

新生児期の疾患とケアに関する研究

総括研究報告

主任研究者 小川 雄之亮

要約: 新生児期の特有の疾患の中で、今日なおその原因や発症機序が明らかでなく、そのため治療法や予防法の確立されていない、いわゆる新生児難病と言われるものがあり、これらの疾患が新生児死亡や後障害発生の主因となっている。したがって、これらの新生児難病の成因を追求し、適切な対処法や予防法を確立することが鶴首されている。また、ICD-10の導入に伴い、新生児に関する衛生統計はパーセンタイル表示の発育基準値を用いることとなったので、パーセンタイル表示の新しい胎児・新生児の発育基準値の作成が焦眉の問題として待たれている。本研究班では、これらの母子保健上の緊急の問題を解決するために、日本人胎内発育曲線、極低出生体重児思春期発育基準値、早産児成熟度判定基準作成を検討する「胎児・新生児の発育に関する研究」、ハイリスク新生児の水平感染予防、合併症妊婦から出生した児および長期薬物服用妊婦から出生した児の管理基準を検討する「ハイリスク新生児の管理に関する研究」、早産低出生体重児の脳性麻痺の原因疾患として最も多い脳室周囲白質軟化症について検討する「脳室周囲白質軟化症(PVL)の成因に関する研究」、予後不良の疾患で早産低出生体重児に多発する未熟児慢性肺疾患について検討する「新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究」、の4分担研究班に分かれて研究を行った。

見出し語: ハイリスク新生児、胎児、新生児、出生時体格基準値、成熟度、合併症妊婦、薬物離脱症候群、脳室周囲白質軟化症、脳性麻痺、慢性肺疾患

I 研究計画

1 本研究の目的

新生児期に特有の疾患の中で、未だその原因や発症機序が不明であったり、治療やケアの方法が確立されていないものがある。また、ICD-10の導入と相まって、早産低出生体重児や多胎児の増加に伴う胎児・新生児の発育値の改訂と成熟度の判定基準の確立が求められ、ハイリスク児の発育を評価するための基準作成も急務となっている。さらに種々の合併症を持つ妊婦や長期薬物服用の妊婦が増加し、これらの妊婦から出生した児の管理法の確立が求められている。本研究においては、少産少死の現今において、救命される新生児の質の向上をめざして、医療上および母子保健上の問題を一つずつ解決していくことを目的とする。

2 本研究の実施計画

本年度はこれまで2年間の研究成果を踏まえ、4つの分担研究課題について研究が続けられた。①胎児・新生児の発育に関する研究では、胎内発育曲線、極低出生体重児の思春期の発育、および低出生体重児の成熟度判定基準の作成、②ハイリスク児の管理に関する研究では、水平感染予防、合併症妊婦からの出生児、薬物服用母胎からの出生児の管理基準の作成、③脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究では、脳室周囲白質軟化症の成因の検討と診断基準の作成、④慢性肺疾患の予防と治療に関する研究では、その発症頻度の全国調査と管理ガイドラインの作成を行うこととした。

3 本研究の構成と組織

4分担研究者と、それぞれの分担研究班において、5名ないし8名計24名の研究協力者によって組織され、その氏名、所属、職については別記した。さらに各分担研究者や研究協力者には共同研究者が研究・調査に従事した。

II 研究経過

本年度は最終年度であり、過去2年間に行われた研究成果を基に、さらに深く研究が行われた。各分担研究班ごとに分担研究班会議が開催され、研究計画や成果について討議された。年度末には全体班会議が開催され、各分担研究の成果報告が行われ、質疑応答の後、参加者全員により十分な討論、意見交換が行われた。

III 研究成果

1 胎児・新生児の発育に関する研究

(分担研究者: 小川 雄之亮)

リサーチクエスト

- ①日本人在胎週別出生時体格基準値の作成
- ②極低出生体重児の思春期発育基準値の作成
- ③低出生体重児の成熟度判定基準の作成

胎児・新生児の発育に関して、母子保健事業の推進に必要な不可欠な緊急の課題である上記3つのリサーチクエストに対して、過去2年間に得られた基礎的な研究成果をもとに、3グループに分かれて研究を行い、以下の研究成果を得た。

1)胎児・新生児の身体発育基準値作成グループ

①パーセンタイル表示の在胎別体格基準値の作成

平成7年1月1日から同年12月31日までの1年間に出生した新生児で、全国21施設で出生し養護を受けた例の内、超音波断層検査で妊娠初期に妊娠週数の確認出来た、早産児および過期産児は全例、正期産児は出生順に10例を対象とした。すなわち、男児604、女児529、計1,133例について、性別、初産・経産別の在胎出生時体重・身長・頭囲・胸囲についてパーセンタイル基準値を計算し、ICD-10の基準に合わせたいわゆる日本人の胎内発育曲線を作成した。

これは在胎週を妊娠初期の超音波断層検査で確認した例のみを対象とし、十分な数の超早産例をも含む、世界にも類をみない極めて正確な在胎別出生時体格基準値(胎内発育曲線)である。

②従来の胎内発育曲線の比較

従来の1984年に厚生省研究班で作成された発育曲線と今回得られた曲線を比較すると、体重、身長、頭囲ともに今回の基準値の方が全体に小さく、10~90パーセンタイルの幅も狭いことが示された。これは今回のデータが超音波断層検査で妊娠週を確認した正確なものであること、かつ超早産例数が十分であったこと、近年は有職妊婦が増加したこと、妊婦への栄養指導が徹底したこと、などの要因によるものと考えられた。

③喫煙の胎児発育への影響

今回の対象例には117例の妊娠中の喫煙例が含まれており、非喫煙例との比較で、体重、身長、頭囲、胸囲ともに喫煙群で有意に小さいことが証明された。

④胎児頭腎長計測による妊娠週数推定の実用的意義

563例の自然分娩例について、妊娠持続日数と頭腎長、大横径、大腿骨長、最終月経との相関を検討し、妊娠初期胎児頭腎長計測法が明らかに実用的レベルで最も正確な妊娠週数推定法であることが示され、今回の在胎週別出生時体格基準値作成の対象選択に用いた超音波診断法の妥当性が検証された。

2) 極低出生体重児の学齢期・思春期の発育基準値作成グループ

出生体重1,500g未満の男児30例(light-for-dates 7例)、女児39例(light-for-dates 8例)の10~14.5歳までの身体発育値を調査し、10歳以降の発育には在胎週や出生体重は相関せず、身長の間成長率には問題がないものの、男女ともに10歳以降も小柄であること、身長が-2SD未満の頻度が18.8%と一般人口よりも多いこと、骨年齢の遅延がないので最終身長がかなり低くなると予想されること、などの成績が得られた。

3) 成熟度判定基準作成グループ

現行のNew Ballard法の簡易化、客観的数値の応用化を行った。

①頭頂、右上腕周囲径、square window angle、posture、arm recoil、scarf sign、lanugo、plantar surface、eye/earの9重回帰因子を用いた在胎週推定予測式について、超音波断層検査で在胎週が確認出来た213例について検定を行い、80%の一致率をみた。また、母体へのグルココルチコイド投与の影響は受けないことも確認された。

②簡易化の検討では、身体外表所見のみによるスコアリングシステムを検討し、56例の極低出生体重児について69.6%は±1週以内、92.1%は±2週以内に差で判定され、light-for-dates児も評価に大きな差は認めなかった。但し判定には熟練を要することが問題である。

2 ハイリスク新生児の管理に関する研究

(分担研究者: 大西 鐘寿)

リサーチクエスチョン

①新生児感染症の実態調査

②新生児側から見た妊婦管理方針の作成

③新生児 Basedow 病予防方針の作成

上記3つのリサーチクエスチョンに対して、過去2年間と同様に3グループに分かれ、さらに新生児感染症実態調査グループでは班員を増強して研究を行い、以下の研究成果が得られた。

1) 新生児感染症の実態調査

① NICUにおける感染対策

NICUにおける超低出生体重児の院内感染の中心は依然としてMRSAであり、在胎週数の短い、出生体重の小さい児に集中している。起炎菌にはここ数年大きな変化は無かったが、初期からのバンコマイシンの使用例の増加、生存例の減少、消化管合併症や後障害の増加が目立った。相対的に少ないスタッフ、狭い部屋で、小さな児をより多く入院させる施設に感染症が多く、施設改善が最も重要と考えられた。

② 新生児早期に発症する原因不明の発疹性疾患に関する調査

患児全例の咽頭、臍の細菌培養でTSST-1産生株MRSAが分離された。T細胞の検討から、黄色ブドウ球菌、とくにMRSAが産生するスーパー抗原性外毒素TSST-1が本疾患の原因で、TSST-1によるT細胞の異常活性化はハイリスク新生児にける重症感染症の動向と感染対策が本疾患の発症機序と結論された。

③ 新生児感染症の実態調査(エンテロウイルス、アデノウイルス)

1991年1月から1997年8月まで経験した新生児感染症355例中、ウイルス分離された54例につき検討し、さらに1996年9月から前方視的に1年間に亘ってNICU入院中の児を対象に週1回便からのウイルス分離を行い、343例の1265検体中11例17検体からウイルスが分離された。

2) 新生児側から見た妊婦管理方針の作成

① 新生児側からみた妊婦管理方針

全国主要新生児医療施設へアンケートにより、周産期医療体制、産科合併症管理方針について調査した。院内に産科を持つ施設では、定期的な周産期検討会が行われており、産科合併症の管理方針に新生児側の意見が反映されていた。

② 新生児側から見た早産管理

在胎23~28週の早産児のみを対象に予後と産科因子との関連を調査し、在胎26~28週の児では、肺出血、PVLが予後を左右する重要因子であることが示された。母体へのグルココルチコイド投与は非投与例と比較して有意に正常例が多く、また新生児期の高カリウム血症、脳室内出血、PVL発症例が少なく、後障害なき救命を増加させる可能性を示唆した。

3) 新生児Basedow病予防方針の作成

① 新生児 Basedow 病予防方針の作成

母体甲状腺機能亢進症への薬物投与の基準を求める声が多いため、主要な文献等を検討し、りゅ妊娠中、授乳中を通してプロピルチオウラルシル(PTU)投与が第一選択であると考えられた。

② 抗痙攣薬・向精神薬服用妊婦から出生した新生児の管理

抗痙攣薬であるソニサミドの胎盤移行および乳汁中移行について検討し、胎盤移行率92%、乳汁移行率41~51%で、乳汁移行率は蛋白

結合が最も重要な因子であることが証明された。種々の抗痙攣薬の乳汁移行率とその蛋白結合率との関係は良好な負の示した。

3 脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究

(分担研究者: 戸苅 創)

リサーチクエスチョン

① 脳室周囲白質軟化症の診断基準と治療方針

② 脳室周囲白質軟化症の発症頻度と成因機序

過去2年間の研究成果を基に、上記のリサーチクエスチョンに答えるべく、研究を行い以下のごとき結果を得た。

1) 脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断基準の作成

PVL関連用語に多少の混乱が見られるため、超音波学的診断、放射線学的診断、病理学的診断の3種にわけ、診断基準を作成した。これで全国的に診断基準が統一されるので、本疾患の病態像の把握が更に容易になるものと期待される。

2) MRI所見と神経学的予後の関連について多施設共同研究

多施設共同研究により、71例のPVLのMRI所見と神経学的予後との関連を検討し、側脳室白質容量の減少の程度と脳性麻痺の重症度との相関を認めた。また、白質容量の減少の程度と知的障害の程度とも相関を認め、側脳室白質容量減少の程度が最も神経学的予後との関連があることが示された。

3) 病理から見た危険因子の検討

頭部超音波検査成績と病理所見を対比し、病理学的に広いPVLは超音波診断が可能であり、限局性のPVLでは神経学的後障害は少ないと考えられた。また、陣痛抑制にマグネシウムが母体に投与されると胎児のPVL発症を予防する可能性が示唆された。

4) 出生前発症危険因子の検討

出生前発症危険因子として、高度変動一過性徐脈および持続性序脈がクローズアップされた。無呼吸発作はcystの確認時期に多発していることから、無呼吸発作は原因ではなくその合併症であると考えられた。

5) 出生後発症危険因子の検討

PVL63例について、低二酸化炭素血症を含む周産期危険因子の関与を検討し、PVL発症例では高率に生後7日以内に25mmHg以下の低二酸化炭素血症が認められた。

6) 新生仔ラット脳低還流モデルから見た危険因子の検討

日齢5の新生仔ラットの両側頸動脈閉塞し、これにドキサプラムを投与することにより、白質病変が増強され、ドキサプラムが発達脳の白質病変形成に関与している可能性が示唆された。

4 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究

(分担研究者: 藤村 正哲)

リサーチクエスチョン

① 新生児慢性肺疾患はなお増加しているか。

② 新生児慢性肺疾患の治療・管理はいかにあるべきか。

これまでに行った基礎的な研究成果を基に、本年度は上記リサーチクエスチョンに答えるべく、全国調査をはじめとする研究を行い、以下の結果を得た。

1) 慢性肺疾患全国調査

NICUの拡充に伴う慢性肺疾患の発症数、種類の推移を明らかにするため、1995年出生例について全国調査を施行し、①出生体重特異CLD発症率の低下、②CLD重症型(I、III型)の減少傾向などの結果が得られた。

2) 専門施設医療内容の全国調査

慢性肺疾患の発症予防と早期治療に関わる医療内容を全国調査し、①症例数の多い施設にCLD発症率の減少傾向が見られる、②肺にやさしいとされる治療を採用した場合のCLD発症率の減少傾向が見られること、③多数の施設で管理法の改善の余地があること、④知識の普及の具体的な措置の必要なこと、などの結果が得られた。

3) 慢性肺疾患の成因に関する基礎的研究

活性酸素、肺サーファクタントの役割についての研究を進め、臨床的に重要な酸素、肺サーファクタントの慢性肺疾患発症との関連について新しい知見が得られた。

4) 慢性肺疾患発症予防の臨床開発的研究

① Perfluorocarbonによる液体人工呼吸法の開発、②デキサメサゾン早期投与療法、③経鼻持続陽圧呼吸法、についての研究を行い、直ちに臨床摘要が可能な技術的開発を行った。

5) 慢性肺疾患に関するsystematic reviewの実施

過去5年間の最新論文の系統的な検討を行い、慢性肺疾患に関する科学的に根拠のある最新の知識をまとめた。

6) 新生児慢性肺疾患の診療指針(ガイドライン)の作成

上記を集大成して、実地に活用しやすい形で「新生児慢性肺疾患の診療指針(ガイドライン)」を完成させた。

IV 今後の研究方針と課題

1 胎児・新生児の発育に関する研究

1) 出生時体格基準値作成

- ① 新基準値を用いての新生児分類による疾病、ハイリスク児の判別調査
- ② 旧基準との比較による胎児発育に及ぼす因子の検討
- ③ ハイリスク児の判別におけるパーセンタイル値とSD値との比較
- ④ 今回の在胎別出生時体格基準値は超音波診断で在胎を確認し、さらに超早産例数も十分な最初のものであり、これを基準として乳幼児の身体発育基準値と同様に10年毎に改訂されることが望まれる。

2) 極低出生体重児の思春期の学齢期・思春期発育基準値

- ① 思春期の成長に関するさらなるデータの集積
- ② 極低出生体重児の最終発育値の調査
- ③ 成長に影響を与える因子の調査

3) 成熟度判定基準

- ① 双胎、品胎など複胎児への適応可否の検討
- ② 多数の検者による簡易法との比較検討

2 ハイリスク新生児の管理に関する研究

1) 新生児感染症の実態調査

- ① NICU内の過密が感染症を増悪させている現状を経済効率の視点からの検討
- ② 臨床診断法および有効な治療法の確立、全国NICUでの毒素産生性MRSAの分離状況および有効な定着予防法の確立
- ③ ウイルスの感染経路の詳細な検討と感染防止対策の具体的な方法の検討

2) 新生児側からみた妊婦管理方針

- ① 予後不良の新生事例について、前・後方視的な周産期管理の検討
- ② 予後の改善をめざし在胎23~28週の妊婦へのグルココルチコイド投与の前方視的研究

3) 新生児Basedow病予防方針

- ① Basedow病妊婦から出生した児における母乳育児の推進と注意の指針作成
- ② 母乳推進の立場で、妊婦、授乳婦に対する薬物投与の指針作成

3 脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究

- 1) 新しく設定した脳室周囲白質軟化症の診断基準を基に、全国多施設共同研究の推進
- 2) 病理学的検討と臨床像との整合性の追求
- 3) 出生前発症因子としての高度変動一過性徐脈および持続性徐脈を呈した例の管理、追跡による検討
- 4) 出生後発症因子としての低二酸化炭素血症の予防による発症防止効果の検討

4 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究

- 1) 本研究班が提示した慢性肺疾患の予防手段についての多施設共同比較試験による検証



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



平成9年度厚生省心身障害研究

「新生児期の疾患とケアに関する研究」

新生児期の疾患とケアに関する研究

総括研究報告

主任研究者 小川 雄之亮

要約:新生児期の特有の疾患の中で、今日なおその原因や発症機序が明らかでなく、そのため治療法や予防法の確立されていない、いわゆる新生児難病と言われるものがあり、これらの疾患が新生児死亡や後障害発生の主因となっている。したがって、これらの新生児難病の成因を追求し、適切な対処法や予防法を確立することが鶴首されている。また、ICD-10の導入に伴い、新生児に関する衛生統計はパーセントイル表示の発育基準値を用いることとなったので、パーセントイル表示の新しい胎児・新生児の発育基準値の作成が焦眉の問題として待たれている。本研究班では、これらの母子保健上の緊急の問題を解決するために、日本人胎内発育曲線、極低出生体重児思春期発育基準値、早産児成熟度判定基準作成を検討する「胎児・新生児の発育に関する研究」、ハイリスク新生児の水平感染予防、合併症妊婦から出生した児および長期薬物服用妊婦から出生した児の管理基準を検討する「ハイリスク新生児の管理に関する研究」、早産低出生体重児の脳性麻痺の原因疾患としてもっとも多い脳室周囲白質軟化症について検討する「脳室周囲白質軟化症(PVL)の成因に関する研究」、予後不良の疾患で早産低出生体重児に多発する未熟児慢性肺疾患について検討する「新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究」、の4分担研究班に分かれて研究を行った。

見出し語:ハイリスク新生児、胎児、新生児、出生時体格基準値、成熟度、合併症妊婦、薬物離脱症候群、脳室周囲白質軟化症、脳性麻痺、慢性肺疾患

1 研究計画

1 本研究の目的

新生児期に特有の疾患の中で、未だその原因や発症機序が不明であったり、治療やケアの方法が確立されていないものがある。また、ICD-10の導入と相まって、早産低出生体重児や多胎児の増加に伴う胎児・新生児の発育値の改訂と成熟度の判定基準の確立が求められ、ハイリスク児の発育を評価するための基準作成も急務となっている。さらに種々の合併症を持つ妊婦や長期薬物服用の妊婦が増加し、これらの妊婦から出生した児の管理法の確立が求められている。本研究においては、少産少死の現今において、救命される新生児の質の向上をめざして、医療上のおよび母子保健上の問題を一つずつ解決していくことを目的とする。

2 本研究の実施計画

本年度はこれまで2年間の研究成果を踏まえ、4つの分担研究課題について研究が続けられた。(1)胎児・新生児の発育に関する研究では、胎内発育曲線、極低出生体重児の思春期の発育、および低出生体重児の成熟度判定基準の作成、(2)ハイリスク児の管理に関する研究では、水平感染予防、合併症妊婦からの出生児、薬物服用母胎からの出生児の管理基準の作成、(3)脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究では、脳室周囲白質軟化症の成因の検討と診断基準の作成、(4)慢性肺疾患の予防と治療に関する研究では、その発症頻度の全国調査と管理ガイドラインの作成を行うこととした。

3 本研究の構成と組織

4分担研究者と、それぞれの分担研究班において、5名ないし8名計24名の研究協力者によって組織され、その氏名、所属、職については別記した。さらに各分担研究者や研究協力者には共同研究者が研究・調査に従事した。

研究経過

本年度は最終年度であり、過去2年間に行われた研究成果を基に、さらに深く研究が行われた。各分担研究班ごとに分担研究会議が開催され、研究計画や成果について討議された。年度末には全体班会議が開催され、各分担研究の成果報告が行われ、質疑応答の後、参加者全員により十分な討論、意見交換が行われた。

研究成果

1 胎児・新生児の発育に関する研究 (分担研究者:小川 雄之亮)

リサーチクエスト

- (1)日本人在胎週別出生時体格基準値の作成
- (2)極低出生体重児の思春期発育基準値の作成
- (3)低出生体重児の成熟度判定基準の作成

胎児・新生児の発育に関して、母子保健事業の推進に必要な緊急の課題である上記3つのリサーチクエストに対して、過去2年間に得られた基礎的な研究成果をもとに、3グループに分かれて研究を行い、以下の研究成果を得た。

1)胎児・新生児の身体発育基準値作成グループ

(1)パーセンタイル表示の在胎別体格基準値の作成

平成7年1月1日から同年12月31日までの1年間に出生した新生児で、全国21施設で出生し養護を受けた例の内、超音波断層検査で妊娠初期に妊娠週数の確認出来た、早産児および過期産児は全例、正期産児は出生順に10例を対象とした。すなわち、男児604、女児529、計1,133例について、性別、初産・経産別の在胎出生時体重・身長・頭囲・胸囲についてパーセンタイル基準値を計算し、ICD-10の基準に合わせたいわゆる日本人の胎内発育曲線を作成した。

これは在胎週を妊娠初期の超音波断層検査で確認した例のみを対象とし、十分な数の超早産例をも含む、世界にも類をみない極めて正確な在胎別出生時体格基準値(胎内発育曲線)である。

(2) 従来の胎内発育曲線の比較

従来の 1984 年に厚生省研究班で作成された発育曲線と今回得られた曲線を比較すると、体重、身長、頭囲ともに今回の基準値の方が全体に小さく、10~90 パーセンタイルの幅も狭いことが示された。これは今回のデータが超音波断層検査で妊娠週を確認した正確なものであること、かつ超早産例数が十分であったこと、近年は有職妊婦が増加したこと、妊婦への栄養指導が徹底したこと、などの要因によるものと考えられた。

(3) 喫煙の胎児発育への影響

今回の対象例には 117 例の妊娠中の喫煙例が含まれており、非喫煙例との比較で、体重、身長、頭囲、胸囲ともに喫煙群で有意に小さいことが証明された。

(4) 胎児頭臀長計測による妊娠週数推定の実用的意義

563 例の自然分娩例について、妊娠持続日数と頭臀長、大横径、大腿骨長、最終月経との相関を検討し、妊娠初期胎児頭臀長計測法が明らかに実用的レベルで最も正確な妊娠週数推定法であることが示され、今回の在胎週別出生時体格基準値作成の対象選択に用いた超音波診断法の妥当性が検証された。

2) 極低出生体重児の学齢期・思春期の発育基準値作成グループ

出生体重 1,500g 未満の男児 30 例(light-for-dates 7 例)、女児 39 例(light-for-dates 8 例)の 10~14.5 歳までの身体発育値を調査し、10 歳以降の発育には在胎週や出生体重は関係せず、身長の年間成長率には問題がないものの、男女ともに 10 歳以降も小柄であること、身長が -2SD 未満の頻度が 18.8%と一般人口よりも多いこと、骨年齢の遅延がないので最終身長がかなり低くなると予想されること、などの成績が得られた。

3) 成熟度判定基準作成グループ

現行の New Ballard 法の簡易化、客観的数値の応用化を行った。

(1) 頭囲、右上腕周囲径、square window angle、posture、arm recoil、scarf sign、lanugo、plantar surface、eye/ear の 9 重回帰因子を用いた在胎週推定予測式について、超音波断層検査で在胎週が確認出来た 213 例について検定を行い、80%の一致率をみた。また、母体へのグルココルチコイド投与の影響は受けないことも確認された。

(2) 簡易化の検討では、身体外表所見のみによるスコアリングシステムを検討し、56 例の極低出生体重児について 69.6%は ±1 週以内、92.1%は ±2 週以内に差で判定され、light-for-dates 児も評価に大きな差は認めなかった。但し判定には熟練を要することが問題である。

2 ハイリスク新生児の管理 1 に関する研究 (分担研究者:大西 鐘寿)

リサーチクエスション

(1) 新生児感染症の実態調査

(2) 新生児側から見た妊婦管理方針の作成

(3) 新生児 Basedow 病予防方針の作成

上記 3 つのリサーチクエスションに対して、過去 2 年間と同様に 3 グループに分かれ、

さらに新生児感染症実態調査グループでは班員を増強して研究を行い、以下の研究成果が得られた。

1) 新生児感染症の実態調査

(1) NICUにおける感染対策

NICUにおける超低出生体重児の院内感染の中心は依然としてMRSAであり、在胎週数の短い、出生体重の小さい児に集中している。起炎菌にはここ数年大きな変化は無かったが、初期からのバンコマイシンの使用例の増加、生存例の減少、消化管合併症や後障害の増加が目立った。相対的に少ないスタッフ、狭い部屋で、小さな児をより多く入院させる施設に感染症が多く、施設改善が最も重要と考えられた。

(2) 新生児早期に発症する原因不明の発疹性疾患に関する調査

患児全例の咽頭、臍の細菌培養でTSST-1産生株MRSAが分離された。T細胞の検討から、黄色ブドウ球菌、とくにMRSAが産生するスーパー抗原性外毒素TSST-1が本疾患の原因で、TSST-1によるT細胞の異常活性化はハイリスク新生児にける重症感染症の動向と感染対策が本疾患の発症機序と結論された。

(3) 新生児感染症の実態調査(エンテロウイルス、アデノウイルス)

1991年1月から1997年8月まで経験した新生児感染症355例中、ウイルス分離された54例につき検討し、さらに1996年9月から前方視的に1年間に亘ってNICU入院中の児を対象に週1回便からのウイルス分離を行い、343例の1265検体中11例17検体からウイルスが分離された。

2) 新生児側から見た妊婦管理方針の作成

(1) 新生児側からみた妊婦管理方針

全国主要新生児医療施設へアンケートにより、周産期医療体制、産科合併症管理方針について調査した。院内に産科を持つ施設では、定期的な周産期検討会が行われており、産科合併症の管理方針に新生児側の意見が反映されていた。

(2) 新生児側から見た早産管理

在胎23~28週の早産児のみを対象に予後と産科因子との関連を調査し、在胎26~28週の児では、肺出血、PVLが予後を左右する重要因子であることが示された。母体へのグルココルチコイド投与は非投与例と比較して有意に正常例が多く、また新生児期の高カリウム血症、脳室内出血、PVL発症例が少なく、後障害なき救命を増加させる可能性を示唆した。

3) 新生児 Basedow 病予防方針の作成

(1) 新生児 Basedow 病予防方針の作成

母体甲状腺機能亢進症への薬物投与の基準を求める声が多いため、主要な文献等を検討し、りゅ妊娠中、授乳中を通してプロピルチオウラシル(PTU)投与が第一選択であると考えられた。

(2) 抗痙攣薬・向精神薬服用妊婦から出生した新生児の管理

抗痙攣薬であるゾニサミドの胎盤移行および乳汁中移行について検討し、胎盤移行率 92%、乳汁移行率 41~51%で、乳汁移行率は蛋白結合が最も重要な因子であることが証明された。種々の抗痙攣薬の乳汁移行率とその蛋白結合率との関係は良好な負の示した。

3 脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究 (分担研究者:戸苅 創)

リサーチクエスト

(1)脳室周囲白質軟化症の診断基準と治療方針

(2)脳室周囲白質軟化症の発症頻度と成因機序

過去 2 年間の研究成果を基に、上記のリサーチクエストに答えるべく、研究を行い以下のごとき結果を得た。

1)脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断基準の作成

PVL 関連用語に多少の混乱が見られるため、超音波学的診断、放射線学的診断、病理学的診断の 3 種にわけ、診断基準を作成した。これで全国的に診断基準が統一されるので、本疾患の病態像の把握が更に容易になるものと期待される。

2)MRI 所見と神経学的予後の関連について多施設共同研究

多施設共同研究により、71 例の PVL の MRI 所見と神経学的予後との関連を検討し、側脳室白質容量の減少の程度と脳性麻痺の重症度との相関を認めた。また、白質容量の減少の程度と知的障害の程度とも相関を認め、側脳室白質容量減少の程度が最も神経学的予後との関連があることが示された。

3)病理から見た危険因子の検討

頭部超音波検査成績と病理所見を対比し、病理学的に広い PVL は超音波診断が可能であり、限局性の PVL では神経学的後障害は少ないと考えられた。また、陣痛抑制にマグネシウムが母体に投与されると胎児の PVL 発症を予防する可能性が示唆された。

4)出生前発症危険因子の検討

出生前発症危険因子として、高度変動一過性徐脈および持続性序脈がクローズアップされた。無呼吸発作は cyst の確認時期に多発していることから、無呼吸発作は原因ではなくその合併症であると考えられた。

5)出生後発症危険因子の検討

PVL63 例について、低二酸化炭素血症を含む周産期危険因子の関与を検討し、PVL 発症例では高率に生後 7 日以内に 25mmHg 以下の低二酸化炭素血症が認められた。

6)新生仔ラット脳低還流モデルから見た危険因子の検討

日齢 5 の新生仔ラットの両側頸動脈閉塞し、これにドキサプラムを投与することにより、白質病変が増強され、ドキサプラムが発達脳の白質病変形成に関与している可能性が示唆された。

4 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究 (分担研究者:藤村 正哲)

リサーチクエスト

(1)新生児慢性肺疾患はなお増加しているか。

(2) 新生児慢性肺疾患の治療・管理はいかにあるべきか。

これまでに行った基礎的な研究成果を基に、本年度は上記リサーチクエストに答えるべく、全国調査をはじめとする研究を行い、以下の結果を得た。

1) 慢性肺疾患全国調査

NICU の拡充に伴う慢性肺疾患の発症数、種類の推移を明らかにするため、1995 年出生例について全国調査を施行し、(1) 出生体重特異 CLD 発症率の低下、(2) CLD 重症型(I、型) の減少傾向などの結果が得られた。

2) 専門施設医療内容の全国調査

慢性肺疾患の発症予防と早期治療に関わる医療内容を全国調査し、(1) 症例数の多い施設に CLD 発症率の減少傾向が見られる、(2) 肺にやさしいとされる治療を採用した場合の CLD 発症率の減少傾向が見られること、(3) 多数の施設で管理法の改善の余地があること、(4) 知識の普及の具体的措置の必要なこと、などの結果が得られた。

3) 慢性肺疾患の成因に関する基礎的研究

活性酸素、肺サーファクタントの役割についての研究を進め、臨床的に重要な酸素、肺サーファクタントの慢性肺疾患発症との関連について新しい知見が得られた。

4) 慢性肺疾患発症予防の臨床開発的研究

(1) Perfluorocarbon による液体人工呼吸法の開発、(2) デキサメサゾン早期投与療法、(3) 経鼻持続陽圧呼吸法、についての研究を行い、直ちに臨床摘要が可能な技術の開発を行った。

5) 慢性肺疾患に関する systematic review の実施

過去 5 年間の最新論文の系統的な検討を行い、慢性肺疾患に関する科学的に根拠のある最新の知識をまとめた。

6) 新生児慢性肺疾患の診療指針(ガイドライン)の作成

上記を集大成して、実地に活用しやすい形で「新生児慢性肺疾患の診療指針(ガイドライン)」を完成させた。

今後の研究方針と課題

1 胎児・新生児の発育に関する研究

1) 出生時体格基準値作成

(1) 新基準値を用いての新生児分類による疾病、ハイリスク児の判別調査

(2) 旧基準との比較による胎児発育に及ぼす因子の検討

(3) ハイリスク児の判別におけるパーセンタイル値と SD 値との比較

(4) 今回の在胎別出生時体格基準値は超音波診断で在胎を確認し、さらに超早産例数も十分な最初のものであり、これを基準として乳幼児の身体発育基準値と同様に 10 年毎に改訂されることか望まれる。

2) 極低出生体重児の思春期の学齢期・思春期発育基準値

(1) 思春期の成長に関するさらなるデータの集積

(2) 極低出生体重児の最終発育値の調査

(3) 成長に影響を与える因子の調査

3) 成熟度判定基準

(1) 双胎、品胎など複胎児への適応可否の検討

(2) 多数の検者による簡易法との比較検討

2 ハイリスク新生児の管理に関する研究

1) 新生児感染症の実態調査

(1) NICU 内の過密が感染症を増悪させている現状を経済効率の視点からの検討

(2) 臨床診断法および有効な治療法の確立、全国 NICU での毒素産生性 MRSA の分離状況および有効な定着予防法の確立

(3) ウイルスの感染経路の詳細な検討と感染防止対策の具体的な方法の検討

2) 新生児側からみた妊婦管理方針

(1) 予後不良の新生事例について、前・後方視的な周産期管理の検討

(2) 予後の改善をめざし在胎 23～28 週の妊婦へのグルココルチコイド投与の前方視的研究

3) 新生児 Basedow 病予防方針

(1) Basedow 病妊婦から出生した児における母乳育児の推進と注意点の指針作成

(2) 母乳推進の立場で、妊婦、授乳婦に対する薬物投与の指針作成

3 脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究

1) 新しく設定した脳室周囲白質軟化症の診断基準を基に、全国多施設共同研究の推進

2) 病理学的検討と臨床像との整合性の追求

3) 出生前発症因子としての高度変動一過性徐脈および持続性徐脈を呈した例の管理、追跡による検討

4) 出生後発症因子としての低二酸化炭素血症の予防による発症防止効果の検討

4 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究

1) 本研究班が提示した慢性肺疾患の予防手段についての多施設共同比較試験による検証