

博士論文

早期新生児期における
皮膚の保清方法と健全性に関する研究

樋口 幸

2020年3月

大分県立看護科学大学大学院

早期新生児期における皮膚の保清方法健全性に関する研究

論文内容の要旨

【目的】

早期新生児期における皮膚の健全性維持に適した保清方法について、未だ十分な検証がなされていない。本研究では、日本における早期新生児期の保清方法の実態把握と、スキンプロッシング法を用いた新生児の皮膚評価指標の確立を行い、これによって沐浴とドライテクニック（乾いた布で羊水や血液を拭き取る）の保清方法を評価し、皮膚の健全性維持に適した早期新生児期の保清方法を明らかにすることを目的とした。

【研究 1】

全国の分娩施設に対して、早期新生児期の保清方法について実態調査を行った。その結果、出生直後には何もしない、あるいはドライテクニックが半数以上を占め、出生直後の沐浴（産湯）の実施率は約 5%であることが分かった。しかし、日齢 5 までの保清方法は 85 パターンに分類され、日本における早期新生児期の保清方法に統一の見解はなく、その選択は施設側に委ねられている実態が明らかとなった。また、保清方法選択の科学的検証が不十分であり、早期新生児期の保清方法に関するエビデンスの確立が喫緊の課題であることが示された。

【研究 2】

新生児皮膚におけるスキンプロッシングによる炎症性サイトカイン検出が、皮膚トラブルの客観的評価指標となり得るのかを検討した。新生児の無疹部と皮疹部において、経皮水分蒸散量値 (transepidermal water loss: TEWL) とスキンプロッシング法による炎症性サイトカイン (interleukin-1 α : IL-1 α , interleukin-6 : IL-6, tumor necrosis factor- α : TNF- α) 検出強度を

比較した。その結果、IL-6 と TNF- α が、無疹部よりも皮疹部の方で高く検出され、これらのサイトカインの検出は、新生児における皮膚トラブルの客観的評価指標となり得ることが示唆された。また、皮膚トラブル発生時のサイトカイン発現の境界値を提示した。

【研究 3】

日本で早期新生児期に多く実施されている保清方法の沐浴とドライテクニクのどちらの保清方法が皮膚の健全性維持に適しているかを検討した。日齢 0 から 5 までの新生児に対し、額、頬、胸、腕、尻の 5 か所の皮膚症状の観察、透過性バリア機能の指標として TEWL と抗菌性バリア機能の指標の pH、炎症指標のスキンプロテイング法を用いて TNF- α と IL-6 を測定した。その結果、TEWL や pH で示された皮膚バリア機能は、ドライテクニク群の方が沐浴群よりも正常に推移することが明らかになった。また、外部刺激や炎症の初期に誘導される TNF- α の発現率は、ドライテクニク群よりも沐浴群の方が高いことが明らかとなった。このことから、早期新生児期の保清方法は、沐浴よりもドライテクニクの方が皮膚の健全性を維持できる可能性が示唆された。

【結論】

調査研究、実験研究および臨床での前向き観察研究を通して、日本における早期新生児期の保清方法に統一見解がないことが明らかとなった。また、スキンプロテイングによる炎症性サイトカインの観察、さらに肉眼的所見、TEWL、pH の測定結果から、日齢 5 までは沐浴よりもドライテクニクの実施が望ましいと結論した。

A study on skin cleaning method and skin health in early neonatal period.

Abstract

This study focused on the best way to clean the skin in the early neonatal period. I conducted a cross-sectional survey of birthing institutions in Japan and developed an evaluation index of the skin barrier function of early neonates from inflammatory cytokines used in skin blotting. The results revealed that there is no consensus on methods of cleaning during the early neonatal period in Japan, and that the detection of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α from skin blotting could be an objective evaluation index of neonatal skin. Moreover, we observed inflammatory cytokines using the established evaluation index, conducted a prospective observational study of skin barrier function and skin findings, and investigated whether bathing or the dry technique was better for maintaining skin health postnatally. These results suggest that the dry technique is better able to maintain skin health than bathing as a method to clean neonates during the first five days after birth.

目 次

序章 研究の背景と本論文の研究目的と研究の意義

1. 国内外における新生児期の保清方法の歴史と現状	2
2. 新生児皮膚の特徴	3
3. 近年の研究報告からの新生児の皮膚ケアの新たな視点と課題	5
4. 本研究の研究目的と研究の意義	7
5. 引用文献	7

第1章 日本における早期新生児期の保清・スキンケアの実態と課題

1. 緒言	13
2. 方法	
2.1 調査対象施設及び調査方法	13
2.2 調査期間	14
2.3 調査項目	14
2.4 統計分析	14
2.5 倫理的配慮	15
3. 結果	
3.1 質問紙の回収率及び対象施設の概要	15
3.2 早期新生児期の保清方法の実態	15
3.3 保清方法の決定に関連する要因について	16
3.4 ドライテクニック導入時に期待する効果	17
3.5 今後の保清方法の変更について	17
4. 考察	
4.1 我が国の早期新生児に対する保清方法とスキンケアの現状	18
4.2 研究の限界と今後の早期新生児に対する保清・スキンケアの課題	19
5. 結語	19
6. 引用文献	20
図、表	22

第2章 新生児皮膚トラブルの客観的指標としてのスキنبロットティング法による炎症性サイトカイン検出

1. 緒言	30
2. 方法	
2.1 研究対象と倫理的配慮	31
2.2 測定環境および測定方法	32
2.3 統計分析	33
3. 結果	
3.1 対象の概要	33
3.2 TEWL 値、スキنبロットティングによるアルブミンと炎症性サイトカイン検出と皮膚トラブルとの関係	34
3.3 皮膚トラブル診断値 (diagnostic value)のためのカットオフ値の算出	34
4. 考察	34
5. 結語	36
6. 引用文献	37
図、表	40

第3章 沐浴とドライテクニクが早期新生児の皮膚バリア機能に与える影響 - 前向き観察研究-

1. 緒言	44
2. 方法	
2.1 研究デザインと対象者	45
2.2 保清方法	46
2.3 測定および評価方法	46
2.3.1 患者背景	46
2.3.2 測定環境	46
2.3.3 皮膚状態の評価方法	46
2.4 統計分析	48
3. 結果	
3.1 対象母児の属性と測定環境	49
3.2 皮膚バリア機能 (TEWL・皮膚 pH) の経時変化	49
3.3 肉眼的皮膚所見	50
3.4 炎症性サイトカインの発現	50

4. 考察	51
5. 結語	54
6. 引用文献	55
図、表	59

第4章 総括

1. 各章の総括	67
2. 本研究の成果と今後の課題	69
3. 引用文献	70

論文発表一覧	71
--------	----

謝辞	72
----	----

序章

研究の背景と本論文の研究目的と研究の意義

1. 国内外における新生児期の保清方法の歴史と現状

日本では子供が生まれると、「血液＝けがれ」を生まれた土地の守護神である産土神が宿る水（うぶゆ）で身を清める宗教的儀礼的な慣習があった。新生児の健やかな成長を祈る意味合いに加え、四季のある風土や毎日湯船につかる入浴文化も重なり、近代まで広く伝承されてきた。その歴史は古く、産科習俗を記した日本産事紀要によると、平安時代から室町時代までは、臍帯切断面からの感染を恐れ、出生当日には沐浴を行わず、出生第3日に「初湯（御湯殿）の儀式」が行われた。沐浴中には、邪気を払うため湯に虎の頭の影を映したり、金銀珠玉を入れたりするなどしていた。江戸時代には、新生児の沐浴に用いる湯の温度は手を付けて「イラッ」とするくらいの高温で、米の研ぎ汁や酒、甘草などを用いることで乳化作用を起こし、胎脂を除去しやすいように工夫されたと報告されている（梶 1935）。横尾は、江戸中期以降になると、出生直後に微温の産湯に入れる習慣に改まったが、文化文政期頃には当日に入れない方が痘瘡は軽いという俗説が流行り、江戸後期（1789～1867年）には初沐浴を出生当日に行うか後日かについて賛否両論の意見があったと報告している（横尾 2004）。しかし戦後には、お産の場が家庭から医療施設に急激に移行し、新生児室内での血液を介した感染予防が沐浴の目的へと変化したことで、産まれてから最初の沐浴までの時間は短くなっていった可能性がある。1987年に実施された沐浴に関する全国調査によると、7割以上の施設が沐浴を行っており、出生直後に石鹼や殺菌剤の入った湯を用いて実施している施設が約半数もみられたことが報告されている（南部他 1987）。

正木ら（2017）は、1960～70年代の欧米諸国でも、新生児期の感染症の蔓延が問題となり、その対策として出生直後から消毒剤を混じた沐浴が実施された時期があったと報告している。しかし、使用薬剤による神経障害（Shuman et al 1974）や死亡例（Shuman et al 1975）の報告によってその毒性が問題視された。このようなデメリットのある沐浴に変わる方法として、1974年アメリカ小児科学学会によりドライテクニック（以下、DT）の提言がなされた（American Academy of Pediatrics 1974）。ここで提言されたDTとは、「出生後は新生児の皮膚に対する操作を最小限にすることによって、熱喪失と皮膚損傷、何らかの悪影響を及ぼす可能性のある有害物質との接

触機会を減ずる」というもので、出生後は体温が安定するまで手を加えず胎脂を残すこと、血液や便汚染がある場合のみ滅菌水に浸したコットンでその部分を拭きとるといった保清方法が示されている。この方法が導入されたことで感染症が増加したという報告は見られなかった。さらに、1979年頃から始まったカンガルーケアは、出生直後に児を裸のまま母親の乳房の間で抱っこし、母親の体温で出生後の新生児を温める早期母子接触（skin to skin）である。その効果として、新生児死亡率減少（Whitelaw and Sleath 1985）や育児放棄率が減少する（Bystrova et al 2009）ことが報告されている。DTはカンガルーケアと同様に、出生直後からの早期母子接触が可能になるため、母子関係構築の観点から有益であるとの認識が広まった（Moore et al 2016）。

日本でも2000年以降になると、母子分離を行わず早期母子接触を行うことが正期産新生児にも適応され始めた。その背景にWHO/UNICEFの母乳育児成功のための10か条「分娩後30分以内に母乳を飲ませられるよう母親を援助する」（1989）や、アメリカ小児科学会の「最初の授乳が終わるまで沐浴は行わない」（1997）など母乳育児推進が主な目的である提言が、日本における出生直後の沐浴実施に影響を与えた可能性がある。正常新生児に対する沐浴開始時期について、2011年日本産婦人科学会は『呼吸循環動態が安定した生後6時間以降』と提言した。その翌年には日本未熟児新生児学会「正期産新生児の望ましい診療・ケア」の中で、佐藤らが正期産児の沐浴開始の時期や頻度について『呼吸循環動態が安定した生後6時間以上経ってから、できれば生後2～3日以降に行う。連日の沐浴は児を疲労させるので避けることが望ましい。』と提言した（佐藤他2012）。そのため、慣習的な出生直後の沐浴のあり方は変化していると推察されるが、早期新生児の保清方法に関する全国調査は、先に述べた1987年の南部らの報告があるのみで、その後の実態は明らかにされていない。

2. 新生児皮膚の特徴

人体の最外層を覆っている皮膚は、成人では体重の約16%、新生児では約19%を占める最大の臓器である（Vierordt 1893）。厚さは成人が約2.1mm、新生児は約1.2mmでありながら、①生体保護（バリア）機能、②体温調節

機能、③分泌排泄機能、④吸収機能、⑤免疫調整機能、⑥感覚（知覚）機能など、生命維持に不可欠な多彩な機能を有している（戸苺 1992）。構造は、外層から角層、顆粒層、有棘層、基底層からなる「表皮」と、乳頭層、乳頭下層、網状層からなる「真皮」、さらに脂肪を多く含む「皮下組織」から構成されている。皮膚の持つ機能の中でも特に重要なものに、生体保護つまり皮膚のバリア機能がある。皮膚バリア機能には、大きく分けて3つの機能があり、①物理化学的刺激に対する **Physical barrier**、②表皮角化細胞で産生される、あるいは汗に含まれる抗菌物質（脂質・ライソゾーム酵素・抗菌ペプチド）による **Biochemical barrier**、③液性免疫と細胞性免疫からなる **Immune barrier** に大別される（新山他 2015）。胎児および新生児においても皮膚バリア機能は重要な生命維持機能を果たすが、皮膚の構造や特徴はその時期によって異なるため、胎児期、早期新生児期、新生児期と分けて考える。

胎児の皮膚は、妊娠 20 週頃から保水性と保温性に優れた「胎脂」と呼ばれる脂質に覆われ、羊水中でも皮膚の浸軟を防ぎながら成熟する。在胎週数が早いほど、構造も機能も未熟であるため、「皮膚」の成熟度が児の生育限界を規定する重要な医学的因子の 1 つとも言われている（山田・芦刈 2001）。特に最外層にある角層は、セラミドを中心とした角質細胞間脂質と角質細胞の隙間を接着するタイトジャンクションにより物質透過を制御する（井上 2014）重要な役割を担っている。

在胎 37 週頃には皮膚の 15 層の角層の構造は完成するが、角質細胞は小さく細胞間脂質が不十分で細胞同士の結合が弱いため、正期産児（在胎 37～42 週未満）であっても角層の物質透過性は高い。早期新生児期の皮膚は、羊水中から大気中での生活に適応して、未熟な皮膚バリア機能や生理機能が急速に発達する（川上 2017）。しかし、角層が成熟して透過性バリア機能（外界から体内への物質の侵入を防ぎ、体内から生命活動の維持に必要な物質の喪失を防ぐという 2 つの機能）を発揮するまでには生後 2～3 日（Evans and Rutter 1986, 田上・甄 1993, Kalia et al 1998）、表皮 pH が弱酸性（pH5.0）になり抗菌性バリアが機能するまでには数日～2 週間を要する（Fox et al 1998, Lund et al 1999）ため、早期新生児期の皮膚機能には未熟性が残っている。

新生児期は母体由来のテストステロン、デヒドロエピアンドロステロン

の影響により脂腺肥大、皮脂産生亢進が生じる（海老原 2009）。この一過性の皮脂産生・分泌の過剰という現象が生後 2~3 か月頃まで続き、この時期特有の皮膚症状である、落屑、脂漏性湿疹や中毒性紅斑などは、胎外生活への適応の過程の中で起こる一過性の生理的変化であると捉えられていた（馬場 2012）。そのため、正期産児は新陳代謝が活発で皮脂分泌も多いため、一般的に沐浴により皮膚を洗浄し清潔に保持することが重要視されてきた。

3. 近年の研究報告からの新生児の皮膚ケアの新たな視点と課題

近年の研究で、乾燥や湿疹など皮膚バリア機能の低下した皮膚からのアレルギーの経皮感作（曝露）が、食物アレルギーやアレルギー疾患の発症に関与していることが明らかになってきた（Bos & Meinardi 2000, Lack et al 2003, Fox et al 2009）。2014 年に発表された保湿剤を用いたアトピー性皮膚炎発症予防に関する 2 つのランダム化比較試験は大きなニュースとなった（Horimukai et al 2014, Simpson et al 2014）。Horimukai らは、両親もしくは兄弟にアトピー性皮膚炎の既往がある生後 1 週間以内のハイリスク新生児 118 人をランダムに介入群（保湿剤塗布群）と対照群（非塗布群・悪化部位のみワセリン塗布）の 2 群に分け、生後 32 週までのアトピー性皮膚炎累積発症率を比較した。その結果、保湿剤を塗布した介入群において、アトピー性皮膚炎累積発症率は 32% 有意に低下したと報告した。Simpson らは、アメリカとイギリスのアレルギーハイリスク児 124 人に対して、生後 3 週間以内から生後 6 か月まで保湿剤塗布の介入を行った。その結果、保湿剤を塗布した介入群において、相対危険度 0.50（95%CI 0.28~0.90）と有意に低いことを示した。また 2016 年には、1903 人を対象とした出生コホート研究によって、生後 2 日目の経皮水分蒸散量（Trans-epidermal water loss：以下 TEWL）が高値（皮膚バリア機能が低下している）の場合、これが 2 歳時における食物アレルギー発症の有意なリスク因子となることが報告された（Kelleher et al 2016）。一方、Horimukai ら（2016）が行った研究では、TEWL 低値（皮膚バリアが良好）の場合、保湿剤塗布効果がみられなかったことから、新生児全員に対して保湿剤を塗布することを問題視する意見もある。

これまでに国内外では、沐浴開始のタイミングについて、新生児の呼吸、循環、体温、体重減少などの生理的変化、感染や授乳等の視点から、その効果を検討した報告がなされている（松村他 2002, Behring et al 2003, Ogunlesi et al 2009, 志賀他 2009, 小林他 2011, Gras-Le Guen et al 2017）。しかし、その多くはアクションリサーチであり主観的評価が多い。そのため、正期産児の子宮外適応過程や母子相互作用に明らかな差は見られておらず、どちらが優れているかの賛否が分かれている（Blume-Peytavi et al 2012, Nako et al 2000）。DTによって新生児の皮膚に温存される胎脂の成分分析や動物実験から、①胎脂中の脂質組成には性差があること（Miková et al 2014）、② β ディフェンシンをはじめとする抗菌ペプチドが多く含まれていることにより、抗菌性や自然免疫能を持つこと（Tollin et al 2005, Jha et al 2015, Visscher et al 2005, Visscher et al 2011a）、多く含まれるセラミドによる抱水・保湿効果（大塚他 2000, Pickens et al 2000, Visscher et al 2005）、皮膚の浄化・創傷の修復作用（Visscher et al 2011b）など、胎脂の様々な生理学的意義が報告されている。一方、成人を対象とした研究では、皮脂中のトリグリセライドは空気に触れると酸化し（幸田 2010）、あるいは皮膚常在菌によって分解され、分解産物である遊離脂肪酸が皮膚に刺激を与えることで皮膚炎が生じるとの報告（馬場 2012）もある。胎脂中にもトリグリセライドは含まれているが（Visscher et al 2005）、温存した胎脂が新生児の皮膚にどのような影響を与えるのかは明らかにされていない。

成人の皮膚を洗浄すると、洗浄操作における摩擦・すすぐ等の物理的刺激や、洗浄剤に含まれる界面活性剤等の化学的刺激が起こり、角質・皮脂の除去や細胞間脂質の溶出など、透過性バリア機能を低下させることが報告（奥田・吉池 2000）されている。早期新生児期は、バリア機能が未熟で外部刺激に弱い状態であるため、洗浄剤やスキンケア製品の成分が付着することで接触性皮膚炎や経皮感作が生じるという新たな問題も懸念されている。

このように、新生児期から皮膚バリア機能を良好に保つケアは、アレルギー疾患発症予防に重要な要因であるという認識は広がっているが、いつから、どのように行うのかなど、正常新生児の皮膚ケアに対する有用性、有害性の両面ともに証明されていない。新生児の皮膚の洗浄や保清方法、スキンケア方法については世界的に研究に基づく議論がなされてきたが、

潜在的ならびに長期的影響についての科学的根拠が不足したままである。

4. 本研究の研究目的と研究の意義

少子化が進む日本において、この世に誕生した子が健やかに成長していくために、科学的根拠に基づいた皮膚の専門的な観察とケアを注意深く行う必要がある。

新生児の皮膚状態の異常は、感染やアレルギー性疾患のリスクにつながるなどの児の身体的問題にとどまらず、母親の育児ストレスや育児不安の増大（西海・喜多 2004, 門井 2014）、自己効力感低下など（飯田 2018）、精神的な問題を生じることが明らかになっている。また皮膚疾患によって引き起こされる不快な症状や外見の変化は、睡眠障害や集中力の低下、対人の関係構築障害など、日常生活や社会生活に大きな影響を及ぼすことも報告されている（檜垣 2017）。これらのことより、早期新生児期から皮膚バリア機能を良好に保つことが、母児の心身の健康と QOL の向上に重要であると考えられる。

そこで本研究では、第 1 章で日本における早期新生児に対する保清方法の実態を明らかにし、第 2 章ではスキンプロッシング法による新生児の皮膚評価指標と評価法を確立すること、第 3 章では第 2 章で確立した皮膚の評価指標を用いて、保清方法の違いが早期新生児期の皮膚バリア機能に与える影響を明らかにし、科学的根拠に基づいた早期新生児期の皮膚の保清方法について検討した。

5. 引用文献

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn (1974). Skin care of newborns. *Pediatrics* 54, 682-683.

馬場直子(2012). 特集/脂漏性皮膚炎を極める 乳児の脂漏性皮膚炎. 奥山隆平(編), *Derma* 195, pp27-33. 全日本病院出版会, 東京.

Behring A, Vezeau TM, Fink R (2003). Timing of the newborn first bath: a replication. *Neonatal Netw* 22, 39-46.

Blume-Peytavi U, Hauser M, Stamatatos GN et al (2012). Skin care practices for

- newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol* 29, 1-14.
- Bos JD, Meinardi MM (2000). The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* 9, 165-169.
- Breastfeeding and the use of human milk (1997). American Academy of Pediatrics. Work Group on Breastfeeding. *Pediatrics* 100, 1035-1039.
- Bystrova K, Ivanova V, Edhborg M, et al (2009). Early contact versus separation: effects on mother-infant interaction one year later. *Birth* 36, 97-109.
- Evans NJ, Rutter N (1986). Development of the epidermis in the newborn. *Biol Neonate* 49, 74-80.
- 海老原全 (2009). 新生児痤瘡・乳児脂漏性皮膚炎. 五十嵐隆他 (編), 小児科臨床ピクシス 17 :アトピー性皮膚炎と皮膚疾患, pp156-157. 中山書店, 東京.
- Fox AT, Sasieni P, du Toit G, et al (2009). Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 123, 417-423.
- Fox C, Nelson D, Wareham J (1998). The timing of skin acidification in very low birth weight infants. *J Perinatol* 18, 272-275.
- Gras-Le Guen C, Caille A, Launay E, et al (2017). Dry Care Versus Antiseptics for Umbilical Cord Care: A Cluster Randomized Trial. *Pediatrics* 139, e20161857. doi: 10.1542/peds.2016-1857.
- 檜垣祐子(2017). 【皮膚とこころ】皮膚疾患と QOL・ボディイメージ. *心身医学* 57, 1215-1220.
- Horimukai K, Morita K, Narita M et al (2014). Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 134, 824-830 e6.
- Horimukai K, Morita K, Narita M et al (2016). Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergol Int* 65, 103-108.
- 飯田恵子(2018). 単胎初産婦の産後 1 ヶ月までの育児不安. *森ノ宮医療大学紀要* 12, 21-34.
- 井上祐三郎(2014). 小児食物アレルギー診療 UP DATE 3.経皮感作. *小児科*

- 55, 510-517.
- Jha AK, Baliga S, Kumar HH et al (2015). Is There a Preventive Role for Vernix Caseosa? : An Invitro Study. *J Clin Diagn Res* 9, SC13–SC16.
- 門井伸暁(2014), 1 ヶ月健診を考える 1 ヶ月健診の意義 小児科医の立場から. *外来小児科* 1, 19-24.
- 梶完次(1935). 日本産事紀要 第 4 節新生児ノ沐浴. *臨床産科婦人科* 10, 874-875.
- Kalia YN, Nonato LB, Lund CH, et al (1998). Development of skin barrier function in premature infants. *J Invest Dermatol* 111, 320-326.
- 川上理子(2017). 新生児の皮膚の特色と生理的变化, スキンケア. *J Visual Dermatol* 16, 214-221.
- Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C et al (2016). Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 137, 1111-1116 e8.
- 小林久枝, 石川有子, 熊谷香織(2011). ドライテクニクの有用性についての検討 新生児清潔ケアの見直しを試みて. *日本看護学会論文集 母性看護* 41, 25-28.
- 幸田太 (2010). 乳児脂漏性皮膚炎. 五十嵐隆 (編), *小児科臨床ピクシス 17: 年代別子どもの皮膚疾患*, pp68-69. 中山書店, 東京
- Lack G, Fox D, Northstone K et al (2003). Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 34, 977-985.
- Lund C, Kuller J, Lane A et al (1999). Neonatal skin care: the scientific basis for practice. *Neonatal Netw* 18, 15-27.
- 正木宏, 野渡正彦, 田中雄大(2017). 生後早期からの洗浄と保清に注目した, 新生児, 乳児の新たな皮膚ケアに関する考察. *日本新生児生育医学会雑誌* 29, 347-355.
- 松村沙衣子, 加藤美有紀, 山田恒世他(2002). 沐浴と体重減少の関係について. *母性衛生* 43, 605-608.
- Míková R, Vrkoslav V, Hanus R et al (2014). Newborn Boys and Girls Differ in the Lipid Composition of Vernix Caseosa. *PLoS One* 9, e99173. Doi: 10.1371/journal.pone.0099173. (Published online 2014 Jun 9.)
- Moore ER, Bergman N, Anderson GC et al (2016). Early skin-to-skin contact for

- mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11, CD003519. DOI: 10.1002/14651858.CD003519.pub4.
- Nako Y, Harigaya A, Tomomasa T et al (2000). Effects of bathing immediately after birth on early neonatal adaptation and morbidity: a prospective randomized comparative study. *Pediatr Int* 42, 517-522.
- 南部春生, 赤松洋, 山内逸郎, 他(1987). 生後 1 週間の新生児ケア—新生児沐浴とスキンケア—. *産婦人科の実際* 36(9), 1371-1376.
- 新山史朗, 吉野崇, 安田知永他(2015). 皮膚バリア機能の低下. *PROGRESS IN MEDICINE* 35, 1833-1836.
- 西海ひとみ, 喜多淳子 (2004). 第 1 子育児早期における母親の心理的ストレス反応(第 1 報)育児ストレス要因との関連による母親の心理的ストレス反応の特徴. *母性衛生* 45, 188-198.
- Ogunlesi TA, Ogunfowora OB, Ogundeyi MM (2009). Prevalence and risk factors for hypothermia on admission in Nigerian babies <72 h of age. *J Perinat Med* 37, 180-184. doi: 10.1515/JPM.2009.014.
- 奥田峰広, 吉池高志(2000). 皮膚洗浄方法の角層バリア機能に及ぼす影響について. *日本皮膚科学会雑誌* 110, 2115-2122.
- Pickens WL, Warner RR, Boissy YL et al (2000). Characterization of vernix caseosa: water content, morphology, and elemental analysis. *J Invest Dermatol* 115, 875-881.
- 佐藤和夫, 林時仲, 網塚貴介他(2012). 正期産新生児の望ましい診療・ケア. *日本未熟児新生児学会雑誌* 24, 791-813.
- 志賀くに子, 阿部範子, 伊藤榮子他(2009). A 病院におけるドライテクニック・沐浴が新生児に与える影響 新生児の皮膚保湿度・体温測定値・細菌コロニー数の観点から. *日本赤十字秋田短期大学紀要* 13, 1-7.
- Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM et al (2014). Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 134, 818-823.
- Shuman RM, Leech RW, Alvord EC Jr (1974). Neurotoxicity of hexachlorophene in the human: I. A clinicopathologic study of 248 children. *Pediatrics* 54, 689-695.
- Shuman RM, Leech RW, Alvord EC Jr (1975). Neurotoxicity of hexachlorophene

- in humans, n. A clinicopathological study of 46 premature infants. *Arch Neurol* 32, 320-325.
- 田上八郎, 甄雅賢(1993). 皮膚のバリア機能. *皮膚臨床* 35(特), 1163-1169.
- Telofski LS, Morello AP 3rd, Mack Correa MC et al (2012). The infant skin barrier: can we preserve, protect, and enhance the barrier? . *Dermatol Res Pract* 2012, 198789.
- 戸苅創(1992). 成育限界を規定する医学的要因 皮膚. *周産期医学* 22 1705-1708.
- Tollin M, Bergsson G, Kai-Larsen Y et al (2005). Vernix caseosa as a multi-component defence system based on polypeptides, lipids and their interactions. *Cell Mol Life Sci* 62, 2390-2399.
- Vierordt H (1893). *Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen fuer Mediziner*. Jena: Gustav fischer.
- Visscher MO, Narendran V, Pickens WL et al (2005). Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol* 25, 440-446.
- Visscher MO, Utturkar R, Pickens WL et al (2011a). Neonatal skin maturation--vernix caseosa and free amino acids. *Pediatr Dermatol* 28, 122-132.
- Visscher MO, Barai N, LaRuffa AA et al (2011b). Epidermal barrier treatments based on vernix caseosa. *Skin Pharmacol Physiol* 24, 322-329.
- Whitelaw A, Sleath K (1985). Myth of the marsupial mother: home care of very low birth weight babies in Bogota, Colombia. *Lancet* 8439, 1206-1208.
- WHO/UNICEF (1989). *Promoting and Supporting Breastfeeding, the special role of maternity services*. World Health Organization, Geneva.
- 山田恭聖, 戸苅創(2001). 新生児皮膚の意味と実際. *周産期医学* 31, 503-506.
- 横尾京子(2004). 新生児ケアの不思議考証 初回の bath. *助産雑誌* 58, 360-363.

第 1 章

日本における早期新生児期の 保清・スキンケアの現状と課題

1. 緒言

日本では、宗教的・礼儀的意義（鈴木・中村 2011）から出生直後に沐浴（産湯）を行う習慣があり、その後も新陳代謝が活発な新生児の皮膚を清潔に保つために毎日沐浴を行うことが推奨されていた。しかし、近年新生児期の保清の意味が変化している。1974年アメリカ小児学会の「ドライテクニックの勧告」（American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn 1974）や、分娩直後の沐浴が児の胎外生活への適応を妨げ（山岸 2004）、早期母子接触を中断し愛着形成に悪影響を与えること（Bystrova et al 2009）が報告され、さらに保湿・抗菌作用のある胎脂を温存し外的刺激から皮膚を守ることの重要性（Tollin et al 2005）が提言され、わが国の新生児の保清方法を再検討するきっかけとなった。2000年以降、国内でもドライテクニック（以下、DT）導入に伴い、黄疸・生理的体重減少や疲労による哺乳力の低下が減少し、母子同室時間が増加する（江戸他 2007, 小林他 2011, 多田 1991）などの報告がみられるようになった。そして、2012年日本未熟児新生児学会の「正期産新生児の望ましい診療・ケア」の中で、佐藤らは正期産児の沐浴開始の時期や頻度について『呼吸循環動態が安定した生後 6 時間以上経ってから、できれば生後 2~3 日以降に行う。連日の沐浴は児を疲労させるので避けることが望ましい。』と提言した（佐藤他 2012）。しかし一方で、正常正期産児であれば出生直後の沐浴と DT とでは、胎外生活への適応に差がない（Nako et al 2000）との報告もある。このように、DT をいつまで行うかについての結論は出ておらず、新生児の保清に対しては賛否が分かれている。

そこで本研究は、日本における早期新生児期の保清方法とスキンケアの現状、保清方法の選択に寄与している要因について明らかにし、新生児の最適な保清方法の確立に向けた課題について検討した。

2. 方法

2.1 調査対象施設及び調査方法

研究デザインは、無記名自記式質問紙による横断的調査研究である。Webサイト「周産期医療の広場」に公開されている全国の分娩取り扱い施設のうち、出生数や生産年齢人口（15～49歳：WHO）が多い県庁所在地にある893施設すべてを対象施設とし、対象施設の産科師長に対して、無記名自記式質問紙調査を郵送で行った。

2.2 調査期間

2013年9月1日～2014年3月31日であった。

2.3 調査項目

主な調査項目は、施設の概要（施設の種類、地域等）について4項目、入院期間中の正常新生児に対する保清方法の実際（日々の保清方法、洗浄剤の種類、スキンケア実施状況、DT導入理由等）について11項目、生後1か月までにみられる皮膚トラブルについて1項目、今後の保清方法（スキンケア導入、変更予定等）について6項目の合計22項目から構成した。日々の保清方法については、出生直後、日齢1から日齢5まで、および日齢6以降について、それぞれ沐浴（石鹼あり）、沐浴（石鹼なし）、清拭（石鹼あり）、清拭（石鹼なし）、DT、何もしないの6つの選択肢を与えた。ここでDTとは、羊水や血液等の汚れのみを拭き取り胎脂は温存すること、何もしないは羊水のみを拭き取ることと定義した。

2.4 統計分析

分析は、統計解析ソフトSPSS（SPSS Statistics ver21.0, IBM, USA）を使用し、調査項目毎の単純集計を行った。施設の特徴とスキンケア実施の有無、スキンケア実施の有無と家族へのスキンケアの説明、スキンケア実施の有無と皮膚トラブルについてはクロス集計を行い χ^2 検定、Fisherの正確確率検定を行った。保清方法の決定に関連する要因を調べるため、初沐浴までの期間を目的変数とし、施設の種類・地域・年間分娩件数・実習受け入れの有無・DTに期待する効果を説明変数として重回帰分析を行った。有

意水準はすべて 5%とした。自由記載については、カテゴリー別に分類した。

2.5 倫理的配慮

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（承認番号 811）を受けて実施した。調査対象施設の施設長ならびに対象者に対して、研究の趣旨、研究内容、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について依頼文に明記し、調査協力を依頼した。質問紙は無記名とし、調査協力への意思確認は質問紙の返送を持って同意とした。

3. 結果

3.1 質問紙の回収率及び対象施設の概要

送付した 893 施設のうち、342 施設から回答が得られ、回収率は 38.3%であった。なお一部に無回答項目がみられたが、当該項目のみ無回答として分析を行った（有効回答率 38.3%）。

対象施設の概要を表 1 に示す。対象施設は、病院 183 施設（53.5%）、診療所 158 施設（46.2%）であった。

3.2 早期新生児期の保清方法の実態

早期新生児期の保清方法を表 2 に示す。正期産新生児の望ましい診療・ケア（佐藤他 2012）に基づく保清方法を実施している施設は 4 施設（1.2%、パターンVII）のみであり、避けるべきとされている出生直後の沐浴をしている施設は、連日や隔日を含めると 16 施設（4.7%、パターンV. VI. VIII）あった。保清方法を分類すると 85 パターンに分けられた。多いものは順に、出生直後は DT で日齢 1 からは連日沐浴が 95 施設（27.8%、パターン I）、出生直後は何もしないで日齢 1 からは連日沐浴が 75 施設（21.9%、パ

ターンⅡ)、出生直後は石鹸なしの清拭で日齢 1 からは連日沐浴が 40 施設 (11.7%, パターンⅢ) であり、日齢 1 から連日沐浴を実施している施設が 61.4%を占めていた。次いで、出生直後から日齢 4 まで DT で日齢 5 から沐浴実施が 10 施設 (2.9%, パターンⅣ)、出生直後から日齢 6 までの入院中一度も沐浴を実施しない施設も 13 施設 (3.7%) あった。また、出生直後には洗髪や部分浴あるいは部分清拭を行い、沐浴指導のために沐浴を実施する施設や、日齢ごとに沐浴や清拭、洗髪を変えて行うなど様々であった。これらの保清方法を大別すると、出生直後は「洗う」4.7%、「部分的に洗う・拭く」37.8%、「洗わない」57.5%であった。一方、日齢 1 以降は、「連日洗う」65.8%、「隔日もしくは部分的に洗う・拭く」27.6%、「まったく洗わない」6.6%に分けられた。

保清時の使用物品について表 3 に示す。出生直後を除くと、沐浴時は 340 施設 (99.4%) が洗剤を使用しているが、顔には 253 施設 (74.0%) が使用していなかった。入院中のスキンケア実施は、しているが 26 施設 (7.6%)、していないが 307 施設 (89.8%) であった。母親・家族に対する退院後のスキンケアの説明は、249 施設 (72.8%) がしていなかった。「入院中のスキンケア実施の有無」と「家族へのスキンケアの説明の有無」について関連が認められた ($p<0.01$)。

生後 1 か月までに見られる皮膚トラブルを表 4 に示す。1 か月健診までによく見られるいくつかの皮膚トラブルに対して、出現頻度が最も多かった皮膚トラブルは脂漏性湿疹 (39.8%) であり、次におむつ皮膚炎 (25.4%) が多く、乾燥 (16.7%) がそれに続いた。

3.3 保清方法の決定に関連する要因について

沐浴開始までの期間の最短は出生直後、最長は日齢 7 とばらつきはあるが、251 施設 (73.4%) が日齢 1 に沐浴を開始しており、初沐浴までの期間は平均 1.6 ± 1.3 日であった (表 2)。なお地域別にみると、北海道が平均 2.3 ± 1.8 日と最も長かった。

保清方法の決定に関連する要因を調べるため、初沐浴までの期間を目的変数とし、施設の種類・地域・年間分娩件数・実習受け入れの有無・DT に期待する効果を説明変数として重回帰分析を行った結果、年間分娩件数が

多い施設ほど有意に長く、地域や年間分娩件数によって差があった(表 5)。地域別では北海道が他の地域よりも初沐浴までの期間は有意に長かった ($p<0.05$)。また DT に期待する効果について、保湿、体重減少率の軽減、愛着形成、業務削減に着目している施設は有意に初沐浴までの期間が長かった。

3.4 ドライテクニック導入時に期待する効果

先行研究の DT の効果を参考に、胎外生活への適応、皮膚、母子関係、業務管理の視点で調査した。DT 導入時に期待する効果の結果を図 1 に示す。保温 106 施設 (31.1%)、胎脂の役割 103 施設 (30.2%)、体力消耗の軽減 101 施設 (29.6%)、保湿 82 施設 (24.0%) など、「胎外生活への適応」と「皮膚」に関する項目が高かった。

DT に対する家族の反応は、肯定的が 39 施設 (14.2%)、否定的が 2 施設 (0.7%)、わからないが 233 施設 (85.1%) であった。DT 導入のきっかけ(複数回答可)は、医療スタッフの提案が 71 施設 (37.4%)、文献が 59 施設 (31.1%)、学会が 30 施設 (15.7%)、他院の取り組みが 29 施設 (15.3%) の 4 項目であった。

3.5 今後の保清方法の変更について

今後の保清方法の変更予定について調べた結果、「ある」が 22 施設 (6.4%)、「ない」が 319 施設 (93.6%) であり、変更予定がある施設は、すべて DT を導入すると回答しており、その理由は「DT の利点」「適応過程を重視」などであった(表 6)。変更しない理由は「現行の方法でトラブルがない」が 162 施設 (55.5%)、「エビデンスが曖昧・他に利点のある方法がない」が 57 施設 (19.5%)、「病院・医師の指示」が 10 施設 (3.4%) であった。出生直後からの沐浴を実施している 16 施設すべてが、今後も変更の予定がないと回答した。

4. 考察

4.1 我が国の早期新生児に対する保清方法とスキンケアの現状

現在の日本における早期新生児期の保清方法は、主に出生直後はドライテクニックが選択されており、1987年に7割以上を占めていた出生直後の沐浴（産湯）（南部他 1987）はわずか5%と、ここ20年間で著しく減少していた。これは1997年WHOの「沐浴に関する推奨」（WHO/UNICEF 1989）や2012年「呼吸循環動態・体温の不安定な時期（生後6時間）を避ける」と提言されたこと、さらにDTに関する研究論文や学会報告で広く発信されたことでスタッフの提案がきっかけとなって変化していると推察される。一方で、正期産児の沐浴は子宮外生活への適応に影響がない（Nako et al 2000）とする報告もあり、初沐浴までの期間の長短の有効性については、科学的根拠が明確ではなく、現段階では結論が示されていない。そのため、胎外生活への適応過程、母児の愛着形成、皮膚への影響、地域の気候や施設の業務状況などを総合的に判断し、各々の施設が「新生児や家族にとって最善の方法」を模索しながら保清方法を選択しているため、85パターンもの多岐にわたったと推察された。

また本調査では、DTを導入している施設の多くが胎脂の役割や保湿という皮膚への効果を期待していることが明らかになった。沐浴の是非に関する先行研究で皮膚に着目したものは少なく、これからの新生児の保清方法には新たに皮膚への影響という視点での検討が望まれる。今回ほぼすべての施設で、生後1か月までにおむつ皮膚炎や落屑など何らかの皮膚トラブルが多いと回答しながらも、入院中のスキンケアの実施や退院後の母親へのスキンケアに対する指導を実施している施設は合わせて約3割と少なく、これらの「皮膚トラブル」を新生児期特有の生理的な過程と認識している可能性がある。また、早期新生児期の皮膚トラブルがその後の児の皮膚にどのような影響を与えるのか、どのような対象に出生後いつからどのくらいの期間、どのようなスキンケアを行えば良いのかについてはまだ十分な科学的検証に至っていないことが保清方法の選択要因に寄与していると考えられた。

近年、新生児の角層の乾燥傾向は、生後3日から少なくとも生後2週間

まで続く（白坂他 2007）こと、皮膚が乾燥するとバリア機能が低下し、そこから異物が侵入して様々な皮膚トラブルやアレルギーが誘因される（Lack et al 2003）こと、さらに世界で初めて新生児期からの保湿剤塗布がアトピー性皮膚炎の発症リスクを 3 割以上低下させる（Horimukai et al 2014）などの研究成果が発表されたことにより、早期新生児期の保清方法やスキンケアに関心が高まることが推測される。

4.2 研究の限界と今後の早期新生児に対する保清・スキンケアの課題

アメリカやヨーロッパの正期産児の保清に関するガイドラインでは、沐浴は毎日ではなく 1 週間に 2～3 回、乾燥や落屑がある場合には 12 時間毎に保湿剤を塗布すること、また洗浄剤や保湿剤の成分に関する推奨事項も記載されている（Ghadially et al 1992, AWHONN 2013, Blume-Peytavi et al 2009）。気候や生活環境、人種や文化なども異なるため、そのまま日本に適応することはできないが、これから胎外生活への適応だけでなく、皮膚への影響という新たな視点を含む保清方法のガイドライン策定が必要不可欠である。

本研究では、調査した施設の保清方法が 85 パターンと様々でガイドラインを遵守している施設やスキンケアを実施している施設数が極めて少なく、スキンケア剤も多種多様であった。そのため皮膚トラブルの発現に寄与する要因の分析には至らなかった。

今後、新生児期の皮膚の特徴や皮膚状態の経時的変化、環境因子を考慮し、科学的根拠に基づいた早期新生児期の皮膚の健康の維持のための皮膚保清ケアについて、多角的かつ長期的な視点で効果を検証し、適切な方法を確立していくことが喫緊の課題である。

5. 結語

本研究では、日本における早期新生児期の保清方法とスキンケアの実態を明らかにした。出生直後は何もしないあるいは DT が半数以上を占め、日齢 1 以降に沐浴を実施する施設が多いことが分かった。出生直後から沐

浴を実施する施設は、20年前と比較すると著しく減少しているが、入院中の保清方法だけではなく、使用物品やスキンケア方法も様々であり、統一見解はなく、その選択は施設側に委ねられていた。今後は、生後著しい変化を遂げる新生児にとって最良のケアを提供するために、出生直後からのケアが皮膚へ与える影響にも目を向け、長期的に皮膚の健康を保つための保清方法・スキンケアを検討していく必要がある。

6. 引用文献

- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn (1974). Skin care of newborns. *Pediatrics* 54, 682-683.
- Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses (2013). NEONATAL SKIN CARE Third Edition: Evidence based clinical practice guideline. pp12-47. AWHONN, Washington DC.
- Blume-Peytavi U, Cork MJ, Faergemann J et al (2009). Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: recommendations from a European round table meeting. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 23, 751-759.
- Bystrova K, Ivanova V, Edhborg M et al (2009). Early contact versus separation: effects on mother-infant interaction one year later. *Birth* 36, 97-109.
- 江戸由佳子, 津川博美, 平川真由美 (2007). 母子同室時間延長をねらった清潔ケアの見直し 母子への影響からみた沐浴とドライテクニクの比較. *日本看護学会論文集: 母性看護* 37, 39-41.
- Ghadially R, Halkier-Sorensen L, Elias P (1992). Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. *Journal of the American Academy of Dermatology* 26, 387-396.
- Horimukai K, Morita K, Narita M et al (2014). Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 134, 824-830.
- 小林久枝, 石川有子, 熊谷香織他 (2011). ドライテクニクの有用性についての検討ー新生児清潔ケアの見直しを試みてー. *日本看護学会論文集*

- 集：母性看護 41, 25-28.
- Lack G, Fox D, Northstone K et al (2003). Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 348, 977-985.
- 南部春生, 赤松洋, 山内逸郎他 (1987). 生後 1 週間の新生児ケア－新生児沐浴とスキンケア－. *産婦人科の実際* 36, 1371-1376.
- Nako Y, Harigaya A, Tomomasa T et al (2000). Effects of bathing immediately after birth on early neonatal adaptation and morbidity: a prospective randomized comparative study. *Pediatrics International* 42, 517-522.
- 佐藤和夫, 林時仲, 網塚貴介他 (2012). 正期産新生児の望ましい診療・ケア. *日本未熟児新生児学会雑誌* 24, 791-813.
- 白坂真紀, 段野貴一郎, 林進 (2007). 新生児皮膚における角層保湿機能の成熟過程. *日本皮膚科学会雑誌* 117, 1147-1153.
- 鈴木里加, 中村かおり (2011). 早期新生児期における清潔ケアの見直し. *名古屋市立病院紀要* 33, 81-83.
- 多田裕 (1991). 生後 1 週間以内の児の扱い方. *周産期医学* 29, 29-33.
- Tollin M, Bergsson G, Kai-Larsen Y et al (2005). Vernix caseosa as a multi-component defence system based on polypeptides, lipids and their interactions. *Cell Mol Life Sci* 62, 2390-2399.
- WHO/UNICEF (1989). *Promoting and Supporting Breastfeeding, the special role of maternity services*. World Health Organization. Geneva.
- 山岸貴子 (2004). 新生児の清潔法－沐浴からドライテクニックへ－. *Expert Nurse* 20, 22-24.

表 1. 対象施設の属性

		n=342			
		度数	%	平均	SD
地域	北海道	16	4.7		
	東北	34	9.9		
	関東	88	25.7		
	中部	57	16.7		
	近畿	41	12.0		
	中国	23	6.7		
	四国	20	5.8		
	九州	61	17.8		
	無回答	2	0.6		
施設の種類	病院	183	53.5		
	診療所	158	46.2		
	無回答	1	0.3		
分娩件数/年	病院	経膣		440.4	369.3
		帝王切開		145.2	106.5
	診療所	経膣		348.7	220.9
		帝王切開		45.7	38.8
	全体	経膣		396.9	310.9
		帝王切開		97.9	95.6
実習受け入れ	している	226	66.1		
	していない	107	31.3		
	無回答	9	2.6		

表2. 早期新生児期の保清方法のパターン分類

パターン	N=342						度数	度数 (%)	
	日齢1	日齢2	日齢3	日齢4	日齢5	日齢6～			
I	ドライ → 沐浴 (+)	→	→	→	→	→	95	27.8	
II	何もしない → 沐浴 (+)	→	→	→	→	→	75	21.9	
III	清拭 → 沐浴 (+)	→	→	→	→	→	40	11.7	
IV	ドライ →	→	→	→	沐浴 (+)	→	10	2.9	
V	沐浴 (-) → 沐浴 (+)	→	→	→	→	→	9	2.6	
VI	沐浴 (+) →	→	→	→	→	→	6	1.8	
VII	ドライ → 沐浴 (+)	→ ドライ	→	→	沐浴 (+)	→	4	1.2	
VIII	沐浴 (+) →	何もしない → 沐浴 (+)	→	何もしない → 沐浴 (+)	→	何もしない →	1	0.3	
その他	洗髪、部分浴、 部分清拭のどれか	特定日に沐浴実施 (沐浴指導時など)						45	13.2
		日齢により実施内容 (沐浴、清拭、洗髪、部分浴など) が異なる						44	12.9
		入院中一度も沐浴を実施しない						13	3.7

() 内は石鹸の使用の有無を表す。 +は使用あり、-は使用なし

表3. 保清・スキンケア時の使用物品

n=342

			度数 (%)		
保清	洗淨剤 (身体)	使用する	340	99.4	
		使用しない	2	0.6	
	沐浴	洗淨剤の種類 (沐浴剤併用有) (n=340)	泡状石鹼	148	43.5
			固形石鹼	145	42.6
			液体石鹼 (弱酸性)	76	22.4
			液体石鹼 (アルカリ性)	6	1.8
			沐浴剤	19	5.6
	清拭	洗淨剤 (身体) (n=269)	使用する	76	28.3
			使用しない	193	71.7
		洗淨剤の種類 (沐浴剤併用有) (n=76)	泡状石鹼	26	34.2
			固形石鹼	20	26.3
			液体石鹼 (弱酸性)	3	3.9
			液体石鹼 (アルカリ性)	0	0.0
			沐浴剤	27	35.5
		リネンの素材 (n=269)	綿タオル	196	72.9
不織布 (ハイゼガーゼ)			38	14.1	
手のみ			15	5.6	
顔	目の拭き方	目頭から目尻	20	7.4	
		目尻から目頭	199	58.2	
		統一していない	89	26.0	
	顔への洗淨剤	無回答	50	14.6	
		使用する	4	0.2	
		使用しない	83	24.3	
スキンケア	入院中の実施	無回答	253	74.0	
		している	6	1.7	
		していない	26	7.6	
	スキンケア剤の種類 (n=26:複数回答)	ローション	307	89.8	
		乳液	9	2.6	
		オイル	3	11.5	
		その他	11	42.3	
	退院後のスキンケア指導	している	6	23.1	
		していない	6	23.1	

**p<0.01

※

表 4. 生後 1 か月までの皮膚トラブル

			度数 (%)	
1 位 ^a	① ^b	脂漏性湿疹	136	39.8
	②	おむつ皮膚炎	87	25.4
	③	乾燥	57	16.7
2 位	①	おむつ皮膚炎	88	25.7
	②	脂漏性湿疹	61	17.8
	③	乾燥	39	11.4
3 位	①	乾燥	35	10.2
	②	おむつ皮膚炎	29	8.5
	③	脂漏性湿疹	26	7.6
	③	あせも	26	7.6

a

- 1 位 看護者が 1 番多いと感じた皮膚トラブルの項目
①～③は順位およびその割合
- 2 位 看護者が 2 番多いと感じた皮膚トラブルの項目
①～③は順位およびその割合
- 3 位 看護者が 3 番多いと感じた皮膚トラブルの項目
①～③は順位およびその割合

b

トラブルの出現頻度順位

表 5. 保清方法の決定に関連する要因について

		n=269				
		偏回帰係数	95%信頼区間		有意確率	
			上限	下限		
地域	北海道					
	東北	-0.82	-1.55	-0.09	0.03	*
	関東	-0.53	-1.20	0.13	0.12	
	中部	-0.93	-1.62	-0.24	0.01	**
	近畿	-0.71	-1.40	-0.01	0.05	*
	中国	-0.96	-1.75	-0.18	0.02	*
	四国	-0.92	-1.78	-0.07	0.03	*
	九州	-0.96	-1.62	-0.30	0.00	**
施設	診療所					
	病院	0.25	-0.08	0.59	0.14	
年間分娩件数/100		0.04	0.00	0.08	0.03	*
実習受け入れ	していない					
	している	0.22	-0.14	0.59	0.23	
胎脂のバリア機能	なし					
	あり	0.29	-0.11	0.69	0.16	
保湿	なし					
	あり	0.38	0.00	0.77	0.05	*
母子同室時間延長	なし					
	あり	-0.60	-1.37	0.17	0.13	
体重減少率の軽減	なし					
	あり	0.62	0.09	1.14	0.02	*
保湿	なし					
	あり	-0.29	-0.67	0.08	0.12	
体力消耗の軽減	なし					
	あり	0.20	-0.22	0.62	0.35	
早期の臍脱	なし					
	あり	0.66	-0.07	1.40	0.08	
母乳栄養促進	なし					
	あり	-0.31	-1.14	0.53	0.47	
黄疸軽減	なし					
	あり	0.50	-0.61	1.60	0.37	
愛着形成	なし					
	あり	0.76	0.05	1.47	0.04	*
業務削減	なし					
	あり	0.64	0.07	1.20	0.03	*
定数項		1.47	0.81	2.14	0.00	**

自由度調整済み寄与率 = 0.29

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

空欄は参照カテゴリとする。

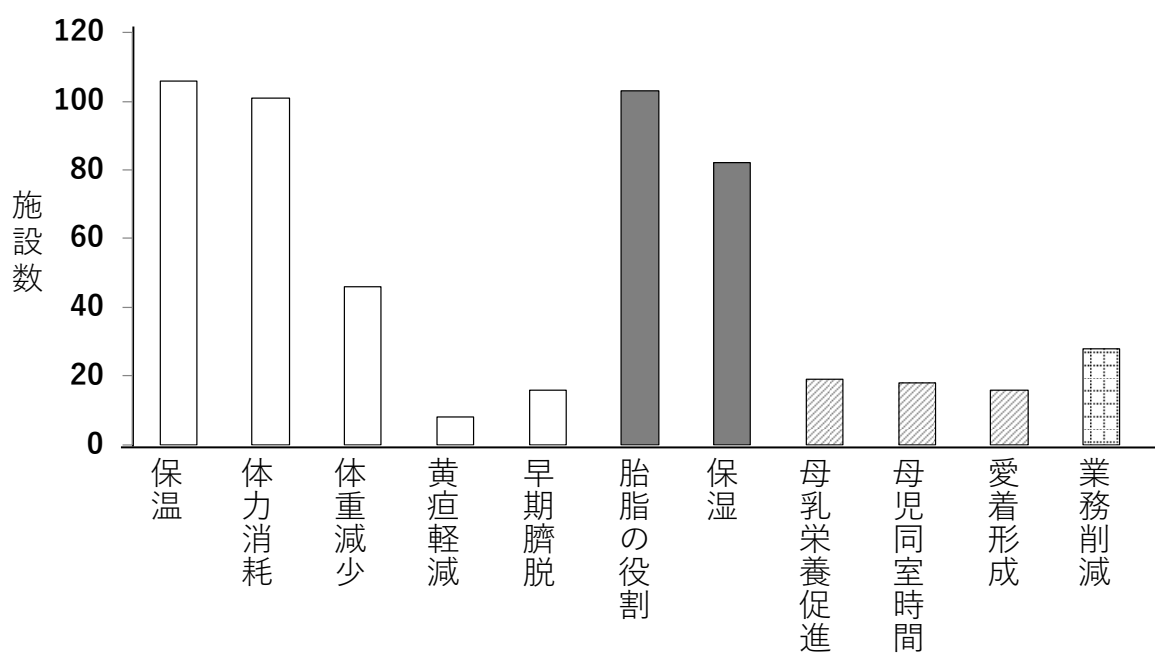


図 1. ドライテクニック導入時に期待する効果

n=326(複数回答あり)

表 6. 今後の保清方法変更予定とその理由

n=314						
		度数	%	理由	度数	%
あり	22	6.4	DTの利点	10	45.5	
			適応過程を重視	7	31.8	
			皮膚の保護作用	2	9.1	
			その他	3	13.6	
変更 予定 なし	292	93.6	現行の方法でトラブルがない	162	55.5	
			エビデンスが曖昧	57	19.5	
			個別ケアを重視	10	3.4	
			医師・病院の方針	10	3.4	
			感染予防	8	2.7	
			その他	45	15.5	

第 2 章

新生児皮膚トラブルの客観的評価指標としての
スキنبロットティング法による炎症性サイトカイン検出

1. 緒言

皮膚バリア機能は、抗菌性バリアと透過性バリア、さらに免疫性バリアが相互に関連し、生体防御機能を果たしている。この過程で、皮膚構成細胞はサイトカイン・ケモカイン、抗菌ペプチドなど、様々な生体活性物質を産生し、恒常性を維持する生体反応が進行し、その破綻はアレルギー性疾患の発症、進展に大きな影響を与えられている（片山 2012）。近年の研究で、食物アレルギーやアトピー性皮膚炎などの数々のアレルギーの発症リスクの上昇に、皮膚トラブルや皮膚バリア機能の低下した部位からのアレルゲン曝露（経皮感作）が関連していることが報告されている（Horimukai et al 2014, Simpson et al 2014）。しかし新生児期は、羊水中で浸軟していた角質が乾燥して成熟するまでに出生後 2~3 日を要する（Evans and Rutter 1986）ため、新生児の透過性バリア機能は、構造と機能ともに未熟な状態である。これらのことから、将来的なアレルギー性疾患の発症やアレルギーマーチを予防するためには、早期新生児期から皮膚バリア機能を正しく評価し、その低下を早期発見して経皮感作を予防するケアが重要であると考えられる。しかし現在、皮膚の透過性バリア機能の代表的な評価法として用いられている経皮水分蒸散量（Trans-epidermal water loss：以下 TEWL）は、体内から角層を通じて蒸散する水分量であり、発汗の起こらない 22℃以下の恒温・恒湿・無風条件下で、皮膚部位を露出させた状態で環境馴化後、安静にして測定を行うことが必要不可欠である（梅田・磯田 2013）。したがって、至適環境下で順化ができない生後間もない新生児や保育器管理中の早産児などの場合には、皮膚バリア機能の客観的評価指標としての十分な精度は期待できない。

一方で、外的刺激が加わるとケラチノサイトから IL-1 α 、IL-6、TNF- α を産生し、それらが natural killer 細胞の活性化や抗原提示などの免疫応答に関与していることが報告されている（Luger et al 1985, Kupper et al 1986）。これらを測定することで免疫応答に関する多くの情報を得ることができるが、侵襲を伴う皮膚細胞の採取が必要であるため、未熟な新生児の皮膚では行われてこなかった。しかし近年、新たな皮膚バリア機能の評価法としてスキنبロッキング法が提唱されている。スキنبロッキング法は、極性を有するニトロセルロースメンブレンを皮膚表面に付着させるこ

とによって、皮膚組織間液の可溶性成分を抽出する技術で、抽出した成分の定性的・定量的評価によって、非侵襲的に皮膚の状態を評価することができる (Minematsu et al 2014)。Tamai らは、マウスおよび成人を対象に、組織間液中濃度が比較的安定したアルブミンをスキンプロットティング法で検出し、その検出強度が皮膚バリア機能を反映することを報告した (Tamai et al 2017)。また、炎症性サイトカインのひとつである TNF- α のスキンプロットティングによる測定は、肥満者の皮膚の不顕性炎症を同定できることも報告されている (Ogai et al 2016)。新生児皮膚においても、スキンプロットティング法で皮膚バリア機能低下や皮膚刺激等により皮膚内部に生じる炎症性サイトカインの測定が可能になれば、環境に左右されない非侵襲的評価指標として用いることができる。しかし、これまでに新生児においてこの方法を適応した研究はなく、既知集団における妥当性は明らかにされていない。

そこで本研究では、新生児の「無疹部」と「皮疹部」において、TEWL の測定とスキンプロットティング法を用いた炎症性サイトカインの検出を試み、新生児の皮膚トラブルの客観的指標となり得るか検討するとともに、新生児の皮膚トラブルの評価法の確立を試みた。

2. 方法

2.1 研究対象と倫理的配慮

本研究の対象は正期産 (37~42 週未満) で出生し、日齢 5 までの間に顕在する皮膚トラブルを有した早期新生児 7 名 (男児 5 人、女児 2 人) であった。対象は、同じエリアに入院中で日齢 1 から毎日 1 回沐浴がおこなわれた。出生後測定日まで保湿剤は使用しなかった。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得て実施した (承認番号: 1058)。全ての対象児の保護者から書面による同意を得た。

2.2 測定環境および測定方法

今回、新生児皮膚評価尺度 (NSCS) (Neonatal Skin Care Third Edition 2013) を用いて、日齢 4 もしくは日齢 5 の児の皮膚状態を評価した。顕著な皮膚トラブルのある皮疹部 (NSCS で 5 点以上) と、その近傍の無疹部 (対照: NSCS で 3~4 点) の 2 箇所を測定部位とし、TEWL の測定とスキンプロッキングを行った。TEWL の測定には、VapoMeter (Delfin Technologies, Kuopio, Finland) を用い、測定部位につき 3 回ずつ繰り返し測定し平均値をデータとして使用した。なお、測定環境は、室温 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 40~60% の新生児室内で、直射日光や空調の影響を受けない場所を選定し、この測定環境で 30 分以上順化させた後、安静時 (state1~2) に測定を行った。

皮膚の炎症性サイトカイン (IL-1 α , IL-6, TNF- α) 検出のためのスキンプロッキング手法は、先行研究 (Minematsu et al 2014) を参考にした。まず一滴の生理食塩水で予め湿らせた 1cm \times 1cm のニトロセルロースメンブレン (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) を、各測定部位に 10 分間貼付した。続いて、メンブレンを回収し、分析まで 4 $^{\circ}\text{C}$ で保存した。メンブレン上のタンパク質の免疫染色は SNAPid2.0 (Merck Millipore, Billerica, MA, USA) を用いて行った。収集後のメンブレンを 10 分間ブロッキング剤 (Blocking One; Nacalai Tesque, Kyoto, Japan) で処理した。アルブミンは、ALP 標識と結合した一次抗体 (抗アルブミン抗体: A114AN; American Qualex, San Clemente, USA: 希釈 1:50) と 10 分間反応させた。IL-1 α 、IL-6 および TNF- α は、一次抗体 (抗 IL-1 α 抗体: AF-200-NA; R&D systems, Minneapolis, MN, USA: 希釈 1:100、抗 IL-6 抗体: 12153; Cell signaling technology, Danvers, MA, USA: 希釈 1:900、もしくは抗 TNF- α 抗体: sc-1350; Santa cruz biotechnology, Rocky Hill, NJ, USA: 希釈 1:250) と 10 分間反応させ、ALP 標識 (705-055-147; Jackson immune Research, West Grove, PA, USA) もしくは HRP 標識 (711-035-152; Jackson immune Research, West Grove, PA, USA) の二次抗体と結合させた。その後、ALP 基質 (Chemiluminescent AP Substrate; BioFX Laboratories, Owings Mills, MD, USA) もしくは HRP 基質 (Luminata Forte; Merck Millipore, Darmstadt, Germany) を添加し、高感度化学発光撮影装置 ChemiDoc XRS+ (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California, USA) を用いて、chemi Hi Sensitivity の設定条件で化学発光強度を測定した。画像解

析は ImageJ 1.50i (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) を用いてタンパク発現の定量化を行い、平均輝度からバックグラウンドの値を引いたものを検出強度とした (Minematsu et al 2014)。アルブミンと炎症性サイトカイン (IL-1 α 、IL-6、TNF- α) の標準物質は、Recombinant Human Albumin (Wako, Osaka, Japan)、Recombinant Human IL-1 α (Shenandoah Biotechnology, Warwick, PA, USA)、Recombinant Human IL-6 (Pepro Tech, Rocky Hill, NJ, USA)、Recombinant Human TNF- α (Pepro Tech, Rocky Hill, NJ, USA) を使用し、アルブミンは 100 μ g/ml と 1mg/ml、IL-1 α と IL-6 は 1 μ g/ml と 10 μ g/ml、TNF- α は 5 μ g/ml と 50 μ g/ml の 2 つの濃度に調整した溶液を用いた。調整した溶液は、10 μ l ずつ 1cm \times 1cm のニトロセルロースメンブレンに添加した後免疫染色を行い、発現強度からスタンダード曲線を求め、それぞれのタンパク検出濃度を算出した。

2.3 統計分析

全ての項目を単純集計し、TEWL 値とスキنبロットティングによるアルブミンならびに炎症性サイトカイン (IL-1 α 、IL-6、TNF- α) の検出量は、同一対象児の無疹部と皮疹部を対応のある t 検定 (Student's t-test)、また性別やアレルギーの遺伝的素因の有無を Mann-Whitney の U 検定を行った。さらに、皮疹部と無疹部で有意な差があった場合、その変数で ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線を作成し、AUC (Area Under the Curve) を計算し、また感度+特異度が最大となるカットオフ値 (正常値の境界値) を求めた。分析には、統計解析ソフト SPSS (SPSS Statistics ver23.0, IBM, USA) と R version 3.5.0 の ROCR パッケージを用いた (Tobias et al 2005, R Core Team 2018)。有意水準はすべて 5%とした。

3. 結果

3.1 対象の概要

本調査における 7 名の対象児の属性と皮膚異常部位と NSCS による皮膚

状態の評価を表 1 に示す。皮膚異常は、皮疹やかぶれ、出血を伴わない掻破痕や亀裂などで、発生部位は額、首、胸、四肢、臀部など様々であった。対象児の出生週数は平均（範囲）39 週（37～40 週）、出生時体重は平均（範囲）2,947g（2,700～3,300g）で、すべての対象児が週数相当の成長がみられる AFD 児 (appropriate for dates) であった。両親のどちらかあるいは両方がアトピー性皮膚炎の遺伝的素因を有するものは 3 名（42.8%）であった。

3.2 TEWL 値、スキンプロットティングによるアルブミンと炎症性サイトカイン検出と皮膚トラブルとの関係

図 1 は、無疹部および皮疹部における TEWL 値とアルブミン、IL-1 α 、IL-6、TNF- α 検出量を示す。TEWL 値とアルブミン値、サイトカインの IL-1 α は、無疹部よりも皮疹部で高い傾向を示すものの、無疹部と皮疹部の間に有意差はみられなかった。しかし、IL-6 と TNF- α はともに、無疹部よりも皮疹部の方が有意に高値（ $p < 0.05$, $p < 0.05$ ）を示した。性別やアトピー性皮膚炎の遺伝的素因の有無と、TEWL 値ならびに各マーカーの検出量との間には、いずれも有意な差はみられなかった。

3.3 皮膚トラブル診断値(diagnostic value)のためのカットオフ値の算出

IL-6 と TNF- α のそれぞれを用いた皮膚トラブルの診断のための ROC 曲線を図 2 に示す。どちらも AUC の値は 0.92 であった。感度+特異度が最大となるカットオフ値（正常値の境界値）は、IL-6 は 2.77 μ g であり、TNF- α は 8.15 μ g であった。このカットオフ値の場合、どちらの場合も感度と特異度は 86%と 100%であった。

4. 考察

本研究では、新生児の「無疹部」と「皮疹部」において、スキンプロットティング法を用いた炎症性サイトカインの検出とカットオフ値の算出を試み、TEWL やアルブミン値よりも炎症性サイトカインの IL-6 と TNF- α の

検出量を指標とした方が、新生児の皮膚トラブルの客観的指標となり得ることが明らかになった。

一般的に皮膚バリア機能の評価指標として用いられている TEWL とアルブミンは、その値の上昇は皮膚バリア機能の障害を反映する (Tamai et al 2017, Rabilloud et al 1988)。本研究の対象新生児においては、TEWL 値とアルブミン値ともに有意な上昇は認められなかった。その理由として、本研究の対象は日齢 1~5 の新生児であり、恒温条件下 (22℃以下) での管理ならびに測定ができず、発汗や不感蒸泄などの影響 (梅田・磯田 2013) を完全に排除できなかつたため、TEWL が正確に測れていない可能性がある。また、今回皮疹部では、トラブルが発症してからの経過時間が統一されていないため、測定時には角層の透過性バリアが修復され、皮疹部の TEWL 値が低く検出された可能性がある。さらに無疹部でも、先行研究における正常値 (3~5g/m²/h) (梅田・磯田 2013) より高値を示しており、生後間もない新生児の角層は薄く、バリア機能も未熟であるために (馬場 2013)、健康な皮膚であっても TEWL 値が高く検出されたことで、炎症によるバリア機能の低下が明確に見えないということが考えられる。さらに、角層と角層の成熟度によってその機能を変化させる細胞間結合 (タイトジャンクションバリア) がともに未熟で大型の分子に対する透過性が残ることがある (Celli et al 2012)。そのため、新生児の正常な表皮の有核上皮層に存在するアルブミンが、スキンプロットティング法において健康な皮膚からも検出された可能性がある。これらのことから、TEWL 値はバリア機能の相対的指標としては活用可能性があるが、早期新生児期における皮膚トラブルの絶対値として指標に用いるには精度に限界があると考えられた。

一方、今回用いたスキンプロットティング法により検討した炎症性サイトカインの IL-6 と TNF- α は、無疹部でほとんど検出されず、皮疹部では有意に高く検出された。これらの炎症性サイトカインは、どちらもケラチノサイトから放出される炎症性タンパクであり、IL-6 は細胞増殖に関与すること (Yoshizaki et al 1990)、また TNF- α は外部刺激や炎症の初期に誘導されバリアの修復を担うこと (Jesen et al 1999, Barland et al 2004, Liu 2007) が報告されている。したがって、これらの検出量の増加がみられた皮膚では、皮膚トラブルによる炎症反応が起きている可能性を示唆するものである。このことから、スキンプロットティング法は、新生児の経表皮経路を介

して、皮膚内の炎症性タンパクを非侵襲的に収集し、組織の炎症状態を推定することが可能であると考えられた。

さらに、IL-6 と TNF- α も検出量を指標に、新生児の皮膚トラブルの評価法を確立するために、皮膚トラブルがあるか、ないかの診断値のカットオフ値（正常値の境界値）の検討を行い、感度+特異度が最大となるカットオフ値を算出した。今回設定したカットオフ値に当てはめると、無疹部ではすべてがカットオフ値以下（特異度 100%）、皮疹部では 7 名中 6 名（感度 85.7%）がカットオフ値以上であった。これは、インフルエンザやアデノウイルスのウイルス検査キットの性能試験結果（原他 2004, 清水他 2009）と比較してもほぼ同等の感度・特異度であり、新生児皮膚トラブルの評価法として有用であることが示された。

本研究にはいくつかの限界があった。今回の対象児は全て正期産で出生し、日齢 5 までに顕著な皮膚トラブルを有していたが、対象数が少なく、トラブルの種類や部位、発症日からの日数などについては統一できなかった。IL-1 α は免疫反応の初期に発現するため、今回のように顕著な皮膚トラブルが生じた後の測定時期では、IL-1 α の上昇が確認されなかった可能性がある。また、身体の正常角層数は年齢や部位によって異なることが報告されている（Ya-Xian et al 1999）。これらの違いが、マーカーの検出量に何らかの影響を及ぼすことが考えられる。したがって、今後は解析により各身体部位ならびに、出生週数や出生後の日数など皮膚成熟度別の適正なカットオフ値の検討が必要である。また、スキンプロットティング法を用いて、皮膚トラブルの種類や発生前後の時間経過によって発現する炎症性サイトカインやその発現量がどのような変化をするのか、さらに詳細に検討し、皮膚トラブルの予防ならびに早期発見・早期治療に役立てることが必要であると考えられる。スキンプロットティング法によって早期の皮膚トラブルが検出できれば、将来的に起こり得る、皮膚を介して生じるアレルギー性疾患やアレルギーマーチの予防につながることを期待される。

5. 結語

本研究では、これまで成人でしか行われたことがなかったスキンプロッ

ティング法を新生児にはじめて適応し、皮膚の炎症性サイトカインの発現を調べた。スキنبロットティングを用いた IL-6 と TNF- α の発現は、対象新生児の無疹部より皮疹部で高く、無疹部の値は本研究で設定したカットオフ値（正常値の境界値）以下で、さらに皮疹部では 7 名中 6 名（85.7%）がカットオフ値以上であった。以上のことから、これらの炎症性サイトカイン検出は、新生児の皮膚トラブル診断指標として有用であると考えられた。

6. 引用文献

- 馬場直子 (2013). 乳幼児のスキンケア. 秋山真志(編) *Derma 210 スキンケア-乳幼児から高齢者まで-*, pp1-7. 全日本病院出版会, 東京.
- Barland CO, Zettersten E, Brown BS et al (2004). Imiquimod-induced interleukin-1 alpha stimulation improves barrier homeostasis in aged murine epidermis. *J Invest Dermatol* 122, 330-336.
- Celli A, Zhai Y, Jiang YJ et al (2012). Tight junction properties change during epidermis development. *Exp Dermatol* 21, 798-801.
- Evans NJ, Rutter N (1986). Development of the epidermis in the newborn. *Biol Neonate* 49, 74-80.
- 原三千丸, 高尾信一, 福田伸治他 (2004). A 型インフルエンザに対する 3 種類のイムノクロマト法迅速診断キットの比較検討. *感染症学雑誌* 78, 935-942.
- Horimukai K, Morita K, Narita M et al (2014). Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 134, 824-830.
- Jensen JM, Schütze S, Förl M et al (1999). Roles for tumor necrosis factor receptor p55 and sphingomyelinase in repairing the cutaneous permeability barrier. *J Clin Invest* 104, 1761-1770.
- Kupper TS, Ballard DW, Chua AO et al (1986). Human keratinocytes contain mRNA indistinguishable from monocyte interleukin 1 alpha and beta mRNA. Keratinocyte epidermal cell-derived thymocyte-activating factor is identical

- to interleukin 1. *J Exp Med* 164, 2095-2100.
- Liu YJ (2007). Thymic stromal lymphopoietin and OX40 ligand pathway in the initiation of dendritic cell-mediated allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 120, 238-244.
- Luger TA, Uchida A, Köck A, Colot M, Micksche M (1985). Human epidermal cells and squamous carcinoma cells synthesize a cytokine that augments natural killer cell activity. *J Immunol* 134, 2477-2483.
- Lund CH, Osborne JW (2004). Validity and reliability of the neonatal skin condition score. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 33, 320-327.
- Minematsu T, Horii M, Oe M et al (2014). Skin blotting : a noninvasive technique for evaluating physiological skin status. *Adv Skin Wound Care* 27, 272-279.
- Ogai K, Matsumoto M, Aoki M et al (2016). Increased level of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) on the skin of Japanese obese males : measured by quantitative skin blotting. *International Journal of Cosmetic Science* 38, 462-469.
- Rabilloud T, Asselineau D, Darmon M (1988). Presence of serum albumin in normal human epidermis : possible implications for the nutrition and physiology of stratified epithelia-presence of albumin in epidermis. *Mol Biol Rep* 13, 213-219.
- R Core Team (2019). R: A language and environment for Journal of Nursing Science and Engineering statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. 2018/4/30. [<https://www.R-project.org/>]
- 清水英明, 石丸陽子, 藤本嗣人 (2009). 白金-金コロイド免疫クロマトグラフ法を使用したアデノウイルス検査キットの有用性. *感染症学雑誌* 83, 64-65.
- Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM et al (2014). Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 134, 818-823.
- Tamai N, Minematsu T, Tsunokuni S et al (2017). Detection of albumin using skin blotting as a measure of skin barrier function. *J Nurs Sci Eng* 4, 116-120.
- Tobias S, Oliver S, Niko B et al (2005). ROCR: visualizing classifier performance in R. *Bioinformatics* 21, 3940-3941.

梅田幸嗣, 磯田憲一 (2013). 皮膚バリア機能を評価するための TEWL を測定したい. 菅原隆(編). 皮膚の測定・評価法バイブル, pp102-103. 技術情報協会, 東京.

Ya-Xian Z, Suetake T, Tagami H (1999). Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin-relationship to the anatomical location on the body, age, sex and physical parameters. Arch Dermatol Res 291, 555-559.

Yoshizaki K, Nishimoto N, Matsumoto K et al (1990). Interleukin 6 and expression of its receptor on epidermal keratinocytes. Cytokine 2, 381-387.

表 1 対象児の概要

性別	分娩様式	出生週数	出生体重 (注1)	アトピー 性皮膚炎 家族歴	皮膚所見							
					部位 (注2)	種類	NSCS (注3)	乾燥	浮腫	びらん		
A	男	経膈分娩	39週	2,700	+	無疹部	足首 (左)	—	3	1	1	1
						皮疹部	足首 (右)	亀裂	7	3	2	2
B	男	帝王切開	37週	2,800	+	無疹部	手首 (左)	—	4	2	1	1
						皮疹部	手首 (右)	亀裂	8	3	3	2
C	女	経膈分娩	39週	2,900	—	無疹部	額	—	3	1	1	1
						皮疹部	額	湿疹	6	2	2	2
D	男	経膈分娩	39週	3,200	—	無疹部	臀部 (大臀)	—	3	1	1	1
						皮疹部	臀部 (肛門周囲)	かぶれ/びらん	7	1	3	3
E	男	経膈分娩	39週	3,000	—	無疹部	胸	—	3	1	1	1
						皮疹部	胸	中毒性紅斑	6	2	2	2
F	女	経膈分娩	39週	2,900	+	無疹部	足首 (左)	—	3	1	1	1
						皮疹部	足首 (右)	亀裂	7	3	2	2
G	女	経膈分娩	39週	2,900	—	無疹部	頸部	—	4	1	2	1
						皮疹部	頸部	湿疹	8	2	3	3

注1) 研究対象者が特定できないように、下2桁は切り捨てとした。

注2) 皮疹部は、顕著な異常所見 (亀裂・湿疹・かぶれ/びらん・中毒性紅斑) があり、出血のない皮膚部位とした。

無疹部は、皮膚トラブルのある同一部位の反対側もしくは、周囲の異常所見のない部位とした。

注3) NSCSは、新生児の皮膚状態 (乾燥・浮腫・びらん) を、それぞれ1~3点とし点数化した合計。

乾燥: 1=Normal, no sign of dry skin, 2=Dry skin, visible scaling, 3=Very dry skin, cracking/fissures.

浮腫: 1=None evidence of erythema, 2=Visible erythema, <50% body surface, 3=Visible erythema, >50% body surface.

びらん: 1=None evident, 2=Small, localized areas, 3=Extensive.

3~9点で表され、点数が高いほど皮膚状態が悪いことを示す。

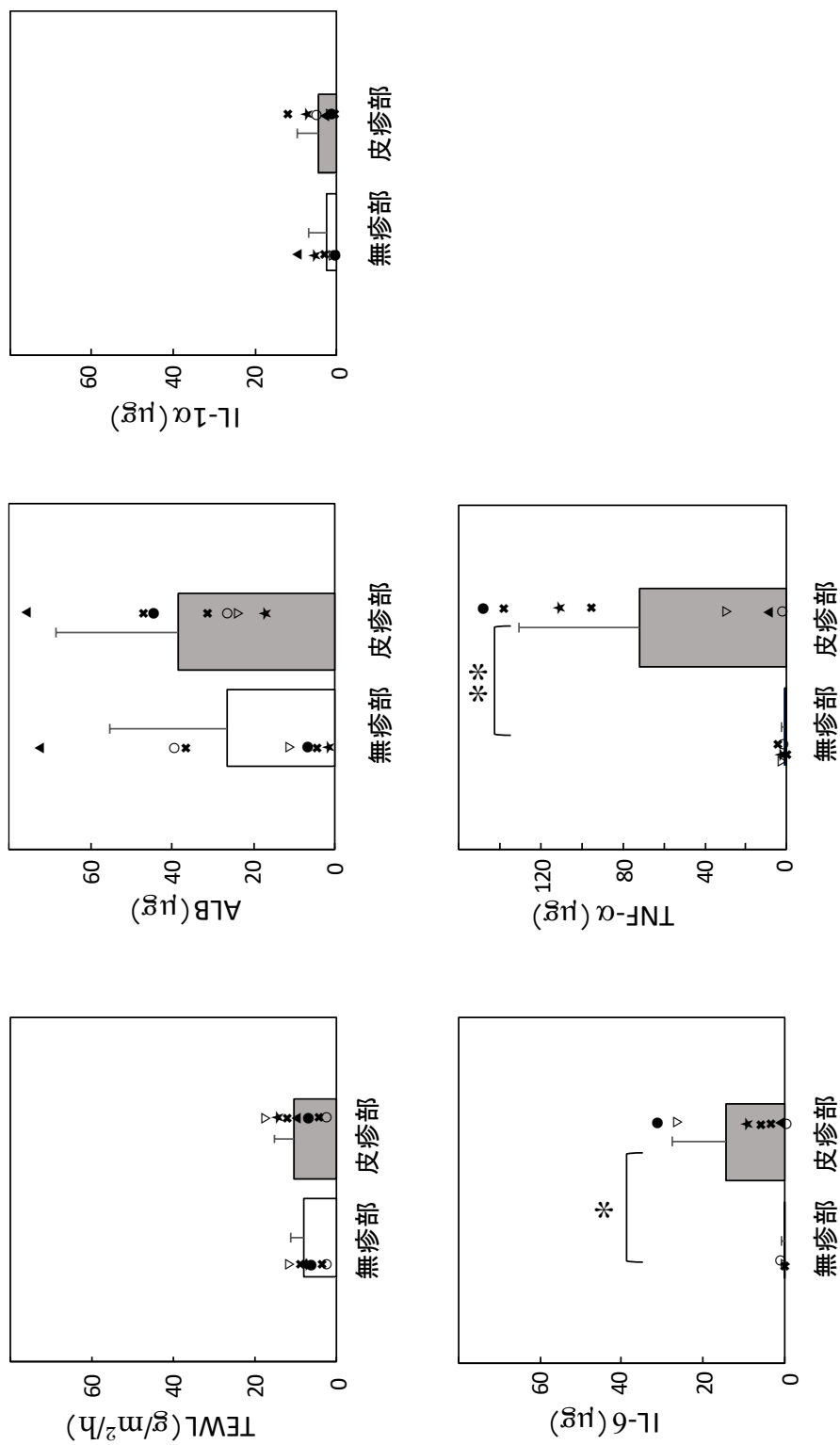


図1 TEWL 値、スキンプロテインによる炎症性サイトカイン検出とトラブルの関係

無疹部および皮疹部におけるTEWL値とタンパク(アルブミン、IL-6、TNF-α)検出量を示す。検出濃度は、メンブレンの化学発光像の平均輝度からバックグラウンドを引いた検出強度から算出した。

● : 顔部, ○ : 頸部, ★ : 胸部, ▽ : 手首, ✱ : 足首, ▲ : 臀部

エラーバーは標準偏差(SD)を示す(n = 7). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

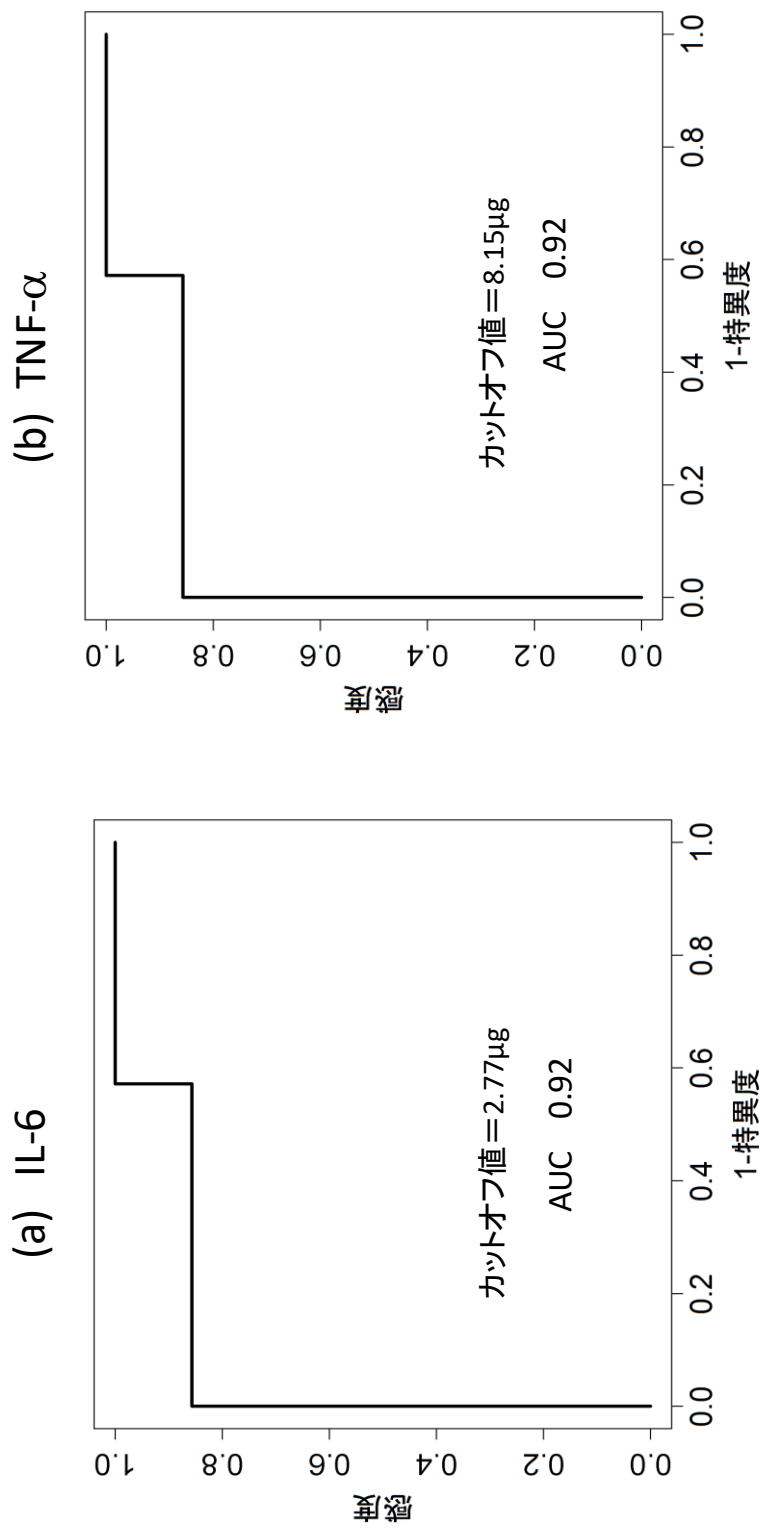


図2 皮膚トラルブル診断値のためのカットオフ値の算出

(a)はIL-6のROC曲線、(b)はTNF- α のROC曲線である。n=7
 感度は皮膚部でサイトカインが検出される割合、特異度は無疹部でサイトカインが
 検出されない割合とし、ROC曲線を作成した。
 AUC(Area Under the Curve)を計算し、感度+特異度が最大となるカットオフ値を求めた。

第3章

沐浴とドライテクニックが 早期新生児の皮膚バリア機能に与える影響

- 前向き観察研究 -

1. 緒言

皮膚はその構造と機能により、外界の様々な刺激からのバリア機能を持つ。皮膚バリア機能は、透過性バリア機能と抗菌性バリア機能、さらにそれらの破綻に対応する免疫性バリア機能とが、相互に密接に関連し生体防御機能を果たす（波多野 2014）。

早期新生児の皮膚は、大人の 1/2 の厚みしかなく細胞間脂質が不十分なうえ、皮膚角質層の角質が成熟するまでに生後 2~3 日（Evans and Rutter 1986, Kalia et al 1998）、表皮 pH が弱酸性（pH5.0）になるまでに数日を要する（Fox et al 1998, Lund et al 1999）。そのため、皮膚バリア機能の未熟な早期新生児は、異物に対して無防備な状態であり、角質層を越えて体内に侵入した抗原や細菌によって、アレルギーを引き起こしたり、細菌感染や炎症を発生させたりする危険性が示唆されている（Kelleher et al 2016, Hosoi et al 2000, Simpson et al 2014, Horimukai et al 2014）。

日本では、出生直後から新生児を湯船につける沐浴が一般的に行われてきた。なぜなら、新陳代謝が活発な新生児にとって、皮膚を清潔にする沐浴が皮膚トラブルの予防につながると考えられていたからである。しかし、洗浄時の操作や洗浄剤によって生じる物理的・化学的刺激は、角質・皮脂の除去や天然保湿因子（NMF）・細胞間脂質の溶出など、透過性バリア機能の低下（奥田・吉池 2000, Yamamoto1996）や、皮膚常在菌叢のバランスを崩し、皮膚トラブルを引き起こすリスクを上昇させる（Imogawa et al 1989）ことも指摘されている。

このようなデメリットのある沐浴に変わる方法として、ドライテクニック法（以下 DT）がある。DT とは、1978 年アメリカ小児学会によって提言された新生児のスキンケアの方針（AAP 1974）に基づき、産まれた直後、児の皮膚についての血液などの汚れのみを拭き取り、胎脂はそのまま残しておく保清方法である。この方法で、新生児の皮膚に対する操作を最小限にとどめることによって、熱喪失と皮膚損傷、何らかの悪影響を及ぼす可能性のある有害物質との接触機会を減ずることができる。また、温存される胎脂が、皮膚の保湿や抗菌性等、早期新生児期の未熟な皮膚のバリア機能を補い正常に保つ役割を果たす。2000 年以降、日本でも多くの施設で出生直後の保清のあり方が見直され、DT が導入されつつある。しかし、現在も 6 割以上の施設が日齢

1日から洗剤を使用した沐浴を連日実施している（樋口他 2013）。沐浴とドライテクニックに関する先行研究では、新生児の体温・体重・哺乳力・黄疸等の子宮外適応過程や母子相互作用に関する報告が見られるのみで、新生児の皮膚に対する有用性、有害性の両面ともに科学的根拠に乏しいため、未だどちらが優れているかの賛否が分かれている（Kelly et al 2018, Nako et al 2000, 小林他 2011, Turney et al 2019）。

そこで本研究では、早期新生児期に実施される沐浴と DT で、生じる皮膚所見や皮膚バリア機能に違いがあるのかを明らかにし、どちらの保清方法が皮膚の健全性維持につながる可能性があるのかについて考察した。

そのため、肉眼的な皮膚所見として、早期新生児期によくみられる皮膚症状（鱗屑・落屑・硬化・苔癬（真皮肥厚）・紅斑・おむつ皮膚炎）を指標とした。また、皮膚バリア機能は、透過性バリア機能の指標とされている経皮水分蒸散量（Trans-epidermal water loss : TEWL）と抗菌性バリア機能の指標である表皮 pH、さらに著者が第 2 章の先行研究において、新生児皮膚の免疫性バリア機能のバイオマーカーとして示したスキンプロテイング法による検出可能な炎症性サイトカインの TNF- α と IL-6（Higuchi et al 2019）を比較した。

2. 方法

2.1 研究デザインと対象者

本研究は前向き観察研究であり、日本の 2 つの分娩取り扱い施設で実施した。分娩予定日が 2015 年 2 月～3 月の期間に該当する正常経過をたどる妊婦に、研究目的の説明を行い、文書で同意を得た妊婦を症例登録した。この実験を行うにあたり、大分県立看護科学大学研究倫理・安全委員会の承認を得て実施した（承認番号：1058）。調査対象施設の施設長ならびに対象者に対して、依頼文書にて研究の趣旨、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、データの用途と管理および処分等の倫理的配慮について説明した。なお、途中で母子の健康状態が悪化した場合は治療を最優先に考え、調査は直ちに中止した。

2.2 保清方法

A 施設では、出生直後より温湯で血液を洗い流し、その後は日齢 1 から毎日 1 回石鹼を用いた沐浴を行った（沐浴群、以下 Bath 群）。B 施設では、出生直後から日齢 4 まで児の皮膚についての血液などの汚れのみを拭き取り、胎脂をそのまま温存する DT を行い、日齢 5 より石鹼を用いた沐浴を行った（ドライテクニック群、以下 DT 群）。

2.3 測定および評価方法

2.3.1 患者背景

母親の年齢、出産経験、出産方法と新生児の性別、出生週数、出生時体重、体型、アトピー性皮膚炎の家族歴を調べた。

2.3.2 測定環境

室温 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50\pm 10\%$ に管理された新生児室内で、直射日光や空調の影響を受けない場所を選定した。また測定は、沐浴後 2 時間を除き、児を測定環境で 30 分の順化期間を経たのちに、児が安静に過ごしている時 (Neonatal Behavioral Assessment Scale ; NBAS state1~2) (Brazelton 1995) に行った。

2.3.3 皮膚状態の評価方法

皮膚状態は、①皮膚バリア機能、②肉眼的皮膚所見ならびに③スキンプロットティング法による皮膚組織内の潜在的炎症反応について評価・比較した。測定部位は新生児の額（中央）、頬（右）、胸（中央）、腕（右前腕内側）、尻（右大臀部）の 5 か所とした。

①皮膚バリア機能の評価

透過性バリア機能指標の TEWL と抗菌性バリア機能指標の表皮 pH を日齢 0（出生直後）から日齢 5 まで毎日測定した。それぞれ測定部位毎に 3 回ずつ繰り返し測定し、その平均値を分析に用いた。TEWL 測定には、VapoMeter（Delfin Technologies, Kuopio, Finland）を用いた。TEWL の基準値は $3\sim 5\text{g}/\text{m}^2/\text{hr}$ (Zhen et al 1999) で、数値が大きいほど透過性バリア機能が低下していることを意味する。pH 測定には、スキンチェック HI98109 (Hanna

Instruments, Chiba, Japan) を用いた。表皮 pH の基準値が 5.0 前後の弱酸性であると抗菌性バリア機能が正常に働く。また、pH が 4.5 以下の酸性に傾くと皮脂過多（脂性肌）、6.5 以上に傾くと皮脂過少（乾性肌）であることを示し、そのどちらも抗菌性バリア機能が良好でないことを意味する。

②肉眼的皮膚所見の評価

早期新生児期にみられる皮膚症状の観察 6 項目（鱗屑・落屑・硬化・苔癬（真皮肥厚）・紅斑・おむつ皮膚炎）について、日齢 0（出生直後）から日齢 5 まで毎日評価し、3 段階でスコア化（0：なし、1：あり〈経過観察〉、2：あり〈要治療〉）した。皮膚状態の評価は、保清方法や対象の情報を盲検化し、共同研究者の皮膚科医師 1 名が画像診断を行った。

③スキンプロテイング法による皮膚組織内の炎症反応の評価

非侵襲的に皮膚内部の潜在的な炎症状態の評価ができるスキンプロテイング法（Minematsu et al 2014, Higuchi et al 2019）を用いて、日齢 1、3、5 の計 3 回、アルブミンと炎症性サイトカイン(IL-6, TNF- α)のタンパク発現を調べた。最初に 5 か所の測定部位の皮膚表面に生理食塩水で湿らせた 1cm \times 1cm のニトロセルロースメンブレン（Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA）を 1 枚ずつ 10 分間密着させ、タンパク成分を収集した。収集後のニトロセルロースメンブレンは、分析まで 4 $^{\circ}$ C で保存した。次に、収集したタンパク成分は SNAPiD2.0（Merck Millipore, Billerica, MA, USA）を用いて免疫染色を行った。収集後のニトロセルロースメンブレンを 10 分間ブロッキング剤（Blocking One；Nacalai Tesque, Kyoto, Japan）で処理した。ALP 標識（705-055-147；Jackson Immuno Research, West Grove, PA, USA）もしくは HRP 標識（711-035-152；Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, USA）と結合した一次抗体（抗アルブミン抗体 A114AN；American Qualex, San Clemente, CA, USA；1:50 dilution、抗 IL-6 抗体 12153；Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA；1:900 dilution、もしくは抗 TNF- α 抗体 sc-1350；Santa Cruz Biotechnology, Rocky Hill, NJ, USA；1:250 dilution）と 10 分間反応させ、ALP 基質（Chemiluminescent AP Substrate；BioFX Laboratories, Owings Mills, MD, USA）もしくは HRP 基質（Luminata Forte；Merck Millipore, Darmstadt, Germany）を添加して化学発光させ、高感度化学発光撮影装置 ChemiDoc XRS+（Bio-Rad Laboratories, Hercules, California, USA）を用いて、chemi Hi Sensitivity の設定条件で化学発光強度を測定した。画像解析は ImageJ1.50i ImageJ 1.50i（National Institutes of Health, Bethesda, MD,

USA)を用いてタンパク発現の定量化を行った。炎症性サイトカイン (IL-6、TNF- α) の標準物質は、Recombinant Human IL-6 (Pepro Tech, Rocky Hill, NJ, USA)、Recombinant Human TNF- α (Pepro Tech, Rocky Hill, NJ, USA) を使用し、IL-6 は 1 μ g/ml と 10 μ g/ml、TNF- α は 5 μ g/ml と 50 μ g/ml の 2 つの濃度に調整した溶液を用いた。調整した溶液は、10 μ l ずつ 1cm \times 1cm のニトロセルロースメンブレンに添加した後免疫染色を行い、発現強度からスタンダード曲線を求め、それぞれのタンパク検出濃度を算出した。

④定量的評価に基づく定性化

先行研究では、スキンプロットティング法によって新生児の亀裂や掻破などの顕著な異常皮膚と近隣の部位の健常皮膚とで炎症性サイトカイン発現を評価し、皮膚分析に適したサイトカインの選択とカットオフ値 (正常値の境界値) の設定の検討を行った (Higuchi et al 2019)。その結果を基に、本研究で測定する皮膚のマーカーを IL-6 と TNF- α とした。また、発現量に基づく定性化は、それぞれの ROC 曲線(AUC 0.92)から感度 + 特異度が最小となるカットオフ値を算出し、カットオフ値以上のものを「発現あり」、カットオフ値以下のものを「発現なし」とした。どちらも感度は 85.7%、特異度は 100%であった。

2.4 統計分析

Bath 群と DT 群の患者背景の違いは、t 検定と χ^2 検定を用いて評価した。Bath 群と DT 群の間で各時点の TEWL と pH の違い、皮膚症状の発現割合や炎症性サイトカインの発現率を比較し有意な差があるかを、Bonferroni 法による多重比較を用いて評価した。また、それぞれのグループにおいて、TEWL は日齢 1 とその他の時点、pH は日齢 0 とその他の時点の差についても Bonferroni 法を用いた。各比較ペアの有意性検定 (t 検定) 結果の確率値に対して、調整化された有意水準を求め判定を行った。分析には統計解析ソフト SPSS (SPSS Statistics ver.21.0, IBM, Armonk, NY, USA) と R (statistical package version 3.5.2, R Core Team, December 2018; www.r-project.org)を使用した。有意水準はすべて 5%とした。

3. 結果

3.1 対象母児の属性と測定環境

両施設の正常経過をたどる妊婦計 96 名（各 48 名）から調査協力の同意が得られた。対象者は、そのうち妊娠および分娩中に異常がなく、調査施設において正期産（37～42 週未満）で出生した新生児 85 名（Bath 群 39 名、DT 群 46 名）であった。さらに、呼吸障害や黄疸による光線療法のため NICU に入院となった 5 名を除き、全期間正常に経過した 80 名（Bath 群 36 名、DT 群 44 名）を分析対象とした（有効データ 94.1%）。図 1 は対象者の登録、除外、除外理由、分析手順の流れを示した。

表 1 に対象母児の属性と測定環境を示した。母親の年齢と児の出生時体重の平均値で Bath 群と DT 群の 2 群間に差がみられた。しかしながら、母親の年齢と児の出生時体重は、どちらの施設も、日本の平均値（母親の出産時年齢：初産 30.7 歳、経産 33.6 歳、出生時体重：3000g）（内閣府 2016）に相当した。測定環境の温度と湿度は、どちらも 2 施設間で有意差はなかった。

3.2 皮膚バリア機能（TEWL・皮膚 pH）の経時変化

TEWL（図 2）は、Bath 群も DT 群も出生直後から日齢 1 までに、全ての部位（額、頬、胸、腕、尻）で低下した。日齢 1 以降は、両群ともほぼ横ばいで経過し、日齢 4 時点までの TEWL は尻を除く 4 つの部位で Bath 群と DT 群との間に有意差はみられなかった。しかし、日齢 1 と他時点の TEWL とを比較すると、Bath 群は日齢 5 の額で有意に上昇した（ $p < 0.05$ ）。また、Bath 群と比較すると、DT 群の日齢 4 日以降の胸、日齢 4 の頬では、有意に低値（ $p < 0.05$ ）であり、Bath 群より DT 群が低値を示す傾向がみられた。特に、尻の Bath 群の TEWL は、日齢 2 以降 Bath 群より DT 群が有意に低値（ $p < 0.05$ ）で経過した。また、Bath 群の尻の TEWL はその他の部位の Bath 群に比べて高値を示した。

pH（図 3）は、すべての部位で出生直後が最も高値で、その後両群とも低下した。どちらも日齢 5 までに酸性（脂性肌：pH4.5）を示すものはいなかった。Bath 群と DT 群の比較では、ほぼすべての部位で DT 群が Bath 群よりも有意

に低値 ($p<0.05$) で経過した。出生直後と他時点の比較をすると、DT 群は、すべての部位で日齢 1 から有意に低下 ($p<0.05$) するのに対し、Bath 群では、額の日齢 3 以降、頬日齢 2 以降、胸と腕は 4 日目以降ならびに尻の日齢 2 以降で有意に低下した ($p<0.05$)。Bath 群よりも DT 群のほうが早く弱酸性へと変化した。

3.3 肉眼的皮膚所見

Bath 群と DT 群で肉眼的皮膚所見や経過に違いがあるのかを比較するために、皮膚症状を観察し、鱗屑、落屑、硬化、苔癬（真皮肥厚）、紅斑とおむつ皮膚炎の 6 項目の皮膚所見に区別した。図 4 に示すように、Bath 群と DT 群の皮膚症状は発現日や部位が異なっていた。Bath 群では頬、胸、腕の硬化の発現率が DT 群に比較して有意に高く ($p<0.05$)、額では高い傾向にあった。DT 群では額と胸の鱗屑の発現率が Bath 群に比較して有意に高く ($p<0.05$)、頬と腕は有意ではないが高い傾向にあった。また Bath 群の胸部では、皮膚の硬化から派生する苔癬（真皮肥厚）の発現率が、日齢 5 で DT 群より有意に高かった ($p<0.05$)。両群とも尻では、鱗屑・落屑・硬化・苔癬は見られなかった。紅斑の発現率は、すべての部位で Bath 群より DT 群の方が有意に高かった ($p<0.05$)。おむつ皮膚炎は、発現数自体が少ないため有意差はないが、Bath 群はそのすべてが治療を要する状態であった。

3.4 炎症性サイトカインの発現

皮膚組織内の炎症状況を客観的に評価するために、日齢 1、3、5 のアルブミン、ならびに IL-6 と TNF- α の 2 種類の炎症性サイトカインの発現を調べた。アルブミンは両群全例で検出された。各部位の IL-6 の発現率（図 5）は、Bath 群 2.7~80%、DT 群は 4.0~88.2%であった。その発現率を Bath 群と DT 群で比較すると、日齢 1、5 で Bath 群の胸は DT と比較して有意 ($p<0.05$) に高かった。その他の部位の発現率に有意な差は見られなかった。

各部位の TNF- α の発現率（図 6）は、Bath 群 47.2~100%、DT 群は 0~36.1%で、Bath 群の額、頬、胸では DT 群と比較して、日齢 1、3、5（額の日齢 5 を除く）において有意に高かった ($p<0.05$)。IL-6 と TNF- α の発現率がどちらも

有意に高かった Bath 群の胸では、日齢 4 以降の硬化と日齢 5 の苔癬（真皮肥厚）の発現率が高かった。また、TNF- α の発現と各部位の鱗屑や落屑、紅斑の発現率との関連性は認められなかった。

4. 考察

早期新生児期の皮膚の健全性維持につながる保清方法を検討するため、Bath 群と DT 群で皮膚バリア機能と皮膚所見、ならびに皮膚組織内の炎症反応を調査した。その結果、早期新生児期に行われる保清方法によって、皮膚バリア機能の成熟過程や生じる皮膚症状、ならびに炎症性サイトカイン発現に違いがあることが明らかになった。

皮膚の透過性バリア機能の指標である TEWL と、抗菌性バリア機能の指標である pH は出生直後が最も高値であり、両者はその後徐々に低下していくことから、成人と同等の表皮構造を有する正期産児であっても、出生直後の皮膚バリア機能が最も未熟な状態（透過性ならびに抗菌性バリア機能が最も低下した状態）であることを示していた。このうち TEWL は、出生直後から日齢 1 までの期間が最も変化が大きく、Bath 群と DT 群ともに著しく低下した。この現象は、角質が外界の低湿度環境にさらされると層板顆粒の分泌が増加し、角質細胞の増殖と角化の促進が起こり、透過性バリア機能を高める機序を亢進させる（Sato et al 2002）という報告と同様の機序によって、出生した後、急速に角層の成熟がみられたものと推察する。日齢 1 以降の TEWL は、ほぼ横ばいであったが、保清方法によってその程度は異なった。特に尻は日齢 1 以降、その他の部位も日齢 4 以降は Bath 群より DT 群が低値を示し、DT 群の方が透過性バリア機能はより良好な状態であると考えられた。

抗菌性バリア機能の指標として用いた pH は、常在細菌が皮脂を分解して皮膚表面を弱酸性に保つことでその機能を発揮する。常在細菌は、無菌の子宮内にいる胎児には存在しない。そのため、新生児の表皮常在菌は、出生時に母親の産道あるいは皮膚から移行・増殖し、生後 1 日目から定着がはじまる（太田 2012）。本研究結果でも、表皮 pH が Bath 群と DT 群のどちらも出生直後から経時的に低下しており、常在細菌の定着が開始して、皮膚表面の弱酸性化が進行したと考えられた。また、日齢 1 以降はすべての部位で Bath 群

よりも DT 群の方が有意に低値で経過しており、Bath 群よりも DT の方が早く弱酸性に傾くことが示唆された。これは、洗浄を行わない DT 群では、皮膚表面を覆っている胎脂とそれを分解する常在細菌の定着が妨げられず、スムーズに皮膚表面の弱酸性化が進行したためと推察される。そのため、DT 群は Bath 群よりも抗菌性バリア機能が良好に形成されていたと考えられた。

免疫性バリア機能の指標として、皮膚組織内に発現した 2 種類の炎症性サイトカインを測定した結果、部位によって発現する炎症性サイトカインの種類や発現率に差はあるが、DT 群と Bath 群のどちらの群においても発現がみられた。早期新生児期の皮膚は、透過性バリア機能や抗菌性バリア機能の獲得過程であり、その未熟性を補うために細胞の増殖に関与する IL-6 (Yoshizaki et al 1990) や外部刺激や炎症の初期に誘導されバリアの修復を担う TNF- α (Jensen et al 1999, Liu et al 2001, Barland et al 2004) が発現し、皮膚の恒常性維持機能が働いたと推察される。しかし、Bath 群の方が DT 群よりも額、頬で TNF- α の発現率は有意に高く、TNF- α と IL-6 の発現率がどちらも有意に高かった Bath 群の胸では、日齢 4 以降の硬化と日齢 5 の苔癬（真皮肥厚）の発現率が高かった。成人では角化性病変（扁平苔癬、白板症）患者で、TNF- α と IL-6 の遺伝子多型が高頻度に認められる (Xavier et al 2007) ことや、口腔内の病変患者は唾液中の TNF- α と IL-6 が健常者に比べて高い (Brailo et al 2006) ことが報告されている。2 群間で検出されたアルブミン発現（メンブレンに採取されたタンパク）に有意差はないため、Bath と DT の保清方法の違いによって皮膚症状や炎症性サイトカインの発現に違いが生じた可能性が高いと考えられた。

Bath は、洗浄操作によって起こる物理的・化学的刺激が、未熟な皮膚に繰り返し加わることで、汚れだけでなく保湿物質や細胞間脂質が溶出することが報告 (川島 2002, 岡田 2002) されている。本調査で、日齢 0 から連日沐浴を行った Bath 群は、TEWL や pH が DT 群より高く、皮膚バリア機能の低下した状態であった。そのため、尻を除く各部位では、外部刺激により皮膚組織内に、日齢 1 から TNF- α で示される炎症反応が誘導され、乾燥や慢性的な炎症が原因で生じる硬化が日齢 3 以降に観察されたものと考えられた (図 4)。

一方で DT 群は、洗浄しないことで皮膚表面に胎脂が温存される。胎脂には、 β ディフェンシンをはじめとする抗菌ペプチドが多く含まれており、自然免疫能を持つことが報告 (Tollin et al 2005, Jha et al 2015, Visscher et al 2005,

Visscher et al 2011a) されている。その他にも胎脂の成分分析や動物実験により、保湿効果 (Pickens et al 2000, Visscher et al 2005) や創傷の修復作用 (Visscher et al 2011b) 等、新生児の皮膚の未熟性を補う天然のバイオフィルムの役割がある。そのため、DT 群は透過性バリア機能と抗菌性バリア機能を良好に保ちながら、外部刺激による炎症反応 (TNF- α の発現) を最小限にとどめたと考えられる。DT 群の尻を除く各部位では、鱗屑や紅斑が多く観察されたが (図 4)、TNF- α で示す炎症反応はなかった (図 6)。鱗屑は乾燥し表皮が剥離しているように見えるが透過性バリア機能は正常に保たれており、洗浄操作が行なわれないため、増殖した角質が表層に付着した状態であると考えられた。また紅斑は、出生直後より始まる皮膚常在菌の棲みつき (colonization) に対する免疫反応であり、皮膚の成熟徴候の 1 つと捉えられている (川上 2017) ことから、早期新生児期に生じる生理的な皮膚適応現象であると考えられた。胎脂の付着がほとんどみられない腕や排泄物やおむつ交換時の拭き取り操作等による物理的・化学的刺激が 1 日に複数回加わる尻は、保清方法に関わらず、IL-6 と TNF- α 発現率が同程度 (図 5、6) であったと推察される。しかし、尻では DT 群と比べ Bath 群の方が、透過性と抗菌性ともに皮膚バリア機能は低く (図 2, 3)、そこに物理的・化学的刺激が付加されたことで治療を要するびらん (おむつ皮膚炎) (図 4) が誘導されたと推察された。また、抗菌性バリアのみが維持されていない腕の Bath 群では、日齢 2 以降に硬化が誘導されたと推察された。

近年の研究において、皮膚 pH を弱酸性 (pH5 前後) に維持することが、抗菌性バリア機能だけでなく、角質層を強化し透過性バリア機能を回復させ (Hachem et al 2010)、また、慢性アレルギー性炎症も抑制すること (Hatano et al 2009) が明らかにされていることから、表皮 pH は皮膚状態を良好に保つ中心的な因子である (波多野 2009) と考えられている。本研究では、DT のほうが Bath よりも透過性バリア機能 (TEWL) と抗菌性バリア機能 (pH) のどちらの皮膚バリア機能も良好に保つことができることを示した。

これらの結果から、DT は物理的・化学的刺激などの外的刺激を最小限にして炎症反応を抑え、また胎脂の温存と表在細菌叢の定着により、未熟な皮膚を保護しながら皮膚バリア機能の成熟を促して、生後 5 日までの新生児の皮膚の健全性を維持できる保清ケアであることが示唆された。

今回の研究の限界として、倫理的な観点から同じ施設内で児が受ける保清

ケアに不公平が生じないように、調査は異なる保清方法を行っている 2 施設で実施した。そのため、測定環境に違いが生じないように管理は慎重に行った。しかし、施設の地域、ならびに母体搬送や児の入院等により母親の出産年齢や児の出生時体重等すべての背景を統一することはできなかった。しかしながら、母親の年齢と乳児の出生時体重の平均値はいずれも正常範囲内であり、2つのグループ間の母親の年齢と乳児の出生時体重の差は、臨床的観点からはそれほど大きくないため、これらの差が結果に影響を与える可能性は低いと考えた。ただし、この調査では交絡因子に起因する可能性を完全に否定できていない。そのため、今後対象数を増やし、多変量解析による交絡因子の影響を除いた仮説検証を行う必要があると考える。また、炎症性サイトカインの発現についても IL-6 と TNF- α の 2 種類に限定しているため、部位や皮膚所見によって皮膚内部でどのように炎症性サイトカインが誘導されているかの詳細は不明である。

今後、新生児期におけるスキンケア方法の確立に向けて、バイオマーカー等による科学的エビデンスの構築と、長期的な追跡研究による保清ケアの有効性の検証を行うことが課題である。

5. 結語

本研究では、Bath と DT の 2 つの保清ケアが生後 5 日までの新生児の皮膚に与える影響について客観的評価指標を用いて比較した。その結果、DT では Bath よりも、透過性バリア機能と抗菌性バリア機能のどちらも良好に保たれ、皮膚内部の炎症反応も低く、皮膚の健全性が維持されていることが明らかになった。

これらより、早期新生児に対する保清方法は、物理的・化学的刺激などの外的刺激を最小限にし、皮膚バリア機能の成熟を促す DT が有効である可能性を示唆した。

6. 引用文献

- American Academy of Pediatrics (1974). Committee on Fetus and Newborn. Skin care of Newborns 54, 682-683.
- Barland CO, Zettersten E, Brown BS et al (2004). Imiquimod-induced interleukin-1 alpha stimulation improves barrier homeostasis in aged murine epidermis. *J Invest Dermatol* 122, 330-336.
- Brailo V, Vucićević-Boras V, Cekić-Arambasin A et al (2006). The significance of salivary interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol* 42, 370-373.
- Brazelton, TB, JK Nugent. Neonatal Behavioral Assessment Scale. Cambridge: Cambridge University Press; 1995.
- Evans NJ, Rutter N (1986). Development of the epidermis in the newborn. *Biol Neonate* 49, 74-80.
- Fox C, Nelson D, Wareham J (1998). The timing of skin acidification in very low birth weight infants. *J Perinatol* 18, 272-5.
- Hachem JP, Roelandt T, Schurer N et al (2010). Acute acidification of stratum corneum membrane domains using polyhydroxyl acids improves lipid processing and inhibits degradation of corneodesmosomes. *J Invest Dermatol* 130, 500-510.
- Hatano Y, Man MQ, Uchida Y et al (2009). Maintenance of an acidic stratum corneum prevents emergence of murine atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 129, 1824-1835.
- 波多野豊 (2013). 表皮角化細胞が担う皮膚バリア機能とその障害メカニズム. *西日本皮膚科* 75, 399-405.
- 波多野豊(2014). 皮膚バリア機能異常と炎症のクロストークの場としてのケラチノサイト. *日本皮膚科学会雑誌* 124, 321-330.
- 樋口幸, 野津昭文, 梅野貴恵他 (2013). 日本における早期新生児期の保清・スキンケアの現状と課題. *母性衛生* 58, 91-99.
- Higuchi S, Yoshida S, Minematsu T, Ichinose T (2019). Detection of inflammatory cytokines by skin blotting as an objective measure of neonatal skin problems. *The Society for Nursing Science and Engineering* 6, 33-40.

- Horimukai K, Morita K, Narita M et al (2014). Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 134, 824-830.
- Hosoi J, Hariya T, Denda M et al (2000). Regulation of the cutaneous allergic reaction by humidity. *Contact Dermatitis* 42, 81-84.
- Imogawa G, Akasaki SY, Minematsu Y et al (1989). Importance of intercellular lipids in water-retention properties of the stratum corneum: Induction and recovery study of surfactant dry skin. *Arch Dermatol Res* 281, 45-51.
- Jensen JM, Schütze S, Förl M et al (1999). Roles for tumor necrosis factor receptor p55 and sphingomyelinase in repairing the cutaneous permeability barrier. *J Clin Invest* 104, 1761-1770.
- Jha AK, Baliga S, Kumar HH et al (2015). Is There a Preventive Role for Vernix Caseosa? : An Invitro Study. *J Clin Diagn Res* 9, SC13-SC16.
- Kalia YN, Nonato LB, Lund CH et al (1998). Development of skin barrier function in premature infants. *J Invest Dermatol* 111, 320-326.
- 川上理子 (2017). 新生児の皮膚病 新生児の皮膚の特色と生理的变化、スキンケア. *Visual Dermatology*. 16, 214-221.
- 川島眞 (2002). 肌トラブルで悩む人に. pp62-65. 日本放送出版協会, 東京.
- Kelleher MM, Galvin AD, Gray C et al (2016). Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 137, 1111-1116.
- Kelly PA, Kelly, Classen KA et al (2018). Effect of Timing of the First Bath on a Healthy Newborn's Temperature. *JOGNN* 47, 608-619.
- 小林久枝, 石川有子, 熊谷香織他(2011). ドライテクニクの有用性についての検討ー新生児清潔ケアの見直しを試みてー. 日本看護学会論文集 母性看護 41, 25-28.
- Liu S, Yu Y, Zhang M et al (2001). The involvement of TNF-alpha-related apoptosis-inducing ligand in the enhanced cytotoxicity of IFN-beta-stimulated human dendritic cells to tumor cells. *J Immunol* 166, 5407-5415.
- Lund C, Kuller J, Lane A et al (1999). Neonatal skin care: The scientific basis for practice. *JOGNN* 28, 241-254.
- Minematsu T, Horii M, Oe M et al (2014). Skin blotting: a noninvasive technique for evaluating physiological skin status. *Adv Skin Wound Care* 27, 272-279.
- 内閣府 (2016). 少子化社会対策白書 .

- <https://www8.cao.go.jp/shoushi/shoushika/whitepaper/index> (最終閲覧日: 2017年12月3日)
- Nako Y, Harigaya A, Tomomasa T et al (2000). Effects of bathing immediately after birth on early neonatal adaptation and morbidity: a prospective randomized comparative study. *Pediatr Int* 42, 517-522.
- 岡田淳子 (2002). 清潔ケアのエビデンスー入浴・清拭ー. *臨床看護* 28, 1959-1970.
- 奥田峰広、吉池高志(2000). 皮膚洗浄方法の角層バリア機能に及ぼす影響について. *日本皮膚科学会雑誌* 110, 2115-2122.
- 太田敏子 (2012). 目に見えないヒト常在細菌のネットワークをのぞく. *宇宙航空環境医学* 49, 37-51.
- Pickens WL, Warner RR, Boissy YL et al (2000). Characterization of Vernix Caseosa: Water Content, Morphology, and Elemental Analysis. *J Investigative Dermatology* 115, 875-881.
- Sato J, Denda M, Chang S et al (2002). Abrupt decreases in environmental humidity induce abnormalities in permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 119, 900-904.
- Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM et al (2014). Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 134, 818-823.
- Tollin M, Bergsson G, Kai-Larsen Y et al (2005). Vernix caseosa as a multi-component defence system based on polypeptides, lipids and their interactions. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* 62, 2390-2399.
- Turney J, Lowther A, Pyka J et al (2019). Delayed Newborn First Bath and Exclusive Breastfeeding Rates. *Nurs Womens Health* 23, 31-37.
- Visscher MO, Narendran V, Pickens WL et al (2005). Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol* 25, 440-446.
- Visscher MO, Utturkar R, Pickens WL et al (2011a). Neonatal Skin Maturation Vernix Caseosa and Free Amino Acids. *Pediatric Dermatology* 28, 122-132.
- Visscher MO, Barai N, LaRuffa A et al (2011b). Epidermal barrier treatments based on vernix caseosa. *Skin Pharmacol Physiol* 24, 322-329.
- Xavier GM, de Sá AR, Guimarães AL et al (2007). Investigation of functional gene

polymorphisms interleukin-1beta, interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor in individuals with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 36, 476-481.

Yamamoto K (1996). Soap and detergents in children. *Clinics in Dermatol* 14, 81-84.

Yoshizaki K, Nishimoto N, Matsumoto K et al (1990). Interleukin 6 and expression of its receptor on epidermal keratinocytes. *Cytokine* 2, 381-387.

Zhen YX, Suetake T, Tagami H (1999). Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin-relationship to the anatomicak location on the body, age, sex and physical parameters. *Arch Dermatol Res* 291, 555-559.

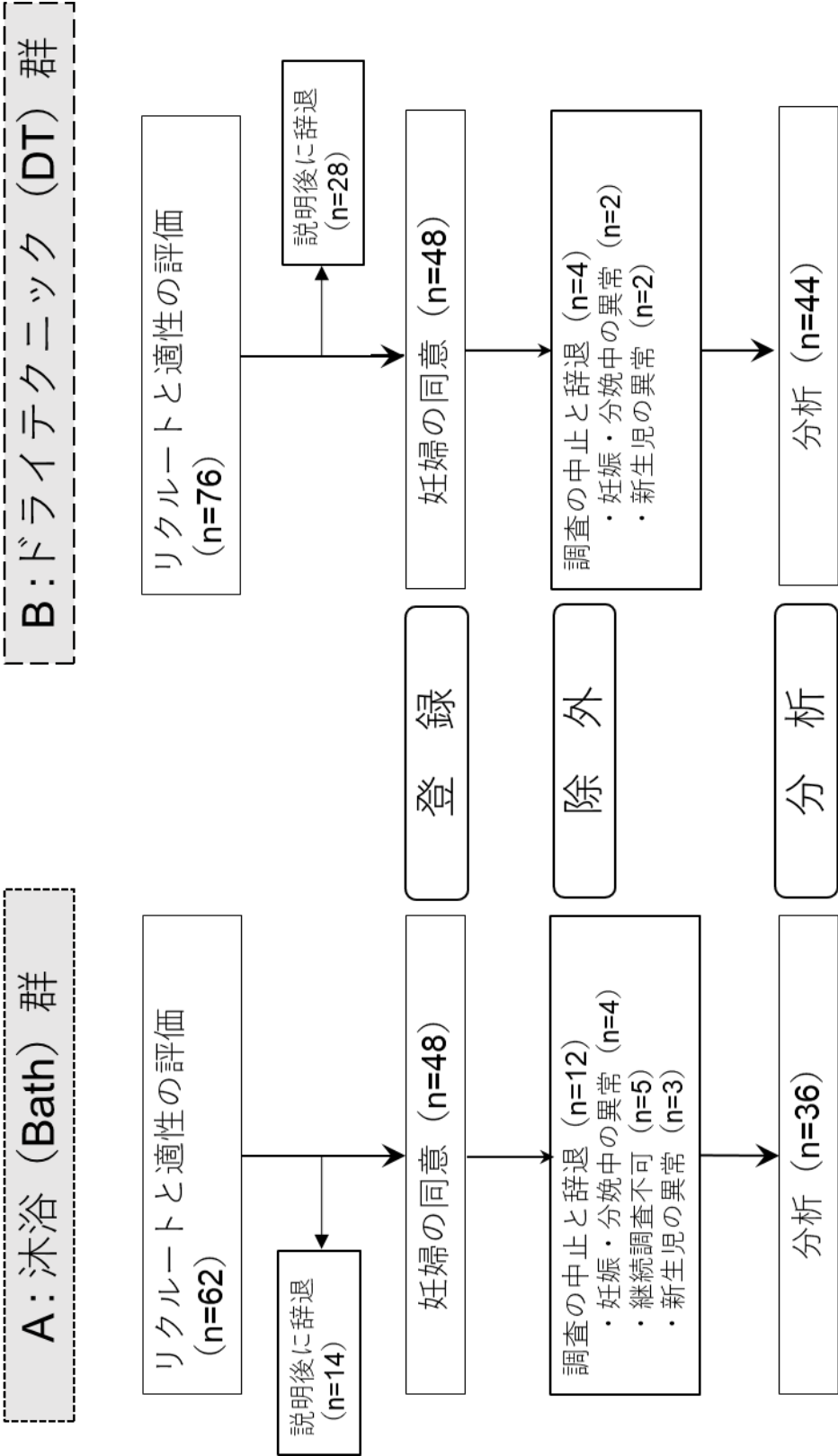


図 1. 対象者の登録、除外、除外理由、分析手順の流れ

表1. 対象母児の属性と測定環境 n=80

測定環境	沐浴群 (n=36)		DT群 (n=44)		
	Mean±SD	人数 (%)	Mean±SD	人数 (%)	
温度 (°C)	25.1 ± 0.6		25.2 ± 0.5		n.s.
湿度 (%)	53.5 ± 3.9		53.0 ± 3.5		n.s.
年齢 (歳)	31.4 ± 3.3		34.4 ± 5.5		*
母親	初産	22 (61.1)		27 (61.4)	n.s.
	経産	14 (38.9)		17 (38.6)	n.s.
	経産	30 (83.3)		36 (81.8)	n.s.
	帝王切開	6 (16.7)		8 (18.2)	n.s.
性別	男児	14 (38.9)		24 (54.5)	n.s.
	女児	22 (61.1)		20 (45.5)	n.s.
出生週数 (週)	39.8 ± 0.9		39.9 ± 1.0		n.s.
児	出生時体重 (g)	3209 ± 319		3042 ± 326	*
	LFD	1 (2.8)		2 (4.5)	n.s.
	AFD	34 (94.4)		40 (91.0)	n.s.
体型	HFD	1 (2.8)		2 (4.5)	n.s.
アトピー性皮膚炎の家族歴	あり	3 (8.3)		2 (4.5)	n.s.
	なし	33 (91.7)		42 (95.5)	n.s.

LFD: light for date infant. AFD: appropriate for dates. HFD: heavy for date.

* $p < 0.05$. n.s.:有意差なし

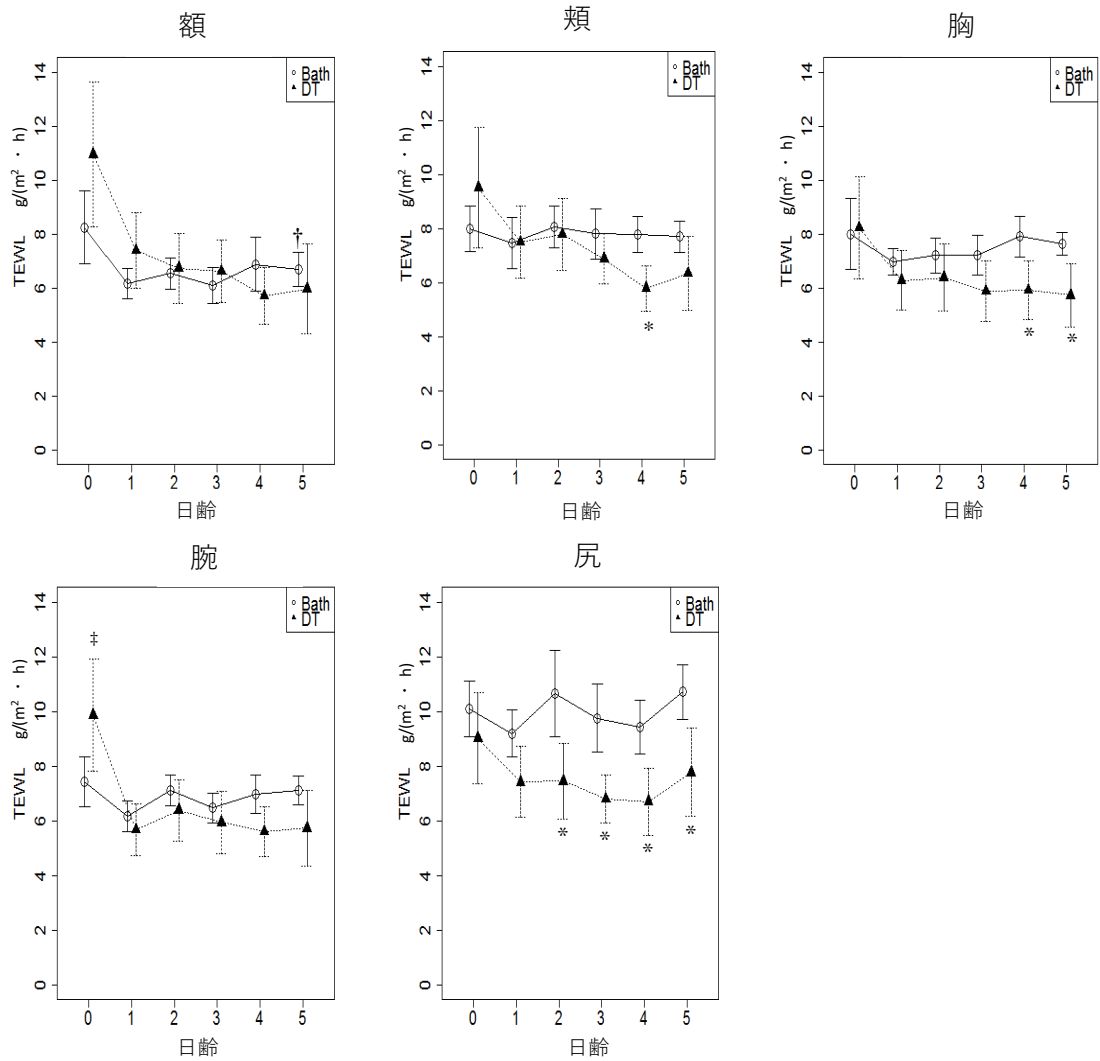


図2 TEWLの経時的変化に関する2群比較 (DTとBath)

DT群とBath群で、日齢0から日齢5に測定した5部位 (額・頬・胸・腕・尻) のTEWL値の標本平均と95%信頼区間を示す。エラーバーは標準誤差 (SE) を示す。

○ Bath群 n=36; ▲ DT群 n=44.

* $p < 0.05$ vs. Bath群; † $p < 0.05$ vs. Bath Day 1; ‡ $p < 0.05$ vs. DT Day 1.

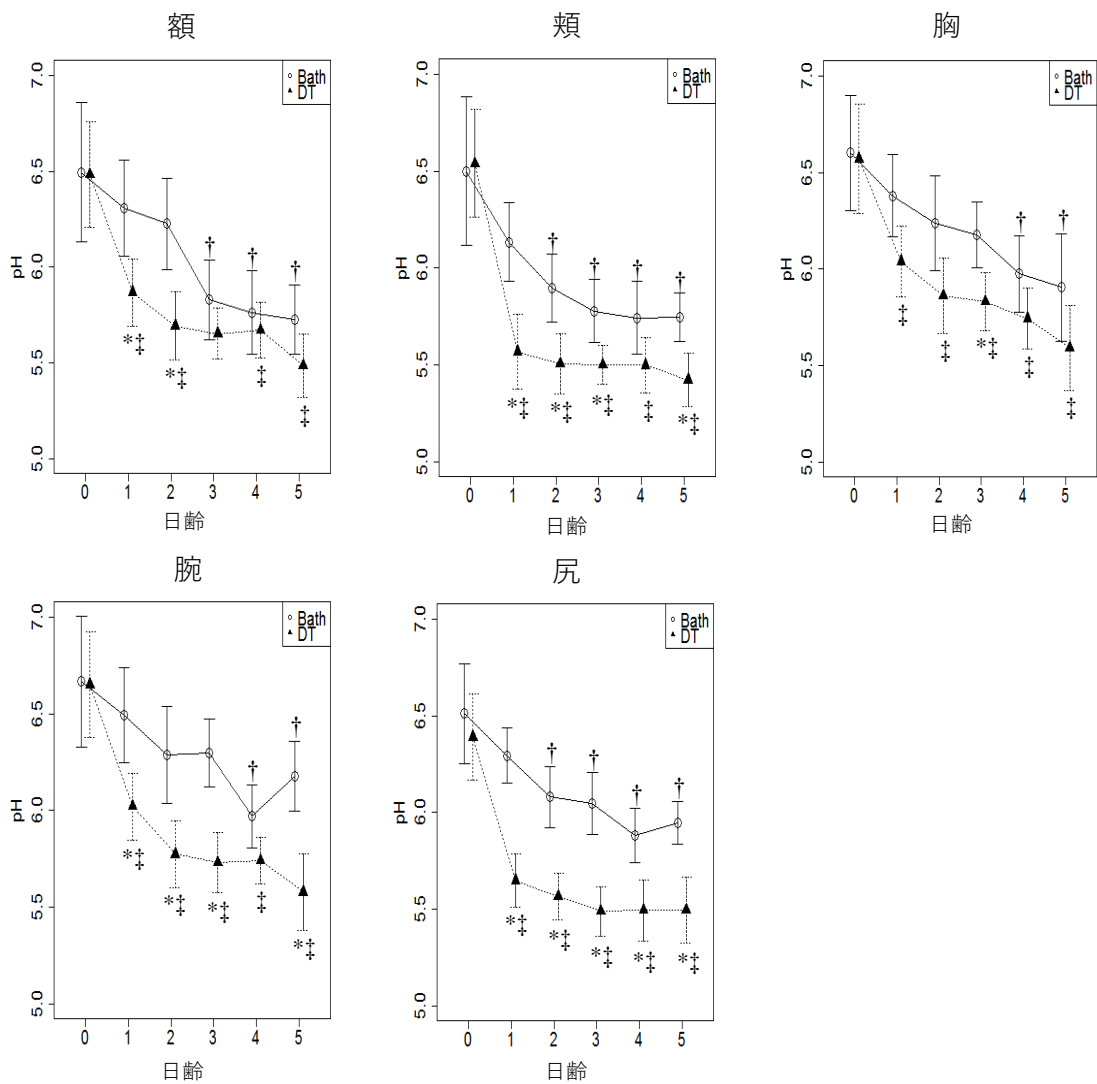


図3 皮膚pHの経時的変化に関する2群比較 (DTとBath)

DT群とBath群で、日齢0から日齢5に測定した5部位 (額・頬・胸・腕・尻) の皮膚pH値の標本平均と95%信頼区間を示す。エラーバーは標準誤差 (SE) を示す。

○ Bath group, n=36; ▲ DT group, n=44.

* $p < 0.05$ vs. Bath group; † $p < 0.05$ vs. Bath Day 0; ‡ $p < 0.05$ vs. DT Day 0.

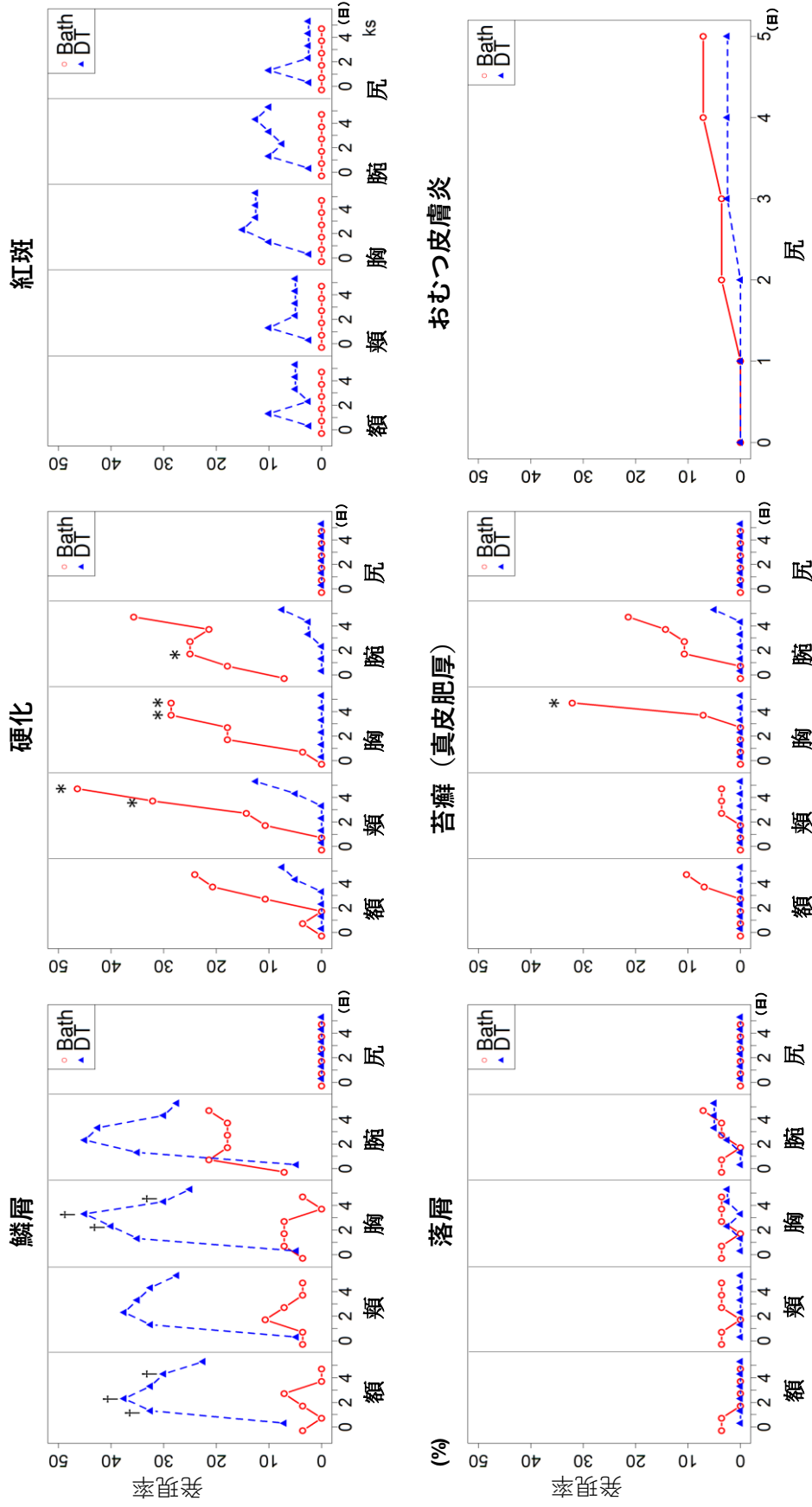


図4 肉眼的皮膚所見発現に関する2群比較

DT群とBath群で、日齢0から日齢5に各部位(額・頬・胸・腕・尻)でみられた皮膚所見の発現割合を示す。
 ○Bath群 n=36, ▲DT群 n=44, * $p < 0.05$ vs. DT群; † $p < 0.05$ vs. Bath群.

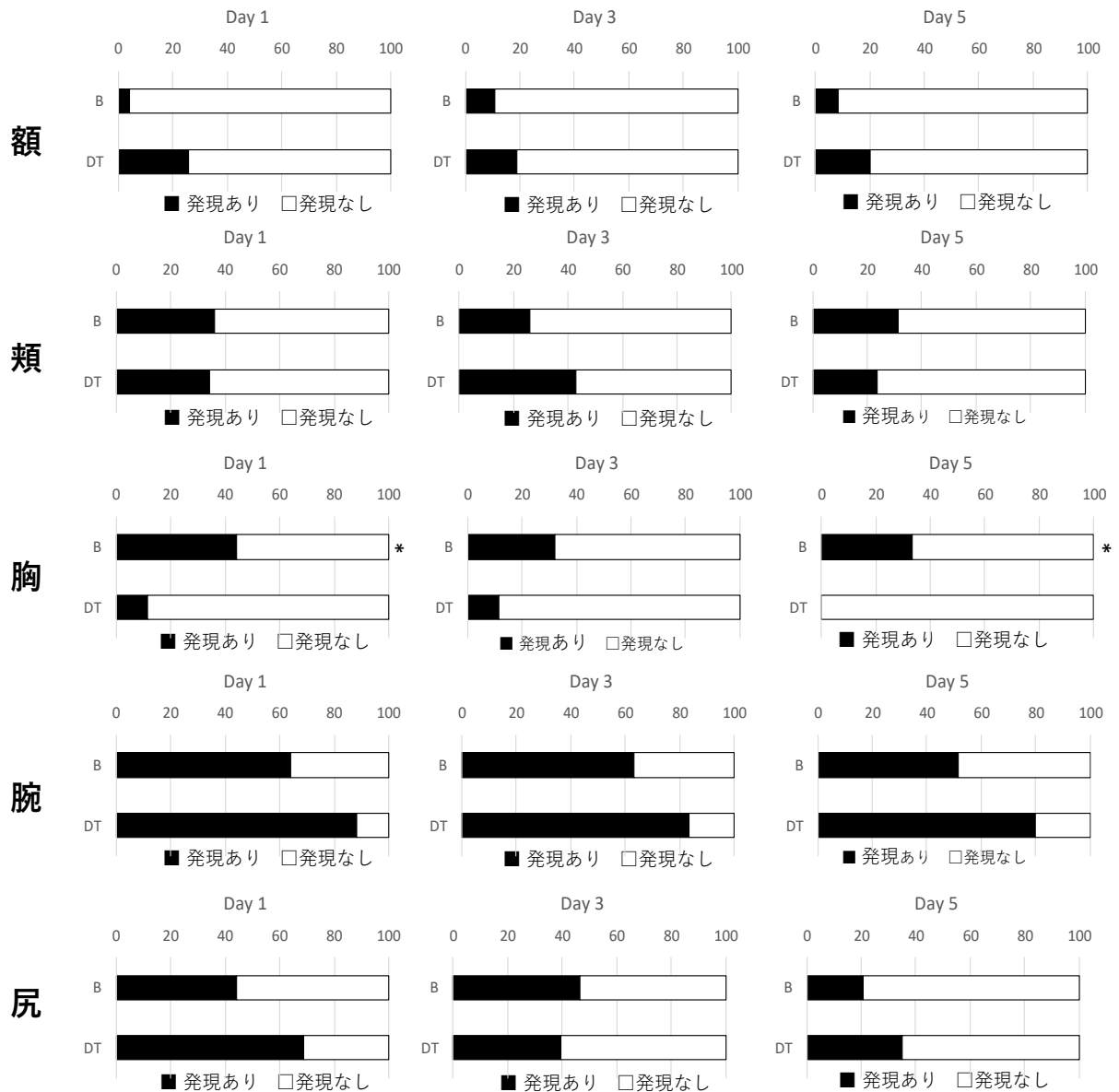


図5 IL-6の発現率に関する2群比較 (DTとBath)

DT群とBath群で、測定した5部位 (額・頬・胸・腕・尻) のDay1,3,5のIL-6発現率 (%) を示す。
 B; Bath群 n=36, DT群 n=44. * $p < 0.05$ vs. DT群.

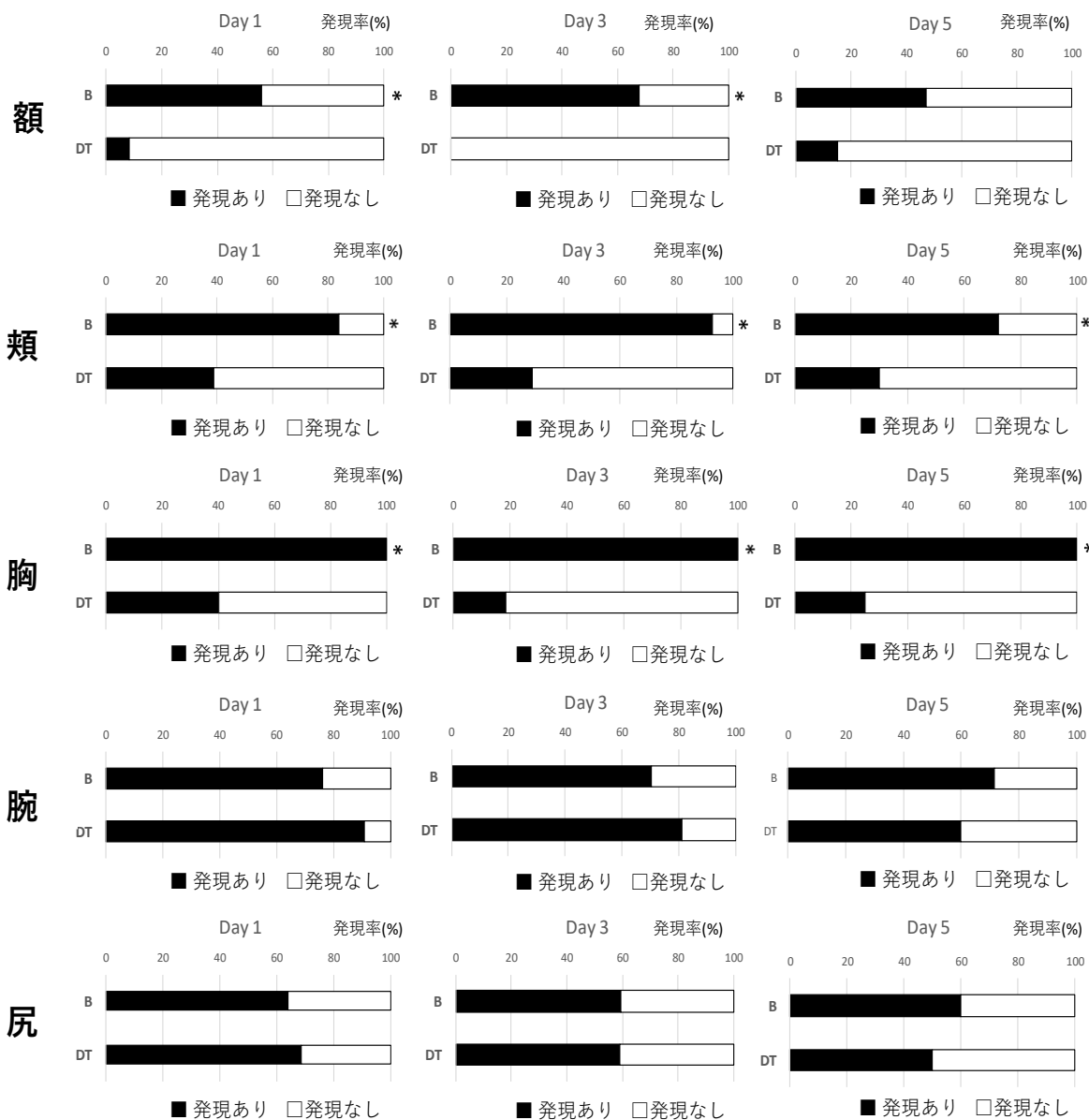


図6 TNF-αの発現率に関する2群比較 (DTとBath)

DT群とBath群で、測定した5部位 (額・頬・胸・腕・尻) のDay1,3,5TNF-αの発現率 (%) を示す。
 B; Bath群 n=36, DT群 n=44. * $p < 0.05$ vs. DT群.

第 4 章

総 括

近年、新生児期の皮膚バリア機能の低下とアレルギーの経皮感作やアレルギー性疾患の発症との関与が報告されたことで、新生児のスキンケアについて関心が高まっている。特に、生後間もない早期新生児の皮膚バリア機能は未熟であり、外部刺激の影響を受けやすいことが懸念されているが、日本で実施されている保清の実態や皮膚バリア機能を良好に保つための保清方法は明らかにされていない。また、一般的な皮膚バリア機能の客観的評価手法は測定環境に結果が左右されるため、新生児の皮膚評価に適さない場合もある。どのような環境下にある新生児でも、正確に皮膚バリア機能が評価できる科学的検証法が必要であると考えられる。

そのため、日本における出生後の保清方法の実態把握と、科学的かつ非侵襲的手法を確立して保清方法の効果を評価することが必要であると考えた。本博士論文は、皮膚健常性の維持の視点から、新生児期の保清方法に関するエビデンスの構築に寄与することを目的として行った研究である。

1. 各章の総括

第1章では、全国の893の分娩取り扱い施設を対象に自記式質問紙調査を実施し、日齢5までの早期新生児期に対して行っている保清方法の現状を明らかにした。出生直後の沐浴（産湯）の実施率は約5%であり、20年前（1990年代）には実施率が70%以上であったことと比較すると著しく減少していた。現在は、出生直後には何もしない、あるいはドライテクニックが半数以上を占め、日齢1以降に沐浴を実施する施設が多いことが分かった。出生後の保清方法を細かく分類すると85パターンと多岐にわたり、また、地域や年間分娩件数によって初沐浴までの期間に有意な差がみられた。本調査により、日本における早期新生児期の保清方法に統一的理解はなく、その選択は施設側に委ねられている実態が明らかとなった。また、保清方法選択の際の判断基準になりうる科学的検証が不十分であり、各々の施設が考える「最良の方法」を模索しながら選択せざるをえない現状であることも明らかになった。

これらのことから、早期新生児期の皮膚の健康維持のための保清方法に

ついて科学的に効果を検証し、科学的根拠に基づいた新生児期の最適な皮膚保清方法の確立が喫緊の課題であることが示された。

第2章では、測定環境に左右されない非侵襲的な新生児の皮膚バリア機能についての評価法を確立するために、新生児皮膚におけるスキンプロツティングによる炎症性サイトカイン検出を世界で初めて試み、皮膚トラブルの客観的評価指標となり得るのかを検討した。新生児の無疹部と皮疹部において、経皮水分蒸散量（Trans-epidermal water loss : TEWL）値や免疫バリア機能の指標としてのスキンプロツティング法によるアルブミンあるいは炎症性サイトカイン（IL-1 α , IL-6, TNF- α ）検出強度を比較した結果、炎症性サイトカインの IL-6 と TNF- α が、無疹部よりも皮疹部の方で有意（ $p < 0.05$ ）に高く検出された。また皮膚トラブルを検出するためのカットオフ値（正常値の限界値）は、IL-6 が 2.77 μ g、TNF- α は 8.15 μ g となった。このカットオフ値ではどちらの場合も感度と特異度は 86%と 100%であり、AUC（Area Under the Curve）は 0.92 あった。以上より、スキンプロツティングによる IL-6 と TNF- α の検出は、新生児における皮膚トラブルの客観的評価指標となり得ることが示唆された。

第3章では、第1章の結果に基づき、日本で早期新生児期に多く実施されている保清方法を2つに分け、沐浴とドライテクニクのどちらの保清方法が皮膚の健全性維持に適しているかを明らかにすることを目的とした。日齢0から日齢5までの6日間、新生児の額、頬、胸、腕、尻の5か所について、皮膚バリア機能の指標としての TEWL と抗菌性バリア機能の pH、また第2章で確立したスキンプロツティング法を用いてケラチノサイトから放出される炎症性サイトカインの TNF- α と IL-6 を測定した。さらに、皮膚の肉眼的観察を行った。TEWL と pH は、ドライテクニク群が沐浴群より日齢5まで低値で経過し、出生後の皮膚バリア機能はドライテクニク群の方が沐浴群よりも高いことが分かった。また、2種類の炎症性サイトカインの発現は部位によって差があるが、ドライテクニク群では細胞増殖に関する IL-6 の発現率が高く、沐浴群では IL-6 に加えて外部刺激や炎症の初期に誘導される TNF- α の発症率も高かった。これらのことから、ドライテクニク群では皮膚バリア機能の成熟を促し恒常性を維持

しているが、沐浴群では炎症反応が誘導され、乾燥や慢性炎症で生じる硬化が多く、多くの部位で発生することが明らかとなった。

以上の結果より、早期新生児期においては、ドライテクニックが沐浴よりも皮膚バリア機能を高め、TNF- α の誘導を抑えることによって、皮膚の健全性を維持できる保清方法である可能性が示唆された。

2. 本研究の成果と今後の課題

以上の調査研究、実験研究、前向き観察研究を通して、日本における早期新生児期の保清方法に統一見解がないこと、また、新生児皮膚における皮膚トラブルの科学的かつ非侵襲的な評価においてはスキンプロッキング法を用いて2つの炎症性サイトカインバイオマーカーの信頼性と妥当性を担保した。そしてそのスキンプロッキング技術を用いた、日齢5までの早期新生児期に実施されるドライテクニックと沐浴の保清方法による皮膚影響を比較した研究では、沐浴は炎症反応を誘導し、硬化などの皮膚トラブルを起こすが、ドライテクニックは外的刺激に対する炎症反応を抑え、また胎脂の温存により未熟な皮膚を保護しながら皮膚バリア機能の成熟を促して、新生児の皮膚の健全性を維持できる保清方法であることが示唆された。また、この研究ではスキンプロッキング法だけではなく、肉眼的皮膚所見、TEWL や pH 測定を行い、生後5日間は沐浴よりもドライテクニックの実施が望ましいと結論付けた。

近年の出生コホート研究により、生後2日目のTEWLが高値であると2歳時における食物アレルギーの発症リスクが高くなる (Kelleher et al 2016) という結果からも、早期新生児期から皮膚バリア機能を良好に維持することの重要性は明らかであり、本研究成果の臨床応用が期待される。そのためにも、今後は、今回提言した生後5日間の保清方法がその後のアトピー性皮膚炎をはじめアレルギー性疾患の発症リスクにどのような影響を及ぼすのかに関する長期的な追跡研究を行い、保清方法の有効性を検証することが課題である。

また、今回用いたスキンプロッキングの手技は、動物や成人と同様の方法で行ったが、新生児の皮膚特性を踏まえ、メンブレンの貼付時間の検

討や内部コントロールによる相対値を用いた補正などを行い、より正確な科学的評価法の確立とサイトカイン発現の反応機序の解明が必要である。

また、2017年に著者が行った調査では、育児期にある母親の多くがわが子の皮膚トラブルに不安を抱え、悩みながらスキンケアを行っているものの、母親の皮膚状態の認識と実際の児の皮膚状態は一致していないため、適切なスキンケアの実施には繋がっていない現状が明らかになっている（樋口 2017）。今後は、家庭での生活がはじまる日齢 6 以降の新生児に対しても、家族がスムーズに適切な皮膚のセルフホームケアができるように切れ目のないケアの実施が可能となるような評価基準の開発、長期的影響に関するエビデンスの構築、多角的支援体制の強化が必要であると考えます。

3. 引用文献

Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Claire Gray et al (2016). Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *Journal The Journal of allergy and clinical immunology* 137, 1111-1116.

樋口幸 (2017). 生後 1 ヶ月児の皮膚状態と母親の認識との比較研究. *母性衛生* 57, 573-580.

論文発表一覧

1. 樋口 幸, 野津 昭文, 梅野 貴恵, 安部 真紀 (2017). 日本における早期新生児期の保清・スキンケアの現状と課題. 母性衛生 58(1), 91-99.
2. Sachi Higuchi, Seiichi Yoshida, Takeo Minematsu, Takamichi Ichinose (2019). Detection of inflammatory cytokines by skin blotting as an objective measure of neonatal skin problems. *Journal of Nursing Science and Engineering*. 6, 33-40.
3. Sachi Higuchi, Seiichi Yoshida, Takeo Minematsu, Akifumi Notsu, Takamichi Ichinose. Comparison of the effects on skin barrier function and the effectiveness of bathing and dry technique in early neonates: Prospective observational study. (under review)

謝辞

本研究をすすめるにあたり、調査にご協力いただきました新生児ならびに保護者の皆様に心より感謝を申し上げます。また、調査の実施においては、快く研究協力ならびにご支援を賜りました葛飾赤十字産院 三石知左子院長、舛森とも子看護部長、堀永産婦人科医院 堀永孚郎医院長、渡邊しおり師長、大川産婦人科病院 大川欣也理事長、井上敏子師長、ならびにすべての施設のスタッフの皆様に心より御礼申し上げます。

また、非侵襲的に皮膚内部の炎症反応の測定手法であるスキンプロットイング法の開発者である東京大学大学院医学系研究科社会連携講座スキングサイエンス特任准教授 峰松健夫先生には、技術指導とともに有益なご助言を頂きました。統計的側面から適切な助言をいただきました静岡県立静岡がんセンター 野津昭文先生に深く感謝いたします。

これまで新生児皮膚に関する研究課題に取り組むことができたのは、何より主指導教員である大分県立看護科学大学生体反応学研究室教授 市瀬孝道先生の多大なご指導ご支援をいただいたお陰と心より感謝申し上げます。研究活動を通して、広い視野で対象や現象を包括的に捉え、そこから問題の本質を分析的思考により明らかにするプロセスを学ぶことができました。また、常に探究心を持って研究に取り組む先生の姿から、研究者として強い信念と責任感を持ち、いかなる状況も楽しむ柔軟な対応力の大切さを学ばせていただきました。

副指導教員の大分県立看護科学大学生体反応学研究室准教授 吉田成一先生は、私にとって灯台のような存在でした。穏やかな時は常に自分で前に進んで行けるように見守り、遭難しそうな時には道しるべとなる的確なアドバイスを頂きました。私も先生方のお姿から学んだことを糧とし、今後研究者として、教育者として研鑽してまいりたいと思います。

さらに、大分県立看護科学大学環境保健学研究室教授 甲斐倫明先生、生体科学研究室教授 濱中良志先生、保健管理学研究室教授 福田広美先生には、本研究の看護研究としての意義や価値を高めるための多くの助言をいただき、多大なご尽力とご高配を賜り感謝申し上げます。また、本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費若手 B (No.26861937)の支援を受けています。

最後になりましたが、いつも温かく見守り応援して下さった大分県立看護科学大学の教職員の皆様、助産学研究室的先生方、支えてくれた友人、両親、そしてパワーの源であった夫 健志、息子 恵斗に心より感謝します。

皆様、本当にありがとうございました。