

市橋 寛	県立岐阜病院	新生児科
犬飼和久	聖隷浜松病院	小児科
氏家二郎	福島県立医科大学病院	新生児集中治療部
西久保敏也	県立奈良病院	新生児集中治療部
野渡正彦	北里大学病院	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比較共同試験を遂行するために、平成11年度より構築されたネットワークを利用し運営すること。
- 2) 具体的なネットワークの研究課題の一つとして、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に関する研究」を開始すること。
- 3) 現在運用開始中のネットワークの整備と無作為割付比較共同試験の方法に関する改善を進める。

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）、プロトコル委員会、データコーディネータ、症例登録委員、試験コーディネータ、学術顧問をおいた。

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の審議を、各施設の倫理委員会又は Institutional Review Board IRB において実施する。

C. 研究結果

1) 研究計画書

臨床試験テーマ「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病率の軽減と発達予後に関する研究」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（「資料2」症例調査用紙 1、2、3）。

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

本研究に先立って、平成11年8月より12月までに共同研究5施設において入院した1250g未満児79例中、 $-2SD$ 以上のSFD(small for date infant)児と先天異常や頭蓋内出血等の重篤な合併症を有する児を除いた60例に関して検討を行った。対照群は各施設において超早期授乳開始の直前よりさかのぼり、入院数に応じて選出した。

その結果、早期授乳群で出生3週時の哺乳量、4～8週の体重と頭囲の増加率は有意に大きく、重症感染症、新生児壊死性腸炎、胆汁鬱滞、新生児慢性肺疾患は有意に減少していた。特に超早期授乳による有害事象の増加がみられず、超早期授乳の安全性と有効性が確かめられた。すなわち1250g未満の低出生体重児において出生後24時間未満の早期から超早期授乳を行うことにより早期に経腸栄養の確立がなされ、急性期の新生児壊死性腸炎、胆汁鬱滞の発症予防効果が証明され、有害な事象が増加しないことを明らかにし、その安全性が確認できた(表)。

表 「母乳早期授乳の有効性と安全性に関する予備研究結果」

	試験群	対照群	有意差
症例数	60	60	
死亡例(中止)	5(2)	12(0)	p<0.05
出生体重	939±184	881±202	ns
在胎週数	27.3±1.9	26.6±1.83	p<0.05
授乳開始日齢	1.13±0.79	8.43±10.8	p<0.00001
3週哺乳量(ml/kg)	98.9±35.6	71.2±50.6	p<0.01
4~6週体重増加率(g)	13.9±6.75	10.1±6.8	p<0.05
4~6週頭囲増加率(mm)	1.60±1.88	0.92±0.45	p<0.01
新生児慢性肺疾患	26(43%)	35(58%)	p<0.05
頭蓋内出血	8(13%)	15(25%)	ns
新生児壊死性腸炎	1(1.7%)	7(12%)	p<0.05
胆汁鬱滞	2(3.3%)	9(15%)	p<0.05
重症感染症	7(22%)	21(35%)	p<0.01

b. 超低出生体重児の栄養方法の実態調査の実施について

試験開始に先立って臨床試験参加予定施設 26 施設における超低出生体重児の栄養方法の実態をアンケートをもちいて調査した（アンケート回収率 90.0%）。

その結果、授乳開始基準では多くの施設で呼吸循環状態が落ちついてからであり、授乳開始時期は 2/3 の施設で出生後 3.4 日以降であった。own mother's milk の分泌までに要する時間は 1 施設を除き 3.4 日以上を要していた。よって超早期哺乳を行うにあたってはもらい乳の使用が不可欠な問題となるが、約 40% の施設でもらい乳が行なわれていなかった。この結果もらい乳の必要性が超早期哺乳の導入を困難にする要因の一つであることが明らかとなった。

4) 試験の開始

平成 12 年 11 月 9 日より研究課題の「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病率の軽減と発達予後に関する研究」について、IRB 等の承認等の必要手続きを終了した施設より、インターネットのホームページを用いての症例の登録を開始した。

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 時間自動的に症例を無作為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きており、この方法の有用性と信頼性が確立した。

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ものである。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

昨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比較共同試験の基本的な考え方についての理解を深め得た。これを踏まえ平成12年度より「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病率の軽減と発達予後に関する研究」について、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ている。

F. 研究発表

論文発表

1. 市橋 寛、他。超低出生体重児における超早期授乳の検討。日本新生児学会誌 1998;34:589-594.
2. 市橋 寛。Minimal enteral feeding—超早期授乳について— Neonatal Care

1998;11:23-28

3. 市橋 寛。超低出生体重児における超早期授乳。 Neonatal Care 2000;171:208-218

学会発表

1. 市橋 寛、藤村正哲、他。NRN 多施設共同試験。超低出生体重児の超早期授乳に関する研究。—極低出生体重児における安全性と有効性— 第36回日本新生児学会総会 2000. 7. 17 於東京
2. 市橋 寛、藤村正哲、他。NRN 多施設共同試験。超低出生体重児の超早期授乳に関する研究。—超低出生体重児における栄養に関する実態調査— 第45回日本未熟児新生児学会総会 2000. 11. 3 於新潟

「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

多施設無作為割付比較試験

「超低出生体重児への超早期授乳による罹病率の軽減と発達予後改善のための研究」

I 研究の概要

II 研究の意義と目的

III 対象症例の選択基準

4. 選択基準

5. 除外基準

IV 保護者への説明と同意

説明書

臨床試験参加同意書

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

1 [1000g 未満かつ 24 週以上の全症例の登録]

2 [インターネットでの登録]

3 [症例の振り分け、症例番号]

4 [中止症例の登録]

5 [指定有害事象の登録、死亡症例の登録]

VI 試験方法

1 対照群

2 試験群

3. 授乳に関する試験期間

4. 母乳の授乳開始時期

5. 本試験において用いる母乳

6. 授乳方法

7. 哺乳量とその増量方法

8. 哺乳休止基準

9. 授乳再開

VII 調査項目と症例記録

1 **症例調査表 (1)** 母親のデータ、新生児のデータ、薬物療法その他の治療、有害事象、合併症その他、退院時の評価

- 2 症例調査表(2) 授乳記録
- 3 症例調査表(3) 身体発育と授乳記録

VIII Endpoint

- 1 Primary endpoint
- 2 Secondary endpoint

IX 研究期間

X 実施施設の承認と倫理面への配慮

X I 研究組織

研究班会議の構成

主要文献

症例登録の流れ(フローチャート)

<DONOR MILK MANUAL> -

「資料 2」

「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

多施設無作為割付比較共同試験

「超低出生体重児への超早期授乳による罹病率の軽減と発達予後改善のための研究」

「症例調査用紙」

NRN

症例調査用紙 (1)

母親のデータ、新生児のデータ、

薬物療法その他の治療

生後 28 日未満の有害事象 合併症その他

退院時評価

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

「超低出生体重児への超早期授乳による

期罹病率の軽減と発達予後改善のための研究」

試験群	対照群	院内出生	院外出生
-----	-----	------	------

同意文書の取得日	西暦	年	月	日	同意者の続柄	
----------	----	---	---	---	--------	--

施設名		施設番号	
患者 ID		患者名 イニシャル	

主治医名	担当受け持ち期間								
①	西暦	年	月	日	～	西暦	年	月	日
②	西暦	年	月	日	～	西暦	年	月	日
③	西暦	年	月	日	～	西暦	年	月	日

母親のデータ

母親氏名 イニシャル	
母親の生年月日	
母親の最終学歴	

母親合併症（今回の妊娠）

妊娠中毒症	なし	あり
前早期破水	なし	あり（ 時間）
絨毛膜羊膜炎	なし	あり
感染症	なし	あり（病名）
分娩時母体	WBC / μ l	CRP mg/dl
その他の合併症	なし	あり（ ）

母体への投薬

薬剤名	投与の有無		投与回数（又は日数）
ステロイド剤	なし	あり	回
インドメタシン	なし	あり	回
硫酸マグネシウム	なし	あり	回
塩酸リトドリン	なし	あり	回
その他の薬剤 （ ）	なし	あり	回

胎児

分娩様式	経膣分娩	帝王切開
分娩時胎位	頭位 横位	骨盤位 不明
出生場所	院内出生	院外出生

新生児のデータ

出生体重	(g)	性別	男	女
出生身長	(cm)	胎児数	単胎	多胎
出生頭囲	(cm)	多胎の場合	胎児の数	1 2 3 4 5
在胎期間	週 日		絨毛膜	1 2 他
在胎期間の算出方法	1 妊娠初期の超音波 2 最終月経から 3 New Ballard scale 4 その他の方法		出生順位	1 2 3 4 5

胎児仮死	なし	あり	臍帯血	pH	BE
Apgar Score	1分	点	5分	点	

循環器系の異常（未熟児 PDA を除く）（0～4週）

先天性心疾患	なし	あり	
その他重要な循環器系の病態	なし	あり	ありの時、その状態

呼吸器系の異常（0～4週）

呼吸窮迫症候群	なし	あり	Bomsel 分類	I	II	III	IV
先天性肺炎	なし	あり					
無呼吸発作	なし	あり					
気胸	なし	あり					
縦隔気腫	なし	あり					
間質性肺気腫	なし	あり					
肺出血	なし	あり					
その他、重要な呼吸器系の病態	なし	あり	ありの時、その状態				

薬物療法、その他の治療

1. サーフアクテン補充療法（0～4週）

サーファクテン使用	なし	ありの時		
		第1回	日齢	日
	あり	第2回	日齢	日
		第3回	日齢	日

2. その他の薬物（0～4週）

テオフィリン・カフェイン	なし	あり
利尿剤（乏尿以外の時）	なし	あり
ステロイド	なし	あり
カテコラミン	なし	あり
インドメタシン	なし	あり

3. 経静脈栄養（0～4週）

経静脈栄養	なし	アミノ酸製剤	開始日齢 () 日齢	終了日齢 () 日齢
	あり	脂肪製剤	開始日齢 () 日齢	終了日齢 () 日齢
中心静脈 カテーテル	なし	挿入部位—先端部位	開始日齢	終了日齢
		—		
		—		
	あり	—		
		—		
		—		

4. その他の栄養

未熟児用ミルクの使用	なし	あり	使用開始日齢 () 日齢 終了日齢 () 日齢 上記期間の投与総量：() ml
強化母乳の使用	なし	あり	使用開始日齢 () 日齢 終了日齢 () 日齢 上記期間の投与総量：() ml
その他のミルクの使用 ()	なし	あり	使用開始日齢 () 日齢 終了日齢 () 日齢 上記期間の投与総量：() ml

生後 28 日未満の有害事象 (副作用・異常所見)

発現の有無	1. なし	2. あり (下欄に詳細を記入)
-------	-------	------------------

- 1) 本試験での有害事象とは、生後28日以内に発現した医学的に好ましくない全ての事象(自他覚症状、臨床検査値の異常変動など)とする。
- 2) 重篤な症例とは、死亡、生命を脅かす症例、治療のため入院又は入院期間の延長が必要となる症例、永続的又は顕著な障害若しくは機能不全に陥る症例、およびその他医学的に重要な状態をいう。

有害事象	発現日、程度	重篤度	有害事象の治療	転帰(判定日)
	月 日 (日齢 日) 1.軽度 2.中等度 3.高度	1.重篤 2.重篤でない	1.なし 2.あり (内容)	判定 月 日 1.回復 2.軽快 3.未回復 (不変、悪化) 4.後遺症あり 5.死亡 6.不明
	月 日 (日齢 日) 1.軽度 2.中等度 3.高度	1.重篤 2.重篤でない	1.なし 2.あり (内容)	判定 月 日 1.回復 2.軽快 3.未回復 (不変、悪化) 4.後遺症あり 5.死亡 6.不明
	月 日 (日齢 日) 1.軽度 2.中等度 3.高度	1.重篤 2.重篤でない	1.なし 2.あり (内容)	判定 月 日 1.回復 2.軽快 3.未回復 (不変、悪化) 4.後遺症あり 5.死亡 6.不明
	月 日 (日齢 日) 1.軽度 2.中等度 3.高度	1.重篤 2.重篤でない	1.なし 2.あり (内容)	判定 月 日 1.回復 2.軽快 3.未回復 (不変、悪化) 4.後遺症あり 5.死亡 6.不明

用紙がたりないときはコピーして記入のこと

合併症その他

1. 新生児壊死性腸炎

新生児 壊死性 腸炎	なし	ありの時	
		初発日齢	日
	あり	stage 分類	
		Stage 分類以外の症状 あるいは 特記すべき事項	
治療 (重複回答可)		1. 絶食 2. ドレーン留置 3. 開腹手術	

2. 胆汁鬱滞

胆汁 鬱滞	なし	ありの時	
		初発日齢	日
	あり	異常所見 (重複解答可)	1. 直接ビリルビン高値 最高値 mg/dl) _____ 2. GOT、GPT、γGTP、胆汁酸の上昇 3. 肝腫大 4. 灰白色便 5. 胆嚢腫大 (超音波所見)

3. 胎便排泄障害 (胎便による機能的腸閉塞症)

胎便排泄障害	なし	ありの時	
		初発日齢	日
	あり	ガストログラ フィン等によ る注腸	あり

4. 未熟児網膜症

未熟児網膜症		なし	あり
ありの時	分類	I型 II型 Stage2 Stage3	初期 中期 後期
	治療	光凝固療法	冷凍凝固療法 眼内手術
	予後	正常	弱視 半盲 全盲

5. 感染症（日齢28未満の発症）

日齢28未満に発症した感染症			なし	あり	
あり の時	発症日 齢	軽快日 齢	診断名	起炎菌	*スコア得点

<参考診断名> 下記番号を上 の診断名欄に記入するの也可

- 1 角結膜炎 2 上気道炎 3 中耳炎 4 耳下腺炎 5 肺炎 6 尿路感染症
7 皮膚軟部組織感染症 8 臍炎 9 腸管感染症 10 骨髄炎 11 関節炎 12 輸液路静脈
炎
13 敗血症 14 脳炎 髄膜炎 15 ウイルス感染症 16 真菌感染症

*感染症スコア 各観察項目のスコア (+, ±, -) は、発症前との相対比較で判定

主要症状	スコア		
	2	1	0
1 意識レベル	意識障害あり	意識やや低下 又は易刺激性	意識障害なし
2 皮膚循環障害	+	±	-
3 腸管運動低下	+	±	-
4 乏尿	+	±	-
5 換気不全	+	±	-
検査所見			
6 白血球上昇	25000 以上	15000 以上	15000 未満
7 白血球減少	3000 未満	5000 未満	5000 以上
8 CRP 上昇	5.0 mg/dl 以上	1.0 mg/dl 以上	1.0 mg/dl 未満
9 血小板減少	5 万未満	15 万未満	15 万以上
10 ** DIC スコア	4 点以上	3 点	2 点以下
臨床モニター所見			
11 低体温または発熱	+	±	-
12 低血圧	+	±	-
13 酸素飽和度低下	+	±	-

**新生児 DIC スコア(白幡らによる)

	1 点	2 点
血小板	10 万 < ≤15 万	≤10 万
フィブリノーゲン (mg/dl)	100 < ≤150	≤100
FDP (μg/ml)	10 ≤ <40	≤40
D-dimer (μg/ml)	0.5 ≤ <2.0	2.0 ≤

6. 新生児慢性肺疾患

新生児慢性肺疾患	なし	あり			
ありの時	CLD 分類	I 型 IV 型	II 型 V 型	III 型 VI 型	III' 型
	胸部 X 線 *重症度スコアー (最重症の時)	点			

(以下 CLD ありの時記載)

	日齢28	修正36週
日付	月 日	月 日
経皮SaO ₂ の最高値 (%)		
気管内挿管	有・無	有・無
VI		
HFO	有・無	有・無
酸素投与	有・無	有・無
酸素濃度 (%)	%	%
無呼吸対策としての酸素	yes・no	yes・no
nasal CPAP/DPAP	有・無	有・無
nasal 酸素濃度 (%)	%	%
無呼吸対策としてのnasal CPAP	yes・no	yes・no
ネオフィリン投与	有・無	有・無
利尿剤投与	有・無	有・無

*BPD の胸部 X 線重症度スコアー (Toce らによる)

	0 点	1 点	2 点
心血管異常	なし	心拡大	著明な心拡大、 または右心室肥大、 または主肺動脈の拡大
過膨張	14 ≥ (前+後肋骨)	14.5 ≤ (前+後肋骨) ≤ 16	(前+後肋骨) ≥ 16.5。または 側面像で一方の横隔膜が平坦 か又は凹面化
気腫	なし	小さい異常透亮像が散在	一個以上の大きい blebs 又は bullae
線維化/ 間質の異常	なし	異常な濃度の 細索状影が少数	多数の異常索状影； 濃い線維束；間質像の増強
主観的評価	軽い異常を感じる	中等度の異常を感じる	重度の異常を感じる

7. 動脈管開存症

症候性 PDA	なし		あり
ありの時	*PDA スコア (最重症時)	点	
	治療	1. 観察のみ 2. 水分制限 3. プロスタグランディン合成阻害剤投与 (インドメタシン or ボンタール) 4. 結紮手術	

*PDA スコア

	0 点	1 点	2 点
心胸比 (%)	≤60	60~65	≥65
心雑音	雑音なし	連続性	汎収縮期~拡張早期
心拍数 (分)	<160	160~180	>180
脈拍	正常	bounding brachial	bounding dorsalis pedis
precordial pulsation	なし	触診でわかる	見てわかる
UCG	LA/AO ≥ 1.3, LVd >1.2		

8. 神経学的な問題点

脳室周囲白質軟化症	なし		あり		
ありの時	推定発症時期	分娩前	分娩時	分娩後	
	日 日				
	退院時頭部 MRI or CT 所見				

頭蓋内出血	なし		あり			
ありの時	推定発症時期	日	日	日		
	重症度分類	I	II	III	IV	

その他 (重複回答可)	1. 痙攣	なし	あり
	2. 麻痺	なし	あり
	3. 脳室拡大	なし	あり
その他の神経学的異常 (状態記載のこと)			

退院時の評価

人工呼吸管理日数		日
酸素投与日数		日
入院日数		日
在宅酸素療法	なし	あり
在宅人工換気療法	なし	あり

入院中の死亡	なし	あり
ありの時	死亡日齢	日
	死因	
	死亡と超早期授乳との因果関係	<ol style="list-style-type: none"> 1. 関連無し 2. 関連ある可能性少 3. 関連ある可能性中 4. 関連ある可能性大 5. 明らかに関連あり
	(因果関係の判断理由)	
	(その他特記すべき事項)	

症例調査用紙（2）

授乳記録用紙

授乳開始時間（記入例 0.6日）	日
授乳開始量	ml×8/日
授乳の増量開始日齢	日
授乳量が 30ml/kg/day に達した日齢	日
授乳量が 50ml/kg/day に達した日齢	日
授乳量が 100ml/kg/day に達した日齢	日
授乳量が 120Kcal/kg/day に達した日齢	日
1～2滴の口腔内への母乳の投与	日まで（ ml/kg/day まで）

症例調査用紙 (3)

身体発育と授乳量記録用紙

週数	出生時	1 W	2 w	3 w	4 w
体重	g	g	g	g	g
身長	cm	cm	cm	cm	cm
頭囲	cm	cm	cm	cm	cm
一日の授乳量	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日

週数	5 w	6 w	7 w	8 w	9 w	10w
体重	g	g	g	g	g	g
身長	cm	cm	cm	cm	cm	cm
頭囲	cm	cm	cm	cm	cm	cm
一日の授乳量	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日

週数	11w	12w	13w	14w	15w	16w
体重	g	g	g	g	g	g
身長	cm	cm	cm	cm	cm	cm
頭囲	cm	cm	cm	cm	cm	cm
一日の授乳量	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日

週数	18w	20w	22w	24w	26w	28w
体重	g	g	g	g	g	g
身長	cm	cm	cm	cm	cm	cm
頭囲	cm	cm	cm	cm	cm	cm
一日の授乳量	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日	ml/kg/日

週数	30w	32w
体重	g	g
身長	cm	cm
頭囲	cm	cm
一日の授乳量	ml/kg/日	ml/kg/日

出生予定日
g
cm
cm
ml/kg/日

退院時
g
cm
cm
ml/kg/日

最大体重減少率	%
---------	---

出生体重に復帰した日齢	日
-------------	---

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 戸苺 創 名古屋市立大学医学部小児科教授
研究協力者 表1

研究要旨： PVL（脳室周囲白質軟化症）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。一方、我が国におけるPVLの発症頻度はエコー診断において7%前後、MRI/CT診断において9%前後であることが以前の研究で明らかになっている。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、平成12年末日をもってエントリーを終了した。今後、エントリー全症例に対する詳細な外来でのフォローアップを実施し、その効果について検討する予定である。多施設共同研究開始以来、平成12年12月末日の時点で計228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71例、control群85例の計156例であった。そのうちnDPAP群3例およびcontrol群2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68例、control群82例が対象となった。CLD発症はnDPAP群は13例（19%）、control群は23例（28%）（ $p=0.25$ ）、cysticPVL発症はnDPAP群は1例（1.5%）、control群は2例（2.4%）（ $p>0.999$ ）であった。現時点で全症例に関する最終報告結果が得られていないが、両群間におけるCLD発症率、PVL発症率に有意差は認めていない。

A. 研究目的：

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が増加傾向に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、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、平成12年12月末日をもってそのエントリーを終了した。

B. 研究方法：

1 Infant FlowTM Nasal CPAP System (nDPAP) について

本研究で使用した Infant FlowTM 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 FlowTM 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2cmH₂Oから10cmH₂O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[®] Nasal prong)とを比較検討した結果、CPAPを2cmH₂O (Flow 5L/min)、4cmH₂O (7L/min)、6cmH₂O (9L/min)において気道内圧の変化はnDPAPで小さく、CPAP 4cmH₂O、6cmH₂O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考えられるが、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) $750\text{g} \leq \text{出生体重} < 1500\text{g}$

(3) 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 $\text{FiO}_2 < 0.8$ 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出す。「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）に必要な事項を記入し、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/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。