

厚生科学研究

(子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12年度研究報告書

平成13年 3 月

主任研究者 小 川 雄之亮

新生児の虚血性脳障害予防に関する研究	80
--------------------------	----

nDPAPによるPVL/CLDの発症予防に関する多施設共同研究

戸苅 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	垣田 静代	長谷川 功
亀山 順治	小泉 武宣	丸山 憲一
池田 一成	藤本 喜史	中村 信
山内 芳忠	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
花田 基	船戸 正久	和田 紀久

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	86
---------------------------------	----

上谷 良行 板橋家頭夫

極低出生体重児の亜鉛欠乏症に関する前方視的検討	90
-------------------------------	----

板橋家頭夫 上谷 良行

ウイルス母子感染防止に関する調査研究	95
--------------------------	----

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 及び出生年度別 HCV 抗体陽性率	103
---	-----

大石 浩 小山 富子 吉澤 浩司

静岡県におけるHBV母子感染調査の追跡調査	107
-----------------------------	-----

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	111
長田 郁夫 細田 淑人	
HCV 母子感染の prospective study	120
長田 邦夫 飯塚 俊之 岡本 学	
細田 淑人 村上 潤	
C型肝炎ウイルス母子感染の現状	127
森島 恒雄 杢山 正浩 木村 宏	
糸洲 朝久 前嶋 七海 後藤 泰浩	
肝炎ウイルス母子感染に関する研究	136
藤沢 知雄 小松 陽樹 乾 あやの	

◎ **総合研究報告**

後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究	142
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 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)NICUでの一般医療行為の中での騒音の最も大きい保育器窓の開閉時の騒音の生体に対する影響を検討し、90%以上の例で驚愕反射様運動や心拍数の変化、呼吸パターンの変化が認められ、騒音の生体への影響が大であることが示された。2)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はもはや全国で見られること、同一クローンのMRSAによる可能性が大であることが明らかにされ、予防法の確立が急がれる。3)超低出生体重児における evidence based medicine に基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、及び新しく、超早期母乳哺育による罹病率の軽減についての多施設共同無作為比較対照試験が開始され、順調に進んでいる。4)虚血性脳障害、とくにPVLの発症頻度を減じる目的で、NDPAP療法の効果について多施設共同無作為比較対照試験が行われ、エントリーが終了した。5)極低出生体重児のNICU退院後の栄養としてフォローオンミルクを開発し、哺乳試験の結果体重増加は良好であった。また、超低出生体重児の亜鉛欠乏に関する全国での前方視的調査で、38.7%に欠乏を認め、母乳添加パウダーにも亜鉛添加が必要であると結論された。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8.18%であることが示されたが、かなりの例で幼児期にウイルスが消失することが明らかになった。また、TTVにも母子感染のあることが明らかにされ、感染児の率は月齢とともに上昇することが示された。

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 東京女子医科大学母子総合医療
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
センター院長
戸苺 創 名古屋市立大学医学部
小児科教授
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た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における騒音の児に対する影響を、騒音レベルと生体情報を同時記録して分析する方法で検討した。31例の急性期をすぎたハイリスク新生児に、一般医療行為で最大の騒音である保育器窓の開閉による騒音負荷時の粗大運動、心拍数、呼吸パターンの変化を観察した。

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、わが国で数年来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、その蔓延度について調査するとともに、全国から送られてきた検出菌についてそのクローン特性を pulsed-field 電気泳動法により検討した。

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、これまでに構築し得た新生児臨床研究ネットワークを利用して、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、さらに罹病率軽減と発達予後改善を目的とした超低出生体重児における超早期授乳の多施設無作為割付比較試験を開始した。

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、従来の調整粉乳を対照として、無作為比較対照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前方視的全国調査を行った。

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、鳥取県で確立したモニタリングシステムを用いモニタリング内容を検討分析した。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。

（倫理面への配慮）

対象が新生児であるだけに、とくに倫理面では十分な配慮をして研究を行った。研究計画は peer review による検討の後、各施設で IRB もしくは倫理委員会での承認を必要とした。

当然のことながら、十分な説明の上、両親もしくは父母のいずれかの承諾を得た上で行った。

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、本年度は騒音の児に対する影響を検討するため、NICUに入院し急性期を過ぎて保育器に収容されている新生児（在胎 32.5 ± 4.8 週、出生体重 1591.9 ± 761.6 g）計31例について、修正在胎 35.8 ± 1.9 週の時期に、保育器窓の開閉に伴う騒音レベルと生体情報の関係を観察した。5分間隔で3回の保育器の窓の開閉により31例中13例（42%）の児に驚愕反射様運動が認められ、31例中3例を除く全例で心拍数の変化（4パターン）の変化が認められた。また、児の state に関係なく、音刺激が加算されると心拍数は変化しやすくなった。

「ハイリスク新生児の感染防止対策に関する研究」では、今年度の全国調査で、本邦に広がる新しい発疹症はほとんど全例が新生児 TSS 様発疹症と考えられた。また、本邦の各施設から送られてきた TSST-1 産生 MRSA のクローン性を pulsed-field 電気泳動法で検討し、一つのクローンの蔓延による可能性の高いことが示された。

「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究」では、これまでに確立した新生児臨床研究ネットワーク組織を利用して超低出生体

重児を対象とする多施設無作為割付二重盲検試験を2課題について開始し、順調に実施している。

1)「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を目的としたインドメタシン低用量投与の多施設無作為割付二重盲検試験」では平成11年11月に開始し、21の施設が参加して入院した超低出生体重児の50%が試験にエントリーされた。現在予定症例の約1/3がエントリーされたことになるが、予定数に達するまでに有意差が明らかとなり、早期に終了出来る可能性が高い。

2)「超低出生体重児の罹病率の軽減と発達予後改善を目的とした、超早期授乳の多施設無作為割付比較試験」が平成12年11月から開始された。平成13年2月現在8施設が参加し、20例が試験にエントリーされており、さらに9施設でIRB審査中である。

「新生児の虚血性脳障害予防に関する研究」では、脳質周囲白質軟化症(PVL)の生後発症因子として低二酸化炭素血症が挙げられているところから、nasal DPAPの効果を機械的人工換気を対照し、41施設の協力を得て無作為比較対照試験をおこなった。現時点で集計可能症例はnDPAP群71例、対照群85例で、このうちcystic PVL発症例はnDPAP群1例(1.5%)、対照群2例(2.4%)と差は認められていない。今後外来での詳細なフォローアップの結果を待って結論される。

「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」では、低出生体重児の発育・発達予後の改善を目的に、NICU退院後の専用ミルクを試作し、従来の粉乳を対照として無作為比較対照試験を施行した。現在までの26例の登録例での検討では、貧血の程度、栄養マーカー、骨代謝マーカーに有意差は認めないが、体重増加は試作乳群でやや良好であった。また、超低出生体重児の亜鉛欠乏症に関する前方視的研究では、修正39週前後で超低出生体重児の38.7%が $50\mu\text{g/dl}$ 未満で、亜鉛欠乏レベルを呈した。母乳強化パウダーにも亜鉛添加が必要であろう。

「ウイルス母子感染に関する調査研究」では、岩手、静岡両県での過去10年余に亘るB型肝炎ウイルス感染状況に関する学童の疫学調査により、B型肝炎母子感染対策事業が開始された1986年以降5年間に出生した学童のHBs抗原陽性率は0.02~0.05%で、それ以前に出生した例の1/10に低下した。平成7年度以降はHBワクチンが保険給付対象となり、

感染防止処置数の集計が不可能となったため、鳥取県で調査システムを構築した。予防不完全例、中断例が見られ、今後の予防実施率低下が危惧された。新生児早期からのHBワクチン投与について検討し、国際方式に関する見解をまとめた。一方、C型肝炎母子感染についての全国3地域での前方視的調査で、8.18%の児に感染が認められたが、幼児期にかなりの例で血中ウイルスの消失をみた。更に

TTVの母子感染が明らかとなった。感染率は月齢とともに上昇する傾向が認められた。

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っては、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日常の一般的な医療行為によって生じる騒音が児に大きく影響を及ぼしていることが生体情報との同時解析により明らかにされた。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に資するところ大なる研究成果であった。

一方、TSST-1産生MRSAによる新生児TS S様発疹症の病態が本研究で解明されたことは喜ばしいが、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。本症は今年度の全国調査で益々蔓延していることが明らかにされた。また、全国各地から集められたMRSA strainのクローン性の検討で同一クローンによる可能性が大となった。予防法の確立に各NICUが苦勞しているが、MRSAの汚染部位が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。

超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、超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、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。本年度からはインドメタシンの頭蓋内出血防止効果に加えて、超低出生体重児の罹病率軽減と発達予後改善の目的で超早期母乳哺育の効果についても無作為比較対照試験が開始された。これらが成功すれば、我が国の新生児医療にも evidence based medicine が定着し、欧米に並ぶことが可能となろう。

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。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た。すでにエントリーも終了したが、対象例の外来でのフォローアップと調査が残されている。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。本年度は試作されたフォローオンミルクの飲用試験が無作為比較対照試験の形で行われ、体重増加に有意差が認められている。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って大きな問題である。今年度の全国での前方視的調査で極低出生体重児の1/3以上の例で潜在性の欠乏が認められた。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型肝炎の母子感染がかったの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。なお、B型肝炎ワクチンの早期接種

が可であるとの成績は今後の我が国における予防法の改善を示唆するもので、研究班でまとめられた見解を基に、早急な変更が望まれる。C型肝炎の母子感染については、8.18%の頻度であると結論されたが、多くは幼児期にウイルスフリーとなり、キャリアの児すべてが成人のキャリアに移行するのではないとの観察はうれしいことである。

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、一般医療行為による最大の騒音は保育器窓の開閉時の騒音であり、生体情報との同時記録により、児の循環・呼吸系に大きな影響を及ぼしていることが明らかにされた。

2) 血小板減少を伴う新生児TSS様発疹症はTSST-1産生MRSAによる病態であり、全国のNICUに更に蔓延していることが明らかになった。全国から得られた起炎MRSAのクローン特性の検討で、同一クローンの蔓延による可能性が示唆された。

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、これを利用してインドメタシンの頭蓋内出血防止効果について、多施設共同無作為比較対照試験を開始し、順調にエントリーが進んでいる。また、新しく、超低出生体重児の罹病率軽減と発達予後改善を目的に、超早期母乳哺育に関する多施設共同無作為比較対照試験も開始した。

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、N-DPAPの予防効果を従来型人工換気との無作為比較対照試験を行い、エントリーが無事終了した。

5) NICU退院後の栄養管理にフォローオンミルクを開発し、無作為比較対照試験で有意の体重増加を見た。また、全国の前方視的調査で、極低出生体重児の1/3を越える例で潜在的亜鉛欠乏が見られた。

6) B型肝炎母子感染について、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。B型肝炎感染防止対策としての新生児期早期からワクチンを接種する国際方式を検討し、早期導入をはかり、プロトコルを変更する必要があることなどを見解としてまとめた。

一方、C型肝炎の母子感染率は8.18%と計

算され、かなりの例で幼児期にウイルス消失をみた。

また、TTVの母子感染を確認し、感染率は月齢とともに上昇した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 中村利彦、小川 雄之亮：NICUとそのアメニティ - 新生児と騒音。

周期医学 30:869-872, 2000

2) 小川雄之亮：新生児とアメニティ。周産期医学 30:821-824, 2000

3) 小川 雄之亮：21世紀の周産期医療に期待するもの - 小児科・新生児科の立場から。周産期医学 31:12-15, 2001

4) 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

4) 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

5) 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

6) 戸苺 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。脳室周囲白質軟化症(PVL)。日本新生児学会雑誌。34:746-749, 1998

7) 戸苺 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

8) 藤本伸治、戸苺 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

9) 戸苺 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

10) 戸苺 創。未熟児の神経予後。 *Clinical Science*. 17:262-263, 1999

11) 上谷良行：人工栄養の歴史。周産期医学 31(3) 印刷中。 2001

12) 上谷良行：未熟児用ミルク。チャイルドヘルス 32(5) 印刷中。 2001

13) 細田淑人, 村上 潤, 岡本 学, 他：B型肝炎母子感染予防措置の健康保険移管後の現状と問題点 肝臓 41:158 2000

14) 長田郁夫, 細田淑人, 田澤雄作：肝・胆道疾患の検査 周産期医学 30:690-695 2000

15) 細田淑人, 長田郁夫, 岡本 学, 他：B型肝炎母子垂直感染予防の長期予後の検討 日児誌 103:51-56 1999

16) 細田淑人, 村上 潤, 岡本 学, 他：B型肝炎母子感染防止処置児におけるHBV-DNA量 短期及び長期的予後の検討 肝臓 40:291 1999

17) 長田郁夫, 村上 潤, 白木和夫：肝炎ウイルスの母子感染 周産期医学 29:441-447 1999

18) 細田淑人, 村上 潤, 岡本 学, 他：B型肝炎母子感染防止措置実施状況調査システムの構築 肝臓 39 1:93 1998

19) 細田淑人, 長田郁夫, 白木和夫：HBV母子感染防止処置児の長期予後 小児科診療 61:2146-215 1998

20) Nagata I, Shiraki K, Tanimoto K et al: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr* 120:432-4. 1992.

21) Okamoto M, Nagata I, Murakami J et al: Shift in the buoyant density of HCV particles in infants infected by mother-to-infant transmission. *Pediatr Int* 41:369-73. 1999.

22) Murakami J, Okamoto M, Miyata H et al: Evolution in the hypervariable region of hepatitis C virus in infants after vertical transmission. *Pediatr Res* 48:450-6. 2000.

23) Okamoto M, Nagata I, Murakami J et al: Prospective re-evaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C Virus: high virus load, vaginal delivery and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 182:1511-4. 2000.

24) Kudo T, Yanase Y, Ohshiro M, Yamamoto M, Morita M, Shibata M, Morishima T. Analysis of Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus: Quasispecies of Nature and Buoyant Densities of Maternal Virus Populations. *J Med. Virol.* 51(3): 225-30, 1997

- 25)Kudo T. Morishima T. Shibata M. Hepatitis G infection. *N Engl J Med.* 337(4): 276-7,1997
- 26)Kumada T. Nakano S. Takeda I. Sugiyama K. Osada T. Kiriyaama S. Toyoda H. Sasa T. Shibata M. Morishima T. Nakano I. Fukuda Y. Kosaka Y. Tameda Y. Nakashima M. Long-term administration of natural interferon- α in patients with chronic hepatitis C: relationship to serum RNA concentration, HCV-RNA genotypes, histological changes and hepatitis C virus. *Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 11(2): 159-65, 1996
- 27)Kudo T. Morishima T. Tsuzuki K. Orito E. Mizokami M. Hepatitis G virus in immunosuppressed paediatric allograft recipients. *Lancet.* 348(9029): 751,1996
- 28)Iriyama M. Kimura H. Nishikawa K. Yoshiooka K. Wakita T. Nishimura N. Shibata M. Ozaki T. Morishima T. The prevalence of TT virus (TTV) infection and its relationship to hepatitis in children. *Med Microbiol Immunol.* 188:83-89,1999
- 29)Nishimura N. Kimura H. Yabuta Y. Tanaka N. Ito Y. Ishikawa K. Suzuki C. Morishima T. prevalence of maternal cytomegalovirus (CMV) antibody and detection of CMV DNA in amniotic fluid. *Microbiol Immunol.* 43(8):781-4, 1999
- 30)Morita M, Morishima T. Yamazaki T. Chiba S. Kawana T. Clinical survey of congenital cytomegalovirus infection in Japan. *Acta Paediatr Jpn.* 40(5):432-6,1998
- 31)Tanaka N. Kimura H. Morishima T. Progress in the management of cytomegalovirus (CMV) infection. 56(1): 167-72,1998
- 32)Morishima T. Progress in diagnosing herpesvirus infections. *Nagoya J Med Sci.* 62(3-4):83-97,1999
- 33)Tanaka N. Kimura H. Iida K. Saito Y. Tsuge I. Yoshimi A. Matsuyama T. Morishima T. Quantitative analysis of cytomegalovirus load using a real-time PCR assay. *J Med Virol.* 60(4): 455-62,2000
- 34)Komatsu H, Fujisawa T., et al.: GBV/HGV infection in children with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1999, 59: 154-159
- 35)Fujisawa T, et al.: Hepatitis B precore mutant in children with chronic hepatitis B virus. *Pediatric International* 1999, 41: 603-608
- 36)Fujisawa T, et al.: Long-term outcome of chronic hepatitis B in adolescents or young adults in follow-up from childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 30: 201-206
- 37)Fujisawa T, et al.: A comparative study on pathologic features of chronic hepatitis C and B in pediatric patients. *Pediatric Pathology and Molecular Medicine* 2000, 19: 469-480
- 38)藤沢知雄：乳児期における B, C 型肝炎。小児感染免疫 1999, 11: 394-400
- 39)藤沢知雄：小児期の C 型肝炎ウイルス感染症。小児科 1999, 40: 1470-1476
- 40)藤沢知雄：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 1999, 13: 79-83
- 41)小松陽樹, 藤沢知雄, ほか：C・G 型肝炎ウイルス感染症の治療と管理。小児内科 1999, 31: 220-225
- 42)藤沢知雄：肝炎ウイルス。小児感染免疫 2000, 12: 129-123
- 43)藤沢知雄：小児の B 型および C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法。消化器内科 2000, 30: 205-213
- 44)藤沢知雄：慢性肝炎に対するインターフェロン療法の効果。小児科 1999, 40: 553-563
- 45)Takahashi N et al. *J Clin Invest* 2000;106: 1409-15
- 46)木内貴弘, 他. ネットワークを活用した臨床研究 次世代多施設臨床研究のデータ管理. 医療情報学 15 回連合大会論文集 (会議録) 1995.11: 500-501
- 47)Kiuchi T, Ohashi Y, et al. A World Wide Web-based user interface for a data management system for use in multi-institutional clinical trials -- development and experimental operation of an automated patient registration and random allocation system: *Control Clin Trials* 1996 Dec;17(6): 476-93
- 48)Kelly MA, Oldham J. The Internet and randomized controlled trials: *Int J Med Inf* 1997 Nov; 47(1-2):91-9
- 49)Sippel H, Eich HP, et al. Data collection in multi-center clinical trials via Internet. A generic system in Java: *Medinfo* 1998;9 Pt 1:93-7
- 50)Sippel H, Ohmann C, et al. A web-based data collection system for clinical studies using Java: *Med Inform(Lond)* 1998 Jul-Sep;23(3):223-9
- 51)Santoro E, Nicolis E, et al. Internet for clinical trials: past, present, and future: *Control Clin Trials* 1999 Apr;20(2):194-201

52)Dorman K, Saade GR, et al. Use of the World Wide Web in research: Randomization in a multicenter clinical trial of treatment for twin-twin transfusion syndrome: *Obstet Gynecol* 2000;96:636-9

53)Westgren M, Kublickas M. To use Internet in collaborative studies and registers [editorial]: *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 May;79(5):329-30

54)FDA, Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials, 1999.

55)Pocock.S.J, Allocation of patients to treatment in clinical trial: *Biometrics* 35(1979):183-197

56)Zelen.M, The randomization and stratification of patients to clinical trials: *J. Chron. Dis.* 27(1974):365-375

57)Akazawa K, Odaka Y, et al. A random allocation system with the minimization method for multi-institutional clinical trials: *J Med Syst* 1991 Aug;15(4):311-9

58)Kenjo Y, Antoku Y, et al. An easily customized, random allocation system using the minimization method for multi-institutional clinical trials: *Comput Methods Programs Biomed* 2000 May;62(1):45-9

59)Fujimura M. Readiness of Japan to participate in international collaborative studies. *Early Human Development* 1992;29:317-22.

60)青谷裕文. 新生児医療に活かすインターネットー新生児搬送ネットワークとしてー *Neonatal Care* 1997;10:10-14

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

62)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.

63)藤村正哲. 新生児期の頭蓋内出血. *小児科診療* 1999;62:1761-68.

64)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.

65)藤村正哲. 子どもに未承認のくすりの現

状. *小児科診療* 2000;63:727-732.

66)Fujimura M, Kitajima H, Sumida H, Nakano H, Kanazawa T. Perinatal Factors Which Affect The Cognitive Function Of School Age Children Born In Extremely Preterm. *Pediatric Research* 2000;47part 2/2:310A.

67)金澤忠博、中農浩子、清水聡、鎌田次郎、山本悦代、糸魚川直祐、南徹弘、藤村正哲. 超低出生体重児の知能発達の長期予後. *小児科* 2000;41:803-813.

2. 学会発表

- 1) 中村利彦、小川雄之亮：NICUにおける騒音に関する基礎的検討（第2報）：規模の異なるNICU施設間における検討。第47回日本小児保健学会（於高知）平成12年11月
- 2) 板橋家頭夫、小川雄之亮、上谷良行：強化母乳と亜鉛欠乏症 - 第36回日本新生児学会（於東京）平成12年6月
- 3) 藤村正哲. 新生児医薬品開発のインフラストラクチャー. 第103回日本小児科学会4月 和歌山 シンポジウム。
- 4)Fujimura M, Comprehensive Care for Extremely Low Birthweight Infants. Annual Meeting of the Taiwan Neonatal Society. Tainan. March 2000. Special Lecture.
- 5)Fujimura M, Kanazawa. Factors Affecting The Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birthweight Infants. The 10th Asia-Oceania Congress of Perinatal Medicine. March 2000. Taipei. Symposium
- 6)Perinatal Factors Which Affect The Cognitive Function Of School Age Children Born In Extremely Preterm. Fujimura M, Kitajima H, Sumida H, Nakano H, Kanazawa T. Society for Pediatric Research Annual Meeting, May, 2000, Boston. Poster Presentation.

G. 知的所有権の取得状況 なし

厚生科学研究費補助金（こども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

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
同	西田 朗	東京都立八王子小児病院新生児科
同	小山 典久	豊橋市民病院小児科
同	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。そこで過去2年間の本研究において、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、規模の異なる4種の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、一般医療行為のうち保育器の窓の開閉時の留め具から発生する騒音が一番大きいこと、留め具の改良により騒音が著しく減弱したこと、規模の異なるNICUでもほぼ同等の等価騒音レベルであり、NICU内の騒音は医療従事者の意識により大きく異なることを明らかにした。本年度は医療行為によって生じる騒音により児にどのような影響を及ぼすかを検討した。保育器の窓の開閉により31例中13例(42%)にMoro反射様驚愕反射を認め、わずか3例を除く28例(90%)に心拍数の変化を認めた。音刺激が加算されると心拍数は変化しやすく、変化のパターンは4型に分類された。これらの成績は児のstateとは関連がなかった。医療行為による騒音は児に大きな影響を及ぼしていることが明らかとなった。

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における医療行為によって生じる騒音のうち、一番騒音レベルの大きい保育器の窓の開閉時の騒音が児にどのような影響を与えているかを検討した。

B. 研究対象と方法

1) 研究対象

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NICUに入院した児で、急性期を過ぎ、検討時に重篤な疾患や合併症のない男児15例、女児16例、計31例を父母いづれかのinformed consentを得て対象とした。在胎週数は $32.5 \pm 4.8(25.0-41.1)$ 週、出生体重は $1591.9 \pm 761.6(670-3240)$ g、検討日齢は 23 ± 16.6 日、検討時修正在胎週は 35.8 ± 1.9 週であった。

2) 研究方法

児は全てアトム社製保育器(V2100-G、留め具改良型)に収容され、心拍呼吸モニターとしてアジレントテクノロジー社製Viridia 24CもしくはCMS2000を用いた。騒音の測定はRION社製の積分型普通騒音計NL-06を用い、これに接続した集音マイクを児の耳付近に固定し、モニター及び騒音計のデータを同期させ、コンピューターで記録した。

児は原則として哺乳後1時間を経たところで、仰臥位安静時に、極めてゆっくりと保育器窓の留め具を手でスライドさせながら留め具をオフにして窓を開き、勢いよく窓を閉じる操作を5分間隔で3回行った。なお、窓の開閉時の5~10秒前と1分後の児の状態をPrecht Iのbehavioral stateに従って5段階に分類した。(倫理面への配慮)

倫理的な配慮として、急性期における観察

は行わず、回復期に限って行い、なおかつ両親には十分な説明を行い、十分な理解と協力、承諾を得た上で行った。

C. 研究結果

1) 騒音負荷前後での児の state の変化

1回目の窓の開閉後の state は 1.8 ± 0.9 、2回目 1.9 ± 0.8 、3回目 2.0 ± 0.9 で、有意な state の差は見られなかった ($P=0.0856$)。騒音負荷前後の state の差は1回目： 1.1 ± 0.5 、2回目： 1.0 ± 0.7 、3回目： 0.8 ± 1.0 で、負荷前後の state の差にも有意差はみられなかった ($P=0.3031$)。

2) 保育器窓開閉の騒音レベル

1回目から3回目のそれぞれの開窓時等価騒音レベル LAeq は 68.6 ± 10.2 dB、 71.0 ± 11.1 dB、 72.9 ± 10.8 dB で、各3回の騒音負荷時に有意差を認めなかった。

3) Moro 反射様驚愕反射

開窓直後に Moro 反射様驚愕運動が認められた。発現頻度は1、2、3回目それぞれ41.2%、20.6%、20.6%で、1回目と2、3回目で有意差を認めた ($P=0.0441$)。驚愕運動発現の有無と騒音等価レベルを比較をしたが有意差はみられなかった。日齢7未満の正期産児と日齢14以降の早産児に分けて比較したが、1~3回目のいずれにおいても有意差は認めなかった。音刺激による驚愕運動は出生時の成熟度に影響されず、短時間で慣れ現象が生じるものと思われた。

4) 心拍数の変化

保育器の窓開閉後1分以内の児の心拍数の変化を検討した。5分間隔3回の騒音負荷に対し、1回目で心拍数に変化を来さなかったのは31例中8例 (25.8%)、2回目及び3回目でそれぞれ心拍数の変化が認められなかったは各6例 (19.4%)であった。少なくとも1回は変化しなかったのは15例 (48.4%)、3回とも心拍数が変化したのは16例 (52.6%)であった。一方、1回目では31例中8例 (25.8%)が心拍数に変化を示さず、2回目で初めて心拍数に変化を示さなくなるのは残りの23例中4例 (17.4%)、さらに3回目では19例中3例 (15.8%)と、騒音負荷が加算されると心拍数は変化しやすくなった。

心拍数の変化のパターンは (1) 上に凸の1峰性、(2) 下に凸の1峰性、(3) 凸から凹の2峰性、(4) 凹から凸の2峰性、の4パターンを示した。これらのパターンは騒音レベル及び

児の behavioral state との相関の有無を検討したが、有意の差は認められず、騒音レベルや state 以外の因子の関与が疑われた。

5) 呼吸数の変化

新生児期には周期性呼吸をはじめ不規則な呼吸パターンが生理的にも認められる。そこで今回は心拍の変化に伴う呼吸数の変化を観察した。心拍の変化に先んじて呼吸数が変化し、心拍が前値に戻った後に呼吸数が前値に戻るという大まかな変化のパターンが認められた。

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。

これまでの研究から保育器内の一般医療行為による騒音は窓の開閉時が最も大きいことが明らかにされたので、保育器の窓の開閉に伴う騒音による児への影響を粗大運動、心拍数、呼吸数の変化で検討した。児の behavioral state と関係なく騒音負荷で半数以上に Moro 反射様驚愕運動を惹起し、31例中28例に心拍数の変化を認めた。また、心拍数の変化した例では全て呼吸のパターンにも変化を認めた。観察は急性期を過ぎた時期に行われたが、急性期には更に大きな影響を与えている可能性がある。

E. 結論

修正在胎35~36週で、31例の回復期のハイリスク新生児を対象に、日常の一般医療行為である保育器の窓の開閉による騒音の生体への影響を検討した。早産、正期産を問わず、また児の behavioral state にも関係なく、半数例で Moro 反射様驚愕運動が見られ、3例を除く全例で心拍数の変化、呼吸パターンの変化を認め、無造作な医療行為が呼吸循環系に大きく影響を及ぼすことが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中村利彦、小川 雄之亮：NICUとそのアメニティ－新生児と騒音。
周産期医学 30:869-872,2000
- 2) 小川雄之亮：新生児とアメニティ。周産期医学 30:821-824,2000
- 3) 小川 雄之亮：21世紀の周産期医療に期待するもの－小児科・新生児科の立

場から。周産期医学 31:12-15,2001

2. 学会発表

- 1) 中村利彦、小川雄之亮：NICUにおける騒音に関する基礎的検討（第2報）：規模の異なるNICU施設間における検討。第47回日本小児保健学会（於高知）平成12年11月

G. 知的所有権の取得状況

なし

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

研究要旨：本邦の主要新生児施設で見られている新しい発疹症は、ほぼ全例、MRSAが産生するtoxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)によるNeonatal TSS-like exanthematous disease (NTED)と考えられる。その発症率は減少しておらず、さらに多くの施設が経験するようになっており、この疾患の本邦の新生児医療における重要性はさらに増している。このNTEDの蔓延はある単一のMRSAクローンの蔓延と密接なつながりがあると考えられる。またアンケート調査により、本邦の主要新生児収容施設でMRSAはほぼ常在菌化し、その排除は非常に困難であることがうかがえた。

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)を発見し報告した。昨年度本研究においてNTEDの病態、特にNTED患児においてTSST-1特異的免疫寛容が誘導されていること、新生児は母体からの抗毒素抗体によりその影響から守られていること等を明らかにした。今年度も引き続き、本邦におけるNTEDの臨床的重要性、臨床像の検討およびMRSAの細菌学的検討を行った。

B. 研究方法

- (1)東京女子医大で過去8年間にNTEDと診断された児の臨床像をまとめた。
- (2)本邦の各施設から送付された血液検体からリンパ球を分離しTSST-1反応性TCR Vb2陽性T細胞の割合と活性化をflow cytometryで検討した。
- (3)新生児医療連絡会加入の本邦の主要新生児収容施設160に対し、NTEDの発症状況およびMRSA保菌に関する実態調査をアンケートにより行った。
- (4)NTED発症児に定着したMRSAのクローン

性をpulsed-field電気泳動法により検討した。

C. 研究結果

- (1)東京女子医大母子センターにおいてNTEDと診断された児は92-95年の前半39例から96-99年の後半57例と増加し、特に後半では早産児の占める割合が64%と増加した。早産児では、発疹の明らかでない亜型およびショックを呈する重症児が存在する。
- (2)各地から送付された血液検体9例を検討したところ表1に見るようにTSST-1の影響を確認できたものが8例あった。
- (3)NTEDを経験したことのある施設は95年、98年、99年でそれぞれ25.7%、70.8%、84.5%と着実に増加している。また、MRSA保菌に関するアンケート調査によると、NICUにおけるMRSA保菌率1-24%が24/69施設、25-49%が19/69施設、50-74%が10/69施設と、多くの施設でMRSA保菌率が高値になっていた。また、ほとんどの施設で複数の方法によりMRSA排除を試みているが有効性が確実な方法が見つかっていないことも確認された。
- (4)女子医大および各施設のMRSAのクローン性を表2に示した。69株のうち67株が同一クローンと考えられた。サブタイプは11に分類されたがA1およびA3とされたもので57/67を占めていた。特にNTEDを来したMRSAは9/11がこのタイプだった。

D. 考察

NTEDの発症率は最近もほとんど減少していない。また本邦全体で見ても、患児のリンパ球検査から各施設がみている疾患は同じNTEDであることが確認され、アンケートでもその経験している施設は増加しており、依然NTEDが本邦のNICUにおいて重要な疾患であることが確認された。特に今後はNICUに入院した早産児がNTEDの主な対象となると考えられ、早産児では重症例もあり、さらに注意が必要である。本邦におけるNTEDの蔓延はMRSAのひとつのクローンの蔓延による可能性が高い。このMRSAクローンの解析が今後必要となると思われる。また、MRSAが本邦の新生児収容施設で蔓延している実体および各施設がその排除に非常に苦労している様子がアンケート調査により確認された。

今後は、NTEDの予防・治療法の確立と簡単な診断法の確立が望まれる。

E. 結論

NTEDは本邦において広く蔓延しており、特に特異なMRSAクローンの蔓延と関係があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi N et al. J Clin Invest 2000;106:1409-15

2. 学会発表

1) 第104回日本小児科学会(日児誌, 104巻, 164頁2000)

2) 第10回日本産婦人科・新生児血液学会

3) 第45回日本未熟児新生児学会

表1 全国各施設の発疹症例の末梢血T細胞の変化(単位はすべて%)

地方	日齢	TCR Vb2 陽性T細胞 (CD45RO 陽性)		TCR Vb3 陽性		TCRVb12 陽性		
		CD4+	CD8+	CD4+	CD8+	CD4+	CD8+	
1	愛知	4	26.6 (91.6)	15.9 (83.9)	-	-	-	-
2	埼玉	7	21.4 (59.9)	12.0 (67.2)	-	-	2.3	1.2
3	東京	5	25.7 (57.1)	21.7 (44.2)	-	-	2.1	1.1
4	東京	4	35.4 (91.7)	24.1 (83.1)	7.1	6.0	2.9	1.3
5	福島	8	17.4 (22.2)	8.6 (7.3)	7.4	-	1.7	-
6	三重		13.8 (47.1)	10.5 (36.2)	7.9	8.0	1.6	0.9
7	東京	15	7.7 (80.3)	1.9 (47.4)	9.4	9.3	1.5	0.7
8	大阪	3	0.9 (22.2)	2.1 (4.0)	-	-	-	-
9	長野	5	7.9 (12.1)	6.1 (9.1)	7.7	6.9	3.5	1.4
非保菌児平均			12.2 (5.1)	6.5 (2.4)	7.8	7.5	2.1	1.4

検体番号1から6はTCR Vb2陽性細胞の増幅が確認され、toxic shock syndrome toxin-1(TSST-1)の刺激を受けたNTED例と考えられた。検体番号7の東京の例はTCR Vb2陽性細胞の割合は少ないが十分に活性化されており、日齢15でもあり、NTED回復期でTCR Vb2陽性細胞のdeletionの過程と考えられる。また、検体番号8の大阪の例は日齢3ということをおわせると、NTED超急性期でTCRVb2陽性細胞のdown-regulationが見られている例と考えられる。検体番号9の例を除き、他の例はすべてNTED例と診断可能である。

表 2 NTED 患児および MRSA 保菌児から分離された MRSA のクローン性

Pulse type	Clone	Subtype	分離株数			総数
			患児の状態			
			NTED 患児	他の MRSA 感染症	MRSA 保菌児	
A						
	A1		5	0	38	43
	A2		1	0	3	4
	A3		4	3	7	14
	A4		0	0	2	2
	A5		0	0	1	1
	A6		0	0	1	1
	A7		0	0	1	1
	A10		0	0	1	1
	A11		0	0	1	1
	総数		10	3	54	67
B						
			1	0	1	2
合計						
			11	3	55	69

MRSA から DNA を抽出後 SmaI で digestion 後、パルスフィールド電気泳動を行い、泳動パターンにより分類した。

超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究

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

研究協力者 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。多施設無作為割付二重盲検試験を、2 課題について開始した。試験は現在のところ順調に実施している。

- 「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を目的とした、インドメタシン低用量投与の多施設無作為割付二重盲検試験」（実施施設数 21）

平成 11 年 11 月に開始し、13 ヶ月間に出生体重 1000g 未満の症例が 224 例入院した。そのうち 39 例(17%)は選択条件に合致せず、また除外条件に該当する症例は 33 例 (15%) あった。その結果試験対象候補は 152 例あり、うち試験参加の同意は 114 例 (75%) から得られ、従って 114 症例が試験にエントリーされた。これは入院した出生体重 1000g 未満の超低出生体重児の 50%にあたる。43 例は試験中止条件に該当して試験薬投与を中止した。その 62.7%は動脈管開存症が該当条件であった。死亡症例は、対照群で 2 例、試験群で 3 例であった。試験薬の投与との関連は見られなかった。また有害事象について対照群と試験群で有意な差を認めていない。試験エンドポイントに関する解析は、本試験の定義に従い試験終了まで公表されない。モニター委員は結果を定期的に見直し、試験の継続妥当性をモニターしている。

- 「超低出生体重児の罹病率の軽減と発達予後改善を目的とした、超早期授乳の多施設無作為割付比較試験」

平成 12 年 11 月から試験を開始した。平成 13 年 2 月現在 8 施設が参加し、20 例が試験にエントリーされている。さらに 9 施設で IRB 審査中である。

新生児治療医学の確立のために比較試験が不可欠であるとの理解を得ることができたので、多くの主要な新生児医療施設の協力を得ることが可能となった。患者の人権と安全性について十分な措置をとった。すなわち GCP の規定に準拠して研究計画を定め、試験施設では IRB の承認を受け、また医師賠償責任保険を設定した。実施に当たってもオンラインの患者登録と有害事象発生報告システムの整備など、通常以上の十分な措置をとって研究を進めた。恒常的に新しい課題に取り組むための「新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research Network 組織」が確立した。その結果、新生児集中治療医学の分野において大規模な臨床研究に取り組み、短期間で科学的な結論に到達するためのインフラストラクチャーを整備しつつある。

共同研究者

登録	滋賀医科大学	小児科	青谷裕文
コーディネータ	大阪大学大学院医学系	社会環境医学	中西範幸
薬物モニター	淀川キリスト教病院	小児科	船戸正久
インドメタリン専門委員	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	板橋家頭夫
画像診断委員	大阪府立母子保健総合医療センター	放射線科	西川正則
Coordinator	大阪大学医学部	小児科	平野慎也

臨床試験参加施設

ランダム化比較盲検試験「インドメタリン低用量投与による、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」

平成 11 年 11 月開始

(うち IRB 審査中 1)

大阪府立母子保健総合医療センター	新生児科	住田 裕	
大阪市立総合医療センター	新生児科	楠田 聡	
群馬県立小児医療センター	新生児集中治療科	小泉 武宣	丸山 憲一
長野県立こども病院	新生児科	田村 正徳	中村 友彦
埼玉医大総合医療	小児科	小川雄之亮	中村 利彦
京都府立医科大学	小児科	長谷川 功	
大分県立病院	大分県立病院	梶原 真人	
千葉県立海浜病院	小児科	大塚春美	岩松 利至
埼玉県立小児医療センター	新生児科	大野 勉	清水 正樹
熊本市民病院	新生児科	近藤 裕一	川瀬昭彦
自治医科大学附属病院	小児科	本間洋子	
松戸市立病院	新生児未熟児科	喜田善和	
倉敷中央病院	周産母子センター	亀山 順治	
高槻病院	小児科	根岸宏邦	李 容桂
東京医科大学病院	小児科	武井 章人	
JA尾道総合病院	小児科	佐々木伸孝	
旭川厚生病院	小児科	丸山 静男	小久保雅代
都立墨東病院	新生児科	渡辺とよ子	
東邦大学医学部大森病院	新生児学教室	多田 裕	
都立豊島病院	小児科	高田 昌亮	
群馬大学附属病院	小児科	名古 靖	
鹿児島市立病院	周産期医療センター	茨 聡	

臨床試験参加施設

ランダム化比較試験「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」

予備試験実施施設 平成 11 年実施

加古川市民病院	小児科	石田 明人	
県立岐阜病院	新生児センター	市橋 寛	
聖隷浜松病院	小児科	犬飼 和久	
福島県立医科大学付属病院	新生児集中治療部	氏家 二郎	
県立奈良病院	NICU	西久保敏也	
北里大学	小児科	野渡正彦	

ランダム化比較試験実施施設（うち IRB 審査中 9）

大垣市民病院	第2小児科	早川 昌弘	
福岡大学病院	総合周産期母子医療センター	雪竹 浩	
順天堂伊豆長岡病院	新生児センター	志賀 清悟	
名古屋第一赤十字病院	小児科	鈴木千鶴子	
豊橋市民病院	小児科	小山 典人	
県立広島病院	小児科	山崎 武美	塩津 麻美
福岡市立こども病院	感染症センター	近藤 乾	
愛媛県立中央病院	周産期センター	國方 徹也	
新潟市民病院	小児科	小田 良彦	山崎 明
聖マリアンナ医大横浜市西部病院	周産期医療センター	堀内 勁	
北九州市立医療センター	小児科	久木田穰次	
済生会下関総合病院	小児科	牧 隆司	
和歌山県立医科大学附属病院	周産期部	樋口隆造	
名古屋市立城北病院	小児科	渡辺 勇	
国立三重中央病院	小児科	多喜 紀雄	田中 滋己
奈良県立医科大学附属病院	新生児集中治療部	高橋 幸博	
東京女子医大	母子総合医療センター	仁志田博司	高橋 尚人

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開存症発症予防のためのインドメタシン低用量投与多施設ランダム化比較盲検試験」を開始すること。
- 3) 具体的なネットワークの課題として、平成12年度から「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多施設ランダム化比較試験」を開始すること。
- 4) 具体的なネットワークの課題として、平成13年度から「Beclomethasone 吸入療法による新生児慢性肺障害発症予防に関する多施設ランダム化比較盲検試験」研究計画書の作成と予備試験を実施こと。
- 5) 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 - 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）、プロトコール委員会、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) 研究課題の選定と予備研究

研究班に参加する共同研究者、研究協力者は、研究課題を提案できる事とした。提案された課題は、プロトコール委員会で検討のうえ提案者と改善を重ね、成案を得た段階で研究班会議において討議した。

3) 試験施設のリクルート

既に班研究に参加している施設を除き、全国の主要な新生児集中治療施設に研究課題と示して参加を呼びかけた。

4) 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