

平成 10 年度厚生科学研究 (子ども家庭総合研究事業) 報告書 (第 2 / 6)

主任研究者 小 川 雄之亮
(後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究)

主任研究者 中 村 肇
(周産期医療体制に関する研究)

主任研究者 桑 原 慶 紀
(妊産婦の健康管理および妊産婦死亡の防止に関する研究)

主任研究者 樋 口 恵 子
(生涯を通じた女性の健康づくりに関する研究)

主任研究者 森 明 子
(不妊治療を受けている患者・家族に対する看護支援ガイドラインの
作成とネットワークの構築に関する研究)

主任研究者 武 谷 雄 二
(リプロダクティブ・ヘルス (性と生殖に関する健康) から見た子宮
内膜症等の対策に関する研究)

主任研究者 矢 内 原 巧
(わが国における生殖補助医療の実態とその在り方)

主任研究者 古 山 順 一
(遺伝医療システムの構築と運用に関する研究)

平成 10 年度厚生科学研究 (子ども家庭総合研究事業) 報告書 (第 2 / 6)

主任研究者 小川 雄之亮	3
(後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究)	
主任研究者 中村 肇	57
(周産期医療体制に関する研究)	
主任研究者 桑原 慶紀	77
(妊産婦の健康管理および妊産婦死亡の防止に関する研究)	
主任研究者 樋口 恵子	91
(生涯を通じた女性の健康づくりに関する研究)	
主任研究者 森 明子	273
(不妊治療を受けている患者・家族に対する看護支援ガイドラインの 作成とネットワークの構築に関する研究)	
主任研究者 武谷 雄二	285
(リプロダクティブ・ヘルス (性と生殖に関する健康) から見た子宮 内膜症等の対策に関する研究)	
主任研究者 矢内原 巧	357
(わが国における生殖補助医療の実態とその在り方)	
主任研究者 古山 順一	495
(遺伝医療システムの構築と運用に関する研究)	

《 目 次 》

総括研究報告

後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究	4
	小川雄之亮

分担研究報告

ハイリスク児の養育医療環境に関する研究	7
	小川雄之亮 中村 利彦
ハイリスク新生児の感染予防対策に関する研究	10
	仁志田博司 高橋 尚人
超低出生体重児の後障害なき救命対策に関する研究	12
	藤村 正哲 青谷 裕文 中西 範幸 船戸 正久 板橋家頭夫 西川 正則 平野 慎也
新生児の虚血性脳障害予防に関する研究	29
	戸苅 創 藤本 伸治 山口 信行 田中 太平
後障害予防の観点からみた新生児栄養管理に関する研究	33
	上谷 良行 板橋家頭夫
ウイルス母子感染防止に関する調査研究	36
	白木 和夫 大石 浩 藤沢 知雄 能登 裕志 森島 恒雄 長田 郁夫

後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究

主任研究者 小川 雄之亮 埼玉医科大学総合医療センター小児科教授

研究要旨：超低出生体重児をはじめとするハイリスク新生児の救命率が向上し、新生児死亡率は世界一の低率を保っている。しかしながら、救命された新生児の質に関してはなお問題が多い。本研究においては、ハイリスク新生児の後障害なき救命あを目指して、現在の新生児医療における未解決の問題を取り上げ、本年度の研究においては、1)新生児の医療現場(NICU)における保育器内外の24時間を通しての騒音の実態調査を行った、2)現在流行の兆しを見せているTSST-1産生MRSAによる早期新生児の血小板減少を伴う発疹症の病態を明らかにした、3)超低出生体重児におけるevidence based medicineにもとづくケアの確立をめざし、randomized controlled trial(RCT)の新生児ネットワークを構築した、4)全国調査により虚血性脳障害、とくにPVLの発症頻度を調査し、過去に比してなお微増であることを明らかにした、5)極低出生体重児のNICU退院後の栄養について哺乳調査を行い、特殊ミルク組成について検討した、6)B、C型肝炎ウイルス母子感染について、B型肝炎については保険適応になってからの予防対策の実状を調査するとともに、新生児期からのワクチン接種法の開発について検討し、C型肝炎についてはハイリスクの選別法の検討を行った。

分担研究者

小川雄之亮 埼玉医科大学総合医療センター
小児科教授
仁志田博司 東京女子医科大学総合母子医療
センター新生児部門教授
藤村 正哲 大阪府立母子保健総合医療
センター副院長
戸苺 創 名古屋市立大学医学部
小児科助教授
上谷 良行 神戸大学医学部 小児科助教授
白木 和夫 鳥取大学医学部 小児科教授

新生児期に障害を防止することによって、本人の quality of life が保証されることは勿論、障害児医療福祉事業に要する費用の大幅な低減が可能となり、医療経済的にも大きな成果が得られるものと期待される。

本研究は、新生児死亡率世界一の低率を達成したわが国において、単に救命するのみではなく、後障害なき救命(intact survival)を達成するために、新生児期のケアが如何にあるべきかを、まず現状の分析を行い、さらにevidence based medicineの立場でその対策を確立することを目的とする。

A. 研究目的

少産少死のわが国にあつては、救命されたハイリスク児の質が問題であり、次代を担う新生児の救命の質的向上こそ現在最も求められている命題である。

従来から後障害なき救命に向かつての諸種の努力がなされてきたが、多くは経験主義に基づくものであった。現在求められているのは経験ではなく、科学に裏打ちされたものであり、新生児のケアにもevidence based medicineが導入されれば、科学的に裏打ちされた対策の確立が期待される。

B. 研究方法

本研究は主任研究者を含めて6名の分担研究者からなり、分担研究者はそれぞれの専門分野における計6分担研究課題について研究を行った。

すなわち、分担研究者小川雄之亮は、「ハイリスク新生児の養育医療環境に関する研究」を分担し、NICUにおける騒音の問題をRION社製の騒音計を用いて24時間に亘ってNICU室内と保育器内の騒音を連続測定し、騒音の実態を調査した。

分担研究課題「ハイリスク児の感染防止対策に関する研究」は、分担研究者仁志田博司が担当し、現在流行の兆しを見せている新生児の血小板減少を伴う toxic shock syndrome 様発疹症について全国調査を行うとともに、その病態について免疫学的検討を行った。

分担研究者藤村正哲は分担研究課題「超低出生体重児の後障害なき救命対策に関する研究」を担当し、超低出生体重児の頭蓋内出血予防対策としての多施設共同無作為比較対照試験を行うための研究ネットワーク構築について、参加医療機関の実態調査などを含め、基礎的検討を行った。

分担研究者戸苅創は「新生児の虚血性脳障害予防に関する研究」分担研究課題を担当し、脳性麻痺の最大の原因である脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia:PVL) の発症頻度について全国調査を行った。

分担研究者上谷良行は「後障害の観点からみた新生児栄養管理に関する研究」なる研究課題を分担し、NICU退院後の極低出生体重児の栄養に注目し、縦断的および横断的哺乳量調査を行った。また、研究協力者板橋家頭夫の協力を得て望ましい乳汁組成についても検討した。

分担研究課題「ウイルス母子感染防止に関する研究」は分担研究者白木和夫が分担し、全国の多くの研究協力者の協力を得て、保険適応になってからのB型肝炎の予防対策の現状を調査した。また、C型肝炎については、ハイリスクの選別法の検討を行った。

C. 研究結果

「ハイリスク新生児の養育医療環境に関する研究」では、中規模NICUにおいて保育器内外の騒音について調査し、手入れがよければ古い保育器でも騒音に関して劣化は起こらないこと、モニタ同期音は保育器内にほとんど伝達されないこと、保育器の窓の開閉時に保育器内の騒音が最も大となることが明らかにされた。

「ハイリスク新生児の感染防止対策に関する研究」においては、TSST-1産生MRSAによる新生児TSS様発疹性疾患は日本全国に広まっていること、その流行に母体の低い抗毒素抗体保有率が関与していること、本症が通常軽症に終わるのは主に毒素特異的免疫寛容とdeletionが誘導されることによること、また、新生児では臍と消化管がMRSAの重要な定着部位であることが明らかにされた。

「超低出生体重児の後障害なき救命対策に関する研究」では、新生児医療における臨床研究を推進するため、新生児集中治療の専門医療機関群によるネットワークを構築し、evidence based medicineを確立するためのインフラストラクチャーを構築した。そのため具体的課題についてネットワークによる無作為割付盲検試験を組織した。

「新生児の虚血性脳障害予防に関する研究」では、脳室周囲白質軟化症(PVL)の発症頻度の年次推移に関するアンケート調査を行い、1990/1991年、1993/1994年、1996年で、エコー診断では各4.3%、4.9%、5.6%、MRI/CT診断では各8.6%、10.3%、10.8%と、エコー、MRI/CT診断ともに増加傾向にあることが判明した。

「後障害防止の観点からみた新生児栄養管理に関する研究」においては、NICU退院後の栄養管理に対する認識についてのアンケート調査で、現在の栄養管理では満足しておらず、低出生体重児の退院後に専用のフォローオンミルクの開発を望む意見が強かったことが明にされた。また、退院後の哺乳量調査において、一時的ではあるが体重1Kg当たり300ml近く摂取する場合があります、フォローオンミルクの開発に際して注意を要する点であることが示された。

「ウイルス母子感染防止に関する調査研究」では、経年的調査によりB型肝炎母子感染防止事業が開始された1986年以降に出生した児ではHBs抗原陽性率が0.03~0.06%で、それ以前に出生した例の1/10に低下していることが明らかとなった。また、感染防止が保険適応となったため、感染防止実施状況調査システムを鳥取県で構築し試行した。C型肝炎の母子感染については、前方視的調査でおおむね10%の児に感染が認められた。

D. 考察

ハイリスク児の後障害なき救命こそは現在の新生児医療に課せられた最大の課題である。本研究班の分担研究課題はいずれも後障害なき救命の改善に不可欠のものであり、極めて重要な資料となるものばかりである。

これまでの新生児医療にあつては、ケアの環境は救命の影に隠れた存在であったが、quality of lifeを考える上では極めて重要なものである。閉鎖式保育器でのハイリスク児のケアの妥当性が騒音の面からも証明され、新生児のケア法にevidenceを一つ加えることにな

った。

一方、TSST-1産生 MRSA による新生児 TSS 様発疹症の病態が本研究で解明されたことは喜ばしい。母体の抗毒素抗体保有率が新生児の発症頻度に関与しているのは GBS 感染症の場合に類似しており興味深い。MRSA 感染巣が主として臍部であるところから、臍部の消毒を含めた新生児のスキンケアの有効な方策の確立が望まれる。

極低出生体重児に見られる疾患はいずれも難病であり、その対処法は経験ではなく、科学的根拠によるものが要求される。問題は多施設無作為比較対象試験 (RCT) の新生児における困難さである。本研究では RCT を行うネットワークを構築した。インターネットを利用して登録する方法はユニークであり、多くの試験のモデルとなりうるものであろう。

PVL は脳性麻痺の最大の原因であることが明らかにされているが、今日なお微増しつつあることはゆゆしき問題である。有効な対処法がない今日、可能性のある治療法の評価を計画的に RCT で行う必要がある。

NICU 退院後の栄養管理については、これまでほとんど注意が向けられて来なかった。しかし、NICU 退院後の極低出生体重児の栄養管理は後障害なき救命には極めて重要である。本研究で哺乳量調査が行われ、自律哺乳では 300ml/Kg/日に近い量を飲む例もあるという。これはフォローオンミルクの乳汁の組成決定に際し念頭に入れておくべき問題であろう。B、C 型肝炎の母子感染について、防止対策が効を奏しているようで喜ばしい。鳥取県では母子感染防止実施状況調査システムが構築されて機能を発揮しているが、大都市群では同様のシステムでは機能しない可能性があり、さらに検討を要するものと思われる。

E. 結論

本年度の研究において以下の結論を得た。

1)NICU での保育環境に関して、騒音は保育器内で有意に低く、騒音遮断の面からも新生児は閉鎖式保育器でのケアが望まれる。但し保育器の窓の開閉時の騒音は大きく、留め金などの改良を要する。

2)TSST-1産生 MRSA による新生児 TSS 様発疹症の頻度は増加しつつあり、発症は母親の抗毒素抗体保有率に関連する。予防には臍部を中心とした効率のよいスキンケアの確立が望まれる。

3)超低出生体重児のケアへの evidence based medicine 導入のため、新生児医療専門施設研究ネットワークを構築し、RCT の準備を行った。

4)PVL の疫学調査を行い、その頻度はなお微増しつつある。

5)NICU 退院後の栄養管理にフォローオンミルクの開発が必要である。しかしその際には哺乳量調査の結果を反映させる必要がある。

6)B 型肝炎母子感染対策は極めて順調であり、母子感染率は従来 of 1/10 になった。一方、C 型肝炎の母子感染率は約 10% であった。感染ハイリスク因子の更なる検討が望まれる。

ハイリスク児の養育医療環境に関する研究

分担研究者 小川 雄之亮 埼玉医科大学総合医療センター小児科教授
研究協力者 中村 利彦 埼玉医科大学総合医療センター小児科助手

研究要旨：ハイリスク児のケアに関しては、種々の新しい取り組みが研究され、実行に移されているが、児の保育環境については、極めて重要な問題でありながら、これまでないがしろにされてきた。そこで初年度の本研究においては、ハイリスク児のケアにおける保育環境設定のガイドライン作成に資する目的で、まず音に関する保育環境の実態を、極めて一般的な中規模新生児集中治療施設(NICU)において、とくに保育器内の騒音を中心に基礎的な調査を行った。

A. 研究目的

ハイリスク児の養育医療環境のうち、音環境に関して、NICUにおける保育環境設定のガイドライン作成に資する目的で、まず中規模の一般的なNICUにおける保育器内の騒音伝達について騒音レベルの測定調査を行った。

B. 研究方法

1) 騒音測定法

騒音の測定はRION社製の積分型普通騒音計NL-05を用い、LR-07レベルレコーダに接続して記録解析した。データは等価騒音レベル(L Aeq)、単発騒音暴露レベル(L AE)、騒音レベルの最大値(L Amax)で表現した。

2) 閉鎖式保育器自体の騒音測定

われわれの施設で日常の診療に用いられている、アトム社製の各種保育器について、防音室において、保育器内マットから約3cm上方にマイクを固定し、器内温度30℃、湿度設定なしとして電源ONとOFFの状態のそれぞれ1時間の騒音を測定した。

3) NICUの位置別騒音測定

NICU内3か所での使用中の保育器外の室内騒音を、保育器のフード上5cmにマイクを固定し各1時間測定した。

4) 勤務時間帯別の騒音測定

特定部位の保育器について、無人の保育器内外の騒音を各勤務時間ごとに測定した。

5) 保育器内外での騒音比較

NICU内で児が収容されている保育器について、その保育器の内外の騒音を各1時間測定し、比較した。

6) 各種操作による騒音発生時の調査

児が無呼吸発作に陥った場合に行われる児に対する刺激、すなわち保育器を手でたたくとか架台の足側のレバーを上下させるなどの操作時の保育器内騒音発生について調査を行った。

C. 研究結果

1) 保育器の機種による騒音比較

V-80、V-850、V-2100の3種の保育器の比較では、L Aeq、L AE、L Amaxともに有意差は認められず、購入後10数年を経過したV-80型保育器でも、手入れさえよければ保育器自体の劣化による騒音発生には問題がないことが示された(表1)。

2) NICU内の位置による騒音比較

NICUの面積は約150m²で、医師・看護婦の記録デスクから見て前列3台、中列4台、後列3台の配置で、前列は出入り口にもっとも近い保育器、中列は2台目、後列は出入り口からは最も遠いが手洗いの前の保育器を対象とした。L Aeq、L AEには有意差は認めなかったが、L Amaxは出入り口、手洗い、医師・看護婦記録台などから最も遠い位置の中列2台目の保育器が81.2±1.2dBと最低で、これは前列の87.4±1.6dBに対して有意に低値であった(表2)。なお、前列は心拍呼吸モニタの同期音あり、SpO₂モニタの同期音なし、中列は心拍呼吸モニタ同期音なしでSpO₂同期音あり、後列は心拍呼吸モニタ、SpO₂モニタの両者ともに同期音あり、の状態であったが、保育器内への同期音の影響は認められなかった。3) 各勤務時間帯における騒音比較

8:00～16:00の日勤帯、16:00～24:00の準夜帯、24:00～8:00の深夜帯、における保育器内の騒音レベルはほぼ同程度であった(表3)。一方、保育器外、すなわち NICU の室内騒音は、保育器内騒音に比較して、L Aeq が約15dB、L AE が約10dB、L Amax も約10dB 高値を示したが、勤務時間帯での比較では差が認められなかった(表4)。

4) 保育器内外の騒音の比較

概して保育器外の方が保育器内よりも騒音レベルは高く、とくに L Aeq においては有意差が認められた。すなわち、保育器は外部の騒音をかなり効率よく遮断していることが示された(表5)。

5) 各種処置時における保育器内騒音

各種処置時の保育器内騒音を L Amax で見ると表6の如くで、保育器内へ手を挿入する際の窓の開閉時が最も高値を示した。

D. 考察

これまで NICU における騒音や、保育器内の騒音についての調査は少なく、ハイリスク児のケアにおける音環境については余り関心が持たれていない。また、多忙を理由に NICU 内騒音は当然の如くに受け入れられていたきらいがある。しかしながら、NICU に両親などの面会者が始めて入室した時には、モニタを始めとする機械音の騒音が気になるとの意見を聴く機会も多い。本来は ICU であるからこそ、一般病棟の約38-48dB よりも低値を保ちたい。従って、全くの無防備の新生児においては、そのケアの環境で騒音を出来るだけ減らす努力が必要であることは申すまでもない。

本研究において、一般的な中規模の NICU における騒音の実態が明らかにされた。出入り口と医師・看護婦の記録台に近い位置にある保育器で測定時間内の最大騒音レベルが有意に高値を示したことは、NICU における騒

音発生源が出入り口や記録台近辺にあること、そこでは医療従事者の騒音に対する意識が低いことを物語っているものと考えられよう。

一方、勤務時間帯では大きな差がなかったことは、NICU 内にいる人間の数には関係が無いことを示しており興味深い。

さらに保育器の機種による騒音には差がなく、古い保育器でも手入れが十分であれば、外部の騒音をかなり効率よく遮断してくれるとの知見は極めて重要である。モニタの同期音がほとんど保育器内に伝達されないとの知見も重要で、NICU ではハイリスク児を騒音から護るためにもラディアンヒータベッドではなく、閉鎖式保育器でケアを行うべきことを示していよう。

なお、各種操作における騒音の発生に関して、保育器内へ手を入れるための窓の開閉時に最も高い騒音を発する事実は、保育器の窓の留め金の改善が必要であることを示すものである。

E. 結論

初年度の研究において次の如き結論を得た。

- 1) 保育器内の騒音対策として、新しい機器でも十分な手入れが必要である。
- 2) 騒音暴露からハイリスク児を護るためにも、ラディアンヒータベッドでのケアではなく、閉鎖式保育器でのケアが必要である。
- 3) モニタ同期音は保育器内への騒音伝達の点では問題はない。しかし室内騒音の一因ではある。
- 4) 保育器の窓の開閉時の騒音が最大であり、窓の留め金の改良を必要とする。
- 5) 保育器内騒音レベルが現行のままでもよいかどうか更に検討を要する。
- 6) 次年度以降は規模や方針の異なる複数の NICU での調査が必要である。

表 1 保育器機種間の比較

	LA eq	LA E	LA max	LA eq ¹⁾
V-80	44.0±0.2	71.8±0.2	46.9±0.3	23.9±0.7
V-850	48.7±4.9	77.1±6.0	52.0±5.3	23.4±0.1
V-2100	45.6±0.3	77.3±0.3	68.3±5.7	24.5±0.2
total	46.2±3.7	74.3±4.4	52.1±8.2	23.8±0.5

mean ± SD (dB)

1) without heating power

表 2 NICU における位置間の比較 (N=3)

	LA eq	LA E	LA max
前列	64.9 ± 1.0	103.5 ± 4.2	87.4 ± 1.6
中列	65.7 ± 3.7	102.0 ± 2.9	81.2 ± 1.2
後列	64.1 ± 2.0	99.7 ± 2.0	83.4 ± 5.4
	mean ± SD (dB) * p < 0.05		

表 3 保育器内における各勤務間の比較 (N=5)

	LA eq	LA E	LA max
8:00-16:00	48.1 ± 0.2	92.7 ± 0.1	72.3 ± 0.3
16:00-24:00	48.9 ± 0.1	93.3 ± 0.2	75.2 ± 0.3
0:00-8:00	48.8 ± 0.2	93.4 ± 0.1	71.0 ± 0.2
	mean ± SD (dB)		

表 4 保育器外における各勤務間の比較 (N=5)

	LA eq	LA E	LA max
8:00-16:00	65.9 ± 3.0	102.8 ± 2.1	83.1 ± 4.1
16:00-24:00	63.7 ± 1.4	100.4 ± 3.2	83.1 ± 4.9
0:00-8:00	63.2 ± 2.9	99.7 ± 7.5	87.4 ± 1.6
	mean ± SD (dB)		

表 5 保育器内外での比較 (N=7)

	LA eq	LA E	LA max
保育器内	65.9 ± 3.0	102.8 ± 2.1	83.1 ± 4.1
保育器外	63.7 ± 1.4	100.4 ± 3.2	83.1 ± 4.9
	mean ± SD (dB) * p < 0.05		

表 6 各種処置時における保育器内騒音

	LA max
保育器外で手を叩く	71.2 ± 3.2
保育器を叩く	90.4 ± 1.2
架台レバーを動かす	90.9 ± 2.8
フードの開閉 (1カ所) 開	72.8 ± 0.6
閉	92.6 ± 0.8
フードの開閉 (2カ所) 開	77.8 ± 4.8
閉	97.6 ± 1.1
	mean ± SD (dB)

ハイリスク新生児の感染防止対策に関する研究

分担研究者 仁志田博司 東京女子医科大学母子総合医療センター教授
研究協力者 高橋 尚人 東京女子医科大学母子総合医療センター講師

研究要旨：毒素 TSST-1産生 MRSA による新生児疾患 Neonatal TSS-like exanthematous disease (NTED) は日本全国にひろまって来ていること、その流行に母体の低い抗毒素抗体保有率が関与していること、NTED が通常軽症であるのは主に毒素特異的免疫寛容 anergy と deletion が誘導されることによること、また、新生児では臍・消化管が MRSA の重要な定着部位であることが明らかになった。

A. 研究目的

未熟児・新生児医療において、細菌感染症は生命予後及び後遺症に非常に重大な影響を及ぼす。特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は本邦の新生児集中治療室に蔓延しており、低出生体重児の予後を左右している。近年、我々は MRSA 感染症が従来見られなかった発疹症を引き起こすことを報告し、その産生する toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) が原因であることを特定し新生児 TSS 様発疹症 (NTED) をその疾患名として提唱した。NTED は低出生体重児では重症化することがあり、临床上重要な問題となっている。今回、MRSA 感染症の病態把握のため、NTED の本邦での広がりとその病態、さらに母体の保有する抗毒素抗体の役割を検討した。また、今後の MRSA 感染症予防法の検討のため、新生児における MRSA 定着部位の検討も行った。

B. 研究方法

(1) 過去に NTED 発症例の経験があるかどうか、全国主要新生児収容施設152施設に郵送でアンケート調査を行った。(2) 患児の末梢血リンパ球を分離し *in vitro* で TSST-1 で再刺激を行い、いわゆる anergy が誘導されているか検討し、かつ TSST-1 反応性の TCR Vb2陽性 T 細胞の割合の変化を flow cytometry にて経時的に検討した。(3) 母体の抗毒素抗体価は、当院受診の母体の妊娠30週での血清を用い ELISA 法で検討した。(4) 新生児における MRSA 定着は、当院入院の正常新生児の日齢3での定着頻度を部位・分娩法別に検討した。

C. 研究結果

(1) 前回平成8年度のアンケート調査では、NTED の経験ありは25.7%であったが、今回は65.9%の施設が経験しており、約2.5倍となり全国にかなり広がっていることが確認された。特に大都市部ではほぼ全施設経験しており、さらに北海道から九州まで徐々に広がってきていると考えられた。(2) NTED の急性期、TSST-1 反応性の TCR Vb2陽性 T 細胞は正常の約2倍に増幅していた。この急性期の T 細胞は SEA (ブドウ球菌腸管毒素 A) に対しては反応性を保持していたが、TSST-1 に対しては反応性を失っており、特異的 anergy の

状態にあると考えられた (表1)。この TSST-1 反応性 TCR Vb2陽性 T 細胞はその後急激に減少し、1カ月後に末梢血からほとんど消失 (deletion) した (表2)。

(3) 本邦の母体の抗毒素抗体の保有率は SEB>SEA>SEC>TSST-1 の順となっており、約1/3の母体は抗 TSST-1 抗体を保有していないことが確認された (表3)。

(4) 新生児における MRSA の定着は咽頭3.8%、鼻腔11.5%、臍34.6%、便23.1%で臍が重要な定着部位であることが確認された。また帝王切開の児の方が定着率が高い可能性が示唆された。

D. 考察

毒素 TSST-1産生 MRSA による疾患 NTED はさらに日本全国にひろまってきている。この流行には TSST-1産生 MRSA が急速に広まっていることが関係していると思われるが、同時に本邦の母体の抗 TSST-1 抗体の保有率が低いことが関係していると思われる。同様に本邦の MRSA による産生頻度の高い SEC による発症は母体からの移行抗体で予防されていると考えられる。また、NTED が通常軽症であるのは主に毒素特異的免疫寛容が誘導されることによると考えられた。また、新生児では臍・消化管が MRSA の重要な定着部位であり、今後 MRSA 感染症の予防法を検討するために、これらの部位の定着防止を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

MRSA 産生外毒素 TSST-1による NTED はさらに広がっているが、その発症には母体の抗 TSST-1 抗体の保有率が低いことも関係している。NTED 患児では毒素特異的免疫寛容が誘導され、重症化が抑制されている。新生児の MRSA 定着部位として臍・消化管が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi N et al. Lancet 1998;351:1614-19

2. 学会発表

第10回国際免疫学会 (1998, 11月, New Delhi)

第28回日本免疫学会 (1998, 12月, 神戸)

表1 NTED 患児における anergy の誘導

Age (days)	CD3		% of CD4 expressing Vβ2(CD45RO+)		IL-2 response (U/ml) after stimulation				
	CD3	CD4/CD8	% of CD4	% of CD8	toxin	8 h	24 h	48 h	
NTED patients									
P1	5	71.3	78.8/15.8	27.2 (86.0)	37.6 (86.2)	TSST-1	<0.1	<0.1	<0.1
						SEA	1.0	5.3	16.2
P2	4	72.0	78.2/15.5	29.5 (96.7)	29.0 (69.7)	TSST-1	<0.1	<0.1	<0.1
						SEA	0.3	13.0	28.0
Controls (non-MRSA carrier)									
Co1	7	78.6	80.0/17.9	10.4 (5.8)	6.7 (0.0)	TSST-1	ND	39.9	72.7
						SEA	ND	47.2	101.8
Co2	5	79.2	77.2/19.5	12.1 (3.3)	6.0 (3.0)	TSST-1	2.5	34.1	87.2
						SEA	3.2	50.9	56.5

NTED 急性期に TCR Vβ2陽性 T 細胞の増幅・活性化 (CD45RO 陽性) が見られるが、この末梢血単核球を in vitro で TSST-1 刺激を加えても全く反応しない。これに対し別の外毒素 SEA に対する反応性は保持しており、TSST-1 特異的 anergy の誘導が確認された。

表2 deletion の誘導

Age (days)	WBC (/ml)	Lymphocytes			% of CD4	% of CD8	
		(%)	CD3	CD4/CD8	expressing Vβ2	expressing Vβ2	
NTED patients							
P1	5	11100	70	71.3	70.1/24.4	27.2	27.6
	12	14400	35	68.0	62.1/35.2	6.1	5.4
	28	10600	47	78.9	59.0/37.3	2.3	0.6
	64	8300	36	60.9	58.6/39.7	1.8	0.4
P2	4	18400	48	72.0	78.2/15.5	29.5	29.0
	12	9000	45	61.7	79.5/18.3	6.7	3.4
	32	12300	33	73.4	80.7/16.7	1.0	0.9

NTED 急性期に増幅の見られた TCR Vβ2陽性 T 細胞は、回復期に急激に減少し、1ヶ月後にはほぼ末梢血から消失する。TSST-1 反応性 T 細胞の特異的 deletion の誘導が確認された。

表3 本邦の母体の抗毒素抗体価

	OD		
	-0.1	-1.0	1.0-
TSST-1	16	19	13
SEA	3	31	14
SEB	1	13	34
SEC	6	38	4

ELISA 法で検討、3段階の吸光度で、対応する母体の頻度を示してある。高い抗 TSST-1 抗体価を保有する母体は 13/48 と少なく、ほとんど抗体価を持たない例は 16/48 と他の外毒素に対し高い頻度を示し、本邦の母体の抗 TSST-1 抗体の保有率が低いことが確認された。

超低出生体重児の後障害なき救命対策に関する研究

分担研究者 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター
共同研究者 青谷裕文、中西範幸、船戸正久、板橋家頭夫、
西川正則、平野慎也（施設参加代表は表2に記載）

研究要旨：新生児医療における臨床研究を推進するため、新生児集中治療の専門医療機関群によってネットワークを構築し、新生児治療医学に Evidence-based Medicine を確立するためのインフラストラクチャーを整備する。そのため具体的課題についてネットワークによる無作為割付盲検試験を組織し、同時に研究を進める過程で生起する諸問題について具体的に研究を進めることにより、臨床医学研究の方法論確立を目指す。

A. 研究目的

新生児医療の未解決臨床課題に関する無作為割付盲検試験を遂行するネットワークを設立し運営すること。

具体的なネットワークの課題として、平成10年度から「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防試験」を実施すること。ネットワークの整備と無作為割付盲検試験の方法に関する改善を進めると共に、次年度の新規追加課題について準備すること。

B. 研究方法

1) 多施設臨床試験組織 - Neonatal Research Network (表1)

臨床試験組織（ネットワーク）を中央運営組織と試験参加施設で構成した。中央運営組織としては分担研究者を責任者とし、共同研究者による班会議（決定機関）、研究諮問委員会（委員：厚生科学研究班の主任研究者と分担研究者）、プロトコル委員会、データコーディネータ、症例登録委員、薬理学委員、有害事象モニター委員、超音波画像委員、試験コーディネータをおいた。

2) 研究班へ参加するための施設条件（表2）

試験参加施設の参加条件を示した。

3) 臨床試験の準備と年次計画（表3, 表4）

参加条件に合意した施設によって、研究班の準備検討課題と研究班の研究年次計画を作成した。

4) 回顧的データを用いた脳室内出血、動脈管開存症の発症と周産期因子の解析
サンプルにとった1施設の過去15年間の全超低

出生体重児症例の周産期データを回顧的に解析して、脳室内出血・動脈管開存症に関わる主な要因を調べる。その結果から本研究に必要な症例数を推計する。

C. 研究結果

臨床試験テーマ「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防試験」について、そのプロトコルを作成した。またその過程において、準備・実施・モニター・データ収集・解析などの方法について具体的に組織・分担委員・実施方法を作成し、ネットワークと当該試験に必要な知識の集積を行った。中央運営組織および研究組織の妥当性、臨床試験運用の科学性・倫理性・その他について、班会議・研究諮問委員会・プロトコル委員会で検討した。

各施設が臨床試験に参加できる条件について検討し、各施設自身がその体制整備を行うことによって施設の研究環境整備を進め、新生児臨床試験を遂行するネットワーク組織を確立した。

施設（候補）の試験参加コンプライアンス

各施設の参加条件満足度を表2に示す。大部分の条件について各施設の受け入れ度（コンプライアンス）は概ね良好であったが、研究従事看護婦 Clinical Research Coordinator は現状では未成熟と考えられた。

研究班全体の1997年入院数、脳室内出血動脈管開存症症例数

調査結果を表5に示した。年間入院の超低出生体重児数は532名であり、わが国の年間出

生数の約20%をカバーしており、超低出生体重児を対象とする臨床研究として必要かつ十分の組織であると考えられる。

参加施設（候補）の研究対象患者の入院実績

表6に試験参加施設別1997年入院数と脳室内出血の発症数、重症度別発症率を示した。施設間のばらつきが認められた。すなわち臨床試験の層別化因子として施設を組込む必要性が示された。

4) 研究計画作成手順

「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」の研究計画（プロトコル）作成の手順を検討した上で、プロトコル作成を行った。検討の過程で、実務的な要検討事項が明らかになり、それぞれ検討の上で結論を得た（表7）。

5) 層別化因子と患者の必要数推定について本多施設共同比較盲検試験の Primary endpoints は脳室内出血と動脈管開存症の発症予防である。また本研究班の特徴として1) 症例数において大規模ではないこと、2) 無作為割付けを監督する登録委員が選任されていること、3) 信頼性のある治療に影響する要因が明確にできる可能性のあること、などにより層別化無作為割付けが適していると考えられる。

まず、多施設共同比較盲検試験の実施に際して最も重要な課題となる層別化要因については、1981～98年において大阪府立母子保健総合医療センターに入院した超低出生体重児（400～999g）798例を用いて検討し、ロジステックモデルを用いた多変量解析から、脳室内出血に対してはアプガー1分值、在胎週数、出生場所（表8）、また動脈管開存症に対しては性、在胎週数が独立した因子となることが示され、層別化因子として性、アプガー1分值、在胎週数、出生場所を用いるのが妥当と考えられた。なお、本班は多施設共同比較盲検試験であることから、医療機関も層別化因子として含める必要がある。

本班の検討に際して必要な症例数については、大阪府立母子総合医療センターの1981～98年のデータ、および本班の研究参加施設から提出された資料から、超低出生体重児における脳室内出血（Ⅲ+Ⅳ）の発症の割合はブラシーボ群で約14%、インドメタシン投与群では約7%と推定され、本班の Primary endpoints に必要な症例数は300例×2群=600例と算出される（表9）。なお、脳室内出血（Ⅰ+Ⅱ）の発症をも含めた場合でも、わが国でのこれまでの経験から、インドメタシン投与群の発

症はブラシーボ群よりも10%低く押さえることが可能と考えられ、脳室内出血（Ⅲ+Ⅳ）の検討と同様、ブラシーボ群とインドメタシン投与群にそれぞれ300例ずつ割付けることで Primary endpoints を達成することが可能であると考えられる。

6) 「患者登録」と「振り分け・層別化」におけるインターネットシステムの開発

インターネットを用いて、randomized control trialにおける患者登録と治療群などの振り分けを行うシステムを構築した。インターネット技術を利用したこのような患者登録システムは類例をみない。

登録は専用のホームページ（world wide web）を入力装置として用い、登録振り分けなどの操作はバックグラウンドであらかじめ登録されたプログラムによって行う。結果はまた同ホームページを用いて直ちに研究者に通知される。利点としては以下のものがあげられる。

1. 人手を要せず24時間稼働が可能である。
2. 低コストである。
3. 振り分け手法として必要に応じて層別化法や、最小化法、そのほかの active randomization 手法など複雑な手法も使用できる。
4. 人手による誤りやバイアスを避けることができる。

7) 研究計画の内容

「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」の計画概要（プロトコル）を（表11）に示す。

プロトコルの冒頭部分を（表12）に示す。同意説明文書の一部を（表13）に示す。

症例登録に始まる診療現場での実際を Flow chart（表14）として示す。

8) 新規課題について

新規研究課題の要件を（表15）に示す

以上のような平成10年度の準備過程を経て、臨床試験テーマ「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する多施設による無作為割付盲検試験」は平成11年度から実施するネットワーク内部の体制が整備できた。引き続き各施設における施設内委員会承認手続きを進め、かつ試験薬の提供を受け準備に進んでいる。

D. 考察

わが国における臨床試験の現状をみると、製

薬企業による GCP 準拠の治験が大部分を占める。しかし臨床試験の必要な臨床的課題は治験に留まるわけではない。臨床施設自らのイニシアチブによる研究の推進は、今後の臨床医学の信頼性向上に不可欠の当面する課題とされている。

新生児学における臨床的研究のうち、過去の多施設による臨床試験は企業が研究費を負担したものであった。本研究班が目指すのは研究費を公費に依拠した自主的な臨床試験組織の設立と運営である。同時に新生児集中治療医学の目的である「疾病新生児の救命と予後改善」に直接回答を提出できるようなインパクトの大きい研究課題に取り組むことである。本研究班は超低出生体重児を対象とした研究で承認されているので、それに取り組む課題を検討した結果、現時点で同対象の生命予後と発達予後改善にもっとも大きな効果が期待できるテーマを選定したものである。その主な理由は表 9 に解説したとおりである。

多施設の無作為割付盲検試験を実施するにあたって、プロトコールに必要な事項のうち、対象の必要数と randomization の方法は試験の成否に関わる重要な準備事項である。本研究では最小化法が適していることを実証的に確認した。この方法によっても数パーセントの確率で研究群と対照群に大きな分布差が生じることが予測されるが、臨床研究においてこれに優る方法はないとされている。

インターネットを活用して、年間を通して昼夜 24 時間自動的に割り付けを行うシステムを開発した。世界的に多数の臨床試験が現在も実施中であるが、まだこのような方法による割り付けを実施したとの報告はなく、独創的なものである。本法が成功すれば今後の臨床試験の推進に大きく貢献できることが期待される。

既に述べたとおり本研究班が構成したネットワークは新生児医療分野では例のない大きな規模の対象数をリクルートできる。それは米国・欧州の同様な新生児ネットワークに比肩できる。迅速で正確な研究結果を得ることを目的として平成 11 年度に試験を開始するが、その過程で生じてくる諸問題自体が当班の研究課題であり、問題を回避して結論を急ぐのではなく、積極的にその根本的な解決に向かって取り組むことを企図している。

E. 結論

本年度の研究で新生児臨床研究を全国的に遂

行するネットワークの準備を完了した。その検討過程において、参加施設の共同研究者に多施設による無作為割付盲検試験の基本的な考え方についての理解を深め得たと考えられる。平成 11 年度に臨床試験を開始し、準備段階で予測できなかった問題点も生じると考えられるので、慎重に本試験を進めたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 藤村正哲、梶原真人、板橋家頭夫。子どものための医薬品—現状と課題。日本医事新報 1998;No 3860;73-77.

2) 藤村正哲。小児薬物療法の開発—日本における現況。日本小児臨床薬理学会雑誌 1998;11:21-30.

藤村正哲。未承認薬物療法の現状と問題。日本新生児学会雑誌 1998;34:700-704.

2. 学会発表

1) 藤村正哲。小児科学の専門分科と統合。第 101 回日本小児科学会。シンポジウム 1998

2) 藤村正哲。未承認薬物療法の現状と問題。第 34 回日本新生児学会。教育講演。1998

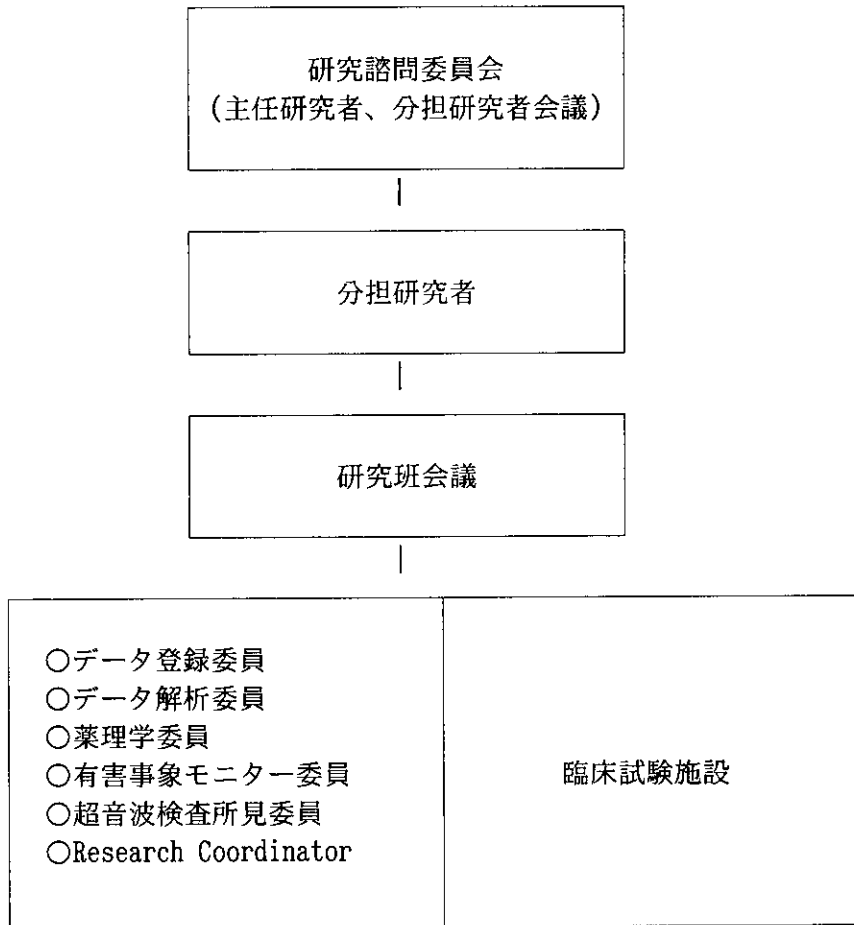
3) 藤村正哲、梶原真人、板橋家頭夫。小児用医薬品の off-label 問題解決のための課題。第 25 回日本小児臨床薬理学会 シンポジウム 1998

4) 藤村正哲。Off-label use の現状と解決のための課題。第 35 回日本小児アレルギー学会。シンポジウム 1998

5) 藤村正哲。小児治療薬の開発：現状と問題点。第 5 回日本臨床薬理学会。1998

6) 藤村正哲、住田 裕、北島博之、二木康之、中農浩子、金沢忠博。新生児予後からみた周産期因子。第 17 回日本周産期学会 1999

(表1) 無作為割付盲検試験組織
- Neonatal Research Network -



(表2) 研究班へ参加するための施設条件

1. 極低出生体重児の年間入院数が40名以上の新生児集中治療室を有すること
2. 研究計画と研究プロトコルを遵守する意志が明確であること
3. 施設内研究審査、データ作成と管理、データ報告などを速やかに行えること
4. 研究に従事する看護婦 research nurse (非常勤で可) を育成する意志があること
5. E-mail を用いて症例登録ができること (未設置施設には指導予定)
6. 将来は研究班への参加は競争原理に基づく方向へ。例えば、施設の臨床研究活動の実績 (過去3年間)、論文、RCT参加の実績など。またスタッフ数、研究に時間を割り当てられることなど。さらに母体搬送、胎児管理が可能な産科有無も考慮の対象になる。
7. 本年度のテーマへの参加追加条件
 - a. PDA ligation が自施設で可能であること
 - b. 施設規模が上記を満たしていても PDA 研究の実績があるもの

参加候補施設の参加条件満足度 (年度当初調査結果)

施設番号	共同研究者	VLBW 入院年 間40人 以上	プロト コール 遵守の 見通し	施設内承 認の整備 状況	臨床研究 看護婦の 見通し	Internet 設置状況	Ligation 可否	PDA 研究歴
1	小泉 武宣	○	○	○	×	○	○	○
2	山南 貞夫	○	○	○	○	○	×	○
3	大野 勉	○	○	○	△	○	○	○
4	喜田 善和	○	○	○	×	△	○	○
5	与田 仁志	○	○	△	×	○	○	○
6	猪谷 泰史	○	○	△	×	△	○	○
7	田村 正徳	○	○	○	△	○	○	○
8	志村 浩二	○	○	○	×	○	○	○
9	楠田 聡	○	○	○	—	○	○	—
10	住田 裕	○	○	○	○	○	○	○
11	中尾 秀人	○	△	△	×	○	○	○
12	近藤 裕一	○	○	○	×	△	○	○
13	梶原 真人	○	○	△	×	○	○	○
14	大塚 春美	○	○	○	○	○	○	○
15	藤森 健	○	○	○	×	○	×	○
16	本間 洋子	○	○	—	○	○	○	○
17	小川雄之亮	○	○	○	○	○	○	—
18	長谷川 功	×	○	○	△	○	○	○

○：可、△：ほぼ可、×：不可、—：不明

(表3) 研究班の準備検討課題

研究期間	毎年の評価により次年度継続が決定される (予定;平成10年、11年、12年)
研究目的	新生児臨床テーマに関する多施設共同比較試験組織の運営 超低出生体重児の後障害なき救命に関するテーマ研究
研究組織	<ul style="list-style-type: none">分担研究者の役割<ul style="list-style-type: none">研究班を組織研究費の受け入れと管理研究班会議の主催研究進捗管理研究データの管理共同研究者の役割<ul style="list-style-type: none">承諾した研究テーマへの参加研究プロトコルの実施研究症例の報告研究班会議出席研究費の支出と精算研究テーマ、プロトコルの提案専任の登録管理委員、データ解析委員の参加研究班会議の役割<ul style="list-style-type: none">研究組織の協議研究テーマとプロトコルの協議研究手順の協議研究データの検討研究発表についての協議諮問委員会の構成と役割<ul style="list-style-type: none">主任研究者と分担研究者に委員を委嘱研究についての全般的監理と助言
研究テーマとプロトコルの協議	研究テーマとプロトコルは分担研究者、共同研究者が研究班会議に提案する。 共同研究者は研究テーマへの参加、不参加を決定する。
研究費	研究費を基本研究費と症例研究費に分類する。 基本研究費は研究テーマ参加者に等分に支払う。 症例研究費は報告症例一件当たり単価で支払う。 委員である班員(データ登録委員、統計解析委員など)には委員研究費を支払う。 研究費を受理した共同研究者は年度毎に分担研究者に対して精算を行う。

(表4) 研究年次計画

平成10年度

班参加施設の基礎データ調査

研究テーマの決定

予備研究の終了

研究プロトコル審議と決定

参加施設の決定

各施設での研究開始準備（倫理委員会審議などの終了）

インターネットによる症例登録の演習

データベースの有効性の点検、統計解析準備

Pharmacokinetics の検討

製薬企業との調整

平成11年度

平成11年度4月から臨床試験開始

進行状況の逐次レポート

中間集計結果の検討（11月）

平成12年度（最終年度）

平成12年9月で臨床試験を終了と予定

データ解析

研究結果検討会の開催

以後、フォローアップのためにさらに3年間、平成15年度末まで継続する。

(表5) 研究班全体の1997年入院数

		出生体重(g)							
		<500	500-	600-	700-	800-	900-	超低出生 体重児計	1000-1249
入院総数									
院内	生存	4	19	55	73	63	61	275	178
	死亡	27	20	24	12	6	6	95	7
院外	生存	0	7	23	30	36	33	129	80
	死亡	2	8	11	8	2	2	33	2
合計	生存	4	26	78	103	99	94	404	258
	死亡	29	28	35	20	8	8	128	9
	計	33	54	113	123	107	102	532	267
脳室内出血									
生存	I度	0	2	3	12	7	8	32	4
	II度	5	0	1	3	3	8	20	7
	III度	1	5	2	3	1	3	15	3
	IV度	0	2	4	4	4	2	16	6
	合計	3	11	21	17	21	16	89	19
死亡	I度	3	0	1	1	0	0	5	1
	II度	0	0	3	1	0	1	5	0
	III度	3	3	4	1	1	0	12	0
	IV度	8	7	5	9	0	2	31	1
	合計	14	10	13	12	1	3	53	2
総計		17	21	34	29	22	19	142	21
動脈管開存症									
生存	治療不要	0	1	3	6	7	7	24	25
	水分制限	1	6	17	26	20	15	85	22
	PG inhibitor	3	9	23	21	29	24	109	46
	Ligation	0	1	2	8	6	2	19	6
	合計	4	17	45	61	62	48	237	98
死亡	治療不要	0	2	1	0	0	0	3	2
	水分制限	2	5	5	4	0	1	17	1
	PG inhibitor	6	7	9	6	1	2	31	1
	Ligation	0	0	1	0	0	3	4	0
	合計	8	14	16	10	1	6	55	4
総計		12	31	61	71	63	54	292	102

(表6) 試験参加施設別 1997年入院数と脳室内出血

施設番号	<700 入院数	<1000 入院数	<1000 院内 出生数	<1000 全IVH数	<1000 IVH3,4 発症数	<1000 IVH 発症率	<1000 IVH3,4 発症率	IVH中3, 4度の比 率	院内出 生児の 比率
1	6	22	0	12	5	55%	23%	42%	0%
2	8	21	10	8	3	38%	14%	38%	48%
3	6	17	16	1	1	6%	6%	100%	94%
4	3	18	14	5	2	28%	11%	40%	78%
5	20	47	37	10	8	21%	17%	80%	79%
6	10	34	32	6	4	18%	12%	67%	94%
7	5	18	0	5	4	28%	22%	80%	0%
8	8	29	0	5	2	17%	7%	40%	0%
9	28	53	42	17	11	32%	21%	65%	79%
10	26	58	53	26	9	45%	16%	35%	91%
11	20	41	38	8	4	20%	10%	50%	93%
12	21	48	41	0	0	0%	0%	—	85%
13	7	21	20	0	0	0%	0%	—	95%
14	7	23	16	15	6	65%	26%	40%	70%
15	7	16	16	8	6	50%	38%	75%	100%
16	5	22	22	6	4	27%	18%	67%	100%
17	8	29	0	9	5	31%	17%	56%	0%
18	5	15	13	1	0	7%	0%	0%	87%
計	200	532	370	142	74	27%	14%	52%	70%

(表7) 実務的検討事項

1. 医薬品に関する臨床試験の場合の問題点として、厚生科学研究として、製薬企業がGCPに基づいて実施する従来の治験とは違った形で行うことになる。
2. 現在の薬事の仕組みの下では、研究の結果が出ても適応拡大などに直接結びつける方法はない。
3. GCP条件整備
 - GCPに沿う臨床試験として実施するか、単に研究として実施するか
 - GCPに沿ってやる場合は医療費の負担が出てくるので、企業の全面協力なしには難しい
 - 適応拡大(効能追加)についての政府補助金の道がある。
4. 企業からの実薬提供について

オーダー出てから1ヵ月、日本では製剤試験、受け入れ試験が必要であり、早期オーダーが必要。商品と同じバイアルをラベル巻きの前に提供を受ける予定。
5. 事故対策

インフォームドコンセントをしっかりとること。
試験における事故に関する文書同意を試験薬提供製造業者と交わす。
被害が出た場合の対策を講じるため、治験保険に入る。研究班で入ることもできる。適応外使用に関する保険である。製造責任は試験薬製造会社にある。
6. 調査票の記載要否について

今回の試験では、白箱で実施するなら医薬品とならず、適応外使用である。その場合は有害事象報告の義務はない。その他、予防投与であること、PDAない症例にも使用することなどが不必要の理由。
7. 成果の活用。

研究成果を薬事にどう活用するか、日本には方法がない。(米国にはある。)
8. プロトコル改訂とIRB

患者負担の増えないプロトコルの改訂はIRBに届けない。
9. Placeboについて

Vialを何で溶かすか？