

令和3年度 愛知県周産期医療協議会調査研究事業報告

早産児慢性肺疾患の生後早期予測モデルに関する 多施設共同観察研究

主任研究者 早川 昌弘 共同研究者 神澤 孝洋

名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター-新生児部門

共同研究者

家田 訓子

公立陶生病院

大城 誠

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院

小久保 稔

海南病院

竹本 康二

江南厚生病院

谷田 寿志

聖霊病院

林 誠司

岡崎市民病院

宮田 昌史

藤田医科大学病院

森鼻 栄治

あいち小児保健医療総合センター

山田 恭聖

愛知医科大学病院

山本 和之

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター

岩田 欧介

名古屋市立大学病院

加藤 有一

安城更生病院

佐橋 剛

一宮市立市民病院

田中 太平

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院

丹羽 崇文

半田市立半田病院

水野 美穂子

大同病院

村松 幹司

豊橋市民病院

山田 緑

刈谷豊田総合病院

山本 ひかる

トヨタ記念病院

横井 暁子

小牧市民病院 小児科

佐藤 義朗

名古屋大学医学部附属病院

背景・研究の目的

- 新生児慢性肺疾患（CLD）が予測される児に早期治療介入を行うことは予後改善のためにも有用である。
 - 現状ではCLDの発症や重症化を生後早期に予測することは困難である。
 - CLDの治療薬には同時に副作用も伴うものも存在する。
- 治療適応を早期に決定し、必要でない治療を避ける。
 - CLDに罹患した早産児の予後改善に寄与する。
- **生後早期にCLDを予測する「CLD予測モデル」を作成することは重要**である。

背景・研究の目的

- RS score (respiratory severity score : MAP (平均気道内圧) × FiO₂ (吸入酸素濃度)) を用いることで生後早期に重症CLDを予測できる可能性が示唆されている。

Jung et al. BMC Pediatrics (2019) 19:121
Pediatric Pulmonology 48:364–369 (2013)
Pediatric Pulmonology 50:363–369 (2015)

- 海外からの報告は死亡率や重症CLDの罹患率が本邦とは異なるため、日本のデータを用いてRS scoreのcut-off値を再度検討する必要性がある。
- 予測モデルとしての精度を高めるために、**出生直後に得られるCLDのリスク因子とRS scoreを組み合わせ、実臨床で容易に使用できる「CLD予測モデル」を作成する。**

方法：研究計画の概要

- 愛知県下の周産期母子医療センター（全21施設）より後方視的にデータを収集するpopulation-based studyを計画した。
- 目標症例数は予測モデル作成に必要なアウトカムの発生症例とその発生率から決定した。
- 収集するデータ項目は先行研究にてCLDの発生との関連が示されているものを採用し、それらの用語の定義は、新生児臨床研究ネットワーク（NRN: neonatal research network）の定義に準拠した。
- アウトカムと収集したデータとの関連について決定木分析により検討を行い、CLDに関する予測モデルを作成した。
- CLD予測モデルの作成後、異なる医療圏の周産期センターのデータを用いてモデルのvalidationを行い、モデルの妥当性を検討した。

対象・方法

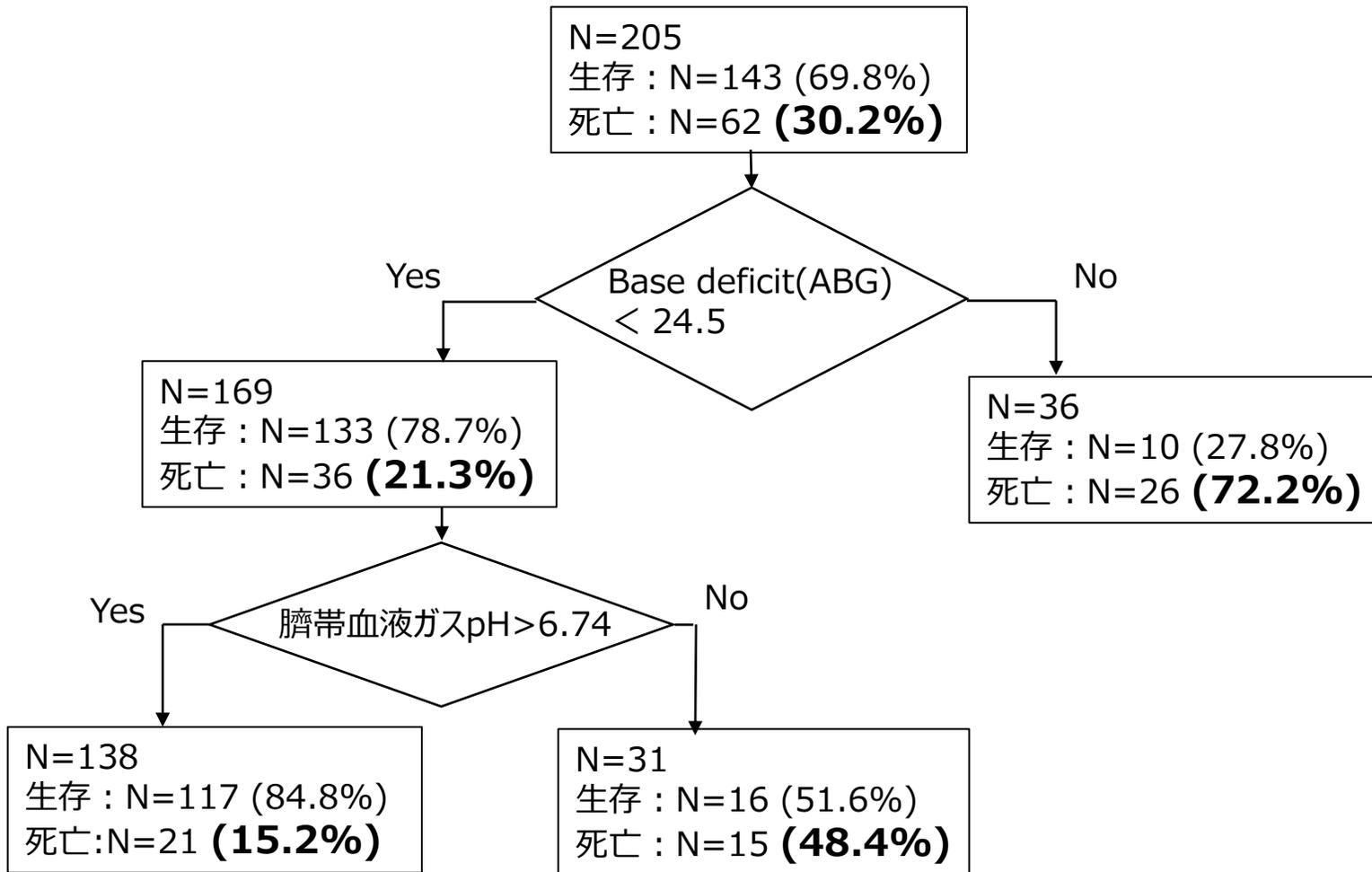
1. データセットの作成（2つのデータセットを作成）

- ・ 参加施設：愛知県下の全周産期母子医療センター（21施設） 及び埼玉医科大学総合医療センター
- ・ 対象症例：在胎32週未満または出生体重1500g以下の早産児（研究期間：2016年4月から2020年3月）
- ・ CLDリスク因子：新生児臨床研究ネットワークデータベースより提供
在胎期間 出生体重 SGA（出生身長） 性別 臨床的CAM 組織学的CAM・臍帯炎 PROM 母体ステロイド
Apgar score1分値/5分値 肺出血 症候性PDA IVH 敗血症
蘇生時の挿管 RDS サーファクタント投与回数 ステロイド（and/or吸入）の使用
人工換気日数 HFO使用日数 CPAP（SiPAP含む）使用日数 酸素投与（HFNCを含む）日数
- ・ RS scoreの定義：評価日（日齢7,14）の診療録中に記載のある呼吸器設定の最頻値を用いて計算
- ・ アウトカム：在宅酸素療法（HOT）の使用またはCLDによる死亡

2. 決定木分析にて愛知県のデータセットを解析 → **アウトカム予測モデルを作成**

3. 作成したアウトカム予測モデルを埼玉医大のデータセットに適応 → **外的妥当性の検証**

決定木分析とは



- 木構造を用いて目的変数(アウトカム)に影響を及ぼす説明変数(CLDリスク因子)を見つけ出す機械学習を用いた分析手法。
- アウトカムの予測モデルとして利用される。

利点

- 結果を視覚的に理解しやすい。
- 汎用性がある。

例：低酸素性虚血性脳症の新生児の生後18ヶ月での死亡を予測する決定木分析

Ambalavanan et al PEDIATRICS Volume 118, Number 5, November 2006(一部改変)

方法：参加協力施設への負担軽減の対策

RS scoreのセントラルレビュー

- 出生数が多い病院での情報収集の負担増の問題
- 評価対象日の24時間の中でFiO₂やMAP(VTVやNAVAの場合)が変動する問題
→どのタイミングを代表値として採用するか？



この部分を匿名化し提供
or 紙ベースで提供

機種	SLE 5000 (H...
呼吸器指示	
BPM[回]	10
Ti[秒]	03
HFOLレート[Hz]	15
PIP[cmH2O]	20
PEEP[cmH2O]	16
デルタP	15
FiO2[%]	40
FiO2[%]	

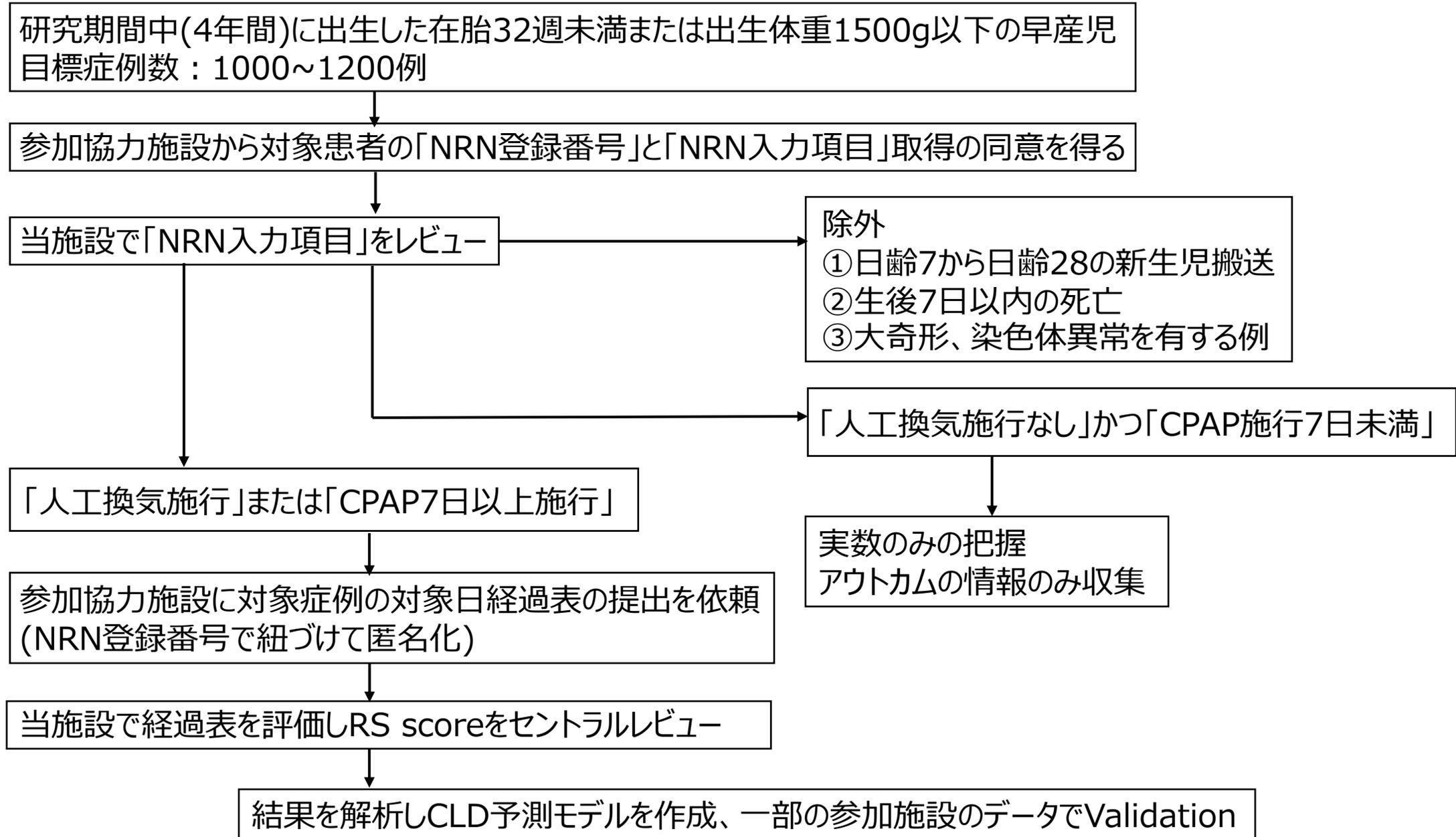
※フィリップスのデモ画面

各施設の部門システムの経過表(:呼吸器指示の欄)を匿名化し提供してもらう

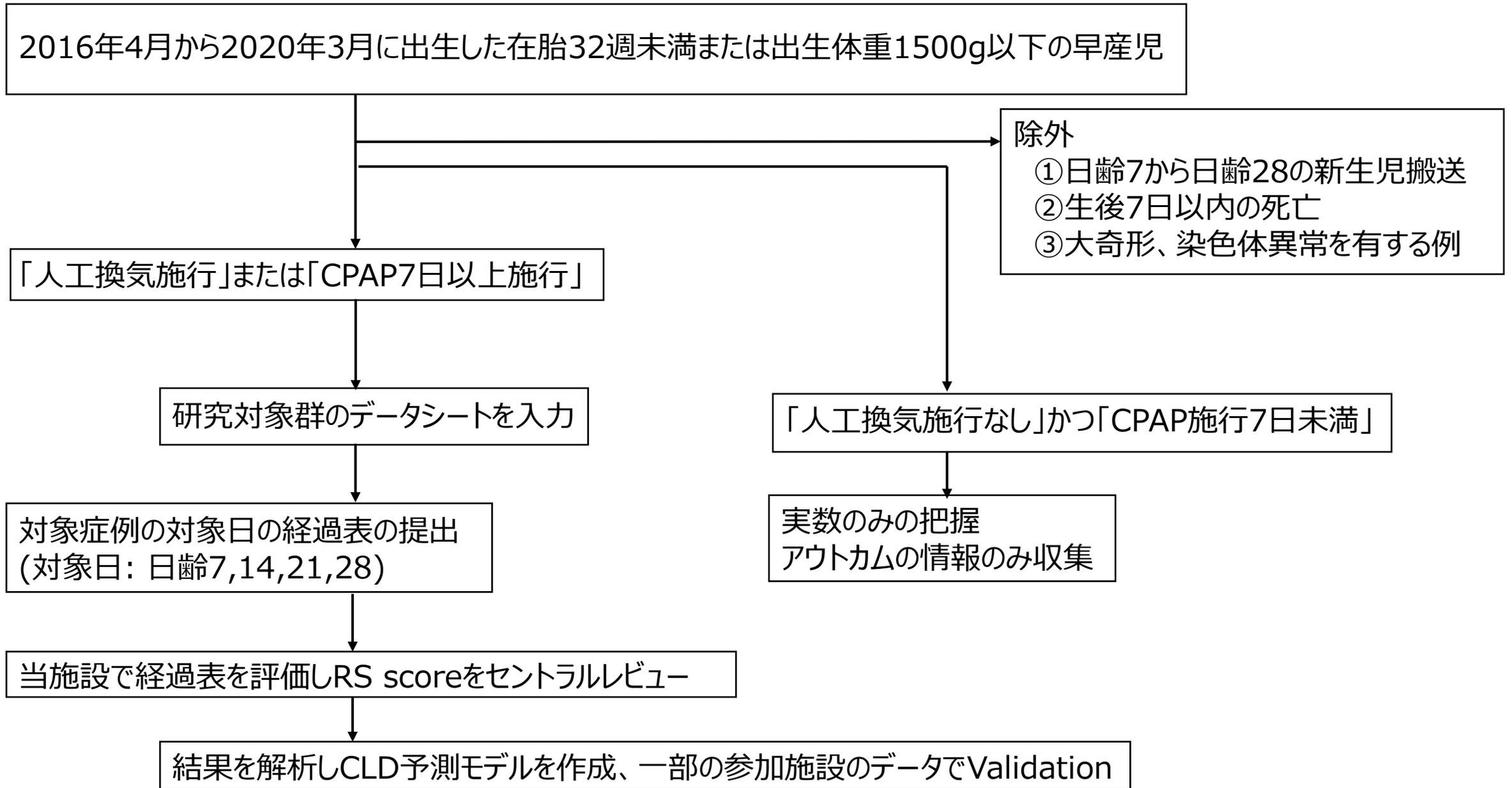
→診療に関与していない当施設の評価者が一定の基準でFiO₂とMAPの代表値を算出する

データの一貫性の担保+参加施設への負担減を期待

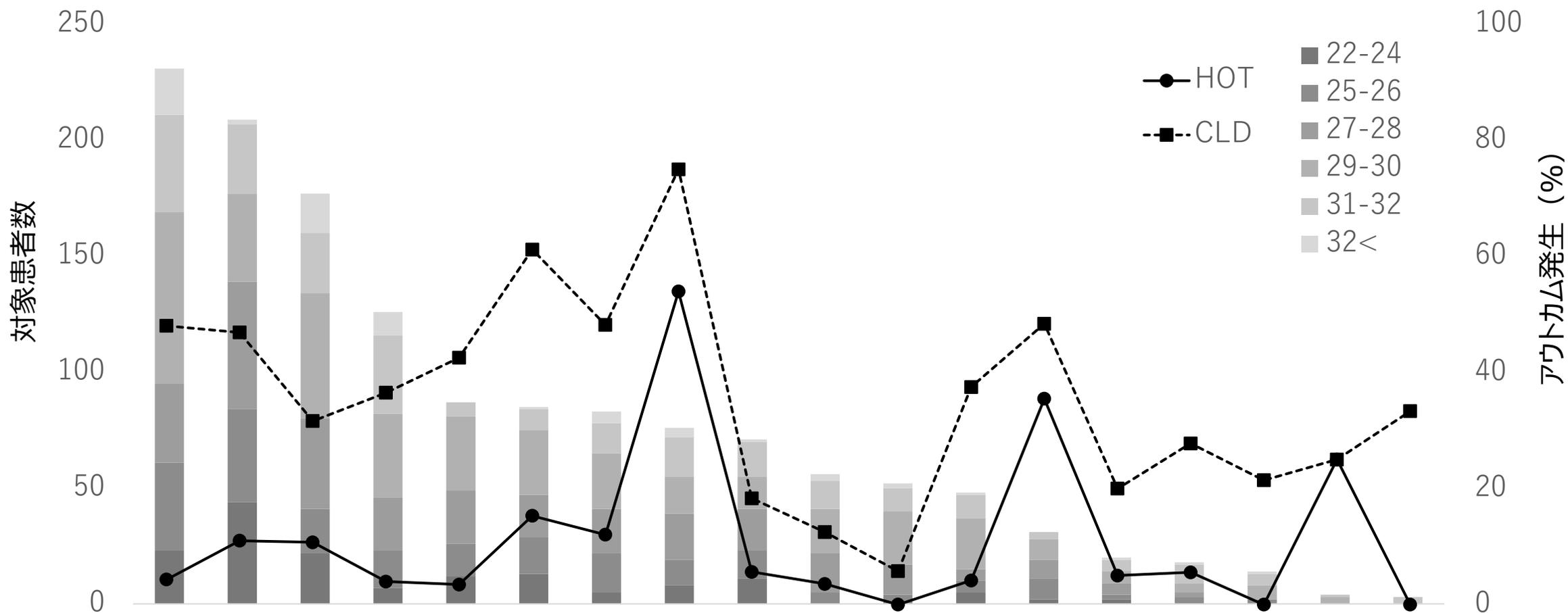
方法：研究フローチャート(NRN参加施設)



方法：研究フローチャート(NRN非参加施設)

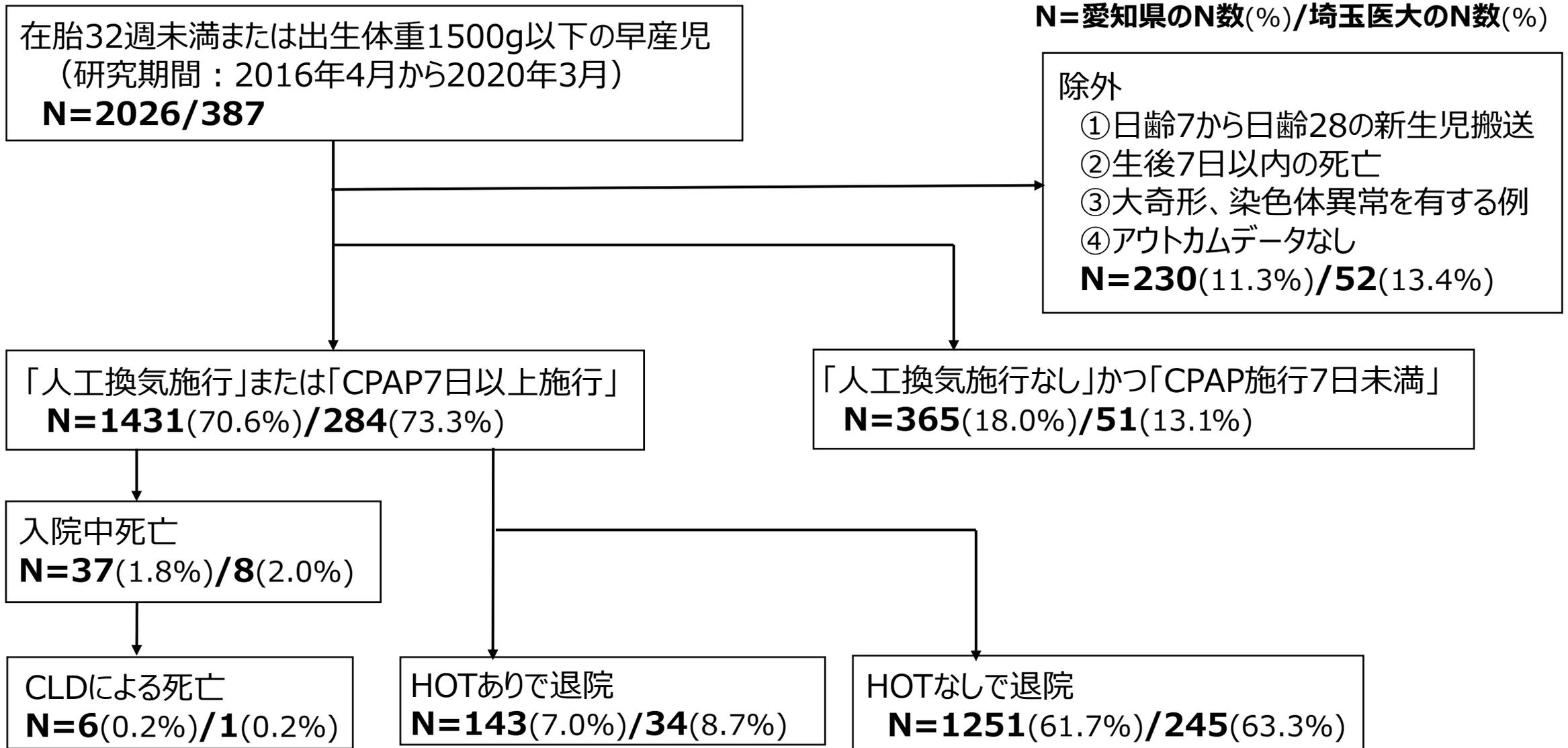


結果：施設毎の在胎週数別対象患者数とアウトカム発生率の関係



アウトカムの発生率には施設間差が認められたが、
施設毎の対象患者数や超早産児の割合との関連性は指摘できなかった。

結果：対象患者フローチャート



愛知県・埼玉医大の2つのデータセットについて「CLD死亡+HOT」 vs 「HOTなし」の比較を行った。

結果：対象患者の背景

値は中央値(Q1-Q3)

CLD死亡+HOT vs HOTなし Mann-WhitneyのU検定

	愛知県 (N=1400)			埼玉医大 (N=277)		
	CLD死亡+HOT	HOTなし	p値	CLD死亡+HOT	HOTなし	p値
在胎期間(week. day)	25.4(23.5-28.1)	29.3(27.1-30.5)	<0.0001	25.2(24.0-26.5)	28.0(26.0-29.2)	<0.0001
出生体重(g)	704(541-924)	1136(848-1362)	<0.0001	689(500-840)	964(711-1198)	<0.0001
出生体重SDS	-0.6(-1.2-0.4)	0.6(-1.6- 0.1)	0.25	-0.4(-1.9-0.7)	-0.63(-1.4-0.3)	0.48
出生時身長(cm)	31(29-35)	37(33-39)	<0.0001	31(27-32)	35(31-37)	<0.0001
出生時身長SDS	-0.4(-1.5-0.2)	-0.45(-1.4-0.2)	0.73	-0.4(-1.6-0.0)	-0.5(-1.3-0.1)	0.60
Ap1分値	3(1-5)	5(3-7)	<0.0001	3(3-4)	5(4-6)	<0.0001
Ap5分値	6(4-8)	8(6-9)	<0.0001	6(5-7)	7(6-8)	0.0002
RS score(d7)	1.89(1.29-2.64)	1.26(1.0-1.47)	<0.0001	2.25(1.89-3.0)	1.41(1.05-2.0)	<0.0001
RS score(d14)	2.22(1.37-3.85)	1.05(0-1.44)	<0.0001	3.79(3.24-4.2)	1.36(1.05-2.8)	0.0004
人工換気使用日数(day)	44(2-68)	3(1-12)	<0.0001	66(51-90)	9(2-36)	<0.0001
CPAP使用日数(day)	40(14-61)	28(11-42)	<0.0001	30(15-42)	32(18-43)	0.93
酸素投与日数(day)	181(138-)	6(1-42)	<0.0001	164(137-)	44(21-69)	<0.0001
退院時生後日数(day)	138(108-168)	73(55-100)	<0.0001	164(137-201)	98(78-126)	<0.0001

RS scoreは「HOTなし」と比較して「CLD死亡+HOT」で有意に高値となった。

結果：対象患者の背景

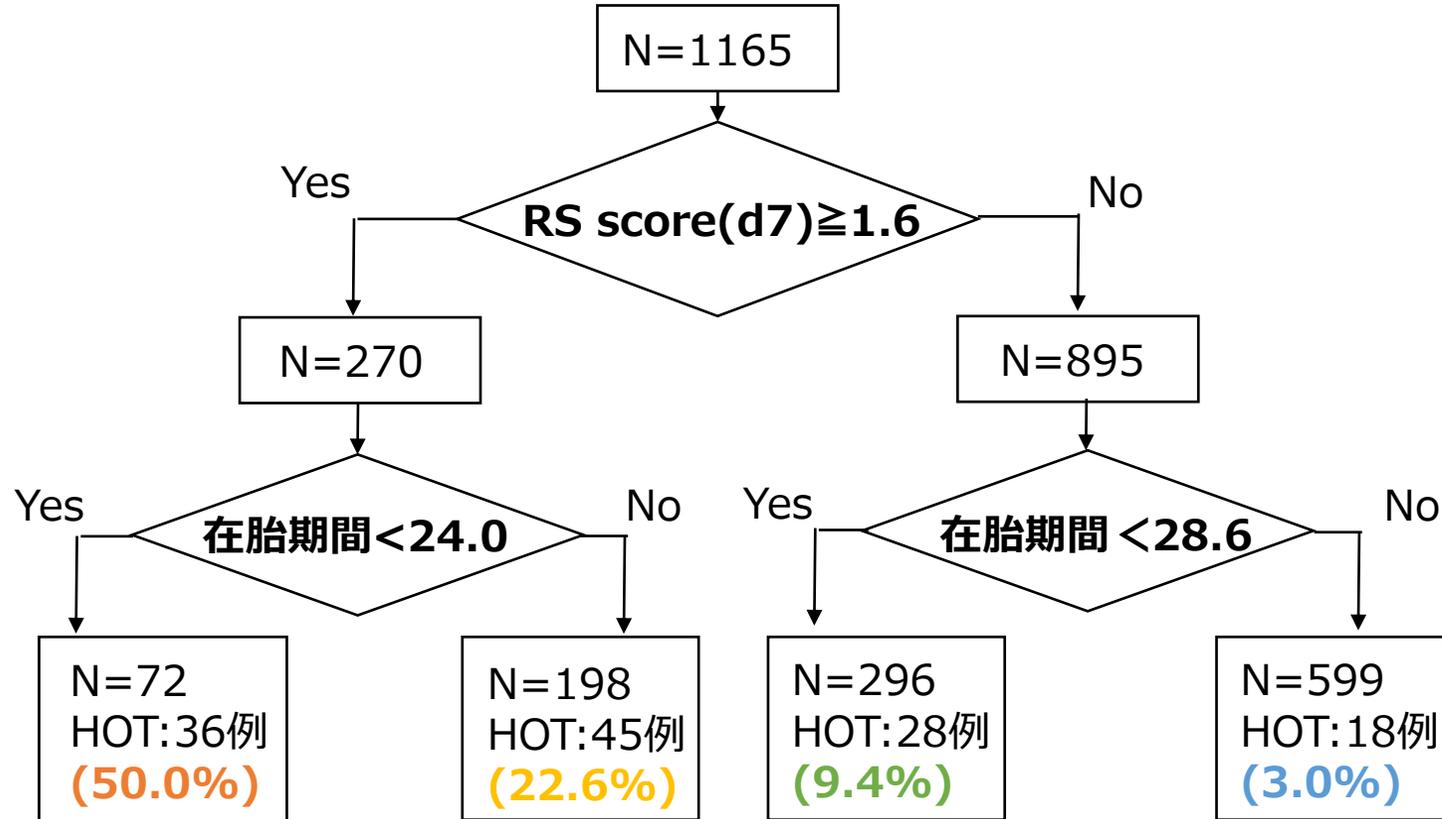
CLD死亡+HOT vs HOTなし Pearsonのχ²検定

	愛知県 (N=1400)			埼玉医大 (N=277)		
	CLD死亡+HOT	HOTなし	p値	CLD死亡+HOT	HOTなし	p値
男児(n, %)	63(49.6)	513(49.4)	1.000	26(74.2)	127(52.4)	0.017
臨床CAM(n, %)	35(27.5)	116(11.1)	<0.0001	4(11.4)	32(13.2)	1.00
組織学CAM(n, %)	60(47.2)	269(25.9)	<0.0001	25(71.4)	104(43.8)	0.0033
前期破水(n, %)	52(40.9)	296(28.5)	0.005	16(45.7)	68(28.1)	0.047
母体ステロイド(n, %)	86(67.7)	674(65.5)	0.692	21(60.0)	151(62.4)	0.852
RDS(n, %)	92(72.4)	625(60.2)	0.0089	24(68.5)	176(72.7)	0.686
肺出血(n, %)	4(3.1)	11(1.0)	0.07	2(5.71)	3(1.25)	0.12
症候性PDA(n, %)	65(51.1)	385(37.09)	0.0027	20(57.1)	101(42.4)	0.144
IVH(n, %)	28(22.0)	114(10.9)	0.0008	13(37.1)	30(12.4)	0.0006
敗血症(n, %)	18(14.1)	54(5.2)	0.0005	2(5.71)	19(7.88)	1.00
蘇生時の挿管(n, %)	111(87.4)	748(72.0)	0.0001	34(97.1)	204(84.3)	0.0387
吸入ステロイド使用(n, %)	60(47.2)	182(17.8)	<0.0001	15(42.8)	13(6.77)	<0.001
ステロイド全身投与(n, %)	63(52.0)	139(20.9)	<0.0001	34(97.1)	102(42.3)	<0.0001
HFO使用(n, %)	73(62.9)	220(26.1)	<0.0001	32(94.1)	120(55.5)	0.0294

単変量解析で有意差を認めたCLDリスク因子を予測因子として決定木分析を行った。

結果：愛知県のデータセットを用いた決定木分析による予測モデルの作成

日齢7の決定木分析

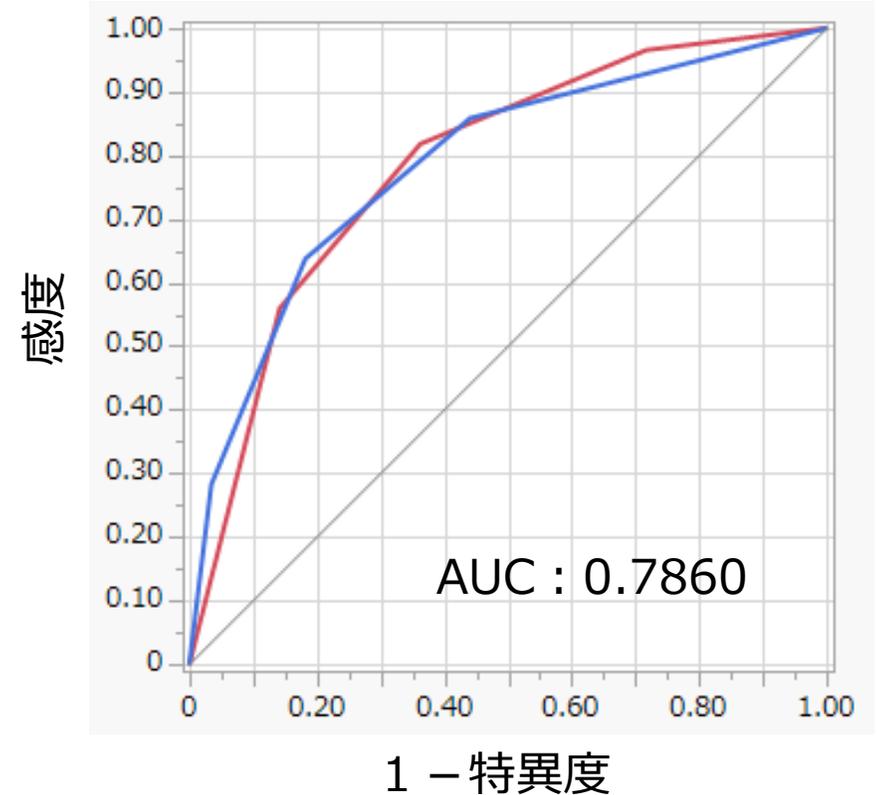


予測因子：愛知県のデータを用いて単変量解析で有意差を認めた以下の因子を使用（予測因子の欠損症例は除外）

RS score(d7) 在胎期間 出生体重 臨床的CAM 組織学的CAM PROM 母体ステロイド

Apgar score1分値/5分値 RDS 症候性PDA IVH 敗血症 蘇生時の気管内挿管

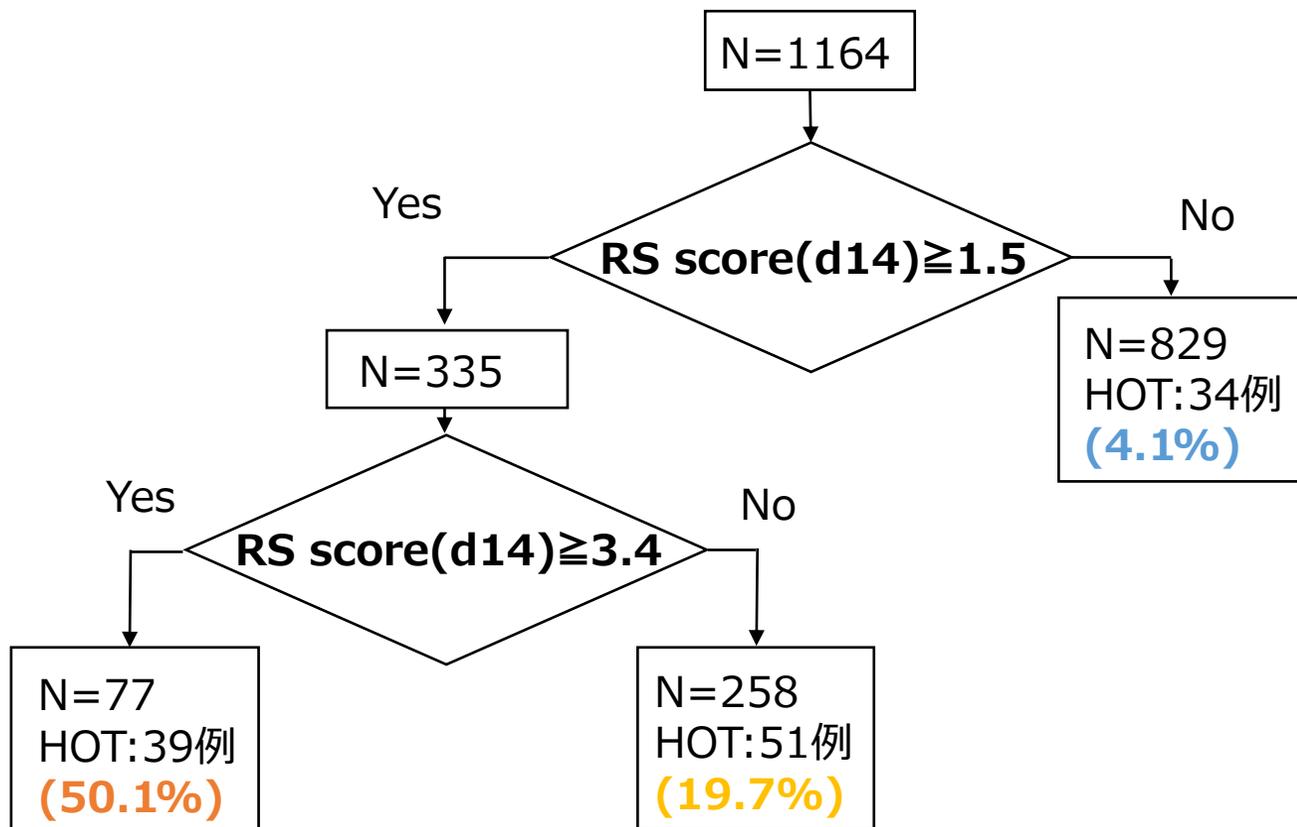
ROC曲線



在胎期間とRS scoreを用いて日齢7でアウトカム（CLD死亡またはHOT）を予測できるモデルが作成できた。

結果：愛知県データセットを用いた決定木分析による予測モデルの作成

日齢14の決定木分析

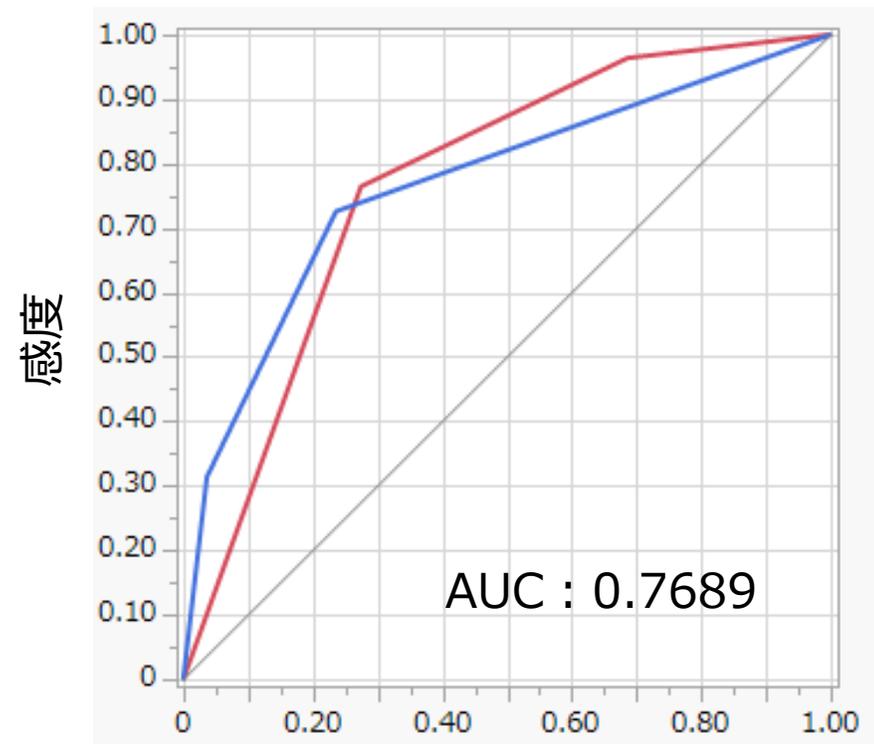


予測因子：愛知県のデータを用いて単変量解析で有意差を認めた以下の因子を使用(予測因子の欠損症例は除外)

RS score(d14) 在胎期間 出生体重 臨床的CAM 組織学的CAM PROM 母体ステロイド

Apgar score1分値/5分値 RDS 症候性PDA IVH 敗血症 蘇生時の気管内挿管

ROC曲線



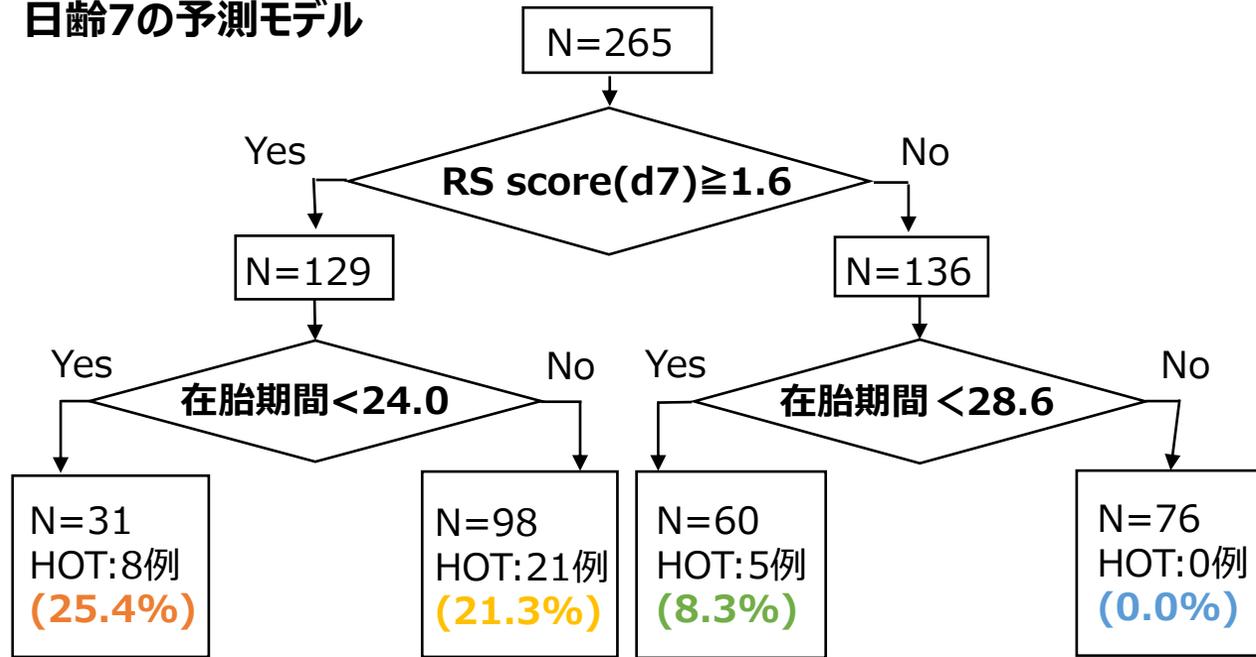
1 - 特異度

— CLD死亡またはHOT
— HOTなし

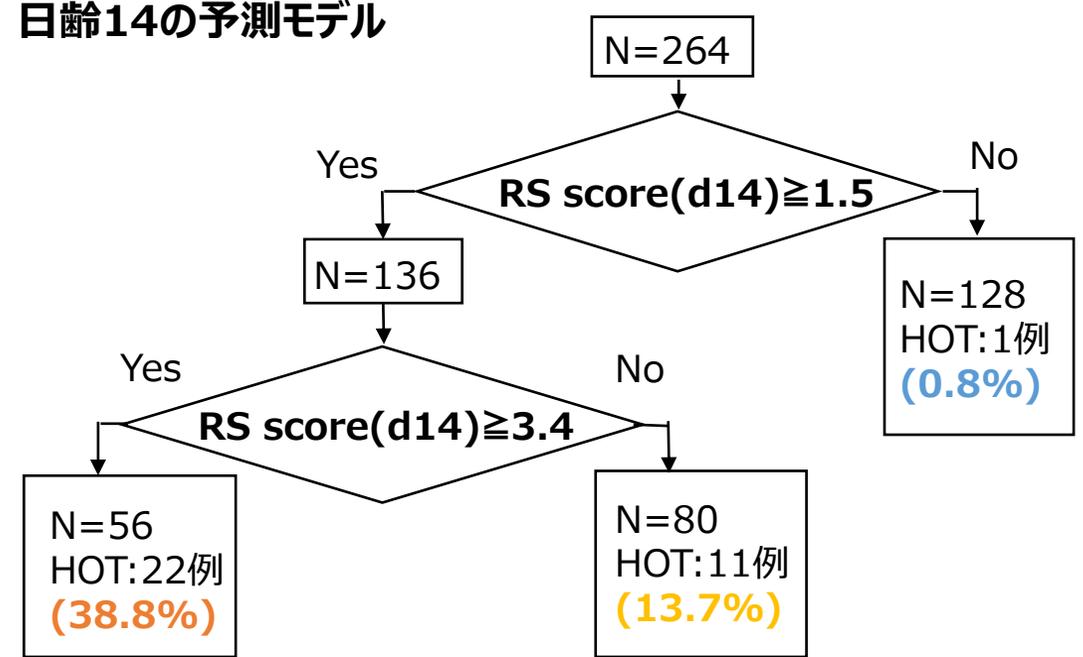
RS scoreを用いて日齢14でアウトカム（CLD死亡またはHOT）を予測できるモデルが作成できた。

結果：埼玉医大のデータセットを用いた予測モデルの外的妥当性の検証

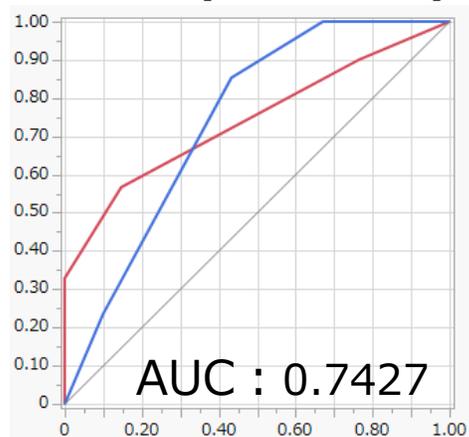
日齢7の予測モデル



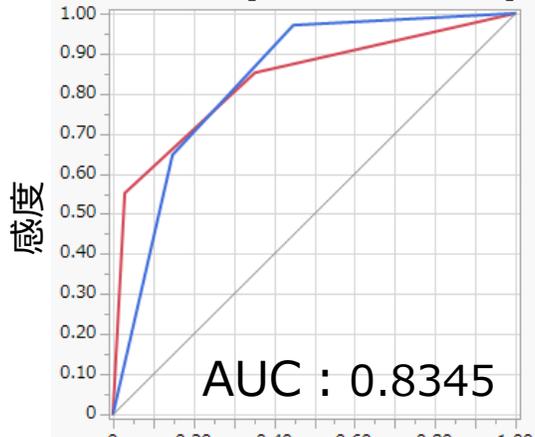
日齢14の予測モデル



ROC曲線(日齢7モデル)



ROC曲線(日齢14モデル)



※予測因子の欠損症例は除外

日齢7と日齢14のアウトカム予測モデルを埼玉医大のデータセットに適応
→ 予測精度をAUCで比較 (愛知県 vs 埼玉医大)

日齢7モデル : 0.7860 vs 0.7427 (愛知県 vs 埼玉医大)

日齢14モデル : 0.7689 vs 0.8345 (愛知県 vs 埼玉医大)

結語

- 「CLD予測モデル」作成のために、CLDのリスク因子とRS scoreの情報を後方視的に収集した。
- 出生前後の複数のCLDリスク因子とRS scoreがアウトカム(CLD死亡またはHOT)と有意に関連していた。
- アウトカムと臨床情報の関連を決定木分析を用いて検討すると、在胎期間とRS scoreを使用した予測モデルを作成することが出来た。
- 愛知県のデータセットを使用して作成した予測モデルを埼玉医大のデータセットに適応してもほぼ同等の予測精度を示すことができた。
- 前向きコホート研究を計画し、予測モデルの検証を計画する。