

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：新生児期の特有の疾患の中で、今日なおその原因や発症機序が明かでなく、そのため治療法や予防法の確立されていないものがあり、これらの疾患が新生児死亡や後障害発生の主因となっている。また、新生児期のケアに際して不可欠の資料である胎児・新生児の発育基準値の改訂が待たれている。本研究班では、これらの母子保健上の焦眉の問題を解決するために、日本人胎内発育曲線、栄養別乳児発育発育基準値、極低出生体重児思春期発育基準値、早産児成熟度判定基準作成を検討する「胎児・新生児の発育に関する研究」、ハイリスク新生児の水平感染予防、合併症妊婦から出生した児および長期薬物服用妊婦から出生した児の管理基準を検討する「ハイリスク新生児の管理に関する研究」、早産低出生体重児の脳性麻痺の原因疾患としてもっとも多い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)の成因に関する研究」、予後不良の疾患で早産低出生体重児に多発する未熟児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」、の4分担研究班に分かれて研究を行った。

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、脳性麻痺、慢性肺疾患

I 研究計画

1 本研究の目的

新生児期に特有の疾患の中で、未だその原因や発症機序が不明であったり、治療やケアの方法が確立されていないものがある。また、ICD-10の導入と相まって、早産低出生体重児や多胎児の増加に伴う胎児・新生児の発育値の改訂と成熟度の判定基準の確立が求められ、ハイリスク児の発育を評価するための基準作成も急務となっている。さらに種々の合併症を持つ妊婦や長期薬物服用の妊婦が増加し、これらの妊婦から出生した児の管理法の確立が求められている。本研究においては、少産少死の現今において、救命される新生児の質の向上をめざして、医療上および母子保健上の問題の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

昨年度は5つの分担班でスタートしたが、本年度は班の組み替えが行われ、「ハイリスク児の発達評価に関する研究」が他の班に移動したので、4つの分担研究課題について、初年度の研究で得られた成績をを参考にして研究が続けられた。①胎児・新生児の発育に関する研究では、胎内発育曲線、出生後の栄養法別発育曲線、極低出生体重児の思春期の発育、および低出生体重児の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、薬物服用母胎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、脳室周囲白質軟化症の発症頻度調査、成因の検討、④慢性肺疾患の予防と治療に関する研究では、その発症頻度の全国調査、管理法の検討を行うこととした。

3 本研究の構成と組織

4分担研究者と、それぞれの分担研究班において、ないし名計名の研究協力者によって組織され、その氏名、所属、職については別記した。さらに各分担研究者や研究協力者には協同研究者が研究・調査に従事した。

II 研究経過

本年度は第2年度で、昨年度に行われた研究成果を基に、さらに深く研究が行われた。各分担研究班においては、少なくとも2回の分担研究班会議を開催して、研究計画や成果について討議された。年度末には全体班会議を開催して各分担研究の成果報告が行われ、十分な討論、意見交換が行われた。

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)

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か。
- ②極低出生体重児の思春期の発育はどうなっているか。
- ③母乳・人工乳によって発育に差はあるか。

④成熟度の判定基準は作成出来るか。

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な緊急の課題である上記4つのリサーチクエストに対して、昨年度の基礎的な研究成果をもとに、4グループに分かれて研究を行い、以下の研究成果を得た。

1)胎児・新生児の身体発育基準値作成グループ

①パーセントイル表示の在胎別体格基準値の完成

昨年度の研究で、各在胎週30例のデータが必要であると結論されたため、班員の施設に加えて全国の主要12施設に協力を依頼し、エコー検査で妊娠週が確認された男児604、女児529、計1,133例について解析し、在胎各週の男女別、初産別別の体重の中央値とパーセントイル値の計算を行い、ICD-10の基準に合わせた発育曲線を完成させた。

②子宮内発育遅延児の鑑別

ICD-10ではsmall-for-datesとlight-for-datesに分類されるが、身長と体重の値のみではsymmetricalとasymmetrical IUGRの鑑別は不能で、頭囲のデータが必要であることが示された。

③子宮内発育遅延児の皮下脂肪量

インピーダンス法による皮下脂肪量の検討が予備調査として開始された。

2)栄養法別乳児発育値作成グループ

国立岡山病院での200例の完全母乳栄養児の縦断調査値の妥当性を検証するため、国立岡山病院で出生し、他府県へ移住した母乳栄養児の乳児期発育値の収集を行った。また、近畿地区でも横断的調査を行った。検証にはなお症例の収集が必要である。

3)極低出生体重児の学齢期・思春期の発育基準値作成グループ

昭和大学NICUで1982~1985年にケアを受けた極低出生体重児23例について調査を行い、発育に関するホルモンや骨年齢、二次性徴発来には明かな異常のないことが示された。最終身長予測では小柄な児の頻度は思春期後も減少する可能性は少ないと結論された。

4)成熟度判定基準作成グループ

エコー検査で妊娠週が確認された例について、重回帰分析による成熟度判定予測式を作成した。頭囲、右上腕周囲径、square widow angleの計測3因子と、posuture、arm recoil、scarf sign、lanugo、palntar surface、eye/earの観察6因子からなる予測式が最高的一致率を示した。

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 鐘寿)

リサーチクエスト

- 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。

上記3つのリサーチクエストに対して、前年度と同様に3グループに分かれ、さらに水平感染グループでは班員を増強して研究を行い、以下の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グループ

①NICUにおけるウイルス感染症

ウイルス感染症は積極的なsepsis work-upで細菌感染症およびそれが疑われる例を除外すると、経過観察によりウイルス感染症の臨床的診断は可能であること、ウイルス感染症の児の多くは院外からの入院例で、保育器に収容することにより顕性の水平感染の発生が予防可能であること、が判明した。

②エンテロウイルス流行例の経験

エコ-2型および33型の流行の経験から、感染児の隔離、おむつなどの排泄物の焼却、などの積極的な感染防止対策が以後の水平感染防止に有効であったことが判明した。

③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

年4回の病棟の環境消毒や保菌者の隔離は多くの経費と労力を要するが、重症感染症の発症頻度低下につながったが、院外出生の児が入院時にMRSAをNICUに持ち込むことが保菌者の減少に繋がらない原因であると考えられた。

2)合併症妊婦から出生した児の管理グループ

①SLE合併妊婦から出生した児の予後と管理

SLE合併妊娠のうち、抗磷脂質抗体(ループス抗凝固因子)陽性の妊婦から出生した児は予後不良であること、血漿吸着療法が予後改善の可能性のあること、が示唆された。新生児SLEは12%で、そのうち完全房室ブロック、皮膚症状を呈した例は全て抗SS-A抗体陽性であることが示された。

②合併症妊婦から出生した児の新生児期の問題点

産科および周産期合併症の検討で、院内出生児や多胎妊娠は、いずれも院内管理例の方が母胎搬送例に比して早産予防効果が顕著で、周産期管理の重要性が再認識された。

3)長期にわたって薬剤服用妊婦から出生した児の管理グループ

①抗痙攣薬、向精神薬服用妊婦から出生した児の管理

全国調査で小児科医の分娩前のカウンセリングへの関与が非常に少ないことが明らかにされた。新生児の管理にチェックリストの導入が必要であること、安易に母乳禁忌としない方策を確立すること、が急務であることが示された。そのためには児の予後調査と薬物の児血中および乳汁中濃度測定が不可欠で、健康保険適応が望まれる。

②妊婦喫煙と新生児管理

毛髪中のニコチンおよびコチニン濃度測定法を開発し、母親とその児の出生直後の毛髪中濃度を測定したところ、非喫煙母胎から出生した児にもニコチン、コチニンが検出され、受動喫煙の可能性が示唆された。妊婦・母体の禁煙はもちろん、家族の同室での禁煙も必要と考えられる。

③甲状腺疾患・喘息合併妊婦から出生した児の管理

アンケート調査の結果、甲状腺機能亢進症合併母体84例中14例に新生児バゼドウ病の発症を見たが、甲状腺機能低下症をも含め甲状腺疾患母体の児42%、気管支喘息母体の児90%で一般新生児と同じケアがなされており、出生後のバゼドウ病の発症、母乳育児に際しての内服指導の重要性が示された。

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:戸苅 創)

リサーチクエスチョン

①脳室周囲白質軟化症の診断基準と治療方針は何か。

②脳室周囲白質軟化症の発症頻度と成因として考えられる機序は何か。

昨年度の研究成果を基に、上記のリサーチクエスチョンに答えるべく、6項目について研究を行い、以下のごとき結果を得た。

1)脳室周囲白質軟化症に関する全国調査

全国のNICUの協力を得て行った調査で、1993年・1994年に出生した在胎33週未満で28日以上生存例では、エコー検査で4.9%、CT/MRI検査で9.1%の発症率であった。脳性麻痺例のうち脳室周囲白質軟化症の占める割合は62.9%であった。一方、リハビリ施設へのアンケート調査では、脳性麻痺例に占める脳室周囲白質軟化症の割合は年毎に上昇し、1993年出生例では50%近くに達していた。

2)脳室周囲白質軟化症におけるMRI分類法の検討

脳室拡大を認めるもののうち脳性麻痺が占める割合(陽性予測群)、脳室拡大を認めないもののうち正常例が占める割合(陰性予測群)は、前角部ではそれぞれ8/8例(100%)、5/12例(42%)、体部では13/14例(93%)、4/6例(67%)、後角部では12/13例(92%)、4/7例(57%)であった。

3)脳室周囲白質軟化症の病理と成因に関する検討

脳室周囲白質軟化症でWest症候群を発症した群は、髄鞘化の遅延、中脳、橋、延髄の萎縮が認められるという特徴的な所見が得られた。

4)脳室周囲白質軟化症と低二酸化炭素血症の検討

6施設での後方視的調査で、脳室周囲白質軟化症を発症した例では低二酸化炭素血症の時間的経過を積分したCO₂ indexが200以上を呈

した例が43%を占め、低二酸化炭素血症が高率に認められた。また、主治医の印象も、誘因として低二酸化炭素血症の占める割合が出生後因子の58%ともっとも高率であった。ただし、低二酸化炭素血症が脳室周囲白質軟化症の発症要因であるのか、結果であるのかはなお明かでない。

5)周産期における脳室周囲白質軟化症の発症危険因子の検討

アプガー指数をはじめ、人工換気日数、最低二酸化炭素分圧、入院直後の血圧、ドパミン使用日数などには有意差は認めなかったが、無呼吸発作に対するアミノフィリンやドキサプラム使用日数は、脳室周囲白質軟化症発症例で有意に長かった。ただし、無呼吸発作はその発現時期から、誘因ではなく合併症である可能性が高い。

6)NMDA負荷時のラット線条体の興奮性アミノ酸と一酸化窒素の動態

新生仔ラットにおけるマイクロダイアリシス法での検討で、脳室周囲白質軟化症の局所で発生している病態にNMDA受容体や一酸化窒素合成酵素活性などの関与が示唆された。

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)

リサーチクエスチョン

①新生児慢性肺疾患はなお増加しているか。

②新生児慢性肺疾患の治療・管理はいかにあるべきか。

初年度に行った基礎的な研究成果を基に、本年度は上記リサーチクエスチョンに答えるべく、全国調査をはじめとする研究を行い、以下の結果を得た。

1)慢性肺疾患全国調査

全国調査で得られたのは1995年出生の極低出生体重児例の58%に当たり、同年のわが国における慢性肺疾患発生率は、1,000g未満が957例(47%)、1,000~1,499gが457例(10%)と推定された。1990年出生例についての5年前の成績と比較すると、各体重群での発症率は低下しているが、極低出生体重児の出生数の増加と生存率の改善により、概算で23例の減少にとどまると推定された。病型分類では、III型の発症率に増加は認めず、I型はやや減少し、より軽症なII型に移行する傾向が認められた。しかし、I、III型は入院中の死亡率も退院後の在宅酸素療法移行率も依然として高く、より重要な病型であると考えられた。

2)慢性肺疾患の管理法に関する全国調査

胎児肺成熟促進のための母体へのステロイドやTRH投与は64%の施設で行われていた。急性期の人工換気でガス流量についてかんしん半数と問題がある反面、高頻度振動換気は呼吸窮迫症候群に対して27%に、持続性肺高血圧症に対して43%に、air leakに対して42%に使用されていた。慢性肺疾患軽減を目的に急性期にステロイド剤を全身投与するのは10%の施設であった。

3)慢性肺疾患の検査、診断、モニター、治療に関する調査

パルスオキシメータの使用は95%の施設で見られるが、至適設定値についてはかなりのばらつきがあり、使用法の統一を計る必要が示された。二酸化炭素分圧の維持目標値については、なお約1/3の施設で3.0mmHg台とされおり問題が多い。心エコーによる肺高血圧のモニターの利用がルチーンであるのは19%の施設にしかすぎなかった。慢性期のステロイド剤は25%で全く使用されず、吸入薬の使用も比較的小数の施設であった。

4)慢性肺疾患の予防と管理に関する基礎的研究

慢性肺疾患の成因に関与すると考えられているsuperoxide anionは、主として多核白血球が産生するものと考えられるが、肺胞マクロファージもこれに関与していることが明らかにされた。

家兎を用いた実験で、デキサメサゾン前投与が、血液ガス改善、および肺洗浄液中のトロンボキサンB2上昇と白血球の肺胞内集積を抑制する効果のあることが明らかになった。

肺損傷予防に用いるフルオロカーボンによる部分液体換気法では、5ml/Kgずつの少量分割投与が安全かつ有効であることが動物実験で示された。

5)慢性肺疾患の予防と管理に関する臨床的研究

先天性肺胞蛋白症は肺サーファクタントアポ蛋白のSP-B欠損が原因と報告されているが、慢性肺疾患の症状を呈するので早期診断が望まれる。微量血液や組織からゲノムDNAを抽出し、PCR法で遺伝子変異を診断する方法が確立された。

新生児の人工換気中の加温・加湿モニターに関して検討され、温度・湿度の自動制御システムの開発が必要であることが明らかにされた。慢性肺疾患の管理におけるNasal-CPAPの意義が認められているが、その気道拡張効果が抜管成功に寄与していることが明らかにされた。

IV 今後の研究方針

1 胎児・新生児の発育に関する研究

1)出生時体格基準値作成

本年度は体重のみ計算が完了し、パーセントイルの胎内発育曲線が

出来たが、現在身長、頭囲、胸囲についても計算中である。次年度は全てを完成させ、さらにはSD表示の曲線も完成させて比較と検定を行う。

2) 栄養法別乳児発育基準値作成

乳児健診、育児相談時にとくに問題となる完全母乳栄養児の乳児期の発育基準値について、実際の臨床に用いてその妥当性を検証する。

3) 極低出生体重児の思春期の学齢期・思春期発育基準値

本年度のデータを参考に、全国レベルで身体発育値と骨年齢の調査を行い、これまでの10歳までの発育基準値とドッキングさせ、最終身長までの完全なものとする。

4) 本年度の研究で作成された成熟度判定式の有用性を検証するため、多胎児と出生前に母体がステロイド投与を受けた例についてデータを集積する。

2 ハイリスク新生児の管理に関する研究

1) ハイリスク新生児の水平感染の実態と予防対策

① NICUに入院した全例についてウイルス分離を1週毎に行う、エンテロウイルス感染の前方視的調査を行う。

② NICUにおける細菌感染の全国調査で、感染症、保菌者の減少ないし増加した施設の詳細を検討し、その要因を分析する。

③ 最近登場した鼻腔内MRSA除菌剤のNICUでの使用効果を検討する。

2) 膠原病などの合併症妊娠から出生した児の管理

① SLE合併のため、胎児期にステロイドホルモン投与を受けた妊婦から出生した児の内分泌代謝系への影響について検討する。

② 早産予防の方法、多胎児の妊娠管理、胎盤早剥、妊娠中毒症、双胎間輸血症候群などで予後が悪いところから、新生児側から見た妊婦管理の問題点を指摘し、改善すべき事項について提言する。

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

① 甲状腺機能亢進症母体からの児の管理と新生児バゼドウの予防について検討する。

② 妊娠中の喫煙について、間接喫煙も含めて胎児のニコチン暴露の評価について、また乳汁中ニコチン濃度について検討する。

③ プレネイタルビジットにおける小児科医の指導内容についての指針を作成する。

3 脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究

1) 今年度の研究で明らかになったわが国の脳室周囲白質軟化症発症の実態をもとに、病巣の定量的診断を含め、画像診断技術の向上に向けた研究を行う。

2) 各個研究で明らかにされた発症危険因子に関する研究を進め、発症予防としての具体的対策を提示する。

4 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究

1) 1990年調査の施設を1995年出生例についても100%把握して、慢性肺疾患発生率、ルーチン変化を比較する。

2) 1995年人口動態統計の発表を待って、新生児死亡率、施設間死亡率、施設間慢性肺疾患発生率などの補正を行い、年次推移についての推計をおこなう。

3) 各施設のルーチンと慢性肺疾患発生頻度との関連を検討する。

4) 慢性肺疾患の成因と管理に関する基礎的研究、臨床的研究を各個研究としてさらに進める。



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 8 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:新生児期の特有の疾患の中で、今日なおその原因や発症機序が明かでなく、そのため治療法や予防法の確立されていないものがあり、これらの疾患が新生児死亡や後障害発生の主因となっている。また、新生児期のケアに際して不可欠の資料である胎児・新生児の発育基準値の改訂が待たれている。本研究班では、これらの母子保健上の焦眉の問題を解決するために、日本人胎内発育曲線、栄養別乳児発育発育基準値、極低出生体重児思春期発育基準値、早産児成熟度判定基準作成を検討する「胎児・新生児の発育に関する研究」、ハイリスク新生児の水平感染予防、合併症妊婦から出生した児および長期薬物服用妊婦から出生した児の管理基準を検討する「ハイリスク新生児の管理に関する研究」、早産低出生体重児の脳性麻痺の原因疾患としてもっとも多い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)の成因に関する研究」、予後不良の疾患で早産低出生体重児に多発する未熟児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」、の4分担研究班に分かれて研究を行った。

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、脳性麻痺、慢性肺疾患

1 研究計画

1 本研究の目的

新生児期に特有の疾患の中で、未だその原因や発症機序が不明であったり、治療やケアの方法が確立されていないものがある。また、ICD-10の導入と相まって、早産低出生体重児や多胎児の増加に伴う胎児・新生児の発育値の改訂と成熟度の判定基準の確立が求められ、ハイリスク児の発育を評価するための基準作成も急務となっている。さらに種々の合併症を持つ妊婦や長期薬物服用の妊婦が増加し、これらの妊婦から出生した児の管理法の確立が求められている。本研究においては、少産少死の現今において、救命される新生児の質の向上をめざして、医療上および母子保健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

昨年度は5つの分担班でスタートしたが、本年度は班の組み替えが行われ、「ハイリスク児の発達評価に関する研究」が他の班に移動したので、4つの分担研究課題について、初年度の研究で得られた成績をを参考にして研究が続けられた。(1)胎児・新生児の発育

に関する研究では、胎内発育曲線、出生後の栄養法別発育曲線、極低出生体重児の思春期の発育、および低出生体重児の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、薬物服用母胎からの出生児の管理基準の作成、(8)脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究では、脳室周囲白質軟化症の発症頻度調査、成因の検討、(4)慢性肺疾患の予防と治療に関する研究では、その発症頻度の全国調査、管理法の検討を行うこととした。

3 本研究の構成と組織

4 分担研究者と、それぞれの分担研究班において、ないし名計名の研究協力者によって組織され、その氏名、所属、職については別記した。さらに各分担研究者や研究協力者には協同研究者が研究・調査に従事した。

研究経過

本年度は第2年度で、昨年度に行われた研究成果を基に、さらに深く研究が行われた。各分担研究班においては、少なくとも2回の分担研究班会議を開催して、研究計画や成果について討議された。年度末には全体班会議を開催して各分担研究の成果報告が行われ、十分な討論、意見交換が行われた。

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)

リサーチクエスチョン

- (1)現在の胎児期の身体発育基準値はどうなっているか。
- (2)極低出生体重児の思春期の発育はどうなっているか。
- (3)母乳・人工乳によって発育に差はあるか。
- (4)成熟度の判定基準は作成出来るか。

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緊急の課題である上記4つのリサーチクエスチョンに対して、昨年度の基礎的な研究成果をもとに、4グループに分かれて研究を行い、以下の研究成果を得た。

1)胎児・新生児の身体発育基準値作成グループ

(1)パーセントイル表示の在胎別体格基準値の完成

昨年度の研究で、各在胎週30例のデータが必要であると結論されたため、班員の施設に加えて全国の主要12施設に協力を依頼し、エコー検査で妊娠週が確認された男児604、女児529、計1,133例について解析し、在胎各週の男女別、初経産別の体重の中央値とパーセントイル値の計算を行い、ICD-10の基準に合わせた発育曲線を完成させた。

(2)子宮内発育遅延児の鑑別

ICD-10ではsmall-for-datesとlight-for-datesに分類されるが、身長と体重の値のみではsymmetricalとasymmetrical IUGRの鑑別は不能で、頭囲のデータが必要であることが示された。

(3) 子宮内発育遅延児の皮下脂肪量

インピーダンス法による皮下脂肪量の検討が予備調査として開始された。

2) 栄養法別乳児発育値作成グループ

国立岡山病院での 200 例の完全母乳栄養児の縦断調査値の妥当性を検証するため、国立岡山病院で出生し、他府県へ移住した母乳栄養例の乳児期発育値の収集を行った。また、近畿地区でも横断的調査を行った。検証にはなお症例の収集が必要である。

3) 極低出生体重児の学齢期・思春期の発育基準値作成グループ

昭和大学 NICU で 1982～1985 年にケアを受けた極低出生体重児 23 例について調査を行い、発育に関するホルモンや骨年齢、二次性徴発来には明かな異常のないことが示された。最終身長予測では小柄な児の頻度は思春期後も減少する可能性は少ないと結論された。

4) 成熟度判定基準作成グループ

エコー検査で妊娠週が確認された例について、重回帰分析による成熟度判定予測式を作成した。頭囲、右上腕周囲径、square widow angle の計測 3 因子と、posuture、arm recoil、scarf sign、lanugopalntar surface、eye/ear の観察 6 因子からなる予測式が最高的一致率を示した。

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 鐘寿)

リサーチクエスチョン

(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。

上記 3 つのリサーチクエスチョンに対して、前年度と同様に 3 グループに分かれ、さらに水平感染グループでは班員を増強して研究を行い、以下の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グループ

(1) NICU におけるウイルス感染症

ウイルス感染症は積極的な sepsis work-up で細菌感染症およびそれが疑われる例を除外すると、経過観察によりウイルス感染症の臨床的診断は可能であること、ウイルス感染症の児の多くは院外からの入院例で、保育器に収容することにより顕性の水平感染の発生が予防可能であること、が判明した。

(2) エンテロウイルス流行例の経験

エコー 2 型および 33 型の流行の経験から、感染児の隔離、おむつなどの排泄物の焼却、などの積極的な感染防止対策が以後の水平感染防止に有効であったことが判明した。

(3) 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

年 4 回の病棟の環境消毒や保菌者の隔離は多くの経費と労力を要するが、重症感染症の発症頻度低下につながったが、院外出生の児が入院時に MRSA を NICU に持ち込むことが保菌者の減少に繋がらない原因であると考えられた。

2) 合併症妊婦から出生した児の管理グループ

(1) SLE 合併妊婦から出生した児の予後と管理

SLE 合併妊娠のうち、抗磷脂質抗体(ループス抗凝固因子)陽性の妊婦から出生した児は予後不良であること、血漿吸着療法が予後改善の可能性のあること、が示唆された。新生児 SLE は 12%で、そのうち完全房室ブロック、皮膚症状を呈した例は全て抗 SS-A 抗体陽性であることが示された。

(2) 合併症妊婦から出生した児の新生児期の問題点

産科および周産期合併症の検討で、院内出生児や多胎妊娠は、いずれも院内管理例の方が母胎搬送例に比して早産予防効果が顕著で、周産期管理の重要性が再認識された。

3) 長期にわたって薬剤服用妊婦から出生した児の管理グループ

(1) 抗痙攣薬、向精神薬服用妊婦から出生した児の管理

全国調査で小児科医の分娩前のカウンセリングへの関与が非常に少ないことが明らかにされた。新生児の管理にチェックリストの利用導入が必要であること、安易に母乳禁忌としない方策を確立すること、が急務であることが示された。そのためには児の予後調査と薬物の児血中および乳汁中濃度測定が不可欠で、健康保険適応が望まれる。

(2) 妊婦喫煙と新生児管理

毛髪中のニコチンおよびコチニン濃度測定法を開発し、母親とその児の出生直後の毛髪中濃度を測定したところ、非喫煙母胎から出生した児にもニコチン、コチニンが検出され、受動喫煙の可能性が示唆された。妊婦・母体の禁煙はもちろん、家族の同室での禁煙も必要と考えられる。

(3) 甲状腺疾患・喘息合併妊婦から出生した児の管理

アンケート調査の結果、甲状腺機能亢進症合併母体 84 例中 14 例に新生児バゼドウ病の発症を見たが、甲状腺機能低下症をも含め甲状腺疾患母体の児 42%、気管支喘息母体の児 90%で一般新生児と同じケアがなされており、出生後のバゼドウ病の発症、母乳保育に際しての内服指導の重要性が示された。

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:戸苅 創)

リサーチクエスチョン

(1) 脳室周囲白質軟化症の診断基準と治療方針は何か。

(2) 脳室周囲白質軟化症の発症頻度と成因として考えられる機序は何か。

昨年度の研究成果を基に、上記のリサーチクエスチョンに答えるべく、6 項目について研究を行い、以下のごとき結果を得た。

1) 脳室周囲白質軟化症に関する全国調査

全国の NICU の協力を得て行った調査で、1993 年・1994 年に出生した在胎 33 週未満で 28 日以上生存例では、エコー検査で 4.9%、CT/MRI 検査で 9.1%の発症率であった。脳性麻痺例のうち脳室周囲白質軟化症の占める割合は 62.9%であった。一方、リハビリ施設への

アンケート調査では、脳性麻痺例に占める脳室周囲白質軟化症の割合は年毎に上昇し、1993年出生例では50%近くに達していた。

2) 脳室周囲白質軟化症における MRI 分類法の検討

脳室拡大を認めるもののうち脳性麻痺が占める割合(陽性予測群)、脳室拡大を認めないもののうち正常例が占める割合(陰性予測群)は、前角部ではそれぞれ 8/8 例(100%)、5/12 例(42%)、体部では 13/14 例(93%)、4/6 例(67%)、後角部では 12/13 例(92%)、4/7 例(57%)であった。

3) 脳室周囲白質軟化症の病理と成因に関する検討

脳室周囲白質軟化症で West 症候群を発症した群は、髄鞘化の遅延、中脳、橋、延髄の委縮が認められるという特徴的な所見が得られた。

4) 脳室周囲白質軟化症と低二酸化炭素血症の検討

6施設での後方視的調査で、脳室周囲白質軟化症を発症した例では低二酸化炭素血症の時間的経過を積分した CO₂ index が 200 以上を呈した例が 43%を占め、低二酸化炭素血症が高率に認められた。また、主治医の印象も、誘因として低二酸化炭素血症の占める割合が出生後因子の 58%ともっとも高率であった。ただし、低二酸化炭素血症が脳室周囲白質軟化症の発症要因であるのか、結果であるのかはなお明かでない。

5) 周産期における脳室周囲白質軟化症の発症危険因子の検討

アプガー指数をはじめ、人工換気日数、最低二酸化炭素分圧、入院直後の血圧、ドパミン使用日数などには有意差は認めなかったが、無呼吸発作に対するアミノフィリンやドキサプラム使用日数は、脳室周囲白質軟化症発症例で有意に長かった。ただし、無呼吸発作はその発現時期から、誘因ではなく合併症である可能性が強い。

6) NMDA 負荷時のラット線条体の興奮性アミノ酸と一酸化窒素の動態新生仔ラットにおけるマイクロダイアリス法での検討で、脳室周囲白質軟化症の局所で発生している病態に NMDA 受容体や一酸化窒素合成酵素活性などの関与が示唆された。

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)

リサーチクエスト

(1) 新生児慢性肺疾患はなお増加しているか。

(2) 新生児慢性肺疾患の治療・管理はいかにあるべきか。

初年度に行った基礎的な研究成果を基に、本年度は上記リサーチクエストに答えるべく、全国調査をはじめとする研究を行い、以下の結果を得た。

1) 慢性肺疾患全国調査

全国調査で得られたのは 1995 年出生の極低出生体重児例の 58%に当たり、同年のわが国における慢性肺疾患発生率は、1,000g 未満が 957 例(47%)、1,000 ~ 1,499g が 457 例(10%)と推定された。1990 年出生例についての 5 年前の成績と比較すると、各体重群での発症率は低下しているが、極低出生体重児の出生数の増加と生存率の改善により、概算で 23

例の減少にとどまると推定された。病型分類では、Ⅱ型の発症率に増加は認めず、Ⅰ型はやや減少し、より軽症なⅢ型に移行する傾向が認められた。しかし、Ⅰ、Ⅱ型は入院中の死亡率も退院後の在宅酸素療法移行率も依然として高く、より重要な病型であると考えられた。

2) 慢性肺疾患の管理法に関する全国調査

胎児肺成熟促進のための母体へのステロイドや TRH 投与は 647%の施設で行われていた。急性期の人工換気でガス流量についてかんしん半数と問題がある反面、高頻度振動換気は呼吸窮迫症候群に対して 27%に、持続性肺高血圧症に対して 43%に、air leak に対して 42%に使用されていた。慢性肺疾患軽減を目的に急性期にステロイド剤を全身投与するのは 10%の施設であった。

3) 慢性肺疾患の検査、診断、モニター、治療に関する調査

パルスオキシメータの使用は 95%の施設で見られるが、至適設定値についてはかなりのばらつきがあり、使用法の統一を計る必要が示された。二酸化炭素分圧の維持目標値については、なお約 1/3 の施設で 30mmHg 台とされおり問題が多い。心エコーによる肺高血圧のモニターの利用がルチーンであるのは 19%の施設にしかすぎなかった。慢性期のステロイド剤は 25%で全く使用されず、吸入薬の使用も比較的少数の施設であった。

4) 慢性肺疾患の予防と管理に関する基礎的研究

慢性肺疾患の成因に関与すると考えられている superoxide anion は、主として多核白血球が産生するものと考えられるが、肺胞マクロファージもこれに関与していることが明らかにされた。

家兎を用いた実験で、デキサメサゾン前投与が、血液ガス改善、および肺洗浄液中のトロポンキサン B2 上昇と白血球の肺胞内集積を抑制する効果のあることが明らかになった。肺損傷予防に用いるフルオロカーボンによる部分液体換気法では、5ml/Kg ずつの少量分割投与が安全かつ有効であることが動物実験で示された。

5) 慢性肺疾患の予防と管理に関する臨床的研究

先天性肺胞蛋白症は肺サーファクタントアポ蛋白の SP-B 欠損が原因と報告されているが、慢性肺疾患の症状を呈するので早期診断が望まれる。微量血液や組織からゲノム DNA を抽出し、PCR 法で遺伝子変異を診断する方法が確立された。

新生児の人工換気中の加温・加湿モニターに関して検討され、温度・湿度の自動制御システムの開発が必要であることが明らかにされた。慢性肺疾患の管理における Nasal-CPAP の意義が認められているが、その気道拡張効果が抜管成功に寄与していることが明らかにされた。

今後の研究方針

1 胎児・新生児の発育に関する研究

1) 出生時体格基準値作成

本年度は体重のみ計算が完了し、パーセントイルの胎内発育曲線が出来たが、現在身

長、頭囲、胸囲についても計算中である。次年度は全てを完成させ、さらには SD 表示の曲線も完成させて比較と検定を行う。

2) 栄養法別乳児発育基準値作成

乳児健診、育児相談時にとくに問題となる完全母乳栄養児の乳児期の発育基準値について、実際の臨床に用いてその妥当性を検証する。

3) 極低出生体重児の思春期の学齢期・思春期発育基準値

本年度のデータを参考に、全国レベルで身体発育値と骨年齢の調査を行い、これまでの 10 歳までの発育基準値とドッキングさせ、最終身長までの完全なものとする。

4) 本年度の研究で作成された成熟度判定式の有用性を検証するため、多胎児と出生前に母体がステロイド投与を受けた例についてデータを集積する。

2 ハイリスク新生児の管理に関する研究

1) ハイリスク新生児の水平感染の実態と予防対策

(1) NICU に入院した全例についてウイルス分離を 1 週毎に行う、エンテロウイルス感染の前方視的調査を行う。

(2) NICU における細菌感染の全国調査で、感染症、保菌者の減少ないし増加した施設の詳細を検討し、その要因を分析する。

(3) 最近登場した資腔内 MRSA 除菌剤の NICU での使用効果を検討する。

2) 膠原病などの合併症妊娠から出生した児の管理

(1) SLE 合併のため、胎児期にステロイドホルモン投与を受けた妊婦から出生した児の内分泌代謝系への影響について検討する。

(2) 早産予防の方法、多胎児の妊娠管理、胎盤早剥、妊娠中毒症、双胎間輸血症候群などで予後が悪いところから、新生児側から見た妊婦管理の問題点を指摘し、改善すべき事項について提言する。

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

(1) 甲状腺機能亢進症母体からの児の管理と新生児バゼドウの予防について検討する。

(2) 妊娠中の喫煙について、間接喫煙も含めて胎児のニコチン暴露の評価について、また乳汁中ニコチン濃度について検討する。

(3) プレネイタルビジットにおける小児科医の指導内容についての指針を作成する。

3 脳室周囲白質軟化症の成因と治療に関する研究

1) 今年度の研究で明らかになったわが国の脳室周囲白質軟化症発症の実態をもとに、病巣の定量的診断を含め、画像診断技術の向上に向けた研究を行う。

2) 各個研究で明らかにされた発症危険因子に関する研究を進め、発症予防としての具体的対策を提示する。

4 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究

1) 1990 年調査の施設を 1995 年出生例についても 100%把握して、慢性肺疾患発生率、ルーチン変化を比較する。

- 2) 1995 年人口動態統計の発表を待って、新生児死亡率、施設間死亡率、施設間慢性肺疾患発生率などの補正を行い、年次推移についての推計をおこなう。
- 3) 各施設のルーチンと慢性肺疾患発生頻度との関連を検討する。
- 4) 慢性肺疾患の成因と管理に関する基礎的研究、臨床的研究を各個研究としてさらに進める。