

3. 薬物療法

3-1. サーフアクタント補充療法 (なし あり)

	日齢	投与日時
第1回		年 月 日
第2回		年 月 日
第3回		年 月 日

3-2. 全身性ステロイド投与 (なし あり)

投与期間	薬剤名	投与量 /kg/day	
第1回 日齢 ~			ショック 低血圧 低血糖 CLD その他 ()
第2回 日齢 ~			ショック 低血圧 低血糖 CLD その他 ()
第3回 日齢 ~			ショック 低血圧 低血糖 CLD その他 ()
第4回 日齢 ~			ショック 低血圧 低血糖 CLD その他 ()
第5回 日齢 ~			ショック 低血圧 低血糖 CLD その他 ()

3-3. その他の薬物療法

テオフィリン・カフェイン	なし あり
マクロライド内服	なし あり

4. Rapid ACTH 試験 (投与終了後 72 時間以内)

コートロシン 3.5 μ g/kg 静注

施行日時	月 日
------	-----

検査値	Cortisol
前値	
60分値	

5. 調査・観察項目

日令0（登録時）（ 年 月 日）

体重		g
身長		cm
頭囲		cm
人工呼吸管理の有無		あり・なし
高血圧（収縮期 100mmHg 以上）の有無		あり・なし
白血球数		/mm ³
CRP		mg/dl
GOT(AST)		IU/L
GPT(ALT)		IU/L
血糖異常の有無 （40mg/dl 未満、180mg/dl 以上）	あり（ なし	mg/dl)
IgM		mg/dl 児血・臍帯血
胸部 X 線		
RDS の有無		あり・なし
頭部超音波検査	脳室内出血 あり・なし	奇形 あり・なし
心臓超音波検査	先天性心疾患	あり・なし
胎盤病理検査（手引き参照）		□胎盤送付の手配

日令1（ 年 月 日）

体重		g
人工呼吸管理の有無		あり・なし
高血圧（収縮期 100mmHg 以上）の有無		あり・なし
白血球数		/mm ³
CRP		mg/dl
GOT(AST)		IU/L
GPT(ALT)		IU/L
血糖異常の有無 （40mg/dl 未満、180mg/dl 以上）	あり（ なし	mg/dl)

日令7±1（ 年 月 日）

体重		g
身長		cm
頭囲		cm
人工呼吸管理の有無		あり・なし
高血圧（収縮期 100mmHg 以上）の有無		あり・なし
白血球数		/mm ³
CRP		mg/dl
GOT(AST)		IU/L
GPT(ALT)		IU/L
血糖異常の有無 （40mg/dl 未満、180mg/dl 以上）	あり（ なし	mg/dl)
児血 IgM		mg/dl

日令 14±1 (年 月 日)

体重		g
人工呼吸管理の有無		あり・なし
高血圧 (収縮期 100mmHg 以上) の有無		あり・なし
白血球数		/mm ³
CRP		mg/dl
GOT(AST)		IU/L
GPT(ALT)		IU/L
血糖異常の有無 (40mg/dl 未満、180mg/dl 以上)	あり() なし	mg/dl

日令 21±1 (年 月 日)

体重		g
人工呼吸管理の有無		あり・なし
高血圧 (収縮期 100mmHg 以上) の有無		あり・なし
白血球数		/mm ³
CRP		mg/dl
GOT(AST)		IU/L
GPT(ALT)		IU/L
血糖異常の有無 (40mg/dl 未満、180mg/dl 以上)	あり() なし	mg/dl

日令 28±1 (年 月 日)

体重		g
身長		cm
頭囲		cm
人工呼吸管理の有無		あり・なし
高血圧 (収縮期 100mmHg 以上) の有無		あり・なし
白血球数		/mm ³
CRP		mg/dl
GOT(AST)		IU/L
GPT(ALT)		IU/L
血糖異常の有無 (40mg/dl 未満、180mg/dl 以上)	あり() なし	mg/dl
胸部 X 線 泡沫状/気腫状陰影		あり・なし
厚生省分類 CLD の診断		I・II・III・III'・IV・V・VI

日令 35±1 (年 月 日)

体重		g
人工呼吸管理の有無		あり・なし
高血圧 (収縮期 100mmHg 以上) の有無		あり・なし
白血球数		/mm ³
CRP		mg/dl
GOT(AST)		IU/L
GPT(ALT)		IU/L
血糖異常の有無 (40mg/dl 未満、180mg/dl 以上)	あり() なし	mg/dl

日令 42±1 または投与終了時 (年 月 日)

体重		g
身長		cm
頭囲		cm
人工呼吸管理の有無		あり・なし
高血圧 (収縮期 100mmHg 以上) の有無		あり・なし
白血球数		/mm ³
CRP		mg/dl
GOT(AST)		IU/L
GPT(ALT)		IU/L
血糖異常の有無 (40mg/dl 未満、180mg/dl 以上)	あり() なし	mg/dl

投与終了後 1 週目 (年 月 日)

体重		g
人工呼吸管理の有無		あり・なし
高血圧 (収縮期 100mmHg 以上) の有無		あり・なし
白血球数		/mm ³
CRP		mg/dl
GOT(AST)		IU/L
GPT(ALT)		IU/L
血糖異常の有無 (40mg/dl 未満、180mg/dl 以上)	あり() なし	mg/dl

投与終了後 2 週目 (年 月 日)

体重		g
人工呼吸管理の有無		あり・なし
高血圧 (収縮期 100mmHg 以上) の有無		あり・なし
白血球数		/mm ³
CRP		mg/dl
GOT(AST)		IU/L
GPT(ALT)		IU/L
血糖異常の有無 (40mg/dl 未満、180mg/dl 以上)	あり() なし	mg/dl

投与終了後 3 週目 (年 月 日)

体重		g
人工呼吸管理の有無		あり・なし
高血圧 (収縮期 100mmHg 以上) の有無		あり・なし
白血球数		/mm ³
CRP		mg/dl
GOT(AST)		IU/L
GPT(ALT)		IU/L
血糖異常の有無 (40mg/dl 未満、180mg/dl 以上)	あり() なし	mg/dl

投与終了後 4 週目 (年 月 日)

体重		g
人工呼吸管理の有無		あり・なし
高血圧 (収縮期 100mmHg 以上) の有無		あり・なし
白血球数		/mm ³
CRP		mg/dl
GOT(AST)		IU/L
GPT(ALT)		IU/L
血糖異常の有無 (40mg/dl 未満、180mg/dl 以上)	あり() なし	mg/dl

受胎後 36 週 (年 月 日)

体重		g
身長		cm
頭囲		cm
人工呼吸管理の有無		あり・なし
厚生省分類 CLD の診断		I・II・III・III'・IV・V・VI

予定日 (年 月 日)

体重		g
身長		cm
頭囲		cm
人工呼吸管理の有無		あり・なし

なお、試験薬投与が 6 週間未満で終了した場合、投与終了 1~4 週目で日齢 1~35 までの項目に重複する検査は省略しても構いません。

修正 1 才半、暦 3 才時 フォローアップ (新版 K 式発達検査含む) を忘れずをお願いします!

6. 退院時評価

記載者 ()

日時	年 月 日
日齢	
修正	週 日
体重	g
身長	cm
頭囲	cm

6.1 慢性肺障害

	日齢 28	なし	あり () 型 (=CLD)				
	受胎後 36 週	なし	あり () 型 (=重症 CLD)				
参考 ; CLD 分類 (CLD ありの場合に記入)							
	I	II	III	III'	IV	V	VI
RDS	+	+	-	-	-	-	
CAM	-	-	+	+	不詳	-	
泡沫状/気腫状陰影	+	-	+	-	+	-	
人工呼吸離脱時期	日齢						
Nasal CPAP/DPAP 離脱時期	日齢						
在宅酸素療法	なし			あり			
最終的に酸素投与を中止した日令	日令 ()			・ 退院時も継続			
十二指腸チューブの使用	なし			あり			
胎盤所見 ^(注) 絨毛膜羊膜炎	なし			あり			

注) 胎盤検査は、大阪府立母子総合医療センター検査科病理へ郵送し行う。(胎盤の手引き参照)

6.2 その他

脳室内出血	なし	あり (grade I・II・III・IV)
脳室周囲白質軟化症	なし	あり
壊死性腸炎	なし	あり
敗血症	なし	あり
未熟網膜症 治療	なし	あり

8. 有害事象

有害事象とは、試験薬投与開始以降退院までに発現したあらゆる好ましくない事象であり、試験薬との因果関係の有無を問わない。また、重篤な有害事象が発現した場合、試験責任者又は試験分担医師は試験薬との因果関係の有無に関わらず、発現を知り得てから24時間以内にインターネット上で報告する。

症例番号	
------	--

発現の有無	1. なし	2. あり（下欄に詳細を記入）
-------	-------	-----------------

有害事象	発現日、程度	重篤度	発現日以降 本剤の投与	処置	転帰（判定日）	試験薬との因果関係
	月 日 1. 軽度 2. 中等度 3. 重度	1. 重篤 2. 非重篤	1. 継続 2. 中止 3. 投与終了後 に発現	1. なし 2. あり (内容)	判定 月 日 1. 回復 2. 軽快 3. 不変 4. 悪化 5. 死亡 (p6に記入) 6. 不明	1. 関連なし 2. 関連が疑われる
	月 日 1. 軽度 2. 中等度 3. 重度	1. 重篤 2. 非重篤	1. 継続 2. 中止 3. 投与終了後 に発現	1. なし 2. あり (内容)	判定 月 日 1. 回復 2. 軽快 3. 不変 4. 悪化 5. 死亡 (p6に記入) 6. 不明	1. 関連なし 2. 関連が疑われる
	月 日 1. 軽度 2. 中等度 3. 重度	1. 重篤 2. 非重篤	1. 継続 2. 中止 3. 投与終了後 に発現	1. なし 2. あり (内容)	判定 月 日 1. 回復 2. 軽快 3. 不変 4. 悪化 5. 死亡 (p6に記入) 6. 不明	1. 関連なし 2. 関連が疑われる
	月 日 1. 軽度 2. 中等度 3. 重度	1. 重篤 2. 非重篤	4. 継続 5. 中止 6. 投与終了後 に発現	1. なし 2. あり (内容)	判定 月 日 1. 回復 2. 軽快 3. 不変 4. 悪化 5. 死亡 (p6に記入) 6. 不明	3. 関連なし 4. 関連が疑われる

* 中止した場合は、次のページに詳細を記入すること。

用紙の足りない場合は、コピーして記入すること。

9. 試験薬投与の中止

本症例で中止に該当する項目に○印

判定した医師が 該当項目に署名	投与中止基準
	重篤な感染症が発症した場合
	重篤な肝機能障害が出現した場合 (GOT(AST)>100, GPT(ALT)>100, D-Bil>2 のいずれかを満たす)
	コントロール不能な血糖異常が出現した場合 (高血糖：180mg/dl 以上、低血糖：40mg/dl 未満を1回でも満たした児)
	コントロール不能な高血圧が出現した場合 (収縮期血圧>100mmHg)
	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)
	試験責任医師または担当医師が試験を中止することが被験者の利益になると判断した場合
	代諾者から試験の中止の申し入れがあった場合

投与中止基準にどのように該当しているか、具体的に記載

中止後の対応

実施した項目に 医師が署名	対応内容
	投与群か非投与群かを確認する。
	フルチカゾン投与群であれば、出現症状がフルチカゾンの作用である可能性も念頭におき、適切な治療法を選択する。
	フルチカゾン非投与群であれば、出現症状はフルチカゾンの作用とは無関係であるので、フルチカゾン投与も含めて、適切な治療法を選択する。
	家族に試験薬の投与を中止したことを説明する。

注：中止症例であって、中止以後の診療が本試験の制約を受けなくなって以後も、所定の検査、症例調査表の作成、フォローアップなど、すべて本試験の研究対象として継続する。

「中止とは本試験の試験薬を投与することを中止するのみであり、本試験の調査対象としては継続される」。

10. 入院中の死亡

死亡	西暦 年 月 日 時
死因	
死亡と試験薬との因果関係	
1. 関連なし 2. 関連が疑われる	左と判断した理由

新生児臨床研究ネットワーク
「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療法の
多施設ランダム化二重盲検比較試験」
(課題統括者：長野県立こども病院新生児科 中村友彦)

保護者の方へご協力をお願い

「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」
について

この文書は、当科に入院される人工呼吸管理を行っている出生体重1000g未満の赤ちゃんについて、国の研究費を受けて実施しています「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」について説明しております。この研究では該当する体重の赤ちゃんで保護者のご同意がある方に、フルチカゾンという薬を投与することを計画しています。なぜこういう研究が必要なのか、赤ちゃんにはどのような効果があるのか、副作用はどうかなど、以下の説明をお読みいただき、医師の説明を聞かれ、十分納得いただければ同意書に署名（又は記名・捺印）をお願いいたします。

なお、もしご同意いただけず、この研究にご参加いただけない場合でも、赤ちゃんには当科で行っている最善の治療をさせていただきますので、何ら赤ちゃんに不利益になることはありません。

（どういう研究ですか？）

赤ちゃんは出生体重1000g未満で生まれておられ、「慢性肺障害」という病気を発症しやすい状態です。超低出生体重児の赤ちゃんは、肺や呼吸中枢が成熟していないため、人工呼吸を必要とすることが多いのですが、この病気は、子宮内での感染症や人工呼吸管理によって、赤ちゃんの未成熟な肺が障害されて発症します。この病気になると、人工呼吸や酸素投与が長期に必要となり、体重増加や長期的な発達にも悪影響を及ぼします。乳幼児期には呼吸器感染症を発症しやすく、また重症化しやすいため、入院治療が必要となることもあります。

慢性肺障害の発症率は、出生体重1,000g未満で約50%、1,000gから1,500gで約10%と発症率が高く、今までこの病気の予防としているいろいろな方法が試みられてきました。しかし、現在までのところ、安全にこの病気の発症を予防できる方法は確立されていません。慢性肺障害に対して効果をはっきりしている治療法としては、ステロイドを全身投与する方法がありますが、副作用も多いため、予防的に投与することは推奨されていません。

ステロイド吸入療法は、副作用の少ない治療法として近年期待されている治療法です。吸入療法で

は、到達したステロイドは肺組織中では炎症を抑える作用を有しますが、肺内で分解されるため、全身に対する副作用は少ないことが証明されています。現在までの研究では、極低出生体重児の赤ちゃんに生後 2 週以内にステロイド吸入療法を行った場合、慢性肺障害の発症率は変わらないものの、全体的ステロイド投与を必要とする頻度が減少することが証明されています。この研究では副作用は報告されていませんが、大量投与では副腎機能抑制の報告があるため、今回の研究では投与中止時に副腎機能の評価を行います。

今回の研究とこれまでの欧米での研究の違うところは、赤ちゃんが出生してから 24 時間以内と早期に投与することで、慢性肺障害を予防できることが期待されています。

この薬により慢性肺障害を予防できるとなると、赤ちゃんにとっては大変な福音ですので、日本の第一線の新生児医療機関が協力してこの研究に取り組むことになった次第です。我が国では 1,000g 未満の赤ちゃんが年間に約 2,600 人生まれますが、この研究では約 500 人の赤ちゃんの協力をいただく予定になっています。

この研究は「新生児臨床研究ネットワーク」という枠組みの中で行っています。研究に参加しているのは新生児集中治療室をもつ__カ所の医療機関です。平成 14, 15 年度に 24 ヶ月の期間をかけて慎重に準備を進め、科学性、倫理性、そして安全性に十分の検討を行って研究計画をまとめています。

(フルチカゾンとはどういう薬ですか?)

フルチカゾンは 1998 年に成人の気管支喘息を適応として発売認可された吸入ステロイド薬です。2001 年には小児の気管支喘息にも適応が拡大しましたが、現在のところ、慢性肺疾患に対する適応はありません。それでは、なぜこの薬を慢性肺疾患の赤ちゃんに投与するかというと、全身的な副作用が少なく、慢性肺疾患に効果があるのではないかと考えられるからです。

ステロイド(副腎皮質ホルモン)は体の炎症を抑える作用をもち、自己免疫疾患、気管支喘息などのアレルギーなど様々な疾患の治療として使われています。従来から、慢性肺疾患に対しても全身的なステロイド投与が効果があることがわかっていたのですが、この治療法は効果は大きいのですが、高血糖、高血圧、副腎抑制などの副作用も多く、最近では長期的な精神運動発達への副作用も報告されるようになってきました。そのため、現在では慢性肺疾患に対する全身的ステロイド投与は、呼吸機能がきわめて悪く、この治療を行わないと生命に関わるような場合しか推奨されません。したがって、超低出生体重児で非常に高頻度に発病する慢性肺疾患に対しては、予防する手段がないのが現状なのです。

吸入ステロイド療法は、気管支喘息などの治療として、ステロイドの全身的な副作用を少なくするために考えられた治療法です。吸入したステロイドは肺に到達し、肺組織中で炎症を抑える働きをしますが、肺で分解されてステロイドとしての作用がなくなるため、全身に対する副作用は少なくなります。とくに、今回の研究で使用するフルチカゾンは、他の吸入ステロイド薬に比べて炎症を抑える作用が強く、副作用も少ないことが証明されています。

(実際には赤ちゃんにどういふことをするのですか?)

同意をいただければ、研究事務局に登録して「赤ちゃんに投与する試験薬の指定」を受けます。試験薬にはフルチカゾンが入っている場合と何も入っていない場合(偽薬ぎやくといいます)があり、その確率はそれぞれ50%です。どちらもフルチカゾンを製造している製薬会社が責任をもって製造したもので、安全性は保証されています。赤ちゃんにどちらの薬が投与されるかは、第三者によって決められ、どちらかは我々にも判りません。これはランダム化二重盲検試験かにじゅうもうけんしけんといって、臨床研究の方法として世界的に基準とされている方法です。

投与方法は、出生後24時間以内に第1回目の試験薬の投与を開始します。その後、12時間毎に1日2回各50 μ gの試験薬を投与し、これを6週間継続します。それまでに人工呼吸管理が中止できた場合には、その時点で試験薬の投与を中止します。

検査としては、胎盤を専門施設に送り、病理医が胎盤感染の有無を診断します。赤ちゃんとお母さんをつないでいる胎盤に炎症がおきている場合には、子宮内感染症が疑われ、慢性肺疾患の発症率が上昇することがわかっているからです。その他に、羊水検査、赤ちゃんの血液検査、胸部レントゲン検査を行います。これらの検査は研究に参加されなくても赤ちゃんの診療に必要な超低出生体重児では普通の検査です。試験終了時には、ステロイドによる副腎抑制の有無を確認するために副腎皮質刺激ホルモンを投与して副腎機能の評価を行います。なお所定の検査は次の項目で記載します「中止」の場合にも継続されます。

小さな赤ちゃんですので、時にはこの試験と関係なくとも他の病気が発症することがあります。その場合主治医の判断でこの試験を中止する場合があります。それからは通常の診療をします。予期できないあらゆる事態に際して、赤ちゃんの治療を最優先して判断し決定します。

赤ちゃんが退院された後、病院で決めている普通の外来フォローアップ計画に組み込んで、1歳半と3歳で赤ちゃんの検診をさせていただきます。

ご協力をよろしくお願いいたします。

もう一度まとめますと

同意された場合：フルチカゾンが赤ちゃんに投与される確率は 50%で、投与されない場合が 50%です。投与された場合、慢性肺障害の発症率が低下することが期待されますが、一方では吸入ステロイドの副作用の危険が生じます。また決まった検査事項の実施に協力いただきます。診療結果の一部を研究班に報告させていただきます。

同意されない場合：従来から当科で行っている最善の治療を行います。慢性肺障害が発症する危険率、あるいは検査事項などすべて当科に入院されている他の同じような体重の赤ちゃんと同じです。なおこの研究の期間に入院された方は、薬の投与はしませんが研究に必要な情報の提供をお願いすることになります。

（研究への参加、拒否および撤回の自由）

赤ちゃんをこの研究へ参加させるかどうかは保護者の自由意志による判断で決めていただきます。参加に同意された後であっても、いつでも辞退することができます。研究への参加を拒否したり同意を撤回した場合でも、赤ちゃんが不利な取り扱いを受けないことを保証します。またその後も継続して医師による最善の治療が受けられます。

（研究に必要なお子さんの診療情報を研究班事務局に提供させていただきます）

- 研究に参加いただいた場合、お子さんの診療記録など研究に必要な診療情報を、研究結果の解析を目的として研究班事務局に提供させていただきます。この情報には個人を特定する内容は含んでいません。また研究結果は個人を特定するような形で発表することはありません。
- 研究に参加されない場合でも、どのような赤ちゃんであったのか必要最小限の情報を研究班事務局に提供させていただくため、情報提供のご同意をいただきたく存じます。その内容は次の通りです。

胎盤所見、在胎期間、出生体重、性別、Apgar スコア、経膈分娩か帝王切開か、院内出生か院外出生か、出生後早期の血液ガス値、単胎か多胎か、慢性肺疾患の有無、先天異常の有無（氏名など、個人が特定される情報は含まれません）

（疑問点の相談は？）

この研究について疑問な点や不明な点があった場合、いつでも主治医にご相談ください。以上の説明をお読みいただき、医師の説明を聞かれ、十分納得のうえで研究にご協力いただける場合は、同意書に署名（又は記名捺印）下さい。

課題統括者：長野県立こども病院新生児科 中村友彦
連絡先：〒399-8288 長野県南安曇郡豊科町豊科 3100
Tel：0263-73-6700 Fax：0263-73-5432

臨床試験参加同意書

新生児臨床研究ネットワーク
「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療法の
多施設ランダム化二重盲検比較試験」
(課題統括者：長野県立こども病院新生児科 中村友彦)

臨床試験参加同意書

説明医師殿

私は「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」の臨床試験について、その目的・内容、フルチカゾンとその使用方法、予想される効果及び副作用について十分な説明を受け、その内容を理解しました。さらにいつでも中止の申し出ができることも確認いたしましたので、子どもに代わり自らの自由意志により子どもをこの臨床試験に参加させることに同意いたします。また診療記録など研究に必要な診療情報を、課題統括者に提供することに同意します。

平成 年 月 日

子ども(母)の氏名： _____ (分娩年月日 年 月 日)
(まだ名前をつけておられないときは、お母さんの氏名と分娩年月日)

保護者署名： _____
「続柄： 父、 母、 その他 ()」

説明医師署名 _____

情報提供の同意書（除外基準該当者）

新生児臨床研究ネットワーク
「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療法の
多施設ランダム化二重盲検比較試験」
（課題統括者：長野県立こども病院新生児科 中村友彦）

「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」
への情報提供の同意書

説明医師殿

私は「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」の臨床試験について、子どもがその研究には参加しないこととなりましたが、研究を実施している期間中の入院であるので子どもに関する下記の内容を試験事務局に通知することが研究の推進に必要であることを理解し、情報提供することに同意します。

提供される子どもの情報

胎盤所見、在胎期間、出生体重、性別、Apgar スコア、
経膣分娩か帝王切開か、院内出生か院外出生か、
単胎か多胎か、慢性肺疾患の有無、先天異常の有無
（氏名など、個人が特定される情報は含まれません）

平成 年 月 日

子ども（母）の氏名： _____（分娩年月日 年 月 日）
（まだ名前をつけておられないときは、お母さんの氏名と分娩年月日）

保護者署名： _____
「続柄： 父、 母、 その他（ _____ ）」

説明医師署名 _____

分担研究報告書

分担研究課題名

「ウレアプラズマの検出と胎盤病理の相関 および送付胎盤の一般病理解析」

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
研究協力者 桑江優子、松岡圭子、長谷川妙子、難波文彦、柳原格、
北島博之、末原則幸
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

研究要旨

前年度に引き続き胎盤からのウレアプラズマ検出の有無と胎盤病理所見の関連を検討した。絨毛膜羊膜に高度の炎症細胞の浸潤、特に羊膜直下と絨毛膜下により強い浸潤（二層性パターン）を示した。この二層性パターンは極めてウレアプラズマに特異的な所見と考えられる。

次いで、以前より約3年間にわたって送付されてきている胎盤の一般病理所見の検討を行った。次年度に向けて、臨床との比較検討項目として、一般的なCAMの所見に加えて、ウレアプラズマを予測する二層性の細胞浸潤や亜急性壊死性臍帯あるいは虚血の有無なども考慮できると考えられる。

A.研究目的

上行性感染症は、絨毛膜羊膜炎(CAM)と呼ばれ、胎盤の胎児面あるいは臍帯が炎症の主たる場である。新生児の慢性肺疾患（ウイルソン・ミキティー症候群）の時に臍帯に石灰沈着をともなう亜急性壊死性臍帯炎(SNF)が見られる。ウイルソン・ミキティー症候群とは逆に、呼吸窮迫症候群は胎盤にはCAMがない児に発生する病態である。新生児の肺炎や敗血症は急性のCAMに関連し、ウイルソン・ミキティー症候群は遷延性のCAMがその原因である。この病態とウレアプラズマとの関連の解明は極めて重要である。在胎週数別に絨毛膜羊膜炎の頻度を見ると、未熟児発生

の約半数はCAMが関係している。それゆえ、CAMを治療、予防する事は即ち、早産率を下げ死亡率・罹病率の低下へと繋がる可能性が考えられる。

送付されてきている胎盤の一般病理所見のまとめと検討を行った。臨床との比較検討項目として、一般的なCAMの所見に加えて、二層性の細胞浸潤や亜急性壊死性臍帯によりウレアプラズマの有無を予測できる。これらは次年度に行う最終判定に用いる重要なファクターとなる可能性がある。

B.研究方法

今年度は、胎盤病理検査で絨毛膜羊膜炎が

疑われた症例を中心に胎盤表面よりウレアプラズマ検出の有無および胎盤病理学的検査を検討した。ウレアプラズマ陽性症例と陰性症例を臨床病理学的に検討した。また、送付されてきている胎盤の一般病理所見のまとめと検討を行った。

C. 研究結果

ウレアプラズマの陽性は 38 例で、陰性は 49 例であった。分離状況を見ると、妊娠 20 週から 26 週頃に多く分離される傾向が見られたが、10 週代でも 3 例検出された。40 週で 1 例検出されたが、この例では胎盤に CAM は見られなかった(表 1)。ウレアプラズマの陽性群で、38 例中 36 例 (94.7%) に CAM を認め、2 度以上の強い CAM も 32 例 (84.2%) に認められた。ウレアプラズマ陰性例でも、49 例中 35 例 (71.4%) に CAM を認めたが、2 度以上の強い CAM は 28 例 (57.1%) に認められた。

病理所見では、絨毛膜羊膜炎・臍帯炎が陽性群で高頻度に認められた。絨毛膜羊膜炎の程度との関連では、Blanc 分類で 2 度以上の重症例に陽性群が有意に多かった。CAM の浸潤パターンとして、2 層性のパターン(羊膜内と絨毛膜下に 2 層性・帯状の強い細胞浸潤)が多く見られた(図 1)。

送付されてきている胎盤の一般病理所見のまとめと検討を行った。

検体数は、2009 年 1 月までで 83 件であった。分娩週数は、23 週から 29 週に分布し、体重は、477g から 986g の範囲であった。約半数に CAM が認められる。これらのまとめを表 2 に示す。ウレアプラズマの有無を予測できる二層性の細胞浸潤や亜急性壊死性臍帯を示す症例も散見される。虚血や絨毛異常の

症例も見られ、これらはコメント欄に記載している。次年度の解析のための基礎資料として今年度提出する。

D. 考案

妊娠中期の絨毛膜羊膜炎、特に遷延性の絨毛膜羊膜炎が新生児の慢性肺疾患と関連することが知られている。壊死性臍帯炎は我々が慢性肺疾患との関連で注目していた病態である。分離細菌においてはこれまで有意に関連する特異的菌を見出せない状況であったが、今回の検討で、ウレアプラズマが大きく関わっていることが推測された。又、絨毛膜羊膜炎の特異な 2 層性パターンがウレアプラズマ感染症を強く示唆することも重要な事実である。この所見は他の菌種が関係していると思われるウレアプラズマ陰性群ではほとんど見られず、胎盤病理における重要な所見と考えられる。ウレアプラズマ検査は一般ルーティン検査として行うことは困難であるが、この二層性浸潤パターンを病的に確認することによりウレアプラズマ感染の疑いを強く持つことが出来る。

胎盤の H.E.染色のみで検討できる所見として、上記の二層性浸潤パターンと壊死性臍帯炎を見だし、これを送付標本に応用し今回の研究の重要なファクターとして利用できる。次年度の最終まとめにこれらの項目の重要度を整理したい。

E. 結論

妊娠中期の絨毛膜羊膜炎、特に遷延性の例においてウレアプラズマが大きく関わっていることが推測された。又、絨毛膜羊膜炎の特異な二層性パターンがウレアプラズマ感染症を強く示唆する事実が認められた。

また、送付されてきている胎盤の一般病理所見のまとめと検討を行った。二層性細胞浸潤と壊死性臍帯炎は解析のファクターとして利用すべきである。

F.研究発表

1. 馬場幸子、野田博之、中山雅弘、高島毛俊雄、磯博康。初期流産のリスクファクター解析。第18回日本疫学会学術集会 2008.1.25~26 東京都千代田区
2. Namba F, Kitajima H, Nakayama M, Fujimura M, Yanagihara I. Anti-Annexin A2 IgM Antibody in Preterm Infants: Its Association with Chorioamnionitis. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research 2008 Joint Meeting. 2008.5.2 Honolulu Hawaii
3. 中山雅弘。産科医療に関連する胎盤病理の基礎と最近のトピック。第8回長崎産科婦人科臨床懇話会 2008.5.10 長崎市
4. Namba F, Nakayama M, Shiraishi J, Hamanaka T, Kitajima H, Suehara N, Yanagihara I. Placental Fetuses of Chorioamnionitis Colonized With Ureaplasma Species in Preterm. 15th Congress of the FAOPS2008 2008.5.20~24 名古屋市
5. 中山雅弘、柳原格、濱中拓郎、末原則之、白石淳、北島博之。FIRSの制御に向けた7年~胎盤病理と生殖・胎内環境整備へ。第44回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2008.7.13~15 横浜市
6. 中山雅弘、長谷川妙子、桑江優子、松岡

圭子、末原則幸、北島博之、難波文彦、柳原格。子宮内感染症の胎盤病理—ウレアプラズマとの関連。第28回日本小児病理研究会 2008.9. 長野県松本市

7. 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年間の変遷および相関する因子の検討 日本周産期・新生児医学会 周産期学シンポジウム 2008.1 東京都 シンポジウム
8. 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 東京都 シンポジウム

G.発表論文・著書

1. 難波文彦、北島博之、中山雅弘、藤村正哲、柳原格。子宮内感染/炎症と抗アネキシン A2 IgM 抗体。小児科 2008; 49: 989-994
2. 白石淳、北島博之、藤村正哲、難波文彦、柳原格、長谷川妙子、田端厚之、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細菌の検出頻度とその臨床背景 近畿新生児研究会会誌 2008; 17: 31-35
3. 中山雅弘、桑江優子、松岡圭子、藤原太、

- 白石淳、北島博之、濱中拓郎、末原則幸、長谷川妙子、難波文彦、柳原格。CAM胎盤におけるウレアプラズマの検出とその胎盤 日本周産期・新生児医学会雑誌 2008; 44: 1045~1048
4. Kagami M, Sekita Y, Nishimura G, Irie M, Kato F, Okada M, Yamamori S, Kishimoto H, Nakayama M, Tanaka Y, Matsuoka K, Takahashi T, Noguchi M, Tanaka Y, Masumoto K, Utsunomiya T, Kouzan H, Komatsu Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kosaki K, Ferguson-Smith A, Ishino F, Ogata T. Deletions and epimutations affecting the human 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)-like phenotypes. *nature genetics* 2008; 40: 237~242
5. Sakata N, Toguchi N, Kimura M, Nakayama M, Kawa K, Takemura T. Development of Langerhans Cell Histiocytosis Associated With Chronic Active Epstein -Barr Infection. *Blood Cancer* 2008; 50: 924~927
6. 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、白井淳、佐野博之、平野慎也、北島博之、藤原正哲、福井温、末原則幸、桑江優子、中山雅弘、和田芳直、吉田周見、石崎裕美子。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 周産期シンポジウム 2008; 26 49~53
7. 谷岳人、窪田昭男、奥山宏臣、川原央好、清水義之、白石淳、北島博之、桑江優子、中山雅弘。気管食道瘻を伴う気管憩室を生じた新生児の壊死性気管気管支炎の 1 例 日本周産期・新生児医学会雑誌 2008; 44: 1216~1220
8. 中山雅弘。専門医に必要な周産期病理学 MFICU マニュアル MC メディカ出版 大阪 2008年 437~443 頁
9. 中山雅弘。先天異常 わかりやすい病理学 改訂第5版 南江堂 2008年 105 ~112 頁

表1 ウレアプラズマ陽性群の胎盤病理所見

	受付番号	週数	体重	炎症	コメント
1	P0800126	26	380	2 0 0	ばらばらで、CAMの評価は困難、一応2度。臍帯炎はない。絨毛間に膿瘍状の病変あり。
2	P0800221	28	1124	2 2 0	ウレアプラズマ検査陽性。
3	P0800245	21	452	3 0 0	CAMの浸潤パターンはウレアプラズマに合致。
4	P0800334	40	2400	0 0 0	組織学的にCAMは認められない。
5	P0800371	13	41	3 0 0	ウレアプラズマ検査陽性。
6	P0800453	24	708	3 0 0	CAMで、細胞数は少ないが、散在性に2層性の浸潤パターンが見られ、ウレアプラズマに合致すると考える。
7	P0800568	24	728	3 0 0	二層性あるいは羊膜直下の強い浸潤あり。ウレアプラズマに合致。羊膜壊死は局所性にあり。
8	P0800571	26	800	3 2 0	CAMは二層性の炎症を認めた。
9	P0800572	24	660	3 3 3	CAMは二層性の炎症を認めた。軽度羊膜壊死あり。
10	P0800573	26	880	1 0 0	CAMは1度と軽度で、羊膜直下の炎症も認めない。羊膜の壊死は認めない。
11	P0800576	20		3 2 2	CAMは二層性の炎症を認めた。羊膜壊死を認めない。
12	P0800746	33	1960	3 3 2	CAM 3/3/2。一部2層性の好中球浸潤を示す。
13	P0800781	25	750	3 2 0	CAMあり。絨毛膜羊膜炎は軽度の2層性の炎症細胞浸潤を認めます。
14	P0800852	28	1292	1 0 0	組織では1度のCAMを認めるが、炎症の程度は軽度で、Ureaplasma感染の典型像ではない。
15	P0800899	25	600	3 3 3	Typical SNF
16	P0800914	16	88	3 0 0	CAMの二層性パターンあり。
17	P0800915	16	62	3 0 0	軽度であるが、二層性パターンあり。
18	P0800947	31	1688	2 0 0	CAMは比較的軽度です。
19	P0800967	23	470	3 3 3	羊膜・絨毛膜に亜急性、遷延性で二層性の好中球浸潤を認める。局所的に遷延性の好中球浸潤を認める。
20	P0800978	28	1216	2 0 0	絨毛膜では2度の炎症を認めた。
21	P0801038	33	1658	3 3 3	CAMあり、亜急性で二層性の炎症細胞浸潤を認めます。
22	P0801200	28	1356	1 0 0	CAMは軽微。
23	P0801315	29	1466	3 0 0	CAMは弱いですが、3/0/0。
24	P0801328	24	366	3 3 3	激的なCAMおよび臍帯炎の例。胎盤でも臍帯でも二層性および、SNFを呈している。典型例。
25	P0801493	27	948	2 0 0	Mild but prolonged CAM possible
26	P0801611			3 3 3	強度のCAMあり。ウレアプラズマ感染の典型的な組織像。
27	P0801628	24	796	3 0 0	絨毛膜羊膜の二層性（ウレアプラズマ型-B2）細胞浸潤あり。
28	P0801707	28	1316	1 0 0	CAMは非常に軽微。
29	P0801723	23	658	3 3 3	SNF像、二層性の炎症パターンを認める。
30	P0801868	27	998	2 - -	典型的なウレアプラズマ関連のCAM像。
31	P0801911	31	1572	3 3 3	ヘモジドリン+CAM 二層性のパターンではない。
32	P0801919	31	1970	0 0 0	羊膜上皮直下の強い壊死を伴うような層状の炎症細胞浸潤は認めなかった。臍帯の炎症では、臍静脈の周囲の同心円状に白血球の浸潤を認め、SNFの初期病変と考える。
33	P0801967	37	2778	2 3 0	絨毛膜、臍帯、その他の膜いずれでも炎症を認めなかった。CAMを認める。
34	P0802006	23	640	3 0 0	絨毛膜では浸潤する炎症細胞数は少ないが、二層性のCAMを認める。
35	P0802038	31	1414	2 2 2	絨毛膜では絨毛側に層状の強い炎症細胞浸潤を認めたが、羊膜直下の層状の炎症（二層性の炎症）は認めなかった。
36	P0802041	20	384	3 0 0	絨毛膜では一部で二層性の炎症細胞浸潤を認める。
37	P0802044	23	596	2 0 0	2度のCAMを認めたが、炎症は局所的で細胞浸潤の程度も軽い。二層性の炎症はみられない。
38	P0802146	18	220	3 0 0	隔破砕物・広範囲壊死などを伴った強度のCAMを認める。