

6	Bada et al 1989 J Pediatrics <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 乏尿
					1	2	3	4			
					10	12	11	4			
					11	6	10	0			
P			NS	NS	0.08(3,4 : 0.02)				NS		データ不詳
7	Ment et al 1994 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 乏尿
					1	2	3	4			
					13	16	1	10			
					7	15	2	1			
P			NS	NS	0.03				0.001	NS	NS
8	Couser et al 1996 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
					脳室内出 血	脳室周囲 白質軟化 症					
					3, 4度	8	3	8			
					4	3	3	17			
P			NS	NS	NS				0.001	NS	NS
評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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</li> <li>● 症例数少なく、予備試験的内容である</li> <li>● 低用量インドメタシンは重症の脳室内出血発症予防に有効であるとの結論を示す</li> </ul>										
評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 低用量インドメタシンによる脳室内出血発症予防の大規模予防試験</li> <li>● 低用量インドメタシンは脳室内出血発症予防に有効であるとの結論を示す</li> </ul>										
評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 低用量インドメタシンによる動脈管開存症の小規模予防試験</li> <li>● 症例数少なく、予備試験的内容である</li> <li>● 低用量インドメタシンは動脈管開存症発症予防に有効であるとの結論を示す</li> </ul>										

「資料 4」

厚生省児童家庭局「こども家庭総合研究事業」

厚生科学研究

「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班」

〈分担研究者 藤村正哲〉

研究進捗状況

課題名	主担当者 施設数	予備調査	予備臨床試験	無作為臨床試験 研究計画書	無作為臨床試験
脳室内出血と動脈管閉存症の発症予防に関する研究	平成 11 年度 9、 最終 16 (予定)	終了	なし	終了	実施中
	市橋 寛	平成 10 年 8 月 終了	実施中	平成 11 年 11 月 原案作成済	平成 11 年 11 月—平成 13 年 3 月
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		平成 11 年 8 月	平成 11 年 8 月—12 月		平成 11 年 8 月—
	平成 12 年	3 月 ● プロトコル 案の決定 (上 旬) ● RCT 予定施 設に参加勧奨	4 月 ● RCT 予定施 設による班会 議(4/14)	5 月 ● プロトコル の決定(上旬) ● 施設 IRB 承認 手続き開始	6 月 7 月 ● 臨床試験開始
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	板橋 家頭夫	準備中	試験用ミルク実施 を予定	原案作成済	
		平成 12 年 3 月—6 月	平成 12 年 7 月—10 月		平成 12 年 11 月—
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	田村正徳	準備中	未定	未着手	
		平成 12 年 3 月	平成 12 年 4 月—8 月		
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	田村正徳	準備中	未定	未着手	
		平成 12 年 3 月	平成 12 年 4 月—8 月		

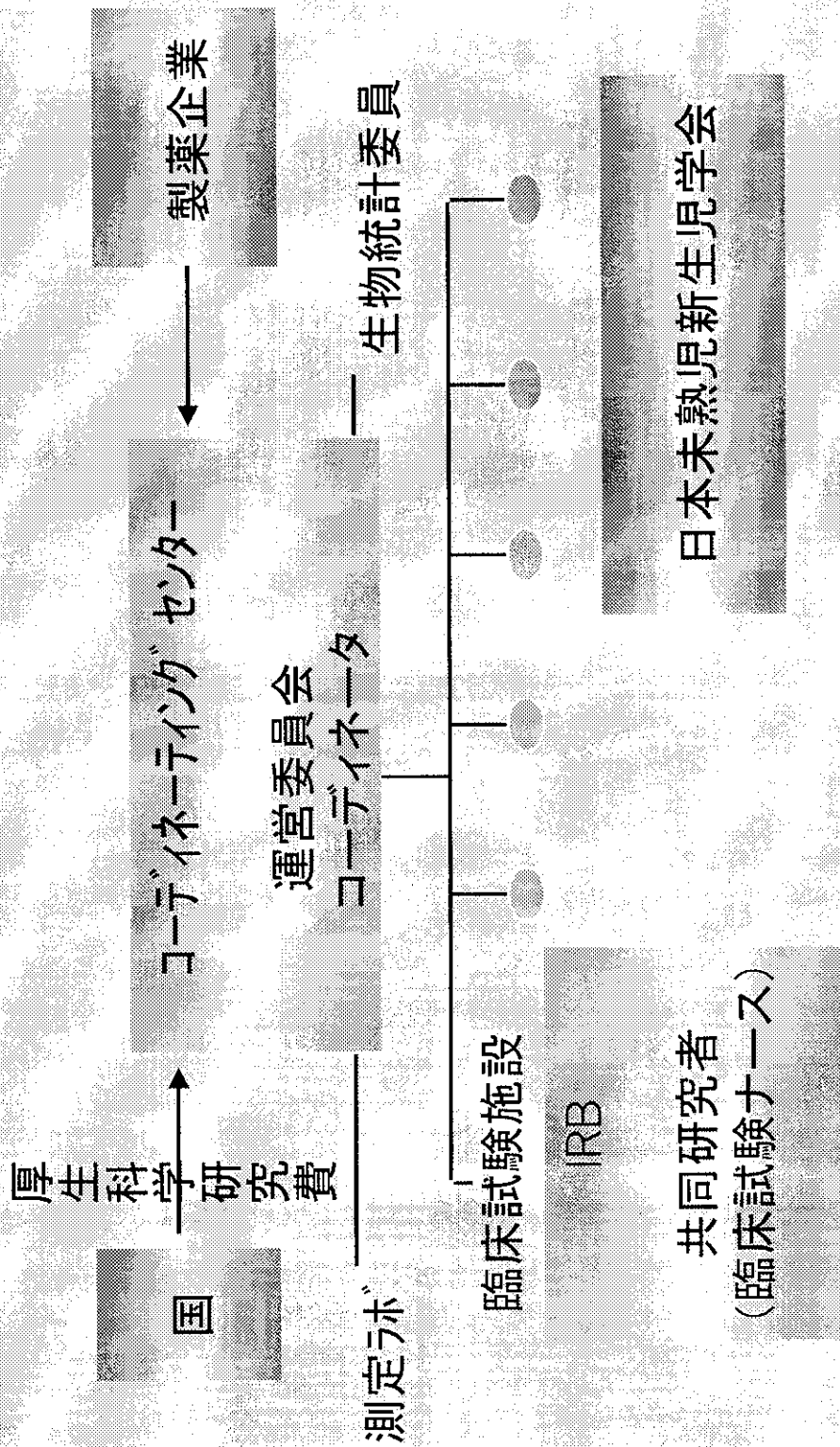
## Neonatal Research Network による超低出生体重児の予後改善研究

(現在参加施設数: 20)

研究課題名	予備研究 予備試験	多施設無作為割付試験
脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究	終了	<1000g, 600例、二重盲検 平成11年11月～ 3年間
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	終了	<1250g, 300例、オープン試験 平成12年8月～ 2年間
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	実施中	二重盲検 平成13年8月～ 2年間
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	実施中	期日未定
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	準備中	期日未定

# 新生児臨床研究ネットワーク

Neonatal Research Network



新生児の虚血性脳障害予防に関する研究  
nDPAPによるPVL/CLDの発症予防に関する多施設共同研究

分担研究者 戸莉 創 名古屋市立大学医学部小児科助教授  
研究協力者 表1

**研究要旨** 我が国における脳室周囲白質軟化症（PVL）発症頻度はエコー診断において5%前後、MRI/CT診断において10%前後であることが以前の研究で明らかになっている。PVLは低出生体重児に発症する脳性麻痺の責任病巣であることから、その発症予防が新生児科医にとって急務となっている。PVLの発症時期に関しては、出生前、出生時、出生後のいずれの時期にも起こりうるが、出生後に発症するPVLの原因病態として低炭酸ガス血症、低血圧などが考えられる。呼吸障害例に対して機械的人工換気療法が施行された場合、人工換気による過換気の結果としての低炭酸ガス血症と陽圧換気に伴う胸腔内圧上昇が脳虚血をもたらしている可能性は否定できない。今回、有意な自発呼吸を有する極低出生体重児に対する呼吸管理として、自発呼吸を利用したInfant Flow™ Nasal CPAP System（nDPAP）管理を行った群（nDPAP群）と気管内挿管による機械的人工換気を行った群（control群）とに無作為割付を行い、nDPAP群でPVL and/or 新生児慢性肺疾患（CLD）の発症を予防できるかどうかを検討することを目的に全国41施設の協力を得て「Nasal DPAPによるPVL/CLDの発症予防に関する多施設共同研究」を計画し、現在進行中である。多施設共同研究開始以来、平成12年1月末日の時点で計112例がエントリーされ、現時点で退院集計可能な症例数は、nDPAP群28例、control群34例の計62例であった。そのうちnDPAP群2例およびcontrol群1例がエントリークライテリアを満たしておらず除外、さらにcontrol群1例が日齢10に死亡し離脱となり、nDPAP群26例、control群32例が今回の集計対象となった。cystic PVL発症はnDPAP群は0例（0%）、control群は1例（3%）（ $p>0.999$ ）、CLD発症はnDPAP群は5例（25%）、control群は9例（28%）（ $p=0.763$ ）で、ともに発症率に有意差を認めていない。

#### A. 研究目的

昨年度の本研究で実地された全国アンケート調査の結果、我が国における脳室周囲白質軟化症（PVL）発症頻度の年次推移は、各年度を通してエコー検査およびMRI/CT検査を実施している施設では、90/91年、93/94年、96年におけるエコー診断率は各々4.3%、4.9%、5.6%、MRI/CT診断率は各々8.6%、10.3%、10.8%であり、PVLが増加傾向であることが判明した。また、PVLの発症時期に関しては、出生前、出生時、出生後のいずれの時期にも起こりうるが、出生後に発症するPVLの原因病態として低炭酸ガス血症、低血圧などが考えられる。特に比較的軽度の呼吸障害例に対して機械的人工換気療法が施行された場合、人工換気による過換気の結果としての低炭酸ガス血症と陽圧換気に伴う胸腔内圧上昇が脳虚血をもたらしている可能性は否定できない。そこで、今回我々は、極低出生体重児に対して気管内挿管による機械的人工換気を行わず、自発呼吸を利用したInfant Flow™ Nasal CPAP System（Nasal DPAP）による呼吸サポートを積極的に実

施することで、PVLを予防することが可能かどうかを検討することを目的に「Nasal DPAPによるPVL/CLDの発症予防に関する多施設共同研究」を計画し、全国41施設の協力を得て開始した。

#### B. 研究方法

##### 1 Infant Flow™ Nasal CPAP System（nDPAP）について

本研究で使用したInfant Flow™ Nasal CPAP System（EME社製）とは、原理的にはnasal CPAP（経鼻的持続陽圧呼吸法）であるが、従来型nasal CPAPと比較してCPAPを発生させる機序が大きく異なっている。すなわち、従来型nasal CPAPは定常流回路の呼気側にあるPEEP弁を調節することでCPAPレベルの設定を行ない、回路内を流れている定常流を自由に呼吸する構造であるが、PEEP弁そのものが呼気抵抗になる可能性がある。今回、本研究で使用したInfant Flow™ Nasal CPAP Systemは、吸気呼気変換方式による経鼻的持続陽圧呼吸法（nasal Directional Positive Airway Pressure（以下nDPAP））で、そのCPAP

generatorの構造的特徴（ジェット気流により生みだされるCPAP）より全呼吸相において気道内圧の変動を小さくすることが可能となり、呼吸仕事量の軽減が最大の特徴である。流量を5L/minから12L/minに変化させることでCPAPレベルを2cmH<sub>2</sub>Oから10cmH<sub>2</sub>Oの範囲で調節可能である。流量計で調節された酸素と空気の混合ガスはCPAP generator内のchamberへ導かれ、そこから鼻孔に向かってジェット気流を噴き出すことでCPAPを発生させる。呼気はCPAP generator内において呼気路から呼気排泄回路を経由して大気へ直接開放されるため呼気弁は存在しない。また、鼻孔装着部のnasal prongは柔らかいシリコン製でできており、鼻孔部への圧迫を軽減している。我々は、多施設共同臨床研究を開始するにあたり、新生仔豚を用いた動物実験を行って、nDPAPと従来型nasal CPAP（Sherwood社製Argylイ Nasal prong）とを比較検討した結果、CPAPを2cmH<sub>2</sub>O（Flow 5L/min）、4cmH<sub>2</sub>O（7L/min）、6cmH<sub>2</sub>O（9L/min）において気道内圧の変化はnDPAPで小さく、CPAP 4cmH<sub>2</sub>O、6cmH<sub>2</sub>Oにおいて呼吸仕事量はnDPAPで有意に低値であることを確認している（日本小児科学会雑誌、1996;100:1177）。さらに、鼻部への装着方法に関しても、予備動物実験を行い、最適な方法として今回の装着法を開発し、共通の装着法として採用した。

## 2 多施設共同研究の実施（プロトコール）

### ■バックグラウンド：

脳室周囲白質軟化症（PVL）は、後に未熟児に発生する脳性麻痺の主要原因としてとらえられ、その発症病態は脳虚血性疾患と考えられている。その予防法に関してはいまだ確立されたものが無く、多くの臨床家が試行錯誤しているのが現状である。本症は、重症の呼吸障害例に限らず、比較的中等症あるいは軽症の呼吸障害例に発症することが知られている。また、脳虚血の発症時期に関しては、出生前、出生時、出生後のいずれも起こり得ると思われるが、このうち出生後の脳虚血発症例では、それを防ぐことでPVLを予防出来る可能性がある。出生後に発生する虚血性脳障害そのものの原因は定かではないが、低炭酸ガス血症や低血圧、ショックなどが考えられてきた。一方、比較的中等症の呼吸障害例では人工呼吸器を装着されている児での発症が多いことから、人工呼吸器による過換気の結果としての低炭酸ガス血症のみならず、その陽圧換気に伴う胸腔内圧の上昇も脳虚血をもたらしている可能性は否定出来ない。そこで、自発呼吸を利用した呼吸管理法であるnDPAPを用いることで、PVLの発症が一部とはいえ予防出来るのではないかと考え、今回の臨床的検討を企画するに至った。この呼吸管理方式は、同時

に肺胸腔へかかる陽圧を軽減することで肺への圧損傷を予防することがすでに知られているので、併せて、慢性肺障害の発症予防効果についても検討することとした。

### ■目的：

出生後早期よりnDPAP（Nasal CPAP Infant Flow System）による呼吸管理法を導入することで、人工換気療法に伴う胸腔内圧の上昇や低炭酸ガス血症を回避することにより、比較的中等症の呼吸障害例で脳室周囲白質軟化症（PVL）ならびに慢性肺障害（CLD）の発症率を低下させることが出来るか否かを検討する。

対象（エントリークライテリア）：

以下の条件を全て満たした極低出生体重児を対象とする。

(1) 生後6時間以内。

尚、初回判定時にエントリークライテリアを満たしていなくても、生後6時間以内に再度判定を行う。

(2) 750g ≤ 出生体重 < 1500g

(3) 動脈血中酸素分圧 ≥ 60mmHg あるいは酸素飽和度 ≥ 85% を保つのに FiO<sub>2</sub> < 0.8 である。

(4) 以下の呼吸障害を呈する児。

・入院時に挿管されていない場合：

陥没呼吸、呻吟などを認め、人工呼吸器による呼吸管理が必要とされるが、20/分以上の自発呼吸を認める。

・入院時に挿管されている場合：

陥没呼吸などがあり引き続いて人工呼吸器による呼吸管理が必要とされるが、換気回数とは別に20/分以上の自発呼吸を認める。

### ■除外基準：

以下の症例は除外する。

(1) 染色体異常が強く疑われる児および高度の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認めた児。

(2) 保護者の同意が得られなかった児。

(3) 人工呼吸管理中か、人工呼吸管理が必要と思われる児で、自発呼吸回数が20/分以下か無呼吸発作の管理が困難な児。

(4) エアリーークを認め、HFOによる治療が優先されると判断された症例。

エントリーおよび除外、離脱の決定について：

エントリーおよび除外、離脱の決定ならびに後の記録用紙の訂正は、各施設の責任医師が行うものとする。

### ■対象児の無作為割付（封筒法）：

従来型人工呼吸器およびnDPAP装置が各1台使用可能な状況で（すでに従来型人工呼吸器が装着されている場合はそれを1台と数える）、エントリークライテリアを満たした症例が入院した場合、保護者の同意を得た後、封筒法により「nDPAP（インファ

ントフロー)群」か「control群(人工換気群)」かを決定する。なお、「control群」では、(S)IMV型の人工呼吸器を用いるものとし、HFO(高頻度振動換気法)を経過中に一時的に使用する場合には、その旨、記録用紙に明記するものとする。

(1) 割付番号の若い封筒から開封し、同封されている用紙を取りだす。「nDPAP群」か「control群」が記されているので、指定された治療法を選択する。

(2) 同封の返信用登録ハガキ(エントリー報告書)に必要事項を記入し、エントリーと同時に事務局へ郵送する。事務局は、nDPAP群へのエントリーの報告書が届いた場合には、別途用意された消耗品依頼書を業者に発送し、登録施設への消耗品の補填を依頼する。

(3) 封筒は本試験に参加しない第三者によって作成されるものとする。

#### ■人工サーファクタントの使用について：

両群における人工サーファクタント療法の開始基準は、従来の各施設での使用基準に準ずるものとするが、nDPAP群における人工サーファクタントの使用に際しては、一時的に挿管し、投与終了後、おおよそ60分を目処に人工呼吸器にて換気を行い、その後nDPAPを再装着するものとする。尚、記録用紙には、人工換気条件、時間などを明記する。

#### ■装置の鼻部への固定について：

本比較試験においては、原則として、別紙に紹介する「名古屋方式(Nagoya style)」にて固定するものとする(これに必要な消耗品は企業から提供される)。

#### ■Weaningについて：

nDPAP群およびcontrol群において以下の条件を満たした場合にはWeaningするものとする。

動脈血中酸素分圧 $\geq 60\text{mmHg}$ あるいは酸素飽和度 $\geq 85\%$ を保つのに $\text{FiO}_2 \leq 0.4$ で可能となった場合。尚、本比較試験ではcontrol群のWeaning時にnDPAPを用いないものとする。また、いずれの群においても、従来型のnasal CPAPは使用しないものとする。

#### ■nDPAP群におけるWeaning後の再度の呼吸障害発生について：

nDPAP群において、一旦Weaning出来た症例で、生後28日以内に何らかの理由で再度呼吸障害を呈し、人工換気療法の適応となった場合は、nDPAPを再装着する(nDPAP群として扱う)。

#### ■control群におけるWeaning後の再度の呼吸障害発生について：

control群において、一旦Weaning出来た症例で、生後28日以内に何らかの理由で再度呼吸障害を呈し、人工換気療法の適応となった場合は、従来型IMV

を再装着する(control群として扱う)。

#### ■各機器装着義務期間について：

生後28日以内は、nDPAP群およびcontrol群ともに、各々指定機器を装着して呼吸管理を行なうものとする。しかし、生後29日以降は、両群における各々指定機器の装着義務は消失し、両群とも主治医の判断でいずれの機器を装着してもよい。

#### ■nDPAP群におけるFailureについて：

nDPAP群において以下の条件を満たした場合は、従来型IMVを使用するものとする。

(1) 自発呼吸数 $< 20/\text{分}$ か無呼吸発作の管理が困難な児。

(2) 自発呼吸が $20/\text{分}$ 以上認められても、 $\text{FiO}_2 \geq 0.6$ で動脈血中酸素分圧 $< 60\text{mmHg}$ あるいは酸素飽和度 $< 85\%$ の場合。

(3)  $\text{PaCO}_2 \geq 70\text{mmHg}$ を呈する場合。

#### ■倫理委員会またはGCP委員会の承認：

本試験に使用される医療機器は、全て薬事承認を受けたものであり、その安全性はすでに確立している。そこで、多施設比較試験を行うということに関して、各施設の責任者の判断の元に、必要に応じて倫理委員会、GCP委員会あるいはIRB(治験承認委員会)のいずれかの承認を受けるものとする。

#### ■保護者の同意：

対象症例においては、開封に先立ち、本試験の主旨を保護者に説明し、文書にて同意を得る。保護者(両親のうちのどちらか、あるいは親権者)の同意が得られない場合には、本比較試験にはエントリーせず、主治医が適当であると判断された治療呼吸管理法(nDPAPの選択もあり得る)で治療するものとする。

#### ■記録の開始：

いずれの群においても、エントリー直後より、すでに配付されている記録用紙への記入を開始する。また、可能な限り、臨床所見および検査所見を予定された範囲にて記述する。ことに、エコー所見と胸部レントゲン所見の調査施行時期は、本比較試験の性格上、特に留意する。

#### ■記録用紙の送付：

エントリーされた症例が退院した場合には、それまでの所見を記入し、事務局へ郵送する(CTおよびMRIの所見を除く)。事務局にての確認作業で、郵送された記録用紙の内容に訂正、加筆などの必要性が生じた場合には、各施設の責任者へ連絡の上、当該施設の責任者の責任の元に訂正、加筆を行う。

#### ■画像診断について：

胸部レントゲン所見、頭部エコー所見、頭部CT/MRI所見は、各施設の責任医師一人によって最終診断されるものとする。

#### ■副作用について：

(1) 従来の Nasal CPAP と異なり、プロング部分を鼻部に強く圧迫する必要のないことを特徴とするが、不適当な大きさのプロングが選ばれた場合には、鼻孔部、鼻中隔部に発赤、潰瘍、壊死などを発生させる可能性がある。

(2) 従来の Nasal CPAP 同様に腹部膨満を来す可能性があり、胃カテの開放留置が必要となることがある。

#### ■ PVL の診断基準について：

PVL の診断基準は厚生省研究班（平成 9 年度）のもの（別紙）を用いるが、検査施行頻度については、原則として、入院時、日齢 3、日齢 7、日齢 14、日齢 21、1 カ月、退院時とする。また、CT、MRI による PVL の診断に関しては、厚生省研究班（平成 9 年度）のもの（別紙）を参考とし、修正 1 歳以降で確認する。CT、MRI 所見に関する調査用紙は、別途事務局から配付するものとする。

#### ■ CLD の診断基準について：

CLD の診断基準については、厚生省研究班（平成 8 年度）のもの（別紙）を用いる。放射線学的な診断時期に関しては、生後 1 カ月とする。

#### ■ 統計学的処理について：

本比較試験におけるプロトコルの作成ならびに統計学的処理において、名古屋市立大学医学部公衆衛生学教室講師永谷照男氏の協力を得るものとする。CLD に関する有意差は 5% の危険率をもって判定されるが、PVL あるいは CP は、その発症率が低いことを念頭に置き、10% の危険率をもって判定するものとする。

#### ■ 問題発生時の対応について：

本比較試験の経過中に副作用など、何らかの問題が生じた場合には、直ちに事務局へ連絡するものとし、その情報は全参加施設へ提供されるものとする。

#### ■ 中間報告について：

おおよそ 1 年が経過した時点で、各施設から郵送された記録用紙を検討し、集計の上、本比較試験の継続あるいは中止を決定するものとする。この場合の中止の基準として、統計学的なシミュレーションを実施して、Negative study となる可能性が確実となった場合か、あるいはすでに Positive study として終結出来ると判断された場合の双方が存在する。

#### ■ 除外症例の報告について：

本比較試験における除外症例は、別途、指定の用紙にて全て報告されるものとする。

### C. 研究結果

多施設共同研究開始以来、平成 12 年 1 月末日の時点で計 112 例がエントリーされ、現時点で退院集計可能な症例数は、nDPAP 群 28 例、control 群 34 例の計 62 例であった。そのうち nDPAP 群 2 例および

control 群 1 例がエントリークライテリアを満たしておらず除外、さらに control 群 1 例が日齢 10 に死亡し離脱となり、nDPAP 群 26 例、control 群 32 例が対象となった。症例の在胎週数は nDPAP 群は  $29.2 \pm 1.4$  (週)、control 群は  $29.5 \pm 1.8$  (週) ( $p=0.462$ )、出生体重は nDPAP 群は  $1185 \pm 203$  (g) ( $750g \leq < 1000g$ ; 6 例、 $1000g \leq < 1250g$ ; 8 例、 $1250g \leq < 1500g$ ; 12 例)、control 群は  $1179 \pm 221$  (g) ( $750g \leq < 1000g$ ; 9 例、 $1000g \leq < 1250g$ ; 10 例、 $1250g \leq < 1500g$ ; 13 例) であった ( $p=0.928$ )。RDS は nDPAP 群は 14 例 (54%)、control 群は 21 例 (66%) ( $p=0.425$ )。STA (サーファクテンイ) 補充療法は nDPAP 群 16 例 (62%)、control 群 29 例 (91%) ( $p<0.05$ )。無作為割付前に気管内挿管されている症例は nDPAP 群 20 例 (77%)、control 群 28 例 (88%) ( $p=0.319$ ) であった。無作為割付時における  $FiO_2$  は nDPAP 群は  $0.41 \pm 0.14$ 、control 群は  $0.39 \pm 0.14$  ( $p=0.745$ )、無作為割付時 (気管内挿管されている症例のみ) における平均気道内圧 (MAPmmHg) は nDPAP 群は  $6.55 \pm 1.64$ 、control 群は  $7.21 \pm 2.20$  ( $p=0.258$ ) であった。nDPAP 群の 6 例 (3 例は無呼吸発作、2 例は陥没呼吸、1 例は PDA ligation 目的) が nDPAP では管理困難なため気管内挿管され Failure となった。Failure 6 例を除く nDPAP 群 20 例の nDPAP 使用期間は  $4.0 \pm 2.1$  日、control 群 32 例の機械的人工換気期間は  $8.9 \pm 7.1$  日であった。酸素投与期間は nDPAP 群は  $25.9 \pm 24.7$  日、control 群は  $33.3 \pm 27.3$  日 ( $p=0.382$ )、CLD 発症は nDPAP 群は 5 例 (25%)、control 群は 9 例 (28%) ( $p=0.763$ )、cystic PVL 発症は nDPAP 群は 0 例 (0%)、control 群は 1 例 (3%) ( $p>0.999$ ) であった。未だ症例数が少ないため、両群間における CLD 発症率、PVL 発症率に有意差は認めない。

### D. 考察

本研究の対象症例の呼吸障害の程度が、エントリークライテリアを満たす症例が少なく、出生体重がエントリークライテリア (2) の 750g 以上 1500g 未満を満たしているが、最終的に非エントリーとなった症例数が予想外に多かった。本共同研究では、これらの症例 (すなわち、エントリークライテリア (2) を満たすが、最終的に非エントリーとなった症例) の登録を義務づけており、この間の非エントリー数は 349 症例であった。非エントリー症例の解析を行った結果、非エントリーとなった理由の大多数はエントリークライテリア (3)、(4) を満たすことができなかったことが明らかとなり、対象としている呼吸障害の程度の幅が狭いためであることが判明した。このため、平成 11 年 8 月より、プロトコール



の解釈上、エントリークライテリア(3)に関する判定は生後6時間以内であれば、いつの時点でも良いことと解釈し、一旦対象外と考えられた症例でも再度判定を行ってもらうことが可能なることを確認した。

極低出生体重児に対する呼吸管理は、我が国において1970年代に nasal CPAP 全盛時代であったが、その後、人工呼吸器の著しい進歩普及と nasal CPAP の副作用(鼻孔部損傷、鼻中隔欠損など)が指摘されてから、一部の施設を除いて次第に nasal CPAP 呼吸管理が姿を消していくことになった。北米においては極低出生体重児の70-80%に対して気管内挿管による機械的人工換気を用いた呼吸管理が実施されており、我が国においても、現在これに近い呼吸管理法がなされていると思われる。しかし、北欧、ヨーロッパ諸国においては、新生児未熟児に対して出生直後から nasal CPAP (いわゆる early nasal CPAP) を用いる呼吸管理が積極的に実施されている。スウェーデンの Jonsson らはストックホルムにおいて1988年から1993年における687例の極低出生体重児に対する呼吸管理法について検討した結果、気管内挿管による機械的人工換気で管理された症例は287例(42%)のみであったと報告している(Acta Paediatr Supply, 1997;419:4)。また、スイスの Gittermann らも early nasal CPAP 管理を行うことで、気管内挿管による機械的人工換気の頻度を減少させることができると報告している(Eur J Paediatr, 1997;156:384)。これらの報告で使用されている nasal CPAP は従来型 nasal CPAP であることから、従来型 nCPAP に比較して呼吸仕事量を軽減できる nDPAP においては、より有効な呼吸管理が可能になると推測される。また、人工換気の頻度を減らすことが PVL の発症の軽減化に繋がっているか否かについては定かではない。

#### E. 結論

比較的軽度の呼吸障害児に対する人工換気療法において、過換気による低炭酸ガス血症および過剰設定圧による胸腔内圧の上昇が脳血流に影響を及ぼす可能性があることから、有意な自発呼吸を有する児に対しては nDPAP 管理を行うことで、人工換気療法の合併症を防ぐことが出来る可能性があると考えている。そして、現在進行中の多施設共同研究において出生早期からの nDPAP 呼吸管理法によって PVL の発症を抑えることができることが判明したならば、わが国での脳性麻痺(CP)の発症率の低下も期待出来ることになり、今後我が国においても NICU における呼吸管理法の早急な見直しが必要となってくると思われる。今後、この多施設共同研究を続けることで症例数を増してさらなる検討を行う必要

がある。

#### F. 研究発表

##### 1 論文発表

(1) Shinji Fujimoto, Hajime Togari, Tatsuo Banno, Sachio Takashima, Masahisa funato, Hiroshi Yoshioka, Satoshi Ibara, Masaru Tatsuno, Kazuhiro Hashimoto. Correlation between Magnetic Resonance Imaging and Clinical Profiles of Periventricular Leukomalacia. *Tohoku J. Exp. Med.*, 188:143-151, 1999

(2) Hideki Miyaguchi, Ineko Kato, Tadashi Sano, Hisanori Sobajima, Shinji Fujimoto, Hajime Togari. Dopamine penetrates to the central nervous system in developing rats. *Pediatrics Internat.*, 41: 363-368, 1999

(3) Shinji Fujimoto, Hajime Togari, Yoshiro Wada, Nobuyuki Yamaguchi, Kazuhisa Inukai, Yoshimi Suzuki, Masahide Futamura. Ultrasonographic findings and outcome in very-low-birth-weight infants. *Nagoya Med. J.*, 43 :7-14, 1999

(4) 戸荊 創、藤本伸治、山口信行、田中太平. PVL の早期診断一発症機序解明とその対策に向けて. 脳室周囲白質軟化症(PVL). 日本新生児学会雑誌. 34:746-749, 1998

(5) 戸荊 創、池ノ上 克. PVL: 障害時期と発症との関連. 序論(二段階原因仮説). 日本新生児学会雑誌. 35:691-692, 1999

(6) 藤本伸治、戸荊 創、高嶋幸男、船戸正久、吉岡 博、茨 聡. PVL: 障害時期と発症との関連. PVL の障害時期の推定と臨床的危険因子. 日本新生児学会雑誌. 35:710-715, 1999

(7) 戸荊 創、幸脇正典、斉藤紀子、五島 明、岡嶋一樹、加藤稲子、田中太平、山口信行、和田義郎、白岩義夫、側島久典、安藤恒三郎、鈴木 悟、渡辺 勇. Nasal CPAP/DPAP: New or Revisited? 日本未熟児新生児学会雑誌. 11:159-167, 1999

(8) 戸荊 創. 未熟児の神経予後. *Clinical Science.* 17:262-263, 1999

##### 2 学会発表

(1) 戸荊 創: シンポジウム PVL: 障害時期と発症との関連. 第35回日本新生児学会(於高松)平成11年7月

(2) 戸荊 創: 新生児中枢神経疾患の診断と治療. 第三回日本未熟児新生児学会セミナー(於久住)平成11年8月

G. 知的所有権の取得状況  
特になし

## 表 1 研究協力者一覧

加部一彦 愛育病院新生児科、二村真秀 愛知県コロニー中央病院新生児科、判治康彦 一宮市立市民病院小児科、楠田 聡 大阪市立総合医療センター新生児科、市場博幸 大阪市立大学医学部小児科、北島博之・和田紀久 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科、茨 聡 鹿児島市立病院周産期医療センター、奥 起久子 川口市立医療センター新生児集中治療科、光藤伸人 京都第一赤十字病院小児科、垣田静代 周産期センター、長谷川 功 京都府立医科大学小児科、亀山順治 倉敷中央病院小児科、小泉武宣・丸山憲一 群馬県立小児医療センター新生児科、池田一成 慶応大学医学部小児科、藤本喜史 高知県立中央病院小児科、中村 信・山内芳忠 国立岡山病院小児医療センター新生児科、吉永宗義 国立長崎中央病院小児科、佐々木直哉 国立三重中央病院小児科、臼倉幸宏 静岡県立こども病院新生児科、服部 司 市立札幌病院新生児科、福田清一 聖マリア病院母子総合医療センター新生児科、西尾公男 聖隷浜松病院小児科、李 容桂 高槻病院小児科、服部哲夫 天使病院小児科、武井章人 東京医科大学病院小児科、高橋尚人 東京女子医科大学母子総合医療センター、堺 武男 東北大学医学部小児科、長田郁夫 鳥取大学医学部小児科、小山典久 豊橋市民病院小児科未熟児センター、大森意索 都立墨東病院小児科、田村正徳 長野県立こども病院新生児科、渡辺 勇 名古屋市立城北病院小児科、側島久典 名古屋第二赤十字病院新生児科、高橋幸博 奈良県立医科大学新生児集中治療部、和田雅樹・内山 聖 新潟大学医学部小児科、中嶋やよび 日本赤十字医療センター新生児未熟児科、長 和俊 北海道大学医学部附属病院分娩部、長谷川久弥 松戸市立病院新生児科、井上正和・花田 基 山田赤十字病院小児科、船戸正久 淀川キリスト教病院小児科

## 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 埼玉医科大学総合医療センター

総合周産期母子医療センター新生児部門助教授

**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。退院後の哺乳量の縦断的調査においては横断的調査と同様に体重当たり300ml以上摂取する場合があります、フォローオンミルクの使用に際して注意を要する。今回わが国独自のフォローオンミルクを開発した。その試作乳の飲用性と安全性について検討するための予備哺育試験を実施したところ、飲用性もよく、便性も問題なく安全に使用可能であった。今後このフォローオンミルクを用いて有効性と安全性を多施設共同比較試験を実施する予定である。

### 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. 退院後の症例の哺乳量調査（縦断的調査）

前年度実施した哺乳量の横断的調査に続き、退院後の症例について哺乳量の縦断的調査を実施し、実際の栄養摂取について検討した。

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ヶ月まで縦断的に調査した（前年度作成した哺乳量調査のための哺乳日誌を利用した）。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. 退院後ミルク（フォローオンミルク）の試作と予備哺育試験

昨年度試作したフォローオンミルクの有用性・安全性を検討するための多施設共同研究を実施する前段階として、予備哺育試験を実施した。神戸大学周産

母子センター、高槻病院、埼玉医大総合医療センターの3施設を退院した在胎33週未満、出生体重1800g未満の5症例に家族の同意のもとに退院直後より試作乳を投与し、哺乳量、身体発育、血液・生化学検査について退院後3ヶ月まで調査した。

#### 3. フォローオンミルクの有用性・安全性を検討するための多施設共同研究

試作したフォローオンミルクの飲用性・有用性・安全性を確認することを目的として、退院後の早産児に対して試作乳（試験群）と市販調製粉乳（対照群）を投与し、その身体発育、貧血の程度、くる病の発生に及ぼす効果を2重盲験法にて比較検討する多施設共同研究を計画した。今回17施設の協力を得てそのプロトコールを作成した。

### C. 研究結果

#### 1. 退院後症例の哺乳量の縦断的調査

縦断的調査集計結果のまとめを表1に示す。21症例の哺乳量調査が可能であった（平均在胎週数29.3週、平均出生体重1275g）。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209ml/kg/dで、次第に減少した。修正1ヶ月では最大317ml/kg/dにまで及ぶことがあり、修正2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。これらの所見は昨年度の哺乳量の横断的調査とほぼ同様の結果であった。

#### 2. 退院後ミルク（フォローオンミルク）の予備哺

## 育試験

投与した5例の結果のまとめを表2に示す。哺乳量は超低出生体重児の双胎2例がやや少ないものの、他の症例では体重当たり200mlを越え特に飲用性に問題は認めなかった。貧血の程度、くる病についても問題はなく、栄養の指標であるプレアルブミン値、血清アルブミン値も良好であった。その他の血液生化学検査でも問題はなく、便性、便回数にも特に問題となる点は認められなかった。身体発育についても哺乳量調査での体重増加と比較して遜色ないものであった。

### 3. フォローオンミルクの多施設共同研究

プロトコルの概要は以下の通りである。1) 対象：出生体重1800g未満、修正1ヶ月までに退院可能、人工栄養の低出生体重児。2) 方法：試験群（試験乳）と対照群（調製粉乳）の無作為割付、2重盲験法

3) 評価：各月の哺乳量、1・3・6ヶ月のくる病発生頻度と骨密度、1・3ヶ月の貧血の頻度、3・6ヶ月の身体発育で評価する。長期の評価は1歳6ヶ月、3歳、6歳の身体発育と知能発達で行う。

プロトコルについて更に調整し、各施設での準備ができ次第症例登録を開始する予定である。

## 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。すなわち、今や新生児医療も救命の時代からより良いQOLを目指す時代になった。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。新生児期の栄養、特にNICU退院後の栄養については後障害の防止という観点からすれば極めて重要な位置を占めるものであるものの、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。そこで昨年度は本研究において退院後の栄養管理の中心となるべきフォローオンミルクをわが国独自で開発することを目指して哺乳量の横断的調査等の基礎資料の収集を行ってきた。今年度は引き続き哺乳量の縦断的調査を実施した。その結果、横断的調査と同様に総哺乳量は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209ml/kg/dとなり、以後減少した。また、修正1ヶ月で最大317ml/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使用に際しては過

剰摂取に対して特に注意が必要であることが再確認された。

今回、欧米で既に開発されているフォローオンミルクを参考にわが国独自のフォローオンミルクを開発した。この試作乳の使用に際しては最終的にはこれまで用いられている調製粉乳と比較して、身体発育やくる病、貧血の頻度などの点で有利であることが確認される必要があると考えられる。従って、その最終的な比較試験の実施に先駆けて予備哺育試験を5例の低出生体重児に両親の同意のもとに実施した。対象のうち2例の症例は超低出生体重児の双胎であり、発育に関してはハイリスクである。その結果、双胎2例の哺乳量はやや少ないものの他の症例の哺乳量は2ヶ月で体重当たり200mlを越えており、飲用性は問題がない。症例4では退院1ヶ月で292ml/kg/dの哺乳量であるが、継続的に300ml近くを摂取するわけではなく、今回の試作乳の組成であれば問題はない。実際、体重増加、血液生化学検査でも異常値はなく、蛋白栄養の指標であるプレアルブミン値も決して高値ではなかった。便性および便回数も特に問題になるようなことはなく、安全に使用されていると判断した。予備哺育試験の結果を踏まえて、この試作乳の有効性と安全性について多施設共同研究すべく、17施設の協力を得てプロトコルを作成した。今回の比較試験ではこれまで用いられてきた調製粉乳と試作乳とを2重盲験法で比較する方針である。退院後早期の身体発育などに対する効果のみならず、長期間の効果についても検討する必要があると考え、6歳までのフォローアップを実施する計画で臨んでいる。今後は細かい部分でのプロトコルの調整を行い、各施設での準備ができ次第、順次試験を開始する予定である。

## E. 結論

早産・低出生体重児の後障害防止及びQOLの向上のために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導入が望まれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 上谷良行：未熟児の栄養。小児科診療62(11):184-185. 1999

### 2. 学会発表

1) 上谷良行、板橋家頭夫：NICU退院後の栄養管理 - 哺乳量調査結果 - 第35回日本新生児学会（於高松）平成11年6月

表1 退院後の哺乳量縦断的調査結果

	哺乳量			哺乳量/kg			体重
	平均(SD)	最大	最小	平均(SD)	最大	最小	平均(SD)
修正2週	649(170)	1075	470	209(55)	272	155	3211( 566)
修正1ヶ月	731(163)	1010	448	198(45)	317	136	3832( 567)
修正2ヶ月	740(131)	1040	520	157(30)	250	116	4866( 823)
修正3ヶ月	773(197)	1260	540	142(26)	190	94	5537(1065)
修正4ヶ月	809(164)	1100	510	133(25)	184	97	6171(1024)
修正6ヶ月	807(182)	1200	470	115(29)	175	74	7194(1055)

	Hb	Ca	P	Al-P	Drug
	平均(SD)	平均(SD)	平均(SD)	平均(SD)	
修正2週	*	*	*	*	Fe-2, VitD-2
修正1ヶ月	10.0(1.2)	9.6(0.6)	6.6(0.7)	1270(436)	Fe-7, VitD-5
修正2ヶ月	11.9(1.0)	10.0(0.5)	6.4(0.4)	800(385)	Fe-5, VitD-2
修正3ヶ月	12.1(0.7)	10.0(0.3)	6.4(0.5)	1042(452)	Fe-5, VitD-2
修正4ヶ月	11.4(0.4)	10.1(0.8)	5.6(1.1)	411( 91)	Fe-0, VitD-3
修正6ヶ月	12.8(1.1)	10.1(0.5)	6.0(0.6)	709(331)	Fe-1, VitD-0

表2. 退院後ミルク投与予備試験結果

症例

case	GA	BW	MV	O2	DX
1	30w2d	1272	5	26	VLBW, RDS
2	27w2d	944	0	59	ELBW,twin,RDS
3	27w2d	915	3	74	ELBW,twin,CLD
4	31w5d	1636	0	2	LBW,VSD,TTN
5	30w3d	1480	0	22	VLBW,TTN

退院前

case	哺乳量	体重	/kg	Hb	Ht	RBC	Ca	P	Al-P	GOT	GPT	TP	Alb	PreA	くる病	薬剤	便回数
1	400	2374	168	8.8	28.0	298	9.0	6.1	1185	32	15	3.8	2.9		なし	Fe	6回
2	490	2642	185	8.0	24.0	266	8.9	6.6	993	31	16	4.1	3.2	12.8	あり	Fe,D3	1~2
3	420	2406	175	8.7	26.6	314	9.0	5.7	1106	43	19	4.1	3.2		あり	Fe,D3	1~3
4	310	2128	146	10.8	31.2	349	9.7	6.5	409	17	5	4.4	3.4			Fe,EPO	1
5	500	2632	190	8.7	25.4	269	9.0	6.0	640	15	6	4.1	4.0	9.8	なし	なし	1~2

1ヶ月後

case	哺乳量	体重	/kg	Hb	Ht	RBC	Ca	P	Al-P	GOT	GPT	TP	Alb	PreA	くる病	薬剤	便回数
1	800	3710	216	10.0	31.0	360	10.2	5.8	1165	27	19	4.5	3.4	13.1	なし	なし	5~6
2	593	3978	149	10.3	29.1	351	9.9	7.5	1297	26	17	5.1	4.0	16.3		Fe,D3	1
3	563	3752	150	9.9	27.8	345	10.1	7.2	1232	25	16	5.0	3.8	14.6		Fe,D3	1
4	800	2740	292	10.0	29.8	371	10.2	6.7	467	33	27	5.4	4.2	13.4		なし	1
5																	

## 2ヶ月後

case	哺乳量	体重	/kg	Hb	Ht	RBC	Ca	P	AI-P	GOT	GPT	TP	Alb	PreA	くる病	薬剤	便回数
1	1000	4800	208													なし	2
2	600	4624	130	11.8	32.2	404	10.0	7.3	1358	32	25	5.4	4.1	15.7		Fe,D3	1
3	645	4515	143	10.9	31.1	396	9.5	7.5	1215	27	22	5.2	4.1	17.6		Fe,D3	1
4	820	4005	205	11.9	34.9	445	10.3	6.5	781	31	34	5.4	4.2			なし	1
5																	

## 3ヶ月後

case	哺乳量	体重	/kg	Hb	Ht	RBC	Ca	P	AI-P	GOT	GPT	TP	Alb	PreA	くる病	薬剤	便回数
1	1100	6245	176	12.7	37.5	480	10.5	6.6	987	40	38	5.8	4.2	21.3	なし	なし	1~2
2	657	5264	125	12.3	34.1	430	10.5	7.0	1357	38	41	5.7	4.2	19.5	なし	なし	0~1
3	618	5468	113	11.4	32.2	412	10.5	7.2	1062	26	23	5.4	3.9	16.2	あり	Fe,D3	0~1
4																	
5																	

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  
— 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 —

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 埼玉医科大学総合医療センター

総合周産期母子医療センター新生児部門助教授

**研究要旨** わが国で唯一使用されている母乳強化パウダーにはほとんど亜鉛が含まれておらず強化母乳栄養が行なわれている児の亜鉛欠乏症発症が懸念されるが、その実態は明らかでない。そこで、今回、新生児医療連絡会に参加している施設に協力を依頼し極低出生体重児の亜鉛欠乏症についてアンケート調査を行なった。その結果、1997、1998年に出生した極低出生体重児で、症状の有無に関わらず血清亜鉛濃度が $60\mu\text{g/dl}$ 未満の亜鉛欠乏症の児が5施設より44名集積された。これら44名の血清亜鉛濃度の平均は $47.7\pm 10.7\mu\text{g/dl}$ （測定日齢の平均は $73\pm 26$ ）で、母乳栄養児（6例の強化母乳栄養児も含む）が25名、低出生体重児用ミルクによる人工栄養児（5例の混合栄養を含む）が19名であった。亜鉛欠乏症症例を報告した5施設のうち、ルーチンに血清亜鉛を測定していたのは1施設のみであり、また、アンケートの協力を得られた138施設のほとんどが血清亜鉛の測定を行なっておらず、今回の調査では亜鉛欠乏症の実態や強化母乳との関連性を明らかにすることができなかった。今後、前方視的検討によりこれらの点を明らかにする必要がある。

#### A. 研究目的

わが国でも強化母乳による極低出生体重児の栄養管理が普及しつつある。最近、ドイツの Obladenら（Acta Paediatr 87:685,1998）は、亜鉛を含まない母乳強化パウダーや低出生体重児用ミルクを摂取している場合、急速に発育する極低出生体重児では前方視的検討では測定した26名中14名（54%）に低亜鉛血症が認められ、subclinicalに欠乏状態となっていることが多いと報告している。わが国の低出生体重児用ミルクでは亜鉛が強化されているが、母乳強化パウダーは栄養補助食品としての位置付けであり、現在のところ亜鉛添加が禁止されている。極低出生体重児では、体内の備蓄と摂取量の少なさ、および急速に発育する時期の需要の増加により、亜鉛欠乏状態になる可能性が高いと考えられる。これまでも、わが国の一部の施設から強化母乳投与中に亜鉛欠乏症が認められたとの報告があるが、その実態はあまり明らかにされていない。そこで、全国レベルで強化母乳による栄養管理によって亜鉛欠乏症の発症が多いのかどうかについて後方視的に検討した。

#### B. 研究方法

調査は、各施設における母乳強化パウダーの使用状況や血清亜鉛濃度測定の実態、および症状の有無に関わらず血清亜鉛濃度が $60\mu\text{g/dl}$ 未満の亜鉛欠

乏症の症例とその栄養管理法について質問形式で行なった。

#### C. 結果

全国138施設から回答が得られた（回収率69%）。強化母乳を採用している施設は56施設（41%）であった。極低出生体重児を対象として“血清亜鉛濃度測定をルーチンに行なっている”のは1施設のみで、“比較的測定する”が2施設、“亜鉛欠乏症の徴候（腸性肢端皮膚炎や発育不良、アルカリフォスファターゼの低値など）があり強く疑った場合にのみ測定する”が45施設（33.1%）で、“ほとんど行なわない”が88施設（64.7%）であった。

血清亜鉛濃度を測定した児のうち $60\mu\text{g/dl}$ 未満の症例は5施設より44名が報告された（平均在胎 $28.1\pm 2.8$ 週、平均出生体重 $945\pm 265\text{g}$ 、測定時平均日齢 $73\pm 26$ ）。これら44名の血清亜鉛濃度の平均は $47.7\pm 10.7\mu\text{g/dl}$ で、母乳栄養（強化母乳栄養6例も含む）が25名、低出生体重児用ミルクによる人工栄養が19名（混合栄養5名を含む）であった。母乳栄養群の血清亜鉛濃度の平均は $47.5\pm 11.8\mu\text{g/dl}$ で、人工栄養群 $48.0\pm 9.4\mu\text{g/dl}$ と有意差はなく、在胎週数や出生体重、測定時の日齢・修正週数・体重にも差はみられなかった。調査しえた臨床的な因子と血清亜鉛濃度との相関を栄養法別に検討したところ、母乳群において在胎週数や出生体重、測定時の修正

週数・体重との相関はなかったが、測定時日齢にのみ有意な負の相関を認めた ( $r=0.523$ ,  $p=0.0211$ )。人工栄養群（混合栄養を含む）ではいずれの項目においても有意な相関はなかった。

#### D. 考察

亜鉛欠乏にともなう症状や徴候には、腸性肢端皮膚炎や下痢、発育不良、未熟児くる病、易感染性、哺乳不良、不活発、脱毛などがあり、亜鉛欠乏症の予防は後障害予防の観点からみても重要である。Obladenらの報告では、母乳強化パウダーや低出生体重児用ミルクに亜鉛が含有していないことが、亜鉛欠乏症の要因であると述べられている。今回、母乳栄養群では血清亜鉛濃度と日齢が有意な負の相関を示しており、母乳中の亜鉛濃度は泌乳期が進むにつれて低下することを考え合わせると、血清亜鉛濃度は亜鉛摂取量と関係することが推測される。なお、今回集積された母乳群の中には強化母乳使用中の症

例は6例と少なく強化母乳と亜鉛欠乏症については言及することができなかった。

一方、わが国の低出生体重児用ミルクには亜鉛が強化されているにも関わらず亜鉛欠乏症例が44例中19例 (43%) に認められた。この結果は人工栄養群でも低亜鉛血症を認める例は少なからず存在することを示しており、この要因についても今後の検討課題であると考えられた。

今回の調査により、わが国のほとんどの施設がこれまで極低出生体重児の亜鉛欠乏症について大きな関心をはらっておらず、明らかな臨床症状がない限り血清亜鉛を測定しない施設が多数を占めていることが明らかになった。従って、今後前方視的検討を行なわない限り、subclinicalな症例の実態や栄養管理法との関連性について明らかにすることは困難であると考えられる。次年度は、各施設の協力を仰ぎ、前方視的検討を行い、極低出生体重児の亜鉛欠乏症対策の一助にしたい。



## 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 鳥取大学名誉教授（小児科学）  
研究協力者 大石 浩 岩手県予防医学協会 部長  
藤沢知雄 防衛医科大学小児科 助教授  
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 講師

研究要旨：1) 全国二つの地域において過去数年間にわたり B 型肝炎ウイルス感染状況に関して学童の疫学調査を行なった。「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 3 年間に出生した児の 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) 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地域調査システムを構築し鳥取県において検討した。妊婦の HBs 抗原検査率は極めて高率であったが、出生後の児の感染予防措置が行われず、ないし途中で中断する例が見られ、産科から小児科への紹介の徹底など更なる啓蒙が必要と考えられた。3) 新生児期早期に 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。例数は未だ充分でないが、生後 5 日から HB ワクチン接種を開始してもおおむね良好な HBs 抗体上昇が得られた。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、8 ~ 11 % の児に感染が認められた。それらの内には生後 2 年頃までに C 型肝炎ウイルスが消失する例があることが明らかとなった。

### 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したので、これにより地域における実施状況を明らかにすると共に、問題点を明らかにする。

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前年度に引き続き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 型肝炎ウイルス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。

##### 3. その他の肝炎ウイルスの母子感染

近年我が国で発見された新しい肝炎ウイルスである TTV の母子感染について、その頻度、要因を検討する。

### 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）

これまでの本研究班による「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0.024%にまで低下したと推算期待されている。

岩手県の小学校児童について毎年行った調査によると、小学校4年生のHBs抗原陽性率は、1978年生まれの児では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以降に生まれた学童では、期待値とおりに出生年1986年～1989年別にそれぞれ0.04%、0.06%、0.03%、0.03%にまで低下したことが明らかとなった（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。厚生省B型肝炎母子感染防止事業による感染防止処置が開始された1986年以降の出生児が調査対象となった1997年、1998年では、学童17,189人中HBs抗原陽性者は5人、0.03%で、明らかに低下していた。B型肝炎ウイルス曝露率も事業開始前にくらべ明らかに低下していたが、なおHBc抗体陽性率が0.27%あり、その意義について今後追跡調査が必要である（能登）。

これらの調査結果は前記の期待値の妥当性を示しており、HBVの水平感染がほぼ消失した我が国においては将来、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、肝癌は我が国ではきわめて少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の地域実施状況調査（白木、長田）

平成7（1995）年度以降妊婦のHBe抗原検査、対象乳児の感染防止処置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域で行った。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前年度報告書に記載した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。別添の個別報告書に示す如く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と考えられた。

妊婦のHBs抗原スクリーニング実施率は平成7～10年度では推定97.8%であり、それ以前と同様

であったが、対象児の感染防止処置は住所変更等のため追跡できないものがあり実施率がやや低下している可能性が生じた（個別研究報告参照）。また僅か（3.1%）ではあるがHBワクチン拒否例、中断例が認められた。とくに産科から小児科への紹介移行がうまくいっていない可能性があり、今後更なる啓蒙が必要と考えられた。

c. B型肝炎ワクチンの早期接種の効果

B型肝炎母子感染防止を目的としたB型肝炎ワクチン接種は、我が国ではこれまで生後2か月以降に行われてきたが、国際的には出生直後から開始するのが普通である。この国際方式にすればHBIGを一回節約できると共に、全部の処置を生後3か月までに終わることができ、中断例が減る可能性がある。これまで13例について生後5日からのHBワクチン接種を行ったが、いずれの例でもHBs抗体10coi以上の抗体上昇が得られた。

## 2. C型肝炎ウイルスの母子感染

前方視的調査（白木、長田、藤澤、森島）によるHCV-RNA陽性妊婦からの母子感染率は8～11%であったが、かなりの例で生後2年位までにHCV-RNAの消失がみられ、持続感染する児は5～7%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68例のうち7例（10%）に感染が確認されたが、2例ではのちにHCV-RNAが消失し、持続感染は5例（7%）であった。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%）あり、うち持続感染が5例（6%）、一過性感染が4例（5%）であった。名古屋市ではHCV-RNA陽性妊婦240例から生まれた児のうち21例（9%）に感染が認められたが、持続感染は内13例（5%）で、8例は一過性感染（2歳以前にHCV-RNA消失）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。児の予後に関連して、母子の血中HCV-RNAのhypervariable regionのquasispeciesを検討したが、明確な結論にいたらなかった（長田）。

## 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 10,000 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。しかし地域における母子感染防止処置実施状況調査によると、産科から小児科への引継が不明な例や、感染防止処置中断例も見られ、今後の更なる啓蒙が必要と考えられた。

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。

新しい肝炎ウイルスである TTV にも母子感染が高率に起こることが明らかとなったが、その要因、予後に関しては今後の研究が必要である。

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) 長田郁夫、白木和夫：小児のウイルス肝炎、別冊医学のあゆみ 消化器疾患、医歯薬出版、PP.391-396、東京、1999
- (2) 村上 潤、岡本 学、細田淑人、飯塚俊之、長田郁夫、田沢雄作、白木和夫、西川健一：血液悪性腫瘍疾患患児における G 型肝炎ウイルス感染頻度とその臨床的意義、日本小児科学会雑誌 103 : 300-306、1999
- (3) 細田淑人、長田郁夫、白木和夫、他：B 型肝炎母子垂直感染予防児の長期予後の検討、日本小児科学会雑誌 103 : 844-848、1999
- (4) 長田郁夫、白木和夫：B 型肝炎母子感染防止におけるアウトカムのモデリング、薬剤医学 4 : 77-82、1999
- (5) 白木和夫：B 型肝炎ウイルス母子感染の集大成、内科 84 : 219-224、1999
- (6) Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Hino S, Shiraki K : Shift in the buoyant density of HCV particles in infants infected by mother-to-infant transmission. *Pediatrics International* 41 : 369-373, 1999
- (7) Miyata H, Tsunoda H, Kazo A, Yamada A, Khan MA, Murakami J, Kamahora T, Shiraki K, Hino S : Identification of novel GC-rich 113-nucleotide region to complete the circular, single-stranded DNA genome of TT virus, the virus human circovirus. *J Virol* 73 :

3582-3586, 1999

- (8) 小松陽樹、藤澤知雄、他：C・G 型肝炎ウイルス感染症の治療と管理、小児内科 31 : 220-225、1999
- (9) 藤澤知雄：小児期の C 型肝炎ウイルス感染症、小児科 40 : 1470-1476、1999
- (10) Komatsu T, Fujisawa T, et al : GBV/HGV infection in children with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 59 : 154-159, 1999
- (11) 藤澤知雄：小児期における肝炎のトピックス、日本小児栄養消化器病学会雑誌 13 : 79-83、1999
- (12) Fujisawa T, et al : Hepatitis B precore mutant in children with chronic hepatitis B virus. *Pediatrics International* 41 : 603-608, 1999
- (13) 藤澤知雄：乳児期における B, C 型肝炎、小児感染免疫 11 : 394-400、1999

##### 2. 学会発表

- (1) 長田郁夫、岡本 学、白木和夫、他：B 型肝炎母子感染防止におけるモデリングによる費用便益の検討、第 102 回日本小児科学会学術集会：東京都、1999.4.23-25
- (2) 細田淑人、長田郁夫、白木和夫、他：B 型肝炎母子感染防止処置児における HBV-DNA 量の経時的追跡調査、第 102 回日本小児科学会学術集会：東京都、1999.4.23-25
- (3) 村上 潤、長田郁夫、白木和夫、他：HCV 母子感染例の乳児期における quasispecies の推移、第 102 回日本小児科学会学術集会：東京都、1999.4.23-25
- (4) 長田郁夫、村上 潤、白木和夫、他：B 型肝炎母子感染防止におけるモデリングによる費用便益の検討、第 35 回日本肝臓学会総会：東京都、1999.6.24-25
- (5) 長田郁夫、村上 潤、白木和夫、他：B 型肝炎防止処置児における HBV-DNA 量—短期および長期予後の検討—第 35 回日本肝臓学会総会：東京都、1999.6.24-25
- (6) 村上 潤、長田郁夫、白木和夫、他：HCV 母子感染例の臨床経過と HCV の存在様式、quasispecies の推移に関する検討、第 35 回日本肝臓学会総会：東京都、1999.6.24-25
- (7) 長田郁夫、村上 潤、白木和夫、他：B 型肝炎母子感染防止処置児における HBV-DNA 量の追跡調査、第 35 回日本新生児学会、高松市、1999.7.12-14
- (8) 村上 潤、長田郁夫、白木和夫、他：C 型肝炎ウイルス母子感染小児における HCV 浮遊密度と Hypervariable region の推移、第 35 回日本新生児学会、高松市、1999.7.12-14

## 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

分担研究者 白木和夫 鳥取大学名誉教授（小児科学）  
大石浩\*、小山富子\*、吉澤浩司\*\*、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  
\*\*広島大学医学部衛生学

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、1987年、1988年、1989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%・0.03%と、事業開始前の0.94%に比して有意に低率であった。

出生年度別に見たHCVキャリア率は経年的に減少しており、母親世代のHCVキャリア率の1～13%相当の値を示すに止まっていた。

### A. 研究目的と方法

① B型肝炎ウイルス(HBV)母子感染防止事業の効果評価を目的として、昨年度に引き続き小学4年生(1989年度生まれ)のHBs抗原・抗体を測定し、これまでに得られている成績と併せて出生年度別に整理して陽性率を算出した。HBs抗体陽性者については、HBc抗体も測定した。

② 公費負担によるHBV母子感染防止事業開始前の治験による予防実施率は、当該年度の出生数と、同事業開始後に得られた妊婦のHBs抗原陽性率、HBc抗原陽性率をもとに推計した。

③小学生を対象に行った調査成績をもとに、出生年度別のHBs抗原・抗体陽性率およびC型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽性率を算出した。

④ HBV及びHCV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法、HBs抗体…PHA法、HBc抗体…PHA法、HCV抗体…PHA法（ただし1988年度生まれについてはPA法）、HCV-RNA…PCR法（アンプリコア）

### B. 研究結果

1. 岩手県における出生年度別HBs抗原・抗体陽性率  
HBV母子感染防止事業開始後の1986年、1987年、1988年、1989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%・0.03%といずれも低率であった（表-1）。

なお、1986年度～1989年度の4年間に見いだされたHBs抗原陽性児は計11例であったが、1986年度生まれの1例、1987年度生まれの2例はともにHBV母子感染防止対策事業の対象児として、HBIGとHBVaccineにより感染予防を行ったがキャリア化した例

であった。

HBs抗体陽性率は1981年度以降に出生した児では、1%以下といずれも低率に止まっているが、母子感染防止事業が軌道に乗った1987年度以降に出生した児では、HBs抗体陽性者中に占めるHBc抗体陽性率が14.5～15.2%と極めて低率に止まっている点が注目された（表-2）。1985年度までの治験によるHBV母子感染防止実施率を表-3にまとめて示した。

2. 岩手県の児童における出生年度別HCV抗体陽性率

1978年度生まれの児から1989年度生まれの児の保存血清を用いてHCV抗体を測定し、出生年度別に陽性率を算出した（表-4）。

HCV抗体は、いずれの世代も0.1%前後の低い陽性率を示すに止まっていた。1986年度以降に出生した児のうちHCV抗体陽性であった例についてPCR法によりHCV-RNAの検出を試みた（表-5）。その結果、HCV-RNA陽性率はそれぞれ0.0%、20.0%、30.0%、40.0%と、いずれも一過性感染で終了していると考えられる例が60%以上を占めることが明らかとなった。

### C. 考察

治験によるHBV母子感染防止を1例行った1981年度生まれまでの児のHBs抗原陽性率は0.67%(95%信頼区間0.53~0.81)であったのに対して、治験によるHBV母子感染防止の実施率が24.5%～86.7%となった1982年度生まれ～1985年度生まれの児のHBs抗原陽性率は、0.19%(95%信頼区間0.12~0.25)まで低下した。さらに公費負担によるHBV母子感染防止対策事業開始後の1986年度から1989年度生まれのHBs抗原陽性率は0.04%(95%信頼区間0.02~0.07)にまで減少し、HBV母子感染防止対策事業の効果が上がっていることが確認