

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 4 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 28 年 1 月 23 日 (土) 午前 10 時から午後 17 時まで

会場：TKP 仙台カンファレンスセンター 4 階 ホール 4B

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。

* 15 時以降から宮城県周産期医療懇話会との共催になります。

宮城県周産期医療懇話会のみ参加者は事前連絡の必要はありません。

プログラム

午前の部: 10:00 - 12:00 (司会: 埴田 卓志)

10:00-10:55 「日本版新生児蘇生法 (NCPR) 講習会で何が変わってきたか」
和田雅樹 (新潟大学 地域医療教育センター 魚沼基幹病院 新生児科 教授)

11:00-11:55 「肺胞微小循環系から見た新生児慢性肺疾患の病態解析」
中西秀彦 (東京女子医大 母子総合医療センター新生児科 講師)

午後の部: 13:00 - 17:00 (司会: 松田 直)

13:00-13:55 「小児科医にとって臨床, 研究, 教育とは? -臨床研究のススメ-」
窪田 満 (国立成育医療研究センター 総合診療部 部長)

14:00-14:55 「母乳のジレンマ: 早産児の経母乳 CMV 感染症」
森内昌子 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 感染免疫学 兼任講師)

[ここから宮城県周産期医療懇話会と共催になります]

15:00-15:15 「宮城県周産期救急搬送コーディネート事業に関する報告 2014」
崔 佳苗実 (宮城県周産期救急搬送コーディネーター)

15:15-15:30 「2014 年宮城県周産期統計」
佐藤智樹 (仙台赤十字病院 新生児科)

15:45-16:45 「妊娠成立前からはじめる先制医療-DOHaD の視点から-」
佐川典正 (洛和会音羽病院 総合女性医学健康センター 所長)

(1) 日本版新生児蘇生法 (NCPR) 講習会で何が変わってきたか

[講師] 和田雅樹 (新潟大学 地域医療教育センター 魚沼基幹病院 新生児科 教授)

[要旨]

2007年から日本版新生児蘇生法 (Neonatal cardiopulmonary resuscitation: NCPR) 講習会が日本周産期・新生児医学会の公認講習会として全国展開されている。NCPRは国際蘇生連絡委員会 (ILCOR) のコンセンサス (CoSTR) から作成されたガイドラインを基にして、わが国の現状に合わせて開発されている。NCPR講習会としては、専門コース、一般コース、さら継続学習のためのスキルアップコース、e-ラーニングなどがあり、インストラクター養成のためのインストラクター養成コース、そのフォローアップコースがある。2015年8月現在でNCPRの専門、一般コースの受講者数はのべ8万人を越え、わが国の周産期医療の現場に浸透しつつある。

NCPR講習会開始後に各医療機関における蘇生機器の整備が進み、NCPRを蘇生法の標準とする施設が多数となった。そして、それまで横ばいだった新生児仮死を死因とした死亡率は、2007年以降、減少傾向が認められるようになってきている。一方で、空気・酸素ブレンダーやCPAP装置の普及、さらに、分娩立ち会い体制にはまだ多くの課題が残っている。

折しも2015年はILCORのCoSTR改訂年であり、これまでの研究成果を踏まえてNCPRも改訂された。今回のCoSTR改訂で議論された内容は公開され、さらに現時点の課題がKnowledge Gapとして示されている。現在のCoSTR, Knowledge Gapを検討することによって新生児蘇生法の課題が見えてくる。

NCPRでは「すべての分娩に適切な新生児蘇生法を習得した医療スタッフが新生児担当者として立ち会うことができる体制を確立すること」を最終目標として講習会を開催している。NCPRによってわが国の新生児蘇生の状況は大きく変わってきているが、新生児仮死となった児の生命、神経学的予後をさらに改善するための方法をともに考えていきたい。

[略歴]

平成4年	香川医科大学卒業。同年、新潟大学小児科入局。
平成9年	東京女子医科大学 母子総合医療センター 助手
平成14年	東京歯科大学 市川総合病院 小児科講師
平成17年	埼玉医科大学 総合医療センター 講師
平成18年	東京女子医科大学 八千代医療センター 講師
平成21年	新潟大学 医歯学総合病院 周産母子センター 講師/副センター長
平成24年	新潟大学 地域医療教育センター 魚沼基幹病院 教授 (現職)

(2) 肺胞微小循環系からみた新生児慢性肺疾患の病態解析

[講師] 中西秀彦 (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)

[要旨]

新生児医療の進歩により、これまで救命困難であった超早産児の予後は大きく改善したが、新たな問題となる合併症として慢性肺疾患 (chronic lung disease; CLD) が挙げられる。本症では、早産により発達途上の未熟な肺胞のみならず肺胞微小血管が障害を受け、児に長期にわたる人工呼吸管理、栄養障害、肺高血圧症を引き起こし、その後の長期神経発達にも悪影響を及ぼす [1, 2]。よって CLD の発症、重症化予防、再生治療の確立は、早産児の後障害なき救命のために最重要課題である。

我々はこれまでに新生仔マウス高濃度酸素肺障害 CLD モデルを用いて Transforming factor beta (TGF- β) のシグナルに注目して、「新生児期肺障害では TGF- β シグナルが上昇しており、そのシグナル修飾は肺胞発達障害の改善につながる」を仮説として、研究を行ってきた。その結果、高濃度酸素肺障害モデルでは TGF- β シグナルの増加に伴い、肺胞毛細血管細胞マーカーの染色パターンの異常、肺胞発達障害、NO シグナル異常を認めたのに対し、TGF- β 中和抗体投与群では、高濃度酸素投与による TGF- β のシグナル増加が抑制され、上記構造異常および肺胞毛細血管細胞マーカーの染色パターンの改善、NOシグナルの改善認めた [3-5]。この研究により CLD 発症における TGF- β シグナルの直接的関与が証明されただけでなく、**肺胞微小血管障害の改善が CLD の改善に重要な役割を果たしている**ことが示唆された。また、新生仔マウス肺を高濃度酸素下に暴露後ルームエア下に戻した回復期の構造変化も検討した結果、高濃度酸素投与により障害を受けた発達期の肺胞は、その回復過程においても構造異常を認め、発達期肺障害は長期にわたり遷延すること、肺胞毛細血管数は回復期には増加していたが、超微形態観察ではその血液空気関門は肥厚したままであることを確認しており (未発表)、この肺胞微小血管構造を改善させることが、今後 CLD の治療ターゲットになると考えている。

Angiopoietin-1 (Ang-1) は、胎生期において血管内皮細胞に発現する Tie2 受容体を介して血管構造を安定化するとともに血管新生を促進することや、また新生仔マウス肺においてその遺伝子発現は生後経過とともに上昇しており、肺胞微小血管の成熟に重要な役割を果たすことが知られている [6]。CLD の病態は肺胞微小血管障害であるため、そこで我々は肺胞微小血管の再生を目的とする Ang-1 投与は、CLD の治療戦略となりその病態解明にもつながる可能性があると考え、現在、高濃度酸素投与回復期新生仔マウスモデルを用いて Ang-1 投与による肺胞および肺胞微小血管の回復過程の変化を超微形態解析、免疫組織学的手法を用いて検討している。

[略歴]

平成 9 年	大阪市立大学 医学部 卒業
平成 9 年	大阪市立総合医療センター 臨床研修医
平成 11 年	大阪市立総合医療センター 小児循環器内科 臨床研究医
平成 13 年	大阪市立総合医療センター 新生児科 臨床研究医
平成 17 年	Massachusetts General Hospital, Anesthesia & Critical Care, Research Fellow
平成 20 年	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
平成 22 年	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

[参考文献]

1. Thebaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 978-985.
2. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Current opinion in pediatrics* 2013; 25: 329-337.
3. Nakanishi H, Sugiura T, Streisand JB, Lonning SM, Roberts Jr JD. TGF- β neutralizing antibodies improve pulmonary alveologenesis and vasculogenesis in the injured newborn lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L151-61.
4. Bachiller PR, Nakanishi H, Roberts JD, Jr. Transforming growth factor-beta modulates the expression of nitric oxide signaling enzymes in the injured developing lung and in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 298: L324-334.
5. Bachiller PR, Cornog KH, Kato R, Buys ES, Roberts JD, Jr. Soluble guanylate cyclase modulates alveolarization in the newborn lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305: L569-581.
6. Hato T, Kimura Y, Morisada T, Koh GY, Miyata K, Tabata M, Kadomatsu T, Endo M, Urano T, Arai F *et al*. Angiopoietins contribute to lung development by regulating pulmonary vascular network formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381: 218-23.

(3) 小児科医にとって臨床, 研究, 教育とは? —臨床研究のスプーマー

[講師] 窪田 満 (国立成育医療研究センター 総合診療部 部長)

[要旨]

「小児科医は子どもたちの総合医です」と小児科学会は宣言している。それに反対する小児科医はいないと思うが、その逆の「子どもたちの総合診療医とは?」という問いは意外に難しい。専門的に診るということが、多面体である人間の一部を深く掘り下げて診ることなのだとなれば、総合的に診るということは、空間的にも時間的にも多面体を全体として診る視点を持つということだ。例えば新生児科医は、患者さんの人生の最初の時期においては総合的に診ているが、その時期の医療を中心に掘り下げているので、総合診療医ではなく専門医であろう。一方で地域の開業医さんは間違いなく総合診療医である。いずれの立場も重要であるが、では私たち「三次医療機関」の総合診療医も、一次、二次医療機関と同じ仕事をしていれば総合診療医なのであろうか。当然、同じではなく、私は、以下の「SAT」に代表される資質を身につける必要があるのではないかと考えている。

臨床: 「Skilled General Pediatrician」

私たちは高度医療や先端医療を提供する専門診療の医師達と一緒に患者さんに対応する知識を要求され、重症患者さんの全身管理を緊急に行う能力も要求される。その多くは複合的な問題を抱え、虐待などを含む各種問題や看取りの医療にも取り組んでいく「スキル」を身につける必要がある。私が当院で新生児科医と関わった症例を一つだけ提示する。

研究と教育: 「Academic General Pediatrician」

三次医療機関にいる限り、アカデミックなリサーチ (研究) ・マインドを持った総合診療医でなければならない。日本の小児科から発信される質の良い臨床研究が少なく、この点が今回の講演の中心である。リサーチ・マインドは患者さん一人一人を真剣に診療することに繋がり、「良い医師」に繋がっていく。

社会: 「Translational General Pediatrician」

トランスレーションは、本来、「翻訳」という意味であるが、ここでは「距離を縮める」という意味ととって欲しい。研究と臨床の距離、各診療科間の距離、入院治療と在宅治療の距離、小児科と成人科の距離、そして患者さんと医療者の距離、そういった距離を、縮められる存在ということである。その中でも、慢性疾患を抱えながら大人になる患者さんを成人診療科へつなぐトランジション医療に関して、時間があれば解説する予定である。

[略歴]

昭和 61 年 北海道大学 医学部 卒業
昭和 61 年 日本赤十字社医療センター 外科研修医
昭和 63 年 北海道大学 医学部附属病院 小児科および関連病院 小児科
平成 5 年 東北大学 医学部附属病院 病理部にて消化管免疫を中心とした研究
平成 7 年 米国アラバマ大学バーミングハム校免疫生物学センターでエイズ経粘膜ワクチンの開発に関する研究
平成 9 年 北海道大学 医学部附属病院 小児科で代謝消化器班チーフ
平成 18 年 手稲溪仁会病院 小児科 主任医長。
平成 24 年 埼玉県立小児医療センター 総合診療科 副部長
平成 27 年 国立成育医療研究センター 総合診療部 部長

(4) 母乳のジレンマ: 早産児の経母乳 CMV 感染症

[講師] 森内昌子 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 感染免疫学 兼任講師)

[要旨]

サイトメガロウイルス (CMV) は、先天性感染が重大な健康被害と社会経済的損失をもたらす一方、後天性感染は生後まもなくであっても不顕性で児の健康に問題は生じないとされてきた。

ところが、かつて救命できなかった未熟児が生存するようになると、後天性感染であってもしばしば症候性 (発熱, 血球減少, 肝機能障害等) となり, 時に敗血症様症候群を発症する。当初生命予後は良好と言われていたが, 血球貪食症候群, 壊死性腸炎, 重症肺炎等の重篤な病態を呈し, 入院期間の延長, 後遺症, 死亡等の転帰を取る他, 軽症例や不顕性感染例であっても精神運動発達障害に繋がる可能性が指摘されてきた。

母乳は重要な感染源である。未熟性が高いほど母乳の利益は大きい, その結果生じた CMV 感染の不利益も大きい。搾乳後の凍結融解処理による感染予防効果は乏しく, 加熱処理では有用成分も破壊される。未熟児診療における大きなジレンマとなっている。

[略歴]

昭和 58 年 東京薬科大学 薬学科 卒業
平成 3 年 アメリカ国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) Biologist
平成 10 年 Howard University College of Medicine 大学院 卒業 (Ph.D.)
平成 10 年 NIAID Postdoctoral fellow
平成 10 年 NIAID Staff Recognition Award
平成 11 年 長崎大学 医学部 助手
平成 11 年 9th International Congress on Human Retrovirology: HTLV Fellow Award
平成 12 年 長崎大学大学院 医学研究科 助手
平成 19 年 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 助教・兼任講師

[参考文献]

1. 森内昌子. シンポジウム II「母親の感染症と母乳育児」: サイトメガロウイルス. 日本母乳哺育学会雑誌 2014; 8: 41-47.
2. 森内昌子, 森内浩幸. フォローが必要な感染症. 移行期医療 - 子どもから成人への架け橋を支える: 総合小児医療カンパニア (中山書店, 2015 年 6 月). 頁 175-185.

(5) 妊娠成立前から始める先制医療-DOHaD の視点から-

[講師] 佐川 典正 (洛和会音羽病院 総合女性医学健康センター 所長)

[要旨]

1. DOHaD から先制医療へ

多くの疫学研究や動物実験から、いわゆる生活習慣病だけでなく精神神経疾患や癌に至るまで、あらゆる非感染性疾患 (non-communicable disease; NCD) の発症リスクがその個体の胎児期～小児期の環境と密接に関連することが明らかになり、developmental origins of health and disease (DOHaD) と呼ばれている。

DOHaD の概念は以下のように説明されている¹⁾。まず、胎児期 (prenatal) の環境が、epigenetic な機序を介して gene の発現を調節し、出生後の環境への適応を促した結果、生まれたときの形質 (birth phenotype) が決まる。その上に、出生後の環境が作用することで、成人期の形質が形成されて疾患の発症リスクが決まる。

一方、これまでの医療は、NCD 発症後の治療を主なターゲットとしてきた。しかし、近年の DOHaD 研究から、妊娠前からの生活環境、妊娠中の栄養、生まれてから新生児期の栄養など、様々なタイミングで介入を行なうことで NCD 発症リスクを抑制することが出来る (先制医療) という概念²⁾が提唱されてきた。

2. 胎児は先制医療のターゲット

Epigenetic な機序によって遺伝子発現をプラスにもマイナスにも調節 (適応) できるという現象は、発達期の可塑性 (developmental plasticity) と呼ばれている。この可塑性を利用して、発達過程における一連の流れを操作 (介入) することでその個体の出生後の環境に対する適応能力を調節することが可能である。例えば、胎生期低栄養に起因する成長後の肥満や高血糖を新生児期にレプチンを投与することで予防できるという報告³⁾や、同じ低栄養モデルでも妊娠中に高蛋白や分枝鎖アミノ酸を補充することで予防できるとの報告⁴⁾もある。

WHO は保健分野の担当者に対する教育パッケージのなかで、これまでの DOHaD に関する約 25 年間の研究に基づいて妊娠中や受胎前の栄養や環境が胎児の出生後の健康にいかにか重要かを理解した上で、保健行政に携わる必要があるとしている⁵⁾。New Zealand では、国レベルで成人病予防のために妊娠中からの健康教育に取り組んでいる⁶⁾。

3. 糖代謝異常発症リスクの世代間伝搬の阻止を目指した先制医療の可能性

近年の世界的な糖尿病の増加は人類の存続にも関わる重要課題である。糖尿病の発症を予防するために様々な介入が行われてきたが、成人後に食事療法や体重制限などの形で介入することでは効果が少ない。その理由としては、摂食中枢での食欲や嗜好の制御機構は胎生期～小児期に形成されるので、成人後に介入してもそれらは変えられない。従って、成人後に栄養指導をしても生活習慣の改善が持続しないと考えられる。先に述べたとおり、胎児期～新生児期は可塑性が作動する時期なので、この期間の栄養状態やストレスのない成育環境が成長後の糖代謝異常発症予防には重要である⁷⁾。

妊娠成立前の母体の環境がその後妊娠した胎児の成長後の疾患発症に影響を及ぼす (pre-conception programming) ことを、ヒトにおいて実証した Denmark の国家レベルの疫学研究がある^{8, 9)}。この研究では、妊娠成立の 12 ヶ月前から出生までの期間中に妊婦が近親者と死別するという喪失体験をした場合、喪失体験をしなかった対照群と比較して、出生した児が将来 1 型糖尿病や 2 型糖尿病に罹患するリスクが、有意に上昇した。また、今の世代の子宮内環境の劣悪さに起因する次世代への不利益は何ら介入をしない場合には次々世代にも引き継がれる (世代間伝搬)。この意味でも、子宮内環境の改善だけでなく妊娠前か

らの予防的介入が重要である⁷⁾。一方、父親由来の因子に関しても研究されている。父ラットに高脂肪餌を負荷した状態で正常雌ラットと交配した場合、その仔は成長後に耐糖能が低下したと報告されている¹⁰⁾。以上より、思春期女性だけでなく、そのパートナーも対象として妊娠成立前からの NCD の予防に介入することが必要で、まず健康に対する考え方 (生活習慣、計画妊娠や母乳の重要性など) に焦点を当てた思春期からの啓発が重要である⁷⁾。

[略歴]

1973 年 京都大学 医学部 卒業

1980 年 Texas 大学 South Western Medical School at Dallas にて research fellow
Professor John M Johnston (Biochemistry) および Professor Paul C MacDonald (Obstetrics) のもとで胎児成熟と分娩発来機構の研究に従事

1983 年 京都大学 医学部 婦人科学産科学教室 助手, 講師, 准教授

2005 年 三重大学 医学部 産科婦人科学教室 教授

2011 年 洛和会 音羽病院 総合女性医学健康センター 所長

専門領域: 周産期医学, 周産期内分泌学, DOHaD

[参考文献]

1. Gluckman PD and Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* **2004**; 305: 1733-1736.
2. Zerhouni EA. Strategic Vision for the Future-From curative medicine to preemptive medicine. <http://www.nih.gov/strategicvision.htm> (2008)
3. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, Breier BH, Harris M. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* **2005**; 146: 4211-16.
4. Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Fujii T, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Aoe S, Ogawa Y, Sagawa N, Kanayama N, Konishi I. Isocaloric high-protein diet ameliorates systolic blood pressure increase and cardiac remodeling caused by maternal caloric restriction in adult mouse offspring. *Endocr J* **2009**; 56: 679-89.
5. WHO training package for health sector: Developmental & environmental origins of adult disease. http://who.int/ceh/capacity/origins_adulddisease.pdf. (2011)
6. Pitt T and Stillwell B. Submission to Health Committee of Parliament of New Zealand. <http://www.parliament.nz/resource/0000196267> (2012)
7. Hanson MA, Gluckman PD, Ma RC, Matzen P, Biesma RG. Early life opportunities for prevention of diabetes in low and middle income countries. *BMC public Health* **2012**; 12: 1025. doi: 10.1186/1471-2458-12-1025.
8. Virk J, Li J, Vestergaard M, Obel C, Lu M, Olsen J. Early life disease programming during the preconception and prenatal period: making the link between stressful life events and type-1 diabetes. *PLoS One* **2010**; 5: e11523. doi: 10.1371/journal.pone.0011523.
9. Virk J, Li J, Vestergaard M, Obel C, Kristensen JK, Olsen J. Prenatal exposure to bereavement and type-2 diabetes: a Danish longitudinal population based study. *PLoS One* **2012**; 7: e43508. doi: 10.1371/journal.pone.0043508.
10. Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, Barres R, Owens JA, Morris MJ. Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* **2010**; 467: 963-6. doi: 10.1038/nature09491.