

新生児管理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。この中で、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、最終年度であり、過去3年間の研究成果をふまえ、これら諸問題に対する治療・予防対策の基準、指針を作成し、3年間のまとめとした。

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)

① PDAの薬物療法に関する基礎的研究

ラット胎仔に対しステロイドホルモンとインドメサシンを併用投与したところ、PDAの収縮率が高まることが証明され、ステロイドホルモンはインドメサシンの効果を強くするという新しい知見が報告された。

② PDAの薬物療法に関する臨床的研究

サーファクタントTA補充療法を受けた児に対し、早期にメフェナム酸を投与することにより、症候性PDAの頻度を少なくし、PDAに対する外科的結紮例を有意に減少させることができた。またメフェナム酸のPDA閉鎖効果には血漿濃度 $2.5\mu\text{g}/\text{ml}$ が必要で、メフェナム酸投与は生後早期(生後5日以内)に3回行うのが望ましいと報告された。スリダクは動脈管閉鎖効果を有し、腎への影響が少ないが、血小板機能抑制という副作用があるためその使用にあたっては十分な注意が必要であることが明らかにされた。

③ 超音波ドップラー法による動脈管短絡の半定量的解析検出

パルスドップラーエコー図はPDAを介するシャントの検出に有用であるが、本研究はシャント量の解析を工夫した。今後精度と信頼性を増すための検討を行う予定である。

④ 鶏卵のPDAの閉鎖部位における連続波ドップラー所見と血管造影所見との比較

連続波ドップラー法とSpectrum Analyzerの併用によりPDAの狭窄部位における異常乱流が定量化できることが報告され、臨床応用への可能性が期待される。

⑤ 肺サーファクタントアポ蛋白の研究

気道吸引液中のサーファクタントアポ蛋白の動態を調べた結果、サーファクタントアポ蛋白はRDSでは絶対的欠乏を、肺うっ血合併例では相対的欠乏を示していることが判明した。また、出生時サーファクタントアポ蛋白が存在しているにも関わらず、RDSが発症した例から、サーファクタントの機能阻

害物質の存在が示唆され、今後 RDS のスペクトルムを考える上で重要な意義をもつものと考えられる。

⑥超未熟児におけるサーファクタント TA の効果

サーファクタント TA は、超未熟児においても顕著な効果をもたらすが、症候性 PDA の早期出現に對しての対応が極めて重要であることが報告された。病理学的検索により、RDS を合併した超未熟児に對し、生後早期にサーファクタント TA が投与された場合、肺硝子膜形成はほとんど認められないことや、肺の構造時發育が促進されることを示唆する所見が得られた。

⑦低出生体重児の間質性肺気腫 (PIE)

肺が未熟である程 PIE の発生率は高く、また PIE 合併例では有意に BPD の発生率が高いことが報告された。

⑧羊水過少と肺低形成

Potter 症候群および 3 週間以上の長期破水例では肺重量、DNA 量、radial alveolar count が低下しており、羊水過少は肺發育遅延または抑制を来すことが明らかにされた。

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)

①未熟児くる病の予防と治療

極小未熟児の母乳栄養中にみられる低リン血症性くる病に對し、P 補給を行った結果、生化学的所見の改善は認められたものの、くる病発症率を減少させるにはいたらないことが報告された。また、母乳栄養児に活性型ビタミン D 投与を行ってもくる病予防効果は得られなかったが、今年度は Ca, P の補給の目的で極小未熟児に對し、混合栄養を行い、さらに $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ および $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の効果を検討した。これら活性型ビタミン D₃ 投与によりくる病発生頻度は有意に減少した。 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ と $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の予防効果はほぼ同程度であった。このことから母乳栄養での Ca, P の補給の重要性が改めて強調された。くる病の生化学的診断法の 1 助としての Al-P 値は、未熟児くる病症例の多くが基準値とオーバーラップしており、この様な所見は他の成因によるくる病には認められず、未熟児くる病の特徴といえる。しかし、現段階では未熟児くる病の早期診断法は確立しておらず、今後の課題である。未熟児くる病の発生要因には、Ca, P, ビタミン D 以外に Zn, Cu など関与している。超未熟児に對し、Zn $1\sim 2\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ を投与することにより、血中 Zn 濃度の低下を防止することができることが報告されたが、Cu の投与に関しては、今回の検討では推奨量の決定はできなかった。

②新生児・未熟児の経静脈栄養に関する研究

本研究により開発されたアミノ酸製剤は、投与目標としての「アミノ酸の血中レベルの正常化」を達成することができた。本製剤は肝障害をおこすことが少く、血中アミノ酸レベルが異常高値をおこすこともなかった。経静脈栄養の指標として、血中プレアルブミン値が有用であることが報告された。脂肪乳剤の投与は、血中カルニチンを低下させることや、 $0.2\text{ml}/\text{h}$ 以上の投与スピードでは高血糖をおこすことが報告された。また、経静脈栄養を長期間施行した症例の予後検討の結果、少くともそのために神経学的予後を悪化せしめることにはならないと報告された。未熟児に對する経静脈栄養は可能な限り授乳を併用し、補助的な意味で用いるべきであるとされた。

③母乳栄養に関する研究

妊娠後半期の乳頭刺激が母乳栄養の確立に役立つことが報告され、母乳哺育の普及に大いに貢献すると考えられる。母乳の栄養学的見地からみた保存法としては、各々の新生児の母乳を生または冷凍保存で使うことが望ましく、加熱消毒は母乳のリパーゼを破壊するので避けるべきであると報告された。ハイリスク児の母乳の普及率は昭和 58 年度では 69.5% であったのに對し、昭和 60 年度には 90% に達し、ハイリスク児への母乳推進の効果が認められた。同時に母乳栄養児と人工栄養児の尿中有機酸を比較したところ、母乳栄養児では大量の有機酸が排泄されることが判明した。また、極小未熟児・超未熟児において、母乳哺育された群と人工栄養で哺育された群の遠隔予後の検討が行われた。その結果、超

未熟児において母乳栄養群では、人工栄養群に比べ有意にくる病発生率が高かったが、感染症の発生率では逆に有意に低かったと報告された。

④新生児壊死性腸炎(NEC)の予防と対策

極小未熟児に対し、MCTオイルを投与し、その有効性を検討したところ、水分負荷を増加させることなく十分にエネルギー源として利用されることが判明した。壊死性腸炎の原因の1つであるとされているClostridium difficileのNICUにおける分離およびenterotoxin, cytotoxinの測定を行った結果、高率にCl. difficileが分離されており、NICUの環境や介護者からの伝播に十分に注意すべきである。cytotoxinの病原性については否定的であると報告された。明らかな壊死性腸炎の発生の誘因がないのに突然壊死性腸炎の発症をみた症例が報告され、きわめて僅かな誘因でも発症する可能性があることが注意が喚起された。授乳前に壊死性腸炎が発症した例40例の臨床像が検討されたが、大部分は極小未熟児で、腸管虚血を来す病態のみが病因として認められ、突然の穿孔という型で発症することが多かった。最終年度は、壊死性腸炎の発症予防指針を作製した。

⑤超未熟児の水・電解質バランス

不感蒸泄量の多い超未熟児に対しプラスチック製酸素投与フードを用いることで不感蒸泄量を成熟児レベルまで軽減できることが報告された。輸液量の過少や過剰は、超未熟児に対し種々の弊害をきたす。そこで、高加湿により不感蒸泄量を抑えながら、少量のtrial doseで輸液を開始し、臨床経験に従って輸液量をコントロールしたところ、血液・尿生化学値も正常範囲内に保たれていた。この結果から、このような方法は、超未熟児の輸液管理に適していると思われた。超未熟児では、体内のMg含有量は低い。リンパ球内Mg濃度を測定した結果、このような児に生後早期よりMgを投与すると、投与後数日間のうちにMgの体内含有量は成熟児レベルに達することが報告された。また、Mg投与を行った超未熟児は、感染に罹患しにくく、さらにいったん感染に罹患してもMg非投与群に比べ死亡率が低いことが報告され、超未熟児に対しては、早期からMg投与を行う必要性が指摘された。

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: 埴 嘉之)

①全国調査

ビタミンK欠乏性出血症の全国調査が行われた(昭和56年1月~昭和60年6月)。前回の全国調査(昭和53年~55年)では発生率は出生4000人に1例であったが、今回の調査では5000人に1人の割合になることが判明した。特発性ビタミンK欠乏性出血症は昭和59年より減少の傾向が認められ、昭和60年には56~58年の約60%に減少している。しかしながら、ビタミンKの予防投与が行われたものにも特発性やニアミスがそれぞれ10例、18例認められた。

②ビタミンK依存凝固因子の動態

母乳・人工・混合栄養の1カ月児を対象にヘパラスチンテスト値(HPT値)、PIVKA-II値を検索した結果、母乳栄養児では出生時に2mgのビタミンK投与を1回だけ行ったものでは、1カ月までに2回目の投与を行ったものに比しヘパラスチン値は低い傾向があり、1カ月健診までに少なくとももう一回の投与が必要であることが明らかにされた。

1カ月児を中心に、ビタミンK投与群、非投与群、母乳栄養、混合栄養群のPIVKA-II、-K、-X、-プロテインCの検索を行った結果、ビタミンK非投与群の13%に軽度のPIVKA-IIの出現をみたが、PIVKA-K、-X、-Protein Cは検出されなかった。検出されなかったPIVKA-II、-X、-Protein Cについては、抗血清の感度の問題が指摘された。乾燥濾紙血液を用いたPIVKA-IIの検出方法が樹立された。この方法で母乳栄養児でビタミンK投与を受けていない1カ月児を調べたところ、1/196の割合で陽性であった。この方法は、被検サンプルを郵送することができ、また、潜在性ビタミンK欠乏症を確実にふるいわけできるなどの利点が見された。

Protein CをELISA法で測定したところ、ビタミンK欠乏症では、同年齢の児に比べて低値を

とり、ビタミンK投与により増加傾向を示した。この成績は、ELISA法によって得られたものであり、ビタミンK投与によってProtein Cが増量するのは、PIVKA-Protein CがビタミンK投与により正常のProtein Cになったためと考えられた。

③ビタミンKの供給，体内動態

牛乳のビタミンK含有量は、冬季の牛乳の方が本邦のいずれの地域でも、夏期よりも多いことが報告された。さらに、母乳についても冬期の方がビタミンKの含有量が多いことが明かにされた。母体を介するビタミンKの投与方法として、分娩前1週間前より母体に連日投与することにより臍帯血のトロンボテスト値が上昇すること、分娩中に母親に経口投与すると、生後3日目の新生児ではHPT値が非投与群よりも高いことが認められた。分娩初日に母親にKを投与することにより、分娩後3日目の母乳中のK濃度が高まっていることが報告された。腸内細菌叢内で優勢を占める細菌を培養し、菌体に含まれるビタミンK₂をHPLC法により測定した結果、母乳栄養児の最優勢菌であるBifidobacteroidesはビタミンK₂を全く含有しておらず、人工栄養児に多いBacteroides vulgatus、E.coliはK₂およびいくつかの同族体を含有していることが認められた。各種の肝障害がある児にビタミンKを投与し、その血中濃度の測定結果から、肝障害のときにはビタミンKの腸管からの吸収が高度に障害されていることが認められた。肝障害などビタミンK欠乏のリスクの無い原因で死亡した未熟児、乳児の肝のビタミンK含有量を測定したところ、成人の推定値に比べ著しく低いという結果が得られ、新生児、乳児ではビタミンK欠乏になりやすいことが示唆された。生体内における全ビタミンK依存性蛋白の最終動態を反映する尿中のカルボキシングルタミン酸残基(Gla)を測定した結果、1カ月児ではビタミンK投与が1回のもより2回の方が尿中のGlaの排泄が多く、ビタミンKの投与が1回では不足することが示唆された。

ビタミンK欠乏性出血症やヘパプラスチンテスト低値例では肝での蛋白合成能は低下していないが、胆汁うっ滞があることが示された。また、本症の肝障害に母乳を介してのウイルス感染(特にサイトロメガロウイルス)が関与している可能性が2例の報告から示唆された。

④新生児出血症

1197例の新生児出血症のうち約40%が頭血腫で、その他臍、結膜下、皮下、性器などの出血が多く、メレナは0.3%にみられた。頭血腫の発生や治療機転にビタミンKが影響する可能性が報告された。長崎県では、出生日よりビタミンKの経口投与を行っており、新生児メレナの予防にも有効であることが報告された。一方、東京都の6施設において、出生後まもなくよりビタミンKの投与を行ったが、6428例中1例にメレナ、5例に同症疑い例を認めたが後者のうち2例はK投与前の発症であった。新生児出血症に対してはビタミンKの投与により予防できることが明らかにされた。

⑤地域における予防対策について

長崎県や静岡県で本症の予防対策が進んでおり、また神奈川県でも体制が整いつつある。東京都においても各施設間の協力体制が得られつつある。乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策の暫定普及案が提案された。この普及案により、よりいっそうの乳児ビタミンK欠乏性出血症の発生予防に役立つことが期待される。

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)

①新生児エンテロウイルス髄膜炎の神経学的予後ならびに水平感染の予防対策に関する基礎的検討

無菌性髄膜炎に罹患した児の平均発達指数は、対照とした健常児に比べ劣っていた。後遺症として、全身症状型や中枢神経症状型の無菌性髄膜炎に脳性麻痺や潜在性てんかんを認めたと報告された。水平感染の感染源としては、母を含む家族が重要であること、またエンテロウイルスにおいても周産期感染によりCarrierを生じる可能性が示唆された。

②NICUにおける感染予防対策

感染予防対策の一環としてNICU 収容児およびその家族、職員からのサイトメガロウイルス分離を試み、NICU 収容児3名からサイトメガロウイルスが分離された。これらの児の感染経路は輸血ないし交換輸血によるものと考えられた。また、287例の未熟児を対象にした検討では、日齢21以降で、入院中の低出生体重児33例中7例に尿からサイトメガロウイルスが検出されており、そのうちの6例に輸血の既往があることから、同様に後天性サイトメガロウイルス感染は、輸血が重要な因子であること、およびその頻度は決して低くないことが明らかにされた。

③子宮内感染症

1976年以来的の調査で、妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率は95%であること、さらにこれらの妊婦から出生した児の0.5%に生後3日以内にウイルス尿が検出されたものの、いずれも臍帯血IgM値は低く、本邦におけるサイトメガロウイルスの子宮内感染は、不顕性感染が大部分であることが示された。先天性トキソプラズマ感染症についての全国調査の結果、その発生頻度は33万分の1と極めて低いことが報告され、加えて多くの施設で行われている血清学的診断の意義についての強い疑問が提示された。単純ヘルペスウイルスの性器感染が、妊婦の予後にどのような影響を与えるかについて検討されたが、妊娠初期では流産することがあっても奇形の発生はほとんどないこと、再発例や誘発例においても正常児が分娩されており、胎内感染の危険がないことが明らかにされた。ウイルソン・ミキティ症候群の児の母体の臨床像について検討が行われ、羊膜・絨毛膜の遷延性の炎症、羊水過少、切迫流産、子宮収縮の長期間の持続、1週間以上の子宮出血などが高率に認められた。

④周産期感染予防の立場からみた前(早)期破水の管理

羊水の抗菌性は、妊娠30週までは認められなかったが、37週以降になると有意に増加することが明らかにされた。妊娠中期の前期破水の管理図式が作製された。在胎32週未満の児で前期破水を認めた場合の予後について検討がなされた。在胎26週未満ではRDSの有無に関らず児の予後は不良であった。また、破水後48時間以上を経て出産した場合にはRDSの発生頻度が低い傾向にあること、破水後から分娩までの時間が長くなっても感染の増加は認められないこと、母体への抗生剤投与の有無と児の感染症やRDSの発症率に差がないことが明らかにされ、このことから、32週未満の前期破水の管理は、母体に抗生剤投与しながら破水から分娩までの時間をできるだけ長びかせることが児の予後を改善すると考えられた。

⑤新生児細菌感染症の早期診断と治療

新生児細菌感染症の早期診断法のためのスクリーニングとしてのSepsis Score 試案(2)の妥当性および有効性について検討が行われ、スクリーニングとして十分に有用であることが示された。抗生物質除去装置(ARD)は、血液培養の陽性率を高めることができることや頻回の交換輸血の場合には菌血症の推移を知ることができることが示された。また、Latex Photometric Immunoassay(LP IA)によるCRP定量は、感染症の早期診断の一助として有用であることや感染症の経過を判定するうえでも有用であり、不必要な抗生物質の投与を避けることができることが報告された。APR-Scoreは人工換気中の感染合併のスクリーニングとして有用であること、加えてAPR-Scoreの動向を知ることで抗生物質投与期間を短縮できることが報告された。新生児や未熟児には、比較的高頻度に抗生物質の投与が行われることが多い。そこで、新生児・乳児を対象に抗生物質投与(CTRX, CTX)が腸内細菌叢に及ぼす影響について検討が行われた。その結果、投与中はStreptococcus, Staphylococcus, Bacteroidaceaeなどが残存し、YeastやPseudomonasが出現した。また、投与中止後Bifidobacteriumが優勢菌となるのに日数を要した。このことから、抗生物質投与は新生児・乳児の腸内細菌叢に大きな影響を与えることが明らかにされた。新生児腸内細菌叢形成に母体の膣内細菌叢が影響を及ぼすか否かについての検討も行われ、新生児の生直後の各部の菌叢は膣門蓋部の菌叢よりもむしろ、産道下部の菌叢や母体の腸内細菌叢に影響されると考えられた。新生児細菌感染症の診断と

免疫学的治療効果の判定には、顆粒球過酸化水素産生能やFibronectinが有用であることが報告された。顆粒球減少を伴った敗血症において交換輸血の効果が検討され、交換輸血によって顆粒球輸血とほぼ同じ効果が得られることが明らかにされた。

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）

①周産期の低酸素症、胎児心拍モニタリング

胎児心拍数モニタリングによる診断体系を確立することによって低酸素性脳障害を少なくすることが期待される。

1 病院のみの成績ではあるが、その施設において全分娩に分娩監視装置を適用することにより、周産期死亡率の低下および脳性麻痺児の減少が認められたことが報告された。妊娠時胎児仮死や潜在性胎児仮死の発見のため乳頭刺激による子宮収縮負荷試験を行ったが、本法は簡単で有用であることが報告された。また、胎児心拍数図の新しい解析法や異常の発生機転の解明も行われ、今後の発展が期待される。胎児診断のよりいっそうの普及を計るため、自動診断装置やトレンドグラム、監視用コンピュータシステムの研究が行われ、優れた成果をあげている。遠隔地の胎児診断の目的で胎児情報の電話伝送を行い、その有効性が報告された。

②新生児の低酸素症および酸素療法

未熟網膜症は、ビタミンE欠乏と網膜血管拡張が重症化の要因となることが報告された。また、網膜剝離の機序には未熟児の網膜および周辺組織の特性とグリア系の関与があることが証明された。網膜症の発生頻度は酸素投与期間とは直接の関連性がなく、人工換気療法とも関係がなく、今後の臨床研究の必要性が強調された。

新生児慢性肺障害における高頻度人工換気療法の実験的研究が行われた。陽陰圧ジェットを用いることで平均気道内圧を0 mmHgとした状態でも換気効果があり、血圧降下もなく良好な成績を得、今後の臨床応用が期待される。

周産期低酸素症において羊水中、胎児血中のカテコラミンが増量することは既に報告されているが、さらに新生児の尿中のカテコラミンも増加することが報告された。

③新生児期・周産期の頭蓋内出血

超音波断層法による胎児の頭蓋内構造の研究が行われ、胎児脳の側脳室の位置は妊娠週数によって異なることが明らかにされた。超音波断層法により極小未熟児の頭蓋内出血発生時期を生後12時間以内と生後18時間以降に分けて検討した結果、生後12時間以内の頭蓋内出血は胎児仮死と関連性が強く、生後18時間以降の出血はRDS、人工換気、緊張性気胸やチューブトラブルとの関連性があると報告された。未熟児の頭蓋内出血の実験モデルとして未熟新生仔ラットに低酸素負荷を行い、脳血管パターンの変化や上衣下細胞層の断裂破壊所見が得られた。脳室内出血の成因について、未熟性と低酸素負荷の重要性が示唆された。脳内出血の要因としての血圧、大泉門圧、脳灌流圧について検討が行われ、血圧の変動は主要な要因ではないこと、Ⅲ度脳室内出血では大泉門圧の変動が大きいことや脳灌流圧が高いことが報告された。フェノバルビタールの頭蓋内出血の予防効果について実験的にも臨床的にも検討が行われ、有効であることが報告された。

VI. 高ビリルビン血症に関する研究（分担研究者：大西鐘寿）

①新生児黄疸の臨床的研究

核黄疸危険増悪因子が経皮的ビリルビン濃度と血清総ビリルビン濃度との関係にどのような影響を与えるかについての検討が行われ、未熟児および呼吸窮迫症候群では経皮的ビリルビン濃度が血清総ビリルビン濃度に対し相対的に高値をとること、アンドロース、低血糖、感染症では両者の関係に変動が著しいことおよび新生児仮死・胎便吸引症候群では両者の関係には変化が認められないことが報告された。

ABO 不適合溶血疾患の診断には、臍帯血での児と同型成人赤血球 Coombs 力価が32倍以上の場合に診断的価値が高いことが示された。光療法に合併する bronze baby syndrome において、血中のビリルビンの構造異性体である (EZ)-cyclobilirubin 値の総ビリルビン値に対する比率と hemin のキャリアー蛋白である血清 hemopexin 濃度との関係が検討され、(EZ)-cyclobilirubin 濃度が 2.5 倍以上の場合の hemopexin 濃度は、それ以下の群に比して有意に低値であることが明らかにされた。そして、bronze baby syndrome の際にも methemalbumin 血症を合併する可能性があることが示唆された。

②核黄疸の臨床的研究

昭和47～59年の新生児剖検例1018例中50例に核黄疸が認められたことが報告された。また、核黄疸助長因子のうちでは、感染症およびアンドロゲンが最も重要な因子であること、および現在の光療法の基準値では、低出生体重児における核黄疸の予防は不可能であることが示唆された。

聴性脳幹反応を用いてビリルビンの毒性を検討し、血清総ビリルビン値 20mg/dl 以上、血清アンバウンドビリルビン値 $0.5\mu\text{g/dl}$ 以上では、I・II波の潜時の延長が認められ、大部分の症例でこの変化はビリルビン値の低下と共に正常化するが、一部の症例では黄疸消失後も4～6カ月まで持続したことが報告された。未熟児の血清を用いたビリルビンの titration curve の検討により、total binding capacity および molar binding capacity は出生体重の少ない未熟な児ほど低いことが報告された。また、メフェナム酸は強力な displacer であることが示唆されたが、臨床的にはメフェナム酸投与前後での unbound bilirubin の変化は認められなかった。Gunn rat の実験でも、メフェナム酸の量を常用量の25倍以上にしないとアルブミン・ビリルビン結合に変化が認められなかったことが報告された。

③核黄疸の基礎的研究

ビリルビン毒性発現機構解明の一環として、先天性高ビリルビン血症 Gunn ラットホモ接合体の小脳を用いてビリルビン脳障害時におけるリソゾーム系の反応について検討が加えられた。また、SD系ラットを用い、リポ蛋白結合ビリルビンの脳内移行について調べた結果、unbound bilirubin とリポ蛋白結合ビリルビンは同様の挙動を示すことが明らかにされた。また無アルブミンラットにアルブミン結合ビリルビンおよびリポ蛋白結合ビリルビンを注入し脳内移行を一時的に検討したところ、リポ蛋白結合ビリルビンの方が、アルブミン結合ビリルビンよりも生後1～3週までは脳内移行が大きいこと、および脳の分布をみると小脳への移行が大部分であることが報告された。

④光療法の臨床的研究

高ビリルビン血症のため交換輸血を行った児の追跡調査が行われた結果、精神発達が交換輸血を施行した児で特に劣ることはないことが報告された。光療法の実態を調査する目的でアンケートを行い、光療法の適応基準が統一されていないことや管理体制および治療方針に差異があることが明らかにされた。高ビリルビン血症(日令4～6で総ビリルビン値が $21\sim 24\text{mg/dl}$)で無治療の児において聴力障害は認められないことが報告され、ハイリスク因子をもたない成熟児の高ビリルビン血症が難聴の原因になることは否定的である。満期産児で投与水分量と光療法におけるビリルビンの減少率の関係について検討が行われ、生後24時間以内では投与水分量が多い群にビリルビンの減少率は大きであったが、それ以後は投与水分量はビリルビンの減少率に影響を与えないことが明らかにされた。現在、大西らが試作している green lamp は臨床的に従来の blue light と同程度の効果があることが報告された。

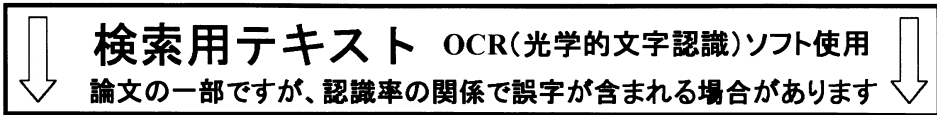
⑤光療法の基礎的検討

blue-white lamp および各種の green lamp を用いて、in vitro における (ZE)-bilirubin と (EZ)-および (EE)-cyclobilirubin の生成を検討した。さらに基礎的検討および臨床的検討の結果、green lamp は blue lamp に比べて (EZ)-cyclobilirubin の生成率が良いこと、および DNA 断裂作用という潜在的有害性を回避できることから、安全な光源であると考えら

れた。

⑥新生児黄疸に関する実態調査

今回の実態調査から、標準血清中のビリルビンの測定濃度には各施設間でのバラツキが大きいこと、極小・超未熟児ではビリルビン値およびアンバウンドビリルビン値のいずれの値も核黄疸を予測し得ないこと、成熟児の核黄疸と極小未熟児のそれとの間に本質的な差異が存在する可能性があること、核黄疸危険因子の評価に困難があること、剖検による核黄疸の診断の体制が不完全であること、および新生児医療において病的新生児をチェックする体制が不完全であることなどが明らかにされた。



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。この中で、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、最終年度であり、過去3年間の研究成果をふまえ、これら諸問題に対する治療・予防対策の基準、指針を作成し、3年間のまとめとした。