

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

## 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上の周産期医療データベースを用いた ベンチマーク法による治療介入因子予測モデルの探索的検討

研究分担者 森 臨太郎 東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学  
研究協力者 中澤 浩一、宮田 裕章

#### 研究要旨

目的：周産期医療施設の質の均てん化を目指し、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 以下の出生児のデータベースを用いて、各医療施設の診療行為の改善項目を示唆できるような治療介入因子を検出するモデルを探索的に検討する。

対象および方法：2003～2007 年まで連続して出生児データが登録された 36 施設を対象に、I) ベンチマーク手法による施設間のランキング、II) 治療介入因子の施設内での退院時死亡リスクに対する寄与割合の推定を、設定条件が異なる 3 つのモデルを用いて行った。

結果：69 施設を基準施設とした場合の 36 施設の医療の質のランキングは、3 つのモデルで同様の結果となった。各施設内における介入因子の介入の優先程度のランキングに関しては、3 つのモデルで同様の結果となった。しかしながら、優先程度の指標である Contribution risk estimate に関しては、3 つのモデルで幾分異なる結果となった。

考察：1) 治療介入因子のランキングに関しては、ある程度データに対して妥当な評価が得られた。2) 寄与割合の推定値に関しては、データの規模が小さい、データ変動に対する推定値の頑健性が弱い、といった問題点が見出された。

結論：各施設の治療介入因子の寄与割合のランキングを推定するモデルに関して、ある程度統計学的に妥当な結果が得られた。今後、この推定モデルが臨床的に妥当か否かを検討することによって、現実に沿ったモデルの構築を目指すことが可能となった。

#### A. 研究目的

近年、医療の質の均てん化を目指し、ベンチマーク手法を用いた評価が、集中治療分野で多く行われている。その背景として、施設ごとに医療技術の得意・不得意分野があり、結果として、それが施設間の治療成績のバラツキに帰結していることが挙げられる。

周産期医療に関しては、日本は世界的に見ても、救命率が高いが、施設ごとに見てみると、集中治療分野と同様にバラツキが見られる。

従って、周産期分野においてもベンチマーク手

法を用いることによって、施設ごとの不得意部分をマネジメントすれば、周産期医療施設の質の均てん化が助長され、救命率の更なる向上に結び付くと考えられる。

本研究班は、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、2003 年の出生児からデータを蓄積してきた。本研究では、医療の質の均てん化を要する専門分野として、①極低出生体重児を対象とする出生前母体ステロイド投与、②新生児蘇生法、③呼吸管理と慢性肺疾患

への対応、④未熟児動脈管開存症の予防と治療、⑤感染症の予防と治療、⑥経腸栄養および中心静脈栄養法に分類した。母子総合医療センターデータベースには、上記の専門分野に関わる治療等の項目データが蓄積されているが、医療の質の均てん化のために介入する治療項目は施設ごとに異なる。

そこで、2003～2007年までに登録された母子総合医療センター69施設のデータを用いて、各医療施設の診療行為の改善項目を示唆できるような治療介入因子を検出するモデルを探索的に検討する。

## B. 研究方法

解析データ：

探索的研究という位置づけから、2003年4月～2007年3月までに登録された母子総合医療センター69施設から、2003～2007年まで、連続して患者登録があった36施設のデータを解析対象とした。そして、69施設は基準施設と仮定し1つの施設として用いた。

これらの解析対象から試験参加に関する除外基準に従って、出生後の新生児蘇生にも関わらず心拍が改善せず、分娩室で死亡した症例、および致死的な先天異常あるいは染色体異常を合併した症例、また解析に必要な因子が欠損している症例を除外した。従って、最終的には36施設の9961例と、69施設の14025例が解析対象となった。

実施方法：

各医療施設の退院時死亡に対し、各診療行為がどれくらい寄与しているかを量的に評価するため、下記の2段階の方法をとった。

I：母子総合医療センター全体（69施設：以下これらを基準施設とする）に対して各施設の退院時死亡率がどれくらい違うかを検討した。基準施設に対する死亡率比(RR)をベンチ

マーク指標としたが、この算出には、3つのモデルを用いて推定した。

- ① 退院時死亡数の確率分布をノンパラメトリックに仮定した”Mantel-Haenszel” Rate Ratio (RR) を推定し、その95%CI推定には、Greenland & Robins の手法<sup>1)</sup>を用いた
- ② 各施設の死亡数が少ないことと、死亡分布がPoisson分布に類似しているため、パラメトリックなPoisson Regression modelを用いてRRおよび95%CIを推定した。
- ③ 退院時死亡数に在院期間を考慮した、セミパラメトリック分布を仮定したCox Regression modelを用いて、RRおよび95%CIを推定した。

①、②、および③のモデルに組み込む交絡因子としては、搬送時重症度因子（入院時の母子情報）を用いた。

搬送時重症度因子：

- i；母年齢、胎児数、妊娠高血圧・子癇発作、臨床的絨毛膜羊膜炎、前期破水
- ii；出生時性別、院外出生、在胎日数、アプガー1分、出生体重

II：上記のIで推定したRRを用いて基準施設からの差を、各施設の治療等の介入因子でどのくらい説明できるかを推定した。推定モデルとしては、一般化線形モデルを用い、リンク関数は正規線形モデル、ランダム成分に関しては、正規分布を仮定した。

モデルには、説明変数として、施設コードの他に、下記の因子を組み込んだ：

- ① 介入因子；介入因子に関しては、モデルを単純化するため、また、モデルに多数の因子を組み込むことによる推定値の不安定性を考慮するため1介入因子のみをモデルに組み込んだ加法性モデルを仮定した。介

入因子は、例えば母体ステロイド投与の有無といった2値とする。母子医療センターに搬送されるもしくは来院する患者は、緊急的な治療を要する場合が多いため、患者によって、治療の種類、頻度、そして時期があいまいである。その他に、共変量が多い状況にある。したがって、モデルを検討する場合、介入変数はひとつに限定して解析をしたほうがよいと考えた。モデルでは、死亡リスクが、施設コード（施設における医療技術や担当医師の違いなどの複合因子となる）にどの程度影響を受けているかを推定することと、影響を受けているのであれば、それがモデルに介入変数を含めたことによると仮定した。

- ② 交絡因子；上記 I：に記載の搬送時重症度因子をモデルに組み込んだ。

被説明変数としては、方法 I で推定した各施設の RR を組み込んだ。

このモデルを臨床的および先行研究で重要と検討された 32 介入因子分だけ作成し、それぞれのモデルで推定された介入因子の係数で施設全体の死亡リスクとの差を説明する寄与割合とした。これらを、36 施設分繰り返して、各施設における治療介入因子の寄与割合を推定した。なお、検討した 32 介入因子は下記に記載した。

i 分娩情報；

母体ステロイド投与

ii 新生児情報；

アプガー5分、蘇生時酸素使用、蘇生時気管内挿管

iii 新生児呼吸器疾患情報；

RDS、空気漏出症候群、肺出血、新生児遷延性肺高血圧症、酸素投与日数、CPAP 使用日数、人工換気使用日数、HFO 使用、肺サーファクタント投与回数、一酸化窒素吸入療法日数、慢

性肺疾患、慢性肺疾患病型、慢性肺疾患ステロイド療法、慢性肺疾患修正 36 週

iv 新生児循環器疾患情報；

動脈管開存症、PDA に対するインダシン投与、PDA 結紮術、晩期循環不全ステロイド療法

v 新生児神経疾患情報；

新生児けいれん、脳室内出血、脳室内出血重症度、脳質周囲白質軟化症のう胞性、低酸素虚血性脳症

vi 新生児感染症情報；

敗血症、抗菌薬使用

vii 新生児消化器疾患情報；

中心静脈栄養、壊死性腸炎、特発性消化管穿孔

上記の解析は、SAS ver 9.2 を用いて行った。

### C. 結果

#### 1. 施設間ベンチマーキング

図1はMantel-Haenszel modelを用いて推定した施設間ベンチマーキングである。図2はPoisson modelを用いて推定した施設間ベンチマーキングである。図3はCox Regression modelを用いて推定した施設間ベンチマーキングである。それぞれ、縦軸は、施設コード、横軸は69施設全体を基準とした場合の退院時死亡リスク比とその95%信頼区間を示す。ここで、死亡リスク比が高いことは、母子総合医療センター69施設と比較して死亡リスクが高いことを示している。

図1～3から死亡リスクの程度に関して施設間のランキングが、3つモデルで同様の結果になったことが認められた。

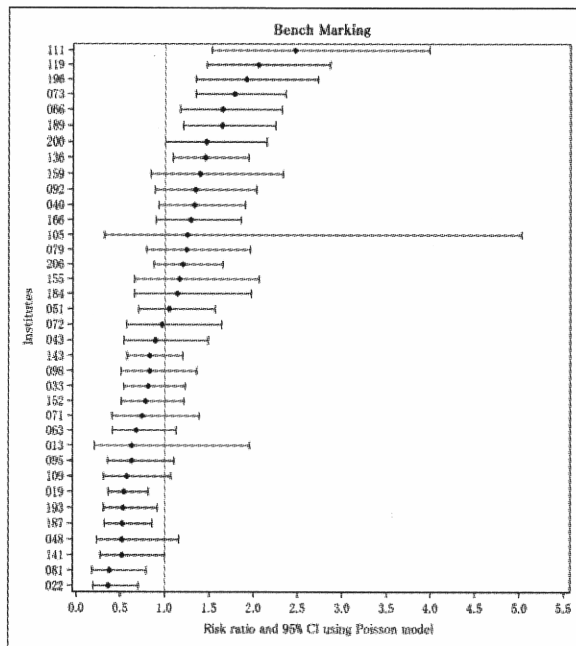


図2. Bench Marking between 36 institutes, using Poisson regression model

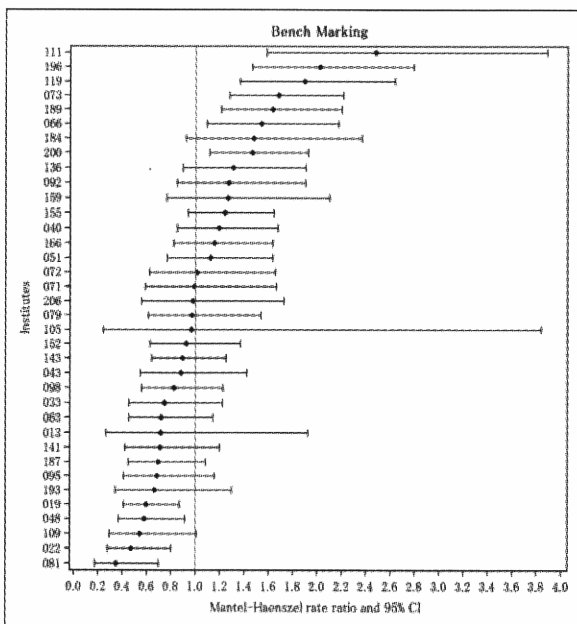


図1. Bench Marking between 36 institutes, using Mantel-Haenszel model

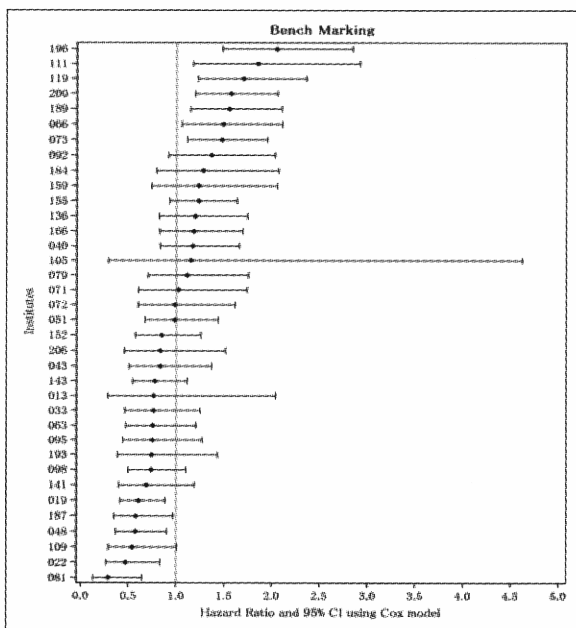


図3. Bench Marking between 36 institutes, using Cox regression model

#### 2. 治療介入因子の寄与割合

方法Ⅱで推定された各施設における治療介入因子寄与割合の point estimates と 95%CI を方法Ⅰで用いた3つのモデルから推定した。結果は36施設ごとにプロフィールされている。本報告書では、2施設を例として掲載する。まず、

施設コード 111 の結果を図 4~6 に示す。ここで、Contribution risk estimate が高い介入因子ほど、該当する施設でその因子に介入する程度が高いことを示唆している。この施設において、介入因子の退院時死亡リスクへの寄与割合を推定した。その結果、寄与割合の高い介入因子に関しては、順位は多少違うものの類似した介入因子が認められた。その他、順位が下位の因子に関しても、同様の結果となった。

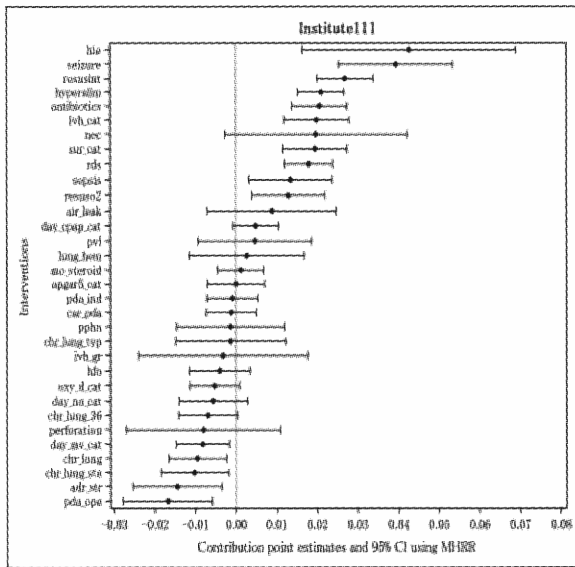


図 4. Contribution Ranking among intervention of institute 111, using MHR

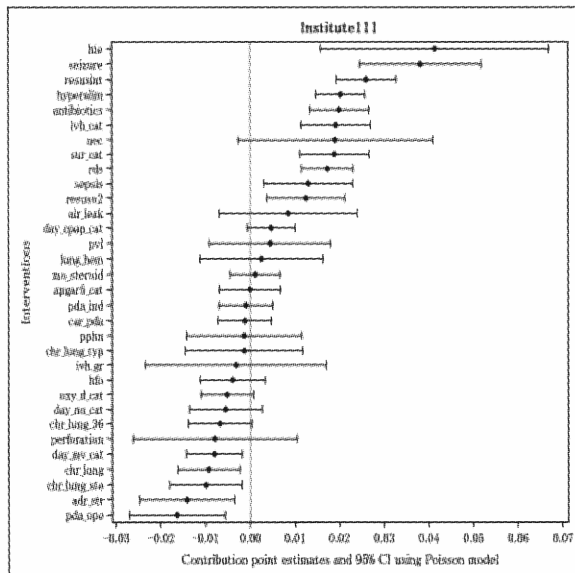


図 5. Contribution Ranking among intervention of institute 111, using Poisson model

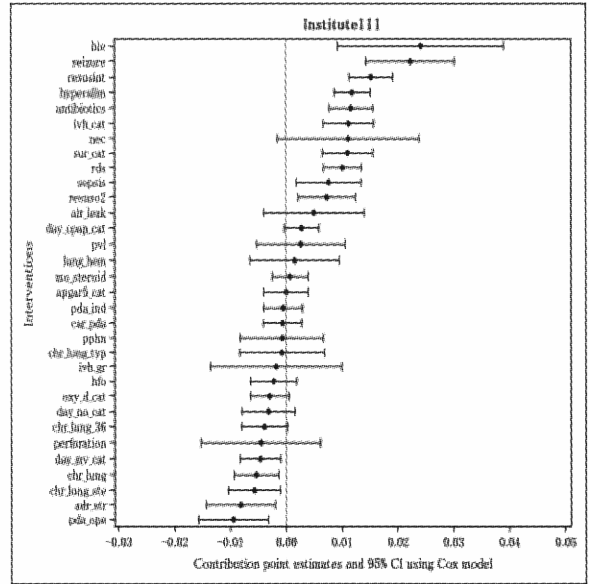


図 6. Contribution Ranking among intervention of institute 111, using Cox model

図 4~6 の縦軸に記載されているラベルを下記に説明する。

Abreviation:

- adr\_str; 晩期循環不全ステロイド療法
- air\_leak; 空気漏出症候群
- antibiotics; 抗菌薬使用
- apgar5\_cat; アプガー5分
- car\_pda; 動脈管開存症
- chr\_lung\_typ; 慢性肺疾患病型
- chr\_lung; 慢性肺疾患
- chr\_lung\_ste; 慢性肺疾患ステロイド療法
- chr\_lung\_36; 慢性肺疾患修正 36 週
- day\_cpap\_cat; CPAP 使用日数
- day\_no\_cat; 一酸化窒素吸入療法日数
- day\_mv\_cat; 人工換気使用日数
- hfo; HF0 使用
- hie; 低酸素虚血性脳症
- hyperalim; 中心静脈栄養
- ivh\_cat; 脳室内出血
- ivh\_gr; 脳室内出血重症度
- lung\_hem; 肺出血
- mo\_steroid; 母体ステロイド投与
- nec; 壊死性腸炎

oxy\_d\_cat;酸素投与日数  
 pda\_ind;PDA に対するインダシン投与  
 pda\_ope;PDA 結紮術  
 perforation;突発性消化管穿孔  
 pphn;新生児遷延性肺高血圧症  
 pvl;脳室周囲白質軟化症嚢胞性  
 rds;RDS  
 resusint;蘇生時気管内挿管  
 resuso2;蘇生時酸素使用  
 seizure;新生児痙攣  
 sepsis;敗血症  
 sur\_cat;肺サーファクタント投与回数

次に、施設コード184の結果を図7~9に示す。  
 この施設において、介入因子の退院時死亡リスクへの寄与割合を推定した。その結果、寄与割合の介入因子に関する順位は施設コード111と同様に3つの仮定モデルで類似していた。しかしながら、point estimatesと95%CIに関しては、3モデル間で、ある程度の違いが認められた。つまり、ここでは、MHRRモデルの推定値は、PoissonやCoxモデルの推定値よりも大きくなっていった。

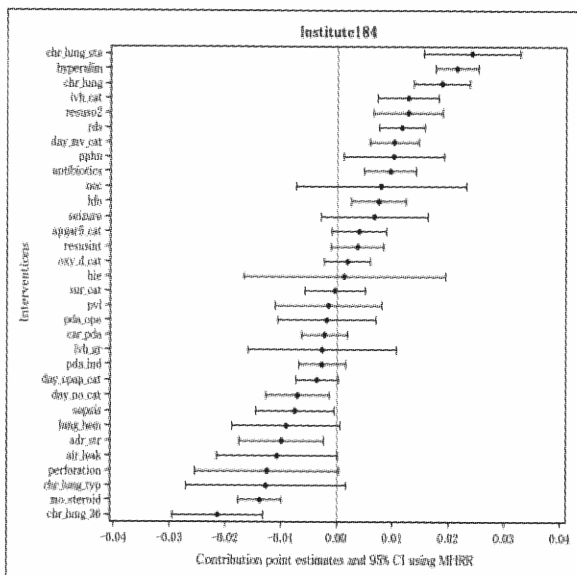


図7. Contribution Ranking among intervention of institute 184, using MHRR

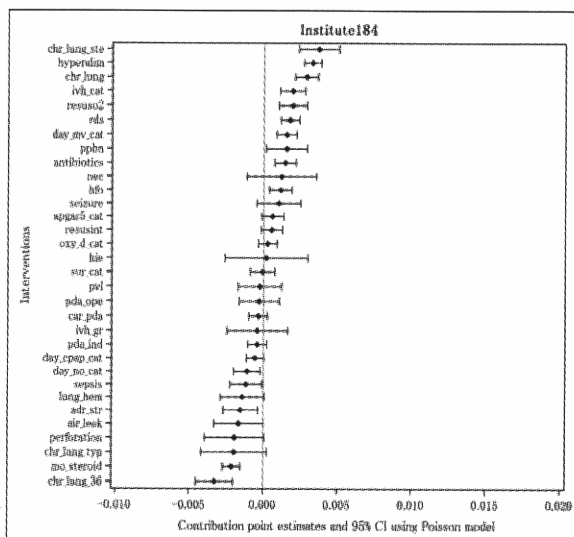


図8. Contribution Ranking among intervention of institute 184, using Poisson model

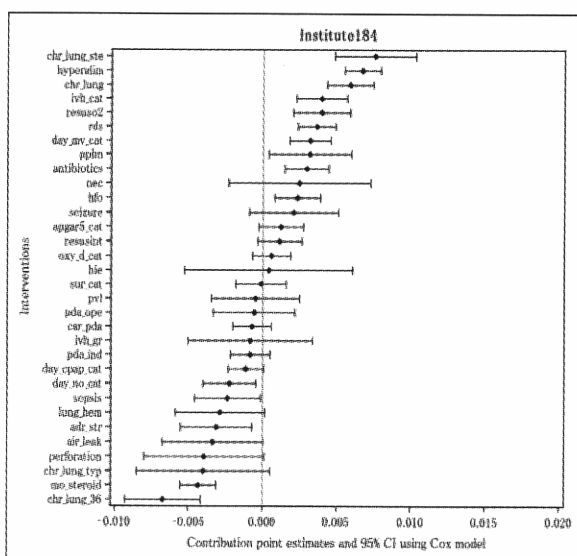


図9. Contribution Ranking among intervention of institute 184, using Cox model

#### D. 考察

本研究は、周産期医療の均てん化のための準備研究として位置づけている。そのため、探索的意味合いが強い。

本研究班の目的は、日本における周産期医療センターの医療水準を高めることである。しかしながら、医療施設で得手不得手とする治療は様々である。従って、任意の施設への介入を行うに当たって、治療効果が低いと予測される介入因子を推定することが本研究目的である。推定にあたり、モデルを3つ仮定したが、各施

設での介入ランキングに違いはあまり認められなかった。つまり、退院時死亡の頻度分布に関する、各モデルの仮定は、データベース上の頻度分布との違いがそれほど大きくないことが示唆される。したがって、本研究で用いたモデルに基づいて、各施設における治療介入因子の選択を行ったとしても、統計学的にある程度妥当な結果が得られると思われる。

一方で、一部の施設における寄与割合の点推定値に関しては、3つのモデルである程度の違いが認められた。各施設のベンチマーキング手法で用いた評価指標である RR がモデル間である程度異なっていたこと。それぞれのモデルで算出された RR を基に、同一の一般化線形モデルを用いて、同様の条件で寄与割合が推定されたが、RR の多少の違いによって、寄与割合の推定値に影響を与えたことが示唆される。更に、3つのモデルのうち、MHRR はノンパラメトリック、Poisson はパラメトリック、そして Cox はセミパラメトリックの仮定に基づいたモデルであることから、モデル仮定条件の少ないノンパラメトリックモデルである MHRR の推定値の方が、幾分妥当な結果を示しているとも考えられる。しかしながら、パラメトリック、セミパラメトリックはもちろんのこと、ノンパラメトリックであっても、データベースへのイベント数（本研究では退院時死亡数）が少ない施設に関しては、本モデルでは推定不能となる可能性は否定できない。

Cox に関しては、仮定として比例ハザード性が条件付けられている（セミパラメトリック）が、これは、カプランマイヤー曲線が対象となる施設間で交差しない、二重対数プロットが平行であることを意味している。結果を見てみると、多くの施設でこの条件に当てはまらない状況にあった（結果は示さず）。

Poisson に関しては、仮定としてイベント出現がまれであることと、ポアソン分布に近似できることが条件づけられている（パラメトリック）。結果をみると、どの施設でも、この仮定

から外れることはほとんどなかった（結果は示さず）。

以上の検討結果から、1) 治療介入因子のランキングに関しては、ある程度、データに対して妥当な評価が得られた、2) 寄与割合の推定値に関しては、データの規模が小さい、データ変動に対する推定値の頑健性が弱い、といった結果が見出された。

本研究では、データに基づいた推定モデルの構築が目的であった。検討した結果、推定モデルとしては、ある程度の統計学的妥当性を見出すことができた。そこで、本研究で推定された治療介入因子が、該当する医療施設での現場での治療成績とどれくらい一致するかの臨床的妥当性を検討することが推定モデルの正確性を高めるための次の検討課題となるだろう。

## E. 結論

各施設の治療介入因子の寄与割合のランキングを推定する場合、寄与割合の指標となる退院時死亡数がある程度多いという条件の下では、統計学的に妥当性をもった推定値が得られた。今後、この推定値が臨床的に妥当か否かを検討することによって、データベース解析から得られた結果と現実の結果との間にある乖離を小さくし、現実に沿ったモデルの構築を目指すことが可能となった。

## F. 引用文献

1) Greenland, S. and Robins, J. M. (1985) Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics*, 41, 55-68.

## G. 研究発表

Mori R. (2010) Epidemiology of Perinatal Mortality. In Sheiner E (Ed) *Textbook of Perinatal Epidemiology*. (pp 701-714) New York. NOVA Science Publishers.

Tobe RG, Mori R, Shinozuka N, Kubo T,

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

## 分担研究報告書 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

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科 准教授

### 研究要旨

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、統一プロトコールによるフォローアップ実施可能の施設数は増加しているが、周産期ネットワーク全体での割合は約65%で横ばいである。2003～2005年出生の極低出生体重児3081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の施設要因として、比較的小規模の公立母体のNICUであり、心理士による全例への発達検査の実施が困難と推測された。回収施設内で予後データなしの児要因として、より大きな出生体重、在胎期間で出生し、未熟性に伴う合併症が少ないこと、院外出生が多いことがあげられた。これらの問題点に対応した解決策として、周産期医療体制整備指針に準じて心理士が配属されるよう働きかけ心理士の確保をすすめること、高いフォローアップ率のために、対象の限定の再評価、院外出生児のネットワーク内での追跡、ITの活用が挙げられ、児と保護者の支援と理解のための臨床的フォローアップの充実を図る目的で「NICU退院手帳」の作成を行った。

### 研究協力者

石井のぞみ 愛育病院母子保健科 医員  
佐藤和夫 国立病院機構九州医療センター小児科部長  
佐藤紀子 愛育病院母子保健科 部長  
清水正樹 埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科 副部長  
高橋尚人 自治医科大学小児科 准教授  
永田雅子 名古屋大学大学院発達心理精神科学教育研究センター 准教授  
鍋谷まこと 淀川キリスト教病院 副部長  
平澤恭子 東京女子医科大学小児科 講師  
本間洋子 実践女子大学 教授  
三科 潤 前東京女子医科大学 准教授  
矢田ゆかり 自治医科大学小児科 助教  
米本直裕 国立精神神経医療センター生物統計解析室 室長  
渡辺とよ子 墨東病院総合周産期母子医療センター 新生児科部長

### A. 研究背景と目的

総合周産期母子医療センターに入院した重症新生児が、退院後に受ける医療的・社会的支援の整備と、アウトカムの指標である長期予後を周産期医療へフィードバックできるフォローアップ体制の確立は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）の重要な課題である。

前研究の「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」班では、2004年から周産期ネットワークでの統一プロトコール（対象：出生体重1500g以下の児、健診時期：3歳～3歳半頃、方法：健診用紙に従い新版K式発達検査を含める）を提唱し、実施体制の整備を行ってきた。フォローアップ実施可能施設の実数%は増加してきているが、全体での割合は2008年以降約65%で横ばいである。（図1）



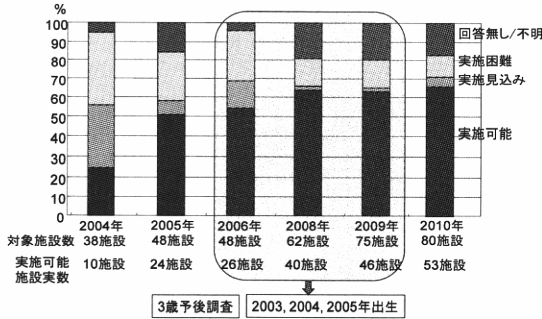
Itabashi K. A nationwide investigation on gestational age specific birthweight and discharge mortality among Japanese twins in general hospitals. Paediatric and Perinatal Epidemiology. Forthcoming 2011.

Mori R, Kusuda S, Fujimura M, on behalf of Neonatal Research Network of Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22-23 weeks of gestation. The Journal of Pediatrics. Forthcoming 2011.

Tobe RG, Mori R, Shinozuka N, Kubo T, Itabashi K. Birthweight discordance, risk factors and its impact on perinatal mortality among Japanese twins: data from a national project during 2001-2005. Twin Research and Human Genetics. 2010 Oct;13(5):490-4.

本研究では、周産期ネットワークのフォローアップデータ回収結果から、体制整備上の施設の問題点を明らかにし、フォローアップ体制改善への対策案を検討した。

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



B. 研究方法

2003年、2004年、2005年出生のネットワークデータベースに登録された極低出生体重児（登録数 8209 名）の3歳健診結果を回収し、データベース化を行った。そのデータをもとにデータ回収の有無と施設要因、回収施設内での予後データの有無と児の要因、発達検査の実施の有無と影響要因の関連を検討した。

C. 結果

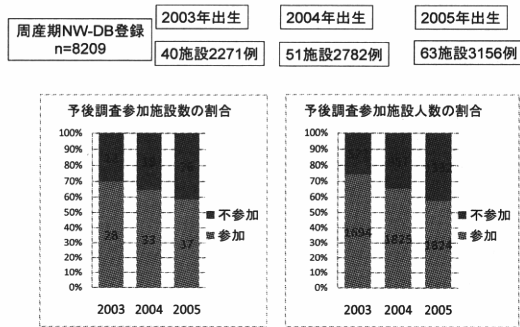
1. 予後データベースの作成(2010年11月末時点)

2003年～2005年出生のネットワークデータベースに登録された極低出生体重児を対象とし回収した3歳健診結果をネットワークデータベースとリンクさせ予後データベースを作成した。

2. 予後調査参加施設数とデータ数(図2)

2003年から2005年にかけて、参加施設数は増加しているが、絶対数の増加に伴いその割合は70%から60%に低下傾向にあった。3年間で一度も予後データの回収ができない施設が9施設あった。

図2 周産期NW-DB登録症例の3歳時予後データベース(2010年11月末時点)



3. 予後データベースから解析したフォローアップ率への影響要因

1) 施設要因(予後調査参加施設と不参加施設の比較)

2003年出生の予後データを回収できた34施設(参加群)と回収できなかった5施設(不参加群)の施設規模、施設の診療体制の特徴、施設に登録された児について比較検討した。(表1)

施設規模ではMFICU病床数の中央値に有意差を認めた他は有意差を認めなかった。不参加施設の設立母体は全例公立で、心理士ありの割合が低い傾向を認めた。ネットワークデータベースへの登録数、すなわち極低出生体重児の年間入院数の中央値は有意差はないが、不参加の方が少ない傾向にあった。2003年～2005年全体での参加、不参加の施設の児の比較では、不参加施設の対象で院外出生の割合が高く(不参加14.9% vs 参加9.1%)、NICUの死亡率も高かった(不参加10.4% vs 参加8.7%)。

表1 施設要因の影響

2003年不参加(5施設)と参加(34施設)の比較				
		不参加 (n=5)	参加(n=34)	p
施設規模	新生児病床数	30 (18-55)	35 (15-113)	0.95
	NICU病床数	15 (6-15)	12 (6-33)	0.98
	MF病床数	6 (0-6)	7.5 (0-25)	0.03
	D-数	5 (4-7)	6 (0-10)	0.55
	Ns数	40 (18-72)	41.5 (26-79)	0.85
施設特徴	設立母体: 公立	5 100%	14 41%	0.02
	外科疾患対応あり	4 80%	31 91%	0.38
フォロー	心理士あり	1 20%	18 53%	0.34
	フォロー体制あり	3 60%	19 56%	1.00
NW-DB特徴	登録数	30 (28-141)	60.5 (13-100)	0.64
	NICU死亡率(%)	14.3 (6.4-21.2)	10.6 (0-23.0)	0.14

Median (min-max) or n (%)

2) 児要因 (予後調査参加施設内での予後データの有無による比較)

2003年～2005年出生の生存例4780例中、予後データあり3081例と予後データなし1699例の生物学的要因、周産期要因、新生児期合併症、治療などを比較検討した。予後なしの割合に2003、2004、2005年の年度による差はなく、全体の生存に対する予後データあり(=フォローアップ率)は64%であった。

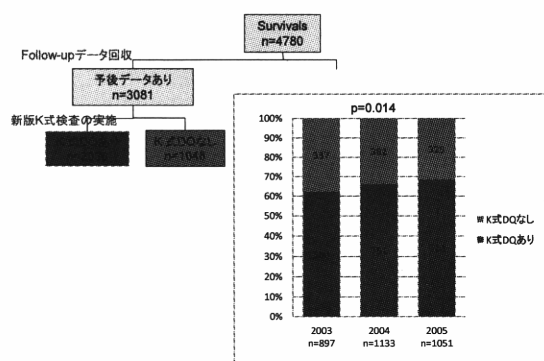
予後データあり例は出生体重、在胎期間がより小さく、呼吸窮迫症候群(RDS)、慢性肺疾患(CLD)と治療された未熟児網膜症の合併率が高率であり、より重篤な例が確実にフォローされていることが明らかになった(表2)。

表2 参加施設生存例・予後データの有無と背景

	予後データあり n=3081	予後データなし n=1699	p
出生体重 (g)	1064 (276-1500)	1160 (352-1500)	0.000
在胎期間 (wks)	28.9 (22.0-38.1)	29.5 (22.1-38.1)	0.000
母体年齢(y)	31 (16-57)	30 (15-53)	0.000
性別 (male)	1562 50.7%	826 48.6%	0.307
先天奇形*13/18 chromo, 水腫症を除く	83 2.7%	81 4.8%	0.000
多胎	858 27.8%	479 28.2%	0.814
院外出生	207 6.7%	222 13.1%	0.000
院内出生のうち緊急搬送	1595 51.9%	901 53.3%	0.380
帝王切開	2383 77.3%	1237 72.9%	0.001
出生前ステロイド	1180 38.3%	579 34.1%	0.004
RDS	1547 50.2%	799 47.0%	0.037
PDA インドメサシン	891 28.9%	416 25.7%	0.017
IVH grade 3,4	90 2.9%	59 3.5%	0.298
Cystic PVL	99 3.2%	60 3.5%	0.556
新生児けいれん	58 1.9%	52 3.1%	0.012
CLD	934 30.3%	446 26.3%	0.003
CLD 修正36wks	466 15.2%	198 11.8%	0.001
sepsis	166 5.4%	74 4.4%	0.128
Gastrointestinal perforation	43 1.4%	25 1.5%	0.889
ROP treated	483 15.7%	185 10.9%	0.000

予後データあり 3081 例の中でプロトコルの発達検査である新版 K 式発達検査の DQ 値は 2036 名で得られた。K 式検査ありの割合は、2003 年から 2005 年にかけて増加傾向が見られた。(図 3)

図3 K式検査DQの有無



DQ 値あり群と DQ 値なし群(1048 名)で児要因を比較した結果、DQ 値なし群の方が在胎期間が小さく、先天異常、RDS、CLD の合併率が 高く、3 歳時の脳性麻痺、視覚障害の合併率も 高率であった(表 3)。

表3 予後データあり:K式DQの有無と背景

生物学的背景・周産期要因	DQあり n=2036		p	新生児合併症			
	DQなし n=1048			DQあり n=2036	DQなし n=1048	p	
出生体重 (g)	1074 (364-1500)	1048 (276-1498)	0.308	RDS	47.4%	55.6%	0.000
在胎期間 (wks)	29.0 (22.0-38.1)	28.9 (22.0-39.3)	0.001	PDA インドメサシン	25.9%	34.8%	0.000
母体年齢(y)	31(16-57)	31(16-47)	0.141	IVH grade 3,4	2.3%	4.1%	0.006
性別 (male)	49.9%	52.3%	0.097	Cystic PVL	2.4%	4.9%	0.000
先天奇形*	2.3%	3.4%	0.078	新生児けいれん	1.1%	3.4%	0.000
多胎	28.8%	26.0%	0.098	CLD 修正36wks	13.4%	18.7%	0.000
院外出生	5.7%	8.8%	0.001	Sepsis	4.5%	7.1%	0.004
帝王切開	76.2%	79.6%	0.037	Adrenal insufficiency	5.5%	6.6%	0.224
				Gastrointestinal perforation	1.0%	2.2%	0.009
				ROP treated	16.2%	4.6%	0.250

D. 考察

1. フォローアップ体制の問題点

2004 年から進めてきた周産期ネットワークのフォローアップ体制の整備により、統一プロトコルでのフォローアップの実施が可能な施設数は、増加した。しかし総合周産期センターの施設数は適正な地域配置により増加し、周産期ネットワーク全体での実施可能施設の割合は、2008 年以降横ばいの状態である。また、実施施設のおいてのフォローアップ率は 2003 ～2005 年にかけてほぼ横ばいで約 65%にとどまっている。

データベースから検討した施設要因として、比較的小規模の公立母体の NICU であり、心理士による全例への発達検査の実施が困難と推測された。フォローアップから脱落する児要因としては、より大きな出生体重、在胎期間で出生し、未熟性に伴う合併症が少ないことがあげられ、医療者も保護者もフォローアップの必要性が低いと考えている可能性が示唆された。また、院外出生も多く、自施設でフォローアップされないため、3 歳での追跡が困難であると推測された。一方、予後データありの中で新版 K 式発達検査の DQ 値が得られなかった児は、

より短い在胎期間で、新生児の慢性肺疾患、IVH、PVL の合併率が高率であったことから、新版 K 式が困難な例、障害合併例での評価方法の対応が必要なことが明らかとなった。

## 2. フォローアップ体制の問題点の解決策案

総合周産期母子医療センターに入院した極低出生体重児に代表される重症新生児のアウトカムの指標である長期予後を明らかにするフォローアップ体制の確立の重要性の認識は年々高まっている。しかしながら、統一した内容、心理士による発達評価、高いフォローアップ率を満たす質の高い予後データを得るには至っていない。1 で明らかになった問題点に対応した解決策として以下の案が挙げられた。

### 1) 心理士による発達検査の実施のために

周産期医療体制整備指針が平成 22 年 1 月に改正され、総合周産期母子医療センターで確保につとめる職員として、ア) 24 時間体制で新生児医療を担当する医師、イ) 常時 3 床に 1 名の看護師、に加えウ) 臨床心理士等の臨床心理技術者を配置することと明記されている。心理士が配置されていない周産期センターは 2009 年の調査で約 40%あり、これらの施設には、整備指針に準じて心理士が配属されるよう、各施設で働きかけることにより、心理士の確保が進むと予想される。

### 2) 高いフォローアップ率を得るために

#### a. 対象の限定の再検討

より大きい出生体重の児のフォローアップ率が低いことから、フォローアップの対象をより小さな出生体重、在胎期間の児に限定することによりフォローアップ率は見かけ上上昇する。出生体重 1000~1500g 児の、major handicap の合併率は約 10%であるが、発達検査で borderline に相当する割合は約 30%であり、これらの児の予後を評価していくことは臨床的には不可欠である。Research follow-up として対象を限定するかどうかについて、6 歳での

予後調査結果も踏まえて検討していくことが課題である。

#### b. 院外出生の児

院外出生の児は遠方のことが多く、他施設に転院することや、自施設でのフォローが困難なことが多い。このため、3 歳健診データが得られないままとなっていることが多い。周産期ネットワークデータベースでは他施設で出生した登録児を検索し、予後データを入力することが可能となっていることから、ネットワーク内での施設に紹介しフォローアップすることにより予後データを得ることが可能となる。仮に院外出生で予後データなしの児の予後データが回収できればフォローアップ率は 4.6%増加する。

#### c. IT の活用、電話インタビュー法

上記のように、院外出生の児については、ネットワークの IT を活用しデータの回収率を上げることが可能である。また海外でのネットワークのフォローアップでは、受診ができない例に対し、統一したフォームによる両親への電話インタビューを用いるなどの方法がとられており、その効果と有用性から導入の是非を検討する。

#### d. 児・保護者の支援と理解

フォローアップからの脱落例はより大きな出生体重、在胎期間で出生し、未熟性に伴う合併症が少ないことから、必要性の認識が低いことが懸念された。日常のフォローアップにおける児および保護者への充実した支援があつて、フォローアップの必要性の理解を高めることが可能と考えられる。その一案として保護者にフォローアップの重要性の認識を高めるとともに、年齢に応じた支援の情報提供を行える、周産期ネットワーク共通の極低出生体重児向け「NICU 退院手帳」を作成し、来年度に試用を行う。

## E. 結論

周産期ネットワークの医療の質の評価と向上のためには、フォローアップによる長期予後データのフィードバックは不可欠である。フォローアップデータの回収と得られたデータの分析から、フォローアップ体制の整備のための問題点を明らかにし、その対策を検討した。

## F. 研究発表

### 1. 学会発表

- 1) 河野由美、米本直裕、三科潤、楠田聡、藤村正哲：ネットワークデータベースにおける晚期循環不全の3歳予後(会議録) 日本未熟児新生児学会雑誌 22: 464, 2010
- 2) 本間洋子、河野由美、米本直裕、藤村正哲：ネットワークデータベースにおける双胎極低出生体重児の3歳予後(会議録) 日本未熟児新生児学会雑誌 22: 695, 2010
- 3) 清水正樹、菅野啓一、河野由美、米本直

- 裕：周産期センターネットワーク 2003・2004年極低出生体重児の3歳児予後 母体ステロイド投与の有無と予後の検討(会議録) 日本周産期・新生児医学会雑誌 46: 607, 2010
- 4) 鍋谷まこと、河野由美、米本直裕、和田浩：周産期センターネットワーク 2003・2004年出生極低出生体重児の3歳時予後の検討 脳室内出血の重症度と予後(会議録) 日本周産期・新生児医学会雑誌 46: 607, 2010
  - 5) 河野由美 ハイリスク児のフォローアップ：NICUを退院した児への支援 第57回日本小児保健学会(新潟)

### 2. 論文発表

- 1) 河野由美 ハイリスク児の長期フォローアップ 母子保健情報 62: 106-110, 2010
- 2) 河野由美 小児科医によるフォローアップの連携 周産期医学 40: 1179-1182, 2010

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

## 分担研究報告書

周産期母子医療センターネットワーク極低出生体重児の3歳時予後：

### 1. 2003年～2005年の予後の推移

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科 准教授  
研究協力者 米本直裕 国立精神・神経医療研究センター

#### 研究要旨

ネットワークデータベースに登録された極低出生体重児の出生年2003年～2005年の予後の推移を検討した。アウトカムとなる予後評価として、3歳までの死亡および3歳での脳性麻痺、両側または片側の視覚障害、聴覚障害、発達遅滞（新版K式発達検査の発達指数(DQ)<70または主治医判定）によるについて各々の合併の割合およびオッズ比を全対象、出生体重1000g未満、在胎28週未満で検討した。生存例の中の神経学的障害では、出生体重1000g以下の視力障害が2005年で有意な低下を認めた。死亡例を含めた解析では、2004年の死亡、死亡または脳性麻痺、死亡または視力障害、死亡または聴覚障害と死亡のリスク低下を認めた。出生体重1000g未満では、2004年の死亡、死亡またはCP、死亡または視力障害、死亡または聴覚障害の有意な低下を認めた。死亡または発達遅滞については有意なリスク低下を認めなかった。2004年、2005年で有意にリスクが増加している死亡または障害はなかった。これらの結果から2003年に比べ2004年では予後不良のリスク低下傾向を認めたが、2005年は有意な変化を認めず、経年的にアウトカムが改善しているとはいえなかった。今後も重症新生児の「障害なき生存」の指標として予後の推移の解析を継続することが必要である。

#### A. 研究目的

総合周産期母子医療センターに入院した児のアウトカムの指標である長期予後、周産期医療へフィードバックするために、全国の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を対象として、3歳健診結果から予後データベースを作成している。本研究は2003年、2004年、2005年の3年間に出生した児の予後データベースから3歳予後の3年間の推移を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究方法

##### I. 解析の対象

2003年～2005年出生のネットワークデータベースに登録された出生体重1500g以下の極低出生体重児のうち、予後データベース登録

に2010年11月末までに登録した施設の児(5342名)から、致死性あるいは重度の障害を残す先天異常(13トリソミー、18トリソミー、無脳水頭症)合併児(57名)を除く5285名を解析対象とした。(図1)5285名中、死亡退院458名(8.7%)、退院後死亡確認数47名で、4780名が3歳(推定)生存者であった。このうち予後データありは3081名で、生存の64%に相当した。

##### II. 方法

##### 1) アウトカムの指標

予後の評価は、3歳までの死亡および3歳での重度の神経学的障害により判定した。評価項目は脳性麻痺、両側または片側の視覚障害、補聴器を必要とする聴覚障害、新版K式発達検査

の発達指数(DQ)で70未満、または主治医判定による発達遅滞の各合併として、これらの一つ以上を合併する場合を神経学的障害(NDI)とした。

2) 2003年～2005年出生年の予後の推移の解析  
出生体重250g毎の体重区分(500g以下、501～750g、751～1000g、1001～1250g、1251～1500gの5群)別の死亡および障害合併の割合の変化を示した。また在胎28週未満を対象として、22～27週の在胎週数毎の死亡および障害合併の割合の変化を検討した。

3歳生存の評価例での各神経学的障害、全対象での死亡または障害について、出生前要因である在胎週数、性別、母体年齢、多胎、臨床的絨毛膜羊膜炎(CAM)、出生前ステロイド投与、院外出生、帝王切開出生を調整要因として、ロジスティック回帰分析により、2003年に対する2004年、2005年のオッズ比(OR)、95%信頼区間(95%CI)求めた。出生体重1000g未満、在胎28週未満についても同様の解析を行った。

## C. 結果

### I. 神経学的障害合併の割合

全対象の出生年毎の対象数、NICU死亡退院、退院後死亡、予後データ回収数、障害合併数とその割合を表1に示した。死亡率は全登録数に対する%(以下%A)で、障害合併の割合は3歳での各項目の評価数に対する%(以下%B)で示した。これらの割合については各年で死亡率、欠損データ率が異なるため、統計学的検討は行なわなかった。

#### 1) 出生体重区分別(表2)

CP、視覚障害、聴覚障害、DQ<70、発達遅滞(DQ<70+主治医判定遅滞)およびNDIの出生年別の割合を出生体重区分別に示した。500g以下群ではnは少ないがCPの割合が2005年で増加していた。501～750gの群では、2005年で視覚障害、DQ<70、発達遅滞の割合の減少傾向を認めた。751～1000gの群でも、2005年でDQ<70、

発達遅滞の割合の減少傾向を認めた。NDIの割合でも、501～750gの群で2004年、2005年と減少傾向を認めた。

#### 2) 在胎週数別(表3)

在胎28週未満の対象で、CP、視覚障害、聴覚障害、DQ<70、発達遅滞およびNDIの出生年別の割合を在胎週数毎に示した。3歳生存の評価対象におけるCP合併の割合は、23週でやや増加の傾向が認められたが、他の週数では3年間で明らかな変化は認められなかった。視覚障害は在胎期間が短いほど高率に合併し、2005年は2003、2004年に比べどの週数でも減少の傾向を認めた。逆に、聴覚障害の割合は、在胎24～27週で2005年は前2年に比べ増加の傾向が見られた。DQ<70の割合は、在胎25週と27週では、2005年で減少傾向がみられた。主治医判定の遅滞をあわせた発達遅滞の割合は、在胎27週で減少を認めた。3歳生存評価例でのNDIの割合でみると、24、27週で2005年に減少の傾向を認め、明らかに増加している在胎週数はなかった。

### II. ロジスティック回帰分析による神経学的障害、死亡または障害の年次推移

#### 1) 3歳生存の評価例での神経学的障害(表4)

生存評価例での神経学的障害の合併の2003年に対するORと95%CIを表4に示した。出生体重1500g以下全体の解析では各障害、NDIの合併の危険は2003年と比較して有意な変化はみられなかった。出生体重1000g以下の生存評価対象で、2005年は2003年に比べ有意に視力障害合併のORの低下が認められた。

#### 2) 死亡または障害(図2～図8)

データ欠損例を除く全対象で死亡または神経学的障害の合併の2003年に対するORと95%CIを図2～9に示した。全体でORの有意な低下を認めたのは、2004年の死亡、死亡またはCP、死亡または視力障害、死亡または聴覚障害、死亡またはDQ<70であった。2005年の死亡また

はDQ<70も低下の傾向を認めた。1000g未満の対象では、2004年の死亡、死亡またはCP、死亡または視力障害、死亡または聴力障害、死亡またはDQ<70のORの有意な低下を認めたが、28週未満の対象では、有意な変化は認めなかった。2003年に比べ2004年、2005年で有意にリスクが増加している死亡または障害はなかった。

#### D. 考察

出生体重1500g以下の児を対象として、3歳健診結果から予後データベースを作成し、アウトカムの評価として2003年、2004年、2005年の3年間の推移を2003年と比較検討した。

予後調査に参加した施設の死亡の割合は2003年と比較し、全体および1000g以下で2004年が低く、2005年は差を認めなかった。死亡のORは2003年に比べ、2004年は有意に低下し、2005年では有意な変化は認めなかった。

3歳生存で予後評価のできた例の中での検討では、CPの割合は全体ではほとんど変化はなく、症例数は少ないが、500g以下の群で2005年の割合が25%(7/28)と高率になった。視覚障害は全体では有意ではないが減少傾向にあり、特に500~750gと750~1000gの群で減少傾向がみられた。DQ<70の割合は全体では2005年で減少傾向にあり、出生体重250g区分別では出生体重500~750gでの減少傾向がみられた。出生前要因を調整したロジスティック回帰分析からは、出生体重1000g以下で2005年の視力障害のORの低下を認めた。major handicapの合併に相当するNDIのORには有意な変化は認めず、生存例の中で神経学的障害の合併が増加してはいないと考えられた。

「死亡」は最も予後不良なアウトカムであり、死亡の割合と重度障害合併の割合を合わせたものが、「予後不良」の割合といえることから、死亡+障害のORもロジスティック回帰分析で検討した。全体および1000g以下の2004年の死亡またはCP、死亡または視力障害、死亡ま

たは聴力障害、死亡またはDQ<70のORの有意な低下を認めた。28週未満ではこれらの低下は有意ではなかった。2005年では有意な変化は認めなかった。「予後不良」の指標となる死亡またはNDIの割合は、出生体重1000g以下で2004年に低下傾向(OR:0.80; 95%CI:0.62-1.03)を認めたが、2005年では認めず、また全体では2004,5年ともに有意な変化はなかった。

「障害なき生存」を重症新生児の医療やケアの目標であり、これをアウトカムとするには長期予後の評価が不可欠である。全体および1000g以下で、2004年の死亡または神経学的障害のリスク低下を認めたことは障害なき生存の増加を示唆する。しかし2005年では有意な変化はみられなかったことから、2003年から年次的にアウトカムは改善しているとはいえなかった。2005年の予後データはすべて回収できていないことから、今後もデータベースへの登録を続け重症新生児の「障害なき生存」の指標として予後の推移の解析を継続することが必要である。

#### E. 結論

ネットワークデータベースに登録された極低出生体重児を対象として出生年2003年、2004年、2005年の予後の推移を検討した。全体および1000g以下で、2004年の死亡または神経学的障害のリスク低下を認めたが、2005年では有意な変化はみられなかったことから、2003年から経年的にアウトカムが改善しているとはいえなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 学会発表

河野由美, 米本直裕, 三科潤, 楠田聡, 藤村正哲: 周産期センターネットワークの在胎22~25週出生児の3歳時予後 海外報告との比較(会議録) 日本小児科学会雑誌 114: 240, 2010



表1 出生年別死亡と神経学的合併症の頻度

	2003年		2004年		2005年		<i>p</i>	評価数	合計	
	n	%A	n	%A	n	%A			n	%A
全対象数	1675		1801		1809			5285		
NICU死亡退院	160	9.6	133	7.4	165	9.1	0.690	5285	458	8.7
退院後死亡	21	1.4	10	0.6	16	1.0	0.257		47	0.9
3歳推定生存	1494		1658		1628			4780		
3歳予後データあり	897	%B	1133	%B	1051	%B	<i>p</i>	3081	n	%B
CP		8.8		7.7		8.7	0.578	3000	251	8.4
失明		1.4		1.2		0.5	0.109	2953	30	1.0
補聴器		0.7		0.8		1.0	0.838	2952	25	0.8
DQ<70		15.9		15.2		11.5	0.044	2033	286	14.1
発達遅滞		16.3		16.3		13.5	0.170	2603	399	15.3
NDI total		18.7		18.7		17.1	0.554	3081	560	18.2

%A：ネットワークデータベース登録数に対する割合、%B：評価数に対する割合

発達遅滞：DQ<70+主治医判定遅滞

表2 出生体重群別の神経学的障害の合併頻度の推移

	≤500g		≤750g		≤1000g		≤1250g		≤1500g	
	n	%B	n	%B	n	%B	n	%B	n	%B
予後データあり										
2003年	23		160		237		258		219	
2004年	33		199		266		293		342	
2005年	28		176		232		287		328	
CP										
2003年	3	13.6	22	14.9	23	10.1	15	6.0	13	6.1
2004年	3	9.7	20	10.4	24	9.2	19	6.6	19	5.7
2005年	7	25.0	22	12.8	19	8.4	18	6.3	24	8.8
視覚障害										
2003年	2	9.5	7	4.7	2	0.9	1	0.4	0	0.0
2004年	0	0	9	4.7	3	1.2	1	0.3	0	0.0
2005年	1	4.2	2	1.2	0	0.0	1	0.4	1	0.3
聴覚障害										
2003年	0	0.0	3	2.0	1	0.5	2	0.8	0	0.0
2004年	0	0.0	3	1.6	2	0.5	3	1.1	1	0.3
2005年	0	0.0	4	2.3	4	1.7	2	0.7	0	0.0
DQ<70										
2003年	4	33.3	30	31.6	26	16.7	15	9.1	14	10.6
2004年	8	38.1	35	27.3	29	16.5	23	11.1	19	8.7
2005年	8	50.0	21	18.8	22	13.4	15	7.3	17	7.6
発達遅滞										
2003年	8	40.0	42	30.9	36	18.0	18	8.5	19	10.3
2004年	9	34.6	50	29.9	41	18.2	27	10.8	26	9.6
2005年	12	57.1	35	23.0	31	15.7	21	8.2	24	8.5
NDI total										
2003年	10	52.6	56	40.0	48	25.0	28	14.0	26	14.9
2004年	11	39.3	66	30.6	53	24.1	39	16.3	43	16.0
2005年	15	68.2	49	25.0	46	22.8	34	13.5	36	14.3

表3 在胎週数別の神経学的障害の合併頻度の推移

		22w		23w		24w		25w		26w		27w	
		n	%B	n	%B	n	%B	n	%B	n	%B	n	%B
予後データあり	2003年	3		38		50		89		77		91	
	2004年	9		39		67		87		119		89	
	2005年	8		36		63		64		97		116	
CP	2003年	1	33.3	7	19.4	5	10.6	13	15.3	10	13.2	8	9.5
	2004年	0	0	7	20.6	4	6.3	16	18.6	10	8.6	11	12.5
	2005年	2	25.0	9	25.0	9	14.3	10	15.9	11	11.8	13	11.2
視覚障害	2003年	1	33.3	3	8.8	3	6.1	1	1.2	3	4.3	1	1.1
	2004年	0	0	3	8.6	3	4.7	4	4.7	3	2.6	0	0
	2005年	1	14.3	2	6.3	0	0	0	0	0	0	0	0
聴覚障害	2003年	0	0	3	8.3	0	0	0	0	1	1.4	0	0
	2004年	0	0	0	0	0	0	1	1.2	2	1.7	0	0
	2005年	0	0	0	0	2	3.3	2	3.2	3	3.1	1	0.9
DQ<70	2003年	0		7	29.2	10	33.3	16	31.4	9	21.4	14	21.9
	2004年	4	57.1	7	36.8	14	37.8	13	24.5	16	18.4	9	14.8
	2005年	1	20.0	5	33.3	7	18.9	11	26.8	12	18.8	7	8.6
発達遅滞	2003年	1	50.0	12	38.7	13	30.2	20	27.0	16	24.6	16	20.5
	2004年	4	50.0	11	39.3	19	37.3	21	28.4	21	19.6	12	16.2
	2005年	3	42.9	9	39.1	16	28.1	16	28.1	15	20.0	11	10.6
NDI total	2003年	1	50.0	18	54.5	17	42.5	27	37.5	21	35.0	18	25.0
	2004年	4	50.0	18	54.5	21	44.7	28	36.7	28	25.5	18	27.7
	2005年	3	50.0	19	60.0	17	30.4	25	41.0	23	29.5	19	18.4

表4 3歳生存の評価例での神経学的障害の2003年に対するオッズ比(OR)と95%信頼区間(95%CI)

		全体		1000g以下	
		OR	95%CI	OR	95%CI
CP		n=2785		n=1209	
	2004年	0.89	0.63-1.24	0.744	0.47-1.18
	2005年	1.12	0.80-1.57	0.949	0.60-1.50
視力障害		n=2752		n=1209	
	2004年	0.641	0.26-1.01	0.661	0.25-1.72
	2005年	0.334	0.10-1.09	0.174	0.04-0.84
聴力障害		n=2746		n=1198	
	2004年	1.316	0.46-3.74	1.124	0.30-4.27
	2005年	1.671	0.60-4.69	2.22	0.65-7.64
DQ<70		n=1862		n=800	
	2004年	1.042	0.75-1.44	1.08	0.71-1.64
	2005年	0.79	0.56-1.12	0.79	0.50-1.24
発達遅滞		n=2405		n=1050	
	2004年	1.09	0.82-1.44	1.094	0.77-1.56
	2005年	0.943	0.70-1.26	0.933	0.64-1.36
NDI total		n=2348		n=1041	
	2004年	1.05	0.82-1.35	0.978	0.70-1.37
	2005年	0.905	0.70-1.17	0.838	0.59-1.19

図1 2003-2005 予後データベース

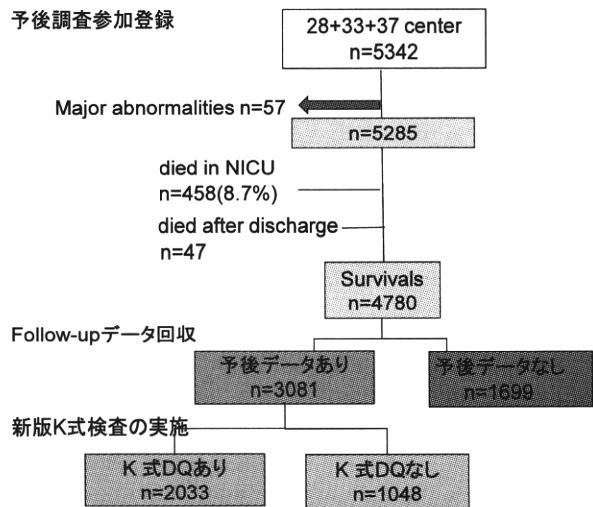


図2 死亡のオッズ比(OR)、95%信頼区間(95%CI)

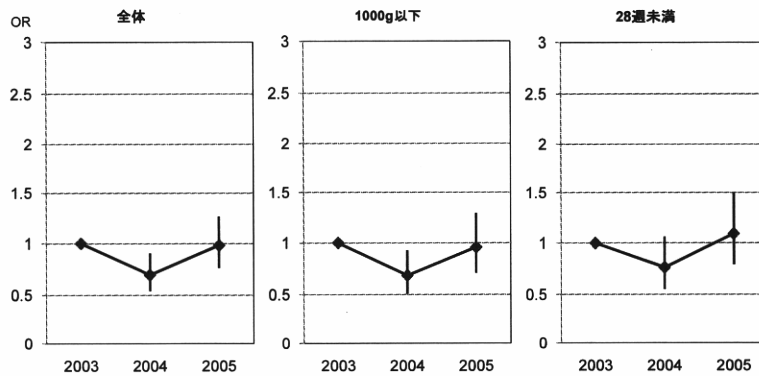


図3 死亡またはCPのオッズ比(OR)、95%信頼区間(95%CI)

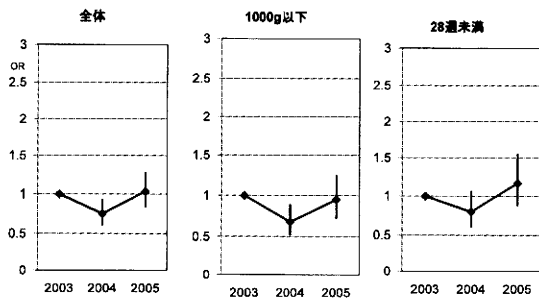


図4 死亡または視力障害のオッズ比(OR)、95%信頼区間(95%CI)

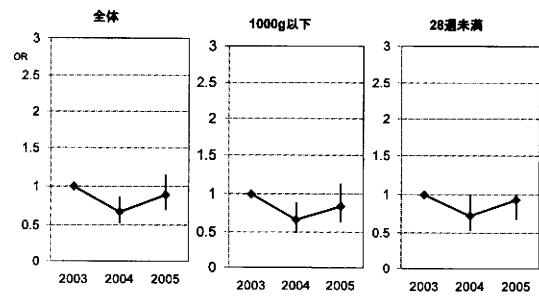


図5 死亡または聴力障害のオッズ比(OR)、95%信頼区間(95%CI)

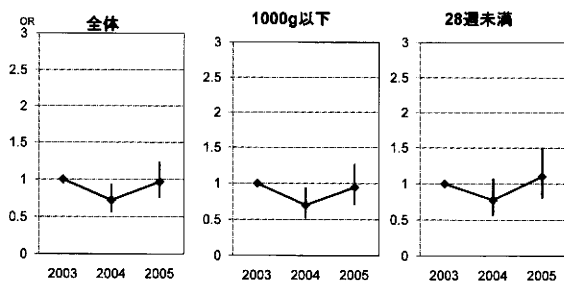


図6 死亡またはDQ<70のオッズ比(OR)、95%信頼区間(95%CI)

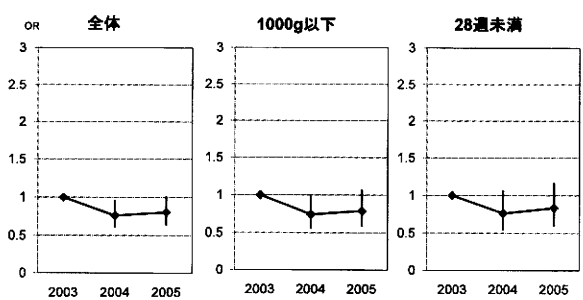


図7 死亡または発達遅滞のオッズ比(OR)、95%信頼区間(95%CI)

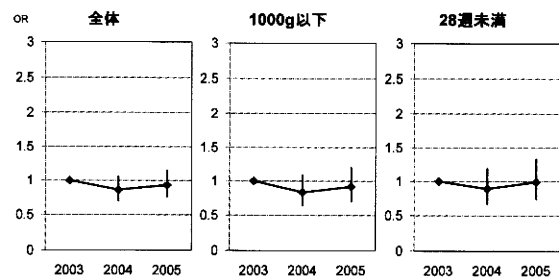


図8 死亡またはNDIのオッズ比(OR)、95%信頼区間(95%CI)

