

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川厚生病院医誌 (2010.06) 20巻1号:3～8.

当院における脳低温療法施行症例の臨床的検討

野原史勝, 石羽澤映美, 新宅茂樹, 浅井洋子, 五十嵐加弥
乃, 山本志保, 土田悦司, 小久保雅代, 梶野真弓, 高瀬雅
史, 白井 勝, 赤平百絵, 坂田 宏, 沖 潤一

当院における脳低温療法施行症例の臨床的検討

野原史勝 石羽澤映美 新宅茂樹
 浅井洋子 五十嵐加弥乃 山本志保
 土田悦司 小久保雅代 梶野真弓
 高瀬雅史 白井勝 赤平百絵
 坂田宏 沖潤一

要 旨

当院で脳低温療法導入後5年間に脳低温療法を行った10例について検討した。予後良好6例、予後不良4例で、10例中8例は重篤な有害事象なく脳低温療法を施行できた。予後による比較では Samat 分類Ⅱ度とⅢ度で差を認めた他、院外出生児、高乳酸血症遷延例で予後不良の傾向が認められた。様々な予後の症例が含まれる中等度～重度の低酸素性虚血性脳症から脳低温療法適応症例を的確に判断できる指標はまだなく、その確立は今後の重要な課題である。また院外出生仮死児のさらなる予後改善のためには、広域な医療圏をカバーする迅速な新生児搬送体制の整備や新生児蘇生法の普及も重要と思われた。

Key Words：脳低温療法、新生児仮死、低酸素性虚血性脳症、新生児搬送、新生児蘇生法

はじめに

近年、周産期医療の進歩により超低出生体重児の重篤な後遺症なき生存が十分に望めるようになったが、新生児仮死に伴う低酸素性虚血性脳症 (Hypoxic ischemic encephalopathy；以下 HIE) は未だ死亡あるいは脳性麻痺等の重篤かつ永続的な脳障害の主要な原因の一つとなっている。以前の HIE に対する治療は呼吸循環管理や代謝・電解質異常の補正、脳浮腫・痙攣発作に対する治療等の対症療法が主体であった。しかし最近では脳障害機転発生後に起こる遅発性エネルギー代謝不全に伴う脳障害 (遅発性神経細胞死) を防ぐ脳指向型治療の一つとして、脳低温療法 (brain hypothermia；以下 BHT) が注目されている。国外における大規模な多施設共同 RCT¹⁾⁻³⁾ やこれらを含めた Cochrane systematic review⁴⁾ でもその有効性が示され、本邦でも全国の NICU に普及しつつある⁵⁾⁶⁾。しかし

BHT 対象症例の選択基準、実施方法等は確立されたものではなく各施設の基準・方法に基づき行われているのが現状である⁵⁾。当院でも2003年より冷水循環式選択的頭部冷却装置 (マックエイト社メディクール MC2100TM) を導入し重度仮死児に対する BHT を行っているが、対象症例選択や管理方法の明確な基準はまだなく、2003年厚生省研究班 neonatal research network (以下 NRN) で検討された基準を参考に行っている状況である。今回、当院 NICU で導入後5年間に BHT を行った症例を再検討し、今後の検討課題について考察した。

目 的

当院 NICU で BHT を行った症例を再検討し、BHT 適応症例の選択基準及び予後改善のための検討課題について考察する。

対 象 と 方 法

対象は2003年4月から2008年3月までの5年間に当

院でBHTを行った10例（重度HIE児9例及びカンガルーケア中の心肺停止による蘇生後脳症児1例）である。症例の背景，入院時検査所見，BHT中の有害事象，予後等について診療録を後方視的に検討した。予後は脳性麻痺，てんかん，精神遅滞のいずれか1つ以上を認めた例を不良とし，予後良好群と不良群に分け各項目について比較検討した。なおBHTの適応基準，管理方法についてはNRNの方法（図1）を参考とし，主治医の判断で行った。またHIEに対する治療として全例で硫酸マグネシウム200～250mg/kg 1日1回3日間，及びグリセオール5ml/kg 1日3～4回点滴静注を併用して行った。

有意差の検定はMann-Whitney U検定，Fisherの直接確立法を用いて行い， $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

BHTを行った10例の背景，入院時症状・検査所見，BHT施行中の有害事象及び予後について表1，2に示した。検討期間5年間における当院NICUの総入院数は1267例であり，BHT適応症例の発生率は0.79%であった。予後は6例が良好，4例が不良であり死亡例は無かった。重度仮死の原因は常位胎盤早期剥離3例（1例は部分早剥），微弱陣痛・分娩停止3例であった。残る4例は原因不明で，その内1例は仮死なく出生しカンガルーケア施行中，生後約1時間に心肺停止となった症例であった。また10例中2例は妊婦健診未受診であった。出生場所は院内出生が4例（1例は当院到着直後にストレッチャー上で出生），院外出生が6例であった。10例中4例はBHT中の有害事象を認

めず，軽度の胃出血・血小板減少等を認めた4例と合わせ8例は安全にBHTを施行できた。一方で予後不良群のうち最重症の2例（症例7，8）は低血圧，遷延性肺高血圧，DIC，脳実質内出血等を認め72時間未満の復温を余儀なくされた。また症例7は復温中に脳浮腫増悪を認めた。予後による比較（表3，4）では性別・在胎週数・出生体重や小児科医立ち会いの有無，入院までの時間，BHT開始までの出生後（及び仮死後）時間，Apgar score，痙攣の有無，入院までの体温，血液ガス分析所見には差を認めなかった。出生場所については，予後不良群は全例が院外出生児で，院内出生児は全例予後良好であり，院外出生児で予後不良の傾向があった（ $p = 0.07$ ）。院外出生児のうち市外遠方で出生し搬送に長時間を要した2例（症例7，8）を除く市内開業産婦人科出生4例の入院及びBHT開始までの時間は，それぞれ平均1時間15分，平均2時間1分であり院内出生児（それぞれ平均45分，平均1時間36分）との差は無く，生後6時間以内にBHTを開始できていた。Sarnat分類は，予後良好群は全例Ⅱ度であり，またⅢ度の症例は全例予後不良で，Ⅲ度の症例は有意に予後不良であった（ $p = 0.03$ ）。乳酸値については，測定が可能な血液ガス分析装置が当院に導入されたのは2005年であり，それ以前の症例（症例1，2）では入院時乳酸値は測定できていない。また市外遠方から搬送された症例（症例7，8）は入院時にすでに長時間経過していたため評価対象外とし，検討可能な症例は6例のみであった（例数が少なく有意差の検討はできなかった）。全例で乳酸値10mmol/l以上と高値であったが，20mmol/l以上でも予後良好な例があった。また乳酸値の経時的変化（図5）の検討では，予後不良例で高値が遷延する傾向が認められた。

考 察

周産期医療の進歩により母体管理や胎児モニタリング技術が向上した現在においてもなお，新生児仮死を完全に予測，予防することは困難である。我々の検討におけるBHT適応症例発生率は，これまでの報告（1000入院当たり7.37～7.7人⁶⁾⁷⁾と同等であり，当院NICUの年間総入院数から概算すると道北医療圏で年間2例程度のBHT適応HIE児が出生していることになる。重症度の指標の一つであるSarnat分類は，Ⅱ度以上をBHT適応基準の一つとしている報告が多いが，HIE児発生状況等についての調査（対象は

1. 選択基準：以下の6項目すべてを満たす児

- 在胎35週以上，かつ出生体重2000g以上
- 5分Apgar score 6点以下，かつSarnat分類Ⅱ度以上
- 出生後の蘇生に10分以上の人工換気（マスクバギングを含む）を要する
- 入院時，児の血中lactate値が8mmol/l以上，20mmol/l未満
- 出生後6時間以内に脳低温療法を開始可能
- 保護者の同意が得られている

2. 除外・中止基準：

- 心機能が著しく障害され，昇圧剤使用後も平均血圧40mmHg以下の症例
- 臓器内出血や出血傾向の明らかな症例
- 血小板数50,000/mm³未満の症例
- PPHNの症例
- 大奇形（致死的奇形，染色体異常，骨系統疾患など），あるいは心臓，腎臓などの内臓形態異常，先天代謝異常などのある症例，胎児水腫
- 出生後6時間以内に脳低温療法を開始できない症例
- その他，担当医が対象として不適切と判断した症例

図1 BHT施行の基準（NRN HIEに対するBHTの有効性・安全性に関する研究より）

表1 BHT 施行症例の背景

症例	在胎週数	出生体重 (g)	産科合併症等	出生場所	小児科医 立ち合い	入院までの 時間	BHT 開始時間 出生後 (胎児仮死後)
1	37週1日	2354	女 部分胎盤早期剥離	院内	あり	44分	1時間00分(≥ 2時間20分)
2	38週5日	3010	男 微弱障痛	院外 (市内開業産婦人科)	なし	1時間04分	2時間50分(3時間50分)
3	38週4日	3422	女 妊健未受診, 自宅で分娩開始 骨盤位, 分娩停止	院内 ※ストレッチャー上で出生	あり	1時間05分	3時間00分(≥ 3時間40分)
4	36週0日	2900	男 早産, 原因不明	院内	あり	39分	1時間00分(1時間10分)
5	39週1日	2560	女 常位胎盤早期剥離	院内	あり	33分	1時間25分(≥ 4時間03分)
6	41週3日	3328	女 常位胎盤早期剥離	院外 (市内開業産婦人科)	あり	50分	2時間00分(3時間20分)
7	35週5日	2098	男 MD 双胎, 分娩停止 (帝王切開にて53分後に出生)	院外 (市外総合病院)	あり (他院医師)	8時間32分	9時間22分(10時間15分)
8	38週6日	2896	男 原因不明 (臍帯巻絡たすぎがけ)	院外 (市外総合病院)	あり (他院医師)	7時間14分	6時間20分(≥ 7時間10分)
9	37週5日	1978	女 妊健未受診, IUGR 分娩中胎児心拍停止	院外 (市内開業産婦人科)	なし	1時間12分	1時間30分(≥ 1時間35分)
10	38週5日	3328	男 出生時カンガルーケア中の心肺停止	院外 (市内開業産婦人科)	なし	1時間55分	2時間15分(≥ 2時間15分)

表2 BHT 施行症例の入院時症状・検査所見及び有害事象

症例	Apgar score 1分/5分	Sarnat 分類	痙攣 発作	入院時体温 (°C) (出生後 ≥38°C既往)		血液ガス分析			有害事象	予 後
				pH	Base Excess (mmol/l)	Lactate (mmol/l)				
1	1点/ 3点	Ⅱ度	(-)	36.3(-)	6.740	-25.1 (Cord)	-	なし	正常発達	
2	1点/ 1点	Ⅱ度	(-)	36.8(+)	6.906	-16.0 (Cord)	-	胃出血, NTED	正常発達	
3	0点/ 1点	Ⅱ度	(+)	34.7(-)	6.813	-22.5 (10分/v)	14.5 (生後 20分)	なし	正常発達	
4	1点/ 6点	Ⅱ度	(+)	35.8(-)	6.771	-24.3 (Cord)	13.3 (生後 20分)	なし	正常発達	
5	0点/ 3点	Ⅱ度	(+)	34.7(-)	6.843	-23.7 (Cord)	26.0 (生後 60分)	MRSA敗血症	正常発達	
6	2点/ 3点	Ⅱ度	(+)	34.3(-)	6.638	-38.4 (12分/v)	14.8 (生後 12分)	なし	正常発達	
7	0点/ 1点	Ⅲ度	(-)	37.8(+)	7.112	-19.1 (Cord)	9.6 (生後520分)	低血圧, PPHN, DIC 復温中脳浮腫増悪	CP, 気切・人工呼吸 胃瘻, てんかん	
8	1点/ 2点	Ⅲ度	(-)	36.6(+)	6.879	-20.4 (30分/v)	9.8 (生後520分)	血小板減少, DIC, 高K, 脳実質内出血	CP, 胃瘻 てんかん	
9	0点/ 2点	Ⅲ度	(+)	35.1(-)	6.579	-35.8 (14分/v)	23.0 (生後110分)	血小板減少	CP, 気切・人工呼吸 胃瘻, 膀胱瘻, てんかん	
10	9点/10点	Ⅱ度	(+)	36.8(+)	6.872	-24.3 (60分/v)	19.0 (生後190分)	胃出血	CP, 胃瘻 てんかん	

表3 予後による背景の比較と出生場所による入院（BHT開始）時間の比較

	予後良好群	予後不良群	
性別	男児2例/女児4例	男児3例/女児1例	N.S.
在胎週数	38.4±1.9週	37.9±1.4週	N.S.
出生体重	2,851±528 g	2,691±570 g	N.S.
出生場所	院内4例/院外2例	院外4例（うち市外2例）	N.S.(p=0.07)
小児科医立ち会い	あり5例/なし1例	あり2例/なし2例	N.S.
入院までの時間	平均49分	平均4時間43分	N.S.
BHT開始時間	平均1時間53分	平均4時間44分	N.S.
（仮死後の時間）	平均3時間05分	平均5時間19分	N.S.
	院内出生	院外出生（症例7.8除く）	
入院までの時間	平均45分	平均1時間15分	N.S.
BHT開始時間	平均1時間36分	平均2時間01分	N.S.

N.S.: not significant

表4 予後による症状・検査所見の比較

	予後良好群	予後不良群	
Apgar score(1分/5分)	0.8±0.8/2.8±1.8	0.3±0.6/1.7±0.6	※1, ※2
Sarnat分類 II度	6例(85.7%)	1例(14.3%)	p=0.03
III度	0例(0%)	3例(100%)	
痙攣発作	あり4例/なし2例	あり2例/なし2例	N.S.
入院時体温(℃)	35.4±1.0	36.6±1.1	N.S.
≥38℃の高体温の既往	あり1例/なし5例	あり3例/なし1例	N.S.
pH	6.785±0.092	6.861±0.218	N.S.
BaseExcess(mmol/l)	-25.0±7.3	-24.9±7.6	N.S.
lactate(mmol/l)(6例)	17.2±5.9(4例)	21.0±2.8(2例)	※1
低温期間	76.2±5.6時間	94.3±31.0時間	N.S.

N.S.: not significant

※1 症例数が少なく有意差の検討はできず

※2 症例10(予後不良例)を除く

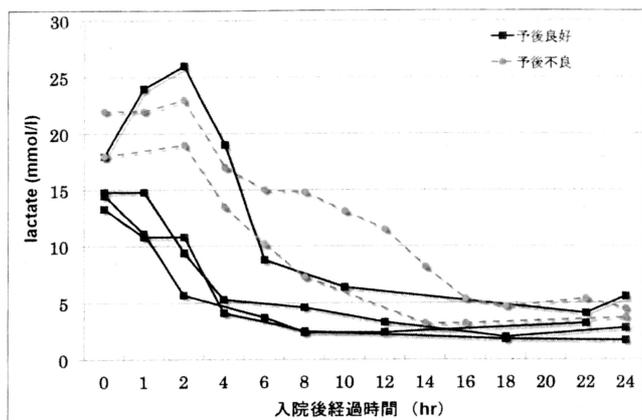


図2 乳酸値の経時的変化

表5 日本における出生場所の割合

総数	施設内			
	病院内	診療所	助産所	自宅・その他
99.8	50.9	47.9	1.0	0.2

H18. 全国 厚生労働省「人口動態統計」より

BHT 未施行例) では, Sarnat II 度の症例の60~80% は予後良好, III度は80~100%で予後不良と報告されている⁶⁻⁸⁾。これはBHT 施行例を対象とした我々の検討でもほぼ一致しており, Sarnat II 度の症例には侵襲的治療であるBHTを必要としない予後良好例も多く含まれている可能性がある。一方でSarnat III度の症例ではBHTを行っても良好な結果は得られておらず, 最重症例では重篤な有害事象のため治療を中断せざるを得ない症例もあった。これら最重症例では予後を改善できない治療の限界を超えた症例が含まれると考えられ, それぞれに対する治療適応基準の確立が必要である。また我々の経験したSarnat III度の3例は全て院外出生児であり, 特に最重症の2例は市外遠方で出生しBHT開始時に6時間以上経過していた症例であった。これらの2例の予後が特に不良であった要因として, 出生時の重症度に加え新生児搬送に長時間を要しBHTのtime windowとされる6時間を過ぎていたことが影響した可能性がある。当院NICUがカバーする医療圏(図6)は極めて広大であり, 遠方で出生しBHTのような迅速な専門的治療を要する症例の予後向上のためにはドクターヘリ等による迅速な搬送体制の整備も重要な課題である。昨年より旭川市にもドクターヘリが配備されたが, 新生児の救急搬送体制は未だ整備されておらず, 今後の改善が強く望まれ

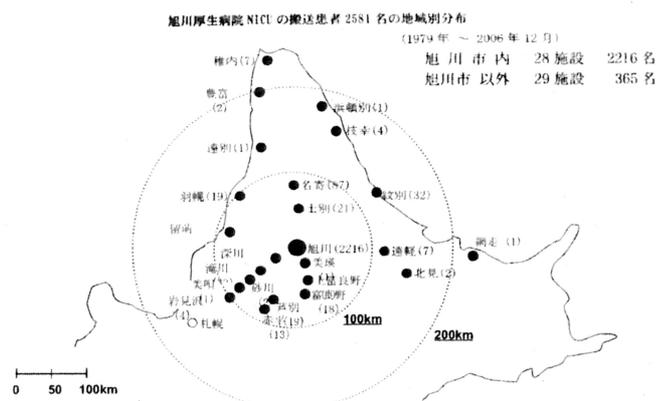


図3 当院の医療圏

る。また突発的発生が多い重度仮死児のさらなる予後改善のためには, 母胎・胎児管理の向上や適切な母体・新生児搬送の重要性もさることながら, 初期蘇生技術向上も重要であろう。米国でのNRP (neonatal resuscitation program) 導入前後の蘇生成功率向上は小児科医がいない小規模施設でより顕著であった⁹⁾と報告されており, 全分娩の約半数が小児科・新生児科医がいない産科診療所や助産所で行われている(表5)日本においては新生児蘇生法普及により同等以上に高い効果が期待できるものと思われる。このような背景のもと, 当院でも助産師・看護師や救命士等を対象に年数回の新生児蘇生法講習会を行い, その普及に努めている。

乳酸値については, 生後30分の乳酸値 $> 9 \text{ mmol/l}$ (感度84%, 特異度67%)¹⁰⁾, 生後1時間以内の乳酸値 $> 7.5 \text{ mmol/l}$ (感度94%, 特異度67%)¹¹⁾, 入院時乳酸値 $\geq 10 \text{ mmol/l}$ (感度91.3%, 特異度94.7%)¹²⁾等が予後不良の予測因子として報告されている。今回の検討では6例全例が入院時乳酸値 10 mmol/l 以上と高値であったにもかかわらず, 26 mmol/l と極めて高値であった1例を含め, 6例中4例で良好な結果が得られていたことはBHTの効果とも考えられる。しかしBHT未施行例においても, 入院時に高乳酸血症を認めても予後良好な症例も多く経験され, 入院時乳酸値での予後予測の限界と考えられる。川瀬¹³⁾や荒木ら¹⁴⁾は乳酸値の経時変化に注目し, 予後不良例では高乳酸血症が遷延し, 仮死の重症度判定や神経学的予後予測に有用であると報告している。症例数は少ないが, 我々の検討においても同様の傾向が認められ有効な予後予測因子の一つになり得ると考えられた。一方で高乳酸血症遷延例にも予後良好な例があり, 他の予後予測因子同

様、単独での評価には限界があるものと考えられた。様々な予後の症例が含まれる中等度～重度のHIE児からBHT適応症例を的確に判別する指標の確立は今後の重要な課題である。

結 語

現在の新生児仮死重症度評価には限界があり、より確かな予後予測に基づくBHT適応基準を確立することは重要な課題である。また院外出生HIE児のさらなる予後改善には、迅速な新生児搬送体制の確立やコメディカルも含めた周産期医療従事者を対象とした新生児蘇生法の普及も重要であると考えられた。

文 献

- 1) Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al : Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 365: 663-669, 2005
- 2) Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al : Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *N Engl J Med* 353: 1574-1584, 2005
- 3) Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, et al : Determinants of Outcomes After Head Cooling for Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics* 119: 912-921, 2007
- 4) Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, et al : Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD003311, 2007
- 5) 清水正樹, 鬼本博文, 常石秀市, ほか : 周産期医療水準向上のための仮死児の脳障害予防対策の検討 新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の研究. アウトカムを指

- 標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「周産期母子センターネットワーク」の構築に関する研究総合研究報告書: 86-90, 2006
- 6) 常石秀一, 大野 勉 : 新生児低酸素性虚血性脳症全国調査—脳低温療法の適応症例選択基準の確立に向けて—. *日周産期・新生児会誌* 42: 596-603, 2006
 - 7) 中村 肇, 戸苅 創, 大野 勉, ほか : 脳低温療法の臨床導入のための新生児低酸素性虚血性脳症の発生状況調査. 厚生労働省・神経疾患研究委託費「発達期の脳障害の予防・診断・治療に関する臨床研究(中村班)」平成14年度総括研究報告書: 7-11, 2003
 - 8) 高柳俊光, 土谷勝則, 青木幹弘, ほか : 新生児仮死の実態調査—脳低温療法導入の適応に関する検討—. *周産期医* 34: 1315-1318, 2004
 - 9) Patel D, Piotrowski ZH, Nelson MR, et al : Effect of a Statewide Neonatal Resuscitation Training Program on Apgar Scores Among High-Risk Neonates in Illinois. *Pediatrics* 107: 648-655, 2001
 - 10) Da Siva S, Hennebert N, Denis R et al : Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr* 89: 320-323, 2000
 - 11) Shah S, Tracy M, Smyth J : Postnatal lactate level as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinatol* 24: 16-20, 2004
 - 12) 大野 勉 : 新生児低酸素性虚血性脳症の脳低温療法. *小児科* 46: 407-418, 2005
 - 13) 川瀬泰浩 : 新生児仮死における血中乳酸値の経時的変化についての検討. *日新生児会誌* 38: 80-87, 2002
 - 14) 荒木俊介, 高橋大二郎, 松井美優, ほか : 脳低温療法導入後の新生児仮死管理における血中乳酸値の有用性. *日周産期・新生児会誌* 44: 672-677, 2008

The Clinical Investigation of Brain Hypothermia for Infant with Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Our Hospital

Fumikatsu NOHARA, Emi ISHIBAZAWA, Shigeki SHINTAKU, Hiroko ASAI, Kayano IGARASHI, Shiho YAMAMOTO, Etsushi TSUCHIDA, Masayo KOKUBO, Mayumi KAJINO, Masashi TAKASE, Masaru SHIRAI, Moe AKAHIRA, Hiroshi SAKATA, Junichi OKI

Key Words : Brain hypothermia, Birth asphyxia, Hypoxic ischemic encephalopathy, Neonatal transport, Neonatal cardiopulmonary resuscitation(NCPR)