

72. 胎児・新生児・幼児への麻酔薬による長期的影響

From MY point of view

- 2016年FDA「3歳未満の小児や妊娠第3三半期に、全身麻酔薬や鎮静薬を繰り返したまたは長時間(3時間を超えて)用いると、小児の脳発達に影響を及ぼす恐れがある」
- 上記警告は、過去15年間の動物実験やヒトの後方視的研究に基づくものであるが、臨床現場からの批判は多く、それを否定する報告も存在する。しかし、最新の大規模疫学研究や脳画像研究からも、全身麻酔薬の暴露が何らかの長期的影響を及ぼす可能性を否定することはできない。
- 麻酔科医は、胎児～幼児への麻酔薬の長期的影響について、頭の片隅にとめておく必要がある。

出典：日本周産期・新生児医学会雑誌 2017;53:945-952, Lancet2016;387:239-250, JAMA2016;315:2312-2320

- 1999年Olneyは胎仔および新生ラットにおけるNMDA受容体拮抗により、発達期の脳に広範なアポトーシスを起こすことを発表した。2003年同グループのTodorovicは亜酸化窒素・ミダゾラム・イソフルランを日齢7のラットに投与したところ、脳神経細胞のアポトーシスが部位によって18倍から68倍に増加し、海馬での長期増強が减弱し、成獣になってからの迷路試験での成績低下が認められたと報告した。これ以降、発達過程にある幼弱脳に麻酔薬が及ぼす長期的影響を調べた研究が、活発に行われるようになった。
- その後、ラットに対しセボフルランを使用しアポトーシス、行動障害、社会行動異常がみられたという報告や、霊長類(サル)においても、ケタミンとイソフルランによりアポトーシスを起こすことが報告されている。これまでに、ベンゾジアゼピン、プロポフォール、揮発性吸入麻酔薬、亜酸化窒素、バルビツレート、ケタミンでは、脳神経細胞のアポトーシス増加が認められている(オピオイドによるアポトーシス増加の報告はない)。
- 2009年以降FDAは麻酔科学関係諸団体とともに、様々な調査を開始した(Smart Tots)。
 - ◇ GAS trial(前向き無作為比較対象試験) -在胎28週～修正60週未満の鼠経ヘルニア手術
 - セボフルラン全身麻酔(神経ブロック併用) n=359 VS 脊髄くも膜下麻酔 n=363
 - 2歳児のBayley発達指数→有意差なし
 - ◇ PANDA study(長期間の前向き観察研究) -3歳以前に全身麻酔下鼠経ヘルニア手術(n=130)
 - VS 年齢差36か月未満の対象ペア(同胞) -8～15歳児の認知(IQ)・行動評価 →有意差なし

幼少期の手術・麻酔と発達に関する大規模研究 EDI: Early Development Instrument, CELF: Clinical Evaluation of Language Fundamentals			
著者/発表年	麻酔暴露時期	発達評価時期/評価方法	結果
O'Leary 2016	小学校入学前	小学校入学児/EDI	発達障害リスク群が手術群で増加、2歳以下・複数回暴露で増加せず
Graham 2016	4歳以前	小学校入学前/EDI	2歳未満では全身麻酔回数と発達評価に相関なし、2-4歳の1回暴露で発達評価低下、複数回暴露で低下せず
Glatz 2017	4歳以前	16歳での学業成績 徴兵時のIQ	学業成績が0.41%低下、IQが0.97%低下、1回暴露と複数回暴露では同等の影響、影響度は性別・母親の教育水準・出生月の影響よりも小さい
Ing 2017	5歳以前	小児期の精神疾患・発達 遅延・ADHD診断の有無	手術時月例区分によらず1.26倍に増加
Ing 2017	3歳以前	10歳/CELF	吸入麻酔薬暴露時間が35-60分間、60分以下の群でスコア低下

考察

- ✓ 現時点で私たち麻酔科医にできることとしては、新生児～幼小児、妊婦の麻酔においてもオピオイドを併用し十分鎮痛すること、吸入麻酔薬や鎮静薬の必要量を減らすこと、可能であれば区域麻酔を選択・併用することであると思われる。また、そのような症例の麻酔説明の際、必要に応じて適切な情報提供を行う必要がある。