

厚生労働省による平成 27 年度宮城県地域医療介護総合確保事業

## 第 3 回 新生児科指導医教育セミナー

主催: 東北大学病院 総合周産期母子医療センター 新生児科

日時: 平成 27 年 8 月 29 日 (土) 午前 10 時から午後 16 時まで

会場: 東北大学病院 4 階 第五会議室

対象: 新生児科指導医の研修を希望する医師など

参加費: 無料

参加希望者は事前に下記の事務局メールアドレスまでお知らせ下さい。

### プログラム

午前の部: 10:00 - 12:00 (司会: 埴田 卓志)

- (1) 「早産児の治療成績改善に向けて  
- The University of Western Australia の研究報告を中心に -」  
三浦 雄一郎 (東北大学病院 新生児科から西オーストラリア大学に留学中)
- (2) 「ハイリスク児のフォローアップ: 望まれる支援と周産期医療へのフィードバック」  
河野 由美 (自治医科大学 小児科・総合周産期母子医療センター 学内教授)

午後の部: 13:00 - 16:00 (司会: 松田 直)

- (3) 「出生前診断と遺伝カウンセリング ~新生児科医の役割とは~」  
和田 和子 (大阪大学 医学部附属病院 小児科講師/総合周産期母子医療センター 副センター長)
- (4) 「早産児の内分泌機能評価の臨床的意義 ~早産児にとって至適な内分泌環境とは? ~」  
河井 昌彦 (京都大学 医学部附属病院 小児科/新生児集中治療部 病院教授)
- (5) 「黒ネズミと戯れて 16 年  
- 胎生期低栄養マウスモデルの開発から見果てぬ夢を追い求めて -」  
伊東 宏晃 (浜松医科大学 医学部附属病院 周産母子センター長 病院教授)

情報交換会: 18:00-

本教育セミナーに関する問い合わせは下記の事務局宛でお願い致します。

事務局代表: 松田 直 / Tadashi MATSUDA

E-mail address: [choku@med.tohoku.ac.jp](mailto:choku@med.tohoku.ac.jp)

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学病院

総合周産期母子医療センター 新生児室 (小児科)

TEL: 022-717-7287 / FAX: 022-717-7290

## (1) 早産児の治療成績改善に向けて

-The University of Western Australia での研究報告を中心に-

[講師] 三浦 雄一郎

(School of Women's and Infants' Health, The University of Western Australia)

### [要旨]

今日、全世界で年間 1,500 万人以上の早産児が出生しており<sup>1</sup>、その数は過去 20 年の間に増加しています<sup>2</sup>。そして、早産に関連した幼児死亡件数は年間 100 万件を超え、5 歳以下の幼児死亡全体では、肺炎に続いて第 2 位の死亡原因となっています<sup>3</sup>。さらに、早産が社会経済に与える影響は大きく、米国では早産関連の年間医療コストは 260 億ドルを超えると見積もられています<sup>4</sup>。以上のことから、早産を予防することは世界的に喫緊の課題となっています。

早産は多種多様な原因から成る症候群ですが、その中でも子宮内感染症によって引き起こされる早産を予防することが非常に重要です。なぜなら、子宮内感染症は全早産の 40% 程度を占めるのみならず、より早期の早産ではその割合はより大きくなるからです<sup>5</sup>。そして、子宮内感染症を引き起こす病原体で、最も頻度が多いものは *Ureaplasma species* です<sup>6</sup>。従って、早産を予防するためには *Ureaplasma* による子宮内感染症を治療することが非常に重要だと考えられます。さて、ORACLE I study<sup>7</sup> の結果を受けて、エリスロマイシンは妊娠中の *Ureaplasma* 感染症に対する第一選択薬となりましたが、その効果には疑問の声も多く見られます。妊娠ヒツジを用いた我々の研究では、たとえ羊水内および胎仔血中の薬物濃度を十分に保っても、エリスロマイシンでは羊水中の *Ureaplasma* を駆逐できないことが示されました<sup>8</sup>。次に、組織への浸透性が高く、*Ureaplasma species* に対してより有効性の高い新世代マクロライドを用いることで、羊水中から *Ureaplasma* を駆逐することには成功しましたが、感染によって誘導された炎症性サイトカイン/ケモカイン、また肺や絨毛膜羊膜における組織学的変化を抑制することは出来ませんでした<sup>9</sup>。これらの結果より、子宮内感染症に伴う早産を予防するためには、感染症を抗生剤で治療するだけでは不十分で、抗炎症治療を追加する必要があると考えられました。今後、このようなコンセプトに基づいたさらなる研究により、早産を効果的に予防できるようになることが期待されます。

一方、早産児の治療成績を改善させるためには、出生後の早産児に対する新たな治療法の開発もまた重要です。新生児集中治療の歴史上、偉大な二つの発見である出生前ステロイド治療とサーファクタント補充療法は、1990 年代に早産児の成育限界を妊娠 24 週にまで引き上げることに成功しました。しかし、1995 年頃からは極低出生体重児の死亡率、有病率に有意な改善がないことが報告されています<sup>10</sup>。現在の新生児集中治療では、未熟な肺に対して人工換気を行うことが必須ですが、これはすなわち、肺胞換気が不可能である管腔期以前の肺では生存が不可能であることを意味します。人工換気を行わない、全く新しい治療法が開発できれば、現在の成育限界を超える早産児を救命出来るようになるかも知れません。人工胎盤装置は臍帯動静脈を用いた体外循環装置で、人工換気を行わず早産児を胎児のままで成熟させることを目指すものです。我々は数年前からこのような装置の開発に着手し<sup>11</sup>、これまでに未熟ヒツジ胎仔を最長 72 時間生存させることに成功しています。今後、この装置が臨床応用されることを目指して、さらなる生存時間の延長を図りつつ、その安全性を評価していく予定です。

ここまで述べたように、早産児の治療成績を改善させるための研究はいずれもまだ道半ばです。しかし、洋の東西を問わず、千里の道も一歩から、と言います。この講演が、今後研究を進めていく方々にとって一つの道標になれば幸いです。

## [略歴]

- 平成 14 年 東北大学医学部 卒業  
平成 17 年 東北大学病院 周産母子センター 医員  
平成 25 年 東北大学 大学院医学系研究科 医学博士 取得  
平成 25 年 Visiting Research Fellow, School of Women's and Infants' Health, The University of Western Australia  
平成 26 年 Clinical Senior lecturer, School of Women's and Infants' Health, The University of Western Australia

## [参考文献]

1. Organization WH. Born too soon: the global action report on preterm birth. 2012.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet* 2012; 379: 2162-72.
3. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet* 2012; 379: 2151-61.
4. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Washington DC: *National Academy of Sciences; 2007*.
5. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 351-7.
6. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008; 371: 75-84.
7. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *The Lancet* 2001; 357: 979-88.
8. Kemp MW, Miura Y, Payne MS, et al. Repeated maternal intramuscular or intraamniotic erythromycin incompletely resolves intrauterine *Ureaplasma parvum* infection in a sheep model of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 134 e131-9.
9. Miura Y, Payne MS, Keelan JA, et al. Maternal intravenous treatment with either azithromycin or solithromycin clears *Ureaplasma parvum* from the amniotic fluid in an ovine model of intrauterine infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5413-20.
10. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 147 e141-8.
11. Miura Y, Matsuda T, Funakubo A, et al. Novel modification of an artificial placenta: pumpless arteriovenous extracorporeal life support in a premature lamb model. *Pediatr Res* 2012; 72: 490-4.

## (2) ハイリスク児のフォローアップ: 望まれる支援と周産期医療へのフィードバック

[講師] 河野由美 (自治医科大学 小児科・総合周産期母子医療センター 学内教授)

### [要旨]

生物学的, 医学的あるいは社会的要因によって生ずる, 急性・慢性疾患や成長発達上の障害などの予後不良のリスクのある新生児をハイリスク児という. これらのハイリスク児には NICU 入院中からの成長発達の促進的ケアと退院後のフォローアップによる支援が必要であることはいうまでもない. 一方で, ハイリスク児のフォローアップにより, 罹病率, 死亡率, 障害発症率, 成長・発達予後などを明らかにし, これらの予後を指標として周産期医療へのフィードバックを行い, 改善を図る意味でもフォローアップは新生児医療において不可欠である. しかしながら, 出生体重や在胎期間, 合併症や障害, 必要とする在宅医療などひとりひとり異なる児を継続的にフォローアップし, 身体的合併症のみならず, 発達や社会生活への適応などを網羅的に評価し支援することは, たとえその児を担当していた主治医であっても難しいことが多い.

今回は極低出生体重児のフォローアップを中心に,

- 1) Clinical follow-up の実際として, 成長発達の評価, 疾病や在宅医療管理, また, 家族の支援のために重要な「多種職連携」, 「地域連携」について,
- 2) Research follow-up として, 必要な予後の情報や課題について, できるだけ具体的に紹介し, フォローアップの重要性について考える.

### [略歴]

昭和 60 年 鳥取大学 医学部 卒業/小児科 入局  
平成 5 年 トロント小児病院 消化器栄養科 留学  
平成 7 年 鳥取大学 医学部 小児科 助手  
平成 13 年 東京女子医科大学 母子総合医療センター 小児保健部門 講師  
平成 20 年 自治医科大学 小児科学 准教授  
兼 総合周産期母子医療センター 新生児発達部 部長  
平成 26 年 自治医科大学 小児科学 学内教授  
兼 総合周産期母子医療センター 新生児発達部 部長

### [参考文献]

1. 河野由美. 周産期母子医療センターネットワークデータベース解析からみた極低出生体重児の予後. *日本小児科学会雑誌* 2014; 118: 613-622.
2. Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of Infants Born at 22 and 23 Weeks' Gestation. *Pediatrics* 2013; 132: 61-72.
3. 河野由美. 長期フォローアップと多種職連携. *周産期医学* 2013; 43: 345-8.
4. 河野由美. 極低出生体重児のフォローアップと予後. *周産期診療ワークブック* (日本周産期・新生児医学会 教育・研修委員会編) メジカルビュー社, 東京, 2012, p 432-43.
5. Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of very low birth weight infants at three years of age born in 2003- 2004 in Japan. *Pediatr Int* 2011; 53: 1051-8.
6. 河野由美. ハイリスク児のフォローアップマニュアル (三科潤, 河野由美 編) メジカルビュー社, 東京, 2007.

### (3) 出生前診断と遺伝カウンセリング – 新生児科医の役割とは –

[講師] 和田 和子 (大阪大学 医学部附属病院 小児科 講師/総合周産期母子医療センター副センター長)

#### [要旨]

周産期医療においては、遺伝性疾患を取り扱う機会は非常に多く、診断がより正確に、より早期に可能となってきている。問題は、対象が自身で意思を表現できない胎児や新生児であること、その時期がしばしば出生前であることである。特に中絶可能な時期であれば、より問題は複雑となる。臨床遺伝専門医の資格の有無に関わらず、周産期医療に関わる医師は、遺伝性疾患の最新の知識と患者家族のサポートに精通することが望ましい。しかし臨床遺伝学の知見や技術の進歩はよりスピードを増し、かつインターネット通じて誰でも様々な情報が得られ、患者家族の価値観が多様化していることなどから、医療者側も専門性を持ったスタッフが対せざるを得ない状況が生じてきている。

2011年に公開された日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」<sup>3)</sup>によると、遺伝カウンセリングは、「疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである」とされている。

NIPT (非侵襲的出生前遺伝学的検査) の出現によって、我が国の遺伝カウンセリング体制の不備が改めて認識されるようになった。臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーといった資格によって質を担保し、体制を整える事はとても大事なことである。しかし、現状では、必要と思われるカウンセリングにすべて対応することは困難のように思われる。実際の周産期医療の現場では、資格のあるなしにからわず、その精神、すなわち、「その人らしい、その家族らしい、納得のいく選択と適応を助けるプロセス」という役割を理解し、実践することが重要である。

#### [略歴]

昭和 62 年 大阪大学医学部 卒業  
同 大阪大学医学部 小児科研修医  
平成 1 年 淀川キリスト教病院 小児科  
平成 4 年 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科  
平成 7 年 米国 Harbor UCLA 留学  
平成 9 年 大阪大学医学部 助手  
平成 21 年 大阪大学医学部 附属病院 総合周産期母子医療センター 講師

#### [参考文献]

1. 重篤な疾患を持つ新生児の家族と医療スタッフの話し合いのガイドライン  
<http://jspn.gr.jp/info/INFORMATION.html>
2. 臨床遺伝専門医について <http://www.jbmg.jp/about/index.html>
3. 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011  
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>

#### (4) 早産児の内分泌機能評価の臨床的意義 ~ 早産児にとって至適な内分泌環境とは? ~

[講師] 河井 昌彦 (京都大学 医学部附属病院 小児科/新生児集中治療部 病院教授)

##### [要旨]

近年の周産期医療の進歩は目覚ましく、在胎週数 22 週・出生体重 300 g といった超早産児・超低出生体重児の救命も稀ではなくなった。その結果、これまでは成育限界を超えていると考えられていた未熟な児が、子宮外での生活を経験し成長するようになっている。

甲状腺ホルモン・副腎皮質ホルモンなどの内分泌系は、胎児期～新生児期の脳の発達に大きな影響を有すると考えられており、これらの超早産児においても内分泌環境を至適に保つことが予後の改善に大きな意義を有すると考えられる。しかし、成育限界をぎりぎりにある児にとって、至適な内分泌環境とは何か? という問題は極めて謎が多い。

この問題を解明すべく、我々は、胎児期の内分泌環境について学ぶとともに、早産児に対して内分泌負荷試験を随時行い様々な知見を得てきた。今回のセミナーでは、これまで得てきた知見を示すとともに、まだ何が分からないのか? 今後、何を解決すべきなのか? について考えてみたい。

具体的には、以下の発表を予定している。

##### (1) 早産児一過性低サイロキシン血症

早産児に対する TRH 負荷試験の結果を、現在の方法の限界も含めて整理する。

##### (2) 早産児の相対的副腎不全

早産児の相対的副腎不全の診断に対する我々の取り組みを紹介し、その可能性を探る。

##### (3) その他

現在、我々が取り組んでいる、SGA 児の代謝・性腺機能などについて、現在得られている知見を紹介する。

##### [略歴]

昭和 62	京都大学 医学部 卒業/同年 京都大学 医学部 小児科に入局
昭和 63 ~ 平成 3 年	財団法人 住友病院 小児科
平成 7 ~ 8 年	京都大学 医学部 発生発達医学講座 (医員)
平成 8 ~ 18 年	京都大学 医学部 助手 (助教)
平成 9 ~ 12 年	カナダ・ブリティッシュコロンビア大学 留学
平成 18 年 ~	京都大学 医学部 院内講師
平成 21 年 ~	京都大学 医学部附属病院 小児科 准教授
平成 27 年 4 月 ~	京都大学 医学部附属病院 小児科 病院教授

## (5) 黒ネズミと戯れて 16 年

- 胎生期低栄養マウスモデルの開発から見果てぬ夢を追い求めて -

[講師] 伊東宏晃 (浜松医科大学 医学部附属病院 周産母子センター長 病院教授)

### [要旨]

欧州の疫学研究を契機として、胎生期における低栄養環境は成長後においてメタボリックシンドローム (MS) を発症するハイリスク群となる可能性が指摘されている。一方、我が国の妊孕世代女性において、強いやせ願望から摂取エネルギーの不足が指摘されており、妊娠中にエネルギー摂取が不足していることが危惧されている。

演者は 1999 年頃より胎生期低栄養マウスモデルを用いた基礎研究を続けてきた。さらに浜松に移ってからはヒトコホート研究も行っている。今回、演者がこのような研究を開始する契機ならびにこれまでの研究の紆余曲折をご紹介したいと思う。具体的には、胎生期低栄養環境により中枢性レプチン抵抗性を獲得するメカニズム、**catch-up growth** が脂肪や肝臓の慢性炎症を惹起する現象、その具体的なメカニズムとして胎生期低栄養により小胞体ストレス反応性が恒久的にプログラムされる可能性を紹介する。そして、演者なりに、臨床医が基礎研究を行う楽しさ、意義について、若手医師の皆様と語り合いたいと思う。

### [略歴]

昭和 61 年 京都大学 医学部 医学科 卒業  
昭和 61 年 京都大学 医学部附属病院 医員 (研修医)  
昭和 62 年 国立姫路病院 非常勤職員 (医員)  
昭和 63 年 県立尼崎病院 技術吏員 (医師)  
平成 2 年 京都大学 医学部附属病院 医員  
平成 6 年 京都大学 医学部附属病院 婦人科学産科学 助手  
平成 8 年 ウィスコンシン州立大学マジソン校 医学部 産婦人科 (2 年間)  
平成 17 年 京都大学 大学院医学研究科 器官外科学 婦人科学産科学教室 講師  
平成 19 年 独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 産婦人科 医員  
平成 20 年 浜松医科大学 附属病院 周産母子センター 講師  
平成 21 年 浜松医科大学 附属病院 周産母子センター 准教授  
平成 23 年 浜松医科大学 附属病院 周産母子センター 病院教授 (センター長)  
現在に至る