

200717005A

厚生労働省科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究

「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のための

フルチカゾン吸入に関する臨床研究」

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 田村正徳

平成 20 年 (2008) 3 月

目 次

I : 総括研究報告書	1
超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究	
田村 正徳	

II : 分担研究報告書

1. 「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究」

田村 正徳

「新生児の慢性肺疾患 2005 年全国調査」・・・14

南 宏尚 田村 正徳

「慢性肺疾患を合併した 2000 年出生超低出生体重児の 6 歳時予後」・・・18

上谷 良行

「慢性肺疾患を合併した 2003 年出生極低出生体重児の 3 歳時予後」・・・21

三科 潤

「実験的絨毛膜羊膜炎における肺の機能的・構造的変化およびステロイド療法の影響に関する検討」・・・24

鈴木 啓二 田村 正徳

2. 「多施設共同臨床試験の実施に関する研究」・・・26

平野 慎也

3. 「胎盤の病理検査とその総合評価に関する研究」・・・31

中山 雅弘

4. 「超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入有効性と安全性に関する研究」・・・34

中村 友彦 平野 慎也

II : 研究成果の刊行に関する一覧表

III : 試験実施計画書

超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防に対するフルチカゾン吸入療法の多施設ランダム化二重盲検比較試験

中村 友彦 藤村 正哲

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業：臨床研究・予防・治療技術開発研究)
(総括) 研究 19 年度終了報告書

超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床
研究

主任) 研究者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科教授

研究要旨

日本の新生児死亡率は世界で最も低くなっているが、特に超低出生体重児では約半数が慢性肺障害(CLD)に罹患し、成長発達障害の主要な危険因子となっている。本研究では、ステロイド吸入による CLD 発症予防効果と安全性を多施設共同試験で実証するとともに、我が国における CLD 児の発症状況、発達成長への影響を調査し、胎盤病理検査やモデル動物実験を踏まえて、発症原因と危険因子を解明することにより、CLD の発症予防と早期治療法の開発に貢献する。

分担研究者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療
センター小児科
平野慎也 大阪府立母子保健総合医療
センター新生児科
中山雅弘 大阪府立母子保健総合医療
センター周産期病理学検査科
中村友彦 長野県立こども病院
総合周産期母子医療センター

研究協力者

南 宏尚 愛仁会高槻病院小児科
上谷良行 兵庫県立こども病院小児科
三科 潤 東京女子医科大学母子総合
医療センター
河野由美 東京女子医科大学母子総合
医療センター
川本 豊 愛染橋病院総合周産期
母子センター
森臨太郎 大阪府立母子保健総合
医療センター
鈴木啓二 埼玉医科大学総合医療
センター新生児科
側島久典 埼玉医科大学総合医療
センター新生児科

A. 研究目的

我が国の新生児死亡率は世界で最も低くなっている。その一方では、未熟な肺に人工呼吸を行う結果として発生する慢性肺疾患の増加という新たな課題が出現した。特に超低出生体重児では約半数が慢性肺障害 (CLD) に罹患し、生命的予後を左右するだけでなく成長発達障害の主要な危険因子となっている。本研究では、我が国における CLD の経年的な発症状況を調査研究し、CLD が超低出生体重児の成長発達に及ぼしている影響について疫学的研究をする。同時に、モデル動物実験と胎盤所見より CLD の発症原因

の検索をおこない、CLDの原因究明とともに予知の可能性について研究する。さらに新生児臨床研究ネットワーク：Neonatal Research Network JAPANを研究母体としてCLD発症予防のためのステロイド吸入試験の全国多施設共同試験を組み合わせることにより、超低出生体重児で大きな課題であるCLD児の、発症・予後の疫学的研究、原因・予知研究、ならびに発症予防に関する研究をおこなう。

B. 研究方法

課題名：我が国における超低出生体重児の慢性肺障害の発生状況と成長・発達に及ぼす影響の研究

1) 2005年出生極低出生体重児のCLD発症状況と施設間比較調査から、発症に関わる諸因子について分析し、CLD防止・治療ガイドラインを作成する。

2) 2003年に総合周産期医療センターに入院した極低出生体重児の3歳時の成長・発達調査からCLD児と参照群を比較検討する。

3) 2000年出生児の慢性肺疾患全国調査と超低出生体重児の3歳と6歳時予後全国調査のデータベースを結合し、CLDを合併した超低出生体重児の3歳時と6歳時の発達を比較検討する。

4) 絨毛膜羊膜炎(chorioamnionitis-CAM)モデル動物を開発してCLDの危険因子を同定し対

処法を検討する。

課題名 多施設共同臨床試験の実施に関する研究

Primary endpointとして酸素投与期間の減少、Secondary endpointとして慢性肺障害の発症率低下、修正1歳半、暦3歳での発達障害の減少を評価項目として、わが国の主要新生児集中治療施設を持つ医療機関でフルチカゾン吸入療法のランダム化二重盲検比較試験を開始(平成17(2007)年5月)した。

日本の新生児医療での臨床研究を推進し、また治療における有効性のエビデンスの確立にむけ設立された新生児臨床研究ネットワーク：

Neonatal Research Network JAPAN (子ども家庭総合研究事業 厚生労働科学研究 1998 分担研究者 藤村正哲；超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班)を研究母体として行った。

課題名 胎盤の病理検査とその総合評価

上行性感染症は、羊水中の感染症であるので胎盤表面の絨毛膜・羊膜や臍帯が主たる炎症の場となる。従って、絨毛膜羊膜炎(chorioamnionitis)と呼ばれる。昨年度は、胎盤からのウレアプラズマ検出の有無およびその胎

盤病理所見との関連を検討した。胎盤病理においては、1例を除き胎盤胎児面と臍帯に高度の炎症細胞の浸潤が見られた。特に胎盤胎児面においては羊膜直下と絨毛膜下により強い浸潤のパターン(二層性パターン)を示した。臍帯においてはそれぞれ少数であるが、臍帯上皮直下に浸潤するパターンおよび亜急性壊死性臍帯炎(SNF)に類似する浸潤パターンを認め、通常の臍帯炎(血管周囲)と異なる所見であった。今年度は、遷延性、持続性の状態としての亜急性壊死性臍帯炎(SNF)を示した症例に対して、その浸潤細胞の同定と炎症の場におけるサイトカイン発現の検討を行った。

(倫理面への配慮)

1. 疫学研究に関する倫理指針(平成19年11月1日)及び臨床研究に関する倫理指針(平成15年7月16日)を遵守して研究を行う。「疫学研究の倫理指針」に則り、集積したデータベースを非連結匿名化する。また、個人が特定されるような個人情報については、データベース項目に含めないことで、個人情報保護に配慮している。
2. 本研究の各施設における実施については、施設の定める臨床研究承認手続きを遵守しつつ、施設としての承認が得られた場合にのみ実施する。研究計画は参加施設の然

るべき委員会(IRB等)において承認を受けること。必要に応じて委託契約など、所定の手続きを行う。

3. 文書による患者・代諾者への説明と同意の実施。

新生児臨床試験に関する倫理的なガイドラインは、GCP,ICH-E11にのっとりその条項を遵守する。説明書、同意書は研究班として別に定める。個々の実施施設は研究班の説明書、同意書に変更を加えることができる。

4. 個別課題の臨床試験実施に際しては対象の適格条件を厳密にするとともに、試験実施後も重篤な有害事象発症時は、直ちに主任研究者、分担研究者、研究諮問委員会および厚生労働省へ報告の上、家族にも説明して試験の中止を含め検討する

C. 研究結果および考察

1995年、2000年に引き続いて2005年のCLD発生状況と関連因子を全国的な規模で調査を行い、2005年出生の超低出生体重児の87%のデータを回収出来た。1995年、2000年に比較すると総CLD発症率は57.7%、重症CLD発症率は35.8%、在宅酸素療法施行率は12.4%と増加していたが、出生体重毎の発症率は変化しておらず、700g未満の著しい低出生体重児や早産の生存例が増加したことによる見かけ

の上昇であった。CLD 発症率の施設間差異が大きいので、呼吸管理法内容の調査結果を分析した結果では、出生前経母体ステロイドや吸入ステロイド療法や n-CPAP を積極的に行っている施設では CLD 発症率が低く、SpO₂ の目標値と上限値を高く設定している施設では CLD 発症率が高い傾向が認められた。病因としては、子宮内感染症などの炎症による早産児での発症率が増加しており、吸入ステロイド療法はこれらの症例で、予防法として期待できると考えられた。こうした疫学的調査結果とシステマティックレビューから CLD 発症防止・治療のガイドライン作りを分担研究者と研究協力員を中心に開始した。

総合周産期母子医療センターに入院した 2003 年出生の極低出生体重児のうち、厚生労働科学研究「周産期ネットワークワーク班」周産期データベースに登録された症例では 3 歳時の神経学的合併症は 37%:17% と CLD 群で有意に高かった。呼吸器系の合併症でも、「気管支喘息合併」は 13.4%: 5.1%、「反復性呼吸器感染」は 6.9%:2.4%、「在宅酸素療法」も 6.4%:1.9%、と CLD 群で有意に高頻度であった。

2000 年出生の超低出生体重児の 3 歳時と 6 歳時予後調査の比較検討では、6 歳時の脳性麻痺の頻度は 3 歳時調査の頻度と差はなかったが、精神発達評

価において異常評価の頻度が高くなっていた。3 歳時と違って 6 歳時では、CLD の有無で脳性麻痺の頻度、視力障害の頻度や在宅酸素および気管支喘息の頻度、反復性呼吸器感染に関しては差を認めなくなっていた。

妊娠 20 日の SD ラットにおいて胎児の各羊水腔にエンドトキシン(LPS)を注入して実験的 CAM モデルを作成することに成功した。次年度からはこの CAM モデルを用いて、CLD の増悪要因と吸入ステロイド療法の作用機序の解析を行いたい。

平成 18 年 5 月より試験が開始され、途中平成 19 年 1 月末より 5 月末まで試験薬の有効期限切れにともない、新規エントリーを中止したが、平成 20 年 3 月時点での登録数は 103 例である。6 ヶ月を経過したところで登録状況を確認、施設調査を行った。その結果倫理委員会等審査委員会への施設支援、除外基準の変更による研究計画書の改訂、また他の施設に参加を呼びかけ、その後の登録症例の動きを見ながら参加施設を増やし、現在 26 施設となり、継続進行中である。特に大きな有害事象は認めていない。

胎盤病理研究の結果からは H.E. 染色では、胎盤の絨毛膜羊膜に広汎な炎症細胞浸潤が認められた。好中球の浸潤が主たるものであったが、円形核を持つ細胞の浸潤も数多く認められ、そ

れらは未熟好中球、リンパ球、組織球の区別が困難であった。浸潤細胞の性格を決定するための免疫染色では、ほとんどの細胞が MPO を発現しており、顆粒球系の細胞であった。CD68 を発現する組織球はごく少量であった。LCA を発現するリンパ球は検出されなかった。IL6、IL1- β は、絨毛膜羊膜、臍帯ともに強い発現が見られた。IL8 は、症例ごとに発現量に差異が見られた。TGF- β は、絨毛膜羊膜に強く発現され、TNF- α は臍帯の炎症部位で強い発現が見られた。IL10 はほとんど発現されていなかった。

D. 結論

我が国における CLD の経年的な発症状況を調査研究し、CLD が超低出生体重児の成長発達に及ぼしている影響について疫学的研究し、人工呼吸中の肺保護戦略の普及にもかかわらず 2005 年出生児でも CLD 発症は 1995、2000 年の調査に比較して減少しておらず、これはより未熟な児の救命率向上による事が判明した。施設間 CLD 発症率較差の分析から、CLD の発症や増悪因子を解析し、その予防・治療指針の作成にとりかかることが出来た。CLD あり児は、3 歳の時点では脳性麻痺、視力障害、聴力障害の児が多く、総合発達評価でも異常を示す児が多い傾向があるが、6 歳の時点では、神

経障害・呼吸障害とも CLD の影響は少なくなっていた。妊娠ラットを用いた CAM モデルを作成することに成功したので、今後はこの CAM モデルを用いて、CLD の増悪要因と吸入ステロイド療法の作用機序の解析が進むと期待される。

胎盤病理検査より子宮内感染症が、CLD 発症の重要な因子であることが分かり、ステロイド吸入は、これらの児の CLD 発症予防に十分期待される。

多施設共同試験を平成 18 年 5 月より試験が開始され、平成 20 年 3 月時点での登録数は 103 例である。試験参加施設は現在 26 施設となり、継続進行中である。特に大きな有害事象は認めていない。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

(田村正徳)

1. 田村正徳. Consensus2005 に基いた新生児蘇生法ガイドラインとその普及事業. 日本小児科学会雑誌. 2008;112;1:1-7
2. 田村正徳. 分娩室での蘇生”新しい考え方と Consensus2005 の概要”, 臨床婦人科産科, 2008;62(2):115-119.

3. Ezaki S, Clara K, Suzuki K, Kondo T, Tamura M. Resuscitation of preterm infants with reduced concentration of inspired oxygen -less oxidative stress than 100% oxygen-. Journal of Pediatrics and Child Health 43.43(supple):112.2007
4. Ezaki S, Ito T, Suzuki K, Tamura M, Association between Total Antioxidant Capacity in Breast Milk and Postnatal Age in Days in Premature Infants., Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition., 2007; In Press.
5. 近藤乾, 田村正徳, 「わが国のNICUにおける新生児心肺蘇生法研修体制に関するアンケート調査結果」周産期医学. 2007;37(2):177-180
6. 田村正徳監修、日本版救急蘇生ガイドラインに基づく 新生児蘇生法インストラクターマニュアル、日本周産期・新生児医学会、東京、2008
7. 田村正徳監修、日本版救急蘇生ガイドラインに基づく 新生児蘇生法講習会講義スライド(CD-ROM for Windows)、日本周産期・新生児医学会、東京、2008
8. 伊藤智朗、田村正徳、先天性横隔膜ヘルニアの長期フォローアップ、小児外科, 2007;39(10):1127-1131.
9. 田村正徳、分娩立ち会いと新生児心肺蘇生, Neonatal Care, 2007;20:42-60.
10. 田村正徳、新生児の蘇生, 救急医学, 2007;31(9):1073-1079
11. 田村正徳、”特集：助産師に役立つ救急時の取り扱い 日本版新生児心肺蘇生法普及講習会推進事業”, 助産師, 2007;61(3):6-16.
12. 田村正徳、Consensus2005に則った新しい「新生児心肺蘇生法ガイドライン」, ニキュ・メイ ト, 2007;19:1-2.
13. 斎藤孝美、田村正徳、超低出生体重児の栄養と予後, 周産期医学, 2007;37(4):469-472.
14. 田村正徳、ハイリスク妊娠プログラマ 周産期スタッフのための実践的診断指針 新しい新生児心肺蘇生法. パリネタル ケア夏季増刊号. 2007;337:252-263
15. 田村正徳、新生児心肺蘇生法. 産婦人科の世界. 2007;59(4):323-334
16. 櫻井淑男, 田村正徳、出生直後の新生児心肺蘇生法における気管挿管. 周産期医学. 2007;37(2):239-244
17. 田村正徳、北米における新生児蘇生プログラム(NRP)の普及の背景と、その必要性. 助産雑誌. 2007;61(2):94-99
18. 和田雅樹, 田村正徳、新生児心肺蘇

- 生^oカラム(NRP)の実際—胸骨圧迫の方法. 助産雑誌. 2007;61
(2) :120-127
19. 田村正徳, Consensus2005 における新生児心肺蘇生法の主たる改正点. 周産期医学. 2007;37(2):165-169
20. 和田雅樹, 田村正徳, わが国の分娩取扱い施設における新生児心肺蘇生対策の現状. 周産期医学. 2007;37(2):171-176
21. 和田雅樹, 田村正徳, 出生直後の新生児の扱い方-仮死児. 周産期医学. 2007;37(1):21-24
22. 田村正徳, Consensus2005 に則った新しい新生児心肺蘇生法. 小児科診療. 2007;4(70):18-27
23. 田村正徳, H F O, Neonatal Care, 2007;20(2):140-145.
24. 田村正徳, 櫻井淑男, 救急救命士ならびに救急隊員による分娩直後の新生児蘇生法. 救急ジャーナル. 2007;83:36-41
25. 田村正徳, 第3章 分娩立ち会いと新生児心肺蘇生. NICU 夜勤・当直マニュアル. MCメディカ出版. 秋季増刊号:2007
26. 田村正徳, 新生児・乳幼児の呼吸管理. 第12回3学会合同呼吸療法認定士 認定講習会テキスト. 3学会合同呼吸療法認定士認定委員会事務局. 12;353-367:2007
27. 田村正徳, 新生児・乳幼児の人工呼吸療法 新生児・乳幼児における人工呼吸療法の特徴.”CE 技術シリーズ「呼吸療法」”. 南江堂. 103-122;2007
28. 田村正徳, 新生児管理. 新産婦人科コンパス. メジカルビュー社. 134-144;2007
29. 田村正徳. 新しい新生児蘇生法. 産婦人科 (専門医にきく最新の臨床). 中外医学社. 130-135 ; 2007
30. 田村正徳, 新生児の救急蘇生法. 救急蘇生法の指針2005 医療従事者用改訂4版. へるす出版. 127-134:2007
31. 田村正徳, 早産児 (未熟児)・新生児, Clinical Engineering 別冊 人工呼吸療法 改訂4, 2007;4:392-398.
32. 田村正徳, 和田雅樹, 最新の知見と取り扱い, 早産児の短期予後 早産, 2007;256-260.
33. 田村正徳. 倫理的問題、分娩室ルチンと蘇生術、呼吸管理. N I C U マニュアル 第4版. 金原出版. 2007;5-8, 31-38, 290-305
34. 田村正徳監修、日本版救急蘇生ガイドラインに基づく新生児蘇生法テキスト 第一版, 2007, 東京:メジカルビュー社
35. 田村正徳 (主任研究者). 我が国における超低出生体重児の慢性肺障害の発生状況と成長・発達に及ぼ

- す影響の研究。平成 19 年度：超低出生体重児の慢性肺障害発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する研究。厚生労働科学研究費補助金・小児疾患臨床研究事業。平成 18 年～平成 20 年
36. 田村正徳、新生児・乳幼児の呼吸管理。第 10 回 3 学会合同呼吸療法認定士認定制度 10 周年記念認定講習会テキスト、3 学会合同呼吸療法認定士認定委員会事務局、10;343-358:2006
37. 田村正徳、受難の時代”における医療の質向上と安全な呼吸ケア、呼吸器ケア、2006;4;6;(41):
38. 田村正徳、新生児蘇生手技の標準化、第 21 回群馬周産期研究会総会、2006;56;2:188-189
39. 和田雅樹、田村正徳、特集：児の予後から見た産科リスク因子 1.ハリスク新生児への対応、産科と婦人科、2006;73;10:1-6
40. 田村正徳、石原英樹他、押さえておくべき呼吸管理 新生児・乳児の呼吸管理、呼吸器ケアエッセンス、2006; 168-177
41. 田村正徳 監訳 AAP/AHA 新生児蘇生テキストブック 医学書院 2006
42. 江崎勝一、三浦真澄、栗嶋クララ、和田雅樹、近藤乾、田村正徳、新生児心肺蘇生法における酸素投与の功罪－酸素投与に対する抗酸化力とフリーラジカルへの影響、日本周産期・新生児学会周産期シンポジウム、2006;24:27-32.
43. 田村正徳、AHA 国際ガイドライン 2000 に基づいた新生児の心肺蘇生、川越クニカカソファリス・講演抄録集III、2006;III ; 191-202
44. 田村正徳、新生児・乳幼児の呼吸管理 第 11 回 3 学会合同呼吸療法認定士認定制度認定講習会テキスト、2006;11;351-366
45. 田村正徳 新生児疾患・新生児の異常徴候他 2、標準小児科学第 6 版 2006;6:82-100
46. 廣間武彦、中村友彦、木原英樹、田村正徳、「NICU における呼吸理学療法ガイドライン」作成のためのアンケート調査結果、日本未熟児新生児学会雑誌、2006;18;1:61-66
47. Sakurai Y, Obata T, Matsuoka K, Sasaki H, Nomura M, Murata M, Takeda S, Tamura M. anti-growth effect of the endocannabinoid receptor(CBI and CB2)blockers on the liver cancer cell lines Prostaglandins & other Lipid Mediators 2006;79:144-194
48. Hiroma T, Baba A, Tamura M. Nakamura T. Liquid incubator with perfluorochemical for extremely premature infants.

- Biol Neonate 2006;90:162-167
49. Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura T, Fukushima Y Neonatal management of Trisomy 18: Clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. Am J Med Genet 2006;140A:937-944
50. Wakabayashi T, Tamura M, Nakamura T. Partial Liquid Ventilation with Low-Dose Perfluorochemical and High-Frequency Oscillation Improves Oxygenation and Lung Compliance in a Rabbit Model of Surfactant Depletion. Biol Neonate 2006;89:177-182
51. 田村正徳 監修、最新赤ちゃんの病気大百科、たまひよ大百科シリーズ、ベネッセコーポレーション、東京、2008
- (平野慎也)
1. 平野慎也 NICU 夜勤・当直マニュアル 胎便吸引症候群 鈴木悟 編著 メディカ出版 2007 P173—P176
2. 平野慎也 新生児 nursing note 機器・検査値・薬剤・略語 大阪府立母子保健総合医療センター編著 メディカ出版 2007 P86-P103
3. 平野慎也 フォローアップマニュアル 小学3年生健診検診時のアドバイス 厚生労働科学研究「周産期ネットワーク：フォローアップ研究」班著 編集：三科 潤、河野由美 メジカルビュー社 2007;P123
4. 平野慎也、藤村正哲、楠田 聡、青谷裕文 超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防（ランダム化比較試験）日本小児臨床薬理学会雑誌 2007 印刷中
5. 平野慎也 藤村正哲 超低出生体重児に対する薬物投与 小児外科、2006;38:40-45
6. 平野慎也. PML に基づく小児科学症例テキスト. 無呼吸を呈する 1000g の早産男児、エルゼビアジャパン社, 2006:9-10
7. 平野慎也、北島博之. 基礎疾患を持った妊婦からの胎児・新生児の管理 糖尿病 小児科 2006;47:1695-1701
- (中山雅弘)
1. Oka K, Okane M, Okuno S, Kawasaki T, Yonekawa N, Okano M, Nakayama M. Congenital cervical immature teratoma arising in the left lobe of the thyroid gland. APMIS 2007; 115: 75-79

2. Taniguchi H, Mohri I, Okabe-Arahoru H, Aritake K, Wada K, Kanekiyo T, Narumiya S, Nakayama M, Ozono K, Urade Y, Taniike M. Prostaglandin D2 Protects Neonatal Mouse Brain from Hypoxic Ischemic Injury. *The Journal of Neuroscience* 2007; 27: 4303-4312
 3. Taniguchi H, Mohri I, Okabe-Arahoru H, Kanekiyo T, Kagitani-Shimono K, Wada K, Urade Y, Nakayama M, Ozono K, Taniike M. Early induction of neuronal lipocalin-type prostaglandin D synthase after hypoxic-ischemic injury in developing brains. *Neuroscience Letters* 2007; 420: 39-44
 4. 中山雅弘、桑江優子、竹島俊一、濱中拓郎、末原則幸. 母子感染の胎盤病理所見と防御能 *日本臨牀 (増刊号 3)* 2007; 65: 500-507
 5. 中山雅弘, 胎児・新生児の病理-胎児新生児の疾患の特徴、胎内環境が関連する奇形性病変、解剖方法論等- *病理と臨床* 2007; 25: 10-16
 6. 竹内真、中山雅弘. 胎盤病理から臨床へ：③胎児死亡と胎盤病理、双胎の胎盤病理 *病理と臨床* 2007; 25: 30-37
 7. 宮野章、坂井藍、宮道徹、中山雅弘、藤田富雄. 不育症とテネシイシンCとの関連 *臨床病理* 2007; 55: 820-822
 8. 中山雅弘、濱中拓郎、末原則行. 胎児発育と胎盤の機能・病理. *臨床婦人科産科* 2006; 60: 244-251
 9. 中山雅弘、竹島俊一、竹内真、鈴木保宏、濱中拓郎、末原則幸、松岡圭子、桑江優子. CMV 胎内感染の病理. 第13回 JHIF フォーラム記録集 p89-92, 2006
 10. 中山雅弘、桑江優子、浜名圭子、濱中拓郎、末原則幸、和田芳郎、北島博之 胎盤病理からみた IUGR *近畿新生児研究会会誌* 2006; 15: 9-15
- (中村友彦)
1. 三ツ橋偉子、広間武彦、中村友彦 スteroid吸入による慢性肺疾患予防 *小児科診療* 2007;55:591-595
 2. 三ツ橋偉子、広間武彦、中村友彦 新生児心肺蘇生における人工呼吸 *周産期医学* 2007;37:225-231
 3. 中村友彦 カンガルーケア中の留意点 *日本産婦人科医会報* 2007;59:12-13
 4. 横山晃子、広間武彦、中村友彦 SIMV, A/C, VG Neonatal Care 2007;20:25-33

5. 佐野葉子、広間武彦、中村友彦 低出生体重児の呼吸器病変と予後
周産期医学 2007;37:515-518
6. 三ツ橋偉子、広間武彦、田村正徳、中村友彦 Liquid ventilation研究の最新の知見と臨床応用の可能性 周産期医学
2007;37:815-819
7. 中村友彦 慢性肺障害 Neonatal care 2007;20:170-172
8. Nakata S, Yasui K, Nakamura T, Kubota N, Baba A.
Perfluorocarbon suppresses lipopolysaccharide and α -toxin-induced interleukin-8 release from alveolar epithelial cells. Neonatology. 2007;91:127-133
9. Sunagawa S, Kikuchi A, Yoshida S, Miyashita S, Takagi K, Kawame H, Kondo Y, Nakamura T. Dichorionic twin fetuses with VACTERL association. J Obstet Gynaecol Res. 2007;33:570-3.
10. Miyachi K, Kikuchi A, Kiysunezaki M, Sunagawa Hiroma T, Takagi K, Ogiso Y, Nakamura T. Sudden fetal hemorrhage from umbilical cord ulcer associated with congenital intestinal atresia. J Obstet Gynecol Res 2007;33:726-730
11. Shimizu A, Shimizu K, Nakamura T. Non-pathogenic bacterial flora may inhibit colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus in extremely low birth weight infants. Neonatology 2008;93:158-161
12. Ono K, Kikuchi A, Miyashita S, Iwasawa Y, Miyachi K, Sunagawa S, Takagi T, Nakamura T, Sago H Fetus with prenatally diagnosed posterior mediastinal lymphangioma: Characteristic ultrasound and magnetic resonance imaging findings. Congenital Anomalies 2007;47:158-160
13. Yoshida S, Kikuchi A, Sunagawa S, Takagi K, Ogiso Y, Yoda T, Nakamura T. Pregnancy complicated by diffuse chorioamniotic hemosiderosis: Obstetric features and influence on respiratory diseases of the infants. J Obstetric Gynecol Res 2007;33:788-792
14. Iwata S, Iwata O, Bainbridge A, Nakamura T, Kihara H, Hizume E, Sugiura M, Tamura M, Matsuishi T. FLAIR at term predicts chronic

- white matter lesions and neuro-developmental outcome at 6 years old consequential to preterm birth. Int J Dev Neurosci (in press)
15. Ishida T, Hiroma T, Hashikura Y, Horiuchi M, Kobayashi K, Nakamura T. A Case of early neonatal onset carbamoyl-phosphate synthase 1 deficiency treated with continuous hemodiafiltration and early living-related liver transplantation. *Pediatr International* (in press)
 16. Naito S, Hiroma T, Nakamura T. Continuous negative extrathoracic pressure combined with high-frequency oscillation improves oxygenation in rabbit model of surfactant depletion. *BioMedical Engineering OnLine* 2007;6:40
 17. Nakamura T. Two cases of infants who needed cardiopulmonary resuscitation during early skin-to-skin contact with mother. *J Obstetric Gynecol Res* (in press)
 18. 中村友彦 新生児遷延性肺高血圧症 今日の治療指針、医学書院 2006; 940
 19. 中村友彦 新生児仮死 今日の小児治療指針、医学書院 2006;113-114
 20. 広間武彦、中村友彦 新生児心肺蘇生法の指針 救急・集中治療ガイドライン、総合医学社 2006;535-538
 21. 中村友彦 小さな心室中隔欠損 PBLに基づく小児科学症例テキスト、エンゼビア・ジャパン2006;51
 22. 清水健司、中村友彦 ガイドライン2005の新生児一次救命処置の手順 院内急変と緊急ケアQ&A、総合医学社 2006;30-31
 23. 清水健司、中村友彦 ガイドライン2005の新生児二次救命処置の手順 院内急変と緊急ケアQ&A、総合医学社 2006;32-33
 24. 宮下進、広間武彦、中村友彦 陽圧換気のための蘇生装置の使用 AAP/AHA新生児蘇生テキストブック 医学書院 2006;3-1-3-58
 25. Wakabayashi T, Tamura M, Nakamura T. Partial Liquid Ventilation with Low-Dose Perfluorochemical and High-Frequency Oscillation Improves Oxygenation and Lung Compliance in a Rabbit Model of Surfactant Depletion. *Biol Neonate* 2006;89:177-182
 26. 清水健司、中村友彦 静注養デキ

- サメサゾン、吸入フルチカゾン
Neonatal Care 2006;19:19-21
27. 広間武彦、中村友彦、木原秀樹、田村正徳 「NICUにおける呼吸療法ガイドライン」作成のためのアンケート調査結果 日本未熟児新生児学会雑誌 2006;18:61-66
28. Yoshida S, Kikuchi A, Naito S, Nakamura H, Hayashi A, Noguchi M, Kondo Y, Nakamura T Giant hemangioma of the fetal neck, mimicking a teratoma. Japan Society of Obstetrics and Gynecology. 2006;32:47-54
29. Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y Neonatal Management of Trisomy 18 Am J Med Gene 2006;140:937-944
30. 木原秀樹、中村友彦、広間武彦 ポジショニングが早産児の睡眠覚醒状態や脳波に及ぼす影響 日本周産期新生児医学会雑誌 2006;42:40-44
31. 大石沢子 中村友彦 広間武彦 胎便吸引症候群 ペリネイタルケア 2006;25:28-34
32. 木原秀樹、中村友彦、広間武彦 無気肺に対して気管支洗浄に積極的な呼吸理学療法を施行した早産児3例とECMO療法中の3例 日本未熟児新生児学会雑誌 2006;18:59-64
33. 中村友彦 新生児蘇生講習会・信州モデル 富山県産婦人科医会報 2006;206:4
34. Hiroma T, Baba A, Tamura M, Nakamura T. Liquid Incubator with Perfluorochemical for Extremely Premature Infants. Bio Neonate 2006;90:162-167
35. 木原秀樹、中村友彦、広間武彦 NICUにおける呼気圧迫法 (squeezing)による呼吸理学療法の有効性と安全性の検討 日本周産期新生児医学会誌 2006;42:620-625
36. 近藤良明、横山晃子、広間武彦、中村友彦 新生児脳疾患のCT・MRI診断 周産期医学 2006;36:1271-1274
- G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし。

厚生労働省科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究）
超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究
新生児の慢性肺疾患 2005 年全国調査

分担研究者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科
研究協力者 南 宏尚 愛仁会高槻病院小児科

研究要旨

慢性肺疾患症例の調査：新生児専門医研修施設を対象に全国調査を行ない、超低出生体重児における CLD 発症率はこの 5 年間に変化していなかった。

専門施設医療内容の調査：全体として肺保護戦略を採用する施設が増加しているが、出生前ステロイド、CPAP 療法、吸入ステロイド療法、酸素飽和度の管理目標などが CLD 発症率の施設間格差を生じさせている可能性があった。

緒言：新生児慢性肺疾患（以下 CLD）は超低出生体重児の精神運動発達遅滞の危険因子として、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症と並んで重要である。なかでも修正 36 週時点での酸素依存性を呈する重症 CLD は軽症 CLD よりも後障害との関連が強いことがこの数年の研究で示されている。従って CLD の発症にみならず重症化予防は、超低出生体重児の後障害なき救命のための重要課題の一つである。

A. 研究目的：2005 年の超低出生体重児（ELBW）における CLD 発症例の詳細と管理法を明らかにし、CLD が増加しているのか否か、CLD 発症に関連する要因の解析、さらに CLD の治療・管理のあり方を検討する。

B. 研究方法：新生児専門医研修 265 施設の新生児医療担当医師代表に下記内容を含む調査用紙を郵送した。回答施設数は 230（回収率 87%）、超低出生体重児数 2729、CLD 症例数 1391 である。

1) 体重別入院症例調査

2005 年 1 月 1 日より同年 12 月 31 日までに出生し上記施設に入院した ELBW を対象とし、2000 年全国調査に倣い CLD 症例の背景集団として集計した。

2) CLD 症例調査

上記調査期間の背景集団より発生した CLD 全例について、CLD 病型、人工換気、酸素投与、入院期間、

在宅酸素療法（HOT）の有無などの項目について検討した。CLD の定義、病型分類は、1995 年厚生省研究班分類（改訂案）に準拠したが、生後 28 日までに酸素中止に至るも CPAP などの補助換気より離脱困難な症例が相当数存在するため、生後 28 日を越えて補助換気を必要とする症例（PAP28）も CLD に含めるようにした。

3) CLD 管理方式調査

2000 年全国調査項目を基本に一部取捨選択して行った。

C. 研究結果と考察：

1) 体重別入院症例

2005 年 1 月 1 日より同年 12 月 31 日までに出生し上記施設に入院した ELBW は 2729 例であり、2005 年度人口動態統計によると、全国の ELBW の 87% にあたる過去最大の例数を調査した。出生体重分布では、特に 700 g 未満の占める割合が著しく高くなった。日齢 28 以上生存した症例数は 2409 例であり、生存率は 88.3%（2000 年藤村班全国調査では 84.4%、以下括弧内の数値は同調査を示す）と前回の調査よりも有意に改善した。体重区分別でもすべての体重群で生存率は改善し、特に 700 g 未満で顕著であった。

2) CLD 症例

i) 発症率

日齢28以上生存例のうちCLDは1391例認められ、CLD発症率は57.7% (54.0%)、日齢28以内の死亡(新生児死亡)を含めた発症率は62.7% (61.2%)であった(図1)。一方、修正36週以降も酸素吸入が必要な重症CLDは35.8% (33.9%)、新生児死亡を含めた発症率は43.3% (44.2%)と何れも有意な変化を示さなかった。PAP28症例はCLDの約8%を占めた。

ii) 病型分類

RDS後に続発するI型、II型が全体の66.5% (65.6%)を占め、依然として最も多い病型であったが、なかでもI型は26.5% (22.0%)と有意に増加した。子宮内炎症に続発するIII型、III'型は19.6% (21.0%)を占め、他IV型4.0% (3.7%)、V型7.0% (7.9%)であった。

iii) 死亡率

入院中のCLDの死亡率は4.7% (3.2%)と前回と同等の結果であり、病型別ではI型7.1% (5.7%)、III型7.5% (6.6%)が依然として高く、52例中5例9.6% (9.1%)のIV型にはIUGR症例が4例含まれていた。

iv) 在宅酸素療法(以下HOT)

日齢28以上生存例におけるHOT率は12.4% (6.4%)と倍増した。病型別の発生率はVI型33.3%、III型30.5%、I型16.1%、V型7.1%の順に高かった。

v) 2000年調査との比較

2000年、2005年のCLD症例はそれぞれ796例、1391例認められた。平均在胎期間(以下2000年:2005年の順、26.1:26.1)、出生体重(758.2g:733.3g)は有意に低下したが、酸素使用期間中央値78日:75日、人工換気期間同52日:45日、入院期間同139日:129日、平均退院時修正週数48.0週:46.8週と何れも短縮された。

vi) 施設間格差

年間20例以上の超低出生体重児を診療していた44施設におけるCLD発症率は、最高94%、最低6%、重症CLDでも最高79%、最低0%と著しい差を認めた(図2)。

3) CLD管理方式

i) 予防的管理

胎児肺成熟を目的とした母体ステロイド投与は69%(2000年56%)の施設でよく行くと回答され、時々行うを含めると90%(83%)の施設で実施されていた。新生児急性期呼吸管理法とCLDの関係については未だ種々の議論がなされているところであるが、容量障害を避けるため、RDSに対する人工肺サーファクタントの早期注入、適切なPEEPによる肺胞開存(open lung approach)と一回換気量低下が効果的と考えられている。一般的な人工換気療法としての間歇陽圧換気の使用法では、67%の施設でIPPVの流量を8L/分以下に設定し、64%(40%)の施設で吸気時間0.5秒以下を採用していた。高頻度振動換気療法よく行う・時々行うは合わせて72%(74%)であった。一方、持続的陽圧呼吸療法CPAPは、肺傷害因子である気管内挿管下の人工換気療法の回避と、抜管後の換気補助・無呼吸発作予防の用法があるが、初期治療として使用するが78%、抜管後使用は92%とかなり普及してきた。輸液管理において過剰な水分投与は、CLDと網膜症に悪影響を与えるが、超低出生体重児の日齢0の水分量は93%の施設で60ml/kg/日前後またはそれ以下であった。CLDの慢性期治療として、利尿剤は短期的効果が認められているが、87%の施設で使用されていた。ステロイド剤の全身投与は生後2週、3週、4週以後に開始する施設がそれぞれ10%、14%、19%であり、週を問わずほとんど行わない施設は56%(37%)と非投与施設が増加した。一方、副作用の少ない投与方法として最近注目されている吸入ステロイド療法をよく行うのは17%(4%)、うち生後1週間以内に予防的に使用する施設は8%であった。

ii) CLDの検査・診断・モニタ

急性期のSpO₂の目標値は51%(70%)の施設で95-98%と回答された。また許容しうる上限を98-100%とした施設が56%(70%)であり、95%以下としたのは39%に留まった。一方の下限値は58%(73%)の施設で90%以上の数字を挙げていた。低炭酸ガス血症は脳血流を減少させて脳室周囲白

質軟化症の原因となりうると考えられている。極低出生体重児の急性期目標 PCO₂ は 95% (83%) で 40mmHg 台以上であり、急性期以降では 50mmHg 台を許容する施設が 60% (40%) を超えた。

iii) CLD 管理法と発症率

年間 ELBW 入院数が 10 以上の施設における CLD 管理法と重症 CLD 発症率との関係について Kruskal-Wallis test、Mann-Whitney test にて分析を行った。重症 CLD 発症率を低下させる可能性のある管理法は、母体に対する出生前ステロイド、予防的吸入ステロイド、急性期の CPAP 療法、SpO₂ 目標低値であった (図 3-6)。

D. 結論

この 5 年間にいわゆる肺保護戦略を採用する施設が増加したが、CLD は減少しなかった。より未熟な早産児を多数診療・救命したことがその要因であったが、ステロイドの全身投与が減少した影響も考えられ、より安全な投与方法である吸入ステロイド療法の研究は急務である。また、施設間の発症率の格差は管理法の差によって発生している可能性があるため、今後も詳細な検討の必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

- ・新生児の呼吸の適応生理 血液ガス分析
南 宏尚(ネオネイタルケア2008 vol.21 No.4)
- ・新生児慢性肺疾患の全国実態調査
南 宏尚(近畿新生児研究会会誌 2008 vol.17)

2. 学会発表

- ・2005年慢性肺疾患全国調査(速報) - 2000年度出生児調査との比較
(第43回日本周産期・新生児医学会学術集会)
- ・Chronic lung disease in extremely low-birth weight infants in Japan (Hot Topics in Neonatology 2007)
- ・超低出生体重児における慢性肺疾患は減っていない(第10回モニタリングフォーラム)
- ・Incidence of CLD has not decreased despite the trend toward lung-protective ventilation strategies in ELBW in Japan (2008 PAS meeting)

図1 体重区分別CLD+新生児死亡率

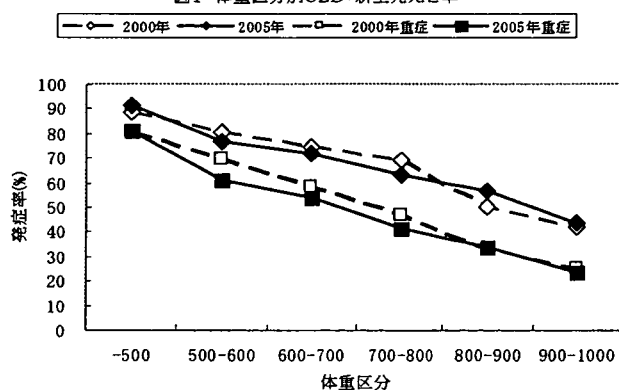


図2 施設毎のCLD発症率

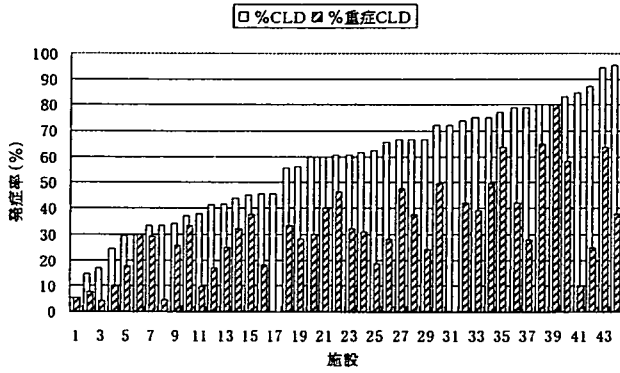


図3 出生前ステロイドと慢性肺疾患

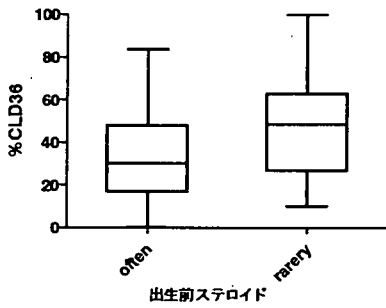


図4 予防的吸入ステロイドと慢性肺疾患

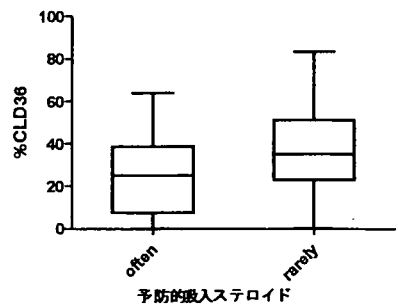


図5 急性期CPAPと慢性肺疾患

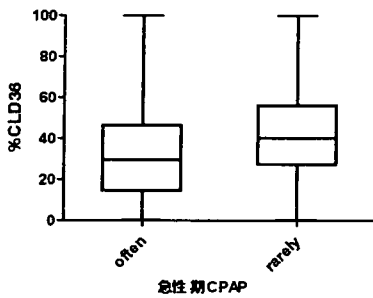
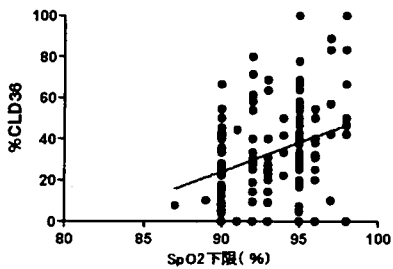


図6 急性期SpO2目標と慢性肺疾患



超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する臨床研究
慢性肺疾患を合併した 2000 年出生超低出生体重児の 6 歳時予後

分担研究者 田村正徳 埼玉医大総合医療センター教授
研究協力者 上谷良行 兵庫県立こども病院小児科部長
三科 潤 東京女子医科大学母子総合医療センター準教授
河野由美 東京女子医科大学母子総合医療センター講師
川本 豊 川崎医科大学新生児科教授
南 宏尚 愛仁会高槻病院小児科医長

研究要旨 2000 年出生児の慢性肺疾患全国調査と超低出生体重児の 6 歳時予後全国調査のデータベースを結合し、慢性肺疾患（CLD）を合併した超低出生体重児の 6 歳時予後について検討した。CLD を合併した児は CLD を合併していない児と比較して、脳性麻痺、精神発達障害の頻度に明らかな差を認めず、呼吸器合併症にも差を認めなかった。今後 CLD 児の予後に影響する因子の詳細な分析が必要である。

A. 研究目的

超低出生体重児の著明な救命率の向上の一方で長期予後が必ずしも改善されていないことが厚生省心身障害研究および厚生科学研究による超低出生体重児 3 歳時、6 歳時および 9 歳時予後の全国調査において明らかにされてきた。また、超低出生体重児の予後不良因子のひとつとして慢性肺疾患（CLD）が注目されており、その予防が超低出生体重児の予後を改善する可能性が考えられる。

昨年度の当研究班において、2000 年に厚生労働科学研究において実施された慢性肺疾患に関する全国調査と 2000 年出生超低出生体重児 3 歳時予後の全国調査のデータベースを連結し、慢性肺疾患児の 3 歳時予後を検討したところ、CLD を合併した児において脳性麻

痺や発達障害の頻度は高かったが、出生体重や在胎週数で補正すると必ずしも CLD 群で予後が悪いという結果ではなかった。今回、これらの児の 6 歳における予後について検討し、超低出生体重児の慢性肺疾患と予後に影響する因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

昨年度は、2000 年出生児を対象とした慢性肺疾患児の全国調査において登録された 1192 例のデータベースと 2000 年出生の超低出生体重児 3 歳時予後全国調査において登録された 790 症例のデータベースを連結し、CLD を合併した超低出生体重児の 3 歳時予後を検討した。今年度は 6 歳時予後調査を実施し、昨年度と同様に連結したデータベースの症例 188 例の登録施設の児で 6 歳時予後全国調査