

厚生科学研究
(こども家庭総合研究事業)

後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究

平成11年度研究報告書

平成12年3月

主任研究者：小川雄之亮

◇ ◆ 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	6
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	9
---------------------------	---

小川雄之亮	中村 利彦	西田 朗
	小山 典久	藤垣 義浩

ハイリスク新生児の感染防止対策に関する研究	12
-----------------------------	----

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	14
-------------------------------	----

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	27
--------------------------	----

戸 莉 創	加部 一彦	二村 真秀
判治 康彦	楠田 聡	市場 博幸
北島 博之	茨 聡	奥 起久子
光藤 伸人	長谷川 功	亀山 順治
小泉 武宣	池田 一成	藤本 喜史
中村 信	吉永 宗義	佐々木直哉
臼倉 幸宏	服部 司	福田 清一
西尾 公男	李 容桂	服部 哲夫
武井 章人	高橋 尚人	堺 武男
長田 郁夫	小山 典久	大森 意索
田村 正徳	渡辺 勇	側島 久典
高橋 幸博	和田 雅樹	中嶋やよひ
長 和俊	長谷川久弥	井上 正和
		船戸 正久

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	
極低出生体重児における強化母乳栄養と亜鉛欠乏症に関する検討	37	
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	39	
白木 和夫	大石 浩	藤沢 知雄
能登 裕志	森島 恒雄	長田 郁夫
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	42	
大石 浩	小山 富子	吉澤 浩司
静岡県における母子感染調査の追跡調査	45	
能登 裕志	高橋 和明	大堀 兼男
吉澤 浩司	金井 弘一	寺尾 俊彦
B型肝炎母子感染防止実施状況のモニタリングシステムの構築	48	
長田 郁夫	細田 淑人	
肝炎ウイルス母子感染の研究	52	
藤沢 知雄	十河 剛	小松 陽樹
		乾 あやの
C型肝炎ウイルス母子感染の現状	57	
森島 恒雄	秋山 正浩	木村 寛
糸州 朝久		
HCV母子感染の prospective study	59	
長田 邦夫	村上 潤	白木 和夫
	飯塚 俊之	細田 淑人

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) 規模の異なる NICU の騒音の実態を比較検討し、保育器の手入れとモニター同期音の大きさが大きく影響していることが示された。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確立し、母体の抗毒素抗体保有が児の発症に関連することを示した。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て新生児臨床研究ネットワークを構築し、インドメタシンの頭蓋内出血予防効果についての多施設共同無作為比較対照試験の予備試験を開始した。4) 虚血性脳障害、とくに PVL の発症頻度が過去に比しなお微増しているところから、予防策の一つとして NDPAP 療法の効果について多施設共同無作為比較対照試験を開始した。5) 超低出生体重児の NICU 退院後の栄養としてフォローオンミルクの開発を試み、哺乳予備試験を開始した。また全国で超低出生体重児における44例の亜鉛欠乏が把握された。6) B、C 型肝炎ウイルス母子感染に関して、B 型肝炎については母子感染対策事業開始後キャリアが1/10に減少したことが明らかにされた。保険適応後は HBeAb 陽性母体からの出生児の感染防止が不十分であることが明らかとなった。C 型肝炎については前方視的調査でキャリアから出生した児の感染率は8-11% であることが示された。

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
戸蒔 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 名誉教授

A. 研究目的

少産少死のわが国にあっては、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っ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り、ハイリスク新生児の救命の更なる質的向上には、evidence based care が導入される必要がある。

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、新生児期から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。

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、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 NICU 室内と保育器内の騒音を連続測定した。本年度は規模の異なる4NICU における騒音を比較検討した。

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、仁志田博司が担当し、わが国で数年前最初に報告され、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、その病態について免疫学的検討を行った。

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臨床研究ネットワークを構築し、安全性確認のための予備的試験を開始した。

戸苺創は「新生児の虚血性脳障害予防に関する研究」の分担研究課題を担当し、脳性麻痺の責任病巣と目されている脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia:PVL) の発症予防法を確立するため、NDPAP の予防効果を見る目的で多施設共同比較対照試験を開始した。

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としてフォローオンミルクを試作し、予備的哺乳試験を開始した。また、板橋家頭夫の協力を得て微量元素である亜鉛欠乏の実態に関して全国調査を行った。

分担研究課題「ウイルス母子感染防止に関する研究」は白木和夫が分担し、学童における B 型肝炎キャリアの経年的変化を2地域の定点で調査した。また、鳥取県でモニタリングシステムを確立した。C 型肝炎については、全国3地域で前方視的調査を行った。

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、規模の異なる4NICUにおいて保育器内外の騒音について調査し、騒音の程度は施設規模よりも保育器の手入れと、心拍呼吸モニターの心拍同期音の音量に大きく影響されることが示された。保育器内外の騒音差は各 NICU で差はなく約10dB であった。前年度の研究で指摘された保育器窓の開閉による騒音は窓の留め具の改良で騒音が約10dB 減少することも明らかになった。

「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、免疫学的研究により、血小板減少を伴う新生児 TSS 様発疹性疾患は TSST-1 産生 MRSA によって起こる病態であることが確認された。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も明らかにされた。一方、その流行に母体の低い抗毒素抗体保有率が関与しており、母体からの移行抗毒素抗体保有のない約40% の正期産児または早産児に発症の可能性がある。

「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臨床試験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。具体的課題の最初として、インドメタシンの頭蓋内出血予防効果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、安全性確認の予備的試験を開始し、2000年2月末日現在9施設から計15例がエントリーされた。

「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) の発症頻度が増加傾向にあるところから、一日も早い予防法の確立が望まれるとして、予防法の一つとして NDPAP の予防効果について、多施設共同無作為比較対照試験を開始した。2000年1月31日現在、全国41施設から112例がエントリーされた。

「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、前年度の調査で NICU 退院後の栄養管理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から、フォローオンミルクの開発を試み、5例の予備哺乳試験で成長に関して良好な結果が得られた。また、母乳添加パウダーの亜鉛含量が低いところから母乳栄養の超低出生体重児の亜鉛欠乏が心配されるが、全国調査で44例の亜鉛欠乏が把握された。

「ウイルス母子感染防止に関する調査研究」では、2定点の学童での経年的調査で、1986年以降に出生した学童の HBsAg 陽性率はそれ以前の1/10に低下したことが明らかにされた。また、感染防止が保険適応となったため、保険適応後の感染防止実施状況調査システムを鳥取県で構築し、モニタリングを行ったところ、妊婦の検査率は高いが、母親が HBeAb 陽性キャリアの場合の児の感染防止が不十分であることが示された。一方、生後5日からのワクチン接種開始でおおむね良好な抗体上昇が見られ、ワクチン早期接種の可能性が高まった。C 型肝炎の母子感染については、3地域での前方視的調査で8-11% の感染率で、一部は2歳頃までにウイルスの消失をみた。

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り、温度や湿度には十分な注意が払われたものの、騒音や光などの環境についてはほとんど知られていない。しかし quality of life を考える上で音環境も極めて重要なものである。昨年度の研究で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が、本年度の研究においても保育器の改良により更に騒音を減少させることが可能であることが示

された。また、NICUの室内の騒音は心拍呼吸モニターの同期音の音量が大きく影響していることが改めて明らかにされ、これは医療従事者本位の環境設定に警鐘を与えるものである。来年度は騒音レベルと児の生体情報の関連が検討される予定になっており、科学的な分析のデータの集積により、児の救命の質的改善に資する環境整備のガイドラインの策定も可能になるものと期待される。

一方、TSST-1産生MRSAによる新生児TSS様発疹の病態が本研究で解明されたことは喜ばしい。もっとも本症が多発することはそれだけMRSAに汚染されていることを示すものであり、きわめて不名誉なことでもある。母体の抗毒素抗体保有率が約60%と報告されたが、おそらく保有率は全国各地域によって異なることが予想されるので、新生児の発症頻度も各地域で大きく異なる可能性がある。GBS感染症の場合と同様、早急に全国規模で妊婦の抗毒素抗体保有の有無を調査する必要がある。同時に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。

極低出生体重児は最弱者であるからこそ、科学的根拠による対処法が成人の場合以上に要求される。しかしながら、極低出生体重児を対象として多施設無作為比較対照試験(RCT)を行うのは困難である。本研究ではRCTを行う臨床試験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を採用している。本年度からはいよいよインドメタシンの頭蓋内出血防止効果について、まず9施設で安全性を確認する小規模な予備試験を開始した。この予備試験で安全性が確認されれば、ネットワーク加盟全施設を対象に本試験が行われる予定であり、その成果が期待される。

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。Infant FlowのNasal Directional Positive Airway PressureはPVLの危険因子である低二酸化炭素血症と頭蓋内圧変化を理論上防止できる呼吸補助法であるところから、従来式人工呼吸法との比較対照試験が行われているもので、その成績が期待される。

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。本年度は昨年度の調査結果を基にフォローオンミルクが試作され予備哺乳試験で満足すべき結果が得られた。来年度の研究では多施設での哺乳試験で検定されることとなっ

ており、その成果が期待される。

一方、超低出生体重児における亜鉛欠乏は母乳を中心とする超低出生体重児の栄養法にあつて大きな問題である。母乳強化パウダー中の亜鉛含量が少ないのは、これが食品であり、化学薬品としての亜鉛の添加が許されていないところに隘路がある。亜鉛の補充方法、補充量、補充時期についての更なる検討が必要である。

B型肝炎の母子感染はかつての1/10にまで減少したことは喜ばしい。しかしながら、鳥取県でのモニタリングで示された如く、ワクチン接種が保険適応になってから劇症肝炎の危険があるHBeAb陽性の母親から出生した児の感染防止対策が不十分であるとの指摘は重要であり、更なるキャンペーンが必要であろう。C型肝炎の母子感染については、母親のHCウイルスの最高値が要因とされているが、その他の因子はなお不明であり、今後の更なる検討が望まれる。

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NICUの施設規模ではなく、保育器の手入れの良否、心拍呼吸モニターの心拍同期音の音量が大きく影響する。また、保育器の窓の開閉時の騒音は留め具の改善で大きく減少した。

2) 血小板減少を伴う新生児TSS様発疹はTSST-1産生MRSAによる病態であることが確認された。母親の移行抗毒素抗体保有のない約40%の正期産児または早産児に発症の可能性がる。

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の臨床研究ネットワークを構築し、インドメタシンの頭蓋内出血防止効果について、安全性確認のため少数施設での予備的RCTを開始した。

4) PVLの頻度はなお微増しつつあるところから、その予防策の一つとして、NDPAPの予防効果を従来型人工換気との無作為比較対照試験として開始した。

5) NICU退院後の栄養管理にフォローオンミルクの開発を試み、5例の予備哺乳試験で満足すべき成績が得られた。また、全国調査で44例の亜鉛欠乏低出生体重児例を把握した。

6) B型肝炎母子感染対策は極めて順調であり、学童の定点経年観測で母子感染率は従来の1/10になった。但しHBeAb陽性母体の児の防止対策はなお不十分であった。

一方、C型肝炎の母子感染率は約10%で、一部は2歳頃までにウイルス消失をみた。

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
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
	西田 朗	東京都立八王子小児病院新生児科
	小山 典久	豊橋市立市民病院小児科
	藤垣 義浩	深谷赤十字病院小児科

研究要旨：ハイリスク児のケアにおいて、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、これまであまり省みられなかった。そこで昨年度の本研究において、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い、保育器外の騒音が内ではかなり遮蔽されること、手入れがよければ古い保育器でも騒音は低く押さえられること、しかし窓の開閉でかなりの騒音を生じることを明らかにした。これら前年度の成績をもとに、本年度は規模の異なる施設での騒音の実態を調査し、4施設で比較検討したところ、NICUの騒音は施設の規模に影響されるよりも、保育器の手入れ、モニター同期音や警報の音量が大きく影響することが明らかとなった、また、保育器の窓の留め具の改良で約10dBの騒音を減少させることが出来た。

A. 研究目的

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、NICUにおける保育器内外における騒音レベルの測定調査を行った。今年度は規模の異なる4施設で測定を行い比較検討した。

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

各4施設で日常の診療に用いられている保育器について、防音室において、保育器内マットから約3cm上方にマイクロフォンを固定し、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にマイクロフォンを固定し各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)保育器の窓開閉時の騒音測定

従来の保育器と窓の留め具を改良した保育器について窓の開閉時の騒音を測定し比較した。

C. 研究結果

1)協力施設の背景

A, B, C, Dの4施設の規模は表1に示す如く、A施設が病床数35、床面積525m²と最大で、病床数最小は9床のC施設、床面積最小はD施設で70m²であった。なお、病床数はNICUが独立構造でない場合は新生児特殊治療室全体とした。

2)同種保育器の騒音の各施設間差

アトム社製V-850について、防音室においた状態でスイッチオフで1時間の測定後オンにして1時間の器内騒音レベルを測定して、後者から前者を差し引いた値を求めると、表1の如く、C施設の保育器の騒音が最も低く、ついでB施設であることが示され、A及びC施設の保育器自体の騒音はD施設に比して有意に高かった(表1)。NICU内の位置による騒音比較では4施設とも3測定地点で有意の差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

ルは各施設ともほぼ同程度であり有意の差はみられなかった。

4) 室内平均騒音の施設間比較

室内の全平均騒音を環境音として表1に示した。いずれの施設も約64~66dBで、一般の病室の騒音レベルよりも高かったが、施設間の差は認められなかった。

5) 最大騒音の施設間比較

各施設に於ける単発騒音暴露レベルを調査したところ、表1の(LAmax)に示される如く、D施設は90.2dB、B施設は87.9dBとAやC施設に比して有意に大きな単発騒音が観察された。これは主としてモニターの同期音や警報の音量の大きさによるものと思われた。

6) 窓留め具改良保育器の騒音

昨年度の研究で、保育器の窓の開閉時の騒音が最大であることが明らかにされたので、窓の留め具を改良して従来のもものと比較した。図1に示される如く、窓の留め具の改良により約10dBと、有意の低下をみた。

D. 考察

これまで児の保育環境における騒音についての調査は少ない。最近難聴児の早期発見が問題となり、厚生科学研究でも研究班が組織されているが、ハイリスク児では約10%に難聴児がみられると報告されている。従って、とくに出生後早期の児の保育音環境は重大な関心時となり、その影響が心配される。しかし、児の保育音環境については余り関心が持たれておらず、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。NICUであるからこそ、一般病棟の約38-48dBよりも低値を保つ努力が要求される。

昨年度の研究において、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。そこで本年度は規模の異なる4施設で騒音測定を行い比較検討した。各施設とも勤務時間帯では大きな差がなかったことは、NICUの規模や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。

平均室内騒音には各施設で大きな差は認められなかったが、最大の騒音レベルは施設によって差があった。これは規模の差によるものではなく、主とし

てモニター同期音、警報音の音量によるものであり、施設でのポリシーの見直しが必要であることを示している。

さらに同機種の保育器でも施設によって作動音に約2倍の差があったことは注目すべきである。これは手入れの差によるものと思われるが、臨床工学士の手によるメンテナンスが望まれ、臨床工学士のNICU配置が強く望まれる。

昨年度の研究で、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が突き止められたが、これを受けて保育器の窓の留め金の改善を行ったところ、約10dBの騒音の低下が認められた。まだまだ改良の余地があろう。

なお、騒音の生体への影響を検討するため、今後は騒音レベルの連続測定と連動しての生体情報のモニターによる生体情報と騒音レベルの関連を追求する必要がある、着手したところである。

E. 結論

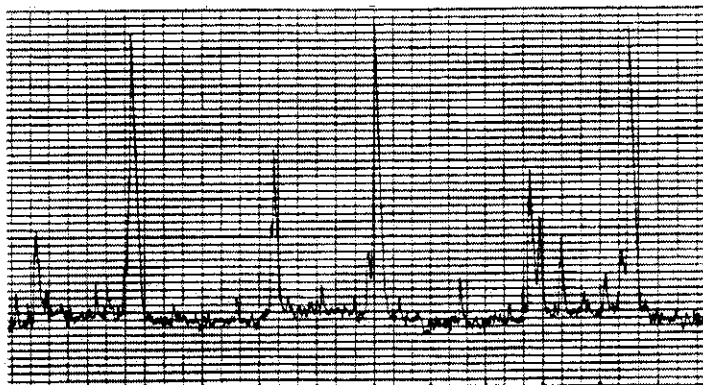
本年度の研究において次の如き結論を得た。

- 1) 保育器の窓の留め具の改善により約10dBの騒音低下を可能にした。
 - 2) 規模の異なる4施設間の比較検討で、NICU内の3地点、勤務時間帯による騒音レベルに差は認めなかった。したがって平均騒音レベルは規模の異なる4施設でほぼ同じであった。
 - 3) 一方、最大騒音暴露は施設で差があり、これは施設規模の差によるものではなく、モニター同期音や警報音の音量によるものであった。
 - 4) 同機種の保育器自体の騒音(保育器作動音)は施設によって有意の差が認められ、最低約14.1dBから最高30.4dBであった。これは手入れの差によるものと思われた。騒音防止には保育器の定期メンテナンスが必須であり、これには臨床工学士のNICUへの配置が望まれる。
- これまでの成績から、騒音の児への影響が危惧されるので、次年度以降は児の生体情報と騒音との連動測定による児の生体情報への影響を検討する研究が必要である。

1) 保育器窓金具改良による窓開閉時の騒音の変化 (n = 5)

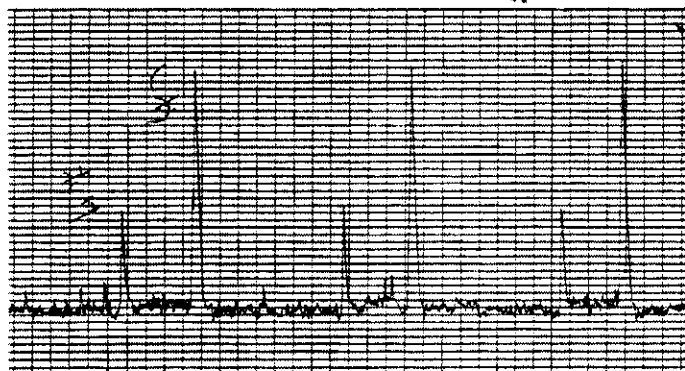
改良前

L_{Amax} 86.2 ± 2.4dB



改良後

L_{Amax} 77.1 ± 1.4dB (p < 0.05)



2) 規模別施設間の比較

施設	病床数 (m ²)	床面積 (d B)	保育器作動音 (L _{Aeq}) (d B)	環境音 (L _{Aeq}) (d B)	(L _{Amax})
A	35	525	30.4 ± 0.4*	63.8 ± 2.5	78.3 ± 7.9**
B	17	90	16.7	64.1 ± 3.0	87.9 ± 2.3
C	9	150	25.3 ± 5.1*	65.2 ± 3.0	78.4 ± 7.8**
D	12	70	14.1 ± 2.2	65.5 ± 3.0	90.2 ± 3.9

#p < 0.05 versus B

*p < 0.05 versus D

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助教授

研究要旨： MRSA 保菌児は母体から移行した抗 toxic shock syndrome toxin-1(TSST-1) 抗体により、その影響から守られている。したがって、移行抗体が十分に蓄積しない早産児に Neonatal TSS-like exanthematous disease (NTED) 発症の可能性が高い。また、本邦で広まりつつある MRSA はクローン性が多様でなく、増殖が活発な MRSA クローンが存在する可能性が示唆され、今後全国規模の解析が必要である。また、現時点で NICU が MRSA 蔓延の場となっており、正常新生児を NICU になるべく近づけないこと、NICU 内の MRSA 定着の減少が NTED 発症予防に必要と考えられた。

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・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 が産生する toxic shock syndrome toxin-1(TSST-1) による新しい発疹症、新生児 TSS 様発疹症 (NTED) を発見した。この NTED が本邦で急速に広まっていることを昨年明らかにしたが、今回、その病態の把握と予防の可能性を昨年に引き続き検討した。

B. 研究方法

(1) 日齢3に正常新生児の各種検体から細菌培養を行い、無症候性 MRSA 保菌児を抽出し、この無症候性保菌児が TSST-1 の影響を受けているのか、母親の informed consent の上、日齢5の末梢血リンパ球を分離し TSST-1 反応性 TCR VB2陽性 T 細胞の割合と活性化 (CD45 RO 発現) を flow cytometry で検討した。

(2) 無症候性 MRSA 保菌児と NTED 発症児等の母体からの移行抗 TSST-1 抗体価を同様に日齢5および発症時の血清を用い ELISA 法で検討した。

(3) 当センターの無症候性保菌児、NTED 発症児に定着した MRSA および関連施設、非関連施設からの MRSA について、DNA を抽出し制限酵素 Sma- I 処理を行い、そのクローン性を pulse-field 電気泳動法により検討した。

(4) 当センターの正常新生児、特に帝王切開の児の NICU (新生児集中治療室) への入室処置をなくすることで MRSA 保菌が減少するか、細菌培養を行い検討した。

C. 研究結果

(1) 無症候性 MRSA 保菌児の約4割の児で CD4陽性 VB2陽性 T 細胞の活性化 (CD45RO 発現の増強) が見られ、保菌児でも TSST-1 の影響を受けている場合があることが判明した (表1)。しかし、この場合 NTED 発症児で見られた VB2陽性 T 細胞の増幅は見られなかった。

(2) この保菌児の活性化群と NTED 発症児は全例、母体からの移行抗 TSST-1 抗体が低値の例で、これに対し無症候性 MRSA 保菌児でも非活性化群は母体からの移行抗体が十分認められた。

(3) 無症候性保菌児に定着した MRSA と NTED 発症児に定着した MRSA はクローンとして同一であることが判明した。また、当センターと関連のある施設で見られた NTED 児からの MRSA のみならず、関連のない都内さらには中部地方の MRSA もほぼすべて同一クローンであることが判明した。

(4) 帝王切開児の管理を NICU から産科病棟に移しただけで有意に MRSA 定着率が減少した (表2)。

D. 考察

新生児は母体から移行した抗毒素抗体により、その影響から守られている。抗 TSST-1 抗体は、本邦の母体の約6割が保有しており (昨年の検討)、その残りの4割と、移行抗体が十分に蓄積しない早産児に NTED 発症の可能性がある。しかし、MRSA 保菌のみで発症するわけではなく、VB2陽性 T 細胞の増幅の弱い例は無症候で終わっていることから、侵入する毒素量が多い場合か児の反応性が強い場合に発症すると考えられた。また、本邦で広まりつつある MRSA はクローン性が多様でなく、増殖が活発な MRSA クローンが存在する可能性が示唆される。今後、全国規

模の解析が必要である。また、現時点で NICU が MRSA 蔓延の場となっており、正常新生児を NICU になるべく近づけないこと、NICU 内の MRSA 定着の減少、すなわち空間的に広く、多くのスタッフが児に接触しない余裕のある看護体制の確立が NTED 発症予防に必要と考えられた。

E. 結論

MRSA 保菌と NTED 発症の関係が明らかとなり、MRSA 感染症の中での NTED の位置づけがほぼ確立した。抗毒素抗体の発症予防への有効性が明らかとなったが、今後、有効な予防法および治療法の確立が必要となっ

ている。

F. 研究発表

学会発表
 第102回日本小児科学会（日児誌，103巻，124頁1999）
 第35回日本新生児学会（日本新生児会誌，35巻，265頁，1999）
 第46回毒素シンポジウム（予稿集，41頁，1999）
 第44回日本未熟児新生児学会（未熟児新生児会誌，11巻，305頁，1999）
 第29回日本免疫学会（学術集会記録，328頁，1999）

表1 MRSA保菌児の免疫学的解析

発疹 (日齢)	鼻腔	MRSA保菌			便	% of CD4 expressing VB2		% of CD8 (CD45RO+)		anti-TSSST-1 IgG Ab (OD)
		口腔	臍帯							
NTED児										
P1	4-6	+	-	+	+	27.2	(86.0)	37.6	(86.2)	0.02
P2	3-5	nd	+	+	+	29.5	(96.7)	29.0	(69.7)	0.02
P3	3-4	+	-	+	+	25.4	(85.1)	26.4	(85.6)	0.02
P4	3-4	nd	+	+	nd	25.7	(57.1)	21.7	(44.2)	0.05
MRSA carrier (group 1; CD4+ VB2+ T cell activated)										
Ca1	-	+	-	+	+	13.7	(57.6)	13.6	(5.1)	0.05
Ca2	-	-	-	+	-	11.1	(55.8)	9.1	(5.7)	0.06
Ca2	-	+	-	+	nd	15.0	(27.5)	6.8	(4.4)	0.04
MRSA carrier (group 2; activated)										
Ca4	-	+	-	+	+	9.9	(10.2)	5.5	(0.1)	0.20
Ca5	-	+	-	+	nd	14.7	(4.1)	6.8	(4.3)	0.53
Ca6	-	-	-	+	+	13.7	(6.1)	7.6	(0.3)	2.04
Controls (non-MRSA carrier)										
Co1	-	-	-	-	nd	12.1	(3.3)	6.0	(3.0)	0.03
Co2	-	-	-	-	nd	10.4	(5.8)	6.7	(0.0)	0.04
Co3	-	-	-	-	nd	11.4	(3.5)	6.6	(0.0)	0.21
Co4	-	-	-	-	-	14.0	(9.9)	7.6	(1.1)	1.33
Co5	-	-	-	-	-	11.1	(5.3)	5.5	(0.4)	1.12

MRSA保菌児も、毒素TSSST-1の影響（CD4+ VB2+ T細胞の活性化）が見られる場合（group 1）がある。この群とNTED発症児はいずれも母体からの抗TSSST-1 IgG抗体がほとんどない例である。しかし、この保菌児の群ではCD4+ VB2+ T細胞の増幅は見られていない。以上から、新生児は母体からの移行抗TSSST-1抗体によりTSSST-1の影響から守られており、NTED発症は特に活性化の強い場合に起こることが明らかとなった。

表2 帝王切開のNICU入室の有無によるMRSA保菌率の違い

	帝王切開NICU管理	帝王切開非NICU管理	P値
経膣分娩			
鼻腔	4/25	2/26	
口腔	2/25	0/27	
臍帯	9/24	4/26	
便	7/25	4/32	
帝王切開分娩			
鼻腔	2/5	0/5	
口腔	0/6	0/5	
臍帯	3/6	1/6	
便	2/5	0/6	
合計	14/31 (45.1%)	7/38 (17.4%)	0.02

帝王切開の児をNICUに入室しないことのみで、MRSA保菌率が有意に低下し、NICUが保菌の場になっていることが示唆された。早期の母児同室等がMRSA保菌予防に重要と考えられた。

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

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。

臨床試験参加施設と共同研究者

共同研究者	施設名	所属部署
小泉 武宣	群馬県立小児医療センター	新生児科
山南 貞夫	川口市立医療センター	新生児集中治療科
大野 勉	埼玉県立小児医療センター	未熟児新生児科
喜田 善和	松戸市立病院	新生児科
猪谷 泰史	神奈川県立こども医療センター	新生児未熟児科
田村 正徳	長野県立こども病院	新生児科
中村 友彦	〃	〃
楠田 聡	大阪市立総合医療センター	新生児科
住田 裕	大阪府立母子保健総合医療センター	新生児科
中尾 秀人	兵庫県立こども病院周産期医療センター	新生児科
近藤 裕一	熊本市民病院	新生児医療センター
梶原 真人	大分県立病院	新生児科
大塚 春美	千葉市立海浜病院	新生児科
本間 洋子	自治医科大学附属病院	小児科
小川雄之亮	埼玉医大総合医療センター	小児科
長谷川 功	京都府立医科大学	小児科

A. 研究目的

- 1) 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。
- 2) 具体的なネットワークの課題として、平成11年度から「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管閉存症の発症予防試験」を開始すること。
- 3) ネットワークの整備と無作為割付比較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 ーの確立

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) 臨床試験施設における試験実施の承認手続き
 実施医療機関による臨床試験の安全性審議を、各施設の倫理委員会又は Institutional Review Board IRB において実施した。

C. 研究結果

1) 研究計画書

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」についてその研究計画書の作成を完了した（「資料1」研究計画書目次）。

2) 症例調査用紙

試験において調査すべき項目を定めた「症例調査用紙 1、2、3」を作成した。

3) 試験開始に先立つ手続き

a. 本試験の安全性に関する確認の実施について

「資料2」に示すように、平成11年8月4日の「厚生科学研究評価委員会」において当研究班に対して安全性確認のための具体的措置実施が指示された。本研究班が評価委員会に提出した安全性に関するエビデンスは「資料3」に示す。

b. 研究計画書は、安全性確認のための試験を実施する9施設において倫理委員会で承認された。

4) 平成11年度において9施設で「平成11年度研究計画書」に基づき、安全性を確認しつつ試験を実施中である。平成11年11月8日から試験を開始し、平成12年2月17日現在において、うち6施設に対象候補32症例（出生体重1000g未満）が入院した。8例（25%）は試験対象に該当せず（うち6例は出生体重 $-2.0sd$ 以下）、7例（21.8%）は参加同意が得られず、15例が試験にエントリーしてランダム化のうえ試験

薬投与の対象（治療群9例、対照群8例）となった。うち9例（治療群5例、対照群4例）は試験中に中止条件に該当して試験薬の投与中止または群別が開示された。症例の詳細は試験の客観的な進行に不都合な影響を及ぼすおそれがあるので明示できない（無作為盲検試験の原則）。

5) 試験の中枢神経系に対する安全性に関して、データモニター委員（中西）と登録委員（青谷）がインターネットを通じた症例即時報告をモニターしている。試験参加15例中、中枢神経系の合併症としては3度、4度の脳室内出血が2例（1例は治療群、1例は対照群）に認められた。治療群の脳室内出血は出生直後からの重篤な敗血症が原因と判断される症例であった。現在まで本試験は安全に実施されていると判断しているが、今後も引き続き有害事象のモニターを継続して安全性を確保しつつ試験を実施する。

6) 新規課題の準備検討

本研究では新規の課題を公募し、十分な予備的研究を経た後に多施設による比較試験を開始することとしている。平成10、11年度に公募に応募して研究班で採択された課題は次の通りである。それぞれの検討進捗について「資料4」に示したが、「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病軽減と発達予後改善に関する研究」については既に予備研究を終了しつつあり、平成12年度において多施設比較試験を開始する予定である。

超低出生体重児の超早期哺乳による罹病軽減と発達予後改善に関する研究
慢性肺疾患児に対する強化母乳栄養による長期成長と発達予後の改善に関する検討
Beclomethasone吸入療法による新生児慢性肺障害発症予防に関する研究
経腸アガール投与による新生児黄疸軽減と交換輸血回避に関する研究

D. 考察

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。

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。平成11年度において本法によって円滑に症例登録を実施しており、この方法の有用性と信頼性が確立しつつある。

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。試験実施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試験を開始した。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

論文発表

1. Fujimura M. Readiness of Japan to participate in international collaborative studies. *Early Human Development* 1992;29:317-22.
2. 青谷裕文. 新生児医療に活かすインターネット—新生児搬送ネットワークとして— *Neonatal Care* 1997;10:10-14
3. 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.
4. 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.
5. 藤村正哲. 新生児期の頭蓋内出血. *小児科診療* 1999;62:1761-68.
6. 藤村正哲. 超低出生体重児の精神運動発達と周産期因子. *Neonatal Care* 2000;13:10-20.

「資料1」

「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班」による
多施設無作為割付二重盲検試験
脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究
「研究計画書目次」

I. 研究の概要

II. 研究の意義と目的

III. 対象症例の選定基準

1) 選択基準

2) 除外基準

生後6時間以内の頭部超音波検査 症例調査用紙(1) p1

IV. 保護者への説明と同意

説明書

臨床試験参加同意書又は 情報提供の同意書(除外基準該当者)

V. インターネットを用いた登録の方法

【1000g未満全例の登録】

【インターネットでの登録】

【説明と同意】

【頭部超音波検査】

【在胎期間の決定方法】

【症例の振り分け、症例番号】

【中止症例の登録(振分開示)】

VI. 投与の開始(生後6時間以内)

症例調査用紙(1) p3 試験薬の投与記録

1. 試験薬

2. 投与方法

3. 試験薬の調整と持続投与の方法

4. 試験薬投与の中止(=投与途中で中断する場合)

症例調査用紙(1) p8 投与の中止

投与中止基準

VII. 調査項目と症例記録

1. 症例調査用紙(1) 母親のデータ、新生児のデータ、有害事象、中止など

2. 症例調査用紙(2) 呼吸条件、血圧、血液一般、血液生化学、尿量、尿定性検査

3. 症例調査用紙(3) 超音波検査と記録のタイミング

4. 超音波検査の方法

5. 有害事象、副作用について

症例調査用紙(1) p7

VIII. Endpoint

Primary endpoint

Secondary endpoint

IX. 超音波画像所見の研究班としての判定

X. 研究期間

XI. 実施施設の承認、倫理面への配慮

XII. 研究組織

研究班会議の構成

症例登録の流れ(フローチャート)

試験薬の投与量(0.1mg/kg)と輸注速度(体重別)

超音波診断の手引き 症例調査用紙(3)

1. 脳室内出血
2. 脳室周囲白質軟化症
3. 動脈管開存症

「資料2」

「静注用インドメタシンによる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」の安全性に関する検討経過と措置

平成11年6月29日 WHO 国際医薬品モニタリングセンターを通じてカナダ政府の副作用対策部門から厚生省医薬安全局に連絡+質問のメールが配布された。内容は1998年 Society for Pediatric Research に Vincer らによってポスター発表されたものであり、「インダシンの気管支肺異形成症の発症予防効果を研究するため、 $<1500\text{g}$ 30例でインドメタシン予防投与比較試験を実施したところ、2歳時の予後でインダシン投与群13例6例に脳性麻痺がみられたのに対し、対照群11例では0であった $P=0.02$ 」というものである。1998年 SPR 抄録（演題番号1357）のみで論文は出ていない。

メールの用件は「インドメタシンの有害事象リストに脳性麻痺が掲載されていないが貴国ではその事実はあるか」との問い合わせである。医薬安全局から問い合わせを受けた母子保健課では、「静注用インドメタシンによる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」が母子保健課主管であるところから、「厚生科学研究評価委員会」に同連絡内容を報告した。平成11年8月4日に「厚生科学研究評価委員会」が開かれ、当班が提出した資料（主な資料を「資料3」に示す）によって内容の評価が行われた。

その結果、当研究班に対して下記の措置が指示された。

A. 安全性確認のための具体的措置を実施する。

対象者に脳室内出血、脳室周囲白質軟化症などが診断された場合、直ちにインターネット登録し、解析委員が危険な兆候の有無をモニターする等、危険が明らかになれば直ちに中止できるよう下記の方法で実施する。

- 1) 試験対象児に脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、その他中枢神経病変を認めた場合、担当共同研究者は直ちにインターネット登録を行う。
- 2) 登録委員（青谷）及びデータコーディネータ（中西）が登録データを毎週1回点検し、インドメタシン投与群に優勢な有害事象が認められた場合は、遅滞無く分担研究者にその内容を報告する。
- 3) 分担研究者は必要に応じて報告を検討するためのプロトコル委員会を開催し、内容を評価して、試験の安全性に問題があると判定したときは、直ちに全参加施設に試験の中止を指示する。

B. 説明と同意に脳性麻痺の件についての両論併記による説明を盛り込む。

説明文書を改訂して、保護者の十分な理解を得たうえで同意を得ることとする。

極低出生体重児に対するイトドマシ予防投与比較試験について

1) 1歳以上長期予後の報告一覧

1	Vincer MJ et al 1998 SPR-Abstract t <1500g 2歳	IND 量、日数 対照 0.6mg/kg 1.5日	n	在胎期間 中央値 29 (26-36) 28 (25-34)	出生体重 中央値 970 (520-1480) 940 (700-1480)	3,4度脳室内出血数(%) 4(27%) 5(33%)	脳室周囲白 質軟化症 1(7%) 1(7%)	死亡 3(20%) 3(20%)	脳性麻痺 1/12(12%) 0/11(0%)(補正後) 5/12(42%) 6/13(46%)(補正後)
P			NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.15(0.02)
評価	<p>1. 1985年以前の先行研究である(発表は1998年と遅れている。その理由は不明)。 2. Adjustment, reassignment (対照群から治療群に移籍すること)は比較盲検試験結果解析の基本によれば誤りである。 3. 投与後11年も経過して発表するのであれば、現在学齢期に達している対象を再度調査して報告すべきであった。 4. 治療群で46%、対照群で0%に脳性麻痺が発症したとのデータは、臨床医学で重視されている解析方法によっておらず、evidence-based medicineの立場からみて実証性は低いと考えられる。 5. 本発表の結論はspeculationにとどまるが、脳性麻痺にイトドマシ投与が関与している可能性を示したものである。著者は他の比較試験での確認が必要と結論している。</p>								
2	Couser RJ et al 1999 SPR-Abstract 600-1250g 3歳		N	平均 在胎期間 26.4 ± 1.8 26.4 ± 1.6	平均 出生体重 879 ± 202 915 ± 209		死亡 1(2%) 1(2%)	軽度・中等度障害 8(1%) 6(9%)	重度障害 (21.6%) (13.8%)
P			NS	NS	NS			Logistic 回帰分析; 対照群のオッズ比 1.64 (95%CI, 0.53 to 5.26, NS)	
評価	<p>1. 発達障害全体を予後として解析している。脳性麻痺のみの比較はしていない。 2. 発達障害の重症度を考慮しつつ、障害の原因が多因子的であるので多変量解析を行って。その結果はイトドマシ非投与群に発達障害が多い傾向(オッズ比 1.64)を示した。イトドマシ予防投与が発達障害を減少させると証明するには有意でないが、一方エビデンスとして障害を増加させることはない結論している。</p>								
(注)	軽度・中等度障害	Isolated muscle tone abnormality, strabismus, unilateral blindness, hyperactivity, DQ 1-2sd	重度障害	Blindness, spasticity, deafness, hydrocephalus, severe delay DQ<2sd					

	Ment et al 1996 Pediatrics 600-1250g 3歳	3歳時の対象で					18ヶ月時の対象で				
		IND 総投与 量、日数	N	平均 在胎期 間	平均 出生体 重	3,4 度脳室 内出血数 (%)	脳室周囲白 質軟化症	IQ	Blind	deaf	脳性麻痺
3	対照	122	28.4 ±2.0	988 ±163	4(3%)	7(6%)	85.0 ±20.8	1/73 (1%)	1/66 (1.5%)	14/167 (8%)	
	0.3mg/kg 3日	126	27.7 ±1.9	945 ±191	0	5(4%)	89.6 ±18.9	1/85 (1%)	1/69 (1.5%)	13/166 (8%)	
P			0.004	0.056	0.027	0.57	0.07	1.0	1.0	1.0	
評価	1. 米国でもっとも大規模な多施設比較試験の結果。 2. 脳性麻痺に両群有意差なし。 3. インドメタシン予防投与が精神運動発達に悪影響を及ぼすというエビデンスはないと結論している。										

2) 極低出生体重児に対するインドメタシンの投与報告（比較試験）の一覧

1	Ment et al 1985 J Pediatrics 600-1250g	n	平均 在胎期間	平均 出生体重	脳室内出血				動脈管開存 症	死亡	有害事象
					1	2	3	4			
	対照	24	28.5 ±2.2	1015 ±156	3	9	1	1	9	4(17%)	
	0.6mg/kg 6日	24	28.7 ±1.9	1010 ±172	2	3	0	1	3	1(4%)	
P			NS	NS	0.02				0.05	NS	
評価	● 初期のインドメタシンによる脳室内出血予防試験 ● 数少なく、予備試験的内容である ● インドメタシンが脳室内出血発症予防に有効であるとの方向性を示す										
2	Krueger et al 1987 J Pediatrics 750-1500g	RDS	N	平均 在胎期間	平均 出生体重	動脈管開存 症				死亡	有害事象 I/O 比
						1	2	3	4		
	対照	17	28.9 ±0.4	1111 ±47					9	4	0.94
	0.2mg/kg 24hr, 1回	15	29.4 ±0.4	1126 ±52					1	2	2.32
P			NS	NS					0.007	NS	0.001
評価	● 初期のインドメタシンによる動脈管開存症予防試験 ● 症例数少なく、予備試験的内容である ● インドメタシンが動脈管開存症発症予防に有効であるとの方向性を示す										

3	Ment et al 1988 J Pediatrics 600-1250g		N	平均 在胎期間	平均 出生体重	脳室内出血			動脈管開存 症	死亡	有害事象
	対照	17	28.3 ± 2.0	927 ± 175	1	2	3	4	8	1	NS
	0.3mg/kg 3日	19	28.2 ± 1.9	950 ± 152	0	2	0	0	5	0	
P			NS	NS	0.02				NS		
評価	<ul style="list-style-type: none"> ● 低用量インドメタシンによる脳室内出血予防試験 ● 症例数少なく、予備試験的内容である ● 低用量インドメタシンが脳室内出血発症予防に有効であるとの方向性を示す 										
4	Hanigan et al 1988 J Pediatrics 500-1500g		N	平均 在胎期間	平均 出生体重	脳室内出血			動脈管開存 症	死亡	有害事象
	対照	55	30.4 ± 0.3	1276 ± 25	1	2	3	4	15	8	NS
	0.4mg/kg 3日	56	31.2 ± 0.3	1263 ± 23	1	2	1	2	5	13	
P			NS	NS	NS				0.023	NS	
評価	<ul style="list-style-type: none"> ● 低用量インドメタシンによる脳室内出血予防試験 ● 症例数少なく、予備試験的内容である ● 低用量インドメタシンは 1000g 以上群で脳室内出血発症予防に有効であるとの方向性を示す (データ省略) 										
5	Bandstra et al 1988 Pediatrics 500-1300g		N	平均 在胎期間	平均 出生体重	脳室内出血			動脈管開 存症	死亡	有害事象
	対照	100	29.3 ± 2.1	970 ± 183	1	2	3	4	42	13	20
	0.4mg/kg 1.5日	99	29.0 ± 2.3	970 ± 174	20	4	13	6	11	15	40
P			NS	NS	0.002				0.001	NS	0.001
評価	<ul style="list-style-type: none"> ● 低用量インドメタシンによる脳室内出血、動脈管開存症の予防試験 ● 低用量インドメタシンは脳室内出血・動脈管開存症発症予防に有効であるとの結論を示す 										