

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 |
| | |

説明文書

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)

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、もしご同意いただかず、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は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、全身に対しての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、全身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、慢性肺疾患に対しての適応はありません。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しての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、全身に対しての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う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ることが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、
経膈分娩か帝王切開か、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 _____

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

「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。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、高鳥毛俊雄、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-。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は弱いが、3/0/0。 |
| 24 | P0801328 | 24 | 366 | 3 3 3 | 激烈的な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 | P0801483 | 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 | ヘモジデリン+CAM 二層性のパターンではない。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。 |
| 32 | P0801919 | 31 | 1970 | 0 0 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。 |
| 33 | P0801967 | 37 | 2778 | 2 3 0 | 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。 |

表2 送付胎盤解析

| 症例番号 | 病院名 | 週数 | 体重 | 炎症 | コメント |
|------|------------------|-------|------|-------|--|
| 1 | 沖縄県立中部病院 | 25.2 | 738 | 2 2 0 | 絨毛に特異的な所見は見られない。 |
| 2 | 沖縄県立中部病院 | 24.4? | 646? | 0 0 0 | CAMなし。絨毛は局所的にやや浮腫状でときにtroPhoblastic budsが散見されるが異形成は強くない。 |
| 3 | 長野県立こども病院 | 26.1 | 771 | 2 0 0 | CAM 2/0/0。組織で胎盤後血腫を認める。絨毛膜に褐色色素の沈着あり、ヘモジデリンと考えます。 |
| 4 | 沖縄県立中部病院 | 24.2 | 798 | 2 - - | CAM 2/?/?。絨毛は全般に浮腫を認める。微小な胎盤後血腫が見られる。 |
| 5 | 京都府立医科大学 | 26.1 | 648 | 0 0 0 | CAMなし。絨毛は全般的に合胞体結節の増加が目立ち、虚血性変化と考えます。IUGRなどはないでしょうか？ |
| 6 | 大阪市立総合医療センター | 26.2 | 845 | 3 3 2 | 胎児面では、羊膜下に1層はっきりと見える。 |
| 7 | 京都府立医科大学 | | | 2 2 0 | CAM 2-2-0 絨毛膜の炎症は亜急性。臍帯炎は軽度。#1で、1カ所だけ絨毛に強い好中球浸潤を認める。 |
| 8 | 沖縄県立中部病院 | 23.4? | 714? | 2 0 0 | 絨毛は全体に浮腫を認める。全体に未熟な絨毛組織だが、週数不明のため未熟の判断はできない。 |
| 9 | 京都府立医科大学 | 23.5 | 510 | 3 0 0 | やや遷延性のCAMと考える。絨毛には特別な異常なし。 |
| 10 | 京都府立医科大学 | 26.5 | 556 | 0 0 0 | 絨毛炎+異形成絨毛± 虚血± |
| 11 | 大阪市立総合医療センター | 25.3? | 789? | 3 3 3 | CAMは組織的には強。ウレアプラスマパターンあり。胎盤後血腫もありか。Abruptio:Possible |
| 12 | 埼玉医大総合医療センター | 26.6? | 924? | 3 0 0 | 強いCAMを認める。#3では2層性の強い好中球浸潤を認める。絨毛は浮腫状であるが病的意義は不明である。 |
| 13 | 沖縄県立中部病院 | 23.1? | 502? | 0 - - | 絨毛膜羊膜炎を認めない。臍帯は含まれていない。絨毛に著変はない。 |
| 14 | 沖縄県立中部病院 | 26.1? | 748 | 0 0 0 | 未熟だが週数(不明)相当かも。臍帯の附着部の構造は異常。 |
| 15 | 大阪市立総合医療センター | 23.3 | 565 | 3 3 3 | 絨毛膜羊膜に二層性の強い細胞反応あり。臍帯には上皮下にも細胞浸潤あり。ウレアプラスマを疑うが、カンジダも否定する必要あり。 |
| 16 | 日本大学医学部付属板橋病院 | 26.3 | 820 | 0 0 0 | 虚血ありと考える(週数と比べての評価が必要ではあるが)。 |
| 17 | 沖縄県立中部病院 | 26.6 | 866 | 3 3 3 | 凍結胎盤であった。CAMは強度。絨毛は詳細不明 |
| 18 | 埼玉医科大学総合医療センター | 26.1 | 807 | 1 - - | 軽度の炎症細胞浸潤を認める。臍帯は含まれていない。 |
| 19 | 埼玉医科大学総合医療センター | 25.5 | 780 | 3 3 2 | |
| 20 | 大阪市立総合医療センター | 29.4 | 809 | 0 0 0 | HyPovascular villiが散在性に認められる。異形成やその他の特別な異常なし。 |
| 21 | 大阪市立総合医療センター | 24 | 743 | 1 0 0 | 胎盤後血腫は小さいが明らか。炎症細胞も多い。卵膜に炎症細胞強度。但し、CAMはごく軽微(膜と胎盤表面での解離例)。複数あり。部分早剥? |
| 22 | 京都府立医科大学 | | | 0 0 0 | CAMなし。絨毛膜にヘモジデリン沈着を認める。絨毛に虚血性変化を認める。 |
| 23 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 31 | 664 | 0 0 0 | 微小梗塞の多発と、胎児面側を中心にintermediate trophoblastの増殖とその周囲のフィブリン沈着が著明です。典型的な小型絨毛を示す虚血性変化とは異なりますが、胎盤虚血の一つの形態と思われる。 |
| 24 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 25 | 924 | 2 0 0 | CAMの細胞数は少ない。 |
| 25 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 27 | 952 | 0 0 0 | CAMあり。一部で2層性の好中球浸潤が見られる。 |
| 26 | 大阪市立総合医療センター | 26 | 835 | 3 3 3 | 二層性の強いCAM。羊膜壊死も伴う。ウレアプラスマの可能性が示唆される。亜急性炎症であるが、SNFではない。 |
| 27 | 京都府立医科大学 | | | 1 0 0 | Mild CAM 絨毛は虚血± |
| 28 | 沖縄県立中部病院 | 25.1 | 728 | 3 3 3 | CAMの細胞、二層性のパターンが一部で明瞭。ウレアプラスマが強く疑われる。 |
| 29 | 京都府立医科大学 | 27.4 | 606 | 0 0 0 | 週数が、blindなので評価困難ですが、未熟性はないと考えます。 |
| 30 | 大阪市立総合医療センター | 28.5 | 680 | 0 0 0 | 肉眼的に母体面フィブリン・梗塞あり。虚血が関連した絨毛と考える。週数が、blindなので、未熟や異形成絨毛の評価が困難。未熟性があるかも。 |
| 31 | 埼玉医大総合医療センター | 25.3 | 694 | 3 0 0 | CAM 3/0/0。 |
| 32 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 24.6 | 732 | 3 3 3 | 強度のCAMを認め、羊膜と絨毛膜深層に2層性に著明な好中球浸潤が見られる。#1では絨毛膜下にabscess形成を認める。絨毛は週数相当です。 |
| 33 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 24.1 | 728 | 3 0 0 | 二層性あるいは羊膜直下の強い浸潤あり。ウレアプラスマに合致。羊膜壊死は局所性にあり。絨毛は特別な異常なし。 |
| 34 | 大阪市立総合医療センター | 25.1 | 803 | 3 3 3 | CAM 3-3-3度で、膜及び臍帯血管に強い炎症を認めた。膜の炎症は絨毛側および羊膜直下の2層性で、羊膜の壊死を伴っていた。絨毛は血管の発達が悪く、少数だがtroPhoblastic inclusionを認め、週数によってはImmature/Dysmatureの可能性が有る。 |
| 35 | 大阪市立総合医療センター | 26.5 | 909 | 0 0 0 | 膜や臍帯血管に炎症を認めない。#3で、少数だが絨毛内出血を認める。絨毛は全体に大きく、週数によっては(もし満期の胎盤ならば)Immatureの可能性が有る。 |
| 36 | 大阪市立総合医療センター | 24 | 653 | 0 0 0 | 胎盤重量や、絨毛の形態からは、週数の若い胎盤と思われる。一部小さな絨毛や合胞体結節が増加しているが、虚血性変化は認めず、週数不明なので評価は難しい。組織でも小さな血栓を散見する。 |
| 37 | 大阪市立総合医療センター | 25.2 | 741 | 2 2 0 | 絨毛膜及び臍帯静脈に炎症を認める。絨毛膜では、褐色のおそらくヘモジデリンと思われる色素沈着を認める。羊膜壊死は認めない。経過中に出血のエピソードはあったのでしょうか？また、出産時の羊水の性状はいかがだったのでしょうか。膜の鉄染色陽性。(2008.07.10) |
| 38 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 28 | 726 | 0 0 0 | Typical ischemia この週数でこれくらい梗塞が見られるのは珍しいです。 |
| 39 | 大阪市立総合医療センター | 29.6 | 814 | 0 0 0 | 母体面梗塞・フィブリンが強い症例で、虚血は軽度。低環流絨毛とも異なる。後で結構ですが、臨床経過を教えてください。 |
| 40 | 沖縄県立中部病院 | 24 | 666 | 2 2 0 | CAM 2/2/0。やや遷延性炎症に近い。絨毛に浮腫あり。 |

表2 送付胎盤解析

| 症例番号 | 病院名 | 週数 | 体重 | 炎症 | コメント |
|------|------------------|-------|------|-------|--|
| 41 | 沖縄県立中部病院 | 26.4 | 907 | 0 0 0 | 絨毛は概ね異常なし。 |
| 42 | 京都府立医科大学 | 27? | 816? | 0 0 0 | CAMなし。外膜には炎症細胞浸潤を認めず。絨毛間フィブリンの軽度増加と浮腫を伴っています。 |
| 43 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 27.4 | 480 | 0 0 0 | 絨毛にところどころhypovascular villiを認め、fetal artery thrombosisが一つの要因と思われます。また軽度の虚血性変化を伴っています。 |
| 44 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 26.2 | 802 | 0 0 0 | CAMなし。絨毛に著変はありません。絨毛膜にヘモジデリン沈着を認めず。 |
| 45 | 沖縄県立甲部病院 | 27 | 892 | 3 2 0 | CAMは2層性の好中球浸潤を認め、臍帯の羊膜直下にも局所的な好中球浸潤を認めず。 |
| 46 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 24.6 | 722 | 3 3 2 | 強いCAMを認める。絨毛は週数相当です。二層性パターンありか。 |
| 47 | 沖縄県立中部病院 | 25.6 | 902 | 2 2 0 | 軽度臍帯炎ありと解釈します。絨毛は顕著な浮腫。 |
| 48 | 川口市立医療センター | 25.3 | 754 | 2 0 0 | 絨毛膜炎は2度だが、炎症細胞の浸潤の程度は強くない。絨毛膜内に褐色粒状の色素沈着を認め、ヘモジデリンと考える。経過中に出血のエピソードはあったのでしょうか？ |
| 49 | 日本大学医学部 | 25.5? | 677? | 0 0 0 | 胎盤後血腫は明らか。Probable abruptio. CAMなし。絨毛は特別の異常なし。 |
| 50 | 大阪市立総合医療センター | 29.4 | 795 | 1 0 0 | 虚血・梗塞、早剥の症例と考えます。 |
| 51 | 大阪市立総合医療センター | 25 | 815 | 0 0 0 | フィブリン母体面にやや強。絨毛間フィブリンは軽度増加。虚血は目立たない。 |
| 52 | 川口市立医療センター | 25.2 | 894 | 1 0 0 | CAMは軽微。絨毛は異常なし。 |
| 53 | 大阪市立総合医療センター | 27.5 | 477 | 0 0 0 | 週数は不明で未熟性の評価はできない。 |
| 54 | 沖縄県立中部病院 | 27.3 | 916 | 2 0 0 | 母体側に、フィブリンも強ですが、臍帯を思わせる強い炎症があります。血行性感染症の可能性はいかがでしょうか？児の経過など教えてください。 |
| 55 | 埼玉医科大学 | 29 | 686 | 0 0 0 | 大きな絨毛膜下血腫→Possible Breus mole 母体側にもフィブリンやや強 ときに、絨毛内出血 |
| 56 | 埼玉医科大学 | 25.2 | 820 | 0 0 0 | 肉眼所見同様に母体面側で絨毛内鬱血（ときに出血）が著しい。胎児面側はむしろ貧血。CAMはなし。絨毛は、20週代の未熟な絨毛か。 |
| 57 | 埼玉医科大学 | 27.1 | 773 | 3 - - | 臍帯は含まれていない。辺縁出血、小。炎症細胞の量は少ないが、形は、ウレアフラズマパターン 羊膜上皮は保たれている。 |
| 58 | 埼玉医科大学 | 25.5 | 706 | 1 0 0 | 胎盤後血腫は、組織的には明確に確認できなかったが、多発絨毛内出血より可能性はあると考える。Mild CAM |
| 59 | 沖縄県立中部病院 | 26.3 | 986 | 0 0 0 | CAMなし。絨毛に著変を認めません。辺縁出血を認めず。 |
| 60 | 京都府立医科大学 | 25.1 | 776 | 3 0 0 | 絨毛膜では、羊膜直下に層状の炎症細胞浸潤を認め、二層性の炎症を認める。 |
| 61 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 24.6 | 880 | 2 0 0 | Mild CAM 絨毛はやや小さい傾向があるが、虚血ではない。 |
| 62 | 大阪府立母子保健総合医療センター | 23.5 | 636 | 0 0 0 | 胎盤表面の膜および臍帯血管に炎症を認めず。脱落膜の一部に炎症を認めた。絨毛は一部血管が乏しいが、週数相当と考える。 |
| 63 | 京都府立医科大学 | 27.5 | 756 | 0 0 0 | 虚血± |
| 64 | 大阪市立総合医療センター | 32.4 | 923 | 0 0 0 | CAMなし。梗塞が多発しており、合胞体結節の増加を認め、虚血性変化と考えます。胎盤後血腫を伴っており、早剥などはありませんか。 |
| 65 | 沖縄県立中部病院 | 27 | 947 | 3 3 0 | 強度のCAMを認めず。絨毛に軽度の浮腫を認めず。 |
| 66 | 沖縄県立中部病院 | 25.1 | 573 | 3 3 2 | 二層性のCAMパターンはない。絨毛は浮腫。 |
| 67 | 沖縄県立中部病院 | 23.5 | 659 | 3 3 3 | 強度のCAMを認めず。好中球浸潤は2層性で、表層に羊膜壊死を伴っています。外膜と、一部脱落膜にも炎症細胞浸潤を認めず。同部に微小な胎盤後血腫を認めず。絨毛に軽度の浮腫を認めず。 |
| 68 | 国立長崎医療センター | 24.4 | 710 | 2 0 0 | CAMとともに、絨毛の浮腫および出血を認める。 |
| 69 | 国立長崎医療センター | 25.1 | 860 | 3 - - | 検体に臍帯含まれず。CAMとともに、一部に羊膜壊死を認める。やや遅延性の炎症と考えられる。 |
| 70 | 国立長崎医療センター | 25 | 610 | 0 0 0 | 一部の脱落膜の血管にフィブリン異常沈着あり 梗塞、虚血所見あり。CAMは認めません。 |
| 71 | 京都府立医科大学 | 25 | 664 | 0 0 0 | CAMなし。 |
| 72 | 埼玉医科大学 | 27.5 | 694 | 0 - - | 絨毛膜炎は認めません。 |
| 73 | 大阪市立総合医療センター | 29 | 737 | 0 0 0 | 梗塞は非常に多いが、組織的に虚血の像はない。典型的ではないが、Rohr's fibrin類似の病像です。IUGRの有無やこれまでの妊娠歴について教えてください。 |
| 74 | 川口市立医療センター | 26 | 934 | 2 3 3 | 臍帯は、炎症細胞が3本の血管を取り囲む SNFパターン |
| 75 | 大阪市立総合医療センター | 23.5 | 629 | 1 0 0 | 未熟な絨毛を認める。 |
| 76 | 大阪市立総合医療センター | 23.5 | 611 | 1 0 0 | 未熟な絨毛を認める。 |
| 77 | 大阪市立総合医療センター | 24 | 753 | 3 0 0 | 二層性の細胞浸潤なし。羊膜壊死なし。 |
| 78 | 大阪市立総合医療センター | 25.2 | 745 | 3 3 2 | CAM+ヘモジデリン沈着あり。ときに二層性の細胞浸潤あり。羊膜壊死+ |
| 79 | 大阪市立総合医療センター | 30 | 883 | 0 0 0 | Typical ischemia CAMなし。 |
| 80 | 沖縄県立中部病院 | 25.5? | 722? | 3 3 0 | 強度のCAMを認めず。二層性の細胞浸潤パターンは明らかでない。羊膜壊死認める。 |
| 81 | 沖縄県立中部病院 | 25.5 | 738 | 1 0 0 | 絨毛は浮腫状です。 |
| 82 | 沖縄県立中部病院 | 27 | 897 | 0 0 0 | 合胞体結節の軽度増加を認めず。 |
| 83 | 川口市立医療センター | 25.3 | 710 | 3 - - | 臍帯の炎症の有無は確認できなかった。（臍帯が含まれていなかったため）絨毛膜では二層性のパターンとは異なるが、3度のCAMを認め、特にsubchorionicに強い細胞浸潤を認めた。羊膜壊死ははっきりしなかった。細菌検査で何か明らかになったら教えてください。 |

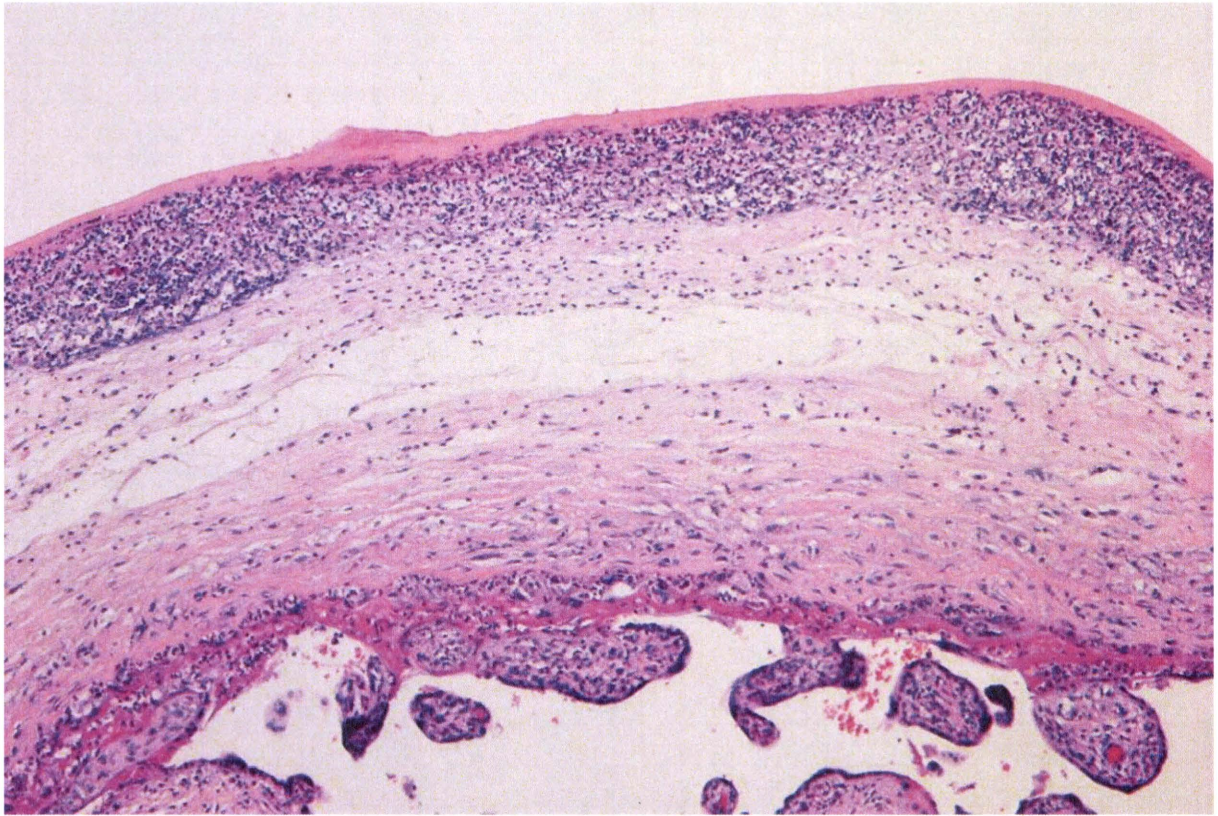


図1 2層性の浸潤パターンをとる絨毛膜羊膜炎

分担研究報告書

分 担 研 究 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」

分担研究者 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 諫山哲哉 大阪府立母子保健総合医療センター

梅原桂 大阪中央病院

徳増裕直 倉敷中央病院

研究要旨

新生児慢性肺疾患の最新の科学的根拠をまとめた。新生児慢性肺疾患の診療に関する科学的根拠はトピックによってその質はさまざまである。最新の科学的根拠をまとめることは診療の方針を考える上で役立てると考えられた。

A.研究目的

新生児慢性肺疾患に関する最新の科学的根拠をまとめ、診療の指針として役立てる。

B.研究方法

新生児慢性肺疾患の診療に関連した、下記の

11のクリニカル・クエスチョンが作られた。

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、網羅的検索が行われた。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、科学的根拠がまとめられた。

C.結果

1. サーファクタント補充療法

科学的根拠の詳細

サーファクタント 対 プラセボ

天然サーファクタント投与 対 プラセボ
(早産児に対する予防的投与) (1)

6 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、新生児死亡、CLD28、“CLD28 あるいは死亡”に関して有意な減少を認めた。その他の合併症に関しても、気胸、間質性肺気腫、動脈管開存症、脳室内出血 (全グレード)、退院前死亡、1 歳までの死亡などにも有意な減少を認め、長期神経発達予後に関しては、有意ではないが脳性麻痺の減少傾向を認めた。有害事

象に関しては、無呼吸の有意な増加を認めた以外は、明らかではなかった。尚、採用論文は 1985-1991 年と古い年代のもので、CLD36 に関する検討はなされていなかった。

合成サーファクタント投与 対 プラセボ
(早産児に対する予防的投与) (2)

7 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、生後 28 日での酸素投与 (CLD28) 単独では差を認めなかったが、新生児死亡の有意な減少と“CLD28 あるいは死亡”の減少傾向を認めた。合併症としては、気胸、間質性肺気腫の有意な減少を認める一方で、動脈管開存症や肺出血の有意な増加を認めていることには注意が必要である。尚、修正 36 週時点での酸素投与 (CLD36) に関しては検討されていなかった。

合成サーファクタント投与 対 プラセボ
(呼吸窮迫症候群の児に対する治療投与) (3)

8 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、新生児死亡、“CLD28 あるいは死亡”に関して有意な減少を認め、CLD28 単独でも有意ではないが減少傾向を認めた。その他の合併症に関しては、気胸、間質性肺気腫に関して有意な減少を認め、有害事象の増加は認めなかった。

天然サーファクタント 対 合成サーファクタント

天然サーファクタント 対 合成サーファクタント(4)

11 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、

天然サーファクタント投与群で、死亡率の有意な減少を認め、“CLD28 あるいは死亡”に減少傾向を認めたが、CLD28 単独、CLD36、“CLD36 あるいは死亡”などには差を認めなかった。その他の合併症としては、天然サーファクタント投与群で、気胸の有意な減少を認め、脳室内出血、未熟児網膜症についても有意ではないが減少傾向を認めている。

天然サーファクタント 対 蛋白含有合成サーファクタント(5)

2 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、蛋白含有サーファクタント群で、有意ではないが“CLD28 あるいは死亡”、“CLD36 あるいは死亡”に減少傾向を認めている。ただし、CLD28 単独、CLD36 単独では差を認めていない。その他の合併症としては、蛋白含有サーファクタント群で、壊死性腸炎の有意な減少を認めており、肺出血についても減少傾向を認め、有害事象の増加は認めなかった。

投与方法

予防的投与 対 選択的投与(6)

8 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、サーファクタントの予防投与（呼吸障害の有無にかかわらず投与）は、選択的投与と比べて、新生児死亡、CLD28、“CLD28 あるいは死亡”に有意な減少を認めている。他の合併症についても、気胸、間質性肺気腫の有意な減少を認めており、脳室内出血も有意ではないが減少傾向を認めている。その他、明らかな有害事象の増加は認めていない。尚、CLD36 についての検討はなされていなかった。この

研究は、選択的投与の基準にばらつきが多い点に注意が必要で、選択的投与は予防投与に比べてサーファクタント投与時期が遅いことも考慮に入れる必要があり、特に、現在の日本の現状のような、出生後すぐに胃液のマイクロバブルテストを行って、RDS 高リスク群に投与するという選択投与の検討はなされていない。

早期サーファクタント投与後の短期的人工換気 対 選択的サーファクタント投与後の持続的人工換気

(対象は RDS リスクの高い早産児) (7)

6 つの RCT を採用した 1 つのシステマティックレビューにより検討され、早期サーファクタント投与後の短期的人工換気群（サーファクタント投与後すぐに抜管して n-CPAP 装着）は、選択的サーファクタント投与群と比較して、有意に人工換気依存性（サーファクタント投与 1 時間以降）の減少、空気漏出症候群と CLD28 の発症率の減少を認めた。その一方で、早期サーファクタント投与群では、有意ではないが治療を要する PDA の発症頻度が高い傾向にあった。ただし、この研究は、サーファクタントの予防投与と選択的投与、n-CPAP 管理と CMV 管理という二つの比較が混在している点で、結果の解釈には注意が必要である。

早期投与（生後 2 時間以内） 対 後期投与（生後 2 時間以降）(8)

4 件のランダム化比較試験を採用した 1 件のシステマティックレビューにより検討され、早期サーファクタント投与は、新生児死亡、CLD36、CLD36 あるいは死亡に有意な減少を認めており、CLD28 あるいは死亡、退院

前死亡に関しても有意ではないが減少傾向を認めている。その他の合併症に関しても、早期サーファクタント投与に、気胸、間質性肺気腫に有意な減少を認めており、有害事象の明らかな増加は認めていない。

また、日本の1件の多施設共同ランダム化比較試験において、生後30分以内の投与（早期）と生後4時間の投与（後期）が検討されており、早期投与群の方でCLD28の有意な減少を認め、酸素投与日数も有意な減少を認めた。その他の合併症に関しては、早期投与群で、RDSの症状の改善が有意に速やかである一方で、出血性肺浮腫の有意な増加を認めた。(9)

単回投与 対 複数回投与(10)

3件のランダム化比較試験を採用した1件のシステマティックレビューにより検討され、サーファクタントの複数回投与は、単回投与と比較して、死亡率に有意な減少を認め、“CLD28 あるいは死亡”に関しても有意ではないが減少傾向を認めている。CLD28 単独では差を認めず、CLD36 に関しては検討されていなかった。その他の合併症としては、気胸と壊死性腸炎を有意に減少させ、敗血症も減少傾向を認めており、明らかな有害事象の増加は認めていない。

これとは別に、1件の日本における多施設共同ランダム化比較での検討もあり、その研究においては、サーファクタントの複数回投与は、単回投与と比較して、CLD28 の有意な減少を認めた。その他の合併症としては、呼吸窮迫症候群の重症度の有意な改善を認めている以外は、明らかな差を認めず、有害事象の増加も認めなかった。(11)

高用量投与 (120mg/kg) 対 低用量投与 (60mg/kg) (12)

日本の1件の多施設共同ランダム化比較試験において検討され、サーファクタントの高用量群は、低用量群と比較して、生後30日での酸素投与 (CLD28 に相当)、生後30日での人工呼吸器管理の有意な減少を認めた。その他の合併症としては、高用量群に脳室内出血の有意な減少を認めた以外は、明らかな差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

上記科学的根拠から、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