小児の低体温療法

埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科部長
清　水　正　樹
（聞き手　池田志孝）

小児に対する低体温療法について、現在のエビデンスなどご教示ください。
＜大分県開業医＞

池田　清水先生、小児に対する低体温療法ということですけれども、歴史的な側面からお話をうかがえればと思います。

清水　低体温療法に関しましては、古くは患部を冷やして炎症を抑えるという治療法がヒポクラテスの時代から行われていたと、文献に記載がありますけれども、本格的に臨床で応用されるようになったのは、1970年代に報告が出始めたころです。ただ、新生児低酸素性虚血性脳症に関しましては、効果があったり、逆に効果がないという論文も出ていたのですが、2005年と2007年にアメリカと英国のほうから大規模なRCT、比較対照試験の報告が出ました。その結果、統計学的にも十分に効果があるという報告が出ましたので、低体温療法の導入が始まりました。

池田　低体温療法、成人と新生児、小児で対象疾患が異なると思うのですけれども、新生児ではどのような疾患に適応が取れているのでしょうか。

清水　新生児の低体温療法の適応疾患としましては、重症新生児仮死に伴う新生児低酸素性虚血性脳症という疾患が適応になっています。具体的に言いますと、仮死出生時の低酸素や循環不全に伴う脳の低酸素虚血障害に伴って神経学的な障害を残すような重度のストレスが脳に加わった場合に適応となります。

池田　重度というのは、例えばスコアみたいなものがあるのでしょうか。

清水　新生児仮死に関しましては、アブガースコアという点数により、児の状態をスコアリングするスケールが用いられています。産婦人科の先生方、助産師さんたちが新生児が生まれたときに評価をするのですけれども、その

点数が６点以下の場合に新生児仮死という診断がつきます。低酸素性虚血性脳症になる場合には、その点数が０～１点であったりと、低い点数の場合があります。

池田　かなり重症ということですね。

清水　そうですね。呼吸していないとか、心臓も徐脈で動きも非常に悪いとか、刺激に対する反応がないとか、重症の新生児仮死が対象になります。

池田　そのほか何か血液データのようなものはありますか。

清水　アメリカの産婦人科学会からのデータが出ていまして、臍帯血、生まれた新生児の臍帯からすぐに採血をして、血液ガス分析で、pHが7.0未満ですと有意に神経学的予後が悪いことが報告されています。低体温療法の適応基準の中に臍帯血pHが7.0未満という項目が入っています。胎児が出生前に低酸素と虚血による曝露を受けている証拠になると考えられています。

池田　その適応を満たした患児を低体温療法に持っていくわけですけれども、実際の方法として、どのような方法が取られるのでしょうか。

清水　現時点では、低体温療法をできる施設が限られますので、産科で生まれた重症仮死児は、まず新生児の専門施設、NICUに搬送されて、呼吸、循環の管理をしながら脳の機能の検査をしつつ低体温療法の準備を始めます。具体的には、頭部や体幹に冷却のパッドを装着して、冷却水を循環させる方法が一般的ですけれども、そのパッドを頭部、体幹に装着して、約１時間ぐらいで34度まで体温を下げていく方法が取られています。

池田　新生児の場合は小さいので、全体をくるんでもできるということでしょうけれども、この場合、34度という体温の指標は、身体のどの部位で計測されるのでしょうか。

清水　34度というのは、そこまで体温を下げると脳の有害な事象が抑制される動物実験に基づいて設定されていますが、頭部を冷やすときには冷却部に近い鼻咽頭温、食道温、体幹を冷やす場合には直腸温が一般的に使われています。ただ、新生児は体が小さいので、最近は頭部と体幹とを、同時に冷やすことが可能となっているので、その場合には鼻咽頭温であったり、直腸温であったり、食道温を用いて、体の深部の温度をモニタリングしています。

池田　そして34度に維持をして、短期的効果を見る場合、脳波等で効果を見ていくのでしょうか。

清水　72時間冷却をすると、仮死による脳の様々な変化が収束するというデータに基づいていますが、冷却中も持続の脳波モニタリングをしています。脳の機能がどうなっているのか、脳に血液が十分に循環しているのか、脳の組織が酸素を消費しているかどうかということをモニタリングしながら、安

全に脳の治療をしています。

池田　今72時間とうかがったのですけれども、脳波もそういった影響があるというのを確認したのち、その後はどのようなスケジュールで通常の温度まで回復させるのでしょうか。

清水　72時間終了しまして、脳波の所見等を見ながら、1時間に0.5度ずつ徐々に温度を上げていって、約6時間ほどかけて体温を平温の37度まで戻す予定でいます。

池田　この際、例えば脳波に異常が見つかったというようなことがありましたら、それはもう一回冷却に戻すのでしょうか。

清水　温度を戻すということは、基本的には新生児の負担、循環、呼吸にも影響が出ますので、脳波の異常が出てきた場合には、そこで復温を一時止めて、その温度で半日ぐらい経過を見て、それで脳波の改善があるようでしたら、また復温するというのが一般的にされています。

池田　一時的にその温度で止めておくということですね。最終的には、72時間過ぎると、症状の変化にかかわらず、元の温度に戻してしまうということになるのですね。

清水　そうです。基本的に72時間冷却しても脳波の異常が存在しているような場合には、残念ながら脳の保護が十分にできなかったという判断にもなります。

池田　次に気になるところは有害事象ですけれども、成人で報告されていますシバリングという現象、それから感染症についておうかがいしたいと思います。

清水　有害事象は、成人の低体温療法の場合には一つ、シバリングという、いわゆる体の震え、骨格筋の収縮によって体温を上げるという生理的な反応が成人には備わっています。そのために、筋弛緩剤を使ったり、麻酔の薬を使って、シバリングが起きないようにするのですが、新生児の場合には脳の温度管理の機能がまだ未熟ですので、シバリングが生理学的に起きませんので、留意する必要はないとされています。

池田　筋弛緩剤等は新生児については使う必要はないということでしょうか。

清水　我々の施設でも低体温療法を始めた当初は筋弛緩剤も使っていたのですが、徐々に症例を重ねていく中で、不要だということがわかってきて、それ以来使っていません。

池田　次に感染症についてお願いします。

清水　感染症は、成人の領域の低体温療法では、冷却による脳保護と感染症の戦いといわれています。常在菌が成人の場合には気道、呼吸器系にすでに存在していますので、低体温にして感染免疫力が低下してくると、肺炎な

どを併発することが高い率で起こりますので、感染対策が必要になってきます。一方、新生児の場合は清潔な羊水の中で育っていた肺なので、基本的には無菌状態です。生まれた直後で肺炎を起こすことは可能性として非常に少ないので、その点も特に留意する必要はないと考えています。

池田　ちょっと前後しますけれども、低体温療法はなぜ虚血性脳症に効くかという、何か実験的な結果は出ているのでしょうか。

清水　低体温療法の34度という温度に関してはスナネズミの動物を使った実験の報告ですけれども、34度まで体温を下げると、脳の低酸素虚血の一番の問題となるグルタミン酸の放出が抑制されることがわかっています。グルタミン酸によって神経細胞の中へのカルシウムが流入してきて、神経細胞を壊すことが動物実験でわかっていますので、そのグルタミン酸の放出とカルシウムの動きを34度まで下げると非常に抑制できることがわかってきて、34度という温度が決まりました。

池田　意外なkey moleculeが関与しているんですね。最後に、ガイドラインのようなものがあれば紹介いただきたいと思います。

清水　ガイドラインが国際蘇生法連絡委員会、ILCORという組織から出ています。これは成人、小児、新生児の蘇生に関するガイドラインを国際的に制定している委員会で、日本もそこに加盟していまして、2010年度版の新生児蘇生法ガイドラインの中で、中等症あるいは重症の新生児仮死に対しては低体温療法を強く推奨されています。その基礎となったのがエビデンスレベル１の大きなRCTの２つの論文です。ガイドラインが2010年に国内でも出されまして、現在、日本中のNICUでは低体温療法を重症仮死のお子さんに対して施行する方向で動いています。

池田　中等度から重症の新生児仮死の患者さんがいれば、必ずやるという動きですね。

清水　そうですね。重症仮死で生まれた新生児のご家族も情報を今インターネット等で入手できますので、基本的に導入することが推奨されています。

池田　ありがとうございました。