

新生児慢性肺疾患分類の改訂

研究母体: 厚生労働科学研究・難治性疾患政策研究事業(21FC0101).
新生児慢性肺疾患の診断基準・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

研究代表者: 埼玉医科大学総合医療センター 難波 文彦

研究分担者: 北里大学医学部新生児集中治療学 中西 秀彦

研究協力者:

秋田大学小児科 伊藤 誠人

名古屋市立大学小児科 加藤 晋

筑波大学小児科 斉藤 誠

埼玉医科大学総合医療センター 宮原 直之

秋田赤十字病院 新井 浩和

聖路加国際大学国際看護学 大田えりか

はじめに

新生児医療の発展により早産児の生存率は大きく改善してきていますが、本邦の周産期母子医療センターネットワークデータベース解析報告にも示されているように、新生児慢性肺疾患(Chronic lung disease; CLD)の発症頻度も増加しています。CLDは児の長期的な呼吸機能および精神発達予後にも大きな影響を与えることから、CLDの発症および重症化予防は、早産児の後障害なき救命のための重要課題の一つであり、生後早期から予後予測と早期治療介入が可能となるCLD病型分類の必要性が高まっています。

日本では、厚生省心身障害研究、慢性肺疾患班による病因別および胸部単純X線所見に基づいたCLD分類(小川雄之亮 1992、藤村正哲 1996) (1)が普及していますが、世界的には「治療」に基づく分類が主流であり (2, 3)、本邦のような病因・病態別CLD分類とは異なります。日本の新生児医療レベルを世界に発信していくためにも、欧米が定めた診断基準と、我が国の特徴的な病因別CLD分類をリンクさせ、国際的にもコンセンサスが得られる分類を作成することが重要です。

改訂の目的

本改訂は、厚生労働科学研究・難治性疾患政策研究事業(21FC0101)「新生児慢性肺疾患の診断基準・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」(研究代表者:難波文彦)における分担研究(研究分担者:中西秀彦)の一つとして、これまでの厚生省心身障害研究、慢性肺疾患班による CLD 分類(小川雄之亮 1992、藤村正哲 1996)を新しく改訂するために実施いたしました。

改訂の目的

- (1) 周産期医療の進歩と共に、30 年前と比較して、NICU における治療や、CLD の患者背景が大きく変わってきていることから、旧分類を改訂すること
- (2) 改訂にあたり、現在入手できるエビデンスを整理して、CLD の発症と重症度に関連する周産期のリスク因子を同定し、それら因子を加味した CLD 分類を作成すること
- (3) 早期からの予後予測と治療介入が可能で、かつ国際的にも通用する日本独自の病態に基づいた CLD 分類を作成すること

改訂内容の解説

- 「絨毛膜羊膜炎」「SGA」「胸部 X 線上の Bubbly/Cystic 所見」が項目として挙げられた根拠について
 - 本分類項目の選定にあたり、以下の条件下で、スコーピングレビューを実施した結果、重症 CLD (NICHD 分類より)における関連因子として、「男児」「絨毛膜羊膜炎」「SGA」「RDS」「胸部 X 線における Bubbly/Cystic 所見」「症候性 PDA」が挙がりました (4, 5)。
 - Population: 在胎 28 週未満の超早産児 (先天異常を除外)
 - Concept: NICHD2001 による重症 CLD と関連するリスク因子
 - Context:
 - ・発行期間 2002-2021 年の論文
 - ・先進国 (Human Development Index < 0.8)
 - ・英語もしくは日本語の論文 (n > 500)
 - ・ランダム化比較試験, 前向き/後ろ向きコホート研究、ケースコントロール研究
 - 2003~2016 年における NRNJ 超早産児データ (15,834 人) を基に多変量解析を行った検証結果では、
 - 「絨毛膜羊膜炎」「SGA」「Bubbly/Cystic 所見」が、重症 CLD 発症の有意な関連因子であったが、「男児」「症候性 PDA」は関連因子ではありませんでした。
 - RDS は、CLD 重症度の増加に伴い頻度が減少していました。

表1: NRNJ データを用いた検証結果:重症 CLD と関連のある周産期因子

Associated factor	Adjusted OR	95%CI
調整因子: 在胎期間、Ap5分<4、多胎、出生前ステロイド		
説明因子: 男児、臨床的 and/or 組織学的CAM、SGA、RDS、症候性PDA、Bubbly/Cystic所見		
在胎期間	0.78	0.75-0.81
男児	1.11	0.99-1.23
臨床的 and/or 組織学的 CAM	1.28	1.14-1.43
SGA	2.03	1.74-2.36
RDS	0.83	0.74-0.94
PDA	1.05	0.94-1.17
胸部X線上のBubbly/cystic所見	2.63	2.36-2.94
AUC=0.712		



■ 以上、スコアレビューに基づくエビデンスと、NRNJ の大規模コホートデータベースによる検証結果より、「絨毛膜羊膜炎」「SGA」「胸部 X 線上の Bubbly/Cystic 所見」を項目として選定しました。

● RDS を除外した根拠

- RDS の罹患率が高い超早産児の生存率が上昇していること (6)
 - NRNJ 検証結果では RDS は超早産児における重症 CLD の関連因子ではなかったこと(表1)。
 - 日本の RDS の診断基準 (7)と異なり、国際的 RDS の診断基準が明確ではないこと
 - これまでの厚労省分類 CLD I 型の中にも、絨毛膜羊膜炎を合併した症例も多く含まれており、CLD I 型の意義が薄れてきていること (8)。
- 以上より、RDS を新病型分類から除外しました。

● 組織学的 CAM を項目として採用する根拠

- 子宮内感染は CLD の既知のリスク因子であること (9)。
- 日本独自の病因別 CLD 分類であり、実際に NRNJ データベースを用いた検証でも重症 CLD の有意な関連因子であることが証明されたこと(表1)。
- 臨床的 CAM は産婦人科医師の個別の判断によるところも多いこと。
- 組織学的 CAM の評価は、子宮内感染を科学的かつ客観的に証明するためにも重要であり、今後の新生児医療の発展のためにも、重要な検査であると考えます。実際の現場においても、産科医療保障制度における再発防止委員会からの提言では、産科医療関係者参加施設にむけて、胎盤病理組織学検査を実施して絨毛膜羊膜炎や臍

帯炎の有無を確認することを推奨しています。

以上より、組織学的 CAM を項目として採用しました。

今後、世界的な流れとして、組織学的 CAM の分類はこれまでの Blanc 分類から Redline 分類へと移行していく可能性があります。このようは背景を考慮して、今回の分類改訂では、Stage の有無に関わらず病理学的に診断されたもの (Blanc 分類 (1981) または Redline 分類 (2003)) としました。

● 胸部 X 線所見の Bubbly/Cystic 所見を項目として採用する根拠

- 国際的には、X 線所見の判断が曖昧であるとの理由で診断基準には含まれていませんが (10)、日本独自の病因別 CLD 分類であり、実際に NRNJ データベースを用いた検証でも重症 CLD の有意な関連因子であることが証明されたこと (表1)。
本邦からも重症 CLD との関連因子であることや、長期呼吸予後と関連を示唆する論文が報告されていること (11-17)。

以上より、胸部エックス線写真正面像上の Bubbly/cystic 所見を項目として採用しました。ただし、新病型分類案が国内外に浸透するためにも、胸部 X 線所見の定義は明確化する必要があります。そこで定義における文言については、Early prediction and evaluation cohort of BPD (EPEC-BPD) study に参加されておられる放射線科医と協議して決定しております。

また、Bubbly/cystic 所見「あり」「なし」、それぞれのサンプル像を参考に添付しています。

● SGA を項目として採用する根拠

- スコーピングレビューにより抽出された項目であること (5)。
- NRNJ データベースを用いた検証でも重症 CLD の有意な関連因子であることが証明されたこと (表1)。
- SGA 児は子宮内で低酸素、低栄養環境に暴露されており、これら因子が肺胞および肺胞毛細血管の発達障害を引き起こすことが示されていることから (18)、重症 CLD のリスク因子となりうること。

以上より、SGA を項目として採用しました。

ここでの SGA の定義は、出生体重が 10 パーセントイル未満としています。この定義は、NRNJ のオペレーションマニュアルの定義であり (7)、今回の NRNJ データを用いた検証結果は、本定義によるものである。また多くの海外論文報告で使用されている定義です。

● 厚労科研研究班 (難波班) が提示した新生児慢性肺疾患分類の病型の表記方法の根拠

- 日本国内のみならず国際的にも理解し易い分類にするため、従来の厚労省分類と一致するところ (Ⅲ型など) は残し、Ⅲ' の表記は取り下げました。

● **新生児慢性肺疾患の新厚労省分類(2023)の評価時期は日齢 28 日以内に行うこととする根拠**

- CLD の診断時期は「日齢 28」とこれまでの診断時期と変わりはありませんが、診断時期と今回改訂を行った病型分類の評価時期は「別」とします。
 - 本邦の CLD 診断時期は「日齢 28」であり、NICHD 分類においても「日齢 28」が CLD の重症度分類の基本スタートとなっています。
 - CLD 病型分類の目的は、できるだけ早期に CLD 重症化の徴候を捉えて、早期に治療介入をすることであるため、病型分類の評価時期は「日齢 28 以内」とします。
- 日齢 28 で「酸素使用なし陽圧あり」の場合、本邦の定義でも「先天異常を除く肺の障害により、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 を越えて持続するもの」と定義されており、「酸素投与を必要とするような」の解釈として、CLD と診断します。また実際の臨床現場では、日齢 28 未満でも胸部 X 線所見の変化を来す症例を多く経験します。

文 献

1. Ogawa Y, Fujimura M, Goto A, Kawano T, Kondo T, Nakae N, et al. Epidemiology of neonatal chronic lung disease in Japan. *Acta paediatrica Japonica : Overseas edition.* 1992;34(6):663-7.
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.
3. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(6):751-9.
4. Kato S, Ito M, Saito M, Miyahara N, Namba F, Ota E, Nakanishi H. Severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants: a scoping review protocol for identifying risk factors. *BMJ open.* 2022;12(5):e062192.
5. Ito M, Kato S, Saito M, Miyahara N, Arai H, Namba F, et al. Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Premature Infants: A Scoping Review for Identifying Risk Factors. *Biomedicines.* 2023;11(2).
6. Kono Y, Yonemoto N, Nakanishi H, Kusuda S, Fujimura M. Changes in survival and neurodevelopmental outcomes of infants born at <25 weeks' gestation: a retrospective observational study in tertiary centres in Japan. *BMJ paediatrics open.* 2018;2(1):e000211.

7. Japan NRND. Network Database Operation Manual, Neonatal Research Network Database Japan [cited 2017. 6:][Available from: <http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/pdf/manual2.pdf>.
8. Ito M, Tomotaki S, Isayama T, Hara H, Hirata K, Arai H. The status of chronic lung disease diagnosis in Japan: Secondary publication. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e15184.
9. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* 1999;46(6):641-3.
10. Jobe AH, Steinhorn R. Can We Define Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr.* 2017;188:19-23.
11. Hirata K, Nishihara M, Shiraishi J, Hirano S, Matsunami K, Sumi K, et al. Perinatal factors associated with long-term respiratory sequelae in extremely low birthweight infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition.* 2015;100(4):F314-9.
12. Hirata K, Sumi K, Nakayama M, Fujimura M, Kitajima H. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease in Wilson-Mikity syndrome with preterm birth. *Pediatr Int.* 2017;59(3):364-5.
13. Arai H, Ito T, Ito M, Ota S, Takahashi T, Neonatal Research Network of J. Impact of chest radiography-based definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Int.* 2019;61(3):258-63.
14. Arai H, Ito M, Ito T, Ota S, Takahashi T, Neonatal Research Network of J. Bubbly and cystic appearance on chest radiograph of extremely preterm infants with bronchopulmonary dysplasia is associated with wheezing disorder. *Acta Paediatr.* 2020;109(4):711-9.
15. Namba F, Fujimura M, Tamura M. Bubbly and cystic appearance in chronic lung disease: Is this diagnosed as Wilson-Mikity syndrome? *Pediatr Int.* 2016;58(4):251-3.
16. Morita M, Tanaka K, Matsumura S, Tamura M, Namba F. Perinatal factors associated with bubbly/cystic appearance in bronchopulmonary dysplasia: a nationwide, population-based cohort study in Japan. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2021;34(8):1221-6.
17. Nakanishi H, Isayama T, Kokubo M, Hirano S, Kusuda S, Neonatal Research Network J. Inhaled Nitric Oxide Therapy in the Post-Acute Phase in Extremely Preterm Infants: A Japanese Cohort Study. *J Pediatr.* 2023;252:61-7 e5.
18. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn R. An update on the diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia (BPD)-associated pulmonary hypertension. *Seminars in perinatology.* 2018;42(7):432-43.