

英語	日本語
Therapeutic hypothermia in limited resource settings (Sys Rev)	資源が限られた環境での低体温療法 (SysRev)
Lee H et al., NLS TF	
<p>PICOST</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population: For late preterm and term infants (34+0 or more weeks' gestation) with moderate/ severe hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) managed in low resource settings • Intervention: Therapeutic hypothermia to a specified target temperature for a defined duration • Comparator: Standard care • Outcome <p>Primary outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Death or neurodevelopmental impairment (NDI) at 18 months to 2 years (critical) <p>secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Death at hospital discharge (critical) - Neurodevelopmental impairments at 18 months to 2 years (critical), - Cerebral palsy (critical) - Blindness (critical) - Deafness (critical) - Persistent pulmonary hypertension of the newborn, or other 	<p>PICOST</p> <p>P：資源が限られた環境での中等度から重症低酸素虚血性脳症のある後期早産児および正期産児（在胎 34 週以上）</p> <p>I：一定期間、特定の体温を目標にした低体温療法</p> <p>C：標準的なケア</p> <p>O：</p> <p>主要アウトカム：（重大）</p> <ul style="list-style-type: none"> - 死亡もしくは生後 18 か月から 2 歳での神経発達障害 <p>副次アウトカム：（重大）</p> <ul style="list-style-type: none"> - 退院時の死亡 - 生後 18 か月から 2 歳での神経発達障害 - 脳性麻痺 - 全盲 - 難聴 - 新生児遷延性肺高血圧症 もしくはその他の副作用（著者によって定義）

<p>adverse outcome (as defined by authors). Neurodevelopmental impairment was defined as abnormal motor, sensory or cognitive function using an appropriate standardized test (as noted by authors).</p> <p>• Study Designs: Randomized controlled trials (RCTs) and non-randomized studies (non-randomized controlled trials, interrupted time series, controlled before-and-after studies, cohort studies) were eligible for inclusion. Unpublished studies (e.g. conference abstracts, trial protocols) were excluded.</p> <p>• Timeframe: All years and all languages were included as long as there was an English abstract. Search strings were developed for the following databases, and databases were searched from their inception date until September 15, 2022. An updated search was performed on July 4, 2023.</p>	<p>・神経発達障害は（著者により記載された）適切な標準化された検査を用いて評価された運動、感覚、認知機能の異常として定義された。</p> <p>Study design : RCT、準 RCT と非ランダム化研究（非 RCT, 分割時系列解析、前後比較対照研究、コホート研究）が採用された。 未発表の研究（例：学会抄録、試験プロトコール）は除外した。</p> <p>Time frame : 英語抄録がある、全ての年の、全ての言語による研究を対象とした。以下のデータベースを対象に検索式を作成し、文献検索は 2022 年 9 月 15 日に実施され、2023 年の 7 月 4 日に更新した。</p>
<p>Treatment recommendations</p> <p>We suggest the use of therapeutic hypothermia in comparison with standard care alone for term ($\geq 37+0$ weeks gestational age) newborn infants with evolving moderate-to-severe hypoxic-ischemic encephalopathy in low- and middle-income countries in settings where a suitable level of supportive neonatal care is available (weak recommendation, low-certainty evidence).</p>	<p>推奨と提案</p> <p>低・中所得国において、適切なレベルの新生児支持療法ができる環境では、中等度から重度の低酸素虚血性脳症の正期産児（在胎 37 週以上）に対して、標準的な治療のみと比較して低体温療法を行うことを推奨する。（弱い推奨、エビデンスの確実性：低い）。</p>

For late preterm infants, 34+0 to 36+6 weeks gestational age infants, a recommendation cannot be made due to insufficient evidence.

Good practice statement: Cooling should only be considered, initiated, and conducted under clearly defined protocols with treatment in neonatal care facilities with the capabilities for multidisciplinary care and availability of adequate resources to offer intravenous therapy, respiratory support, pulse oximetry, antibiotics, anticonvulsants, transfusion services, radiology including ultrasound, and pathology testing. Treatment should be consistent with the protocols used in randomized clinical trials. Most protocols included commencement of cooling within 6 hours after birth, strict temperature control to specified range (typically 33° C to 34° C) and most commonly for a duration of 72 hours with rewarming over at least 4 hours. Adoption of hypothermia techniques without close monitoring, protocols, or without availability of comprehensive neonatal intensive care may lead to harm.

在胎週数 34 週 0 日から 36 週 6 日までの後期早産児についてはエビデンスが不十分なため推奨できない。

冷却は、集中治療が可能で、点滴、人工呼吸、パルスオキシメトリー、抗菌薬、抗痙攣薬、輸血、超音波検査を含む放射線検査、病理学的検査が実施可能な新生児医療施設においてのみ、明確に定義されたプロトコールのもとで治療を検討、開始、実施すべきである。治療は、RCT で使用されたプロトコールと一致させるべきである。ほとんどのプロトコールでは、出生後 6 時間以内に冷却を開始し、特定の範囲（通常は 33°C～34°C）に厳密に体温を管理し、72 時間持続させ、少なくとも 4 時間かけて復温させることが最も一般的であった。嚴重なモニタリングやプロトコールがないまま、あるいは包括的な新生児集中治療ができないまま低体温療法を行うと、有害な結果を招く可能性がある（優れた医療慣行に関する記述）。

1. JRC の見解と解説 (400-800 文字)

CoSTR 2015 では中等症から重症の低酸素性虚血性脳症に対して低・中所得国で低体温療法を行うことができる可能性がある、という推奨にとどまったが、CoSTR 2024 では、正期産児においては中等症から重症の低酸素性虚血性脳症に対して低体温療法を施行することを標準的ケアと比較して推奨した。

その根拠として、この Sys Rev では 21 の RCT(2145 人の新生児)が対象となった。そのうち 15 の研究で対象症例を在胎週数 37 週以上の正期産児を対象としており、4 つの研究で 36 週以上、1 つの研究で 35 週以上、1 つの研究で基準が不明であったため、後期早産児での低体温療法のエビデンスは限られると示された。一番大きな多施設での RCT では低体温療法が有意に死亡率を上げ、18 か月時点での障害と死亡の複合アウトカムの減少は示されなかった。しかし全ての RCT の結果を解析したところ、死亡率を上げることなく、神経発達障害を減らすことが示された。しかし研究ごとにアウトカムの結果に一貫性がなく、全体的なエビデンスレベルは低いとされた。また、自動制御装置を使った積極的低体温療法と、保温をしないことでの受動的な低体温療法とは区別し、サブグループ解析を行ったが厳密に区別することは難しく、データも少ないため、自動制御装置を使った群もしくは自動制御装置を使用しない群とで事後解析を行い、自動制御装置を使用しない方がより有益である可能性が高いとした。

最後に、この推奨は低・中所得国でなくとも、リソースの限られた病院にも関係すると提言されている。しかし JRC 蘇生ガイドライン 2015 以来、わが国ではすでに標準的推奨法で低体温療法を実施出来る施設が全国展開されており、対象患者は出来るだけそれら施設において標準的推奨法に則った低体温療法を実施することが望ましく、この PICO は不採用としている。従って今回も同様に不採用（JRC 2020 を変更しない）とする。

2. わが国への適用

日本では適切な環境で低体温療法を実施できる施設に限り、36 週 0 日以上の低酸素性虚血性脳症の新生児に低体温療法を行うこととしている。（JRC 2020 を変更しない）。

3. 担当メンバー

作業部会員（五十音順）小澤悠里

共同座長（五十音順）荒堀仁美 平川英司

担当編集委員（五十音順）杉浦崇浩 諫山哲哉
編集委員長 坂本哲也