

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)規模の異なるNICUの騒音の実態を比較検討し、保育器の手入れとモニタ - 同期音の大きさが大きく影響していることが示された。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確立し、母体の抗毒素抗体保有が児の発症に関連することを示した。3)超低出生体重児におけるevidence based medicineにもとづくケアの確立をめざして新生児臨床研究ネットワークを構築し、インドメタシンの頭蓋内出血予防効果についての多施設共同無作為比較対照試験の予備試験を開始した。4)虚血性脳障害、とくにPVLの発症頻度が過去に比しなお微増しているところから、予防策の一つとしてNDPAP療法の効果について多施設共同無作為比較対照試験を開始した。5)極低出生体重児のNICU退院後の栄養としてフォローオンミルクの開発を試み、哺乳予備試験を開始した。また全国で超低出生体重児における44例の垂鉛欠乏が把握された。6)B、C型肝炎ウイルス母子感染に関して、B型肝炎については母子感染対策事業開始後キャリアが1/10に減少したことが明らかにされた。保険適応後はHBeAb陽性母体からの出生児の感染防止が不十分であることが明らかとなった。C型肝炎については前方視的調査でキャリアから出生した児の感染率は8-11%であることが示された。

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
戸苅 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 名誉教授

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り、ハイリスク新生児の救命の更なる質的向上には、evidence based careが導入される必要がある。

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、新生児期から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。

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、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NICU室内と保育器内の騒音を連続測定した。本年度は規模の異なる4NICUにおける騒音を比較検討した。

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、仁志田博司が担当し、わが国で数年前最初に報告され、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、その病態について免疫学的検討を行った。

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臨床研究ネットワークを構築し、安全性確認のための予備的試験を開始した。

戸苅創は「新生児の虚血性脳障害予防に関する研究」の分担研究課題を担当し、脳性麻痺の責任病巣と目されている脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia:PVL)の発症予防法を確立するため、NDPAPの予防効果を見る目的で多施設共同比較対照試験を開始した。

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としてフォロー・オンミルクを試作し、予備的哺乳試験を開始した。また、板橋家頭夫の協力を得て微量元素である亜鉛欠乏の実態に関して全国調査を行った。

分担研究課題「ウイルス母子感染防止に関する研究」は白木和夫が分担し、学童におけるB型肝炎キャリアの経年的変化を2地域の定点で調査した。また、鳥取県でモニタリングシステムを確立した。C型肝炎については、全国3地域で前方視的調査を行った。

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、規模の異なる4NICUにおいて保育器内外の騒音について調査し、騒音の程度は施設規模よりも保育器の手入れと、心拍呼吸モニタの心拍同期音の音量に大きく影響されることが示された。保育器内外の騒音差は各NICUで差はなく約10dBであった。前年度の研究で指摘された保育器窓の開閉による騒音は窓の留め具の改良で騒音が約10dB減少することも明らかになった。

「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、免疫学的研究により、血小板減少を伴う新生児TSS様発疹性疾患はTSST-1産生MRSAによって起こる病態であることが確認された。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も明らかにされた。一方、その流行に母体の低い抗毒素抗体保有率が関与しており、母体からの移行抗毒素抗体保有のない約40%の正期産児または早産児に発症の可能性がある。

「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臨床試験ネットワークを構築し、evidence based medicineを確立するためのインフラストラクチャーを構築した。具体的課題の最初として、インドメタシンの頭蓋内出血予防効果についてネットワ

による無作為割付盲検試験を組織し、安全性確認の予備的試験を開始し、2000年2月末日現在9施設から計15例がエントリされた。

「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)の発症頻度が増加傾向にあるところから、一日も早い予防法の確立が望まれるとして、予防法の一つとしてNDPAPの予防効果について、多施設共同無作為比較対照試験を開始した。2000年1月31日現在、全国41施設から112例がエントリされた。

「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、前年度の調査でNICU退院後の栄養管理に専用のフォロー・オンミルクの開発を望む意見が強かったことから、フォロー・オンミルクの開発を試み、5例の予備哺乳試験で成長に関して良好な結果が得られた。また、母乳添加パウダの亜鉛含量が低いところから母乳栄養の超低出生体重児の亜鉛欠乏が心配されるが、全国調査で44例の亜鉛欠乏が把握された。

「ウイルス母子感染防止に関する調査研究」では、2定点の学童での経年的調査で、1986年以降に出生した学童のHBsAg陽性率はそれ以前の1/10に低下したことが明らかにされた。また、感染防止が保険適応となったため、保険適応後の感染防止実施状況調査システムを鳥取県で構築し、モニタリングを行ったところ、妊婦の検査率は高いが、母親がHBeAb陽性キャリアの場合の児の感染防止が不十分であることが示された。一方、生後5日からのワクチン接種開始でおおむね良好な抗体上昇が見られ、ワクチン早期接種の可能性が高まった。C型肝炎の母子感染については、3地域での前方視的調査で81.1%の感染率で、一部は2歳頃までにウイルスの消失をみた。

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り、温度や湿度には十分な注意が払われたものの、騒音や光などの環境についてはほとんど知られていない。しかしquality of lifeを考える上で音環境も極めて重要なものである。昨年度の研究で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が、本年度の研究においても保育器の改良によ

り更に騒音を減少させることが可能であることが示された。また、NICU の室内の騒音は心拍呼吸モニタ - の同期音の音量が大きく影響していることが改めて明らかにされ、これは医療従事者本位の環境設定に警鐘を与えるものである。来年度は騒音レベルと児の生体情報の関連が検討される予定になっており、科学的な分析のデータの集積により、児の救命の質的改善に資する環境整備のガイドラインの策定も可能になるものと期待される。

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。もっとも本症が多発することはそれだけ MRSA に汚染されていることを示すものであり、きわめて不名誉なことでもある。母体の抗毒素抗体保有率が約60%と報告されたが、おそらく保有率は全国各地域によって異なることが予想されるので、新生児の発症頻度も各地域で大きく異なる可能性がある。GBS 感染症の場合と同様、早急に全国規模で妊婦の抗毒素抗体保有の有無を調査する必要がある。同時に 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。

極低出生体重児は最弱者であるからこそ、科学的根拠による対処法が成人の場合以上に要求される。しかしながら、極低出生体重児を対象として多施設無作為比較対照試験 (RCT) を行うのは困難である。本研究では RCT を行う臨床試験ネットワークを構築した。インタ - ネットを利用して登録する方法を採用している。本年度からはいよいよインドメタシンの頭蓋内出血防止効果について、まず9施設で安全性を確認する小規模な予備試験を開始した。この予備試験で安全性が確認されれば、ネットワーク加盟全施設を対象に本試験が行われる予定であり、その成果が期待される。

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。Infant Flow の Nasal Directional Positive Airway Pressure は PVL の危険因子である低二酸化炭素血症と頭蓋内圧変化を理論上防止できる呼吸補助法であるところから、従来式人工呼吸法との比較対照試験が行われているもので、その成績が期待される。

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。本年度は昨年度の調査結果を基にフォロ - オンミルクが試作され予備哺乳試験で満足すべき結果が得られた。来年度の研

究では多施設での哺乳試験で検定されることになっており、その成果が期待される。

一方、超低出生体重児における亜鉛欠乏は母乳を中心とする超低出生体重児の栄養法にあって大きな問題である。母乳強化パウダ - 中の亜鉛含量が少ないのは、これが食品であり、化学薬品としての亜鉛の添加が許されていないところに隘路がある。亜鉛の補充方法、補充量、補充時期についての更なる検討が必要である。

B 型肝炎の母子感染はかつての1/10にまで減少したことは喜ばしい。しかしながら、鳥取県でのモニタリングで示された如く、ワクチン接種が保険適応になってから劇症肝炎の危険がある HBeAb 陽性の母親から出生した児の感染防止対策が不十分であるとの指摘は重要であり、更なるキャンペーンが必要であろう。C 型肝炎の母子感染については、母親の HC ウイルスの最高値が要因とされているが、その他の因子はなお不明であり、今後の更なる検討が望まれる。

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 NICU の施設規模ではなく、保育器の手入れの良否、心拍呼吸モニタ - の心拍同期音の音量が大きく影響する。また、保育器の窓の開閉時の騒音は留め具の改善で大きく減少した。

2) 血小板減少を伴う新生児 TSS 様発疹症は TSST-1産生 MRSA による病態であることが確認された。母親の移行抗毒素抗体保有のない約40%の正産児または早産児に発症の可能性が。

3) 超低出生体重児のケアへの evidence based medicine 導入のため、新生児医療専門施設の臨床研究ネットワークを構築し、インドメタシンの頭蓋内出血防止効果について、安全性確認のため少数施設での予備的 RCT を開始した。

4) PVL の頻度はなお微増しつつあるところから、その予防策の一つとして、NDPAP の予防効果を従来型人工換気との無作為比較対照試験として開始した。

5) NICU 退院後の栄養管理にフォロ - オンミルクの開発を試み、5例の予備哺乳試験で満足すべき成績が得られた。また、全国調査で44例の亜鉛欠乏低出生体重児例を把握した。

6) B 型肝炎母子感染対策は極めて順調であり、学童の定点経年観測で母子感染率は従来の1/10になった。但し HBeAb 陽性母体の児の防止対策はなお不十分であった。

一方、C 型肝炎の母子感染率は約10%で、一部は2歳頃までにウイルス消失をみた。