

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、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、施設追加をおこなった。平成20年8月エントリー症例数の登録状況(登録症例数100例(目標症例数の50%))より試験完遂可能性についてデータモニタリング委員会より指摘検討され、再度試験計画の延長と、目標症例数、エンドポイントの再検討を行い、平成21年2月時点での登録数は208例、うちエントリー数は150例で進行中である。

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」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・ファクシミリなどの動的連携を行い、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

ビ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

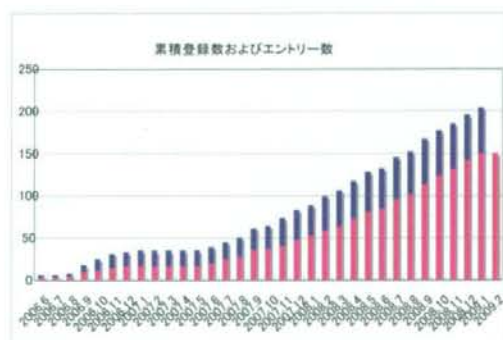
日本大学医学部
昭和大学医学部
高槻病院
鳥取大学
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
川口市立医療センター
富山県立中央病院
旭川厚生病院

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
2008年4月	11	9
2008年5月	11	8
2008年6月	4	4
2008年7月	13	11
2008年8月	7	6
2008年9月	15	12
2008年10月	10	10
2008年11月	8	8
2008年12月	11	10
2009年1月	8	8
2009年2月	4	1

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、エントリー状況に関し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）ので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たべく依頼した。

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い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で他の施設に参加を呼びかけ、21施設から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。

その後のエントリー症例数の進捗状況を見てデータモニタリング委員より目標症例数の達成見込みについて指摘があり再検討した。その内容は、当初の目標症例数は本試験に参加する代表的な施設である大阪府立母子保健総合医療センターの1998年・2002年の超低出生体重児の酸素非投与症例は、生後50日で51.0%から算出していた。超低出生体重児で吸入ステロイドが酸素投与期間に及ぼす影響をみた報告はないが、生後28日での人工呼吸管理の頻度を減少する（ベクロメサゾン：プラセボ、48%:62%）ことを参考に、これを65%にできると仮定して、両側有意水準5%と検出力80%を用いる（脱落率10%）と2群あわせて416例と必要としていた。しかし、2003-2005年に長野県立こども病院で子宮内感染症のある児に対しておこなった、ステロイド吸入のパイロット試験を参考にすると、ステロイド吸入により生後50日酸素非投与例は10%から30%にできると予測され、このデータよりあらたに検出力80%を用いると、2群あわせて160例が必要と考えられた。現在のところエント

リー後の試験脱落率は当初予想よりも大きく17%であるので、エントリー症例数は193例を必要とし、目標登録症例数を200例と設定しなおした。目標エントリー数200例には、21年10月に登録修了見込みとして試験を続行中である。

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/>）デザインの新規を含）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。

分担研究報告書

分 担 研 究 課 題 名

「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

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の企画、実施をおこなった。73%の症例登録が終了し、有害事象では、予測された事象が 4.5%の症例であった。予測外の症例は 0.05%であったが、本試験との因果関係はなかった。中止症例は 13.5%であった。約 1 年後に必要な症例数登録終了の見込みである。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

試験のデザイン；多施設ランダム化二重盲検比較試験

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血糖異常のある児
- (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 (50µg/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プレーを試験薬液容器が垂直になるように装着する。スプレ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 20cmH₂O±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

① 4 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 100 例、対照群 100 例 計 200 例

<目標症例数の設定根拠>

本試験に参加する代表的な施設である大阪府立母子保健総合医療センターの 1998 年-2002 年の超低出生体重児の酸素非投与症例は、生後 50 日で 51.0%であった。超低出生体重児で吸入ステロイドが酸素投与期間に及ぼす影響をみた報告はないが、生後 28 日での人工呼吸管理の頻度を減少する(ベクロメサゾン；プラセボ、48%:62%) ことを参考に、これを 65%にできると仮定して、両側有意水準 5%と検出力 80%を用いる(脱落率 10%)と 2 群あわせて 416 例と必要としていた。

しかし、当研究班の疫学調査の結果では、2000年に比較して2005出生の超低出生体重児では、より未熟な超低出生体重児の救命率の向上に伴って“子宮内感染が関与した慢性肺疾患”の発症が増加し約8割に至り、しかも重症化し易いことが判明した。そこで2008.8月にデータモニタリング委員会で目標症例数の再検討をおこなった。その結果、本研究においては、子宮内感染が関与した超低出生体重児に対して出生後早期からステロイド吸入した場合の慢性肺疾患の発症予防効果を検証することが臨床的にも有用であるという見解に至った。2003-2005年に長野県立こども病院で子宮内感染症のある児に対しておこなった、ステロイド吸入のパイロット試験を参考にする、ステロイド吸入により生後50日酸素非投与例は10%から30%にできると予測され、このデータよりあらたに検出力80%を用いると、2群あわせて160例が必要と考えられた。子宮内感染が関与した超低出生体重児

は約8割であるので、目標登録症例数は200例となった。

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。

安全性の確認方法：試験終了72時間以内に副腎機能抑制の有無につきコートロシン試験によって判定する。

rapid ACTH test 方法

1. コートロシン 3.5 μ g/kg を静脈内注射する。

2. 投与前、60分後の血清コルチゾール濃度を測定する。

注) コートロシンは研究班より配布する。

3. 評価：

コートロシン投与後の血清コルチゾール値が20 μ g/dLより大きい、または、コートロシン投与後の血清コルチゾール値が、前値の2倍以上をコルチゾール反応性良好と判断する。なお、副腎機能抑制があった場合は適切に対応する。

説明と同意：研究計画書を参照のうえ、患者が「選択基準」に合致し、「除外基準」に該当していないことを確認して、説明と同意取得に進む。被験者の保護者に対する説明は本試験を担当する科の医師が「説明書」を用いて行う。状況によっては分娩前に行ってもよい。特に説明については事前に行っておくことが勧められる。説明と同意に使用する「説明書」と「同意書」は、本研究計画書に付帯するものとする。ただし、実施施設の規定に従い様式等を変更することは差し支えない。

(倫理面への配慮)

臨床試験の実施基準等の遵守

本試験は、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。

試験審査委員会

本試験実施に先立ち、本研究計画書を試験実施医療機関の試験審査委員会に提出し本試験の倫理性・科学的妥当性、試験責任医師・試験分担医師の適格性の審査を受ける。

代諾者の同意

試験責任医師または試験分担医師は、被験者が本試験へ参加する前に説明文書を用いて代諾者に本試験の説明を行い、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。

被験者の個人情報保護

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。試験と解析が終了後も、試験責任医師は原資料を安全に保管する。

C. 結果

臨床試験の経過

1. 2005.11.11 プロトコル委員会で試験計画書確定
2. 2005.12 より、参加希望施設の倫理委員会・IRBへの申請開始
3. 2006.6 より、試験登録開始 参加施設15施設
4. 2006.12 第1回独立安全性モニタリング

委員会で進行状況の報告

エントリー数が 32 例 (目標数の 7.6%) と
低値

除外基準の問題点の指摘(登録時の低血糖)

5. 2006.12.24 試験計画プロトコルの第
一回改訂

6. 2007.3-7 試験薬の海外よりの輸入が、税
関で書類の不備のため停滞

試験の一次中断

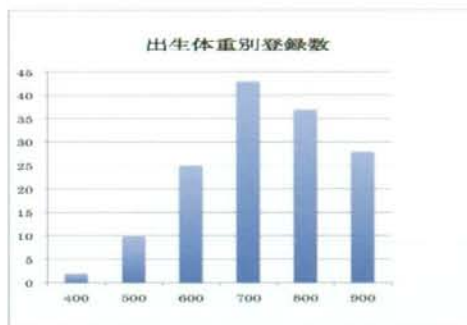
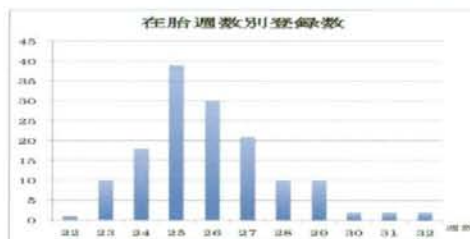
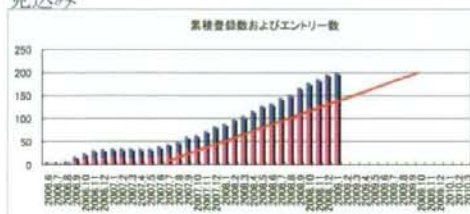
7. 2007.4.3 データモニタリング委員会で、
試験計画の延長を検討、承認

8. 2007.12.19 第2回モニタリング報告 登
録症例数 96 例 (目標数の 23%) のため参
加施設の増加を検討 (25 施設へ)

9. 2008.8 登録症例数 150 例 (目標症例数の
36%) のためデータモニタリング委員会で
目標症例数の再検討と試験計画の延長を
検討、承認

10. 2009.1 月現在で、登録症例数 146 例 (目
標症例数の 73%) 現在の登録状況は 10-15
例/月で増加傾向のため、およそ 1 年後には
目標登録数に達すると予測

累積登録数とエントリー数ならびに登録終了
見込み



有害症例と中止症例

予測された有害事象

1. 重篤な感染症 3 例 (1.5%)
2. コントロール不能な血糖異常 8 例 (4%)

予測外の有害事象

1. 腎機能異常 1 例 (0.5%) フルチカゾン
投与との因果関係はなしと判断

中止症例の理由

1. 重篤な感染症 3 例 (1.5%)
 2. コントロール不能な血糖異常 8 例 (4%)
 3. 腎機能異常 1 例 (0.05%)
 4. 担当医師の判断 11 例 (5.5%) いずれ
も本試験との因果関係はなしと判断
- 代諾者からの中止の申し込み 4 例 (2%)

D. 考察

73%の症例登録が終了した。有害事象では、
予測された事象が 4.5%の症例であり、予測
外の症例は 0.05%であったが、本試験との因
果関係はない。

中止症例は 13.5%であった。

E. 結論

安全性に十分配慮し、多施設が参加できる
臨床試験が開始できた。約 1 年後に必要な症例
数登録終了の見込み

F.研究発表

1. 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
2. 中村友彦 新生児の異常と看護 新看護学 医学書院 2006:172-183
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Koshi T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y Neonatal Management of Trisomy 18 Am J Med Gene 2006;140:937-944
14. 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
15. 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
16. 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
17. 中村友彦 新生児蘇生講習会・信州モデル 富山県産婦人科医学会報 2006:206:4
18. Hiroma T, Baba A, Tamura M, Nakamura T. Liquid Incubator with Perfluorochemical for Extremely Premature Infants. Bio Neonate 2006;90:162-167
19. 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
20. 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
21. 三ツ橋偉子、廣間武彦、中村友彦 ステロイド吸入による慢性肺炎患予防 小児診療 2007;55:591-595
22. 三ツ橋偉子、廣間武彦、中村友彦 新生児心配蘇生における人工呼吸 周産期医学 2007;37:225-231
23. 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
24. 横山晃子 廣間武彦 中村友彦 SIMV, A/C, VG Neonatal Care 2007;20:25-33
25. 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 2007;37:515-518
26. 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
27. 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.
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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 Obstet Gynecol Res 2007;33:788-792
32. 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
33. Babasono A, Kitajima H, Nishimura S, Nakamura T, Shiga S, Hayakawa M,

Tanaka T, Sato K, Nakayama H, Ibara S, Une H, Doi H. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by Japanese nosocomial infection surveillance. Acta Med Okayama 2008;62:261-268

添付資料

1. 公開講座「新生児慢性肺疾患分類に関する国際ワークショップ」平成 21 年 2 月 19 日、長野県大町市文化会館、参加者 195 名
討論記録
2. 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〔改訂 2008.8.25〕

資料 1

研究課題名 (課題番号): 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 (H18-小児-一般-001)

公開講座

新生児慢性肺疾患分類に関する国際ワークショップ

平成 21 年 2 月 19 日、長野県大町市文化会館

参加者 195 名

Moderator:

田村正徳先生 埼玉医科大学総合医療センター

Dr. Han Suk Kim Seoul National University College of Medicine

講演<1>日本における低出生体重児の慢性肺疾患の分類

藤村正哲先生 大阪府立母子保健総合医療センター

- ・1992 年に提唱された日本における慢性肺疾患の分類は、呼吸窮迫症候群の既往の有無、胸部レントゲン所見、組織学的絨毛羊膜炎の有無といった臨床的特徴から I 型から～VI 型に分類される。
- ・I・II 型は呼吸窮迫症候群の既往があり、その他はその既往がない。
- ・III 型はいわゆる Wilson-Mikity 症候群であり、絨毛羊膜炎を認め、胸部レントゲンでは泡沫状陰影を認める。
- ・III' 型は 1995 年に追加された亜型であり、絨毛羊膜炎を認めるが、胸部レントゲンでは泡沫状陰影を認めず、病因が不明なものである。
- ・IV 型は絨毛羊膜炎の既往が不明で胸部レントゲンでは泡沫状陰影を認め、Wilson-Mikity 症候群が疑われる。
- ・上記の分類による慢性肺疾患の発症率・死亡率に関する全国調査では、1990 年、1995 年、2000 年において、I 型・II 型が多数を占めている。III 型の発症率は一定している。死亡率に関しては、I 型・III 型・IV 型が高く、II 型が低い。
- ・III 型は在宅酸素を必要とする率が高い。
- ・就学児での肺機能を I 型と III 型と比較してみると、III 型では肺機能が不良である。
- ・日本の慢性肺疾患の分類での III 型は非常に重症であり、死亡率が高く、就学児の肺機能も不良である。
- ・Wilson-Mikity 症候群では、胸部レントゲンで泡沫状陰影を呈し、児の血清 IgM 値が高いことを 1980 年に報告した。
- ・出生直後の血清 IgM 高値によって、数週間後の慢性肺疾患の発症を予測することができる。

- 1983年には、Wilson-Mikity 症候群では出生時の血清 IgM 値が高く、組織学的に重症の絨毛羊膜炎、亜急性壊死性臍帯炎が認められることを報告した。
- Wilson-Mikity 症候群では出生時の IgM 値が高く、出生後は徐々に低下する。このことから、出生前に炎症反応を起こしていたことが推測される。
- Wilson-Mikity 症候群では出生時の気管吸引物中の多核白血球エラスターゼが増加していることを1993年に報告した。
- Wilson-Mikity 症候群では出生時の気管吸引物中の細胞性フィブロネクチン値が非常に低いことを1994年に報告した。
- 総括として、
 - ・低出生体重児における慢性肺疾患には3タイプが認められ、予後がそれぞれ異なる。
 - ・Ⅲ型では出生の数週間前に肺損傷の原因が存在することが示されている。
 - ・Ⅲ型では絨毛羊膜炎を認め、気管吸引物中の多核白血球エラスターゼ高値と細胞性フィブロネクチン低値を認める。
 - ・子宮内炎症があるタイプとして、Ⅲ'型が存在する。

講演<2>日本における超低出生体重児の慢性肺疾患について

南宏尚先生 高槻病院

- 日本の慢性肺疾患の分類による慢性肺疾患の発症率・危険因子に関する全国調査について
- CLD28…日齢28で酸素投与を必要とする。
- CLD36…修正36週で酸素投与を必要とする。

①日本における慢性肺疾患の発症率について

- データは2000年と2005年の全国調査の結果で、超低出生体重児におけるものである。
- 新生児死亡率は15.6%(2000年)から11.7%(2005年)に有意に減少したが、あるいは死亡は60%以上、CLD36あるいは死亡は40%以上のままである。
- 出生体重が大きくなるにしたがい、慢性肺疾患の発症率は低下する。また、2000年と2005年でその発症率は変わらない。

②慢性肺疾患の型別の重症度について

- 慢性肺疾患は先行疾患と胸部レントゲン所見によって6つに分類される。
- Ⅲ型→Ⅲa型、Ⅲ'型→Ⅲb型とする。
- Ⅰ型は呼吸窮迫症候群の既往があり、胸部レントゲンで泡沫状あるいは気腫状陰影を認める。
- Ⅱ型は呼吸窮迫症候群の既往があり、胸部レントゲンでびまん性の淡い陰性を認める。

- ・Ⅲa型は絨毛羊膜炎の既往があり、胸部レントゲンでは気腫状陰影を認める。
- ・Ⅲb型は絨毛羊膜炎の既往があり、胸部レントゲンではびまん性の淡い陰影を認める。
- ・Ⅳ型はⅢa型と同様の臨床経過を経るが、絨毛羊膜炎の既往は不明である。
- ・Ⅴ型は呼吸窮迫症候群・絨毛羊膜炎の既往がないものである。
- ・頻度はそれぞれ以下のものである。
I型…27%、II型…40%、Ⅲa型…15%、Ⅲb型…5%、Ⅳ型…4%、Ⅴ型…7%
- ・型別の頻度は2000年と2005年で同様である。回答率、施設、医師が異なってもそれぞれの頻度が同様であることから、日本の慢性肺疾患の分類の有用性が示唆された。
- ・胸部レントゲンで気腫状陰影を呈するI型・Ⅲa型・Ⅳ型では、人工換気、酸素投与、入院の各期間が長い。
- ・Ⅲa型・Ⅳ型では在宅酸素率が27%と高い。これは、重症度には子宮内炎症が呼吸窮迫症候群よりも重要であることを示している。

③慢性肺疾患の治療管理について

- ・2005年に少なくとも20例の超低出生体重児を管理している44施設における慢性肺疾患の発症率は施設間でのばらつきが大きい。
- ・2000～2005年の5年間で多くの施設が炭酸ガス分圧 ≥ 50 mmHg以上、吸気時間 ≤ 0.5 秒、酸素飽和度 $\leq 95\%$ を目標とした肺保護換気を行っているが、慢性肺疾患の発症率は低下していない。これは、呼吸管理よりも炎症のコントロールが重要であること、あるいは呼吸管理の不適切さ、または不十分さを示唆している。
- ・ステロイドの使用に関しては、出生前ステロイド投与・予防的ステロイド吸入をすることで、慢性肺疾患の発症率が低下するが、これによって施設間のばらつきが大きくなっているのかもしれない。
- ・急性期の呼吸管理に関しては、CPAPの使用が慢性肺疾患の発症率の低下にいくらか貢献しているのかもしれない。
- ・酸素飽和度目標値と慢性肺疾患発症率との関連性を示したが、過剰な酸素投与だけが慢性肺疾患の増加に関与しているかどうかは判断できない。
- ・慢性肺疾患の発症率が高い施設では、出生前ステロイド投与、予防的ステロイド吸入、CPAPの使用、酸素飽和度目標値を下げる、といった慢性肺疾患を減らす可能性のある因子を意識していない。
- ・彼らの管理に変化を促すには、これらの因子は有用である。
- ・総括として、
 - ・日本の超低出生体重児における慢性肺疾患の発症率について述べた。
 - ・慢性肺疾患の分類と型別の重症度について述べた。
 - ・慢性肺疾患発症率の施設間での大きなばらつきと、管理の標準化によって慢性肺疾患が減少する可能性について述べた。

- ・分類に関して、絨毛羊膜炎の診断を厳密に行えば、IV型のカテゴリーは不要であり、びまん性絨毛膜ヘモジデローシスのような因子を有する児をIV型とすることができる。
- ・絨毛羊膜炎を先行疾患とする慢性肺疾患は、IgM 値の上昇を認める。
- ・近年、IL-6、KL-6 などの出現にともない、我々は臨床的因子と新しい有用なテストを結び付ける必要がある。
- ・我々の目的は、重度の肺損傷を予防する方法を確立することであり、その目的のために、臨床ならびに実験的スタディを行う必要がある。
- ・結論として、
 - ・はじめに、慢性肺疾患の管理と定義を標準化する必要がある。
 - ・その次に、我々のデータを病理学的・生化学的所見と統合することで、超低出生体重児の適切な管理法を追及していく必要がある。
 - ・日本の慢性肺疾患の分類はこの目的には有用である。なぜならば、特に精神発達障害を来しうるより重症な症例では、この分類によって慢性肺疾患を悪化させる因子を優先させるのに役立つからである。

講演<3>韓国における典型的 BPD と非典型的 BPD について

Dr. Beyong Il Kim Seoul National University College of Medicine

- ・Old BPD について
 - 高い気道内圧と高い酸素濃度に暴露された、重症の呼吸窮迫症候群の早産児に認められた古い型の BPD の発症率は、サーファクタント療法、出生前ステロイド投与、肺に優しい呼吸管理によって減少している。
- ・New BPD について
 - 新しい型の BPD の発症率は超低出生体重児の間で増加しており、サーファクタント療法時代の主要な懸念となっている。
- ・組織学的変化については、Old BPD では、重度の肺胞隔壁の繊維化、炎症、平滑筋の肥厚などの再構築過程を認める。New BPD では、肺胞形成の停止によって、肺胞隔壁の繊維化がなく、数が少なく、大きくなった、単一化した小嚢・肺胞を認める。
- ・1992 年には日本において慢性肺疾患の分類について提唱された。また、藤村らによって絨毛羊膜炎との関連性が報告された。新生児肺気腫において気管吸引物中の白血球エラスターゼが上昇することが報告された。
- ・一方、出生時に比較的軽度の呼吸窮迫症候群の既往があるか、その既往がない超早産児における非典型的な BPD について、いくつかの報告がある。そのうち一つのスタディは、非典型的な BPD と古典的な BPD を有する児のさまざまな統計学的特徴と生後の特徴を直接比較した唯一のものであるが、非典型的 BPD の病態生理、子宮内炎症と BPD の関連性の調査がされていない。

- ・藤村らのスタディと上記のスタディに基づいて、韓国における臨床研究を開始した。1995年から2000年までの1500g未満の児を対象とし、呼吸窮迫症候群が先行するグループと呼吸窮迫症候群の既往がないグループに分けた。BPD発症の44例を呼吸窮迫症候群の有無で分類し、その後、絨毛羊膜炎の有無で分類して解析した結果、呼吸窮迫症候群の既往がないBPD群(非典型的BPD)では絨毛羊膜炎の発症率が高く、絨毛羊膜炎は非典型的BPDの主要な危険因子であると結論づけた。
- ・非典型的BPDでは出生当初の吸入酸素濃度は比較的低いのが、徐々に増加していくことが示された。また、呼吸窮迫症候群と絨毛羊膜炎の既往のあるグループでは、出生時から吸入酸素濃度が高く、その後も高い吸入酸素濃度が持続していた。絨毛羊膜炎はBPD発症の重要な因子と考えられる。また、呼吸窮迫症候群の既往がなく、絨毛羊膜炎の既往のあるグループでは、出生当初の吸入酸素濃度は低いのが、徐々に増加していくことが示された。
- ・出生前の炎症がBPDの発症を惹起し、さらなる肺損傷を引き起こすという論文が多く存在する。
- ・出生前炎症は出生後の高濃度酸素によって引き起こされる肺損傷を増悪させる。
- ・高濃度酸素によって引き起こされる肺胞形成停止はLPSによって増悪する。
- ・総括として、
 - ・超低出生体重児において、典型的BPDに比較して、比較的軽度の呼吸窮迫症候群の既往があるかそれがない非典型的BPDでは、生後1~2週間以内に酸素依存度・人工換気必要性が高まる。
 - ・非典型的BPDを有する未熟児においては、出生前の炎症、出生前のサイトカインへの暴露は種々の生後の危険因子と同様、肺損傷を引き起こし、その後の肺胞形成・肺血管の発達に影響を及ぼしうる。
- ・BPDの分類において考慮すべきこととして、①臨床的特徴による臨床分類(典型的 vs 非典型的)、②BPDの重症度(NICHDによる定義あるいは生理学的定義)、③先行する障害(出生前炎症+出生後因子) vs (酸素毒性、量損傷、感染などの出生後因子)、④肺発達の状態、⑤レントゲン所見などがある。

講演<4>肺損傷における成人と小児・新生児の比較

Dr. Brian Kavanagh University of Toronto

・5つのポイント

- ① Permissive hypercapnia。
- ② 人工呼吸器に関連した肺障害の起こりやすさ。
- ③ 人工呼吸管理が脳に及ぼす影響について。これは大きな問題である。
- ④ 最適な酸素目標値。
- ⑤ CPAP。

- ・新生児肺疾患は、最も大きく研究が進んでいる領域の一つである。最も正しい新生児肺疾患の分類は何か、そしてどのように変えるべきかを試みている。なぜなら、これまでの講演で理解されたように、有用な分類なしでは正しい診断も研究もできないからである。
- ・ここで我々が見ているのは、異なる種類の病因・病態による臨床的・病理学的な症候群である。つまり、炎症病態における出生前と出生後での違い、炎症病態におけるサイトカインやエイコサノイドの関与などについてである。成人の肺疾患の領域ではより多くの研究成果や研究者がおり、疾患分類が確立されている。
- ・成人での人工呼吸を要するような肺疾患では、現在は European and American Consensus Criteria が用いられ、たいへん簡便で有用である。これは、①低酸素血症、②真っ白な胸部レントゲン写真、③急性の経過、である。この診断基準は、原因が溺水でも、ウイルス感染でも、誤嚥でも同じである。
- ・以前の診断基準はあまり有用ではなかった。とてもたくさんの臨床試験が行われてきたが、結果的に全てネガティブであった。従来の成人の集中治療の研究者、そして現在の新生児の研究者も脱帽した。だから、新生児肺疾患では正しい疾患分類が必要なのである。

①成人と新生児における Permissive hypercapnia

- ・ARDS において気道内圧を制限された患者についての研究では、死亡率が低かった患者は全て Permissive hypercapnia であったと報告されている。
- ・1995年に小児における Permissive hypercapnia の有用性についての報告は、新生児の人工呼吸における hypercapnia と normocapnia を比較する Randomized trial で、生存率に差はなかったが、人工呼吸管理を要する期間は Jet ventilation の方で短かったとの結果であった。これが hypercapnia そのものの効果かどうかはわからない。
- ・通常の換気法と低容量の換気法を比較した報告では、低容量の換気法を受けた方が、36 週後に人工呼吸管理を要する割合がより少なかったが、その機序は不明である。

②人工呼吸器に関連した肺障害の起こりやすさ

- ・人工呼吸器に関連した肺障害の起こりやすさは成人と新生児では異なる。
- ・我々のグループの研究では、高容量換気における TNF-alpha mRNA 発現について調べたところ、新生児では成人よりもわずかながら少なかった。また、肺における Proinflammatory cytokines の産生は、高容量換気を施行している成人では増加していた。同じ一回換気量であれば、Proinflammatory cytokines の産生は成人の方が新生児に比べ 10~100 倍程度多かった。
- ・この肺障害を生理学的に解析するために、ラットを用いて人工換気における圧・容量曲線を検討した。成人・小児・新生児に相当するラットでの検討であり、早産のラット肺は用いていないので BPD のモデルではないかもしれない。解析の結果、どのような原因の肺障害であって

も、成人ラットでは小児・新生児ラットと比較すると、肺コンプライアンスが低下していた。

- ここで一つの疑問となるのが、肺のあらゆる部位で換気量は均等であるかどうか、という点である。圧・容量曲線では肺表面の解析はできるが、肺の内部については厳密には測定できない。しかし、この結果は一つの手がかりにはなりえる。
- 成人肺では、肺の換気量は均等ではなく、不均等であると考えられる。つまり、膨らみやすい部分とほとんど膨らまない部分が混在する。したがって、肺障害はただちに生じる。一方、新生児肺では換気量の分布は肺全体で均等であると考えられる。つまり成人とは異なり、特定の部位だけに強く肺障害が生じるということは稀であると容易に予想される。

③過換気が脳に及ぼす影響について

- 過換気が脳に及ぼす影響も成人と小児では異なる。
- 成人のモヤモヤ病において CO_2 を負荷したときの脳血流に関する研究では、 CO_2 を負荷すると脳底部の血流が側頭葉に盗まれてしまう。しかし、脳底部に新生血管ができた後で同じように CO_2 を負荷すると、この減少はなくなる。
- 反対に過換気にした場合、 CO_2 が低下して脳血管の攣縮と同時に酸素解離曲線の左方移動が起こる。これによって、成人では脳卒中を引き起こし、新生児では脳の発達に妨げられる。さらに酸素解離曲線の左方移動により組織での低酸素が起こりやすくなる。

④最適な酸素の目標

- 肺障害の患児は十分な自発呼吸がなく、十分な酸素化ができないために人工換気を行う。
- 一般に、新生児に対してはちょうど良い量の酸素が与えられるようだ。成人においては、酸素投与の原理は理解されているが、実際の投与方法については理解されていないようだ。
- 1999年に、どのくらいの医師が FiO_2 を減らすか、という疑問についての研究がなされた。 FiO_2 が低くて SpO_2 が高い場合、ほとんどの医師は FiO_2 を減らさなかった。 SpO_2 がとても高く FiO_2 も高い場合、ほぼ全員が FiO_2 を減らした。このようにして SpO_2 と FiO_2 のカットオフ値を検討した。これは酸素投与の目標値だが、カットオフ値は決まらなかった。この調査によると、医師が考える「ふつうの SpO_2 」というのは90%前半であった。医師が考える高い SpO_2 というのは客観的には決して高いわけではなく、「ふつうよりは高い」と思っているだけであった。
- 慢性肺疾患の患者の46%で SpO_2 はちょうど良いと考えられていた。これは予想よりも多かったが、ほんの少しの酸素投与で肺障害を減らせる、と考える医師が多いことを示している。

⑤CPAP

- 2005年のCPAPについての非常に重要な研究において、ハイリスク手術を受けた患者において、CPAP施行群では、ほとんど誰も気管挿管を必要としなかったが、CPAP非施行群では、最終的に約10%の患者が気管内挿管を必要とした。