

論文内容の要旨

氏名	南 方 俊 祐		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	医第1116号		
学位授与の日付	平成25年3月22日		
学位授与の要件	学位規則第5条		
学位論文題目	Evaluation of the severity of chronic lung disease in newborns by using a SpO <sub>2</sub> histogram (SpO <sub>2</sub> ヒストグラムによる新生児慢性肺疾患の重症度評価)		
論文審査委員(主査)	教授	竹 村	司
	(副主査)	教授	重 吉 康 史
	(副主査)	教授	東 田 有 智

【目的】

極低出生体重児の出生数の増加、生存率の改善に伴い増加傾向にある新生児慢性肺疾患（以下 CLD）は身体発育発達の抑制など、長期にわたって罹患した児に影響を及ぼすことから新生児医療の大きな問題点のひとつとなっている。1994年に和田らがSpO<sub>2</sub>のヒストグラムによりCLDの重症度を定量的に評価する方法を報告し、それに基づいた酸素投与療法の実施指針を提案したが、データをコンピューターに取り込んで解析するという煩雑さ故に普及しなかった。近年、本体のボタン操作のみで任意の期間のSpO<sub>2</sub>ヒストグラムを表示する機能を有するパルスオキシメーターが開発された。この機能を利用して新生児慢性肺疾患（以下 CLD）児の重症度を簡便に、かつ定量的に評価することを試みた。

【対象と方法】

対象は2011年1月から2012年7月までに当院NICU入院した極低出生体重児29例（CLD14例、非CLD15例）。NelcorパルスオキシメーターN-600Xを用いて、人工呼吸管理離脱後から週毎に、DPAP等の呼吸補助を行っている児も含めて、そのSpO<sub>2</sub>を1-24時間で記録し、SpO<sub>2</sub>が96%以上を占める時間の割合（以下96%TIME）を記録した。また安静時のルームエア下でのSpO<sub>2</sub>値（以下RAS）を記録した。酸素投与中の児に関しては徐々に投与酸素量を減量し、room airとなった安静時の値を記録した。

【結果】

96%TIMEを24時間で計測した96%TIME24Hの平均値は経時的に上昇し、32週から39週のすべての週において、非CLD群で高かった。96%TIME24HがCLDの有無に関わらず経時的に上昇したことは、呼吸機能の成熟や回復を反映した結果と考えられた。また2群間に有意差を認めたことは96%TIME24HがCLD群の酸素化能、即ち重症度を反映した結果と考えられた。96%TIMEを1時間で計測した96%TIME1Hは、33週、37週、38週において非CLD群が高値であったが、24Hと比べて2群間の有意差を認めるポイントが少なく、また週ごとの変動が大きく、不安定であった。RASの平均値も同期間に経時的に上昇し、常に非CLD群で高かった。38週以降、両群のRASが96%以上になり、2群間での差がなくなってからも96%TIME24HはCLD群で有意に低かった。2群間でRASの有意差がなくなった以降も96%TIME24Hにおいて有意差を認め続けたことは、96%TIME24Hの方が呼吸機能のより鋭敏な指標になりうることを示唆した。すなわち、漫然とSpO<sub>2</sub>を見ているだけでは、非CLD児と同様の値を示し、あたかも呼吸機能に問題がないように見えるCLD児の、潜在的な酸素需要の存在を明らかにしうるものと考えられた。RASの値から酸素需要がないと判断されるCLD児であっても、96%TIME24Hが低値であれば、それを非CLD児と同様に保つべく酸素投与をおこなうことを検討する余地があると思われた。

【結論】

SpO<sub>2</sub>ヒストグラムによりCLDの重症度を簡便に、かつ定量的に評価することができ、CLD児に酸素療法を実施する上で有用なツールとなりうると思われた。

論文審査結果の要旨

博士論文の印刷公表	公表年月日	出版物の種類及び名称
	年月日 公表予定	出版物名 Acta Medica Kinki University
	公表内容	
	全文と要約	年月日 発行予定

【目的】

近年の極低出生体重児の出生数の増加、生存率の改善に伴い増加傾向にある新生児慢性肺疾患(以下CLD)は、身体発育発達の抑制など、長期にわたって罹患した児に影響を及ぼすことから新生児医療の大きな問題点のひとつとなっている。1994年に和田らがSpO<sub>2</sub>のヒストグラムを用いてCLDの重症度を定量的に評価する方法を報告し、それに基づいた酸素投与療法の実施指針を提案したが、データをコンピューターに取り込んで解析するという煩雑さ故に普及しなかった。近年、本体のボタン操作のみで任意の期間のSpO<sub>2</sub>ヒストグラムを表示する機能を有するパルスオキシメーターが開発された。この機能を利用してCLD児の重症度を簡便に、かつ定量的に評価することを試みた。

【対象と方法】

対象は2011年1月から2012年7月までに当院NICU入院した極低出生体重児29例(CLD 14例、非CLD 15例)。NellcorパルスオキシメーターN-600Xを用いて、人工呼吸管理離脱後から週毎に、DPAP等の呼吸補助を行っている児も含めて、そのSpO<sub>2</sub>を1-24時間で記録し、SpO<sub>2</sub>が96%以上を占める時間の割合(以下96%TIME)を記録した。また安静時のルームエア下でのSpO<sub>2</sub>値(以下RAS)を記録した。酸素投与中の児に関しては徐々に投与酸素量を減量し、room airとなった安静時の値を記録した。

在胎週数、出生体重、Apgar Score 1分値・5分値の平均は、非CLD群と比較してCLD群の方が有意に低値であった。人工呼吸管理日数、酸素投与日数に関しても2群間で有意差を認めた。未熟児網膜症(ROP)は非CLD群1例vs CLD群6例、消化管穿孔は0例vs 2例、動脈管閉存に対する治療は内科的治療0例vs 7例、外科的治療0例vs 5例であった。

【結果】

直近の24時間におけるSpO<sub>2</sub>が96%以上を占める割合(以下96%TIME24H)は、両群において測定時の受胎後週数別にみた平均値は、経時的に上昇を認めた。また受胎後32週から40週の全ての週において、非CLD群がCLD群を上回った。直近の1時間におけるSpO<sub>2</sub>が96%以上を占める割合(以下96%TIME1H)は、測定時間が短くなるにつれて2群間の有意差を認めるポイントが減少し、また週ごとの変動が大きく不安定になった。

RASは両群ともに経時的に有意に上昇を認めた。週数がすすむにつれて徐々に2群間の差は小さくなり、38週以降でRASは両群とも96%以上となり、有意差を認めなくなった。

【考察】

早産児の急性期の呼吸管理に関しては、人工肺サーファクタント投与、HF0の使用など、CLDの重症化抑制のエビデンスが確立されたものがある。一方で、CLDの慢性期の酸素療法に関しては、その投与量や中止の時期などについていくつかの報告があるものの、確立されたものはない。SpO<sub>2</sub>モニターは、その非侵襲性ゆえに、新生児医療の分野において日常的に使用されており、本来は酸素化状態を監視するモニター機器であるが、本研究においては連続的に監視を行い、ヒストグラムを分析することで、CLD児の酸素化能、酸素需要の評価に用いた。今回の我々の方法は極めて簡便であり、日常のモニターを行いながら、日に一度、本体のボタン操作を行って得られる数値を観察、記録するのみで、簡便かつ非侵

襲的に CLD の重症度を評価でき、酸素療法を実施していくうえでの指針となることが期待できる。

RAS は両群ともに経時的に有意に上昇を認め、週数がすすむにつれて徐々に 2 群間の差は小さくなり、38 週以降では有意差を認めなくなった。このように経時的に上昇を認めたことは、和田らの報告と一致し、早産児における呼吸機能の成熟、特に CLD 児における呼吸機能の回復を反映した結果と考えられた。96%TIME24H が CLD の有無に関わらず経時的に上昇したことは、RAS と同じく呼吸機能の成熟や回復を反映した結果と考えられた。2 群間に有意差を認めたことは 96%TIME が CLD 群の酸素化能、即ち重症度を反映した結果と考えられた。また、2 群間で RAS の有意差がなくなった以降も 96%TIME において有意差を認め続けたことは、96%TIME の方が呼吸機能のより鋭敏な指標になりうることを示唆した。すなわち、漫然と SpO<sub>2</sub> を見ているだけでは、非 CLD 児と同様の値を示し、あたかも呼吸機能に問題がないように見える CLD 児の、潜在的な酸素需要の存在を明らかにしうるものと考えられた。RAS の値から酸素需要がないと判断される CLD 児であっても、96%TIME24H が低値であれば、それを非 CLD 児と同様に保つべく酸素投与をおこなうことを検討する余地があると思われた。96%TIME1H は 96%TIME24H と比較して、2 群間の有意差を認める週が少なく、週ごとの変動が大きかった。これは測定時間が短くなるにつれて哺乳や保清等の児に対する処置による SpO<sub>2</sub> の変動をより大きく受けたためと考えられた。測定時間が長くなるほど、数字は安定する傾向があった。

本邦において極低出生体重児はおよそ 0.8% の割合で出生する。これらの 3 歳時での発達において、CLD 児は脳性麻痺、視力障害、聴力障害の児が多く、発達評価でも異常を示す児が多いといわれている。なかでも精神発達遅滞に関して非 CLD 児にはおよそ 14%、CLD 児にはおよそ 25% に認めており、CLD 児の方が発達遅滞を認める割合が高い。発達予後は新生児医療の重要なアウトカムであり、その改善は重要である。今回の検討で、CLD 群に比べ非 CLD 群の 96%TIME が有意差をもって高値であることが判明した。今後 CLD 群に酸素投与を行い、その 96%TIME を上昇させ、非 CLD 群に近づけることによって、その発達予後が改善されるかどうかの介入研究を行うことにより、適切な酸素療法の指標を提案できる可能性が示唆された。

#### 【結論】

SpO<sub>2</sub> ヒストグラムにより CLD の重症度を簡便に、かつ定量的に評価することができ、CLD 児に酸素療法を実施する上で有用なツールとなりうると思われた。

氏 名	むら た か おり 村 田 佳 織
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 1 1 1 7 号
学位授与の日付	平 成 2 5 年 3 月 2 2 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条
学位論文題目	自己免疫性甲状腺疾患に対する主要組織適合遺伝子複合体の関与

論文審査委員 (主 査)	教 授 池 上 博 司
(副主査)	教 授 梶 博 史
(副主査)	教 授 船 内 正 憲