

200923005A

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

A Multicenter Benchmark Research on Neonatal Outcome in Japan.

平成21年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 藤村正哲

平成22年(2010)3月

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

A Multicenter Benchmark Research on Neonatal Outcome in Japan.

平成21年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 藤村正哲

平成22年(2010) 3月

目 次

総括研究報告書

- 「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……………1
研究代表者 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター

分担研究報告書－1

1. 総合周産期母子医療センターネットワークにおける施設データベース構築・解析、
ベンチマーク法による標準化……………21
(付表巻末)
研究分担者 楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター
2. 晩期循環不全の臨床背景の検討……………28
周産期母子医療センターネットワークデータベースを活用して
研究協力者 内山 温 東京女子医科大学母子総合医療センター
3. 慢性肺疾患の危険因子の検討……………32
研究協力者 戸津五月 東京女子医科大学母子総合医療センター
4. 「周産期母子医療センターネットワーク」施設データベースと
厚生労働省人口動態統計との比較……………35
研究協力者 山口文佳 東京女子医科大学 小児科
5. 在胎週数22・23週の超早産児における出生前ステロイド投与の
有効性について……………40
研究協力者 森 臨太郎 東京大学大学院医学系研究科・国際保健政策学
6. 地域病院と連携した総合周産期母子医療センター
NICU・GCU病床の有効的な運用に関する検討……………47
研究協力者 中村友彦 廣間武彦 長野県立こども病院
7. 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……………53
研究協力者 米本直裕 大阪府立母子保健総合医療センター
8. 周産期ネットワークデータベースによる母体搬送・新生児搬送に関する検討
第2報；搬送における背景因子について……………56
研究協力者 和田 浩 淀川キリスト教病院
米本 直裕 大阪府立母子保健総合医療センター

分担研究報告書－ 2

1. 総合周産期母子医療センターにおけるフォローアップ体制の整備……………59
研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科

2. 周産期母子医療センターネットワーク 2003年・2004年出生極低出生体重児の
3歳時予後 出生体重区分別、在胎期間区分別検討……………65
研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科

3. 周産期母子医療センターネットワーク 2003年・2004年出生極低出生体重児の
3歳時予後 脳室内出血の重症度と予後……………71
研究協力者 鍋谷まこと 淀川キリスト教病院小児科
米本直裕 大阪府立母子保健総合医療センター

4. 周産期母子医療センターネットワーク 2003年・2004年出生極低出生体重児の
3歳時予後 単胎と双胎の予後……………77
研究協力者 本間 洋子 実践女子大学

5. 周産期母子医療センターネットワーク 2003年・2004年出生極低出生体重児の
3歳時予後 母体ステロイド投与の有無と予後……………81
研究協力者 清水正樹、菅野啓一 埼玉県立小児医療センター
米本直裕 大阪府立母子保健総合医療センター

6. 周産期母子医療センターネットワーク 2003年出生極低出生体重児の3歳時予後
集団保育参加と予後……………88
研究協力者 石井のぞみ 愛育病院小児科
米本直裕 大阪府立母子保健総合医療センター

7. 周産期母子医療センターネットワーク 2003年・2004年出生極低出生体重児の
3歳時予後 「行動評価」による検討……………93
研究協力者 永田雅子、林洋子 名古屋大学発達心理精神科学教育研究センター

分担研究報告書－ 3

- 2005年出生の超低出生体重児3歳時予後の全国調査集計結果……………99
研究分担者 上谷良行 兵庫県立こども病院小児科

分担研究報告書－ 4

1. 「Consensus2005に則った新生児心肺蘇生法ガイドラインの開発と全国の周産期
医療関係者に習得させるための研修体制と登録システムの構築とその効果に関
する研究」……………104
研究分担者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

2. 早産児の蘇生におけるマスク CPAP と高濃度酸素投与の比較試験……………118
 研究協力者 鈴木啓二、江崎勝一、高山千雅子
 埼玉医科大学総合医療センター
3. 新生児蘇生における挿管時の新生児終末呼気二酸化炭素検出器の役割……………122
 研究協力者 細野茂春 日本大学医学部小児科
4. 超早産児の臍帯ミルキングの多施設共同ランダム化比較試験……………126
 研究協力者 細野茂春 日本大学医学部小児科
5. 予後不良の判断と心肺蘇生の適応に関する研究……………130
 研究協力者 山口文佳 東京女子医科大学
6. 大阪府における小児科・一般産科医・助産師・看護師向けの新生児蘇生法の講習会事業とその効果に関する研究……………134
 研究協力者 木下 洋 関西医科大学附属枚方病院小児科
 中島 論、野村雅子、内田美恵子、清水健二
 長野県立こども病院新生児科
7. 標準的な新生児心肺蘇生法ガイドラインの地域での普及を目的とした新生児蘇生講習会の実施とそのあり方に関するアンケート調査……………138
 研究協力者 奥 起久子 川口市立医療センター
 西田俊彦 東京医科歯科大学小児科
8. 有効な新生児蘇生法講習会の普及とその評価、
 ならびに安全な新生児蘇生法の検討……………141
 研究協力者 中村友彦 長野県立こども病院
9. 新生児蘇生法講習会の評価法の検討：プレテストとポストテストの比較検討……………144
 研究協力者 和田雅樹 新潟大学医歯学総合病院 周産母子センター
10. 看護職の NCPR 講習会受講者の知識・技術保持状況の追跡調査……………148
 研究協力者 内田美恵子 長野県立こども病院
11. 新生児心肺蘇生法講習会受講の効果に関する後方視的コホート研究……………154
 研究協力者 西田俊彦 東京医科歯科大学小児科
 木下洋 関西医科大学附属枚方病院小児科
 森臨太郎 東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学

分担研究報告書—5

1. 日本人在胎期間別出生時体格基準値の作成に関する研究(1) ……163
研究分担者 板橋家頭夫 昭和大学医学部小児科

2. 日本人在胎期間別出生時体格基準値の作成に関する研究(2) ……192
～双胎に対する考察～
研究協力者 森臨太郎、Gai Ruoyan
東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学教室
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

分担研究報告書—6

- 新生児医療における医師と看護者の協働に関する研究
～NICUにおける看護者の役割に関する現状と展望～ ……197
研究分担者 横尾京子 広島大学大学院保健学研究科

分担研究報告書—7

- NICU・GCUに従事する人材の将来需要予測 ……202
研究分担者 和田和子 大阪大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター

分担研究報告書—8

- 総合周産期母子医療センター新生児部門の現状調査(平成21年) ……209
研究協力者 松浪 桂 前大阪府立母子保健総合医療センター
研究代表者 藤村 正哲

平成21年度全体班会議報告「6年間の経過—到達点と課題—」 ……224

- 座長 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター
1. 研究代表者からの報告
 2. 研究分担者からの報告
 3. まとめと課題

付表

1. 総合周産期母子医療センターネットワークにおける施設データベース構築・解析、ベンチマーク法による標準化 楠田 聡 ……311

「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」

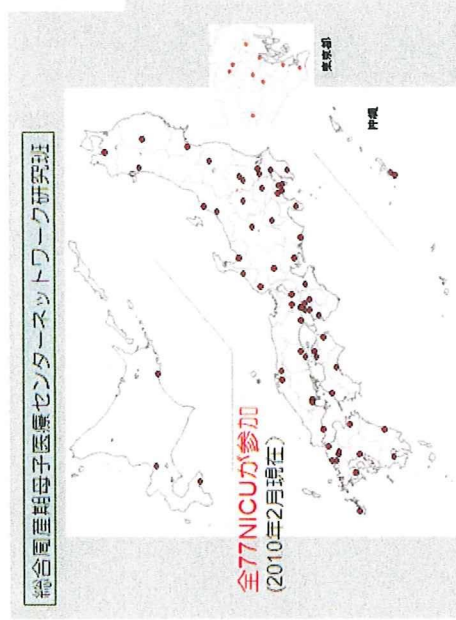
目的 成果 影響

研究代表者 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター)

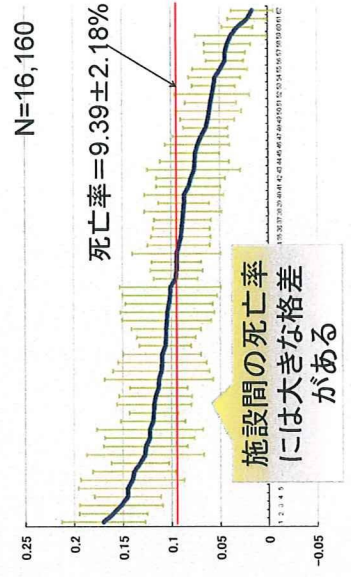
●ハイリスク新生児（低出生体重児や新生児仮死死児等）に新生児集中治療を提供できる NICU が集まってデータベースを構築しました。

○2004 年から、極低出生体重児（体重 1500g 未満）の症例登録を行い、施設毎の診療内容を比較して予後（死亡率や 3 歳時の発達状況）との関係を調べています。

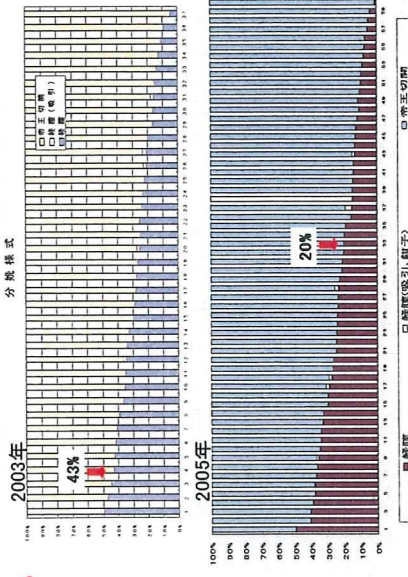
●ベンチマークの例（A 病院 NICU の実践）帝王切開率が全国施設の中で少ないことから、切迫早産の胎児的分娩タイミングが遅いと考え改善を行い、2 年間に大きく変化させたところ、



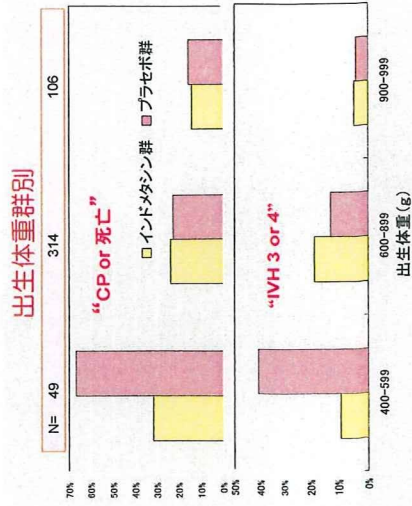
施設別極低出生体重児の死亡退院率



A病院の分娩様式 ー<1500g 経膈分娩の割合ー

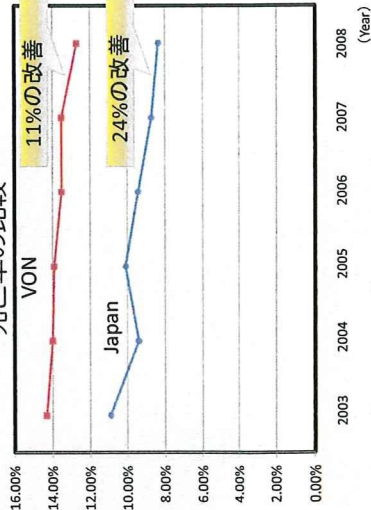


○多施設ランダム化比較試験を実施し、インドメタシンの予防投与によって 600g 未満の超低出生体重児の脳室内出血を予防し、死亡と脳性まひを減らすというエビデンスを確立しました。



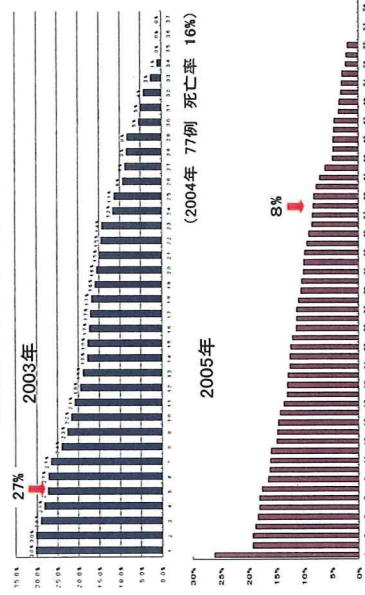
●一連の NICU 医療への介入が奏功して、国際的なネットワークのデータと比較して極低出生体重児の死亡率はさらに改善を続けています。

米国 Vermont-Oxford Network との死亡率の比較



死亡率を顕著に改善させることに成功しました。

施設別死亡率 (補正済)



●ベンチマークから改善へ

すべての NICU が、データベース情報の提供を受け、4 年間自己点検と改善を続けました。

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

A Multicenter Benchmark Research on Neonatal Outcome in Japan.

総括研究報告書

研究代表者 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター

研究分担者 楠田 聡、河野 由美、上谷 良行、田村 正徳、
板橋家頭夫、和田 和子、横尾 京子

研究要旨

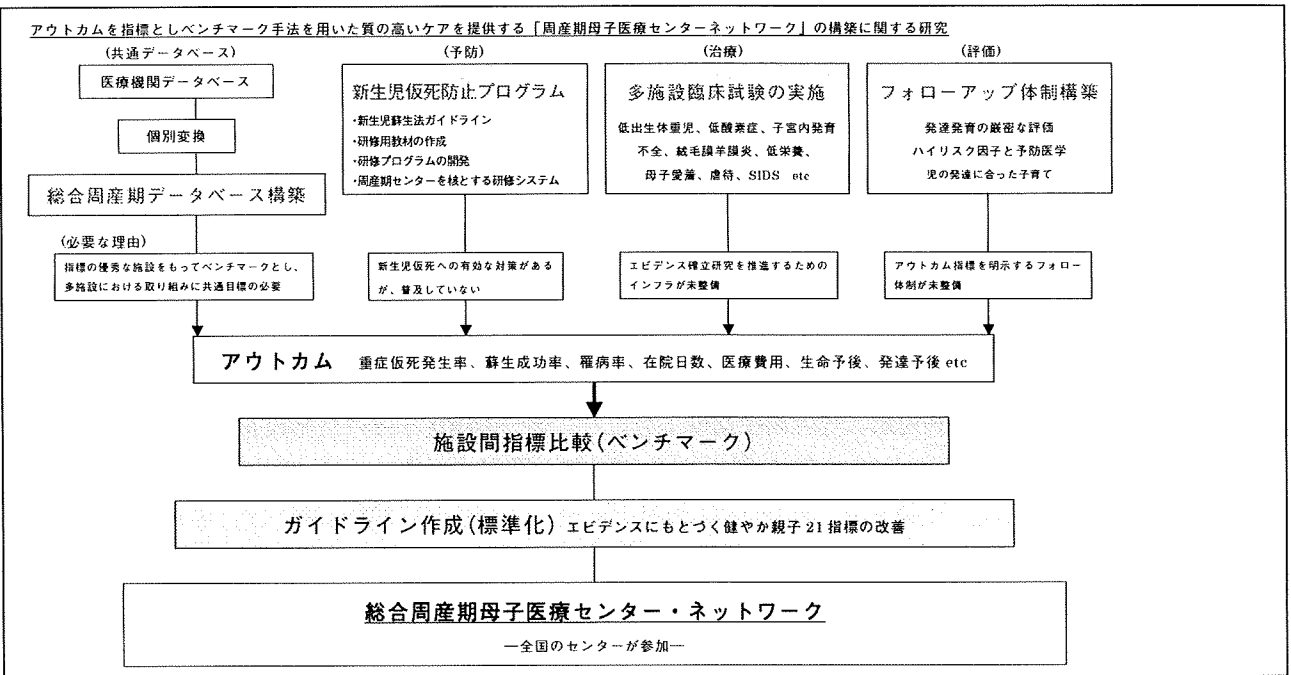
本研究では、わが国の中核的周産期医療施設における最新医療の標準化を行う。母子保健の課題である罹病率・死亡率・発達障害発症率・成長発達予後等をアウトカム指標として、ベンチマーク手法を用いた施設間比較・要因分析を行なう。各研究参加施設はアウトカム指標を最善の施設・対象に近似させるための改善を行なう。

2003年から、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出生体重1500g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、2008年出生児としては76施設から3,678例が登録された。また2003年からの総数は19,115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経年的に減少している。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。また、本データベースと米国の国際的データベースとアウトカムを比較したところ、死亡率のみならず合併症の頻度も日本の方が明らかに低かった。

新生児医療における重要なアウトカム指標は発育発達評価である。総合周産期母子医療センターネットワークにおけるフォローアップ体制の構築を進めた。極低出生体重児の発育発達評価に必要な統一プロトコールに基づく診査を実施した施設は2004年には40%に満たなかったが、2009年には66%に向上した。

- 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極低出生体重児入院症例データベースが着実に運営されている。
- 2) 周産期医療のアウトカム指標として必要な生命予後、罹病、交絡因子、発育発達予後に関する症例データベースが構築されつつある。
- 3) 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っており、さらに児の予後を改善することが可能である。
- 4) 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。大規模データベースを用いて、アウトカムに作用する要因を解析し、また介入によ

- る改善の効果を判定することが可能となる。
- 5) 新生児仮死は発達予後不良因子であり、その対策は周産期医療でもっとも重要な課題のひとつである。これに対して、新生児心肺蘇生法ガイドラインの開発と、全国の周産期医療関係者に習得させるための研修体制と登録システムの構築とその効果に関する研究を進め、蘇生プログラムの実施について関係学会と協力して推進してきた。
 - 6) わが国における低出生体重児の増加に関連して、胎児発育の現状調査を実施した。在胎期間別胎児発育値を作成し、それに影響を与える要因を明らかにした。
 - 7) 総合周産期母子医療センターの実態、新生児集中治療に従事する医師の現状、NICUにおける医師と看護師の協働等、新生児集中治療提供体制の改善に必要な事項を調査研究した。その結果、NICU医師の不足数（1130人→1540人）等、当面の到達すべき目標を明らかにしてきた。



A. 研究目的

1. わが国の中核的周産期医療施設における最新医療の標準化を行う。
2. それによって、妊娠の初期から出産、新生児医療、育児支援を通じてとぎれなく質の高いケアが提供される体制の構築・向上に直接的に寄与する研究を目的とする。
3. 母子保健の課題である罹病率・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する。
4. 多施設臨床試験のインフラと技術の蓄積を進め、新生児学におけるエビデンス確立

研究を推進し、国際的標準化に資する。

研究課題

1. 総合周産期母子医療センターネットワークの構築、多施設ランダム化比較試験の実施（新生児臨床研究ネットワーク・NRN）
ベンチマーク手法を用いた施設間比較・要因分析を行なう。各研究参加施設はアウトカム指標を最善の施設・対象に近似させるための改善を行なう。
藤村正哲（代表）
2. 総合周産期母子医療センターネットワークにおける、

施設データベース構築・解析

ベンチマーク法による標準化

楠田 聡(分担)

3. 総合周産期母子医療センターネットワークにおける、フォローアップ体制の構築
多施設ランダム化比較試験における児の予後評価 河野由美(分担)
4. ハイリスク新生児の予後全国調査
上谷良行(分担)
5. Consensus2005 に則った新生児心肺蘇生法ガイドラインの開発と全国の周産期医療関係者に習得させるための研修体制と登録システムの構築とその効果に関する研究 田村正徳(分担)
6. 日本人在胎週数別出生時体格基準値の作成 板橋家頭夫(分担)
7. NICUの必要病床数の算定に関する研究 楠田 聡 (2008 年度分担)
8. NICUにおける医師の需給状況 和田和子 (2009 年度分担)
9. NICUにおける医師と看護師の協働 横尾京子 (2009 年度分担)

B. 研究方法

1. 主体的に挑戦できるような共同臨床研究を設定して、研究エンドポイントをアウトカム指標とし、「臨床研究の実施」と「質の高いケアの達成」をリンクさせる。
2. 予備的仮説で新生児・乳幼児の罹病・死亡率改善と長期予後改善に有効であるとされる治療法を取り上げ、有効な医療である根拠を実証するためのエビデンス確立臨床研究を実施する。
3. 本研究参加施設において行われる多施設ランダム化比較試験における児の予後評価の為に必要なフォローアップ体制を構築し、key age には、ハイリスク児フォローアップ研究会により作成されたプロトコルを用いた健診をすべての参加施設

で実施できるようにする。

4. 参加施設の入院患者共通データベースを整備する。データベースから算出される指標の優秀な施設をもって「ベンチマーク」とし、多施設における取り組みに共通目標を与える。

研究組織

1. 総合周産期母子医療センターの指定を受けた機関の新生児部門担当者 75 施設
2. 当班が NRN として計画・実施する多施設ランダム化比較試験等に参加する機関の新生児部門担当者 約 70 施設 (1. と重複)
3. 関連研究課題を担当・支援する専門家 約 10 名
4. 研究運営組織
 - ①諮問委員会、研究分担者会議
 - ②研究会議
 周産期医療センターネットワーク班
 新生児臨床研究ネットワーク班
 個別課題の臨床試験班
5. 研究コーディネーション
大阪府立母子保健総合医療センター・臨床試験支援室
医師 2 名 (50%)、看護師 1 名 (30%)、心理士 1 名 (50%)、事務 1 名 (30%)

C. 研究結果

1. 総合周産期母子医療センターネットワークの構築、多施設ランダム化比較試験の実施 (新生児臨床研究ネットワーク・NRN)

藤村正哲 (代表)

3 課題において、臨床試験進行管理・支援を実施した。

研究課題①: 低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究 (課題統括者 山崎 俊夫; 藤田保健衛生大学)

目的; ドキサプラムを従来法より低用量で投与

し、在胎期間および日齢群別に薬物動態を検討すること。

研究課題②：超早産児の赤血球輸血回避に対する臍帯のミルキングの多施設ランダム化比較試験(課題統括者 日本大学 細野茂春)

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産児の精神運動発達予後を改善することを評価すること。

試験のデザイン： 多施設無作為割り付け比較試験

研究課題③：早産児へのエリスロポエチン早期投与による未熟児脳性麻痺予防の研究 EPOC 事前小規模臨床研究(課題統括者 名古屋市立大学 鈴木 悟)

目的：生存児のPVL発症頻度が30週をピークにはほぼ正規分布を示すことから、在胎25週以上33週未満の早産児を対象に、出生後早期にEPOを投与することで、PVLの発症を減少させ、さらにはPVLに伴うCPの発症が減少することを多施設にて確認する大規模多施設共同研究の前に、安全性およびPVL発症予防傾向を確認することを目的とする。

2. 総合周産期母子医療センターネットワークにおける、施設データベース構築・解析 ベンチマーク法による標準化

楠田 聡(分担)

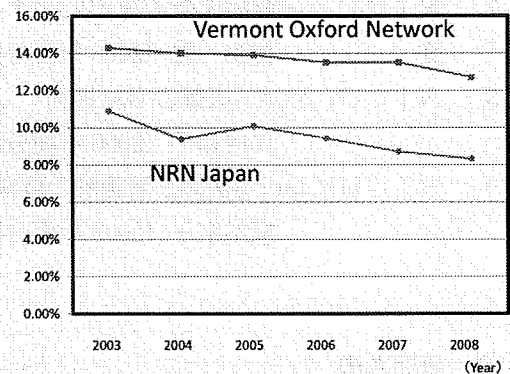
全国の主要な母子総合医療センターで管理された出生体重1500g以下の児のデータベースを構築し、現在、2003年出生児からのデータが蓄積されている。本年度は2008年出生児のデータを分析した。

2008年出生で、出生体重1500g以下の入院児を全て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、76施設から症例が登録された。

2008年出生児としては3,678例が登録された。なお、2003年からの総数は19,115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経年的に減少している。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。

本データベースと米国の国際的データベースと予後を比較したところ、死亡率のみならず合併症の頻度も日本の方が明らかに低かった。



米国 Vermont-Oxford Network との 死亡率の比較

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。このデータベースの解析を続けることで、さらに児の予後の改善に繋がることが予測される。また、本データベースの解析結果は直接国外のデータと比較可能であった。したがって、このようなデータベースの運営が日本の優れた周産期医療レベルの維持に不可欠であると言える。周産期ネットワークデータベースの構築と維持の重要性がさらに明らかとなった。

② 晩期循環不全の臨床背景の検討—周産期母子医療センターネットワークデータベースを活用して—

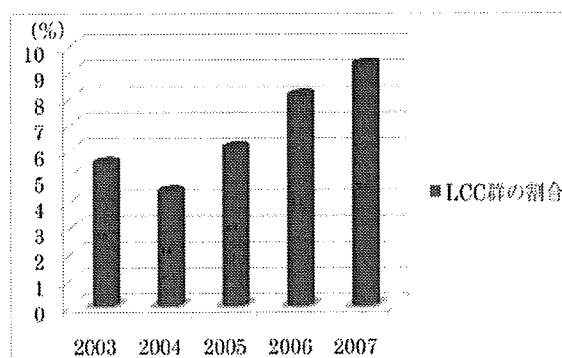
楠田 聡(分担)

研究協力者 内山 温 東京女子医科大学母子総合医療センター

2003～2007年度の周産期母子医療センターネットワークデータベースを活用して晩期循環不全の臨床背景について検討した。対象期間の晩期循環不全の発症頻度は6.7%であった。年度別推移では、2004年度以降年々増加し、2007年度は、おおよそ10%が発症したと登録されている。晩期循環不全を発症した症例と、発症しなかった症例を比較すると、晩期循環不全を発症した症例は発症しなかった症例と比較して、有意に在胎期間 (26.3 ± 0.1 週 vs 29.4 ± 0.0 週, $P < 0.0001$) が短く、出生体重 (779 ± 11 g vs $1,069 \pm 3$ g, $P < 0.0001$) が小さかった。晩期循環不全の発症に関連した要因について多変量解析を行ったところ、出生前要因 (妊娠高血圧症候群の合併がない、前期破水、母体ステロイド投与)、出生時要因 (短い在胎期間、低いApgar score 1分値)、そして出生後要因 (呼吸窮迫症候群、症候性動脈管開存の合併) が晩期循環不全の発症に関連した要因であった。

周産期母子医療センターネットワークデータベースは、その他の疾患についても検討可能であり、非常に有用なデータベースである。

【年度別LCC症例の割合】



晩期循環不全症例の頻度 (<1500g) 年次

③ 慢性肺疾患の危険因子の検討—周産期母子医療センターネットワークデータベースを活用して—

楠田 聡(分担)

研究協力者 戸津五月 東京女子医科大学母子総合医療センター

極低出生体重児における CLD 発症の危険因子を検討し、その発症頻度の減少につながる可能性のある因子について検討した。2003 年 1 月から 2007 年 12 月に、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登録された出生体重 1,500 g 以下の児のうち、データベースのすべての項目が記入されている症例を対象とした。多変量解析の結果、妊娠高血圧・子癇発作、在胎週数、RDS、空気漏出症候群、子宮内感染、敗血症、晩期循環不全に対するステロイド投与の 7 項目が、CLD 発症に関する独立した有意な危険因子であった。

④ 「周産期母子医療センターネットワーク」施設データベースと厚生労働省人口動態統計との比較

楠田 聡(分担)

研究協力者 山口文佳 東京女子医科大学小児科

1,500g 以下の出生児を対象にした「周産期母子医療センターネットワーク」の NICU データベースの問題と課題を明らかにするために、厚生労働省人口動態統計から、本データベースとの共通項目を抽出して比較した。

その結果、登録症例数は全国の極低出生体重児総数の 42%であった。登録群の体重構成は全国より低体重の割合が多かった。登録群の早期新生児死亡率は全国の約 3 分の 2 で、統計学的にも有意に低かった。極低出生体重児の早期新生児死亡の死因は、登録群では先天異常、脳室内出血、敗血症の順であったが、人口動態統計では、先天異常、新生児仮死、呼吸窮迫の順であった。

⑤ 在胎週数 2 2・2 3 週の超早産児における
出生前ステロイド投与の有効性について
—周産期母子医療センターネットワークデー
タベースを活用して—

楠田 聡(分担)

研究協力者 森 臨太郎 東京大学大学院医
学系研究科・国際保健政策学

出生前ステロイド投与は 2 4 週から 3 4 週
までの切迫早産において胎児肺の成熟促進目
的で投与することが奨められている。一方我が
国においては在胎 2 2 週や 2 3 週といった超
早産児の生存率が向上してきた。そこで、総合
周産期センター新生児データベースの在胎 2
2 週から 3 3 週までのデータが得られた 1 1
6 0 7 例において、出生前ステロイド投与の有
効性を、非投与群に比べて、RDS の診断、サー
ファクタント投与、慢性肺疾患の罹患率、そ
の他の罹患率、および死亡にて、ロジスティッ
クおよびコックス回帰分析にて検討した。出生
前ステロイド投与は、在胎 2 2 週や在胎 2 3 週
において、肺の成熟促進するという根拠は認め
ないものの、死亡率の低下を示した。この機序
には脳室内出血等、肺の成熟促進以外の要素が
かかわっている可能性がある。ただし、児の精
神発達をよく観察する必要がある。出生前ステ
ロイドは在胎 2 2 週や在胎 2 3 週においても
有効かもしれない。今後ランダム化比較試験に
よる検討が望まれる。

Effect on IVH

Gestational Weeks	N	Crude OR	Adjusted OR*	95% Confidence Intervals	P-values
22-23	668	1.01	1.13	0.79-1.60	0.50
24-25	1644	0.63	0.64	0.51-0.79	<0.001
26-27	2102	0.73	0.71	0.56-0.89	0.004
28-29	2657	0.68	0.66	0.49-0.89	0.008
30-31	2176	0.74	0.89	0.58-1.37	0.59
32-33	1123	0.75	1.15	0.55-2.40	0.72
Overall	10389	0.73	0.75	0.66-0.84	<0.001

* Adjusted for maternal age, parity, multiplicity, diabetes in pregnancy, hypertension, PROM, mode of birth, gender, place of birth, birth weight, (and gestation in overall)

出生前ステロイド投与と新生児の脳室内出血
のリスク比

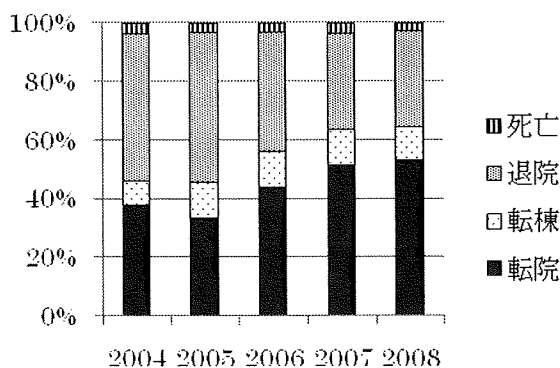
⑥ 地域病院と連携した総合周産期母子医療
センターNICU・GCU 病床の有効的な運用に関す
る検討

楠田 聡(分担)

研究協力者 中村友彦、廣間武彦 長野県立こ
ども病院

長野県立こども病院は長野県唯一の総合周
産期母子医療センターで、長野県内出生の超低
出生体重児の約 7 割、重症先天性心疾患児、手
術を要する外科や脳外科疾患児のすべてを 2
4 時間 3 6 5 日受け入れている。
当院新生児科では「重症児または急性期は当院
で、その後の急性期以降は送り搬送による転院
によって地域の周産期医療機関・小児科機関で
管理」という連携システムを長野県内で構築し、
積極的に地域病院への送り搬送を行い、地域の
病院が GCU として機能している。

その結果、当院新生児科の極低出生体重児の
年間入院数は増加傾向にあるが、NICU・GCU 病
床稼働率、平均在室日数は減少している。特記
すべきは極低出生体重児の転院率で 2 0 0 8
年度は 8 1 % であった。また送り搬送後のフォ
ローアップ体制も整備され、2 0 0 5 年度当院
に入院した極低出生体重児のフォローアップ
率は 9 4 . 2 % であった。現在国立大学病院を
中心に NICU 病床数の増加整備がおこなわれて
いるが、全国的に慢性的な NICU 病床数不足問
題の早急な改善策が必要と思われる。長野県の
ケースが全ての都道府県に適応できるかは不
明だが、効率的な NICU 病床稼働システムを県
単位もしくは総合周産期センターを中心に構
築する必要があると考えられる。



極低出生体重児の退院先 (年度別推移)

⑦ 超低出生体重児の死亡リスク (単胎と多胎)

楠田 聡 (分担)

研究協力者 米本 直裕 大阪府立母子保健総合医療センター

周産期母子医療センターネットワークのデータベースを用いて、双胎児の院内死亡および罹患についてのリスクを検討した。1,000 g未満の単胎児と双胎児で、院内出生であった児である。双胎で両方の児が対象であるもの、片方の児のみが対象であるものを、それぞれ単胎児と比較した。死亡に対するリスクは、単胎群に比べて、双胎で両方の児が対象である群は、調整後オッズ比 0.49 (95%CI : 0.08-3.73)、片方のみ対象の群では、1.40 (95%CI : 1.03-1.87) であった。

⑧ 周産期ネットワークデータベースによる母体搬送・新生児搬送に関する検討
第2報；搬送における背景因子について

楠田 聡(分担)

研究協力者 和田 浩 淀川キリスト教病院
米本 直裕 大阪府立母子保健総合医療センター

2003年から2007年までの5年間に周産期ネットワークデータベースに登録された低出生体重児のデータを用い、母体搬送および新生児

搬送における背景因子について考察した。年次推移では、新生児搬送は年々減少し母体外来紹介例が増加していたが、母体緊急搬送例には大きな変化はなかった。母体外来紹介では、超低出生体重児また母体に基礎疾患がある例の全体に占める割合が増加しており、より早期に紹介となっている可能性が窺われた。臨床的絨毛膜羊膜炎が認められる例では緊急母体搬送の全体に占める割合が高く、緊急度の高さが窺われた。母体 Steroid 投与は、新生児搬送例において施行の割合が低い結果であった。今後出生後の児の経過、罹患や治療などの因子についての解析を続けたいと考える。

3. 総合周産期母子医療センターにおけるフォローアップ体制の整備

河野由美(分担)

① 総合周産期母子医療センターにおけるフォローアップ体制の整備

河野由美

総合周産期センターにおけるフォローアップ体制は2004年以後着実に整備がすすみ、統一プロトコルによるフォローアップは53施設で実施可能となったが、施設数の増加に伴い周産期ネットワーク全体での割合は2008年以降約65%で横ばいの状態であった。実施困難な施設は新規の施設が多く、医師・心理士の不足が主な理由であった。2003年・2004年出生の極低出生体重児1,867例の3歳予後データを回収しネットワークデータベースと連結して予後データベースを作成した。予後データの未回収施設は極低出生体重児の年間入院数が回収施設より少なかったが、他に有意な施設要因は認めなかった。回収施設内で予後データなしの児は、より大きな出生体重、在胎期間であり、合併症が少ない例であった。予後データありの中で発達検査DQ値の欠損児は、より短い在胎期間で、新生児の慢性肺疾患合併率、3歳の脳性麻痺、視覚障害合併率が高率であり発達検査実施困難な例であることが明らかとなった。こ

これらの結果から 1) フォローアップデータ未回収例への対応、2) フォローアップに必要な医療秘書やフォローアップ・コーディネーターを設置、3) より正確で質の高い予後データを得るための統一プロトコルの修正が課題であり、より強固なフォローアップ体制の構築・整備を引き続き行う必要がある。

図1 統一プロトコルによるフォローアップの実施可能な施設の数と割合の変化

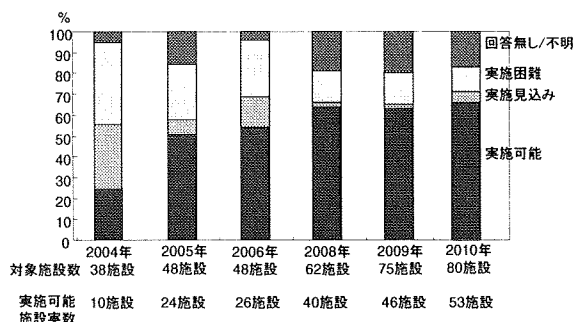


図2 VLBWIデータベース登録症例の3歳時予後調査

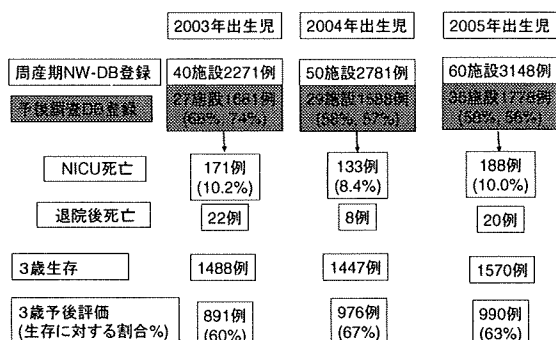


表 在胎期間区別の予後不良率

		~24w	25, 26w	27, 28w	29, 30w	31, 32w	33w~
登録数	n	374	540	665	715	467	343
死亡	n	117	69	39	18	12	2
	率 A %	31.3	12.8	5.9	2.5	2.6	0.6
予後データ数	n	187	321	410	443	270	195
major handicaps	n	77	96	82	53	15	27
	率 B %	41.2	29.9	20.0	12.0	5.6	13.8
予後不良 (合計)	n	197	165	121	71	27	29
	率 A %	52.7	30.6	18.2	9.9	5.8	8.5

死亡：NICU死亡と退院後死亡をあわせた死亡

率A：ネットワークデータベース登録数に対する割合

率B：予後データ数に対する割合

② 周産期母子医療センターネットワーク

2003年・2004年出生極低出生体重児の3歳時予後—出生体重区分別、在胎期間区分別検討—
河野由美(分担)

研究協力者 三科 潤 米本直裕

周産期ネットワークの2003、2004年出生の極低出生体重児の3歳予後データベースから障害合併率を検討した。対象登録数は3,104名、死亡数(率)257名(8.3%)、生存中の予後データ数(率)は1,826名(64%)であった。予後データ数に対する障害の合併率は脳性麻痺8.5%、両眼または片眼失明1.4%、聴覚障害0.7%、新版K式発達検査のDQ値70未満10.1%であった。上記のいずれかの合併(major handicap)の合併率は予後データ数の19.2%であった。死亡+major handicap合併の対象登録数に対する割合=予後不良率は19.6%であった。予後不良率は出生体重751g以上で20%以下、25週以上の群で30%以下であった。在胎24週以下の児でも69%が生存退院し、生存例の約半数は3歳時major handicapの合併がないことが明らかとなった。

**③ 周産期母子医療センターネットワーク
2003年・2004年出生極低出生体重児の3歳時
予後—脳室内出血の重症度と予後—**

河野由美(分担)

研究協力者 鍋谷まこと 淀川キリスト教
病院小児科、米本直裕 大阪府立母子保健総合
医療センター

周産期ネットワークデータベースと3歳時予後データベースから、2003・2004年出生極低出生体重児の脳室内出血(IVH)合併例の予後を重症度別に検討した。IVH I-II度の軽症IVHを10.3%に、III-IV度の重症IVHを5.6%に認めた。3歳時major handicapの生存数に対する合併率は、軽症IVH群で26.3%、重症IVH群54.2%であった。予後不良(死亡+major handicap)へのIVHの影響を出生前・出生時の要因を交絡要因としておこなった多重ロジスティック解析では、軽症IVH及び重症IVHは両者とも有意な予後不良のリスク増加への影響要因であった。Odds比は軽症IVHでは1.744であったが、重症IVHでは9.025であり、重症IVHの方が予後不良に対する影響はずっと大きい。IVHの発症予防の重要性と、IVHが発症しても、重症IVHへの進展を防ぐことの重要性が示唆された。

**④ 周産期母子医療センターネットワーク
2003年・2004年出生極低出生体重児の3歳時
予後—単胎と双胎の予後—**

河野 由美(分担)

研究協力者 本間 洋子 実践女子大学

2003~2004年出生の極低出生体重児の周産期データベースと3歳児健診予後データベースから、①多胎児と単胎児の3歳時の神経発達不良予後(NDI)発症に差異があるか、②3歳時新版K式発達検査による知的発達に双胎と単胎で差異があるか、③双胎児について、膜性により3歳時神経発達予後に差異があるかを検

討した。対象は1,467名で単胎1,041名、多胎426名(双胎333名、3胎85名、4胎8名)であった。

多胎群で在胎週数、出生体重、1分Apgarスコアが高かったが、①NDI発症頻度に有意差はなく($p=0.87$)、脳性マヒ(CP)、知的発達遅滞(MR)発症頻度も有意差は無かった($p=0.14$ 、 0.32)。②単胎と双胎の検討では、3歳時の新版K式によるDQは単胎 85.0 ± 16.0 (平均 \pm SD)、多胎 84.8 ± 15.2 で有意差はなかった。③膜性が判明している双胎240名を対象とした膜性の違いによる発達予後は、NDI、CP発症頻度に有意差はなく($p=0.71$ 、 0.10)、totalのDQに差はなかったが($P=0.08$)、姿勢—運動領域、言語—社会領域DQが二絨毛膜性双胎で有意に高値であった $p=0.02$ 、 0.03)。正常/境界/遅滞の各割合は両群間で有意差はなかった。

**⑤ 周産期母子医療センターネットワーク
2003年・2004年出生極低出生体重児の3歳時
予後—母体ステロイド投与の有無と予後—**

河野由美(分担)

研究協力者 清水正樹、菅野啓一 埼玉県立
小児医療センター、米本直裕 大阪府立母子保
健総合医療センター

周産期母子医療センターネットワーク(以下周産期ネットワーク)に入院した極低出生体重児からなるデータベース(以下2003年-2004年出生データベース)に登録された極低出生体重児の母体ステロイド投与の有無と3歳時の発達予後、障害合併率の関係を検討した。

母体ステロイド投与群の死亡率は8.1%($n=143/1766$)、非投与群の死亡率は11.1%($n=339/3050$)であり、母体ステロイド投与の有無で死亡率に有意差を認めた($p=0.001$)。

母体ステロイド投与群と非投与群における神経学的障害(脳性まひ、視覚障害、聴覚障害)の合併率は脳性まひ10.1% vs. 7.6%、片側・両側の失明1.4% vs. 1.2%、補聴器の使用0.2%

vs. 1.2%であった。

母体ステロイド投与群、非投与群の新版K式発達検査の修正年齢での全領域発達指数(DQ)の平均値は 91.7 ± 18.0 , $n=310$ vs. 91.4 ± 16.3 , $n=416$ であり、70未満(発達遅滞)の割合は11.6% vs. 9.4%、70~84(境界発達)は14.5% vs. 19.7%であった。母体ステロイド投与の有無と新版K式発達検査の修正年齢および暦年齢のDQ値および遅滞・境界の判定に有意な関係は認めなかった。3歳児予後データベースの検討からは、母体ステロイド投与と死亡率および補聴器の使用の改善との関連は示されたが、他の神経学的予後や新版K式発達検査DQ値との関連は認められなかった。

**⑥ 周産期母子医療センターネットワーク
2003年出生極低出生体重児の3歳時予後—集
団保育参加と予後—**

河野由美(分担)

研究協力者 石井のぞみ 愛育病院小児科、
米本直裕 大阪府立母子保健総合医療
センター

周産期ネットワークデータベースと3歳時予後データベースから、2003年出生児の3歳時予後と集団保育の関係について検討した。予後データが登録された1,701名中、「集団保育など」に回答したものは722名、このうちDQ(Developmental Quotient 発達指数、以下DQ)に入力があり、かつ12背景項目全てに回答のあった427名を抽出し解析した。

「集団保育あり」群の方が「なし」群に比べ、修正36週時の慢性肺疾患・未熟児網膜症治療・脳性麻痺というリスク因子を有する頻度が高く、「集団保育あり」と全領域DQおよび認知適応領域DQ・言語社会領域DQとは統計学的に関連が強かったが、回帰係数は2.3~4.1程度でその臨床的な意義は不明であった。フォローアップ率や欠測値の問題から、本解析は全データの中で限定された範囲のものであるが、極低

出生体重児において集団保育への参加が発達指数を悪化させるものではないと考えられた。

**⑦ 周産期母子医療センターネットワーク
2003年・2004年出生極低出生体重児の3歳時
予後—「行動評価」による検討—**

河野由美(分担)

研究協力者 永田雅子、林洋子 名古屋大学発
達心理精神科学教育研究センター

極低出生体重児はこれまで広汎性発達障害や学習障害、注意欠陥多動性障害など発達障害の有病率が高いことは指摘されてきた。また発達障害の診断基準を明確に満たさないものの、落ち着きのなさやコミュニケーションのとりづらさが認められることが多く、発達に何らかのアンバランスさを有する子どもたちも少なくない。

今回、周産期母子医療センターネットワーク2003・2004年出生極低出生体重児の3歳時予後データを利用し、3歳の時点の行動評価を検討した。分析の対象となった12.2%が行動要フォローとして評価されていた。精神遅滞、視力障害、運動障害(CP)を合併している場合は、行動要フォローの率が高かった。DQ>70で、major handicapがない児を対象に分析をしたところ、出生体重、出生時頭囲、IVHとの関連が認められた。知的に遅れはない場合でも、行動要フォローの児では発達スクリーニングの項目において、不器用さや言語理解の困難さが認められていることが明らかになった。

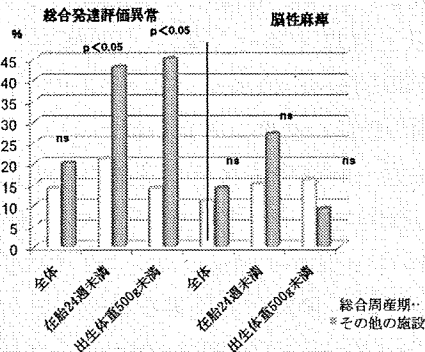
**4. 2005年出生の超低出生体重児3歳時予後
の全国調査集計結果**

上谷良行(分担)

2005年出生の超低出生体重児の3歳時予後全国調査を行った。2000年出生児に対する前回調査と比較して総合発達評価では異常判定の頻度に差はなかったが、脳性麻痺の頻度は有

意に低下した。総合周産期母子医療センターの施設では、それ以外の施設と比較して、在胎週数24週未満や出生体重500g未満の極めて未熟性の強い児の総合発達評価での異常判定の頻度が有意に低かった。総合周産期母子医療センターを軸とした周産期医療の集約化によって、超低出生体重児の予後の改善が期待できると考えられた。

2005年出生超低出生体重児3歳時予後全国調査
総合周産期施設とその他の施設の比較



総合周産期母子医療センターとそれ以外の施設の比較

5. Consensus2005 に則った新生児心肺蘇生法ガイドラインの開発と、全国の周産期医療関係者に習得させるための研修体制と登録システムの構築とその効果に関する研究

田村 正徳 (分担)

研究協力者 木下洋、茨聡、杉浦正俊、和田雅樹、中村友彦、廣間武彦、細野茂春、森臨太郎、諫山哲哉、加部一彦、奥起久子、西田俊彦、内田美恵子、野村雅子、山口文佳、側島久典、鈴木啓二、国方徹也、江崎勝一、高山千雅子

21 年度には周産期医療ネットワークを通じて普及活動を行っている新生児心肺蘇生法に関連した以下の研究を実施した。

- 1) 日本発の新しい新生児心肺蘇生手技の開発
 - (1) 胎便吸引症候群防止のための各種気管内吸

引法の比較(中村、廣間等):NRP の方法と気管内挿管チューブを留置して吸引する方法の比較に加えて本グループが開発に協力した気管内吸引チューブを用いた方法の安全性の検証を動物実験で行った。

(2) 早産児の蘇生時の酸素投与と n-CPAP の臨床比較試験 (鈴木・江崎・高山・田村): 在胎26 週-36 週の仮死児を対象とした臨床比較試験では、同じ SpO2 を目標にした場合は、マスク CPAP を用いて吸入酸素濃度を下げても血中過酸化ストレスの上昇は抑制出来なかった。

(3) 早産児の蘇生における挿管時の終末呼気 CO2 検出器の有用性と問題点の検討(細野等): 早産児でも終末呼気 CO2 検出器はカプノメーターもカロリメトリ法も挿管チューブが気管内にあるか否かの鑑別に有用であったが、後者は体重 600g 未満児では呼気 CO2 検出が困難であった。

(4) 超早産児での出生直後の臍帯血ミルキングの多施設共同ランダム比較試験(細野等): ICMJE の基準を満たす医学情報大学病院医療情報ネットワーク UMIN Clinical Trial Registry に臨床試験登録をし、Neonatal Research Network のホームページ上に症例登録ページを開設した。2010 年 1 月 31 日現在登録症例数は 66 例である。有害事象の報告はない。

2) ILCOR の CoSTER2010 に向けた作業への参画と Consensus2010 に基づく新生児心肺蘇生法ガイドライン改訂作業準備 (田村・森・諫山等): ILCOR の CoSTER2010 作成作業に田村・森・諫山が新生児部門のワークシート担当者として参加し、更に田村は原案作成担当者にも選ばれた。秘密保守義務を果たしながら Consensus2010 に基づく日本版新生児心肺蘇生法ガイドライン改訂作業の準備を開始した。

3) 予後不良の判断と蘇生の適応に関する研究 (山口、田村): 我々が前年度に施行した“倫理調査”の結果と、厚生労働省の人口動態統計、および、「周産期母子医療センターネットワーク」施設データベース (以下、ネットワーク

DB) から在胎 22 週の出生と関係あるデータを抽出して比較した。その結果、在胎週数 22 週の死産の 8 割が、主要な NICU を併設していない施設で発生し、生産の 9 割が主要な NICU を併設している施設で発生していると推定できた。“倫理調査”は日本の在胎 22 週の蘇生の対象となった生産の診療に対して、日本の動向をほぼ偏りなく説明していると考えられた。

4) 日本の現状に適合した蘇生機材の開発と安全性と効果の検証(杉浦・田村等):助産師・看護師でも操作可能な胎便吸引症候群防止用の気管内吸引カテーテルと Tpiece 式手動式人工呼吸装置に関して、サンプルにて有用性を検証した上で、国産での製造を目指して国内医療機器メーカーに働きかけ、その試作品の安全性と有用性を確認した。

5) 日本周産期・新生児医学会認定の新生児蘇生法普及事業(NCPR)の普及状況:研究分担者と研究協力員がコアインストラクターの中核となって新生児蘇生法「専門」コースインストラクター養成講習会(以下 I コース)を定期的に開催し、平成 21 年 12 月末現在で総計 1,115 名のインストラクターが養成された。これらのインストラクターは総合周産期医療センターを中心に全国各地で新生児蘇生法「専門」コース(A コース)と新生児蘇生法「一次」コース(B コース)を開催し、21 年 12 月末現在で総計 13,445 名が受講修了した。

6) 標準的な新生児心肺蘇生法実技講習会向け教材の開発(田村、杉浦等):講習会インストラクター向けに、「講義用 DVD」、「実技指導用 DVD」、「シナリオ演習用 DVD」を作成した。

7) プレテスト・ポストテストを用いた講習会の効果の評価(和田等):新生児心肺蘇生法(NCPR)講習会の効果の評価するため、2008(H20)年の NCPR 講習会で施行したプレテスト、ポストテストの結果を各コース別に分析した。講習会の開催は I コースが 12 回(受講生 508 名、合格者 502 名、合格率 98.8%)、A コースが 91 回(同様に 1,432 名、1,396 名、97.5%)、

B コースが 90 回(同様に 1,484 名、1,409 名、94.9%)であった。各コースともプレテストよりポストテストの正答率が上昇していた。一方、不合格者のプレテスト結果は有意に合格者の点数より低く、事前学習が不十分と考えられた。

8) 看護職の NCPR 講習会受講者の知識・技術保持状況の追跡調査による講習会の効果の評価(内田等):NCPR 講習会の受講者でも、新生児仮死に遭遇したり新生児心肺蘇生法を教育する機会の少ない看護職では受講してから 6 ヶ月以上経過すると半数以上が修得した知識・技術の保持が出来ていなかったため、再履修体制の整備が必要と考えられた。

9) 新生児心肺蘇生法講習会受講の効果に関する後方視的コホート研究(西田・木下・森等):平成 16 年 6 月から始まったシナリオに基づいた新生児蘇生講習会の効果を検討するため、NMCS データベースに平成 16 年からの 2 年間に登録された院外出生・重症仮死児(APGAR 1 分値 3 点以下)の APGAR スコア 5 分値の改善、予後と、分娩施設の講習会受講スタッフの有無との関連を検討した。2 年間で重症仮死搬送症例は 69 例あり、また搬送された重症仮死児での死亡率は 13/69 (18.8%)、APGAR スコア 5 分値 7 点以上への改善は 19/69 (27.5%)であった。院外出生で NICU に搬送された重症仮死児 69 例のうち 67 例は講習会受講経験のない施設での出生、2 例のみ講習会受講後の症例であった。

①早産児の蘇生におけるマスク CPAP と高濃度酸素投与の比較試験

田村正徳 (分担)

研究協力者 鈴木啓二 江崎勝一 高山千雅子 埼玉医科大学総合医療センター

早産児の蘇生において、一定の SpO₂ を目標として吸入気酸素濃度を調節しながらマスク CPAP (持続的気道内陽圧) 法を施行することによって、①呼吸適応を促進し、②酸素暴露の程度と酸化ストレスを軽減し、さらには③早産児

の長期予後の改善につながるのかという点を明らかにするために本臨床研究を計画した。先行研究により早産仮死児の蘇生において、SpO₂をモニタしながら酸素投与を減量することにより生後5分の児の状態(Apgar score)の改善と日齢7まで遷延する酸化ストレス指標の低下など急性期における好影響が証明された。一方慢性肺疾患や未熟児網膜症などの慢性期合併症の発症率にも好影響を与える可能性が示されたが、統計的有意には至らなかった。今回の研究の検討からはマスク CPAP 蘇生により呼吸適応指標(気管挿管率、呼吸窮迫症候群発症率)にも酸化ストレス指標にも有意な影響はみられなかった。その理由として、対象となった早産児はすべて呼吸循環状態が比較的安定していたこと、CPAP 蘇生をした群も対照群でも同レベルの SpO₂ を目標としたため実際に組織の暴露された酸素分圧は変わらなかったことなどが考えられた。今後は今回の研究でカバーされなかったより重症度の高い未熟性の強い早産児を対象として CPAP 蘇生の有用性を検討する必要があると思われる。

②新生児蘇生における挿管時の新生児終末呼気二酸化炭素検出器の役割

田村正徳 (分担)

研究協力者 細野茂春 日本大学医学部小児科

気管挿管は新生児医療にとって必須の治療手技である。小児・成人で終末呼気二酸化炭素の検出が挿管チューブの位置確認の一次確認として確立している。一方、新生児では胎児期から出生において呼吸循環の移行期であることと一回換気量が少ないなどの特殊性があり十分なエビデンスがなく consensus2005 で推奨のレベルに留まっている。本研究の目的は出生直後の新生児において終末呼気二酸化炭素の検出により気管チューブの位置確認が臨床的判断と比較して優位性があるかどうかを現

在使用されているカプノグラムと比色法の2種類の方法で検討した。また、2009年末における二酸化炭素検出器の日本での使用状況について全国調査を行った。その結果、終末呼気二酸化炭素検出器はいずれの方法でも臨床的判断により有意に早期に気管挿管、食道挿管とも位置確認の判断が可能であった。特に重要なのは食道挿管の臨床的判断は気管挿管と比較して優位に時間を要したのに対して二酸化炭素検出器による判断では気管挿管より食道挿管が早期に判断が可能であった。カプノグラムでは全例気管挿管、食道挿管の判断が可能であった。一方 Pedi-Cap を用いた比色法では呼吸窮迫症候群を伴った600g未満の児では偽陰性を示した。出生直後の新生児においても二酸化炭素検出器による挿管の判断は有用であると考えられた。周産期センターでは出生時の気管挿管のチューブ位置確認のため44.5%の施設で二酸化炭素検出器を採用していた。そのうち82%の施設は比色法のみ導入であった。挿管時全例使用するのは42.5%、臨床的判断に迷ったとき使用するのが55.2%であった。保険点数が無いために購入できないとの回答が31%あった。

③超早産児の臍帯ミルキングの多施設共同ランダム化比較試験」

田村正徳 (分担)

研究協力者 細野茂春 日本大学医学部小児科

胎児期から新生児期の呼吸循環の変化は出生後の肺血管抵抗の減少による肺循環の確立にある。胎児期は高い肺血管抵抗のため右心拍出量の8%程度しか肺循環に関与していない。呼吸の確立により生後急速な肺血管抵抗の低下に伴い肺循環は45%まで急速に増加する。この血液は体循環系から供給されることになる。成熟児ではこの体循環からの血液のステールが起こっても代償作用が働き体循環系に異常をきたすことは稀である。しかし超早産児