

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09717

研究課題名(和文) 新生児気管支肺異形成BPD重症化因子の検索と炎症特異的な治療戦略の開発

研究課題名(英文) Critical factors for the neonatal bronchopulmonary dysplasia, and development of the inflammation-specific therapeutic strategies

研究代表者

落合 正行 (Masayuki, Ochiai)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：90507782

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：新生児気管支肺異形成(Bronchopulmonary Dysplasia: BPD)の発症と重症化には、肺の未熟性、酸素毒性、容量圧損傷や炎症メディエーターによる生物学的損傷など多因子が関与する。本研究では多施設共同研究にて好中球ケモカインを中心にBPDの重症化因子を解析した。さらに解析結果を基に対象患者を層別化して、ケモカイン特異的なランダム化比較試験を展開する。重症化の評価は我々が開発した胸部CTスコアを利用する。また研究インフラは、「九大ハイリスク新生児臨床研究ネットワーク」が整備されている。多因子疾患であるBPDに対して、新生児個別の特性に応じた新たな治療戦略を目指した。

研究成果の概要(英文)：The pathophysiology of neonatal bronchopulmonary dysplasia (BPD) involves underlying multi-factors including immaturity of the fetal lung, oxygen toxicity, baro-/volu-trauma and inflammatory mediators. We previously established "Kyushu University High-Risk Neonatal Clinical Research Network" to conduct a multicenter cohort study. In addition, a new scoring system of chest computed tomography was reported to assess the clinical severity of BPD. We here investigated clinical and biochemical factors associated with the severity of BPD, based on the research platform. The future plans were the biotrauma-specific randomized controlled trials for the high-risk patients, and the inflammation-specific therapeutic strategies.

研究分野：新生児医療

キーワード：新生児 周産期 早産児 呼吸器

1. 研究開始当初の背景

新生児気管支肺異形成 (Bronchopulmonary Dysplasia: BPD) とは、呼吸窮迫症候群などの呼吸障害のために人工換気療法を受けた早産児に認められる慢性的な肺の病変である。[Northway WH, et al. New Eng J Med. 1967] BPD の病因は多因子であり、酸素投与による酸化ストレス、圧損傷、容量損傷、炎症メディエーターによる生物学的損傷がある。[Baraldi E, et al. N Engl J Med. 2007]

これまで我々は BPD 患者の気管洗浄液中の Interferon- と PDGF (platelet derived growth factor) [Hikino S, et al. Pediatr Int. 2012]、ならびに好中球数と血清 NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin) が上昇することを報告した。[Inoue H, et al. Early Hum Dev. 2013] また、BPD の新たな画像評価法として胸部 CT を用いたスコアシステムを開発した。このスコアシステムは BPD の重症度との関連性が強く、在宅酸素療法への移行した児でスコアが有意に高値であった。[Ochiai M, et al. J Pediatr. 2008]

さらに我々の診療科は平成 22 年度より文科省広域 NW 型臨床研究推進事業「九大ハイリスク新生児臨床研究ネットワーク」が採択された。12 の関連施設から年間 1000 例程度の新生児をデータベースに登録し、周産期医療から長期予後まで多施設共同臨床研究を行うインフラを整備した。

これまで BPD の発症や重症化を防ぐために様々なランダム化比較試験(RCT) [Beam KS, et al. J Perinatol. 2014] が試みられており、ビタミン A、カフェイン、ステロイド、ビタミン B(イノシトール)、マクロライド系抗生剤(クラリスロマイシン)でその有効性が認められた。さらに好中球や単核球から産生される炎症メディエーターを標的とした治療として、好中球エラスターゼ阻害薬やロイコトルエン拮抗剤が発売されており、全身性炎症反応症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome: SIRS) に伴う急性肺障害 (Acute Lung Injury: ALI) や気管支喘息でその有効性が認められている。

2. 研究の目的

本邦の周産期医療は世界トップレベルの救命率を誇るが、体が小さく未熟な新生児の特性ゆえに臨床研究が進まず、科学的根拠に乏しい。しかしながら、全てのハイリスク新生児は出生時より医療施設に入院し、前向き研究が容易に展開できるのも大きな利点である。

「九大ハイリスク新生児臨床研究ネットワーク」はこの特色を利用した研究インフラである。多因子疾患である BPD 患者において有用性を検証するには、炎症メディエーターと他の要因を含めた重症化因子を層別化して

RCT を行うのが望ましい。そこで我々は、主要評価項目を胸部 CT スコアと酸素・陽圧換気依存度として多施設共同前向き研究を設定し、炎症メディエーターを中心にその重症化因子を解析する。さらに既存の研究インフラを基に RCT へと展開を目指す。

3. 研究の方法

2005 年 4 月から 2013 年 3 月までの研究期間に、総計 331 例の出生体重 1500g 未満の極低出生体重児が自施設に入院した。染色体異常症や遺伝性疾患、かつ・あるいは大奇形を有する児を対象から除外した。

対象全例に対して、施設内倫理審査会の承認に基づいた研究計画書と同意書を用いて患者家族に説明を行った。研究期間内に 93 例が BPD を発症した。うち 9 例が退院前に死亡、11 例で研究同意が得られなかった。73 例 (78.5%) の BPD 児 (男児 40 例、女児 33 例) に退院前に胸部 CT を撮影した。

対象患者の臨床情報は、母体及び新生児の診療カルテより収集した。主要評価項目は、BPD 臨床的重症度、酸素投与日数、陽圧換気日数 (侵襲的、非侵襲的いずれも含む) 胸部 CT スコアを用いた。臨床的重症度は National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)/National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop の分類を用いた (表 1)。[Jobe H, et al. Am J Resp Crit Care Med. 2001] 胸部 CT スコアは研究者らが作成したものを用いた (表 2)。[Ochiai M, et al. J Pediatr. 2008]

表 1 BPD 臨床的重症度 (抜粋)

評価時期	修正 36 週時までに酸素投与を 28 日間以上要する
軽症	酸素投与不要
中等度	30%未満の酸素要
重症	30%以上の酸素・陽圧換気

表 2 胸部 CT スコア (抜粋)

		スコア		
分類	変数	0	1	2
過膨張	過膨張	なし	局所	全体
	モザイク	なし	不明	あり
	肋間凸	なし	不明	あり
気腫	数	なし	単発	多発
	サイズ	なし	<5 mm	≥5 mm
線維化	胸膜肥厚	なし	1-3 葉	4-6 葉
	気管肥厚	なし	中度	重度
	硬化	なし	不明	あり
印象		軽度	中度	重度

対象患者の生物学的重症度を評価は、血液検査結果を用いた。日齢 0、2 週齢、4 週齢に静脈・動脈定期採血にて、全血算と生化学検査を行った。余剰血液を遠心分離 (4、3000 回転、10 分間) して血清と血漿を分離し測定

まで-30 で保存した。血清サイトカイン・ケモカインはフローサイトメーターを用いた Cytometric Beads Array (CBA) 法で測定した。対象患者の主要評価項目と、得られた臨床情報と各種炎症メディエーターとの関連をノンパラメトリック手法で統計解析を行った。

#### 4. 研究成果

対象患者の臨床背景は出生体重中央値 642g (範囲 267-1458g)、在胎週数 25 週 1 日 (22 週 6 日-31 週 1 日) であった。酸素投与日数は 56 日 (24-320 日)、陽圧換気日数 69 日 (22-194 日)、胸部 CT スコア 10 点 (2-17.3 点)、中等度もしくは重度 BPD は 34 例 (47%) であった (表 3)。

表 3 臨床背景 (抜粋)

	例数	%
男児	40	54.8
*出生体重	642	267-1458
*在胎週数	25.1	22.7-31.1
Small-for-gestational age (SGA)	21	28.8
多胎	5	6.8
帝王切開	48	65.8
前期破水	23	31.5
母ステロイド	29	39.7
サーファクタント	70	95.9
児ステロイド	50	68.5
肺出血	5	6.8
インドメタシン	61	84.7
結紮術	18	25.0
腸穿孔	6	8.2
頭蓋内出血	9	12.3
脳室周囲白質軟化	2	2.7
光凝固術	34	47.2
敗血症	19	26.0
輸血	55	75.3
BPD 軽症	39	53.4
中等症	19	26.0
重症	15	20.5
*酸素	56	24-320
*陽圧換気	69	22-194
*CT スコア	10.0	2.0-17.3

\*中央値と範囲

表 3 で示された臨床背景と BPD 重症度との関連について解析を行った。多変量解析にて BPD 中等症もしくは重症 (44 例) に対して、SGA (オッズ比 [OR] 6.44、95%信頼区間 [95% CI] 1.55-26.8) が選択された (表 4)。

表 4 BPD 重症度と関連する臨床因子 (抜粋)

*変数	中等度・重症 BPD (44 例) 多変量解析		
	OR	95%CI	P 値
出生体重<中央値	0.93	0.21-3.92	0.93
SGA	6.44	1.55-26.8	<0.01
敗血症	2.80	0.72-12.2	0.14
頭蓋内出血	5.63	0.95-50.2	0.06
児ステロイド	2.42	0.61-10.7	0.21
光凝固	1.53	0.41-5.73	0.52
輸血	2.33	0.43-15.4	0.33

\* 単変量解析で P 値<0.05 の変数を多変量解析に選択

続いて連続変数である各種炎症メディエーターを説明変数、酸素投与日数、陽圧換気日数と胸部 CT スコアそれぞれを目的変数として、関連について解析を行った。重回帰解析では酸素投与日数に対して、生後 2 週齢の CRP 値 (回帰係数 [rc] 21.8、95%CI 4.01-39.7) と 4 週齢の好中球数 (0.00、0.00-0.01) に正の相関を認めた (表 5)。陽圧換気日数に対しては、2 週齢の CRP 値 (31.6、17.7-45.4) と 4 週齢の好中球数 (0.00、0.00-0.00) と CRP 値 (69.3、22.2-116) で正の相関を認めた (表 6)。胸部 CT スコアでは有意な変数を見出せなかったが、CT スコア、酸素投与日数、陽圧換気日数で互いに正の相関を認めた。

表 5 酸素投与日数と関連する炎症メディエーター (抜粋)

*変数	酸素投与日数 多変量解析		
	rc	95%CI	P 値
生後 2 週齢 好中球数	-0.00	-0.00-0.00	0.93
CRP 値	21.8	4.01-39.7	<0.01
生後 4 週齢 好中球数	0.00	0.00-0.01	<0.01
CRP 値	28.3	-5.13-61.9	0.09

\* 単変量解析で P 値<0.05 の変数を多変量解析に選択。

表 6 陽圧換気日数と関連する炎症メディエーター (抜粋)

*変数	陽圧換気日数 多変量解析		
	rc	95%CI	P 値
生後 2 週齢 好中球数	-0.00	-0.00-0.00	0.13
CRP 値	31.6	17.7-45.4	<0.01
IL-6	0.08	-0.17-0.32	0.51
IL-8	-0.03	-0.29-0.22	0.78
生後 4 週齢 好中球数	0.00	0.00-0.00	0.01
CRP 値	69.3	22.2-116	<0.01
IL-8	0.03	-0.06-0.13	0.50

\* 単変量解析で P 値<0.05 の変数を多変量解析に選択。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

1. Kirino M, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Kusuda T, Kinjo T, Ishimura M, Ohga S.  
Transient Hemi - Lower Limb Ischemia in the Newborn: Arterial Thrombosis or Persistent Sciatic Artery?  
AJP Rep. 2017 Jan;7(1):e13-e16. doi: 10.1055/s-0037-1598044.
2. Yasuoka K, Inoue H, Tanaka K, Fujiyoshi J, Matsushita Y, Ochiai M, Koga Y, Matsuura T, Taguchi T, Ohga S.  
Successful Liver Transplantation for Transient Abnormal Myelopoiesis - Associated Liver Failure.  
Neonatology. 2017;112(2):159-162. doi: 10.1159/000474930. Epub 2017 May 31.
3. Muraoka M, Nagata H, Hirata Y, Uike K, Terashi E, Morihana E, Ochiai M, Fujita Y, Kato K, Yamamura K, Ohga S.  
High incidence of progressive stenosis in aberrant left subclavian artery with right aortic arch.  
Heart Vessels. 2018 Mar;33(3):309-315. doi: 10.1007/s00380-017-1056-6. Epub 2017 Sep 30.
4. Inoue H, Ochiai M, Yasuoka K, Tanaka K, Kurata H, Fujiyoshi J, Matsushita Y, Suga S, Nonaka K, Taguchi T, Kato K, Ohga S; Neonatal Research Network of Japan (NRNJ).  
Early Mortality and Morbidity in Infants with Birth Weight of 500 Grams or Less in Japan.  
J Pediatr. 2017 Nov;190:112-117.e3.
5. Ochiai M, Matsushita Y, Inoue H, Kusuda T, Kang D, Ichihara K, Nakashima N, Ihara K, Ohga S, Hara T; Kyushu University High-Risk Neonatal Clinical Research Network, Japan.  
Blood Reference Intervals for Preterm Low-Birth-Weight Infants: A Multicenter Cohort Study in Japan.  
PLoS One. 2016 Aug 23;11(8):e0161439.
6. Ochiai M, Kurata H, Inoue H, Tanaka K, Matsushita Y, Fujiyoshi J, Wakata Y, Kato K, Taguchi T, Takada H.  
An Elevation of Serum Ferritin Level Might Increase Clinical Risk for the Persistence of Patent Ductus Arteriosus, Sepsis and

Bronchopulmonary Dysplasia in Erythropoietin-Treated Very-Low-Birth-Weight Infants.  
Neonatology. 2016 Aug 23;111(1):68-75.

〔学会発表〕(計6件)

1. Inoue H, Yasuoka K, Tanaka K, Kurata H, Ichiyama M, Fujiyoshi J, Matsushita Y, Ochiai M, Ohga S  
Neonatal Outcomes of Infants with Birth Weight of 500g or Less from the Neonatal Research Network of Japan  
The 13th Congress of the Asian Society for Pediatric Research(国際学会)2017年~2018年
2. Yasuoka K, Inoue H, Tanaka K, Ichiyama M, Fujiyoshi J, Matsushita Y, Ochiai M, Koga Y, Matsuura T, Taguchi T, Ohga S  
Successful Living - Donor Liver Transplantation for Transient Abnormal Myelopoiesis - Associated Liver Failure in an Infant with Down Syndrome  
The 13th Congress of the Asian Society for Pediatric Research(国際学会)2017年~2018年
3. Inoue H, Yasuoka K, Suga S, Tanaka K, Kurata H, Fujiyoshi J, Matsushita Y, Ochiai M, Ohga S, for the Neonatal Research Network of Japan (NRNJ)  
Survival and neonatal morbidity among infants with birth weight 500 g or less in Japan  
10th Database Quality Improvement Conference, 10th September, 2016 Tokyo, Japan
4. Ochiai M, Kurata H, Inoue H, Tanaka K, Matsushita Y, Fujiyoshi J, Wakata Y, Kato K, Taguchi T, Takada H  
An Elevation of Serum Ferritin Level Might Increase Clinical Risk for the Persistence of Patent Ductus Arteriosus, Sepsis, and Bronchopulmonary Dysplasia in Erythropoietin - Treated Very Low Birth Weight Infants  
Asian Society for Pediatric Research 2016, 10th-11th November 2016 Bangkok, Thailand
5. 板橋家頭夫、萩原亨、落合正行、川口千晴、楠田聡、諏訪敏幸、高橋幸博、田中恭子、中野有也、長谷川真理、平野慎也、松波聡子、三ツ橋偉子

学会主催プログラム 新生児に対する  
鉄剤投与のガイドライン 2017 コンセン  
サスミーティング  
第 61 回日本新生児成育医学会 2016 年  
12 月 1 日 大阪市

6. 落合正行、倉田浩昭、藤吉順子、井上普  
介、松下悠紀  
極低出生体重児における高フェリチン  
血症は BPD 重症化と関連する  
第 29 回新生児慢性肺疾患研究会、2016  
年 10 月 8 日、仙台市

〔図書〕(計 1 件)

1. 落合正行  
多胎児の管理と予後 双胎児の長期予  
後  
産婦人科の実際 65 巻 5 号 Page583-587

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

九州大学医学部小児科  
<https://pediatr.kyushu-u.ac.jp/>

九州大学病院総合周産期母子医療センター  
<http://www.shusan.hosp.kyushu-u.ac.jp/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

落合 正行 (OCHIAI, Masayuki )  
九州大学大学院医学研究院 周産期・小児医  
療学講座 准教授  
研究者番号 : 90507782

### (2)研究分担者

井上 普介 (INOUE, Hirosuke )  
九州大学病院 総合周産期母子医療センタ  
ー 助教講師  
研究者番号 : 90467902

### (3)連携研究者

該当なし

### (4)研究協力者

該当なし