

(1)新生児低酸素性虚血性脳症における新規診断法と治療法 ～新生仔豚モデルを用いた水素ガス研究から～

[講師] 中村 信嗣 (香川大学 小児科)

[要旨]

新生児仮死動物モデルは、新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)の病態解明及び新規治療法の開発に大きく貢献してきた。近年、HIEの標準治療として認知されている低体温療法(TH)もまた、新生仔豚と胎児羊を用いてその脳保護効果を証明され、治療開始時期、期間を決定された。しかし、THの治療効果にも限界があることから、今後の脳保護治療は、THとその他の脳保護治療薬を如何に組み合わせるか?つまり、「重症度に合わせたテーラメイドな新しい脳保護戦略」が必要である。このためには、新しい重症度判定方法の確立が必要不可欠と考えられる。

私たち香川大学小児科では、新生仔豚仮死モデルを用いて近赤外分光装置を用いた脳循環酸素代謝モニタリングによる新しい重症度判定方法の開発を行ってきた¹⁻³⁾。本セミナーでは、1)新生仔豚仮死モデルでの低酸素虚血負荷中と蘇生後、そして負荷後6時間でのphase毎の脳循環酸素代謝変化と脳障害の関係⁴⁾、2)低体温療法が脳循環酸素代謝変化に与える影響⁵⁾について、臨床研究データもまじえ解説し、今後どのように重症度診断に利用していくかを述べたい。また、近年私たちが取り組んでいる3)水素ガス療法の脳保護効果についての最新の研究データを紹介したい。

[略歴]

2004年3月	香川医科大学医学部医学科 卒業
2004年4月	香川大学医学部附属病院卒後臨床研修医
2008年7月	内海病院小児科医員(小豆島)
2011年7月	香川大学医学部附属病院小児科病院助教
2012年4月	香川大学医学部附属病院小児科助教
2014年4月	The Ritchie Centre, Hudson Institute of Medical Research (Australia) 客員研究員
2016年9月	香川大学医学部附属病院小児科助教

[参考文献]

- 1). Nakamura S, et al. Cerebral blood volume combined with amplitude-integrated EEG can be a suitable guide to control hypoxic/ischemic insult in a piglet model. Brain Dev 35: 614-25, 2013.
- 2). Nakamura S, et al. Relationship between early changes in cerebral blood volume and electrocortical activity after hypoxic-ischemic insult in newborn piglets. Brain Dev. 36: 563-71, 2014.

- 3). Nakamura M, Jinnai W, Hamano S, Nakamura S, et al. Cerebral blood volume measurement using near-infrared time-resolved spectroscopy and histopathological evaluation after hypoxic-ischemic insult in newborn piglets. *Int J Dev Neurosci* 42: 1-9, 2015.
- 4). Nakamura S, et al. Simultaneous measurement of cerebral hemoglobin oxygen saturation and blood volume in asphyxiated neonates by near-infrared time-resolved spectroscopy. *Brain Dev* 37: 925-32, 2015.
- 5). Jinnai W, Nakamura S, et al. Relationship between prolonged neural suppression and cerebral hemodynamic dysfunction during hypothermia in asphyxiated piglets. *Brain Dev* 2018 .

(2)遺伝カウンセリングー専門医でなくてもカウンセリング精神をもって

[講師] 荒堀 仁美 (大阪大学大学院医学系研究科 小児科学)

[要旨]

「遺伝カウンセリング」と聞いて、専門の資格をもつ職種が行うものという印象を持っている人が多いかもしれません。私も以前はそう思っていました。しかし、新生児医療に携わる中で、「遺伝」を避けては通れないことは明白です。そこで、何度も勉強しようとして遺伝のテキストを開いてはみるものの続かず、挫折を繰り返していました。そんな私が専門医取得に向けてがんばろうと思えたのは、不均衡型転座のあるお子さんのご家族から「遺伝子診療部で専門の先生から聞くお話と、荒堀先生から聞くお話は何が違うんでしょうか。」と聞かれたからです。私は曖昧な知識のまま「遺伝カウンセリング」をしていたのだと気づきました。

遺伝カウンセリングは、「疾患に関する遺伝学的な関与について、当事者が医学的、心理的、および家族への影響を理解し、それに適応していくことを支援するプロセス」と定義されています(この定義を見て「やっぱり難しい」と思いましたか?)。実は、例えば診療の中でご家族が「これって遺伝するんでしょうか。」と質問されたときから、遺伝カウンセリングははじまっていることになります。

今日は、たとえ臨床遺伝専門医でなくても、カウンセリング精神をもって臨んで欲しいという思いから、私自身ももっと早くに知っておきたかった、カウンセリングの基本的なことを中心に、新生児科医の目線でご紹介したいと思います。

[略歴]

平成 8年 3月	大阪大学医学部医学科卒業
平成 8年 4月	大阪大学医学部附属病院小児科研修医
平成 9年 6月	市立池田病院小児科研修医
平成 10年 6月	大阪府立母子保健総合医療センター新生児科研修医
平成 11年 6月	大阪大学医学部小児科 医員
平成 12年 4月	市立池田病院小児科
平成 13年 4月	長野県立こども病院新生児科
平成 15年 4月	大阪大学大学院医学系研究科小児科学 医員
平成 19年 5月	大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教
平成 24年 10月	大阪大学大学院医学系研究科小児科学 学部内講師

[所属学会]

日本小児科学会 小児科専門医 指導医

日本周産期・新生児医学会 評議員 周産期(新生児)専門医 施設代表

[指導医]

日本新生児成育医学会 評議員

日本人類遺伝学会 専門医

[委員会活動]

日本小児科学会 新生児委員会

日本周産期・新生児医学会 蘇生法普及委員会 渉外委員会 学術委員会

日本新生児成育医学会 教育委員会 医療の標準化委員会

[文献]

1. 福嶋義光編. 遺伝子医学 MOOK 別冊. 遺伝カウンセリングハンドブック. 大阪:メディカルドゥ, 2011.
2. 福嶋義光監修. 櫻井晃洋編. 遺伝カウンセリングマニュアル. 改訂第3版. 東京:南江堂, 2016
3. 関沢明彦, 佐村修, 四元淳子編. 周産期遺伝カウンセリングマニュアル. 改訂2版. 東京:中外医学社, 2017.
4. プランナー荒堀仁美. 【超入門！誰でもわかる赤ちゃんの遺伝学的検査】遺伝学的検査. Neonatal Care 31 巻3号, 2018.

(3)早産児の最適なポジショニングと行動観察でケアの質・生活の質・発達予後が変わる!?

[講師] 佐藤 真由美 (大阪急性期・総合医療センター 看護師長 新生児集中ケア認定看護師)

[要旨]

看護技術水準の向上を目指す一助とするために新生児集中ケア認定看護師の看護技術提供時の早産児の反応を観察、記述する看護研究を行いました。それぞれの対象での比較、手順の検討を行い、認定看護師の看護技術の再現性を高めるポイントについて考察しました。看護技術の再現性を高めるポイントは、ポジショニング技術とポジショニング用具にあると考えました。

今回の講演では、日常ケアの実際の映像を通して、早産児の反応を評価しながら最適なポジショニングについて解説し、NICU での日常ケアの重要性について振り返るとともに、ケアの質、早産児の入院生活の質、さらに発達予後への影響について考える機会にしたいと思います。

[略歴]

1986年 看護師免許取得 大阪労災病院 外科・脳外科病棟、CCU・循環器病棟
1994年 保健師・助産師免許取得 済生会富田林病院 産科婦人科病棟
1997年 宇治徳洲会病院 ICU
1998年 大阪府立呼吸器アレルギーセンター 産婦人科病棟
2000年 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児棟
2005年 新生児集中ケア認定看護師資格取得(5年毎更新)現
2012年 大阪府立急性期・総合医療センター 小児科病棟 NICU
2016年 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児棟
2017年 大阪急性期・総合医療センター 小児科病棟 NICU
2018年 大阪急性期・総合医療センター大阪府市共同住吉母子医療センター
NICU・GCU

[参考文献]

佐藤真由美;超低出生体重児における新生児集中ケア領域の看護技術の観察と記述からの分析ー認定看護師の看護技術の再現性を高めるポイントー,査読あり,日本新生児看護学会学術集会(神戸)2010

佐藤真由美;新生児集中ケア認定看護師のポジショニング技術における再現の効果,査読あり,日本新生児看護学会学術集会(神戸)2010

佐藤眞由美;ストレスサインの見方・養育環境を整える,NICU 看護技術必修テキスト,Neonatal Care2011 年秋季増刊,メディカ出版

JP5318541B2-低出生体重児または早産児用のポジショニング用具 特許登録
2013.10.16

<https://patents.google.com/patent/JP5318541B2/ja>

ポジショニングセット SATO カーム

https://www.nihonkohden.co.jp/iryō/nicu/sato_calm.html

(4)動脈管の内皮細胞による血管リモデリング

[講師] 齋藤 純一 (横浜市立大学医学部 循環制御医学)

[要旨]

動脈管は、出生直後の肺呼吸の開始とともに血管収縮(機能的閉鎖)が起こり、続いて解剖学的閉鎖に至る。しかし、早産児ではしばしば出生後も開存したまま(動脈管開存症)になり、心不全や肺出血、脳室内出血、壊死性腸炎などの重大な合併症を起こし、生命予後が悪化する。現在、動脈管開存症に対する治療薬は、血管収縮を目的としたシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬のみであるが、腎機能障害や消化管穿孔などの重篤な副作用が報告されている。また、約半数の児ではCOX阻害薬の効果が不十分なために外科的結紮術が考慮される。そのため、動脈管開存症に対する新たな治療薬の開発が望まれている。

近年、動脈管が解剖学的に閉鎖するためには、血管収縮による機能的閉鎖だけでなく、胎生中期から始まる血管リモデリング(内膜肥厚形成)が重要であることが明らかとなった(Yokoyama *et al. J Clin Invest*, 2006; Yokoyama *et al. Circulation*, 2014)。胎児は胎内で高濃度のプロスタグランジン E にさらされながら、動脈管を拡張させつつ、生後の閉鎖に向けた準備として内膜肥厚を形成する。そして、早産児では内膜肥厚が十分に形成されていないことが、動脈管開存症の発症に関与していると考えられている。

動脈管の内膜肥厚形成には、内弾性板の断裂、細胞外基質の増加、平滑筋細胞の増殖と遊走など多くの現象が複合的に関与している。これまで我々は、動脈管の内膜肥厚形成に関して、平滑筋細胞の重要性について報告してきた。今回、動脈管の内膜肥厚形成における内皮細胞の役割について、その一端を明らかにしたので紹介する。

はじめに、胎仔ラットの動脈管と大動脈の内皮細胞の遺伝子発現を比較したところ、組織型プラスミノゲン活性化因子(t-PA)が動脈管の内皮細胞に高発現していた(2.7-fold, n=6, $p<0.01$)。蛍光免疫組織染色では、未熟仔(胎生 19 日)の段階から t-PA が動脈管の内皮細胞で高発現していた。t-PA はプラスミノゲンをプラスミンに変換し、プラスミンがタンパク分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)を活性化させる。そこで、胎仔ラットの動脈管と大動脈の内皮細胞をプラスミノゲン存在下で培養したところ、動脈管の内皮細胞で高い MMP-2 活性を認めた(7.3-fold, n=6, $p<0.05$)。in situ ゼラチンザイモグラフィでは、動脈管の内弾性板で高い MMP 活性を認めた。また、三次元の血管モデルを作成したところ、プラスミノゲン存在下で、t-PA が MMP 活性化を介して、内弾性板を断裂させた。胎生 19 日のラットへプラスミノゲンを投与したところ、MMP 活性、内弾性板断裂、内膜肥厚形成が増強した。さらに、ヒトの動脈管でも、ラットと同様に、内膜肥厚部での t-PA 発現、MMP 活性が確認

できた。

t-PA は、ラットおよびヒトの動脈管内皮に高発現しており、MMP-2 活性化を介して、動脈管の内弾性板を断裂させ、内膜肥厚形成を促進している可能性が示唆された。動脈管などの局所で高発現している t-PA を利用することで、血管リモデリングに焦点をあてた、新規の血管治療が可能になるかもしれない。

[略歴]

2007 年 群馬大学 医学部医学科 卒業

2007 年 桐生厚生総合病院 初期臨床研修医

2009 年 東京都立小児総合医療センター 後期臨床研修医

2012 年 神奈川県立こども医療センター 新生児科

2016 年 横浜市立大学 医学部 循環制御医学 助教

2019 年 4 月より、イェール大学 心臓血管研究センターへ留学予定

[受賞]

2019 年 日本循環器学会, 小児循環器賞

2017 年 The TAKAO International Symposium on Molecular Mechanism of Cardiovascular Disease, Poster Award

[競争的資金等の研究課題]

1. 臍帯由来細胞で創る小児用血管グラフトの開発

文部科学省:若手研究 (2018-2020 年), 研究代表者:齋藤純一

2. 組織型プラスミノゲン活性化因子に着目した動脈管の内膜肥厚形成のメカニズム

文部科学省:研究活動スタート支援 (2016-2018 年), 研究代表者:齋藤純一

[文献]

1. **Saito J.**, Yokoyama U., Nicho N., Zheng Y., Ichikawa Y., Ito S., Umemura M., Fujita T., Ito S., Taniguchi H., Asou T., Masuda M., Ishikawa Y. Tissue-type plasminogen activator contributes to remodeling of the rat ductus arteriosus. *PLoS One*, 13(1): e0190871. 2018

2. Kemmotsu T, Yokoyama U, **Saito J.**, Ito S, Uozumi A, Nishimaki S, Iwasaki S, Seki K, Ito S, Ishikawa Y. Antenatal administration of betamethasone contributes to intimal thickening of the rat ductus arteriosus. *Circ J* (in press). 2019

3. Ito S., Yokoyama U., **Saito J.**, Sato S., Usuda H., Watanabe S., Kitanishi R., Miura Y., Saito M., Hanita T., Matsuda T., Ishikawa Y. Attenuation of ductus arteriosus intimal thickening in preterm sheep twins compared with singletons. *J Physiol Sci*, 67(6): 723-729. 2017

4. **Saito J.**, Shibasaki J., Shimokaze T., Kishigami M., Ohyama M., Hoshino R., Toyoshima K., Itani Y. Temporal Relationship between Serum Levels of Interleukin-6 and C-Reactive Protein in Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Am J Perinatol*, 33(14):1401-1406. 2016

(5)新生児における感染症 ～世界で勝負してみよう～

[講師] 堀越 裕歩（東京都立小児総合医療センター 感染症科・免疫科）

[要旨]

海外で医療や研究などに携わると、日本とは違うことや新しいことに触れることができ、そういった刺激は楽しくもある。私は医者9年目で2年間、カナダのトロント小児病院の感染症科に臨床留学した。毎日が刺激的でキャリアの中でもこの経験はかけがえないものになっている。毎年、国際学会に若手をチャレンジさせたり、アフリカのケニアのスラム街の診療に連れていったりしている。日本人にとっては、帰国子女でもない限り、語学は一つのハードルだが、恐れずにぜひチャレンジして欲しい。目の前のことをすることは大事だが、外部からの知見や経験、違うものに触れることで、広い視野を持ち続ける研鑽は重要である。

感染症は、“感染症の三角形“と呼ばれる患者、微生物、治療を三点で結ぶ三角形を思い浮かべる。臓器診断、微生物診断を正確に行えば、おのずと適正な治療も行える。新生児医療では、臓器や微生物診断を行うことが難しいこともあるが、CRP一辺倒の診療は良くない。CRPなどの炎症マーカーは、感染徴候を把握するのが難しい新生児で有用なのは間違いないが、数字で診断、数字を治療するのではない。あくまでも診療補助のマーカーである。治療薬の選択は、初期治療と最終治療に区別され、臓器移行性、鑑別する微生物、疫学、アンチバイオグラムなどを参考に初期治療を開始し、培養結果が判明したら、より適切な治療薬による最終治療へ変更する。医療の格言で、“効いている治療は変えるな”というのがあるが、感染症では当てはまらない。効いていても、より良い治療に変える。判断が難しいのは、培養結果がわからないときである。これは、新生児医療でまれなことではない。感染症を疑って培養を提出して、抗菌薬を開始したが、培養は全て陰性のとき、どう判断するか、臨床医の腕の見せ所である。暫定診断の確からしさを考え、治療を継続するのか、終了するのかの判断をする。また近年、耐性菌の問題は大きくなってきている。ESBL、AmpC、CPEなどの知識は必要である。治療を開始したら、原則、感染臓器障害の程度で反応を判断し、培養の陰性化、画像の改善、炎症マーカーなどは、補助的に使用する。治療期間は、教科書的に決まっているもの、治療反応で決めるものなどがある。

最近の新生児の感染症領域でのトピックは、母体にワクチンを接種して、移行抗体で新生児を感染から守るという戦略が考えられている。特に新生児でインパクトの大きい、B群溶連菌とRSウイルスのワクチンは、臨床治験も始まっており、実用化するかもしれない。

[略歴]

2001年 昭和大学医学部 卒業
2001-2003年 沖縄県立中部病院 インターン、小児科
2003-2004年 アンコール小児病院(カンボジア)、昭和大学付属旗の台病院 小児科
2004-2008年 国立成育医療研究センター 総合診療部
2008-2010年 トロント小児病院(カナダ)感染症科
2010年- 東京都立小児総合医療センター 感染症科
2018年- 同 免疫科

[専門]

小児感染症、抗菌薬の適正使用、感染対策、国際保健

[主な役職]

日本小児科学会 編集委員会副委員長、日本医薬品医療機器総合機構 専門委員、厚生労働省抗微生物薬適正使用等に関する作業部会 参考人、日本小児感染症学会 教育委員会委員・専門医検討委員会委員、日本新生児成育医学会 感染対策予防接種推進委員会委員、米国感染症学会 国外ディレクター委員など

[主な受賞歴]

2018年 東京都 優秀賞 抗微生物薬の適正使用
2017年 International ambassador, The Society for Healthcare Epidemiology of America
2017年 院長賞 優秀論文
2016年, 2017年, 2018年 Best Reviewer, Pediatric International

[参考文献]

感染症でおすすめ成書

Remington & Klein's Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant
新生児領域の感染症の成書。

Sarah Long, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases
小児感染症の成書。比較的、読みやすい。

Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases
小児感染症の成書。2巻。

Red Book 2018-2021

3年おきに米国小児科学会が出している微生物毎のマニュアル。日本語の訳本もあり。

[文献]

山中崇之: 全国の小児医療施設における薬剤耐性グラム陰性桿菌による侵襲性感染の調査 新生児成育医学会雑誌 2017

> 日本の耐性菌感染症を調査

Aizawa Y: Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Bloodstream Infections in Children's Hospitals in Japan, 2010-2017. *Pediatr Infect Dis J.* 2019

> 日本の小児病院でのグラム陰性菌の多剤耐性の調査

Uehara Y: First report on USA300 outbreak in a neonatal intensive care unit detected by polymerase chain reaction-based open reading frame typing in Japan. *J Infect Chemother.* 2018

> 日本ではじめてNICUで出た強毒株MRSAのNICUでのアウトブレイク

Ito K: A metallo-beta-lactamase producing Enterobacteriaceae outbreak from a contaminated tea dispenser at a children's hospital in Japan. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018

> 給茶機によるカルバペネマーゼ産生菌のアウトブレイク

Horikoshi Y: Sibling visits and viral infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Int.* 2018

> NICUでPCRで調べても同胞面会でウイルス感染が増えず安全であった