

研究計画書（案）

＜研究課題名＞

早産児の新生児慢性肺疾患に合併する肺高血圧症についての
愛知県コホート調査

＜研究機関＞

藤田保健衛生大学

＜研究責任者＞

小児科学教室 准教授・宮田 昌史

目次

略語及び用語の定義

1. 研究の実施体制
2. 研究期間
3. 研究の目的及び意義
4. 研究の科学的合理性の根拠
5. 研究の方法
6. 研究対象者の選定方針
7. 研究対象者数、試料・情報の種類及び実施場所
8. 個人情報の取扱い
9. インフォームド・コンセントの手続及び方法
10. 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き及び方法
11. インフォームド・アセントを得る場合の手続
12. 研究対象者から取得された試料・情報の将来の活用
13. 試料・情報の保管及び廃棄
14. 研究対象者に生じる負担、リスク及び利益等
15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
16. 研究実施後における医療の提供に関する対応
17. 有害事象発生時の取扱い
18. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償
19. 研究に関する情報の公開
20. 研究対象者に係る研究結果の取扱い
21. 研究機関の長への報告内容及び方法
22. 研究に関する業務の委託
23. 本研究実施に係る利益相反
24. モニタリング・監査
25. 参考文献
26. 別添一覧

略語及び用語の定義

BPD：	慢性肺疾患（気管支肺異形成）
BPD28：	日齢 28 での BPD 合併
BPD36：	在胎 36 週での BPD 合併
HOT：	在宅酸素劉邦
PH：	肺高血圧症
iNO：	一酸化窒素吸入療法
IVH：	脳室内出血
PVL：	脳室周囲白質軟化症
ROP：	未熟児網膜症
AABR：	自動聴性脳幹反応
NEC：	新生児壊死性腸炎
LIP（FIP）：	限局性腸管穿孔

1. 研究の実施体制 多施設共同研究

研究責任者

藤田保健衛生大学 小児科学教室 准教授
宮田 昌史

研究分担者

名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 新生児部門 教授
早川 昌弘

名古屋第二赤十字病院 小児科 部長
田中 太平

愛知医科大学病院 生殖・周産期母子医療センター 新生児集中治療部門 教授
山田 恭聖

藤田保健衛生大学 小児科学教室 講師

帽田 仁子

藤野 正之

同 助教

川井 有里

小島 有紗

眞鍋 正彦

中内 千春子

船戸 悠介

関連施設及び共同研究施設

共同研究施設

東海ネオフォーラム参加施設（別紙①参照）

2. 研究期間

倫理審査委員会承認日～2020年4月30日

3. 研究の目的及び意義（概要）

3-1. 研究の背景

新生児慢性肺疾患（BPD）は2010年の新生児慢性肺疾患全国調査で極低出生体重児（VLBWI）の約14%に発症することが報告されており、在宅酸素療法を必要とする例もVLBWIの約4%と報告されている。一方、BPDの児で肺高血圧症（PH）を合併する児もあり、特にそれらの児では感染症罹患時にPHがさらに悪化するためより厳重な管理が必要と考えられるが、その実態についての詳細は分かっていない。

一方、愛知県ではNICUを有する全ての施設が東海ネオフォーラムに所属している。愛知県では約64,000の年間出生数があるが、そのうちのVLBWIの全てが東海ネオフォーラム参加施設のNICUに入院していると考えられるため、東海ネオフォーラム参加施設に対して調査を行うことで、愛知県で出

生したすべての VLBWI の状況を把握することが可能であると考えられる。平成 28 年度には後方視的に愛知県コホートでの全 VLBWI の調査を行い、VLBWI での日齢 28 での BPD 合併 (BPD28) の割合は 49.8%、受胎後 36 週での BPD として治療を受けている割合は 30.5%であり、受胎後 36 週以降での PH の合併は 8 例 (1.8%) だったことが分かった。一方、後方視的調査であったため、BPD や PH の定義が一定ではなく、また PH リスク例のフォローアップ体制についても一定の決まりがなかったため、前方視的調査が必要であると考えられた。

BPD に合併する PH の前方視的調査に際して、PH を合併した症例のほとんどが在胎 28 週未満の児だったことから、調査にかかる負担を考慮して調査対象を在胎 28 週未満の児に絞ることとした。また研究の質をより高くするため、BPD 重症度も oxygen reduction test を導入して評価することとし、PH の評価についても pediatric pulmonary hypertension net work の推奨に準じたものとする事とした。

3-2. 研究の目的

愛知県で調査期間内に出生した 在胎週 28 未満の全ての児を対象として調査を行い、BPD に合併する PH に関する状況について明らかにする。

4. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は、愛知県で出生・管理された全ての在胎 28 週未満の児を対象とした多施設共同前方視型観察研究であり、愛知県コホートという約 64,000 人/年の非常に大きな母集団を基にした対象の解析が可能であるため、この研究から得られる結果は大きな意義を持つものと考えられる。

5. 研究の方法

5-1. 研究デザイン

介入の有無：無

対照群の有無：無

侵襲の有無：無

検証するレベル：探索的

研究の規模：多施設共同研究

未承認・適応外の医薬品・医療機器の使用の有無：無

研究結果の広告利用の可能性：無

5-2. 試験薬の概要

該当せず

5-3. 研究の方法

5-3-1. 割付方法

該当せず

5-3-2. 調査内容

調査対象： 2018年5月1日～2019年4月30日に各施設に入院した在胎28週未満の児

調査表は2つあり、それぞれ以下の内容を含む。

調査表①：施設に関する調査

施設名、回答者名、回答者E-mailアドレス、NICU病床数、新生児病棟病床数、NICU専属医師数、対象期間中の入院患者数、対象期間中の在胎28週未満の児の総数、在胎28週未満での染色体異常・先天異常症（腎疾患・尿路閉塞性疾患は含めない）の合併例総数

調査表②：在胎28週未満の症例の個別調査

在胎齢（週・日）、出生体重（g）、羊水過少、腎疾患・尿路閉塞性疾患の合併、前期破水、出生前母体ステロイド投与、IVH、Grade3以上のIVH、PVL、ROP Stage3以上、AABR Refer、NEC、LIP、日齢28での生存、BPD28（日齢28でのBPD合併）

BPD28ありの場合は以下の項目を追加して調査

入院時血清IgM値、絨毛膜羊膜炎・臍帯炎（臨床的・組織学的）、呼吸窮迫症候群、気胸、肺出血、敗血症、慢性肺疾患分類、人工呼吸器離脱週数（週）、持続陽圧換気離脱週数（週）、iNO、インドメタシン・イブプロフェン投与、動脈管開存症外科治療、BPD36の有無と重症度（受胎後36週0日で判定）、BPDに対する全身ステロイド投与、BPDに対する吸入ステロイド

BPD36と診断した場合には以下の項目に加え、3か月毎に修正1歳まで心エコー、心電図、Xp、血液検査でPHの合併の有無を評価

退院後の呼吸管理（HOT、CPAP、人工呼吸管理、気管切開）、受胎後36週以降修正1歳までのPH合併、PHの診断時期、PHの診断理由（三尖弁逆流速度、心室中隔平坦化）、BNPまたはNT-proBNPの最高値、PHの治療（酸素吸入、気管切開、CPAP、人工呼吸、各種薬剤治療）

*PHの評価・BPDの重症度の評価について

★肺高血圧の心エコーでの評価

- なし TR圧較差によるRVSP<1/3体血圧
中隔の右室に凸で左室は丸い
RVHなし
正常なRVサイズと動き
大きなVSDまたはPDAがあるときAoとPAの圧較差からRVSP<1/3体血圧
- 軽度 RVSP=1/3-1/2体血圧
収縮期の中隔平坦化
軽度のRVHおよびRV拡張、RV機能は正常
- 中程度 RVSP=1/2-2/3体血圧
中隔は平坦で収縮末期に左室側に凸
RVH、RVの拡張、RV機能低下
- 重度 RVSP>2/3体血圧
中隔は全収縮期で左室側に凸
VSD、PDAがある場合にはRLシャント優位

重度 RVH、RV 機能低下、RV 拡張
PDA または VSD の低流速の左右シャント

★BPD の重症度評価

- 日齢 28 で酸素投与または呼吸補助→BPD
- 受胎後 36 週 0 日で
- ◎酸素投与なし ⇒ Mild BPD
- ◎30%未満の酸素投与 ⇒ Moderate BPD
- ◎30%以上の酸素投与または呼吸補助
⇒ Severe BPD

【Oxygen reduction test の適応】

- ◇SpO₂ を 90-96%に保つのに 30%未満の酸素投与が必要な症例
- ◇SPO₂ が 95%以上で 30%以上の酸素を受けている症例
- 酸素を少しずつ下げていき酸素を中止した状態を確認する
 - ・ SpO₂ が 80 未満になる時間が 1 分以上
 - ・ SpO₂ が 80-87%の時間が 5 分以上
- ⇒検査終了、その時点で moderate BPD の診断

5-4. 評価の方法

5-4-1. 主要評価項目

- ①在胎 28 週未満の児で BPD28 合併児での PH 合併率

5-4-2. 副次評価項目

- ②在胎 28 週未満の児で BPD28 合併児での PH 合併例、非合併例の比較による臨床的予測因子の探索
- ③在胎 28 週未満の児で BPD28 合併児での PH 合併例の治療状況

5-4-3. 解析方法

- ① 在胎 28 週未満の児で BPD28 合併児での PH 合併率
 - ・ BPD28 合併児での PH 合併例の割合を求める
- ② 在胎 28 週未満の児で BPD28 合併児での PH 合併例、非合併例の比較による臨床的予測因子の探索
 - ・ BPD28 合併例を PH 合併群、非合併例群に分け、在胎週数、出生体重、出生児体重 SD 値、入院時血清 IgM 値、絨毛膜羊膜炎、呼吸窮迫症候群、CLD 分類、人工呼吸器離脱週数、持続陽圧換気離脱週数、急性期 iNO の有無、インドメタシン・イブuproフェン投与の有無、動脈管開存症外科的治療の有無、BPD36 の有無・重症度について記述統計を用いて、PH 合併群、非合併群の基礎特性を記述し、連続変数は独立 2 変数の *t* 検定、2 変数はカイニ乗検定を用いて比較する。各臨床・検査所見と PH 合併の有無の関連性を調べるために、単変量ロジスティック回帰分析を行う。さらに、各臨床・検査所見の PH 合併の予測の感度、特異度に関して ROC 曲線を描く。各臨床・検査所見毎の ROC 曲線の Area under the curve (AUC) を計算し、有用な臨床・検査所見 (高い AUC 値) を調べ

る。最も有用な 4 つの臨床・検査所見の AUC 値を、DeLong らによるノンパラメトリックな方法を用いて、統計学的に比較する。

次に、患者の基礎特性に基づく結果のバイアス（偏り）の可能性を考え、交絡因子である可能性が有る変数（出生時在胎週数、出生体重、性別など）を調節因子として含めて、上記の各臨床・検査所見のそれぞれに対する、PH 合併を予測する多重ロジスティック回帰分析を行う。各臨床・検査所見に対するロジスティック回帰モデルの ROC 曲線を描き、それぞれのモデルに対する AUC 値を計算し、有用な臨床・検査所見（高い AUC 値）を調べ、最も有用な 4 つの臨床・検査所見の AUC 値を、DeLong らによるノンパラメトリックな方法を用いて、統計学的に比較する。

- ③ 在胎 28 週末満の児で BPD28 合併児での PH 合併例の治療状況
 - ・PH の診断の根拠、PH 診断例の心負荷パラメーターとしての BNP または NT-pro BNP 値と診断後の治療（酸素吸入、気管切開、CPAP、人工呼吸、薬物治療についての現状を調査する。

5-5. 研究の中止

観察研究であるため該当せず。

5-6. 試料・情報の提供

東海ネオフォーラム参加施設（別紙①）から調査票①、②を用いて情報提供を受ける。

6. 研究対象者の選定方針

「対象」のうち、「選択基準」をすべて満たし、かつ「除外基準」のいずれにも該当しない方を対象とする。

6-1. 対象

2018 年 5 月 1 日から 2019 年 4 月 30 日までに出生し、東海ネオフォーラム参加施設の NICU に入院した在胎 28 週末満の児。

6-2. 選択基準

2018 年 5 月 1 日から 2019 年 4 月 30 日までに出生し、東海ネオフォーラム参加施設の NICU に入院した在胎 28 週末満の児。

6-3. 除外基準

- 1. 明らかな染色体異常を合併している児
- 2. 先天性疾患を合併している児

6-3-1. 設定根拠

- 1. BPD 以外の PH に影響を与える因子を除外するため設定した。
- 2. 先天性疾患の合併も呼吸管理に影響を与え BPD およびその後の PH に影響すると考え設定した。

7. 研究対象者数、試料・情報の種類及び実施場所

7-1. 研究対象者数

研究全体で約 160 例（当施設は約 15 例）

2015 年の愛知県の人口動態統計で出生数は 65,614 人である。平成 24 年度の全国人口動態統計で全出生児の 0.8%が VLBWI と報告されているため、2015 年の愛知県で出生した VLBWI は約 500 例と推定され、平成 28 年度の後方視的調査での対象は 468 例だった。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では、2013 年の VLBWI の 39%が BPD28 を合併し、BPD28 合併例の 59%が BPD36 を合併していた。一方 Nakanishi らの単一施設での報告では、在胎 28 週未満で出生した児で BPD36 を合併した児の 13%が PH を合併したと報告している。これらの結果を参考にすると、愛知県全体では 1 年に約 200 例の VLBWI が BPD28 を合併していることが予想される。また BPD36 を合併した VLBWI は約 120 例で、そのうち 10~15 例が PH を合併していると考えられる。一方、平成 28 年度の後方視的調査では PH 合併例は 8 例と想定より少なかった。

今回の前方視的研究において在胎 28 週未満の症例は 160 例程度であり、その中で PH の評価を統一して行っていくことで PH 合併例は 20 例程度となることが予想される。

7-1-1. 設定根拠

本研究は探索的試験であり、当院の診療実績から研究期間中の実施可能例数として設定した。

7-2. 試料・情報の種類

東海ネオフォーラム参加施設（別紙①）から調査票①、②を用いて情報提供を受ける。

7-3. 実施場所

藤田保健衛生大学で解析を行う。

8. 個人情報等の取扱い

8-1. 匿名化の有無：有

8-2. 匿名化を行わない理由

該当せず。

8-3. 匿名化の方法

各質問紙には、患者氏名や各施設の診療録 ID は含まれない。また質問紙に記載された施設情報は解析実施施設にて施設コードに置き換えられる。このように、質問紙に記載時点で割り付けなしの匿名化が行われる。また対応表は作成しない連結不可能匿名化とする。

8-4. 情報の管理・保管

得られた情報には個人が特定できるものは含まれていない。情報のうち書面のものは藤田保健衛生大学病院 NICU 医師控室の鍵のかかるキャビネットに保管する。デジタルデータの場合は暗号化され、そのパスワードは書面に印刷され同様に藤田保健衛生大学病院 NICU 医師控室の鍵のかかるキャビネットに保管する。

8-5. 個人情報の開示

本研究で扱われる個人情報について、研究対象者またはその関係者から開示を求められた際には、その窓口は研究支援推進センターが担い、研究責任者が研究支援推進センターを介した研究対象者からの要求に対応する。

9. インフォームド・コンセントの手続及び方法

本研究では、各施設から患者の既存情報を取得する際に、患者・施設を特定できる情報が含まれないため、研究対象者が研究内容を理解し拒否できる機会を得る方法としてオプトアウト方式を採用する。

研究責任者は、研究対象者からのオプトアウトの機会を確保するため、藤田保健衛生大学 小児科学教室ホームページ内に、以下の事項を記載する（掲載期間：倫理審査委員会承認日～2020年4月30日）。

・研究の概要：

新生児慢性肺疾患では重篤な心肺合併症である肺高血圧症を合併することがありますが、その発症状況についての詳細は明らかになっていません。東海ネオフォーラム参加施設に対して、慢性肺疾患ならびにそれに伴う肺高血圧症を合併した児の全例の診療情報の調査を行うことで、愛知県で出生・管理された全ての児の状況を把握することが可能であり、今後の診療に有益な情報が得られると考えられるためこの研究を行っています。新生児慢性肺疾患は主に極低出生体重児に合併するため、本研究では東海ネオフォーラム参加施設の新生児集中治療室（NICU）に入院された在胎 28 週未満のお子様を対象として、入院中の情報を解析させていただくこととしています。また本研究で得られた情報については、今後、東海ネオフォーラム参加施設で実施される、愛知県コホートでの新生児疾患調査に利用される可能性があります。

・東海ネオフォーラム参加施設（2018年3月1日現在）

名古屋大学医学部附属病院

名古屋市立大学病院

愛知医科大学病院

藤田保健衛生大学病院

名古屋第一赤十字病院

名古屋第二赤十字病院

安城更生病院

豊橋市民病院

一宮市立市民病院
小牧市民病院
江南厚生病院
海南病院
公立陶生病院
名古屋市立西部医療センター
聖霊病院
岡崎市民病院
トヨタ記念病院
刈谷豊田総合病院
半田市立半田病院
大同病院
あいち小児保健医療総合センター

- 研究機関の名称並びに研究機関の長及び研究責任者の氏名：
藤田保健衛生大学（学長：星長清隆）
研究責任者（医学部小児科准教授：宮田昌史）
- 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨
下記相談窓口でご相談ください。
- 個人情報の開示に係る手続：
今回の研究では個人が特定される個人情報は含まれないため該当しません。
- 研究対象者及びその関係者からの相談窓口：
藤田保健衛生大学医学部小児科医局
Tel:0562-93-9251 Fax: 0562-95-2216
研究責任者 E-mail: m-miata@fujita-hu.ac.jp

10. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続及び方法
該当しない。

11. インフォームド・アセントを得る場合の手続
該当しない。

12. 研究対象者から取得された試料・情報の将来の活用
本研究で得られた情報については、今後、東海ネオフォーラム参加施設で
実施される、愛知県コホートでの新生児疾患調査に利用される可能性がある。

13. 試料・情報の保管及び廃棄
得られた情報は、書面のものは藤田保健衛生大学医学部小児科の鍵のかかる
キャビネットに保管する。デジタルデータの場合は暗号化され、そのパス
ワードは書面に印刷され同様に鍵のかかるキャビネットに保管する。情報は
研究結果の公表から最低 5 年間は保存するものとし、その後デジタルデータ

の消去、および書面のものはシュレッダーで破棄する。

14. 研究対象者に生じる負担、リスク及び利益等

本研究へ参加することによる被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の新生児医療の進歩に貢献できる可能性がある。研究対象者に対する負担、予測されるリスクは本研究には該当事項はない。

15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及び関係者からの相談への対応については、相談窓口を藤田保健衛生大学小児科に設置する。研究責任者名、問い合わせ先の電話・FAX番号、E-mail アドレスを藤田保健衛生大学医学部小児科のホームページ内に記載する。

16. 研究実施後における医療の提供に関する対応

該当しない。

17. 有害事象発生時の取扱い

該当しない。

18. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償

該当しない。

19. 研究に関する情報の公開

本研究は、介入を行う研究では無いため、臨床研究公開データベースへの登録は行わない。

20. 研究対象者に係る研究結果の取扱い

本研究では通常の診療情報以外の項目については検討を行わないため、研究対象者への報告について配慮すべき事項はない。

21. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は、研究計画書を変更して研究を実施しようとする場合、予め研究計画書を変更し、倫理審査委員会事務局を介し、研究機関の長へ報告する。その他、研究機関の長へ報告が必要な事項も、原則倫理審査委員会事務局を介して行う。

22. 研究に関する業務の委託

本研究の実施において、外部へ委託する業務は特にない。

23. 本研究実施に係る利益相反

なし。

使用する研究費：藤田保健衛生大学教員研究助成費

24. モニタリング・監査

該当しない。

25. 参考文献

- 1 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究
分担研究報告書 慢性肺疾患全国調査 2010 南宏明ら
- 2 人口動態統計からみた長期的な出生時体重の変化と要因について
保健医療科学 2014 吉田穂波ら
- 3 平成27年愛知県の人口動態統計(概数)の概況
- 4 Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study 2016 J Perinatol. Nakanishi et al.
5. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia 2017 J Pediatrics. Krishnan et al.