

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	第20巻 第1号	p98-p102	2007年
---------------------	--	--------------	----------	----------	-------

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	PBI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	日本産婦人科医学会報	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 α -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, Hiromatsu 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 chorionic hemolysis: 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 neurodevelopmental outcome at 6 years old consequent to preterm birth	Int J Dev Neurosci (未着)	25	523-530	2007
Ishida T, Hiromatsu 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における呼吸圧迫法 (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	長野県小児科医学会報	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

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	専門医に必要な周産期病理学		MFICUマニュアル	MCメディアカ出版	大阪	2008	437～443
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	105～112

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
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	49	989～994	2008
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	近畿新生児研究会誌	17	31～35	2008
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	44	1045～1048	2008
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	40	237～242	2008
Sakata N, Toguchin, Kimura M, Nakayama M, Kawa K, Takemura T	Development of Langerhans Cell Histiocytosis Associated With Chronic Active Epstein -Barr Infection	Blood Cancer	50	924～927	2008

<p>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</p>	<p>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</p>	<p>周産期シンポジウム</p>	<p>26</p>	<p>49～53</p>	<p>2008</p>
<p>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</p>	<p>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</p>	<p>日本周産期・新生児医学会雑誌</p>	<p>44</p>	<p>1216～1220</p>	<p>2008</p>

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）
「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」
総合研究報告書

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
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

研究協力者：櫻井基一郎，藤野浩 猪谷泰史，鈴木千鶴子，畑崎喜芳
角至一郎，奥起久子，源川 隆一 渡辺とよ子，嶋田優美，長田郁夫
高橋幸博，高橋尚人，徳田幸子， 市場博幸，南宏尚，白井勝，北島博之
小林鐘子，小濱守安，西久保敏也， 本間洋子， 鈴木宏， 吉馴亮子，
大久保賢介，大木茂，中村友彦 鈴木啓二，

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、超低出生体重児の約 50% 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、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検討するよう指摘があり、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期間、呼吸窮迫症候群の発症頻度に差はみられなかった。現在入院加療中の症例もあり、退院を待ってさらなる追加調査をしながら解析を行う計画である。

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約半数に発病する。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、わが国の新生児集中治療施設を持つ複数の医療機

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した。

(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」を遵守しつつ実施した。

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た。

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した。

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こととした。

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なった。

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こととした。

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(添付)に基づき実施した。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 of 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 2 6 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

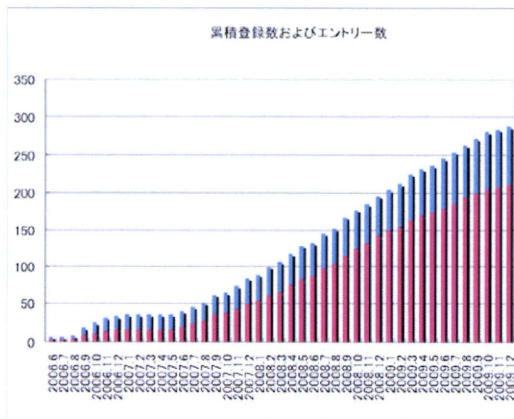
聖隷浜松病院
京都府立医科大学
香川小児病院
自治医科大学
神奈川県立こども医療センター
都立墨東病院
久留米大学
独協医科大学
名古屋第一日本赤十字病院
長崎医療センター
日本大学医学部
昭和大学医学部
高槻病院
鳥取大学
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
川口市立医療センター
富山県立中央病院
旭川厚生病院

4月	0	0
5月	0	0
6月	4	3
7月	6	5
8月	5	3
9月	11	8
10月	3	2
11月	9	5
12月	10	7
2008年1月	5	5
2月	11	6
3月	7	1
4月	11	9
5月	11	8
6月	4	4
7月	13	11
8月	7	6
9月	15	11
10月	10	10
11月	8	8
12月	11	10
2009年1月	8	8
2月	8	4
3月	13	9
4月	7	7
5月	5	4
6月	9	5
7月	8	7
8月	9	9
9月	9	5
10月	9	5
11月	3	3
12月	4	3
計	288	211

平成 18(2007)年より平成 21年 12月時点
(登録終了時)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
6月	6	3
7月	0	0
8月	2	1
9月	10	5
10月	7	2
11月	6	3
12月	2	2
2007年1月	2	0
2月	0	0
3月	0	0

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。

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た。

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。平成21年12月には症例数288例エントリー症例数211となり、以後、新規登録を終了した。

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。

●登録症例の流れ、および2群の背景について示す。

登録288例のうち

以下の選択基準に合致しなかった症例数は

- (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はそれぞれ、0、35、22、69例であった。

また除外基準に抵触した症例は

- (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)・・・4例
 - (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)・・・2例
 - (3) 免疫不全症、副腎皮質機能異常症が疑われる児・・・0例
 - (4) コントロール不良な高血糖(180mg/dl以上)のある児・・・16例
 - (5) コントロール不良な高血圧のある児(収縮期血圧>100mmHg)・・・0例
 - (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)・・・2例
 - (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)・・・1例
 - (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・・・8例
- であった。

結果、治療群に107例、対照群に104例が割り付けられた。

それぞれの群で平均在胎期間は

治療群	26.2±1.6 週
対照群	26.3±1.9 週

(p=0.68)

と2群間で差は見られなかった。

平均出生体重では

治療群	783.9±134.8 g
対照群	784.0±127.2 g

(p=0.99)

であり、出生体重においても有意差は認められなかった。

また呼吸窮迫症候群（RDS）の発症は

治療群	90 例
対照群	88 例

であり、有意差はなかった。

現時点での登録症例はまだ入院中の症例も含まれており、退院を待って、症例票（データ）収集ならびに全登録データの解析を行う。

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）

「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」

総合研究報告書

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

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。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。

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上也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。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。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. 研究結果

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
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 試験計画プロトコールの第一回改訂

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

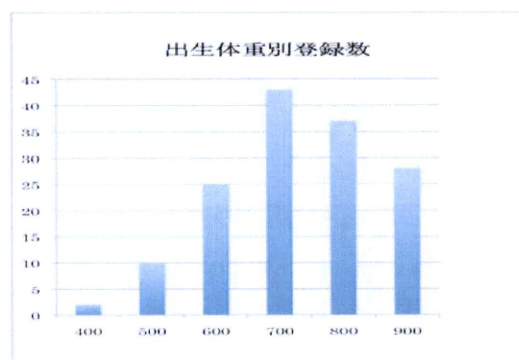
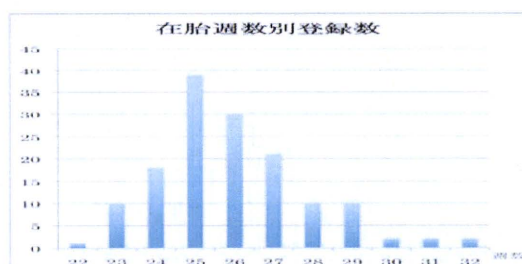
7. 2007.4.3 データモニタリング委員会で、試験計画の延長を検討、承認

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. 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。

登録症例の背景



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

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実施できた。

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疾患予防 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 Obstetric 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

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]