

200818001B (1/2)

厚生科学研究費補助金
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

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

A Multicenter Research on Fluticasone Inhalation Therapy in Extremely
Low Birth Weight Infants to Prevent Chronic Lung Disease.

総合研究報告書

(平成 18～20 年度)

主任研究者 田村 正徳

平成 22 年(2010 年) 3 月

目 次

総合研究報告書

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・・・ 1
田村正徳

2. 超低出生体重児の慢性肺疾患発症予防のための
フルチカゾン吸入多施設共同臨床試験の実施に関する研究・・・・・・・・・・ 25
平野 慎也

3. 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・・・・・・・・・・ 32
中村 友彦
資料：「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」

4. 胎盤の病理検査とその総合評価に関する研究・・・・・・・・・・ 89
中山雅弘

5. 新生児の慢性肺疾患発生状況の全国調査・・・・・・・・・・ 97
南 宏尚 田村正徳

6. 慢性肺疾患を合併した極低出生体重児の3歳時予後・・・・・・・・・・ 103
三科潤 河野由美 田村正徳

7. 重症慢性肺疾患を合併した超低出生体重児の6歳時発達予後・・・・・・・・ 106
上谷良行 三科潤 河野由美 川本 豊 平澤恭子 田村正徳

8. 絨毛膜羊膜炎が肺の発育・発達におよぼす影響に関する基礎的研究・・・・・・・・ 109
鈴木啓二 田村正徳

9. エビデンスに基づく慢性肺疾患予防・治療ガイドラインを
作成するためのシステマティックレビューの検討・・・・・・・・・・ 112
森 臨太郎 田村正徳

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
A Multicenter Research on Fluticasone Inhalation Therapy in Extremely Low Birth
Weight Infants to Prevent Chronic Lung Disease.

研究代表者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究要旨

本研究では、NRN のデータセンターシステムを用いて超低出生体重児の慢性肺疾患（以下 CLD）発症予防のためのフルチカゾン吸入に関する多施設共同ランダム化比較試験を行うとともに、超低出生体重児の慢性肺疾患を多角的に分析してその発症機序・リスク因子・全国 NICU での発症状況と発達予後を明らかにし、エビデンスに基づいた防止・治療策を提示する。

1) NRN の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、このシステムを使用して、本研究の多施設共同試験の運用を平成 18 年 5 月より開始、順次参加施設が増加して 18 年度は、16 施設 32 症例の登録であったが、19 年度は登録症例数の増加を期待して 25 施設に拡大し、加各施設での症例エントリー、症例調査用紙記入等の業務に従事する看護師 CRC の確保・育成にも力を注ぎ、その後は試験が順調に進み平成 21 年 1 月末現在 146 症例が登録された。しかし目標の 200 例には達しなかったので試験結果の解析・発表期間も考慮して一年間の臨床試験を延長し、平成 21 年 12 月をもって新規登録を終了した。登録数は 288 例、うちエントリー数は 211 例であった。治療群には 107 例、対照群には 104 例が割り付けられ、両群の背景では特に慢性肺疾患の発症に大きく影響を及ぼす胎児期、呼吸窮迫症候群の発症頻度に差はみられなかった。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。

2) CLD 発症例の胎盤病理の検討から ureaplasma は、胎盤における CAM と密接に関連すること、他の細菌による CAM と比較して、胎盤において特徴的な病理所見（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）を呈することが多く、今後の早産予防につながる可能性を示した。また、CLD 児の臍帯血で認められる高 IgM の主要な標的分子が Annexin A2 であることを発見し、患者から精製された IgM 抗体が線溶系を傷害することも証明し、自己免疫的な反応も病態形成に何らかの役割を果していることを示した。

3) 1995 年、2000 年に引き続いて 2005 年の慢性肺疾患（以下 CLD）発生状況と関連因子を全国的な規模で調査を行った結果、CLD 発症率の上昇を認めたが、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

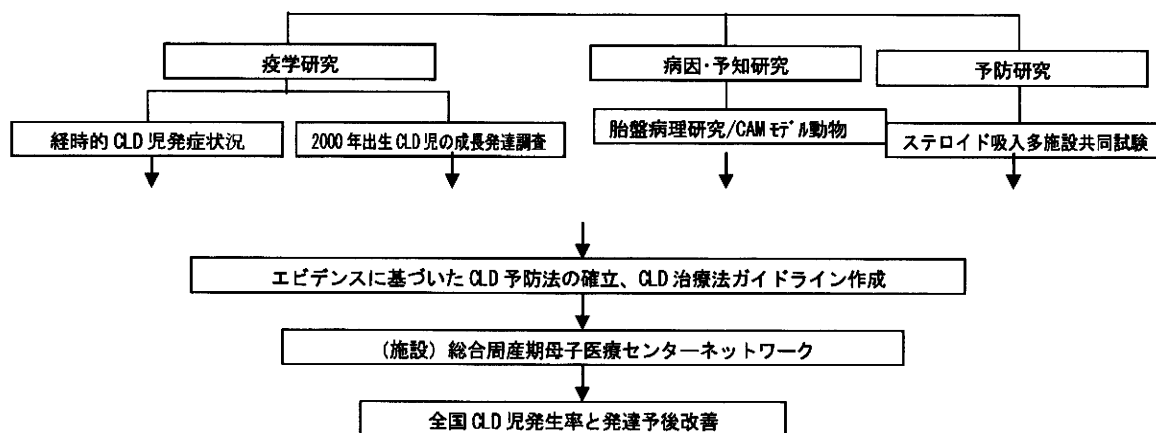
の上昇であった。施設間で発生頻度に大きなばらつきが認められた。専門施設医療内容の調査では、出生前ステロイドの積極投与と nasal CPAP と吸入ステロイドの積極活用は CLD 減少の因子となっていた。2000 年に比較すると全体として肺保護戦略を採用する施設が増加していた。血液ガスの PCO₂ の目標値と CLD 発症率には有意の相関は認められなかったが、SPO₂ の目標値および最低アラーム設定値と CLD 発症率には正の相関が認められた。酸素投与に関しては十分な軽減戦略が浸透しておらず、管理法の施設間差異が CLD 発症率に影響している可能性が示された。病因としては、子宮内感染症などの炎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。

4) 超低出生体重児の成長・発達に及ぼす CLD の影響の予後調査を経時的に施行し、2000 年出生の全国の超低出生体重児で CLD あり児 336 名、CLD なし児 260 名について 3 歳時の発達評価を比較検討した結果、CLD あり児は、反復性呼吸器疾患や気管支喘息や在宅酸素療法などの呼吸器合併症の頻度が高いだけではなく、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り、CLD の減少は、こうした発達障害児の減少にもつながる可能性が示唆された。6 歳時においては、呼吸器合併症の頻度は対象と有意差が認められなかった。東京女子医大 NICU で 2003 年から 2005 年の 3 年間に出生し 3 歳-6 歳までのフォローアップデータのある症例について NICU 退院時に CLD と診断されている児についてその後の発達の状況について検討した結果では CLD における障害では CP などの運動障害よりも MR や ADHD などの問題を見る症例が多く、また、より年長になって遅れが目立ってくる傾向があった。

5) 妊娠ラットの胎児の腹腔中にエンドトキシンを注入することにより、炎症に関連した慢性肺疾患モデルの作成に成功した。

6) 今回の疫学調査の結果と文献のシステマティックレビューからエビデンスに基づく慢性肺疾患予防・治療ガイドラインを作成した。

(研究流れ図)



分担研究者氏名 所属機関名

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
森臨太郎 大阪府立母子保健総合医療センター

研究協力者氏名 所属機関名

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
平澤 恭子 東京女子医科大学母子総合医療センター
河野由美 自治医科大学小児科
三科潤 東京女子医科大学母子総合医療センター
川本 豊 川崎医科大学新生児科
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、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疾患(以下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。

当班では、以下の諸研究を総合して超低出生体重児の慢性肺障害の発症を減少させる方策を提言して我が国の早産児の生活の質の向上に寄与することを最終目標とする。

研究課題

- 1) 多施設共同臨床試験の実施に関する研究：新生児臨床研究ネットワークが開発した臨床試験支援システムを用いて、フルチカゾン吸入多施設共同臨床試験を実施する。
- 2) 胎盤の病理検査とその総合評価：胎盤全例で浸潤細胞の同定を免疫組織学的な

方法を利用し、細菌性膿症を引き起こすと考えられている種々の病原微生物を同定する。

3) 超低出生体重児の慢性肺疾患の発生状況と成長・発達に及ぼす影響の研究：

2005年出生児のCLD発症状況、発症に関わる諸因子について分析研究する。また、CLD児の三歳時と6歳時の長期的成長・発達調査・解析する。

4) 胎内での炎症に関連したCLDモデル動物の作成

5) 上記研究結果と文献のシステマティックレビューからエビデンスに基づく慢性肺疾患予防・治療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

課題名 多施設共同臨床試験の実施に関する研究

試験のデザイン；多施設ランダム化二重盲検比較試験 (UMIN-CTR ID C000000405)

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（50 μg/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

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

課題名 胎盤の病理検査とその総合評価

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。

課題名：我が国における超低出生体重児の慢性肺疾患の発生状況の研究

1) 全国のNICU施設を対象に1995年、2000年に引き続いた2005年出生の超低出生体重児のCLD発症状況をアンケート調査した。

2) 施設間比較調査から、CLD発症に関わる諸因子について治療法とモニター法を中心に分析し、CLD防止・治療ガイドライン作成資料とした。

課題名：慢性肺疾患が児の成長・発達に及ぼす影響の研究

2000年出生児を対象としたCLD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、新たにデータベースを作成した。引き続いて6歳時予後調査を実施し、新たに作成

したデータベースのCLD症例188例の登録施設
の児で6歳時予後全国調査に登録され、CLDを
合併していなかった児158例をCLDなし群とし
て、呼吸器合併症の有無とともに、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。
更には188例のCLD児のうちで、修正36週でも
酸素投与を必要とした重症例92例のみを対象
とし、CLDを合併しなかった158例と比較検討
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。

課題名 CLDモデル動物の作成の検討

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
して実験的絨毛羊膜炎(CAM)を惹起させ、妊
娠22日に経膈出生させて生理学的実験および
組織標本を採取した。

課題名 エビデンスに基づく慢性肺疾患予防・ 治療ガイドラインを作成するためのシステマテ ィックレビューの検討

新生児慢性肺疾患の診療に関連した、下記の1
1のクリニカル・クエスチョンを作成した。

1. 低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理に
おいて、サーファクタント補充療法は新生
児慢性肺疾患予防に有効か？
2. 低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理に
おいて、新生児慢性肺疾患予防あるいは治
療に最適な酸素管理はどれか？
3. 低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理に
おいて、最適な人工換気療法はどれか？
4. 低出生体重児の急性期・慢性期呼吸管理に
おいて、NO吸入療法は新生児慢性肺疾患予
防に有効か？
5. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患

予防あるいは治療に最適な水分管理はど
れか？

6. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患
予防あるいは治療に最適な栄養管理はど
れか？
7. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患
の治療に最適な感染症対策はどれか？
8. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患
に関連した肺高血圧の予防あるいは治療
に最適な管理はどれか？
9. 低出生体重児において、新生児慢性肺疾患
予防あるいは治療に最適な薬物療法はど
れか？
10. 新生児慢性肺疾患における管理において
効果的な検査はなにか？(含む肺機能検査
とパルスオキシメーター)
11. 新生児慢性肺疾患における退院後の外来
管理において効果的な検査治療法はな
にか？(含む在宅酸素療法)

これらの11のクリニカルクエスチョンごとに、
Surfactant replacement therapy, oxygen
therapy, various mechanical ventilations,
timing and care of extubation, CPAP, nitric
oxide inhalation therapy, water balance
strategy, nutrition, anti-infection
strategy, management of pulmonary
hypertension, steroid and other medical
treatment, monitoring, and out-of-hospital
care といった言葉を基に、Medline, EMBASE,
and the Cochrane Library といった三大医学研
究データベースにおいて、網羅的検索を行った。
見つかった研究は批判的吟味を行い、質の高い
研究のみ抽出され、それぞれの研究ごとに構造
化抄録が作成され、科学的根拠をまとめた。

(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った。「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した。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た。
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のみ実施した。研究計画は参加施設のしかるべき委員会(IRB等)において承認を受けた。必要に応じて委託契約など、所定の手続きを行った。
3. 文書による患者・代諾者への説明と同意を誠実に実施した。
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した。
説明書、同意書は研究班として別に定めた。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こととした。
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した。
5. 動物実験においては、各施設の倫理委員会の指示・推奨を遵守し、動物愛護に努めた。

C. 研究結果

課題名 多施設共同臨床試験の実施に関する研究

臨床試験の経過

1. 2005.11.11 プロトコール委員会で試験計画書確定した。
2. 2005.12より、参加希望施設の倫理委員会・IRBへの申請開始した。
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 試験計画プロトコールの第一回改訂した。
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し試験が一次中断した。
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、承認された。
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(416例から200例)と試験計画の延長を検討、承認された。
10. 平成21年12月をもって新規登録を終了した。登録数は288例、うちエントリー数は211例であった。治療群には107例、対照群には104例が割り付けられ、両群の背景では特に慢性肺疾患の発症に大きく影響を及ぼす在胎期間、呼吸窮迫症候群の発症頻度に差はみられなかった。有害事象では、予測された事象が4.5%の症例にみられ、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。

現在入院加療中の症例もあり、退院を待ってさらなる追跡調査と解析を行う計画である。

課題名 胎盤の病理検査とその総合評価

胎盤所見からは、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。絨毛膜羊膜では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。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。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が明かとなった。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理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。

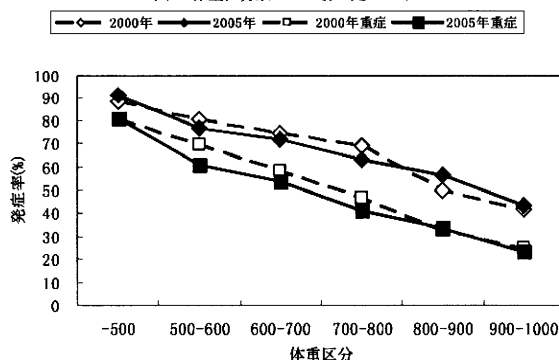
課題名：我が国における超低出生体重児の慢性肺疾患の発生状況

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。

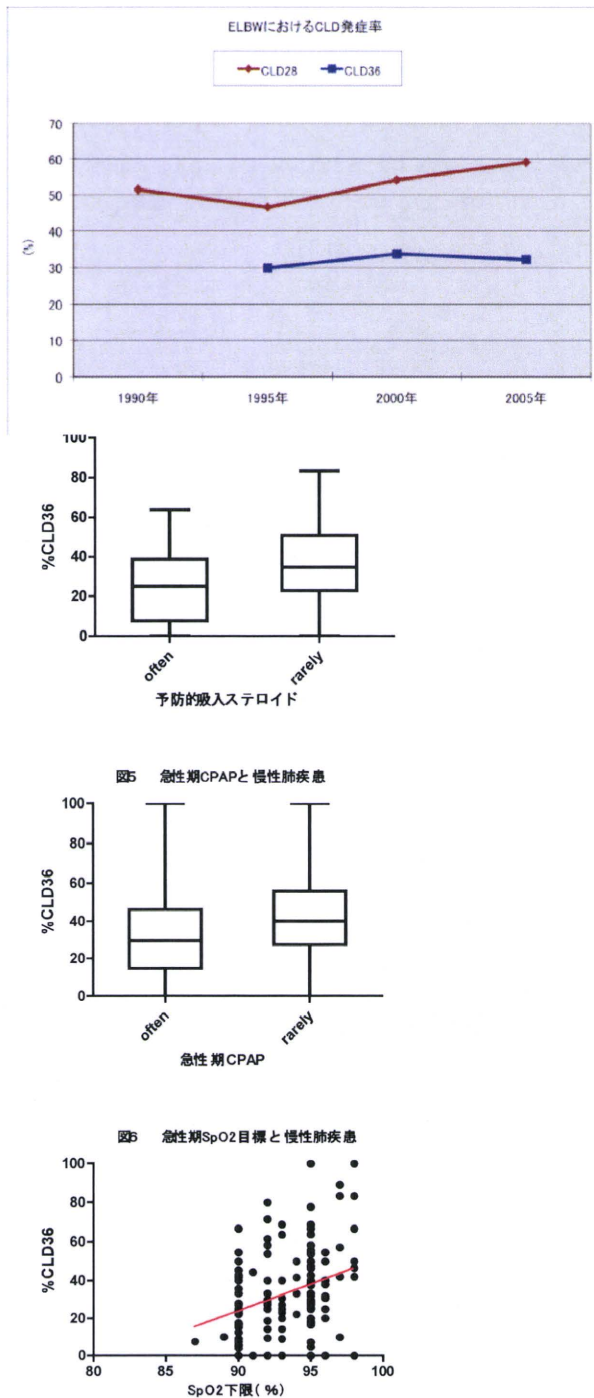
1995年、2000年に比較すると総CLD発症率は57.7%、重症CLD発症率は35.8%、在宅酸素療法施行率は12.4%と増加していたが、出生体重毎の発症率は変化しておらず、700g未満の著しい低出生体重児や早産の生存例が増加したことによる見かけの上昇であった。

図1 体重区分別CLD+新生児死亡率



CLD発症率の施設間差異が大きいので、呼吸管理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。

図2



課題名：超低出生体重児の慢性肺疾患が成長・発達に及ぼす影響

重症CLD合併児の6歳時予後調査では、出生体

重750g未満の症例では、重症CLDの有無で予後に差は見られないものの、出生体重750g以上の群で、脳性麻痺および視力障害の頻度に差を認めた。このことは出生体重750g未満の児では全体的な未熟性が予後に大きく影響しており、重症慢性肺疾患の合併が持つ予後に対する影響度が表面に表れていないと考えられる。その一方で出生体重750g以上の群では重症慢性肺疾患児で脳性麻痺や視力障害の頻度が高く、重症慢性肺疾患という因子が予後に影響している可能性がある。しかし、重症CLD群で有意に出生体重、在胎週数が小さいため、その影響は無視できない。ただ在胎週数を長く、出生体重大くすることはすぐに実現できるものではなく、重症CLDの合併をすくなくすることで児の予後が改善される可能性は十分に考えられる。また、この調査は全国調査という制限があり、回収率を上げるためにデータの収集にも制約がある。従って、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、十分な検討項目で、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。

東京女子医大 NICU で2003年から2005年の3年間に出生し3歳-6歳までのフォローアップデータのある症例について NICU 退院時に CLD と診断されている児についてその後の発達の状況について検討した。フォローアップが行われている児全体のうち、退院時 CLD の診断は26%にみられた。この CLD の診断がある児のうちの HOT 施行症例は15.7% (全フォローアップ症例の4.1%) であった。全体の21%の症例で退院時から2歳までに施行された MRI の異常が検出されていた。

実際3歳の時点でDQ80以下を呈したのは36.8%であり、脳性麻痺と診断されている症例は2例で退院時PVLを示していた。また3歳時のDQが80以上であってもその後多動傾向などを示しそれによる相談などに受診した症例が15.7%と比較的多かった。

CLDの診断を受けた時では急性期の合併症の頻度も高く様々な因子の影響も加味した分析が必要であるのはもちろんであるが、今回の調査ではCLDにおける障害ではCPなどの運動障害よりもMRやADHDなどの問題を見る症例が多く、また、より年長になって遅れが目立ってくる傾向があった。

課題名 CLDモデル動物の作成の検討

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)を注入して実験的絨毛膜羊膜炎(CAM)を惹起させ、妊娠22日に経膣出生させて生理学的実験および組織標本を採取した。

系統的な気腔および免疫染色による肺毛細血管の定量的評価を実施した。発育関連因子・炎症関連因子のmRNA発現、タンパク定量:各実験群の検体収集を終了しreal time PCR法のためのtotal RNA、Western blot法のためのtotal protein抽出作業した。

肺重量はLPS投与による変化は認められなかった。肺機能・気道反応性では無処置対照群のデータ取得完了し、methacholine吸入16-32mg/mLの濃度において気道抵抗の上昇がみられた。肺動脈張力の薬物反応性は無処置対照群の新生ラットについてデータ取得中である。肺胞・気管支・肺血管の形態計測学的定量:各実験群の標本収集を終了。HE染色による的検討ではLPSによる変化がみられた(肺胞数の減少、平均肺胞径の増大傾向)。

課題名 エビデンスに基づく慢性肺疾患予防・治療ガイドラインを作成するためシステマティックレビューの検討

1. サーフアクタント補充療法

サーファクタントの投与は慢性肺疾患の発症率の減少に有効であり、その他、新生児死亡率、気胸、間質性肺気腫などの減少にも有効である。サーファクタントの種類に関しては、通常合成サーファクタントと比較して、天然サーファクタントの方が、慢性肺疾患の予防に対する有効性が高いと考えられるが、サーファクタント蛋白類を添加した蛋白含有合成サーファクタントでは、天然サーファクタントよりも有効性が高い可能性はある。サーファクタントの投与方法としては、呼吸窮迫症候群のあるなしにかかわらず全例投与する予防投与の方が、選択的投与に比べて有効性が高い科学的根拠があるが、日本の現状のような、胃液マイクロバブルテストにより判定する出生後早期の選択的投与と全例予防投与を比較した検討はなく、そのどちらが有効かどうかに関しては科学的根拠は十分でない。投与時期に関しては、生後早期に投与したほうが、後期に投与するよりも死亡率の改善やCLD予防に対して有効性が高いが、日本のランダム化比較試験で認めた出血性肺浮腫の増加には注意が必要と考えられる。サーファクタントの投与回数に関しては、複数回投与の方は、単回投与と比較して、死亡率を減少させ、慢性肺疾患も減少させる可能性があるが、その科学的根拠は十分とは言えない。

2. 酸素療法

新生児慢性肺疾患の予防あるいは治療に関して、質の高い研究は見つからなかった。

3a. 人工換気療法における一般的注意事項

人工呼吸器管理中の新生児に対して、麻薬系鎮

痛薬使用は、痛みに対しての効果は部分的に見られるも、結果の解釈には注意が必要である。またその他の死亡、人工呼吸期間、慢性肺疾患、経腸栄養などの予後には有意な差を認めなかった。

機械的な人工呼吸器（すなわち呼吸同期性の機能のないもの）管理下にある早産児においては、IVHの減少につながることもあり、筋弛緩薬の積極的な使用が望まれるが、長期予後などの情報はなく、一律使用を奨めるほどの科学的根拠はない。

人工呼吸管理中の新生児に対する高二酸化炭素血症許容法により、短期と長期の予後が改善するという積極的な根拠はなかった。

3b. 間欠的陽圧人工換気療法（IPPV）

従量式人工換気は従圧式人工換気と比べて、間欠的陽圧換気期間の短縮、CLD36の減少傾向を認め、気胸、重症IVHの発症も有意に減少させたことから、従量式人工換気の方が予後を改善する可能性が示唆された。吸気時間に関しては、短い吸気時間群で、空気漏出症候群の減少を認めたが、CLD発症率への影響は明らかではなかった。HFPPVも、死亡率の減少を認めたが、CLD28の減少は認めなかった。その他、肺を守る呼吸器管理の観点から注目されている、高いPEEP圧や小さい一回換気量などが、CLDを減少させるかどうかに関しては、質の高い研究を認めなかった。

3c. 吸気同調人工換気療法

従来式人工換気法（CMV）と比べて、患者同調式人工換気法の一つであるACV/SIMVは、人工換気期間を短縮し、CLD36*を減少させる可能性が示唆された。ただし、同調式人工換気法のなかで、どの換気法の有効性が高いかどうかに関する質の高い科学的根拠は認められなかった。SIMVと比べて、ACVの方がウィーニング

期間の短縮傾向があるという点からは、ウィーニングの際の人工換気法としてはACVが望ましいと考えられる。

3d. 高頻度振動換気（HFO/HFJ）

呼吸障害のある早産児の初期管理としてHFO/HFJを用いること（ルーチンHFO/HFJ）は、CLD36の予防に有効である。ただし、ルーチンHFOでは、肺空気漏出症候群の増加を認めている点、重症IVHに関しても研究によっては有意な増加を認めている点には注意が必要である。特に、HFO/HFJの低用量戦略がIVHの増加と関連している可能性が示唆されている。一方、CMV管理が困難となって初めてHFO/HFJとするレスキューHFO/HFJに関しては、CLDの予防効果は明らかではなく、それに関する研究が少ないため、その有効性に関する質の高い科学的根拠はない。HFO/HFJとCMVとの有効性を比較し研究は数多くあるが、使用するHFO/HFJのタイプ、HFOの高用量戦略の有無、通常のサーファクタントの使用、肺を守るCMV管理の有無、HFO/HFJを使用するタイミングなど様々な因子が絡み合っており、異質性の高い研究間での比較になりやすいことには注意が必要である。

3e. 抜管基準と抜管前後のケア

抜管後の呼吸管理において、SNIPPVは、n-CPAPと比べて、抜管後の呼吸状態の悪化を減らし、再挿管率を減少させる。CLD36に関しても減少させる可能性がある。一方で、SNIPPVは絶食を必要とするような腹部膨満をきたす傾向を認めており、以前の消化管穿孔との関連の指摘もあることから、腹部所見には注意して使用する必要がある。早産児の間欠的陽圧換気からの抜管に際しては、ヘッドボックス内酸素投与に比べて、n-CPAPを使用したほうが、抜管後の呼吸状態悪化を減

少させ、再挿管率も減少させる可能性が高い。ただし、使用する n-CPAP 圧は、5cmH₂O 以上の方が有効かもしれない。また、抜管後すぐに n-CPAP を使用しなくても、ヘッドボックス管理で、呼吸状態悪化時に n-CPAP 使用する方法(救護的 n-CPAP)は、抜管後すぐに n-CPAP を使用する方法と比べて、有効性は同等である可能性はある

在胎週数 24 から 27 週の早産児において、36 時間抜管のタイミングを遅らせることによる優位性は認めなかった。

CPAP 試行からの抜管に比べて、低頻度の陽圧呼吸換気からの抜管は総再挿管率や無呼吸発作の頻度が有意に低かった

3 f. 経鼻的持続陽圧換気 (n-CPAP) 慢性肺疾患予防のための

RDS を発症している早産児の呼吸管理においては、挿管しての IPPV 管理と比較して、まずは n-CPAP 管理とする方が、慢性肺疾患の発症率の減少のために有効である。ただし、n-CPAP 管理で気胸の増加を認める点には注意が必要である。さらに、n-CPAP 管理と比べて、NIPPV 管理は、さらに慢性肺疾患を減少させる可能性が高いが、消化管合併症との関連も指摘されており注意が必要と考えられる。

早産児全例に予防的に n-CPAP を使用することは、RDS のある児のみに選択的に n-CPAP を行うよりも有効であるという科学的根拠はなく、有意ではないが IVH の増加傾向を認めていることは注意が必要である。

3 g. 経鼻持続陽圧呼吸法 (nasal DPAP) 経鼻持続陽圧呼吸法 (nasal DPAP) に関する質の高い科学的根拠は見つからなかった。

4. 慢性肺疾患児の NO 吸入療法 治療編 急性期の NO 吸入療法が慢性肺疾患予防に有効であるという科学的根拠は不十分である。

治療時の患児の呼吸状態によって結果に相違があり、また何をもって改善、有効であるとするかというアウトカムの問題もある。

重篤な患児の死亡や慢性肺疾患の発生率といった短期予後には無効、軽微な患児の長・短期予後に改善効果ありとの傾向があるが、対象を絞った検討が必要である。

また、有効にして最少の投与量、投与期間といった検討も必要である。

5. 低出生体重児の水分(輸液)管理

早期産児への水分管理において、重篤な脱水症や循環不全を起こさないよう注意深い監視下であれば、(できるだけ)水分投与を制限する方が、一定の疾患の発生率に対して予防効果があるとの根拠が示されたといえる。死亡率、慢性肺疾患に対しては予防効果の傾向が認められるも不十分であり、更なる研究、検討が必要。また水分管理の詳細も安全性を確認しながら確立していく必要がある。

生後早期の Na 制限に関しては、その予防効果の科学的根拠は十分といえないが、(特に慢性肺疾患に対する)単独効果、輸液制限との相乗効果についてさらなる研究をすすめる価値はあると思われる。

アルブミン輸液の治療効果に関しては、科学的根拠は不十分であり、ルーチン的に治療投与することは奨められない。

6. 低出生体重児の栄養管理

早期産児への栄養管理について現時点では、予防的にも治療的にも、特定の栄養素をあたえる事がある効果(あるいは副作用)をもたらすという科学的根拠は不十分である。

長鎖不飽和脂肪酸補充の精神発達に対する効果、イノシトール補充の未熟児網膜症に対する予防効果については不確実ながら効果の傾向はいくつかの研究で確認されており、より詳細なデザ

インによる研究によって検討していく価値はある。

7. 低出生体重児の感染症対策

低出生体重児の感染症対策について現時点では、予防的にも治療的にも、ルーチン的に抗生物質や免疫抗体製剤を使用する事を推奨する科学的根拠は不十分である。

ある研究が、バンコマイシン投与がコアグラゼ陰性ブドウ球菌による血液感染を予防するとの根拠を示しているが臨床的意義が限定している。抗生剤使用については耐性菌出現の問題もあり、予防的ルーチン的な使用については厳密に検討されるべきであり、安易な推奨は避けなければならない。

抗 RSV 抗体についてはその適用対象であるハイリスク児に対しての効果は臨床的には示されたといえるが、経済的効果の観点からは認可されている適用対象全例に奨めることの有効性は現時点では少なく、適用対象はもっと絞られるべきだとしている。

8. 肺高血圧の評価法と管理

新生児慢性肺疾患の際の肺高血圧の評価法と管理に関しては、質の高い研究は見つからなかった。

9a. 慢性肺疾患児に対する薬剤(吸入療法除く)デキサメサゾンの投与により CLD が減少するということは十分な科学的根拠がある。しかし、その長期予後を悪化させることもわかっており投与方法、投与量といったことに注意が向けられている。ハイドロコルチゾン、ベタメサゾンによる効果判定に症例の蓄積を待ちたい。

利尿薬に関しては、肺機能を改善する可能性はあるもののルーチンで投与するまでの有意な科学的根拠は見出せなかった。

ビタミン A に関しては CLD 発症の減少を認めたが、長期予後の検討を待ちたい。

ビタミン E に関しては CLD 発症に関して有意な科学的根拠は見出せなかった。

Superoxide dismutase に関しては有意な化学的根拠は見出せなかった。

Cystein, Nacetylcysteine に関しては有意な化学的根拠は見出せなかった。

Selenium に関しては CLD 発症の減少を認めたが、限定した地域での RCT であり、症例の積み重ねを待ちたい。

サイロキシンに関しては有意な化学的根拠は見出せなかった。

エリスロポエチンに関しては有意な化学的根拠は見出せなかった。

気管支拡張剤に関しては有意な化学的根拠は見出せなかった。

筋弛緩剤に関しては有意な化学的根拠は見出せなかった。

9b. 慢性肺疾患児の吸入療法

吸入薬が全身投与薬に比べて効果的であるといったことや、副作用の軽減が認められるという科学的根拠は不十分である。プレセボに比べて吸入ステロイド薬による抜管成功率の上昇以外、明らかに有意な科学的根拠はなかった。

10. モニター・検査

新生児慢性肺疾患の際の、各種検査方法に関して、質の高い研究は見つからなかった。

11a. 慢性肺疾患児の外来管理

早産児が退院する際の呼吸安定状態は慢性肺疾患のあるなしではなく、成熟度と影響しているようである。

11b. 在宅酸素療法

新生児慢性肺疾患罹患児の、在宅酸素療法に関する、質の高い研究は見つからなかった。

D. 結論

フルチカゾン吸入多施設共同臨床試験が重篤な副作用もなく無事に完了した。今後は、治療群とコントロール群を臨床現場担当者にはブラインド状態にしたままで、神経学的発達予後の追跡調査をして最終的な有効性と安全性の確認を行う予定である。

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明確となったので、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。

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。

我々が作成した CAM の動物モデルは CAM と CLD の発症機序の解明に役立つことが期待される。

エビデンスに基づいた CLD 予防法と、CLD 治療法ガイドラインを作成し、全国の周産期医療関係者が入手できるようにした。

今後はさらに、ネットワークを用いて児の予後を調査し、全国 CLD 児の発症率と発達予後の改善を証明したいと考える。

E. 健康危険情報

特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

F. 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	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田村正徳 森臨太郎： 編		改定版 科学的根拠に基づいた新生児慢性肺疾患の治療指針	メディカ出版	大阪	2010	
田村正徳	新生児・乳幼児の呼吸管理	第13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	東京	2008	335-357
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	
田村正徳： 監修		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	
田村正徳： 監修		最新赤ちゃんの病気大百科	ベネッセコーポレーション	東京	2008	
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	東京	2007	353-367
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	東京	2007	103-122
田村正徳	新生児管理	産婦人科診療コンパス	メジカルビュー社	東京	2007	134-144
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	東京	2007	130-135
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	秀潤社	東京	2007	392-398
田村正徳	倫理的問題、分娩室ルチンと蘇生術、呼吸管理	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： 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	メジカルビュー社	東京	2007	
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	へるす出版	東京	2007	127-134

田村正徳： 監訳		AAP/AHA 新生児蘇生テキストブック 第五版	医学書院	東京	2006	
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	3学会合同呼吸療法認定士認定委員会事務局	東京	2006	351-366
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	医学書院	東京	2006	82-100

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
Shoichi Ezaki, Keiji Suzuki, Clara Kurishima, Masumi Miura, Wan Weilin, Reiichi Hoshi, Shizue Tanitsu, Yuzo Tomita, Chikako Takayama, Masaki Wada, Tsutomu Kondo, Masanori Tamura	Resuscitation of Preterm Infants with Reduced Oxygen Results in Less Oxidative Stress than Resuscitation with 100% Oxygen.	Journal of Clinical Biochemistry & Nutrition.	44	1-8	2009
木原秀樹 廣間武彦 中村友彦 宮川哲夫 田村正徳	NICUにおける呼吸理学療法の有効性と安全性に関する全国調査—第2報—	日本未熟児新生児学会雑誌	21(1)	57-64	2009
櫻井淑男 田村正徳	小児二次救命処置 (PALS) に則した蘇生の実際	小児科	50(2)	145-155	2009
斎藤滋 田村正徳	シンポジウム2「早産—予防・出生児の管理・手術の限界」座長のまとめ	日本周産期・新生児学会雑誌	44(4)	829	2008
側島久典 荒川ゆうき 長田浩平 川崎秀徳 浅野祥孝 星礼一 伊藤智朗 本田梨恵 高山千雅子 江崎勝一 國方徹也 鈴木啓二 田村正徳 小高明雄 馬場一憲 照井克生,	シンポジウム2「早産—予防・出生児の管理・手術の限界」胎児診断早産児小児外科症例への新生児科医としての管理への考察,	日本周産期・新生児学会雑誌	44(4)	840-844	2008
田村正徳 山口文佳	予後不良とされる疾患への新生児科医師の対応と「重篤な疾患を持つ新生児の家族と医療スタッフの話し合いのガイドライン」の活用	日本周産期・新生児医学会雑誌	44(4)	925-929	2008
櫻井淑男、田村正徳	小児救急—救命救急, PICU	小児科診療	71(11)	1856-1858	2008
田村正徳	II.CORタスクフォース「Neonatal」	CPR News	10	6	2008

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	標準的な新生児心肺蘇生法をすべての周産期医療従事者に	Medical Tribune	41(37)	72-73	2008
田村正徳	出生前診断された高度な肺低形成を伴う横隔膜ヘルニアの出生前後ノプロトコールとその問題点	日本小児外科学会雑誌	44(4)	646-647	2008
田村正徳、杉浦正俊	日本周産期・新生児医学会の日本版新生児心肺蘇生法普及講習会推進事業(NCPR)紹介	ニキュ・メイト	6(22)	3-4	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 Pediatrics and Child Health	43.43(supple)	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.	42(2)	133-137	2008
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	37(2)	177-180	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
田村正徳	分娩立ち会いと新生児心肺蘇生	Neonatal Care	20	42-60	2007
田村正徳	新生児の蘇生	救急医学	31(9)	1079-1079	2007
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	61(3)	6-16	2007
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	19	1-2	2007
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	37(4)	469-472	2007
田村正徳	ハイリスク妊娠がライマリア 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	パレナイカルケア 夏季増刊号	337	252-263	2007
田村正徳	新生児心肺蘇生法	産婦人科の世界	59(4)	323-334	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	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	61(2)	94-99	2007
和田雅樹、田村正徳	新生児心肺蘇生プログラム(NRP)の実際-胸骨圧迫の方法	助産雑誌	61(2)	120-127	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
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	37(2)	171-176	2007
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	37(1)	21-24	2007
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	4(70)	18-27	2007
田村正徳	HFO	Neonatal Care	20(2)	140-145	2007
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	83	36-41	2007
田村正徳	分娩立ち会いと新生児心肺蘇生	NICU 夜勤・当直マニュアル	秋季増刊号		2007
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	4:6	41	2006
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	56:2	188-189	2006
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.ハリス新生児への対応	産科と婦人科	73:10	1-6	2006
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	24	27-32	2006
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	川越クリニックカンファレンス・講演抄録集Ⅲ	3	191-202	2006
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	18:1	61-66	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakurai Y, Ohata 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	79	144-194	2006
Hirota T, Baba A, Tamura M, Nakamura T	Liquid incubator with perfluorochemical for extremely premature infants.	Biol Neonate	90	162-167	2006
Kosho T, <u>Nakamura T</u> , Kawame H, Baba A, <u>Tamura T</u>	Fukushima Y Neonatal management of Trisomy 18: Clinical details of 24 patients receiving intensive treatment	Am J Med Genet	140A	937-944	2006
akabayashi T, <u>Tamura M</u> , <u>Nakamura T</u>	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

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
上谷良行	低出生体重児のフォローアップと栄養アセスメント	板橋家頭夫	Neonatal Care 2008年秋季増刊	メディカ出版	大阪	2008	2654-267

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	慢性肺疾患に対するステロイド吸入療法	新生児内分泌研究会	新生児内分泌ハンドブック	メディカ出版	大阪	2008	p 179-184

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	小児治験での臨床検査値の測定と評価の留意点	月刊 PHARMSTAGE	第8巻第3号	P20-24	2008年
平野慎也	周産期脳障害とその予防	周産期医学	第38巻6号	P757-761	2008年