

では体循環からのスティールが生じると十分な体循環血液量が確保されていないと容易に血圧維持のためのメカニズムが破綻する可能性がある。さらに早産児ほど出生早期は血管透過性の亢進がみられ循環血液量が減少する。臍帯のミルクキングによる胎盤血輸血が生後の血圧の安定化に寄与するかどうか検討した。その結果、ミルクキングを行った群とコントロール群では出生時から生後 12 時間まで有意にミルクキング群で血圧が高値であった。また出生から生後 24 時間までの血圧の圧較差はミルクキング群で有意に低値であった。また投与水分量には両群で有意差はみられなかったが、ミルクキング群で単位時間当たりの尿量は生後 72 時間まで有意に高値であった。以上の結果から臍帯のミルクキングにより胎盤血輸血の結果、初期血圧値は有意に高くその後の血圧の変動が少なく早期に血圧の安定化がはかれた。出生後早期の低血圧および血圧の変動は神経学的後障害のリスク因子として考えられている。臍帯のミルクキングは出生時の循環血液量を増加させ呼吸・循環状態の安定化に働く事が示された。さらに呼吸循環状態の早期の安定化が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ため 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キングの多施設ランダム比較試験“が進行中である。

④ 予後不良の判断と心肺蘇生の適応に関する研究

田村正徳 (分担)

研究協力者 山口文佳 東京女子医科大学

【目的】我々は、生命予後あるいは発達予後が不良と予測される新生児の出生に際した救命処置の適応について、わが国の主要な NICU において、どのように考えられ具体的に対処されているかを調査した (以下“倫理調査”)。その結果からは、日本では、予後不良な児を積極的

に蘇生する傾向にあり、生命予後のみならず発達予後も良好な傾向があることがわかった。しかし、諸外国に対して日本の周産期医療の成果を説明する際に、「日本では状態のよい児だけ、選択して蘇生しているのではないか」という議論にとどまり、蘇生の除外基準についての議論に至りにくい。

そこで、“倫理調査”結果が、日本の新生児医療の代表値となりうるかを評価するとともに、周産期医療の成果をより正確に客観的に表現できるデータベースのあり方を検討することを目的とした。

【方法】“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。

【結果】1. 全国の出生数に対して“倫理調査”の出生数は 64%、ネットワーク DB の入院数は 41%であった。2. 人口動態統計からは、在胎 22 週に関して死産、生産、早期新生児死亡を把握できた。22 週と 23 週をあわせたものであるが、死産の場所と時期を把握できた。

【考察】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。

【結論】“倫理調査”は日本の在胎 22 週の蘇生の対象に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できたと評価した。人口動態統計は、死亡と出生に関する調査について標本集団の代表性を評価する手段として有用であった。ネットワーク DB の精度を上げるには、人口動態統計をはじめとする公開された行政資料を利用して、DB の協力施設の特徴を捉え説明することが重要である。

⑤ 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

田村正徳 (分担)

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

標準的な新生児蘇生法ガイドラインが日本に導入され、2007年からは日本独自の新生児蘇生(NCPR: neonatal cardio-pulmonary resuscitation)講習会が日本周産期・新生児医学会事業として展開されはじめた。研究班協力者である奥が在籍する川口市立医療センター新生児集中治療科では、スタッフがNRP(Neonatal Resuscitation Program)の資格を取得して以来、地域の周産期医療関係者を対象とした講習会を実施してきたが、講習プログラム、システムの評価や蘇生講習に対するニーズを知ることなどを目的として講習時にアンケートを行ってきたので、まとめて報告する。

2005年3月から2009年12月までの4年9ヶ月間に、合計213名の小児科医、産婦人科医、研修医、助産師、看護師が受講し、受講後のアンケートに回答した。

参加者全員が講習会を意義あるものとして評価していた。実施内容については職種間に多少の差はあるもののおおむね適正と評価していたが、資格更新期間については現行(5年毎)が適切という回答は医師で42%、コ・メディカルで38%で、より短期での更新を適切とする回答が多かった。適切な受講頻度として、より頻回が適切であるとの回答が多く、年に1回との回答が最も多かった。コ・メディカルからは、受講機会がまだ限定されている状況と、受講機会の増加を要望する回答が多かった。講習会自体の認知度は、前期で14%、後期で31%と増加してきてはいるもののまだ低値であった。

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

田村正徳 (分担)

研究協力者 木下 洋 関西医科大学附属方

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

分娩に関わる一般産科医・小児科医・助産師・看護師を対象として、シナリオに基づいた新生児蘇生講習会をこれまでに21回実施した。受講者は累計428名、チュータは延べ353名であった。成人教育に主眼をおいた講習会の運営と、日本周産期・新生児医学会「新生児蘇生普及事業」に準拠した講習会開催を継続予定である。

⑦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

田村正徳 (分担)

研究協力者 中村友彦 長野県立こども病院

長野県では迅速に有効な新生児蘇生法講習会をおこなうために地域周産期センターが中心になった新生児蘇生講習会信州モデルを2005年11月より開始した。その成果を評価する目的で、長野県立こども病院と長野県内の地域周産期センターNICUにおける正期産児出生時仮死の入院症例の推移を検討した。

方法; 1. 在胎36週以降に出生し、出生時仮死(APGAR Score(5分) 6点以下)と診断され、長野県立こども病院と長野県内の4地域周産期センターNICUに入院した症例を対象とし年次変化を検討した。

結果; 1. 2005年11月から2010年1月まで31回の新生児蘇生講習会を開催し、受講者は総数800名(内訳、小児科医77名、病院産科医54名、診療所産科医21名、研修医29名、病院助産師250名、診療所助産師95名、病院看護師216名、診療所看護師55名、救命救急士3名)となった。講習会開始後脳低体温療法の適応例は有意に減少し、県内全体でも新生児仮死のため入院する症例が減少する傾向がみられた。

結論; 1. 新生児蘇生法講習会は長野県における正期産死産率を減少させ、入院を必要とする新

生児仮死症例を防止する可能性が示された。

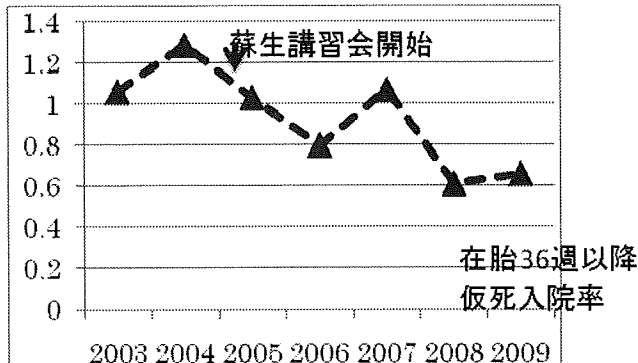


図2 長野県における在胎36週以降仮死入院数の推移

が再確認された。NCPR 講習会の開催回数は順調に増加しているが、地域間格差を解消していくことが今後は重要である。

新生児蘇生法講習会 受講者数(月別)

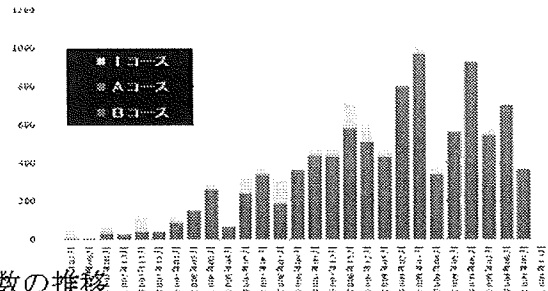


図. NCPR 講習会受講者数

⑧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

田村正徳 (分担)

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

新生児蘇生法 (NCPR) 講習会の効果を評価するため、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。

また、NCPR 講習会の開催状況を把握するため、2008 (H20) 年から 2009 (H21) 年 9 月末までの都道府県別の講習会の開催状況を分析した。2008 (H20) 年は関東、中部、関西を中心に開催されていたが、東北、中国、九州での開催が少なかった。2009 (H21) 年は開催回数は大幅に増加し、約 40 回/月の頻度となっているが、地域差は依然として残っていた。

以上より、NCPR 講習会をより有効に開催するためには受講生の事前学習が必須であること

⑨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

田村正徳 (分担)

研究協力者 内田美恵子 長野県立こども病院

本調査は、2008 年後半から 2009 年に長野県内で行われた「新生児心肺蘇生法の研修プログラム (NCPR)」講習会を受講した看護職にアンケート調査を行い、受講後の認定状況、受講後経過時間による知識・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して実施した。調査結果から以下のことが明らかとなった。

1. Aコースの受講者が67.6%、Bコースの受講者が32.4%で、昨年の調査よりAコース受講者が9.4%増加していた。
2. 合格者のうち「Aコースの登録者」は35.4%、「Bコースの登録」は60.9%で、Bコース合格者の登録手続きを行った看護者が倍増した。
3. NCPR受講後、受講の必要性を感じないと回答したものは皆無であった。
4. 技術の低下を感じている人は、受講後3ヶ月未満では7.1%で、半年以上では55%であっ

- た。
5. 知識確認テストを行わなかった人は、受講後3ヶ月未満が10%、6ヶ月以上7%であった。資料を見て回答してくれた人を含めて、7割近くのもの、知識確認テスト結果が80%以上の正解率であった。
 6. NCPN講習会后実際に蘇生処置を行った受講生の70%以上が実施した手技は、保温・刺激・吸引・酸素投与であった。
 7. 日常業務においてNCPNの意義を感じていない人は8.5%に過ぎず、半数の人は「元気に生まれた新生児」にもNCPNに基づいて評価をしていた。

⑩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

田村正徳 (分担)

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

分娩に関わる産科医・小児科医・助産師・看護師を対象とした、シナリオに基づいた新生児蘇生講習会が、大阪府医師会と大阪新生児診療相互援助システム(NMCS)により開催されている。平成16年6月から始まったこの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(APGAR1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。

講習会受講後に期待される予後改善効果を検討するためには、症例数が少なく、統計学的解析には至らなかった。

NMCSデータベース登録のために必要なタイムラグや、講習会開催の初期であったために受講施設数が限られていたことを考慮すると、効果について検証するだけのデータ集積には至っておらず、現時点では十分な検討は困難であった。今後、症例の集積、データの蓄積を待つ必要がある。

今回得られた基礎的な検討を元に、新生児蘇生法講習会に関する適切な介入研究の企画・実施を今後進めていく必要がある。またAPGARスコアや死亡以外で、講習会の効果を測定、評価する指標の開発と普及が必要であると考えられる。

6. 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

板橋家頭夫(分担)

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

板橋家頭夫

在胎期間別出生時体格基準値は、新生児のリスクを予想するうえでも、また早産児の出生後の成長の目安としても重要な指標であり広く利用されている。現在使用されている基準値は、1995年に出生した児のデータをもとに作成されたもので、現状の周産期医療や母体の体格・栄養状態を反映していないことや、作成に利用された症例数(特に在胎24週以下)が少ないなどの問題がある。このような背景のもと、新たな在胎期間別出生時体格基準値を作成することを目的に3年間の研究を行った。過去2年間(平成19、20年度)の研究結果は以下のごとくであった。①日本産科婦人科学会周産期登録委員会登録データベース(2003~2005年)から得られた単胎児145,288人を対象に、従来の方法で在胎期間別出生時体重および身長に

関する基準値の作成を試みたが、現在使用されている基準値に比べて出生体重は男女ともに早産において 10 パーセンタイル (10th P) 値が明らかに低かった。②この要因として帝王切開で出生した早産児が多く、またこれらの児は経膈分娩例に比べ出生体重が明らかに低い方に分布していた。③新基準値を用いると出生した児のリスク予知など臨床上の問題が生じる可能性が予測された。以上の結果を踏まえ、基準値ではなく経膈分娩例によって作成された標準値を新しい在胎期間別出生時体格値とする方針とした。

平成 21 年度は LMS 法により、出生体重および身長標準値を作成した。併せて総合周産期母子医療センターデータベース (楠田分担研究班) を利用して在胎 28 週以下の児、および HIS グループの協力によって得られた在胎 35 週以上の児 (2008 年出生) を対象に、在胎期間別出生時体格標準値を用いて評価された出生体重が 10th P 未満の児のリスクについて、10th P 以上で出生した児を対照に検討した。その結果、在胎 28 週以下の対象では約 20% が 10th P 未満であり、これらの児は RDS、慢性肺疾患、重症新生児仮死、敗血症、新生児壊死性腸炎、光凝固を必要とする未熟児網膜症、先天異常、死亡のリスクが高いことが示された。在胎 35 週以上の児を対象とした検討では、10th P 未満の児は約 6% で、このような児では光線療法を必要とする高ビリルビン血症および新生児仮死のリスクが高いことが示された。

今回作成された在胎期間別出生時体格標準値は、超早産児などの短期的なリスク予知も可能であり、現在使用されている在胎期間別出生時体格基準値に取って代わる存在であると考えられる。

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

～双胎に対する考察～

板橋家頭夫 (分担)

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

ハイリスク双生児の出生体重評価は、胎児期の発育を検討する意味を含めて、その周産期医療の向上に不可欠である。本研究は二、三次病院で出産されたハイリスク双胎を対象に、男女別、初産経産別の在胎期間別出生体重曲線を検討し、双胎の低出生体重、ペアした双胎の体格差と死産及び退院時死亡への影響を考察した。

7. 新生児医療における医師と看護師の協働に関する研究～NICU における看護師の役割に関する現状と展望～

横尾京子 (分担)

研究協力者 楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター、益野 元紀 三重中央医療センター総合周産期母子医療センター、杉浦正俊 (前) 杏林大学大学院医学研究科小児科学教室、宇藤 裕子 大阪府立母子保健総合医療センター、木下 千鶴、福井 トシ子 杏林大学医学部附属病院

NICU 増床とともに業務量の増加が予想され、NICU の人材育成は急務である。NICU 受け入れ機能の向上の一旦について看護師の活用やそれに伴う能力の向上が期待されている。このような状況を踏まえ、より一層、安全で安心、最適な医療を提供する方策として、チーム医療における看護師の知識や技術の有効的な活用について検討した。

新生児医療連絡会加入施設 212 施設の新生児医療担当の責任医師を対象に、NICU・GCU に

における看護師の業務について質問紙調査を実施した（有効回答数 129、60.9%）。各調査項目について、現状で看護師が実施しているとの回答率、および将来看護師が実施すべきであるとの回答率を算出した。その結果、現状では50%未満であるが、将来において50%以上であったのは、生理的に不安定・急性期・重症の場合は39項目中10項目（25.6%）、生理的に安定・回復期・慢性期の場合は49項目中19項目（38.8%）であった。

本調査によって看護師の実施に期待されていると考えられる項目を抽出できたが、今後は看護師の実施についての合意形成が必要である。合意形成後はさらに、安心・安全に実施できる仕組みや体制作りが必要であり、それには医師と看護師の協働が重要である。

8. NICU・GCU に従事する人材の将来需要予測

和田和子(分担)

平成19年度の厚生労働科学研究(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)において、NICUの必要病床数は約3床/出生1000であり、平成6年の多田の報告の約50%増であること報告された。この数値を基に、21年度に新たに示された周産期医療体制整備指針には、「都道府県は、出生1万人対25床から30床を目標として、地域の実情に応じたNICUの整備を進めること」と明記された。

しかし、この病床数を支える人材については、その実情や将来需給予測について明確に示されたデータは見当たらない。そこで、NICU・GCUに従事する人材について現状を把握し、今後、この新たな周産期医療体制整備指針を遂行していくために必要な医師数の予測を行った。方法は、全国の新生児医療連絡会の施設代表への郵送によるアンケート調査によった。

解析の結果、現状ではおよそ1130名の新生児科医が実働しており、約1540名の常勤数が

望ましいと推定された。この数値は、杉浦が20年度に出生数と総合、地域周産期センターの配置数から理論上試算した必要医師数の最小数に近似しており、早急に目標とすべき最小の数値であると考えられた。

9. 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)

藤村 正哲(代表)

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

平成21年12月現在における総合周産期母子医療センターの実態を、①センターの保有する主な機能、②人員体制について調査した。調査項目としては、簡潔に総合周産期母子医療センターの実勢を示すデータを収集した。さらに前回の調査結果(平成17年12月の現状調査、平成18年実施)と比較検討した。その結果は次のようにまとめられた。

1. 総合周産期母子医療センターはさらに増え、2県を除いて各都道府県に配置された。
2. 新生児入院の空床情報システムは普及しているが、未整備あるいは形骸化している地域もあった。
3. 新生児搬送は広く普及し、三角搬送も6割近くの施設で実施されるようになった。医師と看護師が新生児搬送に同乗する施設が増加した。新生児搬送の多い施設は、新生児専従医師数が多かった。
4. 地域のNICU入院症例共通データベースの普及は4割に留まり、進展は見られなかった。
5. 前回調査と比べ、新生児診療専従医師の定員数は増え、欠員数が減少したが、三次医療圏での高度な周産期医療が求められる総合周産期母子医療センターとしては、いまだ十分な人員体制とは言えない。
6. 大学病院の総合周産期母子医療センターは、新生児診療専従医師がいない、あるいは

は定員数の規定がない施設が多く、年間分娩数や新生児搬送数が少ないなどの特徴がみられた。

7. 前回調査と比べ、分娩数が増加し、新生児搬送数が減少した。産科診療の集約化が推察された。

以上より、総合周産期母子医療センターの主な機能、人員体制ともにまだ十分とは言えず、改善の余地は大きい。この数年でも周産期医療を取り巻く状況は大きく変化しており、今後も定期的にこのような施設調査を行うことにより、周産期医療の基盤整備に役立つ情報が得ることが出来ると考えられた。

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

分担研究報告書

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

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

研究協力者 内山 温、戸津五月、山口文佳、平澤恭子、市場博幸、佐久間 泉、
猪谷泰史、松浪 桂、青谷裕文、加部一彦、和田 浩、田中裕子、米本直裕、
森臨太郎、中村友彦、長屋 建、林 啓一、近藤裕一、徳増裕宣、亀多有子、
佐久間美貴

研究要旨

目的：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1,500g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する。
対象および方法：2008年出生で、出生体重1,500g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。

結果：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。また、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。

考察：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。

結論：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。

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、2008年出生児のデータベースには全国の極低出生体重児の50%以上が登録される状況となった。そこで、これらの蓄積データを分析し、わが国のハイリスク新生児医療の課題と改善点を検討する。また、比較可能な国外のデータベースについて、予後の比較を行った。

B. 研究方法

実施期間：2009年4月～2010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2008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

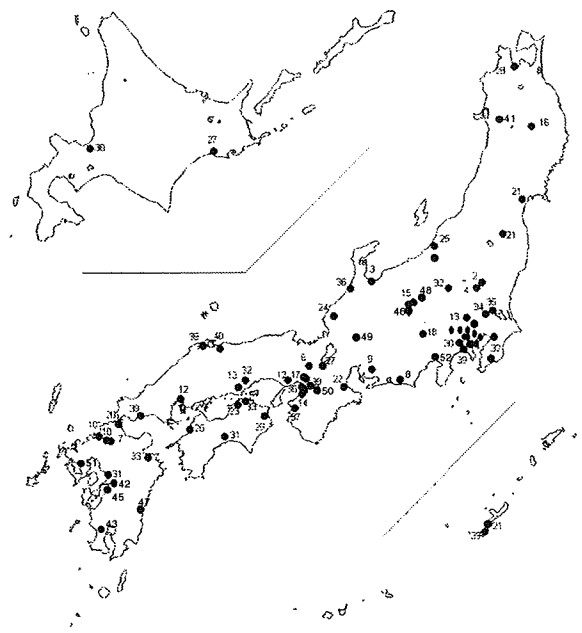
を受けた施設およびそれに準ずる施設で、2008年のデータベースには計 75 施設が参加した(表 1)。

国際比較としては、米国の NICHD (National Institutes of Child Health and Development) と VON (Vermont Oxford Network) のデータを使用した。

表 1 データベース登録施設 (2008 年データ)

| | |
|-------------------|------------------------|
| 市立札幌病院 | 釧路赤十字病院 |
| 青森県立中央病院 | 岩手医科大学 |
| 仙台赤十字病院 | 秋田赤十字病院 |
| 福島県立医科大学 | 筑波大学 |
| 土浦協同病院 | 獨協医科大学 |
| 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 |
| 東京女子医科大学八千代医療センター | 東京女子医科大学母子総合医療センター |
| 日本大学板橋病院 | 帝京大学 |
| 昭和大学 | 日本赤十字社医療センター |
| 国立成育医療センター | 東邦大学 |
| 都立墨東病院 | 横浜市立大学市民総合医療センター |
| 神奈川県立こども医療センター | 東海大学 |
| 北里大学 | 山梨県立中央病院 |
| 長野県立こども病院 | 信州大学 |
| 飯田市立病院 | 佐久総合病院 |
| 新潟市民病院 | 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 | 岐阜県総合医療センター |
| 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総合周産期母子医療センター |
| 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 |
| 関西医科大学枚方病院 | 大阪市立総合医療センター |
| 石井記念愛染橋病院 | 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 |
| 鳥取大学 | 島根県立中央病院 |
| 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 | 山口県立総合医療センター |
| 香川大学 | 国立病院機構香川小児病院 |
| 愛媛県立中央病院 | 高知県・高知市企業団立高知医療センター |
| 聖マリア病院 | 国立病院九州医療センター |
| 久留米大学 | 北九州市立医療センター |
| 福岡大学 | 九州大学 |
| 国立病院機構長崎医療センター | 熊本市民病院 |
| 熊本大学 | 大分県立病院 |
| 宮崎大学 | 鹿児島市立病院 |
| 沖縄県立中部病院 | |

図 1 参加施設の分布



調査項目：2008 年データベースの調査項目は計 86 項目である。

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. 参加施設数と資源

表 2 に示すように参加施設数は 1 年毎に増加し、2008 年出生児は 76 施設から症例が登録された。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付けているので、さらなる参加施設の増加が期待される。

参加施設の病床数、スタッフ数、診療内容を表 2 および追加資料 1~4 に示す。参加施設の NICU の平均は 12 床以上であることから、主たる参加施設が総合周産期母子医療センターで、我が国のなかで比較的大規模な施設がこのネットワークに参加していることを示す。ただし、新生児病床数、勤務看護師数の平均は少し減少傾向にあり、これは対象施設が地域周産期母子医療センターにも

広がっているためである（追加資料1、2）。同様に、外科疾患に対応できる施設の割合も減少しているが、施設の絶対数では増加している（追加資料3）。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（追加資料2）。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。

2. 登録数および背景因子

表3に登録数および登録児の背景因子を示す。2008年出生児は計3,678例が登録された。施設別の登録数は、追加資料47に示すように変動があり、最小は2例、最大は122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16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7.5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。

2003～2008年の登録児の背景因子を表3および追加資料5～12、25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（追加資料11および6）。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2 参加施設数とその施設資源

| | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 |
|------------|------|------|------|------|------|------|
| 施設数 | 37 | 40 | 42 | 69 | 70 | 76 |
| 総新生児病床(床) | 35.9 | 35.3 | 32.7 | 32.6 | 31.6 | 31.4 |
| NICU(床) | 12.6 | 12.4 | 13.1 | 12.5 | 12.0 | 12.1 |
| スタッフ | | | | | | |
| 新生児科医(人) | 5.9 | 5.8 | 5.6 | 5.6 | 5.9 | 6.1 |
| 看護師(人) | 44.8 | 44.3 | 41.1 | 43.3 | 42.0 | 41.7 |
| 臨床心理士勤務(%) | 48.6 | 44.9 | 40.7 | 41.7 | 38.6 | 40.8 |
| 対応疾患 | | | | | | |
| 小児外科疾患(%) | 92.1 | 89.8 | 91.5 | 91.7 | 82.9 | 77.6 |
| 心臓外科疾患(%) | 68.4 | 61.2 | 54.2 | 58.3 | 50.0 | 46.1 |
| 脳外科疾患(%) | 84.2 | 83.7 | 84.7 | 89.7 | 72.9 | 77.6 |

表3 背景因子

| | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 |
|----------|------|------|------|------|------|------|
| 登録数 | 2271 | 2782 | 3150 | 3498 | 3663 | 3678 |
| 在胎期間(wk) | 28.9 | 29.0 | 29.0 | 28.9 | 28.5 | 28.5 |
| 出生体重(g) | 1029 | 1036 | 1039 | 1020 | 1035 | 1026 |
| 院外出生(%) | 12 | 12 | 10 | 9 | 8 | 8 |
| 多胎(%) | 30 | 29 | 28 | 28 | 27 | 25 |
| 1分Apgar | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 5分Apgar | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| 先天異常(%) | 7 | 6 | 7 | 7 | 7 | 7 |

3. 周産期因子

次の登録児の周産期因子の推移を検討した。追加資料7～94に示すように、母体の合併症および胎児状態には大きな変化を認めない。母体ステロイド投与率は（追加資料9）は軽度増加傾向を認めたが、欧米諸国に比べて全体の投与率は低い。ただし、追加資料57に示すように、施設間差も大きい。在胎期間別の母体ステロイド投与率（追加資料160）では、在胎24から35週で投与が考慮されているが、在胎24週未満でも一定の割合で投与されているのが特徴的である。一方、帝王切開率は経年的に上昇し（追加資料10）、約75%の児で帝王切開が実施されていた。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、追加資料163に示すように、在胎期間24週以降で急激に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。ただし、帝王切開率も施設間差が大きい（追加資料60）。

出生時の蘇生では、約半数が気管挿管による蘇生を受け、その割合は増加傾向である（追加資料13）。新生児蘇生法（NCPR）の普及の効果を推測できる。ただし、同様に施設間差を認める（追加資料66）。気管挿管の適応は大きく出生体重、在胎期間に依存しており（追加資料117、169）、施設間の差は入院児の背景の違いで説明可能である。したがって、出生時の蘇生は各施設とも積極的に実施していると言える。ただし、アプガースコアは1分値、5分値とも過去6年間変動が認めない（追加資料12）。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と言える（追加資料25）。

4. 新生児疾患および治療

新生児に認められた主たる疾患の頻度と治療法の推移を追加資料14～27に示す。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（追加資料14）、合併症である気胸の頻度は軽度増価傾向を認める（追加資料14）。HF0の使用頻度も上昇傾向を示しており（追加資料16）、気胸の予防効果が期待される。ただし、RDS、気胸の頻度およびHF0の使用も大きく施設に依存する（追加資料68～71）。RDSとHF0の使用は出生体重および在胎期間に依存するため（追加資料119～123、171～175）、入院児の背景因子の違いで説明可能であるが、気胸の頻度は出生体重および在胎期間に依存しないため、施設の管理レベルが発症に関与していると推測できる。

慢性肺疾患（CLD）の頻度は経年的に大きく変化していない（追加資料17）。CLDの病型の割合も大きく変化しておらず、今後の課題である。また、ステロイドの使用率も近年上昇傾向にある（追加資料18）。当然CLDの発症、ステロイド使用率も大きな施設間差を認めるが（追加資料72～74）、施設背景として出生体重および在胎期間が異なることが強く影響している（追加資料124～126、176～178）。

動脈管開存症（PDA）に対するインダシンの予防投与あるいは治療の頻度は上昇している（追加資料19）。予防あるいは軽症時からの積極的な治療方針が窺える。しかし、最終的な手術症例の割合には減少が見られない。すなわち、予防あるいはより軽症の段階での治療は今のところ手術の回避には繋がっておらず、さらなる治療戦略の向上が望まれる。

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（追加資料20）。この疾患の発症も、在胎期間に依存することが知られているが（追加資料182）、この背景因子の違い以上に施設間差を認める疾患である（追加資料78）。

脳室内出血の頻度は経年的に下がる傾向にある（追加資料20）。この傾向が持続することが期

待される。一方、PVLの発症頻度は大きく変化を示しておらず、さらなる予防介入手段の導入が待たれる（追加資料21）。

中心静脈を用いた栄養管理はさらに普及し、2008年出生児の約半数がこの治療を受けていた

（追加資料23）。ただし、施設間の差も大きい（追加資料87）。この差は入院児の在胎期間の差で一部説明可能であるが、出生体重には依存していないことから、施設の治療方針の差が一番大きく影響していると言える（追加資料139、191）。

壊死性腸炎（NEC）あるいは特発性の消化管穿孔は、頻度は低いが増加傾向にある（追加資料24）。頻度が低いので、施設間差の要因を検討することは容易ではないが、経腸栄養の方法と発症との分析が必要である。

未熟児網膜症の治療の頻度は一定あるいは軽度増加を認めた（追加資料25）。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。また、出生体重あるいは在胎期間の因子（追加資料143、195）以上に施設間差を認めることから、施設の治療方針の違いが影響していると推測される（追加資料91）。

最後に短期予後として最も重要なアウトカムである死亡退院率の推移であるが、明らかに減少傾向を認める（追加資料27）。比較的短い6年間の推移でも低下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。この進歩の一部には、当然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言える。一方で、施設間の差は大きい（追加資料48）。この差は出生体重で補正しても同様に、反対に差が大きくなる傾向を示した（追加資料48）。さらなる予後改善のために必要なことがまだ多く存在することを意味している。

出生体重別死亡退院率では、出生体重が400g以上、あるいは在胎期間が23週以上であれば、50%以上の確立で生存退院しており、当然諸外国に比べて優秀な成績である（追加資料148、200）。

5. 国際比較

2003～2008年出生児の予後データを国際比較した。比較対象は、米国のNICHDのネットワークと米国を主に世界各国からのデータを収集しているバーモント・オックスフォードネットワーク(VON)である。

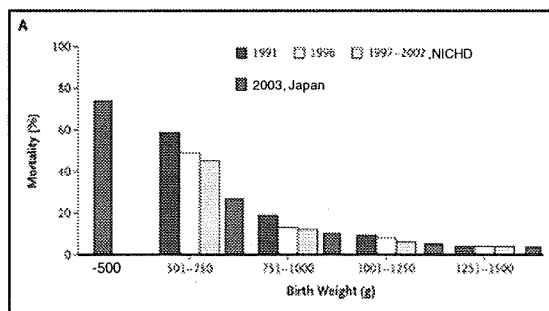
表4はNICHDのネットワークとの背景因子の比較である。NICHDは1997～2002年のデータなので、日本のデータも利用可能な2003～2006年とした。また、対象の出生体重は、NICHDが出生体重501g以上なのに対して、日本のデータはそれ以下も含む。症例数は両者とも1万例以上で十分と言える。年代の違いがあり、直接の比較は不可能であるが、対象の出生体重の違いがある程度相殺すると考え比較した。

表4 NICHDとの比較

| | 米国 (NICHD) | 日本 |
|-------------|------------|-----------|
| 年代 | 1997-2002 | 2003-2006 |
| 対象(出生体重(g)) | 501-1500 | - 1500 |
| 登録数(人) | 18,153 | 11,183 |
| 平均出生体重(g) | 1033±289 | 1031±303 |

この両者の結果を比較したのが図2～5である。図2に示すように、各出生体重群で、日本の方が死亡率が低い。

図2 出生体重別の死亡率の比較 (NICHD)



次に両群の周産期因子を比較したものが図3である。日本はNICHDに比べて、母体ステロイド投与率が低く、反対に帝王切開率が高いのが特徴で

ある。また、出生時の気管挿管率、出生1分後のアプガー3点以下の率には両群で大きな差を認めないが、5分後アプガーの3点以下の頻度は明らかに日本が低い。日本の新生児科医の蘇生技術の優秀性が示されたと言える。

治療および合併症の比較では、図4に示すように、RDS、CLD、PDA、肺サーファクタント投与、PDAの結紮術については、両群であまり差を認めない。しかし、インドメタシンの投与に関しては大きく差を認め、米国では予防投与が一般的になっていると推測できる。

図5に他の合併症の頻度を示す。脳室内出血、NEC、肺出血の合併症は日本が米国の1/2～1/3の頻度である。この合併症の低さが生存率の向上に繋がっていると見える。

図3 周産期因子の比較 (NICHD)

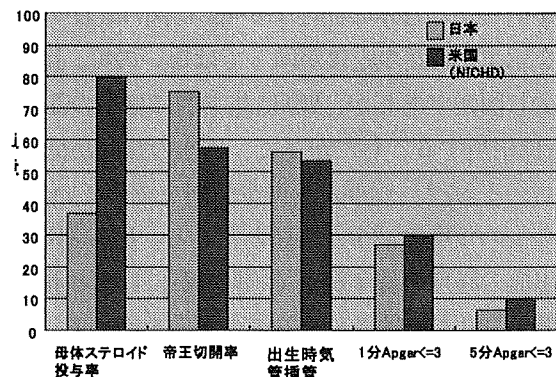


図4 治療および合併症の比較 (NICHD)

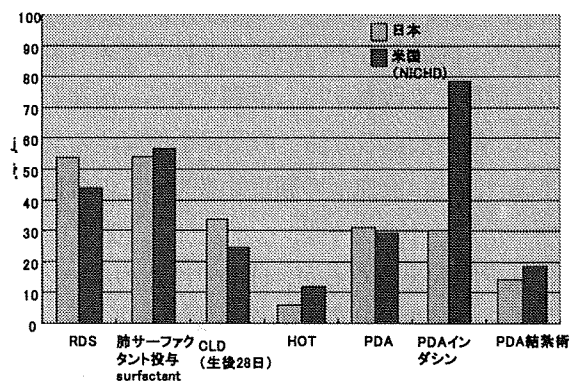
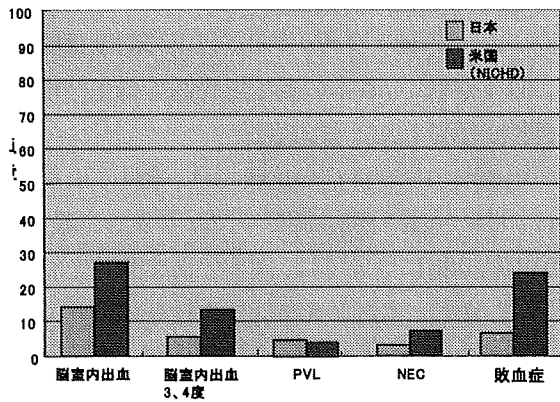


図5 合併症の比較 (NICHD)



次にVONとの比較を行った。VONのデータでは、日本のデータと比較時期を同じとした。なお、対象の出生体重は同じである。また、症例数はVONが日本のおよそ10倍であり、症例数としては両群とも十分と言える。

図6は死亡率の比較で、両群とも減少を認めるが明らかに日本の死亡率が低い。図7はCLDの頻度を示す。両群の定義が同一ではないので、比較が少し困難であるが、VONは基本的に日本のCLD36gwに相当する。したがって、日本の頻度が低いと言える。ただ、両群とも減少傾向を認めていない。今後の頻度の減少が課題と言える。図8は脳室内出血の頻度の経年経過で、明らかに日本の頻度が低く、日本ではさらなる減少傾向を認める。脳室内出血は死亡に繋がるのみでなく、神経発達予後に大きく影響するので、さらに頻度を下げることが重要である。図9は壊死性腸炎あるいは消化管穿孔の頻度で、日本の方が圧倒的に頻度は低い。ただし、両群ともその頻度の上昇が認められており、両群とも改善すべき課題である。前述したように、経腸栄養の方法との関係を検討する必要がある。図10は敗血症の頻度比較で、この合併症も明らかに日本の方が低い。ただし、VONでは頻度の減少傾向を認めるが、日本では認めない。日本でさらに減少させる努力が必要である。

NICHDおよびVONのネットワークと比較しても、日本のネットワークデータの成績は優秀であった。このような予後の比較が可能なのも本データベースの利点である。この利点は本データベース

の設計段階で、国際比較を視野に入れて、ネットワークを構築したからである。

図6 死亡率の比較 (VON)

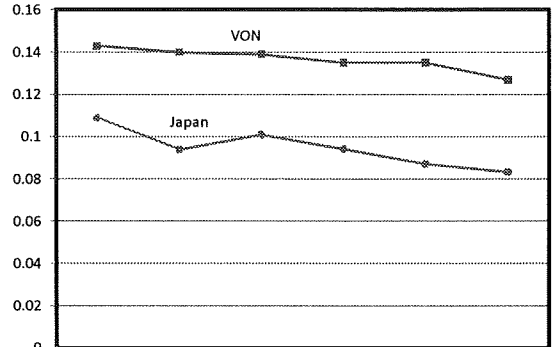


図7 CLDの比較 (VON)

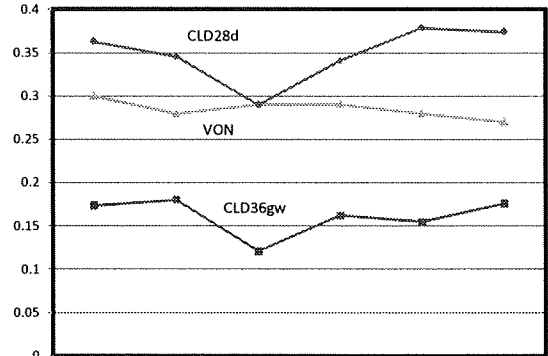


図8 脳室内出血の比較 (VON)

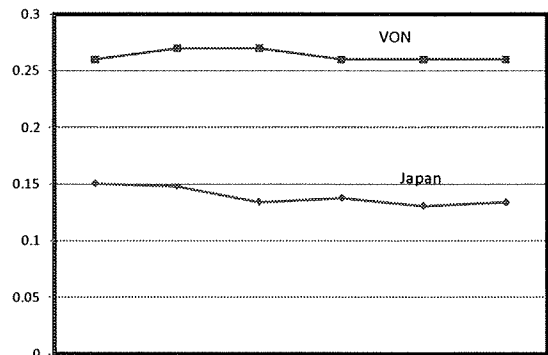


図9 NECあるいは消化管穿孔の比較 (VON)

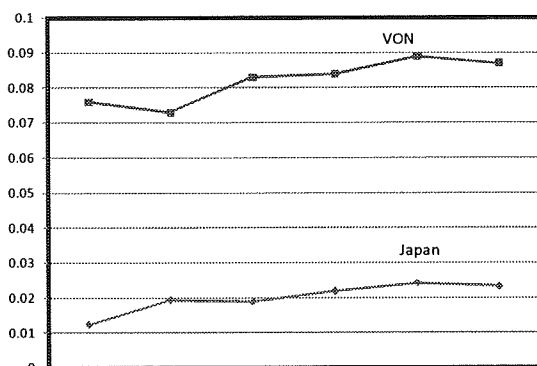
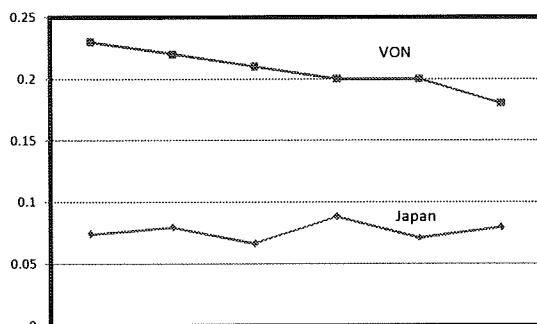


図10 敗血症の比較 (VON)



D. 考察

本研究で構築され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は着実に成長し、6年間で2万例に近い症例が登録され、解析が可能となった。また、一部で3歳時のフォローアップデータとのリンクが行えるようになった。その結果、我が国の周産期医療レベルの詳細な分析が可能となり、さらにその向上のための方策を検討することが可能となった。これは大規模データベースの最大の利点であり、このデータを利用することで、日本の新生児医療レベルをさらに向上させることが可能である。

諸外国のデータと比較可能なデータベースを構築したことが本データベースの一つの特徴である。直接国外のデータと比較することで、日本の新生児医療の優秀性のみならず、将来の課題を知ることができる。

E. 結論

- 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は着実に拡大し、そしてそのデータ解析が進んでいる。
- 2) 本データベースは直接諸外国のデータと比較可能である。
- 3) 周産期医療レベルのさらなる向上のために、このような大規模データベースが大きな役割を担う。

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
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

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
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

研究要旨

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。

A. 研究目的

近年、早産児の急性期離脱後に、一旦全身状態が安定した後、突然の低血圧と乏尿で発症する晩期循環不全(Late-onset circulatory collapse; LCC)の症例が報告されるようになってきている。相対的な副腎不全が原因ではないかとの説が有力視されているが、詳細は不明である。また、LCCは慢性肺疾患や脳室周囲白質軟化症発症との関連も示唆されており、早産児の予後を考える上でも非常に重要な疾患の一つであるが、その臨床背景に関しては、各施設からの報告が散見される程度で、多施設での大規模な検討はされていない。

今回私達は、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LCCの臨床背景について検討したので報告する。

B. 研究方法

2003～2007年度に周産期母子医療センターネットワークデータベースに登録された症例を対象とした。LCCに対してステロイド投与が必要であった症例をLCC群、それ以外の症例を非LCC群とした。除外基準は、項目に欠損値を含む症例、不適切なデータ入力症例、または日齢7未満の退院症例（転院または死亡症例）とした。

対象期間におけるLCC発症数を調べた後、各年度のLCCの発症数と発症頻度を検討した。さらに、LCC群と非LCC群の臨床像を比較し、LCC発症に関連した要因について検討を行った。

統計学的手法は、student's t-test、Mann-Whitney's U test、Chi-square test、

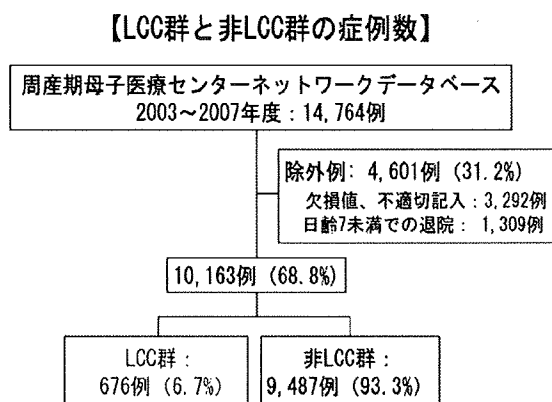
Stepwise multiple logistic regression model
を使用した。P<0.05を有意差ありとした。

C. 結果

1. LCC群と非LCC群の症例数 (図1)

2003～2007年度の間、周産期母子医療センターデータベースネットワークに登録された全14,764例のうち、4,601例を除外した10,163例を対象とした。これらのうち、LCC群は676例(6.7%)、非LCC群は9,487例(93.3%)であった。

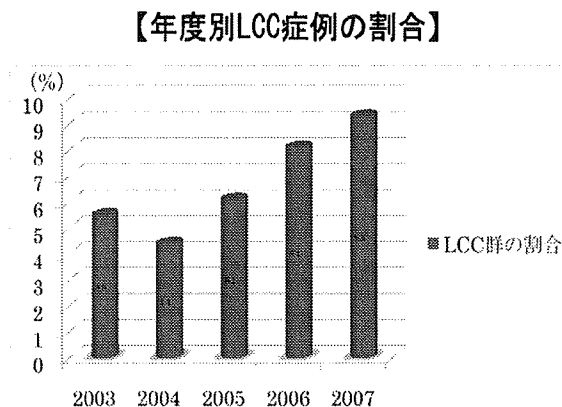
(図1)



2. 年度別LCC症例の割合 (図2)

図2に、年度別LCC症例の割合を示す。2003年、2004年、2005年、2006年、2007年のLCC症例の割合は、それぞれ5.5%、4.4%、6.1%、8.1%、9.9%で、2004年以降のLCC症例は増加傾向を示している。

(図2)



3. LCC群と非LCC群の出生前要因の比較(表1)

表1にLCC群と非LCC群の出生前要因の比較を示す。母体糖尿病、胎児心拍異常については、両群間で有意差は認めなかった。妊娠高血圧症候群合併の割合は、LCC群で有意に低値であった(14.5% vs 19.2%; P=0.002)。一方、臨床的絨毛膜羊膜炎(26.8% vs 16.6%; P<0.0001)、前期破水(37.6% vs 26.1%; P<0.0001)、母体ステロイド投与(46.2% vs 38.9%; P<0.0001)については、LCC群が有意に高値を示した。

(表1)

【両群間の比較：出生前要因】

| | LCC群(N=676) | 非LCC群(N=9,487) | P値 |
|-----------|-------------|----------------|---------|
| 母体糖尿病 | 12 (1.8%) | 156 (1.6%) | 0.80 |
| 妊娠高血圧症候群 | 98 (14.5%) | 1,823 (19.2%) | 0.002 |
| 臨床的絨毛膜羊膜炎 | 181 (26.8%) | 1,572 (16.6%) | <0.0001 |
| 前期破水 | 254 (37.6%) | 2,474 (26.1%) | <0.0001 |
| 母体ステロイド投与 | 312 (46.2%) | 3,691 (38.9%) | 0.0002 |
| 胎児心拍異常 | 189 (28.0%) | 2,574 (27.1%) | 0.64 |

4. LCC群と非LCC群の出生時要因の比較(表2)

表2にLCC群と非LCC群の出生時要因の比較を示す。在胎週数、出生体重、Apgar score 1分、5分値ともLCC群の方が、有意に低値であった。性別に関しては、両群間で有意差を認めなかった。

(表2)

【両群間の比較：出生時要因】

| | LCC群(N=676) | 非LCC群(N=9,487) | P値 |
|------------------------------|-------------|----------------|---------|
| 在胎週数(週) ^a | 26.3 ± 0.1 | 29.4 ± 0.0 | <0.0001 |
| 出生体重(g) ^a | 779 ± 11 | 1,069 ± 3 | <0.0001 |
| 性別(男) | 363 (53.7%) | 4,745 (50.0%) | 0.064 |
| Apgar score 1分値 ^b | 4 (2 - 6) | 6 (4 - 8) | <0.0001 |
| 5分値 ^b | 7 (5 - 8) | 8 (7 - 9) | <0.0001 |

a. 平均値 ± 標準偏差、 b. 中央値(四分位値)

5. LCC 群と非 LCC 群の出生後要因の比較(表 3)

表 3 に LCC 群と非 LCC 群の出生時要因の比較を示す。呼吸窮迫症候群、肺出血、症候性動脈管開存、Ⅲ度以上の脳室内出血の頻度のいずれも LCC 群の方が、有意に高値であった。

(表 3)

【両群間の比較：出生後要因】

| | LCC群(N=676) | 非LCC群(N=9,487) | P 値 |
|------------|-------------|----------------|---------|
| 呼吸窮迫症候群 | 521 (77.1%) | 4,898 (51.6%) | <0.0001 |
| 肺出血 | 47 (7.0%) | 299 (3.2%) | <0.0001 |
| 症候性動脈管開存 | 395 (58.4%) | 2,832 (29.9%) | <0.0001 |
| 脳室内出血 ≥ Ⅲ度 | 59 (8.7%) | 412 (4.3%) | <0.0001 |

6. LCC 発症に関連する周産期因子(表 4)

表 4 に LCC 発症に関連した独立した周産期要因を示す。

出生前要因の中では、妊娠高血圧症候群（調整済みオッズ比：0.68, CI[0.53-0.89]）、前期破水（調整済みオッズ比：1.22, CI[1.02-1.46]）、そして母体への出生前ステロイド投与（調整済みオッズ比：1.22, CI[1.03-1.43]）が LCC 発症に関連した独立した周産期要因であった。

出生時要因の中では、在胎週数（調整済みオッズ比：0.74, CI[0.71-0.77]）と Apgar score 1 分值（調整済みオッズ比：0.92, CI[0.88-0.96]）が LCC 発症に関連した独立した周産期要因であった。

出生後要因の中では、呼吸窮迫症候群（調整済みオッズ比：1.33, CI[1.09-1.63]）と症候性動脈管開存（調整済みオッズ比：0.57, CI[1.32-1.87]）が LCC 発症に関連した独立した周産期要因であった。

(表 4)

【LCC発症に関連する周産期因子：多変量解析】

| | 調整済みオッズ比 | 95% 信頼区間 | P 値 |
|------------------|----------|-----------------|---------|
| 出生前要因 | | | |
| 妊娠高血圧症候群 | 0.68 | [0.53 - 0.89] | 0.002 |
| 前期破水 | 1.22 | [1.02 - 1.46] | 0.03 |
| 母体ステロイド投与 | 1.22 | [1.03 - 1.43] | 0.02 |
| 出生時要因 | | | |
| 在胎週数 (/ 週) | 0.74 | [0.71 - 0.77] | <0.0001 |
| Apgar score 1 分值 | 0.92 | [0.88 - 0.96] | <0.0001 |
| 出生後要因 | | | |
| 呼吸窮迫症候群 | 1.33 | [1.09 - 1.63] | 0.005 |
| 症候性動脈管開存 | 1.57 | [1.32 - 1.87] | <0.0001 |

D. 考察

晩期循環不全症例の割合は、2004 年以降年々増加してきているが（図 2）、これは晩期循環不全の発症頻度そのものが増加したというより、LCC の概念が徐々に浸透して、各々の NICU での確に診断される症例が増加してきたためではないかと思われる。

LCC 群と非 LCC 群の比較では、LCC 群の方が非 LCC 群に比べて有意に在胎期間が短く、出生体重も小さいことから（表 2）、未熟性が LCC の発症に関与している可能性が高いと考えられる。

LCC 発症に関連した出生前要因の一つに、母体に妊娠高血圧症候群の合併がない方が、出生した児が LCC を発症し易いとの結果が得られた（表 4）。妊娠高血圧症候群の病態や、妊娠高血圧症候群に伴う児の心血管系の発育などが LCC 発症の頻度を低下させている可能性がある。出生前要因のうち、前期破水も LCC 発症に関連した要因であることが明らかになった（表 4）。前期破水によって胎内環境が悪化することが、出生後の LCC 発症に関与している可能性がある。母体への出生前ステロイド投与も LCC 発症に関連した独立した要因となった（表 4）。母体に投与されたステロイドホルモンの一部が、胎児に移行することが、その後に出生し

た児のLCC発症に関与しているのか、母体へのステロイド投与が必要な胎内環境そのものが、出生後のLCC発症に関与しているかについては不明である。

LCC発症に関連した出生時要因としては、短い在胎期間とApgar score 1分値の低値が挙げられた(表4)。LCC群と非LCC群の2群間の比較の時にも述べた児の未熟性に加えて、出生時の状態の悪さが、LCC発症に関与している可能性がある。

LCC発症に関連した出生後要因としては、呼吸窮迫症候群、症候性動脈管開存の2つが挙げられた(表4)。これらの結果から、出生後急性期の呼吸循環動態の不安定な状態が、LCC発症に関与している可能性がある。

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、LCCの臨床背景について検討した。

周産期母子医療センターネットワークデータベースの活用は、その他の疾患に関しても応用可能であり、非常に有用なデータベースであると思われる。今後、フォローアップデータとリンクさせることが可能となれば、さらに詳細な検討が可能となると思われる。



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 慢性肺疾患の危険因子の検討

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
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

研究要旨

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。

A. 研究目的

慢性肺疾患（以下 CLD）は、極低出生体重児の 17～54% に生じるとされ、その後の児の成長発達に影響を及ぼす、主要な疾患の 1 つである。

CLD の危険因子は、以前から、未熟性、低体重、呼吸窮迫症候群（以下 RDS）、新生児敗血症、動脈管開存症（以下 PDA）、気胸、輸液の量、人工呼吸器による圧損傷などがあげられている。しかし、近年は、出生前の母体ステロイド投与、経鼻的持続陽圧呼吸、デキサメタゾン使用の減少など、CLD 予防のための新生児管理に変化が生じている。

そこで、近年の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。

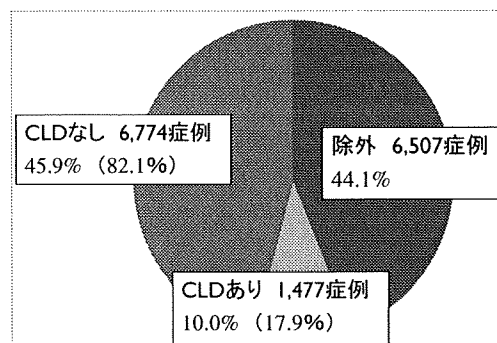
B. 研究方法

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。CLD の定義を、修正在

胎週数 36 週の時点で酸素投与が必要な児とし、CLD の有無で分類して、その危険因子を検討した。両群間の比較は、カイ 2 乗検定を使用した。CLD の危険因子の検討はステップワイズ多重ロジスティック回帰分析を使用し、変数の選択は、 $P < 0.15$ の説明変数を選択して解析した。 $P < 0.05$ を有意差ありとした。統計解析には StatFlexVersion6.0 を使用した。

C. 結果

登録された全症例は 14,758 例で、対象は 8,251 例 (55.9%) であった。そのうち CLD 群は 1,477 例 (17.9%)、非 CLD 群は 6,774 例 (82.1%) であった (図. 1)。



CLD 群と非 CLD 群との間で、周産期因子を単変量解析で比較したところ、母体要因では、妊娠高血圧・子癇発作の母親は、非 CLD 群に有意に多くみられた ($P < 0.001$)。臨床的絨毛膜羊膜炎、前期破水、ステロイド投与を行った母親は、CLD 群に有意に多くみられた ($P < 0.001$) (表. 1)。

表. 1 周産期因子の比較. 1
母体因子(単変量解析)

| | CLD群 (n=1,477) | 非CLD群 (n=6,774) | P値 |
|------------|-------------------|--------------------|--------|
| 母体年齢 | 30.8±5.3 | 30.9±5.1 | 0.035 |
| 糖尿病 | 23(2) | 117(2) | 0.74 |
| 妊娠高血圧・子癇発作 | 183(12) | 1,406(21) | <0.001 |
| 臨床的絨毛膜羊膜炎 | 425(29) | 1,010(15) | <0.001 |
| 前期破水 | 572(39) | 1,765(26) | <0.001 |
| 母体ステロイド投与 | 658(45) | 2,640(39) | <0.001 |

症例数(%),または平均値±標準偏差

新生児要因では、短い在胎週数、出生体重が小さい、男児である、Apgar スコア 5 分値が低い、蘇生時に酸素を使用した、蘇生時に気管挿管を行った児が、CLD 群で有意に多くみられた (表. 2)。

表. 2 周産期因子の比較. 2
新生児因子(単変量解析)

| | CLD群 (n=1,477) | 非CLD群 (n=6,774) | P値 |
|-------------|-------------------|--------------------|--------|
| 在胎週数(週) | 25.9±2.1 | 29.3±2.9 | <0.001 |
| 出生体重(g) | 789±229 | 1,113±265 | <0.001 |
| 性別(男児) | 824(56) | 3,298(49) | <0.001 |
| Apgarスコア1分値 | 4.3±2.3 | 6.0±2.3 | 0.059 |
| Apgarスコア5分値 | 6.5±2.1 | 7.8±1.7 | <0.001 |
| 蘇生時酸素使用あり | 1,334(90) | 6,139(91) | <0.001 |
| 蘇生時気管挿管あり | 1,207(82) | 3,055(45) | <0.001 |

症例数(%),または平均値±標準偏差

出生後の臨床所見の比較では、RDS、空気漏出症候群、肺出血、新生児けいれん、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、低酸素性虚血性脳症、子宮内感染、敗血症、壊死性腸炎、特発性消化管穿孔のあった児は、CLD 群で有意に多くみられた (表. 3)。

表. 3 周産期因子の比較. 3
臨床所見(単変量解析)

| | CLD群 (n=1,477) | 非CLD群 (n=6,774) | P値 |
|-----------|-------------------|--------------------|--------|
| 呼吸窮迫症候群 | 1,101(75) | 3,407(50) | <0.001 |
| 空気漏出症候群 | 68(5) | 128(2) | <0.001 |
| 肺出血 | 70(5) | 137(2) | <0.001 |
| 新生児けいれん | 71(5) | 141(2) | <0.001 |
| 脳室内出血 | 338(23) | 628(9) | <0.001 |
| 脳室周囲白質軟化症 | 85(6) | 238(4) | <0.001 |
| 低酸素性虚血性脳症 | 19(1.3) | 37(0.5) | <0.001 |
| 子宮内感染 | 333(23) | 652(10) | <0.001 |
| 敗血症 | 23(2) | 281(4) | <0.001 |
| 壊死性腸炎 | 49(3) | 33(0.5) | <0.001 |
| 特発性消化管穿孔 | | 82(1) | <0.001 |

症例数(%)

治療内容の比較では、肺サーファクタント投与、人工呼吸管理、HFO 使用、CPAP 使用、酸素使用、NO 吸入使用、CLD に対してステロイドを投与、PDA に対してインドメタシン投与、PDA 外科手術、晚期循環不全に対するステロイド投与、レーザー治療を要した未熟児網膜症治療の児は、CLD 群で有意に多くみられた (表. 4)。

表. 4 周産期因子の比較. 4
治療内容(単変量解析)

| | CLD群 (n=1,477) | 非CLD群 (n=6,774) | P値 |
|------------------|-------------------|--------------------|--------|
| 肺サーファクタント投与 | 1,195(81) | 3,346(49) | <0.001 |
| 人工呼吸管理 | 1,420(96) | 4,317(64) | <0.001 |
| HFO使用 | 133(9) | 262(4) | <0.001 |
| CPAP使用 | 1,113(75) | 3,509(52) | <0.001 |
| 酸素使用 | 1,475(99) | 6,202(92) | <0.001 |
| NO吸入使用 | 109(7) | 209(3) | <0.001 |
| CLDステロイド投与 | 598(40) | 316(5) | <0.001 |
| PDAインドメタシン投与 | 753(51) | 1,874(28) | <0.001 |
| PDAインドメタシン投与外科手術 | 166(11) | 252(4) | <0.001 |
| 晚期循環不全ステロイド使用 | 255(17) | 338(5) | <0.001 |
| 未熟児網膜症治療 | 598(40) | 1,031(15) | <0.001 |

NO: 一酸化窒素、PDA: 動脈管開存症

症例数(%)

両群間の主な周産期因子、臨床所見、治療内容において、単変量解析で有意差を認めた因子に対して、変数選択を行ったところ、臨床的絨毛膜羊膜炎、妊娠高血圧・子癇発作、母体ステロイド投与、在胎週数、RDS、空気漏出症候群、肺出血、子宮内感染、敗血症、晚期循環不全に対するステロイド投与の 10 項目の説明変数が選択された (表. 5)。