

愛知県周産期医療協議会

平成 14・15 年度調査研究事業報告書

(1) 愛知県下における脳性麻痺児の実態調査(継続)

「脳性麻痺の成因としての周産期脳障害」

(2) 脳性麻痺児における正期産型新生児脳症

(2 - 1)「周産期情報の解析」

(2 - 2)「画像診断による解析」

平成 15 年 10 月

はじめに

周生期脳障害は小児の代表的な発達障害である脳性麻痺の成因のひとつであり、脳性麻痺の過半数に周生期脳障害が関与しているという報告もある。¹⁾ 周生期脳障害の内訳は周産期管理および新生児医療の変化に伴い変遷しているが、脳病変の診断力は磁気共鳴画像 (MRI) の導入によって飛躍的に向上した。脳 MRI 所見を詳細に分析することにより、周生期脳障害を受傷した時期・様式・重症度を推定することが可能である。^{2) 3)} このような脳画像診断による精細情報が得られるようになった今日の実態を調査し、正期産児における脳性麻痺の発生に新生児脳症がどのように関与しているかを明らかにし、脳性麻痺を減少させるために周産期医療が行うべき改善点を見出すことをこの研究の目的とする。今回は、脳性麻痺児の出生背景・母体情報・胎児心拍モニター情報・新生児情報を調査し、周生期脳障害の成立機序を検討してその類型化を試みる。

(1) 愛知県下における脳性麻痺の実態調査(継続)

脳性麻痺の成因としての周生期脳障害

昨年度の愛知県周産期医療協議会の調査研究において、1993 - 97年の5年間に出生した独歩不能の小児401例の成因についてアンケート調査を実施した。⁴⁾ その結果、新生児脳症に起因すると考えられる児は47例(12%)で、これらのうち脳MRI画像で新生児脳症の所見を認めた33例を対象とした。これに愛知県立心身障害児療育センター第二青い鳥学園に通園中の脳性麻痺児のうち、脳MRI所見で新生児脳症の所見を認めて新生児期の詳細情報が確認できた11例を加え、合計44例について以下の項目を検討した。すなわち、新生児脳症が成因と考えられる脳性麻痺児の新生児期経過・母体情報・胎児心拍数モニター(以下FHRと略)所見・脳MRI所見が調査の対象である。

. 対象のプロフィール

44例の年齢は平均9.8歳（範囲4 - 15歳）、男児20例・女児24例、いずれも独歩不能の両麻痺あるいは四肢麻痺児である。すべての児において脳MRI画像が成人パターンに達する2歳以降に撮像されており、正期産児型境界域梗塞（full-term borderzone infarct: 以下 FBI と略）が11例（25%）、多嚢胞性脳軟化症（multi-cystic encephalomalacia: 以下 MCE と略）が19例（43%）、基底核視床病変（basal ganglia and thalamic lesion: 以下 BGTL と略）が14例（32%）という内訳で所見が認められた。FBI と MCE は軽度遷延性の低酸素虚血性脳症が受傷病態として推測されており⁵⁾、それに対してBGTLは短時間ながら中等度から高度の低酸素虚血性脳症と関連することが示唆されている。⁶⁾

. 管理 NICU と出産場所

44例が搬送・管理されたNICUの所属を表1に示す。安城更生病院が17例、愛知県ココニーが7例、岡崎市民病院が5例で、この3医療機関だけで29例（66%）を占めるが、これは画像確認ができたケースのみを対象としたことや第二青い鳥学園通園中の児を追加したことなどの地理的な理由に起因する偏りと考えられる。

表1. 管理 NICU の所属医療機関

管理NICU	地区	例数	管理NICU	地区	例数
安生更生病院	三河	17例	刈谷総合病院	三河	2例
愛知県ココニー	尾張	7例	西尾市民病院	三河	2例
岡崎市民病院	三河	5例	藤田保健衛生大学	尾張	1例
豊橋市民病院	三河	3例	名古屋東市民病院	名古屋市	1例
蒲郡市民病院	三河	3例	名古屋城北病院	名古屋市	1例
豊田記念病院	三河	2例			

また対象44例のうち42例の出産場所が明らかになっており、そのうち15例（34%）は管理NICUのある病院の院内出生であり、27例（61%）は地域産院での出生であった。

┌	院内出生 15 例
├	院外出生 27 例 (安城 9・岡崎 6・津島 3・碧南 3・豊田 2・豊橋 2・岩倉 1・小牧 1)
└	不明 2 例

. 出生時のプロフィール

[在胎齢・出生体重・胎数]

対象の正期産児型新生児脳症に起因すると考えられた脳性麻痺児 44 例は、在胎週数が平均 39.0 週 (範囲 : 34 - 42 週) で出生体重が平均 2990 g (範囲 : 1715 - 4250 g) であった。大半は正期産児であったが、早産児は 6 / 43 例 (14%)、低出生体重児は 7 / 43 例 (16%) 含まれていた。単胎児は 39 例 (89%)、多胎児は 5 例 (11%) であった。

[アプガースコア]

アプガースコアは 1 分後が平均 3.3 (範囲 : 0 - 9)、5 分後が平均 5.5 (範囲 : 1 - 10) と低値であったが、1 分後アプガースコアが 6 点以上であった児は 6 / 44 例 (14%)、5 分後アプガースコアが 6 点以上であった児は 16 / 32 例 (50%) を占めていた。

[血液ガス]

出生後の最初に測定した血液ガス分析の結果は 40 例において確認でき、pH は平均 7.19 (範囲 : 6.89 - 7.50)、Base Excess は平均 - 13.7 (範囲 : 0 から - 29) であった。このうち pH が 7.2 以上であったのは 19 例 (46%)、Base Excess が - 10 以上であったのは 12 例 (30%) であり、出生時に著しいアシドーシスが認められるとは限らなかった。

以上の結果から、正期産児型新生児脳症は早産児や低出生体重児にも生じ、アプガースコアの低値や出生時のアシドーシスを必ずしも伴うとは限らないことが明らかになった。

. 母体情報

[出産方法]

分娩方法は経膈分娩が26例(59%)、そのうち吸引分娩が6例(23%)に施行された。帝王切開による出生は18例(41%)を占めた。

[分娩合併症・エピソード]

主な分娩合併症とエピソードを表2に示す。羊水混濁は対象の半数に認められ、最も頻度の高い分娩合併症であった。続いて予定日超過、前期破水の頻度が高く、誘発・促進治療の実施、胎盤早期剥離、微弱陣痛といった記載が続いた。なかには母体の予定帝王切開の麻酔導入時に母体がショックから心停止に陥り、母体が蘇生された後に娩出された児など、受傷時期が明瞭な児も含まれていた一方で、何ら危険徴候に気づかれずに出生した児が5例(11%)に認められた。

表2. 主な分娩合併症とエピソード

合併症	例数	(%)	合併症	例数	(%)
羊水混濁	22	50	臍帯巻絡	2	5
予定日超過	10	23	胎動不感知	2	5
前期破水	10	23	羊水過多	2	5
誘発・促進	9	20	臍帯脱出	1	2
胎盤早期剥離	7	16	肩甲難産	1	2
微弱陣痛	5	11	羊水過少	1	2
母体発熱	4	9	母体糖尿病	1	2
性器出血	4	9	母体ショック	1	2
中毒症	3	7			

[胎児心拍異常]

詳細は不明ながら胎児心拍の減少(徐脈)の記載が認められたのは15例(34%)であるが、FHRモニターが装着されていたかどうかは「不明」が大半であった。分娩監視装置の所見として記載のあった古典的な異常所見としては、遅発一過性徐脈が4例(9%)、細変動消失/減少が4例(9%)、Non-reactive patternが1例(2%)であった。すなわち、古典的な胎児仮死徴候をFHRモニターで掌握できたのはわずか9例であり、正期産型新生児脳症全体の20%にすぎなかったことになる。

・新生児期検査データと SIRS スコア

別紙資料（平成 14 年度愛知県周産期医療協議会調査研究事業報告書：16 ページ参照）に示すように、炎症性サイトカインの暴発による続発的な組織ダメージ [全身性炎症反応症候群：Systemic inflammatory response syndrome：以下 SIRS と略] の影響の大きさを推測する指標として、各種パラメータをスコアリングし、SIRS スコアと命名し評価することを提案した。低酸素虚血状態や感染などをトリガーとして、インターロイキン - 6 をはじめとする炎症性サイトカインの過剰産生が、生体に対してどのような機序によって脳障害の形成に関与しているかはまだ不明である。しかしながら、これらのパラメータが新生児脳症において大きく変動し、神経学的予後と関連することは周知の事実である。今回の対象のうち、可能であった児において SIRS に関連するパラメータの結果を集め(表 3)、SIRS スコアを算出した結果を表 4 に示す。

表 3 . 各種パラメータの結果

検査項目	例数	日齢(平均)	平均値	最小値	最大値
最大 WBC 数	40	0.7	29400 (/mm ³)	9700	58100
最少 Plat 数	38	3.3	16.7 (/mm ³)	2.3	43.7
最小 Na 値	35	2.5	129.8 (mEq/l)	121	138
最小 K 値	35	4	3.2 (mEq/l)	2.2	5.9
最大 CK 値	38	1.2	6600 (u/l)	116	25200
最大 AST 値	32	1.4	317 (u/l)	44	1942
最大 LDH 値	32	1.6	3855 (u/l)	985	7575
最大 CRP 値	28	2.9	2.7 (mg/dl)	0	12.4

表4 . 対象の SIRS スコア

SIRS スコア	例数		SIRS スコア	例数	
0点	0	5例 《14%》	9点	5	13例 《36%》
1点	0		10点	5	
2点	0		11点	3	
3点	0		12点	0	
4点	5		13点	1	1例 《3%》
5点	0	14点	0		
6点	6	15点	0		
7点	2	16点	0		
8点	9	17例 《47%》	合計	36	

SIRS スコアを評価できた36例のうち、SIRS の関与が殆ど認められなかった（4点以下）のは5例（14%）のみであり、その他の31例（86%）には多かれ少なかれ SIRS の関与が認められた。とくに、中等度以上に SIRS 関与（9点以上）が認められたのは14例（39%）を占め、これらの結果は新生児脳症における SIRS の関与が著しく大であることを示している。

(2) 脳性麻痺児における正期産型新生児脳症

(2 - 1) 周産期情報の解析

(1)愛知県下における脳性麻痺の実態調査 - 脳性麻痺の成因としての周産期脳障害 - で調査対象とした44例の正期産型新生児脳症の周産期情報、すなわち母体情報および胎児心拍数モニター（以下 FHR と略）所見の類型化を試み、児の新生時期臨床情報、SIRS スコア、脳 MRI 所見との関係を検討した。

【母体情報による分析】

・母体情報による類型化

胎児環境の急速な窮迫をもたらす母体の妊娠分娩合併症として知られているもののうち、胎盤早期剥離が7例（16%）、臍帯脱出が1例（5%）に認められた。これらは胎児胎盤循環不全から急激な胎児低酸素虚血性脳症を惹起する要素であるため、ひとつの類型である（類型：早期剥離型）。もうひとつの類型として予定日超過・微弱陣痛・誘発／促進分娩・前期破水・母体発熱・羊水混濁などの項目を複数合わせ持つ、過熟・感染型（類型）が20例（45%）に認められた。類型の各症例における合併イベントを表5に示す。一方で胎児仮死徴候や出生時仮死がなく、しかしながら結果として新生児脳症を呈した5例（11%）を類型（仮死なし型）とする。

表5. 類型：過熟・感染型の合併イベント

症例	予定日超過	微弱陣痛	誘発・促進	羊水混濁	前期破水	母体発熱	分娩様式
1			人工破膜				
2			クリステレル				
3							
4							帝王切開
5							帝王切開
6							
7							帝王切開
8							
9							帝王切開
10							
11			人工破膜				
12							帝王切開
13							帝王切開
14			吸引分娩				
15			吸引分娩				
16							帝王切開
17							帝王切開
18							帝王切開
19			吸引分娩				
20			クリステレル				
陽性率	10(50%)	5(25%)	8(40%)	14(70%)	8(40%)	4(20%)	9(45%)

・母体情報と FHR 所見

3 類型ごとの FHR 所見を比較する。類型 (早期剥離型) は「胎児徐脈」と「遅発一過性徐脈」が各々 1 例ずつ認められたのみで、残りの 6 例 (75%) はいずれも「不明」であった。急激な発症と迅速な急速遂娩の適応のため、FHR モニター装着の時間的余裕がないことが理由と考えられる。類型 では「胎児徐脈」の記載が 7 例 (35%)、古典的な胎児仮死徴候 (遅発一過性徐脈・細変動消失・Non-reactive を総称して呼ぶ) が 4 例 (20%) に認められ、「不明」は半数であった。類型 の 5 例は出生時まで無警戒であり、FHR 異常の記載は認められなかった。

・母体情報と脳 MRI 病変

母体情報から類型化した 3 群の脳 MRI 病変の内訳を表 6 に示す。類型 に比べると類型 ・ では FBI や MCE といった軽度遷延性侵襲タイプの割合が高い傾向が認められる。

表 6. 母体情報類型と脳 MRI 病変

	FBI	MCE	BGTL	合計
類型 (早期剥離型)	1(13%)	4(50%)	3(38%)	8
	5 [63%]			
類型 (過熟・感染型)	7(35%)	9(45%)	4(20%)	20
	16 [80%]			
類型 (仮死なし型)	2(40%)	3(60%)	0(0%)	5
	5 [100%]			

・母体情報と SIRS スコア

母体情報からの類型別に SIRS スコアを比較した。類型 (早期剥離型) は平均 9.5 と最も高値で、類型 (過熟感染型) は 7.9 であり、類型 (仮死なし型) は 4.8 と最も低値であった。類型 は他の児より統計学的に有意に SIRS スコアが低値であった。

【FHR 情報による分析】

. FHR 情報による類型化

新生児脳症に由来する脳性麻痺児においては、FHR モニターが装着されていたか？という事実さえ不明のことが多く、まして FHR 情報が明らかになる例は少ない。今回の調査においても同様で、23例(52%)について情報が得られなかった。FHR 所見について何らかの情報が得られたのは21例(48%)であり、これらの児を次の3類型に分類した。類型 A は遅発一過性徐脈・細変動消失・non-reactive pattern といった古典的胎児仮死徴候とされる所見を有した6例(14%)、類型 B は突然の胎児徐脈が把握された6例(14%)、類型 C は持続時間や内容は不明瞭ながら「胎児徐脈」の記載が見あった9例(20%)である。

. FHR 所見と母体情報

FHR 情報の類型(A-C)からみた母体情報の類型()との関係を調べた。類型 A (古典的胎児仮死)6例のうち4例(67%)に類型 (過熟感染型)の合併症が認められ、1例(17%)に類型 (早期剥離型)が認められた。類型 B (突然の徐脈)には類型 が1例(17%)に認められたのみであった。類型 C (不詳の徐脈)では類型 が5例(56%)に認められ、1例(11%)が類型 であった。以上の結果より、FHR 所見の類型 A と C では母体情報の類型、すなわち過熟・感染型が高率に認められた。

. FHR 所見と脳 MRI 病変

FHR 情報から類型化した3群の脳 MRI 病変の内訳を表7に示す。類型 A (古典的胎児仮死)の6例と類型 C (不詳の徐脈)9例はいずれも軽度遷延型の病変である F B I か M C E であり、急激型の B G T L は1例もない。一方で類型 B (突然の徐脈)では全例が B G T L であり、類型 A・C と類型 B はきわめて対照的な結果であった。

表7. FHR 情報類型と脳 MRI 病変

	FBI	MCE	BGTL	合計
類型A (古典的仮死)	2(33%)	4(67%)	0(0%)	6
	6 [100%]			
類型B (突然の徐脈)	0(0%)	0(0%)	6(100%)	6
	0 [0%]			
類型C (不詳の徐脈)	2(22%)	7(78%)	0(0%)	9
	9 [100%]			

. FHR所見とSIRSスコア

FHR情報からの類型別にSIRSスコアを比較した。類型A(古典的仮死)は平均8.2、類型B(突然の徐脈)は7.8であり、類型C(不詳の徐脈)は8.8であった。SIRSスコアは、3類型のあいだで統計学的に有意な差は認められなかった。

(2) 脳性麻痺児における正期産型新生児脳症

(2-2) 脳画像診断による解析

1)愛知県下における脳性麻痺の実態調査 - 脳性麻痺の成因としての周生期脳障害 - で調査対象とした44例の正期産児型新生児脳症を脳MRI所見から3群に分類した。すなわち軽度遷延型の低酸素虚血性脳症とされるMCEとFBI、および短時間ながら急激な侵襲によって受傷するとされるBGTLである。その結果は前述のごとくMCEが19例(43%)、FBIが11例(25%)、BGTLが14例(32%)であった。これらの画像類型を母体情報およびFHR所見の類型、およびSIRSスコアとの関係を検討した。

. 脳MRI病変と母体情報

脳MRIの3所見からみた母体情報の類型（ - ）の関係を表8に示す。MCE 19例のうち8例（42%）に類型（過熟感染型）の合併症が認められ、FBIでも類型が7例（64%）に認められ、いずれの病変でも最多であった。一方、BGTLでは類型は29%に認められたに過ぎず、いずれの類型にも該当しなかった例が7例（50%）認められた。

表8. 脳MRI病変と母体情報の類型

脳病変	類型	類型	類型	該当せず	計
MCE	4(21%)	8(42%)	2(11%)	5(26%)	19
FBI	1(9%)	7(64%)	2(18%)	1(9%)	11
BGTL	3(21%)	4(29%)	0(0%)	7(50%)	14

. 脳MRI病変とFHR所見

脳MRI病変からみたFHR情報の内訳を表9に示す。類型A（古典的胎児仮死）の6例と類型C（不詳の徐脈）9例はいずれも軽度遷延型の病変であるFBIかMCEであり、急激型のBGTLは1例もない。一方で類型B（突然の徐脈）では6例全例がBGTLであり、類型A・Cと類型Bはきわめて対照的な結果であった。

表9. 脳MRI病変とFHR所見の類型

脳病変	類型A	類型B	類型C	不明	計
MCE	4(21%)	0(0%)	7(11%)	8(42%)	19
FBI	2(18%)	0(0%)	2(18%)	7(64%)	11
BGTL	0(0%)	6(43%)	0(0%)	8(57%)	14

. 脳MRI所見とSIRSスコア

脳 MRI 所見による病変別に SIRS スコアを比較した。MCE は平均 8.5、FBI は 6.7 であり、BGTL は 7.9 であった。SIRS スコアは、3 病変のあいだで統計学的に有意な差は認められなかった。

考 案

44 例の正常産児型新生児脳症を様々な角度で解析した結果、いくつかの興味ある事実が明らかとなった。その特徴は、正常産児型新生児脳症を受傷した児でもアプガースコアや血液ガス所見が正常である児が少なからず存在する、最も高頻度に認められる母体情報類型は胎盤早剥型ではなく過熟・感染型である、FHR モニターで古典的切迫仮死徴候が確認されたのは全体の 20% に過ぎない、31 例 (86%) が SIRS スコア 6 点以上であり、新生児脳症における SIRS の関与は明らかである、仮死出生のない新生児脳症は 5 例 (11%) にみられ SIRS スコアは低値であった、FHR の古典的仮死所見や不詳の徐脈を呈した児は MCE か FBI であった、突然の徐脈が認められた児は全例が BGTL であった、MCE や FBI を呈した児においては類型 (過熟・感染型母体情報) が高率であったが、BGTL 児には低率であった、などが挙げられる。

これらの特徴を総合的に整理すると、新生児脳症は大きく分けて〔1〕過熟・感染型、〔2〕突然の徐脈型、〔3〕胎盤早剥型という 3 つの類型にまとめることが可能である。

第 1 の過熟・感染型は予定日超過や微弱陣痛、前期破水や羊水混濁が認められ誘発・促進分娩が図られるも反応が悪く、脳病変として FBI や MCE を受傷するタイプである。病態の進行に SIRS が大きく関与し、娩出までに段階が進んでいると重症仮死児として出生するが、胎内でトリガーされてから早期に娩出されると出生時には仮死やアシドーシスがないか軽度にとどまることもある。胎内で病態が進行する前者では FHR モニター上で古典的胎児仮死所見が認められることもあるが、その段階に至るまでは不定型の一過性徐脈として認識されることが多い。後者は生まれるまで胎児仮死徴候に気づかれず、元気に泣いて生まれてくるが生後 1 - 3 日をか

けて病態が進行し、出生後に発症した急性脳症といった臨床像を呈することになる。これらは受傷から出生まで病態の進行段階が異なるだけで、トリガーとなる原因は様々であろうが、いずれにせよ SIRS 機序の果たす役割は大きいと考えられる。これらの児が出生後に呈する白血球数増加や CRP 上昇は細菌感染症と、低 Na 血症は SIADH、血小板減少は DIC、AST や LDH、CK の上昇は肝機能障害を含む MOF など、いくつかの異なる病態の合併と解釈されてきたが、これらはいずれも SIRS 機序の発現として考えることが出来る。これらの新生児脳症は病態の進行する前に娩出させ、出生直後から強力な抗サイトカイン療法によって進行をくい止められる可能性がある。新生児脳症による脳性麻痺を減少させるために従来 of 古典的胎児仮死徴候とは異なる視点で周産期情報をとらえ、とくに予定日超過・微弱陣痛・母体発熱・前期破水・羊水混濁といった要因が複数存在する児においては、FHR 所見がどうであれ、早期の娩出が一度は検討されるべきである。このような児は決定的な胎児仮死徴候が現われにくいので急速遂娩の踏ん切りがつきにくく、後になってから娩出時期をめぐる医療訴訟の原因になりやすいので、この点からも娩出時期への配慮が必要である。一方でこのような児が早期に娩出されたなら、小児科側も慎重に児を観察して対処を遅らせてはならない。すなわち、SIRS 徴候を見逃さず積極的にグロブリンやステロイド投与など強力な抗サイトカイン療法を導入すべきである。このような一連の周産期医療チームの早期対処は、この類型による FBI や MCE を減少させる可能性がある。

第 2 の突然の徐脈型とは、原因の多くは不明ながら分娩の進行中に突発的に持続性徐脈が生じ、数分から数十分の間に心拍が正常に復するか娩出され、(胎)児死亡は免れるものの BGTL を受傷する類型である。急速遂娩には少なくとも数十分要する現状から、残念ながらこの類型を減らすことは困難である。母体が帝王切開の麻酔中に心肺停止となり、十数分で蘇生されたのちに娩出された児が BGTL を呈したケースは象徴的である。分娩監視装置で持続性(遷延性)徐脈を認めた際の危機感は産科医が一様に保持しており、一刻も早く心拍を正常に復するか娩出するしか方法はない。しかし、この類型および BGTL のいずれもが SIRS の関与は大きく、出生後の抗サイトカイン療法の導入によって脳損傷が軽症化する可能性は否定できない。いずれにせよ、周産期管理が今より一層進歩するにつれて、この類型により生じる BGTL の割合が高まっていくことが予想される。

第 3 の胎盤早剥型は常位胎盤早期剥離や臍帯脱出など、よく知られた突発的な分娩合併症によって急速に胎児の低酸素虚血性脳症がもたらされる類型である。これらは、胎児循環障害の程度や持続によって FBI・MCE にもなるし BGTL にもなるが、一様に SIRS の関与は大きい。したがって、周産期・新生児管理の考え方は基本的に第 2 類型と同じである。すなわち、いかに早期に合併症の存在を察知して一刻も早く児を娩出するかが脳保護の観点における最優先課題で

あり、出生後は抗サイトカイン療法を導入して脳損傷の軽症化をはかるという図式である。

以上のように、今回明らかとなった新生児脳症の3つの類型と対処方法は、脳損傷の受傷が確実にってから Mg 製剤投与や脳選択的冷却などの脳保護療法とともに、周産・周生期において積極的に検討すべき事項であると考えられる。

結 語

脳性麻痺の成因において正期産型新生児脳症の割合は決して大きくないが、早産児型のそれと同様、周産期・周生期医療の進歩によって減少・改善させられる可能性をもつ症候群である。今回の検討によって明らかになった過熟・感染型分娩での早期の急速遂娩と生後早期からの積極的な抗サイトカイン療法が正期産型新生児脳症の軽減に寄与するかどうかについて、綿密に検討される必要がある。

参考文献

- 1) Hagberg B, et al. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. : analysis of various syndromes. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1975; 64: 193-198
- 2) Okumura A, Hayakawa F, et al. MRI findings in patients with spastic cerebral palsy. : correlation with gestational age at birth. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1997; 39: 363-368
- 3) Okumura A, Hayakawa F, et al. MRI findings in patients with spastic cerebral

palsy. : correlation with type of cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1997; 39: 369-372

4) 早川文雄 愛知県周産期医療協議会平成 13・14 年度調査研究事業報告書「愛知県下における脳性麻痺児の成因調査」 2002.9

5) Alfred WB, et al. Central nervous system findings in the newborn monkey following severe in utero partial asphyxia. *Neurology* 1975; 25: 327-338

6) Sie LTL, et al. MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuropediatrics* 2000; 31: 128-136

謝 辞

関連する施設の多大なご協力により、脳性麻痺児の解析をすすめることができました。ここに深謝いたします。誠にありがとうございました。

(研究責任者：岡崎市民病院小児科 早川文雄)

全身性炎症反応症候群の重症度スコア化の試み

岡崎市民病院小児科 早川文雄

はじめに

低酸素虚血性脳症が主因とされがちな新生児脳症において、全身性炎症反応症候群（Systemic inflammatory response syndrome: 以下 SIRS と略）がどのように関与しているかを明らかにするためには、SIRS の関与を半定量的に反映させるような臨床的指標を持つ必要がある。血清中のサイトカインレベルは短い半減期によってめまぐるしく変動するため SIRS の病勢を反映するとは言いがたい。そこで、通常ルチンワークとして測定する血液・生化学的検査項目の中で、SIRS に際して変動する項目の特徴を解析し、適切なスコアリング項目の設定を目的として検討した。

対象・方法

SIRS は細菌感染などに対して炎症を惹起し生体防御を担うシステムの暴走という側面があり、半減期の短いサイトカインは時々刻々と測定値が変化する。SIRS に関与するサイトカインは数多く、そのうちの少数をわずか 1・2 回測定しても、測定結果の解釈が困難である。これらの理由から、SIRS の際に呈する血液・生化学的变化を検討し、これらから SIRS の関与を総合的に判定することが適切であると考えた。

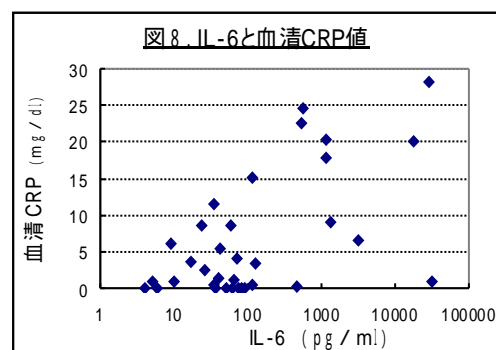
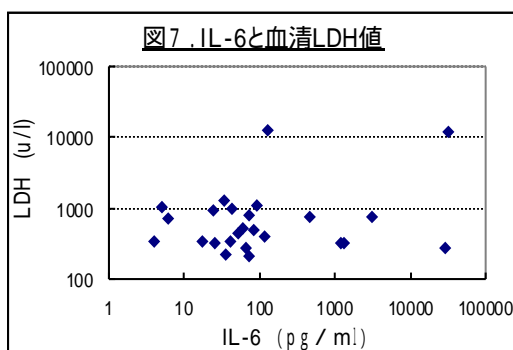
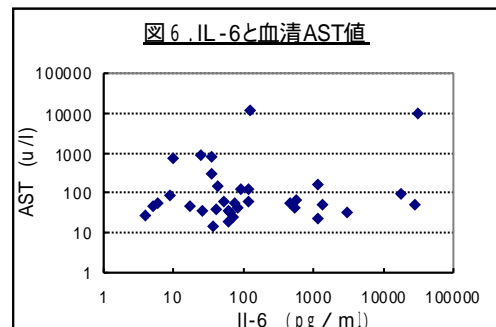
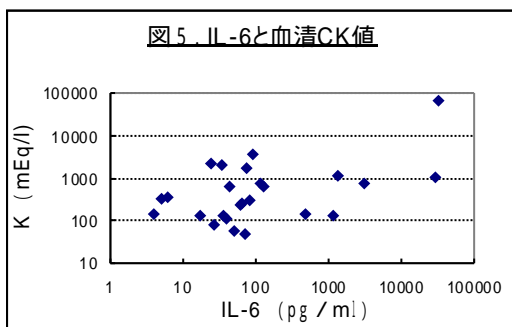
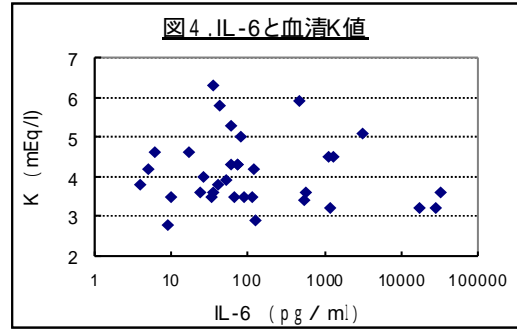
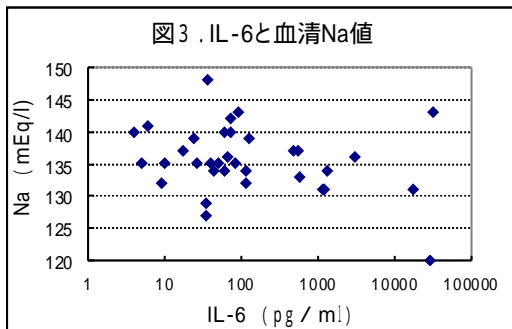
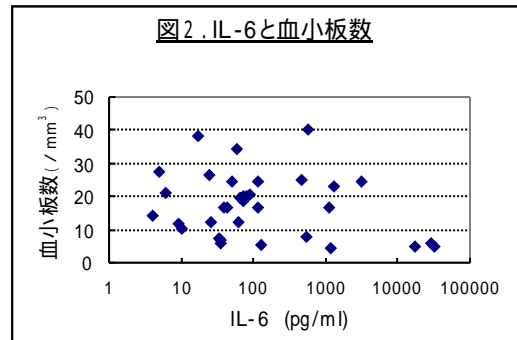
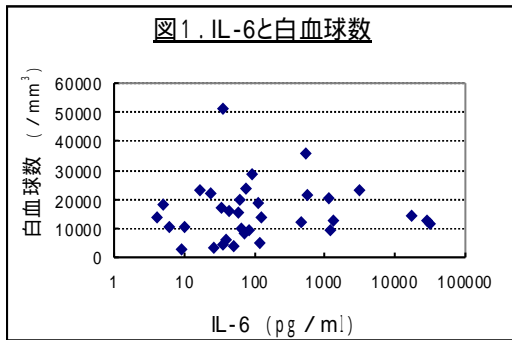
SIRS が関与すると考えられる全身疾患の小児および成人 16 例、小児の急性中枢神経疾患 14 例、新生児の対照、11 例、合わせて 41 例を対象として、血清中インターロイキン - 6 (以下 IL-6 と略) と血液・生化学的パラメータの変化について調査した。血液・生化学的パラメータとしては末梢血白血球数、血小板数、血清 Na・K・AST・LDH・CK・CRP 値を検討した。いずれも IL-6 測定の前後 1 週間以内の最大 (最小) 値と IL-6 の相関関係を評価した。

結果

対象 34 例の血清 IL-6 値は $4 - 31900 \text{ pg/ml}$ (平均 2574 pg/ml) であった。IL-6 を測定した時期 (前後 1 週間) における末梢血の最多白血球数、最少血小板数、血清中の最小 Na 値、最小 K 値、最大 CK 値、最大 AST 値、最大 LDH 値、最大 CRP 値と IL-6 値の関係を表 1 と図 1 - 8 に示す。

表 1 . IL-6 と各パラメータの関係

	相関係数 (r)	危険率 (p)
最大白血球数	0.081	0.65
最少血小板数	-0.376	<0.05
最小 Na 値	-0.229	0.194
最小 K 値	-0.246	0.162
最大 CK 値	0.635	<0.01
最大 AST 値	0.395	<0.05
最大 LDH 値	0.367	<0.05
最大 CRP 値	0.34	<0.05



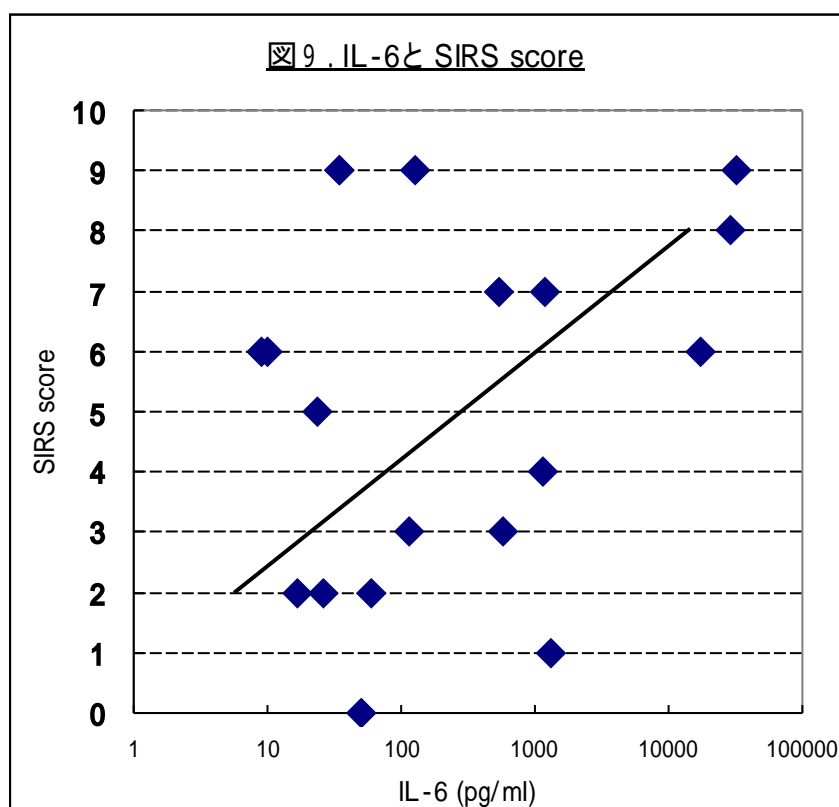
検討した8個のパラメータは血清 IL-6 値を反映する指標であり、なかでも最少血小板数、血清 CK・AST・LDH・CRP の最大値は、血清 IL-6 値と有意に相関した。これらの結果から、8個のパラメータの数値から表2のように点数化し、合計を SIRS score とした。血清 IL-6 値と SIRS score は相関係数 (r) 0.446、危険率 (p) < 0.01 で、有意に相関が認められた (図9)。

以上の結果より、SIRS score は血清サイトカイン・レベルに相関し、児の SIRS 的機序の指標として使用できると考えられた。

表 2 . パラメータの数値と点数化、SIRS score

	2点	1点	0点	
最大白血球数	30000/mm ³ 以上	15000-30000/mm ³	15000/mm ³ 未満	a
最少血小板数	10 × 10 ⁴ /mm ³ 未満	10-15 × 10 ⁴ /mm ³	15 × 10 ⁴ /mm ³ 以上	b
最小 Na 値	128mEq/l 未満	128-132mEq/l	133mEq/l 以上	c
最小 K 値	3.0mEq/l 未満	3.0-3.4mEq/l	3.5mEq/l 以上	d
最大 CK 値	10000u/l 以上	1000-10000u/l	1000u/l 未満	e
最大 AST 値	300u/l 以上	100-300u/l	100u/l 未満	f
最大 LDH 値	3000u/l 以上	1000-3000u/l	1000u/l 未満	g
最大 CRP 値	10mg/dl 以上	1-10mg/dl	1 mg/dl 未満	h

$$\text{SIRS score} = a+b+c+d+e+f+g+h$$



総括

新生児脳症における SIRS 機序の関与を検討するため、予備研究として SIRS が関与するとされる各種疾病における IL-6 とそれに関連するパラメータを探し出し、SIRS 機序を反映する SIRS score を設定した。検討した 8 個のパラメータはいずれも血清 IL-6 値を反映する指標であり、なかでも最少血小板数、血清 CK・AST・LDH・CRP の最大値は、血清 IL-6 値と有意に相関した。これらの結果から、8 個のパラメータを点数化した SIRS score は血清サイトカイン・レベルに相関し、児の SIRS 的機序の指標として使用できると考えられた。