

新生児期の疾患とケアに関する研究

総括研究報告

主任研究者 小川 雄之亮

要約：新生児期に特有な疾患は、発症機序が不明であったり、治療やケアの確立されていないものがある。また、ケアに際して不可欠の資料である、胎児・新生児の発育値については、かなりの変化がみとめられるものの、ここ10年以上改訂されないままとなっている。このような新生児の医療とケア上の問題点を一つずつ解決することを目的に、在胎別出生時体格基準値、栄養別乳児発育基準値、極低出生体重児発育基準値、早産児成熟度判定基準作成などを検討する「胎児・新生児の発育に関する研究」、ハイリスク児の水平感染防止対策、合併症妊婦から出生した児の管理、薬物服用妊婦から出生した児の管理などを検討する「ハイリスク新生児の管理に関する研究」、早産低出生体重児で最も問題となる疾患の一つである脳室周囲白質軟化症について検討する「脳室周囲白質軟化症（PVL）の成因と治療に関する研究」、同様に予後不良の疾患である慢性肺疾患について検討する「新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究」、ハイリスク児のフォローアップで問題となる発達評価を検討する「ハイリスク新生児の発達評価に関する研究」の5分担班に分かれて研究が行われた。

見出し語：ハイリスク新生児、胎児、新生児、発育、成熟度、合併症妊婦、薬物離脱症候群、脳室周囲白質軟化症、慢性肺疾患、発達評価

I 研究計画

1. 本研究の目的

新生児期に特有な疾患には発症機序が不明であったり、治療やケアの確立されていないものがある。また、救命率は向上したが、ハイリスク児の発育を評価するための基準も未確定であり、ICD-10の導入とともに発育曲線の作成が急務となっている。少産少死の今日、救命される新生児の質の向上を目指して、医療上およびケア上の問題を一つずつ解決していくことを目的とする。

2. 本研究の実施計画

本年度からスタートした新しい研究班であり、5つの分担研究課題について研究が開始された。①胎児・新生児の発育に関する研究では、在胎別出生時体格基準値の作成を中心に、栄養別乳児発育基準値作成、極低出生体重児発育基準の作成、成熟度判定基準の作成、②ハイリスク児の管理に関する研究では、水平感染予防、合併症妊婦からの出生児の管理基準、薬物服用妊婦からの出生児の管理基準の作成、③脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究では、発症頻度調査、成因と治療法の検討、④新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究では、その発症頻度の比較と管理の検討、⑤ハイリスク児の発達評価に関する研究では、発達評価基準の作成についてそれぞれ研究が開始された。

3. 本研究の構成と組織

5名の分担研究者と、それぞれの分担研究班における5ないし9名計34名の研究協力者によって組織された。全研究者の氏名、所属、職については、巻末の研究者名簿に記載した。

II 研究経過

本年度は初年度であり、研究班組織の完成はすでに年度半ばであったが、決定後の研究への取り組みは早く、初年度としてはスムーズに研究が行われ、次年度以降の研究へつながる基礎的な成果や資料が得られた。各分担研究班ではそれぞれ複数回の分担研究班会議を開催して、研究計画と研究成果について十分な討議が行われ、また総会において各分担研究班の成果が報告され、意見の交換がなされた。

III 研究成果

1. 胎児・新生児の発育に関する研究

(分担研究者：小川 雄之亮)

胎児・新生児の発育に関して、母子保健事業の推進に必要な不可欠の緊急の課題を検討することを目的に、四つのリサーチクエスト①現在の胎児期の身体発育基準値はどうなっているのか、②栄養法の違いによって生後の発育に差はあるのか、③極低出生体重児の生後の身体発育はどうか、④成熟度の判定基準は作成できるか、に対して本年度を初年度として四つのグループに分かれ、研究が開始された。本年度は初年度であり、いずれのグループにおいても主として予備的な調査や研究が行われ、以下の如き研究成果が得られた。

1) 日本人の在胎別出生時体格基準値作成グループ

WHOの国際疾病分類第10回改訂（ICD-10）が1995年1月1日から導

入され、新生児の子宮内発育の評価にパーセンタイル値を用いることになった。しかしながら、わが国においてはパーセンタイル表示の出生時体格基準値がこれまでなく、応急対策として1985年に厚生省心身障害研究で作成されたこれまでのSD表示の基準値を急遽パーセンタイル表示に変換して暫定基準値とした。一方、現在の基準値は10年前のデータであり、とくに最近になって出生体重など身体計測値が変化していることが指摘されており、新しい発育基準値の作成が渴望されている。そこで本研究班では、1985年のデータを更新し、1995年出生例を対象とした新しい出生時体格基準値を作成すべく研究調査を開始した。

A. シミュレーションとプログラム作成

本年度は各在胎週別出生時体格基準値およびそれらのスムーズ化による子宮内胎児発育曲線作成のデータ処理のプログラム作成のため、まず1994年度東京都衛生統計から全出生児9,086例の出生時身体計測値をコンピュータに入力し、歪度、尖度を計算し、発育基準値作成のシミュレーションを行った。男女別、初産・経産別の妊娠22週から42週までの各在胎週における出生時体格基準値およびそのスムーズ化による子宮内発育曲線作成のプログラムを作成した。

B. ハイリスク判別におけるSD表示の重要性

一方、これまでのデータから、ハイリスク児の判別に10パーセンタイル未満と-1.5SD未満とどちらがより鋭かが検討され、正産子宮内発育遅延児のハイリスク判別には-1.5SD未満がより有用であることが示された。これはWHOの統計にはパーセンタイル表示が必要であるものの、臨床の実際や母子保健上はSD表示の出生時体格基準値が必要であることを示すものであり、本研究班で作成する在胎別出生時体格基準値はパーセンタイルのみでなく、SD表示も計算し公表することとした。

C. 1995年出生児についての予備調査

1995年出生例についての出生時体格計測値のデータ収集作業は、まず班員の属する10施設について行われ、得られた計463例のデータについて解析が行われた。最も問題となる妊娠週数の確認は、妊娠9～11週にエコー検査で胎児頭腎長（CRL）が計測されるものが最も正確であるとされており、このエコー検査により妊娠週が確認された例が94%を占め、きわめて正確なデータが集積された。37週未満で出生した早産児についても、エコー検査による妊娠週数の確認出来なかった例は9.5%に過ぎなかった。したがって、エコー検査で妊娠週が確認された例のみのデータを収集することで、極めて正確な発育基準値の作成が可能であることが示された。なお、実際の子宮内発育曲線作成には各週約30例のデータが必要であると試算された。

2) 栄養法別乳児発育基準値作成グループ

母乳栄養児の乳児期の身体発育はバラツキが多く、乳児健診の場などで異常と判定されたり、あるいは育児不安の原因となったりすることが多い。栄養法別の乳児発育基準値の作成が要望されている所以である。

そこで完全母乳栄養の男児100例と女児100例を全例経時的にフォローアップし、出生時、1か月、3か月、6か月、9か月および12か月の身体計測値から完全母乳栄養児の乳児発育曲線を完成させた。このデータを混合栄養・人工栄養児のそれと比較すると、母乳栄養児の体重は9

か月および12か月で有意に小さかった。この完全母乳栄養児の乳児期発育基準値は1施設における成績であるので、他の複数施設においてその検定作業が開始された。

3) 極低出生体重児の学齢期・思春期発育基準値作成グループ

これまでの別の研究班で、わが国における極低出生体重児の出生体重別生後発育基準値を検討し、10歳までの出生体重別発育基準値および発育曲線の完成をみている。

本研究班ではさらに10歳以降の極低出生体重児の成長について、二次性徴の発現や最終到達体格の調査を計画した。

本年度は予備調査として1施設の例について1981～1985年に出生した1500g未満児でフォローアップ可能であった30例を対象に行い、13歳の段階でなお小柄であること、二次性徴発現に遅れの見られる傾向のあることが示された。

4) 成熟度判定基準作成グループ

早産児、とくに在胎28週未満の超早産児の出生が増加しており、これらの例の成熟度の判定基準が問題であること、胎児の成熟促進を期待して治療した例の成熟度の判定が必要であることなどから、成熟度の判定基準について検討を開始した。

成熟度の判定にはこれまで Ballard 法や New Ballard 法が用いられているが、これらの判定法が日本人にも適応可能かを検討した。

エコー検査で妊娠週数が正確であると判定された58例（極低出生体重児15例）について、Ballard 法と New Ballard 法による成熟度の判定を比較したところ、とくに28週未満で Ballard 法の方が実際よりも在胎が進んでいると判定される傾向にあり、超早産例には New Ballard 法の方がより正確であることが示された。

また、判定時期の検討では、報告の原法と異なり、出生後24～48時間が最も相関がよいことが明らかにされた。足底長や square window などの実測値と在胎週との相関は予想された程高くなく、さらに正確な判定基準には他の実測パラメータなどが必要であることが示された。

なお、エコー検査で妊娠週数が確認された24～35週の男児9例、女児12例での検討では、在胎が短いほど New Ballard 法による判定ではやや進んだ週数に判定される傾向を示した。多胎児については十分な症例がなく、なお検討されていない。

2. ハイリスク新生児の管理に関する研究

（分担研究者：大西 鐘壽）

①ハイリスク新生児の水平感染の実態と予防対策、②膠原病などの合併症妊婦から出生した児の管理はどうあるべきか、③長期にわたって薬剤を服用した妊婦から出生した児の管理はどうあるべきか、の3つのリサーチクエストンについて研究が行われ、以下の如き研究成果が得られた。

1) ハイリスク新生児の水平感染の実態と予防対策

A. NICU におけるウイルス感染の状況

NICU におけるウイルス感染症の調査が行われ、1994年1月から1995年9月の期間に54施設で329例のウイルス感染があり9例が死亡した。ウイルスが同定されたのは75例のみであったが、エンテロウイルスが最も多かった。感染源は不明の例が多かったが、報告された中では母親やNICU入院児が多くを占めた。隔離は保育器隔離が多数を占めた。

B. 重症細菌感染症の動向と感染対策

1994年1月から1995年9月の期間中の全国77のNICUでのデータでは、404例の重症細菌感染症が登録され、生後72時間以降発症例ではMRSAが40.1%を占めた。

MRSA 感染症についての調査では、1992年1月から2年間のデータと比べて、より低体重児が中心となってきた以外に差は見られなかった。極低出生体重児の重症感染症の発症が少ないか、あるいはMRSAの保有者の率が低下して来ている施設の中では、新たに隔離室を設けたり、病棟看護婦の増員や配置変更、空調設備の改善など、大掛かりな対策変更により成功が得られている例があった。

2) 膠原病などの合併症妊婦から出生した児の管理

A. 膠原病合併母体児の予後とその管理

東京都の9施設での調査の結果は、1989年以降1995年10月までの登録例で、全身エリテマトーデス (SLE)53例、抗リン脂質抗体症候群 (APAS)9例、慢性関節リウマチ (RA)8例、シェーグレン症候群 (SJS)7例、混合性結合組織病 (MCTD)6例、強皮症 (PSS)3例、皮膚筋炎・多発性筋炎 (DM/PM)2例、分類不能1例の計85例（重複4例）が集計された。出生児の予後は、SLE、APAS、SJS 合併妊娠は PPS、DM/PM、MCTD 合併妊娠に比較して早産児、入院扱いとなった児、呼吸障害を伴った児や新生児期の経過が異常であった児の発生率が高く、周産期管理が重要であった。

B. 合併症妊婦から出生した児の新生児期の問題点

基礎疾患合併母体の分娩は104例で、総分娩数の2.1%を占めた。母体基礎疾患に直接起因する胎児死亡が1例、異常を有する新生児は7例で、適切な妊婦および周産期管理を行えば、基礎疾患合併妊婦から

出生した児の予後は良好であった。

3) 長期薬物服用妊婦から出生した児の管理

A. 抗痙攣薬、向精神薬服用妊婦から出生した新生児の管理

抗痙攣薬単剤投与は19例中11例で、バルプロ酸1200mg/日投与の母体から胎児バルプロ酸症候群が1例出生し、追跡調査で精神発達遅滞を認めた。他の例はほぼ正常の発達を示した。離脱症候群を呈し治療を要した例が4例で、いずれもフェノバルビタール (3例) かジアゼパム (1例) の投与で良好に反応した。また、母乳育児について、薬物濃度をモニタリングすることで可能となった。

向精神薬では、奇形も離脱症候群の発症も見られなかったが、児の追跡調査は出来ず、予後は不明であった。

B. 妊娠中に服用した喘息治療薬の新生児に対する影響と対策

テオフィリンは胎盤移行は大きいため、母体の血中濃度を12μg/ml以下に保つべきと報告された。β2刺激薬や吸入用ベクロメタゾンには特に安全性が高いことが明らかにされた。また、胎児の低酸素血症を防ぐ意味で、重症発作時にはブレドニゾロンの使用も妥当とされる。但し頻回の超音波、心電図による胎児モニタリングが大切である。

C. 長期薬物服用妊婦から出生した新生児の管理

1991年から1995年の5年間にNICUに入院した例の中で、妊娠中に母体疾患のため長期薬物投与例は、甲状腺機能亢進症3例、甲状腺機能低下症、癲癇、喘息、ネフローゼ、ITPが各1例で、薬物との因果関係の明かなものは、胎児ヒダントイン症候群およびロラゼパムの離脱症候群であった。母体の怠業で発症した新生児甲状腺機能亢進症を1例認めた。近産院での長期薬物服用妊婦の比率は0.35%で、いずれも新生児期に問題はなかった。

3. 脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究

（分担研究者：戸荻 創）

脳室周囲白質軟化症が生じ得た極低出生体重児に発症する脳性麻痺の主病変であることから、その実態を明らかにするとともに、成因として考えられている機序について検討することを目的に、7項目について検討し、以下の如き結果を得た。

1) 脳室周囲白質軟化症の診断基準に関する研究

本症の確定診断に用いられる磁気共鳴画像 (MRI) の判読基準を統一する作業を研究協力者全員が複数症例のMRI所見を読影することで開始した。また、汎用の画像処理ソフト NIH Image を用いて、白質病変の定量的評価を試み、本症の客観的な評価に向けての可能性が示された。

2) 脳室周囲白質軟化症の定義に関する研究

神経学的予後の明かな症例50例のエコー、CT、MRIの画像所見の分析から、本症に関する用語の分類を検討し、定義付けが行われた。超音波診断学上分類では periventricular echodensity (PVE) を1度～3度に、そして径が3mm以上の嚢胞を認める場合を cystic PVL とした。一方、CTやMRIで病変の認められるものを radiological PVL とした。また病理学的に診断されるものを pathological PVL として分類した。これらの分類により概念が統一され、本症の診断基準作成の基礎となるものと思われる。

3) 脳室周囲白質軟化における超音波診断の病理学的評価

超音波検査が反復施行された新生児剖検例50例について、超音波検査によるPVEの程度と、病理所見におけるPVLの比較検討が行われ、PVLはPVE1度で27.8%、PVE2度で41.7%、PVE3度で87.5%に認められ、PVEの程度が強いほど白質軟化が発見ことが示された。

4) 周産期における脳室周囲白質軟化症の発症危険因子

出生前の危険因子として高度変動一過性徐脈および持続性徐脈がクロースアップされ、胎児徐脈の悪影響の可能性が示唆された。また、PVL例では無呼吸発作の頻度が高いために酸素投与日数や人工換気日数が有意に長いことが認められた。

5) 脳室周囲白質軟化症のMRI所見と周産期、神経学的予後との相関
本症と診断された20例の最も長時撮像されたMRI所見をエコー診断、修正1歳時のつまり立ち可否、癲癇の有無と比較検討し、脳室周囲の少なくとも一部に正常構造が保たれているI群、脳室周囲全般に病変があるが、皮質下にはおよんでいないII群、少なくとも一部において皮質下への進展があるIII群に分類すると相関がよく特徴が顕著となることが示された。

6) 脳室周囲白質軟化症の成因

本症の15例を matched control 15例と比較検討し、出生前後の諸因子で有意なものは臍帯血BEのみで、生後72時間までは血圧変化、最高血清K値、GI療法施行、PaCO₂ ≥ 25 Torr の AUC で有意差が認められた。

7) 新生仔ラットにおける脳内 NO₂/NO₃ 測定

マイクロダイアリシス法を用いて低酸素負荷による脳内 NO₂/NO₃ を測定し、この実験系が本症における病態としての虚血負荷の検討に

も有用である可能性が示唆される結果が得られた。

4. 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究

(分担研究者: 藤村 正哲)

超低出生体重児の救命率が向上している今日において、なお大きな問題である慢性肺疾患に関して、①新生児慢性肺疾患はなお増加しているか、②慢性肺疾患の治療・管理はいかにあるべきか、のリサーチクエスチョンのもとに研究を行い、今年度は以下の成績が得られた。

1) 慢性肺疾患の疫学予備調査

初年度であるところから、班員の属する施設における患者調査を行い、平成2年度、3年度に実施された過去の成績と比較検討した。

A. 慢性肺疾患の管理方式

班員施設がわが国の NICU の代表的施設であることを反映してか、パルスオキシメータ、経皮酸素・二酸化炭素分圧測定、Nasal CPAP の使用頻度は90%以上、高頻度振動換気の使用も90%以上であった。しかしステロイド療法は約50%と前回とほとんど変わらなかった。

B. 慢性肺疾患症例調査

発症率は平成6年が26%、平成2年が25%と過去5年間で変化ないが、出生体重階層別発症率は約20%低下した。重症例は出生体重が低いほど多く、500g台では50%、900g台では17%を占めた。在宅酸素療法の頻度は約1/3と高頻度であった。

2) 慢性肺疾患の外来管理指針

外来における管理のあり方について指針を作成することを目的として、共通の診療項目と記録方式をもって前方視的に臨床研究を行うこととし、具体的内容について討議し、診療録を兼ねた調査表を作成した。

3) その他

A. 肺の虚血再灌流時における肺組織内 superoxide anion 生成

豚新生児を用いて、急性仮死負荷後100%酸素蘇生時に肺で大量の superoxide anion の生成が観察され、蘇生に用いる高濃度酸素の肺障害性について示唆が得られた。

B. 人工換気による肺損傷のデキサメゾン投与による予防

肺洗浄により肺サーファクタント欠如を作成した家兎肺にデキサメゾンを直接投与し、間欠陽圧強制人工換気4時間後の PaO₂ と肺洗浄液中の白血球数を検討し、デキサメゾン投与が肺損傷を軽減する可能性を示した。

C. 部分液体換気の肺損傷防止効果

家兎肺洗浄モデルで perfluorocarbon(FC-84) を用いて部分液体換気を実施し、換気効果と肺損傷軽減効果を病理学的に検討して、RDS モデルに対して肺損傷の少ない人工換気法であることが示唆された。

D. 気道内インターロイキン (IL-8)、顆粒球エラスターゼの検討

慢性肺疾患児の気道吸引液中の IL-8 と顆粒球エラスターゼを測定し、CLD I、II、III、V 型で高値を示すこと、高値を示す時期が型により異なることが示され、IL-8 により肺に集積した顆粒球がエラスターゼを中心とする蛋白分解酵素を放出し、肺組織のコラーゲンやエラスチンを分解することが慢性肺疾患における肺障害の一因であることが示された。

E. Nasal CPAP の効果と問題点

Nasal CPAP の各種装置と prong について、モデル肺を用いて呼吸仕事量を検討し、Nasal CPAP はコンプライアンスの低下している肺で1回換気量を増加させ、呼吸仕事量を減少させるが、各装置や prong により差のあることが示された。

F. 伏臥位可能な Nasal CPAP 回路の試作と応用

機械的陽圧人工換気からの早期離脱の目的で、簡便で伏臥位使用可能な CPAP 回路を試作した。従来よりも早期の管が可能となり、ひいては慢性肺疾患の予防や軽症化につながるなど、管理上有用と考えられた。

5. ハイリスク新生児の発達評価に関する研究

(分担研究者: 前川 喜平)

近年ハイリスク児の概念が拡大され、発達障害の可能性のある新生児をも意味するようになったことから、退院時までに行った発達評価をもとにして、神経学的発達予後の予測とその後の支援に役立つものである必要がある。そこで本年度は、従来から報告されている発達評価項目のうちで、どのような項目が発達予後と関連するか、新生児期の画像診断、脳波、聴性脳幹反応などの検査所見のうち何が発達予後と関連するかを検討し、これらをもとに発達評価基準案を作成した。

方法は2回診察法とし、診察日は早産児では予定日前後と退院時、正産児では出生後状態の落ちついた時と退院時とした。評価法は早産児用と正産児用の2種の発達評価用紙を用いて行う。判定はスコア化された各項目を解説書にしたがって採点し、総合得点により、正常、異常、疑い、の3段階で評価することとした。

IV 今後の研究方針

1. 胎児・新生児の発達に関する研究

A. 日本人の在胎別出生時体格基準値作成

①次年度は全国調査によりデータを収集し、今年度作成したプログラムを用いて在胎別、男女別、初産・経産別の出生時体格基準値およびそのスムーズ化による子宮内発育曲線を完成させる。

②第3年度は実用実験によりその検定を行う。

B. 栄養法別乳児発育基準値作成

①次年度は本年度報告された完全母乳栄養児の乳児期発育基準値の検定を全国多施設のデータを集積して行う。

②第3年度は乳児期発育曲線を完成させ、乳児健診の現場で使用してその有用性の確認を行う。

C. 極低出生体重児の発育基準値作成

①本年度の1施設における予備調査の成績を参考に、多施設のデータを集積し、10歳以降の発育基準値、発育曲線を作成するとともに、二次性徴の発現時期の調査も行う。

②第3年度は作成された発育曲線のフォローアップにおける実際の応用と検定を行う。

D. 成熟度判定基準作成

①New Ballard 法について、本年度の検討では light-for-dates、small-for-dates が少なかったことより、light-for-dates や small-for-dates の児、また多胎児についてのデータを更に集積して検討する。

②第3年度にはそれらの検討結果をふまえて、新しい判定基準法を作成させるとともに、母体ステロイドホルモン投与などにより胎児の成熟促進を行った事例について成熟度判定基準を応用し、その感度と有用性を検定する。

2. ハイリスク新生児の管理に関する研究

A. 水平感染

ウイルス感染については、ウイルス学的診断を確立する必要があるが、社会保険上の裏付けがないため困難が予想される。次年度から可能な施設で検討を行う。

MRSA については継続調査を行う。

B. 長期服薬を含む合併妊娠の母親

専門医、産科医、小児科医による統合的なカウンセリングが必要であり、そのためのマニュアル作成が必須である。次年度はそのための管理ガイドラインの作成に着手する。

3. 脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究

A. 疫学調査

MRI 画像上での定量的解析法をもとに、統一基準を用いて代表施設を中心としての正確な疫学調査を次年度に施行する。

B. 診断基準

本年度の討論をもとに、次年度に本症の診断基準を策定する。

C. 予防対策

次年度、第3年度にわたり、代表的な施設において、提示された具体的な予防対策を実施し、診断基準に基づいてその効果を評価する。

4. 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究

A. 慢性肺疾患疫学調査

来年度は1995年出生例について慢性肺疾患全国調査を行う。第3年度はその調査結果の解析とともに、1990年出生例についてのデータと比較検討を行い総括研究とする。

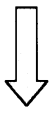
B. 慢性肺疾患の管理

前方視的共同研究として、次年度から第3年度にかけて慢性肺疾患の外来管理指針の作成を行う。

また、次年度は管理方式についても全国調査を行い、第3年度にはその調査結果の解析と総括研究を行い、提言を纏める。

5. ハイリスク新生児の発達評価に関する研究

次年度と第3年度に亘って評価基準案を実際に使用し、スコア点数の妥当性や発達予後との相関を検討し、最終的にハイリスク新生児評価基準を完成させる。



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



平成7年度厚生省心身障害研究

「新生児期の疾患とケアに関する研究」

新生児期の疾患とケアに関する研究

総括研究報告

主任研究者 小川 雄之亮

要約:新生児期に特有な疾患は、発症機序が不明であったり、治療やケアの確立されていないものがある。また、ケアに際して不可欠の資料である、胎児・新生児の発育値については、かなりの変化がみとめられるものの、ここ10年以上改訂されないままとなっている。このような新生児の医療とケア上の問題点を一つずつ解決することを目的に、在胎別出生時体格基準値、栄養別乳児発育基準値、極低出生体重児発育基準値、早産児成熟度判定基準作成などを検討する「胎児・新生児の発育に関する研究」、ハイリスク児の水平感染防止対策、合併症妊婦から出生した児の管理、薬物服用妊婦から出生した児の管理などを検討する「ハイリスク新生児の管理に関する研究」、早産低出生体重児で最も問題となる疾患の一つである脳室周囲白質軟化症について検討する「脳室周囲白質軟化症(PVL)の成因と治療に関する研究」、同様に予後不良の疾患である慢性肺疾患について検討する「新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究」、ハイリスク児のフォローアップで問題となる発達評価を検討する「ハイリスク新生児の発達評価に関する研究」の5分担班に分かれて研究が行われた。

見出し語:ハイリスク新生児、胎児、新生児、発育、成熟度、合併症妊婦、薬物離脱症候群、脳室周囲白質軟化症、慢性肺疾患、発達評価

I 研究計画

1.本研究の目的

新生児期に特有な疾患には発症機序が不明であったり、治療やケアの確立されていないものがある。また、救命率は向上したが、ハイリスク児の発育を評価するための基準も未確定であり、ICD-10の導入とともに発育曲線の作成が急務となっている。少産少死の今日、救命される新生児の質の向上を目指して、医療上およびケア上の問題を一つずつ解決していくことを目的とする。

2.本研究の実施計画

本年度からスタートした新しい研究班であり、5つの分担研究課題について研究が開始された。(1)胎児・新生児の発育に関する研究では、在胎別出生時体格基準値の作成を中心に、栄養別乳児発育基準値作成、極低出生体重児発育基準の作成、成熟度判定基準の作成、(2)ハイリスク児の管理に関する研究では、水平感染予防、合併症妊婦からの出生児の管理基準、薬物服用妊婦からの出生児の管理基準の作成、(3)脳室周囲白質軟化症の

成因と治療に関する研究では、発症頻度調査、成因と治療法の検討、(4)新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究では、その発症頻度の比較と管理の検討、(5)ハイリスク児の発達評価に関する研究では、発達評価基準の作成についてそれぞれ研究が開始された。

3. 本研究の構成と組織

5名の分担研究者と、それぞれの分担研究班における5ないし9名計34名の研究協力者によって組織された。全研究者の氏名、所属、職については、巻末の研究者名簿に記載した。

II 研究経過

本年度は初年度であり、研究班組織の完成はすでに年度半ばであったが、決定後の研究への取り組みは早く、初年度としてはスムーズに研究が行われ、次年度以降の研究へつなげる基礎的な成果や資料が得られた。各分担研究班ではそれぞれ複数回の分担研究班会議を開催して、研究計画と研究成果について十分な討議が行われ、また班総会において各分担研究班の成果が報告され、意見の文換がなされた。

III 研究成果

1. 胎児・新生児の発育に関する研究(分担研究者:小川 雄之亮)

胎児・新生児の発育に関して、母子保健事業の推進に必要な不可欠の緊急の課題を検討することを目的に、四つのリサーチクエスト(1)現在の胎児期の身体発育基準値はどうなっているのか、(2)栄養法の違いによって生後の発育に差はあるのか、(3)極低出生体重児の生後の身体発育はどうか、(4)成熟度の判定基準は作成できるか、に対して本年度を初年度として四つのグループに分かれ、研究が開始された。本年度は初年度であり、いずれのグループにおいても主として予備的な調査や研究が行われ、以下の如き研究成果が得られた。

1) 日本人の在胎別出生時体格基準値作成グループ

WHOの国際疾病分類第10回改訂(ICD-10)が1995年1月1日から導入され、新生児の子宮内発育の評価にパーセンタイル値を用いることになった。しかしながら、わが国においてはパーセンタイル表示の出生時体格基準値がこれまでなく、応急対策として1985年に厚生省心身障害研究で作成されたこれまでのSD表示の基準値を急遽パーセンタイル表示に変換して暫定基準値とした。一方、現在の基準値は10年前のデータであり、とくに最近になって出生体重など身体計測値が変化していることが指摘されており、新しい発育基準値の作成が渴望されている。そこで本研究班では、1985年のデータを更新し、1995年出生例を対象とした新しい出生時体格基準値を作成すべく研究調査を開始した。

A. シミュレーションとプログラム作成

本年度は各在胎週別出生時体格基準値およびそれらのスムーズ化による子宮内胎児発育曲線作成のデータ処理のプログラム作成のため、まず1994年度東京都衛生統計から全出生児9,086例の出生時身体計測値をコンピュータに入力し、歪度、尖度を計算し、発育基準値作成のシミュレーションを行った。男女別、初産・経産別の妊娠22週から42週まで

の各在胎週における出生時体格基準値およびそのスムーズ化による子宮内発育曲線作成のプログラムを作成した。

B. ハイリスク判別における SD 表示の重要性

一方、これまでのデータから、ハイリスク児の判別に 10 パーセンタイル未満と $-1.5SD$ 未満とどちらがより鋭かが検討され、正産子宮内発育遅延児のハイリスク判別には $-1.5SD$ 未満がより有用であることが示された。これは WHO の統計にはパーセンタイル表示が必要であるものの、臨床の実際や母子保健上は SD 表示の出生時体格基準値が必要であることを示すものであり、本研究班で作成する在胎別出生時体格基準値はパーセンタイルのみでなく、SD 表示も計算し公表することとした。

C. 1995 年出生児についての予備調査

1995 年出生例についての出生時体格計測値のデータ収集作業は、まず班員の属する 10 施設について行われ、得られた計 463 例のデータについて解析が行われた。最も問題となる妊娠週数の確認は、妊娠 9～11 週にエコー検査で胎児頭臀長(CRL)が計測されるものが最も正確であるとされており、このエコー検査により妊娠週が確認された例が 94%を占め、きわめて正確なデータが集積された。37 週未満で出生した早産児についても、エコー検査による妊娠週数の確認出来なかった例は 9.5%に過ぎなかった。したがって、エコー検査で妊娠週が確認された例のみのデータを収集することで、極めて正確な発育基準値の作成が可能であることが示された。なお、実際の子宮内発育曲線作成には各週約 30 例のデータが必要であると試算された。

2) 栄養法別乳児発育基準値作成グループ

母乳栄養児の乳児期の身体発育はバラツキが多く、乳児健診の場などで異常と判定されたり、あるいは育児不安の原因となったりすることが多い。栄養法別の乳児発育基準値の作成が要望されている所以である。

そこで完全母乳栄養の男児 100 例と女児 100 例を全例経時的にフォローアップし、出生時、1 か月、3 か月、6 か月、9 か月および 12 か月の身体計測値から完全母乳栄養児の乳児発育曲線を完成させた。このデータを混合栄養・人工栄養児のそれと比較すると、母乳栄養児の体重は 9 か月および 12 か月で有意に小さかった。この完全母乳栄養児の乳児期発育基準値は 1 施設における成績であるので、他の複数施設においてその検定作業が開始された。

3) 極低出生体重児の学齢期・思春期発育基準値作成グループ

これまでの別の研究班で、わが国における極低出生体重児の出生体重別生後発育基準値を検討し、10 歳までの出生体重別発育基準値および発育曲線の完成をみている。

本研究班ではさらに 10 歳以降の極低出生体重児の成長について、二次性徴の発現や最終到達体格の調査を計画した。

本年度は予備調査として 1 施設の例について 1981～1985 年に出生した 1 500g 未満児でフォローアップ可能であった 30 例を対象に行い、13 歳の段階でなお小柄であること、二次

性徴発現に遅れの見られる傾向のあることが示された。

4)成熟度判定基準作成グループ

早産児、とくに在胎 28 週未満の超早産児の出生が増加しており、これらの例の成熟度の判定基準が問題であること、胎児の成熟促進を期待して治療した例の成熟度の判定が必要であることなどから、成熟度の判定基準について検討を開始した。

成熟度の判定にはこれまで Ballard 法や New Ballard 法が用いられているが、これらの判定法が日本人にも適応可能か否かを検討した。エコー検査で妊娠週数が正確であると判定された 58 例(極低出生体重児 15 例)について、Ballard 法と New Ballard 法による成熟度の判定を比較したところ、とくに 28 週未満で Ballard 法の方が実際よりも在胎が進んでいると判定される傾向にあり、超早産例には New Ballard 法の方がより正確であることが示された。

また、判定時期の検討では、報告の原法と異なり、出生後 24～48 時間が最も相関がよいことか明らかにされた。足底長や square window などの実測値と在胎週との相関は予想された程高くなく、さらに正確な判定基準には他の実測パラメータなどが必要であることが示された。なお、エコー検査で妊娠週数が確認された 24～35 週の男児 9 例、女児 12 例での検討では、在胎が短いほど New Ballard 法による判定ではやや進んだ週数に判定される傾向を示した。多胎児については十分な症例がなく、なお検討されていない。

2.ハイリスク新生児の管理に関する研究(分担研究者:大西 鐘壽)

(1)ハイリスク新生児の水平感染の実態と予防対策、(2)膠原病などの合併症妊婦から出生した児の管理はどうあるべきか、(3)長期にわたって薬剤を服用した妊婦から出生した児の管理はどうあるべきか、の三つのリサーチクエストションについて研究が行われ、以下の如き研究成果が得られた。

1)ハイリスク新生児の水平感染の実態と予防対策

A.NICU におけるウイルス感染の状況

NICU におけるウイルス感染症の調査が行われ、1994 年 1 月から 1995 年 9 月の期間に 54 施設で 329 例のウイルス感染があり 9 例が死亡した。ウイルスが同定されたのは 75 例のみであったが、エンテロウイルスが最も多かった。感染源は不明の例が多かったが、報告された中では母親や NICU 入院児が多くを占めた。隔離は保育器隔離が多数を占めた。

B.重症細菌感染症の動向と感染対策

1994 年 1 月から 1995 年 9 月の期間中の全国 77 の NICU でのデータでは、404 例の重症細菌感染症が登録され、生後 72 時間以降発症例では MRSA が 40.1%を占めた。

MRSA 感染症についての調査では、1992 年 1 月から 2 年間のデータと比べて、より低体重の児が中心となってきた以外に差は見られなかった。極低出生体重児の重症感染の発症が少ないか、あるいは MRSA の保菌者の率が低下して来ている施設の中では、新たに隔離室を設けたり、病棟看護婦の増員や配置変更、空調設備の改善など、大掛かりな対策変更により成功が得られている例があった。

2) 膠原病などの合併症妊婦から出生した児の管理

A. 膠原病合併母体児の予後とその管理

東京都の9施設での調査の結果は、1989年以降1995年10月までの登録例で、全身エリテマトーデス(SLE)53例、抗リン脂質抗体症候群(APAS)9例、慢性関節リウマチ(RA)8例、シエーグレン症候群(SJS)7例、混合性結合組織病(MCTD)6例、強皮症(PSS)3例、皮膚筋炎・多発性筋炎(DM/PM)2例、分類不能1例の計85例(重複4例)が集計された。出生児の予後は、SLE、APAS、SJS合併妊娠はPPS、DM/PM、MCTD合併妊娠に比較して早産児、入院扱いとなった児、呼吸障害を伴った児や新生児期の経過が異常であった児の発生率が高く、周産期管理が重要であった。

B. 合併症妊婦から出生した児の新生児期の問題点

基礎疾患合併母体の分娩は104例で、総分娩数の2.1%を占めた。母体基礎疾患に直接起因する胎児死亡が1例、異常を有する新生児は7例で、適切な妊婦および周産期管理を行えば、基礎疾患合併妊婦から出生した児の予後は良好であった。

3) 長期薬物服用妊婦から出生した児の管理

A. 抗痙攣薬、向精神薬服用妊婦から出生した新生児の管理

抗痙攣薬単剤投与は19例中11例で、バルプロ酸1200mg/日投与の母体から胎児バルプロ酸症候群が1例出生し、追跡調査で精神発達遅滞を認めた。他の例はほぼ正常の発達を示した。離脱症候群を呈し治療を要した例が4例で、いずれもフェノバルビタール(3例)かジアゼパム(1例)の投与で良好に反応した。また、母乳育児について、薬物濃度をモニタリングすることで可能となった。

向精神薬では、奇形も離脱症候群の発症も見られなかったが、児の追跡調査は出来ず、予後は不明であった。

B. 妊娠中に服用した喘息治療薬の新生児に対する影響と対策

テオフィリンは胎盤移行は大であるため、母体の血中濃度を12μg/ml以下に保つべきと報告された。β₂刺激薬や吸入用ベクロメタゾンは特に安全性が高いことが明らかにされた。また、胎児の低酸素血症を防ぐ意味で、重症発作時にはプレドニソロンの使用も妥当とされる。但し頻回の超音波、心電図による胎児モニタリングが大切である。

C. 長期薬物服用妊婦から出生した新生児の管理

1991年から1995年の5年間にNICUに入院した例の中で、妊娠中に母体疾患のため長期薬物投与例は、甲状腺機能亢進症3例、甲状腺機能低下症、癲癇、喘息、ネフローゼ、ITPが各1例で、薬物との因果関係の明かなものは、胎児ヒダントイン症候群およびロラゼパムの離脱症候群であった。母体の怠薬で発症した新生児甲状腺機能亢進症を1例認めた。近医産院での長期薬物服用妊婦の比率は0.35%で、いずれも新生児期に問題はなかった。

3. 脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究(分担研究者:戸蒔 創)

脳室周囲白質軟化症が生存し得た極低出生体重児に発症する脳性麻痺の主病変であるこ

とから、その実態を明らかにするとともに、成因として考えられている機序について検討することを目的に、7項目について検討し、以下の如き結果を得た。

1)脳室周囲白質軟化症の診断基準に関する研究

本症の確定診断に用いられる磁気共鳴画像(MRI)の判読基準を統一する作業を研究協力者全員が複数症例のMRI所見を読影することで開始した。また、汎用の画像処理ソフト NIH Image を用いて、白質病変の定量的評価を試み、本症の客観的な評価に向けての可能性が示された。

2)脳室周囲白質軟化症の定義に関する研究

神経学的予後の明かな症例 50 例のエコー、CT、MRI の画像所見の分析から、本症に関する用語の分類を検討し、定義付けが行われた。超音波診断学上分類ではド periventricular echodensity(PVE)を1度～3度に、そして径が 3mm 以上の嚢胞を認める場合を cystic PVL とした。一方、CT や MRI で病変の認められるものを radiological とした。また病理学的に診断されるものを pathological PVL として分類した。これあらの分類により概念が統一され、本症の診断基準作成の基礎となるものと思われる。

3)脳室周囲白質軟化における超音波診断の病理学的評価

超音波検査が反復施行された新生児剖検例 50 例について、超音波検査による PVE の程度と、病理所見における PVL の比較検討が行われ、PVL は PVE1 度で 27.8%、PVE2 度で 41.7%、PVE3 度で 87.5%に認められ、PVE の程度が強いほど白質軟化が強いことが示された。

4)周産期における脳室周囲白質軟化症の発症危険因子

出生前の危険因子として高度変動一過性徐脈および持続性徐脈がクローズアップされ、胎児徐脈の悪影響の可能性が示唆された。また、PVL 例では無呼吸発作の頻度が高いために酸素投与日数や人工換気日数が有意に長いことが認められた。

5)脳室周囲白質軟化症の MRI 所見と周産期、神経学的予後との相関

本症と診断された 20 例の最も年長時に撮像された MRI 所見をエコー診断、修正 1 歳時のつかまり立ち可否、癲癇の有無と比較検討し、脳室周囲の少なくとも一部に正常構造が保たれている I 群、脳室周囲全般に病変があるが、皮質下にはおよんでいない II 群、少なくとも一部において皮質下への進展がある III 群に分類すると相関がよく特徴が顕著となることが示された。

6)脳室周囲白質軟化症の成因

本症の 15 例を matched control 15 例と比較検討し、出生前後の諸因子で有意なものは臍帯血 BE のみで、生後 72 時間まででは血圧変化、最高血清 K 値、GI 療法施行、 $\text{PaCO}_2 \leq 25\text{Torr}$ の AUC で有意差が認められた。

7)新生仔ラットにおける脳内 NO₂/NO₃ 測定

マイクロダイアリシス法を用いて低酸素負荷による脳内 NO₂/NO₃ を測定し、この実験系が本症における病態としての虚血負荷の検討にも有用である可能性が示唆される結果が得られた。

4. 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究(分担研究者:藤村 正哲)

超低出生体重児の救命率が向上している今日において、なお大きな問題である慢性肺疾患に関して、(1)新生児慢性肺疾患はなお増加しているか、(2)慢性肺疾患の治療・管理はいかにあるべきか、のリサーチクエスションのもとに研究を行い、今年度は以下の成績が得られた。

1)慢性肺疾患の疫学予備調査

初年度であるところから、班員の属する施設における患者調査を行い、平成 2 年度、3 年度に実施された過去の成績と比較検討した。

A.慢性肺疾患の管理方式

班員施設がわが国の NICU の代表的施設であることを反映してか、パルスオキシメータ、経皮酸素・二酸化炭素分圧測定、Nasal CP/AP の使用頻度は 90%以上、高頻度振動換気の使用も 90%以上であった。しかしステロイド療法は約 50%と前回とほとんど変わらなかった。

B.慢性肺疾患症例調査

発症率は平成 6 年が 26%、平成 2 年が 25%と過去 5 年間で変化ないが、出生体重階層別発症率は約 20%低下した。重症例は出生体重が低いほど多く、500g 台では 50%、900g 台では 17%を占めた。在宅酸素療法の頻度は約 1/3 と高頻度であった。

2)慢性肺疾患の外来管理指針

外来における管理のあり方について指針を作成することを目的として、共通の診療項目と記録方式をもって前方視的に臨床研究を行うこととし、具体的内容について討議し、診療録を兼ねた調査表を作成した。

3)その他

A.肺の虚血再灌流時における肺組織内 superoxide anion 生成 豚新生仔を用いて、急性仮死負荷後 100%酸素蘇生時に肺で大量の superoxide anion の生成が観察され、蘇生に用いる高濃度酸素の肺障害性について示唆が得られた。

B.人工換気による肺損傷のデキサメゾン投与による予防

肺洗浄により肺サーファクタント欠如を作成した家兎肺にデキサメサゾンを経投し、間欠陽圧強制人工換気 4 時間後の PaO₂ と肺洗浄液中の白血球数を検討し、デキサメサゾン投与が肺損傷を軽減する可能性を示した。

C.部分被体換気の肺損傷防止効果

家兎肺洗浄モデルで perfluorocarbon(FC-84)を用いて部分液体換気を施行し、換気効果と肺損傷軽減効果を病理学的に検討して、RDS モデルに対して肺損傷の少ない人工換気法であることが示唆された。

D.気道内インターロイキン(IL-8)、顆粒球エラスターゼの検討

慢性肺疾患児の気道吸引液中の IL-8 と顆粒球エラスターゼを測定し、CLD I、II、III、V 型で高値を示すこと、高値を示す時期が型により異なることが示され、IL-8 により

肺に集積した課粒球がエラスターゼを中心とする蛋白分解酵素を放出し、肺組織のコラーゲンやエラスチンを分解することが慢性肺疾患における肺障害の一因であることが示された。

E. NasalCPAP の効果と問題点

Nasal CPAP の各種装置と prong について、モデル肺を用いて呼吸仕事量を検討し、Nasal CPAP はコンプライアンスの低下している肺で 1 回換気量を増加させ、呼吸仕事量を減少させるが、各装置や prong により差のあることが示された。

F. 伏臥位可能な Nasal CPAP 回路の試作と応用

機械的陽圧人工換気からの早期離脱の目的で、簡便で伏臥位使用可能な CPAP 回路を試作した。従来よりも早期の管が可能となり、ひいては慢性肺疾患の予防や軽症化につながるなど、管理上有用と考えられた。

5. ハイリスク新生児の発達評価に関する研究(分担研究者:前川 喜平)

近年ハイリスク児の概念が拡大され、発達障害の可能性のある新生児をも意味するようになったことから、退院時までに行った発達評価をもとにして、神経学的発達予後の予測とその後の支援に役立つものである必要がある。そこで本年度は、従来から報告されている発達評価項目のうちで、どのような項目が発達予後と相関するか、新生児期の画像診断、脳波、聴性脳幹反応などの検査所見のうち何か発達予後と相関するかを検討し、これらをもとに発達評価基準案を作成した。

方法は 2 回診察法とし、診察日は早産児では予定日前後と退院時、正産児では出生後状態の落ちついた時と退院時とした。評価法は早産児用と正産児用の 2 種の発達評価用紙を用いて行う。判定はスコア化された各項目を解説書にしたかって採点し、総合得点により、正常、異常、疑い、の 3 段階で評価することとした。

IV 今後の研究方針

1. 胎児・新生児の発育に関する研究

A. 日本人の在胎別出生時体格基準値作成

(1) 次年度は全国調査によりデータを収集し、今年度作成したプログラムを用いて在胎別、男女別、初産・経産別の出生時体格基準値およびそのスムーズ化による子宮内発育曲線を完成させる。

(2) 第 3 年度は実用実験によりその検定を行う。

B. 栄養法別乳児発育基準値作成

(1) 次年度は本年度報告された完全母乳栄養児の乳児期発育基準値の検定を全国多施設のデータを集積して行う。

(2) 第 3 年度は乳児期発育曲線を完成させ、乳児健診の現場で使用してその有用性の確認を行う。

C. 極低出生体重児の発育基準値作成

(1) 本年度の 1 施設における予備調査の成績を参考に、多施設のデータを集積し、10 歳

以降の発育基準値、発育曲線を作成するとともに、二次性徴の発現時期の調査も行う。

(2)第3年度は作成された発育曲線のフォローアップにおける実際の応用と検定を行う。

D.成熟度判定基準作成

(1)New Ballard 法について、本年度の検討では light-for-dates、small-for-dates が少なかったことより、light-for-dates や small-for-dates の児、また多胎児についてのデータを更に集積して検討する。

(2)第3年度にはそれらの検討結果をふまえて、新しい判定基準法を作成させるとともに、母体ステロイドホルモン投与などにより胎児の成熟促進を行った事例について成熟度判定基準を応用し、その感度と有用性を検定する。

2.ハイリスク新生児の管理に関する研究

A.水平感染

ウイルス感染については、ウイルス学的診断を確立する必要があるか、社会保険上の裏付けがないため困難が予想される。次年度から可能な施設で検討を行う。MRSA については継続調査を行う。

B.長期服薬を含む合併妊娠の母親

専門医、産科医、小児科医による統合的なカウンセリングが必要であり、そのためのマニュアル作成が必須である。次年度はそのための管理ガイドラインの作成に着手する。

3.脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究

A.疫学調査

MRI 画像上での定量的解析法をもとに、統一基準を用いて代表施設を中心としての正確な疫学調査を次年度に施行する。

B.診断基準

本年度の討論をもとに、次年度に本症の診断基準を策定する。

C.予防対策

次年度、第3年度にわたり、代表的な施設において、提示された具体的な予防対策を実施し、診断基準に基づいてその効果を評価する。

4.新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究

A.慢性肺疾患疫学調査

来年度は1995年出生例について慢性肺疾患全国調査を行う。第3年度はその調査結果の解析とともに：1990年出生例についてのデータと比較検討を行い総括研究とする。

B.慢性肺疾患の管理

前方視的共同研究として、次年度から第3年度にかけて慢性肺疾患の外来管理指針の作成を行う。

また、次年度は管理方式についても全国調査を行い、第3年度にはその調査結果の解析と総括研究を行い、提言を纏める。

5.ハイリスク新生児の発達評価に関する研究

次年度と第 3 年度に亘って評価基準案を実際に使用し、スコア点数の妥当性や発達予後との相関を検討し、最終的にハイリスク新生児評価基準を完成させる。