

(1) 小児感染症医の役割と NICU における抗菌薬適正使用

[講師] 桜井 博毅 (宮城県立こども病院 リウマチ・感染症科)

[要旨]

近年、抗菌薬の不適切な使用を背景として、薬剤耐性菌が増加する一方で新たな抗菌薬の開発は減少傾向にある。耐性率が現在のペースで増加した場合、2050年にはアジアを中心に世界で1000万人の死亡が想定され、現在のがんによる死亡者数を超える可能性がある。そのような状況の中、国策として抗菌薬適正使用が求められるようになった。抗菌薬適正使用は、耐性菌による感染症が問題となるような重症小児患者を診療している小児病院やNICUにおいてこそ求められる。宮城県立こども病院では小児感染症医が院内でおこる感染症に関して全ての科からのコンサルトを受けて診療に関わることで広域抗菌薬の使用量の減少や、耐性菌の抗菌薬の感受性の回復など一定の成果をあげている。本講演において、小児感染症医としての院内での取り組みを紹介するとともに、NICUでの感染症診療、抗菌薬適正使用を実践するために必要と考えられる思考プロセスと微生物学的知識を共有する。

[略歴]

2007年 帝京大学医学部卒業

2007年 仙台市立病院 初期研修医

2009年 仙台市立病院 後期研修医

2010年 宮城県立こども病院 後期研修医

2012年 東京都立小児総合医療センター 感染症科、国立成育医療センター感染症科、山形県立中央病院 小児科

2013年 山形県立中央病院 新生児科

2014年 東京都立小児総合医療センター 感染症科 フェロー

2016年 宮城県立こども病院 リウマチ・感染症科 医師

[参考文献]

1. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for health and wealth of nations. UK, December 2014 Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. UK, May 2016
2. Long Sarah S , Prober Charles G , Fischer Marc. : Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th, Elsevier, Philadelphia, 2018, p560-566.

(2) 子宮内環境が次世代に及ぼす影響

[講師] 小谷 友美 (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)

[要旨]

新生児死亡率が世界のトップレベルにまで減少した1980年代以降、日本の周産期医療は、「後遺症なき生存」を目標に進んできました。先人たちのそうした努力により、寝たきりなどの重篤な後遺症の発症は減少しつつある現在、次の時代にむけて、新たな戦略が求められているのではないかと考えております。例えば、これまでの短期的な予後評価で「後遺症なし」とこれまで評価されてきた児の中には、成長してから何らかの疾患の発症リスクが高いなどの健康問題を抱えているケースがあることがわかってきております。今後は、社会からも、より高いレベルでの予後改善、つまり長期的な健康問題を解決していくことも求められるようになると推測されます。

最近では、自閉症スペクトラム・統合失調症などの精神神経疾患発症リスクへの胎児期の環境の関与が提唱されておりますがご存知でしょうか。一般的には、DOHaD仮説 (Developmental Origins of Health and Disease) が、胎生期環境と将来の健康との関係を示した説として有名ですが、その中でも、胎児期の炎症曝露と将来の精神神経疾患の発症との関係に着目した説 (MIA: maternal immune activation 仮説) となります。これまでに、この仮説を裏付ける疫学調査、動物モデル実験による研究成果が、国内外で多数報告されております。今回は、これらの疾患リスクの高い集団に対して、胎生期に介入することにより、次世代のメンタルヘルスを増進することはできないかという研究の紹介となります。胎生期の炎症曝露といえば、絨毛膜羊膜炎などが思い浮かぶと思います。超早産の要因としても、また早産児の脳性麻痺などの機能的予後不良の要因としても、絨毛膜羊膜炎は重要です。絨毛膜羊膜炎の原因となるのは、子宮内感染・炎症であり、「感染・炎症」の制御に着目し、リポ多糖を妊娠マウスに投与するモデルで、短期的予後改善に向けた研究を開始しました。また、病態として、活性化酸素種などの酸化ストレス障害の関与にも着目しました。

作成した動物モデルでは、胎仔死亡となるか、生存しても明らかな四肢麻痺の所見は呈さないことがわかりました。そこで、3-4週齢の仔マウス(オス)で行動実験を実施したところ、新規なものへの関心の低下など自閉症スペクトラム様行動異常が認められました。胎仔脳組織で、酸化ストレスマーカーや炎症性サイトカインの発現亢進、ミクログリアの活性化所見などが認められ、生後の仔の脳組織では、扁頭体や大脳皮質におけるアストロサイト活性化などの所見が認められました。これらの所見は、行動異常のパターンと矛盾しないものでした。一方で、胎生期の介入として、抗酸化・炎症作用を有し、胎盤移行性のある分子状水素 (H_2) を母獣投与したところ、脳組織における上記所見の改善に伴い、行動異常にも改善効果を認めました。また、 H_2 作用機序を解

明するために、網羅的解析をおこなったところ、ミクログリア活性化関連遺伝子群の一部の発現を抑制すること、ミクログリアによる神経細胞傷害作用を抑制することがわかりました。これらの結果は、胎内炎症曝露による脳障害発症機序のひとつとして、ミクログリア活性化による炎症増悪および酸化ストレス障害が関与しており、ミクログリア活性化抑制が児の脳障害の軽減につながる可能性を示唆しております。抗酸化剤 N-アセチルシステイン、メラトニンなどが既に早産児の脳保護作用薬として臨床試験が開始されておりますが、自閉症スペクトラム様所見が改善することを示した研究成果としては初めての報告となりました。また、胎内で炎症曝露されると、胎内～出生直後にはミクログリアが活性化され、出生後にはアストロサイトの活性化が認められるといった変化が、出生後の行動異常の発症と関連していると考えられ、従来の MIA 仮説を裏付ける結果となりました。当日は、現在 ongoing の最新の未報告データも織り交ぜながら、妊娠期の母体への抗酸化剤投与により、次世代における自閉症スペクトラムの発症を予防する先制医療となる可能性を示唆する知見として紹介させていただきたいと考えております。

[略歴]

1996年3月 名古屋大学医学部医学科卒業
1996年4月 名古屋第一赤十字病院勤務
1999年4月 名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻産婦人科学講座入学
2002年4月 名古屋大学医学部附属病院 産科婦人科 医員
2002年11月 同上 産科婦人科 助手
2010年8月 同上 産科婦人科講師
2017年8月 同上 産婦人科学講座准教授
2018年7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准教授
2018年9月 同上 総合周産期母子医療センター副センター長(兼務)
2019年4月 同上 ゲノム医療センター遺伝カウンセリング副部門長(兼務)
現在に至る。

[参考文献]

1. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016 Aug 19;353(6301):772-7
2. Imai K, Kotani T*, Tsuda H et al. Administration of molecular hydrogen during pregnancy improves behavioral abnormalities of offspring in a maternal immune activation model. *Sci Rep*. 2018 Jun 15;8(1):9221.
3. Niwa Y, Imai K, Kotani T et al. Relationship between cytokine profiles of cord blood and cord S100B levels in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2019 Feb;129:65-70.

4. Imai K, Kotani T*, Tsuda H et al. Neuroprotective potential of molecular hydrogen against perinatal brain injury via suppression of activated microglia. *Free Radic Biol Med.* 2016 Feb;91:154-63.
5. Moriyama Y, Kotani T*, Ushida T et al. Altered proteomic profile in umbilical arterial serum from mothers with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018 Jul;197:615-617.

(3) 新生児蘇生において Mask CPAP を最大限に生かす

[講師] 千葉 洋夫 (独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 小児科)

[要旨]

新生児蘇生法ガイドラインにおいて努力呼吸とチアノーゼを認める時に Mask CPAP(MC)を行うことが推奨されている。しかし、どのような呼吸障害の改善に MC が有効なのかは明確に示されていない。我々は在胎 30 週以降の早産児を扱う周産期 2 次施設として正期産児の呼吸障害を減らし、呼吸管理の必要な早産児入院を増やすという戦略を立てた。そこで選択的帝王切開で出生した正期産児の TTN 入院を減少させるために二段構え MC という方法を導入した。二段構え MC とは手術室に生後 15 分まで MC を行い、さらに産科病棟処置室に移動後呼吸障害が持続すれば生後 60 分まで MC を行う方法である。選択的帝王切開で出生した正期産児は気胸を来すリスクがあり、CPAP 圧を 5-6cmH₂O に保ち過剰な圧を掛けないように注意し MC を行った。その結果、二段構え MC の導入により正期産児の TTN 入院が減少した。今回、選択的帝王切開での二段構え MC を中心に、新生児蘇生において MC をどのように行えば良いのいかをお話します。

[参考文献]

1. 日本版救急蘇生ガイドライン 2015 に基づく NCPR 新生児蘇生法テキスト 細野茂春監修
2. Neonatal Resuscitation 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Perman JM, et al. Pediatrics 136(S2), S120-166, 2015

[略歴]

平成 6 年 3 月	弘前大学医学部医学科卒業
平成 6 年 4 月	東北大学医学部小児科入局 仙台市立病院小児科勤務(研修医)
平成 8 年 6 月	東北大学医学部附属病院周産母子センター勤務
平成 10 年 6 月	仙台赤十字病院 NICU 新生児科勤務
平成 10 年 12 月	東北大学医学部附属病院周産母子センター勤務
平成 12 年 1 月	King's College Hospital(London,UK) Research Fellow
平成 12 年 5 月	東北大学医学部附属病院周産母子センター勤務
平成 14 年 9 月	仙台赤十字病院 NICU 新生児科勤務
平成 18 年 8 月	同上 新生児科副部長
平成 25 年 10 月	仙台市立病院 小児科医長
平成 27 年 8 月	仙台赤十字病院 NICU 新生児科副部長
平成 29 年 11 月～	国立病院機構仙台医療センター 小児科医長

[所属学会]

日本小児科学会 小児科専門医・指導医、日本新生児成育医学会、日本周産期・新生児医学会 周産期(新生児)専門医、日本周産期循環管理研究会 幹事

(4) 母乳バンクと早産児の栄養

[講師] 櫻井 基一郎 (昭和大学江東豊洲病院 新生児内科)

[要旨]

新生児の栄養は母乳が最適である。しかし、早産で出生した場合、母体の状況により十分な自母乳が得られないことがある。また近年では、超早産児であっても生後 12 時間前後からの経腸栄養開始を標準化する方針が報告されており、生後早期には自母乳が不足する傾向がある。そこで、我々は 2014 年に昭和大学江東豊洲病院内に母乳バンクを設立し、院内での試行期間を経たのちに、2017 年に日本母乳バンク協会を設立した。現在では国内 10 数か所へのドナーミルクの発送を行っている。また、早産児は母乳のみでは蛋白や脂質、カルシウム、リンなどの栄養素が不足するために HMS1.2 などの母乳強化物質が用いられている。しかし、これらは牛乳を原材料とするものであり、自母乳やドナーミルクを使用しても完全母乳栄養とは言い難い。牛乳成分により様々な副作用が増加することはよく知られており、今後は、母乳を主原料とした強化物質が望ましいと考える。本講義では、早産児の栄養管理、母乳バンクの基本から、ヒト母乳を用いた母乳強化の可能性について述べる。

[略歴]

平成 13 年	昭和大学医学部卒業、昭和大学小児科学教室入局
平成 14 年	公立昭和病院小児科
平成 17 年	昭和大学小児科 助教
平成 24 年	武蔵野赤十字病院 新生児科 副部長
平成 26 年	昭和大学江東豊洲病院 新生児内科
平成 29 年	昭和大学江東豊洲病院 新生児内科 講師 日本母乳バンク協会 理事
平成 30 年	日本小児医療保健協議会 栄養委員会 委員 日本母乳哺育学会 編集委員長
令和元年	昭和大学江東豊洲病院 新生児内科 准教授

[参考文献]

- 1) Hamilton E, Massey C, Ross J, et al. Early enteral feeding in very low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 2014 May;90(5):227-30.
- 2) Ramel SE, Gray HL, Christiansen E, et al. greater early gains in fat free mass, but not fat mass, are associated with improved neurodevelopment at 1 year corrected age for prematurity in very low birth weight preterm infants. *J pediatr* 2016;173:108-15

- 3) Johnston M, Landers S, Noble L, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):e827-41.
- 4) Quigley M, Henderson G, Anthony MY, et al. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4)
- 5) 水野克己, 櫻井基一郎, 佐々木寛. 母乳の凍結乾燥処理に関する検討. *日本母乳哺育学会誌*, 2016;10(2):108-112
- 6) Kantorowska, A., Wei, J. C., Cohen, R. S., et al. Impact of Donor Milk Availability on Breast Milk Use and Necrotizing Enterocolitis Rates. *Pediatrics*, 137(3), :e20153123.
- 7) Arslanoglu S, Moro GE, Bellù R, et al. Presence of human milk bank is associated with elevated rate of exclusive breastfeeding in VLBW infants. *J Perinat Med*. 2013;41(2):129–131
- 8) Wemhoner A, Ortner D, Tschirch E, et al. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulmonary Med*. 2011;11:7
- 9) Morgan J, Young L, McGuire W: Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5
- 10) Mizuno K, Sakurai M, Itabashi K. Necessity of human milk banking in Japan: Questionnaire survey of neonatologists. *Pediatr Int*. 2015 Aug;57(4):639-44.
- 11) Donor Breast Milk Banks: The Operation of Donor Milk Bank Services. Centre for Clinical Practice at NICE(UK). 2010 Feb
- 12) Quigley, M. , Henderson, G., Anthony, M. Y. et al. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014 Apr 22;(4)

(5) 日本の出生コホート研究から得られた最新の知見

[講師] 西郡 秀和 (福島県立医科大学 ふくしま子ども・女性医療支援センター
発達環境医学分野)

[要旨]

海外や過去の知見を参考にしつつも、【現代の日本】における食生活・医療事情等の環境要因や人種による遺伝素因の違いを考慮した、わが国独自のエビデンスに基づく周産期医療を展開する必要がある。近年、日本では複数の出生コホート研究が遂行され、これらの知見に基づいたわが国独自のエビデンスが蓄積されてきている。

出生コホート研究(birth cohort study)とは、胎生期と出生後の環境がどのように児の発達に影響を与えているかを明らかにする観察研究である。したがって、妊産婦の食生活、健康状態や疾病についても調査が行われている。コホートという言葉は、古代ローマの軍隊において数百人程度の兵員単位を表していたが、現代では共通の性格を持つ集団の意味で使われている。コホート研究は、疫学調査法の一つであり、同じ地域に住んでいる、同じ年に出生したなど共通の特性を持つ集団を、介入を行わずに前向きで将来に向かって追跡を行い、その集団から発症した疾病や健康状態の変化などを観察することにより、疾病発生率の比較、疾病や健康の要因を明らかにしようとする研究である。

日本の主な出生コホート研究として①甲州市母子保健縦断調査(甲州プロジェクト)、②富山スタディ、③環境と子どもの健康に関する北海道スタディ、④Tohoku Study of Child Development(東北コホート調査)、⑤大阪母子保健研究、⑥成育コホート研究、⑦日本の子どもの発達コホート研究(すくすくコホート)、⑧BOSHI 研究(Babies and their parents'longitudinal Observation in Suzuki memorial Hospital on Intrauterine period)、⑨九州・沖縄母子保健研究、⑩浜松母と子の出生コホート研究、⑪成育母子コホート研究、⑫子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)、⑬東北メディカル・メガバンク機構の三世代コホート、⑭千葉出生コホート研究、⑮TMDU 出生前コホート研究(東京医科歯科大学)などがある。これらの出生コホート研究から得られた最新の知見をその限界や課題も含めて紹介する予定である。

[略歴]

1993年 群馬大学卒業 同大学産婦人科関連施設勤務
2004年 Western Ontario 大学(カナダ)産婦人科 留学
2008年 岩手医科大学 産婦人科 講師
2011年 東北大学 産科 講師
2014年 東北大学 周産母子センター 准教授

2019年 福島県立医科大学 ふくしま子ども・女性医療支援センター
発達環境医学分野 教授

[参考文献]

- 1) 西郡秀和 企画. 特集:日本の周産期事情 update —出生コホート研究からわかったこと— 産婦人科の実際(金原出版) 2020年1月号・2月号
- 2) 環境省エコチル調査成果発表一覧
<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/results/publications.html>