

平成 30 年度愛知県周産期医療調査・研究事業

新生児慢性肺疾患（BPD）に合併する肺高血圧症についての

愛知県コホートでの多施設共同前方視的調査

新生児慢性肺疾患に合併する 肺高血圧症についての 愛知県コホートでの 多施設共同前方視的調査

1. 東海NeoForum
 2. 藤田医科大学医学部小児科
 3. 愛知医科大学病院周産期母子医療センター新生児治療部門
 4. 名古屋第二赤十字病院小児科
 5. 名古屋大学医学部付属病院総合周産期母子医療センター
- 川井有里^{1, 2}、宮田昌史^{1, 2}、山田恭聖^{1, 3}、田中太平^{1, 4}、早川昌弘^{1, 5}

1

背景

新生児慢性肺疾患（CLD）は2010年の全国調査で極低出生体重児（VLBWI）の約14%に発症するとされている。一方、CLD児で肺高血圧症（PH）を合併する児がいるがその詳細については分かっていない。

PH合併例はNICU退院後にも重篤な経過をたどる可能性があり、その発症状況を正確に把握しておくことは大きな意義がある。

また愛知県の年間出生数は約64,000であり、そのうちのVLBWIの全てが東海NeoForum参加施設に入院しているため、東海ネオフォーラムの参加施設で調査を行うことで非常に大きなコホートでの調査が可能である。

2

今回の報告内容

- ① 前方視的研究に先行して行った後方視的調査結果について
- ② 前方視的研究の進捗状況について

3

極低出生体重児の 慢性肺疾患に伴う肺高血圧症 -愛知県コホート調査-

1. 東海NeoForum
 2. 藤田保健衛生大学(現藤田医科大学)医学部小児科
 3. 愛知医科大学病院周産期母子医療センター新生児治療部門
 4. 名古屋第二赤十字病院小児科
 5. 名古屋大学医学部付属病院総合周産期母子医療センター
- 川井有里^{1, 2}、宮田昌史^{1, 2}、山田恭聖^{1, 3}、田中太平^{1, 4}、早川昌弘^{1, 5}

4

方 法(多施設共同後方視型観察研究)

対象：東海NeoForum参加施設に2015年1月1日から
12月31日に入院した全VLBWI

- ・ 診療録から在胎齢、出生体重、
CLD28（日齢28でのCLD合併）、CLD36（36週
での酸素投与や呼吸補助療法）、CLD36PHあり（
36週以降のCLDに伴う肺高血圧症）、その他の項目
（周産期因子、合併症）について調査した。
- ・ 藤田保健衛生大学倫理審査委員会の承認あり
- ・ 統計学的検定にはEZRを使用し、一元配置分散分
析、Kruskal-Wallis test、ロジスティック回帰分析
を行った。

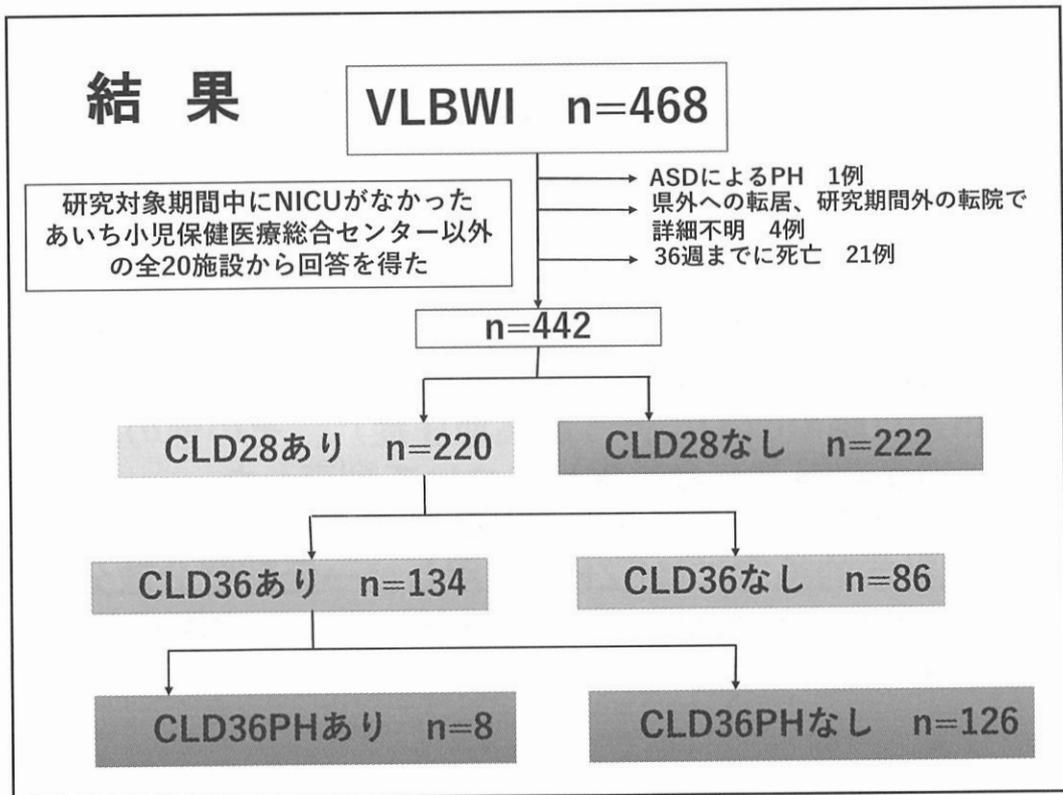
CLD：日齢28での酸素投与、CPAPやnasal high flowを含む呼吸補助療法

5

東海NeoForum参加施設21施設 (順不同)

名古屋大学医学部附属病院	公立陶生病院
名古屋市立大学病院	名古屋市立西部医療センター
愛知医科大学病院	聖霊病院
藤田保健衛生大学病院	岡崎市民病院
名古屋第一赤十字病院	トヨタ記念病院
名古屋第二赤十字病院	刈谷豊田総合病院
安城更生病院	半田市立半田病院
豊橋市民病院	大同病院
一宮市立市民病院	あいち小児保健医療総合センター
小牧市民病院	
江南厚生病院	
海南病院	

6



7

児のプロファイルの比較

	CLD28なし n=222	CLD28あり CLD36なし n=86	CLD36 PHなし n=126	CLD36 PHあり n=8	p値
出生体重 (g)	1250 ± 217	991 ± 239	843 ± 245	705 ± 218	p<0.0001
在胎齢 (週)	32.6 ± 9.8	28.1 ± 2.2	27.4 ± 3.0	25.4 ± 1.9	p<0.0001
男児 (%)	118 (51)	43 (50)	72 (57)	4 (50)	n.s.
Light for Date (%)	144 (65)	19 (22)	47 (37)	2 (25)	n.s.

8

周産期因子の比較

	CLD28なし n=222	CLD28あり CLD36なし n=86	CLD36 PHなし n=126	CLD36 PHあり n=8	p値
羊水過少 (%)	38 (16)	11 (12)	30 (23)	5 (62)	p<0.005
PROM (%)	34 (14)	22 (25)	45 (35)	4 (50)	p<0.0001
出生前母体 ステロイド (%)	125 (54)	47 (54)	85 (67)	6 (75)	n.s.
CAM (%)	—	28 (32)	40 (31)	5 (62)	n.s.

9

合併症の比較

	CLD28なし n=222	CLD28あり CLD36なし n=86	CLD36 PHなし n=126	CLD36 PHあり n=8	p値
>IVH3 (%)	5 (2)	6 (6)	8 (6)	1 (12)	n.s.
PVL (%)	4 (1)	3 (3)	13 (18)	1 (12)	p<0.005
RDS (%)	—	2 (2)	4(3)	0 (0)	n.s.
気胸 (%)	—	60 (69)	89 (70)	7 (87)	n.s.
肺出血 (%)	—	4 (4)	6 (4)	0 (0)	n.s.
PDA INDO (%)	—	38 (42)	65 (51)	4(50)	n.s.
PDA Ope (%)	—	1 (1)	6 (4)	0 (0)	p<0.0005
NEC (%)	—	0 (0)	20 (15)	0 (0)	n.s.

10

単変量・多変量解析

- 全症例でCLD36PHありを目的変数として各因子について単変量解析

	CLD36 PHあり n=8	p値
Severe BPD (%)	8 (100)	p=0.025
Light for date (%)	2 (25)	p=0.932
CAM (%)	5 (62)	p=0.171
PDA ligation (%)	0 (0)	p=0.317
羊水過少 (%)	5 (62)	p=0.002

- 全症例でCLD36PHありを目的変数とし、severe BPD、CAM、羊水過少を説明変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、羊水過少が危険因子として有意だった(OR 6.2 95%CI 1.4-26.7 p=0.0137)

11

過去の報告

5年間で407例の在胎28週以下の児のうち36週時に中等症から重症のBPDがあった134例

PH合併39例

PHは25パーセントイル未満の出生体重と関連がある

Check J., et al., J Perinatol. 2013

5年間の心疾患のないBPDを合併した在胎32週未満の116例

PH合併29例

重症BPD、出生体重800g未満、長期の人工呼吸器管理と高い呼吸器設定、感染、PDAがPHに関連がある

An HS., et al., Korean Circ J 2010

中等度から重症のBPDがあった145例

PH合併25例

PHは低アプガースコア（5分値6点以下）、羊水過少と関連がある

Kim DH., et al., Neonatology. 2012

12

後方視的研究のまとめ

- 本研究は多施設共同後方視型観察研究で、地域コホートでのVLBWIのCLDに関連したPHについての初の報告である。
- VLBWI 442例でCLD28は220例(50%)、CLD36は134例(30%)、PH合併は8例(2%)だった。
- 過去の報告では重症BPD、SGA、羊水過少がPHに関連があるとされていたが、全症例でCLD36PHありを目的変数として単変量解析を行い、その結果からsevere BPD、CAM、羊水過少を説明変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、危険因子は羊水過少(OR 6.2 95%CI 1.4-26.7 p=0.0137)のみだった。
- 一方、この後方視的多施設共同研究ではPHの心エコーによる評価項目が施設間で一定でないことがわかり、これが後方視的研究の問題点の一つと考えた。

13

新生児慢性肺疾患に合併する 肺高血圧症についての 愛知県コホートでの 多施設共同前方視的調査

1. 東海NeoForum
 2. 藤田医科大学医学部小児科
 3. 愛知医科大学病院周産期母子医療センター新生児治療部門
 4. 名古屋第二赤十字病院小児科
 5. 名古屋大学医学部付属病院総合周産期母子医療センター
- 川井有里^{1,2}、宮田昌史^{1,2}、山田恭聖^{1,3}、田中太平^{1,4}、早川昌弘^{1,5}

14

背景

前回の後方視的調査は、BPDやPHの定義が一定ではなく、またPHリスク例のフォローアップ体制についても一定の決まりがなかったため、前方視的調査が必要であると考えられた。

BPDに合併するPHの前方視的調査に際して、PHを合併した症例のほとんどが在胎28週未満の児だったことから、調査にかかる負担を考慮して調査対象を在胎28週未満の児に絞ることとした。また研究の質をより高くするため、BPD重症度もoxgen reduction testを導入して評価することとし、PHの評価についてもpediatric pulmonary hypertension net work (2017 J Pediatrics)の推奨に準じたものとする事とした。

15

方法(多施設共同前方視型観察研究)

対象：東海NeoForum参加施設に2019年4月1日から
2020年3月31日に入院した在胎28週未満の児

調査内容：

- ・各施設の診療状況（対象期間中の入院数など）
- ・対象症例の、在胎齢、出生体重、
BPD28（日齢28でのBPD合併）、BPD36（36週での酸素投与や呼吸補助療法）、BPD PH（36週以降のBPDに伴うPH）、その他の周産期関連項目
- ・藤田医科大学倫理審査委員会の承認あり
⇒現在、修正後再申請中

16

【BPDの重症度評価】

- 日齢28で酸素投与または呼吸補助→BPD
- 受胎後36週0日で
 - ◎酸素投与なし⇒ Mild BPD
 - ◎30%未満の酸素投与⇒ Moderate BPD
 - ◎30%以上の酸素投与または呼吸補助⇒ Severe BPD

【Oxygen reduction testの適応】

受胎後36週0日で

- ◇SpO₂を90-96%に保つのに30%未満の酸素投与が必要
 - ◇SPO₂が95%以上で30%以上の酸素を受けている
- 酸素を少しずつ下げていき酸素を中止する
- SpO₂が80未満になる時間が1分以上
 - SpO₂が80-87%の時間が5分以上
- ⇒検査終了、その時点でmoderate BPDの診断

19

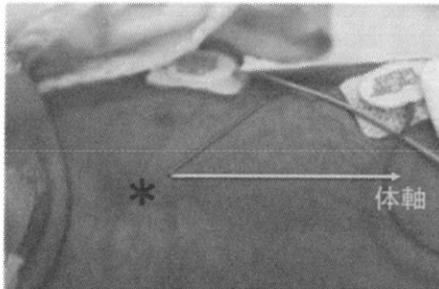
肺高血圧の心エコーでの評価

- なし TR圧較差によるRVSP < 1/3体血圧
中隔が右室に凸で左室は丸い
RVHなし
正常なRVサイズと動き
大きなVSDまたはPDAがあるとき AoとPAの圧較差から
RVSP < 1/3体血圧
- 軽度 RVSP = 1/3-1/2体血圧
収縮期中隔平坦化
軽度のRVHおよびRV拡張、RV機能は正常
- 中程度 RVSP = 1/2-2/3体血圧
中隔は平坦で収縮末期に左室側に凸
RVH、RVの拡張、RV機能低下
- 重度 RVSP > 2/3体血圧
中隔は全収縮期で左室側に凸
VSD、PDAがある場合にはRLシャント優位
重度RVH、RV機能低下、RV拡張
PDAまたはVSDの低流速の左右シャント

20

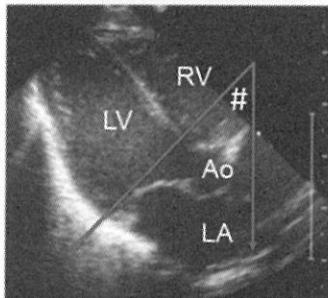
位置決め 左室径

まずLV long axisで長軸が最も長く描出される位置を探します。



LV長軸の描出: 左室の長軸をイメージ(赤)して、胸骨左縁第4肋間付近でプローブマークを患児の右上に向け、長軸が最も長く描出される方向(*)を探して下さい。

肺の状態によっては、胸骨右縁からのアプローチが有用なこともあります。



LV short axisでLV dimensionを測定する位置は僧帽弁の最下端になります。

この時に、画面の垂直方向とLV short axisとの角度(#)を覚えて下さい。

→次のtiltに使う

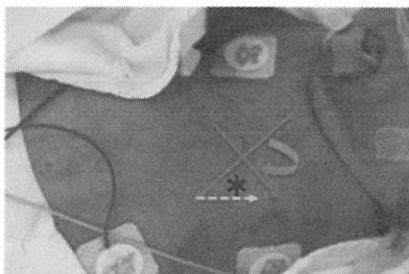
LV long axis

15

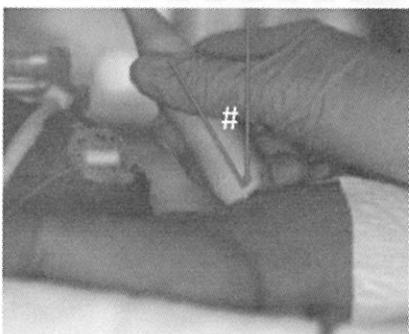
21

正しい左室短軸像の出し方

次にLV short axisでLVをみます。



先程見つけた方向(赤)をずらさずに、大動脈流出路方向にプローブを少し移動させ、プローブを(患児の前方から見て)時計方向に約90°回転して(青)下さい。この時にプローブを回転しすぎてプローブが左右方向になりやすいので注意して下さい。先程覚えた垂直方向とLV short axisとの角度(#)にtiltして(プローブを頭方向に傾ける)下さい。この二つが肝!



LV short axis



注意点

1. 頭部方向に移動しすぎて大動脈短軸像になっても問題ありません。そこから少しずつapex側に平行移動し、僧帽弁が見えなくなり、乳頭筋が見える場所を確認して下さい。
2. 右室圧が高く、短軸が楕円であっても、できるだけ内腔が大きくなる方向をプローブを回転することで探ってください。

16

22

ファイル ホーム 挿入 描画 ページレイアウト 数式 データ 校閲 表示 ヘルプ 実行したい作業を入力してください

D1 BPD28有の場合

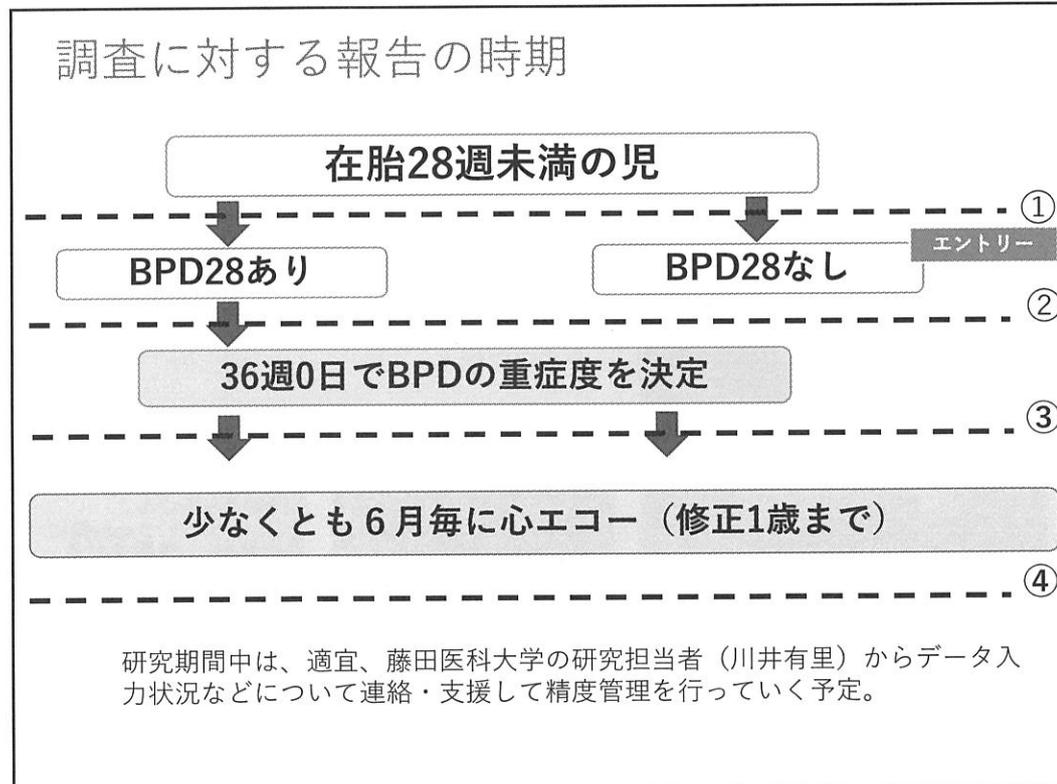
1	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Study ID	_test_1	BPD28有の場合								
2	性別		血清IgM値		mg/dl	在宅HOT*					
3	在胎	週	絨毛膜羊膜炎・臍帯炎 (臨床的)			在宅CPAP・HFNC*					
4	在胎	日	絨毛膜羊膜炎・臍帯炎 (組織学的)			在宅気管切開*					
5	出生体重	g	呼吸窘迫症候群			在宅人工呼吸管理*					
6	Apgar 1分	点	気胸			受胎後36週から1歳までのPH合併*					
7	Apgar 5分	点	肺出血			PH合併有の場合					
8	分娩様式		敗血症			PH診断月齢					
9	羊水過小		慢性肺疾患分類#			PH診断時のPH重症度↓					
10	腎・尿路閉塞性疾患		人工呼吸器離脱過数			PH診断時のBNP値			pg/ml		
11	前期破水		持続風圧換気・HFNC離脱過数			PH診断時のNT-proBNP値			pg/ml		
12	出生前母体ステロイド投与		酸素投与終了週数(待機してあれば99)								
13	早産・多胎		一酸化窒素吸入療法			肺血管拡張薬投与					
14	IWH (全て)		インドメタシン・イブuproフェン投与			*過院時の状況を記入					
15	IWH (3度以上)		動脈管閉塞症外科治療			*過院してなければ1歳時の状況					
16	PVL		受胎後36週0日でのBPD重症度			↓PH重症度 軽症=1, 中等症=2, 重症=3					
17	ROP stage3以上		受胎後36週~1歳までの最高BNP値			pg/ml					
18	AABR refer		受胎後36週~1歳までの最高NT-proBNP値			pg/ml					
19	NEC		#慢性肺疾患分類 I=1, II=2, III=3, III'=4, IV=5, V=6								
20	LIP										
21	日齢28での生存										
22	BPD28										
23	染色体異常										
24	腎・尿路閉塞性疾患以外の先天性疾患		なし=0、あり=1								
25											
26											
27											

現在、改変作業中
→
安全性の保障された臨床研究用のWebデータ管理システムであるREDCapを用いてのデータ収集に変更する予定

Case_1 Case_2 Case_3 Case_4 Case_5 Case_6 Case_7 Ca: ... + -

準備完了

23



24

今後の予定

- 2019年4月1日からエントリー開始の予定だったが、延期の見込み。
- 2020年4月からは適宜、1年後の状況を調査票に入力してもらい、2021年3月末で症例表記入は終了予定だったが、上記の理由からこれも延期見込み。
- データ収集後、データ解析を行い報告予定。

25

謝辞

- 本研究において、お忙しい中ご協力いただいております東海NeoForum参加施設の方々に深謝いたします。

26