

## 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 小川 雄之亮 埼玉医科大学総合医療センター小児科教授

**研究要旨：**超低出生体重児をはじめとするハイリスク新生児の救命率が向上し、新生児死亡率は世界一の低率を保っている。しかしながら、救命された新生児の質に関してはなお問題が多い。本研究においては、ハイリスク新生児の後障害なき救命あを目指して、現在の新生児医療における未解決の問題を取り上げ、本年度の研究においては、1)新生児の医療現場(NICU)における保育器内外の24時間を通しての騒音の実態調査を行った、2)現在流行の兆しを見せているTSST-1産生MRSAによる早期新生児の血小板減少を伴う発疹症の病態を明らかにした、3)超低出生体重児におけるevidencebasedmedicineにもとづくケアの確立をめざし、randomized controlled trial (RCT)の新生児ネットワークを構築した、4)全国調査により虚血性脳障害、とくにPVLの発症頻度を調査し、過去に比してなお微増であることを明らかにした、5)極低出生体重児のNICU退院後の栄養について哺乳調査を行い、特殊ミルク組成について検討した、6)B、C型肝炎ウイルス母子感染について、B型肝炎については保険適応になってからの予防対策の実状を調査するとともに、新生児期からのワクチン接種法の開発について検討し、C型肝炎についてはハイリスクの選別法の検討を行った。

### 分担研究者

小川雄之亮 埼玉医科大学総合医療センター  
小児科教授  
仁志田博司 東京女子医科大学総合母子医療  
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  
センター副院長  
戸蒔 創 名古屋市立大学医学部  
小児科助教授  
上谷 良行 神戸大学医学部 小児科助教授  
白木 和夫 鳥取大学医学部 小児科教授

新生児期に障害を防止することによって、本人の quality of life が保証されることは勿論、障害児医療福祉事業に要する費用の大幅な低減が可能となり、医療経済的にも大きな成果が得られるものと期待される。

本研究は、新生児死亡率世界一の低率を達成したわが国において、単に救命するのみではなく、後障害なき救命(intact survival)を達成するために、新生児期のケアが如何にあるべきかを、まず現状の分析を行い、さらにevidence based medicine の立場でその対策を確立することを目的とする。

### A. 研究目的

少産少死のわが国にあっては、救命されたハイリスク児の質が問題であり、次代を担う新生児の救命の質的向上こそ現在最も求められている命題である。

従来から後障害なき救命に向かったの諸種の努力がなされてきたが、多くは経験主義に基づくものであった。現在求められているのは経験ではなく、科学に裏打ちされたものであり、新生児のケアにもevidencebased medicine が導入されれば、科学的に裏打ちされた対策の確立が期待される。

### B. 研究方法

本研究は主任研究者を含めて6名の分担研究者からなり、分担研究者はそれぞれの専門分野における計6分担研究課題について研究を行った。

すなわち、分担研究者小川雄之亮は、「ハイリスク新生児の養育医療環境に関する研究」を分担し、NICUにおける騒音の問題をRION社製の騒音計を用いて24時間に亘ってNICU室内と保育器内の騒音を連続測定し、騒音の実態を調査した。

分担研究課題「ハイリスク児の感染防止対策に関する研究」は、分担研究者仁志田博司が担当し、現在流行の兆しを見せている新生児の血小板減少を伴う toxic shock syndrome 様発疹症について全国調査を行うとともに、その病態について免疫学的検討を行った。

分担研究者藤村正哲は分担研究課題「超低出生体重児の後障害なき救命対策に関する研究」を担当し、超低出生体重児の頭蓋内出血予防対策としての多施設共同無作為比較対照試験を行うための研究ネットワーク構築について、参加医療機関の実態調査などを含め、基礎的検討を行った。

分担研究者戸苅創は「新生児の虚血性脳障害予防に関する研究」分担研究課題を担当し、脳性麻痺の最大の原因である脳室周囲白質軟化症 (periventricularleukomalacia:PVL) の発症頻度について全国調査を行った。

分担研究者上谷良行は「後障害の観点からみた新生児栄養管理に関する研究」なる研究課題を分担し、NICU 退院後の極低出生体重児の栄養に注目し、縦断的および横断的哺乳量調査を行った。また、研究協力者板橋家頭夫の協力を得て望ましい乳汁組成についても検討した。

分担研究課題「ウイルス母子感染防止に関する研究」は分担研究者白木和夫が分担し、全国の多くの研究協力者の協力を得て、保険適応になってからの B 型肝炎の予防対策の現状を調査した。また、C 型肝炎については、ハイリスクの選別法の検討を行った。

### C. 研究結果

「ハイリスク新生児の養育医療環境に関する研究」では、中規模 NICU において保育器内外の騒音について調査し、手入れがよければ古い保育器でも騒音に関して劣化は起こらないこと、モニタ同期音は保育器内にほとんど伝達されないこと、保育器の窓の開閉時に保育器内の騒音が最も大となることが明らかにされた。

「ハイリスク新生児の感染防止対策に関する研究」においては、TSST 1 産生 MRSA による新生児 TSS 様発疹性疾患は日本全国に広まっていること、その流行に母体の低い抗毒素抗体保有率が関与していること、本症が通常軽症に終わるのは主に毒素特異的免疫寛容と deletion が誘導されることによること、また、新生児では臍と消化管が MRSA の重要な定着部位であることが明らかにされた。

「超低出生体重児の後障害なき救命対策に関する研究」では、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るネットワークを構築し、evidencebasedmedicine を確立するためのインフラストラクチャーを構築した。そのため具体的課題についてネットワークによる無作為割付盲検試験を組織した。

「新生児の虚血性脳障害予防に関する研究」では、脳室周囲白質軟化症 (PVL) の発症頻度の年次推移に関するアンケート調査を行い、1990/1991年、1993/1994年、1996年で、エコー診断では各 4.3%、4.9%、5.6%、MRI/CT 診断で各 8.6%、10.3%、10.8% と、エコー、MRI/CT 診断ともに増加傾向にあることが判明した。

「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」においては、NICU 退院後の栄養管理に対する認識についてのアンケート調査で、現在の栄養管理では満足しておらず、低出生体重児の退院後に専用のフォロ-オンミルクの開発を望む意見が強かったことが明にされた。また、退院後の哺乳量調査において、一時的ではあるが体重 1Kg 当たり 300 ml 近く摂取する場合があります、フォロ-オンミルクの開発に際して注意を要する点であることが示された。

「ウイルス母子感染防止に関する調査研究」では、経年的調査により B 型肝炎母子感染防止事業が開始された 1986 年以降に出生した児では HBs 抗原陽性率が 0.03~0.06% で、それ以前に出生した例の 1/10 に低下していることが明らかとなった。また、感染防止が保険適応となったため、感染防止実施状況調査システムを鳥取県で構築し試行した。C 型肝炎の母子感染については、前方視的調査でおおむね 10% の児に感染が認められた。

### D. 考察

ハイリスク児の後障害なき救命こそは現在の新生児医療に課せられた最大の課題である。本研究班の分担研究課題はいずれも後障害なき救命の改善に不可欠のものであり、極めて重要な資料となるものばかりである。

これまでの新生児医療にあっては、ケアの環境は救命の影に隠れた存在であったが、qualityoflife を考える上では極めて重要なものである。閉鎖式保育器でのハイリスク児のケアの妥当性が騒音の面からも証明され、新生児のケア法に evidence を一つ加えることにな

った。

一方、TSST 1産生 MRSA による新生児 TSS 様発疹症の病態が本研究で解明されたことは喜ばしい。母体の抗毒素抗体保有率が新生児の発症頻度に関与しているのは GBS 感染症の場合に類似しており興味深い。MRSA 感染巣が主として臍部であるところから、臍部の消毒を含めた新生児のスキンケアの有効な方策の確立が望まれる。

極低出生体重児に見られる疾患はいずれも難病であり、その対処法は経験ではなく、科学的根拠によるものが要求される。問題は多施設無作為比較対象試験 (RCT) の新生児における困難さである。本研究では RCT を行うネットワークを構築した。インターネットを利用して登録する方法はユニークであり、多くの試験のモデルとなりうるものであろう。

PVL は脳性麻痺の最大の原因であることが明らかにされているが、今日なお微増しつつあることはゆゆしき問題である。有効な対処法がない今日、可能性のある治療法の評価を計画的に RCT で行う必要がある。

NICU 退院後の栄養管理については、これまでほとんど注意が向けられて来なかった。しかし、NICU 退院後の極低出生体重児の栄養管理は後障害なき救命には極めて重要である。本研究で哺乳量調査が行われ、自律哺乳では 300ml/Kg/日に近い量を飲む例もあるという。これはフォロー・オンミルクの乳汁の組成決定に際し念頭に入れておくべき問題であろう。B、C 型肝炎の母子感染について、防止対策が効を奏しているようで喜ばしい。鳥取県では母子感染防止実施状況調査システムが構築されて機能を発揮しているが、大都市群では同様のシステムでは機能しない可能性があり、さらに検討を要するものと思われる。

## E. 結論

本年度の研究において以下の結論を得た。

1) NICU での保育環境に関して、騒音は保育器内で有意に低く、騒音遮断の面からも新生児は閉鎖式保育器でのケアが望まれる。但し保育器の窓の開閉時の騒音は大きく、留め金などの改良を要する。

2) TSST 1産生 MRSA による新生児 TSS 様発疹症の頻度は増加しつつあり、発症は母親の抗毒素抗体保有率に関連する。予防には臍部を中心とした効率のよいスキンケアの確立が望まれる。

3) 超低出生体重児のケアへの evidencebased medicine 導入のため、新生児医療専門施設研究ネットワークを構築し、RCT の準備を行った。

4) PVL の疫学調査を行い、その頻度はなお微増しつつある。

5) NICU 退院後の栄養管理にフォロー・オンミルクの開発が必要である。しかしその際には哺乳量調査の結果を反映させる必要がある。

6) B 型肝炎母子感染対策は極めて順調であり、母子感染率は従来 1/10 になった。一方、C 型肝炎の母子感染率は約 10% であった。感染ハイリスク因子の更なる検討が望まれる。