# 新生児・未熟児の管理に関する研究

日本大学医学部
馬　場　一　雄

## 研究目的

未熟児をはじめとするハイリスク児の予後の改善に集中治療の果す役割は大きい。しかしながら，児の予後の改善とは逆にこれまであまり見ることのなかった疾患が問題となって来ているように，未だその管理には検討すべき課題も多く，心身障害発生防止の観点からより細心な配慮を必要とする。

本研究班はこれらに沿って，(1)呼吸管理，(2)体液管理，(3)児の予後，(4)未熟児網膜症の４課題について研究をすすめるとともに，将来の衛生行政の参考に供しうる結論を得ることが目的である。

## 研究結果

各班員は前述の４課題を分担し，それぞれ数名の研究協力者のもとに研究を行い，以下に述べる成果を得た。

1. 呼吸管理に関する研究

小川が分担し，松村，山内，多田，井村の協力のもとに研究を行った。

① CPAPあるいは人工換気を行った例での死亡例には周産期のリスク因子の大きいものが多いことが指摘された。また一方，予後良好な例では１０時間以内に改善がみられていることが示された。

② 人工換気の加圧が肺脆に及ぼす影響を実験的に観察すると，間質の浮腫が主病変であろうと想像された。

③ 経皮酸素分圧連続監視を行った未熟児（1,500g 以下）例には観血的に$PaO_2$ を測定して管理した例に比し有意に未熟児網膜症の発生が少ないことが示された。

④ 出生体重 1,500g 未満の極小未熟児，RDS 児ではその死亡要因として在胎期間の外に産科的因子とくに骨盤位分娩が重要であることが示された。

⑤ 呼吸管理の基本となる呼吸数，心拍数の監視をマイクロウェーブを用いて行う方法は，従来行われている方法より侵襲が少なく有用であろうと思われた。

⑥ 順調な経過を示す酸素非投与の極小未熟児（出生体重 1,500g 以下）について$PaO_2$ を測定したところ従来から理想域とされている範囲より上限は高く，６０～９０mmHg が$PaO_2$ 域として適当と思われた。

⑦ 極小未熟児についてB.P.Dの発生頻度をみると生存例の約半数に認められ，これらはいずれも在胎３４週以下で人工換気を行っているが，その発症要因を明確することは出来なかったが，今後解決すべき重要な課題である。

2. 体液管理に関する研究

馬場が分担し，村田，奥山，赤松，内藤のもとに研究を行った。

① １０％ブドウ糖輸液時の血糖上昇速度にはAFD児とSFD児とで差があり，AFD児に比し，SFD児では高血糖になり難いが，その原因をインシュリン分泌の差には求め得ないことが示された。

② 重症仮死をはじめとする脳障害児には生後早期よりしばしば著明な低Na 血症を呈すことがあり，この中には ADH 異常分泌症候群と考えられる例のあることが示され，これまで報告されている頻度以上にみられるものではないかと思われた。

③ 低出生体重児のNa バランスについてみると，在胎２８～３２週の児ではNa バランスは通常のNa 投与量では生後７日まで負の出納を示し，これはFENa が高いことに基づき，FENaは未熟性が強いほ

ど高いことが示された。

④ 晩期アシドーシス（late metabolic acidosis）の発生頻度を調整粉乳の種類によってみてみると，蛋白濃度の高い粉乳ほど発生頻度が高いことが示された。しかし含有ミネラルの差もあり，これの関与も否定できない。

3. 児の予後に関する研究

石塚が分担し，藤井，小宮，竹内，小川，橋本の協力のもとに研究を行った。

① 昭和５１～５３年にわが国の主要新生児医療施設１１６施設に入院した出生体重1,000g 以下の未熟児１１５２例について分析を行ったところ新生児期死亡率５９.８％で欧米の成績と差がなく，神経学的後障害も予想以上に低率であり，今後全国のＮＩＣＵ の充実増設が進むにつれさらに成績の上ることが期待される。

② 新しく作成した日本人胎内発育曲線によってSFDと判定された出生体重1.500g以上の児のうち生存例について長期予後を検討してみると， AFD 児に比し呼吸障害を呈することが少ないにもかかわらず予後不良の例がみられ，出生前の母体のケア，児に対するより一層のきめ細かいケアーを必要とすることが示された。

③ 出生体重2,001～2,500 g（何らかの合併症をもつもの）の児の予後に影響を及ぼす主要因は先天異常，仮死，低血糖症であることが示された。

④ 骨盤位分娩児の長期予後についてみると，死亡例のすべてに頭蓋内出血があったこと，仮死，斜頸，先股脱が有意に高率であったこと，さらに推計学的には有意ではないが，高度の精薄，てんかん，言語障害などがみられた。これらの防止のための帝王切開は症例，適応を選んで行うことが望まれる。

⑤ 血清ビリルビン値２６mg/dℓ以上を呈した重症黄疸児についてその予後を検討したところ，聴力障害，脳波異常例が一般集団より高頻度にみられ，血清ビリルビン値２５mg/dℓ以下でも中枢神経系に与える影響を否定出来ないと思われた。

⑥ 化膿性髄膜炎例についてその予後をみると，intact survivalは４０％ にしか期待出来ず，心身障害を残す周産期の諸因子の中でも極めて重大な疾患であり，早期診断，治療になお一層の努力を要する。

4. 未熟児網膜症に関する研究

植村が分担し，馬場，永田，大島，原田の協力のもとに研究を行った。

① 非酸素投与例の網膜症発生原因について，副腎皮質ホルモンによって同様の網膜症を起させた幼若ラットを用いて病理学的にoxygen induced retinopathy との差異を検討したところ，網膜内層での血管形成組織の増殖が認められない点であり，その原因については今後の検討が必要である。

② 未熟児網膜症の昭和４９～５４年までの経年的発症率の推移を調査したところ，活動期の発症率は従来と差異がなく，重症例は減少しているが，極小未熟児では少数ながら依然として視覚障害児の発生の危険が続いていることが示された。

③ 未熟児網膜症の発生・進行には過酸化脂質が重要な因子として関与し，抗酸化剤の投与により，その発生・進行の防止が可能であることが実験的に証明された。

④ 未熟児網膜症の発症状況について調査したところ，最近極小未熟児の増加とともに，網膜症進行例が以前より多く認められた。

⑤ 光凝固治療の遠隔成績から，光凝固は３期の初期に行った場合に最良の結果を得ること，混合型やⅡ型網膜症ではできるだけ早く十分な光凝固を行う必要のあること，適切に行われた光凝固治療は成長後の網膜機能に悪影響を与えないことなどが示された。

⑥ 光凝固，冷凍療法にかかわらず網膜剝離に進む重症例に対し硝子体切除術が新たに登場したが，手技的に難しく，合併症が大きいことも考えられ，本法の意義については今後の検討が必要である。

⑦ 未熟児網膜症による視覚障害の発生は昭和４９年以降年々減少しているが，盲の状態となる児の比率は改善されず，中枢神経障害を伴ったいわゆる重複障害の比率が極めて高くなっていることが示された。

### 3年間の研究の総括

(1)呼吸管理，(2)体液管理，(3)予後，(4)未熟児網膜症の４課題について検討し，それぞれに以下に述べる成果を得た。

1. 呼吸管理に関する研究

持続陽圧呼吸（CPAP）や機械的人工換気の導入により呼吸障害例の予後は著しく改善されている。しかしながらそれとともに気管支肺異形成（Bronchopulmonary dysplasia）などの慢性肺障害が増加の傾向にあり，今後これらの合併症の防止が重要課題である。またアシドーシスの矯正のための重曹治療が頭蓋内出血を誘発する可能性のあること，$PaO_2$のモニターのための臍動脈カテーテリゼーションにはいくつかの重大な合併症があることなど，児の管理にはbenefit and risk を常に考慮しなければならない。このようなことから，とくにモニタリングについてはless invasive な方法が望まれ，呼吸についてはマイクロウェーブあるいは胸廓インピーダンスによる監視の有用性が示された。また$PaO_2$については経皮酸素分圧（$tcPO_2$）測定法がその臨床使用上の限界を知った上で使用すれば十分信頼しうるものであり，近い将来，経皮炭酸ガス分圧（$tcPCO_2$)測定の普及によって，従来の観血的測定法は過去のものとなろうことが示された。

呼吸管理を行った児での死亡例には周産期の異常をもつものが多く，在胎期間の外に産科的因子について詳細な検討が必要で，ここでもperinatal careの重要性がうかがえた。

呼吸管理の方法についてはほぼ定着した感があるが，未だ不幸な転帰をとったり，合併症のためさらに長期に亘る養護を必要とする例も少なくなく，今後後障害なき救命のためによりきめ細かい呼吸管理の方法を検討する必要がある。

2. 体液管理に関する研究

過去３年間の報告は大別して①初期維持輸液，②Ca 動態，③晩期代謝性アシドーシスに関してである。

(1) 初期維持輸液に関して

ブドウ糖注入５mg/kg/分以上にするとAFD児では高血糖を招く危険があり，とくに極小未熟児ではその危険が高く，当初は7.5～5.0％の糖液輸液とし，血糖，尿糖の推移をみて，その濃度を変更すべきであること，SFD 児では高血糖に傾く危険は少ないことが示された。

Na バランスについては生後７～１０日までは低出生体重児のうち在胎期間の短いものほど尿中Na排泄量は大きく，Na 出納は負の傾向にあり，これはFENa が大であることに起因していることが示され，維持輸液を行う上で十分配慮しなければならない。

輸液量について，Radiant heaterに児を収容する際には多くすること，病的な児では水分貯留の傾向にあり少なめに開始する必要のあることが示された。

(2) Ca 動態に関して

成熟新生児では血清総Ca 濃度は臍帯血で高く，生後４８～７２，９６～１２０ 時間で有意の低値を示し，限外濾過Ca 濃度は総Ca 濃度と同様の動態を示した。血清Ｐ濃度は臍帯血で低く，４８時間以後でより高値を示した。低出生体重児では血清総Ca 濃度は成熟新生児に比し低く，ＰＴＨ はより高い値を示した。

(3) 晩期代謝性アシドーシス（Late metabolic acidosis,LMA）に関して

ＬＭＡの発症に乳酸，ピルビン酸などの有機酸の関与は少ないことが推測された。また摂取乳汁の蛋白

量との関係をみると，乳汁蛋白濃度の高い程，LMAの出現頻度が高く，これは乳汁摂取による酸産生増加が原因と思われるが，乳汁中の含有ミネラルの量も関与している可能性が推測され，今後の検討の余地が残された。なお，LMA を認めた症例については明らかな症状の発現をみていない。

3. 児の予後に関する研究

「児の予後に関する研究」としては，大別して 1.極小未熟児の予後，2.これより大きい低出生体重児の予後，3.成熟児・未熟児を通じての新生児疾患の予後，の３つになった。

集中治療による効果を知るために，超未熟児を含む極小未熟児の予後はわれわれ小児科医にとって最も関心のあるところだが，ここに挙げた諸報告は，死亡率においても後障害発生率においても欧米に劣らないよい成績を示し，且つ年次的に明らかな低下を示し，集中治療の効の大きいことを示した。

1,500g 以上の低出生体重児でも死亡率において年次的改善がみられたが，体重の大な群ほど先天奇形の占める割合が増えた。生存例の精神発達は概して良好であった。

これに対してむしろ問題は成熟児を主体とする新生児疾患，特に新生児仮死や髄膜炎にあるように思われる。新生児仮死の新生児死亡率と後障害発生率はともに 9.2～9.4％だったが院外出生の重症仮死児のそれらはともに約２３％であった。また化膿性髄膜炎では死亡４０％，後障害を伴う生存２０％という結果であった。これらの疾患の発生に関与する因子はNICU 入院以前の時期にあるので，周産期医療の一段のレベルアップが強く望まれる。先天奇形である心疾患も周産期医療の充実によって好成績が得られることが認められた。

4. 未熟児網膜症に関する研究

治療法については，光凝固に関しては適切な凝固量が検討段階にあること，Ⅱ型，混合型に関しては極小未熟児に依然として発症がみられ，光凝固，冷凍療法にかかわらず網膜剝離に進む例のあることから，これら重症例に対する硝子体切除術が新たに登場した。また昭和５２年以降の失明児はほとんど全例極小未熟児で，光凝固，冷凍療法を受けている。硝子体手術の登場の理由ともあわせ考えるとき，Ⅱ型，混合型の光凝固，冷凍療法には限界があることは明らかである。硝子体手術については今後の研究課題の一つである。

発症状況については３施設での成績からみると，活動期症例の発症率は最近においても変化がみられていない。Ⅰ型については２期以上の進行例が有意に増加しているデータがあるが，他の二施設では有意の増加はみられていない。Ⅱ型，混合型は稀とはいえ依然発症している。これらの症例は$PaO_2$値を６０～８０mmHg に維持しても発症していることは注目すべきである。失明児もこの極小未熟児にのみ発症しており，しかも高率に重複障害児がみられることは考えるべきことである。年ごとに出生人口の減少に伴い，極小未熟児の出生率が低下し，網膜症による失明児の実数も減少してはいるが，全国的にみて年間６０例程度の視覚障害児は今でもみられるものと推定される。$PaO_2$値を６０～８０mmHg に維持してもなお重篤な未熟児網膜症が発症していること，それが極小未熟児にのみ出現することは，未熟性の問題をさらに明らかにする本質的な研究の必要性を要求する。

予防法としてはトコフェロールが実験的oxygen induced retinopathy に有効性が認められるが，極小未熟児にみられる重症網膜症には有効性が未だ立証されていない。しかし今後の検討が期待される問題である。

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

研究目的

未熟児をはじめとするハイリスク児の予後の改善に集中治療の果す役割は大きい。しかしながら,児の予後の改善とは逆にこれまであまり見ることのなかった疾患が問題となって来ているように,未だその管理には検討すべき課題も多く,心身障害発生防止の観点からより細心な配慮を必要とする。

本研究班はこれらに沿って,(1)呼吸管理,(2)体液管理,(3)児の予後,(4 未熟児網膜症の 4 課題について研究をすすめるとともに,将来の衛生行政の参考に供しうる結論を得ることが目的である。