

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：82729

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09735

研究課題名(和文) 未熟児動脈管開存症の血行動態評価は予後を改善するか? : 多施設共同前方視的研究

研究課題名(英文) Multicenter Prospective PDA and Left Atrial Size Evaluation (PLASE) Study

研究代表者

豊島 勝昭 (TOYOSHIMA, KATSUAKI)

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター(臨床研究所)・臨床研究所・部長

研究者番号：50307542

交付決定額(研究期間全体) : (直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文) : 未熟児動脈管開存症(PDA)は死亡や後遺症の原因になる早産児の主要な合併症である。我々はPDAの手術の必要性を予測する心臓超音波検査指標を明らかにするために34の新生児集中治療室で、14ヶ月間、在胎23週から29週出生の早産児(691名)の臨床所見と心臓超音波検査を日齢1, 3, 7, 14、および薬物や手術による治療前に記録した。61例(8.8%)で手術が施行されていた。動脈管径、左肺動脈拡張末期速度、左房容積、左房大動脈径比、左室拡張末期径の心臓超音波検査指標は手術と有意に関連していた。心臓超音波検査はPDAの手術の必要性を判断するのに有効であることを各指標の確かさを含めて明らかにできた。

研究成果の概要(英文) : We hypothesized that some echocardiographic indices might be useful for predicting the necessity of surgical closure of the PDA. We prospectively acquired clinical and echocardiographic data of infants with gestational ages between 23 and 29 weeks in 34 Japanese NICUs over 14 months. Data points were 1, 3, 7 and 14 days of age, and if applicable, before pharmacological or surgical closure of the PDA. We assessed left ventricular end-diastolic diameter, ratio of the left atrium to aorta diameter, left atrial volume (LAV), left pulmonary artery end-diastolic velocity, and PDA diameter (PDAd). In total, 691 patients were analyzed, of whom 61 (8.8%) underwent surgery after full consideration of clinical conditions and data. Worsening of all five echo indices was significantly associated with undergoing PDA surgical closure. In conclusions, PDAd as well as the indices of LA and LV dilation may serve as useful indices for assessing the necessity of PDA surgical closure in preterm infants.

研究分野：新生児学

キーワード：早産児 低出生体重児 動脈管開存症 手術 心臓超音波検査 左房容積

### 1. 研究開始当初の背景

未熟児動脈管開存症の適切な管理は、早産児の予後向上のために必須である。

しかし、症候性動脈管開存症の診断治療基準は確立されていない。近年、心エコーによる症候性動脈管開存症評価が試みられているが、治療必要性予測精度を十分なサンプルサイズで比較した検討はない。生後早期の頻回心エコー評価によるきめ細かい循環管理は、他国にはみられない日本の特色である。

我々は、左房容積が従来指標と比較して、動脈管開存症の心行動態負荷所見を良好に反映することを見出した(Toyoshima K, Masutani S, Circ J 2014)。しかしこの研究は一施設のみの研究であり、その他の指標を含め、治療必要性予測精度を十分なサンプルサイズで検証する必要があると考えた。

症候性動脈管開存症の診断・治療介入基準に十分な科学的根拠はなく、施設毎に経験に基づいた医療が施行されている。動脈管開存症の評価・治療は、日本国内外でも大きく異なる。研究協力者の諫山は、日本・カナダの全国新生児データベースを後方視的に解析し、日本の早産児死亡率の低さは動脈管診療における優位性に基づくことを見出した(Isayama, Pediatrics 2012)。

日本の動脈管診療の独自性として、生後より一日に複数回、心エコーで動脈管を評価し、身体所見として症候化する前に、心エコー所見に基づいて症候性動脈管開存症を診断し、より早期に治療することが挙げられる。シクロオキシゲナーゼ阻害薬による薬物療法は日齢の経過とともに反応性が低下するため、早期診断・介入の意義は大きい。薬物療法不応例・不適例に対しては、動脈管を外科的に閉鎖する。これに対し海外では、一般に身体所見としての症候化の後にはじめて治療が開始される。その成績は日本と比し有意に劣る中、動脈管開存症治療介入全体へ懐疑的な議論もみられる(Rolland A, et al. ADC FNE 2014)。海外では介入時期が遅いことの影響を考慮した議論が必要である。従って、動脈管開存症の適切な評価と、それに基づく適時・適切な治療についての国内外の臨床的疑問に答えるためには、さらなる科学的根拠が必要である。

### 2. 研究の目的

左房容積を含む心エコー指標や他の検査所見のいずれが早産児の動脈管開存症評価および治療方針決定に有用かを多施設共同前方視的観察型研究(コホート研究)で世界に先駆け、明らかにすることを本研究の目的とする。

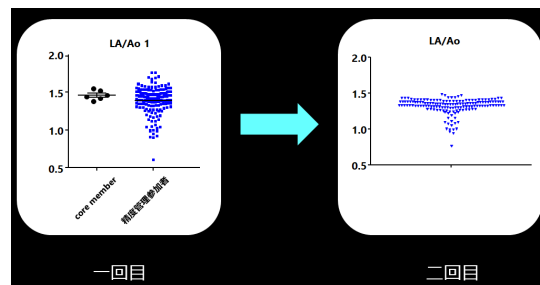
### 3. 研究の方法

日本の34の新生児集中治療室で、14ヶ月間、在胎23週から29週出生の早産児の臨床所見と心臓超音波検査所見を、日齢1, 3, 7, 14、該当例では初回シクロオキシゲナーゼ阻

害薬の治療投与前、および手術前に記録した。心臓超音波検査では、左室拡張末期径(LVDd)、左房大動脈径比(LA/Ao)、左房容量(LAV)、左肺動脈拡張末期血流速度(LPAedv)、動脈管径(PDAd)を計測した。手術の有無と各指標の経過中最悪値(動脈管手術例では手術直前値)の関連を、在胎週数、性、および不当軽量児を調整因子として多変量ロジスティック分析により検討した。手術適応は、臨床および検査所見と経過に基づき、総合的に判断した。

### 4. 研究成果

本研究開始時に、新生児の心エコー計測法の確立したガイドは存在しなかった。そのため成人での計測法の推奨に基づき(Lang et al., J Am Soc Echocardiogr 2005)、総意に基づいて測定マニュアルを整備した。しかし、同一画像の測定を行う精度管理を施行したところ、大きな測定誤差が施設間・検者間に存在することが明らかとなったため、計測開始を半年遅らせて、マニュアルの再改訂と啓蒙、さらなる精度管理を行った。さらなる精度管理では、基準を満たす計測ができるまで、実際の計測の指導を行った。その結果、測定誤差が減少したことを確認し(甘利 他. 日本新生児成育医学会雑誌. 2017)、実際のデ



ータ収集を開始した。

このプロセスは、新生児心エコー評価の標準化に寄与すると考えられる。

主要データに欠損値のない691例が登録された。このうち61例(8.8%)で動脈管手術を施行した。各心臓超音波検査指標は全て手術を有意に予測した。ROC曲線のAUCはPDAdが最も大きく、次にLPAedvであった(LVDd/BBW 0.77, LA/Ao 0.75, LAV/BBW 0.80, LPAedv 0.80, PDAd/BBW 0.86, BBW: 出生時体重)。

心臓超音波検査は未熟児動脈管開存症の手術必要性の判断に有効であることを明らかにできた。PDAdとLPAedvは、簡単に計測できるため、未熟児動脈管開存症の手術必要性の予測に、特に有用と考えられた。

今後、本研究で構築されたデータベースを用いて各超音波検査指標と手術以外の早産児予後との関連を明らかにするとともに、

慢性肺疾患、未熟児網膜症、発達などの患者立脚型アウトカム・予後をアウトカムとした次の前方視的研究について、同データベースからサンプルサイズ計算を行い、早産児の出生後早期の循環が予後に及ぼす影響を明らかにしていきたい。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

1)増谷 聡: 新生児の血行動態に迫る(第13回) 未熟児動脈管開存症手術後循環不全を考える. Neonatal Care. 2018;31(4):368-370. (査読なし)

2)増谷 聡: 新生児の血行動態に迫る(第12回) 未熟児動脈管開存症をどうするか?(その2). Neonatal Care. 2018;31(3):260-261. (査読なし)

3)増谷 聡: 新生児の血行動態に迫る(第11回) 未熟児動脈管開存症をどうするか?(その1). Neonatal Care. 2018;31(2):153-154. (査読なし)

4)甘利 昭一郎, 諫山 哲哉, 岩見 裕子, 佐藤 雅彦, 山本 正仁, 野崎 昌俊, 小谷 牧, 川崎 秀徳, 長澤 宏幸, 横山 岳彦, 増谷 聡, 豊島 勝昭: 新生児科医による心エコー静止画上の計測の検者間信頼性. 日本新生児成育医学会雑誌. 29: 373-382. 2017 (査読あり)

5)豊島 勝昭: NICU 入院中の管理 未熟児動脈管開存症の管理 心エコーによる評価 周産期医学 47: 941-945. 2017 (査読なし)

6)豊島 勝昭: 早産児の予後改善を目指した未熟児動脈管開存症の臨床研究. 小児医療センター医学誌 45: c49-53. 2016 (査読あり)

7)Isayama T, Ye X Y, Tokumasu H, Chiba H, Mitsuhashi H, Shahrook S, Kusuda S, Fujimura M, Toyoshima K, Mori R. The effect of professional-led guideline workshops on clinical practice for the management of patent ductus arteriosus in preterm neonates in Japan: a controlled before-and-after study. Implementation science 10:67.2015. (査読あり) doi: 10.1186/s13012-015-0258-5.

[学会発表](計12件)

1)諫山 哲哉, 増谷 聡, 小林 徹, 横山 岳彦, 岩見 裕子, 川崎 秀徳, 長澤 宏幸, 岩島 覚, 蘇 哲民, 中山 淳, 甘利 昭一郎, 山本 裕, 大西 聡, 佐藤 雅彦, 豊島 勝昭: PLASE 研究 多施設共同研究でのサブ研究を通じた参加医師の臨床研究能力向上の試み. 日本小児科学会. 2018

2)横山 岳彦, 増谷 聡, 小林 徹, 諫山 哲哉, 岩見 裕子, 川崎 秀徳, 蘇 哲民, 中山 淳, 甘利 昭一郎, 豊島 勝昭: 早産児動脈管開存症の手術と関連する心エコー指標は何

か (PLASE Study). 日本小児科学会. 2018

3)Satoshi Masutani, Tetsuya Isayama, Tohru Kobayashi, Chemin Su, Masashi Mikami, Eisuke Inoue, Takehiko Yokoyama, Hiroko Iwami, Hiroyuki Nagasawa, Hidenori Kawasaki, Shoichiro Amari, Atsushi Nakayama, Toshifumi Ikeda, Katsuaki Toyoshima: Patent Ductus Arteriosus (PDA) Diameter and Other Echocardiographic Indices Are Highly Associated with Need for PDA Surgical Closure in Early Preterm Infants; Multicenter Prospective PDA and Left Atrial Size Evaluation (PLASE) Study. Pediatric Academic Societies 2018 Meeting. 2018

4)小林 徹, 増谷 聡, 諫山 哲哉, 三上 剛史, 横山 岳彦, 岩見 裕子, 川崎 秀徳, 長澤 宏幸, 豊島 勝昭: PLASE Study 多施設共同臨床研究を通じた診療の質向上の試み. 日本新生児成育医学会. 2017

5)増谷 聡, 諫山 哲哉, 小林 徹, 三上 剛, 蘇 哲民, 甘利 昭一郎, 横山 岳彦, 岩見 裕子, 川崎 秀徳, 長澤 宏幸, 豊島 勝昭: 本邦からの情報発信による国際貢献 臨床情報の国際標準化 大規模多施設共同研究を契機とした心エコー計測標準化と早産児動脈管管理法向上への取り組み(PLASE 研究). 日本新生児成育医学会. 2017

6)Katsuaki Toyoshima: Tailor-made circulatory management based on the echocardiography in preterm infants in Japan. 新生児医療国際臨床研究シンポジウム in 神奈川. 2017

7)増谷 聡, 豊島 勝昭, 諫山 哲哉, 横山 岳彦, 川崎 秀徳, 岩見 裕子, 甘利 昭一郎: 早産児における左房容積および動脈管開存症評価 PLASE 研究(PDA and Left Atrial Size Evaluation study)中間報告と、今後の展望. 日本新生児成育医学会. 2016

8)Katsuaki Toyoshima: Tailor-made circulatory management based on the echocardiography in preterm infants in Japan. Recent advance in Neonatal Brain Disorders. 2016

9)Katsuaki Toyoshima: Tailor-made circulatory management based on the echocardiography in preterm infants in Japan. Challenge in Neonatology. 2016

10)甘利 昭一郎, 諫山 哲哉, 岩見 裕子, 小林 徹, 佐藤 雅彦, 山本 正仁, 野崎 昌俊, 小谷 牧, 川崎 秀徳, 長澤 宏幸, 横山 岳彦, 増谷 聡, 豊島 勝昭: 多施設共同研究

を通して見えた、新生児医療における心エコーの精度向上の必要性. 日本新生児成育医学会. 2015

11) 増谷 聡, 豊島 勝昭, 小林 徹, 諫山 哲哉, 横山 岳彦, 川崎 秀徳, 岩見 裕子, 長澤 宏幸: 早産児における左房容積および動脈管開存症評価 PLASE study の現況(介入を伴わない、多施設共同前方視的観察型研究(コホート研究)) 日本小児循環器学会. 2015

12) 豊島 勝昭. 未熟児動脈管開存症の治療根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症ガイドライン(J-PreP)作成による現状と今後への展望. 日本小児循環器学会. 2015

〔図書〕(計2件)

1) 豊島勝昭. 総合医学社. ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー. 2016-17

2) 豊島勝昭. 東京医学社. 周産期診療べからず集. 2015

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

早産児における左房容積および動脈管開存症評価(PLASE study)研究グループホームページ

<http://square.umin.ac.jp/plase/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

豊島 勝昭 (TOYOSHIMA, Katsuaki)

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター・臨床研究所・部長

研究者番号: 50307542

(2) 分担研究者

なし

(3) 連携研究者

増谷 聡 (MASUTANI, Satoshi)

埼玉医科大学総合医療センター・小児科・准教授

研究者番号: 10316739

(4) 研究協力者

小林 徹 (KOBAYASHI, Tohru)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・開発企画部臨床研究企画室・室長

諫山 哲哉 (ISAYAMA, Tetsuya)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・新生児科・医長