

- シンポ, 18:45-49, 2000.
- 187) 桑原 勲、西久保敏也、稲垣二郎、坂上哲也、木里頼子、上辻秀和、石川直子、村上智彦、土井俊明、平岡克忠、高橋幸博. 周産期医療センター開設後3年間のNICU入院患者の検討. 県奈病医誌, 4: 34-36, 2000.
- 188) 木里頼子、内田優美子、坂上哲也、桑原 勲、西久保敏也、上辻秀和、赤羽 誉、佐藤雄三、和久田幸之助、高橋幸博. 難治性声帯浮腫にステロイド大量療法が有効だった1新生児例. 県奈病医誌, 4:76-79, 2000.
- 189) 西久保敏也、坂上哲也、木里頼子、桑原 勲、上辻秀和. 新生児集中治療室に入院した多胎児の検討. 県奈病医誌, 3:29-31, 1999.
- 190) 上谷良行、人工栄養の歴史、周産期医学、31(3)、347-356、2001
- 191) 上谷良行、芳本誠司、中村肇、低出生体重児の予後、武谷雄二編、新女性医学大系11 リプロダクティブヘルス、中山書店、東京 2001、325-337、
- 192) 常石秀市、上谷良行、中村肇、母児の予後・管理 新生児の長期予後、武谷雄二編、新女性医学大系24 妊娠中毒症、中山書店、東京 2001 307-317
- 193) 上谷良行、超低出生体重児の代謝特性と栄養管理、周産期医学、31(10)、1343-1347、2001
- 194) 上谷良行、極低出生体重児の栄養と発育・発達、Neonatal Care、14(10)、869-874、2001
- 195) Shinji Fujimoto, Hajime Togari, Tatsuo Banno, Sachio Takashima,
- 196) 上谷良行、人工栄養の歴史、周産期医学、31(3)、347-356、2001
- 197) 上谷良行、芳本誠司、中村肇、低出生体重児の予後、武谷雄二編、新女性医学大系11 リプロダクティブヘルス、中山書店、東京 2001、325-337、
- 198) 常石秀市、上谷良行、中村肇、母児の予後・管理 新生児の長期予後、武谷雄二編、新女性医学大系24 妊娠中毒症、中山書店、東京 2001 307-317
- 199) 上谷良行、超低出生体重児の代謝特性と栄養管理、周産期医学、31(10)、1343-1347、2001
- 200) 上谷良行、極低出生体重児の栄養と発育・発達、Neonatal Care、14(10)、869-874、2001
- 201) 渡辺綾佳、吉田丈俊、野村恵子、金兼弘和、田中直子、木村 宏、森島恒雄、宮脇利男. DNAコピー数を経時的に観察し得た先天性サイトメガロウイルス感染症の1例. 日本小児科学会雑誌105巻715-18,2001.
- 202) 前嶋七海、森島恒雄. 新生児とウイルス感染症. 化学療法の領域17巻6号1100-1107,2001.
- 203) Hoshino Y, Kimura H, Tanaka N, Tsuge I, Kudo K, Horibe K, Kato K, Matsuyama T, Kikuta A, Kojima S, Morishima T. Prospective monitoring of the Epstein-Barr virus DNA by a real-time quantitative polymerase chain reaction after allogenic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2001 Oct;115(1):105-11.
- 204) Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, Hayashi N, Tanaka N, Xu JL, Kuzushima K, Morishima T. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. Hum Pathol. 2001 Jul;32(7):757-62.
- 205) 金兼弘和、田中直子、木村 宏、森島恒雄、宮脇利男. DNAコピー数を経時的に観察し得た先天性サイトメガロウイルス感染症の1例. 日本小児科学会雑誌105

- 輪秀樹、高橋幸博、コクサッキーウイルスB3により播種性血管内凝固を発症したと考えられた低出生体重児の1例。県奈病医誌, 5: 87-91, 2001.
- 184)坂本義晴、山崎峰夫、森川肇、吉岡章、高橋幸博、川口千晴、平岡克忠、西久保敏也。奈良県における周産期システムの稼働状況。産婦の進歩, 52: 783-791, 2000.
- 185)Hideki Minowa, Yukihiro Takahashi, Chiharu Kawaguchi, Toshiyuki Sadou, Noboru Konishi, Toshiya Nishikubo, and Akira Yoshioka. Expression of intra-pulmonary surfactant apoprotein-A in autopsied lungs: Comparative study of cases with or without pulmonary hypoplasia. *Pediatr. Res.*, 48:674-678, 2000.
- 186)西久保敏也、坂上哲也、木里頼子、桑原勲、上辻秀和、高橋幸博。無症候性の先天性サイトメガロウイルス感染症を合併した超低出生体重児の1例。周産期学シンポ, 18: 45-49, 2000.
- 187)桑原勲、西久保敏也、稲垣二郎、坂上哲也、木里頼子、上辻秀和、石川直子、村上智彦、土井俊明、平岡克忠、高橋幸博。周産期医療センター開設後3年間のNICU入院患者の検討。県奈病医誌, 4: 34-36, 2000.
- 188)木里頼子、内田優美子、坂上哲也、桑原勲、西久保敏也、上辻秀和、赤羽誉、佐藤雄三、和久田幸之助、高橋幸博。難治性声帯浮腫にステロイド大量療法が有効だった1新生児例。県奈病医誌, 4: 76-79, 2000.
- 189)西久保敏也、坂上哲也、木里頼子、桑原勲、上辻秀和。新生児集中治療室に入院した多胎児の検討。県奈病医誌, 3: 29-31, 1999.
- 190)上谷良行、人工栄養の歴史、周産期医学, 31 (3)、347-356、2001
- 191)上谷良行、芳本誠司、中村肇、低出生体重児の予後、武谷雄二編、新女性医学大系11 リプロダクティブヘルス、中山書店、東京 2001、325-337、
- 192)常石秀市、上谷良行、中村肇、母児の予後・管理 新生児の長期予後、武谷雄二編、新女性医学大系24 妊娠中毒症、中山書店、東京 2001 307-317
- 193)上谷良行、超低出生体重児の代謝特性と栄養管理、周産期医学, 31 (10)、1343-1347、2001
- 194)上谷良行、極低出生体重児の栄養と発育・発達、Neonatal Care, 14 (10)、869-874、2001
- 195)Shinji Fujimoto, Hajime Togari, Tatsuo Bannno, Sachio Takashima,
- 196)上谷良行、人工栄養の歴史、周産期医学, 31 (3)、347-356、2001
- 197)上谷良行、芳本誠司、中村肇、低出生体重児の予後、武谷雄二編、新女性医学大系11 リプロダクティブヘルス、中山書店、東京 2001、325-337、
- 198)常石秀市、上谷良行、中村肇、母児の予後・管理 新生児の長期予後、武谷雄二編、新女性医学大系24 妊娠中毒症、中山書店、東京 2001 307-317
- 199)上谷良行、超低出生体重児の代謝特性と栄養管理、周産期医学, 31 (10)、1343-1347、2001
- 200)上谷良行、極低出生体重児の栄養と発育・発達、Neonatal Care, 14 (10)、869-874、2001
- 201)渡辺綾佳、吉田丈俊、野村恵子、

- 金兼弘和、田中直子、木村 宏、森島恒雄、宮脇利男. DNAコピー数を経時的に観察し得た先天性サイトメガロウイルス感染症の1例. 日本小児科学会雑誌105巻715-18,2001.
- 202)前嶋七海、森島恒雄. 新生児とウイルス感染症. 化学療法の領域17巻6号1100-1107,2001.
- 203)Hoshino Y, Kimura H, Tanaka N, Tsuge I, Kudo K, Horibe K, Kato K, Matsuyama T, Kikuta A, Kojima S, Morishima T. Prospective monitoring of the Epstein-Barr virus DNA by a real-time quantitative polymerase chain reaction after allogenic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2001 Oct;115(1):105-11.
- 204)Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, Hayashi N, Tanaka N, Xu JL, Kuzushima K, Morishima T. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol*. 2001 Jul;32(7):757-62.
- 205)金兼弘和、田中直子、木村 宏、森島恒雄、宮脇利男. DNAコピー数を経時的に観察し得た先天性サイトメガロウイルス感染症の1例. 日本小児科学会雑誌105巻715-18,2001.
- 206)前嶋七海、森島恒雄. 新生児とウイルス感染症. 化学療法の領域17巻6号1100-1107,2001.
- 207)Hoshino Y, Kimura H, Tanaka N, Tsuge I, Kudo K, Horibe K, Kato K, Matsuyama T, Kikuta A, Kojima S, Morishima T. Prospective monitoring of the Epstein-Barr virus DNA by a real-time quantitative polymerase chain reaction after allogenic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2001 Oct;115(1):105-11.
- 208)Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, Hayashi N, Tanaka N, Xu JL, Kuzushima K, Morishima T. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol*. 2001 Jul;32(7):757-62.
- 209)Iriyama M, Kimura H, Nishikawa K, Yoshioka K, Wakita T, Nishimura N, Shibata M, Ozaki T, Morishima T. The prevalence of TT virus (TTV) infection and its relationship to hepatitis in children. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 1999 Nov; 188(2):83-9.
- 210)Tajiri H, Tanaka T, Sawada A, Etani Y, Kozaiwa K, Mushiwake S, Mishiro S. Three Cases with TT Virus Infection and Idiopathic Neonatal Hepatitis. *Intervirology*. 2001;44(6):364-9.
- 211)Tajiri H, Kozaiwa K, Tanaka-Taya K, Tada K, Takeshima T, Yamanishi K, Okada S. Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ hybridization in 3 immunocompetent infants. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(10):790-3.
- 212)Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Ida S, Noda C, Nakayama M, Okada S. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus.

Pediatr Infect Dis J.2001 Jan;  
20(1):10-4.

213)Komatsu H, Fujisawa T, Sogo  
T, Isozaki A, Inui A, Sekine I,  
Kobata M, Ogawa Y. Acute self-  
limiting hepatitis B after  
immunoprophylaxis failure in an  
infant. J Med Virol.2002 Jan;  
66(1):28-33.

学会発表

1) 田村正徳、堺武男、広間武彦、杉  
浦正俊、猪谷泰史、武井章人、丸山憲  
一、楠田聡、北島博之、佐橋剛.EMB  
に基づく重症呼吸障害の新生児に対す  
る呼吸理学療法ガイドライン.第  
38回日本新生児学会.2002.7.14

2)M.Tamura,T.Nakamura,T.Wakaba  
yashi.The peep enhancement  
effect of Partial Liquid Ventilation  
with perfluorocarbon.第12回アジア  
オセアニア周産期学会.2002.3.12

3)M.Tamura,T.Nakamura,T.Wakaba  
yashi.Partial Liquid Ventilation  
with Low-dose of perflubron and  
high frequencyoscilla- tion  
improves oxygenation in a rabbit  
model of surfactantdepletion.第12  
回アジアオセアニア周産期  
学会.2002.3.12

4)田村正徳.コンピュータシステムと  
医療効率.第105回小児科学  
会.2002.4.19

5)第54回日本産婦人科学会教育講演

6) 日本小児外科学会ランチョンセミ  
ナー

7) 日本小児癌学会ランチョンセミ  
ナー

8)早川昌弘. サイトメガロウイルス  
の母乳排泄と早産児の経母乳感染に  
ついて. 第9回ヘルペス感染症フォ

ーラム「ヘルペスウイルスの無症候  
性排泄」. 2002年8月 小樽.

9)田尻 仁. B型およびC型肝炎の母子感  
染予防の実態と最近の治療について. 第156  
回大阪小児科学会・教育講演. 2002年12月

10)T Sogo, T Fujisawa, A Inui, N  
Shiki, H Komatsu, I Sekine. The  
risk factor of hepatitis B virus  
associated hepatocellular carcin  
oma in pediatric patients. 6th  
International Symposium on Pred  
ictive Oncology & Intervention  
Strategies. (2002, 2/9-12 Paris)

11)志岐紀子、乾あやの、石井茂樹、  
十河 剛、小松陽樹、藤澤知雄、関根  
勇夫.B型肝炎ウイルス持続感染例に  
おける急性増悪の予後.第105回日本  
小児科学会(2002, 4/19-21 名古屋)

G. 知的所有権の取得状況

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

呼吸波形体動解析モニターの作成および新生児の体動解析による全身状態の  
評価法の研究

主任研究者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科教授

研究協力者 佐橋 剛 埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター講師

研究要旨

通常のベッドサイドモニターからアナログデータを取り出し、これをデジタル変換し、その解析を加えることで新しい生体情報を得ることができた。これは新しく検査機器を加えることなく非侵襲的に行うことができ、また未熟児新生児の呼吸生理や、病態の研究に応用する範囲は広くより研究を重ねていく必要がある。現在この呼吸体動解析システムの一部は国際特許申請中である。

【目的】

ハイリスク新生児のよりよい養育医療環境を考えるにあたって、音や光等環境刺激が新生児に与える影響を定量的に解析するにあたって、新生児やケア提供者に余分な負担をかけたために、通常のベッドサイドモニター情報を利用した体動の定量評価法の開発をめざす。

呼吸心拍モニターが我々に提供するデータは、呼吸数、心拍数、心電図、呼吸波形である。しかし呼吸数、心拍数は数値として残り記録に留めることができるが、呼吸波形は記録に留めそれを定量化することは現在できない。そこで従来の呼吸心拍モニターのアナログデータを、デジタルデータに変換し臨床的に診断的価値がある新しい生体情報を作る検討を行った。また呼吸心拍モニター、パルスオキシメータには必ず、低周波かつ高振幅の波形がありこれを今まではノイズとみなし除去するように努められていたが、この波形が装着部の大きな動きつまり体動を意味するものと体動の質（心電図モニターと呼吸波形により

3次元で解析できる（四肢につけたパルスオキシメータを加える事も可能）、量（頻度）、強さ（振幅、持続時間（周波数））について解析することができると考え検討した。

方法)

データの抽出方法)ベッドサイドモニター(呼吸心拍モニター)よりアナログ出力されているデータを A/D コンバーターを介しコンピューターに蓄積する。その後C++でプログラムを作成し解析した。

1.新しい生体情報の検討

a. 呼吸波形

1) 肺拡張時間、呼吸間隔時間

呼吸波形データの相加平均を基準値（平均値の 1/3 とすることも考慮している）とし、基準値以上の値を示している時間を拡張時間とし、連続する呼吸の拡張開始点の間隔時間を呼吸間隔時間とした。

2) 呼吸強度 ; areastrength、wavestrength : 呼吸波形それぞれ吸気時の最大値を頂点、呼気時の最低値を谷点とし、各々の頂点のみを結んだ線と、谷点のみを結んだ線で囲まれる面積を areastrength とする。また頂点が、実際の計測値より超える場合は計測値の最大値を頂点とした。次に呼吸波形と谷点を結んだ線で囲まれる面積を wavestrength とする。

#### b.心電図波形

1)体動 : 心電図波形の基線は、電極を装着している胸腹部の動きにより大きくづれる。基線がある一定の基準以上にずれる場合を体動として感知し、その場合の時間量を計算することにより体動の出現頻度を測る。また体動時と電極不装着時の呼吸心拍波形のデータを除外することにより情報の正確、信頼性の向上に役立てることができる。

#### 2)体動検出方法

心電図波形、呼吸波形からの体動の抽出  
呼吸波形は一つの体動と考えられ、低周波高振幅の体動波形を抽出するのは困難であり、心電図波形は構成成分として p 波、QRS 波、T 波など低振幅高周波成分が含まれ難く心電図の基線の揺れを体動として抽出することが容易であった。

3)体動検出方法は、2 方法を作り、以下に説明する。

i) 心拍モニターのデータを測定範囲 ± 600mv、サンプリング間隔 0.1 秒で抽出する場合、連続した時系列データに番号を 1 から 5 をふる時、少なくとも 4 個のデータで 200mv 以上の値をとる場合、または少なく

とも 4 個のデータで -200mv 以下の値をとる場合、QRS 波、p 波にかかわらず心電図の基線がある一定の時間、ある基準以上にずれていると判断し体動を感知したとした。この測定条件は心拍数が 200 以下であり、ほぼ新生児のモニターの条件を満たすことができる。

ii) 心拍モニターのデータを、低周波成分 (0.5Hz 以下) を FIR フィルタを用いて抽出する。これにより QRS 波、p 波成分は消失しほぼ心電図の基線を表すことになる。抽出した低周波成分より、一定の振幅以上を越える時体動とみなす。この高振幅波形の出現時間を積算し、これを体動時間とした。

2.実際の症例を用いてこれら新しいパラメータ (生体情報) が臨床的に意義があるかを検討した。

【対象と方法】在胎 34 週 5 日、出生体重 1782g、双胎第二子、女児。出生時呼吸状態は安定しており、啼泣後無呼吸を認めたが次第に減少した。日齢 4 に活気の消失、日齢 5 に淡い発疹が出現し新生児発疹症と診断した。活気の消失の臨床診断までの呼吸波形、体動の変動について解析した。肺拡張時間、肺拡張時間偏差値、呼吸間隔時間、呼吸間隔時間偏差値、呼吸数、呼吸強度 (areastrength, wavestrength)、体動時間、SpO2 について、各 8 時間 30 分毎に解析し 16 データをとり多変量解析した。各グループは日齢 1 (a)、日齢 2 (b,c)、日齢 3 (d)、日齢 4 深夜 (e) とした。経過中 SpO2 低下は 8 時間毎に 1 回程度 (啼泣後)、e では 3 回看護記録に記載されていた。心拍低下、無呼吸は認めなかった。

【結果】呼吸数は e で他の 4 群と比較して有意な増加を認めた (a:34, b:29, c:29, d:30,



- 料の臨床的意義-第 2 報 周産期の検査データと新生児期の MRI 所見の対応-.. 日本小児学会誌.2002.106(1):29-37
- 6) 田村正徳.AHA 国際ガイドライン 2000 に基づいた新生児の心肺蘇生.臨床麻酔. 2002.26 (3) 486-491
  - 7) 田村正徳.ファミリーケアと医師の役割. Neonatal Care.2002.春季増刊:150-154
  - 8) 田村正徳.新しい呼吸管理.臨床医.2002.27 (7) 1989-1992
  - 9) 田村正徳.新生児の人工換気療法.周産期医学.2001.31 (増) :722-724
  - 10) 田村正徳.MAS.小児科診療.2001.64 (増) 436
  - 11) 田村正徳.新生児搬送の準備と手続き.2001.55 (11) 1238-1241
  - 12) Kosho T,Nakamura T,Kaneko T,Tamura M.A case of neonatal-onset carbamoylphosphate synthase I deficiency treated by continuous hemodiafiltration.2000.159;629-630
  - 13) 田村正徳.未熟児の無呼吸発作.今日の治療方針 2002 年版.2002.44 : 830
  - 14) 田村正徳.HFV.呼吸管理.2002.157-168..
  - 15) Yamaguchi N,Togari H,Tamura M et al. A prospective clinical study on inhaled nitric oxide therapy for neonate in Japan. Pediat.International. 2001.43:20-25

## 2. 学会発表

- 1) 田村正徳、堺武男、広間武彦、杉浦正俊、猪谷泰史、武井章人、丸山憲一、楠田聡、北島博之、佐橋剛.EMB に基づく重症呼吸障害の新生児に対する呼吸理学療法のガイドライン. 第 38 回日本新生児学会.2002.7.14
- 2)M.Tamura,T.Nakamura,T.Wakabayashi. The peep enhancement effect of Partial Liquid Ventilation with perfluorocarbon. 第 12 回アジアオセアニア周産期学会.2002.3.12
- 3)M.Tamura,T.Nakamura,T.Wakabayashi. Partial Liquid Ventilation with Low-dose

of perflubron and high frequencyoscillation improves oxygenation in a rabbit model of surfactantdepletion.第 12 回アジアオセアニア周産期会.2002.3.12

4)田村正徳.コンピュータシステムと医療効率.第 105 回小児科学会.2002.4.19

G. 知的所有権の取得状況  
なし



平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

## NICU における呼吸理学療法ガイドライン

主任研究者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科教授

研究協力者 佐橋 剛 埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター講師

### 研究要旨

新生児医療連絡会の会員が所属する NICU の 40 名の医師及び理学療法士から構成される「NICU における呼吸理学療法のガイドライン検討委員会」が主導して、1970 年以降から 2000 年までの主要医学論文 32 編を分析検討し、米国感染症学会ガイドラインに準じて推奨のレベルを付記した「NICU における呼吸理学療法のガイドライン」を作成し、日本未熟児新生児学会と日本新生児医療連絡会のホームページにて公開した。

（新生児医療連絡会：<http://www.jnanet.gr.jp/> 日本未熟児新生児学会：<http://plaza.umin.ac.jp/~jsspn/>）

### § 緒言

#### 呼吸理学療法の内容

従来から我が国では肺理学療法という言葉が用いられてきた。英語の chest physical therapy という言葉は「胸部理学療法」を意味し、体位排痰法のことしか示さないため、1985 年米国理学療法士学会では、その多様な手法があることを考慮して、cardio-pulmonary physical therapy あるいは respiratory physical therapy すなわち心肺理学療法、呼吸理学療法という言葉を用い、その後我が国でも呼吸理学療法という言葉を用いるようになった。呼吸理学療法の目的は、①肺でのガス交換の改善、②気道クリアランスの改善、③無気肺の予防と改善である。その手法にはリラクセーション、気道クリアランス法（体位排痰法など）、呼吸訓練、呼吸筋訓練、胸郭可動域訓練、運動療法などがある。

呼吸理学療法のなかで、NICU において行われているのは、気道クリアランス法の中の体位排痰法のみであり、このガイドラインではこの体位排痰法に関してまとめることとした。

ここでいう体位排痰法には以下の手法が含まれる。① positioning：体位変換、② drainage position：排痰体位、③ percussion：軽打法、④ vibration：振動法、⑤ squeezing：呼気圧迫法、⑥ shaking：吸気ゆすり法、⑧ suctioning 吸引。

各手法の具体的方法と注意点については付録を参照していただきたい。

#### ガイドライン作成の経緯

2000 年に開催された第 2 回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラムにおいて宮川は呼吸理学療法の合併症として脳障害発症の危険性を報告した<sup>1)</sup>。さらに第 22 回日本呼吸療法医学会総会において、不適切な呼吸理学療法に起因する乳幼児の両側多発肋骨骨折 4 例の報告があった<sup>2)</sup>。そこで第 3 回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラムにおいて、新生児に対する呼吸理学療法の有効性、危険性、問題点、不明点を明らかにするため、NICU における呼吸理学療法のガイドライン作成が提言され、ガイドライン検討委員会が設立された。ガイドライン検討委員会には新生児医療連絡会の会員の所属する NICU 施設から 40 名の医師及び理学療法士が参加し、7 回の検討委員会を開催した。ガイドライン検討委員会において、ガイドライン進行予定、対象論文の選択、論文の吟味、推奨レベルのランク付けが協議され、それに基づいて推奨レベルが決定された。また、我が国の呼吸理学療法の実情を把握するために、新生児呼吸理学療法の適応、実施方法に関する全国アンケート調査を行った。

#### 新生児呼吸理学療法全国アンケート調査結果

日本新生児医療連絡会の会員を対象にした新生児呼吸理学療法の全国アンケート調査（第 1 報）<sup>3)</sup>では、①日本新生児医療連絡会加盟の 270 施設中 93 施設からの回答（回答率 34%）が得られた。②90%の施設では呼吸理学療法のマニュアルがなく、96%の施設がガイドラインの提示を希望していた。③呼吸理学療法の効果に関して、「有効」もしくは「まあ有効」と答えたものは、無気肺(92%)、気道分泌物の多い症例(91%)、抜管後の無気肺の予防(79%)、

呼吸窮迫症候群（以下 RDS）急性期（25%）であった。  
④重篤な合併症として 5 施設（6%）で極低出生体重児の肋骨骨折が経験されていた。

新生児呼吸理学療法（第 2 報）<sup>4)</sup>では、①第 1 回アンケート調査で 2 次調査への協力約束が得られた 87 施設の内 80 施設の回答（回答率 92%）が得られた。②吸引以外の呼吸理学療法としては体位変換（77/83%）、振動法（51/51%）が主に用いられており、次いで排痰体位（41/51%）、軽打法（51/35%）、squeezing（16/11%）、shaking（7/7%）が行われていた（数字は挿管患者/非挿管患者で各々の手技を施行する施設の割合）。③振動法は 50%の施設において電動歯ブラシを使用し、手掌や手指による振動法は 42%の施設で行われていた。振動法を採用施設のうちで、対象疾患として RDS や慢性肺障害（以下 CLD）を挙げたのは 91%、MAS は 88%、非挿管下の患者は 60%であった。④軽打法は 40%の施設で行われており、対象疾患として RDS や CLD は 77%、MAS は 67%であった。⑤気管内洗浄は 55%の施設で行われていた。

### § このガイドラインの目的

以上の経緯と調査結果をふまえ、以下のような目的で、このガイドラインが策定された。

呼吸理学療法のうち、NICU で用いられている体位排痰法の概念や手法に関して一定の見解を示す。

過去の実証的な研究に基づき、具体的な手法に関して、その有効性と危険性に基づいた推奨を提示する。今後のガイドラインの改定や地域や施設でのガイドラインの策定に利用可能なように、策定過程で使用した論文の検討内容を開示する。

今後、臨床研究の必要性の高い分野および課題を明らかにする。特に緊急の課題を考察で述べる。

### § ガイドライン作成方法

#### 推奨のレベルと論文評価

今回のガイドライン作製にあたっては、米国感染症学会ガイドラインによる推奨のレベルと論文評価<sup>5)</sup>を参考にして、以下の推奨レベルを用いた。

#### <推奨のレベル>

- A：推奨された手技の有効性を示す強い根拠があり、必ず行うべきである。
- B：推奨された手技の有効性を示すまざるまざる（moderate）の根拠があり、通常は行ったほうがよい。
- C：推奨された手技の有効性は不明であり、実施に関しては個々の施設、症例によって判断する。
- D：推奨された手技の危険性を示すまざるまざるの根拠

があり、通常は行わないほうがよい。

- E：推奨された手技の危険性を示す強い根拠があり、絶対行うべきでない。

#### <論文評価>

- I：一つ以上の、適切な手法によるランダム化比較試験による根拠が示されている。
- II：一つ以上の、適切にデザインされた非ランダム化比較試験、あるいはコホート研究や症例対照研究（複数の施設であることが望ましい）、または複数の経時的変化に基づく研究、または対照のない研究で劇的な結果が示されている。
- III：単なる臨床経験や、症例報告、実証研究以外の研究結果（動物実験、in vitro の実験、生理学的病理学的理論など）、専門委員会のレポートなどに基づく、権威ある専門家の意見が示されている。

・ガイドライン検討委員会には新生児医療連絡会の会員の所属する NICU 施設から 40 名の医師及び理学療法士が参加した。先ず Medline を活用して、新生児領域で人工呼吸療法が施行されるようになった 1970 年以降から 2000 年までの医学論文を（chest physical therapy or chest physiotherapy or cardio-pulmonary physical therapy or cardio-pulmonary physiotherapy or respiratory physical therapy or respiratory physiotherapy）と（neonate or infant or NICU）のキーワードの組み合わせで検索して得られた 112 編の論文の要約をチェックして、NICU における呼吸理学療法の有効性または合併症を検討している 32 編（6）-37）を選択した。7 回に及ぶガイドライン検討委員会において、これらの論文の吟味、推奨レベルのランク付けが協議され、それに基づいて推奨レベルが決定された。その際に有効性の評価は患者の生命予後および重要な中間転帰（無気肺・再挿管・肺炎の予防及び治療）に対する影響を基準とした。血液ガス、喀痰の排泄量など患者転帰に影響を及ぼさない評価基準は有効性の評価から除外した。また、有効性が証明されずに合併症が報告されている場合は推奨しないこととした。加えて、一部有効性が証明されているが、一方では合併症が報告されている場合も相対的な有益性が合併症による害を上回っていない限り、推奨しないこととした。

### § 結果

#### 治療効果を論じた主な臨床比較研究

- ①体位排痰法（排痰体位、percussion、vibration）をおこなうと抜管後無気肺の頻度が減少した。6）（II）
- ②呼吸障害のある新生児に体位ドレナージに加えて percussion を行うと PaO<sub>2</sub> が 14.5torr 改善した。7）（II）
- ③低出生体重児に対する吸引前の体位排痰法により気道内分泌物の吸引量が増加した。8）（II）
- ④早期産児の percussion、cupping 電動歯ブラシによる vibration で酸素化が改善した。9）（I）
- ⑤気道内吸引のみと体位排痰法施行後の吸引を比較

すると、後者の方が吸引量が増加した。10) (I)  
⑥十分注意を行えば、極低出生体重児における体位排痰法が神経系に悪影響を及ぼさなかった。11) (II)

合併症や危険性に関する主な報告

①percussion により肋骨骨折が発生した。2)、12) (III)

②数カ月の vibration により肋骨骨膜下出血を起こし、骨軟化症となった。13) (III)

③percussion を中心とした体位排痰法を施行された早産児 15 人が出生後脳症を起こした。頭部を固定して体位排痰法を行うようになってから脳障害が減少した。14) (III)

④675g-1110 g の極低出生体重児 13 人のうち、5 人が死亡し、8 人が脳障害を起こした。体位排痰法を受けたものは受けなかったものに対し、2~3 倍の脳障害の発生率であった。原因は過度な percussion で頭部が動いたことによる脳血流の変動によるものと考えられた。この病院では体位排痰法のプロトコルがなかった。極低出生体重児に対する percussion は行うべきでない。15) (III)

⑤抜管後の無気肺の予防には有効でない。16) (I)

⑥抜管前の体位排痰法は必須ではない。17) (II)

⑦呼吸器疾患の回復期にある新生児に対し、vibration と吸引はルーチンに行うべきでない。18) (II)

⑧RDS 発症の出生 24 時間内の患児に対して percussion を含めた体位排痰法は行うべきではない。19) (I)

⑨急性細気管支炎には無効。20)、21) (I)

体位排痰法のメタ分析結果

①体位排痰法は抜管後無気肺の予防には有効でない。6) 16) 17) (OR: 0.90、95%CI: 0.57~1.46) (I) (表1)

②体位排痰法は酸素化を改善させない。7)9)18)19)22) (ES: -0.07、95%CI: -0.42~0.28) (I) (表2)

③体位排痰法で脳障害の頻度は増加しない 11)19)23) (OR: 0.68、95%CI: 0.37~1.25) (I) (表3)

④体位排痰法は痰の喀出量を増加させる。8)10)19) (ES: 0.82、95%CI: 0.47~1.18) (I) (表4)

⑤排痰法に伴う低酸素血症は酸素供給で改善する。18)22) (ES: 1.76、95%CI: 1.15~2.37) (I) (表5)

⑥Cochrane Neonatal Group では体位排痰法は抜管後無気肺の予防や改善には有効でないが (I)、1~2 時間毎の体位排痰法は再挿管の頻度を有意に低下させる。24) (I)

(Odds 比(OR)は 1 より小さくて、95%信頼区間 (95%CI) に 1 が入らなければ有効と判断する。効果量(ES) は 95% CI に 0 を含まなければ有効であると判断する。ES が 0.2 以下では効果が小さく、0.5 では効果が中等度であり、0.8 以上では効果が大きいと判断し、0 ならば 2 群間に有意差はなく、負の値ならば無効である。)

・NICU における体位排痰法の有効性・危険性に関する報告のまとめ

多くの対象論文では、体位排痰療法の治療効果は、一時的な動脈血ガスの改善 (7)9)18)19)22)、排出除去された痰の量 (8)10)19)、などで検討されており、その重篤な合併症としては、肋骨骨折 (1)12)、脳障害 (14)15)、などが報告されていた。しかし、体位排痰法の有効性・危険性を長期予後の観点から評価した報告は無かった。

§ 結論：新生児に対する体位排痰法のガイドライン

①新生児、とりわけ低出生体重児では、患児病態生理の特殊性と手技の危険性をよく理解した熟練者がおこなう (B-II)。14)

②頭蓋内出血 48 時間以内、PPHN などの血行動態が不安定な場合、重症低体温、未処置の緊張性気胸、肺出血では体位交換や気管内吸引以外の体位排痰法は行わない方がよい (D-III)。35-37)

③極低出生体重児では、脳室内出血の危険性が高い時期は、体位交換や気管内吸引以外の体位排痰法を行わない (E-II)。その後の時期についても体位交換や気管内吸引以外の体位排痰法の施行は慎重な検討を要する (C-III)。12、14、15、19、23)

④体位交換や気管内吸引以外の体位排痰法を行う場合は頸部を中間位に固定する (B-II)。14)

⑤吸引は shallow 法を推奨する (B-III)。31)

⑥抜管後の患者に対しては、再挿管防止の為に頻回の体位排痰法を行う方がよい (B-I)。24)

⑦Percussion は、早産児に対しては行なうべきでない (E-III)。14、15)

⑧ルーチンの Vibration は推奨できない (D-III)。

Vibration は通常の気道内吸引で痰がとりきれない場合や明らかな無気肺が存在する場合に限って行う (B-I)。12、13、18)

⑨Squeezing の有効性と安全性は不明であり、実施に関しては個々の施設、症例によって判断する。(C-III)。

⑩Shaking の有効性と安全性は不明であり、実施に関しては個々の施設、症例によって判断する。(C-III)。

§ 解説

予備力の少ない病的新生児-特に極低出生体重児では、体位排痰法によると考えられる脳障害や肋骨骨折などの重篤な合併症が報告されている。一方では、体位排痰法の一般的効果としては再挿管率の減少や酸素化の改善や気道内分泌物の除去などが挙げ

られるが、そのことが生命的予後を改善するという結果は証明されていない。更に新生児では、積極的な体位排痰法（排痰体位、percussion、vibration）は痰の喀出量を増加させる 8)10)19)が、酸素化を改善させる効果はないという報告もある 7)9)18)19)22)。危険性を伴う処置は、それに伴う予後改善効果が手技の危険性や害を上回る場合にのみ行われるべきであると考えられる。従って、新生児に対する体位排痰法は、minimal handling を心がけ、より侵襲の少ない方法を選択するのが妥当である。

新生児、とりわけ低出生体重児に体位排痰法を施行するにあたっては、個々の患児の病態生理の特殊性を把握した上で、こうした手技の危険性をよく理解した熟練者がおこなうべきであろう。

教科書的には、体位排痰法の合併症の危険性が高く避けるべき疾患や状態として、頭蓋内出血 48 時間以内、PPHN などの血行動態が不安定な全身状態、生後 72 時間以内の極低体重出生児、横隔膜ヘルニア、重症低体温、未処置の緊張性気胸、肺出血、等が挙げられている 35-37)。これらはすべてが比較試験によって検証されているわけでは無いが、体位排痰法の生命予後改善効果が証明されていない現時点で体位排痰法の施行を控えることは、安全性重視の観点からは妥当な考えであろう(D,III)。

特に極低出生体重児では、出生後早期は脳室内出血の危険性も高く、気管内吸引や体位交換以外の体位排痰法は原則として行わないほうが安全であろう (E-II) 19)。Percussion を含む体位排痰法を受けた極低出生体重児では、脳室内出血以外にも穿孔脳症等の脳障害 14, 15) や肋骨骨折 12) などの合併症が報告されている。早産児のこうした脳障害は専門家が頭部を固定して体位排痰法を行うようになってから減少したという報告がある 14)。

percussion などの侵襲性の強い方法は、早産児に対して脳障害を起こす危険性が複数指摘されている (D-III) 14)15)。

Vibration は脳障害の報告は無いが、電動歯ブラシやバイブレーターが使用されていた事例では肋骨骨折 12) や肋骨骨膜下出血 13) への関与が疑われている。

Squeezing と Shaking に関しては新生児での安全性と有効性に関する研究論文が無く、現時点では評価は困難と判定された。

## § 考察

本ガイドライン作成のきっかけとなったのは、金子が 2000 年 7 月の日本呼吸療法医学会および 2001 年 1 月の新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム in Hakuba で乳幼児に対する呼吸理学療法の合併症を報告した 2) ことに始まる。この報告は従来から呼吸理学療法が患者にとって有益であると信じていた我々新生児医療に携わるものにとって衝撃的であった。従来から学会において治療失敗例が報告されることは極めて少なく、その意味で、金子の報告は我々に呼吸理学療法の有効性を見直す大きなきっかけを与えた。

今回の呼吸理学療法の実体調査および臨床論文

の批判的吟味で判明したことは、実に多くの施設で有効性が証明されていない呼吸理学療法が善意のもとに行われていたことである。これは我が国の NICU に限らず、米国 39) やオーストラリア 40) での実態調査の結果でも同様である。このことは、患者に不必要なリスクを与えていた可能性にとどまらず、多くの医療資源が無駄に投下されていたことを意味する。一方では、呼吸理学療法の有効性に関する臨床研究が世界的に如何に少ないか、特に我が国からの臨床論文がほとんど見あたらないことを再確認した。理学療法で用いられる多くの手技は、用手的なものであるため、実施者による手技の優劣や相違、評価者の主観などを伴うものである。理学療法の実施にあたっては、熟練したスタッフによる実施と指導、各手技の明確な定義付けと方法の統一が必要であり、臨床研究の実施に当たっては、手技とその評価に関するバイアスを考慮すべきである。

今回は、Vibration については、電動歯ブラシやバイブレーターが使用されていた事例で肋骨骨折 12) や肋骨骨膜下出血 13) への関与が疑われていたため、「ルーチンの施行は推奨できない」とした。しかし Vibration の手技の、具体的な実施方法は、施設によってまた実施者によって大きく異なっており、各手技を明確に定義付けした上で、その効果を検証することまで否定したわけでは無い。

また Squeezing、Shaking については、明らかな有効性と安全性を証明した論文が皆無であったことから、「実施に関しては個々の施設、症例によって判断する」とした。これらの手技を採用している施設では、安全性に充分配慮しながら、その適応と効果を検証する努力が必要であろう。

質の高い臨床は単に RCT に限る必要はなく、症例報告も貴重な財産である。その財産を有効に利用するためにも、症例報告、特に治療失敗例の症例登録のデータベースを学会内に構築することが必要である。

EBM をすべてにだすにはまだ十分な結果がでない。今後呼吸理学療法の評価をする時は、患者の生命予後および重要な中間転帰（無気肺・再挿管・肺炎の予防や治療）に対する影響を評価基準とした発表がのぞまれ、血液ガス、喀痰の排泄量など患者転帰に影響を及ぼさない評価基準では不十分である。

本ガイドラインは各新生児関連の医療施設に呼吸理学療法の実施方法を強制するものではなく、現時点で得られる有効性と危険性を検証した結果を示したものであり、参考にした論文の科学性は不十分なものが多かった。また、出生体重による呼吸理学療法の合併症のリスクも異なることが予想され、体重で分類されたガイドラインの作成が必要となると思われるが、これまでの発表論文の少なさから、その点での検討は不十分であった。今後、さらに検討を加えることで、今回の評価が変わることもあり得る。各施設では本ガイドラインの限界を良く認識した上で、各施設の特性を加味した独自のマニュアルを作成していただきたい。

最後に本ガイドライン作成の趣旨に賛同し、日夜の多忙な診療の中で貴重な時間を割いてご協力頂いた多くの会員の皆さんにお礼を申し上げます。

## <付録>

### 体位排痰法の個別手技の解説とその有効性に関する検証

#### positioning(体位変換)

目的と手法：無気肺・気道内分泌物の貯留の予防  
注意点：予備力の少ない児では、体位変換や無理な姿勢はストレスを引き起こす。極低出生体重児では、初期には minimum handling に努める。体位変換時はライン、チューブの kinking に注意し、体位変換後は左右の呼吸音を聴く。

#### drainage position(排痰体位)

目的と手法：排痰部位を最高位にした体位をとり、重力を利用し気道内分泌物を移動させる。  
注意点：脳室内出血が稀でない極低出生体重児では、教科書的な頭低位などは危険が大きい可能性がある。

#### percussion(軽打法)

目的と手法：成人・小児では胸郭を軽くたたくことにより振動を与え、比較的大きな気管支からの分泌物を中枢側に移動させる。軽打を加える胸郭はガーゼ・タオルで保護し、頭部は中間位に保持する。  
注意点：percussion により頭蓋内出血、肋骨骨折、無呼吸、徐脈発作を誘発するとの報告がある<sup>2)12)14)15)19)</sup>

#### vibration(振動法)

目的と手法：胸郭に細かな振動を与え、線毛の動きを促進し、比較的末梢気道からの分泌物を排出する。振動を加える部分や器具によって以下のような方法がある。finger 法(重ねた左右のⅡⅢ指)、hand heel 法(小指球、母指球で胸郭を覆って) vibrator 法(専用のバイブレーターや電動歯ブラシを用いて。ただし、10-15Hz の振動になるように指で押さえ調節し、胸郭に強く押しつけないなどの注意が必要である)

注意点：骨折、無呼吸、徐脈発作の危険性が指摘されている。通常の気道内吸引をしても十分に痰が取りきれない場合<sup>8)9)10)18)</sup>や、明らかな無気肺がある場合<sup>6)10)12)24)</sup>(B、I)に限って用いる<sup>6)10)12)24)</sup>。

#### squeezing(呼気圧迫法)

目的と手法：胸壁に手動的な圧迫を加え、それによる呼気流速の増大を利用し、分泌物の末梢気道からの排出を促す。気道内分泌物の貯留している肺野に相当する胸郭を、呼気に合わせて 2-4 指や胸郭全体を両手で圧迫する。肋骨の動きに合わせ、呼気の始めは軽く圧迫し、呼気の終了時には絞り出すように圧を少し強くする。人工呼吸管理中は人工呼吸器の呼気に同調し、自発呼吸がある場合は数回に 1 回圧迫する。

注意点：過度な圧迫は肋骨骨折などの合併症が懸念される。また、施行後一時的に機能的残気量が低下するため、酸素飽和度の低下することがある。更に、肋骨が脆弱あるいは骨化していない児では骨折の報告がある。Squeezing の有効性は成人では検討されているが、新生児では有効性、安全性とも十分な証拠がない<sup>38)</sup>。(D-Ⅲ)。

#### shaking(吸気ゆすり法)

目的と手法：吸気時に振動を加え、患側の胸郭を拡張させエアーエントリーを改善させる。非挿管下で、エアーエントリーの悪い無気肺が発生した場合や胸郭が骨化していない場合に行う。患側を上にした側臥位をとり、脊柱棘突起に手指をあて、上側肩甲帯ごと胸郭全体を吸気時に引き上げながら振動させる。注意点：成人においても、挿管下での安全性有効性の検討はほとんど行われていない。(C)。

#### suctioning(吸引)

目的と手法：陰圧をかけたチューブを気道内に挿入し、気道まで排出された気道分泌物を取り除く。この過程で咳反射が誘発され、これに伴う気道内分泌物の除去効果も期待される。チューブの長さを気管分岐部より短めにして吸引する shallow 法が広く用いられている。

## 参考文献

- 1)宮川哲夫：新生児の呼吸理学療法の問題点、第二回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム in Hakuba、2000年1月31日
- 2)金子武彦、重松次郎昌幸、他：乳児の呼吸理学療法と肋骨骨折、第22回日本呼吸療法医学会学術総会プログラム・抄録集 p82,2000
- 3)廣間武彦、中村友彦、田村正徳：NICUにおける呼吸理学療法ガイドライン作成のための全国アンケート調査結果、日本新生児学会誌 37：350,2001
- 4)廣間武彦、中村友彦、田村正徳：NICUにおける呼吸理学療法ガイドライン作成のための全国アンケート調査結果、第46回日本未熟児新生児学会誌：,2001
- 5) Peter A. Gross, Trisha L. Barrett, E. Patchen Dellinger, et al: Purpose of Quality Standards for Infectious Diseases. Clin Infect Dis 1994;18:42
- 6) Finer NN, Moriatrey et al: Postoperative atelectasis -A retrospective review and a prospective controlled study, Pediatrics 94: 110-113,1979
- 7)Finer NN and Boyd J: Chest physiotherapy in the neonate -A controlled study- Pediatrics 61: 282-285,1978
- 8)Etches PC and Scott B: Chest physiotherapy in the newborn -effect on secretions removed, Pediatrics 62: 713-715,1978
- 9) Tudehope DJ and Bagley C: Techniques of physiotherapy in intubated babies with the respiratory distress syndrome, Aust Pediatr J 16: 226- 228,1980
- 10) Coradello H , Simbruner G et al: Einflub pulmonaler physuotherapie auf die menge des rachealsekretes bei intubierten und beatmeten neugeborenen, Klin Padiat 194: 8-10, 1982
- 11) Beeby PJ,Henderson-Smart DJ et al: Short and long term neurological outcomes following neonatal chest physiotherapy, J Paediatr Child Health 34: 60-62,1998
- 12)Purohit DM, Caldwell et al: Multiple rib fractures due to physiotherapy in a neonate with hyaline membrane disease, Am J Dis Child 129: 1103- 1104, 1975
- 13)Wood BP: Infant ribs -Generalized periosteal reaction resulting from vibrator chest physiotherapy, Radiology162: 811-812,1987
- 14)Ramsay S: The Birmingham experience. Arch Dia Child 67: 307-311,1992
- 15)Coney S: physiotherapy technique banned in Auckland, Lancet 345: 510, 1995
- 16) Al-Alaiyn S,Dyer D et al: Chest physiotherapy and post-extubation atelectasis in infants, Pediatric Pulmo21: 227-230,1996
- 17)Bloomfield FH, Teele RL et al: The role of neonatal chest physiotherapy in preventing postextubation atelectasis, J pediater 133:269-71,1998
- 18)Fox WW, Schwartz BS et al: Pulmonary physiotherapy in neonates -Physiologic changes and respiratory management-, Pediatrics 92: 977-981,1978
- 19) Ravel D, Yeh TF et al: Chest physiotherapy in preterm infants with RDS in the first 24hours of life, J Perinatology 7:301-304,1987
- 20)Webb MSC Martin JA et al: Chest physiotherapy in acute bronchiolitis, Arch Dis Child 60: 1078-1078, 1985
- 21) Nicholas KJ, Dhoubieb MO et al An evaluation of chest management of acute bronchiolitis, Physiotherapy 85: 669-674,1999
- 22)Walsh CM, Bada HS et al: Controlled supplemental oxygenation during tracheobronchial hygiene, Nursing Research 36: 211-215,1987
- 23) Harding JE, Miles FKI et al : Chest physiotherapy may be associated with brain damage in extremely premature infants, J Pediatr 132: 440-444,1998
- 24)Flenady VJ and Gray PH: Chest physiotherapy for preventing morbidity in babies being extubated from machanical ventilation. Cochrane neonatal group: Abstracts of cochrane reviews, The cochrane Library, issue 2,2000
- 25)Berton Nicolia : Role of physiotherapy in a neonatal intensive care unit. Australian J Physiotherapy 34 : 27-34.1988
- 26) Crane L : Physical Therapy for neonates with respiratory dysfunction. Physical Therapy 61: 1764-1773,1981
- 27) Ewer A K, James ME and Tobin JM: Prone and left lateral positioning reduce gastro-oesophageal reflex in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 81:201-205,1999
- 28)Maynard,V S, Bignall et al: Effect of positioning on respiratory synchrony in non-ventilated pre-term infants. Physiother Res Int 5(2): 96-110.2000
- 29)Jenni OG, Siebenthal K, et al: Effect of nursing in head elevated tilt position(15° ) on the incidence of bradycardiac and hypoxemic episodes in preterm infants. Pediatrics 100: 622-625,1997
- 30)Shorten DR, ByrnePJ et al: Infant responses to saline instillations and endotracheal suctioning. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 20(6): 464-9.1991
- 31)Anderson K, and Chandra K: Pneumothorax secondary to perforation of sequential bronchi by suction catheters.J Paediatric Sur 11:,687-693,1976
- 32)Sacker MA, Landa J et al: Pathogenesis and prevention of tracheobroncheal damage with suction procedures. Chest 64: 284-290,1973

33)Wilson G, Hughes G, et al.: Evaluation of two endotracheal suction regimes in babies ventilated for respiratory distress syndrome. *Early Hum Dev* 25(2): 87-90,1991

34)Cordero L, Sanaanes M and Ayers LW: A comparison of two airway suctioning frequencies in mechanically ventilated, very-low-birthweight infants. *Respir Care* 46:783-788,2001

35) Crane L, et al.Physical Therapy for neonates with respiratory dysfunction.*Physical Therapy*.61,1981,1764-73

36) Berton Nicolia,et al,et al.Role of physiotherapy in a neonatal intensive care unit,Australian J Physiotherapy.34,1988,27-34

37) Crine L,et al.Physical Therapy for neonates with respiratory disease:In *Cardiopulmonary Physical Therapy*,Edited by Irwin S and Tecklin,JS,CV Mosby,1985

38)宮川哲夫：呼吸理学療法の科学性、人工呼吸 15:91-104,1998

39) Tolls CL and Stone KS: National survey of neonatal endotracheal suctioning practices. *Neonatal Network* 9: 7-14,1990

40) Lewis JA, Lacey JL and Henderson-Smart DJ: A review of chest physical therapy in neonatal intensive care units in Australia. *J Paediatr Child Health* 28 :297-300,199

・メタ分析結果表

(Odds 比(OR)は 1 より小さくて、95%信頼区間 (95%CI) に 1 が入らなければ有効と判断する。効果量(ES) は 95% CI に 0 を含まなければ有効であると判断する。ES が 0.2 以下では効果が小さく、0.5 では効果が中等度であり、0.8 以上では効果が大きいと判断し、0 ならば 2 群間に有意差はなく、負の値ならば無効である。)

表 1

報告者	対象群	control 群	Odds 比
95%CI			
Finer(1979 <sup>6)</sup> )	21	21	0.08
0.01 ~ 0.69			
0.01 ~ 0.88	20	23	0.09
Al-Alaiyn(1996 <sup>16)</sup> )	41	23	2.76
0.69 ~11.05			
Bloomfield(1998 <sup>17)</sup> )	139	158	1.28
0.70 ~ 2.34			
全 体	2 21	225	0.90

0.57 ~ 1.46

表 2

報告者	対象群 /control 群	効果量
95%CI		
Finer(1978 <sup>7)</sup> )	10/10	4.81
4.56 ~ 5.48		
Fox(1978 <sup>18)</sup> )	13/13	-2.60
-3.08 ~ -2.29		
Tudehope(1980 <sup>9)</sup> )	15/15	1.14
0.80 ~ 1.54		
	15/15	4.96
4.73 ~ 5.47		
	15/15	-0.52
-0.90 ~ -0.16		
Walsh(1987 <sup>22)</sup> )	16/16	-1.82
-2.23 ~ -1.51		
Ravel(1987 <sup>19)</sup> )	10/10	-0.31
-0.79 ~ 0.14		
全 体	94/94	-0.07
-0.42 ~ 0.28		

表 3

報告者	対象群	control 群	Odds 比
95%CI			
Ravel(1987 <sup>19)</sup> )	10	10	0.18
0.03~1.24			
Beeby(1998 <sup>11)</sup> )	97	116	0.70
0.23~2.17			
Harding(1998 <sup>23)</sup> )	13	26	0.11
0.13~1.01			
全 体	120	152	0.68
0.37~1.25			

表 4

報告者	対象群 /control 群	効果量
95%CI		
Etches(1978 <sup>8)</sup> )	21/21	1.16
0.87 ~ 1.49		
Coradello(1982 <sup>10)</sup> )	37/37	0.82
0.60 ~ 1.06		
Ravel(1987 <sup>19)</sup> )	10/10	0.22
0.23 ~ 0.69		
全 体	68/68	0.82
~ 1.18		0.47

表 5

報告者	対象群 /control 群	効果量
95%CI		
Fox(1978 <sup>18)</sup> )	13/13	1.41
1.09 ~ 1.81		
Walsh(1987 <sup>22)</sup> )	16/16	2.33
2.00 ~ 2.80		
全 体	29/29	1.76
1.15~2.37		

分担研究報告書

ハイリスク新生児の感染防止対策に関する研究

分担研究者 仁志田博司 東京女子医科大学母子総合医療センター

研究協力者 高橋尚人 自治医科大学小児科

**研究要旨**           メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は本邦の新生児集中治療室(NICU)に蔓延しており、特に近年、その産生毒素 toxic shock syndrome toxin-1(TSST-1)による新生児 TSS 様発疹症(NTED)が流行している。この流行は MRSA の遺伝子 typing による細菌分子遺伝学的検討から、単一 MRSA クローンの蔓延が原因であることが判明した。本邦の NICU における MRSA 保菌の実状はアンケート調査から手袋着用など複数の対応策を行うことで、改善傾向にあると考えられる。しかし依然として、保菌を皆無にすることは非常に困難であり、NICU における MRSA 感染対策は重要と考えられた。NTED 発症は 2000 年と比較し、症例数には若干の改善が見られるが、依然として 120 人/年を越える症例が確認され、また重症例も見られることから、NTED 対策は依然として NICU の重要な課題であることが明らかとなった。

A. 研究目的

MRSA は本邦の新生児集中治療室(NICU)に蔓延しており、低出生体重児の予後を大きく左右している。近年、我々は MRSA が産生する toxic shock syndrome toxin-1(TSST-1)による新生児 TSS 様発疹症(NTED)が本邦において広く蔓延していることを報告し、本研究事業において、その病態を解析してきた。今年度の研究目的の第一は NTED を来す MRSA のクローン性を細菌分子遺伝学的に検討し、なぜ本疾患が本邦においてこのように急速に蔓延したのか、最終的な結論を出すこととした。第二に本邦の NICU における MRSA 保菌の実状を調査し、今後の MRSA 対策の方向性を確認することとした。第三に NTED の現状を握し、今後の NTED 対策を確立することと

した。

B. 研究方法

(1)1996-1999 年までに全国から当院に収集された NTED 患児由来黄色ブドウ球菌は 68 株あり、いずれも MRSA であった。そのうち 60 株について毒素遺伝子検出とパルスフィールド電気泳動による型分類等を昨年度行なった。本年度はさらに 68 株全例について、各種抗菌薬に対する耐性表を作成し、また、遺伝子多型の大きな *ccr* complex、*mec* region、MREP region について PCR のよる遺伝子タイピングを行い分子疫学的解析を終了した(図1参照)。

(2)新生児医療連絡会加入医師が勤務する本邦の主要新生児施設 193 施設に対し郵送により、MRSA 保菌についてのアンケート調査を行った(別紙、アンケート質問票参照)。



(3)同対象施設に対し、NTED の発症状況を調査するアンケート質問票を郵送で送付し、回答を得た(別紙、アンケート質問票参照)。

(4)NTED の重症例について情報収集を行い、末梢血リンパ球においてTCR Vbeta2 陽性 T 細胞の増幅が確認され、NTED と確定診断された症例について、その詳細の確認と論文報告を行うこととした。

尚、これらの検討には個人・団体名が特定されないように倫理的配慮を行った。

### C. 研究結果

(1) NTED 患児から回収した MRSA68 株はパルスフィールド型から A subtype 66 株、I type 1 株、M type 1 株と分類された(表 2、3 参照)。A type 66 株はすべて TSST-1/SEC 遺伝子を持ち、一部は *sea*、*seb* 遺伝子も保有していた。A type 66 株はすべて SCCmec type が II 型および II' に分類され、結局 66/68MRSA 株が、単一クローン由来であることが確認された(表 2、3 参照)。しかし、抗菌薬耐性には種々のパターンが見られ、plasmid での耐性獲得および遺伝子発現が株により差があるものと考えられた。

(2)MRSA 保菌に対するアンケート回答数は 96/193(49.6%)。結果は別紙表 4 を参照。調査対象はほとんどが本邦の主要 NICU ではあるが、NICU 病床数、GCU 病床数、呼吸器稼働率については、施設間格差が大きかった。NICU における MRSA 保菌率の監視は 70%を越える施設で行っていた。NICU の MRSA 保菌率の頻度分布は 0%が 30.4%と前回 2000 年の調査と比較し増加していた。1~49%の保菌率とした施設が過半数にのぼった。最近の保菌率については増加：減少：不変がおよそ 1：2：4 であった。MRSA 保菌対策として、ほとんどすべての施設が複数の対応策を行っており、特に手袋着用、保菌児・非保菌児の区分け、保菌児のムピロシンによ

る除菌を行う施設が過半数にのぼった。MRSA による死亡例、後遺症発症例はそれぞれ 5 施設で経験があった。MRSA 保菌の家族への告知は 6 割を越える施設で、原則伝えているとしていた。

(3)NTED についてのアンケート調査は回答率 46/1%。過去に症例経験のある施設は 76/89(85.4%)。2002 年に NTED 症例を経験した施設はこのうち 38 施設で合計 122 症例、一施設平均 3.2 症例で最多施設は 16 症例。正期産児が 52 症例、早産児が 65 症例であった。最近の NTED 発症の傾向は減少ないし不変とする回答がほとんどであった。NTED 重症例は DIC4 例、NEC1 例で、死亡例はなかった。

(4) 今回のアンケートとは関係なく、重症例として、壊死性気管・気管支炎による死亡例、冠動脈に病変を認めた重症例が確認された。現在、報告論文作成中である。

### D. 考察

TSST-1/SEC 遺伝子を保有するこの MRSA は現在、本邦病院内に広まる院内感染型 MRSA と同一クローン由来と考えられる。この MRSA が本邦の病院内に蔓延した結果、NICU 内にも、このクローンがひろがり、NTED の流行として見られるようになったことが判明した。

本邦NICUにおけるMRSA保菌については、手袋着用などのほか複数の対応策を行うことで、2000年よりも改善傾向にあると考えられる。しかし依然として、保菌を皆無にすることは非常に困難であることが明らかにされた。米国では vancomycin 耐性 MRSA(VRSA)も出現しており、今後本邦でも VRSA がひろがれば、本邦 NICU では危機的状況が発生すると考えられ、本邦での MRSA/VRSA の保菌予防対策は依然として重要である。

NTED については、MRSA 保菌の改善傾向と同様、やはり 2000 年と比較し、症例数には若干の改善が見られる。しかし、依然として 120 を越える症例が一年間に確認され、冠動脈瘤病変、気道病変、壊死性腸炎 (NEC) 例などの確認のほか、DIC を来す例は比較的多く見られることも確認され、NTED 対策は依然として NICU の重要な課題と言える。

#### E. 結論

本邦に蔓延する特有な MRSA の単一クローンが新生児室にもひろがり NTED の流行を来したと考えられる。NICU における MRSA 保菌率はやや改善傾向にあるが、MRSA 保菌を皆無にすることは困難であり、かつ VRSA の出現もあり、今後も油断できない状況が続いている。NTED についても、症例数はやや減少しているが、重症例も確認されており、今後も慎重な対応が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- F. Kato H, Takahashi N, Arimura Y, Imanishi K, Nishida H, Uchiyama T. The percentage of superantigen-reactive T cells in peripheral blood significantly decreases before massively increasing in patients with neonatal TSS-like exanthematous

disease in the early acute phase.

J Infect Chemother 2002 8:111-114.

- G. 高橋尚人：新生児 TSS 様発疹症。小児科診療 65; 471-475; 2002
- H. 高橋尚人：新生児病棟 /NICU-NTED/SSSS の予防と対策 周産期医学 32; 981-983; 2002
- I. 高橋尚人：ブドウ球菌感染症。小児内科 34 増刊号 ; 880-885; 2002
- J. 高橋尚人：ブドウ球菌感染症 14; 139-144; 2002 小児感染免疫
- K. 高橋尚人：新生児医療における MRSA 感染症 第 54 回日本産婦人科学会生涯研修プログラム 54(9) N-321-325, 2002
- L. 高橋尚人：新生児 TSS 様発疹症。31(2); 119-120, 2003 Medical Technology

##### 2. 講演発表

- 1) 第 54 回日本産婦人科学会教育講演
- 2) 日本小児外科学会ランチョンセミナー
- 3) 日本小児癌学会ランチョンセミナー

厚生労働科学研究費補助金（こども家庭総合研究事業）  
後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究  
分担研究報告書

## 「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究」

分担研究者 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター

共同研究者 青谷裕文、中西範幸、板橋家頭夫、西川正則、平野慎也、  
北島 博之、楠田 聡、小泉 武宣、中村 友彦、田村 正徳、長谷川 功、  
梶原 真人、大塚 春美、大野 勉、近藤 裕一、本間洋子、喜田善和、  
亀山 順治、根岸宏邦、武井 章人、佐々木伸孝、白井 勝、渡辺とよ子、  
高田 昌亮、名古 靖、茨 聡、大城 誠、志賀 清悟、鈴木千鶴子、  
小山 典久、山崎 武美、牧 隆司、樋口隆造、多喜 紀雄

### 研究要旨

新生児医療における臨床研究を推進するため、新生児集中治療の専門医療機関群によってネットワークを構築し、新生児治療医学に **Evidence-based Medicine** を確立するためのインフラストラクチャーを整備する。そのため具体的課題についてネットワークによる無作為割付盲検試験を組織し、同時に研究を進める過程で生起する諸問題について具体的研究を進めることにより、臨床医学研究の方法論確立を目指す。

多施設無作為割付二重盲検試験ないしオープン臨床試験を、3 課題について順調に実施している。他に 1 課題について平成 15 年 8 月から臨床試験を開始する準備が整い、さらに 1 課題について平成 16 年から開始する予定で研究計画策定中である。

- 「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防を目的とした、インドメタシン低用量投与の多施設無作為割付二重盲検試験」(実施施設数 21)

平成 11 年 11 月に開始し、38 ヶ月間に出生体重 1000g 未満の症例が 812 例入院した。そのうち選択条件に合致せず、また除外条件に該当する症例、試験参加の不同意例を除く 454 例 (55.9%) が試験にエントリーされた。その後 160 例は試験中止条件に該当して試験薬投与を中止した。安全委員は結果を定期的に関覧解析して、試験の継続妥当性をモニターしている。その結果によると **primary endpoint** (脳室内出血 3,4 度の発症率) における有意差は平成 15 年度中に達成できる可能性が示唆された。

- 「超低出生体重児の罹病率の軽減と発達予後改善を目的とした、超早期授乳の多施設無作為割付比較試験」

平成 12 年 11 月から試験を開始した。平成 15 年 2 月現在 11 施設が参加し、191 例が試験にエントリーされている。

- 低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究

「新生児臨床研究ネットワーク」を利用して「ドキサプラムの薬物動態学的研究」班とドキサプラムの臨床薬理学的研究の予備試験として薬物動態を検討し、至適投与量の設定を行った

新生児治療医学の確立のために比較試験が不可欠であるとの理解を得ることができたので、多くの主要な新生児医療施設の協力を得ることが可能となった。患者の人権と安全性について十分な措置をとった。すなわち GCP の規定に準拠して研究計画を定め、試験施設では IRB の承認を受け、また医師賠償責任保険を設定した。実施に当たっても

オンラインの患者登録と有害事象発生報告システムの整備など、通常以上の十分な措置をとって研究を進めた。恒常的に新しい課題に取り組むための「新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research Network 組織」が確立した。その結果、新生児集中治療医学の分野において大規模な臨床研究に取り組み、短期間で科学的な結論に到達するためのインフラストラクチャーを整備しつつある。

共同研究者

登録・安全委員	滋賀医科大学	小児科	青谷裕文
データコーディネータ、安全委員	大阪大学大学院医学系	社会環境医学	中西範幸
画像診断委員	大阪府立母子保健総合医療センター	放射線科	西川正則
Coordinator、安全委員	大阪大学大学院医学系	小児科	平野慎也

臨床試験参加施設

ランダム化比較試験「インドメタシン低用量投与による、超低出生体重児の脳室内出血と動脈管閉存症の発症予防に関する研究」

平成 11 年 11 月開始

21 施設

大阪府立母子保健総合医療センター	新生児科	北島 博之	
大阪市立総合医療センター	新生児科	楠田 聡	
群馬県立小児医療センター	新生児集中治療科	小泉 武宣	丸山 憲一
長野県立こども病院	新生児科	中村 友彦	
埼玉医大総合医療	小児科	田村 正徳	中村 利彦
京都府立医科大学	小児科	長谷川 功	
大分県立病院	新生児科	井上 秀彦	
千葉市立海浜病院	小児科	大塚 春美	岩松 利至
埼玉県立小児医療センター	新生児科	大野 勉	清水 正樹
熊本市市民病院	新生児科	近藤 裕一	川瀬昭彦
自治医科大学附属病院	小児科	本間 洋子	
松戸市立病院	新生児未熟児科	喜田 善和	
倉敷中央病院	周産母子センター	亀山 順治	
高槻病院	小児科	根岸 宏邦	李 容桂
東京医科大学病院	小児科	武井 章人	
JA尾道総合病院	小児科	佐々木伸孝	
旭川厚生病院	小児科	白井 勝	小久保雅代
都立墨東病院	新生児科	渡辺 とよ子	
都立豊島病院	小児科	高田 昌亮	
群馬大学附属病院	小児科	名古 靖	
鹿児島市立病院	周産期医療センター	茨 聡	

臨床試験参加施設

ランダム化比較試験「超低出生体重児の超早期哺乳による罹病軽減と発達予後改善に関する研究」

ランダム化比較試験実施施設

平成 12 年 11 月開始

11 施設

大垣市民病院	第2小児科	大城 誠	
順天堂伊豆長岡病院	新生児センター	志賀 清悟	
名古屋第一赤十字病院	小児科	鈴木千鶴子	
豊橋市民病院	小児科	小山 典人	