

(1) 低出生体重/早産と慢性腎臓病について

[講師] 森本 哲司 (東北医科薬科大学医学部小児科学)

[要旨]

Gluckman らは、「成人期の非感染性疾患の発症には、遺伝や成人期における生活習慣だけでなく、胎児期や乳児期の環境が影響する」という Developmental Origins of health and disease (DOHaD)を提唱した。この説は、数多くの疫学研究や動物実験などで検証され、今日ではその妥当性が広く受け入れられている。

我が国の低出生体重児が出生児に占める割合は 9.4%(2017 年)と、経済協力開発機構(OECD)加盟国のなかで、トップクラスである。この理由は、周産期医療の安全性が高く周産期死亡率が低いこと、高齢妊婦の増加、妊娠可能な女性の「やせ」や妊娠中の不適切な栄養管理などさまざまな要因が挙げられている。非感染性疾患の一つに慢性腎臓病(CKD)があるが、その発症に対する低出生体重や早産の関連性を明らかにするために、Hirano らによって小児 CKD コホート研究が実施され、小児期発症 CKD と出生体重および早産が強く関与することが報告されている。

本講演では、低出生体重/早産と慢性腎臓病との関わりを知っていただく際に腎発生知識などが必要なため、前半で腎発生・腎機能の発達を、後半に低出生体重/早産と慢性腎臓病との関連についてお話いたします。

[略歴]

- 1991 年 山形大学医学部医学科卒業
- 1993 年 東北大学医学部附属病院小児科
- 1996 年 東京医科歯科大学医学部第二内科専攻生
- 1997 年 東北大学医学部附属病院小児科
- 2001 年 古川市立病院小児科医長
- 2002 年 東北大学医学部附属病院小児科
- 2003 年 米国マウントサイナイメディカルセンター研究員
- 2005 年 東北大学医学部附属病院小児科助手
- 2011 年 日本大学医学部小児科助教
- 2016 年 東北医科薬科大学医学部小児科学准教授
- 2019 年 東北医科薬科大学医学部小児科学教授

[参考文献]

- 1) Barker DJ, Osmond C: Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1: 1077-1081, 1986
- 2) Gluckman PD, Hanson MA: Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. Science 305: 1733-1736, 2004

- 3) Hirano D, Ishikura K, Uemura O, et al: Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. *Nephrol Dial Transplant* 31: 1895-1900, 2016
- 4) Harrison MR, Golbus MS, Filly RA: Management of the fetus with congenital hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 17: 728-742, 1982
- 5) Gallini F, Maggio L, Romagnoli C et al: Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatr Nephrol* 15: 119-124, 2000
- 6) Liu W, Morimoto T, Kondo Y et al: "Avian-type" renal medullary tubule organization causes immaturity of urine-concentration ability in neonates. *Kidney Int* 60: 680-693, 2001

(2) 新生児水頭症の管理と最近の新生児脳外科疾患の話題

[講師] 林 俊哲 (宮城県立こども病院脳神経外科科長, 東北大学発達神経学教授)

[要旨]

我が国の早産児の予後は新生児集中治療の導入以降急速に進歩し, 新生児科医の努力によりその予後は劇的に改善している(<http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/indexe.htm>). 一方, 超早産児の頭蓋内出血は新生児科領域において脳神経外科医が介入する疾患の代表的なもので, その多くを占める脳内出血/脳室内出血は 2003 年~2012 年の 10 年間に極低出生体重児のおよそ 13%に見られると報告されている. 我が国における低出生体重時の新生児期管理の進歩により新生児頭蓋内出血の頻度は減少しているが未だ脳外科手術が必要となることは少なくない. 今回, 本疾患の病態生理と現時点での我々の治療方針, 手術適応について報告する. また, 脳神経外科関連疾患において新生児期に適切に早期診断されることにより保存的治療が可能となったり, 高侵襲な手術治療が回避可能となるものがあり, 頭蓋縫合早期癒合症の乳児期低侵襲 suturectomy, 頭位性頭蓋変形の乳児期早期の保存的治療, 新生児期骨膜下血腫の骨化などについて注意喚起したい. また, 近年 CT による放射線被曝を避けるために当科で行なっている HASTE-MRI の有用性を報告する.

[参考文献]

1. 周産期母子医療センターネットワークデータベース解析報告.
NPO 新生児医療研究ネットワーク. (<http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/indexe.htm>)
2. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500gm. J Pediatr 1978;92:529-534.
3. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: Germinal Matrix Intraventricular Hemorrhage. In: Neurology of the Newborn. 5th ed. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier; 2008. p. 517-588.
4. [君和田 友美](#), [北見 昌広](#), [林 俊哲](#), [島貫 義久](#), [白根 礼造](#), [富永 悌二](#)
小児水頭症画像フォローにおける無鎮静高速 MRI
脳神経外科ジャーナル 30(9), 675-679, 2021
5. Jimenez DF, Barone CM. Endoscopic craniotomy for early surgical correction of sagittal craniosynostosis. J Neurosurg 1998; 88:77-81.

[略歴]

- 1994年 東北大学卒業
- 1994年 広南病院脳神経外科研修医
- 1996年 秋田県立脳血管研究センター脳神経外科研究員
- 1999年 東北大学医学部附属病院脳神経外科
- 2000年 青森県立中央病院脳神経外科
- 2001年 国立仙台病院脳神経外科
- 2002年 十和田市立中央病院脳神経外科科長
- 2003年 宮城県立こども病院脳神経外科科長
- 2012年 仙台市立病院脳神経外科医長
- 2018年 東北医科薬科大学脳神経外科准教授
- 2020年 宮城県立こども病院脳神経外科科長
- 2021年 東北大学発達神経学講座教授

(3) 糞便懸濁液投与(Cecal Slurry)法により作製した非外科的敗血症モデルマウスを用いた新生児敗血症の新規治療法開発

[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]

演者は、2017年の第8回セミナーにおいて、米国留学中に着手した非外科的敗血症モデルマウス(早産児マウス敗血症モデル)を用いた、HO-1制御を介した早産児敗血症の新規治療法開発(文献1,2)について発表させて頂いた。本セミナーでは、帰国後の研究により明らかになってきた本マウスモデルの利点と課題、および新生児敗血症に対するリコンビナントトロンボモジュリン(rh-TM)の保護効果(文献3)、ストレス誘導性高血糖に対するインスリン療法の有効性(文献4)、軽微な先行感染の保護効果(文献5)、についての研究成果を発表する。

[略歴]

2004年6月 兵庫県立淡路病院 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

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

[文献]

1. [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: 242-50.
2. [Fujioka K](#), Kalish F, Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. Heme oxygenase-1 deficiency promotes severity of sepsis in a non-surgical preterm mouse model. *Pediatr Res*. 2018, 84: 139-45.
3. Ashina M, [Fujioka K](#), Nishida K, Okubo S, Ikuta T, Shinohara M, Iijima K. Recombinant human thrombomodulin attenuated sepsis severity in a non-surgical preterm mouse model. *Sci Rep*. 2020, 10: 333.
4. Miyauchi H, [Fujioka K](#), Okubo S, Nishida K, Ashina M, Ikuta T, Okata Y, Maeda K, Iijima K, Bitoh Y. Insulin therapy for hyperglycemia in neonatal sepsis using a preterm mouse model. *Pediatr Int*. 2020, 62: 581-6.
5. Nakasone R, Ashina M, Kido T, Miyauchi H, Saito M, Inoue S, Shinohara M, Nozu K, [Fujioka K](#). Protective Role of an Initial Low-Dose Septic Challenge against Lethal Sepsis in Neonatal Mice: A Pilot Study. *J. Clin. Med*. 2021, 10, 5823.

(4) 代謝異常症を見逃さない！

新生児マススクリーニング、血糖・血ガス・アンモニア

[講師] 大浦 敏博 (仙台市立病院 臨床検査科)

[要旨]

わが国では1977年に公費による新生児マススクリーニング(NBS)が開始された。当初は5疾患が対象であったが、その後甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症が追加された。2014年よりタンデム質量分析計(タンデムマス)が全国的に導入され、対象は20疾患に拡大された。その内、アミノ酸・有機酸代謝異常症は体内に蓄積する代謝産物の毒性により症状が引き起こされる。NBSの結果判明前にケトアシドーシス、高アンモニア血症を発症する疾患もあるので注意が必要である。脂肪酸代謝異常症はATPの産生障害によりエネルギー欠乏となり、低ケトン性低血糖、心筋症、横紋筋融解などの症状が引き起こされる。いずれも早期診断・治療により予後は大幅に改善されている。

哺乳不良、嘔吐、意識障害、けいれんや急性脳症様症状で発症する代謝異常症には有機酸・脂肪酸代謝異常症、尿素回路異常症、高インスリン血症、ミトコンドリア病などが知られている。このような症状の患児に遭遇した場合は、血糖・血ガス・アンモニアの測定が早期診断に重要である。資料として診断の進め方を図示したので参考にして頂きたい。

[略歴]

1979年 東北大学医学部卒業
1979年 岩手県立中央病院初期研修
1981年 東北大学大学院医学研究科内科系専攻博士課程
1985年 Yale大学医学部人類遺伝学教室研究員
1987年 東北大学医学部小児科助手
1991年 同 講師
1998年 同 助教授(准教授)
2008年 仙台市立病院 小児科医長、東北大学医学部臨床教授
2013年 同 小児科部長
2016年 同 副院長
2020年 同 臨床検査科

[参考文献]

よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック 山口清次編集

診断と治療社 2019年11月20日

新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019 日本先天代謝異常学会
編集 診断と治療社 2019年9月20日

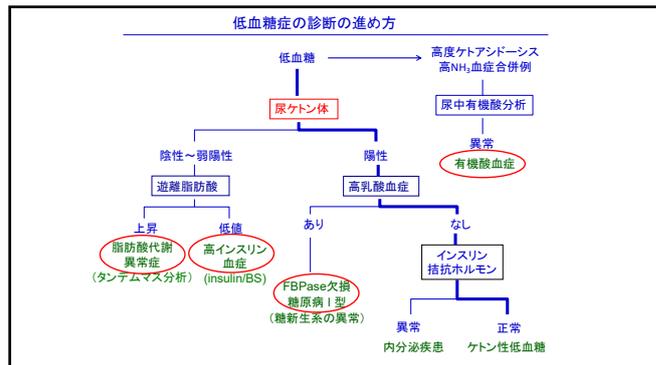
4. 代謝異常症を見逃さない！ 新生児マススクリーニング、血糖・血ガス・アンモニア

急性脳症様症状、けいれん、哺乳不良、嘔吐、意識障害、筋痛等で発症する先天代謝異常症と生化学的検査の特徴

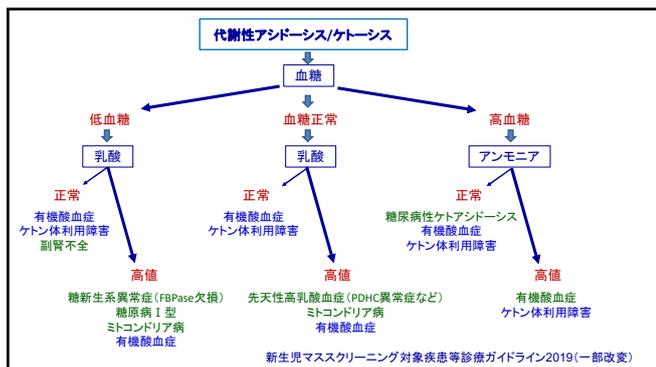
疾患名	検査値	低血糖	代謝性アシドーシス	高NH ₃ 血症	その他の特徴
尿素回路異常症	-	-	±	++	アミノ酸異常
有機酸代謝異常症	不定	不定	++	-~++	ケトーン
脂肪酸代謝異常症	++	-~++	-~++	-~++	低ケトン性低血糖
高インスリン血症	++	++	-	+ GDH異常症	低ケトン性低血糖
ミトコンドリア病	不定	++	++	-~++	高乳酸血症
糖新生系の異常	++	++	++	-	高乳酸血症

血糖・血ガス・アンモニアが大事！

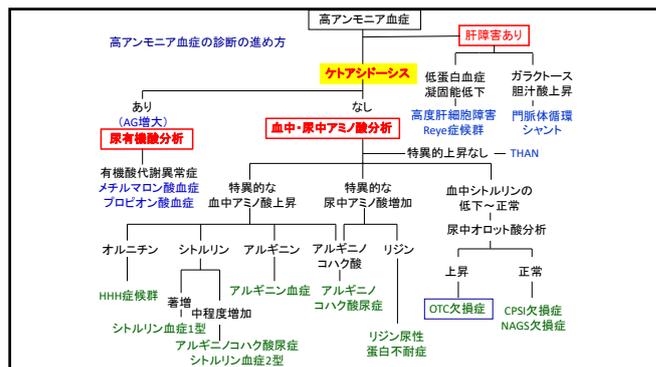
1



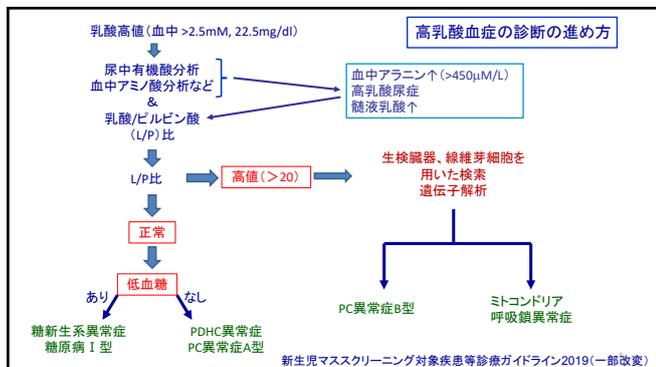
2



3



4



5



6

(5) 正期産の新生児脳症での MRI:脳受傷の読影と定量的評価について

[講師] 柴崎 淳 (神奈川県立こども医療センター 新生児科)

[要旨]

周産期仮死に続いて発症する中等症以上の低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法は、死亡または発達予後を改善する。しかし、その効果は限定的で低体温療法を施行しても脳性麻痺、精神発達遅滞などの後遺症が多くの症例で発生するため、現在でも低酸素性虚血性脳症は周産期医療の重大な問題の一つである。

低酸素性虚血性脳症を発症した新生児の脳を保護し、家族に予後についての適切な説明を行うためには、新生児期に脳受傷を正しく把握することが重要である。一般的な診療として新生児期に行われている検査の中で、低酸素性虚血性脳症の脳受傷と将来の発達予後を最も正確に予測することが出来る検査は脳 MRI である。今回のセミナーでは低酸素性虚血性脳症における脳 MRI の読影ポイントを概説する。ただし、低酸素性虚血性脳症の病態は経時的に変化するため、画像所見も生後時間とともに変化する。低酸素性虚血性脳症の脳 MRI の読影のポイントについて MRI の利点だけでなく、読影や撮影における注意点や限界についても概説する。

また、脳 MRI は画像検査としてだけでなく、定量的バイオマーカーとして脳受傷を判定するためのツールとしても有用である。特に MR スペクトロスコピー (MRS) を用いて測定した基底核・視床の N-acetylaspartate (NAA) 濃度は中等症以上の低酸素性虚血性脳症の予後予測に非常に有用であることが報告されている(1)。我々は、低体温療法を受けた新生児脳症 98 名を対象とし、出生後 24-96 時間 (n = 56) および 7-14 日 (n = 92) にそれぞれ拡散強調画像および MRS を実施し、生後 18 ヶ月での予後についての予測精度を評価した。生後 24-96 時間および生後 7-14 日に測定した基底核・視床の N-acetylaspartate (NAA) 濃度の低値が、それぞれ AUC 0.97 および 1.00 で生後 18 ヶ月での死亡または発達予後不良を予測した。その他にも、生後 24-96 時間では、基底核・視床の ADC 値、乳酸濃度、乳酸/NAA 比がそれぞれ 0.90、0.95、0.97 の AUC を示し、予後判定に有用であることが示された。一方で、生後 7-14 日では、基底核・視床の ADC 値、乳酸値、乳酸/NAA 比の AUC はそれぞれ 0.61、0.67、0.80 であり、生後 24-96 時間の場合よりも低値であった。ADC 値、乳酸値、乳酸/NAA 比も生後 24-96 時間では高い予後予測値を示したが、生後1週間では予後予測性は低下した。基底核・視床の NAA は生後2週間を通じて、最も正確な定量的 MR バイオマーカーであった。(2)(3)

[略歴]

2000 年	大阪市立大学医学部卒業
2000-2002 年	神奈川県立こども医療センター 新生児科ジュニアレジデント
2002-2003 年	藤沢市民病院 小児科
2003 年-現在	神奈川県立こども医療センター 新生児科

[参考文献]

1. Lally PJ, Montaldo P, Oliveira V, Soe A, Swamy R, Bassett P, et al. Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2019;18:35-45.
2. Shibasaki J, Aida N, Morisaki N, Tomiyasu M, Nishi Y, Toyoshima K. Changes in Brain Metabolite Concentrations after Neonatal Hypoxicischemic Encephalopathy. *Radiology* 2018;288:840-8.
3. Shibasaki J, Niwa T, Piedvache A, Tomiyasu M, Morisaki N, Fujii Y, Toyoshima K, Aida N. Comparison of Predictive Values of Magnetic Resonance Biomarkers Based on Scan Timing in Neonatal Encephalopathy Following Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr*. 2021; S0022-3476(21)00767-8.