

広島市民病院
豊橋市民病院

現状

データ解析終了（日本臨床試験ユニット）

ドキサプラムの承認に向けて、学会から厚生労働大臣あてに承認の要望書を提出。

2010 日本未熟児新生児学会（抄録より）

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投与法に関するランダム化比較試験

【目的】 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投与の有効性・安全性を検証する。

【方法】 静注用アミノフィリン不応の在胎 22 週以上、33 週未満で出生し、登録時の受胎後週齢が 35 週未満の早産低出生体重児を対象とし、アミノフィリン併用下での低用量ドキサプラムの二重盲検、プラセボ対照、ランダム化並行群間比較試験を行った。試験期間は 2007 年 1 月～2009 年 3 月で、登録症例数は 72 例（ドキサプラム群 36 例、プラセボ群 36 例）である。試験組織は、5 試験施設、臨床薬理、統計、薬物動態の各専門委員、登録委員、NRN（Neonatal Research Network）事務局、研究諮問委員会、データセンター、独立安全性モニタリング委員会にて構成された。試験治療は試験薬剤（ドキサプラムないしはプラセボ）1.5mg/kg を 1 時間で 負荷投与後に、0.2mg/kg/hr で 7 日間維持投与（効果不十分の場合は 0.4mg/kg/hr まで増量）し、主要評価項目として 7 日間の試験治療の time to treatment failure (TTF)、副次評価項目として無呼吸発作頻度（回/hr）の改善度、退院時の転帰、有害事象を群間比較した。症例は NRN のインターネットによる自動登録システムにより登録され、試験薬番号でランダムに振り分けられた。なお、本臨床試験は厚生労働科学研究費補助金により行った。

【結果】 試験治療 7 日後のイベント発現率はプラセボ群がドキサプラム群に比べ有意に高かった（ $p < 0.0006$ ）。また、試験治療前後の無呼吸発作頻度の改善度はドキサプラム群が有意に高かった（ $p < 0.004$ ）。退院時の転帰、有害事象には両群間に有意な差はなかった。

【結論】 ドキサプラムは新生児には禁忌とされているが、今回の成績から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投与法は安全かつ有効な治療法であることが証明された。

その後の経過

臨床試験の最終解析報告書作成

日本小児科学会から公知申請後に厚生労働大臣宛の承認の要望書を提出するという方向で進んでいたが、最近ドイツで未熟児無呼吸発作に対する適応承認を取得していたことが分かり、欧米先進 6 カ国で認可されていることという大きな条件がクリアされた。

現在キッセイ薬品が今春に公知申請を行うために準備を進めている。ドイツで承認に至った資料に加え、私どもの臨床試験結果も申請資料に提出される予定。

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)

目的：HIE に対する出生後の脳低温療法のもとで、その臨床効果と安全性を検討すること

研究計画書—2005 年 7 月末完成予定

OUTLINE

研究デザイン；多施設無作為比較試験

主な選択基準：

- ・ 在胎 35 週以上、かつ出生体重 2000g 以上
- ・ Apgar score $\leq 6/5$ 分以下で入院時 Sarnat II°、III°

- ・人工換気を要する
- ・入院時血中 lactate 値が 8mmol/L 以上、20mmol/L 未満
- ・脳低温療法開始予定が出生後 6 時間以内

層別化因子：施設、院内・院外出生

方法

1. 脳低温療法群

Medi Cool MC-2100 による自動制御式選択的頭部冷却水灌流法

鼻咽頭温（目標温）を 1～2 時間かけて 34℃まで cooling

開始 72 時間以後 ACA 及び MCA の RI がいずれも 0.6 以上となった時点で復温

2. コントロール群

standard care

脳低温療法中のモニタリング

鼻咽頭温、直腸温

心拍、血圧、呼吸条件、血液ガス、血液凝固能、尿量

頭部超音波、心臓超音波、脳波

中止基準

脳低温療法群

- ・心機能が著しく障害され、ドーパミン 15 μ g/kg/min まで使用しても平均血圧が 40mmHg 以上維持できない症例、又は不整脈をきたした症例
- ・進行する臓器内出血、頭蓋内出血と診断された症例
- ・出血傾向の明らかな症例
- ・新生児遷延性肺高血圧症となった症例
- ・敗血症その他全身状態の変化にともない、試験の継続が困難と主治医が判断したとき
- ・保護者からの申し出にもとづく試験の中止（中断）
- ・試験開始前の除外基準に該当することが本試験開始後に明らかとなった症例

Primary endpoint

脳低温療法群において

- 1) 経口哺乳確立（100ml/kg/day）までの期間、入院期間が不変又は軽減
- 2) 出生後 4 週目での神経学的理学所見の不変又は改善
- 3) 出生後 4 週目での脳波所見の不変又は改善
- 4) 出生後 4 週目での CT 所見の不変又は改善
- 5) 心不全、不整脈、腎不全、出血、感染症、その他合併症頻度が不変又は憎悪

Secondary endpoint

- 1) 1 歳での脳波、MRI 所見が不変又は軽減
- 2) 1 歳半で発達障害が不変又は軽減
- 3) 3 歳で発達障害が不変又は軽減

現状

中止

研究課題名⑥ 超早産児の赤血球輸血回避に対する臍帯のミルクングの多施設ランダム化比較試験
(課題統括者：日本大学；細野茂春)

目的

臍帯のミルク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。

試験のデザイン

多施設無作為割り付け比較試験

対象

1. 選択基準

下記の(1)から(2)の条件をすべて満たすもの

- (1)在胎 24 週以上在胎 28 週未満で出生が予想される超早産児
- (2)本試験に参加することの同意が代諾者から得られている症例

2. 除外項目

下記の(1)から(5) いずれかに該当するもの

- (1)胎児診断で大奇形(致死的奇形、染色体異常、骨系統疾患)、あるいは頭蓋内、心臓、腎臓など内臓形態異常、胎児水腫と診断された症例
- (2)超音波検査で推定体重が-3SD 以下の児
- (3)一絨毛膜性双胎
- (4)品胎以上の多胎
- (5)その他、試験責任医師または担当医師が本試験の対象として不相当と判断した症例

介入

ミルクング群は出生後、産科医により臍帯を児側から約 30cm の位置で結紮し切離する。蘇生台に児を移動し、蘇生チームは臍帯の結紮端を挙上し結紮部位から児側に向けて 3 秒程度でしっかりと 1 回ミルクングを行い、逆流が起こらないよう通常の位置で結紮して切離する。対照群は臍帯を通常の位置で結紮し切離する。臍帯の結紮時期は 30 秒以内の早期結紮とする。

評価方法

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

2. Secondary outcome

- (1)死亡(生後 2 週以内、全観察期間)
- (2)重篤な合併症(頭蓋内出血、慢性肺疾患、脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症、腸穿孔)の発生
- (3)重篤な有害事象の発生
- (4)生後 24 時間以内のヘモグロビン濃度
- (5)血圧の安定化と volume expander および昇圧剤の使用
- (6)多血症、黄疸の発生
- (7)修正年齢 1 歳 6 か月と暦年齢 3 歳での発達障害(精神運動発達遅滞、脳性麻痺、てんかん、視力障害、聴力障害)の発生

目標症例数

ミルクング群 283 例、対象群 283 例 計 566 例

試験実施期間

試験登録期間：2007年12月～2009年5月

試験実施期間：2007年12月～2012年5月

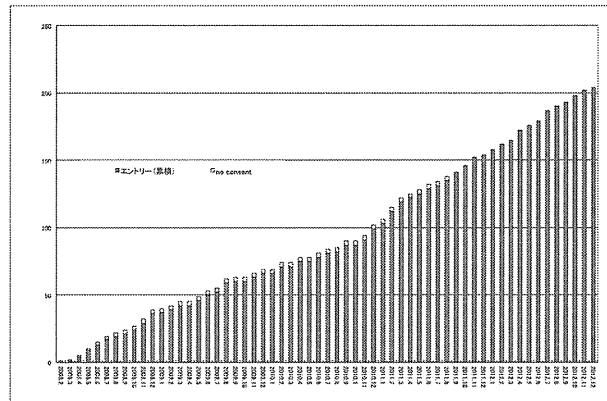
ただし、目標症例数に達し次第、終了する

現状

2012.12.31 エントリー終了 (213例)

データ集積中

エントリー症例の経過



参加施設および症例数

HOSPITAL	症例数	ENTRY	NOCONSENT
君津中央病院	11	11	
群馬県立小児医療センター	46	45	1
国立成育医療センター	3	3	
埼玉医科大学総合医療センター	30	29	1
新潟市民病院	16	11	5
静岡県立こども病院	5	5	
仙台赤十字病院周産期センター	17	17	
倉敷中央病院	17	17	
大垣市民病院	15	14	1
大分県立病院	14	14	
東京医科大学病院	19	19	
東京都立小児総合医療センター	4	4	
日本大学医学部附属板橋病院	13	12	1
北海道大学病院周産母子センター	2	2	

研究課題名⑦ 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

対象

選択基準

- 1) 在胎25週以上33週未満
- 2) 以下①あるいは②のいずれかをみたすもの
 - ① 分娩1時間以内にCTG上、各子宮収縮に伴って50%以上に以下のいずれかを認める症例
 - ・ Moderate または severe variable deceleration
 - ・ Prolonged deceleration(2-10min)
 - ・ Bradycardia(10分以上)を認める
 - ② 分娩前1週間以内に、母体の38度異常があり、以下のいずれかの炎症兆候のうち2項目を認める症例
 - ・ 羊水混濁
 - ・ 母体白血球数20000/mm³以上
 - ・ 母体CRP 2mg/dl以上
 - ・ 母体又は胎児の頻脈
- 3) 生後12時間未満に投与可能(生後6時間未満が望ましい)
- 4) 本試験に参加することの同意が保護者から得られている症例

除外基準

先天奇形(出生時に明らかな中枢神経異常、生命予後不良な合併奇形、重症心奇形)、染色体異常、胎児水腫、極端なIUGR(-3.0SD未満)、重症仮死(5分アプガ-6点未満)、入院時にPVLを認めた症例、その他担当医が不適切と判断した症例

試験薬

実薬およびプラセボ

投与方法

投与開始時間：生後12時間未満(注意：生後6時間未満が望ましいが12時間未満も許容する)

投与方法：薬剤 100 IU/kg を静脈内に1回投与する。

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 ヶ月での PVL の発症が軽減

目標症例総数 462 例

現状

システム準備完了

エントリー準備中

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代成育基盤研究事業）
「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

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、平澤恭子、近藤裕一、中村友彦、
白石 淳、和田 浩、小枝久子、佐久間美貴

研究要旨

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、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。

A. 研究目的

本研究は、周産期母子医療センターネットワークの施設データベース構築事業を継続して実施している。データベースは出生体重1500g以下の児について2003年出生児から収集している。そこで、これらの蓄積データおよび新たに収集した2011年出生児のデータを分析し、わが国のハイリスク新生児医療の現状および課題を検討する。そして、ハイリスク児のさらなる予後改善に繋げる。

て登録する。

調査対象：総合および地域周産期母子医療センターの指定あるいは認定を受けた施設で、2011年のデータベースには計178施設が参加した。表1は2011年時点での本データベース参加施設である。

調査項目：2011年の調査項目は施設15、新生児92、予後34の計141の調査項目である。

B. 研究方法

実施期間：2012年4月～2013年3月

実施方法：2011年出生で、周産期母子医療センターネットワークデータベースに参加する施設に入院した出生体重1500g以下の児を全

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。

表1 データベース登録施設 (2011年データ)

市立札幌病院	旭川厚生病院	釧路赤十字病院	IA北海道厚生連帯厚産婦人病院
天徳病院	NTT東日本札幌病院	日病徳立病院	旭川医科大学
青森県立中央病院	岩手医科大学	岩手県立大総合病院	岩手県立久慈病院
岩手県立二戸病院	仙台赤十字病院	秋田赤十字病院	福井県立総合病院
山形県立中央病院	福島県立医科大学	福島赤十字病院	国立病院機構福島病院
筑波大学	土浦協同病院	茨城県立こども病院	獨協医科大学
自治医科大学	旭川赤十字病院	群馬県立小児医療センター	群馬県立総合病院
群馬大学	埼玉県立小児医療センター	川口市立医療センター	厚生厚生総合病院
埼玉医科大学総合医療センター	埼玉県立病院	国立病院機構西埼玉中央病院	自治医科大学附属さいたま医療センター
国立埼玉大学総合医療センター	千葉市立海浜病院	国立病院機構西埼玉中央病院	東京女子医科大学八千代医療センター
順天堂大学浦安病院	東京都立小児総合医療センター	国立国際医療研究センター	東京女子医科大学
聖寛病院	日本大学板橋病院	国立国際医療研究センター	帝京大学
昭和大学	日本赤十字社医療センター	国立成育医療研究センター	順天堂大学順天堂医院
京邦大学	都立豊京病院	聖路加国際病院	順天堂大学順天堂医院
聖寛病院	都立豊京病院	聖路加国際病院	順天堂大学順天堂医院
聖マリアンナ医科大学	神奈川県立こども医療センター	横浜労災病院	横浜市立大学市民総合医療センター
北星大学病院	小田原市立病院	日本医科大学武蔵小杉病院	東海大学医学部
済生会横浜東部病院	国立病院機構横浜医療センター	山梨県立中央病院	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	国立病院機構信州上田医療センター
佐久総合病院	新潟大学	新潟県立中央病院	新潟市立病院
長岡赤十字病院	厚生道高同病院	富山県立中央病院	富山大学
石川県立中央病院	いしかわ総合母子医療センター	金沢医科大学	福井県立病院
福井大学	岐阜県総合医療センター	富山赤十字病院	聖隷浜松病院
静岡済生会総合病院	静岡県立こども病院	浜松医科大学	徳島県立総合病院
藤枝市立総合病院	名古屋第二赤十字病院		

C. 結果

全ての解析結果は追加資料に示す。

追加資料に2011年データおよび2003~2011年の経時データを示す。2011年データは資料1~179、2003~2011年データは資料180~315となる。

1. 参加施設数と資源

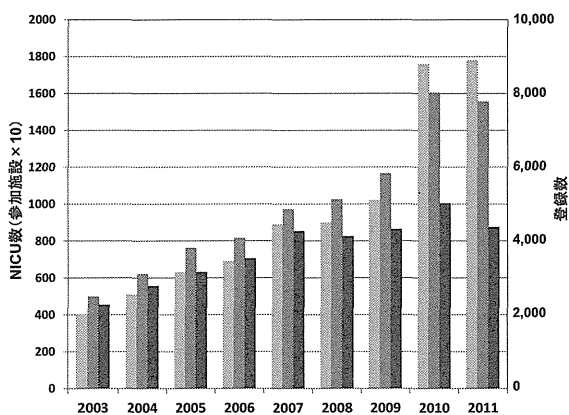
表2および図1に示すように参加施設数は地域周産期母子医療センターが参加することになり、2011年は178施設となった。症例も4,379症例が登録された。なお、2010年の全国の極低出生体重児出生数は8,086で、2010年出生児の登録数は5,024例なので、全国の約62%の症例がこのデータベースに登録されていると言える。

参加施設の病床数、スタッフ数、診療内容の変化を表2および資料180~183に示す。参加施設のNICUの平均病床数は2003年の12.5床から本年は8.8床に減少したことから、平均の施設規模としては小さくなったと言える。これは、参加施設が従来の総合周産期母子医療センター中心であったものが、地域周産期母子医療センターも多く参加するようになったためである。同様に平均新生児病床数も減少傾向にある。病床数に比例する看護師数も同様に減少傾向にある。一方、新生児科医数は病床数の減少に比べて少なく、全国的に新生児科医数が増加したことが窺える。NICUに臨床心理士を配置する施設は、2011年は約60%となり、確実に増加傾向にある。臨床心理を担当する人材の配置が周産期医療体制整備指針にも盛り込まれたことから、既参加の施設のみでなく、新たに参加した施設でも、NICUへの臨床心理士の配置が進んでいる(資料181)。外科疾患、心臓外科疾患、脳外科疾患に対応できる施設の数は絶対数としては増加しているが、割合としては減少している。これも、新たに参加した地域周産期母子医療センターの多くが、外科手術を必要とするハイリスク新生児の治療を他施設に搬送しているためと思われる(資料182)。一方、未熟児網膜症の診療が可能な眼科医が不在の施設は当初は極少数であったが、経年的に増加傾向にある。新生児科医と同様、未熟児網膜症が診療できる眼科医の養成には一定の時間が必要なため、なんらかの対応が必要な時期に来ていると言える(資料183)。このデータベース事業の大きな課題の一つであるフォローアップについては、自施設でのフォローアップが可能な施設の絶対数は着実に増加しているが、割合としては全体の約55%に留まっている(資料183)。

表2 参加施設数とその施設資源

年	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	平均
施設数(総数)	40	51	63	69	89	90	102	176	178	95.3
新生児床(平均)	35.2	34.8	33.2	32.0	29.3	30.2	29.5	23.3	22.8	30.0
NICU(床)(平均)	12.5	12.2	12.5	11.8	11.1	11.4	11.4	9.2	8.8	11.2
スタッフ										
新生児科(人)(平均)	6.0	5.8	5.7	5.6	5.6	5.7	6.2	5.2	5.2	5.7
看護師(人)(平均)	44.5	44.0	42.1	42.1	40.0	40.4	42.3	34.3	34.0	40.4
臨床心理士勤務(%)	47.5	45.1	41.3	40.6	40.4	44.4	54.9	53.4	60.1	47.5
外科対応疾患可能										
小児外科(%)	87.5	88.2	88.9	88.4	79.8	81.1	79.4	65.3	60.1	79.9
心臓血管外科(%)	65.0	60.8	54.0	55.1	47.2	46.7	44.1	34.1	31.5	48.7
脳外科(%)	65.0	60.8	54.0	55.1	47.2	46.7	44.1	34.1	31.5	48.7
眼科(%)	97.5	98.0	96.8	95.7	91.0	95.6	96.1	83.5	82.6	93.0
フォローアップ(%)	60	62.75	61.9	71.01	65.17	74.44	73.53	53.98	54.49	64.1

図1 参加施設数、NICU病床数、登録数の推移



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。2011年出生児は2012年1月現在で、計4,379例が登録された。この時点で登録が完了していない症例が存在するので、最終的な登録数字は5,000例以上になると想像される。施設別の登録数は、追加資料18に示すように当然大きな差がある。最大は133例、最少は2例の登録であった。

2003～2011年の登録児の他の背景因子を表3および資料2～17に示す。対象の平均在胎期間、出生体重、アプガースコアには変化を認めない。ただし、資料204に見られるように、先天異常の合併率は少し上昇傾向にあり、全体の約7%に先天異常の合併を認めた。一方、院外出生児、多胎児の割合は減少傾向である(資料190、185)。ただ、帝王切開率は70%以上と高い頻度で一定しており、諸外国に比べても高い状況である(資料5、189)最も重要な評価因子である死亡退院率は、資料2

07に示すように、明らかに減少傾向にある。2011年出生児の死亡退院率は7.0%と前年の7.1%から0.1%低下した。さらなる低下には多くの困難があると考えられるが、期待される場所である。出生体重別では、300g台で約50%、出生体重400g台で約70%の生存退院率を示す(資料122、257)。

表3 背景因子

年	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	平均
登録数	2271	2782	3155	3524	4269	4128	4320	5024	4379	3761
在胎期間(wk)(平均)	28.5	28.5	28.6	28.5	28.6	28.5	28.5	28.6	28.7	29
出生体重(g)(平均)	1,029	1,036	1,038	1,021	1,040	1,031	1,032	1,045	1,049	1036
院外出生(%)	12.3	12.2	9.6	8.7	7.4	7.4	7.6	7.0	6.6	9
多胎(%)	26.9	28.8	27.7	27.3	27.1	24.7	22.6	22.5	21.0	25
帝王切開(%)	72.1	77.0	74.7	76.0	77.0	76.0	73.7	78.4	76.6	76
先天異常(%)	5.9	5.6	6.3	6.2	6.3	6.5	6.8	7.6	7.4	7
死亡退院率(%)	10.8	9.4	10.3	9.9	8.8	8.9	7.6	7.1	7.0	9

3. 周産期因子

次に登録児の周産期因子の推移を検討した。母体ステロイド投与率は2011年には丁度50%であった(資料4)。2009年後半に母体ステロイド投与の保険適応が承認されたが、その効果は期待ほど大きくなかったと言える。ただ、経年的には着実に増加している(資料188)。しかし、従来と同様に施設間差は大きい(資料29)。在胎期間別の母体ステロイド投与率(資料134、270)では、在胎23から33週で投与が考慮されているが、在胎22週では前年度の約30%から約20%に低下した(資料134)。

母体の状況では、平均母体年齢は32歳で(資料2)、母体年齢の増加は頭打ち傾向である(資料184)。合併症では、糖尿病が3%、妊娠高血圧症候群が21%で、ともに増加傾向にある(資料3および186)。

一方、帝王切開率は前述したように前年と同様に全体で77%と高率であり、施設間差も大きい(資料5、32、189)。在胎期間別の帝王切開率は、資料137、273に示すように、在胎期間23週以降で急激に帝王切開率の上昇が認められ、大きな変化は認めなかった。すなわち、どの施設でも22週では積極的な胎児適応での帝王切開分娩は試みられていないと言える。

出生時の蘇生では、54%が気管挿管による蘇生

を受けていた（資料6）。ただ、同様に施設間差を認める（資料38）。気管挿管の適応は当然出生体重、在胎期間に依存している（資料90、143、226、279）。ただし、在胎22週が在胎23週より比率が低いのは、出生時の状態により蘇生が差し控えられた症例が存在するためと推測する。ただし、在胎22週で85%以上が気管挿管されて蘇生されていることは、わが国の在胎22週に対する積極的な蘇生方針の結果と言える。アプガースコアは1分値6、5分値8と過去ほとんど変動が認めていない（資料6、191）。

先天異常の合併率は2011年は7.4%であり、前述したように全体には増加傾向と言える（表3、資料14および204）。

出生児の処置では、臍帯血輸血が17%の児で行われていた（資料5、189）。

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資料7～15および193～206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55%に発症し、合併症の一つである気胸の頻度は2%であった（資料7）。気胸の頻度は僅かであるが低下傾向にあった（資料193）。なお、気胸の予防に繋がるHF0の使用頻度は40%で、ほぼ一定と言える（資料8、195）。非侵襲的な呼吸管理の普及が影響している可能性が考えられる。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（資料40、41、43）。また、RDSとHF0の使用は出生体重および在胎期間に依存する（資料92、96、145、149、232、285）。すなわち、より在胎期間が短く、出生体重が軽い児に当然RDS等の重症呼吸障害が多く、そのような重症例に積極的にHF0を使用している実態が推測される。

生後28日の慢性肺疾患（CLD）の頻度は2010年で36%であった（資料9）。頻度としては経年的にやや増加していると言える（資料196）。CLDの病型では、Ⅲ型、Ⅲ'型の増加傾向があるが、明確でない。CLDに対するステロイドの使用率も近年再度上昇傾向にある（資料197）。CLDの発症率、

ステロイド使用率も大きな施設間差を認めるが（資料44、45）、治療方針の違いが大きく関与する可能性もある。

動脈管開存症（PDA）に対するインドメタシンの予防投与あるいは治療の頻度は2011年では合わせて40%と高率であった（資料10）。しかもこの頻度は経年的に明らかに上昇している（資料198）。予防あるいは軽症時からの積極的なインドメタシンによる治療方針が窺える。しかし、最終的な手術症例の割合には従来と同様に減少傾向が見られない（資料198）。すなわち、予防あるいはより軽症の段階でのインドメタシン治療は手術の回避には繋がらないことを知っておくべきである。手術適応例では内科的な治療に捉われることなく、適切に手術が選択される必要がある。

晩期循環不全の頻度は2011年では9%であった（資料10）。近年は増加傾向にあったが、ほぼ一定の割合に達したと思われる（資料199）。ただ、疾患の発症は在胎期間に依存することが知られているが（資料156、292）、この背景因子の違いとともに施設間差を認める疾患でもある（資料50）。

脳室内出血の頻度は2011年では11%で、経年的には低下傾向である（資料11、199）。また、脳室内出血の重症度は軽減している（資料200）。一方、PVLの発症頻度は3%で低率ではあるが、近年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（資料11、200）。

中心静脈を用いた栄養管理はさらに普及し、2011年出生児の約73%がこの治療を受けていた（資料13）。増加の傾向がもつとも顕著である治療法と言える（資料202）。ただし、施設間の差も残っている（資料59）。

壊死性腸炎（NEC）あるいは特発性の消化管穿孔は、それぞれ約1%、約2%と頻度は低いが、両者とも増加傾向とも言える（資料13、203）。これらの疾患も明らかに出生体重と在胎期間に依存する（資料249、250、302、303）。欧米諸国に比べると未だ頻度は低いが増加傾向にあり、注意が必要である。

未熟児網膜症の治療の頻度は約14%で、ほぼ一定となってきている(資料14、204)。出生体重あるいは在胎期間の因子(資料116、169、252、306)以上に施設間差(資料63)が大きく影響していると推測される。

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、2011年は前述したように7.0%と明らかに減少傾向を認める(資料15、206、208)。一方で、施設間差は継続して認めている(資料19、68)。この差は出生体重および他のリスク因子で調整しても残存する(資料19、20)。なお、SMR (standardized mortality rate) のリスク因子としては、出生体重、在胎期間、性別、多胎、院外出生、胎位、母体妊娠高血圧症、母体ステロイド投与、胎児心拍異常、分娩様式、1分アプガー、先天異常の有無を用いた。ただ、蓄積した全症例の出生体重別および在胎期間別の死亡率は、資料257および310に示すように、出生体重が400gを、在胎期間が23週を超えれば40%以下で、わが国ではすでに生存退院の可能性が十分に高いと言える。

5. 1.5歳および3歳時予後

発達予後に関する集計を資料316～360に示す。対象は2003～2011年出生児33,852例のうち、死亡退院した2,918例を除いた30,934例である。

出生体重あるいは在胎期間によるフォローアップ率の差は認めない(資料316、326、336、346)。フォローアップデータが登録されていない理由としては、退院後の死亡例は決して多くないが、多施設に移るため登録されていない例が多い(資料323、333、343、353)。データベースは他施設のフォローアップでもデータ入力が可能になっており、この機能がさらに利用されることを期待したい。酸素依存、視力障害、脳性マヒの頻度は、出生体重および在胎期間に明らかに反比例を示した(資料319～321、329～331、339～341、349～351)。ただし、脳性マヒに関しては、在胎期間が37週以上の重度子宮内発育制限の児にも高頻

度で認められた(資料331、351)。

6. 1.5歳および3歳時予後の推移

資料355～360に予後データの年別の推移を示す。1.5歳時予後の入力は残念ながら少数例で推移している(資料356)。健診時の年齢、体格は一定であった(資料357)。酸素使用、視力障害、脳性マヒの頻度はやや減少傾向を認めたが、症例登録が一部であり、現時点では確定できない(資料358、359)。一方、DQについては、平均はほぼ一定の数値であった(資料360)。なお、DQは新版K式での測定が圧倒的に多い(資料360)。

D. 考察

研究班で構築された周産期母子医療センターネットワークの施設データベースは着実に発展し、9年間で3万3千例以上の症例が登録された。また、1.5歳および3歳時のフォローアップデータの解析も可能となった。その結果、わが国のハイリスク新生児医療を確実に評価するとともに、その改善策を提言することが可能となった。これは、この大規模データベースが存在する最大の成果となる。改善策の提言はベンチマークから始まり、さらに施設の背景因子を加味した検討へと進化しており、ますますこのデータベースの価値が増すものと推測される。事実、2011年データの解析で死亡率のさらなる改善が認められており、着実に成果が積み重ねられていると言える。

本年度からは総合周産期母子医療センターのみでなく、地域周産期母子医療センターもこのデータベースに登録している。大規模な総合周産期母子医療センターとは異なった課題を抱える可能性がある地域周産期母子医療センターに対しても、改善策を提言できる。ただし、全国の出生体重1500g以下の児のおよそ60%程度のみしか登録されていないため、さらに参加施設を増加させる努力が必要である。ただ、出生体重1,000g未満の児に限ると、登録率は約70%に増加する。このことから、わが国の代表

的な周産期母子医療センターが本データベースの参加施設であることを窺い知ることができる。

E. 結論

- 1) 本研究班で構築した周産期母子医療センターネットワークの施設データベースが着実に発展している。
- 2) 2011 年出生児は、178 施設から 4,379 例が登録され、登録数の累計は 33,852 例となった。
- 3) 2011 年登録児の死亡率は 7.0%で 2003 年のデータベースの開始時の 10.8%に比べ経年的に減少していた。
- 4) 本データベースの解析により、ベンチマークとともに、参加施設の背景因子に応じた施設の改善策を講じることが可能となった。
- 5) 今後のわが国の新生児医療を高い水準に保つために、本データベースの継続した運用が重要である。

F. 研究発表

- 1) Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, Ichiba H, Matsunami K, Nishida H; Neonatal Research Network, Japan. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006;118:e1130-8.
- 2) Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K. Trends in morbidity and mortality among very low birth weight infants from 2003 to 2008 in Japan. *Pediatr Res.* 2012;72:531-8.

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代成育基盤研究事業）
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 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 国立成育医療研究センター成育政策科学研究部
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

研究要旨

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で、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。

A. 研究目的

本分担班では、重症新生児アウトカム改善に向けて、当該研究班で収集してきた極低出生体重児に関する疾病登録情報を診療の質向上のために利活用していく手法を開発し、検討することを目的としている。

B. 研究方法

本年度は、カナダや英国など、極低出生体重児の疾病登録制度を基盤にして、診療の質向上に資するような介入プログラムを実行している諸外国と連携するため、先進国であるカナダおよびスペインと、アジアの中進国（香港、シンガポール、マレーシア）と基礎的な比較研究を行い、今後の国際比較研究の基盤づくりを行った。

C. 研究結果

新生児医療施設の診療の質向上は、究極にいえば、疾病登録制度を通して、各施設間の違いから、その施設の相対位置を知り、診療の質向上につなげるという理論的基盤が示された。このことから、このような疾病登録制度を国際的な枠組みとして行えば、国間での診療文化の違いから学べる幅が大きいという仮説が成り立つ。このため、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た。

カナダとの比較研究では日本の極低出生体重児の死亡率のみならず、合併症無き生存退院も含めて成績が良いことが示されたが、一方で生

存児の中で慢性肺疾患と未熟児網膜症がやや高率であることが示された。さらに詳細な分析を行い、これらの違いがどのようにそれぞれの国における診療の質向上に結び付くのか検討を開始した。スペインとの比較においては、同様に死亡率において日本が低いことが示されたが、その要因として、新生児壊死性腸炎と敗血症の発症率に起因することがしめされた。また、アジア四か国における比較では、動脈管開存症の管理に日本の新生児死亡低率の要因があるという分析結果が示された。このように国際比較を行うことで、今後のそれぞれの国において診療の質改善へのきっかけが深まることが示され、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た。このことを受けて、オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、イスラエル、日本、スペイン、スウェーデン、スイス、英国（9か国）の245の高次新生児医療施設、年間約20,000から21,000の極低出生体重児を対象とする、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(iNeo=International Network for Evaluating Outcomes)を立案し、カナダ国政府の研究費申請を行い、2013年2月に承認が下りた。今後は、このような国際共同研究の枠組みで、新生児医療の質向上に取り組む形となる。

D. 考察

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た。

カナダとの比較研究では日本の極低出生体重児の死亡率のみならず、合併症無き生存退院も含めて成績が良いことが示されたが、一方で生存児の中で慢性肺疾患と未熟児網膜症がやや

高率であることが示された。さらに詳細な分析を行い、これらの違いがどのようにそれぞれの国における診療の質向上に結び付くのか検討を開始した。スペインとの比較においては、同様に死亡率において日本が低いことが示されたが、その要因として、新生児壊死性腸炎と敗血症の発症率に起因することがしめされた。また、アジア四か国における比較では、動脈管開存症の管理に日本の新生児死亡低率の要因があるという分析結果が示された。このように国際比較を行うことで、今後のそれぞれの国において診療の質改善へのきっかけが深まることが示され、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た。このことを受けて、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(iNeo=International Network for Evaluating Outcomes)を開始した。

E. 結論

極低出生体重児の疾病登録制度は、新生児医療施設の質向上に結び付くための重要な要素であることが示され、これを含めた「診療の質向上パッケージ」が作成された。またさらなる発展のため、国際共同研究を行うこととした。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. O'Togoobaatar G, Mori R, Ota E, Koyanagi A, Gilmour S, Shibuya K, Torloni MR, Betran AP, Voguel J, and Souza JP. **Maternal and perinatal outcomes among nulliparous adolescents in developing countries: A multi-country study.** *BJOG*. Forthcoming
2. Chiba H, Masutani S, Toyoshima K, and Mori R. **Indomethacin for preterm infants with intracranial haemorrhage.** *Pediatrics*

- International*. Forthcoming
3. ○Kawaguchi A, Isayama T, Mori R, Minami H, Tamura M, and Yang Y. **Hydralazine for pulmonary hypertension in low birth weight infants with evolving chronic lung disease.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Forthcoming
 4. Wariki WMV, ○Mori R, Boo NY, Fujimura M, Lee J, and Wong KY. **Risk factors associated with outcomes of very low birth weight infants in four Asian countries.** *Journal of Pediatrics and Child Health*. Forthcoming
 5. Isayama T, Lee S, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye X, and ○Shah P. **Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan.** *Pediatrics*. 2012;130(4):e957-e965.
 6. ○Hirayama F, Koyanagi A, Mori R, Zhang J, Souza JP, and Gülmezoglu AM. **Prevalence and risk factors for 3rd and 4th degree perineal laceration during vaginal delivery: A multi-country study.** *BJOG*. 2012;119(3):340-7

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

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 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。致死的先天異常、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<70 14.6%、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。

研究協力者

九島令子 東京都立墨東病院周産期センター
新生児科医長

佐藤和夫 国立病院機構九州医療センター小
児科医長

佐藤紀子 総合母子保健センター愛育病院母
子保健科部長

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小児科部長、
子どもホスピス病院院長

平澤恭子 東京女子医科大学小児科准教授

本間洋子 実践女子大学教授

益邑千草 日本子ども家庭総合研究所主任研
究所員

三科 潤 医療法人三知会理事

森崎菜穂 国立成育医療研究センター研究所
成育政策科学部研究員

渡邊とよ子 東京都立墨東病院周産期センター
新生児科部長

A. 研究目的

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
を明らかにし、周産期医療の改善をすすめること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。

2004年から周産期ネットワークでの統一プロトコールによるフォローアップ体制の整備を行ってきた。

本研究ではフォローアップ体制の整備の結果、これまでに集積したフォローアップデータの解析を行い、重症新生児のアウトカムである予後
を明らかにし、改善のため課題を検討する。

B. 研究方法

1. 2003～2007年出生の極低出生体重児予後データベースを用いてデータの回収状況とデータ欠損について解析した。

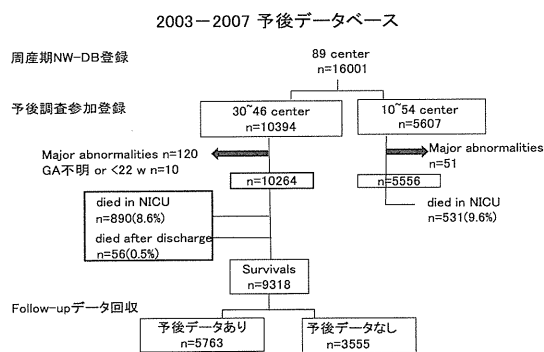
2. 3歳時の神経学的合併症（脳性麻痺、両側/片側失明、補聴器使用、新版K式DQ値、主治医判定を含めた発達遅滞）について検討した。
3. 出生体重100g毎、在胎期間1週毎、および経年変化について検討を行い、予後改善の指標を検討した。
4. 周産期ネットワーク施設へのアンケート調査とデータ解析からフォローアップ体制の課題を検討した。

C. 結果

1. 2003～2007年出生の極低出生体重児予後データ（2012年8月末時点）

予後調査参加施設数とデータ数は(表1)に示したとおりで、2006年までは予後データ登録施設数は増加しているが、割合では横ばいであった。全体の生存に対する3歳予後データ登録率(=フォローアップ率)の割合に2003～2007年の年度による大きな差はなく60%前後であった。

予後調査参加施設の全登録児のうち、水無脳児、13トリソミー、18トリソミーの先天異常合併例120例と在胎週数<22週または不明の10例を除く10264名が解析対象で、予後データは、5763名で登録された(図1)。



2. 3歳時の神経学的合併症

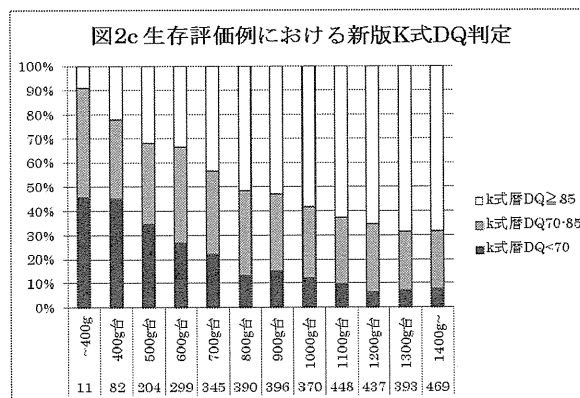
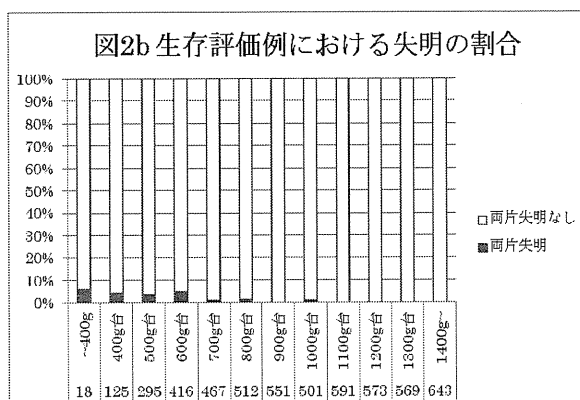
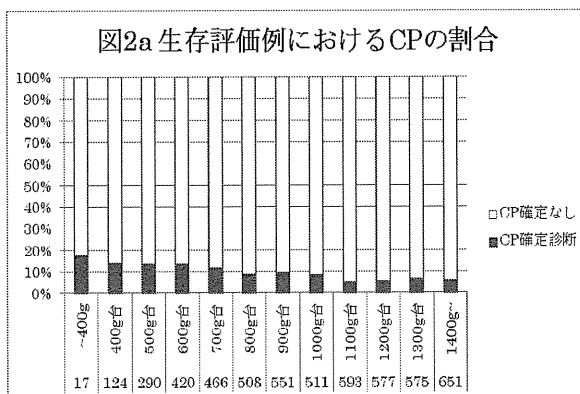
2003～2007年出生の極低出生体重児の脳性麻痺(CP)、両側/片側失明、補聴器使用、新版K式DQ値、主治医判定を含めた発達遅滞の合併とこれらのいずれかの合併

(Neurodevelopmental impairment; 以下NDI)の割合を表2に示した。

3. 3歳時の神経学的合併症の詳細

1) 出生体重100g毎の障害合併の割合

図2(a～d)に生存評価例における(a:CP、b:両側/片側失明、c:新版K式DQ値、d:主治医判定を含めた発達評価)の割合を示した。



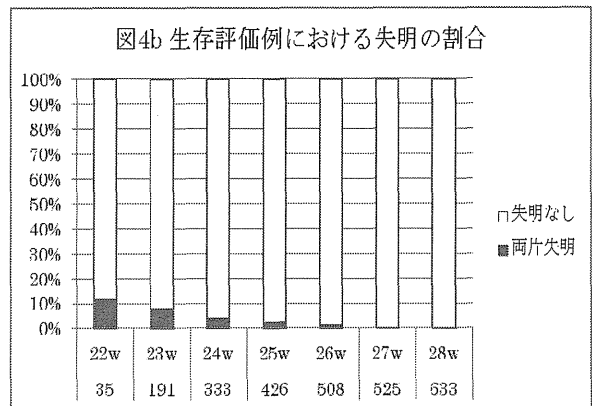
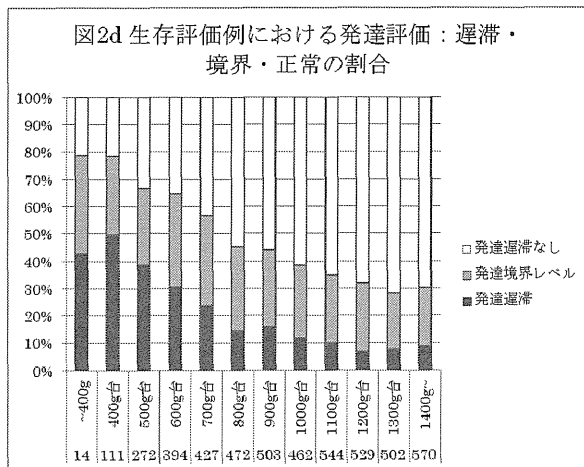
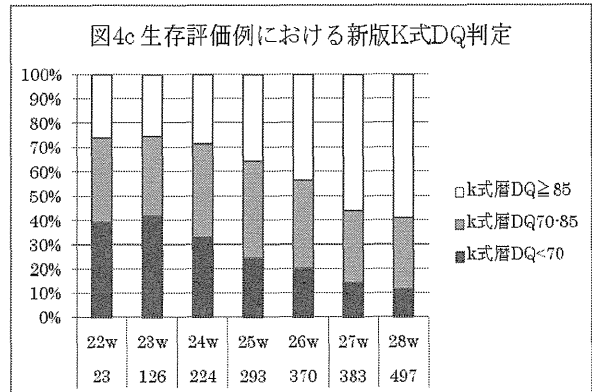
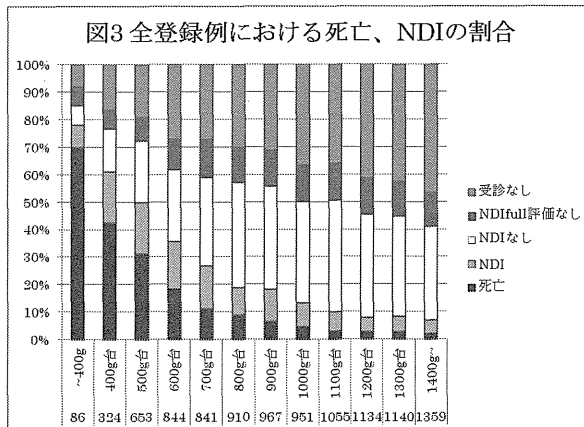


図3に全登録例における出生体重100g毎の死亡、NDIの割合を示した。



2) 在胎22~28週までの在胎期間1週毎生存評価例における障害合併の割合

図4(a:CP、b:両側/片側失明、c:新版K式DQ値、d:主治医判定を含めた発達評価)に示した。

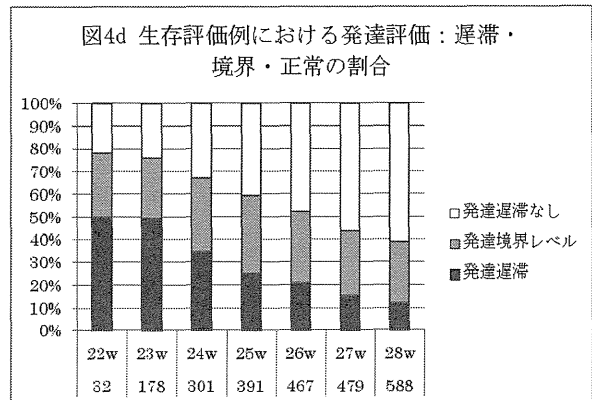
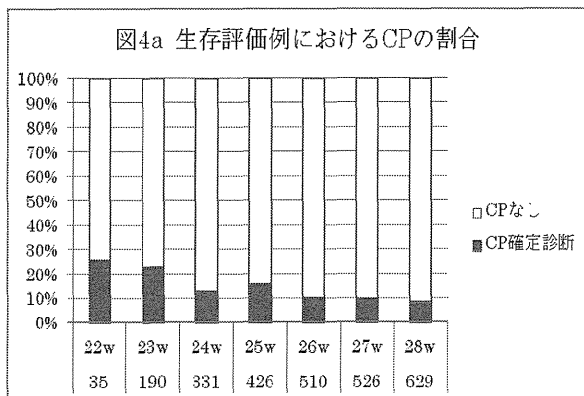
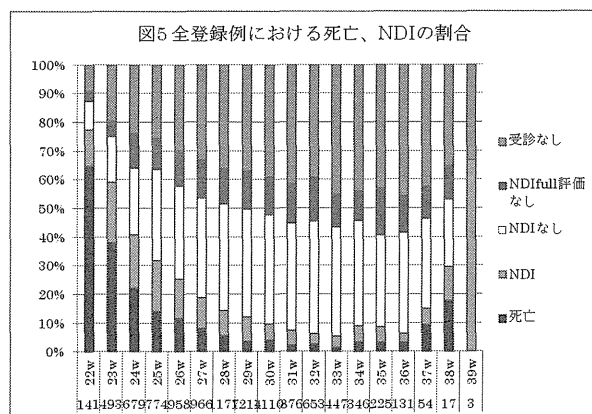


図5に全登録例における在胎期間1週毎の死亡、NDIの割合を示した。



3) 生存評価例、全登録例における脳性麻痺 (CP), 発達遅滞、NDI の割合の経年変化(表 3)

表 3 に示したとおり、発達遅滞(主治医判定の遅滞を含める)、NDI の生存評価例、全登録例における割合に明らかな変化は認めなかった。CP の割合は、2006 年、2007 年で低下傾向を認めた。超低出生体重児のみで、死亡、NDI の生存評価例、全登録例での割合を図 6、図 7 に示した。

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

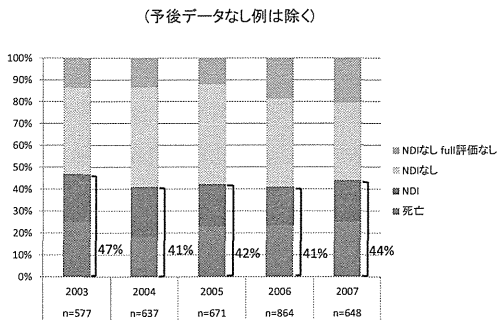
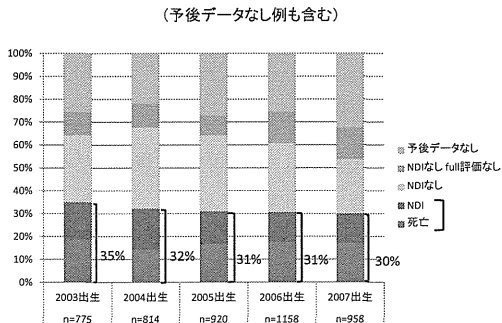


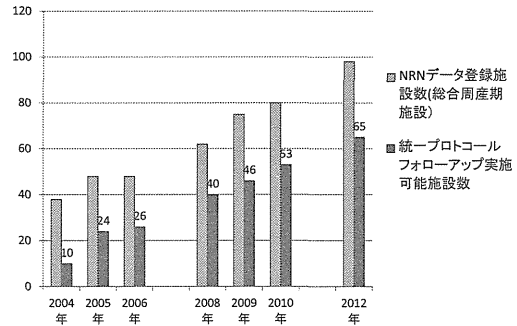
図7 超低出生体重児(BW1000g未満)全登録例における死亡、NDIの割合:経年変化



4. 周産期ネットワーク施設のフォローアップ体制

データベース登録とは別に、周産期ネットワークの 98 施設への毎年のアンケート調査結果から、フォローアップ体制の整備状況を図 8 に示した。統一プロトコルでのフォローアップが可能な施設の実数は 65 施設まで増加した。その割合は 2008 年以降全周産期ネットワーク施設の 60~70%で横ばいである。

図8 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数の変化



D. 考察

1. フォローアップ体制整備とフォローアップ率

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。その割合は、2008 年以降横ばいの状態で 60~70%にとどまっている。2010 年~2012 年にかけてネットワーク参加施設が急激増加したが、2010 年の周産期整備指針の改訂に基づき、NICU への心理士の配置がすすみ、共通の心理発達検査が実施可能になった施設は少なくない。2010 年から 2012 年で実数は増加し 65 施設で可能となった。研究班で統一したプロトコルによる評価を行うことで、施設毎では症例数の少ない在胎 25 週未満あるいは出生体重 500g 未満のようなより小さく産まれたような超重症児の長期予後を明確に示すことができるようになったことは、本研究での大きな成果の 1 つといえる。

一方、表 1 に示したとおり、フォローアップによる評価は可能になった施設において、生存児 3 歳予後データの登録率 (=生存フォローアップ率) は 62%で、データベース登録を開始して以来ほぼ横ばいである。フォローアップ脱落率が高いほど予後の正確性は低下するため、脱落防止策を提案してきた。その効果について、今後検証が必要である。

2. 予後データベースを用いた周産期ネットワーク極低出生体重児の3歳予後の解析

重篤な障害である脳性麻痺 (CP)、両側/片側失明、補聴器使用、新版 K 式 DQ 値<70、主治医判定を含めた発達遅滞の中で、新版 K 式 DQ 値<70 あるいは主治医判定を含めた発達遅滞の割合が高率であった。その割合は、図 2c, d と図 4c, d にみられるように、より小さい出生体重、在胎週数ほど高率であった。出生体重 800g 未満、在胎 27 週未満では、新版 K 式 DQ85 以上あるいは正常発達の判定の割合は生存評価例の 50%未満であり、発達の障害 (発達評価で遅滞またはボーダーライン) が生存例の半数以上で認められる点は重要な問題である。重症新生児のアウトカム改善は、障害なき生存をめざして周産期医療の質を改善していくことであり、そのためには重症児の発達の障害の軽減を標的とすることが求められる。本研究での発達遅滞は3歳時の新版K式検査あるいは主治医による評価であり、これが「遅滞」であるのか、知的障害、自閉性スペクトラム障害、注意欠陥多動性障害、協調性発達障害などの「発達障害」と関連するのか、長期的な検証も必要であることが明示された。

極低出生体重児、中でもより小さい出生体重や在胎期間の児のアウトカムを評価する場合、新生児医療の改善による死亡率の低下は障害をもった生存児の増加につながらないかという議論が常にある。2003-2007 年出生の児予後を経年的に解析した結果から、死亡+CP の割合は 2006 年出生以降低下傾向が伺えた。死亡+発達遅滞、死亡+NDI の割合はほぼ同率であった。重症新生児のアウトカム改善のために、継続した長期予後のデータベース構築が必須である。

E. 結論

周産期ネットワークの予後データベースから 2003~2007 年出生の極低出生体重児の 3 歳予後を解析した。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。のために、より長期的なフォローアップの体制構築と維持が課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 河野由美: 超低出生体重児—最新の管理・治療と予後: 身体発育 周産期医学 42(5), 611-615, 2012

2) 河野由美: 早産児のフォローアップ中の栄養評価 周産期医学 42(suppl), 515-519, 2012

2. 学会発表等

1) Kono Y, Ishii N, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes at three years of age of infants born at 22-25 weeks gestational age admitted to NICUs in Japan Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Boston, April 29, 2012

2) 鍋谷まこと、河野由美、和田浩、米本直裕 周産期母子医療センターネットワーク 2003-2007 年出生極低出生体重児の 3 歳予後 脳室内出血の重症度と予後 日本周産期・新生児医学会雑誌 48(2), 502, 2012

3) 森崎菜穂、河野由美、楠田聡、藤村正哲 入院中と退院後の体重・頭圍増加が 3 歳児 DQ に与える影響について 日本周産期・新生児医学会雑誌 48(2), 422, 2012

4) 清水正樹、管野啓一、河野由美、楠田聡、藤村正哲 周産期母子医療センターネットワーク 2003-2007 年出生極低出生体重児の 3 歳予後 院外出生児の体重・週数別予後 日本周産期・新生児医学会雑誌 48(2), 421, 2012

5) 石井のぞみ、米本直裕、河野由美 周産期母子医療センターネットワーク 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 日本周産期・新生児医学会雑誌