

平成 30 年 9 月 21 日現在

機関番号：27501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861937

研究課題名(和文) 早期新生児期における胎脂の過酸化脂質の経時的変化と皮膚バリア機能に与える影響

研究課題名(英文) Changes in lipid peroxides over time in vernix caseosa in the early neonatal period and their effects on skin barrier function

研究代表者

樋口 幸(石川幸)(HIGUCHI, SACHI)

大分県立看護科学大学・看護学部・助教

研究者番号：10567209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：近年、早期新生児期の清潔ケアにドライテクニックが導入されている。本研究は、温存した胎脂が皮膚に与える影響について明らかにすることを目的とし、経時的な胎脂中の過酸化脂質の測定、ならびに新生児の皮膚バリア機能と皮膚組織の炎症反応の評価を行った。

その結果、胎脂中の初期過酸化脂質であるヘキサノイルリジンが、出生直後から高値を示しその後変動を繰り返す(連鎖的過酸化反応)群と、出生直後から低値でその後も変動がみられない(不酸化)群があること、また皮膚保清ケア(胎脂の温存期間)により、新生児の皮膚バリア機能と皮膚内部の炎症反応に差が生じることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Dry techniques have recently been introduced to cleaning care in the early neonatal period. This study aimed to clarify the effects of preserved vernix caseosa on the skin. To achieve this, we measured lipid peroxides in vernix caseosa over time and evaluated skin barrier function and inflammatory reactions in the skin tissue of neonates.

Our results revealed that some neonates exhibit high levels of hexanoyl-lysine, an initial lipid peroxide in vernix caseosa, immediately after birth with subsequent repeated fluctuations (peroxidation chain reaction), while other neonates exhibit low levels immediately after birth with no subsequent fluctuations (no oxidation). Furthermore, our findings suggested that skin cleaning care (during the preservation period of vernix caseosa) can cause changes in the skin barrier function and inflammatory reactions within the skin of neonates.

研究分野：生涯発達看護学

キーワード：看護学 新生児 皮膚バリア機能 胎脂

1. 研究開始当初の背景

新生児にとって皮膚は大きな臓器であり、胎外生活への適応や外界の様々な刺激からの防御等、皮膚の果たす役割は大きい。特に、角質層が正常に成熟し機能することが重要であるが、正常新生児においても皮膚角質層の角質が成熟するまでに生後2～3日¹⁾、表皮が弱酸性(pH5.0)になり²⁾、バリア機能を発揮するまでには生後数日を要するため、その間無防備な状態である。

近年、バリア機能の低下した皮膚から体内に細菌やアレルゲンが侵入することで、アレルギーやアトピー性皮膚炎を引き起こすという可能性が指摘され³⁾、バリア機能の未熟な早期新生児期の皮膚を傷つせず、刺激物質との接触機会を減ずる予防的スキンケアの重要性が提案されている。

日本では従来、出産直後に温湯浴(うぶゆ)を行う習慣があった。1974年にアメリカ小児科学会の「ドライテクニクの勧告」⁴⁾以降、汚れとして洗い落とされていた胎脂の研究が進み、現在までに胎脂の特殊な脂質構成から水分保持機能、抗細菌性のバリア機能、抗酸化機能、保湿作用、浄化作用、傷の修復作用等の皮膚バリア機能を補う役割が明らかにされ⁵⁾、日本でもドライテクニク(以下DT)を導入する施設が増加している⁶⁾。

しかし、新生児の皮膚に関する先行研究の数は少なく、その大部分は、早産・低出生体重児に関するものであり、胎脂が出生後の正常新生児の皮膚バリア機能に与える影響は明らかにされていない。また、出生直後の胎脂は酸化しやすい不飽和脂肪酸を多く含むことが明らかにされている。過酸化脂質は皮膚顆粒層にダメージを与えるといわれている⁷⁾が、実際に胎脂の過酸化が起こる過程や、それによって皮膚のバリア機能や皮膚への影響について検討されていない。

2. 研究の目的

本研究は、胎脂の温存期間の異なる早期新生児の皮膚pHと経皮水分蒸散量を経時的に測定し皮膚バリア機能の獲得過程を明らかにすること。また、胎脂中の過酸化脂質の経時的变化を明らかにすること。さらに、スキンプロッキング法を用いて炎症反応の初期に放出される炎症性サイトカインを測定し、皮膚組織内の肉眼では確認できない皮膚へのダメージを客観的に評価することで、胎脂の温存期間の違いが早期新生児の皮膚へ与える影響について、科学的に明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

調査は、胎脂の温存期間の異なる3施設において、平成27年3月1日～平成28年3月31日の期間に出生した正常正期産児(37～42週未満)のうち、妊娠中に保護者の同意が得られた者を対象とした。さらに、先天性疾患や出生時の健康状態に問題がなく、担当助産師・医師により胎脂の採取ならびにその後の皮膚測定が可能と判断されたものに限った。

対象者のリクルートは、妊娠中の母親学級受講もしくは妊婦健康診断時に行った。研究者は対象者に対して、調査の趣旨、内容、調査協力に対する個人の自由意思の尊重、プライバシーの保護、回答内容の守秘、データの用途と管理および処分の倫理的配慮などについて記入した依頼書を用いて、文書と口頭で説明し、文書で同意を得た。

本研究は、大分県立看護科学大学研究倫理安全委員会の承認を受けて実施した(承認番号983)。

(1) 胎脂の採取ならびに測定方法

胎脂中の過酸化脂質が皮膚に影響を及ぼす時期について推測するために、正常新生児の胎脂を出生直後に滅菌綿棒で採取し、37保育器内(21%O₂下)でインキュベートし、解凍直後から経時的に120時間まで計5回測定する。

測定する過酸化脂質は、初期生成物であるヘキサノイルリジン(以下HEL)と後期生成物のマロンジアルデヒド(以下MDA)の2種類とした。

HELは抗HEL抗体を使用した競合ELISA法、MDAは酸性条件下でチオバルビツール酸と加熱し、過酸化脂質の分解により生じるMDAとチオバルビツール酸との縮合により生じる赤色色素を、比色測定するTBA法を用いて測定した。

(2) 皮膚バリア機能の測定

皮膚バリア機能である皮脂膜と細胞間脂質の状態を評価するために、児の前額部・頬部・胸部・臀部の4部位のpHと経皮水分蒸散量(以下TEWL)を測定し、日齢0から日齢5まで経時的に測定した。

本研究には、スキんチェックHI98109(ハンナインスツルメンツジャパン株式会社)を用いてpHを測定した。また、VapoMeter(キーストンサイエンティフィック株式会社)を用いて、TEWLの測定を行った。

(3) 皮膚の炎症反応の測定

表面化していない皮膚組織内の炎症反応を評価するために、スキンプロッキング法を用いて炎症性サイトカインの測定を行った。日齢1、3、5の3回、児の前額部・頬部・胸部・臀部の4部位に1cm×1cmのニトロセルロースメンブレンを10分間貼付する。採取したメンブレンを抗IL-1抗体、抗TNF

抗体を用いて、化学発光法により染色・撮影した。

4. 研究成果

調査対象者は、沐浴群（出生直後より連日沐浴）36名、DT+沐浴群（出生直後はDTで日齢1より連日沐浴）45名、DT群（日齢5までDT）43名の合計124名から協力を得た。対象者の概要については、表1に示す。

表1. 属性

児性別	男児(人)	女児(人)
沐浴	15	21
DT+沐浴	24	21
DT	24	19
出生週数	平均(週)	SD
沐浴	39.8	0.91
DT+沐浴	39.2	1.34
DT	39.9	1.1
出生時体重	平均(g)	SD
沐浴	3199	320.6
DT+沐浴	2962	378.9
DT	3049	326.2

(1) 胎脂中の過酸化脂質の経時的変化

胎脂中の過酸化脂質を経時的に測定し、初期過酸化脂質であるHELが出生直後から高値を示しその後変動を繰り返す（連鎖的過酸化反応）群と出生直後から低値でその後も変動がみられない（不酸化）群があることが明らかになった（図1）。

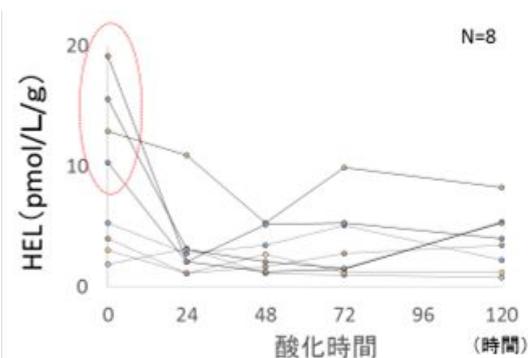


図1 ヘキサノイルリジン(HEL)の経時的変化

今回の保存環境下では、後期生成物であるMDAは検出されなかった。しかし、HELの連鎖的過酸化反応群が変動を繰り返していることから、酸化還元反応が起こっている可能性がある。

胎脂の付着範囲や量には個人差があり、すべての対象者に対して過酸化脂質の経時的測定や過酸化脂質の中間生成物の発現についても検体数を増やし、さらに検証する必要がある。

(2) 皮膚バリア機能の測定

3群ともに各部位のTEWL、皮膚pHは、漸次低下し、経時的に皮膚バリア機能が成熟していることが明らかになった（図2）。中でもDT群は、日齢1以降TEWL・pHともに有意に低く、皮膚バリア機能が良好であることが示唆された。日齢0は、胎脂を温存するDT群とDT+沐浴群にTEWLと皮膚pHが高い傾向がみられた。これは、胎脂に含まれている水分の蒸散が影響したと考えられる。

正常新生児においても、バリア機能が正常であるとされる、TEWL10g/m²h以下、pH4.5~6.0になるまでには、3群とも生後3~4日を要することが明らかになった。

(3) 皮膚の炎症反応の測定

炎症性サイトカイン（IL-1、TNF- α ）の発現は、3群間に有意差が認められ、さらにその発現は部位別に異なることが明らかになった。

DT群は、頬部と胸部はIL-1の発現はなく、TNF- α の発現も少なかったが、額部と臀部に関しては、個人差が大きかった。逆に額部と臀部は沐浴群が、IL-1とTNF- α の発現が少なく、個人差も少なかった。

(4) 皮膚バリア機能と炎症性サイトカインの発現との相関関係

額部と臀部は皮膚バリア機能と炎症性サイトカインとの間に相関関係はみられなかった。頬部は、TEWLとIL-1、TNF- α の間、胸部はTEWLとTNF- α の間にいずれも正の相関がみられ、バリア機能が低下すると、炎症性サイトカインが上昇することが分かった。

今回の調査で、早期新生児期の皮膚バリア機能が確立するまでには数日を要することが明らかになった。また、頬部や胸部は胎脂を温存することで、バリア機能を良好に保ち、IL-1やTNF- α の発現を抑制できる可能性が示唆された。

一方で、額部や臀部は胎脂を温存したほうが炎症性サイトカインの増加がみられ、個人差も大きかった。額部や臀部は、比較的胎脂が多く付着しているため、出生後も皮膚に付着した胎脂量が多いと、過剰な過酸化脂質が皮膚に悪影響を与える可能性があると考えられる。

以上の結果より、単純に胎脂を一定期間温存するのではなく、身体部位に合わせた保清ケアを行うこと、さらに胎脂の付着量や胎脂の質を評価し、出生後の個別的な対応が重要であると考えられる。

文献

- 1) Yamamoto K: Soap and detergents in children. Clinics in Dermatol, 14: 81-84, 1996.
- 2) Lund C: Neonatal skin care The scientific basis for practice. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 28: 241-254, 1999.
- 3) Yoshiike T, Aikawa Y, et al: Skin barrier defect in atopic dermatitis-increased permeability of the stratum corneum using dimethyl sulfoxide and theophylline. J Dermatol Sci, 5: 92-96, 1993.
- 4) American Academy of Pediatrics: Committee on Fetus and Newborn. Skin care of Newborns, 54: 682-683, 1974.
- 5) 山内逸郎: 胎脂. 日本新生児学会, 22(4): 834-847, 1986.
- 6) 樋口幸: 日本における早期新生児期の保清・スキンケアの実態とその決定要因. 第29回日本助産学会学術集会, 品川, 2015.
- 7) 八木國夫: 皮膚と過酸化脂質. Therapeutic Research, 11(3): 165-172, 1990.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

- (1) Higuchi S, Yoshida S, Minematsu T, et al. Detection of inflammatory cytokines by skin blotting as an objective measure of neonatal skin problems. J Nursing Science and Engineering, 2018(in press)

〔学会発表〕(計2件)

- (1) 樋口幸、峰松健夫、早期新生児期における額部の皮膚バリア機能と炎症性サイトカイン発現との関連、第3回看護理工学会学術集会、2015年10月10日、京都
- (2) 樋口幸、ヒト正期産新生児における胎脂中の過酸化脂質(ヘキサノイルリジン)の経時的変化、第33回日本助産学会学術集会、2019年3月2日、福岡

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

樋口 幸 (HIGUCHI SACHI)

大分県立看護科学大学・看護学部・助教

研究者番号: 10567209

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

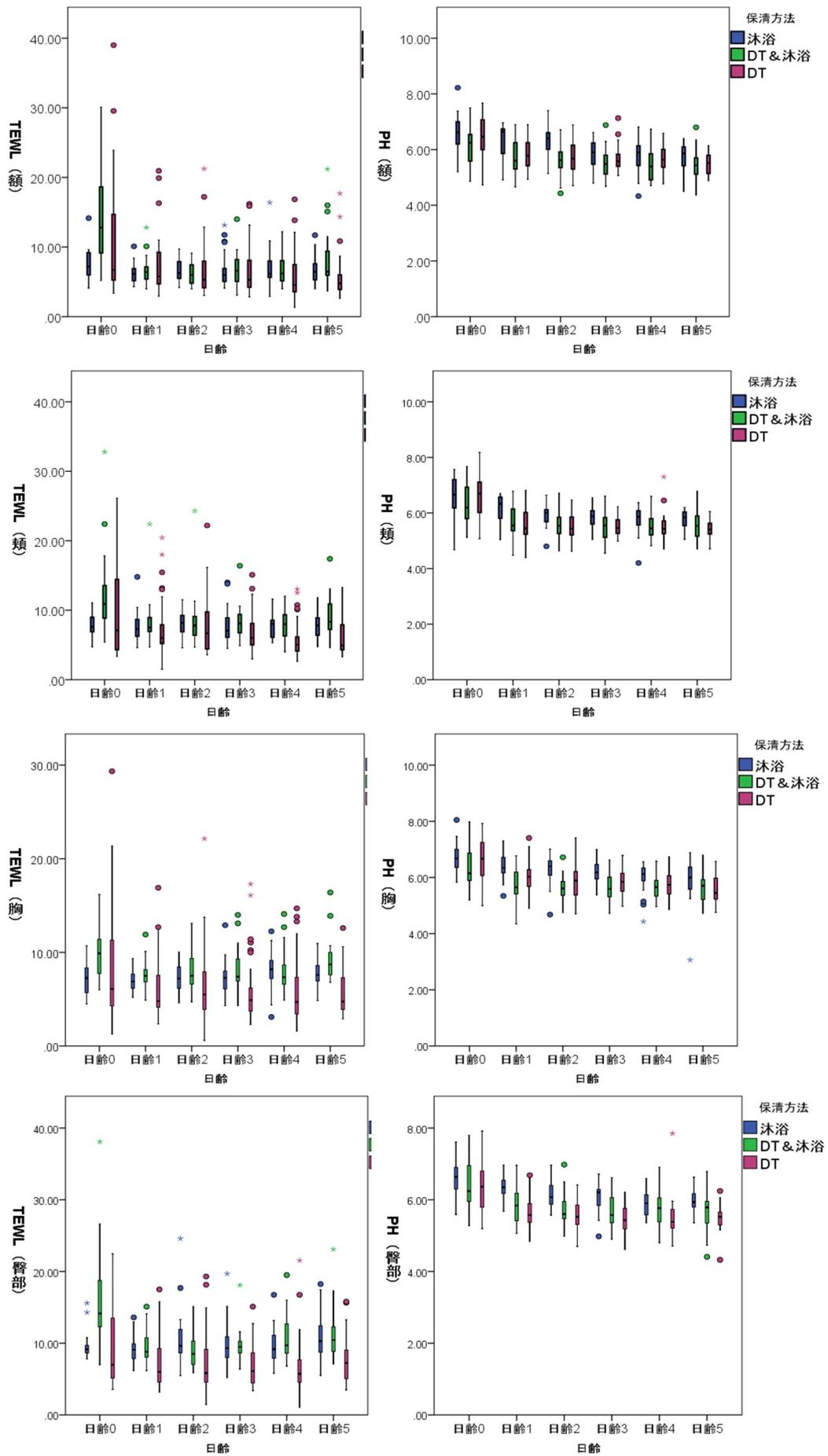


図 2. 部位別皮膚バリア機能の経時的変化