

# 新生児における諸問題の総合的研究 総括報告書

主任研究者

奥山和男

## 研究目的

最近の新生児医療の進歩はめざましく、死亡率の減少と後遺症なき生存(intact survival)に大きな成果をあげている。しかしながら、新生児医療にはまだ未解決の問題も多く、さらに新生児の生理および病理学的知見が進むとともに、新しい複雑な問題も提起されている。その中で日常診療上問題の多いテーマとしてⅠ新生児、未熟児の呼吸循環に関する研究。Ⅱ新生児・未熟児の栄養に関する研究。ⅢビタミンK欠乏性出血症の本態解明・予防に関する研究。Ⅳ新生児期・周産期の感染症に関する研究。Ⅴ新生児期・周産期の低酸素症・頭蓋内出血に関する研究。Ⅵ高ビリルビン血症に関する研究の6課題を選び、これらの問題に対して早急に対策を講じて解決することを目的として研究班が組織された。

本年度は初年度であるため、データの収集、蓄積および分析等を主とし、第2年度は初年度の継続および方法論の試行等を行い、最終年度において各問題に対する治療、予防対策の基準、指針を作成する予定である。

## 計画と成績の概要

### I. 新生児・未熟児の呼吸・循環に関する研究(分担研究者:藤原哲郎)

胎児が胎外で生存可能になるためには、順調な生理的呼吸循環移行が重要になる。移行(適応)障害の中でも、呼吸窮迫症候群(RDS)は新生児のうちもっとも死亡率が高く、また動脈管開存症(PDA)の合併が多いために児の予後をさらに悪化させている。そこでRDSの呼吸循環動態の研究として、①RDSの人工換気療法の合併症、②RDSのサーファクタント補充療法、③サーファクタントアポタンパクによるRDSの診断、④PDAの診断と薬物的治療法、⑤肺低形成について研究を行った。

<人工換気の合併症>では、RDSの人工換気療法中の圧傷害barotraumaとして間質性肺気腫(PIE)が気胸や気縦隔に先行することを見出し、2施設で調査の結果、RDSの68%にPIEの発生をみた報告された。

<補充療法>では、RDSの治療において外因性サーファクタントの気道内注入は、有効性が確認されているが、今回他施設においても早期使用により換気条件、吸入酸素濃度の著明な低下をもたらしたことが報告された。

<アポタンパク>RDSの新しい診断法として、肺サーファクタントアポタンパクの抗体を用いて、羊水や気道分泌液中の微量のサーファクタントの検出が有用であると報告された。この方法は極めて高感度で、同時に多数の検体が処理でき、RDSの診断、管理に進歩をもたらすものと思われる。

<PDAの診断と薬物療法>では、silent PDAの診断に心エコー、パルスドップラー法に加えてCardio vascular dysfunction score (CVD score)を組み合わせることにより、PDAの正確な診断ができると報告された。またPDAの薬物治療についての臨症研究では、非ステロイド系消炎剤あるスリダック、メフェナム酸の効果を認めた。さらに動物実験によりPDA閉鎖の機序に関する詳細な検討や、ドプラー血流計により鶏胎をモデルにPDAの検出を行い、サルチル酸の効果が検討された。

<羊水過少>と肺の低形成について検討し、肺DNA含量が少ないことから、羊水過少症では肺の発

育遅延、抑制が示唆された。

## II. 新生児・未熟児の栄養に関する研究 (分担研究者: 坂上正道)

新生児医療の進歩に伴い従来では生存の望めなかった重症児や超未熟児が生育されるにつれ、栄養に関しては種々の新しい問題がおこってきた。本研究ではその中より①くる病、②経静脈栄養、③母乳、④壊死性腸炎、⑤超未熟児の水電解質バランスの5つのテーマにポイントを絞り、その相互の問題点を解明することを目的とした。

<くる病>ではmicrodensitometryによるsubclinicalな骨含塩量の変化や、X線学的生化学的方法により、栄養法とクル病発生の機序について研究が行われ、従来考えられていた活性型Vit.Dの不足よりもCa, Pの投与量、特に母乳栄養においてはPの相対的な不足が重要であることが示された。またCu, Znの不足が骨変化をおこすことが知られているが、それらの血中濃度の経時的測定により予防的投与方法についての検討が行われた。

<経静脈栄養>では、未熟児で欠乏しやすい必須脂肪酸を市販脂肪乳剤で補えること、アミノ酸の長期(大量)投与により高直接ビリルビン血症や肝機能異常がおこるため総投与量を少なくする努力が必要であり、感染合併例では黄疸発症例が多いことなどが報告された。また長期栄養輸液例では病的骨折がありCa, P投与量の不足が指摘された。

<母乳>では、母乳成分が種々の条件により変化し、カロリーに最も関与する脂肪は後乳中に最も高いことが示された。また母乳確立のために行われている分娩前の乳管開通操作が陣痛を誘発するため、その適応を選ぶ必要のあることが報告された。さらにNICUにおける母乳の確立は、現状では22%が母乳中心、56%が人工乳中心であること、母乳の確立のためには医療従事者の熱意と産科医の協力が必須であることが示された。

<壊死性腸炎>では、多数の症例にもとづき、診断基準の作成、risk factorの検討が行われ、栄養法との関係をさらに追及する必要があることが示された。また嫌気性菌の関与、高カロリーミルクの浸透圧の問題より、極小未熟児に対するMCTオイルの投与などが討された。

<水・電解質>では超未熟児の不感蒸泄量の測定、水バランススタディなどが行われ、高加湿条件下にもかかわらず不感蒸泄量が多いこと、高Na血症を伴いやすいことが示された。

## III. ビタミンK欠乏性出血症の本態解明・予防に関する研究 (分担研究者: 埜嘉之)

乳児ビタミンK欠乏性出血は乳児早期頭蓋内出血の原因の第1位にあげられている。ほとんどは母乳栄養児であるが、本症発症の本態は不明である。本態解明、予防のため①ビタミンK依存凝固因子の動態、②新生児低プロトロンビン血症の母児相関、③ビタミンKの供給、④肝障害の病因的意義、⑤地域予防について研究を行った。

<凝固因子>では、第II、K因子およびProt-ein Cについて経時変化や、母乳と人工乳または混合栄養との差異が検討された。またK欠乏診断におけるPIVKA-IIの有用性、PIVKA-IIとヘパラスチンテストとの関係が検討された。

<母子相関>では分娩時の母体血と臍帯血におけるヘパラスチンテスト値の相関を検討し、母体血と臍帯血との間に正の相関を認めたが、退院時の母体血と新生児血のヘパラスチンテスト値の間には関係が認められなかった。

<供給>では、ビタミンKの胎盤通過が証明された。また母乳中のビタミンK含量について、全国から試料を集め、地域性、季節別に分析を行った結果、ビタミンKについては東日本の方が高いという成績であった。さらにK含量は、季節的変動のあることも示唆された。母親の食事内容と母乳中のK含量の検討では緑黄色野菜、納豆の摂取と相関することがわかった。また幼若乳児糞便中のビタミンKが測定され、成人との比較の結果、非常に低値であった。

<肝障害>との関係では、ヘパラスチンテスト値が低値を示すものの中に肝機能異常や組織学的に

肝炎の所見を呈する例があり、ビタミンK欠乏性出血症には肝障害の関与が示唆された。

<予防対策>としては、静岡県でビタミンKの予防投与が行われるようになってから、明らかに減少してきている。しかしながら、長崎県ではビタミンKの予防投与がなされていたにもかかわらず頭蓋内出血をおこした1例が報告された。

#### N. 新生児期・周産期の感染症に関する研究（分担研究者：奥山和男）

胎児、新生児の感染症はきわめて多岐にわたり、その歴史も古い。また蘇生術や人工呼吸管理をはじめとする集中治療によってもたらされる合併症としての感染症は新しい問題を提起しており、新たな角度から新生児期、周産期の感染症を再検討する必要があると思われる。そこで①周産期感染予防の立場からみた前（早）期破水の管理、②新生児細菌感染症の早期診断と治療、③NICUにおける感染予防対策、④子宮内感染症、⑤新生児中枢神経（ウイルス）感染症について対策を講じることを目的とした。

<前（早）期破水>では、前期破水患者の母児管理、細菌感染の頻度に関して検討が行われた。前期破水では適時破水にくらべ明らかに細菌感染の頻度が高く、母体に投与された抗生物質は殆んど影響がなかった。

<早期診断と治療>では、臨床症状と検査所見を組合わせ sepsis score の作製、高感度のCRPを用いた感染症モニタリング、APRスコアの信憑性などが検討され、さらに呼吸管理中の感染症の疫学、腸内フローラの栄養法による差異、腸内細菌叢における嫌気性菌の動態と意義について研究がなされた。またグロブリン製剤、輸血、交換輸血などの免疫学的療法と臍帯血リンパ球の subpopulation についても検討が行われた。

<感染予防>では、NICUの家族入室に対するアンケート調査により83%の施設が入室を許可していることがわかったが、みな感染について一抹の不安を抱いており、ウイルス感染は予防が困難と考えている。また院内感染の問題では、遅発型の髄膜炎、敗血症が調査され、これらは全敗血症の66.4%を占めていた。感染経路としては手術創、血管内カテーテル、呼吸管理にもとづくものが多かった。

<子宮内感染症>については、サイトメガロウイルスの胎児感染、新しいトキソプラズマ抗体検出法による妊婦の急性感染と先天感染児の出生状況に関する研究、単純ヘルペスウイルス(HSV)抗体の新しい証明法によりHSVの胎内感染を初めて証明した研究などが行われた。

<中枢神経系ウイルス感染>では、新生児ウイルス性髄膜炎、無菌性髄膜炎の病像病型と診断基準の設定が試みられた。

#### V. 新生児期・周産期の低酸素症・頭蓋内出血に関する研究（分担研究者：前田一雄）

新生児期、周産期の低酸素症および頭蓋内出血は、新生児死亡の要因としてだけでなく、生存しても脳性麻痺、精薄、テンカンなどの中枢神経系障害の原因として重要な位置を占めている。近年の周産期医療の進歩は、これらの発生頻度を減少せしめてきたが、発生予防あるいはその合併症、続発症の予防は、今日なお充文とはいえない。このテーマに関しては特に産科、小児科の両面からの検討が必要である。そこで①周産期の低酸素症、胎児心拍数モニタリング、②新生児期の低酸素症および酸素療法、③新生児期、周産期の頭蓋内出血について研究を行った。

<胎児心拍数モニタリング>では、胎児モニタリングの利用普及に関する研究、胎児心拍数図伝送の研究により胎児モニタを利用しやすくし、熟練医師がいなくても適確な判断ができることが報告された。また胎児低酸素症を診断する上での新しい知見や、ハイリスフ妊娠時の母体呼吸に関する監視機構が報告された。

<新生児期の低酸素症、酸素療法>では、未熟網膜症に関する検討がおこなわれ、PCO<sub>2</sub>との関係、ビタミンE投与の問題が提起された。また適切な管理下におかれた未熟児では重症の網膜症は出現しないことが報告された。さらに高頻度振動換気療法、分娩経過に伴うカテコラミンの変化について検討がなされた。

〈頭蓋内出血〉では、その成因と進展の病理学的変化を超音波診断と対比させて行った研究や、低酸素負荷による動物実験が行われた。また超音波を用いて胎児脳の計測を行い、胎児期頭蓋内出血の基礎的研究が報告された。

臨床的検討では超音波断層法とCTの併用により、出血部位、分娩との関係、出生体重との関係、予後などが報告された。また大泉門圧と平均血圧から脳かん流圧を算出しその変動や頭蓋内出血との関係が検討された。

#### VI. 高ビリルビン血症に関する研究 (分担研究者: 大西鐘寿)

脳性麻痺の三大原因の一つに数えられていた核黄疸は、光療法が導入されて以来、著明に減少しているが、全ての問題が解決されたわけではない。また新生児黄疸に関する問題は人種差もあり、日本人新生児を対象に検討されなければ解決されないことも明らかである。本研究では①新生児黄疸の臨床的研究、②光療法の臨床的研究、③光療法の基礎的研究、④核黄疸(ビリルビンの毒性)、⑤核黄疸(アルブミンとビリルビンとの相互作用)について検討を行い新生児黄疸の全貌を明らかにすることを目的とした。

〈臨床的研究〉では、経皮ビリルビン濃度測定と血中bilirubin濃度との関係について研究がなされ、母乳栄養の成熟児において経皮ビリルビン値、血清ビリルビン値およびunbound bilirubin濃度の三者間にそれぞれ有意な正相関を認めた。

〈光療法〉では、便中、尿中に排泄されるunknown pigmentの構造決定がなされ、bronz baby syndromeの要因に関する研究が行われた。また光療法の予後に関する研究では、非治療群にくらべ精神身体発育に影響しないというデータが報告された。

〈核黄疸〉では、unbound biliubinと極小未熟児の核黄疸の関係について検討され、総ビリルビン濃度よりも核黄疸発症の予知については臨床上有用であった。しかしながら全例を予知することは困難であった。また測定法の基礎的応用としてメフェナム酸、インドメサシン、ラタモキシフ、セファゾリンがアルブミンよりビリルビンのdisplacerとして働くことが見出された。その他ビリルビン毒性により生じると考えられるgunn ratの小脳発育不全に関する実験的研究がなされた。

## 研 究 組 織

主任研究者	昭和大学医学部	奥 山 和 男
分担研究者	岩手医科大学	藤 原 哲 郎
	北里大学医学部	坂 上 正 道
	東邦大学医学部	埴 嘉 之
	昭和大学医学部	奥 山 和 男
	鳥取大学医学部	前 田 一 雄
	香川医科大学	大 西 鐘 寿
事務・会計担当	昭和大学医学部	飯 島 健 志

### 分担研究課題及び細分課題

<b>I 新生児・未熟児の呼吸循環に関する研究</b>	<b>藤原 哲郎</b>	
1) RDS に対するサーファクタント補充療法に関する研究	岩手医科大学 東邦大学周産期センター	○藤原 哲郎 藤井 とし
2) サーファクタントアポタンパクによる RDS の診断に関する研究	名古屋市大医学部	○小川雄之亮
3) PDA の薬物療法に関する研究		
①基礎的研究	東京女子医科大学	○門間 和夫
②臨床的研究	北里大学医学部 昭和大学医学部 埼玉医科大学 岩手医科大学	○八代 公夫 奥山 和男 宮路 太 嶋田 泉司
4) PIE (間質性肺気腫)の予防と治療に関する研究及び過少羊水と pulmonary hypoplasia に関する研究	愛知県コロンー中央病院 東北大学医学部 聖隷浜松病院	○黒柳 充男 多田 啓也 小川 次郎
<b>II 新生児・未熟児の栄養に関する研究</b>	<b>坂上 正道</b>	
1) 未熟児クル病の予防と治療	日本大学医学部 昭和大学医学部 都立築地産院 都立清瀬小児病院	井村 総一 ○奥山 和男 多田 裕 松尾 宣武
2) 新生児・未熟児の経静脈栄養に関する研究	名古屋市大医学部 神戸大学医学部 神奈川県立こども医療センター 大阪大学医学部	○和田 義郎 松尾 保 後藤 彰子 原田 徳蔵
3) 超未熟児の水・電解質に関する研究	愛知県コロンー中央病院 国立長崎中央病院 福島県立医科大学	○黒柳 充男 増本 義 田沼 悟
4) 母乳栄養に関する研究	国立岡山病院 聖マリア病院 松戸市立病院 高知医科大学	○山内 逸郎 橋本 武夫 竹内 豊 武田 佳彦

5) 新生児壊死性腸炎の予防と対策

北里大学医学部	仁志田博司
国立小児病院	内藤 達男
静岡県立こども病院	○志村 浩二
聖マリアンナ医科大学	堀内 勁
塙 嘉之	

Ⅲ ビタミンK欠乏性出血症の本態解明・予防に関する研究

1) ビタミンK依存凝固因子の動態

神奈川県立こども医療センター	○長尾 大
聖マリアンナ医科大学	山田 兼雄
国立岡山病院	駒沢 勝
長崎大学医学部	辻 芳郎
東邦大学医学部	塙 嘉之
奈良県立医科大学	高瀬 俊夫

2) 新生児低プロトロンビン血症の母児相関

秋田大学医学部	○真木 正博
北海道大医療技術短大	鈴木 重統

3) ビタミンKの供給

東邦大学医学部	○塙 嘉之
産業医科大学	白幡 聡
国立岡山病院	駒沢 勝
明治乳業㈱研究所	山本 良郎

4) 肝機能の病因的意義

鳥取大学医学部	○白木 和夫
神奈川県立こども医療センター	長尾 大

5) 地域予防

静岡赤十字病院	○池田 稲穂
産業医科大学	白幡 聡
浜松医科大学	寺尾 俊彦
国立岡山病院	駒沢 勝
長崎大学医学部	辻 芳郎

Ⅳ 新生児期・周産期の感染症に関する研究

1) 周産期感染予防の立場からみた前(早)期破水の管理

北里大学医学部	島田 信宏
東邦大学周産期センター	藤井 とし
都立築地産院	○多田 裕
昭和大学医学部	奥山 和男
旭川医科大学	吉岡 一

2) 新生児細菌感染症の早期診断と治療

北里大学医学部	仁志田博司
名古屋市立城北病院	後藤 玄夫
国立小児病院	○内藤 達男
慶応大学医学部	老川 忠雄
関西医科大学	岩瀬 帥子

3) NICUにおける感染予防対策

都立豊島病院	中嶋 健之
日赤医療センター	○赤松 洋

4) 子宮内感染症

国立仙台病院	沼崎 義夫
長崎大熱帯医学研究所	松本 慶蔵

5) 新生児中枢神経系ウィルス感染症

東京大学医学部	○川名 尚
田附興風会北野病院	○鳥居 昭三

V 新生児期・周産期の低酸素症・頭蓋内出血に関する研究

前田 一雄

1) 新生児期の低酸素症および酸素療法

国立岡山病院  
 名古屋市大医学部  
 岡山大学医学部  
 慶応大学医学部  
 順天堂大学医学部  
 鳥取大学医学部  
 聖マリアンナ医科大学  
 松戸市立病院  
 日本大学医学部  
 九州大学医学部  
 北里大学医学部  
 香川医科大学  
 慶応大学医学部  
 鳥取大学医学部  
 日本大学医学部  
 鹿児島市立病院

○山内 逸郎  
 小川雄之亮  
 工藤 尚文  
 植村 恭夫  
 ○竹内 久彌  
 高嶋 幸男  
 堀内 勁  
 竹内 豊  
 越野 立夫  
 中野 仁雄  
 新井 正夫  
 原 量宏  
 諸橋 侃  
 ○前田 一雄  
 坂田 寿衛  
 外西 寿彦

2) 新生児期・周産期の頭蓋内出血

3) 周産期の低酸素症，胎児心拍数モニタリング

VI 高ビリルビン血症に関する研究

1) 新生児黄疸の臨床的研究

大西 鐘寿  
 国立岡山病院  
 国立療養所香川小児病院  
 富山県立中央病院  
 香川医科大学  
 聖隷浜松病院  
 都立築地産院  
 名古屋市大医学部  
 香川医科大学  
 香川医科大学  
 愛知県コロニー発達障害  
 研究所  
 日本大学医学部  
 神戸大学医学部  
 淀川キリスト病院

山内 芳忠  
 古川 正強  
 館野 政也  
 ○伊藤 進  
 犬飼 和久  
 村田 文也  
 ○鬼頭 秀行  
 ○磯部 健一  
 大西 鐘寿  
 ○柏俣 重夫  
 井村 総一  
 ○中村 肇  
 舟戸 正久

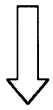
2) 光療法の臨床的研究

3) 光療法の基礎的研究

4) 核黄疸（ビリルビンの毒性）

5) 核黄疸（アルブミンとビリルビンとの相互作用）

○印；細分課題総括責任者



## 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

最近の新生児医療の進歩はめざましく、死亡率の減少と後遺症なき生存(intact survival)に大きな成果をあげている。しかしながら、新生児医療にはまだ未解決の問題も多く、さらに新生児の生理および病理学的知見が進むとともに、新しい複雑な問題も提起されている。その中で日常診療上問題の多いテーマとして . 新生児、未熟児の呼吸循環に関する研究。 . 新生児・未熟児の栄養に関する研究。 . ビタミンK 欠乏性出血症の本態解明・予防に関する研究。 . 新生児期・周産期の感染症に関する研究。 新生児期・周産期の低酸素症・頭蓋内出血に関する研究。 . 高ビリルビン血症に関する研究の6 課題を選び、これらの問題に対して早急に対策を講じて解決することを目的として研究班が組織された。本年度は初年度であるため、データの収集、蓄積および分析等を主とし、第2 年度は初年度の継続および方法論の試行等を行い、最終年度において各問題に対する治療、予防対策の基準、指針を作成する予定である。