

(1) 成育限界児の8歳時における発達評価

[講師] 松田 直 (八戸市立市民病院 新生児集中治療センター 室長)

[要旨]

わが国では周産期死亡率ならびに新生児死亡率が順調に低下していますが、その中核を担ってきたのは超低出生体重児の生存率が改善したことでしょう。中でも、妊娠 22-23 週出生児や出生体重 500g 未満児など成育限界児の生存率改善は目覚ましく、近年では 80% に達する施設も珍しくありません。

その一方で、こうした赤ちゃんの長期予後についてはその詳細が未だ十分には明らかにされていません。運動障がいや発達障がいと診断される児は多いのか少ないのか？ 就学時にはどのような支援が必要とされ、どれくらいの割合で支援学校・支援学級・普通学級に入学しているのか？ また、早産児に特有の発達特性としてどのような特徴が指摘されるのか？ そしてそれは早産で出生することや急性期集中治療とどのような関わりを持っているのか？

こうした課題に挑戦するため私どもは、2010 年から宮城県全体の population based study として極低出生体重児の発達評価 (3, 5, 8 歳) を開始しました。本講演の前半では松田がその成果の概要を説明します。後半では小林昌枝先生 (東北大学病院 総合周産期母子医療センター 助手) が、超低出生体重児の8歳時における解析データを踏まえていくつかの仮説を提示します。本講演が超低出生体重児や成育限界児の長期予後について具体的な切り口で考える契機になることを期待します。

[略歴]

阿波の徳島生まれ、伊予の松山育ち。

1987 年 北海道大学 医学部医学科 卒業。

1987 年 神戸市立中央市民病院にて初期研修。

1989 年 市立札幌病院を中心に北海道内で周産期新生児医学を研鑽。

1994 年 北海道大学病院 周産母子センターにて診療・教育・研究に従事 (医員)。

2003 年 東北大学病院 総合周産期母子医療センター (副部長/准教授)。

2017 年 八戸市立市民病院 新生児集中治療センター (室長)

[専門]

胎児生理学, 周産期新生児医学, 乳幼児の発達支援・就学支援

[資格]

日本小児科学会 専門医・指導医, 日本新生児・周産期医学会 新生児専門医制度(暫定) 指導医ならびに新生児蘇生法「専門」コース・インストラクター, 日本コーチ連盟認定メディカル・コーチ

[役職]

日本新生児成育医学会 評議員, 日本新生児・周産期医学会 評議員

(2) 人工呼吸器関連肺傷害における炎症の役割

[講師] 若林 健二 (東京医科歯科大学 生体集中管理学 助教)

[要旨]

人工呼吸器によるサポートは集中治療の現場において不可欠であるが、人工呼吸自体が肺傷害を惹起、もしくは増悪させる事が人工呼吸器関連肺傷害 (VILI) として知られている。実験的呼吸生理学の知見を応用し、VILI 防止のための少ない一回換気量と高い PEEP からなる肺保護戦略が提唱され、これが実際に大規模 RCT にて ARDS 患者の致死率を減らす事が示され¹⁾、臨床的にも VILI の重要性は認知されるに至った。一方で ARDS の主死因は呼吸不全でなく続発する多臓器不全が占める。肺という一臓器の傷害である ARDS から多臓器不全へ進展する原因としては、炎症性メディエーターの肺から全身への伝播 (いわゆる biotrauma) が貢献すると考えられているが、その詳細は未だ不明な部分が多い。

我々は ex vivo 灌流肺モデルでの実験を行い、肺から全身に向けて炎症が伝播される機序について、人工呼吸器誘発性肺傷害 (VILI) のモデルを用いて報告を行った²⁾。我々の研究結果からは肺泡過伸展 (volutrauma) の実験モデルは無気肺モデル (atelectrauma) に比べて、強く肺血管内の細胞を直接活性化し、なかでも肺血管内 (marginal pool) に存在する白血球が全身への炎症伝播に大きな役割を果たす可能性が示唆された。

本講演では VILI の病態生理に関するレビューを行った上で、傷害肺から肺外臓器に向けた傷害伝播が起こる病態生理に関して、基礎医学的見地から再検討を行いたい。

[略歴]

2002 年 東京医科歯科大学 医学部医学科 卒業
2012 年 英国 Imperial College London 医学部より PhD 授与
2002 年 4 月 東京医科歯科大学 医学部附属病院 小児科研修医
2003 年 4 月 武蔵野赤十字病院 小児科医員 (半年の NICU 研修含む)
2004 年 4 月 東京都立墨東病院 新生児科医員
2005 年 4 月 東京北社会保険病院 (現:東京北医療センター) 小児科医員
2007 年 7 月 Imperial College London 麻酔・集中治療科 research assistant
2012 年 9 月 Imperial College London 麻酔・集中治療科 research associate
2013 年 9 月 東京医科歯科大学 グローバルキャリア支援室 特任助教
2014 年 10 月 国立成育医療研究センター 集中治療科フェロー
2015 年 4 月 東京医科歯科大学 生体集中管理学 助教

[参考文献]

1. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1301-8.
2. Wakabayashi K, Wilson MR, Tatham KC, O'Dea KP, and Takata M. Volutrauma, but not atelectrauma, induces systemic cytokine production by lung-margined monocytes. *Crit Care Med.* 2014; 42: e49-57.

(3) グルココルチコイドレセプター遺伝子多型解析と早産児副腎皮質ホルモン依存性疾患との関連

[講師] 岩永 甲午郎 (京都大学 医学部附属病院 小児科助教)

[要旨]

極低出生体重児における出生後早期発症のカテコラミン不応性低血圧 (refractory hypotension: 以下 RH)は、その大部分の症例でステロイド製剤が奏功する。また急性期離脱後循環不全 (late-onset circulatory collapse: 以下 LCC) も RH 同様にステロイドへの治療反応性を示し、いずれの病態も相対的副腎機能不全に関連した病態と理解されつつある。一方で慢性肺疾患は複合要因であるものの、その急性増悪には相対的副腎不全 (relative adrenal insufficiency: 以下 RAI) との関連が示唆されており、臨床でも LCC 発症と CLD 急性増悪はオーバーラップして経験されることが多く、いずれもステロイド投与が標準的治療である。

RH, LCC, CLD 急性増悪の病態は RAI に関連した一連の病態として考えられるが、われわれはこれらを“早産児副腎皮質ホルモン依存性疾患”という包括した概念でまとめ、病態解明のための研究を進めている。今回のセミナーでは我々が取り組んできた、一連の疾患の発症における機序解明のための研究のうち、以下に示す、① ステロイド産生系 (HPA 軸成熟) と、② ステロイド反応系について二つの側面から報告し、参加者から意見をいただく機会としたい。

【① 極低出生体重児におけるステロイド産生系】

当院単一施設における妊娠 30 週未満の早産児の検討では、出生前母体ベタメサゾン投与 (ANS) が早産児生後 2 週時の CRH 負荷試験に対する反応を抑制することをこれまで報告してきた^{1), 2)}。さらに、ANS 群では RH 頻度が低く LCC 頻度が高い傾向にあり、CRH 負荷試験では ANS 群に有意な反応性低下が認められ、ANS による HPA 軸抑制が生後 2 週での相対的副腎不全の一因となる可能性を見出した²⁾。最近の解析では、生後 2 週頃の critically ill な早産児における CRH 負荷試験の反応性低下は RAI 発症と有意に関連していた。さらに、CRH 負荷試験におけるコルチゾール反応性の cut-off 値を 5.0 µg/dL とすると、RAI 発症に対して感度 89%、特異度 59%であった³⁾。ただし、いずれの解析の中でも血清 cortisol 基礎値はその後の RAI 発症との間に関連性を示さなかった。

【② 極低出生体重児におけるステロイド反応性】

われわれはグルココルチコイドレセプター (以下 GR) に関する分子生物学的手法を用いた解析を順次進めている。そのうちのひとつである 2011 年から多施設共同研究で実施した GR 遺伝子多型解析の結果について報告する。本解析では、外因性のみならず内因性ステロイド反応性に関連することが報告されている既知の GR 遺伝子について複数の SNP を同定し、さらにその組み合わせで示されるハプロタイプと疾患発症 (RH, LCC, CLD など) について約 300 例で解析した。SNP 毎の解析では各群間の差を明らかにできなかったが、ステロイド感受性を示す Bcl1 変異と N363S 変異の組み合わせを持つハプロタイプ解析では、LCC 発症例では CLD 発症時のステロイド投与量が少ない傾向が示唆された。なお、各 SNP 頻度の対照として実施された正常新生児 300 例を用いた解析では、早産児と正常新生児の間で各 SNP 発現頻度に明らかに差は認められなかった。

以上のような視点から早産児副腎皮質機能のみに焦点を絞って考察し、将来的には神経学的後遺症を軽減するための管理法 (ステロイド製剤適正使用など) の構築を目指している。参加者から多数の意見を頂くことによって、本講演を今後の研究を進展させるための機会として大いに活用させて頂きたい。

[略歴]

2003年3月 広島大学 医学部 卒業

2009年4月 京都大学 医学部 小児科学講座 入局

2015年6月 京都大学 医学部 小児科学講座 助教

[参考文献]

1. Niwa F1, Kawai M, Kanazawa H, Iwanaga K, Matsukura T, Shibata M, Hasegawa T, Heike T. Limited response to CRH stimulation tests at two weeks of age in preterm infants born at less than 30 weeks of gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78: 724-9.
2. 母体出生前ステロイド投与による早産児生後早期の副腎機能への影響について(2015 日本周産期新生児学会学術集会)
3. Iwanaga K, Kawai M, et al. CRH stimulation tests for the infants with relative adrenal insufficiency. (submitted to *Clin Endocrinol*).

(4) 新生児疾患における Heme Oxygenase-1 (HO-1) の役割

[講師] 藤岡 一路 (神戸大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター小児科講師)

[要旨]

ヘムオキシゲナーゼ (HO) は、ビリルビン代謝の律速段階酵素である一方で、その誘導型アイソフォームである HO-1 はストレス応答蛋白であり、ストレス環境下においてビリベルジン (抗酸化作用)、CO (抗アポトーシス・抗炎症作用) 産生を介して、多様な組織保護作用を発揮する。また、生体内での HO-1 発現は胎児・新生児期に組織特異的に大きく変動することがわかっており、HO-1 は新生児疾患発症における重要な制御因子と目されている。演者は、前任地であるスタンフォード大学小児科において、HO の機能制御機構に関する研究に主に従事した。本セミナーでは、演者が主体的に実施した研究課題である ① 神経管閉鎖障害への HO-1 遺伝子多型の関与、② Zinc-Protoporphyrin-Lipid を用いた新生児黄疸の新規治療法の開発、③ HO-1 ヘテロ欠損/薬物的 HO-1 誘導マウスを用いた HO-1 制御を介した早産児敗血症の新規治療法の開発、について発表する。

[略歴]

2004 年 6 月 兵庫県立淡路病院 臨床研修医
2005 年 12 月 兵庫県立こども病院 臨床研修医
2006 年 6 月 加古川市民病院 小児科 専攻医
2008 年 4 月 神戸大学 医学部附属病院 周産母子センター 小児科臨床研究員
2012 年 1 月 Research Fellow, King's College Hospital, London, UK
2012 年 4 月 兵庫県立こども病院 周産期医療センター 新生児科医長
2012 年 4 月 神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座小児科学分野 医学研究員
2013 年 9 月 Postdoctoral Scholar, Stanford University, Stanford, CA
2016 年 4 月 神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座小児科学分野 特命助教
2017 年 4 月 神戸大学 医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 小児科講師

[参考文献]

1. Fujioka K, Yang W, Wallenstein MB, Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK, Shaw GM. Heme oxygenase-1 promoter polymorphisms and risk of spina bifida. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015; 103: 741-746.
2. Fujioka K, Kalish F, Wong RJ, Stevenson DK. Inhibition of heme oxygenase activity using a microparticle formulation of zinc protoporphyrin in an acute hemolytic newborn mouse model. *Pediatr Res.* 2016; 79: 251-7.
3. Fujioka K, Kalish F, Zhao H, Lu S, Wong S, Wong RJ, Stevenson DK. Induction of Heme Oxygenase-1 Attenuates the Severity of Sepsis in A Non-Surgical Preterm Mouse Model. *Shock.* 2017; 47: 242-250.

(5) 臨床の問題点を解決できるチームをつくろう！

[講師] 早川 昌弘 (名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター病院教授)

[要旨]

自分が新生児医療を本格的にはじめたのは大垣市民病院に赴任した1992年で、あれから四半世紀が過ぎてしまったかと思うと時の流れは本当にはやいものだと痛感します。駆け出しのころも管理職となった現在でも患者さんの調子がよくなると嬉しいですし、治療が奏功しないと気分がふさぎます。臨床医はだれでも同じような感情をもっていることでしょう。臨床が上手くいかないときは上司に相談をしたり、論文を読んだりして問題点を解決します。そうはいつでも臨床の問題点が常に解決できるわけではありません。時には研究を企画して自ら問題点を解決する必要があります。自分は新生児科医として幾つかの研究を企画、遂行してきました。また、名古屋大学新生児研究室の責任者として部下に研究を企画させることで、研究マインドをもった人材の育成にも取り組んできました。本セミナーではそんな自分の経験や考えなどを赤裸々に話したいと思います。

[略歴]

昭和 63 年 03 月 三重大学 医学部 卒業
昭和 63 年 05 月 愛知県厚生連加茂病院
平成 02 年 04 月 名古屋大学 医学部附属病院 小児科
平成 02 年 10 月 トヨタ記念病院 小児科
平成 04 年 04 月 大垣市民病院 新生児科
平成 05 年 10 月 名古屋大学 医学部附属病院 小児科
平成 09 年 04 月 大垣市民病院 新生児科
平成 13 年 10 月 名古屋大学 医学部附属病院 周産母子センター
平成 24 年 07 月 名古屋大学 医学部附属病院 総合周産期母子医療センター
病院教授

[学会活動]

日本小児科学会：

代議員，新生児委員会 委員，和文誌編集委員会 委員，
Pediatric International 編集委員会 委員

日本周産期・新生児医学会：

評議員，周産期学シンポジウム運営委員会 副委員長，教育・研修委員会 幹事，専門医
規定改訂ワーキンググループ 委員，臨床研究審査委員会 委員

日本新生児成育医学会：

理事，教育委員会 委員長，将来構想委員会 委員

日本小児科学会東海地方会：理事