

A. Introduction

Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a very serious condition which can occur in 1-2 / 1000 live births and can result in death and disability. Until the advent of cooling for HIE, there was no therapy other than supportive NICU care. In recent years, however, therapeutic brain hypothermia has been established as an effective therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy^{1,2)}.

In Japan, also therapeutic hypothermia (TH) has been applied as one of the important therapies for infants with HIE. However, in Japan, few reports have reported treatment outcome, and efficacy of hypothermia remains uncertain. Additionally, few reports have described the long-term developmental prognosis for infants who undergo TH, and factors affecting infant development are also yet to be identified.

Therefore, we present the first retrospective comparative study in Japan to investigate factors affecting the developmental prognosis of infants with severe neonatal asphyxia who required TH.

B. Methods

Study design

We retrospectively reviewed clinical findings of newborns with HIE who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of two hospitals in Japan and required therapeutic hypothermia during September 2004 to May 2010. They were classified by their development quotient (DQ) into the $DQ \geq 70$ and $DQ < 70$ groups at 18 months corrected age and retrospectively compared with clinical variables: birth weight, Apgar scores at 1 and

5 minutes, body temperature at admission, time between birth and cooling, and pH and Base Excess (BE) in infant blood on delivery. The blood samples on delivery were either venous or arterial blood and measured before TH.

Enrollment of Patients

We show inclusion and exclusion criteria below:

- A: Infants ≥ 36 completed weeks gestation admitted to the NICU with at least one of the following
- Apgar score of ≤ 5 at 10 min after birth
 - Continuous need for resuscitation, including endotracheal or mask ventilation at 10 min after birth
 - Acidosis within 60 min of birth (defined as any occurrence of umbilical cord, arterial, venous or capillary $pH < 7.00$ or base deficit ≥ 16 mmol/L)

Infants that meet criteria A will be assessed for whether they meet the neurological abnormality entry criteria (B) by trained personnel:

- B: Moderate to severe encephalopathy, consisting of altered state of consciousness (lethargy, stupor or coma) and at least one of the following
- hypotonia
 - abnormal reflexes including oculomotor or papillary abnormalities
 - absent or weak sucking
 - clinical seizures

Infants that meet criteria A and B will be assessed by aEEG (read by trained personnel) if aEEG is available.

C: At least 30 min duration of aEEG recording that shows

- moderate (upper margin > 10 IV and lower margin < 5 IV) to severe (upper margin < 10 IV)
- abnormal background aEEG activity or seizures

Conventional full-channel EEG cannot be used here for the purpose of defining the upper and lower margins.

Briefly, infants who were born at ≥ 36 weeks of gestation and met the inclusion criteria for moderate or severe HIE with Sarnat classification³⁾ were eligible. The inclusion criteria were based on stepwise evaluation of (1) evidence of birth asphyxia, (2) clinical evidence of encephalopathy, and (3) electrophysiological findings of encephalopathy.

Infants older than 6 h of birth at the time of initiation of TH, with major congenital abnormalities, with severe growth restriction, with birth weight less than 1800 g, and infants who are judged critically ill and unlikely to benefit from neonatal intensive care by the attending neonatologist were excluded.

Eligible infants were started on selective head cooling with a manually adjusted cooling cap (Medicool MC-3000 [Mac-8 company, Japan]) within 6 hours from birth and the rectal temperature was maintained between 34 – 35 °C for 72 hours. The infants were rewarmed at a rate less than 1.0°C per 6 hours.

Outcomes

The neurodevelopmental outcome of this study participants was assessed with developmental test (Japanese-revised K develop-

mental test) at corrected 18 months of age by trained assessors, and they were classified by their DQ into $DQ \geq 70$ and $DQ < 70$ groups. Japanese-revised K developmental test; which consist of three area; posture-motor, cognitive-adjustment and language-social. And It had been standardized repeatedly and has been used widely all over Japan to assess cognitive ability of kids, especially under five-years old)

Statistical analysis

Student's t-test is used to compare each factors, and logistic regression analysis was used to investigate confounding between the various factors investigated. In the logistic regression analysis, the two groups classified by DQ were specified as dependent variables, and Apgar score (5 minutes) and time between birth and cooling were specified as independent variables.

Ethics Statement

Approval for this study was obtained at Yodogawa Christian Hospital Ethics Committee and Kurashiki Central Hospital Ethics Committee. Parents of infants gave an informed consent about therapeutic hypothermia, and the written consent documents were obtained from all parents of infants.

C. Results

A total 54 infants with Sarnat classification moderate to severe HIE underwent selective head cooling. There were no adverse effects during TH and no infant died throughout the study period.

Total sex ratio was 1.16 and mean gestational age was 38.8 weeks.

We show the characteristics and outcomes

for neonates treated with hypothermia in Table 1. Infants with $DQ \geq 70$ (Group A) were 36 and $DQ < 70$ (Group B) were 18 respectively with developmental test at corrected 18 months of age. Mean birth weight of Groups A and B were 2958g and 2656g. The body temperature at admission were 36.4 and 35.9°C. The pH were 7.04 and 7.05 and BE were -14.7 and -16.6 mmol/L respectively. There were no significant differences in two groups considering these factors. Apgar scores (1 minutes / 5 minutes) were 3.5 / 5.0 and 1.7 / 3.2, and the time between birth and cooling were 218 and 290 minutes respectively, and about these factors, there were significant differences in the two groups .

With logistic regression analysis, only time between birth and cooling significantly related to poor neurologic outcome ($p=0.04$, odds ratio [OR], 1.235 ; 95% confidence interval [CI], 1.001-1.524).

D. Discussion

Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a very serious condition which can occur in 1-2 / 1000 live births and can result in death and severe disability. Until the advent of cooling for HIE, there was no therapy other than supportive NICU care and rehabilitation. In recent years, however, therapeutic brain hypothermia has been established as an effective therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy¹⁾⁻²⁾. In Japan during 1999-2009 until the recommendation of ILCOR (the International Liason Committee on Resuscitation) and AHA (American Heart Association) 2010, considerable number of Japanese NICUs started cooling infants with HIE by adopting various protocols without standard protocol,

we could not get the clinical evidence of efficacy of TH for neonatal HIE in Japan these 10 years. So, Japan resuscitation Council, representative of Resuscitation Council of Asia immediately released its official statement in Japanese following the ILCOR and AHA's statement⁴⁾⁻⁵⁾. Furthermore, research group started the integration of nationwide implementation programs for prevailing standard protocol in Japan. And, we observed a drastic improvement in adherence to standard cooling protocols in three years. Whereas, the difficult problem of transportation between hospital or clinic where infants are born and cooling centers is remained in Japan, because over 50% of babies are born in small clinics in Japanese complex train. So, in many times it is delayed to transport newborn babies with HIE from clinic or hospital to cooling centers. In this article we recommend that newborns with severe asphyxia have to be transported as soon as possible because short time between birth and cooling might lead to good prognosis at age of 18 months. We need further implementation programs to improve transportation system in Japan.

Experimental data showed that Irreversible damage of neuronal cell occur in several minutes under hypoxic condition⁶⁾⁷⁾⁸⁾. So, the question about critical timing of irreversible neuronal damage has been one of the most important interests. However, we have not get the clinical report to investigate precisely about the time between birth and TH. In this investigation, we focused on the relation between the interval between birth and starting TH and neurological prognosis. These results showed that the shorter the interval between birth and starting TH, the better the prognosis.

The 1- and 5-minute Apgar scores both significantly affected prognosis but no significance was found on logistic analysis. We need further investigation regarding the effects of the 10-minute Apgar scores, which are indicated to strongly influence neurological prognosis⁹⁾ and further investigation on a larger study population including longer-term prognoses.

Limitation

The study population comprised only 54 infants and comparison of patient characteristics was limited.

E. Acknowledgement

This research was supported by Japanese Working Group on Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

F. Publication/Presentation

1. Publication

none

2. Presentation

- 1) Mukai T, Nabetani M, Watabe S. The factors affecting prognosis for development in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy after therapeutic hypothermia. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Washington, 2013.5

References

- 1) Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards A.D. et al. Selective head cooling with mild systemic

hypothermia to improve neurodevelopmental outcome following neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2005;365:663-670.

- 2) Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson J.E, McDonald S.A. et al. Wholebody hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:1574-1584.
- 3) Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
- 4) Iwata O, Nabetani M, Takenouchi T, Iwai-bara T, Iwata S, et al. Hypothermia for neonatal encephalopathy: Nationwide survey of clinical practice in Japan as of August 2010. *Acta Paediatr*. (in press)
- 5) 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 & Development* 34 (2012) 165-170.
- 6) Nabetani M, Okada Y. Developmental and Regional Differences in the vulnerability of Rat Hippocampal Slices to Brief and Prolonged Periods of Hypoxia. *Dev. Neurosci* 1994;16:301-306
- 7) Nabetani M, Okada Y. et al. Neural Activity and The Levels of High Energy Phosphates During Deprivation of Oxygen and/or Glucose in Hippocampal Slices of Immature and Adult Rats. *Int.J. Dev. Neurosci* 1995;13:3-12

- 8) Nabetani M, Okada Y. et al. Neural Activity and Intracellular Ca²⁺ Mobilization in the CA1 Area of Hippocampal Slices from Immature and Mature Rats during Ischemia or Glucose Deprivation. Brain Res. 1997;769:158-162
- 9) Laptok AR, Shankaran S, Ambalavanan

N, Carlo WA, McDonald SA, et al. Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2009 Dec; 124(6):1619-26.

	DQ>=70 (N=36)	DQ<70 (N=18)	p value	Adjusted OR (95% CI) †	Adjusted p value †
Birth weight, mean ± SD. (g)	2958 ± 591	2656 ± 434	0.60	-	-
Apgar score 1min	3.5	1.7	0.02	-	-
Apgar score 5min	5.0	3.2	0.03	0.783 (0.610-1.007)	0.06
Temperature at admission, mean ± SD. (°C)	36.4 ± 1.2	35.9 ± 1.9	0.18	-	-
Time between birth and cooling, mean ± SD. (min)	218 ± 101	290 ± 110	0.02	1.235 (1.001-1.524)	0.04
pH in infant blood on delivery, mean ± SD.	7.04 ± 0.17	7.05 ± 0.20	0.86	-	-
BE in infant blood on delivery, mean ± SD. (mmol/L)	-14.7 ± 6.7	-16.6 ± 7.1	0.34	-	-

Table 1 Characteristics and Outcomes for Neonates Treated With Hypothermia

†: two groups classified by DQ were specified as dependent variables, and Apgar score (5 minutes) and time between birth and cooling were specified as independent variables with logistic regression analysis.

国際標準に基づく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) 新生児低体温療法登録事業；登録事業3年目での

Web登録システムによる、全国からの症例登録

研究分担者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期医療センター長

研究協力者 側島 久典 埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期医療センター新生児部門

研究要旨

目的と方法：新生児の低酸素性虚血性脳症（以下 HIE）の治療法として、低体温療法は国際的に有効性の証明された治療法で、2010 年全国の周産期施設における実施状況調査では、実施施設は約 40%、年間 HIE 症例の約 30%に本療法がおこなわれていた。英国における TOBY study 後の登録制度（レジストリー）を参照に、我が国の低体温療法の普及と HIE への治療効果を積極的に検討するため、2012 年 1 月よりわが国での新生児低体温療法登録事業（以下レジストリー）への参加呼びかけと、Web を利用した症例登録システムの整備、運用、そこから得られる我が国の本治療法の実態と、更なる改善への提案に向けた分析検討も視野に開始した。開始時レジストリー参加施設は 106 であったが、各施設での機器の準備、倫理委員会承認等の手続きを経るとともに、レジストリーの成果を共有するため、日本未熟児新生児学会開催時に登録施設研修会を開催し、我が国の HIE への低体温療法の普及と標準化も目指し継続中である。

結果：レジストリーへの呼びかけは第 48 回日本周産期新生児医学会でのシンポジウムをはじめ、登録施設研修会参加への呼びかけ、Web 登録ホームページの広報により、開始時に 106 参加施設であったが、2013 年での新規登録 17 施設を加え、計 149 施設（2014 年 3 月末）で、全国どの県でも低体温療法が行える状況となった。総登録数（完了、編集中）は 24 か月で 363 例となり、月間平均 15 例あまりの登録数であり、TOBY 後のレジストリーより多い数で増加している。また、全国施設の治療レベルの標準化と本登録情報共有目的で、平成 25 年 12 月開催された研修会には 148 名の参加があり、データから、部分冷却法から全身冷却法へ多くの施設が動いていることが明らかとなるとともに、看護師の関心の高さが目立った。

考察：低体温療法登録事業は、地域からのニーズに対応し導入準備を行っている施設がまだ多ある。我が国の登録システム状況の諸外国への発信を行っており、治療の標準化と問題点を伝え共有する年 1～2 回の研修会は効果的であり、治療導入前とくに搬送中の体温管理、10 分 Apgar スコアを付ける意識の拡大と、長期予後追跡が今後我が国でも重要と考えられた。

ロモーション

淀川キリスト教病院 鍋谷まこと

16:30 質疑応答・ディスカッション

定員 150 名募集は満席であった。特に看護師の参加が 30%あり、治療に対する意識の向上がみられた。

C. 研究結果

新生児低体温療法登録事業は、2011 年 11 月 12 日東京にて本研究班の研修会を開催し、各施設での症例登録を呼びかけ総合、地域周産期センター、その他の新生児施設 116 施設が参加して開催され、埼玉医大総合医療センター倫理委員会で承認された Web 登録システムに 2012 年 1 月 1 日から登録が開始された。英国 TOBY レジストリーを参考に、更に登録されるに至らなかった症例についても、今後の低体温療法の適応基準等の改善につながることを目的として、随時登録をお願いしたこの結果、参加施設が徐々に増加し、施設での機器の準備、aEEG の導入、セミナーの普及などがあった。2012 年熊本での研修会、2013 年金沢での研修会開催時には、参加施設は 144 に増加し、低体温療法施行が全県で 1 施設以上可能になっている。2013 年 12 月末日までに、参加登録施設総数は 149 となり、2013 年中に新規登録参加施設は 17 増加となった (図 3)。

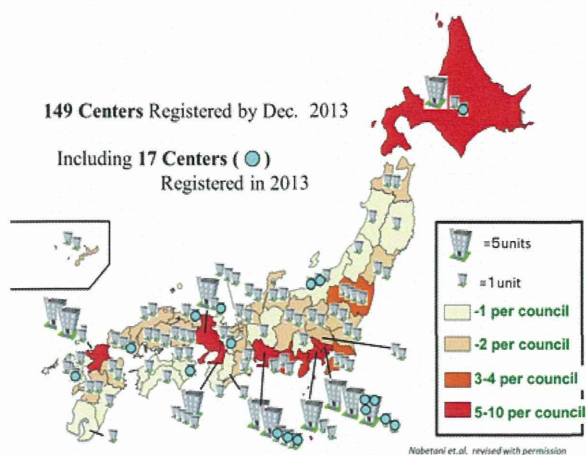


図 3 全国低体温療法登録施設と 2013 年新規登録施設

Web 公開画面には、同治療施行の公表了解施設が掲載され、適応症例と考えられる場合、搬送先の特定が可能となった。同年 12 月までの累積では、363 症例が登録完了または、登録経過中となっており、月平均 15 例余りが登録されていた (図 4)。

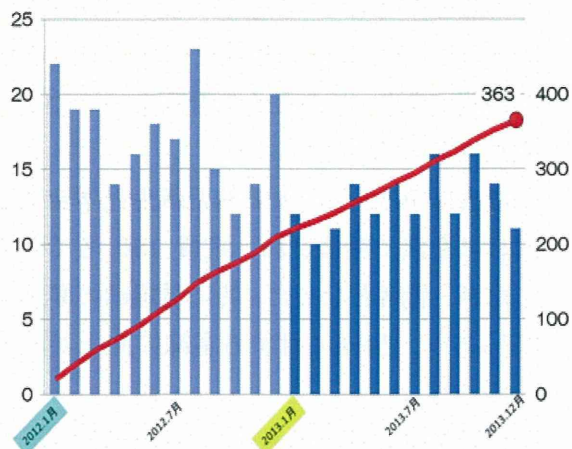


図 4 月別登録数と累積登録数の変遷 (2014 年までの 24 か月間)

登録例集計

2012 年と集計前の比較を Apgar10 分値の記載、低体温療法時の冷却法、aEEG 機器による判定、施行中の深部体温測定部位などに、2 年間の違いが明らかになった。

10 分 Apgar スコアの記載は明らかに増えており、冷却法は全身冷却方法への移行が増加していることが判る。また筋弛緩剤の使用は殆ど行われなくなっているのが判る (図 5)。

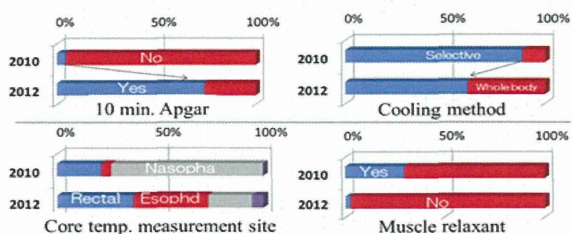


図 5 登録事業前後での比較

D. 考察

新生児低体温療法登録事業参加施設は、日本全県に渡って広がり、どの県でも HIE 児への治療に移行できる体制になりつつある。

1. 低体温療法登録症例の検討から、導入前の体温変動が大きく、児の予後に影響を与えている可能性が考えられた。どのように体温をコントロールしながら搬送を行うか今後の検討課題であり、このための計画をいくつかの施設で考えはじめている。
2. 研修会は第 58 回日本未熟児新生児学会開催前日に金沢で開催され、定員 150 名で募集したが、満席となった。特に看護師の参加が 30%あり、治療に対する意識の向上がみられている。
3. 登録事業はこれからも続ける必要がある。未解決の課題が多くあり、Apgar 10 分値が 0 であった症例の 7 歳予後報告では、10%が中等度以上の障害がないことが判明し、出生後蘇生継続時間についても問題が投げかけられている。我が国でもこのような症例の集積と更なる検討が必要となると思われる。

E. 結論

HIE による脳障害の予後改善を行うために、更なる低体温療法施行可能施設の拡大と、登録事業を通じた本治療法の成果への分析検討を加えるため、登録事業の継続と、全国周産期施設での治療の標準化を目指し、長期予後への検討を視野に入れた研究が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 側島久典、武内俊樹、鍋谷まこと、岩田欧介、田村正徳. 新生児低体温療法レジストリー登録体制整備と今後への提案. 日本周産期新生児医学会雑誌 49(1), 178-182, 2013

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

国際標準に基づく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) わが国における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 総合周産期医療センター長

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：蘇生療法の国際的ガイドライン CoSTR において、新生児の低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法は 2010 年より標準治療として推奨された。一方当時のわが国の低体温療法の提供体制は不十分であり、現状分析と啓発事業の整備が急務であった。

目的：CoSTR の公表から 3 年を期限に、国内に世界標準の新生児低体温療法提供体制を整備する。

方法：1. タスクフォース結成、2. 低体温療法施行調査、3. 日本版ガイドライン作成、4. 標準療法の啓発、5. 症例登録制度整備、6. 本事業の効果判定を綿密な時間軸に沿って実施した。

結果：2010 年 8 月の調査では、低体温療法を施行できる施設の不足、分布の偏りと、施行施設における適応基準やプロトコルの国際標準からの逸脱が明らかになった。2010 年秋に公表された 2010 CoSTR の理念に基づいてタスクフォースが作成したガイドラインは、専門家会議と公開ワークショップによる総意形成を経て、2011 年に委員会ウェブサイト（日本語）と Brain & Development 誌（英文）に公表された。その後もタスクフォースが中心となり、現場医師・看護師のための低体温療法および新生児蘇生療法の実践マニュアル刊行、各地域のキーパーソンを対象にしたワークショップや、若手対象の実践講習会の定期開催によって、啓発活動を拡大している。2012 年からは英 TOBY Register に倣って、Baby Cooling Japan 低体温療法症例登録制度を立ち上げ、現在までに全国約 150 施設から 350 症例の登録を得ている。284 施設を対象に行った 2013 年 1 月の第二回全国調査（回答率 89.1%）では、冷却施設の増加（89→135）、12 の低体温空白県の消失、標準治療プロトコル批准率（20.7→94.7%）や専用冷却器の使用（79.8→98.5%）が急増した。

考察：3 年間のインテンシブな介入事業により、標準治療プロトコルによる低体温療法の提供体制が整備された。わが国でもアウトカム至上の立場に立ったコストパフォーマンスの高い介入プロジェクトが実施可能であることが証明された。

A. 研究目的

本研究グループが必要となった背景

我が国の新生児集中治療の水準は世界をリードし続けている。一方で、周産期の低酸素虚血に起因する脳症の低体温療法導入においては、その臨床応用を急ぐあまり、臨床エビデンスの構築に立ち遅れ、西洋や中国のグループにも大差をつけられる結果となった。2010年10月に改訂された国際的な蘇生療法ガイドラインであるCoSTRでは、大規模臨床試験と同じ導入基準と冷却方法による低体温療法の施行が強く推奨されることになったが (Perlman et al. *Circulation* 2010)、当時日本では施設独自の冷却基準やプロトコルが主流であり、エビデンスに支持された冷却法を提供する体制が危ぶまれた (Iwata et al. *Brain Dev.* 2011)。埼玉医科大学総合医療センター田村正徳研究グループでは、厚生労働省藤村班、その後坂本班の支援を受けて、エビデンスに基づいた新生児蘇生療法の啓発と発展を推進してきたが、2010年からはエビデンスに基づいた低体温療法の提供体制整備に重点を置き、2013年末までの間に目標を達成すべく、重層的な介入事業を投入した。

B. 研究方法

タスクフォースの設置と達成目標の概略

2010 CoSTR の公表によって低体温療法が急速に普及することを見越して、田村グループでは2010年6月にBaby Cooling Japan タスクフォースを設置し、1. わが国における低体温療法実施状況の調査と現状分析、2. 治療提供体制整備のための介入プログラム作成を急いだ。現状分析から浮かび上がった緊急性の高い課題を解決するために、介入プロジェクトは重層的に投入し、その成果を再評価することで、2015 CoSTR 公表までの介入事項の修正を可能とした。時機を逸することのない介入を実現するために、すべてのプロジェクトは原則として2010 CoSTR 公表から3年以内に完了することとした。

2010 低体温療法実施状況分析

タスクフォースはまず、2010年8月に国内すべての周産期新生児学会登録研修施設を対象に全国サーベイランス調査 (203施設・83.9%から回答) を行い、低体温療法を施行可能な施設がわずか89施設 (44%) にとどまることがわかった。また、地域間格差も大きく、47都道府県のうち12県では低体温療法を施行可能な施設がないことが明るみに出た (Iwata et al. *Acta Paediatr.* 2012)。

低体温療法施行施設においても、導入基準や目標体温・冷却期間は施設独自の基準を使用していることが多く、西洋の大規模試験で使われた標準冷却基準と冷却方法が一貫して使われているのは、わずか3施設のみであった。また、専用冷却装置の代わりにアイスバッグや水枕を使った冷却や、深部体温を持続測定せずに冷却を行う施設も15~20%程度認められた。これらの日本独自のプロトコルの多くは、2006年に実施が予定されていたNeonatal Research Network Japanによる中規模ランダム化研究の導入基準・プロトコルと酷似しており、安全性が問題となって実施に至らなかったものの、この臨床研究プロトコルの影響が比較的最近まで影を落としていたことが浮き彫りにされた。

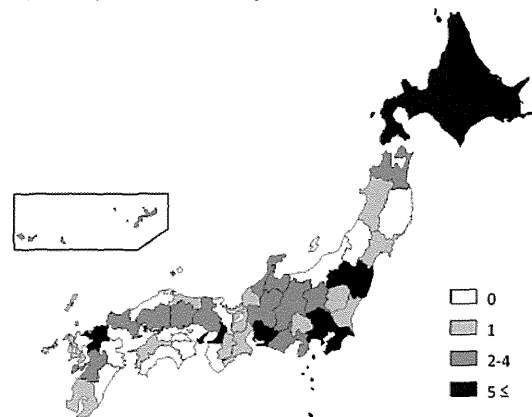


図1 2010年8月における各県の新生児低体温療法施行可能施設数

(Iwata et al. 2012 *Acta Paediatr*)
全国12の県において、低体温療法施行可能な施設が確認されなかった。

標準冷却法普及のための戦略構築

前述のサーベイランスでは、低体温療法を実施可能な多職種による専門チームを設置可能な施設の増加だけでなく、すでに低体温療法を実施している施設に対しても、臨床エビデンスに基づいた標準冷却を実施する合理性を啓発することが必須であることを物語っている。

標準冷却法からの逸脱、と言う点では、日本の周産期医療は負の遺産を背負っていたが、低体温療法導入のためのインフラとしては、すでに専用の冷却器や温度モニタリング装置を保有する施設が約半数にも及び、これらのリソースを活用することで、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”が形成される可能性が示唆された。

タスクフォースでは、上記の問題点を専門家会議において徹底的に議論し、以下の具体的戦略を優先課題としてリストアップした。

1. 2010 CoSTR を踏襲する日本版低体温療法ガイドラインを作成し、コンセンサスを得る。
2. 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ために、初心者用のテキストの刊行、実践セミナーの開催、大規模ワークショップの開催を行う。
3. 低体温療法の実施状況や予後決定因子を持続的にモニターするために、オンライン症例登録制度を立ち上げる。

日本版ガイドラインの作成と公開

新生児の低体温療法に関しては、2010 年末の段階で、2010 CoSTR 作成過程および Edwards らの研究グループによって、質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ため (Edwards et al. BMJ 2010)、タスクフォースでは“中等度以上の新生児低酸素性虚血性脳症に対して、大規模臨床試験と同じ導入基準・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、大規模臨床試験で使われた低体温療法の導入基準と冷却方法を踏襲したガイドラインを作成した。この原案に対する一般・専門家のコメントは、ウェブサイトと各学術集会に合わせて開催されたワークショップにおいて収集され、専門家会議における意見集約とガイドライン修正にフィードバックされた。ウェブサイト上で正式に公表された最終ドラフトは、2011 年 7 月に周産期新生児学会に合わせて行われた公開ワークショップにおいて出席者の承認を得て、研究チームウェブサイトおよび Brain & 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 (Takenouchi et al. Brain Dev. 2011)。

現状分析に基づいた戦略(2010)

クーリングネットワーク整備が急務～方向性は？
エビデンス確立で欧米が大きく先行
⇒まずRCT方式の低体温療法提供体制を整備

1. 日本版臨床推奨の公表
2. 正しい冷却法の啓発と治療体制整備
3. 日本からのエビデンス発信体制の構築
4. 啓発効果の評価および軌道修正



図2 Baby Cooling Japan タスクフォースの戦略
小規模なチームで最大の効果をあげるために、介入・再評価を繰り返し行い、プログラムの最適化に努めた。

実践マニュアルの刊行

タスクフォースでは、ガイドラインの刊行だけでは現場医師・看護師ほかの周産期医療従事者には啓発が不十分と判断し、更なる重層的な啓発事業を進めた。その第一歩として、すべての周産期現場で働く医療従事者が標準的冷却基準と冷却法を理解できるように、具体的な手技や考え方を詳細にわたって解説したマニュアルを執筆した (田村ら CONSENSUS 2010 に基づく新生児低体温療法実践マニュアル 東京医学社)。また、

ア priori な客観的評価課題を定め、厳正な効果判定を行っている。質問紙配布先は 2010 年夏の第一回調査同様に、全国の周産期新生児学会研修指定施設とし、253 施設 (89%) から回答を得た。冷却可能施設は 89 施設 (44%) から 135 施設 (55%) に増加し、12 県あった低体温施行施設ゼロの都道府県が消失した。低体温療法を施行していない施設において、戦力不足は 85% から 75% に、エビデンスの不足は 18% から 3% に減少し、代わって症例がほとんどない・近隣施設で施行可能が 21% から 41% に増加し、全国における低体温療法の提供体制充足状況が示唆された。冷却可能施設においては、標準プロトコルの順守率は 21% から 95% に上昇、専用冷却器の使用も 80% から 99% に増加した。

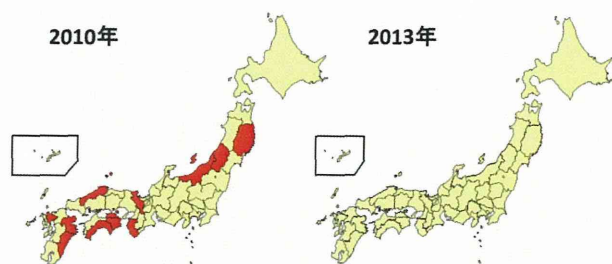


図 5 2010 年 8 月と 2013 年 1 月の比較
2010 年に 12 県あった“低体温療法空白県 (赤塗りの県)”は、2013 年 1 月には消失している。

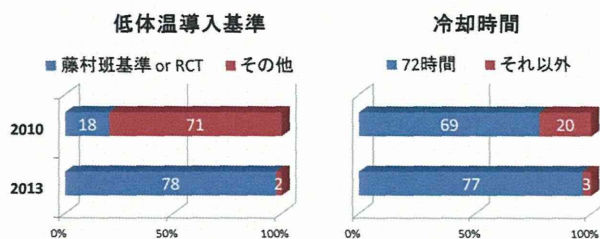


図 6 2010 年 8 月と 2013 年 1 月の比較
世界標準の低体温療法適応基準 (左) や冷却時間 (右) を順守する施設が圧倒的多数を占めるようになった。

D. 考察

3 年間と言う限られた活動期間において、比較的小規模なタスクフォースの活動により、世界標準となる低体温療法の提供体制が整備され、今後の臨床エビデンスの国際発信のための基礎を築くことができた。欧米において医療の質改善に使用される、現状分析・対策立案・介入・評価を有効に取り入れ、一方では既存の人的・医療資源を最大限に活用するなど、日本ならではの強みを生かすことで、効率よく医療の質改善をもたらすことができたと考えられる。

近年、世界をリードする欧米の一流研究チームにおいては、潤沢な資金や人的リソースを背景に、疫学統計や研究デザインの専門家を多数擁する多職種チームが、質・量ともに隙のない研究を主導し、質の高いエビデンスを送り出している。一方日本においては、臨床研究者の-effort は限られ、バイオ統計や疫学に精通した人材を有するチームはきわめて少数派である。このような逆境に置かれ、順当に質の高いエビデンスを送り出すことができない状況が続けば、国際ガイドライン編成のためのコンソーシアムにわが国から代表を送り込むことが困難になるのは想像に難くない。田村グループが設置したタスクフォースでは、時間軸に沿って評価・介入・アセスメント・プロダクト発信を明確に定め、月単位で目標達成を確認することで、大きな費用対効果を得ることができ、従来わが国の手法に一石を投じることができたと考える。今後、海外の巨額グラントにサポートされたチームと渡り合い、エビデンスに基づいた医療の発展をプロモートするために、今回活用した手法をさらに発展させて、わが国の臨床研究活性化につなげたい。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwata O, Oki T, Ishiki A, Shimanuki M, Fuchimukai T, Chosa T, Chida S, Naka-

mura Y, Shima H, Kanno M, Matsuishi T, Ishiki M, Urabe D. Infection surveillance after a natural disaster: lessons learnt from the Great East Japan Earthquake of 2011. *Bull World Health Organ.* 2013 Oct 1;91(10):784-9.

- 2) Saitsu H, Iwata O, Okada J, Hirose A, Kanda H, Matsuishi T, Suda K, Maeno Y. Refractory pulmonary hypertension following extremely preterm birth: paradoxical improvement in oxygenation after atrial septostomy. *Eur J Pediatr.* 2013 Aug 3.
- 3) Iwata S, Iwata O, Matsuishi T. Sleep patterns of Japanese preschool children and their parents: implications for co-sleeping. *Acta Paediatr.* 2013 Jun;102(6):e257-62.
- 4) Robertson NJ, Bainbridge A, Kato T, Iwata O, Faulkner S, Kapetanakis A, Hristova M, Cheong J, Cady EB, Chandrasekaran M, Raivich G. Methyl-isobutyl amiloride reduces brain Lac/NAA, cell death and microglial activation in a perinatal asphyxia model. *J Neurochem* (2013).
- 5) Iwata O, Okamura N, Saitsu H, Saikusa M, Kanda H, Iwata S, Eshima N, Maeno Y, Matsuishi T. Diurnal cortisol changes in newborn infants suggesting entrainment of peripheral circadian clock in utero and at birth. *J Clin Endocrinol Metab* (2013).

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

国際標準に基づく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；

(10) 動物モデルを用いた新生児期高濃度酸素曝露の肺に対する長期的影響

研究分担者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期医療センター長

研究協力者 難波 文彦 埼玉医科大学総合医療センター 小児科講師

研究要旨

目的：早産児・低出生体重児の肺は未発達であり、出生時の蘇生からしばしば高濃度酸素投与を必要とする。高濃度酸素は毒性を持つが、新生児期の高濃度酸素曝露の肺に対する長期的影響について検討した報告は少ない。今回、われわれは、新生仔期高濃度酸素曝露の肺に対する長期的影響を動物モデルを用いて検討することと、上記モデルにおけるバイオマーカーをマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析により網羅的に探索することを目的とした。

方法：生後 12 時間以内の新生仔マウスに対し高濃度酸素を曝露し、以降はルームエア下で飼育した。日齢 4、14 に体重測定後、肺を摘出し、組織学的評価および各種マーカー遺伝子の発現レベルをリアルタイム PCR を用いて定量した。また、日齢 7 に肺を摘出し、マイクロアレイを用いて網羅的に遺伝子発現解析を行った。

結果：新生仔期の高濃度酸素曝露はマウスの身体発育には影響を与えなかったが、肺胞発達を遅延させ、この肺胞化停止は少なくとも日齢 14 まで続いた。遺伝子発現解析により、新生仔期高濃度酸素曝露の回復期に有意に 2 倍以上発現変化する遺伝子を同定した。

考察：以上、われわれは、①新生仔期高濃度酸素曝露の肺に対する長期的影響を検討するための再現性の高い動物モデルを確立し、②本モデルは長期間持続する肺胞の発達遅延を引き起こし、③高濃度酸素曝露後回復期に重要である遺伝子を同定した。今後は新生仔期高濃度酸素曝露の長期的な呼吸機能や気道過敏性に対する影響、スクリーニングした疾患関連遺伝子の機能・役割について検討を行う予定である。

A. 研究目的

以下の 2 項目を研究の目的とした。

- ①新生児期高濃度酸素曝露の肺に対する長期的影響を動物モデル(マウス)を用いて検討する。
- ②上記マウスモデルにおけるバイオマーカーをマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析により網羅的に探索する。

B. 研究方法

- ① 生後 12 時間以内の新生仔マウスに対して高濃度酸素 (95%酸素) を 4 日間曝露し、以降はルームエア下で飼育する。母獣は非曝露のものと 24 時間毎にローテーションする。
- ② 日齢 4 または 14 に体重を測定後、両側肺を摘出し、組織学的評価 (H.E.染色、mean

linear intercept) および各種マーカー遺伝子 (HO-1、p21) の発現レベルをリアルタイム PCR を用いて定量する。

- ③ 日齢 7 に両側肺を摘出し、マイクロアレイ (Affymetrix) を用いて網羅的に遺伝子発現解析を行う。

C. 研究結果

- ① 新生仔期の高濃度酸素曝露はマウスの身体発育に影響を与えなかった

新生仔期に高濃度酸素を 4 日間曝露されたマウスは非曝露群と比較して、体重に有意な差は認めなかった。回復期 (日齢 14) も両群間で体重差は認めなかった (図 1)。

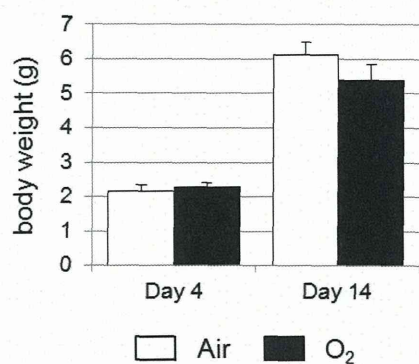


図 1

- ② 新生仔期高濃度酸素曝露は肺胞発達を遅延させ、抗酸化遺伝子 HO-1・細胞周期抑制遺伝子 p21 の発現レベルを増加させる (日齢 4)

高濃度酸素非曝露群と比較して、95%、4 日間の高濃度酸素曝露はマウス肺の肺胞化を停止し (大きく、数の少ない肺胞) (図 2a)、肺胞の大きさの指標である mean linear intercept が有意に大き化した ($p < 0.05$, 図 2b)。また、高濃度酸素曝露はそれぞれ抗酸化マーカーと細胞周期抑制マーカーである、HO-1 と p21 の mRNA 発現を有意に増加させた (それぞれ $p < 0.05$ と $p < 0.01$, 図 2c)。

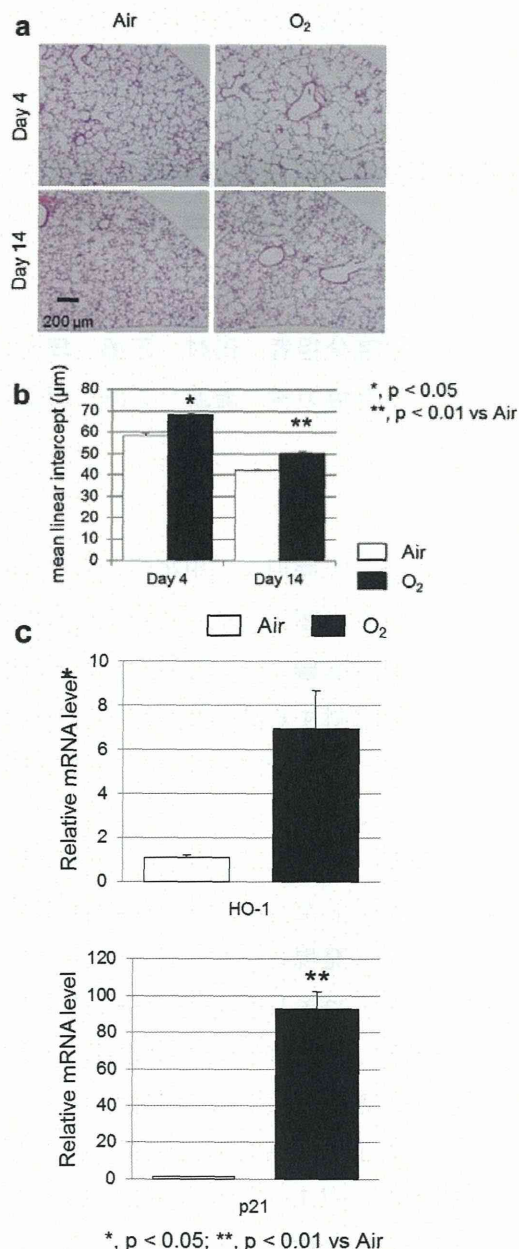


図 2

- ③ 新生仔期高濃度酸素曝露による肺胞化停止は回復期 (日齢 14) も持続する

さらに、4 日間の高濃度酸素曝露後 10 日間のルームエアでのリカバリーを行ったマウス肺 (日齢 14) は、ルームエアコントロールと比較して肺胞発達の遅延が引き続き持続した (図 2a, b)。

- ④ 新生仔期高濃度酸素曝露の回復期に発現変化する遺伝子を複数同定した

95%、4 日間の高濃度酸素曝露後 3 日間ルームエア下で新生仔マウスを飼育し、日齢 7 に両側肺

を抽出した。肺組織から mRNA を抽出し、マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析を行った。コントロールは高濃度酸素非曝露群とした。遺伝子発現量が有意に ($p < 0.05$) 2 倍以上変化した 5 つの遺伝子 (Ccdc3、Prnd、Cpa3、Hapln1、Fhl5) を同定した (図 3)

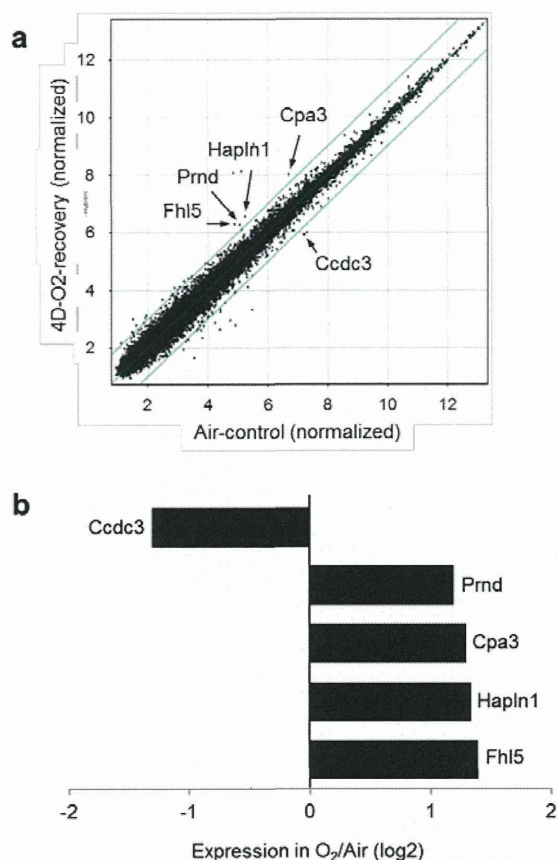


図 3

D. 結論

- ①新生仔期高濃度酸素曝露の肺に対する長期的影響を検討するための再現性の高い動物モデルを確立した。
- ②新生仔期の高濃度酸素曝露は肺胞の発達遅延を引き起こし、この肺胞化停止は長期間持続した。
- ③新生仔期の高濃度酸素性肺傷害からの回復期に重要である遺伝子を同定した。
- ④今後は新生仔期高濃度酸素曝露の長期的な呼吸機能や気道過敏性に対する影響、スクリーニングした疾患関連遺伝子の役割について検討

を行う予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yang G, Biswas C, Lin QS, La P, Namba F, Zhuang T, Muthu M, Dennery PA. Heme oxygenase-1 regulates postnatal lung repair after hyperoxia: role of b-catenin/hnRNPK signaling. *Redox Biol* 2013; 1: 234-243.
- 2) Namba F, Go H, Murphy JA, La P, Yang G, Sengupta S, Fernando AP, Yohannes M, Biswas C, Dennery PA. Expression Level and Subcellular Localization of Heme Oxygenase-1 Modulates its Cytoprotective Properties in Response to Lung Injury: A Mouse Model. *PLoS One* 2014; 9: e90936.

2. 書籍

- 1) 難波文彦. 出生時の呼吸循環動態の変化と新生児仮死の病態生理. *BIRTH*, 2013; 2 (3): 13-19. 医学出版

3. 学会発表

- 1) 難波文彦、郷勇人、Phyllis Dennery. 新生仔期に高濃度酸素曝露されたマウスの表現型と肺内ヘムオキシゲナーゼ-1 の関与-蛋白発現レベルの重要性-、第 49 回日本周産期・新生児医学会、2013. 7: 横浜、一般講演
- 2) 難波文彦、郷勇人、Phyllis Dennery. 新生仔期に高濃度酸素曝露されたマウスの表現型と肺内ヘムオキシゲナーゼ-1 の関与-細胞内局在の重要性-、第 49 回日本周産期・新生児医学会、2013. 7: 横浜、一般講演
- 3) 難波文彦、小川亮、加藤稲子、側島久典、田村正徳. 当科研究部門における新生児慢性肺疾患研究の立ち上げとその現状、第 58 回日本未熟児新生児学会、2013. 11: 金沢、一般講演
- 4) Namba F, La P, Fernando AP, Yang G, Dennery PA. Generation of mice with

lung-specific expression of nuclear heme oxygenase-1. The Eastern Society for Pediatric Research Annual Meeting, 2011.3: Philadelphia, Pennsylvania, oral presentation.

- 5) Namba F, Murphy JA, La P, Fernando AP, Yang G, Dennery PA. Significance of Subcellular Localization of HO-1 Protein in Neonatal Lung on Tolerance to Hyperoxia. Society for Free Radical Biology and Medicine's 18th Annual Meeting, 2011.11: Atlanta, Georgia, poster presentation.
- 6) Namba F, Go H, Murphy JA, La P, Fernando AP, Yang G, Dennery PA. Significance of subcellular localization and expression levels of HO-1 protein in neonatal lung on tolerance to hyperoxia. Society for Free Radical Biology and Medicine's 19th Annual Meeting, 2012.11: San Diego, California, poster presentation.
- 7) Namba F, Go H, Murphy JA, La P, Fernando AP, Yang G, Dennery PA. Lung expression levels and subcellular localization of heme oxygenase-1 modulate recovery from hyperoxia in neonatal mice. European Respiratory Society Annual Congress, 2013.9: Barcelona, Spain, poster presentation.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

国際標準に基づく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；

(11) 乳児の心肺蘇生動物モデル

研究分担者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期医療センター長

研究協力者 加藤 稲子 埼玉医科大学総合医療センター

モハメド・ハメド 埼玉医科大学総合医療センター

研究要旨

目的：人工呼吸と胸骨圧迫のどちらを先に行う方法が心拍数回復に対する有効性が高いかについて検討した。

方法：新生仔ブタモデルを用いて低酸素（ O_2 6-8%）負荷により徐脈（60/min 以下）を呈した状態で、心拍数 100/min 以上が 1 分間継続するまでの心拍数回復を人工呼吸群と胸骨圧迫群で比較検討した。

結果：人工呼吸群で 6 例中 3 例（50%）、胸骨圧迫群で 8 例中 3 例（37.5%）に認めた。両群で有意差を認めなかったが、対象数が少ないため有意差を認めなかった可能性も示唆されたので事例を増やして検討を続ける予定である。

A. 研究目的

乳児の心肺蘇生においては、成人と同様、胸骨圧迫を先に行うことが推奨されているが乳児では原因として呼吸不全が多いことも示唆されている。

今回、人工呼吸と胸骨圧迫の有効性を比較するため、乳児の低酸素負荷による徐脈に対して動物モデルを用いて人工呼吸と胸骨圧迫の心拍数回復に対する有効性について検討した。

動脈圧のモニタリングを施行した。吸入酸素濃度 4-6% O_2 で低酸素負荷を行い、心拍数が 60/min 以下になったところで人工呼吸管理を中止し、胸骨圧迫または人工呼吸にて蘇生開始し、心拍数が 100/min 以上で 1 分間経過するまで蘇生を継続して胸骨圧迫と人工呼吸の心拍数回復に対する有効性を検証した（図 1）。

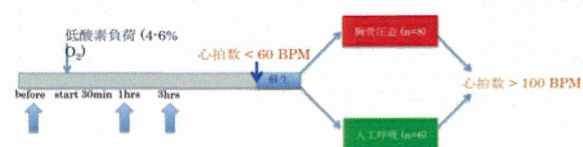


図 1 実験プロトコール

B. 研究方法

齢 0-3 の新生仔ブタを用いて、全身麻酔下に気管挿管し、人工呼吸管理下で左大腿動脈カテーテル、左外頸静脈カテーテル、右外頸静脈カテーテルを挿入し、それぞれ動脈圧、中心静脈圧、肺

C. 研究結果

胸骨圧迫を 8 例（図 2）、人工呼吸を 6 例（図 3）で施行した。蘇生開始後、心拍数が 100/min