

る者が 30%以上いた。約 70%のインストラクターは蘇生の際に生かせる指導ができたと感じており、90%以上が効果的な指導法に関する継続学習が必要と答えた。

考察: 新生児蘇生法講習会に関しては、受講生、インストラクターとも満足度は高いといえた。さらに「とても満足した」、「自信を持って指導できた」という評価を得るためには、指導法の標準化、講習会の質の向上、受講生・インストラクター双方の継続学習支援サービスの構築が必要であると考えられた。

(7) 新生児蘇生シミュレーション教育導入前後での行動変容の評価

研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者

中野玲二 加部一彦 愛育病院新生児科

目的: 新生児蘇生のシミュレーション教育が与える学習者の行動変容を報告した 研究は未だ少なく、その方法や評価は確立していない。愛育病院での新生児蘇生のシミュレーション教育導入が院内スタッフの行動変容を促すかどうかを検討した。

方法: リモコン操作可能な新生児シミュレータを用い、愛育病院の助産師3人1グループを対象に1回約1時間のコースを実施する。3人1チームとしてシミュレータを蘇生する。インストラクターは状況に応じてシミュレータを操作しシナリオ中の介入はしない。シナリオ終了後に、受講生3人とインストラクターでデブリーフィングを行なう。インストラクターは受講者の気付きを促すようなファシリテーションのみを行う。デブリーフィング後に再びシナリオを実施する。1回1時間のコースを1チーム毎に1ヶ月以内に2回実施する。

1) シミュレーションシナリオでのチームとしての行動評価: 独立した2人の評価者が、シミュレーション教育導入前後のシナリオ上の行動を見て、手技、判断実行およびチームワークに関する

各々10項目、計30項目をチェックする。2人の評価者の点数の平均点を各項目の点数とする。2) 実際の臨床での新生児蘇生ケアの行動評価: 院内のローリスク分娩での新生児蘇生ケアを対象者が担当した際に、1人の評価者が準備と手技/評価決断に関する各々10項目、計20項目をチェックする。コース前後での行動評価の点数をpaired t-testにより統計学的に比較検討し、 $p < 0.05$ を有意差ありとする。

結果: 1) シミュレーションシナリオでの行動評価 (30点満点): 対象5チームのコース前後の点数は、前 15.3 ± 7.7 / 後 25.6 ± 3.6 で有意に上昇した。2) 臨床での新生児蘇生ケアの行動評価 (20点満点): 対象5名のコース前後の点数は、前 11.4 ± 1.1 / 後 15.8 ± 2.3 で有意に上昇した。データはすべて平均±標準偏差。

結論: 新生児蘇生シミュレーション教育は、シミュレーション上のみならず臨床においても行動変容を促す。院内インストラクターの育成が今後の課題である。

(8) 日本人における臍帯 late clamp による黄疸への影響

研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者

草川 功、中川真智子 聖路加国際病院小児科

IILCOR2010 改訂の新生児蘇生法では、合併症のない正期産児の臍帯 late clamp が推奨されているが、乳児期の貧血を予防する一方で、新生児期の光線療法の頻度が上昇すると言われていた。そんな状況の中、我が国の新生児蘇生法ガイドライン改訂版 (NCPR ガイドライン 2010) では、人種的に黄疸の発症頻度が高いことから推奨は保留されたが、実際に本邦で合併症のない正期産児における臍帯 late clamp と光線療法の関係を調査した報告はない。そこで、我々は 2011 年 8 月から 2012 年 5 月までに聖路加国際病院で出生し、正常新生児室管理のみで退院

した児について、診療録をもとに臍帯血 Hb 値と正常新生児室での光線療法施行の関連を検討した。

合併症の無い正期産児においては臍帯血 Hb 値が高い程、光線療法施行件数は増加することがわかり、臍帯 late clamp により臍帯血 Hb 値がより上昇すれば、光線療法施行件数はさらに増加する可能性があることが示唆された。人種的に黄疸の多い我が国での臍帯 late clamp の導入は、不要な母子分離を回避する観点からも、医療経済の観点からも、やはり慎重に検討すべき課題と考えられた。

(9) 在胎 24 週未満の治療戦略に関する全国アンケート調査報告

研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者

國方徹也 埼玉医科大学病院

在胎 22 週児は、その生存率がやっと 50% を超えたところであり、生存しても後遺症発生率が高いことから、個々の救命蘇生処置の適応に関しては、まだまだ様々な意見があり、実際の対応には施設間格差がある。

日本周産期・新生児医学会が定める全国の周産期（新生児）専門医制度の 135 基幹研修施設（以下基幹）、142 指定研修施設（以下指定）の指導医を対象に、2012 年 1 月にアンケート調査を実施した。回収率は基幹 79.2%、指定 71.1%であった。

在胎 22 週においては入院数に占める生存退院の割合は 106/195 例で 54.3%、入院数に占める正常発達見込の割合は 60/195 例で 30.7%、生存退院数に占める正常発達見込は 60/106 例で 56.6%であった。在胎 23 週においては入院数に占める生存退院の割合は 353/487 例で 72.5%、入院数に占める正常発達見込の割合は 226/487 例で 46.4%、生存退院数に占める正常発達見込数は 226/353 例で 64.0%であった。在

胎 22 週の治療方針についての調査では、胎児適応の帝王切開を『する』は有効回答施設の 5.9%、『条件付きで施行する（以下条件付き）』同 39.9%、『しない』同 43.3%であった。在胎 23 週では、同じく順に 27.2%、44.6%、17.3%であった。小児科医の分娩立合いに関しては、在胎 22 週で同じく順に 54.0%、26.2%、9.9%、在胎 23 週では 71.6%、13.2%、5.4%であった。人工呼吸を含む積極的治療については、在胎 22 週に関して順に 34.2%、46.5%、9.9%、在胎 23 週に関しては 63.7%、21.4%、5.5%であった。今回の日本の主要な周産期施設へのアンケート結果を前回調査と比較すると、生存退院率は着実に改善したが、生存退院に占める正常発達見込率は横バイであることがわかった。治療方針についても『条件付きで対応する』条件として、約 9 割が『ご両親の希望』を挙げており、両親の意見が重要とされていることが今回の調査でも認識された。

(10) 新生児蘇生法に基づいた理想的な SpO2 モニタリング - 日本人の出生直後の SpO2 指標値確立についての検討 -

研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者

加藤稲子、金井雅代、伊藤加奈子、川崎秀徳、石黒秋生、側島久典

埼玉医科大学総合医療センター

新生児蘇生法 consensus 2010 では、正期産児あるいは正期産に近い児での人工呼吸開始時には空気の使用が推奨されており、過剰酸素投与を回避するためパルスオキシメータの重要性が認識されている。SpO2 指標値としては、Dawson らの報告 (Pediatrics, 2009) の報告が参考とされているが、人種差、機種による差を考慮して、日本人の出生直後の SpO2 指標値を確立する必要性が示唆されている。今回、NCPR タイマー付きパルスオキシメータ「ネオ

パルス」を用いて、日本人における出生直後の SpO₂ の推移を検討し、SpO₂ 指標値作成についての検討を行った。

(11) 新生児蘇生時における酸素飽和度測定の課題と今後

研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者

草川 功、長沖優子 聖路加国際病院小児科

2010年10月18日に ILCOR (国際蘇生法連絡委員会) により Consensus 2010 が公表され、それに合わせて我が国の新生児蘇生法ガイドラインの改訂版 (NCPR ガイドライン 2010) が 2010年10月19日に発表された。今回の改訂では、初期蘇生を必要とするような児には、右手にパルスオキシメータのプローベを装着し、心拍数、酸素化の評価はこのパルスオキシメータによる測定によって行うことが推奨された。そこで、我々は、費用が少なくて済む reusable プローベを使用して、右手と右足の2か所にプローベを装着することで、reusable プローベの有用性、プローベの装着部位による測定に関する比較検討を行った。2012年1月から8月の間に聖路加国際病院で予定帝王切開によって出生した37週0日以降の正期産新生児31名を対象として解析したところ、プローベ装着から表示までは上肢(52秒)よりも下肢(26秒)の方が有意に短時間で安定したデータが得られた。また、出生から表示までの時間は、上肢(173秒)、下肢(153秒)とどちらも2-3分間を要していた。上肢と下肢の数値差は先行研究通り下肢が低い傾向があったが、その変化は上下肢で同様であった。また、研究を通して reusable プローベは安全にかつ安定した測定が可能であった。今回の改訂で蘇生パルスオキシメータの使用が推奨されたが、上下肢とも SpO₂ 表示までに約2-3分を要し、蘇生に最も重要な出生後1分には活用できないと考えら

れ、SpO₂ モニター装着は蘇生処置介入の指標ではなく、蘇生の効果を評価するための手段と考えるべきと思われた。下肢 SpO₂ は早く、安定した表示を得ることができる一方で上肢より低値となる。しかし、低値であっても蘇生効果の判定には有用であると考えられ、下肢での測定の可能性も再考すべきと考えられた。また、積極的な SpO₂ モニター装着を勧めるためにも、低コストとなる reusable プローベの使用も考慮されるべきと考えられた。

(12) 日本人の生後の SpO₂ の 基準値曲線の作成—早期に安定した SpO₂ 値 が計測できる方法の検討—

研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者 中村友彦、関口和人、廣間武彦
長野県立こども病院

目的：NCPR ガイドライン 2010 に基づいた蘇生の初期処置とともにパルスオキシメーターを装着した場合、どの程度の所要時間で preductal SpO₂、心拍数が得られるかを検討した。

方法：2011年9月以降、長野県立こども病院総合周産期母子医療センターにて出生し NCPR ガイドライン 2011 に基づき蘇生もしくはルーチンケアを施行した児42例。パルスオキシメーターは MASIMO Radical-7™ を用い、平均化時間は最短である2秒、感度は MAX もしくは APOD モードに設定した。パルスオキシメーターは出生と同時に電源を ON にした。新生児にルーチンケアもしくは蘇生の初期処置として保温、児の体位、気道開通、皮膚乾燥を行ったのち、右上肢に MASIMO LNOP センサーを装着し、その後センサーをパルスオキシメーター本体に接続した。センサー装着部位は1500g未満では手首、1500g以上では手掌母指側とした。酸素は preductal SpO₂ 生後1分60%以上、3分70%以上、5分80%以上、10分90%以上を目安に使用した。

酸素は 30-40%で開始し、30 秒間隔で 20%ごとを目安に調整した。人工呼吸開始 30 秒後でも心拍数 60 未満の徐脈が遷延する場合や、SpO₂ 低下傾向が受容できない場合は高濃度酸素とし、SpO₂ 95%以上となった場合は速やかに酸素濃度を減量した。パルスオキシメーターは生後 20 分まで装着し、preductal SpO₂、脈拍数は 2 秒ごとの測定値を専用ソフト (TrendCom MFC application) を用いて CSV ファイルとしてダウンロードした。処置内容 (CPAP、陽圧換気、挿管および酸素濃度) は記録用紙に記録した。

結果：在胎週数平均 35.9 週(範囲 29-40)、体重平均 2337g (範囲 1448-3502)、アプガースコア平均 1 分 7.0、5 分 8.3。蘇生処置は酸素投与 30 例 (71%)、CPAP24 例 (59%)、陽圧換気 12 例 (29%)、気管挿管 10 例 (22%) に施行した。出生後パルスオキシメーター装着までの時間は平均 91 秒(標準偏差 56)、SpO₂ 値が得られるまで平均 112 秒(標準偏差 57)、脈拍数が得られるまで平均 119 秒(標準偏差 63)であった。平均 preductal SpO₂ 値は生後 1 分 64%、3 分 65%、5 分 80%、10 分 91%、15 分 94%、20 分 96%であった

考察：パルスオキシメーターを適切な設定で用いることで蘇生に有用な SpO₂、脈拍数が生後 2 分前までを短時間で得られることがわかった。出生後装着するまでの時間の短縮が課題である。

結論：我が国においても正しい使い方パルスオキシメーターを用いた新生児蘇生法の普及が望ましい。

(13) 満期産新生児の出生後の酸素飽和度の変化に関する多施設共同研究

研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者

中村友彦 長野県立こども病院

國方徹也 埼玉医科大学病院

細野茂春、田口洋祐 日本大学医学部附属板橋病院

国際蘇生連絡委員会から出された Consensus2010 では新生児の出生時の臨床的評価として、皮膚色観察は信頼性が乏しく削除された。皮膚色の肉眼的評価に代わって蘇生や補助呼吸が必要な場合はパルスオキシメータを使用した酸素飽和度 (SpO₂) を評価することが新たに推奨された。胎内では 25-30mmHg であった酸素分圧は、出生後、肺呼吸が開始されると 100mmHg まで上昇する。生後早期の SpO₂ 値は、Dawson らは白色人種による生後 1 分、3 分、5 分、10 分の SpO₂ の基準値の下限を 60%、70%、80%、90%とした。日本の臨床現場で出生直後から SpO₂ モニターを装着した場合、生後何分後から安定した SpO₂ 値が得られるかまた日本人を対象とした基準値の検討はされていない。従来、新生児蘇生では酸素投与を積極的に行なってきたが Consensus2010 ではマスクとバッグによる初期蘇生でもルームエアーから開始し酸素投与は SpO₂ 値を検討しながら慎重に行うことが推奨された。

我が国でも Consensus2010 に基づいて日本版新生児蘇生法が作成された。蘇生を必要とする児の評価にパルスオキシメータを使用することが推奨されているが、日本人を対象とした生後早期の SpO₂ に関する検討はなく Dawson らの作成した基準値を使用しているのが現状である。

本研究は、蘇生を必要としない日本人の正期産児および late preterm 児において、出生後直ちに SpO₂ モニターを装着した場合安定した SpO₂ 値が測定可能となるまでの時間と、生後 10 分までの SpO₂ 値の変化から基準値を作成する事を目的とし、中央倫理審査委員会として日本大学医学部附属板橋病院での承認を得て、2012 年 4 月から症例の登録を開始し、長野こども病院と埼玉医科大学病院においても倫理委員会承認後臨床研究を開始した。

(14) 蘇生時の簡便な吸入気加湿法としての人工鼻 (HME) の有用性に関する研究

(気管挿管中の乳児での検討)

研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者

鈴木啓二 東海大学医学部小児科

背景: 新生児の蘇生において気管挿管下に用手換気をする場合、人工鼻 (HME: Heat and Moisture Exchanger) を使用することにより、吸入気の加温加湿、さらには体温保持によるメリットも予想される。

目的: 新生児においてカフ無気管チューブに HME を装着して用手換気をした場合の呼吸気の温度と湿度を検討すること

対象および方法: 対象は気管挿管管理中の新生児および乳児 7 例。体重 825-4190g、気管チューブ内径 2.5-4.0mm。気管チューブに HME を接続し、FiO₂ 0.25-0.4、流量 5-6L/min、PIP 16-20cmH₂O、PEEP 3-6cmH₂O、RR 30-60/min で用手換気を施行し、HME の装着前 (Pre)、装着後 (Post) における口元ガスの温度、相対湿度を測定し、絶対湿度を算出して比較検討を行った。また人工換気装置装着時のリーク率データも考察に際し検討項目とした。

結果: HME を装着することで、温度は平均 1.7°C、相対湿度は平均 13.5%、絶対湿度は平均 6.4mg/mL 上昇した。リーク率が 90%以上あった 2 例においてもリーク率が低い例と同程度のプラス変化を示した。

結論: 用手換気時に HME を使うことにより (リークの多い場合も含め) 吸入気の温度・湿度を保ち、体温の喪失を防止するために有効であると思われた。

(15) NCPR ガイドライン 2010 に基づく新生児蘇生法講習会とその効果に関する研究

研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者

木下 洋 関西医科大学枚方病院

中嶋 論、野村雅子 長野県立こども病院

内田美恵子 埼玉医科大学総合医療センター

2010 年 10 月に我が国の新生児蘇生法ガイドラインが改訂 (NCPR ガイドライン 2010) され、国際蘇生法連絡委員会 (ILCOR) の Consensus 2010 に準拠した新しい新生児蘇生法を我が国の周産期医療現場に普及させるため、新しいアルゴリズムによる蘇生講習会受講者を実施した。

分娩に関わる一般産科医・小児科医・助産師・看護師を対象として、シナリオに基づいた新生児蘇生講習会を平成 24 年度は 4 回の講習会を開催し、受講者は 82 名 (医師 41 名、助産師/看護師 41 名) である。大阪府医師会新生児蘇生法講習会の受講者は累計 689 名となった。これら受講者のうち NCPR ガイドライン 2010 のアルゴリズムで講習を行ったのは 201 名である。

7. 極低出生体重児の思春期以後の予後に関する検討

研究分担者

板橋家頭夫 昭和大学医学部小児科学講座

研究協力者 相澤まどか 昭和大学医学部小児科学講座

背景・目的: わが国では、極低出生体重児 (VLBWI) の思春期以後の予後は明らかにされていない。本分担研究の目的は、VLBWI の青年期 (18~21 歳) の体格や健康状態、生活習慣病のリスク、学業の状態などを検討する。

対象と方法: A) 全国の NICU に対し 1990 年に出生の VLBWI のうち生存退院例の青年期の予後に関する調査票を送付した。最終的に 8 施設からデータが寄せられ、データ不備を除いた 66 名を検討の対象とした。B) 昭和大学病院では、アンケート調査以外に同意が得られた 10

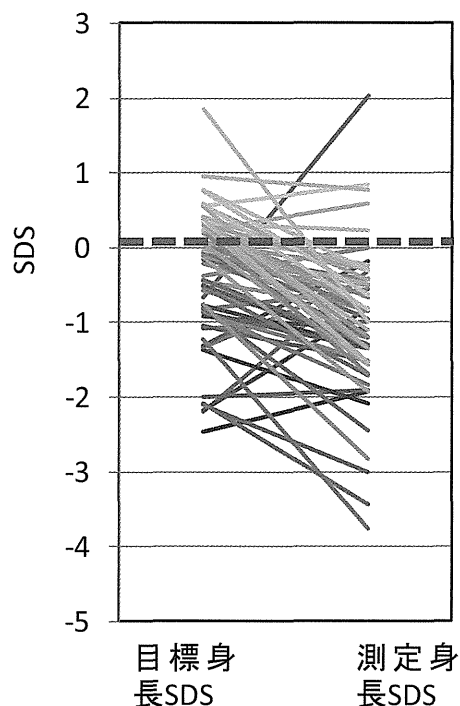
名と対照とした昭和大学の学生 18 名（正期産正常体重出生）に 75g 経口糖負荷試験を実施した。

結果：A) 全国調査：①対象の 66 名のうち、45 名（75%）は就学前にフォローアップが中断あるいは終了していた。②未熟性に関連した障害を有する者は 12 名（18%）で、その内訳は脳性麻痺 3 名、発達遅滞 8 名、視力障害 3 名、難聴 1 名（重複あり）であった。③この時期の体重 SD スコア (SDS) には出生体重 SDS が、身長 SDS には target height の SDS が関連していた。④体重および身長の平均 SDS はそれぞれ -0.6

(± 1.4)SD、 $-1.0(\pm 1.0)$ SD であった。BMI 18.5 以下の“やせ”が 18 名（27%）、 -2 SD 未満の“低身長”が 7 名（11%）に認められた。⑤先天異常や未熟性に直接関連した疾患を除く non-communicable disease は 16 名（24%）に認められた。⑥普通高等学校卒業が 55 名（83%）で、このうち 34 名（全体の 52%）が高等学校以上の学歴を有していた。

B) インスリン抵抗性・分泌能の評価：①空腹時インスリン値および HOMA-IR は、対照に比べ有意に高かった。②insulinogenic index が低値を示した例はなかった。

結論：対象の 66 名は、体格のみならず健康面、academic achievement などは正期産出身の青年と比べて劣っており、インスリン抵抗性も正期産正常出生体重出身の青年に比較して高いことが示された。検討された対象数が少ないものの、今回の結果は最近の諸外国の報告と一致していた。VLBWI のフォローアップにあたっては、成長や発達に加えて生活習慣病のリスクの視点も加えるべきであり、今後フォローアップの内容や期間なども再検討すべきである。



8. 超低出生体重児の就学期における肺機能の検討

研究分担者

長谷川久弥 東京女子医科大学東医療センター
新生児科

研究協力者

小久保雅代 長野県立こども病院

河野由美 自治医科大学

高橋幸博 奈良県立医科大学

白石 淳 大阪府立母子保健総合医療センター

平澤恭子 東京女子医科大学

高柳俊光 国立佐賀病院

隅 清彰 愛染橋病院

九島令子 東京都立墨東病院

家田訓子 公立陶生病院

喜田善和 松戸市立病院

邊見伸英 東京女子医科大学東医療センター

本邦においては超低出生体重児の救命率は向上を続け、世界最高水準を維持している。しかし、慢性肺疾患 (CLD) の発生率は減少してお

らず、呼吸器に問題を残したまま退院する児も多くみられる。本邦における超低出生体重児の就学期における呼吸器の潜在的異常の検索を目的に、超低出生体重児の就学期における肺機能の検討を行った。日本人超低出生体重児、肺機能測定時年齢6～12歳、患者背景判明例、肺機能検査施行可能例を対象とした。264例が対象となり、性別：男児122例、女児142例、在胎週数：26.2±2.2、出生体重：751±143g、測定時年齢：8.5±1.6歳、であった。測定の結果、日本人小児におけるスパイログラム基準値との比較で、高率に肺機能障害が認められた。%VCは7歳をピークに加齢とともにかえって悪化した。肺機能による影響を及ぼす因子としてはパリビズマブ投与、悪い影響を及ぼす因子としてはCLD、在宅酸素療法施行例があげられた。CLD型別の肺機能を比較してみると、CLDⅢ型(Wilson-Mikity症候群)で閉塞性肺障害が最も強く残っていた。超低出生体重児の肺機能は、成長による改善が必ずしもみられないことから、長期的な肺機能のフォローアップが必要なものと思われた。

9. 超低出生体重児の出生前因子と出生前介入要因に関する研究

研究分担者 中村友彦 長野県立こども病院

背景：超低出生体重児は、Appropriate for gestational age (AGA)、Small for gestational age (SGA)に関わらず、生活習慣病ならびに発達障害など成育疾患のハイリスク群と考えられている。

目的：超低出生体重児の出生前因子を明らかにし、総合周産期母子医療センターならびに地域における具体的な介入要因について検討する
方法：総合周産期母子医療センターで同意の得られた超低出生体重児 57例、調査地域内で無作為抽出された出生体重1,500-2,500gの児356名、対照として2,500g以上の児1,119名の親への留め置き郵送法をもとに母体要因に

ついてロジスティック回帰分析をおこなった
結論：高齢出産、不妊治療、経産婦、低出生体重児の出産の既往、妊娠前の喫煙の影響が大きく、母体のやせは出生体重1,500-2,500gの児では影響が大きかったが、超低出生体重児では影響はなかった。

結語：超低出生体重児を出産する可能性のある母体を予測し、妊娠中の生活指導をおこなうことが可能である。

10. 慢性肺疾患全国調査2010

研究分担者 南 宏尚 愛仁会高槻病院

研究協力者 片山義規 愛仁会高槻病院
榎本真宏 愛仁会高槻病院

目的：新生児慢性肺疾患（以下CLD）発症児は、脳性麻痺、視力障害、聴力障害が多く、総合発達評価でも異常を示す傾向がある。なかでも修正36週時点での酸素依存性を呈する重症CLDは後障害との関連が特に強いことが示されている。2010年の施設調査において、CLD発症率、重症化率の施設間較差が見られ、背後に診断治療法の相違があると思われた。

方法：2012年4月～2012年12月を調査期間とし、昨年度までに回答を得られなかった新生児専門医研修施設に再調査を依頼した。調査項目は前回同様、(1)施設ルーティン、(2)体重別・在胎週数別入院数、(3)慢性肺疾患症例個票であり、今年度は酸素飽和度の目標値とCLD発症率との関係についても調査した。
結果：調査開始から通算して284施設中173施設から回答があった。出生体重1000g未満の超低出生体重児(ELBW)の生存率は前回調査より改善していたが、CLD発症率は全体として上昇しており、特に出生体重600-800g台で有意に増加していた。同時に在宅酸素療法施行率も上昇していた。また、CLD発症の少ない施設において、修正36週における目標酸素飽和度が低く、抜管週数が早い傾向が見られた。

考察：わが国の新生児専門医研修施設における

CLD 発症率には有意な上昇が見られており、CLD の診断治療の標準化が急務であることが示唆された。

1 1. NICU インフラストラクチャーとプロセス現状調査～大学における新生児医療に関わる人材育成等現状調査～

研究分担者

和田和子 大阪大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター

平成 22, 23 年度の本研究において、NICU を担う常勤医師数は、厚生労働省の調査による診療科別の不足感の最高値を超えていることを報告した。求人方法として、「大学へ依頼する」が約 8 割であり、最も多かった。今回は、人材育成において期待されている大学病院での、施設概要や人材育成等の現状調査を行った。文部科学省の大学病院周産期医療整備事業の前後では、総合および周産期センターに指定された施設が増加し、病床数、医師数、教員数ともに増加していた。また、学生実習や講義も、関連施設との連携がすすんでいる傾向がみられた。しかし、依然として大学内部の人材も充分とはいえず、また、改善すべき点は残されている。今後も、地域の現状に即した大学病院と地域の周産期センターの連携、大学小児科内の連携に努めていく事が、新生児医療分野の安定した人材育成において重要である。

1 2. NICU における光環境調査および早産児発達障害を予防する光環境の開発

研究分担者

太田 英伸 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

早産児が妊娠 28 週から光を認知し、常に明るい光環境が体重増加を妨げ、昼夜差がある光環境が発育を促すことが知られている。また新生児集中治療室 (Neonatal Intensive Care Unit:

NICU) の不規則な光環境が精神・神経発達に影響する可能性も指摘されている。しかし、早産児に救命医療を行う NICU では治療のための夜間照明が必要であり、早産児の発達に適切な昼夜差がある光環境を選ぶのか、医療行為に適切な恒明環境を選ぶのか、ジレンマが存在している。そこで、本研究では成人である医療スタッフは保育器内を観察できる一方で、保育器内の早産児が光を知覚できない特殊な光フィルターを開発し、夜間保育器カバーとして装着する新しいタイプの保育器を提案した。この次世代人工保育器 (光フィルター保育器) の効果を検証するため、出生体重 1,000g 以上 1,500g 未満の早産児を対象として、1) 保育器内の早産児の生理的指標に与える影響を評価する短期的評価と、2) 退院後の成長発達を追跡して評価する長期的評価、の 2 つの評価方法を設定した。入院期間中の評価指標として、①児の行動量の日内変動、②心拍変動解析による自律神経活動、③唾液・尿中の成長因子・糖質コルチコイド分泌を選択した。退院後の発達に対する評価指標として、④身体計測 (体重・身長・頭囲)、⑤ベイリー式運動精神発達検査を選択した。その結果、妊娠 34 週相当では、行動リズム、自律神経活動、成長因子・糖質コルチコイド分泌パターンには光フィルター保育器の使用群と非使用群で明確な差を認めなかった。一方、妊娠 38 週相当では、光フィルター保育器使用群に昼優位の有意な行動リズムを認めたが、自律神経活動、成長因子・糖質コルチコイド分泌パターンには光フィルター保育器の使用群と非使用群で明確な差を認めなかった。退院後の身体発達では、修正 3 ヶ月において光フィルター保育器使用群に有意な体重増加を認めたが、光フィルター保育器使用群・非使用群の身長・頭囲に有意な差を認めなかった。またベイリー式運動精神発達検査に関しては、修正 7・10・18 ヶ月では光フィルター保育器使用群・非使用群間の有意な差を認めなかった。この結果は光フィルター保育器が NICU 入院中の早産児の睡眠覚

醒に影響し、退院後の体重増加を促進する可能性を示し、光フィルター保育器の有効性を示唆するものである(光フィルター保育器使用群 19 例、非使用群 20 例)。また、現在、我が国における NICU には、全国調査(参加医療機関 9 施設)より明暗環境(2 施設)・恒暗環境(2 施設)・恒明環境(1 施設)・ランダムな光環境(4 施設)の 4 タイプ全てが存在することが明らかになり、今後 NICU における明暗環境の有用性の社会的認知、および明暗環境を整えるための工夫・機器開発の必要性を確認した。

13. 「家庭訪問による低出生体重児の養育支援に係る研究」

研究分担者

佐藤拓代 大阪府立母子保健総合医療センター

研究協力者

板橋家頭夫 昭和大学小児科

河野由美 自治医科大学小児科

伊藤裕司 国立成育医療研究センター周産期センター

福島富士子 国立保健医療科学院生涯健康研究部

上野昌江 大阪府立大学看護学部

酒井昌子 大阪府立母子保健総合医療センター地域保健室

低出生体重児の出生は親にとって不安や心配が多く、また極低出生体重児、超低出生体重児は、入院が長期にわたり合併症を抱えて退院することも多く、退院後すみやかに保健師等が家庭訪問等による支援を行う必要がある。母子保健法の改正施行により平成 25 年度から未熟児の訪問指導(第 19 条)等がそれまでの都道府県等から、市町村に移管される。そこで、本研究は、市町村保健師等が低出生体重児を理解し効果的な養育支援が行われるよう、「低出生体重児保健指導マニュアル～小さく生まれた赤ちゃんの地域支援～」の作成を行うと共に、全国で保健指導等の研修等を行う保健師に国

立成育医療研究センター及び大阪府立母子保健総合医療センターで研修を行った。研修は 44 府県から 176 人の参加があり、それぞれの府県で研修資料の復命や提供等がなされ、市町村の保健師等の低出生体重児支援の基盤整備の一助となったと考えられる。

文献

1. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, Ichiba H, Matsunami K, Nishida H; Neonatal Research Network, Japan. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006;118:e1130-8
2. Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K; Neonatal Research Network, Japan. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. *Pediatr Res.* 2012 Nov;72(5):531-8. doi: 10.1038/pr.2012.114. Epub 2012 Aug 24.
3. Mori R, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr.* 2011 Jul;159(1):110-114. e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.12.039. Epub 2011 Feb 22.
4. Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, Shah PS, the Canadian Neonatal Network, the Neonatal Research Network of Japan. Comparison of Mortality and Morbidity of Very Low Birth Weight Infants Between Canada and Japan. *Pediatrics* 2012;130:1.9
5. Kono Y, Mishina J, Sato N, et al. Developmental characteristics of very

- low-birthweight infants at 18 month' corrected age according to birthweight. *Pediatr Int* 2008;50: 23-28
6. Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of very-low-birthweight infants at 3 years of age born in 2003-2004 in Japan. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):1051-8. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03480.x. Epub 2011 Nov 14.
 7. Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M; NICU Network, Japan. Neonatal correlates of adverse outcomes in very low-birthweight infants in the NICU Network. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):930-5. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03424.x.
 8. Kono Y, Mishina J, Takamura M, et al. Impact of being small-for-gestational age on survival and long-term outcome of extremely premature infants born at 23-27 weeks' gestation. *J Perinatal Med* 2007;35: 447-454

(附) 新生児臨床研究ネットワーク ランダム化比較試験研究課題一覧

研究代表者 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター
 研究分担者 平野慎也 大阪府立母子保健総合医療センター

研究課題①： 脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究
 (課題統括者：藤村正哲；大阪府立母子保健総合医療センター)

目的；超低出生体重児へのインドメタシンの低容量持続静脈投与法の重症脳室内出血予防効果を検討すること
研究デザイン：多施設無作為割付二重盲検試験

選定基準： 出生体重が 400g 以上、1,000g 未満の超低出生体重児
 在胎期間 22 週 0 日以上の出生。
 在胎別出生体重基準値の標準偏差 $-1.99sd$ 以上。但し 24 週未満は全例。
 投与開始予定が生後 6 時間以内。

目標症例数 600 例

投与方法 試験薬；インドメタシン (実薬)、プラセボ
 持続投与 試験薬 0.1mg/kg を 6 時間かけて持続静注 (1 回目)
 以後 24 時間毎に追加の 6 時間持続投与を 2 回

Primary endpoint

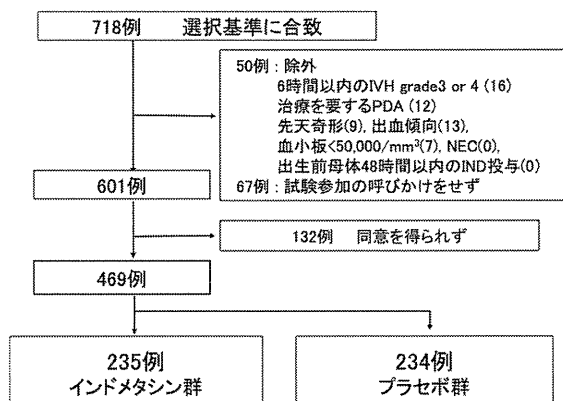
インドメタシン予防投与群において

- 1) 日齢 6 における 3 度, 4 度脳室内出血の発症率の低下
- 2) 日齢 6 における動脈管開存症の閉鎖
- 3) 脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、未熟網膜症、その他合併症の頻度が不変または軽減

Secondary endpoint

- 1) 1 歳半で発達障害が不変または軽減
- 2) 3 歳で発達障害が不変または軽減
- 3) 3 歳で視力障害が不変または軽減

症例の流れ



周産期因子の背景

* Mean ± SD	インドメタシン群 (N=171)	プラセボ群 (N=160)	p
出生体重 (g)*	790.9±130.4	807.9±788.5	0.23
在胎期間 (週)*	26.2±1.5	26.4±1.6	0.12
アプガースコア5分*	6.8 ±1.9	7.0 ±1.9	0.20
初産	89 (52.1%)	77 (48.1%)	0.51
単胎	136 (79.5%)	122 (76.3%)	0.51
経膣分娩	42 (24.6%)	40 (25.0%)	1.0
母体ステロイド投与	79 (46.2%)	75 (46.9%)	0.78
出生体重 <-1.5 SD	24 (14.0%)	25 (15.6%)	0.75
RDS	133 (77.8%)	132 (82.5%)	0.34
気胸	3 (1.8%)	3 (1.9%)	1.0
脳室内出血 3 or 4	12 (7.0%)	9 (5.6%)	0.65
脳性まひ	24 (14.0%)	19 (11.9%)	0.62

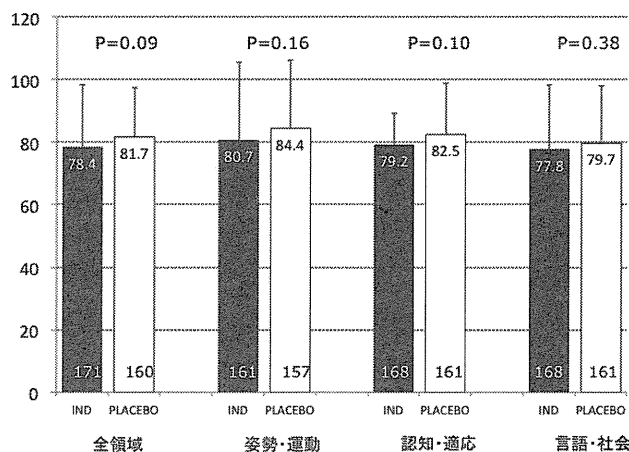
プライマリーエンドポイント

	インドメタシン N/total N (%)	プラセボ N/total N (%)	Odds 比		
			Crude	Adjusted (95%CI)	p value
日令7未 満の IVH 3or4	16 /235 (6.8%)	32/234 (13.7%)	0.46	0.37 (0.18-0.77)	0.007
日令6の PDA	42/230 (18.3%)	93/229 (40.6%)	0.32	0.28 (0.18-0.45)	<0.001

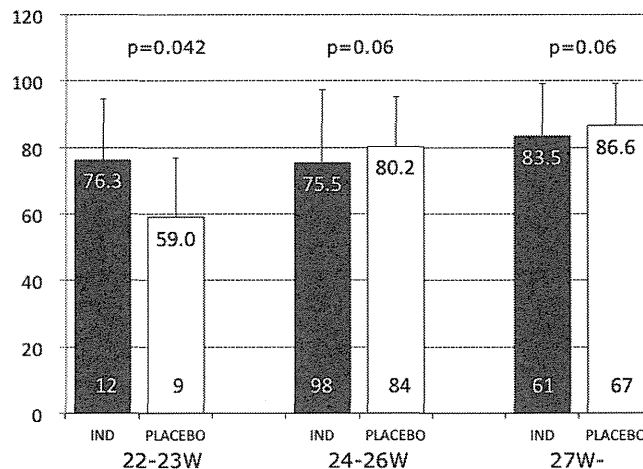
IVH 3, 4 と CP OR 死亡

	IVH 3, 4		CP or 死亡	
	インドメタシン群	プラセボ群	インドメタシン群	プラセボ群
	Odds ratio (95% CI)		Odds ratio (95% CI)	
400-599g	2 / 22	11 / 27	7 / 22	18 / 27
	0.14 (0.01-0.84)		0.23 (0.05-0.89)	
600-899g	12 / 164	19 / 150	39 / 164	34 / 150
	0.58 (0.25-1.32)		1.06 (0.60-1.86)	
900-999g	2 / 49	2 / 57	7 / 49	9 / 57
	1.17 (0.08-16.7)		0.88 (0.25-2.95)	
22-23w	3 / 23	11 / 22	9 / 23	15 / 22
	0.15 (0.02-0.76)		0.3 (0.073-1.19)	
24-26w	13 / 136	24 / 135	35 / 136	39 / 135
	0.49 (0.22-1.06)		0.85 (0.48-1.51)	
27w-	1 / 76	2 / 76	9 / 76	7 / 77
	0.49 (0.01-9.71)		1.34 (0.42-4.50)	

3歳でのフォローアップ症例の発達指数



在胎期間別発達指数



現状 試験終了、解析終了

超低出生体重児において出生後6時間以内の0.1mg/kgのインドメサシンの24時間毎、計3回の持続投与法にて、重症脳室内出血（脳室内出血3度、4度）の発症を半減させることができた。長期予後のデータから、3歳時新版K式発達検査の全領域、姿勢・運動、認知・適応、言語・社会のすべての領域の発達指数において2群間で有意な差はみられなかったが、22-23週のグループで統計学的に有意にインドメタシン投与群の方が高いという結果を得た。重症脳室内出血と脳性まひあるいは死亡との関係においては400-599gのグループにおいてIVH3・4度を減らすとともにCPあるいは死亡も有意に減少させていた。22-23週のグループにおいては有意差はないものの同様の傾向がみられた。

平野慎也、藤村正哲、楠田 聡、青谷裕文. 超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防（ランダム化比較試験）日本小児臨床薬理学会雑誌 第20巻 第1号 2007年 p98-p102

Masanori Fujimura, Shinya Hirano, Satoshi Kusuda, Hirofumi Aotani, Noriyuki Nakanishi. On behalf of the Neonatal Research Network Japan, Osaka, Japan
 Randomized Controlled Trial for the Prevention of Intraventricular Hemorrhage by Indomethacin in Japanese Extremely Low Birth Weight Infants.
 Pediatric Academic Societies' 2005 Annual Meeting
 LATE-BREAKER PLATFORM PRESENTATION.
 Late Breakers II: Clinical Trials in Neonatology
 Washington Convention Center

Shinya Hirano, Masanori Fujimura, Satoshi Kusuda, Hirofumi Aotani. On behalf of the Neonatal Research Network Japan
 Prevalence of cerebral palsy at 3-5 years of age who participated in an RCT for the prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in Japanese extremely low birthweight infants
 Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research 2008 Joint Meeting Platform Session
 Neonatal Medicine: Clinical Trials I, Hawaii Convention Center

平野慎也、藤村正哲、楠田聡、青谷裕文
 超低出生体重児のインドメタシン早期持続投与による脳室内出血および動脈管開存症の発症予防（ランダム化比較試験）—長期予後（脳性麻痺）について

第 53 回 日本未熟児新生児学会 札幌コンベンションセンター

平野慎也、藤村正哲、青谷裕文、新生児臨床研究ネットワーク 超低出生体重児の脳室内出血及び動脈管開存証の発症予防（ランダム化比較試験）大西記念日本小児臨床薬理学会賞講演
2008.12.6 第 35 回日本小児臨床薬理学会 東京 新宿 NS ビル

Shinya Hirano, Masanori Fujimura, Neonatal Research Network Japan
Better developmental function at 3 years for infants born at 22-23wks who participated in the Randomized Controlled Trial for the prevention of Intraventricular Hemorrhage by Indomethacin in Japanese Extremely Low Birthweight Infants
Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research 2011 Joint Meeting Denver Convention Center, USA

研究課題②；超低出生体重児における超早期授乳の検討（課題統括者：市橋寛；県立岐阜病院）

目的；超低出生体重児に対する出生後 24 時間未満からの母乳投与が、従来法と比べ安全性と有効性において優れているかどうか検討すること。

（2000 年 11 月から登録開始）

登録症例数：302 エントリー数：215 うち中止数（4）

HOSPITAL	登録数	エントリー	中止
順天堂伊豆長岡病院	39	38	
県立広島病院	51	36	
大垣市民病院	43	31	
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	
国立三重中央病院	24	14	
福岡市立こども病院	8	6	
済生会下関総合病院	6	5	

研究デザイン：多施設無作為割付比較試験

選択基準

- 出生体重 400 g 以上～1000 g 未満の超低出生体重児。
- 在胎期間 24 週 0 日以上の出生。
- 在胎別出生体重基準値-1.99SD 以上
- 生後 24 時間以内に症例登録（試験開始）が可能

試験方法

- 対照群：各施設の従来の授乳の基準にて母乳を授乳。開始時期：生後 48 時間以後
- 試験群：生後 24 時間未満に母乳の授乳を開始 授乳計画表に従って増量

層別化因子 施設
在胎期間 (24w, 25w, 26w) (27w 以上)
目標症例数 400 例

Primary endpoint

- 1) 死亡率の減少
- 2) 罹病率の減少
 - 新生児壊死性腸炎の発症が減少
 - 重症感染症の発症が減少
 - 新生児慢性肺疾患の発症が減少、あるいは軽症化

Secondary endpoint

- 1) 3歳児の身体的発育が改善
- 2) 3歳児の精神運動発達の改善

研究期間

2000. 11-2003. 7. 31

現状

中間解析による評価の結果、新規エントリー終了。

フォローアップは継続中

平成 15(2003)年 4 月；福岡での班会議議事

報告

症例調査用紙未回収症例の有害事象調査結果報告：両群において有害事象に差は認めず。

NRN モニタリング委員の中西先生から試験の中止勧告があった。

討議

- ・試験継続の是非について

有意差の出ない原因として対照群に NEC の発症が少ない

本研究の参考とされた予備調査による対象と集団が異なる。

もらい乳あるいは冷凍母乳投与の影響の可能性→ミルクに関するデータの分析は現状では無理

- ・試験終了について

試験群開始 0.8 日、対照群開始 3.8 日で十分安全に授乳ができるという結論で OK

ある意味有用な試験である。続けてもよいかも

- ・その他

この結果をいかに活用するか

一般の医師に対し早期授乳が安全に施行できることの周知させてほしい

この試験の前後での分析 (historical study) の検討

授乳開始時期の分布の検討

中間解析の時期を明確化すべきだった

新しい試験の計画の必要性

方針

現プロトコールに基づく超早期授乳班は中止の方向で考える。

プロトコール委員会、評価委員会で検討することで了解を得た。

研究課題名③：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の臨床薬理学的研究
(課題統括者：中村友彦；長野県立こども病院)

目的；超低出生体重児に対するフルチカゾン吸入療法の慢性肺疾患の病型別による予防・治療効果を検討すること

研究期間： 2003年8月開始予定

研究デザイン： 多施設無作為割付二重盲検試験

主な選択基準：・出生体重が1000g未満の超低出生体重児
・在胎期間22週0日以上
・在胎別出生体重基準値の10%タイル以上
・投与開始予定が生後12時間以降24時間以内に可能な症例
・挿管による人工呼吸管理が必要な症例、挿管チューブが2.5mm以上

層別化因子：施設
RDSの有無
在胎期間 (22w, 23w) (24w, 25w, 26w) (27w以上)

目標症例数： 200例

試験方法； 投与開始時間 生後12時間以降24時間以内

投与方法 試験薬；フルチカゾン（グラクソスミス）or プラセボ
試験薬1回1 puff (50 μ g/dose) 1日3回、8時間毎
投与終了 4週間（抜管した場合は、その時点で投与終了）

Primary endpoint

厚生省のCLD病型（成因）別に、フルチカゾン予防投与群において

- 1) 修正36週におけるCLDの発症率の低下
- 2) 修正36週における死亡率の低下
- 3) 全身性ステロイド投与への移行率の低下
- 4) 酸素投与期間の短縮
- 5) 挿管による人工呼吸期間の短縮

Secondary endpoint

- 4) 1歳半で発達障害が不変または軽減
- 5) 3歳で発達障害が不変または軽減

現状

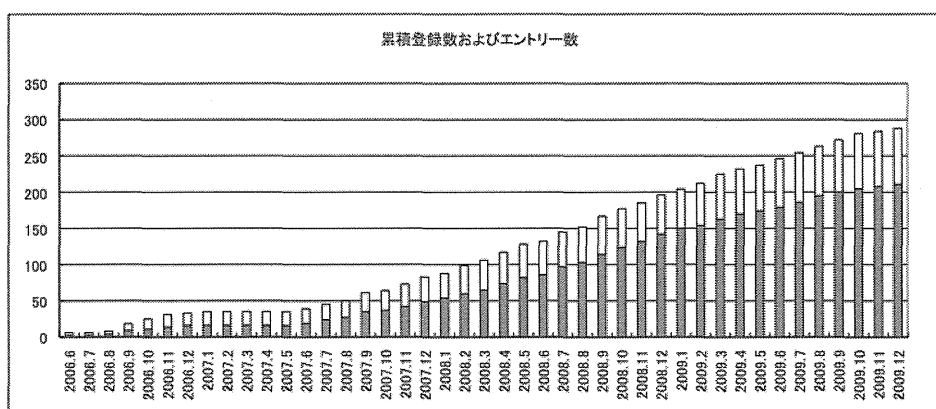
厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

平成17(2005)年試験が開始、随時、登録状況を確認、施設調査、施設追加をおこなった。平成20年8月エントリー症例数の登録状況（登録症例数100例（目標症例数の50%））より試験完遂可能性についてデータモニタリング委員会より指摘検討され、再度試験計画の延長と、目標症例数、エンドポイントの再検討を行い、平成21年12月時点での登録数は277例、うちエントリー数は217例で進行中である。

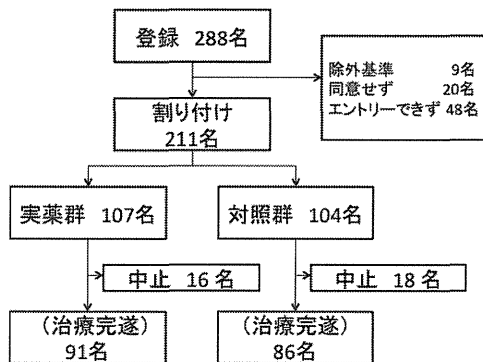
臨床試験の今までの経過

- 2005. 11. 11 プロトコル委員会で試験計画書確定
- 2005. 12 より、参加希望施設の倫理委員会・IRBへの申請開始
- 2006. 6 より、試験登録開始 参加施設15施設
- 2006. 12 第1回独立安全性モニタリング委員会で進行状況の報告
 エントリー数が32例（目標数の7.6%）と低値、その理由として除外基準の問題点の指摘（登録時の低血糖）された
- 2006. 12. 24 上記理由で除外項目を改訂した試験計画プロトコルの第一回改訂
- 2007. 3-7 試験薬の海外よりの輸入が、税関で書類の不備のため停滞に試験の一次中断
- 2007. 4. 3 データモニタリング委員会で、上記理由で試験計画の期間延長を検討、承認
- 2007. 12. 19 第2回モニタリング報告 登録症例数46例（目標数の23%）のため参加施設の増加を検討（25施設へ）
- 2008. 8 登録症例数100例（目標症例数の50%）のためデータモニタリング委員会で再度試験計画の延長と、目標症例数の再検討をおこない、目標症例数の変更の承認と第二回試験計画書の変更
- 2009. 4 試験薬有効期限ぎれに伴う新規試験薬の配布
- 2009. 12. 31 登録終了解析中
- 2012 第一次解析終了

	登録症例数
沖縄県立中央病院	37
京都府立医科大学	12
国立病院長崎医療センター	9
埼玉医科大学総合医療センター	27
聖隷浜松病院	30
川口市立医療センター	6
大阪市立総合医療センター	30
大阪府立母子保健総合医療センター	15
長野県立こども病院	28
奈良県立医科大学附属病院	8
富山県立中央病院	6
日本大学板橋病院	3
	211



対象の流れ



割り付け対象者の背景

	実薬群 (N=107)	対照群 (N=104)	P値
分娩様式 帝王切開 N(%)	86(80.4)	86(82.7)	0.72
出生体重 平均(SD)	783.84(12.66)	783.97(12.85)	0.99
性別 女 N(%)	44(41.1)	54(51.9)	0.13
多胎 N(%)	18(16.8)	19(18.3)	0.86
Apgar 1分 平均(SD)	4.42(0.21)	4.41(0.21)	0.98
Apgar 5分 平均(SD)	6.79(0.18)	6.86(0.18)	0.78
在胎週数 平均(SD)	26.2(0.17)	26.3(0.17)	0.60
22-23週 N(%)	7(6.5)	7(6.7)	1.00
24-26週 N(%)	64(59.8)	62(59.6)	
27週以上 N(%)	36(33.6)	35(33.7)	
RDS あり N(%)	90(84.1)	88(84.6)	0.92
子宮内感染 あり N(%)	48(44.9)	45(43.3)	0.82

主要評価項目（在宅酸素or死亡）の結果

	実薬群 (N=107) N(%)	対照群 (N=104) N(%)	リスク比 (95%信頼区間)	P値** Fisherの 正確な検定 / χ ² 検定
(全体)	15(14.0)	23(22.1)	0.77(0.57-1.05)	0.15/ 0.13

	実薬群 (N=107) N(%)	対照群 (N=104) N(%)	リスク比 (95%信頼区間)	P値** Fisherの 正確な検定 / χ ² 検定
(サブグループ)				
RDSあり n=178	12(13.3)	22(25.0)	0.71(0.28-0.96)	0.057/ 0.048
RDSなし n=33	3(17.7)	1(6.3)	2.82(0.33-24.4)	0.60
22-23週 n=14	4(57.1)	2(28.6)	2.00(0.53-7.60)	0.59
24-26週 n=126	8(12.5)	18(29.0)	0.43(0.20-0.92)	0.028/ 0.022
27週以上 n=71	3(8.3)	3(8.6)	0.97(0.21-4.50)	1.00
子宮内感染あり n=93	7(14.6)	15(33.3)	0.44(0.20-0.97)	0.049/ 0.034
子宮内感染なし n=118	8(13.6)	8(13.6)	1.00(0.40-2.49)	1.00/ 1.00

	実薬群 (N=107) N (%)	対照群 (N=104) N (%)	リスク比 (95%信頼区間)	P値** Fisherの 正確な検定/ χ ² 検定
(サブグループ)				
子宮内感染あり				
22-23週 n=7	2(50.0)	1(33.3)	1.50(0.23-9.80)	1.00
24-26週 n=67	5(14.3)	13(40.6)	0.35(0.14-0.88)	0.026/ 0.015
27週以上 n=19	0(0)	1(10.0)	---	-
子宮内感染なし				
22-23週 n=7	2(66.7)	1(25.0)	2.67(0.41-17.42)	0.49
24-26週 n=58	3(10.3)	5(16.7)	0.62(0.16-2.36)	0.71
27週以上 n=51	3(11.1)	2(8.0)	1.39(0.25-7.64)	1.00

	実薬群 (N=107) N (%)	対照群 (N=104) N (%)	リスク比 (95%信頼区間)	P値** Fisherの 正確な検定/ χ ² 検定
(サブグループ)				
RDSあり				
22-23週 n=14	4(57.1)	2(28.6)	2.00(0.53-7.60)	0.59
24-26週 n=108	6(10.9)	17(32.1)	0.34(0.15-0.80)	0.009/ 0.007
27週以上 n=56	2(7.1)	3(10.7)	0.67(0.11-3.69)	1.00
RDSなし				
22-23週 n=0	-	-	---	-
24-26週 n=18	2(11.1)	1(22.2)	2.00(0.22-18.3)	1.00
27週以上 n=15	1(12.5)	0(0)	---	-

	実薬群 (N=107) N (%)	対照群 (N=104) N (%)	リスク比 (95%信頼区間)	P値** Fisherの 正確な検定/ χ ² 検定
(サブグループ)				
子宮内感染あり				
RDSあり n=77	6(15.4)	14(36.8)	0.42(0.18-0.97)	0.04/ 0.03
RDSなし n=16	1(11.1)	1(14.3)	0.78(0.06-10.4)	1.00
子宮内感染なし				
RDSあり n=101	6(10.0)	8(16.0)	0.74(0.28-1.97)	0.58/ 0.54
RDSなし n=17	2(25.0)	0(0)	---	-

生後早期の吸入ステロイドは、在胎24-26週で出生し、RDS, 子宮内感染症を合併した超低出生体重児のHOTを必要とする超重症CLD (Very severe CLD) 発症を予防する。

研究課題名④:「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量静脈内持続投与法に関するランダム化比較試験」(課題統括者:山崎 俊夫;藤田保健衛生大学)

目的: 低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量持続静脈内投与法の有効性と安全性を評価する

試験デザイン:

アミノフィリン不応の患者を対象とし、アミノフィリン併用下で投与するドキサプラムの多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化並行群間比較試験

対象:

選択基準

- (1) 在胎期間 22 週以上 33 週未満で出生し登録時の受胎後週齢が 35 週未満
- (2) フィリップス社製新生児モニターで呼吸心拍監視されている
- (3) 未熟児無呼吸発作がある
- (4) 静注用アミノフィリンによる治療に不応と判定されている
- (5) 試験参加の同意を被験者の代諾者から文書で得られている

除外基準

- (1) 二次性無呼吸発作の可能性がある
- (2) 閉塞性の無呼吸発作である
- (3) 機械的人工換気療法 (nasal CPAP も含む) を施行中
- (4) ドキサプラムを投与されたことがある
- (5) 登録前 3 日以内に呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤が投与されている
- (6) 出生前 3 日以内に母体に呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤が投与されており、かつ、出生後 48 時間未満
- (7) 低酸素血症、低体温、高体温、低血圧、貧血、多血、低血糖、低カルシウム血症などが治療によっても改善しない
- (8) 薬物動態に影響するような腎機能障害をもつ
- (9) 登録時に他の臨床試験に参加している
- (10) その他、担当医師が対象として不適切と判断した場合

試験治療:

試験薬剤 (ドキサプラム、プラセボ) の低用量持続静脈内投与 (7 日間)

評価項目:

主要評価項目: 7 日間の試験治療の time to treatment failure (TTF)

副次評価項目: 無呼吸発作頻度 (回/hr) の改善度、退院時の転帰、有害事象、1 歳半、3 歳時の成長・発達、薬物動態

目標症例数:

ドキサプラム群、プラセボ群各 18 名、合計 36 名

試験実施期間:

2007 年 1 月～2009 年 3 月

参加施設:

加古川市民病院

藤田保健衛生大学

大阪府立母子保健総合医療センター