

## 低酸素換気療法と神経発達障害評価のこれから

徳島大学病院小児科  
早瀬 康信

低酸素換気療法は、肺血流増加型先天性心疾患新生児の循環動態の管理に対し有用な方法と考えられ、八代ら、朴らの報告以降、わが国でも多くの施設で試みられているものと思われる<sup>1-4)</sup>。しかし、全国的な症例数把握はされておらず、その適応病態や施行方法における明確な基準は確立していない。また、患児に与える合併症や神経学的影響を含めた予後の検討についても大規模な臨床試験を扱った報告はない。

畠井らの論文は、本法を施行した先天性心疾患患児の急性期および中長期の神経学的異常所見や発達に関して後方視的な検討を試みたものであり、その臨床的意義は大きいと考えられる<sup>5)</sup>。さらに、先天性心疾患症例の管理に携わる医師に対し、低酸素換気療法施行時における問題点、留意点などを喚起する点などにおいては意義深いものである。しかし、本研究における検討では、1)症例数が少ないこと、2)対象疾患群が多岐にわたること、3)神経発達の評価方法が十分とはいえないことなどの残念な側面もあり、今後のさらなる検討が望まれる点は否めないものとする。

本論文は、われわれ小児循環器医が、これから検討し克服していかなければならない課題を提起するものであると考えられるため、Editorial comment を記したい。

## 1. 低酸素換気療法の問題点

日本薬局方に記載されている窒素の効能・効果には、酸素と混合して合成空気として使用することと注射剤等の製造に際し、酸化防止のための不活性なガスとして使用することのみが記載されており、これら以外への使用はできないこととなっている。すなわち、低酸素換気療法のための窒素ガス使用については、保険外治療であり、倫理委員会の承認や家族への説明、同意が必要となる。

わが国で使用できる窒素ガスは、1)機器駆動などに使用される一般工業用窒素ガス( $N_2>99.99\%$ )、2)ガスクロマトグラフィーによる分析などに使用される高純度窒素ガス( $N_2>99.999\%$ )、3)注射剤製造時の酸化防止などに使用される医療用窒素ガス( $N_2>99.95\%$ )に分類されるが、各々の使用頻度についての詳細は不明である。また、これらを使用するボンベにより、生産供給量、使用安全性、無菌清潔性などの相違が認められるか否かも明らかではない。

窒素ガスボンベを吸気回路に接続することで、酸素濃度は計算上の理論値に近い値となることが予想されるが、呼吸回路や死腔の存在などのために、理論値から軽度はずれることも考慮に入れる必要がある。低酸素換気療法を安全に行うには、精密な窒素-空気混合器と酸素濃度計が必要であるとの意見もある<sup>6)</sup>。また、われわれの経験では吸気回路に窒素ガスのチューブを接続して流入させることにより、人工呼吸器で設定している吸気圧(PIP)・呼気圧(PEEP)よりも実測の圧が高値となる事象が認められ、このことが酸素飽和度や血圧などに変化を及ぼす可能性も念頭に入れる必要があると考えられた。

さて、畠井らの論文が述べるように<sup>5)</sup>、低酸素換気療法によるバイタル・血圧・酸素飽和度・尿量などの安定が、すなわち患児の精神運動発達を良好な方向へ導くと結論づけてよいであろうか。これらの変化は、確かに局所脳酸素飽和度の上昇という結果をもたらしており、好ましい影響を与えるのであろう。しかし、長期間の低酸素暴露が肺胞や肺動脈の組織学的変化を惹起することやエンドセリンの発現を増強し、一酸化窒素産生を減少させるなど内因性血管作動物質への影響も報告されており<sup>7-10)</sup>、それらが間接的に脳神経への影響を来す可能性なども検討する必要がある。また、換気血流ミスマッチを有する症例や換気不全を認める症例、さらには気道分泌による突然の無気肺によって著しい低酸素血症を来す症例も存在し<sup>2)</sup>、急激な酸素分圧の上下が神経学的予後に有意に影響することも考えられる。このような様々な因子を含んだ加療に対する評価は、バイタルサインの安定などのみでの判断ではなく、長期的な前方視的研究が望まれる。

## 2. 精神神経発達評価の問題点

術後生存率の向上に伴い、先天性心疾患患児の長期予後としての神経学的発達の改善に関心が高まっている<sup>11)</sup>。先天性心疾患症例における神経学的発達に寄与する要因としては、胎児期の状態、疾患による影響、出生後の術

前状態、術中・術後の周術期管理による要因などが複雑に影響した結果として精神神経発達の異常が表現される<sup>12)</sup>。そのため、神経学的予後に影響を与える原因と結果の因果関係の証明、その評価方法の信頼性、客観性、再現性の問題、加療による介入の評価は、まだまだ困難であることは疑いの余地がないだろう。

本論文は<sup>5)</sup>、現時点では、このような避けられない困難な条件下、限られた手段で、低酸素換気療法と中枢神経学的予後の関係を示したと考慮しなければならない。しかしながら、患者・家族からの要望としての精神神経学的予後の改善は大きな位置を占めていることも事実であり、今後の研究課題として進展させ、改善に努めていく必要がある。

先天性心疾患の長期予後として問題となる神経学的問題は、脳出血・梗塞・てんかんなどの早期に認められる比較的単純な異常のみではなく、認知や知的障害、注意欠陥や言葉の遅れなどの高次脳機能障害であることが多い<sup>13-15)</sup>。これらは乳幼児期に予測することは難しく、長期間を経て明らかになることが多く、見逃されやすい。時には、小児循環器医が認識していない状況下で他施設において診療されていることさえあり得る。

心疾患や手術、人工心肺装置が高次脳機能に与える影響は、主に成人領域において検討され、近年注目を集めている<sup>16, 17)</sup>。高次脳機能障害は、脳損傷に起因する認知障害全般(記憶・注意・行動・言語・感情など)を指し、この中にはいわゆる巣症状としての失語・失行・失認のほか記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会行動障害などが含まれる。一方、新生児期・乳児期の心不全や人工心肺を使用した手術においても脳血流に与える影響は大きく、長期的な精神運動発達に影響を与えているとされている<sup>18, 19)</sup>。複雑心奇形のFontan術後症例では、学習障害、言語発達の遅れ、注意欠陥、多動性、高次脳機能障害が高率に認められると報告されている<sup>13)</sup>。このような報告に基づけば、乳幼児期におけるhigh-risk群の診断の重要性は益々高いものと考えられる。

乳幼児期における客観性のある精神神経発達の評価方法にも改善の余地がある。津守・稲毛乳幼児精神発達診断法、遠城寺式乳幼児分析的検査法、日本版デンバー式発達スクリーニング法などが一般的に使用されるが、簡易検査であり客観性に乏しく、他国での成績と比較できないとされている。松崎らは諸外国で頻用される発達評価法としてのBayley乳幼児発達検査(BSID-II)の導入をすすめている<sup>20)</sup>。さらに先に述べた高次脳機能障害の評価方法としては、WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children)、WPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale for Intelligence)、田中ビネー知能検査などを必要とするだろう。

先天性心疾患患児の神経発達予後に関しては、多施設共同研究なども行われているが<sup>21)</sup>、わが国における研究・報告は少ない。今後、わが国でも先天性心疾患患児の神経発達予後に関し、十分な調査が行われ、予後に関連する諸因子を検討し、より早期の診断・管理に反映していくことが望まれる。

### 3. まとめ

酸素ガスを使用した低酸素換気療法については、わが国における実態調査とその施行方法についてのガイドラインの作成、および保険適用への認可の問題の解決が求められる。先天性心疾患患児における精神神経発達の評価については、全国的・国際的な検査方法の統一性と客観的な評価の確立が望まれるものと思われる。

## 【参考文献】

- 1) 八代健太, 松下亨, 竹内真, ほか: 窒素ガス吸入による術前管理が有用であった左心低形成症候群の1例. 日小循誌 1996; **12**: 48-53
- 2) 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. 日小循誌 2000; **16**: 869-879
- 3) Day RW, Barton AJ, Phsher TJ, et al: Pulmonary vascular resistance of children treated with nitrogen during early infancy. *Ann Thorac Surg* 1998; **65**: 1400-1404
- 4) 岡達二郎, 糸井利幸, 川北あゆみ, ほか: 左心低形成症候群に対する窒素ガス混合低酸素換気療法 - 組織への酸素供給変化の検討 -. 日小循誌 2003; **19**: 2-7
- 5) 畠井芳穂, 嘉川忠博, 雨宮伸: 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. 日小循誌 2010; **26**: 407-412
- 6) 星合美奈子, 内藤敦, 角野敏恵, ほか: 低酸素換気療法のために開発した窒素空気ブレンダー (NA-2000) および酸素濃度計 (NAM-2000) を用いた肺血流増加型心不全の治療経験. 日小循誌 2009; **25**: 376
- 7) Haworth SG, Hislop AA: Effect of hypoxia on adaptation of the pulmonary circulation to extra-uterine life in the pig. *Cardiovasc Res* 1982; **16**: 293-303
- 8) Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, et al: Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest* 1991; **88**: 1054-1057
- 9) Phelan MW, Faller DV: Hypoxia decreases constitutive nitric oxide synthase transcript and protein in cultured endothelial cells. *J Cell Physiol* 1996; **167**: 469-476
- 10) Faller DV: Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; **26**: 74-84
- 11) Dittrich H, Buhner CC, Grimmer I, et al: Neurodevelopment at 1 year of age in infants with congenital heart disease. *Heart* 2003; **89**: 436-441
- 12) Gaynor JW, Wernovsky G, Jarvik GP, et al: Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **133**: 1344-1353
- 13) Wernovsky G: Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital heart disease. *Cardiol Young* 2006; **16** (Suppl 1): 92-104
- 14) Sarajuuri A, Jokinen E, Puosi R, et al: Neurodevelopmental and neuroradiologic outcomes in patients with univentricular heart aged 5 to 7 years: Related risk factor analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **133**: 449-455
- 15) Mitton M, De Wolf D, Francois K, et al: Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **133**: 1524-1532
- 16) Grimm M, Zimpfer D, Czerny M, et al: Neurocognitive deficit following mitral valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; **23**: 265-271
- 17) Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al: Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Eng J Med* 2001; **344**: 395-402
- 18) Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, et al: The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126**: 1765-1774
- 19) Billinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, et al: Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N Eng J Med* 1995; **332**: 549-555
- 20) 松崎多千子, 松井三枝, 中澤潤, ほか: 先天性心疾患児の発達評価としての Bayley 乳幼児発達検査 (第2版) 導入の試み. *脳と発達* 2008; **40**: 308-312
- 21) Forbess JM, Visconti KJ, Hancock-Friesen C, et al: Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: Results from an institutional registry. *Circulation* 2002; **106** (Suppl I): I-95-102