

低体温療法の新たなプロトコールの確立が急務である。本研究班では、2010 CoSTR の公表に先立ち、日本の低体温療法の現状を明らかにすべく、全国の周産期施設に対して、低体温療法の実施状況のアンケート調査を行った。

(2010年の7-9月にかけて、全国251の周産期施設に対して、アンケート用紙を郵送し、回収率は81.3%であった。概要は2010年11月に行われた第55回未熟児新生児学会において公表された。1))

B. 研究方法

実施期間：2010年7月～9月

実施方法：全国の総合周産期センター、地域周産期センター251施設の周産期新生児学会の暫定指導医にアンケートを郵送し、回答を求めた。
調査項目：アンケートによる調査項目は計52項目である。

C. 結果

全国の総合周産期センター、地域周産期センター251施設のうち205施設から回答を得た(最終回収率81.3%)。150施設(74.7%)が、低体温療法は、新生児HIEに対して「極めて有効」または「有効」であると回答しながら、低体温療法を実施していた施設は205例中83施設(40.7%)であり、2009年の1年間にHIEで入院した721例のうち、実際に低体温療法が行われたのは、216例(30.2%)であった。

冷却方法に関しては、選択的頭部冷却法が72施設(87%)と大半であった。冷却時間については、82%の施設が、72時間であったが、9%の施設が児の状態に応じて、冷却時間を決定していた。2010 CoSTRでは、2005-2009年に欧米で行われた3件の大規模RCT(CoolCap Trial, NICHD Trial, TOBY Trial)で使用された冷却プロトコールを採用することが推奨されたが、このプロトコールを採用していた施設は、わずか24.1%にとどまり、圧倒的多数の施設は、NRN Japanによる日本版RCTの準備段階で公表されたプ

ロトコールや、各施設が独自で開発したプロトコールを採用していた。冷却開始時間については、94%の施設が6時間以内に治療を開始していた。

上記3大RCTでは、出生時の在胎週数は36週以上、とされていたが、日本では、この基準を採用していたのは週数では18%、CoolCap Trial, NICHD Trialでは出生体重は1800g以上とされたが、この基準を採用していたのは、はわずか3%にとどまっていた。

新生児HIEに対する低体温療法の実施可能施設を各都道府県別にプロットしたところ、5施設以上ある都道府県は北海道、愛知県、大阪府、福岡県であった。一方で12の都道府県にはそれぞれ1施設しかなく、13の都道府県では実施可能施設が全くなく、非常に地域差が大きい事が明らかになった。

一方、低体温療法を実施していない153施設のうち、30%では近隣に低体温療法可能施設が存在しなかった。70%は、近隣に可能な施設があると解答しながら、実際に搬送を検討すると回答した施設は64%にとどまった。

今後、低体温療法が実施できるための条件として、100施設が必要な機器の整備、69施設が人員の問題を挙げた。また、多くの施設が体制の問題を挙げた。

D. 考察

今回の全国の周産期施設に対するアンケート調査では、低体温療法の実施可能施設がないか1つしかない都道府県が過半数を占めた。また、低体温療法実施可能施設があっても、その地域格差が非常に大きいことが判明し、全国規模での低体温療法実施体制の早急な整備が望まれる。

低体温療法を実施できないと回答した施設では、設備・スタッフが大きな障害になっていることが分かった。また、多くの地域では、核となる周産期センターが常時満床状態であることが多く、迅速な対応が難しい。多くの場合、

比較的小規模な NICU が地域の砦となっているが、多方面の専門家による診療を提供する体制が整いにくいなどの問題を抱えている。

また日本では、欧米に比較して、個人産院での分娩率が高いため、分娩に際してきめ細かな対応ができる反面、HIE などの緊急事態が発生した場合に、小児科医による迅速な対応が難しい。

このような状況を打開するためには、設備投資や各種専門スタッフの充実が重要であることに異論はないが、低体温療法が必要となる HIE の発症率が、1000 出生に 1-2 例以下であることを考えると、地域ごとに役割分担を行い、クーリングセンターとして機能する施設に効率よく症例を集めることが必要である。

低体温療法を実施していない施設の内 30% は近隣に低体温療法可能施設が存在しなかった。また、70%では近隣に低体温療法実施可能な施設があると解答したが、このうち搬送を検討すると回答した施設は 66%にとどまっていた。地域ごとに個人産院と病院間、病院とクーリングセンター間などの連絡・搬送システムを充実させていくことが極めて現実的かつ重要な戦略と考えられた。一方で、クーリングセンターにおける充実した人員配備を求める働きかけも、政策的な急務である。

今回のアンケート調査によると、我が国では 2010 年の時点で、既に成果が報告されていた 3 大 RCT* (*欄外：2005-2009 年に 3 件の大規模 RCT である CoolCap Trial, NICHD Trial, TOBY Trial の結果が相次いで報告された。) で使用された冷却プロトコルを採用していた施設は、わずか 1/4 にとどまり、圧倒的多数の施設は、NRN Japan による日本版 RCT の準備段階で公表されたプロトコルや、施設独自で開発した方法を採用していた。その結果、我が国では低体温療法の導入基準や冷却方法にばらつきが大きいことが特徴として際立った。

低体温療法の安全性とリスクのバランスはきわめて均衡しており、このバランスが利益に

傾くことがわかっているのは、これまでに行われた RCT による方法を踏襲した場合に限られている。ひるがえってみれば、エビデンスに基づかない独自の冷却方法では、低体温療法がかえって不利益を及ぼす可能性があると言わざるを得ない。今後は、2010 CoSTR で呈示された RCT に基づいた標準的な低体温療法を可能な限り踏襲し、日本人の真骨頂である現場の創意・工夫は、明確なプロトコルを持った臨床研究として手順を踏んで行うべきである。

さらに、ガイドラインに基づいた講習会の実施などによって、多方面の専門スタッフの育成を行う必要がある。

E. 結論

我が国は、世界最高水準の新生児管理技術を背景に、低体温療法も早くから一般臨床治療として取り入れ、進化させてきた。

今後は日本の役割として、可能な限り共通のプロトコルを採用し、症例登録を通して情報を共有し、プロトコル改善に役立つ可能性のある手技を洗い出し、質の高い臨床研究によって海外に対して積極的にエビデンスを示していくべきであろう。

F. 研究発表

- 1) 鍋谷まこと、我が国における脳低温療法の現状；2010/10/10、第 55 回未熟児新生児学会（神戸）
- 2) M. Nabetani, T. Takenouchi, O. Iwata and M. Tamura, Nationwide Survey on Therapeutic Hypothermia for HIE in Japan; 2010/12/6-7, Hot Topics in neonatology (Washington DC)
- 3) M. Nabetani, T. Takenouchi, O. Iwata and M. Tamura, Nationwide Survey on Therapeutic Hypothermia for HIE in Japan; 2011/4/9, International Symposium of Neonatal Seizure (Tokyo)

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書

Consensus 2010 に基づく新しい日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及と その効果の評価に関する研究（4）

－新生児低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法の指針－

研究協力者 武内俊樹 慶應義塾大学医学部地域小児医療調査研究講座
岩田欧介 久留米大学医学部小児科 高次脳機能研究所
鍋谷まこと 淀川キリスト教病院小児科
研究分担者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究要旨

背景/方法

2010 CoSTR で、中等症から重症の新生児低酸素性虚血性脳症に対して低体温療法が標準治療として推奨されたことを受けて、本邦でも低体温療法の新たな指針の確立が急務となった。本研究班では、2010 CoSTR で推奨されている欧米での低体温療法の大規模 RCT (Cool Cap trial, NICHD trial, TOBY trial) の詳細を検討し、それらに基づいて、本邦の臨床現場の実情に即した指針を作成した。

指針の要旨:

1. 在胎週数 36 週以上で出生し、
2. 低酸素虚血の存在を示唆する所見があり、
3. 中等度以上の新生児低酸素性虚血性脳症(可能な限り aEEG 所見を得る)を示す児に対して
4. 生後 6 時間以内に、
5. 専用の循環式温度制御冷却ブランケットか頭部冷却機器を用い、
6. 深部体温 33-34℃の全身低体温もしくは、34-35℃の選択的頭部冷却を速やかに導入し、
8. 72 時間維持した後に、
9. 1 時間に 0.5℃を超えない速度で復温する。
10. 関連科も含めた長期のフォローアップを行うこと

A. 背景

先進国における新生児低酸素性虚血性脳症の頻度は出生 1000 に対して数件程度(1)と高くはないものの、中等症～重症では高率に死亡や重度の後遺症をきたすこと、長期にわたって莫大な医療費がかかること、新生児の脳障害が医療訴訟の最大の原因であることなどを背景として、治療法の模索が強力に進められてきた。

欧米や中国を中心として行われた近年の臨床試験では、在胎週数 36 週以上で出生し、中等症から重症の新生児低酸素性虚血性脳症に対して、出生後早期に低体温療法を行うことで、短期予後を有意に改善することが確認された。現在までに、全身冷却法(2-5)、選択的頭部冷却法(6-8)ともに、質の高い臨床研究によって、有効性が確認されている。これらの無作為比較化

試験(Randomized Controlled Trial; RCT)の全てで、中等症から重症の新生児低酸素性虚血性脳症に対して低体温療法の何らかのメリットが示された。これらの研究情報を中心に行ったメタ解析(9)においても、NNT(Number Needed to Treat)=9(または 15)とまだ十分とはいえないものの、低体温療法による死亡率改善効果、生存児の神経学的後遺症軽減効果が証明された。

これを受けて、ここ数年で、欧米の三次医療施設では、RCT で用いられたプロトコールによる低体温療法が標準治療として急速に広まってきている。2010年10月に発表された国際蘇生法連絡委員会(International Liaison Council of Resuscitation; ILCOR)の蘇生法勧告(Consensus on Science with Treatment Recommendation; CoSTR)2010においても、低体温療法が標準治療として推奨されている(10)。本邦でも、同時に日本蘇生協議会・日本救急医療財団合同ガイドライン作成委員会から以下の内容のガイドラインが発表された(11)。「正期産もしくは正期産に近い児で中等症から重症の低酸素性虚血性脳症に対しては、低体温療法が行われるべきである。全身冷却法と選択的頭部冷却法のともに、適切な方法である。低体温療法は、明確に定義されたプロトコールに則って、新生児集中治療と関連科による診療を行う能力のある施設で行われるべきである。治療法は、無作為比較化試験で使われたプロトコール(すなわち、生後6時間以内に開始し、72時間冷却し、少なくとも4時間はかけて復温する)と同じものであるべきである。冷却による副作用、特に低血圧と血小板減少には注意する。低体温療法を受けた児は、長期フォローアップが必要である。」

これを踏まえて、当研究班では、基本的には、欧米の大規模 RCT で使用されたプロトコールを踏襲し、本邦で低体温療法を標準治療として行うための指針を策定した。

B. 新生児低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法の指針

1. 低体温療法を行うための施設基準・必要装備・人的条件・モニタリング

<施設基準>

低体温療法を行おうとする施設は、以下の要件を満たすことが望ましい。

- ・診療報酬点数上で新生児集中治療室(Neonatal Intensive Care Unit; NICU)加算の認められた病床を有する。
- ・72時間の冷却中と復温が完了するまでは、可能な限り高い看護体制(1:1~1:2)を敷くことができる。
- ・新生児の頭部磁気共鳴画像(Magnetic Resonance Imaging; MRI)の撮影が可能。
- ・NICU内で標準脳波検査や振幅圧縮脳波(amplitude-integrated electroencephalogram; aEEG)などの脳機能モニターを施行できる。
- ・脳波の判読に習熟した新生児科医、小児神経科医、さらに新生児の頭部MRIの読影に慣れた神経放射線科医がいる。
- ・胎盤や脳組織の病理検査、死亡症例の病理解剖ができる。
- ・多分野の専門家と相談しながら長期フォローアップを行える。

2. 低体温療法の適応基準と除外基準(2, 4, 6) 適応基準

A: 在胎36週以上で出生し、少なくとも以下のうちひとつを満たすもの

- 生後10分のアプガースコアが5点以下
- 10分以上の持続的な新生児蘇生(気管挿管、陽圧換気など)が必要
- 生後60分以内の血液ガス(臍帯血、動脈、静脈、末梢毛細管)でpHが7.0未満
- 生後60分以内の血液ガス(臍帯血、動脈、静脈、末梢毛細管)でBase deficitが16mmol/l以上

適応基準Aを満たしたものは、Bの神経学的診察の異常の有無について評価する。

B:中等症から重症の脳症(Sarnat分類2度以上に相当)(12)、すなわち意識障害(傾眠、鈍麻、昏睡)および少なくとも以下のうちひとつを認めるもの(新生児低酸素性虚血性脳症に詳しい新生児科医もしくは小児神経科医が診察することが望ましい)

筋緊張低下

“人形の目”反射もしくは瞳孔反射異常を含む異常反射

吸啜の低下もしくは消失

臨床的けいれん

適応基準 A と B をともに満たしたものは、可能であればさらに a EEG によって評価することが望ましい。

C:少なくとも 30 分間の aEEG の記録で、基礎律動の中等度以上の異常†もしくはけいれん‡を認めるもの(13, 14)。この際、古典的脳波計による評価は基準としては採用しない。

† 中等度異常=upper margin >10 μ V かつ lower margin <5 μ V もしくは高度異常=upper margin <10 μ V

‡ 突発的な電位の増加と振幅の狭小化、それに引き続いて起こる短いバーストサプレッション

除外基準

冷却開始の時点で、生後 6 時間を超えている場合

在胎週数 36 週未満のもの

出生体重が 1800g 未満のもの

大きな奇形を認めるもの

現場の医師が、全身状態や合併症から、低体温療法によって利益を得られない、あるいは低体温療法によるリスクが利益を上回ると判断した場合

必要な体制がそろえられない場合

3. 冷却開始時間・持続時間・復温

冷却開始期間は、出生後 6 時間以内とし、冷却期間は 72 時間とする。

現時点では、生後 6 時間を越えてから冷却を開始することや、72 時間以上の低体温療法の有効性と安全性は確認されていないので、標準治療としては薦められない。

復温は、1 時間に 0.5 度を超えない範囲で 6-8 時間くらいかけて行う。その後、反動性高体温を確認するために少なくとも 4 時間は監視する。

4. 冷却方法と温度

全身冷却法も選択的頭部冷却法のどちらも有効な冷却法である。選択的頭部冷却法では、深部体温を 34-35 $^{\circ}$ C に維持する。8 時間毎にキャップを開けて頭皮を確認する。全身冷却法では、深部体温を 33-34 $^{\circ}$ C に維持する。

専用冷却機器以外に、水入りのボトルを利用したものや(15, 16)、ファンを利用したもの(17)なども提案されているが、安定温度維持の観点から、専用冷却機器の使用が推奨される。

5. 冷却中の生理モニター基準値と合併症に対する対応

低体温療法中は、低体温による副作用、血圧の低下、不整脈の出現、血小板の減少などには注意する。

脳波とけいれん

低体温療法中には、何らかの脳波モニターが行われることが望ましい。aEEG は標準脳波に比べて、けいれんを見逃しやすい(18)ので、注意が必要である。aEEG も含めて脳波の予後因子としての有用性は、今後の科学的根拠の積み重ねが必要である(19)。

頭部画像検査

予後の推定を目的とした頭部画像検査ならば、日齢 5-14 の間に、遅くとも退院までに、

基本 MRI(拡散協調画像、T1 および T2 強調画像、FLAIR 法など)を撮影する。

超音波断層法は、簡便な検査であるが、診断価値は限定的であることを理解した上で有効活用する。頭部 CT は、超音波や MRI で診断の難しい少量のクモ膜下や硬膜下出血などを診断可能であるが、MRI を撮影可能な施設では、原則不要である。

病理検査

死亡の転機をたどったものに関しては、同意を取って、できるだけ病理解剖を行い、その際、脳組織の顕微鏡下での検索も行うことが望ましい。

6. 併用療法

現時点で、低体温療法中の薬物療法として、確立されたものは存在しない。

シバリングによる熱産生が大きく、低体温に抵抗性のある成人とは異なり、新生児では、表面冷却法で容易に低体温療法を行うことができる。筋弛緩薬を常時使用することに関しては、現時点では科学的根拠がなく、むしろ筋弛緩薬が、臨床的けいれんをマスクする可能性があり、薦められない。

臨床的に新生児けいれんと診断したら、抗けいれん薬の投与を考慮する。新生児けいれんは、多様な臨床症状を示し(20)、必ずしも脳波異常を伴わない(21)。重症の新生児低酸素性虚血性脳症に対して、フェノバルビタールの予防的投与が予後を改善するかについては、結論が出ていない(22, 23)。

7. フォローアップ

最初に述べたように、低体温療法は複数の大規模 RCT でその有効性が確認されているとはいえ、適応になる児は、神経学的後遺症を起こす危険性の高い群であることを強く認識しておく必要がある。

一般小児科医だけでなく、新生児科医や小児

神経専門医さらには、理学療法士、作業療法士、発達評価に詳しい心理士などの関連専門家も含めた長期のフォローアップ体制の確立が重要である。

参考文献

1. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199(6):587-95.
2. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1349-58.
3. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005 Jan;32(1):11-7.
4. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005 Oct 13;353(15):1574-84.
5. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muehe R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010 Oct;126(4):e771-8.
6. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005 Feb 19-25;365(9460):663-70.
7. Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2006 Mar;26(3):180-4.
8. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr.* 2010 Sep;157(3):367-72, 72 e1-3.
9. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ.* 2010;340:c363.

10. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010 Oct 19;122(16 Suppl 2):S516-38.
11. http://jrc.umin.ac.jp/pdf/20101019/guideline4_NEO.pdf
12. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976 Oct;33(10):696-705.
13. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1263-71.
14. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics*. 2003 Feb;111(2):351-7.
15. Iwata S, Iwata O, Olson L, Kapetanakis A, Kato T, Evans S, et al. Therapeutic hypothermia can be induced and maintained using either commercial water bottles or a "phase changing material" mattress in a newborn piglet model. *Arch Dis Child*. 2009 May;94(5):387-91.
16. Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, Cowan FM, Acolet D, Iwata O, et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 6;372(9641):801-3.
17. Horn A, Thompson C, Woods D, Nel A, Bekker A, Rhoda N, et al. Induced hypothermia for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy using a servo-controlled fan: an exploratory pilot study. *Pediatrics*. 2009 Jun;123(6):e1090-8.
18. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):770-7.
19. Thoresen M, Hellstrom-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):e131-9.
20. Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics*. 1989 Sep;84(3):422-8.
21. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics*. 1993 Jan;91(1):128-34.
22. Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up. *J Pediatr*. 1998 Feb;132(2):345-8.
23. Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD001240.

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書

Consensus 2010 に基づく新しい日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及と その効果の評価に関する研究 (5) -臍帯遅延結紮の効果と安全性を検証するための RCT プロトコール-

研究協力者 細野茂春 日本大学医学部小児科学系小児科学分野
研究分担者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究要旨

循環血液量を増加させる目的で出生時の胎盤血輸血が注目されている。胎盤血輸血には臍帯の結紮を 30 秒以上遅らせ自然落下による血液の移行を期待する臍帯遅延結紮と臍帯血内に存在する血液を兎に人為的に送り込む臍帯ミルクによる方法に大別される。ILCOR の 2010CoSTR では蘇生を必要としない新生児では少なくとも 1 分以上の臍帯遅延結紮を推奨している。欧米人を対象にした正期産児での報告では臍帯遅延結紮で乳児期早期まで鉄貯蔵が改善するが新生児期の黄疸に対する光線療法の頻度が高い。一方、早産児では臍帯遅延結紮が行われた児は安定化を図っている時期の血圧が高い傾向にあり、脳室内出血の頻度が低く輸血の頻度も低かったが正期産児同様に光線療法を必要とする児の頻度も高かった。我が国では人種的に新生児期のビリルビン値は高く、ビリルビンウリジン 2 リン酸グルクロン酸点胃酵素遺伝子変異の頻度が高いことが黄疸と関係があることがわかっている。これらのことから臍帯遅延結紮を導入した場合、光線療法の頻度の増加とそれに伴う児の入院期間の延長が危惧される。一方、我が国では健診システムが確立しており 4 か月、6-7 か月健診で貧血のスクリーニングが可能である。また貧血と診断された乳児についても病院のアクセスが比較的容易で治療も容易に行えることから我が国で早急にこの推奨を実施する必要性は低いと考えられた。我が国で臍帯遅延結紮を導入するかは質の高い臨床研究の結果を待つ手判断する必要がある。今年度は臍帯遅延結紮を日本人に導入する際の効果と安全性を検証するために前方視的多施設共同ランダム化比較試験のプロトコールを作成した。

A. 研究目的

蘇生を必要としない正期産児での 1 分以上の臍帯遅延結紮による胎盤血輸血は乳児期の鉄欠乏性貧血の予防効果があることが途上国を中心とした多施設共同ランダム化試験のメタ解析の結果明らかになった。その結果 ILCOR の 2010CoSTR で臍帯遅延結紮が推奨された。一方、臍帯遅延結紮により新生児期のビリルビン値の上昇が報告されている。我が国では人種的に新生児期のビリルビン値は高く、ビリルビンウリジン 2 リン酸グルクロン酸点胃酵素遺伝

子変異の頻度が高いことが黄疸と関係があることがわかっている。これらのことから臍帯遅延結紮を導入した場合、光線療法の頻度の増加とそれに伴う児の入院期間の延長が危惧される。一方、我が国では健診システムが確立しており 4 か月、6-7 か月健診で貧血のスクリーニングが可能である。また貧血と診断された乳児についても病院のアクセスが比較的容易で治療も容易に行えることから我が国で早急にこの推奨を実施する必要性は低いと考えられた。我が国で臍帯遅延結紮を導入するかは質の高

い臨床研究の結果を待つ手判断する必要がある。今年度は臍帯遅延結紮を日本人に導入する際の効果と安全性を検証するために前方視的多施設共同ランダム化比較試験のプロトコールを作成した。

B. 研究方法

実施期間：2011年6月～2013年4月

実施方法：

試験デザイン：前方視的多施設共同無作為割り付け比較試験

対象

1. 選択基準

下記の(1)から(3)の条件をすべて満たすもの

- (1) 正期産経膈分娩例
- (2) 出生時蘇生を必要としない児
- (3) 本試験に参加することの同意が代諾者から得られている症例

2. 除外項目

下記の(1)から(5) いずれかに該当するもの
(1) 胎児診断で大奇形（致死的奇形、染色体異常、骨系統疾患）、あるいは頭蓋内、心臓、腎臓など内臓形態異常、胎児水腫と診断された症例

(2) 超音波検査で推定体重が $-2SD$ 以下の児

(3) 多胎

(4) その他、試験責任医師または担当医師が本試験の対象として不適当と判断した症例

介入方法：臍帯遅延結紮群では出生後、胎盤より低い位置に児を保持し1分30秒以上後臍帯の結紮を行う。対照群は臍帯を通常的位置で結紮し切離する。臍帯の結紮時期は30秒以内の早期結紮とする。

評価方法

1. 主要評価項目

(1) 日齢4-6か月のヘマトクリット（ヘモグロビン）値

2. 副次評価項目

(1) 死亡（早期新生児死亡、全観察期間）

(2) 重篤な合併症

(3) 重篤な有害事象の発生

(4) 生後4か月のヘマトクリット（ヘモグロビン）値

(5) 新生児期の多血症、黄疸の発生

目標症例数

臍帯遅延結紮群 54例、対象群 54例

計108例

Sample sizeの計算は同様な過去の臨床研究を参考に日齢4-6のヘマトクリット値の平均(標準偏差)を介入群58% (8%)、非介入群45% (8%)と仮定して両群の平均ヘマトクリット値の差が10%以上異なる事を有意差ありとしてサンプルサイズを計算した。Effect size $58 \times 0.1 = 5.8$ 、SD 8、標準化効果量 $5.8/9 = 0.64$ 、 α 値(両側) $= 0.05$ 、 β 値 $1 - 0.80 = 0.20$ 、E/S 0.6 とすると介入群45例 対象群45例となり途中脱落を20%とすると最終的な各群のサンプルサイズは $45 \times 1.2 = 54$ となり54例必要となる。

試験実施期間

試験登録期間：2011年6月～2012年12月

試験実施期間：2011年6月～2013年4月
ただし、目標症例数に達し次第、終了する。

C. 考察

児への鉄移行は妊娠後期の母体からの胎盤を介しての鉄輸送と児自身の赤血球中量に依存する鉄とに大別される。過去の前方視的多施設共同無作為試験の多くは南米などの開発途上国で行われたものである。開発途上国では母体の低栄養のために母体自身の鉄欠乏性貧血のリスクが高く、妊娠後期に胎児に十分供給できるだけの鉄貯蔵量がない可能性がある。この点に関しては我が国の妊婦は近年のやせ願望により妊娠中の体重増加量が先進国の平均から低いという特異な状態にある点が指摘されているため開発途上国と同様な母体環境にある可能性がある。一方、ヘモグロビン(ヘマト

クリット)値が上昇すると平均ビリルビン値が上昇することは臨床試験の結果でも指摘されている。日本人は欧米人と比較して黄疸罹患率が高いことが指摘されている。さらに貧血に対する診断、治療の機会に関しては我が国は乳児健診システムが整備されており高い健診受診率がある。1 か月、4 か月、6-7 か月健診システムにおいて貧血の洗い出しは可能であり診断・治療に関しても多くの地域では貧血に関する診断・治療に関しては容易に行える。以上のことから臍帯遅延結紮の導入を我が国で推進するためには i) 臍帯遅延結紮を行った際の日本人のヘモグロビン(ヘマトクリット)値の分布特に多血症の頻度の検証、ii) 高ビリルビン血症の増加による新生児の入院期間の延長および光線療法の頻度の増加、に関する疑問点を解決する必要がある。

D. 結論

速やかな臨床研究の遂行が必要である。

E. 研究発表

学会発表

1. 細野茂春, 田村正徳: 新たな新生児蘇生手技の提言 一多施設共同研究による臍帯ミルクキングの効果の実証と臨床研究実施上の問題点. 第 55 回日本未熟児新生児学会, 神戸, 2010. 11

論文発表

1. 細野茂春: 新生児蘇生手技としての臍帯ミルクキング. 日本産婦人科・新生児血液学会誌. 19:65-72, 2010

著書

1. 細野茂春: I 出生児のその他のケア. 1. 臍帯結紮のタイミング. 日本版救急蘇生ガイドライン 2010 に基づく新生児蘇生法テキスト(改訂第 2 版)(田村正徳 監修) pp98, メジカルビュー社, 東京, 2011
2. 細野茂春: 超早産児の輸血回避と臍帯ミルク

キング法、その効果. EBM 小児疾患の治療 2011-2012 (五十嵐隆 監修), pp666-672. 中外医学社, 東京, 2011

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書

Consensus 2010 に基づく新しい日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及と その効果の評価に関する研究（6）

-バッグ・マスク換気における呼気 CO₂ モニタの有用性に関する RCT プロトコール-

研究協力者 細野茂春

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

研究分担者 田村正徳

埼玉医科大学総合医療センター

研究要旨

国際蘇生協議会から 2010 年 10 月 18 日にコンセンサス 2010 が発表となった。気管挿管時の挿管チューブの位置確認に関して臨床的兆候とあわせて呼気終末モニターを使用することが推奨された。一方、マスクとバッグによる人工換気の際、新生児特に早産児では換気による胸郭の上下、呼吸音などで判断することが困難なことが少なくない。マスクとバックによる人工過換気により酸素化の改善が見られない場合はマスクと顔の密着不足でリークのため十分な換気圧が得られないためか換気圧不足によるものの早期に判断することは難しい。また出生直後は羊水、羊水中の胎便さらに分泌物などで気道閉塞をきたすこともある。コンセンサス 2010 においてもマスクとバックによる人工換気が有効に行われているかを判断する方法についての十分なデータがないため保留となった。気道閉塞がなくマスクによる有効な持続陽圧換気が行われているかの指標として呼気終末二酸化炭素モニターが有効であるかまたマスクとバックでの人工換気下で有効な換気が行われているかを判断する方法として呼気二酸化炭素モニターが臨床的評価と比較して有用かどうかを評価する必要がある。今年度は臨床研究を行うためのプロトコールを作成した。

A. 研究目的

呼吸の目的は酸素化の改善と CO₂ の排出が目的である。新生児は全出生の 10%はマスクとバッグによる呼吸刺激を要する。有効にマスクとバックによる換気が行われているかを判断する方法として皮膚色の改善を含む臨床的な判断と SpO₂ モニターを用いた酸素飽和度の測定による客観的な方法を用いているのが現状である。SpO₂ による応答は時間差があるため早期に換気が行われているかを客観的に確認する方法を開発する必要がある。換気は二酸化炭素の排泄が行われことから挿管患者においては呼気終末二酸化炭素モニターによる換気モニターが標準的なモニタリングとなって

いる。また今回、呼気終末二酸化炭素モニターが臨床的判断と比較して有効であることを実証するための臨床試験計画書を作成した。

B. 研究方法

実施期間：2011 年 6 月～2013 年 4 月

実施方法：

i) 自発呼吸下でマスクによる持続陽圧呼吸での呼気終末二酸化炭素測定

先行件空として自発呼吸下で酸素化の改善のない時に関してマスクとバッグの接続部にアダプターを接続し呼気終末二酸化炭素検出が持続的に検出可能か検討する。

対象症例は成熟児 10 例、早産児 10 例。

ii) マスクとバッグによる陽圧換気を行った場合の呼気終末二酸化炭素検出の有用性の検討

マスクとバックによる人工換気を行う際にマスクとバックの接続部に終末呼気二酸化炭素測定のためのサンプリングアダプターを装着し呼気中の二酸化炭素をモニタリングしマスクとバックによる人工換気を開始した時点から以下の臨床的判断と終末呼気二酸化炭素検出までの時間を測定し、統計学的に検定し終末二酸化炭素測定による方法が有用であることを明らかにする。

対象および方法：日本大学医学部附属板橋病院総合周産期母子医療センターで出生した児を対象にマスクとバックを用いて人工換気を行う症例を対象に行う。臨床的判断は視診による胸郭の上下運動と皮膚色の改善、聴診による呼吸音の確認およびパルスオキシメータによる酸素飽和度の改善とする。呼気終末二酸化炭素の測定はカプノグラムおよび比色法の2種類の方法があるためカプノメータを使用した場合は5連続でカプノグラムが得られた場合、比色法では色調の変化が連続して5回起こった場合とした。症例数はカプノグラム、比色法それぞれ20例とした。

除外症例：1. 大奇形や染色体異常が疑われる例。
2. 顔面の奇形によりマスクとバッグにより有効な換気が得られないと判断された症例。
3. 胎児超音波診断で心疾患が疑われる症例。
4. マスクとバッグによる人工換気を30秒以上行っても全身状態の改善がなく挿管が必要と考えられる症例。
5. 蘇生に立ち会った医師が不適切と考える症例。

倫理面への配慮：日本大学医学部附属板橋病院臨床研究審査委員会で研究の妥当性について承認を受けた後臨床研究を開始する。介入試験ではない事と対象症例の予測がつかないため母親の入院の際に包括的同意事項として研究対象となった児に対しては改めて両親または代諾者から文書による承諾を得ることとした。

C. 考察

一般的に出生直後の新生児でマスクとバッグによる換気が行われていて酸素化の改善が見られない場合、マスクが顔に密着せず十分な換気圧が得られない場合と羊水や気道分泌物などによる気道閉塞により換気が行えない事が考えられる。新生児では視診による胸郭の上下運動は客観性を欠く。換気圧のモニターを行うことによりマスクと顔の密着がない場合はリークの存在から判断可能である。リークがなく呼気中の二酸化炭素が得られなければ気道閉塞を疑い吸引を行う必要がある。二酸化炭素が検出されていればそれに換気圧を上げ換気を行うか気管挿管を行い人工換気を行う必要がある。呼気中の二酸化炭素をモニタリングする事により不必要にマスクとバックによる換気の中断をすることなく最善の処置を行う事が可能になる。

D. 結論

速やかな臨床研究の遂行が必要である。

E. 研究発表

学会発表

1. 細野茂春：医療安全におけるCO₂モニタリングの有用性。第8回日本予防医学リスクマネジメント学会，東京，2010.3
2. Shigeharu Hosono, Nagano Nobuhiko, Miyako Sato, Syun Munakata, Rituko Fukamachi, Aya Okahashi, Kayo Yoshikawa, Ryota Yonezawa, Sachyuki Usukura, Masami Makimoto, Tomo Okada, Sigeru Takahashi, Hideo Mugishima. Utility of Colorimetric End-tidal carbon dioxide detector for assessment of tracheal intubations in very low birth weight infants during neonatal resuscitation at birth. XXII European Congress of Perinatal Medicine. Granada Spain. 2010. 5
3. 細野茂春, 田村正徳：新たな新生児蘇生手

技の提言 一多施設共同研究による臍帯ミルク
ングの効果の実証と臨床研究実施上の問題点.
第 55 回日本未熟児新生児学会, 神戸, 2010. 11
4. 細野茂春:新生児蘇生法における EtCO₂ の意
義 -TePCO₂、血液ガス分析との比較を踏まえ
て- 『NICU における経皮ガスモニタおよび血
液ガス分析ガイドライン作成に向けてその(1)
今の日本の現状』. 第 13 回新生児呼吸療法モ
ニタリングフォーラム. 大町. 2011. 2

論文発表

1. 細野茂春:気管挿管が成功したことはどうし
たらわかりますか?, 新生児呼吸管理なるほ
ど Q&A, Neonatal Care 春期増刊号, 225-227,
2010
2. 細野茂春, 長野伸彦, 深町律子, 佐藤御也
子, 岡橋 彩, 宗像 俊, 米沢龍太, 吉川香
代, 臼倉幸宏, 牧本優美, 岡田知雄, 高橋
滋, 麦島秀雄. 挿管時の医療安全動脈血酸素
飽和度モニタと終末呼気二酸化炭素検出器の
役割. 周産期シンポジウム 28: 31-34, 2010
3. 細野茂春. カプノグラム疑問氷解ドリル(第
1 回) 理想的な ETCO₂ 波形. Neonatal Care.
24:8-9. 2011
4. 細野茂春. 挿管チューブの確認:その 1. 片
肺挿管予防、呼気二酸化炭素検出. Neonatal
Care. 24:36-37. 2011
5. 細野茂春. カプノグラム疑問氷解ドリル(第
2 回) 肺コンプライアンス低下に伴う高 CO₂ 血
症. Neonatal Care. 24:118-119. 2011

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

4. 特許取得
なし
5. 実用新案登録
なし
6. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書

Consensus 2010 に基づく新しい日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及と その効果の評価に関する研究 (7) -長野県方式新生児蘇生法普及事業とその効果-

研究協力者 中村友彦 広間武彦 内田美恵子 長野県立こども病院
研究分担者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究要旨

目的;長野県では迅速に有効な新生児蘇生法講習会をおこなうために地域周産期センターが中心になった新生児蘇生講習会信州モデルを2005年11月より開始した。その成果を評価する目的で、長野県内の総合・地域周産期センターNICUにおける正期産児出生時仮死の入院症例数の推移を検討した。

方法;在胎36週以降に出生し、出生時仮死(APGAR Score(5分) 6点以下)と診断され、長野県内の総合・地域周産期センターNICUに入院し人工換気療法を必要とした症例を対象とし年次変化を検討した。

結果;1. 2005年11月から2010年12月まで35回の新生児蘇生講習会を開催し、受講者は総数1143名となった。その成果として県内全体で新生児仮死のため人工換気療法を必要とする症例が減少する傾向がみられた。

結論;新生児蘇生法講習会は長野県における入院を必要とする新生児仮死症例を減少させる可能性が示された。

A. 研究目的

長野県では長野県立こども病院が中心となり、迅速に有効な新生児蘇生法講習会をおこなうために地域周産期センターが中心になった新生児蘇生講習会を2005年11月より開始した。その成果を評価する目的で、長野県立こども病院と長野県内の地域周産期センターNICUにおける正期産児出生時仮死の入院症例数の推移を検討した。

B. 研究方法

長野県内で総合周産期母子医療センターと県内4地域周産期センターの周産期医療システムの整備された2003年以降の周産期センターNICUに入院した在胎36週以降に出生し、新生

児仮死のため人工呼吸を必要とした症例を後方視的に検討し、その年次推移と新生児蘇生講習会の効果について検討した。

C. 結果

2005年から開始したNCPR受講者は根延べ1143人となった。図1にその職種別内訳を示す。

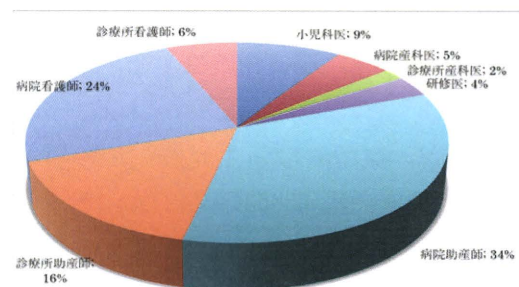
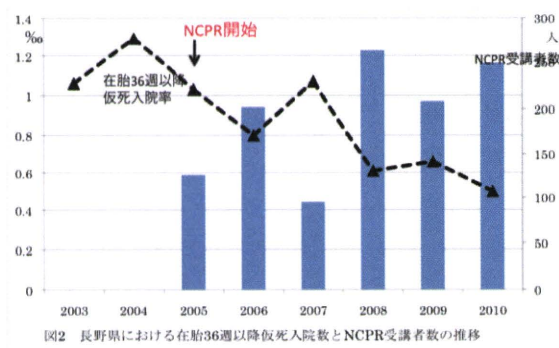


図1 NCPR受講者の職種別内訳

次に長野県の人口動態調査から調べた在胎36週以降長野県内NICU入院の新生児仮死症例（出生1,000当）の年次推移を示した。新生児蘇生講習会（後にNCPR）を開始した2005年以降、在胎36週以降長野県内NICU入院の新生児仮死症例（出生1,000当）が着実に減少した（図2）。



D. 考察

長野県では新生児蘇生法講習会（後にNCPR）を導入から5年間経過した。延べ1143名が受講し、長野県全体の36週以降の新生児仮死症例の減少が見られた。

E. 結論

新生児蘇生法講習会は長野県における正期産死産率を減少させる可能性が示された。

F. 研究発表

1. 三ツ橋偉子、中村友彦、広間武彦 新生児心肺蘇生における人工呼吸 周産期医学 2007;37:225-231
2. 中村友彦 新生児心肺蘇生講習会信州モデル 長野県母子衛生学会雑誌 2007;9:30-36
3. 宮下進、中村友彦 長野県立こども病院における出生時仮死の動向-新生児蘇生法講習会信州モデルの効果- 長野県母子衛生学会誌 2009;11:5-8
4. 中村友彦 標準的な新生児蘇生法の普及 長野県小児科医会報 2009;49:19-22
5. 中村友彦 羊水が胎便で混濁していた場合の気道吸引法 周産期医学 2009;39:927-930
6. Akazawa Y, Ishida T, Baba A, Hiroma T,

Nakamura T. Intratracheal catheter suction removes the same volume of meconium with less impact on desaturation compared with meconium aspirator in meconium aspiration syndrome. Early Human Development. 2010;86:499-502

7. Zeynalov FB, Hiroma T, Nakamura T Effect of heliox as carrier gas on ventilation and oxygenation in an animal model of piston-type HFOV: a crossover experimental study. BioMedical Engineering OnLine 2010;9:71

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書

Consensus 2010 に基づく新しい日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及と
その効果の評価に関する研究 (8)
-NCPR ガイドライン 2010 に基づく新生児蘇生法講習会-

研究協力者 木下洋 関西医科大学附属枚方病院小児科地域周産期医療人育成講座
中島論、野村雅子、内田美恵子、清水健二 長野県立こども病院新生児科
研究分担者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究要旨

分娩に関わる一般産科医・小児科医・助産師・看護師を対象として、シナリオに基づいた新生児蘇生講習会を平成 22 年度は 4 回の講習会を開催し、受講者は 78 名（医師 39 名、助産師／看護師 39 名）である。本講習会の受講者累計は 506 名となった。コンセンサス 2010 に準じた日本周産期・新生児医学会の新生児蘇生法ガイドライン改訂に伴い、平成 22 年 12 月から新しい新生児蘇生ガイドラインでの講習を開始した。

A. 研究目的

正期産仮死児に対する適切な初期対応と蘇生方法の習熟は、予期せぬ仮死児出生に対するリスクマネジメントとして不可欠である。速やかなマスク&バッグによる適切な初期対応と、熟達した手技による新生児蘇生とが、多くの仮死児例で良好な長期予後をもたらす。本研究の目的は、すべての分娩施設で新生児蘇生法に習熟したスタッフに関わることができるよう、分娩に関わる一般産科医・小児科医・助産師・看護師を対象とした新生児蘇生講習会を行う方法を検討・実践し、その効果を検討することにある。

「一般目標」：分娩に立ち会う周産期医療施設の医師および医療職員は、新生児蘇生の適切な初期対応ができるようになるために、基本的技術を身につける。

「行動目標」：

1. 受講者は、蘇生マニュアルの各アルゴリズムを理解し、実践できる。
2. 蘇生講習会開催者は、コンセンサス 2010

に準じたガイドライン改訂を受講者に伝達し、新しいアルゴリズムに則った蘇生法を普及させる。

B. 研究方法

大阪府医師会と大阪新生児診療相互援助システムおよび大阪産科診療相互援助システムでは、実際の出生現場を想定したシナリオに基づく実技中心の蘇生講習会を平成 16 年 6 月から開催してきた。平成 22 年、国際蘇生連絡委員会（ILCOR）によるガイドライン改訂に伴い、同年「コンセンサス 2010 日本版新生児蘇生法ガイドライン」が作成され、平成 22 年 12 月に実施された講習会から新しいガイドラインとアルゴリズムの解説を行った。

平成 22 年度は、第 1 回：平成 22 年 7 月 17 日（通算 23 回目）、第 2 回：同年 9 月 4 日（通算 24 回目）、第 3 回：同年 12 月 18 日（通算 25 回目）に開催し、平成 23 年 3 月 19 日には平成 23 年度第 4 回（通算 26 回目）開催が決まっている。

1. 講習会開催の準備

大阪府医師会「府医ニュース」紙上で1回に10組20名(医師と助産師/看護師のペア)の参加者を公募した。会場は大阪府医師会館を使用し、受講料は無料である。

2. チュータ会議

講習会開催前に、チュータおよびチュータ補助員で会議を行い、基本指導技術の統一、および形式的評価方法について1時間打ち合わせた。

3. 「講習プログラム」

医師と助産師/看護師のペアをA-E班の5グループ(1グループ4名)に分けた。

a. プレテスト

日本周産期・新生児医学会から配布されたプレテストを受講者に実施し、採点した。

b. 蘇生アルゴリズムの解説

「新生児蘇生テキスト」を用い、具体的な手技のポイント、仮死児の評価、蘇生アルゴリズムについてスライドで解説した。第25回からは新しいガイドラインの変更点についても解説した。

c. 蘇生器具を用いた実技実習

受講者は5つのグループに分かれ、蘇生人形を用いて、酸素ボンベ/酸素流量計の使用法、心拍数の評価法、バルブシュリンジの使用法、自己拡張型バッグ/麻酔バッグ換気法、胸部圧迫、喉頭鏡の使い方、気管挿管について、40分間の練習を行った。

d. シナリオによる蘇生手技

新生児仮死・胎便吸引症候群・sleeping 児の3種類のシナリオを用い、計12回の蘇生手技を実施した。

e. ポストテスト

日本周産期・新生児医学会から配布されたポストテストを実施した。

C. 研究結果

平成16年6月から平成22年12月までに計

25回の新生児蘇生講習会を開催し、これまでの受講者総数は506名で、その内訳は医師256名、助産師/看護師250名(助産師171名、看護師79名)、チュータは延べ414名(医師延べ302名、看護師延べ112名)であった。受講者それぞれは、計6回の蘇生手技を体験した。受講者全員が、5分以内に、マスク蘇生、胸部圧迫、気管挿管、薬剤投与の手技を完結でき、介助者に適切な指示を与えることができたようになった。参加者の達成感は大きく、講習会参加への満足度は高かった。

D. 考察

平成19年7月、日本周産期・新生児医学会「新生児蘇生普及事業」が発足し、全国的に統一された方式での新生児蘇生講習会開催が行われる体制が確立した。大阪での講習会は、日本周産期・新生児医学会の新生児蘇生法講習会「Bコース」に平成19年6月開催分から認定された。

我が国では約半数もの分娩が、小児科医の勤務していない分娩施設で行われている実態から、このような施設で分娩を行う産科医・助産師に、適切な新生児蘇生法の習熟を促す必要がある。

大阪府内では、平成22年11月18日に、大阪産婦人科医会が主催する新生児蘇生講習会も開始され、これまでの大阪府医師会新生児蘇生講習会の計画策定が応用された。

特に小児科医の勤務していない施設で分娩に従事する産婦人科医・助産師にとって、新生児蘇生法講習受講の経験は重要である。受講者のニーズにあった講習時間帯・地域・費用で設定することが、適切な新生児蘇生手技の早期普及につながるであろう。

累計25回の新生児講習会開催で、これまでに延べ414名のチュータやチュータ補助者が参加した。数多くの医師・看護師がチュータ補助を経験し、さらに日本周産期・新生児医学会新生児蘇生インストラクター認定を取得

することが望ましい。周産期医療従事者のための継続的な受講体制と、今回のガイドライン改訂のような大幅変更にも遅滞なく対応できる講習システムの構築は、我が国の蘇生講習会の発展に不可欠であろう。

E. 結論

分娩施設で新生児蘇生法に習熟したスタッフが関わるができるように、分娩に関わる産科医・小児科医・助産師・看護師を対象として、平成22年度には4回実施した。これまでの新生児蘇生講習会(25回)の受講者累計は506名となった。

平成22年12月からは、「コンセンサス2010に基づく日本版新生児蘇生法ガイドライン」に則った講習を開始した。大阪府医師会では今後も年4回の新生児蘇生講習会の開催を継続予定である。

F. 研究発表

2. 論文発表

Kaneko K, Ohashi A, Kinoshita Y.:
Instability of cerebral blood flow in asphyxiated infants with developmental delay. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 15 Dec. 2010

2. 学会発表

- 1) 木下 洋: 医師会連携による新生児蘇生法講習会. 第12回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム。(平成22年2月19日、大田市)
- 2) 木下 洋: 新生児蘇生法とコンセンサス2010に準じたガイドライン改訂について. 平成22年度大阪府医師会第4回周産期医療研修会。(平成23年3月12日、大阪市)

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書

Consensus 2010に基づく新しい日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及と その効果の評価に関する研究 (9) -蘇生時の簡便な吸入気加温加湿法としての人工鼻(HME)の有用性に関する研究- (動物実験モデルによる検討)

研究協力者 鈴木啓二 埼玉医科大学総合医療センター
分担研究者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究要旨

【背景】新生児の蘇生において気管挿管下に用手換気をする場合、人工鼻（HME: Heat and Moisture Exchanger）を使用することにより、吸入気の加温加湿、さらには体温保持によるメリットも予想される。

【目的】人工換気中にHMEの使用による加温加湿効果および死腔増加と換気パフォーマンスに対する影響を評価し短期的使用の有用性を動物実験モデルにより検討すること

【方法】成獣ラット（体重 400–500g）を麻酔下に気管切開し Portex 内径 2mm チューブで挿管し HummingII により Flow 5L/min, Pressure 8/3cmH₂O, RR 90/min, Ti 0.25sec の設定とし、HME (Humid-vent mini, Gibeck™; 死腔増加~2.4mL) 装着の有無による吸入気の温度・相対湿度・絶対湿度、呼気 CO₂、気道圧・流量、血液ガスの変化を測定した。

【結果】HME 装着前後で温度/相対湿度/絶対湿度は 30°C/78%/23mg/L→33°C/90%/33mg/L と上昇する一方、PaCO₂ も 47mmHg→50mmHg と上昇した。換気流量の変化幅は HME の装着前後で 35mL/sec → 50mL/sec 程度で軽度上昇した。

【結論】HME による加温加湿効果は顕著である一方、死腔増加による CO₂ 蓄積や換気パターンに対する影響は軽微であった。HME は新生児の蘇生場面において極めて有用と思われる。今後リークの多い状況においてのパフォーマンス、さらには実際の新生児について検討していく必要がある。

A. 研究目的

気管挿管/切開された患者において人工鼻（HME: Heat and Moisture Exchanger）は簡便かつ有効な吸入気の加温加湿法として汎用されている。新生児の蘇生場面においても、気管挿管下の用手換気に際しHMEを使用することにより吸入気の加温加湿、間接的に体温保持に対する効果によるメリットが予想される。そこで換気中にHMEの使用による加温加湿効果および死腔増加と換気パフォーマンスに対する

影響を評価し、蘇生時のような短期的使用における有用性を検討することを目的として動物実験を行った。

B. 研究方法

成獣ラット（体重 400–500g）を麻酔下に気管切開し Portex 内径 2mm チューブで挿管した（気管チューブ長は6cmで先端から2cm気管内挿入）。HummingII により Flow 5L/min, Pressure 8/3cmH₂O, RR 90/min, Ti 0.25sec の

設定とし、HME (Humid-vent mini, Gibeck™; 死腔増加～2.4mL) 装着の有無による吸入気の温度・相対湿度・絶対湿度、呼気 CO₂、気道圧・流量、血液ガスの変化を測定した。実験中の環境温は 24℃、直腸温は 36.5～37.0℃に維持した。

C. 結果

HME を装着しない状態では気管チューブコネクタ部分の温度/相対湿度/絶対湿度はそれぞれ 30℃/78%/23mg/L であったが、HME 装着した状態ではそれぞれ 33℃/90%/33mg/L へと上昇した。同様に PaCO₂ は非装着 47mmHg から装着時には 50mmHg へと上昇した。また換気流量の変化幅は HME の装着前後で 35mL/sec から 50mL/sec 程度へと軽度上昇した。なお同時期に同様の系で行った気管チューブ内の温度測定の結果では HME 装着の有無にかかわらず、呼吸気温度は気管内部分で約 1℃、気管外(体外)部分で約 1.5℃の低下がみられた。

D. 考察

HME 装着により口元回路内温度は 1-3℃、相対湿度は 12-18%それぞれ上昇し、その結果として絶対湿度は平均 24mg/L から 34mg/L へ約 10mg/L 上昇した。これは ISO の基準 (33mg/L 以上) を一応満たすものである。また仮に呼吸ガスに気管チューブ内での水分出納がないと仮定した場合、吸入気の相対湿度は HME 装着により 37℃において約 55% から →77% の変化となり有意な加湿効果と言える。

2.4mL の死腔付加による効果に起因すると思われる 3-5mmHg 程度の PaCO₂ の上昇の影響は蘇生時の用手換気の状態下では小さいと思われるが一応注意を要する。HME 装着により換気流量変動幅が軽度上昇したことが有意なものなのか、そうだとすればその原因と機序については今後の検証を要する。

E. 結論

HME による加温加湿効果は顕著である一方、死腔増加による CO₂ 蓄積や換気パターンに対する影響は軽微であった。HME は新生児の蘇生場面において極めて有用と思われる。今後リークの多い状況においての加温加湿効果とそれ以外の因子におけるパフォーマンス、さらには実際の新生児における効果について検討していく必要がある。

F. 研究発表

- 1) 鈴木啓二、須賀里香、正木宏、田村正徳：人工換気中の吸入気加温加湿のために人工鼻は有用か？. 第 46 回日本周産期・新生児医学会総会、2010 年 7 月 神戸.
- 2) 須賀里香、鈴木啓二、正木宏、田村正徳：人工鼻使用時の人工換気下における気管挿管チューブ内温度の変化. 第 55 回未熟児新生児学会総会、2010 年 11 月 神戸.