

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患者と家族のQOL向上を目指す包括的研究

研究代表者 難波 文彦 埼玉医科大学総合医療センター小児科教授

研究要旨

厚生労働科学研究において、①CLD全国調査による現状把握、②重症CLD疾患レジストリの構築、③CLD病型分類の策定、④診療ガイドラインの作成等、で実績を上げた。本研究では引き続き、成人期までの呼吸予後に影響するとされるCLDに関する問題を解決し、CLD患者さらには患者家族の長期的なQOL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アンケート調査を行い、在宅酸素療法の実態を明らかにした。②胸部X線画像を用いて、深層学習によるCLD予後予測法を開発した。③重症CLD疾患レジストリの運用を開始した。④早産・低出生体重児関連COPDインターネット・サーベイの運用を開始した。⑤CLD予後改善に関連する呼吸管理法を同定した。⑥CLDに対するサーファクタント混合ブデソニド気管内投与及び呼吸窮迫症候群の診断精度に関するレビューのプロトコルを作成した。⑦新分類の妥当性を、NRNJデータベースを用いて検証した。新分類について国内外で学会報告を行い、関連学会HPにも公開した。⑧CLD病型の違いに関連する末梢血サイトカインの変動を認めた。⑨臨床的疑問を特定し、それぞれに対する系統的レビュー計画書の作成を行った上で、系統的レビューを行った。

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・主任部長

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

石隈 利紀

東京成徳大学・大学院
応用心理学部・教授

小橋 昌司

兵庫県立大学工学研究科・教授

仲村 秀俊

埼玉医科大学医学部・教授

岡崎 薫

地方独立行政法人東京都立病院機構
東京都立小児総合医療センター・部長

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。

厚生労働科学研究『新生児慢性肺疾患（CLD）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』において、①CLD全国調査による現状把握、②重症CLD疾患レジストリの構築、③CLD病型分類の策定、④診療ガイドラインの作成等、で実績を上げた。

本研究では引き続き、成人期までの呼吸予後に影響するとされるCLDに関する問題を解決し、CLD患者さらには患者家族の長期的なQOL向上に貢献することを目的とした。

B. 研究方法

1) CLD児とその家族の予後およびQOL改善のための調査・研究

① 小児慢性特定疾患データを用いたCLD児の支援ニーズ把握のための実態調査（難波文彦）

小児慢性特定疾患情報センターに、小児慢性特定疾患治療研究事業に係る医療意見書登録データの研究目的利用申請を行う。小児慢性特定疾患Sys

temから以下の利用可能な項目を入手し、小児慢性特定疾患として登録されているCLD児の実態を調査する。年度、都道府県、性別、生年月日、重症度、呼吸機能、薬物療法、人工呼吸管理等の調査項目を入手する。

② 在宅酸素療法及び人工換気呼吸療法に関する実態調査と在宅酸素療法ガイドラインの作成 (中村友彦)

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児に対する在宅酸素療法に関するデータをアンケート調査にて収集しデータを解析する。在宅酸素療法の導入基準、管理ガイドライン、終了基準の作成を行う。

③ 重症CLD医療的ケア児の家族に対する実態調査 (石隈利紀)

- i. 全国5か所の早産児家族会が開催するオンライン家族交流会を対象に、非参与観察法を用いた観察を行う。
- ii. 早産児家族を対象とした半構造化面接法によるインタビュー調査結果を、M-GTA法により分析する。

④ 人工知能 (AI) を用いたCLD児の呼吸予後予測法の開発 (小橋昌司)

埼玉医科大学総合医療センターNICUに入院した超早産児を対象とし、CLDの重症度は2018年のNICHDの基準でGrade0-1を軽症群、Grade2-3を重症群とする。生後7日の胸部レントゲン写真を用いてleave one out cross validationを行う。予測精度向上のために、畳み込みニューラルネットワーク入力画像を肺野領域に限定することと、事前学習済みモデルによる転移学習を行う。対象児の周産期情報も加味し、超早産児のCLDを含めた呼吸予後予測法を開発する。

2) CLD疾患レジストリの構築

① 重症CLD疾患レジストリの構築と運用 (平野慎也)

在胎期間32週未満の出生児で、共同研究施設9施設 (日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院、埼玉医科大学総合医療センター、名古屋大学、和歌山県立医大、産業医科大学、大阪母子医療センター、京都大学、東京女子医大足立医療センター、長野こども病院) のNICUに入院し治療を受け、修正36週時点で侵襲的人工換気を受けている児を重症CLD児と定義付け、重症CLD疾患レジストリを構築した。本研究では、患者登録を継続し、重症CLD児の患者背景、管理方法、施設間格差を把握する。

② 早産・CLDに関連する成人呼吸器疾患レジストリの構築 (仲村秀俊)

日本呼吸器学会と共同で、日本呼吸器学会ホームページ内のインターネット・サーベイに早産・CLDに関連する慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の疾患レジストリを構築する。対象は、母子手帳、診療録、または両親または本人の証言にて確認された早産・低出生体重出生の成人でCOPD患者とする。在胎期間、出生体重、環境因子、感染症、既往症、併存症、呼吸機能、胸部CT所見、出生時の酸素投与、人工呼吸管理などの詳細、mMRC、CAT、SGRQ-C、SF-36、HADS、FSSG等を調査する。

3) 質改善 (quality improvement) 研究 (岡崎薫)

2021年度に行ったCLD全国調査とNRNJデータベースのデータを突合し、参加施設を呼吸予後良好施設

設と呼吸予後不良施設に分類し、超早産児に対して行われている呼吸管理方法の違いについて比較検討を行う。呼吸予後良好施設で有意に高頻度に行われる呼吸管理を介入として、質改善 (QI) 研究を行う。アウトカムは重症CLD、在宅酸素療法、修正1歳時の未熟出生後呼吸器疾患 (Post-prematurity respiratory disease、PRD) とする。

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。

- i. 疑問の定式化
- ii. プロトコルの登録
- iii. 網羅的文献検索
- iv. バイアスのリスク評価
- v. メタ解析
- vi. エビデンスの質の評価

② CLD分類改訂 (中西秀彦)

新CLD病型分類の妥当性を評価する。まずは、NRNJデータベースを用いて、各病型がCLD全体に占める割合と、各病型の周産期背景について、次に各病型間の呼吸予後の差について比較検討する。呼吸予後は、重症CLD、在宅酸素療法、修正1歳時PRDとする。海外のデータベースを用いて、同様の解析を行い、結果の再現性と病型分類の妥当性を評価する。本研究の成果について、国内外の学会発表及び論文投稿によって周知させる。

③ CLD病型分類の表現型—サイトカインプロファイルを中心に— (高橋尚人)

作成した新CLD病型分類の背景・表現型について、特にサイトカインプロファイルを中心に解析する。対象は在胎期間28週未満の超早産児で、臍帯血及び日齢3・7・14の児血の残血清を用いて血清サイトカインプロファイル解析を行う。各病型間でのサイトカインプロファイルの違い、呼吸予後との関連性を検証する。

④ CLD診療ガイドライン改訂 (諫山哲哉)

日本新生児成育医学会『医療の標準化委員会』と共同で行う。クリニカルクエスション (CQ) とエビデンスの検索と選定基準は前年度の厚生労働省科学研究で設定済みである。

- i. エビデンスの評価・統合：アウトカムごとにまとめられた個々の論文について研究デザインごとにバイアスリスクを評価する。効果指標に関連するデータの抽出を行い、エビデンスを質的または量的に統合する。
- ii. エビデンスの強さの決定：治療効果などの推定値が推奨を支持するうえでどの程度十分かを示す。A (強)、B (中)、C (弱)、D (とても弱い) を決定する。
- iii. 推奨作成
- iv. 診療ガイドラインの公開

(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：小児慢性特定疾患データを用いたCLD児の支援ニーズ把握のための実態調査（難波文彦）

小児慢性特定疾患情報センターに、小児慢性特定疾患治療研究事業に係る医療意見書登録データの研究目的利用申請を行った。データ入手の手続きに1年以上有しており、現在のところまだデータが手元にない。データを手入れし次第、解析をスタートし、次年度内に小児慢性特定疾患申請患児の実態を報告する予定である。

1)-②：在宅酸素療法及び人工換気呼吸療法に関する実態調査と在宅酸素療法ガイドラインの作成（中村友彦）

在宅酸素療法に関する総合周産期母子医療センターへのアンケートは終了した。回答率は91.1%（102施設）であった。在宅酸素療法導入は、全施設ともSpO₂値で判断していた。「安静時、睡眠時」の測定値を導入マニュアルのある施設は37%であった。医師の考える利点は、「発育の促進」「肺高血圧の予防・治療」「入院期間の短縮」の順が多かった。パルスオキシメータによる在宅モニタリングをルーチンで行う施設は84%であった。在宅酸素療法導入基準の取り決めは施設毎に異なっていた。取り決めのない施設も多かった。退院後の在宅酸素療法の慢性期管理方針も施設毎に様々であった。中止時期の判断はSpO₂値が多く用いられていたが、具体的な取り決めがない施設が多かった。導入基準、管理方針ともガイドラインの整備が必要と考えられた。

1)-③：重症CLD医療的ケア児の家族に対する実態調査（石隈利紀）

- i. 家族は、多様な主題に対し、多様なネガティブ感情やポジティブ感情を抱いていた。また、語りの7割が自身の困りに対し、自己対処した上での発言であると整理された。
- ii. 超早産児の両親、極早産児の母、中等度早産児の母、後期早産児の母の合計5名に対しインタビュー調査を行ったところ、「不満」「不安・心配」「孤独」等のネガティブ感情は、概ねどの母親にも共通したが、後期早産児の家族からは、支援が不足していることへの不満が語られた。また、在胎期間を問わず強い自責感を語る母親や、家族会が開催する家族交流会については、他の児と比較され、「あなたは大変ではない」と思われることへの不安から、参加したくないと語る者も複数見られた。

1)-④：人工知能（AI）を用いたCLD児の呼吸予後予測法の開発（小橋昌司）

Xception, VGG16, VGG19, ResNet50, Inception V3, InceptionResNetV2, MobileNet, MobileNetV2, DenseNet, NASNetなど10種類のCNNモデルを適用した。4分割交差検証を用いて評価を行った。実験結果より、胸部画像全体を対象としたとき、DenseNet201が最も高精度で、各日齢でAUCが0.656、0.666、0.753、0.828であった。次に、撮影画像から胸部領域のみを限定した重症化予測を行ったところ、同じくDenseNet201が最も高精度で、各日齢でAUCが0.735、0.699、0.779、0.794であった。これより、胸部領域に限定した解析は、留置チューブや体外設置センサなどの影響を排除する効果が示されたが、精度への影響はなかった。

すべての日齢を統合したデータセットで、DenseNet201を使用し、日齢情報を除外した単一モデル

を学習した。その結果、AUCが0.697となり、日齢別の個別CLD重症化予測が有効であることを確認した。

2)-① 重症CLD疾患レジストリの構築と運用（平野慎也）

賛同の得られたわが国のNICUで重症慢性肺疾患のレジストリを構築し、令和5年8月よりデータ収集を始めた。在胎期間32週未満の出生児で、共同研究施設9施設のNICUに入院し治療を受け、修正36週時点で侵襲的人工換気を受けている児を重症CLD児と定義付け、重症CLD疾患レジストリを構築した。令和6年3月時点で7例の登録があった。患者登録を継続し、重症CLD児の患者背景、管理方法、施設間格差を検討する予定である。

2)-② 早産・CLDに関連する成人呼吸器疾患レジストリの構築（仲村秀俊）

全国で13の医療機関と埼玉医科大学病院の予防医学センターを含む多施設共同研究を立ち上げ、早産・低出生体重の閉塞性肺疾患のレジストリ構築を目指す研究を開始した。その中で、日本呼吸器学会との共同で、早産・低出生体重関連COPDインターネット・サーベイを日本呼吸器学会ホームページ上に作成し、使用を開始した。令和6年3月末日までに1次調査を行った患者数は68名、健診受診者数は50名であった。出生体重については、患者の72.5%、健診受診者の98%が回答できた。患者群では、7.5%が出生体重2500g未満であり、家族の喘息が25%でみられた。また、室内または大気汚染が20%でみられ、いずれも健診受診者より高頻度だった。今後インターネット・サーベイを通じて、低出生体重に関連した患者の特徴を明らかにする予定である。

3：質改善（quality improvement）研究（岡崎薫）

対象は95施設、7485症例であった。CLD予防目的でのステロイド吸入使用と在宅酸素導入率低下、生後早期からの容量調節性従圧人工換気と修正36週での酸素投与率低下/酸素投与期間短縮、CLD治療目的での容量調節性従圧人工換気と酸素投与期間短縮、に有意差がみられた。在胎週数での層別化解析では、在胎22-23週群：カフェインの早期投与とCLD28発症率低下、生後早期からの容量調節性従圧人工換気とCLD28の発症率低下、在胎24週-25週群：生後間もなくからの容量調節性従圧人工換気とCLD28の発症率低下/在胎36週での酸素投与率低下、在胎26-27週群：急性期に鎮静を行わないことと酸素投与期間の短縮と人工呼吸器期間の短縮、生後間もなくからの容量調節性従圧人工換気と酸素投与期間の短縮、にそれぞれ有意差がみられた。

ステロイド吸入、生後早期からの容量調節性従圧人工換気がCLD予後に有効であった。一方で、有効とされるステロイド静注には有意差がみられなかった。これはステロイド静注の時期や投与量に各施設で違いがあるからと推測される。また早期カフェイン投与が重症度の高い22-23週群のみで有意差がみられたことは今後のCLD管理方法に影響を与える可能性があるとして推測された。今後、研究を継続して更なる有効な治療方法を探索していく必要がある。

4)-①：系統的レビューとメタ解析（大田えりか）

CLDに対するサーファクタント混合ブデソニド

気管内投与に関する系統的レビューと呼吸窮迫症候群の診断精度に関するレビューのプロトコルを作成した。

4)-②: CLD分類改訂 (中西秀彦)

2023年度に作成した新生児慢性肺疾患 (CLD) の新厚労省分類 (2023) の主要項目である組織学的絨毛膜羊膜炎 (H-CAM)、Small-for-gestational age (SGA)、胸部エックス線正面像におけるBubbly/Cystic所見の有無の組み合わせが、長期呼吸予後、神経発達予後と有意な関連性があることを、本邦の大規模コホートデータである新生児臨床研究ネットワークデータベース (NRNJ) を用いて証明し、本分類がCLDを合併する早産児の早期予後予測と早期治療介入につながる可能性があることを示した。また研究成果を国内外での学会発表や、学会HPに掲載することにより、新CLD病型分類を国内外に周知した。

4)-③: CLD病型分類の表現型—サイトカインプロファイルを中心に— (高橋尚人)

対象者38例の内、CLDありは14例、SGAありは13例、CAMありは17例だった。CLDとSGA両方あり群は両方なし群よりも日齢1-7でMCP-1が、日齢25-31でIL-8が有意に高値だった。またCLDとCAMの両方あり群は両方なし群よりも日齢25-31でTNF α が有意に高値だった。重症度との関係を見るために吸入ステロイドを日齢6以内に開始した重症例とそれ以降で開始した例の比較を行ったが、有意なサイトカインの違いはなかった。

この38例には最重症の児が含まれていないことから、急性期の病態の検討には、より重症な児の急性期データをみる必要があると考えられた。そこで、CAMやSGAを合併し生後まもなくより泡沫状陰影を呈した例の研究参加を追加し、再検討を行うこととした。

4)-④: CLD診療ガイドライン改訂 (諫山哲哉)

ガイドラインで新たに扱うべき臨床的疑問 (CQ) を特定し、それぞれに対する系統的レビュー計画書 (PICOシート) の作成を行った上で、系統的レビューを行った。次年度は、系統的レビューに基づき、科学的根拠のまとめと推奨 (CoSTR: Consensus of Science & Treatment recommendation) を作成し、診療ガイドライン作成を行う予定である。

D. 結論

CLDに関する諸問題を解決し、患者及び患者家族が受ける医療水準およびQOLの向上に貢献するため、①CLDの実態調査、②予後予測法開発、③疾患レジストリの構築・運用、④質改善研究、⑤CLD病型分類の普及・利用、⑥系統的レビューとメタ解析、⑦ガイドライン作成を行った。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) 羽布津碧・菊池春樹 (2023). 早産児家族交流会の機能—観察調査による家族の感情の分析から— 日本周産期・新生児医学会雑誌. 59(3). p323. -329.

- 2) Hirata K, et al. (Isayama T is the last author). Prophylactic sildenafil to prevent bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Int*. In press.
- 3) 諫山 哲哉. 【知っておきたい周産期・新生児医療up to date】総論 世界標準の手法を用いた新生児診療ガイドライン作成の試み JEBNeoについて: 小児内科 (0385-6305) 55巻11号 Page1707-1711 (2023. 11) : DOI : 10. 2447/9/pm. 0000001375
- 4) 畑山 一貴, 諫山 哲哉. 【小児の治療方針】新生児 慢性肺疾患: 小児科診療 (0386-9806) 86巻春増刊 Page894-897 (2023. 04) : DOI : 10. 34433/pp. 0000000413
- 5) 諫山 哲哉. 【周産期医療のヒヤリ・ハット—医療事故・医療紛争を防ぐために— 新生児編】総論 診療ガイドラインと医療訴訟: 周産期医学 (0386-9881) 53巻7号 Page1028-1032 (2023. 07) : DOI : 10. 24479/peri. 0000000997
- 6) 諫山 哲哉. 科学的根拠に基づく新生児医療 (JEBNeo: Japan Evidence Based Neonatology) : 日本新生児成育医学会雑誌 (2189-7549) 35巻2号 Page205-208 (2023. 06)

2. 学会発表

- 1) 羽布津碧・菊池春樹 (2023). 早産児家族交流会の機能—観察調査による家族の感情の分析から— [ポスター発表]. 第59回日本周産期・新生児医学会学術集会 名古屋市
- 2) 羽布津碧・菊池春樹 (2023). 早産児家族の抱く感情—在胎期間を考慮したインタビュー調査— [口演]. 障害学会第20回大会 目黒区
- 3) Maeda R, Fujita D, Tanaka K, Ozawa J, Haga M, Miyahara N, Namba F, Kobashi S. Predicting the Development of Chronic Lung Disease in Neonates from Chest X-ray Images Using Deep Learning. 2023 IEEE 53rd International Symposium on Multiple-Valued Logic (ISMVL), 2023.
- 4) Maeda R, Fujita D, Kobashi S. Deep Learning Approach for Early Detection and Prediction of Chronic Lung Disease in Neonates Chest X-ray Images. The 24th International Symposium on Advanced Intelligent Systems (ISIS), pp. 525-528, 2023.
- 5) 前田竜之介, 藤田大輔, 宮原直之, 難波文彦, 小橋昌司. 胸部 X 線画像からの新生児慢性肺疾患予測における日齢の影響. 第31回インテリジェント・システム・シンポジウム, 2023
- 6) 前田竜之介, 藤田大輔, 宮原直之, 難波文彦, 小橋昌司. 胸部 X 線画像からの新生児慢性肺疾患の発症予測における深層学習モデルの比較. バイオメディカル・ファジィ・システム学会第36回年次大会, 2023.
- 7) 中西秀彦. 2023/9/16 NRNJ Quality improvement 会議 in 東京 ハイブリッド会議 「早期治療介入と早期予後予測を目指した早産児慢性肺疾患の新厚労研究班分類
- 8) 中西秀彦. 2023/10/14 第35回日本新生児慢

- 性肺疾患研究会 in 千葉 ランチョンセミナー 「早期治療介入と早期予後予測を目指した早産児慢性肺疾患の新厚労研究班分類」
- 9) 中西秀彦. 2023/11/4 第67回日本新生児成育医学会学術集会 in 横浜 教育講演5 小児科領域講習「早期治療介入と早期予後予測を目指した早産児慢性肺疾患の新厚労研究班分類」
- 10) 中西秀彦. 2024/2/2 第36回岡山新生児研究会 「RSウイルスの重症化リスクとCovid-19流行時期からの当院における感染症対策」
- 11) 中西秀彦. 2024/2/5 第3回神奈川県央小児医療研究会 「後障害なき生存を目指して～超早産児の肺高血圧に対する治療戦略～」
- 12) 中西秀彦. 2024/3/4 千葉県新生児研究会 「早産児慢性肺疾患の最新の取り組みについて～CLD児におけるシナジス投与の重要性に

ついて～」

- 13) Nakanishi H. 2023/10/9 FAOPS 2023 in Tokyo Poster session “The revision of the Japanese BPD classification based on its etiology for early prognostic prediction and therapeutic intervention.”
- 14) 諫山哲哉「JEBNeo早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン」：新生児成育医学会
- 15) 諫山哲哉「JEBNeo早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン」第 353 回 NMCS 例会、大阪市立総合医療センター 2023年10月20日 (Online)

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
該当なし