

目標酸素飽和度によって、同じ症例が施設毎に、あるいは同じ施設でも時期によってCLDになったりならなかったりするため、酸素依存性を室内空気下でSpO₂ 95未満などと明確に規定する必要がある。②CPAP療法の普及によって酸素療法を生後早期に中止しているが圧依存が続く症例の増加が予想される。本調査では「補助換気を必要とするような」症例がCLDの約8%を占めた。また、「新生児期に始まり日齢28を超えて続く」についても、治療法に関わらず発症率が70%を超えるような600g未満（在胎22週から24週に相当）の児の入院数、生存率が増加しており、国際比較の点からも修正36週時点を強調するような変更を今後検討したい。

2. CLDの病型分類 現在、先行疾患によってRDS、子宮内炎症、その他と大きく3分類したうえで、胸部レントゲン所見を加えて6型(+分類不能)に分けている。しかし、RDSの臨床診断は施設によって異なり、胎盤病理検査を施行していない施設も多い。また、胎盤病理、炎症性サイトカインなどに関する最近の知見から、①RDSがあり、しかも子宮内炎症が存在する、②CLD発症に関わる子宮内感染以外の特異的胎盤病理所見が存在することが注目されており臨床現場の混乱を避けるために、分類上のルールを再検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

・新生児の呼吸の適応生理 血液ガス分析
南 宏尚(ネオネイタルケア2008 vol.21 No.4)

・新生児慢性肺疾患の全国実態調査
南 宏尚(近畿新生児研究会会誌 2008 vol.17)

2. 学会発表

・2005年慢性肺疾患全国調査(速報)ー2000年度出生児調査との比較

(第43回日本周産期・新生児医学会学術集会)

・Chronic lung disease in extremely low-birth weight infants in Japan (Hot Topics in Neonatology 2007)

・超低出生体重児における慢性肺疾患は減っていない(第10回モニタリングフォーラム)

・Incidence of CLD has not decreased despite the trend toward lung-protective ventilation strategies in ELBW in Japan (2008 PAS meeting)

・わが国における新生児肺損傷防止のための人工換気療法の現状(第30回日本呼吸療法医学会)

・Chronic Lung Disease among Extremely Low Birth Weight Infants in Japan (第11回モニタリングフォーラム)

図1 体重区分別CLD+新生児死亡率

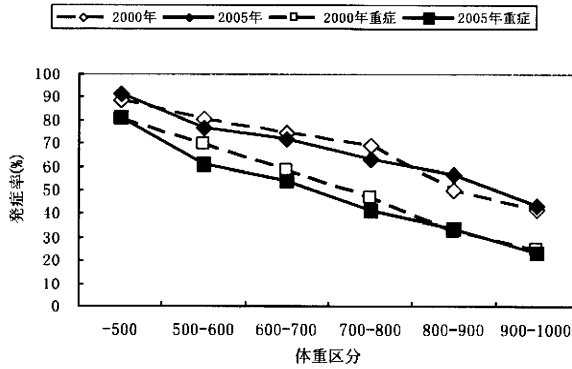


図2 施設毎のCLD発症率

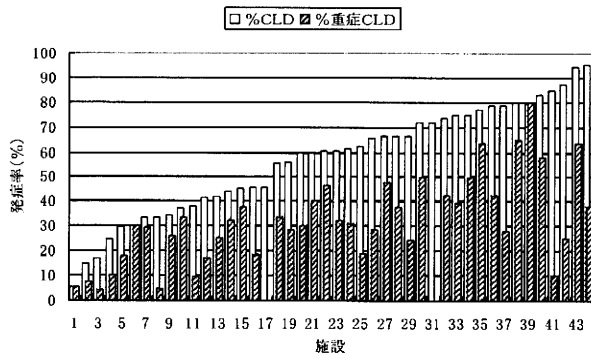


図3 全身ステロイド開始時期

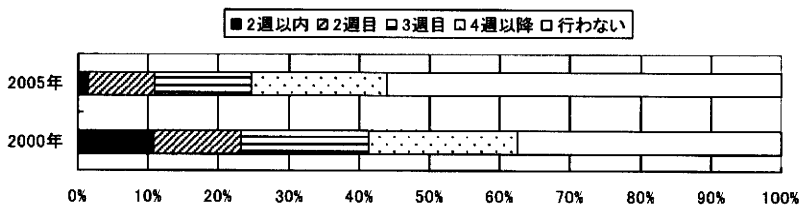


図4 吸入ステロイド

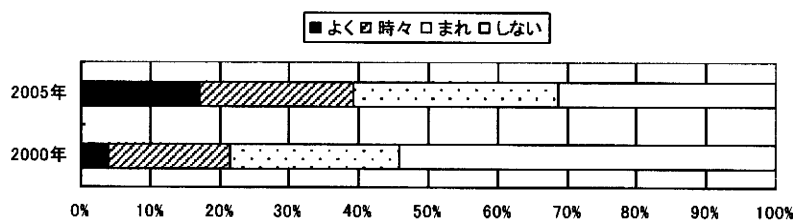


図5 Target SpO2

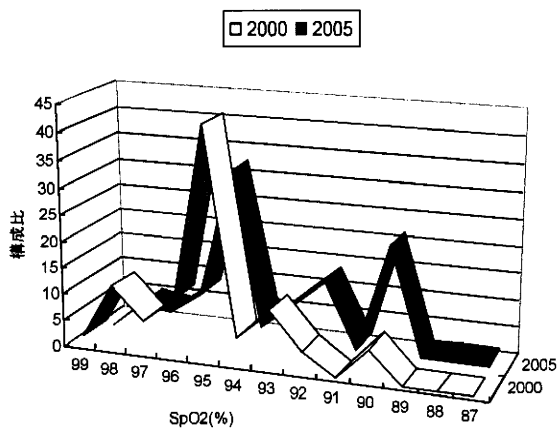


図6 Target PCO2 / TI

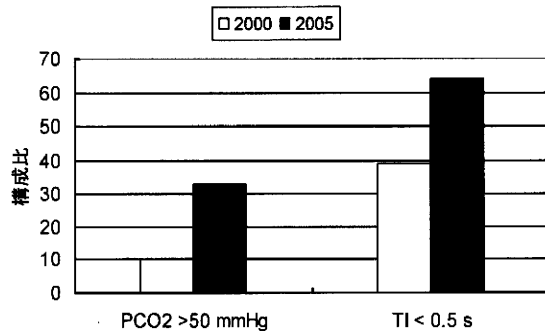


図7 出生前ステロイドと慢性肺疾患

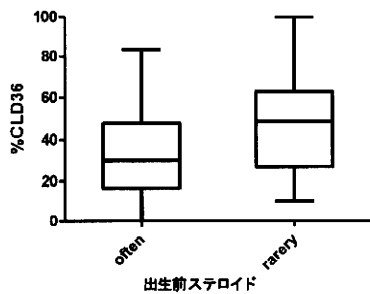


図8 予防的吸入ステロイドと慢性肺疾患

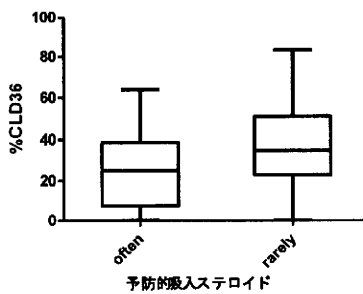


図9 急性期CPAPと慢性肺疾患

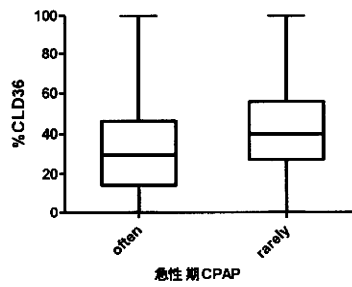
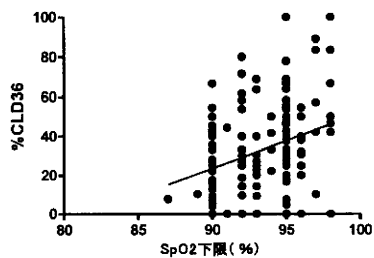


図10 急性期SpO2目標と慢性肺疾患



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」

分担研究報告書

分 担 研 究 課 題 名

「重症慢性肺疾患を合併した 2000 年出生超低出生体重児の 6 歳時予後」

分担研究者 田村正徳 埼玉医大総合医療センター教授
研究協力者 上谷良行 兵庫県立こども病院小児科部長
川本 豊 川崎医科大学新生児科教授
南 宏尚 愛仁会高槻病院小児科医長

研究要旨

2000 年出生児の慢性肺疾患全国調査と超低出生体重児の 6 歳時予後全国調査のデータベースを結合し、慢性肺疾患（CLD）を合併した超低出生体重児の 6 歳時予後について検討した。修正 36 週でも酸素投与の必要な重症 CLD を合併した児は CLD を合併していない児と比較して、脳性麻痺、精神発達障害の頻度に明らかな差を認めなかったが、両眼失明、視力障害の頻度が高かった。出生体重 750 g 以上の症例では重症 CLD を合併した児に脳性麻痺、視力障害の頻度が有意に高かった。重症 CLD の合併が 超低出生体重児の予後に影響する可能性があり、今後予後影響因子の詳細な分析が必要である。

A.研究目的

わが国では年々出生数が低下している反面、低出生体重児、特に超低出生体重児出生数は増加している。また、超低出生体重児は著明な救命率の向上のため、生存数が増加していることより、その長期予後に関心が寄せられている。しかしながら、その長期予後は必ずしも改善されていないことが厚生省心身障害研究および厚生科学研究による超低出生体重児 3 歳時、6 歳時および 9 歳時予後の全国調査において明らかにされてきた。また、超低出生体重児の予後不良因子のひとつとして慢性肺疾患(CLD)が注目されており、その予防

が超低出生体重児の予後を改善する可能性が考えられる。

これまで当研究班において、2000 年に厚生労働科学研究において実施された慢性肺疾患に関する全国調査と 2000 年出生超低出生体重児 3 歳時予後の全国調査のデータベースを連結し、慢性肺疾患児の 3 歳時予後を検討したところ、CLD を合併した児において脳性麻痺や発達障害の頻度は高かったが、出生体重や在胎週数で補正すると必ずしも CLD 群で予後が悪いという結果ではなかった。今回、これらの児の 6 歳における予後について検討し、特に超低出生体重児の重症慢性肺疾患と

予後に影響する因子を明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

2000 年出生児を対象とした慢性肺疾患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。昨年度は 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、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。今年度は 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 (表 1)。各調査は倫理面、プライバシー保護に十分配慮して行った。

C.研究結果および考察

1.重症 CLD の有無による比較 (表 2)

重症 CLD ありとした児は 92 例、CLD なしは 158 例であった。平均在胎週数は重症 CLD 群で有意に短く、平均出生体重も有意に小さかった。精神発達評価では CLD の有無で正常発達判定となった児の頻度に有意な差はなく、脳性麻痺の頻度にも差は認めなかった。しかし、視力障害および両眼失明の頻度は重症 CLD 群で有意に高かった。聴覚障害、てんかん、行動異常の頻度には両群で差を認

めなかった。退院後の合併症でも、在宅酸素および気管支喘息の頻度、反復性呼吸器感染に関しても差を認めなかった。今回重症 CLD 群が在胎週数、出生体重とも有意差を持って小さいことから、体重群別、在胎週数群別に CLD の有無による予後の比較を行った。

2.出生体重による比較

出生体重 750 g 以上群と未満群で重症 CLD の合併頻度に明らかに差を認めた (表 3)。そこで出生体重 750 g 未満と 750 g 以上の群に分けて評価の結果を比較した。

1) 出生体重 750g 未満群 (表 4-A)

重症 CLD の有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、CLD あり群で有意に在胎週数は短かったが、出生体重に差はなかった。

精神発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などすべての項目において CLD の有無による差は認められなかった。

2) 出生体重 750g 以上群 (表 4-B)

重症 CLD の有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、重症 CLD 群で有意に在胎週数は短かく、出生体重も小さかった。精神発達評価には差はなかったが、脳性麻痺、視力障害の頻度は重症 CLD 群で高かった。退院後合併症の頻度では気管切開の頻度が重症 CLD 群で高いのみで、在宅酸素療法、喘息の頻度等の差はなかった。

3.在胎週数による比較

在胎週数 27 週未満群と 27 週から 31 週未満群さらに 31 週以上群で重症 CLD の合併頻度に明らかに差を認めたため (表 5)、在胎 27 週未満と 27 週以上の群に分けて評価の結果を比較した。

1) 在胎週数 27 週未満群 (表 6-A)

重症CLDの有無によって在胎週数に差はなかったが、出生体重は重症CLD群で有意に小さかった。

精神発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などすべての項目において重症CLDの有無による差は認められなかった。

2) 在胎週数 27 週～31 週群 (表 6-B)

重症CLDの有無によって在胎週数と出生体重を比較すると、重症CLDあり群で有意に在胎週数は短かく、出生体重も小さかった。精神発達評価、脳性麻痺の頻度、視力障害などの項目において重症CLDの有無による差は認められず、退院後合併症にも差を認めなかった。

今回の重症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。

D. 結論

重症CLDの合併は超低出生体重児の予後に影響している可能性があり、重症CLDの発症を減らす方策を今後検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 学会発表

上谷良行、藤村正哲：2000年出生の超低出生体重児6歳時予後の全国調査集計結果。第53回日本未熟児新生児学会 2008年12月 札幌

2. 論文発表

上谷良行:全国調査からみた妊娠22～23週出生児の予後の推移. 日本周産期・新生児医学会雑誌 43、877-879 2007

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. Neonatal Care 秋季増刊、264-267 2008

表1

調査項目

現在のフォローアップ状況

就学状況

運動発達:脳性麻痺、不器用など

精神発達:WISC-III、新版K式などで評価

視力障害:失明、弱視など

聴覚障害

合併症

- ・てんかん
 - ・注意欠陥多動性障害:DSM-IVで評価
 - ・自閉症
 - ・反復性呼吸器疾患
 - ・喘息
 - ・在宅酸素療法
-

表2 重症慢性肺疾患の有無による予後の比較

	CLDなし		CLDあり		
	人数	%	人数	%	
総数	158		92		
平均在胎週数	27.7 ±2.8		25.4 ±1.5		p<0.001
		週		週	
平均出生体重	823 ±130.8		719.8 ±144.9		p<0.001
		g		g	
知能発達					
正常	98	63	48	52	ns
境界	22	14	13	14	
異常	36	23	31	34	
脳性麻痺					
なし	131	84	72	78	ns
境界	12	8	5	5	
あり	13	8	15	16	
視力障害					
なし	121	91	69	78	p<0.005
あり	12	9	20	22	
両眼失明	0	0	4	4	p<0.05
聴覚障害					
なし	144	92	86	93	ns
あり	5	3	4	4	
てんかん					
なし	145	93	85	92	ns
あり	8	5	7	8	
自閉症					
なし	142	91	86	93	ns
境界	6	4	4	4	
あり	4	3	2	2	
ADHD					
なし	128	82	78	86	ns
境界	9	6	5	5	
あり	12	8	8	9	
退院後合併症					
なし	132	85	72	78	
在宅酸素	0	0	0	0	ns
反復性呼吸器感染	8	5	4	4	ns
喘息	9	6	7	8	ns
気管切開	1	1	5	5	ns

表3 重症慢性肺疾患の有無と出生体重の関連

	CLDなし		CLDあり
BW<750g	44	52	96
BW>=750g	114	40	154
	158	92	250

p<0.0001

表4 出生体重群別重症慢性肺疾患の有無による予後の比較

A) BW<750gでの検討

	CLDなし n=44		CLDあり n=52		P
平均在胎週数(SD)	26.5(2.3)		24.9(1.6)		p<0.001
平均出生体重(SD)	643.2(72.2)		613.6(82.6)		ns
精神発達		%		%	
正常	25	57	24	46	NS
境界	6	14	10	19	
異常	12	27	18	35	
脳性麻痺					
なし	36	82	42	81	NS
境界	3	7	4	8	
あり	4	9	6	11	
視力障害					
なし	28	64	40	77	NS
あり	8	18	11	21	
両眼失明	0	0	2	4	NS
聴覚障害					
なし	37	84	50	96	NS
あり	3	7	1	2	
てんかん					
なし	41	93	48	92	NS
あり	1	2	4	7	
行動異常					
ADHD	4	9	7	13	NS
自閉症	4	9	4	8	
退院後合併症					
抗けいれん剤	2	5	4	8	NS
HOT	0	0	0	0	NS
反復性呼吸器感染	1	2	3	6	NS
喘息	4	9	2	4	NS
気管切開	1	2	2	4	NS

B) BW>=750gでの検討

	CLDなし n=114		CLDあり n=40		P
平均在胎週数(SD)	28.1(2.8)		26.1(1.1)		p<0.001
平均出生体重(SD)	890.7(68.4)		857.9(74.2)		p<0.05
精神発達		%		%	
正常	73	64	24	60	ns
境界	16	14	3	8	
異常	24	21	13	33	
脳性麻痺					
なし	95	83	30	75	p<0.05
境界	9	8	1	3	
あり	9	8	9	23	
視力障害					
なし	93	82	29	73	p<0.005
あり	6	5	9	23	
両眼失明	0	0	2	5	NS
聴覚障害					
なし	107	94	36	90	NS
あり	2	2	3	8	
てんかん					
なし	104	91	37	93	NS
あり	7	6	3	8	
行動異常					
ADHD	13	11	6	15	NS
自閉症	6	5	2	5	
退院後合併症					
抗けいれん剤	7	6	1	3	ns
HOT	0	0	0	0	ns
反復性呼吸器感染	7	6	1	3	NS
喘息	5	4	5	13	ns
気管切開	0	0	3	8	p<0.05

表5 重症慢性肺疾患の有無と在胎週数の関連

	CLDなし	CLDあり	
GA<27w	56	73	129
27~<31w	83	19	102
31w~	19	0	19
	158	92	250

p<0.0001

表6 在胎週数別重症慢性肺疾患の有無による予後の比較

A) GA<27w

	CLDなし n=56		CLDあり n=73		
平均在胎週数(SD)	25.1(1.0)		24.8(1.0)		ns
平均出生体重(SD)	771.0(130.9)		703.6(130.6)		p<0.005
精神発達	%		%		
正常	29	52	36	49	NS
境界	7	12	11	15	
異常	19	34	26	36	
脳性麻痺					
なし	44	79	56	77	NS
境界	6	11	13	18	
あり	5	9	4	5	
視力障害					
なし	37	66	46	63	NS
あり	7	12	18	25	
両眼失明	0	0	4	5	ns
聴覚障害					
なし	47	84	69	95	NS
あり	3	5	2	3	
てんかん					
なし	49	87	67	92	NS
あり	5	9	6	8	
行動異常					
ADHD	8	14	11	15	NS
自閉症	5	9	6	8	
退院後合併症					
抗けいれん剤	6	11	7	10	NS
HOT	0	0	0	0	NS
反復性呼吸器感染	4	7	5	7	NS
喘息	4	7	6	8	NS
気管切開	1	2	4	5	NS

B) GA 27~31w

	CLDなし n=82		CLDあり n=19		
平均在胎週数(S)	29.1(2.4)		27.7(0.9)		p<0.05
平均出生体重(S)	850.5(122.5)		782.0(181.2)		p<0.05
精神発達	%		%		
正常	55	66	12	63	NS
境界	12	14	2	11	
異常	15	18	5	26	
脳性麻痺					
なし	70	84	16	84	NS
境界	6	7	1	5	
あり	6	7	2	11	
視力障害					
なし	66	80	17	89	NS
あり	7	8	2	11	
両眼失明	0	0	0	0	NS
聴覚障害					
なし	79	95	17	89	NS
あり	1	1	2	11	
てんかん					
なし	77	93	18	95	NS
あり	3	4	1	5	
行動異常					
ADHD	8	10	2	11	NS
自閉症	3	4	0	0	
退院後合併症					
抗けいれん剤	3	4	1	5	ns
HOT	0	0	0	0	ns
反復性呼吸器感染	4	5	0	0	NS
喘息	4	5	1	5	NS
気管切開	0	0	2	11	ns

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」

分担研究報告書

分担研究課題名

「CLD 児の神経学的予後についての検討（一施設における予備調査）」

分担研究者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科
研究協力者 平澤恭子 東京女子医科大学小児科

研究要旨

CLD において発達の問題などの合併率が高いことが報告されている。

今回我々はこれらの障害の合併のなかで、どのような疾患が多いのか、どのような特徴を持っているのかについての予備調査を行った。

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。

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。このような障害と CLD の因果関係があるのかなども含めて、今後 6 歳時、9 歳時などの全国調査結果を分析する必要があると推測された。

A. 研究目的

新生児医療のシンポにより、未熟児の生存率は飛躍的に改善されているが、慢性肺疾患の合併や神経学的後遺症などを残すことも少なくなく、特に慢性肺疾患を合併した児では神経学的障害の合併頻度が高いことが報告されている。

前回の三科らの報告でも慢性肺疾患での神経合併症あり、もしくは境界域と診断された児の頻度が高いとされた。これらの児の神経合併症の発症に慢性肺疾患の関与にはどのようなことが考えられるのか、これらの児の予後の改善にはどのようなことを考慮していく必要があるかなどさらなる詳細な分析が必要

である。

今回我々はこれらの詳細な発症状況などの調査を行うための予備調査として

一総合周産期母子医療センターにおける極低出生体重児における慢性肺疾患の発症状況、及びその神経学的予後について3歳及びそれ以降の状況についての調査を行った。

B.研究方法

東京女子医大母子総合センターに2003年から2005年までに入院した1500g未満児で、退院時に慢性肺疾患の診断のあった児のうち、最低3歳最長6歳までの発達、神経合併症の有無について以下の項目を検討した。6歳まで(DQ)、運動障害の有無、ADHDが疑われる症例の頻度、PDD(疑い例含む)などである。また、退院時から2歳までに施行されたMRI検査についての異常の検出の割合についても検討した。

慢性肺疾患の定義は加工の厚生科学研究班作成の定義「日齢28日に呼吸障害を認め酸素投与を必要とするもの」とした。

C.結果

今回研究対象全115症例のうち、30例26%にCLDの合併がみられた。

これらの症例のうち退院時から2歳までのMRIの検査では6例20%異常が検出され、PVL 4例、出血後の破壊性病変2例であった。DQ80以下の症例については11例(36.8%)と高率に認められた。一方脳性麻痺などの運動障害は2例(6.7%)に認められ、1例は軽度の片麻痺、1例は脳室内出血後の破壊性病変を伴った重度の四肢麻痺であった。

ADHDもしくはPDDが疑われる症例は4

歳児まで観察し得た19例中3例 15.

7%にみられた。これらの症例は3歳までの調査では異常なしとされた症例であった。

D.考察

今回の検討は一施設における小規模の検討ではあるが、慢性肺疾患の頻度などは昨年²の全国調査と大きく異なるものではなかった。

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などの運動障害の児の頻度よりもMRやADHDなどの問題を見る症例が多かった。また、1歳半健診のDQが正常範囲にあっても、3歳、もしくは4歳時で逆に遅れが目立ってきた症例が2例あった。3歳以降のフォローアップ率は下がる傾向があるが、このように年長になって問題が明らかになる症例もあり、5歳、6歳での健診の重要性を強調したい。今後の検討項目としてはCLDが直接的に脳障害の発生に係わっているのか、どのような症例にどのような障害の頻度が高いのかについてなどを見ていくためには、NICU退院時の他の合併症の状況、中枢神経の画像所見、3歳以降の発達状況などを含めた解析を行うことが必要と考えられた。

E.結論

CLD児における神経学的予後について検討した。

より年長になって軽微な障害が出てくる症例も見られ、より長期のフォローが必要であると思われた。

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」

分担研究報告書
分 担 研 究 課 題 名
「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新生児科
研究協力者

櫻井 基一郎	昭和大学	大木 茂	聖隷浜松病院
藤野 浩	久留米大学総合周産期母子医療センター	中村 友彦	長野県立こども病院
鈴木 千鶴子	名古屋第一日赤病院	猪谷 泰史	神奈川県立こども医療センター
角 至一郎	独立行政法人 国立病院機構 長崎医療センター	長田 郁夫	鳥取大学医学部
奥 起久子	川口市立医療センター 新生児集中治療科	渡辺 とよ子	都立墨東病院
源川 隆一	沖縄県立中部病院	嶋田 優美	日本大学
高橋 幸博	奈良県立医科大学	市場 博幸	大阪市立総合医療センター
高橋 尚人	自治医科大学附属病院	南 宏尚	高槻病院
徳田 幸子	京都府立医大	白井 勝	旭川厚生病院
小林 鍾子	独立行政法人国立病院機構香川小児病院	北島 博之	大阪府立母子保健総合医療センター
小濱 守安	沖縄県立中部病院	本間 洋子	自治医科大学附属病院
西久保敏也	奈良県立医科大学	鈴木 宏	獨協医科大学病院
大久保賢介	香川大学医学部	鈴木 啓二	埼玉医科大学総合医療センター
		吉馴 亮子	聖マリアンナ医科大学横浜西部病院
		畑崎 喜芳	富山県立中央病院

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

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ー 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

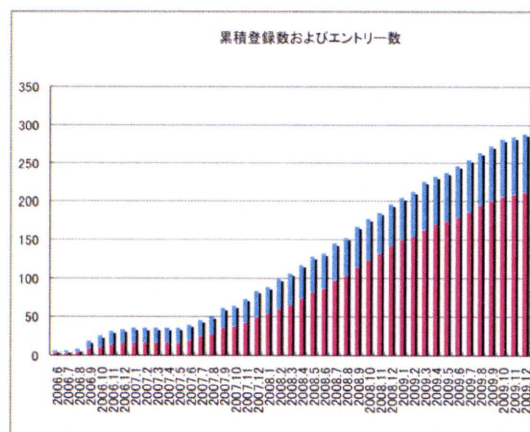
鳥取大学
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
川口市立医療センター
富山県立中央病院
旭川厚生病院

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
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

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)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に設定している。
(<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/>)デザインを更新を含)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±134.8g
対照群	784.0±127.2g

(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」
分担研究報告書

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