

(1) 成育限界児の救命とその成育支援, 自験例を通して

[講師] 饗場 智 (山形県立中央病院 総合周産期母子医療センター 副部長)

[要旨]

「生」育限界は体外で生きることができる限界を示し, その生きる時間, 生命の質とは無関係とされる. それに対して「成」育限界とは子宮外で正常に発育することのできる限界を意味するとされる. その胎児が, 出生すると生存し, かつ健康に成育する可能性 (intact survival) が50%以上ある時とした. また, この際健康に成育するとは, 生存し, 脳性麻痺, 精神発達遅滞, てんかんなどを有しないことであった. これらのことから2004年当時の成育限界を, 妊娠24週/出生体重500 gとしている. この成育限界の考え方は我々が両親に分娩方法を決定してもらう時の判断材料としてしばしば使用されている. ここで注意すべきことは, この成育限界という言葉が使用される時「眼前の児に関してではなく, 同じような状態にあると考えられる児に関して, 過去の経験からおよそ半数に当てはまるかもしれない」と言っているに過ぎないことである.

以下の症例について提示し一緒に考えたい.

【症例1】母体は42歳, 3妊1産, 再婚. 長子は前夫との児. 妊娠経過, 妊娠18週6日, 羊水過少, 破水と診断. 妊娠18週以前からの破水の可能性があった. 妊娠22週0日に当院MFICUに母体搬送.

【症例2】母体は26歳, 0妊0産. 右卵巣摘出. 妊娠20週より妊娠高血圧症が悪化, 妊娠22週5日に臍帯血流の途絶と重篤な胎児発育不全 (推定体重300 g) が認められ当院MFICUに母体搬送.

我々はこれらの症例に対してどうすべきだろうか.

次に一般的に, 成育限界を乗り越え, 生存し, かつ健康に成育したと考えられる子ども達について言及したい. 我々が治療した超早産, または超低出生体重児は, 既に多くが成人期に達している. このような状況で, この子ども達がいざ社会に出て行こうとするとき, 大きな困難を抱えていることがわかってきた. Eryigit-Madzwamuseらの報告によると²⁾, 超早産児, または極低出生体重児は成人期において, 引っ込み思案, または内気な気質を持つようになり, 没社会的になりやすく, リスクを避け, コミュニケーションを苦手とし, そして傷つきやすい. このことが, 成人期に置いて, ピア/パートナーとの関係やキャリア形成といった, 大人として求められる社会性を持つことの困難さの原因となっている.

なぜこの困難さが生じるのか, この困難さを克服するヒントは無いのかを考えたい.

[参考文献]

- 1) 末原則幸, 千葉喜英. (1) 産科管理と児の予後からみた成育限界. 2) 成育限界を考える. 3. ディベート. *日産婦誌* 2004; 56: N-592-6
- 2) Eryigit-Madzwamuse S, Strauss V, Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Personality of adults who were born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100: F524-9.

(2) 胎児期発育異常を示すインプリンティング異常症

[講師] 鏡 雅代 (国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部 室長)

[要旨]

インプリンティング遺伝子は親由来依存性に片親性発現し、その発現は親由来に CpG アイランドのメチル化状態が異なる Differentially Methylated Region (DMR) により制御される。インプリンティング遺伝子は染色体上にクラスターを作って存在し、これまでに 100 遺伝子以上報告されている。インプリンティング遺伝子は胎盤、胎児において強く発現し出生前後の成長に関連することから、インプリンティング異常症 (ID) は、成長障害および過成長を呈することが多い。成長障害を示す代表的なインプリンティング異常症として Silver-Russell 症候群 (SRS), Prader-Willi 症候群 (PWS), Temple 症候群 (TS14) が、一方過成長を示す疾患として Beckwith-Wiedemann 症候群, Kagami-Ogata 症候群がある。その臨床診断は必ずしも容易ではなく、IDs 間での臨床像のオーバーラップや、非典型症例の同定は遺伝子診断による。

我々は、全インプリンティング異常症責任 DMR のメチル化状態とそれぞれ疾患の遺伝学的原因(ダイソミー, DMR を含む微小欠失, DMR のメチル化異常を示すエピ変異, 責任遺伝子変異)を明らかにするための包括的遺伝子診断システムを開発した。このシステムを用いて代表的な成長障害疾患である SRS 症例約 300 名および SRS の診断基準をみたさない SGA 性低身長約 200 名を解析した。結果、SRS の原因である *H19*-DMR 低メチル化, 7 番染色体母親性ダイソミー を同定したのに加え、TS14, PWS, インプリンティング領域を含んだ片親性ダイソミー, 染色体構造異常を同定した。以上の結果は、SRS 原因不明例, SGA 性低身長に様々なインプリンティング異常症や染色体構造異常の関与があることを示している。

Kagami-Ogata 症候群 (OMIM 608149) (KOS) はベル型, コートハンガー型と形容される胸郭異常, 妊娠中期より認められる羊水過多, 腹壁異常, 胎盤過形成, 特徴的な顔貌を示す。我々は、遺伝子診断した 35 症例 KOS の臨床像を詳細に検討し、臨床診断基準, 治療の手引きを提案した。加えて、胎児診断された症例の新鮮凍結胎盤, および保存されていた患者組織を用いて 14 番染色体インプリンティング領域の遺伝子発現機構について検討した結果についても紹介する。

[略歴]

平成 6 年 旭川医科大学医学部入学卒業

平成 6 年 北海道大学医学部 小児科学教室 入局, 北海道大学付属病院および関連病院 (函館五稜郭病院, 旭川市立病院, 釧路赤十字病院, 町立中標津病院) にて小児科医として勤務

平成 15 年 北海道大学大学院 医学研究科 卒業

平成 15 年 国立成育医療研究センター研究所 共同研究員

平成 17 年 同 研究所 研究員

平成 22 年 同 研究所 上級研究員

平成 24 年 同 研究所 分子内分泌研究部 臨床内分泌研究室 室長

[参考文献]

1. Kagami M, Kurosawa K, Miyazaki O, Ishino F, Matsuoka K, Ogata T. Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD (14) pat and related conditions (Kagami-Ogata syndrome). *Eur J Hum Genet* **2015**; 23: 1488-98.
2. Kagami M, Mizuno S, Matsubara K, Nakabayashi K, Sano S, Fuke T, Fukami M, Ogata T. Epimutations of the IG-DMR and the MEG3-DMR at the 14q32.2 imprinted region in two patients with Silver-Russell syndrome-compatible phenotype. *Eur J Hum Genet* **2015**; 23: 1062-7.
3. Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Yamanaka M, Kurosawa K, Suzumori N, Sekita Y, Miyado M, Matsubara K, Fuke T, Kato F, Fukami M, Ogata T. Paternal uniparental disomy 14 and related disorders: Placental gene expression analyses and histological examinations. *Epigenetics* **2012**; 7: 1142-50.
4. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T. Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD (14) pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* **2012**; 20: 928-32.
5. Kagami M, J O'Sullivan M, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T. The IG-DMR and the MEG3-DMR at Human Chromosome 14q32.2: Hierarchical Interaction and Distinct Functional Properties as Imprinting Control Centers. *PLoS Genet* **2010**; 6: e1000992.
6. Kagami M, Yamazawa K, Matsubara K, Matsuo N, Ogata T. Placentomegaly in paternal uniparental disomy for human chromosome 14. *Placenta* **2008**; 29: 760-1.
7. Kagami M, Sekita Y, Nishimura G, Irie M, Kato F, Okada M, Yamamori S, Kishimoto H, Nakayama M, Tanaka Y, Matsuoka K, Takahashi T, Noguchi M, Tanaka Y, Masumoto K, Utsunomiya T, Kouzan H, Komatsu Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kosaki K, Ferguson-Smith AC, Ogata T. Deletions and epimutations affecting the human chromosome 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd (14) -like phenotypes. *Nat Genet* **2008**; 40: 237-42.

(3) 臨床応用を視野にいたした UnaG によるビリルビン測定研究

[講師] 岩谷 壮太 (神戸大学大学院医学研究科 内科系講座こども急性疾患学 特命助教)

[要旨]

周産期医療の進歩にも関わらず、核黄疸は依然として新生児の神経学的後遺症の主要因の一つである。我が国においては、早産児の核黄疸症例の報告が近年増加しており¹⁾、早産児の黄疸管理の見直しが緊急の課題となっている²⁾。

核黄疸の原因は新生児期の重篤な高ビリルビン血症であるが、血清中の非抱合型ビリルビン (iDB), なかでもアルブミンと結合していないアンバウンドビリルビン (UB) が核黄疸の発症と関連する。現在までに、我が国で開発された UB アナライザー (アローズ, 大阪) が世界で唯一アメリカ食品医薬品局 (FDA) の承認を得ている状況にあるが³⁾、特に抱合型ビリルビン (DB) や溶血にともなうヘモグロビンの増加が測定結果へ影響することが臨床上大きな問題となっており、わが国においても全国的に普及するに至っていない。

2013 年、ニホンウナギの筋肉に蛍光蛋白質が存在し、興味深いことにそれが iDB をリガンドとして特異的に結合して蛍光活性を獲得することが明らかとなった⁴⁾。UnaG と命名されたこの蛍光蛋白質は、現在までその直接測定法が存在しない iDB 測定に応用できる可能性を秘めていた。我々はこの UnaG の蛍光システムを用いて、新生児血清中 iDB の直接測定法 (UnaG 法) を世界で初めて確立させた。UnaG 法は血清1 μL レベルの微量検体で行うことが可能であり、現行の酵素法で算出した iDB 値と同等の測定値を算出できることを実験により確認した。くわえて、新生児医療でしばしば経験する光線療法や高 DB 血症に影響されないこと、採血の際に問題となる溶血および静脈栄養剤の混入によっても干渉されないこと、全血を用いても測定可能できることをすでに実証している。さらに、これまでの UB アナライザーの最大の弱点であった DB に影響されない新たな UB 測定法についても考案している (特願 2015-068471)。

本講演では、実際の実験データを紹介しながら、UnaG を用いたビリルビン測定の実際と今後の臨床応用への展望を述べたい。

[略歴]

平成 16 年 岡山大学 医学部医学科 卒業

平成 16 年 兵庫県立淡路病院 研修医

平成 18 年 兵庫県立淡路病院 小児科専攻医

平成 19 年 兵庫県立こども病院 小児科専攻医

平成 22 年 兵庫県立こども病院 新生児科フェロー

平成 23 年 兵庫県立こども病院 新生児科医長

平成 24 年 未熟児新生児学会 佐多フェローシップ 英国キングスカレッジ 留学

平成 26 年 神戸大学大学院医学研究科内科系講座 小児科学分野医員 (博士課程 1 年)

平成 27 年 同講座 こども急性疾患学 特命助教 (博士課程 2 年)

平成 28 年 同講座 小児科学部門 助教 (博士課程 3 年)

[参考文献]

1. Morioka I, Iwatani S, Koda T, Iijima K, Nakamura H. Disorders of bilirubin binding to albumin and bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 20, 31-36.
2. Morioka I, Iwatani S, Iijima K, Nakamura H. International Perspectives: Clinical kernicterus in preterm infants in Japan. *NeoReviews* 2016; 17: e124-130.
3. Nakamura H, Lee Y. Microdetermination of unbound bilirubin in icteric newborn sera: an enzymatic method employing peroxidase and glucose oxidase. *Clin Chim Acta* 1977; 79: 411-417.
4. Kumagai A, Ando R, Miyatake H, Greimel P, Kobayashi T, Hirabayashi Y, Shimogori T, Miyawaki A. A bilirubin-inducible fluorescent protein from eel muscle. *Cell* 2013; 153: 1602-11.

(4) 小児集中治療のトピックス: こどもは小さな大人じゃないって本当?

[講師] 小泉 沢 (宮城県立こども病院 集中治療科)

[要旨]

NICU と PICU と ICU, 名前は少し似ていますがお互い遠い存在になっていないでしょうか? 集中治療領域で科学的根拠 (エビデンス) を確立させるのはなかなか困難です. 重要な予後である生存率や神経学的予後などは, 単純に A 薬と B 薬の効果により決定されるわけではなく, 患者背景, 併存疾患, 人工呼吸管理や体位管理, 施設毎のプラクティスなど多くの因子が影響しあいます. しかし, 対象患者の多くに未熟性という共通点をもつ NICU とより対象患者数が多い ICU からは, これまでにいくつもの質の高い臨床研究・エビデンスが発表されてきました. 一方 PICU は, 対象患者の絶対数は少なく, より患者の多様性が高いユニットであるためか, NICU や ICU と比較すると科学的根拠の確立がより困難となっています. そのため PICU では, ICU や NICU の科学的根拠を基本に (演繹して), そこに小児特有の問題点・付帯事項を加味することで治療を構築することを経験します. PICU にとって ICU や NICU の知見は注視すべきものなのです. NICU から見た ICU や PICU の臨床知見はいかがでしょうか. 小児集中治療領域の最近のトピックスから, NICU 診療との相違を認識し, 普段の臨床プラクティスを少し振り返っていただく契機となれば幸いです.

(予定)

1. 小児の気管チューブはカフなしかカフ付きか?
2. 小児の人工呼吸器離脱法: 自発呼吸トライアルは可能か?
3. 経肺圧を考慮した人工呼吸管理: 重症 ARDS における筋弛緩薬の役割
4. 小児のショックに対して, ドパミンは第一選択なのか?
5. 蘇生ガイドライン 2015: 胸骨圧迫と人工呼吸の比率
6. 重症患者急性期の栄養管理: permissive underfeeding

[略歴]

平成 14 年 東北大学 医学部 卒業

いわき市立総合磐城共立病院,
国立成育医療研究センター,
宮城県立こども病院 (新生児科・麻酔集中治療科),
静岡県立こども病院 (小児集中治療科・循環器集中治療科)
などで研修.

平成 26 年 宮城県立こども病院 集中治療科

[資格]

集中治療専門医

呼吸療法専門医

小児科専門医

[参考文献]

1. Tobias JD. Pediatric airway anatomy may not be what we thought: implications for clinical practice and the use of cuffed endotracheal tubes. *Paediatr Anaesth* 2015; 25: 9-19.
2. Weiss M, Dullenkopf A, Fischer JE, et al; European Paediatric Endotracheal Intubation Study Group. Prospective randomized controlled multi-centre trial of cuffed or uncuffed endotracheal tubes in small children. *Br J Anaesth* 2009; 103: 867-73.
3. Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST, et al. Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2561-8.
4. Foronda FK, Troster EJ, Farias JA, et al. The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation: A randomized controlled trial. *Critical Care Medicine* 2011; 39: 2526-33.
5. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-16.
6. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779-89.
7. Ventura AM, Shieh HH, Bouso A, et al. Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2015; 43: 2292-302.
8. JRC 蘇生ガイドライン 2015. 日本蘇生協議会. 医学書院 2016.
9. Favez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med* 2016; 374: 1111-22.

(5) 未熟ヒツジ脳白質損傷モデルを用いた臍帯血幹細胞による脳保護治療の研究

[講師] 李 進剛 (兵庫県立こども病院新生児科, The Ritchie Centre, Hudson Institute of Medical Research, Monash University)

[要旨]

近年、臍帯血幹細胞治療の新生児低酸素性虚血性脳障害に対する有効性が、動物実験で相次いで報告されている。われわれの研究室も成熟新生仔ヒツジの虚血再還流による脳損傷モデルを用いて、臍帯血治療が脳保護効果を示すことを報告した。一方、早産児、とくに極低出生体重児は脳白質損傷を高率に発症し、脳性麻痺・認知障害など神経学的後遺症のハイリスク群であるが、現状では有効な治療法がない。虚血・炎症が白質損傷の主な受傷要因とされる。そこで、われわれは脳発育がヒトの妊娠 28-32 週に相当する未熟胎仔ヒツジを用いて、虚血再還流により脳白質損傷を導入し、臍帯血治療が白質保護に貢献するかどうかを検討した。受傷後早期 (12 時間) もしくは後期 (5 日) における臍帯血細胞の静注投与による治療効果を比較したところ、早期投与では虚血後の脳内マイクログリアの活性が抑制され、脳室周囲白質および内包におけるオリゴデンドロサイトの減少が抑制されることが観察された。早期投与が血中 IL-10 (抗炎症性サイトカイン) 濃度の上昇、酸化ストレスの減少を導く可能性も示唆された。

臍帯血中の単核細胞分画 (リンパ球, 単球, 造血幹細胞, 血管内皮前駆細胞, 間葉系幹細胞などを含む) が同治療の治療効果に寄与すると考えられているが、それぞれの細胞の個別の神経保護効果については未だ不明である。成熟児および早産児の臍帯血の細胞構成を比較し、両者の *in vivo* での治療効果も比較検討した。早産児臍帯血には成熟児臍帯血に比し幹細胞がより高比率で含まれるが、両者ともに主にマイクログリアの活性抑制を介して白質損傷の改善に関与することが示唆された。しかし、両者間ではその他の効果にも差異がある可能性が示唆された。

最後に、成熟児臍帯血に比して早産児臍帯血に多く含まれ、抗炎症・免疫修飾作用を有するとされる間葉系幹細胞を早産ヒツジ臍帯血から分離培養し、未熟ヒツジ胎仔脳白質損傷モデルに静注投与し (1×10^7 個), その虚血後脳保護および免疫への関与を検証した。間葉系幹細胞は循環系から受傷した脳実質へマクロファージを誘導し、白質における成熟オリゴデンドロサイトを保護するとともに細胞増殖を促すことが認められた。

以上の一連の研究を最近の関連する知見とともに紹介する。

[略歴]

平成 13 年 信州大学 医学部医学科 卒業

神戸市立中央市民病院 小児科 研修医
大阪市立総合医療センター 新生児科 研究医
兵庫県立尼崎病院 小児循環器科 医長
淀川キリスト教病院 小児科 副医長

平成 24 年 Monash 大学, The Ritchie Centre (胎児新生児学研究所) 研究員

平成 25 年 Monash 大学, The Ritchie Centre (胎児新生児学研究所) 大学院博士課程

平成 28 年 兵庫県立こども病院 新生児科 フェロー

[参考文献]

1. Aridas JD, McDonald CA, Paton MC, Yawno T, Sutherland AE, Nitsos I, Pham Y, Ditchfield M, Fahey MC, Wong F, Malhotra A, Castillo-Melendez M, Bhakoo K, Wallace EM, Jenkin G, Miller SL. Cord blood mononuclear cells prevent neuronal apoptosis in response to perinatal asphyxia in the newborn lamb. *J Physiol* **2016**; 594: 1421-35.
2. Li J, McDonald CA, Fahey MC, Jenkin G, Miller SL. Could cord blood cell therapy reduce preterm brain injury? *Front Neurol* **2014**; 5: 200.
3. Bennet L, Tan S, Van den Heuij L, Derrick M, Groenendaal F, van Bel F, Juul S, Back SA, Northington F, Robertson NJ, Mallard C, Gunn AJ. Cell therapy for neonatal hypoxia-ischemia and cerebral palsy. *Ann Neurol* **2012**; 71: 589-600.
4. Castillo-Melendez M, Yawno T, Jenkin G, Miller SL. Stem cell therapy to protect and repair the developing brain: A review of mechanisms of action of cord blood and amnion epithelial derived cells. *Front Neurosci* **2013**; 7: 194.