

筑波大学  
博士（医学）学位論文

肺超音波検査を活用した早産児の  
肺病変分布評価および呼吸予後予測

2022

筑波大学  
星野 雄介

## 目次

略語	6
第1章 背景	7
1. 早産児の肺成熟障害	
2. 肺病変分布	
2-1. 肺病変に対する重力の影響	
2-2. 肺病変分布の画像評価	
2-3. 肺病変分布の経時変化	
3. 慢性肺疾患	
3-1. 本邦における慢性肺疾患の概要	
3-2. 慢性肺疾患の重症度と予後	
3-3. 慢性肺疾患の画像評価	
4. 肺超音波検査	
4-1. 成人における肺超音波検査	
4-2. 新生児における肺超音波検査	
第2章 目的	18
第3章 肺超音波検査を活用した早産児の肺病変分布の経時変化	20
1. 方法	

2. 結果

3. 考察

4. 小括

第4章 肺超音波検査を活用した早産児慢性肺疾患の予後予測 ----- 32

1. 方法

2. 結果

3. 考察

4. 小括

第5章 肺超音波検査における再現性・検者内一致度・検者間一致度----- 42

1. 方法

2. 結果

3. 考察

4. 小括

第6章 総括----- 45

謝辞----- 46

出典	47
図	48
表	54
参考文献	61

## 略語

AUC : Area under the curve

BPD : bronchopulmonary dysplasia

CI : Confidence Interval

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

CT : Computed Tomography

DL : Gravity-dependent lungs

IQR : interquartile range

MRI : Magnetic Resonance Imaging

NDL : Gravity-nondependent lungs

NICHD : National Institute of Child Health and Human Development

NICU : Neonatal Intensive Care Unit

NRN-J : Neonatal Research Network of Japan

PDA : Patent Ductus Arteriosus

PMA : postmenstrual age

RDS : Respiratory Distress Syndrome

ROC : Receiver Operating Characteristic

## 第 1 章 背景

### 1. 早産児の肺成熟障害

早産児はその未熟性により、生後に中枢神経系・循環器系・消化器系・腎泌尿器系などで様々な合併症のリスクが高い。呼吸器系では、Ⅱ型肺胞上皮細胞からの肺サーファクタント分泌不全による新生児呼吸窮迫症候群（respiratory distress syndrome : RDS）を発症するリスクがある。RDS では肺サーファクタント欠乏により肺胞表面張力が低下しないために肺胞が虚脱し、そのことが重度の呼吸障害を引き起こす。肺サーファクタントは妊娠 20 週頃より生成され、胎児肺成熟とともに増加していく<sup>1)</sup>。本邦における新生児臨床研究ネットワークの 2017 年のデータによると、在胎 28 週未満で 77%，在胎 32 週未満で 53%，在胎 37 週未満で 20%未満が RDS を発症している<sup>2)</sup>。RDS を発症した際にはウシ肺から生成された人工肺サーファクタントを投与することで肺胞表面張力が低下し、呼吸状態は一時的に改善する<sup>3)</sup>。

早産児の循環器系の早期合併症として、未熟児動脈管開存症（patent ductus arteriosus : PDA）があげられる。通常は血中酸素濃度の上昇とプロスタグランジン E<sub>2</sub> の低下のため、生後数日で動脈管は閉鎖する。しかし早産児はこの機序が未熟であり、動脈管が閉鎖しないことがある。動脈管を介した左右方向の血

液短絡のために肺血流増多が起こると呼吸障害の一因となる。PDA の治療には内科的治療が優先されるが、無効である場合や、重篤な副作用を有する場合には外科的治療が必要なことがある。そのため PDA の発症は人工呼吸器管理を長期化させるリスクになる。

また早産児は呼吸中枢が未熟であるため、未熟児無呼吸発作を起こすリスクがある。遷延する無呼吸は低酸素血症や徐脈など循環動態に重篤な影響を及ぼすため、長期の人工呼吸管理を要することが多い<sup>4)</sup>。

様々な未熟性のために早産児にとって人工呼吸管理は必要不可欠な治療であるが、一方で人工呼吸器の使用は圧損傷や酸素毒性を引き起こし、慢性的な肺障害を引き起こす。経過中に人工呼吸器関連肺炎を発症することもある。このように生後より直面するさまざまな侵襲や長期化する人工呼吸器の使用は肺の発育に異常をきたし、その結果として肺の線維化や気腫状変化を呈するようになる。この病態が気管支肺異形成 (bronchopulmonary dysplasia : BPD) として 1967 年に初めて報告された<sup>5)</sup>が、その後に RDS が先行せずに類似の肺病変を呈する Wilson-Mikity 症候群<sup>6)</sup> や、気腫状変化を呈さない病態<sup>7)</sup> も報告され、その疾患概念に関する議論が続いた。

医療技術の進化 (新生児用人工呼吸器の開発, nasal CPAP : Continuous Positive Airway Pressure の導入, 目標酸素濃度の見直し) やエビデンスの蓄積



により肺障害は軽減されるようになり，BPD の概念は変化してきた<sup>4)</sup>．現代では絨毛膜羊膜炎による子宮内感染，子宮内外における発育遅延，遺伝的背景，生後の敗血症や低栄養などの様々なストレス<sup>8)</sup>が胎児期から生後にかけて起こる肺の成熟<sup>9)</sup>を阻害（図1）することによる「An arrest of lung development」という状態がBPDの新たな病態として認識されるようになり，日本では慢性肺疾患と呼称されている<sup>4)</sup>．

## 2. 肺病変分布

### 2-1. 肺病変に対する重力の影響

早産児は様々な合併症の治療のために長期入院を要する．入院期間中は保育器の中で臥床しているため，肺浮腫や無気肺などの肺病変は重力の影響を受けて肺内で不均一に分布する<sup>10, 11)</sup>．そのような肺病変分布は出生時には認めないが，時間経過とともに徐々に形成されていく．肺病変の不均一な分布は局所的な肺胞低換気から過剰な酸素投与や人工呼吸管理を要することもあり，肺障害をさらに増悪させるという悪循環に陥る．

RDS や PDA だけでなく，このような肺病変の不均一な分布も BPD 発生のリスクになると予想する．しかしこの病態の発生時期や経時的な変化については簡易的な評価法がない．そのため BPD 発生への影響などはこれまではほとん

ど議論されていない。

## 2-2. 肺病変分布の画像評価

臨床医は肺病変の評価に胸部 X 線検査を日常的に行う<sup>12, 13)</sup>。ただし体格の小さい早産児において、胸部 X 線検査の側面像による評価は一般的ではない。正面像による一方向のみの観察がほとんどであるため、胸部 X 線検査は肺病変の立体的な分布の評価に適さない<sup>14, 15)</sup>。

これまで早産児の肺浮腫や無気肺の立体的な分布を評価した報告はあまりされていないが、過去に肺浮腫の立体的な分布の評価に MRI (Magnetic Resonance Imaging) 検査を活用した報告がある<sup>10)</sup>。その検討では在胎 40 週(中央値)の正期産児と在胎 27 週(中央値)の早産児を対象に、生後数日経過した時点で MRI 検査を施行し、水平断像で肺を前面と後面に分けてそれぞれの信号強度を評価された。その結果、正期産児と早産児のいずれでも肺の後面で信号強度が高く、肺浮腫が重力の影響を受けて肺内で不均一に分布している様子が観察された。またその分布の不均一さは早産児でより強い傾向にあった。しかし MRI 検査には鎮静薬の投与を要し、また検査室への移動や保育器外の環境による低体温症などのリスクも伴う。保育器内で全身管理を受けている早産児に MRI 検査を行う際には様々なリスクが懸念される。

### 2-3. 肺病変分布の経時変化

早産児は生後に RDS や新生児一過性多呼吸を発症するリスクが高い。前者は肺サーファクタント分泌不足による肺胞虚脱、後者は肺胞間質液の生後の排泄遅延であり、いずれの病変も肺内で均一に分布している<sup>16)</sup>。しかし上述したように、長期臥床の影響で肺浮腫や無気肺といった病変は時間経過とともに徐々に肺内で不均一に分布するようになる。

そのような肺病変の不均一な分布は、体位療法を行うことで改善が見込める。無気肺が発生した際には、患側が上方にくるような姿勢をとることで重力の影響で無気肺が解除できることは成人領域でも日常的に行っている管理である<sup>17)</sup>。しかし実際に生後に肺病変の不均一な分布がどの時期から形成されていくのかは知られていないため、どのような頻度で体位交換をすればよいのかも知られていない<sup>18)</sup>。

肺病変の不均一な分布の経時変化を評価できることは、過度な呼吸補助を減らし慢性肺疾患の発症予防に寄与することが期待される。しかしベッドサイドで非侵襲的にその変化を評価した報告はこれまでされていない。

## 3. 慢性肺疾患

### 3-1. 本邦における慢性肺疾患の概要

慢性肺疾患は早産児の呼吸予後に大きく影響する疾患である。小児慢性特定疾病情報センターによると、出生体重 1000 g 未満の児の約 61%、1000 g 以上 1500g 未満の児の約 14%が慢性肺疾患を発症し、年間約 2500 例の患者が新規に慢性肺疾患を発症していると推測されている<sup>19)</sup>。昨今の医療の進歩とともに重症例が救命できるようになったが、それらの症例では胎児期から生後の経過の中でより重度の肺ストレスに曝露されてきているため、慢性肺疾患のリスクはより高い。また肺成熟が重度に阻害されることで、遠隔期に肺高血圧にいたる症例<sup>20)</sup>や、肺成熟障害が学齢期以降の心肺機能に影響するなど、様々な課題がある<sup>21, 22)</sup>。慢性肺疾患の管理は新生児医療の中でも依然として比重が大きい。

### 3-2. 慢性肺疾患の重症度と予後

慢性肺疾患の発症予防および治療にはステロイド全身投与が有効である<sup>23)</sup>。しかしこの治療には神経学的後遺症のリスクがあるため安易には行うことはできない<sup>23)</sup>。呼吸予後を予測することは治療方針の決定に重要であり、歴史的に様々な報告がされてきたが、その中で修正 36 週における呼吸補助の有無が以後の呼吸予後と関連するという報告が続いた<sup>24)</sup>。それらの知見を参考に 2000 年に National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) のワ

ークショップで、修正 36 週における必要酸素濃度と陽圧換気の有無で判定する慢性肺疾患の重症度分類<sup>25)</sup>が提言され、臨床の現場で広く活用されている(表 1)。

慢性肺疾患の多くは急性期を経たのちに成熟とともに酸素化は徐々に改善するが、重症例では呼吸障害が遷延し、長期間の酸素投与を要することがある<sup>26)</sup>。在宅酸素療法の導入は、①入院期間の短縮、②自宅退院し早期に両親や同胞と接することでの発達・発育の促進、③二次的な肺高血圧症の予防、などの効果が期待でき<sup>26)</sup>、米国では超低出生体重児の 1/4 が在宅酸素療法で自宅退院をしている<sup>27)</sup>。しかし非医療従事者が自宅で医療機器を操作することのハードルは高く、両親にとっては操作法の習得など、精神的な負担になる。

肺胞形成の大部分は 2 歳までに完成するが、その後も学童期・思春期の間も成長・発達を続けている。そのため慢性肺疾患を発症しても、成長に伴う肺の成熟過程の中でも肺のダメージは徐々に改善していく<sup>26)</sup>。しかし慢性肺疾患の既往があると呼吸器感染症や周囲の喫煙などの影響に過敏であり、将来的な肺胞成熟が妨げられることになる<sup>28)</sup>。末梢気道における閉塞性病変は、体が成長しても長期にわたって持続し<sup>29)</sup>、肺活量の低下や一秒率の低下から成人期の心肺機能低下につながる<sup>30)</sup>。

### 3-3. 慢性肺疾患の画像評価

慢性肺疾患の画像評価には胸部 X 線検査が一般的に活用される<sup>12)</sup>。慢性肺疾患の胸部 X 線検査の所見としては、びまん性不透亮像、泡沫状陰影、不規則索状影、気腫状陰影などがみられる<sup>31)</sup>。呼吸状態の改善とともに胸部 X 線検査における異常所見も改善していくため<sup>32)</sup>、日々の評価として有用である。しかし胸部 X 線検査における所見は客観性と定時性に欠けるため、慢性肺疾患の重症度の定義には不適當と考えられた<sup>25)</sup>。

CT (Computed tomography) 検査を慢性肺疾患の評価に活用した報告もされている。慢性肺疾患の所見としては肺野の透過性亢進や過膨張、末梢から肺門部にみられる索状影気管支壁の肥厚、胸膜下の三角陰影などがみられる<sup>31,33)</sup>。中等症および重症慢性肺疾患と診断された 41 名に生後 16 か月で CT 検査を行った研究では、88%で透過性亢進域、95%で索状影、63%で胸膜下の三角陰影、51%で嚢胞性変化を認めたと報告されている<sup>33)</sup>。在胎 28 週未満の超低出生体重児を対象として遠隔期に CT 検査を行った研究では、10 歳では 92.5%、18 歳では 81.3%に異常所見があったと報告されている<sup>34)</sup>。CT 検査は X 線検査と比較して多くの情報を得られるが、被曝量が多いため適応は慎重になる必要がある。

#### 4. 肺超音波検査

##### 4-1. 成人における肺超音波検査

超音波はインピーダンス差が大きい境界面で反射するため、肺超音波検査はあまり普及してこなかった。しかし 1995 年に超音波検査を用いた気胸の診断法が初めて報告され<sup>35)</sup>。その後は超音波検査機器の解像度の向上とアーチファクトの解析により、特に成人救急領域では様々な肺疾患の診断に肺超音波検査が活用されるようになった<sup>36,37)</sup>。超音波検査は

- ①被曝を伴わない
- ②非侵襲的に何度も繰り返すことができる
- ③ベッドサイドで施行が可能
- ④リアルタイムに肺の状態を確認できる

といった利点があり、現在では世界的にも肺超音波検査の有用性が広がってきている<sup>34)</sup>。

#### 4-2. 新生児における肺超音波検査

NICU では、頭部・心臓・腹部などさまざまな臓器の評価に超音波検査が広く活用されており、Point - of - Care - Ultrasound は現在、NICU でも重要な役割を果たしている。新生児における肺超音波検査は、2000 年代より新生児一過性多呼吸<sup>38-44)</sup>、RDS<sup>45-59)</sup>、胎便吸引症候群<sup>60-62)</sup>といった疾患に活用されるようになってきた。肺超音波検査は平易な技術であり<sup>63,64)</sup>、どんな超音波プロ

一べでも実施が可能であり<sup>65)</sup>、国際的なエビデンスに基づくガイドラインも制定され<sup>66)</sup>、NICUにおける不可欠な技術ツールとして認識されてきている。

前述したように肺超音波検査には様々な利点があるが、新生児特有の利点もある。成人領域では肺病変の分布の評価に、胸部 X 線検査の側面像が有用である<sup>67)</sup>。しかし体格が小さい早産児の胸部 X 線検査側面像では肋骨や肩甲骨が肺野を覆ってしまうため、成人と同様の評価は困難である。また乳幼児は成人よりも放射線被曝に過敏であり、また放射線被曝に関連する癌発生のリスクは生涯に渡って続く<sup>68)</sup>と考えられているため、被曝を伴う検査はなるべく避けるように心がけるべきである。

従来の超音波検査では、心機能の評価や脳出血の有無など、機能評価・病態評価に活用されてきた。しかし肺超音波検査は実際の病変や形態を把握できるわけではなく、アーチファクトの解析に基づくという特徴がある<sup>64)</sup>ため、解釈には注意が必要である。画像検査のモダリティ別の特性を表 2 に記す。それぞれの検査法の特性を理解して肺超音波検査を従来の画像検査に組み合わせることで病態をより正確に把握し、適切な呼吸管理や予後予測に活用できる可能性がある。

肺超音波検査をより定量的に評価する方法として、2015 年に肺超音波検査スコアという評価法が初めて報告<sup>45)</sup>され、それ以来、主に RDS における人工



肺サーファクタント投与の決定に活用した報告が続いた<sup>45-47, 53, 56</sup>。それらの報告ではいずれも左右それぞれの肺を3区域（前上・前下・横）の6ヶ所の部位に分けて観察するという方法が採用されている（図2）。肺超音波検査スコアによる定量的な評価が早産児のさまざまな肺疾患の病態把握に有用であると期待されるが、歴史は浅く、まだ発展途上の技術であり、本邦の新生児医療の現場では肺超音波検査はほとんど普及していない。

## 第2章 目的

本研究の目的は、肺超音波検査を活用することで、早産児における①肺病変分布とその経時変化を明らかにする、②肺超音波検査を活用した慢性肺疾患の予後予測の有用性を明らかにする、および③臨床の現場における肺超音波検査の実効性を明らかにすることである。

早産児の肺成熟障害には様々な因子が関連する。浮腫や無気肺の不均一な分布による過剰な呼吸補助も慢性肺疾患を悪化させる因子であると考えられるが、この病態については十分に議論されていない。その理由として、ベッドサイドで非侵襲的に評価する方法がないことが挙げられる。超音波検査はベッドサイドで非侵襲的に繰り返し行うことが可能であり、X線検査と異なり様々な方向から観察が可能であるという利点がある<sup>69, 70)</sup>。このため本研究において、肺超音波検査を用いて重力による肺病変分布の影響と経時変化を検証することは、早産児の呼吸器の病態のより正確な評価に寄与する可能性がある。

早産児の予後に影響する慢性肺疾患の管理においては、重症度や予後を事前に予測することは治療方針の決定の上でとても重要である<sup>71)</sup>。慢性肺疾患の重症度分類においては修正36週における呼吸状態が呼吸予後と関連すると報告<sup>25)</sup>されており、これまでそのための予測モデルとして、在胎週数<sup>72)</sup>、肺動脈血流

<sup>73)</sup>、酸素投与量<sup>74)</sup>、呼吸状態<sup>75)</sup>、平均気道内圧<sup>76)</sup>、NT-proBNP<sup>77)</sup>、Respiratory Severity Score<sup>78)</sup>などが報告されてきた。しかし予後を予測するのに適切な時期や評価項目は統一されておらず、一般化された予測モデルはいまだ存在しない<sup>79)</sup>。慢性肺疾患における肺超音波検査の活用の報告<sup>80-83)</sup>では、超音波検査は肺の前面と側面のみの観察である。しかし慢性肺疾患の発生に影響する浮腫や無気肺は重力の影響を受けて分布するため、肺の後面を含んだ観察のほうがより有用と考える、これまでそのようなプロトコルで肺超音波検査を行った報告はされていない。このため本研究では肺の後面を含んだプロトコルで肺超音波検査を行うことによって、日齢 28 における重症度や在宅酸素療法導入を予測することが可能かを検証するものである。

また、新生児における肺超音波検査スコアは歴史が浅く、本邦では新生児に対して肺超音波検査はほとんど普及していない。超音波検査という特性上、検査者の経験や技術が結果に影響する可能性がある。そのため肺超音波検査の実施における再現性・検者内一致度・検者間一致度を検討する。

## 第3章 肺超音波検査を活用した早産児の肺病変分布の経時変化

### 1. 方法

#### 1-1. 対象

茨城県立こども病院 NICU で前向き観察研究を行った。2018年4月から2020年8月に当院に入院した在胎32週未満の早産児を対象にした。呼吸機能に影響する疾患の合併症例、すなわち染色体異常、先天異常症候群、先天性肺疾患、先天性心疾患といった症例は除外した。この研究は院内倫理委員会の承認を得ており(29IRB-14)、また口頭と書面で患者の保護者もしくは代諾者から同意を得た。

#### 1-2. 当院の早産児の呼吸管理

当院では出生後の蘇生処置は新生児蘇生法普及事業が推奨するアルゴリズム<sup>82)</sup>に準じて行い、NICU入室後は本邦で一般的に活用されているNICUマニュアル<sup>85)</sup>に則った全身管理をしている。出生後、心拍数100/分以上で努力呼吸(陥没呼吸、呻吟、多呼吸など)やチアノーゼを認めた場合は呼吸補助の第一選択としてマスクCPAPを行う。有効な自発呼吸がない、もしくは心拍数100/分未満の場合はバックマスク換気を行う。無呼吸・重度の呼吸努力・低酸素血

症を認める場合に気管挿管を行い、NICU 入室後は人工呼吸器 Babylog VN500 (Dräger, Lübeck, ドイツ製) による治療を継続する。PaCO<sub>2</sub> 45～60mmHg, pH 7.25～7.35, 経皮的酸素飽和度 88～94%を管理目標としている。RDS は胸部 X 線検査・呼吸努力・酸素化・マイクロバブルテストで診断している。RDS の治療は人工サーファクタントの気管内投与を行う。近年、世界的には非侵襲的に人工サーファクタントを投与する方法 (INSURE : Intubated-SURfactant-Extubation<sup>86)</sup> や LISA : Less Invasive Surfactant Administration<sup>87)</sup>) が普及している。これらの手法は気管挿管による声帯損傷や侵襲的な呼吸管理のリスクを回避できるというメリットはある。しかし不十分な人工サーファクタント投与や続発する呼吸障害・無呼吸から呼吸循環動態が不安定になり脳出血のリスクが増えることにつながるため、本邦では未熟性の強い症例では非侵襲的人工サーファクタント投与はあまり行われていない。そのため当院ではそのような症例では気管挿管下に人工サーファクタントを投与している。在胎 22～24 週の特に未熟な症例は、生後 72 時間は人工呼吸管理として呼吸状態を安定させ、抜管失敗による再挿管のリスクを避ける事が推奨されている<sup>85)</sup>。その後呼吸状態が改善し、平均気道内圧 10mmHg 未満かつ酸素濃度 30%以下でも上記管理目標を維持できれば、抜管を検討する。抜管後に肺胞虚脱による酸素化不良・高炭酸ガス血症や無呼吸を起こす症例では、単相性また

は二相性 CPAP (Infant Flow SiPAP ; Carefusion, アメリカ製) を使用している。

### 1-3. 早産児のポジショニング

当院では呼吸循環状態が安定した早産児は腹臥位主体で管理している。具体的には次に示す通りである。

① 生後呼吸障害を伴わない早産児：

入院後は仰臥位で管理し，生後 48 時間以内に腹臥位管理

② 生後の呼吸障害のために酸素投与または CPAP を要する早産児：

入院後より腹臥位管理

③ 生後より人工呼吸管理を要する早産児：

入院後は仰臥位で管理し，日齢 5 以降で腹臥位管理

### 1-4. 肺超音波検査

肺超音波検査を日齢 7・14・21・28 に行った。肺超音波検査には Fujifilm 社製 Sonosite M-Turbo, 6-13MHz 高周波リニアプローベを使用した。プリセットは「表在エコー」を選択し。デプスは 31mm にセットし，フォーカスは「自動調整」で調整した。肺の前面を鎖骨中線上，肺の後面を肩甲線上で観察し，

左右合わせて4ヶ所で超音波検査を行った(図3)。日常的な看護ケアの際の姿勢変化が肺病変分布に影響する可能性があるため、最後の体位変化から3時間以上経ってから肺超音波検査を行った。看護師の介助のもと、仰臥位もしくは腹臥位の姿勢で上面にある肺の検査を開始し、次に側臥位にしてそれまで下面にあった肺の検査を行った。

超音波検査のビームは、インピーダンス差の大きい境界面ではプローベと壁側の間で多重反射を起こす。その所見が『Aライン』として、プローベと壁側胸膜の間隔と同じ幅で、壁側胸膜の下に多重のアーチファクトを形成する。肺浮腫や間質液が存在すると、Aラインを打ち消す。その結果として『Bライン』という、壁側胸膜からプローベの遠位側へ伸びる高輝度の陰影を呈する。肺浮腫や間質液貯留が著明であると、健常者に認める『Aライン』は完全に消失し、『Bライン』が癒合して『White Lung』となる。無気肺を形成すると、肺の含気が消失するため実質そのものが観察できるようになる(『Consolidation』パターン)。以上の肺超音波検査の所見を、これまで広く活用された肺超音波検査スコア<sup>45-47, 49, 53, 64, 56)</sup>を踏襲して、図4に示したような分類でスコアリングを行った。

0点:『Aライン』のみ

1点:『Aライン』と、『Aライン』を打ち消す『Bライン』が混在

2点:『White Lung』のみ

### 3点：『Consolidation』形成

肺超音波検査は十分な検査経験のある1名の新生児専門医(Y.H.)が行った。肺超音波検査の画像は1名の新生児専門医(J.A.)と小児科専門医(R.M.)が読影し、その平均スコアを解析に用いた。

#### 1-5. 評価項目

本研究では重力の影響を受ける部位(DL; Gravity-dependent lungs)と受けない部位(NDL; Gravity-nondependent lungs)における肺病変分布の差を、肺超音波検査スコアで評価した。具体的には、仰臥位でいる症例では肺の前面をNDL群、肺の後面をDL群と定義し、腹臥位でいる症例では肺の前面をDL群、肺の後面をNDL群と定義した。それぞれ左右2ヶ所で観察し、DL群とNDL群でスコア(0~6点)を算出した。

#### 1-6. 統計学的手法

必要症例数計算のため、パイロット的に20名の患者に日齢7で肺超音波検査を行った。DL群とNDL群でスコア差の平均値1.0点、標準偏差は1.4であった。 $\alpha$ エラー0.05(両側検定)、検出力90%と設定すると、統計学的有意差を得るために必要な症例数は84名と算出した。



連続変数の正規性は Kolmogorov-Smirnov 検定を行い、結果は平均（標準偏差）または中央値（四分位範囲 [interquartile range : IQR]）として示した。日齢 7・14・21・28 における DL 群と NDL 群のスコアの比較には t 検定を用い、Bonferroni 補正で多重比較を行った（統計学的有意水準  $< 0.05/4$ ）。スコアに対する重力と時間の主効果、および重力×時間の交互作用の評価には二元配置反復測定分散分析を用いた。また肺病変分布に対する重力の影響は未熟なほど大きいと考え、在胎 28 週未満の超早産児のみを対象にした追加解析も行った。

サンプル数の計算は R バージョン 3.6.0、それ以外の統計は SPSS バージョン 25.0 を使用した。P 値は 0.05 未満を統計学的に有意と判断した。

## 2. 結果

### 2-1. 患者背景

研究期間中、107 名の在胎週数 32 週未満の症例が当院 NICU に入院した。このうち 5 名が日齢 28 までに死亡した。先述した除外基準に基づいて 5 名が除外された。また超音波検査が不適と考えられる 2 名を除外した（1 名は出血後水頭症に対する脳室腹腔内シャント手術後、1 名は胸腔ドレナージ留置）。5 名の患者で肺超音波検査の画像を取得できなかった。最終的に 88 名の早産児が検討対象となった（図 5）。患者の全体像と、検査時の患者情報を表 3・4 に示す。

## 2-2. 肺超音波検査

日齢 7・14・21 において、DL 群と NDL 群における肺超音波検査スコアはわずかではあるが統計学的に有意な差を認めた（日齢 7, 2 [2-3] vs 2 [1-3],  $P=0.01$ ; 日齢 14, 2 [2-3] vs 2 [1-2],  $P<0.001$ ; 日齢 21, 2 [2-3] vs 2 [1-2],  $P=0.003$ ). 日齢 28 では 2 群に差を認めなかった (2[2-3]vs 2[1-2],  $P=0.064$ ). 二元配置反復測定分散分析で肺超音波検査スコアにおいて重力 ( $P<0.001$ ) と時間 ( $P=0.01$ ) における主効果を認めたが、重力×時間の交互作用は認めなかった ( $P=0.076$ ) (図 6).

在胎 28 週未満の超早産児を対象にした追加解析では、日齢 7・14・21 において、DL 群と NDL 群における肺超音波検査スコアで有意差を認めた(日齢 7, 4 [2-4] vs 3 [2-3],  $P<0.001$ ; 日齢 14, 4 [3-4] vs 2 [2-3],  $P<0.001$ ; 日齢 21, 3 [3-4] vs 2 [2-4],  $P=0.014$ ). 日齢 28 では 2 群に差を認めなかった (2 [2-4] vs 2 [2-4],  $P=0.347$ ). 二元配置反復測定分散分析で肺超音波検査スコアにおいて重力 ( $P=0.001$ ) と時間 ( $P=0.001$ ) における主効果, および重力×時間の交互作用を認めた ( $P=0.004$ ) (図 7).

## 3. 考察

重力の影響における肺病変の不均一な分布は慢性肺疾患のリスクになると考えられているが、発症時期や経時変化は知られていない。本研究では肺超音波検査を繰り返し行うことで、在胎 32 週未満の早産児における肺病変分布における重力と時間の影響を初めて明らかにした。この事は早産児における適切な呼吸管理において有用な知見であると考えられる。

早産児は生後に RDS や新生児一過性多呼吸を発症するリスクが高い。そのような疾患における肺胞虚脱や肺浮腫といった病変は肺内で均一に分布する<sup>86)</sup>。しかしその後の入院経過中を保育器内で臥床した状態で過ごすことで、肺病変は重力の影響を受けて肺内で徐々に不均一に分布していく。本研究において日齢 7 ではすでに肺病変は不均一に分布するようになり、その不均一さは日齢 21 まで継続することが分かった。しかし日齢 28 にはその不均一さは改善していた。呼吸筋の成熟や、中枢神経系の成熟による安定した自発呼吸の出現が病変分布の不均一さを改善させたと推測する。過去に肺超音波検査スコアで慢性肺疾患の重症度を予測した報告では、日齢 14 では肺前面の観察だけでなく、肺後面を含めた観察のほうが予測精度は高いという結果であった<sup>87)</sup>。日齢 14 では肺病変分布における重力の影響が大きいため、肺後面を含めて観察したほうが病態をより正確に反映できると考察され、本研究の結果を支持する内容であった。この事は早産児における適切な呼吸管理において有用であり、例えば体位交換

の時期の決定などに肺超音波検査を活用することで、過剰な酸素投与や呼吸補助の回避、そして慢性肺疾患の発症予防に有用であると考えられる。

本研究において、在胎 32 週未満を対象にした早産児では肺超音波検査スコアに対する重力と時間の主効果を認めたが、重力×時間に対する交互作用は認めなかった。一方で、在胎 28 週未満を対象にした検討では重力と時間における主効果、および重力×時間に対する交互作用を認めた。胎児期には肺内は肺胞液で満たされており、生後に肺呼吸が開始すると肺胞液は間質に移動して毛細血管やリンパ管より吸収される<sup>90)</sup>。しかしこのメカニズムは胎生後期に発達してくるため、未熟性の強い超早産児では肺胞液の吸収は遅延しやすい<sup>91)</sup>。そのため超早産児では肺胞液をより過剰に含み、肺浮腫が起こりやすく、重力の影響による肺病変分布の不均一さもより起こりやすくなる。この違いが在胎 32 週未満群と在胎 28 週未満群の結果に反映されたと考える。そのような肺の病態も肺超音波検査で評価が可能である。

従来、新生児に肺超音波検査を活用した報告のほとんどが、前上肺・前下肺・横肺で検査を行われていた<sup>45-47, 49, 53, 54, 66)</sup>。この方法は 2015 年に RDS の管理において初めて採用された手法である<sup>45)</sup>。RDS の病変は肺内で均一に分布しているため、前面肺のみの観察であっても評価としては妥当である<sup>88)</sup>。しかし本研究では重力の影響による肺病変の不均一な分布を評価するため、肺の前面だけで

なく肺の後面の観察も行った。上述したように肺を上下に分割して観察する方法もあるが、リニアプローベを使うと体格が小さい早産児では観察範囲が重なってしまうため、上下に分割した観察は行わなかった。このようなプロトコルで肺超音波検査を行った報告はこれまでされていない。新生児領域において肺超音波検査は徐々に活用されるようになってきたが、検査する時期や、観察する部位についてはまだ標準化していない<sup>89)</sup>。またより急性期に検査を行うことでさらに有用な情報を得られる可能性があるが、そのような時期に検査のために体位交換をすることは脆弱な早産児にはリスクになる。判定する目的や安全性を考慮して、肺超音波検査の適切なプロトコルを選択することが必要である。

肺超音波検査は他の画像検査と比較して様々な特徴がある。近年、RDS に対するサーファクタント投与<sup>45-47, 49, 53, 54, 56)</sup>、慢性肺疾患の発症や重症度予測<sup>80, 81, 89-95)</sup>、肺浮腫の評価<sup>96)</sup>、抜管成功予測<sup>97)</sup>などに肺超音波検査スコアを活用した報告が続いている。肺病変の評価としては胸部 X 線検査がこれまで広く活用されてきたが、読影には主観が影響する<sup>98)</sup>。成人領域では胸部 X 線検査の側面像が病変分布の評価に有用と考えられているが<sup>67)</sup>、体格が小さい早産児では同様の評価は困難である。一方で超音波検査は様々な方向から観察することが可能であるため、病変分布の立体的な評価が可能となる。ただし肺超音波検査はアーチファクトの解析に基づいており、浮腫や無気肺は判別できるが慢性肺疾

患による多彩な肺病変は判別できないため、判断には注意が必要である<sup>64)</sup>。CT検査を肺病変分布の評価に活用した報告<sup>100)</sup>があるが、被曝のリスクを伴う。MRI検査では鎮静剤投与が必要となる。また、いずれもベッドサイドで検査を行うことは困難である。肺超音波検査は平易なテクニックであり、国際的ガイドライン<sup>101)</sup>でも臨床の場での使用が推奨されている。肺超音波検査は他の画像検査の様々な欠点を補い、病態のさらなる理解を促すことが可能であるため、NICU診療におけるさらなる活用が期待される。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、この研究は単施設で行われた研究である。日本は海外と比べて侵襲的な呼吸管理が一般的であり<sup>71)</sup>、呼吸管理の方法が結果に影響を及ぼした可能性がある。第二に、日常的な看護ケアの中での体位変化が肺超音波検査の結果に影響した可能性がある。しかし過去の報告で、最後の体位交換から1-2時間で肺病変は再分配すると考えられている<sup>88)</sup>。そのため本研究では最後の体位交換から3時間経過してから肺超音波検査を行った。第三に、肺超音波検査スコアはアーチファクトの解析に基づいており、浮腫や無気肺は判別できるが、BPDによる肺病変は判別できない<sup>64)</sup>。第四に、肺超音波検査を行う際に患者の臨床情報を完全には盲検化できていない。

#### 4. 小括

本研究において、長期臥床を要する早産児では日齢7には浮腫や無気肺は重力の影響を受けて肺内で不均一に分布するが、自発呼吸の確立や呼吸筋の成熟により日齢28にはその不均一さは改善していた。従来の画像検査ではこのような病態変化の評価は困難であるが、肺超音波検査を活用することで、肺病変分布とその経時変化を初めて明らかにすることができた。様々な方向から非侵襲的に繰り返し行うことができるのが肺超音波検査の利点である。肺超音波検査は早産児の肺病変の病態の理解に有用である可能性がある。

## 第4章 肺超音波検査を活用した早産児慢性肺疾患の予後予測

### 1. 方法

#### 1-1. 対象

茨城県立こども病院 NICU で前向き観察研究を行った。2017年4月から2019年3月に当院に入院した在胎32週未満の早産児のうち、わが国の慢性肺疾患の診断基準である「日齢28の時点で酸素投与または人工呼吸管理を受けている」症例を対象とした。呼吸機能に影響する疾患を合併する症例、すなわち染色体異常、先天異常症候群、先天性肺疾患、先天性心疾患といった症例は除外した。この研究は院内倫理委員会の承認を得ており（29IRB-13）、また口頭と書面で患者の保護者もしくは代諾者から同意を得た。

#### 1-2. アウトカムの設定

本研究のプライマリーアウトカムは中等症・重症慢性肺疾患の発症、セカンダリーアウトカムは在宅酸素療法の適応、と設定した。慢性肺疾患の重症度は修正36週で判定する NICHD 分類<sup>25)</sup>に基づいて決定した。当院における早産児の退院基準は、①呼吸循環動態が安定、②修正37週以上、③体重2,200g以上、④体重増加が順調である、⑤循環動態に影響する未熟児無呼吸発作を起こさな



い、としている。退院後の在宅酸素療法の適応は、①修正在胎 40 週以上（まだ母体の胎内にいると仮定した場合の在胎週数）、②酸素投与下で上記退院基準を満たしている、③酸素投与以外に医学的介入を要さない、としている。

### 1-3. 肺超音波検査

肺超音波検査を日齢 28，修正 36 週，および退院時に行った。肺超音波検査には Fujifilm 社製 Sonosite M-Turbo，6-13MHz 高周波リニアプローベを使用した。プリセットは「表在エコー」を選択し。デプスは 31mm にセットし，フォーカスは「自動調整」で調整した。

左右の肺を前腋窩線と後腋窩線を境界としてそれぞれ 3 区域（前面・側面・後面）に分割して観察した。それぞれの区域で長軸像の観察を行った（図 8）。肺超音波検査のスコアリングは第 2 章の研究と同じ方法を踏襲し，6 ヶ所の観察で得られたスコアを合算し，0～18 点のトータルスコアを算出した。

本研究で肺超音波検査は十分な検査経験のある 1 名の新生児専門医（Y.H.）が行った。肺超音波検査の画像は 1 名の新生児専門医（J.A.）と小児科専門医（R.M.）が読影し，その平均スコアを解析に用いた。

### 1-4. 統計学的手法

この研究を開始する前の1年間で、慢性肺疾患と診断された在胎32週未満の症例のうち、55%が中等症・重症慢性肺疾患に分類された。中等症・重症慢性肺疾患の予測のために、Receiver operating characteristic (ROC) 曲線で Area under the curve (AUC) 0.7以上をターゲットとし、 $\alpha$ エラー0.05、検出力90%と設定し、84名の早産児が統計学的に有用な発症予測モデルの作成のために必要と算出した。

患者背景と呼吸サポート別の肺超音波検査スコアのうち、連続変数は Jonckheere-Terpstra 傾向検定、二値変数は Cochran-Armitage 傾向検定を使用し、検査時期毎の肺超音波検査スコアは Friedman 検定、慢性肺疾患の重症度別の肺超音波検査スコアは分散分析を使用した。また慢性肺疾患の重症度別の肺超音波検査の経時変化は、反復測定分散分析を使用した。連続変数の正規性は Kolmogorov-Smirnov 検定を行い、結果は平均(標準偏差)または中央値(四分位範囲 [interquartile range : IQR])として示した。日齢28における肺超音波検査スコアで中等症・重症慢性肺疾患もしくは在宅酸素療法の予測精度の評価のために ROC 曲線を作成した。肺超音波検査スコアによる診断感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率は次のように計算した。

$$\text{感度} = \text{陽性} / (\text{陽性} + \text{偽陰性})$$

$$\text{特異度} = \text{陰性} / (\text{陰性} + \text{偽陽性})$$

陽性的中率 = 陽性 / (陽性 + 偽陽性)

陰性的中率 = 陰性 / (陰性 + 偽陰性)

95%信頼区間 (confidence intervals : CI) は肺超音波検査スコアのカットオフ値別に示した。

サンプル数の計算は R バージョン 3.6.0, それ以外の統計は SPSS バージョン 25.0 を使用した。P 値は 0.05 未満を統計学的に有意と判断した。

## 2. 結果

### 2-1. 患者背景

研究期間中, 140 名の在胎週数 32 週未満の症例が当院 NICU に入院した。このうち, 36 名は日齢 28 までに酸素投与を終了した。また 6 名が日齢 28 までに死亡した。先述した 除外基準に基づいて 9 名が除外された (5 名は染色体異常, 2 名は先天異常症候群, 1 名は先天性肺疾患, 1 名は先天性肺疾患)。また超音波検査が不適と考えられる 2 名を除外した (1 名は出血後水頭症に対する脳室腹腔内シャント手術後, 1 名は胸腔ドレナージ留置)。最終的に日齢 28 の時点で酸素投与または人工呼吸管理による治療を受ける 87 名の早産児が対象となり, NICHD の定める慢性肺疾患重症度分類に基づき 3 群に分類した (図 9)。その患者背景を表 5 に示す。

## 2-2. 肺超音波検査

本研究の母集団全体と、慢性肺疾患重症度別の肺超音波検査スコア（中央値 [IQR]）を表 6 に示す。

日齢 28・修正 36 週・退院時における肺超音波検査スコアは 3 群で有意差を認めた（日齢 28 における 3 群のスコア, 5 [4-6] vs 7 [6-8] vs 9 [8-11],  $P < 0.001$ ; 修正 36 週における 3 群のスコア, 3 [2-4] vs 6 [5-7] vs 9 [8-10],  $P < 0.001$ ; 退院時における 3 群のスコア, 2 [1-2] vs 4 [4-5] vs 6 [5-6],  $P < 0.001$ ）。また 3 群とも日齢 28・修正 36 週・退院時と時間経過とともに改善していった（軽症群における 3 計測のスコア, 5 [4-6] vs 3 [2-4] vs 2 [1-2],  $P < 0.001$ ; 中等症群における 3 計測のスコア, 7 [6-8] vs 6 [5-7] vs 4 [4-5],  $P < 0.001$ ; 重症群における 3 計測のスコア, 9 [8-11] vs 9 [8-10] vs 6 [5-6],  $P < 0.001$ ）。

(図 10)

日齢 28 の肺超音波検査スコアによる中等症・重症慢性肺疾患予測のための ROC 曲線を図 11 に示す (ROC 曲線下面積 : 0.95, 95%CI : 0.91-0.99)。カットオフ 7 点で、感度 85%, 特異度 92% で中等症・重症慢性肺疾患を予測できる (表 7)。日齢 28 の肺超音波検査スコアによる在宅酸素療法の適応予測のための ROC 曲線を図 12 に示す (ROC 曲線下面積 : 0.95, 95%CI : 0.88-1.0)。カット

オフ 10 点で、感度 86%、特異度 91% で在宅酸素療法の適応を予測できる（表 6）。

本研究では 87 名の症例に 261 回の検査を行った。呼吸補助で分類した肺超音波検査スコアを図 13 に示す。より強度の呼吸補助を要する症例ほど、肺超音波検査スコアは高値であった（室内気, 3 [2-4] ; 経鼻酸素, 5 [4-6] ; nCPAP, 7 [6-8] ; 人工呼吸管理, 11 [10-13],  $P < 0.001$ ）。

### 3. 考察

慢性肺疾患における胸部 X 線検査の所見は時間の経過とともに改善していくため<sup>30)</sup>、臨床医は定期的に X 線検査を行うことで慢性肺疾患における肺病変の経過を評価している<sup>12)</sup>。しかし肺超音波検査を活用して慢性肺疾患の経時変化を評価した報告はこれまでされていない。本研究では同一の慢性肺疾患の症例に繰り返し超音波検査を行うことで、胸部 X 線検査と同様に肺超音波検査の所見も改善することを初めて示した。慢性肺疾患の経時変化の評価に関する肺超音波検査の有用性を示すことができた。

中等症・重症慢性肺疾患を発症した際は、長期の CPAP や人工呼吸管理を要することが多い。この事は面会時の母児接触を困難にするため、愛着形成にも影響する。しかしそれらの治療をいつまで継続するのかという見通しが立つ

ことは、医療従事者だけでなく両親にとっても有用な情報となる。慢性肺疾患を発症しても、一般的には肺の成熟とともに呼吸状態は自然に改善していく<sup>27)</sup>。しかし重症例では長期の酸素投与が必要になるため、在宅酸素療法を導入して退院することもある。この治療には様々なメリットがあるが、一方で在宅医療は育児を行う家族にとっては大きな精神的負担となる<sup>86)</sup>。また 適応が決定した際には、退院までに様々な練習をしなくてはいけないため、多大な時間を要する。そのために在宅酸素療法の適応を事前に予測できることは、退院までの期間に家族が十分な精神的余裕や準備のための時間を設けることに有用であると考える。肺超音波検査はこのような予後予測の指標となる可能性がある。

慢性肺疾患の予後予測にはこれまで様々な報告がされているが、予後予測の適切な時期は知られていない。早産児はその未熟性のために様々な合併症を起し、また合併症の重症度は相互に影響する可能性がある<sup>72)</sup>。そのため生後早すぎる予測モデルは以後の臨床経過を反映することができないため、不確実であることが多い<sup>103)</sup>。予後予測のタイミングとしては日齢 28 もしくは日齢 30 が適切と報告<sup>76-78)</sup> されているため、本研究では日齢 28 における予後予測を試み、高い精度で在宅酸素療法の適応を予測することが可能であった。ただし慢性肺疾患への治療介入は日齢 28 以前に始まることが多いことから、今後の課題として、日齢 28 より早い段階で慢性肺疾患の発症を予測するための検査プロトコル

の検討も望まれる。

肺超音波検査の所見はシンプルなアーチファクトの解析が主である<sup>64)</sup>。そのためスコアリングは簡便である。肺超音波検査を習得するにはそれほど時間は要しないと報告されている<sup>103)</sup>。一方で、X線検査の所見の判断には主観性が大きく影響し、慢性肺疾患の重症度予測には不適切であると考えられている<sup>72)</sup>。放射線被曝を伴うために、ルーチンで行うべきでない。乳幼児は成人よりも放射線被曝に過敏であり、また放射線被曝に関連する癌発生のリスクは生涯に渡って続くと言われている<sup>70)</sup>。

慢性肺疾患の評価に肺超音波検査を活用したこれまでの報告<sup>80-83)</sup>では、超音波検査は肺の前面と側面しか観察されておらず、肺の後面は観察されていない。しかし生後の急性期を乗り越え、長期臥床で過ごす亜急性期に徐々に発症していく慢性肺疾患であれば、肺病変は重力の影響を受けて肺内で不均一に分布していく。そのため慢性肺疾患の評価においては肺全周で観察する事が病態把握のために重要であると考えられる。実際に成人領域では肺全周で超音波検査をすることがすでにプロトコルに記されている<sup>104)</sup>。2019年に肺超音波検査スコアを活用した慢性肺疾患の予後予測に関する2つの研究が報告<sup>80,81)</sup>された。それらはRDSにおける肺超音波検査の方法を引用し、前上肺・前下肺・横肺の3区域の観察で評価された。そのような方法では、仰臥位の症例では背側病変を観

察していないために過小評価となり、腹臥位の症例では重力の影響で浮腫や無気肺が起りやすい部位の観察のみとなるために過大評価となる。本研究で行った方法では、肺の前面で 1 観察しか行わないために評価が不十分である可能性が考えられる。しかし新生児は胸壁が薄い・胸郭が小さい・肺容量が少ないという特徴があり、一般的な超音波検査のリニアプローブを使えば肺病変の検出は可能であると考えられているため<sup>37)</sup>、問題はないと考える。以上より、本研究で行った肺超音波検査のプロトコル（前面・側面・後横を観察）は、慢性肺疾患の評価により妥当であると考ええる。

Point-of-Care-Ultrasound は様々な医療現場で活用されており、今後は肺超音波検査を「聴診器」のように日常診療の中で活用していこうという考えが広まりつつある<sup>105-108)</sup>。その考えはいずれ新生児医療の現場にも浸透してくるであろう。そういう時代を見越して、疾患の病態を考慮した適切な肺超音波検査のプロトコル作成が望まれる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、肺超音波検査は普段から NICU で診療している新生児科医が行っているため、その患者の臨床情報を盲見化できていない。第二に、この研究は単施設で行われた研究である。日本は海外と比べて侵襲的な呼吸管理が一般的であり<sup>71)</sup>、施設によって呼吸管理の方法が異なる。そのことが早産児の呼吸予後に影響を及ぼした可能性がある<sup>72)</sup>。第三に、



肺超音波検査スコアはアーチファクトの解析に基づいており、浮腫や無気肺は判別できるが、BPDによる多彩な肺病変は判別できない<sup>64)</sup>。第四に、本研究はアジア圏の海拔高度に位置するNICUで行われているという環境的な要因や、医療圏の広さといった地理的要因が、在宅酸素療法の適応に影響した可能性がある。

#### 4. 小括

慢性肺疾患の病態を考慮し独自のプロトコルで行った本研究では、中等症・重症慢性肺疾患発症や在宅酸素療法の適応を高い精度で予測することができた。肺超音波検査にはX線検査を上回る様々な利点があり、慢性肺疾患の評価に有用である。

## 第5章 肺超音波検査における再現性/検者内一致度/検者間一致度

### 1. 方法

#### 1-1. 対象

茨城県立こども病院 NICU で前向き観察研究を行った。2018年4月から2020年8月に当院に入院した症例のうち、呼吸障害を伴わない症例を対象にした。呼吸機能に影響する疾患を合併する症例、つまり染色体異常、先天異常症候群、先天性肺疾患、先天性心疾患といった症例は除外した。この研究は院内倫理委員会の承認を得ており(29IRB-14)、また口頭と書面で患者の保護者もしくは代諾者から同意を得た。

#### 1-2. 肺超音波検査

再現性の評価のため、十分に肺超音波検査の経験がある1名の新生児専門医(Y.H.)と1名の小児科専門医(H.K.)が、呼吸障害のない10名の患者に肺超音波検査を行った。第2章と同様の方法で1名の患者で4枚の画像を保存し、2名の検者がそれぞれ40枚の画像を記録した。そしてその80枚の画像を無作為に配置し、1名の新生児専門医(A.H.)が読影し、再現性を評価した。

1名の新生児専門医(J.A.)と1名の小児科専門医(R.M.)がその80枚の

画像を独立して読影し、その結果から検者間一致度を評価した。

1名の小児科専門医（R.M.）はその80枚の画像を3ヶ月後に再度読影し、2回の読影における検者内一致度を評価した。

肺超音波検査の実施者は他者の画像から盲検化され、読影者も他者の読影結果から盲検化した。再現性・検者間一致度・検者内一致度はコーエンの重み付きカッパ係数で評価した。

## 2. 結果

コーエンの重み付きカッパ係数は、再現性で0.84(95%信頼区間0.73-0.95)、検者間一致度で0.91(95%信頼区間0.89-0.93)、検者内一致度で0.84(95%信頼区間0.77-0.91)であった。

## 3. 考察

本検討において、肺超音波検査スコアに関する高い再現性、検者間一致度、検者内一致度を示すことができた。本邦では肺超音波検査スコアはまだほとんど活用されていないが、本研究では臨床の現場における実効性を示すことができた。

#### 4. 小括

肺超音波検査は早産児にも活用することが可能である。新生児肺疾患の評価において、普遍的な画像診断のツールとして活用できると期待される。

## 第6章 総括

本研究では、長期臥床を要する早産児において日齢7には浮腫や無気肺は重力の影響を受けて肺内で不均一に分布するが、自発呼吸の確立や呼吸筋の成熟により、日齢28にはその不均一さは改善していたことを確認した。従来の画像検査ではこのような病態変化の評価は困難であるが、肺超音波検査を活用することで、肺病変分布とその経時変化を初めて明らかにすることができた。さらに、慢性肺疾患の重症度予測や在宅酸素療法の適応にも肺超音波検査は有用であることを明らかにした。早産児の肺超音波検査スコアは本邦ではまだほとんど普及していないが、臨床の現場における実効性も確認した。ただし肺超音波検査はアーチファクトの解析に基づいた技術であるため、心臓や腹部など他臓器に対する超音波検査による形態診断とは一線を画すものである。しかしながら様々な方向から侵襲なく繰り返し検査が可能であり、従来の肺画像検査の弱点を補う利点がある。今後はそれらの検査法を組み合わせることで、より詳細な病態の評価が可能と考えられる。また本研究の第3章と第4章では異なるプロトコルで肺超音波検査を行っており、検査時期や観察部位についてはいまだ標準化されていない。早産児の呼吸管理や病態の理解に肺超音波検査は有用である可能性がある。今後も検討を重ねていき、検査時期や観察部位など肺超音波検査における国際的に標準化された検査プロトコルの確立が望まれる。

## 謝辞

研究構想や統計学的処理,そして論文執筆まで細かく御指導いただきました茨城県立こども病院の新井順一先生に深く感謝いたします。キャリア形成の支援や博士論文の準備で御指導を頂いた筑波大学医学医療系小児内科の堀米仁志教授に深く感謝いたします。また、仕事や研究に勤しむ日々の精神的な支えとなった妻（はるか）、安らぎをもたらしてくれた二人の子（心陽・開登）、そして両親（父恒光,母裕子）にも感謝の意を伝えたいと思います。

## 出典

本学位論文では *Journal of Perinatology*. 2021 Aug 20:1–6. doi:  
10.1038/s41372-021-01189-1.および *American Journal of Perinatology*. 2020  
Dec 29. doi: 10.1055/s-0040-1721848.に掲載された内容を、それぞれ Springer  
Nature America 社の Springer Nature Author Service Team および Thieme 社の  
Permissions Coordinator より許可を得て再利用している.

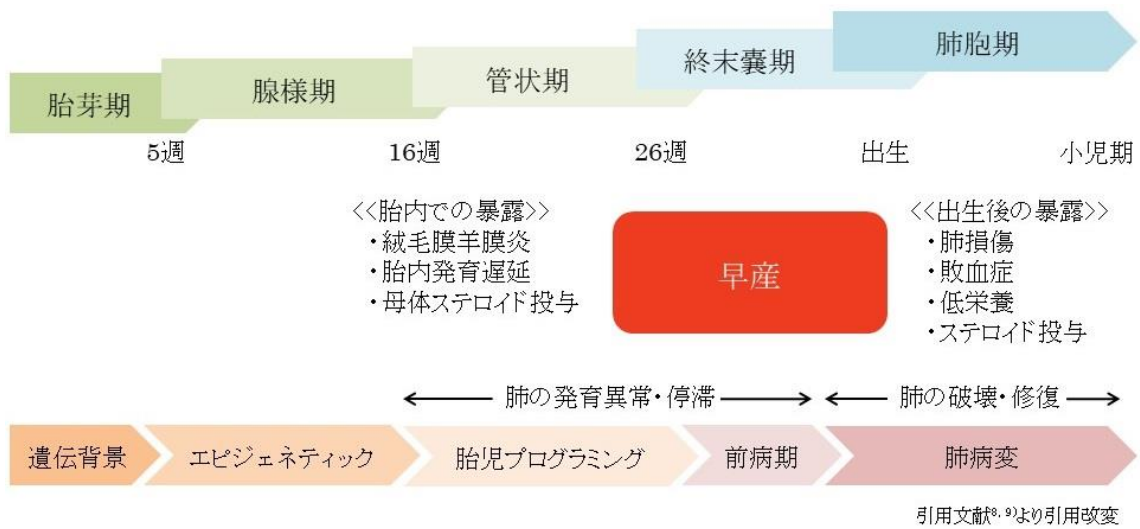


図 1 肺成熟を阻害する様々な因子

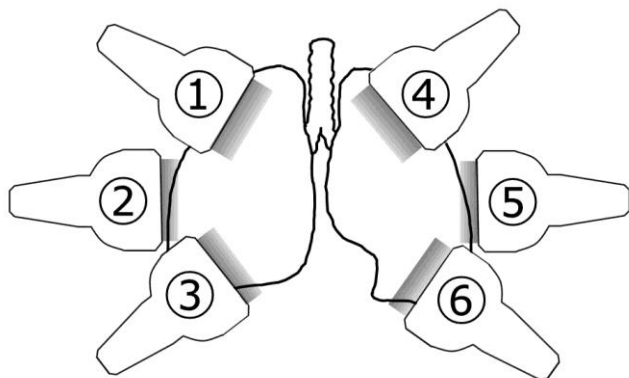


図 2 従来の肺超音波検査の観察部位

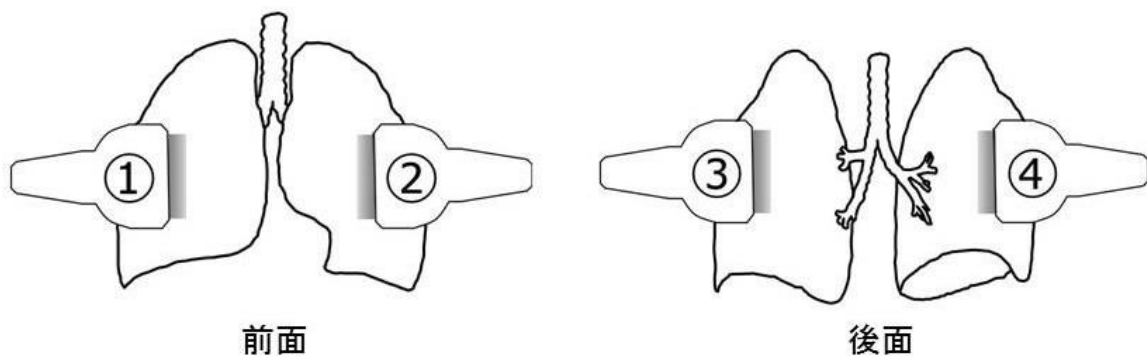


図 3 肺超音波検査の観察部位 (第 3 章)



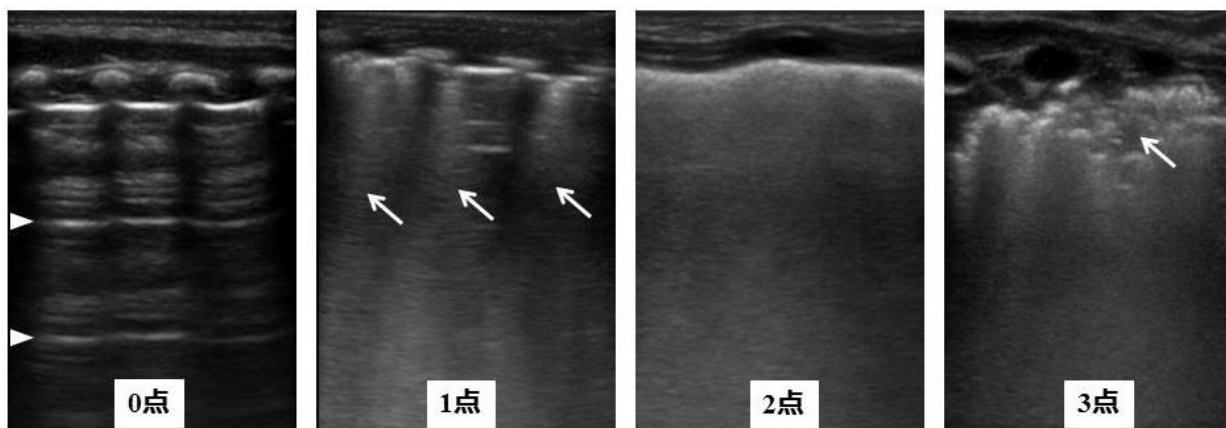


図 4 肺超音波検査スコア

0点：『Aライン』のみ

1点：『Aライン』と『Bライン』が混在

2点：『White Lung』

3点：『Consolidation』形成

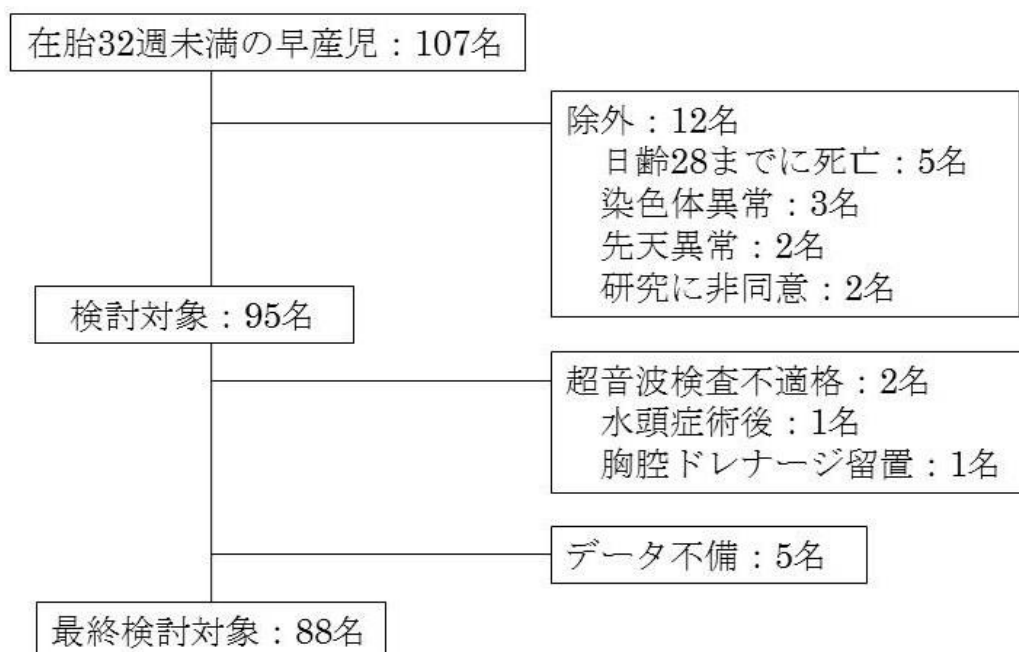


図 5 患者フロー（第3章）

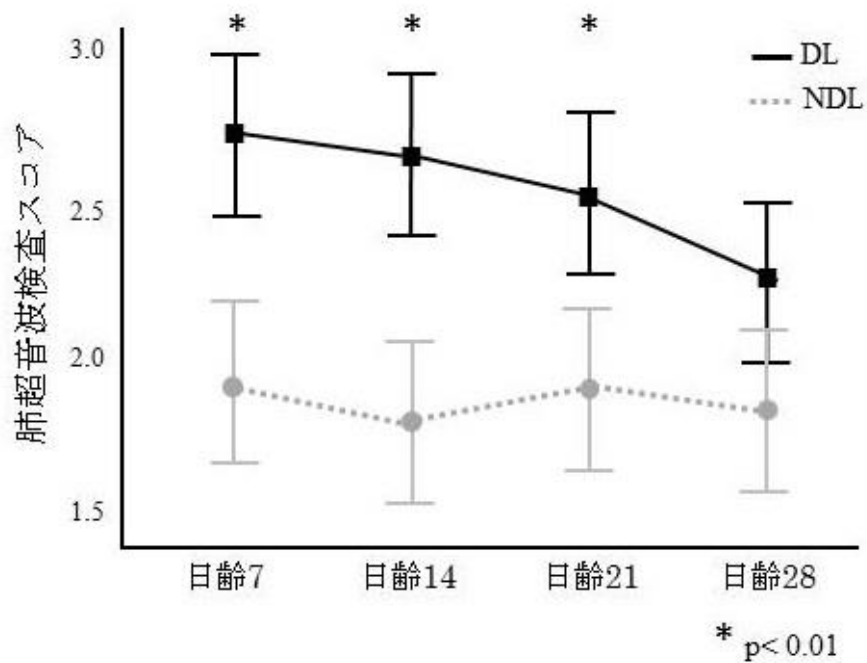


図 6 在胎 32 週未満の早産児における 2 群の肺超音波検査スコア (推定周辺平均)

DL ; Gravity-dependent lungs, NDL ; Gravity-nondependent lungs

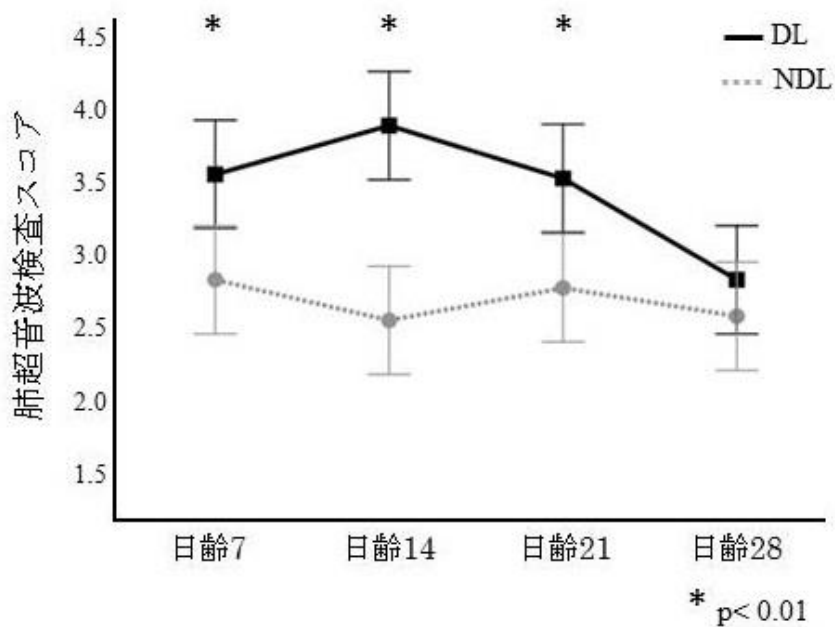


図 7 在胎 28 週未満の早産児における 2 群の肺超音波検査スコア (推定周辺平均)

DL ; Gravity-dependent lungs, NDL ; Gravity-nondependent lungs

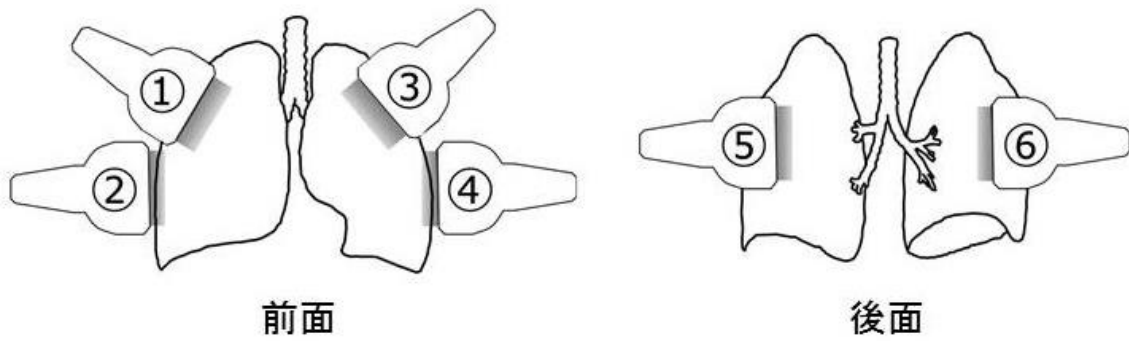


図 8 肺超音波検査の観察部位 (第 4 章)

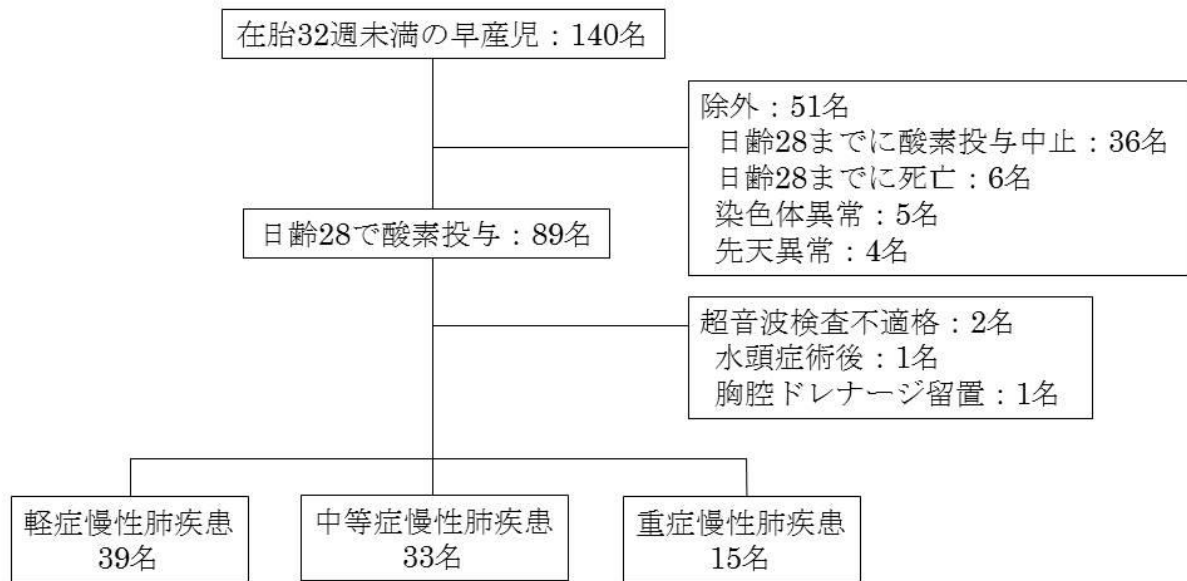


図 9 患者フロー (第 4 章)

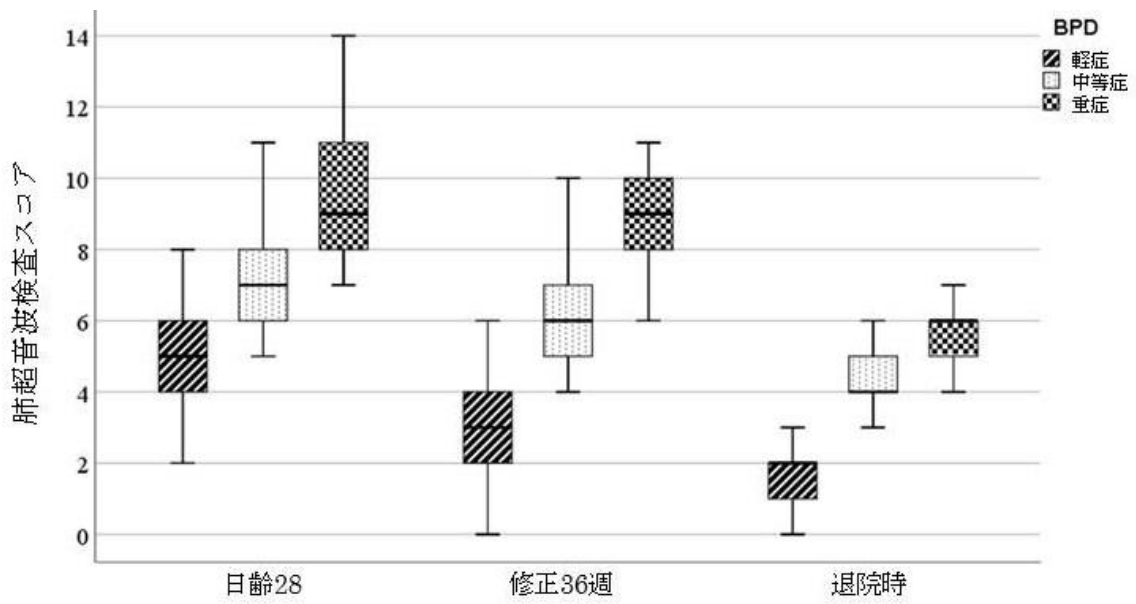


図 10 検査時期および慢性肺疾患重症度で分類した肺超音波検査スコア

BPD : bronchopulmonary dysplasia

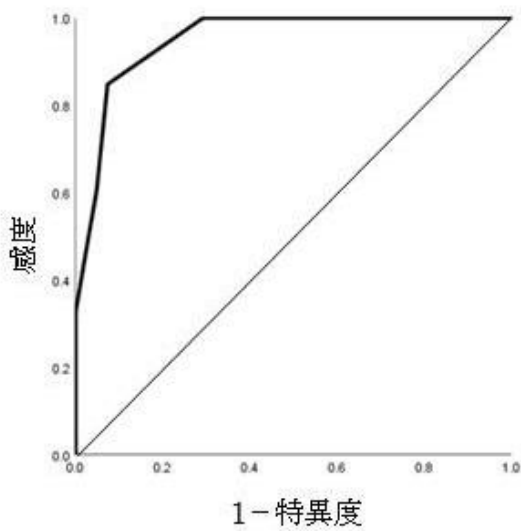


図 11 中等症・重症慢性肺疾患予測

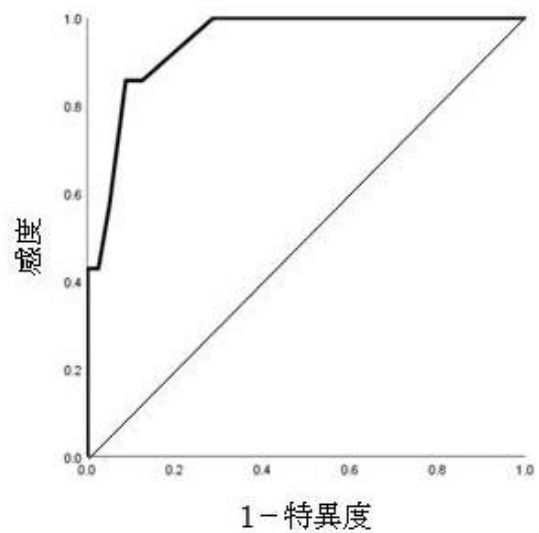


図 12 在宅酸素療法適応の予測

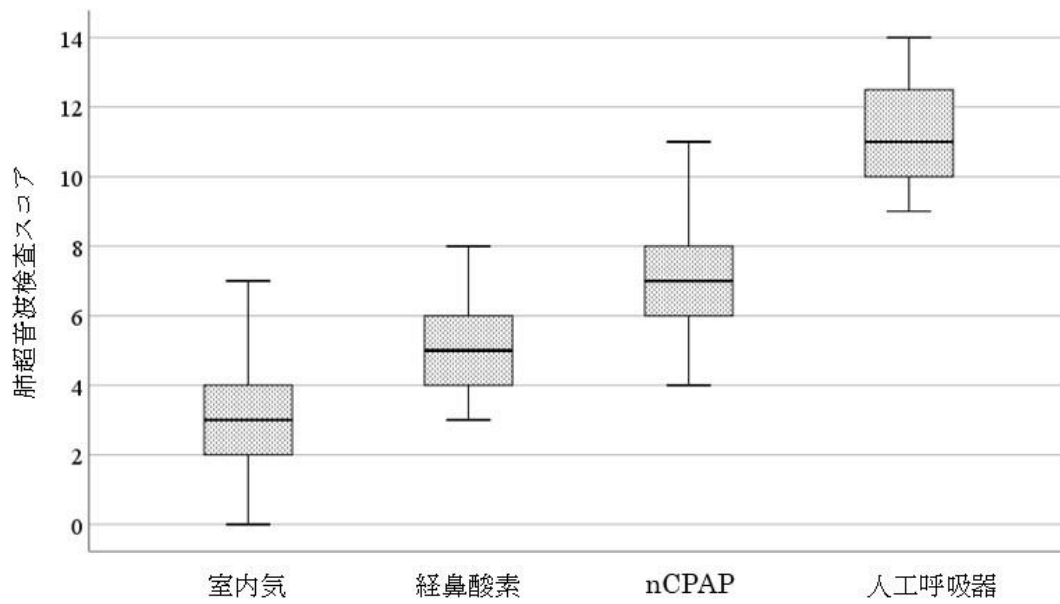


図 13 呼吸補助で分類した肺超音波検査スコア

nCPAP : nasal continuous positive airway pressure

表 1 National Institute of Child Health and Human Development が提唱し

た慢性肺疾患の重症度分類

	在胎 32 週未満	在胎 32 週以上
評価時期	修正 36 週または自宅退院の いずれか早い時期	日齢 56 または自宅退院の いずれか早い時期
軽症	酸素投与なし	
中等症	30%未満の酸素投与を要する	
重症	30%以上の酸素投与および陽圧換気（人工呼吸や CPAP）の 両方またはいずれか一方を要する	

CPAP : continuous positive airway pressure

表 2 新生児の肺画像検査の比較

	X線検査	CT検査	MRI検査	超音波検査
メリット	ベッドサイドで実施可能 日常的に使われる	得られる情報が多い	得られる情報が多い 被曝を伴わない	ベッドサイドで実施可能 様々な方向から観察可能 リアルタイムでの評価が可能 患児に与えるストレスが少ない
デメリット	被曝を伴う 立体的な評価ができない	検査室への移動を要する 被曝が大きい	検査室への移動を要する 鎮静を要する 時間がかかる	アーチファクトの解析に基づく ため具体的な病変の診断が困難

表 3 研究対象の背景 (第 3 章)

		全体		サブグループ	
		在胎 32 週未満 (N=88)		在胎 28 週未満 (N=38)	
在胎週数	中央値 (IQR)	29.6	(26.6-31.0)	26.0	(24.9-27.1)
出生体重 (g)	中央値 (IQR)	1021	(789-1442)	743	(650-907)
男児	n (%)	59	(67.0)	27	(71.1)
母体ステロイド投与	n (%)	66	(75.0)	34	(89.5)
絨毛膜羊膜炎	n (%)	31	(35.2)	12	(31.6)
帝王切開	n (%)	62	(70.5)	22	(57.9)
呼吸窮迫症候群	n (%)	50	(56.8)	26	(68.4)
中等症以上の BPD	n (%)	43	(48.9)	33	(86.8)
ステロイド全身投与	n (%)	25	(28.4)	25	(65.8)
人工呼吸管理日数	中央値 (IQR)	2	(2-15)	16	(4-39)
入院日数	中央値 (IQR)	83	(57-103)	109	(90-167)

BPD : bronchopulmonary dysplasia, IQR : interquartile range



表 4 検査時期で分類した呼吸補助の内訳 (第 3 章)

		日 齢 7		日 齢 14		日 齢 21		日 齢 28	
腹臥位	n (%)	77	(88)	74	(84)	72	(82)	57	(65)
室内気	n (%)	12	(14)	23	(26)	26	(30)	34	(39)
酸素投与	n (%)	13	(15)	9	(10)	14	(16)	12	(14)
CPAP	n (%)	38	(43)	38	(43)	33	(38)	31	(35)
人工呼吸管理	n (%)	25	(28)	18	(20)	15	(17)	11	(13)

CPAP : continuous positive airway pressure

表5 研究対象の背景 (第4章)

		全体 (n = 87)	軽症群 (n = 39)	中等症群 (n = 33)	重症群 (n = 15)	<i>P</i> value
在胎週数	平均 (標準偏差)	29.4 (2.4)	30.3 (1.4)	29.2 (2.1)	27.1 (2.6)	< .001
出生体重 (g)	中央値 (IQR)	1135 (898-1403)	1318 (1077-1466)	1130 (990-1376)	692 (562-762)	< .001
男児	n (%)	48 (55.2)	17 (43.6)	23 (69.7)	8 (53.3)	.215
子宮内発育不全	n (%)	8 (9.2)	2 (5.1)	1 (3.0)	5 (33.3)	< .001
母体ステロイド投与	n (%)	75 (86.2)	34 (87.2)	29 (87.9)	12 (80)	.581
絨毛膜羊膜炎	n (%)	31 (35.6)	9 (32.1)	15 (46.9)	7 (53.8)	.047
帝王切開	n (%)	65 (74.7)	31 (79.5)	21 (63.6)	13 (86.7)	.982
呼吸窮迫症候群	n (%)	41 (47.1)	13 (33.3)	15 (45.5)	13 (86.7)	< .001
ステロイド全身投与	n (%)	20 (23.0)	1 (2.6)	7 (21.2)	12 (80)	< .001
人工呼吸管理日数	中央値 (IQR)	3 (2-8.5)	2 (0-4)	3 (2-6)	19 (12-34)	< .001
入院日数	中央値 (IQR)	74 (63-101)	67 (59-75)	76 (69-101)	113 (97-149)	< .001
退院時の修正週数	中央値 (IQR)	40.9 (39.1-42.4)	40.5 (38.9-41.0)	40.6 (39.1-41.6)	45.4 (42.5-47.0)	< .001
在宅酸素療法	n (%)	7 (8.0)	0 (0)	0 (0)	7 (47)	< .001

IQR : interquartile range

表 6 母集団全体と慢性肺疾患重症度別の肺超音波検査スコア（中央値[IQR]）

	日齢 28	修正 36 週	退院時	<i>P</i> 値
全体 (N = 87)	7 [5 - 10]	5 [2 - 8]	3 [1 - 5]	<0.001
軽症群 (N = 39)	5 [4 - 6]	3 [2 - 4]	2 [1 - 2]	<0.001
中等症群 (N = 33)	7 [6 - 8]	6 [5 - 7]	4 [4 - 5]	<0.001
重症群 (N = 15)	9 [8 - 11]	9 [8 - 10]	6 [5 - 6]	<0.001
<i>P</i> 値	<0.001	<0.001	<0.001	

IQR : interquartile range

表 7 肺超音波検査スコアのカット値

カットオフ	感度, % (95% CI)	特異度, % (95% CI)	陽性尤度比, % (95% CI)	陰性尤度比, % (95% CI)	陽性的中率, % (95% CI)	陰性的中率, % (95% CI)
中等症・重症慢性肺疾患の予測						
7	85 (72-94)	92 (79-98)	11.1 (3.7-33.1)	0.16 (0.08-0.32)	93 (81-99)	84 (69-93)
8	65 (50-78)	95 (83-99)	12.6 (3.2-49.3)	0.37 (0.25-0.55)	94 (80-99)	69 (54-81)
9	35 (22-51)	100 (87-100)	∞	0.65 (0.52-0.80)	100 (73-100)	56 (43-68)
10	27 (15-42)	100 (87-100)	∞	0.73 (0.61-0.87)	100 (66-100)	53 (41-64)
在宅酸素療法の予測						
7	100 (47-100)	56 (45-67)	2.3 (1.8-2.9)	0 (0-NaN)	17 (7-31)	100 (89-100)
8	100 (47-100)	71 (60-81)	3.5 (2.5-4.9)	0 (0-NaN)	23 (10-42)	100 (91-100)
9	86 (42-100)	88 (78-94)	6.9 (3.6-13.2)	0.16 (0.03-1.01)	38 (15-65)	99 (92-100)
10	86 (42-100)	91 (83-96)	9.8 (4.5-21.1)	0.2 (0.1-1.0)	46 (19-75)	99 (93-100)

CI : confidence interval

図 4~7 および表 3・4 は *Journal of Perinatology*. 2021 Aug 20:1-6. doi:

10.1038/s41372-021-01189-1., そして図 9~12 および表 5~7 は *American*

*Journal of Perinatology*. 2020 Dec 29. doi: 10.1055/s-0040-1721848.より一部

改変し転載している.

## 参考文献

1. 谷垣伸治. 胎児肺成熟. 産科と婦人科. 2019. 第 86 巻増刊号 : 279-284.
2. 新生児臨床研究ネットワーク : 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(<http://plaza.umin.ac.jp/nrndata> : 2021 年 8 月 4 日アクセス)
3. 長和俊. 呼吸窮迫症候群治療薬. 周産期医学. 2018. 48 巻 2 号 : 183-185.
4. 藤村正哲. 新生児慢性肺疾患の動向と展望. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2018. 54 巻 1 号. 1-11.
5. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med. 1967. 276. 7 : 357-68.
6. WILSON MG, MIKITY VG. A new form of respiratory disease in premature infants. AMA J Dis Child. 1960. 99 : 489-499.
7. Krauss AN, Klain DB, Auld PA. Chronic pulmonary insufficiency of prematurity (CPIP). Pediatrics. 1975. 55. 1 : 55-58.
8. 南宏尚. 慢性肺疾患. 周産期医学. 2020. 50 巻 4 号 : 585-588.
9. ラングマン人体発生学第 10 版. 医学書院. 第 13 章. 213-220.
10. Adams EW, Counsell SJ, Hajnal JV, Cox PN, Kennea NL, Thornton AS, et al. Magnetic resonance imaging of lung water content and distribution in term and preterm infants. Am J Respir Crit Care Med. 2002. 166. 3 : 397-402.

11. Adams EW, Harrison MC, Counsell SJ, Allsop JM, Kennea NL, Hajnal JV, et al. Increased lung water and tissue damage in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2004. 145. 4 : 503-507.
12. Wilson AC. What does imaging the chest tell us about bronchopulmonary dysplasia? *Paediatr Respir Rev*. 2010. 11. 3 : 158-161.
13. Walkup LL, Tkach JA, Higano NS, Thomen RP, Fain SB, Merhar SL, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of bronchopulmonary dysplasia in the neonatal intensive care unit environment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. 192 : 1215-1222.
14. Liu J, Chen SW, Liu F, Li QP, Kong XY, Feng ZC. The diagnosis of neonatal pulmonary atelectasis using lung ultrasonography. *Chest*. 2015. 147 : 1013-1019.
15. Liu J, Lovrenski J, Ye Hlaing A, Kurepa D. Neonatal lung diseases: lung ultrasound or chest X-ray. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019. 20 : 1-6.
16. Louis D, Belen K, Farooqui M, Idiong N, Amer R, Hussain A et al. Prone versus supine position for lung ultrasound in neonates with respiratory distress. *Am J Perinatol*. 2021. 38 : 176-181.
17. 宇都宮明美. 体位と呼吸管理. *人工呼吸*. 2010. 27 卷 1 号 : 64-67.
18. Hough J, Trojman A, Schibler A. Effect of time and body position on ventilation in premature infants. *Pediatr Res*. 2016. 80. 4 : 499-504.
19. 小児慢性特定疾病情報センターホームページ  
([https://www.shouman.jp/disease/details/03\\_09\\_011/](https://www.shouman.jp/disease/details/03_09_011/) : 2021年8月4日ア

クセス)

20. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003. 8. 1 : 63-71.
21. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. 2006. 118 : 108-113.
22. Nakanishi H, Uchiyama A, Kusuda S. Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *J Perinatol*. 2016. 36. 10 : 890-896.
23. 中村伸彦. 慢性肺疾患治療薬. *周産期医学*. 2018. 48 卷 2 号 : 189-192.
24. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 1999. 46. 6 : 641-643.
25. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. 163. 7 : 1723-1729.
26. 須藤陽介, 佐々木綾子. 慢性肺疾患 - 在宅酸素療法を中心に. *小児科診療*. 2020. 23 卷 9 号 : 1137-1142.
27. DeMauro SB, Jensen EA, Bann CM, Bell EF, Hibbs AM, Hintz SR, Lorch SA. Home Oxygen and 2-Year Outcomes of Preterm Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*. 2019. 143(5) : e20182956.
28. 長谷川久弥. 早産児, 低出生体重児の成長と発達のみかた - 出生から AYA

世代まで一. 東京医学社. 2019. 229-36.

29. Vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, Robel-Tillig E. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *J Pediatr*. 2014. 164. 1 : 40-45.
30. Caskey S, Gough A, Rowan S, Gillespie S, Clarke J, Riley M, et al. Structural and Functional Lung Impairment in Adult Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Ann Am Thorac Soc*. 2016. 13. 8 : 1262-1270.
31. 野澤久美子. 慢性肺疾患の放射線診断. *周産期医学*. 2005. 32 巻 : 725-730.
32. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 2006. 367. 9520 : 1421-1431.
33. Mahut B, De Blic J, Emond S, Benoist MR, Jarreau PH, Lacaze-Masmonteil T, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007. 92. 6 : F459-F464.
34. Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR, Daltveit AK, Rosendahl K. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol*. 2006. 187. 4 : 1012-1018.
35. Lichtenstein DA, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding. *Chest*. 1995. 108. 5 :



1345-1348.

36. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care*. 2014. 9. 4 : doi: 10.1186/2110-5820-4-1.
37. 星野雄介, 新井順一, 雪竹義也, 金井雄, 鎌倉妙. 新生児の気胸に対する肺超音波検査の有用性. *日本小児科学会雑誌*. 2019. 123. 1112-1116.
38. Liu J, Wang Y, Fu W, Yang CS, Huang JJ. Diagnosis of neonatal transient tachypnea and its differentiation from respiratory distress syndrome using lung ultrasound. *Medicine (Baltimore)*. 2014. 93. 27. doi: 10.1097/MD.0000000000000197.
39. Liu J, Chen XX, Li XW, Chen SW, Wang Y, Fu W. Lung Ultrasonography to Diagnose Transient Tachypnea of the Newborn. *Chest*. 2016. 149. 5 : 1269-1275.
40. Sperandeo M, Rea G, Santantonio A, Carnevale V. Lung Ultrasonography in Diagnosis of Transient Tachypnea of the Newborn: Limitations and Pitfalls. *Chest*. 2016. 150. 4 : 977-978.
41. Ibrahim M, Omran A, AbdAllah NB, Ibrahim M, El-Sharkawy S. Lung ultrasound in early diagnosis of neonatal transient tachypnea and its differentiation from other causes of neonatal respiratory distress. *J Neonatal Perinatal Med*. 2018. 11. 3 : 281-287.
42. Raimondi F, Yousef N, Rodriguez Fanjul J, De Luca D, Corsini I, Shankar-Aguilera S, et al. A Multicenter Lung Ultrasound Study on Transient Tachypnea of the Neonate. *Neonatology*. 2019. 115. 3:263-268.

43. Li CS, Chu SM, Lien R, Mok TY, Hsu KH, Lai SH. Prospective investigation of serial ultrasound for transient tachypnea of the newborn. *Pediatr Neonatol.* 2020. 9 : S1875-9572(20)30141-8.
44. Ma HR, Liu J, Yan WK. Accuracy and Reliability of Lung Ultrasound to Diagnose Transient Tachypnoea of the Newborn: Evidence from a Meta-analysis and Systematic Review. *Am J Perinatol.* 2020. 26. doi: 10.1055/s-0040-1721134.
45. Brat R, Yousef N, Klifa R, Reynaud S, Shankar Aguilera S, De Luca D. Lung Ultrasonography Score to Evaluate Oxygenation and Surfactant Need in Neonates Treated With Continuous Positive Airway Pressure. *JAMA Pediatr.* 2015. 169. 8 : e151797.
46. Perri A, Riccardi R, Iannotta R, Di Molfetta DV, Arena R, Vento G, Zecca E. Lung ultrasonography score versus chest X-ray score to predict surfactant administration in newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2018. 53. 9 : 1231-1236.
47. De Martino L, Yousef N, Ben-Ammar R, Raimondi F, Shankar-Aguilera S, De Luca D. Lung Ultrasound Score Predicts Surfactant Need in Extremely Preterm Neonates. *Pediatrics.* 2018. 142. 3 : e20180463.
48. Oktem A, Yigit S, Oğuz B, Celik T, Haliloğlu M, Yurdakok M. Accuracy of lung ultrasonography in the diagnosis of respiratory distress syndrome in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020. 34. 2 : 281-286.
49. Pang H, Zhang B, Shi J, Zang J, Qiu L. Diagnostic value of lung

- ultrasound in evaluating the severity of neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Radiol.* 2019. 116 : 186-191.
50. Razak A, Faden M. Neonatal lung ultrasonography to evaluate need for surfactant or mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020. 105. 2:164-171.
51. Lodha A, Bhandari V. Use of Lung Ultrasound to Improve Timeliness of Surfactant Replacement in Respiratory Distress Syndrome: Are we Ready? *J Pediatr.* 2019. 212 : 8-10.
52. Sabour S. Lung ultrasound in evaluating the severity of neonatal respiratory distress syndrome: Methodological issues on diagnostic value and prediction to avoid misinterpretation. *Eur J Radiol.* 2019. 120 : 108663.
53. Perri A, Tana M, Riccardi R, Iannotta R, Giordano L, Rubortone SA, et al. Neonatal lung ultrasonography score after surfactant in preterm infants: A prospective observational study. *Pediatr Pulmonol.* 2020. 55. 1 : 116-121.
54. Gregorio-Hernández R, Arriaga-Redondo M, Pérez-Pérez A, Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M. Lung ultrasound in preterm infants with respiratory distress: experience in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 2020. 179. 1 : 81-89.
55. Corsini I, Parri N, Ficial B, Dani C. Lung ultrasound in the neonatal intensive care unit: Review of the literature and future perspectives. *Pediatr Pulmonol.* 2020. 55. 7 : 1550-1562.

56. Vardar G, Karadag N, Karatekin G. The Role of Lung Ultrasound as an Early Diagnostic Tool for Need of Surfactant Therapy in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Am J Perinatol.* 2020. 16. doi: 10.1055/s-0040-1714207.
57. Rodriguez-Fanjul J, Jordan I, Balaguer M, Batista-Muñoz A, Ramon M, Bobillo-Perez S. Early surfactant replacement guided by lung ultrasound in preterm newborns with RDS: the ULTRASURF randomised controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2020. 179. 12 : 1913-1920.
58. Elsayed YN, Hinton M, Graham R, Dakshinamurti S. Lung ultrasound predicts histological lung injury in a neonatal model of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2020. 2 : 10.1002/ppul.24993. doi : 10.1002/ppul.24993.
59. De Luca D, Yousef N. Pharmaceutical Expenditure Is Unchanged with Ultrasound-Guided Surfactant Administration. *Am J Perinatol.* 2020. doi: 10.1055/s-0040-1715821.
60. Piastra M, Yousef N, Brat R, Manzoni P, Mokhtari M, De Luca D. Lung ultrasound findings in meconium aspiration syndrome. *Early Hum Dev.* 2014. 90. Suppl 2 : S41-3. Doi : 10.1016/S0378-3782(14)50011-4.
61. Liu J, Cao HY, Fu W. Lung ultrasonography to diagnose meconium aspiration syndrome of the newborn. *J Int Med Res.* 2016. 44. 6 : 1534-1542.
62. Dell'Orto V, Centorrino R, De Luca D. Ultrasound-guided lung lavage for

- life-threatening bronchial obstruction due to meconium plug. *J Clin Ultrasound*. 2020. 11. doi : 10.1002/jcu.22917.
63. Brusa G, Savoia M, Vergine M, Bon A, Copetti R, Cattarossi L. Neonatal Lung Sonography: Interobserver Agreement Between Physician Interpreters With Varying Levels of Experience. *J Ultrasound Med*. 2015. 34. 9 : 1549-1554.
64. Escourrou G, De Luca D. Lung ultrasound decreased radiation exposure in preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 2016. 105. 5 : e237-239.
65. Gomond-Le Goff C, Vivalda L, Foligno S, Loi B, Yousef N, De Luca D. Effect of Different Probes and Expertise on the Interpretation Reliability of Point-of-Care Lung Ultrasound. *Chest*. 2020. 157. 4 : 924-931.
66. Singh Y, Tissot C, Fraga MV, Yousef N, Cortes RG, Lopez J, et al. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care*. 2020. 24. 1 : 65.
67. 酒井文和. 日本胸部臨床. 2005. 64 卷 5 号 : 423-441.
68. Gajski G, Milković D, Ranogajec-Komor M, Miljanić S, Garaj-Vrhovac V. Application of dosimetry systems and cytogenetic status of the child population exposed to diagnostic X-rays by use of the cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *J Appl Toxicol*. 2011. 31 : 608-617.

69. Lovrenski J. Lung ultrasonography of pulmonary complications in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Ups J Med Sci.* 2012. 117. 1 : 10-17.
70. Lovrenski J. Pediatric lung ultrasound - pros and potentials. *Pediatr Radiol.* 2020. 50. 3 : 306-313.
71. Isayama T. The clinical management and outcomes of extremely preterm infants in Japan: past, present, and future. *Transl Pediatr.* 2019. 8. 3 : 199-211.
72. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011. 183. 12 : 1715-1722.
73. Subhedar NV, Hamdan AH, Ryan SW, Shaw NJ. Pulmonary artery pressure: early predictor of chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998. 78. 1 : F20-24.
74. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988. 82. 4 : 527-532.
75. Ryan SW, Nycyk J, Shaw BN. Prediction of chronic neonatal lung disease on day 4 of life. *Eur J Pediatr.* 1996. 155. 8 : 668-671.
76. Overstreet DW, Jackson JC, van Belle G, Truog WE. Estimation of mortality risk in chronically ventilated infants with bronchopulmonary

- dysplasia. *Pediatrics*. 1991. 88. 6 : 1153-1160.
77. Khan S, Concina VA, Schneider D, Westgate P, Arriagada S, Bada H. Role of NT-proBNP in the prediction of moderate to severe Bronchopulmonary Dysplasia in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2020. 55. 2 : 376-382.
78. Malkar MB, Gardner WP, Mandy GT, Stenger MR, Nelin LD, Shepherd EG, Welty SE. Respiratory severity score on day of life 30 is predictive of mortality and the length of mechanical ventilation in premature infants with protracted ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2015. 50. 4 : 363-369.
79. Álvarez-Fuente M, Moreno L, Mitchell JA, Reiss IK, Lopez P, Elorza D, Duijts L, Avila-Alvarez A, Arruza L, Ramirez Orellana M, Baraldi E, Zaramella P, Rueda S, Gimeno-Díaz de Atauri Á, Guimarães H, Rocha G, Proença E, Thébaud B, Del Cerro MJ. Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge. *Pediatr Res*. 2019. 85. 4 : 432-441.
80. Abdelmawla M, Louis D, Narvey M, Elsayed Y. A Lung Ultrasound Severity Score Predicts Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2019. 36. 13 : 1357-1361.
81. Alonso-Ojembarrena A, Lubián-López SP. Lung ultrasound score as early predictor of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol*. 2019. 54. 9 : 1404-1409.
82. Avni EF, Cassart M, de Maertelaer V, Rypens F, Vermeylen D, Gevenois

- PA. Sonographic prediction of chronic lung disease in the premature undergoing mechanical ventilation. *Pediatr Radiol*. 1996. 26. 7 : 463-469.
83. Pieper CH, Smith J, Brand EJ. The value of ultrasound examination of the lungs in predicting bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Radiol*. 2004. 34. 3 : 227-231.
84. 新生児蘇生法普及事業([https://www.ncpr.jp/eng/course\\_material.html](https://www.ncpr.jp/eng/course_material.html) : 2021年8月4日アクセス)
85. 新生児医療連絡会. NICU マニュアル第5版. 2014年. 金原出版
86. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999 . 103 . 2 : E24. doi: 10.1542/peds.103.2.e24.
87. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011. 378. 9803 : 1627-1634.
88. Louis D, Belen K, Farooqui M, Idiong N, Amer R, Hussain A, et al. Prone versus Supine Position for Lung Ultrasound in Neonates with Respiratory Distress. *Am J Perinatol*. 2021. 38. 2 : 176-181.
89. Alonso-Ojembarrena A, Serna-Guerediaga I, Aldecoa-Bilbao V,



- Gregorio-Hernández R, Alonso-Quintela P, Concheiro-Guisán A, et al. The Predictive Value of Lung Ultrasound Scores in Developing Bronchopulmonary Dysplasia: A Prospective Multicenter Diagnostic Accuracy Study. *Chest*. 2021. 6 : S0012-3692(21)00468-2.
90. Jain L, Dudell GG. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section. *Semin Perinatol*. 2006. 30. 5 : 296-304.
91. Hooper SB, Te Pas AB, Kitchen MJ. Respiratory transition in the newborn: a three-phase process. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016. 101. 3 : F266-271.
92. Hoshino Y, Arai J, Miura R, Takeuchi S, Yukitake Y, Kajikawa D, et al. Lung Ultrasound for Predicting the Respiratory Outcome in Patients with Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*. 2020 . doi: 10.1055/s-0040-1721848.
93. Loi B, Vigo G, Baraldi E, Raimondi F, Carnielli VP, Mosca F, et al. Lung Ultrasound to Monitor Extremely Preterm Infants and Predict Bronchopulmonary Dysplasia. A Multicenter Longitudinal Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021. 203. 11 : 1398-1409.
94. Oulego-Erroz I, Alonso-Quintela P, Terroba-Seara S, Jiménez-González A, Rodríguez-Blanco S. Early assessment of lung aeration using an ultrasound score as a biomarker of developing bronchopulmonary dysplasia: a prospective observational study. *J Perinatol*. 2021. 41. 1 : 62-68.

95. Szymański P, Kruczek P, Hożejowski R, Wais P. Modified lung ultrasound score predicts ventilation requirements in neonatal respiratory distress syndrome. *BMC Pediatr.* 2021. 21. 1. doi: 10.1186/s12887-020-02485-z.
96. Zong HF, Guo G, Liu J, Bao LL, Yang CZ. Using lung ultrasound to quantitatively evaluate pulmonary water content. *Pediatr Pulmonol.* 2020. 55. 3 : 729-739.
97. Zong HF, Guo G, Liu J, Bao LL, Yang CZ. Using lung ultrasound to quantitatively evaluate pulmonary water content. *Pediatr Pulmonol.* 2020. 55. 3 : 729-739.
98. Moya MP, Bisset GS 3rd, Auten RL Jr, Miller C, Hollingworth C, Frush DP. Reliability of CXR for the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Radiol.* 2001. 31. 5 : 339-342.
99. Tonson la Tour A, Spadola L, Sayegh Y, Combescure C, Pfister R, Argiroffo CB, et al. Chest CT in bronchopulmonary dysplasia: clinical and radiological correlations. *Pediatr Pulmonol.* 2013. 48. 7 : 693-698.
100. Kurepa D, Zaghoul N, Watkins L, Liu J. Neonatal lung ultrasound exam guidelines. *J Perinatol.* 2018. 38. 1 : 11-22.
101. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. 24. 10 : CD001146.
102. Liebowitz MC, Clyman RI. Predicting the Need for Home Oxygen

- Therapy in Preterm Infants Born Before 28 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol.* 2016. 33. 1 : 34-39.
103. De Luca D. Semiquantitative lung ultrasound scores are accurate and useful in critical care, irrespective of patients' ages: The power of data over opinions. *J Ultrasound Med.* 2020. 39. 6 : 1235-1239.
104. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest.* 2015. 147. 6 : 1659-1670.
105. Lichtenstein D, van Hooland S, Elbers P, Malbrain ML. Ten good reasons to practice ultrasound in critical care. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014. 46. 5 : 323-335.
106. Copetti R. Is lung ultrasound the stethoscope of the new millennium? Definitely yes! *Acta Med Acad.* 2016. 45. 1 : 80-81.
107. Conlon TW, Nishisaki A, Singh Y, Bhombal S, De Luca D, Kessler DO, et al. Moving Beyond the Stethoscope: Diagnostic Point-of-Care Ultrasound in Pediatric Practice. *Pediatrics.* 2019. 144. 4 : e20191402.
108. Cox EGM, Koster G, Baron A, Kaufmann T, Eck RJ, Veenstra TC, et al. Should the ultrasound probe replace your stethoscope? A SICS-I sub-study comparing lung ultrasound and pulmonary auscultation in the critically ill. *Crit Care.* 2020. 24. 1 : 14.