

聴力障害は2.4%、てんかんは3.7%に認められたが、過去の調査結果と差は認められなかった。

⑤呼吸器疾患

在宅酸素療法を実施しているものは5.1%に認められ、前回、前々回調査よりやや増加傾向であった。呼吸器感染症を繰り返す症例は4.4%と過

去の調査より明らかに減少していた。喘息は7.2%にみられ、大きな頻度の変化はなかった。このように前回調査と同様に慢性肺疾患と関連して呼吸器系の問題点を残している症例が依然として多いことが明らかとなった。

3. 出生体重による障害発生の比較 (表7)

出生体重750g以上と未満に分けて障害の発生率について比較した。まず出生体重750g未満の症例数は310例であり、全体の39.2%を占めている。この数字は過去二回の27.2%、32.2%より有意に高い数字であり、出生体重の小さい未熟性の強い症例の占める割合が大きいという背景があることを念頭に置いて全体の解析結果を判断する必要がある。

総合発達評価では、750g未満群で明らかに境界、異常判定の頻度が高くなっている。しかし、脳性麻痺の頻度は750g未満群で高い傾向にはあるが有意な差ではなかった。視力障害全体の頻度は750g未満群で有意に高く、在宅酸素療法、反復性呼吸器感染症の頻度も明らかに750g未満群で高値であった。その他の項目に関しては体重群による差は見られなかった。

4. 出生体重、在胎週数による総合発達評価、脳性麻痺の頻度の推移 (図1~4)

出生体重100gごと、在胎週数1週ごとに総合発達評価で境界、異常と評価された症例の頻度をみると、出生体重が大きくなるにつれて境

界、異常評価の頻度が低下する傾向にある(図1)。在胎週数の推移による比較では、在胎29~30週までは週数の増加によって境界、異常の頻度が低下するものの、31週より大きくなると逆にその頻度は増加傾向に転じた(図2)。この傾向は脳性麻痺の頻度の推移でも同様にみられた(図3、4)。また、これは以前に小児科学会新生児委員会で集計した5年ごとの超低出生体重児の新生児死亡の割合の出生体重、在胎週数による推移のグラフと極めて類似したものであった。

5. 施設規模による脳性麻痺の頻度の比較 (図5)
超低出生体重児の年間入院数が20例以上である施設をAランク、19~10例の施設をBランク、10例未満の施設をCランクとして、施設の規模により脳性麻痺の発生率を比較すると、全体では施設規模による差は認めなかったものの、出生体重750g未満の症例で比較するとAランクの施設では、B、Cランクの施設に比して脳性麻痺の発生頻度は有意差はないものの低い傾向にあり、施設の規模もある程度予後に影響することが再確認された。

D. 考察

今回2000年出生超低出生体重児の3歳時予後の全国集計を、過去2回に引き続いて実施した。過去の調査でも指摘されているが、調査票の回収率が54%と低いため、本当に超低出生体重児全体を反映しているかどうかの問題がある。これは全国調査という大規模な調査の限界であるかも知れない。

過去に比べて総合発達評価で異常と判定される率が上がっていることが明らかとなったが、脳性麻痺の頻度が著明に増加していることはなく、両眼失明の率が下がっていることを考えると、

精神発達上の問題のある児の頻度が明らかに増加しており、それが総合発達評価での境界、異常の頻度を上昇させる要因になっていると考えられる。今回の検討対象となった児は過去2回の調査に比べて有意に平均出生体重が少ないこと(783±141g vs 810±133g vs 825±113g)より、未熟性の強い児が多い集団を見ていることも予後を悪くする要因のひとつと考えられる。

また、在宅酸素療法の頻度がやや増加しているが、反復性呼吸器感染症の頻度は低下傾向であり、一定の重症度以上の症例は依然として存在するが、慢性肺疾患の様相も少し変化が見られてきた可能性がある。

以前の調査での成績によると、規模の大きな施設の方が予後に関する指標は良いことが示されているが、今回の成績でもその傾向がみられた。脳性麻痺に関して、特に出生体重の少ない重症な症例に限って検討すると、750g未満の症例では規模の大きな施設での発生率が一番低く、規模が小さくなるにつれて発生率が上昇することが示された。総合発達評価ではその傾向は見られなかったため、精神発達と運動発達ではその障害発症要因に差がある可能性があると考えられた。

E. 結論

2000年出生超低出生体重児3歳時予後の全国調査の集計を行った。その結果、総合発達評価で境界もしくは異常と判定される児の頻度が増

加していたが、脳性麻痺の頻度はあまり変化なく、両眼失明の頻度は低下していた。出生体重の小さい児の頻度が増加していることもその要因であろうが、今後詳細に検討を加え、児の予後を改善するための方策を考える必要がある。さらに追跡率を向上させることも今後の課題である。

最後に本調査にご協力いただいた全国の新生児医療施設の方々に深謝致します。

F. 研究発表

論文発表

上谷良行、大野勉、三科潤、多田裕、中村肇:超早産児の長期予後. 日本周産期新生児医学会雑誌 40(4)、763-767 2004

上谷良行、大野勉、三科潤、多田裕、中村肇:超低出生体重児予後の全国調査. 日本未熟児新生児学会雑誌 16(1)、19-22 2004

上谷良行:極低出生体重児の発達評価. 小児の精神と神経 44(1) 29-30 2004

2. 学会発表

1) 上谷良行:シンポジウム「超早産の病態、予後及び予防への展望」超早産児の長期予後 第40回日本周産期新生児医学会学術集会 2004年7月 東京

表1 調査対象

年	1990	1995	2000
ELBW数	2291	2610	2866
全NICU数	265	283	282
回答NICU数	182	146	180
NICU退院数	1208	1088	1784
3歳 follow up	853	757	790

表2 3歳時の総合発達評価の判定基準

異常：1) 2) 3) のいずれかに該当するとき

- 1) 自立歩行が不可能な脳性麻痺
- 2) 両眼失明
- 3) 精神発達遅滞；2項目のDQ<70+1項目のDQ<80

境界：1) 2) 3) のいずれかに該当するとき

- 1) 自立歩行が可能な脳性麻痺
- 2) 片眼失明
- 3) 精神発達遅滞；1項目のDQ<70+1項目のDQ<80
または3項目のDQ<80

正常：上記に該当しないとき

DQ:遠城寺式の対人関係・発語・言語理解で評価

表3 超低出生体重児3歳時予後調査の背景

	1990	1995	2000
調査数	853	757	790
男：女	401：452	341：416	367：423
院内：院外 (母体)	584：269 (373)	641：116 (457)	688：102 (535)
多胎	145 (17%)	130 (17%)	179 (23%)

表4 総合発達評価による対象児の背景の比較

		全体 790 例	正常 491 例	境界 144 例	異常 155 例
男女	男	367	* 205 56%	77 21%	85 26%
	女	423	286 68%	67 16%	70 19%
出生場所	院内 (搬送なし)	153	104 68%	20 13%	29 19%
	母体搬送あり	535	320 60%	113 21%	102 19%
	院外	102	67 66%	11 11%	24 24%
平均在胎週数		* 26.7±2.4	27.0±2.4	26.3±2.2	25.9±2.2
平均出生体重		783±141	* 809±135	739±132	746±149
単胎多胎	単胎	611	381 62%	112 18%	118 19%
	多胎	179	110 61%	32 18%	37 21%

*p<0.01

表5 超低出生体重児の障害発生率の比較(1)

	1990	1995	2000
総合発達評価			
境界	10.9%	14.9%	18.2%
異常	14.1%	14.9%	19.6%
脳性麻痺	12.0%	14.3%	16.3%
視覚障害			
両眼失明	2.2%	1.2%	0.6%
片眼失明	0.6%	0.7%	0.0%
弱視	5.5%	5.0%	6.1%

表6 超低出生体重児の障害発生率の比較(2)

	1990	1995	2000
聴力障害	2.2%	2.1%	2.4%
てんかん	4.3%	3.8%	3.7%
反復性呼吸器感染	11.1%	8.1%	4.4%
喘息	8.0%	9.2%	7.2%
在宅酸素療法	3.6%	3.7%	5.1%

表7 出生体重による障害発生率の比較

	2000年出生				1995年出生				1990年出生										
	全体		<750g	≥750g	全体		<750g	≥750g	全体		<750g	≥750g							
	790	100%	310	39.2%	480	60.8%	757	100%	244	32.2%	513	67.8%	853	100%	232	27.2%	621	72.8%	
総数																			
総合重症評価																			
正常	491	62.2%	158	51.0%	333	69.4%	531	70.1%	169	69.3%	373	70.6%	640	75.0%	156	67.2%	484	77.9%	p<0.01
境界	144	18.2%	74	23.9%	70	14.6%	113	14.9%	31	12.7%	61	16.0%	93	10.9%	34	14.7%	59	9.5%	
異常	155	19.6%	78	25.2%	77	16.0%	113	14.9%	44	18.0%	69	13.5%	120	14.1%	42	18.1%	78	12.6%	
脳性麻痺	129	16.3%	57	18.4%	72	15.0%	108	14.3%	32	13.1%	76	14.8%	102	12.0%	37	15.9%	65	10.5%	p<0.05
自力歩行可能	65	8.2%	29	9.4%	36	7.5%	53	7.0%	16	6.6%	34	7.2%	40	4.7%	15	6.5%	25	4.0%	
不可能	64	8.1%	28	9.0%	36	7.5%	55	7.3%	16	6.6%	42	7.6%	62	7.3%	22	9.5%	40	6.4%	
視力障害	71	9.0%	39	12.6%	32	6.7%	52	6.9%	25	10.2%	32	5.3%	71	8.3%	28	12.1%	43	6.9%	p<0.05
両眼失明	5	0.6%	4	1.3%	1	0.2%	9	1.2%	5	2.0%	4	0.8%	19	2.2%	10	4.3%	9	1.4%	p<0.05
片眼失明	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	5	0.7%	2	0.8%	3	0.6%	5	0.6%	2	0.9%	3	0.5%	
両眼弱視	32	4.1%	18	5.8%	14	2.9%	23	3.0%	11	4.5%	12	2.3%	47	5.5%	16	6.9%	31	5.0%	
片眼弱視	16	2.0%	4	1.3%	12	2.5%	15	2.0%	7	2.9%	8	1.6%	15	1.8%	6	2.6%	11	1.8%	
聴力障害	19	2.4%	10	3.2%	9	1.9%	16	2.1%	4	1.6%	12	2.3%	19	2.2%	8	3.4%	11	1.8%	ns
てんかん	29	3.7%	13	4.2%	16	3.3%	29	3.8%	8	3.3%	21	4.1%	37	4.3%	13	5.6%	24	3.9%	ns
在宅酸素療法	40	5.1%	24	7.7%	16	3.3%	28	3.7%	20	8.2%	8	1.6%	31	3.6%	17	7.3%	14	2.3%	p<0.001
反復性呼吸器感染	35	4.4%	20	6.5%	15	3.1%	61	8.1%	23	9.4%	38	7.4%	95	11.1%	30	12.9%	65	10.5%	
喘息	57	7.2%	21	6.8%	36	7.5%	70	9.2%	22	9.0%	47	9.4%	68	8.0%	8	3.4%	60	9.7%	p<0.01
中枢神経奇形	6	0.8%	4	1.3%	2	0.4%	11	1.5%	6	2.5%	5	1.0%	11	1.3%	5	2.1%	4	0.6%	
染色体異常	4	0.5%	2	0.6%	2	0.4%	4	0.5%	0	0.0%	4	0.8%	4	0.5%	0	0.0%	4	0.6%	

図1 出生体重別総合発達評価

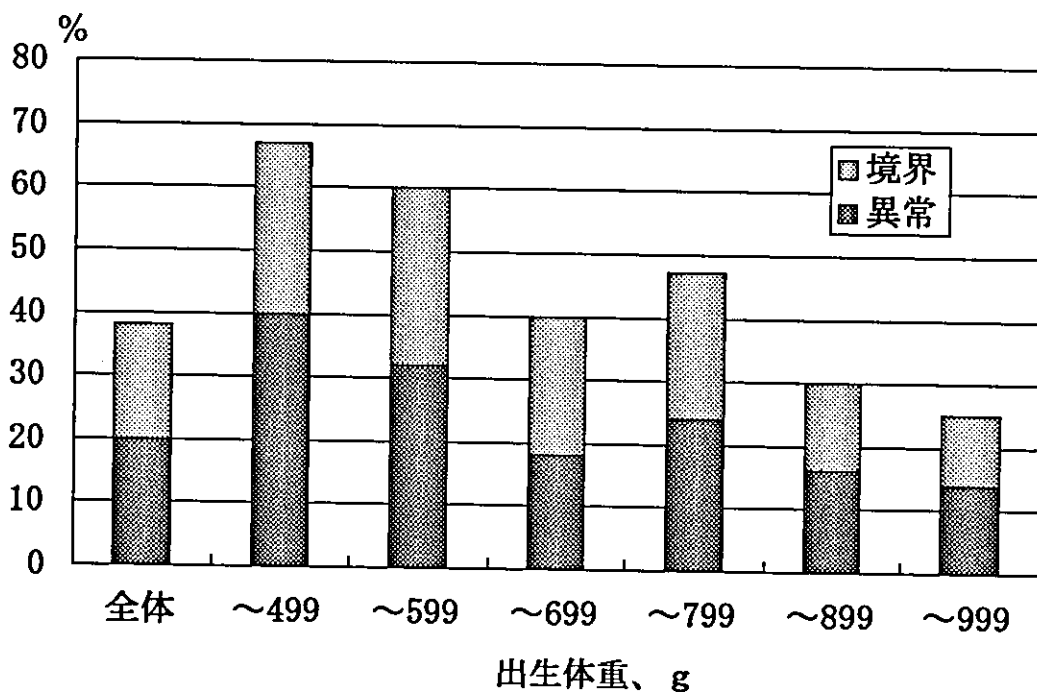


図2 在胎週数別総合発達評価

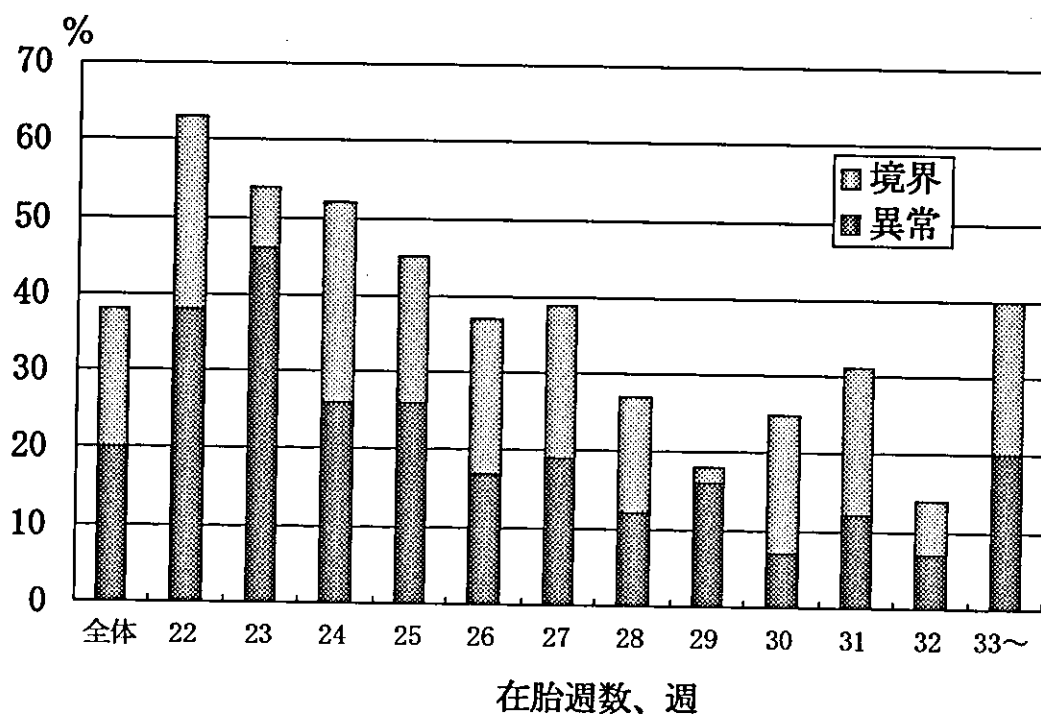


図3 出生体重別脳性麻痺の頻度

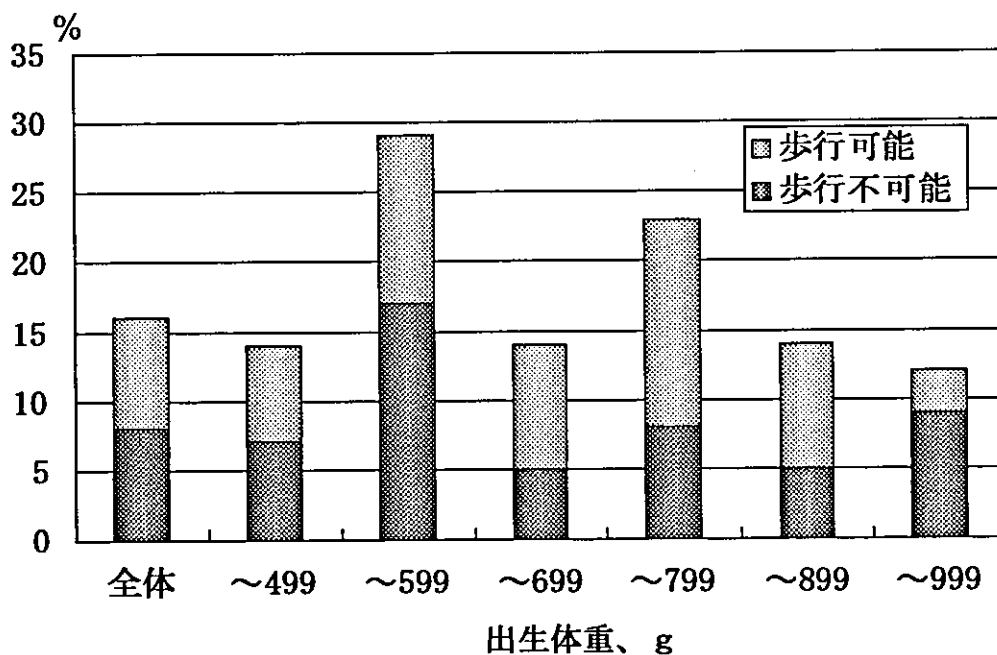


図4 在胎週数別脳性麻痺の頻度

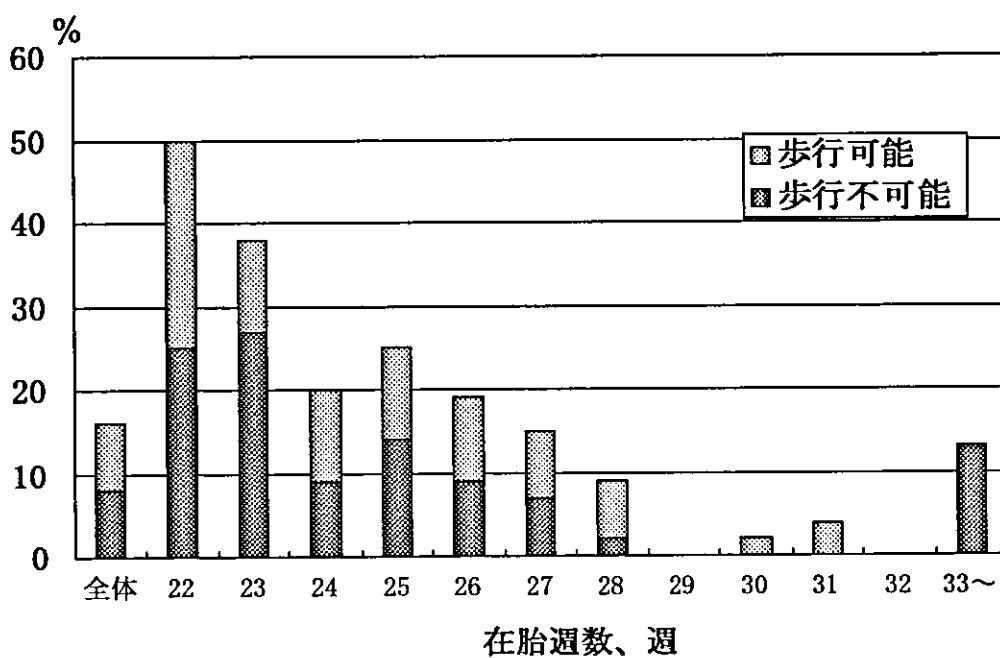
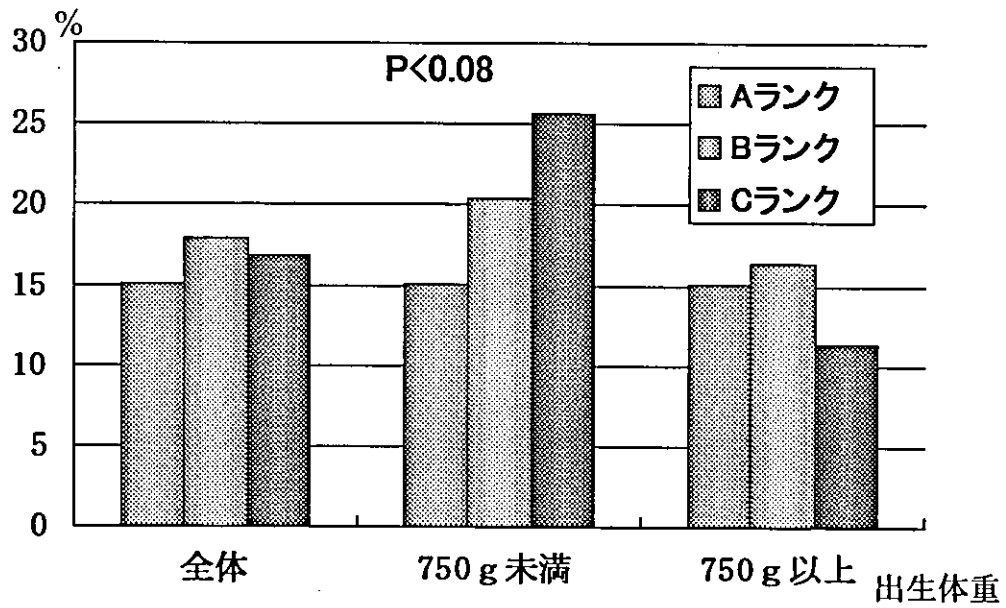


図5 施設規模による脳性麻痺の頻度の比較



Aランク：ELBW入院数>20例、Bランク：10? 19例、Cランク：<10例

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

周産期医療およびその周辺関連システムに対する人口ベース評価の試み

分担研究者 上谷良行 兵庫県立こども病院小児科部長
研究協力者 武田康久 山梨大学大学院医学工学総合研究部社会医学講座助教授

本邦における周産期医療およびその関連周辺領域においては、総合周産期母子医療センターを中心とした医療体制の整備が進む一方で、それらが基本的に都道府県単位の事業システムであることから、より広域を単位としたポピュレーション・ベースでの評価はほとんどなされていない。また、これらの各地域ブロックもしくは都道府県内における域内格差の程度についても検討は行われていないため、今後における効率的かつ効果的システム整備方針を策定する上で基礎データとなりうる地域間比較評価指標を人口動態統計等の既存ナショナルデータを2次活用することにより開発することを試みる。

I. 研究の目的

周産期関連医療およびその周辺システムの人口ベースでの評価方法の開発を人口動態調査結果およびその他の公的2次統計資料を用いて目指す。人口動態調査の各小票データを用いて周産期死亡、新生児死亡、乳児死亡及び死産等をアウトカムとした各種解析を行うことにより、周産期医療水準の1断面をpopulation baseで俯瞰し、地域特性に応じた周産期医療体制の構築に関する施策立案に向けた基礎資料とすることを目的とする。

II. 研究の方法

0. 人口動態統計の目的外使用申請および基本データセットの作成

平成7～16年の人口動態統計死亡票におけるデータから乳児死亡例を抽出し、当該死亡児の出生票上のデータを個人単位で連結した後、これに同統計死産票から得られた死産例を加えて基本データセットとする。当該児が多胎であった場合は、生産・死産を問わず、当該多胎同胞内での共通ID（多胎同胞ID）をそれぞれ付し、当該多胎同胞内構成員全員（生存・乳児死亡・死産を問わず）とのデータリンケージを行う。

1. ハイリスク児の生後1年以内生存分析、死産児の在胎期間分布・周産期死亡児の在胎期間+出

生後生存期間分布に関する分析

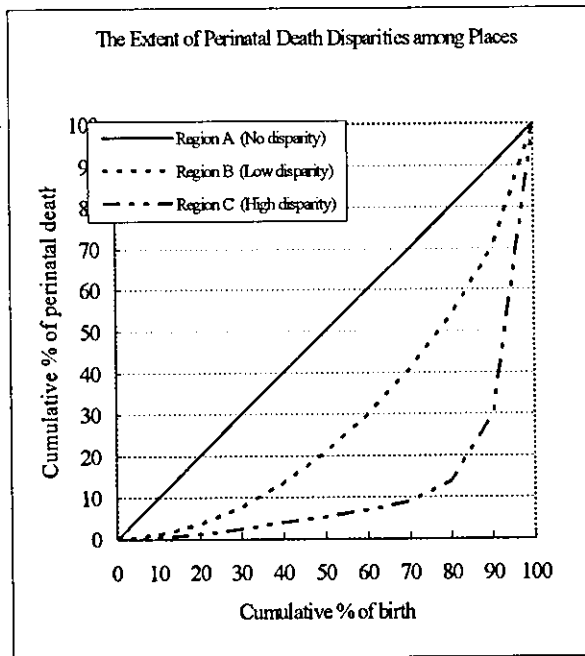
生後1年以内死亡児の死亡票（出生票とデータリンケージ）から得た低出生時体重、早期産及び多胎等からなるハイリスク群の生後1年以内死亡状況を観察する。すなわち、各ハイリスク群の生後1年間の生存曲線を経年または各地域（都道府県、地域ブロック等）で描画し、それらの差を比例ハザードモデルで評価する。

また、死産票から得た妊娠22週以後死産例、及びこれに生後1年以内死亡児の死亡票（出生票とデータリンケージ）から得た早期新生児死亡例を加えた周産期死亡例をそれぞれ対象とした解析を実施する。妊娠22週時点を開始点とし、死産もしくは早期新生児期死亡を終了時点とした生存曲線を経年別または各地域（地域ブロック、都道府県等）別に描画し、それらの差を同様に検定する。

2. 都道府県および地域ブロック特性等の把握

2次医療圏別（必要に応じて市町村別）の各種出生・死亡統計等から各都道府県および全国12地域ブロック特性に関する因子(ecological factors)を抽出する。

一例として、域内医療資源分布の格差を念頭に置いた周産期死亡分布格差指標案を以下に示す。



ここでY軸は、ある一定期間（例えば1年間）内に一定地域（例えば都道府県）内において発生した周産期死亡数の蓄積%、X軸は、同様に当該地域内出生数の蓄積%を示す。これらについて、当該都道府県内の各2次医療圏別のデータからグラフにプロットし、その後、当該2次医療圏の上位エリアである各都道府県別に点を結ぶことにより各都道府県固有のカーブがそれぞれ描画される（この場合、Region A-Cは、それぞれ都道府県を示す）。Region Cは、各2次医療圏における出生数に対する周産期死亡数の比について都道府県内格差が大きい（すなわち、出生規模当たりの周産期死亡規模の2次医療圏間格差が大きい）都道府県と考えられる。一方で、Region Aは、出生規模に対する周産期死亡規模がどの2次医療圏でも同一な、都道府県内格差の認められない都道府県と考えられる。

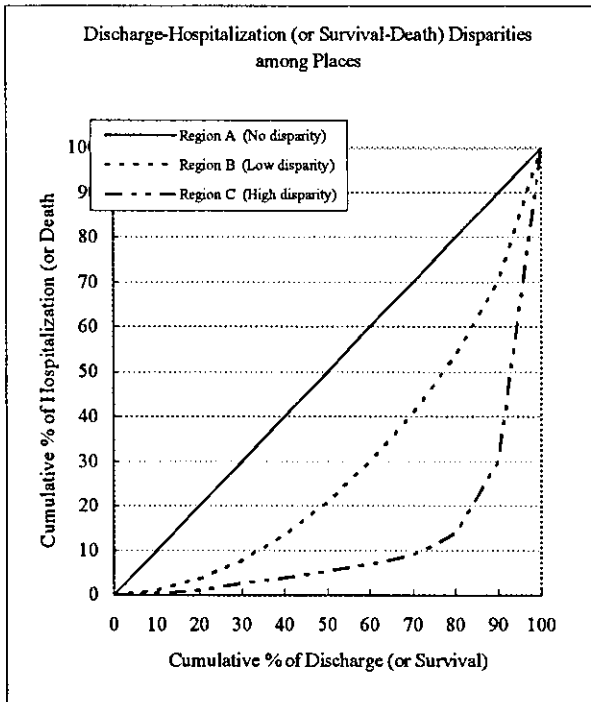
なお、これらの分布格差指標等については、地域別に観察する他に、経年的に観察することにより当該地域における経年変化（改善状況）についてのモニタリングが可能となるため、新たな継続的観察指標となり得る可能性も予測される。

3. 地域特性因子を考慮に入れたハイリスク児生命予後の観察、シミュレーション

1. の解析等において、出生時体重、妊娠週数等の個人（対象児）レベルの因子だけでなく、2. で規定した地域特性因子(ecological factors)等をモデルに組み込んだ multilevel model を解析フレームとした解析を行う。この際、アウトカムを説明する地域特性因子の1つとして特に域内（例えば都道府県内、地域ブロック内）医療資源分配格差に注目する。この場合、単に域内における周産期医療センター設置数等の量的指標（域内均一状態を前提とし、域内での「偏り」については考慮されない地域別指標）にとどまらず、その質的指標として地域内（都道府県内、地域ブロック内等）での施設分布格差等を取り上げ、これらの因子がアウトカムに及ぼす影響を定量化する。また、その過程でこれらの施設設置分布を仮想的に変化させることにより、如何にアウトカムを改善させられるかをシミュレートする。これにより、単に1医療圏あたりの設置数等で全国一律に規定されている設置基準をより現実に即した（すなわち、各地域におけるベースラインとしての周産期死亡状況等の現状に基づいた）効率的な目標値へシフトさせうる可能性も考えられる。

4. 長期入院児の予後（退院）状況観察（前年研究からの継続）

患者調査データから、いわゆる長期入院児を抽出し、退院をアウトカムとした生存曲線を経年、地域（都道府県、地域ブロック等）別に描画した後、それらの差を比例ハザードモデルにて評価する。また、この際、3. と同様に地域特性因子の1つとして、これらの長期入院児対応施設の域内分布格差指標（都道府県別、地域ブロック別等）、または長期入院児の転帰に関する格差指標（以下、参照）等についても解析モデルに組み込んだ multilevel analysis を実施する。



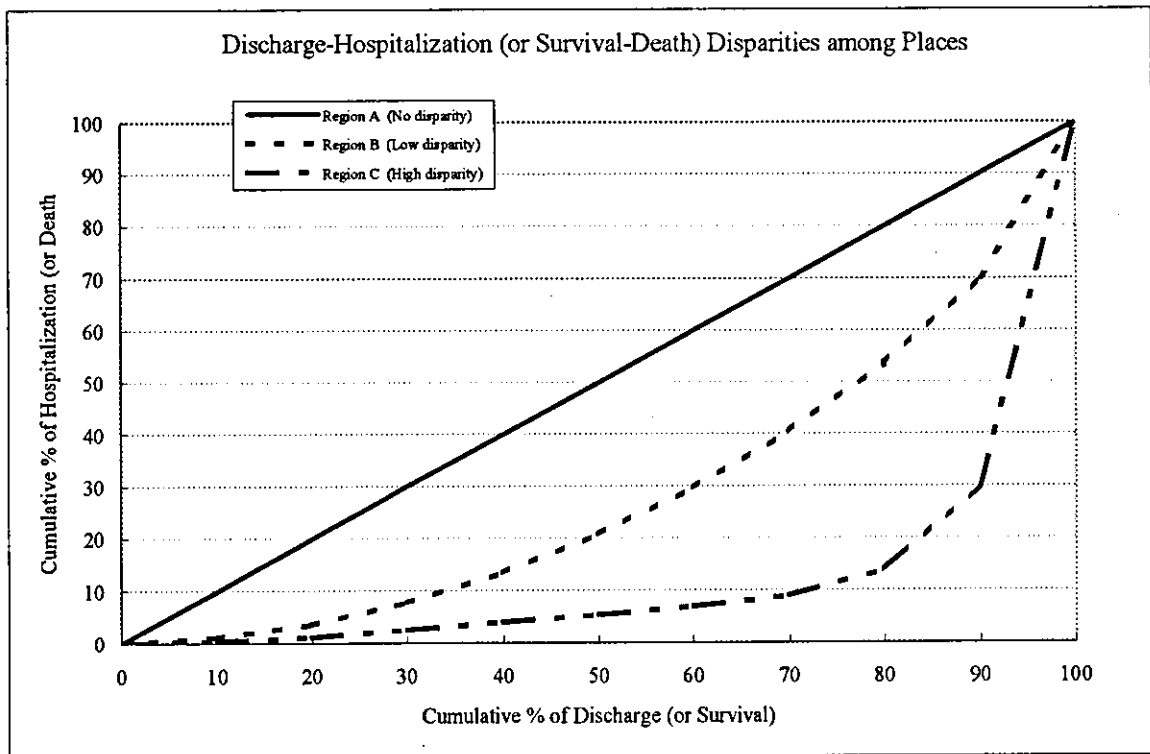
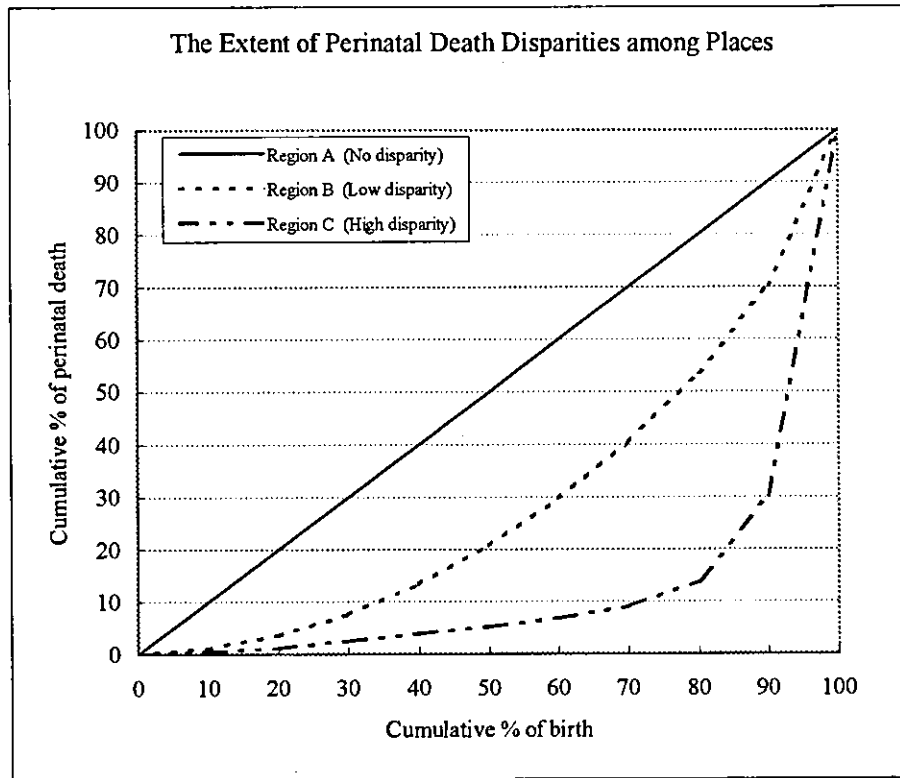
ここでY軸は、ある一定期間（例えば1年間）内に一定地域（例えば都道府県）内において発生した長期入院児数の蓄積%、X軸は、同様に当該地域内の退院児数の蓄積%を示す。これらについて、当該都道府県内の各2次医療圏別のデータからグラフにプロットし、その後、当該2次医療圏の上位エリアである各都道府県別に点を結ぶことにより各都道府県固有のカーブがそれぞれ描画される（この場合、Region A-Cは、それぞれ都道府県を示す）。Region Cは、各2次医療圏における長期入院児数に対する退院児数の比について都道府県内格差が大きい（すなわち、長期入院児数規模当たりの退院転帰児の規模の2次医療圏間格差が大きい）都道府県と考えられる。一方

で、Region Aは、長期入院児数の規模に対する退院児数の規模がどの2次医療圏でも同一な、都道府県内格差・2次医療圏間格差の認められない都道府県と考えられる。

Ⅲ. まとめ及び計画進捗状況

人口動態統計データを用いるため、総務省に対して統計法に基づく統計の目的外使用に関する申請を行う必要があり、現在、当該統計を直接所管する厚生労働省に対して本申請に関する照会を行っている。同統計における妊娠週数、出生時体重、胎数、多胎出生例の同胞の転帰、出生後1年以内予後、死産状況、その他社会的因子等を含む各種データを複数年にわたって得ることにより、前項で示した周産期医療状況の経年変化および各医療圏等における特質等について統計学的に評価すると共に、それらの結果と病院ベースの既存データとの関連についても評価・検討を行う予定であり、解析スキームを含めた詳細な計画を申請書案と共に作成中である。

また、人口動態統計を含めた各種ナショナルデータは、集計後一般に公開されており、それらの中には全国レベルのみならず、地域レベル（都道府県、2次医療圏等）での集計結果を包含するものも存在する。前項（Ⅱの2.等）で示した地域レベル指標を算出するにあたり、保管統計表を含めたこれらの公表データの収集を進めて、基本データセットの作成、データクリーニングを実施している。



分担研究報告 - 4

厚生労働科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

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
「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究

分担研究名：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
第2報：低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法—諸外国の報告の分析

（分担研究者）大野 勉 埼玉県立小児医療センター保健発達部長
（研究協力者）鬼本博文 埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科副部長

研究要旨：新生児の低酸素性虚血性脳症に施行された脳低温療法の9つの報告1)・9)を分析・検討し、また埼玉県立小児医療センターNICU(以下当センター)のプロトコールとも比較した。選択基準では、全ての報告で脳症の症状が組み込まれており、そのほか在胎週数、アプガースコア、血液ガス所見、蘇生処置の項目が認められた。当センターでは、他の報告と比べ選択基準に血中 lactate を採用していることに特徴があった。低温方法では、全身冷却と選択的頭部冷却、低温導入は生後6時間以内であり、体温モニターの部位はほとんどが直腸であった。目標体温は32～35℃であり、低温維持期間は72時間が7つ、48時間が2つの報告で、復温に要する時間は、1または2時間で0.5℃のスピードであり、当センターとの相違は、体温モニターの部位、低温維持期間、復温に要する時間であった。副作用としては、重篤なものはなく対症療法で改善可能であり、また予後に関しては脳保護効果があるため、大規模なRCTを施行することを推奨していた。脳低温療法はその方法論においてまだ確立していない治療法であるが、安全に施行でき脳保護効果がある治療法である。今後、これまでの脳低温療法の臨床的また基礎的報告を検討し、さらに日本に適したRCTを組み立てる必要があると考える。

A. 研究目的

新生児の脳障害は、心・脳循環系の破綻から低酸素や脳虚血が起こり、脳障害へと進展していく。その脳障害の原因となる代表的な疾患が、成熟児や成熟児に近い新生児に起こる仮死とそれに続発する低酸素性虚血性脳症（HIE）である。今まで保存的にしか対応できなかったHIEによる新生児の脳障害に対しても、脳傷害機転が起こった後におこる重篤な二次性脳障害（遅発性神経細胞壊死やアポトーシス等）を防ぐ脳蘇生のひとつが脳低温療法である。現在諸外国において新生児脳低温療法に関していくつかのpilot studyが報告され、また多施設共同無作為割付試験（RCT）の

結果も報告され始めてきた。しかし、脳低温療法は未だに確立した治療とはいえ、我が国において臨床応用を確立するためにはRCTの実施が必要となる。今回、諸外国の脳低温療法のpilot studyやRCTの報告を分析し、どのような方法で脳低温療法が施行され、またそれに伴う副作用や効果について検討することを目的とした。

B. 研究方法

これまで新生児HIE症例に施行された脳低温療法の報告の内、35℃以下の体温で脳低温療法が施行され、対象の選択基準、低温方法、低温導入時間、低温期間、復温時間、副作用などが記載さ

れている9つの文献(1)~(9)を分析対象とした。多施設のRCTが5つ(その内神経学的予後が記載されている文献が2つ)、多施設で脳低温療法が施行された文献1つ、pilot study 2つ、後方視的分析1つであった。検討項目は、対象の選択基準、冷却方法、脳温の指標としている部位、低温導入時間、低温期間、復温時間、副作用、神経学的予後(RCTの2文献)について行った。また埼玉県立小児医療センターNICUにおける脳低温療法の選択基準、低温方法、副作用(21例)について諸外国の報告と比較検討した。

C. 研究結果及び考案

I. 諸外国の文献の分析

1, 選択基準(表1): 9つのすべての文献で基準を定めているのは、脳症の神経学的症状であり、2つ以上の症状またはHIEの程度が中等度以上、Sarnat分類2度以上などとなっていた。在胎週数の基準を定めているのは8つの報告で、すべて35週以上でありその内半数が36週、また在胎週数の基準のない報告では最小の在胎週数症例は34週であった。出生体重に関しては2つの報告のみであったが、除外項目に出生体重1800g以下or未満または在胎週数の10パーセントマイル未満などが含まれている報告もあった。アプガースコアや血液ガス、fetal distress、人工換気などの蘇生処置の記載、値に関してはさまざまではあるが、それらをいくつか組み合わせて基準としている報告や、血液ガスに関しては臍帯血または動脈血、生後1時間以内と1時間以後などで基準値が異なる報告が7つに認められた。脳の生理的活動性をみる脳波などを基準に含めている報告は2つのみであった。

2, 低温方法に関連する項目(表2): 脳低温導入開始時間はすべて6時間以内と一致していた。冷却方法は、全身冷却が6つ、選択的頭部冷却が2つ、また1つの報告で症例により両者のどちらかの方法で冷却していた。体温モニターの部位は、直腸が8つで食道が1つの報告であった。目標と

する体温は、32~35℃の範囲であったが、全身冷却に比べ選択的頭部冷却が高く体温を保つ傾向にあった。低体温維持期間は、72時間が7つ、48時間が2つの報告であった。復温は、1時間で0.5℃ずつが5つの報告と最も多く、1時間で0.5℃以下が3つ、2時間で0.5℃ずつが1つの報告であった。

3, 副作用(表3): 徐脈はすべての報告にみられるがほとんど循環系に影響を与えないため経過観察となっている。低カリウム血症、低血圧、血小板減少や凝固異常、PPHNは、それぞれ対症療法にて改善している。その他いくつかの副作用が報告されているが、いずれも中等度であり対症療法で改善しているため、すべての報告では安全性は現在の所大きな問題はないとしている。ただし、2つの報告でPPHNに対して一酸化窒素吸入療法を施行しており、低体温前に吸入酸素濃度が50%以上必要とする児に関しては、PPHNに注意深い観察が必要としている。

4, 予後: 生後12ヶ月での発達予後の報告1つ、18ヶ月での発達予後が1つ報告されている。死亡と生後12ヶ月の時点での重篤な運動障害は、平温群に比べ低温群で有意に少なかった。生後18ヶ月の時点で低温群と平温群で発達予後に有意差はなかったが、その内 subgroup の分析として、aEEGの基礎波の異常の程度が中間のグループと重篤のグループに分け、それぞれにおいて低温群と平温群で検討した結果、異常が中間のグループのみ低温群で発達予後が平温群より有意に良好であった。その他生存の有無とMRIでの短期予後による1つの報告では、HIEのSarnat分類3度ですべて予後が悪いとの報告がみられた。

II、当センターにおける脳低温療法プロトコール、副作用と諸外国の報告との比較

1, 選択基準(表4)と低温方法(表5): 諸外国の報告と大きく異なるのは、選択基準の(4)の②で血中 lactate の項目があること、低温方法では、体温モニターの部位が鼻咽頭であること、低温維持期間

の設定が定まった期間でなく前大脳動脈の resistance index の値により決定していること、そして復温は1日0.5℃ずつと極めてゆっくりとしたスピードで施行していることがあげられた。

2, 副作用: 諸外国の報告と同様 徐脈は出現するも循環動態に影響はみられなかった。低血圧、低カリウム血症、凝固異常や PPHN は認められなかったが、鼻咽頭温が 32~33℃に低下すると血性気管吸引液となった症例が3例、不整脈が1例に出現したが、鼻咽頭温を 34℃まで上昇することにより改善した。また復温時に CRP 10mg/dl まで上昇した症例が1例認められたが抗生剤の投与により改善した。痙攣は、全例に筋弛緩薬を投与しているため認められず、喘鳴や頭皮の浮腫も認められなかった。

III. 考案

1, 選択基準: 低酸素虚血性脳症の脳低温療法であるため胎内で胎児が低酸素虚血状態となった指標、出生後に脳症の症状や呼吸循環状態悪化の指標などが選択基準に組み込まれている。脳波は脳の活動性または発達予後を予測する上で優れた指標であるが、必ずしもどの施設でも簡便・迅速に施行できる検査でなく、かつ脳低温療法は生後6時間以内に開始しなければならない時間の制約があるために、諸外国の9つの報告の中でも2つしか選択基準に組み込まれていなかった。また当センターの選択基準の特徴として血中 lactate が組み込まれていることにある。Lactate は、嫌気性代謝により産生される低酸素虚血の gold standard であり、またメイロンの投与の影響を受けない。新生児仮死においては、しばしば産科にてメイロンの投与がなされるため、pH や BE は信頼性が乏しくなり、また近年血液ガス分析装置にて簡便に lactate が測定可能になってきた。血中 lactate と新生児仮死児の予後との関連の文献も散見され、今後検討を加えていきたい。

2, 低温方法: 低酸素性虚血性脳症の therapeutic time window の関係上、生後6時間で脳低温療法

を導入することですべての報告は一致していた。冷却方法に関しては、全身冷却と選択的頭部冷却があるが、それぞれ一長一短があるといわれ評価は定まっていない。体温モニターの場所に関しては、諸外国では8つの報告が直腸温を使用しているが、当センターは鼻咽頭温を体温モニターとしている。鼻咽頭温の欠点として、人工換気の加温の影響が指摘されているが、温度プローベの位置を工夫することにより脳温と極めてよい相関があると考えている。低体温の目標温度は、諸外国の報告では 32~35℃の範囲であったが、冷却部位や体温モニターの部位によっても異なるため、至適温度は示されていない。低温維持期間に関しては、多くは一律72時間としているが、その根拠は示されていない。脳症の程度や持続時間は児によって異なるため、当センターでは脳動脈血管の vasoparalysis を反映すると報告されている resistance index の値の回復を指標としているが、今後さらに検討する予定である。復温のスピードは、諸外国では1時間または2時間に0.5℃ずつであるが、当センターでは1日に0.5℃の復温としている。急激な復温は、脳浮腫の再燃の危険性があるため緩徐な復温がより安全な方法ではあるが、それだけ低温の期間が延長し副作用などが増加する危険性も含むため今後検討する必要があると考える。

3, 副作用: 現在のところ低体温による重篤で危険性の高い副作用がなく、対症療法で対応可能なためすべての報告では大規模な RCT の実施を推奨している。しかし、低体温導入時や維持期に体温の変動が大きくなると思わぬ危険性が発生することもあり、現在治療法が確立していない脳低温療法の実施に当たっては、細心の注意をはらって施行する必要がある。

4, 予後: 2つの RCT の報告により脳低温療法は、脳保護効果がある可能性を強く示唆しているが、出生後の脳症の程度により限界があることも示唆され、今後の検討がまたれる。

以上のことより、脳低温療法はその方法論にお

いてまだ確立していない治療法であるが、安全に施行でき脳保護効果がある治療法である。今後、これまでの脳低温療法の臨床的また基礎的報告を検討し、さらに日本に適した RCT を組み立てる必要があると考える。

文献

Shankaran S, Laptook A, Wright LL:
Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: Animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics* 110: 377-385, 2002

Jacobs SE, Stewart M, Inder TE, Doyle L, et al:
Feasibility of a pragmatic randomized controlled trial of whole body cooling for term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *The cool cap trial. Hot topics 2002 in neonatology, 2002, Washington.*

Battin MR, Penrice J, Gunn TR, et al:
Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35.0°C and 34.5°C) after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 111: 244-251, 2003

Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al:
Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 32: 11-17, 2005

Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al:
Selective head cooling with mild systemic hypothermia to improve neurodevelopmental outcome following neonatal encephalopathy. *Hot topics 2004 in neonatology, 2004, Washington.*

Debillon T, Daoud P, Durand P, et al:
Whole-body cooling after perinatal asphyxia: a pilot study in term neonates. *Dev Med Child Neurol* 45: 17-23, 2003

Compagnoni G, Pogliani L, Lista G, et al:
Hypothermia reduces neurological damage in

asphyxiated newborn infants. *Biol neonate* 82:222-227, 2002

Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, et al:
Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 106: 684-694, 2000

Thoresen M, Whitelaw A: Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 106:92-99,2000

表1 選択基準

選択基準の項目	n	具体的項目例(n)	
在胎週数	8	35週以上(2)、36週以上(4)、37週以上(1)、成熟児(1)	
出生体重	2	2000g以上(2)	
Apgar score	8	10分後5点以下(5)、5分後5点以下or未満(3)	
血液ガス	pH	8	7.0以下or未満(7)、7.1未満(1)
	BE	7	-10、-12、-13、-14、-16以下or未満
Fetal distressの所見	5	1つの文献を除き、定義の記載はなし	
蘇生処置(人工換気など)	6	10分間の蘇生(4)、5分以上の蘇生(1)、蘇生が必要(1)	
脳症の症状	9	脳症の症状が2つ以上or HIE moderate (Sarnat分類など)以上	
脳波等	2	脳波or脳機能モニター(1)、aEEG(!)	

n:文献数

表2 低温方法に関連する項目

冷却方法	全身冷却(7:一部重複) 選択的頭部冷却(3:一部重複)
低温導入開始時間	生後6時間以内(9)
体温モニターの部位	直腸温(8)、食道温(1)
目標体温	全身冷却: 32~34°C(1)、33±0.5°C(1)、33~34°C(3) 33.5~34.5°C(1)、34.5°C(1:食道温) 選択的頭部冷却: 34.5と35°C(1)、34~35°C(2)
低体温維持期間	72時間(7)、48時間(2)
復温に要する時間	0.5°C/h(5)、0.5°C/h以下(3)、0.5°C/2h(1)

n:文献数

表3 副作用

徐脈(一部QT延長)	全ての報告で見られるが、臨床的に問題なし
低カリウム血症	一部の報告で見られるが、輸液療法にて改善
低血圧	低温中にみられることがあるが、昇圧剤や volumeの投与にて改善、
血小板減少、凝固異常	一部の報告で見られるが、血小板や新鮮凍結血漿の輸血で改善
PPHN	一酸化窒素吸入療法で改善
その他	痙攣、喘鳴、頭皮の浮腫、大きい体温のばらつき

表4 当センターの選択基準

- | |
|--|
| <p>(1) 在胎35週以上、かつ出生体重2000g以上</p> <p>(2) Apgar score\leq6 (5分)、かつmoderate HIEまたはsevere HIEに該当</p> <p>(3) 出生後の蘇生に人工換気(マスクバギングを含む)を要する</p> <p>(4) 次の①と②のどちらかを満たす</p> <p>①臍帯動脈血又は生後1時間以内の動脈血でpH<7.0(メイロン投与前)</p> <p>②生後1時間以降の血中lactate値が8mmol/L以上、20mmol/L未満</p> <p>(5) 脳低温療法開始予定が出生後6時間未満</p> |
|--|