

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：82729

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07837

研究課題名(和文) 早産児の動脈管開存症の重症度、治療のタイミングと方法は発達予後に影響を与えるか？

研究課題名(英文) Association between severity of ductus arteriosus patency in preterm infants and prognosis at age 3 years

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我が国は心エコー指標を基に未熟児動脈管開存症(PDA)治療を行っている。国内31施設前方視的研究で在胎30週未満の早産児で3歳時に発達検査を受けた399名を対象に、PDA心エコー指標、未熟児PDA治療の内容及びタイミングが3歳予後に与える影響を調査した。発達遅滞・脳性麻痺・視覚障害・聴覚障害を含む複合合併症の発生率は、在胎23-24週:43%、25-26週:35%、27-28週:23%、29週:17%であり、PDAの心エコー指標と治療は複合合併症との関連は明らかでなかった。手術の有無で合併症に差はなかった。心エコーに基づく未熟児PDA治療が発達への影響少ない救命につながっている可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未熟児動脈管開存症は早産児において、死亡、重症脳室内出血、慢性肺疾患、壊死性腸炎の発症に関連する重大な合併症である。日本の新生児集中治療室(NICU)では、小児循環器学を専門としていない新生児科医が心エコー検査を基に未熟児動脈管開存症への薬物療法や外科治療を判断していることが、早産児の救命率の高さと合わせて注目されている。本研究は国内31施設の世界的にも類を見ない多施設共同研究から、日本は新生児集中治療室(NICU)で働く新生児科医が心エコー検査を適時に施行し、未熟児動脈管開存症への薬物療法や外科治療を判断していることが合併症の少ない救命につながっている可能性を示唆すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In Japan, patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants have been treated based on echocardiographic indexes. In this prospective study conducted in 31 institutes in Japan, we investigated the effects of PDA echocardiographic indices, details and timing of early PDA treatment on 3-year prognosis in 399 preterm infants born at less than 30 weeks' gestation and underwent developmental examination at 3 years of age. The incidence of combined complications including developmental delay, cerebral palsy, visual impairment, and hearing impairment was 43% at 23-24 weeks of gestation, 35% at 25-26 weeks, 23% at 27-28 weeks, and 17% at 29 weeks. PDA echocardiographic index and treatment were not clearly associated with combined complications. There was no difference in complications between those with or without surgery. Treatment of PDA in premature infants based on echocardiography can be life-saving with minimal impact on their development.

研究分野：小児科学

キーワード：早産児 心エコー検査 低出生体重児 動脈管開存症 心臓超音波検査 発達遅滞 脳性麻痺

1. 研究開始当初の背景

未熟児動脈管開存症は早産児において、死亡、重症脳室内出血、慢性肺疾患、壊死性腸炎の発症に関連する重大な合併症である。日本の新生児集中治療室(NICU)では、小児循環器学を専門としない新生児科医が心エコー検査を基に未熟児動脈管開存症への薬物療法や外科治療を判断していることが、早産児の救命率の高さと合わせて注目されている。

未熟児動脈管開存症の適切な管理は早産児の予後向上における重要な課題である。

心エコー検査を用いて負荷と機能を捉える方法を新生児に臨床応用し、病態に合わせた治療を行うことにより予後改善につながり得ること(Toyoshima K, J Formos Med Assoc. 2013)、左房容積が左房・大動脈径比より動脈管指標として優れる可能性 (Toyoshima K, Circ J. 2014) を報告してきた。

これらを基に平成 27-29 年度の科学研究費助成を活用して全国 34 施設の多施設共同研究:PLASE 研究(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)を主導し、2019 年に Toyoshima K, Isayama T, Kobayashi T, Masutani S, et al. What Echocardiographic Indices Are Predictive of Patent Ductus Arteriosus Surgical Closure in Early Preterm Infants?: A Prospective Multicenter Cohort Study. J Cardiol. 2019;74:512-518 にて報告した。各心エコー検査の未熟児動脈管開存症の重症化や手術の予測能に関する科学的根拠を創出できた。

先行の PLASE 研究で、一般的な新生児管理の中で得られたデータを多施設共同で前方視的に集積した。症例登録を終えた 710 名の早産児の経時的な心エコー検査と臨床情報を併せ持つ世界的に類をみないデータベースを構築した。しかし、未熟児動脈管開存症の治療や新生児期早期の血行動態が発達予後にいかに関連するのか、しないのかの詳細は明らかでない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、未熟児動脈管開存症の治療や新生児期早期の血行動態の情報を有する PLASE 研究のデータベースに、3 歳時の発達状況を追加収集して情報を連結し、早産児の生後早期の心エコー検査指標で評価できる循環動態、未熟児動脈管開存症の治療内容が 3 歳時の発達予後に与える影響を明らかにすることである。

3. 研究の方法

先行の PLASE 研究で症例登録された在胎 23 週 0 日～在胎 29 週 6 日で出生した早産児 34 施設 710 名から、今回の検討に参加困難な 3 施設の 64 名を除外し、31 施設の 646 名を対象とした。先行研究で既に構築済みの日齢 1、3、7、14 の定点と、未熟児動脈管開存症の内科治療薬であるシクロオキシゲナーゼ阻害薬の投与前、動脈管結紮手術の前後の心エコー検査・臨床情報に加えて、早産児フォローアップ外来における臨床情報と 3 歳時の発達予後の追跡評価を行った。

発達検査は、本研究デザインを知らない各施設の臨床心理士が新版 K 式発達検査を施行し、全領域の発達指数(DQ)に加え、姿勢-運動領域 DQ、認知-適応領域 DQ、言語-社会領域 DQ を評価した。3 歳時の発育データ(身長・体重・頭囲)、脳性麻痺、視覚障害、聴覚障害の有無を調査して、発達・発育予後を内包したデータベースに再構築した。

早産児の動脈管開存症(PDA)の重症度、治療、治療のタイミングが、3 歳時の発達予後に影響を与えるかを検討するために、発達遅滞、脳性麻痺、視覚障害、聴覚障害からなる複合合併症の有無で 2 群に分けて検討した。また、動脈管結紮手術の 3 歳予後への影響を明らかにするために動脈管結紮手術の施行の有無で早産児の 3 歳時予後を比較した。

記述統計を用いて、3 歳時の主要予後である複合合併症の有無、副次的予後の有無による患者の基

礎特性を記述し、連続変数は独立 2 変数の t 検定、2 変数はカイ二乗検定を用いて比較した。

4. 研究成果

先行研究のデータベースに登録される646名で3歳時のフォローアップ外来受診は456名であり、フォローアップ率は71%であった。新版K式発達検査を受けていない57名を除外し、399名のデータを分析対象とした。発達指数(70未満)の発達遅滞:98名(25%)、脳性麻痺:24名(6%)、視覚障害:18名(3%)、聴覚障害:5名(1%)であった。発達遅滞、脳性麻痺、視覚障害、聴覚障害のいずれかの合併症がある場合を複合合併症ありとした。複合合併症あり群(119名)と複合合併症なし群(280名)に分けて比較すると、複合合併症あり群の在胎週数は中央値(4分位)で26(24-27)週であり、複合合併症なし群の27(25-28)週と比較して少なかった($p < 0.001$)。PDAに対する手術施行率は在胎23-24週:26%、25-26週:13%、27-28週:5%、29週:1%であった。早産児の複合合併症やPDAに対する手術施行は在胎週数が小さいほど頻度が高くなるために、在胎23-24週(84名)、25-26週(118名)、27-28週(128名)、29週(69名)の4グループに細分類した上で、複合合併症あり群と複合合併症なし群で比較した。複合合併症率は在胎23-24週:36名(43%)、25-26週:41名(35%)、27-28週:30名(23%)、29週:12名(17%)であった。在胎23-24週、25-26週、27-28週、29週のそれぞれにおいて、複合合併症あり群と複合合併症なし群の比較で、動脈管結紮手術の施行頻度、シクロオキシゲナーゼ阻害薬の投与頻度と総投与量、心エコーで評価したPDA指標(左肺動脈拡張末期速度、動脈管径、左房容積、左房大動脈径比、左室拡張末期径)の日齢1、3、7、14、それぞれの最悪値に有意差はみられなかった。

また、動脈管結紮手術を施行した早産児(44名)と動脈管結紮手術を施行しなかった早産児(355名)の3歳予後を、在胎23-24週、25-26週、27-28週、29週の4グループそれぞれで比較した。在胎23-24週、25-26週、27-28週、29週のそれぞれにおいて、手術群と非手術群で、身長、体重、頭囲、発達指数、発達遅滞、脳性麻痺、視覚障害、聴覚障害、複合合併症などに有意差はみられなかった。

日本の早産児の死亡率は近年の海外のランダム化比較試験のデータと比較してもきわめて低い。日本は新生児集中治療室(NICU)で働く新生児科医が心エコー検査を適時に施行し、未熟児動脈管開存症への薬物療法や外科治療を判断していることが合併症の少ない救命につながっていることが伺われる。血行動態や手術の有無と3歳時の発達予後に関連がみられなかったことは、血行動態が重要でない、あるいは手術が不要であったことを示すものではなく、適時に治療を最適化することにより不安定な血行動態の影響を残さない循環管理ができていたためと考えられる。引き続き詳細なデータの解析を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Masutani Satoshi, Isayama Tetsuya, Kobayashi Tohru, Pak Kyongsun, Mikami Masashi, Tomotaki Seiichi, Iwami Hiroko, Yokoyama Takehiko, Toyoshima Katsuaki	4. 巻 78
2. 論文標題 Ductus diameter and left pulmonary artery end-diastolic velocity at 3 days of age predict the future need for surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: A post-hoc analysis of a prospective multicenter study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 487 ~ 492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.08.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Toyoshima Katsuaki, Isayama Tetsuya, Kobayashi Tohru, Su Chemin, Mikami Masashi, Yokoyama Takehiko, Iwami Hiroko, Nagasawa Hiroyuki, Kawasaki Hidenori, Amari Shoichiro, Nakayama Atsushi, Ikeda Toshifumi, Okada Naoko, Yamamoto Yutaka, Masutani Satoshi	4. 巻 74
2. 論文標題 What echocardiographic indices are predictive of patent ductus arteriosus surgical closure in early preterm infants? A prospective multicenter cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 512 ~ 518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.05.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tomotaki Seiichi, Isayama Tetsuya, Kobayashi Tohru, Masutani Satoshi, Kawasaki Hidenori, Nakayama Atsushi, Ikeda Toshifumi, Toyoshima Katsuaki, the PLASE Study Group Investigators	4. 巻 -
2. 論文標題 Proactive Diagnosis and Tailor-Made Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants with Routine Echocardiography in Japan: A post hoc Analysis of the PLASE Study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neonatology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000538363	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 豊島 勝昭, 増谷 聡, 諫山 哲哉, 横山 岳彦, 岩見 裕子, 甘利 昭一郎, 小林 徹
2. 発表標題 周産期臨床研究推進のための方策 全国34施設共同前方視的観察研究 PLASE研究で学んだこと
3. 学会等名 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増谷 聡 増本 健一, 宮田 昌史, 横山 岳彦, 諫山 哲哉, 豊島 勝昭
2. 発表標題 未熟児動脈管開存症診療の未来 PLASE研究で創出した科学的根拠
3. 学会等名 第65回日本新生児成育医学会・学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 豊島 勝昭	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 336
3. 書名 新生児の心エコー入門	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------