

118. Ikeda, H., Maruyama, K., Koizumi, T., Tsuchida, Y. and Tanimura, M. : Reply
J. Pediatr. 1998;133:586
119. Maruyama, K., Ikeda, H., Koizumi, T., and Tsuchida, Y.: Prenatal and postnatal histories of very low birth weight infants who developed hepatoblastoma.
Pediatr. International 1999;41:82~89
120. 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
121. 小泉武宣: ハイリスク児の生命予後 小児科診療 1999 ; 62 : 1944~1949
122. 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
123. 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
124. 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
125. 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
126. 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.
127. 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.
128. 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超低出生体重児の1例. 県奈病医誌, 5 : 87-91, 2001.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.

超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究
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
——N R N (Neonatal Research Network)における運用経験

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（滋賀医科大学）

研究要旨：多施設共同のランダム化臨床比較試験には、症例の登録と振り分けを行い試験の安全性を監視するデータセンター機能を必要とする。データセンターは、試験実施施設から独立しているとともに、症例登録・振分の正確性・即時性を求められるが、human error あるいはコスト上の問題から振り分け方法や即時性など研究デザインの上で妥協を必要とすることがあった。N R N (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、これらの問題を低コストで回避できたので、システムの概要と運用の経験を検討する。

1. 緒言

インターネットとは、各地に散在するコンピュータネットワークを専用線によって接続したネットワークのネットワークである。1969年にアメリカ国防総省が中心となり4つの大学と研究機関を接続したARPANET(Advanced Research Projects Agency Network)に始まり、1983年にTCP/IPプロトコルの正式採用、1991年にHTML(Hyper Text Markup Language)によるWWW(world wide web)の導入を経て急速に世界規模のネットワークに成長した。本来は専用の回線がないとアクセスできないインターネットに一般の電話回線などから接続するサービスを提供する通信事業者(インターネット・サービス・プロバイダ)は日本では1993年に認可され、以後インターネットの一般利用は爆発的に増加している。

人間にとってなじみやすいWWWのユーザーインタフェースを利用しインターネットを介して多施設共同臨床研究における症例登録・振り分けを行なう、というアイデアは木内らの検討¹⁾²⁾など早期からみられる。しかし、実際のシステム開発と運用の報告が散見されるようになったのはごく最近になってからである³⁾⁴⁾。同時期UMIN(大学病院医療情報ネットワーク)も同様のインターネット医学研究データセンターのサービスを開始している。これは、ようやくインターネットが十分に成熟・普及し、実際に大規模な臨床研究をインターネット上に構築することが現実的な選択肢とな

ったためと考えられる。

本研究ではN R N (neonatal research network)による新生児領域の臨床研究のための支援システムを独自に開発し1998年9月より稼働開始している。当初、WWWを用いた症例登録・振り分けのシステムをインターネット上に構築することが目的であったが、いったんインターネットという装置の使用を開始すると、情報提供の場としてのホームページの積極的利用や、電子メールやメーリングリストの利用など、研究の構築過程や進行上にも大きなメリットがあることから、現在のシステムはインターネットを総合的に活用した臨床研究支援システムとなっている。

2. 研究目的

多施設共同のランダム化臨床比較試験には、症例の登録と振り分けを行い試験の安全性を監視するデータセンター機能を必要とする。データセンターは、試験実施施設から独立しているとともに、症例登録・振分の正確性・即時性を求められるが、human error あるいはコスト上の問題から振り分け方法や即時性など研究デザインの上で妥協を必要とすることがあった。N R N (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して運営しているが、その過程においてこれらの問題を低コストで回避できるかどうかについて、運用の結果を検討する。

3. 方法

NRN は新生児領域における多施設臨床比較試験を恒常的に推進するために1998年に設立された。NRNにおける症例登録・振り分けシステムは、インターネットに接続されたサーバーコンピュータ上の独自に開発・作成されたプログラム群とホームページ群からなる仮想データセンターである(図1、2)。研究者は自施設のコンピュータを用いてインターネットに接続し、発生した症例データをHTMLとHTTPプロトコルを用いたいわゆるホームページを用いて報告し、仮想データセンターは即時に症例登録および振り分けを実行して同じ画面上で通知を行う(図3)。同様に、症例に発生した有害事象報告、症例のドロップアウトの登録、登録症例の一覧などが、ホームページを用いて行われる。症例登録が発生すると、登録担当者に確認の通知が電子メールおよびFAXにて自動的に送信される。

有害事象の報告あるいはドロップアウトの報告があった場合は、ただちに試験責任者に対しても同様の自動報告が行われるほか、有害事象のリアルタイム中間集計が試験責任者のみが閲覧できるホームページにて随時参照できる。これらのシステムによって研究進行中の安全性のモニタリングが行われる。

そのほかのホームページを利用したオンライン情報提供サービスとして、試験担当者に対しては、研究プロトコルその他の関連文書参照、進行状況、登録済み症例の確認、担当者情報・施設情報の参照・変更の機能を、研究責任者、管理者に対しては、監査・モニタリングに対する情報提供、登録症例データおよび統計、担当者名簿、担当者へのメッセージ送信(電子メール、FAX)のサービスを行っている(表1)。

症例情報登録などのセキュリティを必要とする通信の暗号化には、日本ペリサイン社のグローバルサーバーID、128ビットSSL暗号化対応サービスを用いている。

メインサーバーコンピュータはCompaq社製PROSIGNIA SERVER 720を用いMicrosoft Windows 2000 serverおよびInternet Information Services 5.0によってWWWウェブ(ホームページ)の発行などインターネット上のサービスを行う。ほか

に複数のサーバーコンピュータを用いてFAXの自動送信などを行う。サーバー群は、滋賀医科大学小児科に設置され、常時専用線にてファイアウォールを介してインターネットに接続されている。ホームページ群および中核となる処理プログラムは著者によって開発された。プログラム開発言語はPERLを用いた。

臨床サイト(試験実施施設)は自施設のコンピュータを用いて専用線またはダイヤルアップ回線を用いて必要時インターネットに接続し、NRNホームページ(仮想データセンター)を開いて症例登録などの以後の処理を行う。このコンピュータの機種・オペレーティングシステムおよびホームページを参照するブラウザソフトは任意のものが使用できる。

ホームページは、トップページから複数の研究プロジェクトごとのホームページへのリンクが設けられている構成である(図4)。

4. 結果

1998年から1999年にかけてプロトタイプによる数回の実地試験を行った後、1999年の10月から静注用インドメタシンの早期投与による脳室内出血予防効果の研究の症例登録・振り分けを開始し、2002年2月現在539症例が登録された。2000年11月からは超早期授乳による罹病率と発達予後の改善に関する研究を開始、2002年2月現在149症例が登録された(表2)。どちらの臨床研究とも超低出生体重児を対象とし、それぞれ、生後6時間、生後24時間以内の即時症例登録が必要な研究デザインであり、データセンターの24時間稼働が不可欠であった(表3)。

この間にコンピュータあるいはネットワークのトラブルにより自動登録できなかったケースは6件あり、バックアップシステムによる手動登録が行われた。6例のうちユーザー側障害の4件は、3件がインターネット接続のトラブル、1件はURL設定の誤りによるものであった。データセンターシステム側の障害の2件は、それぞれデータベースの設定のミスと、施設の電源工事によるサーバー停止によるものであった。トラブル発生率は、0.9%(6件/688登録)であった(表4)。

5. 考察

近年 evidence based medicine の考え方から、その根拠となる前方視的ランダム化臨床比較試験の積極的推進が不可欠になっている。症例数の確保と試験実施の迅速性のため、多くの場合多施設の共同研究を必要とする。多施設共同のランダム化臨床比較試験のクオリティと信頼性を保証するためには、症例の登録と振り分けを行い試験の安全性を監視するデータセンター機能が必須である。データセンターは、臨床サイト（試験実施施設）から独立しているとともに、症例登録・振分の正確性・即時性を求められる（表5）。24時間利用可能なこのようなデータセンターを研究ごとに確保することはコスト上の問題や技術的な問題が大きかった。そのため、human error あるいはコスト上の問題から振り分け方法や即時性など研究デザインの上で妥協を必要とすることがあった。NRN（Neonatal Research Network：新生児臨床研究ネットワーク）では、特に新生児領域における臨床研究を対象として複数の研究プロジェクトで共同利用可能なインターネット上の仮想的データセンターシステムを構築することで、これらの問題を低コストで回避することができた。

臨床研究支援にインターネットを用いる利点は次のようなものがあげられる（表6）。

● 低コスト

症例登録のためのデータセンター運営が低コスト
参加施設の入力装置（インターネット端末）が低コスト

ホームページ上での文書の配布、電子メールを利用した連絡などが低コスト

● 地球規模ネットワーク

参加施設の場所を問わない

国際的な共同研究も容易

一般への広報活動、情報提供、症例の直接募集が可能

● 自動性、正確性

専任人員の24時間待機を必要としない

人的エラーが最小限となる

データの発生時点でコンピュータ処理可能な電子的データとなる

複雑な振り分け方法も正確に実行可能

● 即時性

症例登録がいつでもできる

振り分け結果がただちに表示される

進行状況がいつでもわかる

研究に関連した必要な最新情報がいつでも参照できる

パーソナルコンピュータの普及を背景に、通信および情報交換の手段としてのインターネットは近年急速に普及し、インターネットへの接続、サーバーコンピュータの設置コストは大幅に低減している。現在では、試験に参加しようとする医療施設ですでにインターネット接続環境が整っている場合がほとんどであり、インターネット上に臨床研究を支援する仮想データセンターを構築することはきわめて合理的である。

しかし、新しい通信インフラストラクチャーとしてインターネットを利用することで注意すべき点もいくつかあげられる。

第一に通信のセキュリティの問題がある。インターネットは一種の公衆回線であり、その通信方式の特徴から第三者による盗聴が比較的容易である。従って、症例データなど秘匿する必要のある情報の通信時には暗号化通信が不可欠である。現在インターネット上で一般的に利用可能な128ビット暗号化通信は実際上十分な暗号強度を有しており、本システムでもこれを利用している。また、サーバーコンピュータへの不法侵入、データの改竄、なりすまし、コンピュータウイルスなどの問題もインターネット特有の問題であり、それぞれ対抗・防御策を講じておくことで安全なシステム運営を行わなければならない。

また、臨床試験を管理するデータセンターとして外部監査に耐えうる監査記録（audit trails）を残すことも求められる。これは従来のデータセンターでも同様であるが、インターネットとコンピュータを用いて書き換え可能な電子的記録を主として扱うシステムでは試験全体の信頼性を保証する上で特に留意すべき点と考えられる。データの入力、操作、変更をいつ、誰が、どのように行ったかを記録し、さかのぼって再現できるようにシステムを構築する必要がある。従って、オペレーターの個人認証を行う必要もある。今後も同様の臨床試験支援システムがインターネット上に構築され

ていくと考えられるが、これらの点に留意してシステムを構築することが求められる^{9) 10)}。

6. 結論

多施設共同研究におけるデータセンターの機能をインターネット上に構築することで迅速かつ正確な情報交換と円滑な共同研究の支援を低コストで行えた。

7. 文献

- 1) 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
- 2) Kiuchi T, Ohashi Y, Konishi M, Bandai Y, Kosuge T, Kakizoe T. 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
- 3) Kelly MA, Oldham J. The Internet and randomized controlled trials: Int J Med Inf 1997 Nov;47(1-2):91-9
- 4) Sippel H, Eich HP, Ohmann C. Data collection in multi-center clinical trials via Internet. A generic system in Java: Medinfo 1998;9 Pt 1:93-7
- 5) Sippel H, Ohmann C. A web-based data collection system for clinical studies using Java: Med Inform(Lond) 1998 Jul-Sep;23(3):223-9
- 6) Santoro E, Nicolis E, Franzosi MG, Tognoni G. Internet for clinical trials: past, present, and future: Control Clin Trials 1999 Apr;20(2):194-201
- 7) Dorman K, Saade GR, Smith H, Moise KJ Jr. 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
- 8) Westgren M, Kublickas M. To use Internet in collaborative studies and registers [editorial]: Acta Obstet Gynecol Scand 2000 May;79(5):329-30
- 9) FDA, Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials, 1999.
- 10) 青谷裕文、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. 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 2001;pp44-53.

表1 NRNにおけるインターネット利用

- NRNホームページ
- 各プロジェクト(個別の臨床試験)ホームページ
- ページ
 - 研究計画書、関連文書の最新版の提供
 - 関連情報の提供
 - 試験進行状況のリアルタイム表示
 - 症例登録・振り分け
 - 登録症例データの参照
 - 有害事象の報告、中止症例などの報告
 - 施設データ、担当者データの登録・変更
- メーリングリスト
 - 各プロジェクト毎、NRN全体、プロトコル
 - 委員会メーリングリスト等

表2 症例登録システムの稼働実績

- 98年9月1日、脳室内出血班登録システムプロトタイプ稼働
- 98年12月10日から12月21日、同登録演習
- 99年5月、同登録演習レベル2(リアルタイムに実際の症例を登録)
- 99年10月、同本登録開始。(2002年2月現在、539例を登録)
- 99年10月から2000年1月、超早期授乳班予備試験(超低出生体重児への超早期授乳による急性期罹病率の軽減とエンドポイント設定のための確認研究、参加6施設)試験群登録(95例)。
- 2000年3月、超早期授乳班、予備試験の後方視的対照群を登録(60例)。
- 2000年10月2日、超早期授乳班模擬登録開始(参加28施設)。
- 2000年11月、超早期授乳班本試験開始(参加24施設)。
(2002年2月現在、149例を登録)

表3 進行中の臨床試験

- 脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究（脳室内出血班）
 - 対象：400g以上1000g未満、在胎22週以後
 - 方法：prospective double blinded placebo controlled randomized study
 - 生後6時間以内に静注用インダシンの低用量投与を開始
 - エントリー予定600例（全登録1200例）
 - 振分法：Pocockの最小化法+Zelenの施設間バランス法
 - 課題担当者：藤村 正哲（大阪府立母子保健総合医療センター）
- 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（超早期授乳班）
 - 対象：400g以上1000g未満、在胎24週以後
 - 方法：prospective randomized study
 - 生後24時間以内に母乳栄養を開始
 - エントリー予定400例（全登録？例）
 - 振分法：Pocockの最小化法+Zelenの施設間バランス法
 - 課題担当者：市橋 寛（岐阜県立岐阜病院）

表4 本登録でのトラブル

- 2000年4月11日、S医大インターネットに接続できず。電話にて手動登録する。
- 2000年7月29日、J総合病院初回登録時インターネット準備未だで電話にて手動登録。
- 2000年8月28日19時頃、サーバーダウン。4時間後に代替えサーバーにて復旧。
- 2000年9月1日、N病院インターネット接続できず、電話にて手動登録。
- 2000年9月11日、J医科大学、サーバーのデータベースの設定ミスにより試験薬指定されず、ただちに電話にて試験薬指定。
- 2000年10月19日、N病院登録ページに入れず、電話にて手動登録。ユーザーのURL指定の誤りだった。
- 2001年1月4日、サーバー故障により2時間ダウン。
- 2001年3月30日より4月2日まで、大学工事のためサーバー停止。その間にG医療センターから電話による手動登録1件。
- **要約：電話登録6件（0.9% = 6/688）、**
（うちユーザー側原因4件、システム側2件）
サーバー緊急停止2回、予定停止1回

表5 多施設共同研究における データセンターの機能

- 独立・中立性の確保
- 盲検性の管理
- プロトコルの遵守
- 症例登録
 - 登録データの妥当性・正確性の確保
 - 症例の妥当性のチェック
 - 症例の振り分け
- 進行状況、有害事象、エンドポイントのモニタリング
- 監査・モニタのための情報提供

表6 インターネットを利用する利点と注意点

利点

- データ入力時点でデータの妥当性と正確性を保証できる
- データは入力された時点でコンピュータ処理が可能となる
- 研究の進行状況や有害事象の監視を随時オンラインで行える
- 複雑な振り分け方法も採用できる
- 情報の配布・更新が容易
- 情報をオープンにもクローズにも容易に発信できる
- コストが低い

注意点

- コンピュータとネットワーク接続環境が必要
- 通信のセキュリティの問題
- 監査記録 (audit trails) の必要性

Virtual Data-center System on the INTERNET

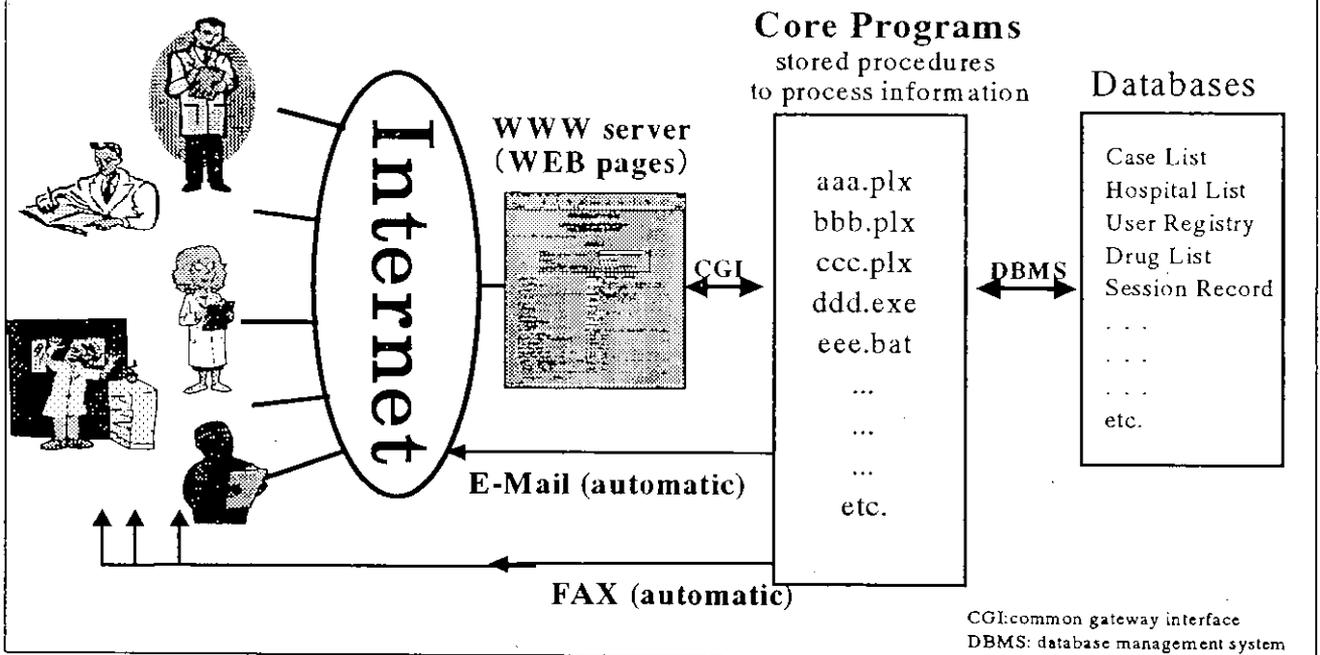


図1：インターネット上の仮想データセンター（臨床研究支援システム）の構成

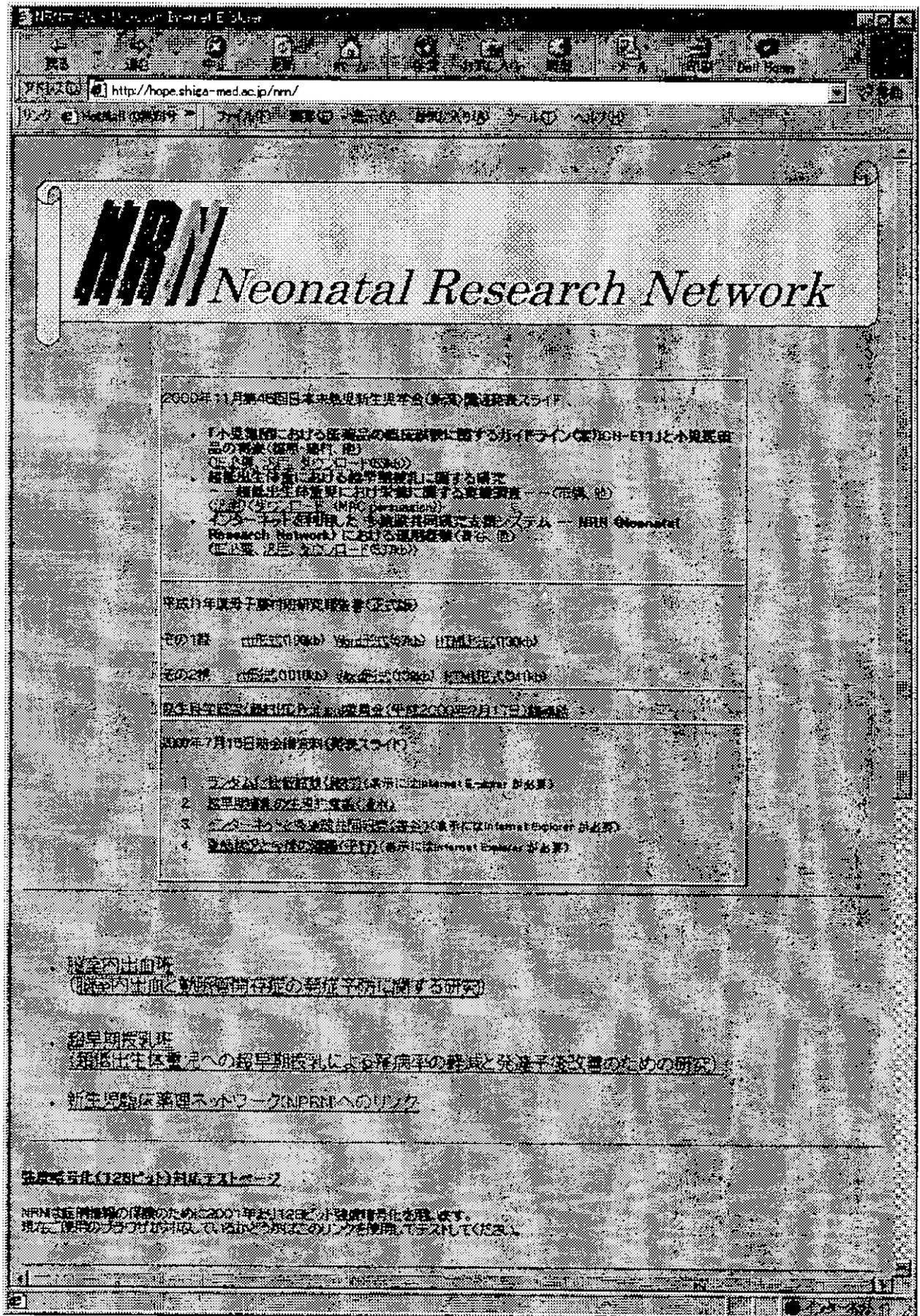


図2：仮想データセンターのトップページ（NRNホームページ）

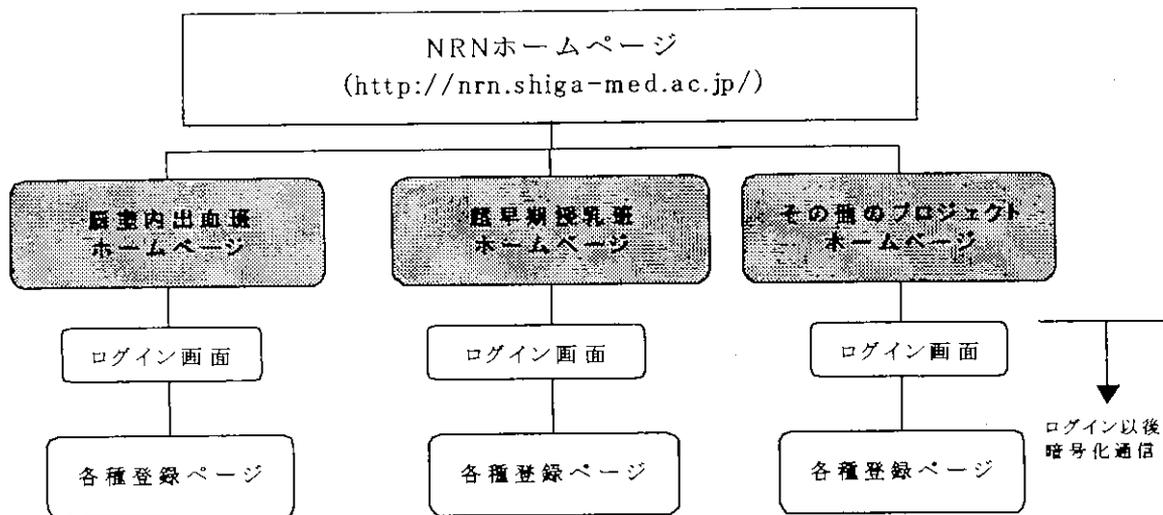


図4：仮想データセンター（NRNホームページ）の構成

超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究

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

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 梶原真人 大分県立病院 新生児科

研究要旨：臨床試験における対照群・placebo プラセボの意義と必要性については ICH document にも明記され (E-10)、平成 13 年には、その邦訳が、「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題について」という医薬局審査管理課長通知として出されている。このような規制当局のガイドラインは、臨床試験の場で運用・適用するにあたっては、必ずしもすべての問題が解決されているわけではない。従って実際の臨床試験を実施している現場において繰り返し再評価し、より優れたものへと改善する努力が不可欠であり、それがガイドラインの意義をも向上させると考えられる。本研究では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。

A. 研究目的

将来的に新生児臨床研究実施ガイドラインを作成する際に盛り込むための、「プラセボのあり方」を検討していくにあたり、その準備段階として、現時点での問題点を明らかにする。

B. 研究方法

これまでに収集してきた RCT に関する ICH の文書やヘルシンキ宣言に加え、Pub Med を利用し、key word として、ethics、placebo さらには neonate を追加して文献検索を行った。現時点で、国際的な議論がどうなっているかを明らかにし、その中から問題・研究課題の提起を行う。

C. 研究成果

(1) ヘルシンキ宣言をめぐる placebo に関する議論

1996 年のヘルシンキ宣言¹⁾においてもすでに placebo 使用については、議論のあるところではあったが、その第 24 項において；いかなる医学研究においても、患者は(対照群があれば、その患者も含めて)立証されている最善の診断法および治療法を受ける保証がなければならない。これは、立証された診断法や治療法が存在しない場合の不

活性プラセボの使用を拒むものではない、といった形で認められていた placebo-controlled trials であった。2000 年のヘルシンキ宣言²⁾においては、第 29 項において；新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラシーボまたは治療しないことの選択を排除するものではない、といった形で、制限されることになった。この背景には、公に議論されたことにもよるが、HIV 母子感染のタイにおける RCT において placebo の倫理性が問われたことを契機とする世界的な議論があった³⁾⁴⁾。

(2) 市民人権擁護派ともいうべき人々の主張

しかし placebo-controlled trials に関しては、このヘルシンキ宣言が出された後も、議論は続いている⁵⁾¹²⁾¹³⁾。NIH 側の中間案⁸⁾に対し、市民人権擁護派ともいうべき人々の placebo に対する疑念あるいは、RCT の際の informed consent そのものに対する疑念は根深いものがあり、ヘルシンキ宣言の精神の完全なる履行すなわち、すでに証明された治療法あるいは標準的な治療がある限り、対照群にはその治療を選択すべきであるという主張が、強く展開

されている⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾。

(3) ICH・E-10の考え、今後の見通し

ヘルシンキ宣言と、2001年2月に発行されたE-10⁶⁾との差異は否定できない。E-10では当然のことながら placebo concurrent controlの重要性・利点、すなわち盲検化とランダム化を可能にし、絶対的な有効性・安全性を測り得て、薬理作用以外のすべての影響をコントロール・除外できる点にあるという、その科学性を強調している。今後、一般的には、placeboを使用したRCTはきわめて制限されたものになることが予想され、實際上、上乘せ試験が主流となる可能性が高い。新生児に関しては、これからの議論と言えようが¹¹⁾、今後そうなった時の、長所とともに短所を検討し、準備をしておく必要がある。さまざまな治療・医薬品の使用がEBMにのっとってない新生児医療の分野では、これまで以上に倫理性を検討した上での臨床試験をデザインすることが求められており、特に、対照群における治療・placebo使用の有無については慎重なる検討が必要となる。

D. 考察・まとめ

- (1) EBMを実現するために必要な科学性を備えた placebo-controlled randomized trialの重要性を主張するFDAやICH/E-10に対し、ヘルシンキ宣言の精神を守れとする市民人権擁護派の主張、すなわち、placeboのあり方に問題あり、とする考え方が、対立している。
- (2) ヘルシンキ宣言に基づけば、臨床試験においては、まず、対照群として、すでに証明された治療法あるいは標準的な治療法があるかどうかのチェックがまず必要になる。上乘せ試験が中心となる可能性が高い。
- (3) それがない場合にのみ許されるとされる、E-10で推奨されるRCT placebo-controlled trialであるが、その場合も placeboのあり方、治験者に危害をもたらさないかどうか、不利益はないかどうか、問題が起こった時の準備の有無など、厳しいチェックが必要となる。
- (4) インフォームドコンセントのとり方、その内容のチェックが必要となる。
- (5) 新生児における臨床試験のあり方、placeboのあり方については、まだ一般的にも議論は少なく、今後の議論はそれ自体が難しいとは思いますが、出てくることが予想される。
- (6) 議論の両極の長所とともに短所を検討し、理論的な準備をしておく必要がある。さまざまな治療・医薬品の使用がEBMにのっとってない新生児医療の分野ではあるが、これまで以上に倫理性を検討した上での臨床試験、

特に、対照群における治療・placebo使用の有無については慎重なる検討が必要となる。

- (7) 今後、こういった placeboに関する国際的な議論にも耐えうる、新生児のRCTにおける placeboのあり方、その基本となる考え方や基準を練り上げ、新生児の臨床研究実施ガイドラインに盛り込む準備をする必要がある。

E. 文献考察

1. World Medical Association Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. ヘルシンキ宣言: WMA 勧告: ヒトを対象とした生物学的研究に携わる医師への指針 (1996). JAMA, March 19, 1997; 277(11): 925-926.
 2. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. ヘルシンキ宣言: WMA 勧告: ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則 (2000). HIV Clin Trials. 2001 Jan-Feb; 2(1): 92-5.
 3. Angell (editorials), The ethic of clinical research in the third world. N Eng J Med 1997; 337: 847-9.
 4. Lurie & Wolfe (Public Citizen's Health Research Group), Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. N Eng J Med 1997; 337: 853-6.
 5. e-mail Interview: ヘルシンキ宣言改訂をめぐる議論. -Levine, Lucie, Lagosによるコメントとその背景-臨床評価 2001; 28(3): 409-22.
 6. Choice of Control Group and related issues in clinical trials. 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題 (Feb. 2001). ICH-E10: May 2001.
 7. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス (Dec. 2000). ICH-E11: Dec 2000.
 8. Emanuel EJ & Miller FG (NIH), The Ethics of placebo-Controlled Trials-A Middle Ground. New Eng J Medicine vol. 345(12): 915-918, 2001.
- placebo-controlled trialは二つの正論のぶつかり合いの中にある。一つは、プラセボはそれを使用して死亡や非可

逆的な問題を起こす危険が増加することがない時にコントロールとして使用されるべきであるという考え。他方は、もし有効な治療がすでに存在するのなら、プラセボの使用は禁止されるべきである、という考えである。二つの考えは絶対的であり、また守りがたいものでもある。我々は次のような中間案を提案する。すなわち、placebo-controlled trial は、その使用が方法論的な理由から仕方がないものであり、プラセボを受ける患者が重度の危険を被ることはなく、リスクを最小限にする準備がなされているという、厳格な倫理的評価が明らかにされている時のみ、許される。

9. Huston P & Peterson R (Health Canada),
Withholding proven treatment in clinical research.

New Eng J Medicine vol.345(12):912-914,2001,

Emanuel & Miller の倫理的な基準については、二つの点でコメントする価値がある。一つには、これまで受け入れられてきた placebo-controlled trial が、これからは倫理的な関心から極めて減少するであろうということ。二つ目には、彼らはすでに証明された治療を控えるという問題について述べていない。彼らの倫理的な基準は、単に重症の可逆的な危険や不快を含めるということで、従来の非可逆的な危険はないというだけの基準のバーを上げているだけである。治療を控えるという問題は、プラセボについてのヘルシンキ宣言の基礎であり、その精神を支持する人々は、彼らの提唱する基準を中間案として受け入れることはむしろかしいであろう。

10. Enserink M, Are placebo controlled drug trials etical?
Science2000;288:416.

FDA は、placebo-controlled trialsこそが、向精神薬の有効性をテストする最も科学的な手段であると主張しているが、本当に倫理的に許されるのか、という議論。

11. Peter Allmarks et al. Is it in a neonate's best interest to enter a randomised controlled trial? Journal of Medical Ethics 2001;27:110-113.

RCT の治療群に入ることは新生児にとって最善の利益のあることなのであるか？新生児の健康だけに限れば、答えは様々であるが、我々がより世界規模の概念を新たに創造する時の答えとしては普通、イエスとなるであろう。カギを握るのは、医学の進歩という名目のもと、どこまで新生児が貢献すべきかということである。もちろん、新しい概念を創造すること、医学のために新生児にリスクや苦痛と

いう多大な重荷を背負わせることを正当化するわけではない。人類の研究において、科学と社会の利益がけっして被験者の健康に關与する事項に優先してはいけない。すなわち、RCT 参加群と不参加群で健康成熟児の利益・不利益のバランスが均等であれば、RCT 参加は医学の進歩への新生児の貢献と考えて良いし、両親の同意が前提であればトライアルへの参加は新生児へ最善の利益をもたらすと考える。

12. Ashcroft RE et al. Implications of socio-cultural contexts for the ethics of clinical trials(abstract only). Health Technology Assessment 1997;1(9), i - iv,1-65.

ほとんどの公衆衛生の研究者は治療法を評価する最も効果的な方法は、RCTであることに賛成している。しかしながら一部の研究者は、RCTは本質的に、また医学研究やHTAでのある形式の使用では、非倫理的であると信じている。それ以上に多くの患者はRCTの原則や目的を理解できないように見えるし、インフォームド・コンセントの妥当性を考える時、きわめて憂慮すべき因子になっている。インフォームド・コンセントは理論的にも、研究遂行にあたってすべてのコードで、医学研究の倫理性においては最も重要なキーである。それ故、ほとんどのRCTが理論上倫理的でも、実際は非倫理的だということになるのだ。このレポートの目的：RCTとその変法に対する異論を探ること。それらの異論あるいはその提言する方法について、哲学的に方法学的に評価すること。RCTの方法論についての倫理的な議論に通常では見落とされた社会文化的な因子に見られた異論がどういった点にあるのかを見極めること。その点において倫理的なぶつかりを解決する代わりとなる議論や方法を見つけること。検索結果：RCT あるいはその変法の理解：RCTの目的や方法、RCTの方法の不安な要素については理解するのは難しい。次のような異論すなわち placebo の使用、利益あるいは副作用・危険について明白になった後の試験の継続の問題、あるいはランダム化の問題など、については多くの異論が知られており、議論されるべきである。

13. Rothman K et al. For and against Declaration of Helsinki should be strengthened. BMJ 2000;321:442-5.

K. Rothman と K. Michels は FDA がヘルシンキ宣言が認めている以上の裁量権を科学者に与えようとし

てることに対して反論している。特にすでに認められている治療があるときのプラセボコントロール試験の道徳性を論じ、被験者の保護強化について提案している。

M. Baum は K. Rothman と K. Michels の絶対主義や非科学的スタンスに異論を唱えている。

【FOR】—R. Rothman と K. Michels

科学者や委員会は医療研究の被験者に対して、犠牲を強いることがある。これは、科学や社会の利益は被験者の福利に決して優先しないというヘルシンキ宣言からはずれている。世界医師会が宣言の改正を審議するにあたり、患者の権利に対する倫理的問題の再考察の必要性が挙げられる。FDA は新薬承認に際しプラセボによる治験を求めている。現在すでに承認済みの治療薬があったとしても、絶対的比較基準としてプラセボによる統計学的有意差を要求する。ヘルシンキ宣言はすでに承認された治療がある場合のプラセボの使用を明白に禁止している。～「新しい方法の利益、危険および負担は、現在最善とされている診断および治療方法と比較考量されなければならない。」「いかなる医療研究においても、コントロールグループを含め、すべての患者は最善と証明された診断および治療方法を利用できることを保障されなければならない。」～もし、明白に有効な治療が存在する場合、新たにプラセボと比較することは倫理的ではない。

＜ヘルシンキ宣言の強化の提唱＞

- (1) プラセボ比較は非倫理的であるという宣言
- (2) 研究者に決定権（自由裁量）を許可しない
～科学の名のもとに患者に犠牲を強いてはならない。
- (3) 均衡(equipose)の重要性を明示する ～2通り以上の治療があって、その有効性がどちらが優れているか本当にわからない状態を equipose と表現する。もし、治療に優位差があると科学者が判断しているとき、故意に効果の劣ったほうに割り当てられる人がでてくる。倫理的にも equipose の状態は必要である。
- (4) Informed consent だけでは不十分である

～どんな人にもすぐに理解できる言語で説明する。治療の選択をすべて明示する。

- (5) 地域的ではなく世界的な単一のスタンダード

local : 被験者は治験ではないときの治療よりも劣った治療を受けるべきではない。

global : 同じ治験を同時に施行したときに治療水準はどこでも同一であるべきである。

- (6) 公開（公衆による）監視の要求

＜結論＞

ヘルシンキ宣言は臨床研究者、施設の審査会および雑誌編集者に対して、医療研究の被験者を保護するように意図されている。人体による研究の倫理的指導の不変的基準として宣言の強化を望む。

【AGAINST】—M. Baum

私も Rothman や Michels と同様、FDA とその文化的・倫理的帝国主義には憤りを感じている。また、FDA に従い臨床試験を行う官僚主義にも憤慨している。それは、被験者を治験から保護しているようであるが、実は治験の費用を増し、新治療の承認あるいは却下を遅らせているにすぎないからである。しかし、プラセボ問題に関して、FDA がすでに確立した治療があるときに生命を脅かす疾患のプラセボコントロールを強要するとは思えない。基準の世界化の問題について、Rothman と Michels は単一基準を要求している。しかし例えば乳房診察とマンモグラフィーによる乳がん診断に関する試験を行うとき、英米での基準とインドにおける基準は違うはずである。我々の Rothman と Michels の論理に対する懸念は、それが非科学的立場をとっていることである。もし殺人容疑者を審議にかけるとき、社会は容疑者が容疑を認める前に可能な限りの証拠を提示する。もし、患者が生命を脅かす疾患に直面しているとき、最も効果を証明されている治療を受けるべきであろう。困難でも、証拠は randomised controlled trial によって蓄積されるべきである。治験の実行と個人の権利との間の拮抗は繰り返されている。危険性がないように、耐える必要がないように、では議論にならない。

新生児の虚血性脳障害予防に関する研究

nDPAP による PVL/CLD の発症予防に関する多施設共同研究

分担研究者 戸莉 創 名古屋市立大学医学部小児科助教授

研究協力者 表1

研究要旨：我が国における脳室周囲白質軟化症（PVL）発症頻度はエコー診断において 5%前後、MRI/CT 診断において 10%前後であることが以前の研究で明らかになっている。PVL は低出生体重児に発症する脳性麻痺の責任病巣であることから、その発症予防が新生児科医にとって急務となっている。PVL の発症時期に関しては、出生前、出生時、出生後のいずれの時期にも起こりうるが、出生後に発症する PVL の原因病態として低炭酸ガス血症、低血圧などが考えられる。呼吸障害例に対して機械的人工換気療法が施行された場合、人工換気による過換気の結果としての低炭酸ガス血症と陽圧換気に伴う胸腔内圧上昇が脳虚血をもたらしている可能性は否定できない。今回、有意な自発呼吸を有する極低出生体重児に対する呼吸管理として、自発呼吸を利用した InfantFlow™ 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」を計画した。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 194 例 (nDPAP 群 90 例、control 群 104 例) の症例報告があった。このうち nDPAP 群 21 例、control 群 7 例がエントリークライテリア条件、その他の条件で非登録となり、nDPAP 群 69 例、control 群 97 例で検討された。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。CLD 発症は nDPAP 群 15 例 (22%)、control 群 31 例 (32%) で、有意差は認めなかったが nDPAP 群に発症が少ない傾向があった。

A. 研究目的：

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

Nasal CPAP System (Nasal DPAP) による呼吸サポートを積極的に実施することで、PVL を予防することが可能かどうかを検討することを目的に「nasal DPAP による PVL/CLD の発症予防に関する多施設共同研究」を計画し、全国 41 施設の協力を得て開始した。

B. 研究方法：

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

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

今回、本研究で使用した Infant Flow™ Nasal CPAP System は、吸気呼気変換方式による経鼻的持続陽圧呼吸法 (nasal Directional Positive Airway Pressure (以下 nDPAP)) で、その CPAP generator の構造的特徴 (ジェット気流により生みだされる CPAP) より全呼吸相において気道内圧の変動を小さくすることが可能となり、呼吸仕事量の軽減が最大の特徴である。流量を 5L/min から 12L/min に変化させることで CPAP レベルを 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經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思われるが、このうち出生後の脳虚血発症例では、それを防ぐことで PVL を予防出来る可能性がある。出生後に発生する虚血性脳障害そのものの原因は定かではないが、低炭酸ガス血症や低血圧、ショックなどが考えられてきた。一方、比較的中等症の呼吸障害例では人工呼吸器を装着されている児での発症が多いことから、人工呼吸器による過換気の結果としての低炭酸ガス血症のみならず、その陽圧換気に伴う胸腔内圧の上昇も脳虚血をもたらしている可能性は否定出来ない。そこで、自発呼吸を利用した呼吸管理法である nDPAP を用いることで、PVL の発症が一部とはいえ予防出来るのではないかと考え、今

回の臨床的検討を企画するに至った。この呼吸管理方式は、同時に肺胸腔へかかる陽圧を軽減することで肺への圧損傷を予防することがすでに知られているので、併せて、慢性肺障害の発症予防効果についても検討することとした。

■目的:

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

対象 (エントリークライテリア): 以下の条件を全て満たした極低出生体重児を対象とする。

(1) 生後 6 時間以内。

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

(2) 750g ≤ 出生体重 < 1500g

(3) 動脈血中酸素分圧 ≥ 60mmHg あるいは酸素飽和度 ≥ 85% を保つのに FiO₂ < 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、(SIMV 型の人工呼吸器を用いるものとし、HFO (高頻度振動換気法) を経過中に一時的に使用する場合には、その旨、記録用紙に明記するものとする。

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

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

(3) 封筒は本試験に参加しない第三者によって作成されるものとする。

■人工サーファクタントの使用について：

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

■装置の鼻部への固定について：

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

■Weaning について：

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

■nDPAP 群における Weaning 後の再度の呼吸障害発生について：

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

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

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

■各機器装着義務期間について：

生後 28 日以内は、nDPAP 群および control 群ともに、各々指定機器を装着して呼吸管理を行なうものとする。

しかし、生後 29 日以降は、両群における各々指定機器の装着義務は消失し、両群とも主治医の判断でいずれの機器を装着してもよい。

■nDPAP 群における Failure について：

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

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

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

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

■倫理委員会または GCP 委員会の承認：

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

■保護者の同意：

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

理法 (nDPAP の選択もあり得る) で治療するものとする。

■記録の開始：

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

■記録用紙の送付：

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

■画像診断について：

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

■副作用について：

(1) 従来の Nasal CPAP と異なり、ブ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、不適当な大きさのブ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ールの作成ならびに統計学的処理において、名古屋市立大学医学部公衆衛生学教室講師永谷照男氏の協力を得るものとする。CLDに関する有意差は5%の危険率をもって判定されるが、PVLあるいはCPは、その発症率が低いことを念頭に置き、10%の危険率をもって判定するものとする。

■問題発生時の対応について：

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

■中間報告について：

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

■除外症例の報告について：

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

C. 研究結果：

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194例（nDPAP群90例、control群104例）の症例報告があった。このうちnDPAP群の21例が生後6時間以降のエントリー、control群の3例が生後6時間以降のエントリー、3例が日齢28以内の死亡あるいは転院、1例が気管内挿管されていないため非登録となり、nDPAP群69例、control群97例について検討

された。両群における在胎週数はnDPAP群 29.3 ± 1.7 週、control群 29.2 ± 1.9 週、出生体重はnDPAP群 1173 ± 188 g、control群 1164 ± 195 gで両群間に有意差を認めなかった。nDPAP群のnDPAP装着は生後 4.0 ± 1.8 時間、control群の気管内挿管は生後 0.7 ± 1.3 時間であった。RDSはnDPAP群45例（65%）、control群67例（69%）、サーファクテン投与はnDPAP群45例（65%）、control群82例（85%）、無作為剖付前の気管内挿管はnDPAP群51例（74%）、control群86例（89%）であった。nDPAP群のfailure症例は14例（6例：低酸素血症をとともなう呼吸状態の悪化、6例：頻回の無呼吸発作、2例：PDA結紮術）、control群のfailure症例は4例（4例：nDPAP装着）であった。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、在胎週数は非Failure症例 29.5 ± 1.6 週、Failure症例 28.7 ± 1.7 週、出生体重は非Failure症例 1202 ± 183 g、Failure症例 1062 ± 170 gで有意にFailure症例が出生体重が小さかった。CLD発症は非Failure症例9例（16%）、Failure症例5例（36%）で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（ $p=0.108$ ）。

D. 考察：

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、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）。最近では、米国のVan Marterらは1991年から1993年の期間にNICU施設間でCLDの発症率が4%（New York）と22%（Boston）と大きな差がみられたが、この発症率の差は出生直後の呼吸管理方法の違いによると報告している。すなわち、