

第181回例会一般講演 (査読論文)

当院で低酸素性虚血性脳症に対して
低体温療法を行った症例とその予後について

三重中央医療センター 小児科/新生児科

水谷 健佑、長谷川知広、奥村 陽介
武岡 真美、北村 創矢、神谷 雄作
大森あゆ美、内蘭 広匡、杉野 典子
山本和歌子、佐々木直哉、小川 昌宏
盆野 元紀、田中 滋己

【目的】

新生児期における低酸素性虚血性脳症 (Hypoxic Ischemic Encephalopathy ; HIE) は、脳への血流低下と酸素運搬能の低下によって起こる脳機能障害である¹。我が国において中等症および重症HIEの頻度は出生1000例に対して0.37例とされており²、高率に死亡や重度の神経学的後遺症をきたす³。

2010年以降我が国では、在胎36週以上、出生体重1800 g以上の新生児の場合、中等症および重症HIEに対して低体温療法が標準的治療として推奨されている⁴。低体温療法の目的は、虚血後再灌流に伴う二次性の神経細胞障害を制御し障害を回避することである⁵。しかし、この治療が定着してきた今なお、症例によりその神経学的予後は様々であり⁶、予測をする指標として、低体温療法中の脳波モニタリングや低体温療法後の頭部MRIなどが用いられるが、その有用性は一定ではない⁷⁻⁹。

今回、当院NICUに入院しHIEに対して低体温療法を行った症例について、その臨床像と、退院後の神経学的予後を予測

する指標として、頭部MRIの有用性を明らかにすることを目的に検討を行った。

【対象と方法】

対象は、2012年1月から2020年12月までの9年間に、当院NICUで中等症および重症HIEと診断し低体温療法を行った症例とした。先天性筋疾患と診断または疑った症例は検討対象から除外した。

対象症例の分娩経過、患者背景（性別、在胎期間、出生体重、出生場所、分娩様式、生後低体温療法開始までの時間、臍帯血pH値、入院時患児血pH値、Apgar Score 1分値・5分値）、低体温療法後の転帰、および神経学的評価について、後方視的に診療記録より調査した。神経学的評価は、低体温療法後の頭部MRIのNICHD NRN score¹⁰（表1）と、1歳6～11ヶ月の新

表1 NICHD NRN score

Score	
0	Normal
1A	Minimal cerebral lesions only, without basal ganglia thalamus(BGT), anterior limb of internal capsule(ALIC), posterior limb of internal capsule(PLIC) or watershed(W.S) infarction
1B	More extensive cerebral lesions, without BGT, ALIC, PLIC or WS infarction
2A	Any BGT, ALIC, PLIC or WS infarction without any other cerebral lesions
2B	Either BGT, ALIC, PLIC or WS infarction AND any other cerebral lesions
3	Hemispheric devastation

版K式発達検査の下位領域および全領域の発達指数 (Developmental Quotient; DQ) を用いた。

HIEの重症度別に、中等症と重症の2群に分けて各因子を2群間比較した。また中等症において、NICHD NRN score 0と1 A以上の発達検査結果を比較した。統計解析にはIBM SPSS Statistics version 25 (IBM Corp., Japan) を使用し、連続変数ではMann-Whitneyの検定、t検定を、群間の比率の差の比較には χ^2 検定を用いた。有意水準は0.05とした。

また、対象から除外した症例について、症例の経過を報告し、HIEを発症した症例の背景にある基礎疾患への留意点、注意点について考察した。

低体温療法の適応判定に必要な神経学的評価は、2名以上の小児科医がSarnat分類¹¹、Thompson score¹²、modified Sarnat分類¹³などを用いて行い、頭部MRIの読影は新生児専門医と放射線専門医が行った。

本研究は、国立病院機構三重中央医療センター倫理審査委員会において承認を受け (承認番号MCERB-202053)、情報公開文書を作成し、当院ホームページから本研究に関する情報を公開した。

【結果】

1) 対象症例の分娩情報とHIE重症度別 (中等症・重症) の症例背景

低体温療法実施例は43例あり、先天性筋疾患の診断または疑った症例3例は除外し、検討対象は40例であった (図

1)。対象症例の患者背景を表2に示す。在胎期間は中央値39.7週、平均出生体重は2912g、男児22例、女児18例であった。帝王切開17例、経膈分娩23例であり、院外出生35例、院内出生5例であった。出生直前のエピソードとして常位胎盤早期剥離や胎児機能不全などを認めた。

また生後低体温療法開始までの時間 (中央値) は、院内出生例が2.5時間に対し、院外出生例は4.0時間と長かった (p=0.011)。

重症度の内訳は中等症33例、重症7例であ

図1 検討対象

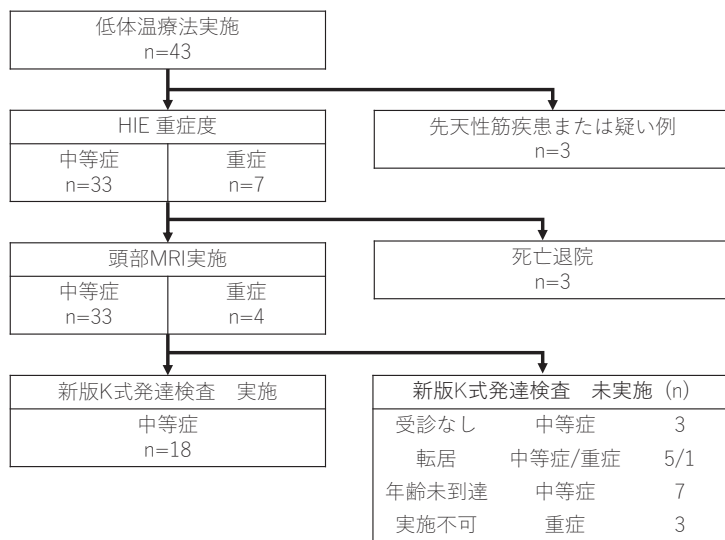


表2 患者背景

症例数(n)		40
性別(n)	男	22
	女	18
在胎期間(週) †		39.7[38.2-40.6]
出生体重(g) ‡		2912 ± 507
分娩様式(n)	帝王切開	17
	経膈分娩	23
分娩経過(n)	常位胎盤早期剥離	9
	胎便吸引症候群	12
	胎児機能不全	4
	臍帯巻絡、臍帯過捻転	9
	不明	6

† 中央値(四分位範囲)
‡ 平均値 ± 標準偏差

表 3 重症度別の症例背景

	中等症 (n=33)	重症 (n=7)	p値
性別男*	19 (57.6%)	3 (49.2%)	0.680
在胎週数 † (週)	39.7[38.7-40.6]	38.1[36.7-40.1]	0.094
出生体重 ‡ (g)	2977 ± 509	2604 ± 391	0.076
Apgar Score 1分値 †	3.0[2.0-4.5]	1.0[0.0-2.0]	0.003
Apgar Score 5分値 †	5.2 ± 2.0	2.1 ± 1.5	0.001
帝王切開*	11 (33.3%)	5 (71.4%)	0.094
院外出生*	29 (87.8%)	6 (85.7%)	1.000
臍帯血pH †	7.03 ± 0.16	7.12 ± 0.21	0.248
患児血pH †	7.30[7.17-7.36]	6.94[6.77-7.35]	0.037
低体温療法完遂率*	32 (97.0%)	4 (57.1%)	0.002
脳性麻痺*	0	3 (42.8%)	0.001
死亡退院*	0	3 (42.8%)	0.004

* χ^2 乗検定: n(%)

† Mann-Whitney検定: 中央値(四分位範囲)

‡ t検定: 平均値 ± 標準偏差

表 4 低体温療法後の頭部MRIにおけるNICHD NRN score

NICHD NRN score	HIEの重症度	
	中等症 (n/33)	重症(n/4)
0	27	0
1A	2	0
1B	1	0
2A	1	0
2B	1	2
3	1	2

た。重症度別の症例背景を示す(表3)。在胎期間と出生体重に有意差はなかった。Apgar Score 1分値・5分値が重症例で有意に低く、臍帯血pH値は有意差はなかったが、入院時患児血pH値は重症例で有意に低かった。低体温療法の完遂率は重症例で有意に低く、不完遂例は全体

で4例あり、中等症例は新生児遷延性肺高血圧症、重症例は播種性血管内凝固症候群が中止理由であった。また重症例では脳性麻痺、死亡退院の症例を認めた。

2) 頭部MRI所見と発達検査結果

新生児期に頭部MRIを実施したのは37例で、撮影時期は日齢4~64(中央値8)であった。低体温療法後の頭部MRIにおけるNICHD NRN scoreの結果を表4に示す。また、1歳半に新版K式発達検査を実施したのは中等症

33例中、18例であった。全領域DQは92 ± 11(平均値 ± 標準偏差)で、DQ < 70は1例(5.6%)、70 ≤ DQ < 85は3例(16.7%)であった。

またNICHD NRN scoreと発達検査結果の関連性について表5に示す。NICHD NRN score 1A以上の症例は、認知適応面、言語社会面、全領域DQが低い傾向にあることが推測された。しかしNICHD NRN score 1A以上の症例数が3例であり、例数の問題で統計解析はできなかった。

表 5 NICHD NRN scoreと発達指数

NICHD NRN score (n)	発達指数 (DQ)			
	姿勢運動面	認知・適応面	言語・社会面	全領域
0 (n=15)	90 ± 15	96 ± 11	90 ± 16	94 ± 9
1A-3 (n=3)	87 ± 3	78 ± 16	83 ± 7	80 ± 12

(平均値 ± 標準偏差)

3) 除外した症例の経過報告

症例1：胎便吸引症候群による胎児機能不全のため吸引分娩にて出生した。在胎41週3日、出生体重2628g、Apgar Score 1/1、臍帯血pH6.90、BE-9であった。中等症HIEと診断し、72時間の低体温療法を完遂した。頭部MRIではNICHD NRN score 1Aの白質損傷を認めたが、医療的ケアを要さず日齢18に退院した。1歳5ヶ月に独歩を獲得し、1歳6ヶ月時の頭部MRIにて軽度の脳室周囲白質軟化症を認めた。発達遅滞を認め、ミオパチー様顔貌（常時開口、高口蓋）、頸部の筋力低下、深部腱反射消失、同年齢と比較し明らかに運動機能が低いといったエピソードがあり、7歳時に筋生検を行い先天性ミオパチーと確定診断した。

症例2：遷延一過性徐脈後に経陰分娩で出生した。在胎37週1日、出生体重2668g、Apgar Score 1/2、臍帯血pH6.94、BE-11であった。重症HIEと診断し、72時間の低体温療法を完遂した。低体温療法後の頭部MRIではNICHD NRN score 2Bの深部白質損傷と髄鞘化遅延を認めた。急性期を過ぎても筋緊張低下が残存し、高口蓋、腱反射の減弱、嚥下障害などから神経筋疾患を疑った。誤嚥による窒息と人工呼吸管理を繰り返し、胃瘻造設や気管切開術を施行した。1歳時に筋生検を行い先天性ミオパチーと確定診断した。

症例3：分娩停止のため緊急帝王切開で出生した。在胎41週2日、出生体重2968g、Apgar Score 3/2、臍帯血pH6.76、BE-21であった。中等症HIEと診断し、低体温療法を開始したが、新生児遷延性肺高血圧症の増悪と呼吸状態悪化のため、低体温療法開始後54時間で中止した。頭部MRIではNICHD NRN score 1Bの梗塞像を認めたが、深部白質に病変は認めなかった。経口哺乳していたが、嚥下障害・哺乳不良が進行し経管栄養となった。

4ヶ月時に誤嚥を契機に人工呼吸管理となり、抜管困難のため気管切開術を施行した。筋緊張低下、筋萎縮、深部腱反射の消失、顔面筋罹患（表情乏しく、舌の線維束攣縮あり）、呼吸障害、関節拘縮、嚥下障害があり先天性筋疾患を疑い筋生検を施行し、現在結果報告を待っている。

【考察】

今回、当院で中等症以上のHIEで低体温療法を行った症例について、その後の神経学的予後も含めて報告した。中等症と重症を比較した検討において、重症例では有意にApgar Scoreと入院時患児血pH値が低いことが示された。これは、十分な蘇生を行ったにも関わらず、出生前後の循環不全などによる代謝性アシドーシスが遷延する重症な経過であった可能性を示唆している。また、臍帯血pH値には有意差がなかったことより、生直後の蘇生が不十分であったために混合性アシドーシスが遷延し、重篤な経過となった可能性も考えられる。当院で経験するHIE症例は、重症度に関わらずその多くが院外出生であり、院外出生例では低体温療法の開始時間が院内出生例と比較し遅れる傾向にあることから、より適切な新生児蘇生の実施が重要であると考えられた。

HIEの予後を予測する指標として低体温療法後の頭部MRIの有用性を論じた報告⁴⁾によると、NICHD NRN score 1A以上の所見を示した症例では、1歳半時においてDQ<85となる感度が50%、特異度89%、陽性的中率80%、陰性的中率67%とされている。今回の検討では、症例数が少なく統計解析はできなかったが、MRIで異常所見がみられた群において、DQが低い傾向があった。新生児期の頭部MRIがその後の発達遅滞のリスクを示唆する所見として有用である可能性がある。

またHIEを発症した症例に、先天性筋疾患を

合併した、または疑われた症例を3例認めたことについては、HIEの診断とは別に、先天性筋疾患による神経筋障害が、筋緊張低下や原始反射の低下などの神経症状としてとらえられ、神経学的評価を修飾している可能性も考えられる。HIEの治療の際には基礎疾患として先天性筋疾患にも留意したい。また、先天性筋疾患の筋力低下により呼吸障害を併発し、その結果HIEを発症し、頭部MRIで重篤な脳障害が認められた報告¹⁵もあり、胎児機能不全や出生後の呼吸障害の原因として先天性筋疾患が関連している可能性も示唆される。今回先天性筋疾患と確定診断した1例と疑い例1例は、亜急性期まで神経症状が残存し、人工呼吸管理を要したため、乳児期に筋生検を行った。もう1例は順調な経過で退院し、その後の発達経過で運動機能障害を示すエピソードから、疾患を鑑別する際に筋生検を実施し、学齢期に確定診断に至った。先天性筋疾患の症状の程度はさまざま¹⁶であり、HIE症例の経過診察の際には、HIEの神経学的後遺症のみならず、運動障害や筋緊張低下に注意しながら神経筋疾患の合併に留意する必要があると考えた。

今回の検討のLimitationとして、単一施設での検討であり症例数が限られる点、また転居により予後経過が追えない症例がある点、現時点で発達評価時期に年齢が満たず、発達評価結果のある症例が全症例の半数に満たない点が挙げられる。長期的予後を検討するためにも、さらなるデータの蓄積が望まれる。

【結論】

今回、当院で経験しHIEに対して低体温療法を行った症例の臨床像と神経学的予後を明らかにするために本検討を行った。HIEの予後改善のために、より質の高い新生児蘇生が必要であると考えられた。低体温療法後の頭部MRIは神経学的予後を示唆する所見となりうるが、先天

性ミオパチーなど神経筋疾患の合併症に留意する必要があると考えた。

利益相反について

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第181回三重県小児科医会例会で発表した。

最後に、フォローアップ診療に携わっていた、三重大学医学部附属病院小児科 米川貴博先生、済生会明和病院なでしこ 山川紀子先生に深謝致します。

(2021年2月3日受付、2021年3月10日受理)

【参考文献】

1. Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D, et al. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100 (6): F541-552.
2. Hayakawa M, Ito Y, Saito S, et al. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. *Pediatr Int* 2014; 56 (2): 215-221.
3. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res*. 2013; 74 Suppl 1: 50-72.
4. Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, et al. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor

