

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

Consensus2010 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(3) 「低体温療法症例登録事業」

研究分担者	田村正徳	埼玉医科大学総合医療センター
研究協力者	岩田欧介	久留米大学医学部小児科 高次脳機能研究所
	武内俊樹	慶応義塾大学病院小児科
	鍋谷まこと	淀川キリスト教病院小児科
	側島 久典	埼玉医科大学総合医療センター

研究要旨

背景：本ワーキンググループは、Consensus 2010 で推奨された標準低体温療法の提供体制を整備するために2010年に結成された。1. わが国における低体温療法実施状況調査，2. ガイドライン・実践マニュアル作成・ワークショップの開催を通じた標準冷却法の普及，3. 低体温療法に関する臨床エビデンス発信体制の基礎づくりを至上課題に，限られた期間内に達成すべき具体的目標を設定し，月単位で再評価を繰り返しながら介入を続けてきた。最終年度には啓発事業の継続に加え，研究体制の構築と，プロジェクトの成果を客観的に評価し，今後の戦略構築に指針を与えることを目標とした。

方法：昨年度までに構築されたフォーマットに従い，英国 TOBY Register に続く世界で2番目の大規模低体温療法症例登録事業を立ち上げ，症例のウェブ登録を開始した。集計結果は年に2回の講習会・ワークショップを通じてフィードバックした。成果の客観評価に関しては，2013年1月1日現在の低体温療法実施状況を質問紙で調査した。

結果：2012年1月から，専用ウェブサイトによる症例登録を開始し，初年度には日本国内で低体温療法の適応となる推定症例数の70%程度が登録された。2013年1月現在の低体温療法施行状況を質問した全国サーベイでは，標準冷却基準や冷却目標温度の批准率が30%程度から95%前後に上昇し，わが国の低体温療法が短期間で世界的なプラットフォームに回帰していることが確認された。

考察：3年間の連続介入事業により，エビデンスに支持された標準冷却法が普及し，治療提供体制が整備された。症例登録数は英 TOBY Register を上回るペースであり，学術発信体制の基盤構築に寄与したと考えられる。タイムラインに沿って具体目標を逐一達成して行くモデルは，医師数が少なく，研究デザインや疫学の専門家が少ないわが国が，欧米の大規模研究グループと肩を並べ，ガイドライン決定の場に日本代表を送り込むために，極めてコストパフォーマンスが高い方法であると考えられる。

A. 研究目的

背景

世界屈指の水準にあると言われる我が国の新生児医療の治療成績とは裏腹に，低酸素性虚血

性脳症に対する低体温療法の臨床エビデンス構築において，日本の新生児医療はその役割を果たすことができなかった。2010年秋に改訂された国際的蘇生法推奨 Consensus 2010 にお

いて、RCTと同じ冷却基準・方法による低体温療法が標準治療として推奨されるようになったのを機に、当研究グループでは、エビデンスに基づいた低体温療法の提供体制整備を至上課題としたワーキンググループを発足させ、2010年度～2011年度には、1. わが国における低体温療法提供体制の現状調査、2. わが国の実情を加味した低体温療法臨床ガイドラインの作成、3. ワークショップ・講習会を通じた標準低体温療法の普及に力を注いできた。これらの啓発活動に大きな手ごたえが感じられた反面、その客観的評価を得る機会は無であること、そして、これらの介入によってわが国で標準治療が普及したとしても、エビデンスに基づいた標準治療に関して、ようやく国際的なスタートラインに立つことに過ぎないこと、などが残された課題として挙げられていた。

最終年度である2012年度の達成目標は、エビデンス発信の基礎として、低体温療法症例登録制度を構築すること、そして、3年間の介入プロジェクトがもたらした効果を客観的に評価し、今後の介入プロジェクトに明確な作業指針を残すことである。

B. 研究方法

わが国からクラスの高い臨床エビデンスをコンスタントに発信するためには、観察研究だけでなく、ランダム化比較試験(RCT)の成果を定期的に送り出すことができる臨床・研究体制を構築する必要がある。しかしながら、RCTの運用には、優れた臨床研究者だけでなく、研究デザインや疫学に長けた専門家を含む、多職種のチームと、それを支える潤沢なグラントが欠かせない。また、現在の低体温療法のプロトコルや併用療法の変更によって得られる脳保護効果の違いを見極めるには、低体温療法そのものの効果を証明するのに要した症例数の10倍程度のエントリーが必要とされており、現時点ではコスト・エフォートに見合わない投資と考えられている。本ワーキン

ググループでは、慎重なアセスメントの結果、わが国におけるプロトコルの多様性を逆手に取った症例登録による観察研究が、過渡期の投資として最適であると判断した。

日本版症例登録をデザインする上で、当時唯一の新生児低体温療法における大規模症例登録事業であった英国のTOBY Register (TOBY Trialのエントリー終了後に、約3年間にわたり症例登録部分のみを継続)をモデル事業として想定した。2011年7月には、TOBY TrialおよびTOBY RegisterのオーガナイザーであるDenis Azzopardi教授を招聘し、プロトコルやプロダクト (Strohm et al. 2009 ADC F&N ed; Azzopardi et al. 2012 PLoS One) についての詳細な情報と助言を得た。わが国の新生児低体温療法登録事業 Baby Cooling Japan の立ち上げ期限を2012年1月と設定し、2011年11月末までに具体的集計項目の吟味を、同12月末までに登録ウェブサイトの機能充実を図り、2011年1月1日付で全国周産期施設に正式アナウンス・症例登録を開始した。登録開始12か月の症例総数は登録中を含めると160例を上回り、目標としたTOBY Registerのペースを大幅に上回った。

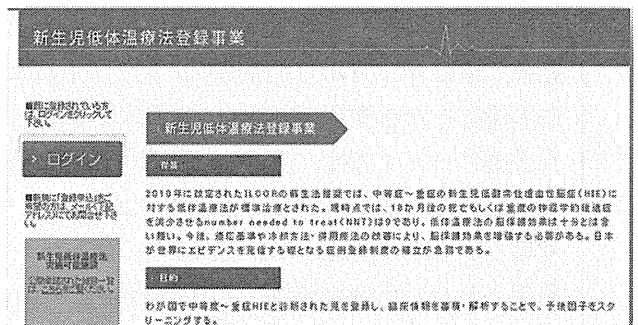


図1：新生児低体温療法登録事業：Baby Cooling Japanの登録ウェブサイト。今後登録施設関係者以外も様々な情報を得られるよう、サイトを充実させて行く。

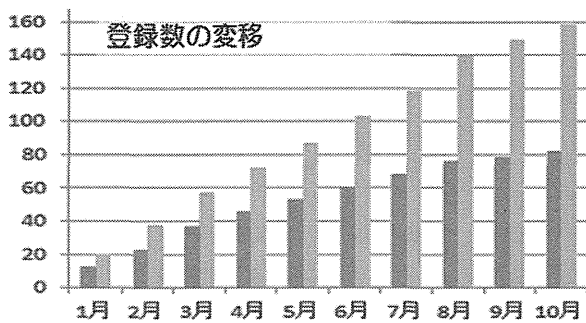


図2：登録事業の初年度累計症例数（左は登録完了症例，右は登録中症例を含む）。

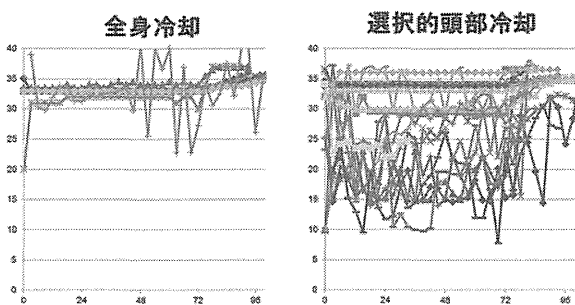


図3：登録症例における全身冷却（左），選択的頭部冷却（右）における冷却キャップおよびマットレス温度の推移。選択的頭部冷却のキャップ温度として，脳冷却に有効な10°C台だけでなく，むしろ脳表を加温することが危惧される34～36°C程度が多く採用されている点に注意。

2012年7月と10月に行われた中間集計では，クーリングキャップの温度設定や深部体温のモニタリング部位などに標準療法との大きな乖離が認められ，ワークショップや講習会において，重点的にフィードバックを行うことができた。このようなリアルタイムのフィードバックに加え，今後はこの登録症例情報を用いて，日本発のRCTにつながる情報を集めて行く必要がある。わが国にとってかつて足かせであった多様な冷却手技を逆手に取り，治療成果の改善につながる要素を選別し，将来のRCTで有望な介入項目を洗い出すことができれば，2010年までの10年間の学術的停滞も，将来の正の財産に昇華させられると考える。

C. 研究結果

ワーキンググループの介入がもたらした効果の客観的評価

前述のように，このような連続介入研究も，客観的評価なしには，今後のコストパフォーマンスの高い啓発活動のモデルとはなりがたい。本ワーキンググループでは，2010年7月に行った全国調査と，低体温療法の実施状況に関して，縦断的比較を行う目的で，2013年1月1日付の再調査を行った。対象施設は，サーベイランス2010同様に全国の周産期新生児研修指定施設とし，2013年2月8日現在，172施設から回答を得ている。低体温療法施設は2010年夏の43.8%から2013年初めの56.4%に増加にとどまったが，非施行施設の内訳として，“体制やエビデンスの不備”が減少し，“症例数が少ない・近隣に実施施設がある”，と言った，戦略的不施行施設が大半を占めるようになった。

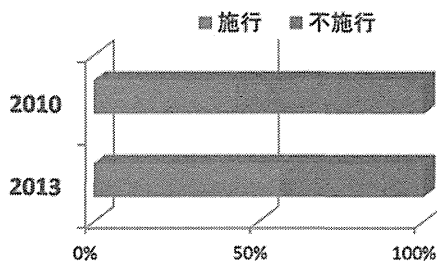


図4：2010年7月と2013年1月の比較。低体温療法施行可能な施設は12%増加した。

2010年7月の時点では，全国の都道府県の内，12の県において低体温療法を施行できる施設がなかった（低体温療法空白県）が，今回の調査では，回収締め切りを待たずに，全都道府県に最低1か所の低体温療法施行可能施設が確認され（近日施行予定の1施設を含める），クーリングネットワークの整備が順調に進んでいることが示唆された。

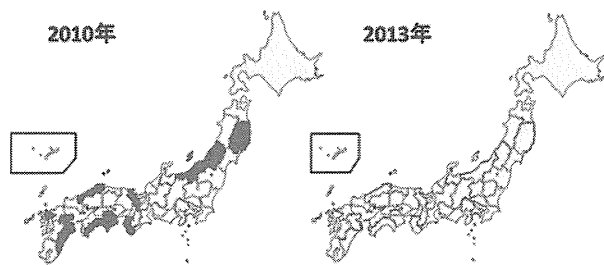
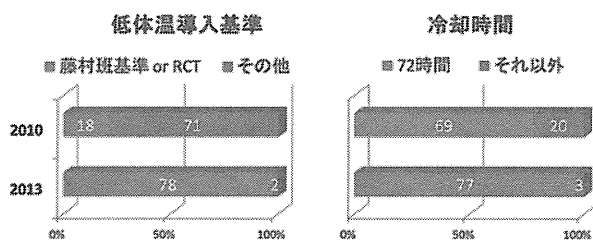


図5：サーベイランス 2010 と 2013 の比較. 2010 年 7 月と 2013 年 1 月のサーベイランスにおける“低体温療法空白県（赤塗りの県）”. 2010 年の 12 県から 2 年 6 か月で空白県がゼロになっている。



① 図6：サーベイランス 2010 と 2013 の比較. 2010 年 7 月から 2013 年 1 月までに、標準低体温療法の適応基準（左）や冷却時間（右）を順守する施設が圧倒的多数を占めるようになっている。

D. 考察

評価・介入が中心であった最初の2年間に積み重ねる形で、最終年度も、1. 標準的低体温療法の提供体制の整備、2. 臨床エビデンス発信のための土台構築、3. 3年間の介入効果の客観的確認を執り行うことができた。本プロジェクトは、活動期間・タスクの量・グラントサポート・人員のすべての点で、欧米の多職種チームに及ばないが、短期～長期エンドポイントを見据えた全く新しい戦略を採用することで、前述のハンディキャップを乗り越えて、多大な臨床成果と学術的発信を成し遂げることに成功した。本介入プロジェクトと、これまでわが国で一般的だった介入研究との明確な違いは、1. 十分な実情調査に基づき、2. 既存のリソースを生かし、達成可能な介入策を構築、3. それぞれのエンドポイントをタイムライン上に明記、4. 短期～長期的評価ポイントをあらかじめ設け、達成が遅れている場合には即

刻軌道修正、5. 些細なアクション・発見事項も逐一英文査読誌に問う、などの点に集約される。本ワーキンググループの達成成果を持って、これまで“評価無き介入”が主流で、事業の成否すら判定されないプロジェクトが多かった現状に一石を投じ、今後のわが国の臨床研究成果発信力の向上に寄与することができれば幸いである。

わが国の周産期医療は、早産児を中心に臨床成績では世界をリードするものの、臨床医の研究エフォートは不十分であり、研究資金が限られ、疫学や臨床研究のデザインに精通した人材は極めて限られている。欧米の有力な臨床研究グループが、巨大な研究資金を背景に、多職種チームを形成し、質・量ともに優れた研究成果を発信し続けているのと好対照である。このような状況下では、わが国から国際ガイドライン編成のためのコンソーシアムに代表を送り込むことは困難である。今後、費用対効果の大きいプロジェクトを奨励するために、国策として、臨床研究・介入事業の在り方に関する議論を活発にして行く必要がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

研究成果（英文査読誌）

1) Methyl-isobutyl Amiloride Reduces Brain Lac/NAA, Cell Death and Microglial Activation in a Perinatal Asphyxia Model. Robertson NJ, Bainbridge A, Kato T, Iwata O, Faulkner S, Kapetanakis A, Hristova M, Cheong J, Cady EB, Chandrasekaran M, Raivich G. J Neurochem (in press).

2) Diurnal cortisol changes in newborn infants suggesting entrainment of peripheral circadian clock in utero and at birth.

Iwata O, Okamura N, Saito H, Saikusa M, Kanda H, Iwata S, Eshima N, Maeno Y, Matsuishi T. J Clin Endocrinol Metab (in

press).

3) Changing pattern of perinatal brain injury in term infants in recent years. Takenouchi T, Kasdorf E, Engel M, Grunebaum A, Perlman JM. *Pediatr Neurol*. 2012 Feb;46(2):106-10.

4) Hypoxic regulation of the cerebral microcirculation is mediated by a carbon monoxide-sensitive hydrogen sulfide pathway.

Morikawa T, Kajimura M, Nakamura T, Hishiki T, Nakanishi T, Yukutake Y, Nagahata Y, Ishikawa M, Hattori K, Takenouchi T, Takahashi T, Ishii I, Matsubara K, Kabe Y, Uchiyama S, Nagata E, Gadalla MM, Snyder SH, Suematsu M. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jan 24;109(4):1293-8.

5) Serum and cerebrospinal fluid S100B, neuron-specific enolase, and total tau protein in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: a diagnostic validity. Shiihara T, Miyake T, Izumi S, Watanabe M, Kamayachi K, Kodama K, Nabetani M, Ikemiyagi M, Yamaguchi Y, Sawaura N. *Pediatr Int*. 2012 Feb;54(1):52-5.

6) Qualitative brain MRI at term and cognitive outcomes at 9 years after very preterm birth. Iwata S, Nakamura T, Hizume E, Kihara H, Takashima S, Matsuishi T, Iwata O. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1138-47.

7) Hypothermia for Neonatal Encephalopathy: Nationwide Survey of Clinical Practice in Japan as of August 2010. Iwata O, Nabetani M, Takenouchi T, Iwabara T, Iwata S, Tamura M; on behalf of the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor

and Welfare, Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine. *Acta Paediatr*. 2012 May;101(5):e197-202.

8) Sleep architecture in healthy 5-year-old preschool children: associations between sleep schedule and quality variables.

Iwata S, Iwata O, Iemura A, Iwasaki M, Matsuishi T. *Acta Paediatr*. 2012 Mar;101(3):e110-4.

9) Effect of dopamine on peripheral perfusion in very-low-birth-weight infants during the transitional period. Ishiguro A, Suzuki K, Sekine T, Kawasaki H, Itoh K, Kanai M, Ezaki S, Kunikata T, Sobajima H, Tamura M. *Pediatr Res*. 2012 Jul;72(1):86-9.

10) A case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion associated with *Streptococcus pneumoniae* meningoencephalitis. Kuwata S, Senzaki H, Urushibara Y, Toriyama M, Kobayashi S, Hoshino K, Arakawa H, Tamura M. *Brain Dev*. 2012 Jun;34(6):529-32.

11) Past, present and future of hypothermic neuroprotection for neonatal encephalopathy in Japan: Time to say good-bye to the old remedies. Iwata O, Takenouchi T. *Brain Dev*. 2012 Feb;34(2):163-4.

12) Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM). Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, Tamura M. *Brain Dev*. 2012 Feb;34(2):165-70.

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwata S, Iwata O, Matsuishi T.	Sleep patterns of Japanese preschool children and their parents: Implications for co-sleeping.	Acta Paediatr.	(in press).		
Robertson NJ, Kato T, Iwata O, Iwata S et al.	Methyl-isobutyl Amiloride Reduces Brain Lac/NAA, Cell Death and Microglial Activation in a Perinatal Asphyxia Model.	J Neurochem	(in press).		
Iwata O, Iwata S, Matsuishi T et al.	Diurnal cortisol changes in newborn infants suggesting entrainment of peripheral circadian clock in utero and at birth.	J Clin Endocrinol Metab	(in press).		
Iwata S, Matsuishi T, Iwata O et al.	Qualitative brain MRI at term and cognitive outcomes at 9 years after very preterm birth.	Pediatrics.	May;129(5) :	e1138-47.	2012
Iwata O, Nabetani M, Takenouchi T et al.	Hypothermia for Neonatal Encephalopathy: Nationwide Survey of Clinical Practice in Japan as of August 2010.	Acta Paediatr.	May;101(5) :	e197-202.	2012
Iwata S, Iwata O, Matsuishi T et al.	Sleep architecture in healthy 5-year-old preschool children: associations between sleep schedule and quality variables.	Acta Paediatr.	Mar;101(3) :	e110-4.	2012

Iwata O, Takenouchi T.	Past, present and future of hypothermic neuroprotection for neonatal encephalopathy in Japan: Time to say good-bye to the old remedies.	Brain Dev.	Feb;34(2):	163-4.	2012
Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M et al.	Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM)	Brain Dev.	Feb;34(2):	165-70.	2012

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

Consensus2010 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） 「新生児低体温療法研修会報告」

研究分担者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター
研究協力者 武内俊樹 慶應義塾大学医学部小児科学教室
岩田欧介 久留米大学医学部小児科
鍋谷まこと 淀川キリスト教病院小児科

研究要旨

背景：主要課題である新生児低酸素性虚血性脳症に対する標準的低体温療法の普及を目的として、H23 年度に当研究班では、全国の周産期施設を対象に大規模な新生児低体温療法研修会を初めて開催し、全国 101 施設から合計 139 人が参加した（H23 年度報告書参照、2011 年 11 月 12 日（土）東京国際フォーラム）。この研修会を通じて、新生児低体温療法の普及に関して今後克服すべき多くの具体的検討が確認され、また研修会の継続的開催を要望する意見が多く寄せられた。

目的：継続的に質の高い国際標準に合致した新生児低体温療法の普及を目的として、H24 年度も問う研究班は、第 48 回日本周産期・新生児医学会（大宮）および第 57 回日本未熟児新生児学会学術総会（熊本）の開催前日に、全国の周産期施設を対象に 2 度の大規模新生児低体温療法研修会を開催した。

内容：事前に全国 251 の周産期施設に対して本研修会への案内状を送付し、参加希望について問い合わせた。

結果：2 回の研修会で延べ 106 施設から 117 人が参加した。内訳は以下の通りであった。

第 2 回 新生児低体温療法研修会（埼玉県大宮市）

日時：2012 年 7 月 7 日（土）12:00-17:00、場所：大宮ソニックシティ、参加施設 76、参加人数 76 名

第 3 回 新生児低体温療法研修会（熊本県熊本市）

日時：2012 年 11 月 24 日（土）12:00-15:00 場所：鶴屋百貨店会議室、参加施設 30、参加人数 41 名

考察：新生児低体温療法が、新生児低酸素虚血性脳症に対する標準治療として全国の周産期施設に広まりつつある。適応基準、冷却方法を国際標準に従って均一化すべく当研究班では今年度も 2 回の大規模新生児低体温療法研修会を開催した。延べ 100 人以上の参加者からは、実際の臨床現場で起こった事例に基づいて多くの質疑があり、わが国の今後の低体温療法の普及に関して、引き続き継続的な教育・啓発活動が必要であることが確認された。

A. 研究目的

背景と研究目的

新生児低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法の普及は当研究班の主要課題である。2010

年に公表された CoSTR2010 の中でも、欧米を中心に近年行われた複数の大規模比較試験の知見に基づく冷却法が国際的標準治療として明記、また推奨された。本研究班の先行研究では、

これまで日本では低体温療法を行うことのできる施設自体が少なく、かつ、冷却法もわが国独自の冷却法を採用している施設が大半であった(H22年度報告書参照)。このため、冷却施設の増加のみならず、適応基準、冷却方法の標準化が重要な検討課題とされた。そこで、当研究班では、前年度標準的低体温療法の普及拡大を推進する目的で、第56回日本未熟児新生児学会学術総会前日に、新生児低体温療法研修会を開催した。全国101施設から合計139人が参加したこの研修会では、わが国の低体温療法の現状と今後速やかに取り組むべき課題が具体的に検討された。また、継続的に全国規模の学術総会に合わせて低体温研修会を開催し検討を続ける必要性が確認された。

B. 研究方法

1. 開催日時と場所

第2回 新生児低体温療法研修会

実施日時：2012年7月6日(土) 12:00-17:00

実施場所：大宮ソニックシティ

第3回 新生児低体温療法研修会

実施日時：2012年11月24日(土) 12:00-15:00

実施場所：鶴屋百貨店屋上会議室

C. 研究結果

参加者数

第2回および第3回研修会において、全国の総合周産期センターおよび地域周産期センターから、医師と看護師合わせて延べ106施設から117人が参加した。

内訳

第2回研修会 参加施設 76, 参加人数 76名

第3回研修会 参加施設 30, 参加人数 41名

プログラム

第2回 新生児低体温療法研修会(大宮)

2012年7月7日(土)12:00-17:00

大宮ソニックシティ

1) 新生児低体温療法登録事業状況報告
埼玉医科大学総合医療センター新生児科
側島久典

2) TOBY 治験終了後の登録事業の概要と本レジストリーデータの還元に向けて
久留米大学医学部小児科・高次脳機能研究所
岩田欧介

3) 低体温療法に関する米国と日本の報告と最新の知見の紹介
慶應義塾大学医学部小児科
武内俊樹

4) Pre-Hospital Cooling についての検討、今後への提案
淀川キリスト教病院小児科
鍋谷まこと

5) aEEG と新生児低酸素性虚血性脳症と低体温療法
名古屋大学医学部母子周産期センター
早川昌弘

6) ヨーロッパでの新生児低体温療法と aEEG
Dr. Karl Florian Schettler

7) 総合討論

第3回 新生児低体温療法研修会(熊本)
2012年11月24日(土)12:00-15:00
鶴屋百貨店屋上会議室

1) 低体温療法症例登録事業…登録開始10か月の成果と課題
埼玉医科大学総合医療センター新生児科
側島久典

2) 低体温療法症例登録事業…今後のプロモーション

淀川キリスト教病院小児科
鍋谷まこと

3) 入院前冷却の多施設共同パイロット研究…
経過報告
姫路赤十字病院小児科
五百蔵智明

2) 若手医師・コメディカルスタッフのための
研修会

基本レクチャー1
こう考えればわかる！低体温療法の導入ABC
症例から学ぶ導入の考え方
慶應義塾大学医学部小児科
武内俊樹

基本レクチャー2
温度分布から理解する“確実に冷える冷却方法”
と症例から学ぶ冷却中の“想定外”への対処
久留米大学医学部小児科・高次脳機能研究所
岩田欧介

質疑応答・ディスカッション

D. 考察

前年度に引き続き、全国規模の新生児低体温療法研修会を2度開催した。全国から100人を超える医師と看護師が参加し、多くの反響を得た。H23年度に全国の総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターから、101施設139人が参加して行われた第1回研修会に続き、改めて新生児低体温療法への関心が確認された。同時に、標準的な新生児低体温療法の普及に関しても大変有意義な研修会であった。

第1回研修会で特に議論の集中した適応基準や冷却法(選択的頭部冷却法か全身冷却法か)については引き続き多くの議論が交わされ、今後も検討が必要と考えられた。また、2012

年1月から当研究班で行っている新生児低体温療法登録事業も順調に登録症例数が増加しているものの、登録項目についても多くの質疑が寄せられた。

これまでわが国の新生児低体温療法の大きな問題点とされてきた冷却基準と冷却プロトコルの不統一については、研修会の参加施設間では、当研究班がH22年報告書内で提唱した「わが国における低体温療法の適応指針」(H22年度報告書を参照)に従って、低体温療法を行っている施設が大半であった。これは、合計3回の研修会および書籍の刊行による適応基準の普及活動が大きく後を奏しているためと考えられた。この変化については、再度全国調査を行い、客観的データとして解析する必要があると考えられた。

一連の低体温療法研修会を通じて、改めて浮き彫りになったわが国における問題点としては、重症新生児搬送が挙げられる。本研究班でも、鍋谷まこと研究協力者が中心となって検討を進めているが、新生児の救急医療体制も含めて早急な全国規模での実施体制の整備が望まれる。また、国際的な適応基準で使用される生後10分のアプガースコアの記述についても、改善されてきてはいるものの、産科側への継続的な呼びかけが必要であることが確認された。

E. 結論

新生児低体温療法が、標準治療として全国の周産期施設に広まりつつある。実際の適応基準、冷却方法に関しては、施設間の差異が大きいことが指摘されていたが、これを均一化すべく当研究班では今年度も2回の大規模研修会を開催した。延べ100人以上の参加者からは、実際の臨床現場で起こった事例に基づいて多くの質疑があり、わが国の今後の低体温療法の普及に関して、引き続き継続的な教育・啓発活動が必要であることが確認された。

新生児低体温療法が、国際的にもまた国内でも標準治療として普及しつつある現在、国際標準

の冷却基準と冷却プロトコール、そしてフォローアップ体制の普及確立とあわせて、当研究班の立ち上げた新生児低体温療法症例登録制度を継続し、情報を共有することで、積極的に対外的にエビデンスを発信していく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 武内 俊樹, 小西 順子

【実施方法と看護のポイントをやさしく学ぶ
赤ちゃんにやさしい低体温療法まるわかり Q&A】
低体温療法の概要(Q&A/特集)

Neonatal Care(1341-4577)25 巻 9 号

Page906-909(2012. 09)

2) Takenouchi T, Kasdorf E, Engel M, Grunebaum A, Perlman JM. Changing pattern of perinatal brain injury in term infants in recent years. *Pediatr Neurol.* 2012 Feb;46(2):106-10.

3) Morikawa T, Kajimura M, Nakamura T, Hishiki T, Nakanishi T, Yukutake Y, Nagahata Y, Ishikawa M, Hattori K, Takenouchi T, Takahashi T, Ishii I, Matsubara K, Kabe Y, Uchiyama S, Nagata E, Gadalla MM, Snyder SH, Suematsu M. Hypoxic regulation of the cerebral microcirculation is mediated by a carbon monoxide-sensitive hydrogen sulfide pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Jan 24;109(4):1293-8.

4) Iwata O, Nabetani M, Takenouchi T, Iwaibara T, Iwata S, Tamura M; Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal

Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine.

Hypothermia for neonatal encephalopathy: Nationwide Survey of Clinical Practice in Japan as of August 2010. *Acta Paediatr.* 2012 May;101(5):e197-202.

5) Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, Tamura M.

Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM). *Brain Dev.* 2012 Feb;34(2):165-70.

6) Iwata O, Takenouchi T. Past, present and future of hypothermic neuroprotection for neonatal encephalopathy in Japan: time to say good-bye to the old remedies. *Brain Dev.* 2012 Feb;34(2):163-4.

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
Toshiki Takenouchi, Jeffrey M. Perlman	Chapter 3: Intraventricular hemorrhage and white matter injury in preterm infant		Neurology: Neonatology Questions and Controversies: Expert Consult - Online and Print, 2e (Neonatology: Questions & Controversies)	Saunders		2012	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
武内俊樹 小西順子	【実施方法と看護のポイントをやさしく学ぶ 赤ちゃんにやさしい低体温療法まるわかりQ&A】 低体温療法の概要(Q&A/特集)	Neonata Care	25巻9号	906-909	2012
Takenouchi T, Kasdorf E, Engel M, Grunebaum A, Perlman JM.	Changing pattern of perinatal brain injury in term infants in recent years.	Pediatr Neurol.	46(2)	106-110	2012
Iwata O, Nabetani M, Takenouchi T, Iwaibara T, Iwata S, Tamura M; Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine.	Hypothermia for neonatal encephalopathy: Nationwide Survey of Clinical Practice in Japan as of August 2010.	Acta Paediatr	101(5)	e197-202	2012

Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, Tamura M.	Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan, and Japan Society for Perinatal and Neonatal Medicine (JSPNM).	Brain Dev.	34(2)	165-70	2012
Iwata O, Takenouchi T.	Past, present and future of hypothermic neuroprotection for neonatal encephalopathy in Japan: time to say good-bye to the old remedies.	Brain Dev.	34(2)	163-4	2012

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) 「病院前冷却に関する予備研究」

研究分担者	田村正徳	埼玉医科大学総合医療センター
研究協力者	鍋谷まこと	淀川キリスト教病院
	向井丈雄	淀川キリスト教病院
	五百蔵智明	姫路赤十字病院
	渡部晋一	倉敷中央病院
	祝原賢幸	大阪府立母子保健総合医療センター

研究要旨

目的：HIE 児の搬送時の体温に関する実態を明らかにし、今後の搬送中の至適な体温管理方法の基礎データとする。

研究方法：2004 年から 2011 年に淀川キリスト教病院に院外から搬送された TH 施行群 24 例と、2000 年から 2011 年までに倉敷中央病院 NICU に院外から搬送された TH 施行群 19 例を中等症 HIE 群として、搬送時間、搬送の時期、入院時体温、予後などについて後方視的に検討を行った。また同時期に淀川キリスト教病院に院外から搬送され Mg による治療を行った軽症 HIE 群 27 例との比較検討も行った。

2012 年夏より搬送時における直腸温持続モニタリングを姫路赤十字病院を加えた 3 病院で開始した。

結果：両施設とも TH 施行群で搬送時間と入院時体温に明らかな相関は認めなかった。入院時体温が 38℃以上の高体温を示したのは 7～8 月の搬送であった。また夏場(4～9 月)と冬場(10～3 月)に分けて検討したところ、入院時体温は両施設ともに夏場で高く、両群間で有意差を認めた(P<0.01)。一方で軽症 HIE 群においては、夏場と冬場で入院時体温に明らかな差は認めなかった。夏場の入院時体温について TH 施行群と軽症 HIE 群を比較すると、TH 施行群が有意に高かったが(P<0.05)、冬場では有意な差はなかった。TH の適応となる中等症以上の HIE 児の搬送においては、夏場に高体温になるリスクが高く、留意が必要と考えられた。

考察：Abbot らの 2008 年の報告では比較的高体温の管理が HIE 児の予後を悪化させる事が報告されており、搬送中の高体温はできるだけ避けるべきである。特に夏場では、過剰な保温をさけることが望ましいが、一方で持続体温モニタリングが困難な状況においては、積極的な冷却も過冷却のリスクが高いことを忘れてはならない。現在進行中である搬送時直腸温持続モニタリングの研究結果でも、搬送時に設定温度を 1-2℃下げただけで重症児ほど過冷却のリスクが高まる事が示されている。児の循環・呼吸状態とともに、季節や外気温などにも考慮しながら、搬送を行うことが重要と考えられる。

結論：搬送時の体温管理の問題についても、新生児低体温登録事業において各施設からの情報を蓄積する事が必要である。一方で現在進行中の搬送時直腸温持続モニタリングの研究結果が待たれる。

A. 研究目的

2010年10月に発表された心肺蘇生に関する国際コンセンサス(CoSTR) 2010において、低体温療法(以下TH)が新生児の低酸素性虚血性脳症(以下HIE)の標準治療法として国際的に推奨された。日本においてもCoSTR 2010に基づいたガイドラインが公表され、その普及が進められている¹⁾。一方で入院前の搬送時に冷却を行うべきかどうか、また冷却をするならその至適目標温度はいくらが適当か、などガイドラインには示されていない未解決な課題も多い。この研究では、HIE児の搬送時の体温に関する実態を明らかにし、今後の搬送中の至適な体温管理方法の基礎データとする。

B. 研究方法

対象：2004年から2011年に淀川キリスト教病院に院外から搬送されたTH施行群24例と、2000年から2011年までに倉敷中央病院NICUに院外から搬送されたTH施行群19例を中等症HIE群とした。また同時期に淀川キリスト教病院に院外から搬送されMgのみによる治療を行った軽症HIE群27例との比較検討も行った。検討項目：搬送時間、搬送の時期、入院時体温、重症度、予後などについて後方視的に検討を行った。²⁾³⁾

また2012年夏より上記2病院に姫路赤十字病院を加えた3病院で搬送時における直腸温の持続モニタリングを開始した。

C. 研究結果

両施設ともTH施行群で搬送時間と入院時体温に明らかな相関は認めなかった。入院時体温が38℃以上の高体温を示したのは7~8月の搬送であった。また夏場(4~9月)と冬場(10~3月)に分けて検討したところ、入院時体温は両施設ともに夏場で高く、両群間で有意差を認めた(P<0.001)。(図1、表1)一方で軽症HIE群においては、夏場と冬場で入院時体温に明らかな差は認めなかった。(表2)夏場の入院時体

温についてTH施行群と軽症HIE群を比較すると、TH施行群が有意に高かったが(P<0.05)、全期間を通じた比較及び冬場のみの比較では両群に有意な差はなかった。(表3,4)THの適応となる中等症以上のHIE児の搬送においては、夏場に高体温になるリスクが高く、留意が必要と考えられた。

一方で入院時に35℃以下の低体温を示した7例は搬送時間も全例30分以上と長く、7例中4例までが5分後Apgar<4と重症例であり、低体温にも留意が必要である。(図2)

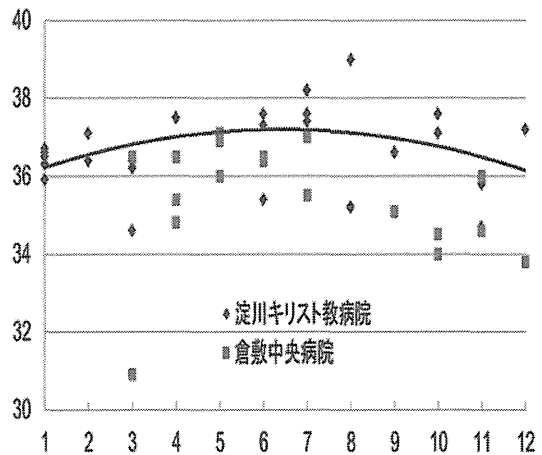


図1. TH療法施行群、月別の入院時体温分布

	淀川キリスト 教病院	倉敷中央病 院
4月~9月	37.4℃	36.5℃
10月~3月	36.3℃	35.3℃

表1 ;TH群 入院時体温 夏場と冬場の比較

両施設とも低体温施行例では夏場の方が有意に入院時体温が高い (P<0.001, P<0.001)

入院時体温	4-9 月	10-3 月
平均値	36.66	36.00
標準偏差	0.73	1.56

表 2. 軽症 HIE 群入院時体温夏場と冬場の比較

軽症 HIE 群では入院時体温は夏場と冬場で差を認めない

入院時体温	TH 群	Mg 群
平均値	36.84	36.34
標準偏差	1.06	1.23

表 3. 入院時体温、TH 群と軽症 HIE 群の比較

入院時体温	BHT 群	Mg 群
平均値	37.43	36.66
標準偏差	0.92	0.74

P<0.05 (t 検定)

表 4. 夏場入院時体温、TH 群と軽症 HIE 群の比較

夏場の入院時体温では、TH 群が Mg 群に比し有意に高かった。

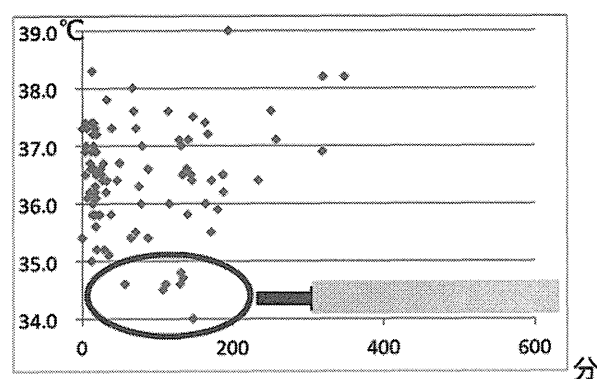


図 2. 搬送時間と入院時体温分布

D. 考察

Abbot⁴⁾らの 2008 年の報告では比較的高体温の管理が HIE 児の予後を悪化させる事が報告されており、搬送中の高体温はできるだけ避けるべきである。特に夏場では、過剰な保温をさけることが望ましいが、一方で持続体温モニタリングが困難な状況においては、積極的な冷却も過冷却のリスクが高いことを忘れてはならない。現在進行中である搬送時直腸温持続モニタリングの研究結果でも、搬送時に設定温度を 1-2°C 下げるだけで重症児ほど過冷却のリスクが高まる事が示されている。児の循環・呼吸状態とともに、季節や外気温などにも考慮しながら、搬送を行うことが重要と考えられる。

これらの搬送時の体温管理の問題についても、新生児低体温登録事業において各施設からの中等症以上の HIE 症例の情報を蓄積する事により、解決が期待されている。また現在、搬送中における病院前冷却も視野に、表面体温および深部持続体温モニタリングを用いたより詳細な研究を、本研究の結果を元に実施中である。

E. 結論

搬送時の体温管理の問題についても、新生児低体温登録事業において各施設からの中等症以上の HIE 症例の情報を蓄積する事により、解決が期待される。

一方で現在進行中の搬送時直腸温持続モニタリングの研究結果が待たれる。

F. 研究発表

1) Takenouchi T, Iwata O, Nabetani M, Tamura M. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement from the Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. Brain Dev. 2011/9/17

2) 向井丈雄、西田吉伸、渡部晋一、小畑慶輔、

祝原賢幸、和田浩、鍋谷まこと：低酸素性虚血性脳症児の入院時体温の検討【1】：第56回日本未熟児新生児医学会(東京)2011/11/15

3) 小畑慶輔、祝原賢幸、和田浩、鍋谷まこと、向井丈雄、渡部晋一、五百蔵智明、久呉真章：新生児仮死児の搬送時における体温について【2】：第56回日本未熟児新生児医学会(東京)2011/11/15

4) Abbot Laptook MD et al.: Elevated temperature after hypoxia-ischemic encephalopathy: A risk factor for adverse

outcome. *Pediatrics* 2008;122(3):491-499

5) 向井丈雄、小畑慶輔、祝原賢幸、和田浩、鍋谷まこと、渡部晋一、低酸素性虚血性脳症児の入院時体温に関する検討(投稿中)

6) Mukai T, Nabetani M, Watabe S. The Factors Affecting Prognosis for Development in Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy after Therapeutic Hypothermia : PAS annual meeting 2013, Washington DC

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

Consensus2010 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) 「新生児蘇生法講習会の課題」

研究分担者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者 和田雅樹 新潟大学医歯学総合病院総合周産期母子医療センター

研究要旨

目的：新生児蘇生法講習会の受講生とインストラクターを対象に講習会に対する各種満足度を調査し、それを分析し課題を明らかにすることで、新生児蘇生法講習会の質を向上させる。

背景：新生児蘇生法講習会が全国展開されているが、それを受講した受講生と指導者であるインストラクターによる蘇生法講習会の評価はまだ行われていない。

方法：新生児蘇生法講習会の受講生とインストラクターに対して郵送によるアンケートによって講習会に関する満足度を調査した。対象は受講生が3,427名、インストラクターが2,228名である。(1) 受講生の満足度評価として、受講生の講習会満足度、受講生のインストラクター評価、基本手技の理解度と習得実感、現場へ行かせる自信の獲得の有無、継続学習の必要性などについて調査した。(2) インストラクターの満足度評価として、インストラクターの指導満足度、指導法の自己評価、基本手技の指導法自己評価、継続学習の必要性などについて評価した。

結果：受講生1,830名(53.6%)、インストラクター679名(30.5%)から回答があった。

(1) 受講生の満足度：99%の受講生は講習会を他に薦めたいと感じているが、講習会やインストラクターの質に不満を持つ者もいた。インストラクターに対する不満としてはコミュニケーションスキルや指導に対する熱意が挙げられた。基本手技は90%以上が習得できたと実感し、85%が蘇生手技を臨床の場で生かせる自信を得ていた。95%が蘇生法の継続学習が必要と考えていた。

(2) インストラクターの満足度：65%は指導法に満足していたが、インストラクターとしての経験不足や指導法のスキルに不満を感じている者が30%以上いた。約70%のインストラクターは蘇生の際に生かせる指導ができたと感じており、90%以上が効果的な指導法に関する継続学習が必要と答えた。

考察：新生児蘇生法講習会に関しては、受講生、インストラクターとも満足度は高いといえた。さらに「とても満足した」、「自信を持って指導できた」という評価を得るためには、指導法の標準化、講習会の質の向上、受講生・インストラクター双方の継続学習支援サービスの構築が必要であると考えられた。

A. 研究目的

新生児蘇生法講習会が全国展開されているが、それを受講した受講生と指導者であるインストラクターによる蘇生法講習会の評価はま

だ行われていない。講習会が有効に行われ、それが臨床に生かされていくためには、講習会に関わる者による評価が必要である。そこで、新生児蘇生法講習会の受講生とインストラク

一を対象に講習会に対する各種満足度を調査し、それを分析して課題を明らかにすることで、新生児蘇生法講習会の質を向上させることを目的とした。

B. 研究方法

新生児蘇生法講習会の受講生とインストラクターに対して郵送によるアンケートによって講習会満足度を調査した。対象は受講生が3,427名、インストラクターが2,228名である。

(1) 受講生の満足度評価

調査項目としては、受講生の受講満足度、受講生のインストラクター評価、基本手技の理解度と習得実感、現場へ行かせる自信の獲得の有無、継続学習の必要性である。

(2) インストラクターの満足度評価

調査項目としては、インストラクターの指導満足度、指導法の自己評価、基本手技の指導法自己評価、継続学習の必要性である。

C. 研究結果

受講生1,830名(53.6%)、インストラクター679名(30.5%)から回答があった。

(1) 受講生の満足度

99%の受講生は講習会を他の者に薦めたいと感じていた(図1)。薦めたくないと回答した者の理由としては、講習会やインストラクターの質が均一でないこと、講習内容が臨床に則していないと感じたことなどが挙げられた。さらに、受講者のインストラクターに対する不満としては、言葉が聞き取れない、質問に答えてくれない、指導に熱意が感じられないといったことが挙げられ、コミュニケーションスキルやファシリテーション能力、受講生を主体とした指導法の習得を期待する意見があった。

新生児蘇生の基本的な手技であるバッグマスクや胸骨圧迫に関しては、受講生の90%以上が習得できたと実感し(図2)、85%が蘇生手技を臨床の場で生かせる自信を得ていた(図3)。

さらに、受講生の95%が蘇生法の継続学習が

必要と考えていた(図4)。

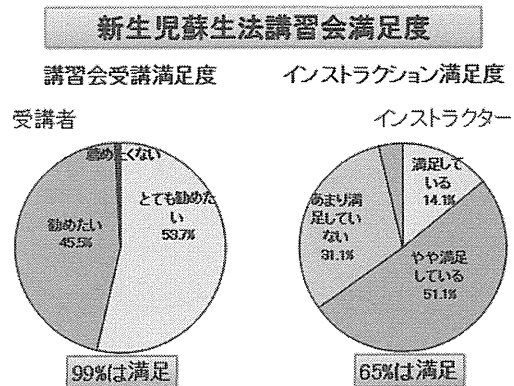


図1. 新生児蘇生法講習会満足度

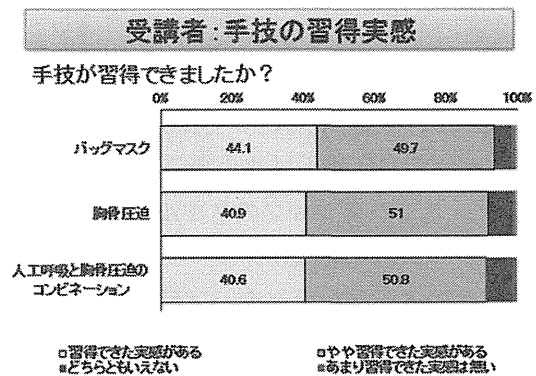


図2. 受講者の基本手技習得の自己評価

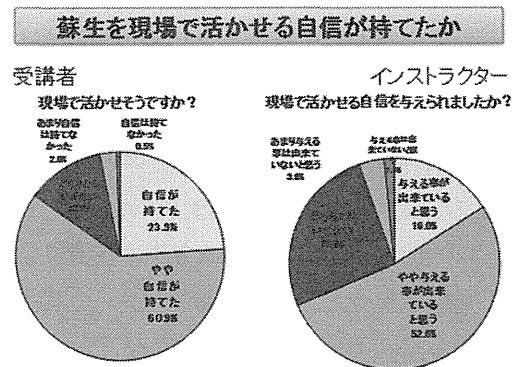


図3. 蘇生手技を臨床の場で活かせる自信が持てたか

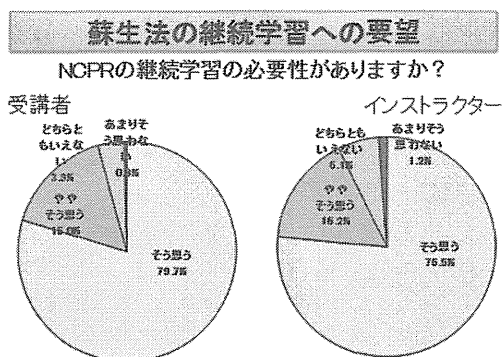


図 4. 蘇生法の継続学習への要望について

(2) インストラクターの満足度

インストラクターの約 65%は自分自身の指導法に満足していると答えたが、約 35%は満足していない、あまり満足していないと答えた (図 1)。満足していない理由としては、インストラクターとしての経験不足や指導に自信がないこと、インストラクションのスキル不足を感じていることなどが挙げられた。

② 約 70%のインストラクターは蘇生の場合に生かせる指導ができたと感じており (図 3)、90%以上が効果的な指導法に関する継続学習が必要と答えた (図 4)。

D. 考察

新生児蘇生法講習会に関しては、受講生、インストラクターとも満足度は高いといえた。インストラクターによる自分の指導法への満足度は、自己評価であるために一概にその指導法が適切でないと断言することはできない。しかし、1/3のインストラクターは自身の指導法に関して問題があると感じていることから、指導法の習得をサポートする対策が急務であると考えられる。受講生がインストラクターに対して不満だった点としては、言葉が聞き取れない、質問に答えてくれない、指導に熱意が感じられないといった基本的な指導法に関する事項と、さらに、コミュニケーションスキルやファシリテーション能力、受講生を主体とした指導法な

どであった。したがって、指導法としては前記の事項も踏まえたものを対策に盛り込むことも必要であると考えられた。

さらに、受講生、インストラクターの双方が継続して蘇生法、指導法に関して学ぶ機会が必要と考えていることも明らかとなった。新生児蘇生法講習会に対し、受講生が「とても満足した」、インストラクターが「自信を持って指導できた」という評価を得るためには、指導法の標準化、講習会の質の向上、受講生・インストラクター双方の継続学習支援サービスの構築が必要であると考えられた。

E. 結論

新生児蘇生法講習会の受講生、インストラクター双方の満足度を調査した。多くの受講生は講習会受講に満足し、受講することで基本手技を臨床に生かせる自信を得ていたが、インストラクターの1/3は指導法に不満を持っていた。講習会をより有効に機能させるために、指導法を修得するための支援が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

【学術論文・書籍】

- 和田雅樹. 日本版新生児蘇生法 NCPN 小児科診療 2012, 75, 9, 1483-489.
- 和田雅樹. Nutrition. Hot Topics on Neonatology 2011. pp23-32, 2012.
- 和田雅樹. 新生児蘇生 別冊医学のあゆみ JRC(日本版)ガイドライン2010. pp76-82, 2012,
- 医歯薬出版株式会社, 東京
- 和田雅樹, 柳貴英. NCPN 日本未熟児新生児学会雑誌 2012, 24, 2, 217-219.