

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 國方徹也、山名啓司、川崎秀徳、他：我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析—第一報、日本周産期・新生児医学会周産期（新生児）研修施設、日周産期・新生児医学会誌 2011;47（3）：595-600
- 2) 國方徹也、本島由紀子、山名啓司、他：我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析—第二報、開業助産施設、日周産期・新生児医学会誌 2011;47（4）：894-899
- 3) 國方徹也、本島由紀子、山名啓司、他：我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析—第三報、産科分娩施設、日周産期・新生児医学会誌 2011;47（4）：922-7
- 4) 國方徹也：酸と塩基のバランスを理解しよう！.ネオネイタル・ケア 25:1258-64, 2012
- 5) 國方徹也、櫻井隼人、笥紘子、他：我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析—2005年・2010年のアンケート調査と比較して、日周産期・新生児医学会誌、投稿中
- 6) 國方徹也、HIV感染症、周産期医学、44,436、2014

2. 書籍

- 1) 國方徹也：新生児仮死，今日の治療指針 2012, (山口徹, 北原光夫, 福井次矢 総編集), pp1116, 医学書院, 東京, 20127
- 2) 國方徹也：酸と塩基のバランスを理解しよう！pp98, 目で見ると妊娠と出産, 2011

3. 学会発表

- 1) 國方徹也：我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析. 第5回日本蘇生科学シンポジウム. 神戸, 2012.6
- 2) 國方徹也. 在胎 24 週未満の治療戦略に関する全国アンケート調査報告. 第 48 回日本周産期・新生児医学会, 大宮, 2012.7
- 3) 國方徹也：正期産新生児における出生直後の SpO₂ 値の基準値の検討. 第 58 回日本未熟児新生児学会. 金沢. 2013.12

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；

(4) 自己膨張式バッグ使用時の酸素濃度の検証と普及

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 杉浦 崇浩 静岡済生会総合病院 新生児科 科長

研究要旨

目的：現在国内で購入可能な自己膨張式バッグを使用し、リザーバーなしの状況下での酸素流量、換気圧、人工肺の肺コンプライアンスの各設定を変更し、各条件における吸入酸素濃度を明らかにする。その結果を元に概ねの酸素投与濃度の目安を作成し普及する。

結果：1年次：リザーバーのない自己膨張式バッグを用い、約30-50%から40-95%の酸素濃度で人工換気が実施できることが明らかになった。全てのブランドのバッグで、酸素流量の増加に伴い酸素濃度は上昇した。また吸気圧20-35 cm/H₂Oと比較し、吸気圧を35-40 cm/H₂Oでは酸素濃度は有意に低く、酸素濃度と負の相関関係を認めた。さらに人工肺のコンプライアンスを変化させて各条件下の酸素濃度を測定したが、肺コンプライアンスの違いによる酸素濃度の差は認められなかった。呼吸回数についてはブランドによって40回と比較し、60回で酸素濃度は低い傾向にあった。ただし各ブランドで同条件での酸素濃度値やその変化はかなり異なった。2年次にこの結果をまとめた図表を掲載した携帯用リファレンス（ポケットハンドブック）を作成した。3年次にこれを新生児蘇生法講習会の新たな復習コース（スキルアップコース）の教材として普及できる体制を整え、2015年4月より普及予定である。

結論：リザーバーのない自己膨張式バッグを用い、各種ブランドのバッグを用いた場合の各設定での酸素濃度を明らかにすることができた。概ねの酸素投与濃度の目安を作成して、新生児蘇生法（NCPР）有資格者のフォローアップのコースにおいて配布した。このことはブレンダーを備えていない施設において、自己膨張式バッグを使用することで、大まかではあるものの具体的な目標値を目指し、ある程度簡便な酸素濃度の調整が実現でき、臨床現場においてより安全な酸素投与の実施が可能となり得る。

A. 研究目的

2007年より新生児心肺蘇生法講習会が全国展開され、その成果が期待されている。NCPРガイドライン2010の特に大きな変更点として、過剰酸素投与を避けるためにブレンダーを用いた

酸素濃度の調整を推奨している。しかしブレンダーを備えていない施設も依然多く、また施設に空気配管がなく、ブレンダー使用そのものが難しい施設も多数存在する。

今回国内で購入可能な自己膨張式バッグを使

用し、リザーバーのない状況下で酸素流量、換気圧、肺コンプライアンス変更可能な新生児人工肺モデルの肺コンプライアンスの各設定を変更し、各条件における吸入酸素濃度を明らかにすることにより、概ねの酸素投与濃度の目安を作成することを最終目標とする。これにより医療現場において安全な酸素投与を実現し、新生児仮死による死亡、また後遺症の防止に寄与することを目的とし報告する。

B. 研究方法

現在国内で購入可能な新生児用、もしくは小児用自己膨張式バッグ(レールダルシリコンレサシテータープレターム、レールダルシリコンレサシテーターインファント、アンブシリコンレサシテーターネオネイト、アンブ Mark IV baby レサシテーター、ブルークロス シリコンレサシテーター新生児用、ベスメド リューサブルレサシテーターインファント)を用い毎分の酸素流量：(1,3,5,10L)と換気回数：(40、60回の2設定)、換気圧：(20-25、35-40cmH₂Oの2設定)、人工肺(Ingmamedical ASL5000 Active servo Lung)を用いコンプライアンス設定を未熟児・正常新生児の正常からRDS時の値を想定し、0.6、1、3、5ml/H₂Oの4設定、気道抵抗(マスクバッグを想定しての値)：85cmH₂O/l/sにて人工換気を実施し、その各条件における酸素濃度を測定し記録した。

C. 研究結果

全てのブランドのバッグで、酸素流量の増加に伴い酸素濃度は上昇した。また吸気圧 20-35 cm/H₂Oと比較し、吸気圧を 35-40 cm/H₂Oでは酸素濃度は有意に低く酸素濃度と負の相関関係を認めた。さらに人工肺のコンプライアンスを変化させて各条件下の酸素濃度を測定したが、肺コンプライアンスの違いによる酸素濃度の差は認められなかった。呼吸回数についてはブランドによっ

て40回/分と比較し、60回/分で酸素濃度は低い傾向にあった。レールダルシリコンレサシテータープレタームの1例を示す(図1、2)。

ただし各ブランドで同条件での酸素濃度値やその変化はかなり異なった(レールダルシリコンレサシテータープレターム：50.6-96.7%、レールダルシリコンレサシテーターインファント：30.1-94.0%、アンブシリコンレサシテーターネオネイト：36.6-80.9%、アンブ Mark IV baby レサシテーター：34.5-73.5%、ブルークロス シリコンレサシテーター新生児用：30-84.1%、ベスメド リューサブルレサシテーターインファント：34.9-84.2%)。これらの結果から各バッグにおいて4段階のコンプライアンスを一つに統合した酸素濃度の目安(リファレンス)を最終的に作成し、2015年4月より開始される新生児蘇生法講習会の新たな復習コース(スキルアップコース)の教材として配布・普及する予定である(図3)。

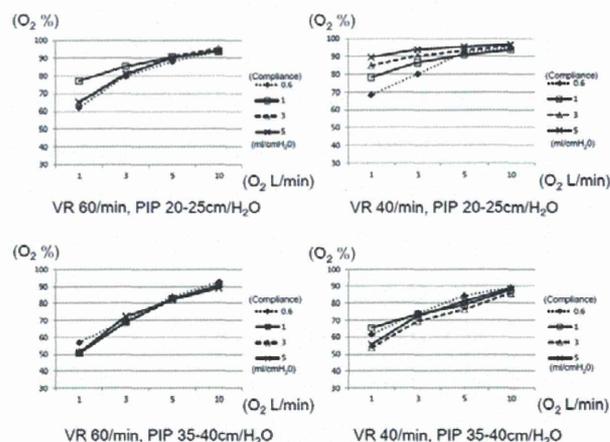


図1 レールダルシリコンレサシテーターPretermの各条件における酸素濃度

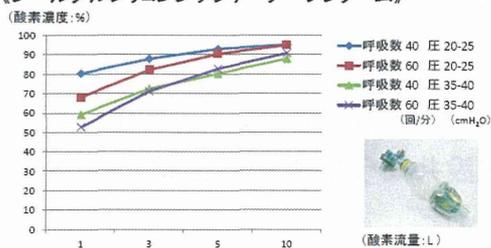
バッグ	レールダル プレターム	レールダル ベディアトリック	アンブ	アンブ MarkIV	ブルークロス	ベスメド
酸素流量	*	*	*	*	*	*
換気圧	†	†	†	†	†	†
換気回数	N.S	N.S	N.S	†	†	†
コンプライアンス	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S

*:正の相関関係, †負の相関関係, N.S: not significant:有意な相関認めず (Spearman's rank testにて検討)

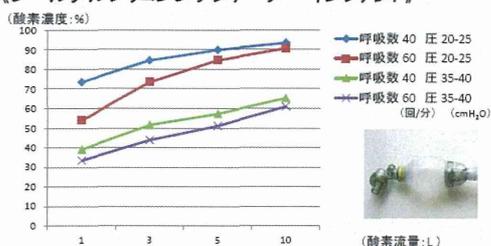
図2 酸素濃度と各因子(酸素流量、換気圧、換気回数、コンプライアンス)の関係

自己膨張式バッグの酸素濃度 ①

《レールダルシリコンレサシテーター プレターム》



《レールダルシリコンレサシテーター インfant》



《アンブシリコンレサシテーター ネオネイト》

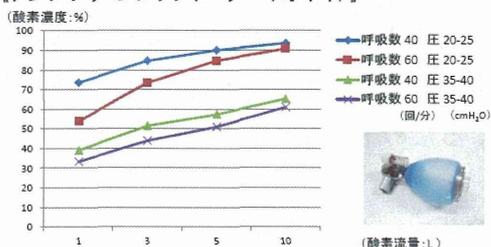


図3 ポケットハンドブック

D. 考察

Consensus 2010 では酸素の過剰投与を避け、ブレンダーを用いた酸素投与を推奨している。欧米諸国ではその多くがブレンダーを備えている。しかし日本の現状は直近の実態調査でも分娩室に酸素ブレンダーを備えている施設は専門施設 53.1% (48.1%)、一般施設 24.5% (14.6%)、助産施設 8.2% (3.2%) であり、ガイドラインの基準を満たさない施設が数多く存在する。このためブレンダーに頼らない酸素投与法の確立が急務である。古くからリザーバーのない自己膨張式バッグを用いた場合、40%程度までの酸素濃度の人工換気が実施できるとされてきた。しかしこれは成人用の自己膨張式バッグの結果であり、近年より容量の小さい新生児用の自己膨張式バッグではリザーバーのない条件でもさらに高い濃度の酸素投与ができることが示唆されている。今回の我々の結果も同様の結果が得られ、リザーバー

のない自己膨張式バッグを用い実際約約 30-50%から 40-95%の酸素濃度で人工換気が実施できることが明らかになった。このことはブレンダーを備えていない施設における簡便な酸素濃度の調整法の実現を示唆する。さらに人工肺コンプライアンスの違いによって酸素濃度はほぼ影響されないことが明らかとなった。この結果より酸素濃度のリファレンスを作成に成功し、実際の蘇生を行う医療従事者に配布できる形となった。このリファレンスの普及により、ブレンダーによる酸素投与のできない臨床現場においてより安全な酸素投与が実現しうる。

E. 結論

リザーバーのない自己膨張式バッグを用い、今回の設定で約 30-50%から 40-95%の酸素濃度で人工換気が実施できることが明らかになり、酸素濃度のリファレンスを作成する事が実現した。このことはブレンダーを備えていない施設において、自己膨張式バッグを使用することである程度簡便な酸素濃度の調整が実現でき、臨床現場においてより安全な酸素投与の実施が可能となり得る。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

第 48 回日本周産期新生児医学会学術集会にて発表

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；

(5) 超早産児の臍帯ミルク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 総合周産期医療センター長
研究協力者 細野 茂春 日本大学医学部附属板橋病院 小児科准教授

研究要旨

背景：1990年代後半から臍帯遅延結紮による胎盤血輸血は正期産児では生後6か月までの鉄欠乏性貧血の予防として、また早産児では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、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新生児蘇生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。在胎週数が短い児ほど輸血のハイリスク児であるが、蘇生を必要とするため十分な時間臍帯結紮を遅らすことができない事が問題となっている。

目的と方法：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ク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ク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臨床上重要である。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クングの多施設ランダム化比較試験”を計画した。先行研究で行われた臍帯結紮前に2から3回臍帯をミルクングし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ク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例の登録があり独立データ解析委員会で中間解析を行い、プライマリーエンドポイントで輸血及び死亡と生後28日以内の総輸血回数で臍帯ミルクング群が有意に改善が認められたため症例登録を終了して全解析を行った。解析症例はUCM群77例、ECC群77例で在胎週数、出生体重に有意差はなかった。生後28日以内の赤血球輸血率はおよび輸血回数はUCM群で34%、 1.1 ± 1.6 回、ECC群で55%、 1.8 ± 2.1 回で有意にUCM群で輸血率 ($p < 0.01$) は低く輸血回数も少なかった ($p < 0.02$)。ヘモグロビン濃度はUCM群で 15.3 ± 2.1 g/dL、ECC群で 14.1 ± 1.9 g/dL で有意差を認めた ($p < 0.01$)。生存率はUCM群で有意に高く ($p = 0.03$)、III度以上の頭蓋内出血の頻度も有意に低かった ($p = 0.04$)。

考察：臍帯結紮後の臍帯 30cm のミルキングにおいても十分な胎盤血輸血が行える可能性が示された。臍帯ミルキングにより輸血軽減のみならず重度の頭蓋内出血の頻度の軽減と死亡率の軽減が示唆され臍帯結紮切離後の臍帯ミルキング 1 回法でも臍帯早期結紮と比較すると生存率の改善と輸血率の軽減と輸血回数減少が図られた。重症頭蓋内出血の頻度の軽減が図られたことから神経学的後障害軽減が図れる可能性があり、1 歳半および 3 歳での神経学的後障害の解析が必要である。また臍帯遅延結紮では蘇生を必要とする児においては十分な時間臍帯結紮を遅らせることができない事が報告されているが、臍帯ミルキング 1 回法では蘇生を必要とする児においても全例可能でありより未熟な児でも実施可能であり安全な手技である事が確認された。

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期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臍帯結紮後の臍帯ミルキング 1 回法が臍帯早期結紮と比較して有意に生後 28 日以内の平均輸血回数の低下と輸血率低下の 2 つをプライマリーエンドポイントとして研究を開始した。

プライマリーエンドポイントの一つである平均輸血回数の低下の必要症例数各群 27 例は上回ったが輸血率および死亡の検討に必要な症例数は中間解析実施基準である初回 200 症例登録から 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 4 年を経過した 2012 年 12 月 31 日時点での 214 例の登録がありデータモニタリング委員会により中間解析を行った。輸血回数の検討に必要な症例数 54 名は超えていたが輸血率の検討では必要症例数に達せず中間解析を行った輸血率の解析では有意水準 $p=0.05$ / (中間解析回数 + 1) と規定していたため $p<0.025$ を有意水準として検討を行い生後 28 日以内の輸血率で $P<0.01$ であったため神経学的後障害を除いた副次項目の解析を行った。

B. 研究方法

課題名：超早期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期産児
- (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

ミルクキング群は出生後、産科医により臍帯を児側から約 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挙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 回ミルクキングを行い、逆流が起こ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

ミルクキング群 283 例、対象群 283 例
計 566 例

6. 中間解析

試験開始後 4 年間経過後または予定症例数の 40% の時期に中間解析を行い早期終了を考慮する。中間解析での有意差は 0.025 未満とする。

(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) を遵守しつつ実施した。

ii. 倫理審査委員会

本試験実施に先立ち、中央倫理審査として日本大学医学部附属板橋病院臨床研究審査委員会での承認を得た。さらに、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た。

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した。

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、各自日付を記入した。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した。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こととした。

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)により行った。

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事とした。

C. 研究結果

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4年間を経過し212例の登録が行われた2012年12月末で症例登録を一時中断した。

研究不参加症例は11例で残り201例で割り付けが行われた。46例が介入中止症例となった。1例は死産、2例が染色体異常症、残りの43例が介入中止基準の在胎28週を超えての出生であった。

介入群として解析対象は155例でミルキング群78例、コントロール群77例であった。ミルキング群では全例ミルキングが可能であった。ミルキング群の死亡1例は生後蘇生に反応せず肺低形成と診断されたため解析から除外し、各群77例ずつが解析対象症例とした。

児の背景因子を表1に示す。

表1 背景因子

	ミルキング群	コントロール群	p 値
症例数	77	77	
在胎週数(週)	26.0±1.1 (24.0-27.9)	26.1±1.2 (24.0-27.9)	0.79
出生体重(g)	806±183 (438-1194)	818±186 (414-1287)	0.67
Apgar スコア 1 分	4.3±2.2	4.1±2.5	0.51
Apgar スコア 5 分	6.4±2.2	6.4±2.2	0.91
経膈分娩	13(16.9)	14(18.2)	0.83
母体ステロイド	55(71.4)	57(74.0)	0.72
男	53(68.8)	46(59.7)	0.24
単胎	70(90.9)	71(68.8)	0.77
SFD	12(15.6)	9(11.7)	0.48
死亡	1(1.3)	7(9.1)	0.03

SFD:small-for-dates, ()内は%

平均在胎週数及び平均出生体重には両群間で有意差はなく他の項目でも有意差は見られなかった。死亡症例はミルキング群1例、コントロール群7例で有意差は見られなかった。死亡群では

生後28日以内に全例輸血がなされていた。ミルキング群で有意に死亡率が低かった(p=0.03)。プライマリーエンドポイントである生後28日以内の輸血および死亡の頻度は生後28日までの輸血率はミルキング群30.8%、コントロール群54.5%でミルキング群で有意に低かった(p=0.009)。生後28日までの輸血回数はミルキング群で1.1±1.6回、コントロール群では1.8±2.1回(p<0.02)であった。

表2 周産期因子

	ミルキング群	コントロール群	p 値
症例数	77	77	
羊水過多	6(7.8)	1(1.3)	0.05
羊水過少	27(35.1)	28(36.4)	0.86
絨毛膜羊膜炎	38(49.4)	43(55.8)	0.42
前期破水	36(46.8)	38(49.4)	0.74
前置胎盤	12(15.6)	7(9.1)	0.22
PIH	2(2.6)	2(2.6)	1.00
胎盤早期剥離	4(5.2)	2(2.6)	0.40

PIH:妊娠性高血圧症候群 ()内は%

表2に示すように周産期因子には両群間で有意差は無かった。

ヘモグロビン濃度は有意にミルキング群で高かった(p<0.01)。ミルキング群では多血症は見られなかったが、コントロール群で1例見られた。

全重症度で頭蓋内出血に両群で有意差は見られなかったが、III度以上の重症頭蓋内出血の頻度はミルキング群0.0%、コントロール群5.2%で有意にコントロール群で発症率が高かった(p=0.04)。その他の合併症に有意差は見られなかった。

表 3 合併症

	ミルク群	コントロール群	p 値
症例数	77	77	
ヘモグロビン	15.3±2.1	14.1±1.9	<0.01
多血症	0(0.0)	1(1.3)	0.32
呼吸窮迫症候群	53(68.8)	50(64.9)	0.61
動脈管開存症	31(40.3)	43(55.8)	0.05
Air leak	3(3.9)	2(2.6)	0.65
高カリウム血症	22(28.6)	24(31.2)	0.72
壊死性腸炎	0(0.0)	2(2.6)	0.15
特発性腸管穿孔	1(1.3)	4(5.2)	0.17
敗血症			
<7 日	3(3.9)	2(2.6)	0.65
7-27 日	4(5.2)	8(10.4)	0.23
>=28 日	1(1.3)	6(7.8)	0.05
光線療法	67(87.0)	72(93.5)	0.17
交換輸血	0(0.0)	0(0.0)	-
IVH	12(15.6)	15(19.5)	0.52
IVH>=III	0(0.0)	4(5.2)	0.04
PVL	3(3.9)	4(5.2)	0.7
CLD(28 日)	57(74.0)	46(59.7)	0.06
CLD(修正 36 週)	18(23.4)	26(33.8)	0.86

IVH:頭蓋内出血、PVL:脳室周囲白質軟化症、CLD:慢性肺疾患 ()内は%

D. 考察

我が国で行われ多施設共同研究の結果、臍帯結紮切離後の臍帯ミルク一回法において、出生時のヘモグロビン濃度は出生後 30 秒以内の臍帯早期結紮と比較して有意に高く輸血率および平均輸血回数は有意に少なかった。また生存率はミルク群で有意に高く、また重症頭蓋内出血の頻度が低いことから神経学的後障害の低下が期待される治療法である。また臍帯後期結紮と比較して臍帯ミルクは蘇生に影響を与えず全例施行可能でありより未熟な児においても施行可能な治療法であると考えられる。

E. 結論

臍帯結紮切離後の臍帯ミルク 1 回法においても臍帯結紮前の複数回臍帯ミルクと同様に臍帯早期結紮群と比較してヘモグロビン上昇が認められ、死亡率の低下に寄与する。臍帯ミルクでは重症頭蓋内出血の頻度が低下することから神経学的後障害の低下が期待され今後 1 歳半および 3 歳時の検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 細野茂春. 新生児臨床研究ネットワークによる多施設ランダム化比較試験 超早産児での臍帯ミルクによる赤血球輸血回避. 周産期医学.43.611-614.2013
- 2) Ghavam S, Batra D, Mercer J, Kugelman A, Hosono S, Oh W, Rabe H, Kirpalani H. Effects of placental transfusion in extremely low birth weight infants: Meta-analysis of long and short term outcomes. Transfusion. 54:1192-1198:2014
- 3) 細野茂春. 臍帯結紮時期 早期結紮から遅延結紮へ. 周産期医学 44:419-422:2014
- 4) Hosono S, Hine K, Nagano N, Taguchi Y, Yoshikawa K, Okada T, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S. Residual blood volume in the umbilical cord of extremely premature infants. Pediatr Int. 57:68-71:2015
- 5) Hosono S, Tamura M, Kunikata T, W Masaki, Kusakawa Ibara S. A survey of delivery room resuscitation practices at tertiary perinatal centers in Japan. Pediatr Int. 57:258-62:2015
- 6) Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Masanori Tamura. One-time umbilical cord milking after cord cutting has same

effectiveness as multiple-time umbilical cord milking in infants born at less than 29 weeks of gestation. A retrospective study. J Perinatol. 2015 (in press)

7) 細野茂春.胎盤血輸血.小児内科 2015(印刷中)

2. 学会発表

1) Hosono S: Placental transfusion; New strategy of neonatal resuscitation updated. China-US (Xiaoxiang) Summit of Pediatrics. Changsha China 2013.6

2) 細野茂春, 藤村正哲, 楠田聡: 極低出生体重児に対する胎盤血輸血が児の短期予後および輸血回避に与える効果についての検討. 第49回日本周産期・新生児医学会. 横浜, 2013.7

3) 細野茂春. 新生児輸血医療の現状と問題点. 第134回日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会. 東京. 2013.9

4) 細野茂春, 長野伸彦, 宗像俊, 田口洋祐, 吉川香代, 白倉幸宏, 岡田知雄, 高橋滋, 高橋昌里. 超早産児の臍帯内残存血液量に関する検討. 日本未熟児新生児学会. 金沢. 2013.12

5) 細野茂春. 胎盤血輸血と新生児・乳児の貧血予防. 第24回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会. 横浜. 2014.6

6) Hosono S. Does placental transfusion prevent from the development of iron deficiency anemia in infancy? Third China-US (xiaoxiang) International Symposium of Pediatrics. Changsha China 2014.9

7) Hosono S, Tamura M, Kusud S, Mori R, Hirano M, Fujimura M. One-time umbilical cord milking after cord cutting reduces the need for red blood cell transfusion and reduces the mortality rate in extremely preterm infants; A multi-center randomizes controlled trial. Pediatrics Academic Societies Annual meeting.

San Diego 2015.4(予定)

8) Hosono S. One-time umbilical cord milking after cord cutting reduces the need for red blood cell transfusion and reduces the mortality rate in extremely preterm infants; A multicenter randomizes controlled trial. Cord Clamping and Other Measures to Influence Placental Transfusion at Preterm Birth Collaborator's Meeting. San Diego 2015.4(予定)

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

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
『循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究』
分担研究報告書

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；
(6) 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：新生児の低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法は、国際的な蘇生療法ガイドラインである CoSTR において 2010 年に初めて標準治療として認定され、中等度以上の脳症を呈し、適応基準を満たす症例に対して強く推奨されるようになった。しかしながら、当時の日本における低体温療法の提供体制は、質・量ともに不十分であった。

目的：CoSTR 改訂から低体温療法が急激に普及を遂げると予想される 2012 年末までに、わが国においてエビデンスに基づいた新生児低体温療法が提供される体制を整備する。

方法：低体温療法提供体制の整備を進めるべく、Baby Cooling Japan 作業部会を設置し、低体温療法実施状況全国調査、日本版ガイドラインの作成と公表、ワークショップやセミナーを通じた標準療法の啓発を順次行い、2013 年には実施状況改善評価のための再調査を行った。また、持続的モニタリングとエビデンス蓄積のために、症例登録制度を整備した。

結果：2010 年実施の全国調査では、低体温療法を施行できる施設が存在しない地域が 12 県あり、実施施設においても適応基準や冷却法は標準療法から大きく逸脱していた。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 年には CoSTR の推奨理念に基づくガイドラインを作成し、Brain & Development 誌（英文）に公表した。ガイドライン内容の啓発のために、現場医師・看護師のための低体温療法実践マニュアルを刊行し、全国学会における実践ワークショップの開催、若手対象の実践講習会の連続開催によって、標準療法への理解を深めた。2013 年に行った全国調査では、冷却施設が 89 施設から 135 施設に増加し、低体温療法が提供できない空白県が消失した他、標準治療を順守する率が 20.7%から→94.7%に急増した。2012 年からは英国 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 160 施設から 512 症例の登録を得ている。

考察：作業部会による教育を中心とした集中的な介入により、わが国に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。アウトカムを重視したコストパフォーマンスの高い介入プロジェクトを他分野にも応用できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

Baby Cooling Japan 設置までの背景

日本の新生児生存率は世界有数であり、とりわけ超早産児を中心とするハイリスク新生児の治療水準は世界一と言われている。にもかかわらず、出生前後の低酸素虚血ストレスによって発症する低酸素性虚血性脳症の治療においては、臨床エビデンスの構築よりも現場における創意工夫を重んじる体質が災いし、欧米のグループばかりか、中国を代表とするアジアのグループにも、その標準化への貢献において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2010 CoSTRでは、大規模臨床試験（以下 RCT）と同じ導入基準と冷却方法を用いた低体温療法を、中等症以上の脳症を来した生後6時間以内の新生児に対して施行することが強く推奨されるようになった（Perlman et al. *Circulation* 2010）。一方日本においては、低体温療法の臨床応用は、欧米で RCT が始まるはるか前の90年代半ばから手探りで開始されており、国際的な臨床推奨が公表された時には、すでに施設独自に発展した冷却基準や冷却プロトコールが定着していた。臨床推奨が公表されることにより、このような独自の基準や方法に基づく低体温療法が更に爆発的に広まってしまう。例えば、エビデンスに支持された冷却法を提供する機会がわが国から永遠に奪われてしまうと危惧された（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年以降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、低体温療法が本格的な普及を遂げると予想される約3年間のタイムウインドウを設け、集中的な啓発介入事業を投入した。

B. 研究方法

作業部会による初期評価と介入プラン

低体温療法が急速に普及すると予想される2010年秋から2013年秋までに、エビデンスに基づいた低体温療法の普及を盤石なものとするべく、田村グループでは2010年6月にBaby Cooling Japan 作業部会を設置した。作業部会では、最初にわが国における低体温療法実施状況の調査と現状分析を緊急実施し、これに基づいて治療提供体制整備のための介入プログラムを作成した。分析から浮かび上がった緊急性の高い課題をタイムラインに沿って解決するために、介入プロジェクトは重層的に投入し、その成果を3年後に再評価することで、2015年に行われるCoSTRの次の改訂までに、介入プランの修正ができるようにした。

2010 CoSTR 公表直前の年低体温療法実施状況

作業部会ではまず、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質問紙調査を行い、203施設（83.9%）から回答を得た。これによると、低体温療法を施行可能な施設がわずか89施設（44%）にとどまり、その地域間格差のために、47都道府県のうち12県で低体温療法を施行可能な施設がないことが判明した（Iwata et al. *Acta Paediatr.* 2012）。

この時点ですでに低体温療法を施行していた施設においても、その大半で導入基準や目標体温・冷却時間は施設独自の基準を使用していることが判明した。さらに、15-20%の施設では、体温の持続モニタリングを行わないまま冷却を行ったり、専用冷却装置ではなく、氷の入った袋や水をしみこませて凍らせた紙おむつを使う冷却法が使用されていることがわかり、海外の RCT で使われた標準冷却法との大きな乖離が明らかになった。これらの日本独自のプロトコールの多くは、2006年に実施が予定されていた Neonatal Research Network Japan による RCT の導入基準・プロトコールに由来している。この

RCT は、そのプロトコールの安全性や合理性が問題となって実施に至らなかったが、公表された冷却基準やプロトコールの影響は日本全国に定着してしまい、長く影を落とすとしていたことが明らかになった。

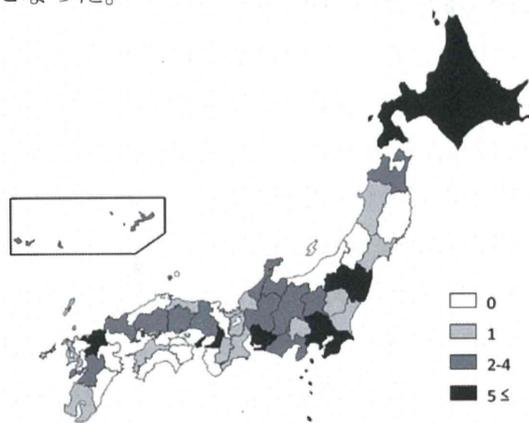


図1 2010年8月の第一回全国調査における各県の新生児低体温療法施行可能施設数

(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のみならず、冷却可能施設の分布は大きく偏っていた。

標準冷却法普及に向けた啓発介入事業

第一回の全国調査から、低体温療法を実施可能な施設を増やすことよりも、すでに低体温療法を実施している施設に対して、RCTで確立された臨床エビデンスに基づいた標準冷却法を実施する合理性・重要性を根強く啓発することが重要であると判断した。一方で、第一回調査の段階で、専用の冷却装置や温度モニタリング設備を有する施設は約半数に及び、これらのリソースを最大限に活用することで、予定した3年間のウインドウ内に標準的冷却法の提供体制を整えることは、不可能ではないと考えられた。作業部会では上記の問題点を有識者・各施設の責任者・各地域のキーパーソンを募った会議において、繰り返し議論し、2010 CoSTRを踏襲する日本版低体温療法ガイドラインを作成・公表すること、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、現場の理解を底上げするために、初心者用の実践テキストを刊行し、実践セミナーやワークショップを開催することを優先事業に位置

付けた。また、3年間の集中介入終了後も持続的に低体温療法の実施状況をモニタリングできるように、オンライン症例登録制度を立ち上げることを第二弾の事業計画に盛り込んだ。

期間内達成に向け明確なタイムライン設定

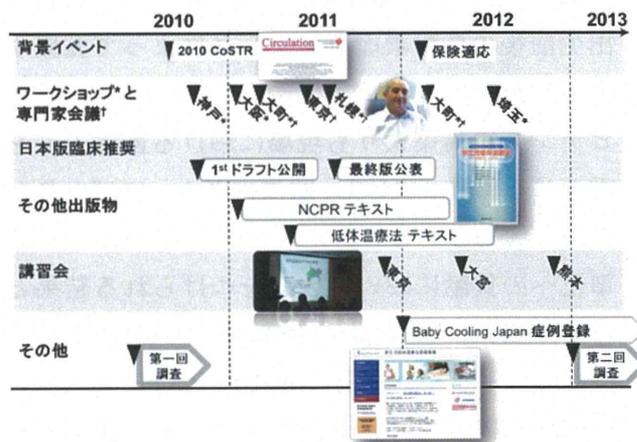


図2 Baby Cooling Japan 作業部会による介入事業のタイムライン

ガイドライン公表に続き、タイムラインに沿って集中的に啓発活動を行った。

エビデンスに基づいたガイドライン公開まで

ガイドライン作成には、システマティックレビューおよびメタ解析によるエビデンスレベルの検討が欠かせない。新生児の低体温療法に関しては、2010年末の段階で、2010 CoSTR作成チームや、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解析の結果が公表されていたため (Edwards et al. BMJ 2010)、作業部会によるガイドライン作成過程では2010 CoSTRにおいて、“RCTと同じ導入基準・冷却方法を用いた低体温療法を中等度以上の新生児低酸素性虚血性脳症に対して行うべき”、とした医学的根拠の妥当性を検証することに重きを置いた。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原案を作成し、一般臨床家および専門家のコメントを広く求めた。ウェブサイトや関連学術集会共催のワークショップで寄せられた意見としては、日本独自のプロトコールを併存させてほしいと言う意見が多かったが、専門家会議では、これらの安全性や有効性を支持するエビデンス

が欠如していることから、ほぼ原案の趣旨に沿ったガイドラインの公表が進言された。ウェブサイト上で公表された最終ガイドライン案は、2011年7月に日本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承認され、研究チームウェブサイト日本語で、Brain & Development 誌には英文で掲載・公表され、エビデンスに基づいた蘇生・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)。

さらに実践的な現場レベルの啓発に向けて

作業部会では、ガイドラインが実際に遵守されるには、現場で実際に低体温療法に携わる医師・看護師への啓発が重要と判断し、更なる重層的な介入を検討した。最初に、すべての周産期医療現場で働くスタッフが、低体温療法の適応を理解し、患児をトリアージできるように、研究チーム班長である田村らが中心になり、初期蘇生を広く網羅した実践テキストを刊行した (田村ら 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 メジカルビュー社)。また、スクリーニングされた児を受け取る施設においては、標準的冷却基準と冷却法における各手技の意味や重要性を理解し、実践できるように、手技や考え方を詳細にわたって解説した実践テキストを執筆・刊行した (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)。

2011年以降は、周産期医療従事者の多くが参加する新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム、周産期新生児学会、未熟児新生児学会などにおいて、共催ワークショップや講習会を連続して開催し、各地域の中核施設において標準冷却法の普及と啓発にあたる指導者やキーパーソンの育成に努めた。標準冷却法を遵守することが、なぜ今後の治療成績を左右するかを解説するために、これらのワークショップでは、国内の脳保護療法の専門家だけでなく、2010 CoSTR の編集委員を務め

た Jeffery Perlman 教授および英 TOBY Trial を主催した Denis Azzopardi 教授らを招聘し、日本の現状に対する客観評価や、2010 CoSTR におけるエビデンスの捉え方などを、広い層のオーディエンスに向けて発信していただいた。初期の集中的な教育啓発事業を受け継ぐ形で、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関連学会に合わせて、年2回のペースで定期的に開催している。

C. 研究結果

介入プロジェクトの効果判定

ガイドライン公表後の各種セミナー・ワークショップ参加者からのフィードバックから、我が国における低体温療法の世界標準回帰は、予想以上のペースで達成されていると判断し、第二回の全国調査は、当初予定していた 2013 年秋から、2012 年 1 月に急きょ繰り上げすることに決定した。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に質問紙を郵送し、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、2010 年には 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、戦力不足を理由にする施設は 85% から 75% に、エビデンスの不足を理由に挙げる施設は 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、とする積極的不施行施設が 21% から 41% に増加した。全国における低体温療法の提供体制充足状況が強く示唆される結果であった。冷却可能施設においては、標準プロトコールの順守率は 21% から 95% に急上昇し、専用冷却器の使用も 80% から 99% に増加した。また、2010 年に問題視された体温の持続モニタリングや専用冷却機器の使用に関しても、すべての施設において適切な改善策がとられていることが確認された。

わが国では、啓発事業が客観的評価を経ずに完結してしまうことが少なくない中で、本研究プロジェクトにおいては、当初から期日を決めた客観的評価を定め、プロジェクト全体の成果が明確に記された結果となっており、今後の厚生労働省による臨床啓発事業においても、望ましい流れをもたらし、コストパフォーマンスの高い事業が小児科領域においても増加することが期待される。

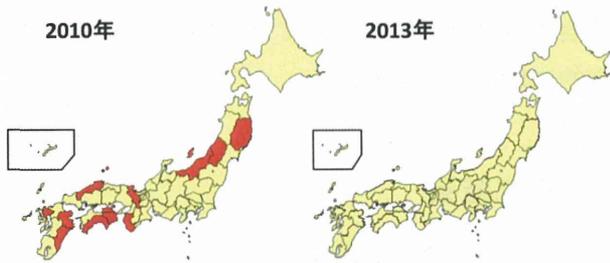


図3 “空白県”の比較～2010年8月と2013年1月
低体温療法を施行できる施設が一つもない県“低体温療法空白県”（赤塗りの県）は、2010年に12県存在したが、2013年1月にはすべての件に少なくとも1施設の施行可能施設が配置された。

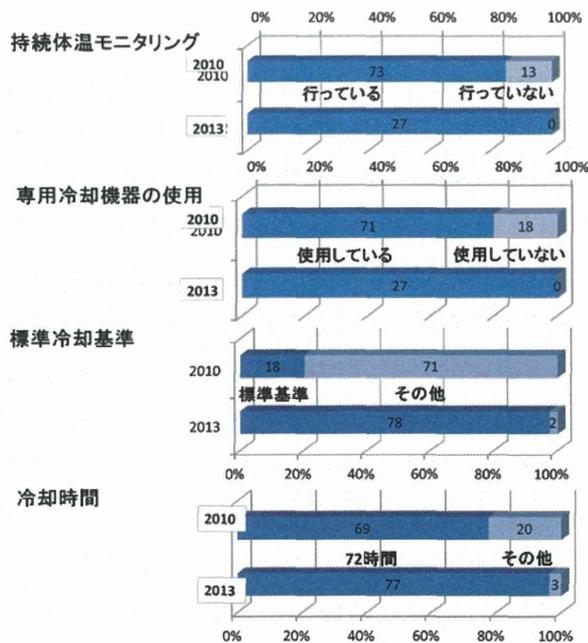


図4 冷却法や導入基準の変遷

介入開始から約2年間で、体温の持続モニタリングや専用冷却機器の使用などの基本的な装備が徹底されただけでなく、世界標準の低体温療法適応基準や冷却時間を順守する施設が圧倒的多数を占めるようになった。

低体温療法施行症例登録制度の設置

作業部会による初年度の介入は、標準冷却法啓発のための教育事業に重きを置き、わが国における新生児低体温療法の世界標準回復に大きく貢献した。更なる脳保護療法の効果拡大のために、作業部会では、オンラインベースの低体温療法施行症例登録制度の設置を推し進めた。情報収集項目のたたき台として、英国の TOBY Trial の流れを汲んだ TOBY Register を参考に、日本独自の課題をも拾い上げる包括的な登録サイトを作成した。



図5 Baby Cooling Japan 登録事業のウェブサイト
簡単な冷却適応診断や冷却法のベッドサイドマニュアル、Q&Aに加え、UK TOBY Trial の啓発のために作成された aEEG クイズの日本語版など、コンテンツには教育的内容を豊富に含む。

2011年1月に症例登録が開始され、初年度に160症例の登録を得た。現在登録開始3年間の情報解析を進めているが、2014年12月までの3年間で500例を超える症例が登録され、目標としたTOBY Registerに匹敵する規模が維持されていることがわかった。現在稼働中の包括的症例登録制度としては世界最大規模であり、今後のエビデンスの国際発信に世界からの注目が集まっている。

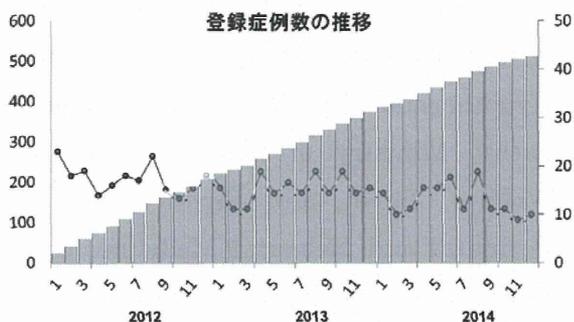


図6 Baby Cooling Japan 症例登録状況
継続的な啓発事業により、登録症例数はコンスタントに増加し、初動3年間で500症例を超えている。(Iwata et al. Therapeutic Hypothermia and Temperature Management 2014より改編)

D. 考察

限られたタイムウインドウにおいて、比較的小規模な作業部会の活動により、世界標準となる低体温療法の提供体制が整備された。近年では、英国や北米においても、低体温療法の適応外の患児が多く冷却されるようになってきたとする報告が散見され、混とん状態から劇的復帰を遂げ、エビデンスに最も忠実な冷却が維持されているわが国の状況と対照的である。今後は臨床エビデンスの国際発信のための基礎を築くために、症例登録制度の情報を駆使し、近い将来に日本版 RCTを計画できるまでわが国の医療研究水準を底上げする必要がある。

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。一方でわが国においては、臨床家の研究のエフォートは限られ、バイオ統計や疫学に精通した人材もきわめて少ない。このような逆境下で、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くならば、CoSTRなどの国際ガイドライン編成のための有識者会議にわが国の意見を反映させることは今後ますます困難となる。田村グループが設置した本作業部会では、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た。欧米において医療の質改善策として定着している、現状分析・対策立案・介入・評価を有効に取り入れつつ、既存の人的・医療資源の最大活用する日本の医療現場の強みをも生かし、効率よく目標を達成することができた点で、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。

今後欧米の大規模チームと渡り合い、エビデンスに基づいた医療の発展に貢献するために、今回確立した手法をさらに発展させて、わが国の臨床研究の多面的な活性化につなげたい。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwata S, Tachtsidis I, Takashima S, Matsuishi T, Robertson NJ, Iwata O. Dual role of cerebral blood flow in regional brain temperature control in the healthy newborn infant. *Int J Dev Neurosci.* 37:1-7. 2014
- 2) Okamura H, Kinoshita M, Saitsu H, Kanda H, Iwata S, Maeno Y, Matsuishi T, Iwata O. Non-invasive surrogate markers for plasma cortisol in newborn infants: Utility of urine and saliva samples and caution for venipuncture blood samples. *J Clin Endocrinol Metab.* (in press)
- 3) Aibiki M, Iwata O, Nonogi H, Kinoshita K, Nagao K. Target Temperature Manage-

- ment for Postcardiac Arrest Patients. *Ther Hypothermia Temp Manag.*(in press)
- 4) Iwata O, Takenouchi T, Iwata S, Nabetani M, Mukai T, Shibasaki J, Tsuda K, Sobajima H, Tamura M. The Baby Cooling Project of Japan to Implement Evidence-Based Neonatal Cooling. *Ther Hypothermia Temp Manag.* (in press).
 - 5) Iwata O, Oki T, Ishiki A, Shimanuki M, Fuchimukai T, Chosa T, Chida S, Nakamura 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.
 - 6) Saito 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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).
 - 9) Iwata O, Okamura N, Saito 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).
 - 10) Iwata S, Nakamura T, Hizume E, Kihara H, Takashima S, Matsuishi T, Iwata O. Qualitative brain MRI at term and cognitive outcomes at 9 years after very preterm birth. *Pediatrics.* 2012 May;129(5):e1138-47.
 - 11) Iwata O, Nabetani M, Takenouchi T, Iwaibara 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. Hypothermia for Neonatal Encephalopathy: Nationwide Survey of Clinical Practice in Japan as of August 2010. *Acta Paediatr.* 2012 May;101(5):e197-202.
 - 12) Iwata S, Iwata O, Iemura A, Iwasaki M, Matsuishi T. Sleep architecture in healthy 5-year-old preschool children: associations between sleep schedule and quality variables. *Acta Paediatr.* 2012 Mar;101(3):e110-4.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
- 15) 岩田欧介. 周産期脳障害の最前線 子宮内感染症の関与 白質はいつ、だれに破壊されたのか? 低酸素虚血・炎症・低栄養による完全犯罪を暴く 日本周産期・新生児医学会雑誌. 50(1):46-8. 2014
 - 16) 岩田欧介, 岩田幸子, 久野正. 【胎児、新生児の脳機能評価】 低体温療法と脳モニタリング 我が国における低体温療法の予後 周産期医学. 44(6):851-4. 2014
 - 17) 岩田欧介, 大木智春, 島貫 政昭, 菅野 道弘, 浦部 大策. 【災害医学と preparedness-子どもたちを護るために】 災害後の慢性期にかかる対応課題 被災家族と子どもたちを感染症から護る 極限状況でも稼働する感染制御システムをめざして 小児科診療. 77(1):103-11. 2014
 - 18) 千田 勝一, 瀧向 透, 石川 健, 三浦 義孝, 岩田欧介, 松石豊次郎, 江原 伯陽, 中村 安秀. 東日本大震災の復興支援における小児保健の諸問題と解決 岩手県被災地における小児保健医療体制の構築と課題. 小児保健研究.
 - 19) 岡田純一郎, 海野光昭, 才津宏樹, 田中祥一朗, 久野正, 岩田幸子, 神田洋, 前野泰樹, 松石豊次郎, 岩田欧介. 内分泌機能に大きく依存する新生児の循環調節 甲状腺ホルモンと晩期循環不全. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2013;49(1):162-4.
 - 20) 岩田欧介. 【水・電解質・糖の働きがまるわかり!新生児輸液管理なるほど Q&A】 (第5章) ケースで学ぶ新生児輸液療法 低体温療法中の水分管理と輸液管理. *Neonatal Care.* 2013(2013 春季増刊):279-85.
 - 21) 河野 剛, 岩田欧介. 【体温;測定から管理まで】 治療としての体温管理 小児の体温管理. 救急医学. 2013;37(9):1096-102.
 - 22) 岩田欧介, 岩田幸子. 【周産期の画像診断 第2版】 新生児編 新しい画像診断 MR 定量画像. 周産期医学. 2013;43(増刊):666-71.
 - 23) 岩田欧介, 岩田幸子, 大矢 崇志, 浦田 千穂子, 神田洋, 田中 恭子, 渡辺 とよ子, 中澤潤, 前野泰樹, 松石豊次郎. ハイリスク児の発達評価法 発達評価バッテリー プロダクト発信から見た比較. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2013;49(1):115-8.
 - 24) 側島 久典, 武内 俊樹, 鍋谷 まこと, 岩田欧介, 田村 正徳. 低体温療法の登録事業 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. 2013;49(1):178-82.
 - 25) 佐藤 義朗, 岩田欧介, 加藤 徹, 早川 文雄, 久保田 哲夫, 丸山 幸一, 長谷川 正幸, 大城 誠, 鬼頭 修, 奥村 彰久, 早川 昌弘. 成熟児の asphyxia と cerebral palsy その疫学と治療/予後 出生前・出生時は軽微な異常だが、遅発性・進行性の症状を呈する周産期脳障害. 周産期学シンポジウム. 2013(31):83-6.
 - 26) 浦部 大策, 帖佐 徹, 岩田欧介. 被災地における感染症対策. 公衆衛生. 2012;76(1):54-9.
 - 27) 浦部 大策, 帖佐 徹, 岩田欧介, 松葉 剛. 被災地での医療支援活動と情報収集網の構築. 公衆衛生. 2012;76(9):712-6.
 - 28) 岩田欧介, 岩田幸子. 新生児の低体温療法…標準治療普及への鍵 日本周産期新生児学会雑誌 47(4) 2012
 - 29) 岩田欧介. 神経. 日本未熟児新生児学会雑誌. 2012;24(3):499-500.
 - 30) 岩田欧介, 岩田幸子. 【新生児医療-最近の進歩】 新生児脳症に対する低体温療法. 医学のあゆみ. 2012;240(3):214-20.
 - 31) 岩田欧介, 岩田幸子. 低体温療法の臨床的有效性とその機序 小児の脳低温療法. 日本臨

床麻酔学会誌. 2012;32(1):27-31.

- 32) 岩田欧介, 岩田幸子. 【周産期医が習得したい専門的手技-新生児編】 新生児低体温療法における体温・脳温管理 小さなプロトコールの違いが大きな結果の違いにつながる! 周産期医学. 2012;42(12):1643-52.
- 33) 岩田欧介, 岩田幸子. 【新生児医療-up to date】 低体温療法. 小児科診療. 2012;75(9):1524-30.
- 34) 楠田 聡, 岩田欧介, 加藤 稲子, 早川 昌弘. 低酸素性虚血性脳症に対する新しい治療戦略. Fetal & Neonatal Medicine. 2012;4(3): 104-12.
- 35) 岩田幸子. 【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】 低体温療法の実際. Neonatal Care. 2012;25(9):920-8.

2. 学会発表

- 1) Hirose A, Sakamoto H, Hara N, Kinoshita M, Tsuda K, Okamura H, Unno M, Kanda H, Iwata S, Urata C, Maeno Y, Matsuishi T and Iwata O. Oral feeding but not gastric tube feeding induces salivary cortisol elevation in newborn infants. Joint Meeting of Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research. 2014.5.3-6 (Vancouver, Canada)
- 2) Tsuda K, Iwata S, Kinoshita M, Hirose A, Tachtsidis I, Matsuishi T, Robertson N, Iwata O. Warming up the superficial brain while cooling down the deep structure: Dual role of cerebral blood flow in the newborn infant. Joint Meeting of Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research. 2014.5.3-6 (Vancouver, Canada)
- 3) Kinoshita M, Okamura H, Tsuda K, Hirose A, Kanda H, Maeno, Iwata O. Utility of saliva, urine and venous blood cortisol monitoring in newborn infants. Joint Meeting of Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research. 2014.5.3-6 (Vancouver, Canada)
- 4) Sakai S, Tanaka S, Tsuda K, Kinoshita M, Hirose A, Saikusa M, Okada J, Hisano T, Kanda H, Iwata O. Optimizing Humidity of Respiratory Gasses during Therapeutic Hypothermia. Hot Topics in Neonatology. 2014.12.7-10 (Washington DC, America)
- 5) Tsuda K, Iwata O, Takenouchi T, Iwata S, Nabetani M, Mukai T, Shibasaki J, Tokuhisa T, Sobajima H, and Tamura M. The Baby Cooling Project of Japan to Change an Empirical Approach in Neonatal Therapeutic Hypothermia to Evidence-based Practice. Hot Topics in Neonatology. 2014.12.7-10 (Washington DC, America)
- 6) Unno M, Kinoshita M, Okamura H, Tsuda K, Hirose A, Kanda H, Maeno Y, and Iwata O. Procedural pain and cortisol levels in saliva, urine and blood samples in newborn infants. Hot Topics in Neonatology. 2014.12.7-10 (Washington DC, America)
- 7) Iwata O, Iwata S. Developing cot-side biomarkers for acute cerebral injury. The 15th Annual Meeting of Infantile Seizure Society 2013.4.14 Tokyo
- 8) Iwata O, Kinoshita M, Tsuda K, Ohya T, Unno M, Hirose A, Kanda H, Iwata S, Maeno Y, Matsuishi T: Casting light to the biological rhythm during the transitional period. Special Session: Constructive Developmental Science - Two Endeavors toward Understanding Human Development. The 3rd Joint International Confere

- of Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) on Development and Learning and on Epigenetic Robotics. 2013.8.18-22 Osaka
- 9) Iwata O. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: Key issues to secure safety and efficacy. Pre-congress meeting for the 25th Annual Autumn meeting of Korean Society of Perinatology, 30/11/2012, Seoul, Korea.
- 10) Iwata O. Perinatal brain injury: diagnosis, consequence and treatment. The 25th Annual Autumn meeting of Korean Society of Perinatology, 01/12/2012, Seoul, Korea.
- 11) Iwata O. Role of conventional and advanced MRI to predict neurological outcome of infants: Do you really need them? Medical Research Conference, Neuroscience Research Institute, Gachon University. 03/12/2012 Incheon, Korea.
- 12) 岩田欧介, 岩田幸子. 出生前診断と胎内(胎児)治療: 神経疾患の胎児治療~治療対象を普遍的病態に拡大するための糸口. 第116回日本小児科学会 シンポジウム 2014.4.11-13 (名古屋)
- 13) 岩田欧介, 武内俊樹, 鍋谷まこと, 柴崎淳, 向井丈雄, 徳久琢也, 岩田幸子, 側島久典, 田村正徳. 前進か? 後退か? BabyCooling Japan 症例登録制度と関連啓発事業の集積による世界標準回帰への道のり. 日本小児神経学会 シンポジウム 2014.5.29-31 (浜松)
- 14) 岩田欧介. 低体温中の生体反応からみた全身管理. 日本周産期新生児学会サテライト Baby Cooling Japan 新生児低体温療法登録事業主催 低体温療法講習会 教育講演 2014.7.12 (千葉)
- 15) 岩田欧介. ルールも審判も敵地仕様~それでも日本は国際論壇をリードできる! 日本周産期新生児学会 ワークショップ 2014.7.13-15 (千葉)
- 16) 岩田欧介, 武内俊樹, 鍋谷まこと, 柴崎淳, 向井丈雄, 徳久琢也, 津田兼之介, 岩田幸子, 側島久典, 田村正徳. 再出発から4年~ Baby Cooling Japan 低体温登録事業から始まる世界戦略. 日本周産期新生児学会 シンポジウム 2014.7.13-15 (千葉)
- 17) 岩田欧介. 早く安全に冷やすコツと脳温を乱高下させない知識. 未熟児新生児学会サテライト Baby Cooling Japan 新生児低体温療法登録事業主催 低体温療法講習会 教育講演 2014.11.9 (松山)
- 18) 岩田欧介. 脱・完全調節管理: あかちゃんの声を生かした自然な冷却を目指す! 未熟児新生児学会 教育セミナー 2014.11.10-12 (松山)
- 19) 海野光昭, 七種護, 原直子, 木下正啓, 津田兼之介, 廣瀬彰子, 神田洋, 岩田欧介, 前野泰樹. 当科にて経験した先天性腹壁異常の周産期管理についての検討. 第64九州新生児研究会. 2014.5.4 (原鶴)
- 20) 廣瀬彰子, 神田洋, 前野泰樹, 岩田欧介, 松石豊次郎, 堀大蔵, 八木実. 先天性腹壁異常の周産期管理分娩治療計画についての考察. 第480回日本小児科学会福岡地方例会. 2014.6.14(福岡)
- 21) 津田兼之介, 木下正啓, 原直子, 海野光昭, 岡田純一郎, 久野正, 廣瀬彰子, 神田洋, 岩田幸子, 前野泰樹, 岩田欧介. 脳血流代謝は環境温の変化にいかに対応するのか. 第50回日本周産期・新生児医学会総会. 2014.7.13-15(浦安)
- 22) 富田舞, 木下正啓, 七種護, 原直子, 海野光昭, 才津宏樹, 田中祥一朗, 岡田純一郎, 久野正, 廣瀬彰子, 神田洋, 前野泰樹, 岩田欧介. 今こそ臨床所見…客観呼吸変動を挿管判断に還元できるか. 第50回日本周産期・新生児医学会総会. 2014.7.13-15(浦安)
- 23) 木下正啓, 七種護, 原直子, 津田兼之介, 海野光