

# 小児科診療 UP-to-DATE

2013年9月18日放送

## 出生時に仮死の認められなかった脳性麻痺児について

東京女子医科大学 産婦人科・母子総合医療センター  
教授 松田 義雄

1862年、イギリスの整形外科医 Little は、脳性麻痺の定義を「人生の初期に大脳の非進行性病変によって生じる永続的な、しかし、変化しうる運動および、ポスチャー・姿勢の異常」としました。

わが国では、1968年の厚生省脳性麻痺研究班による定義が広く使用されています。つまり、「受胎から生後4週以内の新生児までの間に生じた、脳の非進行性病変に基づく、永続的な、しかし変化しうる運動および姿勢の異常である。その症状は満2歳までに発現する。進行性疾患や一過性運動障害、または将来正常化するであろうと思われる運動発達遅延は除外する」となっています。

残念ながら、「脳性麻痺の主因が分娩時の仮死である」とする説が100年以上にわたって信じられてきましたが、疫学的な調査結果によれば、分娩時の仮死は全体の10%前後にすぎないというのが今日における世界的な共通認識であります。わが国においても、杉本健郎先生が脳性麻痺110例を詳細に検討されておられます。その内訳は、遺伝障害あるいは脳発達障害が34%、脳血管障害46.4%、ウイルス感染6.4%、原因不明が2%となって、分娩時の仮死は全体の12%に過ぎないと報告されています。

それでは、分娩時の仮死以外の原因はどうか考えられているのでしょうか？ この分野の疫学研究として有名な Nelson 達の報告においても、脳性麻痺原因の多様性が示されています。例えば、出生前の因子としては、生活環境、遺伝子多型、胎児の形態異常、多胎、本態性高血圧や妊娠高血圧症候群、細菌感染やウイルス感染、胎児発育不全、妊娠中期以降の性器出血などが知られています。分娩中のできごととしては、分娩第2期遷延、長時間にわたる破水、分娩時の発熱、胎児心拍異常、胎便の存在、帝王切開（陣痛発来前、緊急）、胎盤梗塞、常位胎盤早期剥離などです。そして、分娩後では、蘇生時

脳病変部位の相違と成因別分類 (杉本健郎 日母医報 平成11年1月1日)

表5. 110 CP 症例の脳障害の原因

群	原因病変	症例数(%)	CPの型: 数	1分45秒以下	5分45秒以下	出生体重
1	遺伝障害・脳発達障害	37(34%)	ST:26, SH:18, SD:3, A:12, Dy:3	5	8/29	12(IUGR:9)
2	〈脳血管障害〉 小計<31(46.4%)>			<17>	<37/14>	<38>
	脳梗塞	15(13.6%)	SH:11, ST:4	2	4/11	5(IUGR:2)
	手形麻痺・PVH	22(20%)	SD:14, ST:7, SH:1	10	22/0	22
	脳出血	14(12.7%)	SH:5, ST:4, SD:4, A:1	5	11/3	10
3	ウイルス感染症	7(6.4%)	ST:5, A:1, Dy:1	0	0/7	3(IUGR:4)
4	分娩時仮死	13(12%)	ST:9, SD:3, SH:1	18	5/8	8
5	原因不明	2(2%)	SD:1, ST:1	1	0/2	0
総計	110		ST:53, SH:26, SD:25, A:5, Dy:4	26(23%)	50/80	59(IUGR:15)

PVH: periventricular hyperintensity (MRI 所見での産後高信号シグナル域)。ST: spastic tetraplegia, SD: spastic diplegia, SH: spastic hemiplegia, A: ataxia, Dy: dyskinesia, IUGR: intrauterine growth retardation, AS: Apgar Score, \*: 含む過期産児

### 発症時期による分類 (Himmelman K 2011より)

Antenatal	OR	Intrapartum	OR	Perinatal and neonatal	OR
Low socioeconomic	1.4	Induction	2.1	Apgar score <7 at 5 min	15 - 23.6
Cytokine polymorphisms	1.8	Prolonged 2nd stage	8.9	Apgar score 0-3 at 5 min	81
Apolipoprotein E	3.4	Prolonged ROM	4.9	Apgar score 4-6 at 5 min	31
Primiparity	3.4	Intrapartum pyrexia	13.1	Intubation during resuscitation	19.4
Congenital anomaly	8.2	Cord abnormality	4.1	Resuscitation at birth	4.5
Multiple gestation	1.7	Cord around the neck	2.2	Ventilation	36.7
Essential hypertension	3.0 - 10.1	Fetal malpresentation	3.0 - 4.2	HIE	25.2
Preeclampsia	1.5 - 8.5	Mecconium-stained	2.3 - 5.3 (meningitis)	Neonatal infection	4.9 - 29
Bleeding after 20 wks	6.7	Abnormal antenatal CTG	5.0 - 8.3		
CAM	3.1 - 12.5	Beat-to-beat variability	3.6		
Viral infection	1.6	Late deceleration	3.6		
FCR	2.1 - 5.1	Hypoxic event	13.9		
BW <2500g	3.4	Prelabor C/S	2.6		
Decreased FM	7.1	Emergency C/S	3.8 - 8.1		
		Placental infarction	4.5		
		Placental abruption	3.3 - 13.1		

の人工呼吸、髄膜炎、新生児敗血症と実に多くの原因が考えられているのです。

さて、脳性麻痺の原因分析と補償制度の確立を目的とした産科医療補償制度が平成 21 年 1 月より開始され、既に 5 年目の半ばが過ぎようとしています。今回、これまで原因分析委員会で脳性麻痺発症に関与すると思われる原因分析が完了し公表された 182 件に記載されている情報から、出生時には仮死を認めずに脳性麻痺となった症例の頻度とその臨床経過を明らかにすることを目的に症例の分析を行いました。

これら 182 例の内、5 分値 Apgar score あるいは臍帯動脈血液ガス pH(UApH)が測定されていた症例はそれぞれ 174 例(95.6%)と 141 例(77.5%)でありました。そして、仮死がないとされる 5 分値 Apgar score 7 以上は全体の 10%、UApH 7.2 以上は全体の 18%を占めていました。本日のトピックスである出生時に仮死がみられなかった症例、つまり 5 分値 Apgar score 7 以上でしかも UApH 7.2 以上を示したのは 10 例で、両者が測定されている症例 136 例の 7.4%でありました。これら 10 例の分娩前後での概要を紹介します。

症例 1 は、妊娠 33 週の一絨毛膜二羊膜双胎第二子。  
生後 32 日目には退院となりましたが、生後 3 ヶ月になると、後弓反張がみられました。脳性麻痺の原因としては、双胎間輸血症候群が考えられますが、発症時期の特定は困難とされました。

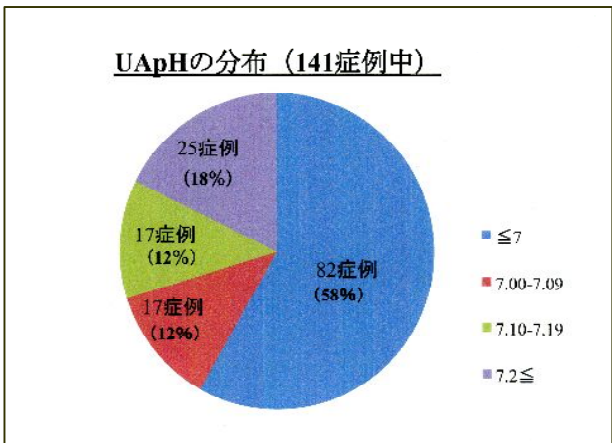
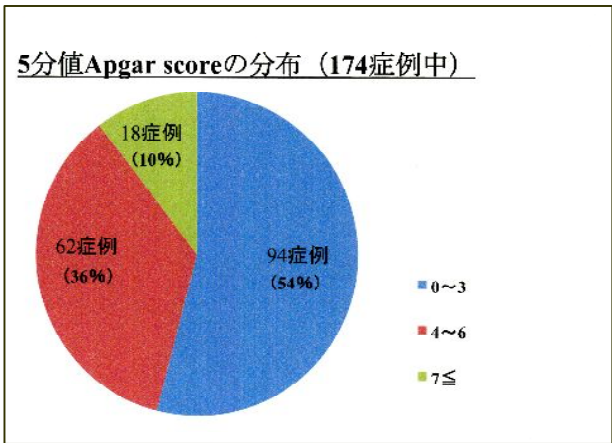
症例 2 は、妊娠 37 週の骨盤位経膈分娩で、頭部はスムーズに娩出されています。出生後啼泣が弱く、筋緊張低下、呻吟、心雑音が観察されたため、高次医療施設へ搬送され、頭蓋内出血が疑われました。

症例 3 は、妊娠 36 週の二絨毛膜二羊膜双胎第二子。  
生後 11 日、顔色不良、呼吸状態が悪化し、体温の上昇を認めたため、NICU を有する医療機関へ搬送され B 群溶血性連鎖球菌(GBS)敗血症と診断されました。

症例 4 は、妊娠 40 週で陣痛発来のため入院、約 7 時間後に経膈分娩。  
生後約 6 時間からチアノーゼと呻吟が認められ、重症感染が疑われ、血液・咽頭・鼻腔・便培養検査の結果、GBS が検出されました。

症例 5 は、妊娠 37 週、前期破水で入院。翌日に児は正常分娩。  
出生 44 分後に母児の早期接触が開始。1 時間 4 分後には末梢にチアノーゼが出現。顔色は不良で、筋緊張低下、末梢の冷感も認められたので、直ちに人工呼吸が施行されました。

症例 6 は、妊娠 38 週、前期破水で入院。翌日に児は正常分娩。



**10症例の概要, その1 (分娩まで)**

週数	分娩までの概要	羊水汚濁	胎毒発熱	分娩方法	体重
33	一絨毛膜二羊膜双胎 第1児のselective IUGR.	軽度	なし	帝王切開	2426
37	入院から約30分後に陣痛発来。下半身は娩出されたが、上半身は引っ張っても出ず、産道の字法とクリステル胎児圧出液を併用し、ファイトスプリー液を行い頭部はスムーズに娩出	なし	なし	骨盤位(経膈)	2788
36	二絨毛膜二羊膜双胎。羊水混濁、臍帯巻絡なし。	なし	なし	帝王切開	2192
40	陣痛発来のため入院。陣痛発来から約5時間50分後人工破膜。人工破膜から約40分後に子宮口全開大となり、その38分後に経膈分娩。	なし	一回	経膈分娩	3990

出生 19 分後から、児は乳首の吸啜を開始。49 分後に自発呼吸がみられずチアノーゼの状態であることが発見され、直ちに蘇生が開始されました。

症例 7 は、妊娠 39 週、陣痛発来のため入院。6 時間後の子宮口の全開大が確認され児が娩出。羊水過多あり。生後 2 日目、小児科医の診察では異常はないと判断されましたが、1 ヶ月検診で、小頭症と大泉門閉鎖と判断されました。

症性 8 は、妊娠 39 週、無痛分娩目的で入院。翌日、オキシトシンの投与と硬膜外麻酔が開始。人工破膜から約 1 時間 40 分後に児が娩出。生後 2 時間、チアノーゼ、無呼吸、徐脈もみられたため NICU へ入室となりました。

症例 9 は、妊娠 40 週、破水と陣痛開始で入院。3 日前の妊婦健診における胎児心拍数陣痛図に異常は認められませんでした。入院時の胎児心拍数陣痛図は、徐脈がなく基線も正常でしたが、一過性頻脈が認められず、基線細変動の減少が認められましたが経膈分娩となりました。出生直後より上下肢に痙攣が認められ、無呼吸が出現し、NICU へ入室となりました。

症例 10 は、妊娠 41 週、陣痛発来後自然破水し、経膈分娩。出生後から啼泣時等に振戦様の動きが続いていましたが、顔色はチアノーゼ、四肢硬直性、クロール様の痙攣が 2-3 分間みられ NICU へ入室となりました。

結局、最後の 4 例における原因の特定は困難とされました。

近年になって perinatal stroke(周産期脳梗塞)なる疾患が注目されています。2006 年に開催された perinatal stroke のワークショップでは、「妊娠 20 週から生後 28 日までの間に、児への血流途絶を局所的に引き起こす vascular event であり、画像や神経病理学的に確認されたもの」と定義されています。虚血性と出血性に分類され、その頻度は 1/1,600-5,000 とされているものの、その実態は不明です。なぜならば、新生児期あるいは乳児期の MRI 画像が診断の中心になっているので、仮に診断基準を統一したにしても全ての分娩を対象にしない限り正確な頻度が分からないからです。しかも、梗塞部位が必ずしも片側とは限らないので、低酸素性虚血性脳症の病態との区別ができません。つまり、分娩時仮死による脳性麻痺と診断された症例の中にも、この病態が隠されている可能性があるのです。そして、脳性麻痺と同様に、リスク因子は多岐にわたっていて、しかも多くが脳性麻痺のリスク因子と重なっているのです、ますます両者がオーバーラップしていると思われます。

原因分析委員会でもとめられた報告によれば、今回の 10 症例以外にも、陣痛発来前に発症したと考えられる症例が確かに存在しています。われわれは、今から 20 年以上も前ですが、妊娠羊胎

### 10 症例の概要、その 1 (分娩後)

症例	pH	出生後	NICU 転院 (入院) 後 / 経過
5	7.36	出生 19 分後からチアノーゼ、呼吸が弱く、49 分後に自発呼吸がみられずチアノーゼの状態であることが発見され、直ちに蘇生が開始されました。	生後 3 ヶ月までの外出受診では、後右下肢右足趾の内反足がみられていた。下肢の関節が固く、その影響によるチアノーゼがみられた。 <b>CRK 300</b>
8	7.51	出生後、意識が弱い状態がみられたが、瞳孔反応は正常であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。	依頼検査値(出生後 6 時間 41 分)の静脈血ガス分析値は、pH が 7.46、PCO <sub>2</sub> が 3.7 mmHg、PO <sub>2</sub> が 28 mmHg、BE が -17 mmol/L、血糖値では、赤血球数 4.5 × 10 <sup>12</sup> /L、ヘマトクリット 27.3% で、貧血と脳内出血を疑った。入院後、頭部 CT 検査で脳出血が確認された。NICU へ入室された。 <b>CRK 10, 254</b>
10	7.27	陣痛が収まり、胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。	生後 11 日、顔色が青く、呼吸状態が悪くなり、体温の上昇を認められた。NICU へ入室された。NICU での経過観察の結果、NICU で死亡した。 <b>CRK 671 (11 日目)</b>
9	7.35	生後約 6 時間からチアノーゼと呼吸が弱く、胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。	NICU 入院時、体温は 37.7°C、心拍数は 192 回、呼吸は 20 回、血圧は 62/29 mmHg で、NICU での経過観察の結果、NICU で死亡した。 <b>CRK 210, 290 mg/dl、直血球 4.2 × 10<sup>12</sup>/L で貧血を疑った。入院後、頭部 CT 検査で脳出血が確認された。NICU へ入室された。 <b>CRK 未報告</b></b>

### 10 症例の概要、その 2 (分娩まで)

症例	分娩までの経過	羊水異常	陣痛経過	分娩方法	体温
37	胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。	なし	なし	経膈分娩	2552
38	胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。	血性羊水	なし	経膈分娩	2692
39	胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。	経産	なし	経膈分娩	3315
40	胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。	なし	一回	経膈分娩	2898
41	胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。	経産	なし	経膈分娩	2915

### 10 症例の概要、その 2 (分娩後)

症例	pH	出生後	NICU 転院 (入院) 後 / 経過
11	7.24	出生後、意識が弱い状態がみられたが、瞳孔反応は正常であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。	生後 3 ヶ月までの外出受診では、後右下肢右足趾の内反足がみられていた。下肢の関節が固く、その影響によるチアノーゼがみられた。 <b>CRK 468</b>
12	7.28	出生後、意識が弱い状態がみられたが、瞳孔反応は正常であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。	依頼検査値(出生後 6 時間 41 分)の静脈血ガス分析値は、pH が 7.46、PCO <sub>2</sub> が 3.7 mmHg、PO <sub>2</sub> が 28 mmHg、BE が -17 mmol/L、血糖値では、赤血球数 4.5 × 10 <sup>12</sup> /L、ヘマトクリット 27.3% で、貧血と脳内出血を疑った。入院後、頭部 CT 検査で脳出血が確認された。NICU へ入室された。 <b>CRK 10, 254</b>
9	7.28	生後約 6 時間からチアノーゼと呼吸が弱く、胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。	NICU 入院時、体温は 37.7°C、心拍数は 192 回、呼吸は 20 回、血圧は 62/29 mmHg で、NICU での経過観察の結果、NICU で死亡した。 <b>CRK 210, 290 mg/dl、直血球 4.2 × 10<sup>12</sup>/L で貧血を疑った。入院後、頭部 CT 検査で脳出血が確認された。NICU へ入室された。 <b>CRK 未報告</b></b>
10	7.27	陣痛が収まり、胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。胎動が弱く、胎心が 100 拍/分程度であった。	生後 11 日、顔色が青く、呼吸状態が悪くなり、体温の上昇を認められた。NICU へ入室された。NICU での経過観察の結果、NICU で死亡した。 <b>CRK 671 (11 日目)</b>

仔を使った実験をしました。すなわち、妊娠羊の子宮を切開し羊胎仔にカニューレーション手術を行った後、再び子宮内に羊胎仔を戻し、母獣が手術の影響から回復した後に、母獣への8時間に及ぶ低酸素の負荷を与えました。そして、胎仔を低酸素血症 (pO<sub>2</sub>:22.5 から15.1mmHg へ) とアシドーシス (pH:7.37 から7.10 へ) にした後、その負荷を解除しました。すると、24時間後の観察では、胎仔の心血管系や胎児の健康度の指標とされる胎動や呼吸様運動は正常化しましたが、胎仔の脳内にはすでに病的な変化が生じていたのです。つまり、子宮内での低酸素性脳症の発症を前もって予測できる有用な指標はなかったことを示しています。

#### Perinatal strokeについて Nelson KB, Clin Obstet Gynecol 2008

- リスク因子

心疾患：先天性心疾患、PDA、PA

血液、ホモシステイン、脂質異常：多血症、DIC、Protein C欠乏、Protein S欠乏、

Factor-V Leiden変異、プロトロンビン変異、ホモシステイン、

lipoprotein, Factor VII,

感染：中枢神経系の感染、全身性

母体異常：自己免疫疾患、凝固異常、抗リン脂質抗体症候群、TTTS、コカイン

感染

胎盤：血栓、早期剥離、感染、母体胎児輸血症候群、

その他：外傷、カテーテル処置、脱水、ECMO

今回の検討で、重症の脳性麻痺児の中で、出生時には酸血症も仮死も伴っていない症例が、年7%存在することが明らかになりました。

脳性麻痺の原因は多岐にわたっています。しかも、これから、画像診断を始めとする検査技術や遺伝子解析が進むにつれ、これまでは捉えられなかった病因が明らかにされる可能性が残されています。

だからこそ、出生時には可能な限り Apgar score 並びに臍帯動脈血液ガスを測定しておくことが、その原因分析に必要な不可欠であることを改めて強調したいと思います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

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