

低酸素濃度ガス吸入療法の中樞神経系に及ぼす影響に関する研究

畠井 芳穂¹⁾, 嘉川 忠博²⁾, 雨宮 伸³⁾榊原記念クリニック小児科¹⁾, 榊原記念病院小児科²⁾,
埼玉医科大学小児科³⁾

Key words :

hypoxia inhalation therapy, central nervous system, complication, neuro-development, near infrared spectroscopy

A Study of the Clinical Impact of Hypoxia Inhalation Therapy on the Central Nervous System

Yoshiho Hatai,¹⁾ Tadahiro Yoshikawa,²⁾ and Shin Amamiya³⁾¹⁾Sakakibara Heart Institute Clinic, Shinjuku, Tokyo, ²⁾Sakakibara Heart Institute, Fuchu, ³⁾Saitama Medical University, Iruma, Japan

Background: Hypoxia inhalation therapy is clinically used for the treatment of patients with congenital heart disease; however, there is no report related to hypoxia inhalation therapy in neonate and infant and subsequent possible occurrence of mental or neurological disturbance.

Methods: To investigate the possible adverse influence of hypoxia inhalation therapy on the central nervous system, we evaluated 5 neonates of age of 6 days to 19 days (mean 10 days) during the therapy and 23 patients from 4 months to 36 months (mean 15 months) thereafter at follow-up. In the acute period, we measured the change of vital signs, arterial blood gas and regional cerebral oxygen saturation during therapy with oxygen content ranging from 15 to 21%. Electroencephalography (EEG) and brain computed tomography (CT) or magnetic resonance image (MRI) were evaluated. During follow-up, we examined the patients' physical growth including body weight, Kaup index and head circumference (Kapur index=weight (g) / (height (cm) × height (cm) × 10). Neurological abnormalities and development of convulsion were checked by physical examination and medical history from their parents. Mental development was assessed with the Tsumori-Inage infant development scale.

Results: In the five neonates, the heart rate was decreased from 141±13 to 137±15 min⁻¹ and mean blood pressure was increased from 44±9.2 to 47±11.5 mmHg. Arterial oxygen tension was decreased from 67±19.3 to 48±15.8 mmHg. Regional cerebral oxygen saturation was increased with 18–20% oxygen inhalation, but decreased with further hypoxia less than 16% oxygen. EEG did not change even with the administration of 13–14% oxygen. Neither brain CT nor MRI showed cerebral bleeding or infarction. At follow-up, physical growth was not retarded (mean body weight; -0.98 standard deviation (SD), mean Kaup index; 16.6, mean head circumference; -0.77 SD). Two patients were hypotonic and one patient had a transient convulsion. There was no significant difference in the Developmental Quotient between therapy and control group (94±26 versus 98±24, p=0.70).

Conclusion: This study suggests that hypoxia inhalation therapy may be clinically useful without adverse neuro-developmental outcomes for the patients with congenital heart disease.

要 旨

背景: 低酸素濃度ガス吸入療法は、先天性心疾患の治療手段に臨床応用されているが、低酸素により神経発達障害をきたすかどうかの知見は少ない。

方法: 低酸素濃度ガス吸入療法の中樞神経系への影響を明らかにするため、本研究を施行した。対象は新生児・乳児期において、低酸素濃度ガス吸入療法を施行した急性期5例(日齢6~19, 平均10), 中期遠隔期23例(4~36カ月, 平均15)である。吸入酸素濃度を21%から15%程度まで低下させ、急性期はバイタルサイン, 血液ガス, 局所脳酸素飽和度を測定した。更に、脳波, 頭部画像検査を施行した。遠隔期は身体発育(体重, カウプ指数, 頭囲), 神経学的異常所見, 発達指数(津守式乳幼児発達質問紙)を調査した。

平成22年4月5日受付 別刷請求先: 〒163-0801 東京都新宿区西新宿2-4-1 新宿NSビル4F
平成22年8月24日受理 榊原記念クリニック小児科 畠井 芳穂

結果：急性期5例では、心拍数低下($141 \pm 13 \text{ min}^{-1}$ から $137 \pm 15 \text{ min}^{-1}$)、平均血圧上昇($44 \pm 9 \text{ mmHg}$ から $47 \pm 12 \text{ mmHg}$)、動脈血酸素分圧低下($67 \pm 19 \text{ mmHg}$ から $48 \pm 16 \text{ mmHg}$)したが有意差はなかった。局所脳酸素飽和度は吸入酸素濃度 20~18%程度では上昇したが、16%以下では低下した。脳波は 13~14%酸素下でも異常所見はなかった。頭部画像検査では脳出血や脳梗塞は認めなかった。中期遠隔期での身体発育は良好であった(平均体重 -0.98 SD 、平均カウプ指数 16.6、平均頭囲 -0.77 SD)。2例に筋緊張低下を1例に一過性のけいれんを認めた。発達指数は低酸素濃度ガス吸入療法群 94 ± 26 、対照群 98 ± 24 であり有意差は認めなかった($p=0.7$)。

結論：低酸素濃度ガス吸入療法は、発育および神経発達への影響は少ない治療法と考えられる。

目 的

低酸素濃度ガス吸入療法は、低酸素にすることで肺血流増加型先天性心疾患の血行動態を改善させる治療法である^{1, 2)}が、その安全性に関する研究はこれまでわずかしかない³⁾。低酸素状態が生体に及ぼす影響や QOL の低下に関連するか否かは不明である。特に小児において、脳神経系の発達に対する影響の有無は重要な研究課題である。本研究の目的は、1. 低酸素濃度ガス吸入療法の中樞神経系への影響を明らかにすること、2. 脳血流、脳代謝動態を知ることにより、安全な治療レベルを確立すること、3. 成長発達に及ぼす影響を検討することにある。

方 法

対象は肺血流増加型心疾患で重症心不全のため入院治療を要し、心不全が従来の方法だけでは改善が困難である新生児・乳児とした。急性期に行った低酸素濃度ガス吸入療法の方法については下記の 1~3 の手順で行った。

1. 合成空気に窒素ガスを混合し、流量調節により混合ガスの酸素濃度を 13~20%とした。自発呼吸の児はヘッドボックスから、人工呼吸器(定常流型)下では呼吸器回路の吸気側から混合ガスを投与した。ヘッドボックス内の酸素濃度測定は、oxygen monitor EO-150G(中村医科工業製)を使用した。呼吸器例では流量から計算した理論値を用いた。(定常流 9 L に窒素ガス 1 L を加えた場合、吸入酸素濃度は $21 \times 9 + 10 = 18.9\%$ と計算される)

2. 酸素濃度は 21%から 15%程度まで 1%ずつ低下させ、安定した状態に達した後に諸検査を施行した。

3. 経皮的酸素飽和度の目標値を疾患群別に設定した。機能的単心室群は、75~80%、左右短絡疾患群では 90~93%、大血管転位では 70~80%を目標値とした。

検査項目は急性期と遠隔期に分けて検討した。急性

期の検査項目は、1)心拍数、血圧、経皮的酸素飽和度、血液ガス、2)局所脳酸素飽和度(TOS-96、トステック社製)、3)脳波、4)頭部画像(頭部CT、MRI)とした。

遠隔期の検査項目は、1)身体計測(体重、カウプ指数、頭囲)、2)神経学的所見、3)乳幼児精神発達質問紙(津森・稲毛式)とした。また対照群として低酸素濃度ガス吸入療法を施行しなかった大血管転位、左右短絡疾患群に同様な検査を行い比較検討した。

統計学的方法は、療法群と対照群の2群間で連続変数の場合は t 検定で平均値を比較し、質的変数の場合は χ^2 検定で比較した。解析は Stat View 5.0(SAS Institute Inc.)を用いた。

本研究は、院内倫理委員会の審査承認を得た後に、家族に対して文書により説明し同意を得てから低酸素濃度ガス吸入療法を施行した。

結 果

1. 急性期

手術前に低酸素濃度ガス吸入療法を施行した急性期対象例は 5 例で、単心室 3 例(含左心低形成症候群 1)、大動脈離断症候群 2 例(心室中隔欠損 1、両大血管右室起始 1)である。検査時年齢は日齢 6 から日齢 19 まで(平均 10)、延べ 7 回の検査を施行した。自発呼吸下に 5 回、人工呼吸下に 2 回行った(Table 1)。

(1) バイタルサインと血液ガス

目標とする酸素飽和度に到達するまで酸素濃度を低下させたところ、心拍数は $141 \pm 13 \text{ min}^{-1}$ から $137 \pm 15 \text{ min}^{-1}$ に低下し、平均血圧は $44 \pm 9 \text{ mmHg}$ から $47 \pm 12 \text{ mmHg}$ に上昇し、動脈血酸素分圧は $67 \pm 19 \text{ mmHg}$ から $48 \pm 16 \text{ mmHg}$ に低下したが有意差はなかった(Table 2)。

(2) 局所脳酸素飽和度

局所脳酸素飽和度は吸入酸素濃度が 20~17%程度では上昇ないしは不変であったが、16%以下では

Table 1 Characteristics of 5 neonates

Case	Diagnosis	Birth weight (g)	Age (days)	Respiration	EEG
1	Asplenia, DORV, AVSD, CoA	2079	19	spontaneous	+
2	DORV, hypo RV	2418	16	spontaneous	-
3	IAA (B), VSD, PDA	2922	6, 12	spontaneous	+
4	HLHS	2570	1	on respirator	-
5	IAA (C), DORV	3514	10, 12	on respirator	+

DORV: double outlet ventricle, AVSD: atrioventricular septal defect, CoA: coarctation of aorta, IAA: interruption of aortic arch, VSD: ventricular septal defect, PDA: patent ductus arteriosus, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, EEG: electroencephalogram

Table 2 Vital signs and blood gas results

	Inspired oxygen tension		p value
	21% (mean±SD)	14–19% (mean±SD)	
Heart rate (min ⁻¹)	141±13	137±15	0.12
Mean arterial pressure (mmHg)	44±9	47±12	0.20
Pulse oxymeter (%)	89±10	80±10	<0.05 [*]
PaO ₂ (mmHg)	67±19	48±16	0.16

^{*}significant

21%よりも下降する傾向を示した(Fig. 1).

(3)脳波

脳波は3例に日齢10, 16, 33において施行した。吸入酸素濃度を21%から13%にまで低下させ急性期の変化を検討した。無脾症候群の例では、低酸素濃度ガス吸入前の脳波は高振幅徐波であったが、13%濃度酸素下で高振幅徐波はわずかに減少した程度であった。他の2例も特に療法施行前後で脳波上の変化はなかった。手術後も脳波を施行した2例では異常所見の出現は認めなかった。

(4)頭部画像

頭部CTまたはMRIを2例に施行した。低酸素吸入時間はそれぞれ44, 50時間であったが、いずれの症例も脳構造に異常はなく、脳出血、脳梗塞、脳室周囲軟化症などの異常所見は見られなかった。

2. 遠隔期

遠隔期の対象は2003年から2006年に低酸素濃度ガス吸入療法を施行した23例である。中期遠隔期の年齢4カ月から36カ月(平均15)に調査を施行した。低酸素濃度ガス吸入療法の施行時年齢は日齢8から日齢35(平均13)であった。二心室修復群は13例で、大血管転位9例(4~17カ月)、左右短絡疾患4例(大動脈

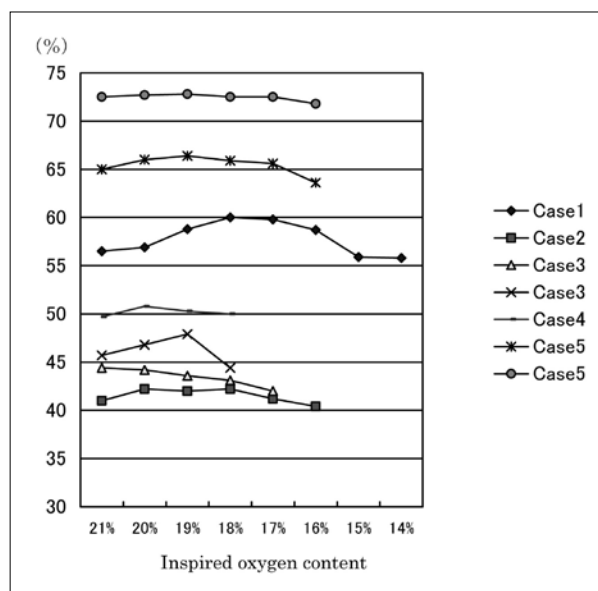


Fig. 1 Changes in regional cerebral oxygen saturation.

縮窄複合, 総動脈幹, 7~24カ月), 一心室修復群は10例で, 左心低形成症候群4例(6~36カ月), Norwood型手術を施行した単心室6例(4~29カ月)である。対照群は大血管転位3例(7~22カ月), 左右短絡

Table 3 Group characteristics

	Biventricular repair			Univentricular repair	
	TGA (n=9)	L-R shunts (n=4)	Control (n=6)	HLHS (n=4)	non-HLHS (n=6)
Mean age (months)	10	16	13	24	16
(range)	(4-17)	(7-24)	(7-22)	(6-36)	(4-29)
Mean birth weight (g)	2789	2800	2816	2945	3354
(range)	(1918-3042)	(2456-3346)	(1748-3434)	(2424-3300)	(3204-3644)
Number of operation	1	1	1	1-4	1-4

TGA: transposition of the great artery, L-R: left to right, HLHS: hypoplastic left heart syndrome

Table 4 Profiles of biventricular repair and control group

	Therapy (n=13) (mean±SD)	Control (n=6) (mean±SD)	p value ($\alpha=0.05$)
Age at surgery (days)	12±3	22±17	0.21
Anesthetic duration (hrs)	209±49	202±55	0.78
Cardiopulmonary bypass time (hrs)	89±25	89±36	1.0
Aorta clamp time (hrs)	62±21	59±31	0.80
ICU stay (days)	9±3	15±10	0.21
Intubation duration (days)	6±4	18±18	0.27
Hospital stay (days)	33±11	49±27	0.21
Therapy duration (hrs)	106±76		

疾患 3 例 (12~18 カ月) である (Table 3).

二心室修復群 13 例と対象群 6 例はいずれも一期的手術を施行している。手術時年齢、手術時間、麻酔時間、心肺時間、大動脈遮断時間、ICU 滞在時間、挿管時間、入院期間について両群間に有意差はなかった (Table 4)。

(1) 身体計測

体重は、低酸素濃度ガス吸入群では平均 -0.98 SD ($-4.8 \sim +1.8$) であり、 -2 SD 以下は 23 例中 5 例であった。対照群では平均 -0.12 SD ($-0.7 \sim +1.2$) であり -2 SD 以下はいなかった ($p=0.20$)。カウプ指数は、低酸素濃度ガス吸入群では平均 16.6 (12.9~20) であり、3 パーセント以下は 23 例中 1 例であった。対照群では平均 16.5 (15.4~17.2) で 3 パーセント以下はいなかった ($p=0.60$)。頭囲は、低酸素濃度ガス吸入群では平均 -0.77 SD ($-4.8 \sim +1.8$) で、頭囲が -2 SD 以下は 23 例中 4 例であった。対照群では平均 -0.73 D ($-1.3 \sim 0$)、頭囲 -2 SD 以下はいなかった ($p=0.27$) (Table 5)。頭囲 -2 SD 以下の 4 例は、3 例が一心室修

復群で二心室修復群の 1 例は大血管転位であった。4 例とも出生時の頭囲は正常範囲であり、出生時の仮死はなかった。4 例の発達指数はいずれも低かった (48, 50, 69, 85)。

(2) 神経学的所見

周術期異常、神経学的異常所見、痙攣について検討したところ、低酸素濃度ガス吸入群では、周術期異常は見られなかったが、神経学的異常所見を 2 例に認めた。いずれも筋緊張低下例であった。また手術後に痙攣をきたした例が 1 例あったが、脳波異常はなかった。

(3) 発達指数

乳幼児精神発達質問紙による発達年齢と暦年齢から発達指数を算出した (発達指数は平均 100, 標準偏差は乳児 17, 幼児 13)。低酸素濃度ガス吸入群の発達指数平均は 94 ± 26 , 対照群では平均 98 ± 24 で、有意差はなかった ($p=0.70$)。低酸素濃度ガス吸入群 23 例中 16 例は発達指数が 80 以上で 80 未満は 7 例であった。対照群では平均 80 以上は 5 例、80 未満は 1 例であっ

Table 5 Physical growth of therapy and control group

	Therapy (n=23)	Control (n=6)	p value ($\alpha=0.05$)
Mean body weight	-0.98 SD	-0.12 SD	0.20
(range)	(-4.8 to +1.8)	(-0.7 to +1.2)	
-2 SD>	5/23	0/6	
Mean Kaup index	16.6	16.5	0.60
(range)	(12.9-20.0)	(15.4-17.2)	
3%>	1/23	0/6	
Mean head circumference	-0.77 SD	-0.73 SD	0.27
(range)	(-4.8 to 1.8)	(-1.3 to 0)	
-2 SD>	4/23	0/6	

た。低酸素濃度ガス吸入群で発達指数 80 未満 7 症例のうち 6 例は一心室修復例(左心低形成および単心室)で、残りの 1 例は大動脈縮窄複合の症例であった(Fig. 2)。

発達指数と周術期因子との関連について単回帰分析にて検討したところ、低酸素吸入時間、最低酸素濃度と発達指数との間には相関関係は認められなかった。また、血液ガス BE、麻酔時間、心肺時間、大動脈遮断時間、ICU 滞在日数、挿管時間、入院期間とも有意な相関関係がなかった(Table 6)。

考 察

近赤外線分光法は脳代謝・循環のモニターとして局所脳内酸素飽和度の経過を知ることにより脳血流の情報が得られる。低酸素濃度ガス吸入療法の急性期の反応では、肺血流増加型心疾患において、局所脳酸素飽和度が吸入酸素濃度のある程度の低酸素レベル(吸入濃度 20~18%程度)では上昇したことから、低酸素により脳血流は増加していると推定される。ここでの脳血流増加の機序としては、肺体血流比が低下することによる心拍出量の増加、血圧上昇に加えて、酸素分圧低下の脳血管への直接作用などがある⁴⁾。

しかしながら、局所脳酸素飽和度は吸入酸素濃度を更に低下させると空気下よりも低値となる傾向にあった。このことは、かなり低いレベル(17%未満)の吸入酸素濃度では、動脈血酸素飽和度の低下は脳血流増加を凌駕してマイナスに働き、脳における酸素需給バランスは負に傾いたことを意味する。体循環への至適酸素運搬能は動脈および静脈の酸素飽和度から計算上は推定可能であるが⁴⁾、脳において酸素運搬能が最大となる低酸素濃度はどの程度か、また合併症のない安全な酸素濃度レベルと一致するのかについて、今回の結

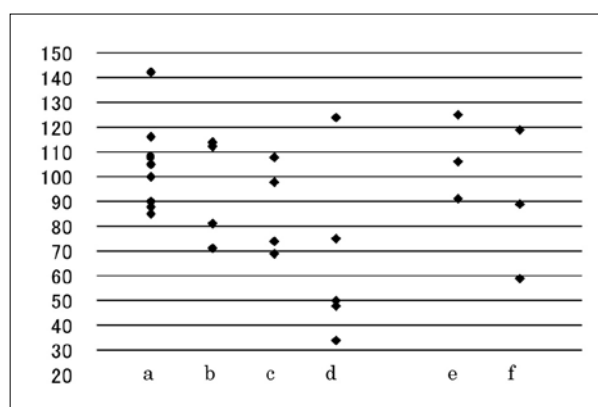


Fig. 2 Developmental Quotient (Tsumori-Inage Test). a: transposition of the great artery, b: left to right shunt, c: hypoplastic left heart, d: single ventricle, e: transposition of the great artery, f: left to right shunt (a-d: group of hypoxia inhalation therapy, e-f: control group)

果だけでは結論をだすにはデータが十分ではなかった。

それでも、近赤外線モニターにより局所脳酸素飽和度を経時的に測定することは、酸素需給バランスを知るのみならず、低酸素状態のモニターとして有用であり⁵⁾、今後はこの療法を施行するさいには、脳合併症を予防するための一助になると考えられる。

今回は低酸素による脳波上の異常所見はなかったが、これは低酸素濃度ガス吸入療法の低酸素レベルでは脳波異常をきたすほどの低酸素、脳血流減少はないといえよう。また合併症としての頭蓋内出血や虚血性を示唆する所見は画像上認めなかった。

最長 36 カ月までの中期遠隔期の検討では、今回の研究からは身体発育や精神発達について低酸素濃度吸入ガス療法の影響はないと考えられた。特に二心室修復群では、対照群と比較しても差はなく発達は健常児

Table 6 Influential factors on developmental quotient

	Hypoxia inhalation therapy (mean±SD)	correlation coefficient	p value ($\alpha=0.05$)
Therapy duration (hrs)	136±99	0.047	0.59
Minimum oxygen content (%)	15.2±1.26	-0.13	0.70
Base excess	-0.15±5.11	0.038	0.76
Anesthetic duration (hrs)	267±118	-0.50	0.20
Cardiopulmonary bypass time (hrs)	100±46	-0.19	0.39
Aorta clamp time (hrs)	60±32	-0.14	0.81
ICU stay (days)	16±14	-0.56	0.09
Intubation duration (days)	13±12	-0.45	0.73
Hospital stay (days)	51±38	-0.56	0.58

のレベルにある。それに対して一心室修復群のなかには、発達の遅れや頭囲の小さい例を何例か認めた。一心室修復群のほとんどが Norwood 型手術を施行した症例であり、長期入院や複数回手術となるため発達への影響があると予想される。また Clancy らの報告によれば、左心低形成症候群では術前から脳の構造を含めた異常所見が指摘されており、microcephaly の頻度も高いといわれている⁶⁾。本研究では左心低形成症候群 4 例中 2 例の発達指数が低値であることは、低酸素療法の影響というよりも疾患の特異性によるものが示唆される。各疾患別の発達の差異は胎児期も含めた術前の影響も指摘されており⁷⁾、今後更なる詳細な検討が必要である。

なお本研究では、症例数が十分ではないこと、乳幼児精神発達質問紙による発達指数は知能テストとの相関に乏しく、誤差がありうることを記載しておく。

結 語

1. 低酸素濃度ガス吸入療法の急性反応では脳血流が増加し脳組織の酸素需給はプラスだが、さらなる低酸素ではマイナスになる可能性がある。
2. 低酸素濃度ガス吸入療法(13~14%酸素濃度)では脳波の異常は認められなかった。
3. 低酸素濃度ガス吸入療法の中期遠隔期(最長 36 カ月)では、二心室修復疾患群において身体発育や発達検査は対照群と差がなかった。本法の発育および発達への影響は少ないものと考えられる。
4. Norwood 型手術群では、頭囲が小さく発達指数の低い症例が認められた。低酸素濃度ガス吸入の影響よりも、原疾患や複数回手術など多因子の関与が大き

いと思われた。

5. 発達指数と低酸素吸入療法時間、最低吸入酸素濃度との間に有意な相関関係は認められなかった。

本研究の一部は成育研究委託費 17 公-5「肺血流量増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究」(主任研究者：石澤 瞭)によった。

【参考文献】

- 1) 朴 仁三, 山村英司, 佐々木康, ほか: 新生児期, 乳児期肺血流増加型心疾患に対する低酸素換気療法の効果. 日小循環誌 2000; **16**: 869-878
- 2) Tabbutt S, Ramamoorthy C, Montenegro LM, et al: Impact of inspired gas mixture on preoperative infants with hypoplastic left heart syndrome during controlled ventilation. Circulation 2001; **104**: 159-164
- 3) Takami T, Yamamura H, Inai K, et al: Monitoring of cerebral oxygenation during hypoxic gas management in congenital heart disease with increased pulmonary blood flow. Pediatr Res 2005; **58**: 521-524
- 4) Barnea O, Santamore WP, Rossi A, et al: Estimation of oxygen delivery in newborn with a univentricular circulation. Circulation 1998; **98**: 1407-1413
- 5) Hoffman GM, Ghanayem NS, Tweddell JS: Noninvasive assessment of cardiac output. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann 2005; **8**: 12-21
- 6) Clancy RR: The neurology of hypoplastic left heart syndrome. Hypoplastic Left Heart Syndrome 2005; 251-272
- 7) Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor W: Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. Current Opinion in Cardiology 2005; **20**: 94-99