

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

早産児の脳室周囲白質軟化症の発症頻度の全国アンケート調査

分担研究者 戸蒔 創 名古屋市立大学小児科教授
研究協力者 藤本伸治 名古屋市立大学小児科

研究の背景と目的

脳室周囲白質軟化症（periventricular leukomalacia; PVL）は早産児の神経学的後遺症、特に脳性麻痺の原因として最も重要である。しかし、その病態はまだ十分に解明されておらず、予防法についても確立していない。我々は PVL の発症頻度を 90 年出生例から全国の主要な NICU 入院児を対象としてアンケートを行ってきた。世界的にも国レベル、多施設での PVL の発症頻度の経時的な変化の報告はない。今回、PVL 発症頻度の推移を明らかにする目的で 99 年出生例を対象に PVL の発症頻度を調査した。研究の目的は、90 年代に新生児医療の進歩に伴って PVL の発症頻度がどのように変化してきたかを明らかにすることである。

対象と方法

全国の主要な NICU（193 施設）に対してアンケート調査を行った。これらのうち 1999 年出生の在胎 33 週未満の早産児に対して PVL の診断を目的としてルチーンで頭部エコー検査を行っている施設、あるいは脳性麻痺児に対して MRI を行っている施設を対象とした。診断は厚生省診断基準を採用し、PVL の発症率を調査した。これらの結果を過去に同様のアンケート調査を行った 90/91、93/94、96 年出生例の頻度と比較検討した。

結果と考察

193 施設中 81 施設（42.0%）からアンケートの回答を得た。79 施設がエコー診断をルチーンで施行しており、69 施設が MRI 診断をルチーンで施行されていた。エコー診断をルチーンで施行している施設でのエコー診断での PVL 発症頻度は 149/2792（5.3%）であった。MRI 診断をルチーンで施行している施設での MRI 診断での PVL 発症頻度は 173/2368（7.3%）であった。母子保健の統計から、本調査は日本全国の早産児の約 30% のデータの集計になると推定される。

99 年出生例での MRI 診断での在胎週数別の PVL 頻度の比較（図 1）では、在胎 24 週未満で 3/50（6.0%）、24 週で 3/64（4.7%）、25 週で 14/110（12.7%）、26 週で 14/147（9.5%）、27 週で 27/202（13.4%）、28 週で 19/246（7.7%）、29 週で 24/274（8.8%）、30 週で 21/326（6.0%）、31 週で 29/415（7.0%）、32 週で 19/534（3.6%）であった。在胎 30 週未満に限ると PVL の発症頻度は 9.5% であった。在胎週数別の発症頻度は 25～28 週にピークを認めた。多胎児と単胎児の PVL 発症頻度を比較すると多胎児 9.8% に対して単胎児 7.0% と $P < 0.05$ で有意に多胎児に多く認められた。

エコー診断での在胎週数 33 週未満の 99 年出生例での PVL 頻度は 149/2792（5.3%）で、出生年 90～91 年（4.8%）、93～94 年（4.9%）、96 年（4.9%）に比較して有意な変化は認められなかった。MRI 診断での 99 年出生例での PVL 頻度は 173/2368（7.3%）で、出生年 90～91 年（7.9%）、93～94 年（7.7%）、96 年（6.9%）に比較して有意な変化は認められなかった（図 2）。90 年代を通じて日本での早産児の PVL の発症頻度に大きな変化は認めなかった。

まとめ

1. エコー診断での PVL 発症頻度は、149/2792（5.3%）、MRI 診断では 173/2368（7.3%）であった。
2. 多胎児では単胎児に比較して有意に PVL の発症頻度が増加していた。
3. 90 年代を通じて PVL の発症頻度に明らかな変化を認めなかった。しかし、研究班で昨年度までの 2 年間で検討した nDPAP 療法の導入によって 1 割程度の PVL 発症の減少が見込まれる。

アンケート協力病院

沖縄県立中部病院 信州大学 島根県立中央病院
都立八王子小児病院 PL 病院 阿南共栄病院
群馬県立小児医療センター 横浜市立大学

茨城県立こども病院 高槻病院 九州大学 新潟大学 東京女子医科大学 産業医科大学 高知医科大学 仙台赤十字病院 聖隷三方原病院 名古屋大学 大阪市立総合医療センター 日立総合病院 京都第一赤十字病院 松戸市立病院 大阪大学 豊橋市民病院 千葉県立こども病院 県立延岡病院 徳山中央病院 日本赤十字社医療センター 国立療養所長良病院 神戸大学 北海道大学 長野県立こども病院 鶴岡市立荘内病院 国立佐賀病院 山口赤十字病院 県立岐阜病院 石川県立中央病院 秋田大学 加古川市民病院 千葉市立海浜病院 豊岡病院 高松赤十字病院 聖隷浜松病院 滋賀医科大学 福岡市立こども病院 国立福山病院 松山赤十字病院 大津赤十字病院 秋田赤十字病院 桐生厚生総合病院 東京都立豊島病院 奈良県立医科大学 厚生連高岡病院 群馬大学 愛知県コロニー中央病院 大阪市立大学 いわき市立総合磐城共立病院 国立郡山病院 筑波大学 富良野協会病院 尾道総合病院 聖霊病院 大垣市民病院 昭和大学 北海道立小児総合保健センター 静岡済生会病院 国立三重中央病院 国立療養所香川小児病院 淀川キリスト教病院 県立奈良病院 福島県立医科大学 旭中央病院 北九州市立医療センター 名古屋第一赤十字病院 岩手医科大学 新潟市民病院 東北大学 香川医科大学 名古屋市立大学 他 2病院

学会発表

藤本伸治, 戸苅 創. 早産児の脳室周囲白質軟化症の発症頻度の全国アンケート調査. 第39回日本新生児学会総会. 2003. 07. 14

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

低出生体重児の退院後の栄養管理に関する多施設共同研究

分担研究者 上谷良行 兵庫県立こども病院小児科部長
研究協力者 表1

研究要旨

新生児の後障害防止のために重要な位置を占める栄養管理、特に NICU 退院後の栄養管理について検討するためにわが国独自のフォローオンミルクを開発し、そのミルクを用いて多施設共同無作為比較対照試験を実施した。最終集計では男児において試験群の哺乳量が対照群に比して少ないため、身体発育がやや劣っていた。一方女児では試験群の哺乳量が対照群に比してやや少ないが、摂取カロリーや蛋白量がむしろ対照群より多くなり、身体発育は勝っていた。貧血の発症やくる病様変化については対照群と差はない。便性も問題なく安全に使用可能である。この結果、哺乳量を増加させることが出来れば本ミルクは退院後の栄養改善に極めて有用であると考えられ、組成に関して改善する余地がある。また現在、低出生体重児の退院後の栄養管理の主体を占める母乳栄養児における身体発育は今回の対象症例より明らかに劣っており、母乳栄養児の発育の長期的な問題点についても調査研究が必要である。

A. 研究目的

後障害防止に向けた新生児医療のあり方を追及する上で、脳の発達臨界期でもある新生児期の栄養管理は最も重要な位置を占める。新生児早期の栄養管理についてはこれまでに多くの検討が行われてきたが、新生児集中治療施設 (NICU) を退院してからの栄養管理についてはほとんど検討されていないといっても過言ではない。今回はハイリスク新生児、主として低出生体重児が後障害なく成長するために NICU 退院後の栄養管理がいかにあるべきかを追及することを目的として、2000 年度に試作した我が国独自の退院後ミルク (フォローオンミルク) を用いた多施設共同無作為比較対照試験を実施した。

B. 研究方法

1. フォローオンミルクの有用性・安全性を検討するための多施設共同研究

試作したフォローオンミルクの飲用性・有用性・安全性を確認することを目的として、退院後の早産児に対して試作乳 (試験群) と市販調製粉乳 (対照群) を投与し、その身体発育、貧血の程度、くる病の発生に及ぼす効果を 2 重盲検法にて比較検討する 17 施設による多施設共同研究を実施した。

2. 実施方法

プロトコールの概要は以下の通りである。

1) 対象： 出生体重 1800g 未満、修正 1 ヶ月までに退院可能、人工栄養の低出生体重児 (おお

むね 80% 以上人工栄養であれば混合栄養でも可とする)。

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

3) 評価： 各月の哺乳量、1・3・6 カ月のくる病発生頻度 (A1-P 値と X 線上のくる病様変化で診断)、3・6 カ月の骨密度 (骨 densitometry 法による)、1・3 カ月の貧血の頻度、3・6 カ月の身体発育で評価する。長期の評価は 1 歳 6 カ月、3 歳、6 歳の身体発育と知能発達で行う。

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

5) 保護者の同意：試験については各施設毎に倫理委員会ないしそれに準ずる機関の承認を得て実施し、保護者の同意は文書で得て、プライバ

シーの保護には十分に留意した。

C. 研究結果

1. 登録症例

平成 14 年 11 月までに 77 例が登録された。登録症例の背景を表 2 に示す。2 群間で症例数、男女比、平均在胎週数、出生体重、SFD 児数に差はなく、出生体重による層別化も問題なく実施されていた。

2. 解析症例の背景

登録された 77 例の内 drop out した症例が 5 例あり、それを除いた 72 例を解析対象とした。その背景を表 3 に示す。2 群間で症例数、男女比、平均在胎週数、出生体重、SFD 児数に差はなく、また人工換気日数、酸素投与日数にも統計学的には差はなかった。

3. 哺乳量、熱量、蛋白摂取量と身体発育

両群の哺乳量および摂取熱量、蛋白摂取量と身体発育の推移を表 4 に示す。哺乳量は試験群で明らかに少ない。しかし、体重当たりの摂取カロリー、摂取蛋白量は、試験乳が強化されていることから、ほとんど差はなかった。体重 1kg 当たりの哺乳量においても最大で 243ml /kg /day 程度で、予備試験で見られた 300ml /kg/day 近くの多量摂取する症例は見られなかった。体重増加に関しては、常に試験群の方が体重が小さくなっていた（有意な差はないが）。身長・頭囲に関してはほとんど差は認められなかった。

4. 未熟児貧血について（表 5）

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。血清鉄も同様に差は認められていないがフェリチン値は試験群でやや高かった。

1 カ月時に Hb 値が 10g/dl 未満の頻度は試験群で 36 例中 11 例、対照群で 36 例中 7 例、3 カ月時では試験群で 35 例中 0 例、対照群で 36 例中 1 例であった。

5. 栄養状態の評価について（表 6）

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。6. くる病様変化について（表 7）

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も差はなく、オステオカルシン値は試験群でやや高かった。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。

7. 骨密度、骨幅、骨長について（表 8）

アルミステップを対照として橈骨骨密度、骨幅、骨長をボナライザー（帝人製）にて計測し

たが、骨密度、骨幅、骨長のいずれも両群で差を認めていない。

7. 便性、便回数について（表 9）

便性については特に問題になる所見はみられなかった。便回数は試験群でやや多い傾向であったが、有意な差は認められなかった。

8. 薬剤投与の頻度について（表 10）

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

9. 各種検査所見（表 11）

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。

10. 母乳栄養児の発育（図 1）

本試験の背景調査の中で母乳単独栄養児について、その退院後の発育を調査して、試験群、対照群の児の発育と比較した。その結果母乳栄養児は試験群・対照群の児に比して明らかに体重、身長発育は劣っていたが、頭囲発育は差はなかった。

D. 考察

新生児、特に低出生体重児の生存率の向上により、その長期の予後が注目されている。すなわち、今や新生児医療も救命の時代からより良い QOL を目指す時代になった。超低出生体重児の予後の全国調査においても頻度は多くはないものの、さまざまな後障害を持つことが報告され、これらの児に対するサポートと発生予防に向けた周産期医療の向上が重大な課題であると指摘されている。新生児期の栄養、特に NICU 退院後の栄養については後障害の防止という観点からすれば極めて重要な位置を占めるものであるものの、わが国においては今まで十分に検討されたとは言い難く、既に退院後の低出生体重児のためのフォローオンミルクが市販されている欧米と大きな隔りがある。そこで平成 10 年度は本研究において退院後の栄養管理の中心となるべきフォローオンミルクをわが国独自で開発することを目指して哺乳量の横断的調査等の基礎資料の収集を行ってきた。平成 11 年度は引き続き哺乳量の縦断的調査を実施した。その結果、横断的調査と同様に総哺乳量は 6 カ月まで増加するものの、体重当たりの哺乳量は修正 2 週で最大 209ml/kg/d となり、以後減少した。また、修正 1 ヶ月で最大 317ml/kg/d にまで哺乳量がおよぶことがあり、フォローオンミルクの使用に際しては過剰摂取に対して特に注意が必要であることが再確認された。平成 12 年度は、欧米で既に開発されているフォローオンミルクを

参考にわが国独自のフォローオンミルクを開発し、予備哺育試験を終えた後にこの試作乳を用いて従来の調製粉乳と比較して、身体発育やくる病、貧血の頻度などの点で有利であることを確認すべく多施設共同で2重盲験法により無作為比較対照試験を実施した。最終的に77例が登録されたが、drop out症例5例を除く72例で解析した。その結果、摂取量は試験群で明らかに少なく、試験群において有意差はないものの身体発育がやや劣っている傾向が示された。これを男女別に検討すると、男児の試験群で1、2ヶ月の摂取量が対照群に比して著しく少なく、摂取カロリーも少ないことが解る。従って体重増加も劣っている。それに対して女児では哺乳量は試験群でやや少ないものの、摂取カロリー、蛋白はむしろ試験群が多く、その結果身体発育も試験群がより良好な結果となっている。男女を合わせた全体での解析で、試験群では哺乳量は少ないものの身体発育に大きな差が見られていないのは、摂取カロリー量、摂取蛋白量には両群で差がないためと思われる。以上の結果より、ある程度の哺乳量が確保できれば、十分な身体発育の向上が期待できることが明らかとなった。摂取量の差によるためと思われるが、貧血の頻度、くる病様変化の頻度には差はなく、蛋白栄養の指標であるプレアルブミン値も差はなかった。血清鉄やフェリチン値にも差は見られていない。骨密度、骨幅、骨長に関しても差はない。便性および便回数も特に変化は見られず、有害事象は認められなかった。今回の集計結果では、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、海外における同様の比較試験の結果では、身体発育や骨発育に関して有利なことが示されている。これは海外で用いられている対照乳（成熟児用粉乳）がわが国のものに比べて蛋白含量が少なく、試験乳との差が大きいことなどが発育に関する有用性を示す試験結果を導いたものとも考えられる。

今回の結果から、高カロリーのミルクを摂取すると摂取量が減少する可能性は考えられるが、この試作乳は鉄がかなり強化されていることに

よる味の変化も摂取量に影響するかも知れない。今後、この点を考慮して、試作乳の組成に関しても検討する予定である。

いずれにせよ、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、退院後の栄養方法の選択肢として十分意味のあるものと考えられた。

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り、6歳までのフォローアップを実施する予定である。

さらに重要な課題として母乳栄養に関する問題がある。すなわち、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、退院するまでは母乳に栄養強化パウダーを添加するなどして栄養を強化しているにもかかわらず、退院後には母乳栄養単独による栄養管理がもっぱら行われている。今回、本試験と同様の基準で選択した母乳単独栄養児の退院後の発育について、試験群と対照群と共に比較したが、明らかに母乳単独群が劣っていた。今後これらの児の長期の発育を確認する必要があるが、何らかの栄養補充の必要性が示唆された結果と思われる。

E. 結論

早産・低出生体重児の後障害防止及びQOLの向上のためにNICU退院後の栄養管理は重要であり、その主体となるフォローオンミルクの導入が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山本明代、常石秀市、上谷良行、母体環境と胎児成長、小児内科、35、381-385、2003
- 2) 上谷良行、新生児くる病、小児内科、35、137-140、2003
- 3) Itabashi K., Saito T. Uetani Y et al, Incidence and predicting factors of hypozincemia in very-low-birth-weight infants at near term postmenstrual age, Biology of the Neonate, 83, 235-240, 2003

表1. 研究協力者

板橋家頭夫	昭和大学
大野勉、清水正樹	埼玉県立小児医療センター
喜田善和	松戸市立病院
三科潤、河野由美	東京女子医科大学
武井章人	東京医科大学
永山善久	新潟市民病院
大木茂	聖隷浜松病院
楠田聡、松波聡子	大阪市立総合医療センター
船戸正久、和田浩	淀川キリスト教病院
李容桂	愛仁会高槻病院
米谷昌彦	神戸大学 (国立神戸病院)
久呉真章	姫路赤十字病院
高橋幸博、川口千晴	奈良県立医科大学
山崎武美、福原里恵	県立広島病院
長谷川功	京都府立医科大学
石田明人	加古川市民病院
狐塚善樹	済生会兵庫県病院
斉藤孝美	埼玉医大総合医療センター

表2. 総登録77症例の内訳

	試験群	対照群
症例数	38	39
男：女	17：21	19：20
AFD：LFD	28：10	28：11
<1000 g	10	10
<1500 g	19	21
<1800 g	9	8

表3. 解析対象72症例の背景 mean±SD (95% C. I.)

	試験群	対照群
症例数	36	36
男：女	15：21	17：19
平均在胎週 (週)	30.4±2.2 (29.5-31.1)	30.0±2.7 (29.1-30.9)
平均出生体 (g)	1234.7±297.1 (1138-1332)	1199.4±300.6 (1103-1311)
LFD	10	10
人工換気日 (日)	12.7±18.4 (6.7-18.8)	14.5±21.9 (7.3-21.6)
酸素投与日 (日)	23.1±26.3 (14.6-31.7)	23.7±26.3 (15.1-32.2)

表4. 哺乳量、熱量、蛋白量と身体发育 (SD:標準偏差)

哺乳量	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	500.6	632.0	691.2	685.9	722.1	782.5	786.3
SD	85.0	118.0	130.6	118.1	152.2	102.5	137.6
对照群	527.1	687.3	758.9	780.5	778.3	838.5	849.7
SD	112.1	133.3	125.4	137.5	128.3	139.3	173.9
1kg当哺乳量	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	184	184	171	137	123	122	110
SD	24	24	27	24	20	12	20
对照群	193	195	182	153	131	129	116
SD	33	26	23	26	17	18	20
1g当摂取熱量	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群		133	123	99	88	88	79
SD		17	19	18	14	8	14
对照群		131	122	103	88	86	78
SD		18	15	18	12	12	14
1g当摂取蛋白	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群		3.4	3.2	2.5	2.3	2.3	2.0
SD		0.4	0.5	0.5	0.4	0.2	0.4
对照群		3.1	2.9	2.5	2.1	2.1	1.9
SD		0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3
体重	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	2740	3449	4070	5025	5832	6405	7151
SD	412	503	564	663	763	849	941
对照群	2737	3541	4155	5440	5893	6479	7284
SD	421	511	544	669	772	817	857
身長	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	47.0	49.7	52.0	55.3	59.1	61.9	65.4
SD	2.5	1.8	2.3	2.2	2.7	2.3	3.0
对照群	46.8	49.9	52.1	55.7	58.9	61.5	65.5
SD	2.7	2.3	2.1	2.4	2.6	2.5	2.7
頭囲	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	34.7	36.2	37.5	39.1	40.7	41.7	43.1
SD	1.5	1.2	1.3	1.2	1.3	1.3	1.3
对照群	34.8	36.3	37.6	39.0	40.4	41.4	43.0
SD	1.5	1.2	1.3	1.4	1.6	1.3	1.5

表5. 未熟児貧血について

Hb	前	1M	3M	6M
試験群	9.7	10.5	12.1	12.8
SD	0.9	1.0	0.9	0.7
対照群	9.9	10.8	12.3	12.8
SD	1.2	1.0	1.0	0.9
Hct	前	1M	3M	6M
試験群	29.2	30.8	35.4	37.4
SD	2.9	3.1	2.7	2.0
対照群	29.8	31.3	35.8	37.4
SD	3.6	3.3	3.2	2.7
RBC	前	1M	3M	6M
試験群	317.8	358.1	435.2	467.5
SD	33.3	36.4	32.9	27.9
対照群	327.0	368.3	446.8	471.1
SD	51.8	41.9	46.1	38.0
Ret	前	1M	3M	6M
試験群	3.9	2.1	1.4	1.2
SD	2.0	0.6	0.7	0.4
対照群	4.1	2.0	1.2	1.1
SD	1.8	0.6	0.4	0.4
Fe	前	1M	3M	6M
試験群	79.7	85.1	71.9	72.4
SD	26.3	19.7	19.4	20.7
対照群	71.5	88.4	78.1	67.5
SD	23.3	22.7	19.1	24.2
Ferritin	前	1M	3M	6M
試験群	72.1	39.1	28.8	32.0
SD	46.7	20.1	12.6	13.5
対照群	52.9	34.8	26.5	32.2
SD	35.1	20.5	13.8	18.5

表6. 栄養状態の評価

TP	前	1M	3M	6M
試験群	4.7	5.3	5.8	6.3
SD	0.5	0.3	0.3	0.4
対照群	4.7	5.3	5.9	6.3
SD	0.5	0.3	0.3	0.4
Alb	前	1M	3M	6M
試験群	3.5	4.0	4.3	4.7
SD	0.4	0.2	0.3	0.2
対照群	3.5	4.1	4.5	4.6
SD	0.4	0.2	0.2	0.4
Prealb	前	1M	3M	6M
試験群	9.7	14.1	17.1	17.3
SD	1.7	2.6	2.3	3.4
対照群	11.4	13.6	16.4	17.0
SD	1.9	3.7	2.9	4.2

表7. くる病様変化について

Ca	前	1M	3M	6M
試験群	9.7	10.3	10.6	10.7
SD	0.5	0.5	0.5	0.6
対照群	9.7	10.3	10.5	10.5
SD	0.5	0.4	0.5	0.6
P	前	1M	3M	6M
試験群	6.5	6.7	6.6	6.2
SD	0.5	0.5	0.5	0.5
対照群	6.3	6.7	6.5	6.1
SD	0.5	0.5	0.5	0.7
Al-p	前	1M	3M	6M
試験群	1139	1279	1101	934
SD	501	346	317	285
対照群	1145	1295	1176	923
SD	366	387	313	274
Osteoca	前	1M	3M	6M
試験群	65.9	43.1	30.7	26.0
SD	41.9	21.0	13.9	7.2
対照群	56.4	38.5	31.0	24.2
SD	39.3	18.2	10.2	10.0

表8. 骨密度、骨幅、骨長について

骨密度	前	3M	6M
試験群	0.61	0.75	0.82
SD	0.10	0.14	0.12
対照群	0.60	0.72	0.82
SD	0.09	0.10	0.08
骨幅	前	3M	6M
試験群	4.42	6.02	6.63
SD	0.45	0.72	0.58
対照群	4.43	5.91	6.51
SD	0.71	0.54	0.77
骨長	前	3M	6M
試験群	47.7	60.3	67.3
SD	2.8	5.5	4.6
対照群	48.2	59.7	66.9
SD	2.7	3.3	3.9

表9. 便回数について

便回数	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	2.3	1.8	1.7	1.4	1.3	1.3	1.6
SD	1.4	0.9	0.8	0.9	0.5	0.4	0.7
対照群	2.3	1.4	1.2	1.0	1.0	1.0	1.2
SD	1.4	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6

表10. 薬剤投与の頻度

薬剤-Fe	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	33	30	29	17	10	4	0
n	36	36	36	36	36	36	36
対照群	29	26	23	16	10	2	0
n	36	36	36	36	36	36	36
薬剤-VitD	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	11	11	10	9	3	2	1
n	36	36	36	36	36	36	36
対照群	11	13	13	12	7	4	0
n	36	36	36	36	36	36	36

表11. 各種検査所見

WBC	前	1M	3M	6M
試験群	8635	8210	8285	9985
SD	536	340	510	434
対照群	7915	7889	9119	10459
SD	545	346	510	449
Plate	前	1M	3M	6M
試験群	46.1	48.2	44.8	39.0
SD	2.1	2.1	1.7	1.8
対照群	42.1	45.6	41.8	38.5
SD	2.2	2.1	1.7	1.8
GOT	前	1M	3M	6M
試験群	27.3	28.3	31.3	37.8
SD	6.3	5.0	5.1	7.1
対照群	29.8	30.8	37.3	38.5
SD	13.0	8.4	8.4	7.4
GPT	前	1M	3M	6M
試験群	13.1	18.8	23.7	24.6
SD	4.1	5.0	5.6	6.1
対照群	13.8	19.1	29.2	28.2
SD	4.6	5.9	9.6	8.5

表12. 哺乳量、熱量、蛋白量と身体発育 (SD: 標男児)

哺乳量	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	526.1	655.8	707.0	692.1	724.0	782.5	827.8
SD	91.8	115.7	107.8	103.6	129.9	103.8	152.6
対照群	555.5	747.6	811.3	832.1	823.3	857.8	875.5
SD	114.2	113.3	106.5	109.4	123.1	136.8	168.6
1kg当哺乳量	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	183	188	168	132	121	121	115
SD	21	25	23	15	17	11	23
対照群	198	204	183	154	130	125	114
SD	37	21	20	12	11	11	17
g当摂取熱量	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群		135	121	95	87	87	83
SD		18	16	11	13	8	16
対照群		136	123	103	87	84	76
SD		14	13	8	8	7	11
g当摂取蛋白	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群		3.5	3.1	2.4	2.2	2.2	2.1
SD		0.5	0.4	0.3	0.3	0.2	0.4
対照群		3.3	2.9	2.5	2.1	2.0	1.8
SD		0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3
体重	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	2872	3571	4226	5250	5978	6501	7289
SD	421	498	587	634	722	809	902
対照群	2842	3753	4389	5369	6268	6831	7645
SD	381	425	408	516	678	741	770
身長	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	47.3	49.9	52.4	55.6	59.7	62.2	65.5
SD	2.7	2.0	2.1	2.2	2.8	2.4	2.7
対照群	47.4	50.6	52.7	56.5	60.1	62.5	66.8
SD	3.1	2.6	2.4	2.5	2.9	2.6	2.8
頭囲	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	35.1	35.9	37.9	39.3	41.0	42.0	43.1
SD	1.7	1.4	1.5	1.2	1.3	1.3	1.1
対照群	35.1	36.6	37.9	39.3	40.9	42.0	43.6
SD	1.5	1.3	1.3	1.5	1.9	1.2	1.3

表13. くる病様変化について 男児

Al-p	前	1M	3M	6M
試験群	1116	1317	1129	987
SD	542	328	323	322
対照群	1266	1504	1356	1035
SD	355	418	307	308
Osteoc	前	1M	3M	6M
試験群	36.4	30.3	23.8	25.1
SD	15.0	18.1	11.0	6.5
対照群	54.2	43.8	32.6	21.8
SD	38.6	18.3	12.1	11.4
骨密度	前	3M	6M	
試験群	0.67	0.76	0.81	
SD	0.09	0.12	0.14	
対照群	0.58	0.70	0.83	
SD	0.09	0.12	0.09	
骨幅	前	3M	6M	
試験群	4.50	6.26	6.78	
SD	0.41	0.66	0.56	
対照群	4.50	6.02	6.74	
SD	0.92	0.48	0.67	
骨長	前	3M	6M	
試験群	48.7	62.2	68.1	
SD	3.3	4.5	4.3	
対照群	48.8	61.0	69.2	
SD	3.2	3.7	3.0	

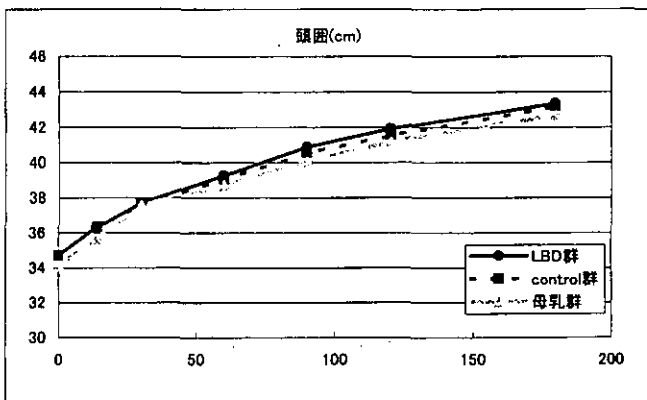
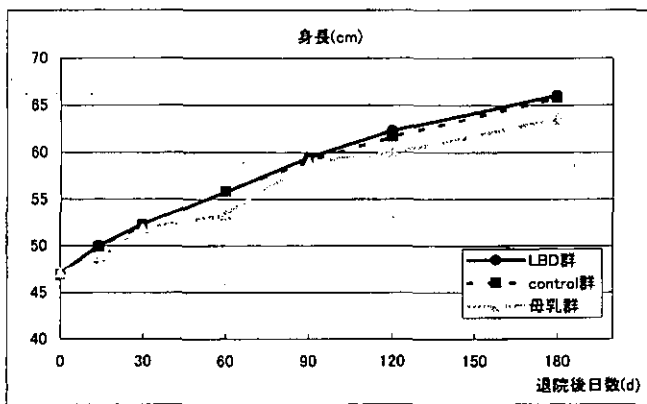
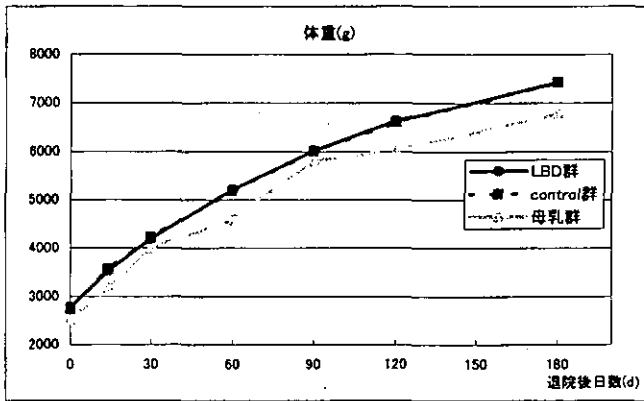
表14. 哺乳量、熱量、蛋白量と身体発育(SD:楊女児)

哺乳量	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	488.5	627.6	688.9	694.1	738.3	790.4	769.6
SD	73.4	106.1	145.6	121.3	159.7	101.8	91.6
対照群	498.3	641.4	723.3	745.0	748.8	822.6	841.2
SD	108.9	131.9	124.8	147.2	119.0	147.8	175.9
1kg当哺乳量	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	185	185	175	143	127	124	108
SD	25	19	31	29	20	13	15
対照群	189	191	184	155	134	133	120
SD	30	29	24	34	21	22	22
g当摂取熱量	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群		133	126	103	91	89	78
SD		14	22	21	15	9	11
対照群		128	123	104	90	89	80
SD		19	16	23	14	15	15
g当摂取蛋白	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群		3.4	3.2	2.7	2.3	2.3	2.0
SD		0.4	0.6	0.5	0.4	0.2	0.3
対照群		3.0	2.9	2.5	2.1	2.1	1.9
SD		0.5	0.4	0.5	0.3	0.4	0.3
体重	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	2655	3386	3989	4946	5771	6372	7088
SD	394	506	530	659	785	896	989
対照群	2647	3367	3945	4867	5552	6139	6941
SD	546	535	592	736	726	780	837
身長	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	46.8	49.7	51.7	55.4	58.7	61.7	65.5
SD	2.4	1.7	2.4	2.1	2.6	2.4	3.3
対照群	46.4	49.3	51.6	55.0	58.0	60.6	64.3
SD	2.4	2.0	1.7	2.2	2.0	2.3	2.1
頭囲	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	34.5	36.4	37.3	39.1	40.6	41.6	42.9
SD	1.3	1.1	1.1	1.1	1.2	1.3	1.4
対照群	34.5	36.2	37.3	38.8	40.0	41.0	42.6
SD	1.4	1.2	1.2	1.3	1.3	1.3	1.5

表15. くる病様変化について 女児

Al-p	前	1M	3M	6M
試験群	1171	1266	1086	896
SD	489	366	327	266
対照群	1047	1114	1007	823
SD	357	246	218	211
Osteoc	前	1M	3M	6M
試験群	79.4	47.4	34.1	26.5
SD	43.7	20.8	14.4	7.8
対照群	58.5	34.9	30.1	25.8
SD	40.0	18.0	9.4	9.0
骨密度	前	3M	6M	
試験群	0.56	0.74	0.84	
SD	0.09	0.18	0.10	
対照群	0.61	0.75	0.81	
SD	0.09	0.08	0.07	
骨幅	前	3M	6M	
試験群	4.41	5.87	6.58	
SD	0.48	0.73	0.54	
対照群	4.44	5.85	6.36	
SD	0.28	0.60	0.85	
骨長	前	3M	6M	
試験群	47.2	59.1	67.2	
SD	2.4	6.0	4.7	
対照群	42.3	58.2	64.7	
SD	1.9	2.3	3.7	

図1. 母乳投与群との発育の比較



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

ウイルス性母子感染防止に関する調査研究

分担研究者 森島恒雄 岡山大学大学院小児医科学 教授
研究協力者 藤沢知雄 防衛医大小児科 助教授
田尻 仁 大阪府立病院小児科 部長
長田郁夫 鳥取大学小児科 講師
早川昌弘 名古屋大学小児科 講師
白木和夫 聖路加看護大学 教授

研究要旨 ウイルスの母子感染は、時に児に重篤な病態をもたらす。重要な母子感染のウイルスとして今年度サイトメガロウイルス (CMV)、単純ヘルペスウイルス (HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、B型肝炎ウイルス (HBV)、を取り上げ、今年度、以下の研究成果を得た。

1. CMV の胎内感染は、巨細胞封入体症として知られ、重篤な予後を伴う。出生後もウイルスの排泄は続き、肺炎や、腸炎・肝炎など遷延する例も多い。また、しばしば、GCV など抗ウイルス剤による治療が無効である。この病態をさぐるため、CMV 胎内感染、症候性の児のウイルス特異的CD8陽性T細胞 (CTL) の定量を、テトラマーをもちいたペプチドにより実施した。その結果、CMV 特異的CTLは症候性胎内感染児において明らかに低下しており、その低下は持続していた。本症において、T細胞でのトレランスが成立していることが示唆され、症状の遷延に関与していると思われる。この結果は、治療においても、抗ウイルス剤以外に、何らかの形でT細胞の輸注が必要となることを示している (英文あり)。一方、近年、早期産児に母乳を介して感染が成立し、しばしば重篤な症状を示すことが欧米で報告され、わが国でも母乳授乳の可否が大きな問題となっている。この点については、すでに我が国においては凍結母乳を用いる限り感染性が低下し、重篤な症状の発現には至らないことをしめしたが (英文あり)、現在、超未熟児における現状について、調査を拡大している。この結果は、新生児医療の中で重要な情報を提供すると思われる。

2. 新生児ヘルペスでは、HSV1型および2型の新生児ヘルペスの臨床像の差異、および定量的PCRを用いたウイルスの分布と動態、型別の再発の頻度などについて検討した。その結果、(1) 新生児ヘルペス1型では全身型の発症が多く、新生児ヘルペス2型では中枢神経型の頻度が高く、髄液中のウイルス量も多かった。(2) 2型では1型に比べて有意に再発 (皮膚および脳炎の再発) の頻度が高く、また神経学的予後も悪かった。(3) 抗ウイルス剤による治療が不十分な場合、再発が生じやすい可能性も示唆された。以上から、HSVの型別判定とウイルスの定量的解析は重要であり、それに基づく急性期の十分な抗ウイルス剤による治療が不可欠である。特にHSV2型の新生児ヘルペスでは、再発の有無と神経学的予後について長期間追跡する必要があると思われる。(英文2本あり)

3. NICU内で発症した母子感染による新生児水痘の院内感染拡大の予防のため、VZVに曝露した同室の児に、Oral ACV療法を実施し、感染を予防することができた。高VZV抗体価グロブリン (ZIG)がないわが国では、院内感染対策上、重要なoptionの1つになると思われる (英文あり)。

4. HBVの母子感染防止事業について、現在のB型肝炎母子感染予防措置の実態を明らかにするために大阪府と鳥取県においてアンケート調査を行った。HBV母子感染予防処置が徹底せず、キャリア化する症例が少なからず存在すると思われ、今後の重要な課題である。また、鳥取大学では国際方式によるHBワクチン接種の検討が、引き続き実施された。一方、藤沢らによる感染例の分子生物学的解析では、予防措置を実施したにもかかわらず、感染が成立した症例では、HBVのa抗原決定基のアミノ酸変異、すなわちescape mutantが存在することが判明した。(英文あり)

以上、ウイルスの母子感染について興味深い結果が得られており、今後さらに研究を進展させていきたい。

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）
総合研究報告書

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 田村正徳（埼玉医科大学総合医療センター小児科教授）

研究要旨：低出生体重児の生存率の向上により、その長期予後が注目され、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。そこで本研究においては、後障害防止に向けて6研究課題に取り組んだ。1) 新生児の医療保育環境の改善とルーチンケアの見直し：イ) 騒音などのストレスやケアが新生児に与える影響を非侵襲的に解析するために、通常モニター成分の中に存在する低周波成分を分析することにより躯幹の体動をモニターする方法と、加速度センサーを用いて四肢の運動を三次元的に解析する方法を開発した。ロ) レーザー式位置センサーを用いて呼吸運動中の胸部・腹部の運動をリアルタイムに三次元的に表示し、異常呼吸運動の早期発見や理学療法の効果判定に応用する手技を開発した。ハ) 「NICUにおける呼吸理学療法ガイドライン」を作成し、新生児医療連絡会と日本未熟児新生児学会ホームページで公表する一方、その普及活動に取り組んだ。ニ) ルーチンケアとしての「家族を含めた新生児病棟訪問者のガウンの着用は不要」「人工呼吸管理中の回路交換は2週間毎でよい」「極低出生体重児の頻回浣腸は不要」を証明した。2) MRSA感染症：NTEDの流行はTSST-1産生MRSA single clone (SCCmec type IIかII')の蔓延によることを細菌分子疫学的に確認した。全国的にMRSA保菌は手袋使用など複数の対応策の組合せにより改善しているが、病床数の多い施設ではMRSA保菌児をなくすことは困難で、NTEDが重症化しやすい早産児に多く見られる傾向が続いていた。この調査結果は、日本小児科学会の「NICUのMRSA保菌対策ガイドライン」の貴重な基礎資料となった。3) 専門医療機関群による「新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research Network(NRN)」の構築：新生児医療における臨床研究を推進するため、NRNを構築し「脳室内出血とPDAの発症予防に関する研究」と「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」の大規模なRCTを実施し、インドメサシン予防投与の有用性の証明と超早期授乳の普及効果が得られる見込みである。4) 新生児の虚血性脳障害予防に関する研究：90年代を通じてPVLの発症頻度に明らかな変化を認めなかったが、「nDPAPによるPVL/CLDの発症予防」に関するRCTを行いnDPAPによりPVLの発症を減少出来ることを証明した。5) 極低出生体重児のNICU退院後用に開発した特殊ミルクの無作為割付比較対照試験：極低出生体重児のNICU退院後用に開発した特殊ミルクのRCTを施行し、特別な有害事象はなく、哺乳量を増加させることが出来れば退院後の栄養改善に有用であると考えられた。6) ウイルス母子感染防止：凍結母乳を用いることによりサイトメガロウイルスの感染ウイルス量を減らし、発病を抑制できた。単純ヘルペスウイルスはH1型が全身感染、2型が脳炎を起こしやすく、血液及び髄液中に、それぞれ高ウイルス量を認めた。再発は2型に多く、神経学的後遺症も高頻度に認められた。HBウイルスの母子感染の予防措置が実施されない事例の実態調査結果と予防措置の確実な実施のための対策をまとめた。

分担研究者

田村 正徳 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 名古屋市立大学小児科教授
上谷 良行 兵庫県立こども病院内科部長

森島 恒雄 岡山大学小児科教授

A. 研究目的

この班では、ハイリスク児の後障害の減少・改善を目的として6課題について研究した。

B. 研究方法

1. 「ハイリスク新生児の養育医療環境とケアに関する研究」（田村）
環境やケアが児に与える影響の分析装置の開

発に取り組んだ。「NICUにおける呼吸理学療法ガイドライン」の作成と普及活動を行った。NICUにおけるルーチンケアであるガウンテクニック、人工呼吸回路交換、定時浣腸の必要性を検討した。

2. 「ハイリスク児の感染防止対策に関する研究」(仁志田)

新生児TSS様発疹症(以下NTED)の全国調査を行うとともに、各施設から送付されたNTED由来黄色ブドウ球菌について、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。

3. 「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究」(藤村)

全国的な多施設共同研究の運営組織であるNeonatal Research Network (NRN)を確立し、「脳室内出血とPDAの発症予防に関する研究」と「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」のRCTを実施した。

4. 「新生児の虚血性脳障害予防に関する研究」(戸苅)

90年代を通じたPVLの発症頻度を全国調査するとともに、「nasal DPAPによるPVL/CLDの発症予防に関するRCT」を実施した。

5. 「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」(上谷)

早産児の退院後用の専用ミルク(FOM)の有用性・安全性を検討するためのRCTを行った。

6. 「ウイルス母子感染防止に関する調査研究」(森島)

CMVは、在胎34週未満または出生体重2000g未満児とその母親を対象として、母乳及び児の血清・尿について、リアルタイムPCR法を用いて経時的にCMV DNAの定量を行った。新生児ヘルペスに関しては、HSV1型および2型の新生児ヘルペスの臨床像の差異、および定量的PCR法を用いたウイルスの動態、再発の頻度の検討を行った。また大阪府と鳥取県において、B型肝炎母子感染予防措置の実態調査を行った。HCVに関しては、多施設共同研究により症例対照研究として感染リスクファクターを検討した。

C. 研究結果

3年間の研究成果は以下の通りである。

1. 「ハイリスク新生児の養育医療環境とケアに関する研究」

イ) 通常のモニター成分の中に存在する低周波

成分を分析することにより、躯幹の体動をモニターする方法と加速度センサーを用いて四肢の運動を三次元的に解析する方法を開発した。またレーザー式位置センサーを用いて、呼吸運動中の胸部・腹部の運動をリアルタイムに三次元的に表示し、異常呼吸運動の早期発見や理学療法の効果判定に応用する手技を開発した。ロ) 32の論文を対象に7回に及ぶ委員会による検討会を経て「NICUにおける呼吸理学療法ガイドライン」を作成し、推奨のレベルと論文評価を付記して新生児医療連絡会と日本未熟児新生児学会のホームページにて公開し、普及用のマニュアル冊子とビデオを作成した。ハ) 「家族を含めた新生児病棟訪問者のガウンの着用を廃止しても、MSRA感染症と血液培養陽性患者の発生率は増加しない」「人工呼吸管理中の回路交換を2週間毎にしても下気道感染症は増加しない」「超低出生体重児の頻回浣腸は不要」であることが証明された。こうしたケアの変更により全国で7億円以上の経費が節約出来る。

2. 「ハイリスク児の感染防止対策に関する研究」

全国主要NICUのMRSA実態調査では、2000年から2003年にかけて保菌率の改善が著明で、施設平均19%となったが、病床数の多い施設では保菌児をなくすることが困難と考えられた。NTED患児から回収したMRSA68株はパルスフィールド型からA subtype 66株、I type 1株、M type 1株と分類された。A type 66株はすべてTSST-1/SEC遺伝子を持ち、一部はsea、seb遺伝子も保有していた。A type 66株のうち65株はSCCmec typeがII型に分類され、65/68MRSA株が単一クローン由来であった。

3. 「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究」

イ) 超低出生体重児の脳室内出血とPDAの発症予防を目的とした、インドメタシン投与の多施設共同RCTでは、超低出生体重児860例が登録され、470例が試験にエントリーされた。治療群で3度以上の脳室内出血が減少した。

ロ) 「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RCT」では、超低出生体重児309例が登録、221例が試験にエントリーされた。現在発達予後評価を行っている。

4. 「新生児の虚血性脳障害予防に関する研究」

RCTでは脳性麻痺の発症率はnDPAP群0%、対

象群7.4%で、有意にnDPAP群で低値であった。在胎33週未満の99年出生例でのPVL頻度はエコー診断では5.3%で、MRI診断では7.3%で90年代を通じてPVLの発症頻度に明らかな変化を認めなかった

5. 「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」

男児においてFOM試験群の哺乳量が対照群に比して少ないため、身体発育がやや劣っていた。一方女児では試験群の身体発育が勝っていた。貧血の発症やくる病様変化については対照群と差はない。便性も問題なく安全に使用可能であった。

6. 「ウイルス母子感染防止に関する調査研究」

母乳中のCMV DNAコピー数は出産後2週目頃より陽性になり、出産後4～6週にピークに達し、その後は減少した。児の10%に感染を認めたが、臨床症状を認めなかった。母乳中のCMV DNAの陽性率が高率（88%）であったにもかかわらず、CMVの症候性感染は認めなかったのは、母乳を凍結保存して使用したためと考えられた。新生児ヘルペス2型では髄液中のウイルス量が多く、神経病原性が強かった。2型は1型に比べて再発頻度が高く、神経学的予後も悪かった。大阪府ではHBs抗原陽性妊婦から出生した329例の乳児において、HBe抗原陰性群では全例予防できた。HBe抗原陽性群75名の中ではHBV感染を生じた児が7例あり、すべて持続感染となった。標準の予防措置を行えなかった例が20例あった。鳥取県の調査でも同様の傾向が認められた。HCV母児感染では、母親の血液中のウイルス量が有意に児への感染率を上げていたが、母親の肝炎歴、妊娠中の肝機能値の上昇、ウイルスのゲノタイプ、妊娠・分娩中の異常、母乳授乳などは危険因子ではなかった。帝王切開、特に緊急帝王切開によっては感染を防御出来なかった。

D. 考察

NICUも単に救命の場であるだけでなく、ハイリスク新生児の養育と母子関係形成の場として捉え直すことが要求されている。我々が開発した、躯幹や四肢の体動の分析装置は騒音や光刺激の影響の解析だけでなくケアの効果を評価判定する上でも有力な手段になるものと期待される。NICUでは呼吸理学療法が日常的に施行されており、我々が作成した「NICUにおける呼吸理学療法ガイドライン」が普及すれば重篤な合併症が減少することが期待出来る。

NTEDは単一クローン由来MRSAが本邦の病院内に蔓延した結果、NICU内にも、このMRSAクローンがひろがり、NTEDが流行し重篤な症例も出現していることが解明された。今回の調査結果は、MRSA予防策に貢献すると期待される。

本研究班が母胎となって出発したNeonatal Research Networkは順調な活動を続けており、2つの大規模なRCTが本研究班の支援により完了し、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の有効性も証明することが出来た。NRNは我が国の新生児医療分野でのEBMの推進に貢献することが期待される。

脳性麻痺の最大の原因であるPVLの発生率は、90年代に、減少傾向が見られないが、nDPAPを用いた呼吸管理を出生後早期から行うことで発症を抑えることができることは朗報である。

現在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が指摘されている。FOMは退院後の栄養改善に有用であると考えられるが哺乳量を増やすために、組成を改善する余地がある。

CMVは近年、早期産児に母乳を介して感染し重篤な症状を示すことが欧米で報告されている。今回の研究により母乳中にCMVは存在しても、凍結母乳を用いれば、感染が抑制されることが明らかとなった。新生児ヘルペスは、2型においては髄液中に多くのウイルスDNA量を認め、神経学的な予後が悪く、また再発を生じやすいことが明らかとなった。B型肝炎母子感染対策事業の脱落による母子感染が稀でないことが示され、行政が予防対策の実施を積極的に推進することが急務と考えられた。

E. 結論

ハイリスク新生児の後障害無き救命の向上を目指して6課題について研究を行い、いずれも戦略確立に値する成果が得られた。これらの成果を母子医療の現場に生かすためには、今後も継続して更に深く研究を続ける必要がある。