

小児科診療 UP-to-DATE

2017年1月4日放送

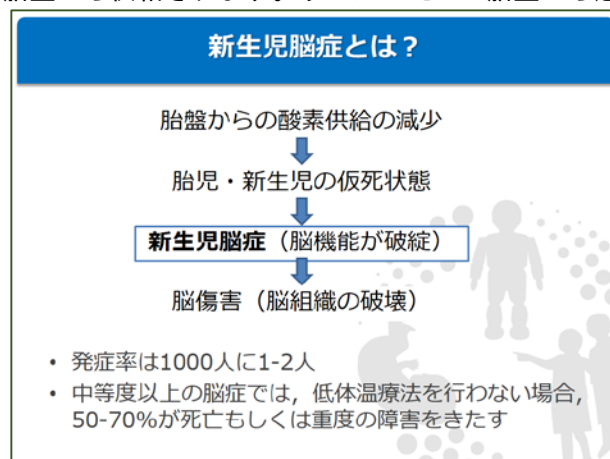
新生児低体温療法の現状と展望

久留米大学 小児科
准教授 岩田 欧介

はじめに～新生児脳症の重要性

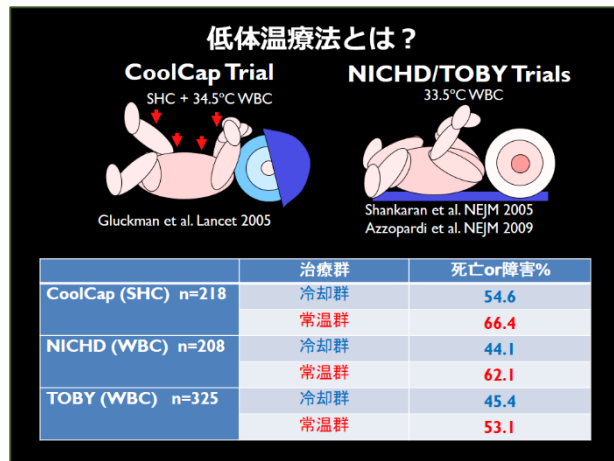
出産はお母さんに大きな身体的消耗をもたらすイベントですが、実は、赤ちゃんにとっても危険が一杯のプロセスなのです。水浸しの肺を空気ですくらし、自力で酸素を取り込むことができるようにするタスクは、さながら人工心肺を使った麻酔から離脱する過程に匹敵する変化です。このため、およそ1割もの赤ちゃんが、生後の呼吸確立のために何らかの医療処置を必要とします。誕生前の胎児にとって、必要な酸素やエネルギーはすべて胎盤から供給されます。ラブルのために胎盤から送られてくる酸素が減少すると、生後の呼吸の確立はさらに難しくなります。呼吸や循環が確立できない状態を仮死と呼び、その回復が遅れると、脳の機能が低下する脳症に陥ります。重症例では脳組織も破壊されてしまい、発達に支障を来したり、生命の危機に曝される状態に陥ることがあります。先進国では、新生児脳症は1000人の出生に対して1人から6人程度しか発症しませんが、一度重い脳症の状態に陥ると、約半数

が死亡するか、重い脳機能障害を遺します。新生児仮死や脳症の発症を完全に予測することは難しいため、新生児脳症に対して有効な脳保護療法を確立することが急務になっています。



低体温療法とは？

エネルギー不足による脳症に対して、動物実験レベルでは 1000 近い薬物療法が有効であると報告されています。しかしながら、実際に臨床試験でこれらの薬剤の有効性を調べてみると、どの治療法にも一貫性のある効果は確認されていません。薬による治療は、脳傷害の連鎖のごく一部にしか作用しないためと言われていています。一方、低体温療法は、脳傷害のカスケードの実に多様な部分に保護効果を発揮します。まず、温度を下げることで体のエネルギー消費をエコモードにし、車で言うところのガスを先送りにします。低温状態はほとんどの化学変化のスピードを遅くするため、脳傷害の原因となる興奮毒素や活性酸素の働きも弱められます。冷蔵庫に入れた生ものの鮮度が落ちにくくなることと共通しているかもしれません。しかしながら、これらの作用は、組織破壊との闘いを先送りにする作用が中心であるために、直接対決を遅らせる間に、全身や組織の状態が少しでもよくなるのが効果を引き出す条件となります。



低体温療法確立までの道のりとわが国での発展

低体温療法のコンセプトそのものは、ヒポクラテスの時代からあったようですが、本格的な試行錯誤は、呼吸循環管理技術が確立された 1990 年台以降のことでした。これまでに頭部外傷やくも膜下出血をはじめとする様々な成人の病態に対して低体温療法の臨床試験が行われ、心停止後の脳症に対してこのような体温管理を行うことが予後をよくすることがわかっています。新生児脳症においても、2 件の大規模臨床試験の結果が 2005 年に公表されて、低体温療法が後遺症のない生存を増加させる効果が確認されました。その後行われた大規模研究でも同様の結果が報告されたため、2010 年以降、新生児脳症に対する低体温療法は国際的なガイドラインによって推奨されるようになりました。

このように世界の研究者が手を取り合って低体温療法の効果を地道に検証していたころ、日本では臨床研究を飛び越して、患者さんへの臨床応用が始まっていました。臓器移植法案が盛んに議論されていた 90 年代前半、低体温療法によって脳死と見まがう状態から劇的な生還を遂げた症例がマスメディアによってセンセーショナルに紹介され、奇跡の治療法としてのイメージが一般市民の間にも定着してしまいました。良さそうだと信じたことはやらずにはいられない日本人の国民性なのでしょうか、残念ながらこのような動きがエビデンスの蓄積に寄与することはなく、世界に先んじたはずの日本の低体温療法は海外



から若干取り残される形になってしまいました。また、当時日本で普及していた独自の新生児低体温療法は、病態の全く異なる成人領域の方法に強い影響を受けていたため、新生児にはむしろ有害だったのではないかとされる治療も数多く取り入れられました。このような治療プロトコルが本当に脳保護につながったのか、あるいは有害であったのかは、当時のデータがほとんど蓄積されていないため、今となっては検証することすらできません。このような反省に基づいて、低体温療法が公式に推奨されるようになった2010年、当時の厚生労働省の研究班が中心となって、科学的根拠に基づいた低体温療法に立ち返る動きが始まりました。研究班の作業部会が行った2010年の全国調査では、多くの赤ちゃんが、専用の冷却機器やモニタリング機器なしに冷却されている現状が明らかになりました。これを受けて作業部会では、日本版ガイドラインの作成、講習会の開催、症例登録制度の設立などの啓発事業を畳み掛けるように実践しました。このような全国一丸となった努力によって、2013年以降の調査では、わが国はむしろ世界で最も科学的根拠に忠実な新生児の低体温療法を行っていることが示され、国際的にも高い評価を受けるようになってきています。

冷却の実際

低体温療法にも、免疫力の低下や、血液を固める能力の低下などの副作用があるため、治療効果が明らかな症例を選ぶことが重要です。在胎36週以上・体重1800g以上で、大きな合併症がないことが第一条件です。低体温療法の効果は、間と共に弱くなるため、後6時間を経過した赤ちゃんは適応になりません。これらの基本基準をクリアすると、診断は2段階で行われます。一段階は、出産現場でだれでも判定できるように、赤ちゃんの呼吸や心拍数から決める簡単なスコアや、血液の酸性度などからスクリーニングを行います。生後10分で心臓だけが動いていて、呼吸が改善しない状態などは第一段階の基準を満たすため、この時点で、低体温療法を施行できる施設に相談し、新生児搬送を行います。転院先では、第二段階の評価として、姿勢や覚醒レベル、赤ちゃん特有の反射から、脳機能がどの程度障害されているかを見ます。筋肉の緊張がだらんと低下していて、反射に異常が見られる場合には、重い脳症と判定され、低体温療法を施行することになります。

実際の冷却には、冷たい水が流れるマットレスを体の下に敷いて体温を下げます。成人と違って、新生児はあたためるのをやめるだけで

冷却の実際～低体温療法の導入基準

A

全身低酸素虚血の客観所見

36週以上で低酸素虚血のエビデンス

- 生後10分時のApgarスコア ≤ 5
- 蘇生を10分以上継続
- 生後1時間の血ガスでpH < 7
- 生後1時間の血ガスでBD ≥ 16

このうち最低ひとつ



かつ ↓

中等度以上の脳症の存在

- 筋緊張低下, 原始反射の減弱など

脳機能障害の主観所見

冷却の実際

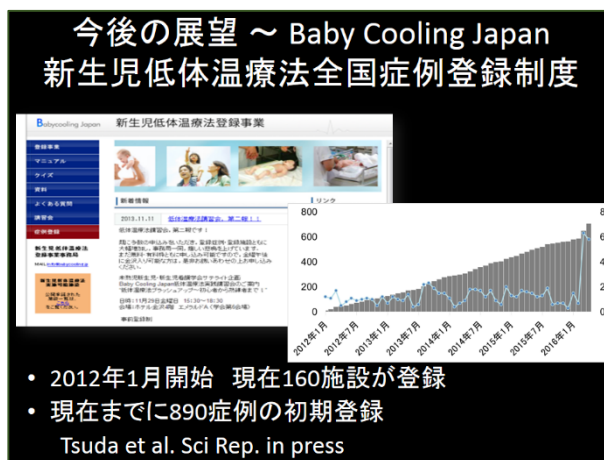
全身冷却 (現在の主流) 体温33.5℃	選択的頭部冷却 体温34.5℃
	
冷却マットレス 20℃で開始 → 32-4℃で維持	通常のマットレス
体全体をまんべんなく冷やす	頭を強冷, 体は強く温める

体温が下がるため、通常 30 分ぐらいで目標の 33°Cから 34°Cに到達し、その後は 30°C前後のマットレスで体温を調節します。72 時間経過したら、半日程度でゆっくり正常体温に戻します。このように全身を均等に冷やす方法の他に、頭だけを強く冷やし、体はむしろ温める方法も行われていましたが、体温管理が難しい、頭の観察や検査がやりにくい、間違った使用法が多いことなどから、最近では行われなくなってきています。

低体温療法を施行するには、十分な知識・経験・トレーニングだけでなく、トラブルに対処できる多数の専門家が必要です。このため、地域ごとに病院間で役割分担をし、ある程度適応症例を集約し、質の高い治療を提供することが重要です。

今後の展望

現在の厳しい適応基準を満たした症例においても、低体温療法で防ぐことができる脳障害は、半分弱にすぎません。現在適応のない症例を含めると、新生児脳症の大半に有効な治療がないこととなります。このため、現在も脳保護効果を向上させるための研究が進められています。主な試みとしては、入院を待たずにより早く冷却を開始するもの、より低い冷却温度や長い冷却時間を採用するもの、麻酔ガスや神経保護効果のある薬剤を併用するもの、現行よりも小さいあかちゃんや生後 6 時間以上経過した児に適応を拡大するもの、などがあります。わが国でも、近年はオールジャパンチームによる症例の集積が行われ、日本からの国際発信が注目を集めるようになってきていますが、順を追った、質の高い臨床研究も開始されています。現在進行中の第 I 相臨床試験では、従来よりもやや脳症の程度が軽いけれど、高率に発達障害をきたすあかちゃんにおいて低体温療法の安全性やメリットを全国レベルで評価しています。このような試みを通じて、一人でも多くの赤ちゃんが元気に成長できるようになると良いと考えますし、そのための科学的根拠を日本から発信できるようにならないといけないと考えます。



「小児科診療 UP-to-DATE」

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