

第7回広島市民病院
産科婦人科 Open Conference プログラム

日時：平成24年8月2日（木）19:00～20:30

場所：広島市民病院 中央棟10階講堂

1. はじめに 吉田 信隆
2. 重症新生児仮死と脳低温療法
新生児科 西村 裕
3. 当院で管理した胎児異常症例について
産科婦人科 舛本 明生
4. 産婦人科と静脈血栓塞栓症
産科婦人科 児玉 順一

当 conference により日本医師会生涯教育講座3単位ならびに日本産婦人科医会研修の研修出席証明シール、日本産科婦人科学会専門医生涯研修（5単位）を発行します。

重症新生児仮死と脳低温療法

広島市立広島市民病院
総合周産期母子医療センター

西村 裕 林谷道子 隅 誠司 前野誓子 岩瀧真一郎
木村紀子 西村志帆 大谷玲子 渡部貴子

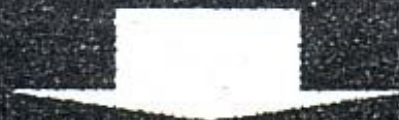


- ▣ 新生児仮死の全体像
（主に脳低温療法導入前）
- ▣ 新生児における脳低温療法
- ▣ 脳低温療法開始後の当センターにおける重症新生児仮死入院例の予後

新生児仮死とは？

出生時に子宮内環境から子宮外環境に移行する過程で、種々の原因から呼吸不全(=低酸素)に陥った病態。

Apgar score 6または7以下



それに引き続き循環不全と高度の代謝性アシドーシスから全身臓器の機能障害を引き起こす。



新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) の全国調査

調査方法と対象

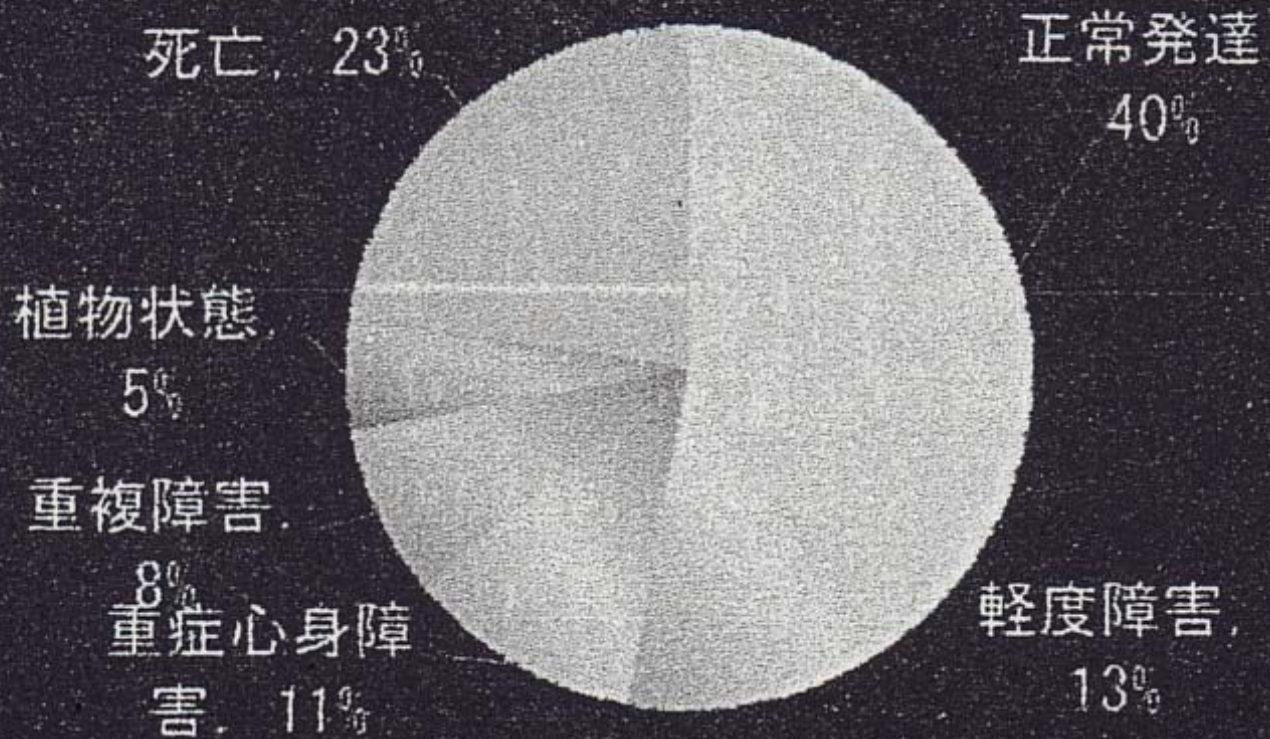
- ① 2000年1月～2002年12月の3年間に出生
- ② 出生体重2000g以上かつ在胎35週以上
- ③ 5分後のASが6点以下
- ④ 挿管蘇生と短期間でも人工換気を必要とした
- ⑤ Sarnat分類Ⅱ度以上または痙攣を認めた児

全国311施設にアンケート、107施設から回答
入院71,261例のうち先天奇形を除くHIE症例は
525例 (1000入院あたり7.37人)

常石秀市ら：日本周産期・新生児学会誌 42:596-603, 2006

生後9ヶ月以上の時点での予後評価

HIEの全国調査400例

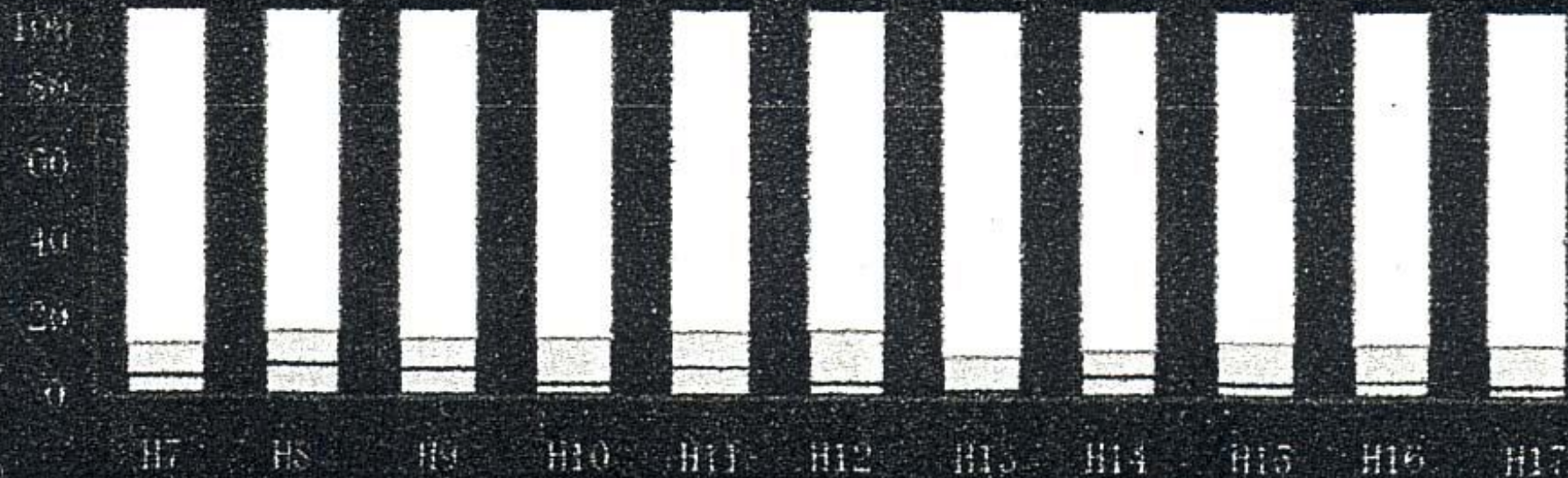


新生児仮死の頻度

新生児仮死の児は一定の頻度で産まれる

平成7年～17年に退院した2,500g以上の児1,793人

■	Apgar score 0-3	69人(3.8%)
■	Apgar score 4-6	176人(9.8%)



新生児仮死は成熟児の死亡原因の1位

平成7年～17年の成熟児の死亡36人

—退院した成熟児1,793人（死亡率2.0%）—

新生児仮死、胎便吸引症候群 **12人(33.3%)**

先天性心疾患(複雑心奇形) **11人(30.6%)**

先天奇形 **7人(19.4%)**

敗血症、髄膜炎 **4人(うちGBS感染症2人)**

肺出血 **1人**

遷延性肺高血圧症 **1人**



Apgar score 0-3点の仮死児69人

↓ 日齢1以降の入院2人（低体温、哺乳力低下）

67人



↓ 先天奇形10人

57人

横隔膜ヘルニア（全麻）	3人
中枢神経系奇形	1人
先天性心疾患	1人
消化管奇形（腸軸捻転など）	2人
Porter症候群	2人
致死性骨異形成症	

予後不明

4人

後遺症なし

32人

後遺症あり

13人

移動ができないCP,MR

8人

移動ができるCP,MR

3人

自閉症

2人

死亡

8人

約40%が死亡か後遺症を残す



産科因子(1)

	正常群 (n=32)	死亡・後遺症群 (n=21)
切迫早産	3	1
胎盤早期剥離	7	2
中毒症	5	1
PROM(24h以上)	6	3
CPD	3	0
羊水混濁	13	7
胎児ジストレス	17	15
臍帯脱出	0	1



産科因子(2)

	正常群 (n=32)	死亡・後遺症群 (n=21)
院外出生児*	18	19
院内(母体搬送あり)	9	1
院内(母体搬送なし)	5	1
緊急帝王切開	19	10
気管内挿管蘇生	25	18
分娩～入院時間(分)	99±18	129±28

脳保護治療

決定打はない!!

1. 薬物による脳保護療法

硫酸マグネシウム (マグネゾール)

エダラボン (ラジカット)

グリセオール

2. 脳低温療法



脳低温療法①

(BRAIN HYPOTHERMIA THERAPY: BHT)

新生児の低酸素性虚血性脳症 (HIE) に対しBHTが英国、米国、中国、豪州、日本などで行われてきた。

大規模臨床試験等

(CoolCap Trial, NICHD Trial, TOBY Trial)

- 在胎36週以上、中等度—重度のHIE症例
- 生後6時間以内、深部温 (33-35°C)、72時間冷却
- 死亡率低下、生後18カ月における神経学的予後を改善する



脳低温療法② (BRAIN HYPOTHERMIA THERAPY: BHT)

仮死



低酸素性虚血性変化



初期エネルギー低下に伴う機能的障害



一時的な回復と血流の再灌流



~~細胞外グルタミン酸濃度上昇、細胞内カルシウム濃度上昇
フリーラジカル上昇などに伴う二次的障害~~



恒久的な脳障害



NCPRガイドライン2010の要点

- ✓ 36週以上の中等症～重症のHIEに対して、低体温療法を標準的治療として行う
- ✓ 全身冷却、選択的頭部冷却はどちらも可
- ✓ 低体温療法は明確に定義されたプロトコールにそって、新生児集中治療と関連科による合同診療を行う能力のある施設で行う
- ✓ 治療は、出生6時間以内に開始、冷却時間は72時間、復温は少なくとも4時間かける

田村班による脳低温療法の適応基準

- 1) 36週以上、1800g以上で出生し少なくとも以下のうち1つを満たすもの
 - a) 生後10分のAPSが5点以下
 - b) 10分以上の持続的な新生児蘇生が必要
 - c) 生後60分以内のアシドーシス (pH<7.0) の存在
 - d) 臍帯血あるいは児でBase deficitが16mmol/L以上
- 2) 中等症—重症 (Sarnat分類Ⅱ度以上)、すなわち意識障害と少なくとも以下のうち1つを認める
 - a) 筋緊張低下
 - b) 人形の目現象もしくは瞳孔反射異常を含む異常反射
 - c) 吸啜の低下もしくは消失
 - d) 臨床的痙攣
- 3) 脳波異常 可能であれば少なくとも30分以上のaEEG
- 4) 両親の承諾



Sarnat分類：低酸素性虚血性脳症の重症度と臨床症状

	Stage I : 軽症	Stage II : 中等症	Stage III : 重症
意識	過覚醒	傾眠もしくは 鈍麻	昏迷
筋緊張	正常	軽度低下	弛緩
吸綴	減弱	減弱か消失	消失
人形の目	正常	亢進	減弱か消失
けいれん	なし	あり	まれ
予後	全例正常	高率で死亡、 または神経学 的後遺症	全例で死亡、 もしくは神経 学的後遺症

脳低温療法の除外基準

- 1) 冷却開始の時点で生後6時間を超える
- 2) 在胎36週未満または出生体重1800g未満
- 3) 大奇形もしくは染色体異常が疑われる
- 4) 頭蓋内出血や出血傾向を認める
- 5) 低体温療法によって利益を得られない、
リスクが利益を上回ると判断
- 6) 必要な環境がそろえられない場合



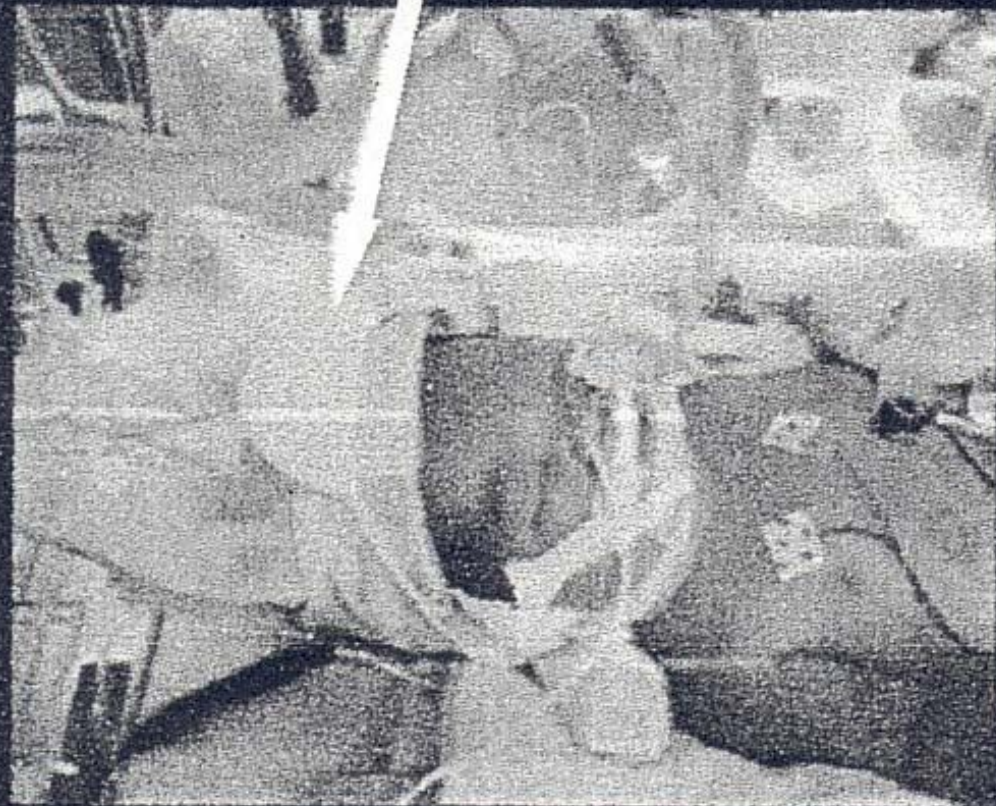
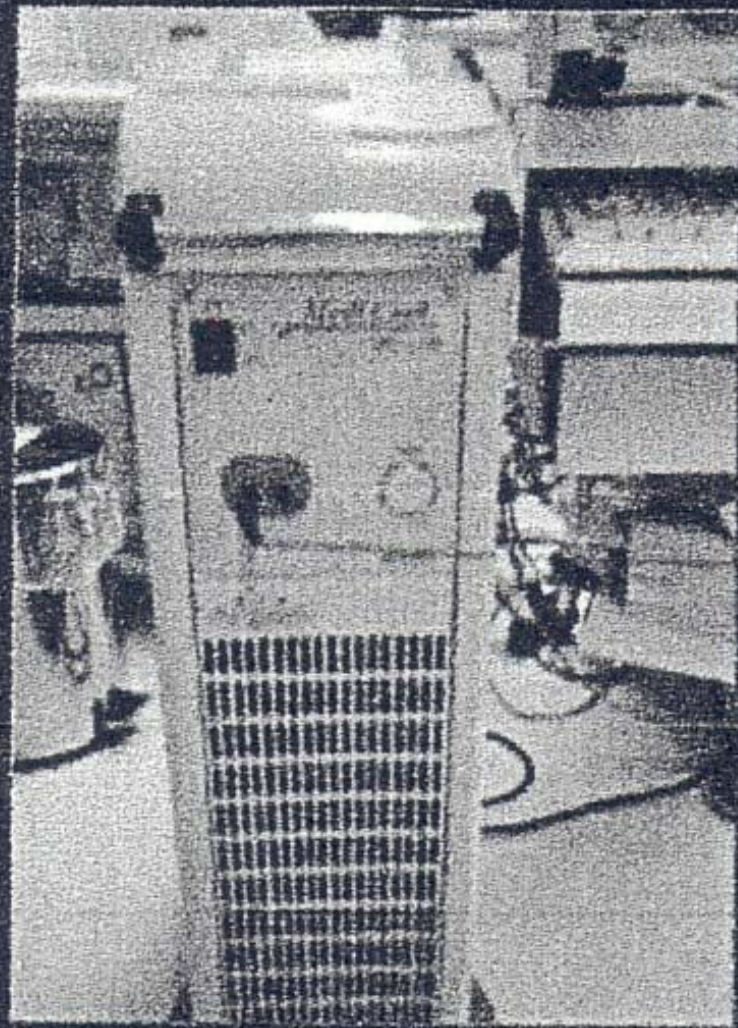
当センターでのBHTの方法

1. 呼吸 : MDZ, PB, vecuroniumによる鎮静下の人工呼吸管理
2. 循環 : 低血圧に対して循環作動薬、volume expander
3. 冷却法 : Medi Cool MC-2100で頭部のみ冷却
4. 体温 : 鼻咽頭温 34°C を指標として冷却し、72時間持続
5. 感染予防 : CMZ(60mg/kg/day)
6. 経腸栄養 : 冷却中は絶食
7. 復温 : 24時間かけて $0.1^{\circ}\text{C}/\text{h}$ の勾配で復温



Medi Cool MC-2100

Head Capをかぶせて鼻腔温が 34°C
になるように勾配 $1^{\circ}\text{C}/\text{h}$ で冷却



BHTを開始するようになって
新生児仮死例の予後は
改善したか？

当センターでは2006年（平成18年）
から治療として導入

対 象

- ✓ 2006年(平成18年)～2012年6月までに当センターを退院した児
- ✓ 在胎36週以上、出生体重1800g以上、5分のアプガースコア5点以下の児を抽出
- ✓ 大奇形や染色体異常症、母体の全身麻酔と関連した明らかなsleeping babyの児を除外
- ✓ 現段階で脳性麻痺や精神遅滞、てんかんを有する児、死亡例を予後不良群とし、有しない児を予後良好群とした



症例の概要

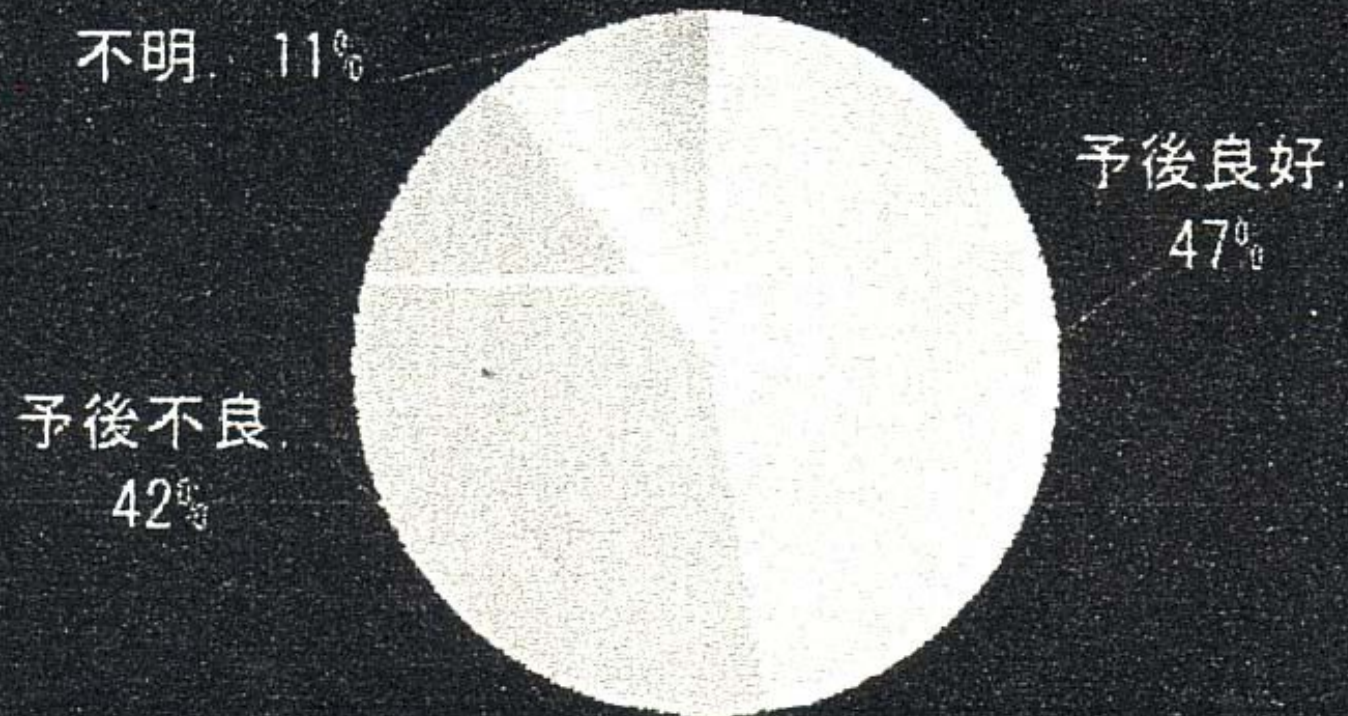
	退院数	対象	BHT	予後良好	予後不良	不明
2006	483	9	1	5	4	
2007	495	4	1	1	2	1
2008	434	5	4	1	4	
2009	448	9	3	7	0	2
2010	421	3	2	1	2	
2011	401	6	3	3	2	1
2012/6	187	2	2	0	2	
合計	2870	38	16	18	16	4

予後とBHT

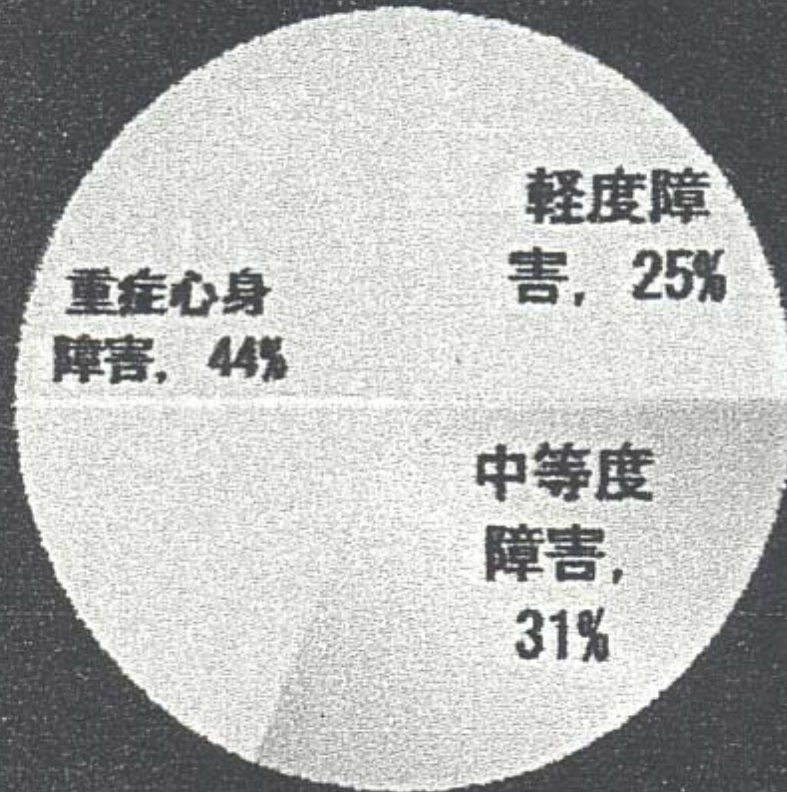
	BHT	予後良好		予後不良		不明
		N	BHT	N	BHT	
2006	1	5		4	1	
2007	1	1		2	1	1
2008	4	1		4	4	
2009	3	7	3	0	0	2
2010	2	1	1	2	1	
2011	3	3	1	2	2	1
2012/6	2	0		2	2	
合計	16	18	5	16	11	4

2006年-2012年6月の新生児仮死の予後

新生児仮死38例



予後不良16例の分類



軽度障害: 軽度の発達遅延、発達障害。投薬なし

中等度障害: 移動可能、てんかんや筋緊張の亢進などで何らかの投薬あり

重症心身障害: 移動不可

予後とBHTの関連

20
15
10
5
0



予後良好



予後不良

■ BHT-
■ BHT+

結 果

- ◆ 2006年-2012年6月までの期間、BHT治療の可能性のある児は38例（1.3%）であった
- ◆ 38例中、BHTが実施された児は16例（42%）であった
- ◆ 38例中、現時点で予後良好18例＞予後不良16例であった
- ◆ 予後良好例18例中5例がBHT実施例であった
- ◆ 予後不良例ではBHT実施例も多い傾向があった
- ◆ 予後不良例で死亡例はなかったが、重症心身障害を44%に認めた

考 察

- ◆ 予後良好例に含まれるBHT実施例はもし、BHTが実施されなければ、予後不良となった可能性がある
・・・BHTの有用性を示唆
- ◆ 予後不良例ではBHT実施にかかわらず予後不良となっている例が多い・・・BHTの有用性は症例の重症度に依存する部分が多い？
- ◆ BHT開始後は死亡例がない・・・蘇生までに時間のかかった例がある。BHTが実施されなければ救命できなかつた可能性もある

BHT実施例での予後の差の検討

- ・BHTを施行した予後良好群と不良群の患者背景に有意差は認められなかった
- ・生後6時間以内に痙攣を認めた症例、入院時のEEGで平坦脳波の症例は予後不良となる傾向があった
- ・回復期の頭部MRIで基底核に異常が認められる例、T1/T2高信号の例で予後不良群が多く、予後判定に有用であった



結 語

- ◆ 当センターでは2006年以降のBHT開始後、重症新生児仮死の予後はある程度改善していると考えられた
- ◆ 今後BHTが新生児仮死に対する治療において重要であることは異論がないが、有効な症例は比較的限定されるかもしれない
- ◆ 有用と考えられる症例には積極的に実施していく必要がある
- ◆ 可能な限り臍帯血のガス分析、10分後アプガースコアの記録をお願いいたします。