

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 1 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：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：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：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：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 を部分的に満たすか Stage 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）を根拠としている（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 の全身低体温を導入し、72 時間維持した後、1 時間に 0.5 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

では、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 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 相・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, 田中祥一郎, 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, 田中祥一郎, 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: 異常加湿加湿の原因に迫る. 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, 田中祥一郎, 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, 田中祥一郎, 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) 田中祥一郎, 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