

# 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

最近の新生児学の進歩、新生児医療の改善により、わが国の新生児死亡率は世界最低のレベルに達した。新生児期は脳障害や感覚器障害をおこしやすく、これら神経学的後遺症は近年著しく低下したとはいえ、依然として大きな問題である。心身障害予防のために新生児期は非常に大切な時期である。また、新生児の生存例の増加に伴って、新しい問題も出現してきた。新生児医療におけるいろいろな問題を解決し、新生児医療の一層の向上を目的として昭和61年に厚生省心身障害研究費による「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、研究が進められてきたが、本年度3年を経過し、大きな成果を挙げることが出来たと信ずる。

本研究では、I. 新生児乳児のビタミンK欠乏症に関する研究、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テーマについて研究が行われた。

### 計画と成績の概要

#### I. 新生児・乳児のビタミンK欠乏性出血症の予防に関する研究 (分担研究者 埴嘉之)

##### (1) VK依存性因子

VK欠乏性出血症が母乳栄養児に多い原因の一つとして、母乳中に多量に含まれるオレイン酸、リノール酸などの不飽和脂肪酸の酸化物が肝細胞からのプロトロンビン分泌を抑制することが考えられた。新しいVK依存性凝固因子としてプロテインC (PC)、プロテインS (PS)が注目されているが、これらはビタミンK投与を受けた新生児でも成人に比較して低値であり、さらにVK欠乏症では著しく低く、VK投与によるPCとPSの上昇は少なかった。

##### (2) 母体へのVK投与と児のVK依存凝固因子

VKの胎盤通過は不良であることが知られているが、母親に分娩の7日前からVKを服用させると新生児のトロンボテスト値が上昇することが判明した。しかし、分娩当日陣痛が始まってからVKを内服させても新生児に対する効果は明らかではなかった。同様に分娩の約10日前から母親にVKを投与すると、臍帯血のVK濃度は低値ではあるが非投与群より高く、VKはある程度胎盤を通過するものと考えられた。

##### (3) 母乳中のVK

母乳中のVK濃度は、前乳よりも後乳のほうが高く、哺乳量の少ない児ではVK不足に陥る可能性が考えられる。このことはVK欠乏症の患児は体重増加が不良であるという報告と符合するものである。分娩前から妊婦にVKを経口投与することで分娩後の母乳中のVK濃度を高くすることができた。

また、母親にVKを与えた場合も母乳中のVK濃度は上昇するが、VK<sub>1</sub>よりもVK<sub>2</sub>（MK4）の方が上昇が著明であった。母親に対するVKの補給をより自然な形で行うために、母親にVK含有量の高い納豆をたべさせ、乳汁中のVK濃度を測定したところ、その増量を認めた。今後、母乳栄養児の母親に対する食事指導が重要と思われた。

#### (4) 早期新生児期のVK吸収能

新生児は腸管からのVK吸収は不良であるが、特に出生当日は劣っていることが証明された。したがって、VKの経口投与は哺乳の確立した後に開始することが適当と考えられた。VK欠乏症では血中の各種遊離脂肪酸、総コレステロール、中性脂肪、磷脂質はいずれも高く、その原因は胆汁鬱滞に基づく血中への逆流によると考えられた。このことはVK欠乏症の病因として胆汁鬱滞によるVKの吸収障害が関係することを示唆するものである。正常新生児は母乳主体の栄養の場合は $10.4 \pm 1.7 \mu\text{g}$ 、人工主体の栄養の場合は $18.4 \pm 3.1 \mu\text{g}$ のVKを摂取しており、早期新生児期におけるVKの最小必要量は1日約 $2 \mu\text{g}$ と算出された。

#### (5) 疫学調査

長崎県での調査によると、1974～1987年に、原因不明の急性頭蓋内出血、慢性硬膜下出血の乳児例がVK予防投与の普及と平行して減少した。これらの症例の発症にはVK欠乏も関わっていた可能性が考えられた。厚生省人口動態統計を用いて乳児期の脳血管疾患による死亡を検討したところ、生後4週～2カ月の死亡が多いが、昭和56年以降減少していることが注目された。

#### (6) 地域における予防投与

静岡県での調査では、産科退院前のヘパラスチン検査で、55,513例中3,068例が低値を示し、VKの投与を受けた。そして、1カ月のときにはその1.93%、VKの投与を必要としなかったものの0.52%がヘパラスチン検査でVK欠乏と判定された。神奈川県では分娩施設の89.8%がVKの予防投与を行っており、県内出生数の92.2%が予防投与を受けていると推定された。東京都立病産院6施設では昭和59.9～63.9の4年間に正常成熟新生児23,740例にVK予防投与を行った結果、乳児VK欠乏症は発生せず、新生児出血性疾患も7例認めただけであった。特に副作用はみられなかった。

#### (7) 第3回全国調査成績

昭和60.7.1より63.6.30までの3年間に特発性VK欠乏症129例、2次性VK欠乏症28例、ニアミス例18例が報告された。特発性VK欠乏症は年間43例となり、アンケートに対する解答率を勘案して本症の罹患率は出生10万に対して4.3と算出され、昭和53～55年と比べて23.9%に減ったことになる。このような減少はVK予防投与の普及によるものと考えられるが、報告例の中にはVK予防投与にもかかわらず発症している例があり、注目された。

#### (8) 乳児VK欠乏症の予防

生後哺乳の確立したのを確認した後、生後1週（産科退院時）、および生後1カ月にそれぞれVK<sub>2</sub>シロップ1ml（VK2mg）を経口投与する（ただし、第1回目の投与は蒸留水で10倍に薄める）ことが勧められる。

#### (9) 新生児出血性疾患（新生児メレナ）の予防

上記の生後第1回目のVK投与の効果が期待される。ただし、VK投与の実際的方法に関しては今後関係の機関や団体との協議が必要である。

## II. 新生児の栄養代謝に関する研究 (分担研究者 奥山和夫)

### (1) 未熟児栄養における糖質利用能に関する研究

— グルコースポリマー経口負荷による血糖およびインスリン分泌能ならびにグルコースポリマー強化人乳哺育児のエネルギー出納について —

低出生体重児に短鎖グルコースポリマーを経口負荷して耐糖試験を行い、グルコース負荷と同程度の血糖上昇がみられた。そこで、短鎖グルコースポリマー強化人乳を用いて低出生体重児を哺育したところ、コントロール群と比較して糖質由来のエネルギーが吸収量、吸収率ともに高く、1日体重増加も多かった。また、尿中排泄窒素および尿素窒素はコントロールより低く、短鎖グルコースポリマーの添加は蛋白質異化を抑制することが示唆された。

### (2) 組織カルニチンよりみた新生仔家兎における脂肪栄養代謝

新生仔家兎を用いてカルニチン欠乏低栄養、カルニチン非欠乏低栄養群を作り、血清NEFA、ケトン体、組織カルニチンを測定し、正常対照群と比較した。その結果、低栄養状態では脂肪の $\beta$ 酸化が活発になっており、この傾向はカルニチンを添加したときに一層強くなることが明らかにされた。また、低栄養状態ではカルニチンはエネルギーを必要とする心臓のような重要臓器に集められ、エネルギー源として脂肪をより多く利用していると考えられた。

### (3) 新生児のビタミンE栄養評価

極小未熟児でも赤血球内のビタミンE含有量は成人に匹敵することをすでに報告したが、これは新生児赤血球が酸化的溶血を起こしやすいのと相反する結果である。そこで、赤血球膜の易酸化性をアゾ色素を用いて検討した。その結果は、成人赤血球膜および臍帯血赤血球膜はビタミンEを含有する間は酸素吸収は緩やかで差がなかったが、臍帯血赤血球膜はビタミンEが酸化されてしまうと酸素吸収は急激に促進された。すなわち、臍帯血のほうが酸化的障害に弱く、その原因は臍帯血赤血球膜の不飽和脂肪酸の量が多いためと考えられた。

### (4) 母乳中の活性型ビタミンD含有量—経日的変化—

母乳中の25-DH-Dと1, 25-(OH)<sub>2</sub>-D濃度を経時的に測定したところ、成熟児を生んだ母親の母乳に比し、未熟児を生んだ母親の母乳のほうが有意に高かった。母乳中の活性型ビタミンDの量は母乳中の固形成分量および脂肪量と関係がなく、また血液中のビタミンD濃度とも相関が認められなかったことから、ビタミンDの母乳中への移行には何らかのactiveな機構があると考えられた。

### (5) 未熟児におけるCa・Pの必要量に関する研究

母乳栄養中の超未熟児におけるP欠乏を予防する目的で、10~15mg/kg/dayのPを投与したが、低P血症、尿中Ca排泄の高値を防ぐのに十分な効果は得られなかった。一方、未熟児用の粉乳を用いて混合栄養にした群ではP欠乏の程度は軽く、現時点では、P、Ca投与の煩雑さを考えると、調整粉乳投与によって混合栄養にするのがもっとも現実的と思われた。

### (6) 極小未熟児のエネルギー源としての中鎖脂肪投与の検討

— 中鎖脂肪投与児と未投与児の尿中Dicarboxylic acidの比較 — 中鎖脂肪(MCT)は極小未熟児でも良好に吸収利用されるが、MCTは体内で $\omega$ 酸化を受けやすく、ジカルボン酸尿症を呈することが知られている。そこで、MCTを3g/kg/day投与して、尿中へのジカルボン酸排泄量を調べたところ、MCT投与群に有意の高値を認めた。しかし、ジカルボン酸としての尿中への損失は0.3%とわずかであり、酸血症などの副作用も認められず、エネルギー源として十分利用できると思われた。

た。

### (7) 未熟児母乳栄養児におけるエネルギー、蛋白代謝に関する基礎的研究

超未熟児のエネルギー代謝と蛋白代謝を母乳栄養児について経時的に検討した。エネルギー摂取量と利用の内訳を調べたところでは、生後2カ月のときにはエネルギー蓄積量は摂取量の約40%であったが、4カ月時では約24%に減少しており、これはエネルギー消費量の増加によるものと考えられた。体重増加とその構成成分の推移を胎児と比較すると、蛋白の蓄積はいずれの時期でも不良であった。4カ月ときに蛋白強化母乳で哺育してみたところ、体重の著明な増加と蛋白蓄積の増加がみられた。母乳栄養の超未熟児は生後3カ月までcatch up growthが認められなかったが、その原因は生後2カ月の時点では蛋白の不足が、生後4カ月のときには蛋白とともにエネルギー不足が考えられた。

## Ⅲ. 核黄疸の予防に関する研究 (分担研究者 大西鐘壽)

核黄疸予防のために基礎的、臨床的研究を行なった。

### (1) 核黄疸の発症原因・機構

#### 1. 脳側の問題

Gunn ラットの小脳における核黄疸の臨界期を明らかにするため、ブコロームを生後7, 11, 15, 21日に皮下投与した。投与24時間後の小脳ビリルビン濃度は15日齢で有意に上昇し、内顆粒細胞層に限局性黄染が認められた。以上より、小脳における臨界期は生後15日齢前後と考えられた。また、限局性黄染に関与し、小脳に特徴的に存在する30 kDa と31 kDa のビリルビン結合蛋白が証明された。

Gunn ラットとSD ラットの小脳グングリオシドの組成について2週齢と8週齢で比較検討した。2週齢では両系統のラットではGM<sub>3</sub> は約8%であり、Gunn ラットのGM<sub>1</sub> 量は対照のSD ラットの半分以下であった。8週齢のSD ラットとSD ラットのGM<sub>3</sub> 量は総グングリオシドのそれぞれ1%, 14.4%であった。

#### 2. 血液側の問題

妊娠30週に母親の血液型と間接クームス検査を施行し、間接クームス陽性の場合には不規則抗体の検査と出生時臍帯血の直接クームス検査を施行した。間接クームス陽性者81例(2.3%) 中直接クームス陽性者は15例であり、このうち10例が出生後交換輸血か光線療法の治療を受けた。妊婦の type and screen 検査は核黄疸予防の面から考えて、是非施行すべき検査と考えられた。

ヒト血清アルブミンは、N末端より34番目に1個のSH基をもつメルカプトアルブミン(HMA)およびシステイン、グルタチオンなどとS-S結合したノンメルカプトアルブミン(HNA)などの混合物である。中性pHにおいて、HSAはN→B転移を示すが、2次構造変化が殆どないこと、ビリルビンに対する親和性はHMAよりもHNAの方が大で発達的にはHNAの占める割合が年齢とともに増加すること、NMRを用いてHSAの動的構造変化を調べるとN→B転移により「分子の構造のゆらぎ」が増加することを見出した。

ペルオキシダーゼ法による血清unbound bilirubin の測定は検体中にアスコルビン酸が混在すると実際よりも低く測定される。そこで、アスコルビン酸オキシダーゼを添加すると、1単位ではアスコルビン酸が10 g/ml以下であればその影響を10%以内に、2単位ではアスコルビン酸が30 g/ml以下であればその影響を10%以内にすることができた。これより、点滴静注を受けている症例ではアスコルビン酸オキシダーゼを添加して測定するのがよいと思われた。

高ビリルビン血症を呈した低出生体重児の5年後の予後調査を施行した。unbound bilirubin (UB) 値は、後遺症群や死亡群で高値を示したが、低出生体重や合併疾患そのものによる予後への影響と高UB 値によるそれとを区別することは難しく、UB 値のみを核黄疸の指標にすることは困難であると結論した。

## (2) 核黄疸の発症予防法としての光線療法

### 1. 臨床的検討

光線療法中における体位変換の血清ビリルビン濃度に及ぼす効果について検討した。その結果、体位交換群と非交換群で血清ビリルビン値に有意差を認めず、光線療法中の体位交換の有効性は証明出来なかった。

green light の光線療法の有効性、安全性を臨床面より検討した。blue-white light の光線療法をした例を対照群として比較すると、血清総ビリルビン値の24時間後の濃度低下および低下率は同等またはそれ以上であり、体重・頭囲増加率、核黄疸、bronze baby、死亡、CP、MR、ROP発症に有意差を認めなかった。

### 2. 基礎的検討

光増感物質や薬物共存下におけるビリルビンの光化学反応とそれに影響を及ぼす光源に関する *in vitro* の研究を行なった。blue-white light ではリポフラビンを添加すると活性酸素の産生が著しく高まり、green light ではその作用が弱いことより、green light はより安全な光源と考えられた。活性酸素の処理機構はビリルビン自体が酸化されることにより行なわれていた。テオフィリンを添加するとビリルビンの酸化反応は促進することにより、光増感物質の共存下でテオフィリンは非常に危険な薬物と考えられた。

## IV. 新生児に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

妊娠満期 (21日) と妊娠19日のラットにインドメサシンまたはベーターメサゾンを投与し、形態学的に胎仔の動脈管収縮作用を検討した。インドメサシンまたはベーターメサゾンの単独投与の効果は軽度であるが、その両者を併用すると1時間から8時間にわたる、非常に強い収縮作用が認められた。以上より、インドメサシンとベーターメサゾンの併用療法が未熟児動脈管開存の治療効果の向上に役立つものと考えられた。

### (2) 臨床的研究

サーファクタント補充療法を行なった児を、経過中動脈管開存を認めた群と認めなかった群 (対照群) に分けパルスドップラー法により左心機能を測定した。PDA(+)群では生後36, 48時間に対照群に比べ左心拍出量が有意に増加するが、体血管抵抗も同時に低下することにより、これはPDA を介する左右短絡によるものと考えられた。左心拍出量が異常高値を呈した2例はメフェナム酸が無効で外科的結紮術を施行したことより、左心拍出量の測定は外科的治療の適応を決める1つの指標になると考えられた。

パルスドップラー心断層エコーを用いて、メフェナム酸投与前後の動脈管の形態および左肺動脈内の血流波形を経時的に追跡した。メフェナム酸投与による動脈管閉鎖の過程は、成熟児の自然閉鎖過程と同様であった。また、形態的な動脈管の狭小化の程度と左肺動脈の拡張期最高流速との間には有

意な関連性があった。動脈管の形態と流速測定は“血行動態上有意な動脈管”の判定に臨床有用であることが示唆された。

メラシリコン人工肺を用い、V-A方式で3例にECMOを導入したが、2例が死亡した。方法論も含めた基礎的データの集積が必要であり、臨床応用に関してはさらに慎重な検討を要すると考えられた。

健康乳児と肺動脈狭窄例の体表面mapによる心室興奮伝導伝播過程について検討した。健康乳児は、加齢とともにQRSmapは右方移動パターンから左方移動パターンに変化し、最大電位の総和も減少したが、肺動脈狭窄のQRSmapは特徴的な像を呈し、最大電位の総和も年齢相当の小児より大きかった。以上より、体表面電位図は病的右室肥大と生理的右室肥大の鑑別に有用であると考えられた。

新生児、未熟児の心拍の時間的変動を周波数解析法を用いて検討した。成人は、low frequency peak (LFP)と呼吸周期に一致したhigh frequency peak (HFP)の2つのpeakを認めたが、新生児はLFPのみ認められた。重症中枢神経障害例や在胎週数34週以下の未熟児においてはLFPが認められなかった。この解析法は自律神経系の関与を客観的に評価する方法として期待される。

大血管転位に対するJatene法(J法)とMustard法(M法)の術後の心パフォーマンス指標を比較検討した。M法群の体循環を司る心室(解剖学的右室)の収縮能はJ法群や正常群に比べ有意に低下していた。このことより、右室は体循環心室としての適応に限界があることが示唆された。

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

NICUの長期入院児および障害を有して退院する児の実態を調査し、本邦における望ましいシステムとは何かを検討し、その基本構想を提言することを目的として研究が行なわれた。

各々の施設における経験から小児在宅酸素療法の適応基準を、1) 安定した呼吸循環状態が維持できること 2) 安定した栄養状態が維持できること 3) 家族の自発的な協力が得られること 4) 緊急連絡体制が確立できること を主要項目として作成し報告した。成人と異なり自力で異常を告げることのできない幼児・児童においてはホームモニターの併用が必要であり、パルスオキシメーターの有用性が認められたが、ホームモニターに関しては保健制度上の経済的保証や機器の補修点検などにまだ多くの問題が残されていることが指摘された。

重症心身障害児のホームケアに関して11例の母親にインタビューし、母親が望んでいるのは、1) 家庭の事情などの際に少しでも自由な時間が取れるための障害児保育所、2) 救急の際の受け入れ病院であることを指摘した。

新生児期より神経障害が明らかな58例について検討した結果、47例に再入院の既往がありそのうち21例は家庭の事情によるものであった。また、大半50家庭が核家族であった。この結果から、ホームケアの家族の経済的、物理的、精神的なサポートとしてホームヘルパーの派遣などの地域および行政からの援助が重要であることを指摘した。

NICUと小児医療機関の間を埋め、ホームケアシステムに医療の流れを発展させる具体的な提言として、既成の医療機関ではカバーしきれない、24時間緊急体制、再入院受け入れ体制、家族指導、訪問看護体制、長期集中治療体制、さらに障害児保育・訓練・リハビリが可能な中間施設としての発達養育センター設立の必要性を説き、その構想をまとめた。

## VI. 新生児の呼吸管理に関する研究 (分担研究者 藤原哲郎)

人工換気中の極小未熟児の気道吸引液の顆粒球特異的エラスターゼ、 $\alpha_1$ -AT、 $\alpha_2$ -MG、フィブロネクチン、アルブミンを経時的に測定した。慢性肺疾患群ではフィブロネクチンの増加が認められ、エラスターゼ値は扁平上皮化成に遅れて増加する傾向があった。気道吸引液の細胞診と共に、生化学的マーカーは慢性肺疾患の予知あるいは病態解明に重要な意味を持つと思われた。

モノクロナール抗体を用いたサンドイッチEIA法に基づいたキットで、RDSの気道吸引液についてSP-Aを経時的に測定した結果、本法はRDSの診断の臨床検査として優れていることが示めされた。

サーファクタント補充療法を受けたRDSおよび対照群の気道吸引液について経時的にSP-A、SP-B、-C、飽和レシチンとstable microbubble rating (SMR)を測定した。これらサーファクタントのマーカーの動態から、経気道的に補充したサーファクタントは児による内因性サーファクタントが作られ、分泌されるまで十分肺機能の維持に関与していることが示唆された。

幼若ウサギの摘出気管、肺動脈モデルを用いて気道系平滑筋弛緩物質 (Epithelium derived relaxing factor, EDRF) に対する酸素、ロイコトリエン ( $LC_4$ )、トロンボキサン (TBx) の影響を検討した。肺動脈EDRFは酸素3日間投与によって消失したが、気管EDRFは影響を受けず、 $LC_4$ 、TBxの影響を受けなかった。これらの結果は人工換気療法中の新生児の気道吸引液に検出される $LC_4$ 、TBx、EDRFと新生児の人工換気中に見られる喘息様発作との因果関係を研究する上に重要であると考えられた。

61年度に報告した呼吸インピーダンス測定装置を用いて、ウサギの摘出肺について呼吸インピーダンスの解析を行なった。オシレーション波形として広帯域の周波数成分を含むランダム矩形波を用い、また信号処理方式に時系列処理方式を採用しているため、測定時間の短縮と周波数分解能の向上が得られた。その結果は従来報告されているウサギの肺コンプライアンスと肺気流抵抗の測定値と一致した。

サーファクタント欠乏モデルについてHummingbirdによるHFO単独換気法、InfantstarによるHFO単独換気法、HummingbirdによるHFOをCMVに重層した換気法、Infantstarで呼気のみHFOを重ねた換気法、infantstarによるCMV単独換気法の5種類の換気法を比較検討した。前2種類のHFO単独換気法が優れていることが判明した。これらの換気法では平均気道内圧が肺のcollapsing pressureよりも常に高く保たれているため、肺の虚脱が防止されていた。

極小未熟児では出生直後よりPDAを介しての左右短絡がみられるが、88%は24時間以内に自然閉鎖し、また呼吸障害の重症度と関係なく自然閉鎖するものが多いという結果であった。

## VII. 新生児の頭蓋内出血に関する研究 (分担研究 竹内 徹)

### (1) 新生児頭蓋内出血に関する全国的調査と集計およびその解析

疾患の重要性と全国的な疫学調査の不足から、今回の調査を行ない、新生児頭蓋内出血実態調査報告書を作成した。

臨床症状のないものでも24.6%に出血がみられ、頭部超音波断層法やCTなどの画像診断が、有用であった。臨床症状と予後との関係では、頭蓋内出血に伴う中枢神経抑制症状が、生命予後および神経学的予後不良の因子であり、痙攣、四肢麻痺も神経学的予後にとって不良な徴候であることが確認

された。

早期新生児期に頭蓋内出血を発症した成熟児は、クモ膜下出血が多く(56.1%)、仮死を伴わない原発性のは軽症で予後良好であり、脳室拡大と実質内出血を伴う脳室内出血は、早産児の場合同様予後不良であった。臨床症状では、痙攣は他の症状よりかなり経過した状態を反映する症状であることが示唆された。また、予後を悪化させる因子は、仮死、脳室拡大を伴う脳室内出血、意識障害、痙攣、人工換気、シャント施行があげられる。

### (2) 極小未熟児の脳室内出血に関する前方視的共同研究

極小未熟児の脳室内出血(IVH)の発症と重症化する因子について、統一された調査法によって prospective な検討を行なった。IVH 発症群は在胎週数、出生体重とも低い群に多く、発症頻度は 37.7%、生後 72 時間以内にほとんど全員が発症し、58.1%が生後 24 時間以内に発症しさらにそのうちの 63.9%が生後 8 時間以内であり、本症が出産をめぐる時期に限定された問題であることが判明した。また、IVH 群の方が生後 24 時間以内の酸素投与濃度が高く、換気状態が不十分であることが明らかとなった。極小未熟児の中でも、超未熟児ではより未熟なものほど IVH のリスクが高く、発症時期は非常に早期であった。

### (3) 個別研究

#### 1) 脳室内出血の発生状態

超音波装置による持続的モニタリングによって 2 例の脳室内出血が発生する瞬間を映像にとらえた。出血発生の因子として瞬時に起こる血圧の変動よりも、持続する血圧上昇が重要と考えられた。

#### 2) 新生児頭蓋内出血に対するフェノバルビタール(PB)療法の検討

成熟新生児の頭蓋内出血例に対し、鎮痙および痙攣予防の目的で PB 静注療法を検討した。初回静注後 6 時間前後で血圧が低下するが、一過性でその後回復することが判明した。抗痙攣作用から予後を考慮すれば、有効な治療法と考えられた。

### (4) 基礎的研究

#### 1) 未熟児の脳室上衣下出血

剖検例で脳血管に造影剤注入を行ない、脳室上衣下出血部を検討し、静脈より注入した造影剤のみ漏出したことにより静脈性出血であると結論した。

#### 2) 脳室上衣下胚層の免疫組織学的研究

抗ウサギ血管 IV 型コラーゲン抗体を用いた免疫組織化学的染色法で、胎児脳の脳室上衣下胚層を染色し、血管の分布を検討した。脳室上衣下直下と中心部の血管の太さ、分布および新生状態が胎齢により異なっていた。

## VII. 新生児の感染症に関する研究(分担研究 柴田 隆)

### (1) 新生児感染症の迅速診断法の確立に関する研究

人工換気中の胸部 X 線写真と並行して APR-Sc を測定し、合併感染症の早期診断と発症予測、胸部 X 線異常陰影の鑑別に極めて有効であることが確認された。

### (2) 新生児感染症の発達薬理学的研究

新しい抗生物質である imipenem/cilastation の静注例で腸内細菌叢の変動について検討した。8 例中 3 例に投与中でもビフィズス菌が検出されており、6 例で腸内グラム陰性桿菌の菌数が減少しない

し検出限界以下となった報告した。

### (3) 新生児感染症の免疫学的治療に関する研究

わが国の主要新生児施設での新生児感染症に対する免疫学的治療の実態についてアンケート調査を行なった。現時点でも、超極小未熟児では肺炎、敗血症、髄膜炎などの重症感染症の合併の見られる例があり、死亡例も多いことが判明した。免疫学的療法の適応は新生児重症感染症とする施設が85.6%をしめ、検査所見の指標ではCRP、白血球数、血小板数が用いられていた。

新生児感染症例の交換輸血についての検討では超未熟児例では予後不良であり、止血凝固異常を早期に知ることの重要性が報告された。

### (4) 新生児のエンテロウィルス感染症に関する研究

新生児エンテロウィルス感染症と診断された母体、とくに母乳中の抗体とその挙動について検討した。中和抗体ないしIgG抗体はいずれも母体血で有意に上昇しており、母児同時感染を示唆した。

### (5) 新生児の産道感染症の諸問題に関する研究

早産予防のために妊娠中期にクラミジア・トリコモナスのマス・スクリーニングをする必要性は、PROM、早産例の妊婦子宮頸管より抗原が検出されたのは、早産の1例のみでありIgG抗体保有率も通常の妊婦とほとんど同じであったことより、否定的であると考えられた。

### (6) NICUにおける母子相互作用を中心とした感染予防対策に関する研究

家族入室面会前後の院内細菌感染症発生の動向を調べると、未熟児室やNICUの中で守るべき基本的な感染予防対策が確実に実行されているならば、家族入室面会を行なっても細菌感染症は増加しなかったことが判明した。インフルエンザ流行期に入室面会した家族とその児よりインフルエンザウィルスは検出されなかった。また過去8年間に未熟児室でみられたウィルス感染症例の多くは入院時すでにウィルス感染の症状を有していたか、あるいはその潜伏期にあった。

### (7) NICUにおける施設・設備を中心とした感染予防対策に関する研究

感染予防に十分配慮されたNICUで、しかも保育器を大型医療機器用のホルマリンガス消毒庫を用い、週1回の割合で消毒して用いると、7日以上人工換気を行なった超極小未熟児の感染症159例中6例であり、過去に報告された頻度よりもはるかに少なく、NICUにおける感染予防の重要性が明らかとなった。

## 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)

未熟児網膜症の予防を目的として、産科学、小児科学、眼科学のそれぞれの立場から、網膜症重症度と臨床要因との関係、重症例における臨床要因と眼科的経過、治療について研究が行なわれた。

3施設共同研究の結果、1) 未熟児網膜症重症度と臨床要因との関係については、児自身の要因として、性、在胎週数、RDSが、管理上の要因としては、入院前挿管、日齢27での酸素投与、PDA、交換輸血、脳室内出血の有無が重要であった。2) 未熟児網膜症重症例における臨床要因と眼科的経過、治療については、全例が在胎27週未満、II型で、診断時期は修正34、35週と短期間に集中しており、早期治療のためには初回眼底検査を遅くとも修正33週前までに行なうべきであると考えられた。

出生早期の酸素投与方法と未熟児網膜症の予防的効果について検討し、分娩室および搬送中の $PO_2$ のコントロールを確実にすることにより、重症化の危険の高い超未熟児において未熟児網膜症が減少したと報告した。

妊娠ヒツジ、ヤギを用いて母体酸素投与と未熟児網膜症発症の関連性について検討し、1) 子宮内胎仔へ酸素投与した場合、胎仔のPaO<sub>2</sub> 値および酸素飽和度は著しく増加した。2) 母獣に純酸素を投与した場合、母獣のPaO<sub>2</sub> 値は著しく上昇するが、胎仔のPaO<sub>2</sub> 値に有意の増加はみられなかったと報告した。このことから、妊娠中や分娩時に母体に酸素を投与しても、過剰な酸素が胎仔組織に運搬されることは少なく、未熟児網膜症の発症には関連性が無いことを示唆した。

幼若ビーグル犬を用い、ヒト重症網膜症の実験モデルの研究を行なった。重症例では後極部を含めた広い範囲に血管新生、網膜硝子体出血を認め、一部に繊維組織や網膜変性を残したが、Flower らのような癍痕形成や網膜剥離はおきなかった。顕微鏡的観察ではI型コラーゲンと思われる周期を有する繊維を多数認めたと報告した。

未熟児網膜症の発生、進行とPaCO<sub>2</sub> との関係について臨床的、実験的研究を行なった。幼若猫の血管血流量を水素クリアランス法で測定し、網膜血管直上、血管から離れた部位、周辺部無血管帯での測定値を報告した。また、統計学的検討では、未熟児網膜症の発生、進行とPaO<sub>2</sub> 最低値およびPaCO<sub>2</sub> 最高値との有為な相関関係を認めた。重回帰分析ではPaCO<sub>2</sub> はその高値とともに低値もまた未熟児網膜症の発生、進行に関与することが推定された。

#### X. 周産期低酸素症の予防に関する研究 (分担研究者 前田一雄)

胎児血行動態、特に胎児脳動脈ドプラ波形と低酸素症の関連について検討し、これに及ぼす種々の要因の影響を研究した。また、確率密度図を用い、胎児の一拍毎の心拍数変動を基準化し確率として捉えて記述することにより、正常胎児の心拍数制御の変化や個体間の異なりを定量的に解析することを可能とした。

IUGRにおける低酸素症に着目し、本症における発育因子の検討とともにヘパリン-マルトース療法の有効なことを研究し、その作用機序として胎盤の微小循環の改善の他にIGF-1を介した作用も考えられると報告した。

胎児低酸素症に対する妊娠中の予防対策を、胎動図に記録される胎児安静期間から検討し、酸素療法を試み、潜在胎児仮死治療の可能性があると認めた。

妊娠時における種々の母体疾患、特に心疾患合併妊娠および妊娠中毒症の胎児への影響を検討した。また、胎児採血による胎児血液ガス値がアシドーシスまたは低酸素血症を呈すると臍帯動脈、下行大動脈PI値が高値を、中大脳動脈PI値が低下し、脳への血流が増加していると述べた。

新生児低酸素症の定量化のため赤外線によるスペクトロスコピーを開発し、基礎的検討を行なってその有用性を報告した。

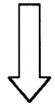
胎動心拍図の臨床応用により潜在胎児仮死を診断し、胎児心拍図のコンピューター診断、特に陣痛を除外した方法を検討した。胎児監視施行による脳性麻痺発症率の減少や、潜在胎児仮死例の入院加療による帝王切開の減少を報告するなど、IUGRの管理を確立し、総合的妊娠分娩管理が周産期低酸素症予防に有用であると述べた。

#### IX. 健康新生児の管理に関する研究 (分担研究者 山内逸郎)

生後24時間以内の母乳の授乳回数が新生児期、乳児期に及ぼす影響を検討し、早期頻回哺乳がその後の新生児期の哺乳量、黄疸の強度、胎便排出、体重増加に好結果をもたらすと報告した。

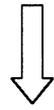
不顕性感染によるエンテロウイルス中和抗体価を母体血、臍帯血、母乳についてペア検体で測定した。その結果、母乳中の抗体価が母体血と同等またはそれ以上となる検体が認められ、このことは初乳授乳の重要性の証であると考えられた。

成熟児未熟児57例について臍帯動静脈を病理学的に検討したところ、臍カテーテルを挿入していない症例にも動脈炎、静脈炎の所見がみられた。臍そのものが新生児における細菌の侵入門戸であることが示唆され、臍帯のケアを軽視できないことが認識された。



## 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

最近の新生児学の進歩,新生児医療の改善により,わが国の新生児死亡率は世界最低のレベルに達した。新生児期は脳障害や感覚器障害をおこしやすく,これら神経学的後遺症は近年著しく低下したとはいえ,依然として大きな問題である。心身障害予防のために新生児期は非常に大切な時期である。また,新生児の生存例の増加に伴って,新しい問題も出現してきた。新生児医療におけるいろいろな問題を解決し,新生児医療の一層の向上を目的として昭和61年に厚生省心身障害研究費による「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,研究が進められてきたが,本年度3年を経過し,大きな成果を挙げる事が出来たと信ずる。

本研究では,1.新生児乳児のビタミンK欠乏症に関する研究, .新生児の栄養代謝に関する研究, .核黄疸の予防に関する研究, .新生児の循環適応に関する研究, .NICU退院児のホームケアシステムに関する研究, .新生児の呼吸管理に関する研究, .新生児の頭蓋内出血に関する研究, .新生児の感染症に関する研究, .未熟児網膜症の予防に関する研究, .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テーマについて研究が行われた。