

- 和正(編) 田村正徳 他、新生児・乳児の人工呼吸管理/NCPR ガイドラインに則った新生児蘇生時の人工呼吸法. 新呼吸療法テキスト (アトムス) . 2012. 06. 300-306, 372-379
9. 藤村正哲(編) 白石淳(編) 田村正徳 他、新生児搬送と NCPR. 新生児緊急搬送ハンドブック (メディカ出版) . 2012. 06. 126
 10. 田村正徳、小さな命を救う医療の最前線. ニュートン. 2012. 05. 150-155
 11. 田村正徳、助産師教育への新たな提言 ～卒業時の新生児心肺蘇生法(NCPR)習得の必要性～. 助産師教育ニュースレター. 2012. 05. (73-74)
 12. Masutani S, Senzaki H. Pressure-Volume Relationships, in Hemodynamics: Monitoring, Theory, and Applications. Senzaki (ed). New York, Nova Biomedical, 2012;pp 9-24.
 13. Kawasaki H, Senzaki H. Analysis of Arterial Waveform: Noninvasive Estimation of Ventricular Contractility using Arterial Pressure Waveform, in Hemodynamics: Monitoring, Theory, and Applications. Senzaki (ed). New York, Nova Biomedical, 2012;pp 49-54.
 14. Seki M, Senzaki H. Arterial Input Impedance, in Hemodynamics: Monitoring, Theory, and Applications. Senzaki (ed). New York, Nova Biomedical, 2012;pp 69-77.
 15. Saiki H, Senzaki H. Hemodynamic Assessment by Echocardiographic Tissue Imaging, in Hemodynamics: Monitoring, Theory, and Applications. Senzaki (ed). New York, Nova Biomedical, 2012;pp 77-100.
 16. Kurishima C, Senzaki H. Atrial Function, in Hemodynamics: Monitoring, Theory, and Applications. Senzaki (ed). New York, Nova Biomedical, 2012;pp 101-112.
 17. Iwamoto Y, Senzaki H. Noninvasive Estimation of Central Venous Pressure by Measuring the Inferior Vena Cava diameter using echography, in Hemodynamics: Monitoring, Theory, and Applications. Senzaki (ed). New York, Nova Biomedical, 2012;pp 113-120.
 18. Inuzuka R, Senzaki H. Computer Simulation of Hemodynamics in Children with Congenital Heart Disease, in Hemodynamics: Monitoring, Theory, and Applications. Senzaki (ed). New York, Nova Biomedical, 2012;pp 143-152.
 19. Taketadu M, Senzaki H. Echocardiographic Evaluation of Fetal Hemodynamics, in Hemodynamics: Monitoring, Theory, and Applications. Senzaki (ed). New York, Nova Biomedical, 2012;pp 179-194
 20. 斎木宏文、先崎秀明. 超音波画像診断 2012:先天性心疾患における大動脈機能と心不全. 映像情報 Medical (産業開発機構社) 2012;44:455-461.
 21. Kuwata S, Senzaki H, Urushibara Y, Toriyama M, Kobayashi S, Hoshino K, Arakawa H, Tamura M. A case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion associated with streptococcus pneumoniae meningoenzephalitis. Brain and Dev. 2012; 34(6):529-532.
 22. Saiki H, Seki M, Masutani S, Senzaki H. Marked disparity in mechanical wall properties between ascending and descending aorta in patients with tetralogy of Fallot. Eur J Cardio Thorac Surg. 2012;41:570-573.
 23. Kurishima C, Wada M, Sakai M, Kawakami K, Kondo T, Tamura M, Senzaki H. Congenital brain tumor: A fetal case of congenital germ cell intracranial tumor and review of literature. Pediatrics Int. 2012;54:282-285.
 24. Kawasaki H, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. Noninvasive

assessment of left ventricular contractility in pediatric patients using maximum rate of pressure rise in peripheral arteries. Heart Vessels. 2012;27:384-390.

学会発表

招待講演

1. 田村正徳、新生児蘇生法普及事業紹介、Couvidien 周産期・新生児ケアセミナー. 2012. 08. 東京都
2. 田村正徳、新生児蘇生法普及事業の現状の課題、第 48 回日本周産期新生児医学学会学術集会. 2012. 07. さいたま市
3. 田村正徳、日本周産期・新生児医学会による新生児蘇生法普及事業 (NCPR) の普及状況と課題、第 5 回日本蘇生科学シンポジウム. 2012. 06. 神戸市

学会発表

1. 増谷聡、胎児循環から新生児循環へ、第 48 回日本周産期新生児医学学会学術集会. 2012. 07. さいたま市
2. 齋藤綾 山名啓司 川崎秀徳 伊藤加奈子 金井雅代 石黒秋生 國方徹也 側島久典 (田村正徳)、在胎 22, 23 週出生の超早産児の短期および長期予後、第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2012. 07. 埼玉県
3. 井上成一朗 小高明雄 國方徹也 川崎秀徳 伊藤加奈子 山名啓司 栗嶋クララ 側島久典 (田村正徳)、妊娠 24 週未満出生児の gastrointestinal complication of prematurity 一外科治療を要した症例の検討一、第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2012. 07. 埼玉県さいたま市
4. 金井雅代 本島由紀子 川崎秀徳 伊藤加奈子 石黒秋生 國方徹也 側島久典 (田村正徳)、在胎 22, 23 週出生の超早産児における急性期管理についての全国調査、第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2012. 07. 埼玉県さいたま市

5. 杉浦崇浩 水谷真一郎 森下雄大 見松はるか 小栗泉 上田昌代 水野恵介 (田村正徳)、酸素投与の調整法～ブレンダー無しでもここまでできる！？～、第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2012. 07. 埼玉県さいたま市
6. 和田雅樹 嶋岡鋼 島袋林秀 中野玲二 杉浦崇浩 草川功 細野茂春 (田村正徳)、Instructional System Design による新生児蘇生法インストラクター養成コースの開発、第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2012. 07. 埼玉県
7. 國方徹也 田村正徳 側島久典 石黒秋生 伊藤加奈子 川崎秀徳、我が国の新生児蘇生法体制の現状と課題の分析、我が国の新生児蘇生法体制の現状と課題の分析
8. Kanako Ito, Status and concerns of neonatal resuscitation in Japan: Improvement seen after provision of the Japanese version of neonatal resuscitation program (JNRP) and more problems to be solved. Pediatric Academic Societies Annual Meeting (PAS 2012), 2012. 5, Boston.
9. 齋藤孝美, 側島久典, 田村正徳、極低出生体重児の学童期の血圧と肥満の検討. 第 2 報. 第 57 回日本未熟児新生児学会学術集会、2012. 11、熊本

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
Masutani S, Senzaki H.	Pressure-Volume Relationships,	Hideaki Senzaki	Hemodynamics: Monitoring, Theory and Applications	Nova Biomedical,	New York	2012	9-24
Kawasaki H, Senzaki H.	Analysis of Arterial Waveform: Noninvasive Estimation of Ventricular Contractility using Arterial Pressure Waveform	Hideaki Senzaki	Hemodynamics: Monitoring, Theory and Applications	Nova Biomedical,	New York	2012	49-54
Seki M, Senzaki H.	Arterial Input Impedance,	Hideaki Senzaki	Hemodynamics: Monitoring, Theory and Applications	Nova Biomedical,	New York	2012	69-77
Saiki H, Senzaki H	Hemodynamic Assessment by Echocardiographic Tissue Imaging	Hideaki Senzaki	Hemodynamics: Monitoring, Theory and Applications	Nova Biomedical,	New York	2012	77-100
Kurishima C, Senzaki H	Atrial Function, in <i>Hemodynamics</i>	Hideaki Senzaki	Hemodynamics: Monitoring, Theory and Applications	Nova Biomedical,	New York	2012	101-112

Iwamoto Y, Senzaki H	Noninvasive Estimation of Central Venous Pressure by Measuring the Inferior Vena Cava diameter using echography	Hideaki Senzaki	<i>Hemodynamics: Monitoring, Theory, and Applications</i>	Nova Biomedical,	New York	2012	113-120
Inuzuka R, Senzaki H	Computer Simulation of Hemodynamics in Children with Congenital Heart Disease	Hideaki Senzaki	<i>Hemodynamics: Monitoring, Theory, and Applications</i>	Nova Biomedical,	New York	2012	143-152
Taketadu M, Senzaki H	Echocardiographic Evaluation of Fetal Hemodynamics	Hideaki Senzaki	<i>Hemodynamics: Monitoring, Theory, and Applications</i>	Nova Biomedical,	New York	2012	179-194

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

総合研究報告書（平成 22～24 年度）
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(2)
「終末呼気二酸化炭素モニターを用いたマスクとバッグによる
換気の有効性のモニタリング」

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 細野茂春 日本大学医学部附属板橋病院

研究要旨

目的：Consensus2010 が発表され新たな蘇生の提言がなされたが、新生児蘇生で最も重要な手技はマスクとバッグによる人工換気であるということが改めて強調された。無呼吸または呼吸窮迫が持続する場合はマスクとバッグによる人工換気の適応となる。酸素化と換気が充分なされていることの確認は、1. 胸郭の上下、2. 心拍の改善、3. 皮膚色の改善（酸素飽和度の改善）とで評価されている。換気の客観的評価は終末呼気二酸化炭素の検出が最も重要である。循環が確立されている新生児では気管挿管が正しく行われていた場合、呼気中の二酸化炭素は出生直後から検出されること昨年度までの報告書に記載した通りである。本研究はマスクとバッグによる人工換気の際に呼気中の二酸化炭素が検出され臨床的判断と比較して優位性があるかどうかを検証するため先行研究として行った。

結果：二酸化炭素の検出にはサイドストリーム方式のカプノメータを使用してマスクとバッグの接続部にサンプリングコネクタを接続して呼気が検出可能かどうかを検討した。今回は先行研究として 1500g 以上の児を対象とし NICU に入院して生後 1 時間以内に挿管が必要となった児を対象に行った。その結果、循環が確立した 1500 g の児において全例呼気中の二酸化炭素の検出が可能であった。また、マスクとバッグに習熟した医師はそれ以外の医師と比較して早期に呼気の検出が可能であった。

考察：循環が確立した 1500g 以上出生したマスクとバッグによる換気においても呼気中の二酸化炭素の検出が可能であることが示唆された。気管挿管時の二酸化炭素の検出と比較して、マスクの容積や定常流の影響で呼気中の二酸化炭素は希釈されている可能性はあるがカプノグラムを検討する事により換気が行われている事の判断は可能であった。

結論：マスクとバッグによる換気が有効に行われているかどうかの判定には呼気中の二酸化炭素の検出による方法が有効であることが示唆された。今後、臨床研究として 1. 出生直後の胎児循環から新生児循環の移行期においても検出可能か、2. より一回換気量の少ない極低出生体重児においても利用可能か、3. 換気モニタリングを意識することにより早期に換気が可能となるか、を検討する必要がある。

A. 研究目的

目的：Consensus2010 が発表され新たな蘇生の

枠組みの提言がなされた。しかし、新生児蘇生

で最も重要な手技はマスクとバッグによる人

工換気であるということとはわかりがなく、改めてその手技の習得と確実な実施が強調された。日本版新生児蘇生ガイドライン 2010 では無呼吸または呼吸窮迫が持続する場合はマスクとバックによる人工換気の適応となる。日本版新生児蘇生ガイドライン 2010 では気管挿管が正しくなされているかの判断は、呼気中の二酸化炭素検出と心拍数の上昇が最も重要な確認方法として示されている。従来の臨床的判断と i. 聴診による呼吸音の確認、ii. 陽圧換気による胸郭の動き、iii. 心拍数の変化、iv. SpO₂ のチアノーゼの変化、v. 挿管チューブ内の曇り、と示されている。

一方マスクとバッグによる酸素化と換気が充分なされていることの確認は、臨床の現場では 1. 胸郭の上下、2. 心拍の改善、3. 皮膚色の改善（酸素飽和度の改善）とによって一般的には評価されている。また、流量膨張式バッグの場合はマスクが顔に密着している事はバックが膨らむ事で確認可能であるが、換気が正しく行われているかの確認は臨床所見に頼らざるをえない。一方、今回のガイドラインでは正期産児では酸素を使わず空気のみで蘇生を開始することが推奨され混合ガスを供給できない施設では自己膨張式のバッグでの蘇生が推奨されている。自己膨張式バックではマスクが顔に密着の有無にかかわらずバックが膨らむためより臨床的判断が重要である。循環が確立されている新生児では出生直後でも気管挿管が正しく行われていた場合、呼気中の二酸化炭素は出生直後から検出されることは昨年度までの報告書に記載した通りである。気管挿管時とマスクバッグによる二酸化炭素の検出に違いはマスクとバッグでは肺胞からより遠い位置で二酸化炭素を検出するためマスク容積と定常流との混合で呼気中の二酸化炭素が希釈される点にある。本研究はマスクとバッグによる人工換気の際に呼気中の二酸化炭素が検出され臨床的判断と比較して優位性があるかどうかを検証するため先行研究として行った。

B. 研究方法

対象：2011 年 9 月から 12 月までに出生し NICU に入院となった 1500g 以上の児で生後 1 時間以内に気管挿管のためマスクとバッグでの換気が必要となった 5 例を対象とした。

方法：サイドストリーム方式のカプノメータ（カプノストリーム 20 Oridion 社製 販売アイ・エム・アイ株式会社）と死腔量 0.5cc のサンプリングチューブ（VitaLine™ H Set Oridion 社製販売アイ・エム・アイ株式会社）を使用し図 1 のようにサンプリングコネクターをマスクとバッグの回路に接続しモニター上カプノグラムが描出されるまでの時間を計測した。非験者には最初の 20 秒はカプノグラムのモニター画面は見えない状態で行ないカプノグラム描出後 10 秒以降非験者にモニターに描出されたカプノグラムを見ながらマスクとバッグを行った。

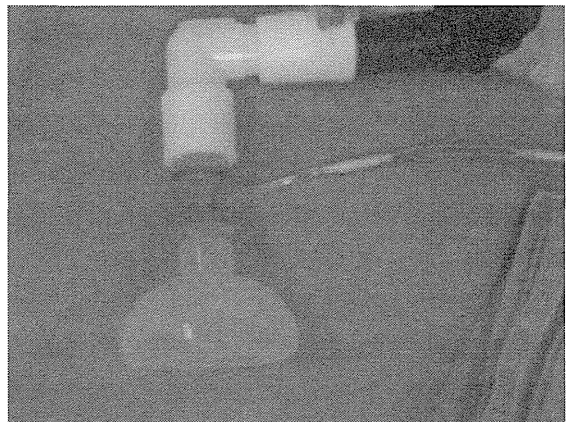


図 1. マスクとバッグ回路とサンプリングコネクターの位置関係

C. 研究結果

対象 5 例の在胎週数と体重の平均±標準偏差は 2200±760 g (1532-3221g)、35.9±2.8 週 (33.4-40.1 週) であった。Apgar スコア 1 分と 5 分値の平均±標準偏差はそれぞれ 5.6±1.1 点、7.6±0.5 点であった。

呼吸障害の原因は呼吸窮迫症候群 2 例、重症新生児一過性多呼吸 1 例、胎便吸引症候群 2 例であった。

新生児蘇生法「専門」コースインストラクター4名と事前に人形を使用して新生児蘇生法講習会 A コースに準じたマスクとバッグによる人工換気と挿管手技のトレーニングを受けた NICU3 か月研修の小児科研修1年目の5名とがマスクとバッグを行った。最初はインストラクターがマスクとバッグを行い患児の酸素飽和度が98%以上の状態となった時点でマスクとバッグを研修医が引き継ぐ形で行った。

インストラクター4名計5回ではマスクとバッグを開始後全例 3 秒以内に終末呼気二酸化炭素が検出され、その後も換気ごとの安定した連続波形が描出された(図2)。

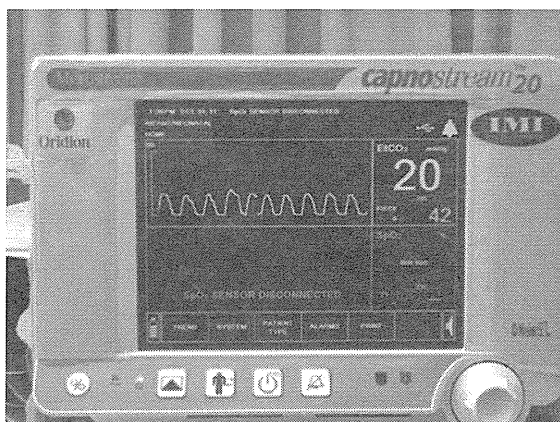


図2. インストラクターによるマスクとバックによる換気時のカプノグラム

一方、研修医では3秒以内に波形が検出されたのは1名で10秒以内に波形が検出されたものは3名で1名は10秒以上波形が描出できず酸素飽和度の低下傾向を認めたためインストラクターとマスクとバッグを交代した。また、カプノグラム描出後もその波形は不安定であり、波形の形も安定していない事があった(図3)。一方、研修医においてもモニター画面でカプノグラムを見ながらマスクとバッグを行った際は安定した波形が描出される傾向にあった(図4)。

臨床的評価と比較してカプノグラムではいずれも早期に評価可能であった。また胸郭の上

下運動があるにも関わらず酸素飽和度の低下がみられる例もありそのような例ではカプノグラムで終末呼気二酸化炭素分圧値が低く有効な換気がなされていない事が示された。

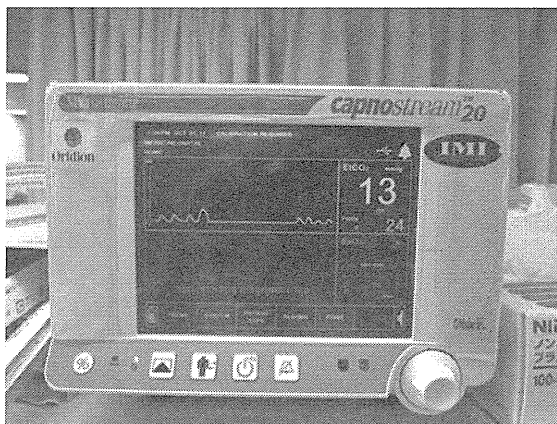


図3 モニターを見ずにブラインドによる研修医によるマスクとバッグ

有効な換気がなされていない時間帯がみられる。終末呼気二酸化炭素分圧が低く有効な換気がなされていない可能性がある。

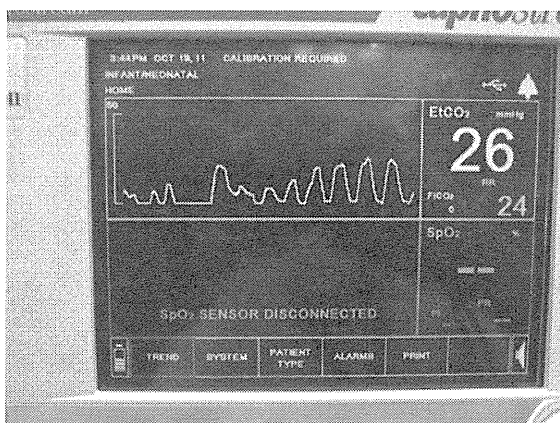


図4 モニターを見ながらの研修医によるマスクとバッグ モニターを見ながらマスクのあたりおよびバッグの加圧を調整するため一回換気量が増加傾向にあり、後半は波形が安定化してきている。

D. 考察

マスクとバッグによる人工換気が行われている事は臨床的にはまず胸郭の上下によって

判断される。しかしながら胸郭の上下があっても必ずしも有効な換気が行われていなければ、皮膚色の改善や心拍の改善は得られない。気管挿管時は終末呼気二酸化炭素を検出することがカプノメータを使用することにより終末呼気二酸化炭素分圧のみならずカプノグラムと有効な換気回数が客観的に確認できる。今回の先行研究においてマスクとバッグによる人工換気の習熟度は小児科研修医と新生児蘇生インストラクターとの間に大きな差があることが客観的に示された。習熟度はモニタリング波形をみることによって定量化できる可能性が示唆された。またモニタリング波形をみながらマスクとバッグを行う事により自己修正が働き安定したマスクとバッグによる人工換気を行う事が可能である。

E. 結論

カプノグラムを使用した換気モニタリングを行いマスクとバッグを行う必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

学会発表

1. Hosono Shigeharu: A role of end-tidal CO₂ detection for assessment of tracheal intubations. The International Symposium of Neonatal Respiratory and Intensive Care Medicine. Huangshan China. 2010.10
2. Hosono Shigeharu: A role of end-tidal CO₂ monitoring for medical safety measures. China-US (Xiaoxiang) Summit of Pediatrics. Changsha China 2012.6

論文発表

1. 細野茂春. 検査・モニタリング カプノメータ周産期医学. 41; 855-856:2011

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

総合研究報告書（平成 22～24 年度）
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(3)
「超早産児の臍帯ミルキングの多施設共同ランダム化比較試験」

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 細野茂春 日本大学医学部附属板橋病院

研究要旨

1990 年代後半から臍帯遅延結紮による胎盤血輸血は早産児の輸血回避または輸血回数軽減、入院時の血圧維持のための輸血率、頭蓋内出血の頻度の減少および遅発性敗血症の減少等が報告され蘇生児の介入方法として有効性を示唆する研究報告が発表されている。一方、在胎週数が短いほど輸血のハイリスク児であるが、在胎週数の短い児ほど蘇生を必要とするため十分な時間臍帯結を遅らすことができない事が問題となっている。本邦では臍帯遅延結紮に代わる胎盤血輸血の方法として臍帯をミルキングする方法で胎盤血輸血が一部の施設で行われている。単一施設でのランダム化比較試験で臍帯のミルキングは蘇生に影響を与えず、遅延結紮と同様の効果があることが示唆され、安全性も高い手技であると考えられた。体重が小さく、より未熟な児ほど循環血液量不足に陥りやすくそれらの児に行えることは临床上重要である。呼吸循環状態の早期の安定化が生存率の改善および後障害の軽減が図れる可能性があるため Neonatal Research Network を利用してこの仮説を検証するために”超早産児の赤血球輸血回避に対する臍帯のミルキングの多施設ランダム化比較試験“を計画した。計画段階で先行研究で行われた臍帯結紮前に 2 から 3 回臍帯をミルキングを行い切離する方法から臍帯を 30cm ほど児側に残して結紮切離し蘇生台上で小児科医がミルキングを行う方法で行った。

結果:研究段階で目標症例数の 40%の 200 症例または初回登録から 5 年終了の早い時点で中間解析を行うこととし、初回登録から 5 年を経過した 2012 年 12 月 31 日時点での 214 例の登録があり中間解析を行うこととした。登録開始時の参加施設は 10 施設であったが 14 施設に拡大された。5 年間で 2 施設で責任医師が移動となりその後症例登録がみられなかった。最多登録施設は 46 施設、最低登録施設は 2 症例であった。

考察: 今回の多施設共同試験の問題点は研究参加施設において研究責任医師の個人的努力で症例登録が実施されている事と施設間での取り組みに差が大きいことが明らかとなった。今後、データを集計し解析を行う予定である。

A. 研究目的

パイロット研究の結果、臍帯のミルキングは臍帯の後期結紮と同等の臨床的効果があり手技の容易さから超早産児においては臍帯の後期結紮と比較して臍帯のミルキングに優位性があると考えられる。以上の仮説を検証するため

に多施設共同研究によりさらなるエビデンスの確立が必要と考え新生児臨床研究ネットワークを利用して以下の研究課題を作成した。

B. 研究方法

課題名: 超早産児の赤血球輸血回避に対する臍

帯ミルキングの多施設ランダム化比較試験

目的：臍帯のミルキングにより出生時の臍帯血輸血が、児の循環血液量の増加をきたし輸血の回避または回数を軽減し、出生早期の呼吸循環状態の安定化が超早期産児の精神運動発達予後を改善することを評価する。

試験のデザイン：多施設無作為割り付け比較試験

対象：

1. 選択基準

下記の（１）と（２）の条件をすべて満たすもの

（１）在胎 24 週以上在胎 28 週未満で出生が予想される超早産児

（２）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. 除外基準

下記の

（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-3SD 以下の児

（３）一絨毛膜性双胎

（４）品胎以上の多胎

（５）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

3. 介入方法

ミルキング群は出生後、産科医により臍帯を見側から約 30cm の位置で結紮し切離する。蘇生台に児を移動し、蘇生チームは臍帯の結紮端を拳上し結紮部位から児側に向けて 3 秒程度でしっかりと 1 回ミルキングを行い、逆流が起らないよう通常的位置で結紮して切離する。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。

4. 評価項目

i. Primary outcome

（１）生後 4 週以内の初回の赤血球輸血および死亡

（２）生後 4 週以内の総輸血量

ii. Secondary outcome

（１）死亡（生後 2 週以内、全観察期間）

（２）重篤な合併症（頭蓋内出血、慢性肺疾患、脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症、腸穿孔）の発生

（３）重篤な有害事象の発生

（４）生後 24 時間以内のヘモグロビン濃度

（５）血圧の安定化と volume expander および昇圧剤の使用

（６）多血症、黄疸の発生

（７）修正年齢 1 歳 6 か月と暦年齢 3 歳での発達障害（精神運動発達遅滞、脳性麻痺、てんかん、視力障害、聴力障害）の発生

5. 目標症例数

ミルキング群 283 例、対象群 283 例 計 566 例

6. 説明と同意

妊娠 24 週以上 28 週未満での分娩が予想される妊婦が発生した場合、研究計画書を参照のうえ、患者が「選択基準」に合致し、「除外基準」に該当していないことを確認して、説明と同意の取得に進む。被験者の代諾者に対する説明は本試験を担当する科の医師が産科医の同席の上で「説明書」を用いて行う。特に説明と同意に使用する「説明書」と「同意書」は、本研究計画書に付帯するものとする。ただし、実施施設の規定に従い様式等を変更することは差し支えない。

7. 倫理面への配慮

i. 臨床試験の実施基準等の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神に則り「臨床研究に関する倫理指針」（改正指針：平成 17 年 4 月施行）を遵守しつつ実施する。

ii. 倫理審査委員会

本試験実施に先立ち、本試験実施計画書を試験実施医療機関の該当する倫理審査委員会等に提出し、本試験の倫理性・科学的妥当性の審査を受ける。

iii. 説明と同意

本試験への参加に対しては両親または法的保

護者が代諾者となる。担当医師は、各実施医療機関の倫理審査委員会等で承認の得られた説明文書を用いて、代諾者に本試験の説明をする。最低 1 名の代諾者から本試験参加に対する自由意思による同意を文書で取得する。

同意文書には代諾者と被験者との関係を記録し、説明を行った担当医師、患者の代諾者が記名、捺印または署名し、各自日付を記入する。担当医師は、患者が本試験に参加する前に記名捺印または署名と日付が記入された同意文書の写しおよび説明文書を患者および代諾者に渡し、同意文書をカルテに保管する。代諾者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けない。

iv. 被験者の個人情報の保護

症例報告書の作成、被験者のデータの取り扱いについては、被験者のプライバシーを保護する。被験者の特定は被験者識別コード（症例番号）により行う。

研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た被験者のプライバシーに関する情報を第三者に漏洩しない。試験と解析が終了後 5 年間は、試験責任医師は原資料を安全に保管する。

C. 研究結果

ICMJE の基準を満たす医学情報大学病院医療情報ネットワーク UMIN Clinical Trials Registry に臨床試験登録をした。

ii. Neonatal Research Network のホームページ上に症例登録ページを開設した。

iii. 2008 年 12 月より症例登録を開始した。中間解析の条件である症例登録から 5 年間および必要症例数の 40% の登録が行われた 2012 年 12 月末で症例登録を一時中断した。

表 1 参加施設と登録数

施設名	症例数	エントリー
君津中央病院	11	11
群馬県立小児医療センター	46	45
国立成育医療センター	3	3
埼玉医科大学総合医療センター	30	29
新潟市民病院	16	11
静岡県立こども病院	5	5
仙台赤十字病院周産期センター	17	17
倉敷中央病院	17	17
大垣市民病院	15	14
大分県立病院	14	14
東京医科大学病院	19	19
東京都立小児総合医療センター	4	4
日本大学医学部附属板橋病院	13	12
北海道大学病院	2	2
計	214	196

登録症例数は 214 例でエントリー数は 196 例で同意がとれなかった症例は 8 例であった。

2) 登録数の月別推移

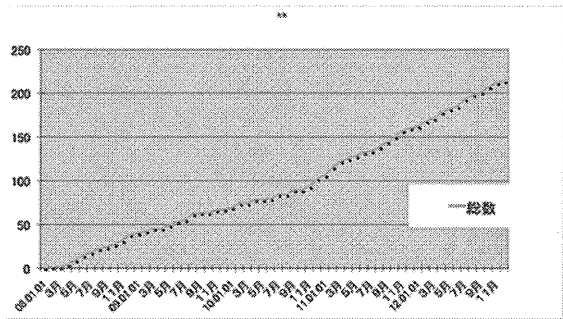


図 1. 症例登録数の推移

3) 有害事象報告

経過中重篤な有害事象の登録はなかった。

D. 考察

現在 NRN では 4 つの臨床研究が終了している。過去 4 つの臨床研究と大きく異なるのは妊娠 24 週以上 28 週未満で分娩が予測される児を登録することにある。そのため緊急母体搬送などで説明と同意が間に合わない症例や症例登録を行っても 24 週未満で出生したりし 28 週以降で出生すると解析対象とならないため説明と同意のタイミングを難しくしている点にある。

症例登録用紙の回収段階にあるためエント

リーされた症例に対して実際にどれぐらいの率で介入を行えたかどうかを検討する必要がある。

また責任医師が移動になると登録が全く行われなくなったことから、研究責任医師の個人的努力で症例登録が実施されている事と施設間での取り組みに差が大きいことが明らかとなった。今後、早期に臨床研究を終了させ成果を現場に還元するためには臨床研究をサポートする体制作りが重要である。

E. 結論

臨床研究は医師の個人的努力で行われている現状を改善するためには臨床研究をサポートする体制作りを整備する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

学会発表

1. 細野茂春：新生児蘇生手技としての臍帯ミルク。第3回日本蘇生科学シンポジウム。大宮，2010.9
2. Shigeharu Hosono：Effect of umbilical cord milking as placental transfusion at delivery room resuscitation. The International Symposium of Neonatal Respiratory and Intensive Care Medicine. Huangshan China 2010.10
3. Shigeharu Hosono, et al.：A Novel Method of One Time Umbilical Cord Milking after Cutting Cord: Comparison with Three Times Cord Milking. 17th Federation of Asia Oceania Perinatal Society. Sydney 2012.3
4. Shigeharu Hosono：Placental transfusion; New strategy of neonatal resuscitation. China-US (Xiaoxiang)

Summit of Pediatrics. Changsha China 2012.6

5. 細野茂春. 胎盤血輸血の現状と臍帯ミルクの今後(シンポジウム9世界に発信するNCPR). 第48回日本周産期・新生児医学会, 大宮, 2012.7
6. 細野茂春: 臍帯結紮のタイミングと新生児の生理学的変化. 第4回熊本新生児周産期医療研究会. 熊本. 2012.7

論文発表

1. 細野茂春：【アウトカムからみた周産期管理】超早産児に対する臍帯ミルク。周産期医学 39:1386-11389, 2009
2. 細野茂春: 新生児蘇生手技としての臍帯ミルク。日本産婦人科・新生児血液学会誌. 19:65-72, 2010
3. 細野茂春. 出生時の循環血液量の重要性. 周産期医学. 41; 73-75:2011
4. 細野茂春. 新生児輸血領域に関する国際共同研究. 周産期学. 41;1219-1221:2011
5. 細野茂春. 胎盤血輸血. 周産期医学. 41;906-907:2011
6. 細野茂春. 胎盤血輸血. 周産期医学. 42;581-584:2012
7. 細野茂春. 新生児蘇生法普及事業について. 助産師. 66;21-23:2012
8. 細野茂春. 胎盤血輸血. 小児科診療. 75;1519-1523:2012

著書

1. 細野茂春: 早産児の貧血, 今日の治療指針2010, (山口徹, 北原光夫, 福井次矢 総編集), pp1077, 医学書院, 東京, 2010
2. 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, メディカルビュー社, 東京, 2011
3. 細野茂春: 超早産児の輸血回避と臍帯ミルキング法、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
4. Shigeharu Hosono: Clinical Experience of Cord Blood Autologous Transfusion. Regenerative Medicine Using Pregnancy-specific Biological Substances (Niranjan Bhattacharya, Phillip Stubblefield eds.). pp75-83, Springer Ltd. London., 2011

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
細野茂春	早産児の貧血	山口徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針2010	医学書院,	東京	2010	1077
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	田村正徳	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)	メディカルビュー社	東京	2011	98
細野茂春	II. 蘇生後のケア 1. 低血糖(ブドウ糖).	田村正徳	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)	メディカルビュー社	東京	2011	100
細野茂春	超早産児の輸血回避と臍帯ミルキング法、その効果	五十嵐隆	EBM小児疾患の治療 2011-2012	中外医学社	東京	2011	666-672
Hosono Shigeharu	Clinical Experience of Cord Blood Autologous Transfusion.	Niranjan Bhattacharya, Phillip Stubblefield	Regenerative Medicine Using Pregnancy-specific Biological Substances	Springer Ltd	London	2011	75-83

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
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	23	228-229	2010
細野茂春	新生児蘇生手技としての臍帯ミルキング	日本産婦人科・新生児血液学会誌	19	65-72	2010
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
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
細野茂春	出生時の循環血液量の重要性	周産期医学	41	73-75	2011
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
細野茂春	挿管チューブの確認: その2. X線による確認	Neonatal Care	24	38-39	2011
細野茂春	挿管チューブの閉塞予防	Neonatal Care	24	40-41	2011
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
細野茂春	カプノグラム疑問氷解ドリル(第3回) 食道挿管で見られる波形	Neonatal Care	24	224-225	2011
細野茂春	カプノグラム疑問氷解ドリル(第4回) 計画外抜管で見られる波形	Neonatal Care	24	334-335	2011
細野茂春	カプノグラム疑問氷解ドリル(第5回) 気道閉塞で見られる波形.	Neonatal Care	24	440-441	2011
細野茂春	カプノグラム疑問氷解ドリル(第6回) 調節換気下での自発呼吸の出現	Neonatal Care	24	548-549	2011
細野茂春	カプノグラム疑問氷解ドリル(第7回) 再呼吸によるベースラインの上昇	Neonatal Care	24	638-639	2011

細野茂春	カプノグラム疑問氷解ドリル(第8回) 再呼吸の割合が高いために生じるベースラインの上昇	Neonatal Care	24	746-747	2011
細野茂春	カプノグラム疑問氷解ドリル(第9回) 呼気ゼロ補正機能によるETCO ₂ 値の低下	Neonatal Care	24	848-849	2011
細野茂春	新生児輸血領域に関する国際共同研究	周産期学	41	1219-1221	2011
細野茂春	カプノグラム疑問氷解ドリル(第10回) 重炭酸投与による一過性のCO ₂ の産生増加	Neonatal Care	24	944-945	2011
細野茂春	カプノグラム疑問氷解ドリル(第11回) ショックをきたした際に見られる波形.	Neonatal Care	24	1056-1057	2011
細野茂春	カプノグラム疑問氷解ドリル(第12回) ショックからの回復期に見られる波形	Neonatal Care	24	1160-1161	2011
細野茂春	胎盤血輸血	周産期学	41	906-907	2011
細野茂春	カプノメータ	周産期学	41	855-856	2011
細野茂春	パルスオキシメータ (SpO ₂) の見かた・読み方・記録の仕方	Neonatal Care	25	28-32	2012
細野茂春	ローリスク妊婦にこそ必要な新生児蘇生法の知識	周産期学	42	73-77	2012
細野茂春	臍帯血ミルキング	周産期学	42	581-584	2012
細野茂春	新生児蘇生法普及事業について	助産師	66	21-23	2012
細野茂春	臍帯ミルキング	小児科診療	75	1519-1523	2012
細野茂春	気管挿管後のチューブの位置確認・固定法	小児内科	45	31-34	2013
Guillén U, Cummings JJ, Bell EF, Hosono S, Frantz AR, Maier RF, Whyte RK, Boyle E, Vento M, Widness JA, Kirpalani H	International survey of transfusion practices for extremely premature infants	Semin Perinatol	36	244-7	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

総合研究報告書（平成 22～24 年度）
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)
「エビデンスに基づいた低体温療法の普及と発展」

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：Consensus 2010 により，低体温療法が中等症以上の新生児低酸素性虚血性脳症の標準治療として推奨されるようになった。しかしながら，わが国ではすでに施設独自のプロトコルを用いた低体温療法が広く行われており，Consensus 2010 で推奨される標準的冷却導入基準・冷却法の普及・啓発には，順を追った慎重な対応が必要とされた。

方法：国内の低体温療法導入・実施に関して，短期間で世界的標準治療に足並みをそろえるべく，1. 現状調査，2. 日本版ガイドラインの公表，3. 標準プロトコルの啓発，4. エビデンス発信体制の整備，5. 本プロジェクトによる介入の客観評価をタイムラインに沿って実施した。

結果：2010 年度にはプロジェクトチームが結成され，全国周産期施設へのサーベイランスから，この時点における低体温療法の実施状況やプロトコルを調査することで，問題点やキャパシティの分析を行った。2010 年秋に正式に公表された Consensus 2010 に基づき，2011 年初旬に日本版ガイドラインを公表し，続いて，現場医師・看護師のための実践マニュアルを刊行した。2011 年度から 2012 年度には，これらの啓発事業を浸透させるために，各地域のキーパーソンを対象にしたワークショップを定期的で開催し，最近では若手を対象とした実践講習会も啓発手段に取り入れている。2012 年 1 月からは，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制度を立ち上げ，国内で低体温療法の適応となる症例の推定 70%程度が初年度から登録されている。これらの介入の成果を客観的に評価するために 2013 年 1 月に行われ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標準化されてきていることが証明された。

考察：わが国では欧米諸国と比べ，低体温療法実施の基盤は比較的充実しているが，実施方法がばらばらであると言うねじれ状態が顕著であったが，3 年間の連続介入事業により，標準治療プロトコルの普及と実施体制の充実，そして学術発信体制の基礎構築を達成することができた。わが国においても，タイムラインに沿ったエンドポイント達成を至上目的としたコストパフォーマンスの高い介入プロジェクトを実施可能であることが証明された。

A. 背景

我が国の新生児医療は世界屈指の水準にある。
しかしながら，新生児の低酸素性虚血性脳症に

対する低体温療法においては，その臨床応用で
世界に大きく先んじたものの，大規模ランダム
化研究（RCT）を通じたエビデンス構築に関し

ては、欧米や中国のグループの後塵を拝する結果となった。更に、2010 年秋に改訂された国際的蘇生法推奨 Consensus 2010 では、RCT と同じ基準・方法を用いた低体温療法が強く推奨されることになり、わが国においても、施設ごとに独自・多彩に発展したプロトコールと一度決別し、エビデンスに基づいた蘇生法・脳保護療法の発展を目指す国際的な協調路線に立ち返ることを余儀なくされることとなった。厚生労働省藤村班・田村研究グループでは、エビデンスに基づいた新生児蘇生療法の啓発・進化の一環として、低体温療法においてもワーキンググループを立ち上げ、2010 年より 3 年間の予定で、エンドポイントを明確にしたプロジェクトプランを週単位で計画し、実行に移すことになった。

B. 期間内に設定した達成課題

本ワーキンググループの目的は、次の 4 つの優先順位の高い課題を、3 年間の限られた期間内に実行し、その介入効果判定を行い、今後のプロジェクトの方向付けまでを完了させることである。

1. 現状分析と戦略構築
 - ・標準低体温療法実施上の問題点を明確に
 - ・利用可能な人材や設備の分析
 - ・標準治療普及のための時系列戦略構築
2. 治療提供体制整備のための介入
 - ・日本版ガイドラインの作成・公開
 - ・実践マニュアルの刊行
 - ・標準冷却法の啓発
3. エビデンス発信体制の構築
 - ・低体温療法症例登録制度の立ち上げ
4. 介入効果の客観評価

C. 現状分析と戦略構築

歴史的背景の考察：

わが国では、1990 年代後半に成人の集中治療領域において、低体温療法がエビデンスの蓄積を待たずに地域の二次・三次集中治療施設にま

で普及してしまったのを受け、新生児領域でも、各施設独自のプロトコールを用いた低体温療法が見切り発車で開始されることになった。冷却基準や冷却方法は、当時 RCT 実施に向けてプロトコールが公開されていた海外の II 相試験よりもむしろ、わが国における成人の低体温療法における手法・管理法から多くが取り入れられ、世界でも類を見ない多彩なプロトコールの発展を見ることになった。このように、各施設のプロトコール面での足並みが揃わなかったことに加え、わが国独自の質の高い RCT をデザインできる専門家も不在であったため、欧米・オセアニア・中国が質の高い RCT の結果を相次いで報告する間も、わが国の新生児科医は、臨床エビデンスの蓄積に全く貢献することができない状態が続いた。

サーベイランス 2010：

このような経緯を経て、2010 年の時点でわが国において、低体温療法を施行している施設の実態と、その導入基準および冷却法を調査する目的で、全国の周産期新生児学会研修指導施設責任者宛に、質問紙を送付し、203 施設 (83.9%) から回答を得た (Iwata et al. 2012 Acta Paediatr)。低体温療法を施行可能な施設は 43.8%にとどまり、12 の県では、低体温療法施行可能施設を確認するに至らなかった。低体温療法施行施設においても、導入基準や目標体温・冷却期間は、施設によって大きく異なり、RCT で使われた標準プロトコールが一貫して使われている施設はわずか 3 施設にとどまった。また、専用機器を用いない冷却や、深部体温を持続測定できない施設での低体温療法実施も 15~20%認められ、臨床エビデンスに基づいた標準冷却法の啓発が急務であることが示唆された。低体温療法の臨床応用における成人領域への追従が残した負の遺産は明らかであったが、一方で、低体温療法導入のために必要な機器類を有する施設は約半数に及び、これらのインフラや人材を有効に活用した標準療法の普及戦略により、比較的早期に標準冷却法を提供可能

な施設が全国をカバーし、“クーリングネットワーク”を形成することができる可能性が示唆された。

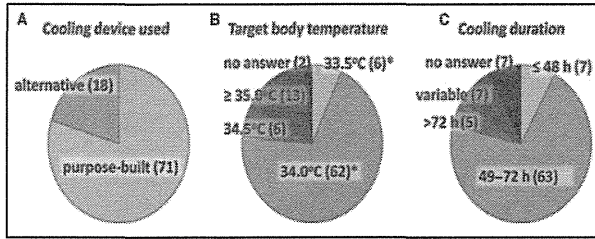


図1：専用冷却機器の使用 (A)，目標体温 (B)，冷却期間 (C) のいずれにおいても，RCT で効果が確認された標準プロトコルからのかい離が顕著であった (Iwata et al. 2012 Acta Paediatr).

標準治療普及のための時系列戦略構築：

これらの現状分析から，ワーキングチームでは，各地域・施設で標準冷却法を普及可能なキーパーソンを育成すること，周産期医療の現場で低体温療法の標準的導入基準を満たす児を正確に診断可能な現場スタッフを育成することに最大の力点を置き，最も優先度の高い事業として，日本版ガイドライン作成・実践マニュアル刊行・指導医講習会開催・若手医師～コメディカル講習会開催をリストアップした。

D. 治療提供体制整備のための介入

日本版ガイドラインの作成・公開：

通常ガイドラインの作成には，時間をかけたエビデンスの吟味と，コンセンサスが得られにくい事項に関する意見集約が重要であるが，新生児の低体温療法に関しては，1. これまでに結果が公開されているすべての大規模 RCT において，ほとんど共通の導入基準・冷却方法が使用されていたこと，2. このようにプロトコルの多くを共有する RCT が，ほとんど同レベルの低体温療法の有効性を示したこと，3. 2010 年末の段階で，Consensus 2010・Edwards et al. BMJ 2010 に代表される信頼度の高いシステマティックレビューおよびメタアナリシスの結果が公表されていたことから，ワーキングチー

ムでは，Consensus 2010 において“中等度以上の新生児低酸素性虚血性脳症に対して，大規模 RCT と同じ導入基準・冷却方法を用いた低体温療法を行うべき”と結論付けた医学的根拠の妥当性を検証することに重きを置き，RCT の基準・方法を踏襲したガイドラインをドラフトした。このドラフトは，ウェブサイト上のパブリックコメント募集，2 回の公開ワークショップ，専門家会議による意見集約と修正を経て，ウェブサイト上で正式に公表された。これらのガイドラインは Brain and Development 誌にも英文で掲載され，エビデンスに基づいて蘇生・脳保護療法を発展させる国際協調路線への回帰を世界に向けて発信することになった。

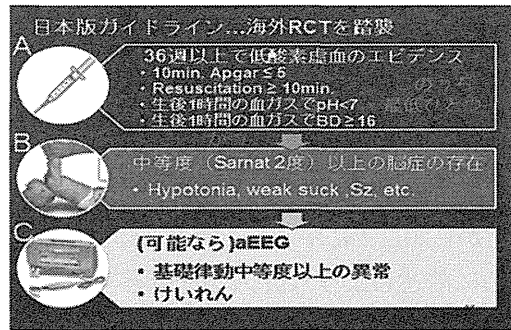


図2：日本版ガイドラインにおける低体温療法導入基準の解説図。すべての周産期医療従事者が可能な分娩周辺ストレスのスクリーニング，専門家による脳症の評価，オプションで aEEG による客観的な脳症の評価，という 3 ステップで適応診断が行われることをわかりやすく概説している。

実践マニュアルの刊行：

ガイドラインに続き，すべての周産期医療従事者が，標準的低体温療法の適応診断・冷却方法の各ステップについて学ぶために，具体的な手技や考え方を解説したマニュアルがなかったため，ワーキングチームのメンバーを中心に実践マニュアルを作成し，出版社を通じて刊行した (CONSENSUS 2010 に基づく新生児低体温療法実践マニュアル)。

標準冷却法の啓発：

ガイドラインの公表・実践マニュアルの刊行に続き、2011年以降は、新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム、周産期新生児学会、未熟児新生児学会に合わせて、ワークショップおよび講習会を開催し、各地域中核施設において標準冷却法の普及・啓発にあたる指導者の育成に努めた。2011年の周産期新生児学会では、英TOBY Trialを主催したDenis Azzopardi教授を招聘し、標準冷却法遵守がいかに今後の治療成績改善のカギを握るかを解説していただいた。また、2012年からは、現場で低体温療法に実際に携わる若手医師や看護スタッフ・臨床工学士が基礎的な考え方や技術を学ぶ機会として、実践ワークショップや講習会を開催している。

E. エビデンス発信体制の構築

低体温療法症例登録制度の立ち上げ：

2010年から2011年にかけて、標準冷却法の普及のために前述のような介入が矢継ぎ早になされたが、仮にこれらの介入が奏功したとしても、わが国の新生児医療が世界標準に立ち返り、数年の遅れを持ってようやくスタートラインに到達したに過ぎない。かといって、十分な準備を経ることなくRCTをデザインすれば、混迷をますます深めることになりかねない。ワーキングチームでは、英国のTOBY Trialがそのエントリー終了後に、TOBY Registerとして症例登録を継続し、数編の貴重な学術論文(Strohm et al. 2009 ADC F&N ed; Azzopardi et al. 2012 PLoS One)を発表しているのに倣い、低体温療法の登録事業：Baby Cooling Japanを立ち上げた。2011年1月に登録を開始し、初年度の登録数は160症例(登録中を含む)を上回り、目標としたTOBY Registerのペースを大幅に上回っている。わが国における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がスクリーニングできるのではないかと期待している。

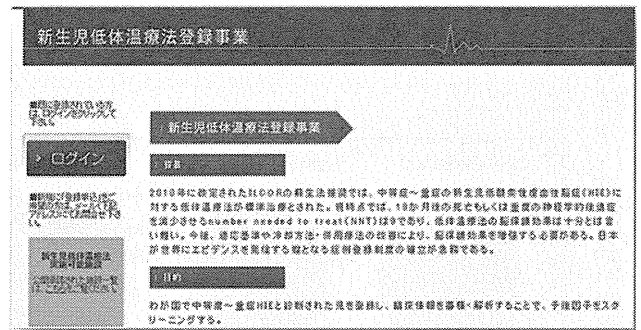


図3：新生児低体温療法登録事業：Baby Cooling Japanの登録ウェブサイト。今後登録施設関係者以外も様々な情報を得られるよう、サイトを充実させて行く。

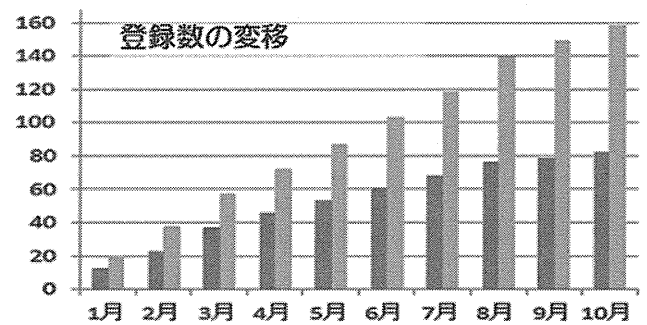


図4：登録事業の初年度累計症例数(左は登録完了症例, 右は登録中症例を含む)。

F. 介入効果の客観評価

サーベイランス2013：

いかなる有効な介入を実践しても、その効果が客観的に証明されなければ、軌道修正はおろか、事業の成否すら判定できないことになる。ワーキングチームでは、これまでのわが国の医学研究にありがちな、“評価無き介入”に一石を投じるべく、非常に短期間のプロジェクトではあったが、最終年度の終わりに客観評価を敢行した。質問紙配布先はサーベイランス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施設から回答があり、低体温施行施設は2010年夏の43.8%から2013年初めの56.4%に増加しているのが確認された。以前12の県において低体温療法を施行できる施設がないと言う問題が明らかになっていたが、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、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。

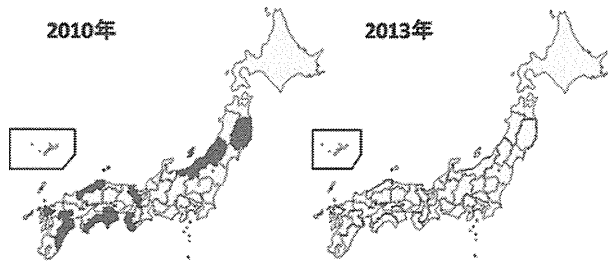


図5：サーベイランス 2010 と 2013 の比較. 2010 年 7 月と 2013 年 1 月のサーベイランスにおける“低体温療法空白県（赤塗りの県）”. 2010 年の 12 県から 2 年 6 か月で空白県がゼロになっている。

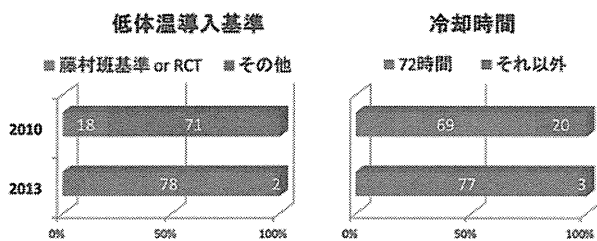


図6：サーベイランス 2010 と 2013 の比較. 2010 年 7 月から 2013 年 1 月までに、標準低体温療法の適応基準（左）や冷却時間（右）を順守する施設が圧倒的多数を占めるようになっている。

G. 考察

実質 2 年半の限られた活動期間において、わが国の実情を客観的分析し、既存の人的・医療資源を活用した標準低体温療法の普及と提供体制の整備を達成し、今後の臨床エビデンス発信のための土台を築くことができた。

近年、欧米の有力な臨床研究グループは、巨大なグラントサポートを背景に、スタディデザインの専門家を多数擁する多職種チームによる、規模・質共に欠点の少ない研究で臨床エビデンスの量産体制に入っている。かたやわが国では、早産児を中心に臨床成績では世界をリードするものの、臨床医は 24 時間体制の激務に忙殺され、グラントサポートは限られ、医療統計や臨床研究のデザインに熟達した人材は極めて少なく、多職種による専門チームを結成するのは

極めて困難である。このような状況下でわが国が臨床エビデンスの発信で国際的に存在感をアピールするのは極めて難しいが、確固たるプロダクトなしには、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すらできなくなってしまう。今回のプロジェクトチームのように、時間軸とプロダクトを明確に定め、月単位で目標達成を評価するシステムは、わが国では馴染みが少ない。しかし、その費用対効果の大きさは本プロジェクトにおいて明確に示され、今後、NIH などの巨額グラントにサポートされたチームと渡り合い、臨床成績だけでなく、エビデンスに基づいた臨床プロトコルの進化を中心となって後押しするためには、今後積極的に検討すべき有望な戦略と考えられた。

H. 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.
- 3) Iwata O, Okamura N, Saitsu H, Saikusa M, Kanda H, Iwata S, Eshima N, Maeno Y, Matsuishi T. J Clin Endocrinol Metab (in press).
- 4) 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.
- 5) Hypoxic regulation of the cerebral microcirculation is mediated by a carbon