

## (1) 新しい新生児マススクリーニング ～重症型原発性免疫不全症を中心に～

**[講師]** 野崎 昌俊 (大阪母子医療センター 周産期・小児感染症科 部長  
/ 新生児科 副部長)

### **[要旨]**

原発性免疫不全症(primary immunodeficiency diseases: PID)は、生まれつき病原体に弱く、易感染性を示す疾患群のことで、大きく 10 の病型に分かれ、400 種類以上の疾患が明らかになっている。そのうち、抗体産生不全と細胞性免疫不全の両方を合併する重症複合免疫不全症(severe combined immunodeficiency: SCID)や B 細胞欠損症(B cell deficiency: BCD)は最も重症である。感染症を繰り返す前に診断すれば、ガンマグロブリン投与、造血幹細胞移植などの治療を行うことで予後が改善する。脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy: SMA)は生まれつき *SMN1* 遺伝子が欠失し、脊髄の前角細胞の変性により筋萎縮と進行性の筋力低下がみられる。重症型では乳児期に運動発達が停滞し、気管切開や人工呼吸器等の医療的ケアが必要となる。近年、治療薬(遺伝子治療薬・核酸医薬品)の開発がすすみ、予後が画期的に改善している。

大阪母子医療センターでは、2020 年 8 月より、SCID、BCD の同時検査を他の自治体に先駆けて開始した。公費で行われている先天性代謝異常等の新生児マススクリーニングと同時に濾紙に採血を行い、核酸を抽出し、リアルタイム PCR により TREC(T cell receptor excision circles)、KREC(Ig-kappa recombination excision circles)を測定することでスクリーニングが可能である。更に、抽出した核酸を用いて SMA も同時にスクリーニングできる体制を整え 2021 年 10 月から追加した。約 30,000 人/年の新生児が検査を受けており、これまでに、110,000 人以上の検査を実施した。1 名が BCD と診断され、感染症をおこす前に加療することができた。SMA は 1 例診断され、速やかに治療を行い良好な予後を得ている。また、TREC、KREC の測定により、様々な原因によって、免疫機能が低下していることがわかってきた。新生児集中治療室においても TREC、KREC が低値を示す症例が散見され、我々新生児科医にとっても重要な検査である。

### **[略歴]**

2000 年 防衛医科大学卒業  
2000 年 防衛医科大学病院 研修医  
2004 年 米国 Brooke Army Medical Center Clinical Training (小児科, NICU)  
2004 年 防衛医科大学病院 小児科  
(国内留学)神奈川県立こども医療センター 新生児未熟児科  
2007 年 大阪大学大学院医学系研究科博士課程  
大阪府立母子保健総合医療センター研究所 免疫部門  
2011 年 医学博士  
2011 年 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科  
2016 年 大阪母子医療センター 新生児科 副部長  
2020 年 大阪母子医療センター 新生児科 副部長(兼)感染症科 副部長  
2023 年 大阪母子医療センター 周産期・小児感染症科 部長(兼)新生児科 副部長

## [参考文献]

1. Tangye, S. G., W. Al-Herz, A. Bousfiha, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* (2022): 42(7): 1473-507.
2. Morinishi, Y., K. Imai, N. Nakagawa, et al. Identification of Severe Combined Immunodeficiency by T-Cell Receptor Excision Circles Quantification Using Neonatal Guthrie Cards. *J Pediatr.* (2009):155(6): 829-33.
3. Nakagawa, N., K. Imai, H. Kanegane, et al. Quantification of Kappa-Deleting Recombination Excision Circles in Guthrie Cards for the Identification of Early B-Cell Maturation Defects. *J Allergy Clin Immunol.* (2011):128(1): 223-25 e2.
4. Amatuni, G. S., R. J. Currier, J. A. Church, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-Cell Lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics.* (2019):143(2): e20182300.
5. 日本マススクリーニング学会技術部会 定量 PCR 精度管理検討グループ:拡大スクリーニング実施状況 2023 年 7 月 20 日現在.  
[https://www.jsms.gr.jp/download/4.Exp\\_Screening\\_FigAll\\_230720.pdf](https://www.jsms.gr.jp/download/4.Exp_Screening_FigAll_230720.pdf) (2024 年 1 月 7 日参照)

## (2) 臨床現場における「もやもや」と臨床倫理コンサルテーション

**[講師]** 深谷 基裕 (愛知医科大学看護学部母子看護学領域(小児看護学))

### **[要旨]**

医療やケアの現場は、倫理的な問題が多く存在します。そして、倫理という言葉は、臨床現場で何か問題が起きた時に使用されることが多く、「倫理」という言葉を聞くと「何か厄介なことが起きたかもしれない」と察する人もいます。倫理的問題は、これまで病棟、外来など各セクションのなかで解決しようとする傾向が強く、問題が拗れてから公になることがありました。急性期医療の現場では、日常的に忙しく、一度倫理的問題が発生すると組織に与えるストレスは大きいものになります。

倫理的問題としてよく挙げられるものを大まかに分類すると、以下の5つに分けられます。①患者の意向と医療・ケア従事者の意向が対立する場合、②患者が意思決定できない／できるかどうか疑わしい、③家族の意向と医療・ケア従事者の意向が対立する場合、④医療・ケアチームメンバー間で意見が対立する場合、⑤患者と医療・ケアスタッフの合意内容が社会的通念や法律と抵触する懸念がある場合です。

私が以前勤務していた病院では、臨床倫理コンサルテーションチームという、病院内の部署、個人からの依頼で倫理的問題に直面している人々が、問題を解決または解消できるように支援する多職種協働チームがありました。私もそのチームメンバーとして数年活動をしてきました。そのなかには、周産期医療の現場からの依頼もありました。不確実性、緊急性が高く、多職種が協力して子どもと家族を支援する周産期医療では、倫理的問題が発生しやすいと思います。

今回は、前述の分類の①患者の意向と医療・ケア従事者の意向が対立する場合、④医療・ケアチームメンバー間で意見が対立する場合の事例を挙げて、どのような倫理的問題が発生し、倫理コンサルテーションがされたかを述べたいと思います。子どもと家族の最善を考えた時、どんなアクションをとることができるのか参加者の皆様と意見交換ができると幸いです。

### **[略歴]**

愛知県出身

- |           |   |
|-----------|---|
| 2001      | 広島大学医学部保健学科看護学専攻 卒業                     |
| 2001～2006 | 神奈川県立こども医療センター新生児病棟勤務                   |
| 2008      | 日本赤十字看護大学大学院看護学研究科修士課程修了                |
| 2011      | 日本赤十字看護大学大学院看護学研究科博士後期課程修了              |
| 2011～2013 | JA 愛知厚生連安城更生病院小児医療センター                  |
| 2013～2021 | 日本赤十字社名古屋第二赤十字病院看護部(小児病棟, 専門看護支援室, GCU) |
| 2014      | 日本看護協会 小児看護専門看護師取得                      |
| 2021～     | 現職                                      |

### (3) 新しい早産児管理指標としての近赤外分光装置(NIRS)の活用

**[講師]** 奈良 昇乃助 (東京医科大学 小児科・思春期科学分野)

#### **[要旨]**

一般的に、早産児の管理指標としてはバイタルサインや経皮的動脈血酸素飽和度( $SpO_2$ )などが用いられているが、これらの指標は脳組織の酸素代謝状態を反映しない点で不完全である。近赤外時間分解分光法(NIR-TRS)は、脳へヘモグロビン酸素飽和度( $cSO_2$ )、脳酸素摂取率( $cFTOE$ )、脳血液量( $CBV$ )などの脳循環代謝指標を絶対値として計測することができる。 $cSO_2$ 、 $cFTOE$ 、 $CBV$ はそれぞれ脳組織の酸素需給バランス、脳酸素消費量、脳血管床を反映する。近年、早産児における生後 72 時間以内の  $cSO_2$  の低下と予後との関連が報告されてきたが結論は出ておらず、早産児における生後 72 時間以降の脳循環代謝指標の経時的変化と長期予後との関連については検討されていない。そこで、我々は在胎 30 週未満の早産児を対象に NIR-TRS を用いて  $cSO_2$ 、 $cFTOE$ 、 $CBV$  について出生時から生後 72 時間以内の急性期を超えて、修正 37 週を迎えるまで週 1 回のペースで脳循環代謝指標の経時的計測をおこなったところ、脳血管床を反映する  $CBV$  と修正週数との間に負の相関を認め、脳酸素消費量を反映する  $cFTOE$  と修正週数との間に正の相関を認めた。この結果から、早産児は出生後の経時的な脳酸素消費の増加に比して脳血管床の発達が遅れている可能性が考えられた。また、経過中に脳組織における酸素需給のバランスを反映する  $cSO_2$  について注目し、経過中に  $cSO_2$  が明らかな低値を示した群( $cSO_2$  低値群)と低値を示さなかった群( $cSO_2$  正常群)の 2 群に分類し、修正 18 か月時点での発達指数との関連について比較検討をおこなった。 $cSO_2$  低値群は  $cSO_2$  正常群に比べて、認知性 DQ と運動性 DQ が有意に低値であった。以上から、早産児は生後の経時的な脳酸素消費の増加に比して脳血管床の発達が遅れることから脳組織の酸素需給バランスが崩れやすく、このバランスを大きく崩した症例では発達予後に負の影響がみられる可能性が考えられた。NIRS という名前は聞いたことはあるが中身はよく分からない、施設に NIRS があるが臨床への活用方法が分からないという声を多く聞く。本講演を通して、新生児医療に関わる先生方の NIRS への理解が少しでも進み、自施設で NIRS を使ってみようとする先生方が増えて下さったら嬉しく思う。

#### **[略歴]**

2007 年 東京医科大学卒業

2007 年 東京医科大学病院にて初期臨床研修

2009 年 東京医科大学 小児科・思春期科学分野に後期研修医として入局

東京医科大学社会人大学院 医学研究科博士課程小児科学専攻入学

2010 年 日本赤十字社医療センター 新生児科(半年間の国内留学)

2011 年 東京医科大学病院 小児科・思春期科学分野 後期臨床研修医

2012 年 東京医科大学病院 小児科・思春期科学分野 臨床研究医

2014 年 東京医科大学社会人大学院 医学研究科博士課程小児科学専攻卒業

神奈川県立こども医療センター 新生児科(1年間の国内留学)

2015 年 東京医科大学 小児科・思春期科学分野 助教(現在に至る)

## [参考文献]

- 1) Hyttel-Sorensen S, et al. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 4;9(9):CD011506.
- 2) Plomgaard AM, et al. No neurodevelopmental benefit of cerebral oximetry in the first randomised trial (SafeBoosC II) in preterm infants during the first days of life. *Acta Paediatr.* 2019 Feb;108(2):275-281. doi: 10.1111/apa.14463. Epub 2018 Jul 5.
- 3) Alderliesten T, et al. Low Cerebral Oxygenation in Preterm Infants Is Associated with Adverse Neurodevelopmental Outcome. *J Pediatr.* 2019 Apr;207:109-116.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.038. Epub 2018 Dec 18.
- 4) Hansen ML, et al. Cerebral Oximetry Monitoring in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2023 Apr 20;388(16):1501-1511. doi: 10.1056/NEJMoa2207554.
- 5) Ijichi S, et al. Developmental changes of optical properties in neonates determined by near-infrared time-resolved spectroscopy. *Pediatr Res.* 2005 Sep;58(3):568-73. doi: 10.1203/01.PDR.0000175638.98041.0E.

#### (4) マウスモデルを用いた新生児慢性肺疾患の新たな治療ターゲットの探索

**[講師]** 加藤 晋 (日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院小児科)

##### **[要旨]**

早産児の慢性肺疾患の罹患率は、管理法が進歩してもなお 40%〜と高く、そのうち 16% は重症である。慢性肺疾患の病像は、当初 Northway らにより報告されたような、「サーファクタントが欠乏する未熟肺での、長期にわたる人工呼吸機管理や酸素投与による著明な線維増殖性変化を来す疾患」から、人工肺サーファクタントの登場により大きく変化した。すなわち「大きく単純化した肺胞と肺血管床の減少を特徴とする肺胞形成の停止を示す疾患」である。こうした肺実質病変に対して、非侵襲的呼吸管理法の発展やコルチコステロイド投与による進展抑止以外には、特異的かつ有効な治療は見いだせていないのが現状である。

私たちはより特異的な治療開発を目指して、肺胞形成のメカニズムに着目した。肺胞隔壁の形成は、様々な成長因子や受容体タンパク質が関わる複雑でダイナミックな過程である。しかし、それらの因子のうち代表的な因子の前駆タンパク質は、一つの酵素により活性化される。それが furin である。furin はもともと悪性腫瘍の増殖やウイルス感染症の成立に必要な酵素として研究が進められてきたが、最近では新型コロナウイルスの感染の進展に必要な酵素として注目を浴びた。肺胞隔壁の形成に関わる PDGF、TGF- $\beta$ 、PKGI や IGFI-R などの前駆タンパク質をこの furin が活性化することに着目して、その果たす役割を検討した。本講演ではその詳細を紹介するとともに、新規の治療ターゲットとしての可能性についても論ずる。

##### **[略歴]**

2003 年 琉球大学医学部卒業, 名古屋市立大学病院臨床研修医

2004 年 聖隷三方原病院小児科

2009 年 名古屋市立大学大学院医学研究科修了(医学博士)

2010 年 Research Fellow, Cardiovascular Research Center, Massachusetts General Hospital (米国)

2013 年 名古屋第二赤十字病院小児科

2016 年 名古屋市立大学小児科(助教)

2023 年 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院小児科(医長)

現在に至る

##### **[参考文献]**

1. Stoll, B.J., Hansen, N.I., Bell, E.F., Walsh, M.C., Carlo, W.A., Shankaran, S. et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA*. 314,1039–1051, 2015.
2. Michael, Z., Spyropoulos, F., Ghanta, S., Christou, H. Bronchopulmonary Dysplasia: An Update of Current Pharmacologic Therapies and New Approaches. *Clin. Med. Insights Pediatr.* 12, 1179556518817322, 2018.

3. Lignelli, E., Palumbo, F., Myti, D., Morty, R.E. Recent advances in our understanding of the mechanisms of lung alveolarization and bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 317, L832–L887, 2019.
4. Seidah, N.G., Prat, A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 11, 367–383, 2012.
5. Kato S, Zhang R, Roberts JD Jr. Proprotein convertases play an important role in regulating PKGI endoproteolytic cleavage and nuclear transport. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 305, L130-140, 2013.
6. Kato S, Chen J, Cornog KH, Zhang H, Roberts JD Jr. The Golgi apparatus regulates cGMP dependent protein kinase I compartmentation and proteolysis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 308, C944-958, 2015.
7. Kato S, Iwata O, Kato H, Fukaya S, Imai Y, Saitoh S. Furin Regulates the Alveolarization of Neonatal Lungs in a Mouse Model of Hyperoxic Lung Injury. *Biomolecules.* 16;13(11):1656, 2023. doi: 10.3390/biom13111656.