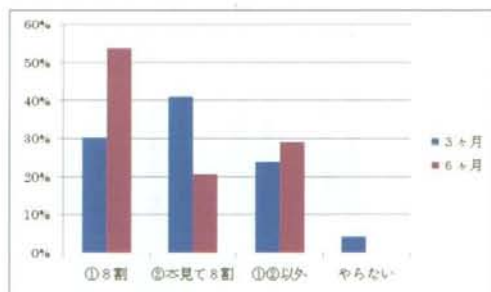


の認定手続き状況、経過時間による受講後知識・技術の保持状況および変化の要因について検討し、今後 NCPR 普及活動を効果的に推進するための基礎的な資料とすることを目的とする。調査結果は以下の通りである。

1. Aコースを受講したものが約6割でBコースを受講したものが4割であった。
2. A, Bコースとも認定登録手続きをした看護職は約3割であった。
3. 登録予定だが行っていないものが約半数であった。
4. NCPR受講後何も活動していないものが約7割であった。
5. 技術が低下したと回答したものが3ヶ月では3割強であったが6ヶ月を経過すると半数以上であった。
6. 知識については、3ヶ月より6ヶ月経過したもののほうが8割以上の解答率を保っていた(図13)。



(図13) 時間の経過別に見た知識確認

7. 技術が維持または上達したものは蘇生の場面を多く経験し、6ヶ月で8割以上の解答率のもの登録または登録予定者だった。

#### (結論)

NCPR 講習会受講者でも新生児仮死に遭遇した知識面を教育する機会の少ない看護職では知識・技術の保持が難しく、再履修体制の整備が望まれる。

#### ⑥「新生児心肺蘇生法講習会の効果に関する前方視的クラスターランダム化比較試験」

田村正徳

研究協力者： 西田俊彦 東京医科歯科大学小児科、森臨太郎 大阪府立母子保健総合医療センター企画調査室

新生児心肺蘇生法講習会を新生児科医が受講することが、極低出生体重児のアプガースコアや予後の改善につながるかどうかを検証する前方視的クラスターランダム化比較試験を計画している。現在、普及期に入っている NCPR 講習会の実施の時期をランダム化することと、大阪新生児診療相互援助システムのデータベースをデータ収集システムとして活用することを組み合わせることで、本研究は実現しようと考えている。同時に、講習会受講・未受講の違いと、新生児蘇生スキルの適切さと関連するか、質的な研究手法を用いて検討する予定である。

#### ⑦「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」

田村正徳

研究協力者： 細野茂春 日本大学医学部小児科学系小児科学分野

臍帯のミルクングは出生時の循環血液量を増加させ呼吸・循環状態の早期安定化を来し、その結果、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。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。計画段階で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を行い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に変更した。この2つの手技が同等の効果と重大な有害事象の発現がないかを

検討する目的でパイロット試験を行った。パイロット試験の結果から 2 つの手技はほぼ同様な効果があると判断して 2007 年 12 月から症例登録を開始した。この臨床研究は従来の前方視的試験と異なり出生前すなわち在胎 24 週以上 28 週末満で出生すると予想される胎児を登録してランダム化を行う。すなわち胎児を登録しても 24 週末満の出生または 28 週以降の出生では本試験から除外されるため両群間での手技施行例の振り分けに偏りが生じる可能性がある。登録開始から 2008 年 12 月までに登録された児の状況について検討した。

結果は以下のようにまとめられた。

#### I. 先行研究におけるミルクング手技とパイロット試験でのミルクング手技との比較検討

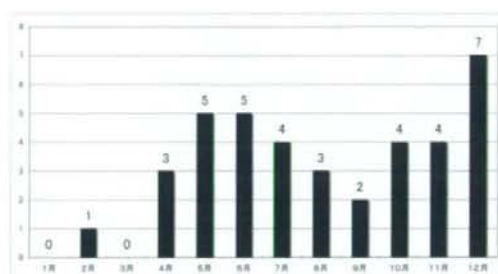
- 同程度の出生時ヘモグロビン濃度
- 同等の赤血球輸血回率および総輸血回数
- 同等の初期血圧と血圧維持のための医療的介入
- 早期の授乳開始と出生体重復帰日齢
- 同等の死亡率および神経学的後障害の危険因子である頭蓋内出血や慢性肺疾患の発症率

以上の結果から多施設共同研究で採用する新しい milking の手技は従来方と比較して同等の効果と安全性と考えられた。

#### II. 2008 年の症例登録状況 (図 1 4)

- 9 施設が研究参加施設として登録され 39 例が対象者として I. C. を受けて登録された。
- 39 例中 36 例が研究症例としてランダム化され研究同意率は 92. 3%であった。
- ランダム化された 2 群の手技施行率は両群とも 80%以上であり差は見られなかった。

以上の結果からプロトコルで予想した範囲内の実施率であった。



(図 1 4) 臍帯ミルクング月別登録数

#### ⑧「胎便吸引症候群の予防・治療法に関する検討」

田村正徳

研究協力者： 中村友彦 長野県立こども病院

胎便吸引症候群 (以下 MAS) は新生児期に発症する急性呼吸障害であり、しばしば重篤な呼吸・循環障害を示し、死亡率も高く、重篤な脳神経障害を合併する確率も高い。Neonatal Resuscitation Program (以下 NRP) では MAS 発症を予防するために出生後直ちに喉頭鏡で気管挿管のうえで Meconium aspirator (以下 MA) を使用して気管内吸引を施行する方法を推奨している。しかし、日本の新生児医療の現場では NRP が推奨する方法ではなく、必要時には挿管の上、気管内吸引チューブで適宜気管内を吸引し、胎便を回収している。我々は NRP 推奨の手技と日本の現場で実際に行われている手技による効果を、MAS 兎モデルを使用した動物実験にて、比較検討した。

結果；胎便回収率は CS 群  $19.5 \pm 5.0\%$  (平均  $\pm$  SD, 以下すべて同様) vs. MA 群  $14.8 \pm 5.5\%$  と CS 群で高い傾向にあったが、両群間に有意差はなかった。胎便回収後 2 時間の人工換気下における PaO<sub>2</sub> は CS 群では MA 群に比し高い傾向にあったが有意差はなかった。一方、胎便注入・回収中と吸引後 10 分間の人工換気下での SpO<sub>2</sub> 値では MA-15 群は CS 群と MA-05 群に比して有意に低く ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ )、SpO<sub>2</sub> 90% 以上への回復にかかる時間では MA-15 群は

MA-05 群に比して有意に長かった ( $241.3 \pm 278.8$  秒 vs.  $29.4 \pm 23.4$  秒,  $p < 0.05$ )。結論;胎便の再吸引または蘇生のために再挿管を必要とする状態において再挿管に時間がかかる場合には、気管内カテーテルを用いた胎便回収手技は、メコニウムアスピレーターを用いた手技より児への酸素化への影響は少なく侵襲が少ない

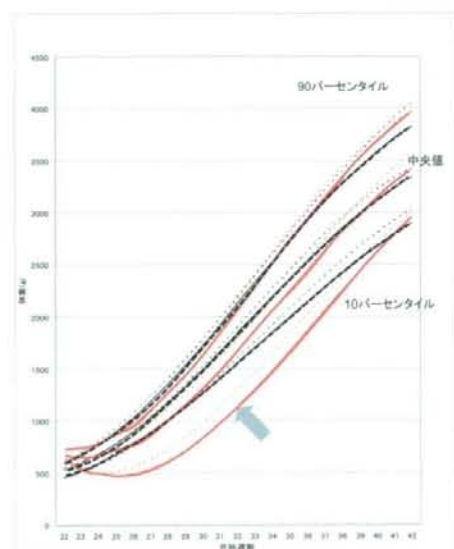
### ⑧ 日本人在胎週数別出生時体格基準値の作成に関する研究

板橋家頭夫 (分担)

研究協力者 中村好一・上原里程:自治医科大学公衆衛生学、楠田 聡:東京女子医大総合母子医療センター、久保隆彦:国立成育医療センター周産期診療部産科、青谷裕文:医療法人啓信会 京都きづ川病院小児科、森臨太郎:大阪府立母子保健総合医療センター、篠塚憲男:胎児医学研究所、影山 操:国立病院機構岡山医療センター総合周産期母子医療センター、HIS 所属 31 施設 事務局長;磯部孟生、篠塚憲男:胎児医学研究所、三浦文宏:昭和大学小児科

新しい在胎期間別出生時体格基準値を作成するため、昨年度は日本産科婦人科学会周産期登録委員会データベース (2003~2005 年) から得られた単胎児 145,288 人を対象に、在胎期間別出生体重および身長センチメートルのセンチル曲線を作成し、現在使用されている (1995 年出生) のものと比較した。そこで明らかになったのは、早産児の出生体重基準値の 10 パーセントイル ( $10^{\text{th}}$  P) 値がこれまでのものより大きく下方にシフトしていることであり、出生した児の身体測定値を単純に数学的に処理してしまうと、 $10^{\text{th}}$  P 以上の児に占める子宮内発育不全 (FGR) 児が多くなってしまい、臨床上リスクの予知が困難となってしまうことが懸念される。そこで、平成 20 年度はこの要因を明らかにし在胎期間別出生時体格基準値作成のための方針決定を主眼に置き検討した。先のデータベースをもと

にして経膈分娩で出生した児と帝王切開で出生した児の出生体重を比較したところ、早産児において  $10^{\text{th}}$  P が明らかに低かった。また、この対象の早産児は帝王切開率が極めて高かった。このことより、2003~2005 年に出生した早産児の在胎期間別の出生体重が 1995 年に作成された出生時身体発育基準値に比べ  $10^{\text{th}}$  P 値が下方にシフトしていたのは、帝王切開で分娩となった早産児に FGR 児が多く含まれていることを反映したものであると推測された。したがって、新しい在胎期間別出生時体格基準値を作成するにあたっては、FGR 児が多く含まれる医学的適応による早産児を含めることは適当でないと考えられる。今年度の検討により、新しい在胎期間別出生時体格基準値は、日本産科婦人科学会周産期委員会データベース (2003~2005 年) をもとに、経膈分娩例を対象に LMS 法によって作成することとした。また、作成された基準値の有用性については 2008 年出生児のデータにより評価することとした。



(図 1.4) 初産・男児における経膈分娩(太い点線)と帝王切開分娩(太い実線)の在胎期間別パーセントイル曲線の相違。在胎 25 週以後で帝王切開例の 10th P が下方にシフトしてい



る (矢印)

#### 本研究成果の専門的・学術的意義

- ① 総合周産期母子医療センターネットワークの入院児(出生体重1500g以下)の共通データベースを作成したこと。共通データベースを毎年作成する方法を開発したこと。
- ② ベンチマーク(予後の施設間の差、予後関与因子の分析等)手法を開発したこと。予後に関与する周産期要因(患者の特徴、治療等)の施設間差等を解析し、どのような要因によって良い予後が得られるか解析を進めていること。
- ③ 本邦における極低出生体重児の予後を継続的に、正確かつ詳細に評価するインフラの構築を進めたこと。
- ④ ハイリスク新生児の疾病予防、障害発生予防の実践的課題についてエビデンス確立研究のインフラ整備(新生児臨床研究ネットワークの運営)を進めたこと。
- ⑤ Consensus2005に則った我が国独自の新生児心肺蘇生法ガイドラインを作成し、その研修プログラムを作成し、産科・新生児医療従事者用の研修システムを構築し、全国展開を実施しつつあること。

#### 行政的観点・期待される厚生労働行政に対する貢献度等

- 「健やか親子21」の指標課題である罹病率・死亡率・発達障害発症率・成長発達予後等をアウトカム指標として、わが国の中核的周産期医療施設のネットワーク形成、施設・患者共通データベース整備を推進しつつあること。
- 治療効果、死亡率や予後等の医療効率指標の優秀な施設をもって「ベンチマーク」とし、参加施設の最新医療の標準化を行いつつあること。
- アウトカム評価に不可欠な発達予後に関する全国施設フォローアップ体制を構築しつつあること。

- 多施設臨床試験のインフラを整備して技術の蓄積を進め、エビデンス確立研究を推進して、国民にとって満足度の高い医療の提供と国際的標準化に資する体制の構築に成功しつつあること。
- EBMを踏まえた標準的な新生児心肺蘇生法のマニュアルの作成、研修用教材の作成、国際ガイドライン準拠の新生児心肺蘇生法講習会を実施して、その効果を評価しつつ全国的な研修システムの構築を進める方法を開発し、実施しつつあること。

#### その他の社会的インパクトなど

- ◇ ベンチマークによって各施設の新生児死亡率を均てん化しつつある。
- ◇ 発達障害児地域支援体制についての手法を開発・整備しつつある
- ◇ 在宅医療支援を確立することによって、満足度の高い医療を提供し、かつ医療・福祉に係わる経費の削減ができる。
- ◇ 新生児多施設臨床試験のインフラ整備を進めた。
- ◇ 新生児心肺蘇生法ガイドラインを作成。
- ◇ 新生児蘇生法普及事業(NCPR)を実施しつつある。

#### 新生児臨床研究ネットワーク・ホームページ

<http://nrn.shiga-med.ac.jp/>

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の質の評価と、  
フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究

### 分担研究報告書

## 低用量インドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症 予防（ランダム化比較試験）

分担研究者 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター  
研究協力者 平野慎也、青谷裕文、楠田 聡

#### 研究要旨

新生児医療、特に超低出生体重児の医療においてその予後を左右する合併症の1つに脳室内出血がある。わが国における新生児集中治療施設を持つ医療機関で構成された新生児臨床研究ネットワークにて、インドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防効果、および3歳以後のフォローアップ検診での脳性麻痺（CP）の罹病率について検討するため、プラセボ対照並行群間ランダム化二重盲検比較試験を行った。

結果、469例がエントリーされインドメタシン群に235例、プラセボ群に234例が割付けられた。出生後早期からのインドメタシン投与はプラセボに比べ、有害事象を増加させることなく、重症脳室内出血は半減させることができ、特に在胎27週未満（800g未満）のカテゴリーにおいて重症脳室内出血の予防に有効であった。3歳以後のフォローアップ検診での脳性麻痺（CP）の罹病率については、“脳性麻痺あるいは死亡”の頻度、脳室内出血の重症度別での脳性麻痺の頻度、脳室周囲白質軟化症の発症頻度は両群において差はないものの、二次解析での“脳性麻痺および死亡”は出生体重400-599gのグループにおいて、インドメタシン群はプラセボ群に比べ有意に少なかった。脳性麻痺あるいは死亡の頻度は、出生体重400-599gのグループで、インドメタシン群では22例中7例、プラセボ群では27例中18例。オッズ比0.23でインドメタシン群では脳性麻痺あるいは死亡を減少させている（ $P < 0.015$ ）。

これらの結果より、超低出生体重児の重症脳室内出血および脳性麻痺の発症予防のためのインドメタシンの予防投与は出生体重400-599gのより小さなグループで有効であることが示された。

新生児臨床研究ネットワークを用いて、我が国の新生児医療領域で初めて実施した大規模な多施設共同臨床比較試験を成功裡に終了することができ、かつその結果として得た超低出生体重児の集中治療における新しい戦略としてのインドメタシン早期予防投与は重要な役割を果たすことが期待できる。

#### A. 研究目的

わが国での Evidence Based Medicine の確立と実践のために新生児領域での自主的な臨床試験組織を設立し multicenter randomized controlled trial を推進し、同時に新生児の臨床医学研究のための方法論を確立するため、厚生労働科学研究補助金にて新生児臨床研究

ネットワークを設立し、インドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防効果、および3歳以後のフォローアップ検診での脳性麻痺（CP）の罹病率について多施設共同試験を行い検討する。



## 背景：

周産期医療の進歩にともない出生体重1,000g未満の超低出生体重児においても救命のみならず後遺症なき生存の重要性をいっそう認識すべき時代となり、超低出生体重児の死亡と罹病に強く関わる疾病に対する取組みをさらに強める必要がある。超低出生体重児においては、その予後に大きく影響を与える急性期の合併症の1つに脳室内出血があり、わが国での超低出生体重児、年間約3,000人出生のうち脳室内出血は約4分の1におこり、そのうち約半分は重症の脳室内出血をおこす。重症脳室内出血は死亡あるいは脳性麻痺と精神発達遅滞をもたらす危険が大きく、後遺症なき生存をめざすためにその予防には真剣に取り組んでいかなければならない。

重症脳室内出血予防に関して大規模なRandomised controlled studyが、アメリカ、カナダでおこなわれ、これらの報告によると重症脳室内出血はインドメタシンを出生後早期から低用量で数日間投与することによって予防できるという報告がなされていた。また一方で、ランダム化比較試験のシステマティックレビューであるコクランレビューによると、重症脳室内出血予防法インドメタシンの投与方法と投与対象になお検討の余地があるとされていた。

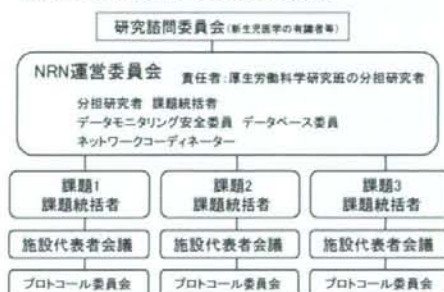
そこでわが国でのEvidence Based Medicineの確立と実践のために新生児領域での自主的な臨床試験組織を設立し multicenter randomized controlled trialを推進し同時に新生児の臨床医学研究のための方法論を確立しようと厚生労働科学研究補助金にて新生児臨床研究ネットワークを設立し、インドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防効果、および3歳以後のフォローアップ検診での脳性麻痺(CP)の罹病率について検討する事を目的とした。

## B. 研究方法

## 1. 新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research Network: NRNについて

新生児医学の有識者でなる研究諮問委員会のもとNRNの運営委員会があり、それぞれのプロジェクト(RCT)毎に課題統括者、施設代表者会議、プロトコル委員会が組織されている。

## Neonatal Research Networkの構成



またNRNのホームページ

<http://nrn.shiga-med.ac.jp/>ではそれぞれのプロジェクトにリンクが張られており、プロジェクトの進捗状況、各参加施設への伝達事項など随時アップしている。

## 2. インドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血及び動脈管開存症の発症予防(ランダム化比較試験)について

## 目的：

インドメタシンを用いた脳室内出血予防法の安全で有効な投与方法・投与対象を確立するため、新生児臨床研究ネットワークの参加施設でランダム化比較試験を実施する。

出生後早期からインドメタシンあるいはプラセボを低用量で6時間持続投与し、重症脳室内出血3度4度と動脈管開存症の発症予防効果と1歳半、3歳半での発達予後を比較検討する。

## 対象：

## 1) 選択基準は

- ・出生体重：400g以上1,000g未満
- ・在胎期間：22週0日以上(ただし24週以上で出生体重-2SD未満は除く)

- ・生後6時間以内に試験薬を投与可能
  - ・インフォームドコンセントが得られている症例とし、
- 2) 除外基準は
- ・生後6時間以内に脳室内出血3度または4度が診断された症例。
  - ・積極的治療の適応となる動脈管開存症の判明している症例
  - ・出血傾向の明らかな症例
  - ・血小板数 50,000/mm<sup>3</sup> 未満の症例
  - ・壊死性腸炎（臨床的、またはレントゲンの）の症例
  - ・大奇形、あるいは内臓形態異常のある症例、胎児水腫
  - ・母体に分娩前48時間以内にインドメタシンやプロスタグランジン合成阻害剤を投与した例
  - ・その他担当医が対象として不適切と判断した症例とした。

#### 方法：

研究デザイン；NRN 参加 21 施設による多施設共同ランダム化二重盲検比較試験。

症例の登録方法；NRN が開発したインターネットを利用した中央登録 24 時間無人化自動割付けシステムを利用した。

試験薬の投与方法は出生後 6 時間以内にインドメタシンあるいはプラセボ 0.1mg/kg を 6 時間かけて持続静注し、以後 24 時間毎に追加の 6 時間持続投与を 2 回の計 3 回。

目標症例数は 1 施設の回顧的データを用いて推定し、プラセボと試験薬投与群の脳室内出血（3, 4 度）発症率をそれぞれ 14%, 7% と推定し、 $\alpha=0.05$ ,  $1-\beta=0.80$  に設定したときの 2 群での必要症例数 600 例とした。

#### 評価項目：

##### 主要評価項目；

- ・日齢 6 における 3 度、4 度の重症脳室内出血の発症率の低下

#### 副次評価項目は

- ・日齢 6 における動脈管開存症の閉鎖
- ・脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、未熟網膜症、その他合併症の頻度
- ・1 歳半での発達障害
- ・3 歳での発達障害とした。

#### C. 結果

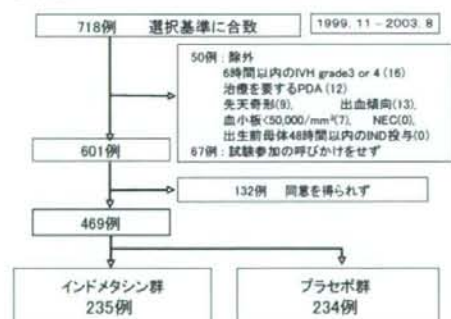
『インドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血及び動脈管開存症の発症予防（ランダム化比較試験）』

1999. 11 月から 2003 年 8 月の間で、718 例が選択基準を満たし、50 例が除外され、67 例には試験参加の呼びかけをしなかった。

除外症例の内訳は図 1 に示す。

のこり 601 例のうち同意のえられた 469 例がエントリーされインドメタシン群に 235 例、プラセボ群に 234 例が割付けられた。（図 1）割付けの方法はポコックの最小化法を利用した。

（図 1）



両群の周産期因子を表 1、表 2 に示す。在胎期間、出生体重、性別、出生場所、アプガースコア 1 分、5 分、初産、胎児数、分娩様式、分娩前ステロイド投与に両群において差はなかった。また同様に  $-1.5SD$  未満の子宮内発育遅延児、呼吸窮迫症候群、気胸、日令 0-6 のサーファクタント投与、日令 0-6 のフェノバルビタール投与にも 2 群においても差はみられない。

予め層別化していない因子でもランダム化割付けが驚くほど適切に行われていた。統計解析は intent-to-treat の原則に則り、Fisher's exact test および multiple regression model を用いた logistic 回帰分析を行った。

(表1) 両群の周産期因子 (1)

* 層別化因子	Mean±SD	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	p value
在胎期間(weeks)*		26.1±1.5	26.2±1.6	NS
出生体重(g)		775.2±130.6	784.0±139.8	NS
男/女*		105/130	105/129	NS
院内出生/院外出生*		190/45	190/44	NS
Apgar score (1分)*		4.4±2.3	4.2±2.3	NS
Apgar score (5分)		6.7±1.9	6.8±1.9	NS
初産		119 (50.6%)	109 (46.6%)	NS
単胎/多胎		189/46	188/46	NS
経産/密切		64/171	68/166	NS
分娩前ステロイド投与		103 (43.8%)	102 (43.6%)	NS

(表2) 両群の周産期因子 (2)

	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	p value
出生体重 <-1.5 SD	28 (11.9%)	30 (12.8%)	NS
呼吸窮迫症候群	182 (77.4%)	187 (79.9%)	NS
気胸	5 (2.1%)	8 (3.4%)	NS
日令0-6のサーファクタント	190 (80.9%)	197 (84.2%)	NS
日令0-6のフェノバルビタール	114 (48.5%)	122 (52.1%)	NS

急性期の主要評価項目 (表3)、日令7未満の脳室内出血3度、4度。日令6の動脈管開存症の結果を表3に示す。重症脳室内出血の発症はインドメタシン群で16例、プラセボ群で32例。調整オッズ比は0.37 (95%信頼区間は0.18-0.77)で、インドメタシン群において有意に重症脳室内出血を減少させている。また動脈管開存症においても、インドメタシン群で42例、プラセボ群93例とその発症率は有意に減少した。

(表3) 主要評価項目

	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	Odds 比		
			Crude	Adjusted (95%CI)	p value
日令28以内のIVH 3 or 4	17 (7.2%)	37 (15.8%)	0.41	0.33 (0.16-0.66)	0.002
日令7以内の死亡	6 (2.6%)	7 (3.0%)	-	-	NS
日令28以内の死亡	13 (5.5%)	16 (6.8%)	-	-	NS
死亡あるいはIVH 3 or 4	30 (12.8%)	47 (19.7%)	0.58	0.50 (0.29-0.86)	0.013

その他の評価項目について表4に示す。

日令28以内の重症脳室内出血においてもインドメタシン群で有意な減少が見られた。日令7以内あるいは日令28以内の死亡については2群間で差はなかったが死亡あるいは重症脳室内出血についてはインドメタシン群において有意に減少が認められた。

(表4) その他の評価項目

	インドメタシン N/total N (%)	プラセボ N/total N (%)	Odds 比		
			Crude	Adjusted (95%CI)	p value
日令7未満のIVH 3or4	16/235 (6.8%)	32/234 (13.7%)	0.46	0.37 (0.18-0.77)	0.007
日令6の動脈管開存症	42/230 (18.3%)	93/229 (40.6%)	0.32	0.28 (0.16-0.45)	<0.001

脳室内出血3度4度と在胎期間についての関係を表5に示す。プラセボ群では在胎期間が小さいほどIVHの割合が大きい傾向を認め、在胎27週未満の症例においてインドメタシン群でプラセボ群と比較して重症脳室内出血は有意な減少が見られた。

(表5) 脳室内出血3度4度と在胎期間

在胎期間 (weeks)	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	p value
	IVH3,4 / total N(%)	IVH3,4 / total N(%)	
22	0 / 1 (0%)	4 / 4 (100%)	0.0034
23	3 / 22 (13.6%)	7 / 18 (38.9%)	
24	3 / 35 (8.6%)	11 / 35 (31.4%)	
25	7 / 53 (13.2%)	5 / 33 (15.2%)	
26	3 / 48 (6.3%)	8 / 68 (11.8%)	
27-30	1 / 76 (1.3%)	2 / 76 (2.6%)	



図2は在胎期間別に、3度4度の重症IVHの発症割合をそれぞれの群において示したグラフである。

在胎期間の短いほど多発する重症IVHが、インドメタシンの投与で抑制されていることがわかる。

(図2) 在胎期間別の3度4度の重症IVHの発症割合

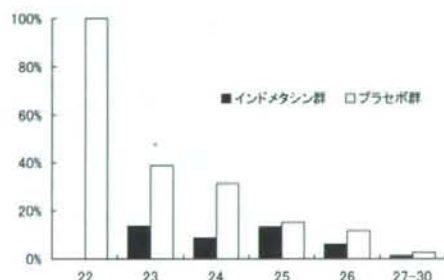


表6に脳室内出血3度4度と出生体重の関係を示す。出生体重800g未満の症例においてインドメタシン群はプラセボ群に比べ統計学的に有意に減少が見られた。

800g以上の症例では2群において差は見られない。

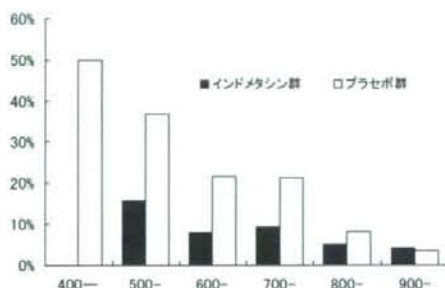
(表6) 脳室内出血3度4度と出生体重の関係

出生体重	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	p value
	IVH3,4 / total N	IVH3,4 / total N	
400g-	0 / 3 (0%)	4 / 8 (50.0%)	<0.001
500g-	3 / 19 (15.8%)	7 / 19 (36.8%)	
600g-	4 / 50 (8.0%)	8 / 37 (21.6%)	
700g-	5 / 54 (9.3%)	11 / 52 (21.2%)	
800g-	3 / 60 (5.0%)	5 / 61 (8.2%)	NS
900g-	2 / 49 (4.1%)	2 / 57 (3.5%)	

図3は出生体重別に、3度4度の重症IVHの発症割合をそれぞれの群において示したグラフである。

出生体重の軽いグループにおいて、インドメタシンはIVH3,4度の発症をより予防していることがわかる。

(図3) 出生体重別に、3度4度の重症IVHの発症割合



その他の評価項目の結果を表7に示す。

プロスタグランジン合成阻害剤を要した動脈管開存症、肺出血、脳室拡大においてインドメタシン投与群がプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に減少が認められた。外科的結紮術を要した動脈管開存症、壊死性腸炎、脳室周囲白質軟化症、シャントあるいはリザーバーを要した水頭症においては2群において差はみられなかった。

(表7) その他の評価項目の結果

	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	p value
PG阻害剤を要したPDA	49 (20.9%)	108 (46.2%)	<0.001
肺出血	10 (4.3%)	27 (11.5%)	0.004
脳室拡大	28 (12.0%)	45 (19.2%)	0.021
外科的結紮を要したPDA	17 (7.2%)	22 (9.4%)	NS
壊死性腸炎	5 (2.1%)	9 (3.8%)	NS
脳室周囲白質軟化症	9 (3.8%)	5 (2.1%)	NS
シャントorリザーバーを要する水頭症	3 (1.3%)	6 (2.6%)	NS

日令7までの有害事象については、高カリウム血症、低ナトリウム血症などの電解質異常をのぞき両群に差は認められなかった。(表8)

(表8) 日令7までの有害事象

	インドメタシン (N=235)	プラセボ (N=234)	p value
日令7未満での有害事象	80	75	NS
乏尿 0.5ml/kg/hr	44	47	NS
電解質異常	27	14	0.034
BUN・クレアチニンの上昇	14	16	NS
血糖値異常	9	4	NS

#### 急性期の主要評価項目についての小括:

インドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血及び動脈管開存症の発症予防(ランダム化比較試験)について急性期の主要評価項目についてまとめると、

1. 我が国の新生児医療領域で初めて実施した大規模な多施設臨床比較試験を成功裡に終了することができた。
2. インドメタシン早期持続投与は、特に 在胎27週未満(800g未満)のカテゴリーにおいて重症脳室内出血の予防に有効であった。
3. 出生後6時間以内に0.1mg/kgのインドメタシンを24時間毎の3回の持続投与は有害事象を増加させることはなかった。
4. 重症脳室内出血は出生後早期からのインドメタシン投与により半減させることができた。

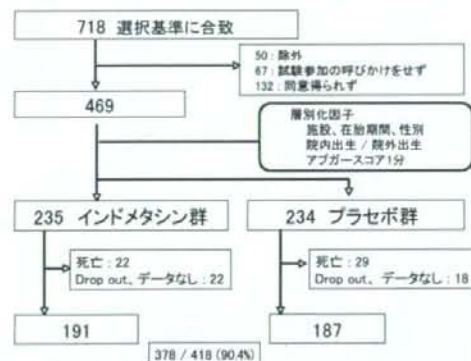
#### フォローアップ検診の結果

さて、このRCTの主要評価項目の結果をふまえ、生後早期の予防的インドメタシンの投与による重症脳室内出血の頻度の減少は3歳以後での脳性麻痺の減少をもたらすという仮説の下、インドメタシン投与群、プラセボ投与群の2群における3歳以後のフォローアップ検診での脳性麻痺(CP)の罹病率について比較検討し

た。

症例登録から割付け、フォローアップ検診を含めて症例の流れを図4に示した。インドメタシン群235例、プラセボ群234例のうち日令28までにそれぞれ13例、16例が死亡しその後のフォローアップの段階を合わせるとインドメタシン群で22例、プラセボ群で29例が死亡していた。フォローアップ検診のデータが得られたのはそれぞれ191例、187例で、各施設にて脳性麻痺の評価がなされた。(フォローアップ率90.4%、フォローアップまでの全期間を通じて試験薬のブラインド性は保たれている。)

(図4) 症例のフローチャート



副次評価項目の結果を表9に示す。

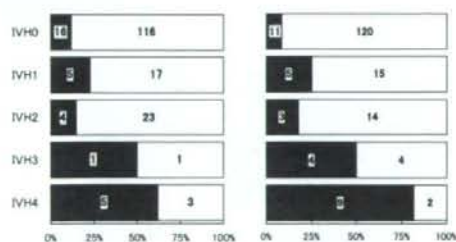
フォローアップの時期までの死亡はインドメタシン群で22例、プラセボ群で29例。脳性麻痺と診断された症例はインドメタシン群31例、プラセボ群32例であった。脳性麻痺の診断については、ハイリスク児フォローアップ研究会の検診方式に従い、主にフォローアップを担当している小児科医が診断している。脳性麻痺あるいは死亡の症例はインドメタシン群53例、プラセボ群61例でこれらも両群において差は見られていない。

(表 9) 副次評価項目の結果

	インドメタシン群	プラセボ群	odds ratio (95% CI)	p value
死亡	22 / 235 (9%)	29 / 234 (12.4%)	0.75 (0.4-1.4)	0.34
脳性麻痺	31 / 235 (13.2%)	32 / 234 (13.7%)	0.95 (0.54-1.69)	0.82
脳性麻痺 あるいは 死亡	53 / 235 (22.5%)	61 / 234 (26.0%)	0.82 (0.53-1.29)	0.37

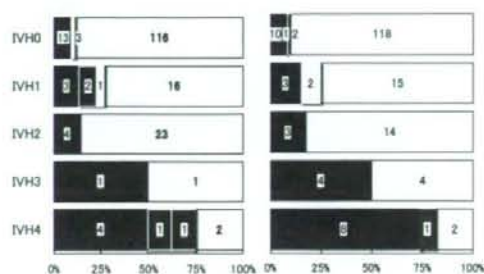
重症度別の脳室内出血と脳性麻痺の関係を図5に示す。(左にインドメタシン群、右にプラセボ群) 斜線で示した部分は脳性麻痺あり、白い部分は脳性麻痺なしを示し、数字はその症例数を示す。両群において、脳室内出血の重症度があがるほど脳性麻痺の割合は増加する傾向にある。両群間においては脳性麻痺の割合に差は見られていない。

(図 5) 重症度別の脳室内出血と脳性麻痺の関係



脳性麻痺の原因の1つとして脳室周囲白質軟化症 (PVL) が知られているが、図5上に PVL のケースを薄いグレーで示すと(図6)、インドメタシン群においてはIVHなしあるいは1度のグループで6例のPVLが、プラセボ群では5例のPVL症例が含まれていた。両群においてIVHのグレード別でPVLの発生頻度に差はなかった。

(図 6) 重症度別の脳室内出血と脳性麻痺の関係 (PVLのケースを薄いグレー)



これまでの結果よりインドメタシン群、プラセボ群の両群において脳性麻痺の発症は脳室内出血の重症度(grade)と相関している。であるとすれば、なぜ仮説のごとく重症脳室内出血の減少が脳性麻痺の減少につながらないのであろうか。

そこで、“脳性麻痺あるいは死亡”の減少に寄与する、より特定されたグループがないかどうか二次解析を行うこととした。

### 二次解析

出生体重 400-599g のグループにおいてインドメタシンは脳性麻痺あるいは死亡の減少に有効で、在胎 22-23 週、院外出生のグループにおいては脳性麻痺あるいは死亡を減少させる傾向があることがわかった。(表 10)

(表 10)

	インドメタシン群	プラセボ群	Odds ratio (95% CI)	p value
男	25 / 105	31 / 105	0.75 (0.38-1.44)	0.34
女	28 / 130	40 / 129	0.90 (0.48-1.69)	0.74
出生体重				
400-599g	7 / 22	18 / 27	<b>0.23 (0.05-0.89)</b>	<b>0.015</b>
600-899g	39 / 184	34 / 150	1.06 (0.60-1.86)	0.81
900-999g	7 / 49	9 / 57	0.88 (0.25-2.95)	0.82
在胎期間				
22-23w	9 / 23	15 / 22	<b>0.30 (0.07-1.19)</b>	<b>0.051</b>
24-26w	35 / 136	39 / 135	0.85 (0.48-1.51)	0.56
27w	9 / 76	7 / 77	1.34 (0.41-4.49)	0.57
院外出生	8 / 45	13 / 44	<b>0.38 (0.10-1.19)</b>	<b>0.06</b>
院内出生	47 / 190	48 / 190	0.97 (0.59-1.59)	0.91
アプガースコア 1分 <3	28 / 97	33 / 96	0.77 (0.40-1.49)	0.41
アプガースコア 5分 <3	5 / 15	4 / 14	1.25 (0.19-8.38)	0.78
出生前ステロイド	19 / 103	18 / 102	1.05 (0.48-2.29)	0.88
RDS	48 / 182	43 / 187	1.19 (0.72-1.98)	0.45



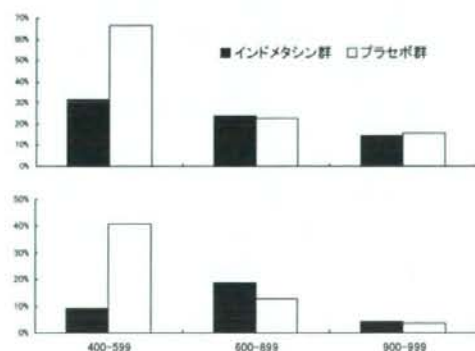
出生体重群別に脳性麻痺あるいは死亡、IVH3度4度の2つの項目において両群で検討した(表11)。脳性麻痺あるいは死亡の頻度は、出生体重400-599gのグループで、インドメタシン群では22例中7例、プラセボ群では27例中18例。オッズ比0.23でインドメタシン群では脳性麻痺あるいは死亡を減少させている。このグループにおいては重症脳室内出血もインドメタシン群において有意に減少させている。

(表11) 出生体重群別に脳性麻痺あるいは死亡、及びIVH3度4度の発症

	CP or 死亡		IVH 3, 4	
	インドメタシン群	プラセボ群	インドメタシン群	プラセボ群
	Odds ratio(95% CI)		Odds ratio(95% CI)	
400-599g	7 / 22	18 / 27	2 / 22	11 / 27
	0.23 (0.05-0.89)		0.14 (0.01-0.84)	
600-899g	39 / 164	34 / 150	12 / 164	19 / 150
	1.06 (0.60-1.86)		0.58 (0.25-1.32)	
900-999g	7 / 49	9 / 57	2 / 49	2 / 57
	0.88 (0.25-2.95)		1.17 (0.08-16.7)	

この結果をグラフ(図7)で示してみると、(上段が“CPあるいは死亡”下段が脳室内出血3度4度)

(図7) 出生体重群別に脳性麻痺あるいは死亡、及びIVH3度4度の発症(上段が“CPあるいは死亡”下段が脳室内出血3度4度)



出生体重400-599gのグループでは、インドメタシン群は脳性麻痺あるいは死亡を減少させ、かつこのグループにおいては重症脳室内出血も有意に減少させている。つまり400-599gのグループにおいてインドメタシンの重症脳室内出血の減少は脳性麻痺の減少に反映したと考えられる。

#### D. 考察

新生児集中治療施設を持つ医療機関で構成された新生児臨床研究ネットワークにおいておこなったインドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血及び動脈管閉存症の発症予防(ランダム化比較試験)は、我が国の新生児医療領域で初めて実施した大規模な多施設臨床比較試験であり、大きなトラブルなく成功裡に終わることができた。また新生児臨床研究ネットワークが開発したインターネットを利用した症例登録、割付けシステムは、この試験の成功に非常に大きな役割を果たした。

インドメタシンを投与して脳室内出血を予防しようとする治療法は、今までに研究され報告されている脳室内出血の特異的予防法の中では、最も効果的な薬物療法であると考えられる。副作用のない薬物療法はないが、それを十分考慮したうえでもなお、脳室内出血の発症リスクを抑えることの利益がそれを上回ると考えられる対象について適応があると考えている。そういう意味において、より信頼のおける結果が導き出されると考えられる大規模なプラセボ対象のランダム化比較試験において、二次解析の結果ではあるが、インドメタシンの重症脳室内出血および脳性麻痺の発症予防に効果のみられるグループ(出生体重400-599gのグループ)を明らかにできたことは満足のいくものである。

この結果は、今後の新生児医療、特に早産・低出生体重児の予後に、また新生児対象の臨床研究という分野にも大きな変革をもたらすことが期待できるのではないかとと思われる。

## E. 結論

1. 我が国の新生児医療領域で初めて実施した大規模な多施設臨床比較試験を成功裡に終了することができた。
2. インドメタシン早期持続投与は、特に在胎27週未満(800g未満)のカテゴリーにおいて重症脳室内出血の予防に有効であった。
3. 出生後6時間以内に0.1mg/kgのインドメタシンを24時間毎の3回の持続投与は有害事象を増加させることはなかった。
4. 重症脳室内出血は出生後早期からのインドメタシン投与により半減させることができた。
5. “脳性麻痺あるいは死亡”の頻度において、インドメタシン群とプラセボ群で差はなかった。
6. 脳室内出血の重症度別で脳性麻痺の頻度は両群において差はなかった。
7. 脳室周囲白質軟化症の発症頻度は両群において差はなかった。
8. 二次解析において”脳性麻痺および死亡”は出生体重400-599gのグループでインドメタシン群はプラセボ群に比べ有意に少なかった。
9. 超低出生体重児の重症脳室内出血および脳性麻痺の発症予防のためのインドメタシンの予防投与は出生体重400-599gのより小さなグループで有効であることが示された。

### 新生児臨床研究ネットワーク

「インドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血及び動脈管開存症の発症予防(ランダム化比較試験)」参加21施設(順不同)

大阪府立母子保健総合医療センター  
大分県立病院  
大阪市立総合医療センター  
長野県立こども病院  
高槻病院  
埼玉県立小児医療センター

群馬県立小児医療センター  
倉敷中央病院  
熊本市市民病院  
千葉市立海浜病院  
旭川厚生病院  
京都府立医科大学  
JA尾道総合病院  
都立豊島病院  
埼玉医科大学総合医療センター  
東京医科大学病院  
都立墨東病院周産期センター  
自治医科大学附属病院  
群馬大学附属病院  
松戸市立病院  
鹿児島市立病院

## F. 研究発表

### 論文

1. 藤村正哲. 新生児医療薬品開発のインフラストラクチャー. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2000;13:45-48.
2. 藤村正哲, 平野慎也, 青谷裕文, 中西範幸, 楠田 聡, 及び比較試験参加施設NICU代表(厚生科学研究;超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班). インドメタシン低用量早期予防投与による超低出生体重児脳室内出血の発症予防を目的とした多施設比較盲検試験の経過. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2001;14:35-42.
3. 市橋 寛, 藤村正哲, 野渡正彦他. NRN多施設共同試験, 超低出生体重児の超早期授乳に関する研究—極低出生体重児における身体発育と予後について—. 日本新生児学会雑誌 2002;38:513-519.
4. 青谷裕文, 藤村正哲, 平野慎也. インターネットを利用した多施設共同臨床支援システム; Neonatal Research Network における運用経験. 日本臨床薬理学会雑誌

- 2002;15:111-115.
5. 平野慎也, 青谷裕文, 藤村正哲. 新生児多施設比較試験における説明と同意取得. 日本臨床薬理学会雑誌 2002;15:116-118.
  6. 藤村正哲, 北島博之, 住田 裕, 隅 清彰, 金澤忠博. 予後に視点を置いた超低出生体重児のケア. 日本未熟児新生児学会雑誌 2003;15:1-14.
  7. 藤村正哲. 米国における小児医薬品オフラベル問題への取り組み. 日本小児科学会雑誌 2003;107:1306-1316.
  8. 藤村正哲, 平野慎也, 青谷裕文. 小児科・小児外科領域における臨床試験—Neonatal Research Network. 小児外科 2004;36:878-885.
  9. 藤村正哲. 小児医薬品開発に適したわが国独自の環境整備が重要. 薬の知識 2006;57:13
  10. 平野慎也, 藤村正哲, 楠田 聡, 青谷裕文. 超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防 (ランダム化比較試験) 日本小児臨床薬理学会雑誌 第20巻第1号 2007年 p98-p102
  11. 平野慎也. 慢性肺疾患に対するステロイド吸入療法 メディカ出版 新生児内分泌ハンドブック p179-184 2008
  12. 平野慎也. 周産期脳障害とその予防 周産期脳障害の予防と治療—脳室内出血の予防ストラテジー 周産期医学 第38巻6号 P757-761 2008年6月号
  13. 小児治験での臨床検査値の測定と評価の留意点 Measurement and evaluation of clinical laboratory test in clinical trials of children 月刊 PHARMSTAGE 第8巻第3号 P20-24 2008年6月号
- 学会発表
1. 藤村正哲, 青谷裕文, 中西範幸, 船戸正久, 板橋家頭夫, 西川正則, 平野慎也. インドメタシン低用量早期予防投与による超低出生体重児・脳室内出血の発症予防を目的とした多施設比較盲検試験の経過. 日本小児臨床薬理学会 9月 久留米市
  2. 青谷 裕文, 平野 慎也, 藤村正哲, 楠田 聡. インドメタシンによる超低出生体重児の脳室内出血予防: 多施設共同ランダム化比較試験. 第32回日本小児臨床薬理学会. 2005年10月. 東京
  3. Fujimura M, Hirano S, Kusuda S, Aotani H, Nakanishi N. Randomized Controlled Trial for the Prevention of Intraventricular Hemorrhage by Indomethacin in Japanese Extremely Low Birthweight Infants. Pediatric Academic Societies 2005. Washington D.C. June 2005.
  4. Shinya Hirano, Masanori Fujimura, Satoshi Kusuda, Hirofumi Aotani. On behalf of the Neonatal Research Network Japan, Prevalence of cerebral palsy at 3-5 years of age who participated in an RCT for the prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in Japanese extremely low birthweight infants. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research 2008 Joint Meeting Platform Session Neonatal Medicine: Clinical Trials I, Hawaii Convention Center 2008
  5. 平野慎也, 藤村正哲, 楠田聡, 青谷裕文. 超低出生体重児のインドメタシン早期持続投与による脳室内出血および動脈管開存症の発症予防 (ランダム化比較試験) - 長期予後 (脳性麻痺) について. 第53回日本未熟児新生児学会 札幌コンベンションセンター 2006



6. 平野慎也、藤村正哲、青谷裕文、新生児臨床研究ネットワーク 超低出生体重児の脳室内出血及び動脈管開存証の発症予防（ランダム化比較試験）大西記念日本小児臨床薬理学会賞講演。第35回日本小児臨床薬理学会 東京 2008
7. 平野慎也, 他 超低出生体重児のフォローアップ-大阪府立母子保健総合医療センターの発達外来の紹介-。第55回 日本小児保健学会 札幌コンベンションセンター 2008
8. 平野慎也, 他 超低出生体重児のフォローアップ -2007年学齢期検診結果から-。2008. 9. 26 第55回 日本小児保健学会 札幌コンベンションセンター

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の質の評価と、  
フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究

### 分担研究報告書

#### ハイリスク児の予後改善のための施設データベースを用いた分析

分担研究者 楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター

研究協力者 佐久間 泉、加部一彦、猪谷泰史、市場博幸、田中裕子、松浪 桂、  
青谷裕文、和田 浩、中村友彦、森 臨太郎、林 啓一、米本 直裕、長屋 建

#### 研究要旨

目的：周産期母子医療センターネットワークのデータベースに経年的に症例データを蓄積し、その結果の分析から我が国の新生児医療水準を評価するとともに、医療水準を向上させる因子を検討する。  
対象および方法：周産期母子医療センターネットワーク共通データベースに2006年出生で、出生体重1,500g以下の入院児を全て登録する。調査対象は総合周産期母子医療センターの指定を受けた施設およびそれに準ずる施設で、2006年のデータベースには計71施設が参加し、有効なデータが得られた63施設を分析した。

結果：2006年出生児は計3,344例が登録され、累計では11,440例となった。全体の死亡率は9%で2003年のデータベースの開始時に比べ有意に減少している。また、多くの合併症の頻度も減少が見られる。一方、一部の合併症では、頻度に低下が認められないことから、さらなる背景因子の検討が必要であった。

考察：1) 本研究で構築した周産期母子医療センターネットワークのデータベースが着実に運営されている。2) このデータベースにすでに登録された種々の因子の解析を行うことで、さらに児の予後を改善することが可能である。3) 我が国の優れた周産期医療レベルを維持するためには、このような大規模データベースによる評価が必要である。

結論：このような大規模データベースを構築し、そして維持することの重要性がさらに明らかとなった。

#### A. 研究目的

周産期母子医療センターネットワークのデータベースは経年的に参加施設、登録数が増加し、2006年のデータベースには全国の極低出生体重児の約50%以上が登録される状況となった。そこで、このデータベースに登録された症例の解析を行い、我が国の新生児医療水準を評価するとともに、医療水準を向上させる因子を検討する。

#### B. 研究方法

実施期間：2008年4月～2009年3月  
実施方法：周産期母子医療センターネットワーク共通データベースに2006年出生で、出生体重1,500g以下の入院児を全て登録する。  
調査対象：総合周産期母子医療センターの指定を受けた施設およびそれに準ずる施設で、2006年のデータベースには計71施設が参加した（表1）。ただし、8施設に関しては有効なデータが得られず、今回の検討はこれら8施設を除いた63施設とした。

表1 データベース参加施設 (2006年データ)

市立札幌病院	徳島赤十字病院
青森県立中央病院	徳島赤十字大学
仙台赤十字病院	徳島県立医科大学
筑波大学	土浦協同病院
福山医科大学	自治医科大学
群馬県立小児医療センター	埼玉県立小児医療センター
埼玉医科大学総合医療センター	亀田総合病院
東京女子医科大学	日本大学
帝京大学	昭和大学
日本赤十字社医療センター	東邦大学
都立豊稔病院	神奈川県立こども医療センター
北里大学	山梨県立中央病院
長野県立こども病院	長岡赤十字病院
富山県立中央病院	石川県立中央病院
福井県立病院	聖隷浜松病院
静岡県立こども病院	名古屋第一赤十字病院
国立病院機構三重中央医療センター	大津赤十字病院
京都第一赤十字病院	淀川キリスト教病院
大阪府立母子保健総合医療センター	聖心金沢病院
関西医科大学附属豊秋病院	大阪市立総合医療センター
愛媛県病院	兵庫県立こども病院
奈良県立医科大学	和歌山県立医科大学
鳥取県立中央病院	倉敷中央病院
国立病院機構岡山医療センター	県立広島病院
香川大学	国立病院機構香川小児病院
愛媛県立中央病院	高知医療センター
九州大学	北九州市立医療センター
国立病院九州医療センター	福岡大学
聖マリアン病院	久留米大学
熊本県立病院	熊本大学
大分県立病院	鹿児島県立病院
沖縄県立中央病院	鹿児島県立病院
国立産科医療センター	香川大学
東海大学	山口県立総合医療センター
徳島大学	福田病院
沖縄県立南部医療センター	

調査項目：データベースの調査項目は2005年のデータベースに1項目追加し、計80項目とした。

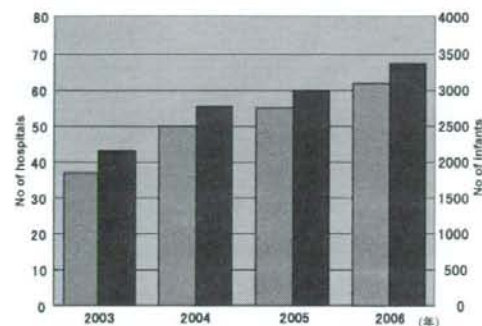
倫理面への配慮：疫学研究に関する倫理指針に則り、全てのデータは匿名化した。また、データ収集に先立ち、データ収集施設である東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得た。

## C. 結果

### 1. 参加施設数と登録数

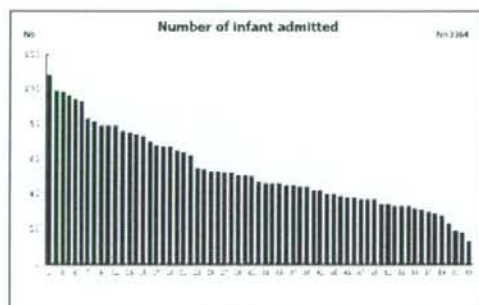
図1に示すように参加施設数および登録数は1年毎に増加している。2006年出生児は計3344例が登録された。総合周産期母子医療センター以外でのネットワークデータベースへの参加、あるいは都道府県単位での参加を受けているので、さらなる参加施設および登録数の増加が期待される。

図1 参加施設数および登録数の推移



次に施設別の登録数を示す(図2)。最小は13例、最大は101例の登録であった。なお、総合周産期母子医療センターの最小は18例であった。したがって、総合周産期母子医療センターのなかでも約5倍の入院数の差、すなわち施設規模の差を認めた。施設規模と予後とは必ずしも一致しないが、施設規模が大きい方が全体的には良好な予後を示す傾向にある。

図2 施設別登録数



### 2. 参加施設の施設背景

参加施設の病床数、スタッフ数、診療内容を表2に示す。参加施設のNICUの平均は12床以上であり、主たる参加施設が総合周産期母子医療センターなので、我が国のなかで比較的大規模の施設が参加している。そのため、小児外科疾患への対応が殆どの施設で可能である。一方、循環器疾患、脳外科疾患への対応は一部の施設に限定されている。さらに、近年その役割が重要視されている。



臨床心理士の配置は半数以下に留まっている。さらなる臨床心理士のNICUへの配置促進が必要である。なお、NICUの規模が最大の施設では、NICUは36床であった。

表2 参加施設の施設資源

年	2003	2004	2005	2006
施設数	37	40	42	63
総新生児病床(床)	35.9	35.3	32.7	32.6
NICU(床)	12.6	12.4	13.1	12.5
スタッフ				
新生児科医(人)	5.9	5.8	5.6	5.6
看護師(人)	44.8	44.3	41.1	43.3
臨床心理士勤務(%)	48.6	44.9	40.7	41.7
対応疾患				
小児外科疾患(%)	92.1	89.8	91.5	91.7
心臓外科疾患(%)	68.4	61.2	54.2	58.3
脳外科疾患(%)	84.2	83.7	84.7	89.7

### 3. 登録児の背景

2003～2006年の登録児の背景因子を表3に示す。対象の平均在胎期間、出生体重、アプガースコア、先天異常の合併率には変化を認めないが、院外出生児、多胎児の割合は減少傾向である(図2、3)。これは周産期医療体制および不妊治療の整備の成果と考えられる。

表3 背景因子

	2003	2004	2005	2006
登録数	2175	2777	3144	3344
在胎期間(wk)	28.9	29.0	29.0	28.9
出生体重(g)	1024	1036	1037	1018
院外出生(%)	14	12	10	9
多胎(%)	30	29	28	28
1分 Apgar	6	6	6	6
5分 Apgar	8	8	8	8
先天異常(%)	7	6	7	7

図2 院外/院内出生児の推移

604 Neonatal transport

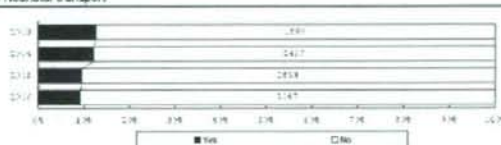


図3 胎児数の推移



アプガースコアは1分値、5分値とも過去4年間全く変動が認められず、極低出生体重児の出生時の状態はほぼ一定であると言える。また、先天異常の合併率もほぼ同じで7%あり、低出生体重以外にもリスクを認める児が多い。

### 4. 周産期因子

次の登録児の周産期因子の推移を検討した。表4に示すように、母体の合併症の頻度には大きな変化を認めない。また、母体ステロイド投与率も変化を示さず、30%後半である(図4)。欧米諸国に比べて投与率が低い。また、在胎期間別の母体ステロイド投与率を図5に示す。明らかに在胎24から35週で投与が考慮されている現状が示された。一方、帝王切開率は上昇し、約80%の児で帝王切開が実施されていた(図6)。これは欧米諸国に比べると反対に高率である。在胎期間別の帝王切開率は、図7に示すように、在胎期間24週以降で帝王切開率の上昇が認められる。反対に24未満では積極的な胎児適応での帝王切開分娩は試みられていないと言える。

出生時の蘇生では、約半数が気管挿管による蘇生を受けていた。したがって、出生時の蘇生は各施設とも積極的に実施されていると言える。

表4 周産期因子

	2003	2004	2005	2006
妊婦高血圧症候群	18	16	18	18
PROM	30	26	27	28
臨床的CAM	19	16	18	17
組織学的CAM	24	27	30	30
母体ステロイド	41	35	35	39
帝王切開	72	77	77	79
気管挿管による蘇生	56	56	52	55

(96)

図4 母体ステロイド投与率の推移

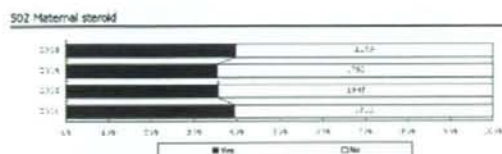


図5 在胎期間別の母体ステロイド投与率

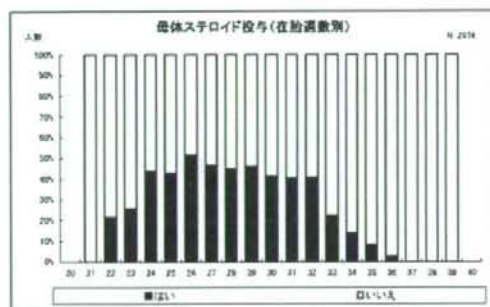


図6 帝王切開率の推移

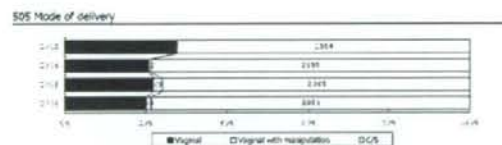


図7 在胎期間別の帝王切開率



5. 新生児疾患

新生児に認められた主たる疾患の頻度と治療法を表5に示す。

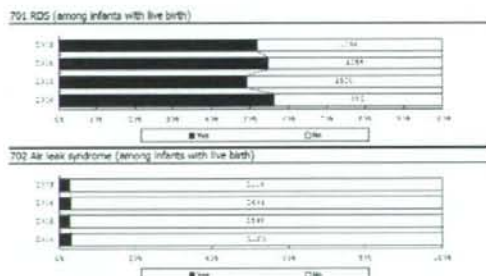
表5 新生児疾患および治療

	2003	2004	2005	2006
呼吸窮迫症候群	54	54	49	56
HFO	29	30	35	43
CLDIに対するステロイド療法	18	11	21	33
生後28日での酸素投与	33	30	29	36
PDA	27	28	31	37
インダシム	30	27	31	34
結核菌	15	18	14	16
脳室内出血	14	14	13	14
PVL	4	4	4	4
消化管穿孔	3	3	3	4
敗血症	8	7	8	8
未熟脳症治療	19	19	18	20
未熟児副腎皮質不全症	4	4	6	8

(%)

極低出生体重児の代表的疾患である呼吸窮迫症候群 (RDS) は50%以上に発症している。合併症である気胸の頻度も大きく変化していない (図8)。しかし、HF0の使用頻度は着実に上昇を示している。

図8 RDSおよび気胸の頻度の推移



慢性肺疾患 (CLD) の頻度は昨年までは減少傾向を示したが今年は再び上昇した (図9)。さらなるモニタリングの継続が必要である。CLDの病型でも重症のI型が増加しており、今後の課題である。重症型の増加とともにステロイドの使用率も2006年は上昇していた (図10)。

図9 CLD (生後28日) の頻度

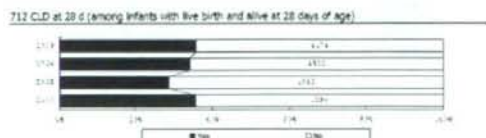
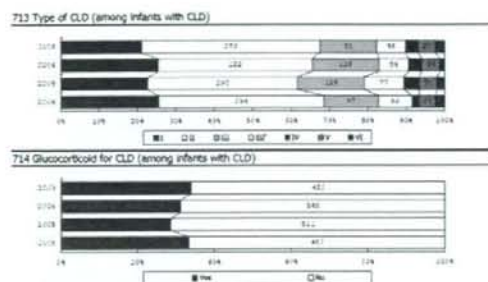
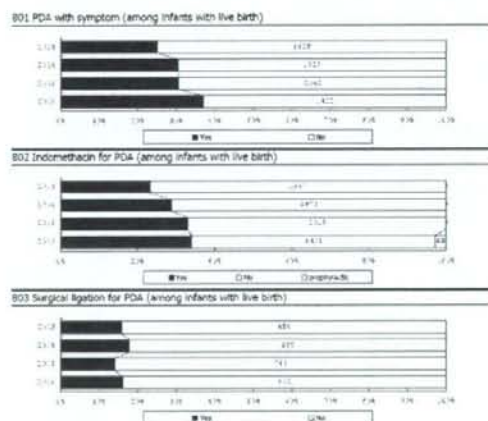


図10 CLDの病型、CLDのステロイド治療の頻度



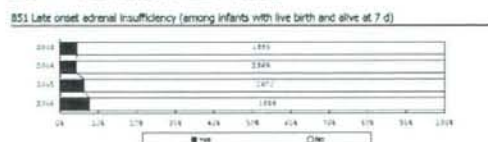
動脈管開存症 (PDA) は頻度、インダシン治療の頻度とも上昇している (図11)。しかし、最終的な手術症例の割合には増加が見られない。すなわち、より軽症の段階での治療が行われる傾向にあると言える。この治療戦略の変化が最終的に手術症例の低下に繋がることが望ましい。

図11 PDAの頻度、インダシン投与および結紮術の頻度



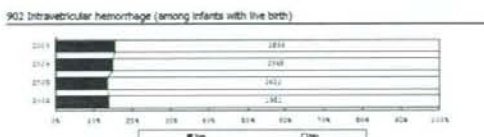
晩期循環不全は疾患の浸透とともに発症頻度が増加傾向にある (図12)。

図12 晩期循環不全の頻度



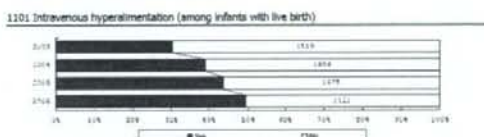
脳室内出血の頻度は経年的に下がる傾向にある (図13)。この傾向が持続することが期待される。

図13 脳室内出血の頻度



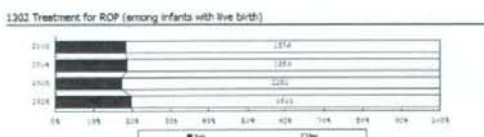
中心静脈を用いた栄養管理はさらに普及し、2016年出生児の約半数がこの治療を受けていた (図14)。

図14 中心静脈栄養の頻度



未熟児網膜症の治療の頻度は一定あるいは計度増加を認めた。重症例の増加なのかより早期治療の結果なのかは不明である (図15)。

図15 未熟児網膜症治療の頻度



最後に最も重要な死亡退院率の推移であるが、減少傾向を認める。4年間のデータベースの推移でも低下傾向が認められることは、我が国の低出生体重児への医療の急速な進歩を知ることができる。この進歩に、このデータベースによるモニタリングおよび結果のフィードバックの効果があると考える。