

2023年1月31日放送

新生児脳保護の最近の話題

香川大学 小児科
教授 日下 隆

新生児における脳障害、特に将来的に姿勢や運動発達の障害を示す脳性麻痺、知的な発達の問題となる精神発達遅滞)、認知や行動の問題となる発達障害など神経学的後遺症を来す主な原因として、1) 核黄疸、2) 脳室内出血(超早産児)、3) 脳室周囲白質軟化症(早産児)、4) 低酸素性虚血性脳症が考えられます。

核黄疸は、溶血性黄疸等の重症高ビリルビン血症に伴う脳障害で、現在は正期産での症例は少なく、早産児での核黄疸が問題となっています。脳室内出血は在胎22週から25週で出生する超早産児で問題になる事が多く、脳室周囲白質軟化症は在胎30週前後で出生した早産児で問題になる事が多く、この2つの疾患は早産児で認められる予後不良因子です。一方、正期産児で問題になるのは低酸素性虚血性脳症で、今回は、新生児低酸素性虚血性脳症に関する脳保護の最近の話題に関して説明をします。

新生児における脳障害 (脳性麻痺の主な原因)

- 1) 核黄疸 (重症高ビリルビン血症)
- 2) 脳室内出血 (超早産児)
- 3) 脳室周囲白質軟化症 (早産児)
- 4) 低酸素性虚血性脳症

低酸素性虚血性脳症 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)

低酸素性虚血性脳症 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)、以下 HIE は、低酸素と虚血の複合的要因が主となる脳症であり、新生児仮死に引き続く脳症です。

原因としては、常位胎盤早期剥離、臍帯圧迫や過捻転、肩甲難産などが知られています。

発症率は1,000出生当たり1.5~4人とされており、無治療であった場合は、重症例では86%、軽症でも20~25%で死亡もしくは神経学的な後遺症が残るとされています。

特に神経学的後遺症の残ると考えられる、重症・中等症に関しては本邦では 1,000 出生当たり 0.4 人程度で、年間約 200 例の新生児が重症・中等症の HIE 児となっております。

低酸素性虚血性脳症と脳障害発症のメカニズムに関して説明します。

脳エネルギー代謝に関しましては、ATP を主体とするヌクレオシド三リン酸に着目しますと、出生直後 0～1 時間程度では低下し、その後一過性に生後 24 時間くらいまでの間に正常レベルにまで復帰し、この間を latent phase、潜伏期とも称します。その後に回復したエネルギー状態が、徐々に低下していく 2 次性エネルギー障害を来し、永続的な脳障害につながると考えられています。

脳血流や脳障害のメカニズムを考慮しますと、HIE 受傷から生後 0～1 時間の Primary energy failure では、低酸素虚血による最初の脳障害を認める時期です。この時期は虚血後の再灌流により脳血流量が上昇します。

その後、生後 6～24 時間の Latent phase という、一過性に脳エネルギー障害が回復する時期に移行します。この時期は上昇していた脳血流も一過性に低下します。

しかし、生後 24 時間以降から、Secondary energy failure という 2 遅発性の脳障害を来す時期となります。ここでは、細胞障害物質の放出等による、遅発性の神経細胞死やアポトーシスが起きることによって二次性の脳障害が起こります。

この時期は一度低下した脳血流も、再上昇を認めます。

このため、1) 脳波や脳循環、代謝の評価を経時的にベットのサイドで行い、脳障害の重症度を評価することが重要です。そして 2) それらの脳障害の進展に応じた治療の選択が必要です。

HIE に対する軽度低体温療法

HIE に対する、現在の標準治療である軽度低体温療法に関して説明します。


出生前に HIE の発症を予測することは困難であるため、HIE の治療は出生後から行う必要が

新生児低酸素性虚血性脳症 (Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, HIE)

- 分娩前後の、脳循環酸素代謝障害により起こる脳障害、脳性まひの主要な原因の一つ
- 原因：常位胎盤早期剥離、臍帯過捻転、肩甲難産
- 発症率：1.5-4人/1000出生
- 神経学的予後 18か月における死亡または神経学的後遺症

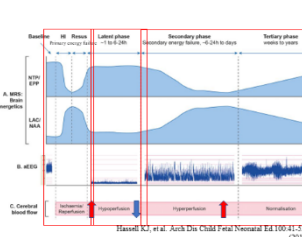
重症	: 86%	本邦では
中等症	: 54%	
軽症	: 20-25%	

 (年間約200例)



Volpe JJ, Neurology of the Newborn 9th ed. 2018
Hayakawa M, et al. Pediatr Int 56:215-221, 2014
Jacobs SE, et al. Cochrane Database Syst Rev:31CD009311, 2013
Chalak L, et al. Pediatr Res 84:861-868, 2018

HIEと脳障害発症のメカニズム



受傷～生後0-1時間: Primary energy failure

- 低酸素虚血による最初の脳障害
- 虚血後の再灌流により脳血流は上昇

生後1～6-24時間: Latent phase

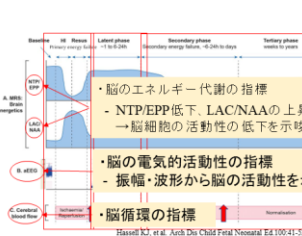
- 一過性に脳エネルギー障害は回復
- 上昇していた脳血流は一過性に低下

生後6-24時間～: Secondary energy failure

- 細胞障害性物質の放出等による、遅発性神経細胞壊死・アポトーシス
- 脳血流は再上昇

- 1) 脳障害の重症度を評価する (脳波、脳循環・代謝等)
- 2) 脳障害の進展に応じた治療選択

HIEと脳障害発症のメカニズム



受傷～生後0-1時間: Primary energy failure

- 低酸素虚血による最初の脳障害
- 虚血後の再灌流により脳血流は上昇

生後1～6-24時間: Latent phase

- 一過性に脳エネルギー障害は回復
- 上昇していた脳血流は一過性に低下

生後6-24時間～: Secondary energy failure

- 細胞障害性物質の放出等による、遅発性神経細胞壊死・アポトーシス
- 脳血流は再上昇

- 1) 脳障害の重症度を評価する (脳波、脳循環・代謝等)
- 2) 脳障害の進展に応じた治療選択

あります。

現在行われている標準的治療は軽度低体温療法のみで、中等症～重症 HIE に適応がありません。

先ほどの Secondary energy failure (遅発性脳エネルギー障害) 予防の観点から、生後 6 時間以内に治療を開始する必要があります。

低体温療法中は、深部体温を 33.5 ± 0.5 度とし、この状態を 72 時間維持します。

しかしながら、低体温療法の治療効果は限定的であり、44%～55%の児が低体温療法が効果なく、死亡または神経学的後遺症を残します。

低体温療法の治療効果をいかに高めるかということが重要となりますが、治療を 3 時間以内に開始した方が、3～6 時間の間で開始するより運動発達の予後が良好であるとの報告もあります。このため、HIE の予後改善には出来る限り出生後早期の HIE 重症度診断を行うことが重要となります。

HIE における蘇生法

HIE における出生後の臨床的な評価に基づく蘇生法に関して説明します。

HIE を発症するような新生児仮死で生まれた児を蘇生する方法として、現在、世界中で新生児蘇生法 (Neonatal Cardio-pulmonary resuscitation, NCPR) が広く普及しています。

定まったアルゴリズムに従うことで、適切に新生児蘇生を行うことが可能となります。

アルゴリズムでは処置 (青色の四角)、児の評価 (赤色のダイヤモンド) を定めています。出生後は蘇生の初期処置を行った後に、まずは呼吸状態を確認します。呼吸をしていない場合は、パルスオキシメーターによる SpO₂ モニターや、心電図を装着し人工呼吸を行い、次に心拍を確認します。60bpm 未満の徐脈となっている場合は胸骨圧迫やアドレナリンの投与を行います。SpO₂ に関しては、生後時間で基準がありそれから逸脱していた場合や、過剰となっている場合に酸素の使用や中止が検討されます。

このように、NCPR の際に用いられる生体パラメーターモニタリングとしては心拍、SpO₂ のみですが、HR や SpO₂ 変化による蘇生中の HIE の予後予測の報告はありません。

また蘇生中は体循環の評価のみで、脳機能評価や、脳循環・酸素代謝の評価は行っていないのが現状です。

その様な状況で、ベッドサイドで脳循環、酸素代謝を測定可能な、近赤外光分光測定装置 (near-infrared spectroscopy, NIRS) が現在、世界的には注目されています。

HIE の非侵襲的な予後評価のモニタリングに関しては、

生後 1 週間以内では脳波 (amplitudeEEG, aEEG) や visual evoked potential、

生後 1 週間時点では diffusion weighted MRI、

2 週間では T1/T2 MRI での評価が感度、特異度共に良好でありあることが報告されています。

HIEに対する軽度低体温療法

出生前にHIEの発症を予期することは困難 ➡ 出生後からの治療

- 軽度低体温療法 (TH: therapeutic hypothermia): 中等症～重症HIEに適用
 - 6時間以内に開始、深部体温: $33.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、72時間
- THの治療効果は限定的
 - 44～55%の児がTHに反応せず、死亡または神経学的後遺症
- THの治療効果を高めるには
 - THを3時間以内に開始した方が、3-6時間の間で開始するより運動発達の予後が良好

➡ HIEの予後改善には、出来る限り出生後早期のHIE重症度診断、治療開始が重要

Gunn A, et al. *Pediatr Res* 46:274-280, 1999
Edwards AD, et al. *BMJ* 340:c363, 2010
Thoresen M, et al. *Neonatology* 104:228-233, 2013
Gunn A, et al. *Pediatr Res* 81:202-209, 2017

その反面、早期の Magnetic resonance spectroscopy (MRS) や臨床的な神経学的診察所見、超音波検査はあまり予後評価に適さない事実が報告されています。

その中でも現在、中枢神経障害の重症度評価に関しては、特に aEEG を用いた Latent phase での評価は、脳機能障害やその程度のみならず以後の予後評価に有用であり、簡便であるため低体温療法前の測定が行われています。

特に低振幅脳波の継続時間が長時間であれば、将来に重篤な神経学的障害を来します。また脳波活動は脳循環に影響され、虚血の重症度と低振幅脳波の継続時間の報告もなされています。しかし脳波を用いた評価では、低体温療法を行うとその予測の正確性が低下する事実や、脳循環や酸素代謝に着目した治療が不可能です。

従来までに脳流量、脳血液量や酸素消費をリアルタイムに評価し、その指標を使用して脳循環の増加や酸素消費の低下を防御する治療戦略はありません。そのような状況の中で、近年、非侵襲的な光を用いて、脳循環酸素代謝を評価する NIRS が開発され、新生児の測定に応用されています。

NIRS の中でも特に時間分解測定装置 (time-resolved spectroscopy) は、従来不可能であった定量的測定が可能で、脳血液量や脳内 Hb 酸素飽和度が測定可能であり、頭皮や頭蓋骨が薄い、新生児に適した測定方法です。現在、基礎研究や臨床研究で分かっている内容は、HIE において脳内 Hb 酸素飽和度が高値の場合は予後不良であり、さらに脳血液量が増加する場合においても予後不良であることが報告されています。

将来的治療方法

保護評価モニタリングを行いながら、HIE に対して現在可能な軽度低体温療法以外に新たな治療方法が検討されていますので、紹介いたします。

メラトニン (N-acetyl-5-methoxytryptamine) は主に松果体で産生され、概日リズムを調節するホルモンです。メラトニンは様々な受容体を介しての作用がありますが、抗酸化作用や、前炎症反応の抑制、神経細胞のアポトーシスの抑制、神経細胞の分化の促進作用が認められています。脂溶性でもあるため、BBB 等の細胞膜を容易に通過可能であり、全身投与により、中枢神経系に達し易いと考えられます。

非侵襲的な予後評価のモニタリング

- 脳波 (amplitude EEG, aEEG)
- Magnetic resonance imaging (diffusion, T₁/T₂)
- Magnetic resonance spectroscopy (¹H-, ³¹P-)
- Near-infrared spectroscopy (Time-resolved)
 - 非侵襲的な近赤外光を用いた定量的な脳循環・酸素代謝評価として、脳血液量 (ml/100g brain) や脳内 Hb 酸素飽和度 ((%)) が測定可能である。
 - 新生児に適した測定方法である。

脳内 Hb 酸素飽和度が生後に高値の場合は予後不良。
脳血液量が生後に増加する場合は予後不良。

将来的治療法 (薬物療法)

メラトニン (生後早期、24時間以内)

- 抗酸化作用
- 前炎症反応の抑制
- アポトーシスの抑制
- 神経細胞の分化の促進

基礎研究

- メラトニン・低体温療法はエネルギー障害を抑制し、細胞障害や細胞死を抑制する
- 投与時期と投与量の検討が重要

臨床研究

- 白質障害が減少し、けいれん発作も減少する
- 早期投与が脳障害を軽減する
- 長期の神経学的予後評価が必要である。

Lopez A et al. J Pineal Res, 2009
Robertson NJ et al. Brain, 2013
Robertson N et al. Neurobiol Dis, 2019
Aly H et al. J Perinatol, 2015
Ahmed J et al. Eur J Pediatr Neurol, 2021

臨床研究では、HIE に対して白質障害が減少し、けいれん発作も減少する効果が認められ、早期投与が脳障害を軽減する報告がありますが、長期の神経学的予後評価が必要とされています。

Epo は既に未熟児貧血治療薬として使用されていますが、障害修復期の投与により抗炎症、抗酸化、抗アポトーシス、神経修復作用が認められています。臨床研究では低体温療法の併用により、死亡率低下傾向また、脳障害の軽減、認知機能の改善を認め、さらなる効果判定のための臨床研究が進んでいます。

希ガス (Xenon および Argon) を吸入させる治療法の開発もなされています。

Xe ガスは容易に BBB を通過し、安全な麻酔作用と神経保護作用が認められており、循環器系への保護作用も認め、これまでに脳血流測定に用いられてきました。

基礎研究では 50%Xe と低体温療法の併用 (24 時間) で、脳障害予防が報告され、50%と 70%Ar と低体温療法の併用 (24 時間) でも脳障害軽減作用が報告されています。

しかし臨床研究におきましては、これまでの 2 つの臨床研究がなされていますが、不十分な効果しか得られていません。

さらに近年、虚血再灌流障害の治療ガスとしては、水素、一酸化窒素、硫化水素、一酸化炭素等が検討されており、特に水素はヒドロキシラジカルのスカベンジャーとして反応し水を産生し、副作用なく低酸素虚血後の組織障害を軽減する事が期待されています。

基礎研究において、2~3% H_2 吸入のみ (4 時間) で、脳血管障害を改善し神経細死減少が確認されています。また低体温療法の併用 (24 時間) で運動機能改善を認めており、水素ガスは安価で、簡便にベットサイドで吸入が可能のため、今後、HIE の児に対して、出生後早期からの治療が可能であるため、その治療効果が期待されます。

ヒト臍帯血、間葉系幹細胞移植 も急性期後の投与に期待がなされています。

基礎研究では、ヒト臍帯血移植により神経再生や血管構築を認め、間葉系幹細胞移植と低体温療法の併用により認知、運動機能を改善、壊死やアポトーシスの減少、さらには脳機能や脳エネルギー障害の改善が報告されています。

臨床研究に関しては、現在、投与の短期的な安全性の確認がなされており、長期的な予後改善

将来的治療法(薬物療法)

エリスロポエチン (障害修復期の投与)

抗炎症、抗酸化、抗アポトーシス、神経修復作用

基礎研究

高容量のエリスロポエチンと低体温療法の併用では、効果は限定的

臨床研究

エリスロポエチン投与および低体温療法の併用により、

死亡率低下傾向また、脳障害の軽減

認知機能の改善

効果判定のための臨床研究が進んでいる

Juul SE et al. *Clin Perinatol*, 2015
Huang R et al. *Neuroreport*, 2019
Wassink G et al. *J Physiol*, 2020
Wu YW et al. *Pediatr Res*, 2020

将来的治療法(吸入ガス療法)

希ガス (Xenon, Argon)

基礎研究

50%Xeと低体温療法の併用(24時間)で、脳障害予防

50%と70%Arと低体温療法の併用(24時間)で、脳障害軽減

臨床研究

これまでの2つの臨床研究では不十分な効果

水素ガス

基礎研究

2.1-2.7% H_2 と低体温療法の併用(24時間)で、運動機能改善

2.1% H_2 のみ(4時間)で、脳血管障害を改善し神経細死減少

Azzopardi D et al. *Lancet Neurol*, 2015
Azzopardi D et al. *Eur J Pediatr*, 2019
Broad K et al. *Neurobiol Dis*, 2015
Ruegger CM et al. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018
Hun Y et al. *Sci Rep*, 2019
Domokos F et al. *Pediatr Res*, 2010
Hun Y et al. *Pediatr Res*, 2021

に関する研究が進んでいます。

結語

HIE に対する、効果的な新生児脳保護の開発に必要な事項について、1) 生後早期の重症度評価と、それに応じた治療法の開発、2) 良く計画された臨床的応用が可能な動物実験の積み重ね、3) 大規模な臨床研究、4) 高度医療が可能な地域のみならず、不可能な地域でも簡便に利用可能な治療法の開発、が重要です。今後このような取り組みがなされ、一人でも多くの赤ちゃんが、元気に過ごせるようになる事を願っています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>

将来的治療法(幹細胞移植)

ヒト臍帯血、間葉系幹細胞移植 (hUCB cells and MSC)

基礎研究

ヒト臍帯血移植 神経再生や血管構築
間葉系幹細胞移植と低体温療法の併用により認知、
運動機能を改善、壊死やアポトーシスの減少
脳機能や脳エネルギー障害の改善

臨床研究

投与の短期的な安全性の確認
長期的な予後改善に関しては不明

Aridas JD et al, *J Physiol*, 2016
Nabetani M et al, *Pediatr Res*, 2018
Park WS et al, *Plos One*, 2015
van Velthoven CJ et al, *Pediatr Res*, 2010
Robertson N et al, *Cytotherapy*, 2020
Tsuji M et al, *Sci Rep*, 2020

効果的な新生児保護の開発に必要な事項

- 生後早期の重症度評価と、それに応じた治療法の開発
- 良く計画された臨床的応用が可能な、基礎的動物研究の積み重ね
- 大規模な臨床研究
- 高度医療が可能な地域のみならず、不可能な地域でも簡便に利用可能な治療法