

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

新生児慢性肺疾患の診断基準・病型分類の策定、疾患レジストリの構築、
および診療ガイドラインの作成に関する研究

研究代表者 難波 文彦 埼玉医科大学 医学部・准教授

研究要旨

新生児慢性肺疾患（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、成人期までの呼吸予後に影響する難治性疾患であるCLDに関する問題を解決し、CLD患者が受ける医療水準およびQOLの向上に貢献することを目的とした。

本年度は以下の研究成果を得た。①長期呼吸予後に関する質問票を完成させた。②進行中のコホート研究の参加施設数を増やした。③重症CLDレジストリの登録項目を決定した。④CLD全国調査を実施した。⑤系統的レビュー及びスコアリングレビューのプロトコルを登録・出版した。⑥CLD診療ガイドラインの作成を開始した。

研究分担者

中村 友彦

長野県立こども病院・新生児科
病院長

高橋 尚人

東京大学・医学部附属病院
教授

平野 慎也

大阪母子医療センター

臨床研究部・部長

中西 秀彦

北里大学

医学部新世紀医療開発センター
教授

諫山 哲哉

国立成育医療研究センター

新生児科・診療部長

大田 えりか

聖路加国際大学

大学院看護学研究科・教授

的な改善を示したが、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。

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、成人期までの呼吸予後に影響する新生児難治性疾患であるCLDに関する問題を解決し、CLD患者が受ける医療水準およびQOLの向上に貢献することを目的とした。

B. 研究方法

1) 呼吸予後を予測するCLDの診断基準
および周産期因子の探索

① 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（中村友彦）

臨床研究ネットワーク（Neonatal Research Network Japan, NRNJ）周産期データベースに登録されている2003年～2007年出生の超早産児（在胎期間＜28週）を対象に青年期の呼吸機能について質問紙を用いて評価する。対象者を呼吸予後不良・良好群に分け、長期呼吸予後不良を予測する周産期因子を同定する。

② 多施設前向きコホート研究の実施と呼吸予後を予測するCLD診断基準および周産期因子の探索（難波文彦）

A. 研究目的

新生児慢性肺疾患（CLD）は、厚生省研究班（1992、1996）により、低出生体重児で生じる『先天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。めざましい周産期医療の発展により、低出生体重児の生存率は劇

超早産児（在胎期間＜28週）400例を対象とした呼吸予後に関する前向き多施設共同コホート研究を行う。対象児をCLDなし・あり群に分けて、主要評価項目は、1歳時の未熟出生後呼吸器疾患Post-prematurity respiratory disease (PRD) とする。

2) **重症CLD疾患レジストリの構築（平野慎也）**

CLDや呼吸予後に関するデータ項目を選定後、重症CLD疾患レジストリを構築する。

3) **CLD全国調査2020の実施（高橋尚人）**

5年毎に行われているCLD全国調査を実施する。日本周産期・新生児医学会の新生児領域認定施設を対象に、CLDの予防・管理方法に関するデータをアンケート調査にて収集する。

4) **CLD病型分類およびCLD診療ガイドラインの改訂**

① **系統的レビューとメタ解析（大田えりか）**

以下の手順を踏んで、CLDに対する介入方法に関する系統的レビューを作成し、メタ解析を行う。

- (1) 疑問の定式化
- (2) プロトコルの登録
- (3) 網羅的文献検索
- (4) バイアスのリスク評価
- (5) メタ解析
- (6) エビデンスの質の評価

② **CLD分類改訂（中西秀彦）**

CLDを分類するためのリスク因子を同定する。まずは、重症CLDのリスク因子について既存のエビデンスを収集し、スコوپingleレビューの手法を用いて報告する。

③ **CLD診療ガイドライン改訂（諫山哲哉）**

日本新生児育成医学会『医療の標準化委員会』と共同で行う。以下の手順を踏んでCLDの診療ガイドラインを策定する。

- (1) CQの設定
- (2) エビデンスの検索と選定基準
- (3) エビデンスの評価・統合
- (4) エビデンスの強さの決定
- (5) 推奨作成

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行った。

C. 研究結果及び考察

1)-①: **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（中村友彦）**

対象患者を設定し、呼吸予後に関する質問票を完成した。次年度前半には質問票を送付する予定である。

1)-②: **多施設前向きコホート研究の実施と呼吸予後を予測するCLD診断基準および周産期因子の探索（難波文彦）**

研究協力機関を3施設（長崎医療センター、広島市民病院、山口大学医学部附属病院）追加した。平成4年3月31日時点で、超早産児（在胎期間＜28週）143症例が登録された。次年度も引き続き患者登録を継続する予定である。

2): **重症CLD疾患レジストリの構築（平野慎也）**

重症CLDを『NICHD分類（2018）のグレードIII及びIII(A)』と定義し、重症CLD疾患レジストリに登録する登録項目を決定した。次年度前半にレジストリを構築し、患者登録を開始する。

3): **CLD全国調査2020の実施（高橋尚人）**

本年度全国調査を終了し、国内の研究会で発表した。新生児認定施設285施設に質問票を送付し、214施設より回答を得た（回答率75%）。本邦においてCLDがどのように管理されているかを明らかにすることができた。次年度には論文化する見込みである。

4)-①: **系統的レビューとメタ解析（大田えりか）**

プロトコル『Noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants with respiratory distress: a systematic review and meta-analysis』をInternational prospective register of systematic reviews (PROSPERO)に登録し、文献検索を完了した。現在、検索された論文をスクリーニング中である。次年度にはメタ解析を行い、論文化する予定である。

4)-②: **CLD分類改訂（中西秀彦）**

CLD病型分類の元となるCLDの重症化因子をスコوپingleレビューの手法を用いて同定することとした。プロトコルをUMIN-CTRに登録し、BMJ Openにプロトコル論文を出版した（Kato S, et al. Severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants: a scoping review protocol for identifying risk factors. BMJ Open. 2022）。現在検索された文献のスクリーニングを行っている。次年度はNRNJデータベースを用いて同定した重症化因子の妥当性を検証し、病型分類を策定する。

4)-③: **CLD診療ガイドライン改訂（諫山哲哉）**

公募により患者家族を含む多職種からなるCLDガイドライン作成グループ（約100名）を形成し、CQリストを作成した。系統的レビューを開始し、次年度末までにはガイドライン策定が完了する見込みである。

D. 結論

CLDに関する問題の解決を目的として、診断基準・病型分類の策定、疾患レジストリの構築、および診療ガイドラインの作成を行っている。その結果、CLD患者が受ける医療水準およびQOLの向上が期待される。本年度は概ね計画通り進捗した。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 難波文彦. 新生児慢性肺疾患の最新の知見. 日本小児科学会雑誌 2022;126(1):15-24.
- 2) 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;12(5):e062192.

2. 学会発表

- 1) 田中広輔. 本邦における新生児慢性肺疾患の管理法 新生児慢性肺疾患全国調査から. 第33回日本新生児慢性肺疾患研究会 2022.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし