

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、新生児死亡率は世界最低のレベルに達し、後遺症も減少した。しかしながら、新生児医療においてまだ未解決の問題も多く、また、新生児の生存率の向上に伴って、新しい問題も出現してきた。そこで、これらの問題を解決し、新生児医療の一層の向上を目的として、昭和61年に新しく「新生児管理における諸問題の総合的研究」研究班が組織され、研究が進められている。

本研究班では、I. 新生児乳児のビタミンK欠乏症の予防に関する研究、II. 新生児の栄養代謝に関する研究、III. 核黄疸の予防に関する研究、IV. 新生児の循環適応に関する研究、V. NICU退院児のホームケアシステムに関する研究、VI. 新生児の呼吸管理に関する研究、VII. 新生児の頭蓋内出血に関する研究、VIII. 新生児の感染症に関する研究、IX. 未熟児網膜症の予防に関する研究、X. 周産期低酸素症の予防に関する研究、XI. 健康新生児の管理に関する研究の11のテーマについての研究が行われている。

計画と成績の概要

I. 新生児乳児のビタミンK欠乏症の予防に関する研究 (分担研究者: 埴嘉之)

新生児期から乳児期にかけてのビタミンK欠乏症の一貫した予防対策を確立するための研究が行われている。

(1) VK 依存性凝固因子

母乳中に含まれる不飽和脂肪酸がVK依存性凝固因子の合成または分泌を抑制する可能性が指摘された。

VK欠乏(VKD)のときに出現するPIVKA-IIの測定法として、PIVKAL Test とELISA法は、いずれも有用であった。

VK依存凝固関連因子であるProtein Cは新生児期、乳児期に低いが、VK欠乏のときにはPIVKA-Protein Cが出現することが認められた。

(2) VKの動態

新生児、乳児の肝に含まれるVKの量は成人と比べて非常に少ないが、VKを投与すると肝の含有量は増加する。しかし、投与後1カ月たてば肝内のVKは枯渇するものもあった。母乳中のVK濃度は脂肪含有量と関係があり、脂肪濃度が高いほどVKが多いことが明らかにされた。母親にVK₂を経口投与すると、母乳中のVK₂が増加する。VK含有量の多い自然食品を食べさせると、血中のVK濃度は増加するが、母乳中の濃度は上昇しなかった。経口投与したVKの吸収能を調べてみると、吸収の悪いものでは血中にPIVKA-IIが出現しやすく、VK欠乏の要因としてVKの吸収不良が考えられた。

(3) 新生児出血症

分娩直前の母親に VK を経口投与すると、分娩までに 2 時間の余裕がある場合は分娩時の母親の血中 VK は上昇していた。児の臍帯血の VK は上昇していなかったが、ヘパラスチンテストは上昇しており、母親に対する VK 投与の効果が認められた。生後 VK₂ シロップを経口投与すると、17,306 例中 1 例も出血をおこさず、経口投与しなかった 7,552 例のうち 6 例に出血をみたのに比べて明らかに予防効果があった。新生児の VK 所要量は母乳摂取量から 10 μg と推定されたが、今回 VK₂ 経口投与後に血中 PIVKA II を測定した結果から、15 μg と考えられた。

(4) 疫学

乳児 VK 欠乏症は男女比が 2.05 と男子に多く、特に発症が 1 カ月未満のものでは 2.56 と男児に多かった。昭和 50 年から 60 年にいたる 10 年間の頭蓋内出血による死亡を調査したところ、月齢 1 カ月未満の群では減少していたが、1 カ月と 2 カ月の群では減少傾向はみられなかった。長崎県の調査では昭和 50 年代の後半には減少していることが明らかにされている。

(5) VK 予防投与の普及

わが国で新生児に対する VK の予防投与がどの程度行われているかを調査したところ、ルーチン投与 81.0%、検査により投与 11.4% で、調査した施設の 92.4% は投与していることが判明した。出生数に対する予防投与率を算出すると、全出生の 83.7% に予防投与が行われていると推定された。静岡県、長崎県、神奈川県では VK の予防投与により、VK 欠乏症は激減していることが明らかにされた。

II. 新生児の栄養と代謝に関する研究 (分担研究者: 奥山和男)

未熟児栄養における糖質利用能を知るため、長鎖 glucose polymer と短鎖 glucose polymer を経口投与した場合の血糖値と血清 insulin 分泌能を検討した。その結果は、短鎖 glucose polymer は glucose および lactose と同様の血糖上昇を示し、血清 insulin 値は最低であり、利用能は良好であった。

¹³C 標識 トリオクタノインを用いて中鎖脂肪の消化吸收を調べ、小児、成人と比較すればやや劣るが、新生児と未熟児でもエネルギー源として利用されることを明らかにした。

カルチニン¹は脂肪酸の β 酸化に不可欠な物質であるが、ラットを用いた実験で、低栄養状態になると総カルチニンは腎、肺では低下しているのに対し、脳では増加しており、特に短鎖アシルカルチニンの増加が著明で、脳における脂肪の利用が盛んであることが示唆された。

未熟児を生んだ母親の母乳は蛋白含有量は高いことが知られているが、母乳中の窒素濃度を定量してみると、泌乳量と負の相関があり、分娩後 1 カ月以降は児の蛋白所要量を満たさない可能性があることが示唆された。

未熟児を出産した母親の母乳中の活性型ビタミン D を測定したところ、成熟児を生んだ母親の母乳と比べて、25-OH-D 濃度は差がなかったが、1,25(OH)₂-D 濃度は有意に高かった。しかし、哺乳量を考慮すると所要量を満たしているとはいえず、ビタミン D の補充が必要と考えられた。母乳栄養児はカルシウム、特に磷不足のためにくる病になりやすいが、極小未熟児に母乳栄養に加えて粉乳による人工栄養を補充し、くる病発生率と骨発育を調べたところ、くる病の頻度は有意に減少した。しかし、骨発育は長期間劣っていることが判明した。

極小未熟児の赤血球中のビタミン E 濃度は、生後低下し、欠乏状態に陥っていると考えられるが、ビタミン E ニコチネートを連日経口投与しても血漿および赤血球内ビタミン E 濃度は上昇せず、生後

のビタミンE欠乏の原因は吸収能の未熟性のためと思われた。

Ⅲ. 核黄疸の予防に関する研究 (分担研究者: 大西鐘寿)

(1) 核黄疸予防のための臨床的研究

溶血性疾患, 呼吸障害, 敗血症, 新生児仮死など核黄疸の危険を増す因子が存在すると, 光療法の効率が悪いたことが認められたが, その原因は光療法中に摂取した水分量, カロリー量, 哺乳量が少ないことによると考えられた。

光療法でグリーンライトを用いた場合の予後調査を行った。核黄疸, ブロンズベビー, 死亡, 脳性まひ, 発達遅滞, 治療を要した未熟児網膜症の数などについて検討したが, いずれも blue-white light 照射例と比べて差はなかった。

昭和57年から61年までの5年間にわたる ABO 不適合以外の血液型不適合溶血性疾患について調査したところ, 27例見いだされた。その内訳は, D 10例, E 7例, E + c 4例, -D-, c, Di^a, M, Jr^a が各1例であった。

peroxidase 法によって測定した unbound bilirubin 値は 1.5 μg /dl が交換輸血の基準値と考えられた。ハイリスク児は総ビリルビン値に比して相対的に unbound bilirubin が高いことが証明された。

(2) 核黄疸予防のための基礎的研究

ヒト血清アルブミンとビリルビンの結合様式について CD を用いた検討, ヒト血清アルブミンとビリルビンの結合様式の差異が光化学反応に及ぼす影響, 無アルブミンラットにおけるリポ蛋白を介するビリルビンの脳内移行, ガンラットにおける小脳内 glutathione S-transferase 上昇の意義などについて研究が行われた。

Ⅳ. 新生児の循環適応に関する研究 (分担研究者: 八代公夫)

(1) 基礎的研究

全身急速冷凍法を用いてラットについて調べた結果, 胎仔では右室壁は左室壁と同じ厚さであり, 生後急速に薄くなり, いっぽう左室筋量は急速に増加した。肺動脈と肺静脈は生後の肺血流の増加とともに急速に太くなった。胎盤循環の停止にともなって, 下行大動脈と下大静脈は生後一時的に小さくなった。

(2) 臨床的研究

体表面電位図による再分極過程を三つの型に分類した。すなわち, 1型は心電図上右側胸壁誘導の T波が陽性の場合, 2型は T波が二相性の場合, 3型は T波が陰性の場合に一致すると考えられた。出生時から7日までの時間的推移を観察すると, 1型から2型, 3型へと変化するの認められた。

新生児期から乳児期にわたって心拍数の時間的変動について, 最大エンテロピーを用いて解析を行っている。低出生体重児と満期産児, 正常分娩児と異常分娩児について比較検討している。

先天性横隔膜ヘルニアにともなう PFC に対するトラゾリン療法は軽症および中等症に対しては有効であったが, 重症例には無効であり, 重症例に対する治療法は今後検討する必要があると思われた。

prostaglandin E₁ は動脈管を開存させておくときに使用される薬であるが, 超音波ドップラーを用いて動脈管内血流を分析した結果, 本剤投与前に動脈管に狭小化を認めるものには有効であるが, 動脈管の狭小化が軽度のものには無効であることが判明した。

大血管転位を有する症例に肺動脈絞扼術を施行したところ、左室収縮期圧は著明に増加したが、左室機能は正常の値を示し、よい適応が行われていることを認めた。また、左室容積が著明に低下している総肺静脈還流異常においても、心内修復術後の容積負荷に対し、左室はよい適応を示した。新生児乳児の病的左室は、圧負荷や容積負荷に耐えて、正常な左室へと適応して行くものと考えられた。

RDS に対するサーファクタント補充療法を行った場合の左心機能を調べた結果、生後12~24時間に LSTI の上昇、LA/AO の低下が認められたが、36~48時間に PDA の影響と考えられる LSTI の低下、LA/AO の増大がみられた。

V. NICU退院児のホームケアシステム確立に関する研究（分担研究者：仁志田博司）

全国25NICUに対するアンケート調査で、長期入院となっている児は49名あった。すなわち、慢性呼吸不全17名（35%）、慢性循環不全6名（12%）、神経筋疾患26名（53%）であった。それらの児に対して在宅療法を考えているのは7施設（28%）に過ぎず、小児科に転科するのは12施設（48%）と半数に満たなかった。

東京都および近県の重症心身障害児施設の実態調査を行い、重症心身障害児の在宅療法の問題点と将来構想をまとめた。また、重症中枢神経障害を有するNICU退院児の在宅医療の現状調査を行った。その結果、NICUから施設に直接入院になった児はホームケアとなる率が低く、一度でも在宅医療を経験し、必要に応じて重心施設の援助を受けることのできるシステムがより有効であることが示唆された。

ホームケアになりにくいのは重症奇形児が多く、重症奇形児の家庭への受け入れには医学的な問題以外に社会的な要素が関与することが推察された。

在宅人工呼吸療法を行っている7例と在宅酸素療法を行っている8例について、実際上の問題点を検討した。小児は発育とともに呼吸管理から離脱できる例が多く、ホームケアシステムについては成人と異なった考えが必要と思われた。

在宅酸素療法の適応基準として、呼吸循環状態が安定し、投与する酸素濃度が30%以下でよい場合とした。30%以下の酸素濃度であれば、既存の酸素濃縮器が使用できる。

小児のホームケアシステムには常に母親を中心とした看護者が必要であること、このような小児は発育発達の感応期にあること、小児用の機器の開発が必要であることなど、成人と異なった独自の小児用ホームケアシステムの確立が必要であることが確認された。

VI. 新生児の呼吸管理に関する研究（分担研究者：藤原哲郎）

慢性肺疾患の発生機序における胎内感染の関与、酸素中毒、肺低形成における肺血管系の病理、サーファクタント補充RDSの肺コンプライアンス、サーファクタントの動態、重症呼吸不全児の高頻度人工換気療法などについて研究が行われた。

人工換気療法を行った症例の気道吸引物の細胞学的検討を行い、本検査は慢性肺疾患の早期診断に有用であり、慢性肺疾患の発生には未熟性に加えて胎内感染が一部に関与していることが示唆された。

Potter 症候群と先天性横隔膜ヘルニアに伴う肺低形成の病理を検討し、前者の肺は細胞数は少なく、肺胞の拡張の程度が弱いことが見いだされた。先天性横隔膜ヘルニアの肺には小動脈の中膜の肥厚が存在し、PFCの要因となることが推察された。

高濃度酸素吸入を受けたウサギの肺動脈には（endothelium-derived relaxing factor, EDRF）の消失がみられ、高濃度酸素は肺動脈内皮細胞を傷害し、肺動脈系の収縮、拡張機能をも傷害することが推察された。

RDS に対するサーファクタント補充療法を行ったとき、肺コンプライアンスの改善は酸素化効率の改善に遅れることが証明された。これは間質の水のクリアランスや肺泡に存在する血漿蛋白など inhibitor の中和に多少時間を要するためと考えられた。

RDS 児の気道吸引液中の surfactant-associated protein を調べた結果、人工サーファクタント補充によって内因性サーファクタントの産生は影響されないことが見いだされた。また、補充したサーファクタントは少なくとも72時間肺泡内に留まり、機能していることが証明された。

重症呼吸不全児で人工呼吸器でコントロールが困難であった23例に高頻度人工呼吸器を用いて治療し、13例に効果があったが、7例は判定不能、3例は無効であったという。

Ⅶ. 新生児の頭蓋内出血に関する研究（分担研究者：竹内徹）

早期産児および正期産児の頭蓋内出血について前方視的研究が行われた。また、脳室内・周囲出血に合併する脳病変像、エコーおよびCT診断と病理所見との関連について研究された。

極小未熟児の頭蓋内出血に関する前方視的研究が7施設の共同研究として行われている。母体、胎児情報および出生直後からの新生児情報の収集、超音波断層所見、呼吸管理内容、心拍、体温、血液ガス分析、その他の血液検査の経時的記録に加えて、処置、投薬など詳細に収録し、分析中である、次年度に報告する予定である。また、正期産児についても前方視的研究が行われており、くも膜下出血は最も多く、仮死を伴わなければ予後良好であり、硬膜下出血は仮死を伴っても伴わなくても予後は不良であった。

極小未熟児を対象に、NICUに入院直後からドップラー法によって中大脳動脈の血流速度とPIを経時的に測定した。その結果、統計学的に有意差は認められなかったものの出血群において生後24時間以内の脳血流速度は速く、PIは低い傾向があった。また、出血群では脳血流速度が血圧に依存していることが見いだされた。

頭蓋内出血を有する児の超音波所見、CT所見を剖検所見と比較検討した。上衣下出血、脳室内出血、脳室拡大、脳実質内出血はCTと超音波による診断率は高いが、偽陽性、偽陰性が多かった。超音波では上衣下出血や脈絡叢を脳室内出血としたり、CTでは上衣下胚層を脳室内出血と読むなど鑑別上の問題点が指摘された。

脳室内出血と合併する脳病変を病理学的に詳細に検討した結果、大脳白質には脳室周囲白質軟化がみられ、脳幹部には橋核鉤状回壊死が、小脳にはオリブ核障害が高率に認められた。脳室内出血生存例についてはこれらの病変部位からくる機能障害の有無を注意して観察しなければならないと考えられる。

超未熟児の脳室内出血症例の周産期臨床要因を matched control と比較したところ、出生体重750g未満の群では帝王切開で生まれた群に脳室内出血が少なかった。新生児期の因子として、気胸、強いアシドーシスが出血と有意の相関があり、出血の重症度は代謝性アシドーシスの程度と関係が認められた。

超音波断層装置で持続的に観察している途中で、脳室内出血の瞬間をキャッチすることが出来た。

特別な合併症や handling と関係せずに突然瞬間的に出血してくるのが認められた。

脳室内出血群では生後24時間以降、とくに48～72時間のときに unbound bilirubin が著しく上昇することが認められた。核黄疸発生の危険因子として重視すべきものと考えられた。

Ⅷ. 新生児感染症に関する研究 (分担研究者: 柴田隆)

新生児感染症の早期診断に用いられている APR - Sc は、感染症で死亡した症例は3点または2点であったが、2点はすべて haptoglobin 増加のない2点であった。臨床例でも重症例は3点または haptoglobin 増加のない2点であることが判明した。CRP 増加のない2点 (α 1AG, Hp) は死亡例はなく、エンテロウィルス感染症が多く含まれていた。

新生児室におけるエンテロウィルス水平感染源を調べた結果、看護従事者からの感染は否定的であり、感染源としては母親と推定される結果が得られた。

母乳栄養新生児に Ampicillin を静注したときの腸内細菌叢を調べ、ビフィズス菌に対してかなりの影響があることが確認された。

臍帯血の好中球の subpopulation を調べ、ロゼット形成好中球は成人と比べて低率であり、ロゼットを形成しない好中球は遊走能が低いことが見いだされた。このことは、新生児期の易感染性の一因となることが推測された。

前期破水および早産の妊婦23例についてクラミジア、トラコマティスの感染の有無を調べた。子宮頸管内のスワブから抗原は検出されなかったが、6例の妊婦からクラミジアの IgG 抗体が検出され、過去の感染が示唆された。長期入院中の新生児28例のうち3例に IgG 抗体が検出されたが、母体からの抗体移行と考えられた。

未熟児室において家族の入室を始める前の1年間と入室開始後の4年間の細菌感染症の発生率を詳細に検討した。入室開始3年後に、膿疱、細菌性皮膚炎の増加をみたが、いずれも散発的発生であり、院内感染対策の徹底により翌年には減少した。全体としては細菌感染症の発生には大きな変化はみられなかった。

保育器の消毒について検討したところ、従来多くの施設で行われている消毒薬による拭き取りは細菌の汚染を広げるおそれがあり、ホルマリンガスを用いる方法が優れているが、改良すべき点もあることが指摘された。さらに、オゾンガスを用いる方法についても検討し、その有用性を示唆した。

Ⅸ. 未熟児網膜症の予防に関する研究 (分担研究者: 植村恭夫)

昭和大学、国立岡山病院、日赤医療センターの3施設における未熟児網膜症の重症度、重症化の要因について比較検討した。その結果、1) 未熟児網膜症の重症度は施設間に差がみられた。2) 酸素投与期間、輸液量、輸血および PDA の合併と重症度との間には関係を認めなかった。3) 未熟児網膜症の悪化要因としては、入院前の挿管および搬送中の酸素管理が重要であり、また、交換輸血、敗血症、脳室内出血、とくに前2者が重要である。4) 未熟性や RDS の合併も重要な要因であるが、上述の外的要因がより重要で、これらが施設間の未熟児網膜症の重症度の差になっていると考えられた。未熟児網膜症の重症化とくに網膜剥離に、過剰な授乳あるいは栄養法の相違によって起こる急激な体重増加が影響するとの考えが提唱された。

妊娠羊に人工換気によって酸素を投与すると、胎児動脈血の pH 値や PCO_2 は変化しないが、 PO_2

値や酸素飽和度は著しく増加することが認められた。

PaCO₂ と未熟児網膜症の発生、進行について統計学的検討が行なわれたが、PaO₂ が 50mmHg 以上で 100 mmHg 未満のときは、PaCO₂ が 55mmHg 以上の例で重症網膜症へ進行するものが有意に多かった。しかし、未熟児網膜症の重症度について行なった重回帰分析の結果では、PaCO₂ について上記と相反する結果が得られた。今後さらに検討する予定である。

ビーグル犬で行なった実験で、90～100%酸素を4日間投与すると、網膜血管の著大な増殖性変化とともに視神経乳頭部より血管新生が認められ、一部には網膜剥離に至るといふ注目すべき結果が得られた。

X. 周産期における低酸素症の予防に関する研究（分担研究者：前田一雄）

胎児仮死は胎児心拍数図を主体とする胎児監視法によって診断することが可能で、現在広く用いられているが、胎動心拍数図はさらに診断を確実にする。胎動心拍数図を用いて、胎児の inactive phase 持続時間が40分以上のときには潜在胎児仮死であることが明らかにされた。

最近、妊娠中期の胎児低酸素血症が問題になっているが、周波数計と超音波ドップラー胎児心拍取出装置を用いて得られた血流波形による心拍数記録から診断することが検討されている。

超音波パルスドップラー血流計測法によって、IUGR、胎児仮死の臍帯動脈血流 RI が増大し、胎児脳内血流 RI が低下して、血流の再配分の現象が起こり、低酸素症への胎児適応が見られることが証明された。

近赤外線スペクトロスコーピーによって、脳酸素飽和度、脳血流量、チトクローム酸化を無侵襲的に定量的に測定する方法が開発された。注目すべき新技術である。

治療面では、妊娠時の NST を十分に実施することによって帝王切開率が数%減少することが認められた。これは潜在胎児仮死を診断して入院治療することによって胎児仮死への進展が防止された結果と考えられる。

胎動心拍数図で inactive phase の異常延長をみた妊婦に長時間の酸素吸入を行い、inactive phase の短縮を認め、酸素療法の効果を証明した。

IUGR症例にマルトース、ヘパリン療法を行なって、胎児発育促進と、胎児心拍数図の改善を認め、IUGRの治療法として注目される。

XI. 健康新生児の管理に関する研究（分担研究者：山内逸郎）

いかなる保育方針、保育手技が健康新生児の管理という視点から合理的であるかを検討することを目的として、5施設の共同研究が行なわれた。

(1) 沐浴が皮膚の細菌叢におよぼす影響

正常経膈分娩成熟児において、生後24時間以内に胎脂を除去した皮膚と、対照皮膚について、生後120±12時間のときに細菌叢を検索した。

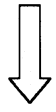
その結果は、総好気性菌叢に統計的有意差は無かったが、Staph. epidermidis 菌数は胎脂除去側に有意に多かった。fungus が検出されたのはすべて胎脂除去側であった。GDS, GNRは胎脂除去側と対照側に差が見られなかった。

(2) 臍帯断端残遺部の細菌叢と一般保育方針との関係

臍帯断端残遺部の細菌数は施設間で著しく異なっていた。総好気性菌数が最も多かった施設で、新生児ケアのルティーンを変え、沐浴を中止し、臍の取扱を minimal handling に変更してからも、菌数は前と変わらなかった。また、この施設は *St. aureus*, *St. epidermidis*, Enteric gram negative bacteria も他に比較して多かった。この施設で菌数が多かった理由は不明である。

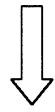
総好気性菌数, *St. aureus*, Enteric gram negative bacteria, GBCが他の施設に比して有意に少なかった施設は、母乳保育が徹底しており、沐浴を全廃している施設であった。

今後多施設共同研究を進め、沐浴をはじめ皮膚の一般的ケア、臍帯の取扱について一定の指針を得たいと考える。



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

最近の新生児医療の進歩はめざましく、新生児死亡率は世界最低のレベルに達し、後遺症も減少した。しかしながら、新生児医療においてまだ未解決の問題も多く、また、新生児の生存率の向上に伴って、新しい問題も出現してきた。そこで、これらの問題を解決し、新生児医療の一層の向上を目的として、昭和 61 年に新しく「新生児管理における諸問題の総合的研究」研究班が組織され、研究が進められている。

本研究班では、Ⅰ.新生児乳児のビタミン K 欠乏症の予防に関する研究、Ⅱ.新生児の栄養代謝に関する研究、Ⅲ.核黄疸の予防に関する研究、Ⅳ.新生児の循環適応に関する研究、Ⅴ.NICU 退院児のホームケアシステムに関する研究、Ⅵ.新生児の呼吸管理に関する研究、Ⅶ.新生児の頭蓋内出血に関する研究、Ⅷ.新生児の感染症に関する研究、Ⅷ.未熟児網膜症の予防に関する研究、Ⅸ.周産期低酸素症の予防に関する研究、Ⅹ.健康新生児の管理に関する研究の 11 のテーマについての研究が行われている。