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

初年度は，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課題について，データの収集，蓄積および分析等を主として研究が行なわれた。本年度（第2年度）は，初年度の継続および方法論の施行等を中心に研究を行なったが，最終年度ではこれら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。そして，これらの研究により，よりいっそうの死亡率の減少と後遺症なき生存（intact survival）を目指すものである。

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）

本年度も昨年度にひきつづき呼吸窮迫症候群（RDS）を中心とした呼吸循環動態についての研究を行なった。そのうちわけは，①PDAの薬物療法に関する基礎的研究，②PDAの薬物療法に関する臨床的研究，③RDSに対するサーファクタント補充療法に関する研究，④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，⑤低出生体重児に対する間質性肺気腫の臨床的検討である。

①PDAの薬物療法に関する基礎的研究

ラット新生仔を用いてインドメサシンの血中濃度と動脈管収縮の相関について検討を行ない，それらに相関が認められることが判明した。また，妊娠ラットを用いての経胎盤性胎生期動脈管収縮作用についての検討も行なわれた。

②PDAの薬物療法に関する臨床的研究

サーファクタント補充療法後生後早期にメフェナム酸の投与を行ない，心機能，肺機能について検討を行なったところ，良好な結果が得られた。また，鶏卵を用いたインドメサシンやアセチルサリチル酸の動脈管の閉鎖効果について連続性ドップラーにより検討を加えPDAの早期閉鎖の生理学的変化をとらえることができた。さらに，Two-dimentional pulsed doppler echocardiography によるPDA診断法の有用性や連続性ドップラーを用いた頸動脈波形による診断法の有用性についての報告がなされた。PDAの薬物学的治療法としてのスリンダクの臨床的有用性やメフェナム酸の薬物動力学的検討についても報告がなされた。

③RDSに対するサーファクタント補充療法に関する研究

サーファクタント補充量についての検討が行なわれ，リン脂質量として100 mg／kg以上が必要であることが報告された。

④サーファクタントアポタンパクによるRDS診断に関する研究

サーファクタントアポタンパクの測定は呼吸窮迫症状を呈する児のRDSとの鑑別やRDS自体の発症機転の解明に有用であると報告された。しかし，今後の問題点として肺サーファクタントの質的変化を検知する方法の開発が必要であると考えられた。

⑤低出生体重児における間質性肺気腫（ＰＩＥ）の臨床的検討

ＰＩＥの発症には人工換気の初期設定もさることながら，特に1,000 g未満の児では蘇生時のTubu－bagging の影響も大であるとの報告がなされた。

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）

昨年度にひき続き，新生児，未熟児の栄養に関して，現在臨床的に重要で且つ早急にその問題解決が望まれている ①未熟児クル病の予防と治療，②新生児・未熟児の経静脈栄養，③母乳栄養，④壊死性腸炎の予防と対策，⑤超未熟児の水・電解質バランスの６つのテーマについて研究が行なわれた。

①未熟児クル病の予防と治療

母乳およびCa，Ｐ含有量の異なる３種の人工乳で極小未熟児を哺育しMicrodensitometryを用いて栄養法による骨の変化を検討したところ，母乳栄養では骨非薄化，骨塩量の著減が認められ人工栄養では骨端の変化が主な病変であった。さらに，未熟児におけるリン酸欠乏性クル病の診断のために，尿中Ca，Ｐ排泄量について検討が行なわれ，尿中排泄量の基準値の設定が試みられた。また，母乳に調整粉乳と1.25(OH)－D_3を添加した乳汁で哺育することにより極小未熟児にみられるＰ欠乏を防ぐことが出来，クル病発生を減少させることが出来た。未熟児クル病にはZn，Cuなどの微量元素の不足が関与しているのではないかとの考えから，これらを添加した乳汁のクル病予防効果も検討され，さらにSe，Cr，Mnの血中濃度も極小未熟児では著しく低値であることが示された。

②新生児，未熟児の経静脈栄養に関する研究

超未熟児には経静脈栄養施行中にしばしば高血糖が出現するが，母乳または人工栄養を併用している場合は，経口摂取を行なっていない場合よりも高血糖の頻度が少ないことが明らかにされた。未熟児では必須脂肪酸欠乏におちいりやすく，脂肪製剤の投与によりこれを予防出来るが，急速投与は高ビリルビン血症，遊離脂肪酸の増加がおこりやすいため，安全な投与速度が示された。また，アミノ酸製剤投与時の栄養学的指標としてプレアルブミンが有意義であることが証明された。また，新生児用に試作された新しいアミノ酸製剤を投与し，血中アミノグラムを検討して，従来のアミノ酸液より優れていることが確認された。

③母乳に関する研究

１年半にわたって授乳を継続した母親から得られた母乳の経時的組成を調べた結果，乳糖，Na，Kについて変化は認められたものの蛋白質，脂肪，熱量には差がなく，長期授乳は児の栄養に大きな影響を与えないことが示された。また，６才まで追跡した極小未熟児の発育は，母乳栄養または人工栄養による差が認められないと報告された。母親から分離されて児が入院しているNICUでは母乳投与率は86％であり，今後母乳投与率を上昇させるには種々の対策が必要であることが論じられた。さらに，分娩前に乳管を開通させるために乳頭に吸引刺激を加えると，経産婦では子宮収縮がおこる頻度が高く，分娩に至るまでの日数の短縮が認められたが，分娩時間，分娩合併症に対する影響は認められなかった。

④新生児壊死性腸炎（NEC）の予防と対策

全国63施設よりのアンケート調査で，ＮＥＣは極小未熟児の1.6％に発生し，うち55.3％が死亡していることが判明した。診断の上で連続的な便潜血反応が有効なてがかりとなり，一度弱陽性ないし陰性となった反応が再び強陽性化した場合はＮＥＣの可能性がないことが示された。また，ＮＥＣとの関係が注目されているclostoridium difficileは，全身状態が良好であれば病原性を示さないことが報告された。さらに，昨年にひき続きＭＣＴオイルの有効性が検討された。

⑤極小未熟児の水，電解質バランス

極小未熟児の不感蒸泄は高加湿下では諸家の報告に比べて少ない傾向が示された。また，超未熟児に対して一定のプロトコールに従い輸液を行なっても，低Na 血症や高Na 血症を認めた症例があり，超未熟児の水，電解質はバランスを正常域に維持することの困難さが再認識された。また，Mg 欠乏マウスを用いて，リンパ球内Mg 濃度について検討を行ない，重症Mg 欠乏症と骨格筋肉Mg 濃度，リンパ

球内Mg 濃度は相関があることが示された。

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：塙　嘉之）

乳児ビタミンK欠乏症は，現在その本態の解明と予防が急務とされている。そこで，本年度は，①ビタミンK依存凝固因子の動態，②ビタミンKの体内動態，③肝障害の病因的意義，④新生児出血症，⑤地域における予防について研究が行なわれた。

①ビタミンK依存凝固因子の動態

健康乳児におけるⅦ，Ⅻ因子の推移が検討され，1カ月児では依存性凝固因子すべてとProtein Cが低下していることが証明された。また，ビタミンK欠乏状態を診断するためには，PIVKA-Ⅱとヘパプラスチンテストの両方を併用するほうが望ましいと報告された。出生直後から種々のスケジュールでVK経口投与を行なって，1ケ月児におけるヘパプラスチン値を検討した結果，VK_2 投与を受けないものに比べ，VK投与回数が多いほどヘパプラスチン値が高いことが認められた。

②ビタミンKの体内における動態

生体資料についてビタミンK_1 およびK_2 の同族体を別々に測定することに成功し，便や血液について測定が行なわれている。VKを経口投与した場合血中濃度は乳児，新生児，未熟児の順で低く，筋注を行なった場合は経口投与よりはるかに高い血中濃度が得られた。さらに，母体へのビタミンK_2 シロップ投与により乳汁中への移行が認められることが明らかになった。また，牛乳中のビタミンK_1, K_2 を測定し人乳との比較検討を行なったが，夏季は北海道の牛乳が東京，大阪の牛乳よりもV.K含有量が高く，K_1 よりもK_2 が高いことが判明した。

③肝障害の病因的意義

病因的意義として，胆汁流出障害によるビタミンKの吸収障害が示唆された。

④新生児出血症

ビタミンKの経口投与法については問題点も残されているが，北海道から九州に至る7施設，東京におけるある5施設の調査では，ビタミンK投与の普及により新生児メレナの発症頻度の減少が認められ，新生児のV.K投与は新生児メレナの予防に有効であることが報告された。しかし，V.K投与を行なっても発症する例があったが哺乳確立のおくれによるものと考えられた。一方，新生児メレナは重症疾患ではないので，出生当日のV.K投与は検討を要するとの意見もだされた。V.K_2シロップ投与後の胃内容の浸透圧の測定結果が報告された。

⑤地域での予防投与

長崎，静岡，東京，神奈川における予防投与の情況・実態が報告されV.K欠乏症は著明に減少していることが明らかにされた。

以上の研究結果からV.K欠乏症の予防に関する暫定案が提言された。

Ⅳ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，新生児は感染をうけやすいことは周知のことであるが，近年新生児医療の進歩に伴いインテンシヴケアーに随伴する感染症も注目されている。このことから，①新生児感染症の早期診断と治療，②周産期感染予防の立場からみた前(早)期破水の管理，③NICUにおける感染予防対策，④子宮内感染症，⑤新生児中枢神経系ウイルス感染症に関して，昨年にひき続き検討を行なった。

①新生児感染症の早期診断と治療

早期診断のために昨年報告したSepsis score の prospective な検討が行なわれ，新しく試案(2)を作成した。試案(2)では7.5点以上を敗血症の疑いとするのがよいと考えられた。また，Latex photometsic immunoassay によりCRP定量は感度と特異度が高く，新生児感染症の早期診断に有効であることが報告された。血液から抗生物質や細菌抑制物質を取り除くantimicrbial removal device（ARD)は血液培養の陽性率を高め，敗血症の診断に有用であることが示された。人工換気中のAPR-scoreの動向と合併感染について検討され，感染の診断にはAPR-score の推移を

十分に観察することが重要であると報告された。さらに，未熟児における腸内細菌叢の形成や新生児下痢症に対する生菌剤の効果についての研究も行なわれた。免疫学的治療法の評価の指標としてのFibronection について検討されたが，新生児感染症の重症度や遷延化に比例して低値を示し，臨床像を反映することが明らかにされた。

②周産期感染予防の立場からみた前(早)期破水の管理

早産で破水した場合，感染徴候がなければ待期する方が児の予後は良好であり，胎児心拍モニタリングやCRPの経過観察をすることが望ましいと報告された。また，在胎週数の短い極小未熟児では，破水後の時間が長い方がRDSが少ないという結果であった。

③NICUにおける感染予防対策

NICUの医師，看護婦，病棟内に入る母親，患児の咽頭培養を行ない，職員や患児からはPseudomonas 族や Corynebacterium 族が検出されたが，母親の細菌叢はこれと明らかに異り正常コロニーを有していた。母親が正常コロニーを有する場合は患児に悪影響を及ぼす可能性が少ないと考えられる。また，新生児室におけるエコーウイルス感染症の方向が報告され，院内感染の予防対策の重要性が論ぜられた。

④子宮内感染症

妊婦のToxoplasma，Rubella，Cytomegalovirus 抗体を10年間にわたって検査した結果，Toxo 抗体の陽性率21%，風疹抗体84%，サイトメガロ抗体96%の陽性率であった。長崎市においてトキソプラズマ IgM 抗体が証明された妊婦から生まれた児には1例も先天性トキソプラズマ症は発生せず，先天性不顕性感染もみられなかったと報告された。ヘルペスウイルス感染症の診断について，モノクロナール抗体を用いた螢光抗体法は，簡易性，迅速性，特異性の点で有用であるが検体の採取法に注意が必要であると指摘された。さらに，ウイルソンミキティ症候群の発症が子宮内感染と強い関連性があることが臍帯，胎盤の病理学的検査の結果示唆された。

⑤新生児中枢神経系ウイルス感染症

新生児中枢神経系ウイルス感染症に関するアンケート調査が行なわれ43.8%の施設で髄膜炎，脳炎を経験していることが報告された。そして，無菌性髄膜炎の起因ウイルスの94%がエンテロウイルスであり，脳炎の約1/2は単純ヘルペスウイルスによるものであった。新生児室の管理運営上エンテロウイルスの院内感染にも充分留意することの重要性が強調された。

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，頭蓋内出血は，児の intact survival に大きな影響を与えうるという点で極めて重要な問題である。そこで，これらの問題に対する対策，予防を確立するために，①周産期の低酸素症，胎児心拍モニタリング，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のテーマに関して検討を行なった。

①周産期の低酸素症，胎児心拍モニタリング

胎児の低酸素状態の早期発見のために，胎児心拍数自動解析，胎児仮死自動診断を行ない，且つ胎児仮死発生時に警報を発するコンピュータープログラムを開発し，監視警報装置に応用して，臨床的有用性を確認した。さらに，胎児仮死を示すパラメーターの1～5時間の変化をカラーディスプレイに表示するトレンドグラムもされた。また，長時間にわたって胎児瞬時心拍数のヒストグラムを作成することにより，胎児心拍数の変化を一つの画面を表示する方法も発表された。そのほか，心拍数細変動のコンピューター処理法，胎仔に sinusoidal pattern を作成することによる基線細変動の成因解明に関する研究が行なわれた。

胎児心拍数図の電話伝送が試みられ，これによって不必要な帝王切開が減少し，新生児仮死蘇生術の頻度も少なくなったと報告された。つぎに妊娠中のノンストレステスト（NST）は広く用いられているが，多数の妊婦の胎児心拍陣痛図を同時にデーターレコーダーに記録し，短時間で処理する方法が報告

された。また，コントラクション・ストレス・テスト（CST）を簡易に行なうための乳頭刺激法についても発表された。

②新生児期の低酸素症および酸素療法

未熟児網膜症と酸素投与期間との関連に関する研究が行なわれ，$tcPO_2$ のモニタリングを行なえば未熟児網膜症と酸素投与期間とは直接的関連性はないことが報告された。また，動物実験で CO_2 を吸入させた群に網膜血管病変が発生し，網膜症の発生と PCO_2 の関連性があることが発表された。また，高頻度振動換気療法の効果および副作用について検討され，幼若家兎に肺気腫を作成して高頻度換気を行なうと明らかに換気改善効果が認められたが，低血圧と高血糖がみられた。2方向jet流のventri tubu を用いて陽圧および陰圧jetを加えると，換気は良好で副作用も少ないことが判明した。臍帯血ガス分析とカテコラミン濃度について坐位分娩と仰臥位分娩で比較したところ，坐位分娩でカテコルアミン濃度は低く，pH, pO_2 は高いことが証明され，坐位分娩によって周産期低酸素症の減少が期待されると考えられた。

③新生児期・周産期の頭蓋内出血

多素子推進自動走査装置を用いて新生児頭部の超音波診断を行ない，従来の方法に比べて描字能が明らかに優れており，X線CTに匹敵する超音波診断像が得られることが報告された。未熟児脳室周囲白質内出血について病理学的研究が行なわれ，主要大脳動脈境界領域に好発しこの部の虚血が出血の原因として重要であることが発表され，静脈循環や凝固異常の検討が必要であることが指摘された。

次に極小未熟児の脳室内出血の危険因子として，生後12時間以内の出血では胎児仮死，新生児仮死，入院時アシドーシス，肺換気不全があげられ，18時間以後の出血では，呼吸障害，緊張性気胸，チューブトラブル，低酸素血症，交換輸血，水分貯留傾向などがあげられた。また，大泉門圧測定法を用いて，新生児の頭蓋内圧と脳灌流圧の測定が行なわれ，頭蓋内出血に関係する頭蓋内血液量を変化させるものは，血圧変動，血管作動薬，PCO_2，静脈圧，交換輸血，人工換気，腹膜灌流などがあると報告された。

ラット新生仔を用いた動物実験では，満期産仔や満期IUGR仔は低酸素負荷を加えても頭蓋内出血をきたさなかったが，妊娠17日目の未熟新生仔では低酸素負荷によって明らかな脳室内出血が認められたと発表された。

Ⅵ高ビリルビン血症に関する研究（分担研究者：大西鐘寿）

現在，日本における全国的レベルでの新生児黄疸の治療方針や核黄疸発生の実態は不明である。このような点をふまえ，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核黄疸の臨床的研究，⑤核黄疸の基礎的研究，⑥新生児黄疸に関する実態調査について検討を行なった。

①新生児黄疸の臨床的研究

経皮的ビリルビン測定装置を用いて測定した皮膚ビリルビン値と血漿値は，敗血症，アシドーシス，低血糖などの核黄疸増強因子の存在下ではその解離が大であることが報告された。methehem-albuminemia の病因の1つとして血漿中の hemopexin の低値が重要であることが明らかにされた。また，ABO不適合溶血疾患の診断についての検討も行なわれ，母と児で抗A・B免疫抗体価が高値であっても必ずしも溶血性疾患と診断出来ないことが指摘された。

②光療法の臨床的研究

光療法，薬物療法後のfollow up研究が行なわれ，身体的，精神的発育に悪影響を及ぼすようなデータは見出せなかった。また，成熟新生児の光療法開発基準を日齢4～6において血症ビリルビン値を21～24㎎/dℓ と決め，その妥当性が検討された。次に光療法により生じたbronze baby syndrome の2才までの予後を追跡し，GOT，GOPの一過性上昇をきたす例がある以外，身体発育，精神運動発育については対照と差がないと報告された。

③光療法の基礎的研究

ビリルビンの立体異性化ないし構造異性化には血清アルブミンが質的および量的に重要な役割をして

いることが明らかになった。また，光療法においても，green lightの効果が証明された。

④核黄疸の臨床的研究

極小未熟児では，光療法開始基準の血清ビリルビン値以下でも核黄疸を示す例があり，未熟児における光療法の適応基準の再検討が必要であることが指摘された。また，高ビリルビン血症の児の聴性脳幹反応を調べると，末梢聴神経に影響があることが指摘されたが，変化は可逆的であった。次に，アルブミンのビリルビンに対する結合能についての研究が行われ，治療基準の簡単な目安となるように，血清総ビリルビン値とunbound bilirubin値との関係をグラフ化した。

⑤核黄疸の基礎的研究

Gunnラットのビリルビン性小脳発育障害におけるライソゾームの動態や無アルブミン一高ビリルビン血症ラットおよび無アルブミンラットにおけるビリルビンの脳内移行についての検討が行なわれた。

⑥新生児黄疸に関する実態調査

全国主要新生児施設116カ所から得られたアンケートをもとに，ビリルビン測定法や核黄疸の発生率について検討が行なわれた。その結果，血清ビリルビンの測定は73%の施設がspectrophotometry法を用いていること，光療法開始基準および交換輸血適応基準には村田の提唱した基準がそれぞれ71%，52%の施設で利用されていること，核黄疸症例は78%の施設で経験されているが，症例の80%は院外出生児で，しかもその45%は成熟児であったことが明らかにされた。このように，核黄疸の発症は全国レベルではかなり多数みられるのではないかと推測された。

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

初年度は,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,Ⅳ高ビリルビン血症に関する研究の 6 課題について,データの収集,蓄積および分析等を主として研究が行なわれた。本年度(第 2 年度)は,初年度の継続および方法論の施行等を中心に研究を行なったが,最終年度ではこれら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。そして,これらの研究により,よりいっそうの死亡率の減少と後遺症なき生存(intact survival)を目指すものである。