

(表8) ロジステックモデルによる脳室内出血の発症に対する分娩時の状況、およびIndomethacin 治療のオッズ比—多変量解析

| 項目 | | オッズ比 | 95%信頼区間 | P値 |
|-----------------|----------|------|------------|-------|
| 性 | 男 | 1.00 | | |
| | 女 | 1.12 | 0.63- 1.97 | .703 |
| アプガースコア1 (点) | 1~3 | 1.00 | | |
| | 4~6 | 0.28 | 0.15- 0.52 | <.001 |
| | 7~10 | 0.18 | 0.07- 0.45 | <.001 |
| 妊娠期間(週) | <25 | 1.00 | | |
| | 25~29 | 0.34 | 0.16- 0.75 | .008 |
| | ≥30 | 0.04 | 0.00- 0.45 | .008 |
| 出生時体重 (kg) | 400~599 | 1.00 | | |
| | 600~799 | 0.58 | 0.23- 1.43 | .234 |
| | 800~999 | 0.51 | 0.18- 1.44 | .204 |
| 出生時体重 (SD) | <-1.0 | 1.00 | | |
| | -1.0~0.0 | 1.52 | 0.71- 3.26 | .279 |
| | ≥0.0 | 1.56 | 0.61 3.99 | .354 |
| 医療機関 | 外 | 1.00 | | |
| | 内 | 0.23 | 0.11 0.52 | <.001 |
| Indomethacin治療 | なし | 1.00 | | |
| | あり | 0.22 | 0.11 0.42 | <.001 |

出生時に脳室内出血を既に発症していた37人を除く。

脳室内出血の発症：なし vs 重症度3+4。

なお、『脳室内出血の発症：なし vs 重症度1+2』での分析では、Indomethacin治療のオッズ比は0.72 (p=.115)である。

(表9) 必要な1群当たりの症例数(両側検定)： $\alpha=0.05$ 、 $1-\beta=0.80$

| 対照群の 発症割合 | 治療群の発症割合 | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|----------|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 0% | 1% | 2% | 3% | 4% | 5% | 6% | 7% | 8% | 9% | 10% | 11% | 12% | 13% | 14% |
| 13% | 55 | 70 | 89 | 114 | 150 | 200 | 274 | 391 | 589 | 960 | 1,775 | 4,144 | 17,173 | - | - |
| 14% | 51 | 63 | 79 | 100 | 127 | 165 | 220 | 300 | 426 | 638 | 1,035 | 1,907 | 4,439 | 18,335 | - |
| 15% | 47 | 58 | 71 | 88 | 110 | 140 | 181 | 239 | 325 | 459 | 686 | 1,109 | 2,036 | 4,775 | 19,466 |

例：脳室内出血(III, IV)発症率が対照群14%、治療群7%であれば、1群当たりの必要症例数は300。

(表10) インターネット技術を利用した患者登録システム

Back Reload Home Search Guide Print Security

Bookmarks Location: <http://nmcc.shiga-med.ac.jp/rdm/>

Hirofumi Internet Lookup New&Cool

症例振り分け登録のテスト (模擬登録)

[indomethacin の早期投与によるIVH,PDA予防試験]

バグレポート/ご意見ご要望はこちらをお願いします。

施設名

患者識別名
(イニシャルあるいはID)

説明と同意の結果
(同意を得られなかった場合にも
以下に記入して登録してください。)

出生年月日 年 月 日

出生時刻(hh:mm) 半角で入力して下さい。24時間制。例: 18:09
生後4時間以降は時刻のみで登録可能です。

在胎週数 週 日 在胎週数週以降は時刻のみで登録可能です。

出生体重(g) g 半角で入力して下さい。

性別

Apgarスコア 1分値 5分値

経膣か帯切か

院内出生か院外出生か

出生後早期の血液ガス上の
base excess 値 半角数字で入力して下さい。例: -12.3
10分以内の値は時刻のみで登録可能です。

単胎か多胎か 多胎の場合は胎数を入力して下さい。

頭蓋内出血がある 胎動時や分娩時の母体からの出血による出血がある場合は「あり」を選択して下さい。

先天異常がある 先天性異常がある場合は「あり」を選択して下さい。

パスワードを入力してください。(模擬登録なので入力の必要ありません。)

Document: Done

(表 1 1) 「脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」
研究計画概要 (プロトコール)

目的

極低出生体重児に静脈用インドメサシンを出生後早期から低用量で投与することにより、動脈管開存症と脳室内出血発症予防の効果を検討する。多施設による無作為割付盲検試験とする。

対象症例 インターネットを通じた24時間登録システム

1) 選択基準

出生体重が 400g 以上、1,000g 未満の超低出生体重児

投与開始予定が生後6時間以内。

本試験に参加することの同意が保護者から得られている症例。

2) 除外基準

対象選択時に既に脳室内出血 3 度または 4 度が診断された症例。

大奇形のある症例

その他担当医が対象として不適切と判断した症例。

被験者の保護者に対する説明と同意

試験薬

静注用インドメサシン (試験薬、擬薬とも万有製薬から提供予定とする)

試験方法 (詳細は本年度の班会議で定める)

(1) 投与開始時間 生後 6 時間以内

投与方法

持続投与方法 0.1mg(0.2mg)/kg を6時間(または 12 時間)かけて持続静注、
以後 24 時間毎に追加投与 2 回

投与の中止 IVH-3, IVH-4 の出現

出血傾向の出現

血小板 <50000

壊死性腸炎 (臨床的、またはレントゲンの) の出現

(投与後24時間の乏尿 <0.5ml/kg/hr)

層別化

調査項目

血中濃度測定

8.Endpoint

Primary endpoint

A, Indomethacin 予防投与群において統計学的に有意に

死亡率の低下 (0-27 日齢新生児死亡、乳児死亡)

動脈管開存症 grade 軽減と閉鎖、閉鎖日齢

grade3,4 脳室内出血の回避

動脈管開存症外科的閉鎖の回避

B, 有害事象が不変

Secondary endpoint

1 歳半発達障害が不変または回避

3 歳発達障害が不変または回避

(表 1 2) プロトコールの一部から

I. 研究の概要

超低出生体重児の死亡と発達障害の大きな原因である脳室内出血と動脈管開存症の発症予防方法を研究する。そのために静注用インドメタシンナトリウムを出生後早期から3回低用量で投与する。多施設による無作為割付盲検試験とする。本研究は製薬企業の医薬品開発臨床試験（GCP）に準拠するものではないが、厚生科学研究費（厚生省児童家庭局主管分）の指定を受け、GCPに匹敵する厳密な科学性、倫理性を維持しつつ実施するものである。

医学研究の面における本研究の新機軸は ①従来法より早期投与であること、② 6時間の持続投与、である。特に②によってインドメタシンの有害事象をさらに軽減することを企図している。本研究が所期の成果を取めた場合、世界的にも超低出生体重児の集中治療医学に新しい方法が提起できることを期待している。

本研究の責任者は厚生科学研究費を受託した分担研究者である。分担研究者は研究の実施にあたり、研究諮問委員会（p11）の承認のもとに、本研究に参加の意志をもち参加条件を満たす新生児集中治療医療機関の共同研究者で構成する研究班会議で検討した上で実施する。本研究の企画・運営は民主的に行い、研究貢献度に応じた発表 authorship を認め、また個々の医療機関の自院データ発表は自由である。個人情報以外は公開を原則とする。Evidence-based Medicine の趣旨を尊重し、科学的かつ倫理的であることを遵守し、多施設無作為割付盲検試験の方法論を厳密に踏襲する。臨床医学の進歩に貢献する姿勢を堅持しつつ、対象患者の利益擁護を最大原則として行う。

II. 研究の意義と目的

脳室内出血は大脳への実質障害をもたらし、その頻度は超低出生体重児（年間出生約2,600名）全体の26%に達するという重要な疾患である（班参加の18施設に1997年入院の超低出生体重児532名の調査結果）。脳室内出血例のうち、特に死亡あるいは脳性まひと精神発達遅延をもたらす危険の大きい重症の出血は52%を占めており、わが国全体で年間に約350名と推計される。近年、動脈管開存症に適応とされるインドメタシンを出生後早期から低用量で数日投与することによって脳室内出血の発症が予防されることが報告されている。本研究班ではこの治療法を確立するため、多施設による無作為割付盲検試験の方法を採用して、インドメタシンを出生後早期から低用量で投与し、脳室内出血と動脈管開存症の発症予防の効果を検討する。本研究によって治療方法が確立すれば、わが国における超低出生体重児の重症脳室内出血発症数を最大で50%減少させ、その結果超低出生体重児の死亡を大きく減少させると共に、生存児の発達予後を改善することが期待される。

インドメタシンの静脈投与は低出生体重児の動脈管開存症の治療に有効であり、わが国では1994年にその適応でオーファンドラッグとして発売認可された。これに代わる静脈注射薬はわが国では発売されていない。一方、本剤は超低出生体重児にいくつかの有害事象をもたらすことが判っている。それらには脳、腸、腎臓への血流の減少が含まれ、そのため脳の低酸素症、壊死性腸炎、腎機能低下と乏尿が招来される可能性がある。さらにインドメタシンは血小板凝集を障害して止血機能に悪影響を及ぼす可能性があり、また血糖値の低下、感染症の不顕性化に注意しなければならない。現在、静注用インドメタシンナトリウムは、こうした有害事象による不利益の可能性をも凌駕する大きな利益が新生児に得られると期待されるとき、つまり動脈管開存症の閉鎖が児に緊要であり、本剤による児への不利益の可能性をも受容しなければならないと判断できる時にのみ用いられている。一方今日に至るまで、イ

ンドメタシンを投与して脳室内出血を予防しようとする治療法は、その有効性を示す信頼性の高い報告にもかかわらず、上記のような有害性のリスクがあるため、世界的にもなお普及するに至っていない。

冒頭に述べたように、脳室内出血は超低出生体重児の生命予後と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る。しかも脳室内出血は超低出生体重児では非常に高頻度に発病する。しかし現在に至るまで、脳室内出血を予防する方法の多くは一般的治療に委ねられてきた。つまり周産期管理法の改善の間接的な結果として本症が減少することが期待されてきたのであり、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。つまりこのように重篤な疾患に対する治療戦略としては余りに受動的であったと言わざるを得ない。そうした観点からは、静注用インドメタシンは今までに研究され報告されている脳室内出血の特異的な予防法の中では、最も効果的な薬物療法であると期待されている¹⁾。

本研究において、子どもの利益の確保を最優先したうえでのインドメタシンの静脈投与という点では、動脈管開存症に投与するのと同じ立場である。しかし超低出生体重児の脳室内出血を予防するために、出血の危険性の高いすべての超低出生体重児にインドメタシンを投与する点で、すでに動脈管開存症を発症した児にその閉鎖を目的として投与するのとは異なっている。つまり必ずしも脳室内出血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、有害事象の明らかなインドメタシンを投与する予防的投与である。したがって本研究ではインドメタシンの有害事象を大きく軽減する方法としての低用量持続静脈投与方法を採用して、血中濃度を通常使用方法の約1/3~1/6となるように改めることにより、新生児に対する不利益を最大限度回避しつつ、なおかつインドメタシンの脳室内出血予防効果の利益を証明しようとするものである。本研究が初期の目的を達成すれば、脳室内出血予防法としての新しい医療の道が開かれるので、将来生まれてくる超低出生体重児の intact survival 向上に寄与することが期待される。

この研究に関連する国外における研究状況としては、同一テーマで大規模な比較試験が二つ実施されている。1994年に発表された米国 NIH のコーディネートする「低用量インドメタシンによる脳室内出血予防試験」の結果では脳室内出血を有意に減少させ、中でも死亡と発達障害に関わる重症の3度・4度の出血を有意に減少させ、同時に動脈管開存症の閉鎖を有意に促進したとの結果を得て、同治療法は超低出生体重児に有効であると結論している²⁾。この研究において、インドメタシンは0.1mg/kg を数十分以内に静脈投与されたが、有害事象に関しては一時的な尿量減少の傾向以外は認められていない。1995年に開始された Medical Research Council of Canada の主管するインドメタシン国際無作為割付盲検試験³⁾は1998年4月に超低出生体重児1,200例をエントリーして終了し、フォローアップ期間中である。国際的に評価の高い Cochrane Systematic Review で本課題が取り上げられており、その結論は（1）インドメタシン早期投与は重症脳室内出血の発症予防に有効であること、（2）投与対象と投与方法をさらに詳細に検討するための比較盲検試験がなお必要であること、を明記している¹⁾。懸念された有害事象に関しては、重篤な副作用は報告されておらず、腎機能低下があっても可逆的で投与後に正常化しており、比較的安全に所期の目的が達成されたとしている。

(表 1 3) 同意説明文書

保護者の方へご協力をお願い

「脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」について

この文書は、当科に入院される出生体重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「脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」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、インドメタシ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、赤ちゃんにはどういう効果があるのか、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?) 中略
(インドメタシン静注とはどういう薬ですか?) 中略
(アメリカでくことが証明されたのなら、なぜ日本で再度研究するのですか?) 中略
(実際には赤ちゃんにどういうことをするのですか?) 中略

もう一度まとめますと

同意された場合：インドメタシ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、今までの研究結果から推定すると、脳室内出血と動脈管開存症が発症する危険率は投与しない場合に比べておよそ半分以下になります。死亡率もおよそ半分になります。一方ではインドメタシン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。

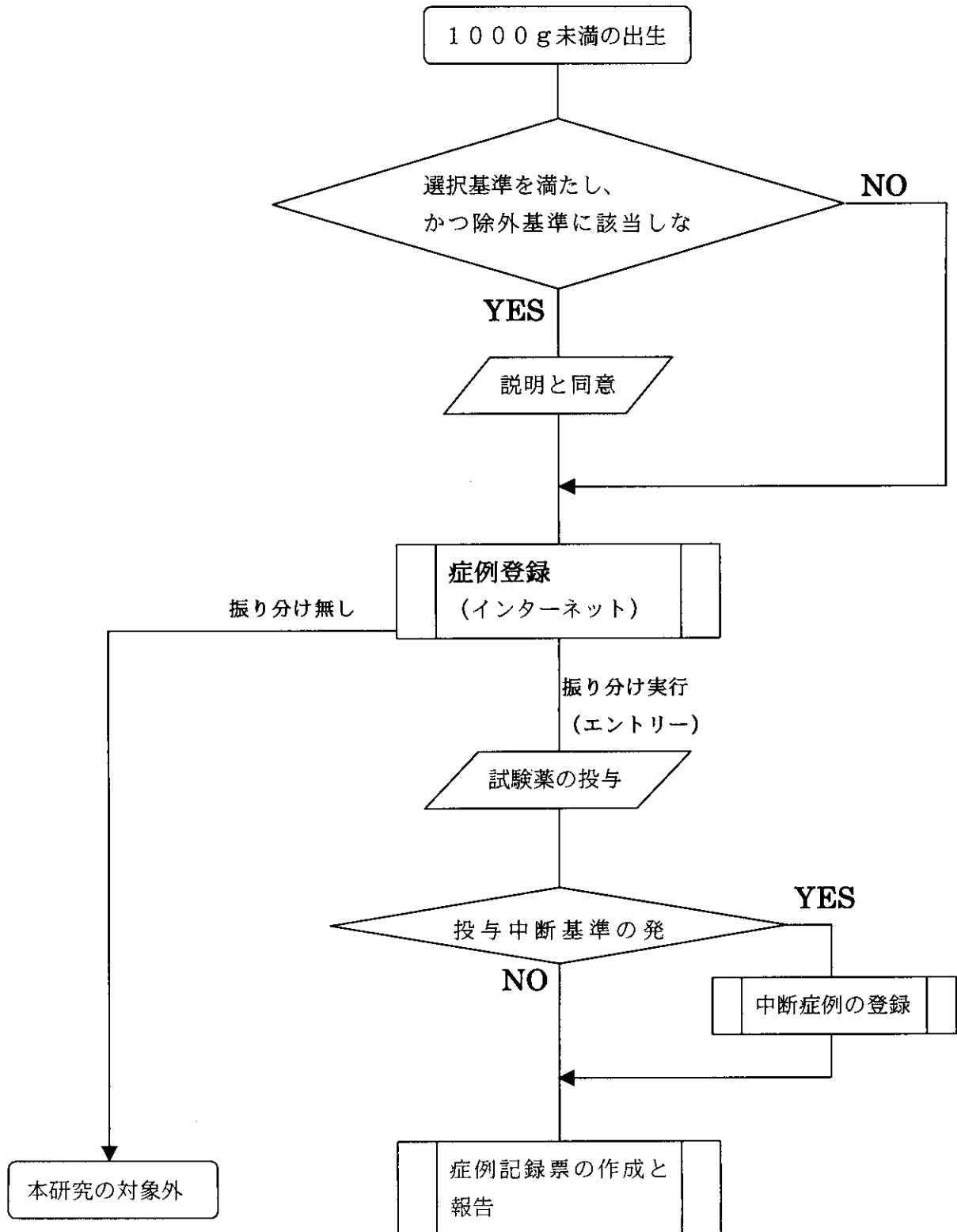
同意されない場合：従来から当科で行っている最善の治療を行います。その場合脳室内出血と動脈管開存症が発症する危険率、あるいは検査事項などすべて当科に入院されている他の同じような体重の赤ちゃんと同じです。

- (研究への参加、拒否および撤回の自由) 中略
(疑問的の相談は?) 中略
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。

(表14) Flow chart

症例登録の流れ



(表 1 5) 新規研究課題の要件

臨床的に重要な課題であること。その意義を明記する。

ネットワークで取り組む条件がそろっていること。

症例数、実施の難易度、endpointの明確さなどについて明記すること。

十分な文献考察が終了していること。

文献 review のまとめを添付すること。

その中で当該課題のこれまでの evidence を明記すること。

4. 提案が具体的であること。

審査方法

分担研究者が検討のうえ、NRN プロトコル委員会で審議する。その内容、結論を主任研究者が主催する諮問委員会に提出し、承認を得る。

新生児の虚血性脳障害予防に関する研究 PVL発症頻度の年次推移に関するアンケート調査

分担研究者 戸苺 創 名古屋市立大学医学部小児科助教授
研究協力者 藤本伸治、山口信行、田中太平（名古屋市立大学医学部小児科）

研究要旨：わが国における新生児医療の発展は、新生児および乳児死亡率の低下という多大な貢献をもたらしたが、一方で、低出生体重児に発症する脳性麻痺および、その責任病巣としての脳室周囲白質軟化症（PVL:Periventricular Leukomalacia）が注目されるようになった。今年度は、まずPVL発症頻度の年次推移を調査する目的で、一昨年に実施したPVL全国アンケート調査にて回答をいただいた施設のうち、93/94年にルチーンで頭部エコーあるいはMRI/CTを行っていた78施設を対象に、アンケート調査を実施した。69施設（88.5%）から解答が得られ、前回の報告に比してあまり変化はなく在胎24から29週でピークを認めた。エコー診断でのPVL頻度は4.9%と、90/91年の4.8%、93/94年の4.9%と比較して全く変動がなく、MRI/CT診断での頻度では6.9%で、90/91年の7.9%、93/94年の7.7%と比較して減少傾向にあるようにみえた。そこで、より正確な変動を把握するために、各時期を通じてエコー（26施設）およびMRI/CT検査（12施設）を行っている施設に限定したところ、90/91年、93/94年、96年で、エコー診断で各々4.3%、4.9%、5.6%、MRI/CT診断で各々8.6%、10.3%、10.8%と、エコー、MRI/CTともに増加傾向にあることが判明した。

A. 研究目的：

わが国における新生児医療の発展は、新生児および乳児死亡率の低下という多大な貢献をもたらしたが、一方で、低出生体重児に発症する脳性麻痺および、その責任病巣としての脳室周囲白質軟化症（PVL:Periventricular Leukomalacia）が注目されるようになった。近年、多くのNICUの現場では、新生児領域に虚血性疾患としてPVLという疾患概念が導入されて以来、たとえ状態が安定している極低出生体重児であっても、NICU退院時にすらPVLを発症しているのではないかと、後に脳性麻痺（CP）を発症するのではないかとという危惧を捨てきれないでいる。退院するまでに最も頼りになる筈の頭部エコー検査ですら、その検出率が約65%である事実が判明している以上、きわめて残念ながら、2歳あるいは3歳になって完全に四肢の運動機能が正常であることが確認できるまで、まったく安心出来ないのが現状である。このような状況下で、一人でもCPをなくしたいという我々新生児科医の願望が、PVLの発症病態の解明、さらにはPVLの発症予防に向けての研究活動の原動力となっている。今年度は、まずPVL発症頻度の年次推移を調

査する目的で、一昨年に実施したPVL全国アンケート調査にて回答をいただいた施設のうち、93/94年にルチーンで頭部エコーあるいはMRI/CTを行っていた施設を対象に、アンケート調査を実施した。最大の目的はここ数年でPVLの発症頻度が減少傾向にあるか否かを明らかにすることと、実態を把握することで今後の予防に向けた方針を決定することである。

B. 研究方法：

一昨年、新生児医療連絡会の会員の属する全国の165のNICU施設にアンケートを送付し、96施設（58.2%）から回答を得たが、その折り、ルチーンの頭部エコー検査は在胎32週以下の未熟児全例もしくはほぼ全例に行っている施設は、78/88（88.6%）であった。そこで、これらルチーンで頭部エコーあるいはMRI/CTを行っていた施設を対象に、96年一年間を対象として一昨年同様のアンケート調査を実施した。

C. 研究結果：

69施設（88.5%）から解答が得られた。表1（エコー）および表2（MRI/CT）に、その在胎週数別PVLの発症頻度を示す。前回の報告

に比してあまり変化はなく在胎24から29週でピークを認めている。エコー診断でのPVL頻度は4.9%と、90/91年の4.8%、93/94年の4.9%と比較して全く変動がない。MRI/CT診断での頻度では6.9%で、90/91年の7.9%、93/94年の7.7%と比較して減少傾向にあるようにみえる。そこで、より正確な変動を把握するために、各時期を通じてエコー（26施設）あるいはMRI/CT検査（12施設）を行っている施設に限定したところ、90/91年、93/94年、96年で、エコー診断で各々4.3%、4.9%、5.6%、MRI/CT診断で各々8.6%、10.3%、10.8%と、エコー、MRI/CTともに増加傾向にあることが判明した。PVLの発症頻度の年次変動に関しては表3、4のデータの方が信頼度が高いことから、残念ながら、わが国の新生児医療をもってしても、PVLは減少どころか増えている可能性すらあることになる。

また、CP例中のPVLの占める割合を検討した所、96年のCP例中のPVLは134/206（65.0%）で、90/91年の62.6%、93/94年の62.9%と比較してあまり変化はなかった。さらに、多胎児のPVL発症率は50/587（8.5%）で、全体の6.9%よりはやや高かった。

D. 考察：

近年の新生児医療にあって、虚血性疾患としての脳室周囲白質軟化症（PVL）の発症病態の解明、治療、予防は、今や避けて通れない最大の関心事と言えよう。また、このことは世界的に普遍的な現象とも捉えられている。産科学、小児神経学、療育まで含めれば恐らく我が国のPVL研究に携わる人口は世界で最も多く、いわゆるPVL研究に関する限り、先進国に位置するとも言われている。わが国の厚生省においても、PVLの予防が後のCP発症の予防に直結することに早くから気付き、平成7年よりCLD（慢性肺障害）と並んで一疾患単位としての研究班組織を結成して検討の場を提供してきた。平成9年度の構成員は、分担研究者：戸苺 創（名古屋市立大学小児科）、研究協力者：高嶋幸男（国立精神神経センター神経研究所疾病2部）、船戸正久（淀川キリスト教病院小児科）、吉岡 博（京都府立医科大学小児科）、茨 聡（鹿児島市立病院周産期センター新生児科）であり、その他多くの研究協力者の協力を得て、多方面に渡る研究が遂行され、今までにいくつかの成果が得られている。

成果の一部を紹介すると、まず、研究班で脳室周囲白質軟化症（PVL）の診断規準を作成し、共通の診断基準を用いることで今後の研究がより正確なものになるものと期待されている。次に、全国の主要なNICU施設（166施設）に対

して脳室周囲白質軟化症（PVL）のアンケート調査を実施し発症頻度を調査し、本年度の研究に対する基礎資料となっている。即ち、1993年と1994年出生例で見ると32週未満の低出生体重児におけるPVLの頻度はエコーで4.9%、MRIで7.7%であり、約2/3はエコーで診断され、残りの約1/3がMRIで診断されていた。エコー診断でみると、1990年と1991年出生例で4.8%から1993年と1994年で4.9%へ、同様にCT/MRI検査で7.9%から9.1%と不変もしくはやや増加傾向であったことが判明した。平均在胎週数は27週であったが、これはフランスにおいて、32週未満のPVLの発症頻度が9.2%で、その平均週数も28週と、わが国の厚生省研究班のそれと酷似していることが判明している。即ち、PVLを発症した児の多くがCPに進展することを考えると、最新鋭の医療機器で最高の医療をもってしても極低出生体重児の約1割がCPになっている事実は、世界的に普遍的な現象と捉えることが出来る。さらに、今年度の経年的調査によって、これらの傾向が決して減っていないことも確認された。

また、昨年度までの研究で、PVLのMRI所見と神経学的予後の関連を検討し、側脳室白質容量の減少の程度（grade分類）とCPの重症度に相関を認めている。grade 2では軽度両麻痺から四肢麻痺までであり、grade 3では中等度両麻痺から四肢麻痺までであり、grade 4ではすべて四肢麻痺であった。また、白質容量の減少のgradeと知的障害(MR)の程度にも相関を認めている。このように、側脳室白質容量の減少のgradeが最も神経学的予後との関連があることが明らかになっているが、このことは病態解明の糸口ともなる所見である。個別研究成果として、病理学的に広いPVLは超音波診断でき、限局性のPVLでは神経学的後障害は少いこと（高嶋ら）、出生前のPVL発症危険因子として、高度変動一過性徐脈および持続性徐脈が重要なこと（茨ら）、また、無呼吸発作は、PVLの原因ではなく、その合併症である可能性のあること（茨ら）、出生後の因子の検討から、7日以内に低CO2血症があった症例がPVL群に多いこと（船戸ら）、両側頸動脈閉塞後Doxapramを腹腔内投与したラットでは白質粗鬆化の程度強く、発達脳の白質病変形成に脳環流が関与している可能性のあること（吉岡ら）、等が示唆された。発症病態に関するこれらの研究から徐々にその全容が明らかになりつつある。本症は、血管の発達に未熟性があつた所へ何らかの原因で虚血が発症し、まず軸索に変化が招来し（Axonal disruption）、次いで梗塞用の変化である凝固壊死（Coagulation necrosis）が起こるものと理解されている。その結果、オリ

ゴデンドログリアが死滅し (Oligodendroglial cell death)、しばらくしてその部位は嚢胞 (Cyst) を形成することとなる。この過程には、種々の因子が絡むものと思われ、その代表的な因子としては、虚血が生じる過程では、自動調節能 (Autoregulation) の未熟性や、脳血管の平滑筋の未発達や極度の低酸素血症や高炭酸ガス血症のために生じる圧依存性脳血流 (Pressure passive CBF) が挙げられる。また、虚血が生じた部位で発生する TNF α 、IL-6、一酸化窒素などのサイトカインやラジカル、さらにはエンドトキシンなどは、細胞障害に直接関与することが判明している。また、フリーラジカルは同時に、オリゴデンドログリアの発達が著明なこの時期には大量の鉄を必要とするため細胞内に高濃度に存在するが、この鉄と先のフリーラジカルがカップリングしてさらに毒性の高いヒドロキシラジカルを作ることにも深く関与していると考えられている。

現時点で取りうる対策として、実際の臨床上でいくつか試みられているが、決して確立されたものはない。むしろ理論的なレベルで論じられているに過ぎないとも言える。例えば、脳血流を一定に保とうとする自動能の未熟性および圧依存性の脳血流に対しては、過度の脳血流の上下変化を避け、過度の低酸素血症、高炭酸ガス血症も避けるよう努力されている。同時に、過度の低炭酸ガス血症も脳血流を低下させる点で多くの施設でかなり意識的に避ける治療が行なわれている。各種のサイトカインを発生することが明らかな感染症は極力抑え、再還流で問題となるラジカルに対してはラジカル消去剤 (Radical scavenger) や膜の安定化を促すといわれるステロイド剤などが考慮される。また、現場で生じる細胞障害に対しては、カルシウムチャンネルブロッカーやマグネシウムが考えられているが、いずれも十分な検討は済んでいない。

今年度の経年的調査で、その発症頻度が決して低下していない現状が判明した以上、我々に課せられた責務は大きい。効果的な予防対策を企画し、それを検証することが急務である。そこで、次年度には、全国 NICU41施設の協力を得て、多施設共同研究に発展出来ればと考えている。これは、現代では全く当たり前の治療法である人工換気療法において、胸腔内圧の上昇、ひいては脳血流への影響がある点に注目し、自発呼吸を利用した nDPAP(nasal Directional Positive Airway Pressure)を導入することで、PVLあるいは CLD の減少が期待出来ないかを検討する機会となるものである。約 2 年を要する正式な RCT の形式を踏襲し、仮に PVL の発症が少しでも予防出来ることが判明した場合には、多くの NICU へ人工呼吸療法の見直しを迫るもの

なろう。

本性の発症に關与する複数の病因のうちの一部に対しての検討に過ぎないが、仮にほんの一部の CP のみが防がれるに過ぎなくとも、その一例一例の家庭にあっては、きわめて大きな貢献を与えるものと期待される。

E. 結論 :

以上より、今回の調査では、90/91年、93/94年、96年と経年的推移をみても、PVL の発症は減少しておらず、MRI/CT 検査を行っている施設に限定した場合にはむしろ増加傾向にあった。この実態は、現代の医療をもってしても改善がみられないことを意味しており、何らかの新しい試みを施さねばならないことを意味している。

F. 研究発表 :

1. 論文発表

- 1) Muramatsu K, Fukuda A, Togari H, Nishino H.: Topography of hypoxic injury proved by argyrophilia in postnatal rat brain. *Pediatr. Neurol.* 16:105-113, 1998
- 2) Muramatsu K, Fa, Togari H, Wada Y, Nishino H.: Vulnerability to cerebral hypoxic-ischemic insult in neonatal but not in adult rats is in parallel with disruption of the blood-brain barrier. *Stroke* 28:2281-2289, 1998
- 3) Fujimoto S, KM, Uemura O, Iwasa M, Ando T, Katoh T, Nakamura C, Maki N, Togari H, Wada Y.: PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet* 352:873-875, 1998
- 4) Fujimoto S, Togari H, Takashima S, Funato M, Yoshioka H, Ibara S, Tatsuno M.: National survey of periventricular leukomalacia in Japan. *Acta Paediatr Jap* 40:239-243, 1998
- 5) 村松幹司, 山田恭聖, 戸苅 創 : 中枢神経系と一酸化窒素。日本周産期学会誌 16:25-29, 1998
- 6) 戸苅 創, 藤本伸治, 山口信行, 田中太平 : PVL の早期診断—発症機序解明とその対策に向けて。日本新生児学会雑誌 34:746-749, 1998

2. 学会発表

- 1) 戸苅 創 : 新生児薬物療法をめぐる諸問題—一酸化窒素。第 4 2 回日本未熟児新生児学会 (於沖縄) 平成 9 年 11 月
- 2) 戸苅 創 : 新生児中枢神経疾患の診断と治療。第一回日本未熟児新生児学会セミナー (於長野) 平成 9 年 8 月
- 3) 戸苅 創 : 新生児中枢神経疾患の診断と治療。第二回日本未熟児新生児学会セミナー (於長野) 平成 10 年 8 月

表1 エコー診断での在胎週数別 PVL 頻度 (96年出生例) 69施設

| | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 在胎 人数 | <24 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 計 |
| PVL | 34 | 102 | 146 | 167 | 220 | 266 | 299 | 388 | 434 | 566 | 2617 |
| 頻度% | 1 | 5 | 13 | 9 | 16 | 21 | 16 | 19 | 19 | 8 | 127 |
| | 2.9 | 4.9 | 8.9 | 5.4 | 7.3 | 7.9 | 5.4 | 4.9 | 4.4 | 1.4 | 4.9 |

表2 MRI(CT)診断での在胎週数別 PVL 頻度 (96年出生例) 69施設

| | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|------|
| 在胎 人数 | <24 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 計 |
| PVL | 40 | 98 | 142 | 167 | 217 | 263 | 288 | 368 | 418 | 543 | 2537 |
| 頻度% | 2 | 5 | 14 | 14 | 18 | 29 | 32 | 25 | 23 | 13 | 175 |
| | 5.0 | 5.1 | 9.9 | 8.4 | 8.3 | 11.0 | 11.1 | 6.8 | 5.5 | 2.4 | 6.9 |

表3 90/91年、93/94年と96年出生例の P V L 頻度の比較
(3時期ともデータ有効施設に限る)

| 出生年 | 施設数 | 90/91年 | 93/94年 | 96年 |
|---------|-----|---------------|-----------------|---------------|
| エコー | 26 | 92/2151(4.3%) | 116/2390(4.9%) | 65/1161(5.6%) |
| MRI(CT) | 12 | 79/922(8.6%) | 114/1106(10.3%) | 56/518(10.8%) |

表4 93/94年と96年出生例の P V L 頻度の比較
(両時期ともデータ有効施設に限る)

| 出生年 | 施設数 | 93/94年 | 96年 |
|---------|-----|----------------|---------------|
| エコー | 40 | 156/3170(4.9%) | 96/1660(5.8%) |
| MRI(CT) | 27 | 162/2185(7.4%) | 90/1135(7.9%) |

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

分担研究者 上谷良行 神戸大学小児科助教授
研究協力者 板橋家頭夫 浦和市立病院

研究要旨：新生児の後障害防止のために重要な位置を占める栄養管理、特に NICU 退院後の栄養管理について検討した。退院後の栄養管理に対する認識についてアンケート調査したところ、現在の栄養管理では必ずしも満足しておらず、低出生体重児の退院後に専用を用いるフォローオンミルクの開発を望む意見が強かった。退院後の哺乳量調査においては一時的ではあるが体重当たり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。今後、欧米ですでに市販されているフォローオンミルクの組成を参考に、わが国独自のミルクを開発し、その有効性と安全性について検討する必要がある。

A. 研究目的

後障害防止に向けた新生児医療のあり方を追及する上で、脳の発達臨界期でもある新生児期の栄養管理は最も重要な位置を占める。新生児早期の栄養管理についてはこれまでに多くの検討が行われてきたが、新生児集中治療施設 (NICU) を退院してからの栄養管理についてはほとんど検討されていないといっても過言ではない。今回はハイリスク新生児、主として早産児が後障害なく成長するために NICU 退院後の栄養管理がいかにあるべきかを追及することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

1. 退院後の栄養管理の現状と問題意識の把握

平成9年度厚生省心身障害研究「子どもの健康と栄養に関する研究」研究班において実施した「極低出生体重児の退院後の栄養管理に関するアンケート調査」に加えて、①早産・低出生体重児に対する現在の退院後の栄養管理についての満足度、②早産・低出生体重児の退院後に専用を使用する特別なミルク（フォローオンミルク）を開発する必要があるかを追加アンケート調査した。

2. 退院後の症例の哺乳量調査

退院後の症例についての哺乳量調査を実施し、実際の栄養摂取について検討した。

(1) 横断的調査：対象は在胎週数33週未満、出生体重1800g未満のNICU退院児で調査項目としては①乳汁の種類、摂取量を退院後6ヶ月まで調査する（哺乳量調査のための哺乳日誌を作成する）。具体的には生後4週まで毎週3日ずつ、以後月1回来院前または後3日間調査する。②月1回血液・生化学検査（CBC, Ca, P, Al-P）③月1回身体発育測定（体重、身長、頭囲）④月1回服用薬剤、特にビタミンD、鉄剤、Ca・P製

剤の服用について調査した。

(2) 縦断的調査：調査依頼施設毎にそれぞれの対象症例を縦断的に経時的に哺乳量を追跡調査する。調査内容は横断的調査と同様とした。

3. 退院後ミルク（フォローオンミルク）の試作と有用性の多施設共同研究

欧米におけるフォローオンミルクの組成を検討した上でわが国におけるミルクの組成について検討する。さらにそのミルクを試作し、有用性・安全性を検討するための多施設共同研究を計画する。

C. 研究結果

1. 退院後の栄養管理の現状についてのアンケート結果

全国の新生児医療施設180施設（新生児連絡会参加施設）にアンケート送付して102施設より回答を得た（回収率：60%）

- 現在の退院後栄養管理の満足度：

| | |
|---------|------|
| 満足している | 26施設 |
| 満足していない | 74施設 |
- フォローオンミルクの必要性について：

| | |
|-------|------|
| 是非必要 | 13施設 |
| あれば使う | 77施設 |
| 必要ない | 11施設 |

「必要ない」の11施設中

7施設 現在の栄養管理に満足

4施設 現在の栄養管理に満足していない

2. 退院後の症例の哺乳量調査

1. で実施したアンケート調査により、哺乳量調査に協力すると回答した62施設に対して横断的調査票を送付し、回収した。

横断的調査集計結果のまとめを表1に示す。86症例、93ポイントの哺乳量調査が可能であった（平均在胎週数29.4週、平均出生体重1229g）。退院

後月齢と修正月齢とはほとんど差はなかった（分娩予定日近くに退院した）。生後6ヶ月までの総哺乳量は月齢とともに増加した。体重当たりの哺乳量は、修正2週が最も多く191ml/kg/dで、次第に減少した。修正1ヶ月では最大276ml/kg/dにまで及ぶことがあり、修正3ヶ月までは最大哺乳量が200ml/kg/dを越えていた。

また、血液生化学検査値の推移をみると、ヘモグロビン値は月齢が進むにつれて上昇し、Ca、P値は特に変化しなかったが、Al-P値は修正1、2ヶ月で最高値をとった後徐々に低下した。

3. フォローオンミルクの試作と有用性の多施設共同研究

欧米で既に市販されている2種類のフォローオンミルクを参考にして組成の原案を作成した（表2）。基本的に通常の調整粉乳と未熟児用ミルク（NICU入院中に使用）の中間的な組成とし、エネルギー、蛋白を強化するとともに特に不足する鉄とビタミンDを強化した。

この試作乳の有用性の検討のために多施設共同試験を実施する方向で準備している。

D. 考察

新生児、特に低出生体重児の生存率の向上により、その長期の予後が注目されている。超低出生体重児の予後の全国調査においても頻度は多くはないものの、さまざまな後障害を持つことが報告され、これらの児に対するサポートと発生予防に向けた周産期医療の向上が重大な課題であると指摘されている。その対策のひとつとして新生児期の栄養、特にNICU退院後の栄養についてはわが国においては今まで十分に検討されたとは言い難く、既に退院後の低出生体重児のためのフォローオンミルクが市販されている欧米と大きな隔りがある。低出生体重児の栄養を考える際に常に問題となるのは何を目標とするかであり、退院後の栄養についても同様にはっきりとした目標の設定がない。精神運動発達については言うまでもないが、身体発育については理想的には成熟新生児と同様の発育ということになるが、非現実的である。これまではNICU入院中の児のための栄養管理については、蛋白、エネルギー、Ca、P、ビタミンDが特に注目され、強化する方向で経過してきたが、退院とともにさほど綿密に管理されなくなっている。そこで実際に退院後の栄養管理について、第一線の新生児担当医師がどのように考えているのか現状認識のためにアンケート調査したところ、現在の栄養管理については決して満足すべき状況ではないとの認識が大半を占めた。すなわち、現在の栄養管理では発育を含めた広い意味でのintact survivalは達成できないと考えられる。この現状を少しでも改善するために欧米で使用されているフォローオンミルクをわが国においても導入すべきかをアンケートしたところ、導入

が不可欠であるとするものは約13%で、75%は導入に積極的ではないものの必要性を感じており、全体として約90%が導入に肯定的な意見であった。導入の必要がないとするものは10%みられ、その理由として現在の栄養管理で満足しているもの、満足していないが強いて新しいミルクを導入する必要はなく、現有のミルクで工夫すればよいとの意見であった。従って、フォローオンミルクが導入されれば、少なくとも大半の施設で使用を勧めることになり、退院後の栄養管理に対して意識向上のきっかけになる可能性は大きいと考えられる。

NICU退院後に実際にどの程度の栄養管理が行われているのか、哺乳量調査を実施した。NICU退院後も母乳中心で栄養をすすめることが一般的であるとの調査結果もあるため1）、正確な哺乳量を知るために人工栄養児のみを対象として調査を実施した。その結果、総哺乳量は6ヶ月まで増加するものの、体重当たりの哺乳量は修正2週で最大191ml/kg/dとなり、以後減少した。特に注目すべきは修正1ヶ月で最大276ml/kg/dにまで哺乳量がおよぶことがあり、フォローオンミルクの導入に際しては過剰摂取に対して特に注意が必要であると思われた。

以上の調査結果を踏まえて、フォローオンミルクの開発を試みた。このミルクは、これまでの入院中の未熟児に対する未熟児用ミルクが、医師の指示により投与量を決定し、哺乳状態を管理できる状況にあるのに対して、家庭で児が欲するままに制限なく与えることができる状況にある事が決定的な違いであり、その点を十分に考慮する必要がある。従来の未熟児用のミルクを退院後も継続して哺乳することは、哺乳量の増加傾向を考えた場合適切でない判断した。一方成熟児用の調整粉乳では鉄やカルシウムなど需要を満たしきれない部分もあると考えられる。従って、基本的に未熟児用のミルクと調整粉乳との中間的な組成で、蛋白、エネルギー、鉄、カルシウム、リンを強化したものを考えた。今後このミルクを試作し、その有効性と安全性について多施設共同研究として検討を加える予定である。

さらに、現在退院後の栄養は母乳栄養が中心であることを考えると、今後母乳栄養を基本とした退院後の栄養管理法について検討する必要がある。

E. 結論

早産・低出生体重児の後障害防止のためにNICU退院後の栄養管理は重要であり、その主体となるフォローオンミルクの開発が望まれる。

表1 退院後の哺乳量調査結果

| | 症例数 | 在胎週数 | 出生体重 | 哺乳量 | | | 哺乳量/kg | | | 体重 |
|-------|-----|-----------|-----------|----------|------|-----|---------|-----|-----|------------|
| | | | | 平均(SD) | 最大 | 最小 | 平均(SD) | 最大 | 最小 | |
| 修正2週 | 13 | 30.7(1.4) | 1400(170) | 636(90) | 813 | 480 | 191(20) | 221 | 164 | 3342(390) |
| 修正1ヶ月 | 24 | 29.5(2.7) | 1237(288) | 671(192) | 1050 | 420 | 188(37) | 276 | 132 | 3539(656) |
| 修正2ヶ月 | 8 | 26.9(2.7) | 1003(248) | 671(86) | 790 | 560 | 174(21) | 206 | 141 | 3918(739) |
| 修正3ヶ月 | 13 | 28.9(2.3) | 1179(197) | 750(135) | 1000 | 465 | 140(33) | 217 | 93 | 5463(747) |
| 修正4ヶ月 | 18 | 28.2(2.3) | 1071(268) | 844(115) | 1100 | 670 | 145(23) | 174 | 97 | 5900(751) |
| 修正6ヶ月 | 17 | 29.7(2.1) | 1308(297) | 814(154) | 1123 | 500 | 114(26) | 165 | 75 | 7285(1188) |

| | 症例数 | Hb | Ca | P | Al-P | Drug |
|-------|-----|-----------|-----------|----------|------------|---------------|
| | | 平均(SD) | 平均(SD) | 平均(SD) | 平均 (SD) | |
| 修正2週 | 13 | 9.8(0.9) | 10.1(0.5) | 6.5(0.3) | 866 (345) | Fe-5, VitD-7 |
| 修正1ヶ月 | 24 | 10.0(1.4) | 10.3(0.3) | 6.5(0.7) | 1168 (483) | Fe-13, VitD-9 |
| 修正2ヶ月 | 8 | 11.9(1.7) | 10.5(0.4) | 6.4(0.5) | 1187 (204) | Fe-2, VitD-3 |
| 修正3ヶ月 | 13 | 11.8(0.9) | 10.2(0.6) | 6.3(0.7) | 1056 (384) | Fe-3, VitD-5 |
| 修正4ヶ月 | 18 | 12.6(1.1) | 10.8(0.5) | 6.6(0.6) | 937 (276) | Fe-4, VitD-1 |
| 修正6ヶ月 | 17 | 12.5(1.3) | 10.6(0.5) | 6.0(0.5) | 699 (247) | Fe-3, VitD-2 |

表2 退院後用ミルク組成案 (100ml当り)

| 表示成分 | | 組成案 | NeoCare Ross Lab. | PremCare Farley's | 未熟児用 ミルク | 調整粉乳 |
|--------------------------------|--------|-------|----------------------|----------------------|-------------|-------|
| たんぱく質 | (g) | 1.85 | 1.93 | 1.85 | 2.03 | 1.64 |
| 脂質 | (g) | 3.78 | 4.09 | 3.96 | 4.05 | 3.51 |
| 糖質 | (g) | 7.60 | 7.66 | 7.24 | 8.07 | 7.20 |
| 灰分 | (g) | 0.392 | | | 0.45 | 0.299 |
| 調乳濃度 | (%) | 14 | 約14.5? | 14 | 15 | 13 |
| 熱量 | (kcal) | 71.5 | 74.4 | 72.0 | 76.5 | 66.7 |
| ビタミン A | (IU) | 280 | 342 | 100(mg) | 750 | 234 |
| D | (IU) | 57.4 | 59.5 | 1.3(mg) | 375 | 45.5 |
| K | (mg) | 3.5 | 8.2 | 6.0 | 3.8 | 3.3 |
| リノール酸 | (g) | 0.46 | 0.56 | 0.47 | 0.47 | 0.43 |
| α-リノレン酸 | (g) | 0.06 | | 0.06 | 0.06 | 0.05 |
| カルシウム | (mg) | 68.6 | 78.1 | 70 | 73.5 | 49.4 |
| リン | (mg) | 42 | 46.1 | 35 | 48.75 | 27.3 |
| ナトリウム | (mg) | 22.4 | 24.6 | 22 | 33 | 20.8 |
| カリウム | (mg) | 75.6 | 105.6 | 78 | 97.5 | 70.2 |
| 鉄 | (mg) | 1.19 | 1.34 | 0.65 | 1.50 | 0.78 |
| 亜鉛 | (mg) | 0.60 | 0.89 | 0.60 | 0.54 | 0.35 |
| 浸透圧 (mOsm/kg・H ₂ O) | | 288 | 290 | 280 | 305[14%] | 288 |

ウイルス母子感染防止に関する調査研究

分担研究者 白木和夫 鳥取大学教授（小児科学）
研究協力者 大石 浩 岩手県予防医学協会
藤沢知雄 防衛医科大学 小児科講師
能登裕志 浜松医科大学 産婦人科講師
森島恒雄 名古屋大学 保健学科教授
長田郁夫 鳥取大学 小児科助手

研究要旨：1)東北と中部の二つの県において過去数年間にわたり学童の疫学調査を行なった結果、「B型肝炎母子感染防止事業」による感染防止が開始された 1986 年以降に出生した児の HBs 抗原陽性率は 0.03～0.06%で、それ以前に出生した児に比べほぼ 10 分の 1 に低下してきていることが明かとなった。2)新生児期に HB ワクチン投与を開始した場合の抗体産生について検討した。3)平成 7 年度から「B型肝炎母子感染防止事業」の改定が行われた結果、対象児の感染防止処置等の集計が不可能となったため、これに替わる感染防止実施状況調査システムを構築し検討した。4)C型肝炎ウイルスキャリアである妊婦からの出生児の感染率を全国 3 地域において前方視的に調査したところ、おおむね 10%の児に感染が認められた。5) C型肝炎ウイルスの母子感染の要因について調査中である。

I. 研究の総括報告

A. 研究目的と方法

1. B型肝炎ウイルスの母子感染

「B型肝炎母子感染防止事業」による乳児の感染予防処置は 1986 年 1 月から開始されたが、この事業の長期的な効果を知るため、全国 2 地域において学童の B型肝炎ウイルス感染状況を調査して、予測どおり小児の HBVキャリアが減少したか否かを明らかにする。

本事業は 1995 年 4 月から健康保険給付に移管されるとともに HBe 抗原陰性 HBV キャリア妊婦からの出生児にまで対象が拡大された。その結果、これまで公費負担の申請数から把握できた本事業の実施状況調査が困難となったので、新たな調査システムを構築する必要性が生じた。鳥取県全

県を対象として感染防止実施状況を把握するためのモニタリングシステムを構築する。

感染防止のための HB ワクチン接種開始時期は我が国では生後 2 か月であるが、諸外国では新生児期に開始されている。現在の HB ワクチンを新生児期に接種した場合の HBs 抗体産生状況を明らかにする必要がある。生後 1 週以内にワクチン接種を開始し、その短期的効果と長期的効果を明らかにするために本年度より前方視的に調査検討する。

2. C型肝炎ウイルスの母子感染

C型肝炎ウイルスの母子感染があることは、すでに明らかになったが、その感染率、要因に関しては不明な部分が多い。全国のいくつかの地域において一般妊婦をスクリーニングし、発見された C型肝炎キャリア

妊婦からの出生児を前方視的に追跡調査し、感染率を明らかにするとともにその要因を検討する。これによって high risk group を明らかにし、将来、ワクチンができた場合に感染防止処置を行うべき対象を明確にする。

B. 研究結果と考察

1. B型肝炎ウイルスの母子感染

a. 「B型肝炎母子感染防止事業」の長期効果（大石、能登）

これまでの「B型肝炎母子感染防止事業」実施状況調査から、本事業の結果、我が国の小児の HBs 抗原陽性率は、事業開始前には 0.26%であったものが 0.03%にまで低下したと推算される。

岩手県の小学校児童について毎年行われている調査によると、小学校4年生の HBs 抗原陽性率は、1978年生まれの見では 0.94%であったものが、県内で部分的に感染防止処置の治験が行われた 1981年～1985年生まれの学童では 0.47%～0.16%、厚生省事業による感染防止処置が始まった 1986年以降に生まれた学童では 0.03%～0.06%にまで低下した（大石）。

静岡県下小学校5、6年生の HBs 抗原陽性率は 1986年～1993年はおおよそ 0.3%前後で推移していた。静岡県では 1980年より試験的に B型肝炎母子感染予防が開始されたが、1984年以降の出生児が調査対象となった 1995年、1996年、1997年では 0%～0.05%に低下した（能登）。これらの調査結果は前記の推定値の妥当性を示している。

HBV の水平感染がほぼ消失した我が国においては将来は全人口の HBV キャリア率がこの程度にまで低下し、40～50年後には B型肝炎ウイルス感染に基づく慢性肝炎、肝硬変、肝臓は我が国ではほとんど見られなくなるものと予測される。

b. B型肝炎母子感染防止処置実施状況調査システムの構築（白木、長田）

妊婦の HBe 抗原検査、対象乳児の感染防止処置の全てが健康保険適応に移管されたことにより、全国的に実施数を把握することは不可能となった。そこで、実施状況を把握するシステムの構築を鳥取県全県で試みた（白木、長田）。

鳥取県において県、保健所、日本母性保護産婦人科医会鳥取県支部、日本小児科医会鳥取県支部の協力の下に別に示すようなモニタリングシステムを構築し、平成7年4月以降の出生児についてモニタリングを開始しているが、現在までのところ全県下の実施状況がおおむね把握できている。この方式は産科医、小児科医の協力が得られ易い地方では実際に可能な方法であるが、大都市では不可能で別の方式を検討する必要がある。

2. C型肝炎ウイルスの母子感染

（白木、長田、藤澤、森島）

前方視的調査による HCV-RNA 陽性妊婦からの母子感染率はおおむね 10%であった。鳥取県では HCV-RNA 陽性妊婦からの出生児で経過観察が可能であった 59例のうち 6例に感染が確認された（10.2%）。埼玉県で HCV 抗体陽性妊婦 73例から生まれた 80例のうち感染例が 9例（11.3%）あり、うち持続感染が 5例（6.3%）、一過性感染が 4例（5.0%）であった。名古屋市では HCV-RNA 陽性妊婦 183例から生まれた児のうち 17例（9.3%）に感染が認められたが、持続感染は内 11例で、6例は一過性感染であった。持続感染、一過性感染に関する因子は不明であり、今後さらに例数を増やすとともに感染児の長期追跡調査が必要と考えられる。

感染の要因として各種母体要因、分娩要因、授乳などを検討した。感染要因として

妊婦の HCV-RNA 量が多いことが判明した。また妊婦の C 型肝炎ウイルスのうち免疫複合体をつくっているものが多い場合に感染率が低い傾向が認められたが、その他の要因では有意差が認められなかった。

C. 結論

我が国において 1985 年に開始された厚生省「B 型肝炎母子感染防止事業」により、小児の HBs 抗原陽性率はおおよそ 10000 人当たり 3 人となり、それ以前の 10 分の 1 に減少したことが明らかとなった。この結果、この感染防止処置が現在の実施率で引き続き行われれば、将来的には我が国では B 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変、肝癌はほとんど見られなくなるものと期待される。

C 型肝炎ウイルスにも母子感染が起こることが前方視的調査で明らかになり、その感染率はこれまでの報告より高く、おおよそ 10% であることが明らかとなった。しかし一部には生後 1~2 年でウイルスが検出されなくなるものがあることが明らかとなり、今後さらに注意深い追跡調査が必要と考えられた。感染要因の一つには妊婦のウイルス量が多いことが、明らかとなったが、他の要因についてもさらに検討が必要と考えられた。

D. 研究発表

1. 論文発表

(1) 十河 剛, 藤澤知雄ほか: C 型肝炎ウイルス母子感染の長期経過. 小児感染免疫. 1998, 10: 303-308

(2) T Fujisawa, et al. : Spontaneous remission of chronic hepatitis C in children. Eur J Pediatr. 1997, 156; 773-776

(3) H Komatsu, T Fujisawa et al: Hepatitis G virus infection in young patients with chronic hepatitis C. J Med Virol. 1999 (in printed)

(4) 小松陽樹, 藤澤知雄ほか: C・G 型肝炎ウイルス感染症の治療と管理. 小児内科. 1998. 31: 220-225

(5) Okamoto M, Nagata I, Murakami J et al: Shift in the buoyant density of HCV particles in infants infected by mother-to-infant transmission. Pediatrics International 41(4) (in press), 1999

2. 学会発表

(1) 乾あやの, 藤澤知雄ほか: C 型肝炎ウイルス母子感染が一児のみにみられた双胎例. 第 34 回日本新生児学会. 1998. 7. 12-14. 福岡

(2) 乾あやの, 藤澤知雄ほか: HCV 母子感染 17 例の検討. 第 2 回肝臓学会大会. 1998. 10. 15-17. 金沢.

(3) C 型肝炎ウイルス母子感染児の経過と予後. 第 43 回日本未熟児新生児学会. 11 月 1998.

(4) HCV 母子感染成立と HCV の各エピトープに対する母体抗体反応の関連性. 第 25 回日本小児栄養消化器病学会. 10 月 1998.

(5) HCV 母子感染成立と HCV の各 epitope に対する母体抗体反応との関連. 第 2 回日本肝臓学会大会. 10 月 1998.

岩手県におけるB型肝炎ウイルス母子感染防止の長期予後

大石 浩*、小山富子*、ウイルス肝炎対策専門委員会

*財団法人岩手県予防医学協会

要約：公費負担によるHBV母子感染防止対策事業が開始された1986年度・1987年度・1988年度生まれの児のHBs抗原陽性率は、それぞれ0.04%・0.06%・0.03%で、事業開始前後の陽性率に有意な差がみられた。

<研究方法>

1. 岩手県における出生年度別HBs抗原・抗体陽性率について

B型肝炎ウイルス(HBV)母子感染防止事業の効果判定を目的として、昨年度に引き続き小学4年生(1988年度生れ)のHBs抗原・抗体を測定し、出生年度別にその陽性率を算出した。HBs抗体陽性者については、HBc抗体も測定した。

また、岩手県のHBV感染防止の治験実施率を算出して示した。治験実施率の算出方法は、HBs抗原陽性率、HBe抗原陽性率を、公費負担によるHBV母子感染防止事業(1985年～1994年)の平均を用いて、各々1.3%、20.1%として計算した。

2. 学童期のHBV感染調査について

小学校1年時と4年時の両年受診した者について、両年のHBs抗原・抗体検査データを比較し、HBs抗原・抗体陰性者からの陽転・陰転例を調べた。

3. 検査方法

各種HBV関連マーカーの検出は次の方法により行った。

HBs抗原…R-PHA、HBs抗体…PHA、HBc抗体…PHA

<結果>

1. 岩手県における出生年度別HBs抗原・抗体陽性率について

表-1に示す通り1978年度生れの児のHBs抗原陽性率は、0.94%であった。その後、HBs抗原陽性率の自然減少がみられ、治験実施率24.7%(表-2)と推測される1982年生れの児のHBs抗原陽性率は、0.25%に低下していた。その後、治験実施率は、1985年の86.6%に上昇するもののHBs抗原陽性率の低下はみられず、0.2%前後で推移していた。しかし、公費負担によるHBV母子感染防止対策事業が開始された1986年には、HBs抗原陽性率は0.04%、1987年度は0.06%と有意に低下していた。今年度調査した、1988年度生れの児は、公費負担によるHBV母子感染防止対策事業開始3年目に当たり、HBs抗原陽性率は0.03%と引き続き低率であった。

1986年～1988年に見出だされたHBs抗原陽性者は計9例で、内3例はHBV母子感染防止対策事業の対象者であり、HBIGとHB Vaccineによる防御を施行した児であった。3例共に予防終了後にHBs抗体陽転を確認しているが、1人は小学校1年と4年時にHBs抗原・抗体共に陽性であることを確認した。残る2例は、小学校4年時にHBs抗原の陽転を、すなわちキャリア化していることを確認した。

HBs抗体についてみると、1978年度生まれの児の陽性率は2.08%であったが、その後陽性率は減少傾向にあった。しかしHBV感染防止の治験実施率が36.7%になった1983年度生

まれ以降は、逆にHBs抗体陽性率は微増した。

表-3に、1981年度生まれ～1988年度生まれの児について、HBs抗体陽性者におけるHbc抗体陽性率を示した。1981年度生まれの児では、HBs抗体陽性率が1.18%で、その76.7%がHbc抗体陽性であったことから、HBs抗体陽性かつHbc抗体陽性者の割合は、0.91%となる。同様に、1982年度が0.56%、1983年度が0.22%、1984年度が0.26%、1985年度が0.20%、1986年度が0.15%、1987年度が0.14%、そして1988年度が0.14%であった。HBs抗体陽性かつHbc抗体陽性者の割合は、1981年度生まれから1983年度生まれの児では直線的に減少してゆき、1983年度生まれから1985年度生まれの児では0.2%前後の値を推移していた。公費負担によるHBV母子感染防止対策事業開始後の1986年度から1988年度の3年間は、0.15%、0.14%、

0.15%と開始前に比べわずかではあるが減少していることが確認された。

2. 学童期の HBV感染

出生年度別にみた HBs 抗原・抗体陽転率を表-4 に示す。昨年度に引き続き、今年度は 1987 年度生まれの児についてみたところ、小学校入学時に HBs 抗原・抗体共に陰性だった 225 例中、小学校 4 年生の時点で HBs 抗原または HBs 抗体への陽転者は見だされなかった。1981 年度生まれから 1987 年度生まれの児まで、合計 2534 例について調査したが、HBs 抗原陽転者はみられなかった。一方、HBs 抗体陽転例は 3 例(0.12%)おり、そのうち Hbc 抗体も共に陽転した例は、1987 年度生まれの児 1 例のみで(0.04%)あった。

表-1 岩手県における出生年度別 HBs 抗原・抗体陽性率

| 出生年度 | | 1978 | 1979 | 1980 | 1981 | 1982 | 1983 | 1984 | 1985 | 1986 | 1987 | 1988 | |
|---------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|--|
| 合計 | 検査数 | 2447 | 4212 | 3559 | 2541 | 1594 | 3847 | 6206 | 6624 | 6775 | 6505 | 6310 | |
| | HBs抗原陽性% | 23 | 26 | 24 | 12 | 4 | 6 | 11 | 13 | 3 | 4 | 2 | |
| | 95%信頼区間 | 0.56~1.32 | 0.38~0.85 | 0.41~0.94 | 0.21~0.74 | 0.05~0.50 | 0.03~0.28 | 0.07~0.28 | 0.09~0.30 | 0.00~0.09 | 0.00~0.12 | 0.00~0.08 | |
| | HBs抗体陽性% | 51 | 69 | 35 | 30 | 12 | 17 | 58 | 48 | 41 | 62 | 58 | |
| | 95%信頼区間 | 1.52~2.65 | 1.25~2.02 | 0.66~1.31 | 0.76~1.80 | 0.33~1.18 | 0.23~0.65 | 0.70~1.17 | 0.52~0.93 | 0.42~0.79 | 0.72~1.19 | 0.68~1.15 | |
| 沿岸部 | 検査数 | 944 | 1702 | 1009 | 931 | 697 | 2316 | 2505 | 2810 | 2993 | 2964 | 2955 | |
| | HBs抗原陽性% | 12 | 10 | 12 | 2 | 3 | 5 | 3 | 6 | 1 | 1 | 2 | |
| | 95%信頼区間 | 1.27 | 0.59 | 1.19 | 0.21 | 0.43 | 0.22 | 0.12 | 0.21 | 0.03 | 0.03 | 0.07 | |
| | HBs抗体陽性% | 24 | 33 | 10 | 12 | 6 | 7 | 21 | 16 | 18 | 27 | 27 | |
| | 95%信頼区間 | 2.54 | 1.94 | 0.99 | 1.29 | 0.86 | 0.30 | 0.84 | 0.57 | 0.60 | 0.91 | 0.91 | |
| 内陸北部 | 検査数 | 496 | 1081 | 1118 | 600 | 574 | 635 | 959 | 1062 | 1114 | 1025 | 921 | |
| | HBs抗原陽性% | 6 | 7 | 8 | 3 | 1 | 0 | 2 | 3 | 1 | 2 | 0 | |
| | 95%信頼区間 | 1.21 | 0.65 | 0.72 | 0.50 | 0.18 | 0.00 | 0.21 | 0.28 | 0.00 | 0.20 | 0.00 | |
| | HBs抗体陽性% | 13 | 15 | 13 | 7 | 5 | 5 | 9 | 9 | 5 | 11 | 6 | |
| | 95%信頼区間 | 2.62 | 1.39 | 1.16 | 1.17 | 0.88 | 0.79 | 0.84 | 0.85 | 0.45 | 1.07 | 0.65 | |
| 内陸南部 | 検査数 | 1007 | 1429 | 1432 | 1010 | 323 | 896 | 2742 | 2752 | 2668 | 2516 | 2434 | |
| | HBs抗原陽性% | 5 | 9 | 4 | 7 | 0 | 1 | 5 | 4 | 2 | 1 | 0 | |
| | 95%信頼区間 | 0.50 | 0.63 | 0.28 | 0.69 | 0.00 | 0.11 | 0.18 | 0.15 | 0.07 | 0.04 | 0.00 | |
| | HBs抗体陽性% | 14 | 21 | 12 | 11 | 1 | 5 | 28 | 23 | 18 | 24 | 25 | |
| | 95%信頼区間 | 1.39 | 1.47 | 0.84 | 1.09 | 0.31 | 0.56 | 1.02 | 0.84 | 0.67 | 0.95 | 1.03 | |
| HBV母子感染防止実施状況 | | | | | | 治験実施期間 | | | | HBV母子感染防止対策事業 | | | |

表-2 治験による B 型肝炎母子感染防止実施状況

| 出生年度 | 1981 | 1982 | 1983 | 1984 | 1985 |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 出生数 | 18600 | 18581 | 18582 | 18043 | 17232 |
| 対象者数 | 49 | 49 | 49 | 47 | 45 |
| 実施数 | 1 | 12 | 18 | 29 | 39 |
| 実施率% | 2.0 | 24.5 | 36.7 | 61.7 | 86.7 |