

小児科診療 UP-to-DATE

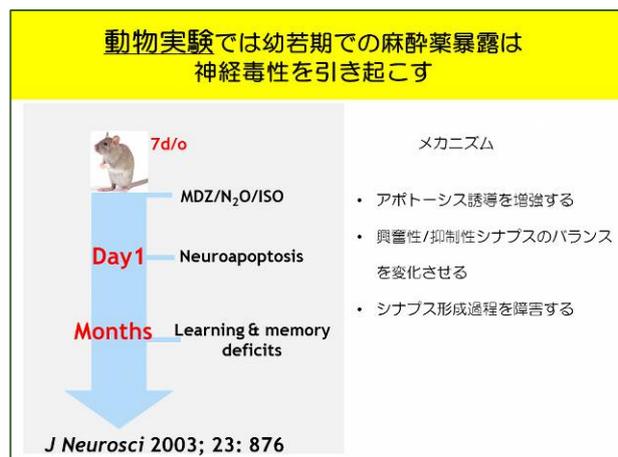
2019年10月8日放送

幼若脳と麻酔薬

東京慈恵会医科大学 麻酔科学
教授 上園 晶一

哺乳類の脳の発達の過程で、神経細胞のアポトーシスは正常の営みです。つまり、ほ乳類の脳神経系発生では 5~7 割もの細胞が生まれては除去されているわけで、これらの細胞死の多くは体内のプログラムによりあらかじめスケジュールされたアポトーシスです。動物実験では、アルコールだとか多くの麻酔薬がこのアポトーシスを加速することが以前から知られていました。

約 20 年前に、衝撃的な論文が発表されました。日齢 7 のラットに対して、亜酸化窒素、イソフルラン、ミダゾラムという現在でも臨床でよく用いられる麻酔薬を投与したところ、広範なアポトーシスが脳に認められました。衝撃的だったのは、その影響が成長してからも続き、海馬での長期増強、long term potentiation, の減弱や行動実験での学習障害が認められた、ということです。発達期の脳が麻酔薬に暴露されると、長期的に悪影響を及ぼすというこの結果は、その後、さまざまな麻酔薬でも追試され、マウスやラットなどのげっ歯類から人間に近いサルに至るまで、さまざまな動物を対象に確認されました。



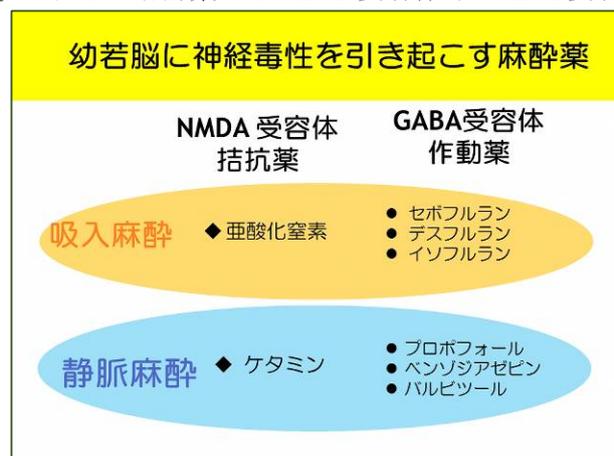
ヒトにもあてはまるのか

これらの動物実験の結果によって、当然ながら臨床の現場や患者の親は混乱します。動物実験の結果は、ヒトにも当てはまるのだろうか、ということです。つまり、小児患者に投与されてい

る麻酔薬は、実は目に見えない障害を脳に与え、成長してからの学習能力に影響を与えるのではないか、という疑念が湧いてきたのです。この問題を解決しようと多くの疫学研究がなされました。麻酔の影響はないと結論づけた報告も多数ありますが、一部の疫学研究は、動物実験と同様の結論、つまり、幼少期に全身麻酔に暴露されると、成長してから認知機能や行動に悪影響を及ぼす可能性があることを報告しました。また、疫学調査のなかには、幼少期の麻酔暴露体験とADHDつまり注意欠如多動性障害との関連や、自閉症オーティズムとの関連を示したもので発表されました。このように相反する疫学研究の結果を前に現場はさらに混迷を極めました。

事態を重く見たアメリカ食品医薬品局、いわゆるFDAは、専門家を集めた諮問委員会での検討をへて、2016年続いて翌年に、米国で使用されている全身麻酔薬の小児への投与について安全情報を出し、つぎのように添付文書の改訂を承認しました。つまり、「3歳未満の小児に対し、全身麻酔薬や鎮静薬を長時間使用したり、複数回の手術に伴い頻回に使用したりすると、脳の発達に悪影響が及ぶ可能性がある」というものです。大事なのは、リスクファクターは、3歳未満という年齢、長時間（この場合3時間以上と考えてください）あるいは複数回の麻酔暴露です。警告文の対象になった麻酔薬は、デスフルランやセボフルランといった吸入麻酔薬とケタミン、ミダゾラム、プロポフォールといった静脈麻酔薬です。これらの麻酔薬はNMDA受容体やGABA受容体に作用するので、これらの受容体の遮断や不活化が神経毒性を引き起こすメカニズムと考えられています。日常臨床で頻繁に使われる麻酔薬に対する、この警告文の持つ意味は医療従事者にとっても患者家族にとっても大変大きいといえます。

ただ、FDAは、この点を十分に配慮し、医療従事者に対しては、「麻酔薬の脳に対する長期的悪影響を心配するあまり、本来必要な手術を中止あるいは延期してしまうと、患者の健康を損なう可能性が出てくるので、そこまではすべきではない」ということも明言しています。結局のところ、低年齢の小児の全身麻酔では、リスクとベネフィットのバランスについて考慮すべきであり、特に、3歳未満の小児で3時間以上あるいは複数回の全身麻酔が必要な場合は、慎重に判断すべきだというのがこの警告文の意図するところです。



米食品医薬品局(FDA)の対応

FDAによる医薬品安全情報発出(2016.12.14)
全身麻酔薬および鎮静薬：乳幼児での使用に関する新たな警告

3歳未満の小児に対して、全身麻酔薬や鎮静薬を繰り返す、または長時間(3時間を超えて)用いると、小児の脳発達に影響を及ぼすおそれがある

FDAによる11品目の添付文書改訂承認(2017.4.27)
セボフルラン、デスフルラン、プロポフォール、ミダゾラム、ケタミンなど

手術が必要な3歳未満の小児に対する手術や処置の中止や延期はすべきでない。
リスクとベネフィットについて患者家族と話し合うべき
質問や懸念事項があれば医療従事者に相談すべき

動物実験や一部の疫学研究の結果をもとにした、この FDA の警告は、無視されることはないにしても、無批判に受け入れられたわけではありません。動物実験の結果が必ずしもヒトに当てはまらないという例はやまほどあります。また、麻酔薬の悪影響を報告した臨床研究はいずれも後ろ向き観察研究であり、麻酔薬と神経発達障害との因果関係を直接示しているわけではありません。あくまでも関連を示唆しているだけです。また、後ろ向きの研究のため、選択バイアスや情報バイアスが存在したり、交絡因子の調整が不十分だったり、パワー不足だったりなど多くの問題が存在します。また、観察研究の場合、麻酔の暴露時間がコントロールされていない、とか、神経発達障害の定義や評価のしかたが一定でない、などの限界があります。

そうすると、十分なサンプルサイズをもった前向き研究でないと、麻酔薬と発達障害の因果関係は示せないということになり、これまでに、3つの大規模前向き研究が着手され、ここ数年で研究結果があいついで、LancetやJAMAといったメジャーな臨床系ジャーナルに発表されました。その3つとは、コロンビア大学の Sun 教授が行った PANDA 研究、メルボルン大学の Davidson らが行った世界規模の GAS 研究、そして Mayo クリニックの医師が中心になっておこなった MASK 研究、です。

ここでは、GAS 研究について紹介します。この研究は、国際多施設共同無作為化比較試験で、妊娠 26 週を超えて出生し、60 週未満の鼠径ヘルニア手術予定の小児患者を対象に、セボフルランベースの全身麻酔を受ける群と、全身麻酔を行わずに覚醒下に局所麻酔で行なう群、いずれかに無作為割付を行い、その後、2 歳と 5 歳のときの神経認知機能を調査したもので、トータルで 700 名強の患者が解析されました。全身麻酔薬への暴露時間は平均 54 分。2 歳と 5 歳のときに行った、知能診断検査ではそれぞれ群間差はありませんでした。この研究結果から、全般的に健康な小児では、幼若期に、比較的短時間の全身麻酔薬に 1 回暴露されても、臨床的に検出可能な認知機能低下や行動障害が生じる可能性は低い、と著者らは結論しています。GAS 研究と呼ばれるこの臨床研究から得られた結論は、研究デザインを考えると、高いレベルの臨床的エビデンスです。1 時間前後の全身麻酔薬の一回暴露に限っての話とはいえ、幼若脳への悪影響を否定するこの結果に、多くの麻酔科医は安堵しました。

研究タイトル	代表者 発表雑誌 (年)	研究デザイン 対象患者(数)	結果
PANDA (Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment)	Sun LS (コロンビア大学) JAMA (2016)	兄弟姉妹でのマッチングによるコホート研究 3歳までの全身麻酔 下での鼠径ヘルニア 患者 (N=105ペア)	8-15歳における認知 機能(IQ)・行動評価に 差はなし
GAS (General Anesthesia compared to Spinal anesthesia)	Davidson AJ (メルボルン大学) Lancet (2019)	国際多施設共同 無作為化比較研究 生後60週未満の鼠 径ヘルニア患者 (N=722)	2歳時のペイリー発達 指数と5歳時のウェク スラー式幼用知能 検査の全検査IQスコア に差はなし
MASK (Mayo Anesthesia Safety in Kids)	Warner DO (メイヨークリニック) Anesthesiology (2018)	3歳になるまでの 全身麻酔単回 (N=380)、複数回 (N=206)、非暴露 (N=411)の3群による コホート研究	青少年時期における ウェクスラー式知能検 査の全検査IQスコアに 3群間で差はなし

しかしながら、麻酔薬への長時間や複数回の暴露の影響はどうなるのか、内科的疾患を抱える、リスクの高い小児ではどうなるのか、麻酔薬や麻酔プロトコルにより違いはないのか、という問題は依然存在しており、GAS 研究がすべての問題を解決したわけではありません。鼠径ヘルニアのような単純な手術でなく、もっと複雑な手術の場合、単に麻酔そのものだけではなく、手術そ

のもののストレスや合併症、術後の痛み、入院期間や入院中の体験、家族とのつながり、など、短期ならびに長期の予後に影響する因子は多岐にわたります。さらに、退院後の経過やファミリーの社会経済的背景も、患者の成長発達に多大な影響を及ぼすと考えられます。今後は、このような影響を考慮した臨床研究が必要になってくると考えられます。

幼若脳に対する麻酔の影響について、動物実験結果が臨床的にもあてはまるのかを検証している過程で、われわれは、もっと根本的な問題にも目を向ける必要を感じています。つまり、新生児の脳は非常に脆弱な臓器であり、麻酔中に血圧や換気、血糖値が適切に管理されないと、容易にダメージを受けてしまうということです。ところが、血圧一つをとってみても、低血圧や高血圧が脳損傷のリスクファクターになることはわかっていても、実際、麻酔中にどの程度の血圧が許容範囲なのか、新生児の場合は明確ではありません。したがって、いつ治療を開始するか、どう治療するかは、個々の麻酔科医に任される可能性が高いのです。つまり、麻酔中の新生児の血圧管理は、わかっているようで、実は未だに不明な点も存在します。こうしたことを考えると、麻酔薬そのものの脳に対する長期予後をいたずらに心配するよりも、まずは、手術中の血行動態管理という、麻酔科医の本来の仕事をしっかり行うことが、新生児の脆弱な脳を保護する観点からは必要なのではないのでしょうか。

もし親に尋ねられたらどう答えるか？

- ◆ 麻酔薬の毒性はあくまでも**関連性**であって、因果関係はまだ明らかでない
- ◆ 短時間・単回麻酔暴露は問題ない
- ◆ それ以外の場合、麻酔薬の影響が将来でてくる可能性は完全に否定できない
- ◆ 手術が必要ときに、麻酔を拒否するのは行き過ぎ
- ◆ この薬を使えば心配ないというレベルの証拠はまだないので現状の麻酔診療を変える必要はない

以上、幼若脳に対する麻酔の影響について、動物実験結果に端を発する臨床研究の最新の結果と今後の展開について述べました。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>