

(1) 新生児蘇生法アップデート ガイドライン 2020 & コンセンサス 2021

[講師] 杉浦 崇浩 (豊橋市民病院 小児科(新生児) 第二部長)

[要旨]

我が国の新生児蘇生法 (Neonatal Cardi-pulmonary resuscitation: NCP) は、国際蘇生連絡委員会 (International Liaison Committee of Resuscitation; ILCOR) の策定する、各国・地域で各々のガイドラインの礎となるコンセンサス (Consensus on Science with Treatment Recommendations : CoSTR) に準拠し、わが国の実情に合わせて作成された日本蘇生協議会 (Japan Resuscitation Council; JRC) の新生児蘇生ガイドラインに基づいたものである。ILCOR は、世界のさまざまな地域の蘇生協議会が参加する国際組織で、日本からの代表者も参加して従来 5 年ごとに CoSTR の更新・改訂を行ってきた。2015 年より Continuous Evidence Evaluation (連続的エビデンス評価) に方針が変わり、2019 年以降は検討の完了した課題について毎年 CoSTR が公表される形となった。CoSTR 2019¹⁾ は 2 件の課題のみに留まったが、CoSTR 2020²⁾ は 7 つのシステムレビューを含む 23 件の課題についての大規模なものとなった。しかし内容そのものには大きな改訂は無く、アルゴリズムも従来と同一のものが踏襲された。一方 NCP のアルゴリズムでは、今回の改訂を機に幾つか変更が加えられた³⁾。これは新生児蘇生の根幹となる『人工呼吸』とそれに引き続く介入を含む『救命の流れ』を改めて強調し、かつその人工呼吸を『遅延なく・確実に』行うことを目的としている。国際的なコンセンサス策定の裏側の様子を紹介しつつ、NCP アルゴリズム改訂の詳細とそこに込められた意図について紹介する。加えて 2021 年 11 月に公表されたばかりの CoSTR 2021⁴⁾ についても簡単に紹介する。

[略歴]

1997 年 名古屋市立大学 卒業
1997 年 名古屋市立大学病院 臨床研修医
1998 年 豊橋市立大豊橋市民病院 臨床研修医
1999 年 名古屋市立大学 大学院医学研究科 小児科学分野 入学
2003 年 名古屋市立大学 小児科学教室 臨床研究医
2004 年 Massachusetts General Hospital リサーチフェロー
2007 年 静岡済生会総合病院 新生児・小児科科長
2018 年～ 豊橋市民病院 小児科(新生児)第二部長
現在に至る

[参考文献]

- 1) Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH et al, 2019 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. *Circulation*. 2019 Dec 10;140(24): e826-e880
- 2) Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K et al, Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2020 Oct 20;142(16_suppl_1): S185-S221
- 3) 細野茂春・監: 日本版救急蘇生ガイドライン 2020 に基づく新生児蘇生法テキスト 第4版, 日本周産期・新生児医学会, 東京, 2021
- 4) Wyckoff MH, Singletary EM, Soar J et al, 2021 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; First Aid Task Forces; and the COVID-19 Working Group. *Circulation*. 2021 Nov 11: CIR0000000000001017

(2) 日本の新生児慢性肺疾患分類のミライ～早期診断の観点から～

[講師] 新井 浩和 (秋田赤十字病院 新生児科 部長)

[要旨]

新生児の慢性肺疾患 (CLD: Chronic Lung Disease または BPD: Bronchopulmonary Dysplasia) は、病態生理、治療、定義に至るまで現在も多種多様な議論がなされている新生児医療の大きな課題である。

今回は特に日本の慢性肺疾患 (CLD) 分類について、欧米の BPD 定義の現在までの変遷も言及しながら考えたい。日本の CLD 分類は、作成された当初とは対象が変化し管理法が進歩したことで生じた問題点が多々ある。

さらに、日本 CLD 分類の重要な要素である特徴的な胸部 X 線写真 (CXR) 所見と短期、長期予後との関係を、我が国の NRNJ データベースを用いた調査結果を交えて詳しく述べる。本邦の CLD 分類は、現在の欧米の BPD 定義に比べて病態を推測することに重点を置いているのと同時に、より早期に重症度を推測できるということが強みであり、有効に用いることで早い時点で治療や管理を修正し戦略を立てることが可能と思われる。

CXR による CLD 診断は、主観が入るため精度のあいまいさはあるが、簡便で日常診療の中で行う検査であり、早期に予後の予測が可能かもしれない、という点で優れたバイオマーカーとなり得る。その診断率を高めるためには画像診断の精度の向上と、画像が表す病態のさらなる検討を同時並行ですすめる必要がある。さらに今回は、CLD (BPD) の画像診断として、CXR のみならず他の方法として用いられている CT、MRI、US の既報告についても簡単に言及したい。

[引用文献]

藤村正哲 編 慢性肺疾患—超未熟児医療の新たな課題 NICU 第3巻増刊号
メディカ出版 1990

新井浩和 他 特集 慢性肺疾患
日本新生児成育医学会雑誌 32(2) 263-289 2020

Arai, H., Ito, T., Ito, M., Ota, S., Takahashi, T., Neonatal Research Network of Japan. Impact of chest radiography-based definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics International*, 61(3), 258-263, 2019

Arai, H., Ito, M., Ito, T., Ota, S., Takahashi, T., Neonatal Research Network of Japan. Bubbly and cystic appearance on chest radiograph of extremely preterm infants with bronchopulmonary dysplasia is associated with wheezing disorder. *Acta Paediatrica*, 109(4), 711-719, 2020

Vanhaverbeke, K., Van Eyck, A., Van Hoorenbeeck, K., De Winter, B., Snoeckx, A., Mulder, T., Verhulst, S. Lung imaging in bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Respiratory Medicine*, 106101, 2020

Higano, N. S., Ruoss, J. L., Woods, J. C. Modern pulmonary imaging of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*, 41(4), 707-717, 2021

[略歴]

- 1992年 秋田大学医学部 卒業
- 1992年 秋田大学医学部小児科学教室(研修医)
- 1994年 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科研修医
- 1995年 大阪府立母子保健総合医療センター研究所病因病態部門研修研究員
- 1997年 秋田大学医学部小児科 助手
- 1999年 秋田赤十字病院 小児科 副部長
- 2009年 秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野 准教授
- 2017年 秋田赤十字病院 新生児科 部長

(3) 動脈管の解剖学的閉鎖機序解明と新規内科的治療薬の可能性

[講師] 伊藤 智子 (東京医科大学細胞生理学講座 客員研究員)

[要旨]

症候性の未熟児動脈管開存症は超低出生体重児の約 70%に発症する。臨床でも経験するように、超低出生体重児の動脈管開存症に対するシクロオキシゲナーゼ阻害薬の効果は不十分で約 30%が薬剤抵抗性を示すとの報告もある。

動脈管は機能的閉鎖と解剖学的閉鎖 (リモデリング) により完全に閉鎖する。動脈管は出生後、血中酸素分圧の上昇と血管拡張ホルモンである胎盤由来プロスタグランジン E₂ (PGE₂) の血中濃度低下により速やかに収縮する。この血管収縮による閉鎖が機能的閉鎖である。シクロオキシゲナーゼ阻害薬は、PGE₂ の産生を阻害することで機能的閉鎖を誘導する現在唯一の動脈管開存症治療薬である。しかしながら、動脈管が解剖学的に閉鎖するためには胎生中期から徐々に形成される内膜肥厚形成が極めて重要である。出生時に内膜肥厚が十分に形成されていることで、血管収縮後に内腔が完全閉塞し、動脈管血流が途絶、中膜の虚血状態が持続することで動脈管は最終的に索状構造物となる。超低出生体重児は内膜肥厚が十分に形成されるよりも前に出生するため解剖学的閉鎖に至りにくい。所属研究室では、これまでに、内膜肥厚形成には PGE₂ が EP4 受容体を介して弾性線維の形成を抑制する機序やヒアルロン酸産生による平滑筋細胞遊走促進が重要であると報告してきたが、シクロオキシゲナーゼ阻害薬は PGE₂ の産生を阻害し、この内膜肥厚形成機序に対して抑制的に働いてしまう。シクロオキシゲナーゼにかわり、超低出生体重児に対する動脈管開存症治療薬としてより効果の高い薬剤、すなわち内膜肥厚を誘導する新規治療薬の開発が望まれている。

本研究では、内膜肥厚に最も重要な役割を果たす遺伝子を同定するためにラット動脈管平滑筋細胞の EP4 受容体をアゴニスト刺激して網羅的遺伝子解析を行った。この結果最も増加した遺伝子が *fibulin-1* であった。動脈管内膜肥厚は複数の細胞外基質と中膜から遊走した平滑筋細胞で構成される。糖蛋白質 *fibulin-1* は多様な細胞外基質と結合して共役し、細胞遊走に関与することが知られている。我々は、胎児期に PGE₂ が EP4 受容体を介して動脈管平滑筋細胞で *fibulin-1* を増加させること、*fibulin-1* 欠損マウスでは内膜肥厚が十分に形成されずに動脈管開存症となることを見出した。EP4 受容体は主に G_s タンパクと共役する G 蛋白共役型受容体であるが、*fibulin-1* は cAMP を介さずに、ホスホリパーゼ C-プロテインキナーゼ C-非古典的核内因子 κ B 経路を介して分泌された。この経路は、EP4 受容体下流で cAMP を介するヒアルロン酸産生経路とは異なる比較的稀な経路であった。また、*Fibulin-1* は内皮細胞由来のバーシカンと、バーシカン結合蛋白であるヒアルロン酸と細胞外基質複合体

を形成して平滑筋細胞の内腔側への一方向性細胞遊走を促進し、内膜肥厚形成を促進することも明らかになった。

これらの結果より、EP4 の下流として選択的に fibulin-1 を誘導する新規薬剤は、動脈管内膜肥厚を標的としたより効果の高い未熟児動脈管開存症治療薬となることが期待できる。

本講演では、これらの研究報告を中心に国内基礎研究留学についても報告させていただく。基礎科学研究の知識と実験手技の取得は一筋縄ではいかない。しかしながら臨床医が基礎研究を行う場合、「実際に患者を診療し、その病態生理現象を体感している」というアドバンテージがあり、研究生活ではこれが生きる機会が非常に多かった。したがって、たとえ基礎研究の経験が無くとも他に引けをとらない質の高い研究成果を発表することは可能であると考え。5年間の研究生活により、臨床医が研究を行うことの意義深さを実感した。今後、基礎研究に取り組んでみたいという新生児科医が増えていくことを期待する。

[略歴]

- 2007年 秋田大学医学部卒業
- 2007年 岩手県立胆沢病院 初期臨床研修医
- 2009年 岩手県立磐井病院 小児科
- 2011年 東北大学病院小児科 (総合周産期母子医療センター新生児室)
- 2013年 八戸市立市民病院 小児科
- 2014年 東北大学病院小児科 (総合周産期母子医療センター新生児室)
- 2016年 横浜市立大学医学部循環制御医学 共同研究員, 特任助教
- 2019年～ 東京医科大学細胞生理学分野 客員研究員
- 2021年～ 国立病院機構弘前病院 小児科

[文献]

1. Ito S, et al. Fibulin-1 integrates subendothelial extracellular matrices and contributes to anatomical closure of the ductus arteriosus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 40: 2012-2026. 2020.
2. 伊藤智子, 横山詩子. 動脈管内膜肥厚を標的とした新規動脈管開存症治療法の可能性. *日薬理誌* 第 156 巻. 1-5. 2021.

(4) 周産期と神経発達症

[講師] 高橋 立子 (東北文化学園大学総合発達研究センター付属
国見の杜クリニック 院長)

[要旨]

精神発達の歩みには、広い個人差がある。ものごとを認識する力と人との関係性についても、元々の脳の生物学的基盤があり、その上に様々な環境があいまって成熟していく。

最近では、複数のコホートスタディにより、産後うつにまさるともおとらず、妊娠中の母体のメンタルヘルスが、児の幼児期の認知機能や行動に影響を及ぼすことがわかってきている。そして産後うつは、早産児の母により頻度が高く発症することも指摘されている。

また自閉症スペクトラム(ASD)や注意欠陥多動症(ADHD)の発生にかかわる環境因子として早産があげられてから久しい。宮城県内で出生した出生体重 1250g 未満児の長期予後を検討した **population-based** のコホート研究の結果からは、ASD に関しては、自閉スペクトラム特性が高いが診断までには至らない、診断閾値以下の群が多く、正期産児とは異なった臨床像をとることが明らかになった。超早産児では、乳児期早期から周囲に関心があり、社会的微笑がみられ、視線もあいやすく、生来的な社会的関心の低さは認められなかったが、言語の発達は遅く幼児後期に **catch up** してくるものの、学童期には統語能力、語用面での問題があると推察された。友達とのコミュニケーションの主体が言語の微妙なニュアンスにも依存するようになると、再度社会性の問題が顕在化してくる傾向がうかがわれる。最近、同様な指摘が欧米のスタディでも散見されている。ADHD に関しては、女兒の不注意優勢型が多く、これも一般人口においては男児で混合型が多いのとは異なり、早産の ADHD の特徴のひとつと考えられる。

これらの閾値群も含めた早産児の神経発達症の脳の生物学的基盤は何が異なっているのだろうか。volpe が **encephalopathy of prematurity** という概念を提唱してから 15 年が経過した。最近では、超早産児の虚血性脳障害では、皮質の神経細胞の移動や配置に微細な変化が生じ、この変化が高次機能障害に関与する可能性も示唆されている。

昨今は、乳幼児健診の場においても、早産児に限らず社会性、コミュニケーションに問題をかかえる児の早期発見、対応が注目されている。講演では、周産期医療の現場を離れ、日々発達障害診療に従事している元新生児科医として、発達神経症の考えかたも含め新生児科医だからこそ気づける視点も先生方と共有したいと思います。明日からのフォローアップ外来で卒業児を少しでも違う視点からみてくださる方が増えれば幸いです。

[略歴]

- 1987年 東北大学医学部卒業
1987年 日立総合病院小児科、新生児科
1989年 国立精神神経センター小児神経科
1991年 東北大学小児科
1996年 仙台赤十字病院総合周産期母子医療センター新生児科
2000年 長崎大学小児科
2002年 仙台赤十字病院総合周産期母子医療センター新生児科
2017年 五十嵐小児科
2021年 東北文化学園大学総合発達研究センター付属国見の杜クリニック院長
(仙台赤十字病院新生児科外来、東北医科薬科大学小児科発達外来兼務)

日本小児神経学会専門医
日本小児科学会専門医
日本小児科医会 こどもの心相談医
産科医療保障制度診断協力医
ADOS2 使用認定 DISCO 使用認定

[最近の文献]

- 1) 高橋立子 超早産児の発達の臨床像—自閉スペクトラム特性から考える発達特性と障害のはざま—認知神経学 22 巻1号 10-17(2020年)
- 2) 竹内章、高橋立子、永田雅子、福井美保、荒井洋、城所博之、出口貴美子、久保健一郎、井上健、森岡一朗 超早産児における神経発達症の臨床像とその病態
日本小児科学会雑誌 123 巻4号 661-673(2019年)
- 3) 宮城県極低出生体重児発達支援研究会 宮城県内で出生した 1250g 未満児の長期予後の検討 宮城県極低出生体重児発達支援事業(さとめんこ)成果報告書