

氏 名	鈴木 由芽
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 872 号
学位授与年月日	令和 6 年 12 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 細 野 茂 春 (委 員) 教授 山 口 泰 弘      准教授 小 山 寛 介

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

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、気管支肺異形成 (bronchopulmonary dysplasia; BPD) ともいう。BPD は極低出生体重 (very low birth weight; VLBW) 児の長期の肺機能、呼吸器合併症、神経学的予後などに影響を及ぼす主要な合併症である。BPD 重症度分類には、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) が提唱した、出産予定日を 40 週 0 日として修正した、修正 36 週時の陽圧呼吸補助と酸素使用の有無、吸入酸素濃度による分類 (2001 NICHD/NHLBI 定義) が用いられるが、呼吸補助方法の変化により分類不能例が増加し、改訂が議論されている。長期予後予測への有用性が期待されているが、これまでに新生児集中治療室 (neonatal intensive care unit; NICU) 入院中の呼吸補助方法と学童期以降の肺機能異常との関連は調べられていない。

本研究では、BPD を合併した VLBW 児の肺機能異常には NICU 入院中の陽圧呼吸補助需要が酸素需要と比べより密接に関連す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の関連を解明することを目的とした。

### 2 研究方法

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 NICU を生存退院した、出生体重 1250g 未満の VLBW 児を対象にした後方視的コホート研究である。対象は、NICU 入院中に BPD と診断されて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。肺機能検査は CHESTACK-33、8900、または 7800 を用いて測定し、肺機能異常は拘束性障害 (対予測肺活量 (forced vital capacity; 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)、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した。統計解析は JMP software を使用し Wilcoxon rank-sum 検定、Welch の t 検定、または  $\chi^2$  検定で比較し、p 値 0.05 未満を有意差ありとした。多重ロジスティック回帰分析により調整オッズ比 (adjusted odds ratio; aOR)、95%信頼区間 (confidence interval; CI) を求め、学童期の肺機能異常と 2001 NICHD/NHLBI 定義による重症 BPD との関連、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。呼吸補

助方法は吸入酸素濃度 (fraction of inspired oxygen;  $\text{FiO}_2$ ) を問わない人工換気 (mechanical ventilation; MV) または持続陽圧呼吸療法 (continuous positive airway pressure; CPAP)、低流量酸素吸入、呼吸補助なしの 3 群に分類した。説明変数として、肺成熟及び出生後の呼吸器疾患罹患に関連する在胎期間、在胎不当過小、性別、出生前ステロイド (antenatal steroid; ANS) 使用を用いて調整し、追加解析には喘息既往歴を加えた。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 曲線を作成した。

### 3 研究成果

#### (1) 対象者の学童期の肺機能

対象者は BPD 合併児 78 名、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。肺機能異常を 25 名 (閉塞性障害 23 名、拘束性、混合性障害各 1 名) に認めた。除外例は、評価なし 85 名、死亡 1 名、肺機能検査不可 28 名であった。

#### (2) 学童期の肺機能異常に関連する要因

肺機能異常群と正常群の比較では、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の既往有りが高率であった。多重ロジスティック回帰分析では、2001 NICHD/NHLBI 定義による重症 BPD (aOR, 3.93; 95% CI 1.22–14.56) が、他の説明変数から独立して学童期の肺機能異常に有意な関連を示した。

#### (3) 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

学童期の肺機能異常と修正 37 週時の  $\text{FiO}_2$  を問わない MV または CPAP 使用 (aOR, 4.86; 95% CI 1.21–23.58) に関連を認めた。説明変数に喘息既往歴を加えた追加解析においても、修正 37 週時 (6.18; 1.22–31.22) の  $\text{FiO}_2$  を問わない MV または CPAP 使用に関連を認めた。いずれの修正週齢でも低流量酸素吸入と学童期の肺機能異常に有意な関連は認めなかった。学童期の肺機能異常と陽圧呼吸補助を要していた修正週齢の ROC 曲線の曲線下面積は 0.60、修正 37 週が最適なカットオフ値であり、感度は 0.52、特異度は 0.66 であった。

### 4 考察

#### (1) 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

BPD 合併児の学童期の肺機能異常は、2001 NICHD/NHLBI 定義による重症 BPD や新生児期の泡沫気腫状影との関連が報告されているが、NICU 入院中の呼吸補助方法との関連は調べられていない。本結果は、修正 37 週時の  $\text{FiO}_2$  を問わない陽圧呼吸補助使用が学童期の肺機能異常に関連することを示した。しかし、学童期の肺機能異常を予測する感度は高くないため、NICU 入院中の陽圧呼吸補助期間を考慮した上で慎重なフォローアップ診療が必要と考えられた。

#### (2) NICU 入院中の酸素吸入と肺機能、呼吸器合併症の関連

修正 36 週時の酸素需要で定義した BPD と肺機能異常や呼吸器合併症との関連の報告は一様ではない。原因として酸素吸入方法の多様性と酸素需要の厳密な評価の困難さが考えられる。本結果から、従来の BPD の定義の一つとして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。

#### (3) ANS 使用と肺機能、呼吸器合併症の関連

ANS 使用は呼吸窮迫症候群および陽圧呼吸補助期間を減少させるが、BPD 減少への効果は明らかではない。思春期・青年期の肺機能のメタ解析では、ANS 使用は極早産児、VLBW 児の FVC、

1 秒量の増加と関連し、1 秒率とは関連しないことが示されている。本結果では ANS 使用と学童期の肺機能異常の関連は有意ではなかったことから、ANS 使用の長期の肺機能予後との関連性は明確とはいえなかった。

## 5 結論

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  $\text{FiO}_2$  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。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では 1,250 g 未満で出生した慢性肺疾患を合併した児の 8・9 歳時の呼吸機能を測定して新生児期の呼吸管理方法と学童期の肺機能異常との関連性について明らかにした論文である。具体的には対象者 78 例中 25 例（32%）に肺機能異常があり、閉塞性障害 23 名、拘束性障害 1 名で学童期でも日常生活を普通に送っている児において 3 割の児に異常が認められていることを明らかにした。

本邦の周産期医療特に極・超低出生体重児の生存率は欧米諸国と比較して高いことが確認されている。しかしながら神経学的後障害を含む長期予後に関しての報告は少ないのが現状である。神経学的後障害とともに児や家族の QOL に関係する学童期の呼吸機能不良例は、将来的な慢性閉塞性肺疾患のハイリスクとも考えられるため、我が国での調査研究が必要な分野である。

新生児期に障害をきたした肺は学童期にかけて一般的には改善すると考えられているが、呼吸機能を客観的に調べた報告は少ない。このため安静時では問題ない児でも負荷がかかった際にパフォーマンスの低下がみられるが、これが本人のやる気がないなどと捉えられていることがありいじめ等の原因につながるものが危惧される。また、将来的な呼吸器の障害のリスク児がスクリーニングできれば、その後の受動喫煙、呼吸器感染症の感染予防や喘息発症時の早期のコントロールなどの生活指導がより受け入れられやすくなると考えられる。

## コメント

### 大項目

1. 酸素吸入期間の学童期肺機能への影響が明らかでなかった理由について、酸素吸入の使用法の多様性のみがあげられているが、新生児が低酸素になる病態と低換気になる病態には違いがあるかもしれない、陽圧換気が肺に損傷を与える可能性もあり、他の理由の可能性はないのかと感じました。ただし、この点については、成人の呼吸不全から類推した質問ですので、やはり「酸素吸入の使用法の多様性」以外には妥当な原因がないということであれば、特に修正は不要です。

2. 本研究は、BPD の重症度診断である 2001NICHI/ NHLBI 定義で、重症に相当する陽圧呼吸補助と中等症に相当する低流量酸素吸入を比較した結果だと理解します。一読しただけでは酸素ではなく陽圧が学童期の肺機能の増悪因子であるかの印象を受けたので、陽圧補助と酸素投与のどちらが学童期の肺機能の増悪因子か結果を出すまでには至っていないことをもう少し分かり易く記述されるとよいかと思いました。

また背景においても、2001NICHI/ NHLBI 定義では分類不能例が多いという問題点が強調されているように感じました。しかし本研究の結果では、2001NICHI/ NHLBI 定義の重症と中等症を比較した結果、重症の方が学童期の肺機能異常と関連するという結果だと思いますので、2001NICHI/ NHLBI 定義の問題点を解決する研究ではないという点で、背景・目的から結論に至る論文の要旨が掴みにくい印象を受けました。

3. 肺機能検査について、拘束性障害の定義は VC ではなく、予測 FVC で行ったということでしょうか？ また FVC1.0%も Tiffeneau ではなく Gaensler 法で行ったということでしょうか？

4. 一般に肺障害としての拘束性障害と閉塞性障害は機序や傷害を受ける部位が異なることが多いと思います。学位審査では経年変化を示している可能性を挙げられていましたが、アウトカムとして、拘束性障害と閉塞性障害を合わせて評価した点を少し議論されてもよいかと思いました。

5. 動脈管開存や感染などは呼吸管理の必要性に影響を与えるかと思いますが、多変量解析で選択した変数の理由や根拠の議論があるとよいかと思いました。また肺機能異常を示したイベント数に対して変数が多いことは limitation にはならないでしょうか？

6. 単に閉塞性換気障害とするのではなくその中でも上気道の狭窄ではなく下気道(肺内気道)の病変であることを記述した方がよいと思います。

## 小項目

### 1. P6 BPD の定義の変遷

我が国の新厚生省分類（2023）に触れるかは別として、我が国では日齢 28 の時点での酸素依存性で BPD と診断した点で世界標準と異なるため、修正 36 週時点での酸素依存性で BPD と診断したと記載してはどうでしょうか。

2. P9 LCC に対する投与の定義があるので、CLD 児に対するステロイド投与の定義を記載ください。

3. P9-10 の「NICU における呼吸管理」の記述が前向き研究のような記述になっていて違和感がありました。11 年にわたる診療の後ろ向き研究で、ここまで一貫した診療方針が維持されるのかという疑問でしたが、これについても新生児の管理では不思議でないのかもしれませんが、ただ、本項の冒頭に、「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。」と追記

していただくほうが、後ろ向き研究の説明にふさわしいと思います。

4. P15 肺機能検査で身長体重のキャッチアップがみられなかった症例の割合を記載下さい。

5. P15 下から 3 行目 肺機能異常を示した 25 例の内訳は 1 名は 4.3%ではないでしょうか。ただ分母が 100 以下での%表示は一般的には整数表示になります。小数点を使うなら 92.0 %。

本論文では出生後早期から人工呼吸管理を必要とした極低出生体重児は学童期にもその影響は残り呼吸機能検査の結果、特に下気道の閉塞性換気障害が主体であることを明らかにした。

新たに提出された論文は上記コメントについて適切に修正・加筆されていると担当の 3 名の審査委員は判断し、追加のコメントはないことを確認し学位論文として相応しいと考えました。

## 試問の結果の要旨

本研究の必要性和新規性について申請者から発表があった。

我が国では早産の規定が在胎 22 週以上とされており諸外国と比較して 1-2 週間短い現状がある。在胎週数が短いほど人工呼吸管理を行う頻度は高くなり長期化する。新生児期に障害をきたし慢性肺疾患と診断された児でも、学童期にかけて障害された肺が修復されると一般的には考えられているが、呼吸機能を客観的に調べた報告は少ない。本研究ではスパイロメータによる呼吸機能検査によって検討した結果、拘束性疾患と比較して圧倒的に閉塞性疾患の率が高いことが示された。

### 質問

1. ROC 曲線の解釈
  2. 閉塞性換気障害は上気道なのか下気道（肺内気道）なのか
  3. 拘束性換気障害ではなく閉塞性換気障害が主体なのはなぜか
- 等の質問についての的確に応答した。

協議の結果、新規性のある研究で将来の COPD のハイリスク集団である可能性もあり、今後も長期にフォローする必要がある、また保健指導の立場からも重要な研究であるということで合格とした。