

てきた。研究年度とともにフォローアップ実施可能な施設は増加し、フォローアップシステムの構築は進んでいると考えられる。しかしながら、経済的・人的理由で心理士の確保が困難なことが実施上の問題点であり、経済的裏付を含めた対応が必要と考えられた。また、ドロップアウト例を減らしフォローアップ率を上げる工夫など、本研究結果をもとにフォローアップの質の向上のための対策を講じていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 河野由美, 三科潤: 在胎 25-34 週の多胎極低出生体重児の予後—同在胎期間の単胎極低出生体重児との比較 日本周産期・新生児医学会雑誌 41(4), 746-749, 2005
- 2) 河野由美, 三科潤: 合併症妊娠の分娩時期と成育限界 周産期医学 36(9) 1079-1084, 2006
- 3) 河野由美, 三科潤: 低出生体重児の身体発育 周産期医学 36(suppl) 737-739, 2006
- 4) 河野由美, 三科潤: 低出生体重児の長期予後 周期医学 36(suppl) 740-742, 2006
- 5) 三科潤: 低出生体重児の長期予後 日本産科婦人科学会雑誌 58(9) 127-131, 2006
- 6) 三科潤: 新生児聴覚スクリーニングとその対応. 心と体の健診ガイド—乳児編—第2版, 日本小児科学会・日本小児保健学会・日本小児科医会編, 東京, 小児医事出版社, 2006 ; 43-47.
- 7) 三科潤: 新生児聴覚スクリーニングの現状と今後の課題 小児保健研究 66 (1) ; 3-9, 2007

2. 学会発表

- 1) 河野由美, 三科潤, 篁倫子, 他: 在胎 22-27

週の早産児の在胎週数別長期予後 第 109 回日本小児科学会総会, 東京, 日児誌 110(2), 201, 2006

- 2) 河野由美, 三科潤, 藤村正哲: 総合周産期母子医療センターにおけるフォローアップ体制の構築 第 42 回日本周産期・新生児医学会学術集会 宮崎, 日本周産期・新生児医学会雑誌 42(2) 390, 2006
- 3) 河野由美, 三科潤, 藤村正哲: 極低出生体重児のフォローアップにおけるドロップアウト例, 他施設フォロー例の検討 第 51 回日本未熟児新生児学会 埼玉, 日本未熟児新生児学会雑誌 18(3), 475, 2006
- 4) 三科潤: 低出生体重児の長期予後 第 58 回日本産科婦人科学会学術講演会 横浜, 日産婦誌 58(2) , 270, 2006
- 5) Mishina J & Tada H: The Influence of NHS to the Educational Facilities in Japan. International Congress of Newborn Hearing Screening 2006, Como (Italy). The Book of Abstract of NHS2006, p196, 2006
- 6) Mishina J: Early Hearing Detection and Intervention in Japan. The 6th Meeting of the International Society for Neonatal Screening (workshop), Awaji & Tokushima (Japan). Abstract of the ISNS2006, p82, 2006.

表1 アウトカム指標のためのフォローアップ健診プロトコール

対象： 総合周産期母子医療センターを退院した出生体重 1500g 未満のすべての児

方法： ハイリスク児フォローアップ研究会健診用紙(3歳用)に従う。

新版 K 式発達検査法を行う。3歳-3歳半頃に実施する。

図1 統一プロトコールによるフォローアップ実施の状況

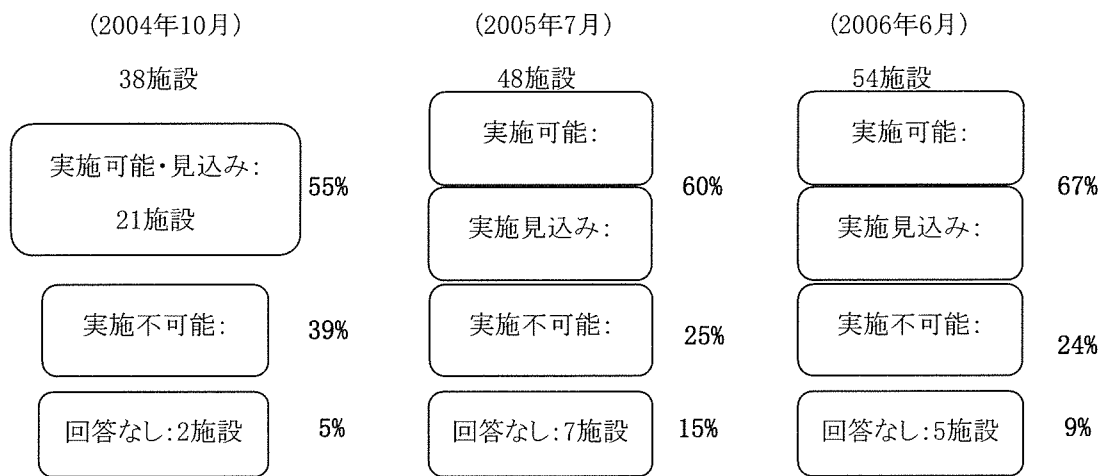


図2 統一プロトコールによるフォローアップ実施の可能な施設数の変化

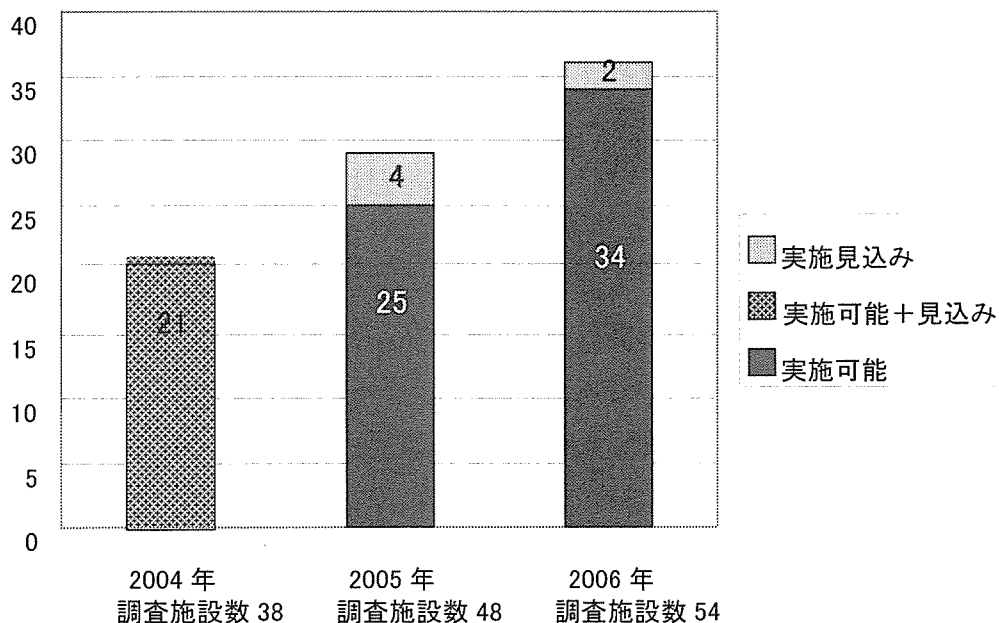


表2 個別調査の最終結果からみた総合周産期母子医療センターにおけるフォローアップの現状

	病院名	2005年度での実施状況	実施困難の理由, 検査見学の希望の有無	心理士派遣	2006年度での実施状況	実施困難の理由 今後の見通し
1	釧路赤十字病院	本年度中に可	見学希望	派遣	可能となった	
2	岩手医科大学	不可	心理士不足(経済的理由), 経験なし		不可	心理士の人件費 現在は6歳のみ心理評価
3	仙台赤十字病院	不可→本年度中に可	地域の児童相談所の協力により4月から予定		不可	児相も心理士の人的不足のため連携不能だった
4	福島県立医大附属病院	不可→可	見学希望, 本年度から可能	派遣	可能となった	
5	獨協医科大学病院	可			可	
6	自治医科大学	可			可	
7	埼玉医科大学総合医療センター	可			可	
8	都立墨東病院	可			可	
9	東京女子医科大学	可			可	
10	愛育病院	可			可	
11	東邦大学大森病院 総合周産期母子医療センター	可			可	
12	帝京大学医学部附属病院	不可	心理士不足(人的理由)		不可(検討中)	独自のフォーマットを使用のため, プロトコール方式を行うまで心理士の余裕なし
13	杏林大学医学部附属病院	不可	心理士不足(経済的理由)		不可(1~2年後に可能見込み)	心理士の人件費
14	日赤医療センター	可			可	
15	日本大学板橋病院	不可→本年度中に可	用具がない, 心理士の経験がない→心理士の了解		可能となった	心理士の了解により
16	昭和大学	可			可	

17	神奈川県立こども医療センター	可			可	
18	山梨県立中央病院	可能性高い →不可	心理士不足(人的, 経済的理由)		不可, 最終 返答なし	
19	長野県立こども病院	可			可	
20	聖隷浜松病院	可			可	
21	長岡赤十字病院	年内可	見学希望	派遣	可能となつた	
22	富山県立中央病院	年内可	心理士見学希望, 用具なし	派遣予定	可能見込み	
23	名古屋第一赤十字病院	可			可	
24	国立病院機構三重中央医療センター	可*	可能になった		可	
25	京都第一赤十字病院	可			可	
26	大阪府立母子保健総合医療センター	可(超のみ)			可	
27	高槻病院	可			可	
28	兵庫県立こども病院	可			可	
29	倉敷中央病院	可			可	
30	県立広島病院	可			可	
31	国立病院機構香川小児病院	見込み→可	派遣希望		可能見込み	
32	愛媛県立中央病院	可			可	
33	福岡大学病院	年内可→可	見学希望, 用具まち	派遣	可能となつた	
34	久留米大学病院	不可	心理士がいない		不可	心理士がいない
35	聖マリア病院	不可→本年度中に可	用具購入後		可能となつた	
36	北九州市立医療センター	不可	心理士見学希望		不可, 最終 返答なし	心理士の交代, 人件費
37	熊本市市民病院	検討中	心理士不足(人的理由)		可	保健所, 療育センターと連携し県全体で施行

			用具がない			
38	沖縄県立中部病院	不可	心理士不足(経済的理 由)		不可	心理士, 医師の人的不足
39	高知医療センター	不可	心理士不足(経済的理 由) 医師不足		不可	心理士, 医師の人的不足 療育センターとの連携を検 討中
40	香川大学医学部付 属病院	不可	心理士不足(経済的理 由)		不可, 最終 返答なし	
41	福井県立病院	可(06年4月 から)			可能となっ た	
42	岡山医療センター	不可	心理士不足(経済的理 由)用具がない	派遣	可能となっ た	
43	県立大分病院	可			可	
44	大津赤十字病院	可			可	
45	青森県立中央病院	不可	心理士不足(経済的理 由)		不可	心理士がいない
46	北里大学病院	不可	心理士不足(人的理 由)		不可, 最終 返答なし	心理士の人員不足, 病院 全体で2名,
47	徳島大学	返答なし			返答なし	
48	亀田総合病院	返答なし			返答なし	
49	群馬県立小児医療 センター				返答なし	
50	石川県立中央病院				返答なし	
51	市立札幌病院				不可	心理士, 医師の不足
52	和歌山県立医科大				可	
53	島根県立中央病院				可	超低出生体重児が優先
54	山口県立総合病院				返答なし	

図3 総合母子周産期医療センターの極低出生体重児の3歳時健診用紙

極低出生体重児発達健診用紙 3歳児用		周産期センターネットワーク調査 提出用	
匿名化番号記号	<input type="text" value="匿名化番号記号"/>	施設名	<input type="text" value="施設名"/>
		<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女	出生場所 <input type="radio"/> 院内出生 <input type="radio"/> 院外出生
生年月	<input type="text" value="生年月"/>	出生体重	<input type="text" value="出生体重"/> g
		出生身長	<input type="text" value="出生身長"/> cm
		在胎期間	<input type="text" value="在胎"/> w <input type="text" value="在胎"/> d
		AFD?	<input type="text" value="x"/> FD
健診実施日	<input type="text" value="健診実施日"/>	暦齢	<input type="text" value="検診時月齢1"/>
		単多胎	<input type="checkbox"/> 単胎 <input type="checkbox"/> 多胎

身体計測値

体重	<input type="text" value="体重"/> kg	身長	<input type="text" value="身長"/> cm	頭囲	<input type="text" value="頭囲"/> cm
血圧	<input type="text" value="三歳検"/> / <input type="text" value="三歳検"/> mmHg	検尿	潜血 <input type="text" value="三歳検"/>	蛋白	<input type="text" value="三歳検"/>
			糖	<input type="text" value="三歳検"/>	

現在の養育環境

同居の家族構成 父 母 兄 姉 妹 弟 祖父 祖母 その他

保護者の教育年数 父 12年間以下 13年間以上 母 12年間以下 13年間以上

Maltreatment (abuse, neglect, etc) なし あり 疑い 不明

集団保育など なし 幼稚園 保育園 その他

神経学的診察所見

歩行 異常なし 不安定 尖足歩行 歩行不能 不明

歩行不能の場合 立位 可 支えて可 不可 不明
座位 可 支えて可 不可 不明

筋緊張 正常 亢進(痙直性) 亢進(強剛性) 低下 判定不能 不明

微細運動 正常 境界 不器用(稚拙) 不明

神経学的評価

運動障害 なし あり(歩行のリズム、安定度、上肢の振り方などをみる) 不明

CPの有無 正常 CP疑い CP 不明

CPの型 痙直性 強剛性 アトーゼ 弛緩性 失調性 不明

障害の部位 四肢麻痺 両麻痺 対麻痺 片麻痺 単麻痺(左右上下) 不明

CPの推定される原因 PVL IVH 不明 その他()

合併症

てんかん なし あり 不明

視力 障害なし 両側失明 片側失明 弱視 内斜視 外斜視 近視 遠視 その他

診断名又は障害の原因

眼鏡使用

聴力 異常なし 異常あり 不明

診断名

補聴器使用 なし あり 不明

気管支喘息 なし あり 不明

入院を必要とする反復性呼吸器感染 なし あり 不明

在宅医療について 在宅酸素療法 人工換気療法 経管栄養 抗けいれん剤内服
気管切開 シャント その他 ()

在宅酸素の既往のある場合の期間 暦月齢で ヶ月まで

神経学的検査 (最終検査について記載)

頭部MRI/CT	検査の有無	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> 不明
所見	<input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 両側PVL <input type="checkbox"/> 片側PVL <input type="checkbox"/> 多嚢胞性脳軟化症	<input type="checkbox"/> 著明な脳室拡大 <input type="checkbox"/> 水頭症 <input type="checkbox"/> その他 (MRI検査その他 <input type="text"/>)

行動

行動評価	<input type="radio"/> 正常 <input type="radio"/> 多動 <input type="radio"/> ADHDの疑い <input type="radio"/> 自閉症の疑い <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> その他 (「多動」同年齢の児に比して著しく落ちつきがない)
その他の内容	行動評価その他 <input type="text"/>

発達・知能検査

検査法	<input type="radio"/> 新版K式 <input type="radio"/> その他 <input type="text"/>	その他の検査法	三歳発達検査その他の方法 <input type="text"/>
全領域DQ	Total DQ <input type="text"/>	修正	(修正3歳)
領域別DQ	姿勢・運動	領域別	(修正3歳)
	認知・適応	領域別	(修正3歳)
	言語・社会	領域別	(修正3歳)
判定	<input type="radio"/> 正常 (DQ85以上) <input type="radio"/> 境界 (70-84) <input type="radio"/> 遅滞 (70未満)		

発達のスクリーニング:

名前、年齢を聞く	<input type="radio"/> 可 <input type="radio"/> 境界 <input type="radio"/> 不可 <input type="radio"/> 施行せず	(姓、名のいずれかと年齢が言えれば「可」、どれか一つが言えれば「境界」)
積み木を積む	(32積み木) 個積めた	(12)インチ又は3cmの積み木を使用する。手本を示した後、2回やらせて積めた数を記入。この時に手指の使い方を見る)
第1,2指でtappingをする	<input type="radio"/> 可 <input type="radio"/> 境界 <input type="radio"/> 不可 <input type="radio"/> 施行せず	(手本を示した後、まねさせて、指がスムーズに合えば「可」、指は合うがスムーズでないときは「境界」)
丸の大小がわかる	<input type="radio"/> 可 <input type="radio"/> 境界 <input type="radio"/> 不可 <input type="radio"/> 施行せず	(直径3cmと4cmの丸の絵カードを見せて「大きい方はどっち?」「小さい方はどっち?」と聞く。位置を逆にして計2回行い、正解が「可」、不確実が「境界」)
言語発達	<input type="radio"/> 二語文を言える <input type="radio"/> 単語のみ言える <input type="radio"/> 有意語なし <input type="radio"/> 不明	
言語理解	<input type="radio"/> 言われていることは理解できる <input type="radio"/> 理解できない <input type="radio"/> 不明	

地域関連

現在の療育	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> 不明
-------	--

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する
「周産期母子センターネットワーク」の構築に関する研究

分担研究報告書

2000 年出生超低出生体重児 6 歳時予後全国調査中間集計結果

分担研究者 上谷良行 兵庫県立こども病院小児科部長
主任研究者 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター総長

研究要旨

2000 年出生の超低出生体重児の縦断的予後調査として 6 歳時予後全国調査を行った。1995 年出生児を対象とした前回調査とほぼ同様の内容で調査し、横断的な比較を行うとともに、2000 年出生超低出生体重児の 3 歳時予後調査の縦断的比較を目的としている。現在のところ、対象 790 例のうち 179 例（23%）の調査票を回収できた段階であり、今後回収作業を進めて解析を行う予定である。

A. 研究目的

超低出生体重児の著明な救命率の向上によりその長期予後に関心が高くなってきた。これまで厚生省心身障害研究および厚生科学研究を通して 1990 年出生の超低出生体重児 3 歳時、6 歳時および 9 歳時予後について縦断的に全国調査を実施し、そこで超低出生体重児の予後に関して多くの問題点があり、それに対する方策の必要性を指摘してきた。さらに 1995 年出生超低出生体重児に関しては 3 歳時予後及びその縦断的調査として 6 歳時予後全国調査を実施し、現状を明らかにするとともに、1990 年出生超低出生体重児 6 歳時予後と比較してその推移を明らかにしてきた。今回 2000 年出生超低出生体重児 3 歳時予後の全国調査の縦断的調査として 6 歳時予後全国調査を実施し、周産期医療の問題点を検討し、さらに適切な援助を行うための基礎資料とすることを目的とした。

B. 研究方法

2000 年出生超低出生体重児 3 歳時予後全国調査で検討対象となった 790 例を対象として、対象症例を持つ 104 施設に以下の調査を実施した（表 1）。基本的には 1995 年出生超低出生体重児 6 歳時予後調査と同様の内容とした（調査表参照）。すなわち健診を実施し（不可能な場合は電話による聞き取り調査も可とした）、フォローアップ状況・就学状況・身体所見・運動発達・知能発達・微細運動行動発達・視力障害・聴力障害・てんかんなどの異常について調査した。各調査は倫理面、プライバシー保護に十分配慮して行った。

C. 研究結果

1. 調査票の回収

現在のところ、対象 104 施設中 32 施設（30.8%）より回答を得ている。対象症例全体

では 790 症例中 179 症例 (22.7%) が回収された。

2. 調査中間集計結果 (表 2、3)

1) 現在のフォローアップ状況は、

死亡	1%
自施設にて実施	78%
他施設にて実施	7%
消息不明	14%

であった (図 1)。

2) 就学状況は

普通学級	61%
障害児学級	9%
養護学校	7%
未定	23%

であった (図 2)。

3) 健診実施状況

自施設で健診された症例は 115 例、他の医療機関では 5 例、電話による問診は 49 例であり、約 60%しか他施設を含めた医療機関での健診による回答が得られなかった。

4) 障害発生率 (表 2、3)

質問項目に沿って運動発達、知能発達など、項目別に現在までの集計結果を表に示した。過去 2 回の 6 歳時予後調査、および 3 歳時予後との比較も表に示したが、あくまでも現在までの回収段階での集計結果である。

D. 考察

これまでの回収率が 23%程度であり、出来るだけ回収率を上げることが調査研究の精度向上に不可欠である。前回の調査では最終的に 70.8%のフォローアップ率であったことより少なくとも前回の調査とほぼ同様の回収率を確保し、前回と同等の quality の調査が実施できることが期待される。

E. 結論

2000 年出生超低出生体重児の 6 歳時予後調査を実施した。回収率がまだ 23%と低い段階であるが、今後回収率を上げ、縦断的・横断的な解析を進めることにより今後新生児医療を推進し、これらの児に対して適切な援助を行うための基礎資料となることが望まれる。

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)
「周産期医療水準の評価と向上のための環境整備に関する研究」

超低出生体重児 6 歳時予後全国調査票

調査目的:

平成 10 年度厚生科学研究「超低出生体重児 3 歳時予後全国調査」にご協力いただいた施設の 1995 年出生の超低出生体重児のうち、3 歳時に各施設より報告があった児を対象に 6 歳時の実態を調査し、追跡管理・支援のあり方、新生児医療の向上を計ることにあります。

調査用紙の記入方法:

- ・本調査票には下記の症例についてご記入下さい。
- ・直接来院していただいて健診することが不可能な場合には、電話等での問診結果をご記入下さい。
- ・知能検査を施行されている場合には、下位項目プロフィールのコピーを同封下さい。

記入医師名 _____

.....

.....

下記の項目は必ず電話などで確認し、御記入下さい

1.現在のフォローアップ状況:

自施設 他施設 消息不明 死亡(歳 ヶ月)

2.就学状況:

普通学級 障害児学級 養護学校 その他()

以下の項目は、満5歳6カ月以後の健診内容のみ記入して下さい

健診日：_____年__月(__歳__カ月)

貴医療機関での健診 他医療機関での健診 家族への問診(電話など)

3.身体発育(__年__月測定)：

体重_____kg 身長_____cm 頭囲_____cm

4.運動発達：

正常 脳性麻痺 軽度運動障害

・歩行： 自由に走る 独立歩行できる 装具をつけて独歩可能
 歩行できない

・スキップ： 上手にできる 下手だが何とかできる できない

・片足ケンケン跳び： 上手にできる 下手だが何とかできる できない

・前腕回内回外運動： 上手にできる 下手だが何とかできる できない

5.知能発達： 200__年__月(__歳__カ月)判定

正常(IQ85以上) 境界(IQ71～84) 遅滞(IQ70以下)

検査法； WISCIII WPPSI その他()

主治医判定

全 IQ_____ 言語性 IQ _____ 動作性 IQ_____

6.行動発達：

・注意欠陥・多動障害(裏面の注意欠陥多動障害(ADHD)診断基準を参照)：

なし 境界 あり 不明

・自閉症：

なし 境界 あり 不明

7.視力障害:

なし 両眼失明 片眼失明 両眼弱視 片眼弱視
斜視 判定不能 不明

・視力障害の原因:

ROP 先天異常 その他(_____)

・眼鏡使用: あり なし

8.聴力障害:

なし 両側難聴 片側難聴 判定不能 不明

・補聴器使用: あり なし

9.現在の異常:

・てんかん なし あり

・抗痙攣剤内服 なし あり

・反復性呼吸器感染 なし あり

・水頭症 なし あり

・喘息 なし あり

・在宅酸素療法 なし あり

・要経管栄養 なし あり

・気管切開 なし あり

・その他 (_____)

注意欠陥・多動障害(ADHD)の診断基準 (DSM-ⅣR に準ずる)

次の A-C の 3 つの条件を満たしていること

A. 以下の項目のうち少なくとも 6 ヶ月続く行動が少なくとも 8 項目以上あること。

同年齢の子供に比べて、

- ①手足をせわしなく動かしたり、座っているときにもじもじする。
- ②言われても座ったままできることが出来ない。
- ③外からの刺激によって簡単に注意をそがれる。
- ④ゲームや集団的な状況で順番を待つことが出来ない。
- ⑤しばしば質問が終わらないうちに答えてしまう。
- ⑥他者の指示に従ってやり通すことが出来ない。

(反抗的行動、または理解の障害に起因するものでない)

例: 小さな用事をやり遂げられない。

- ⑦勉強や遊びの活動に注意を集中し続けることができない。
- ⑧しばしばひとつのことが未完成のまま次へ移る
- ⑨静かに遊ぶことが出来ない
- ⑩しばしばしゃべりすぎる。
- ⑪しばしば他人の邪魔をしたり、介入したりする。

例: 他の子供達のゲームの邪魔をする。

⑫話しかけられたことをしばしば聞いていないように見える。

⑬学校や家庭での勉強や活動に必要なもの(おもちゃ、学校の宿題、鉛筆、本、道具など)をしばしば紛失する。

⑭起こりえる結果を考えずに、しばしば身体的に危険な活動に参加する。

(スリルを得たい目的のためでない。)

例: よく見ないで道路に飛び出す。

B. 7 歳未満の発症。

C. 広汎性発達障害などの基準を満たさない。

表1 対象

2000年出生超低出生体重児 2866例



ハイリスク新生児全国調査ELBW 2798例

生存退院例(282施設) 1771例



3歳時予後全国調査解析対象例 960例

(180施設)



6歳時予後全国調査対象例 790例

(104施設)



調査票回収

179例(23%)

(32施設)

図1 フォローアップ状況

175症例について

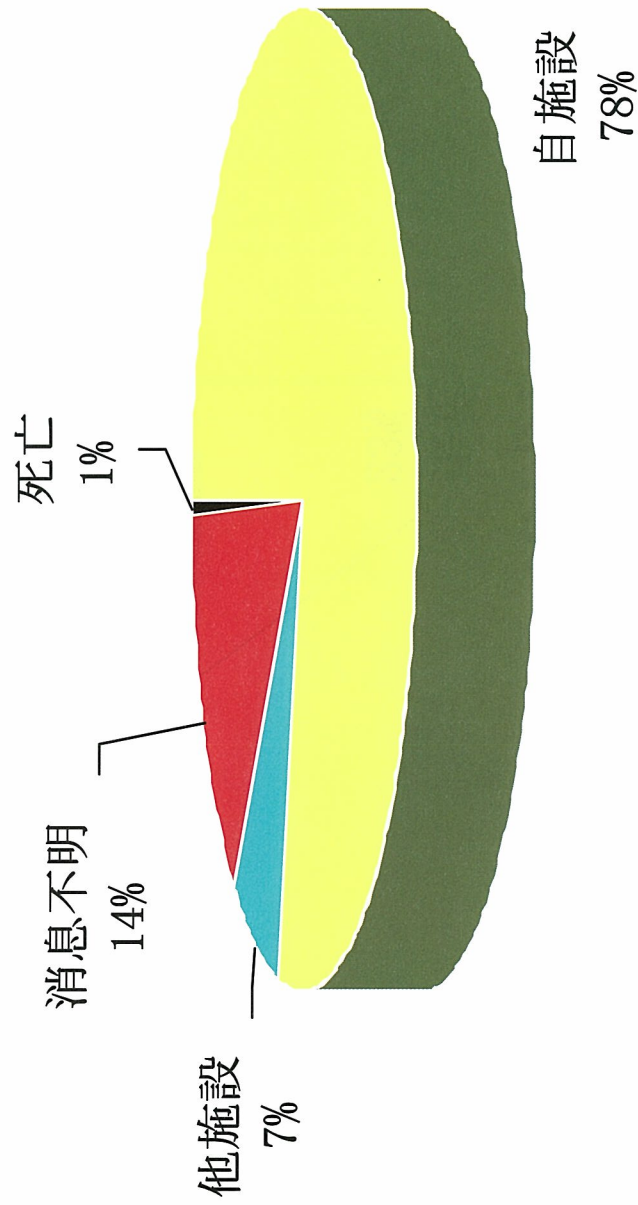


図2 超低出生体重児の就学について

131例

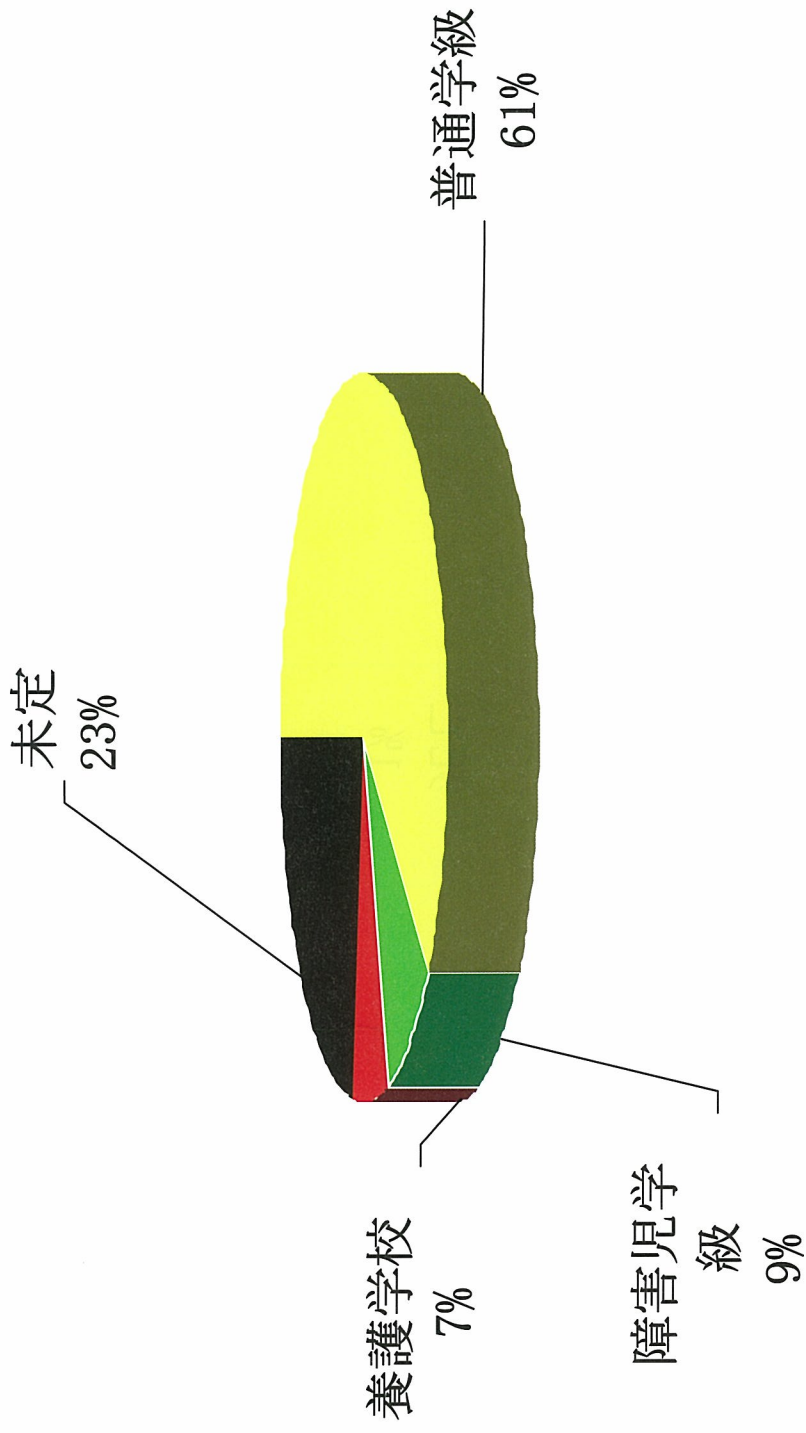


表2 超低出生体重児の障害発生率の比較(1)

	2000年	3歳時	1995年	1990年
脳性麻痺	20.9%	16.3%	15.5%	13.5%
知能発達障害				
遅滞	34.1%	19.6%	20.3%	17.5%
境界	10.9%	18.2%	18.8%	18.2%
視覚障害				
両眼失明	1.5%	0.6%	1.0%	2.2%
片眼失明	1.5%	0.0%	1.0%	0.9%
弱視	10.5%	6.1%	10.4%	12.6%
斜視	10.4%		7.4%	11.1%
判定不能	1.5%		1.0%	2.2%

表3 超低出生体重児の障害発生率の比較(2)

	2000年	3歳時	1995年	1990年
聴力障害	3.8%	2.4%	0.5%	2.0%
てんかん	8.4%	3.7%	5.1%	5.8%
ADHD	3.4%	-	1.4%	3.3%
反復性呼吸器感染	9.7%	4.4%	7.6%	4.0%
喘息	8.5%	7.2%	10.7%	7.5%
在宅酸素療法	0%	5.1%	1.8%	0%

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する
「周産期母子センターネットワーク」の構築に関する研究

分担研究報告書

周産期医療水準向上のための仮死児の脳障害予防対策の検討 新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法における 酸化ストレスマーカーに関する研究

研究協力者 鬼本博文 埼玉県立小児医療センター副部長

清水正樹 埼玉県立小児医療センター医長

分担研究者 大野 勉 埼玉県立小児医療センター副院長

主任研究者 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター総長

研究要旨

新生児低酸素性虚血性脳症に対する新生児脳低温療法は、欧米ではその重症度にかかわらず一律 72 時間または 48 時間の冷却期間で施行されているが、NRN で予定している多施設共同試験では、前大脳動脈血流抵抗指数（Resistance Index: RI）を用いてその重症度に応じた冷却期間を設定している。今回、低酸素性虚血性脳症における脳障害を増悪させる一因と考えられているフリーラジカルに着目し、尿中の酸化ストレスマーカーを測定することにより、NRN 方式で決定した冷却期間と一律 72 時間の冷却期間において酸化ストレスマーカーが低下するか否かを検討することを目的とした。埼玉県立小児医療センターNICU に入院し、新生児低酸素性虚血性脳症に対する新生児脳低温療法を行う児を、封筒法による無作為振り分けて前方視的に NRN 方式で冷却期間を決定する群（NRN 群：3 例）と Cool Cap Study に順じて 72 時間で冷却を終了する群（Cool Cap 群：8 例）に分けて検討した。Cool Cap 群で復温終了後に尿中酸化ストレスマーカーが異常高値となった症例で頭部 MRI の脳実質の異常が認められた。以上のことより、新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法は症例に応じて冷却期間を決定する方がより脳障害を軽減できる可能性があることが示唆された。

A. 研究目的

現在、新生児低酸素性虚血性脳症（以下 HIE とする）に対する新生児脳低温療法に関する無作為割付多施設共同試験を始めるに当たり、検討すべき項目がある。すでに欧米では Cool Cap Study Group が多施設無作

為割付試験を終了しているが、重症な HIE では脳低温療法の効果がなかったと報告している。その一因として考えられるのが、HIE の重症度にかかわらず一律 72 時間しか冷却期間がないことにある。NRN で予定している新生児脳低温療法は、前大脳動脈血

流抵抗値 (Resistance Index: RI) を用いてその重症度に応じた冷却期間を設定している。今回、HIE における脳障害を増悪させる一因として考えられているフリーラジカルに着目し、尿中の酸化ストレスマーカーを測定することにより、NRN 方式で決定した冷却期間の群と一律 72 時間で冷却した群で酸化ストレスマーカーがどのように変化するかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

埼玉県立小児医療センターNICU に新生児仮死を主訴に入院し、HIE と診断され、当センターの新生児脳低温療法の選択基準に当てはまり、生後 6 時間以内に新生児脳低温療法を開始できた児を対象とした。合計 11 名が対象となり、封筒法による無作為振り分けにより、NRN 方式で冷却期間を決定する群 (NRN 群) 3 名と Cool Cap Study に順じて 72 時間で冷却を終了する群 (Cool Cap 群) 8 名となった (表 1)。また退院時に全例頭部 MRI を施行し、放射線科医の読影による脳実質の異常信号の有無を確認した。

2. 方法

1) 冷却及び復温法

NRN 方式: 鼻咽頭温を 34°C になるように冷却し、頭部超音波検査所見で前大脳動脈の RI 値が 0.6 以上になった時点で、復温を開始し、1 日 0.5 度でゆっくり復温する。

Cool Cap 方式: 鼻咽頭温を 34°C になるように冷却し、72 時間の維持期間の後、0.5°C/時間未満で復温する。

2) 酸化ストレスマーカーの測定

4 種類の酸化ストレスマーカーを測定した。8-OHdG は DNA の酸化損傷マーカーであり、バイオピリンはビリルビンが酸化ストレスにより変化した物質である。また脂質の過酸化反応の初期段階では脂質ペルオキシド、後期段階ではアルデヒドが生成され、ヘキサノイルリジン (以下 HEL) は脂質過酸化の初期段階の酸化ストレスマーカーとして捉えられ、アクロレインそのものはプロパンの不飽和アルデヒドであるため、後期段階でアクロレインが脂肪酸などと反応して安定したアクロレイン修飾蛋白、ここではアクロレイン-リジン付加体 (以下 ACR) を計測した。8-OHdG、ACR、HEL は日本老化制御研究所、バイオピリンは、同仁化学研究所の ELISA キットにて測定した。尿は脳低温療法開始後から終了まで採取し、測定まで -30°C で凍結保存した。

C. 研究結果

頭部 MRI で異常が認められたのは NRN 群 1 例、Cool Cap 群 5 例であった。

図 1 に 8-OHdG とバイオピリンの変化を示す。黒丸は頭部 MRI で異常を示した症例を示す。8-OHdG とバイオピリンの値は共に低温維持中と復温終了後、両方式で有意差は認められなかった。8-OHdG は低温維持中に比べ復温終了後も有意に変化しなかったが、バイオピリンは復温終了後に両方式共に酸化ストレスマーカーが有意に増加した。また Cool Cap 方式では復温終了後、両酸化ストレスマーカーが著明に上昇した症例で頭部 MRI において脳実質の異常が認められた。図 2 に HEL と ACR の変化を示す。HEL では低温維持中と復温終了後で共に