

新生児科領域疾患についての検討

研究分担者：長 和俊 （北海道大学病院 周産母子センター）
与田 仁志 （東邦大学新生児科）

研究要旨

平成 28 年度は、全国の主要な新生児診療施設に対して、慢性肺疾患の診療状況について郵送法による調査を行った。調査対象施設の 61.2%から回答を得た。回答した施設で出生する超低出生体重児の数は日本で出生する超低出生体重児のおよそ 2/3 を網羅していた。184 例の重症 CLD 児のうち、慢性特定疾病制度に登録済みであったのは 106 例（57.6%）であり、未登録の理由の第一位は「短期間で酸素療法が終了する見込み」であった。一方、「他の助成で十分」や、「メリットがない」などの意見もあり、慢性特定疾病の基準を満たす CLD 症例の悉皆性を担保するためには、新たな対策が必要であると考えられた。

平成 29 年度は、日本で出生した極低出生体重児（VLBW）の長期予後を含めた出生前からのデータを集積している NRN:neonatal research network データを用いて、極低出生体重児の合併症とその長期予後を追跡調査する。今回は、先天性心疾患を対象にその頻度および予後について調査した。先天性心疾患を合併した児は 423 例（0.9%）であった。在胎期間・出生体重の中央値はそれぞれ 31 週、1,127 g であった。心疾患の内訳としては心室中隔欠損 16%、ファロー四徴 15%、大動脈縮窄・離断 11%、肺動脈狭窄・閉鎖 11%、両大血管右室起始 10%、左心低形成 6%、完全大血管転位 5%、房室中隔欠損 5%、総肺静脈還流異常 3%であった。他臓器の先天異常合併が 11%に認められた。また入院中の合併疾患として、脳室内出血が 12%、脳室周囲白質軟化（嚢胞性）が 2%、NEC・FIP が 7%に認められた。38%の児が NICU 入院中に何らかの手術を受けた。NICU 入院中の死亡退院が 98 例（23%）に認められ、その約 1/3 が早期新生児死亡であった。在宅酸素での退院は 10%に認められた。

研究協力者：

中尾厚 （日本赤十字社医療センター新生児科）
日根幸太郎 （東邦大学新生児科）
緒方公平 （東邦大学新生児科）

A. 研究目的

<平成 28 年度>

小児における慢性肺疾患（chronic lung disease; CLD）とは、新生児期の呼吸障害が軽快した後、あるいはそれに引き続いて、酸素吸入を必要とするような呼吸窮迫症状が日齢 28 を超えて続くものであり、主に低出生体重児に

見られる。CLD は肺構造の未熟性に、胎児期の炎症、呼吸管理のために必要な酸素投与や人工換気および感染症による肺損傷が複雑に関与して発症する¹⁾。CLD は入院医療費(単価と日数)、家族負担、発達遅延、乳幼児突然死、身体発育抑制、および再入院リスクを増大することが知られている²⁾。

在宅酸素療法や気管切開および在宅人工換気療法を必要とする重症 CLD は小児慢性特定疾病の対象疾患であり、申請を行うことにより医療費の補助を受けることができる。しかし、小児期には子ども医療(乳児医療)助成制度による医療費助成があり、重症 CLD 児の場合は障がい者医療あるいは重度心身障がい者医療助成制度の利用も考えられる。また、退院時に在宅酸素療法が必要である CLD 児のうち多くが1年以内に在宅酸素療法からの離脱が可能となることから、小児慢性特定疾病の対象疾患でありながら申請を行わない例が相当数存在することが予想される。本研究の目的は、小児慢性特定疾病に登録された小児 CLD のデータの悉皆性を評価するために、全国の重症 CLD 症例の診療状況を調査することである。

<平成 29 年度>

新生児医療の進歩とともに極低出生体重児の予後は改善している。しかし先天性心疾患を合併した極低出生体重児については単施設では経験が少ない。今回我々は、Neonatal research network (NRN) のデータベースを使用して、頻度と予後を主として検討した。

B. 研究方法

<平成 28 年度>

日本周産期・新生児医学会の周産期(新生児)専門医の基幹および指定研修施設の代表者に対して調査票を郵送して協力を依頼し、施設および対象となる患者の情報を得た。施設については、施設の属性、NICU および GCU 認可病床数、年間に診療する超低出生体重児の数、対

象患者の有無を調査した。対象となる患者は以下の条件を全て満たすものとした。対象患者については、年齢、性別、妊娠週数と出生体重(階級)、CLD の分類、合併症の有無、治療内容、重症度、使用している医療助成制度、小児慢性特定疾病制度への登録の有無、登録していない場合はその理由について調査した。

対象患者は以下の全てを満たすものとした。

- 1) 出生体重 1000g 未満で出生した
- 2) 日齢 7 以前に調査対象施設に入院した
- 3) 2017 年 4 月 1 日時点で 1 歳以上 20 歳未満
- 4) CLD のために酸素療法または呼吸管理(人工呼吸器、気管切開後、経鼻エアウェイ等の処置)あるいはその両方を必要としている

<平成 29 年度>

NRN データベースに登録された 2003 年 1 月 ~ 2014 年 12 月出生の極低出生体重児 49614 例の中で、「1412 先天異常疾患名」に先天性心疾患が記載された症例を対象とした。

(倫理面の配慮)

本調査は、研究利用について同意がなされている小児慢性特定疾病登録データを用いて行われており、国立成育医療研究センター倫理審査委員会による倫理審査()による承認済である。

(倫理面の配慮)

小児慢性特定疾病登録患者の情報は、連結可能匿名化し個人情報の保護に努めた。国立成育医療研究センター倫理審査委員会の審査・承認を得て実施した(受付番号 1428、受付番号: 1637)。

C. 研究結果

<平成 28 年度>

299 施設に調査を依頼し、183 施設(61.2%)から有効な回答を得た。183 施設の内訳は、総合周産期母子医療センターが 67 施設(36.6%)、地域周産期母子医療センターが 108 施設(59.0%)、その他が 8 施設(4.4%)であった。

183施設におけるNICU加算1の認可病床の総数は1544床、NICU加算2の認可病床は251床であり、1年間に出生した超低出生体重児の総数は1990例であった。日本で1年間に出生する超低出生体重児数がおよそ3000例であることから、およそ全体の2/3を網羅した調査結果であったと考えられる。対象患者を診療している施設は69施設で、そのうち総合周産期母子医療センターは46施設、地域母子医療センターは22施設であり、より重症な症例が総合周産期母子医療センターに集中していることを反映していると考えられた。

新生児期に上記の46施設に入院し、現在酸素療法または呼吸管理（以下「酸素療法」）を必要としている患者は184例で、現在の年齢は1～18歳（中央値1歳）であり、男児96例、女児88例であった。妊娠週数の階級は22～23週が57例、24～25週が67例、26～27週が42例、28～29週が9例、30週以降が6例、不明が3例であり、28週未満の児が全体の91.7%を占めていた。出生体重は、<500gが42例、500～600gが46例、600～700gが34例、700～800gが29例、800～900gが19例、900～1000gが14例であった。CLDの分類では、呼吸窮迫症候群が先行するI型（重症）とII型（軽症）はそれぞれ75例と16例、子宮内炎症に起因するIII型（重症）とIII'型（軽症）はそれぞれ64例と9例であり、長期に渡って酸素療法を必要とする例には重症型の割合が高かった。その他はIV型8例、V型4例、VI型1例、不明3例であった。89例（48.4%）がCLD以外に合併症を持っており、重複を含めて、それぞれ染色体異常7例、染色体異常を伴わない先天異常9例、気道狭窄などの気道疾患33例、先天性心疾患9例、低酸素性脳症などの中枢神経疾患51例であった。療養状況としては、169例（91.8%）が在宅医療を継続中であり、出生時からの入院を継続中であったのが10例、在宅を経験後に入院していたのが1例、施設入所が1例、その他が1例であった。167例が酸素投与、47例が呼吸管理、

30例が酸素投与と呼吸管理の両方を必要としていた。気管切開は46例に対して行われていた。

使用している医療助成制度は、小児慢性特定疾病が105例（57.1%）、子ども医療助成が51例（27.7%）、養育医療が4例、障がい医療が10例、重度心身障がい医療が2例、その他が3例、医療助成制度の使用がないものが8例であった。106例（57.6%）が小児慢性特定疾病に登録しており、登録のないものが75例、不明が3例であった。小児慢性特定疾病に登録していない75例における未登録の理由は、重複ありでそれぞれ「短期間で酸素療法が終了する見込み」が48例、「他の助成（子ども医療助成など）で十分」が42例、「メリットがない」が16例、「診断書料金がかかる」が8例、「CLDが慢性特定疾病の対象疾患であることを知らなかった」が2例、「家族からの希望がなかった（継続中止を含む）」が12例、その他が12例であった。その他の理由の中には、「現在手続き中」が2例、「他の疾患で小児慢性特定疾病に登録済み」が2例あった。小児慢性特定疾病に登録していない1番目の理由は、「短期間で酸素療法が終了する見込み」が33例、「他の助成で十分」が26例、「メリットがない」が5例、「CLDが慢性特定疾病の対象疾患であることを知らなかった」が2例、「家族からの希望がなかった」が3例、その他が6例であった。

<平成29年度>

染色体異常を有しない極低出生体重児の中で、先天性心疾患を合併した児は423例（0.9%）であった。在胎期間・出生体重の中央値はそれぞれ31週、1,127gであり、SFDもしくはLFD児が約7割を占めた。心疾患の内訳としては心室中隔欠損16%、ファロー四徴15%、大動脈縮窄・離断11%、肺動脈狭窄・閉鎖11%、両大血管右室起始10%、左心低形成6%、完全大血管転位5%、房室中隔欠損5%、総肺静脈還流異常

3%であった。他臓器の先天異常合併が11%に認められた。また入院中の合併疾患として、脳室内出血が12%、脳室周囲白質軟化（嚢胞性）が2%、NEC・FIPが7%に認められた。38%の児がNICU入院中に何らかの手術を受けた。NICU入院中の死亡退院が98例（23%）に認められ、その約1/3が早期新生児死亡であった。在宅酸素での退院は10%に認められた。

D. 結論

<平成28年度>

調査対象施設の61.2%から回答を得た。回答した施設で出生する超低出生体重児の数は日本で出生する超低出生体重児のおよそ2/3を網羅していた。184例の重症CLD児のうち、慢性特定疾病制度に登録済みであったのは106例（57.6%）であり、未登録の理由の第一位は「短期間で酸素療法が終了する見込み」であった。退院後1年以内の自然軽快が多いことがCLDと他の小児慢性特定疾病とが異なる点である。一方、「他の助成で十分」や、「メリットがない」などの意見もあり、慢性特定疾病の基準を満たすCLD症例の悉皆性を担保するためには、新たな対策が必要であると考えられた。

<平成29年度>

超低出生体重児の生存率が90%を超える日本においても、心疾患を合併していた児は約1/4がNICU入院中に死亡していた。週数・体重に比して脳室内出血や壊死性腸炎の発症頻度が高く、全身管理に細心の注意を払うべき対象と考える。

E. 健康危険情報

健康危険情報として報告すべきものはなかった。

F. 研究発表

1. NRN データベースにみる先天性心疾患合併極低出生体重児の頻度と予後
第52回日本周産期・新生児医学会
2016.7.16-18 富山

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得/実用新案登録/その他
なし/なし/なし