

別添 4

厚生労働科学研究費 補助金研究報告書  
分担研究報告書

CLD 児の長期呼吸機能の測定と呼吸機能低下と関連する周産期因子の同定に関する研究

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

中村 友彦 (長野県立こども病院 院長)

小川 亮 (長野県立こども病院 新生児科 副部長)

研究用要旨

**【緒言】**

早産児の慢性肺疾患 (CLD) は修正 36 週時点の呼吸補助の有無による診断が一般的だが、長期呼吸予後を反映するか不明である。青年期 (14~18 歳) までの呼吸予後、QOL、体格に関するアンケート調査を行った。

**【方法】**

2003~2008 年に研究参加 7 施設の NICU に入院した在胎 28 週未満の児を対象とした。重度の精神発達遅滞や脳性麻痺、染色体異常、気道や心臓の手術歴のある児は除外した。対象者へ調査票を郵送し、同意した方から無記名で回答を得た。結果を周産期情報とリンクして解析した。長野県立こども病院倫理委員会の承認を得た。

**【結果】**

回答 243 例、回答率 57.4%、平均年齢 16.5 歳。CLD なし群 140 例、CLD あり群 103 例。呼吸器症状による再入院歴は CLD なし群 34.0%、CLD あり群 33.1%で有意差はなかった。原因はともに RS ウイルス感染、喘息発作の順であった。喘息既往歴は CLD なし群 27.2%、CLD あり群 15.7%で多変量解析による有意差はなかった。12 か月の期間有症率は CLD なし群 6.8%、CLD あり群 5.0%で有意差はなかった。QOL 総得点は CLD なし群 71.9 点、CLD 群あり 71.0 点で有意差はなかった。体重と身長  $z$ -score は CLD 群で有意に低値であった。

**【まとめ】**

呼吸器症状による再入院歴、喘息既往歴、12 ヶ月期間有症率、QOL スコアは CLD の有無による有意差はなかったが、身長と体重は CLD あり群で有意に小さかった。

## A. 研究目的

新生児慢性肺疾患（CLD; Chronic Lung Disease）は未だ早産児の重篤な合併症であり発症率は減少しておらず新生児医療において重大な課題である。CLD の影響は長期呼吸器症状による再入院歴、喘息症状、青年した。

## B. 研究方法

都立墨東病院、大阪母子医療センター、倉敷中央病院、国立岡山医療センター、沖縄県立中部病院、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、長野県立こども病院の多施設共同横断的研究を行った。対象は当該7施設で2003年から2007年に出生しNICUに入院した在胎28週未満の早産児とした。NICU入院中もしくは退院後の死亡例、染色体疾患のある児、アンケートの回答が困難な重度の精神発達遅滞(DQ<70)や脳性麻痺のある児、呼吸への影響が強いと考えられる重度の胃食道逆流、心臓や気道や肺の手術歴のある児は除外した。さらに、転居などで住所不明の児と周産期データの収集が困難であった児も対象外とした。

研究に際して長野県立こども病院倫理委員会 (Approval No. S-03-10)もしくは当該施設倫理委員会・施設長の承認を得た。同意を得た対象者よりアンケート調査票の回答を得た。

調査は対象児とその家族へアンケート調査票を郵送する形式で行った。各対象者がフォローを受けている施設より郵送が行われた。アンケートは児と家族の各々に対して行った。本人への調査票は、日本語版ISAAC喘息質問票<sup>1</sup>、Kiddo-KINDL®日本語版<sup>2</sup>、身長、体重などとした。Kiddo-KINDL®はQOL

にわたり、退院後の日常生活にも影響すると言われている。しかしそのデータは少ない。今回我々は、CLDの長期的な影響を明らかにするために、早産児の青年期までの

期のQOLに関するアンケート調査を計画尺度で、6つ下位尺度に各4項目の質問があり、各項目と総得点は0~100点に換算される。得点が高いほどQOLが高いとされる。体重と身長のZスコアは、日本小児内科学会の小児の成長評価表<sup>3</sup>を用いて算出した。

家族への調査票は、家族の喘息の既往、妊娠中と家庭内での喫煙状況、呼吸器症状による入院歴などとした。母体と対象児の周産期歴やNICU入院中の治療経過に関してはNRNJデータベースもしくはカルテ情報より収集した。

CLDの定義はNIH修正36週CLD重症度分類<sup>4</sup>を用いて、日齢28での酸素投与かつ修正36週での酸素投与または陽圧呼吸が必要な例とした。CLD36の既往のあった群を「CLDあり群」、CLD36の既往のなかった症例を「CLDなし群」として、呼吸器症状による入院歴、喘息症状、QOL、体格が両群で異なるのか比較検討を行った。

## C. 研究結果

対象施設で2003年から2007年に出生しNICUに入院した在胎28週未満の早産児は838例であった。このうち234名を次の理由で除外した。死亡120例、染色体異常4例、精神発達遅滞82例、重度の脳性麻痺27例、心臓や気道や肺の手術歴のある児1例。さらに転居などで住所不明174例と周産期データの収集困難の7例は対象外とした。最

最終的に 423 例に調査票を送付し、回答を得たのは 243 例 (57.4%) であった。CLD あり群 140 例、CLD36 なし群 103 例となった。両群の背景は表 1 にまとめた。CLD あり群で有意に在胎期間が短く ( $p < 0.001$ )、出生時体重が小さく ( $p < 0.001$ )、small for gestational age が多かった ( $p = 0.04$ )。単胎の割合は CLD あり群で少なかった ( $p = 0.046$ )。Apgar score 1 分値は CLD36 あり群で有意に低値 ( $p = 0.02$ ) であったが 5 分値には有意差はなかった ( $p = 0.26$ )。胸部 X 線所見での泡沫状/不規則索状気腫状陰影は CLD あり群で有意に多い結果であった ( $p = 0.03$ )。妊娠中の喫煙 ( $p = 1.00$ )、家族の喫煙 ( $p = 0.80$ ) に有意差はなかった。両親の喘息の既往は有意な差はなかったものの CLD なし群で父 ( $p = 0.21$ )、母 ( $p = 0.19$ ) とも多い傾向にあった。

退院後の呼吸器症状による再入院歴と ISAAC 喘息質問票の結果を表 2 にまとめる。呼吸器症状による再入院は両群とも 3 人に 1 人が経験していたが有意差はなかった ([odds ratio(OR)], 0.96; 95% confidence interval(CI), 0.38-1.28)。入院理由として多いのは RSV 感染、喘息発作によるものであった。RSV 感染に関しては 1 歳以降での入院が多かった (32/37)。複数回の再入院 ([OR], 0.94; 95%CI, 0.48-1.84) や 6 歳以降の再入院 ([OR], 0.60; 95%CI, 0.18-2.03) に関しても両群で有意差はなかった。喘鳴の既往 ([OR], 0.43; 95%CI, 0.23-0.81)、喘息の既往 ([OR], 0.50; 95%CI, 0.27-0.94) とも CLD なし群で有意に多かった。しかし両親の喘息既往と RSV 感染による入院既往を調整因子として多変量解析を行った結果、喘息の既往に関しての有意差はなかった ([adjusted OR], 0.61; 95%CI, 0.32-1.18)。最近 12 ヶ月以内

の期間有症率は有意差がなかった ([OR], 0.72; 95%CI, 0.25-2.13)。

QOL の結果を表 3 にまとめた。総得点 ( $p = 0.61$ )、下位尺度 6 項目のいずれも両群で有意な差はなかった。

体格の結果を表 4 にまとめた。体重、身長とも CLD の既往のある児で有意に小さかった。体格に影響すると思われる、在胎期間、SGA、性別に関してサブグループ解析を行い、在胎期間では在胎 25-27 週で CLD 既往の有無による有意な差を認めたが在胎 22-24 週では有意な差は体重、身長ともに認めなかった。Small for gestational age の有無による有意差はなかった。

#### D. 考察

##### 呼吸器症状による再入院率

呼吸器症状による再入院率は今回の検討では CLD 既往の有無による有意な差はなかった。対象が異なるが、極低出生体重児の 18 歳までの観察研究<sup>5</sup>では CLD の既往のある児は有意に再入院のリスクが高かった。年齢とともに入院は減少していた。今回の検証でも 6 歳以降の入院は少なかった。1 歳以降での RSV 感染による入院は CLD 既往の有無に関わらず主要な入院理由となっていた。Palivizumab の早産児への接種期間(在胎 28 週未満で 12 ヶ月齢以下)を見直す余地がある。

##### 喘息

多変量解析の結果、CLD 既往の有無による喘息の既往と期間有症率の差はなかった。Systematic review<sup>6,7</sup>で早産児と喘息の関連は指摘されているが、CLD 既往と喘息有病率の差に関しては議論の余地がある。

Systematic review では、17 件がレビューに含まれ、全体的には CLD 既往のある児は既往のない児と比較して喘息の有病率が高かったものの、統計的に有意な差があったのは 1 つの研究<sup>8</sup>のみであった。Tarazona らが行った多施設横断研究<sup>9</sup>では、在胎 28 週未満の早産児の青年期で、CLD 既往の有無によって喘息や喘鳴の既往歴に差はなかった。

## QOL

在胎 28 週未満の早産児の青年期の QOL は、CLD 既往の有無による有意な差がなかった。下位項目に関しても有意な差は認めなかった。早産児の QOL に関して 2 つ Systematic Review<sup>10,11</sup>があるが、早産児と正期産児との QOL の差は対象年齢が上がるにつれてなくなると報告している。先の Tarazona らが行った多施設横断研究<sup>8</sup>でも Kiddo-KINDL®による QOL 評価が行われているが、CLD 既往の有無による有意な差はなかった。

## 体格

体格に関する過去の報告は 1 例しかない<sup>12</sup>。その報告では CLD の既往の有無による成人の体重・身長 SD スコアに差はなかったとされている。しかし STA のない時代で、対象も今検討とは異なっていた。CLD の既往のあった児で体格が小さくなった一因として、CLD に対する全身ステロイド投与が影響している可能性がある。

## E. 結論

今回の結果からは青年期までの再入院率、喘息の既往や期間有症率、青年期の QOL に関して CLD の既往の有無による有意な差

は認めなかった。体格に関しては CLD の既往のあった児で有意に小さかった。こうした結果を基に早産児のフォローアップ体制を見直す必要がある。今後、成人期以降を含めた大規模な長期予後調査が必要である。

## 参考文献

1. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rationale and methods. *European Respiratory Journal*. 1995;8:483–91.
2. Erhart M, Ellert U, Kurth BM, et al. Measuring adolescents' HRQoL via self reports and parent proxy reports: An evaluation of the psychometric properties of both versions of the KINDL-R instrument. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2009;7:77.
3. Isojima T, Kato N, Ito Y, Kanzaki S, Murata M. Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey. *Clinical Pediatric Endocrinology* 2016;25(2):71–76.
4. Jobe AH, Bancalari E. NICHD / NHLBI / ORD Workshop Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163:1723–9.
5. Kuint J, Lerner-Geva L, Chodick G, et al. Type of Re-Hospitalization and Association with Neonatal Morbidities in Infants of Very Low Birth Weight. *Neonatology*. 2019;115:292–300.
6. Jaakkola JJK, Ahmed P, Ieromnimon A, et al. Preterm delivery and asthma: A

- systematic review and meta-analysis.  
Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006;118:823–30.
7. Been J V., Lugtenberg MJ, Smets E, et al. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Medicine. 2014;11(1).
8. Pérez Tarazona S, Solano Galán P, Bartoll Alguacil E, et al. Bronchopulmonary dysplasia as a risk factor for asthma in school children and adolescents: A systematic review. Allergologia et Immunopathologia. 2018;46:87–98.
9. Pérez-Tarazona S, Rueda Esteban S, García-García ML, et al. Respiratory outcomes of “new” bronchopulmonary dysplasia in adolescents: A multicenter study. Pediatric Pulmonology. 2021;56:1205–14.
10. Vieira MEB, Linhares MBM. Quality of life of individuals born preterm: a systematic review of assessment approaches. Quality of Life Research. 2016;25:2123–39.
11. Zwicker JG, Harris SR. Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: A systematic review. Pediatrics. 2008;121(2).
12. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. Pediatrics 2006;118(1):108–113.

F.健康危険情報：該当なし

#### G.研究発表

1. 論文発表  
投稿中

2. 学会発表

・「慢性肺疾患児の青年期における呼吸予後、喘息罹患率、QOL に関するアンケート調査」  
第58回日本周産期新生児医学会  
2022年7月11日

・「新生児期に慢性肺疾患を発症した児の青年期の呼吸予後、QOL、体格に関するアンケート調査」  
第126回日本小児科学会学術集会  
2023年4月14日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

該当なし

表 1. 対象者の背景

	CLD なし群 n=103	CLD あり群 n=140	p value
<b>周産期情報</b>			
在胎期間, 週 (SD)	26.1 (1.2)	25.3 (1.3)	<.001
出生体重, g (SD)	854 (184)	724 (176)	<.001
SGA, n (%)	4/94 (4.3)	17 (12.7)	<b>0.04</b>
性別; 男児, n (%)	54 (47.6)	76 (45.7)	0.80
院外出生, n (%)	9 (8.7)	11 (7.9)	0.82
帝王切開, n (%)	70/99 (70.7)	109/138 (79.0)	0.17
単胎, n (%)	84 (84.8)	101 (73.2)	<b>0.046</b>
妊娠中の喫煙, n (%)	9/103 (8.7)	13/139 (9.4)	1.00
前期破水, n (%)	35/99 (35.4)	61/138 (44.2)	0.18
母体ステロイド投与, n (%)	46/99 (46.5)	50/138 (36.2)	0.14
Apgar score 1 分值 (IQR)	7 (6,8)	7 (5,8)	<b>0.02</b>
Apgar score 5 分值 (IQR)	7 (6-8)	7 (5-8)	0.26
組織学的 CAM $\geq$ grade2, n (%)	27/84 (32.1)	30/118 (25.4)	0.34
<b>短期予後</b>			
脳室内出血, n (%)	20/99 (20.2)	33/139 (23.7)	0.53
脳室周囲白質軟化症, n (%)	7/100 (7.0)	3/138 (2.2)	0.10
動脈管に対する手術, n (%)	14/100 (14)	12/139 (8.6)	0.21
壊死性腸炎, n (%)	0/99	4/138 (2.9)	0.14
敗血症, n (%)	8/99 (8.1)	19/138(13.8)	0.22
泡沫状/不規則索状気腫状陰影, n (%)	17/49 (34.7)	42 /77 (54.5)	<b>0.03</b>
<b>家族情報</b>			
家族の喫煙, n (%)	50/103 (48.5)	64/139 (46.0)	0.80
母の喘息既往, n (%)	9 /102 (8.8)	6 /136 (4.4)	0.19
父の喘息既往, n (%)	10 /100 (10)	7 /129 (5.4)	0.21

SD, standard deviation; SGA, small for gestational age; IQR; interquartile range; CAM; Chorioamnionitis

表 2. 再入院率と喘息

	CLD なし群	CLD あり群	Odds ratio (95%CI)	adjusted odds ratio (95%CI)
	n=103	n=140		
呼吸器症状による再入院歴, n (%)	35 (34.0)	46/139 (33.1)	0.96 (0.56-1.65)	0.70 (0.38-1.28) *
RSV 感染による入院	19 (18.4)	18 (12.9)	0.66 (0.33-1.33)	
RSV による 1 歳以降の入院	16 (15.5)	16 (11.5)	0.37 (0.34-1.49)	
喘息発作	11 (10.7)	16 (11.5)	1.09 (0.48-2.45)	
複数回の入院歴	18 (17.5)	23 (16.5)	0.94 (0.48-1.84)	
6 歳以降の入院歴	6 (5.8)	5 (3.6)	0.60 (0.18-2.03)	
喘鳴の既往, n (%)	31 (30.1)	22 (15.7)	0.43 (0.23-0.81)	0.51 (0.27-0.98) †
喘息の既往, n (%)	28 (27.2)	22 (15.7)	0.50 (0.27-0.94)	0.61 (0.32-1.18) †
12 ヶ月以内の期間有症率, n (%)	7 (6.8)	7 (5.0)	0.72 (0.25-2.13)	0.93 (0.30-2.84) †

CI, confidence interval; RSV, Respiratory syncytial virus

\* 調整因子：在胎期間, small for gestational age

† 調整因子：親の喘息, RSV による入院既往

表 3. Kiddo-KINDL®日本語版による QOL スコア

	CLD なし群	CLD あり群	95%CI	p value
	n=101	n=130		
総計	71.9 (13.2)	71.0 (15.4)	-0.97 (-4.77, 2.82)	0.61
下位項目				
身体的健康	80.4 (16.9)	79.5 (18.5)	-0.97(-5.62, 3.67)	0.68
精神的健康	79.3 (18.3)	78.8 (21.0)	-0.47 (-5.67, 4.72)	0.86
自尊感情	50.7 (27.3)	52.7 (27.0)	2.06 (-5.03, 9.15)	0.57
家族	85.8 (13.3)	82.5 (18.4)	-3.27 (-7.54, 1.01)	0.13
友だち	77.8 (19.9)	75.7 (23.7)	-2.11 (-7.89, 3.67)	0.47
学校生活	57.6 (19.2)	56.5 (21.0)	-1.07 (-6.34, 4.21)	0.69

CI, confidence interval

表 4. 体重と身長

	CLD なし群 n=99	CLD あり群 n=134	SEM (95%CI)	p value
<b>体重 z-score</b>	-0.50 (0.89)	-0.79 (0.84)	-0.29 (-0.52, -0.06)	0.01
Subgroup				
在胎期間				
22-24 週 (n=19,50)	-0.85 (0.89)	-0.77 (0.96)	0.07 (-0.43, 0.58)	0.77
25-27 週 (n=80,84)	-0.42 (0.88)	-0.80 (0.77)	-0.38 (-0.64, -0.13)	0.003
Small for gestational age				
Yes (n=10,34)	-0.86 (0.28)	-1.04 (0.78)	-0.18 (-0.33, 0.69)	0.17
No (n=93,106)	-0.47 (0.93)	-0.71 (0.85)	-0.23 (-0.02, 0.49)	0.07
性別				
男 (n=55, 76)	-0.44 (0.86)	-0.75 (0.74)	-0.31 (0.03, 0.59)	0.03
女 (n=48,64)	-0.59 (0.93)	-0.85 (0.96)	-0.25 (0.11, 0.62)	0.17
<b>身長 z-score</b>	-0.58 (1.07)	-0.95 (1.18)	-0.37 (-0.67, -0.07)	0.01
Subgroup				
在胎期間				
22-24 週 (n=19,50)	-1.03 (1.07)	-1.10 (1.23)	-0.06 (-0.71, 0.58)	0.84
25-27 週 (n=80, 84)	-0.47 (1.05)	-0.86 (1.14)	-0.39 (-0.73, -0.05)	0.03
Small for gestational age				
Yes (n=10,34)	-0.82 (0.96)	-1.27 (1.10)	-0.44 (-0.33, 1.22)	0.26
No (n=93,106)	-0.55 (1.08)	-0.84 (1.19)	-0.29 (-0.04, 0.61)	0.08
性別				
男 (n=55, 76)	-0.58 (1.11)	-0.90(1.19)	-0.32(-0.09, 0.73)	0.13
女 (n=48,64)	-0.58 (1.03)	-1.01 (1.16)	-0.43 (0.004, 0.86)	0.048

CI, confidence interval



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

新生児慢性肺疾患全国調査2020s  
新生児慢性肺疾患全国調査と新生児臨床研究ネットワークデータベースを用いた  
本邦における新生児慢性肺疾患の治療法の評価

研究分担者 高橋 尚人 東京大学・教授

研究要旨 新生児慢性肺疾患の管理方法について全国調査を行い現状が明らかとなり、過去5年間で大きな変化が確認された。一方、予後との関連解析が必要と判断され、既存データベースとの突合研究を準備した。この研究の継続が望まれる。

A. 研究目的

新生児慢性肺疾患の管理方法について全国調査の結果を解析し論文報告する。その結果と早産児の予後に関する既存のデータベースを突合することで各治療法に対する評価を行う。

B. 研究方法

新生児慢性肺疾患の管理方法に関して、日本周産期・新生児医学会の新生児認定施設 285施設を対象として質問表を用いた全国調査を行い結果を解析した。突合研究について研究計画を行い、データベースNRNJ参加施設に対し本研究に対する参加同意取得を行った。（倫理面への配慮）研究倫理申請を行い、承認を得た。

C. 研究結果

全国調査の質問票の回収は全体では214施設(75%)、総合周産期母子医療センターで100/108施設(93%)、地域周産期母子医療センターで109/298施設(37%)。解析結果は昨年度の第33回CLD研究会において報告したが、さらに詳細に解析し、論文文化を目指した。

突合研究については研究計画書、倫理申請書の書類を作成し、埼玉医科大学に提出し承認を得た。NRNデータと突合する施設（同意書を郵送する施設）をリストアップし、同意書フォーマットを作成し11/5に郵送した。

最終的に83%の施設から同意が得られた。その後、NRNJ事務局にデータ提供を依頼した。今後、突合解析を行う項目、解析方法について検討しNRNJより提供を受けた呼吸予後の各項目について確認し、突合解析に採用する期間を決定する。

D. 考察

本邦における慢性肺疾患の現状が明らかとなり、5年間で新たな治療法が導入され管理法の変化が確認された。一方、予後との関連解析が必要と考えられた。そのための突合研究については準備に時間を要したため今後も継続することとなった。

E. 結論

調査結果は今後の研究ならびにガイドライン作成に役立てられると期待される。突合研究の継続が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 重症慢性肺疾患のレジストリ構築

研究分担者 平野 慎也 大阪母子医療センター 臨床研究部主任部長

研究要旨 新生児重症慢性肺疾患のレジストリ構築のために登録の研究対象者、除外基準、登録項目等、参加予定施設間での検討をおこない急性期および慢性期の管理法、投薬等のデータ、退院後の発育予後に関する項目を決定し、大阪母子医療センター倫理委員会に計画書を申請、承認をうけ、レジストリの準備を整えた。

## A. 研究目的

周産期医療の発展により、わが国の超低出生体重児（出生体重1000g未満、年間約2000人出生）の生存率は劇的な改善を示してきた。しかし、新生児慢性肺疾患（CLD）は未だ高頻度で重篤な早産児の合併症であり、発症率は減少しているとはいえ難しく、むしろ増加の傾向にある。特に修正満期においても侵襲的人工呼吸管理を要する重症慢性肺疾患は、全慢性肺疾患症例の1-2%程度と推測される。医療的ケアを必要とする児も多く、加えて、発育および精神運動発達、QOLなど長期予後にも関わることが知られている。新生児慢性肺疾患には種々の重症度が存在するが、修正満期になっても侵襲的人工換気を要するような重症例（重症CLD）が稀ながら存在する。このような重症CLDは、一般的なCLDとは管理法が大きく異なり、その予防や治療法の開発は、生命予後・長期予後や社会的資源の利用を含む社会的観点からも重要な課題である。

重症CLDの疾患レジストリを構築し、重症CLDの患者背景、自然歴等を把握し、予防・治療に結びつけることを目的とする。

## B. 研究方法

本研究計画に賛同を得られた施設をつのり、対象とする新生児に関し、エントリー基準、除外基準、ならびに、収集項目についての意見を集約し、データベースの作成を行う。

（倫理面への配慮）

研究計画について大阪母子医療センター倫理委員会にて一括審査を申請し、承認をえた。

## C. 研究結果

研究計画書を作成した。主な内容を記す。

対象：

以下の全てを満たす

1. 研究参加の同意の得られたNICUで入院加療を受けた在胎32週未満で出生の児
2. 修正36週時点で人工換気 or 修正40週で2相性以上の呼吸管理（SiPAP以上）

除外基準：

肺（気道系）の先天奇形を伴った症例  
先天性心疾患の合併  
先天奇形症候群

## 染色体異常

登録項目：

出生時：児・母（分娩時）のベースラインデータ

入院中：投薬関連、呼吸関連、肺高血圧症に関連するデータ。処置、合併症  
（「日齢7、日齢 28、修正36週、40週・44週・退院時」）

退院後：1歳6ヶ月、3歳時

発育/発達/呼吸予後（入院、喘鳴、呼吸器疾患としての治療の有無）

参加施設（予定）：

大阪母子医療センター

和歌山医大

産業医大

名古屋大

名古屋第一日赤

埼玉医大

長野県立こども

東京女子医大足立医療センター・

京都大

## D. 考察

本研究計画に賛同を得られた施設をつのり、対象とする新生児に関し、エントリー基準、除外基準、ならびに、収集項目についての意見を集約し、レジストリ基盤の作成について、海外との比較も可能とするように設計できた。

## E. 結論

本研究計画に賛同を得られた施設をつのり、対象とする新生児に関し、エントリー基準、除外基準、ならびに、収集項目についての意見を集約し、レジストリ基盤の作成をおこなった。

## F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。） 1. 特許取得

- なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 新生児慢性肺疾患の病型分類の策定に関する研究

研究分担者 中西 秀彦 北里大学医学部教授

研究要旨：NRNJ の超早産児大規模コホートデータを用いて、スコアピングレビューで得た CLD 発症関連因子の検証を行い、最終的に絨毛膜羊膜炎、X 線上の Bubbly/Cystic 所見、SGA の 3 つの項目を基に新 CLD 病型案を作成した。その後、有識者との Delphi 法に基づく総意形成アンケートを通じて 2 回にわたり推奨案の提示と議論を重ね、最終病型案を決定した。

## A. 研究目的

本邦の超早産児大規模コホートデータを用いて、スコアピングレビュー (ScR) によって抽出された CLD 発症関連因子の有意性を検証し、それら因子を加味した新病型分類を提案する。その後、新病型分類案に対して有識者を対象

に Delphi 法による総意形成のためのアンケート調査を実施し、意見を集約して、最終的な新 CLD 病型分類を決定すること

## B. 研究方法

1) 大規模コホートによる検証：2003年-2016年の期間に本邦の周産期母子医療センターネットワークデータベース (Neonatal Research Network of Japan; NRNJ) に、登録された超早産児15,834人を対象とした後方視的コホート研究において、重症CLDを目的因子、ScRによってピックアップされた関連因子：新生児慢性肺疾患 (CLD) の関連因子として抽出された「男児」「絨毛膜羊膜炎 (Chorioamnionitis; CAM)」「呼吸窮迫症候群 (Respiratory distress syndrome; RDS)」「症候性動脈管開存症 (Patent ductus arteriosus; PDA)」「Bubbly/Cystic所見」「Small for gestational age (SGA)」を説明因子として多変量解析を実施し、CLD発症リスク因子を同定する。

2) 新CLD病型案の作成：検証結果をもとにそれら因子を加味したCLD分類案のたたき台を作成する。

3) Delphi法による総意形成：新病型分類案のたたき台案を医師、看護師、臨床工学技士、企業、家族で構成される有識者会議で発表し、Delphi法に基づく総意形成アンケート調査を通じて議論を重ねて、最終病型案を確立する。

(倫理面への配慮)  
該当なし

## C. 研究結果

(1) 「重症 CLD」を目的因子として、NRNJ における超早産児データを基に多変量解析を行った検証結果では、CAM (aOR 1.28, 95%CI 1.14-1.43)、Bubbly/Cystic 所見 (2.63, 2.36-2.94)、SGA (2.03, 1.74-2.36) が有意な関連因子であったが、男児、PDA は有意な因子とならず、RDS は CLD 重症度の増加に伴い頻度が減少した (0.83, 0.74-0.94)。

(2) 病理学的 CAM、胸部 X 線上の Bubbly/Cystic 所見、SGA の 3 つの項目を用いて 5 つに分類した新 CLD 病型案を作成した。

病型 a)	病理学的 CAM c)	胸部 X 線上の Bubbly/Cystic 所見 (日齢 28 以内) d)
I (s) <sup>b)</sup>	-	+
II (s) <sup>b)</sup>	-	-
III (s) <sup>b)</sup>	+	+
IV (s) <sup>b)</sup>	+	-
V	分類不能 e)	

- a. 病理学的絨毛膜羊膜炎(CAM)、胸部X線上の Bubbly/Cystic 所見、Small-for-gestational age(SGA)の3つの項目を用いて5つに分類し、病型を表記
- b. SGA は出生体重が 10 パーセント未満のものとし、SGA(+)の場合には病型に「s」を付ける。例) SGA(-)の場合は I、II、III、IV、SGA(+)の場合は、I s、II s、III s、IV s と表記する。
- c. CAM は、病理学的診断 (Blanc 分類 または Redline 分類) に基づいたものとし、Stage は問わない。
- d. X 線所見の変化は日齢 28 以内に出現したものとし、左右肺をそれぞれ上下に分割して計 4 つの区域に分け、そのうち 3 つの領域において、びまん性の泡状/囊胞領域 (直径 1.0~10.0 mm) と索状影が認められるものとする (胸部レントゲン写真を参照)
- e. 胎盤病理検査の実施が望ましいが、病理学的所見が不明の場合は、胸部 X 線所見の有無に関わらず、V 型に分類する。

(3) Delphi法による総意形成のためのアンケート調査：本アンケート調査では、各分野から計 38 人の有識者 (医師 30 名、放射線科医師 1 名、看護師 3 名、臨床工学技士 1 名、企業 2 名、家族 1 名) が参加した。新病型分類案に関連する 12 個の疑問点および提案を作成し、各参加者から、反対 (1~3)、中間 (4~6)、賛成 (7~9) の 3 段階のスコア評価を受けた。そこで賛成度 (参加者 38 人中、賛成スコア (7~9) を付けた人の割合) を計算して、賛成度 80%以上 のものを「承認」、賛成度 80%未満のものを「再検討・再解説要」として、全項目の賛成度が 80%以上を超えるように、CLD 病型分類班で協議を重ねた。計 2 回にわたり推奨案とアンケート調査を実施し、病型分類班内で検討し、新病型分類を提示した。

## D. 考察

超早産児における重症 CLD の予測因子として本邦の CLD 分類の特徴である胸部 X 線上の Bubbly/Cystic 所見と CAM は引き続き重要な関連因子であった。また SGA は重要な関連因子であり新たな CLD 病型分類において挙げるべき項目である。一方、RDS の有無は、もはや必須項目ではないと考えられる。

今後、最終病型案に対するパブリックコメントを日本新生児成育医学会を通じて募集し、その意見を議論した後に、最終の新 CLD 病型分類をして決定する予定である。さらには、国内外への周知のために、学会発表、論文発表を行っていく予定である。

## E. 結論

NRNJ の超早産児大規模コホートデータを用いて、スコーピングレビューで得た CLD 発症関連因子の検証を行い、最終的に絨毛膜羊膜炎、X 線上の Bubbly/Cystic 所見、SGA の 3 つの項目を基に新 CLD 病型案を作成した。その後、有識者との Delphi 法に基づく総意形成アンケートを通じて 2 回にわたり推奨案の提示と議論を重ね、最終病型案を決定した。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ito M, Kato S, Saito M, Miyahara N, Arai H, Namba F, Ota E, Nakanishi H: Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Premature Infants: A Scoping Review for Identifying Risk Factors. *Biomedicine* 2023, 11(2).

### 2. 学会発表

○ 第 58 回日本周産期・新生児医学会学術集会（2022 年 7 月、横浜）以下 4 演題

1. 加藤晋ら. Scoping review による重症型慢性肺疾患のリスク因子の整理.

2. 伊藤誠人ら. 重症新生児慢性肺疾患のリスク因子の同定：スコーピングレビュー

3. 中西秀彦ら. 日本の病因別慢性肺疾患の分類～予後予測と早期治療介入を目指した分類改訂～

○ 第 34 回日本新生児慢性肺疾患研究会

4. 中西秀彦ら. 予後予測と早期治療介入を目指した新たな CLD 病因別分類の作成 スコーピングレビューによる関連因子の抽出と NRNJ データベースでの検証

○ 第 66 回日本新生児成育医学会学術集会（2022 年 11 月 25 日、横浜）

5. 中西秀彦ら. サテライトミーティング「新生児慢性肺疾患（CLD）厚生労働省新病型分類—エキスパートコンセンサス会議—」

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

## CLDガイドライン作成に関する研究

研究分担者 諫山哲哉 国際成育医療研究センター 新生児科診療部長

研究要旨：慢性肺疾患（CLD）の診療に関わる10個の臨床的疑問（CQ）に関して、GRADE法、ADOLPMENT法を用いて系統的レビューを行い、科学的根拠のまとめと推奨（CoSTR）シートを作成した。デルフィー変法を用いたコンセンサス会議により推奨案を決定した。

## A. 研究目的

慢性肺疾患（CLD）の診療ガイドラインを作成すること。

## B. 研究方法

CLDの診療に関するCQから、最優先のものを10個選び、その系統的レビューを行った。10個のCQは、CLD予防や治療における、①容量目標型換気、②患者同調式間欠的陽圧換気、③高頻度振動換気法、④permissive hypercapnia、⑤サーファクタントとステロイドの気管内同時投与、⑥マクロライド系抗生剤投与、⑦生後早期のコルチコステロイド投与、⑧生後後期のコルチコステロイド投与、⑨人工呼吸器管理中のオピオイドの使用、⑩急性期の呼吸障害に対する吸入一酸化窒素吸入（iNO）、の有効性に関するCQである。世界標準的な手法とされているGRADE法のADOLPMENTと呼ばれる手法を用い、既存の系統的レビューがある場合は、そのアップデートを行った。その結果を、CoSTRシートという形式にまとめた。その上で、2023年3月にCLD診療の専門家、CLDを診療する医療者（医師・看護師）と患者家族の15名による会議を行い、デルフィー変法を用いて最終推奨案を決定した。

（倫理面への配慮）

本研究は既存の文献を系統的に総括するものであり、研究施行において倫理的問題はない。

## C. 研究結果

新生児慢性肺疾患（CLD）の診療に関する最優先の10個の臨床的疑問（CQ）に関して、エビデンスをまとめ推奨を作成し、エビデンスと推奨を科学的根拠のまとめと推奨（CoSTR: Consensus of Science & Treatment recommendation）シートという形式にまとめることができた。本研究で作成された10個のCQに関するCoSTRシートは、現在校正中であり、パブリックコメントを経て、日本新生児成育医学会の学会ホームページにてCLDの診療ガイドラインとして公開予定である。

## D. 考察

今回、GRADEのADOLPMENTの手法を用いることで、CLDという非常に研究が盛んで対象文献数が多い疾患の診療ガイドラインを比較的効率的に作成すること

ができた。この手法は、本ガイドラインだけにとどまらず、今後の様々な分野のガイドラインへ応用することができると思われる。

## E. 結論

10個のCQに関する推奨を作成して、CoSTRシートを作成することができた。今後、パブリックコメントを経て診療ガイドラインとして、日本新生児成育医学会のホームページに公開予定である。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

・Ozawa Y, Miyake F, Isayama T. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Nov;57(11):2603-2613.

・Nakanishi H, Isayama T, Kokubo M, et al. Inhaled nitric oxide therapy in the post-acute phase in extremely preterm infants: a Japanese cohort study. *J Pediatr.* 2023 Jan;252:61-67. e5.

## 2. 学会発表

・Isayama T. How Should Neonatal Clinicians Evaluate the Credibility of a Network Meta-analysis. *Hot Topics in Neonatology at the Gaylord National in National Harbor, Maryland, USA.* Dec 6, 2022. (invited, on-site)

・諫山 哲哉. 「打ち破れ、中小NICUだからこそできる研究プロダクト! PubMedを用いた系統的な文献検索の方法」(会議録) 日本新生児成育医学会雑誌(2189-7549)34巻3号 Page353(2022.10) 2023062518

・諫山 哲哉. 「科学的根拠に基づく新生児医療 JE BNeo:Japan Evidence Based Neonatology」(会議録) 日本新生児成育医学会雑誌(2189-7549)34巻3号 Page333(2022.10) 2023062496

・諫山 哲哉. 「CLDにまつわる諸問題(長期予後と分類・ガイドライン) CLD管理のエビデンスとガイドライン」(会議録) 日本周産期・新生児医学会雑誌(1348-964X)58巻Suppl.1 Page148(2022.06) 202277249

## H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

新生児慢性肺疾患に関する系統的レビュー

研究分担者 大田えりか 聖路加国際大学・教授

研究要旨

本研究の目的は、新生児慢性疾患病型分類および診療ガイドラインの改訂に向けて、系統的レビューおよびメタ解析を行った。

A. 研究目的

新生児慢性肺疾患 (CLD) は未だ高頻度で重篤な、未熟児の合併症であり、発症率は増加している (Pediatr Neonatol. 2020)。現在、CLDでは、①発症率の増加、②長期予後の不良、③診断基準の未確定、④疾患レジストリの未構築、⑤国内現状の未把握、⑥古い国内分類と診療ガイドライン等、問題が山積されている。本研究では、10年以上改訂されていないCLD病型分類および診療ガイドラインの改訂に向けて、CLDに関する系統的レビューおよびメタ解析を行い、最新のエビデンスを収集することを目的とする。

B. 研究方法

1. NIV-NAVA に関する系統的レビュー

呼吸困難のある早産児において、非侵襲的な中立調整人工呼吸補助装置 (NIV-NAVA) を使用すると、他の非侵襲的人工呼吸と比較して、気管内挿管を減らすことができるかというリサーチクエションで再度プロトコルを作成登録し、文献検索、スクリーニング、Meta-analysis を実施した。

2. ACS 投与に関する系統的レビューおよびメタ解析

WHO ガイドライン作成のためのレビューで、2016年に出版された系統的レビューのアップデート版である。4つのサブグループは以下の通りである。

- ①妊娠前および妊娠中の糖尿病を有する女性
  - ②後期早産期 (34週0日から36週6日まで) に選択的帝王切開を受ける女性
  - ③出産時に炎症、感染症、またはその両方を発症した女性 (例: 絨毛膜羊膜炎など)
  - ④子宮内胎児発育不全の胎児を妊娠中の女性
3. 重症気管支肺異形成症に関するスコアレビュー

目的は、現在のエビデンスを整理して、重症型慢性肺疾患の発症と重症化リスク因子を抽出することと、結果を用いて、長期予後をより正確に予測しうるような、誰もが使いやすい BPD の病型分類を構築することである。

日本語 (医学中央雑誌)/英語 (pubmed) を対象に、ランダム化比較研究、コホート研究、case control研究の体系的な検索を行った。

C. 研究結果

1. NIV-NAVAに関する系統的レビュー: 259人の早産児を含む、NIV-NAVAとNCPAP/NIPPVを比較した4つのRCTを確認した。抜管後の2次利用に

おいてNIV-NAVA使用群の方が有意にtreatment failureが少なかった (RR0.29, 95%CI: 0.10-0.81, 2 studies)。

2. FGRの女性では、サーファクタントの使用、人工換気、酸素療法が減少する可能性があるが、低血糖は増加するかもしれないという結果になった。

3. プロトコル論文が出版された。

D. 考察

1. 抜管後の呼吸サポートとして使用されるNIV-NAVAは、治療不全の減少に有益であることが示された。BPD36、重症BPDを含む副次的アウトカムにおいて、抜管後の呼吸サポートサブグループのNIV-NAVAとNCPAP/NIPPVの間に差は見られなかった。

2. 糖尿病の女性および選択の後期早産の女性において、ACSの効果に関する利用可能なエビデンスは、大部分が非常に低い確実性であり、結論を導き出すことはできなかった。組織学および臨床的な絨毛膜羊膜炎を有する女性では、ACSは何らかの利益と関連していた。FGRおよび/またはSGA児の女性では、ACSは、新生児の低血糖を増加させる可能性があるが、新生児の罹患率と死亡率、および新生児の呼吸補助介入の使用の減少に有益であると考えられる。

E. 結論

1. NIV-NAVAに関する系統的レビュー: 抜管後の2次利用においてNIV-NAVA使用群の方が有意にtreatment failureが少なかった (RR0.29,95%CI:0.10-0.81, 2 studies)。

2. FGRの女性では、サーファクタントの使用、人工換気、酸素療法が減少する可能性があるが、低血糖は増加するかもしれないという結果になった。

(倫理面への配慮)

本系統的レビューは文献研究であり、匿名化された既存の資料を用いて研究を行ったため、倫理審査は不要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表  
研究発表

1. 論文発表

1) Kato S, Ito M, Saito M, Miyahara N, Namba F,



Ota E, Nakanishi H. Severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants: a scoping review protocol for identifying risk factors. *BMJ Open*. 2022 May 11;12(5):e062192. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062192. PMID: 35545385; PMCID: PMC9096528.

2) Ito M, Kato S, Saito M, Miyahara N, Arai H, Namba F, Ota E, Nakanishi H. Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Premature Infants: A Scoping Review for Identifying Risk Factors. *Biomedicine*. 2023 Feb 14;11(2):553. doi: 10.3390/biomedicines11020553. PMID: 36831089; PMCID: PMC9953397.

2. 学会発表

1) Saito, K., Nishimura, E., Swa, T., Namba, F., Cao, J., Ramson, J. A., & Ota, E. (2022). Antenatal corticosteroids for reducing adverse maternal and child outcomes in special population of women at risk of imminent preterm birth: a systematic review and metaanalysis. PAS 2022.

2) Minamitani Y, Miyahara N, Saito K, Kanai M, Namba F, Ota E. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants with respiratory distress: a systematic review and meta-analysis, Pediatric academic society meeting 2023.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし