

2023年9月12日放送

## 我が国の新生児医療の現状 最新のデータから

昭和大学 小児科  
教授 水野 克己

わが国の周産期医療は、劇的な進歩を遂げてきました。なかでも出生体重が1,000g未満の超低出生体重児の治療成績は先進諸国と比較しても群を抜いて高い水準を維持しています。

在胎22～25週という未熟性がきわめて強い児であっても、半数以上がNICUを生存退院するようになりました。その一方で、慢性肺疾患、未熟児網膜症など早産児特有の合併症の罹患率は諸外国に比べて高いことが知られています。わが国の周産期医療において、いかにこれらの合併症を減らすか、重症度を低下させられるかは重要な課題です。この点については栄養方法の見直しも含めて予後の改善につなげる方策を検討しているところです。

新しい領域では、重症新生児仮死による脳性麻痺を予防するために、幹細胞を利用する取り組みも研究されています。すべての新生児を対象とした取り組みとして、拡大新生児マススクリーニングと先天性CMV感染症に対する治療薬の開発があります。最後に、NICUではなかなか診断のつかない児もいますが、網羅的遺伝子診断を利用し、治療につなげられる例も散見されるようになりました。

本日はこのような流れで我が国の新生児医療の現状についてお話いたします。

まず、日本小児科学会新生児委員会で行った2015年出生の超低出生体重児に関する調査結果について説明します。

データが得られた2,782名のNICU入院中の死亡率は9.8%でした。出生体重別にみたNICU入院中の死亡率は、出生体重400g未満が38.3%と6割以上は生存退院していました。ちなみに2010年出生では死亡率は52.8%でしたので14%低下したことになります。

また、400～499gの死亡率は23.0%で4人のうち3人以上が生存退院していることになりました。こちらも2010年調査では37.1%でしたので14%も改善しています。500～599gが17.9%、

600～699g が 11.9%で、2010 年調査より 2～3%改善しています。とくに 500g 未満の超低出生体重児の死亡率が大きく改善していることが明らかになっています。

合併症罹患率は、壊死性腸炎が 3.5%、Grade 3 以上の脳室内出血が 7.8%でした。また NICU を生存退院した児のうち、

修正 36 週時点で慢性肺疾患と診断された児が 53.1%、未熟児網膜症のため治療を受けた児が 30.4%でした。未熟性の強い児ほど慢性肺疾患・未熟児網膜症が多くなりますので、出生体重 500g 未満、在胎週数 24 週未満の児が救命される我が国では、これらの合併症が一定数いることはやむを得ないのかもしれませんが、今後、どうやって脳・目・肺を守っていくかが次の新生児医療の宿題と考えられます。

なお、死亡原因としては「感染症」が最も多く、次いで「壊死性腸炎・消化管穿孔」でした。死亡例を減らすためには、感染対策と消化管への対応が重要であり、予後の改善には慢性肺疾患や未熟児網膜症の罹患率を低下させることが重要になります。この対策としては母乳栄養が重要となります。

超早産児における母乳栄養は、壊死性腸炎、重症感染症、未熟児網膜症、慢性肺疾患などの罹患率を低下させるという報告も多く、NICU における母乳の重要性はさらに高まっています。しかし、母乳育児支援に手厚い病院であっても、超早産の母親から母乳が得られるようになるのに 48 時間程度かかると報告されています。生後 24 時間以内からルチーンに経腸栄養をはじめ、一定量ずつ増加させるには母親の母乳だけに頼るわけにはいかないのです。日本においても 2017 年に母乳バンクが運用されるようになり。母乳が得られるまでの間、ドナーミルクをつなぎとして利用する施設が増えています。システムティックレビューではドナーミルクを利用して生後早期に経腸栄養を開始することで、経腸栄養の確立は早まり、静脈栄養期間の短縮につながりました。また、シンガポールの報告ではドナーミルクを利用して生後 24 時間以内から経腸栄養を開始した結果、壊死性腸炎の発生はなくなり、カテーテル関連感染症も有意に減少しております。海外では、慢性肺疾患についても、早期の経腸栄養開始の利点が報告されています。

では、日本ではどうでしょうか。ここで、生後早期の経腸栄養開始と超低出生体重児の予後との関連について紹介いたします。

生後 24 時間以内に経腸栄養を開始した超低出生体重児 135 例を、さきほどご紹介した 2015 年出生の超低出生体重児 2,782 例と比較しました。まず、生後 24 時間以内に経腸栄養を開始することで、経腸栄養の確立は中央値で 2 日程度、有意に早くなりました。壊死性腸炎罹患率については発症例が少ないこともあり、有意差はありませんでしたが、早期経腸栄養開始群は 2.2%、対象群は 3.5%と少なくとも生後早期から経腸栄養を開始することがリスクではありません。慢性肺

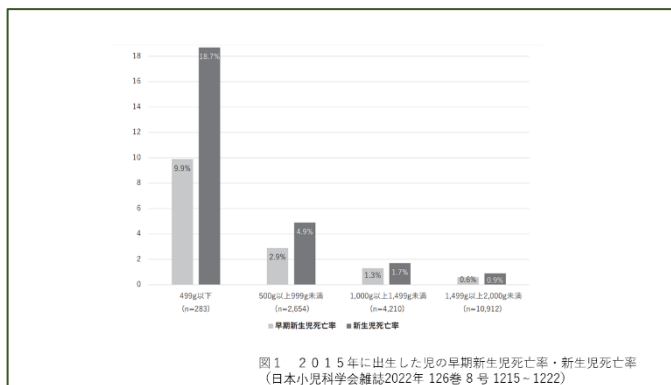


図1 2015年に出生した児の早期新生児死亡率・新生児死亡率 (日本小児科学会雑誌2022年126巻8号1215-1222)

疾患罹患率は両群とも同等でしたが、治療を要する未熟児網膜症については早期から経腸栄養を開始することで減少しました。

超低出生体重児の経腸栄養開始を早めることで児の状態悪化につながることはなく、経腸栄養の確立は早まり、未熟児網膜症の重症度は低下する可能性が示されました。今後、さらに症例を積み重ねることで経腸栄養開始に関するエビデンス構築に役立てたいと考えています。

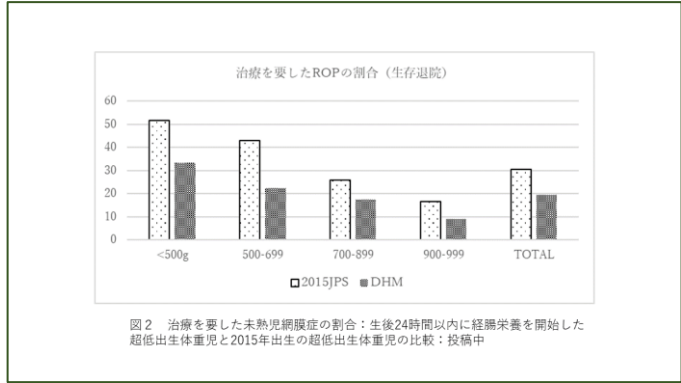


図2 治療を要した未熟児網膜症の割合：生後24時間以内に経腸栄養を開始した超低出生体重児と2015年出生の超低出生体重児の比較：投稿中

### 多能性幹細胞の低酸素性虚血性脳症への応用

前述しましたように、新生児の生命予後は飛躍的に改善しました。しかしながら、脳性麻痺の発症率は依然として出生 1,000 人に対し 1.5~2.5 人の割合で生じており、改善したとは言えません。低酸素性虚血性脳症 (HIE) は、脳性麻痺の主要な原因の一つですが、HIE に対する有効な治療法は、現時点で低体温療法のみであり、その効果も限定的なため、HIE に対する新規治療法の開発は急務です。

幹細胞は、自己複製能と多分化能を併せもつ細胞であり、この幹細胞を用いて HIE の予後改善につなげる試みが始まっています。近年の幹細胞研究において、さまざまな神経疾患に対して幹細胞移植/投与の有効性が示されるようになってきました。名古屋大学小児科の佐藤らは、非腫瘍原性多能性幹細胞であるミューズ細胞に着目し、周産期脳障害への新規治療法の開発を行っていて、今後は期待されます。

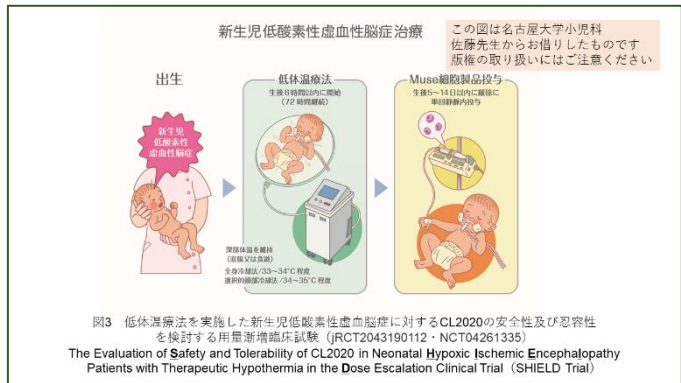


図3 低体温療法を実施した新生児低酸素性虚血性脳症に対するCL2020の安全性及び忍容性を検討する用量増強臨床試験 (JRCT2043190112・NCT04261335) The Evaluation of Safety and Tolerability of CL2020 in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy Patients with Therapeutic Hypothermia in the Dose Escalation Clinical Trial (SHIELD Trial)

つぎに新生児一般に話を移します。早期発見早期治療という点から拡大マスキングが注目されています。これは、すでに行われている新生児マスキングに、重症複合免疫不全症候群、脊髄性筋萎縮症、各種ライソゾーム病などを加えたもので、国内の各施設、自治体レベルで導入されています。脊髄性筋萎縮症、重症複合免疫不全症、ライソゾーム病ともに稀ではありますが、表に示す

|             |                 |
|-------------|-----------------|
| 脊髄性筋萎縮症     | アンチセンス核酸的、遺伝子治療 |
| 原発性免疫不全症    | 造血幹細胞移植         |
| 重症複合免疫不全症   |                 |
| B細胞欠損症      | 免疫グロブリン補充       |
| ライソゾーム病     | 酵素補充療法          |
| ファブリー病      |                 |
| ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型  | 酵素補充療法          |
| ポンペ病        | 酵素補充療法          |
| ゴーシェ病       | 酵素補充療法          |
| 副腎白質ジストロフィー | 造血幹細胞移植         |

表1 拡大マスキング対象疾患とその治療法

ような早期発見早期治療により、これらの疾患をもっていてもよりすこやかに育つ時代になりま

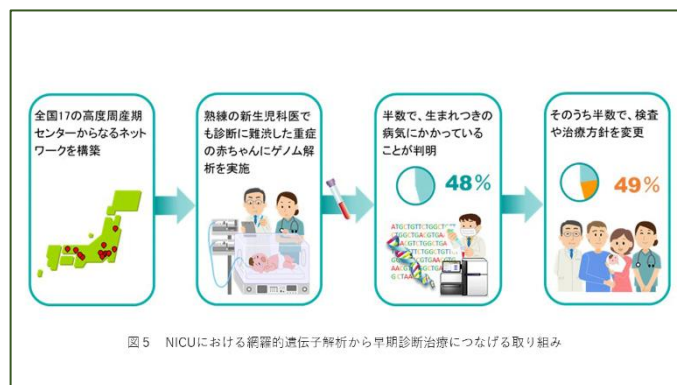
した。拡大マスキングをどこでも受けられるような体制が整備されるよう期待しております。

もうひとつ早期発見早期治療が注目されている疾患として、先天性サイトメガロウイルス（以下 CMV）感染症があります。

日本では、妊婦 3 割は CMV 抗体が陰性で、7 割が抗体陽性です。抗体陰性の妊婦 300 人から CMV 初感染によって胎児感染が 1~2 人に起こります。一方、抗体陽性の非初感染の妊婦 700 人から CMV 再活性化・再感染によって、胎児感染が 3~7 人に起こります。先天性 CMV 感染の 20~30%が症候性、70~80%が無症候性感染児として出生します。症候性感染児の約 9 割が精神発達遅滞、運動障害、難聴などの後遺症を、無症候性感染児でも約 1 割に難聴などの後遺症を残します。比較的頻度も高いため先天性 CMV 感染の確定診断が重要となり、生後 3 週間以内の尿からの CMV 核酸の検出によって行われています。症候性先天性 CMV 感染症では神経学的後遺障害の発症リスクが高いため、治療としてバルガンシクロビルが使えるようになりました。先天性 CMV 感染児の早期の診断および抗ウイルス薬治療によって、後遺症が減少することを期待します。

### NICU における網羅的遺伝子診断

これまで何年も原因不明であり、種々の検査が成されてきたが診断がつかなかった症例が、エクソーム解析で解明されるようになってきました。さらには、エクソーム解析を早めに取り組むことで、早期診断早期治療ができるのではとの考えが広まってきました。特に迅速な治療介入が必要な場面でこの手法が広がってきています。本邦でも慶応大学など中心に 2019 年から臨床研究が始まっています。診断がつくことで、必要な検査や治療を考えることができますので、エクソーム解析やゲノム解析が新しい時代の医療技術として極めて有用です。



日本は少子化が進んでいる一方で、非常に手厚い医療で短期・長期予後とも改善しています。その一方で新生児医療の担い手である新生児科医師が減っていることは大きな問題です。ぜひ、新生児医療へのご支援をよろしくお願いたします。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>