

示している (Med Sci Monit 2002)。過去に有害事象として報告された QT 延長についても Bazett 補正式が用いられていたことより絶対的な評価ではないと考えられる。現在、新生児の QT 時間の補正式についてのガイドラインはないが、吉永達は小児期の高い心拍数では Bazett よりも Fridericia の補正式が適している事を述べている。そこで今回我々は上記 4 つの補正式を用いてドキサプラム低用量投与による QT 時間の変化を評価した。投与前後の平均 QTc はすべて 440ms 以下と有害事象は観察されなかった。しかし、Bazett と Hodge の補正式から得られた値は投与前後で有意差を持って延長した。一方、Fridericia および Framingham の補正值では有意な延長は観察されなかった。これより有害事象であるドキサプラムの QT 延長作用は、まず高用量に起因する可能性が存在し、さらに成人で用いられる Bazett の補正式による過剰評価が生み出したと推測された。

今後、新生児期の QT 時間の評価には補正式の選択が必要になる事が予想され、新生児の補正 QT 時間の最適な評価方法に関しては今後のデータ収集と検討が待たれる。

そこで我々は低用量ドキサプラム投与の有効性と安全性をさらに評価するために、次年度の研究では Berger 達 (Circulation 1997) の手法を用いて、QT variability index の解析からドキサプラム投与後の心筋再分極過程の安定性の検討を準備している。

#### E. 結論

本研究機構により、低出生体重児の無呼吸発作に対する低用量ドキサプラムの安全性および有効性が適切に検証できると考えられた。

本研究結果からは、過去に示された心刺激伝導系に関する有害事象はドキサプラムの高用量投与に起因することが強く推測された。

今後、QTc では評価出来ない心筋の再分

極過程の変動を QT variability index を用いて検討し、ドキサプラムの低用量投与方法の安全性の実証し、未熟児無呼吸発作を有する早産低出生体重児の予後の改善をもたらし、我が国の小児保健医療の向上に多いに寄与すると思われる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hata T, Mano S, Kusuki H, Matsuura H, Miyata M, Yamazaki T, Nagaoka S. Difference in autonomic nervous control between ventricular septal defect and atrial septal defect based on heart rate variability. Pacing and Clinical Electrophysiology 30: 2007. 212-214.

##### 2. 学会発表

- 1) 松浦秀哲、畑忠善、進藤嘉明、野村裕子、長岡俊治 Effects of doxapram HCl on cardiac conduction system 第 83 回 日本生理学会総会 2006、前橋
- 2) 野村裕子、畑忠善、平田豊、長岡俊治 Effects of doxapram HCl on cardiac conduction system 第 79 回 日本薬理学会総会 2006、横浜
- 3) Hata T. Comparison of autonomic control between atrial septal defect and ventricular septal defect based on heart rate variability and respiration. ACC.06. American College of Cardiology. 55<sup>th</sup> Annual Scientific Session. 2006, Atlanta
- 4) Hata T, Miyata M, Eryu Y, Suzuki K, Kobayashi A, Andou H, Ogura R. A difference of autonomic nervous control between ventricular defect and atrial septal defect based on heart rate variability. 15<sup>th</sup> World Congress in Cardiac Electrophysiology and Cardiac Techniques. 2006, Nice

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

分担研究報告書

ネットワークを用いたドキサプラムの臨床試験方法の確立

分担研究者 北島 博之

大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科 主任部長

研究要旨

「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量静脈内持続投与方法に関するランダム化比較試験」を実施するにあたり、新生児臨床研究ネットワークに加え、今年度は日本臨床研究支援ユニットの協力を得て作成過程に参加することで、試験計画をより精度の高い、かつ信頼性、科学性の高いものにすることができ、同時にその過程において、臨床試験実施の方法論を習得することができた。また試験参加施設への支援として、施設間でのコーディネート、また各施設の審査委員会での情報を解析して、審査委員会における審査情報を必要としている当該施設へ提供、申請に際しての必要書類の整理、送付をおこなうなど臨床試験実施の重要な支援すべき側面を見いだすことができた。

**A. 研究目的**

本研究「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムおよびアミノフィリンの安全性・有効性に関するランダム化比較試験」は、日本未熟児新生児学会が新生児への適応を確立すべき適応外医薬品のPriority Listの上位にあげている低出生体重児の無呼吸

発作治療薬としてのドキサプラムについて、これまで既に経験を蓄積してきた「新生児臨床研究ネットワーク：Neonatal Research Network」のコーディネートを受け、多施設共同臨床試験を行い、「新生児臨床研究ネットワーク」の臨床試験の経験をさらに蓄積し発展させつつ、その安全性・有効性を検証す

ることを目的としている。

本研究によりドキサプラムの有効性・安全性が証明され、未熟児無呼吸発作の治療が確立され、同時に臨床試験の体制が整備されることは、わが国の小児保健医療の向上、ひいてはオフラベル問題の解決に大きく貢献していくものと思われる。

## B. 研究方法

2005年度に「新生児臨床研究ネットワーク」が作成に関与した「新生児ランダム化比較試験ガイドランス」を踏襲しながら、当該年度は日本臨床研究支援ユニットの協力を得、試験計画をより精度の高い、かつ信頼性、科学性の高いものにする。同時にその過程において、臨床試験実施の方法論を習得する。

## C. 研究結果

無呼吸発作の頻度調査および投与法調査  
(平成17年度)

参加施設の代表者を交え、超低出生体重児における無呼吸発作、特に薬物治療を必要とした無呼吸発作の頻度調査をおこなった。その結果をふまえ対象症例の選択基準に検討を加えた。またそれぞれの臨床施設でのドキサプラム、アミノフィリンの使用量および使用方法についても確認および調査を行い、臨床現場での使用方法により即した形での研究を計画することとした。試験参加予定施設である

大阪府立母子保健総合医療センター、愛媛県立中央病院、加古川市民病院、藤田保健衛生大学病院に平成17年1月1日から3月31日までの3ヶ月間に入院した未熟児無呼吸発作と診断され治療を受けた症例を検討した。未熟児無呼吸発作と診断された症例は58例で、そのうちドキサプラムの投与例は19例、ドキサプラム単独の投与例は4例であった。またドキサプラム投与例の在胎期間は24～33週であり、ドキサプラム投与例の出生体重は489g～2235gであった。また他の分担研究者の所属する機関で検討した、上記症例のうち27名の血中濃度の検討では、従来ドキサプラムの未熟児無呼吸発作の治療の有効域と考えられていた血中濃度(0.5～5.0mg/l)より低濃度で、また投与法の調査からも低投与量(維持量0.2mg/kg/h)で無呼吸発作に有効である事がわかった。このことを踏まえ、対象を22週以上32週未満と設定し、投与量としてドキサプラムは維持量0.2mg/kg/hで中毒域に達することなく安全に投与できることがわかった。負荷量に関しては測定した血中濃度を用いたシミュレーションより1.5mg/kg/doseで中毒域を越えることなく安全に投与できることがわかった。

研究計画にあたっては、参考として、米国で承認されている未熟児無呼吸発作の治療薬であるカフェインの臨床試験(Caffeine for the treatment of apnea of

Prematurity; A Double Blind, Placebo-Controlled Study Pharmacotherapy 20(6):644-652) を参考におこなった。

(平成18年度)

未熟児無呼吸発作にたいする治療薬である静注用アミノフィリンに不応性の児に対する児に対し、プラセボを対照としてドキサプラムの有効性と安全性を検証する研究計画を作成した。参加各施設の臨床現場における無呼吸発作に対する重症度基準設定、その対応の詳細を確認するためのアンケート調査、また、新生児臨床試験のエントリー患者の長期予後確認のためのフォローアップ計画の作成、そして、新生児臨床研究ネットワークが独自に開発し、すでにその信頼性が確認されているインターネットによる症例登録・割付け、および試験管理システムの見直しと確認を行い、本臨床試験専用のホームページ作成をおこなった。

(<http://nrn.shiga-med.ac.jp/dopram/>)

また、ドキサプラム投与症例における有効血中濃度の検討による至適投与量・投与法を参考に再度血中濃度測定の至適ポイントなどを検討し研究計画に反映させ完成させた。

研究計画と並行して、施設支援を行った。施設間でのコーディネート、施設での審査委員会での情報を解析し、他施設への審査委員会の情報を提供、申請に際しての必要書類の

整理、送付などをおこなった。

今年度の成果としての研究計画概要は以下に示す。(研究計画書は別添)

[課題名]

「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量静脈内持続投与法に関するランダム化比較試験」

[目的]

低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量持続静脈内投与法の有効性と安全性を評価する

[試験デザイン]アミノフィリン不応の患者を対象とし、アミノフィリン併用下で投与するドキサプラムの多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化並行群間比較試験

[対象]

選択基準

(1) 在胎期間22週以上33週未満で出生し登録時の受胎後週齢が35週未満

(2) フィリップス社製新生児モニターで呼吸心拍監視されている

(3) 未熟児無呼吸発作がある

(4) 静注用アミノフィリンによる治療に不応と判定されている

(5) 試験参加の同意を被験者の代諾者から文書で得られている

除外基準

- (1) 二次性無呼吸発作の可能性がある
- (2) 閉塞性の無呼吸発作である
- (3) 機械的人工換気療法（nasal CPAPも含む）を施行中
- (4) ドキサプラムを投与されたことがある
- (5) 登録前3日以内に呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤が投与されている
- (6) 出生前3日以内に母体に呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤が投与されており、かつ、出生後48時間未満
- (7) 低酸素血症、低体温、高体温、低血圧、貧血、多血、低血糖、低カルシウム血症などが治療によっても改善しない
- (8) 薬物動態に影響するような腎機能障害をもつ
- (9) 登録時に他の臨床試験に参加している
- (10) その他、担当医師が対象として不適切と判断した場合

[試験治療]

試験薬剤（ドキサプラム、プラセボ）の低用量持続静脈内投与（7日間）

[評価項目]

主要評価項目：7日間の試験治療のtime to treatment failure (TTF)

副次評価項目：無呼吸発作頻度（回/hr）の改善度、退院時の転帰、有害事象、1歳半、3歳時の成長・発達、薬物動態

[目標症例数]

ドキサプラム群、プラセボ群各21名、合計

42名

[試験実施予定期間]

2007年3月～2008年2月までの1年間

#### D. 考察

今年度の研究は、多施設共同研究を円滑に行うための実施調査を含み、参加施設の協力を得、今後の効果的な試験の実施において不可欠なものである。また一般に新生児、小児の臨床研究を行う場合、長期的な予後としての発達、発育の問題を追跡することは非常に重要であるが、今回はそのフォローアップ計画の見直しも加え、今後、臨床研究の枠組みだけでなく、一般診療の中で、小児の発達フォローアップが人的な面から困難である施設でのフォローアップの必要性に答え、施設を訪問し発達を評価していけるsite visitという形で拡大させることもできた。また、今年度は日本臨床研究支援ユニットという外部からの協力を得、参加施設の代表者の意見を参考にしつつ、臨床試験の計画手順、実施方法、また症例調査用紙の設計、あるいは有害事象報告のシステム化等、多くの点についてより視野を広めることができた。これらの成果を最終的に研究計画に反映させた研究が「新生児臨床研究ネットワーク」のコーディネートを受けながら、結果として、未熟児無呼吸発作に対しドキサプラムの安全性・有効性が証明され、1995年より新生児・

未熟児に禁忌とされているにも関わらず未熟児無呼吸発作の治療薬として現在も使用され続けている（日本小児科学会および日本未熟児新生児学会による全国調査ではおもな新生児医療施設の約60%）ドキサプラムについて、未熟児無呼吸発作の治療として確立されることができれば、わが国の小児保健医療の向上に大きく貢献するものと思われる。

本研究を通じ、新生児臨床研究ネットワークという臨床研究実施支援体制のインフラストラクチャーを更に強化する機会が与えられた。この支援体制を継承し内容的にも、人的にもさらに充実したものにより、蓄積された経験を発展させ、新生児に関わらず、小児に対する薬物療法をより安全に行うため、オフラベル問題の解決へ向けてさらに基盤整備し有効に利用していけるはずである。本研究を計画、実施することを通じて、将来的に臨床試験の計画、実施においてあらゆる臨床試験計画の際にその核となり、その経験を活用していけるよう準備できつつある

## E. 結論

静注用アミノフィリンに不応性の児を対象として、無作為化比較試験研究計画を作成した。作成に当たっては日本臨床研究支援ユニットの協力を得、無呼吸発作の頻度調査、投与方法調査、血中濃度の分析、重症度基準調

査とその対応、フォローアップの計画などを含めてより臨床現場での使用法により即した形での研究計画ができた。症例登録、割付けシステム、有害事象への対応などを含めた本研究独自のホームページも作成し、臨床試験支援組織としての新生児臨床研究ネットワークをさらに強化することができ、臨床試験開始に向けての準備が整った。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1.) 北島博之、隅 清彰、田中真也、白石 淳、佐野博之、藤村正哲：新生児集中治療室（NICU）におけるMRSA感染撲滅対策  
日本未熟児新生児学会雑誌 18；  
232-238,2006
- 2) 北島博之 低出生体重児の慢性肺疾患.  
今日の治療指針.医学書院 p 948、2006
- 3) 北島博之 NICUにおける児の皮膚ケア.  
感染管理の専門家に学ぶNICU感染対策  
のポイントQ&A Neonatal Care 19  
(10)：957-962,2006

### 2. 学会発表

- 1) Hiroyuki Kitajima Yutaka Sumida, Masanori Fujimura：Fifteen Year's Experience of Early Administration of

Bifidobacterium Breve To Preterm Infants. PAS Topic Symposium Probiotics in Necrotizing Enterocolitis— It's Clinical Effect and the Possible Mechanisms 2006 4.30 San Francisco

埼玉 2006.11.27

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

- 2) Hiroyuki Kitajima, Masahiro Nakayama, Akira Miyano, Fumihiko Namba, Masanori Fujimura, Maruyama Naoki: SIDS AND SUBCLINICAL PULMONARY HYPERTENSION The 9th SIDS International Conference 2006 6/1-4, Yokohama

- 3) 北島博之、平野慎也、白石淳、和田芳郎、佐野博之、隅清彰、藤村正哲、山本悦代、北村真知子、金澤忠博、荻原亨：ビタミンEの長期投与が慢性肺疾患児・超低出生体重児の発達に及ぼす影響 第51回日本未熟児新生児学会 一般講演 埼玉 2006.11.27

- 4) 難波文彦、北島博之、西原正泰、中山雅弘、末原則幸、藤村正哲、柳原格：抗annexin A2 IgM抗体の早産・絨毛膜羊膜炎における役割 第51回日本未熟児新生児学会 一般講演 埼玉 2006.11.27

- 5) 北島博之、石井教之、川本 豊、藤村正哲、前田和寿、末原則幸：超早産において臍帯結紮時期が児に及ぼす影響に関する研究 第51回日本未熟児新生児学会 ワークショップ「臍帯血のミルキングによる輸血」

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Yamazaki T et al	Low-Dose Doxapram Infusion Does Not Decrease Cerebral Blood Flow in Preterm Infants	Hajek Z, Zoban P	Proceedings of XX European Congress of PERINATAL MEDICINE	Medimond	Italy	2006	289- 291
Miyata M et al	Positioning Stabilize the State and the Autonomic Nervous Activity in Preterm Infants	Hajek Z, Zoban P	Proceedings of XX European Congress of PERINATAL MEDICINE	Medimond	Italy	2006	313- 316
山崎俊夫	ハイリスク児の搬送	大関武彦 古川 漸 横田俊一 郎	今日の小児治療 指針 第14版	医学書院	東京	2006	108- 109
山崎俊夫	新生児医療に必要なデ ータ B 薬剤	新生児医 療連絡会	NICUマニュアル 第4版	金原出版	東京	2006	614- 637
北島博之	低出生体重児の慢性肺 疾患	山口 徹 北原光夫	今日の治療指針 2006年版	医学書院	東京	2006	948- 949

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山崎俊夫	③アミノフィリン・テオフィリン ④カフェイン ⑤ドキサプラム	Neonatal Care	19	15-18	2006
山崎俊夫	無呼吸発作	周産期医学	36	490-492	2006
山崎俊夫	合併症母体から出生 した児の管理	小児科診療	69	884-887	2006
Hata T et al	Difference in autonomic nervous control between ventricular septal defect and atrial septal defect based on heart rate variability	Pacing and Clinical Electrophysiology	30	212-214	2007
辛島 謙 他	シクロデキストリン 包接レボブピバカイン 硬膜外投与後の血 漿レボブピバカイン 濃度の推移	麻酔	55	1382-1386	2006

Motoyama et al	Effect of 2,6-di-O-methyl-alpha-cyclodextrin on hemolysis and morphological change in rabbit's red blood cells	Eur J Pharm Sci.	29	111-119	2006
北島博之 他	新生児集中治療室 (NICU) におけるMRSA感染撲滅対策	日本未熟児新生児学会雑誌	18	42-48	2006
北島博之	NICUにおける児の皮膚ケア	Neonatal Care	19	957-962	2006

## IV. 研究成果の刊行物・別冊

# Low-Dose Doxapram Infusion Does Not Decrease Cerebral Blood Flow in Preterm Infants

T. Yamazaki, H. Mizutani, M. Takeuchi, M. Kubota and M. Miyata

*Dept of Pediatrics, Fujita Health University, School of Medicine, Toyoake, Japan*

## Summary

The effect of low-dose doxapram infusion (0.2mg/kg/h) on cerebral blood flow was evaluated serially using Doppler ultrasonography in 13 preterm infants with idiopathic apnea of prematurity (AOP).

There were no significant changes in maximal systolic blood flow velocity ( $V_{max}$ ), end-diastolic blood flow velocity ( $V_{min}$ ), resistance index (RI) and pulsatility index (PI) of the anterior cerebral artery during the study period.

From the results of our study, continuous infusion of low-dose doxapram does not decrease cerebral blood flow in preterm infants. In view of cerebral blood perfusion, low-dose doxapram infusion may be a safety modality in treating AOP.

## Introduction

Idiopathic apnea of prematurity(AOP) is a predominant problem in preterm infants. Doxapram is a respiratory stimulant and has been used as a second line drug for the treatment of AOP unresponsive to methylxanthines. Recently, it has been demonstrated that doxapram can induce a transient decrease of cerebral blood flow after a 2.5mg/kg body weight loading dose and that isolated mental developmental delay in very low-birth-weight infants [1, 2]. However, we have been used doxapram at a dose of 10-fold less than those reports to reduce serious side effects, and found that low-dose doxapram therapy is safe and effective [3]. Therefore, we conducted to assess the effects of low-dose doxapram treatment on cerebral blood flow in preterm infants.

## Materials and Methods

Thirteen preterm infants with idiopathic AOP were included in the study. Their birth weights ranged from 830g to 2504g (median 1585g), gestational ages from 25 to 35 weeks (median 31 weeks), and postnatal ages from 1 to 31 days. Apnea was defined as a pause of breathing for greater than 20 seconds or one of less than 20 seconds and associated with bradycardia less than 100 bpm and/or desaturation (less than 90% as determined by pulse oxymetry). The presence of other potential causes for apnea, such as infection, hypoglycemia and intracranial hemorrhage were excluded.

Doxapram was administered at a continuous intravenous infusion of 0.2mg/kg/h. Although 4 infants were treated with intravenous aminophylline before the entry of the study, aminophylline was stopped during the study period.

Using transfontanelar Doppler ultrasonography, maximal systolic blood flow velocity ( $V_{max}$ ), end-diastolic blood flow velocity ( $V_{min}$ ), resistance index (RI) and pulsatility index (PI) were measured in the anterior cerebral artery while the infants were quiet and in the supine position. Measurements were performed at baseline, 30 minutes, 2 hours and 8 hours after the start of doxapram. Only homogeneous flow waves were analysed.

For statistical analysis, paired Student's *t*-test was used. P values of <.05 was considered significant.

## Results

Thirteen preterm infants with AOP, 7 girls and 6 boys, were enrolled in the study.

There were no significant changes in  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ , RI and PI during the study (Table). Heart rate, respiratory rate, blood pressure,  $SpO_2$ ,  $TcPO_2$  and  $TcPCO_2$  did not display significant changes after the start of doxapram infusion.

**Table Changes of cerebral blood flow velocities, RI and PI during doxapram infusion (mean  $\pm$  SD)**

	Baseline	30 minutes	2 hours	8 hours
$V_{max}$ (cm/s)	37.2 $\pm$ 7.9	36.5 $\pm$ 7.9	35.8 $\pm$ 9.0	39.4 $\pm$ 10.3
$V_{min}$ (cm/s)	11.0 $\pm$ 2.6	10.8 $\pm$ 3.2	11.2 $\pm$ 2.5	12.3 $\pm$ 2.4
R I	0.7 $\pm$ 0.7	0.7 $\pm$ 0.8	0.9 $\pm$ 0.6	0.7 $\pm$ 0.8
P I	1.2 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.3

## Conclusions

Doxapram is a respiratory stimulant, acting both on the peripheral chemoreceptors and central nervous system [4], and it has been proposed for the treatment of AOP when methylxanthines have failed [5]. Since small doses of doxapram have a selective action on ventilatory drive and since larger doses can cause central-nervous-system toxicity (eg, convulsions) or serious gastrointestinal side effects (eg, gastric perforation, necrotizing enterocolitis), doses lower than previously proposed has been tried. And, low-dose doxapram therapy for AOP has been reported effective and safe [3, 6].

However, it has been demonstrated that doxapram can induce a transient decrease of cerebral blood flow in very low-birth-weight infants when administered at a loading dose of 2.5mg/kg and that it has an adverse effect on the developing brain [1, 2]. Therefore, we conducted to assess the effects of low-dose doxapram treatment on cerebral blood flow in preterm infants.

From the results of present study, continuous infusion of low-dose doxapram did not reduce cerebral blood flow in preterm infants. In view of the cerebral blood perfusion, low-dose doxapram infusion may be a safety modality in treating idiopathic AOP. Further studies including more infants would be necessary to draw any final conclusions.

## References

1. C ROLL, S HORSCH, Effect of doxapram on cerebral blood flow velocity in preterm infants, *Neuropediatrics*, 35,126-129, 2004.
2. C SREENAN, PC ETCHES, N DEMIANCZUK, et al, Isolated mental developmental delay in very low birth weight infants: association with prolonged doxapram therapy for apnea, *J Pediatr*, 139, 832-837, 2001.
3. T YAMAZAKI, M KAJIWARA, K ITABASHI, et al, Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity, *Pediatr International*, 43, 124-127, 2001.
4. H SCHROEDER, S BOYET, A NEHLIG, Effect of caffeine and doxapram perfusion on local cerebral glucose utilization in conscious rats, *Eur J Pharmacol*, 167, 245-254, 1984.
5. F EYAL, G APLAN, E SAGI, et al, Idiopathic apnoea of prematurity treated with doxapram and aminophylline, *Arch Dis Child*, 59, 281-283, 1984.
6. A BAIRAM, P VERT, Low-dose doxapram for apnoea of prematurity, *Lancet*, i, 793-794, 1986.

# Positioning Stabilize the State and the Autonomic Nervous Activity in Preterm Infants

M. Miyata<sup>1</sup>, T. Hata<sup>2</sup>, H. Mizutani<sup>1</sup>, M. Takeuchi<sup>1</sup>,  
M. Kubota<sup>1</sup> and T. Yamazaki<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Department of Pediatrics, School of Medicine, <sup>2</sup>Division of Clinical Pathophysiology, School of Health Sciences, Fujita Health University, Toyoake, Japan*

## Summary

Developmental care has been demonstrated to improve several clinical outcomes. However, its effect on the autonomic nervous systems is not well documented.

We evaluated the changes of the state and the autonomic nervous activity in 12 preterm infants who were applied positioning by using the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale and the heart rate variability (HRV) analysis.

The times of state 1 and 2 were prolonged, and sympathetic nervous tone was significantly reduced during providing positioning,

From the results of our study, it is concluded that positioning may stabilize not only the behavioral state but also autonomic nervous activity.

## Introduction

Developmental care is well recognized as a procedure aiming to reduce harmful and stressful stimuli from highly technical, overstimulating environment in the NICU and to promote appropriate positive development for premature, ill newborns(1). Studies using the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) have shown improved developmental and medical outcomes for premature infants(2).

Positioning takes a major part in the developmental care, because body alignment is known to affect many physiologic and neurobehavioral parameters. In particular, “nesting”, swaddling or rolling the infants with blankets or other special aids, has been shown to improve physiologic and behavioral organization during the stressful interventions. However, its effect on the



autonomic nervous systems is not well documented. In this study, we conducted to examine the effect of positioning on autonomic nervous activity by using HRV analysis.

### Materials and Methods

Twelve preterm infants (GA: 32.1 +/- 1.3 weeks, BW 1545 +/- 292 g) were enrolled in this study. They did not have any complications that may affect on respiratory and circulatory systems such as chronic lung disease, intraventricular hemorrhage, congenital heart disease and chromosomal anomaly. This study was performed when subjects were at post-conceptual ages between 32 to 36 weeks. Either or both respiratory stimulants, methylxanthine and doxapram hydrochloride, were administered for some subjects because of apnea of prematurity. During the study period, those agents were administered at same doses. None of them received mechanical ventilation including nasal CPAP.

For the first 3 days, they received routine cares including the change of their body positions at prone, supine, and side-lying, and did not receive any other interventions. Thereafter, they received positioning with special aids to keep their body and extremities in appropriate position for the next 3 days. From 21:00 to 24:00 of each third day, the video recordings and the biosignal recordings were performed.

From video recordings, states of infants were assessed with the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale at every minute. Then, the time of the state 1 and 2, represent a stable state, were compared.

The biosignal recordings including electro cardiogram (ECG), electro encephalogram (EEG) and electro oculogram (EOG) were obtained by using a digital polygraph recording system, MP 150 (BIOPAC Systems, Goleta, CA, USA), with a fixed sampling rate, 400 Hz. The heart rate was calculated simultaneously from R-wave peaks observed in the ECG record. EEG was recorded by bipolar induction, with poles placed on F<sub>p1</sub> and T<sub>3</sub> or F<sub>p2</sub> and T<sub>4</sub>. EOG was recorded unilaterally using poles placed on the medial and lateral angles of one eye. Frequency analysis of the HRV was performed at intervals of 60 seconds during the quiet sleep stage detected by EEG and EOG recordings and the state. Power spectra of HRV were obtained using the autocorrelation fast Fourier transformation (FFT). From the power spectra of HRV, we obtained power spectrum densities (PSDs) at low-frequency area (LF: 0.036~0.146 Hz) and at high-frequency area (HF: 0.146~0.390 Hz). The PSDs in each frequency bands and the ratios of the PSD of LF to the PSD of HF (LF/HF) were compared.

Values are expressed as means +/- SD. Paired and unpaired Student's *t*-test were used for statistical analysis.

### Results

The amounts of times occupied by state 1 and 2 were significantly longer while receiving nesting (Table 1). The HRV analysis was performed at 163

**Table 1. The time occupied state 1 and 2 with and without positioning.**

	without positioning	with positioning	p value
<b>Time occupied state 1 and 2 (%)</b>	<b>57.6 ± 19.4</b>	<b>73.6 ± 16.7</b>	<b>0.025</b>

**Table 2. The PSDs of LF and HF, and LF/HF with and without positioning.**

	without positioning	with positioning	p value
<b>LF (msec<sup>2</sup>)</b>	<b>1757±1617</b>	<b>1202±1014</b>	<b>0.0001</b>
<b>HF (msec<sup>2</sup>)</b>	<b>356±434</b>	<b>200±200</b>	<b>0.0001</b>
<b>LF/HF</b>	<b>6.8±5.2</b>	<b>7.5±4.6</b>	<b>0.153</b>

regions while without positioning, and at 233 regions while with positioning. The PSDs of LF and HF were both decreased by positioning. LF/HF did not change significantly (Table 2).

## Conclusions

Positioning including nesting is well recognized as an intervention that supports the infant's body position and can reduce the stressful effects of some interventions and environment. Our observation of significant prolongation of the times of state 1 and 2 in the intervention period correspond with the views that there are improvement of weight gain and elongation of rest period as the effect of positioning(3).

Additionally, we evaluated the effect of the positioning on autonomic nervous activity, which reflect status of infants by using HRV analysis. It is thought that sympathetic and parasympathetic nervous activities are involved in LF components of HRV, and parasympathetic nervous activity are involved in HF components of HRV(4).

In this study, LF/HF did not change significantly by positioning. Then, it was suggested that the ratio of sympathetic nervous activity to parasympathetic nervous activity did not change. On the other hand, the PSDs of LF and HF were both decreased by the positioning. Therefore, it was considered that both sympathetic nervous tone and parasympathetic nervous tone were decreased.

From these results, it is concluded that the positioning may stabilize not only the behavioral state but also the autonomic nervous activity in preterm infants.

## References

- (1) L LEFRAK, CH LUND, Nursing practice in the neonatal intensive care unit. In

- Care of the high-risk neonate, Philadelphia, W. B. Saunders, 2001
- (2) H ALS, G LAWHON, FH DUFFY, GB MCANULTY, R GIBES-GROSSMAN, JG BLICKMAN, Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. Medical and neurofunctional effects, *JAMA*, 272, 853-858, 1994
  - (3) TM FIELD, SM SCHANBERG, F SCAFIDI, CR BAUER, N VEGA-LAHR, R GARCIA, J NYSTROM, CM KUHN, Tactile/kinesthetic stimulation effects on preterm neonates, *Pediatrics*, 77, 654-658, 1986
  - (4) TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, *Circulation*, 93, 1043-1065, 1996

オキシメータ値(SpO<sub>2</sub>)が基本となる。リアルタイムモニタリングは基本であり、様々なアーチファクトを確実に認識除外できる機器が求められる。過去にさかのぼって経過を省みることができるトレンドグラムもまた重要な要素である。数値、グラフ表示の視認性のよさと併せて大切なポイントとなる。

この他に、重症度、治療に使用される薬剤などから必要なモニタリングを選択追加する。これらの表示方法、画面上で確認しやすい配置ができる装置が望まれる。

NICU\*<sup>1</sup>では新たな開発機器を併用することも多いが、主眼がアナライザーであるのか、あるいはモニタリングなのかを理解し、治療に結びつけたい。

心拍同期音はNICU内で消音する施設が増加し、さらにこの傾向は進むと思われる。

### 1. NICUの重症児のモニタリング

心電図・呼吸・SpO<sub>2</sub>同時記録(OxyCRG\*<sup>2</sup>)が望まれる。これらのリアルタイム波形とともに、数値表示はNICUスペースのどこからでも確認できるような大きさのディスプレイでは、状態の早い確認と対応が可能である。pre ductal, post ductal 較差評価のためのSpO<sub>2</sub>複数使用、観血的血圧、経皮酸素炭酸ガスモニター、心疾患術後などは中心静脈圧をはじめカテテル留置部位によって複数血圧監視が必要となる。

アラーム設定については、各パラメータの上限、下限および基準値設定が児の状態に応じて可能で、その変化分を表示したり、パラメータ間の動きを立体的に捉えた警報システムも考案されつつある。

これらのマルチモニター記録が保存され、必要なときにトレンド表示が可能であれば、急性期の呼吸循環状態を診断し、つぎの治療を考えるのには極めて有効である。モニタリングから、循環動態をはじめ、生理機能を考える場合にはトレンドグラフでの数値のみならず、保存波形は後方視的検討にも有用である。

### 2. GCU(回復期治療室)でのモニタリング

呼吸・循環集中管理から離脱した児が主となる。未熟児では無呼吸の頻度、タイプを分析しながら、児の成熟度を評価するのにも有用である。

例：一定時間内に起こる無呼吸の頻度が減少しているか、どの時期に集中しているのか、徐脈、SpO<sub>2</sub>低下を伴っているのか、回復時間、刺激を要したのかなどモニター記録から児の成熟度の評価をすることが可能である。

### 3. コットでのモニタリング

SpO<sub>2</sub>のみをモニタリングしている施設も多い。モニタリングをしても突然死の予防としての効果は期待しにくい。

### 4. 正常新生児室でのモニタリング

正産期産児で、分娩周辺に問題がなければ、定期のバイタルチェックが行われる。出生直後呼吸確立ができ、バイタルが安定するまでの短時間は、SpO<sub>2</sub>による経過を追う場合もある。

今後はOxyCRGに加えて炭酸ガス分圧モニタリング(TcPCO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub>など)、脳の変化を捉えるモニタリングを併用しながら、呼吸、循環、脳循環への総合モニタリングが注目される。

## ハイリスク児の搬送

山崎俊夫 藤田保健衛生大学教授・小児科学

ハイリスク新生児の出生が予想されるハイリスク妊婦の分娩管理は、新生児集中治療施設(NICU\*<sup>1</sup>)のある周産期センターで行われるのが理想であるため、母体搬送をすることが望ましいのはいうまでもない。しかし、受け入れ側の産科の許容量などの問題で母体搬送ができなかった場合や、出生前にはわからなかったり、予想できなかった異常が出生後に出現したハイリスク児を、円滑にかつ、安全にNICUに搬送し、治療することは新生児医療において不可欠である。そのためには、普段からの送り側の産科施設との良好な関係の構築と、緊急時に対応可能な搬送の準備および前後の緊密な情報交換が重要となる。

### ■ 搬送依頼を受けた際の対応

搬送の依頼を受けた際に最低限聞き取っておくべき情報には、①分娩施設名(住所、電話番号、FAX番号を含む)、②児の在胎期間、③出生体重(分娩前の場合には推定体重)、④搬送目的、⑤児の異常と判断される状態(特に呼吸状態)などがある。

児が出生前の場合には、出生直後から小児科医(新生児専門医)が対応するために可能な限り分娩に立ち会うように出動する。児がすでに出生後の場合には、到着までに必要と考えられる処置(保温、酸素投与など)についてアドバイスする。また、日頃から搬送依頼を受けている施設には妊娠、分娩、新生児情報などを記入する新生児搬送記録用紙を前もって渡しておく、到着までに記入しておいてもらうとよい。

### ■ 搬送時に必要な機器、物品

新生児搬送時に救急車に搭載する機器、物品には表4-12に示すものがある。搬送用保育器は常時スタン

\*<sup>1</sup> NICU: neonatal intensive care unit

\*<sup>2</sup> OxyCRG: oxy-cardio respirogram

\*<sup>1</sup> NICU: neonatal intensive care unit