

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、何らが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%）（ $p=0.25$ ）、cystic PVL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。

D. 考察：

今回のエントリー終了時点でのエコー診断によるPVL発症およびレントゲン診断によるCLD発症率には有意な差を認めていない。ただし、この時点では全症例に対する詳細なフォローアップが行われていないため、各々の疾患に対する最終的な発症率の算定には、少なくとも尚1年の外来フォローアップ期間が必要である。また、現時点でのCLD発症率は従来のものと比較して大きな変化を認めていないが、PVL発症率に関しては、従来の7%前後と比較して、nDPAP群1.5%、control群2.4%と低い傾向を認めた。これは、本多施設共同研究の開始に伴って、その研究目的の解説をすることで、本疾患発症に対する認識が高まり、総合的な管理がなされた結果とも考えられる。これらの低発症率が真実であるか否かを確認するには今後一年の綿密にして詳細な外来フォローアップの結果を待たねばならない。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。

今回の中間的な結果では、CLD発症に関しても、nDPAP群は13例(19%)、control群は23例(28%)($p=0.25$)と、nDPAP群にやや低い傾向を認めるものの、統計学的に有意な差を認めなかった。しかし、PVLと同様に、外来にての詳細なフォローアップの結果を待って判定することが必要であると考えている。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 Pediatr, 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と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。いずれにせよ、外来でのフォローアップを待って、今回のnDPAP装置の効果について結論を出す予定である。

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と思われる。また、CLDの発症に対してのnDPAP呼吸管理法の予防効果に関しても、その傾向が現時点でみられることから、今後のフォローアップデータの集積を待って、結論される。

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

(5) 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

(6) 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

(7) 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

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

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、中嶋やよひ 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するためにわが国独自のフォローオンミルクを開発し、そのミルクを用いて多施設共同無作為比較対照試験を実施した。現在までの中間集計では身体発育が対照に比較してやや良好であるが、貧血の発症やくる病様変化については差は認めていない。飲用性もよく、便性も問題なく安全に使用可能である。今後本試験の最終結果を待つ必要はあるが、本ミルクは退院後の栄養改善に有用であると考えられる。

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、前年度に試作した我が国独自の退院後ミルク（フォローオンミルク）を用いた多施設共同無作為比較対照試験を実施した。

B. 研究方法

1. 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、くる病の発症に及ぼす効果を2重盲験法にて比較検討する多施設共同研究を実施した。今回17施設の協力を得て、前年度に作成したプロトコールを一部改変して実施した。

2. 実施方法

プロトコー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

で退院可能、人工栄養の低出生体重児（おおむね80%以上人工栄養であれば混合栄養でも可とする）。

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。割付については3つの背景因子により層別化した。すなわち①性別（男または女）、②出生体重（1000g未満、1000=1500g未満、1500g以上）、③胎内発育（AFD、SFD）の3つを採用した。これらの因子が比較する2群間で均等になるように最小化法を用いた。さらに施設内での症例数のバランスを取るために Zelen 法を組み合わせさせた。割付および割付プログラムは SAS 6.12により実行した。これらの作業は FAX にて登録された症例を事務局においてその都度実施した。

3) 評価： 各月の哺乳量、1・3・6カ月のくる病発生頻度（AI-P値とX線上のくる病様変化で診断）、3・6カ月の骨密度（骨 densitometry 法による）、1・3カ月の貧血の頻度、3・6カ月の身体発育で評価する。長期の評価は1歳6カ月、3歳、6歳の身体発育と知能発達で行う。

4) 目標症例数：有意水準5%、検出力80%、ある評価項目における2群間百分率の差0.25（試験群0.10、対照群0.35）とすると、1群当たり43例となる。脱落を見込んで2群で100例を目標とした。

5) 保護者の同意：試験については各施設毎に倫理委員会ないしそれに準ずる機関の承認

を得て実施し、保護者の同意は文書で得て、プライバシーの保護には十分に留意した。

C. 研究結果

1. 登録症例の背景

平成13年1月までに26例が登録された。登録症例の背景を表1に示す。2群間で症例数、男女比、平均在胎週数、出生体重、SFD児数に差はなかった。また人工換気日数、酸素投与日数にも統計学的には差はなかった。

2. 哺乳量と身体発育

両群の哺乳量および身体発育の推移を表2に示す。哺乳量は試験群がやや少ないものの、統計学的な差は認めていない。体重当たりの哺乳量においても最大で228ml/kg/day程度で、予備試験で見られた300ml/kg/day近くの多量摂取する症例は見られなかった。体重増加に関しては、投与開始前はほとんど差はなかったが、その後どの月齢においても試験群の方が体重が大きくなっていった（有意な差はないが）。身長・頭囲に関しても同様の傾向が認められた。

3. 未熟児貧血について（表3）

平均血中ヘモグロビン値、赤血球数、ヘマトクリット値、血清鉄、フェリチン値には両群間で差は認めなかった。1カ月時にHb値が10g/dl未満の頻度は試験群で9例中2例、対照群で12例中4例、3カ月時では試験群で7例中0例、対照群で10例中1例であった。

4. 栄養状態の評価について（表4）

栄養評価の指標として血清蛋白、アルブミン、プレアルブミン値を測定したが、両群で差は認めず、特に低値を示すことはなかった。

5. くる病様変化について（表5）

血清アルカリホスファターゼ値には両群で差はなかった。X線所見上くる病様変化を認めた症例は両群ともなかった。血清オステオカルシン濃度にも差はなかった。

6. 骨密度、骨幅、骨長について（表6）

アルミステップを対照として橈骨骨密度、骨幅、骨長をボナライザー（帝人製）にて計測したが、現段階では両群で差を認めていない。

7. 便性、便回数について（表7）

便性については特に問題になる所見はみられなかった。便回数も両群で差は認められず、試験群で増加するとは言いはなかった。

8. 薬剤投与の頻度について（表8）

鉄剤、ビタミンD投与の頻度も両群で差はなく、特に貧血、くる病の治療に差がなかった。

9. 各種検査所見（表9）

白血球数、血小板数、肝機能に差はなく、

特に有害事象なく安全に投与されていた。

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えず、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1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。昨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カ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。今年度は、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、予備哺育試験を終えた後にこの試作乳を用いて従来の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を確認すべく多施設共同で2重盲験法により無作為比較対照試験を実施した。現在までに26例が登録されているが、最終結果を導くためには100例の登録を予定しているため、現段階では中間集計結果のみを報告することになる。その結果、摂取量は試験群でやや少ないものの試験群において身体発育がやや良好であることが示された。当初危惧された乳汁の過剰摂取も見られず、飲用性にも問題はなかった。有用性の評価項目として、貧血の頻度、くる病様変化の頻度には差はなく、蛋白栄養の指標であるプレアルブミン値も差はなかった。骨密度に関しては現在測定中である。便性および便回数も特に変化は見られず、今のところ大きな問題なく試験が遂行されている。中間集計結果では、統計学的に有

意な差が出るほどの効果は認めていないが、身体発育に若干の有用性が認められることがあり、今後の結果を待って結論を出すことにはなるが、退院後の栄養を考える上で、この試作乳は安全で且つ有用であると考えられた。

さらに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：人工栄養の歴史．周産期医学 31(3) 印刷中． 2001
- 2) 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

研究協力施設

埼玉医科大学総合医療センター	愛仁会高槻病院
埼玉県立小児医療センター	神戸大学付属病院
松戸市立病院	姫路赤十字病院
東京女子医大病院	加古川市民病院
東京医科大学病院	済生会兵庫病院
新潟市民病院	奈良県立医大病院
聖隷浜松病院	県立広島病院
大阪市立総合医療センター	京都府立医科大学
淀川キリスト教病院	

表1. 登録症例の背景

	試験群	対照群
症例数	13	13
男:女	4:9	5:8
平均在胎週数 (週)	28.8±1.9 (25~31)	28.8±2.5 (25~31)
平均出生体重 (g)	1134.9±233.2 (709~1470)	1136.2±294.6 (670~1578)
SFD	2	2
人工換気日数 (日)	11.1±12.3 (0~35)	19±27 (0~81)
酸素投与日数 (日)	19.1±22.4 (0~68)	22.5±25.9 (0~87)

表3. 未熟児貧血について

Hb	前	1M	3M	6M
試験群	9.4	10.7	11.9	12.9
SD	1.0	0.9	0.9	0.6
対照群	9.6	10.6	12.0	12.2
SD	0.9	1.0	1.2	1.1
Hct	前	1M	3M	6M
試験群	28.5	31.2	33.9	37.6
SD	2.8	3.0	3.3	1.7
対照群	28.8	30.5	34.9	35.8
SD	2.7	2.8	4.9	3.3
RBC	前	1M	3M	6M
試験群	318	377	431	481
SD	31	37	39	22
対照群	320	357	426	449
SD	39	37	62	51
Ret	前	1M	3M	6M
試験群	44.6	24.5	15.5	13.7
SD	18.9	4.1	3.5	4.2
対照群	49.3	25.5	10.7	16.2
SD	20.9	7.3	0.9	5.9
Fe	前	1M	3M	6M
試験群	76.8	87.9	83.0	83.7
SD	19.9	18.6	15.7	18.8
対照群	70.0	95.2	84.4	60.2
SD	26.4	33.8	23.1	26.9
Ferritin	前	1M	3M	6M
試験群	70.9	33.2	25.4	33.0
SD	68.3	15.7	10.4	14.8
対照群	37.1	32.1	25.9	32.2
SD	18.0	16.9	10.9	13.0

表2. 哺乳量と身体発育

哺乳量	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	500.7	666.0	710.8	700.3	701.3	785.6	781.6
SD	57.0	90.5	149.4	138.9	106.8	112.8	100.1
対照群	532.8	644.4	786.5	777.3	728.7	857.0	863.7
SD	98.2	135.0	139.9	181.0	169.2	163.3	226.1
体重	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	2589	3745	4337	5321	6124	6567	7315
SD	245	534	600	549	591	620	782
対照群	2644	3502	4047	4967	5733	6286	7028
SD	424	543	585	652	862	1052	1134
身長	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	46.0	50.9	54.1	58.1	60.6	63.4	65.3
SD	2.9	2.2	3.1	2.7	3.0	2.2	3.0
対照群	46.6	50.1	49.5	55.2	58.4	61.4	65.6
SD	3.2	2.6	10.1	2.3	2.3	2.9	2.7
頭囲	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	34.8	37.0	38.5	40.1	41.8	42.3	43.7
SD	1.8	1.8	1.7	1.4	1.4	1.2	0.8
対照群	34.8	36.4	37.6	39.1	40.3	41.7	43.0
SD	1.2	1.3	1.2	1.4	1.1	1.5	2.1

表4. 栄養状態の評価

TP	前	1M	3M	6M
試験群	4.6	5.3	5.9	6.6
SD	0.6	0.3	0.5	0.4
従来乳	4.6	5.2	5.8	6.1
SD	0.6	0.2	0.3	0.4
Alb	前	1M	3M	6M
試験群	3.5	4.1	4.4	4.8
SD	0.6	0.3	0.3	0.2
対照群	3.4	4.0	4.5	4.4
SD	0.4	0.2	0.3	0.4
Prealb	前	1M	3M	6M
試験群	9.5	13.7	16.8	15.5
SD	2.0	2.3	2.3	2.7
対照群	11.5	14.3	15.9	16.0
SD	2.3	4.4	3.5	4.9

表5. くる病様変化について

Ca	前	1M	3M	6M
試験群	8.7	9.5	10.1	10.4
SD	2.0	1.7	0.6	0.5
対照群	8.5	8.9	10.2	10.2
SD	1.6	2.2	0.6	0.5
P	前	1M	3M	6M
試験群	6.3	6.6	6.8	6.3
SD	0.5	0.5	0.8	1.0
対照群	6.4	6.4	6.7	6.6
SD	0.5	0.7	0.7	1.2
Al-p	前	1M	3M	6M
試験群	1205.9	1278.6	1036.7	769.2
SD	575.6	395.5	275.0	174.3
対照群	1054.0	1081.5	1009.2	731.0
SD	357.1	250.2	299.9	246.9
Osteoc	前	1M	3M	6M
試験群	59.3	36.9	22.5	23.0
SD	38.5	24.6	10.2	2.4
対照群	55.7	36.8	29.4	24.7
SD	45.3	20.5	11.5	13.6

表6. 骨密度、骨幅、骨長について

骨密度	前	3M	6M
試験群	0.54	0.79	0.86
SD	0.07	0.21	0.11
対照群	0.52	0.71	0.86
SD		0.06	0.08
骨幅	前	3M	6M
試験群	3.81	5.63	6.50
SD	0.33	0.78	0.51
対照群	3.56	5.56	6.11
SD		0.68	1.05
骨長	前	3M	6M
試験群	47.40	59.95	69.02
SD	2.69	7.22	3.31
対照群	46.35	57.67	66.39
SD		1.86	2.88

表7. 便回数について

便回数	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	2.0	1.3	1.0	1.0	0.7	1.5	1.7
SD	0.8	0.6	0.0	0.8	0.6	0.6	0.6
対照群	2.7	1.0	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0
SD	1.9		0.5	0.0	0.0	0.0	0.0

表8. 薬剤投与の頻度

薬剤-F	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	11	6	5	3	2	2	0
n	11	10	9	8	7	8	7
対照群	10	7	3	1	1	0	0
n	12	12	12	10	10	8	6
薬剤-VitD	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	3	2	0	0	0	0	0
n	11	10	9	8	7	8	7
対照群	0	1	0	0	0	0	0
n	12	12	12	10	10	8	6

表9. 各種検査所見

WBC	前	1M	3M	6M
試験群	6873	7544	7171	9833
SD	974	2740	1131	3062
対照群	7592	7792	8690	8785
SD	2136	1518	2049	4698
Platelet	前	1M	3M	6M
試験群	42.5	41.9	40.7	43.3
SD	12.6	15.1	10.8	10.2
対照群	43.6	44.5	41.9	38.1
SD	10.1	8.8	8.4	2.9
GOT	前	1M	3M	6M
試験群	26.9	26.1	30.4	34.3
SD	6.0	2.8	4.1	5.5
対照群	31.2	30.5	34.7	38.2
SD	19.8	11.4	7.8	6.2
GPT	前	1M	3M	6M
試験群	14.5	16.7	20.4	21.5
SD	3.7	3.5	3.7	5.1
対照群	14.8	17.5	28.2	24.2
SD	5.1	6.0	11.0	6.1

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

極低出生体重児の亜鉛欠乏症に関する前方視的検討

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：全国の NICU19 施設の協力を得て、119 例の極低出生体重児を対象に修正 39 週前後における亜鉛欠乏症の頻度およびその要因について検討を行ない以下の結果を得た。1) 血清亜鉛濃度 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満の亜鉛欠乏症の頻度は 38.7%であった。2) 栄養法の違いによる亜鉛欠乏症の頻度に差はなかった。3) 亜鉛欠乏症の発症に関わる要因として、“体重増加率がより大きいこと”、“血清アルブミン値がより低いこと”、“血清カルシウム値がより低いこと”、“慢性肺疾患がないこと”が検出された。乳汁の種類の有無に関わらず発育が良好な場合に亜鉛欠乏症のリスクが増すことから、今後の対策として、人工乳に添加されている亜鉛の生物学的利用率をより向上させること、および母乳強化パウダーへの添加が必要であると考えられた。

A. 研究目的

微量元素の一つである亜鉛の生体における重要性は古くから知られているが、昨年度の研究において、多くの NICU では極低出生体重児の亜鉛欠乏症にあまり関心が払われていないことが示され、亜鉛欠乏症の実態調査が必要であることが示唆された。そこで、今年度は、全国の NICU に協力を依頼し、修正 36 週以後の極低出生体重児を対象に血清亜鉛濃度および関連する血液性化学検査、身体発育状況、栄養管理法について前方視的にデータを集積し、亜鉛欠乏症の実態を明らかにするとともに、それに関連する臨床的要因について検討を行なった。

B. 研究方法

昨年度のアンケート協力施設に対して、今回の前方視的検討の諾否をとり、承諾が得られた施設

に対して以下のプロトコールで研究を依頼した。

対象は、平成 12 年 6 月から 9 月に修正 36 週以上に達した出生体重 1500g 未満の極低出生体重児のうち、両親からの承諾を得た児とした。血液生化学検査として修正 36 週以後に、血清亜鉛濃度測定以外に血液性化学検査（総蛋白、血清アルブミン濃度、血清カルシウム、リン、アルカリフォスファターゼ）を行なった。さらに、血清亜鉛測定時の体重、測定時からさかのぼって過去 1 ヶ月間の栄養方法（使用した乳汁の種類）、過去 1 週間の平均授乳量と平均体重増加率（g/日）についてもあわせて調査した。

今回の調査協力施設数は 19 施設（表 1）で、解析対象となった児は 119 名である。それらの児の背景を表 2 に示した。なお、血清亜鉛濃度をもとにした亜鉛欠乏症の定義には議論の余地が残されているが、「血清亜鉛濃度が 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満である場合は

明確な亜鉛欠乏症を示唆する」という Hambidge らの報告をもとに、今回は血清亜鉛濃度が $50 \mu\text{g/dl}$ 未満であった症例を亜鉛欠乏症と定義した。

C. 研究結果

1) 2 群間比較

亜鉛欠乏症は 119 例中 46 例 (38.7%) に認められた。亜鉛欠乏例の平均亜鉛濃度は $41.6 \pm 7.2 \mu\text{g/dl}$ で、欠乏のない群では $63.7 \pm 10.6 \mu\text{g/dl}$ であった。次に 119 例を亜鉛欠乏がある群とない群の 2 群に分け比較した (表 3) と、在胎週数、出生体重、子宮内発育遅延の有無、血清亜鉛測定時日齢、修正在胎週数、授乳量、乳汁の種類、鉄剤投与の有無、1 週間の平均体重増加 (g/day)、血清リン、アルカリフォスファターゼに両群で有意な差は認められなかったが、亜鉛欠乏群で血清亜鉛測定時体重、出生から測定時点までの体重増加率 (g/kg/day) が有意に高く、血清総蛋白、アルブミン、カルシウム濃度、慢性肺疾患の頻度は非欠乏群に比べて有意に低値であった。

2) 亜鉛欠乏症に関わる因子

亜鉛欠乏症に関連する臨床的要因を検出するために、2 群間の比較で有意な項目を独立変数にとりこみ、亜鉛欠乏の有無を従属変数としてロジスティック回帰分析を行なった。その結果、修正 36 週以後 (平均 39 週) にみられる亜鉛欠乏症には、出生から測定時までの体重増加率および血清アルブミン濃度、慢性肺疾患の有無が独立して関与していることが示された (表 4)。すなわち、体重増加率が大きいほど、血清アルブミンや血清カルシウムが低いほど、慢性肺疾患を合併していない児ほど、亜鉛欠乏症のリスクが高くなるという結果であった。

D. 考察

極低出生体重児では亜鉛欠乏症が起こりやすいことが報告されており、今回の前方視的検討においても約 40% という高い頻度で認められることが確認された。重症の亜鉛欠乏症では、易感染性、下痢、不穏あるいは不活発な状態、哺乳不良、発育不良、未熟児くる病、通常の外用薬では回復しない皮膚病変 (湿疹)、脱毛などの症状が知られている。

しかしながら、NICU に収用されている児の多くが、明らかな亜鉛欠乏症の症状を呈することなく、subclinical な状態で推移し、また、亜鉛欠乏症の症状の多くが非特異的であるだけに、血清亜鉛濃度を測定しない限りその発見も困難である。したがって、極低出生体重児の栄養評価の一環として、血清亜鉛濃度測定も行なう必要があるのではないかと考えられる。

これまでの報告では、極低出生体重児に認められる亜鉛欠乏例の多くが、母乳栄養あるいは亜鉛を含まない強化パウダーによる強化母乳により栄養管理されていた場合であるとされている。しかしながら、今回の検討では乳汁の種類別亜鉛欠乏症の頻度は、母乳栄養群で 15 例中 5 例 (33.3%)、強化母乳栄養群で 12 例中 3 例 (25%)、混合栄養群で 49 例中 20 例 (41%)、人工栄養群で 43 例中 18 例 (42%) であり、乳汁の種類によって有意な差は認められなかった。当初、母乳栄養あるいは強化母乳栄養ではより亜鉛欠乏症の頻度が高いのではないかと予想していたが、亜鉛欠乏のリスクを増加させるのは、乳汁の種類よりはむしろ “より体重増加率が多いこと”、“より血清アルブミンが低いこと”、“より血清カルシウムが低いこと”、“慢性肺疾患がないこと” という因子であった。

母乳中の亜鉛含有量が現在使用されている低出生体重児用人工乳の 1/2 以下であるにもかかわらず母乳栄養あるいは強化母乳栄養群で他の栄養群に比較して亜鉛欠乏症の頻度が高くないという結果となったのは、おそらくは人工乳と母乳における亜鉛の生物学的利用率の相違に基づくものと推測される。わが国の母乳強化パウダーには、法的規制により人為的に亜鉛を添加することが禁じられているが、強化母乳栄養によって急速な発育をとげる場合は亜鉛欠乏症のリスクが増加するわけであり、強化パウダーに亜鉛を添加することが可能となるような方策が望まれる。また、それとともに人工乳に添加した亜鉛の生物学的利用率をより向上させる技術も必要となると思われる。

“より体重増加率が多いこと” という要因は、体重増加率が高い場合には、軟部組織の亜鉛需要が増加するため欠乏状態に陥りやすいことを示唆していると考えられ、これまでの報告と一致する。

“より血清アルブミンが低いこと”という要因については、血液中の亜鉛はアルブミンと結合して存在しており、どちらか一方が低下すれば他方も低下することを示しているものと考えられる。対象となった119例では、全例低カルシウム血症のレベルには至っていないものの、より低値の場合に亜鉛欠乏症のリスクが増加するという今回の結果は、骨代謝と亜鉛のなんらかの関連性を伺わせるものとして興味深く、新生児領域における今後の研究が待たれるところである。“慢性肺疾患がないこと”と亜鉛欠乏症のリスクの関連性については明確ではない。そこで、対象となった119例を慢性肺疾患の有無で2群に分けて比較すると、慢性肺疾患のある児の発育が不良であること、および血清リン値が低いという結果が得られた。これは、軟部組織の発育が不十分なために亜鉛の需要が少ないか、あるいは骨プールから亜鉛が動員されている可能性が考えられる。慢性肺疾患を伴う児の発育が検

査時点以後増加していくなればそれに呼応して血清亜鉛が低下することも考えられるため、その後のフォローが必要であると思われる。

E. 結論

極低出生体重児においては乳汁の種類に関わらず発育が良好な場合に亜鉛欠乏症のリスクが増すことから、今後の対策として、人工乳に添加されている亜鉛の生物学的利用率をより向上させること、および母乳強化パウダーへの添加が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表

1) 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

表1

調査協力施設
札幌東豊病院小児科
鶴岡市荘内病院小児科
徳島市民病院小児科
京都第一赤十字病院総合周産期母子医療センター
和歌山県立医大周産期部
昭和大学小児科
大阪市立大学小児科
群馬大学小児科周産母子センター
福井赤十字病院小児科
公立相馬病院小児科
淀川キリスト教病院小児科
新潟市民病院新生児医療センター
相模原共同病院小児科
兵庫医科大学小児科
仙台赤十字病院周産期センターNICU
筑波大学小児科
名古屋第一赤十字病院小児科
大阪市立総合医療センター新生児科
埼玉医大総合医療センター総合周産期母子医療センター

表2 対象の背景 (N=119)

在胎週数	29.5±2.5 週
出生体重	1096.9±255.4g
日齢	67.9±24.2
子宮内発育遅延	40 (33.6%)
修正週数	39.2±2.1 週
検査時体重	2018.0±457.4g
平均体重増加率*	13.0±4.6g/kg/day
血清亜鉛濃度	55.2±14.3 μg/dl
血清総蛋白	4.4±0.6g/dl
血清アルブミン	3.3±0.4g/dl
血清カルシウム	10.2±0.5mg/dl
血清リン	6.0±0.8mg/dl
血清アルカリフォスファターゼ	1150.1±612.3IU/L
鉄剤投与	106 (86.6%)
慢性肺疾患	33 (27.7%)
栄養方法**	
母乳	15 (12.6%)
強化母乳	12 (10.1%)
混合栄養	50 (42.0%)
人工栄養	42 (35.3%)
授乳量	161.1±28.2ml/kg/day
	(平均±SD)

*出生時から検査時まで

**検査時から過去1ヵ月間の栄養方法。80%以上を占めるものを母乳栄養、強化母乳栄養、人工栄養から選択。残りを混合栄養とした。

表3 亜鉛欠乏症の有無による比較

	亜鉛欠乏症なし (N=73)	亜鉛欠乏症あり (N=46)	p
在胎週数	29.5±2.6 週	29.6±2.4 週	NS
出生体重	1092.6±267.2g	1103.6±238.1g	NS
子宮内発育遅延	25 (34.2%)	15 (32.6%)	NS
日齢	68.5±26.9	66.9±19.6	NS
修正週数	39.2±2.3 週	39.2±1.6 週	NS
検査時体重	1931.0±460.3g	2156.2±421.6g	NS
平均体重増加率	11.8±4.8g/kg/day	14.8±3.5g/kg/day	0.008
血清亜鉛濃度	63.7±10.6 μg/dl	41.6±7.2 μg/dl	0.000
血清総蛋白	4.5±0.6g/dl	4.2±0.4g/dl	0.000
血清アルブミン	3.4±0.4g/dl	3.1±0.3g/dl	0.000
血清カルシウム	9.7±0.5mg/dl	9.2±0.6mg/dl	0.000
血清リン	6.1±0.8mg/dl	6.0±0.8mg/dl	NS
血清アルカリフォスファターゼ	1209.5±674.1U/L	1055.9±491.1U/L	NS
鉄剤投与	61(83.6%)	42 (91.3%)	NS
慢性肺疾患	25 (34.2%)	8 (17.4%)	0.041
栄養方法			NS
	母乳	10 (13.7%)	5 (10.9%)
	強化母乳	9 (12.3%)	3 (6.5%)
	混合栄養	30 (41.1%)	20 (43.4%)
	人工栄養	42 (32.9%)	18 (39.1%)
授乳量	160.6±30.4ml/kg/day	162.0±24.7ml/kg/day	NS

表4 亜鉛欠乏症に関与する因子

因子	オッズ比	95%信頼区間	p
平均体重増加率 (1g/kg/day 毎)	1.1923	1.0057; 1.3466	0.0046
血清アルブミン (0.1g/dl 毎)	0.8093	0.6845; 0.9568	0.0133
血清カルシウム (0.1mg/dl 毎)	0.8887	0.8143; 0.9699	0.0081
慢性肺疾患	0.2739	0.0908; 0.8264	0.0215

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）
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 5 年間に出生した児の HBs 抗原陽性率は 0.02～0.06% で、それ以前に出生した児に比べほぼ 10 分の 1 に低下していることが明らかとなった。2)平成 7 年度に「B 型肝炎母子感染防止事業」の改定が行われ、感染防止処置が健康保険給付となった結果、対象児の感染防止処置数の集計が不可能となった。そこでこれに代わる感染防止実施状況地域調査システムを鳥取県において構築し実施した。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ない、ないし途中で中断する例が見られ、産科、小児科、一般妊婦への啓蒙を継続的に行わない限り、実施率が今後徐々に低下する危険性が大きいと考えられた。3) 新生児期早期に HB ワクチン投与を開始した場合(国際方式)の抗体産生について検討した。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。感染防止処置率の向上のために今後、プロトコールの変更を考えるべきであろう。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、8.18% の児に感染が認められた。感染要因として、妊婦のウイルス量、および分娩様式の関与が明らかとなった。また感染児のすべてが成人のキャリアに移行するのではなく、かなりの例で幼児期に C 型肝炎ウイルスが血中から消失することが明らかとなった。5) TTV にも母子感染があることが明らかとなった。ただし感染児の率は生後月齢を追うに従い次第に上昇する傾向が認められた。

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

1986 年 1 月から厚生省「B 型肝炎母子感染防止事業」による乳児の感染予防処置が開始されたが、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 月からは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。現在の遺伝子組換え 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型肝炎ウイルスキャリア妊婦から生まれた児のおおよそ10%にC型肝炎ウイルスの感染が起こることは、これまでの研究で明らかになったが、その要因ならびに児の病態、予後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て、母子感染の要因を検討し、これによってhigh risk groupを明らかにして、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。さらに感染児の追跡調査を行いその病態、予後を明らかにする。

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」開始後に生まれた学童のB型肝炎ウイルスキャリア率(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されている。

岩手県の小学校児童について最近13年間にわたり毎年行ってきた調査によると、小学校4年生のHBs抗原陽性率は、感染防止処置が行われていなかった1978年に生まれた学童では0.98%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年生まれの子供では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、出生年1986年～1990年別にそれぞれ0.04%、0.06%、0.03%、0.03%、0.02%にまで低下し、期待値とおりの効果が得られ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～2000年では、学童31,960人中HBs抗原陽性者は6人、0.019%で、明らかに低下していた。事業開始後に出生した児が対象となった2000年の中学生の調査でも4,786例中HBs抗原陽性者は0であった。(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。

平成7～11年度にHBs抗原陽性妊婦から生まれた児は586例であったが、これらのうちで感染防止処置が行われなかった、あるいは中断したものが17例(2.9%)みられた。この中には家族が感染防止処置あるいはHBワクチンを拒否した例が認められた。転居あるいは紹介先不明のため追跡できないものが55例(9.4%)あり、全体として感染防止処置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)。

日本小児肝臓研究会会員施設に対するアンケート調査ではHBs抗原陽性妊婦からの出生児245例中8例がキャリア化していたが、その内4例がHBIG投与を受けておらず、また6例はHBワクチン接種を受けていないなど予防措置が不完全であった例であったことが明らかとなった。

今後、B型肝炎母子感染防止処置の実施を徹底するため、産科、小児科、一般妊婦に対する継続的啓蒙が必須と考えられた。

c. B型肝炎ワクチンの早期接種の効果(白木、長田、藤澤)

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21例について生後5日からのHBワクチン接種を行ったが、いずれの例でも十分なHBs抗体上昇が得られ、従来の厚生省方式との有意差はなかった。またHBs抗原陽転例はなかった。

2. C型肝炎ウイルスの母子感染（白木、長田、藤澤、森島）

前方視的調査によるHCV-RNA陽性妊婦からの母子感染率は9~18%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、持続感染する児はそのほぼ半数であった。

鳥取県ではHCV-RNA陽性妊婦からの出生児で経過観察が可能であった59例のうち7例(12%)に感染が確認されたが、3例ではのちにHCV RNAが消失し、持続感染は4例であった。感染児の血中C型肝炎ウイルスクロンを母親のそれと比較検討しその変化を明らかにした。

埼玉県でHCV抗体陽性妊婦74例から生まれた91例の児のうち感染例は11例(12.1%)、HCV RNA陽性妊婦からの出生児では61例中11例(18%)であった。うち生後12~48ヶ月以上にわたる持続感染が5例、生後6ヶ月~36ヶ月でHCV RNA陰性化した一過性感染が6例であった。

名古屋市ではHCV-RNA陽性妊婦278例から生まれた児のうち24例(8.6%)に感染が認められた。長期追跡調査可能であった22例中持続感染は14例(64%)で、その他の36%では一過性感染(2歳以前にHCV RNA消失)であった。

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血中HCV RNA量が多いこと、および経膈分娩が有意に関係することが明らかとなった。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。さらに感染児の母体ではHCV抗体のうちNS4抗体が有意に低値であったが、その意義は不明であった。その他の要因では有意差が認められなかった。

3. TTVの母子感染（森島、藤澤）

一般小児におけるTTV DNA陽性率は名古屋大学では23%で、乳児期前半では低く生後7ヶ月以降、年齢とともに次第に上昇する傾向が認められた。

TTV DNA陽性妊婦からの出生児22例の追跡調査でも年齢とともにTTV DNA陽性率が上昇し、12ヶ月で50%が陽性となった。TTV DNA陽性児では有意に肝機能異常がみとめられた。

C. 結論

我が国において1985年に開始された厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」により、小児のHBs抗原陽性率はおおよそ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、感染防止処置が不完全なものや中断例も見られ、今後、産科、小児科、ならびに一般妊婦への継続的啓蒙が必要と考えられた。母子感染防止プロトコールの検討からHBワクチン接種を生後5日から開始しても十分なHBs抗体上昇が得られ、これによって感染防止処置のコンプライアンスが向上する可能性が考えられた。これについての本研究班の見解を添付する(別添資料)。

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。感染要因として妊婦のウイルス量が多いこと、経膈分娩が有意に関係すること明らかとなったが、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. 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
2. 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
3. 細田淑人, 長田郁夫, 岡本 学, 他: B型肝炎母子垂直感染予防児の長期予後の検討 日児誌 103: 51-56 1999
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
 8. Nagata I, Shiraki K, Tanimoto K et al: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr* 120:432-4. 1992.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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 Nature and Buoyant Densities of Maternal Virus Populations. *Jornal Med Virol*. 51(3): 225-30,1997
 13. Kudo T, Morishima T, Shibata M. Hepatitis G infection. *New England Journal of Medicine*. 337(4): 276-7,1997
 14. Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriya 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-alpha 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
 15. Kudo T, Morishima T, Tsuzuki K, Orito E, Mizokami M. Hepatitis G virus in immunosuppressed paediatric allograft recipients. *Lancet*. 348(9029): 751,1996
 16. Iriyama M, Kimura H, Nishikawa K, Yoshioka 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
 17. 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
 18. 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
 19. Tanaka N, Kimura H, Morishima T. Progress in the management of cytomegalovirus (CMV) infection. 56(1): 167-72,1998
 20. Morishima T. Progress in diagnosing herpesvirus infections. *Nagoya J Med Sci*. 62(3-4):83-97,1999
 21. 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
 22. Komatsu H, Fujisawa T, et al.: GBV/HGV infection in children with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1999, 59: 154-159
 23. Fujisawa T, et al.: Hepatitis B precore mutant in children with chronic hepatitis B virus. *Pediatric International* 1999, 41: 603-608
 24. 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
 25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 藤沢知雄：肝炎ウイルス.小児感染免疫 2000, 12: 129-123
31. 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
32. 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

(別添資料)HB ワクチン早期接種開始 (国際方式) に関する見解

わが国では、1985年から厚生省による全国的なB型肝炎母子感染防止事業が開始されたが、当初はHBVキャリアを減少させる目的から、HBe抗原陽性妊婦からの出生児に限って母子感染防止が開始された。1995年4月に感染防止プロトコルが改訂され、HBVキャリア妊婦から出生した児全員にB型肝炎母子感染防止処置が健康保険診療として行われるようになった。

現在までわが国で行われている母子感染防止処置の効果はきわめて良好である。現行のプロトコルに従えば、キャリア化防止率は95%以上と考えられている¹⁾²⁾。

事業開始当初使用されていたHBワクチンは、血漿由来HBワクチンであったが、その後、遺伝子組換えワクチンに変更されている。その短期的、長期的効果は血漿由来HBワクチンを上回り³⁾、新生児期に接種を行っても十分なHBs抗体上昇が認められると報告されている⁴⁾。

現在、国際的にはHBワクチン接種方式として出生児全例を対象に新生児期から遺伝子組換えワクチンを接種することが一般的になっているが⁵⁾、その効果はわが国で行われているプロトコルと同様に良好とされる。この国際的なHBワクチン接種方式の利点として以下の点があげられる。

①新生児早期にHBワクチン接種を開始することにより乳児期早期にHBワクチン

接種が終了することができる。B型肝炎母子感染に重要な2回目の接種を生後1カ月の時点で行うことができることから接種漏れを防ぐことができる。本プロトコルにより医療機関受診の回数を減らし、家族のB型肝炎母子感染予防へのコンプライアンスを保つことができる。

②早期にHBワクチン接種が終了するため、生後3カ月頃から開始できる他のワクチン接種が順調に施行できると考えられる。

③HBIG投与が1回のみのため、血液製剤によるリスクが減少する。また血液製剤は高価であることから医療費の削減になると考えられる。

わが国では1995年以降、保険診療が可能となった反面、B型肝炎母子感染防止事業に対する実施状況を把握することが困難になっており、従来に比べ対象児への強制力がないため感染防止処置率が低下することが憂慮されている⁶⁾。現行方式の問題点の解決方法の一つとして国際的に広く行われているHBワクチン早期接種方式(国際方式)が有用と考えられる。なお、この場合も従来方式と同様、3回接種後のHBs抗体検査により、低反応例への追加HBワクチン接種を確実に行うべきである。

厚生省事業方式による HBs 抗原陽性の母親からの出生児に対する接種方式(図 1)

- 1) 出生後速やかに(48時間以内)HBIGを投与(1ml, 筋肉内注射)。
- 2) 生後1カ月にHBs抗原検査を行う(母親がHBe抗原陰性の場合は省略できる)。なお、この時点で、乳児のHBs抗原が陽性であればB型肝炎母子感染防止措置の対象から外れる。
- 3) 生後2カ月に2回日のHBIG筋注(母親がHBe抗原陰性の場合は省略することができる)と、1回目のHBワクチン(0.25ml, 5 μ g皮下)の接種を行う。
- 4) 生後3カ月と生後5カ月に2回目, 3回目のHBワクチンを接種する。
- 5) 生後6カ月のHBs抗原・抗体検査: 生後6カ月にHBs抗体検査を行い, HBIG, HBワクチンによる予防効果を確認する。免疫が獲得できない場合(HBs抗体検査陰性または低値の場合)にはHBs抗原検査を行い, 陰性の者に対して, その後必要に応じHBワクチンの追加接種を行う。

*1), 5)は全て保険適応。

注) 出生時に臍帯血検査は不要。

HBワクチン早期接種方式によるHBs抗原陽性の母親からの出生児に対する接種方式-国際方式-(図2)

- 1) 出生後速やかに(48時間以内)HBIGの投与(1ml, 筋肉内注射)を行う。
- 2) 生後3.7日にHBワクチン(0.25ml, 5 μ g皮下)の接種を行う。
- 3) 生後1カ月に2回目のHBワクチンを接種する。
- 4) 生後3カ月に3回目のHBワクチンを接種する。
- 5) 生後4カ月のHBs抗原・抗体検査: 生後4カ月にHBs抗体検査を行い, HBIG, HBワクチンによる予防効果を確認する。免疫が獲得できない場合(HBs抗体検査陰性または低値の場合)にはHBs抗原検査を行い, 陰性の者に対して, その後必要に応じHBワクチンの追加接種を行う。

*1), 5)は全て保険適応。

注) 出生時に臍帯血検査は不要。

補1. HBワクチンの接種について

・新生児のHBワクチン接種の対象は、母体が感染徴候、胎児仮死等の異常所見がなく、新生児で正期産で出生時体重2,500g以上の新生児である。出生時に感染、呼吸障害等の異常所見があれば、HBワクチン接種は見合わせる。ただし基礎疾患のない新生児黄疸による光線療法のみ新生児に対しては全身状態が良好であれば、HBワクチン接種は可能と考える。

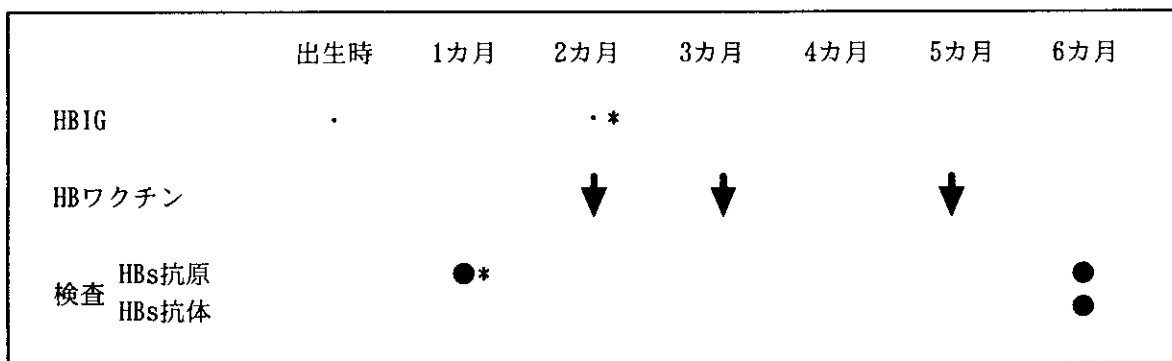
- A. 1回目(生後数日)と2回目(生後1カ月)の接種により抗体を速やかに上昇させる必要があるので、2回目の接種は遅れないようにすることが望まれる。
- B. 低出生体重児では出生直後の接種では十分に抗体が上昇しない症例があるので、1回目のHBワクチン接種を生後1カ月前後に遅らせてもよい⁷⁾。その場合のHBワクチン接種方式として生後1カ月、生後2カ月、生後4カ月にHBワクチン接種をする方式が考えられる⁸⁾。

補2. HBs抗原陽性者へのHBIG投与、HBワクチン接種について

HBs抗原陽性者にHBIGを投与するとimmune complexを生じるという懸念があったが、HBIG投与による副作用の報告がみられず、また、HBワクチン接種による副作用の報告もみられないため、結果的にHBs抗原陽性者となった場合でもHBIG投与及びHBワクチン接種による問題はないと考えられる。

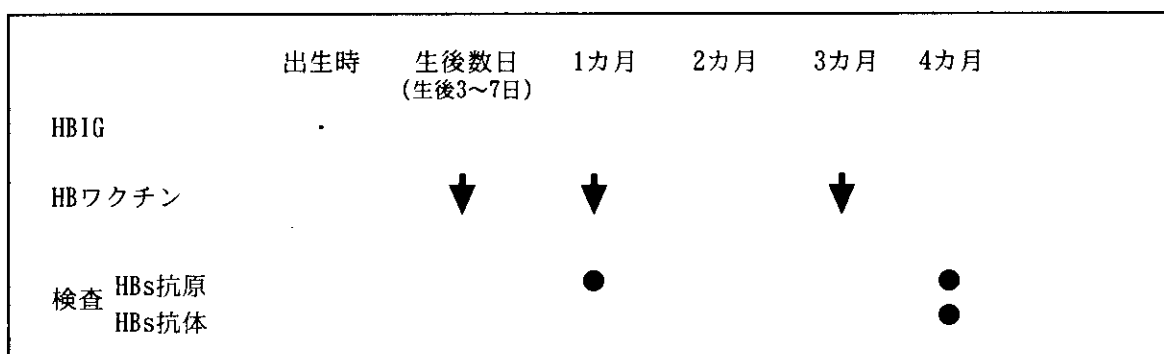
補3. HBワクチン接種(3回)後の乳児のHBs抗原検査・抗体検査について

出生直後からHBワクチン接種を開始した場合、ときにHBs抗体価が十分に上昇しないため追加接種を必要とすることもあるので、接種後のHBs抗体のモニタリングは必要と考えられる⁹⁾。



* : HBe抗原陰性のキャリア妊婦からの出生児の場合は省略することができる。

(図1) 厚生省事業方式によるHBs抗原陽性の母親からの出生児に対する接種方式¹⁰⁾



(図2) HBワクチン早期接種方式によるHBs抗原陽性の母親からの出生児へ対する接種方式
—国際方式による接種方式—

文献

1. 白木和夫：平成5年度厚生省心身障害研究「母子垂直感染防止に関する研究」分担研究『ウイルス性肝疾患の母子感染防止に関する研究』報告書 1994
2. K. Shiraki, et al. : Mother-to-infant infection by hepatitis B virus and its prevention in Japan. Int. Hepatol. Comm 5 74-78 1996
3. 細田淑人, 他 : B型肝炎母子垂直感染予防児の長期予後の検討 日児誌 103 8 844-848 1999.
4. Smego, R., et al. : The case for routine hepatitis B immunization in infancy for populations at increased risk. Pediatr Infect Dis J 61 9 719
5. Kane M. : Global programme for control of hepatitis B infection. Vaccine 13 47-49 1995
6. 白木和夫：平成10年度厚生省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」分担研究『ウイルス母子感染防止に関する調査研究』報告書 1999
7. Huang F-Y et al. : Hepatitis B vaccination in preterm infants Arch Dis child Fetal Neonatal 77 135-138 1997
8. 白木和夫：平成11年度厚生省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」分担研究『ウイルス母子感染防止に関する調査研究』報告書 2000
9. 白木和夫, 他 : 組換えB型肝炎ワクチン (CHO 細胞由来, MCI-015) による母子感染予防試験. 小児科臨床 44 1241-1252 1991
10. 白木和夫 : 「B型肝炎防止感染防止事業」の改定をめぐって. 日児誌 99 6 1075-1078 1995