ハイリスク新生児の管理に関する研究

(分担研究：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

要約：ハイリスク新生児の管理について、「ハイリスク新生児の水平感染の実態と予防対策」、「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」、および「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チョンを研究した。最初の項目については、アンケート調査より検討がなされた。垂直感染も含めた検討であるが、ウイルス感染については、確定診断の割合が低いこと、NICU内に隔離室を設けていない施設が多いこと、および極低出生体重児は長期入院中にウイルス感染が原因で死亡する場合があることなどが問題点としてあげられた。細菌感染については、水平感染と考えられるMRSAによる重症感染症が低出生体重児を中心に一番多く発症していた。それに関して病棟環境の整備を積極的に行っている施設で、保因者や重症感染症発症の減少という効果をあげていた。２番目の項目は、膠原病については東京都母子保健サービスセンターに登録されたデータベースを利用し、合併妊婦については研究協力者が所属する施設の入院患者について検討した。膠原病合併妊婦より娩出された新生児の予後と合併症について調査すると、SLE、抗リン脂質抗体症候群、シェーグレン症候群などにおいて胎児新生児に重大な影響をおよぼす頻度が高かった。合併妊娠に関しては、産科的疾患を除いた基礎疾患をもつ母体より出生した新生児について検討がなされた。母集団数が未だ少ないため症例数の問題があるものの、極めて稀な疾患を除けば周産期の管理を十分に行えば、基礎疾患を持つ母体より出生した児には大きな問題は無いと思われた。３番目の項目については、抗痙攣剤・向精神薬、喘息治療薬や抗甲状腺剤服用妊婦から出生した児を中心に、文献や研究協力者の病院などの患者を対象に検討された。抗痙攣剤を服用している妊婦については奇形児の発症が大きな問題であるが、それについては催奇形性の低い薬物、薬剤の組み合わせおよび葉酸投与がガイドラインで示されている。しかし、一般臨床では十分に生かされていなかった。また、離脱症候群の発症はチェックリストを基に診断した場合にその頻度が高かった。向精神薬については、児の追跡調査の方法の確立が急務であると考えられた。喘息治療薬については、母親の治療を優先させることが大切であるが、本邦の問題点として外国では殆ど使用されていない抗アレルギー薬の服用の可否が未解決である。

見出し語：ハイリスク新生児水平感染、膠原病合併症妊婦、長期薬剤服用妊婦、MRSA、離脱症候群

緒言：母体、胎児または新生児の出産前後における罹病あるいは死亡の危険が高い、もしくは高いと予想される妊娠をハイリスク妊娠という。当然のことであるが、ハイリスク新生児はそうした妊娠より出生することが多い。本研究において、どのようなハイリスク妊婦から出生した児が疾病に罹患したり死亡する危険が高いかを見い出すことも大切である。今年度は、母体の基礎疾患を中心に、その基礎疾患を持つ母親から生まれた児の問題点について検討した。
また、新生児管理において感染症に対する対策の重要性は現在でも変わっていない。その対策を立てるための基礎資料として、我が国の新生児感染症の実態について、ウイルスと細菌に的をしぼって全国調査を行った。

研究方法：３つの研究課題を7人の研究協力者が分担した。(1)ハイリスク新生児の水平感染の実態と予防対策については、安次嶺と志村が担当し、全国の主要NICU120施設にアンケート調査を行った。ウイルス感染症の調査内容は、ウイルス感染症で入院した児の有無、分離ウイルスや予後などについてであった。細菌感染症の調査内容は、超および極低出生体重児における重症感染症と、院内感染起炎菌の動向や感染対策の変容などについて行った。
(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については、宇賀と鬼頭が担当し、宇賀は膠原病合併妊娠について東京都母子保健サービスセンターに登録されたデータベースを用いて調査し、鬼頭は聖隷浜松病院での分娩5,092例を対象として産科合併症を除く基礎疾患合併妊婦から出生した児の状況を検討した。
(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については、伊藤、東および二村が担当した。伊藤は、香川医科大学附属病院母子センターで分娩した抗痙攣剤服用のてんかん合併妊婦19例と向精神薬服用の精神分裂病合併妊婦９例を対象として、てんかん合併妊婦については兼子らの報告しているガイドラインとの対比と、それらの母親から出生した児のwithdrawal の症状のチェックリスト・スコアーによるwithdrawal syndromeの発症状況を検討した。東は、喘息合併妊娠について文献的に検討した。二村は、愛知県コロニー中央病院NICUに入院した児について、妊娠中に、長期薬剤服用が必要であった妊婦からの出産の有無を検討すると同時に、分娩総数3,170例の産婦人科医院における長期薬剤服用妊婦とその児の新生児期の予後について検討した。

研究成績：
Ⅰ．ハイリスク新生児の水平感染の実態と予防対策
１）わが国のNICUにおけるウイルス感染症の状況
74施設(62%)より回答が得られた。1994年１月から1995年９月までの期間に54施設329例のウイルス感染症があり９例が死亡した。その内、ウイルスが同定されたものは75例のみであった。エンテロウイルス（特にコクサッキーウイルス）が最も多かった。患者を隔離室に収容している施設は30%に過ぎず大多数は保育器内に収容していた。
２）ハイリスク新生児における重症感染症の動向と感染対策の検討
当院を含む77施設（64%）より回答が得られた。上記と同じ観察期間に404例が報告された。それを生後72時間以内発症のearly onsetとそれ以後のlate onsetに分けた。late onsetの起炎菌としてMRSA(40.1%)が最も多かったが,early onsetにもMRSAをはじめとする弱毒菌や真菌がみられた。特に在胎週数の未熟な症例で混合感染を起こしてくる率が高かった。
MRSAの感染について、発生数は1992年1月からの2年間の調査結果と変動がみられないが、より低体重の児が中心となってきている。極低出生体重児の重症感染症が少ないか、あるいはMRSAの保因者の低下してきている施設の中には、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。

Ⅱ.膠原病などの合併症妊娠から出生した児の管理はどうあるべきか
１）膠原病合併母体児の予後とその管理
東京都母子保健センターに1989年以降1995年10月までに登録された17施設中9施設でアンケート調査の許可が得られた。膠原病は、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（4例の重複例を含む）が得られた。それらの合併妊娠から出生した児の予後ついて検討すると、SLE, APAS, SJS合併妊娠はPSS, DM·PM, MCTD合併妊娠に比較して早産児、入院扱いとなった児、呼吸障害をともなった児や新生児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ると考えられた。
２）合併症妊婦から出生した児の新生児期・乳児期の問題点
基礎疾患合併母体の分娩は104例あり、総分娩数の2.1%を占めた。その基礎疾患の内訳は内分泌28例、感染症24例、心14例、神経・筋13例、

香川医科大学小児科学
Department of Pediatrics, Kagawa Medical School

自己免疫8例、アレルギー8例、腎4例、血液4例、消化器3例であった。胎児死亡は在胎21週の胎児水腫の1例のみであった。新生児入院は13例あり、母体基礎疾患に直接起因するものは7例で、無関係な疾患２例、母体適応による早産は4例であった。新生児死亡は、ポッター症候群1
例と筋緊張性ジストロフィー1例であった。生存102例の予後は母体と同様の疾患を有する児を除けば良好であった。適切な妊婦および周産期管理を行えば、基礎疾患合併妊婦より出生した児の予後は良好と思われた。

Ⅲ.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
１）抗痙攣剤、向精神薬服用妊婦より出生した新生児の管理
抗痙攣剤について単剤投与は19例中11例でなされており、バルプロ酸1200mg/日投与例で胎児バルプロ酸症候群と考えられる症例が1例いた。その症例は、その後のfollowにおいても精神発達遅滞が認められた。他の症例は、ほぼ正常の発達が認められた。withdrawal syndrome（スコアー8点以上）を呈したため治療を要した症例は４例おり、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、母乳育児については薬物濃度をモニタリングすることで良好に継続することができた。
向精神薬については、奇形児もwithdrawal syndromeの発症も認められなかった。しかし、児のfollowはほとんど出来ず予後は不明であった。
胎児仮死の指標としての臍帯動脈血pHは、両者とも対照と有意差は無かった。
２）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
テオフィリンはヒトでの催奇形性は明らかでないもののよく胎盤を移行し、新生児の血中濃度は母体血中濃度と同等かそれ以上となるため母体の血中濃度を12μg/ml以下にすることが大切である。β２刺激剤は妊娠中も安全に使用できる。また、吸入用ベクロメタゾンは特に安全性が高い。プレドニゾロンもヒトでの催奇形性は明らかでないが、早産、低出生体重児の頻度がやや高くなる。しかし、胎児の低酸素血症を防ぐ意味では重症発作での使用は妥当である。この場合、頻回の超音波、心電図による胎児モニターが必要である。
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
1991年から1995年の5年間にNICUに入院した患児で、妊娠中に母体疾患のため長期に薬剤投与されていた症例の母体の診断名は甲状腺機能亢進症3例、甲状腺機能低下症、てんかん、喘息、ネフローゼ、ITPが各1例であった。薬剤との因果関係の明らかなものは、胎児ヒダントイン症候群およびロラゼパムのwithdrawal syndromeであった。または、母体の怠薬のために新生児甲状腺機能亢進症を発症した例があった。
近医産院での長期薬剤服用妊婦の比率は0.35%で、内訳は甲状腺機能亢進症7例、喘息3例、神経性食思不振症1例であり、いずれの新生児も問題なく退院した。

考察：新生児の水平感染の実態については、ウイルス感染についてはエンテロウイルスが最も多いが確定診断率が低い。これは、ウイルス培養の保険適応がなくしかも煩雑で時間がかかることによることが一因であろう。細菌感染の起炎菌としてMRSAが重要あり、院内感染の主役をなしている。
それの予防には、隔離室の増設や空調の改善などの環境整備と看護体制などの人的支援が大切である。
膠原病を含む合併妊娠から出生した児の管理については、妊娠前からの投薬歴を含む管理や患者の病勢がどのようになっているかの背景を掴むことが大切であるが今回は出来なかった。また、膠原病に関してはSLEが妊娠合併症を含む胎児・新生児の異常が最も多く、PSS, DM·PM, PAM, RFの妊娠合併症の頻度は少なかった。SJS, MCTD, APAS, RAは明確な結果は出せなかった。今後、児にどのような異常があるか、その予防方法をどうすればよいかを検討する必要がある。浜松の中核病院の検討で、症例数の問題はあるが周産期管理を十分にすれば基礎疾患をもつ母体から出生した児でも大きな問題はなかった。長期薬物服用した妊婦から出生した児の管理については、抗痙攣剤服用妊婦においてはその催奇形性が問題であり、特にバルプロ酸による奇形発症が重要である。その薬物選択や投与方法の重要性を啓蒙する必要がある。また、詳細に児の経過を見ればwithdrawal syndromeの頻度はけっして低くないため、それが母子相互作用にどの程度影響しているか今後の検討が必要である。これらの児に対して母乳育児を勧めるためには児の血中や母乳中の薬物濃度の測定が必要であり、その保険適用が必要と思われる。向精神薬に関しては、疾患の特異性より母児を含めたケアーが必要であると思われるが、十分になされていないのが現状であり、その方法を検討することが重要である。喘息合併妊娠については、母体の治療を優先することは大切であるが薬剤選択を考える必要がある。テオフィリンを使用時には薬物モニターを行い、母体血中濃度を12μg/ml以下に保つ。ベクロメタゾンの吸入療法を有用に利用する。また、現在多く市販されている抗アレルギー薬についての安全性は不明であり今後の検討が必要である。
抗甲状腺薬の長期服用妊婦も多く、妊娠前から病気を十分にコントロールすることにより胎児・新生児の合併症を防ぐことができる。

結論：水平感染については、特にウイルス感染の予防に対してその感染経路を明確にすることが大切である。そのためにもその診断方法を確立する必要があるが、保険上の裏付けがないため研究機関の協力が得られる施設でないと困難である。従ってそれが可能な施設での検討が必要となる。MRSAについは、継続調査が必要でありその感受性の動向や予防法の確立に一層努力することが必要である。長期服薬を含む合併妊娠に関しては、専門医、産科医、小児科を含んだカンセリングが必要であり、これらの疾患や薬物が胎児・新生児にどのように影響するかの十分な知識を得た小児科医が積極的に参加しそのマニュアルの作成をする必要がある。その基礎資料を作るために、ガイドライン（てんかん、喘息など）のすでに出されている疾患についてはその内容を十分に吟味した上で広く啓蒙することが大切である。まだ、ガイドラインの無い疾患で頻度の多い疾患についてはその作成に努力する必要がある。

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

要約:ハイリスク新生児の管理について、 「ハイリスク新生児の水平感染の実態と予防対策」、 「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」、およぴ「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チヨンを研究した。最初の項目については、アンケート調査より検討がなされた。垂直感染も含めた検討であるが、ウイルス感染については、確定診断の割合が低いこと、NICU 内に隔離室を設けていない施設が多いこと、および極低出生体重児は長期入院中にウイルス感染が原因で死亡する場合があることなどか問題点としてあげられた。細菌感染については、水平感染と考えられる MRSA による重症感染症が低出生体重児を中心に一番多く発症していた。それに関して病棟環境の整備を積極的に行っている施設で、保因者や重症感染症発症の減少という効果をあげていた。2 番目の項目は、膠原病については東京都母子保健サービスセンターに登録されたデータベースを利用し、合併妊婦については研究協力者が所属する施設の入院患者について検討した。膠原病合併妊婦より娩出された新生児の予後と合併症について調査すると、SLE、抗リン脂質抗体症候群、シェーグレン症候群などにおいて胎児新生児に重大な影響をおよぼす頻度が高かった。合併妊娠に関しては、産科的疾患を除いた基礎疾患をもつ母体より出生した新生児について検討がなされた。母集団数が未だ少ないため症例数の問題があるものの、極めて稀な疾患を除けば周産期の管理を十分に行えば、基礎疾患を持つ母体より出生した児には大きな問題は無いと思われた。3 番目の項目については、抗痙攣剤・向精神薬、喘息治療薬や抗甲状腺剤服用妊婦から出生した児を中心に、文献や研究協力者の病院などの患者を対象に検討された。抗痙攣剤を服用している妊婦については奇形児の発症が大きな間題であるが、それについては催奇形性の低い薬物、薬剤の組み合ねせおよび葉酸投与がガイドラインで示されている。しかし、一般臨床では十分に生かされていなかった。また、離脱症候群の発症はチェツクリストを基に診断した場合にその頻度が高かった。向精神薬については、児の追跡調査の方法の確立が急務であると考えられた。喘息治療薬については、母親の治療を優先させることが大切であるが、本邦の問題点として外国では殆ど使用されていない抗アレルギー薬の服用の可否が未解決である。