

- 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  $\alpha$ -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 inhibits 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 2007;25:523-530
  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 with less impact on blood pressure than

- high-frequency oscillation alone 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 ベリネイタルケア 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
37. 中村友彦、山崎和子、井桁しげこ、  
宮下郁恵、西原淑恵、内田美恵子 病  
院と地域のネットワーク作りー極低  
出生体重児フォローアップ事業・信  
州モデルー *周産期医学*  
2005;13:496-499
38. 中村友彦 周産期医療における  
信州モデルの提言 *長野県小児科医  
会報* 2005;41:14-17
39. 広間武彦、上谷良行、中村友彦、  
田村正徳 全国調査の結果からみた  
成育限界 *小児科*  
2005;46:2087-2092
40. 内藤幸恵、広間武彦、中村友彦  
酸素化と換気状態の評価 *周産期医  
学* 2005;35:1535-1539
41. Erquan Z, Hiroma T, Sahashi T,  
Taki A, Yoda T, Nakamura T. Airway  
Lavage with Exogenous Surfactant  
with or without Chest  
Physiotherapy in an Animal Model  
of Meconium Aspiration Syndrome  
*Pediatr Int.* 2005;47:237-41
42. Kashima H, Unno N, Hyodo H,  
Hyodo HM, Takagi K, Nakamura T,  
Kondoh Y, Noguchi M, Konishi I.  
Antenatal sonographic and  
magnetic resonance images of a  
giant hemangioma of the fetal  
skull. *Ultrasound Obstet Gynecol*  
2005;25:522-525
43. Nakamura H, Sawamura D, Goto M,  
Nakamura H, McMillan JR, Park S,  
Kono S, Hasegawa S, Paku S,  
Nakamura T, Ogiso Y, Shomozu H.  
Epidermolysis bullosa simplex  
associated with pyloric atresia is  
a novel clinical subtype caused by  
mutations in the plectin  
gene(PLC1). *J Mol Diagn*  
2005;7:28-35
- ## 2. 学会発表
1. 依田達也、広間武彦、宮下進、内  
藤幸恵、清水健司、栗原伸芳、横  
山晃子、神谷素子、大沢沢子、中  
村友彦 DCHに伴うCLD-CAM合併  
例での検討- 第42回日本周産  
期・新生児医学会 宮崎市  
2006,7月
  2. 吉田志朗、菊池昭彦、砂川空広、  
司馬正浩、高木紀美代、依田達也、  
小木曾嘉文、中村友彦 Diffuse  
chorioamniotic hemosiderosis  
(DCH)の周産期臨床像 第42回日  
本周産期・新生児医学会 宮崎市  
2006,7月
  3. 大沼泰枝、木原秀樹、依田達也、  
中村友彦 極低出生体重児の6  
歳・9歳健診における知能検査プ  
ロファイルの検討 第42回日本  
周産期・新生児医学会 宮崎市  
2006,7月
  4. 横山晃子、依田達也、中村友彦 極  
低出生体重児のフォローアップ事  
業・信州モデル 第2報 現状お  
よび今後の課題 第42回日本周  
産期・新生児医学会 宮崎市  
2006,7月
  5. 木原秀樹、中村友彦 哺乳評価に  
基づいた早期産児・新生児の哺乳

不良の検討 第42回日本周産  
期・新生児医学会 宮崎市

2006,7月

6. 中村友彦 全国調査からみた慢性  
肺疾患管理の動向 第15回神奈  
川県新生児未熟児連絡会 横浜市

2007,6月

7. 木原秀樹、広間武彦、中村友彦  
超低出生体重児の無気肺に対する人  
工肺サーファクタントを用いた呼吸  
理学療法 第52回日本未熟児新生  
児学会 高松市 2007,11月

G. 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

## 別紙4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田村正徳	新生児・乳幼児の人工呼吸療法	渡辺敏、宮川哲夫	新生児・乳幼児における人工呼吸療法の特徴。"CBE技術シリーズ「呼吸療法」	南江堂	東京	2007	103-122
田村正徳	新生児の救急蘇生法	監修：日本救急医療財団心肺蘇生法委員会 編著：日本版救急蘇生ガイドライン策定委員会	救急蘇生法の指針2005 医療従事者用	へるす出版	東京	2007	127-134
田村正徳	倫理的問題、分娩室ルチンと蘇生術、呼吸管理	新生児医療連絡会：編	NICUマニュアル 第4版	金原出版	東京	2007	5-8 31-38 290-305
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	東京	2006	343-358
平野慎也	胎便吸引症候群	鈴木悟編著	NICU 夜勤・当直マニュアル	メディカ出版	大阪	2007	173-176
平野慎也	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	新生児nursing note	メディカ出版	大阪	2007	86-103
平野慎也	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	フォローアップマニュアル	ジカルビュー社	東京	2007	123
平野慎也	無呼吸を呈する100gの早産男児	衛藤 義勝：訳	PMLに基づく小児科学症例テキスト	エルゼビアジャパン社	東京	2006	9-10

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	112 ; 1	1-7	2008
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 paediatrics and Child health	43	112	2007
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.	In Press		2007
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	39 ; 10	1127-1131	2007
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	37(2)	239-244	2007
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	37(2)	165-169	2007
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	12	353-367	2007
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
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	4	392-398	2007
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		168-177	2006

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
平野慎也	胎便吸引症候群	鈴木悟編著	NICU夜勤・当直マニュアル	メディカ出版		2007	P173-P176
平野慎也	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	新生児nursing note	メディカ出版		2007	P86-P103
平野慎也	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	フォローアップマニュアル	メジカルビュー社		2007	P123
平野慎也	無呼吸を呈する1000gの早産男児	衛藤義勝	PBLに基づく小児科学症例テキスト	エルゼビアジャパン社		2006	P9-P10
平野慎也 藤村正哲	インドメタシンの予防投与で脳室内出血は防げるか	五十嵐隆他 編集	EBM 小児疾患の治療	中外医学社		2007	P632-P635

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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		印刷中	
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	38(1)	40-45	2006
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	47 (11)	1695-1701	2006



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中山雅弘、竹島俊一、他	CMV胎内感染の病理	ヘルペス感染症研究会	第13回ヘルペス感染症フォーラム記録集	マッキン・ヘルスケア	東京	2007	89～92
中山雅弘	早産の胎盤病理	佐藤和雄	早産	MEDICAL VIEW	東京	2007	44～49
中山雅弘	専門医に必要な周産期病理学	MFICU連絡協議会	MFICUマニュアル	メディカ出版	大阪	2008	437～443

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Taniguchi H, Nakayama M, et al.	Prostaglandin D2 Protects Neonatal Mouse Brain from Hypoxic Ischemic Injury	The Journal of Neuroscience	27	4303～4312	2007
Taniguchi H, Nakayama M, et al.	Early induction of neuronal lipocalin-type prostaglandin D synthase after hypoxic-ischemic injury in developing brains	Neuroscience Letters	420	39～44	2007
中山雅弘、桑江優子、他	母子感染の胎盤病理所見と防御能	日本臨牀	65	500～507	2007
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	25	10～16	2007
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	25	30～37	2007
宮野章、中山雅弘	不育症とテネイシンCとの関連	臨床病理	55	30～37	2007
中山雅弘	胎盤病理と胎児・新生児疾患	臨床検査	51	1681～1685	2007

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	東京都	2006	940
中村友彦	新生児の異常と看護		新看護学	医学書院	東京都	2006	172-183
中村友彦	新生児仮死	大関武彦 古川漸 横田俊一郎	今日の小児治療 指針	医学書院	東京都	2006	113-114
廣間武彦 中村友彦	新生児心肺蘇生法の指針	岡元和文	救急・集中治療 ガイドライン	総合医学 社	東京都	2006	535-538
中村友彦	小さな心室中隔欠損	衛藤義勝	PBLに基づく小 児科学症例テキ スト	エンゼビア・ ジャパン	東京都	2006	51
清水健司 中村友彦	ガイドライン2005の新生 児BLS(一時救命処置)の 手順	岡元和文 森田孝子	院内急変と緊急 ケアQ&A	総合医学 社	東京都	2006	30-31
清水健司 中村友彦	ガイドライン2005の新生 児ACLS(新生児二次救命 処置)の手順	岡元和文 森田孝子	院内急変と緊急 ケアQ&A	総合医学 社	東京都	2006	32-33
田村正徳 真喜屋智 子 近藤 乾 中村友彦 et.al.	陽圧換気のための蘇生装 置の使用	田村正徳	AAP/AHA 新生 児蘇生テキスト ブック	医学書院	東京都	2006	3-1~ 3-58

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
三橋偉子 廣間武彦 中村友彦	ステロイド吸入による慢性肺疾患予防	小児診療	55	591-595	2007
三橋偉子 廣間武彦 中村友彦	新生児心肺蘇生における人工呼吸	周産期医学	37	225-231	2007
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	59	12-13	2007
横山晃子 廣間武彦 中村友彦	SIMV, A/C, VG	Neonatal Care	20	25-33	2007
佐野葉子 廣間武彦 中村友彦	低出生体重児の呼吸器病変と予後	周産期医学	37	515-518	2007

三橋偉子 廣間武彦 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	37	815-819	2007
中村友彦	慢性肺障害	Neonatal Care	20	170-172	2007
Nakata S, Yasui K, Nakamura T, Kubota N, Baba N,	Perfluorocarbon suppresses lipopolysaccharide and $\alpha$ -toxin-induced interleukin-8 release from alveolar epithelial cells	Neonatology	91	127-133	2007
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	33	570-573	2007
Miyachi K, Kikuchi A, Kitsunezaki M, Sunagawa S, Hiroma T, Takagi K, Ogiso Y, Nakamura T	Sudden fetal hemorrhage from umbilical cord ulcer associated with congenital intestinal atresia	J Obstet Gynaecol Res	33	726-730	2007
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	93	158-161	2008
Ono K, Kikuchi A, Miyashita S, Iwasawa Y, Miyachi K, Sunagawa S, Takagi K, Nakamura T, Sago H	Fetus with prenatally diagnosed posterior mediastinal lymphangioma: Characteristic ultrasound and magnetic resonance imaging findings	Congenital Anomalies	47	158-160	2007
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 infant	J Obstet Gynaecol Res	33	788-792	2007
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 neuron-developmental outcome at 6 years old consequential to preterm birth	Int J Dev Neurosci (未着)	25	523-530	2007

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)			
Naito S, Hiroma T, Nakamura T	Continuous negative extrathoracic pressure combined with high-frequency oscillation improves oxygenation with less impact on blood pressure than high-frequency oscillation alone in a rabbit model of surfactant depletion	BioMedical Engineering OnLine	6:40		2007
Nakamura T	Two cases of infants who needed cardiopulmonary resuscitation during early skin-to-skin contact with mother.	J Obstet Gynaecol Res (in press)			
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	89	177-182	2006
清水健司 中村友彦	静注用デキサメタゾン(ステロイド剤)吸入用フルチカゾン(ステロイド剤)	Neonatal Care	19:1	19-21	2006
廣間武彦 中村友彦 木原秀樹 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	18:1	61-66	2006
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	32:1	47-54	2006
Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y	Neonatal Management of Trisomy 18:	Am J Med Gene	Part A: 140A	937-944	2006
木原秀樹 中村友彦 廣間武彦	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	42:1:	40-44	2006
大石沢子 中村友彦 廣間武彦	胎便吸引症候群	ペリネイタルケア	25:6:	28-34	2006

木原秀樹 中村友彦 廣間武彦	無気肺に対し気管内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	18:2	59-64	2006
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	206	4	2006
Hiroma T, Baba A, Tamura M, Nakamura T	Liquid Incubator with perfluorochemical for extremely premature infants.	Biology of the Neonate	90	162-167	2006
木原秀樹 中村友彦 廣間武彦	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 児医学会雑誌	42:3	620-625	2006
近藤良明 横山晃子 廣間武彦 中村友彦	—画像診断— 新生児脳疾患のCT・MRI診断	周産期医学	36:10	1271-1274	2006
中村友彦 山崎和子 井桁しげ子 宮下郁恵 西原淑恵 内田美恵子	病院と地域とのネットワークづくり —極低出生体重児フォローアップ事業・信 州モデル—	周産期医学	35	496-499	2005
中村友彦	周産期医療における信州モデルの提言	長野県小児科医 会報	41	14-17	2005
廣間武彦 上谷良行 中村友彦 田村正徳	全国調査の結果からみた成育限界	小児科	46	2087-2092	2005
内藤幸恵 廣間武彦 中村友彦	酸素化と換気状態の評価	周産期医学	35	1535-1539	2005
Equan Z, Hiroma T, Sahasi T, Taki A, Yoda T, Nakamura T	Airway Lavage with exogenous surfactant in animal model of meconium aspiration syndrome	Pediatr Int.	47	237-241	2005
Kashima H, Unno N, Hyodo H, Hyodo HM, Nakamura T, Kondo Y, Noguchi M, Konishi I	Antenatal sonographic and magnetic resonance images of a giant hemangioma of the fetal skull	Ultrasound Obstet Gynecol	25	522-525	2005
Nakamura H, Sawamura D, Goto M, Nakamura H, McMillan JR, Park S, Kono S, Hasegawa S, Paku S, Nakamura T, Ogiso Y, Shimizu H,	Epidermolysis bullosa simplex associated with pyloric atresia is a novel clinical subtype caused by mutations in the plectin gene (PLEC1)	J Mol Diagn	7	28-35	2005



NEONATAL RESEARCH NETWORK

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

試験実施者

「極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の  
多施設ランダム化二重盲検比較試験」  
(課題統括者 中村友彦)

「新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research Network (NRN)」  
運営委員長  
大阪府立母子保健総合医療センター総長 藤村正哲

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

2005.11.11  
改訂 2006.12.24  
改訂 2007.4.3  
第二刷 2007.12.19  
改訂 2008.2.28  
改訂 2008.3.17

# 目 次

概要	4
1 背景	6
2 目的	9
3 対象の選択、中止基準	9
3.1 選択基準	
3.2 除外基準	
4 試験薬および試験機器	10
4.1 試験薬および偽薬	
4.2 保存方法	
4.3 試験薬および偽薬の包装及び表示	
4.4 吸入用機器	
4.5 試験機器の操作方法	
5 投与量及び投与方法	11
5.1 投与量	
5.2 投与方法	
5.3 投与期間	
6 試験のデザイン	12
6.1 試験のデザイン	
6.2 目標症例数	
6.3 試験期間	
7 説明と同意	12
8 インターネット登録	12
8.1 患者登録	
8.2 在胎期間の決定方法	

8.3	症例の割り付け、症例番号	
8.4	試験薬投与の中止、中止基準	
8.5	中止後の対応	
8.6	症例登録の流れ	
9	調査・検査・観察・評価項目および時期	16
9.1	試験スケジュール	
9.2	胎盤検査の流れ	
10	有効性及び安全性の評価	18
10.1	有効性の評価	
10.2	安全性の評価	
10.2.1	副腎機能	
10.2.2	有害事象	
10.2.3	有害事象の評価	
10.2.4	有害事象の追跡調査	
10.2.5	重篤な有害事象が発生した場合の措置	
10.2.6	安全性の確保	
11	統計解析	20
11.1	解析対象集団	
11.2	有効性の解析	
11.3	安全性の解析	
12	試験実施計画書の改訂	21
12.1	試験実施計画書の改訂	
12.2	試験期間の延長	
12.3	試験の中止又は中断	
13	症例報告書	21
13.1	症例報告書の作成	



13.2	記載内容の変更又は修正	
13.3	作成上の注意	
14	試験の品質管理および品質保証	22
14.1	試験の品質管理	
14.2	モニタリング	
15	倫理	22
15.1	臨床試験の実施基準等の遵守	
15.2	試験審査委員会	
15.3	代諾者の同意	
15.4	被験者の個人情報の保護	
16	健康被害補償および保険	23
17	公表に関する取り決め	23
18	試験実施体制	23
18.1	試験実施者	
18.2	課題統括者	
18.3	症例登録委員	
18.4	ネットワークコーディネータ、モニター、品質管理担当者	
18.5	独立安全性モニタリング委員会	
18.6	分担研究班会議	
18.7	新生児臨床研究ネットワーク (NRN)	
18.8	研究諮問委員会	
18.9	試験実施医療機関における試験責任医師の主な業務	
18.10	試験薬ならびに偽薬の提供責任者	
19	参考文献	27
20	付録一覧	28

## 概要

### 課題名

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（略称：フルチカゾン吸入療法試験）

### 目的

生後早期のフルチカゾン吸入が、超低出生体重児における慢性肺障害発症を予防または軽減し、超低出生体重児の精神運動発達予後改善をすることを評価する。

### 試験のデザイン

多施設ランダム化二重盲検比較試験

### 対象

1. 選択基準 下記の(1)-(4)の条件をすべて満たすもの
  - (1) 出生体重が 1,000g 未満の超低出生体重児
  - (2) 投与開始が生後 24 時間以内に可能な症例
  - (3) 挿管の上、人工換気療法が必要な症例で、挿管チューブ径が 2.5mm 以上の症例
  - (4) 本試験に参加することの同意が保護者〈代諾者〉から得られている症例
2. 除外基準 下記の 1-8 いずれかに該当するもの
  - (1) 敗血症、肺炎、その他重篤な急性感染症を合併している児（注：絨毛膜羊膜炎は含まない）
  - (2) 重篤な肝機能障害のある児  
(GOT(AST)>100, GPT(ALT)>100, D-Bil>2 のいずれかを満たす)
  - (3) 免疫不全症、副腎皮質機能異常症が疑われる児
  - (4) コントロール不良な高血糖 (180mg/dl 以上) のある児
  - (5) コントロール不良な高血圧のある児  
(収縮期血圧>100mmHg)
  - (6) 染色体異常が強く疑われる児および高度の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認めた児  
(注：動脈管開存症は含まない)
  - (7) 腎機能異常のある児  
(血清 Cr>1.5mg/dl かつ 尿量が 8 時間連続して 0.5ml/kg/h 以下)
  - (8) その他、試験責任医師または試験担当医師が本試験の対象として不適切と判断した症例

### 投与量

試験薬（フルチカゾンまたは偽薬）を、1 回 1 puff (50 $\mu$ g/dose) 1 日 2 回、12 時間毎に投与する。

### 投与方法

Jackson-Rees bag または Ambu bag に、エアロゾル噴霧器スパーサーを試験薬液容器が垂直になるように装着する。スパーサーを気管内チューブに接続した後に試験薬を 1puff 噴霧し、直ちに 3 回 Manual Bagging して気道内に投与する。換気圧は児の呼吸器設定圧に準ずる。(吸気圧 20cmH<sub>2</sub>O $\pm$

5cmH2O 程度)

#### 投与期間

開始後6週間、但し抜管した場合は、その時点で投与終了とする。

#### 評価項目

##### 1. Primary endpoint

酸素投与が最終的に終了できるまでの日数

(在宅酸素療法となった場合はその終了までの日数)

##### 2. Secondary endpoint

(1)生命予後

(2)胎盤病理所見、臍帯血または出生時 IgM 値、胸部 X 線所見を参考にした CLD 病型 (成因) 別にフルチカゾン予防投与群において

①4 週の CLD\*の発症率の低下

②重症 CLD\*\*の発症率の低下

(3)修正年齢 1 歳半での発達障害を軽減

(4)暦年齢 3 歳での発達障害を軽減

CLD\*(日令 28 日で酸素投与が必要な児)、重症 CLD\*\* (修正 36 週で酸素投与が必要な患児)

#### 目標症例数

目標症例数 試験群 208 例、対照群 208 例 計 416 例

#### 試験実施期間

試験登録期間：2006 年 5 月～2009 年 12 月

試験実施期間：2006 年 5 月～2013 年 12 月

ただし、目標症例数に達し次第、終了する。

## 1 背景

日本における 1995 年出生の超低出生体重児の 3 才時予後調査で、精神運動発達、視力障害による総合評価の結果、約 30%の児に後障害があると報告されている<sup>1)</sup>。諸外国からの報告では、超低出生体重児の精神運動発達に及ぼす危険因子として、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症に次いで新生児慢性肺疾患(Chronic Lung Disease 以下 CLD)が挙げられている<sup>1-4)</sup>。2000 年の厚生労働省研究班の全国調査<sup>5)</sup>によると、超低出生体重児の日齢 28 で酸素投与を必要とする CLD 発症率は 54.0%、受胎後 36 週になっても酸素投与の必要な重症 CLD 発症率は 33.9%である。この頻度は 1995 年調査の CLD 発症率 46.2%、重症 CLD 発症率 29.9%に比較して増加傾向にある。CLD の児は、精神運動発達遅延の危険性が高いだけでなく、NICU での人工換気期間が長くなり、NICU 退院後も在宅酸素療法を余儀なくされるケースや、反復する呼吸器感染症などの合併症のために入退院を繰り返す児が多いので、医療経済への負担、家族の精神的肉体的負担も大きい<sup>11)</sup>。従って CLD の発症ならびに重症化予防は、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。

### CLD の定義

日本では、1996 年の厚生省研究班により<sup>7)</sup>「先天性奇形を除く肺の異常により酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日齢 28 を越えて続くもの」と定義され、病因別の分類を行っており、さらに在胎期間の個体差を考慮して、受胎後 36 週以降も酸素投与が必要とする CLD 例を重症 CLD と定義している。米国では、Northway らの報告<sup>8)</sup>で、日齢 28 を越えて酸素投与を必要とする例を気管支肺異形成 (Bronchopulmonary dysplasia 以下 BPD) と定義しており、最近の National Institutes of Child Health and Human Development Workshop<sup>9)</sup>では新生児以降にも見られる Chronic Lung Disease と混同しないように、新生児での本疾患を BPD と呼び、受胎後 36 週以降で 30%以上の酸素が必要かつ/または陽圧人工換気が必要な児を severe BPD と定義している。

### CLD の病因と病態

CLD は、肺未熟性やサーファクタント欠乏状態に感染、動脈管開存症、酸素毒性、人工換気などの損傷が加わり、肺組織の異形成が起こり気腫化、線維化に至ると考えられていた<sup>8)</sup>。しかし、近年 CLD は単なる肺の傷害だけではなく、発達途上の未熟肺が胎外に出て成長していく過程で、様々な損傷が加わり肺胞や血管系の発達が停止した状態(arrest of lung development)と考えられてきている<sup>10)11)</sup>。

CLD の病因として、以前はサーファクタント欠乏による無気肺への人工換気による損傷と、酸素毒性が注目されていた<sup>12)</sup>。しかし、最近では Fujimura ら<sup>13)</sup>が指摘した、絨毛膜羊膜炎などの子宮内炎症が重要な病因の一つと考えられている<sup>14)</sup>。Yoon ら<sup>15)</sup>は 33 週未満で CLD を発症した早産児の羊水中の pro-inflammatory cytokines(IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) は CLD を発症しなかった早産児に比し 20~40 倍高値であることを示した。つまり、子宮内で活性化された肺胞マクロファージと多核白血球が、出生後に人工換気によってさらに活性化し、様々なサイトカインを放出して肺胞の生物学的損傷(biotrauma)を引き起こすと考えられる。また、未熟肺は肺発達または肺損傷の修復に必要な因子が欠乏し、pro-inflammatory と anti-inflammatory メカニズムも不均衡のため、肺胞や血管系の発達が停止した状態となると考えられる。