

7.視力障害：

- なし 両眼失明 片眼失明 両眼弱視 片眼弱視
斜視 判定不能 不明

・視力障害の原因：

- ROP 先天異常 その他 (_____)

・眼鏡使用： なし あり

8.聴力障害：

- なし 両側難聴 片側難聴 判定不能 不明

・補聴器使用： なし あり

9.現在の異常：

・てんかん なし あり

・抗痙攣剤内服 なし あり

・反復性呼吸器感染 なし あり

・水頭症 なし あり

・喘息 なし あり

・在宅酸素療法 なし あり

・要経管栄養 なし あり

・気管切開 なし あり

・その他 (_____)

2000 年出生超低出生体重児 6 歳時予後の全国調査

説 明 書

生まれたときの体重が 1000 g 未満のこどもたちを超低出生体重児と呼びますが、わが国においてはこの超低出生体重児の救命率は世界一で、新生児医療の水準も世界でトップです。これまで新生児室を無事に退院したこの小さなこどもたちがその後どのように大きくなっていくのかがよくわかっていませんでした。そこで 1990 年に出生した超低出生体重児が 3 歳、6 歳、9 歳にどのような状態で暮らしているかを厚生科学研究班で調査しましたところ、その年齢によって様々な問題点を抱えていることが解り、適切な支援の必要性が明らかにされました。その後も 1995 年、2000 年と 5 年ごとに出生した超低出生体重児の 3 歳、6 歳の予後の調査が行われ、依然として色々な問題点を抱えていて、支援も十分でないことが解ってきています。1 昨年に、2000 年に出生した超低出生体重児の 3 歳での予後が調査されましたので、そのこどもたちが 6 歳でどう変化したのかを、今回厚生労働省の厚生労働科学研究の中で調査させていただくことになりました。具体的にはいつも診ていただいている施設で運動発達や知能発達など 6 歳の健診を受けていただき、その結果を事務局に送っていただいて、全国からの集まったデータをまとめて検討することになります。

提供されるデータは、厳重に管理されます。また、お子さまやご家族の個人的な事柄（氏名、住所等のプライバシー情報）に関する個人情報は一切含まれませんので、個人が特定されることはありません。また、集計結果は、医学雑誌、研究会・学会等で発表されることがありますが、この場合も個人が特定されることはありません。さらに、今後の周産期医療の向上のための研究目的以外には決して使用されることはありません。

なお、今回の研究への参加につきましては、保護者の方の自由意志です。また、この研究に参加しないことにより、今後不利益が生じることは一切ありません。さらに、研究への参加は、同意書に署名後であっても、いつでも取りやめることができます。ご希望があれば本研究の計画の内容を見ることが出来ますし、関連する資料を用意して説明することも可能ですのでお知らせ下さい。

今回の研究の主旨をご理解頂き、是非ご協力を宜しくお願いします。

平成 17 年 10 月 25 日

平成 17 年度厚生労働科学研究「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「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究（H16-子ども-032）」分担研究者
「2000 年出生超低出生体重児 6 歳時予後の全国調査」研究代表者

兵庫県立こども病院小児科部長

上谷良行

同 意 書

「2000 年出生超低出生体重児 6 歳時予後の全国調査」研究代表者
兵庫県立こども病院小児科部長 上谷良行 殿

私は、「2000 年出生超低出生体重児 6 歳時予後の全国調査」について、研究担当者より文書により説明を受け、研究の意義について理解いたしましたので、この研究に参加することについて本人に代わり同意いたします。また、本研究に対する同意はいつでも撤回でき、撤回した場合でも何ら不利益を被らないことを確認していることを申し添えます。

平成 年 月 日

<本人>

子どもの氏名： _____

住所： _____

<保護者署名欄>

同意、署名日：平成 年 月 日

氏名： _____ 印（自署の場合は印不要）

住所： _____

続柄： _____

<説明医師>

説明日：平成 年 月 日

所属：

職名： _____

医師名： _____ 印（自署の場合は印不要）

連絡先：住所 _____

電話 _____ FAX _____

注)

1. 同意が得られない場合においても、診療に不利益を受けることは一切ありません。
2. ご不明な点がございましたら、遠慮なく担当医師にお尋ねください。
3. 研究への参加は、同意書に署名後であっても、いつでも取りやめることができます。
4. この同意書の本紙は施設に保存し、コピーを保護者と事務局に送付いたします。

きみ なんと びょういん おも なんかい びょういん
君はこれまで何度も病院にきたと思うけど、なぜこんなに何回も病院にこな

ふしぎ おも し きみ ふつう
いといけないのか不思議に思っていたかも知れないね。それは君が普通よりお

かあ はや う からだ ちい よわ びょういん
母さんから早く生まれたために、体が小さくて弱かったために、しっかり病院

びょうき み きみ おお
で病気にならないように診ないといけなかったからだよ。でも君も大きくなっ

こんど しょうがっこう がっこう い みな あそ たの
て、今度は小学校にいくんだね。学校に行って皆といっしょに遊ぶのを楽しみ

まえ きみ がっこう べんきょう うんどう みな あそ
にしているだろうね。その前に君が学校でしっかり勉強や運動をして、皆と遊

しら み おも かあ いっしょ びょういん せんせい
べるのか調べて見ようと思うんだ。お母さんと一緒に病院で先生にみてもらっ

かんたん いた
て、簡単なパズルやゲームみたいなことをするだけなんだよ。痛いようなこと

なに あんしん がっこう い し
は何もしないから安心してね。ひよっとしたらもう学校に行っているかも知れ

おお がっこう みな いっしょ あそ しら
ないが、これから大きくなっても学校で皆と一緒に遊ぶように調べておこう

ね。

にほんじゆう きみ おな ちい う ともだち みなおな
日本中に君と同じように小さく生まれた友達がたくさんいるので、皆同じよう

きみ がっこう みな べんきょう あそ
なことをしてもらっているんだ。それで君たちが学校で皆と勉強したり遊んだ

なに しら
りできるように何かできることがないかを調べたいんだ。どうしてもするのが

いやだったらいっしょに少し^{すこ かんが}考 えようね。もっと大きくなったら君の小さか^{おお きみ ちい}

った頃の話^{ころ はなし}もお母さん^{かあ}から聞けると思うよ。これからも君たちのためにできる^{き おも きみ}

かぎ^{かぎ}
限りのことをするから、いっしょにがんばろう！

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

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

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

～域内格差指標 I D I に関する提案～

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

分担研究者 上谷良行 兵庫県立こども病院小児科部長

研究要旨

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の推進に伴い、本邦における周産期医療およびその関連周辺領域におけるポピュレーション・ベースでの評価が望まれているが、これら医療体制の整備は基本的に都道府県単位の事業システムであり、より広域を測定単位とした評価システムは確立していない。また、これらの広域（各地域ブロック等）もしくは逆に詳細地域（都道府県内における医療圏等）における域内格差の程度についての検討についてもほとんど行われていないため、当該格差状況を定量的に扱う指標の一例を既存のナショナルデータを用いて提示し、実際にそれらの指標により示される周産期関連状況の地域格差について試行的に算出した。

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・ベースでの評価はそれほどなされておらず、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あまり行われていないことは昨年度研究において述べた。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目的に、以下に述べる I D I ; Intraregional Disparity Index の算出を試み、それらを用いた周産期関連指標の地域格差状況の把握を試行した。

Lorenz curve を用いた格差指標の考え方
格差指標に関する考え方の一例として

Lorenz curve を用いた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昨年報告した (図 1 参照)。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関連指標 (例えば、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, B, C は、それぞれ都道府県を示す)。ここでは、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、都道府県内の分布が不均一な) 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 (ある意味で分布の均一な) 都道府県と考えられる。

Intraregional Disparity Index (IDI)

ここで、前項の Lorenz curve において示された域内格差の程度を定量化するため、その一例として、45° 直線と Lorenz curve で囲まれた弓形部分の面積を求め、その値

を Intraregional Disparity Index; IDI と称した。これは古くから経済学において用いられてきた経済格差指標の代表例である Gini coefficient と同様の考え方であり、スポットを各サブグループ区域 (この場合、2 次医療圏) の値としているところが特徴である。

$$IDI = \left\{ \sum_{i=1}^n x_i (y_i - y_{i-1}) - 0.5 \sum_{i=1}^n (x_i - x_{i-1}) (y_i - y_{i-1}) - 0.5 \right\} / 0.5$$

n = 地域内 (この場合、各都道府県内) における 2 次医療圏数

i = 地域内 (この場合、各都道府県内) における各 2 次医療圏を死亡率 (この場合、新生児死亡率、周産期死亡率等) が低い方から高い方へ順に並べた時の順位番号、よって死亡率が最も低い 2 次医療圏の順位番号は 1 x_i = 地域内総出生数に対する、順位番号 1 から i までの 2 次医療圏における出生数総和の割合、ただし $x_0 = 0$ y_i = 地域内総死亡数に対する、順位番号 1 から i までの 2 次医療圏における死亡数総和の割合、ただし $y_0 = 0$ すなわち、IDI は、ある地域 (この場合、都道府県) 内において、サブグループ区域 (この場合、2 次医療圏) 間で格差がどの程度あるのかを定量的に示すための 1 指標であり、これを用いることにより、地域間比較、さらには経年推移についての評価も可能となる。

IDI を用いた周産期指標の評価試案

周産期関連指標として、ここでは幅広に3つの一般的統計指標、すなわち新生児死亡率、乳児死亡率、および周産期死亡率を例として取り上げ、都道府県ごとの当該指標の経年変化（率）と都道府県内格差の経年変化（率）を同時に一つのグリッドの中で表示し、それぞれの都道府県の特徴を視覚的に表した。

ここで、用いたデータソースは人口動態統計の2次医療圏単位集計表であり、それぞれ、以上の3指標（統計量）についてまとめられている。これらはそれぞれ、平成5年から9年の5年間の平均値、平成10年から14年の5年間の平均値が示されており、この平均値間の差を一つの経年変化として評価することにした。（以下のグラフの最初の3つは平成5-9年の5か年間の平均値と平成10-14年の5か年間の平均の差の実数をそれぞれプロットしたものであり、次の3つのグラフは、上記のものの変化率を示したもの）。

どちらのタイプのグラフも縦軸は上に示したIDI（or その変化率）であり、横軸は

周産期関連指標（ここでは周産期死亡率、新生児死亡率、乳児死亡率、もしくはその変化率）。

また、グラフ中で「指定済」と称しているのは、総合周産期母子医療センターの指定後4年以上経過した病院であり、「未指定」と称しているのは指定後3年以下の病院である。（本定義については、厳密な意味での根拠はないものの、当該センターの指定という医療整備上の影響を見る上で少なくとも4年程度の時日は必要と考えた）

実数の変化を概観した図2-4に比べ、特に率の変化を観察した図5-7においては、総合周産期母子医療センター指定県は未指定県に比べて、各死亡率の変化のみならず、地域内（都道府県内）格差の変化についても小さくなっている傾向が観察された。

今後この域内格差指標（IDI）を応用することにより、2次医療圏等の地域内区域ごとに集計された各種評価指標を、より多面的に解析・評価し、その変化等についても経時的に観察することの可能性が示唆された。

図 1

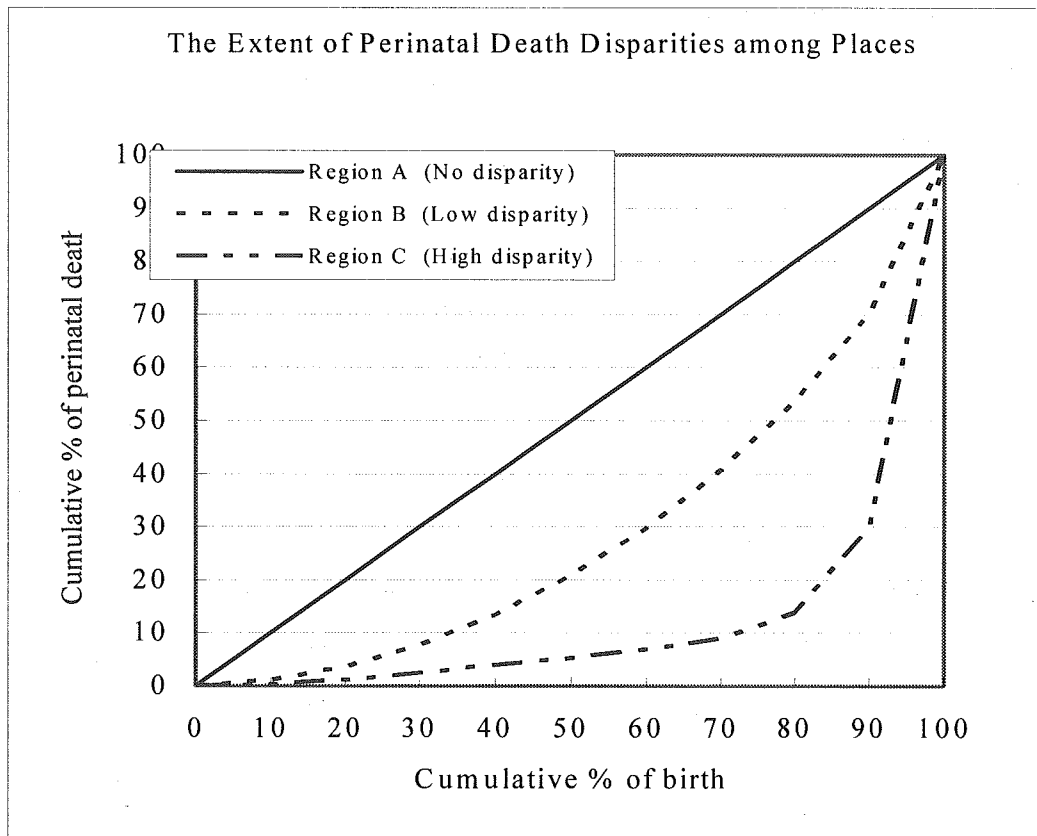


図 2

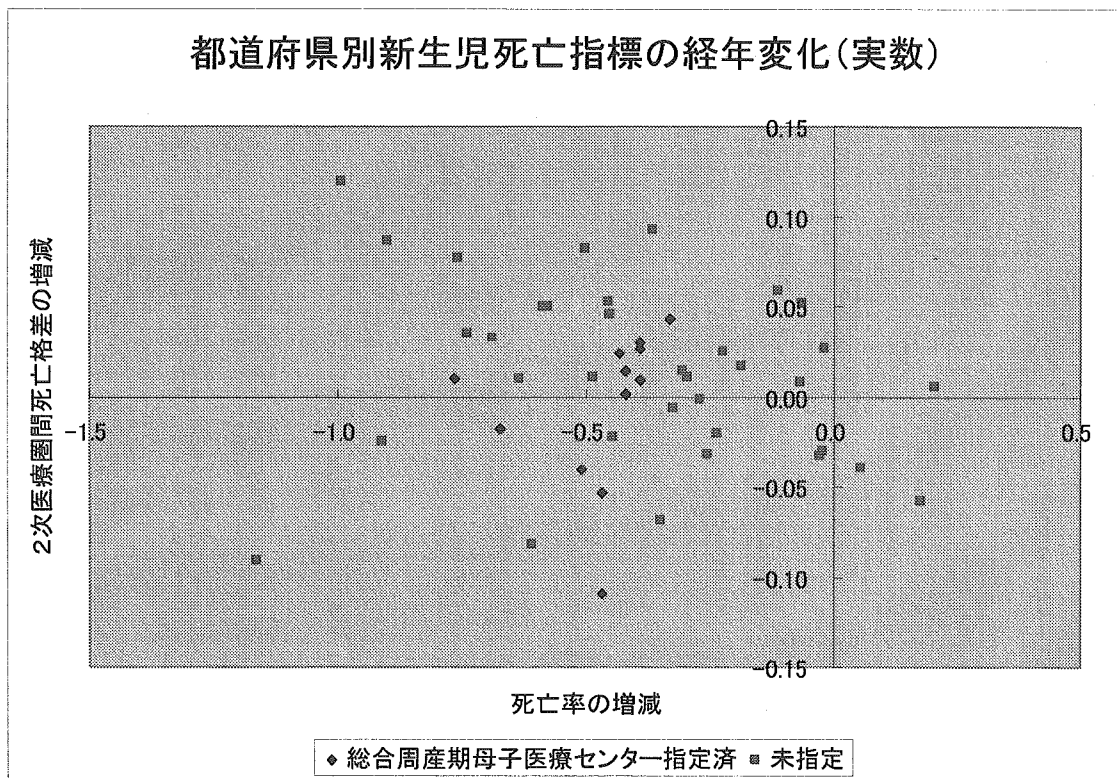


図 3

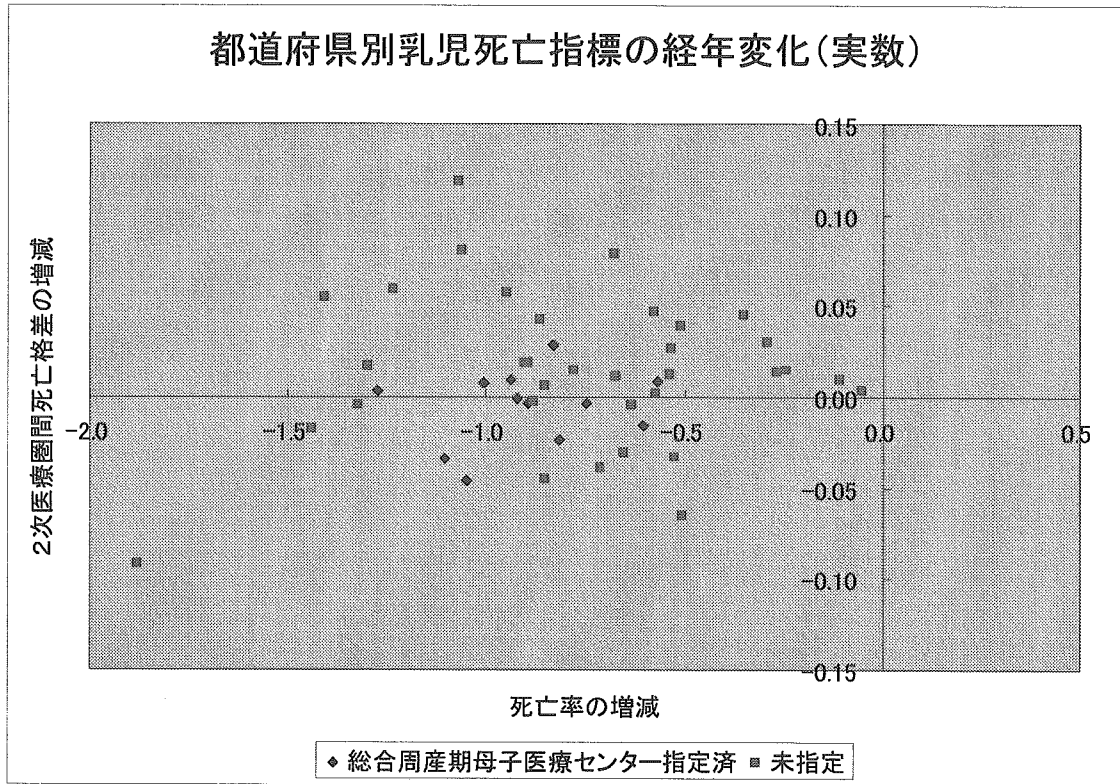


図 4

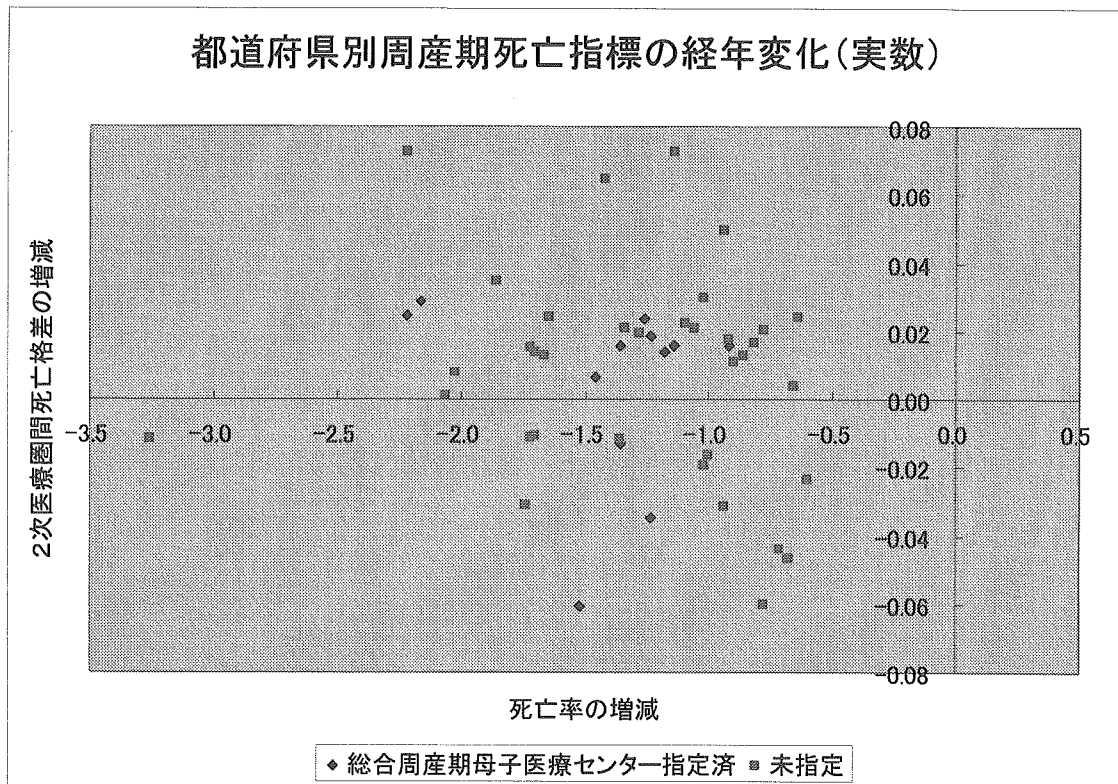


図 7

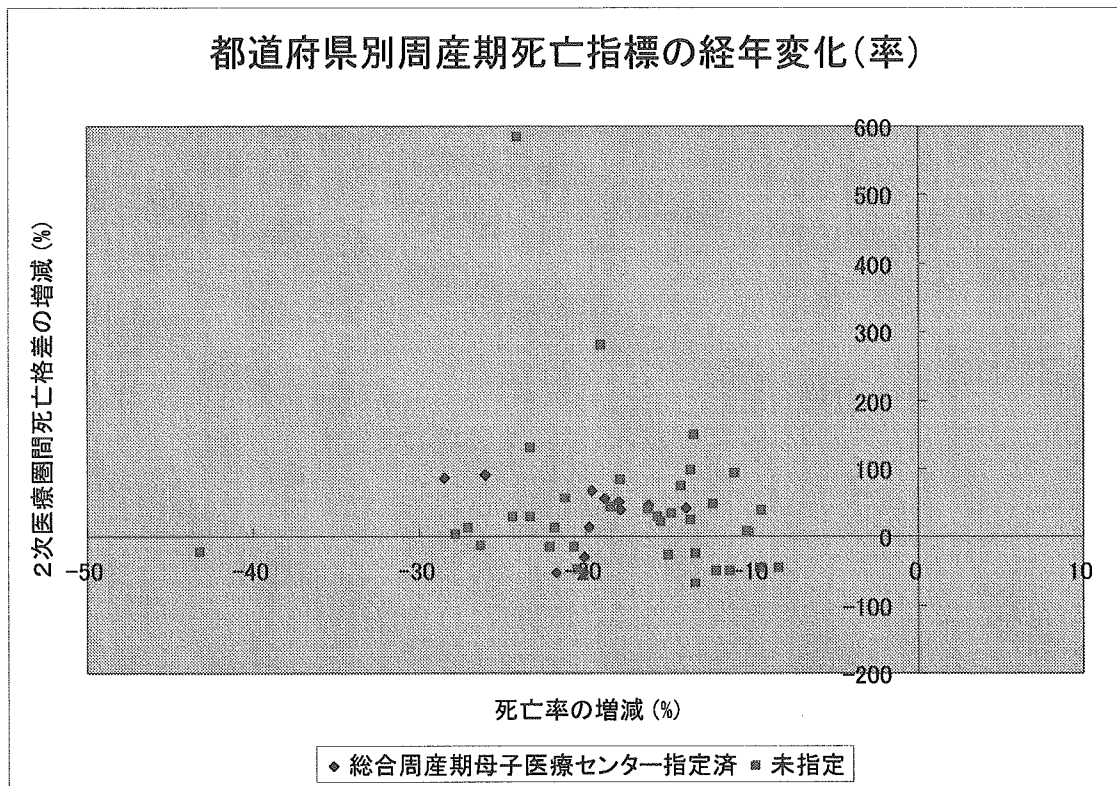


図 1

RegionA 県では県内の二次医療圏毎の周産期死亡率に差がなく、全体として格差の見られない均一な周産期医療レベルと考えられる。RegionC 県では県内各二次医療圏で周産期死亡率に大きな差が見られ、周産期医療レベルも地域による格差が大きい。RegionB 県は A 県と C 県の間と考えられる。

図 2

都道府県別に、前半 5 年間と後半 5 年間の新生児死亡率の差を横軸に、IDI の差を縦軸にプロットし、さらに総合周産期母子医療センター指定後 4 年以上経過している県とそれ以外の県で分けた。新生児死亡率の経年変化と地域格差指標の変化には特徴的なものはないが、総合周産期母子医療センター指定県の方が変化が少ない傾向にある。

図 3

都道府県別に、前半 5 年間と後半 5 年間の乳児死亡率の差を横軸に、IDI の差を縦軸にプロットし、さらに総合周産期母子医療センター指定後 4 年以上経過している県とそれ以外の

図 5

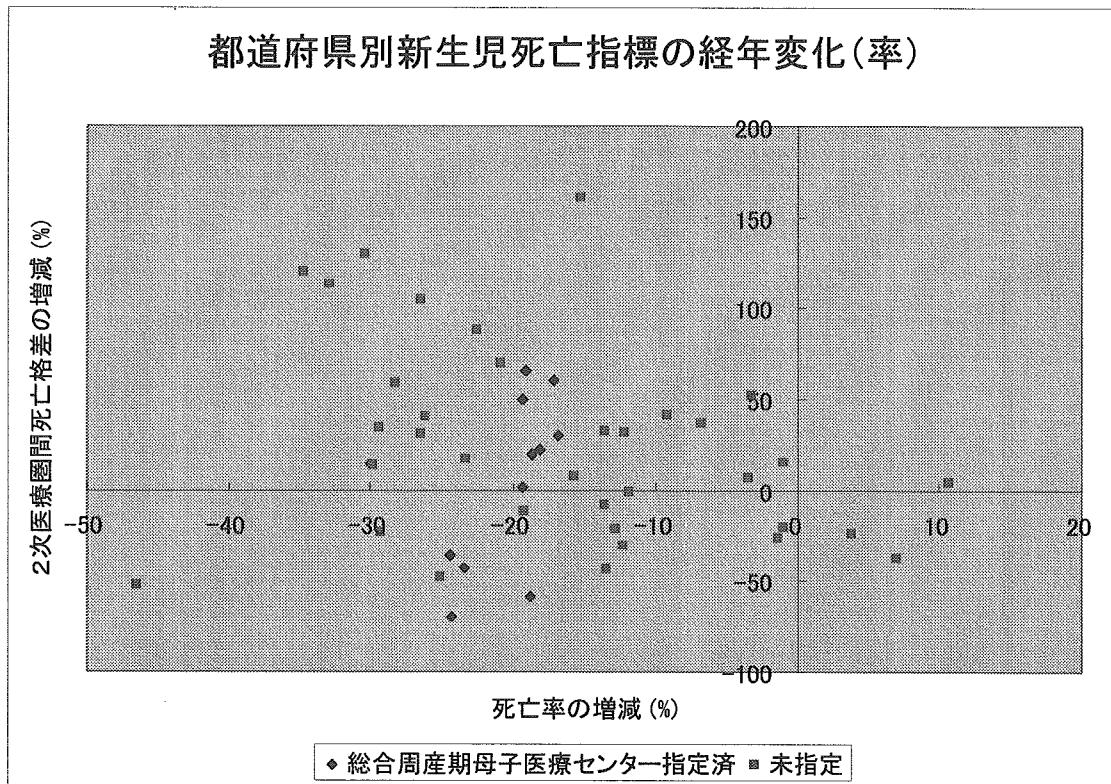
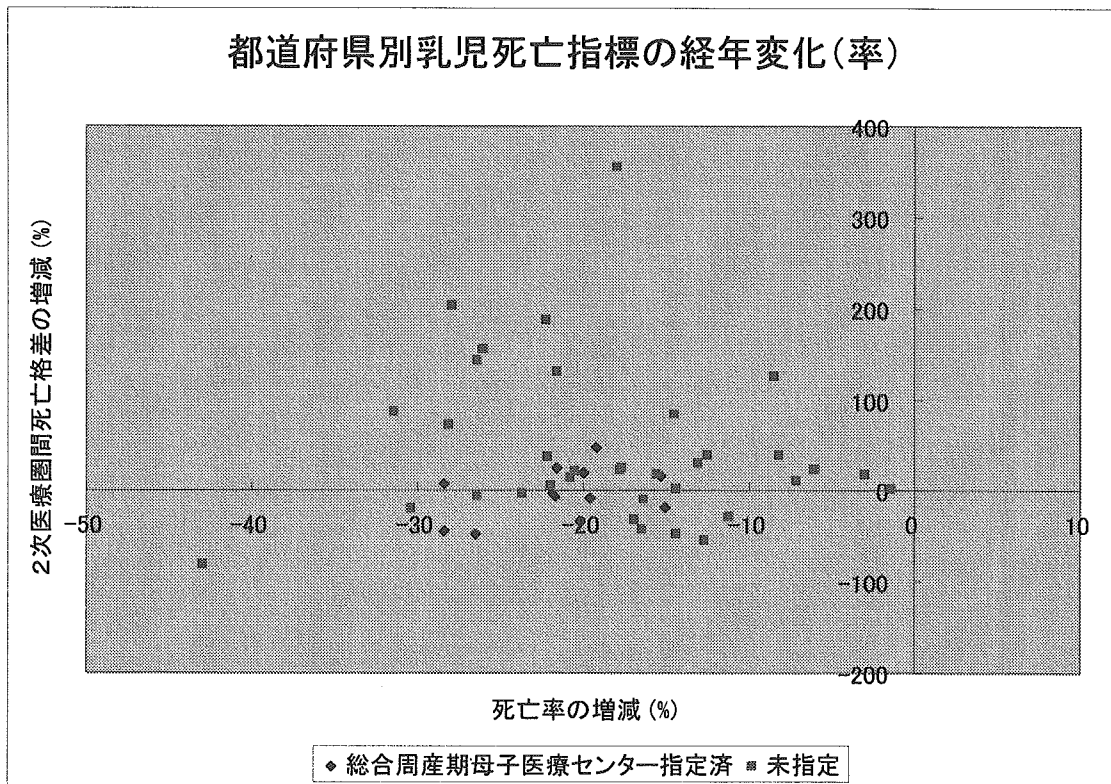


図 6



県で分けた。乳児死亡率の経年変化と地域格差指標の変化には特徴的なものはないが、総合周産期母子医療センター指定県の方が変化が少ない。

図 4

都道府県別に、前半 5 年間と後半 5 年間の周産期死亡率の差を横軸に、IDI の差を縦軸にプロットし、さらに総合周産期母子医療センター指定後 4 年以上経過している県とそれ以外の県で分けた。周産期死亡率の経年変化と地域格差指標の変化には特徴的なものはないが、総合周産期母子医療センター指定県もばらつきは大きいものの、変化が少ない傾向にある。

図 5

都道府県別に、前半 5 年間と後半 5 年間の新生児死亡率の変化率を横軸に、IDI の変化率を縦軸にプロットし、さらに総合周産期母子医療センター指定後 4 年以上経過している県とそれ以外の県で分けた。新生児死亡率の経年変化率と地域格差指標の変化率に特徴的なものはないが、総合周産期母子医療センター指定県の方が明らかに変化率が少ない傾向にある。

図 6

都道府県別に、前半 5 年間と後半 5 年間の乳児死亡率の変化率を横軸に、IDI の変化率を縦軸にプロットし、さらに総合周産期母子医療センター指定後 4 年以上経過している県とそれ以外の県で分けた。乳児死亡率の経年変化率と地域格差指標の変化率に特徴的なものはないが、総合周産期母子医療センター指定県の方が明らかに変化率が少ない。

図 7

都道府県別に、前半 5 年間と後半 5 年間の周産期死亡率の変化率を横軸に、IDI の変化率を縦軸にプロットし、さらに総合周産期母子医療センター指定後 4 年以上経過している県とそれ以外の県で分けた。周産期死亡率の経年変化率と地域格差指標の変化率に特徴的なものはないが、総合周産期母子医療センター指定県の方が変化率が少ない傾向にある。

分担研究報告 - 5

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

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

分担研究報告書

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有効性・安全性に関する研究

研究協力者 清水正樹 埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科医長

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

分担研究者 大野 勉 埼玉県立小児医療センター副院長

主任研究者 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター病院長

研究要旨

新生児低酸素性虚血性脳症に対する新生児脳低温療法の多施設共同試験を行うにあたり、適切な適応基準、冷却期間、復温速度に関して、エビデンスに基づく明解な基準がない。そこで、本年度は現段階で予定している頭部超音波検査による前大脳動脈血流抵抗値（Resistance Index: RI）と近赤外線分光法（Near Infrared Spectroscopy: NIRS）と集積脳波計による連続脳波（amplitude EEG: aEEG）などの脳機能モニターを用いて、脳内代謝を経時的に評価し、適切な冷却期間および復温速度を求めることを目的とする。埼玉県立小児医療センターNICUに入院し、新生児低酸素性虚血性脳症に対する新生児脳低温療法を行った児をNRN方式で冷却期間を決定する群（NRN群）20名とcool cap studyに順じて72時間で冷却を終了する群（Cool Cap群）20名を対象とし、封筒法による無作為振り分けで前方視的検討を行う。現段階で得られた結果を解析したところNIRSでは、急速復温により脳内酸素代謝が変化するが脳循環自動調節機構により脳内血液循環動態は安定していることが示された。またaEEGでは、脳低温療法による脳活動電位の変化や復温による脳機能活動の変化を連続して観察できることが確認された。以上のことより、今後症例を重ね、HIEに対する新生児脳低温療法の冷却期間、復温速度に関するエビデンスを求めていく予定である。

A.研究目的

現在、新生児低酸素性虚血性脳症(以下 HIE とする)に対する新生児脳低温療法に関する多施設共同試験を始めるに当たり、実施前に確認しておかなければいけない検討項目がある。それは、1. 適切な導入基準、2. 適切な低温期間、3. 適切な復温速度についてである。すでに欧米で報告されている新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法(急速復温方式)と NRN で予定している新生児脳低温療法 (NRN 方式) とでは、特に冷却期間の決定方法と復温速度に大きな相違点があることは、昨年度の報告書で報告したとおりである。今現在、新生児脳低温療法における冷却期間および復温速度に関して、確固たるエビデンスに基づいた明確な指針はない。欧米の脳低温療法(Cool Cap study)では、急速復温時にけいれんを合併するという報告もあり、冷却期間および復温速度に関しては、慎重な検討が必要である。そこで、本年度の研究目的として冷却期間と復温速度に関して、NRN 方式と急速復温方式による違いを検証し、適切な冷却期間と復温方法を検討することとした。

B.研究方法

1. 冷却期間

脳低温療法における適切な復温開始時期を検討するために、以下の点について経時的变化を調査する。

調査項目

- ・ 頭部超音波検査による脳血管抵抗値 Resistance Index(RI)
- ・ デジタル脳波計 (あるいは脳機能モニター) による連続(集積)脳波検査
- ・ 近赤外線分光法 NIRS による脳内血液循環検査

頭部冷却開始前から連続脳波検査を行う。デジタル脳波計(日本光電 Neurofax)を用いて頭部 8 Ch 誘導による連続記録を行い、時間軸を集積して電位の変化を記録・検証する。NIRS 検査は脳低温療法開始前より連続記録を行い、脳組織内酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビンおよび脳組織内血液量の変化を調べる。NIRS 検査は、頭部変位により脳内血液分布が変化すると計測値に影響を受けるため、脳低温療法中の計測は極力頭位変換を避け記録をする。NIRS プローベは左前額部に装着し、オプトード距離は 40mm とする。頭部超音波検査では、前大脳動脈血流抵抗値と中大脳動脈血流抵抗値を測定し、脳低温療法による経時的に変化を調べる。

各測定値を解析し、HIE による脳内循環動態の変化と脳内代謝変化を比較検討し、適切な冷却期間の評価をする。

対象は埼玉県立小児医療センターNICU に新生児仮死を主訴に入院し、低酸素性虚血性脳症と診断し、当センターの新生児脳低温療法の選択基準に当てはまり、

生後 6 時間以内に新生児脳低温療法を開始できた児を対象とする。NRN 方式で冷却期間を決定する群 (NRN 群) 20 名と cool cap study に順じて 72 時間で冷却を終了する群 (Cool Cap 群) 20 名を対象とし、封筒法による無作為振り分けで前方視的検討を行う。

2. 復温速度

脳低温療法における適切な復温速度を検討するために、以下の点について経時的変化を調査する。

調査項目

- ・ 頭部超音波検査による脳血管抵抗値 Resistance Index(RI)
- ・ デジタル脳波計 (あるいは脳機能モニター) による連続(集積)脳波検査
- ・ 近赤外線分光法 NIRS による脳内血液循環検査

対象および各測定方法は冷却期間の検討と同じとする。

復温速度は次の 2 通りの方法で復温する。NRN 群は NRN 新生児脳低温療法班で予定している復温方法方式 (頭部超音波検査による前大脳動脈血流抵抗値を基準とする方法) に従い、1 日 0.5℃ずつ復温する。Cool Cap 群は 72 時間の冷却後直ちに 1 時間当たり 0.4℃で急速復温を開始する。いずれの群も頭部クーリングキャップの温度を上昇させることで鼻咽頭温を指標として復温をする。

デジタル脳波計による連続脳波検査は復

温開始前から記録を開始する。NRN 群は復温が数日(5~7 日)にわたるため、定時に連日 1 時間の記録をし、復温完了まで行う。Cool Cap 群では復温終了するまで (おおよそ 6 時間) 連続記録を行うこととする。それぞれ記録した脳波を、時間軸を集積して電位の変化を記録・検証する。NIRS 検査は、頭部変位により脳内血液分布が変化すると計測値に影響を受けるため、計測中は極力頭位変換を避け記録をする。NIRS により脳組織内酸化ヘモグロビン(以下 O₂Hb)、還元ヘモグロビン(以下 HHb)、脳組織内酸素飽和濃度の指標となる総ヘモグロビン濃度に対する酸素化ヘモグロビンの割合 (tissue oxygenation index:以下 TOI)および脳組織内血液量の変化 (total hemoglobin index: nTHI)を調べる。NIRS プローベは左前額部に装着し、オプトード距離は 40mm とする。各測定値を解析し、NRN 群の緩徐な復温と Cool Cap 群の急速復温による脳内循環動態の変化と脳内代謝変化を比較検討する。

C.研究結果および考案

現在、封筒法による無作為振り分けで前方視的検討中であるため、本報告ではその一部のデータをもとに現段階での解釈を報告する。

最初に、頭部超音波検査による大脳動脈血流抵抗値の結果を示す。図 1 に HIE にお

ける前大脳動脈の血流速度と血流抵抗値 RI の経時的变化を示した。図 1 に示されたように、前大脳動脈血流速度と血流抵抗値は、受傷後の時間経過により刻々と変化していることがわかる。特に、予後不良であった群では、予後良好であった群に比較して、統計学的優位差を持って RI 値が低く、血流速度が速いことが示された。このことは、HIE では、脳循環の自動調節機構(auto regulation)が破綻することにより、血流速度や RI 値は大きく変動していることを示している。HIE では収縮期血流速度が増大し、一方で拡張期血流速度も上昇するため、平均血流速度が増大し、RI 値が低値となる。図 1 に示したとおり、重症新生児仮死では、神経学的予後良好児と神経学的予後不良児とも、出生後 12 時間後より RI 値および脳血流速度が変化する。神経学的予後良好児の RI 値は 0.6 以上を保ち、脳血流速度もある程度コントロールされ、脳循環動態が自動調節機構(auto regulation)により保持されている。しかし、神経学的予後不良児では、脳循環動態の破綻により急激な脳血流の増大が起こり、拡張末期血流速度が増大するため、RI 値は著しく低下し 0.5~0.6 となる。神経学的予後不良な HIE では生後 1 2 時間ごろから auto regulation の破綻により虚血状態(no reflow)から luxury perfusion が起こり、脳代謝が亢進し、2 次性神経細胞壊死が起こる可能性が考えられる。以上のことより、低下していた RI 値が

0.6 以上に回復した時点、脳内循環状態が平静化し、auto regulation が回復したとみなし、脳低温療法の復温開始の指標と設定できる可能性が示されている。これに基づき、頭部超音波ドップラー検査により前大脳動脈の RI 値を連日モニタリングし、RI 値が 0.6 以上になった時点、冷却期間終了と考えられる。

次に脳波検査の結果を示す。HIE による脳機能障害の評価には、背景波分類を用いる。すなわち「正常」「最軽度活動抑制」「軽度活動抑制」「中等度活動抑制」「高度活動抑制(burst suppression)」「最高度活動抑制(flat)」の 6 段階に分類する。図 2 に示したのは脳低温療法中の経時的脳波の変化である。図 2 に示したとおり、脳波活動変化は、新生児脳低温療法中にも変化する事がわかる。さらに、神経学的予後と関連も考えられる。脳波記録計による脳機能のモニタリングは適切な冷却期間を検討する上で非常に重要であると考えられる。図 3 に新生児脳低温療法における連続脳波検査の記録例を示す。脳波記録はデジタル脳波計による連続(集積)脳波検査の時間軸を集積したものである。入院時平坦脳波であったが、脳低温療法中に徐々に電位が増大し、冷却終了時(復温開始時)にはほぼ正常脳波電位に回復している。その後の復温中にも明らかな異常電位変化は認められず、合併症無く脳低温療法を終了できた症例である。復温速度は 1 日 0.5℃の NRN 方式で復温し

た症例である。Cool Cap study では、復温中にけいれん発作や脳波異常を認めたケースが報告されているため、今後 Cool Cap 群での連続脳波検査結果を検討し、安全な復温速度の検討が必要であると考えられる。脳波トレンドモニター（周波数スペクトルの圧縮連続記録：compressed spectral array: CSA）は、経時的な脳機能の変化を捉えるのに広く行われている。脳低温療法施行中でも測定記録ができるため、脳代謝の改善による冷却期間の検討には非常に有用である可能性がある。

最後に、NIRS による脳循環モニタリングの結果を示す。HIE では、脳循環の自動調節機構(auto regulation)が破綻することにより、生後 12 時間頃より脳血管抵抗が下がり、虚血後の再環流現象が起こる。血管抵抗の低下により脳内への血液流入量が増大する一方で、新生児仮死により心拍出量が十分に保たれないと脳内への血液貯留が起こる。図は、神経学的予後良好だった新生児仮死児と神経学的予後が不良だった HIE 児の、脳内血液量の変化を、NIRS を用いて経時的に測定した結果である。日令 1~2 に脳内血液量が予後良好だった仮死児に比べ明らかに増大していることから、脳循環の auto regulation が破綻したことにより、HIE 児では luxury perfusion が起きている可能性が考えられる。脳組織への十分な酸素供給がなされないと、嫌気性糖代謝・脂質代謝により神経細胞障害がさら

に進行する可能性が考えられており、脳低温療法中の NIRS による脳組織酸素飽和濃度 TOI や脳組織内血液量 nTHI などのモニタリングが重要になってくる。図 3 に HIE に対する新生児脳低温療法後に急速復温 (0.4°C/1 時間) した症例の NIRS による脳内循環および酸素化の変化を示した。復温とともに徐々に O₂Hb が上昇しているが TOI および THI には大きな変化は認められていない。復温開始後 1 時間と復温終了前 1 時間の TOI はそれぞれ（平均値±標準偏差）65.3±2.1 と 67.1±3.0 で、*t* 検定による両者間の平均値には統計学的優位差は認めなかった (*P*=1.96)。nTHI も同様に復温開始後 1 時間と復温終了前 1 時間の nTHI はそれぞれ（平均値±標準偏差）1.06±0.00 と 1.02±0.00 で、*t* 検定による両者間の平均値には統計学的優位差は認めなかった (*P*=1.96)。つまり、復温により酸化ヘモグロビン (O₂Hb) が上昇しても、脳内酸素飽和濃度および脳組織内血液量は大きく変動しないことが示された。これは、復温により脳温が上昇して脳組織では循環が保たれ、脳循環の自動調節機構(auto regulation)が改善していることが考えられる。酸化ヘモグロビンの上昇に関しては、温度上昇によりヘモグロビン酸素解離曲線が温度変化により酸素飽和濃度の変化をきたるので、脳組織による酸素消費の変化だけでなく脳内血液温度の変化による影響を考える必要がある。図 4 は、1 時間当たり 1°C で急速復温し

た症例の NRIS の変化を示した。図 4 の上段に示したのは神経学的予後良好例で、下段に示したのは神経学的予後不良例である。予後良好例では急速復温による脳内温度上昇にともない、 O_2Hb と $nTHI$ が急速に上昇している。しかし、TOI は安定した値を示していることから、急速復温により脳内血液量が急速に増加し自動調節機構(auto regulation)による調節が対応しきれない可能性が考えられる。しかし、脳組織による酸素代謝は改善しているため TOI は安定している可能性が考えられる。一方、神経学的予後不良であった症例では、急速復温により脳内酸素代謝が再び増大し還元ヘモグロビンと逆転し、脳組織の低酸素状態あるいは脳組織の酸素代謝が著しく増大している可能か考えられた。以上のことは、いずれも少ない症例のデータによる推測に過ぎないが、急速復温と同時にけいれんが起きた報告があるので、さらに症例を重ね慎重に検討することが重要であると考えられる。

D.まとめ

HIE に対する脳低温療法を施行する際に、実際に用いている各種モニターについて臨床的データをもとにまとめた。新生児に対する脳低温療法は、いまだに有効性・安全性についてコンセンサスが得られているわけではなく、あくまで各施設による preliminary な治療法である。動物実験では有効性が検証されている脳低温療法であ

るが、成人領域・小児領域ともに、いまだにその有効性が検証されていない。何故なら、脳低温療法は、脳内での様々な代謝経路が複雑に関連しているため、生化学的データのみでは、解決の糸口が得られない。本年度は、先に上げた冷却期間と復温速度に関する研究を行い、エビデンスに基づき、安全な新生児脳低温療法を行うための研究を行う予定である。

誌上発表

1. 大野 勉：脳低温療法，日本未熟児新生児学会雑誌，2004：16：170-73
2. 清水正樹：新生児脳低温療法におけるモニタリングの実際，医科器械学，2004：74：413-8
3. 清水正樹：新生児の疾患・治療・ケア 新生児仮死(低酸素性虚血性脳症)，ネオネイタルケア，2005：春季増刊号：114-9
4. 清水正樹，大野 勉：仮死，低酸素性虚血性脳症，コア・ローテーション，金芳堂，2003：264-7
5. 大野 勉：低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の効果は？，周産期医学，2004：34 増刊号：454-8
6. 大野 勉：新生児仮死，今日の治療指針，医学書院，2005：907-8
7. 大野 勉，野澤政代，鬼本博文，清水正樹，間崎亮介，長澤真由美：HIE に対する脳低温療法の臨床的エビデンスを求めて，近畿新生児研究会会誌。