

周産期新生児学会  
サテライト企画  
***Baby Cooling***  
***Japan***

日時:2014年7月12日土曜日 15:00~18:30

会場:シエラトン東京ベイ THE CLUB Fuji

# 新生児低体温登録事業とは？

## 背景

2010年に改定されたILCORの蘇生法推奨では、中等症～重症の新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）に対する低体温療法が標準治療とされた。現時点では、18か月後の死亡もしくは重度の神経学的後遺症を減少させる number needed to treat（NNT）は9であり、低体温療法の脳保護効果は十分とは言い難い。今後、適応基準や冷却方法・併用療法の改善により、脳保護効果を増強する必要がある。日本が世界にエビデンスを発信する礎となる症例登録制度の確立が急務である。

## 目的

わが国で中等度～重症 HIE と診断された児を登録し、臨床情報を蓄積・解析することで、予後因子をスクリーニングする。

## 基本構想

- 低体温療法の導入が考慮された症例を登録する。
- 入院時に一次登録をおこなう。
- 退院後1か月以内をめどに急性期情報～退院時検査情報を提供する。（可能な限り退院時のMRIを撮像する）
- 2歳、4歳時に、予後判定情報の提供をおこなう。
- 低体温療法を実施した症例は全例登録を原則とする。

## 参加施設のメリット

- 年に2回、学会のサテライト低体温療法講習会（脳症の診断・脳波・画像・冷却管理・最新論文 Update・発達評価法などのレクチャー）を開催し、協力施設は無料参加。登録数に応じ無料参加者数を決定
- Bayley 式発達評価Ⅲ版の講習会無料参加（定員あり～事前登録制）

「babycooling」の検索でホームページにジャンプします

## プログラム

総合司会：徳久琢也

ワークショップ進行：柴崎 淳

### 第一部

15:00 ■研究班からのアナウンス

側島 久典「症例登録のこれから」

津田兼之介「これまでのデータからわかったこと、これからわかること」

15:25 ■キーノート

岩田 欧介「低体温中の生体反応からみた全身管理」

15:45 ■ミニシンポジウム「低体温療法中の全身管理」

山本 裕「低体温療法中の全身管理循環管理について」

向井 丈雄「低体温療法における看護」

徳久 琢也「低体温療法中の全身管理」

※フロア・ディスカッション

16:45 ■休憩（15分）

### 第二部

17:00 ■実践ワークショップ

「急性期から退院まで～検査値や状態から何を予測し、どう話すか」

■キーノート

柴崎 淳「新生児仮死・低酸素性虚血性脳症の予後予測について」

17:20 ■ワークショップ 症例提示

■総括

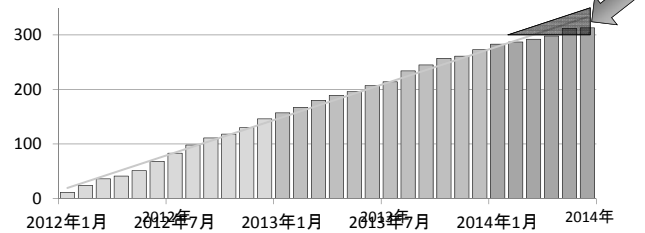
18:30 ■閉会

## 研究班からのアナウンス

登録状況とこれまでのデータから  
わかったこと, これからわかること

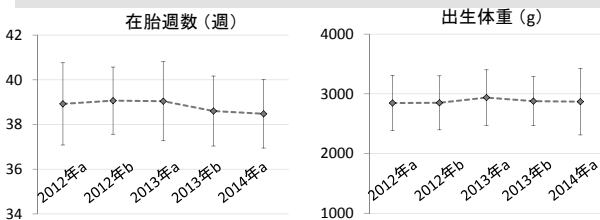
久留米大学 小児科  
横浜市立大学 小児科  
津田 兼之介

2012-2014年5月まで  
2年半・313症例のまとめ



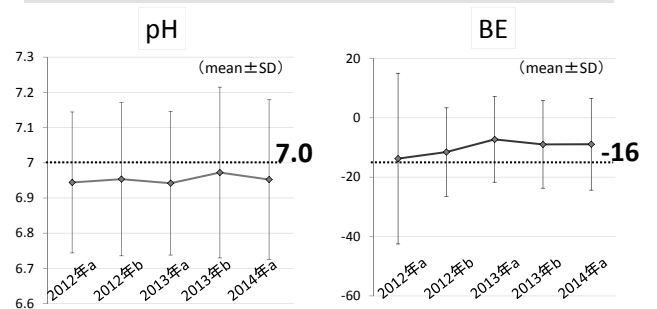
- 一次登録終了は313症例・(4.2/施設)
- 登録時差あるが, 毎月10件超とコンスタント
- 以下, 6か月ごとに経時変化を分析

## 在胎週数・出生体重



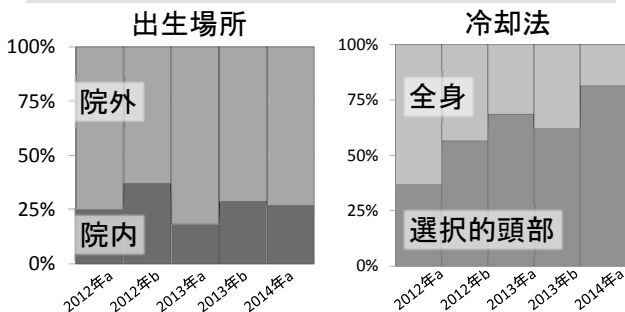
- 38-39週が中心
- 早産児はわずか3.1%だが, 平均週数は減少傾向
- 体重には年次変化なし
- 低出生体重児は21%

## 入院時血液ガス分析



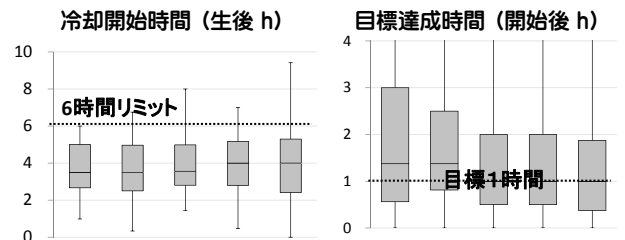
- 入院時pHは7未満で固定
- BEは-10 mmol/L前後に軽減傾向?

## 出生場所と冷却法



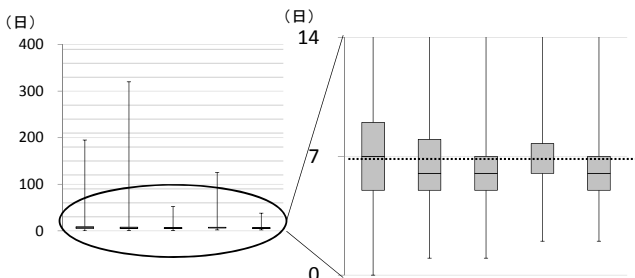
- 7割が院外出生...年次変化はなし
- 頭部冷却と全身冷却が逆転...全身が主流に

## 目標体温への到達時間(冷却開始から)



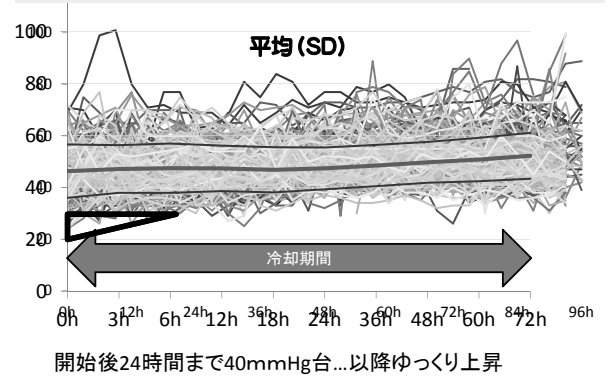
- 冷却開始は生後約4時間程度  
- 残念ながら経年短縮は見られない
- 目標体温には1-2時間を要する症例が多い!  
- 選択的頭部冷却で長い傾向...冷媒温の啓発が必要?

## 人工呼吸管理日数

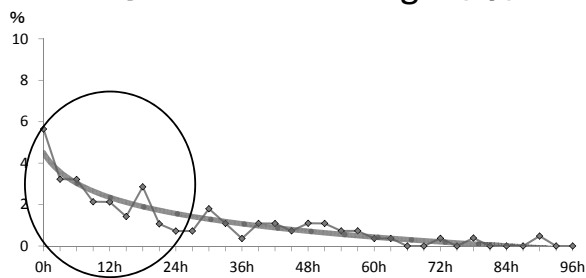


- ・人工呼吸管理は1週間程度
- ・年次変化ないが、長期管理症例は減少？

## 平均血圧の推移

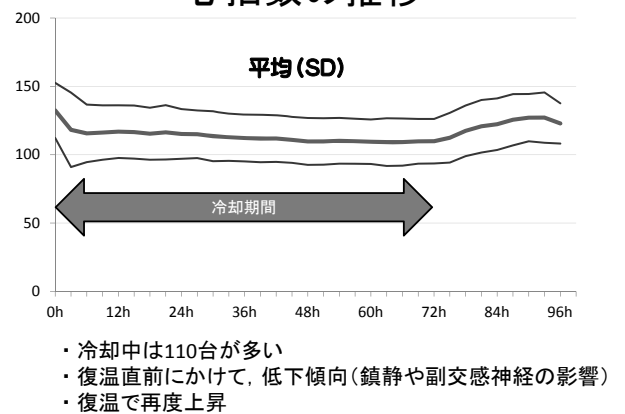


## 平均血圧 $\leq 30$ mmHg の割合

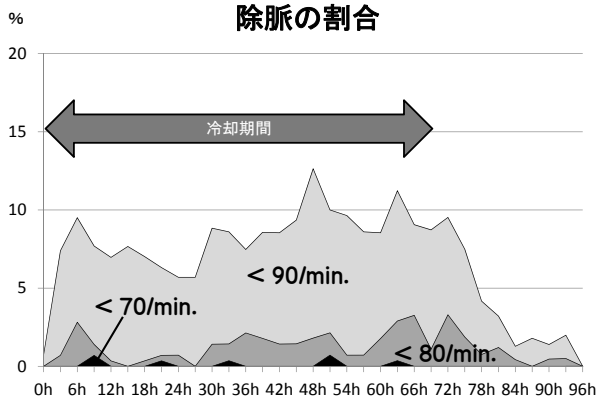


- ・「低血圧」のほとんどは最初の24時間！
- ・復温期は意外と少ない

## 心拍数の推移

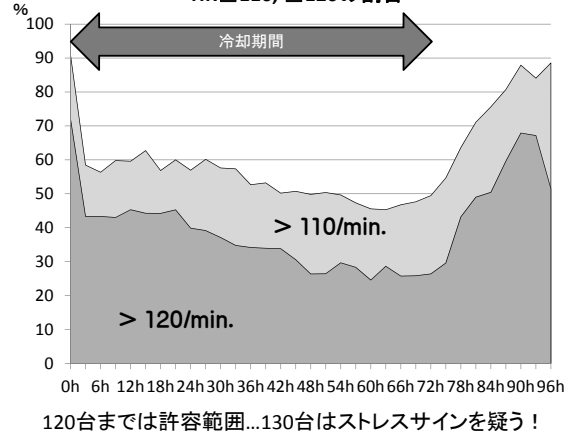


## 除脈の割合



冷却中の除脈は多いが、70未満はめずらしい！

## HR $\geq 110$ , $\geq 120$ の割合



120台までは許容範囲...130台はストレスサインを疑う！

## データベース解析からみえたこと

- ☑ 登録数はコンスタントに伸びてきている  
ご協力ありがとうございます！
- ☑ 標準冷却法が多くの施設に浸透している
- ☑ 全身冷却の割合が増えてきている

## 今後の軌道修正へのフィードバック

- ☑ 冷却中の循環変量基準値が見えてきた？
- ☑ 冷却導入に時間がかかりすぎている可能性  
改善により、更なる予後向上へ！
- ☑ 予後と関連した因子の洗い出しに期待！
- ☑ 短期予後マーカーとの関係も続々と明らかに！

## 今後の課題

- 治療が予後にどうつながっているのか  
アウトカム評価のためのバッテリー普及
  - Bayley・WPPSI・WISC・K式...
  - 過渡期における簡易評価～GMFCS・MACS...

長期予後の評価が重要！

## 低体温中の生体反応からみた全身管理

久留米大学小児科  
総合周産母子センター  
高次脳疾患研究所  
聖マリア病院小児科  
岩田欧介



## 役者が多くてわかりにくい低体温中の全身状態

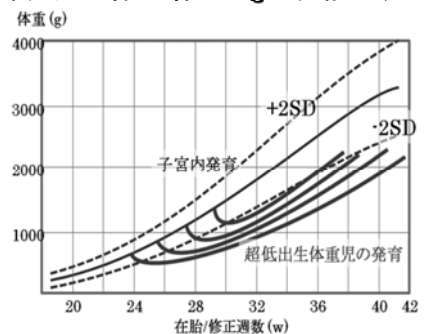


- 全てが代謝・呼吸・循環の変化に関与...
- 今日は一個ずつ整理して理解を深めよう！

## 低体温中の生体反応からみた全身管理

- 子宮外で生きることは、低温との闘い
- 低体温のために目指すべき状態
- 呼吸への影響
- 循環への影響
- まとめ

## まずは代謝，と言うことで ...超早産児の体重増加10gは合格ですか？



- え，同じ週数の胎児は25gも増えてるの？
- 胎盤からの栄養供給ってそんなにすごいのか？

4

## え，TPNのせいじゃない？



<http://justmeint1health.wordpress.com/>

- 臍帯血流 (< 100mL/kg/分) ・臍帯血栄養素の利用率 (< 20%) から推測される栄養付加は少量！
- 胎児はPaO<sub>2</sub>は24mmHgの超エコ運転

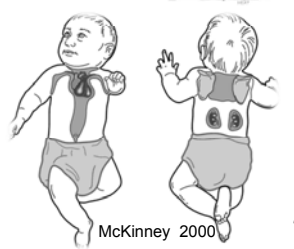
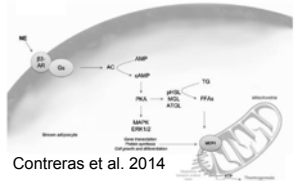
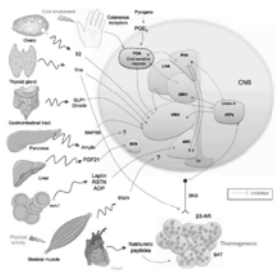
## 生まれるとどうなるの？



- そこは氷の王国!?

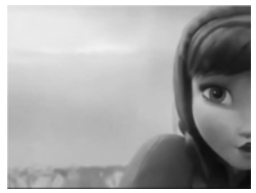
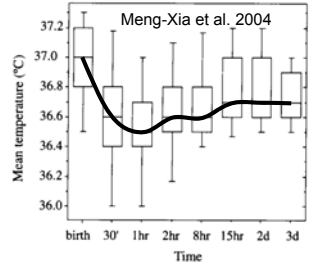
6

### どうする, 体?



- そうだ, 熱を作ろう!
- 熱源は, どこだ?

### 氷の王国では...それでも体温は下がる!

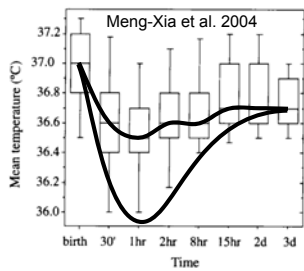
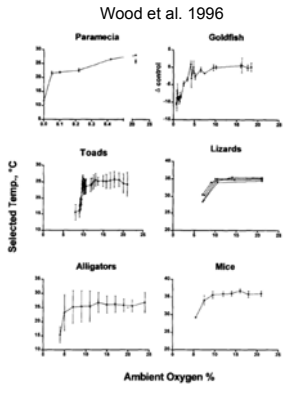


くるめが危機なんよ



“正常体温”は存在しない?

### 低酸素虚血ストレスの影響は?



- 哺乳類新生仔すべてに自発的体温降下が見られる
  - 重症では体温調節能そのものが低くなる
- ⇒加温中の高体温に注意!

### ミニサマリー

- 生まれるまではエコモード
- 生まれてからは急速に高燃費に
- それでも一過性に体温は下がる
- 低酸素虚血ストレスがあると,
  - 自発的に体温が下がる
  - 体温の自己調節能を失う

### 低体温中の生体反応からみた全身管理

- 子宮外で生きることは, 低温との闘い
- 低体温のために目指すべき状態
- 呼吸への影響
- 循環への影響
- まとめ

### これまでのスライドから...

- あかちゃんは冷えやすい・温まりやすい
- それではいざ, 冷却してみよう!
  - でも, まずは向学のために大人から!

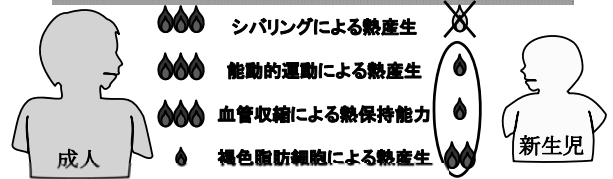


胎児と新生児の決定的な違い...  
～寒中水泳大会で何が起きている？



13

新生児はシバリングは無視できますが...

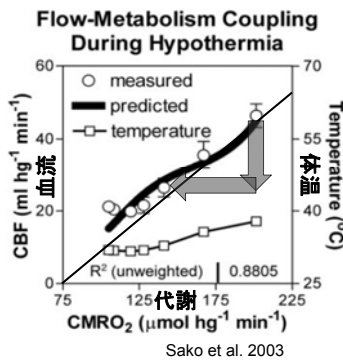


CSX 8888事件  
Ohio, 2001  
www.BBC.co.uk

・交感神経刺激によりエネルギー消費が増加！

14

知ってました？この微妙な関係！  
消費を増やさないと冷やすのが大事！



Sako et al. 2003

15

食料は3日分...彼らを救ったのは？



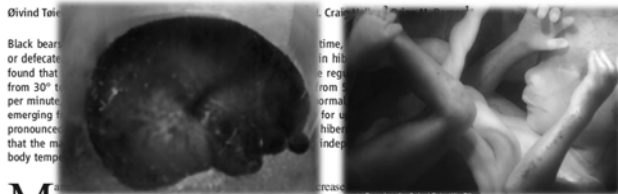
2010年8月：チリ コピアポ鉱山事故

- ・最低限の運動
- ・24-48時間ごとに食事配分
- ・ツナ缶2さじ・牛乳一口・ビスケット1枚・桃一切れ

16

理想は冬眠や胎児への回帰！

Hibernation in Black Bears:  
Independence of Metabolic  
Suppression from Body Temperature

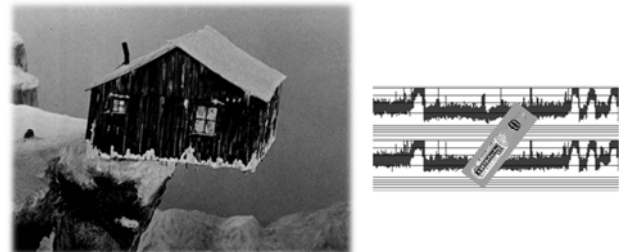


Metabolized in species such as marmots, ground squirrels, bats, and dasyurid marsupials (*1*). These small (<5 kg) hibernators un-

bolic rate (BMR) (*8-10*). However, the relative contributions of temperature-dependent (described by  $Q_{10}$ , rate coefficient for a 10°C change in  $T_b$ )

17

ただし、鎮静が強すぎると...

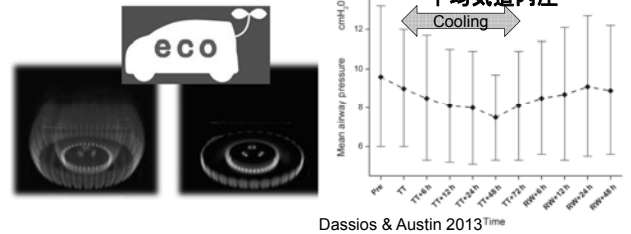


- ・自己調節能やストレス応答能力が低下する  
大きな危機をマスクしてしまう可能性！
- ・特に筋弛緩剤は呼吸循環適応以外では使わない！

## 低体温中の生体反応からみた全身管理

- 子宮外で生きることは、低温との闘い
- 低体温のために目指すべき状態
- 呼吸への影響
- 循環への影響
- まとめ

## おさらい...低体温はエコドライブなので...

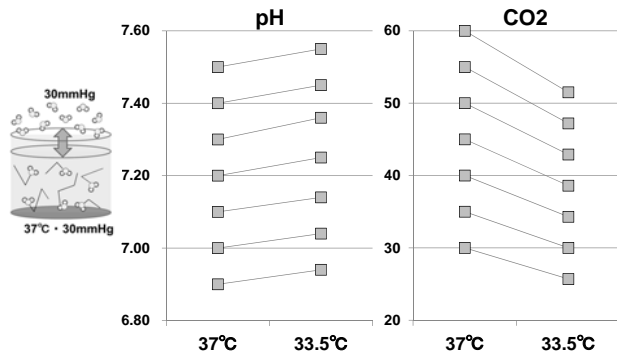


- エネルギーと酸素の消費が減る
- 結果として CO<sub>2</sub> 排出量も減る
- 33.5°Cだと、大体20%ぐらいの減少
- 見かけの呼吸状態は改善する！

20



## さらに血液ガス測定法の違いで...

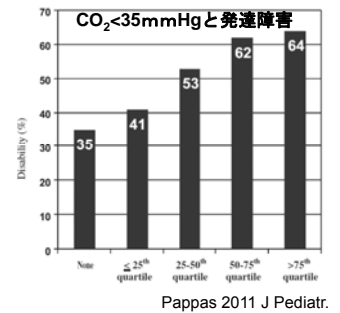
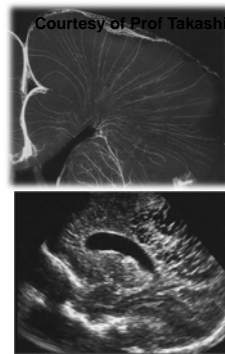


- 日本で主流の  $\alpha$ -stat 法はCO<sub>2</sub>を10%高く表示！
- 二重にCO<sub>2</sub>が飛ぶって、もしかして...

21

## サーファクタント補充後と似たリスク？

Courtesy of Prof Takashima



- 人為的低炭酸ガス  $\Rightarrow$  脳血管攣縮  $\Rightarrow$  血流減少
- HIEでも低炭酸ガスは予後を悪くする！

## ミニサマリー

エコドライブ効果で...

- 呼吸管理は楽になることが多い
- 低炭酸ガス血症には二重三重に陥りやすい！
- 低炭酸ガスは予後増悪因子！
- 自己調節能...特に自発呼吸を残す換気を！
- 今日はしませんでした
- ...チューブトラブルにも注意！

23

## 低体温中の生体反応からみた全身管理

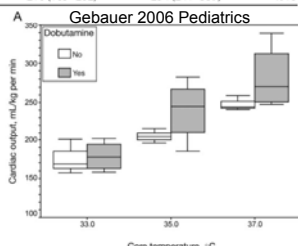
- 子宮外で生きることは、低温との闘い
- 低体温のために目指すべき状態
- 呼吸への影響
- 循環への影響
- まとめ

## 新生児の低体温でも心機能は抑制される

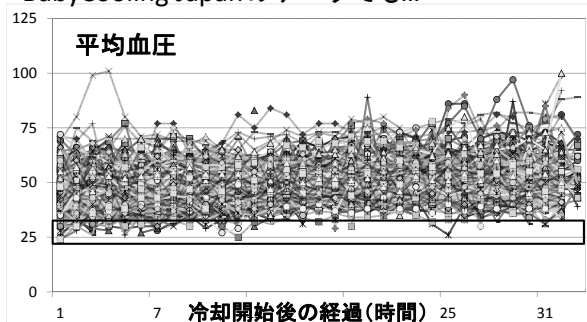
TABLE 2 Heart Rate, Left Ventricular Ejection Time, Mean Velocity of Aortic Flow, Stroke Volume, and Cardiac Output Before Rewarming at Step 33°C (Range: 32.4–33.4°C) and During Rewarming at Step 35°C (Range: 34.5–35.3°C) and Step 37°C (Range: 36.6–37.2°C)

Parameter	Median (Range)			P
	33°C	35°C	37°C	
Heart rate, beats per min	129 (86–144)	126 (103–163)	141 (109–165)	.050
Left ventricular ejection time, ms	174 (157–239)	176 (148–219)	181 (150–230)	.499
Mean velocity of aortic flow, cm/s	44 (34–48)	55 (36–60)	58 (36–74)	.018
Stroke volume, mL/kg	1.42 (1.2–1.9)	1.55 (1.5–2.2)	1.94 (1.5–2.4)	.018
Cardiac output, mL/kg per min	169 (157–202)	216 (185–282)	254 (241–339)	.018

- 心機能は抑制されたが、乳酸の上昇などの有害事象は見られなかった。

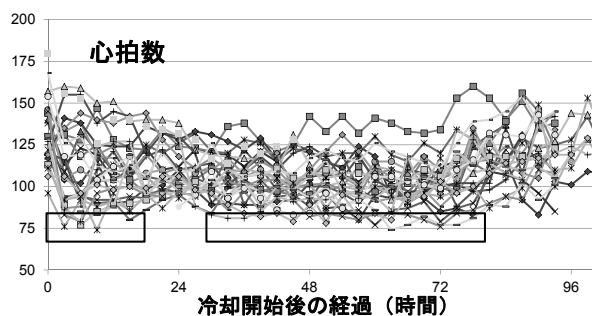


皆様にご協力いただいた  
BabyCooling Japanのデータでも...



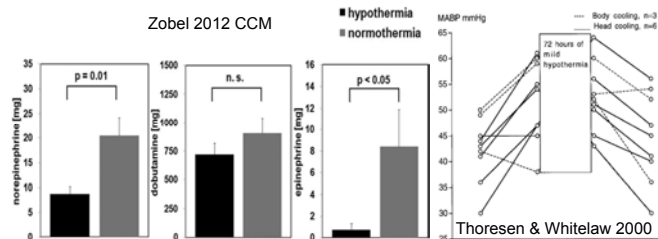
- 低血圧は導入から30時間以内に集中 (< 5%)
- 復温時は比較的少ない

## 引き続き BabyCooling Japanのデータより...



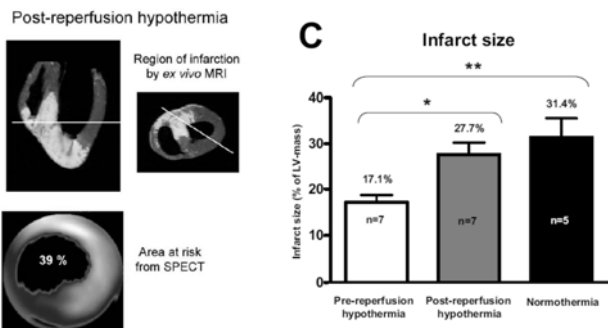
- 導入時よりも安定期の除脈が目立つ
- 脳症の進行や、鎮静剤の蓄積などが関与

## 成人では...



- 冷却で目標血圧維持のための強心剤使用が減少!
- 新生児では...海外データでは
  - 冷却で強心剤使用増加
  - 血圧は不変か上昇
- 後負荷上昇や交感神経刺激 (鎮静不足?) が関与?

## それでも低体温の元は取れる...心臓にも!



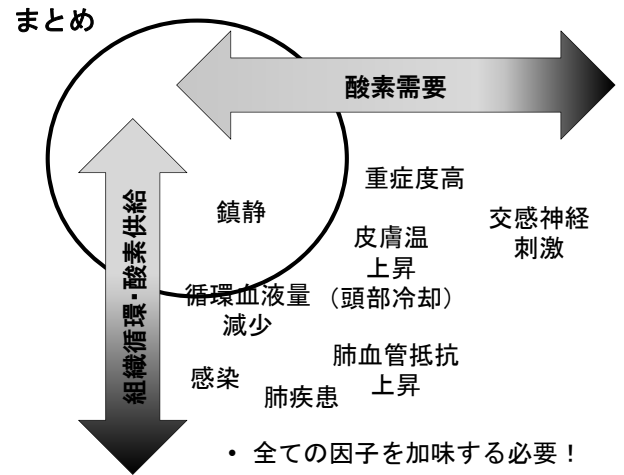
Göteborg 2008 BMC Cardiovascular Disorders

## ミニサマリー

- 血圧は低下・不変・上昇のいずれもあり
  - 低血圧は主に導入後早期
  - 心拍出量は需要に見合った低下を見せる
- 心拍は90-100/分の心拍数は正常
  - 高度除脈はむしろ安定期に多い
  - 120/分以上はストレスサイン!

## 低体温中の生体反応からみた全身管理

- ・ 子宮外で生きるとは、低温との闘い
- ・ なぜ“冷却”が必要になるのか？
- ・ 低体温のために目指すべき状態
- ・ 呼吸への影響
- ・ 循環への影響
- ・ まとめ

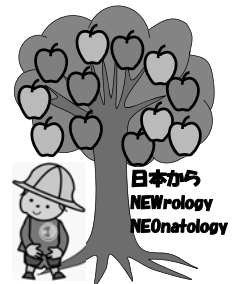


## まとめ

- ・ 理想の低体温はエコドライブ
  - O<sub>2</sub>消費・CO<sub>2</sub>産生減少
  - 心拍出量減少
  - 呼吸器設定も下げる必要
- ・ 理想に近づくために、ストレスと交感神経を制御せよ！
- ・ 理想の循環サポートや評価指標はこれからの研究課題！



## ご清聴ありがとうございました



BabyCooling 講習会  
2014.7.12

## 低体温療法中の全身管理 循環管理について

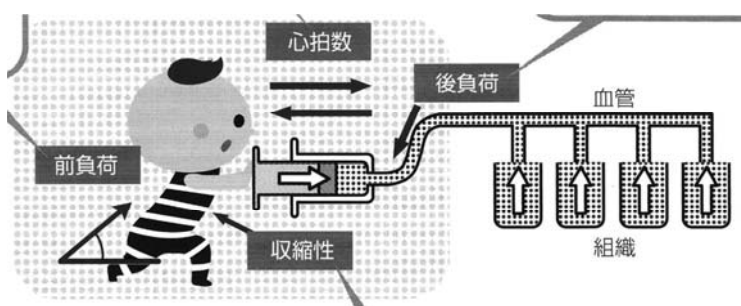
岐阜県総合医療センター  
新生児内科  
山本 裕



## 本日の講義内容

- ① Asphyxiaにおける循環動態の特徴
- ② 低体温療法中の循環管理における疑問点
- ③ 低体温療法中の循環管理の実際  
鹿児島市立病院/岐阜県総合医療センター

## 循環の四大要素



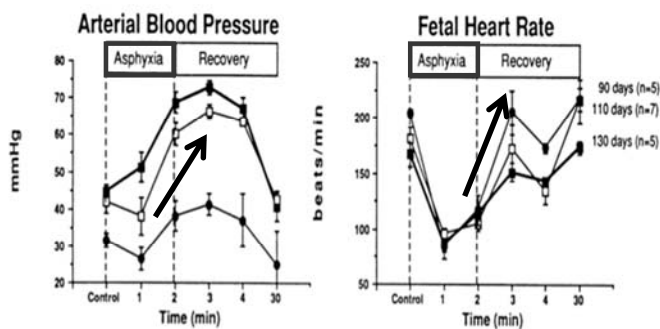
## 胎児、出生時の循環不全のハイリスク

Asphyxia	循環血液量	(前負荷) ↓↓(急激に)
IUGR	循環血液量	(前負荷) ↓(慢性的に)
胎児水腫	循環血液量	(前負荷) ↑(右心不全)

胎児期の循環不全は循環血液量 (前負荷) が関与していることが多い!

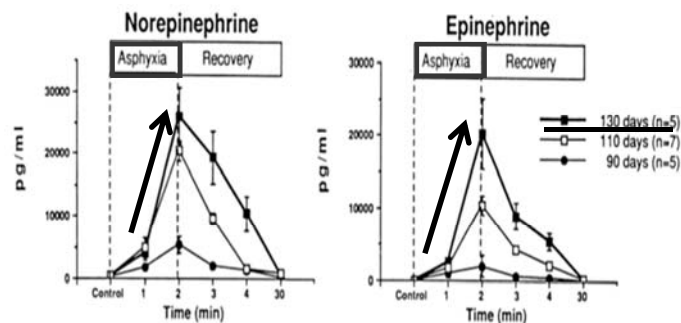
### ① Asphyxiaにおける循環動態の特徴 胎仔 (羊) の子宮血流途絶後の変化

Jensen A  
Eur J Obstet Gynecol  
Reprod Biol. 1999



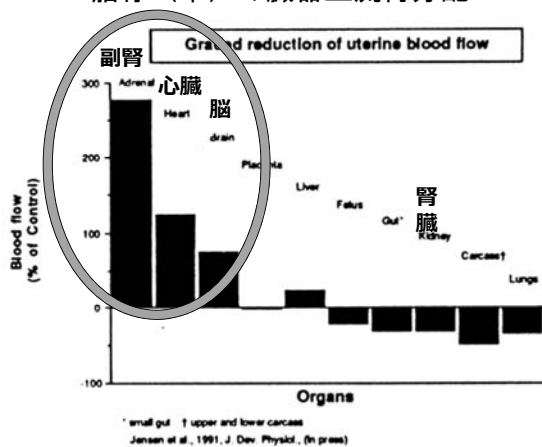
### ① Asphyxiaにおける循環動態の特徴 胎仔 (羊) の子宮血流途絶後の変化

Jensen A  
Eur J Obstet Gynecol  
Reprod Biol. 1999

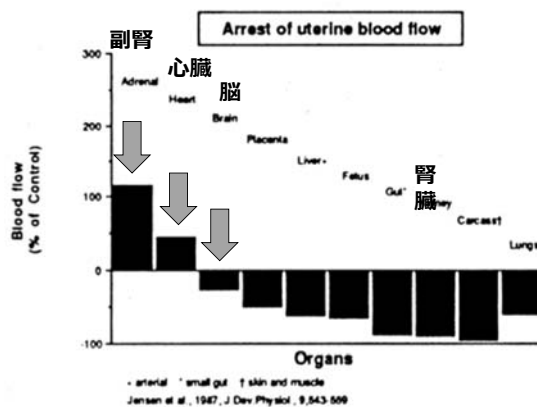


正期産児では内因性カテコラミン分泌あり!

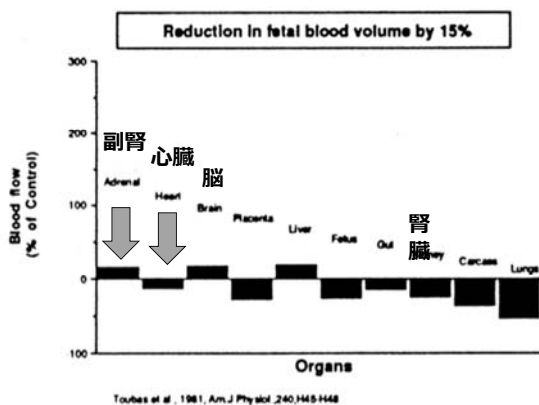
### 胎仔（羊）の臓器血流再分配



### 胎仔（羊）の臓器血流再分配



### 胎仔（羊）の臓器血流再分配



### まとめ Asphyxiaに対する胎児の反応

①副腎、②心臓、③脳の順で臓器を保護するため血流再分配が起こる  
→副腎は生命維持の最後の砦！

循環血液量（前負荷）が減ることに対する許容範囲が狭い  
→カテコラミン放出で代償しようとする。  
血圧上昇（後負荷↑心収縮力↑）、心拍数維持

**生後早期に前負荷の正常化を図る必要がある！**

### 循環評価のパラメーター

<b>循環評価</b> ↑↑↑↑ 循環管理 ↓↓↓↓ <b>循環治療</b>	<b>バイタルサイン</b> 心拍数 <b>血圧</b> 尿量	<b>血液検査</b> 乳酸値 BE BNP	<b>エコー検査</b> EF LA/Ao LVDd PDA
<b>容量負荷</b> 生食 酢酸リンゲル液 Alb、FFP	<b>カテコラミン</b> DOA、DOB <b>血管拡張薬</b> ミリスロール ミルリーラ	<b>その他</b> インダシン PGE1 ピトレシン	

### 血圧って一体何？

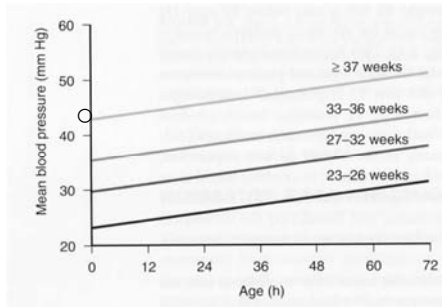
血圧 ≠ 血管抵抗  
血圧 ≠ 血流

心臓から出た血液が血管内を流れているとき血管壁に加える圧力

前負荷↑ 血圧↑  
後負荷↑ 血圧↑  
心収縮力↑ 血圧↑

・前負荷、後負荷、心収縮力の複合的な指標  
・簡便に・非侵襲的に・経時的に評価可能

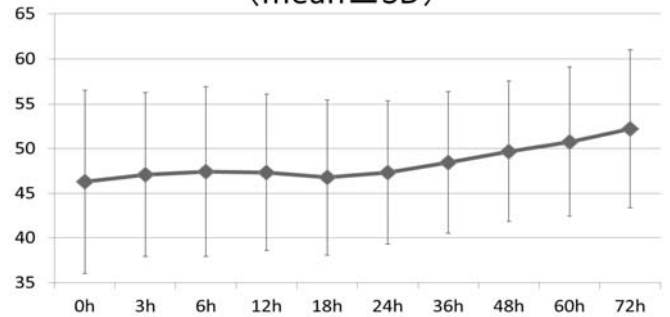
### 平均血圧の推移（出生週数毎）



Nuntnarumit P  
Clin Perinatol  
1999

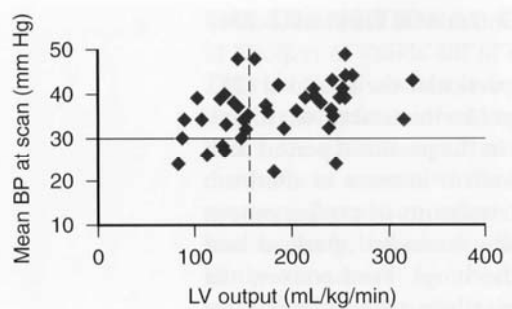
当院では低温療法施行中は平均血圧を45mmHg以上（収縮期血圧を60mmHg以上）を血圧の目標値としている。

### BabyCooling Japan新生児低温療法登録事業データベースより 全症例(313例)の平均血圧の推移 (mean±SD)



開始後18時間までmBP40台後半で推移。以降ゆっくり上昇。

### 血圧の限界 血圧と心拍出量の関係

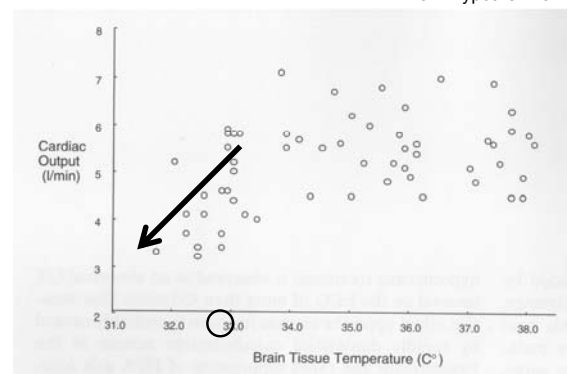


Kluckow M  
J Pediatr  
1996

血圧だけでは正確な心拍出量は評価できない。

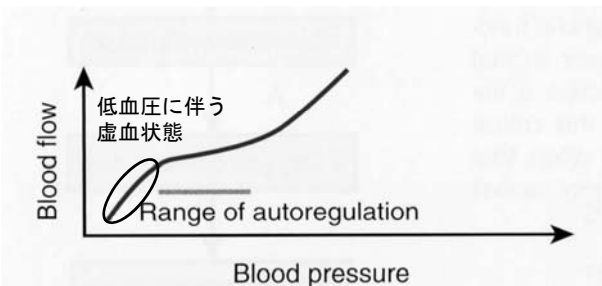
### 脳温と心拍出量の関係

N Hayashi 2004  
Brain Hypothermia Treatment



心拍出量は脳温33°C前後で低下。

### 臓器血流量の自動調節能

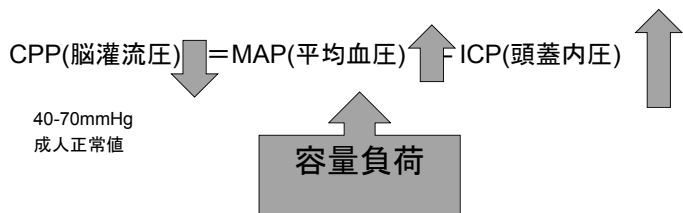


- ・ 低血圧を回避できれば臓器血流低下は予防できる！
- ・ 至適血圧の範囲は個々の状態（仮死の程度、生後時間等）によって異なる。

### ②低温療法中の循環管理での疑問点

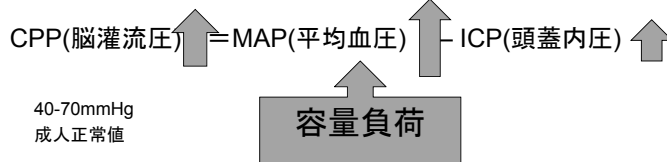
- ・ 容量負荷は脳浮腫を進行させる？  
それとも脳還流を改善させる？
- ・ 徐脈はどの程度まで許容可能か？

容量負荷は脳浮腫を進行させる？  
それとも脳灌流を改善させる？



成人では過剰な容量負荷により脳浮腫を来とし ICP(頭蓋内圧)が増加しCPP(脳灌流圧)が低下する場合あり。

容量負荷は脳浮腫を進行させる？  
それとも脳灌流を改善させる？



新生児では骨縫合が離解しているため ICP(頭蓋内圧)が上昇しにくい。  
容量負荷量に比例してCPP(脳灌流圧)は増加する。  
→脳灌流維持のために容量負荷は躊躇してはいけない！

徐脈はどの程度まで許容可能か？

HR	
80～100/分	低体温中は正常範囲。
60～80/分	不整脈の出現に注意！ 心筋障害に伴う心収縮力低下を疑い 心エコー等による精査が必要！
60/分未満	心不全の危険性あり。 復温を考慮！

③低体温療法中の循環管理の実際  
鹿児島市立病院

- ・ 目標血圧(収縮期60mmHg以上)、目標CVP(中心静脈圧 5～8mmHg)、容量負荷(生食10～20ml/kgを数時間かけて、低Alb血症を認める場合5%Alb、凝固系異常があればFFPを投与)を維持輸液とは別に行う。目標血圧維持できるように適宜増減(低体温療法中は容量負荷は基本的に継続)。
- ・ DOA/DOBは入院時より併用(max10γまで)
- ・ ハイドロコルチゾン投与は基本使用しない

低体温療法中の循環管理の実際  
岐阜県総合医療センター

- ①目標血圧(平均45mmHg以上)、容量負荷(生食10～20ml/kgを数時間かけて、低Alb血症を認める場合5%Alb、凝固系異常があればFFPを投与)を維持輸液とは別に行う。目標血圧維持できるようになれば減量し中止。  
↓効果ない場合もしくは心収縮力低下(エコーによる評価)を認める場合
- ②DOA/DOB 3γから開始  
↓5γ使用したにも関わらず効果ない場合
- ③ハイドロコルチゾン投与(5mg/kg max)

循環管理の共通点

血圧を主軸とし、生後早期から前負荷維持を目指した治療

循環管理の相違点

- 鹿児島：** CVP(中心静脈)により前負荷をモニターリングしながら容量負荷を調整できる。したがって予防的にカテコラミンを使用しても過剰な昇圧につながらない。
- 岐阜：** 目標血圧維持に必要な最小限の容量負荷を行いながら、エコーを用いカテコラミンの使用を選択する。重症例ではステロイド使用も行う。

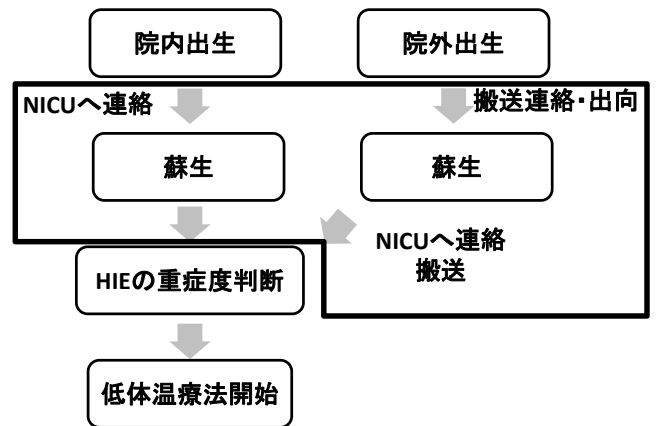


## 低体温療法中の循環管理のポイント（まとめ）

- ・ 全身の循環動態（特に脳灌流維持）するためには、適切な前負荷を維持するために、生後早期から躊躇なく容量負荷を行うことが必要！
- ・ PPHNを認める場合にはNO吸入療法によるPHの改善を確かめながら容量負荷を調節していく。
- ・ 容量負荷のコントロールは血圧の推移を見ながら調整（収縮期血圧 60mmHg以上 or 平均血圧 45mmHg以上目安に）

## 低体温療法における看護

向井文雄



### 連絡を受けたら・・・

「HIE」の診断で、低体温の適応あるいは、その可能性があるると連絡を受けたら・・・

低体温療法の導入を可能な限り早く！！

➡準備が非常に大切！！

(特に院内出生ではバタバタ・・・)

(院外出生では、出生から搬送連絡まで大分時間が経っているときも・・・)

### 準備するもの

- (開放式)保育器
- 低体温デバイス 冷却マットもしくはMedicool
- aEEG
- 深部体温持続(食道か直腸)
- パルスオキシメーター
- 心拍・呼吸モニター
- 人工呼吸器
- CO2モニター(呼気か経皮)
- 中心静脈ライン
- Aライン
- エコー
- レントゲン

### 準備するもの

- (開放式)保育器
- 低体温デバイス 冷却マットもしくはMedicool
- aEEG
- 深部体温持続(食道か直腸)
- パルスオキシメーター
- 心拍・呼吸モニター
- 人工呼吸器
- CO2モニター(呼気か経皮)
- 中心静脈ライン
- Aライン
- エコー
- レントゲン

### 保育器



冷却場所(患児をどこに入床させるか)の選択も大事。

## 低体温デバイス



## 低体温デバイス



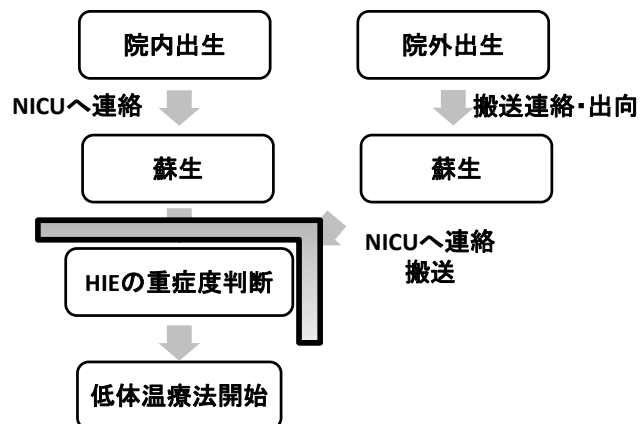
## 準備するもの

- (開放式)保育器
- 低体温デバイス 冷却マットもしくはMedicool
- aEEG
- 深部体温持続(食道か直腸)
- パルスオキシメーター
- 心拍・呼吸モニター
- 人工呼吸器
- CO2モニター(呼気か経皮)
- 中心静脈ライン
- Aライン
- エコー
- レントゲン

搬送+ライン類  
6時間以内の  
開始を念頭に!

## NICU入院までの搬送時間と 低体温療法開始までの時間

		淀川キリスト教病院 n=18	倉敷中央病院 n=24
出生からNICU までの搬送時間 (①) (分)	院外	170 (64~363)	174 (35~352)
	院内	34 (25 ~50)	18 (4 ~67)
NICU入院から TH開始までの 時間(②) (分)	院外	125 (20~227)	132 (12~300)
	院内	178(110~227)	182 (15~390)
出生からTH 開始までの時間 (①+②) (分)	院外	295 (164~458)	305 (130~462)
	院内	212(160~331)	200 (34~408)



## 低体温療法中の看護

- ①低体温デバイスの接触
- ②接触面の皮膚損傷、びらん潰瘍、脂肪壊死
- ③浮腫・痙攣
- ④各種モニター、プローベ類  
(深部温度プローベの抜浅、aEEG電極の剥落)

## 低体温デバイスの接触

- しっかり接触しているかどうか  
⇒児との接触面積が最大になるよう調整
- 熱伝導の悪い断熱材が媒介していないか  
⇒マットレスと児の間にはビニール袋やラップフィルムのみとし、タオルなど熱伝導が悪くなるものは挟まないようにする

## 皮膚損傷、びらん潰瘍、脂肪壊死

- 低温パッドは接触する皮膚の血流を減らし、循環を悪化させるので、凍傷・潰瘍などの皮膚トラブルが危惧される。
- 児は紙おむつ以外の衣類を着衣させない（マットレスと児の体表を密着させて、冷却効率を上げる、痙攣などの観察を容易にする）
- 皮膚脂肪壊死の合併症(マットレスと密着する観察困難な背側)



## 浮腫・痙攣

- 冷却開始後1～2日は顔面・四肢の浮腫が進むことが多い。眼瞼を手で開くことができないほどに強い浮腫をきたすことがある。
- 低体温療法中の痙攣発作は、臨床症状と脳波所見を併せて判断する。興奮性傷害を助長する可能性があることに加えて深部体温を上昇させることから抗痙攣薬による治療が検討される。

## 各種モニター、プローベ類

- aEEG
- 深部体温持続(食道か直腸)
- パルスオキシメーター
- 心拍・呼吸モニター
- CO2モニター(呼気か経皮)

## Take Home Message

- 低体温療法を必要とする仮死児では、できるだけ早く(6時間以内は必要条件)低体温療法を開始する必要がある。
- 特に院外出生で搬送までに時間がかかることが多いため、低体温療法の適応を判断する間にも、冷却装置のプライミングやモニタリング機器の準備など可能な限り済ませておく。
- 冷却デバイスの接触部位は定期的にチェック！  
プローベ類の抜浅にも注意！

## 低体温療法中の全身管理

鹿児島市立病院 総合周産期母子医療センター 新生児科  
徳久 琢也

## 本日の内容

- \* 低体温療法の適応
- \* 低体温療法 開始前の管理  
(低体温療法施行可能施設、不可施設)
- \* 低体温療法の実際 (鹿児島市立病院)

## 本日の内容

- \* 低体温療法の適応
- \* 低体温療法 開始前の管理  
(低体温療法施行可能施設、不可施設)
- \* 低体温療法の実際 (鹿児島市立病院)

## 新生児仮死と脳性麻痺の関連性

1. 臍帯動脈血の血液ガス分析値で深刻な代謝性アシドーシス  
もしくは混合性アシドーシス (pH<7.0) の存在
2. 生後5分以上続くアプガースコアの低値 (0~3点)
3. 新生児期における神経学的異常 (痙攣、意識障害、筋緊張低下) の存在
4. 多臓器不全 (循環器系障害、消化器系障害、血液学的異常、呼吸器系障害、  
腎機能障害) の存在

1992年：米国産婦人科学会 (ACOG)

## 低体温療法の有用性の報告

**CoolCap** Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial  
*Gluckman PD et al ; Lancet 2005; 365: 663-70*

**NICHD** Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy  
*Shankaran S et al ; N Engl J Med 2005;353:1574-84*

**TOBY** Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy  
*Azzopardi DV et al ; N Engl J Med 2009;361:1349-58*

## meta-analysis

Study or subgroup	Hypothermia		Normothermia		Risk ratio (95% CI)	Weight (%)	Risk ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total			
<b>Infants with moderate encephalopathy</b>							
CoolCap	28	62	39	69	0.80	37.9	0.57 to 1.13
NICHD	22	69	30	66	0.70	31.5	0.45 to 1.08
TOBY	20	66	30	67	0.68	30.6	0.43 to 1.06
Subtotal (95% CI)		197		202	0.73	100.00	0.58 to 0.92
Total events	70		99				
<b>Infants with severe encephalopathy</b>							
CoolCap	28	40	32	35	0.77	28.6	0.61 to 0.96
NICHD	23	32	34	40	0.85	25.4	0.66 to 1.09
TOBY	53	98	54	95	0.95	46.0	0.74 to 1.23
Subtotal (95% CI)		170		170	0.87	100.00	0.75 to 1.01
Total events	104		120				

Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data  
Edwards AD et al ; BMJ 2010;340:c363

## 低体温療法

ILCOR (国際蘇生連絡委員会) Consensus2010

NCPR 2010年改訂

低酸素性虚血性脳症に対する標準的な新生児蘇生法



低体温療法を推奨

症例の集約化が必要

## 低酸素性虚血性脳症における中枢神経障害のメカニズム

### 低酸素、虚血の状態の発生後

#### 1) 低酸素虚血による直接的傷害

##### 受傷直後

神経細胞、グリア細胞、血管組織のすべてが障害を受け、necrosisを起こす

#### 2) 蘇生後の脳血流再灌流時の障害 (reperfusion period)

##### 蘇生後24時間から48時間経過した再灌流時

神経細胞が障害を受けapoptosisをおこし、選択的細胞死 (selective neuronal death) の形態をとる

## 低体温療法の目的

蘇生後再灌流時の

遅発性神経細胞障害 (delayed neuronal disability)

を抑えることが目的



早期 (受傷後6時間以内) の治療開始が必要

## NRP (日本) 低体温療法の Entry Criteria

1. 在胎36週以上、出生体重1,800 g以上で出生し、少なくとも以下の一つ以上を満たすもの

a) Apgar Score(10分値)5点以下

b) 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

c) 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<7.00

d) 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



2. 中等症から重症の脳症 (Sarnat分類2度以上に相当)

6時間以内に開始



3. 入院時のEEG異常

適応基準1と2を満たした症例は、可能であれば脳波 (aEEG) によって評価をすることが望ましい

4. 除外症例

・冷却開始時点で生後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、

あるいはリスクが利益を上回ると判断した場合

・必要な環境がそろえられない場合

## 低酸素性虚血性脳症の児が生まれたら!

### 低体温療法の適応を評価

と同時に

全身管理

・呼吸、循環の評価、管理  
(低体温療法の導入も踏まえつつ)

## 本日の内容

\* 低体温療法の適応

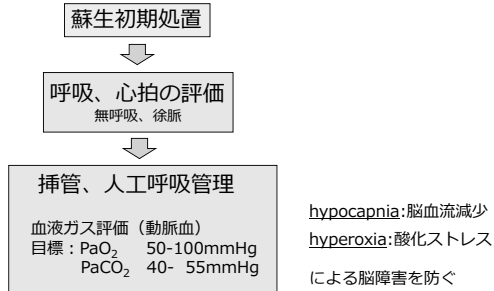
\* 低体温療法 開始前の管理

(低体温療法施行可能施設、不可施設)

\* 低体温療法の実際 (鹿児島市立病院)

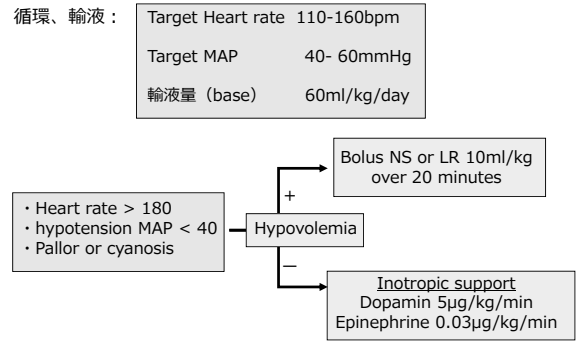
## 低体温療法 開始前の管理

呼吸：NCPRに準じた評価、治療 (低体温療法施行可能施設、不可施設)

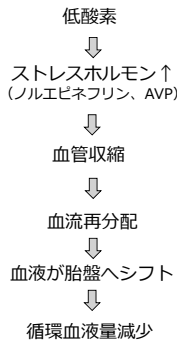


## 低体温療法 開始前の管理

(低体温療法施行可能施設、不可施設)

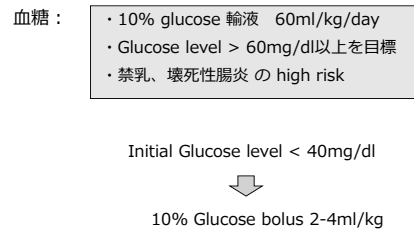


## 循環血液量の減少

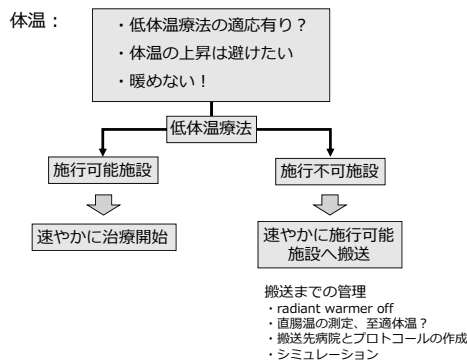


## 低体温療法 開始前の管理

(低体温療法施行可能施設、不可施設)



## 低体温療法 開始前の管理



## 本日の内容

- \* 低体温療法の適応
- \* 低体温療法 開始前の管理  
(低体温療法施行可能施設、不可施設)
- \* 低体温療法の実際 (鹿児島市立病院)

鹿児島市立病院での低体温療法

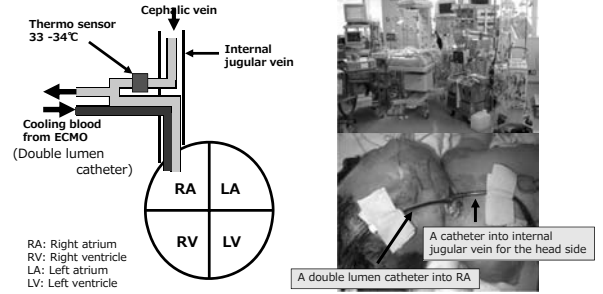
\* 血管内冷却 (ECMO)

- ・体温モニタリング：内頸静脈洞温を測定 (ECMO脱血ルート)
- ・SjO<sub>2</sub>を測定

\* 表面 (全身) 冷却法

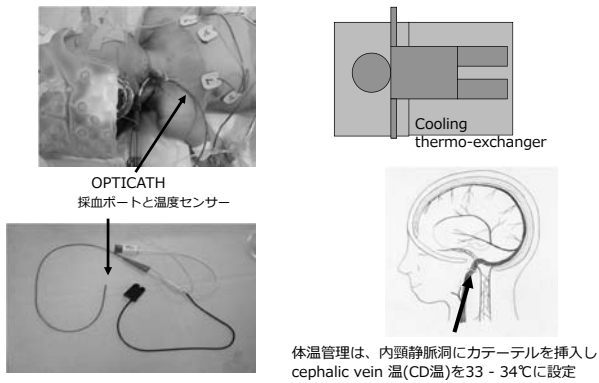
- ・体温モニタリング：内頸静脈洞温を測定 (カテーテル挿入)
- ・SjO<sub>2</sub>を測定

血管内冷却法 (ECMO)

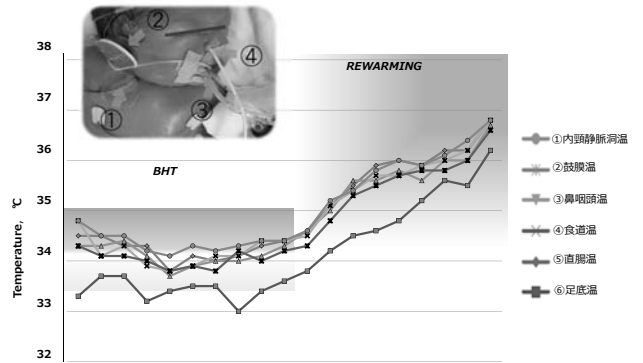


ECMO適応：PFCを認め、呼吸・循環の補助 (Life support) を必要とする児に施行  
体温管理は、cephalic vein 温(CD温)を33 - 34℃に設定

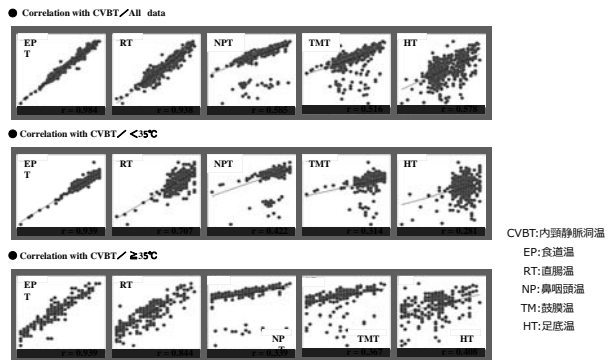
表面 (全身) 冷却法



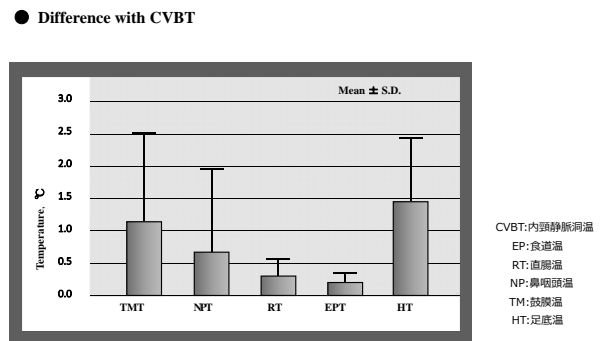
低体温療法施行中の体温管理



低体温療法施行中の体温管理



低体温療法施行中の体温管理





### 低体温療法施行症例

2000年12月～2014年3月

BHT施行81例

院内出生：13例(16%)

院外出生：68例(84%)

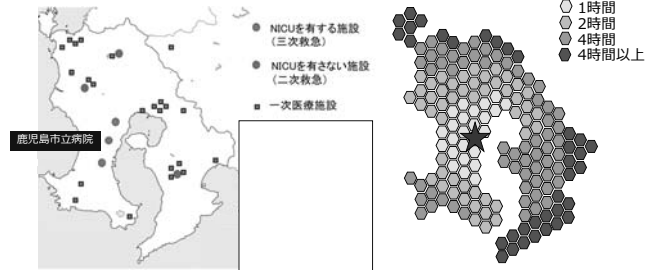
新生児搬送用ドクターカー：このとり号



### 鹿児島県の周産期医療施設と搬送時間

鹿児島県の主な周産期医療施設

鹿児島市立病院までのDr Car搬送時間



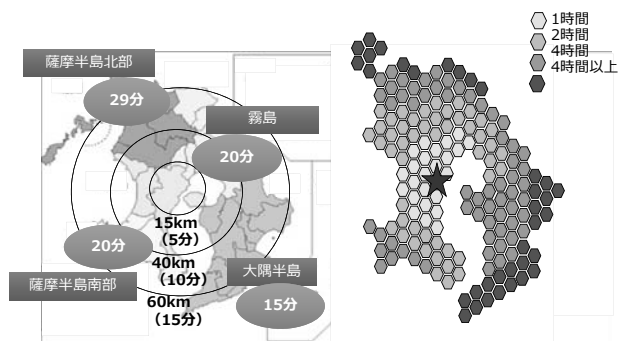
### 新生児搬送にドクターヘリを導入



### 新生児搬送にドクターヘリを導入



### ドクターヘリによる時間短縮効果



### ヘリコプター用新生児搬送システムの導入



## ヘリコプター用新生児搬送システムの導入

---



## まとめ

---

低体温療法を行う際には

- \* 適応の評価をしっかりと！
- \* 開始前から治療は始まっている！
- \* できるだけ早い導入を！

周産期・新生児学会サテライト企画  
Baby Cooling Japan  
低体温療法実践講習会

新生児仮死・低酸素性虚血性脳症  
予後予測について

神奈川県立こども医療センター  
柴崎淳

何のために予後について話すのか？  
家族に話すべき事は何か？

- 前向きな情報 : The positives
- 家族に出来る事は何か : What they can do
- 期待できる事は何か(短い言葉で短期間の目標を示す) : What they may expect (in small chunks/short time periods)
- 家族のせいではないこと  
(特に母親のせいではないこと)

Clare Thompson / Capetown 大学

赤ちゃんのために家族とチームになる

- チームがおよその予後レンジを意識しながら診療
- チームが抱いている期待・不安を共有
- 少なくともお互いにかい離しない

それでは～

およその発達を推定してみよう！

検査や臨床所見には予測誤差がある



- 急性期を脱するとより込み入った検査が可能に
- 同じ検査でもゴールに近づくほど予測は正確に
- 急性期には不確かな所見も活用
- その都度見直しを！ 短い期間での目標を立てよう

症例編～搬送依頼です！

- 38w6d, 出生15時間前に破水で入院
- 遅発一過性徐脈、急激な徐脈、基線再変動の消失  
緊急帝王切開(胎児心拍は < 60)
- Apgar 1 - 1 - 5 (1-5-10分) 生後1分で挿管。
- 生後5分で当院医師が到着、気管内ボスミン投与。
- 生後15分で臍帯静脈カテーテルを留置した。
- 臍帯血 pH 6.83・BE -22mEq
- 100%酸素でチューブバギング
- SpO<sub>2</sub> 上肢95%, 搬送中にFiO<sub>2</sub>を下げた
- 入院後は15/5 × 20回でFiO<sub>2</sub>は速やかにRoomに！

10分値 分からないときは詳しく聞いて

	心拍	皮膚色	呼吸	反射	筋緊張
1分	1	0	1	0	0
5分	2	0	1	1	0
10分	?	?	?	?	?

- 生後何分ぐらいでチアノーゼが取れましたか？  
- 10分ぐらいです
  - 体動が開始したのはいつごろでしたか？  
- Apgar 5分をつけた直後からです
  - バギングを止められたのはいつごろですか？  
- 生後20分ぐらいで呼吸がしっかりしてきました
- 推定10分値は7点ぐらい～ただし蘇生10分以上！

## 脳症の診断は3段階！ RCT導入基準

**A** 全身・客観

36週以上で低酸素虚血のエビデンス

- 10min. Apgar ≤ 5
- Resuscitation ≥ 10min.
- 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

**B** 神経・主観

中等度 (Sarnat 2度) 以上の脳症の存在

- Hypotonia, weak suck, Sz, etc.

かつ

**C** 神経・客観

(可能なら) aEEG

- 基礎律動中等度以上の異常
- けいれん

## 血液ガス: 現時点で予想される予後は?

pH	死亡率 オッズ比 (95%CI)	後遺症 オッズ比 (95%CI)
<7.0	6.1 (0.90 to 41.6)	12.5 (6.1 to 25.6)
<7.1	7.1 (3.3 to 15.3)	2.4 (1.3 to 4.2)
<7.2	4.3 (2.2 to 8.7)	2.2 (1.3 to 3.7)

臍帯血 pH って?

臍帯血液ガス

- 死亡率予測は困難
- 予後不良の予測は可能
- ただし予測幅は広い!



Malin BMJ 2010

## Apgar 10分値7点の意味するものは?

TABLE 1. Death Rate in First Year and Cerebral Palsy (CP) Rate in Surviving Children by Apgar Score and Birth Weight

Time Period (min)	Birth Weight (gm)	Apgar Score									
		0-3		4-6		7-10					
N	Death 1st Yr* (%)	CP in Survivors† (%)	N	Death 1st Yr* (%)	CP in Survivors† (%)	N	Death 1st Yr* (%)	CP in Survivors† (%)			
Nelson 1981 Pediatrics	1	≤2,500	762	48.2	2.9	969	14.2	2.1	3,186	3.8	0.6
		≥2,501	2,002	5.6	1.8	5,783	1.6	0.2	36,298	0.9	0.2
	5	≤2,500	381	74.5	6.7	495	30.1	2.5	4,105	4.5	0.8
		≥2,501	399	15.5	4.7	1,071	5.7	0.9	43,047	1.0	0.2
	10	≤2,500	235	85.5	3.7	299	43.8	3.6	806	10.5	1.9
		≥2,501	122	34.4	16.7	345	12.5	1.6	4,370	1.8	0.4
15	≤2,500	170	91.8	0.0	165	51.5	4.6	473	14.2	1.2	
	≥2,501	59	52.5	36.0	187	20.9	2.5	1,947	2.4	0.4	
20	≤2,500	139	95.7	0.0	121	57.0	2.3	357	14.8	2.0	
	≥2,501	39	59.0	67.1	112	23.2	5.2	1,593	2.4	0.3	

NPV 84.3 94.4

## HIEの重症度(Sarnat分類)

予後との関連 (ただし生後1週間後の評価)

- **軽症:** 100% 正常発達
- **中等症:** 10% 死亡, 30% 重度の運動発達障害と精神発達障害
- **重症:** 50% 死亡, 95-100% 重度の運動発達障害と精神発達障害

Volpe JJ. Neurology of the newborn.より

## Sarnat 分類による重症度評価

	軽症	中等症	重症
意識	過覚醒	睡眠もしくは鈍麻	昏迷
筋緊張	正常	軽度低下	弛緩
姿勢	軽度の遠位屈曲	高度の遠位屈曲	開欠的な除脳姿勢
腱反射	亢進	亢進	低下もしくは消失
ミオクローヌス	あり	あり	なし
吸啜	減弱	減弱か消失	消失
Moro反射	亢進、容易に誘発	減弱、不完全	消失
人形の目	正常	亢進	減弱か消失
緊張性頸反射	軽度	高度	消失
自律神経系	交感神経が優位	副交感神経が優位	両方とも減弱
瞳孔	拡大	縮小	どちらでも
心拍	頻脈	徐脈	どちらでも
気道分泌物	低下	増加	どちらでも
消化管ぜん動	正常か低下	増加、下痢	どちらでも
痙攣	なし	あり	
予後	全例正常	高率で死	で死亡or後遺症

Sarnat分類は難しい!



## Thompsonのスコアをつけてみよう!

所見	0	1	2	3
筋緊張	正常	亢進	低下	弛緩
意識状態	正常	興奮・開眼	嗜眠	昏迷
けいれん発作	なし	1日3回未満	1日3回以上	
姿勢	正常	ヘダグこぎ・握りこぶし	遠位部屈曲	除脳硬直
Moro反射	正常	部分的	なし	
把握反射	正常	減弱	なし	
吸啜反射	正常	減弱	なし	
呼吸	正常	過呼吸	開欠の無呼吸	自発呼吸なし
大泉門	正常	膨隆	緊満	
合計				

Thompson et al. 1997 Acta Paediatr.

- 10点以上で中等度, 12-15点以上は重症!
- 最大スコア>10で65%に後遺症 >15で92%に後遺症

## オッズ比ではピンとこない？ ～臨床現場で必要な知識は？

	検査で予後悪そう	検査で予後良さそう
予後不良	a	c
予後良好	b	d

感度特異度が有名だけど...主役は予後

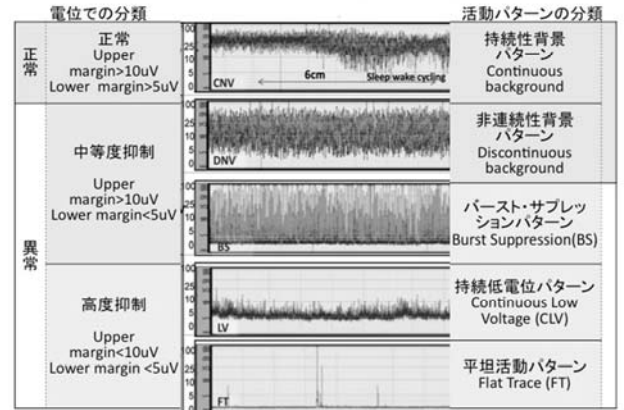
• 感度 =  $a/(a+c)$  特異度 =  $d/(b+d)$

現場では断然主役が検査結果のPPV・NPV！

- 陽性的中率 PPV =  $a/(a+b)$
- 陰性的中率 NPV =  $d/(c+d)$

13

## 参考資料 aEEG背景活動の評価



## 生後早期のaEEGと予後

Table 2 Predictive ability of early aEEG on outcome after birth asphyxia

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)
<b>Hellstroem-Westas 1995 ADC</b>			
aEEG (<6 hours) (n=47)			
Normal pattern (good outcome)	89.0	94.7	96.2
Abnormal pattern (poor outcome)	94.7	89.3	85.7
Normal+abnormal			
Standard EEG (1-4 days) (n=44)			
Normal pattern (good outcome)	84.6	94.1	95.6
Abnormal pattern (poor outcome)	84.2	88.0	84.2
Normal+abnormal			

Normal pattern=continuous with normal voltage.  
Abnormal pattern=continuous with extremely low voltage, suppression-burst, and flat.

## 診察とaEEGを合わせて 生後6時間内に予後予測する

	陽性的中率	陰性的中率
診察の異常 (Sarnat分類)	78%	78%
aEEG異常	73%	91%
両方が異常	85%	92%

(Shalak LF. Pediatrics 2003より)

## Thompson スコアの変化

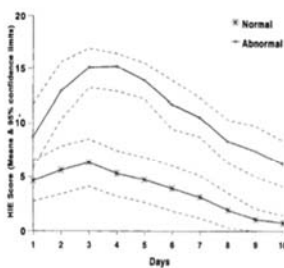


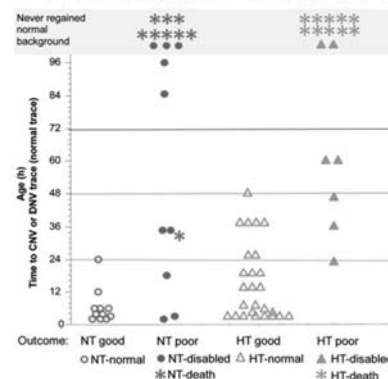
Fig. 1. HIE mean score: profiles of normal and abnormal infants.

Days 3~4が最も悪い

Thompson et al. 1997  
Acta Paediatr.

	PPV (%)	NPV (%)
Seizures	57	92
Leucomalacia	100	74
Max score > 10	65	100
Score d 3 > 10	73	94
Score d 4 > 10	75	90
Max score > 15	92	82
Score d 3 > 15	89	71
Score d 4 > 15	90	73
Abnormal score d 7	63	100
Abnormal d 7 and max score > 15	92	100

## 低体温療法中aEEGの変化と予後予測 (低体温療法による影響も考えて！)



低体温群:  
正常予後は  
48時間以内に  
正常波形。

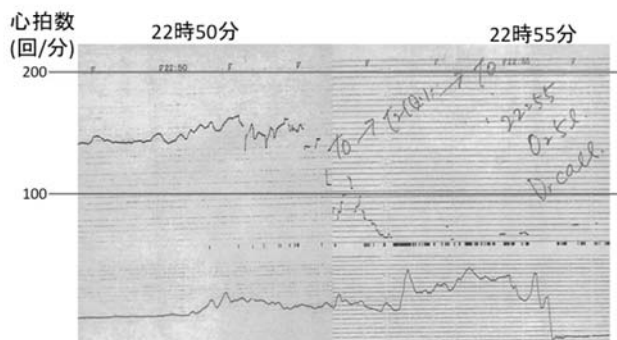
Thoresen M, et al.  
Pediatrics. 2010



## グループワーク症例 分娩・出生歴

- 39週2日 出生体重 3200g 男児
- 21時頃より腹痛、出血。前医を受診し、入院。
- 22時50分より胎児心拍数が急激に低下。
- 常位胎盤早期剥離の診断で緊急帝王切開。
- 23時45分に出生。

## 胎児心拍数陣痛図



## 出生時の状況

- 小児科医が立ち会い
- 出生時、全身蒼白で自発呼吸、筋緊張なし。
- 生後1分で気管挿管し、バギング開始。
- 生後1分Apgarスコア- HR 100bpm。心拍のみ2点
- SpO2 87-91%
- 生後5分Apgarスコア-弱い自発呼吸が出現(1点)  
皮膚色が少し改善(1点)
- 筋緊張や反射は、なかなか回復せず。
  
- Apgar 2点(1分)/4点(5分)/4点(10分)

## 血液ガス所見

- 臍帯血  
pH6.78 PaCO<sub>2</sub> 140 PaO<sub>2</sub> 12.6 HCO<sup>3</sup> 20.6 BE-20.6
  
- 児血(生後40分の静脈血)  
pH6.98 PaCO<sub>2</sub> 79 PaO<sub>2</sub> 56 HCO<sup>3</sup> 18.6 BE-14.5  
Lac 14.5mmol/L

## 搬送の経過

- ½メイロン 14ml投与後に当院へ出発。
- 出発時の体温 36.5°C
- 搬送中下肢のみSpO2測定(95~100%)
- 保育器電源off、36°C台の体温を目標に小児科医が搬送。
- 搬送中、バイタルは安定していたが、「けいれん」のような動きがあった。

## 入院時(生後2時間)

- 到着時の食道温 35.6°C
- 人工呼吸管理: FiO<sub>2</sub> 50% 20/5 50回
- 心拍数: 120/分
- 血圧: 60/36mmHg (44)
- SpO2(上肢下肢とも) : 98~100%
  
- 入院時の血液ガス(ヒール採血)  
pH7.27 PaCO<sub>2</sub> 54 HCO<sup>3</sup> 24.6 BE-3.6 Lac 6.5mmol/L  
まだ乳酸アシドーシスだが改善傾向にあり

## 入院時検査所見(生後3時間)

### 【生化学】

- CRP 0.01 mg/dl
- Alb 2.8 g/dl
- AST(GOT) 32 IU/l
- ALT(GPT) 11 IU/l
- LDH 453 IU/l
- CK 718IU/L
- Na 136 mEq/l
- K 2.8 mEq/l
- Cl 101 mEq/l
- Mg 1.7 mg/dl
- Glu 106 mg/dl

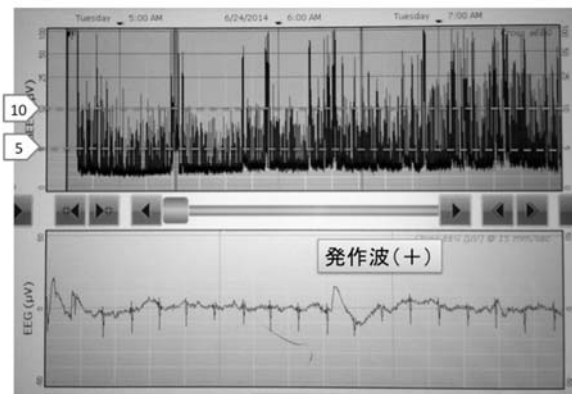
### 【血算・凝固】

- RBC 4520000 / $\mu$ l
- Ht 47.1 %
- Hb 15.8 g/dl
- WBC 18200 / $\mu$ l
- PLT 19.7万 / $\mu$ l
- APTT 31.9 sec
- PT 16.6 sec
- PT-INR 1.46
- フィブリノーゲン180 mg/dl
- D-ダイマー 3.23 $\mu$ g/ml

## 神経学的な所見(生後2時間半)

- 意識: 傾眠
- 筋緊張: 低下
- Moro反射: 部分的
- 吸てつ: 消失
- 把握反射: 減弱
- 瞳孔 3mm/3mm
- 大泉門 2x2cm 平坦
- 間欠的無呼吸
- 臨床的な「けいれん」あり

## aEEG(入院時 生後4~7時間)



## 検討する事項

- 重症度を評価し、現時点(入院時)で予想される予後を検討して下さい。
- 予後予測のために低体温療法中やNICU退院前にフォローすべき所見・検査は？
- 入院時の説明で、予後について、ご家族にどのようにお話しすべきでしょうか？
- その他、自由な討議をお願いします！

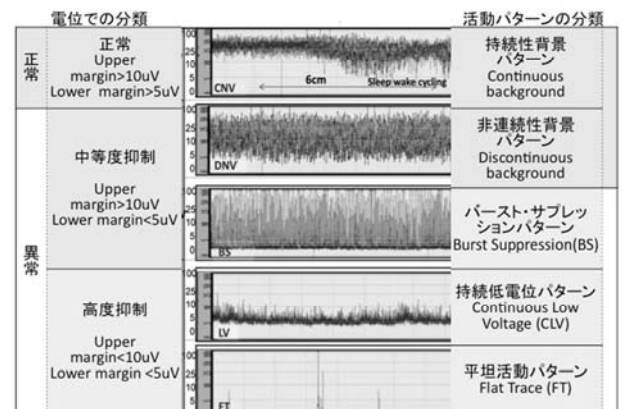
## 参考資料 Thompsonスコア

所見	0	1	2	3
筋緊張	正常	亢進	低下	弛緩
意識状態	正常	興奮・開眼	傾眠	昏睡
けいれん発作	なし	1日3回未満	1日3回以上	
姿勢	正常	ペダルこぎ・握りこぶし	遠位部屈曲	除脳硬直
モー反射	正常	部分的	なし	
把握反射	正常	減弱	なし	
吸てつ反射	正常	減弱	なし	
呼吸	正常	過呼吸	間欠的無呼吸	自発呼吸なし
大泉門	正常	膨隆	緊満	
合計				

Thompson et al. 1997 Acta Paediatr.

10点以上で中等度, 15点以上は重症！

## 参考資料 aEEG背景活動の評価





### ウェブ入力の簡略化と変更点について

久留米大学小児科  
 総合周産母子センター  
 高次脳疾患研究所  
 聖マリア病院小児科  
 岩田 欧介

まずは...  
 今までお手数おかけしました！



冷却開始後経過時間(分)	出生後経過時間
0	3 時間 30 分
1	6 時間 30 分
6	9 時間 30 分
9	12 時間 30 分
12	15 時間 30 分
15	18 時間 30 分
18	21 時間 30 分
21	24 時間 30 分

- 体温入力を安定期は6時間に1回に
- aEEG評価を1日1回の入力に
- 数値入力に工夫を  
データ入力が約30%程度減ります！

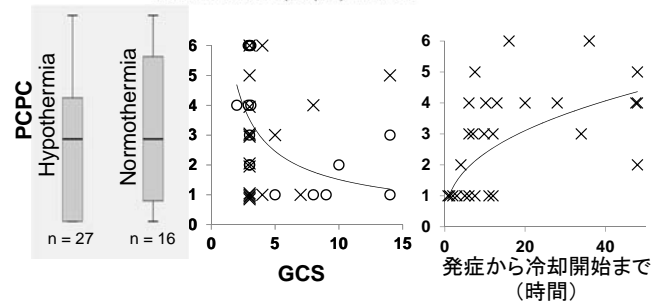
### 次はアウトカム情報が重要

	体温	症例数	死亡%	障害%	不良%	導入基準
CoolCap (SHC)	C	108	33.3	21.3	54.6	共通基準 + aEEG
	N	110	38.2	28.2	66.4	
Zhou (SHC)	C	100	20.0	11.0	31.0	共通基準
	N	94	28.7	20.2	48.9	
NICHD (WBC)	C	102	23.5	20.6	44.1	共通基準
	N	103	36.9	25.2	62.1	
TOBY (WBC)	C	163	25.8	19.6	45.4	共通基準 + aEEG
	N	162	27.2	25.9	53.1	
neonEURO (WBC)	C	53	37.7	13.2	50.9	共通基準
	N	58	56.9	25.9	82.8	
ICE (WBC)	C	108	25.0	25.9	50.9	共通基準
	N	109	38.5	22.9	61.5	
LI (SHC)*	C	22	4.5	45.5	50.0	共通基準
菅野 (SHC)*	C	51	5.9	35.3	41.2	NRN Jp基準(やや軽症含む)
徳久 (SHC)*	C	45	8.9	42.2	51.1	共通基準
久野 (SHC)*	C	24	0	29.2	29.2	共通基準

### 小児脳症研究～RCTではないけれど...

Kawano et al. Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling  
 ADC 2010

G Kawano,<sup>1</sup> O Iwata,<sup>2</sup> S Iwata,<sup>2</sup> K Kawano,<sup>2</sup> K Obu,<sup>1</sup> I Kuki,<sup>2</sup> H Rinka,<sup>4</sup> M Shiomi,<sup>5</sup> H Yamanouchi,<sup>4</sup> T Kakuma,<sup>2</sup> S Takashima,<sup>2</sup> T Matsuishi<sup>2</sup>; on behalf of the Research Network for Acute Encephalopathy in Childhood



### 必要なカットオフ水準は？

- 面接式バッテリーで正確な評価をしたいが...
- 成熟児のフォローアップ体制はまだ弱い

一方で...

- 冷却児のアウトカムはある程度二極化
- 大規模レジストリーでは、おおまかに高度な神経学的合併症がわかれば良い？

### 1. シンプルに選択できる重要病態

- 聴覚障害(両側)の有無
  - 補聴器は必要？ ABR・音への反応ある？
- 視覚障害(両側)の有無
  - 眼鏡使用が必要？ 光に反応ある？
- 呼吸障害の有無
  - HOTが必要？ 人工呼吸管理は？
- 哺乳障害の有無
  - 経管栄養が必要？
- 言語障害の有無
  - 簡単な指示は理解できる？ 単語はしゃべれる？
- てんかんの有無
  - 抗痙攣薬は必要？ West症候群は？

## アウトカムの検討～GMFCS

### Validation of a Model of Gross Motor Function for Children With Cerebral Palsy

Palisano et al. 1997; 2000

( )内は2歳版

Level I : 歩行可・制限なし(伝い歩き～ひとり歩き)

Level II : 歩行可・制限あり(肘這い～つかまり立ち～伝い歩き)

Level III : 装具を使って歩行可(背中支え座位～前方肘這い)

Level IV : 自力移動可・制限有・電動機器を利用して移動可  
(寝返り～体幹支持座位)

Level V : 車椅子で移動(頭部保持困難・寝返りにサポート要)

## アウトカムの検討～MACS

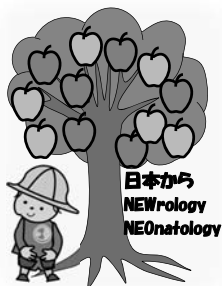
Eliasson et al. 2006

The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability

手で物を

- Level I : 不自由なく扱う
- Level II : 大体扱うことができる
- Level III : 制限あるが扱うことができる
- Level IV : 一部のものしか扱うことができない
- Level V : 扱うことができない

入力大変ですが、よろしくお願いします。



## 低体温療法ガイドラインに基づいた実践ハンドブック

### 0 低酸素性虚血性脳症の病態生理と低体温による脳保護のメカニズム

# 胎盤血流の遮断が最初のトリガーとなって、低酸素性虚血性脳症（HIE）の複雑な傷害カスケードが動き始める。

【虚血が引き起こされるまで】

胎盤の血流の途絶 ⇒ 低酸素(酸素の欠乏) ⇒ 嫌氣的代謝の亢進 ⇒ アシドーシス、  
エネルギー欠乏 ⇒ 心拍出量の低下 ⇒ 虚血状態（酸素やグルコースの欠乏） ⇒  
不可逆的な脳傷害

# 脳虚血状態では、酸素やグルコースの欠乏のために、エネルギー合成が著しく低下する。  
低酸素・虚血性脱分極に伴い、細胞間隙のグルタミン酸濃度が上昇し、細胞内のCa<sup>2+</sup>イオン  
濃度の上昇を引き起こし、不可逆的な細胞傷害が引き起こされる

【虚血後の細胞傷害】

虚血状態（酸素やグルコースの欠乏） ⇒ 細胞内でのエネルギー単位であるATPの欠乏 ⇒  
細胞間隙のグルタミン酸濃度が上昇 ⇒ 細胞内のCa<sup>2+</sup>イオン濃度の上昇 ⇒  
フリーラジカルの上昇 ⇒ 不可逆的な神経細胞障害

# 低体温療法は、複雑で広範にわたる傷害カスケードの多数の反応系を抑制することで脳  
を保護すると考えられている。

# 一方で、低体温には、時として生命を危険にさらしかねない合併症をきたす。このため、  
低体温が脳に保護的に作用するのは、特殊な条件が整った場合に限られる。

# 新生児の脳は、成人の脳に比べて低酸素や虚血に対する耐性が高いが、視床・基底核部  
が比較的傷害を受けやすい。

# 新生児のHIEでは、大泉門や骨縫合による圧緩衝能力が高いため、成人で見られるよう  
な、頭蓋内圧の上昇による脳組織灌流障害は認めにくい。

### I 搬送時の注意

①搬送中の基本は、「冷やし過ぎない」「温め過ぎない」

②体温は36-37°Cを目標にするのが安全

③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

英国UCLのKendallらは、搬送中の積極的な冷却は危険としながらも、加温をやめて着  
衣を取り除く程度の自然冷却 passive cooling ならば、比較的安全に施行できるとしてい

る。このようなプレホスピタル クーリングは、従来の入院後導入に比べて、4.6 時間も早く開始可能であり、入院時には約7割の症例で目標体温が達成されていたと報告している。しかしこれには、搬送中に深部体温を持続もしくは頻回に測定可能であることが必要条件である。33℃などの過冷却になった例も報告されているためである。

## II 冷却機器と冷却基準

### ①冷却機器

冷却に際しては「自動冷却機器」を使用する

氷沈や湿らせたオムツなどによる冷却は、温度が安定しないため薦められない

冷却中は必ず持続温度モニターを行う

体温は直腸か食道で持続モニター

### ②「直腸温」の利点と注意点

プローブの挿入は早く、簡単に外れるリスクが高い

2cm 未満の挿入では低く評価してしまうため

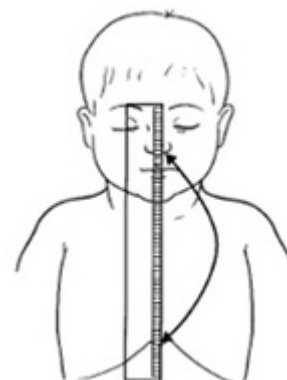
肛門から 3~5cm の深さに挿入し、しっかり固定し、挿入部に印をつける

### ③「食道温」の利点と注意点

深部体温を早く、正確に反映（胃に入ってしまうリスク）

冷却を開始しつつ、胸部レントゲンで深さを確認する

鼻腔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・仮固定する（右図）



## IV 冷却開始

### ①冷却開始時の一般的注意事項～適応基準の確認

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 以下

-10 分以上の持続的な新生児蘇生(気管挿管、バッグ換気など)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 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)、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” 反射の消失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(#)もしくは発作波\*\*を認めるもの。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  $>10\mu V$  かつ lower margin  $<5\mu V$

もしくは高度異常=upper margin  $<10\mu V$

\* : 基準 C を用いるかどうか (基準 A・B だけで適応を決定) は、各施設の事情を加味して決定しても良いとする意見が主流になってきている

\*\* : 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 burst-suppression も含む

・除外基準の確認

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 1800 未満のもの

大きな奇形を認めるもの

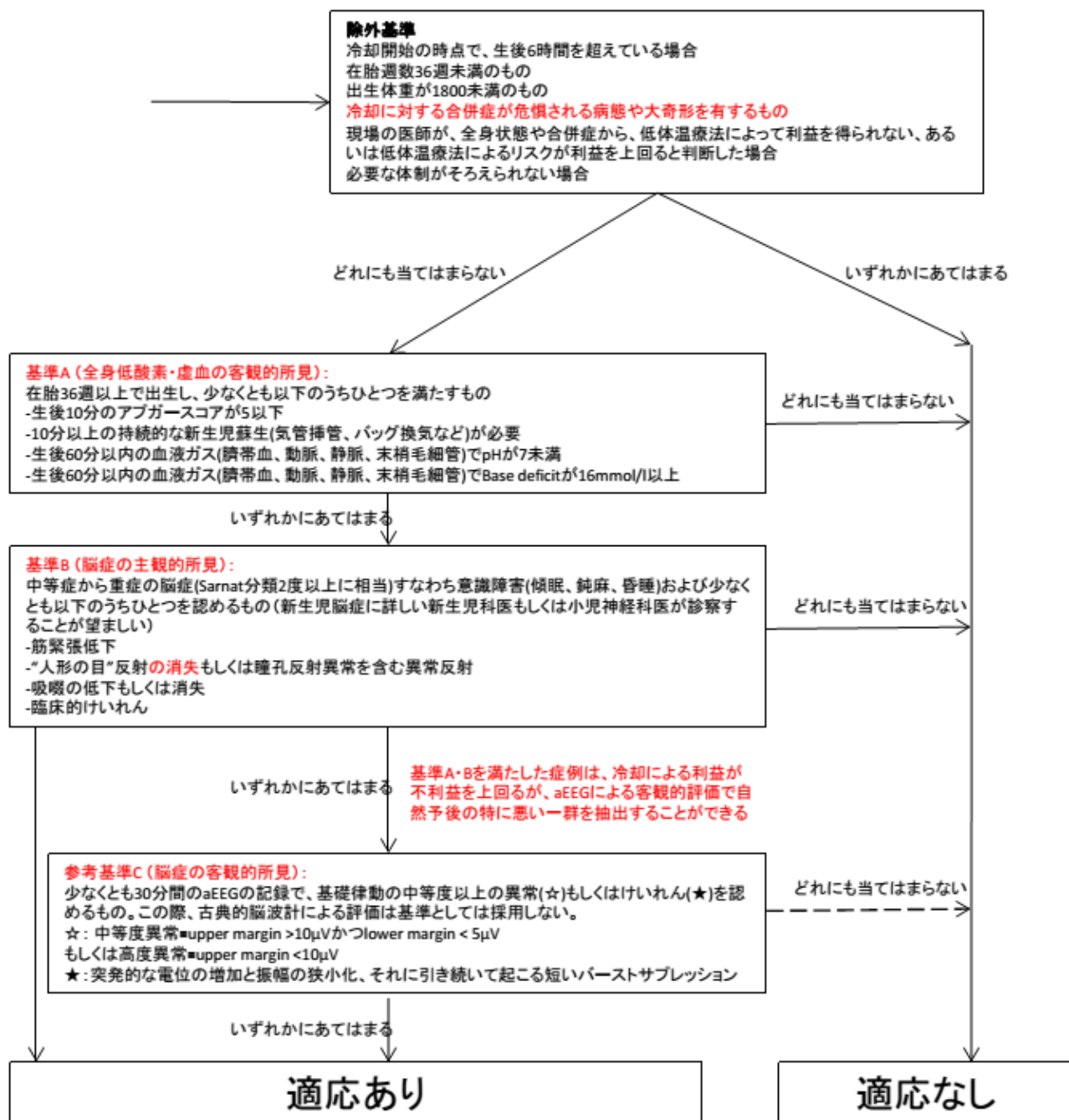
現場の医師が、全身状態や合併症から、低体温療法によって利益を得られない、あるいは低体温療法によるリスクが利益を上回ると判断した場合

必要な環境がそろえられない場合

冷却導入の際に役立つポイント :

- ・ 体重の重い児や体動の多い児は冷えにくい
- ・ 体重の軽い児や体動のない児は過冷却注意
- ・ できるだけ早く目標温度に到達
- ・ 冷却開始時の「過冷却」に注意

### Ⅲ 低体温療法エントリー基準



## ② 冷却開始時の注意

- ・ 目標体温は全身低体温で **33-34°C**（目標を 34°C にすると若干冷却不足！）
- ・ 選択的頭部冷却で **34-35°C**

⇒ 導入時にはどちらも **35°C** を意識しよう

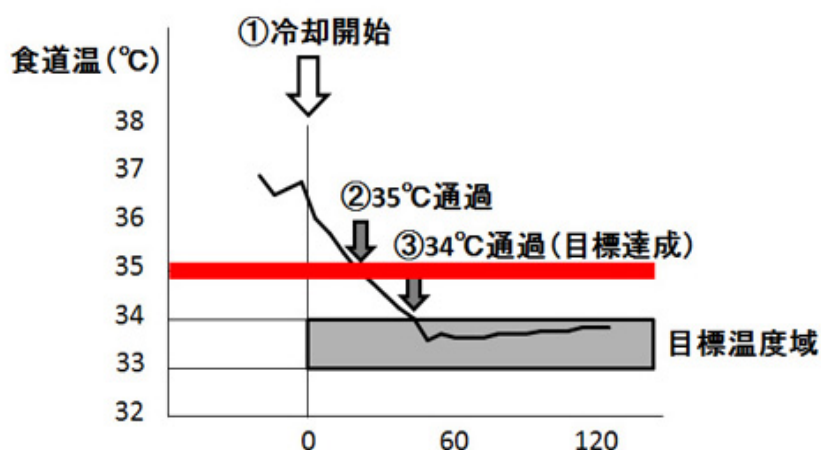
- ・ はじめての施設では全身冷却が簡単・安心（効果は同等）
- ・ 体温は直腸か食道で持続モニター
- ・ 鼻咽頭は目標には使えない

## V 全身冷却開始時の注意



- ・ 開放式でも閉鎖式でも可（加温はすべて off）
- ・ 20°C のマットレスで急速導入
- ・ **体温 35°C になったら** マットレスを 25°C 程度まで上げる
- ・ 28-30°C のマットレスで管理できることが多い
- ・ 全身冷却ではヒーターは極力使いたくない

## 全身低体温の導入例

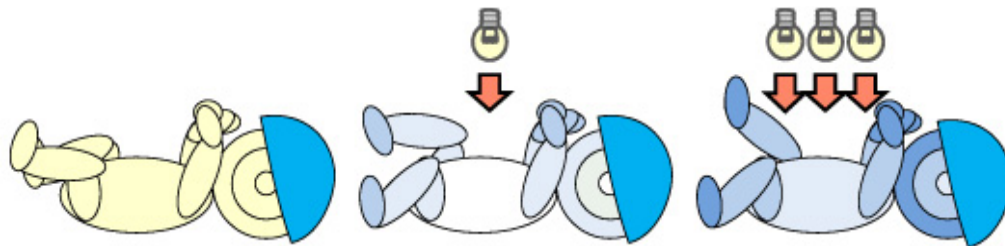


35°C を意識しよう！

## VI 選択的頭部冷却開始時の注意

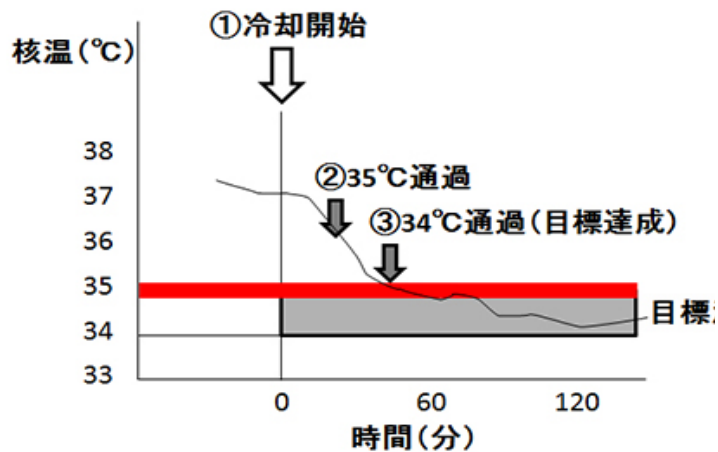
- 必ずラジアントウォーマーで
- 目標体温は **34-35°C**
- 冷却開始時の頭部パッドは 8-12°C に設定
- 35°C に近づいたら、ラジアントウォーマーで体幹を温める
- 手動温度調節の機器では、各回の温度調節幅は 0.5~1.0°C

選択的頭部冷却の導入例



- ヒーターOff・キャップを 8-12°C に設定
- 体温が 35°C を切ったらヒーターOn
- Max 近い加温・できるだけ低い水温 (10-20°C)
- **キャップ温度のサーボコントロールは絶対ダメ!**

選択的頭部冷却の導入例



- 選択的冷却ではウォーマー使用が前提
- **目標上限の 35°C まで一気→ウォーマーで調節**
- 冷却抵抗性因子を意識しよう!!

熱産生が大きくなる要因:

- 体重・体動・交感神経亢進・けいれん・代謝亢進
- 冷却は雪だるまころがし~35°C を意識

転がり始めるまでは強い力、転がり始めたら止めることを考える





## Ⅶ 冷却中の一般事項

### ① 「ミニマムハンドリング」を心がける

⇒babyの管理の基本はミニマルハンドリングであり、仮死での神経学的ストレス、組織障害を助長させないためにも必要以上の侵襲をかけないように努める必要がある。低体温導入後に、ひとたび冷却装置の温度設定が定まると、比較的安定した管理が可能となる。呼吸・循環に障害を抱える児の多くも、生後6-12時間程度で血圧や酸素化が安定し、スタビライズされることが多い。一見超急性期を脱したかに見えるこの時期に、脳内では再灌流による組織傷害が着々と進行しており、遅発性エネルギー障害やけいれん発作が認められるようになることがあるため注意が必要である。

### ② 1日に数回は冷却機器と接触皮膚面の確認

⇒選択的頭部冷却では、全身冷却よりもはるかに低い冷却水でクーリングを行うことに注意し、冷却による頭皮への影響を確認するため、冷却中は、8時間おきにキャップを外して頭皮を確認する。全身低体温においても、接触面での脂肪壊死の報告もあり、定期的な観察が必要である。

### ③ 感染、出血兆候の確認

⇒低体温療法施行中は易感染性に注意し、血小板減少や凝固異常などの合併症に留意する必要がある。血球算定や血液像、CRPなどの炎症反応は原則毎日チェックする。頭部エコーでの頭蓋内出血の有無、脳動脈血流波形も定期的にフォローする必要がある。

### ④ けいれん発作に注意

脳波の持続モニタリングを行う(aEEG、できれば長時間ビデオ脳波が理想)

### ⑤ 脳波の持続モニタリングを行う(aEEG、できれば長時間ビデオ脳波が理想)

### ⑥ 軽度の鎮静をかける

⇒新生児では筋弛緩剤などの深い鎮静なしでも低体温を導入できるが、適度な鎮静を施さないと興奮性の脳傷害を助長し、脳保護効果を減じる可能性がある。意識レベルを下げることよりも、不快な刺激によるストレスを和らげることが目的なので、塩酸モルヒネやフェンタニルのような麻薬系の薬剤が適していると言われている。

### ⑦ 日齢2-3で顔面浮腫が悪化することがあるが、無理にこじ開けて眼球をみない!

⇒冷却開始後1-2日は顔面の浮腫が進み、眼瞼を手で開くことができないほどに強い浮腫をきたすことがよくある。この場合には、数日待つことで徐々に浮腫が改善してくることが多い。心不全などがなく、顔面のむくみだけであれば利尿剤などは使わず、また、無用な外傷を防ぐため、診察のために無理に眼瞼をこじ開けたりしようとはしないこと。

### ⑧ 原則筋弛緩薬は不要

⇒大泉門と骨縫合の状態・覚醒状態・筋緊張・姿勢・原始反射やけいれん様発作の有無を定期的に観察し、少なくとも8時間に1回は記録をする。ThompsonがSarnatの脳症分類を元に作成した低酸素性虚血性脳症スコアが簡便で有用である。神経学的異常所見をマスクしないように筋弛緩剤の使用は避ける。可能な限りaEEGを持続モニタリングし、

適宜標準脳波も施行する。どちらもビデオ記録を併用することで、臨床的発作、電気生理学的発作と両者が同期した狭義のけいれん発作を区別することが可能である。

## VIII 脳波検査

- 低体温療法適応可否の判断は、標準脳波計ではなく、aEEG を用いて定量的に行う
- 電極は、原則として両側頭頂部に貼り付ける
- aEEG の判読の際には、インピーダンスが十分に低いこととアーチファクトに注意する
- 圧縮波形だけでなく、生波形(raw tracing)で確認する
- 予後予測の観点からも、脳波背景活動の回復が重要

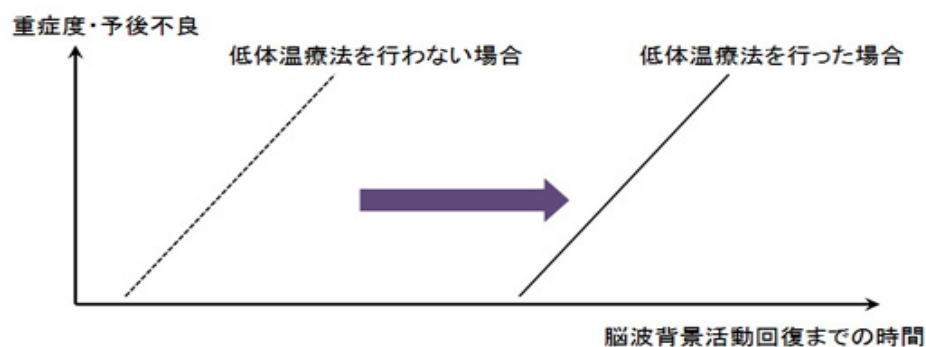
低体温療法における脳波検査の意義は、ひとつは、①低体温療法適応基準における客観的指標、もうひとつは②低体温療法中の脳機能モニターである。

①については、aEEG を用いることが推奨される。この理由としては、aEEG が設定や測定開始が簡易でありすぐに測定できること、また、定量化された圧縮波形は客観性に優れることである。aEEG の欠点としては、環境ノイズに弱いことが挙げられる。

②については、必須ではないものの、低体温療法中のけいれんの検出や、背景活動の回復度合いによる予後評価の観点から、可能であれば標準脳波計による長時間が望ましい。

	aEEG	標準脳波計
短所	環境ノイズに弱い けいれんの検出感度が低い 空間分解能が低い	判読に経験を要する 設定が複雑 定量性がない
長所	装着・記録開始が簡単 定量性がある 長時間記録が可能	環境ノイズに強い けいれんの検出感度に優れる 空間分解能が高い

- 低体温療法中、後の脳波背景活動の回復の度合いは予後評価の観点から重要である。
- 一般に、脳波の背景活動回復が遅いほど神経学的予後が不良である。
- 低体温療法を行うことで脳波の背景活動回復は大幅に遅れることが知られており、低体温療法を行わない場合とは、ことなる基準で判断する必要がある。



## IX 冷却中の内科的管理

- ・呼吸・循環・温度管理と感染対策が最も重要
- ・有効な併用薬物療法は未だに確立されていない
- ・けいれんを認めた場合には抗てんかん薬を投与
- ・抗てんかん薬の予防的投与が予後を改善するという根拠は不十分

### ①冷却中の内科管理①

- ・呼吸・循環・温度管理と感染対策が最も重要。
- ・大原則として、低体温療法は全身状態が安定している前提で成り立つ治療である。従って呼吸・循環・温度管理や感染対策を十分に行い、細やかなモニタリングをすることが必須である。
- ・有効な併用薬物療法は未だに確立されていない。
- ・現在エリスロポエチンやキセノンガスなどさまざまな低体温療法との併用療法が臨床研究としてテストされているが、十分なエビデンスを持って報告・施行されているものはない。これらは今後我が国でも臨床研究のもと、プロトコールとして確立されていくべきものである。

### ②冷却中の内科管理②

- ・低体温療法中のけいれん発作は興奮性傷害を助長する可能性があることに加えて、深部体温を急激に上昇させることから、状況に応じて抗けいれん薬による治療を検討すべきである。
- ・抗けいれん剤の選択は、フェノバルビタール・フェニトインを第一選択とし、これらが無効な場合、ジアゼパム・ミダゾラム・リドカイン（フェニトインの後のリドカインの使用は中毒症状をきたしやすいために、極力避ける）などを考慮する。

## X 呼吸循環管理

- ・冷却により心拍や血圧が少し低下するが、末梢循環が保たれていればよい
- ・必要に応じて輸液や昇圧剤の使用を検討
- ・血液ガスは、患者の体温補正值で評価

### ①循環変量

- ・血圧は軽度低下・不変・上昇のいずれもあり
- ・90/分程度の除脈は正常
- ・110/分以上の心拍数はむしろけいれん発作やストレスサインの可能性
- ・末梢循環や尿量・血液 Lactate などを参考に、ある程度の除脈は許容

### ②筋弛緩剤は極力使わないで！

- ・冷却刺激に対する交感神経刺激は有害なので、適切な鎮静は必要

.・メカニズムからは、麻薬系の鎮静が最適

.・筋弛緩剤は有害事象が多くなる

⇒自律調節能を奪う ・ 無気肺を作りやすい ・ むくみ ・ 血管内水分調節不良  
皮膚トラブル ・ ストレスサインやけいれん発作に気づきにくい

### ③呼吸管理

・低炭酸ガスに注意

ー 代謝低下と血液ガス値の温度変化で、二重に低炭酸ガスに陥りやすい

ー 血液を 37°C測定する場合 ( $\alpha$ -stat) , 10%程度高めのガス値を見ていることを意識し、低炭酸ガスを避けよう

.・加湿トラブルに注意

ー 正常体温設定で高性能加温加湿器を使うと、過剰加湿になる

ー 低体温設定が可能な加温加湿器は限られている

ー 非加熱部分が長い回路を使うと、低加湿に陥る

ー 温度・湿度を測定するか、臨床所見を参考に調節する必要

### X I 復温

・冷却開始後 72 時間で復温を開始

・72 時間以上の冷却の有効性は、現時点では確立していない

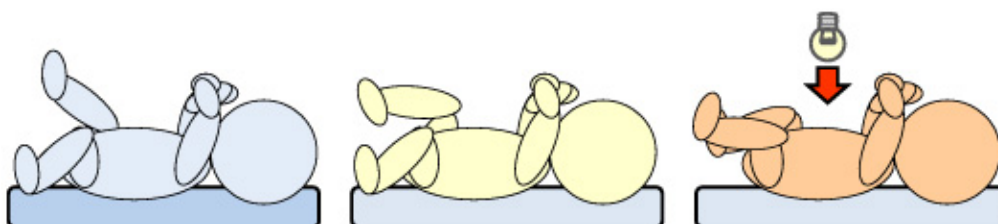
・1 時間に 0.5 度を超えない速度で 4 時間以上かけて (通常半日程度で)、37 度に復温。

・復温完了後に、高体温となることがあるので、少なくとも半日程度は体温を観察

#### 復温の実際…全身低体温編

マットレスはすでに 32-34°C程度

冷やしていると言うよりは、熱流を制御しているに過ぎないことに注意！



マットレス温度を 1 回に 1-2°C ずつ上げ、ゆっくり復温

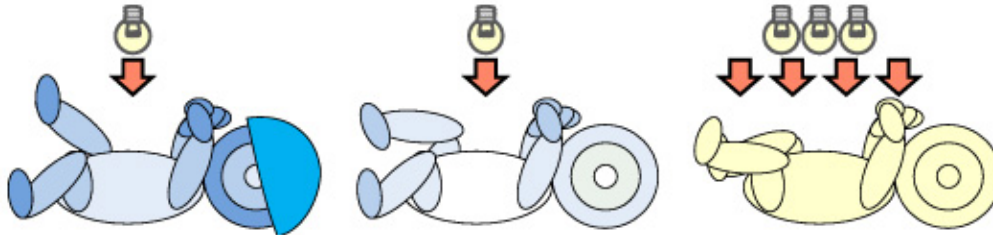
マットレスの温度は、37°C を上限にする

必要ならラジアンウォーマーで復温する

マットレスが決して 37°C 以上にならないようにしよう

サーボコントロール復温では体温 37°C に到達しにくい

## 復温の実際…選択的頭部冷却編



ウォーマーの設定は変えずにキャップを 25-30°C に上げる  
体温が 35°C を超えたらキャップを外し、1 時間待つ  
ゆっくりラジアントウォーマーで復温する

キャップ温のサーボコントロールは絶対ダメ！

復温時もキャップ温設定を 30°C 以上にはしないで！

## X II 画像検査

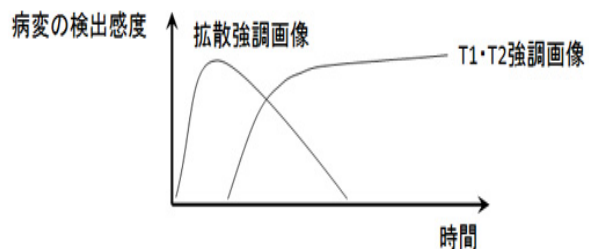
- ・退院までに少なくとも 1 度は頭部 MRI を撮影することが望ましい
- ・頭部超音波検査や頭部 CT 検査による低酸素虚血病変の検出感度は MRI には及ばない
- ・MRI はシーケンスによって、感度特異度が高い撮像時期が異なる

ー DWI 日齢 2~5

ー T1・T2 強調画像 日齢 5~14

ー 1H MRS 日齢 1~30

・頭部 MRI による低酸素虚血障害の評価が予後の観点から重要である  
・低酸素虚血による脳障害の程度を客観的に評価する画像検査としては、頭部 MRI 検査が一番有用である



- ・可能であれば、拡散強調画像、MRS といった撮像法も組み合わせる
- ・低体温治療開始前や低体温治療中に頭部 MRI を撮る必要はない
- ・拡散強調画像の異常信号は受傷から 1 週間程度で消失する。低酸素虚血病変は日齢 1-5 では拡散強調画像で高輝度を呈し、ADC マップでは低輝度 (ADC 低値) となり、その後、T1・T2 強調画像で異常が観察されるようになる
- ・全身低体温療法により、この時間経過がわずかに後ろへずれることが示唆されている (Bednarek et al. Neurology 2012)

### XIII フォローアップ

退院前からの家族の支援体制の構築を

(地域の保健師やかかりつけ医との連携が重要)

担当医だけではなく、看護師、心理士、リハビリスタッフ、ケースワーカーなどを加えた multidisciplinary approach が望ましい

(医師はチームのオーガナイザーとしての役割を果たす事が重要)

後遺症は、軽度発達障害から重度四肢麻痺で人工呼吸管理を要するものまで幅広く、きめ細かい対応が必要

(小児神経の専門医、小児精神発達の専門医と適宜連携する。また地域における療育施設や訪問診療との連携も視野に入れる。日頃からの関係作りが重要)

参考となるサイト；乳幼児の在宅医療を支援するサイト

日本小児在宅医療支援研究会 <http://www.happy-at-home.org/5.cfm>

参考～簡易アウトカム指標：

1. GMFCS (Gross Motor Function Classification System : Palisano et al. 1997)

粗大運動を評価

Level I : 歩行可 (制限なし)

Level II : 歩行可 (制限あり)

Level III : 装具を使って歩行可

Level IV : 自力移動可 (制限有) ・電動機器を利用して移動可

Level V : 車椅子で移動

2歳未満・2-4歳・4-6歳の評価指針は、藤田らが日本語版をウェブサイトにて公開

[http://www.fujita-hu.ac.jp/FMIP/reha/PDF/GMFCS%20E%20&%20R\\_J.pdf](http://www.fujita-hu.ac.jp/FMIP/reha/PDF/GMFCS%20E%20&%20R_J.pdf)

2. MACS (Manual Ability Classification System: Eliasson et al. 2006)

手で物を扱う様子 (微細運動) を評価

Level I : 不自由なく扱う

Level II : 大体扱うことができる

Level III : 制限あるが扱うことができる

Level IV : 一部のものしか扱うことができない

Level V : 扱うことができない