

表 題 慢性肺疾患合併児の学童期の肺機能異常と NICU 入院中の
呼吸補助方法の関連

論 文 の 区 分 論文博士

著 者 名 鈴木 由芽

所 属 自治医科大学 小児科学

2024 年 8 月 15 日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系専攻 成育医学
職名・氏名 教授 河野 由美

目次

略語一覧	3
------------	---

はじめに

1. 慢性肺疾患の概要	4
2. 慢性肺疾患の定義の変遷	6
3. 本研究の目的	7

研究対象と方法

1. 研究対象者の適格基準	9
2. 周産期、新生児期、および学童期の疾患の定義	9
3. NICU における呼吸管理	10
4. 学童期の肺機能評価	11
5. 統計学的解析	12

結果

1. 研究対象者の背景	14
2. 学童期の肺機能	16
3. 学童期の肺機能異常に関連する要因	18
4. 学童期の肺機能異常に関連する NICU 入院中の呼吸補助方法	20

考察

1. 本研究結果の要約	26
-------------------	----

2. 長期の肺機能、呼吸器合併症に関連する NICU 入院中の呼吸補助方法 …	26
3. NICU 入院中の酸素吸入と肺機能、呼吸器合併症の関連 ……………	28
4. 出生前ステロイド使用と肺機能、呼吸器合併症の関連 ……………	29
5. 研究期間内の極低出生体重児の管理の変化 ……………	30
6. 本研究の限界 ……………	30
おわりに ……………	32
参考文献 ……………	33
謝辞 ……………	42

略語一覧

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder

ASD, autism spectrum disorder

ANS, antenatal steroid

BPD, bronchopulmonary dysplasia

CI, confidence interval

CPAP, continuous positive airway pressure

FEF, forced expiratory flow

FEV_{1.0}, forced expiratory volume in 1 second

FiO₂, fraction of inspired oxygen

FVC, forced vital capacity

IQ, intelligence quotient

IQR, interquartile range

LCC, late-onset circulatory collapse

MV, mechanical ventilation

NHLBI, National Heart, Lung, and Blood Institute

NICHD, National Institute of Child Health and Human Development

NICU, neonatal intensive care unit

OR, odds ratio

PEF, peak expiratory flow

SD, standard deviation

ROC, receiver operating characteristic curve

SGA, small for gestational age

SpO₂, percutaneous oxygen saturation

VLBW, very low birth weight

はじめに

1. 慢性肺疾患の概要

慢性肺疾患は、新生児期の呼吸障害に続発する慢性的な呼吸障害であり、疾患概念報告当初の病理学的変化に基づいた名称である気管支肺異形成

(bronchopulmonary dysplasia; BPD) とも呼ばれる¹⁻³。以下、本論文では慢性肺疾患の疾患名として BPD を用いる。BPD の病因には、主因である肺の未熟性に加えて、出生前の子宮内感染、妊娠高血圧症、母体喫煙、遺伝的素因、出生後の人工換気 (mechanical ventilation; MV)、酸素毒性、動脈管開存症、および栄養障害など、多くの要因が関与する³⁻⁵。BPD にみられる肺組織の損傷は、肺の発達段階に複数の肺損傷因子が影響を及ぼして生じるものであり、管状期に起こる肺の発達停止や遅延が主因である new BPD から終末囊期～肺胞期の正常構造の破壊が主因の old BPD までスペクトラムを認める病態である (図 1)³。Old BPD は、呼吸窮迫症候群を合併した比較的分化した肺に、MV による圧損傷と高濃度酸素が影響を及ぼして強い炎症と正常構造の破壊が生じたもので、病理像では肺胞の気腫性変化、肺胞上皮細胞の異型性、間質の線維化、びまん性の気道の損傷、および平滑筋の肥厚がみられる^{1,3}。BPD 疾患概念確立時は old BPD が BPD の主な病態であったが、出生前ステロイド (antenatal steroid; ANS) 使用、人工サーファクタント補充療法、および肺保護的な MV の普及により、より在胎期間が短く出生体重が小さい児が生存可能になり、BPD の病態が変化してきた。1999 年に Jobe ら⁶が提唱した new BPD は、より

早期の発達段階の肺に肺損傷因子が作用することにより、肺の微小血管および肺胞の正常な発達が阻害されて肺胞数の減少と肺胞容積拡大をきたす病態で、肺のガス交換の面積が減少するが old BPD に比べて気道損傷、炎症、および線維化は目立たない³。近年は、new BPD が主要な BPD の病態になってきている。

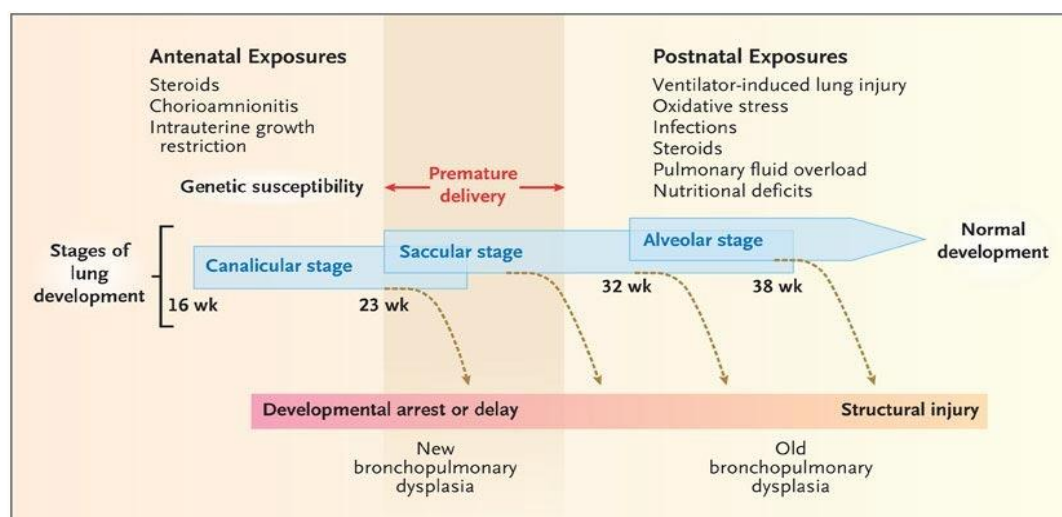


図 1. 肺の発達段階、肺損傷因子と BPD のタイプ

文献 3 から引用。Reproduced with permission from (scientific reference citation),
Copyright Massachusetts Medical Society.

BPD は、極低出生体重（very low birth weight ; VLBW）児の約 25%⁷、超低出生体重児の約 40－60%^{8,9} に合併する頻度の高い合併症であり、また、早産児の長期的な肺機能異常¹¹ および神経学的予後¹² に影響するという点においても重要な疾患である。そのため新生児集中治療室（neonatal intensive care unit; NICU）では、BPD 発症率の減少および重症度の軽減のために様々な呼吸管理が用いられる^{4,10}。BPD 合併児の肺機能、呼吸器合併症について、乳児期から幼児期には、在宅酸素療法^{13,14}、気管切開¹⁵、

喘鳴または喘息罹患¹⁶、および呼吸器感染症¹⁷の増加が報告されている。学童期には、肺機能検査で閉塞性障害を呈する割合が多く¹⁸⁻²⁰、重症の BPD 合併児の閉塞性障害は経時的に悪化することが報告されている^{21,22}。さらに、成人期には閉塞性障害が慢性閉塞性肺疾患に進展して生活の質に影響を与える^{11, 23}。BPD 合併児の神経学的予後については、BPD の重症度に応じて NICU 入院中の脳室内出血、脳室周囲白質軟化症の合併率が増加し、幼児期は脳性麻痺、精神運動発達遅滞、聴覚障害、および視覚障害の割合が増加する¹⁴。成人期では、BPD 合併と知能指数 (intelligence quotient; IQ) 低下との関連が示されている¹²。

2. BPD の定義の変遷

1967 年に Northway ら¹が早産児の呼吸窮迫症候群に続発する慢性的呼吸障害の疾患名として BPD を用いた。その後、MV の普及により BPD 合併児が増加し、BPD の臨床的診断として、胸部 X 線写真の両側肺野の泡沫気腫状影を伴う生後 28 日以上持続する酸素需要が用いられるようになった²⁴。本邦では Ogawa ら²⁵により、BPD は生後 28 日以上持続する酸素需要で定義され、呼吸窮迫症候群、出生前感染、胸部 X 線写真の泡沫気腫状影の有無による病型分類が 1992 年に提唱された。さらに、Shennan ら²⁶は生後 28 日での酸素需要と出産予定日を 40 週 0 日として修正した修正 36 週時の酸素需要の、2 歳までの死亡または呼吸器合併症の複合アウトカムとの関連を比較して、修正 36 週時の酸素需要の方が予後予測に優れていることを示し、BPD の臨床的診断として修正 36 週の酸素需要が本邦での BPD 重症度の診断においても

普及した。

2001 年に、米国国立小児保健発達研究所 (National Institute of Child Health and Human Development ; NICHD) / 米国国立心臓・肺・血液研究所 (National Heart, Lung and Blood Institute ; NHLBI) が主催したワークショップにおいて、少なくとも生後 28 日以上酸素を使用した BPD 児の修正 36 週時に必要とした呼吸補助方法として、陽圧呼吸補助と酸素使用の有無、および吸入酸素濃度 (fraction of inspired oxygen; FiO_2) により、BPD の重症度を軽症、中等症、重症に分類する重症度分類が提唱された (2001NICHD/NHLBI 定義)²⁷。この重症度分類は、出産予定日を 0 日として修正した修正 18~22 か月時点での呼吸器合併症および神経学的予後の予測に有用であることが確認された¹⁴。しかし、近年の呼吸管理方法の変化に伴い 2001NICHD/NHLBI 定義の BPD 重症度分類による分類不能例が増加しており²⁸、BPD 重症度分類の改訂が議論されている。改訂後の重症度分類は長期予後予測への有用性が期待されているが^{5,29,30}、これまでに、学童期の肺機能の予測に有用な BPD 重症度分類は定義されていない。また、NICU 入院中の呼吸補助方法および期間について、幼児期の重篤な呼吸器疾患罹患との関連の報告はあるが^{31,32}、学童期以降の肺機能異常との関連を調べた研究はみあたらない。

3. 本研究の目的

本研究は、BPD を合併した VLBW 児の学童期の肺機能異常には NICU 入院中の陽圧呼吸補助需要が酸素需要と比較してより密接に関連しているという仮説の元に、

BPD 合併児の学童期の肺機能異常と NICU 入院中の呼吸補助方法との関連を明らかにすることを目的とした。得られる結果は、BPD 重症度分類の検討に貢献し、NICU 退院時に長期的な肺機能異常のハイリスク児を認識する有用な情報になると考えた。

研究対象と方法

1. 研究対象者の適格基準

本研究は、2000 年 4 月から 2011 年 3 月に自治医科大学附属病院総合周産期母子医療センターで出生して、同 NICU に入院した VLBW 児を対象にした、後方視的コホート研究である。研究対象者の包含基準は、NICU を生存退院した児の内、NICU 入院中に BPD と診断され、ハイリスク児フォローアップ研究会のプロトコール³³に基づくフォローアップ外来診療で、8～9 歳時に肺機能検査と知能検査を受けた児とした。知能検査は、Wechsler Intelligence Scale for Children 第 3 版³⁴、第 4 版³⁵、または田中ビネー知能検査 V³⁶を用いて、検査に熟練した心理士が実施した。肺機能検査は出生体重 1 250g 未満の VLBW 児に実施しているため、本研究では VLBW 児を出生体重 1 250g 未満の児と定義した。正確に肺機能検査を判定するために、IQ 70 未満の知的発達症、注意欠如多動症 (attention deficit hyperactivity disorder; ADHD)、および自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder; ASD) の内、一つ以上を合併し肺機能検査の指示理解が困難である児を除外した。本研究は、自治医科大学臨床研究審査委員会からの承認を得た上で行った (承認番号 A19-112、A20-023、A20-089、A22-028、A23-031)。

2. 周産期、新生児期、および学童期の疾患の定義

BPD は、世界的に広く用いられている 2001NICHD/NHLBI 定義²⁷に基づいて診断し、修正 36 週時の陽圧呼吸補助と酸素使用の有無、および FiO₂ により重症度を分類

した。ANS 使用は、胎児肺成熟を目的とした出生前の副腎皮質ホルモン剤の使用とした。組織学的絨毛膜羊膜炎は、病理診断に基づき Blanc 分類³⁷ stage II以上の症例とした。在胎不当過小（small for gestational age; SGA）児は、出生体重および身長共に在胎期間別出生時体格標準値³⁸の 10 パーセンタイル未満の児とした。呼吸窮迫症候群は、臨床症状と胸部単純 X 線写真により診断しマイクロバブルテスト³⁹で確認した。動脈管開存症は、結紮術またはインドメタシンによる薬物治療を要した症例とした。敗血症は、血液培養陽性の敗血症または菌血症とした。出生後ステロイド使用は、出生後の呼吸循環状態の安定化のための副腎皮質ホルモン剤の使用とした。呼吸状態安定化のための副腎皮質ホルモン剤の使用は、BPD の病勢悪化により MV 管理中に FiO₂ 0.4 以上の酸素吸入を要する状態が持続し副腎皮質ホルモン剤を静脈内注射した症例とした。晚期循環不全（late-onset circulatory collapse; LCC）は、診断基準⁴⁰を満たし副腎皮質ホルモン剤で治療した症例とした。脳室内出血は、Papile 分類⁴¹のグレード III または IV に該当する症例とした。脳室周囲白質軟化症は、超音波検査または頭部 MRI 検査により診断した。未熟児網膜症は、光凝固治療を要した症例とした。喘息既往歴は、就学前健診時の喘息治療薬の使用または喘息による入院歴により確認した。8～9 歳時の喘息罹患は、医師の診断または喘息治療薬の使用のある例とした。

3. NICU における呼吸管理

研究期間中の NICU における呼吸管理は、以下のように実施されていた。NICU 入院中の呼吸補助方法には、MV、持続陽圧呼吸法（continuous positive airway pressure;

CPAP) と酸素吸入を用いた。MV のモードは、主に同調性間欠的強制人工換気を用いて、必要に応じて高頻度振動換気を用いた。陽圧呼吸補助を要していた期間は、経皮的動脈血酸素飽和度 (percutaneous oxygen saturation; SpO₂) 90% 未満の低酸素血症を避けるために、SpO₂ 95% を目標に管理した。呼吸補助の必要性は主治医が判断し、毎日の回診で確認した。抜管は、酸素需要が FiO₂ 0.35 未満に低下し、かつ MV 換気設定の平均気道内圧 10 cmH₂O 未満に低下した場合を目安に試みた。抜管後の呼吸補助方法には、CPAP または低流量酸素吸入を用いた。低流量酸素吸入は、保育器内での FiO₂ 0.3 以下の酸素吸入、または FiO₂ 1.0、流量 0.5 L/分以下で推定 FiO₂ 0.48 以下の経鼻カヌーからの酸素吸入を用いた。推定 FiO₂ は Benaron と Benitz の式⁴²を用いて計算した。低流量酸素吸入は、室内気で SpO₂ 95%以上を維持している場合に終了した。Walsh ら⁴³が提唱した酸素減量テストによる確認は行わなかった。本研究期間には、高流量鼻カヌー酸素療法の使用はなかった。

4. 学童期の肺機能評価

肺機能検査は CHESTACK-33、8900、または 7800 を用いて行い、熟練した検査技師が検査した児の協力と最大限の努力が得られたかについて判定した。測定値の計測は3回行い、最高値を検査結果とした。努力肺活量 (forced vital capacity; FVC)、1秒量 (forced expiratory volume in 1 second; FEV_{1.0})、努力呼気流量 (forced expiratory flow; FEF) および最大呼気流量は、日本人小児の年齢、性別、および身長から計算される予測値⁴⁴に対する実測値の比で表示した。1秒率は Gaensler 法で算出した。肺機能異常は、米国胸部学会と欧州呼吸器学会の基準に基づきスパイロメトリー値 5 パーセンタイルを下回る場合とした⁴⁵。日本人小児では、5 パーセンタイルに相当

する対予測 FVC、1 秒率は共に 80%であった⁴⁴。以上から、肺機能異常を、拘束性障害（対予測 FVC 80%未満かつ 1 秒率 80%以上）、閉塞性障害（対予測 FVC 80%以上かつ 1 秒率 80%未満）、または混合性障害（対予測 FVC 80%未満かつ 1 秒率 80%未満）のいずれかに合致する場合と定義した²⁰。

5. 統計学的解析

統計学的解析は、JMP software（version16, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を用いた。連続変数は中央値と四分位範囲（interquartile range; IQR）または平均値と標準偏差、二値変数は人数および割合で表示した。二群間の比較について、連続変数の比較は Wilcoxon rank-sum 検定または Welch の t 検定、割合の比較は χ^2 検定を用いた。多重ロジスティック回帰分析により調整オッズ比（odds ratio; OR）、95%信頼区間（confidence interval; CI）を求め、学童期の肺機能異常と 2001NICHD/NHLBI 定義による重症 BPD との関連、および学童期の肺機能異常と各修正週齢に要していた呼吸補助方法との関連を調べた。NICU 入院中の呼吸補助方法は、FiO₂ を問わない MV または CPAP、低流量酸素吸入、および呼吸補助なしに分類した。感度分析では呼吸補助方法を、呼吸補助の種類を問わない酸素吸入、FiO₂ 0.21 での MV または CPAP、および呼吸補助なしに分類した。説明変数として、肺成熟、および出生後の呼吸器疾患罹患に関連する要因である在胎期間、SGA⁴⁶、性別⁴⁷ および ANS 使用⁴⁸ を調整に用いた。喘息既往歴は、学童期の肺機能異常、BPD と独立したリスク因子である可能性があるため、上記の説明変数に追加して解析結果を確認した^{49,50}。組織学的絨毛膜羊膜炎⁵¹、動脈管開存症⁵² は在胎期間と関連が強く感染症は性別と関連が強いため⁵³、

説明変数に用いなかった。更に、学童期の肺機能異常と MV または CPAP を要していた修正週齢との ROC 曲線 (receiver operating characteristic curve; ROC) を作成した。

p 値 0.05 未満を有意差ありとした。

結果

1. 研究対象者の背景

研究対象者のフローチャートを図 2 に示す。研究期間に自治医科大学附属病院総合周産期母子医療センターで出生し、同 NICU に入院した出生体重 1 250g 未満の VLBW 児 464 名の内、染色体異常、退院前死亡、および退院前転院を除いた 367 名が生存退院した。その内、BPD 合併児は 192 名（生存退院児の 52.3%）であった。評価なし 85 名、退院後死亡 1 名、および神経発達症合併による肺機能評価不可の 28 名を除外し、78 名（BPD 合併児の内 40.6%）が対象となった。肺機能測定時年齢の中央値（IQR）は 8.75 （8.58－9.02）歳であった。

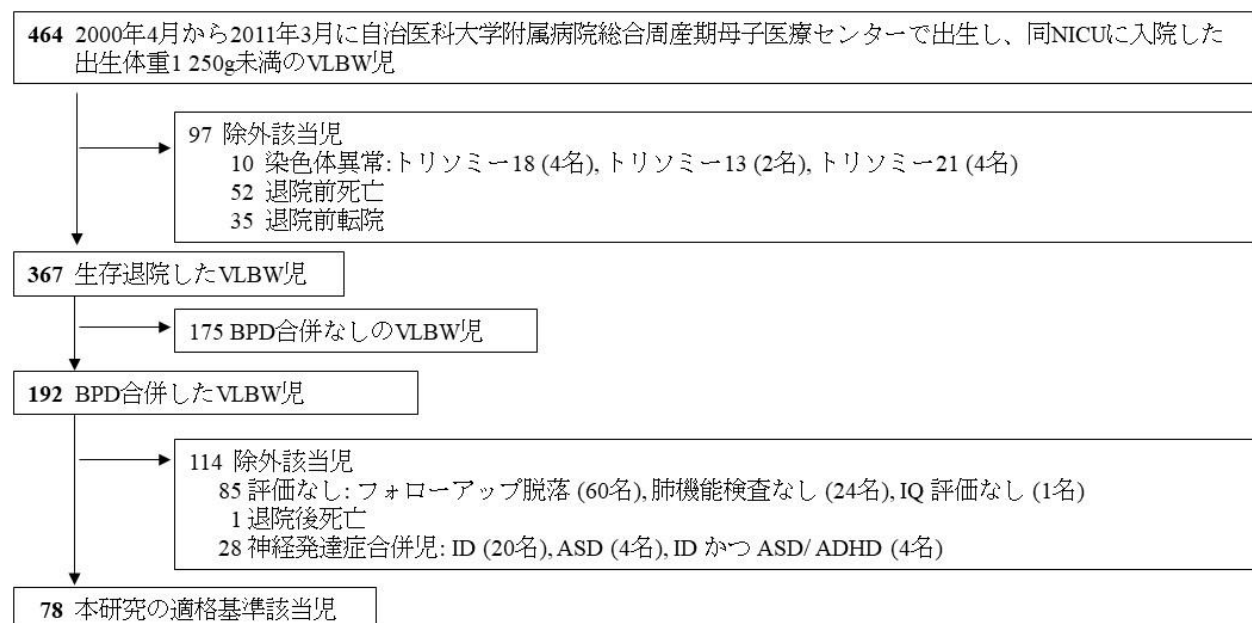


図 2. 研究対象者のフローチャート

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; ASD, autism spectrum disorder; BPD, bronchopulmonary dysplasia; ID, intellectual disability; IQ, intelligence quotient; VLBW,

very low birth weight（本研究では出生体重 1 250 g 未満の児）。

表 1 に、研究対象者と除外した評価なし 85 名、および神経発達症合併による肺機能評価不可 28 名との背景の比較を示す。研究対象者と評価なし 85 名の比較では、研究対象者において在胎期間が短く出生体重が軽く男児の割合が少なかったが、2001 NICHD/NHLBI 定義による BPD 重症度の割合、呼吸補助を要した期間、在宅酸素療法および気管切開の割合に有意差はなかった。研究対象者と神経発達症合併による肺機能評価不可 28 名の比較では、神経発達症合併による肺機能評価不可 28 名において呼吸補助を要した期間が有意に長く、2001NICHD/NHLBI 定義による重症 BPD の割合が有意に多かった。

表 1. 研究対象者と除外した VLBW 児の背景の比較

	研究対象者 (N = 78)	評価なし VLBW 児 (N = 85)	p 値 ^a	神経発達症合併 VLBW 児 (N = 28)	p 値 ^b
在胎期間, 中央値(週); (IQR)	26.9 (25.6–28.3)	27.4 (26.4–28.5)	0.04	26.2 (24.3–28.6)	0.25
出生体重, 中央値(g); (IQR)	839 (677–951)	956 (750–1067)	0.003	736 (602–899)	0.15
性別, 男児/ 女児, n (%)	32 (41.0)/ 46 (59.0)	52 (61.2)/ 33 (38.8)	0.01	18 (64.3)/ 10 (35.7)	0.03
BPD			0.68		0.04
軽症, n (%)	16 (20.5)	21 (24.7)		3 (10.7)	
中等症, n (%)	15 (19.2)	15 (17.7)		1 (3.6)	
重症, n (%)	47 (60.3)	49 (57.7)	0.74 ^c	24 (85.7)	0.01 ^c
MV 終了, 中央値 (修正週齢); (IQR), n ^d	35.6 (33.5–37.9), 76	36.0 (34.6–38.3), 85	0.26	38.3 (35.0–43.9), 25	0.005

酸素吸入終了, 中央値 (修正週齢); (IQR), n ^c	39.5 (36.1–42.1), 68	40.0 (36.7–41.5), 77	0.58	42.6 (39.6–47.3), 16	0.007
在宅酸素療法, n (%)	10 (12.8)	8 (9.4)	0.49	12 (42.9)	0.0008
気管切開, n (%)	2 (2.6)	0 (0)	0.14	3 (10.7)	0.08

BPD, bronchopulmonary dysplasia; IQR, interquartile range; MV, mechanical ventilation; VLBW, very low birth weight. ^a 研究対象者と評価なし VLBW 児の比較. ^b 研究対象者と神経発達症合併 VLBW 児の比較. ^c 重症 BPD と軽症＋中等症 BPD の割合の比較. ^d 気管切開の症例を除外. ^e 在宅酸素療法の症例を除外.

2. 学童期の肺機能

図 3 および表 2 に 2001NICHD/NHLBI 定義による BPD 重症度別の肺機能の分布と測定値を示した。研究対象者 78 名中、25 名（32.1%）に肺機能異常があり、その内訳は閉塞性障害 23 名（92.0%）、拘束性障害および混合性障害 1 名（4.0%）ずつであった。拘束性障害の 1 名は、対予測 1 秒量低下により 1 秒率が維持されており、閉塞性障害と同様に慢性閉塞性肺疾患に進展するリスクがあると考えられた⁵⁴。肺機能異常あり 25 名の BPD の重症度は、軽症 4 名（16.0%）、中等症 3 名（12.0%）、重症 18 名（72.0%）であった。表 2 に示した BPD 重症度別の肺機能測定値では、BPD 重症児ほど 50%肺気量位の呼気流量（FEF_{50%}）、25%肺気量位の呼気流量（FEF_{75%}）の実測値対予測値が低下しており末梢気道の気流制限をみとめた。

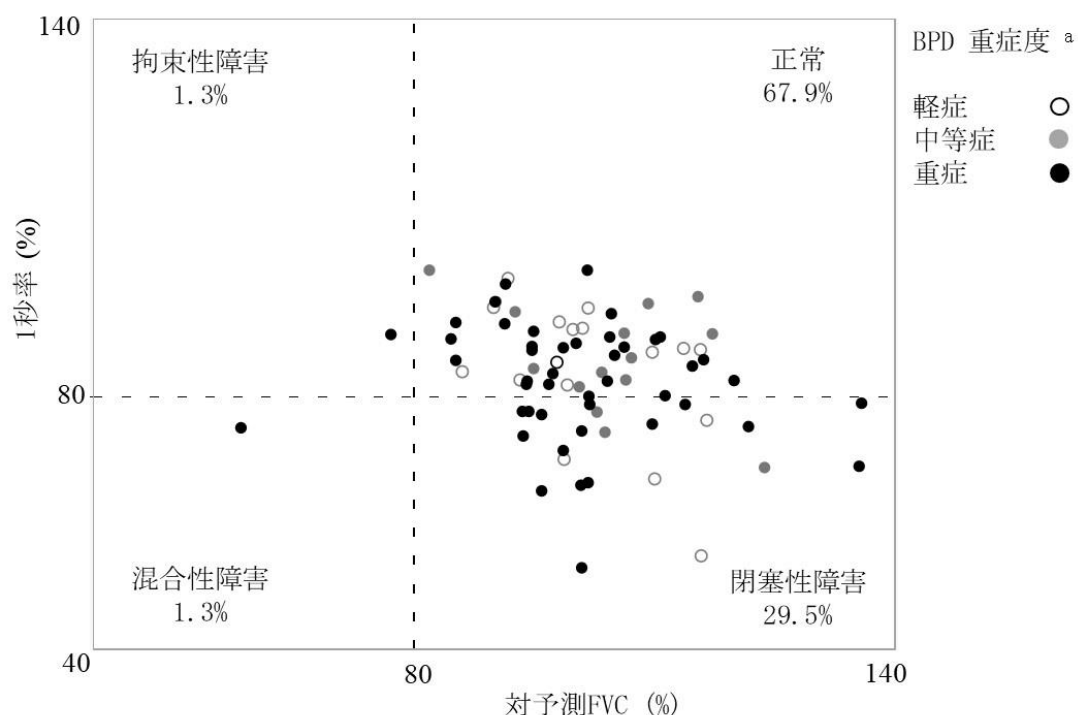


図 3. 研究対象者の 8～9 歳時の肺機能の分布

BPD, bronchopulmonary dysplasia; FVC, forced vital capacity.

^a BPD 重症度は 2001NICHD/NHLBI 定義に基づく。

表 2. 研究対象者の肺機能測定値

測定項目	研究対象者 (N = 78)	軽症 BPD (N = 16)	中等症 BPD (N = 15)	重症 BPD (N = 47)
FVC	101.0 (94.3–109.8)	100.5 (94.5–112.8)	103.9 (95.0–109.3)	100.3 (94.2–106.3)
FEV _{1.0}	94.4 (85.6–102.9)	99.0 (84.7–104.5)	95.3 (90.8–108.7)	92.8 (82.6–102.3)
1 秒率, %	84.6 (77.6–89.9)	87.2 (77.6–91.5)	86.1(81.5–94.7)	82.5 (77.1–89.0)
FEF _{25–75%}	70.3 (56.9–91.4)	90.1 (58.5–102.3)	83.8 (61.1–102.8)	65.7 (52.5–82.4)
PEF	96.5 (84.8–110.5)	110.2 (94.5–125.3)	101.4 (89.1–112.4)	92.3 (80.8–103.0)
FEF _{50%}	71.1 (55.7–92.9)	92.5 (60.4–104.8)	86.1 (61.1–98.8)	68.2 (53.4–82.0)
FEF _{75%}	61.5 (47.3–84.5)	83.7 (49.5–94.2)	71.6 (53.1–104.7)	58.1 (43.6–72.4)

BPD, bronchopulmonary dysplasia, FEF, forced expiratory flow; FEV_{1.0}, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; IQR, interquartile range; PEF, peak expiratory flow. 測定値は、他の記載がない限り、実測値対予測値 (%) の中央値 (IQR) で表示した。

3. 学童期の肺機能異常に関連する要因

表 3 に肺機能異常群と正常群の背景の比較を示す。肺機能異常群で動脈管開存症の発症率が高く、気管切開および喘息既往ありの割合が高率であった。NICU 入院児の主な神経学的合併症である脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、および未熟児網膜症の割合に有意差はなかった。8～9 歳時の体格、IQ の分布、および喘息罹患率にも有意差はなかった。8～9 歳時に、BPD の治療のために酸素吸入および薬物治療を要していた児はいなかった。

表 3. 肺機能異常群と正常群における周産期、新生児期、および学童期背景の比較

	肺機能異常群 (N = 25)	肺機能正常群 (N = 53)	p 値 ^a
周産期背景			
ANS 使用, n (%)	7 (28.0)	26 (49.1)	0.08
組織学的絨毛膜羊膜炎, n/N ^b (%)	7/24 (29.2)	14/49 (28.6)	0.96
妊娠高血圧症候群, n (%)	8 (32.0)	16 (31.4)	0.96
母体喫煙, n/N ^c (%)	3/21 (14.3)	4/41 (9.8)	0.59
母体喘息, n (%)	1 (4.0)	3 (5.7)	0.76
新生児期背景			
在胎期間, 中央値(週); (IQR)	26.9 (25.5–27.8)	26.9 (25.6–28.4)	0.97
出生体重, 中央値(g); (IQR)	850 (724–1015)	796 (673–937)	0.34
SGA, n (%)	4 (16.0)	14 (26.4)	0.31
性別, 男児/ 女児, n (%)	13 (52.0)/ 12 (48.0)	19 (35.9)/ 34(64.2)	0.18
動脈管開存症, n (%)	12 (48.0)	13 (24.5)	0.04
敗血症, n (%)	2 (8.0)	1 (1.9)	0.19
出生後ステロイド使用, n (%)	5 (20.0)	10 (18.9)	0.91
LCC, n (%)	2 (8.0)	5 (9.4)	0.84
呼吸状態安定化のための出生後ステロイド使用, n (%)	4 (16.0)	5 (9.4)	0.40
脳室内出血, n (%)	1 (4.0)	0 (0)	0.14

脳室周囲白質軟化症, n (%)	1 (4.0)	2 (3.8)	0.96
未熟児網膜症, n (%)	5 (20.0)	12 (22.6)	0.79
呼吸器合併症			
呼吸窮迫症候群, n (%)	19 (76.0)	37 (69.8)	0.57
BPD			0.33
軽症, n (%)	4 (16.0)	12 (22.6)	
中等症, n (%)	3 (12.0)	12 (22.6)	
重症, n (%)	18 (72.0)	29 (54.7)	0.15 ^d
泡沫気腫状影, n (%)	8 (32.0)	24 (45.3)	0.27
MV 終了, 中央値 (修正週齢); (IQR), n ^e	36.9 (34.1–39.4), 23	35.4 (32.7–37.7), 53	0.19
陽圧呼吸補助終了, 中央値 (修正週齢); (IQR), n ^e	37.1 (35.1–39.4), 23	36.1 (34.4–38.6), 53	0.23
酸素吸入終了, 中央値 (修正週齢); (IQR), n ^f	40.7 (36.6–41.3), 23	37.9 (35.9–42.3), 45	0.57
在宅酸素療法, n (%)	2 (8.0)	8 (15.1)	0.38
気管切開, n (%)	2 (8.0)	0	0.04
8～9 歳時の背景			
喘息既往歴, n (%)	11 (44.0)	8 (15.1)	0.006
喘息罹患, n (%)	6 (24.0)	6 (11.3)	0.15
体重 (SD スコア), 平均値 (SD)	−0.48 (1.24)	−0.75 (0.82)	0.31 ^g
体重 <−2SD, n (%)	1 (4.0)	0	0.14
身長 (SD スコア), 平均値 (SD)	−0.67 (1.54)	−0.90 (0.85)	0.50 ^g
身長 <−2SD, n (%)	5 (20.0)	3 (5.7)	0.05
IQ			0.41
≥100, n (%)	10 (40.0)	14 (26.4)	
85 − <100, n (%)	10 (40.0)	29 (54.7)	
70 − <85, n (%)	5 (20.0)	10 (18.9)	

ANS, antenatal steroid; BPD, bronchopulmonary dysplasia; IQ, intelligence quotient; IQR, interquartile range; LCC, late-onset circulatory collapse; SD, standard deviation; SGA, small for gestational age. ^a 他の記載がない限り、Wilcoxon rank-sum 検定または χ^2 検定による。 ^b 病理学的評価を行った症例数。 ^c 妊娠中の喫煙歴の記録があった症例数。 ^d 重症 BPD と軽症＋中等症 BPD の割合の比較。 ^e 気管切開の症例を除外。 ^f 在宅酸素療法の症例を除外。 ^g Welch の t 検定による。

表 4 に、学童期の肺機能異常と 2001NICHD/NHLBI 定義による重症 BPD との関連を調べた多重ロジスティック回帰分析の結果を示す。2001NICHD/NHLBI 定義による重症 BPD が、他の説明変数から独立して学童期の肺機能異常と有意な関連を示した (表 4 モデル 1)。説明変数に喘息既往歴を追加した解析においても、重症 BPD は学童期の肺機能異常に有意な関連を示した (表 4 モデル 2)。

表 4. 学童期の肺機能異常と周産期因子および重症 BPD の関連

	OR ^a (95% CI)	調整 OR ^b (95% CI)	
		モデル 1	モデル 2
在胎期間, 週	1.00 (0.77–1.31)	1.17 (0.84–1.65)	1.12 (0.79–1.60)
SGA	0.53 (0.14–1.70)	0.23 (0.04–1.00)	0.22 (0.03–1.07)
性別, 男児	1.94 (0.74–5.16)	2.17 (0.74–6.62)	1.87 (0.60–5.99)
ANS 使用	0.40 (0.14–1.09)	0.36 (0.11–1.05)	0.43 (0.13–1.31)
重症 BPD	2.13 (0.78–6.26)	3.93 (1.22–14.56)	4.70 (1.35–19.50)
喘息既往歴	4.42 (1.51–13.62)		4.42 (1.31–16.27)

ANS, antenatal steroid; BPD, bronchopulmonary dysplasia; CI, confidence interval; OR, odds ratio; SGA, small for gestational age. ^a 学童期の肺機能異常に対する OR. ^b 学童期の肺機能異常に対する OR. モデル 1 は説明変数に在胎期間、SGA、性別、ANS 使用、および 2001NICHD/NHLBI 定義による重症 BPD を用いた。モデル 2 はモデル 1 で用いた説明変数に喘息既往歴を追加した。

4. 学童期の肺機能異常に関連する NICU 入院中の呼吸補助方法

表 5 に学童期の肺機能異常群と正常群で、各修正週齢において各呼吸補助方法を要していた割合を示した。多重ロジスティック回帰分析では、在胎期間、SGA、性別、および ANS 使用を調整した調整 OR から、修正 37 週時の MV または CPAP 使用と学

童期の肺機能異常に関連を認めた。説明変数に喘息既往歴を追加した解析においても、修正 37 週時の MV または CPAP 使用は学童期の肺機能異常に有意な関連を示した。

一方で、いずれの修正週齢においても低流量酸素吸入は、学童期の肺機能異常と有意な関連を示さなかった。

学童期の肺機能異常と MV または CPAP を要していた修正週齢についての ROC 曲線（図 4）では、曲線下面積は 0.60 と計算された。Youden index からは、MV または CPAP を要していた修正週齢について、修正 37 週が学童期の肺機能異常の予測に最も適していると考えられた。修正 37 週をカットオフ値としたときの学童期の肺機能異常の診断の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は、それぞれ 0.52、0.66、0.42、および 0.74 であった。

表 5. NICU 入院中の呼吸補助方法と学童期の肺機能異常の関連

各修正週齢における 呼吸補助方法	肺機能異常群 (N = 25), n/N (%)	肺機能正常群 (N = 53), n/N (%)	OR ^a (95% CI)	調整 ^b OR (95% CI)	調整 ^c OR (95% CI)
35 週					
FiO ₂ を問わない MV または CPAP	20 (80.0)	36 (67.9)	1.94 (0.42– 13.89)	4.66 (0.74–43.65)	7.04 (0.84– 58.96)
低流量酸素吸入 ^d	3 (12.0)	10 (18.9)	1.05 (0.14–9.61)	0.97 (0.11–10.06)	1.43 (0.14– 14.69)
補助なし	2 (8.0)	7 (13.2)	1	1	1
36 週					
FiO ₂ を問わない MV または CPAP	17 (68.0)	27 (50.9)	1.73 (0.50–7.05)	3.97 (0.93–20.98)	5.19 (0.97– 27.77)
低流量酸素吸入 ^d	4 (16.0)	15 (28.3)	0.73 (0.14–3.73)	0.97 (0.18–5.48)	1.08 (0.18–6.39)
補助なし	4 (16.0)	11 (20.8)	1	1	1

37 週					
FiO ₂ を問わない MV	13 (52.0)	18 (34.0)	1.86 (0.61–5.97)	4.86 (1.21–23.58)	6.18 (1.22–31.22)
または CPAP					
低流量酸素吸入 ^d	5 (20.0)	17 (32.1)	0.76 (0.19–2.83)	1.26 (0.28–5.63)	1.47 (0.32–6.88)
補助なし ^e	7 (28.0)	18 (34.0)	1	1	1
38 週					
FiO ₂ を問わない MV	8 (32.0)	14 (26.4)	1.64 (0.50–5.46)	4.05 (0.93–20.02)	4.39 (0.86–22.52)
または CPAP					
低流量酸素吸入 ^d	9 (36.0)	16 (30.2)	1.62 (0.51–5.20)	2.36 (0.65–9.16)	2.77 (0.69–11.11)
補助なし ^e	8 (32.0)	23 (43.4)	1	1	1
39 週					
FiO ₂ を問わない MV	7 (28.0)	12 (22.6)	1.34 (0.40–4.43)	2.77 (0.65–12.61)	3.08 (0.65–14.69)
または CPAP					
低流量酸素吸入 ^d	8 (32.0)	18 (34.0)	1.02 (0.33–3.12)	1.39 (0.40–4.89)	1.59 (0.43–5.88)
補助なし ^e	10 (40.0)	23 (43.4)	1	1	1
40 週					
FiO ₂ を問わない MV	4 (16.0)	8 (15.1)	1.25 (0.28–4.99)	2.67 (0.50–14.28)	3.58 (0.63–20.48)
または CPAP					
低流量酸素吸入 ^d	11 (44.0)	20 (37.7)	1.37 (0.49–3.94)	1.91 (0.58–6.64)	1.99 (0.55–7.23)
補助なし ^e	10 (40.0)	25 (47.2)	1	1	1

ANS, antenatal steroid; CI, confidence interval; CPAP, continuous positive airway pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; MV, mechanical ventilation; NICU, neonatal intensive care unit; OR, odds ratio; SGA, small for gestational age.^a 呼吸補助有対無の肺機能異常の OR.
^b 在胎期間、SGA、性別、ANS 使用を調整.^c 在胎期間、SGA、性別、ANS 使用、喘息既往歴を調整.^d 低流量酸素吸入は、保育器内酸素(FiO₂ 0.3 以下)または経鼻カヌラ(FiO₂ 1.0、流量 0.5 L/分以下で吸入、推定 FiO₂ 0.48 以下)による酸素吸入.^e 補助なしに退院症例 1 例を含む.

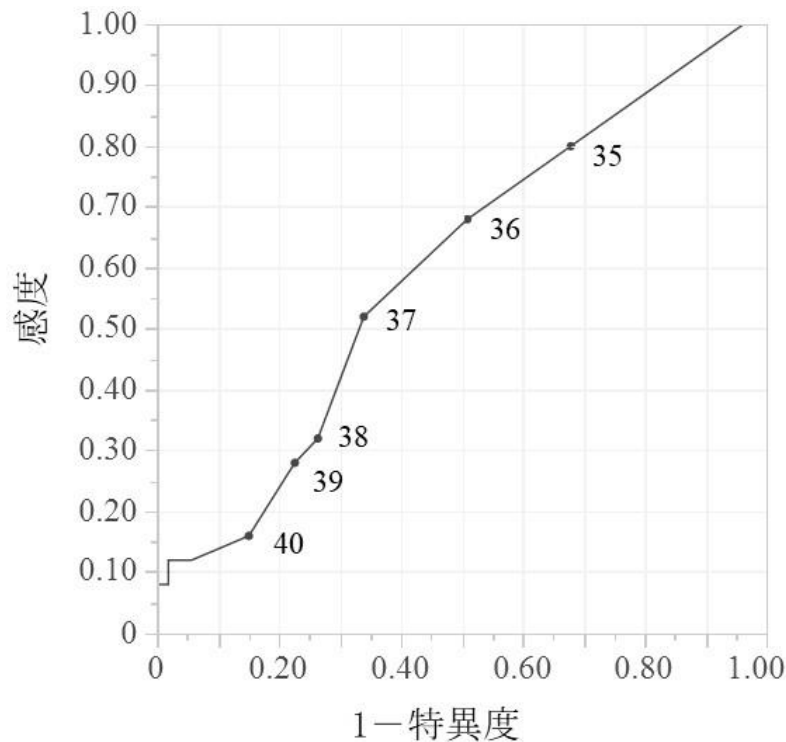


図 4. 学童期の肺機能異常と MV または CPAP を要していた修正週齢の ROC 曲線
CPAP, continuous positive airway pressure; MV, mechanical ventilation; ROC, receiver
operating characteristic curve. グラフ上の点と数字は MV または CPAP 使用していた修
正週齢のカットオフ値を表す.

感度分析では呼吸補助方法を、呼吸補助の種類を問わない酸素吸入、 FiO_2 0.21 で
の MV または CPAP、および補助なしに分類した（表 6）。多重ロジスティック回帰
分析の結果では、いずれの修正週齢においても、呼吸補助の種類を問わない酸素吸
入による学童期の肺機能異常の調整 OR の有意な増加はみられなかった。陽圧呼吸
補助需要が酸素需要に比して、より密接に学童期の肺機能異常に関連していること
が確かめられた。

表 6. NICU 入院中の酸素吸入と学童期の肺機能異常の関連

各修正週齢における呼吸補助方法	肺機能異常群 (N = 25), n/N (%)	肺機能正常群 (N = 53), n/N (%)	OR ^a (95% CI)	調整 ^b OR (95% CI)	調整 ^c OR (95% CI)
35 週					
呼吸補助の種類を問わない酸素吸入 ^d	16 (64.0)	37 (69.8)	1.51 (0.32–10.91)	2.34 (0.41–19.53)	3.52 (0.47–26.06)
FiO ₂ 0.21 での MV または CPAP	7 (28.0)	9 (17.0)	2.72 (0.47–22.32)	4.78 (0.66–47.85)	8.10 (0.86–76.47)
補助なし	2 (8.0)	7 (13.2)	1	1	1
36 週					
呼吸補助の種類を問わない酸素吸入 ^d	17 (68.0)	37 (69.8)	1.26 (0.37–5.07)	2.06 (0.54–9.41)	2.36 (0.53–10.60)
FiO ₂ 0.21 での MV または CPAP	4 (16.0)	5 (9.4)	2.20 (0.38–13.35)	4.56 (0.67–34.74)	6.61 (0.83–52.57)
補助なし	4 (16.0)	11 (20.8)	1	1	1
37 週					
呼吸補助の種類を問わない酸素吸入 ^d	15 (60.0)	34 (64.2)	1.13 (0.40–3.43)	2.02 (0.59–7.73)	2.28 (0.59–8.79)
FiO ₂ 0.21 での MV または CPAP	3 (12.0)	1 (1.9)	7.71 (0.83–171.4)	13.64 (1.26–336.11)	16.21 (1.13–231.96)
補助なし	7 (28.0)	18 (34.0)	1	1	1
38 週					
呼吸補助の種類を問わない酸素吸入 ^d	14 (56.0)	29 (54.7)	1.39 (0.50–4.01)	2.32 (0.69–8.64)	2.59 (0.68–9.92)
FiO ₂ 0.21 での MV または CPAP	3 (12.0)	1 (1.9)	8.63 (0.95–188.9)	25.41 (2.13–711.11)	31.77 (1.79–565.19)
補助なし ^e	8 (32.0)	23 (43.4)	1	1	1
39 週					
呼吸補助の種類を問わない酸素吸入 ^d	14 (56.0)	29 (54.7)	1.11 (0.42–3.01)	1.64 (0.53–5.38)	1.81 (0.53–6.19)
FiO ₂ 0.21 での MV または CPAP	1 (4.0)	1 (1.9)	2.30 (0.09–62.15)	5.40 (0.16–206.71)	8.76 (0.32–241.48)

補助なし [°]	10 (40.0)	23 (43.4)	1	1	1
40 週					
呼吸補助の種類 を問わない酸素吸 入 ^d	13 (52.0)	27 (50.9)	1.20 (0.45– 3.29)	1.75 (0.54–5.97)	1.85 (0.52–6.61)
FiO ₂ 0.21 での MV または CPAP	2 (8.0)	1 (1.9)	5.00 (0.43– 114.89)	14.75 (0.99– 435.55)	21.85 (1.21– 395.64)
補助なし [°]	10 (40.0)	25 (47.2)	1	1	1

ANS, antenatal steroid; CI, confidence interval; CPAP, continuous positive airway pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; MV, mechanical ventilation; NICU, neonatal intensive care unit; OR, odds ratio; SGA, small for gestational age. ^a 呼吸補助有対無の肺機能異常の OR. ^b 在胎期間、SGA、性別、ANS 使用を調整. ^c 在胎期間、SGA、性別、ANS 使用、喘息既往歴を調整. ^d 呼吸補助の種類には、MV、CPAP、保育器内または経鼻カヌラからの酸素吸入を含む. ^e 補助なしに退院症例 1 例を含む.

考察

1. 本研究結果の要約

BPD 合併児は、8～9 歳時の肺機能検査で 32.1%が肺機能異常を呈し、その内の 92.0%は閉塞性障害であった。NICU 入院中の修正 37 週時の FiO_2 を問わない MV または CPAP 使用が、学童期の肺機能異常に有意な関連を示した。一方で、いずれの修正週齢における低流量酸素吸入も、学童期の肺機能異常に有意な関連を示さなかった。以上から、低流量酸素吸入ではなく、修正 37 週時の陽圧呼吸補助需要が、学童期の肺機能異常と関連する指標として有用であることが示唆された。尚、本研究では各修正週齢において要していた各呼吸補助方法を BPD 重症度の指標として扱い、学童期の肺機能異常との関連を解析したが、因果関係については検討しなかった。

2. 長期の肺機能、呼吸器合併症に関連する NICU 入院中の呼吸補助方法

BPD の重症度と長期の肺機能、呼吸器合併症との関連、または将来的な肺機能異常に関連する新生児期の要因についての研究は数少ない。Um-Bergström ら¹⁹ は、2001NICHD/NHLBI 定義による重症 BPD が、学童期および思春期の 1 秒率の低下に関連することを報告した。Hirata ら²⁰ も、8 歳時の超低出生体重児の肺機能について 2001NICHD/NHLBI 定義による重症 BPD と 1 秒率低下との関連を示した。しかし、他のリスク因子を考慮した多重ロジスティック回帰分析では、生後 28 日の胸部単純 X 線写真による泡沫気腫状影のみが独立した指標であった。

学童期の肺機能異常と関連する NICU 入院中の BPD 重症度の指標について、本研

究では NICU 入院中の呼吸補助方法及び期間に焦点をあてた。Jensen ら³¹は、修正 36 週時の呼吸補助による 18 種類の BPD 重症度分類方法と修正 18–26 か月までの死亡または重篤な呼吸器疾患罹患の関連を比較して、修正 36 週時の酸素使用の有無を問わない呼吸補助方法による分類が予後予測に最も有用であると報告した。具体的には、修正 36 週時の呼吸補助方法により、BPD なし（呼吸補助なし）、グレード 1（経鼻カヌラによる低流量（ ≤ 2 L/分）の呼吸補助）、グレード 2（経鼻カヌラによる高流量（ > 2 L/分）の呼吸補助、または非侵襲的陽圧呼吸補助）、グレード 3（侵襲的 MV）に分類する方法である。この BPD 重症度分類は、NICU 入院中の主要な合併症の罹患率、死亡率、在宅酸素療法、および気管切開の割合との関連が確認されている⁵⁵。Vyas-Read ら¹⁵は、最近の 3 つの BPD 重症度分類^{5,31,32}を比較し、Jensen ら³¹の分類によるグレード 3 が NICU 退院時までの死亡および気管切開と最も強い関連を示すことを報告した。本研究の結果では、修正 37 週時の FiO_2 を問わない陽圧呼吸補助使用が、学童期の肺機能異常にも関連することを示し、1 週の違いはあるが Jensen らの分類法と一致していた（表 5）。

BPD 重症度の評価時期について、ROC 曲線からは修正 37 週時の FiO_2 を問わない陽圧呼吸補助使用が学童期の肺機能異常の予測に最適であった。多重ロジスティック回帰分析においては、喘息既往歴を説明変数に追加した解析では、修正 37 週時に加えて修正 36 週時の陽圧呼吸補助使用も、学童期の肺機能異常の増加との関連が示唆された（表 5）。この結果は、修正 36 週時に評価した BPD 重症度が幼児期の死亡ま

たは呼吸器疾患罹患と関連するという既報^{31,56}と合致していた。しかしながら、最適なカットオフ値である修正 37 週時の陽圧呼吸補助使用を用いても、学童期の肺機能異常を予測する感度は高くなかった (図 4)。すなわち、修正 37 週時の陽圧呼吸補助使用による判断のみでは、学童期に肺機能異常をきたしうる児を見落とすことになるため、NICU 入院中に陽圧呼吸補助を要した期間を考慮した上で慎重なフォローアップ診療が必要であると考えられた。

3. NICU 入院中の酸素吸入と肺機能、呼吸器合併症の関連

本研究の結果から、BPD 合併児の NICU 入院中の呼吸補助の内、低流量酸素吸入は学童期の肺機能異常と関連しない可能性が考えられた。最近のレビューでは、修正 36 週の酸素需要で定義した BPD と肺機能、呼吸器合併症の関連は一様ではない^{18,57}。原因として、酸素吸入の方法は施設間で異なっており²⁸、酸素減量テストによる酸素必要性の厳密な評価が行われるのは少数であること⁵⁷が考えられる。Vyas-Read ら¹⁵は、修正 36 週時の経鼻カヌラによる低流量 (≤ 2 L/分) の呼吸補助は、使用酸素濃度にかかわらず、NICU 退院時の死亡、気管切開の相対リスクを有意に増加しないこと示した。一方、Isayama ら³²は、修正 18–21 か月時の重篤な呼吸器疾患罹患の予測について、酸素使用単独ではなく、修正 35 週から修正 44 週時の酸素使用または陽圧呼吸補助使用で定義される呼吸補助需要が指標になることを報告している。使用方法の多様性のある酸素吸入は、単独では BPD 重症度の指標として用いることは難しく、本結果からは、従来の BPD の定義の一つに用いられてきた修正 36 週時の酸素需要は

学童期の肺機能異常と関連しないと考えられた。しかし、本研究では FiO_2 で分類した酸素吸入、高流量酸素吸入と学童期の肺機能異常との関連は検討しておらず、酸素吸入と学童期の肺機能異常の関連について結論をだすには至らなかった。近年は新しい呼吸補助方法として高流量鼻カヌラ酸素療法が普及しており⁵⁸、 FiO_2 および酸素流量、酸素使用期間を組み合わせた酸素吸入の方法と肺機能予後との関連について、さらなる研究が必要である。

4. ANS 使用と肺機能、呼吸器合併症の関連

本研究の結果では、学童期の肺機能異常と ANS 使用との関連は有意ではなかった（表 4）。系統的レビューでは、ANS 使用による呼吸窮迫症候群の減少（リスク比, 0.71; 95% CI, 0.65–0.78）、および MV または CPAP 需要の減少（リスク比, 0.75; 95% CI, 0.66–0.84）が示されたが、BPD の減少についての効果は明らかではなかった（リスク比, 0.86; 95% CI, 0.41–1.79）⁴⁸。Crowther ら⁵⁹ によるランダム化比較試験では、複数回の ANS 使用の有無は修正 6–8 歳時の FVC および 1 秒率を含む肺機能と有意な関連がないことを報告したが、この研究対象者は VLBW 児に限定されていなかった。更に、在胎 32 週未満の早産または VLBW 児の思春期および青年期の肺機能のメタ解析では、ANS 使用は $\text{FEV}_{1.0}$ 、FVC の標準スコアの増加との関連が示されたが、1 秒率とは関連していなかった¹¹。以上から、ANS 使用の長期の肺機能予後との関連性は明確ではなく、特に肺機能異常をきたすハイリスクである超早産児⁶⁰において、さらなる研究が必要である。

5. 研究期間内の VLBW 児の管理の変化

本研究の実施期間中に、VLBW 児の管理について二つの変化があった。一つ目は、2003 年以降に MV で高頻度振動換気モードの使用頻度が増加したことである。しかし、研究対象者の内で 2000–2002 年出生の児は 6 名（7.7%）のみであり、MV 管理方法の変化が結果に及ぼす影響は小さいと考えた。コクランレビューにおいても、選択的な高頻度振動換気の使用が BPD 発症率低下に及ぼす効果はわずかであった⁶¹。

二つ目は、2005 年以降に生後の副腎皮質ステロイド剤の使用が増加したことである。この変化は、日本の VLBW 児の中で LCC の疾患概念が浸透し³⁹、同疾患の治療として副腎皮質ステロイド剤が使用されるようになったことによる。しかし、呼吸状態安定化のために使用する副腎皮質ステロイド剤の使用率は、研究期間を通して一定であった。生後に副腎皮質ステロイド剤を使用した児の内、肺機能異常群の 4 名（80%）、正常群の 5 名（50%）が、呼吸状態安定化のために副腎皮質ステロイド剤を使用していた。LCC についての副腎皮質ステロイド剤の使用は BPD 重症度に影響したかもしれないが、本研究の結果には影響しなかったと考えている。

6. 本研究の限界

本研究には五つの限界がある。一つ目は、研究対象者が生存退院した BPD 合併児の 41%に限られたことである。除外の主因は、フォローアップ脱落および神経発達症合併による肺機能評価不可であった。フォローアップ脱落の理由として、児に合併症がなく両親がフォローアップ診療の継続を希望しなかったことが推測された。フォロ

ーアップ脱落例の除外により選択バイアスが生じたかもしれないが、評価なし 85 名と研究対象者の NICU 入院中および退院時の呼吸器疾患に有意差はみられなかった。神経発達症合併による肺機能検査不可 28 名の内 24 名が重症 BPD を合併していたが、正確な肺機能評価のために除外せざるを得なかった。二つ目は、予後の指標として、呼吸器症状ではなく肺機能検査を用いたことである。超早産児の学童期の肺機能異常には、必ずしも喘息、喘鳴、および夜間の咳嗽などの呼吸器症状を伴わないことが報告されており⁶²、肺機能検査は学童期の BPD 合併児の潜在的な呼吸器異常の鋭敏な尺度であると考えた。しかしながら、加齢に伴い、慢性呼吸障害、運動能の低下、および慢性閉塞性肺疾患の発症による生活の質の低下^{11,63}をきたす可能性について、フォローアップ診療を継続して確認する必要がある。三つ目は、BPD 合併のない VLBW 児を解析に含まなかったことである。本研究は、BPD 重症度と長期の肺機能予後の関連を調べることを目的としたため BPD 合併のない VLBW 児を除外したが、彼らをコントロールとした方が BPD 合併児の肺機能異常の程度をより明らかにできたかもしれない。四つ目は、学童期の肺機能に影響しうる乳幼児期の呼吸器感染⁶⁴、RS ウィルス感染⁶⁵、および受動喫煙⁶⁶などの環境要因の影響を解析できなかったことである。本研究は後方視的検討であり、解析できたのは喘息既往歴のみであった。五つ目は、本研究は単施設での研究であり施設の呼吸管理の影響を避けられなかった。肺機能異常を示した人数は、多重ロジスティック回帰分析で用いた説明変数に対して少数であった。本結果は、多施設共同研究で確認する必要がある。

おわりに

本研究により、BPD 合併児の学童期の肺機能異常と関連する指標として、NICU 入院中の呼吸補助方法のうち、低流量酸素吸入ではなく修正 37 週時の FiO_2 を問わない陽圧呼吸補助需要が有用であることが示唆された。この結果は、BPD 重症度分類を検討する上で有用であり、NICU 退院時に将来的な肺機能異常のハイリスク児を認識する一助となる。

今後、BPD 合併児の長期的な肺機能異常のリスク要因となる、NICU 入院中の呼吸補助方法を明らかにするために、前方視的な多施設共同研究が必要である。

参考文献

1. Northway, W. H., Jr., Rosan, R. C., and Porter, D. Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 276, 357-368, 1967
2. Allen, J., Zwerdling, R., Ehrenkranz, R., Gaultier, C., Geggel, R., Greenough, A., Kleinman, R., Klijanowicz, A., Martinez, F., Ozdemir, A., Panitch, H. B., Nickerson, B., Stein, M. T., Tomezsko, J., Van Der Anker, J., and American Thoracic, S. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 168, 356-396, 2003
3. Baraldi, E., and Filippone, M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 357, 1946-1955, 2007
4. Davidson, L. M., and Berkelhamer, S. K. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med* 6, doi: 10.3390/jcm6010004, 2017
5. Higgins, R. D., Jobe, A. H., Koso-Thomas, M., Bancalari, E., Viscardi, R. M., Hartert, T. V., Ryan, R. M., Kallapur, S. G., Steinhorn, R. H., Konduri, G. G., Davis, S. D., Thebaud, B., Clyman, R. I., Collaco, J. M., Martin, C. R., Woods, J. C., Finer, N. N., and Raju, T. N. K. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr* 197, 300-308, 2018
6. Jobe, A. J. The New BPD: An Arrest of Lung Development. *Pediatr Res* 46, 641-641, 1999
7. Lui, K., Lee, S. K., Kusuda, S., Adams, M., Vento, M., Reichman, B., Darlow, B. A., Lehtonen, L., Modi, N., Norman, M., Hakansson, S., Bassler, D., Rusconi, F., Lodha, A., Yang, J., Shah, P. S., and International Network for Evaluation of Outcomes of neonates, I. Trends in Outcomes for Neonates Born Very Preterm and Very Low Birth

Weight in 11 High-Income Countries. *J Pediatr* 215, 32-40 e14, 2019

8. Jensen, E. A., DeMauro, S. B., Kornhauser, M., Aghai, Z. H., Greenspan, J. S., and Dysart, K. C. Effects of Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr* 169, 1011-1017, 2015
9. Cheong, J. L., Anderson, P., Roberts, G., Duff, J., Doyle, L. W., and Victorian Infant Collaborative Study, G. Postnatal corticosteroids and neurodevelopmental outcomes in extremely low birthweight or extremely preterm infants: 15-year experience in Victoria, Australia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 98, F32-36, 2013
10. Isayama, T., Iwami, H., McDonald, S., and Beyene, J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 316, 611-624, 2016
11. Doyle, L. W., Andersson, S., Bush, A., Cheong, J. L. Y., Clemm, H., Evensen, K. A. I., Gough, A., Halvorsen, T., Hovi, P., Kajantie, E., Lee, K. J., McGarvey, L., Narang, I., Näsänen-Gilmore, P., Steinshamn, S., Vollsaeter, M., and Vrijlandt, E. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birthweight compared with controls born at term or with normal birthweight: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 7, 677-686, 2019
12. Eves, R., Mendonca, M., Baumann, N., Ni, Y., Darlow, B. A., Horwood, J., Woodward, L. J., Doyle, L. W., Cheong, J., Anderson, P. J., Bartmann, P., Marlow, N., Johnson, S., Kajantie, E., Hovi, P., Nosarti, C., Indredavik, M. S., Evensen, K. I., Raikkonen, K., Heinonen, K., Zeitlin, J., and Wolke, D. Association of Very Preterm Birth or Very Low Birth Weight With Intelligence in Adulthood: An Individual Participant Data Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 175, e211058, 2021
13. Hennessy, E. M., Bracewell, M. A., Wood, N., Wolke, D., Costeloe, K., Gibson, A., Marlow, N., and Group, E. P. S. Respiratory health in pre-school and school age

- children following extremely preterm birth. *Arch Dis Child* 93, 1037-1043, 2008
14. Ehrenkranz, R. A., Walsh, M. C., Vohr, B. R., Jobe, A. H., Wright, L. L., Fanaroff, A. A., Wrage, L. A., Poole, K., National Institutes of Child, H., and Human Development Neonatal Research, N. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 116, 1353-1360, 2005
 15. Vyas-Read, S., Logan, J. W., Cuna, A. C., Machry, J., Leeman, K. T., Rose, R. S., Mikhael, M., Wymore, E., Ibrahim, J. W., DiGeronimo, R. J., Yallapragada, S., Haberman, B. E., Padula, M. A., Porta, N. F., Murthy, K., Nelin, L. D., Coghill, C. H., Zaniletti, I., Savani, R. C., Truog, W., Engle, W. A., and Lagatta, J. M. A comparison of newer classifications of bronchopulmonary dysplasia: findings from the Children's Hospitals Neonatal Consortium Severe BPD Group. *J Perinatol* 42, 58-64, 2022
 16. Keller, R. L., Feng, R., DeMauro, S. B., Ferkol, T., Hardie, W., Rogers, E. E., Stevens, T. P., Voynow, J. A., Bellamy, S. L., Shaw, P. A., Moore, P. E., Prematurity, and Respiratory Outcomes, P. Bronchopulmonary Dysplasia and Perinatal Characteristics Predict 1-Year Respiratory Outcomes in Newborns Born at Extremely Low Gestational Age: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr* 187, 89-97 e83, 2017
 17. Chen, D., Chen, J., Cui, N., Cui, M., Chen, X., Zhu, X., and Zhu, X. Respiratory Morbidity and Lung Function Analysis During the First 36 Months of Life in Infants With Bronchopulmonary Dysplasia (BPD). *Front Pediatr* 7, 540, 2019
 18. Islam, J. Y., Keller, R. L., Aschner, J. L., Hartert, T. V., and Moore, P. E. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 192, 134-156, 2015
 19. Um-Bergstrom, P., Hallberg, J., Thunqvist, P., Berggren-Brostrom, E., Anderson, M., Adenfelt, G., Lilja, G., Ferrara, G., Skold, C. M., and Melen, E. Lung function development after preterm birth in relation to severity of Bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med* 17, 97, 2017

20. Hirata, K., Nishihara, M., Shiraishi, J., Hirano, S., Matsunami, K., Sumi, K., Wada, N., Kawamoto, Y., Nishikawa, M., Nakayama, M., Kanazawa, T., Kitajima, H., and Fujimura, M. Perinatal factors associated with long-term respiratory sequelae in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 100, F314-319, 2015
21. Doyle, L. W., Adams, A. M., Robertson, C., Ranganathan, S., Davis, N. M., Lee, K. J., Cheong, J. L., and Victorian Infant Collaborative Study, G. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era. *Thorax* 72, 712-719, 2017
22. Hirata, K., Nishihara, M., Kimura, T., Shiraishi, J., Hirano, S., Kitajima, H., and Fujimura, M. Longitudinal impairment of lung function in school-age children with extremely low birth weights. *Pediatr Pulmonol* 52, 779-786, 2017
23. Yang, J., Kingsford, R. A., Horwood, J., Epton, M. J., Swanney, M. P., Stanton, J., and Darlow, B. A. Lung function of adults born at very low birth weight. *Pediatrics* 145, e20192359, 2020
24. Bancalari, E., Abdenour, G. E., Feller, R., and Gannon, J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 95, 819-823, 1979
25. Ogawa Y, Fujimura M, Goto A, Kawano T, Kondo T, Nakae N, Nishida A, Ohno T, Takeuchi Y, Togari H, Haruo Maeta, Kouki Oguchi. Epidemiology of neonatal chronic lung disease in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 34, 663-7, 1992
26. Shennan, A. T., Dunn, M. S., Ohlsson, A., Lennox, K., and Hoskins, E. M. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 82, 527-532, 1988
27. Jobe, A. H., and Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 1723-1729, 2001
28. Poindexter, B. B., Feng, R., Schmidt, B., Aschner, J. L., Ballard, R. A., Hamvas, A.,

- Reynolds, A. M., Shaw, P. A., Jobe, A. H., Prematurity, and Respiratory Outcomes, P. Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. *Ann Am Thorac Soc* 12, 1822-1830, 2015
29. Stoecklin, B., Simpson, S. J., and Pillow, J. J. Bronchopulmonary dysplasia: Rationale for a pathophysiological rather than treatment based approach to diagnosis. *Paediatr Respir Rev* 32, 91-97, 2019
 30. Jobe, A. H., and Steinhorn, R. Can We Define Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr* 188, 19-23, 2017
 31. Jensen, E. A., Dysart, K., Gantz, M. G., McDonald, S., Bamat, N. A., Keszler, M., Kirpalani, H., Laughon, M. M., Poindexter, B. B., Duncan, A. F., Yoder, B. A., Eichenwald, E. C., and DeMauro, S. B. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med* 200, 751-759, 2019
 32. Isayama, T., Lee, S. K., Yang, J., Lee, D., Daspal, S., Dunn, M., and Shah, P. S. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. *JAMA Pediatr* 171, 271-279, 2017
 33. The Japan Neonatal Follow-up Study Group. Protocol for the multicenter follow-up study of VLBW infants (in Japanese). [cited 2022 Feb 11]. <http://highrisk-followup.jp/schedule/>.
 34. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children-third edition. Psychological Corporation: San Antonio, Texas, 1991
 35. Wechsler D. Weschsler Intelligence Scale for Children-fourth edition. Psychological Corporation: San Antonio, Texas, 2003
 36. Sugihara K, Sugihara T, Nakamura J, Okawa I, Nohara R, Serizawa N. Tanaka Binet

intelligence Scale V. Taken Shuppan: Tokyo, 2003

37. Blanc, W. A. Pathology of the placenta, membranes, and umbilical cord in bacterial, fungal, and viral infections in man. *Monogr Pathol* 22, 67-132, 1981
38. Itabashi, K., Miura, F., Uehara, R., and Nakamura, Y. New Japanese neonatal anthropometric charts for gestational age at birth. *Pediatr Int* 56, 702-708, 2014
39. Chida, S., Fujiwara, T., Konishi, M., Takahashi, H., and Sasaki, M. Stable microbubble test for predicting the risk of respiratory distress syndrome: II. Prospective evaluation of the test on amniotic fluid and gastric aspirate. *Eur J Pediatr* 152, 152-156, 1993
40. Kawai M. Late-onset circulatory collapse of prematurity. *Pediatr Int* 59, 391-6, 2017
41. Papile, L. A., Burstein, J., Burstein, R., and Koffler, H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 92, 529-534, 1978
42. Benaron, D. A., and Benitz, W. E. Maximizing the stability of oxygen delivered via nasal cannula. *Arch Pediatr Adolesc Med* 148, 294-300, 1994
43. Walsh, M. C., Wilson-Costello, D., Zadell, A., Newman, N., and Fanaroff, A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 23, 451-456, 2003
44. Takase, M., Sakata, H., Shikada, M., Tatara, K., Fukushima, T., and Miyakawa, T. Development of reference equations for spirometry in Japanese children aged 6-18 years. *Pediatr Pulmonol* 48, 35-44, 2013
45. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., van der Grinten, C. P., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Miller, M. R., Navajas, D., Pedersen, O. F., and Wanger, J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 26, 948-968, 2005
46. Ronkainen, E., Dunder, T., Kaukola, T., Marttila, R., and Hallman, M. Intrauterine

- growth restriction predicts lower lung function at school age in children born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 101, F412-417, 2016
47. Silveyra, P., Fuentes, N., and Rodriguez Bauza, D. E. Sex and Gender Differences in Lung Disease. *Adv Exp Med Biol* 1304, 227-258, 2021
 48. McGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R., and Dalziel, S. R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 12, CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub4., 2020
 49. Jackson, W. M., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Laughon, M. M., Gower, W. A., and Leviton, A. Risk factors for chronic lung disease and asthma differ among children born extremely preterm. *Pediatr Pulmonol* 53, 1533-1540, 2018
 50. Lo, D. K., Beardsmore, C. S., Roland, D., Richardson, M., Yang, Y., Danvers, L., Wilson, A., and Gaillard, E. A. Lung function and asthma control in school-age children managed in UK primary care: a cohort study. *Thorax* 75, 101-107, 2020
 51. Goldenberg, R. L., Hauth Jc Fau - Andrews, W. W., and Andrews, W. W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 342, 1500-1507, 2000
 52. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 117, 1113-21, 2006
 53. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 25, e0215683. doi: 10.1371/journal.pone.0215683, 2019
 54. Cousins M, Hart K, Kotecha SJ, Henderson AJ, Watkins WJ, Bush A, Kotecha S. Characterising airway obstructive, dysanaptic and PRISm phenotypes of prematurity-associated lung disease. *Thorax* 78, 895-903, 2023
 55. Jensen, E. A., Edwards, E. M., Greenberg, L. T., Soll, R. F., Ehret, D. E. Y., and Horbar, J. D. Severity of Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants in the

United States. *Pediatrics* 148, e2020030007, 2021

56. Saengrat, P., and Limrungsikul, A. Predictive Ability of the New Bronchopulmonary Dysplasia Definition on Pulmonary Outcomes at 20 to 24 months' Corrected Age of Preterm Infants. *Am J Perinatol*, doi: 10.1055/s-0041-1735219, 2021
57. Hines, D., Modi, N., Lee, S. K., Isayama, T., Sjörs, G., Gagliardi, L. A.-O., Lehtonen, L., Vento, M., Kusuda, S., Bassler, D., Mori, R., Reichman, B., Håkansson, S., Darlow, B. A., Adams, M., Rusconi, F., San Feliciano, L., Lui, K., Morisaki, N., Musrap, N., and Shah, P. S. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr* 106, 366-74, 2017
58. Hodgson, K. A., Wilkinson, D., De Paoli, A. G., and Manley, B. J. Nasal high flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 5, doi: 10.1002/14651858.CD006405.pub4, 2023
59. Crowther, C. A., Anderson, P. J., McKinlay, C. J., Harding, J. E., Ashwood, P. J., Haslam, R. R., Robinson, J. S., and Doyle, L. W. Mid-Childhood Outcomes of Repeat Antenatal Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 138, 2016
60. Doyle, L. W., Irving, L., Haikerwal, A., Lee, K., Ranganathan, S., and Cheong, J. Airway obstruction in young adults born extremely preterm or extremely low birth weight in the postsurfactant era. *Thorax* 74, 1147-1153, 2019
61. Cools, F., Offringa, M., and Askie, L. M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, doi: 10.1002/14651858.CD000104.pub4, 2015
62. Fawke, J., Lum, S., Kirkby, J., Hennessy, E., Marlow, N., Rowell, V., Thomas, S., and Stocks, J. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med* 182, 237-245, 2010

63. Stern, D. A., Morgan, W. J., Wright, A. L., Guerra, S., and Martinez, F. D. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *The Lancet* 370, 758-764, 2007
64. van Meel, E. R., den Dekker, H. T., Elbert, N. J., Jansen, P. W., Moll, H. A., Reiss, I. K., de Jongste, J. C., Jaddoe, V. W. V., and Duijts, L. A population-based prospective cohort study examining the influence of early-life respiratory tract infections on school-age lung function and asthma. *Thorax* 73, 167-173, 2018
65. Weisman, L. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J* 22, S33-7, 2003
66. Belgrave, D. C. M., Granell, R., Turner, S. W., Curtin, J. A., Buchan, I. E., Le Souëf, P. N., Simpson, A., Henderson, A. J., and Custovic, A. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *Lancet Respir Med* 6, 526-534, 2018

謝辞

本研究の計画、実施、および論文作成にあたりご指導いただきました、河野 由美先生に深謝いたします。また、VLBW 児の長期のフォローアップ診療を継続してくださいました自治医科大学小児科学 新生児班の先生方、肺機能検査を実施してくださいました自治医科大学附属病院 臨床検査技師の皆様、過去資料の閲覧にご支援いただきました自治医科大学附属病院 病歴室の皆様に、感謝申し上げます。