

小児科診療 UP-to-DATE

2013年7月31日放送

新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の実際

埼玉県立小児医療センター 未熟児新生児科
部長 清水 正樹

1. はじめに

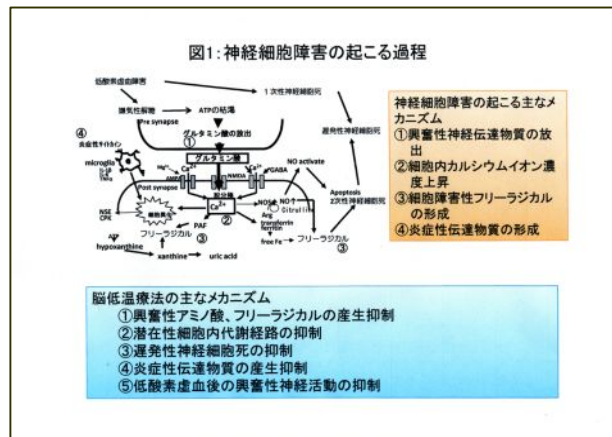
新生児仮死はその本人と家族はもちろん、周産期新生児医療に携わる者にとっても痛ましい出来事です。しかし、残念ながら新生児仮死はある一定の割合で、またそのほとんどが誰もが予期することなく発生しており、さらに重症新生児仮死に引き続きおこる新生児低酸素性虚血性脳症に至ると、重大な脳障害を残すことがあります。10年ほど前までは、この新生児低酸素性虚血性脳症に対する治療は対症療法しかなく、多くの子供たちに重大な障害が残りました。本日は話をします、新生児脳低温療法は脳を冷却することによる脳保護療法ですが、その効果は実証され、現在では広く全国の新生児医療機関で導入されるようになりました。

2. 新生児低酸素性虚血性脳症

新生児低酸素性虚血性脳症(以下 HIE とします)は、胎児期の胎児低酸素症や、重症新生児仮死、急性呼吸循環不全により、脳循環の変動が起こり、それにより引き起こされる低酸素や虚血によって脳神経細胞壊死などの脳障害を起こします。新生児仮死で出生後、脳血管の収縮や心機能不全に伴い、脳循環血液量が低下します。それに伴い、脳の温度が上昇し、38℃前後に発熱することが確認されています。次に、この脳温上昇と脳血流が改善する虚血後再還流により、さまざまな神経細胞障害メカニズムが働き、遅発性の神経細胞障害が起こります。低酸素・虚血により神経毒性を持つグルタミン酸などの興奮性アミノ酸神経伝達物質が神経細胞間隙に放出されます。グルタミン酸は、神経細胞外の Ca イオンを神経細胞内に流入させ、様々な神経細胞内の代謝過程に影響を与えます。不可逆的な神経細胞障害を引き起こし、神経細胞や細胞膜の障害を惹起させ、活性酸素(フリーラジカル)やサイトカイン産生などによる神経細胞の壊死が、数時間から数日かけて徐々に進行します。これらの神経細胞障害過程が脳神経細胞の壊死性変化を引き起こし、恒久的な脳障害を起こすことがわかりました。そして、この遅発性の神経細胞障害を防ぐことが、脳保護・脳蘇生としての新生児脳低温療法の目的であり、脳傷害機転が起こった後でも、神経学的予後の改善が期待できる革新的治療法であります。

3. 新生児脳低温療法

脳低温療法は、HIE による脳障害を予防あるいは軽減する目的で始められた治療法です。それまで HIE の治療は、呼吸循環状態の異常、低血糖、アシドーシス等の代謝面での乱れ、脳浮腫や痙攣などの症候に対して行う対症療法が中



心でした。しかし、HIEにおける脳障害が虚血-再灌流による循環障害であり、その結果発生する脳エネルギー代謝障害がその源をなすことが解明され、低酸素虚血の曝露が起きた後、つまり出生後6時間以内に脳の温度を34℃まで冷却すれば、脳神経細胞保護の可能性があるとわかりました。対症療法から、積極的な脳保護のための治療戦略として開発された治療法です。

脳低温療法の基本は、脳組織に対する低酸素虚血障害によって生じる様々な生化学反応を、冷却によって脳温を低下させることにより、抑制することで脳保護をすることにあります。具体的には、①興奮性アミノ酸、フリーラジカルの産生抑制、②潜在性細胞内代謝経路の抑制、③遅発性神経細胞死の抑制、④炎症性伝達物質の産生抑制、⑤低酸素虚血後の興奮性神経活動の抑制などが考えられています。実際には冷却に伴う全身低体温によって生じる副反応をコントロールすることが重要であり、呼吸循環管理、電解質管理、感染管理など多岐にわたる全身管理が必要となります。

1) 適応基準

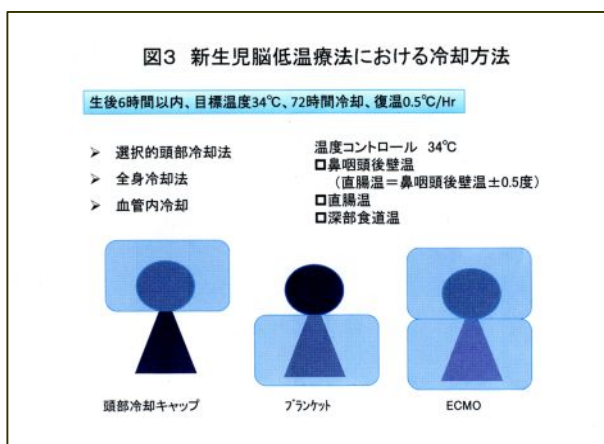
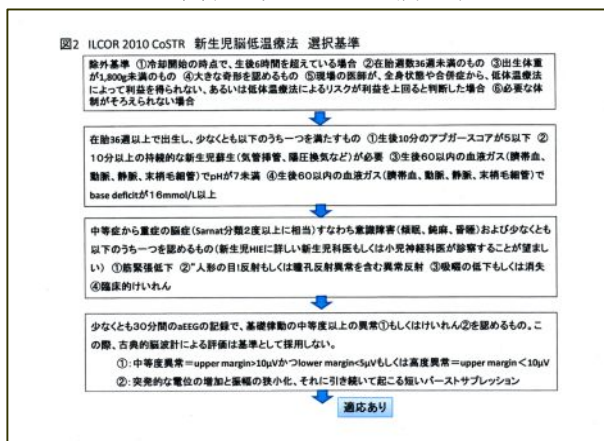
脳低温療法の適応基準は、国際蘇生法連絡委員会 ILCOR による 2010 年版新生児蘇生ガイドライン (CoSTR2010) で決められた適応基準に従うのが良いと考えられます。具体的には、新生児仮死で出生し、在胎 36 週以上、体重 1800g 以上で①生後 10 分でのアプガースコアが 5 以下、②10 分以上の持続的な新生児蘇生が必要、③生後 60 以内の血液ガスで pH が 7 未満、④生後 60 以内の血液ガスで base deficit が 16mmol/L 以上。これら 4 つの条件のうち一つを満たすものとされています。さらに、中等症から重症の低酸素性虚血性脳症症状を呈し、そして最後に、少なくとも 30 分間の連続脳波 Amplitude EEG の記録で、中等度以上の異常、もしくはけいれん波を認めるものとされています。以上の適応基準に当てはまり、除外基準に当てはまらない場合に、はじめて新生児脳低温療法の適応となります。

2) 冷却方法

脳低温療法における冷却方法には、頭部に冷却キャップをかぶせる選択的頭部冷却法、冷却ブランケットによる全身冷却法、特殊な血管内カテーテルや体外循環により直接血液を冷却する血管内冷却法があります。新生児領域では主に前 2 者が用いられていますが、ガイドラインでは冷却方法を特定しておらず、生後 6 時間以内に目標温度 34℃になるように冷却すると制定されています。冷却の際の温度コントロールの指標としては、鼻咽頭後壁温や直腸温、深部食道温が用いられます。実際の導入時は、新生児仮死で出生した場合、生後 6 時間以内に先の適応基準に合致するか判断し、低体温療法の適応を決定します。脳低温療法適応した場合、全身の合併症を含め除外基準に当てはまらないことを確認したのち、冷却パッドを装着し、目標温度 34℃に向けて冷却を開始します。新生児脳低温療法施行中は、各種モニタリングを用いながら体温管理と同時に、脳酸素代謝、脳活動、循環管理、呼吸管理、血液凝固管理、電解質管理、輸液管理、痙攣管理などを厳重に管理しながら行う必要があります。ガイドラインでは冷却期間は 72 時間とされており、冷却終了後 0.5℃/時間で 37℃の平温まで復温をします。

冷却中の脳機能モニターとして近年 NICU で用いられるようになった aEEG は治療適応基準の判定にも用いられますが、その所見から低体温療法中の脳機能改善度合いや予後推測が可能なモニターとして注目されています。aEEG をモニタリングすることで、より安全に新生児脳低温療法が施行でき、かつ安全に復温をすることができるようになりました。

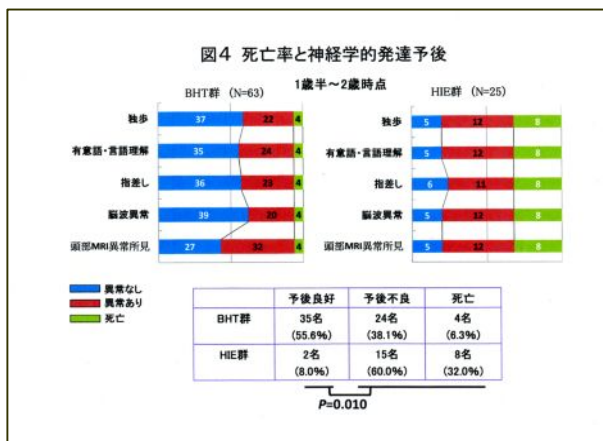
脳低温療法は脳温を 34℃にすることで脳保護をする治療法ですが、同時にその他の臓器も低温



に暴露されるため、厳重な全身仮管理が必要とされます。したがって、新生児集中治療室で、新生児の全身管理に熟練した新生児科医の指導の下に行う必要があります。

3) 効果

脳低温療法に関する大規模な比較対照試験 RCT は 4 つ行われ、HIE に対する脳低温療法の有効性が報告されました。いずれの報告も中等度から重症の HIE に対する脳低温療法により、18 カ月での死亡率の改善や重度障害の減少をもって、有効であると報告しています。わが国では倫理的な観点から同様の比較対照試験は行われませんでした。我々の施設での自験例でも脳保護効果による効果が認められました。中等症から重症の HIE に対して脳低温療法を施行した結果、導入前に比較して脳性まひ、精神運動発達遅滞の障害は減少しました。脳低温療法を行うことにより導入前に多く見られた多嚢胞性脳軟化症の症例は減少し、大脳皮質に対する脳保護効果の可能性は高いと考えられます。しかし、相対的に深部白質や基底核壊死を認める症例が増加しており、学齢期になってから高次機能障害による発達障害がある一定の割合で発生することが、わかりました。現在行われている新生児脳低温療法による脳保護効果にも、限界があることも事実であります。



4. まとめ

新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法は、受傷後 6 時間以内に脳温を 34℃に冷却することで、遅発性脳障害を軽減することができる画期的な治療法です。しかし、多臓器が障害を受けている中等症から重症新生児仮死児を冷却するため、新生児集中治療室における厳重な管理下で行われる必要があります。そして、その治療効果は絶対的なものではなく、今後さらなる研究が必要とされています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>