

分担研究報告書

Consensus 2010 に基づく新しい日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及と その効果の評価に関する研究

本邦における新生児低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法の指針

研究分担者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター
研究協力者 武内俊樹 慶應義塾大学医学部地域小児医療調査研究講座
岩田欧介 久留米大学医学部小児科 高次脳機能研究所
鍋谷まこと 淀川キリスト教病院小児科

背景/方法：2010 CoSTR で、中等症から重症の新生児低酸素性虚血性脳症に対して低体温療法が標準治療として推奨されたことを受けて、本邦でも低体温療法の新たな指針の確立が急務となった。本研究班では、2010 CoSTR で推奨されている欧米での低体温療法の大規模 RCT (Cool Cap trial, NICHD trial, TOBY trial) の詳細を検討し、それらに基づいて、本邦の臨床現場の実情に即した指針を作成した。

指針の要旨：

1. 在胎週数 36 週以上で出生し、
2. 低酸素虚血の存在を示唆する所見があり、
3. 中等度以上の新生児低酸素性虚血性脳症(可能な限り aEEG 所見を得る)を示す児に対して
4. 生後 6 時間以内に、
5. 専用の循環式温度制御冷却ブランケットか頭部冷却機器を用い、
6. 深部体温 33-34℃の全身低体温もしくは、34-35℃の選択的頭部冷却を速やかに導入し、
8. 72 時間維持した後に、
9. 1 時間に 0.5℃を超えない速度で復温する。
10. 関連科も含めた長期のフォローアップを行うこと

A. 背景

先進国における新生児低酸素性虚血性脳症の頻度は出生 1000 に対して数件程度(1)と高くはないものの、中等症～重症では高率に死亡や重度の後遺症をきたすこと、長期にわたって莫大な医療費がかかること、新生児の脳障害が医療訴訟の最大の原因であることなどを背景として、治療法の模索が強力に進められてきた。

欧米や中国を中心として行われた近年の臨床試験では、在胎週数 36 週以上で出生し、中等症から重症の新生児低酸素性虚血性脳症に対して、出生後早期に低体温療法を行う

ことで、短期予後を有意に改善することが確認された。現在までに、全身冷却法(2-5)、選択的頭部冷却法(6-8)ともに、質の高い臨床研究によって、有効性が確認されている。これらの無作為比較化試験(Randomized Controlled Trial; RCT)の全てで、中等症から重症の新生児低酸素性虚血性脳症に対して低体温療法の何らかのメリットが示された。これらの研究情報を中心に行ったメタ解析(9)においても、NNT(Number Needed to Treat)=9(または 15)とまだ十分とはいえないものの、低体温療法による死亡率改善効果、生存児の神経学的後遺症軽減効果が証明された。

これを受けて、ここ数年で、欧米の三次医療施設では、RCT で用いられたプロトコールによる低体温療法が標準治療として急速に広まってきている。2010 年 10 月に発表された国際蘇生法連絡協議会(International Liaison Council of Resuscitation; ILCOR)の蘇生法勧告(Consensus on Science with Treatment Recommendation ; CoSTR) 2010 においても、低体温療法が標準治療法として推奨されている(10)。本邦でも、同時に日本蘇生協議会から同様の内容のガイドラインが発表された(11)。

「正期産もしくは正期産に近い児で中等症から重症の低酸素性虚血性脳症に対しては、低体温療法が行われるべきである。全身冷却法と選択的頭部冷却法のともに、適切な方法である。低体温療法は、明確に定義されたプロトコールに則って、新生児集中治療と関連科による診療を行う能力のある施設で行われるべきである。治療法は、無作為比較化試験で使われたプロトコール(すなわち、生後 6 時間以内に開始し、72 時間冷却し、少なくとも 4 時間はかけて復温する)と同じものであるべきである。冷却による副作用、特に低血圧と血小板減少には注意する。低体温療法を受けた児は、長期フォローアップが必要である。」

これを踏まえて、当研究班では、基本的には、欧米の大規模 RCT で使用されたプロトコールを踏襲し、本邦で低体温療法を標準治療として行うための指針を策定した。

B. 新生児低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法の指針

1. 低体温療法を行うための施設基準・必要装備・人的条件・モニタリング

<施設基準>

低体温療法を行おうとする施設は、以下の要件を満たすことが望ましい。

- ・診療報酬点数上で新生児集中治療室(Neonatal Intensive Care Unit; NICU)加算の認められた病床を有すること。
- ・72 時間の冷却中と復温が完了するまでは、可能な限り高い看護体制(1:1~1:2)を敷くことができること。
- ・新生児の頭部磁気共鳴画像(Magnetic Resonance Imaging; MRI)の撮影が可能なこと。
- ・NICU 内で標準脳波検査や振幅圧縮脳波(amplitude-integrated electroencephalogram; aEEG)などの脳機能モニターを施行できること。
- ・脳波の判読に習熟した新生児科医、小児神経科医、さらに新生児の頭部 MRI の読影に慣れた神経放射線科医がいること。
- ・胎盤や脳組織の病理検査、死亡症例の病理解剖ができること。
- ・多分野の専門家と相談しながら長期フォローアップを行う能力のあること。

2. 低体温療法の適応基準と除外基準(2, 4, 6)

適応基準

- A: 在胎 36 週以上で出生し、少なくとも以下のうちひとつを満たすもの
- 生後 10 分のアプガースコアが 5 点以下
 - 10 分以上の持続的な新生児蘇生(気管挿管、陽圧換気など)が必要
 - 生後 60 分以内の血液ガス(臍帯血、動脈、静脈、末梢毛細管)で pH が 7.0 未満
 - 生後 60 分以内の血液ガス(臍帯血、動脈、静脈、末梢毛細管)で Base deficit が 16mmol/l 以上

適応基準 A を満たしたものは、B の神経学的診察の異常の有無について評価する。

- B: 中等症から重症の脳症(Sarnat 分類 2 度以上に相当)(12)、すなわち意識障害(傾眠、鈍麻、昏睡)および少なくとも以下のうちひとつを認めるもの (新生児低酸素性虚血性脳症に詳しい新生児科医もしくは小児神経科医が診察することが望ましい)
- 筋緊張低下
 - “人形の目” 反射もしくは瞳孔反射異常を含む異常反射
 - 吸啜の低下もしくは消失
 - 臨床的けいれん

適応基準 A と B をともに満たしたものは、可能であればさらに a EEG によって評価することが望ましい。

- C: 少なくとも 30 分間の aEEG の記録で、基礎律動の中等度以上の異常†もしくはけいれん‡を認めるもの(13, 14)。この際、古典的脳波計による評価は基準としては採用しない。

† 中等度異常=upper margin >10 μ V かつ lower margin < 5 μ V もしくは高度異常=upper margin <10 μ V

‡ 突発的な電位の増加と振幅の狭小化、それに引き続いて起こる短いバーストサプレッション

除外基準

冷却開始の時点で、生後 6 時間を超えている場合

在胎週数 36 週未満のもの

出生体重が 1800g 未満のもの

大きな奇形を認めるもの

現場の医師が、全身状態や合併症から、低体温療法によって利益を得られない、あるいは低体温療法によるリスクが利益を上回ると判断した場合

必要な体制がそろえられない場合

3. 冷却開始時間・持続時間・復温

冷却開始期間は、出生後 6 時間以内とし、冷却期間は 72 時間とする。

現時点では、生後 6 時間を越えてから冷却を開始することや、72 時間以上の低体温療法の有効性と安全性は確認されていないので、標準治療としては薦められない。

復温は、1 時間に 0.5 度を超えない範囲で 6-8 時間くらいかけて行う。その後、反動性高体温を確認するために少なくとも 4 時間は監視する。

4. 冷却方法と温度

全身冷却法も選択的頭部冷却法のどちらも有効な冷却法である。選択的頭部冷却法では、深部体温を 34-35°C に維持する。8 時間毎にキャップを開けて頭皮を確認する。全身冷却法では、深部体温を 33-34°C に維持する。

専用冷却機器以外に、水入りのボトルを利用したものや(15, 16)、ファンを利用したもの(17)なども提案されているが、温度変動の安定さの観点から、専用冷却機器を使用すべきである。

5. 冷却中の生理モニター基準値と合併症に対する対応

低体温療法中は、低体温による副作用、血圧の低下、不整脈の出現、血小板の減少などには注意する。

脳波とけいれん

低体温療法中には、何らかの脳波モニターが行われることが望ましい。aEEG は標準脳波に比べて、けいれんを見逃しやすい(18)ので、注意が必要である。aEEG も含めて脳波の予後因子としての有用性は、今後の科学的根拠の積み重ねが必要である(19)。

頭部画像検査

予後の推定を目的とした頭部画像検査ならば、日齢 5-14 の間に、遅くとも退院までに、基本 MRI(拡散協調画像、T1 および T2 強調画像、FLAIR 法など)を撮影する。

超音波断層法は、簡便な検査であるが、診断価値は限定的であることを理解した上で有効活用する。頭部 CT は、超音波や MRI で診断の難しい少量のクモ膜下や硬膜下出血などを診断可能であるが、MRI を撮影可能な施設では、原則不要である。

病理検査

死亡の転機をたどったものに関しては、同意を取って、できるだけ病理解剖を行い、その際、脳組織の顕微鏡下での検索も行うことが望ましい。

6. 併用療法

現時点で、低体温療法中の薬物療法として、確立されたものは存在しない。

シバリングによる熱産生が大きく、低体温に抵抗性のある成人とは異なり、新生児では、表面冷却法で容易に低体温療法を行うことができる。筋弛緩薬を常時使用することに関しては、現時点では科学的根拠がなく、むしろ筋弛緩薬が、臨床的けいれんをマスクする可能性があり、薦められない。

臨床的に新生児けいれんと診断したら、抗けいれん薬の投与を考慮する。新生児けい

れんは、多様な臨床症状を示し(20)、必ずしも脳波異常を伴わない(21)。重症の新生児低酸素性虚血性脳症に対して、フェノバルビタールの予防的投与が予後が改善するかについては、結論が出ていない(22, 23)。

7. フォローアップ

最初に述べたように、低体温療法は複数の大規模 RCT でその有効性が確認されているとはいえ、適応になる児は、神経学的後遺症を起こす危険性の高い群であることを強く認識しておく必要がある。

一般小児科医だけでなく、新生児科医や小児神経専門医さらには、理学療法士、作業療法士、発達評価に詳しい心理士などの関連専門家も含めた長期のフォローアップ体制の確立が重要である。

参考文献

- Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199(6):587-95.
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1349-58.
- Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005 Jan;32(1):11-7.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005 Oct 13;353(15):1574-84.
- Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muehe R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010 Oct;126(4):e771-8.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005 Feb 19-25;365(9460):663-70.
- Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2006 Mar;26(3):180-4.
- Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr.* 2010 Sep;157(3):367-72, 72 e1-3.
- Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ.* 2010;340:c363.
- Perleman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2010 Oct 19;122(16 Suppl 2):S516-38.
- Holmes G, Rowe J, Hafford J, Schmidt R, Testa M, Zimmerman A. Prognostic value of the electroencephalogram in neonatal asphyxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1982 Jan;53(1):60-72.
- Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976 Oct;33(10):696-705.
- al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics.* 1999 Jun;103(6 Pt 1):1263-71.
- Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics.* 2003 Feb;111(2):351-7.
- Iwata S, Iwata O, Olson L, Kapetanakis A, Kato T, Evans S, et al. Therapeutic hypothermia can be induced and maintained using either commercial water bottles or a "phase changing material" mattress in a newborn piglet model. *Arch Dis Child.* 2009 May;94(5):387-91.
- Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, Cowan FM, Acolet D, Iwata O, et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Sep 6;372(9641):801-3.
- Horn A, Thompson C, Woods D, Nel A, Bekker A, Rhoda N, et al. Induced hypothermia for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy using a servo-controlled fan: an exploratory pilot study. *Pediatrics.* 2009 Jun;123(6):e1090-8.
- Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics.* 2007 Oct;120(4):770-7.
- Thoresen M, Hellstrom-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics.* 2010 Jul;126(1):e131-9.
- Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics.* 1989 Sep;84(3):422-8.
- Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Stepe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics.* 1993 Jan;91(1):128-34.
- Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up. *J Pediatr.* 1998 Feb;132(2):345-8.
- Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):CD001240.