

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」
分担研究報告書

冷却基準に満たない脳症の体温管理 冷却・常温・高体温予防のための安全性確認に関する研究

研究分担者 岩田 欧介 久留米大学 小児科

研究要旨

低体温療法は分娩時の低酸素虚血による新生児脳症に対する確立された脳保護療法である。一方、Apgar score 10 分値 5 点以下・血液ガス pH 7.0 未満・中等度以上の脳機能障害などによって厳格に適応を定めた現在のガイドラインに適合する症例は少数で、今後エビデンスに基づいた適応の拡大が求められる。本研究では、今後の第 II-III 相臨床試験の準備段階として、ガイドラインに定められた適応基準と比して導入症例が数倍程度になるように Apgar score・血液ガス所見・脳症分類を調整して適応を判定した場合に、低体温療法が安全に施行可能かどうかを、急性期有害事象・生存率・退院時 MRI 所見・18 か月時の発達により評価する。

A. 研究目的

低体温療法は低酸素性虚血性脳症（HIE）による不良予後を半減させる強力な治療であるが、効果には個体差がある。小児や成人においては重症感染症などの致命的な合併症が多いこと、新生児の大規模ランダム化臨床試験が冷却基準や冷却方法などの基本部分において非常に共通点の多い統一プロトコールを採用したこと（Jacobs et al. 2013）などから、新生児においても冷却方法いかんでは重篤な合併症が出現する可能性が否定できない。2010 年以降、新生児の低体温療法の治療適応は大規模ランダム化試験の結果に基づき、中等度以上の HIE に厳しく制限されることになった（Perlman et al. 2010 ; Iwata & Takenouchi 2012）。一方で、ガイドラインに示される厳しい導入基準を満たさなかった症例の中にも予後不良となる症例が少なからず含まれると考えられている（Austin et al. 2013 ; Smit et al.

2015）。成人と異なり、新生児の低体温療法に伴う合併症は非常に少ないため、このような症例に対して、低体温療法の治療適応を、エビデンスに基づいて拡大すべき、とする機運が高まっている（Smit et al. 2015）。

本邦では厚生労働省研究班傘下に Baby Cooling Japan ワーキンググループが結成され、2010 年以降、数々のコンセンサス会議を経て日本版ガイドラインを公表し、症例登録制度を立ち上げ、これまで西洋諸国に後れを取っていたエビデンスの発信体制を急速に整えてきている（Iwata et al. 2013 ; Iwata et al. 2014）。このネットワークを利用して、日本発の質の高い大規模研究を立ち上げるために、本研究において、ガイドライン基準をわずかに満たさない HIE 児の低体温療法の安全性を、I 相試験において検証したい。

B. 研究方法

本研究は、幹事施設及び研究協力施設において全国同時に行われる第 I 相臨床試験であり、症例数は 30 症例（久留米大学病院では 5 症例）を予定している。本研究では、新生児低体温療法日本版ガイドライン（Takenouchi et al. 2012）に記された基準である、1. 在胎 36 週以上で出生し、出生体重が 1800g 以上、2. 生後 6 時間以内に冷却が開始できる状態にある、3. 強い全身低酸素虚血を示す所見が少なくともひとつ認められる、4. 中等度以上の脳症を示唆する所見が認められる、の 4 項目のうち、3 項目を満たすが、残りの 1 項目が以下のカテゴリーに当てはまる症例をインフォームドコンセントの上で冷却する。

- ・カテゴリー I：在胎 33-35 週 and/or 出生体重が 1500-1799g だがその他の基準を満たす
- ・カテゴリー II：生後 6-12 時間経過しているがその他のガイドライン基準を満たす
- ・カテゴリー III：全身低酸素虚血所見が中等度だが†、その他のガイドライン基準を満たす†（臍帯血・生後 1 時間以内の血液で pH <7.1・BE <-10・Apgar score 5 分値 ≤5 点のいずれか）
- ・カテゴリー IV：脳症が軽度に留まる††が、その他のガイドライン基準を満たす††（Sarnat 分類 Stage II を部分的に満たすか Stage I に分類される）

今回新たに本臨床試験において低体温療法を導入する基準については、予想される効果と安全性の総和が最大となるカットオフ値を、発症頻度・期待される効果・安全性に関する文献的報告を加味して決定している。在胎 33-35 週および出生体重 1500-1800g の児については、常位胎盤早期剥離に代表される脳保護療法の適応病態が比較的多いこと、そして、呼吸循環調節が成熟児同様に比較的安定しているため

に、現在の低体温療法による合併症が成熟児と大きく変わらないと予想している（Austin et al. 2013）。生後 6-12 時間経過した児に関しては、低体温療法導入により予想されるリスクは 6 時間以内の導入症例と変わらないこと、そして、これまでの大規模研究において、出生後低体温療法導入時間と予後の間に相関が認められないこと（すなわち、6 時間を超えても治療の効果が認められると予想される）を根拠にしている（Jacobs et al. 2013）。中等度以上の全身低酸素虚血（高度ではない）の所見や、軽度の脳機能障害を呈する児に関しては、このような児の多くに頭部 MRI で病変を認めたり（Iwata et al. 2010）、経時的に重症化し、遠隔期の神経学的発達異常につながる症例が少なくないことから（Thompson et al. 1997；Austin et al. 2013）、低体温療法の好適応である可能性が示唆されている。

全身状態が極端に悪化した場合、その他の理由から低体温療法を中止した方が良いと判断した場合、保護者が研究中止を希望があった場合には、体温上昇による合併症に注意しながら、6-8 時間かけて正常体温に復温する。観察期間は最終症例登録日から 3 年間とする。

導入基準の評価は新生児の神経学的評価に精通した産科医・小児科医・新生児科医が行う。研究のための導入基準を満たした症例は、新生児低体温療法ガイドラインに定められた方法を用いて、冷却マットレス（IMI 社 Arctic Sun・Atom メディカル社 Thermo X-changer もしくは厚生労働省が新生児の低体温療法を目的とする使用を薬事承認した循環式冷却機器）を使用した 33-34°C の全身低体温を導入し、72 時間維持した後、1 時間に 0.5°C を超えない緩徐な速度で復温する（田村ら Consensus 2010 に基づいた新生児の低体温療法 東京医学社）。生体情報・冷却設定などの経過に関し

ては、下記項目を収集する。

- ・臨床背景：在胎週数・体重・Apgar スコア・血液ガス・Sarnat/Thompson スコア・呼吸数/血圧・心拍数/体温
- ・冷却に関する情報：冷却方法、冷却開始時間、目標温達成時間、復温に要した時間
- ・有害事象に関して：低血圧、徐脈、不整脈、血液凝固異常、免疫力低下による重篤な全身感染症、皮下脂肪壊死など

上記合併症もしくは、予期せぬ重篤な合併症が発生し、低体温療法との因果関係が疑われる場合、もしくは、低体温療法を継続することによって合併症の管理が不良である場合、診療チームの判断で、低体温療法を中止し、1 時間に 0.5℃を超えない緩徐な速度で復温する。この場合も臨床情報の収集は継続する。

本研究のプライマリエンドポイントは、短期的な不良予後（死亡もしくは生命・全身状態・神経学的予後に関わる可能性がある）と診療チームが判断した重篤な合併症の発生頻度によって評価する。本研究は比較試験ではないため、新たな導入基準を設けたことによる予後の改善や悪化を統計学的に検証することはできないが、海外で行われた大規模ランダム化試験において低体温療法を施行された症例の短期不良予後の頻度との比較 (Jacobs et al. 2013)、わが国における全国症例登録制度 Baby Cooling Japan 症例登録における短期不良予後の頻度との比較 (Iwata et al. 2014)、本研究において導入を検討している症例と類似した臨床背景を持つ観察コホートとの比較 (Vermont Oxford Network Registry, <https://public.vtoxford.org/>) を行い、低体温療法を行うことの安全性を検証する。

セカンダリエンドポイントとしては、前述の

合併症（低血圧、徐脈、不整脈、血液凝固異常、免疫力低下による重篤な全身感染症、皮下脂肪壊死）に加え、在院日数、入院時と冷却開始後 72 時間（復温開始直前）・100 時間の aEEG（1 時間以上記録し、upper/lower margin の半定量値・パターン判断 Shalak 2003 Pediatrics; Hellstrom-Westas 1995 ADC, および睡眠覚醒リズム Takenouchi 2011 J Pediatr. の評価を行う）、退院時 MRI（日齢 5-14 に撮影）によって行う。クオリティの高いデータ取得のため、鎮静法・撮像法・撮影中の管理に関して、要請により研究協力への技術指導を行う（添付プロトコル参照）。収集されたデータは、確立された方法で定性評価を行い、白質/灰白質傷害・出血・梗塞性病変・ミエリン化白質の異常などを記録する (Barkovich 1998 AJNR; Miller 2005 J Pediatr.; Iwata 2012 Pediatrics; Woodward 2012 PLoS One)。

プライマリエンドポイントに挙げた不良予後の頻度が上昇しないことが示唆され、そして、セカンダリエンドポイントに挙げたモニター項目から懸念事項が示唆されない場合、本研究で用いた導入基準により選ばれた症例に対しても、比較的安全に低体温療法が施行可能であると判断し、次なる II 相もしくは III 相の多施設共同研究を企画する予定である。本研究の目的には含まれないが、研究期間終了後もフォローアップを続け、生後 18 か月・36 か月・満 6 歳時に、Bayley III もしくは新版 K 式認知運動発達評価を行う予定である。

(倫理面への配慮)

本研究は新生児を対象にするため、保護者に対するインフォームドコンセントとし、別紙患者説明書に沿って口頭で説明を行い、文書で同意を得る。

C. 研究結果

本研究では、研究期間前半で研究デザインのドラフト・参加施設の募集と説明・各施設倫理委員会申請書類の作成と臨床試験保険の支援準備を行い、全国 10 の地域及び総合周産母子医療センターNICU の協力が得られることになった。久留米大学において倫理審査が終了した 2015 年 10 月 1 日以降、準備の整った施設から順に症例エントリーを開始し、30 症例を目標に安全性の検討を行っている。

D. 考察

わが国における低体温療法は、世界に先駆けて臨床応用が進められたものの、エビデンスの蓄積においては完全に諸外国の大規模臨床研究に依存し、国際論壇における治療法の確立や標準化に貢献することができなかった。本研究は第 I 相臨床研究ではあるが、堅実なエビデンス蓄積ステップを踏んだ上で、低体温療法の適応や方法の改善に臨床科学的な視点寄与するべくデザインされており、今後のわが国における新生児の臨床研究にとっても、大きな転機となるプロジェクトであると考えられる。

E. 結論

Baby Cooling Japan 新生児低体温症例登録制度を基盤にしたわが国初の新生児低体温療法前向き臨床研究を立ち上げ、開始することができた。本研究の成果は、今後内外の学術集会及び専門誌に公表し、将来の第 II 相・III 相臨床試験につなげたい。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S,

Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J. Developmental assessment of VLBW infants at 18months of age: A comparison study between KSPD and Bayley III. Brain Dev. 2015 Nov 2.

2. 学会発表

1) Iwata O: The Baby Cooling Project of Japan: Successful Implementation of Evidence-Based Neonatal Therapeutic Hypothermia within Two Years. The Asian Society for Pediatric Research 2015. 4. 15-18 (Osaka)

2) 岩田欧介：急性脳損傷の治療～ブレイクスルーをもたらす脳組織代謝と傷害カスケードの理解。第42回日本小児神経学会東海地方会 2015. 1. 24 (名古屋)

3) 岩田欧介：新生児低体温療法の現在 平成 27年度第2回周産期医療研修会 2015. 9. 26 (大阪)

4) 岩田欧介：低体温療法に続くもの・・・脳保護からこころを育む集中治療へ 第133回新潟新生児懇話会 2015. 10. 9(新潟)

5) 岩田欧介：進化を続ける脳保護戦略・・・現時点でのベストは？ 東北新生児医療カンファランス2015 2015. 11. 14 (仙台)

6) Shindo R, Iwata O et al. Humidity of Respiratory Gasses during Therapeutic Hypothermia in the Newborn Infant. Pediatric Academic Societies 2015. 4. 25-28 (San Diego)

7) 酒井さやか, 七種 護, 津田兼之介, 木下正啓, 海野光昭, 廣瀬彰子, 神田 洋, 岩田欧介, 前野泰樹, 松石豊次郎：低体温療法中の呼吸ガス加温加湿の検討。第483回日本小児科学会福岡地方会例会 2015. 2. 14 (福岡)

8) 岩田欧介, 鍋谷まこと, 柴崎 淳, 津田兼之介, 向井丈雄, 佐野博之, 徳久琢也, 側島久典, 細野茂春, 田村正徳：Baby Cooling Japan 低体温療法登録事業～登録状況と今後の展望。

第118回日本小児科学会学術集会

2015. 4. 17-19 (大阪)

9) 七種 護, 原 直子, 海野光昭, 津田兼之介, 木下正啓, 田中祥一朗, 岡田純一郎, 久野正, 岩田幸子, 神田 洋, 前野泰樹, 岩田欧介: 低体温中の異常加湿の検討1: 呼吸器回路と加湿加湿器の影響. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015. 7. 10-12 (福岡)

10) 津田兼之介, 七種 護, 原 直子, 海野光昭, 木下正啓, 田中祥一朗, 岡田純一郎, 久野正, 岩田幸子, 神田 洋, 前野泰樹, 岩田欧介: 低体温療法中の異常加湿の検討2: 異常加温加湿の原因に迫る. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015. 7. 10-12 (福岡)

11) 進藤亮太, 岡田純一郎, 田中祥一朗, 久野正, 岩田欧介: 低体温療法施行中の至適循環サポートを求めて: 急性期バイオマーカーと循環動態の検討. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015. 7. 10-12 (福岡)

12) 久野 正, 友永慎太郎, 今村麻衣子, 木下正啓, 津田兼之介, 進藤亮太, 田中祥一朗, 岡田純一郎, 神田 洋, 前野泰樹, 岩田欧介: 低体温療法におけるピットフォール検証~冷却パッドがX線画像読影に与える影響. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015. 7. 10-12 (福岡)

13) 柴崎 淳, 向井丈雄, 津田兼之介, 佐野博之, 徳久琢也, 武内俊樹, 岩田欧介, 側島久典, 鍋谷まこと, 細野茂春, 田村正徳: Baby Cooling Japan低体温療法登録事業からの定期報告~登録開始3年間を経て. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015. 7. 10-12 (福岡)

14) 田中祥一朗, 岩田欧介他 低体温療法におけるピットフォール検証-冷却パッドの選択で

冷却の質は変わるのか? 第2報. 第60回日本新生児成育医学会・学術集会 2015. 10. 23-25 (盛岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

該当する刊行物なし

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
原直子, 木下正啓, 岩田欧介	頭蓋内解剖と正常画像	周産期医学	vol. 45 No10	1403-1407	2015

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

極低出生体重児の出生時の体温保持のためのラップの使用法に関する研究

研究分担者 中村友彦 長野県立こども病院副病院長

研究協力者 柳沢俊光、廣間武彦 長野県立こども病院新生児科

研究要旨

目的：早産児の体温を維持するために様々な方法の組み合わせが示唆されているがこれらの方法のうちどれが有効であるかは知られていない。現状の蘇生での出生時の体温推移を調査すると共に、色々な蘇生方法でモニタリングを行い、どういう要素が大きく体温に影響するかを調べた。

方法：

①2010年10月から2015年6月にかけて当院に入院した在胎28週以下の早産児83例の蘇生中と入室時（蘇生終了後）の腋窩体温について過去にさかのぼって調査した。

②2015年9月から2016年1月にかけて計5症例の直腸温度を日本光電のモニターLifeScope®（BSM-3000）を使用し持続的モニタリングを行った。蘇生方法として、羊水の拭き取り、保育器内での蘇生、プラスチックラッピング、新生児体温低下防止用スーツ Neohelp®（VYGON社）、などを組み合わせて蘇生を行い検討した。対象は在胎32週以下の早産児で在胎22週、重度の先天性心疾患、染色体異常・多発奇形、重度の小児外科疾患を有する患者、その他蘇生者が不適当と判断した症例は除外した。在胎週数は23週2日から32週6日で出生体重は569gから1748g、保育器内で蘇生を行ったのは4例だった。新生児体温低下防止用スーツ Neohelp®（VYGON社）を2例に使用した。調査による有害事象はなかった。

結果：

①蘇生中の体温の平均値は蘇生中1回目測定37.2度、蘇生中2回目測定37.1度、NICU入室時36.8度と横ばいだった。しかしながら経過中1点でも37.5度から36.5度の範囲を外れた逸脱群は全体の27.7%だった。在胎週数、温度や加湿、蘇生室STA投与の有無に有意差は認めなかった。

②5例の平均体温は測定開始時36.5度、NICU入室時36.8度だった。モニタリング開始から終了を通して36.5～37.5度の目標体温を全て維持できていた例は1例だけだった。

モニタリング終了の時点で3例が低体温（36度未満）から回復をしていなかった。

高体温（38.1度以上）を認めた症例はなかったが1例が37度後半を推移していた。

23週の蘇生では、ラップ使用、羊水の拭き取りを行っても体温の低下を認めた。

処置中は保育器の温度設定を高くするなどの配慮がされたにも関わらず体温の低下を認めた。

考察：長野県立こども病院の蘇生室は室温 30 度とし、早産児の蘇生は閉鎖式保育器で高温、多湿下でおこなっているが、様々な処置により児の体温が予想以上に低下しやすいことがわかった。

結論：早産児の蘇生では、環境への配慮に加えラップまたは Neohelp® など何らかの体を覆う方法が必要である。今後更に体温持続モニタリングの症例数を重ね、どういった蘇生方法が低体温を予防するのか検討を続けていく必要がある。

A. 研究目的

早産児の出生時の蘇生時に低体温を予防することは、生命予後改善に極めて重要である。低体温予防のために出生直後よりポリエチレンのラップや袋で包むことは、皮膚より熱の放散を抑え、低体温を予防することは明確なエビデンスが存在する。

国際蘇生連絡委員会 (ILCOR) がとりまとめた心肺蘇生にかかわる科学的根拠と治療勧告コンセンサス (2015 CoSTR) に基づいて作成した新生児蘇生法 (NCPR) の改定において仮死のない新生児の体温は出生後から安定期を通して 36.5~37.5 度に維持し、入院時の体温は結果の予測因子として記録することが推奨されている。

低体温を防止する方法として特に在胎 32 週未満で出生した早産児では、適切な環境温度、ラジアントウォーマ、暖かいブランケット、皮膚を乾燥させずに実施するプラスチックラッピング、キャップ、温熱マットレスなどを組み合わせた様々な戦略が模索されている。

しかしながらこれらの方法、組み合わせは施設間でも様々であり、どの方法および組み合わせが適切な方法であるかは結論が出ていない。日本では一般的に皮膚についた羊水を拭き取りラップで体を包む方式を行っており、羊水に濡れたまま首から下を完全に袋で包む欧米式と大きく異なっている。どの方法が有用であるかのエビデンスはまだ無く、今後検討が必要である。また現状の蘇生での体温推移を知ると共に、どういう要素が大きく体温に影響するかを

調査する。

これらの結果が早産児の生命予後や神経学的予後改善に寄与し、日本からのエビデンス発信および日本版新生児蘇生法の確立に役立つと考えられる。また、現在日本で広く行われているラップ包み込みに関する安全性を検討することは重要である。

B. 研究方法

①2010 年 10 月から 2015 年 6 月にかけて長野県立こども病院総合周産期母子医療センターにて出生し NCPR ガイドライン 2010 に基づき蘇生を行った早産児 83 例。

対象は在胎 28 週以下の早産児で、蘇生中と入室時 (蘇生終了後) の腋窩体温について過去にさかのぼって調査した。

在胎週数 (中央値) : 平均 24 週 6 日 (22 週 0 日~27 週 6 日)

出生体重 (中央値) : 642g (313~1090g)

保育器内設定温度と実測値 (中央値) : 39.0°C, 38.5°C、保育器内設定湿度と実測値 (中央値) : 90%, 70%だった。

②2015 年 9 月以降、長野県立こども病院総合周産期母子医療センターにて出生し NCPR ガイドライン 2010 または 2015 に基づき蘇生を行った早産児 5 例。

対象は在胎 32 週以下の早産児で、2015 年 9 月から 2016 年 1 月にかけて計 5 症例の検討を行った。在胎週数は 23 週 2 日から 32 週 6 日で出生体重は 569g から 1748g だった。

長野県立こども病院の蘇生室は室温 30 度としている。また蘇生室から NICU までは隣接しており移動距離は 1 分程度である。

保育器内で蘇生を行ったのは 4 例だった。

新生児体温低下防止用スーツ Neohelp® (VYGON 社) を 2 例に使用した。調査による有害事象はなかった。

在胎 22 週、重度の先天性心疾患、染色体異常・多発奇形、重度の小児外科疾患を有する患者は除外した。

出生後の新生児の直腸温度を日本光電のモニター LifeScope® (BSM-3000) を使用しモニタリングを行った。蘇生方法として、羊水の拭き取り、保育器内での蘇生、プラスチックラッピング、新生児体温低下防止用スーツ Neohelp® (VYGON 社)、などを組み合わせて蘇生を行い検討した。

処置や移動などの記録と合わせて体温の考察を行った。

尚、長野県立こども病院の在胎 28 週以下の蘇生の温度、湿度設定は以下のとおりである。

蘇生室温度は 30 度で閉鎖式保育器を使用

在胎 25 週未満：蘇生から処置終了まで 保育器設定温度 38～39 度、湿度 90～95%

在胎 26～28 週 蘇生から処置終了まで 保育器設定温度 37～38 度、湿度 80～90%

(倫理面への配慮)

長野県立こども病院倫理委員会の承認を受けておこなった。

C. 研究結果

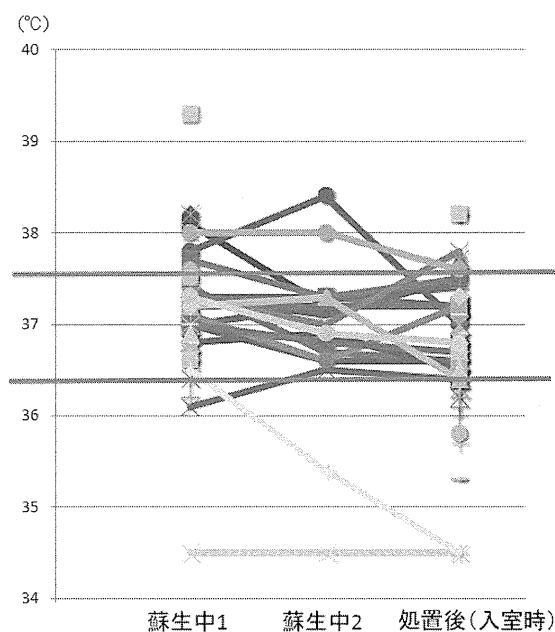
①蘇生中の体温の平均値は蘇生中 1 回測定 37.2°C (34.5～39.3 度)、蘇生中 2 回目測定 37.1°C (34.5～38.4 度)、NICU 入室時 36.8°C (34.5～38.2 度) とほぼ横ばいだった。

経過中 1 点でも 37.5 度から 36.5 度の範囲を外

れた逸脱群は全体の 27.7% だった。(表 1)

在胎週数、温度や加湿、蘇生室 STA 投与の有無に有意差は認めなかった。

表 1 28 週以下体温の推移



②5 例の平均体温は測定開始時 36.5 度、NICU 入室時 36.8 度だった

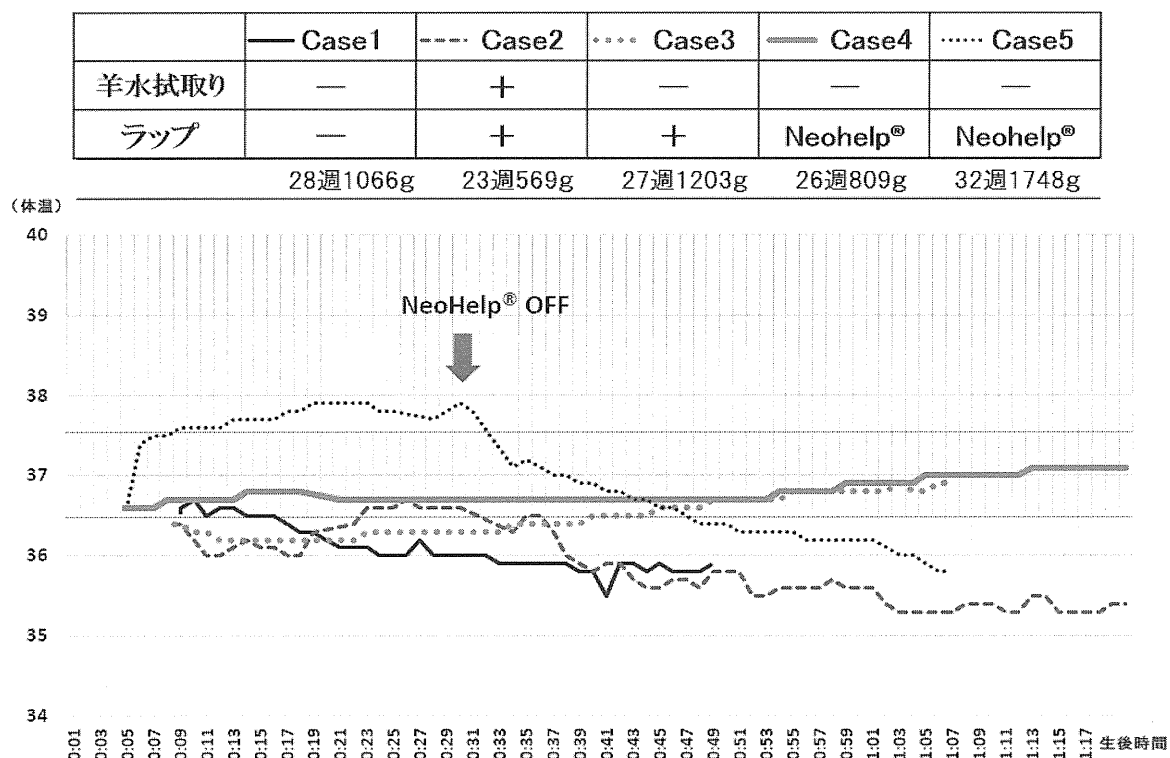
5 症例の体温の推移を表 2 に示した。

・ Case1

28 週 1 日、1066 g、女児、Apgar score 6/8

保育器内で蘇生を行い、羊水拭取り・ラップともに行わなかった。気管挿管は要さず、NICU 入室後 SiPAP® を装着し PI を挿入した。体温は徐々に低下した。

表2 5症例体温の推移



・ Case2

23 週 2 日、569 g、女児、Apgar score 5/7
保育器内で蘇生を行い、羊水拭取り・ラップと
もに行った。

気管挿管を行い、NICU 入室後 STA の投与と PI
と A-line の確保を行った。体温は徐々に低下
した。

・ Case3

27 週 6 日、1203 g、男児、Apgar score 6/8
保育器内で蘇生を行い、羊水拭取りは行わずラ
ップのみ行った。

気管挿管を行い、NICU 入室後 PI の確保を行っ
た。出生時は 36.5 度を下回っていたが体温は
徐々に上昇した。

・ Case4

26 週 5 日、809 g、女児、Apgar score 5/8
保育器内で蘇生を行い、羊水拭取りは行わず
Neohelp®を使用した。

気管挿管を行い、NICU 入室後 STA の投与と PI
の確保を行った。出生からモニタリング終了を
通して体温は 36.5～37.5 度に維持されていた。

・ Case5

32 週 6 日、1748 g、女児、Apgar score 5/8
ラジアントウォーマで蘇生を行い、羊水拭取り
は行わず Neohelp®を使用した。

気管挿管を行い、NICU 入室後末梢静脈ライン
の確保を行った。出生後体温は 37.5 度を上回
り NICU 入室後、Neohelp®を外したところ徐々
に体温は低下した。

D. 考察

モニタリング開始から終了を通して 36.5～
37.5 度の目標体温を全ての維持できていた例
は無かった。

モニタリング終了の時点で 3 例が低体温(36
度未満)から回復をしていなかった。

高体温（38.1 度以上）を認めた症例はなかったが 1 例が 37 度後半を推移していた。

23 週の蘇生では、ラップ使用、羊水の拭き取りを行っても体温の低下を認めた。

処置中は保育器の温度設定を高くするなど配慮がされたにも関わらず体温の低下を認めた。何も介入しない場合は明らかに体温が低下しやすく、ラップまたは Neohelp®など何らかの体を覆う方法が必要である。

E. 結論

蘇生後の体温の推移を把握する方法として直腸温の持続モニタリングが有用であった。

今後更に体温持続モニタリングの症例数を重ね、どういった蘇生方法が低体温を予防するのか検討を続けていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 柳沢俊光、廣間武彦、中村友彦

早産児の出生後の体温保持のための研究

第 18 回新生児呼吸療法モニタリングフォーラム

2016 2.18-20. 大町

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」
分担研究報告書

分娩室における正確な心拍数検出方法に関する研究

研究分担者 草川 功 聖路加国際大学・聖路加国際病院 小児科医長
研究協力者 島袋林秀 聖路加国際大学・聖路加国際病院 小児科医幹

研究要旨

背景：新生児蘇生法では、出生児の呼吸状態と心拍数で評価を繰り返すことが国際標準とされるが、早期に正確かつ簡便に心拍数の検出は質の高い安全な新生児蘇生を行う上で極めて重要である。2015 年の国際的な蘇生コンセンサス（Consensus on Science with Treatment Recommendations）の改訂でも新生児蘇生法の心拍数の評価方法として新生児 3 誘導心電図モニタを活用することが新たに提案された。しかし本邦の分娩の中心である一次分娩施設では新生児の 3 誘導心電図モニタは十分普及しておらず、3 誘導心電図モニタの今後の普及には時間と費用を要する。そこで、現在一次分娩施設でも汎用されている胎児ドプラ装置により新生児の心拍評価に活用できないかを検討した。

対象：聖路加国際病院で選択的帝王切開によって出生し、事前に研究の協力が得られた在胎 37 週以降の正期産児を対象とした。

結果：解析可能であった症例は 6 例であった。症例の平均在胎週数 38 週 1 日、平均出生体重 $2974 \pm 224\text{g}$ (range 2728-3372)、新生児 3 誘導心電図装着から表示までに要した時間は平均 2.5 秒、胎児ドプラ装置による測定 30 回のうち、10 秒以内に脈拍測定可能であったのは 23 回で、平均計測時間は 5.4 秒であった。3 誘導心電図の心拍数値とドプラ装置での脈拍測定値に有意な差はなかった。

考察：胎児ドプラ装置での脈拍表示が可能な際は、心電図モニタに近い表示のデータが得られ、一次分娩施設に 3 誘導心電図が十分普及するまでの暫定的な心拍評価手技として利用できる可能性が示唆された。しかし、本研究は症例数が不十分であり統計的な検討には限界がある。今後、症例を積み重ねる必要がある。

A. 研究目的

国際蘇生連絡委員会（International Liaison Committee on Resuscitation:）によって作成された国際的な蘇生コンセンサス（Consensus on Science with Treatment Recommendations）をもとに、日本蘇生協議会は本邦の蘇生現状と科学的エビデンスに合致した日本版救急蘇生ガイドラインで準拠した

新生児蘇生法（Neonatal Cardio-Pulmonary Resuscitation: 以下 NCPR）を 5 年毎に作成している。このガイドラインは本邦の標準的な新生児蘇生法ガイドラインとして国際的に認知されているとともに、国内の産科医療補償制度の脳性麻痺原因分析の際の判定エビデンスとされているなど、周産期医療の標準医療の基盤にもなっている。

新生児蘇生法では、出生児の呼吸状態と心拍数で繰り返し評価することが国際標準とされ、早期に正確かつ簡便に心拍数の検出することは質の高い安全な新生児蘇生を行う上で極めて重要である。2015 年のガイドライン改訂では、心拍数の評価方法として新生児 3 誘導心電図モニタを活用することが新たに提案されている。周産期センターの蘇生現場では導入は容易であるが、一次分娩施設では新生児の 3 誘導心電図モニタは普及しておらず、普及には時間と費用を要する。そこで、現在一次分娩施設でも汎用されている胎児ドプラ装置が、分娩室での新生児の心拍評価に活用できないかを検討した。

B. 研究方法

(1) 研究アウトライン

NCPRの特定の訓練を受けた（日本周産期・新生児医学会認定のNCPRプロバイダーあるいはインストラクターを有する）新生児蘇生スタッフが2人以上立ち会う選択的帝王切開分娩において、ガイドラインに沿って新生児 3 誘導心電図（IntelliVue MP5[®] Philips社）を出生後ただちに児に装着するとともに胎児ドプラ装置（胎児ドップラエリート[®] アトムメディカル株式会社）を用いて左鎖骨中線第二肋間部で1分毎の脈拍を測定する。測定は出生から出生後5分（アプガースコア5分評価する）まで計測する。測定に10秒以上の時間を要する場合は測定不可とした。また、心電図モニタと胎児ドプラモニタ表示画面を撮影した動画記録をもとに、表示されるまでの時間と両モニタの1分毎の心拍数値の差を記録した。3誘導心電図の心拍数値とドプラ装置での脈拍測定値に対応のある t 検定とWilcoxonの符号順位検定をした。

(2) 対象者

聖路加国際病院で選択的帝王切開によって出生し、事前に研究の協力が得られた新生児で以下の選択基準を満たすもの。

- 1) 聖路加国際病院で選択的帝王切開による出生をした在胎 37 週以降の正期産児
 - 2) 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、代諾者である親の自由意思による文書同意が得られた者
- また、以下の場合は除外した。
- 1) 高度の蘇生処置（胸骨圧迫、気管挿管等）を必要とする児
 - 2) 先天異常が疑われた児
 - 3) 代諾者が未成年である場合
 - 4) その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者

(倫理面への配慮)

担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月修正）」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）」を遵守して実施した。蘇生時の動画撮影に関しては、ご家族に同意を得た上で、モニタ画面のみを撮影した。また、本研究は聖路加国際病院研究倫理審査委員会に承認されている。

C. 研究結果

研究承諾を家族から得ることができ、現時点で解析可能であった症例は6例であった。症例の平均在胎週数38週 1 日、平均出生体重2974 ± 224g (range 2728–3372)、新生児3誘導心電図装着から表示までに要した時間は平均2.5秒、ドプラ測定30回のうち、10秒以内に脈拍測定可能であったのは23回であった。3誘導心電図の心拍数値とドプラ装置での脈拍測定値に、対応のある t 検定とウィルコクソンの符号順位検定をしたが、3誘導心電図の心拍数値とドプラ

装置での脈拍測定値に差はなかった有意差はなかった。

(1) 症例毎の計測結果

各症例の計測結果を示す (図 1-図 6)。

症例 1 (図 1)

1 分後および 2 分後はドプラ装置での測定は実施できなかった。心電図モニタ表示時間は 4 秒、ドプラ装置での脈拍表示時間は平均 7 秒。

症例 2 (図 2)

1 分後および 2 分後はドプラ装置での測定は実施できなかった。心電図モニタ表示時間は 2 秒で、ドプラ装置での脈拍表示時間は平均 4.7 秒。

症例 3 (図 3)

1 分後および 3 分後はドプラ装置での測定は実施できなかった。心電図モニタ表示時間は 2 秒で、ドプラ装置での脈拍表示時間は平均 5.6 秒。

症例 4 (図 4)

ドプラ装置での測定は全て実施できた。心電図モニタ表示時間は 1 秒で、ドプラ装置での脈拍表示時間は平均 6.2 秒。

症例 5 (図 5)

1 分後はドプラ装置での測定は実施できなかった。心電図モニタ表示時間は 2 秒で、ドプラ装置での脈拍表示時間は平均 3.8 秒。

症例 6 (図 6)

ドプラ装置での測定は全て実施できた。心電図モニタ表示時間は 4 秒で、ドプラ装置での脈拍表示時間は平均 4.8 秒。

(2) 脈拍数と心拍数の比較

脈拍数と心拍数の平均値間に有意な差があるかどうか対応のある t 検定および Wilcoxon の符号順位検定で検討した結果、有意な差は認められなかった。

D. 考察

新生児蘇生法の心拍確認は、従来の聴診による確認だけでなく、迅速で客観的指標として 3 誘導心電図が国際的に普及し日本も例外ではない。本研究で、一次分娩施設でも汎用されている胎児ドプラ装置が、心拍表示に活用できる可能性を示唆できたことは、一次分娩施設に 3 誘導心電図が十分普及するまでの暫定的な手技として利用できるかもしれない。

聴診では、術者しか確認できないために高い客観性といいがたいが、ドプラ装置の使用により、多くの蘇生スタッフが数字 (視覚) とドプラ音 (聴覚) で確認できることは有用である。ドプラ装置では、脈拍表示に先行し、ドプラ音が発信できる。本研究ではドプラ装置の脈拍表示には平均 5.3 秒かかっていたが、ドプラ音はその数秒前には聴取可能である。

一方、ドプラ装置は心電図のように常に表示が可能であったわけではない。30 回の測定で 23 回しか測定はできていない。児の体表に当てたドプラ装置が、児の大きな動脈の波動を捕られる必要がある。本研究では、児の左鎖骨中線上第 2 肋間をプローベ部位としたが、他の有効な部位についての検討も今後必要である。

また、本研究は症例数が不十分であり統計的な検討には限界があった。今後、症例を積み重ね Bland-Altman 法などによる分析なども検討したい。

E. 結論

新生児蘇生法の心拍数確認には 3 誘導心電図が優れているが、胎児ドプラ装置での脈拍表示が可能の際は、心電図モニタに近い表示のデータが得られる。さらに研究をすすめることで、一次分娩施設に 3 誘導心電図が十分普及するまでの暫定的な心拍評価手技として胎児ドプラ装置が利用できる可能性が示唆された

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図 1：症例 1

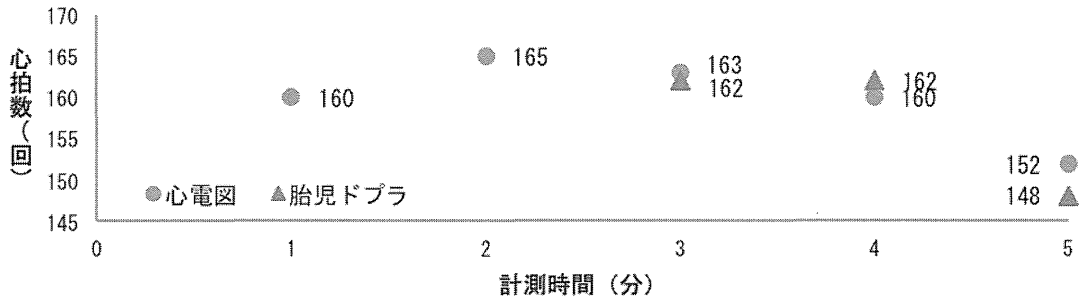


図 2：症例 2

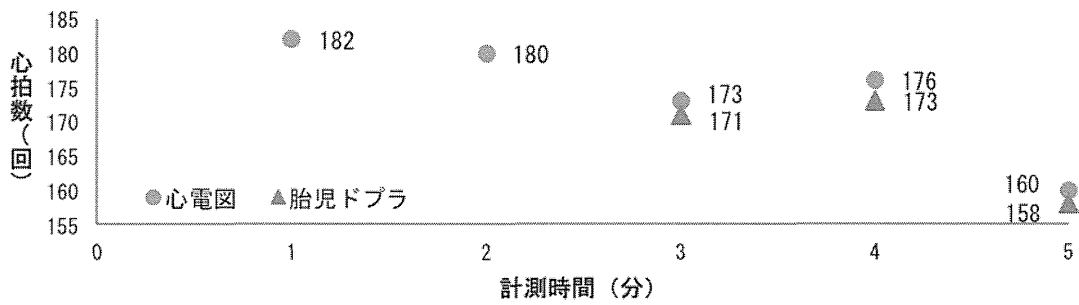


図 3：症例 3

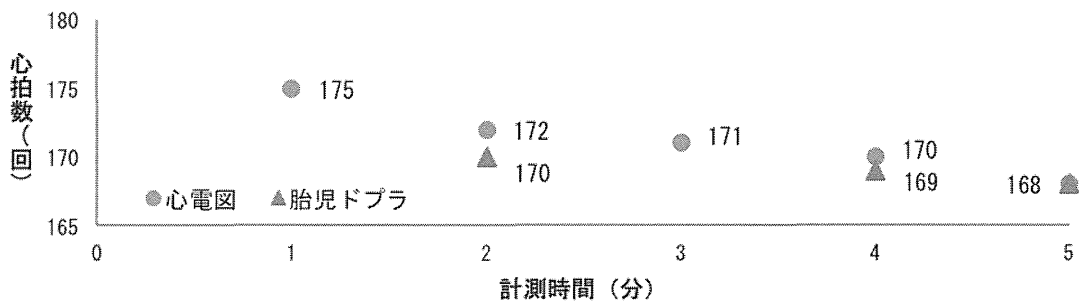


図 4：症例 4

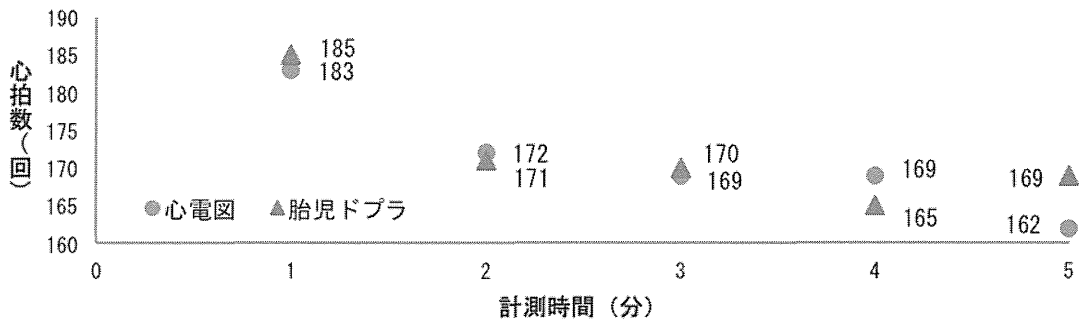


図 5：症例 5

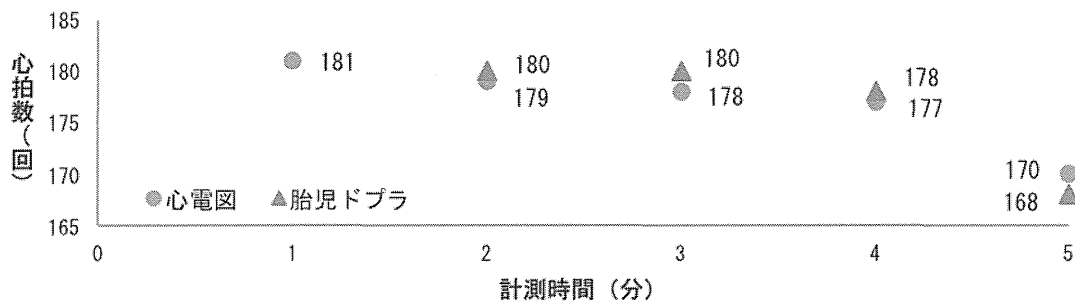
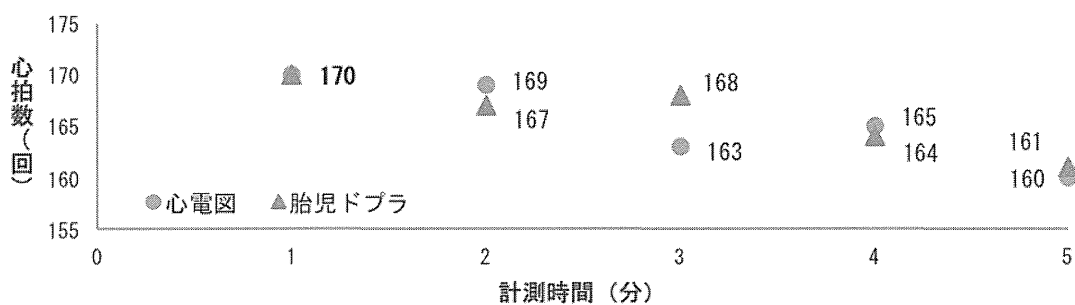


図 6：症例 6



厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

新生児における声門上気道デバイスに関する研究

研究分担者 杉浦 崇浩 静岡済生会総合病院 新生児科科長

研究要旨

新生児蘇生用マネキンを用い、高度な気道確保デバイスの i-gel™ とラリングアルマスク (LMA) の比較検討を行なった。i-gel™ と LMA の挿入成功率に有意差は認めず、挿入所要時間は有意に i-gel™ が有意に短かった。i-gel™ の挿入成功率は、職種や経験年数による有意差を認めなかった。一方 LMA では経験年数と挿入所要時間に有意な相関を認め経験年数が長い方が挿入時間は短い傾向にあった。これらの結果から、i-gel™ は一刻を争う新生児蘇生の場において、職種や経験を問わず、有用な気道確保デバイスとなりうる事が推察された。

A. 研究目的

2015 年に改訂された国際的な新生児蘇生ガイドラインにおいてラリングアルマスク (LMA) の使用について言及されている。近年小児麻酔領域において柔らかくゲル様の素材から成るカフ注入が不要な比較的新しい声門上気道デバイスである i-gel™ の有用性が報告されているが、新生児蘇生における i-gel™ の報告は少ない。今回新生児蘇生用マネキンを用い i-gel™ と LMA との比較検討を行ない、その有用性につき検討した。

B. 研究方法

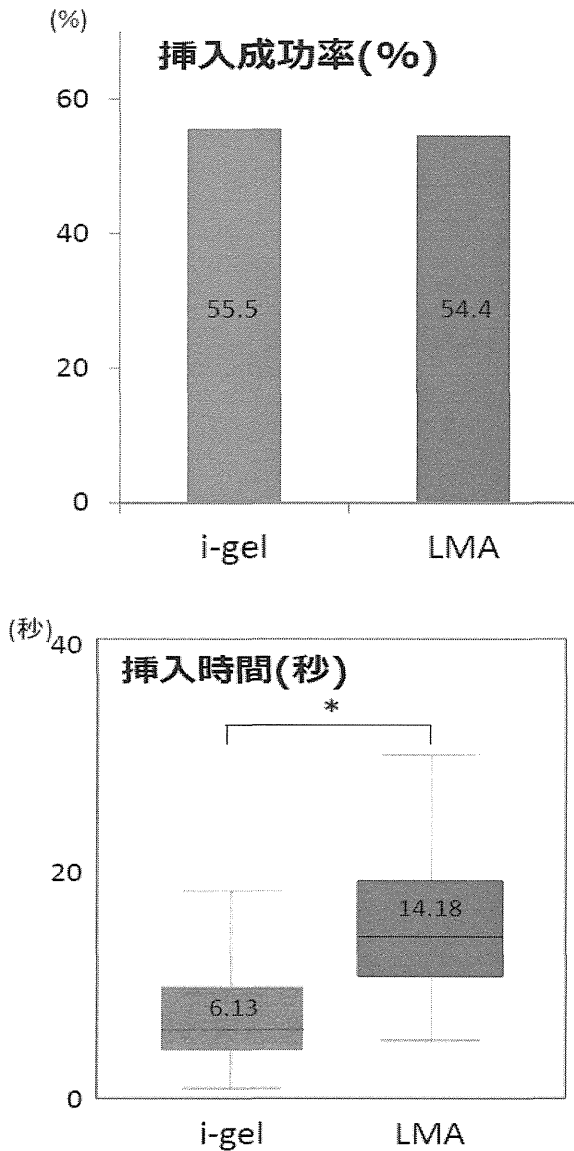
書面及び口頭による説明の上、同意を得た静岡済生会総合病院に関連する職員及び学生を対象とした。簡易挿入説明書を確認の後、新生児マネキン人形 2 種(コーケン 新生児モデル または レールダル 新生児気道管理トレーナー)に新生児用 i-gel™ または LMA(Solus™ Intersurgical, UK)をそれぞれランダムに挿入し、挿入に要した時間、挿入成功の可否を測定・判定し、比較検討した。さらに各デバイス

の挿入成功率と挿入時間と参加者の新生児蘇生講習会受講の有無、臨床経験年数、職種の関係についても検討した。なお統計学的検討は Pearson のカイ 2 乗検定、Mann Whitney U 検定、Kruskal Wallis 検定、Spearman の順位相関係数を用いた。

C. 研究結果

91 名(看護師 41 名、助産師 15 名、医師 15 名、学生 13 名、7 名)、合計 364 回 (i-gel™ : 182 回、LMA:182 回)の挿入で、成功率は i-gel™, LMA でそれぞれ 55.5%, 54.4%と有意差を認めなかった。挿入時間の中央値は i-gel™ で 6.13 秒 (S.E.=10.63), LMA で 14.18 秒 (S.E.=9.83)と、i-gel™ で有意に短かった ($p < 0.05$) (図 1)。

図 1. 各デバイスの挿入成功率及び挿入時間



職種による挿入成功率、挿入時間について i-gel™ の挿入成功率は、看護師 54.9%、助産師 53.3%、医師 50.0%、看護学生 73.1%、その他 42.9%、挿入時間の中央値は看護師 5.06 秒、助産師 5.60 秒、医師 7.80 秒、看護学生 7.36 秒、その他 7.95 秒で職種間に有意差を認めなかった。一方 LMA において挿入成功率は、看護師 57.3%、助産師 56.7%、医師 50.0%、看護学生 50.0%、その他 50.0% で職種間に有意差を認めないものの、挿入時間は医師で有意

に短かった(図 2、3)。

図 2. 職種と挿入成功率の関連

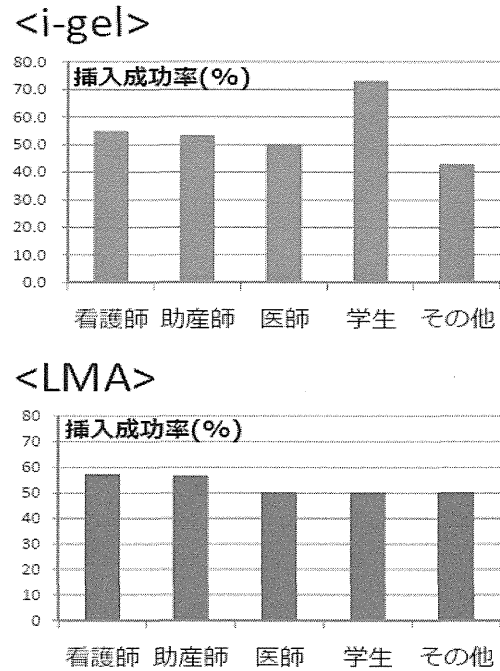
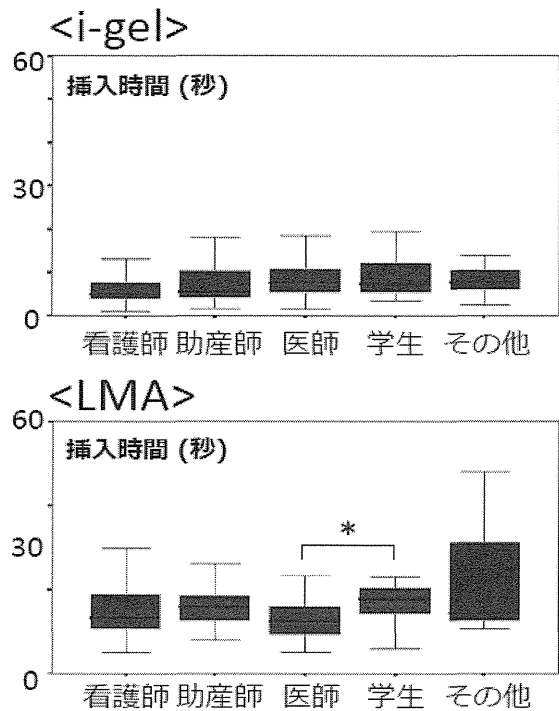


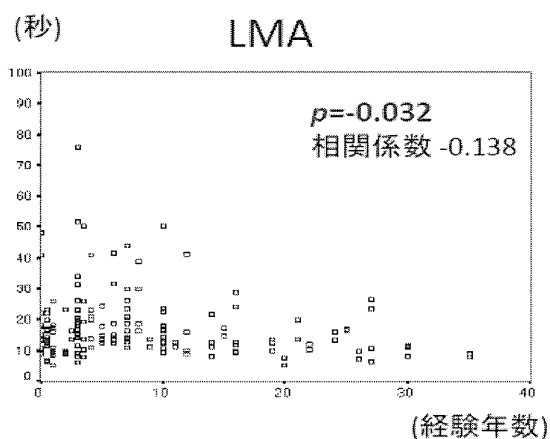
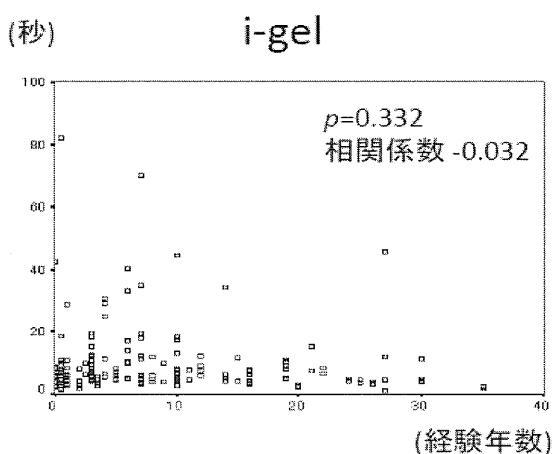
図 3. 職種と挿入時間の関連



さらに経験年数と挿入所要時間の挿管を見

たところ i-gel™ では有意な相関は認められなかったが、LMA において弱いながらも有意な相関を認め、経験年数が長い方が早い傾向にあった(図 4)。

図 3. 挿入時間と経験年数との挿管



D. 考察

2015 年に改訂された国際的な新生児蘇生ガイドラインにおいて 34 週を超える早産児や正期産児の蘇生においては、フェイスマスクでの換気がうまくいかない場合や、陽圧換気がうまくいかず、気管挿管ができない特殊な状況であれば、ラリングアルマスク (LMA) の使用が推奨されている。近年小児麻酔領域において柔らかくゲル様の素材から成るカフ注入が不要な比較的新しい声門上気道デバイスである i-gel™、の有用性が報告されているが、新生児

蘇生における i-gel™ の報告は少ない。今回新生児蘇生用マネキンを用いた i-gel™ と LMA との比較検討を行ったところ i-gel™ は LMA と比較し、挿入成功率は同等だが挿入時間が有意に短く、急を要す蘇生といった状況では i-gel™ の使用が優位であることが推測された。さらには LMA において職種間・経験年数と挿入時間との関連が認められたが、i-gel™ ではそれらの関連が認められず、不慣れた医療従事者においても i-gel™ の使用が優位であることが推測された。

E. 結論

i-gel™ は LMA と比較し一刻を争う新生児蘇生の場において同等の成功率を有し、かつ経験や職種等に影響されずに挿入し得る気道確保デバイスであることが示唆された。今後実際の新生児への使用における更なる研究が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 第 119 回日本小児科学会学術集会発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし