

## (1) 中型動物を用いた新生児脳循環の基礎研究について～臨床医が研究？～

[講師] 中村 信 (独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 新生児科)

### [要旨]

周産期医療は救命の時代から予後改善の時代になり、我々臨床家の目標は患児の良好な予後・発育発達（親子、家族関係を含めた）になった。当然、新生児期の中枢神経系の温存は予後に直結することとなる。

脳循環を考える上で脳血流(Cerebral Blood Flow : CBF mL/100g/min)は最も重要な要素の一つであるが、CBF の測定は簡単ではない。Kety-Schmidt 法 plethysmography 法、<sup>133</sup>Xe-clearance 法、PET、NIRS (近赤外分光法) を用いた方法などがあるが、臨床的に CBF をリアルタイムに計測することは極めて困難である。このうち NIRS はベッドサイドで簡便に、非侵襲的に使用でき臨床に応用できる可能性がある。しかし、NIRS を用いて得られるパラメータが何を示しているかの解釈は難しく、NIRS に対する期待値は高くとも臨床現場で有効に使用できているとは言えない状況である。

私は Monash 大学（メルボルン、オーストラリア）で NIRS と Lamb を用いた脳循環に関する生理学的研究に参加する機会を得た<sup>1)</sup>。また帰国後は香川大学でやはり NIRS と Piglet 低酸素負荷モデルを用いた脳循環の研究に携わることができた<sup>2)</sup>。Monash では動物実験の必要性、動物の愛護的取り扱い等に関する Animal Ethics の講習を受け、Animal House のスタッフと共に多くの実験に主体的にまたは補助員として参加させていただいた。

Lamb は 2kg 程度、Piglet は 2kg 弱で我々新生児科医にとってはサイズ感、バイタルサイン、血圧、換気設定などが実感しやすく、かつ手技的なサイズ感も大きな違和感がなく、血管確保や各種トランスデューサーの留置などの際、通常の臨床ではまれにしか行わないような外科的処置（カットダウン、開頭し頭蓋内の血管にアクセスする、胎仔を子宮外に出し、カニューレーションしてから戻す、など）を伴うこともある。NIRS と同時、経時的に頭蓋内のパラメータを得てそれらの生理学的意味を考察するのである。

中型動物を用いた基礎研究での経験と臨床での経験は相補的に作用する。臨床での手技はそのまま実験で生かすことができ、また実臨床においては得られる各種パラメータがいったい何を意味するのか、数値にだまされていないか、など測定原理から考え直すきっかけとなる。国内で中型動物を用いた実験ができる施設は限られているが、受講者の方々に少しでも興味を持っていただければ幸いである。

## **【略歴】**

神奈川県茅ヶ崎市で出生、藤沢市育ち

1993 山形大学医学部卒業

1993 国立岡山病院小児医療センター研修医

1995 同レジデント

1997 国立小児病院麻酔集中治療科

1997 国立岡山病院小児外科

1998 同小児科（現岡山医療センター 新生児科）

2004 Monash Medical Centre Newborn Services, Melbourne, Australia  
Monash Medical Centre Ritchie Centre for Baby Health Research,  
Melbourne, Australia

2006～ 岡山医療センター 新生児科

2010～ 香川大学小児科 International Brain Research Institute

## **【文献】**

1)Wong FY, Nakamura M, Alexiou T, Brodecky V, Walker AM.

Tissue oxygenation index measured using spatially resolved spectroscopy correlates with changes in cerebral blood flow in newborn lambs.

Intensive Care Med. 2009 Aug;35(8):1464-70. doi: 10.1007/s00134-009-1486-4. Epub 2009 Apr 17.

2)Nakamura M, Jinnai W, Hamano S, Nakamura S, Koyano K, Chiba Y, Kanenishi K, Yasuda S, Ueno M, Miki T, Hata T, Kusaka T.

Cerebral blood volume measurement using near-infrared time-resolved spectroscopy and histopathological evaluation after hypoxic-ischemic insult in newborn piglets.

Int J Dev Neurosci. 2015 May;42:1-9. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2015.02.009. Epub 2015 Feb 19.

## (2) PICU ってどんなところ？ —小児医療における小児集中治療医の役割

[講師] 新津 健裕 (埼玉県立小児医療センター集中治療科)

### [要旨]

小児集中治療室 (PICU) は、重症小児患者を診るユニットとして、近年わが国においても少しずつ整備されるようになってきています。しかし、NICU に比べると、小児医療において、小児集中治療という分野はまだ馴染みの薄いものと思います。本講演では、PICU の概略をお伝えするとともに、最近の話題として、院内急変に対する役割と小児集中治療における終末期医療についてお話ししたいと思います。

PICU では内因系および外因系の多様な疾患を対象とし、病棟での急変症例も受け入れています。近年、院内における急変事象 (特に予期しない心肺停止) に対する体制としての **Rapid Response System (RRS; 院内急変対応システム)** が、集中治療医の ICU 外の役割として注目されています。RRS は、患者の状態悪化を初期段階で認知し、要請された急変対応チームの **Medical Emergency Team (MET)** が早期介入を行うことで、心停止を未然に防ぐ院内システムです。RRS の今までの報告を振り返るとともに、当院での取り組みについて概説したいと思います。

また、近年の集中治療の進歩により PICU における救命率も改善しましたが、救命が困難な症例も存在し、終末期緩和医療の重要性が認識されてきています。成人領域においては今まで終末期医療に関する勧告が出され、近年その議論が深まってきていますが、小児領域においても PICU の現場での終末期緩和ケアの重要性が認識されるようになってきています。PICU での終末期医療の実際と今後の課題について概説したいと思います。

### [略歴]

平成 8 年 3 月 山梨医科大学医学部医学科卒業  
平成 8 年 4 月 神奈川県立こども医療センター、ジュニアレジデント  
平成 10 年 4 月 国保松戸市立病院、新生児科  
平成 11 年 4 月 国保松戸市立病院、小児科  
平成 12 年 4 月 国保松戸市立病院、新生児科、  
平成 13 年 4 月 長野県立こども病院、新生児科  
平成 14 年 4 月 長野県立こども病院、集中治療科  
平成 17 年 1 月 The Hospital for Sick Children, Research Institute, Research Fellow

平成19年7月 The Hospital for Sick Children, Department of Critical Care  
Medicine, Clinical Fellow

平成21年8月 都立清瀬小児病院、循環器科

平成22年3月 東京都立小児総合医療センター、救命・集中治療部、集中治療科

平成29年3月 埼玉県立小児医療センター、集中治療科

### **【文献】**

1. Tibbals J, et al. Reduction of paediatric in-patient cardiac arrest and death with a medical emergency team: preliminary results. Arch Dis Child 2005;90:1148-1152
2. Jones DA, et al. Rapid-Response Teams. N Engl J Med 2011;365:139-146
3. 日本小児科学会、重篤な疾患を持つ子どもの医療をめぐる話し合いのガイドライン, 2012

### (3) 流早産と細菌感染症～新たな流れ～

[講師] 柳原 格 (大阪母子医療センター 研究所免疫部門)

#### [要旨]

種々の病原細菌を扱ってきた(1~8)。昨今、細菌同定は、培養、生化学的手法から、次世代シーケンサーや質量分析を利用し、網羅的あるいは迅速・簡便な方向に進んでいる。Koch の時代から縷々面々と受け継がれてきた病原体の証明は、AI の導入で今後劇的に変化し、何れ医師による診断は必要なくなるかもしれない。10年後の立ち位置を想像することは難しい。

セミナーでは、我々が主に解析してきた流早産原因菌 *Ureaplasma* 及び、解析した稀な周産期の細菌感染症について紹介したい。NICU 入院患者のプロファイルから臍帯血高 IgM と、病的 chorioamnionitis の関係に着目し、幾多の微生物のスクリーニングを行った。その中で、当時頻度高く分離されたのが *Ureaplasma* であった。流早産胎盤からの分離頻度は 42% と、他の微生物を圧倒していた(9)。その頃米国を中心として *Ureaplasma* は腔内の常在菌とする意見も多かったが、我々は *Ureaplasma* からマウスに流早産を引き起こす病原因子を特定し病原性を証明した(10)。国のバイオセーフティー分類においても *Ureaplasma urealyticum* は新たに病原細菌として分類された。*Ureaplasma* に対しては、マクロライド系の抗菌薬等による母体・新生児治療が現場で取り入れられ、制御が進んでいる。今後の課題は、抗菌薬に対する感受性低下(耐性)への対応であり(11)、全ゲノム解析(12)、新たな制御分子の探索(13)などを行っている。さて、*Ureaplasma* は非常に小型で、大腸菌と比較すると 8 割以上の遺伝子を失った(退行進化)。また、*Ureaplasma* 大のナノ粒子はマウスに生殖毒性を示し、ナノ素材があふれている社会に対して警鐘を鳴らした(14)。本細菌の宿主域は狭く、ヒト *Ureaplasma* はヒトでのみ進化する。ヒト培養細胞内に侵入したウレアプラズマはリソソーム、オートファジー系を逸脱して、一定期間細胞内で生存した(15)。母体の免疫系回避機構の一つと考えている。宿主細胞内に侵入性のある微生物に対して妊娠中は特に脆弱である。非妊娠期には問題とならない低病原性細菌により生殖環境は脅かされている。

生命の起源は高温環境下に適応した細菌及びアーキアの祖先であるとされ、原始的な原核生物は大した代謝経路も持たなかった。単純な生命活動はやがて膨大な代謝経路を生みだし進化した。人類は、未来を予測する知力を手に入れたが、代謝経路の高度化・高層化は、遺伝的脆弱性と更なる進化の限界をも露呈し始めている。わずか 1 アミノ酸の変化も許容できず inborn error を生じてしまう。生存競争選抜圧の最もかかりにくい現代人類は、進化の円熟期に有る。そんな中、医療は健全なる次世代の育成に寄与できるのか、最小生物の話を通じて考える時間となれば私の役目は果たせたかと思う。

## [略歴]

平成2年 山形大・医卒/阪大・医・小児科研修医  
平成8年 阪大・院修了（医学博士、小児科）  
平成8年 大阪母子保健総合医療センター・研・環境影響・流動研究員  
平成10年 阪大・微研・細菌感染・谷口奨学生/助手  
平成14年～ 大阪母子医療センター・研・免疫・部長  
平成15年～ 阪大・医・細胞認識機構・招へい准教授

### \* 主な研究活動

- ・ United States-Japan Cooperative Medical Science Program（日米医学協力研究会）「コレラ・細菌性腸管感染症専門部会」研究員
- ・ 日本マイコプラズマ学会・理事
- ・ 環境省エコチル「子供の健康と環境に関する全国調査」大阪ユニット研究員

### \* 過去の主な研究活動

- ・ WHO, Preterm Birth International Collaborative, Member
- ・ Division of Pulmonary Biology, Cincinnati Children's Hospital, Visiting Physician
- ・ 国立感染症研・細菌第一部・客員研究員
- ・ 阪大・蛋白研・構造プロテオミクス研究系・共同研究員

## [文献]

- 1: Lactococcal infective endocarditis. *Leg Med (Tokyo)*. 2016;19:107-11.
- 2: *Arthrobacter* spp. Maternal septic shock, IUFD. *Fetal Pediatr Pathol*. 2013;31(1):25-31.
- 3: *Shigella sonnei* type III secretion system. *EMBO Rep*. 2011;12(9):911-6.
- 4: *Vibrio parahaemolyticus* toxin structure, *J Biol Chem*. 2010;285(21):16267-74.
- 5: O157 espB as partially folded protein. *FEBS J*. 2005;272(3):756-68.
- 6: Enteropathogenic *E. coli*, Tir binds to Talin, *Cell Microbiol*. 2001;3(11):745-51.
- 7: Foodborne infection, *Providencia alcalifaciens*. *J Infect Dis*. 2001;184(8):1050-5.
- 8: *mcp-1* as verotoxin (O157) responsive gene. *Infect Immun*. 2000;68(5):2791-6.
- 9: *Pediatr Res*. 2010;67(2):166-72.
- 10: *J Reprod Immunol*. 2013;100(2):118-27.
- 11: *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(4):2358-64.
- 12: *Genome Announc*, 2(3). pii: e00256-14
- 13: *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5):708.e1-9.
- 14: *Microbiologyopen*. 2017;6(3).
- 15: *Nat Nanotechnol*. 201;6(5):321-8.

#### (4) 未熟児網膜症 網膜光凝固術と抗 VEGF 薬の位置付け

**[講師]** 清田 真理子 (東京都立墨東病院 新生児科)

##### **[要旨]**

日本は早産児の生存率が世界トップであり、最重症の未熟児網膜症 (Retinopathy of prematurity : ROP) 診療をしていると言っても過言ではない。2003 年に ETROP study<sup>1)</sup>で網膜光凝固術の適応が示され、標準治療として一定の効果を挙げているが、光凝固を繰り返し施行しても網膜剥離に至ったり、網膜を破壊する凝固治療の性質上、治癒しても視力・視野障害が生じたりすることがある。一方、2006 年頃より抗 VEGF 抗体ベバシズマブ硝子体注射 (Intravitreal bevacizumab : IVB) の有効性が報告され、2011 年に BEAT-ROP study<sup>2)</sup>で zone I 網膜症では光凝固より IVB で良好な治療効果が報告され、国内でも徐々に IVB が行われるようになってきているが、保険適応がなく安全性が確立されていないため、症例を選んで慎重に使用せざるをえない。光凝固と IVB の比較、当院での使い分けについて講演する。

##### **[略歴]**

1999 年 北海道大学医学部卒業  
2001 年 国際親善総合病院眼科  
2002 年 金沢病院眼科  
2005 年 横須賀共済病院眼科  
2006 年 東京都立墨東病院新生児科 現在に至る

##### **[文献]**

- 1) Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group : Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol 121 : 1684-95, 2003.
- 2) Mintz-Hittner HA, et al ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bvacizumab for stage3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med 364: 603-615, 2011.

## (5) NICU における新しい人工呼吸モード : Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA)

[講師] 廣間 武彦 (長野県立こども病院総合周産期母子医療センター新生児科)

### [要旨]

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) とは横隔膜電氣的活動 (Edi) を利用し、タイミングや吸気時間、吸気圧および換気量を本人の呼吸努力変化に呼応して変化しながら補助する人工呼吸器モードで、近年早産児や新生児での使用報告が増加している。従来の呼吸器は気道の圧やフローで自発呼吸を認識していたが、NAVA は横隔膜の電位を感知し人工呼吸が開始されるため、従来の呼吸器よりトリガー遅延が少なく非同期の改善が可能である。NAVA に期待されるのは良好な同期性による鎮静剤使用の減少、人工呼吸管理に関連する肺損傷の軽減、人工呼吸管理期間の短縮等で、早産児では呼吸予後や中枢神経予後の改善効果が期待される。この効果は NIV (noninvasive) -NAVA でも同様に期待できる。

しかし、新しい呼吸補助様式のため、Edi カテーテルの留置と管理、NAVA レベル、PS、バックアップや無呼吸時間の設定や調整、バックアップ回数や率と Edi モニタリングの評価等、通常の呼吸器設定にない項目が多い。また、早産児で使用するには無呼吸や不十分な弱い自発呼吸等の問題もあり、管理に戸惑われている施設も多い。

今回当院新生児科での NAVA、NIV-NAVA の管理方法についてお話をする。

### [略歴]

- 1994 年 3 月 信州大学医学部同卒業
- 1994 年 4 月 信州大学医学部附属病院小児科入局同勤務
- 1995 年 4 月 長野赤十字病院小児科勤務
- 1997 年 4 月 静岡島田市民病院小児科勤務
- 1998 年 4 月 長野県立こども病院新生児科勤務
- 2000 年 4 月 長野県立木曾病院小児科勤務
- 2001 年 4 月 長野県伊那中央総合病院小児科勤務
- 2003 年 4 月 St Michael's Hospital, Canada 勤務
- 2004 年 4 月 長野県立こども病院総合周産期医療センター新生児科勤務