

## 総括研究報告書

課題番号：13公-4

課題名：「重症障害新生児のケアのガイドラインとハイリスク新生児の診断システムに関する総合的研究」

主任研究者名（所属施設）：田村 正徳（埼玉医科大学総合医療センター）

（研究成果の要約）

### 重症障害新生児医療のガイドラインに関する研究：

1. 12回のワーキンググループ検討会とメーリングリストを用いた研究協力員との討議と各種関係団体との公聴会を経て「**重篤な疾患を持つ新生児の医療をめぐる話し合いのガイドライン**」（以下GL）暫定案を作成しホームページにて公開した上で、第39回日本新生児学会のシンポジウムと第15回生命倫理学会ワークショップと第48回日本未熟児新生児学会・新生児看護学会合同シンポジウムで会員と共に検討を重ね、公開シンポジウムを経てGLを最終決定し、関連した内外の法令・指針・報告書等を参考文献として付記し、関係施設に配布した。2. このGL案に則った話し合いから決定の妥当性を担保するしくみとして倫理委員会のあり方についても検討した。また、話し合いが不調に終わったときのいわゆる治療拒否事例の収集を行い、プライバシーに配慮したかたちで冊子として関係機関に配布した。3. NICUの現場に緩和的ケアを導入する場合の対応のあり方を提示するため、医師、看護師、心理士、メディカル・ケースワーカー、遺伝学者、神学者、家族の会代表の意見を集約しながら資料集を作成し配布した。4. 従来“予後不良”と呼ばれた疾患の最新の情報に基づく予後判定を可能にするために、NICUの現場における情報収集の方法を検討した。本年度は、代表的な疾患として18トリソミーについて、文献的な自然歴の検索と、フィールドワークから最新の予後関連情報を分析し、ホームページにて公開した。多忙な現場の医療スタッフに最新の予後関連情報を提供するためには、ITを活用したシステムの構築が必要であると考えられた。5. 新生児慢性肺疾患の病勢マーカーとして有用である血清KL-6の関連因子をin vitroの実験系を用いて検討し、胎内感染、高濃度酸素環境、メカニカルストレスが肺上皮細胞におけるKL-6産生を増加させることを明かにした。

### ハイリスク新生児の診断システムに関する総合的研究：

1. 全国の総合周産期母子医療センターに対しアンケート調査を実施、出生前診断体制を整備するためには心理士、カウンセラー等を含めたチームを構築する必要があり、行政的支援が必要であることを明らかにした。2. 子宮頸管粘液中 IL-8 濃度は切迫早産症例における妊娠継続期間の予測に有用だが、顆粒球エラストラーゼを加えることによって予後予測を改善することは困難と考えられた。3. 1) 我が国では新生児医療現場からの依頼に応じて、質量分析（MS）法による先天代謝異常症（IEM）の化学診断が 10 施設以上で行われているが、検査が無料である島根医科大学、千葉県こども病院、福井医科大学の 3 施設に検査依頼が集中していた。化学診断の精度管理に参加したのは初回 7 施設、第 2 回目は 5 施設にすぎず、患者側に立った見逃し防止への認識の低さが痛感された。 2) 発生率が高い高アンモニア血症 II 型やメチルマロン酸尿症は診断が遅れる傾向があり、早期発見の為に、病院を評価するシステムを作ることが必要と思われる。 3) 我々のろ紙尿の簡易ウレアーゼ・MS 法を用いた新生児スクリーニング試験研究での IEM 発見率はろ紙血を用いるガスリー法、およびタンデム MS 法よりそれぞれ 12 倍、6.5 倍高値であった。

### 1. 研究目的

本研究の目的は、1) 重症な障害を持つ新生児の医療を巡る話し合いのガイドラインの作成と2) ハイリスク新生児の周産期における診断システムの包括的構築である。1) により患者の最善の利益に基づく医療が保証され、家

族の満足度とチーム医療の向上が期待される。2) で先天性代謝異常を含むハイリスク胎児・新生児の周産期スクリーニング法と確定診断法の臨床応用に当たっての問題点が分析され、患者・家族のフォローアップ体制も含めた総合的診断システムが確立されれば社会的資源

や人的資源の有効活用にもつながると期待される。

## 2. 研究組織

田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター  
玉井真理子 信州大学医学部保健学科  
船戸 正久 淀川キリスト教病院小児科  
中村 友彦 長野県立こども病院新生児科  
池田 一成 慶応大学医学部小児科  
海野 信也 長野県立こども病院産科  
久原とみ子 金沢医科大学総合医学研究所人  
類遺伝学研究部門

研究協力員は各分担研究者の報告書参照

## 3. 研究成果

本年度の成果は、以下の通りである。

### 重症障害新生児医療のガイドラインの作製に関する研究

#### a) 「重篤な疾患を持つ新生児の医療をめぐる話し合いのガイドライン」の作成と公開(田村)

当班の調査結果や欧米の文献を参考にしながら、総計 12 回の検討会を行った。検討会毎に、ワーキンググループがガイドライン案を作成し、それを分担研究者とその研究協力員が参加するメーリングリスト上で報告し、メーリングリストを介して寄せられた分担研究者と研究協力員からの意見を集約して、ガイドライン案を修正し、さらに次回のワーキンググループによる検討会で練り直すという作業を重ねた。暫定案ができあがった段階で、ホームページにて公開し意見を聴取する一方で、4 回の関係者 (NICU 関係の心理士、障害児療育関係の小児神経科医師、18 トリソミーの会、医療問題に関心の深い弁護士各グループ) との合同検討会を行った。また本ガイドライン案をテーマに、第 39 回日本新生児学会のシンポジウムと第 15 回生命倫理学会ワークショップと第 48 回日本未熟児新生児学会・新生児看護学会合同シンポジウムで学会員と共に討議を行った。最後に障害者を含めた一般市民を対象に公開シンポジウムを行った後のワーキンググループ検討会にてガイドラインを決定し、これに参考文献を付記して埼玉医大総合医療センターのホームページ (<http://www.saitama-med.ac.jp/kawagoe/link08/link22/guidelines.html>) にて公開した。以下本文のみ示す。

#### 「重篤な疾患を持つ新生児の家族と医療スタ

### ッフの話し合いのガイドライン」

1. すべての新生児には、適切な医療と保護を受ける権利がある。

注：医療スタッフは、すべての新生児に対して、その命の誕生を祝福し、慈しむ姿勢をもって、こどもと家族に接するべきである。

2. 父母はこどもの養育に責任を負うものとして、こどもの治療方針を決定する権利と義務を有する。

注：父母は必要な情報の説明を受け、治療方針を決定する過程に参加する権利と義務を有する。医療スタッフはその実現に努めなければならない。

3. 治療方針の決定は、「こどもの最善の利益」に基づくものでなければならない。

注：家族や医療スタッフの利益ではなく、こどもの利益を最優先させることを家族と医療スタッフが確認する。

4. 治療方針の決定過程においては、父母と医療スタッフとが十分な話し合いをもたなければならない。

注：「こどもの最善の利益」の判断に際しては、それぞれの治療方針を選択した場合に予想される利益・不利益について慎重に考慮されなければならない。

5. 医療スタッフは、父母<sup>(注1)</sup>と対等な立場<sup>(注2)</sup>での信頼関係の形成<sup>(注3)</sup>に努めなければならない。

注1：父母はこどもが受ける医療について自由に意見を述べ、気持ちを表出できる機会を保障されるべきである。

注2：医療スタッフは、父母の立場を理解するよう心がけ、父母の意見を尊重するよう努めるべきである。

注3：信頼関係の形成のためには、こどもと家族のプライバシーに対する配慮が不可欠である。

6. 医療スタッフ<sup>(注1)</sup>は、父母<sup>(注2)</sup>にこどもの医療に関する正確な情報<sup>(注3)</sup>を速やかに提供<sup>(注4)</sup>し、分かりやすく説明しなければならない<sup>(注5)</sup>。

注1：医師・看護師・コメディカルスタッフは、それぞれの専門的立場から下記(注3)のような医療情報を伝える必要がある。

注2：説明をする際は、父母同席が原則である。どちらか一方に先に説明しなければならない場合であっても、父母同席が可能となった時点で再度説明を行う必要がある。

注3：提供すべき情報には、診断名・病態、実施されている治療内容、代替治療方法、それぞれの治療方法を選択した場合の利益・不利益と予後、ケアに関する看護情報、療育に関する情報、社会的資源および福祉制度に関する情報などが含まれる。

注4：重要な情報は書面にて提供し、父母からの質問には適宜応じる。

注5：説明に際しては、父母に対して精神的な支援を行う。

7．医療スタッフは、チームの一員として、互いに意見や情報を交換し自らの感情<sup>(注1)</sup>を表出できる機会<sup>(注2)</sup>をもつべきである。

注1：ここでいう「感情」とは、こどもの治療にかかわる際に医療スタッフの中に引き起こされる様々な情緒的反応を指す。

注2：こどもと家族に対して共感的に接しスタッフ間の協力関係を維持するためには、怒りや悲しみ、無力感といった否定的な感情が生じる場合であっても、そのような感情を十分に自覚し、スタッフ間で率直な話し合いと情緒的支え合いを行っていくことが望ましい。

8．医師は最新の医学的情報とこどもの個別の病状に基づき、専門の異なる医師および他の職種のスタッフとも協議の上、予後を判定すべきである。

注：医師は限られた自分の経験や知識のみに基づいて予後判定を行ってはならない。

9．生命維持治療の差し控えや中止は、こどもの生命に不可逆的な結果をもたらす可能性が高いので、特に慎重に検討されなければならない。父母または医療スタッフが生命維持治療の差し控えや中止を提案する場合には、1から8の原則に従って、「こどもの最善の利益」について十分に話し合わなければならない。

(1) 生命維持治療の差し控えや中止を検討する際は、こどもの治療に関わる限り多くの医療スタッフが意見を交換するべきである。

注：限られた医療スタッフによる独断を回避し、決定プロセスを透明化するため、治療の差し控えや中止を検討する際は、当該施設の倫理委員会等にも諮ることが望ましい。

(2) 生命維持治療の差し控えや中止を検討する際は、父母との十分な話し合い<sup>(注1)</sup>が必要であり、医師だけでなくその他の医療ス

タッフが同席したうえで<sup>(注2)</sup>父母の気持ちを聞き、意思を確認する。

注1：話し合いには医師と看護師が共に参加するべきである。その他の医療スタッフおよび父母の気持ちに寄り添える立場の人物(心理士、ソーシャルワーカー、宗教家、その他父母の信頼する人)の同席も望ましい。

注2：多数の医療スタッフが立ち会うことによる父母への心理的圧迫にも十分な配慮が必要である。

(3) 生命維持治療の差し控えや中止を決定した場合は、それが「こどもの最善の利益」とであると判断した根拠を、家族との話し合いの経過と内容とともに診療録に記載する。

(4) ひとたび治療の差し控えや中止が決定された後も、「こどもの最善の利益」にかなう医療<sup>注1</sup>を追求し、家族への最大限の支援<sup>注2</sup>がなされるべきである。

注1：この場合の「こどもの最善の利益」とは、こどもの尊厳を保ち、愛情を持って接することである。

注2：家族とこどもの絆に配慮し、出来る限りこどもに接する環境を提供すべきである。

10．治療方針は、こどもの病状や父母の気持ちの変化に応じて見直されるべきである。医療スタッフはいつでも決定を見直す用意があることをあらかじめ父母に伝えておく必要がある。

#### b) 重症新生児医療をめぐる倫理的・法的・社会的・心理的問題の検討(玉井)

重症新生児医療に関する家族(おもに両親)との話し合いに焦点をあて、英語圏の重要文献の概観を『重症新生児の治療停止および制限に関する倫理的・法的・社会的・心理的問題』として発行し、<http://square.umin.ac.jp/~mtamai/NEONATE/mokuji.htm>で公開した。

親による治療拒否への対応を検討し、『新生児医療におけるいわゆる治療拒否に対応するための資料集』を発行した。当該問題についての海外における状況の調査を行い、アメリカ、イギリス、オランダについて検討した。また、新生児医療における倫理委員会の役割についての資料も収集した。

#### c) NICUにおける緩和的ケア - 赤ちゃんご家族に対する医療従事者の配慮に関する研究(船戸)

NICUにおいて「緩和的医療」や「看取りの

医療」を行う場合には、こどもと家族を中心としたケアの専門的支援と医療従事者の特別な配慮が不可欠である。本年度は4回の分担班会議とメーリングリストでの検討を重ね、「緩和的ケアの導入の際に必要な医療従事者の配慮」について、多面的に検討し、関係者に配布する資料集を作成した。その構成は、はじめに、重篤な疾患を持った新生児の医療をめぐる話し合いのガイドラインの概要、生命維持装置の差し控えや中止が検討されるような場合の確認事項、選択的な治療の差し控えや中止の対象とされる措置、緩和ケアへの具体的な内容、家族のケア、おわりに、とした。これに参考資料と参考文献を付記した冊子を作成し関係機関に配布した。

#### d) ハイリスク新生児の予後判定法とその情報提供システムに関する研究(中村)

ハイリスク新生児、なかでも染色体異常症の重症度を判定するために、医療従事者ならびに家族が、疾患の自然歴を正確に把握することが必要であり、その情報収集の方法を研究し、代表的な染色体異常症である18トリソミーについて、文献的な自然歴の検索と、積極的な治療をおこなってきた長野県立こども病院における10年間の18トリソミーの自然歴について後方視的に検討した。さらにこれらの結果を長野こども病院のホームページ<http://www.pref.nagano.jp/xeisei/kodomo/index.html>に開示することによって、家族が重症染色体異常児の自然歴を入手でき、児の予後判定に参加できるようなシステムを作成した。直接のアクセスは以下である。<http://www.naganoch.gr.jp/HRN/> 尚、ホームページのパスワードはpasswordである。

#### e) 肺の構造的分析から見た早産児の生育限界の検討(池田)

NCI-H441細胞を用いた検討により以下のことを明らかにした。肺上皮細胞におけるKL-6産生は、1)胎内感染により増加し、この機序には炎症性サイトカインが関与する。2)高濃度酸素環境や3)メカニカルストレスによっても増加する。

#### ハイリスク新生児の周産期における診断システムの構築

a) 出生前診断を含む出生前の医療的介入と情報提供のハイリスク新生児の経過に及ぼす影響の分析とそれに基づいたハイリスク新生児診断システムの構築に関する研究(海野)

総合周産期母子医療センターで分娩となった早産症例111例(絨毛膜羊膜炎、CAM 23例、重症妊娠中毒症、TOX 16例、妊娠中毒症を認めないIUGR 16例、以上の合併症を認めない早産PTL 56例)について、胎盤娩出直後に臍帯静脈血を採血し、IL-6およびIL-8濃度とEPO濃度を計測した。その結果は、早産症例における臍帯血中炎症性サイトカインは感染症および低酸素症に反応して、増加を示すことがある。その際、IL-8が絨毛膜羊膜炎で増加する場合はIL-6の増加とEPOの増加の両方を伴っているのに対して、IL-8の低酸素症への反応としての増加はEPOの増加は伴うが、IL-6の増加は伴わなかった。

#### b) 先天代謝異常を有する児に対する確定診断の迅速化への方略(久原)

化学診断の精度調査に参加したのは金沢医科大学も含めて初回は7施設、本年度行った第2回目は5施設に過ぎず、患者側に立った見逃し防止への認識の低さが痛感された。GC/MSによる有機酸の一斉分析による有機酸血症の化学診断は我が国の代表的な化学診断施設においてさえ、その精度は必ずしも十分に満足のゆくものではない。ろ紙尿の簡易ウレアゼ・GC/MS法を用いた新生児スクリーニング試験研究でのIEM発見率はろ紙血を用いる現行(ガスリー)法、およびタンデムMS法よりそれぞれ1.2倍、6.5倍高値であった。Millington方式のろ紙血タンデム法は、その分析を行う施設として適合するかどうかを早急に検定してスタートした方が良く、その二次検査は精度の確定したGC/MS法を用いる施設が行うのでないと、欧米諸国のみならず、アジアの中でも新生児マススクリーニングの内容において遅れをとる可能性が危惧される。

#### 4. 研究内容の倫理面への配慮

個別の症例が関与する研究では、各施設の倫理委員会に諮った上で、十分なインフォームドコンセントに基づき、家族、医師、診療録より情報収集し、データ処理にあたっては個別患者名が同定されないように番号化して処理した。玉井の治療拒否事例に関する聞き取りは医療関係者のみにとどめ、「仮想事例」として提示するなど、プライバシーに配慮した。池田の胎児肺の組織学的検討に関する研究は、慶応大学病院の倫理委員会の承認を得た上で、両親の同意を得られた事例に限って施行した。