

出國報告（出國類別：研究）

新生兒週產期窒息腦病變 新治療--低體溫療法

服務機關：國立陽明大學附設醫院

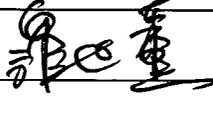
姓名職稱：鄧碧鳳 主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：100.10.03-12.14

報告日期：101.03.05

出國報告審核表

出國報告名稱： 新生兒週產期窒息腦病變的新治療--低體溫療法		
出國人姓名	職稱	服務單位
鄧碧鳳	主治醫師	國立陽明大學附設醫院
出國類別	<input type="checkbox"/> 考察 <input type="checkbox"/> 進修 <input checked="" type="checkbox"/> 研究 <input type="checkbox"/> 實習 <input type="checkbox"/> 其他_____ (例如國際會議、國際比賽、業務接洽等)	
出國期間：100年10月03日至100年12月14日		報告繳交日期：101年03月05日
計畫 主 辦 機 關 審 核 意 見	<input checked="" type="checkbox"/> 1.依限繳交出國報告 <input checked="" type="checkbox"/> 2.格式完整(本文必須具備「目的」、「過程」、「心得及建議事項」) <input checked="" type="checkbox"/> 3.無抄襲相關出國報告 <input checked="" type="checkbox"/> 4.內容充實完備 <input checked="" type="checkbox"/> 5.建議具參考價值 <input checked="" type="checkbox"/> 6.送本機關參考或研辦 <input checked="" type="checkbox"/> 7.送上級機關參考 <input type="checkbox"/> 8.退回補正，原因： <input type="checkbox"/> 不符原核定出國計畫 <input type="checkbox"/> 以外文撰寫或僅以所蒐集外文資料為內容 <input type="checkbox"/> 內容空洞簡略或未涵蓋規定要項 <input type="checkbox"/> 抄襲相關出國報告之全部或部分內容 <input type="checkbox"/> 電子檔案未依格式辦理 <input type="checkbox"/> 未於資訊網登錄提要資料及傳送出國報告電子檔 <input checked="" type="checkbox"/> 9.本報告除上傳至出國報告資訊網外，將採行之公開發表： <input checked="" type="checkbox"/> 辦理本機關出國報告座談會(說明會)，與同仁進行知識分享。 <input checked="" type="checkbox"/> 於本機關業務會報提出報告 <input type="checkbox"/> 其他_____	
	<input type="checkbox"/> 10.其他處理意見及方式：	
審核 人	一級單位主管	機關首長或其授權人員
		

說明：

一、各機關可依需要自行增列審核項目內容，出國報告審核完畢本表請自行保存。

二、審核作業應儘速完成，以不影響出國人員上傳出國報告至「政府出版資料回應網公務出國報告專區」為原則

摘要

全球每年 4 百萬新生兒死亡中周產期窒息死因占 23 %。在已開發國家中，周產期窒息缺氧缺血性腦病 (HIE) 的發病率佔活產的 1-2/ 1000。缺氧缺血性腦病 (HIE) 仍在新生兒中最重要的神經學併發症之一。在過去的 20 年間病理和影像學的研究已證明發生窒息後的細胞損傷機制。預防次發性的神經元損害是干預措施的目標。系統性(全身)和選擇性(頭部冷卻) 低溫療效已在動物、 新生兒，和成人的相關研究中獲得證實能發揮最有效的腦部保護作用。低溫作用的可能機制包括神經元代謝的需求減少，減少細胞毒素積累、一氧化氮及自由基的釋放，和預防能源耗損後併發的神經細胞凋亡。本次出國專題研究選擇哈佛醫學院之其中兩家附設醫院做為學習，因其為醫學中心也是麻省重症新生兒之後送醫院。缺氧之嬰兒施予低溫 72 小時，然後以每小時 0.5°C 逐漸恢復體溫。學習重點為觀察這樣的治療方式及熟悉儀器及步驟操作。回國後評估建立此新治療介入之可行性，期望運用於臨床，達到減少缺氧性腦病變產生、降低併發症以維護新生兒的健康為目的。

目 錄

出國報告審核表.....	I
摘要.....	II
目錄.....	III
圖次.....	IV
本 文	
一、研究目的.....	1
二、研究過程.....	1
地點.....	1
行程.....	2
三、研究內容.....	3
第一節、文獻探討.....	3
第二節、報告大綱.....	4
一、缺氧性腦病變之發病機制.....	5
二、缺氧性腦病變之病理生理學.....	5
三、神經保護作用和低溫治療.....	7
四、低溫冷卻方法.....	9
五、波士頓兒童醫院低溫治療之處理模式(全身性冷卻低溫法).....	15
六、問題討論.....	22
四、心得與建議.....	25
五、參考資料.....	29

圖次

圖 1、嚴重程度的二次能源耗損.....	5
圖 2、傳統的低溫治療方式.....	8
圖 3、低溫治療後神經元之變化.....	8
圖 4、越早的啟動低溫治療神經元喪失越少，保護越有效.....	10
圖 5、大腦的不同區域之間，最適冷卻溫度也可能有所不同.....	10
圖 6、酷帽—頭部冷卻低溫法(控制直腸溫度達 34 至 35 'c).....	11
圖 7、大腦功能監測儀--動態腦電圖 aEEG.....	12
圖 8、全身冷卻低溫法之低溫毯及控溫儀.....	13
圖 9、十年中之臨床試驗的薈萃分析.....	14
圖 10、低溫治療研究高度重現減少中度至重度神經發育殘疾及死亡風險.....	14
圖 11、全身低溫冷卻儀及酷帽冷卻儀.....	21
圖 12、核磁共振影像比較.....	23
圖 13、伯特以色列醫院新生兒加護中心 Mary Garcia Gregory 醫師合影.....	26
圖 14、哥倫比亞醫學中心兒童醫院新生兒加護中心翁仁田教授合影.....	27
圖 15、波士頓兒童醫院新生兒加護中心主任 Anne Hansen 教授合影.....	28

一、研究目的

台灣新生兒醫學界對低溫療法仍未有提供臨床學習，先進呼吸器或新科技的進步並無法減少周產期窒息所引發的腦病變或死亡率。期望藉此機會學習了解低溫療法的機轉、溫度範圍及低溫時間長短，尋找有效的流程步驟、配備及照護訓練等指導原則，期望運用於臨床，達到減少缺氧性腦病變產生、降低併發症及有機會減少本國新生兒窒息之死亡率為目的。

二、研究過程

地點

多年來，波士頓兒童醫院提供了拯救嬰兒在出生時缺氧缺血性腦病變 (HIE) 時的重症加護照顧。Anne Hansen 博士是新生兒加護病房主任醫師，她與 Janet Soul 醫師新生兒神經醫學副主任一起合作提供了新生兒病人新的低溫治療，可防止或減輕缺氧腦損傷的長期後果：如認知和視覺障礙和腦性麻痺。波士頓兒童醫院是麻塞諸塞州唯一提供此治療的醫院。原計畫九月二十九日抵美，十月一日開始學習，因作業延誤臨時改為自購機票出國。十月三日抵美後，隔天聯繫負責的 Tanzeema Hossain 醫師後被通知中心訓練名額已滿兩位，需等至十一月一日才能開始。透過台北榮總宋主任聯繫上紐約哥倫比亞醫學中心兒童醫院新生兒加護中心主任翁仁田教授之後，匆匆先赴紐約觀摩學習兩周。十月二十八日返回波士頓接受職前肺結核皮膚測試及流感疫苗注射，以觀察員的身份進入嚴謹的新生兒加護中心學習。伯特以色列醫院與波士頓兒童醫院同為哈佛醫學院的附設醫院，十一月結束波士頓兒童醫院的學習後，幸得波士頓兒童醫院 Tanzeema Hossain 醫師的引薦得以在十二月繼續前往參訪學習，十二月十三日返抵台灣。

行程

日期	項目	地點	備註
100.10.03	啟程	臺灣桃園機場	
100.11.01~04	高危險群新生兒處理技術之資料蒐集整理波士頓兒童醫院	波士頓	公費
100.11.07~11	低體溫療法處理技術之研究分析	波士頓	公費
100.11.14~18	新生兒缺氧性腦病變之前瞻性處置	波士頓	公費
100.11.21~25	低體溫療法理論資料蒐集	波士頓	公費
100.11.28~30	低體溫療法成效及追蹤分析 資料整理－研究參訪結束 取得訓練證明	波士頓	公費
100.12.01~12	其他機構之研究交流 (哈佛醫學院附設伯特以色列醫院)	波士頓	公費
100.12.13	研究及參訪結束，100.12.13 返程抵達臺灣	波士頓	公費

三、研究內容

第一節、文獻探討

在過去的 20 年間病理和影像學的研究已證明發生窒息後的細胞損傷機制。預防次發性的神經元損害是干預措施的目標。系統性(全身)和選擇性(頭部冷卻) 低溫療效已在動物[1]、 新生兒[2]，和成人[3]的相關研究中獲得證實能發揮最有效的腦部保護作用。低溫作用的可能機制包括神經元代謝的需求減少，減少細胞毒素積累、一氧化氮及自由基的釋放，和預防能源耗損後併發的神經細胞凋亡[4-5]。

此外，新的文獻資料表明，血小板活化因子 (PAF) 可以在缺氧缺血性腦損傷的研究進展過程中扮演病理生理學機轉的重要角色[6]。Akisu 等學者於 2003 年研究週產期窒息新生兒頭部的冷卻，加上最小的低溫短期療效作用，及治療對腦脊液血小板活化因子濃度的變化影響。週產期窒息嬰兒(孕齡 > 37 周) 被隨機分為標準及治療組，治療組於誕生後儘快開始實行頭部冷卻加上最小的低溫(直腸溫度 36.5-36°C)。 嬰兒施予低溫 72 小時，然後以每小時 0.5°C 逐漸恢復體溫，收集冷卻治療 0.5 小時前 (1-3 h 出生後) 及治療後 36 小時腦脊液中血小板活化因子的濃度。 研究發現治療前窒息兒腦脊液中的血小板活化因子濃度比要治療後高得多。 治療 36 小時後的腦脊液血小板活化因子明顯下降。這樣的治療方式及短期的研究追蹤結果無嚴重不良反應。

Gancia 等學者在 2001-2009 年間以低溫治療 53 名重度缺氧的新生兒，再以核磁共振影像 (MRI) 與全身運動 (GMs) 評估 12 至 24 個月年齡追蹤的經驗[7]，顯示死亡率和長期的神經發育殘疾有積極減少的效果。 Jacobs 等[8]回顧文獻有相同的結論。從納入此系統的八項隨機對照試驗(n = 638) 評價有足夠證據低溫治療

有利於足月新生兒缺氧缺血性腦病變，不增加倖存者嚴重殘疾，可降低其死亡率。
若新生兒有嚴重的腦電圖變化，即使七十二小時低溫治療也沒有明顯的作用[9]

第二節、報告大綱

- 一、缺氧性腦病變之發病機制
- 二、缺氧性腦病變之病理生理學
- 三、神經保護作用和低溫治療
- 四、低溫冷卻方法
- 五、波士頓兒童醫院低溫治療之處理模式(全身性冷卻低溫法)
- 六、問題討論

新生兒腦病變是足月或近足月嬰兒生活在最初幾天中發生的臨床症狀，其特徵是難以維持或維持呼吸，肌肉張力和反射變差、意識變化和經常抽搐等特點的臨床綜合症。缺氧性腦病變是體現腦部血流量與氧氣輸送中斷後的新生兒腦部病變的結果。

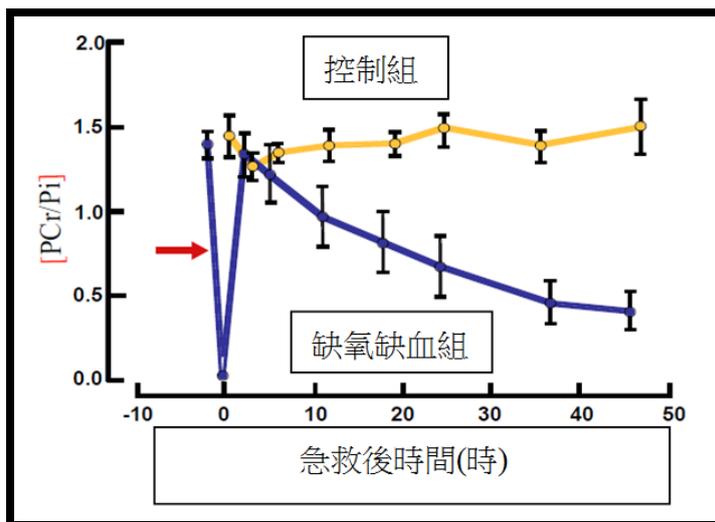
全球每年 4 百萬新生兒死亡中周產期窒息死因占 23 % [10]。在已開發國家中，周產期窒息缺氧缺血性腦病 (HIE) 的發病率佔活產的 2-3/ 1000。儘管新生兒重症加護病房照護的進步，缺氧缺血性腦病嬰幼兒的預後仍然是很差的。嚴重缺氧的嬰兒有 15-25% 的死亡率，25-30% 的嬰兒會有長期的神經發育殘疾。因此缺氧缺血性腦病變仍是新生兒中最重要的神經學併發症之一。

一、缺氧性腦病變之發病機制

新生兒由於胎盤血流量和氣體交換的中斷使得腦部的血流量受損是主要的發病機制。缺氧缺血性腦病變是一個不斷發展的過程，從一開始的缺氧發生延伸到恢復時期。

二、缺氧性腦病變之病理生理學

腦損傷後破壞腦部血流階段會導致初階段發生的能源耗損，隨即再灌注期間及潛伏期的損害進而造成後續發生的二次能源耗損。(圖 1)[11]



(圖 1) 嚴重程度的二次能源耗損。在缺氧後初期能源[PCr] / [Pi]由 1.4 降至 0.01，在灌注期回復到正常水平；繼續在 24-48 小時觀察到的是直接相關的急性能源消耗程度[PCr] / [Pi]最低。這些研究結果似乎與人類嬰兒出生窒息中見到相同。這個動物模型的二次能源故障可證明能有效的用在測試大腦保護的策略作用上。(Mean cerebral phosphocreatine concentration [PCr]/inorganic orthophosphate concentration [Pi] 平均腦磷酸肌酸濃度 [PCr] / 無機正磷酸鹽濃度[Pi])

腦損傷的階段：能源耗損後果

1. 初階段(出生時)

氧的消耗導致高能磷酸化合物 (ATP) 中的急劇消耗使得 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{++}$ 泵故障，造成膜去極化和細胞毒性水腫， iCa^{++} 增加 刺激自由基生產的增加和不聯軸的氧化磷酸化(因三磷酸腺苷 ATP 的減少)，谷氨酸釋出後會興奮毒性損傷神經元及谷氨酸受體(NMDAR)，而快速湧入的 Ca^{++} 及 Na^+ 進一步刺激突觸後神經元

The NMDA receptor (NMDAR)：谷氨酸受體 NMDA 受體 (NMDAR) 是用於控制突觸的可塑性和記憶功能的主要分子器件。

鈣的有害影響啟動磷脂酶，造成細胞膜損傷；啟動蛋白酶使得細胞骨架耗損；啟動核酸酶造成 DNA 分解。

2. 再灌注期(~30 分鐘)

腦血流返還時稱為再灌注期，此時細胞能量代謝是以細胞的腫脹來作為恢復的表現。這一時期的特點是血壓、細胞內酸鹼值皆正常和沒有抽搐發作的情況。

3. 潛伏期(~6 小時)

腦血流量總是在早期潛伏階段下降，緊接著持久幾個小時的充血灌注時期。

4. 二次能源耗損(6~15 小時)

這是第二期發生的能源衰竭階段，進一步增加腦部血流量，此時期抽搐就會發生。

5. 細胞死亡(3-7 天)

此時期細胞分解、逐漸壞死。

缺氧缺血性腦病變之預防

按照最新的新生兒復甦技術施予急救，注意葡萄糖液、電解液的動態平衡，足夠的呼吸和氧氣維護，腦血流量的保存及積極治療抽搐。

保護神經元機制

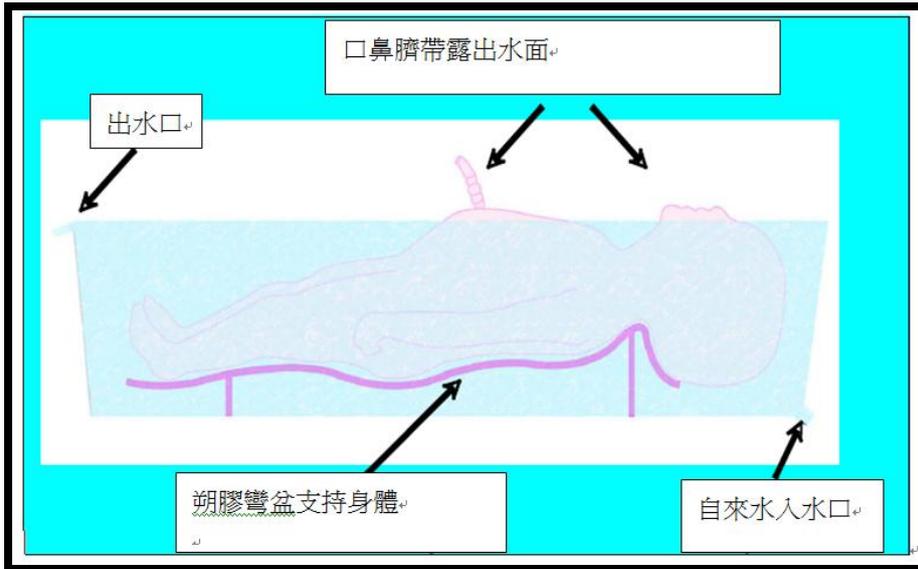
抑制細胞死亡/凋亡的毒性，例如使用 $MgSO_4$ ，抑制自由基生成機制，及低溫治療等策略。

三、神經保護作用和低溫治療

低溫治療的歷史

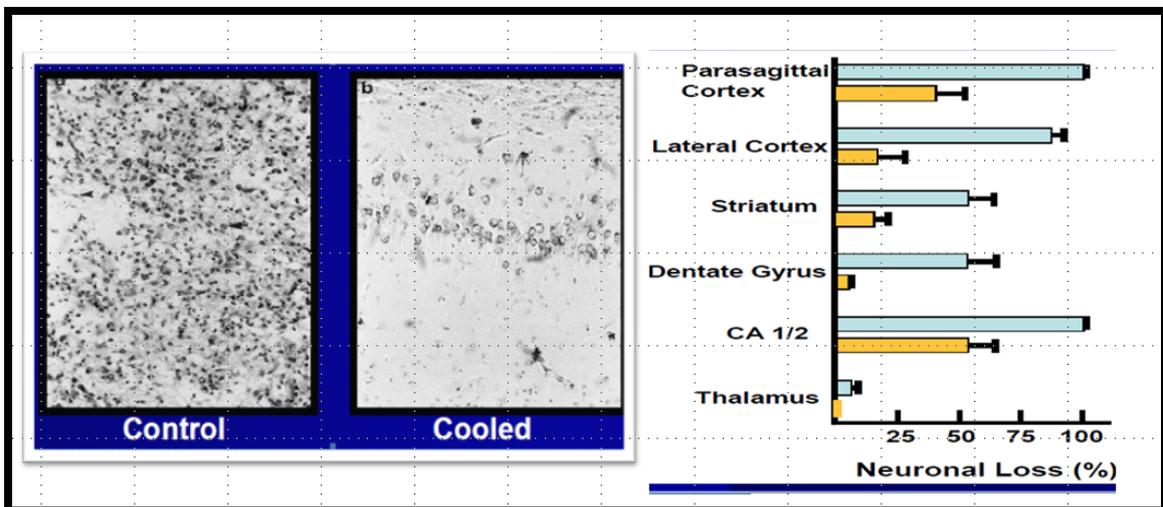
Miller JA 1949: 新生動物體溫越低，容忍缺氧的時間越長。(Science 110: 113, 1949)

1959-1972 年: 288 位嬰兒被施予冷卻治療以輔助標準的急救復甦治療(圖 2)。如果以標準的急救復甦治療達 5 分鐘而無回應則併施以低溫治療，結果死亡率較歷史的控制項有良好的結果。低溫治療在 70 年代因新的證據證明早產兒體溫因熱調節帶來的好處而中止。低溫治療也因此被放棄使用在足月兒，即使所有不利的副作用僅影響早產兒。



(圖 2)傳統的低溫治療方式

隨機成人試驗顯示醫院外心臟驟停施予低溫治療 12 或 24 小時 33°C 後表現神經學及存活之改善。[12] 低溫治療是新生動物實驗中的證實提供神經保護作用。[1]



(圖 3) 低溫治療後神經元之變化：小羊胎兒 30 分鐘的缺氧後施予頭部 72 小時的低溫治療。選擇性頭部冷卻保護整個二次階段的損傷，具非侵入性、安全且顯示提高新生兒周產期窒息後的預後。

腦部低溫機制的神經保護作用

1. 減少腦部新陳代謝—減少利用率和隨之保存的 ATP 減緩細胞去極化並防止腦水腫的發生
2. 減少胞外興奮毒性氨基酸（例如谷氨酸）和一氧化氮合成的累積
3. 抑制炎症發生的訊息如氧自由基
4. 抑制凋亡--減少半胱氨酸蛋白酶-3 類活性與磷酸化 Akt 的減少
5. 減輕二次能源耗損

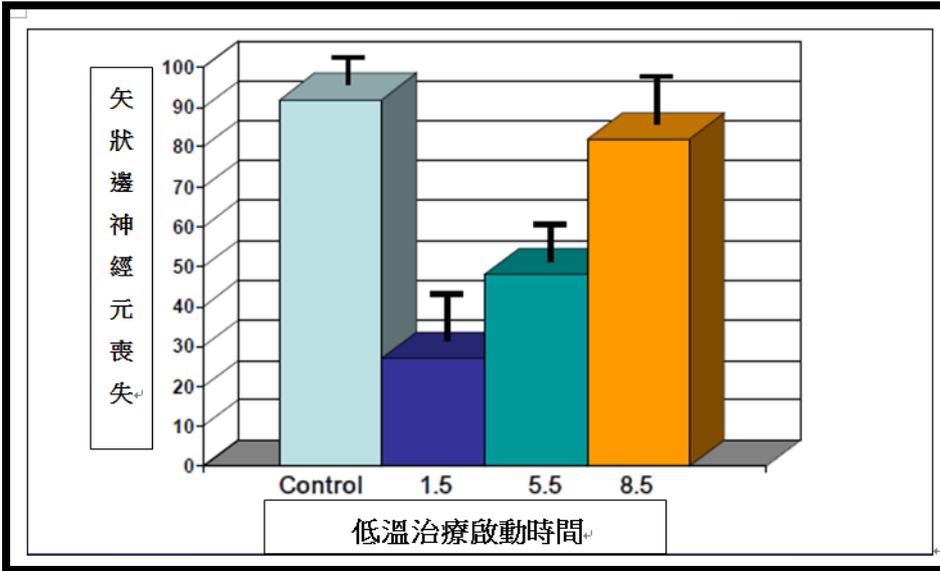
四、低溫冷卻方法

治療的持續時間：短時間與長時間

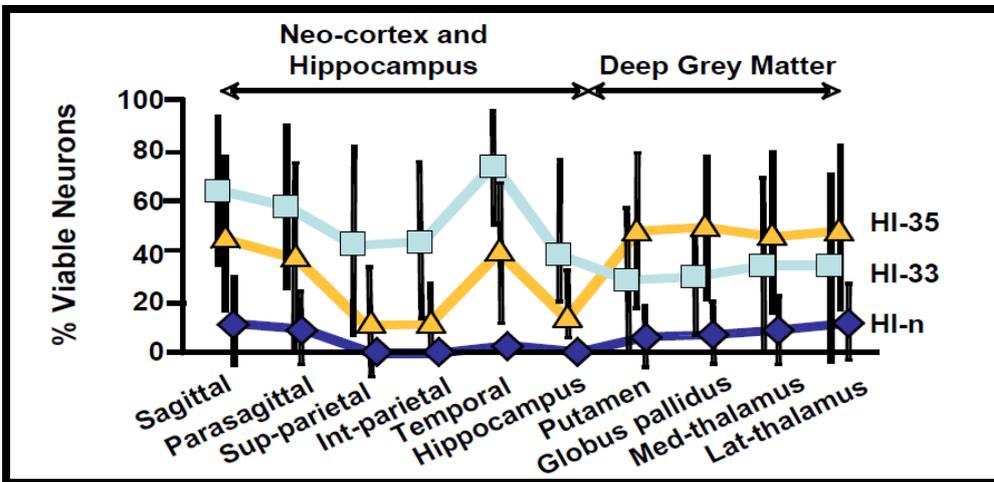
簡短的低溫治療 (0.5-3hr) 可能對輕度的缺氧有效，但不是對更嚴重的缺氧缺血性腦病變有效。延長低溫治療從 24 到 72 小時的持續時間，提高了神經保護作用。

開始治療的時間：

神經元救援之藥理學研究在動物低溫治療實驗顯示，越早的啟動低溫治療越有效[4] (圖 4)。延長低溫治療時間可彌補初期缺氧及拖延啟動治療的缺憾。冷卻的深度是一個重要的變數；可能每個生物所需的臨界深度(32'-34'c)會有所不同。大腦的不同區域之間，最適冷卻溫度也可能有所不同[13] (圖 5)。讓腦部處於低溫的潛在好處和全身性副作用之間有明顯的權衡。這些包括減少心肌收縮力和心輸出量、竇性心動過緩、低血壓、呼吸灌注不匹配、增加血液的粘度、凝血功能紊亂、酸鹼失衡、葡萄糖電解質失衡和感染的風險增加。更深入的體溫過低可能會併發神經發育遲緩。



(圖 4) 越早的啟動低溫治療神經元喪失越少，保護越有效



(圖 5) 大腦的不同區域之間，最適冷卻溫度也可能有所不同

達到低體溫的冷卻方法

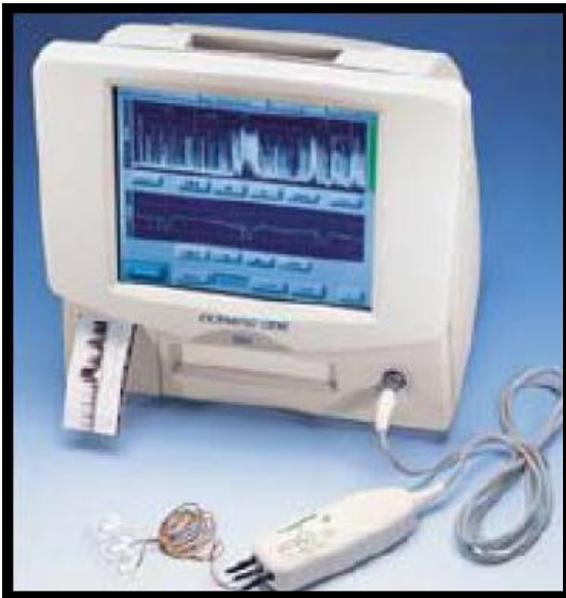
1. 選擇性頭部冷卻法

選擇性頭部冷卻是吸引足夠的神經保護作用，將系統性的不利影響風險降至最低，但它會造成大腦內其他部分副作用。與此相反，全身冷卻更可能導致系統性的不利影響，但較少在大腦內 [14]。低溫治療有望成為在缺氧缺血性損傷，拯救神經保護戰略，但低溫嚴重神經系統後遺症的發生率對新生兒是未知數。一項研究報告以多中心、隨機、對照、領先試驗系統性低溫治療 ($33.5\pm 5^{\circ}\text{C}$)與常溫 ($37\pm 5^{\circ}\text{C}$) 的新生兒在出生或缺氧缺血事件的 6 小時內啟動治療 48 小時。低溫組(52%) 比常溫組 (84%)產生了較少的死亡或嚴重的運動後遺症($P = 0.019$) [15]。



(圖 6) 酷帽—頭部冷卻低溫法(控制直腸溫度達 34 至 35 ' c)

一項多中心參與隨機對照的試驗，以找出是否延遲頭部冷卻可以提高嬰兒新生兒腦部與神經發育的結果。頭部冷卻並無影響最嚴重的動態腦電圖變化的嬰兒 ($n = 46$, 1.8 ; $p\ 0.49-6.4 = 0.51$) , 但有益於較輕動態腦電圖變化的新生兒($n = 172$, 0.42 ; $p\ 0.22-0.80 = 0.009$) [16]。不良影響：沒有增加嚴重低血壓、頭皮水腫常見、頭皮損傷。竇性心動過緩在冷卻過程及回復體溫時則很常見。

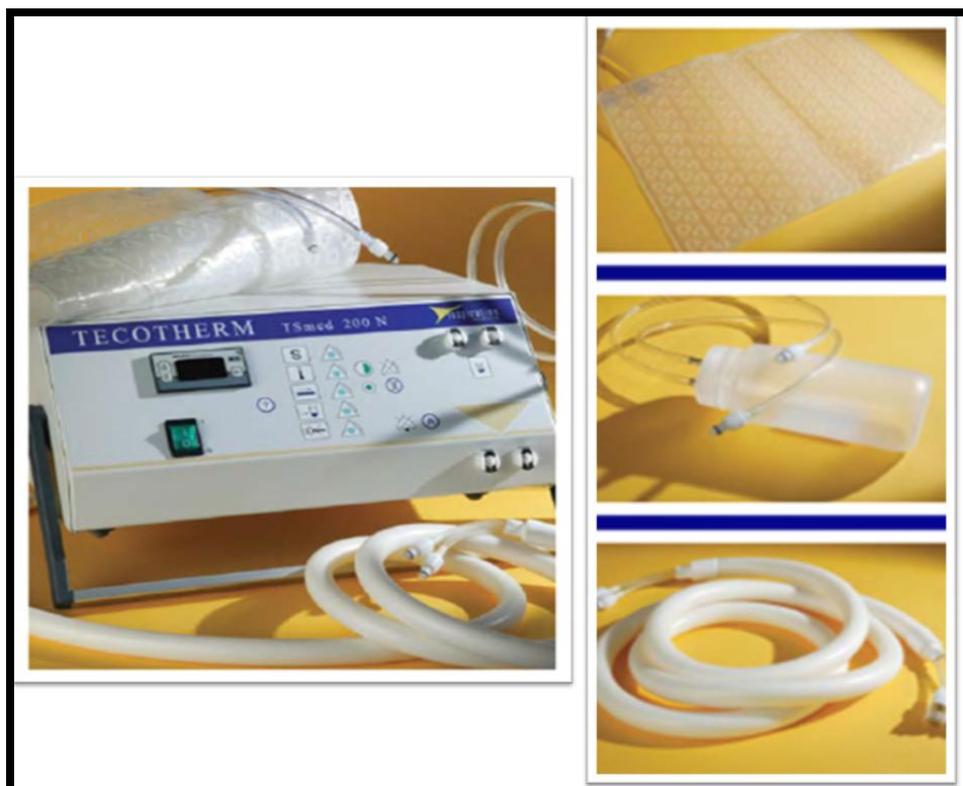


(圖 7)大腦功能監測儀--動態腦電圖 aEEG

2. 全身冷卻低溫法

一項隨機多中心臨床試驗研究以 ≥ 36 周， < 6 個小時年齡的嬰兒於出生時需要即刻急救，併發嚴重酸中毒或周產期併發症，並有中度或嚴重腦部病變($n=208$)。這些病兒被施以全身用先行冷卻至 5°c 的毛毯將食道溫度降至 33.5°c ，研究追蹤至 18 個月，結果是控制組其死亡或中度至嚴重殘疾較低溫組為高($62\%: 42\%$)[17]。另一組研究 325 位周產期窒息的嬰兒已全身性冷卻治療 72 小時結果未顯著減少死亡或嚴重殘疾的合併發生率，但導致倖存者神經功能改進的結局[18]。奧地利的一項研究中 111 名缺氧的足月新生兒被隨機分配至直腸溫度 37°c 的控制組（範

圍： 36.5~ 37.5 'c)，或低溫組用冷卻毯冷卻至直腸溫度為 33.5'c（範圍： 33~ 34 'c）維持 72 小時，跟著緩慢複溫。所有嬰兒都接受嗎啡 (0.1 mg/kg) 每隔 4 小時或等效劑量芬太尼。在 18 至 21 個月的年齡進行評估神經發育情形。全身性低溫試驗的結果在嚴重缺氧組中顯示強勁有效的神經保護作用[19]。

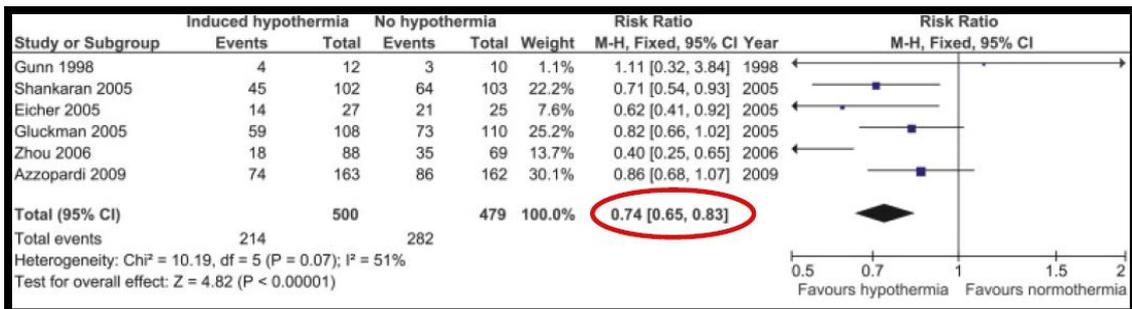


(圖 8) 全身冷卻低溫法之低溫毯及控溫儀

低溫治療是否應成為新生兒周產期缺氧缺血的常規治療嗎？13 組臨床試驗的薈萃分析高度重現低溫治療可減少中度至重度神經發育殘疾及死亡的風險。低溫組中的病人有較高的心律不整和血小板減少[20]。(圖 9)

作者	低溫方式	體溫目標
Gunn et al 1998	Selective head cooling	35.5–35.9 °C (rectal)
Shankaran et al 2002	Systemic	34.5 °C (esophageal)
Zhou et al 2002	Selective head cooling	34.5 °C (nasopharyngeal)
Akisu et al 2003	Selective head cooling	33–33.5 °C (left ear)
Shankaran et al 2005	Systemic	33.5 °C (esophageal)
Gluckman et al 2005	Selective head cooling	34–35 °C (rectal)
Eicher et al 2005	Systemic	33 ± 0.5 °C (rectal)
Bhat et al 2006	Selective head cooling	34–35 °C (rectal)
Lin et al 2006	Selective head cooling	34-35 °C (rectal)
Zhou et al 2006	Selective head cooling	34 °C (nasopharyngeal)
Jacobs et al 2008	Systemic	33–34 °C (rectal)
Robertson et al 2008	Systemic	33–34 °C (rectal)
Azzopardi et al 2009	Systemic	33–34 °C (rectal)

(圖 9) 十年中之臨床試驗的薈萃分析



(圖 10) 回顧低溫治療的研究高度重現減少中度至重度神經發育殘疾及死亡風險

五、波士頓兒童醫院低溫治療之處理模式(全身性冷卻低溫法)

1. 納入條件

- A. 妊娠年齡大於 36 wks 和出生體重大於 2000gm
- B. 至少有以下胎兒窘迫之證據: 急性周產期事件(如胎盤早期剝離、臍帶脫垂、嚴重胎兒心率異常)、胎兒生理指標於出生後 6 小時內 $< 6/10$ 或 $4/8$ 、臍帶酸血症 $\text{pH} < 7.0$ 或 $\text{Base deficit} > 16 \text{ mEq/L}$
- C. 至少有下列其中一項之呼吸窘迫證據：
 - Apgar score < 5 at 10 minutes
 - 出生後血氧 pH at 1 hr < 7.0 or $\text{base deficit} > 16 \text{ mEq/L}$
 - 出生後需要提供氧氣至少 10 分鐘
- D. 經由神經科體檢後判斷有新生兒腦病變的證據
- E. 腦功能監視器至少有一項異常狀況達 20 分鐘：
 - 嚴重異常: $\text{upper margin} < 10\mu\text{V}$
 - 中度異常: $\text{upper margin} > 10\mu\text{V}$ and $\text{lower margin} < 5\mu\text{V}$
 - 腦波判斷之抽搐

2. 排除條件

經新生兒科醫師判斷排除。如果排除是在治療的過程中確定，病人應依法進行回溫程序。

- A. 正常初始腦功能，低幅度大於 $5\mu\text{V}$ ，沒有抽搐發作
- B. 無法在 6 個小時內啟動冷卻
- C. 致命性染色體異常 (Trisomy 13 或 18)
- D. 嚴重先天性異常：如複雜紫紺型先天性心臟病、中樞神經系統異常
- E. 有症狀的系統性先天性病毒性感染：如肝脾腫大、小頭畸形

F. 有症狀的系統性細菌感染：如腦膜腦炎、全身性血管內凝血異常

G. 異常出血：血小板小於五萬、臨床自發性出血

H. 主要顱內出血

3. 步驟

- a. 冷卻啟動需於出生 6 個小時內進行，因此早期識別納入條件至關重要。
- b. 冷卻目標是維持食道溫度 33.5°C (33-34°C) 或可接受的範圍： 32.5-34.5°C。
- c. 需建立動脈及中央靜脈注射管路。一旦嬰兒開始冷卻，週邊管路之獲得可能很困難。如果醫療團隊仍是無法獲得臍靜脈或中心靜脈導管作為中央注射管路，應適時要求手術置入管路。

4. 裝備

- a. Blanketrol III 冷卻裝置連接軟管
- b. 大腦功能監測儀--動態腦電圖 aEEG
- c. 皮下水凝膠電極片
- d. 低溫毯(Gelli-Roll blanket or Duotherm hypothermia blanket)
- e. 食道溫度探測針
- f. 連接電纜溫度探測器
- g. 蒸餾水

5. 執行

啟動作業

1. 收到病人轉入訊息，新生兒重症加護病房之研究員審查納入標準和辨識潛在的病人。
2. 新生兒的研究員會通知護理長和新生兒科專科醫師的交通工具。

3. 專送時避免給予熱療，即時除去熱源如輻射保暖或保溫箱。
4. 轉送護士或轉診醫院主治醫師將低溫治療的資料表上交給家屬（資料表可傳真至轉診醫院）。
5. 冷卻啟動需於出生 6 個小時內進行。轉送團隊是已通過此治療訓練的專責人員。
6. 新生兒科研究員同時告知小兒神經值班醫師告知病人的轉入，該人員負責大腦功能監測。
7. 設備包括冷卻裝置和大腦功能監測儀帶到床邊，並由護理人員執行如下所述之冷卻過程。
8. 新生兒主治醫師連絡人家屬，解釋有關低溫治療及並獲得治療之前的同意。
9. 低溫治療有關的問題，請聯繫 Dr Hansen, Dr O'Reilly, Dr Soul, Denise Casey RN, NICU CNS, or Michelle LaBrecque RN, NICU CNS.
10. 入住新生兒加護病房後，嬰兒放在開放式保溫箱上關閉加熱器，置上皮膚溫度探測器。如果強有力的臨床證實缺氧性腦病變，立即將嬰兒放置在冷卻毯上並啟動低溫治療的醫囑。
11. 啟動低溫治療前需完整的歷演一遍。
12. 神經科醫師檢查證實這嬰兒是有新生兒腦病變的證據。
13. 神經科醫師裝上大腦功能監測儀進行 aEEG 之測試
14. 神經科醫師經至少 20 分鐘大腦功能監測後證實大腦功能有異常。
15. 新生兒主治醫師確定病人具低溫治療適應症。
16. 低溫治療開始後需以顱內超音波評估出血可能性。如果嬰兒已安排早期 MRI 檢查，則沒有必要再進行顱內超音波檢查，除非有立即性的顱內出血。
17. 如果嬰兒在治療的過程中經由神經科醫師和新生兒科醫師判斷被排除不是低溫治療的候選人，病人應依法進行回溫程序中止低溫治療。

6. 冷卻步驟

1. 啟動冷卻需兩位具臨床執照的醫師；一個臨床醫師完成冷卻過程的步驟，第二個臨床醫師確認冷卻過程的每個步驟。
 2. 按照低溫冷卻治療步驟清單之說明啟動冷卻治療。
 3. 目標溫度 33.5°C，可接受的範圍溫度從 32.5 至 34.5°C。
 4. 每隔 15 分鐘不斷監測皮膚和食道內的溫度，至一小時後目標溫度達 33.5°C，然後改為每小時監測。
 5. 護士長至少每班兩次與病人的主護士進行步驟執行檢查。
 6. 如果溫度低於 31°C 則通知醫師及專科護理師。
 7. 每 4 小時檢查皮膚破裂的領域，嬰兒每 2 小時重新擺位，低溫毯應保持乾燥。
 8. 嬰兒的溫度與動脈血液氣體報告放在同張紀錄。低溫治療可能會影響酸鹼值和血中二氧化碳的測量，同時檢示糾正值。
 9. 謹慎使用脈搏血氧儀，可能受低溫療法影響判讀。
 10. 嬰兒是連續在低溫毯子上停留 72 小時，然後按照回溫過程逐漸回溫。
- 一旦冷卻，如果病人發現符合一個排除標準或經歷重大的不良事件，回溫過程如下所述。

7. 安全監測

低溫治療的 72 小時內及回溫期間的嬰兒皆須進行安全監測：

溫度	每隔 15 分鐘不斷監測皮膚和食道內的溫度，至一小時後目標溫度達 33.5°C，然後改為每小時監測。
呼吸狀況	在治療的基線、4、8、12、24、48、72 小時及臨床需要時監測動脈血氣體和血清乳酸。嬰兒的食道溫度應一同記錄在動脈血氣體單上。

心臟功能	將監測和記錄每個重要的生命徵象。
輸液，電解質平衡，腎腸胃	<ul style="list-style-type: none"> ● 在治療的基線、24、48、72 小時及臨床需要時監測血糖、血清電解質與鈣、肝腎功能。 ● 由於鎂的神經保護作用，維持血清目標高水準正常值達 1.9~ 2.2。 ● 為了避免在這些高危險組群中產生腦水腫，血清鈉的維持目標是 140-148。由於這些病人有多因素的病因導致尿量減少，預計需要相對的限制液體將有助於避免血清 Na 低於 140。 ● 每日衡量凝血功能 PT/PTT、纖維蛋白原、血小板計數。若凝血功能紊亂應積極處理，保留血小板計數大於 10 萬以彌補血小板功能的不全。 ● 提供血液學諮詢以備提供援助。
感染	血液常規及細菌培養抽血之後，將投予抗生素。如果臨床和實驗室的結果沒有菌血症，不是在 48 小時內停止抗生素，而是繼續使用 72 小時以提供預防性感染。如果考量腎功能的因素則考慮將 Gentamicin 改為 Cefotaxime.
神經學	<ul style="list-style-type: none"> ● 入院時神經病學諮詢會在現場。 ● 自入院後至冷卻期 72 小時和回溫期 12 個小時將完整監測腦電圖 aEEG。 ● MRI 用於臨床的目的是排除大顱內出血（這將是低溫治療的禁忌症）、或已嚴重腦損傷（這種情況下需考慮重訂照護方向）、或排除其他顱內病兆。 ● 如果嬰兒有轉院的禁忌如使用 HFOV、氣胸、嚴重低血壓（需大於 10mcg/公斤/分鐘的多巴胺）或大出血，磁共振影像掃描可能會延遲執行。 ● 後續的腦磁共振影像掃描會在第四天檢查以確定任何腦損傷的存在及嚴重程度。（若結果是不確定，第三回 MRI

	<p>在 7-10 天檢查)。如果嬰兒太不穩定無法送去作 MRI ，應排除顱內出血或懷疑溶血性尿毒綜合症。</p> <ul style="list-style-type: none">● 全部 20 導程腦電圖將由神經內科提供諮詢服務，以適當的時間個別安排。● 神經科將在入院時、冷卻期間 72 小時每天一次，及出院時進行神經學檢查。● 冷卻過程中的目標鎮靜水準應為國家行為規模 (SBS) -1~-2。除了優化舒適，鎮靜不足可能會導致代謝增加，因為嬰兒嘗試提高溫度，從而減少低溫療法的療效。
--	--

8. 回溫步驟

1. 低溫冷卻 72 小時後開始回溫的過程。
2. 低溫治療後按照回溫準則恢復體溫。
3. 嬰兒返回標準護理。
4. 儘可能在回溫過程中繼續測量食道的溫度。
5. 將冷卻儀調至監測功能。
6. 每個小時監測並記錄食道和皮膚溫度
7. 避免回溫速度過快。

9. 評估

評估步驟過程中的效果和病人的預後。

10. 完整紀錄

依病人護理手冊要求完整記錄文檔。

11. 參考工具

*Olympic CFM 6000 Clinical Guide

*Blanketrol III Operation/Technical Manual



(圖 11)全身低溫冷卻儀及酷帽冷卻儀

12. 波士頓兒童醫院低溫治療團隊聯繫資訊

姓名	職稱	單位	聯繫
Anne Hansen MD, MPH	新生兒科加護中 心主任	NICU	5-6027 #0106
Janet Soul MD	神經科醫師	Neurology	5-8994 #0694
Deirdre O'Reilly MD	新生兒科醫師	NICU	5-0548 #2778
Michelle LaBrecque RN MSN	專科護理師	NICU	5-0721 #4744
Denise Casey RN MS	專科護理師	NICU	5-0720 #4823

六、問題討論

1. 最遲何時啟動低溫治療還算有效?

治療實驗研究小心的在已知的發生時間使用標準化評量缺氧缺血性腦病變，然而，預知性的新生兒缺氧事件只約佔 25%。在其他情況下，生產過程中的幾個小時任何的情況都可能發生，這樣的機會有可能有效治療缺氧缺血性腦病變，只是會稍為低於建議實驗的個案。現有臨床試驗不能確定臨床機會的時間，因為太少嬰兒能夠在出生後開始早期治療。(在選擇頭部冷卻低溫中只有 12%是 4 個小時內開始)。因為輕度冷卻抑制動態腦電圖活動並不明顯，更快地開始治療（特別是在外院出生的嬰兒）啟動冷卻後，再執行動態腦電圖評估，然後根據 aEEG 的結果決定繼續或撤回療法。由於低溫是相對安全的，也可以說此樣的解釋是合理的直到獲得最新的詳細資訊。

2.何種低溫的程度是 缺氧缺血性腦病變嬰幼兒的安全範圍?

低溫一般是安全的。在轉送病人的過程中不受控制的低溫、冷卻方式、保暖方式很可能會使情況雪上加霜。快速回溫也可能伴隨心血管不穩定和對腦部不利影響如抽搐。培訓課程必須包括適當院外急救處理及轉院輸送管理。頭部冷卻限制了整個身體體溫下降的程度，因此潛伏較大的全身性副作用；全身性冷卻較容易實施，特別在遠距轉院輸送的病人，允許較早啟動低溫治療。對院外的病人理想的方式是從該地就開始全身性冷卻方式，接著進行頭部冷卻低溫治療。

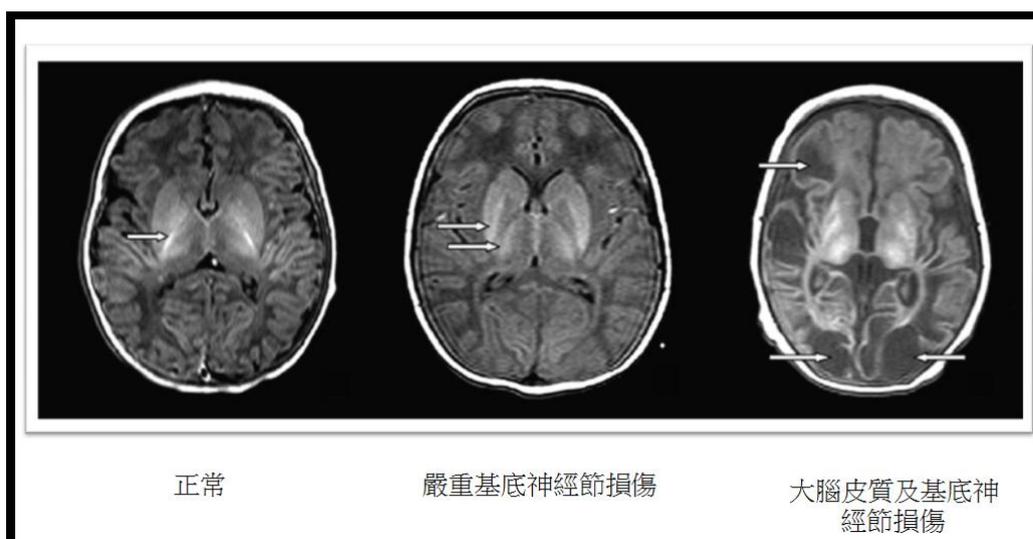
3. 什麼是最合適的目標溫度?

中度低溫使腦部溫度達 32 至 34'c，持續 24 至 72 小時在新生和成年動物實驗中結果最好。實驗資料也顯示冷卻 5'c 的效果較減少 3'c 優越 (32 'c vs 34' c 在人體實驗中)。低溫目標是將食道溫度達到 33.5'c 的臨床試驗是相對比較安全，但有

研究報告使用更低溫度有些臨床的副作用。目前理想溫度範圍的上限是希望提供更大的神經保護作用為目標。

4. 頭部冷卻比整個身體冷卻更好嗎？

若要提供生病、不穩定的新生兒足夠的保護作用，並將全身不良反應的風險降至最低，最理想的是只有將大腦冷卻。酷帽可以實現選擇性腦部冷卻一些更深層次的結構，如腦幹。近年來在小豬的研究顯示神經保護作用效果：大腦皮質需要冷卻的程度可能比在基底神經節的更大。酷帽可提供更有效的平衡冷卻這些結構，比整個身體冷卻提供相對較好的保護作用，從而更好地保存認知功能[14]。



(圖 12) 14 位足月嬰兒以酷帽治療，20 嬰兒以全身性冷卻低溫治療，另 52 位同等嚴重缺氧缺血性腦病變嬰兒以正常體溫治療。研究中比較其核磁共振影像。兩種冷卻模式皆有基底神經節和丘腦損害，酷帽治療組較少發生嚴重的皮質病變。

5. 是否應使用動態腦電圖辨識符合治療條件的嬰兒嗎？

以動態腦電圖當作選擇病人的標準是否提高了明顯有腦病變損傷者的特異性尚未知。以此篩選條件的選擇或許會錯過那些可受惠於低溫治療的嬰兒。最近研究報

導周產期缺氧後之動態腦電圖獲得的靈敏度只有 54.8%，陰性預測值僅為 44%。此外，多達 12%的動態腦電圖會受到運動或電氣干擾。因此，應謹慎使用動態腦電圖作為篩選病人是否適合介入性治療以提供神經保護作用的工具。

6.低溫治療會影響長期神經發育嗎？

就學年齡和以後的長期影響還無法追蹤。冷卻頭部以冷卻皮質保存認知功能是否比冷卻整個身體以冷卻腦幹減少神經運動功能障礙有更好的的的結果或關聯更一致仍然未知。所以強調接受過低溫治療的嬰兒需提交其資料到國家和國際註冊處作有系統的長期追蹤有其必要。

7. 未來的研究方向

- 其他協同低溫治療對周產期缺氧的神經保護作用
- 氫 NMDA 拮抗劑與離子通道防堵
- Allopurinol, 2-Iminobiotin, Indomethacin 等藥物之抗氧化作用
- Erythropoietin, N-Acetylcysteine, Melatonin 抗發炎作用
- 抗癲癇藥物 Livetiracetum/Topiramate
- 抗細胞凋亡之抑制劑 (Nuclear factor kappa B, C-jun N-terminal kinase inhibitors)
- 在未來階段，嗜神經刺激 如 EPO、生長激素和幹細胞移植等促進神經細胞的再生療法需再擴大研究。

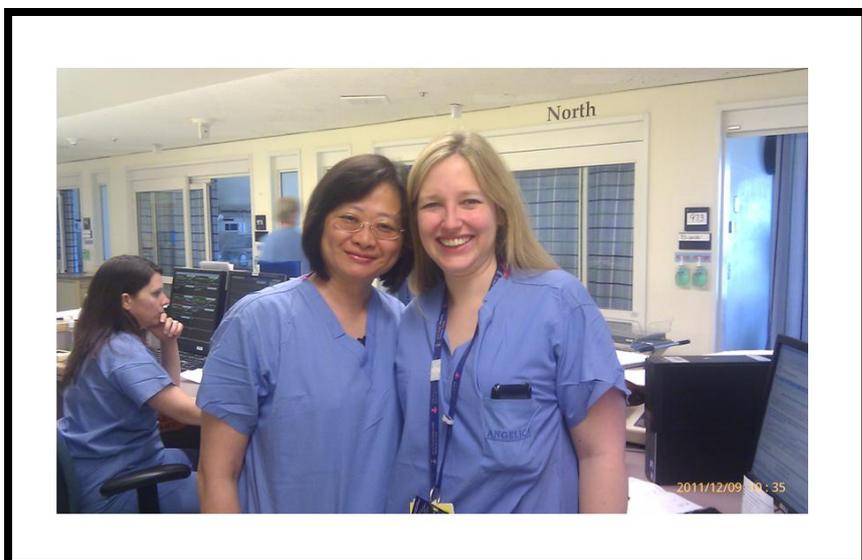
四、心得與建議

波士頓兒童醫院新生兒加護中心共有 28 床。病人皆由外院轉送進入中心，是全麻省照顧最嚴重疾病的兒童醫院。轉入的新生兒大部分為需要開刀的先天性異常疾病，如心臟發育異常、嚴重食道閉鎖、嚴重缺氧併發症後續治療等，需要大量專家團隊密切合作及專注照顧的特殊病房。在觀察期間該中心以低溫治療了三個符合條件的新生兒，皆有正面的結果。治療之前，所有三個嬰兒發現有異常的神經系統檢查和動態腦電圖的讀數，顯示他們的大腦受到窒息的影響。完成治療後，兩個嬰兒腦部核磁共振影像顯示正常，第三個顯示只有一小塊區域可能無關緊要的腦損傷。Janet Soul 博士將追蹤接受治療嬰兒的神經學表現，將跟蹤其認知和運動的發展至少兩年。未來希望，最初的動態腦電圖和冷卻啟動可以開始在社區醫院或轉至波士頓兒童醫院之前就開始。另一個近三個月大的受虐嬰兒被吸毒的家長施暴昏迷由新罕布夏轉入加護中心，Janet Soul 博士最後想試試看以低溫保護腦部，可惜最後小病人心肺功能衰弱而無法開始。

至目前為止還不知道經低溫治療以後的長期影響，是否以酷帽頭部低溫治療中冷卻大腦皮質比全身低溫治療冷卻腦幹對認知及神經運動功能障礙具有更好的效果仍然未知。畢竟缺氧缺血性腦病變的嬰兒個案數不多，需長時間的觀察及記錄，跨中心及跨國際的研究是未來波士頓兒童醫院的努力方向。

伯特以色列醫院新生兒加護中心多以多胞胎及極度早產兒為主要病人群。由於麻省鼓勵生產，做試管嬰兒費用由州政府補助，因此受惠許多不孕家庭，甚至有跨州來做試管嬰兒的父母。若遇早產兒有急重症或嚴重併發症需要開刀治療皆會轉到波士頓兒童醫院。兩家醫院皆為哈佛醫學院的附設醫院，緊鄰哈佛醫學院校區，每天中午兩家輪流舉辦研究報告，討論分享最新研究心得，特別是胎兒醫學研究，

令人耳目一新。



(圖 13) 伯特以色列醫院新生兒加護中心 Mary Garcia Gregory 醫師合影

由於兩家皆為哈佛醫學院的附設醫院，因此制度相同，兩家醫院的新生兒科醫師相互值班，且要輪社區醫院的班，第二天繼續上班、帶學生、報告、查房；辛苦程度與台灣醫院的兒科醫師不相上下，只不過值班費相當高，每小時 90 元美金。哈佛醫學院一路要求學生或老師皆要社區服務，下鄉是很自然的事。工作氛圍融洽，在每天七點鐘準時與小兒外科及其他專科團隊大查房的忙碌中開始一天的緊湊學習。八點到放射線科看片子討論病情及檢查結果，八點半開始跨領域多團隊一一病例討論及病人處置，必要時家屬加入討論，包括倫理議題亦仔細討論，相當耗時，各組醫事人員將過程詳實記錄在電子病歷上。病人穩定後就即刻轉回社區醫院繼續照顧，將資源用在最迫切需要的病人身上。反觀台灣則是像享用自助餐式的可以選擇醫院、醫師，健保被揮霍的淋漓盡致，孰福孰禍。至中午在教學研究大樓皆有研討會備有午餐。

哈佛醫學院附設醫院的醫師每年三個月在臨床照顧病人，九個月做研究；研究期

間繼續每個月四班的值班，目的是與社區醫院連結，相當注重溝通能力。進入新生兒加護中心除英語能力之外，專業能力也需具備。這裡已沒有基礎教學，皆處理棘手的病患且須次專科的聯合照顧，所以在加護中心見不到住院醫師或實習醫師。每個月僅有一位博士後研究醫師及一位國際觀察員在加護中心學習，採取主動學習，盡量有問題就問。在醫院的時間很長，早上五點多起床準備，七點前到院準時開晨會，一直到下午開完研討會已近三點，太陽快下山有如黃昏，四點近全黑，晝短夜長。幸好哈佛校園附近生活圈方便安全，兒童醫院的觀察員和哈佛醫學院的學生一樣可以使用著名的醫學圖書館，其頂樓就是醫界頂尖新英格蘭醫學雜誌的編譯出版社，不禁羨慕哈佛人真幸福。



(圖 14) 哥倫比亞醫學中心兒童醫院新生兒加護中心翁仁田教授合影

在紐約哥倫比亞醫學中心兒童醫院新生兒加護中心使用的是酷帽頭部冷卻法。觀察學習的期間剛好有一個病人正在開始的第二天，完整的看到使用的過程，一年約有六個個案。在缺氧缺血性腦病變的足月兒使用低溫治療確定可以在 18-24 個月的年齡時降低神經傷殘與死亡率。這兩種低溫冷卻方式（全身性低溫和選擇性頭部冷卻低溫）是有效降低不良的預後。然而，長期持續性的評估以確認長期有效性和低溫的安全仍是有其必要。低溫儀器五萬多美金，更需要多團隊結合專業

力量及配套措施，搭配嚴謹的準則才能施予符合條件的缺氧性腦病變的病兒。遭受嚴重缺氧的新生兒是否需花費龐大的資源救治已不是問題，展現全然的尊重生命，可作為國內兒科醫師面臨同樣問題時的參考。使用酷帽冷卻頭部保存認知功能，或冷卻全身藉以保護腦幹減少神經運動功能障礙的成效，需更大規模的臨床觀察或更一致的結果才能有更信服的確據。

特別致謝 Anne Hansen 教授在很短的時間內回覆且接受我的申請，未收訓練費用且不吝指導；翁仁田教授臨時在紐約安頓住所和學習；Mary Gregory 醫師及時安排後續的學習；還有蘇格蘭來的 Tanzeema Hossain 醫師友善的協助，讓一切學習順利接軌。特別感謝哈佛醫學院腎臟科蕭俐俐教授仔細說明哈佛醫學院制度，邀我參與社區服務，並熱情款待感恩節，他鄉做故鄉，倍感溫暖。能有此機會負笈出國短修，重拾學生時光，由衷感謝國家給予經費、機會；長官成全、同事的分擔及鼓勵、家人的支持，深深感恩！



(圖 15)波士頓兒童醫院新生兒加護中心主任 Anne Hansen 教授合影

五、參考資料

1. Gunn, A.J., et al., *Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs*. J Clin Invest, 1997. **99**(2): p. 248-56.
2. Azzopardi, D., et al., *Pilot Study of Treatment With Whole Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy*. Pediatrics, 2000. **106**(4): p. 684-694.
3. *Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 549-56.
4. Gunn, A.J., et al., *Therapeutic hypothermia: from lab to NICU*. J Perinat Med, 2005. **33**(4): p. 340-6.
5. Perlman, J.M., *Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury*. Clin Ther, 2006. **28**(9): p. 1353-65.
6. Akisu, M., et al., *Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia*. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 2003. **69**(1): p. 45-50.
7. Gancia, P. and G. Pomerio, *Brain cooling therapy*. Minerva Pediatr, 2010. **62**(3 Suppl 1): p. 173-5.
8. Jacobs, S., et al., *Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD003311.
9. Thoresen, M. and A. Whitelaw, *Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant*. Curr Opin Neurol, 2005. **18**(2): p. 111-6.
10. Lawn, J.E., S. Cousens, and J. Zupan, *4 million neonatal deaths: when? Where? Why?* Lancet, 2005. **365**(9462): p. 891-900.
11. Lorek, A., et al., *Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy*. Pediatric research, 1994. **36**(6): p. 699-706.
12. Bernard, S.A., et al., *Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(8): p. 557-563.
13. Iwata, O., et al., *Depth of delayed cooling alters neuroprotection pattern after hypoxia-ischemia*. Annals of Neurology, 2005. **58**(1): p. 75-87.
14. Rutherford, M.A., et al., *Mild Hypothermia and the Distribution of Cerebral Lesions in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy*. Pediatrics, 2005. **116**(4): p. 1001-1006.
15. Eicher, D.J., et al., *Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes*. Pediatr Neurol, 2005. **32**(1): p. 11-7.

16. Gluckman, P.D., et al., *Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial*. Lancet, 2005. **365**(9460): p. 663-70.
17. Shankaran, S., et al., *Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(15): p. 1574-1584.
18. Azzopardi, D.V., et al., *Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy*. N Engl J Med, 2009. **361**(14): p. 1349-58.
19. Simbruner, G., et al., *Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT*. Pediatrics, 2010. **126**(4): p. e771-8.
20. Shah, P.S., *Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials*. Seminars in fetal & neonatal medicine, 2010. **15**(5): p. 238-246.