

Babycooling Japan 新生児低体温療法登録事業

## Baby Cooling アップデート ～最新論文内容を中心に～

日本周産期・新生児医学会  
低体温療法ワーキンググループ Baby Cooling Japan

津田兼之介 柴崎淳 向井文雄  
五百蔵智明 高橋章仁 竹内章人 佐野博之 徳久琢也  
武内俊樹 岩田幸子 岩田欧介 側島久典 鍋谷まこと  
細野茂春 田村正徳

### Consensus2015での推奨

**Circulation** American Heart Association

Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations

Jeffrey M. Perlman, Jonathan Wyllie, John Kattwinkel, Myra H. Wyckoff, Khalid Aziz, Ruth Grunberg, Han-Suk Kim, Helen G. Liley, Lindsay Mildenhall, Wendy M. Simon, Edgardo Szyld, Masanori Tamura, Sibbenho Velupillai and on behalf of the Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators

Consensus2010に引き続き、

- ・在胎36週未満の正期産児もしくは正期産に近く
- ・中等症から重症の低酸素性虚血性脳症をきたした児に
- ・大規模臨床研究で使われたプロトコルに準じて (生後6時間以内に開始、72時間冷却)

**低体温療法を行うことを推奨**

Perlman et al. 2015 Circulation

## 世界での流れ

- 低体温療法の長期予後が明らかに
- 適応拡大の方向
- 冷却方法の見直し

### その後どうなった？ 三大RCT その後：1. CoolCap Trial

Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy

Ronnie Guillet<sup>a</sup>, A. David Edwards<sup>b</sup>, Marianne Thoresen<sup>c</sup>, Donna M. Ferriter<sup>d</sup>, Peter D. Gluckman<sup>e</sup>, Andrew Whitelaw<sup>f</sup> and Alistair Jan Gunn<sup>g</sup>, on behalf of the CoolCap Trial Group

- ・7-8歳まで生存した62人の検討
- ・質問紙で自立・移動・認知評価
- ・2群に直接の差なし
- ・18か月と7-8歳の発達に相関

Guillet et al. 2012 Pediatr Res.

### 三大RCT その後：2. NICHD Trial

ORIGINAL ARTICLE

Variable	Hypothermia (N=97)	Control (N=93)	Relative Risk (95% CI)	P Value
<b>全症例</b>	no./total no. (%)			
Death or IQ score <70 (primary)	46/97 (47)	58/93 (62)	0.78 (0.61-1.01)	0.06
Among children with moderate encephalopathy	22/67 (33)	25/53 (47)	0.70 (0.45-1.09)	0.11
Among children with severe hyp	24/30 (80)	33/40 (82)	0.97 (0.77-1.22)	0.79
Death <sup>‡</sup>	27/97 (28)	41/93 (44)	0.66 (0.45-0.97)	0.04
Death or cerebral palsy	29/96 (41)	56/93 (60)	0.71 (0.54-0.95)	0.02
Survival	70/97 (72)	52/93 (56)		
IQ score <70 among survivors	19/70 (27)	17/52 (33)	0.83 (0.48-1.44)	0.51
Attention and executive functioning	2/48 (4)	4/32 (13)	0.33 (0.06-1.71)	0.19
Visuospatial score <70	2/53 (4)	1/36 (3)	1.36 (0.13-14.4)	0.80

死亡 or IQ<70  
HIE中等症  
HIE重症  
死亡  
死亡 or 脳性まひ  
生存者  
IQ<70  
注意力<70  
空間認知<70

- ・6-7歳で122人に WISC-IV を施行
- ・死亡が確認された症例と併せて190人で検討

Shankaran et al. 2012 NEJM

### 三大RCT その後：3. TOBY Trial

ORIGINAL ARTICLE

Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes

	Hypothermia Group (N=163)	Control Group (N=162)	Relative Risk (95% CI)	P Value
<b>IQ≥85 (全症例の検討)</b>	75/145 (52)	52/132 (39)	1.31 (1.01-1.71)	0.04
all children who could be tested				
no./total no. (%)				
死亡	47/163 (29)	49/162 (30)	0.95 (0.68-1.33)	0.81
IQ≥85 (生存者のみの検討)	5/98 (77)	52/83 (63)	1.22 (1.00-1.49)	0.05
no./total no. (%)				

- ・6-7歳で評価した症例181人と96人の死亡例の検討
- ・IQ85以上の生存が改善

Azzopardi et al. 2014 NEJM

### 適応拡大の流れ “therapeutic drift”

Implementation and Conduct of Therapeutic Hypothermia for Perinatal Asphyxial Encephalopathy in the UK – Analysis of National Data

Denis Azzopardi<sup>1\*</sup>, Brenda Strohm<sup>2</sup>, Louise Linsell<sup>2</sup>, Anna Hobson<sup>2</sup>, Edmund Juszcak<sup>2</sup>

Base excess (mmol/L)

冷却前の異常aEEGの割合 (%)

- TOBYレジストリ (2007~2011年) からの報告
- 徐々に症例が軽症例化

Azzopardi et al. 2012 Plos ONE

### 全身冷却 (WBC) vs 選択的頭部冷却 (SHC)

33.5°C WBC      SHC + 34.5°C WBC

**Circulation** American Heart Association

Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations

Jeffrey M. Perlman, Jonathan Wyllie, John Kattwinkel, Myra H. Wyckoff, Khalid Aziz, Ruth Omraniberg, Han-Suk Kim, Helen G. Liley, Lindsay Mildenhall, Wendy M. Simon, Edgardo Szyld, Masanori Tamura, Sithembiso Velaphi and on behalf of the Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators

Perlman et al. 2015 Circulation

SHCとWBCの効果を直接比較した研究はない  
→ 特定の方法をすすめてはいない

### 全身冷却 (WBC) vs 選択的頭部冷却 (SHC)

全身 (サーボ)      全身 (マニュアル)      頭部冷却

目標温にどれだけいたか

97%      81%      76%

- 簡便さ
- デバイスの充実度

↓

全身冷却がbetter?

Hoque et al. 2010 Pediatrics

### 冷却方法の見直し

Original Investigation

Effect of Death and Duration of Cooling on Death in the NICU Among A Random Sample

Smitha Shankaran, Brenda B. Poindexter, Krishna P. Van Meurs, Edward G. Sheehan, Matthew M. Laughon

Survival Probability

Days

死亡率

- 33.5°C 72 h: 7/95 (7%)
- 32.0°C 72 h: 13/90 (14%)
- 33.5°C 120 h: 15/96 (16%)
- 32.0°C 120 h: 14/83 (17%)

Shankaran et al. 2014 JAMA

“強く長く”では生存率の改善は見込めない

### 世界の進化は圧倒的...どうする日本?

新生児低温療法登録事業

Original Article

The Baby Cooling Project of Japan to Implement Evidence-Based Neonatal Cooling

Workshops and Consensus Meetings

Clinical Recommendations

Other Publications

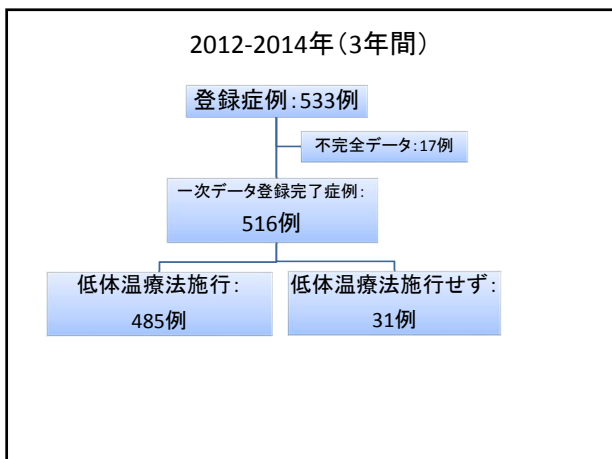
Education Seminars

Other Actions

### Baby Cooling Japan 第1報

2012-2014年のまとめ

- アウトカム: 短期予後
- エビデンスに基づいた冷却法が定着
- 全身冷却法に移行
- 目標温達成時間は短縮
- 循環変量の目安を提示



### 予後 (NICU入院中の死亡)

アウトカム: 低体温療法を施行した児におけるNICU入院中の死亡

	case	%
低体温療法 施行 (n=485)	13	2.7

	入院中の死亡	
TOBY Register (n= 1384)	20.1 %	2011年: 15%に低下
VON NER (n= 1626/4232)	13.0 %	TH非施行例を含む
Shankaran et al. JAMA 2015(n=95)	7%	

<入院時登録用紙> 病院名: nscr

退院時の情報

転院: 退院 (生後 日)

自排哺乳  可能  不可他  経鼻栄養  胃ろう栄養  その他

気管切開  なし  あり (人工呼吸管理  なし  あり)

投与薬別  なし  あり (薬剤名: )

死亡 (生後 日)

BabyCooling Japan	2012	2013	2014
退院日齢 mean	72.7	47.1	54.5
(退院時点での) 経管栄養 %	22	15	21
(退院時点での) 気管切開 %	11	8	11

Shankaran et al. 2015 JAMA	72h群	33.5h群
退院日齢 mean (SD)	21.6 (15.3)	22.0 (15.7)
(退院時点での) 気管切開 n (%)	1 (0.5)	3 (1.6)

- 日本はNICU入院中の死亡率は低い一方で、入院日数は長い
- 海外では予後良好例のみ退院? 治療の差し控えがある?

日本でも中長期予後の検討が必要

### 適切な症例が選択されているか

基準A  
重度の全身低酸素虚血負荷

いずれか一つ以上

- pH < 7.0\*
- BE < -16mmol/L\*
- Apgar score 10分値5点以下
- 10分以上の持続的な新生児蘇生が必要
- \*生後60分以内の血液ガス(臍帯血、動脈、静脈、末梢毛細血管どれでも可)

A基準に99%準拠

### Therapeutic driftは進んでいるのか

Samrat分類の年次推移

Stage Iが含まれるが、全例に原始反射の減弱、過半数に中等度筋緊張低下やけいれん様発作あり

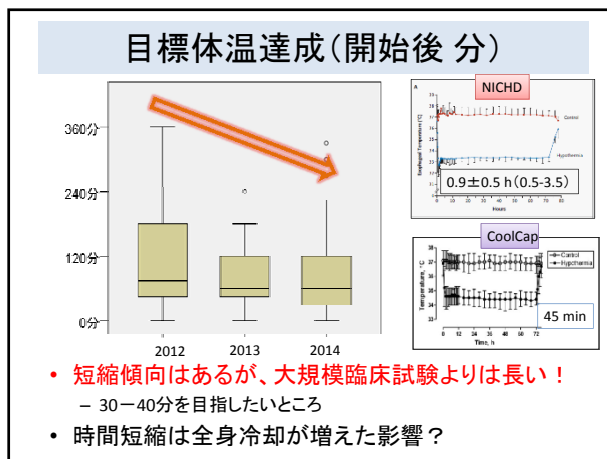
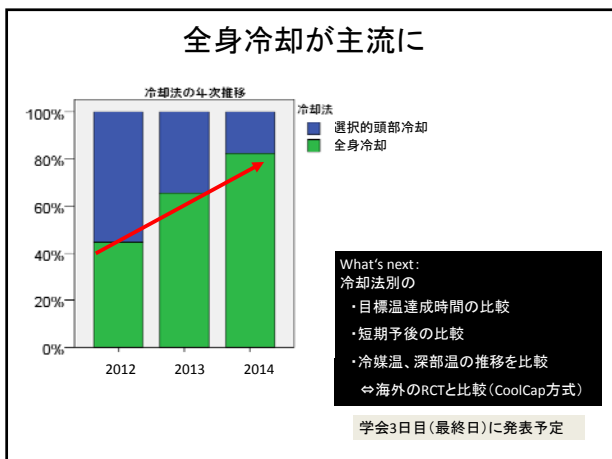
	2012年	2013年	2014年
在胎週数<36週	4%	4%	6%
出生体重<1800 g	0%	0%	2%

### 世界のストリームと逆行

世界: Evidence-based → 軽症例、早産、LBW (RCT方式) (therapeutic drift)

日本: Experience-based → Evidence-based (施設毎に異なる) (RCT方式)

RCT方式から新たな知見(予後規定因子など)が発掘される可能性



### 低体温療法中の呼吸循環は分からないことが多い

- ☑ 低体温療法中の推移を知りたい
- ☑ 脳を護るのに最適な管理とは
- ☑ 合併症を減らしたい

### ☑ 低体温療法中の推移を知りたい

**Does Head Cooling With Mild Systemic Hypothermia Affect Requirement for Blood Pressure Support?**

Malcolm R. Battin, MBChB<sup>1,2</sup>, Marianne Thoresen, MD, PhD<sup>3</sup>, Elizabeth Robinson, MSc<sup>4</sup>, Richard A. P. Aisling Jan Gunn, MBChB, PhD<sup>5</sup>, on behalf of the Cool Cap Trial Group

低体温療法は血圧、inotropesの使用に影響を与えない

Battin et al. 2009 Pediatrics

**Respiratory function parameters in ventilated newborn infants undergoing whole body hypothermia**

Theodore Dassios (@theodore.dassios@addenbrookes.nhs.uk), Topun Austin

低体温療法中はOI低下、静肺コンプライアンス上昇

Dassios et al. 2014 Acta Ped

### ☑ 脳への影響を知りたい

**Simultaneous measurement of cerebral hemoglobin oxygen saturation and blood volume in asphyxiated neonates by near-infrared time-resolved spectroscopy**

Shinji Nakamura<sup>a</sup>, Koukei Koyano<sup>a</sup>, Wataru Jinnai<sup>a</sup>, Satoshi Hamano<sup>a</sup>, Saneaki Yasuda<sup>a</sup>, Yukihiko Konishi<sup>a</sup>, Toru Kubo<sup>a</sup>, Kenji Kanenishi<sup>a</sup>, Tomoko Nishida<sup>a</sup>, Takashi Kusaka<sup>a</sup>

Nakamura et al. 2015 Brain Dev

- ・ 近赤外線スペクトロスコピーを用いて脳の血液量 (CBV)、酸素飽和度 (ScO2) を計算
- ・ 生後早期のCBV高値、ScO2高値は予後不良因子

### ☑ 合併症を減らしたい

**Use of Normothermic Default Humidifier Settings Causes Excessive Humidification of Respiratory Gases During Therapeutic Hypothermia**

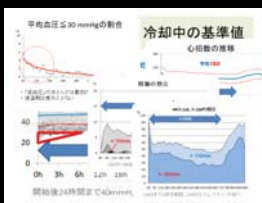
Shohei Tanaka, MD<sup>1</sup>, Sachiko Iwata, MD, PhD<sup>2</sup>, Masahiro Kinoshita, MD<sup>1</sup>, et al.

体温に合わせた加湿加湿の重要性

Tanaka et al. 2016 THTM

加湿器の加湿設定が適切かどうかを確認する必要がある。加湿設定が不適切な場合、加湿不足または加湿過剰を引き起こす可能性がある。加湿不足は呼吸不全を引き起こす可能性がある。加湿過剰は肺水腫を引き起こす可能性がある。

### BCJ第1報： 低体温療法中の循環パラメータを提示



- 臨床現場に目安を
- HR,mBPの動き方で症例の特徴があるのかも

冷却法別に6-24時間毎の心拍数、平均血圧の推移を提示  
(5パーセンタイル、50パーセンタイル、95パーセンタイル)

### BabyCooling Japan 今後の取り組み

- 日本全国の成績向上にむけて
- 世界への情報発信
- Phase I スタディ
- マニュアルを改訂

### Babycooling Japan 今後の取り組み

- 日本全体の成績向上に向けて

2012年1月-2015年10月(3年10ヶ月) 611例  
学会毎の定期報告

- 一次登録例は111症例
- 登録時数あるが、毎月約
- ~2015年6月で6か月ごと

実態を踏まえた検証

講習会の実施

### Babycooling Japan 今後の取り組み

- 世界への情報発信

BabyCooling Japanは現在標準冷却に最も忠実なレジストリ  
→ TOBYやVONからは出せなかったものを発信

呼吸・循環・体温の変量と予後との関係

中長期的予後

呼吸・循環・体温の変量と予後との関係

早期導入完了が大事な理由も...

冷却中の体温は短期予後と密接な関係

### What's next? Baby Cooling Japan Trial

	ガイドライン基準	研究で使われる基準			
		カテゴリーI	カテゴリーII	カテゴリーIII	カテゴリーIV
出生体重 在胎週数	≥ 1800g かつ ≥ 36週	≥ 1500g もしくは ≥ 33週	ガイドラインと 同じ	ガイドラインと 同じ	
生後時間	< 6時間		生後6-12時間		ガイドラインと 同じ
全身負荷	いずれかひとつ ・ pH < 7.0* ・ BE < -16* ・ Apgar 10分 ≤ 5 ・ 蘇生 ≥ 10分	ガイドライン と同じ	ガイドラインと 同じ	いずれかひとつ ・ pH < 7.1* ・ BE < -10* ・ Apgar 5分 ≤ 5	
脳症	≥ Stage II			ガイドラインと 同じ	≥ Stage I
aEEG異常	中等度以上 (オプション)	導入基準として使用せず			

2015-2016年度に30症例で安全性を検討

### 最後に...日本から世界に向けて!

症例の蓄積

RCT

Babycooling Japan

講習会

2015-2016年度に30症例で安全性を検討

Consensus2015に合わせて・・・



- ・プレホスピタルの管理
- ・神経学的所見の取り方(急性期、退院前)
- ・超急性期からできる予後予測(簡易シート付)
- ・患者家族のためのQ&A

大幅にボリュームアップして近日刊行予定！

Baby Cooling Japan Team から始まる  
オールジャパンでの国際発信



淀川キリスト教病院 姫路赤十字病院 東京大学 岡山医療センター	佐野 博之 先生 五百蔵 智明 先生 向井文雄先生 竹内章人先生	倉敷中央病院 久留米大学	中村 雅子 さん 土山 ちひろ さん
--	---	-----------------	-----------------------

ご協力いただいた全国の仲間に感謝  
All Japan で 2020CoSTRを作ろう！

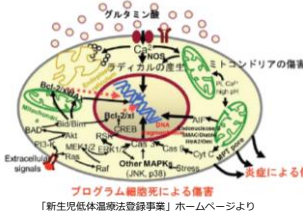


第9回新生児低体温実践講習会（高山）  
2016.7.15

### 搬送時における体温管理

姫路赤十字病院  
総合周産期母子医療センター小児科  
五百蔵智明

### HIE児を少しでも早く低体温にする理由

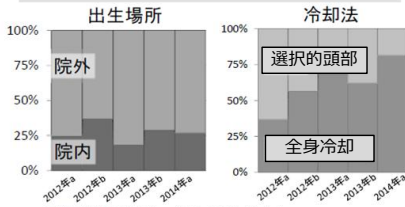


1. 低酸素状態が持続する
2. 細胞レベルでATP欠乏に陥る
3. 細胞内を電氣的に陰性に保てなくなり、脱分極状態になる
4. 細胞間隙にグルタミン酸が放出される
5. 細胞外からCaイオンが細胞内に流入する
6. フリーラジカルが大量に産生される
7. 不可逆的な細胞障害が引き起こされる

「1分でも早く目標の低体温にすることは脳保護にとって有利」

Iwata O et al. Brain Res 2007  
Thoresen M et al. Neonatology 2013

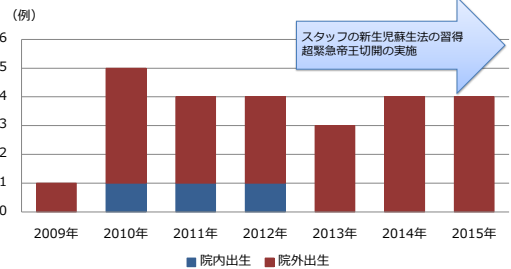
### 出生場所と冷却法



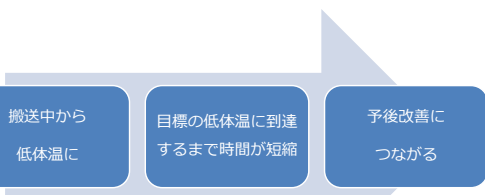
- 7割が院外出生...年次変化はなし
- 頭部冷却と全身冷却が逆転...全身が主流に

第5回(2014年)新生児低体温実践講習会の資料より

### 当センターでの低体温療法症例数

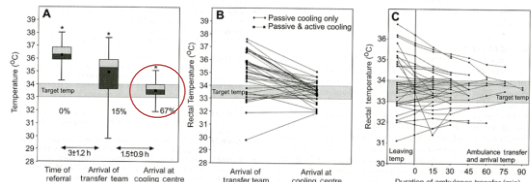


### 少しでも早く目標の低体温に到達するために



搬送中からのcooling (pre-hospital cooling)

### pre-hospital coolingに関する報告



センター到着時には  
67%が目標の低体温に到達

Kendall GS et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010.

搬送中のpassive cooling (保育器内のサーボをオフ、窓をあけるなど)は効果的。しかしover coolingとなる恐れがあるため、深部体温のモニタリングが必要不可欠。

### 日本での搬送中体温モニタリング研究

背景にはデータ不足

- 日本では搬送中体温モニタリングの報告は未だ少数。
- 搬送中の至適な体温管理を示すことができていない。

搬送中の体温を  
モニタリング

- HIE児を含む正期産児の搬送中の体温モニタリングを行う。
- それを基に搬送中の至適な体温管理方針を確立する。

passive cooling  
の評価

- 低体温療法が有効である中等症以上のHIE児に対しては、搬送中にpassive coolingを行う。
- passive coolingの効果と安全性を評価する。

### 日本での搬送中体温モニタリングの研究

- **対象**：下記を満たした92例
  - 在胎36週以上
  - 生後6時間以内に搬送入院
  - 搬送中に体温モニタリング施行
- 研究に参加した施設
  - 淀川キリスト教病院16例
  - 倉敷中央病院6例
  - 姫路赤十字病院70例

Uemura H et al. Neonatal and Pediatric Med 2015

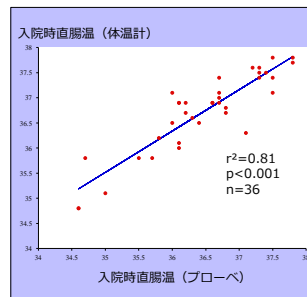
### 日本での搬送中体温モニタリングの研究

• **方法**：3群に分類

- HIEなし群（73例）
  - 直腸温の目標値：36.0-37.0℃
  - クベース温度33℃±2℃
- 軽症HIE群（10例）低体温療法なしの児
  - 直腸温の目標値：36.0-37.0℃
  - クベース温度33℃±2℃
- 中等度以上のHIE群（9例）低体温療法ありの児
  - 直腸温の目標値：35℃
  - クベース温度31-32℃、ただし直腸温35℃未満時は33-35℃

Uemura H et al. Neonatal and Pediatric Med 2015

### プローベ体温計と通常体温計の相関

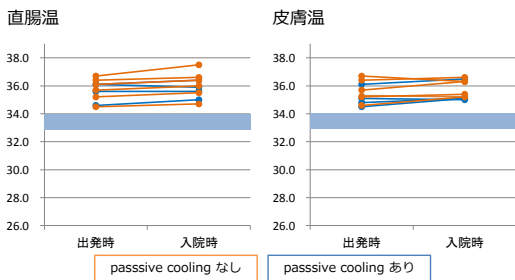


入院時直腸温（プローベ）  
36.5±0.9℃

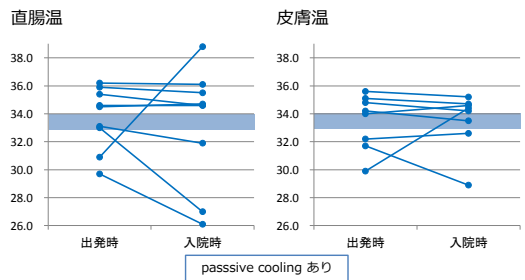
入院時直腸温（体温計）  
36.7±0.8℃

直腸温プローベによる出血、穿孔を認めた症例はなし

### 軽症HIE群の直腸温・皮膚温の変化



### 中等症以上のHIE群の直腸温・皮膚温の変化

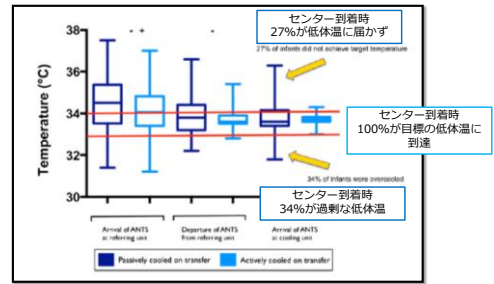




### 搬送中体温モニタリング研究の小括①

- 直腸プローベによる搬送中の深部体温モニタリングは安全で信頼できる方法。症例を蓄積することが重要。
- 一部の中等症以上のHIE児では体温の変動が大きかった。なかには、搬送中のpassive coolingによって過剰な低体温になったと思われた症例があった。注意が必要。

### active cooling vs. passive cooling



Chaudhary R et al. Pediatrics. 2013.

### 英国ではactive coolingが主流に

Year	2011	2012	2013	2014
Passive cooling	15/21	12/21	8/21	6/21 ↓
Servo-control	6/21	9/21	13/21	15/21 ↑
Servo-control with dedicated ambulance	5/21	8/21	12/21	14/21
24/7 service	18/21	18/21	19/21	19/21
Audit	21/21	21/21	21/21	21/21
Rectal temp	21/21	21/21	21/21	21/21
Outreach education	17/21	19/21	21/21	21/21

Sharma A et al. Cureus 2015

### 日本でもactive coolingを導入？

- HIE症例数は多くない
- 日本では搬送時間が比較的短い
- 経費のかかるactive coolingの整備を、国内でどこまで整えるかの判断は難しい

### 普段の搬送で体温上昇？

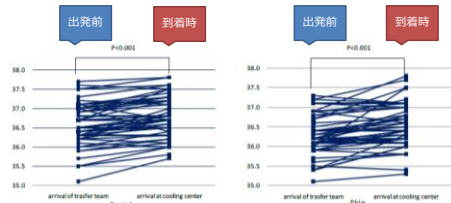


Figure 1: Rectal and skin temperatures of 52 infants without asphyxia before transport and on the arrival in the cooling center.

Uemura H et al. Neonatal and Pediatric Med 2015

直腸温

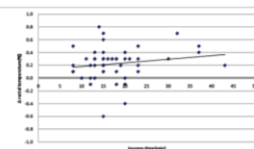


Figure 3a: The relationship between rectal temperature change and journey time.

皮膚温

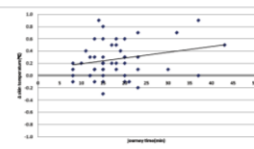


Figure 3b: The relationship between skin temperature change and journey time.

直腸温、皮膚温ともに搬送時間に比例して児の体温は上昇した

Uemura H et al. Neonatal and Pediatric Med 2015

### 搬送中体温モニタリング研究の小括②

- 搬送クベース温が $33\pm 2^{\circ}\text{C}$ （実際は $34\sim 35^{\circ}\text{C}$ 設定が多かった）の設定では、15分程度の搬送時間でも、体温は $0.5^{\circ}\text{C}$ 程度上昇した。
- 搬送時間が長くなると、さらに体温は上昇する傾向にあった。

### 研究を終えて思うこと

- HIE児を少しでも早く目標の低体温に近づけるための搬送中の体温管理について、議論することはとても大事。
- しかし、それと同時に、普段の搬送中の体温管理について再考してみる必要はないか。
- まずは自分の施設の搬送用クベースが「とにかく赤ちゃんは温めるべし」の温度設定となっていないか、これを機にチェックしてみると良いかもしれない。

### 新生児低体温療法の手引き


- HIE児の搬送中の体温管理の基本は：「冷やし過ぎない」かつ「温め過ぎない」
- 目標体温は $36\text{-}37^{\circ}\text{C}$ を目標にするのが安全
- 搬送中の低体温療法開始(pre-hospital cooling)は、新生児に特化した安定した持続温度管理ができる環境下でなければ、薦められない
- 重症児ほど搬送中の深部体温モニタリングは重要

“判読できる”から  
ステップアップ～実践aEEG

名古屋大学医学部附属病院  
総合周産期母子医療センター  
早川昌弘

低体温療法症例におけるaEEG

NCPRガイドライン

	36週以上 低酸素虚血のエビデンス
	中等度以上の脳症
	(可能なら)aEEG ・中等度以上の異常 ・新生児発作

HIE症例におけるaEEGの有用性

- ・重症度の評価
- ・低体温療法導入基準
- ・予後予測
- ・新生児発作の診断

どんな検査にも限界はある

- ・わが国にaEEGが導入されて10年近い年月が過ぎた。
- ・今まではaEEGを普及させるために学会発表や各種セミナーで「**aEEGの利点(≒調子のいいこと)**」のみを伝えてきた。
- ・これからは「aEEGの限界(limitation)」を理解してステップアップするステージである。

本日の内容

HIEにおけるaEEGの限界について

- ・重症度の評価
- ・低体温療法導入基準
- ・予後予測
- ・新生児発作の診断
- ・アーチファクト

### 本日の内容

HIEにおけるaEEGの限界について

- 重症度の評価
- 低体温療法導入基準
  - 予後予測
- 新生児発作の診断
- アーチファクト

### CoolCap study

- We used **aEEG recordings** to improve the **specificity of case selection**, to control for **severity of injury**, and to allow **subgroup analysis** to test the hypothesis that hypothermia is not protective in infants with the most severe abnormalities on aEEG before randomization.

Gluckman PD 2005 Lancet

### CoolCap study

	低体温療法群	対照群	p
aEEG中等度異常 (n=172)			
18ヶ月時の死亡または重度障害	48%	66%	0.02
死亡	29%	39%	0.20
重度障害	12%	28%	0.03
Bayley MDI <70	25%	40%	0.15
両側皮質盲	7%	14%	0.34
aEEG重度異常 (n=46)			
18ヶ月時の死亡または重度障害	79%	68%	0.51
死亡	50%	36%	0.39
重度障害	58%	43%	0.70
Bayley MDI <70	55%	36%	0.67
両側皮質盲	25%	31%	1.00

aEEG中等度異常例では低体温療法が18ヶ月の死亡・重度障害を有意に減少させた。

Gluckman PD 2005 Lancet

### TOBY trial

- They had to have **abnormal background activity of at least 30 minutes' duration or seizures on aEEG.**

Azzopardi DV 2009 NEJM

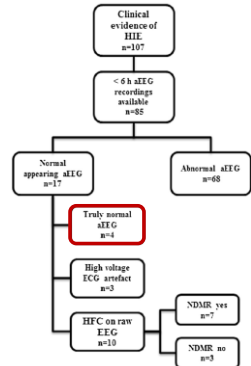
### Sarkarの論文

Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection?  
Sarkar S. J Perinatol 2008

	感度	特異度	PPV	NPV	LR+	LR-
MRI異常+死亡	0.55	0.73	0.81	0.44	2.0	0.6

出生直後のaEEGの異常所見は短期予後(MRI異常または死亡)を予測するには陰性適中率が低い。低体温療法の導入基準に加えるのは (additional selection criteria) 適切でない。

### Maricsの論文 (false normal?)



- 臨床的HIEで6時間以内にaEEGが記録された85例中17例が正常所見であった。
- **4例: 真の正常所見**
- 3例: High voltage artifact
- 10例: High frequency component

Marics G. Prevalence and etiology of false normal aEEG recordings in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. BMC Pediatrics 2013

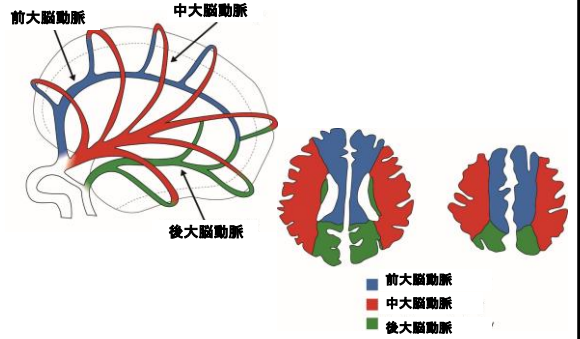
疑問

- 受傷直後(出生直後)のaEEGが正常な(明かな異常所見がない)HIEは存在するのか？

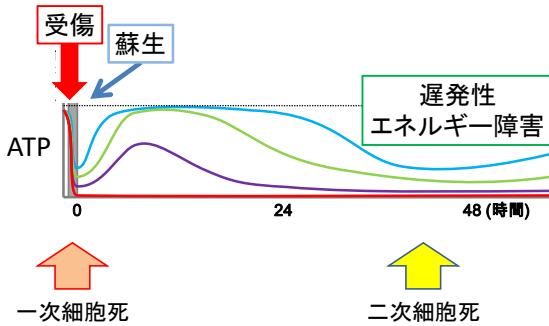


HIE症例における脳の解剖学的、生化学的、生理学的特徴を理解して、aEEGの限界を知る。

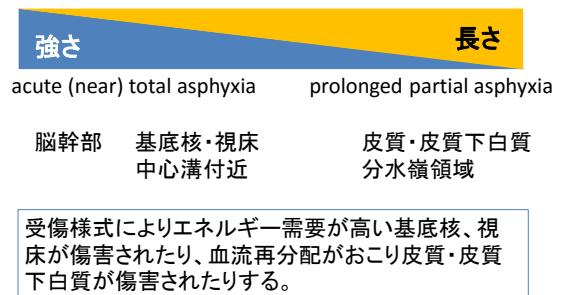
解剖学的特徴



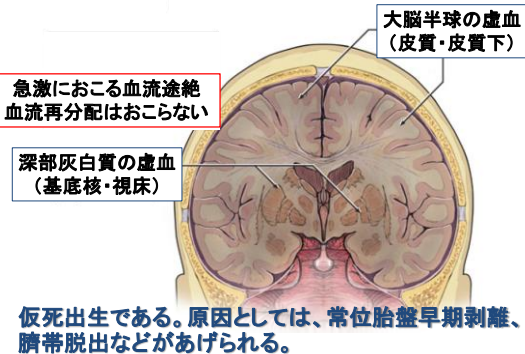
生化学的特徴



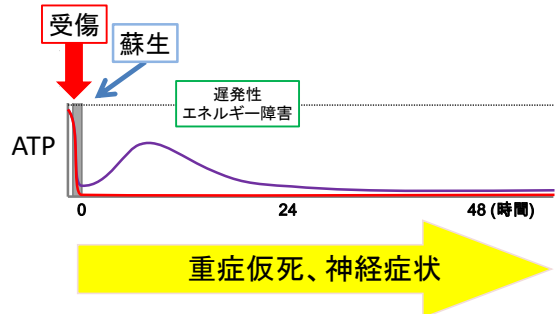
生理学的特徴



Acute (near) total asphyxia



HIEの時間経過



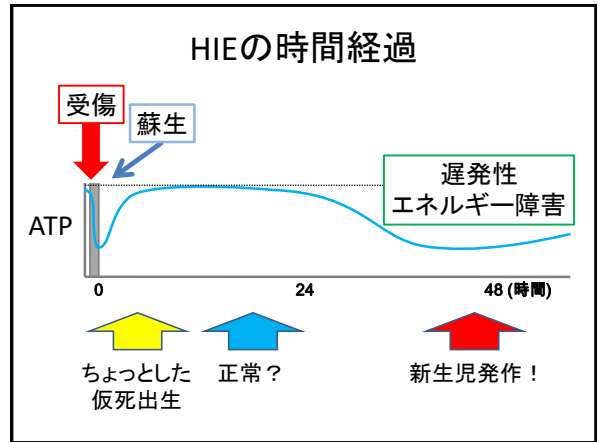
### Prolonged partial asphyxia

緩徐に起こる血流障害  
基底核・視床に  
血流再分配がされる

大脳半球の虚血  
(皮質・皮質下)

深部灰白質  
(基底核・視床)

受傷の程度や長さによっては、出生直後に神経症状を呈することなく、遅発性エネルギー障害による神経症状を認める症例がある。



### Sarkar論文のMRI所見

- 基底核視床病変±皮質・皮質下病変: 13例
- び慢性皮質病変: 8例
- 皮質・皮質下病変±内包後脚病変: 6例
- 正常: 4例

基底核視床病変 (acute near total asphyxia) は  
半数以下である。

Sarkar S. J Perinatol 2008

### 重症度評価のポイント

- 臨床経過、臍帯血ガス分析、臨床症状、aEEG、血液検査で総合的に判断をすること。
- Prolonged asphyxiaでは出生後の経過で過小評価をすることがある。
- 低体温療法の導入についてはガイドラインに従う(aEEG所見は参考基準である)。

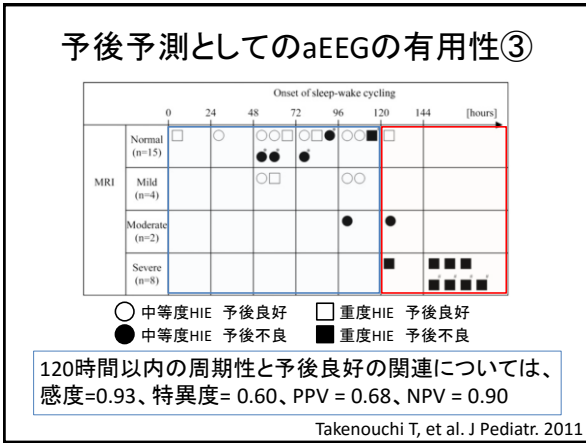
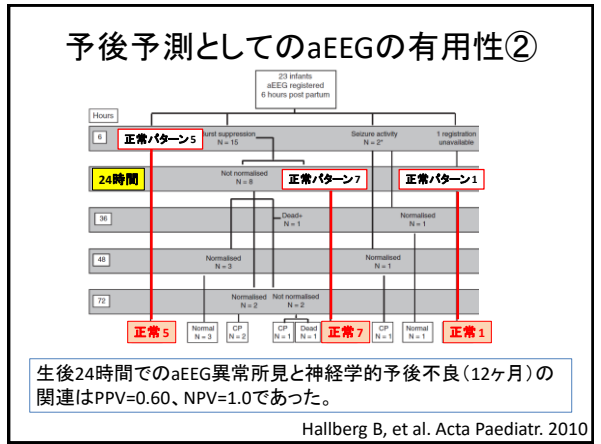
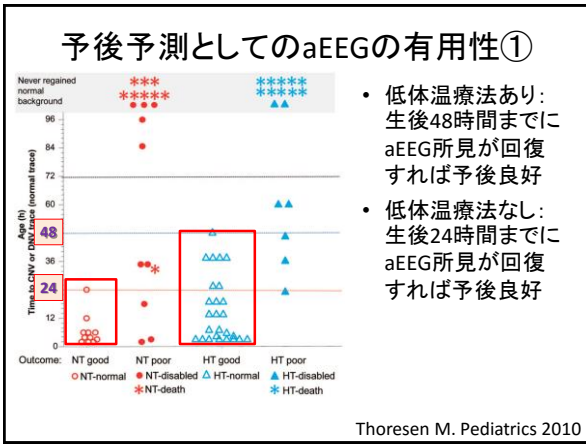
### 本日の内容

#### HIEにおけるaEEGの限界について

- 重症度の評価
  - 低体温療法導入基準
  - 予後予測
- 新生児発作の診断
- アーチファクト

### 予後予測としてのaEEGの有用性

- Thoresen M. Pediatrics 2010
- Hallberg B, et al. Acta Paediatr. 2010
- Takenouchi T, et al. J Pediatr. 2011
- Shankaran S. Pediatrics 2011
- Massaro AN. Neonatology 2012
- Azzopardi D. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014



### 予後予測としてのaEEGの有用性④

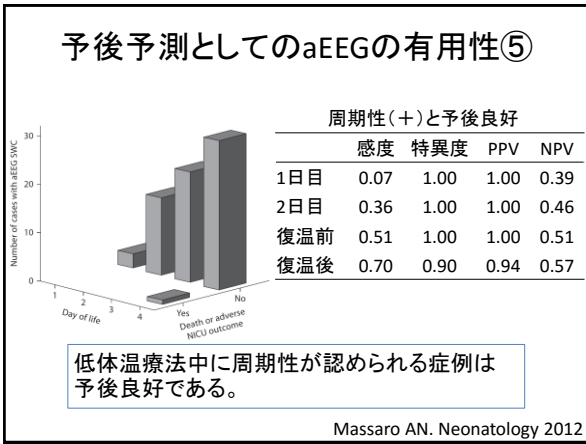
	感度	特異度	PPV	NPV
生後9時間までのaEEG異常	0.89	0.33	0.56	0.75
生後6時間までのaEEG異常	0.85	0.48	0.57	0.80

	OR	95%CI	p
背景活動異常	2.28	(0.71-7.31)	0.17
重度HIE	9.12	(3.15-26.37)	<0.0001
低体温療法	0.32	(0.12-0.83)	0.02
生後6時間までのaEEG異常	1.12	(0.44-2.86)	0.82

生後6時間以内のaEEG異常所見は予後と関連がないと結論づけている。

Shankaran S. Pediatrics 2011



### 予後予測としてのaEEGの有用性⑥

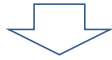
	PPV	95%CI	p
背景活動			
中等度抑制			
低体温療法 (+)	0.23	(0.12-0.34)	0.06
低体温療法 (-)	0.39	(0.27-0.52)	
高度抑制			
低体温療法 (+)	0.55	(0.45-0.65)	0.27
低体温療法 (-)	0.63	(0.53-0.73)	
aEEGパターン			
DLV			
低体温療法 (+)	0.07	(0.00-0.17)	0.07
低体温療法 (-)	0.25	(0.08-0.42)	
BS/CLV/FT			
低体温療法 (+)	0.51	(0.42-0.60)	0.25
低体温療法 (-)	0.59	(0.50-0.67)	
CLV/FT			
低体温療法 (+)	0.59	(0.47-0.71)	0.17
低体温療法 (-)	0.71	(0.59-0.34)	

低体温療法群でPPVが低値であることは低体温療法の効果があったからと考察⇒aEEGの所見のわりに予後がよいのは治療効果があったということ

Azzopardi D. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014

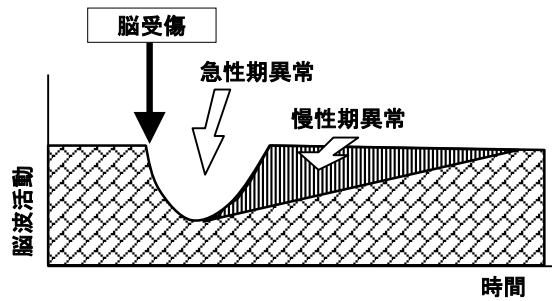
### 疑問

- なぜaEEG所見と予後との関連がきれいなデータにならないのだろうか？
- aEEG所見で予後予測はできるのか、できないのか？

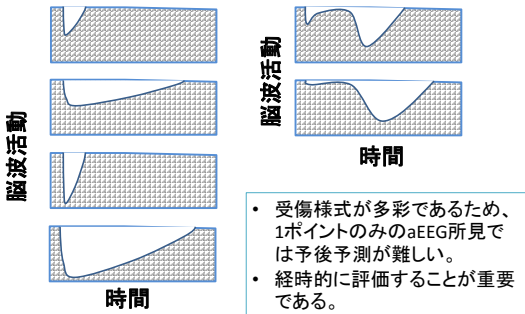


HIE時における電気生理学的変化(脳波、aEEGの所見の変化)を理解して、aEEGの限界を知る。

### 脳障害と脳波との関係



### 脳障害と脳波との関係



### 予後予測のポイント

- 1ポイント(例えば出生数時間)のみの所見で予後予測をすることはできない。
- 経時的变化は大切であるが、カットオフ値(受傷後何時間までに回復するか?)を決めるのは難しい。
- 頭部MRI検査などを組み合わせて判断する。

### 本日の内容

HIEにおけるaEEGの限界について

- 重症度の評価
  - 低体温療法導入基準
  - 予後予測
- 新生児発作の診断
- アーチファクト

### 新生児発作

- 新生児発作では、神経生理学的異常所見と臨床症状が必ずしも一致しないことがある。
- 新生児発作でない動きが新生児発作と診断されたり、逆に新生児発作が見逃されたりしている。



### 新生児発作とaEEG

- 26例中17例(65%)で脳波上発作を認め、臨床的発作を認めたのは17例中4例(23%)のみであった(Wusthoff CJ. J Child Neurol. 2011)。
- 通常脳波では連続モニタリングをすることが難しい。経過中の新生児発作を捕らえるという意味ではaEEGはHIE症例や低体温療法施行時には有用な機器である。

### 電極数と発作の検出

- aEEGにおける前頭部1チャンネルの脳モニタリングでは、新生児発作の約1/3を見逃す(Wusthoff CJ. J Perinatology 2009)。
- 新生児発作の検出率は、多チャンネル(39%)の方が単チャンネル(30%)より高い(Bourez-Swart MD. Clin Neurophysiol. 2009)。

### 疑問

- HIE症例でaEEGを使用するときには、電極をどこにいくつ装着すればいいのか？



- 新生児発作の特徴を理解して、aEEGの限界を知る。

### 新生児発作の起源

発作起源	n=851
前頭部 (FP <sub>1</sub> /FP <sub>2</sub> )	39 (5%)
<b>中心部 (C<sub>3</sub>/C<sub>4</sub>/C<sub>z</sub>)</b>	478 (56%)
側頭部 (T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub> )	213 (25%)
後頭部 (O <sub>1</sub> /O <sub>2</sub> )	121 (14%)

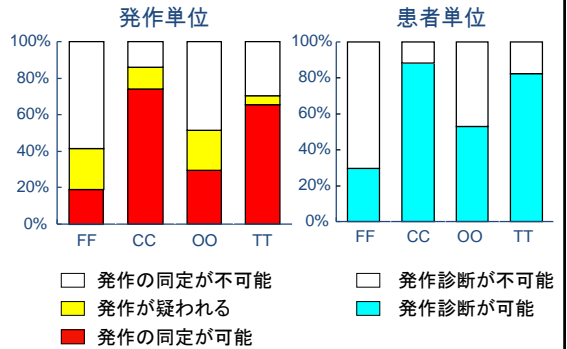
Shellhaas RA. Pediatrics 2007

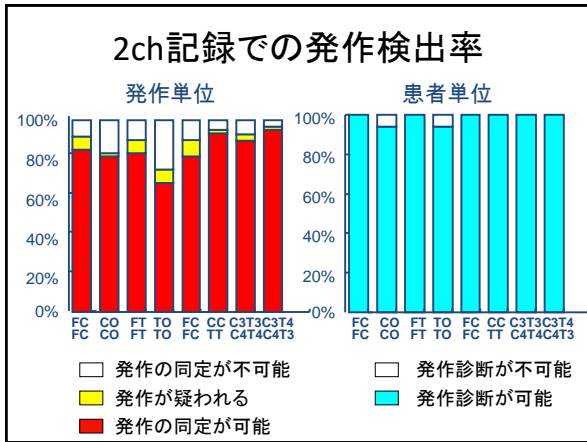
### 診断精度の関連因子

	OR	95%CI	p
<b>電極部位 (C3-C4)</b>	2.41	1.88-3.08	<0.001
<b>エキスパート判断</b>	2.14	1.87-2.46	<0.001
<b>発作頻度</b>	1.08	1.02-1.13	0.004
<b>発作時のアンplitude</b>	1.004	1.003-1.005	<0.001
<b>発作の長さ</b>	1.001	1.001-1.002	<0.001
背景脳波活動			
軽度異常	0.54	0.23-2.09	0.15
中等度異常	0.93	0.44-1.99	0.86
重度異常	1.21	0.56-2.62	0.61
発作起源			
前頭部 (FP <sub>1</sub> /FP <sub>2</sub> )	1.39	0.93-2.09	0.19
側頭部 (T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub> )	1.02	0.78-1.38	0.92
中央 (C <sub>z</sub> )	0.96	0.69-1.33	0.80
中心部 (C <sub>3</sub> /C <sub>4</sub> )	1.02	0.77-1.37	0.87

Shellhaas RA. Pediatrics 2007

### 1ch記録での発作検出率





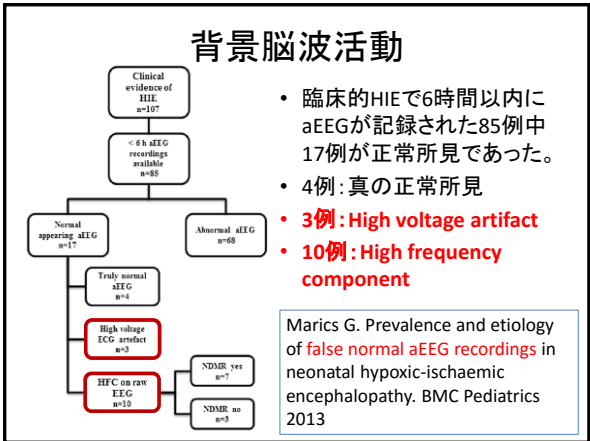
### 新生児発作についてのポイント

- 新生児発作の検出は、電極装着部位が影響を及ぼすことを理解する。
- 新生児発作の検出には、チャンネル数が多い方が有利である。
- 新生児発作の検出には、1チャンネルならば中心部(C3-C4)がよい。

### 本日の内容

HIEにおけるaEEGの限界について

- 重症度の評価
  - 低体温療法導入基準
  - 予後予測
- 新生児発作の診断
- アーチファクト



### 新生児発作

	通常脳波	aEEG	合致率(%)
全体	45.5±7.5	63.6±7.3	63.6
仮死	35.7±12.8	78.6±10.9	42.9
発作疑	50.0±9.1	56.7±9.1	73.3

Evans E. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010

- aEEG所見のみでは過剰評価される。
- 診断のゴールドスタンダードは通常脳波である。
- 背景活動が正常の症例で発作パターンを認めたら元脳波または通常脳波で確認すること。

### アーチファクトについてのポイント

- aEEGはモニターであるため、アーチファクトは不可避である。
- アーチファクトを減らす努力は必要であるが、アーチファクトがあることを前提にしてaEEGを使用すること。

### まとめ

- HIE症例においては、重症度評価、予後予測、新生児発作の診断にaEEGは有用ではあるが、その限界(limitation)を理解してaEEGを利用することが重要である。

# 低体温療法中の看護

久留米大学病院総合周産期母子医療センターNICU  
土山ちひろ

# 看護のポイント：特に気をつけていること

- ① 安全かつ速やかに導入
- ② 体位変換
- ③ けいれん時の対応
- ④ 復温の管理
- ⑤ 家族への配慮

# ①安全かつ速やかに導入：準備が大事！

- 情報収集
- 収容場所の検討
- 物品：保育器、呼吸器  
冷却装置と深部温プローブ  
ETCO<sub>2</sub>またはTcPCO<sub>2</sub>モニター  
尿カテーテル  
上下肢SpO<sub>2</sub>センサー  
NOも考慮
- 輸液：臍カテルート（A・V）  
またはPIダブルと末梢Aライン  
末梢ライン  
鎮静薬・抗菌剤

☆記録の準備や他児への配慮など  
役割分担して準備！



# ①安全かつ速やかに導入：マニュアル等を作成・更新

## 新生児低体温療法 H27. 7月

脳の温度を低温に保ち、興奮性アミノ酸の細胞外への放出を抑制し、細胞内Caイオンの増加を防止することで脳神経細胞を保護する治療。治療開始が早ければより効果が高い。

(低体温療法の詳細は「新生児低体温療法実践マニュアル」を参照)

### 【作用機序】

資料参照

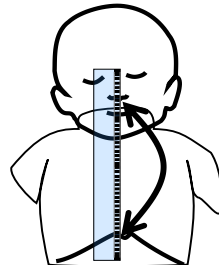
### 【除外基準】【適応基準】

「エントリー基準フローチャート」参照

### 【入院準備】

NICU内で温度変化の少ない場所(出入り口付近やエアコンの風が直接あたる所は避ける)で、人工呼吸器・アークティックサン(使用中はメディクール)・脳波計などがおける場所を選択。  
(NICU2・NICU3・NICU5あたり)

- ① 保育器：第1選択は**アトム**のインファントウォーマーで、ラジアントウォーマーは出力せず準備(なければジラフまたはデュアルインキュを開放して準備)  
※ドレーゲルのインファントウォーマーを使用する場合は別記参照
  - ② 呼吸器：第1選択は①VN500(なければ②ベビーログ、③VENET840)  
加湿温度設定はDr指示受け(通常36.5-3°Cに設定)
  - ③ アークティックサン一式：アークティックサンを立ち上げ、食道プローブを患者体温接続ポートに接続されているケーブルに差し込み、室温に近い温度が表示され破損がないことを確認。予めパッドは20°Cになるように設定してあるため、移動させておく。
  - ④ ルート類：臍カテA、V(またはPIダブル)、末梢、麻薬作成
  - ⑤ BL留置：フォーリカテーテル(6Fr)
  - ⑥ 胃内チューブ：アトム5Fr
  - ⑦ aEEG計
  - ⑧ NO
  - ⑨ SPO2モニター上下肢使用準備
  - ⑩ タイマー
- ※搬送用クベースは通常の温度設定。  
※直腸温は出生時以外不要。  
※皮膚温・体温プローブも不要。



食道温プローブ(全長75cm)

- ・鼻腔から胸骨下縁の距離 引く2cm!
- ・レントゲンで胸郭下1/3にあることを確認する。
- ・事前に室温が測れるかどうかも大事。



マニュアル

## ABL(資料③)



- ABL測定時は患者情報スクリーン画面に採血時の食道温(T= °C)を入力する。  
<入力方法>  
矢印(↑↓)で「T」にカーソルを動かす、その時の食道温を入力しEnterを押す。
- 「サンプルタイプ」も動脈血・静脈血・キャピラリーを選択する。



- ABLの記録紙に上記で入力した食道温が表記される。
- 下に補正した値(温度補正: pH(T), c-pCO2(T), c-pO2(T), c )が表記され、PC上にも入力される。
- 低体温療法中のABLは温度補正中の血液ガスの値を評価する。

新生児低体温療法ケアマップ

年 月 日 氏名

様

□:Dr ○:Ns

準備	冷却開始～維持期	復温期
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <保育器> アトムのインファントウォーマーを準備(ラジアントウォーマーは出力しない)、なければジラフまたはデュアルインキュを開放して準備。 ※温度変化の少ない場所を確保(NICU2、3、5)	<冷却時確認> <input type="checkbox"/> 低体温療法指示内容 <input type="checkbox"/> アークティックサン・保育器の設定 <input type="checkbox"/> 深部体温(食道温)プローブ留置・固定 →鼻孔～胸骨下縁の距離-2cmの深さで固定 <input type="checkbox"/> 看護計画に沿って必要な観察・処置項目の入力 <input type="checkbox"/> 「特殊治療」の欄に「水温値」「食道温」の項目作成 <input type="checkbox"/> 「確認」の欄に「低体温療法管理」の項目作成	<復温時確認> <input type="checkbox"/> 復温指示内容確認 <input type="checkbox"/> 0.45°C/Hの勾配尺度で開始、以後は0.4~0.5°C/Hで調節 <input type="checkbox"/> 復温グラフの目標基線と上限基線を確認し、時間を記入 <input type="checkbox"/> 呼吸器の加温加湿器の温度指示(通常は復温後に戻す) <input type="checkbox"/> 看護計画を使用 <input type="checkbox"/> 1時間に0.5°C以上あげないようタイマーを使用し 35°Cになるまでは10分に1回の食道温記録。 35°Cを超えたら30分毎に確認。 <input type="checkbox"/> 手動モードに切り替えた場合、マット温度を1時間に1~2°Cずつ上げる。 <input type="checkbox"/> マット水温の上限は37°C。それ以上に加温する際は室温や掛け物で調整。 ※ヒーター出力は最後の手段
<input type="checkbox"/> <アークティックサン> →4階倉庫 マットをクベースに敷き20度設定で稼働させておく。		
<input type="checkbox"/> 深部体温計:食道プローブ →アークティックサンのタッパの中 ケーブルに接続し、破損がないか確認		
<input type="checkbox"/> <人工呼吸器> ①VN500(なければ②ベビーログ③840) 加温加湿器は(36.5 -3°C)に設定		
<ライン>	<冷却開始～維持>	<復温完了>
<input type="checkbox"/> 臍カテーテル A・V (またはPIダブルとAライン)	<input type="checkbox"/> 全自動モードで開始。30~40分で目標温33.5±0.5°Cに到達するようタイマーを使用し10分毎に食道温の評価を行う。 ※深部体温が安定すれば1時間に1回の入力でよい。	<input type="checkbox"/> 深部体温が36.0°Cに達した時点で「復温完了」(この時点ではマット内の水はまだ抜かない)
<input type="checkbox"/> 末梢	<input type="checkbox"/> ナイロン綿花は使用せず、体位交換は2時間毎。体交枕やタオル等はマットの下に使用。	<input type="checkbox"/> 深部体温が36°Cを超えて2時間後にマットを除去(ここで鎮静中の場合は綿花を用いる)
<input type="checkbox"/> 麻薬	<input type="checkbox"/> 呼吸器の加温加湿器の温度(36.5 -3°C)を確認(通常は開始と同時に設定変更)	<input type="checkbox"/> 復温後24時間はアークティックサンを稼働させて深部体温をモニタリング。 この間37.0°C以上にならないように体温管理。
<input type="checkbox"/> <その他>	<input type="checkbox"/> ・アークティックサンの稼働ランプ点灯、 ・マット流量が1.1l/m以上あること、 ・マットの水漏れや接続はずれなどがなく、 を確認し、「確認」の欄に「良」を入力していく。	<input type="checkbox"/> 24時間経過したらモニタリングを終了し、食道プローブを抜去。その後は状態に応じて熱計測。
<input type="checkbox"/> BLカテーテル(フォーリ6Fr)・閉鎖式尿バック		
<input type="checkbox"/> 胃チューブ(アトム 5Fr)		
<input type="checkbox"/> aEEG計 (Dr)		
<input type="checkbox"/> NO		
<input type="checkbox"/> SPO2上下肢モニター		
<input type="checkbox"/> タイマー(ArcticSun付属)		

ケアマップ



## クベースセッティング



- ① インファントウォーマー(なければジラフがデュアルインキュ)を準備。
- ② ベビーシートを敷き、ArcticSunのパッドを敷く(裏表確認！)。
- ③ スナッグルシート(大)を敷く。



## 冷却機の 使い方

### ArcticSun立ち上げ

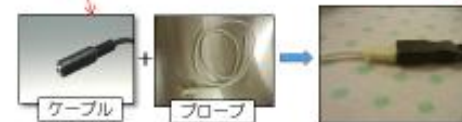
①



- ① コンセント(茶色に差し込む)を入れ、電源スイッチをONにする。(約1分ほどで起動し、ディスプレイが表示される。)画面の「低体温療法」を押す。



②



- ② 患者体温接続ポート(患者体温1:一番左のポート)に接続されているケーブルに、使用する食道プローブを接続し、室温に近い温度が表示され破損がないことを確認しておく。

③



- ③ 使用するパッドと注水ライン(ホース)を接続する。

ホースは2つあるがどちらでもOK。  
1つのホースに差し込み口が3つあるがどこでもOK。  
栓を抜き、白と白・青と青のマークを合わせて差し込む(カチッと音がする)。  
隙間があると水漏れor空気を吸い込んで流量が低下するため、しっかり接続！

# ①安全かつ速やかに導入：シミュレーションも大事！

## 低体温療法講習会 シミュレーションシナリオ（導入編）

このシナリオの目的

- ① 低体温療法を行う適応が理解出来る
- ② 低体温療法を施行するのに必要な物品の準備ができる
- ③ 低体温療法の「導入」ができる

1 グループ 4-5 人の NICU チームです。

チューターは黒字の部分を説明しグループメンバーの意見を引き出し、最終的に赤字の回答例も踏まえながら収束します。

### シーン1：搬送依頼

22 時 00 分、産科当直医より母体搬送の依頼です

「××産婦人科から早剥疑いで搬送依頼です。夕方に腹痛、出血を主訴に受診したようで。今日が妊娠 37 週 2 日、推定が 2800g です。ここまでの経過は問題なかったようです。近くなので 15 分もあれば来ると思います。」

手術室直行で、全身麻酔で出すことになるのではないかとのことでした。

① この時点で低体温療法の基準を満たす可能性があるかについて考えてみましょう。

☆前提条件

- 在胎週数 **36 週以上**
- 出生体重 **1800g 以上**

☆低体温療法の導入基準を思い出してみましょう。

手に入れたい情報は？

☆基準 A

- アプガースコア（10 分） **≦ 5 点**
- 10 分以上の持続的な蘇生**（気管挿管、陽圧換気）
- 生後 60 分以内の血液ガス**

☆基準 B

- 診察：中等度以上の脳症があるか  
（Sarnat 分類や Thompson スコアを参考に）

☆基準 C（可能なら）

脳波



### シーン2 低体温療法の準備

低体温療法をすることになるかもしれません。必要な物品をそろえていきましょう。

① クベースの種類や場所で気をつけることはありますか？

アトムのインファントウォーマーを第1選択とします。ドレーゲルのインファントウォーマーを使うこともありますが、そのときもアトム用の保育器用マットに変えておきましょう。

設置場所は気温変化の少ない場所（入口近くやエアコン近くは避ける）が望ましいです（NICU 2/3 あたり）。

② 呼吸器はどうしますか？

VN500 を第1選択とします。なければ②ベビーログ、③VENET840 の順です。（加湿器の関係でベビーログを選択 HF0 も考慮）

③ 加湿器はどうしますか？

体温によって必要な加湿は変わります。よって加湿加湿器は体温に合わせて設定するのが理想です。

例）平熱時：40-3℃ 低体温時：36.5-3℃ **実際には、冷却を決めたら、加湿器の設定を低体温用の設定に変えます。**

冷却デバイス（アークティックサン）を用意します

確認事項1：食道プローブの準備

使用前に患者体温接続ポートに接続されているケーブルに差し込み室温に近い温度が表示され破損がないことを確認します。

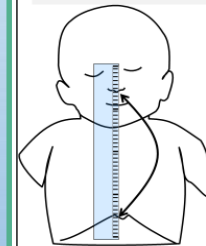
確認事項2：クベースセッティング

クベース内にベビーシートを敷き、アークティックサンの新生児用パッドを敷きます。その上からスナッグルシート（大）を敷きます。

④ 体温は食道温で見えていきます。挿入の目安はどれくらいですか？

食道温プローブは鼻から胸骨下縁までの距離を測定し、その値から 2cm 引いた深さに挿入。最終的にレントゲンで食道プローブは胸郭下 1/3 あたりにあるか確認しましょう。

### 持続体温モニターは必須！



食道温プローブ：

- 鼻腔から胸骨下縁の距離引く2cm！
- レントゲン確認が必要（胸郭下1/3にあることを確認）
- 事前に室温が測れるかどうかも大事

⑤ どのようなルートが必要ですか？

臍カテ A/V（または PI ダブル）、末梢、麻薬の作成が必要です。

⑥ 胃管、尿道カテーテルはどうしますか？

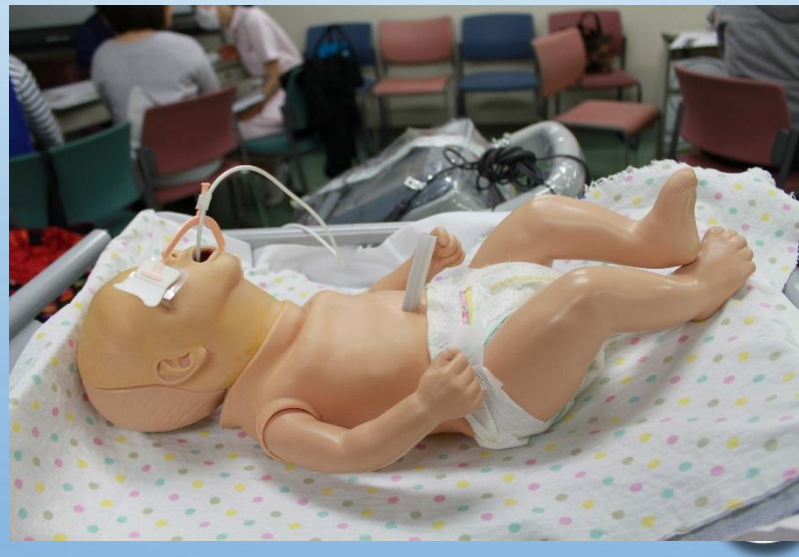
胃管はアトム 5Fr 尿カテはフォーリカテーテル（6Fr）を準備します。

⑦ 他に準備しておいた方がいい物品はありますか？

脳波計、NO の器械、SpO2 モニターを上下肢用で準備しておくとう便利です。導入の時の体温の記録用にタイマーも準備しておきましょう

卓上  
シミュレーション

# 卓上シミュレーションの様子



# ①安全かつ速やかに導入：シミュレーションも大事！

## 資料1

### 【症例】

S ベビー 36 週 0 日、常位胎盤早期剥離の疑いにて当院産科へ搬送となった。緊急帝王切開にて AM2:00 出生。第一啼泣認めず  
マスク加圧、気管挿管し、心拍上昇、皮膚色の改善認めるも蘇生に 10 分以上要した。APS 1/4/4。

	Dr (当直)	Ns A (リーダー)	Ns B (入院受け入れ)	Ns C	Ns D
1:00 早剥疑いの 電話あり	Dr を集める VN500 設定 aEEG 準備 産科 Dr から情報	当直 Dr・GCUへ連絡 Ns の役割分担 産科と情報交換	転室Ptの移動・申し送り、 輸液・ミルク移動、 検査板転記	他 Pt のミルク 入院受け入れ場所 確認、インファント ウォーマー準備・ VN500配置、立ち 上げ	4 階倉庫からアーク ティックサンを取り に行き、立ち上げ、 深部温プローブ破 損有無確認
1:30 母入院、 緊急 C/S Ope 室搬入	入院入力 (ルーチン指示、 検査・採血、輸液) 必要物品確認	入院PtのID作成 入院入力 指示内容確認・受け	受け入れ準備 (空調調節 一般的な入院準備 食道プローブ 臍カテ V・A 確保 末梢確保 尿道カテーテル 体重計 その他のセッティング	輸液作成 (臍 V・A、末梢)	輸液作成 (ダブルチェック) 他 Pt フォロー
1:45 麻酔の連絡	搬送用クベースにて お迎え		DrとOpe室へ		
2:00 出生	分娩処置、APS 判定 挿管	連絡受け・状態確認	分娩処置介助 病棟へ連絡		
2:30 NICU 入室	バギング R器装着 <b>低体温療法の判断</b> aEEG 装着  食道プローブ挿入	受け入れ介助	入院受け入れ 体重測定、インファント収容 呼吸器接続、モニター装 着、直腸温計測、エコリシ ン眼軟膏塗布、胃管挿入 食道プローブ固定	記録	他 Pt のフォロー アラーム対応
2:40 低体温開始	<b>低体温療法の指示</b> 輸液・麻薬指示入力		<b>低体温療法開始</b> 10 分毎に深部温記録	輸液作成の ダブルチェック	麻薬・抗生剤等の 輸液作成
2:45	採血 末梢・臍カテ確保開始	記録	ライン確保介助		
3:00 臍カテ A、V 確保	ルート接続・固定	輸液開始 ダブルチェック	ルート接続・固定介助 輸液・鎮静開始	他Pt輸液チェック	他Pt輸液チェック ミルク加温
3:15 3:30 3:45 4:00	エコー、X-P  尿カテ挿入 父面会、IC		低体温導入完了確認  尿力挿入介助・固定 身体計測・ポジショニング	他 Pt 体交・オムツ 交換・ミルク準備	他 Pt 体交・オムツ 交換・ミルク準備

演劇型  
シミュレーション

# ①安全かつ速やかに導入：記録も大事！

- 深部温プローブを挿入  
→ 開始前の深部温を記録
- 冷却しながら処置  
→ タイマーを用いて10分毎に水温値・深部温を記録
- 35.0℃に達したら過冷却に注意
- 冷却器の正常な作動の確認を記録



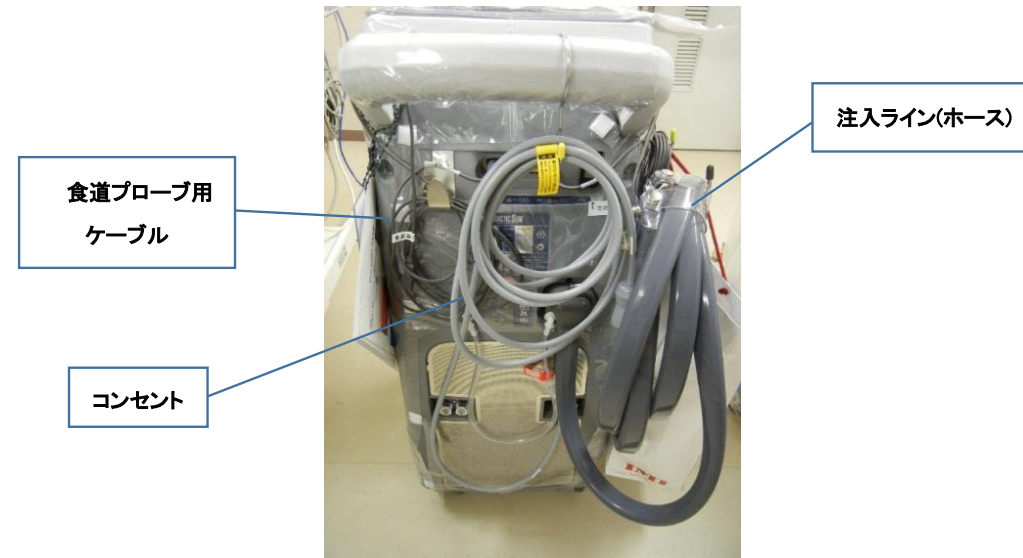
☆ 処置に追われて深部温の観察・記録を怠りかねない  
記録者、処置者、外回り、と役割分担して遂行！

# ①安全かつ速やかに導入：片付けも大事！

## ArcticSun 使用後のお願い

ArcticSun 使用後は、すぐに使用できるように以下の確認をお願いします。

- ★ ArcticSun の画面の水位レベル 1.1 以上を確認。
- ★ マットは栓をしてクリンクリンで拭き、のビニール袋に入れてタッパへ収納。
- ★ ArcticSun 背面のコンセント・ケーブル類を拭き上げて、整理・収納する。



## ②体位変換

- 冷却
  - 鎮静
  - 褥瘡予防具なし
- ⇒ 無気肺  
褥瘡のリスク



- ☆ 2～3時間毎に しっかり体位変換
  - マットと身体の接触面積を最大に
  - 良肢位を保ったポジショニング
- ☆ たくさんのルートやチューブ…
  - 身体の下敷きにならないように
  - ラインの事故抜去にも注意！



### ③けいれん時の対応



・夜中にけいれん様の動きを認めたら・・・？

→ バイタルの変化・aEEGの波形を確認しつつDrCall

→ 四肢の動き、動きが左右対称か、持続時間など観察・記録

#### ノーベルバル

一般名：フェノバルビタール(PB) 250mg/1V

#### 使用量：

初回投与：20mg/kgを10分以上かけて投与

効果不十分であれば(通常30分程度)さらに20mg/kgまで投与可

維持投与：2.5-5mg/kgを1日1回投与

#### 特徴：

半減期が長い(数日)

呼吸抑制がおきにくい



☆ 抗けいれん薬の投与を想定して  
予め投与量・方法を確認しておく

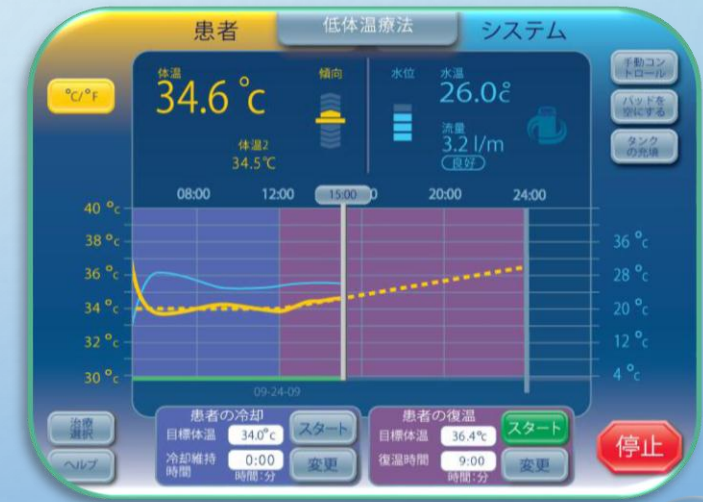


## ④復温の管理

- 開始からタイマーを使用して10分毎に水温値・深部温を記録
  - 勾配尺度・鎮静・加湿・体重・・・ 体温を変動させる因子に注意！

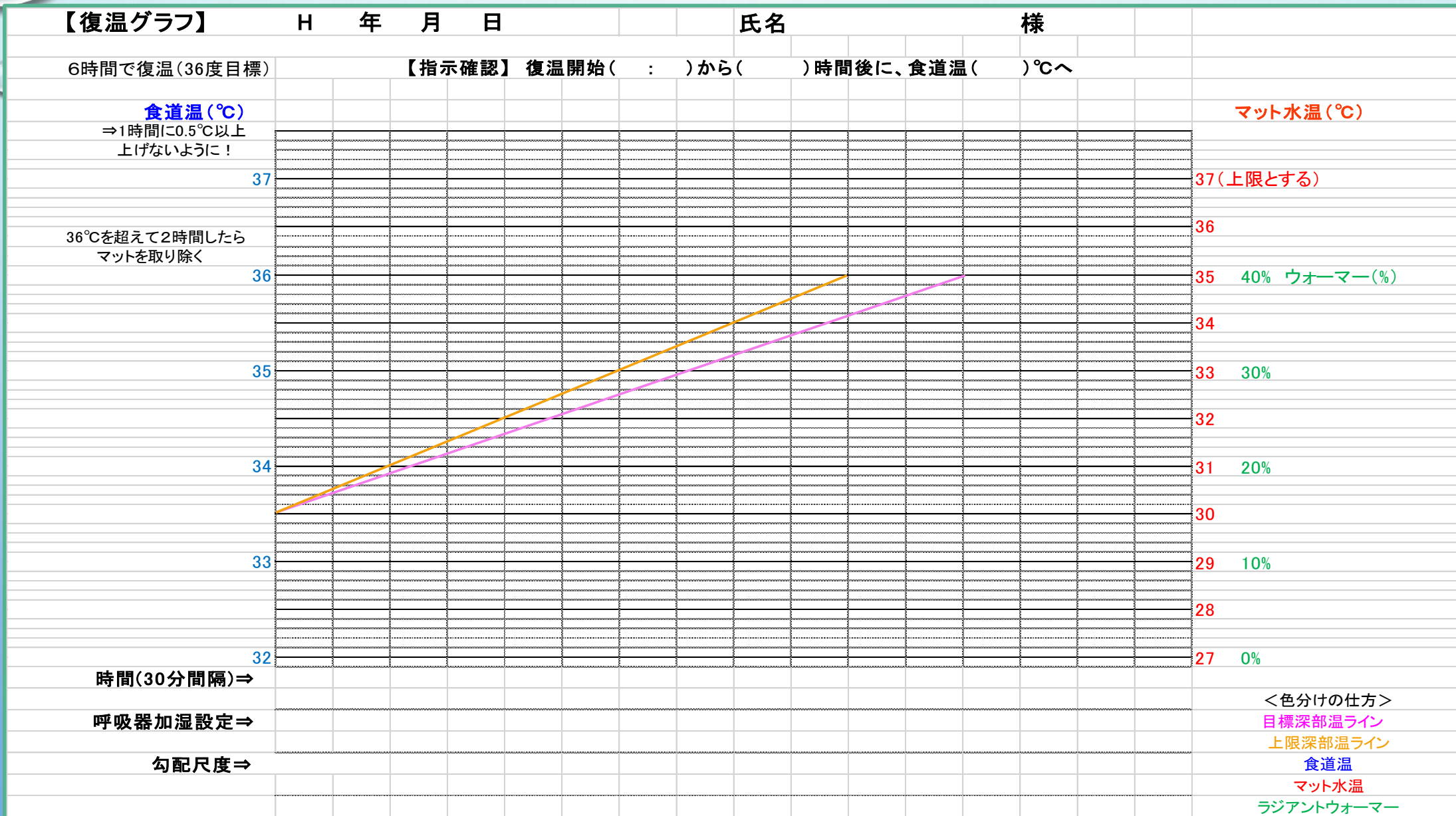
- リバウンド高体温にも注意

- マットを外すのは36.0℃に達して2時間後
- 加温が必要な場合は室内温や掛け物で調整
- 保育器のヒーター使用は最後の手段
- 復温完了後24時間は深部温プローブでモニタリング



# ④復温の管理:復温グラフを使用

資料2



# ④復温の管理：復温グラフの使用例 その1

【復温グラフ】

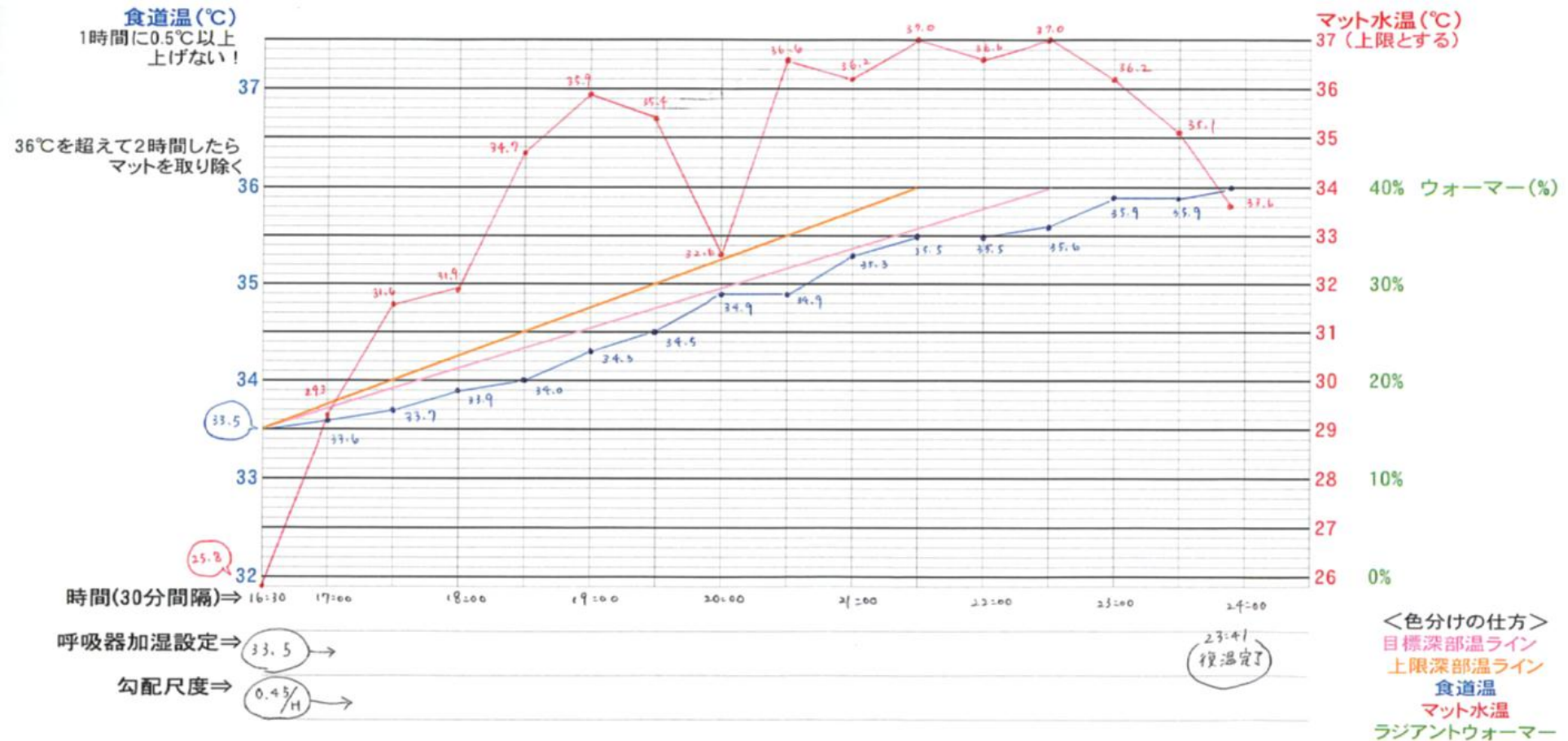
H 28 年 7 月 2 日

氏名

様

6時間で復温(36度目標)

【指示確認】 復温開始(16:30)から( 6 )時間後に、食道温(36 )℃へ



# ④復温の管理：復温グラフの使用例その2

【復温グラフ】

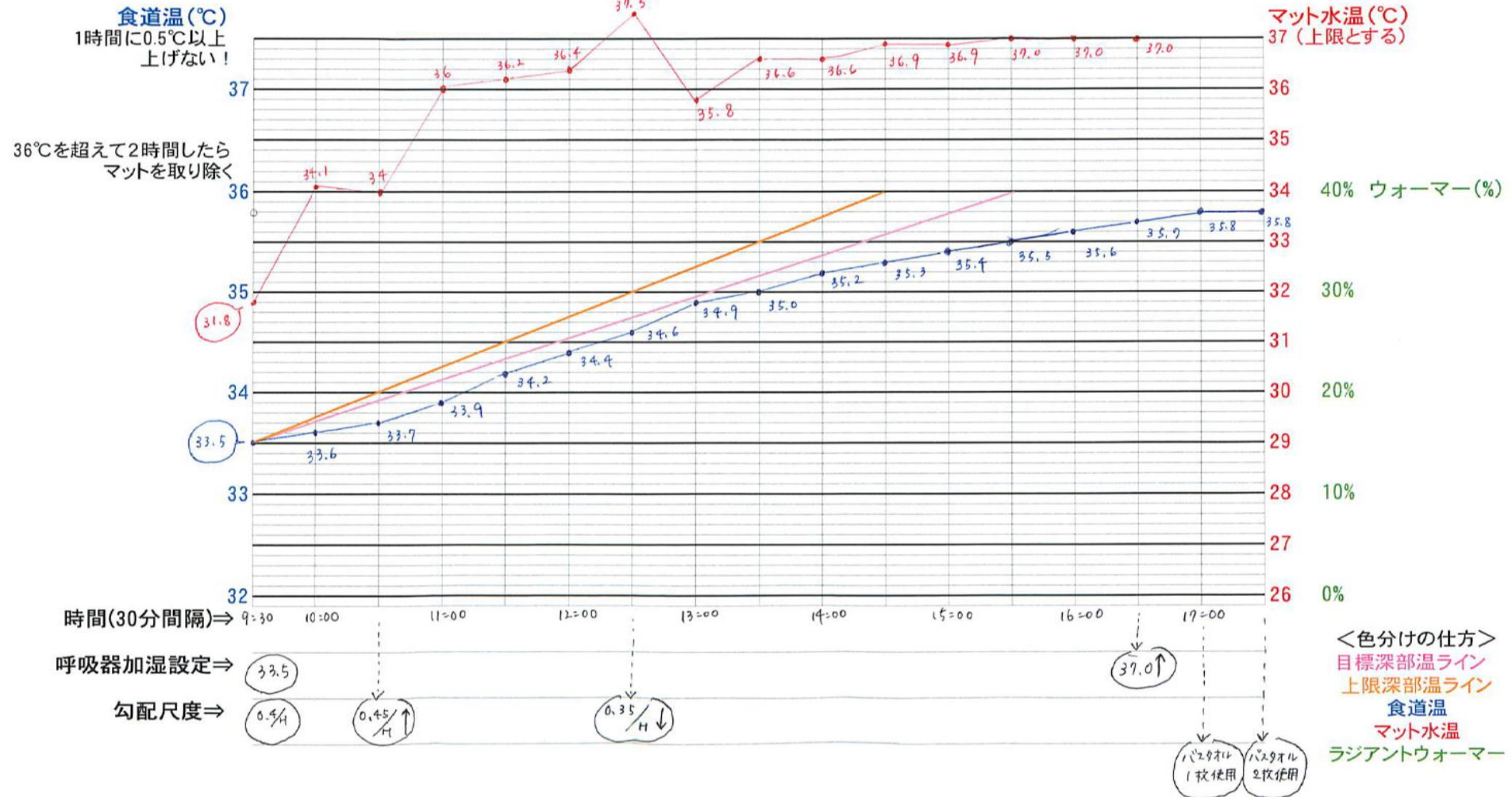
H 27 年 6 月 6 日

氏名

様

6時間で復温(36度目標)

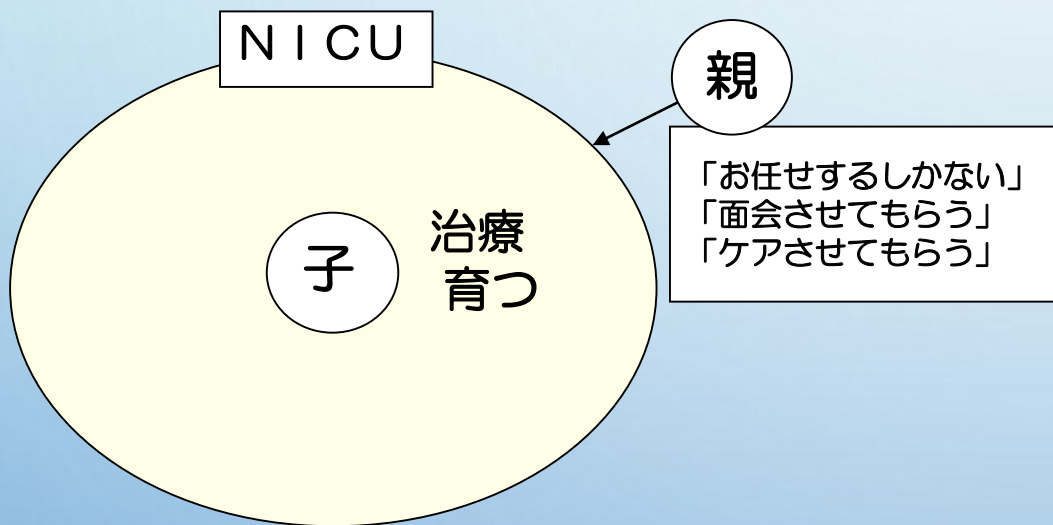
【指示確認】 復温開始(9:30)から( 6 )時間後に、食道温(36)℃へ



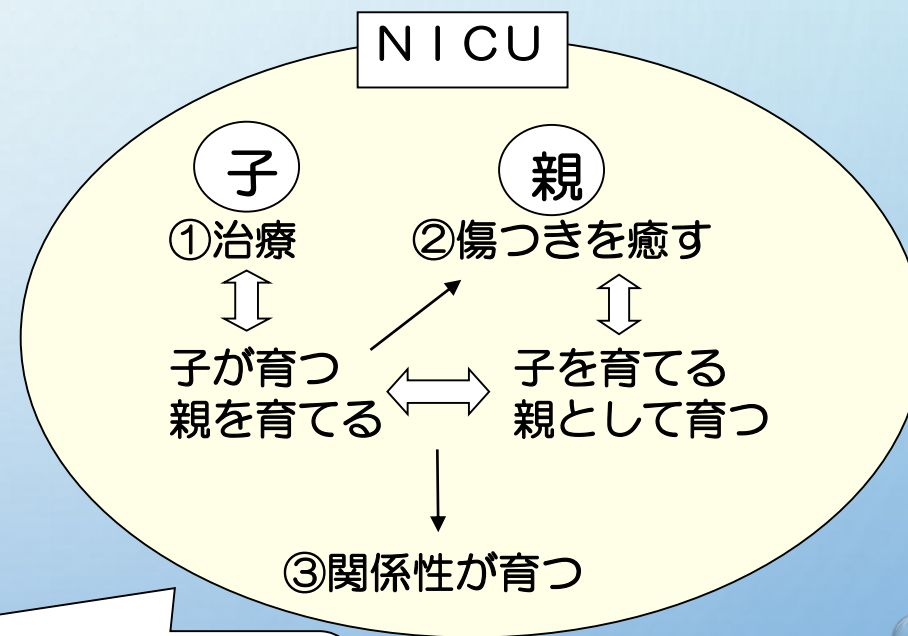
# ⑤ 家族への配慮：NICUでのこころのケア



「治療の場」としてのNICU



「抱える環境」としてのNICU



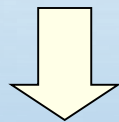
- ①治療や看護を通して子どもの成長を支え、
  - ②親の傷つきを癒しつつ子どもと向き合えるように支え、
  - ③親と子の関係性を支える
- といった3方向からの取り組みが必要。



## ⑤家族への配慮：NICUでのこころのケア

### 子どもを支える

- 治療や看護を通して子どもの生命と成長・発達を支える。
- 子どもが「自分の存在は大切にされ、愛されている」という自信を育めるように支えていく。



- 優しく名前を呼び語りかける
- 言葉をかけてから処置を始める
- 胸にそっと手を当てる

…など



## ⑤ 家族への配慮：NICUでのこころのケア

### 親を支える

- 面会時に笑顔で温かく迎える。
- ベッドサイドにたたずむ親と共にいて、赤ちゃんを見守る。
- 親の感情を「あって当然のもの」「そのまま持っていていいもの」とスタッフ自身が捉える。



↓

親は自分自身を許容し子どもと向き合える

↓

「かわいい」と思う気持ち、「自分は親なんだ」という実感へ

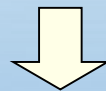


## ⑤ 家族への配慮：NICUでのこころのケア

### 関係を支える

こころのケア・サポート … 「何をしてあげよう？」  
「なんて声を掛けたらいい？」と考えがち

- 親と子の関係性は、居心地よくいる時間を重ねることで自然に発達していく。
- 親の評価・指導ではなく自然の過程を支える。



ゆったりと親子が向き合って過ごせる面会時間

居心地のよい物理的・心理的空間





## ⑤家族への配慮：具体的には？

- あかちゃんの状態や家族背景を考慮
- ICに同席
- 面会時はあかちゃんの「様子」を伝える
- 家族の言葉に耳を傾ける
- 一緒に触れて話しかける、母乳の口腔内塗布、  
毎日の丁寧なケア、日常の会話… ⇒ 愛着形成をサポート
- 復温後に出てくる動きや開眼を一緒に確認、育児への移行
- 計画的な退院支援





## ⑤家族への配慮：家族の言葉から

【 傾聴すること、記録に残す、ということ 】

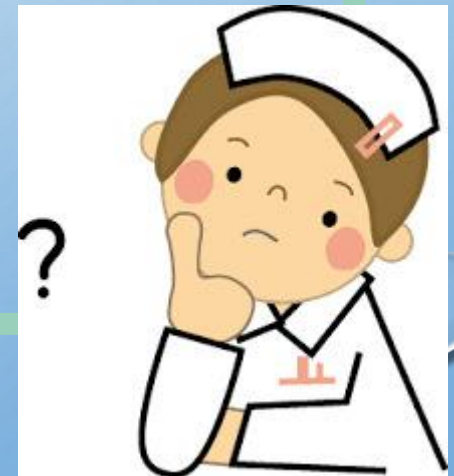
- ・ 初回面会時(父):「(祖父母には)折を見て私から話をしようと思っています」
- ・ 2生日(母):「起きて搾乳してたら、他の赤ちゃんの声が聞こえてきて…  
会いたくなって」
- ・ 3生日(母):「お腹の中できつくなる前に、何かしてあげられることは  
なかったのかな…って考えてしまいます」



# 悩んでいます…

- 良肢位を保ったポジショニング
- バイタル上限下限、けいれん時のDrCallコールの基準
- 脳波 → 体位交換でセンサーがとれる

頭にセンサーの痕がつく…



新生児低体温療法講習会 in 富山 2016年7月15日

新生児期からフォローアップ期のMRIの診かた

東京大学医学部小児科  
岡 明



新生児低酸素性虚血性脳障害での頭部MRI検査を行う意義とは (Rutherford M)

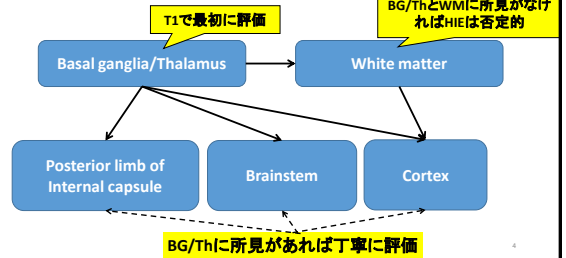
- ①脳病変の有無を確認できる
  - ②神経学的症状との関係を確認する
  - ③脳の異常が生じたタイミングと病因を確認できる
  - ④臨床的なマネジメントに有用な情報を提供する
  - ⑤治療的介入の効果をモニタできる
  - ⑥予後を予測し親への説明を手助けできる
  - ⑦急変時の手続きについて情報を提供する
  - ⑧費用のかかる法的な手続きを省くことができる
- \* 新生児の撮像に熟達した放射線科の存在が大きい

胎生期から周産期の主な脳障害のパターン

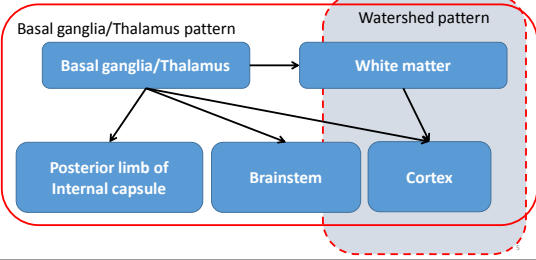
発症時期	病型	頻度
成熟児	(全身の病態による) 低酸素性虚血性脳障害	重度新生児仮死に伴う。
胎児 満期まで	胎児 満期まで	胎児 満期まで

以下に

新生児重症仮死の画像評価  
一般的な評価法



新生児重症仮死の画像評価  
一般的な評価法



新生児HIEの類型化

Type	Basal ganglia/Thalamus	Watershed (Parasagittal injury)
Condition	Acute Profound Asphyxia	Prolonged Partial Asphyxia Repeated
Neonatal HIE	Typical	Atypical Less resuscitation, Seizure
Sentinel Event	+ Placental abruption, uterine rupture, cord prolapse	-
Decreased fetal movements	uncommon	+
Differential Dx.		infection, metabolic disorders, hypoglycaemia, malformations

**Basal ganglia/thalamusパターンはWatershedパターンよりも急性期は重症型**  
(Miller S. J Pediatrics 2005)

MRI pattern	Normal	Watershed-predominant	Basal ganglia/thalamus predominant	P value
Resuscitation Score(1-6)	4(1-6)	4(2-6)	5(1-6)	0.01
APGAR(5m)	6(1-9)	5(1-9)	4(0-9)	0.0005
Encephalopathy score(0-6)	2(0-6)	3(1-6)	5(1-6)	0.0001
Clinical seizures	28%	44%	82%	0.0001
Seizure score(0-10)	0(0-6)	0(0-8)	4.5(0-9)	0.0001

蘇生、APG、脳症スコア、痙攣など急性期重症度はBG/Th群>Watershed>画像正常群の傾向がある。

**Basal ganglia/thalamusパターンはWatershedパターンよりも発達予後も不良**  
Neurodevelopmental outcome at 30 months (Miller S. J Pediatrics 2005)

MRI pattern	Normal	Watershed-predominant	Basal ganglia/thalamus predominant	P value
Number	20	48	21	
Death	0	3	5	0.01
Mental development index (Bayley)	101(77-121)	84(50-116)	62.5(50-104)	0.0007
Neuromotor score (0-5: defect ≥3)	0(0-2)	1(0-5)	5(0-5)	0.0001

予後についても、生命予後、知的発達、運動発達の不良は、BG/Th群>Watershed>画像正常群の傾向がある。

**新生児の低酸素性虚血性脳障害 MRI画像の診断のパターン化**  
Okerefor A, et al. Pediatrics 2008;121:906

Pattern	Classification criteria		Associated lesions		
	Basal ganglia/thalamus	White matter damage	PLIC*	Cortex	Brainstem, Hippocampus
I	+	Severe	+	+++	+
II	+	Mild-Moderate	+	++	+
III	Thalamus only	-	-	+	-
IV	-	Moderate	-	+	-
V	-	Mild/-	-	+	-

\*PLIC: Posterior Limb of Internal Capsule← 髄体路に相当する病変は麻痺に直結する

**新生児の低酸素性虚血性脳障害 MRI画像の診断のパターン化**  
Okerefor A, et al. Pediatrics 2008;121:906

Severity of white matter damage	
Severe	Large areas of abnormality with loss of gray matter/WM differentiation, consistent with infarction
Moderate	Small focal lesions without loss of gray matter/WM differentiation
Mild	Periventricular WM changes difficult to differentiate from normal appearances(not classified as abnormal)

**Preceding Hypoxic Eventのある新生児HIEのパターン**  
(Okerefor A, et al. Pediatrics 2008;121:906)

Sentinel events	N	Pattern I	Pattern II	Pattern III	Pattern IV	Pattern V
Uterine rupture	9	0	9	0	0	0
Placental abruption	20	5	7	0	1	7
Cord prolapse	8	1	4	0	0	3
Maternal collapse	2	0	2	0	0	0
Prepartum hemorrhage, placenta previa	2	0	0	2	0	0
Prepartum hemorrhage, other causes	2	0	2	0	0	0
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>6</b>	<b>24</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>10</b>

先行する低酸素虚血のイベントのある例では、Profound asphyxiaタイプの病態であり、画像所見基底核視床パターンが多い

**MRI評価のスコアリング** Bonifacio S, et al. J Pediatr 2011;158:360

Basal ganglia/thalamus(BG/T)	
0	Normal or isolated focal cortical infarct
1	Abnormal signal in the thalamus
2	Abnormal signal in the thalamus and lentiform nucleus
3	Abnormal signal in the thalamus, lentiform nucleus, and periorlandic cortex
4	More extensive involvement
Watershed(WS)	
0	Normal
1	Single focal infarction
2	Abnormal signal in anterior or posterior watershed white matter
3	Abnormal signal in anterior or posterior watershed cortex and white matter
4	Abnormal signal in both anterior and posterior watershed zones
5	More extensive cortical involvement

### MRI評価のスコアリングパターン化と重症度評価

Bonifacio S, et al. J Pediatr 2011;158:360

Predominant pattern of injury	
Normal	
WS pattern	WS region scores higher than BG/T scores.
BG/T pattern	BG/T scores higher or as high as WS region scores
total brain injury	maximum BG/T and WS scores

Severity	
normal-mild injury	normal imaging or WS score $\leq 2$ or BG/T score $\leq 1$
moderate-severe brain injury	WS score $\geq 3$ or BG/T score $\geq 2$

この評価方法では、Watershedパターン優位で、軽度基底核視床病変を伴う場合があることが一つの利点

### 頭部画像スコアリングの低体温療法の効果判定への応用

(Bonifacio SL, et al. J Pediatrics 2011)

	Control (%)	Hypothermia (%)	p-value
Basal Ganglia/Thalamus (& Cortex) Region			
0(Normal)	56	80	0.02
1	0	6	
2	8	6	
3	8	2	
4	28	6	
Watershed (White Matter/ Cortex) region			
0(Normal)	24	48	0.02
1	4	14	
2	12	9	
3	16	9	
4	20	9	
5	24	11	

基底核視床、白質のWatershed病変ともに、低体温群にて改善が認められている。MRI画像による治療効果判定が可能

### 頭部画像パターン分類の低体温療法の効果判定への応用

(Bonifacio SL, et al. J Pediatrics 2011)

	Control n=25 (%)	Hypothermia n=35 (%)	p-value
Predominant Pattern of Injury			
Normal	16%	46%	0.003
Basal Ganglia/Thalamus	40%	11%	
Total Brain Injury	24%	6%	
Watershed	44%	43%	
Moderate-Severe Brain Injury			
	76%	34%	0.002

低体温群でMRI正常の割合が高く、中等症以上の脳障害パターンも減少。Watershed群の診断例が減少していないが、より軽症化している可能性はあり。

### MRI評価のパターン化

(NICHD) Neonatal Research Network (NRN) RCT  
Shankaran S. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012

Score	Description
Score 0	Normal
Score 1A	Punctate T1 High/ T2 Low in white matter
Score 1B	More extensive cerebral lesions
Score 2A	Basal ganglia/thalamus, internal capsule lesions only
Score 2B	Basal ganglia/thalamus, internal capsule lesions <u>and cerebral lesions</u>
Score 3	Cerebral hemispheric devastation

### 新生児MRIスコアと6-7歳のOutcomeの関連

(NICHD) Neonatal Research Network (NRN) RCT Shankaran S. J Pediatrics 2015

MRI Score	Death or IQ<70(%)	Survivors			
		Normal	Disability		
			Mild (%)	Moderate (%)	Severe (%)
Entire cohort					
0 (n=50)	8	57	30	13	0
1A (n=6)	17	40	60	0	0
1B (n=4)	25	50	0	25	25
2A (n=8)	38	67	0	33	0
2B (n=49)	65	21	24	9	47
3 (n=7)	100	0	0	0	100
Total (n=124)	39	43	26	13	19

### 新生児MRIスコアと6-7歳のOutcomeの予測

(NICHD) Neonatal Research Network (NRN) RCT Shankaran S. J Pediatrics 2015

Normal neonatal MRI	Pattern 2B and 3 combined
As a biomarker of normal outcome	for death or IQ <70 at 6-7 years
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivity of 61%</li> <li>Specificity of 92%</li> <li>Positive Predictive Value 92%</li> <li>Negative Predictive Value 59%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivity of 81%</li> <li>Specificity of 78%</li> <li>PPV 70%</li> <li>NPV of 87%</li> </ul>

正常MRI所見であることで、良好な予後予測は可能であり、撮像する意義として重要  
画像所見が重い場合(2B,3)でも約2-3割は予後不良とは言えないことも、画像所見の家族への説明の際に重要なポイント

新生児MRIスコアと18か月のOutcomeの予測  
(a substudy of TOBY study) Rutherford M, Lancet Neurol 2010

Predictive ability of major MRI abnormality for death or severe disability at 18 months

Major MRI abnormalities: moderate or severe basal ganglia or thalamic lesions, severe white matter lesions, or an abnormal posterior limb of the internal capsule.

Severe disability: Mental development <70, or GMFCS score >3

	Cooled	Non-cooled
Sensitivity	0.88	0.94
Specificity	0.82	0.68
PPV	0.76	0.74
NPV	0.91	0.92

Shankaran先生たち  
とほぼ同様の結果

MRI画像と時間的経過

タイミング	所見
早期	拡散強調画像での信号異常
生後2-3日	T1強調画像での高信号の出現
1週間以内	T2強調画像での高信号化が進行
8日以降	全体像の観察が可能

- 部位により最も観察しやすい時期が変化
- 予後評価に必要な全体の病変分布を観察するには2週目以降が見やすい
- 中脳や脳幹部などはDWIで早期に観察する方が見やすい場合あり

視床・基底核障害の拡散強調画像とMRSの時間的空間的変化  
(Barkovich J, AJNR 2005)

- 最初に拡散強調の変化が出現→視床外側腹側核のみ、あるいは視床外側腹側核と尾側錐体路
- 3-5日に被殻と運動野に至る錐体路に信号変化が拡大
- 6-7日には、皮質下白質、脳梁を含む白質に信号変化は拡大
- 拡散強調信号異常は出現消退をして、時間的空間的にも変化
- その後信号は正常化することが多い

新生児期以降のFollow-Up MRI (Rutherford M, 1996)

Site	Neonatal findings	Follow-up findings
Basal ganglia and thalamus	T1,T2 High and low	→ Atrophy of lentiform and thalami (T1 low, T2 high)
		→ Severe atrophy of lentiform, caudate, thalami (T1,T2 High and low)
Periventricular white matter	Area of infarction (T1 low, T2 high) Streaky T1 high and low	→ Extensive T2 high with generalized deficit in myelination

- 大脳基底核視床病変はその後、容量低下し萎縮として認められる。
- 基底核視床の信号変化異常 (T2/FLAIR high) は認められることもあるが、微細な所見であることが多く判断は難しい場合も多いので注意。
- 脳室周囲白質には信号異常 (T2/FLAIR high) を認めることがある。これをPVLと混同しないことが大事

新生児期以降のFollow-Up MRI (Rutherford M, 1996)

Site	Neonatal findings	Follow-up findings
Cortex	T1 high	→ "Bat wing pattern" T2 high
Subcortical white matter		
Corticospinal tract	T1 low	→ T2 high
Interhemisphere fissure	Focal T1 low	→ Patchy T2 high
Insula	T1 high	→ T2 and FLAIR high
		→ Infarct involving insula
Cerebellum	Nil	→ Dedicits in myelination but not atrophy
Hippocampus	T1 high	→ Atrophy with dilated temporal horns

皮質は萎縮し癲癇脳回の所見を呈し、皮質下白質の信号異常 (T2/FLAIR high) を伴う

9-10歳のMRI画像との比較 新生児期MRI画像の情報量は多い  
(Britt J. M. van Kooij, J Ped 2010)

	Neonatal MRI	Childhood MRI	
Normal	5	Similar	4
		Other: White matter	1
White matter	7	Similar	4
		Other: Normal	3
Watershed injury	5	Similar	5
BG/Thalamus injury	11	Similar	9
		Other: White matter	2
IVH	1	Other: BG/Thalamus	1

### 脳性麻痺におけるMRI画像所見の頻度

Systematic Review Krahgeloh-Mann I, et al. DevMedChildNeurol 2007

- ▶MRI所見に異常あり 86%
  - ・脳室周囲白質病変 56%
  - ・皮質・基底核・視床病変 18%
  - ・形成異常 9%
- ▶MRI所見に異常なし 17%

- ▶正常産児に多いパターン
  - ・形成異常
  - ・皮質・基底核・視床病変
- ▶早期産児に多いパターン
  - ・脳室周囲白質病変 (早期産児では75%で画像診断が可能)

25

### 画像診断による病因の解析

Krahgeloh-Mann I, et al. DevMedChildNeurol 2007

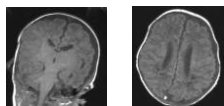
発生時期	1 <sup>st</sup> -2 <sup>nd</sup> trimester or genetic	Early 3 <sup>rd</sup> trimester	Late 3 <sup>rd</sup> trimester
パターン	脳形成異常	側脳室周囲白質病変	灰白質病変
頻度	9%	56%	18%
片側病変	滑脳症、裂脳症等	PVL	視床基底核病変等
両側病変	片側巨脳症等	出血後白質障害	脳梗塞

頭部MRI 発症時期、臨床像に関する情報を得ることができる。

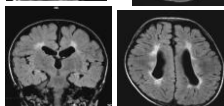
26

### PVLの診断 Term MRIと1歳時MRIのどちらがよいか

Term MRI (T1W)



Follow-up MRI 1y.o. FLAIR



修正年齢1歳5か月歩行可能。神経学的には、下肢に痙性を認めず。発達全般は境界域。

TermMRIでは、側脳室前角および後角周囲に線状性病変を認めるが、錐体路部分の異常所見は明らかではない。

1歳時のMRIでは、錐体路を含む側脳室体部増長の白質に信号異常を認める。

後期MRIでの異常信号域は、明らかな症状を呈さない場合もある。後期MRIは、急性期の壊死病変周囲の二次性変化を含めて検出される →運動機能についてはTermMRIの方がよいかもしれない

27

### 錐体路にPVL病変があるかどうかで運動機能を予測 (Nanba Y, Pediatrics 2007)

大脳白質の病変	運動予後	Sensitivity	Specificity
Cystあり	何らかの運動障害	62%	87%
錐体路部分に病変あり	何らかの運動障害	100%	97%
錐体路部分に病変 + 脳室拡大	寝たきり	100%	100%
錐体路部分に病変 + 脳室壁不整	歩行不可	90%	100%

・白質容量低下や脳室壁の不整もあれば重症

28

### T1高信号病変 軽症のう胞性病変 重症

錐体路部分の病変	運動予後	Sensitivity	Specificity
点状のT1高信号	歩行可能 (装具は使用可)	78%	96%
帯状のT1高信号	歩行不可、座位可	75%	99%
Cyst	寝たきり	73%	99%

- ・冠状断で錐体路を見ればCPの発症の予測に有用
- ・T1点状→T1帯状→Cystの順で重症

29

### 結語

- ・MRI検査は鎮静が必要であり患児への負担のある検査
- ・脳性麻痺自体の診断や分類の上で、まずMRI評価を行う時代になってきている。
- ・新生児では撮影条件に留意して良い画質で撮ることが重要で、自施設での正常画像パターンを知ることが大事(放射線科の協力が必須)
- ・新生児の重症のHIE画像は文献で公開されている情報を参考に、パターン化して判断が可能。

30



## 結語2

- 重症度との相関も良く、特に正常であれば予後予測には非常に有用
- 新生児HIEでは、生後1週の間には拡散強調が有用で、それ以降では通常のモードが有用であり、一概にいつが良いとは言えない。その時期ごとの特徴を把握して判断。
- PVLについても修正満期のころのMRIでその後の神経発達の予測が可能。
- 急性期・亜急性期の画像は、タイミングよく撮像できれば小児期に撮像した画像よりも情報量が多い。
- MRI正常でもMild disabilityが存在。またさらに年齢が上がり特殊教育の適応などの児も存在。MRIによる大脳の機能的な評価を行う方向に今後は進む必要がある。

11