 宮城野通駅 北1出口 徒歩2分