

原 著

強制オシレーション法を用いた 極低出生体重児の学童期の呼吸機能評価

昭和大学医学部小児科学講座

山崎 明香* 北條 彰 宮沢 篤生
神谷 太郎 今井 孝成 板橋家頭夫

抄録：近年の周産期医療の進歩により，極低出生体重児の救命率が向上し，児の長期予後に関心が集まっている．なかでも学童期に達した児の呼吸機能には潜在的な障害があると指摘されている．従来，小児の呼吸機能評価はスパイロメトリーが行われてきたが，手技が難しいなどの課題があった．一方で，強制オシレーション法（Forced Oscillation Technique：FOT）は，安静呼吸で測定でき直接的に呼吸抵抗や肺コンプライアンスが測定できる新規の呼吸機能検査法である．今回われわれは極低出生体重児の学童期の呼吸機能を，FOTを用いて初めて評価し検討した．2013年5月から2016年3月までに極低出生体重児のフォローアップ目的で昭和大学病院小児科を受診した学童21人を対象とし，2種類の呼吸機能検査（FOTとスパイロメトリー）を実施した．FOTにはMostgraph-01[®]を用いた．また，患者背景因子を診療録と保護者へのアンケート調査から得て，FOT測定値との関連性を検討した．統計解析は，Wilcoxon t検定を用い，両側検定で $p < 0.05$ を統計学的有意と判断した．解析対象は21人，男児12人女児9人で，年齢は中央値8.5歳（6.4～13.2歳），身長は123 cm（107.5～157.0 cm），出生体重は927 g（483～1,458 g）だった．不当軽量児（SGA）は15人（71.4％），慢性肺疾患（CLD）は7人（33.3％），修正36週に酸素が投与されていたCLDは4人（19.0％），妊娠高血圧症候群（PIH）は5人（23.8％）だった．FOTは全員が正しい手順に則って行うことができたが，スパイロメトリーが出来たのは13人（61.9％）であった．FOT測定値は全ての項目で中央値が標準値を超え，特に% X5，% Fresは20％以上高値だった．また，FOT測定値のいずれかが標準値よりも50％以上高値を示した児は11人おり，そのうち10人で% X5が高値だった．このX5高値群（% X5 \geq 150）は，対照群に比べCLDの割合が多い傾向があった．スパイロメトリー測定値は，% PEFRおよび% V25が標準値より80％以下で，拘束性障害が2人，閉塞性障害が1人，混合性障害は認めなかった．患者背景因子別にFOT測定値を検討したところ，PIHの有無において% R5，% R20に有意差を認めた．極低出生体重児の学童期の呼吸機能は呼吸抵抗も肺コンプライアンスも，既往歴のない学童よりも悪い傾向が認められた．特にX5高値群でCLDが多かったことは，X5がCLDによる肺コンプライアンス低下を鋭敏に検知している可能性が考えられた．また，スパイロメトリーで呼吸機能を評価できなかった症例も，FOTでは評価できたことから，今後，小児呼吸機能検査としてFOTがますます普及することが望まれる．

キーワード：強制オシレーション法，Mostgraph，呼吸機能，極低出生体重児

緒 言

わが国では近年の周産期医療の進歩が目覚ましい．特に早産児に対する人工肺サーファクタント投与や高頻度振動換気（High Frequency Oscillation：HFO）をはじめとする新生児呼吸管理の進歩は，

極低出生体重児に対する急性期呼吸管理を一変させ，死亡率の低下に大きく寄与し，救命率が劇的に向上した¹⁾．このため近年は長期予後について関心が集まっており²⁻⁵⁾，これまでの報告では学童期に達した極低出生体重児は潜在的な呼吸機能障害を有することなどが指摘されている^{6,7)}．こうした呼吸

*責任著者

機能評価は、従来ほとんどがスパイロメトリーによって評価されてきた⁷⁻¹⁴⁾。しかし、スパイロメトリーは被検者が努力性の強制呼吸を行う必要があるため、年少児には検査実施に関して技術的に難しいという問題があった。また、スパイロメトリーの測定原理は、気流制限から間接的に気道抵抗や肺コンプライアンスを評価する検査であり、直接的な評価ができない。

それに対し、強制オシレーション法 (Forced Oscillation Technique: FOT) は、安静呼吸中の被検者に対してスピーカーでオシレーションシグナル (空気の振動波) を気道に負荷し、口元で圧力と気流量を経時的に測定することで、気流の妨げになる要素を評価する呼吸機能検査である。FOT はスパイロメトリーと異なり、被検者の呼吸筋力や呼吸努力に影響を受けず、気道抵抗や肺コンプライアンスを直接定量的に評価できる^{15,16)}。近年では臨床応用が進み、慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) や成人気管支喘息などの呼吸器疾患の呼吸機能を定期的に評価するデバイスとして確立している。そしてその検査手技の簡便さから、小児科領域でも、小児気管支喘息における呼吸機能評価法として臨床応用が進みつつある¹⁷⁻¹⁹⁾。しかしこれまでに FOT による極低出生体重児の学童期の呼吸機能評価は行われたことはない。そこで今回われわれは、学童期の極低出生体重児の呼吸機能を、FOT とスパイロメトリーの 2 種類の呼吸機能検査法によって評価し、得られた測定値を正期産かつ合併症のない児のデータに基づいた予測値と比較した。また、CLD などの患者背景別に測定値を比較し、呼吸機能に影響を及ぼす可能性がある要因を検討した。

研究方法

対象は、2013 年 5 月から 2016 年 3 月までに極低出生体重児のフォローアップ目的で昭和大学病院小児科に通院中の 6 歳以上の学童のうち、書面で研究の同意の得られた児とした。重症心身障害児、呼吸機能検査が指示通りできない精神遅滞や運動発達遅滞の児、先天性心疾患のある児は対象から除外した。

今回の検討では、対象に 2 種類の呼吸機能検査 (FOT とスパイロメトリー) を施行し、得られた測定値を主要評価項目とした。それぞれの呼吸機

能検査は同日に当施設内で施行し、FOT には Mostgraph-01[®] (Chest 社, 東京)、スパイロメトリーには CHEST AC-8000[®] (Chest 社, 東京) を用いた。

FOT の検査手順は以下のとおりである。姿勢は座位でノーズクリップを着用し、頸部を正面中間位として頬部を押さえ、マウスピースを口唇との間に隙間が生じないように啞えさせた。安静を保持して呼吸が安定し次第測定を開始し、1 セットにつき安静呼吸を 10 回行い、その平均値を解析した。1 度の検査で少なくとも 3 セット測定し、医師が判断した最も適切な条件下での測定値を採用した。得られた呼吸抵抗値 (R5, R20, R5-R20) と呼吸リアクタンス値 (X5, Fres) を、当院で作成した基準値で除して 100 を乗じた値を、それぞれ % R5, % R20, % R5-R20, % X5, % Fres として評価した。

スパイロメトリーを用いた検査手順は以下のとおりである。姿勢は座位でノーズクリップを着用し、同席している臨床検査技師のかけ声に合わせて努力呼出を行った。測定は呼吸機能検査ガイドラインに基づいて行い、日本アレルギー学会専門医がスパイログラムとフローボリュームカーブを確認し、技術的な問題などで評価できないと判断したものは解析対象から除外した。スパイロメトリーで得られた測定値の % 肺活量 (% VC) と一秒率 (FEV_{1.0} %) の値から、対象を正常と拘束性障害、閉塞性障害、混合性障害に分類した。

また診療録と患者保護者へのアンケート調査により得た患者背景因子と FOT 測定値の関連を副次評価項目とした。なお患者背景は、児要因、母体要因、環境要因の 3 種類に分類して評価した。児要因としては、分娩形式 (帝王切開か経陰分娩か)、不当軽量児 (Small for Gestational Age, 以下 SGA) の有無、呼吸窮迫症候群 (Respiratory Distress Syndrome, 以下 RDS) の有無、人工呼吸器管理 (NPPV: Non-invasive Positive Pressure Ventilation を含む) の有無、慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease, 以下 CLD) の有無、在宅酸素療法 (Home Oxygen Therapy, 以下 HOT) の有無、抗菌薬投与の有無、気管支喘息の有無の計 8 項目、母体要因としては、妊娠高血圧症候群 (Pregnancy Induced Hypertension, 以下 PIH) の有無、絨毛膜羊膜炎 (Chorioamnionitis, 以下 CAM) の有無、分娩前の母体ステロイド投与の有無の計 3 項目、環

境要因としては、家族の喫煙歴の有無、アレルギーの家族歴の有無の2項目を評価した。なお、SGAは出生体重が在胎期間別出生時体格曲線の10%タイル未満であるもの、RDSはマイクロバブルテストとレントゲン所見によって診断され、人工肺サーファクタントが投与されているもの、CAMは母体の胎盤・臍帯の病理標本から診断されたもの、CLDは先天奇形を除く肺の異常により日齢28を超えて酸素投与を要したものとした。さらにCLDの中でも修正36週時点で酸素投与をされていたものについては、臨床的に肺障害が重度と考えられるため、別に抽出した。

統計解析は、Wilcoxon t 検定を用い、両側検定で $p < 0.05$ を統計学的有意と判断した。統計解析ソフトはJMP Pro 12.2.0 (SAS, 東京)を用いた。本検討は、昭和大学医学部の倫理委員会の承認を得て行われたものである(承認番号1503号)。

結 果

解析対象は21名であり、男女比は男児12人、女児9人であった。呼吸機能検査施行時の対象の年齢は中央値8.5歳(6.4~13.2歳)、身長は123 cm (107.5~157.0cm)、出生体重は927 g (483~1,458 g)であった(表1)。解析対象の患者背景を表2に示した。21名中、SGAは15名(71.4%)、CLDは7名(33.3%)、修正36週に酸素が投与されていたCLDは4名(19.0%)、PIHがあったものは5名(23.8%)、CAMは4名(19.0%)に認められた。

1. FOTの結果

対象学童21人すべてがFOTを正しい手順に則って行うことができ、その測定値を評価することができた。%R5、%R20、%R5-R20、%X5、%Fresの結果を表3に示した。いずれも中央値は100%を超えており、特に%X5、%Fresでは標準値より20%以上高値であった。

2. スパイロメトリーの結果

スパイロメトリーを正しく施行し、医師がフローボリュームカーブを結果として評価できると判断した児は13人(61.9%)であった(表4)。%PEFRおよび%V25が標準値より80%以下であった。拘束性障害(%VC<80%)は2人、閉塞性障害($FEV_{1.0} \% < 80\%$)は1人、混合性障害(%VC<80%、 $FEV_{1.0} \% < 80\%$)は0人であった。

表1 対象の詳細

	人数または中央値(範囲)
男:女(人)	12:9
検査時年齢(歳)	8.5(6.4~13.2)
検査時身長(cm)	123.0(107.5~157.0)
検査時身長(SD)	-0.8(-2.1~1.4)
検査時体重(kg)	21.6(15.4~39.0)
在胎期間(週)	28.4(23.4~35.1)
出生体重(g)	927(483~1,458)
出生体重SDスコア	-1.9(-5.0~0.7)

表2 対象の背景

	有 n (%)	無 n (%)
児要因		
分娩形式(帝王切開:経膈分娩)	20(95.2)	1(4.8)
SGA	15(71.4)	6(28.6)
RDS	13(61.9)	8(28.1)
人工換気(NPPVを含める)	15(71.4)	6(28.6)
CLD	7(33.3)	14(66.7)
CLD [†]	4(19.0)	17(81.0)
HOT	2(9.5)	19(90.5)
抗菌薬投与	17(80.9)	4(19.1)
気管支喘息	8(38.1)	13(61.9)
母体要因		
PIH	5(23.8)	16(76.2)
CAM	4(19.0)	17(81.0)
母体ステロイド	12(57.1)	9(42.9)
環境要因		
検査時の受動喫煙	7(33.3)	14(66.7)
アレルギーの家族歴	18(85.7)	3(14.3)

SGA: small for gestational age, NPPV: non-invasive positive pressure ventilation, RDS: Respiratory distress syndrome, CLD: chronic lung disease, CLD[†]: 修正36週時点で酸素投与を要したCLD, HOT: Home Oxygen Therapy, PIH: pregnancy induced hypertension, CAM: Chorioamnionitis

3. 呼吸機能と患者背景との関連

FOTの結果を患者背景により2群に分け、群間比較した。結果、PIHの有無において%R5、%R20に有意差を認めた(図1)。PIH以外のほかのすべての患者背景(SGAやRDS、CLD等)においてFOTの呼吸機能に群間差を認めなかった。

4. FOTの高値例についての検討

FOT測定値のいずれかが基準値よりも50%以上(一

表 3 FOT の結果 (21 名)

	中央値 (範囲)
% R5	106.7 (73.2 ~ 175.8)
% R20	100.8 (64.3 ~ 174.5)
% R5-R20	109.0 (64.0 ~ 174.1)
% X5	135.2 (55.8 ~ 382.7)
% Fres	122.9 (83.9 ~ 165.2)

表 4 スパイロメトリーの結果 (13 名)

	中央値 (範囲)
% VC	92.3 (74.2 ~ 103.2)
FEV _{1.0} %	86.4 (64.1 ~ 92.7)
% FEV _{1.0}	87.1 (57.9 ~ 99.1)
% PEF _R	73.0 (20.1 ~ 118.2)
% MMF	91.0 (59.3 ~ 150.6)
% V50	81.7 (24.5 ~ 119.5)
% V25	59.4 (15.0 ~ 95.8)

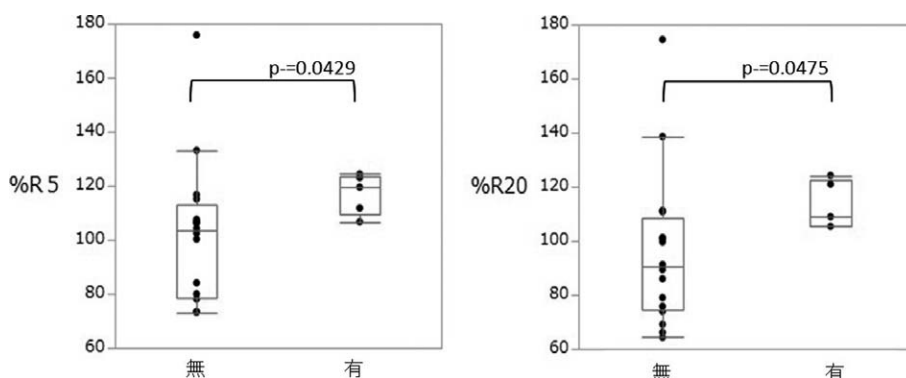


図 1 PIH の有無と % R5, % R20

の位を四捨五入) 高値を示した児は 11 名おり、測定値別には % X5 が 10 人、% R5-R20 と % Fres がそれぞれ 3 人、% R5 と % R20 がそれぞれ 1 人であった (表 5)。

FOT で高値を呈した全 11 症例のうち、10 例で % X5 が高値であった。この点に着目し、% X5 \geq 150 をカットオフポイントとして 2 群に分け、% X5 \geq 150 を X5 高値群、% X5 < 150 を対照群とし、患者背景との関連を Fisher の正確検定を用いて解析した (表 6)。その結果、これらの背景因子について有意差は認めなかったが、CLD の割合は、X5 高値群で 50 % に対し対照群で 18.2 %、修正 36 週時点で酸素投与をされていた CLD (CLD⁺) の割合は、X5 高値群で 30 % に対し対照群で 9.1 % であり、X5 高値群で CLD の合併率が高い傾向がみられた。また CLD 患者のうち X5 高値群は 71.4 % (5 名)、同様に CLD⁺ 患者は 75.0 % (3 名) であった。

考 察

スパイロメトリーを用いた低出生体重児 (特に超低出生体重児) の学童期の呼吸機能に関する報告は世界的に増加傾向にあり¹⁰⁻¹¹⁾、本邦でも近年になって

同様の検討が散見されるようになった^{7,12,14)}。従来のスパイロメトリーを用いた呼吸機能評価研究では、低出生体重児は学童期になっても潜在的な呼吸機能障害を呈する可能性が高いことが報告されており、当検討においても % PEF_R、% V25 が中央値で 20 % 以上の低下を認めていた。しかしこれまで国内外において FOT による低出生体重児の学童期呼吸機能を評価したものはなく、本検討が初めての報告となる。

本検討において学童期の極低出生体重児の FOT 測定値は、すべての測定項目で健常児よりも高い傾向を認め、特にリアクタンス成分の X5、Fres は中央値が標準値より 20 % 以上高値であった。以上のように FOT を用いた評価においても、学童期の極低出生体重児の呼吸機能は、既往歴のない学童よりも悪い傾向が示された。

また、FOT の測定項目のうち特に X5 が高値 (% X5 \geq 150) となる症例が 21 人中 10 人 (48 %) と多かった。そして X5 高値群は対照群に比べ、CLD の割合が多かったことは特徴的である。CLD は早産・低出生体重児に合併する肺疾患であり、2010 年の全国調査で CLD の発症率は、極低出生体

表 5 FOT 高値群の患者背景

症例	(測定値 / 基準値) × 100 ≥ 150					患者背景							
	% R5	% R20	% R5-R20	% X5	% Fres	SGA	RDS	CLD	CLD [†]	PIH	CAM	母体ステロイド	気管支喘息
1	-	-	-	○	○	+	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	○	○	-	+	-	+	+	-	-	+	-
3	-	-	-	○	○	-	+	+	+	-	-	+	-
4	-	-	-	○	-	+	+	+	-	+	-	+	-
5	-	-	-	○	-	-	+	+	-	-	+	-	-
6	○	○	○	○	-	+	+	-	-	-	-	-	+
7	-	-	-	○	○	+	-	-	-	+	-	-	+
8	-	-	-	○	-	+	-	-	-	-	-	+	+
9	-	-	-	○	-	+	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	○	-	+	+	+	+	+	-	-	-
11	-	-	○	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-

SGA : small for gestational age, NPPV : non-invasive positive pressure ventilation, RDS : Respiratory distress syndrome, CLD : chronic lung disease, CLD[†] : 修正 36 週時点で酸素投与を要した CLD, HOT : Home Oxygen Therapy, PIH : pregnancy induced hypertension, CAM : Chorioamnionitis

表 6 X5 高値群と対象群における背景因子別の人数

	% X5 ≥ 150 n = 10	% X5 < 150 n = 11	p 値
SGA	8 人 (80.0 %)	7 人 (63.6 %)	0.36
RDS	5 人 (50.0 %)	8 人 (72.7 %)	0.66
CLD	5 人 (50.0 %)	2 人 (18.2 %)	0.18
CLD [†]	3 人 (30.0 %)	1 人 (9.1 %)	0.59
PIH	3 人 (30.0 %)	2 人 (18.2 %)	1.00
CAM	1 人 (10.0 %)	3 人 (27.3 %)	0.31
母体ステロイド	4 人 (40.0 %)	8 人 (72.7 %)	0.08
BA	3 人 (30.0 %)	5 人 (45.5 %)	0.39

Fisher の正確検定

SGA : small for gestational age, NPPV : non-invasive positive pressure ventilation, RDS : Respiratory distress syndrome, CLD : chronic lung disease, CLD[†] : 修正 36 週時点で酸素投与を要した CLD, HOT : Home Oxygen Therapy, PIH : pregnancy induced hypertension, CAM : Chorioamnionitis

重児で 14.3 %, 超低出生体重児に限定すると 61.2 % と報告されている^{20, 21}。CLD 児は成長過程で、反復性呼吸器疾患や気管支喘息などの呼吸器疾患の合併頻度が高く⁶、CLD と診断されなかった極低出生体重児においても、出生後の未成熟肺に対する呼吸管理の結果、潜在的な肺機能障害が残り、これらは成長による改善が必ずしもみられないという報告もある⁷。CLD の病態は“未熟な肺に対する組織損傷の結果起こる肺組織の線維化”であることから、

CLD 児の呼吸機能は、肺コンプライアンスの指標に影響が出ると考えられる。つまり、スパイロメトリーでは VC が低下する拘束性障害パターンとなり、FOT では X5 や Fres などのリアクタンス成分が高値となることが予測される。これはわれわれの検討において、X5 高値群で CLD の割合が多かったことを強く支持する根拠となる。

一方で、これまでのスパイロメトリーを用いた呼吸機能評価報告では、CLD などによる拘束性障害

を十分に検査で抽出できていない。実際に、Filippone や Hacking らは、学童期の CLD 児の FEV_{1.0} % が正常児より低値となり、閉塞性障害の傾向を報告している^{8,9)}。また、湯船らも学童期の低出生体重児 42 例の検討で、拘束性障害は少なく、48 % に閉塞性障害を認めたと報告している¹⁴⁾。さらに長谷川らの学童期の超低出生体重児 264 例の報告では、74 % に CLD を合併しているものの、肺機能障害を認めた 48 % の内訳は拘束性障害 25 %、閉塞性障害 17 %、混合性障害 6 % であった⁷⁾。

このように、スパイロメトリーを用いた呼吸機能評価では、呼吸機能に障害を呈する報告は多いが、障害パターンの傾向に一定の見解はない。一方で、われわれの研究では CLD 児が 7 人 (33.3 %) いる集団において、スパイロメトリーの測定値により分類される拘束性障害は 1 人 (15.4 %) であったが、FOT では 5 名 (71.4 %) が X5 高値群であり CLD が肺コンプライアンス低下を来すことを示唆した。この結果から FOT が肺コンプライアンスの低下、すなわち拘束性障害をスパイロメトリーよりも鋭敏に検知している可能性が考えられた。

極低出生体重児の学童期呼吸機能と患者背景因子の検討では、PIH あり群で % R5 と % R20 が有意に高かった。Seif らは PIH の児の学童期呼吸機能についてスパイロメトリーを用いて検討し、PIH にたんぱく尿を伴う妊娠高血圧性腎症は、児の喘鳴の早期発症と FEV_{1.0} 低下に有意な関係があったと報告した^{22,23)}。PIH が児の呼吸機能に影響を及ぼす機序を示した研究は少ない。Tang らのラットを用いた研究では、妊娠高血圧性腎症では、胎盤から抗血管新生因子が過剰産生されるため、羊水中においても抗血管新生因子が増加することを証明し、その存在によって胎児の肺胞数や肺血管密度の減少を来すため、肺成熟を阻害すると推測した²⁴⁾。今回の結果に、このような機序が関連している可能性がある。一方で、PIH は呼吸機能に影響しないとする報告もあり、結論は出ていない²⁵⁾。また PIH では胎内で内因性のステロイド産生増加により、胎児の肺成熟が促進されると考えられており、新生児呼吸窮迫症候群の発症リスクを低下させる。胎内でのステロイド産生亢進が児の呼吸機能の長期予後に及ぼす影響に関する報告は著者らが検索した限りでは確認できなかった。しかしながら、切迫早産の母体に対して

胎児の肺成熟促進を目的に行われる出生前ステロイド投与は、出生した極低出生体重児の RDS の罹患率や死亡率を低下させる一方で、発育後の呼吸機能には影響しないことが報告されている²⁶⁾。胎内での生理的な内因性ステロイド産生亢進による影響は、出生前ステロイド投与と同様に短期予後の改善に限定されるのかもしれない。

従来から小児の呼吸機能検査はスパイロメトリーが主流であり、2008 年には基準値およびカットオフ値が統一された²⁷⁾。しかし、スパイロメトリーは最大呼気位から努力呼出を要するため、特に年少児には技術的な困難を伴う。本検討でも 38.1 % が技術的な問題でスパイロメトリーの評価ができなかった。一方で、FOT は安静呼吸で測定が可能であり、年少児でも容易に呼吸機能の評価できる。本検討でも全例が FOT を評価することができ、スパイロメトリーで評価できなかった潜在的な呼吸機能障害を FOT で確認できた。今後、FOT の小児の呼吸機能検査としての普及が望まれる。

Limitation

今回の研究における Limitation は以下の 2 つが考えられる。1 つ目は、被検者数が少ないことである。転居や通院自己中断などで極低出生体重児の長期的なフォローアップが難しく対象数が限定されてしまった。今後症例数を重ねることで、今回の結果の信頼性をより高めることが出来ると考える。また本研究に同意し参加した児は、長期的な定期通院を要する児が多く、選択バイアスがある可能性がある。いずれにせよ今後も研究を継続して対象数を増やし、再検討する予定である。

利益相反

この研究発表の内容に関する利益相反事項はありません。

文 献

- 1) Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (Internet). 2009;2:CD007836 (accessed 2016 Dec 1) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370695>
- 2) 厚生労働省. 出生時の体重別出生数・構成割合. 人口動態統計. 2010. (2016年12月1日アクセス) <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/sui10/>

- 3) 板橋家頭夫, 宮沢篤生, 和田和子, ほか. 2010年に出生した超低出生体重児の死亡率. 日小児会誌. 2016;120:1254-1264.
- 4) Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, *et al.* Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:728-737.
- 5) 上谷良行. 2005年出生の超低出生体重児3歳時予後の全国調査集計結果. 厚生労働省科学研究費補助金 子ども家庭総合研究事業 周産期母子医療センターネットワークによる医療の質の評価と, フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究. 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010. pp99-103.
- 6) Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, *et al.* Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370:758-764.
- 7) 長谷川久弥. 超低出生体重児の就学期における肺機能の検討. 厚生労働省科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究 分担研究 平成24年度総括・分担研究報告書. 2013. pp158-163.
- 8) Filippone M, Sartor M, Zacchello F, *et al.* Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet*. 2003;361:753-754.
- 9) Hacking DF, Gibson AM, Robertson C, *et al.* Respiratory function at age 8-9 after extremely low birthweight or preterm birth in Victoria in 1997. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:449-455.
- 10) Vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, *et al.* Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *J Pediatr*. 2014;164:40-45. e4.
- 11) Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2010;126:115-128.
- 12) Hirata K, Nishihara M, Shiraishi J, *et al.* Perinatal factors associated with long-term respiratory sequelae in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F314-F319.
- 13) 長谷川久弥. 治療・管理・予後 超低出生体重児の学齢期の肺機能 年齢別肺機能. 周産期医. 2014;44:1103-1106.
- 14) 湯舟恵子, 早川利恵子, 田島桂子, ほか. 低出生体重児の就学時期のスパイログラム. 自治医大臨検技師年報. 2015;37:37-40.
- 15) 柴崎 篤, 田村 弦, 黒澤 一. 呼吸器系の身体診察と外来で行える検査法 強制オシレーション法適応と臨床的意義. *Medicina*. 2015;52:1486-1493.
- 16) 平井豊博. 呼吸器 Impulse oscillometry system. 臨病理レビュー. 2014;151:77-85.
- 17) Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, *et al.* Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:191-199.
- 18) 黒澤 一. 呼吸機能検査 モストグラフの開発と応用. 呼吸. 2010;29:40-47.
- 19) Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:554-559.
- 20) 田村正徳. 新生児の慢性肺疾患2005年全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業 超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究 平成18年度総括・分担研究報告書. 2007. pp17-21.
- 21) 南 宏尚. 慢性肺疾患全国調査2010. 厚生労働省科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究 分担研究 平成24年度総括・分担研究報告書. 2013. pp167-170.
- 22) Shaheen SO, Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, *et al.* Hypertensive disorders of pregnancy, respiratory outcomes and atopy in childhood. *Eur Respir J*. 2016;47:156-165.
- 23) Zugna D, Galassi C, Annesi-Maesano I, *et al.* Maternal complications in pregnancy and wheezing in early childhood: a pooled analysis of 14 birth cohorts. *Int J Epidemiol*. 2015;44:199-208.
- 24) Tang JR, Karumanchi SA, Seedorf G, *et al.* Excess soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in amniotic fluid impairs lung growth in rats: linking preeclampsia with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302:L36-L46.
- 25) Ting-An Yen, Hwai-I Yang, Wu-Shiun Hsieh, *et al.* Preeclampsia and the risk of bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants: a population based study. *PLoS One* (Internet). 2013;8:e75168. (accessed 2016 Dec 1) <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075168>
- 26) Nixon PA, Washburn LK, O'Shea TM. Antenatal steroid exposure and pulmonary outcomes in adolescents born with very low birth weight. *J Perinatol*. 2013;33:806-810.
- 27) 高瀬真人, 坂田 宏, 鹿田昌宏, ほか. 日本人小児におけるスパイログラム基準値の作成 最終報告. 日小児呼吸器会誌. 2009;19:164-176.

EVALUATION OF RESPIRATORY FUNCTION FOR SCHOOL AGE OF VERY-
LOW-BIRTH-WEIGHT INFANTS BY USING FORCED OSCILLATION TECHNIQUE

Sayaka YAMAZAKI, Akira HOJO, Tokuo MIYAZAWA,
Taro KAMIYA, Takanori IMAI and Kazuo ITAHASHI

Department of pediatrics, Showa University School of Medicine

Abstract — Despite the progress in perinatal care, the long-term prognosis of very-low-birth-weight infants (VLBWI) has remained controversial. It is reported that these children have respiratory dysfunction upon reaching school age. Spirometry has been the standard method for measuring respiratory function; however, the procedure is difficult for school-age children. The Forced Oscillation Technique (Forced Oscillation Technique: FOT) is a novel method. Our study was undertaken to evaluate the respiratory function of school-age children who were born as very low-birth-weight infants (VLBWI) using FOT (Mostgraph). For school-age children who visited the Showa University Hospital of Pediatrics from May 2013 until March 2016, who were born as VLBWI, we examined two types of respiratory function tests (FOT and spirometry). Also, we evaluated the correlation between participant's characteristics and FOT values. We used Wilcoxon t test to determine statistical significance ($p < 0.05$). Twenty-one children between the age of 6.4 and 13.2 were evaluated. The characteristics were as follows: 15 (71.5 %) were small for gestational age (SGA), 7 (33.3 %) had chronic lung disease (CLD), 4 (19.0 %) had CLD given oxygen at 36 weeks corrected age, and 5 (23.8 %) had pregnancy-induced hypertension (PIH). FOT was carried out for all children in correct procedure, but spirometry was done in 13 children (61.9 %). All FOT values exceeded the standard value, especially more than 20 % at % X5 (reactance at 5 Hz), % Fres (resonant frequency). In addition, CLD group tended to have a high value % X5 ($\% X5 \geq 150$) compared to the standard group. % R5 (resistance at 5 Hz) and % R20 (resistance at 20 Hz) showed a significant difference in PIH cases. The respiratory function could be evaluated by FOT, although we had some cases that could not be evaluated by spirometry. Our data showed that respiratory function has a tendency to be decreased in school-age children of VLBWI. FOT might be a respiratory function test in the future for children.

Key words: forced oscillation technique (FOT), mostgraph, respiratory function, very-low-birth-weight infant

〔受付：12月9日，受理：12月21日，2016〕