

総 説

小児慢性呼吸器疾患

荒 川 浩 一

I. はじめに

慢性呼吸器疾患とは、気道およびその他の肺組織の非感染性慢性疾患と定義される。成人領域においては、気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) が代表であり、頻度が高く予防・治療の可能な疾患である。それ以外に気管支拡張症、慢性副鼻腔炎、過敏性肺炎、肺ガン、肺線維症、慢性胸膜疾患、塵肺、肺好酸球増多症、肺性心、肺高血圧、肺塞栓症、アレルギー性鼻炎、サルコイドーシス、睡眠時無呼吸症候群などが含まれる。WHO は2000年に慢性呼吸器疾患を主要な慢性疾患として取り上げている。その理由として慢性呼吸器疾患は世界的に増加しており、各国、特に発展途上国では、それによる負担が増加しているためである。喫煙は慢性呼吸器疾患、特に COPD では最も大きい危険因子であるが、それ以外に屋内の大気汚染、アレルギー、職場での刺激物質も危険因子に含まれ、これらに対する効果的な予防・管理の実施で罹患率や死亡率を低下させることが知られている。

一方、小児科領域では、慢性呼吸器疾患という概念はやや馴染みが少なく一般的に用いられていないのが現状かもしれない。唯一、厚生労働省小児慢性特定疾患治療研究 (小慢) 事業における対象疾患群のひとつとして「慢性呼吸器疾患」が思い浮かぶのではないだろうか。小慢で対象となっている慢性呼吸器疾患は、気管支喘息、気管狭窄、先天性中枢性低換気症候群、

慢性肺疾患、線毛機能不全症候群、先天性肺胞蛋白症、嚢胞性線維症、本態性肺へモジデローシスであり、頻度や重要性から前4疾患について概説し、次に小慢における慢性呼吸器疾患に関して述べる。

II. 小児気管支喘息

1. 病 態

気管支喘息は、発作性に繰り返す喘鳴、呼吸困難、咳嗽を特徴とし、病理学的には気道の粘膜や筋層にわたる可逆性の狭窄性病変と、持続性炎症および気道リモデリングと称する組織変化からなる。気道リモデリングとは、上皮細胞の剥離、分泌細胞の過形成、基底膜網状層の肥厚、平滑筋細胞の肥大・過形成、毛細血管増生などの組織変化を指し、軽症喘息患者においても認められることが明らかとなった。小児においても、基本的な病態は成人とほぼ同様と考えられているが、最近の報告では、気道リモデリングは乳児喘息では認められず、幼児期から好酸球性炎症とともに認められることが示されている。気道リモデリングは、喘息の重症・難治化に深く関与すると考えられ、その防止が喘息治療の主要な目標となっている。そのために、発作がない状態においても重症度に応じた治療を継続するという治療方針になっている。さらに、小児では気道や肺が発達過程にあるために、小児の各年齢の病態や臨床症状に即した治療・管理指針が必要とされ、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (JPGL) が作成された。現在の目覚ましい医療技術の進歩や生

Chronic Respiratory Diseases in Children

Hirokazu ARAKAWA

群馬大学大学院小児科学分野

別刷請求先: 荒川浩一 群馬大学大学院小児科学分野 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

Tel: 027-220-7111 Fax: 027-220-8215

活の変化に対応すべく改訂が繰り返され、最新では JPGL2012が刊行された¹⁾。

JPGL2012の基本的な考え方

すべての患者にエビデンスに基づいた標準的な治療を提供すべきであるという考え方は、いまや気管支喘息を含む多くの慢性疾患の治療・管理を行ううえで基本となっている。日本小児アレルギー学会では、2000年からガイドラインの作成に関わり、改定を繰り返しながら今日に至っている。基本的な考え方として、

- ①ガイドラインの対象は一般小児科医である。
- ②喘息の本態は気道の慢性炎症である。
- ③治療の本質は炎症の制御・改善であるが、炎症に伴う気道リモデリングの予防・治療を目指し、最終的には寛解時において呼吸機能を正常に保つ。
- ④患児の重症度を踏まえたうえで症状のコントロール状態を指標に治療・管理を行う。
- ⑤重症度分類および年齢区分は従来の基準を踏襲する。
- ⑥正確な診断が治療開始および継続に必須である。
- ⑦環境調整、薬物による抗炎症治療、それを支える教育・啓発が治療・管理の重要な柱である。さらに、新しい知見をエビデンスに基づいて加えることが言及されている。

2. 疫学

厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業において、47都道府県の公立幼稚園、小学校、中学校、高校で気管支喘息有症率調査がISACC調査用紙を用いて実施された²⁾。その結果、6～7歳の喘息有症率は13.9% (2005年)、13.5% (2008年)、13～14歳が8.8%、9.6%、16～17歳は8.3% (2008年)、3～5歳は19.9% (2008年)であった。小中学生の過去12か月間の喘息有症率はそれぞれ13.9%、8.8%であった。喘息有症率は若年小児で明らかに男子に多く、思春期ではほぼ男女同数となった。47都道府県別の喘息有症率は小中学生とも最大で約2倍の格差が認められた。

気管支喘息入院患者数は、吸入ステロイド薬を中心とする長期管理により5～9歳、10～14歳で減少している。一方、0～4歳の乳幼児の入院患者数は2002年の段階では減少していない。現在、乳幼児喘息における早期診断、早期介入が重要視されている。

年齢別喘息死亡率をみると、5～34歳では1960～

1970年代と1990年代に「喘息死の流行」とも言える増加時期があった。1960年代は10～14歳の増加が顕著で、1980～1990年代の増加では10～19歳のみの喘息死亡率が増加した。近年ではガイドラインの普及や治療法の進歩により喘息死は急激に減少し、最近の小児喘息死亡率は、低率で安定した状態にあると言えよう¹⁾。

3. 鑑別診断およびコントロール評価に必要な検査

喘息発作の症状は、笛声喘鳴を伴う呼吸困難である。このような症状を反復する年長児であれば、喘息の診断をすることは比較的容易である。一方、乳児においては、喘息でなくても種々の原因で喘鳴を呈することが多いため、乳児喘息の診断は必ずしも容易ではない。しかしながら、発症早期からの適切な治療・管理を実現するために、気道感染の有無にかかわらず明らかな呼気性喘鳴を3エピソード以上繰り返した場合に乳児喘息と診断することが提唱された。

一旦、喘息と診断がつけば重症度を判定し、薬物による長期管理を考慮する。治療開始時点での重症度の判定は治療の根幹をなすが、治療開始後はコントロール状態を継続的に評価し、薬剤の過剰投与が生じないように留意しながら良好なコントロール状態を維持してQOLの改善を図り、呼吸機能の正常化を目指す(図)。良好なコントロールを維持するためには、患児および家族が薬物療法や環境整備の意義や技術などを十分に理解し、治療に対する意欲を維持できるように教育および啓発に努めるとともに多方面から十分な支援を行うことが肝要である。

コントロールの指標としては、喘息日誌による臨床症状の把握ならびにピークフローモニター(PEFR)による気道閉塞の程度や日内変動の把握がなされる。また、C-ACT (Child Asthma Control Test) やJPAC (Japanese Pediatric Asthma Control Program) 設問表は、小児でも用いることのできる簡便な長期治療管理の判定法である。最近、気道炎症の客観的評価法として、呼気中一酸化窒素濃度の測定が有用と言われ、一般臨床でも応用ができるようになってきている。

4. 治療方針

小児喘息の治療目標は、症状のコントロール、呼吸機能の正常化、QOLの改善があげられる(表1)。喘息の治療・管理に当たっては、アレルギーおよび増悪

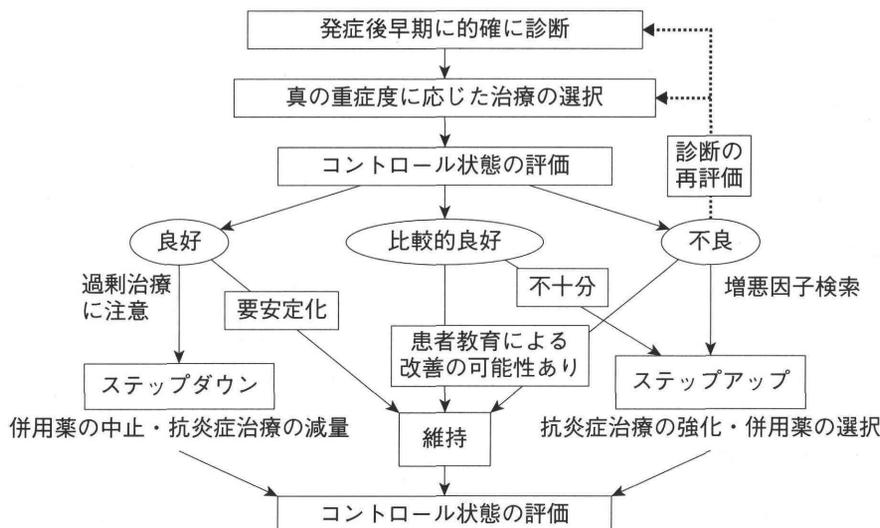


図 コントロール状態による長期管理の進め方

表1 小児気管支喘息の治療目標

最終的には寛解・治癒を目指す。日常の治療の目標は、 症状のコントロール
β ₂ 刺激薬の頓用が減少、または必要がない 昼夜を通じて症状がない
呼吸機能の正常化
ピークフローやスパイロメトリーがほぼ正常で安定している 気道過敏性が改善し、運動や冷気などによる症状誘発がない
QOLの改善
スポーツも含め日常生活を普通に行うことができる 治療に伴う副作用が見られない

因子を排除する環境調整、薬物による抗炎症治療、それを支える教育および啓発が特に重要である。

1) 発作時の治療

救急体制は各医療機関により人員や設備などに違いがあり、それぞれに適した治療手順の作成や患者のトリアージ法が必要である。医療機関での対応としては、家庭での治療を把握したうえで発作の強度を評価し、迅速に治療を進めていくことが大切である。基本として、どの発作強度でもβ₂刺激薬は初期治療薬と位置づけられる。反復吸入にても反応不十分、無効、悪化例には、ステロイド薬の内服か静注を併用する。大発作であればβ₂刺激薬吸入の頻回反復、ステロイド薬の定期静注、アミノフィリン持続点滴、さらにはイソプロテレノール持続吸入を実施する。呼吸不全で意識状態の悪化、Paco₂が65mmHg以上、100%酸素投与下でPao₂が60mmHg未満では挿管による人工呼吸管理が必要となる。β₂刺激薬の副作用としては、動悸、頻脈、不整脈、振戦、嘔気、嘔吐、血圧低下、血清K低下、心筋障害があり、特にイソプロテレノール持続吸入の場合は細心の注意を払う。アミノフィリンは、痙攣な

どの副作用が起こりうるので注意が必要で、てんかんや中枢神経系の疾患を合併している患児の場合は使用を控える。

2) 長期管理に関する薬物療法

気管支喘息の重症度は、間欠型、軽症持続型、中等症持続型、重症持続型、最重症持続型の5つに分類される。小児喘息のよりよい予後確立するためには発症早期からの適切な診断に基づく治療・管理（早期介入）が重要である。

JPGL2012では、多くの重症度において基本治療薬として吸入ステロイド薬を推奨している。小児科領域では、エアロゾル、ディスカス製剤、懸濁液が使用可能であり、年齢等を考慮して選択し十分な吸入指導を行う。また、ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）やDSCGもステップ2の基本治療における薬物の選択肢として明記されている。それ以外の長期管理薬としては、長時間作用性交感神経β₂刺激薬（LABA）があり、重症度に応じてこれらの薬剤を1つまたは複数併用して治療を行う。また、サルメテロールとフルチカゾン配合剤もステップ3の追加治療、ステップ4に記載されている。一方、乳児におけるテオフィリン徐放製剤の使用は、痙攣などの副作用を考慮すると非専門医は控えた方が無難であろう。治療開始には早期に十分な効果をあげるステップダウン方式が好ましい。

5. 予後

気管支喘息は発作間欠期でも慢性気道炎症が存在しているため、発作時以外でも炎症を抑える治療、特に抗炎症作用を有する薬剤を継続する必要がある。この

ような治療法の考え方が普及するようになってからは喘息コントロールの目覚ましい改善が見られ、さらには喘息死が著減している。一方、乳幼児期に吸入ステロイド薬で早期治療介入しても喘息の自然経過を変えることができなかつたという結果が大規模試験で報告されている³⁻⁵⁾。しかし、喘息の発症早期から発作のない状態を維持していくことで、将来、成人まで持ち越す重症喘息を来しにくくさせることも報告されている⁶⁾。

Ⅲ. 気管狭窄：tracheal stenosis⁷⁾

気管狭窄は、気管軟骨の形成異常のため生じる疾患と考えられ、狭窄部には膜様部が存在せず、気管壁の全周を軟骨がドーナツ様に取り囲んでいる。狭窄の形態により、全長型、漏斗型、限局型の3つに分類される。気管支の分岐異常を合併していたり、肺動脈による血管輪（PA sling）を合併することも多い。症状は、生後1～2か月頃から喘鳴、チアノーゼ発作などの呼吸器症状が認められ、上気道炎を契機に呼吸困難が強くなり、気管内挿管時に、気管内チューブが挿入できないことから発見される。また、他の合併奇形が多いため、その治療に際して気管内挿管が試みられたときに発見されることも多い。

外科的治療として、狭窄が気管全長の1/3までの症例は狭窄部を切除し端々吻合する。それ以上の広範囲狭窄例に対しては、種々の気管形成術が行われている。実際には、狭窄部を縦切開し、自家グラフト（肋軟骨、骨膜、心膜など）や食道壁を用い内腔を拡大する方法やスライド気管形成術（slide tracheoplasty）なども試みられている。また、最近では内視鏡下に狭窄部をバルーンにて拡張し、金属ステントを留置して拡大を図る方法も試みられている。PA sling との合併例では、心臓外科との連携も必要となる。

Ⅳ. 先天性中枢性低換気症候群：Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS)

CCHSは脳幹部自律神経中枢の先天的な形成異常、機能不全により睡眠時に低換気あるいは無呼吸を呈し呼吸不全を来すことが特徴の疾患である。重症型では覚醒時にも低換気を呈する。低換気を来すような呼吸器や神経疾患および先天奇形は除外される。1970年にMellinsらによって報告され⁸⁾、発生頻度は50,000～200,000出生に1と推定されている。CCHSの診断は

出生後まもなく臨床的にその存在に気がつかれ、臨床症状からなされることが多い。近年、Amielらが神経堤細胞の分化や遊走に關与するRET遺伝子の転写調節因子であるPHOX2Bの異常を見いだし⁹⁾、日本では早坂らが51例の変異例を報告した¹⁰⁾。現在、CCHSは92%にPHOX2Bのpolyalanine伸長変異を認め、残りの8%はmissense, nonsenseやframe shiftなどのnonpolyalanine伸長変異による¹¹⁾。さらに、伸長変異の程度が軽い場合には遅発発症型となることがある。このような事情からも診断確定には遺伝子診断が極めて有用で必須となつてきている。

合併症に関しては、Hirschsprung病に代表される消化管機能障害、不整脈、神経原性腫瘍、顔面の低形成など多岐にわたり、これらの出現頻度は変異の種類あるいはpolyalanine伸長変異の伸長数に影響される。中枢神経系の合併症も非常に多く、発達の遅れ、運動発達の遅れ、学習障害やけいれんなどが高頻度に出現し、人工換気を要する時間が長いほど頻度は増加する。

Ⅴ. 慢性肺疾患：chronic lung disease：CLD

日本では、1996年の厚生省研究班により¹²⁾「先天性奇形を除く肺の異常により酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日齢28を超えて続くもの」と定義されている。発症病態は、以前は28週以降の炎症により構造的に組織が傷害され線維化した無気肺が主体であった（Old bronchopulmonary dyskinesia：BPD）。しかし、最近では23～28週の肺胞構造の単純化・発達不良や発達停止によるものが目立ってきている（New BPD）¹³⁾。

わが国のCLD発症状況は、極低出生体重児（1,500g未満）で64%、超低出生体重児（1,000g未満）は70%である¹⁴⁾。2000年の新生児全国調査ではCLDがある超低出生体重児の3歳時の予後は精神発達遅滞や脳性麻痺が起きやすく、在宅酸素療法（HOT）の必要性が高く喘息も発症しやすいと報告している。

超低出生体重児の11歳時の予後についての報告では¹⁵⁾、CLDがある群はサーファクタントやステロイドの投与率が高く、ステロイドの投与期間が長く、HOT導入率が高かった。対照群（正期産児の同級生）との比較では、超低出生体重児は身長・体重・BMIが低値で、胸郭の左右差、ハリソン溝、漏斗胸を有する率が高かった。また、過去12か月の抗喘息薬使用率および喘鳴発作頻度は、対照群に比べ有意に高かつ

た。特に、喘鳴発作頻度は非CLD群と比較してCLD群で有意であった。呼吸機能についても、ベースラインおよび気管支拡張薬吸入後の1秒量は対照群よりCLD群で有意に低く、重度のリモデリングが生じていると考えられた。気管支拡張薬吸入後の1秒量の変化率は一部の症例では多少の可逆性がみられたが、低値であった。CLD児群、非CLDの正期産児群および非CLDの早産児群で気道過敏性を比較したところCLD児群で気道過敏性が有意に亢進していた¹⁶⁾。

CLDの急性増悪には短期間の全身性ステロイド薬が用いられるが、吸入ステロイド薬は症状の頻度や予後は変えないとされている^{17,18)}。また、LTRAやLABAの効果については十分に検討されていない。一方、RSウイルス感染に対してはパリビズマブの予防効果が期待されており¹⁹⁾、反復性喘鳴の発症率は、特にアトピーの家族歴がない群で低下することが示されている。

一般に、呼吸機能の1秒量は健常者では青年期以降、経年的に年間約30ml低下する。早産の低出生体重児でCLD発症例では、青年期ですでに最大レベルが低値であり、喫煙の影響が加わると早期にCOPDを発症する可能性があり、小児期からの予防・治療が重要である。

VI. 小児慢性特定疾患治療研究(小慢)事業と慢性呼吸器疾患

小児慢性疾患のうち小児がんなど特定の疾患は、その治療が長期間にわたり、医療費の負担も高額となる。小慢事業の目的は、治療の確立と普及を図り、併せて患者家庭の医療費の負担軽減にも資するため、医療費の自己負担分を補助するものである。昭和49年より厚生事務次官通知により実施され、平成16年に「児童福祉法の一部を改正する法律」として成立・公布され、安定的な制度として確立された。悪性新生物、慢性腎疾患、慢性心疾患など11疾患群、514疾患を対象に18歳未満(引き続き治療が必要と認められる場合は、20歳未満の児童)が対象年齢となっている。

小慢は、平成10年度から医療機関より提出された対象疾患の医療意見書に基づいて各自治体で入力・登録され、中央で集計・解析が行われている。小慢の登録データは、全国的に同一の基準で行われているため、本邦での小児慢性疾患の疫学動態を解明するうえで非常に有用となっている。平成17年度に、症状の重さ、

治療にかかる費用並びに他の公費負担の適応状況などを考慮し、対象疾患の見直しが行われた。また、対象疾患ごとに認定基準が厚生労働大臣告示で示された。認定基準の策定に当たっては、重篤な慢性疾患の患者を基本として支援の必要性を考慮し、疾患の特性に合わせて症状や検査値、治療内容などによる簡便な基準が採用された。

慢性呼吸器疾患の対象疾患は、平成16年度までの旧制度において喘息と気管支拡張症(1か月以上の入院に限る)であったが、平成17年度より、治療で人工呼吸管理、酸素療法、気管切開、挿管、中心静脈栄養のうち1つ以上を必要とする先天性中枢性無呼吸症候群、慢性肺疾患や気管狭窄、および疾患により症状を有する先天性肺胞蛋白症、線毛機能不全症候群、嚢胞性線維症や肺ヘモジデロージスが対象疾患として追加された。気管支喘息に関しては、①3か月に3回以上の大発作がある場合、②1年以内に意識障害を伴う大発作がある場合、③治療で、人工呼吸管理または挿管を行う場合、④概ね1か月以上長期入院療法(平成18年度より追加)を行う場合と認定基準が厳格になった(表2)。

1. 年度別疾患頻度

小児慢性呼吸器疾患の登録数は、平成22年度では2,410件であり、最多年度である平成12年度の11,934件から比較すると約5分の1に減少している。登録疾患では、平成12年度では、気管支喘息が11,878件あり99.5%を占めていた。一方、平成22年度は、気管支喘息が521件、慢性肺疾患が923件、気管狭窄が640件、中枢性睡眠時無呼吸症候群が154件、気管支拡張症が81件、肺ヘモジデロージスが47件、嚢胞性線維症が8件であった。平成17年度の見直しから、気管狭窄および慢性肺疾患の件数が年々増加している。

2. 非継続症例

小慢事業による医療費助成の継続を希望する場合、年度毎に申請書の提出が求められている。しかし、小慢データに登録された者の中には、さまざまな理由により翌年度に登録されない者(以下、非継続症例)がみられる。この非継続症例になった理由等を把握する仕組みがなく、そうした患者の経過や予後は把握されていない。

慢性呼吸器疾患で、平成20年度に登録され平成21年

表2 追加された喘息の基準

平成18年4月1日

旧	新
次のいずれかに該当する場合 1. 3か月に3回以上の大発作がある場合 2. 1年以内に意識障害を伴う大発作がある場合 3. 治療で、人工呼吸管理または挿管を行う場合	次のいずれかに該当する場合 1. 3か月に3回以上の大発作がある場合 2. 1年以内に意識障害を伴う大発作がある場合 1年以内に興奮・錯乱、意識低下等の急性呼吸不全状態が考えられる発作で、パルスオキシメーターによる酸素飽和度が91%未満の場合 3. 治療で、人工呼吸管理または挿管を行う場合 4. 概ね1か月以上長期入院療法を行う場合 (1) 当該長期入院療法が小児の気管支喘息の治療に精通した常勤の小児科医の指導下で行われること (2) 当該長期入院療法を行う医療機関に、院内学級、養護学校等が併設されていること (3) 医療意見書と共に次の2つのデータがあること ・非発作時のフローボリュームカーブ ・直近1か月の吸入ステロイドの1日使用量

度に登録されなかった非継続症例の登録疾患内訳としては気管支喘息では237名(45.5%)、慢性肺疾患は166名(31.9%)、気管狭窄は78名(15.0%)であった。平成21年度に非継続症例となった慢性呼吸器疾患群の497例に関して、受診している病院の医師に対して郵送法によるアンケート調査を行った²⁰⁾。

アンケート回答数は247件(49.7%)で、疾患別に返送数を見ると、気管支喘息79名(35.3%)、慢性肺疾患59名(36.2%)、気管狭窄32名(41.6%)であった。非継続症例の疾患別理由としては、気管支喘息では死亡例はなく、重症度要件を満たさなくなったのが44名、その他は35名であった。慢性肺疾患では死亡例が11名、重症度要件を満たさなくなったのが27名、その他は21名であった。気管狭窄は死亡例が11名、重症度要件を満たさなくなったのが5名、その他は16名であった。なお、その他としては、20歳以上になったという年齢要件、その他のサービスへの移行、転院や不明などが含まれる。

気管支喘息では、重症度要件を満たさなくなった症例が多く認められたが、実際に疾患の重症度を検討すると中等症以上の症例が60.8%、重症以上の症例が36.7%を占めていた。現在、ガイドラインが普及し、治療薬の進歩により症状のコントロールは可能となってきている。そのために、年度を超えて小慢の重症度要件を満たす症状を呈する症例は少なくなってきている。しかしながら、重症以上の症例は複数の抗喘息薬によりコントロールされているわけで、抗喘息薬は高価であり家族の経済的な負担は相当なものと思われる。治療を中断すれば、症状が悪化して医療経済的には費用がかかる可能性が高いことを考慮して、小慢の

登録における要件緩和が望まれる。

一方、慢性肺疾患や気管狭窄では死亡例も多く認められた。慢性肺疾患の死亡因子としては、在胎36週以降で肺低形成などの疾患が多く、中枢神経系の合併が多かった。また、気管狭窄では、気管切開、知的障害や日常生活に障害のある児が多かった。すなわち、これら両疾患の対象症例は、非常に重症症例が含まれることが示唆される。

Ⅶ. 将来の展望

慢性呼吸器疾患は、発展途上国のみならず先進国においても増加しつつあり、患者およびその家族のみならず地域での負担となっている。気管支喘息に関しては、ガイドラインの普及や治療の進歩で患児の生活の質は非常に向上しているが、寛解・治癒までの道のりはまだ遠いところにある。さらに、薬物療法の進歩に比べて発症予防の実践的な方法は確立していない。今後のテーマであろう。

喘息以外の稀な慢性呼吸器疾患については、診断や治療法の進歩により救命される症例が増加している。一方で、気管切開、酸素療法など継続的な医療が必要な症例も増えている。これまで、慢性呼吸器疾患についての統計は十分に整備されていなかった。小慢データは、全国的に同一の基準で行われているため、本邦での小児慢性呼吸器疾患の疫学動態を解明するうえで非常に有用となっている。さらに、より有効に活用するためには、疾患に応じた新規登録票が必要と思われる。

文 献

- 1) 日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012. In: 森川昭廣, 西間三馨・監修, 東京: 協和企画, 2012.
- 2) 平成19~21年度厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書, 気管支喘息の有症率・ガイドラインの普及効果と QOL に関する全年齢階級別全国調査に関する研究. 主任研究者・赤澤 晃. 2009.
- 3) Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 2006 ; 354 : 1998-2005.
- 4) Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN) : double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006 ; 368 : 754-762.
- 5) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006 ; 354 : 1985-1997.
- 6) Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study : 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 ; 109 : 189-194. Review.
- 7) 荒川浩一, 森川昭廣. 症状・臓器からみた外科疾患との鑑別: 呼吸器, 横隔膜, 小児科診療 2003 ; 66 : 1501-1506.
- 8) Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM. et al. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). *Medicine (Baltimore)* 1970 ; 49 : 487-526.
- 9) Amiel J, Laudier B, Attié-Bitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat. Genet*. 2003 ; 33 : 459-461.
- 10) 早坂 清, 荒井博子, 吉田悠紀, 他. 先天性中枢性肺胞低換気症候群における PHOX2B 遺伝子異常について. *日児誌* 2011 ; 115 : 769-776.
- 11) Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, et al. Congenital central hypoventilation syndrome : PHOX2B mutations and phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006 ; 174 : 1139-1144.
- 12) 藤村正哲. 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究. 厚生省心身障害研究班「新生児期の疾患とケアに関する研究」平成7年度研究報告書 1996 ; 35-39.
- 13) Baraldi E, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1946-1955.
- 14) 田村正徳, 他. 我が国における低出生体重児の慢性肺疾患の発症状況. 超低出生体重児の慢性肺障害予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床試験. 厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業: 臨床試験推進研究 (平成18-20年度).
- 15) Fawke J, Lum S, Kirkby J, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm : the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182 : 237-245.
- 16) Mochizuki H, Ohki Y, Nako Y, et al. Transcutaneous oxygen tension measurements during methacholine challenge of prematurity in infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1998 ; 25 : 338-342.
- 17) Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2006 ; 41 : 703-708.
- 18) Pelkonen AS, Hakulinen AL, Hallman M, et al. Effect of inhaled budesonide therapy on lung function in schoolchildren born preterm. *Respir Med* 2001 ; 95 : 565-570.
- 19) Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 126 : 256-262.
- 20) 平成23年度厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書. 小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究: 非継続症例に関する転帰調査~平成21年度慢性呼吸器疾患群調査~. 分担研究者・荒川浩一. 2011.