

## 極低出生体重児のサイトカイン血中濃度に基づく脂肪乳剤投与の安全性に関する検討 Safety of lipid emulsion in very low-birthweight infants according to cytokine level

市川純子 他

●背景 極低出生体重児の精神運動発達が問題となる中、脳神経発達に不可欠な脂肪酸欠乏も重要な要素である。本邦で使用されている脂肪乳剤は $\omega$ -6系の多価不飽和脂肪酸であり、免疫系への関与が指摘されており、極低出生体重児への投与は敬遠されている。

●目的 脂肪乳剤が感染症や炎症の悪化を招いているという仮説を確かめる。

●対象と方法 2013年10月～2014年10月の間、獨協医科大学病院で出生した在胎週数32週未満の極低出生体重児を対象とした。経静脈的に脂肪乳剤を投与する群と非投与群はランダムに分けた。精製大豆油を日齢1に0.5g/kg/日で開始し、0.5g/kg/日ずつ連日増量した(上限1.5g/kg/日)。脂肪乳剤投与前後(日齢1, 8)で、IL-6、IL-8、MCP-1、TNF $\alpha$ 、T-Bil、D-Bil、CRP、インスリンを測定し、さらに人工呼吸管理やサーファクタントの投与、酸素吸入濃度の平均値、感染症の悪化で抗生剤を要したか、黄疸で光線療法を行った期間などを2群間で比較検討した。

●結果 32人の極低出生体重児のうち、投与群は17人、非投与群は15人であった。両群間共に日齢1, 8でIL-6、IL-8、MCP-1、TNF $\alpha$ 、T-Bil、D-Bil、CRP、インスリンの値に有意差は認めなかった。また、人工呼吸管理やサーファクタントの使用、酸素使用量、感染症の悪化、光線療法を行った期間も両群間で有意差は認めなかった。

●考察 極低出生体重児に対する経静脈的脂肪乳剤投与に伴うサイトカインの変動を論じた報告はなく、本報が初の報告である。極低出生体重児は、生後早期に経腸栄養が進みにくく、限られた総水分量でより効率的に栄養を投与する必要がある。本検討では、出生後早期の極低出生体重児に対する脂肪乳剤投与で炎症性サイトカインの有意な増加や呼吸障害の悪化、感染症や黄疸の悪化は認めなかった。

●結論 本検討で脂肪乳剤の安全性の一端が明らかとなり、極低出生児に出生後早期から積極的に脂肪乳剤を投与でき、子宮外発育不全の予防、ひいては児の知的予後の改善が期待できる。

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.12871/abstract>

(Pediatr. Int. 2016; 58:556-561: Original Article)

## ビタミンD中毒患児におけるパミドロン酸の有効性と安全 Efficacy and safety of pamidronate in children with vitamin D intoxication

Cengiz Kara 他

●背景 プレドニゾロンなどの従来型治療に不応であったビタミンD中毒(VDI)の治療にはビスホスホネート系薬剤が用いられているが、安全性上の懸念から、小児のVDIに第一選択薬としてのビスホスホネート系薬剤の使用は制限されている。本試験は、VDI患児におけるプレドニゾロンを対照としたパミドロン酸の有効性及び安全性を評価することを目的とした。

●方法 2件の医療機関の、15年間の連続した診療録からVDIと診断された小児の記録をレビューした。

●結果 プレドニゾロンおよび/またはビスホスホネート系薬剤を投与された21例の小児(0.3～4.2歳)を対象とした。プレドニゾロン治療に不応であった患児6例およびベースラインの患児15例にパミドロン酸(n=18)またはアレンドロン酸(n=3)が用いられた。血清中カルシウムおよび25-ヒドロキシビタミンDの初期濃度はそれぞれ16.1±1.9 mg/dLおよび493±219 ng/mLであった。正常カルシウム値への

到達期間の中央値は、パミドロン酸群で3日(範囲2～12日)、アレンドロン酸群で4日(範囲3～6日)、プレドニゾロン群で17日(範囲12～26日)であった(P=0.013)。パミドロン酸群の入院期間はプレドニゾロン群の5分の1であった。一次治療にプレドニゾロンを投与された患児3例では腎石灰化症を発症したが、ベースラインからビスホスホネート系薬剤を投与された患児には発症しなかった。一過性の発熱および中等度の低リン酸血症を除き、ビスホスホネート系薬剤による副作用は観察されなかった。

●結論 VDI患児におけるパミドロン酸の有効性及び安全性が認められた。パミドロン酸の使用は治療期間を有意に短縮し、これにより腎石灰化症の発症を予防すると考えられる。プレドニゾロンの代わりにVDIの第一選択薬としてパミドロン酸を使用する際は、補液およびフロセミドを併用すべきである。

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.12875/abstract>

(Pediatr. Int. 2016; 58:562-568: Original Article)

## Abstracts continued

## 侵襲性肺ムーコル症を合併しながら臍帯血移植を行った急性骨髄性白血病

## Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia with Pulmonary and Cerebral Mucormycosis

鈴木大介 他

●背景 ムーコルは接合菌門に属する糸状菌の一種であり、自然界に普遍的に存在し、多くは経気道感染である。免疫不全患者に発症した場合極めて予後不良だが、剖検例で診断されることが多く、培養などで生前に診断されることは稀である。治療は一般的に高用量の抗真菌薬と病変の外科的完全切除が必要であるとされている。

●方法 寛解導入中に侵襲性ムーコル症を合併した再発性小児急性骨髄性白血病患者に対して liposomal amphotericin B を使用しながら臍帯血移植を施行した。

●結果 臍帯血移植後、生着に伴って病変の拡大は抑えられ、生存期間は延長した。結果的に間質性肺炎の合併により死亡したが、死後に行った肺生検では真菌は同定されなかった。

●結論 急性白血病の寛解導入時に発症した深在性真菌感染症で外科手術が困難な場合は、抗真菌薬と造血幹細胞移植の併用が有効と思われる。より効果的な抗真菌薬の開発、実用化が待たれる。

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.12866/abstract>

(Pediatr. Int. 2016; 58:569-572: Original Article)

## 胎児発育不全は重度尿道下裂における重要な危険因子である

## Fetal growth restriction but not preterm birth is a risk factor for severe hypospadias

橋本有紀子 他

●背景 尿道下裂は多因子疾患で、近年原因となる遺伝背景の解明が進んでいる。早産児における尿道下裂の発症は非常に高率で、ホルモン産生臓器である胎盤の機能不全が外生殖器形成時の異常に関与すると考えられているが、十分な実証がない。

●方法 胎児発育遅延と尿道下裂の関連を明らかにするため、2005年から2011年の間に京都大学医学部附属病院で尿道形成術を受けた男児の診療録から、尿道下裂の重症度、矮小陰茎や二分陰囊などの奇形の合併頻度、在胎週数などの情報を収集した。胎盤病理所見が得られたものでは胎児発育遅延の原因についても検討した。

●結果 20例の男児のうち、15例が早産児であった。13例が胎児発育遅延児で、その60%が重度の尿道下裂を呈した。また胎児発育遅延児では92%が停留精巣、二分陰囊、矮小陰茎等の合併奇形を伴っていた。一方、胎児発育遅延を認めない児では重度の尿道下裂を呈したものは14%と低く、合併奇形の頻度も43%と低かった。重症度と在胎週数の間に関連は認めなかった。胎児発育遅延児の胎盤病理を検討したところ、8例中7例で血流不全を示唆する所見を確認した。

●結論 胎児発育遅延児は高率に重度の尿道下裂を発症する。早産に伴う未熟性や低体重よりも、胎盤機能不全による胎児発育不全が強力な尿道下裂の危険因子であることが示唆された。

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.12864/abstract>

(Pediatr. Int. 2016; 58:573-577: Original Article)

---

## 超早産児における妊娠高血圧症候群の影響：NRNデータベースを用いて Impact of pre-eclampsia in extremely premature infants; a population-based study

徳増裕宣 他

●背景 絨毛羊膜炎と新生児の死亡率などの予後との関係はたびたび報告されてきたが、母体における妊娠高血圧症候群（PIH）と新生児の死亡率は未だ明らかなエビデンスはない。我々は、コホート研究のデータを用いて、超早産児における死亡率、および合併症について臨床的絨毛羊膜炎（CAM）とPIHで層別化して調査した。

●方法 極低出生体重児の患者背景や疾病率などを調査する目的で集められた、Neonatal Research Networkのデータベースのデータを解析した（n = 18,900）。患者は、PIHとCAMのそれぞれの有無に着目し、4群に分けて解析を行った。

●結果 死亡率は、PIHと診断されていた群（18.3%（84/459））が、診断がなかった群（14.0%（567/4059））に比べて高値であった（オッズ比 1.38; 95%CI: 1.07-1.78）。一方、CAMの診断があった群（15.0%（469/3190））と診断がなかった群（13.7%（182/1328））では、死亡率に

差がなかった（オッズ比 0.92; 95%CI: 0.77-1.11）。それぞれの在胎週数において small for gestational age（SGA）の有無で死亡率を評価すると、SGAがあった場合はなかった場合に比べて2-3倍死亡率が高くなっていた。また、生存症例のうち、聴覚障害や慢性肺疾患などの合併症や在宅酸素療法などの継続的な医療行為を要しなかった症例は35%（1135/3218）であった。

●結論 PIHは、超早産児の予後と密接に関連していた。また、超早産時の場合、PIHがCAMよりも死亡のハイリスク因子である可能性が示唆された。PIHは母体のみならず児にも大きな影響がある可能性を視野に入れ、よりよいタイミングで娩出が行えるように今後も研究を重ねていく必要がある。

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.12905/abstract>

(Pediatr. Int. 2016; 58:578-583: Original Article)

---

## 早産AGA児における子宮外発育とアディポサイトカインについて Extra-Uterine Growth and Adipocytokines in Appropriate-for-Gestational-Age Preterm Infants

長崎拓他

●背景 早産児の子宮外発育不全は将来の心代謝疾患のリスクを高める。また、アディポサイトカインが心・代謝疾患の発症に関連することも報告されている。そこで、私達は早産児の出生後の発育とアディポサイトカイン及び代謝関連ホルモンの関連を検討した。

●方法 対象は38名の早産AGA児。レプチン、アディポネクチン、インスリン、IL-6、TNF- $\alpha$ 、C-peptide、GIP、GLP-1及びグルカゴンを出生時、修正週数33週及び38週にBio-Plex 200TMを用いて測定した。

●結果 血清レプチン濃度はどの時点でも体重と相関しなかった。しかし、アディポネクチン濃度は全ての測定時点で体重と有意に相関し

ていた。IL-6濃度は出生時が最も高く、33及び38週では出生時に比べ低下していた。TNF- $\alpha$ 、インスリン及びGLP-1濃度には変化は見られなかった。C-peptide、GIP及びグルカゴンは出生時から33週にかけて増加し、その後低下した。

●結論 出生後のレプチンとアディポネクチン濃度は特徴ある動態を示した。これは、白色脂肪細胞の発育障害を示唆している。本研究で得られた結果は、脂肪組織の発育異常が将来の心・代謝疾患の発症リスクに関係することを示しているのかもしれない。

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.12896/abstract>

(Pediatr. Int. 2016; 58:584-588: Original Article)

---

## Abstracts continued

---

**VLBW 早産児における血行動態的に有意な動脈管開存症についての早期の予測的心エコー所見**  
Early predictive echocardiographic features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm VLBW infants

Tugcin Bora Polat 他

●背景 動脈管開存症 (PDA) は、超低出生体重 (VLBW) 早産児において、肺水腫/出血、頭蓋内出血、急性腎不全および壊死性腸炎を誘発する有意な左右シャントにより有病率および死亡率の増加に関連している。本前向き研究では、VLBW 早産児において生後数時間後、および 72 時間後に心エコー検査を行い、最初の動脈管の解剖学的所見とフォローアップ中の有意な動脈管シャントとの関係性を評価した。

●方法 在胎 28 週以下、出生体重 1000g 未満で、生後 6~12h に動脈管開存を有する早産児について、生後 3 日間にカラードプラー法による心エコー検査を行った。

●結果 試験には患児 58 例を組み入れた。生後 72h に 42 例の早産児 (72.4%) で動脈管が開存したままであり、36 例 (62%) は血行動態

的に有意であった。血行動態的に有意な PDA (hsPDA) を有する早産児の動脈管は、最初の検査で大動脈から肺動脈への挿入部までと動脈管狭窄部から肺動脈への挿入部までの長さが有意に短かった。動脈管の長さのカットオフ値はそれぞれ 5.2 および 1.7mm であった。これらのパラメータは、投与から動脈管閉鎖までの時間との一変量解析で有意な相関を示した。

●結論 VLBW 早産児に対し、早期に hsPDA を予測して治療方針を決定するには、動脈管が短い、動脈管狭窄部位が短い、またはない、といった心エコー所見を用いることが可能である。

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.12915/abstract>

(Pediatr. Int. 2016; 58:589-594: Original Article)

---

**国家レベルでの新生児蘇生訓練の実施に関する戦略的評価**

## Strategic assessment of implementation of neonatal resuscitation training at a national level

Lama Charafeddine 他

●背景 公認の新生児蘇生プログラム (NRP) の構築・施工は、新生児における死亡率低下につながる。本試験では、中所得国の民間セクターにおける公式の NRP 訓練の実施について評価した。

●方法 レバノン厚生省が後援する国立周産期・新生児共同ネットワーク (National Collaborative Perinatal Neonatal Network : NCPNN) は、2008~2011 年に国内の会員病院にて NRP 訓練の実施を先行した。トレーナーの訓練 (TOT)、次にプロバイダーの訓練 (TOP) をワークショップ形式で実施した。ワークショップでは、講義の後、訓練用マネキンを用いて体験型実習を行った。ワークショップ前後の知識を比較し、体験型実習について評価した。さまざまな専門家および地域間の、ワークショップ前後のスコア差の平均および改善率の比較には *t* 検定および一元配置 ANOVA を用いた。

●結果 TOT 参加者 20 例のうち、9 例 (45%) が各自の病院で NRP を実施した。10 回の TOP ワークショップには 256 例の専門家が参加した。参加者の大半は医師で (128 例、50%)、続いて看護師 (99 例、39%)、助産師 (20 例、8%) の順であった。訓練前の総合スコア (67.25±16.00%) は訓練後のスコア (87.48±11.89%) と比較し有意に低かった (=0.000)。全参加者の改善率は 37.12±41.15% (*P*=0.82) であった。ワークショップ前後のスコア差の平均は北レバノン県の看護師および参加者が最も高かった (それぞれ 21.56±12.32 および 23.29±6.62)。助産師が最も高い改善度を認めた (40.44±47.28%)。25 例の参加者 (9.8%) 以外は全員、最初の試みでメガコード (megacode) に合格した。

●結論 NRP 訓練の実施は、ヘルスケア従事者の知識やスキルを深めるために非常に重要である。政府や他機関の支援により持続可能となる。厚生省レベルでの教育の継続を義務化すべきである。

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.12868/abstract>

(Pediatr. Int. 2016; 58:595-600: Original Article)

---