

(1) 早産児における NO 吸入療法 ～現在そして未来へ～

[講師] 中西 秀彦（北里大学医学部附属新世紀医療開発センター
先端医療領域開発部門 新生児集中治療学）

[要旨]

一酸化窒素吸入療法 (iNO) は、“肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全”の改善目的に、本邦では 2009 年より正式に臨床応用がスタートして以来、新生児遷延性肺高血圧における第一選択薬として広く NICU で普及してきている。特に本邦では、正期産児のみならず超早産児に対する使用経験数も諸外国と比較して多く、世界の中でも日本は、iNO 治療をリードしていると言っても過言ではない。

周産期医療の発展により超早産児の生存率が大きく改善する中、より重篤な呼吸・循環障害を合併する児が増加していることを考慮すると、iNO はこれからも超早産児管理において重要な治療選択肢の一つであり、そこで iNO を必要とする病態を的確に捉え、適切なタイミングで治療開始を決断することが、児の予後改善のために重要であると言える。

本セミナーでは、iNO の臨床から基礎研究を含め、iNO の現在、そして今後の治療戦略について解説する予定である。

[略歴]

- 1990: 大阪府立天王寺高校卒業
- 1997: 大阪市立大学医学部卒業
- 1997-2004: 大阪市立総合医療センター 初期・後期臨床研修医
- 2005-2008: Research Fellow in The Department of Anesthesia & Critical Care, Massachusetts General Hospital, Boston, USA
- 2008-2010: 東京女子医科大学母子総合医療センター 新生児医学科 助教
- 2010-2018: 東京女子医科大学母子総合医療センター 新生児医学科 講師
- 2018-現在: 北里大学医学部附属新世紀医療開発センター 先端医療領域開発部門 新生児集中治療学 教授

(2) DOHaD からみた出生前ステロイド

[講師] 濱田 裕貴（仙台市立病院 産婦人科 医長、
東北大学病院 産婦人科 非常勤講師）

[要旨]

胎児期の様々な環境曝露が出生後から成人に至るまでの種々の疾患発症に関与するという Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説は、現在広く支持されており様々な分野で研究が行われている。妊婦に対して用いる出生前ステロイド(antenatal corticosteroid: ACS)は、児への治療効果が立証されている「胎児治療」として、周産期分野の中では古くから広く用いられている。そんな胎児治療の役割を果たすステロイドを、「胎内曝露」という側面から見てみると、なるほど DOHaD 学説の一面を有していることに気付く。本セミナーでは、妊娠中のステロイド曝露を DOHaD の側面から、良い影響、悪い影響、作用機序などについて紐解いて行くこととする。

ACS の効果の中で最も早産児の予後改善に貢献しているのが肺成熟作用である。古くは 1969 年、羊の実験で偶然に発見された副産物であったが、そのわずか 2 年後には臨床試験が生まれ、早産児に対する肺成熟作用が証明された[1]。瞬く間に世界中に広まり、現在では世界中のガイドラインで ACS が推奨されている。その後、様々な知見が蓄積され、呼吸窮迫症候群、頭蓋内出血、壊死性腸炎といった早産児特有の合併症に対する予防効果があることが証明されている[2]。これらの効能により、新生児死亡率、新生児科入院率、人工呼吸器管理率が低下し、早産児の短期予後改善に大きく貢献している。

このように ACS は早産児の短期予後を改善することに大きな役割を果たしているが、一方でその長期予後に関しては十分に検討されているとは言えない。そもそも早産の予測が難しいことも課題である。ACS の効果は 7 日間以内であるのに対し、早産の正診率は 50%程度であり、残りの 50%は ACS を投与されてもその恩恵に預からない、いわば ACS の無駄打ちの状態となると言える。この無駄打ちにより、児のあらゆる臓器に影響が及ぶことが推定されるが、実際に中枢神経系、心血管系、内分泌系、筋骨格系などで、その影響が報告されている。中でも近年の大規模コホート研究で明らかにされたのは、ACS 治療を受けて満期で出生となった児(無駄打ちされた児)と精神障害および行動障害との関連である[3]。別の研究では、単回投与に比べ複数回投与を受けた児において、特に満期で出生となった児で有意に精神発達障害のリスクが上がるということが報告されている[4]。ACS 複数回投与の神経学的予後への影響は、次世代のみならず第 3 世代まで観察されることが動物モデルにて報告されており、妊娠中の環境曝露の影響が世代を超えて伝達されることが懸念されている[5]。逆に、ACS の投与量を減らして児の肺成熟を解析した動物実験では、通常の投与量に曝露された児の肺成熟と、投与量を減らした児の肺成熟とでは、有意差がなかったという結果が得られ、投与量を減らしても児の肺成熟は十分に期待できることが示されており、今後、

ヒトへの応用が期待される[6]。

ACS が次世代以降へどのような機序で影響を及ぼしているのかは未だ明らかにされていないが、エピゲノムに注目が集まっている。エピゲノムとは、ゲノムの配列を変えることなく、ゲノムの傍ら(エピ)からゲノムの作用を調節している可逆的な因子のことを指しており、ヒストン修飾・DNA メチル化・マイクロ RNA などが代表例として挙げられる。近年、ヒト・動物モデル・細胞モデルを用いたエピゲノムの解析が進んでおり、様々なエピゲノム変化が報告されている[7]。こうした研究が進む事により、ACS 施行時期や投与量の最適化、ACS の悪影響を補う介入方法などが期待され、今後の研究成果に注目したい。

[略歴]

2006年3月	東北大学卒業
2006年4月	気仙沼市立病院 初期研修 産婦人科後期研修
2009年4月	東北大学病院産婦人科 医員
2009年5月	大崎市民病院産婦人科 医員
2010年6月	東北公済病院産婦人科 医員
2011年5月	東北大学病院産婦人科 医員
2016年3月	東北大学大学院医学系研究科 博士課程修了
2016年4月	東北大学病院産婦人科 特任助手
2017年5月	トロント大学医学部生理学教室 博士研究員
2020年6月	東北大学病院産婦人科 助教
2022年10月	仙台市立病院産婦人科 医長(現職) 兼 東北大学病院産婦人科 非常勤講師

[参考文献・資料]

- [1] Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515–25.
- [2] Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>.
- [3] Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;323:1924–33. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3937>.
- [4] Asztalos E, Willan A, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Saigal S, et al. Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC Pregnancy Childbirth* 2014. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-272>.

- [5] Moisiadis VG, Constantinof A, Kostaki A, Szyf M, Matthews SG. Prenatal Glucocorticoid Exposure Modifies Endocrine Function and Behaviour for 3 Generations Following Maternal and Paternal Transmission. *Sci Rep* 2017;7:1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11635-w>.
- [6] Schmidt AF, Kemp MW, Rittenschober-Böhm J, Kannan PS, Usuda H, Saito M, et al. Low-dose betamethasone-acetate for fetal lung maturation in preterm sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:132.e1-132.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.560>.
- [7] Hamada H, Matthews SG. Prenatal programming of stress responsiveness and behaviours: Progress and perspectives. *J Neuroendocrinol* 2019;31:e12674. <https://doi.org/10.1111/jne.12674>.

(3) 気が付いたら新生児医が地域のコロナ指揮官に ～臨床、基礎研究から行政へ～

[講師] 鈴木 陽（宮城県 大崎保健所）

[要旨]

医師は科学者である。この感覚は医療機関外で働く実感するようになる。

駆け出しの小児科医であった私は、新生児科医の道を選択した。呼吸器に興味があったが、いつしか NICU から巣立っていった子ども達の動向が気になった。そこで、ひとつの論文に出会った。オランダで RS ウイルスと類似した症状を来した新しいウイルスが小児から見つかったとのこと。何気なく始めたこのウイルス (human metapneumovirus) の臨床研究が疫学の面白さを教えてくれた。ウイルスの検出と患者カルテ捲り。そんな中、世界各地で新興感染症が発生した。これらの対応を実践している人たちと同じ舞台に立ちたくなり、公衆衛生に足をつっこむ事となった。アメリカの大学院で公衆衛生学修士 (Master of Public Health) を取得後、小児科学、臨床ウイルス学、疫学、公衆衛生学の知識もとに、フィリピンを主なフィールドとした小児ウイルス性感染症の疫学研究を行った。

学んだ知識を実社会で実践してみたくなり、保健所に籍を置くようになった。感染症対策や危機管理対策に情熱を捧げる保健所長であったが、その心配が的中したかのように新たなパンデミックが発生した。すべてが未知の COVID-19。ニーズがあれば、それに応える体制を整える。前例がなければ、自分が造る。科学者であることを全面に押しだし、村度よりも理論的な行政判断をするように心がけている。気が付いたら、地域の先生方と圏域独自の COVID-19 対応を実施していた。

[略歴]

成 10 年 3 月～ 山形大学医学部卒
平成 10 年 4 月～ 東北大学小児科学講座に入局
平成 14 年 4 月～ 国立仙台病院 ウイルスセンター (WHO: 短期コンサルタント派遣)
平成 18 年 8 月～ 米国ミシガン大学・公衆衛生大学院 (School of Public Health)
平成 18 年 9 月～ 東北大学大学院医学系研究科 微生物学分野 助教
平成 25 年 10 月～ 仙台医療センター ウイルスセンター
平成 27 年 1 月～ 東北大学病院 小児科 助教
平成 29 年 8 月～ 宮城県 石巻保健所 所長
令和 3 年 4 月～ 宮城県 大崎保健所 所長

(4) 胎児期のアドバンスケアプランニングから始まるファミリーセンタードケア

[講師] 齋藤 朋子（神奈川県立こども医療センター 新生児科）

[要旨]

周産期医療に必要な「集中治療」と「家族支援」の両立は胎児期から始まっている。「アドバンスケアプランニング」は個人それぞれが持っている人生観を改めて考えるきっかけになり、周産期医療においても有用である。胎児診断を踏まえ出生前から家族と医療者で「この子の命にどう向き合うか」を話し合うことで、出生後に家族の時間の過ごす準備ができる。さらに、NICU に入院する児にとって、侵襲的な治療と同時に辛さや苦しみを和らげる「緩和」力のある家族の存在は大きい。そのためアドバンスケアプランニングは、NICU に入院する児の家族すべてが対象であり、出生後家族の時間をサポートし自立を促す NICU での「ファミリーセンタードケア」に繋がっていくと感じている。

ファミリーセンタードケアは NICU から家族力を養うことでもあり、子どものより良い発達や二次障害の予防につながっていく。そのためには NICU でも家族がそばにいて育児に参加できる機会を増やすことが重要であることが浸透しつつあり、NICU の設備の工夫にも注目されてきた。しかし 2020 年、COVID-19 パンデミックにより世界的に病院の面会制限が余儀なくされた。当院ではきょうだい・祖父母面会は中止、24 時間面会は 1 日 2 時間のみの面会となった時期があったが、早期から家族分離を避ける意義を病院内で伝え、家族にはアドバンスケアプランニングで出生後に子どもと過ごすための準備として感染対策の意識を徹底してもらった。面会時間を 12-22 時に延長したが、この 2 年間 NICU 入院中に SARS-Cov2-PCR 陽性児は 1 名のみで 2 次感染はなかった。

児を含めた家族にとって、家族面会は「サービス」ではなく、集中治療・発達支援・退院後支援につながる「緩和医療」である。このパンデミック下での胎児期のアドバンスケアプランニングからつながる家族支援の具体例もご紹介する。

[略歴]

富山県出身、新潟大学医学部卒業

新潟大学医歯学総合病院小児科学教室入局、県内の関連病院に勤務

2010-2012 年 神奈川県立こども医療センター新生児科シニアレジデント

2013-2017 年 新潟大学医歯学総合病院総合周産期母子医療センター勤務

2017 年 10 月～現在 神奈川県立こども医療センター新生児科

<学位>

2016 年 新潟大学大学院小児科学教室博士課程修了

<専門医等>

日本小児科学会専門医、日本周産期・新生児医学会新生児専門医、国際認定ラクテーションコンサルタント

[参考文献]

1. Ozawa M, Sakaki H, Meng X. Family Presence Restrictions and Telemedicine Use in Neonatal Intensive Care Units during the Coronavirus Disease Pandemic. *Children (Basel)*. 2021;8(7).
2. Kostenzer J, von Rosenstiel-Pulver C, Hoffmann J, Walsh A, Mader S, Zimmermann LJI. Parents' experiences regarding neonatal care during the COVID-19 pandemic: country-specific findings of a multinational survey. *BMJ Open*. 2022;12(4):e056856.
3. Muniraman H, Ali M, Cawley P, Hillyer J, Heathcote A, Ponnusamy V, et al. Parental perceptions of the impact of neonatal unit visitation policies during COVID-19 pandemic. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000899.
4. McLean MA, Scoten OC, Yu W, Ye XY, Petrie J, Church PT, et al. Lower Maternal Chronic Physiological Stress and Better Child Behavior at 18 Months: Follow-Up of a Cluster Randomized Trial of Neonatal Intensive Care Unit Family Integrated Care. *J Pediatr*. 2022;243:107-15.e4.

(5) 腸管不全と小腸移植を含む腸管リハビリテーション

[講師] 工藤 博典 (東北大学病院総合外科(小児外科))

[要旨]

腸管不全(Intestinal failure, 以下 IF)は、腸管機能の低下により生命の維持や成長に最低限必要な栄養、水分、電解質を腸管から吸収できず、経静脈的な補給を要する病態である。IF には、疾病や外傷などのため手術的に大量の腸管が切除され極端に短くなった短腸症候群と、長さは保たれるが腸管自体の疾患によりその機能を果たせない機能的腸管障害の2つに大別される。

IF 治療の基本は、可能なかぎり残存腸管の機能を有効に活用することで静脈栄養の依存度を軽減し、腸管不全合併肝障害(intestinal failure-associated liver disease、IFALD)、カテーテル関連血流感染症などの合併症を予防、軽減することである。

具体的には、閉鎖可能な人工肛門および腸瘻の閉鎖、腸管延長手術、小腸移植などの外科的治療や、栄養管理、腸内細菌叢の制御、IFALD に対する ω 3系脂肪酸静注製剤の投与、CRBSI に対するエタノールロック療法、短腸症に対するグルカゴン様ペプチド-2(glucagon-like peptide-2、GLP-2)アナログ製剤などの内科的治療に加え、精神的支援、疼痛管理、在宅移行などの社会的支援をも包括する。このような多方面からのアプローチによる包括的治療戦略は腸管リハビリテーションプログラムと呼ばれ、スタッフも医師(小児科、消化器内科・外科、移植外科、小児外科、精神科、麻酔科、放射線科、リハビリテーション科など)だけでなく、看護師、栄養士、コーディネーター、ソーシャルワーカー、理学療法士などの多職種で構成し、その連携が重要とされる。

本セミナーでは、腸管不全ならびに当科で力を入れている小腸移植を含む腸管リハビリテーションについて紹介する。

[略歴]

2001年4月～ 石巻赤十字病院 外科研修医

2004年4月～ 神奈川県立こども医療センター 外科シニアレジデント、外科常勤医

2008年4月～ 東北大学大学院医学系研究科博士課程

2012年8月～ 宮城県立こども病院 外科医長

2013年10月～ 東北大学病院小児外科 助教

2022年6月～ 石巻赤十字病院 小児外科部長

2022年12月～ 東北大学病院総合外科(小児外科)助教

[参考文献]

- Pironi, L.; Arends, J.; Baxter, J. et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Clin. Nutr. 34: 171–180, 2015.
- 安藤亮、工藤博典、和田基.短腸症候群と腸管リハビリテーション. 小児外科, 54,322-325,2022.

- 日本腸管リハビリテーション・小腸移植研究会.本邦小腸移植症例登録報告. 移植, 56,265-271,2021.
- Kudo H, Wada M, Sasaki H, et al: Intestinal Transplantation at a Single Institution in Japan. Transplant Proc; 53:2040–2045, 2021.