

に登録され、CLD を合併していなかった児 156 例を CLD なし群として、精神発達評価、脳性麻痺、視力障害、聴覚障害、てんかん、行動異常、退院後合併症について比較検討した。精神発達評価は超低出生体重児 6 歳時予後全国調査で用いている評価方法を用いた(表 1)。各調査は倫理面、プライバシー保護に十分配慮して行った。

### C. 研究結果および考察

#### 1. CLD の有無による比較 (表 2)

CLD ありとした児は 188 例、CLD なしは 156 例であった。平均在胎週数は CLD 群で有意に短く、平均出生体重も有意に小さかった。精神発達評価では CLD 群で正常発達判定となった児の頻度に有意な差はなく、脳性麻痺の頻度、視力障害の頻度にも差は認めなかった。聴覚障害、てんかん、行動異常の頻度にも両群で差を認めなかった。退院後の合併症でも、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も差を認めなかった。このように CLD 発症の有無によって 6 歳時の予後に差は認められなかったが、CLD 群が在胎週数、出生体重とも有意差を持って小さいことから、体重群別、在胎週数群別に CLD の有無による予後の比較を行った。

#### 2. 出生体重による比較

出生体重 750 以上群と未満群で CLD の合併頻度に明らかに差を認めた (表 3)。そこで出生体重 750 g 未満と 750 g 以上の群に分けて評価の結果を比較した。

##### 1) 出生体重 750g 未満群 (表 4-A)

CLD の有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、CLD あり群で有意に在胎週数は短かったが、出生体重に差はなかった。今回の 6 歳時予後調査と異なることから単純に比較すること

精神発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などすべての項目において CLD の有無による差は認められなかった。

##### 2) 出生体重 750g 以上群 (表 4-B)

CLD の有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、CLD あり群で有意に在胎週数は短かく、出生体重も小さかった。精神発達評価脳性麻痺の頻度には差はなかったが、視力障害の頻度は CLD 群で高かった。退院後合併症の頻度では気管切開の頻度が CLD 群で高いのみで、在宅酸素療法、喘息の頻度等の差はなかった。

#### 3. 在胎週数による比較

在胎週数 27 週未満群と 27 週から 31 週未満群さらに 31 週以上群で CLD の合併頻度に明らかに差を認めたため (表 5)、在胎 27 週未満と 27 週以上の群に分けて評価の結果を比較した。

##### 1) 在胎週数 27 週未満群 (表 6-A)

CLD の有無によって在胎週数と出生体重に差はなかった。

精神発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などすべての項目において CLD の有無による差は認められなかった。

##### 2) 在胎週数 27 週～31 週群 (表 6-B)

CLD の有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、CLD あり群で有意に在胎週数は短かく、出生体重も小さかった。精神発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などの項目において CLD の有無による差は認められず、退院後合併症にも差を認めなかった。

今回の 6 歳時予後調査では、全体の脳性麻痺の頻度は前回の 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る。これは評価方法が 3 歳正常：上記に該当しないとき

は出来ないものの、少なくとも発達上何らかのサポートを必要とする児が多く存在することは明らかである。これらの原因については現在総合周産期母子医療センターのネットワーク内で収集されているデータベースなどの活用により、より詳細な検討を行うことが必要であろう。それによって超低出生体重児の予後を改善するための具体的な方策が明らかになる事が期待される。

DQ:遠城寺式の対人関係・発語・言語理解で評価

#### D. 結論

CLD の合併如何にかかわらず超低出生体重児は6歳において多くの問題を抱えており、その要因についてCLDを含めて今後検討する必要がある。

#### E. 研究発表

##### 1. 学会発表

上谷良行：全国調査からみた妊娠22～23週出生児の予後の推移．第43回周産期・新生児医学会2007年7月東京

##### 2. 論文発表

上谷良行：全国調査からみた妊娠22-23週出生児の予後の推移．日本周産期・新生児医学会雑誌43、877-879.2007

上谷良行：年齢別に見た超低出生体重児の中・長期予後．周産期医学37、421-425.2007

##### 表1. 3歳時の総合発達評価の判定基準

異常：1) 2) 3) のいずれかに該当するとき

- 1) 自立歩行が不可能な脳性麻痺
- 2) 両眼失明
- 3) 精神発達遅滞；2項目のDQ<70+1項目のDQ<80

境界：1) 2) 3) のいずれかに該当するとき

- 1) 自立歩行が可能な脳性麻痺
- 2) 片眼失明
- 3) 精神発達遅滞；1項目のDQ<70+1項目のDQ<80  
または3項目のDQ<80

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

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 三科 潤 東京女子医科大学母子総合医療センター  
研究協力者 河野由美 東京女子医科大学母子総合医療センター

研究要旨

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班」周産期データベースに登録された症例のうち、3歳健診を実施し、そのデータが登録された22施設からの765例を対象に、慢性肺疾患の有無による予後の相違について検討した。「慢性肺疾患あり」群(427例)は、「慢性肺疾患なし」群(249例)に比して、予後判定の「障害あり」及び「borderline」の頻度が高く、呼吸器系合併症では気管支喘息合併、在宅酸素療法、反復性呼吸器感染の頻度が高かった。退院後死亡には差が認められなかった。

A. 研究目的

新生児医療の進歩により、未熟な児の生存率は改善されたが、慢性肺疾患を合併した児は、呼吸器系合併症のおよび神経学的障害の頻度が高い。慢性肺疾患児の予後改善方策作成に資する目的で、今回我々は、本邦の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3歳時の予後の検討を行った。

B. 研究方法・対象

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班」の周産期データベースに登録されたのは39施設の2,297例であった。死亡248例を除く、2,049例が生存退院した。これらの児が、予後調査の対象とされたが、22施設からのみ、3歳健診のデータが登録された。22施設から退院したのは1,261例であるが、16例の退院後死亡が確認された。

3歳健診のデータが得られた765例について、慢性肺疾患の有無による予後の差を検討した。

慢性肺疾患の定義は過去の厚生

科学研究作成の定義「日齢28日に呼吸障害を認め、酸素投与を必要とするもの」とした。脳性マヒ、知的障害(DQ<70)、失明、難聴のいずれかを認めるものを「障害あり」とした。脳性マヒ疑い、境界知能(DQ70-84)、片側失明、弱視のいずれかを認めるものを「borderline」とした。

C. 研究結果

3歳健診のデータ登録された765例において、周産期データベースにより、「慢性肺疾患あり」427例、「慢性肺疾患なし」249例、慢性肺疾患有無不明89例であった。

765例全体の出生体重による分布は、

500g未満：2.4%

500-749g：16.9%

750-999g：26.9%

1000-1249g：28.9%

1250g-1499g：25%であった(表1)。在胎週の分布は、24週未満：10.7%、25-26週：18.3%、27-28週：22.5%、29-30週：23.4%、31-32週：15.3%、33-34週：6.1%、35週以上：3.7%であった(表2)。

慢性肺疾患の有無による、障害合併については、「慢性肺疾患なし」群では「障害あり」17%、「borderline」29%であったのに対し、「慢性肺疾患あり」群では、



表1. 3歳予後検討症例の出生体重の分布

出生体重	症例数
500g未満	18
500-749g	129
750-999g	206
1000-1249g	221
1250g以上	191
計	765

表2. 3歳予後検討症例の在胎週数の分布

在胎週数	症例数
24週以下	82
25-26週	140
27-28週	172
29-30週	179
31-32週	117
33-34週	47
35週以上	28
計	765

表3. 慢性肺疾患合併と神経学的予後

	障害あり	borderline
CLDあり(249例)	37.3%	38.2%
CLDなし(427例)	17.0%	29.4%

**障害あり**：脳性マヒ、知的障害 (DQ<70)、失明、難聴のいずれかあり

**borderline**：脳性マヒ疑い、境界知能 (DQ70-84)、片側失明、弱視のいずれかあり

表4. 慢性肺疾患合併と呼吸器系合併症

	気管支喘息	在宅酸素療法	反復性呼吸器感染
CLDあり(249例)	13.4%	6.4%	6.9%
CLDなし(427例)	5.1%	1.9%	2.4%

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  
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

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 鈴木啓二 埼玉医科大学総合医療センター小児科新生児部門  
研究協力者 側島久典 埼玉医科大学総合医療センター小児科新生児部門

研究要旨

絨毛膜羊膜炎(CAM)は妊娠満期以前に子宮収縮を誘発し早産の主な原因となるばかりでなく、炎症により直接的に胎児の肺を傷害して長期的に乳児の慢性肺疾患(CLD)の原因となることがわかってきている<sup>1)-3)</sup>。胎児期ないし周生期のCAMに起因する肺への長期的な影響の病態を解明し、さらにステロイド療法がCLDの進行をどのように修飾するかを明らかにすることは治療・予防戦略を考える上で極めて重要である。

A 目的

- ①CAMの動物モデルを作成し肺の気腔系、血管系の変化を、生理学的、形態学的、生化学的側面から検討すること
- ②出生前経胎盤的および出生後のステロイド投与が及ぼす影響を検討すること

B 方法

- ① 妊娠 20 日（満期 22 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 をおこす。対照群の対しては生食を注入する。
- ② 出生前ステロイド治療群では妊娠 21 日にベータメサゾン之母体に投与する。
- ③ 妊娠 22 日に自然経膣出生。
- ④ 出生後ステロイド治療群では日齢 0 より 6 までフルチカゾン吸入を行う。
- ⑤ 日齢 0、3、7、14、28、56 に生理学的実験

および組織標本の採取

- ⑥ 生理学的検討として肺機能・気道反応性（高性能呼吸解析システム flexiVentR）、肺血管の張力反応性（Magnus 実験）を測定する。組織学的検討としては、肺胞・気管支・肺血管の形態計測学的定量および発育関連因子・炎症関連因子の免疫組織染色を行う。生化学的検討としては発育関連因子・炎症関連因子の mRNA 発現量、タンパク定量を行う。

C 研究経過および予定

ラット CAM モデルの作成（羊水腔 LPS 投与の手技の確立を含む）、至適 LPS 投与量の決定などの予備実験は終了し、現在分析のための標本採取を進めている段階である。今後採取した標本の免疫染色、リアルタイム PCR などを行っていく予定である。成獣の血管を使った

予備実験により Magnus 実験の方法論の確立で  
き今後新生ラットの肺血管について平滑筋張  
力を測定していく予定である。肺機能・気道  
反応性測定装置 flexiVent は 3 月 13 日に搬入  
され予備実験を開始したところである。今後  
は新生ラットにおいて肺機能諸指標を測定し  
ていく予定である。

## 文献

- 1) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
- 2) Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun CC, Gross GW, Cambell AB, Wilson PD, Hester L, Hasday JD: Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcome in preterm infant. *Pediatr Res* 2004;55:1009-1017.
- 3) Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S: Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-215.

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）  
（分担）研究年度終了報告書

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  
多施設共同臨床試験の実施に関する研究

分担研究者 平野 慎也 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科副部長

要旨

超低出生体重児の成長発達障害の危険因子の一つである慢性肺障害は、超低出生体重児の46%が罹患する。生後早期からのステロイドホルモンの吸入療法は、全身性の副作用を回避しつつ慢性肺障害が予防できることが期待される。

酸素投与期間の減少を Primary endpoint、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実施継続した。

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。

平成17年5月より試験が開始され、平成20年2月時点での登録数は100例、うちエントリー数は61例。経過中にはエントリー数の増加が見込めるよう、随時、登録状況を確認、施設調査をおこなった。倫理委員会等審査委員会への申請など施設支援、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参加表明施設は26施設となり、現時点では大きな問題なく進行中である。

研究協力者

櫻井 基一郎	昭和大学
藤野 浩	久留米大学総合周産期 母子医療センター
鈴木 千鶴子	名古屋第一日赤病院
角 至一郎	独立行政法人 国立病 院機構 長崎医療セン ター
奥 起久子	川口市立医療センター 新生児集中治療科
源川 隆一	沖縄県立中部病院
古川 正強	独立行政法人国立病院 機構香川小児病院
高橋 幸博	奈良県立医科大学

小林 鐘子	独立行政法人国立病院 機構香川小児病院
小濱 守安	沖縄県立中部病院
西久保敏也	奈良県立医科大学
大久保賢介	香川大学医学部
大木 茂	聖隷浜松病院
中村 友彦	長野県立こども病院
猪谷 泰史	神奈川県立こども医療 センター
長田 郁夫	鳥取大学医学部
渡辺 とよ子	都立墨東病院
嶋田 優美	日本大学
徳田 幸子	京都府立医大



南 宏尚	高槻病院
白井 勝	旭川厚生病院
北島 博之	大阪府立母子保健総合医療センター
本間 洋子	自治医科大学附属病院
鈴木 宏	獨協医科大学病院
鈴木 啓二	埼玉医科大学総合医療センター
吉馴 亮子	聖マリアンナ医科大学横浜西部病院
畑崎 喜芳	富山県立中央病院
(順不同)	

#### A. 研究目的

慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease: CLD) は極低出生体重児の発達予後を障害する因子のうち、最も重要な疾患のひとつであり、しかも CLD は超低出生体重児では 46%に発病する。しかし現在に至るまで、CLD を予防する方法の多くは、呼吸循環管理、感染予防、栄養管理などの一般的治療に委ねられ、特異的な予防方法に関してはその有効性は確定しておらず、一般に実用化されるに至っていない。吸入ステロイド療法は今までに研究され報告されている CLD の特異的予防法の中では、最も効果的な薬物療法であると期待される。本研究においては、超低出生体重児の CLD を予防するために、CLD の危険性の高い出生体重 1,000g 未満すべての超低出生体重児に吸入ステロイドを投与する点で、すでに CLD を発症した児にその治療を目的として投与するのは異なっている。つまり必ずしも CLD が既に発症したのではなく、そのリスクが非常に大きいと判明している超低出生体重児にステロイドの副作用を大きく軽減する方法としての吸入療法を採用して、新生児に対する不利益を最大限度回避しつつ、なおかつステロイドの CLD 予防効果の利益を証明しようとするものである。ステロイド吸入療法は、日本独自の CLD の原因別分類で、特に出生前に絨毛膜羊膜炎を合併した CLD に有効で、重症 CLD の発

症率が低く、酸素投与・人工換気からの離脱を早くするという結果が得られている。本試験では登録症例を CLD の原因別に層別化して結果を解析する予定であり、他の試験に比較して、CLD の原因別にステロイド吸入の有効性と安全性を証明することを目的としている。

上記内容の「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」を行うにあたり、わが国の複数の新生児集中治療施設を持つ医療機関の参加を経て多施設共同臨床研究として達成することを目的とする。

#### (倫理面への配慮)

##### 1. 臨床試験の実施基準等の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言の精神に則り「臨床研究に関する倫理指針」(改正指針:平成17年4月施行)を遵守しつつ実施する。

##### 2. 試験審査委員会等

本研究実施に先立ち、本研究計画書を研究実施医療機関の試験審査委員会等に提出し本研究の倫理性・科学的妥当性、研究担当責任医師の適格性の審査を受ける。

##### 3. 代諾者の同意

研究担当責任医師または研究に参加する医師は、被験者が本研究へ参加する前に説明文書を用いて代諾者に本研究の説明を行い、代諾者の自由意志による文書同意を取得する。同意を得た文書には代諾者と被験者との関係を示す記録を残すものとする。

代諾者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けない。

##### 4. 被験者の個人情報の保護

症例報告書の作成、被験者のデータの取り扱いについては、被験者のプライバシーを保護する。被験者の特定は被験者識別コードにより行う。

研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た被験者のプライバシーに関する情報を第三者に漏洩しない。研究と解析が終了

後も、研究担当責任医師は原資料を安全に保管する。

## 5. その他

実施に当たっては新生児臨床研究ネットワークが独自に開発した、オンライン患者登録システムを用いるが、電子データである情報の安全性には十分な配慮を行い、また有害事象発生報告システムの整備などに関して十分な措置をとって研究を進める。

## B. 研究方法

新生児臨床研究ネットワーク「超低出生体重児の慢性肺障害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」試験実施計画書に基づき実施する。実施に当たっては、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 (NRN) (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)を母体として行った。臨床研究を推進する方法として、NRN では、インターネット上に症例登録・割付けシステムを中心とする仮想データセンターである臨床試験支援システムを独自に構築している。このシステムは、ソフトウェアによってユーザー、ホームページ、データベース、および電子メール・ファクシミリとの動的連携を行い、無人運転ならびに自動情報発信、あるいは研究者/専門家相互の情報交換支援の機能を持っている。これらの機能によって、症例登録・割付けのほか、有害事象・ドロップアウト症例などの登録と管理者へのリアルタイム報告、有害事象のリアルタイム中間集計、登録症例の一覧、登録状況や基本統計、試験薬残数及び調査用紙回収状況などの表示、研究プロトコルその他の関連文書公開、担当者情報・施設情報の閲覧・管理、試験コーディネータなどメンバー間の相互通信などのサービスが行える。NRN の無作為化比較試験として最初に行った「脳室内出血と

動脈管開存症の発症予防に関する研究」での運用経験を通して、インターネット上に構築された24時間稼働の無人運転によるデータセンターシステム(インターネット利用/電子化臨床試験支援システム)が、各臨床サイトのインターネット接続環境やコンピュータシステムの多様性にもかかわらず実用可能であることが実証されている。

## C. 研究結果

試験参加の条件としては、施設でのインターネット環境の整備が十分であること、試験参加医師の新生児臨床研究ネットワーク事務局への登録が済んでいること、倫理委員会等の試験審査委員会の承認がえられ、事務局で確認できていること。上記3条件のそろった施設とし、平成18(2007)年5月より随時、本臨床研究が開始された。現在の参加施設は以下の26施設である。

### 1. 参加施設(順不同)

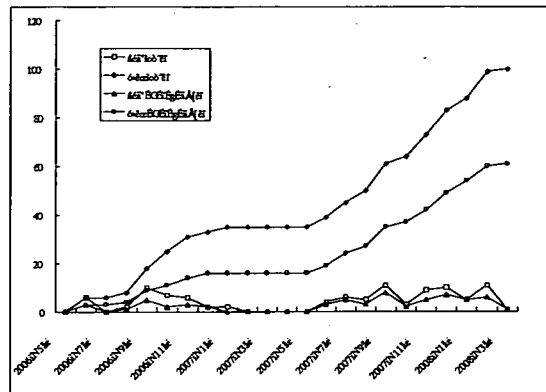
香川大学医学部
旭川医科大学
埼玉医科大学総合医療センター
奈良県立医科大学
大阪市立総合医療センター
大阪府立母子保健総合医療センター
沖縄県立中央病院
長野県立こども病院
聖隷浜松病院
京都府立医科大学
香川小児病院
自治医科大学
神奈川県立こども医療センター
都立墨東病院
久留米大学
独協医科大学
名古屋第一日本赤十字病院
長崎医療センター
日本大学医学部
昭和大学医学部
高槻病院

鳥取大学
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
川口市立医療センター
富山県立中央病院
旭川厚生病院

平成 18(2007)年より平成 20 年 2 月時点までの登録数は表に示す。

	登録数	エントリー数
2006 年 5 月	0	0
2006 年 6 月	6	3
2006 年 7 月	0	0
2006 年 8 月	2	1
2006 年 9 月	10	5
2006 年 10 月	7	2
2006 年 11 月	6	3
2006 年 12 月	2	2
2007 年 1 月	2	0
2007 年 2 月	0	0
2007 年 3 月	0	0
2007 年 4 月	0	0
2007 年 5 月	0	0
2007 年 6 月	4	3
2007 年 7 月	6	5
2007 年 8 月	5	3
2007 年 9 月	11	8
2007 年 10 月	3	2
2007 年 11 月	9	5
2007 年 12 月	10	7
2008 年 1 月	5	5
2008 年 2 月	11	6
2008 年 3 月	1	1
	100	61

登録数およびその経緯は以下のグラフに示す。



試験開始後は、随時、登録状況、エントリー状況についての施設調査を行った。

施設間での合同ミーティングにて明らかになったエントリー基準の見直しにより(生後の低血糖(血糖値が 40mg/dl 未満)は、通常の出生後早期の経過に見られるものであるため低血糖のこの選択基準は除外する)、エントリー及び登録症例数の増加に反映した。

その他エントリー数の増加に関しては

1. 倫理委員会の申請手続きの停滞
2. 試験担当科内での意見調整の遅れ

により登録が滞っている状況が明らかになった。倫理委員会の申請手続きに関しては、新生児臨床研究ネットワーク事務局より、継続して支援を行った。

その対処として、倫理委員会申請手続きについては、コーディネーションセンター(新生児臨床研究ネットワーク事務局)より各施設に応じ、審査委員会の開催日の確認および施設用の各種書類改訂の補助を随時行うことを継続して行った。

科内での意見調整の遅れについてはそれぞれの施設にて迅速かつ適切にとりまとめいただくよう依頼した。

その他、症例の円滑な登録について、今後は登録症例の主治医に直接、臨床試験の参加に対し研究協力費配分の面からインセンティブを設ける手段を講じてくことも施設代表者会議にて確認された。

当班の班会議、会合および関連学会等他の施設に参加を呼びかけ、前年度 21 施設

から今年度 26 施設の参加となり、各施設でより精度の高い臨床研究実施のため施設のインフラストラクチャーの整備等さらに体制の整備をすすめている。

現在までの登録症例については、特記すべき有害事象の報告はなく安全に行なわれている。

なお、試験薬の有効期限切れに伴う試験薬入れ替えのため平成 18 年 1 月 24 日より平成 18 年 6 月 30 日まで新規エントリーを中断したが、その後はエントリー数も順調に伸びてきている。

今後、施設状況、登録状況、安全状況をモニタリングしつつ、エントリー症例を増やし、継続していく予定である。

新生児臨床研究ネットワークによる臨床試験支援システムについては、ランダム化比較試験における、症例登録及び割付け、中止登録、登録症例一覧のシステムをインターネット上に構築した。また、比較試験における試験薬投与(吸入)方法の説明用動画をインターネット上で閲覧できるよう設定している。  
(<http://nrn.shiga-med.ac.jp/inhcs/>)

新生児臨床研究ネットワークでは、“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”以外にも多施設共同臨床試験を計画、実施に取り組み、複数の臨床試験を実施しつつ、組織ならびにシステムの改良(ホームページ(<http://nrn.shiga-med.ac.jp/>)デザインの更新を含)を続け、臨床試験実施のインフラストラクチャー整備を行っている。

#### D. 健康危険情報

特になし

#### E. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

特になし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

特になし

#### 2. 実用新案登録

特になし

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）  
分担研究年度終了報告書

胎盤の病理検査とその総合評価に関する研究  
分担研究者 中山雅弘 大阪府立母子保健総合医療センター検査科

研究要旨

ウレアプラズマは、早産関連細菌として知られている。子宮内感染症疑いの症例において、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、高度の炎症細胞の浸潤、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、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）パターンを認めた。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の発現の検討を行った。浸潤細胞の大部分は顆粒球系の細胞であり、サイトカインは高頻度に発現が見られた。

研究協力者

桑江優子、木本哲人、難波文彦、  
北島博之、末原則幸、柳原格  
大阪府立母子保健総合医療センター  
検査科、研究所、新生児科、産科

A. 研究目的

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-CAM）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。

B. 研究方法

2005年に大阪府立母子保健総合医療センターで検査された早産胎盤の中で、CAMを合併した20症例を抽出した。5例の亜急性壊死性臍帯炎症例と急性CAMとの症例を比較検討した。胎盤と臍帯を含む切片で、以下の染色を行った。浸潤細胞の同定として、LCA、ミエロペルオキシダーゼ（MPO）、CD68、CD33の免疫染色を施行した。IL6、IL8、IL10、IL1- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ などのサイトカインの免疫染色を行った。

C. 研究結果

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- $\beta$  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- $\beta$  は、絨毛膜羊膜に強く発現され、TNF- $\alpha$  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. 考察

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。免疫染色においては、浸潤細胞の大部分は顆粒球系の細胞であった。H.E.染色において、種々の細胞の浸潤であるように思われる。通常の膿瘍病変と異なり、未熟な顆粒球が関連した特殊な炎症型の可能性がある。これら、H.E.染色と免疫染色との解離は顆粒球系の細胞の未熟性や変性細胞などの観点から次年度以降に検討を続けたい。

サイトカインは高頻度に発現が見られた。胎盤のそれぞれの部位での異なった発現での種々のサイトカインが持続性CAMの症例群で確認された。早産に関連する持続性CAMの状況で大きな役割を果たしていることが推測された。今後、新生児予後の解析との関連を行うことにより、サイトカインの役割を詳細に検討したい。

#### E. 結論

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の発現の検討を行った。浸潤細胞の大部分は顆粒球系の細胞であり、サイトカインは高頻度に発現が見られた。

#### F. 研究発表

1. Nakayama M, Kuwae Y, Matsuoka K, Arizawa M, Suehara N. Placental Pathology of IUGR and Trophoblastic Migration. The 14<sup>th</sup> World Congress on Gestation Trophoblastic Disease 2007.11.11 ~ 14 Fukuoka

2. 中山雅弘、桑江優子、松岡圭子、難波文彦、長谷川妙子、北島博之、末原則幸、柳原格. ウレアプラズマ陽性の絨毛膜羊膜炎・臍帯炎について 第 57 回関西小児病理研究会 2007.1.13 大阪
3. 竹内真、中山雅弘. 胎児死亡における臨床病理学的検討—胎盤以外のことからわかること. 第 43 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2007.7 東京
4. 白石淳、北島博之、藤村正哲、難波文彦、柳原格、中山雅弘. 当センターにおける超早産児からのウレアプラズマ属性菌の検出頻度とその臨床背景. 第 52 回日本未熟児新生児学会 2007.11 高松
5. 難波文彦、中山雅弘、西原正泰、野崎昌俊、白石淳、濱中拓郎、北島博之、末原則幸、柳原格. 当センターにおける流早産胎盤からのウレアプラズマ検出頻度とその胎盤病理 第 52 回日本未熟児新生児学会 2007.11 高松
6. 門脇浩三、奥野健太郎、数見久美子、瀬戸佐和子、木下聡子、濱中拓郎、福井温、末原則幸、和栗雅子、宮下義博、中西功、船橋徹、下村伊一郎、中山雅弘、藤田富雄. 出生児体重、胎盤重量および児体重/胎盤重量比; 過去 19 年間の変遷および関連する因子の検討 日本周産期・新生児医学会周産期学シンポジウム 2008.1 東京
7. 和田芳郎、望月成隆、高橋伸方、細川真一、南條浩輝、杉本佳乃、西澤和子、白石淳、佐野博之、平野慎也、北島博之、福井温、末原則幸、桑江優子、中山雅弘、和田芳直、吉田周美、石崎由美子. トランス脂肪酸が胎児発育その他に及ぼす影響について 日本周産期・新生児医学会 周産期学シンポジウム 2008.1 東京

#### G. 発表論文

1. Taniguchi H, Mohri I, Okabe-Araori 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
2. Taniguchi H, Mohri I, Okabe-Araori 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

3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 中山雅弘. 胎盤病理と胎児・新生児疾患 *臨床検査* 2007; 51: 1681-1685

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)  
 分担研究年度終了報告書

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有効性と安全性に関する研究  
 分担研究者 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長

多施設共同臨床試験の実施に関する研究  
 分担研究者 平野 慎也 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科副部長

研究要旨

超低出生体重児の成長発達障害の危険因子の一つである慢性肺障害は、超低出生体重児の46%が罹患する。生後早期からのステロイドホルモンの吸入療法は、全身性の副作用を回避しつつ慢性肺障害が予防できることが期待される。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。

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12日時点での登録数は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。

研究協力者

角 至一郎	独立行政法人 国立病院機構 長崎医療センター
奥 起久子	川口市立医療センター 新生児集中治療科
源川 隆一	沖縄県立中部病院
古川 正強	独立行政法人国立病院機構香川小児病院
高橋 幸博	奈良県立医科大学
高橋 尚人	自治医科大学附属病院
市場 博幸	大阪市立総合医療センター

小林 鐘子	独立行政法人国立病院機構香川小児病院
小濱 守安	沖縄県立中部病院
西久保 敏也	奈良県立医科大学
大久保 賢介	香川大学医学部
大木 茂	聖隷浜松病院
猪谷 泰史	神奈川県立こども医療センター
長田 郁夫	鳥取大学医学部
渡辺 とよ子	都立墨東病院
嶋田 優美	日本大学
徳田 幸子	京都府立医大
南 宏尚	高槻病院



白井 勝	旭川厚生病院
北島 博之	大阪府立母子保健総合医療センター
本間 洋子	自治医科大学附属病院
鈴木 宏	獨協医科大学病院
鈴木 啓二	埼玉医科大学総合医療センター
藤野 浩	久留米大学
鈴木 千鶴子	名古屋第一日赤病院

### A. 研究目的

慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease : CLD) は極低出生体重児の発達予後を障害する因子のうち、最も重要な疾患のひとつであり、しかも CLD は超低出生体重児では 46% に発症する。しかし現在に至るまで、CLD を予防する方法の多くは、呼吸循環管理、感染予防、栄養管理などの一般的治療に委ねられ、特異的な予防方法に関してはその有効性は確定しておらず、一般に実用化されるに至っていない。吸入ステロイド療法は今までに研究され報告されている CLD の特異的予防法の中では、最も効果的な薬物療法であると期待される。本研究においては、超低出生体重児の CLD を予防するために、CLD の危険性の高い出生体重 1,000g 未満すべての超低出生体重児に吸入ステロイドを投与する点で、すでに CLD を発症した児にその治療を目的として投与するのとは異なっている。つまり必ずしも CLD が既に発症したのではなく、そのリスクが非常に大きいと判明している超低出生体重児にステロイドの副作用を大きく軽減する方法としての吸入療法を採用して、新生児に対する不利益を最大限度回避しつつ、なおかつステロイドの CLD 予防効果の利益を証明しようとするものである。ステロイド吸入療法は、日本独自の CLD の原因別分類で、特に出生前に絨毛膜羊膜

炎を合併した CLD に有効で、重症 CLD の発症率が低く、酸素投与・人工換気からの離脱を早くするという結果が得られている。本試験では登録症例を CLD の原因別に層別化して結果を解析する予定であり、他の試験に比較して、CLD の原因別にステロイド吸入の有効性と安全性を証明することを目的としている。

上記内容の「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」を行うにあたり、わが国の複数の新生児集中治療施設を持つ医療機関の参加を経て多施設共同臨床研究として達成することを目的とする。

(倫理面への配慮)

#### 1. 臨床試験の実施基準等の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言の精神に則り「臨床研究に関する倫理指針」(改正指針:平成 17 年 4 月施行)を遵守しつつ実施する。

#### 2. 試験審査委員会等

本研究実施に先立ち、本研究計画書を研究実施医療機関の試験審査委員会等に提出し本研究の倫理性・科学的妥当性、研究担当責任医師の適格性の審査を受ける。

#### 3. 代諾者の同意

研究担当責任医師または研究に参加する医師は、被験者が本研究へ参加する前に説明文書を用いて代諾者に本研究の説明を行い、代諾者の自由意志による文書同意を取得する。同意を得た文書には代諾者と被験者との関係を示す記録を残すものとする。

代諾者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けない。

#### 4. 被験者の個人情報の保護

症例報告書の作成、被験者のデータの取り扱いについては、被験者のプライバシーを保護する。被験者の特定は被験者識別コードにより行う。

研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た被験者のプライバシーに関する情報を第三者に漏洩しない。研究と解析が終了後も、研究担当責任医師は原資料を安全に保管する。

#### 5. その他

実施に当たってはオンライン患者登録システムを用いるが、電子データである情報の安全性には十分な配慮を行い、また有害事象発生報告システムの整備などに関して十分な措置をとって研究を進める。

### B. 研究方法

別添の新生児臨床研究ネットワーク「超低出生体重児の慢性肺障害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」試験実施計画書に基づき実施する。

実施に当たっては、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 (NRN) (子ども家庭総合研究事業 厚生労働科学研究 1998ー 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)を母体として行った。臨床研究を推進する方法として、NRN では、インターネット上に症例登録・割付けシステムを中心とする仮想データセンターである臨床試験支援システムを独自に構築している。このシステムは、ソフトウェアによってユーザー、ホームページ、データベース、および電子メール・ファクシミリの動的連携を行い、無人運転ならびに自動

情報発信、あるいは研究者／専門家相互の情報交換支援の機能を持っている。これらの機能によって、症例登録・割付けのほか、有害事象・ドロップアウト症例などの登録と管理者へのリアルタイム報告、有害事象のリアルタイム中間集計、登録症例の一覧、登録状況や基本統計、試験薬残数及び調査用紙回収状況などの表示、研究プロトコルその他の関連文書公開、担当者情報・施設情報の閲覧・管理、試験コーディネータなどメンバー間の相互通信などのサービスが行える。NRN の無作為化比較試験として最初に行った「脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」での運用経験を通して、インターネット上に構築された 24 時間稼働の無人運転によるデータセンターシステム (インターネット利用／電子化臨床試験支援システム) が、各臨床サイトのインターネット接続環境やコンピュータシステムの多様性にもかかわらず実用可能であることが実証されている。

### C. 研究結果

試験参加の条件としては、施設でのインターネット環境の整備が十分であること、試験参加医師の新生児臨床研究ネットワーク事務局への登録が済んでいること、倫理委員会等の試験審査委員会の承認がえられ、事務局で確認できていること。のそろった施設とし、平成 18(2007)年 5 月より随時、本臨床研究が開始された。登録症例数の動きを見つつ参加施設を増やし、現在の参加施設は以下の 26 施設である。

#### 1. 参加施設 (順不同)

香川大学医学部
鳥取大学
埼玉医科大学総合医療センター
奈良県立医科大学

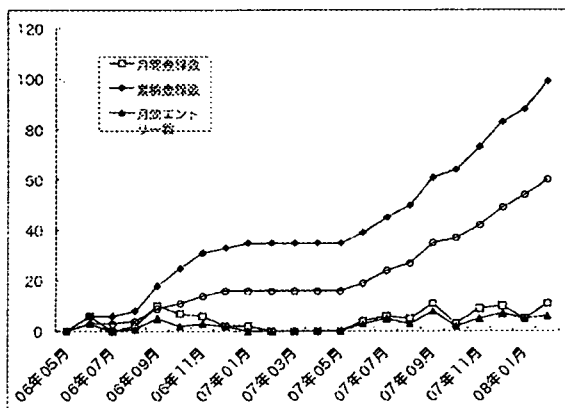
大阪市立総合医療センター
大阪府立母子保健総合医療センター
沖縄県立中部病院
長野県立こども病院
聖隷浜松病院
京都府立医科大学
香川小児病院
自治医科大学
神奈川県立子ども病院
都立墨東病院
久留米大学
独協医科大学
名古屋第一日本赤十字病院
長崎医療センター
日本大学医学部
昭和大学医学部
高槻病院
聖マリアンナ医科大学
川口市立医療センター
富山県立中央病院
旭川厚生病院

2007年6月	4	3
2007年7月	6	5
2007年8月	5	3
2007年9月	11	7
2007年10月	3	2
2007年11月	9	5
2007年12月	10	7
2008年1月	5	5
2008年2月	11	6
2008年3月	1	1
計	100	61

試験開始;平成 18(2007)年より平成 20年 2月時点までの登録数は表に示す。

	登録数	エントリー数
2006年5月	0	0
2006年6月	6	3
2006年7月	0	0
2006年8月	2	1
2006年9月	10	5
2006年10月	7	2
2006年11月	6	3
2006年12月	2	2
2007年1月	2	0
2007年2月	1	0
2007年3月	0	0
2007年4月	0	0
2007年5月	0	0

登録数およびその経緯は下図に示す。



試験開始後 6 ヶ月を経た時点で、登録状況、エントリー状況に関しての施設調査を行った。結果、

1. 倫理委員会の申請手続きの停滞
2. 除外基準の厳格性によるもの
3. 試験担当科内での意見調整の遅れにより登録が滞っている状況が明らかになった。

その対処として、倫理委員会申請手続きについては、コーディネーションセンター(新生児臨床研究ネットワーク事務局)より各施設に応じ、審査委員会の開催日の確認および施設用の各種書類改訂の補

助を随時行うこととした。

除外基準の厳格性について参加施設の代表者による会合をもち、意見交換を行った。その結果、エントリーに関し、生後の低血糖(血糖値が 40mg/dl 未満)は、通常の出生後早期の経過に見られるものであり厳格すぎるとの指摘がなされ、施設代表者会議、プロトコル委員会にて討議の結果、除外基準を一部変更することとし、新生児臨床研究ネットワーク試問委員会にても承認され、新生児臨床研究ネットワークステロイド吸入療法班のホームページ(<http://nrn.shiga-med.ac.jp/inhcs/>)にアップロードした。

変更前

研究計画書 対象 2. 除外基準

(4)コントロール不良な血糖異常のある児(高血糖:180mg/dl 以上、低血糖:40mg/dl 未満を1回でも満たした児)

↓

変更後(20061225 計画書);

対象

2.除外基準

(4) コントロール不良な高血糖(180mg/dl 以上)のある児

科内での意見調整の遅れについてはそれぞれの施設にて迅速かつ適切にとりまとめいただくよう依頼した。

また、当班の班会議、会合および関連学会等で他の施設に参加を呼びかけ、昨年度 21 施設から現在 25 施設の参加となり、各施設でより精度の高い臨床研究実施のため施設のインフラストラクチャーの整備等さらに体制の整備をすすめている。

現在までの登録症例については、特記すべき有害事象の報告はなく安全に行なわれている。

なお、試験薬の有効期限切れに伴う試験薬入れ替えのため平成 19 年 1 月 24 日より平成 19 年 5 月 30 日まで新規エント

リーを中断した。

再開後は、それ以前に比べエントリーは増加傾向にあるが、今後、施設状況、登録状況、安全状況をモニタリングしつつ、エントリー症例を増やし、継続していく予定である。また臨床試験に関わる医師のインセンティブ、あるいは施設での臨床研究コーディネーター(CRC)の確保も念頭において試験を進めていく必要があり、対処していきたい。

新生児臨床研究ネットワークによる臨床試験支援システムについては、ランダム化比較試験における、症例登録及び割付け、中止登録、登録症例一覧のシステムをインターネット上に構築した。また、比較試験における試験薬投与(吸入)方法の説明用動画をインターネット上で閲覧できるように設定した。

(<http://nrn.shiga-med.ac.jp/inhcs/>)

同時に新生児臨床研究ネットワークホームページのデザインを一新し(2007 年 6 月)随時更新している。

また、本試験は UMIN-CTR に登録済みである。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 三ツ橋偉子、広間武彦、中村友彦  
ステロイド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