小川雄之亮

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13年度研究報告書

平成14年３月

主任研究者　　小　川　雄之亮

◇　◆　もくじ　◆　◇

◎　総括研究報告

後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究 …… 6
小川雄之亮

◎　分担研究報告

ハイリスク児の養育医療環境に関する研究 …… 20
騒音に対する新生児の反応に関する検討：新生児体動モニターの作成
小川雄之亮　　中村　利彦

ハイリスク新生児の感染防止対策に関する研究 …… 25
仁志田博司　　高橋　尚人

超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究 …… 26
藤村　正哲

インターネットを利用した多施設共同臨床研究支援システム …… 44
青谷　裕文　　藤村　正哲

新生児ランダム化比較試験におけるプラセボのあり方に関する研究 …… 55
梶原　眞人　　藤村　正哲

新生児の虚血性脳障害予防に関する研究 …… 59
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

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 …… 65
上谷　良行

ウイルス母子感染防止に関する調査研究 …… 70
森島　恒雄　　藤沢　知雄　　田尻　　仁
長田　郁夫　　早川　昌弘　　白木　和夫

多施設共同調査によるＣ型肝炎の母子感染におけるリスクファクターの研究 …… 74
藤沢　知雄　　乾　あやの　　田尻　　仁
吉村　文一　　位田　　忍　　河島　尚志
長田　郁夫　　小林　昌和　　奥田　修司
岡庭真理子　　前嶋　七海　　白木　和夫

わが国におけるB型肝炎母子垂直感染防止の現状と問題点 …… 79
－　全国調査から　－
能登　裕志　　高橋　和明　　大堀　兼男
吉澤　浩司　　金井　弘一　　寺尾　俊彦

１０歳以上に達したHBV母子感染予防処置例 …… 83
藤沢　知夫　　乾　　あやの

大阪地区における妊婦のHBs抗体陽性率 …… 85
田尻　　仁

サイトメガロウイルスの母子感染防止に関する研究 …… 86
安田　彩子　　早川　昌弘　　田中　直子
木村　　宏

平成13年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
総括研究報告書

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：我が国の新生児死亡率は世界一の低率を達成したが、救命された児の質、すなわち後障害なき救命(intanct survivial)に関してはなお改善の余地は大きい。そこで本研究においては後障害防止に向けた新生児医療のあり方について、現在なおほとんど手がつけられていない新生児の医療保育環境、とくに騒音の問題、現在大きな問題となっているMRSA感染症、年々増加しつつある超低出生体重児のevidence based care、脳性麻痺最大の原因である虚血性脳障害、とくに脳室周囲白質軟化症の予防対策、極低出生体重児のNICU退院後の栄養の問題、そしてウイルス母子感染防止、の6研究課題に取り組んだ。本年度の研究においては、1）これまでの研究で、騒音の生体に及ぼす影響を、騒音の計測とともに、心拍、呼吸、酸素飽和度を同時に計測することで検討してきたが、児の体動に着目した。児の体動の計量化に成功し、現在データを集積、解析中である。2）MRSA外毒素TSST-1により発症する新生児TSS様発疹症（NTED）の全国調査とNTED患児由来のMRSAの解析から、その実態と流行原因の検討を行った。症例の特徴は従来報告されてきた通りであったが、一般小児科・産院でも発症が見られる可能性があり、今後はその検討も必要と考えられた。NTED患児由来のMRSAはコアグラーゼ□型、TSST-1/SEC遺伝子保有のA subtypeがほとんどを占め、このtypeのMRSAの本邦での蔓延がNTED流行につながっていると考えられた。3）新生児の臨床研究を推進するため、専門医療機関でﾈｯﾄﾜｰｸを構築、多施設無作為割付盲検試験を計画・実施する。それによって新生児治療医学にEvidence-based Medicineを確立してゆく。現在「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ﾀﾞﾑ化比較盲検試験」研究計画書の作成と予備試験を実施中である。4）1998年～2000年の期間に、全国25施設からｴﾝﾄﾘｰｸﾗｲﾃﾘｱを満たした症例に対し、nasal DPAPを行った群と気管内挿管による機械的人工換気を行った群と無作為割付を行い比較検討を行った。今後、PVLの発症率に関しては外来でのFollow-upﾃﾞｰﾀを集積し検討する。5）低出生体重児の身体発育予後を改善する目的でNICU退院後の児に専用に用いるための蛋白、ﾐﾈﾗﾙ、鉄分を強化した特殊ﾐﾙｸを開発、その有用性を無作為割付比較対照試験により検討した。現在のところ身体発育に著明な差はないものの、未熟児貧血、骨代謝における有用性が推測され、本試験の継続により長期予後の判定が待ち望まれる。6）C型肝炎ウイルス(HCV)の輸血による感染が防止された現在、最大の感染ルートである母子感染について、感染のリスクファクターを明らかにするため、研究班として多施設共同研究を実施中である。また、B型肝炎ウイルス（HVB）の母子感染対策は、すでに保険診療の中で確立しているが、近年この予防処置がとられない児が増加することを、指摘してきた。現在、アンケート調査結果をふまえ、対策をまとめている。また、極低出生体重児・早産児への母乳授乳が重篤なCMV感染を起こすとの欧米での報告が注目されているサイトメガロウイルス(CMV)につき、わが国の現状及び母乳投与の危険性の有無について、早急に結論を出していく予定である。

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
戸苅　　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
森島　恒雄　名古屋大学医学部保健学科教授

A. 研究目的

ハイリスク児の後障害なき救命の改善を目指して、これまでの新生児医療であまり注目されてこなかった問題や、現在早急な解決が求められている問題、計６課題について研究し、我が国の母子医療、母子保健の向上に資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、新生児用感圧センサーを試作し、両親からのインフォームドコンセントが得られた、保育器収容ないしラジアントウォーマーに収容されている児10名を対象に、呼吸数、心拍数、SpO_2値、騒音、体圧分布の５項目のデータを採取した。

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、主要新生児施設に対するアンケート調査によりNTED症例の調査を行った。また、1996-1999年までに全国から収集されたいずれもMRSAであったNTED由来黄色ブドウ球菌68株のうち60株についてmultiplex PCR法による毒素遺伝子検出とパルスフィールド電気泳動による型分類等を行なった。

分担研究課題「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究」は藤村正哲が担当、これまでに確立し得た多施設臨床試験組織 - Neonatal Research Network –を利用し多施設ランダム化比較盲試験を実施し、臨床試験実施中に生起する諸問題と試験パフォーマンスの改善・向上につき検討した。

分担研究課題「新生児の虚血性脳障害予防に関する研究」は戸苅創が担当、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。

分担研究「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」は上谷良行が担当、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行った。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実施した。

分担研究課題「ウイルス母子感染防止に関する調査研究」は森島恒雄が担当、輸血による感染が防止された現在、残る最大の感染ルートであるHCVの母子感染について感染のリスクファクターを明らかにするため、多施設共同研究を実施し、感染群、非感染群について症例対照研究を行い、リスクファクターを明らかにした。HBVの母子感染対策について全国アンケート調査を実施し、その結果をふまえ対策をまとめる。また、極低出生体重児・早期産児への母乳授乳が重篤なCMV感染を起こすとの欧米の報告が注目されているが、わが国の現状及び母乳投与の危険性の有無について、母乳中のCMVDNA量をプロスペクティブに追跡調査した。

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」

荷重による高分子厚膜抵抗体で圧力の増加に伴い電気抵抗値が減少する特性を持っているForce Sensing Resister(FSR)を圧力センサーに用いた。また圧力センサー間の間隔は、成人用で78mmだが今回の検討ボードは21mmとした。成人同様に、新生児でもFSRを用いた圧力センサーによる体動は十分観察可能なものとなった。

「ハイリスク児の感染防止対策に関する研究」

アンケートの結果、2000年までにNTED症例経験のある施設は70/87（80.5%）。2000年にNTED症例を経験した施設は44施設で合計205症例、平均4.7症例で最多施設は19例であった。

また、MRSAの細菌学的検討では、60株中54株がTSST-1/SECを産生、パルスフィールド電気泳動型の型別は50株に対して行ない、1株を除く49株は全て、近縁とみられるAtypeでコアグラーゼII型を示し、全てTSST-1，SECを産生していた。

「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究」

臨床試験テーマ「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防多施設ランダム化比較盲検試験」について。

平成11年11月に開始、選択条件に合致し、試験参加の同意が得られた302例が試験にエントリーされた。その後105例は試験中止条件に該当して試験薬投与を中止した。その結果によるとprimary endpoint（脳室内出血3,4度の発症率）における有意差は平成14年度中に達成し、予定の600例よりも少ない症例数でより早期に結論できる可能性が示唆された。

「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」

平成12年11月から試験を開始した。平成14年2月現在11施設が参加し、108例が試験にエントリーされている。

臨床試験実施中に生起する諸問題と試験パフォーマンスの改善・向上に関する研究

ＮＲＮ（Neonatal Research Network：新生児臨床研究ネットワーク）では、インターネット上に仮想的なデータセンターシステムを構築・運営し、システムの概要と運用の経験を検討した。

新生児ランダム化比較試験におけるプラセボのあり方に関する研究

新生児臨床研究ネットワークを遂行する過程において、臨床試験実施者が現実の試験にガイドラインを実行し、その評価を明らかにしてゆくものである。平成１３年度は第一年度として、プラセボに関する文献の系統的なレビューを実施し、次年度以降の研究に関わる方針設定に資する成果を得た。

類似の他試験との比較：臨床試験テーマ「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防多施設ランダム化比較盲検試験」について

この研究と同一テーマ実施された外国での大規模な二つの比較試験の研究結果報告と、我々の行っている上記臨床試験のすでに回収の終わっている症例調査用紙に基づき中間結果を解析し比較した。結果、本研究の臨床試験の有害事象発生頻度は他の試験と比較して有意差なく安全であり、継続に支障ないことが分かった。また層別化など試験デザインに関して、当初計画通り実現されていることを確認した。

「新生児の虚血性脳障害予防に関する研究」

1998年8月から2000年12月の2年5か月間に全国参加41施設中25施設から症例報告があったうち、条件を満たす、nDPAP群69例、control群97例について検討した。PVL発症はnDPAP群1例（1.4％）、control 群3例（3.1％）で有意差を認めなかった（p=0.496）。CLD発症はnDPAP群15例（22％）、control 群31例（32％）で有意差を認めなかったが、nDPAP群に少ない傾向があった（p=0.147）。nDPAP群のうち非Failures症例とFailure症例を比較した結果、出生体重は非Failure症例1202±183g、Failure症例1062±170gで有意にFailure症例が出生体重が小さかった。CLD発症は有意差を認めなかったが、非Failure症例にCLD発症が少ない傾向を認めた（p=0.108）。

「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」

平成 14 年 1 月までに 64 例が登録された。両群の哺乳量は試験群でやや少ない傾向はあるものの、有意な差は認めていない。体重増加に関しては、投与開始前から退院後 3 カ月までほとんど差はなかった。その後有意な差はないものの試験群の方が体重が小さくなっていた。身長・頭囲に関してはほとんど差は認められなかった。

未熟児貧血について、平均血中ヘモグロビン値、赤血球数、ヘマトクリット値には両群間で差は認めなかった。血清鉄、フェリチン値は退院後 6 カ月においてやや試験群で高値をとっていた。 また、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。くる病様変化について、血清 Ca、P 値には両群で差はなかった。血清アルカリホスファターゼ値は試験群でやや低く、オステオカルシン値は試験群で高かった。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。骨密度、骨幅、骨長について、骨密度では両群で差を認めていないが、骨幅、骨長はやや試験群で大きい傾向であった。

便性については特に問題になる所見はみられなかった。薬剤投与の頻度について、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。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。

「ウイルス母子感染防止に関する調査研究」

HCV　母体のウイルス量が多いほど母子感染の確

率は高かった。母親のウイルスゲノタイプによる児への感染の頻度には差を認めなかった。また、帝王切開が母子感染を防げるか否かは重要な課題であるが、今回の検討の中では有意な差は認められなかった。母乳授乳が感染率に与える影響については有意な差は認められなかった。

感染した児の中で、持続感染は31例、一過性感染は17例であり、持続感染例では6ヶ月．12ヶ月の間に多くの例でウイルスの消失が見られる一方、24ヶ月まで陽性が持続した症例もあった。

HBV　アンケートの結果HBVキャリアー化した症例が多数が報告された。この中でHBIG、HBワクチン未施行例や、予防処置が行われなかった例、HBワクチンスケジュールが大きくずれたと思われる例など、問題例が報告された。HBV母子感染予防処置におけるHBワクチンの効果については、10年以上のフォローアップ期間の調査では、3回接種後の追加接種の必要性は高くないとの結果が得られた。

CMV　低出生体重児の母乳中のCMVDNAは対象の70％で陽性であった。母乳中のCMVDNAは、日齢28～42頃にウイルス量が最大となり、日齢56以降は測定感度以下になる傾向がみられた。母乳中のCMVDNAの量は日齢28．42頃がピークであり、最高で約35万コピー/mlに達し、その後、急速に減少した。

D．考察

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、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。

これまでにも、新生児の体動に着目したものがあるが、体動をPedscpoeで観察したもので、児が測定機上に裸体で乗せられるため、短時間の検討が限界であった。今回我々の創作した感圧ベッドによるモニターであれば、長時間の連続モニターが可能であり、各時点における児の重心をベッド上に求めることが可能と思われる。経時的な重心の変化から、騒音刺激に対する変化を観察し、児の不快感等のパターンを考察することも予定する。

一方、今回のNTEDの全国調査により、初めて患者実数とその詳細が明らかとなった。症例の特徴はほぼ従来報告されてきた通りであった。

NTEDの診断にはTCR Vb2陽性T細胞を検討すべきである。また今後、産院・一般小児科施設も含めた実態調査が必要である。NTEDの多発には国内のNICUに広く蔓延したAltype MRSAとその近縁クローンが大きく関与していると推察される。本邦の高度耐性MRSAの起源と考えられるMRSAN315もコアグラーゼII型A typeであり、おそらくはNTED由来株もこれと同じグループの菌株と考えられる。

わが国における医学研究の問題点のひとつ、多施設による臨床試験の体制が不充分であることにより、臨床医学におけるエビデンス確立が遅延し、臨床でのEvidence-based Medicineの推進に障害となっている。本研究班が目指すのは新生児医療の場における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」のために、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。またインターネットを活用し、年間を通して昼夜24時間自動的に割り付けを行うシステムは平成11,12年度において円滑に症例登録を実施しており、この方法の有用性と信頼性が確立しつつある。

そして、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。

nDPAPによるPVL/CLDの発送予防に関する多施設共同研究では、出生後早期からnDPAPによる呼吸管理を行うことでPVLの発症を抑えることができるとの結論を得ることができなかったが、逆に、PVL発症の増加を認めなかった。CLDの発症率に関しては、有意差を認めなかったが、発症率の低下傾向を認めた。また、nDPAP群の14例のFailure症例は非Failure症例に比較して出生体重が有意に小さかったことから、より出生体重が小さい症例をnDPAPの適応から除外した場合、すなわち、出生後早期におけるnDPAPの適応を再検討することで、CLD発症を抑えることができる可能性が示唆された。今後、極低出生体重児に対する出生後早期の呼吸管理法としてnDPAPは安全で、CLD予防に有効な呼吸サポートの手段であると考えられる。

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い。平成12年度は、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、中間集計結果を報告した。その結果、摂取量は試験群でやや少なく、身体発育がやや劣っていることが示されたが、これは症例数が少ないために合併症などを持つ児が含まれたためと考えられ、最終的な結果を解析する際には十分に考慮すべき問題点と思われた。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、貧血や骨発育に関してやや有利なことが示されており、今後の結果を待って結論を出すことにはなるものの、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。

また、長期間の効果についても検討することが不可欠であると考え、6 歳までのフォローアップを実施する予定である。

最近低出生体重児の退院後の栄養管理の主流は母乳栄養であるが、何らかの栄養補充の必要性を指摘している。わが国においても低出生体重児については母乳栄養児の発育に関する検討はほとんど行われておらず、今後本研究班において、母乳栄養児の発育についても検討する予定である。

HCV母子感染における対策を考える上で、血中HCVRNA陽性、特にウイルス量が多い程、母子感染の危険は高い、母乳は感染の危険因子とはなってい、緊急帝王切開を多く含む今回の結果からは、有意な感染率の減少はみられなかったが、予定帝王切開を含め、その適応、実施方法などについて引き続き検討が必要である。また、感染児のフォローアップについて、感染児の約2/3は持続感染、約1/3は一過性感染であるため、インターフェロン治療は3歳以降の実施が望ましい。

HBVのアンケート結果から、必ずしもHB母子感染防止対策が完全に実施されていないことが明らかとなった。医療施設及び医療スタッフに改めてB型肝炎ウイルス母子感染防止のための対策の重要性について注意喚起していく必要性があろう。CMVについて今回の研究は、まだ最終的な結果が得られていないが、母乳の凍結、解凍によりCMVの感染力がなくなり、ウイルスのDNA量はかなり存在するものの、実際に児に重篤な感染をもたらしてはいない。今後ともフォローアップを続け、1年後に最終結果が得られる予定である。

E. 結論

本年度の研究において以下の結論を得た。

1) 低体重児でも感圧モニターをベッドに内臓することで、騒音と同時に体動をグラフィック化することで客観的に評価できるようになった。

2) NTEDは本邦において広く蔓延しており、発症症例数も決して少なくない。本邦に蔓延する特有なMRSAクローンが新生児室にもひろがりNTEDの流行を来したと考えられる。

3) 新生児臨床研究を全国的に遂行するネットワークにより2課題について試験を実施している。その検討過程において、参加施設の共同研究者に多施設による無作為割付盲検試験の基本的な考え方についての理解を深め得たと考えられる。臨床試験を実施する過程において、準備段階で予測できなかった問題点も生じると考えられるので、慎重に本試験を進めたい

3) 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。今回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なかったが、発症率を増加することはなかった。CLDに関しては、有意差を認めなかったが、発症率の低下傾向を認めた。これらの結果は、今後、極低出生体重児に対する出生早期の呼吸管理法の選択に大きな意味をもつと思われた。

4) 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。

5) HCVの母子感染について、母親側のリスクファクターとして血液中のウイルス量が有意に児への感染率をあげていること、帝王切開、特に緊急帝王切開によっては必ずしも感染を防御できないことが明らかになった。また、児の感染群の中で1/3を占める一過性感染では多くは1歳未満で血中ウイルスが消失し肝機能値も正常化していた。これらを元に具体的な母子感染予防ガイドラインを確立したい。HBV母子感染については予防処置が徹底しておらず今後の課題となる。CMVウイルスの量は生後1ヶ月がピークとなることが現在までに判明、今後研究を続行したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) JIRO TAKASAKI, YUNOSUKE OGAWA. Anti-interleukin-8 autoantibody in the tracheobronchial aspirate of infants with chronic lung disease Pediatrics International.2001.43:48-52

2) Koji Kaneko,Hiroshi Shimizu,Hiroshi Arakawa,Yunosuke Ogawa. Pulmonary surfactant protein A in sera for assessing neonatal Lung maturation Early Human Development.2001:6 211-21.

3) Toshihiko Nakamura,Yunosuke Ogawa.Prophylactic Effects of Recombinant Human Superoxi

de Dismutase in Neonatal Lung Injury Induced by the Intratracheal Instillation of Endotoxin in Piglets Biology of the Neanate2001.80:163-168
4) Yunosuke Ogawa, Kazuo Itabashi. Home Therapy:Oxygen and NutritionPEDIATRIC PULMONOLOGY.2001.23:132-134.
5) Yamazaki T,Kajiwara M,Itabashi K,Fujimura M,Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity

Pediatr International. 2001.43:124-127.
6) 清水浩．荒川浩，小俣真，菅原志保子，小川雄之亮.肺ｻｰﾌｧｸﾀﾝﾄ蛋白質Ｂの遺伝子異変と呼吸器疾患.THE LUNG perspectives.2001.9:4471-476.
7) 小川雄之亮.成熟児の呼吸生理.Neonatal Care.2001.177:10-19.
8) 佐野仁美，清水浩.肺ｻｰﾌｧｸﾀﾝﾄの意味ー生体防御能を中心にー周産期医学.2001.31.4:449-453.
9) 小川雄之亮.小児におけるBLSについて.救急医学2001.25.5:595-598.
10) Kazuhiro Osanai,Masaharu Iguchi,Keiji Takahashi,Yoshihiro Nambu,Tsutomu Sakuma,Hirohisa Toga,Nobuo Ohya,Hiroshi Shimizu,James H.Fisher,Dennis R.Voelker. Expression and Localization of a Novel Rab Small G Protein(Rsb38)in the Rat LungAmerican Journal of Patbology.2001.158:5.1665
11) 清水浩，金子浩司，荒川浩，小俣真，佐野仁美，小川雄之亮.血清中肺ｻｰﾌｧｸﾀﾝﾄ蛋白質Aによる新生児肺成熟度評価.臨床呼吸生理.2001.33:15-17.
12) 小川雄之亮.小児･新生児の新しい心肺蘇生法救急･集中治療7.2001.13.7:749-757.
13) 小川雄之亮.小児の救命処置とこれを広めるｼｽﾃﾑ.救急医療ｼﾞｬｰﾅﾙ.2001.9.49:24-28.
14) 小川雄之亮.ＮＩＣＵにおけるＭＲＳＡ対策.感染症と化学療法.2001.5.6:36-38.
15) 高田栄子.周産期脳障害.小児内科.2001.33.8:1065-1069.
16) 板倉敬乃.新生児病棟における感染防止対策周産期医学2001.31.9:1165-1168.
17) 清水浩，小川雄之亮.慢性肺疾患周産期医学必修知識.2001.31.増刊:446-448.
18) 清水浩．小川雄之亮.慢性肺疾患.周産期医学2001.31.増刊:446-448.
19) Ryota Kakinuma.Yunosuke Ogawa. Effect of meconium on the rate of in vitro subtype conversion of swine pulmonary surfactant.Eur J Pediatr.2002.16:31-36.
20) 清水浩．小川雄之亮.成人期を迎える新生児慢性肺疾患.呼吸.2002.21.1:3-12.
21) 高橋尚人．　新生児TSS様発疹症NTED．日本小児科学会雑誌 2001;105:1149
22) Fujimura M. Readiness of Japan to participate in international collaborative studies. Early Human Development 1992;29:317-22.
23) 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
24) 藤村正哲．小児薬物療法の開発―日本における現況．日本小児臨床薬理学会雑誌 1998;11:21-30.
25) 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.
26) 藤村正哲．新生児期の頭蓋内出血．小児科診療 1999;62:1761-68.
27) 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.
28) 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.
29) 藤村正哲、平野慎也、青谷裕文、中西範幸、楠田　聡、及び比較試験参加施設NICU代表（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）.インドメタシン低用量早期予防投与による超低出生体重児脳室内出血の発症予防を目的とした多施設比較盲検試験の経過.日本小児臨床薬理学会雑誌 2001;14:35-42.
30) 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.
31) 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.
32) 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.
33) 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.

34) 藤村正哲．新生児慢性肺疾患．日本胸部臨床 2000;59:S13-S19.
35) 藤村正哲。新生児医療薬品開発のインフラストラクチャー.日本小児臨床薬理学会雑誌 2000;13:45-48.
36) 山崎不二子、藤村正哲。新生児期における薬物投与と医療事故—システム上の問題点—. 周産期医学 2001;31:1151-9.
37) Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, Fujimura M. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. Pediatrics International 2001;43:124-127.
38) Kunikata T, Itoh S, Ozaki T, Kondo M, Isobe K, Onishi S. Formation of propentdyopents and biliverdin, oxidized metabolites of bilirubin, in infants receiving oxygen therapy. Pediatrics International 2000;42:331-336
39) 長谷川功、吉岡博．出生時仮死に伴う病態とその予防．周産期医学 1999;29:1473-1478.
40) 長谷川 功、村田美由紀、松尾泰孝、吉田菜穂子、土井康生、吉岡博、澤田淳、小谷裕美、水谷宗行、水谷孝子．当院における極低出生体重児の長期予後に関する検討．日児誌 2000；104：64-71.
41) 長谷川 功、羽田聡、徳田幸子、中島久和、伊藤陽里、村田美由紀、吉岡博、澤田淳．当院NICUにおけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の細菌学的検討．新生児誌 2000;36:454-460
42) 長谷川 功、徳田幸子、羽田聡、村田美由紀、吉岡博．当院NICUにおけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)対策の検討 ディスポ手袋着用の効果．新生児誌 2001;37:474-478.
43) 園田和孝、井上和彦、梶原眞人．超低出生体重児にかかわる疫学．周産期医学2001;31:273-1278.
44) 梶原眞人、長友太郎．周産期医学必修知識第５版2001;31:444-445.
45) 小川雄之亮、堺 武男、梶原真人、西田 朗、山内芳忠、楠田 聡、伊藤裕司、大野 勉、田村 滋、沖 武人．テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究．平成11年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業重点研究報告 2000; 1-3.
46) 梶原真人、宮脇貴史、竹内山水．新生児医療からみた重症心身障害児の発生．黒川徹監修「重症心身障害医学・最近の進歩」1999; 50-55.
47) Hayakawa M., Mimura S, Sasaki J, Watanabe J, Neuropathological changes in the cerebrum of IUGR rat induced by synthetic thromboxane A2: Early Hum Dev 1999; 55: 125-36.
48) Hayakawa M, Okumura A, Hayakawa F, Watanabe K, Ohshiro M, Kato Y, Takahashi R, Tauchi N, Background electroencephalographic (EEG) activities of very preterm infants born at less than 27 weeks gestation: a study on the degree of continuity: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F163-7.
49) Hayakawa M., Oshiro M, Mimura S, Katou Y, Takahashi R, Nishikawa H, Ohashi N, Tauchi N, Suzuki C, Twin-to-twin transfusion syndrome with hydrops: a retrospective analysis of ten cases: Am J Perinatol 1999; 16: 263-7.
50) Nako Y, Tachibana A, Fujiu T, Tomomasa T, Morikawa A. Neonatal thrombocytosis resulting from the maternal use of non-narcotic antischizophrenic drugs during pregnancy.Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F198-F200
51) Koyama H, Harigaya A, Nako Y, Kohama Y, Morikawa A. Risk if neonatal complications in gestational diabetes. Kitakanto Med J 2001;52:107-111
52) Nako Y, Tachibana A, Harigaya A, Tomomasa T, Morikawa A. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone complicating neonatal diazepam withdrawal. Acta Paediatr 2000;89:488-9
53) Nako Y, Harigaya A, Tomomasa T, Morikawa A, Amada M, Kijima C, Tsukagoshi S. Effects of bathing immediately after birth on early neonatal adaptation and morbidity: prospective, randomized, comparative study Pediatr Internatiional 2000;42:517-22
54) Ohki Y, Tabata M, Kuwashima M, Takeuchi H, Nako Y, Morikawa A. Ultrasonographic detection of very thin percutaneous central venous catheter in neonates. Acta Paediatr 2000;89:1381-4
55) Nako Y, Ohki Y, Harigaya A, Tomomasa T, Morikawa A. Transtubular potassium concentration gradient in preterm neonates Pediatr Nephrol 1999;13:880-5

56) Harigaya A, Onigata K, Nako Y, Nagashima K, Morikawa A : Role of Serum Leptin in Regulation of Weight Gain in Early Infancy. Biology of Neonate 1999;75:234-8
57) Yamanouchi H, Hirato J, Yokoo H, Nako Y, Morikawa A, Nakazato Y. Olfactory bulb dysplasia: a novel subtype of neuronal migration disorder. Ann Neurol 1999 ;46:783-6
58) Tomomasa T, Takahashi A, Nako Y, Kaneko H, Tabata M, Tsuchida Y, Morikawa A. Analysis of gastrointestinal sounds in infants with pyloric stenosis before and after pyloromyotomy. Pediatrics 1999;104:e60
59) Mochizuki H, Ohki Y, Nako Y, Morikawa A. Bronchial reactivity to inhaled methacholine in infants with asthma and age-matched controls. J Asthma 1999;36:503-9
60) Sakai T, Kakizawa T, Aiba S, Takahashi R, Yoshioka T, and Iinuma K. Effects of Mean and Swing Pressures on Piston-Type High-Frequency Oscillatory Ventilation in With and Without Lung Injury Rabbits. Pediatr Pulmonol. 1999; 27:328-335.
61) 堺　武男. Patient triggered ventilation. 小児内科. 1998; 30:1525-1529.
62) 堺　武男. 機械的管理に使用される機材. Neonatal Care. 1998; 11:23-29
63) 堺　武男, カンガルーケアと知覚統合　.特に早期カンガルーケアの開始について－　周産期医学. 2000 ; 30 : 907-910.
64) 堺　武男. 母乳育児とBFHI. Neonatal Care. 秋季増刊号. 2000;65- 71.
65) 堺　武男. 育児, そのあり方. 周産期医学. 2001 ; 31 : 84-87
66) 堺　武男　他. 超低出生体重児に対するカンガルーケアの早期取り組み. 日児誌. 2001 ; 105 : 463-
67) 堺　武男. 離乳食. 小児科診療. 2001. 85 ; 527-533.
68) 堺　武男. 母乳分泌の意義. 周産期医学. 2001;31:517-520.
69) 堺　武男. HFOは肺損傷を減らしているか？ Neonatal Care. 2001;14:497-503.
70) Sakai T, Kamohara T, Aiba S, Yoshioka T, Itinohe A, Chiba H, Watanabe T, Iinuma K. Efficacy of early piston-type high-frequency oscillatory ventilation in infants with respiratory distress syndrome. Pediatric Pulmonol. 2001;32:168-174.
71) 堺　武男. 未熟児医療の現状. 新女性医学体系11. リプロダクティブヘルス. P315-324. 2001 中山書店.
72) 堺　武男. 超低出生体重児の呼吸管理. 周産期医学. 2001;31:1313-1318.
73) Oshiro M, Mimura S, Hayakawa M, Watanabe K. Plasma and erythrocyte levels of trace elements and related antioxidant enzyme activities in low-birthweight infants during the early postnatal period. Acta Paediatr. 2001 Nov;90(11):1283-7.
74) Koyama N, Ogawa Y. Elevated platelet activating factor in the tracheal aspirate at birth and signs of intra-uterine inflammation in infants with neonatal pulmonary emphysema. Eur J Pediatr 1999;158:858-62.
75) 小山典久、岡本優子、杉浦崇浩、安藤直樹、石黒朋子、山口幸子、藤田直也、大林幹尚、白谷尚之、鈴木賀巳、西村　豊. 呼吸障害を示す超低出生体重児に対するプロピオン酸ベクロメサゾン吸入療法の試み. 日本新生児学会雑誌　2001;37:1-6.
76) 白井　勝, 真鍋博美, 石井朋子, 立花幸晃, 佐藤　敬, 小久保雅代, 坂田　宏, 丸山静男, 宮本和俊. 超低出生体重児の腸穿孔６例のまとめ. 日本新生児学会雑誌2000 ; 36 : 500－505.
77) 鈴木千鶴子、西村直子、肥田野　洋。MRSA感染症。周産期医学　1999 ; 29 : 538 - 543
78) Nishimura N, Kimura H, Yabuta Y, Tanaka N, Ito Y, Ishikawa K, Suzuki C, and Morishima T .Prevalence of Maternal Cytomegalovirus(CMV) Antibody and Detection of CMV DNA in Amniotic Fluid. Microbiol.Immunol.1999;43:781-784
79) Nakayama T, Matsushita T, Hidano H, Suzuki C, Hamaguchi M , Kojima T and Saito H. A case of purpura fulminans is caused by homozygous Δ 8857 mutation (protein C-Nagoya) and successfully treated with activated protein C concentrate.British Journal of Haematology 2000;110:727-730
80) Chipeta J、駒田美弘、張　小麗、Rodrick R.

KISENGE、東　英一、山本初実、櫻井　実．臍帯血T細胞は抗原刺激によりタイプ1およびタイプ2の免疫応答を十分に誘導しうる，BCG,BRM療法研究会会誌　1999;23:23-37.
81) Li QS, Tanaka S, Kisenge RR, Toyoda H, Azuma E, Komada Y. Activation-induced T cell death occurs at G1A phase of the cell cycle. European Journal of Immunology 2000;30:3329-3337
82) Kusuda S, Kim T-J, Miyagi N, Shishida N, Iitani H, Tanaka Y, Yamairi T. Postnatal change of renal artery blood flow velocity and its relationship with urine volume in very low birth weight infants during the first month of lile. J Perinat Med 1999; 27:107-111
83) 楠田　聡、藤村正哲、高田慶応、玉井　普、原　達幸、大笹幸伸、李　容桂、根岸宏邦．超低出生体重児の死亡原因とその予防．周産期医学　1999;29：1467-1471
84) 楠田　聡、梶原真人．在胎22-25週の超早産児のトータルケア．日本未熟児新生児学会雑誌 2000;　12：193-200
85) 田中裕子、楠田　聡、玉森晶子、松波聡子、宍田紀夫、宮城伸浩、江原英治、金　太章．人工換気中のPaCO2が超低出生体重児の予後に与える影響．日本未熟児新生児学会雑誌 2000;12：75-7
86) 板橋家頭夫．超低出生体重児の身体発育．周産期医学 1999, 29:661-665.
87) Itabashi K, Miura A, Okuyama K, Takeuchi T, Kitazawa S. Estimated nutritional intake based on the reference growth curves for extremely low birth weight infants. Pediatr Intern 1999, 41:70-77.
88) Itabashi K, Saito T, Ezaki S, Takayama C, Ogawa Y. Nutritional support of very low birth weight infants. The 11th Fukuoka International Symposium on Perinatal Medicine (proceedings) 35-42, 2000.
89) 板橋家頭夫、相澤まどか．低出生体重児に対する強化母乳．Neonatal Care 秋期増刊 2000. 13:1305-1313.
90) 板橋家頭夫．超低出生体重児の栄養と発達予後．Neonatal Care 2000,13:28-37.
91) 板橋家頭夫．未熟児クル病（未熟児代謝性骨疾患）ホルモンと臨床．2001,49:893-899.
92) 板橋家頭夫．低出生体重児のミネラル、ビタミンD必要量．THE BONE 2001,15:651-655.
93) 板橋家頭夫．新生児・未熟児の栄養管理．静脈経腸栄養 2001, 16:29-37.
94) 板橋家頭夫．低出生体重児の経静脈栄養．JJPEN 2001, 23:379-386
95) 白井　勝，真鍋博美，石井朋子，立花幸晃，佐藤　敬，小久保雅代，坂田　宏，丸山静男，宮本和俊．超低出生体重児の腸穿孔6例のまとめ．日本新生児学会雑誌2000；36：500―505.
96) 大野　勉．超低出生体重児の搬送．周産期医学　1999；29：1284-1288
97) 大野　勉．多胎妊娠の予防と周産期管理-新生児管理と現状-．日産婦雑誌1999；51：N103-106
98) 市橋　寛：新生児感染性下痢症。周産期医学 1999：29 増刊号　588-593
99) 市橋　寛：超低出生体重児における超早期授乳。Neonatal Care 2000:171号（秋期増刊号）208-218
100) 橋　寛、長澤宏幸、若園明裕、内山　温、折居建治、山田直人、奥村紀子、平野明子、岩田雅子：超低出生体重児における超早期授乳の検討ム早期経腸栄養の確立と新生児慢性肺疾患について―．日本新生児学会雑誌 2001:37., 437-442
101) 橋　寛：超低出生体重児の蘇生．周産期医学　2001:31, 1299-1305
102) 橋　寛：慢性肺疾患の予防における超低出生体重児の早期哺乳の役割．Neonatal Care 2001:14. 893-901
103) 村正徳．新生児トラブルの初期対応―産科医へのアドバイス　全身状態の異常　体温異常．臨床婦人科産科　1999；53:246-249.
104) 村正徳、牛久保美穂子、岩田欧介．「新生児スタッフのためのHOW TO モニタリング」呼吸器系の発達とモニタリング．Neonatal care 春季増刊　1999；282-294.
105) 木靖、菊池範彦、市川直子、金井誠、土岐俊彦、小西郁生、五石圭司、田村正徳．先天性横隔膜ヘルニアに対する周産期管理．日本産科婦人科学会　関東連合地方部会会報；vol.36；no.1：63-72.
106) 村正徳．NICU最前線　―NICU　1年生のための新生児呼吸管理入門―高頻度振動換気法

（HFO）. Neonatal care 199 ; vol.12 ; no.4 : 503-512.
107)
村正徳、内田美恵子. 母体搬送，新生児搬送 新生児搬送に必要な機材・用具. 周産期医学 1999 ; vol.12 ; no.10 : 1275-1280.
108)
村正徳、杉浦正俊、中村友彦、馬場淳、植田育也、岩田欧介、五石圭司、広間武彦、中田節子、門脇幸子、小木曽嘉文、近藤良明. 新生児のすべてⅢ. 呼吸・循環 新生児の液体換気療法. 小児科診療 1999 ; vol.62 ; no.11 : 1649-1658.
109)
崎崇志、田村正徳、杉浦正俊、中村友彦、小木曽嘉文、滝沢実. Perfluorocarbonの細胞毒性に関する検討—FC-84についての報告—. 日本新生児学会雑誌 1999 ; vol.35 ; no.4 : 769-775.
110)
村正徳、中村友彦、植田育也、杉浦正俊. RDSの部分液体換気療法 1999 ; 広間武彦、 : 1202-1999.
111)
村正徳、杉浦正俊、中村友彦、馬場淳、植田育也、岩田欧介、五石圭司、中田節子、広間武彦、古庄知己、牛久保美穂子、山崎崇志、小木曽嘉文、近藤良明. ワークショップ3「最近の呼吸療法の進歩」液体換気療法による肺損傷防止効果. 日本新生児学会雑誌 ; vol.35 ; no.4 : 727-734.
112)
須賀直人、斉藤珠実、田村正徳、寺本幸代、岩崎浩、宮澤裕夫. XXXXY症候群の１例. 小児歯科学雑誌 ; 1999 ; vol.37 ; no.5 : 1047-1054.
113)
akamura T, Matsuzawa S, Sugiura M, Tamura M: A randomised control study of partial liquid ventilation after airway lavage with exogenous surfactant in a meconium aspiration syndrome animal model. Arch Dis child Fetal Neonatal Ed 82:F160-F162, 2000
114)
akamura T, Tamura M, Kadowaki S, Sasano T: Low-dose continuous indomethacin in early days of age reduce the incidence of symptomatic patent ductus arteriosus without adverse effects. Am. J. Perinatol 17(5): 271-275, 2000
115)
村正徳、中村友彦、植田育也、岩田欧、 山口文佳、加藤良美、鈴木昭子、朴 成愛、福岡雅楽子、山崎崇志. 部分液体換気療法の臨床応用に向けた strategy の検討. 日本呼吸管理学会誌 ; 2000;10:159-166.
116)
田欧介、門脇幸子、藤森伸江、杉浦正俊、田村正徳. NICU最前線 新生児脳低温療法の実際 . 長野県立こども病院での研究と治療法 . . Neonatal Care 2000 ; vol.13 ; no.13 : 1360-1367.
117)
osho T , Nakamura T , Kaneko T , Tamura M . A case of neonatal-onset carbamoyl-phosphate synthase I deficiency treated by continuous hemodiafiltration. Europian Journal of Pediatrics ; 2000 ; 159 : 629-630.
118)
akamura T , Liu M , Mourgeon E , Slutsky A, Post M. Mechanical strain and dexamethasone selectively increase surfactant protein C and tropoelastin gene expression. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000 ; May;278(5):L974-980.
119)
石圭司、田村正徳. 新生児の採血法 . 周産期医学 VOL.30増刊号/2000 周産期の検査診断マニュアル 2000:356-360.
120) 田村正徳. 液体換気療法. 人工呼吸療法：最近の進歩 西野 卓 編 2000;115-128 克誠堂出版.
121) 田村正徳. 新生児のケア 呼吸管理. 新女性医学大系 2000;202-218 中山書店.
122) 田村正徳. 呼吸窮迫症候群. 今日の治療指針 2001-2000;797-798 医学書院
123) 田村正徳. 胎便吸引症候群. 今日の小児治療指針 矢田純一 編2000;98-99 医学書院.
124) 中村友彦. NICU最前線 超低出生体重児の予後をよくするために 慢性肺疾患と発達予後. Neonatal Care 2000 ; vol.13 ; no.1 : 39-43.
125) 田村正徳. 液体換気療法. Neonatal Care 2001春季増刊 新生児呼吸管理 ABC 2001;256-267.
126) 田村正徳 中村友彦. 液体換気療法の原理と臨床応用の問題点 信州医誌2001 ; 49,

239-248.
127) 田村正徳．新しい呼吸管理　臨床医2001；27, 1989-1992.
128) 田村正徳．MAS　小児科診療　64（増刊号）2001；436.
129) 田村正徳．新生児の人工換気療法　周産期医学2001；31　増刊号　722-724.
130) 中村友彦．液体換気療法と肺損傷 Neonatal Care 2001；vol.14；no.6．513-517.
131) 中田節子、中村友彦．超低出生体重児のスキンケアー　周産期医学2001；31, 1330-1332.
132) 田村正徳．周Ⅲ期救急と周産母子センター「新生児の異常と搬送」新生児搬送の準備と手続き．臨床婦人科産科2001；55；no.11.
133) Yamaguchi N, Tamura M . A prospective clinical study on inhaled nitric oxide therapy for neonate in Japan . Ped Inter 2001 ;43: 20-25.
134) Uehara Y, Nakamura T, et al . H202produced by viridans group streptococci may contribute to the inhibition of MRSA colonization in oral cavities of newborns. Clin Infect Dis 2001;32: 1408-1413.
135) Uehara Y, Nakamura T , Nakama H , Agematsu K , Kawakami Y, Maruchi N, Totsuka K . Inhibition of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization of Oral Cavities in Newborns by Viridans Group Streptococci. Clin Infect Dis 2001;32: 1399 . 1407.
136) 小泉武宣：胎児の先天異常が疑われる場合の危機管理　周産期医学，28：354～358, 19982.Ikeda,H.,Hachitanda,Y.,Tanimura,M.,Maruyama,K.,Koizumi,T.and Tsuchida,Y. : Development of unfavorable?hepatoblastoma in children of very low birth weight. Cancer 1998;82:1789～1796
137) 杉山幹雄、小泉武宣：呼吸中枢刺激薬による無呼吸発作の予防・治療　周産期医学 1998;28：424
138) 小泉武宣：オピニオンリーダーが語る医療最前線；これからの低出生体重児の問題点 Medical Corner 1998;102 (3) ：1～3
139) Ikeda,H.,Maruyama,K.,Koizumi,T.,Tsuchida,Y. and Tanimura,M. : Reply J.Pediatr.1998;133:586
140) Maruyama,K.,Ikeda,H.,Koizumi,T.,and Tsuchida,Y.:Prenatal and postnatal histories of very low birth weight infants who developed hepatoblasoma. Peditr.International 1999;41:82～89
141) Maruyama,K.,Koizumi,T.,Tomomasa,T.and Morikawa,A.:Intestinal blood-flow velocity in uncomplicated preterm infants during the early neonatal period. Pediatr.Radiol. 1999;29:472～477
142) 小泉武宣：ハイリスク児の生命予後　小児科診療　1999；62：1944～1949
143) 丸山憲一、小泉武宣、藤生　徹：血球貪食症候群を合併した超低出生体重児の１例　日本新生児学会雑誌　1999；35：807～811
144) Maruyama,K.,Koizumi,T.and Ikeda,H.:Solitary liver abscess caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a very low birth weight infant. Pediatrics International. 2000;42:380～382
145) Maruyama,K.,Ikeda,H.,Koizumi,T.,Tsuchida,Y.,Tanimura,M.,Nishida,H.,Takahashi,N.,Fujimura,M. and Tokunaga,Y. : Case-control study of perinatal factors and hepatoblastoma in children with an extremely low birthweight. Pediatrics International. 2000;42:492～498
146) Maruyama,K.and Koizumi,T.:Superior mesenteric artery blood flow velocity in small for gestational age infants of very low birth weight during the early neonatal period. J.Perinat.Med. 2001;29:64～70
147) Keiji Nogami, Toshiya Nishikubo, Hideki Miniwa, Yumiko Uchida, Hidekazu Kamitsuji and Yukihiro Takahashi. Intravenous low-dose erythromycin administration for infants with feeding intolerance. Pediatrics International, 43:605-10, 2001.
148) 野上恵嗣、西久保敏也、坂上哲也、内田優美子、箕輪秀樹、上辻秀和、中山章文、辻村明美、高橋幸博NICUにおけるMRSA保菌者の検討．．県奈病医誌，5：24-27, 2001.
149) 桑原勲、西久保敏也、坂上哲也、木里頼子、上辻秀和、内田優美子、箕輪秀樹．高橋幸博．コクサッキーウイルスＢ3により播種性血管内凝固を発症したと考えられた低出生体重児の1例．県奈病医誌，5：87-91, 2001.

150) 坂本義晴、山崎峰夫、森川肇、吉岡章、高橋幸博、川口千晴、平岡克忠、西久保敏也．奈良県における周産期システムの稼働状況．産婦の進歩，52：783-791,2000.
151) Hideki Minowa, Yukihiko Takahashi, Chiharu Kawaguchi, Toshiyuki Sadou, Noboru Konishi, Toshiya Nishikubo, and Akira Yoshioka. Expression of intrapulmonary surfactant apoprotein-A in autopsied lungs: Comparative study of cases with or without pulmonary hypoplasia. Pediatr. Res., 48:674-678, 2000.
152) 西久保敏也、坂上哲也、木里頼子、桑原勲、上辻秀和、高橋幸博．無症候性の先天性サイトメガロウイルス感染症を合併した超低出生体重児の１例．周産期学シンポ，18：45-49, 2000.
153) 桑原勲、西久保敏也、稲垣二郎、坂上哲也、木里頼子、上辻秀和、石川直子、村上智彦、土井俊明、平岡克忠、高橋幸博．周産期医療センター開設後3年間のNICU入院患者の検討．県奈病医誌，4：34-36, 2000.
154) 木里頼子、内田優美子、坂上哲也、桑原勲、西久保敏也、上辻秀和、赤羽誉、佐藤雄三、和久田幸之助、高橋幸博．難治性声帯浮腫にステロイド大量療法が有効だった1新生児例．県奈病医誌，4：76-79, 2000.
155) 西久保敏也、坂上哲也、木里頼子、桑原勲、上辻秀和．新生児集中治療室に入院した多胎児の検討．県奈病医誌，3：29-31, 1999.
156) 上谷良行、人工栄養の歴史、周産期医学、31（3）、347-356、2001
157) 上谷良行、芳本誠司、中村肇、低出生体重児の予後、武谷雄二編、新女性医学大系11 リプロダクティブヘルス、中山書店、東京 2001、325-337、
158) 常石秀市、上谷良行、中村肇、母児の予後・管理　新生児の長期予後、武谷雄二編、新女性医学大系24　妊娠中毒症、中山書店、東京　2001　307-317
159) 上谷良行、超低出生体重児の代謝特性と栄養管理、周産期医学、31（10）、1343-1347、2001
160) 上谷良行、極低出生体重児の栄養と発育・発達、Neonatala Care、14（10）、869-874、2001
161) Shinji Fujimoto, Hajime Togari, Tatsuo Bannno, Sachio Takashima,
162) 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
163) Hideki Miyaguchi, Ineko Kato, Tadashi Sano, Hisanori Sobajima, Shinji
164) Fujimoto, Hajime Togari. Dopamine penetrates to the central neervous system in developing rats. Pediatrics Internat., 41:363-368, 1999
165) Shinji Fujimoto, Hajime Togari, Yoshiro Wada, Nobuyuki Yamaguchi,
166) Kazuhisa Inukai, Yoshimi Suzuki, Masahide Futamura. Ultrasonographic
167) findings and outcome in very-low-birth-weight infants. Nagoya Med. J.,43:7-14, 1999
168) 戸苅　創、藤本伸治、山口信行、田中太平。PVLの早期診断ー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
169) 戸苅　創、池ノ上　克。PVL:障害時期と発症との関連。序論（二段階原因仮設）。日本新生児学会雑誌。35:691-692, 1999
170) 藤本伸治、戸苅　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
171) 戸苅　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
172) 戸苅　創。未熟児の神経予後。Clinical Science。17:262-263, 1999
173) 上谷良行、人工栄養の歴史、周産期医学、31（3）、347-356、2001
174) 上谷良行、芳本誠司、中村肇、低出生体重児の予後、武谷雄二編、新女性医学大系11 リプロダクティブヘルス、中山書店、東京 2001、325-337、
175) 常石秀市、上谷良行、中村肇、母児の予後・管理　新生児の長期予後、武谷雄二編、新女性医学大系24　妊娠中毒症、中山書店、東京　2001　307-317
176) 上谷良行、超低出生体重児の代謝特性と栄養管理、周産期医学、31（10）、1343-1347、2001

177) 上谷良行、極低出生体重児の栄養と発育・発達、Neonatala Care、14（10）、869-874、2001

178) 渡辺綾佳、吉田丈俊、野村恵子、金兼弘和、田中直子、木村　宏、森島恒雄、宮脇利男. DNAコピー数を経時的に観察し得た先天性サイトメガロウイルス感染症の1例. 日本小児科学会雑誌105巻715-18,2001.

179) 前嶋七海、森島恒雄. 新生児とウイルス感染症. 化学療法の領域17巻6号1100-1107,2001.

180) Hoshino Y, Kimura H, Tanaka N, Tsuge I, Kudo K, Horibe K, Kato K, Matsuyama T, Kikuta A, Kojima S, Morishima T.

181) Prospective monitoring of the Epstein-Barr virus DNA by a real-time quantitative polymerase chain reaction after allogenic stem cell transplantation.Br J Haematol.2001 Oct;115(1):105-11.

182) Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, Hayashi N, Tanaka N, Xu JL, Kuzushima K, Morishima T. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes.Hum Pathol.2001Jul;32(7):757-62.

183) The prevalene of TT virus (TTV) infection and its relationship to hepatitis in children.Med Microbiol Immunol (Berl). 1999 Nov;188(2):83-9.

184) 渡辺綾佳、吉田丈俊、野村恵子、金兼弘和、田中直子、木村　宏、森島恒雄、宮脇利男. DNAコピー数を経時的に観察し得た先天性サイトメガロウイルス感染症の1例. 日本小児科学会雑誌105巻715-18,2001.

185) 前嶋七海、森島恒雄. 新生児とウイルス感染症. 化学療法の領域17巻6号1100-1107,2001.

186) ２. Hoshino Y, Kimura H, Tanaka N, Tsuge I, Kudo K, Horibe K, Kato K, Matsuyama T, Kikuta A, Kojima S, Morishima T.

187) Prospective monitoring of the Epstein-Barr virus DNA by a real-time quantitative polymerase chain reaction after allogenic stem cell transplantation.

188) Br J Haematol.2001 Oct;115(1):105-11.

189) Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, Hayashi N, Tanaka N, Xu JL, Kuzushima K, Morishima T.

190) Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes.Hum Pathol.2001Jul;32(7):757-62.

191) Iriyama M, Kimura H, Nishikawa K, Yoshioka K, Wakita T, Nishimura N, Shibata M, Ozaki T, Morishima T.

192) The prevalene of TT virus (TTV) infection and its relationship to hepatitis in children.Med Microbiol Immunol (Berl). 1999 Nov;188(2):83-9.

193) Tajiri H, Tanaka T, Sawada A, Etani Y, Kozaiwa K, Mushiqake S, Mishiro S.Three Cases with TT Virus Infection and Idiopathic Neonatal Hepatitis.Intervirology.2001;44(6):364-9.

194) Tajiri H, Kozaiwa K, Tanaka- Taya K, Tada K, Takeshima T, Yamanishi K, Okada S.Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ hybridization in 3 immunocompetent infants.Scand J Infact Dis.2001;33(10):790-3.

195) Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Ida S, Noda C, Nakayama M, Okada S.Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Pediatr Infect Dis J.2001 Jan;20(1):10-4.

196) 小児B型慢性肝炎におけるHBV genotypeに関する検討　自然経過でのseroconversionとの関係. 沢田敦、田尻仁、近藤宏樹、三善陽子、虫明聡太郎. 肝臓42巻Suppl.1 A185,2001.

197) 小児におけるTTウイルス感染genotype及びウイルス量の検討. 田尻仁、沢田敦、近藤宏樹、三善陽子、虫明聡太郎、岡田伸太郎日本小児科学会雑誌105巻3号244,2001.

198) Komatsu H, Fujisawa T, Sogo T, Isozaki A, Inui A, Sekine I, Kobata M, Ogawa Y. Acute self-limiting hepatitis B after immunoprophylaxis failure in an infant. J Med Virol.2002 Jan;66(1):28-33.

199) Komatsu H, Inui A, Morinishi Y, Sogo T, Fujisawa T. Sequence analysis of hepatitis B virus genomes from an infant with acute severe hepatitis and a hepatitis B e antigen -positive carrier mother. J Med Virol.2001 Nov;65(3):457-62.

200) 垂直感染児体内のC型肝炎ウイルス超可変領域の進化. 村上潤、細田淑人、岡本学、飯塚俊之、長田郁夫、白木和夫、神崎晋、田澤雄作. 肝臓42巻Suppl.1 192,2001.

201) TTVの非アルコール性脂肪性肝炎、新生児肝炎への関与. 村上潤、細田淑人、岡本学、飯塚俊之、長田郁夫、白木和夫、神崎晋、田澤雄作. 日本小児科学会雑誌105巻3号367,2001.

202) C型肝炎ウイルスの母子感染児の臨床像と予後．長田郁夫、村上潤、細田淑人、岡本学、飯塚俊之、田澤雄作、神崎晋、白木和夫．日本小児科学会雑誌105巻3号311,2001.

203) B型肝炎母子垂直感染防止事業の現状．細田淑人、村上潤、岡本学、飯塚俊之、長田郁夫、田澤雄作、白木和夫．小児内科33巻6号885-885,2001.

204) C型肝炎ウイルスに感染した場合の経過、治療、管理．村上潤、岡本学、細田淑人、飯塚俊之、長田郁夫、田澤雄作、田澤雄作、白木和夫．周産期医学31巻5号681-687,2001.

205) C型肝炎の臨床における問題点　HCV母子感染の前方視的検討．藤沢知雄、乾あやの、小松陽樹、十河剛、磯崎淳、安國真里．肝臓42巻Suppl.1 139,2001.

206) C型肝炎の臨床における問題点HCV母子感染の前方視的検討．藤沢知雄、乾あやの、小松場樹、十河剛、磯崎淳、安國真里．肝臓42巻Suppl.1 139,2001.

207) B型肝炎母子感染予防における遺伝子組換えHBワクチン接種法の検討．乾あやの、磯崎淳、安國真里、十河剛、松本浩、小松陽樹、藤沢知雄、関根勇夫、西村美緒、永井俊郎．日本小児科学会雑誌105巻3号386,2001.

2．学会発表

1）第105回日本小児科学会教育講演

2）第33回日本小児感染症学会シンポジウム

3）第46回日本未熟児新生児学会

4）戸苅　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

5）戸苅　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

なし

平成13年度厚生科学研究費補助金（子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
騒音に対する新生児の反応に関する検討：新生児体動モニターの作成

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
研究協力者　中村利彦　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講師

研究要旨：これまでの本研究の過程で、NICU 内での騒音で一番問題となるのは保育器の窓を開閉する際に生じる音であることを明らかにし、保育器窓の改良により騒音が軽減することを確認した。そして、騒音の生体に及ぼす影響を、騒音を計測すると同時に心拍数、呼吸数、動脈血酸素飽和度を記録するなかで検討した。さらに今回は児の体動に着目し、騒音と同時に体動を記録することを検討した。体動の記録には、感圧センサーを内臓した保育器に収まるサイズのベッドを用いた。結果、低体重児でも体動の変化をグラフィック化することに成功した。

A研究目的

新生児収容施設における騒音が児に対し、どのように影響するかを、前年度は心拍数、呼吸数の変化をもとに検討した。その際、モロー様驚愕反射を生じた児をはじめ、音刺激に対する児の体動が観察された。そこで、今年度はこの児の体動を客観的に表現できる手段の開発を試みた。

B.研究方法

(1) 新生児用感圧センサーの試作

人体にセンサーを新たに取り付けることになると、呼吸心拍モニターおよびSpO_2モニターに加えることになり、児はスパゲッティ症候群となり、我々の目的とするアメニティの追求にならない。そこで、児に対する条件として、無拘束、高信頼度のある体動を認識する装置の設計とした。

感圧センサーについて

無拘束で高精度にするには、児に直接接するモニターが必要となる。そこで、ベッドに設置可能なセンサーで、体動が検出できるものとして感圧モニターを検討する。既に、成人のサイズでの感圧モニターは検討され、その有用性が報告されている。成人用は 1920 x 760 x17 (mm)で 210 個の圧力センサーを使用したものであった。これを、保育器サイズに縮小し、680 x 330 x 0.3 (mm)として、センサー数は 210 と同数のままとした。(図1)

圧力センサーには Force Sensing Resister(FSR)を用いた。(図2)これは、荷重による高分子厚膜抵抗体で圧力の増加に伴い電気抵抗値が減少する特性を持っている。圧力センサー間の間隔は、成人用で 78mm、今回の検討ボードは 21mm とした。個々のセンサー毎の圧面—抵抗曲線は図3のごとくであった。

(2) 対象および方法

対象は、両親からのインフォームドコンセントが得られた、保育器収容ないしラジアントウォーマー収容されている児 10 名。

採取データとして、呼吸数、心拍数、SpO_2値、騒音、体圧分布の5項目とした。心拍呼吸モニターとしてアトム社バイタルスコープ 6405、SpO_2モニターとしてはアトム社製保育器に装備されたSpO2モニターより、騒音はリオン社製積分型普通騒音計NL-06、体圧分布は前述した自作物を使用した。音刺激としては、保育器窓の閉鎖音ないし、ラジアントウォマー下では手を叩く時の音とした。騒音計は児の耳の直上約 10cm の空中にセンサが来るように固定した。

C. 結果

成人同様に、新生児でもFSRを用いた圧力センサーによる体動は十分観察可能なものとなった。(図4)

D. 考察

これまでに、新生児の体動に着目したものに前川らの報告がある。彼等は体動を Pedscpoe で観察したもので、その場合は児が測定機上に裸体で乗せられるため、短時間の検討が限界であるが、今回我々の創作した感圧ベッドによるモニターであれば、長時間の連続モニターが可能である。今回、考案した感圧ベッドにる児のモニタリングにより、児の体に接した部位における圧力が測定可能となった。これを利用して、各時点における児の重心をベッド上に求めることが可能と思われる。経時的な重心の変化から、騒音刺激に対する変化を観察し、児の不快感等のパターンを考察することも予定する。

E. 結論

今回の検討から、低体重児でも感圧モニターをベッドに内臓することで、騒音と同時に体動をグラフィック化することで客観的に評価できるようになった。

F. 研究発表

国内での新生児関係の学会で発表予定

G. 関連文献

Maekawa K, Soeda A, Yokoi S, et al. Pedscope studies on neonatal activity and center of gravity after delivery. Brain Dev 1986; 8: 37-46.

Maekawa K, Yokoi S, Soeda A, et al. Gravity center of newborn infant in supine and prone position. Jikei Med J 1986; 33: 83-89.

原田達也、森 武俊、西田佳史、他 圧力分布画像による人体部位位置、姿勢推定システムの実現 日本ロボット学会誌 20: 1-8, 1996.

Figure legends

図1：感圧ベッドの内部および外観

感圧部は210箇所あり、保育器ベッドほぼ一面に敷かれることになる。

清潔処理を可能とするために、センサーを図の様に厚手にビニールに被覆して、ハーネス部も被覆化、配線も結束した。

図2：感圧センサーの構造

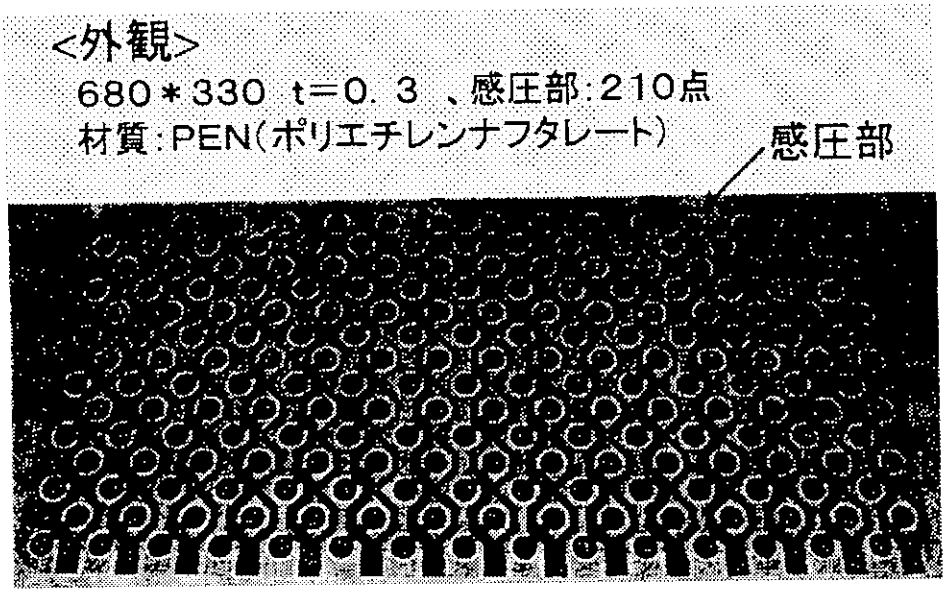
矢印の方向から児体より圧力が加わると、その程度によって図上方にある感圧抵抗体が下方の感圧抵抗体に接触する。その接触面積に反比例して抵抗値が低下する仕組みである。

図3：各センサーにおける面圧と抵抗値の関係

この検量曲線を利用して、各時点における抵抗値の測定により、各センサーにかかる圧力を算出できる。

図4：保育器窓の閉鎖音発生による体動の観察例

22:19:43に閉鎖音を発生（LA max =76dB）させた前後で、児の体位の変化を記録した。図の濃い正方形が強い圧がかかっている所を示す。感圧モニター表示における中心に集積する濃い正方形の部分が児の体幹である。頭部は下、下肢は上の方角である。閉鎖音により、児が体幹をつっぱり、モロー様驚愕反射を生じ、やや前屈みになったことで、体幹部の接地面積が横方向に狭くなっているのがわかる。（児はsupine position）



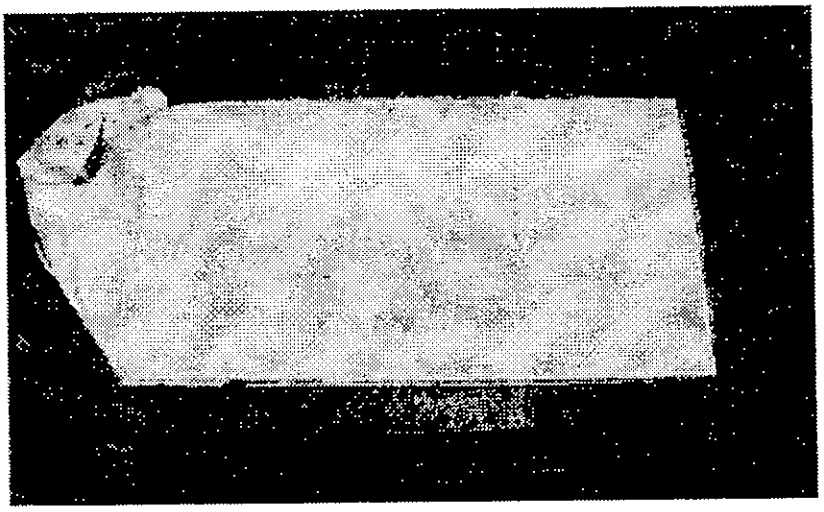


図 1