

201219006A

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」

A Multicenter Benchmark Research on Neonatal Outcome in Japan.

平成24年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 藤村正哲

平成25年(2013)3月

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」

A Multicenter Benchmark Research on Neonatal Outcome in Japan.

平成24年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 藤村正哲

平成25年（2013）3月

# 目 次

## 総括研究報告書

「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」	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

(附) 新生児臨床研究ネットワーク ランダム化比較試験研究課題一覧

研究分担者 平野 慎也 大阪府立母子保健総合医療センター	25
------------------------------	----

## 分担研究報告書－1

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	41
-------------------------------	----

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

## 分担研究報告書－2

診療の質向上と国際連携に関する研究	47
-------------------	----

研究分担者 森 臨太郎 国立成育医療研究センター成育政策科学研究部

## 分担研究報告書－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	50
-------------------------------	----

研究分担者 河野 由美 自治医科大学小児科

1. 極低出生体重児の予後の現状と課題	50
---------------------	----

研究分担者 河野 由美 自治医科大学小児科

2. 2005年出生極低出生体重児の3歳予後と6歳予後の関連	57
--------------------------------	----

研究協力者 渡邊 知佳 自治医科大学小児科

3. 2003～2007年出生極低出生体重児の3歳予後：在胎28週未満児の週数別予後	62
--	----

研究協力者 石井のぞみ 総合母子保健センター愛育病院母子保健科

研究協力者 米本 直裕 国立精神・神経医療センター生物統計解析室

4. 2003－2007年出生極低出生体重児の3歳予後： 院外出生児の出生体重・在胎週数別予後	66
--	----

研究協力者 清水 正樹、菅野 啓一、芥川 香奈 埼玉県立小児医療センター

5. 2003－2007年出生極低出生体重児の3歳予後： 母体ステロイド投与の関連についての検討	71
---	----

研究協力者 芥川 香奈、清水 正樹、菅野 啓一 埼玉県立小児医療センター

6. 極低出生体重児の早期体重増加と3歳時の神経学的発達予後に関する研究	78
--------------------------------------	----

研究協力者 米本 直裕 国立精神・神経医療研究センター生物統計解析室

研究協力者 丸山 秀彦 高知医療センター小児科

## 分担研究報告書－４

- 2005年出生超低出生体重児 6歳時予後の全国調査集計結果…………… 80  
研究分担者 上谷 良行 兵庫県立こども病院

## 分担研究報告書－５

- Consensus 2010に基づく新しい日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及とその効果の評価に関する研究…………… 87  
研究分担者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター

1. 我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析…………… 87  
研究協力者 國方 徹也 埼玉医科大学
2. 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…………… 91  
研究協力者 細野 茂春 日本大学医学部附属板橋病院
3. 低体温療法症例登録事業…………… 95  
研究協力者 岩田 欧介、武内 俊樹、鍋谷まこと、側島 久典
4. 新生児低体温療法講習会…………… 102  
研究協力者 武内 俊樹、岩田 欧介、鍋谷まこと
5. 病院前冷却に関する予備研究…………… 108  
研究協力者 鍋谷まこと、向井 丈雄、五百蔵智明、渡部 晋一、祝原 賢幸
6. 新生児蘇生法講習会の課題…………… 112  
研究協力者 和田 雅樹 新潟大学医歯学総合病院総合周産期母子医療センター
7. 新生児蘇生シミュレーション教育導入前後での行動変容の評価…………… 117  
研究協力者 中野 玲二、加部 一彦 愛育病院新生児科
8. 日本人における臍帯late clampによる黄疸への影響 …………… 120  
研究協力者 草川 功、中川真智子 聖路加国際病院小児科
9. 在胎24週未満の治療戦略に関する全国アンケート調査報告…………… 123  
研究協力者 國方 徹也 埼玉医科大学病院
10. 新生児蘇生法に基づいた理想的なSpO<sub>2</sub>モニタリング  
－日本人の出生直後のSpO<sub>2</sub>指標値確立についての検討－ …………… 127  
研究協力者 加藤 稲子、金井 雅代、伊藤加奈子、川崎 秀徳、石黒 秋生、  
側島 久典 埼玉医科大学総合医療センター

11. 新生児蘇生時における酸素飽和度測定の課題と今後…………… 129  
 研究協力者 草川 功、長沖 優子 聖路加国際病院小児科
12. 日本人の生後のSpO<sub>2</sub>の 基準値曲線の作成  
 - 早期に安定したSpO<sub>2</sub>値が計測できる方法の検討 - …………… 132  
 研究協力者 中村 友彦、関口 和人、廣間 武彦 長野県立こども病院
13. 満期産新生児の出生後の酸素飽和度の変化に関する多施設共同研究…………… 136  
 研究協力者 中村 友彦、國方 徹也、細野 茂春、田口 洋祐
14. 蘇生時の簡便な吸入気加湿法としての人工鼻（HME）の有用性に関する研究 … 139  
 （気管挿管中の乳児での検討）  
 研究協力者 鈴木 啓二 東海大学医学部小児科
15. NCPRガイドライン2010に基づく新生児蘇生法講習会とその効果に関する研究 … 141  
 研究協力者 木下 洋、中嶋 論、野村 雅子、内田美恵子

#### 分担研究報告書－6

- 極低出生体重児の思春期以後の予後に関する検討…………… 145  
 研究分担者 板橋家頭夫 昭和大学医学部小児科

#### 分担研究報告書－7

- 超低出生体重児の就学期における肺機能の検討…………… 158  
 研究分担者 長谷川久弥 東京女子医科大学東医療センター

#### 分担研究報告書－8

- 極低出生体重児の出生前因子と出生前介入要因に関する研究…………… 164  
 研究分担者 中村 友彦 長野県立こども病院

#### 分担研究報告書－9

- 慢性肺疾患全国調査2010…………… 167  
 研究分担者 南 宏尚 社会医療法人愛仁会高槻病院

#### 分担研究報告書－10

- NICUインフラストラクチャーとプロセス現状調査  
 ～大学における新生児医療に関わる人材育成等現状調査～…………… 171  
 研究分担者 和田 和子 大阪大学医学部附属病院周産期母子医療センター

#### 分担研究報告書－11

- NICUにおける光環境調査および早産児発達障害を予防する光環境の開発 …………… 183  
 研究分担者 太田 英伸 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

**分担研究報告書-12**

家庭訪問による低出生体重児の養育支援に係る研究…………… 204

研究分担者 佐藤 拓代 大阪府立母子保健総合医療センター

**追加資料**

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 解析データ 1～360 …… 225

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」  
A Multicenter Benchmark Research on Neonatal Outcome in Japan.

平成 24 年度 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	東京女子医科大学母子総合医療センター
	河野 由美	自治医科大学小児科
	森 臨太郎	国立成育医療研究センター成育政策科学研究部
	上谷 良行	兵庫県立こども病院
	田村 正徳	埼玉医科大学総合医療センター
	板橋 家頭夫	昭和大学医学部小児科
	長谷川 久弥	東京女子医科大学東医療センター
	中村 友彦	長野県立こども病院
	南 宏尚	社会医療法人愛仁会高槻病院
	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
	太田 英伸	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所
	平野 慎也	大阪府立母子保健総合医療センター
	佐藤 拓代	大阪府立母子保健総合医療センター

研究要旨

(A) 全国データベースとベンチマーク

1. わが国の中核的周産期医療施設（総合・地域周産期母子医療センター）における新生児集中治療に関する医療と医療提供体制の標準化と医療の質の改善を目的とした介入を行う。総合周産期母子医療センターネットワークを構成して、NICU に入院した極低出生体重児に関するデータベース（周産期因子とアウトカム）を構築する。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。指標のベンチマークを平均値と範囲で明示して、各施設が班から提示された自施設指標を用いて自己評価できるツールを提供して独自に弱点を見出し、診療の改善を行ってアウトカムの向上を図り、さらに次の課題改善へと向かうサイクルを形成する。
2. 全データベースの調節後死亡率を基準値として、各施設別に、その施設の調節後死亡率の偏りに関与する周産期因子の重みを解析して、施設に対する改善の処方箋を明示する手法を推進する。さらに、介入・非介入施設によるクラスター・ランダム化比較試験法を用いて、介入の有無の有効性に関するエビデンスを確立してゆき、医療の標準化に結実させる。標準化した指針は公表して、全国の NICU における活用を促す。

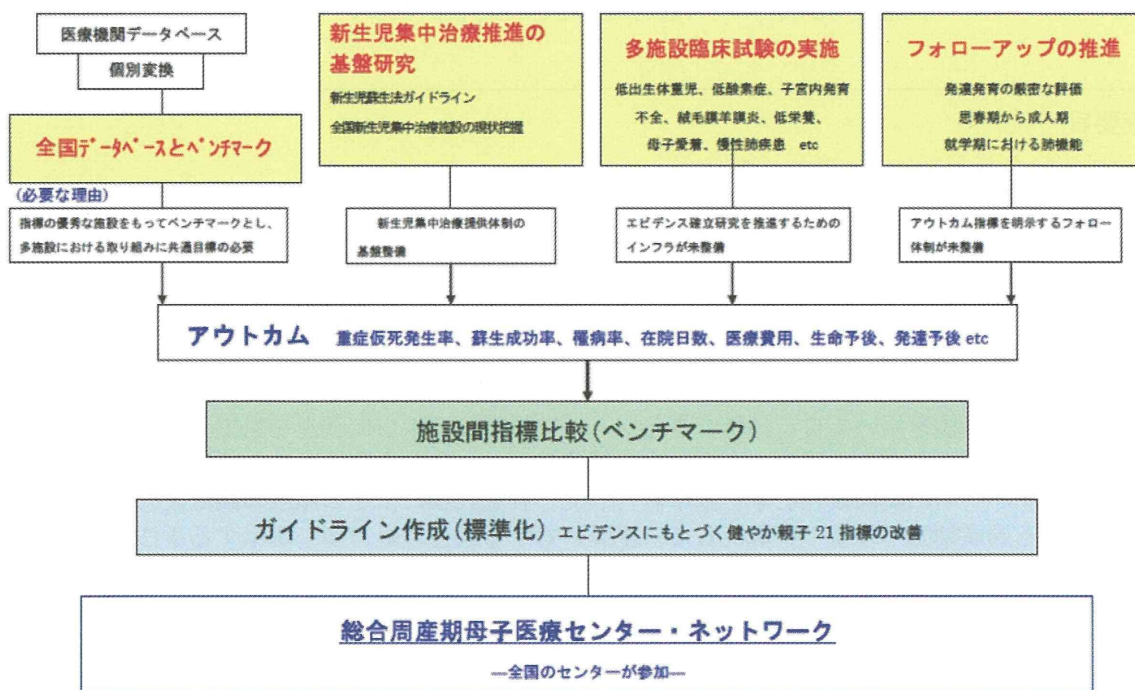
(B) フォローアップの推進

1. 周産期医療のアウトカム（予後）の評価に不可欠な、統一したフォローアップ体制の整備を続ける。
2. 極低出生体重児の思春期から成人期にかけてのアウトカムに関する研究、
3. 極低出生体重児の成育疾患発症予防のための出生前介入要因に関する研究、
4. 超低出生体重児の就学期における肺機能に関する研究を継続する。
5. 1990 年から全国の新生児集中治療施設の協力を得て実施している超低出生体重児の長期予後調査を継続する。
6. 2005 年超低出生体重児の慢性肺疾患全国調査に引き続く 2009 年同調査を解析する。

(C) 新生児集中治療推進の基盤研究

1. 新生児臨床研究ネットワークが多施設ランダム化比較臨床試験を 6 課題実施した実績をもとに、さらに臨床的課題について開発的研究を推進する。
2. 新生児仮死による死亡や後遺症を防止するために、すべての分娩に標準的な新生児心肺蘇生法を体得した医療スタッフが立ち会える体制を確立するための方策とその効果を研究する。
3. 新生児集中治療施設 NICU のストラクチャーとプロセス現状調査
4. NICU における光環境調査および早産児発達障害を予防する光環境の開発
5. 平成 25 年度から未熟児の訪問指導（第 19 条）等が市町村に移管される。本研究は、市町村保健師等が低出生体重児を理解し効果的な養育支援が行われるよう、「低出生体重児保健指導マニュアル～小さく生まれた赤ちゃんの地域支援～」の作成を行うと共に、全国で保健指導等の研修等を行う保健師に研修を行った。

重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究





#### 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。
9. 極低出生体重児の成育疾患発症予防のための出生前介入要因に関する研究  
中村 友彦(分担)
10. 新生児慢性肺疾患全国調査の実施  
南 宏尚(分担)
11. NICU インフラストラクチャーとプロセス現状調査 2011  
和田 和子(分担)
12. NICU における光環境調査および早産児発達障害を予防する光環境の開発  
太田 英伸(分担)
13. 新生児臨床研究ネットワークのコーディネーション、モニタリング  
平野 慎也(分担)
14. 未熟児訪問指導マニュアルの作成  
佐藤 拓代(分担)

#### 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）  
藤村正哲（代表）
2. 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  
楠田 聡(分担)
3. データベース解析とコンサルティング手法を用いた診療の質改善  
森 臨太郎（分担）
4. 周産期母子医療センターネットワークにおける児の予後評価のためのフォローアップ体制の構築  
河野由美(分担)
5. ハイリスク新生児の予後全国調査・周産期医療の人口ベース評価  
上谷良行(分担)
6. Consensus2010 に基づく新しい日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及とその効果の評価に関する研究  
田村正徳(分担)
7. 極低出生体重児の思春期から成人期にかけてのアウトカムに関する研究  
板橋家頭夫(分担)
8. 超低出生体重児の就学期における肺機能の検討  
長谷川久弥(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 88 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、分担研究者会議
  - ②研究班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)

研究代表者 藤村正哲

研究分担者 平野慎也

本年度は2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：

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：臍帯のミルク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

### 1. Primary outcome

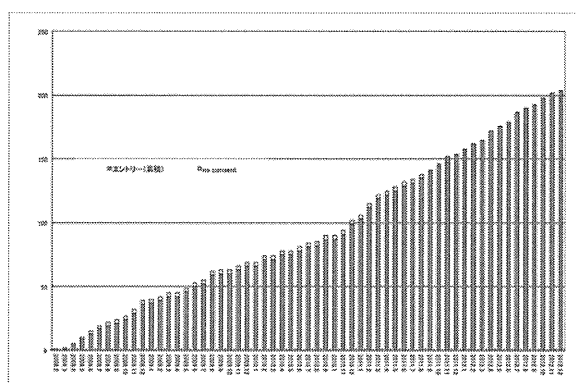
(1) 生後4週以内の初回の赤血球輸血および死亡

(2) 生後4週以内の総輸血量

経過

2012. 12. 31 エントリー終了 (213例) (図)

データ集積中



### 研究課題②：

エリスロポエチンによる早産児脳性まひの予防に関する多施設共同研究 EPOC: Evidence based prevention of cerebral palsy in premature infants

(課題統括者 名古屋市立大学 戸苅 創)

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の発症が減少させることができるかどうか。大規模多施設共同ランダム化比較試験

試験期間 2011年12月～

Endpoint

Primary endpoint

EPO投与群において、CPの発症の軽減

Secondary endpoint

日齢28および修正1歳～1歳6ヵ月での

PVLの発症が軽減

目標症例総数 462例

**ランダム化比較試験実施済課題一覧**

\*詳細は次章「(附) 新生児臨床研究ネットワーク ランダム化比較試験研究課題一覧」を参照のこと

**研究課題①:** 脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究 (課題統括者: 藤村正哲; 大阪府立母子保健総合医療センター)

**研究課題②:** 超低出生体重児における超早期授乳の検討 (課題統括者: 市橋寛; 県立岐阜病院)

**研究課題名③:** 超低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入の臨床薬理学的研究 (課題統括者: 中村友彦; 長野県立こども病院)

**研究課題名④:** 「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量静脈内持続投与方法に関するランダム化比較試験」 (課題統括者: 山崎俊夫; 藤田保健衛生大学)

**研究課題名⑤:** 新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の有効性・安全性に関する研究 (課題統括者: 大野 勉; 埼玉県立小児医療センター)

**2. 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**

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 東京女子医科大学母子総合医療センター

平澤恭子 東京女子医科大学小児科

近藤裕一 熊本市立熊本市市民病院

中村友彦 長野県立こども医療センター

白石 淳 大阪府立母子保健総合医療センター

和田 浩 淀川キリスト教病院

小枝久子、佐久間美貴 東京女子医科大学母子総合医療センター

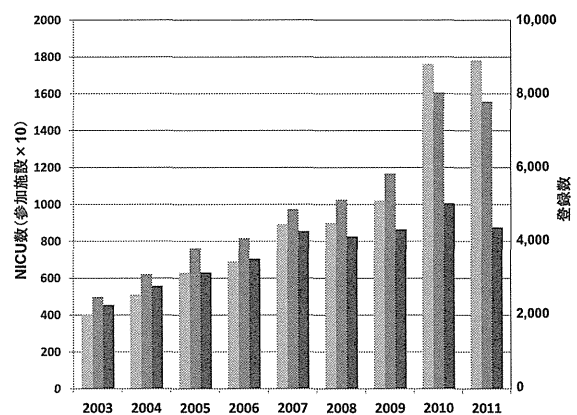
目的: 全国の母子総合医療センターで管理された出生体重1500g以下の児が登録された施設データベースを分析し、わが国の新生児医療の現状の分析およびその改善点を示す。

対象および方法: 2011 年出生で、出生体重1500g 以下の入院児をネットワーク共通の施設データベースに登録する。調査対象は総合および地域周産期母子医療センターで、本年度 178 施設から登録された 4, 379 例および 2003 年からの蓄積症例 33, 852 例とした。

結果: 本年の登録例について解析した結果、全体の死亡率は 7.0%で 2003 年のデータベースの開始時の 10.8%に比べ経年的に着実に減少していた。ただし、例年の傾向であるが、予後には施設間差を認めた。また、施設データの解析により、施設に応じた改善策を講じることが可能となった。

考察: 国際的にもわが国の出生体重 1500g 以下の児の死亡率は低いが、さらにその低下が認められている。このような予後の改善には、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データベースの解析が大きく寄与していると言える。

結論: 出生体重 1500g 以下の児の死亡率は確実にわが国では改善している。このようなハイリスク児に対する新生児医療の進歩のためには、この周産期ネットワークデータベースの継続が重要である。



参加施設数、NICU 病床数、登録数の推移

### 3. 診療の質向上と国際連携に関する研究

研究分担者 森 臨太郎

研究協力者

諫山 哲哉 トロント小児病院

森崎 菜穂 国立成育医療研究センター成育政策科学研究部

過去の文献の批判的吟味と極低出生体重児に関する全国疾病登録情報の分析経験から、組織面および診療面の両方に関してプロファイリングとともに、診療ガイドラインなどの good practice に関して、プロファイリングに合わせた形で現地ワークショップを行い、改善行動計画を立てて実行するというマネージメントを含めたパッケージを作成した。このため、本疾病登録を用い、重症度を調整したうえで、極低出生体重児の退院時死亡率と重症合併症無き生存退院をアウトカムにした施設ランキングを作成し、それらに基づいて診療の質向上のきっかけを生み出すプロファイリングを作成した。基礎的な研究として、カナダおよびスペインの極低出生体重児疾病登録と比較研究とともに、マレーシア、香港、シンガポールとアジアの新生児ネットワークを構築したうえで比較研究を行い、この仮説が成り立つかを検討し、国際的な新生児のネットワークを作ること、それぞれが相互に学びあう形が作られる可能性が示唆され、極低出生体重児・極早産児の治療成績評価の国際ネットワーク：新生児医療の質向上のための国際比較研究を開始した。

### 4. 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

(1) 極低出生体重児の予後の現状と課題

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科

研究協力者

九島令子 東京都立墨東病院周産期センター

佐藤和夫 国立病院機構九州医療センター

佐藤紀子 総合母子保健センター愛育病院

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

鍋谷まこと 淀川キリスト教病院小児科、子どもホスピス病院

平澤恭子 東京女子医科大学小児科

本間洋子 実践女子大学

益邑千草 日本子ども家庭総合研究所

三科 潤 医療法人三知会

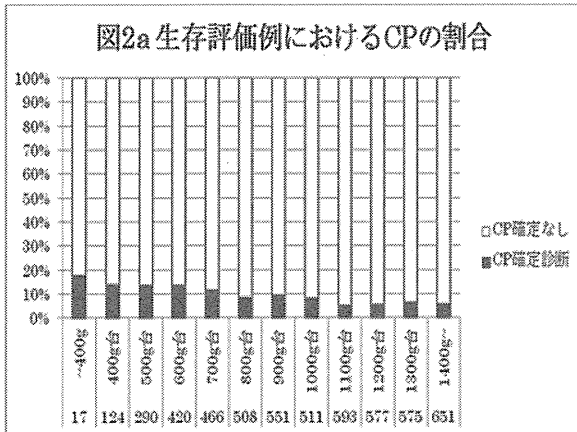
森崎菜穂 国立成育医療研究センター研究所成育政策科学部

渡邊とよ子 東京都立墨東病院周産期センター新生児科

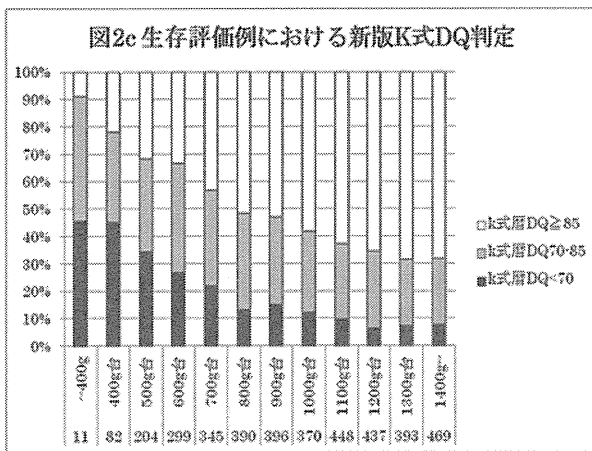
研究要旨

総合周産期センターにおけるフォローアップ体制の整備がすすみ、統一プロトコールによるフォローアップ実施施設数は98施設中65施設に増加した。フォローアップによりデータベースに登録された2003～2007年出生の極低出生体重児10264名を対象として3歳予後を解析した。致死性先天異常、在胎期間<22週または不明を除く3歳推定生存は9318名で(生存率89.6%)、予後データは5763名62%から回収された。生存評価例における障害の割合は、脳性麻痺8.2%、両側/片側失明1.0%、補聴器使用0.8%、新版K式DQ<7014.6%、主治医判定を含めた発達遅滞16.0%であった。高率にみられた発達障害(発達遅滞)が、重症新生児のアウトカム改善のための今後の標的と考えられた。統一プロトコールの普及、心理士の配置、フォローアップ脱落の防止対策、データ登録の利便性の改善等の点で体制の整備は進んだが、より長期のフォローアップの体制の構築と維持が課題である。

出生体重 100g 毎の障害合併の割合  
生存評価例における a:CP の割合

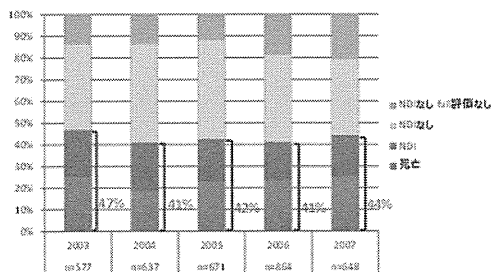


出生体重 100g 毎の障害合併の割合  
生存評価例における c:新版 K 式 DQ 値 の割合



出生体重 100g 毎の障害合併の割合  
生存評価例における d:主治医判定を含めた発達評価)の割合

図6 Outcome評価のある超低出生体重児(BW1000g未満)の神経学的障害(NDI)の割合の年度変化 (予後データなし例は除く)



(2) 2005 年出生極低出生体重児の 3 歳予後と 6 歳予後の関連

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科  
研究協力者 渡邊知佳 自治医科大学小児科

2005 年出生の極低出生体重児で周産期ネットワークデータベース(NRN データベース)に登録された児のうち 3 歳予後データベースに予後データが登録された 1201 名の 6 歳時予後調査を超低出生体重児の 6 歳時予後全国調査と同一のプロトコールで実施した。564 名から調査票が回収され、自施設で健診が実施された 407 名について解析した。生存評価例の 6 歳時の障害の合併率は脳性麻痺 7.6%、両側失明・弱視 5.6%、両側難聴 0.7%、IQ<70 5.2%、知的障害 10.1%であった。3 歳時との診断一致率は脳性麻痺 95%、知能発達評価 72%であった。超低出生体重児で 6 歳時知能発達の正常判定の割合は 50%未満であり、長期的な発達評価を行うフォローアップ体制の構築が課題である。

(3) 2003~2007 年出生極低出生体重児の 3 歳予後：在胎 28 週未満児の週数別予後

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科  
研究協力者 石井のぞみ 総合母子保健センター愛育病院母子保健科  
米本直裕 国立精神神経医療センター生物統計解析室

周産期母子医療センターネットワークの予後データベースに登録された 2003-2007 年出生の在胎週数 28 週未満児について分析し、先に行った 2003-2005 年データと比較検討を目的とした。2003-2007 年出生の予後調査参加施設の登録者からを除いた 13・18 トリソミー、水無脳症、在胎週数 22 週未満および週数不明例を除いた 10263 名中、在胎 22~27 週の子 4008 名を対象とした。在胎週数と、死亡及び後障害 (NDI) 4 項目 (脳性マヒ・片側含む失明・補聴器使用・発達遅滞[新版 K 式発達検査で全 DQ

<70のみ、K式外の検査・主治医判定は含まず)の関連を検討した。予後調査参加施設の登録者数は22/23/24/25/26/27週の順に140/493/679/774/958/964名であった。3歳までの死亡率は65/38/22/14/12/8%、「NDIあり」は11/18/16/16/13/10%（一部回答例含む）、「NDIなし」は14/25/38/44/45/49%（一部回答例含む）、「全項目回答なし(予後データなし)」は10/19/24/26/30/33%であった。2003-2005年の結果(22・23週については一次調査結果)と比較し、死亡率・NDIあり率・NDIなし率は

横ばいから微減であったが、「全項目回答なし(予後データなし)」率は横ばいから微増で減少傾向が見られず、依然として欠測データの影響により結果解釈に限界がある状態が継続していた。22・23週に特化したリサーチフォローアップ体制の構築として、恒常的なデータ管理組織を基盤とし、死産や分娩室死亡などを厳密に区分した登録方法、発達検査率の向上などを検討する必要がある。

図1 全例における死亡率と後障害発生率

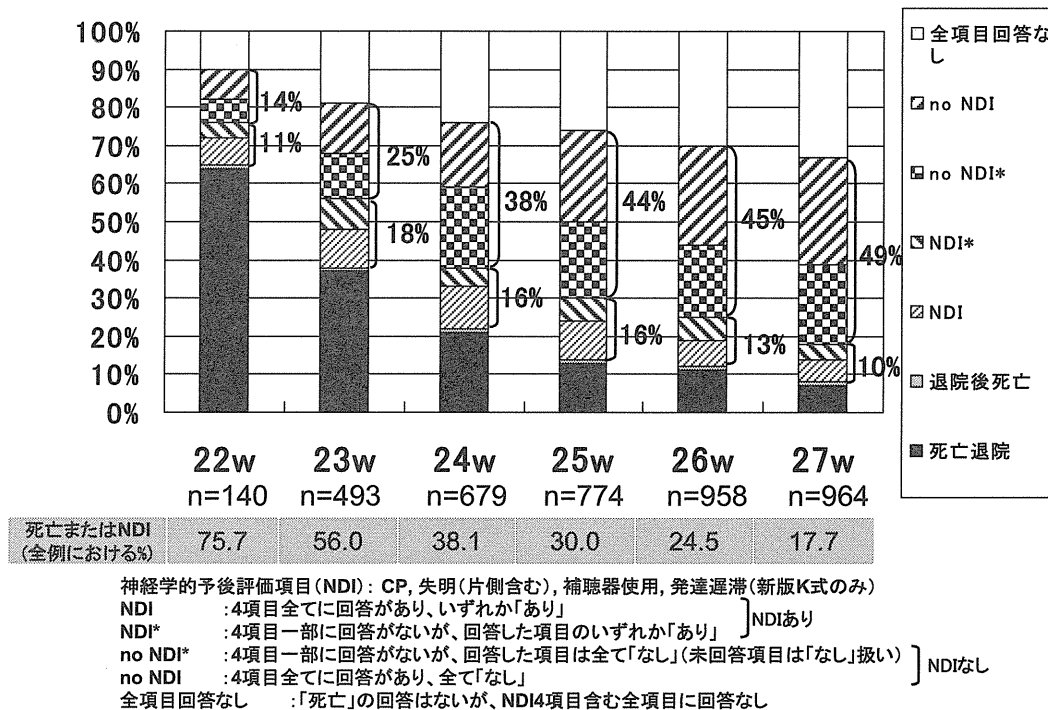


図2 海外のネットワークデータとの比較(上段22w・中段23w・下段24w～)

名前 (地域)	出生年	フォロー 月齢(ヵ月)	死亡率 (分母:生産数)	フォローアップ率 (分母:生存者数)	死亡 or NDI率 (分母:登録数)
本データ (日本)	2003 -2007	36(中央値)	91/140(65) 187/493(38) 24-27w 446/3375(13)	35/49(71) 209/306(68) 24-27w 1958/2929(67)	106/140(76) 276/493(56)
NICHD (アメリカ)	2002 -2004	18-24	309/322(96) 342/441(78) 24w 194/632(47)	22-24w 405/450(90)	22-23w 750/763(98) 24w 489/632(77)
VON (アメリカ)	1998 -2003	18-24	504/528(96) 567/916(62) 24-25w 906/3033(30)	15/21(71) 214/298(72) 24-25w 1229/1702(72)	515/528(98) 679/916(74) 24-25w 1401-3033(46)
EPICure 1 (イギリス)	1995	30(中央値)	136/138(99) 216/241(90) 24-25w 525/806(65)	2/2(100) 25/25(100) 24-25w 279/281(99)	137/138(99) 230/241(95) 24-25w 661/806(82)
Victoria (オーストラリア)	1997	24	32/33(97) 28/35(80) 24-27w 56/220(25)	22-27w 163/172(95)	22-27w 196/288(68)
EPIPAGE (フランス)	1997	24	16/16(100) 30/30(100) 24-27w 224/549(41)	0/0(0) 0/0(0)	16/16(100) 30/30(100)
Essen (ドイツ)	2000 -2004	24-30	8/10(80) 12/18(67) 24-25w 16/55(29)	2/2(100) 5/6(83) 24-25w 34/39(87)	9/10(90) 12/18(67) 24-25w 22/55(40)

(4) 2003-2007 年出生極低出生体重児の 3 歳  
 予後:院外出生児の出生体重・在胎週数別予後  
 研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科  
 研究協力者  
 清水正樹, 菅野啓一, 芥川香奈  
 埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科

目的:周産期母子医療センターネットワークの  
 極低出生体重児データベース(2003 年-2007 年  
 出生)から院外出生による影響を調べる。

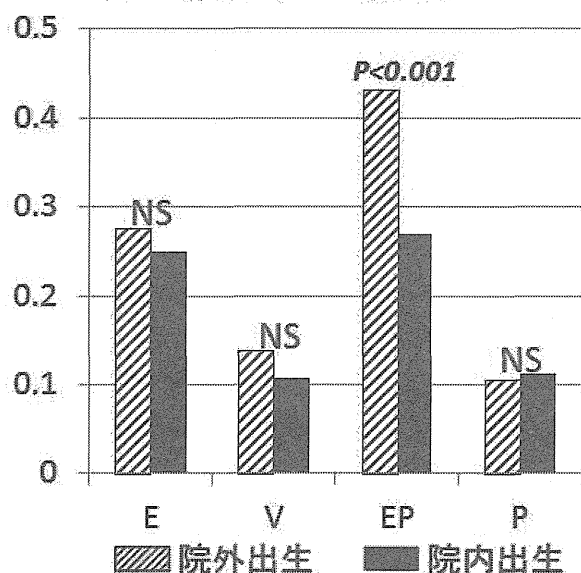
方法:データベースに登録された 16001 例のう  
 ち予後登録児 10394 例。3 歳までの死亡および  
 脳性マヒ, 失明, 補聴器使用, 発達遅滞(新版  
 K 式 DQ<70 または主治医判定)のうち何れかを  
 含む場合を神経学的予後不良 (NDI) とした。院  
 外出生と NDI, 死亡, IVH3-4 度との関係を出生  
 体重(E 群:1000g 未満, V 群:1000-1500g 未満),  
 在胎週数 (EP 群:28 週未満, P 群:28 週以上)別  
 に検討した。

結果: NDI の割合は(院外, 院内)出生順で E

群(27.5%, 25.0%, NS)V 群(13.8%, 10.8%, NS)EP  
 群(43.3%, 27.0%, p<0.001)P 群(10.6%, 11.2%,  
 NS)であった。NDI+死亡は E 群(61.6%, 50.5%,  
 p<0.01)V 群(33.0%, 20.3%, p<0.001)EP 群  
 (65.0%, 53.0%, p<0.01)P 群(31.7%, 22.5%,  
 p<0.01)であった。IVH3,4 は E 群(8.4%, 9.8%,  
 NS)V 群(3.7%, 1.7%, p<0.05)EP 群(19.3%,  
 11.4%, p<0.001)P 群(2.8%, 1.56%, NS)であ  
 った。死亡は E 群(31.3%, 22.5%, p<0.01)V  
 群(10.6%, 5.2%, p<0.001)EP 群(30.2%, 23.5%,  
 p<0.05)P 群(12.5%, 6.8%, p<0.001)であ  
 った。

結論:NDI は EP 群で院内と院外で差を認めたが、  
 E 群, V 群, P 群においては院外と院内に有意  
 差がなかった。一方院外出生では死亡が有意に  
 多いため, NDI+死亡は何れの群でも院外出生の  
 予後が不良であった。体重, 週数別に検討した  
 結果, 在胎 28 週未満の院外出生 VLBW は神経学  
 的予後が不良であり, 周産期母子センターでの  
 MFICU, NICU 管理が予後に重要であることが明  
 らかとなった。

図6: 各群のNDI罹患率



(5) 2003-2007 年出生極低出生体重児の 3 歳予後：母体ステロイド投与の関連についての検討

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科  
 研究協力者 芥川香奈、清水正樹、菅野啓一  
 埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科

全国の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-2007 年出生データベース）に登録された極低出生体重児の 3 歳時発達予後、神経学的障害合併率と、切迫早産妊婦に対する母体ステロイド投与の有無の関係を検討した。2003 年-2007 年出生データベースに登録された児は 16001 人のうち予後調査参加施設の登録児は 10394 人であり、母体ステロイド投与は 37.0% (n=3843/10394) で施行されていた。母体ステロイド投与群の死亡率は 7.6% (n=292/3843)、非投与群の死亡率は 11.5% (n=757/6546) 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)。3 歳時予後データあり

(n=5761/9340)のうち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(脳性麻痺、視覚障害、聴覚障害)の合併率は脳性まひ 7.9% vs. 7.2% (p=0.349)、片側・両側の失明 0.7% vs. 0.9% (p=0.377)、補聴器の使用 0.5% vs. 0.7% (p=0.347)であった。修正 3 歳時の新版 K 式発達検査で 70 未満(発達遅滞)の割合は母体ステロイド投与群と非投与群で 9.8% vs. 9.4% (p=0.649)、70~84(境界発達)は 20.7% vs. 19.9% (p=0.501)であった。また、脳性麻痺、視覚障害、聴力障害、発達遅滞のいずれか一つ以上の合併率は投与群と非投与群で 17.9% vs. 17.0%であり、有意差を認めなかった(p=0.418)。しかし 3 歳までの死亡と神経学的障害の合併率は投与群と非投与群で 26.4% vs. 30.1%と有意差を認めた (p=0.001)。今回行った 3 歳時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の改善との関連は示されたが、他の神経学的予後や修正 3 歳時の新版 K 式発達検査による DQ 値との関連は認められなかった。しかし、母体ステロイド投与群では 3 歳までの死亡または神経学的障害の合併率に統計学的に改善を認めた。

(6) 極低出生体重児の早期体重増加と 3 歳時の神経学的発達予後に関する研究

研究分担者 河野由美 自治医科大学  
 研究協力者

米本直裕 国立精神・神経医療研究センター  
 丸山秀彦 高知医療センター小児科

超低出生体重(ELBW)児における NICU 入院中の成長速度(GV)スコアが 3 歳時の神経学的予後に対する予測に有用であるかを検討した。低い GV スコアは、ELBW 児の 3 歳時の死亡又は神経学的障害に有用な予測因子であった。



## 5. 「2005 年出生の超低出生体重児 6 歳時予後の全国調査集計結果」

研究分担者 上谷良行 兵庫県立こども病院

2005 年出生の超低出生体重児の縦断的長期予後調査として 6 歳時予後全国調査を行った。72%の児が普通学級に就学していた。脳性麻痺は 16.8%と 2000 年調査時と変化はなかったが精神発達遅滞と判定された児は 20.3%と前回調査時より有意に減少していたものの、境界発達の児が 23.8%と増加していた。広汎性発達障害の児が 6.8%で境界を含めると 13.1%とかなり高率にみられ、これらの児へのサポートの必要性が明らかとなった。総合周産期ネットワーク施設とそれ以外の施設の間で予後に大きな差は見られなかった。

## 6. Consensus2010 に基づく新しい日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及とその効果の評価に関する研究

### (1) 我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析

研究分担者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者 國方徹也 埼玉医科大学

2010 年 10 月 18 日に ILCOR (国際蘇生法連絡委員会) により Consensus 2010 が公表され、それに合わせて我が国の新生児蘇生法ガイドラインの改訂版 (NCPD ガイドライン 2010) が 2010 年 10 月 19 日に発表された。新しいガイドラインに準拠した蘇生法が実施される前の、2010 年 12 月時点での周産期専門施設・産科定点施設・助産施設での新生児蘇生体制の現状と課題を、責任者にアンケートを送付して分析した。

アンケートの回収は専門施設が 272 施設中 174 施設 (回答率 64.0%)、産科定点施設が 501 施設中 234 施設 (回答率 46.7%)、助産施設が 447

施設中 226 施設 (回答率 50.6%) であった。装備に関しては、ガイドラインでは必修とされる新生児用パルスオキシメーターを装備している施設が専門施設で 92%、産科定点施設で 88.5%、助産施設で 38.9%と普及が進んでおらず、その早急な整備が喫緊の課題と考えられた。また酸素・空気ブレンダーを装備している施設が専門施設で 60.9%、産科定点施設で 23.1%、助産施設で 8%であり、その早急な整備が望まれる。また自己・流量膨張式バッグ両方とも装備していない施設が専門施設では 0%、産科定点施設で 0.9%、助産施設で 11.1%あり、全施設に緊急に装備する必要がある。また、専門施設では、マスクや鼻プローベを用いた CPAP の普及が望ましく、ほとんど施行しないという回答が専門施設で 39.9%、産科定点施設で 71.3%であり、その啓発に努めなければならない。新生児蘇生法講習会をほぼ全員受講している施設が専門施設で 16.8%、産科定点施設で 18.3%、助産施設で 41.4%であり、助産施設の意識の高さが伺える。また今後は新生児仮死に対する低体温療法実施が必要な症例が増えてきており、都道府県毎に実施可能な施設の適正配置を検討する必要がある。また、NCPD ガイドライン 2010 に基づいた新生児蘇生法が実施されてから約 2 年が経過しており、現時点での新生児蘇生体制の現状と課題を追跡して調査する必要がある。

### (2) 超早産児の臍帯ミルクの多施設共同ランダム化比較試験

研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

研究協力者

細野茂春 日本大学医学部附属板橋病院

2010 年、国際蘇生法連絡委員会から Consensus 2010 が公表され、それに合わせて我が国の新生児蘇生法ガイドラインの改訂版 (NCPD ガイドライン 2010) が発表された。

Consensus 2010では出生時の貧血予防と、生後4ヵ月での鉄欠乏予防のため、正期産児で蘇生を必要としない児では臍帯の結紮を60秒以上遅らせる臍帯遅延結紮による胎盤血輸血が推奨された。一方、早産児でも出生に循環血液量を増加する目的で臍帯遅延結紮による胎盤血輸血の有効性が検討されているが、より在胎週数が短い児ほど輸血のハイリスク集団であるが蘇生のため十分に臍帯の結紮を遅らす事ができず臍帯遅延結紮では十分な量の胎盤血輸血が行えないことが報告されている。そのため早産児ではエビデンスが十分でないことから臍帯遅延結紮について推奨が見送られた。本邦では超早産児において蘇生に影響を与えない胎盤血輸血の方法として臍帯ミルクの有効性が報告された。本研究の目的は多施設共同ランダム化比較試験で臍帯ミルクの効果と安全性について検討することにある。

本研究で行っている前方視的多施設ランダム化比較試験の進捗状況と問題点を検討した。

結果：研究段階で目標症例数の40%の200症例または初回登録から5年終了の早い時点で中間解析を行うこととし、初回登録から5年を経過した2012年12月31日時点での214例の登録があり中間解析を行うこととした。登録開始時の参加施設は10施設であったが14施設に拡大された。5年間で2施設で責任医師が移動となりその後症例登録がみられなかった。最多登録施設は46施設、最低登録施設は2症例であった。

考察：今回の多施設共同試験の問題点は研究参加施設において研究責任医師の個人的努力で症例登録が実施されている事と施設間での取り組みに差が大きいことが明らかとなった。今後、データを集計し解析を行う予定である。

### (3) 低体温療法症例登録事業

#### 研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

#### 研究協力者

岩田欧介 久留米大学医学部小児科 高次脳機能研究所

武内俊樹 慶応義塾大学病院小児科

鍋谷まこと 淀川キリスト教病院小児科

側島 久典 埼玉医科大学総合医療センター

背景：本ワーキンググループは、Consensus 2010で推奨された標準低体温療法の提供体制を整備するために2010年に結成された。1. わが国における低体温療法実施状況調査、2. ガイドライン・実践マニュアル作成・ワークショップの開催を通じた標準冷却法の普及、3. 低体温療法に関する臨床エビデンス発信体制の基礎づくりを至上課題に、限られた期間内に達成すべき具体的目標を設定し、月単位で再評価を繰り返しながら介入を続けてきた。最終年度には啓発事業の継続に加え、研究体制の構築と、プロジェクトの成果を客観的に評価し、今後の戦略構築に指針を与えることを目標とした。

方法：昨年度までに構築されたフォーマットに従い、英国 TOBY Register に続く世界で2番目の大規模低体温療法症例登録事業を立ち上げ、症例のウェブ登録を開始した。集計結果は年に2回の講習会・ワークショップを通じてフィードバックした。成果の客観評価に関しては、2013年1月1日現在の低体温療法実施状況を質問紙で調査した。

結果：2012年1月から、専用ウェブサイトによる症例登録を開始し、初年度には日本国内で低体温療法の適応となる推定症例数の70%程度が登録された。2013年1月現在の低体温療法施行状況を質問した全国サーベイでは、標準冷却基準や冷却目標温度の批准率が30%程度から95%前後に上昇し、わが国の低体温療法が短期間で世界的なプラットフォームに回帰していることが確認された。

考察：3年間の連続介入事業により、エビデンスに支持された標準冷却法が普及し、治療提供体制が整備された。症例登録数は英 TOBY

Register を上回るペースであり、学術発信体制の基盤構築に寄与したと考えられる。タイムラインに沿って具体目標を逐一達成して行くモデルは、医師数が少なく、研究デザインや疫学の専門家が少ないわが国が、欧米の大規模研究グループと肩を並べ、ガイドライン決定の場に日本代表を送り込むために、極めてコストパフォーマンスが高い方法であると考えられる。

#### (4) 新生児低体温療法研修会報告

##### 研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

##### 研究協力者

武内俊樹 慶應義塾大学医学部小児科学教室

岩田欧介 久留米大学医学部小児科

鍋谷まこと 淀川キリスト教病院小児科

背景：主要課題である新生児低酸素性虚血性脳症に対する標準的低体温療法の普及を目的として、H23年度に当研究班では、全国の周産期施設を対象に大規模な新生児低体温療法研修会を初めて開催し、全国 101 施設から合計 139 人が参加した(H23 年度報告書参照、2011 年 11 月 12 日(土)東京国際フォーラム)。この研修会を通じて、新生児低体温療法の普及に関して今後克服すべき多くの具体的検討が確認され、また研修会の継続的開催を要望する意見が多く寄せられた。

目的：継続的に質の高い国際標準に合致した新生児低体温療法の普及を目的として、H24 年度も当研究班は、第 48 回日本周産期・新生児医学会(大宮)および第 57 回日本未熟児新生児学会学術総会(熊本)の開催前日に、全国の周産期施設を対象に 2 度の大規模新生児低体温療法研修会を開催した。

内容：事前に全国 251 の周産期施設に対して本研修会への案内状を送付し、参加希望について問い合わせた。

結果：2 回の研修会で延べ 106 施設から 117 人が参加した。内訳は以下の通りであった。

第 2 回 新生児低体温療法研修会(埼玉県大宮市)

日時：2012 年 7 月 7 日(土)12:00-17:00、場所：大宮ソニックシティ、参加施設 76、参加人数 76 名

第 3 回 新生児低体温療法研修会(熊本県熊本市)

日時：2012 年 11 月 24 日(土)12:00-15:00 場所：鶴屋百貨店会議室、参加施設 30、参加人数 41 名

考察：新生児低体温療法が、新生児低酸素虚血性脳症に対する標準治療として全国の周産期施設に広まりつつある。適応基準、冷却方法を国際標準に従って均一化すべく当研究班では今年度も 2 回の大規模新生児低体温療法研修会を開催した。延べ 100 人以上の参加者からは、実際の臨床現場で起こった事例に基づいて多くの質疑があり、わが国の今後の低体温療法の普及に関して、引き続き継続的な教育・啓発活動が必要であることが確認された。

#### (5) 病院前冷却に関する予備研究

##### 研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

##### 研究協力者

鍋谷まこと、向井丈雄 淀川キリスト教病院

五百蔵智明 姫路赤十字病院

渡部晋一 倉敷中央病院

祝原賢幸 大阪府立母子保健総合医療センター

目的：HIE 児の搬送時の体温に関する実態を明らかにし、今後の搬送中の至適な体温管理方法の基礎データとする。

研究方法：2004 年から 2011 年に淀川キリスト教病院に院外から搬送された TH 施行群 24 例と、2000 年から 2011 年までに倉敷中央病院 NICU に院外から搬送された TH 施行群 19 例を中等症 HIE 群として、搬送時間、搬送の時期、入院時体温、予後などについて後方視的に検討を行った。また同時期に淀川キリスト教病院に

院外から搬送され Mg による治療を行った軽症 HIE 群 27 例との比較検討も行った。

2012 年夏より搬送時における直腸温持続モニタリングを姫路赤十字病院を加えた 3 病院で開始した。

結果：両施設とも TH 施行群で搬送時間と入院時体温に明らかな相関は認めなかった。入院時体温が 38°C 以上の高体温を示したのは 7~8 月の搬送であった。また夏場(4~9 月)と冬場(10~3 月)に分けて検討したところ、入院時体温は両施設ともに夏場で高く、両群間で有意差を認めた(P<0.01)。一方で軽症 HIE 群においては、夏場と冬場で入院時体温に明らかな差は認めなかった。夏場の入院時体温について TH 施行群と軽症 HIE 群を比較すると、TH 施行群が有意に高かったが(P<0.05)、冬場では有意な差はなかった。TH の適応となる中等症以上の HIE 児の搬送においては、夏場に高体温になるリスクが高く、留意が必要と考えられた。

考察：Abbot らの 2008 年の報告では比較的高体温の管理が HIE 児の予後を悪化させる事が報告されており、搬送中の高体温はできるだけ避けるべきである。特に夏場では、過剰な保温をさけることが望ましいが、一方で持続体温モニタリングが困難な状況においては、積極的な冷却も過冷却のリスクが高いことを忘れてはならない。現在進行中である搬送時直腸温持続モニタリングの研究結果でも、搬送時に設定温度を 1-2°C 下げるだけで重症児ほど過冷却のリスクが高まる事が示されている。児の循環・呼吸状態とともに、季節や外気温などにも考慮しながら、搬送を行うことが重要と考えられる。

結論：搬送時の体温管理の問題についても、新生児低体温登録事業において各施設からの情報を蓄積する事が必要である。一方で現在進行中の搬送時直腸温持続モニタリングの研究結果が待たれる。

## (6) 新生児蘇生法講習会の課題

研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター  
研究協力者

和田雅樹 新潟大学医歯学総合病院総合周産期母子医療センター

目的：新生児蘇生法講習会の受講生とインストラクターを対象に講習会に対する各種満足度を調査し、それを分析し課題を明らかにすることで、新生児蘇生法講習会の質を向上させる。背景：新生児蘇生法講習会が全国展開されているが、それを受講した受講生と指導者であるインストラクターによる蘇生法講習会の評価はまだ行われていない。

方法：新生児蘇生法講習会の受講生とインストラクターに対して郵送によるアンケートによって講習会に関する満足度を調査した。対象は受講生が 3,427 名、インストラクターが 2,228 名である。(1) 受講生の満足度評価として、受講生の講習会満足度、受講生のインストラクター評価、基本手技の理解度と習得実感、現場へ行かせる自信の獲得の有無、継続学習の必要性などについて調査した。(2) インストラクターの満足度評価として、インストラクターの指導満足度、指導法の自己評価、基本手技の指導法自己評価、継続学習の必要性などについて評価した。

結果：受講生 1,830 名 (53.6%)、インストラクター 679 名 (30.5%) から回答があった。

(1) 受講生の満足度：99%の受講生は講習会を他に薦めたいと感じているが、講習会やインストラクターの質に不満を持つ者もいた。インストラクターに対する不満としてはコミュニケーションスキルや指導に対する熱意が挙げられた。基本手技は 90%以上が習得できたと実感し、85%が蘇生手技を臨床の場で生かせる自信を得ていた。95%が蘇生法の継続学習が必要と考えていた。

(2) インストラクターの満足度：65%は指導法に満足していたが、インストラクターとしての経験不足や指導法のスキルに不満を感じてい