

超低出生体重児の後障害なき救命対策に関する研究

分担研究者 藤村 正哲 大阪府立母子保健総合医療センター
 共同研究者 青谷 裕文、中西 範幸、船戸 正久、板橋家頭夫、
 西川 正則、平野 慎也

研究要旨： 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ってネットワークを構築し、新生児治療医学に Evidence-based Medicine を確立するためのインフラストラクチャーを整備する。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、同時に研究を進める過程で生起する諸問題について具体的に研究を進めることにより、臨床医学研究の方法論確立を目指す。

臨床試験参加施設と共同研究者

共同研究者	施設名	所属部署
小泉 武宣	群馬県立小児医療センター	新生児科
山南 貞夫	川口市立医療センター	新生児集中治療科
大野 勉	埼玉県立小児医療センター	未熟児新生児科
喜田 善和	松戸市立病院	新生児科
猪谷 泰史	神奈川県立こども医療センター	新生児未熟児科
田村 正徳	長野県立こども病院	新生児科
中村 友彦	〃	〃
楠田 聡	大阪市立総合医療センター	新生児科
住田 裕	大阪府立母子保健総合医療センター	新生児科
中尾 秀人	兵庫県立こども病院周産期医療センター	新生児科
近藤 裕一	熊本市民病院	新生児医療センター
梶原 真人	大分県立病院	新生児科
大塚 春美	千葉市立海浜病院	新生児科
本間 洋子	自治医科大学附属病院	小児科
小川雄之亮	埼玉医大総合医療センター	小児科
長谷川 功	京都府立医科大学	小児科

A. 研究目的

- 1) 新生児医療の未解決臨床課題に関する無作為割付盲検試験を遂行するネットワークを設立し運営すること。
- 2) 具体的なネットワークの課題として、平成11年度から「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防試験」を開始すること。
- 3) ネットワークの整備と無作為割付比較試験の方法に関する改善を進めると共に、次年度の新規追加課題について準備すること。

B. 研究方法

- 1) 多施設臨床試験組織 - Neonatal Research

Network - の確立

臨床試験組織（ネットワーク）を中央運営組織と試験参加施設で構成した。中央運営組織としては分担研究者を責任者とし、共同研究者による班会議（決定機関）、研究諮問委員会（委員：厚生科学研究班の主任研究者と分担研究者）、プロトコル委員会、データコーディネータ、症例登録委員、薬理学委員、有害事象モニター委員、超音波画像委員、試験コーディネータをおいた。

- 2) 臨床試験施設における試験実施の承認手続き
 実施医療機関による臨床試験の安全性審議を、各施設の倫理委員会又は Institutional Review Board IRB において実施した。

C. 研究結果

1) 研究計画書

臨床試験テーマ「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防試験」についてその研究計画書の作成を完了した（「資料1」研究計画書目次）。

2) 症例調査用紙

試験において調査すべき項目を定めた「症例調査用紙 1、2、3」を作成した。

3) 試験開始に先立つ手続き

a. 本試験の安全性に関する確認の実施について

「資料2」に示すように、平成11年8月4日の「厚生科学研究評価委員会」において当研究班に対して安全性確認のための具体的措置実施が指示された。本研究班が評価委員会に提出した安全性に関するエビデンスは「資料3」に示す。

b. 研究計画書は、安全性確認のための試験を実施する9施設において倫理委員会で承認された。

4) 平成11年度において9施設で「平成11年度研究計画書」に基づき、安全性を確認しつつ試験を実施中である。平成11年11月8日から試験を開始し、平成12年2月17日現在において、うち6施設に対象候補32症例（出生体重1000g未満）が入院した。8例（25%）は試験対象に該当せず（うち6例は出生体重2.0sd以下）、7例（21.8%）は参加同意が得られず、15例が試験にエントリーしてランダム化のうえ試験

薬投与の対象（治療群9例、対照群8例）となった。うち9例（治療群5例、対照群4例）は試験中に中止条件に該当して試験薬の投与中止または群別が開示された。症例の詳細は試験の客観的な進行に不都合な影響を及ぼすおそれがあるので明示できない（無作為盲検試験の原則）。

5) 試験の中枢神経系に対する安全性に関して、データモニター委員（中西）と登録委員（青谷）がインターネットを通じた症例即時報告をモニターしている。試験参加15例中、中枢神経系の合併症としては3度、4度の脳室内出血が2例（1例は治療群、1例は対照群）に認められた。治療群の脳室内出血は出生直後からの重篤な敗血症が原因と判断される症例であった。現在まで本試験は安全に実施されていると判断しているが、今後も引き続き有害事象のモニターを継続して安全性を確保しつつ試験を実施する。

6) 新規課題の準備検討

本研究では新規の課題を公募し、十分な予備的研究を経た後に多施設による比較試験を開始することとしている。平成10、11年度に公募に応募して研究班で採択された課題は次の通りである。それぞれの検討進捗について「資料4」に示したが、「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病軽減と発達予後改善に関する研究」については既に予備研究を終了しつつあり、平成12年度において多施設比較試験を開始する予定である。

超低出生体重児の超早期哺乳による罹病軽減と発達予後改善に関する研究
慢性肺疾患児に対する強化母乳栄養による長期成長と発達予後の改善に関する検討
Beclomethasone 吸入療法による新生児慢性肺障害発症予防に関する研究
経腸アガール投与による新生児黄疸軽減と交換輸血回避に関する研究

D. 考察

本研究班が目指すのは研究費を公費に依拠した自主的な臨床試験組織の設立と運営である。同時に新生児集中治療医学の目的である「疾病新生児の救命と予後改善」に直接回答を提出できるようなインパクトの大きい研究課題に取り組むことである。本研究班は超低出生体重児を対象とした研究で生命予後と発達予後改善にもっとも大きな効果が期待できるテーマを選定したものである。

インターネットを活用して、年間を通して昼夜24時

間自動的に割り付けを行うシステムを開発した。世界的に多数の臨床試験が現在も実施中であるが、まだこのような方法による割り付けを実施したとの報告はなく、独創的なものである。平成11年度において本法によって円滑に症例登録を実施しており、この方法の有用性と信頼性が確立しつつある。

既に述べたとおり本研究班が構成したネットワークは新生児医療分野では例のない大きな規模の対象数をリクルートできる。それは米国・欧州の同様な新生児ネットワークに比肩できる。試験実施の過程で生じてくる諸問題自体が当班の研究課題であり、問

題を回避して結論を急ぐのではなく、積極的にその根本的な解決に向かって取り組むことを企図している。

E . 結論

本年度の研究で新生児臨床研究を全国的に遂行するネットワークの準備を完了し試験を開始した。その検討過程において、参加施設の共同研究者に多施設による無作為割付盲検試験の基本的な考え方についての理解を深め得たと考えられる。平成11年度に臨床試験を開始し、準備段階で予測できなかった問題点も生じると考えられるので、慎重に本試験を進めたい。

F . 研究発表

論文発表

1. Fujimura M. Readiness of Japan to participate in international collaborative studies. Early Human Development 1992;29:17- 22.
2. 青谷裕文 . 新生児医療に活かすインターネットー新生児搬送ネットワークとしてー Neonatal Care 1997;10:10- 14
3. 藤村正哲 . 小児薬物療法の開発 日本における現況 . 日本小児臨床薬理学会雑誌 1998;11:21- 30.
4. 藤村正哲 . 未承認薬物療法の現状と問題 . 日本新生児学会雑誌 1998;34:700- 704.
5. 藤村正哲 . 新生児期の頭蓋内出血 . 小児科診療 1999;62:1761- 68.
6. 藤村正哲 . 超低出生体重児の精神運動発達と周産期因子 . Neonatal Care 2000;13:10- 20.

「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班」による
多施設無作為割付二重盲検試験
脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究
「研究計画書目次」

・ 研究の概要	-----	4
・ 研究の意義と目的	-----	4
・ 対象症例の選定基準	-----	6
1) 選択基準		
2) 除外基準		
生後 6 時間以内の頭部超音波検査	症例調査用紙 (1) p1	----- 7
・ 保護者への説明と同意	-----	8
説明書		
臨床試験参加同意書又は 情報提供の同意書 (除外基準該当者)		
・ インターネットを用いた登録の方法	-----	8
【1000g 未満全例の登録】		
【インターネットでの登録】		
【説明と同意】		
【頭部超音波検査】		
【在胎期間の決定方法】		
【症例の振り分け、症例番号】		
【中止症例の登録 (振分開示)】		
・ 投与の開始 (生後6時間以内)	-----	10
症例調査用紙 (1) p3 試験薬の投与記録		
1 . 試験薬		
2 . 投与方法		
3 . 試験薬の調整と持続投与の方法		
4 . 試験薬投与の中止 (= 投与途中で中断する場合)	-----	11
症例調査用紙 (1) p8 投与の中止		
投与中止基準		
・ 調査項目と症例記録	-----	11
1 . 症例調査用紙 (1)	母親のデータ、新生児のデータ、有害事象、中止など	
2 . 症例調査用紙 (2)	呼吸条件、血圧、血液一般、血液生化学、尿量、尿定性検査	
3 . 症例調査用紙 (3)	超音波検査と記録のタイミング	----- 12

4 . 超音波検査の方法

5 . 有害事象、副作用について

症例調査用紙 (1) p7

. Endpoint ----- 12

 Primaryendpoint

 Secondaryendpoint

IX . 超音波画像所見の研究班としての判定 ----- 12

X . 研究期間 ----- 13

XI . 実施施設の承認、倫理面への配慮 ----- 13

XII . 研究組織 ----- 14

 研究班会議の構成 ----- 15

 症例登録の流れ (フローチャート) ----- 16

 試験薬の投与量 (0.1mg/kg) と輸注速度 (体重別) ----- 17

 超音波診断の手引き 症例調査用紙 (3) ----- 19

 1 . 脳室内出血

 2 . 脳室周囲白質軟化症

 3 . 動脈管開存症

「資料2」

「静注用インドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」の安全性に関する検討経過と措置

平成11年6月29日 WHO 国際医薬品モニタリングセンターを通じてカナダ政府の副作用対策部門から厚生省医薬安全局に連絡+質問のメールが配布された。内容は1998年 Society for Pediatric Research に Vincer らによってポスター発表されたものであり、「インダシンの気管支肺異形成症の発症予防効果を研究するため、<1500g30例でインドメタシン予防投与比較試験を実施したところ、2歳時の予後でインダシン投与群13例6例に脳性麻痺がみられたのに対し、対照群11例では0であった P=0.02」というものである。1998年 SPR 抄録(演題番号1357)のみで論文は出ていない。

メールの用件は「インドメタシンの有害事象リストに脳性麻痺が掲載されていないが貴国ではその事実はあるか」との問い合わせである。医薬安全局から問い合わせを受けた母子保健課では、「静注用インドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究」が母子保健課主管であるところから、「厚生科学研究評価委員会」に同連絡内容を報告した。平成11年8月4日に「厚生科学研究評価委員会」が開かれ、当班が提出した資料(主な資料を「資料3」に示す)によって内容の評価が行われた。

その結果、当研究班に対して下記の措置が指示された。

A. 安全性確認のための具体的措置を実施する。

対象者に脳室内出血、脳室周囲白質軟化症などが診断された場合、直ちにインターネット登録し、解析委員が危険な兆候の有無をモニターする等、危険が明らかになれば直ちに中止できるよう下記の方法で実施する。

- 1) 試験対象児に脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、その他中枢神経病変を認めた場合、担当共同研究者は直ちにインターネット登録を行う。
- 2) 登録委員(青谷)及びデータコーディネータ(中西)が登録データを毎週1回点検し、インドメタシン投与群に優勢な有害事象が認められた場合は、遅滞無く分担研究者にその内容を報告する。
- 3) 分担研究者は必要に応じて報告を検討するためのプロトコル委員会を開催し、内容を評価して、試験の安全性に問題があると判定したときは、直ちに全参加施設に試験の中止を指示する。

B. 説明と同意に脳性麻痺の件についての両論併記による説明を盛り込む。

説明文書を改訂して、保護者の十分な理解を得たうえで同意を得ることとする。

極低出生体重児に対するイブ・タシ予防投与比較試験について

1) 1歳以上長期予後の報告一覧

1	Vincer MJ et al 1998 SPR-Abstract <1500g 2歳	IND 総投与量、日数 対照 0.6mg/kg 1.5日	n 15 15	在胎期間 中央値 29 (26-36) 28 (25-34)	出生体重 中央値 970 (520-1480) 940 (700-1480)	3,4度脳室内出血数(%) 4(27%) 5(33%)	脳室周囲白質軟化症 1(7%) 1(7%)	死亡 3(20%) 3(20%)	脳性麻痺 1/12(12%) 0/11(0%)(補正後) 5/12(42%) 6/13(46%)(補正後)
P			NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.15(0.02)
評価	<p>1. 1985年以前の先行研究である(発表は1998年と遅れている。その理由は不明)</p> <p>2. Adjustment, reassignment(対照群から治療群に移籍すること)は比較盲検試験結果解析の基本によれば誤りである。</p> <p>3. 投与後11年も経過して発表するのであれば、現在学齢期に達している対象を再度調査して報告すべきであった。</p> <p>4. 治療群で46%、対照群で0%に脳性麻痺が発症したとのデータは、臨床医学で重視されている解析方法によっておらず、evidence-based medicineの立場からみて実証性は低いと考えられる。</p> <p>5. 本発表の結論はspeculationにとどまるが、脳性麻痺にイブ・タシ投与が関与している可能性を示したものである。著者は他の比較試験での確認が必要と結論している。</p>								
2	Couser RJ et al 1999 SPR-Abstract 600-1250g 3歳		N 37 29	平均 在胎期間 26.4 ± 1.8 26.4 ± 1.6 NS	平均 出生体重 879 ± 202 915 ± 209 NS	死亡 1(2%) 1(2%)	軽度・中等度障害 (8.1%) (6.9%) Logistic 回帰分析; 対照群のオッズ比 1.64 (95%CI, 0.53 to 5.26, NS)	中等度障害 (21.6%) (13.8%)	重度障害
評価	<p>1. 発達障害全体を予後として解析している。脳性麻痺のみの比較はしていない。</p> <p>2. 発達障害の重症度を考慮しつつ、障害の原因が多因子的であるので多変量解析を行っている。その結果はイブ・タシ非投与群に発達障害が多い傾向(オッズ比 1.64)を示した。イブ・タシ予防投与が発達障害を減少させると証明するには有意でないが、一方エビデンスとして障害を増加させることはない結論している。</p>								
(注)	軽度・中等度障害	Isolated muscle tone abnormality, strabismus, unilateral blindness, hyperactivity, DQ 1-2sd	重度障害	Blindness, spasticity, deafness, hydrocephalus, severe delay DQ<2sd					

	3歳時の対象で					18ヶ月時の対象で				
	IND 総投与量、日数	N	平均在胎期間	平均出生体重	3.4度脳室内出血数 (%)	脳室周囲白質軟化症	IQ	Blind	deaf	脳性麻痺
3	Ment et al 1996 Pediatrics 600-1250g 3歳	122	28.4 ± 2.0	988 ± 163	4(3%)	7(6%)	85.0 ± 20.8	1/73 (1%)	1/66 (1.5%)	14/167 (8%)
	対照	126	27.7 ± 1.9	945 ± 191	0	5(4%)	89.6 ± 18.9	1/85 (1%)	1/69 (1.5%)	13/166 (8%)
P			0.004	0.056	0.027	0.57	0.07	1.0	1.0	1.0
評価	1. 米国でもっとも大規模な多施設比較試験の結果。 2. 脳性麻痺に両群有意差なし。 3. インドメタシン予防投与が精神運動発達に悪影響を及ぼすというエビデンスはないと結論している。									

2) 極低出生体重児に対するインドメタシンの投与報告 (比較試験) の一覧

1	Ment et al 1985 J Pediatrics 600-1250g	n	平均在胎期間	平均出生体重	脳室内出血				動脈管開存症	死亡	有害事象
					1	2	3	4			
	対照	24	28.5 ± 2.2	1015 ± 156	3	9	1	1	9	4(17%)	
	0.6mg/kg 6日	24	28.7 ± 1.9	1010 ± 172	2	3	0	1	3	1(4%)	
P			NS	NS	0.02				0.05	NS	
評価	● 初期のインドメタシンによる脳室内出血予防試験 ● 数少なく、予備試験的内容である ● インドメタシンが脳室内出血発症予防に有効であるとの方向性を示す										
2	Krueger et al 1987 J Pediatrics 750-1500g	N	平均在胎期間	平均出生体重	動脈管開存症				死亡	有害事象	
					1	2	3	4			
	対照	17	28.9 ± 0.4	1111 ± 47					9	4	0.94
	0.2mg/kg 24hr、1回	15	29.4 ± 0.4	1126 ± 52					1	2	2.32
P			NS	NS					0.007	NS	0.001
評価	● 初期のインドメタシンによる動脈管開存症予防試験 ● 症例数少なく、予備試験的内容である ● インドメタシンが動脈管開存症発症予防に有効であるとの方向性を示す										

3	Ment et al 1988 J Pediatrics 600-1250g	N	平均 在胎期間	平均 出生体重	脳室内出血			動脈管開存 症	死亡	有害事象	
					1	2	3				4
					17	28.3 ± 2.0	927 ± 175				2
	対照	19	28.2 ± 1.9	950 ± 152	0	2	0	0	5	0	
	P		NS	NS	0.02			NS			
<ul style="list-style-type: none"> ● 低用量インドメタシンによる脳室内出血予防試験 ● 症例数少なく、予備試験的内容である ● 低用量インドメタシンが脳室内出血発症予防に有効であるとの方向性を示す 											
4	Hanigan et al 1988 J Pediatrics 500-1500g	N	平均 在胎期間	平均 出生体重	脳室内出血			動脈管開存 症	死亡	有害事象	
					1	2	3				4
					55	30.4 ± 0.3	1276 ± 25				5
	対照	56	31.2 ± 0.3	1263 ± 23	1	2	1	2	5	13	
	P		NS	NS	NS			0.023	NS		
<ul style="list-style-type: none"> ● 低用量インドメタシンによる脳室内出血予防試験 ● 症例数少なく、予備試験的内容である ● 低用量インドメタシンは1000g以上群で脳室内出血発症予防に有効であるとの方向性を示す（データ省略） 											
5	Bandstra et al 1988 Pediatrics 500-1300g	N	平均 在胎期間	平均 出生体重	脳室内出血			動脈管開 存症	死亡	有害事象	
					1	2	3				4
					100	29.3 ± 2.1	970 ± 183				16
	対照	99	29.0 ± 2.3	970 ± 174	20	4	13	6	11	15	40
	P		NS	NS	0.002			0.001	NS	0.001	
<ul style="list-style-type: none"> ● 低用量インドメタシンによる脳室内出血、動脈管開存症の予防試験 ● 低用量インドメタシンは脳室内出血・動脈管開存症発症予防に有効であるとの結論を示す 											

6	Bada et al 1989 J Pediatrics <1500g	N	平均 在胎期間	平均 出生体重	脳室内出血				動脈管開 存症	死亡	有害事象	
					1	2	3	4				
					10	12	11	4				
					11	6	10	0				
P		70	28 ± 2.6	1074 ± 265	0.08(3.4 : 0.02)				NS	NS	データ不詳	
評価					<ul style="list-style-type: none"> ● 低用量インドメタシンによる脳室内出血、動脈管開存症の予防試験 ● 症例数少なく、予備試験的内容である ● 低用量インドメタシンは重症の脳室内出血発症予防に有効であるとの結論を示す 							
7	Ment et al 1994 Pediatrics 600-1250g	N	平均 在胎期間	平均 出生体重	脳室内出血				動脈管開 存症	死亡	有害事象	
					1	2	3	4				
					13	16	1	10				
					7	15	2	1				
P		222	28.0 ± 2.2	947 ± 176	0.03				0.001	NS	NS	
評価		209	27.7 ± 2.0	944 ± 182	<ul style="list-style-type: none"> ● 低用量インドメタシンによる脳室内出血発症予防の大規模予防試験 ● 低用量インドメタシンは脳室内出血発症予防に有効であるとの結論を示す 							
8	Couser et al 1996 J Pediatrics 600-1250g	N	平均 在胎期間	平均 出生体重	脳室内出 血				動脈管開 存症	死亡	有害事象	
					脳室周囲 白質軟化 症							
					3, 4度							
					3	4	3	8				
P		47	26.4 ± 1.8	879 ± 202	NS				0.001	NS	NS	
評価		43	26.4 ± 1.6	915 ± 209	<ul style="list-style-type: none"> ● 低用量インドメタシンによる動脈管開存症の小規模予防試験 ● 症例数少なく、予備試験的内容である ● 低用量インドメタシンは動脈管開存症発症予防に有効であるとの結論を示す 							

「資料4」

厚生省児童家庭局「こども家庭総合研究事業」

厚生科学研究

「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班」

分担研究者 藤村正哲

研究進捗状況

課題名	主担当者 施設数	予備調査	予備臨床試験	無作為臨床試験研 究計画書	無作為臨床試験
脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究	藤村正哲	終了	なし	終了	実施中
	平成11年度9、 最終16(予定) 市橋 寛	平成10年 8月 終了	実施中	平成11年 11月 原案作成済	平成11年11月 平成13年3月
超低出生体重児の超早期哺乳による罹病軽減 と発達予後改善に関する研究		平成11年 8月	平成11年 8月-12月		平成11年 8月
	1月、2月	3月	4月	5月	6月
	<ul style="list-style-type: none"> ● 新生児学会用 データ作成 ● プロトコール 分担と作成 	<ul style="list-style-type: none"> ● プロトコール 案の決定(上 旬) ● RCT 予定施 設に参加権授 	<ul style="list-style-type: none"> ● RCT 予定施 設による班会 議(4/14) 	<ul style="list-style-type: none"> ● プロトコール の決定(上旬) ● 施設 IRB 承認 手続き開始 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床試験開始
慢性肺疾患児に対する強化母乳栄養による長 期成長と発達予後の改善に関する検討	板橋 家頭夫	準備中	試験用ミルク実施 を予定	原案作成済	
		平成12年 3月 6月	平成12年 7月 10月		平成12年 11月
Beclomethasone 吸入療法による新生児慢性 肺障害発症予防に関する研究	田村正徳	準備中	未定	未着手	
		平成12年3月	平成12年 4月 8月		
経腸アガール投与による新生児黄疸軽減と交 換輸血回避に関する研究	田村正徳	準備中	未定	未着手	
		平成12年3月	平成12年 4月 8月		

Neonatal Research Network による超低出生体重児の予後改善研究

(現在参加施設数 : 20)

研究課題名	予備研究 予備試験	多施設無作為割付試験
脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究	終了	<1000g, 600 例、二重盲検 平成 11 年 11 月 ~ 3 年間
超低出生体重児の超早期哺乳による罹病軽減と発達予後改善に関する研究	終了	<1250g, 300 例、オープン試験 平成 12 年 8 月 ~ 2 年間
慢性肺疾患児に対する強化母乳栄養による長期成長と発達予後の改善に関する検討	実施中	二重盲検 平成 13 年 8 月 ~ 2 年間
Beclomethasone 吸入療法による新生児慢性肺障害発症予防に関する研究	実施中	期日未定
経腸アガール投与による新生児黄疸軽減と交換輸血回避に関する研究	準備中	期日未定

新生児臨床研究ネットワーク

Neonatal Research Network

厚生科学研究費

国

製薬企業

コーディネーティングセンター
運営委員会
コーディネータ

測定ラボ

生物統計委員

臨床試験施設

IRB

共同研究者
(臨床試験ナース)

日本未熟児新生児学会

