

## 資料

表1 MRSA 保菌に関するアンケート調査

1. 回答率と施設

回答率 96/193 (49.6%)

NICU 病床数 0~18

2. NICU の保菌率の頻度分布

0%	25/73 (34.2%)
1~24%	20/73 (27.4%)
25~49%	16/73 (21.9%)
50~74%	5/73 (6.8%)
75~99%	2/73 (2.7%)
100%	0/73 (0%)

3. MRSA 保菌率 0% (陰性群) と陽性群の比較

	陰性群	陽性群	p 値
NICU 病床数	5.7	8.3	0.008
一日平均呼吸器稼働台数	3.0	4.0	0.064
NICU 年間入院数	194.0	216.7	0.379

4. 陽性群、陰性群別の MRSA 排除のために行っている処置  
(複数回答可)

	陰性群 (%)	陽性群 (%)
手袋着用	68	69
スタッフの除菌	4	21
保菌児・非保菌児の区分け	64	71
消毒薬による沐浴	16	17
ムピロシンによる児の除菌	76	45
イソジン臍消毒	24	31
床や沐浴槽の培養	24	29

表2 NTED についてのアンケート調査

1. 回答率  
98/193 (50.8 %)
  
2. 2002年一年間にNTED経験有り42施設の、2002年のNTED症例数
 

総数	133 症例
施設平均	3.2 症例
最多症例数	16 症例
内訳	
正期産児	58 症例
早産児	70 症例
不明	5 症例
  
3. 重症NTEDの経験の有無(症例数)
 

死亡例	0
気管狭窄例	2
DIC例	4
冠動脈病変例	0
壊死性腸炎	1

表3 CD4陽性T細胞中の各レパートワ

症例	1.	2.	3.	4.
月齢	17	15	12	2
病日	7	6	6	3
Vβ2	4.5%	14.5%	12.0%	7.9%
CD45RO	40.0%	41.2%	15.0%	83.3%
Vβ3	4.0%	8.3%	2.2%	ND
Vβ12	1.3%	1.9%	3.0%	ND

\*CD45ROはVβ2陽性T細胞のもの

\*症例1、4でVβ2陽性T細胞の活性化とdeletionを認めており、TSST-1の関与の可能性はある。

平成15年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究

分担研究者 藤村 正哲 大阪府立母子保健総合医療センター院長

共同研究者

平野 慎也、青谷 裕文、市橋 寛、楠田 聡、中西 範幸、板橋 家頭夫、住田 裕、西川 正則、金澤忠博、清水俊明、中村秀文、湯川栄二、北島 博之、小泉 武宣、中村 友彦、田村 正徳、長谷川 功、梶原 真人、大塚 春美、大野 勉、近藤 裕一、本間 洋子、喜田 善和、亀山 順治、渡部晋一、根岸 宏邦、井上和彦、武井 章人、佐々木 伸孝、白井 勝、渡辺 とよ子、高田 昌亮、名古 靖、茨 聡、大城 誠、志賀 清吾、鈴木 千鶴子、小山 典久、山崎 武美、牧 隆司、樋口 隆造、中山英樹、多喜 紀雄

【研究要旨】

新生児医療における臨床研究を推進するため、新生児集中治療の専門医療機関群によってネットワークを構築し、新生児治療医学に Evidence-based Medicine を確立するためのインターネット登録システムを含む、インフラストラクチャーを整備した。2 つの具体的課題についてネットワークによる無作為割り付け盲検試験、オープン比較試験を実施している。両課題とも新規エントリーは終了したが研究継続中であり、研究解析結果は最終症例の調査票入手後となる。その時期は平成 16 年度内とする。

●「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防を目的とした、インドメタシン低用量持続投与の多施設共同無作為割り付け二重盲検比較試験」（実施施設数 21）

平成 11 年 11 月に開始し平成 15 年 9 月までの 47 ヶ月間に出生体重 1000g 未満の症例が 860 例登録された、そのうち選択条件に合致せず、また除外条件に該当する症例、試験参加の不同意例を除く 470 例（54.6%）が試験にエントリーされた。現在逐次 1 才半、3 才時の発達予後評価を行っているところである。

●「超低出生体重児の罹病率の軽減と発達予後改善を目的とした、超早期授乳の多施設無作為割付比較試験」（実施施設数 10）

平成 12 年 11 月から試験を開始し平成 15 年 7 月までの 33 ヶ月間に出生体重 1000g 未満の症例が 309 例登録された。そのうち選択条件に合致せず、また除外条件に該当する症例、試験不参加の不同意例を除く 221 例（71.5%）が試験にエントリーされた。現在 1 才半、3 才の時点での発達予後評価を行っているところである。

● 新規のランダム化比較試験課題として、①超低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入療法の多施設共同無作為化二重盲検比較試験、②新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の有効性・安全性に関する多施設共同比較試験の 2 課題を準備し、それぞれ平成 16 年 6 月に試験を開始する予定である。

本研究において特記すべき研究成果

- 新生児臨床医学の分野において多施設の参加するランダム化比較試験組織のインフラ整備を行い、完成域に近づけていること。
- 開発したインターネット登録システムは、症例登録・振り分け・有害事象報告等、他分野の臨床試験においても応用可能なもので特許申請を準備中であること。同システムは画期的に安価で試験推進の経済効率において優れていること。

- ランダム化比較試験に未熟であった医療機関において試験審査委員会・インターネット環境を含む受け入れ態勢整備が進められたこと。
- 新生児を対象とする臨床試験の安全性・倫理性・有効性評価などに関するガイドライン整備をおこなったこと。
- ランダム化比較試験の国際的な基準をクリアできるだけの条件整備を行ったこと。
- 新生児医薬品の開発を含む臨床試験の遂行が画期的に促進される見込みであること。
- 本研究で得られたインフラ構築の成果は、他の小児分野、臨床医学分野に応用可能なものであること。

#### A. 研究目的

- 1) 新生児医療の未解決臨床課題に関する無作為割付盲検試験を遂行するネットワークを設立し運営すること。
- 2) 具体的な試験遂行のためのインターネット登録システムを開発すること。
- 3) 具体的なネットワークの研究課題として、平成 11 年度から「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症発症予防のためのインドメタシン低用量投与多施設ランダム化比較盲検試験」を実施すること。平成 12 年度から「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病軽減と発達予後改善に関する多施設ランダム化比較試験」を実施すること。
- 4) 新規のランダム化比較試験課題として、①超低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入療法の多施設共同無作為化二重盲検比較試験、②新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の有効性・安全性に関する多施設共同比較試験の 2 課題を準備し、それぞれ平成 16 年 6 月に試験を開始する予定である。

#### B. 研究方法

##### 1) 多施設臨床試験組織 - Neonatal Research Network - の確立

臨床試験組織（ネットワーク）を研究諮問委員会（委員：新生児医学の有識者等）のもと中央運営委員会と試験参加施設で構成した。中央運営委員会としては分担研究者を責任者とし、課題統括者、共同研究者による班会議（決定機関）、データモニタリング安全委員、データベース委員、ネットワークコーディネータ、課題別のプロトコル委員会をおいた。

##### 2) 多施設共同臨床研究を遂行するため独自

に開発したインターネット登録システムの利用

##### 3) 研究課題の選定と予備研究

研究班に参加する共同研究者、研究協力者は、研究課題を提案できることとした。提案された課題は、プロトコル委員会で検討の上、提案者と改善を重ね、成案を得た段階で研究班会議において検討した。

##### 4) 試験施設のリクルート

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

##### 5) 臨床試験施設における試験実施の承認手続き

実施医療機関による臨床試験の安全性審議を、各施設の倫理委員会又は Institutional Review Board (IRB) において実施した。

##### 6) 研究計画書の作成

研究計画書は提案者が原案を作成した。プロトコル委員会が示す試験計画書見本を示し、提案者がそれを参考に原案を作成した。原案はプロトコル委員会で審議、加筆し、班会議に提出して協議し、その後さらに修正を重ねて、最終的に各施設 IRB に提出する試験計画書とした。

##### 7) 多施設臨床試験組織-Neonatal Research Network による具体的な臨床研究課題の実施

##### 8) 試験進行中のモニタリング

インターネットを通じての登録状況は随時参照でき、また試験実施中に生じる有害事象はインターネットで即時的に登録され、データモニタリング安全委員、ネットワークコーディネータ、分担研究者に常時電子メールで通報するシステムとした

(倫理面への配慮)

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」に準拠して実施した。被験者の保護者に対する説明は本試験を担当する科の医師が「説明書」を用いて行った。説明と同意に使用する「説明書」と「同意書」は、本ネットワーク計画書に付帯するもの、あるいは各施設で独自に作成して同施設の適当な委員会の承認を得たものを使用した。

### C. 研究結果

#### 1. インターネット登録システムの開発

インターネットを利用した24時間稼働の中央割付という方法を、新規にNeonatal Research Networkのために開発した。ランダム化比較試験においては、その質を確保、保証するために、臨床サイトから独立した症例登録・割付のためのデータセンターを、インターネットを利用するというアイデアに基づき、仮想データセンターを開発し、利用した。従来では、臨床サイトと登録症例や参加施設などのデータベースとの間に介在したデータセンターにおいて、症例妥当性のチェック、症例登録の実行、振り分け結果の通知、監査や進行状況モニタの提供、有害事象への対応などをおこなうために24時間の訓練された人員の配置を必要としたが、NRNデータセンターシステムはユーザーインターフェースとして、ホームページを利用し、インターネットを通信に用い、その上で、人間に代わってデータ処理を行うコンピュータプログラムを開発した。インターネットを介してユーザーに必要な通知を自動的に電子メールで送信すること、FAXを通常電話回線に送信することができるよう設計した。

また、有害事象の報告なども同様にホームページ上での登録を可能とした。登録が行われる

とシステムはただちに自動的に管理者に対して電子メールで連絡を行う。管理者は、随時最新の有害事象の分析画面をオンラインで閲覧することができるようになっている。有害事象の登録はそれぞれのプロジェクトで義務づけられており、事象のリスク差、相対危険度、オッズ比が95%信頼区間とともに表示され、要注意項目は即座にチェックすることができるように設計した。

また、症例登録や有害事象の登録だけでなく、ホームページを利用して、研究を支援するための各種、情報提供サービスをおこなった。(資料A)

ホームページ上での症例登録などのデータ操作に際しては、ユーザー名とパスワードによる個人認証を必要とし、あらかじめ登録されている参加プロジェクトでの個人の権限に応じて、アクセスの制限が加えられている。

インターネットの利用に関しては、全く新しい試みであったため、システム稼働の安定性、臨床サイトで不都合の有無、実用性につき2回の模擬演習を経て準備された。

システム稼働の安定性については第1番目の臨床試験開始14ヶ月後の調査では、インターネット登録に不都合があり代替システムにより代理登録を行ったのは5件(全登録240例中2.1%)であった。ユーザー側システムの原因が4件、サーバー側システムの原因は1件であった。いずれの場合もバックアップシステム(システム管理/登録担当者への連絡)により直ちに代理インターネット登録が行われ、研究進行への影響はなかった。データセンターは滋賀医科大学に設置されたサーバーに置かれているがそれによる障害は工事等による予定されたものであり、その後も大きなトラブルなく、このシステムの実用性が確認された。

#### 資料A

症例登録と振り分け 24時間365日のオンライン登録 電子メールおよびFAXの自動送信による結果通知 有害事象などの報告 管理者・研究責任者に対する即時自動通知 ホームページを利用したオンライン情報提供・サービス 試験担当者に対する情報提供・サービス 研究プロトコルその他の関連文書、進行状況、登録済み症例の確認、他 担当者情報、施設情報の参照・変更 研究責任者、管理者の監査・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、有害事象クロス集計、担当者名簿  
 担当者へのメッセージ送信（電子メール、FAX）  
 臨床サイトのリクルート、新規研究提案の受付（予定）  
 一般向けの情報開示、情報発信  
 メーリングリストを利用した連絡・ディスカッション  
 各プロジェクトごとのメーリングリスト  
 NRN全体メーリングリスト

## 2. 臨床試験の実施

### 1) 研究計画書および症例調査用紙の作成

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発症予防のためのインドメタシン低用量投与多施設ランダム化比較盲検試験」、「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」についてそれらの研究計画書、試験において調査すべき項目を定めた「症例調査用紙」を作成した。作成にあたってはGCPの規定に準拠して研究計画を定めた。

### 2) 試験開始に先立つ手続き

「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症発症予防のためのインドメタシン低用量投与多施設ランダム化比較盲検試験」については、参加21施設の、「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」では参加10施設のIRBにおいて承認を受けた。  
 また「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症発症予防のためのインドメタシン低用量投与多施設ランダム化比較盲検試験」においては医師賠償責任保険を設定した。

### 3) 2つの臨床試験テーマについて

- (1) 「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防を目的とした、インドメタシン低用量持続投与の多施設

共同無作為割り付け二重盲検比較試験」(実施施設数 21)

#### 試験の概要：

在胎期間22週以後の出生体重1000g未満の超低出生体重児で静注用インドメタシンまたは偽薬の少量早期持続投与（試験薬0.1mg/kgを6時間かけて持続静注）を生後6時間以内に行う。以後24時間毎に追加の6時間持続投与を2回、24時間毎に合計3回の投与をおこなう。二重盲検対照比較試験。超低出生体重児の重症脳室内出血の減少、1才半、3才時の発達予後の改善をエンドポイントとしたものである。

平成11年11月に開始し平成15年9月までの47ヶ月間に出生体重1000g未満の症例が860例登録された。そのうち同意の項目以外の選択条件に718例が合致し、そのうち除外条件が存在しなかった602例について試験参加の同意の得られた470例(54.6%)が試験にエントリーされた。その後164例は試験中止条件に該当して試験薬投与を中止した。現時点では新規登録を終了し、登録症例の修正年齢1才半、3才の発達予後評価を逐次行っている。

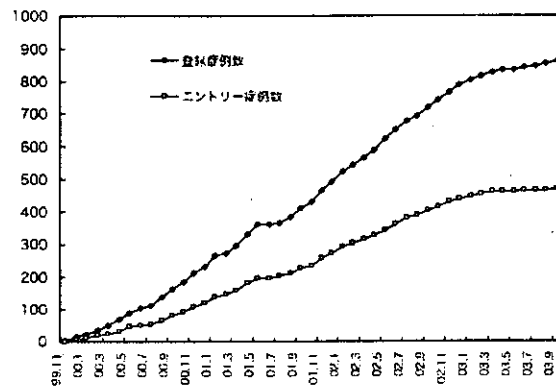
1. 臨床試験参加施設 以下の21施設が参加した。

大阪府立母子保健総合医療センター	新生児科	北島 博之	
大阪市立総合医療センター	新生児科	楠田 聡	金 太章
群馬県立小児医療センター	新生児集中治療科	小泉 武宣	丸山 憲一
長野県立こども病院	新生児科	中村 友彦	
埼玉医大総合医療センター	小児科	田村 正徳	佐橋 剛
京都府立医科大学	小児科	長谷川 功	
大分県立病院	新生児科	井上 和彦	園田 和孝
千葉市立海浜病院	小児科	大塚 春美	岩松 利至
埼玉県立小児医療センター	新生児科	大野 勉	清水 正樹
熊本市民病院	新生児科	近藤 裕一	川瀬 昭彦
自治医科大学附属病院	小児科	本間 洋子	
松戸市立病院	新生児未熟児科	喜田 善和	
倉敷中央病院	周産母子センター	亀山 順治	渡部晋一
高槻病院	小児科	根岸 宏邦	李 容桂
東京医科大学病院	小児科	武井 章人	
JA尾道総合病院	小児科	佐々木伸孝	
旭川厚生病院	小児科	白井 勝	佐藤 敬
都立墨東病院	新生児科	渡辺 とよ子	
都立豊島病院	小児科	高田 昌亮	
群馬大学附属病院	小児科	名古 靖	
鹿児島市立病院	周産期医療センター	茨 聡	

2. 施設別登録数 (平成11年11月～平成15年9月)

HOSPITAL	登録数	エントリー	中止数
大阪府立母子保健総合医療センター	108	78	31
大分県立病院	67	53	32
大阪市立総合医療センター	110	48	16
長野県立こども病院	48	33	5
熊本市民病院	87	32	3
東京都立墨東病院周産期センター	43	32	6
埼玉県立小児医療センター	46	30	12
群馬県立小児医療センター	54	24	14
高槻病院	35	24	8
旭川厚生病院	32	23	2
京都府立医科大学	32	18	9
群馬大学附属病院	28	13	5
千葉市立海浜病院	55	10	4
倉敷中央病院	12	10	4
自治医科大学附属病院	26	9	6
JA尾道総合病院	10	8	2
埼玉医科大学総合医療センター	21	8	1
東京医科大学病院	19	6	2
鹿児島市立病院	16	5	2
都立豊島病院	5	5	0
松戸市立病院	6	1	0

### 3. 症例登録の推移



#### ・エントリー状況について

前述したNRN独自で開発したインターネット登録システムを用いておこなった。

本研究班におけるエントリー率（エントリー症例/登録対象症例数）は60%前後で、同意取得率は研究開始当初60%前後、以後80%前後であった。施設間での同意取得率の比較検討においては、同意取得率と施設での登録症例数との関係は見られず、また同意取得率に影響を及ぼすと思われる因子についての検討では、分娩様式、出生場所との間で、それぞれ帝王切開、院内出生の方が同意取得率は有意に高いという結果がえられた。

症例登録において選択基準を満たさず、除外基準を満たした症例は以下の通りであった。

#### ・選択条件に合致しなかった症例の内訳(重複あり) (合計 142例: 16.5%)

出生体重が400g未満の超低出生体重児	5
-1.99SD未満の子宮内発育遅延	119
投与開始が生後6時間以上	47

#### ・除外基準を満たした症例の内訳

生後6時間以内に脳室内出血3度、または4度が診断された症例	24
積極的治療の適応となる動脈管開存症の判明している症例	16
出血傾向の明らかな症例	19
血小板50,000未満の症例	13
壊死性腸炎(臨床的、またはレントゲンの)の症例	0
大奇形、あるいは心臓・腎臓など内臓形態異常のある症例、胎児水腫	15
母体に分娩前48時間以内にインドメタシンやプロスタグランジン阻害剤を投与した例	39
その他担当医が対象として不適切と判断した症例	94

インターネット登録、自動振り分けシステムの振り分け(本研究の層別化因子による)の例

#### ・在胎期間別

	22- 23W	24, 25, 26W	27W-
治療群	23	136	76
対照群	22	136	77

#### ・Apgar1 分值

	Apgar 0-3	Apgar 4-
治療群	97	138
対照群	97	138



・性別

	男	女
治療群	105	130
対照群	105	130

・参加施設別

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
治	4	11	9	15	12	6	12	4	16	6	3	0	5	4	24	39	26	17	3	3	16
対	4	12	9	17	12	7	12	4	14	3	2	1	5	6	24	39	27	16	2	3	16

前述したインターネット登録、自動振り分けシステムにより、治療群、対照群に偏りなく振り分けが行われた。

・有害事象について

本研究の遂行にあたり、中止の登録もインターネットにて、ホームページを通じて行われた。中止理由は、おも試験薬（実薬）に関係した薬理作用に基づくものとの関係がほとんどであった。

中止症例の内訳

中止理由	
積極的治療の適応となる動脈管開存症の判明している症例	113
投与後 24 時間で 0.5ml/kg/hr 以下の乏尿	6
出血傾向の明らかな症例	3
壊死性腸炎（臨床的またはレントゲンの）の症例	2
血小板数 50,000/mm <sup>3</sup> の症例	3
脳室内出血 3 度または 4 度が診断された症例	15
試験継続が困難と主治医が判断したとき	21
保護者からの申し出に基づく試験の中止（中断）	0
（合計）	163

死亡症例について

治療群 18 例 対照群 25 例（ホームページ報告例は 18 例）

有害事象についても、インターネットを利用し、随時発生があればホームページ上で登録するシステムである。特に死亡症例について 447 例のエントリーがあった時点での調査では実際 43 例の死亡症例があったにもかかわらず、ホームページ上で登録されていたのは 18 例（41%）であった。調査の結果、登録がなされていないものは遠隔期の死亡であり、試験薬投与が関与した可能性は低いと考えられたが、今後、報告方法についても再考する必要がある。

（症例調査用紙回収済み 413 例について；回収率（88%）（2004.1.28））

	治療群(200)	対照群(213)
在胎期間	26.0±1.5	26.1±1.6
出生体重	779.0±132.0	788±142
男子	87	96
院内出生	168	177
単胎	161	170
SGA<-1.5	23	26

	治療群(200)	対照群(213)
妊娠中毒症	29 /199	28 /212
前早期破水	77 /199	86 /211
絨毛膜羊膜炎	58 /182	59 /194
母体ステロイド	86 /199	91 /209
母体インドメタシン	4 /192	7 /208
母体硫酸マグネシウム	89 /196	86 /210
胎児仮死所見	50 /168	46 /167
胎位：頭位	115 /192	127 /208
胎位：骨盤位	62 /192	65 /208
胎位：横位、不明	14 /192	15 /208
帝王切開	136 /191	143 /208
臍帯血 pH	7.33±0.10 /121	7.30±0.11 /122
Apgar 1	4.5	4.2
Apgar 5	6.7	6.7

#### 循環器系の異常

	治療群	対照群
心停止のエピソードあり	4 /194	2 /205
その他、重要な循環器系の病態	30 /193	34 /206

#### 呼吸器系の異常

	治療群	対照群
RDS あり	152 /199	168 /214
肺炎あり	11 /197	0 /213
無呼吸発作あり	73 /197	65 /208
気胸あり	4 /199	0 /211
縦隔気腫あり	0 /199	0 /212
肺出血あり	8 /195	24 /210
その他、重要な呼吸器系の病態あり	16 /191	18 /205

#### 腎機能

	治療群	対照群
尿量の異常あり	40/189	44/209
乏尿のエピソードあり	35/189	36/207
その他腎機能異常あり (BUN Crn 上昇)	27/186	26/200

#### その他

	治療群	対照群
出血傾向あり	9/199	19/212
NEC	4/194	8/205

4. 発達予後フォローアップについて  
 エンドポイントとしての1才半、3才時の発達予後評価の症例数（フォローアップ症例数）は平成14年度までに197例の対照症例が発生した。各施設におけるフォローアップ状況の調査、確

認を行い、新版K式による発達検査の施行できない施設においては、新生児臨床研究ネットワークから心理検査員を派遣し、検査を実施した。平成15年度は71例、計268例がフォローアップの対象症例となった。現在結果を集積中であ

る。

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

試験の概要

在胎期間 24 週以上の超低出生体重児において、生後 24 時間未満に母乳の授乳を開始（試験群）、あるいは各施設の従来の方法で母乳の授乳を開始（対照群）し 2 群において、死亡率、罹病率、新生児壊死性腸炎の発症、重症感染症の発症、新生児慢性肺疾患の

発症、および 3 歳時の身体発育、精神運動発達の改善にエンドポイントをおいた無作為割り付け比較試験である。

平成 12 年 11 月から試験を開始し平成 15 年 7 月までの 33 ヶ月間に出生体重 1000g 未満の症例が 309 例登録された。そのうち選択条件に合致せず、また除外条件に該当する症例、試験不参加の不同意例を除く 221 例（71.5%）が試験にエントリーされた。現時点では新規登録を終了し、登録症例の修正年齢 1 才半、3 才の発達予後評価を逐次行っている。

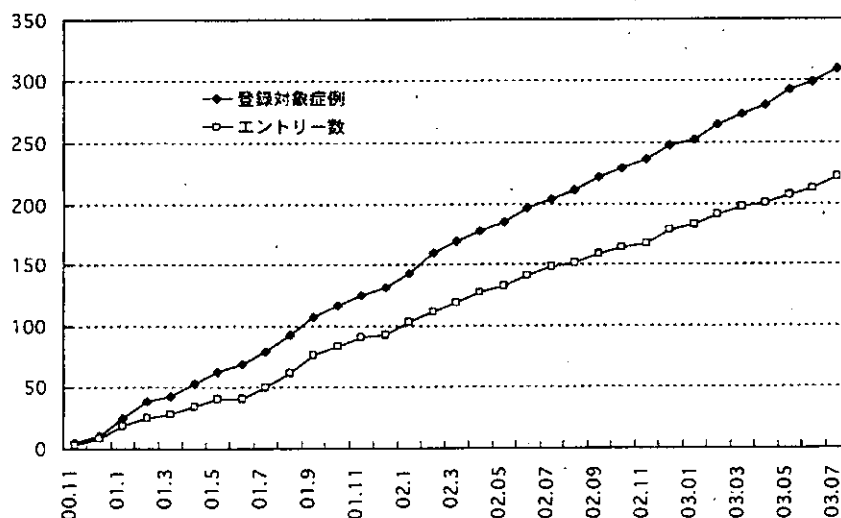
1. 臨床試験参加施設

大垣市民病院	第2小児科	大城 誠	
順天堂伊豆長岡病院	新生児センター	志賀 清悟	
名古屋第一赤十字病院	小児科	鈴木千鶴子	
豊橋市民病院	小児科	小山 典人	
県立広島病院	小児科	山崎 武美	塩津 麻美
福岡市立こども病院	感染症センター	近藤 乾	
愛媛県立中央病院	周産期センター	梶原真人	國方 徹也
済生会下関総合病院	小児科	牧 隆司	
和歌山県立医科大学附属病院	周産期部	樋口隆造	
国立三重中央病院	小児科	多喜 紀雄	田中 滋己
奈良県立医科大学附属病院	新生児集中治療部	高橋 幸博	

2. 登録症例数

HOSPITAL	登録数	エントリー	中止
順天堂伊豆長岡病院	39	38	0
県立広島病院	51	36	0
大垣市民病院	43	31	0
名古屋第一赤十字病院	50	29	2
豊橋市民病院	40	28	1
愛媛県立中央病院	29	19	1
和歌山県立医科大学附属病院	19	15	0
国立三重中央病院	24	14	0
福岡市立こども病院	8	6	0
済生会下関総合病院	6	5	0

・症例登録の推移(～2003.7.31)



対象症例 309 例のうち、同意の項目以外の選択条件に合致しなかった症例 67 例の内訳 (重複あり)

-1.99SD 以下の IUGR	56
在胎 24 週 0 日以下	0
出生体重 400g 未満	3
生後 24 時間以内に登録不可能	32

除外条件を満たした症例 18 例 (重複あり)

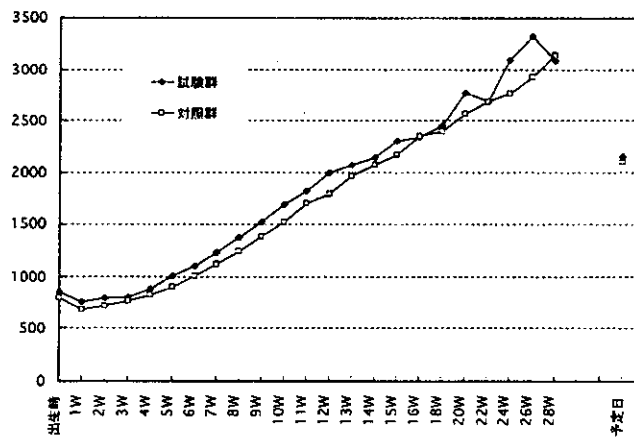
大奇形等あり	3
重症感染症	2
脳室内出血	4
壊死性腸炎	0
医師が不適切と判断	11

\* 症例調査用紙 156 例 (H16.2.3 現在回収済み)

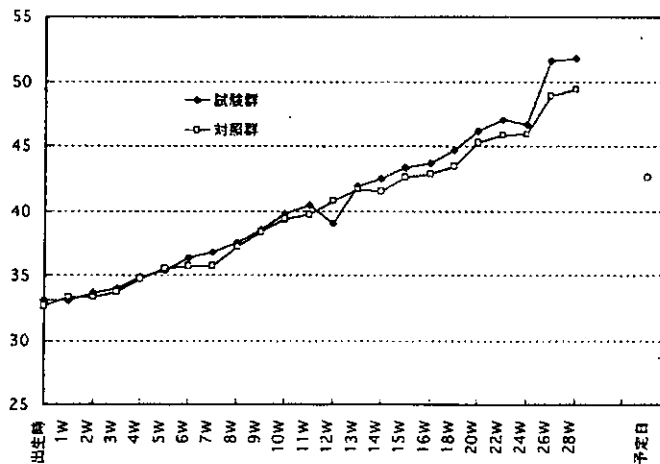
	試験群(96)	対照群(90)
出生体重	834.8 ± 130.5	792.6 ± 138.4
在胎期間	26.5 ± 1.5	26.4 ± 1.6
出生頭囲	23.7 ± 2.9	23.6 ± 1.7
出生身長	33.1 ± 2.4	32.7 ± 2.4
Apgar-1	4.6	4.3
Apgar-5	7.1	6.9
男	40	43

	試験群(93)	対照群(91)
母体 妊娠中毒症	14/93	21/91
前早期破水	34/93	27/89
絨毛膜羊膜炎	34/90	29/86
感染症	8/87	9/85
ステロイド	47/92	41/91
インドメタシン	8/90	18/90
硫酸マグネシウム	39/91	35/89
塩酸リトドリン	72/92	62/91
帝王切開	70/93	65/91
頭位	49/90	57/88
院内出生	88/93	82/91

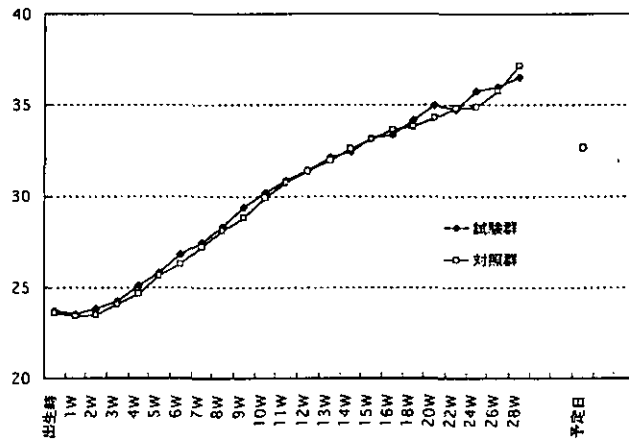
体重



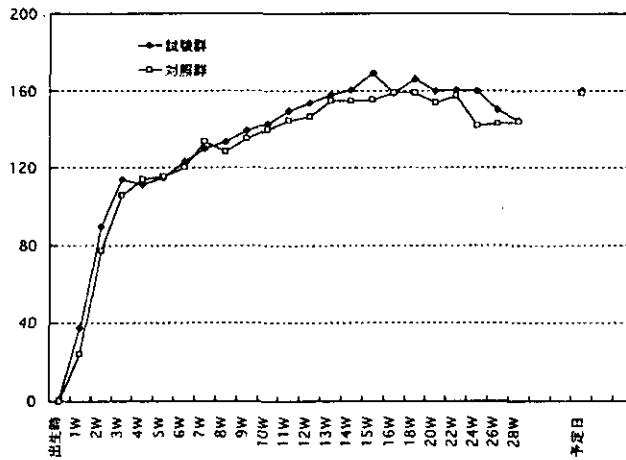
身長



頭囲



1日の授乳量



有害事象について

て

	試験群 (93)	対照群 (91)
有害事象発現	48 /91	49
壊死性腸炎	3 /92	0 /90
胆汁うっ滞	1 /92	0 /92
胎便排泄障害	10 /92	4 /92
未熟網膜症	53 /88	56 /92
児 感染症	24 /90	27 /87
慢性肺疾患	53 /83	49 /80
症候性 PDA	35 /91	30 /92
PVL	2 /88	2 /85
IVH	13 /86	10 /84

	試験群 (94)	対照群 (92)
授乳開始時期	0.77	3.4
授乳開始量	0.63	0.61
授乳の増量開始日齢	2.53	5.06
30ml/kg/d に達した日齢	7.6	9.3
50ml/kg/d に達した日齢	10.8	12.0
100ml/kg/d に達した日齢	18.7	19.2
120kcal/kg/d に達した日齢	47.0	61.1
酸素投与日数	59.5	59.7
入院日数	114.2	120.0

4) 発達心理・フォローアップについて新生児の臨床試験においては、そのエンドポイントとしての発達評価が世界標準となっている。従ってフォローアップ業務進行管理を実施する発達心理の専門家の専従化が必要であり、その任務としては症例把握、心理発達検査、実施サイト援助、検査標準化、治療的介入計画・実施があげられるが、現在2つの臨床試験の新規登録を終えた状況では、フォローアップ検査員の専従化、ならびに検査不可能な参加施設へのサイトビジットを行いフォローアップ検査を行える状況が整いつつある。

#### D. 考察

わが国における医学研究の問題点のひとつに、多施設による臨床試験の体制が不十分であることが指摘されている。そのため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。本研究班が目指した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。本研究班は超低出生体重児を対象とした研究で生命予後と発達予後改善にもっとも大きな効果が期待できるテーマを選定したものである。臨床試験の運営にはインターネットを活用して、年間を通して昼夜24時間自動的に割り付けを行うシステムを開発した。世界的に多数の臨床試験が現在も実施中であるが、まだこのような方法による

割り付けを実施したとの報告はなく、独創的なものである。平成11年度以来、本法によっ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、完成域に近づいたといっても過言ではない。

本研究班が構成したネットワークは、新生児医療分野では例のない大きな規模の対象数をリクルートでき、それは米国・欧州の同様な新生児ネットワークに比肩できることが証明された。試験遂行過程において、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。現時点までに構築・実施してきた臨床試験ネットワーク体制と臨床試験の評価を行い、今後の発展のために強化改善すべき諸事項についてもあきらかとなった。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もあり、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が必要である。わが国の新生児医療施設は臨床試験に意欲的であり、そのような施設群が今後の新生児予後改善のため、具体的課題について相互に協力して取り組む環境をさらに強化し、また臨床試験に未熟であった施設においても参加協力体制の整備をおこない、この分野での世界におけるリーダーシップを確立してゆくために最も必要とされている。またこのような経験、システムを活用することにより新生児医薬品の開発を含む臨床試験の遂行が画期的に促進される可能性も秘めており、本研究で得られたインフラ構築の成果は、他の小児分野、臨床医学分野に応用可能なものでもであると確信する。

## F. 研究発表

1. 中西英彦, 楠田聡. 呼吸障害をきたす疾患. Neonatal Care. 15(5)33-42, 2002
2. 中西英彦, 楠田聡. 新生児の輸液に対する基本的な考え方. 周産期医学. 32(11)1145-1451, 2002
3. 楠田聡, 末原則幸. 大阪における周産期医療システム. 産婦人科治療. 84(5)39-45, 2002
4. Hirai C, Ichiba H, Saito M, Shintaku H, Yamamoto T, Kusuda S. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells. J Pediatric Gastroenterology and Nutrition 34;524-528, 2002
5. Kisato Y, Nishikubo T, Uchida Y, Kuwahara I, Minowa H, Kamitsuji H, Kanehiro H, Park YD, Sasaki F. Hepatoblastoma in a low-brithweight infant complicated with cleft palate, Dandy-Walker malformation and chronic lung disease. Pediatrics International. 44;698-701, 2002
6. 桑原勲, 西久保敏也, 木里頼子, 石川直子, 上辻秀和. 顔面神経麻痺を合併した先天梅毒の1低出生体重時例. 奈良医誌. 6;67-70, 2001
7. 石川直子, 西久保敏也, 木里頼子, 桑原勲, 上辻秀和. 先天性孔脳症の1新生児例. 奈良医誌. 6;64-66, 2001
8. 田中滋己, 澤田博文, 益野元紀, 山本初実, 河井和夫, 多喜紀雄, 駒田美弘. 臍帯血に於ける抗体産生能と T 細胞シグナル伝達機構の解析. 12(1)S68-S69, 2002
9. Shimizu T, Satoh Y, Syoji H, Tadokoro R, Shinohara K, Oguchi S, Shiga S, Yamashiro Y. Effects of parenteral lipid infusion on DNA damage in very low birth weight infants. Free Radical Research. 36(10)1067-1070, 2002
10. 市橋寛, 藤村正哲, 野渡正彦, 犬飼和久, 田中敏博, 氏家二郎, 石田明人, 西久保敏也, 青谷裕文, 平野慎也, 清水俊明. NRN 多施設共同試験 超低出生体重児の超早期授乳に関する研究—極低出生体重児における身体発育と予後について—. 日本新生児学会雑誌. 38(3)513-519, 2002
11. 市橋寛, 藤村正哲, 青谷裕文, 平野慎也, 楠田聡. NRN 多施設共同研究 超低出生体重児における超早期授乳に関する研究—超低出生体重児における栄養に関する実態調査—. 日本新生児学会雑誌. 38(1)67-72, 2002
12. 市橋寛, 長澤宏幸, 加藤智美, 奥村紀子, 安藤恵美子, 山本裕, 藤田由貴子, 長屋総一郎. 超低出生体重児における超早期授乳の効果と安全性について. 県立岐阜病院年報. 22;79-84, 2001
13. 中村友彦. 肺リスク新生児の搬送. 今日の治療指針 2003 年度版. 医学書院, 東京. 873-874, 2003
14. 田村正徳. 未熟児の無呼吸発作. 今日の治療指針 2002 年版. 医学書院, 東京. 830, 2002
15. 広間武彦, 中村友彦. 新生児期に救急処置を要する先天代謝異常. 小児科診療. 65: 670-672, 2002
16. 田村正徳. HFV. 呼吸管理, 医学図書出版株式会社, 東京. 157-168, 2002
17. 中村友彦. 医療機器・医療材料関連. Neonatal Care2002 年秋季増刊. 224-226, 2002
18. 中村友彦. 新生児の異常と看護. 新看護学 14 母子看護. 医学書院, 東京. 172-180, 2002
19. 牧内明子, 広間武彦, 中村友彦. フォローアップシステムとは. Neonatal Care. 15 (12) 1091-1093, 2002
20. 奥原香織, 中田節子, 中村友彦. 出生前診断とは. Neonatal Care. 15(11)982-984, 2002
21. 田村正徳. AHA 国際ガイドライン 2000 に基づいた新生児の心肺蘇生. 臨床麻酔. 26(3) 486-491, 2002
22. 田村正徳. ファミリーケアと医師の役割. Neonatal Care 春季増刊. 150-154, 2002
23. Nakamura T, Tamura M. Partial liquid ventilation™ with low dose of perflubron and a low stretch ventilation strategy improves oxygenation in a rabbit model of surfactant depletion. Bio Neonate, 82; 66-69, 2002
24. Hiroma T, Nakamura T, Tamura M, Kaneko T, Komiyama A. Continuous venovenous hemodilfiltration in neonatal onset hypermmonemia. American Journal of Perinatology. 19(4)221-224, 2002
25. 岩田欧介, 門脇幸子, 田村正徳, 広間武彦, 中田節子, 五石圭司, 植田育也, 中村友彦, 平林伸, 笛木昇, 近藤良明. MRIFLAIR 法における



- 脳室周囲低信号域の臨床的意義 第1報新生児期のMRI所見とその後の画像変化. 日本小児科学会誌. 106(1)19-28, 2002
26. 門脇幸子, 岩田欧介, 田村正徳, 広間武彦, 中田節子, 五石圭司, 植田育也, 中村友彦, 平林伸一, 笛木昇, 近藤良明. MRIFLAIR法における脳室周囲低信号域の臨床的意義 第2報周産期のデータと新生児期のMRI所見の対応. 日本小児科学会誌. 106(1)29-37, 2002
  27. 杉浦正俊, 田村正徳. ジャクソンリース回路と気管切開チューブの用途用法に関するアンケート調査と問題点. 第38回日本新生児学会雑誌. 38(2)25, 2002
  28. 若林崇, 中村友彦, 佐藤義朗, 真喜屋智子, 朴成愛, 鈴木昭子, 岡部仁美, 新津健裕, 山口文佳, 田村正徳. 少量 Liqui Vent 投与の Partial liquid ventilation と HFO による呼吸管理と循環動態の検討. 38(2)259, 2002
  29. 木原秀樹, 宮川哲夫, 真喜屋智子, 中村友彦, 田村正徳. NICU における無気肺に対する呼吸理学療法の有効性の検討. 38(2)261, 2002
  30. 田村正徳, 堺武男, 廣間武彦, 杉浦正俊, 猪谷泰史, 武井章人, 丸山憲一, 楠田聡, 北島博之, 佐橋剛. EBM に基づく重症呼吸障害の新生児に対する呼吸理学療法のガイドライン作成. 38(2)262, 2002
  31. 真喜屋智子, 田村正徳, 中村友彦, 若林崇, 山口文佳, 新津健裕, 岡部仁美, 鈴木昭子, 朴成愛, 木原秀樹. SpO<sub>2</sub>90%未満率を用いた新生児呼吸理学療法の短期的効果判定に関する検討. 38(2)262, 2002
  32. 岡部仁美, 中村友彦, 佐藤義朗, 真喜屋智子, 朴成愛, 鈴木昭子, 新津健裕, 若林崇, 山口文佳, 田村正徳. 成熟家兎低酸素モデルにおける選択的脳低温療法 低酸素による体循環および脳循環の変化. 38(2)318, 2002
  33. 岡部仁美, 中村友彦, 真喜屋智子, 朴成愛, 鈴木昭子, 新津健裕, 若林崇, 山口文佳, 田村正徳, 海野信也. 右肺高度低形成に左横隔膜弛緩症を合併した症例. 38(2)343, 2002
  34. 新津健裕, 中村友彦, 真喜屋智子, 朴成愛, 鈴木昭平, 岡部仁美, 若林崇, 山口文佳, 田村正徳, 海野信也. 胃穿孔による先天性胎便性胸腹膜炎を合併した出生前診断の先天性横隔膜ヘルニアの一例. 38(2)344, 2002
  35. 朴成愛, 真喜屋智子, 鈴木昭子, 岡部仁美, 若林崇, 山口文佳, 中村友彦, 田村正徳, 兵藤博恵, 海野信也. 病理学的には単純型でありながら幽門閉鎖症を合併した先天性表皮水疱症の一例. 38(2)403, 2002
  36. Tamura M, Nakamura M, Wakabayashi T, Yamaguchi H, Okabe H, Niizu T, Suzuki A, Paku S, Makiya T, Shimizu K. The peep enhancement effect of partial liquid ventilation with perfluorocarbon (Part1). 第12回アジアオセアニア周産期学会. 2002 ニュージーランド
  37. Tamura M, Nakamura M, Wakabayashi T, Suigura M, Baba J. The peep enhancement effect of partial liquid ventilation with perfluorocarbon (Part2). 第12回アジアオセアニア周産期学会. 2002 ニュージーランド
  38. Wakabayashi T, Nakamura T, Tamura T. Partial liquid ventilation with low-dose of perfluborn and high frequency oscillation improves oxygenation in rabbit model surfactant-depletion. 第12回アジアオセアニア周産期学会. 2002 ニュージーランド
  39. 塩島健, 黛博雄, 杉山幹雄, 丸山憲一, 小泉武宣. 極低出生体重児に対する N-CPAP の有用性に関する検討. 日本新生児学会雑誌. 38(1)16-21, 2002
  40. 大木康史, 針谷昇, 田端雅彦, 桑島信, 竹内東光, 名古屋靖, 森川昭廣. 桐生厚生総合病院における極低出生体重児の短期予後の検討. 群馬医学. 76:218-225, 2001
  41. Okamoto M, Nako Y, Tachibana A, Fujiu T, Ohki Y, Tomomasa T, Morikawa A. Efficacy of phenytoin against hyponatremic seizures due to SIADH after administration of anticancer drugs in a neonate. Journal of Perinatology. 22:247-248, 2002
  42. Harigaya A, Nako Y, Morikawa A, Okano H, Takagi T. Premature infant with severe periventricular leukomalacia associated with a large placental chorioangioma: A case report. Journal of Perinatology. 22:252-254, 2002
  43. 藤村正哲他. 予後に視点を置いた超低出生体重児のケア. 日本未熟児新生児学会雑誌 2003;15:1-14.
  44. 和田和子, 平野慎也, 船戸正久, 藤村正哲, 乾 幸治. 新生児溶血性黄疸に対するガンマ

- グロブリン療法の現状と問題点。日本未熟児新生児学会雑誌 2003;15:45-50.
45. 武内可尚、仁志田博司、藤村正哲. 未熟児のRSウイルス感染に関する前方視的臨床疫学調査。日本小児科学会雑誌 2003;107:898-904.
  46. 藤村正哲. これからの新生児医療とそのあり方。産婦人科治療 2003;87:121-127.
  47. 金澤忠博、安田 純、糸井川直祐、南 徹弘、北島博之、藤村正哲. 超低出生体重児の精神発達予後。日本未熟児新生児学会 2003;15:21-33.
  48. 藤村正哲. 米国における小児医薬品 off-label 問題への取り組みに関する研究。小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法および用量の確立に関する研究。平成14年度厚生労働科学研究・医薬安全総合研究事業・研究報告書。平成15年4月
  49. 藤村正哲. 米国における小児医薬品オフラベル問題への取り組み。日本小児科学会雑誌 2003;107:1306-1316.
  50. Hiroyuki Kitajima: Prevention of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in neonates. Pediatrics International, 45:238-45, 2003.
  51. 北島博之 周産期母体および新生児のウイルス・真菌・原虫感染症と感染防止対策—産科のインフェクションコントロール ペリネイタルケア 22:491-503, 2003
  52. 北島博之 厚生労働省のサーベイランス事業(NICU)こんなときどうする? 感染対策ICT教育・活動ガイド インフェクションコントロール 2003年増刊号 p152-159
  53. 川口千晴、高橋幸博 新生児黄疸とそのプライマリーケア。産婦人科治療 87;2:153-160, 2003
  54. Minowa Huchida Y, Ebisu R, Yoshiyoshi M, Takahashi Y, Yoshioka. A. New desaturation index to evaluate neonatal apnea using polygraphy. Pediatrics International 45 3:294-300, 2003
  55. 箕輪秀樹、高橋幸博 肺内サーファクタントA蛋白-A. 小児科 44;4号:21, 2003
  56. 川口千晴、高橋幸博. ガンマグロブリン製剤は超早産児の感染予防に有効か? Neonatal Care 16;10:870-875, 2003
  57. 川口千晴、高橋幸博、西口将之、久保里美、井崎和史、塙坂八重、吉田昭三、森川 肇、藤村吉博、吉岡 章 当院における極低出生体重児の未熟児貧血に対する輸血療法の現状とMAP 保存液添加臍帯血赤血球の長期保存試験。日本新生児学会雑誌 39;4:813-819, 2003
  58. 川口千晴、辰巳公平、森川 肇、高橋幸博. 当院 NICU における双胎例の臨床的検討。産婦人科の実際 52;11:1645-1649, 2003
  59. Tadokoro R, Shimizu T, Hosaka A, Kaneko N, Satoh Y, Yamashiro Y. Postnatal and postprandial changes in plasma concentrations of glicentin in term and preterm infants. Acta Paediatr 92:1175 - 1179, 2003
  60. 徳島忠弘、中村友彦、田村正徳. 重症未熟児網膜症の治療成績と治療成績からみた治療時期の検討。日本未熟児新生児学会雑誌別冊. 15(1)93-98: 2003
  61. 鈴木昭子、中村友彦、小宮山淳、田村正徳. 超低出生体重児の上気道常在細菌叢と口腔内母乳塗布のMRSA保菌への影響。日本小児科学会雑誌. 107(3)480-483: 2003
  62. Osuke Iwata, Sachiko Iwata, Masanori Tamura, Tomohiko Nakamura, Masatoshi Sugiura, Yoshihumi Ogiso. Brain temperature in newborn piglets under selective head cooling with minimal systemic hypothermia. Pediatrics International. 45.163-168: 2003
  63. Osuke Iwata, Sachiko Iwata, Masanori Tamura, Tomohiko Nakamura, Masatoshi Sugiura, Yoshihumi Ogiso, Sachio Takashima. Early head cooling in newborn piglets is neuroprotective even in the absence of profound systemic hypothermia. 45.522-529: 2003
  64. 中村友彦. 超低出生体重児の後障害なき救命のための慢性肺疾患発症予防。日本小児科学会雑誌. 107.11.1469-1477:2003
  65. Maruyama, K., Shiojima, K., Koizumi, T.: Sonographic detection of a malpositioned feeding tube causing esophageal perforation in a neonate. J Clin Ultrasound 2003; 31: 108~110
  66. Koizumi, T: Medical and social problems in very low birth weight infants: Hepatoblastoma and child abuse. Journal of Korean Society of Neonatology 2003; 5

(23) : 1~9

67. 丸山憲一、小泉武宣、宮崎全隆、藤生 徹、吉澤幸弘:血液培養時のアセトン清拭導入後の極低出生体重児における血液培養陽性率の変化 日本新生児学会雑誌 2003;39:473~478
68. Sasaki, A., Kanai, M., Kijima, K., Akaba, K., Hashimoto, M., Hasegawa, H., Otaki, S., Koizumi, T., Kusuda, S., Ogawa, Y., Tuchiya, K., Yamamoto, W., Nakamura, T. and Hayasaka, K.: Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003;114:22~26
69. Hayakawa M, Kimura H, Ohshiro M, Kato Y, Fukami E, Yasuda A, et al. Varicella exposure in a neonatal medical centre: successful prophylaxis with oral acyclovir. *J Hosp Infect* 2003;54 (3): 212-5.
70. Hayakawa M, Okumura A, Hayakawa F, Kato Y, Ohshiro M, Tauchi N, et al. Nutritional state and growth and functional maturation of the brain in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;111:991-5.
71. Hayakawa M, Kato Y, Takahashi R, Tauchi N. Case of citrullinemia diagnosed by DNA analysis: including prenatal genetic diagnosis from amniocytes of next pregnancy. *Pediatr Int* 2003;45(2):196-8.
72. Yasuda A, Kimura H, Hayakawa M, Ohshiro M, Kato Y, Matsuura O, et al. Evaluation of cytomegalovirus infections transmitted via breast milk in preterm infants with a real-time polymerase chain reaction assay. *Pediatrics* 2003;111:1333-6.
73. 早川昌弘【これからの周産期医療】 新生児科医の立場から. 現代医学(0433-3047)51巻1号 Page23-27 (2003.07)
74. 早川昌弘. 母乳の保存方法が低出生体重児へのCMV経母乳感染に影響する可能性(解説) *Herpes Management* (1345-7799)7巻1号 Page6 (2003.04)
75. Yasuda S, Itoh S, Isobe K, Yonetani M, Nakamura H, Nakamura M, Yamauchi Y, Yamanishi A. New transcutaneous jaundice device with two optical paths. *J Perinat Med* 2003; 31: 81-88.
76. Itoh S, Isobe K, Imai T, Kusaka T, Kawada K, Okada H, Okubo K, Onishi S. Changes in cortisol levels during early life in perinatal infants. *J Perinat Med* 2003; 31: 121(Suppl).
77. Yamauchi Y, Nakamura M, Yasuda S, Itoh S, Isobe K, Nakamura H, Yonetani M, Yamanishi A. New transcutaneous bilirubinometer with two optical paths: evaluation in Japanese neonates including low birth weight infants. *J Perinat Med* 2003; 31: 39 (Suppl).
78. Kusaka T, Kawada K, Okubo K, Nagano K, Namba M, Okada H, Imai T, Isobe K, Itoh S. Relation between regional cerebral blood flow and cardiac output in infants. *J Perinat Med* 2003; 31: 182 (Suppl).
79. Kuboi T, Kanenishi K, Hanaoka U, Akiyama M, Tanaka H, Yanagihara T, Hata T, Kawada K, Kusaka T, Isobe K, Itoh S. A critical evaluation of transcervical amniocentesis in the management of premature rupture of membrane < 27 weeks of gestation. *J Perinat Med* 2003; 31: 213 (Suppl).
80. Kusaka T, Okubo K, Nagano K, Yasuda S, Kawada K, Imai T, Isobe K, Itoh S. Activation of the visual cortex in newborn infants under natural sleep using multichannel near-infrared spectroscopy. *Adv Exp Bio* 2003; 510: 255-259.
81. Kusaka T, Kawada K, Okubo K, Nagano K, Namba M, Okada H, Imai T, Isobe K, Itoh S. Noninvasive optical imaging in the visual cortex in young infants. *Human Brain Mapping* (in press).
82. 伊藤 進. 乳幼児に対する薬剤投与量. 日本医事新報告 2003; 4141: 97.
83. 伊藤 進、大久保 賢介、河田 興. 鎮痛・鎮静薬の発達薬理. 小児内科 2003; 35: 1275-1280. 第30回日本小児臨床薬理学会、他に治療法がなくして適応外でも使用. *Medical Tribune* 2003; 36: 24.
84. 伊藤 進. 小児に対する適応外医薬品使用の現状. *Medical Corner* 2004; 114: 7-9.
85. 伊藤 進、大久保 賢介、河田 興. 薬物療法における新生児の特殊性. 周産期医学

- 2003; 33 (増刊号) : 652-657.
86. 鬼塚照美, 近藤元三, 前田俊英, 進尾恒美, 近藤裕一, 湯川榮二, 今村武晴,
  87. 入倉 充, 入江徹美, 低出生体重児における母集団薬物動態パラメータに基づくテオフィリンの投与設計, TDM 研究 - Therapeutic Orphans の解決に向けた薬学的取り組み II-, 20 (3), 249-256, 2003.
  88. Honma Y, Inamori E, Yada Y, Takahashi, N, Momoi M. The developmental outcome of very low birth weight infants at three years of age -c single vs. multiple birth- J Perinat Med 31(supple1):75, 2003
  89. Nako Y, Tachibana A, Fujiu T, Tomomasa T, Morikawa A. Neonatal thrombocytosis resulting from the maternal use of non-narcotic anti-schizophrenic drugs during pregnancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F198-F200
  90. 名古 靖、塩島 健、大木康史、友政 剛、森川昭廣:一過性新生児重症筋無力症発症の予測 日児誌 2003;107:1521-1526
  91. 大木康史, 黛博雄, 針谷晃, 田端雅彦, 桑島信, 竹内東光, 塩島健, 名古靖, 森川昭廣. 新生児重症度スコアを用いた新生児集中治療室の評価小児科診療, 66: 1409-1413, 2003
  92. 大木康史, 塩島健, 名古靖, 森川昭廣, 針谷晃, 桑島信, 竹内東光. 新生児重症度スコアを用いた新生児集中治療の評価. 周産期学シンポジウム, No21. 97-103, 2003
  93. T Shiojima, Y Ohki, Y Nako, A Morikawa, T Okubo, S Iyobe. Immediate control of a methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak in a neonatal intensive care unit. J Infect Chemother 9: 243-247, 2003
  94. 懸川聡子, 大木康史, 吉田恭子, 小池秀樹, 渡辺美緒, 田端雅彦, 桑島 信, 竹内東光, 名古 靖, 森川昭廣. 極低出生体重児における新生児重症度スコアの有用性に関する検討. 日本小児科学会雑誌. 107;1020-1026, 2003.
  95. 吉田恭子, 大木康史, 懸川聡子, 渡辺美緒, 小池秀樹, 田端雅彦, 桑島 信, 竹内東光. サイトメガロウイルス肝炎が疑われ CMV 高力価免疫グロブリンにて加療した超低出生体重児の1例. 小児科診療, 66: 1779-1783, 2003
  96. 西久保敏也. モチリン. 小児科, 44 (4) 3月増刊号, 479-480, 2003.
  97. 村上智彦, 上辻秀和, 中野智巳, 金一, 西久保敏也, 木里頼子, 石川直子, 桑原勲, 坂上哲也, 湧井敬子, 福嶋義光. グリセロールキナーゼ欠損症を伴った先天性副腎低形成の1症例. 奈良県立医科大学医学雑誌, 5・6: 305-11, 2003.
  98. 桑原勲, 西久保敏也, 木里頼子, 石川直子, 上辻秀和, 平岡克忠. 2001年の当院への母体搬送と新生児搬送依頼の検討. 県立奈病病院医学雑誌, 7: 33-6, 2003.