

児網膜症の合併率が予後データありで多く、死亡率に影響を与えると考えられるⅢ度以上の脳室内出血合併率は死亡症例を含む予後データなしで高かった。

i), ii) いずれにおいても、脳性麻痺の原因となることが多いとされている嚢胞性脳室周囲白質軟化症の合併率は予後データの有無で差はなかった。以上より CLD や未熟児網膜症などを合併しない児の長期的なフォローや評価が少なく、新生児期に重篤な合併症を認めなかった児のフォローは課題であると考えられた。また予後データなしには新生児期以降の合併症が軽度であった児から死亡症例まで含まれており症例の背景にばらつきがあると思われる。死亡症例は3歳時健診のデータはないが、死亡を予後と考えると予後ありに含める、もしくは予後あり、予後なしとは別項目として検討するほうが適切であったかもしれない。

③ 母体ステロイド投与群の予後ありと非投与群の予後ありについて

症例背景では母体ステロイド投与群の予後あり(2,216例)と非投与群の予後あり(3,543例)の症例背景では在胎週数、出生体重、男児、単胎、帝王切開、院外出生、RDS 合併率、CLD 合併率、動脈管結紮術施行率、未熟児網膜症の治療率に統計学的有意差($p<0.05$)を認めた。①の結果と同様に母体ステロイド投与群では在胎週数がより短く、出生体重もより小さい。男児、多胎が多く、帝王切開率が高く、より周産期のリスクが高い症例であったことが考えられた。CLDの合併率、動脈管結紮術施行率、未熟児網膜症の合併率が投与群で高いのは児の未熟性によるものかもしれない。在胎週数が短く、出生体重も小さいにもかかわらず、RDSの合併率は投与群で27.9%、非投与群で51.5%と投与群で明らかに低いのは従来の報告のように母体ステロイド投与がRDSの発症を減少されるためなのかもしれない。

2. 神経学的障害合併率について

母体ステロイド投与群の予後あり(2,216例)と非投与群の予後あり(3,543例)の神経学的障害合併率については脳性麻痺、視力障害：両側もしくは片側の失明、聴力障害：補聴器の使用、新版K式発達検査のDQ<70：発達遅滞のいずれの項目においても2群間で統計学的有意差($p<0.05$)を認めなかった。

母体ステロイド投与群(3,843例)と非投与群(6,546例)のうちNDIは9.4% vs. 8.4%, $p=0.078$, 死亡+NDIは17.0% vs. 20.0%, $p<0.001$ であり、死亡+NDIでは統計学的有意差($p<0.05$)を認めた。

以上の結果から、母体ステロイド投与が新生児早期の死亡やRDSを減少させる可能性はあるが、長期予後については差がない可能性があると考えられる。脳性麻痺の原因の1つである嚢胞性脳室周囲白質軟化症の合併率がステロイド投与の有無で有意差がなかったことからステロイド投与で脳性麻痺が予防できるとは考えにくい。長期的予後に関与する項目は病因が多様であると考えられ、母体ステロイド投与のみとの関連性を検討するのは困難である。死亡+NDIを予後調査参加施設の全症例で検討するとステロイド非投与群で有意に予後不良となったが、これは非投与群で死亡率が高いことが影響したと考えられ、母体ステロイド投与により死亡率が改善され、結果、死亡を含めた予後は投与群で良好となると思われる。

しかし、この解析に用いた予後データは2003-2007年出生データベースの36.0%しか得られていないので、この解析結果は統計学的に偏りがあることを念頭に解釈しなければならない。したがって、結論を出すにはさらなるデータの解析と検討が必要であり、今回の結果から3歳時神経学的予後についての最終的な結論を言及することは困難であると考えられる。

E. 結論

2003~2007年出生データベースでも2010年のCochrane collaboration®のreviewの結果

と同様に新生児期の死亡率は投与群で有意に低かった。3歳時の神経学的予後については単変量解析では投与群と非投与群で有意差は認めなかった。しかし、2003～2007年出生データベースからの解析であり、母体ステロイド投与についてのランダム化臨床試験のデータではないこと、以前から言われているようにフォローアップ率が低く、データの欠測項目が多いこと、母体ステロイド種類や投与の方法が統一されていないことなどから、データベースのバイアスは大きく、3歳時の神経学的発達予後と母体ステロイド投与の関連について結論づけるにはさらなるデータの解析が必要である。

フォローアップ率とデータの回収率をあげることやデータ項目、発達検査を行いやすい環境の整備などの検討が引き続き必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 研究の対象

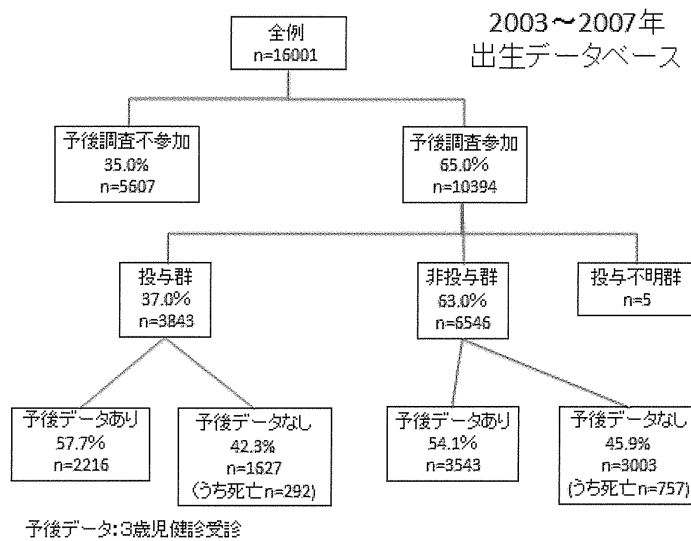


表1 投与群と非投与群の背景①

母体ステロイド投与群と非投与群の背景比較

	投与 n=3843	非投与 n=6546	p
在胎期間(週) mean±SD	28.4±2.7	29.3±3.6	<0.001
出生体重(g) mean±SD	338.9±235.9	1047.2±309.1	<0.001
男児 n (%)	2011 (52.3)	3261 (49.8)	0.013
単胎 n (%)	2652 (69.0)	4929 (75.3)	<0.001
帝王切開 n (%)	3056 (79.5)	4904 (73.4)	<0.001

表2 投与群と非投与群の背景②

母体ステロイド投与群と非投与群の背景比較			
	投与 n=3243	非投与 n=6546	p
呼吸窮迫症候群 n (%)	2126 (55.3)	3362 (51.4)	0.011
慢性肺疾患 n (%)	601 (15.6)	788 (12.0)	<0.001
Ⅲ度以上の脳室内出血 n (%)	160 (4.2)	374 (5.7)	0.001
嚢胞性脳室周囲白質軟化症 n (%)	139 (3.6)	241 (3.7)	0.865
未熟児網膜症の治療あり n (%)	604 (15.7)	833 (12.7)	<0.001
予後あり n (%)	2216 (57.7)	3545 (54.2)	0.001
3歳までの死亡	292 (7.6)	757 (11.6)	<0.001
└ 死亡退院	273 (7.1)	712 (10.9)	<0.001
└ 退院後死亡	19 (0.5)	45 (0.7)	0.245
暦年齢DQあり n (%)	1481 (38.5)	2362 (36.1)	0.012

表3 母体ステロイド投与の有無と神経学的合併症

母体ステロイド投与と 3歳時神経学的障害合併率			
	投与群・データあり n=2216	非投与群・データあり n=3543	p
脳性麻痺	175 (7.9)	255 (7.2)	0.255
視力障害	15 (0.68)	33 (0.93)	0.372
聴力障害	12 (0.54)	28 (0.79)	0.330
暦年齢DQ<70	217 (9.8)	333 (9.4)	0.670
全体でのMR (その他の検査、 主治医判定を 含む)	304 (13.7)	440 (12.4)	0.327

表4 母体ステロイド投与の有無と予後不良

母体ステロイド投与と 3歳時神経学的障害合併率			
	投与 n=3243	非投与 n=6546	p
NDI	363 (9.4)	551 (8.4)	0.078
死亡+NDI	655 (17.0)	1308 (20.0)	<0.001

NDI=CP確定、視力失明、補聴器あり、K式DQ<70

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 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 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 室長
研究協力者 丸山秀彦 高知医療センター小児科 医員

研究要旨

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。

A. 研究目的

早産、低出生体重児において、生後早期の良好な体重増加は、神経学的発達の改善につながると言われている。しかし、神経学的発達の改善にとって、どの程度の出生後早期の体重増加が妥当なのか、未だ明らかではない。体重増加の評価に関しては、Patel ALらの成長速度(GV)スコアによる精度が高いという報告がある。

(Patel AL, et al. 2005, 2009)

そこで本研究では、周産期母子医療センターネットワークデータベース(NRNデータベース)を用いて、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。

B. 研究方法

研究対象はNRNデータベースに2003-2007年に登録された出生体重501-1000gの児である。入院中のGVスコアをPatelらが開発した指数モデルを用いて計算した。多変量ロジスティック回帰分析により、3歳時の予後不良：死亡又は神経学的障害(脳性麻痺、失明、補聴器の使

用、発達遅滞のいずれか1つ以上を合併)を予測するのにGVが有用かどうかを評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は疫学研究に関する倫理指針に準拠して行った。NRNデータベースの2次解析として行われた。

C. 結果

1708名の児を解析対象とした。GVスコアの中央値は10.5(25-75%点, 9.2-11.9, 最小値-最大値, 2.7-44.4)であった。中央値であるGVスコアの10の値を基準としたとき、8以下のGVスコアは3歳予後と有意に関連した(図)。しかし、10より大きいGVスコアでは関連は明らかではなかった。

D. 考察

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。ただし、GVスコアや予後データが欠測のため除外した例も少なくなくあり、結果に対する影響を懸念されるため、検討する必要があると思われる。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

「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副院長

研究要旨

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。

A. 研究目的

近年、我が国においては超低出生体重児の著明な救命率の向上に反して、その予後については必ずしも満足できるものではないことをこれまで実施してきた厚生労働科学研究を通して報告してきた。すなわち厚生労働科学研究班による 1990 年出生の超低出生体重児 3 歳時、6 歳時及び 9 歳時予後の全国調査、1995 年及び 2000 年出生の超低出生体重児 3 歳時、6 歳時の全国調査、さらに 2005 年出生超低出生体重児 3 歳時予後の全国調査と 5 年ごとの縦断的・横断的予後調査において、経年的にも決して予後が改善しているとは言えない状況である。今回は 2005 年出生 3 歳時予後調査の結果をふまえ、その縦断的調査として 6 歳時予後の現状を明らかにし、3 歳時の評価との比較及び過去 3 回の 6 歳時予後調査の結果と比較することを目的とした。また、総合周産期ネットワーク施設（河野班施設）とそれ以外の施設（上谷班施設）による予後の比較も試みた。

B. 研究方法

2005 年出生超低出生体重児 3 歳時予後全国調査で検討対象となった 701 例を対象として、対象症例を持つ 97 施設に以下の調査を実施した。

出来る限り健診を実施し、フォローアップ状況・就学状況・身体所見・運動発達・知能発達・行動発達・視力障害・聴力障害・てんかんなどの異常について調査した。今回は特に広汎性発達障害の有無について新たに調査項目を加えた。

健診の困難な症例に関しては、電話による問診で調査を実施し、追跡率の向上を図った。各調査は倫理面、プライバシー保護に十分配慮して行った。

C. 研究結果

1. 調査票の回収

対象 97 施設中 70 施設（72.2%）より回答を得た。調査票は 701 症例中 485 症例（69.2%）が回収された。表 1 に示すように総合周産期ネットワーク施設のほうがそれ以外の施設より、やや回収率は高かった。

表1 班別回収結果

班	施設		症例	
	施設数	%	症例数	%
河野	25(33)	75.8	251(334)	75.1
上谷	45(64)	70.3	234(367)	63.8
計	70(97)	72.2	485(701)	69.2

2. 調査結果

1) 現在のフォローアップ状況は、

死亡	2	(0.4%)
自施設にて実施	371	(76.5%)
他施設にて実施	44	(9.1%)
消息不明	63	(13.0%)

であった。

2) 就学状況は

普通学級	262	(71.4%)
特別支援学級	48	(13.0%)
特別支援学校	28	(7.2%)
未定・未就学	29	(7.9%)

であった。

3) 回答のあった 485 例から最終健診年齢が 5 歳 6 ヶ月以前の症例、記入漏れなどの不備の見られた症例など 84 例を除いた 401 症例が今回の解析対象となった。

4) 障害発生率の比較 (表 2、表 3)

6 歳時における種々の障害について、同じ症例の 3 歳時予後全国調査結果と比較した。また、2000 年、1995 年、1990 年出生児の 6 歳時調査結果とも比較した。脳性麻痺の頻度は 16.8% で、3 歳時の 10.9% より増加していた。前回の 6 歳時調査では 17.3% であり、1990 年から以降増加傾向にあったものが、ようやく増加傾向が止まった状況である。知能発達においては遅滞と考えられる児が 20.3% で境界を含めると 44% に何らかの問題が認められることになる。この値は 3 歳の判定より有意に頻度が高かった。さらに過去 3 回の 6 歳時調査では遅滞が 26.6%、20.3%、17.5% であり、いずれも有意に増加していたが、今回は 20.3% と有意に低

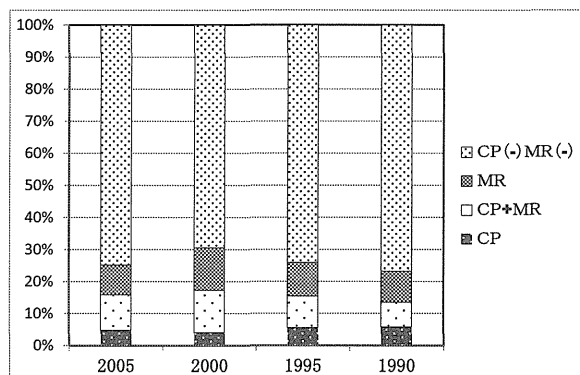
下していた。その反面、境界と判定される児の割合が前回の 16% から 23.8% と有意に増加しており、知的発達に問題をもつ児が軽症化していることが伺われた。視力に関しては、3 歳時にみられなかった両眼失明の児が 2 例 (0.5%) 見られており、3 歳以降も失明する可能性があることを改めて示すこととなった。弱視の判定は 12.5% に認められ、3 歳時の 3.6% より増加していた。これは年齢が進むにつれて視力の測定が可能になることが大きな要因とも考えられる。聴覚障害は 2.3% で、3 歳時の 1.5% とほぼ差はなかった。前回調査では 3.2% に見られていたことからすると、少なくとも有意に増加しているとは考えられない。てんかんの頻度は 3 歳の 5.4% から 3.1% と低下したが、有意な低下ではなかった。前回、前々回調査の頻度と変わりではなかった。DSMIV の基準で判定した注意欠陥多動障害の頻度は 1.3% であり、前回調査とは差はなかった。反復性呼吸器感染症の頻度は 4.6% で、3 歳時に比較して差はなかった。前回調査とも差はなかった。在宅酸素療法実施例は 5 例で、3 歳時調査の 16 例 (4.3%) より減少していたが、有意な低下ではなかった。前回では 0.2% に見られており、特に差は見られなかった。今回新たに調査項目に加えた広汎性発達障害の頻度は 6.8% で、境界判定を加えると 13.1% とかなり高率でみられることが明らかとなった。

5) 出生体重別 (表 4) 及び在胎週数別 (表 5) 発達予後の比較

2005 年出生児の 6 歳における発達予後を出生体重別に検討し、2000 年出生児の調査結果と比較した。全体で見ると脳性麻痺 (CP) 単独例は 4.8%、精神遅滞との重複例は 11.1%、精神遅滞 (MR) 単独例は 9.3% であり、これらを除いた両者を認めない症例は 74.9% であった。前回調査と比較して MR の頻度が低下していることが明らかになった。過去 3 回の調査と比較しても CP、MR を合併していない症例の頻度は徐々に低下する傾向にあったものが、今回やや

増加に転じていることがわかる (図)。

図 脳性麻痺と精神遅滞の頻度の推移



各体重群別の CP、MR の頻度は体重が増加すると共に減少する傾向が認められたが、はっきりとしたものではなかった。出生体重が 700 g を越えると両者を合併しない児の率がほぼ 80% を確保できることが示されたが、前回調査ではどの体重群も両者を合併しない児の率が 80% を超えることがなかった。在胎週数別の CP、MR の頻度も同じく週数が進むにつれて減少する傾向にあった。在胎週数が 28 週を越えると、CP、MR を認めない児の割合がほぼ 80% 以上を確保できると思われた。

6) 総合周産期ネットワーク施設 (河野班) とそれ以外の施設 (上谷班) の障害発生率の比較 (表 6)

総合周産期ネットワーク施設 (河野班) とそれ以外の施設 (上谷班) の障害発生率を比較した。脳性麻痺の頻度は差がなく、精神発達では遅滞の頻度が河野班でやや低く、境界の頻度がやや高い傾向はあったが、有意な差ではなかった。その他の障害についても両群で差は認めなかった。

表 6 河野班と上谷班の障害発生率の比較

	河野班		上谷班	
脳性麻痺	34/201	16.9%	31/195	16.8%
精神発達遅滞	35/182	19.2%	35/163	21.5%
境界	47/182	25.8%	35/163	21.5%
視覚障害				
両眼失明	1/207	0.5%	1/195	0.5%
片眼失明	0/207	0.0%	0/195	0.0%
弱視	20/207	9.7%	29/195	15.7%
斜視	16/207	7.7%	9/195	4.9%
判定不能	2/207	1.0%	5/195	2.7%
聴力障害	3/208	1.4%	6/189	3.2%
てんかん	5/204	2.5%	7/187	3.7%
ADHD	3/159	1.9%	1/141	0.7%
反復性呼吸器感染	10/203	4.9%	9/187	4.3%
喘息	16/201	8.0%	19/187	10.2%
在宅酸素療法	3/203	1.5%	2/196	1.1%
広汎性発達障害	13/203	6.4%	13/179	7.2%

D. 考察

超低出生体重児の長期予後に関する全国調査は、小児科学会新生児委員会が 5 年ごとに実施している新生児医療実態調査で登録された超低出生体重児を対象にして厚生労働科学研究班によって 1990 年出生の超低出生体重児 3 歳時、6 歳時及び 9 歳時予後の全国調査、1995 年及び 2000 年出生の超低出生体重児 3 歳時、6 歳時の全国調査、さらに 2005 年出生超低出生体重児 3 歳時予後の全国調査として縦断的、横断的に実施されてきた。

今回の調査では、わが国で 2005 年に出生した超低出生体重児 3115 例に関して小児科学会新生児委員会が調査した実態調査で登録された 3067 例を元にして、生存退院例 2578 例の 3 歳時予後を調査した際に最終的に検討対象となった 701 例に対して 6 歳時の予後調査を実施したものである。今回の最終解析対象症例は 485 例で、施設数としては 70 施設になった。これらの施設を総合周産期ネットワーク施設

(河野班) とそれ以外の施設(上谷班)に分けて回収率を比較したが、河野班は規模の大きな施設が多く、1施設当たりの平均症例数が10例程度であるのに対して上谷班は約5例となっていたが、回収率としては差はなかった。

フォローアップを何処で実施しているかを見ると消息不明を除くと約90%は自施設で実施しており、他の施設で実施しているのは10%に過ぎない。しかしながら両親が若い世代が多いことから住所地が移動することも多く、他の施設でフォローアップを受ける症例も増加すると考えられるため、全国どこへ行っても同じようなフォローアップが受けられる体制を作ることが確実に児をフォローすることを容易にし、フォローアップ率を上げて児や家族のサポートつなげられると考えられた。

児の就学に関しては、調査時期が6歳を中心としているために未就学児が一定の率で含まれ、未定との回答があるが、それを除くと78%の児が普通学級に就学し、特別支援学級には14%、特別支援学校には8%が就学していた。2000年出生児ではそれぞれ79%、9%、7%で1995年出生児では88%、5%、7%となっており、特別支援学校に就学する児の比率はほぼ変わっていないが、特別支援学級への就学の比率が上昇し、その分普通学級への就学の比率が下がっていると考えられる。このことは重度の障害をもつ児が増加しているというよりは、比較的軽度であるが様々なサポートの必要な児が増えており、それらの児にあった就学指導がなされてきつつあるとも考えられる。

6歳における障害の発生率をみると、脳性麻痺の頻度は前回調査と有意差はないものの1990年以降、徐々に増加傾向であったものがやや減少傾向に入ったと考えられた。3歳時には10.9%が脳性麻痺と診断されていたが、6歳では16.8%と著明に増加しているが、これは軽度の運動障害を認めるものも脳性麻痺と診断していることによるものかもしれない。いずれにしてもこれまで脳性麻痺の大きな原因と

考えられる脳室周囲白質軟化症への対策など地道な脳性麻痺発症を防止する試みがなされてきた結果ではないかと思っている。精神発達遅滞に関しては、前回に比して明らかに減少しているものの、境界と判定される児の頻度が優位に増加しており、全体として軽症な精神発達遅滞児が増加していると考えられる。このことは、特別支援学級への就学児が増加していることとも矛盾はしない。

脳性麻痺と精神発達遅滞の頻度とそれをもたない症例の頻度について年次別に推移をみると、脳性麻痺、精神発達遅滞ともに前回調査までの増加傾向から今回減少傾向に入った。したがってそれらを合併していない症例の頻度が今回は上昇していることが明らかとなった。もちろん、脳性麻痺や精神発達遅滞を合併していない症例でも、注意欠陥多動性障害や広汎性発達障害のある児が含まれていると考えられるが、いわゆるmajor handicapをもつ症例が減ってきたことは特筆すべきことであろう。出生体重や在胎週数がすすむにつれてCPやMRを合併する頻度は減少するが、出生体重が700g、在胎週数が28週を超えるとこれらを合併しない率が80%を超えると考えられ、今後の周産期医療を進める上での指針のひとつと考える必要があるであろう。

今回の調査では視覚障害、聴覚障害などについてもこれまでの調査結果と大きな差は認めなかった。ただ、今回初めて調査した広汎性発達障害に関しては、一般的に広く知られた概念ではないものの、その対応が重要なために正確な診断が求められることから、診断基準を明確にして調査したが、なかなか正確な診断が困難で、専門家による正確な診断は少なかった。それでも広汎性発達障害と診断された児は6.8%あり、疑いを含めて13.1%とかなり高率であることを考えると、今後これらの児に対しサポートする体制を構築することが重要である。

また、今回河野班と上谷班での脳性麻痺や精神発達遅滞を含めた合併症の頻度について比

較したが、大きな差はなく、周産期ネットワーク以外の比較的規模の小さな施設においてもきちんとした成績を残しており、集約化などによって無理のない診療体制を取り入れることでますます充実した成績が得られるように考えていくべきであろう。

E. 結論

2005 年出生超低出生体重児の 6 歳時予後全国調査結果より、脳性麻痺や精神遅滞の頻度は 5 年前の調査に比べて低下傾向にはあるが、広汎性発達障害の頻度がかなり高いことが明らか

かとなった。これらの児に対するサポートが必要であり、その体制を速やかに構築することが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 上谷良行. 超低出生体重児・最新の管理・治療と予後「中・長期予後の変遷」. 周産期医学 2012 ; 42 : 597-600

表2 超低出生体重児における障害発生率:2005年出生児
6歳時判定と3歳時判定の比較

		6歳時判定		3歳時判定		
A	脳性麻痺	65/386	16.8%	42/386	10.9%	
B	知能発達障害	遅滞	70/345	20.3%	51/345	14.8%
		境界	82/345	23.8%	67/345	19.4%
C	視覚障害	両眼失明	2/392	0.5%	0/392	0.0%
		片眼失明	0/392	0.0%	1/392	0.3%
		弱視	49/392	12.5%	14/392	3.6%
		斜視	25/392	6.4%	5/392	1.3%
		判定不能	7/392	1.8%	0/392	0.0%
		不明	4/392	1.0%	4/392	1.0%
D	聴覚障害		9/397	2.3%	6/396	1.5%
		判定不能	4/397	1.0%	0/396	0.0%
		不明	1/397	0.3%	0/396	0.0%
E	てんかん	12/391	3.1%	11/397	2.8%	
F	注意欠陥多動障害a)		4/299	1.3%		
		不明	3/299	1.0%		
G	反復性呼吸器感染症	18/390	4.6%	19/339	5.6%	
H	喘息	35/388	9.0%	41/371	11.1%	
I	在宅酸素療法施行児	5/389	1.3%	16/370	4.3%	

a) CP児例とMR児例を除く例を対象とした

表3 障害発生率の推移

		2005年		2000年		05vs00	1995年		00vs95	1990年		00vs90
脳性麻痺		65/386	16.8%	78/451	17.3%	n.s.	61/394	15.5%	n.s.	74/548	13.5%	n.s.
知能発達障害	遅滞	70/345	20.3%	120/451	26.6%	p<0.05	80/394	20.3%	p<0.05	69/395	17.5%	p<0.005
	境界	82/345	23.8%	72/451	16.0%	p<0.05	74/394	18.8%		72/395	18.2%	
視覚障害	両眼失明	2/392	0.5%	6/429	1.4%		4/394	1.0%		12/548	2.2%	
	片眼失明	0/392	0.0%	4/429	1.0%		4/394	1.0%		5/548	0.9%	
	弱視	49/392	12.5%	44/429	10.3%	n.s.	41/394	10.4%	n.s.	69/548	12.6%	n.s.
	斜視	25/392	6.4%	33/429	7.7%		29/394	7.4%		61/548	11.1%	
	判定不能	7/392	1.8%	4/429	1.0%		4/394	1.0%		12/548	2.2%	
	不明	4/392	1.0%									
聴覚障害		9/397	2.3%	14/440	3.2%	n.s.	2/394	0.5%	P<0.05	11/548	2.0%	n.s.
	判定不能	4/397	1.0%									
	不明	1/397	0.3%									
てんかん		12/391	3.1%	24/447	5.4%	n.s.	20/394	5.1%	n.s.	32/548	5.8%	n.s.
注意欠陥多動障害a)		4/299	1.3%	4/313	1.3%	n.s.	4/292	1.4%	n.s.	14/421	3.3%	n.s.
	不明	3/299	1.0%									
反復性呼吸器感染症		18/390	4.6%	26/446	5.8%	n.s.	30/394	7.6%	n.s.	22/548	4.0%	n.s.
喘息		35/388	9.0%	31/445	7.0%	n.s.	42/394	10.7%	n.s.	41/548	7.5%	n.s.
在宅酸素療法施行児		5/389	1.3%	1/447	0.2%	n.s.	7/394	1.8%	p<0.05	0/548	0.0%	n.s.
広汎性発達障害		26/382	6.8%									

a) CP児例とMR児例を除く例を対象とした

表4 出生体重別にみた発達予後

	総数	CP+MR重複児		CP単独児		MR単独児		CP(-)MR(-)児	
総数	334	37	11.1%	16	4.8%	31	9.3%	250	74.9%
300~399g	4	1	25.0%	0	0.0%	2	50.0%	1	25.0%
400~499g	17	2	11.8%	1	5.9%	5	29.4%	9	52.9%
500~599g	43	9	20.9%	4	9.3%	4	9.3%	26	60.5%
600~699g	60	7	11.7%	2	3.3%	7	11.7%	44	73.3%
700~799g	69	4	5.8%	1	1.4%	8	11.6%	56	81.2%
800~899g	77	9	11.7%	2	2.6%	3	3.9%	63	81.8%
900~999g	64	5	7.8%	6	9.4%	2	3.1%	51	79.7%

2000年出生児

	総数	CP+MR重複児		CP単独児		MR単独児		CP(-)MR(-)児	
総数	451	60	13.3%	18	4.0%	60	13.3%	313	69.4%
300~399g	2	1	50.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	50.0%
400~499g	5	1	20.0%	0	0.0%	1	20.0%	3	60.0%
500~599g	43	8	18.6%	2	4.7%	11	25.6%	22	51.2%
600~699g	80	8	10.0%	2	2.5%	10	12.5%	60	75.0%
700~799g	102	22	21.6%	4	3.9%	17	16.7%	59	57.8%
800~899g	108	11	10.2%	4	3.7%	12	11.1%	81	75.0%
900~999g	111	9	8.1%	6	5.4%	9	8.1%	87	78.4%

表5 在胎週数別にみた発達予後

	総数	CP+MR重複児		CP単独児		MR単独児		CP(-)MR(-)児	
総数	334	37	11.1%	16	4.8%	31	9.3%	250	74.9%
22週	7	2	28.6%	0	0.0%	1	14.3%	4	57.1%
23週	20	4	20.0%	2	10.0%	3	15.0%	11	55.0%
24週	53	11	20.8%	5	9.4%	7	13.2%	30	56.6%
25週	55	2	3.6%	1	1.8%	7	12.7%	45	81.8%
26週	58	7	12.1%	4	6.9%	2	3.4%	45	77.6%
27週	57	3	5.3%	2	3.5%	5	8.8%	47	82.5%
28週	30	5	16.7%	1	3.3%	0	0.0%	24	80.0%
29週	18	0	0.0%	0	0.0%	3	16.7%	15	83.3%
30週	18	1	5.6%	0	0.0%	2	11.1%	15	83.3%
31週	7	1	14.3%	1	14.3%	0	0.0%	5	71.4%
32週	6	0	0.0%	0	0.0%	1	16.7%	5	83.3%
33週~	5	1	20.0%	0	0.0%	0	0.0%	4	80.0%

2000年出生児

	総数	CP+MR重複児		CP単独児		MR単独児		CP(-)MR(-)児	
総数	451	60	13.3%	18	4.0%	60	13.3%	313	69.4%
22週	5	0	0.0%	0	0.0%	2	40.0%	3	60.0%
23週	13	4	30.8%	1	7.7%	1	7.7%	7	53.8%
24週	57	9	15.8%	2	3.5%	11	19.3%	35	61.4%
25週	78	19	24.4%	2	2.6%	13	16.7%	44	56.4%
26週	94	10	10.6%	5	5.3%	14	14.9%	65	69.1%
27週	76	11	14.5%	7	9.2%	7	9.2%	51	67.1%
28週	47	4	8.5%	0	0.0%	3	6.4%	40	85.1%
29週	34	0	0.0%	1	2.9%	5	14.7%	28	82.4%
30週	24	0	0.0%	0	0.0%	4	16.7%	20	83.3%
31週	12	1	8.3%	0	0.0%	0	0.0%	11	91.7%
32週	3	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	3	100.0%
33週~	8	2	25.0%	0	0.0%	0	0.0%	6	75.0%

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

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

研究要旨

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（NCPR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、マスクや鼻プローブを用いた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、NCPR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。

A. 研究目的

NCPRガイドライン 2010では、新生児蘇生において酸素化と心拍数の指標としてパルスオキシメーターを活用することが強く推奨された。また、過剰酸素投与を回避するためにも、特にハイリスク新生児を頻繁に取り扱うよう

な施設では分娩室に酸素ブレンダーとパルスオキシメーターを常設し、SpO₂をモニターしながら必要最小限の酸素を投与することが推奨された。

今回、我が国の種々のレベルの医療機関における新生児蘇生の方法、物品、体制、教育法の

現状を調査し、2005年のアンケート調査結果と比較した。また、改訂されたNCPRガイドライン2010を遵守するには、現状では何が不足しているかを明らかにすることが目的である。

B. 研究方法

＜対象＞2010年12月時点における、日本周産期・新生児医学会の周産期（新生児）専門研修施設272、（基幹研修施設と指定研修施設。以下、専門施設）、産科定点施設（2005年に調査した時点での産婦人科医会定点施設のうち、分娩を中止しているとすでに報告のあった施設及び専門施設を除いた）736、日本助産師会に所属する助産施設486をアンケートの対象とした。アンケートは選択式とし、新生児蘇生の体制、蘇生に関する医療設備、新生児蘇生の教育法などについて質問を行った

C. 研究結果(カッコ内は2005年アンケート)

表1 アンケート対象

アンケート対象	回答率 (%)
専門施設	64.0 (71.7)
産科分娩（定点）施設	46.7 (50.5)
助産施設	50.6 (43.7)

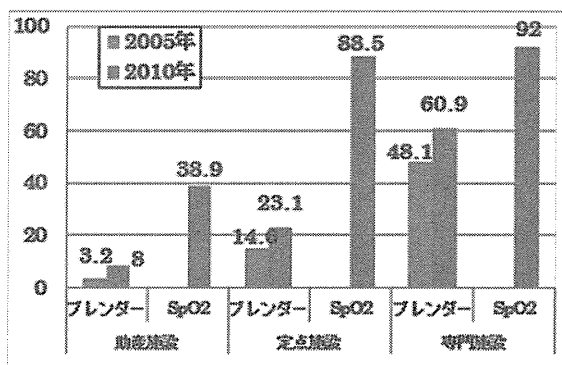


図1 設備 (2005年はSpO2の調査はなし)

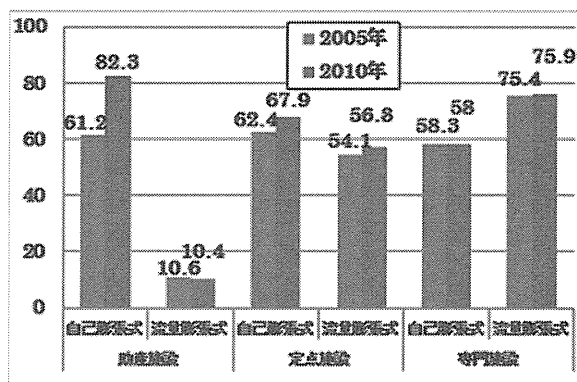


図2 蘇生時の換気バッグの種類 (%)

表2 自己・流量式バッグ両方ともない施設

	2005年	2010年
専門施設	0	0
産科定点施設	18 (4.8%)	2 (0.9%)
助産施設	35 (18.4%)	25 (11.1%)

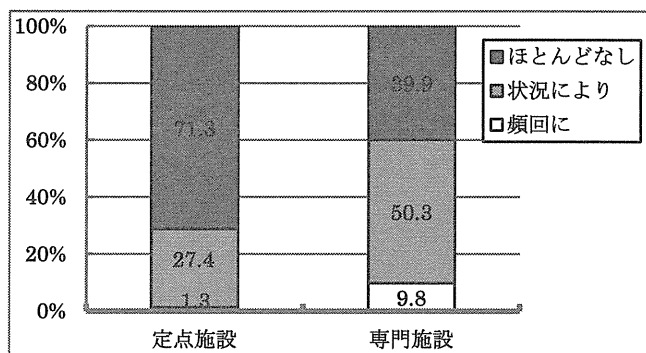


図3 CPAP 施行の有無 (%)

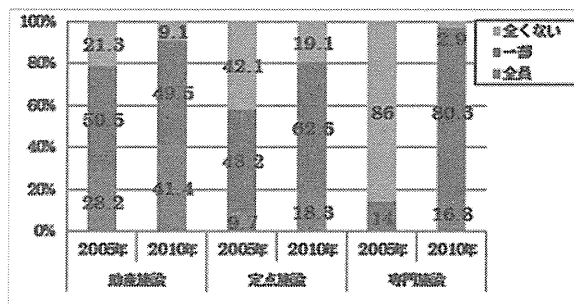


図4 新生児蘇生講習会受講の有無 (%)

D. 考察

出生時の酸素化の評価の基本となる、新生児用パルスオキシメーターの装備は、助産施設で 38.9%、産科定点施設で 88.5%、専門施設で 92.0%であり、これを 100%にする必要がある。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。新生児蘇生の根幹となるマスク・バッグが出来ない施設が助産施設で 2010 年調査で 11.1%、(2005 年調査では 18.4%)、産科定点施設で 2010 年調査で 0.9%、(2005 年調査では 4.8%) と減少しているが、更に啓発していく必要がある。consensus2010 で強く推奨されている mask CPAP を蘇生時に頻回に施行している施設は専門施設でも 9.8%であり、その頻度を高める必要がある。新生児蘇生法講習会の受講は、特に助産施設で増加していた。助産師の意識の向上の賜物と思われる。

以上が今回行ったアンケート調査の結果であり、NCPR 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再調査する必要があると思われる。

E. 結論

2005年調査に比較して改善はみられているが、特にパルスオキシメーターとバッグマスクの装備に関しては、緊急に全施設に啓蒙する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

学会発表

1. 國方徹也、田村正徳、側島久典、他. 日本版新生児蘇生法 (NCPR) 講習会展開後の分娩施設での新生児蘇生の現状—展開前 (2005 年) との比較 第 47 回日本周産期・新生児医学会 口演
2. 國方徹也、田村正徳、側島久典、他. NCPR ガイドライン 2005 展開後の我が国の新生児蘇生の変化 (アンケート調査から) —展開前の調査 (2005 年度) と比較して— 第 56 回日本未熟児新生児学会シンポジウム

論文発表

1. 國方徹也、田村正徳、側島久典、他. 我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析—第一報、日本周産期・新生児医学会周産期 (新生児) 研修施設 日本周産期・新生児医学会雑誌 2011;47:3: 595-600
2. 國方徹也、田村正徳、側島久典、他. 我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析—第二報、開業助産施設 日本周産期・新生児医学会雑誌 2011;47:4: 894-899
3. 國方徹也、田村正徳、側島久典、他. 我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析—第三報、産科分娩施設、日本周産期・新生児医学会雑誌 2011;47:4: 922-927

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
國方徹也、山名啓司、川崎秀徳、伊藤加奈子、栗嶋クララ、石黒秋生、江崎勝一、側島久典、田村正徳	我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析—第一報、日本周産期・新生児医学会周産期（新生児）研修施設	日本周産期・新生児医学会雑誌	47巻3号	595-600	2011
國方徹也、本島由紀子、山名啓司、川崎秀徳、伊藤加奈子、栗嶋クララ、金井雅代、石黒秋生、江崎勝一、側島久典、田村正徳	我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析—第二報、開業助産施設	日本周産期・新生児医学会雑誌	47巻4号	894-899	2011
國方徹也、本島由紀子、山名啓司、川崎秀徳、伊藤加奈子、栗嶋クララ、金井雅代、石黒秋生、江崎勝一、側島久典、田村正徳	我が国の新生児蘇生体制の現状と課題の分析—第三報、開業助産施設	日本周産期・新生児医学会雑誌	47巻4号	922-927	2011

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

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（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」

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

研究要旨

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（NCPR 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が。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キング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キング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。

A. 研究目的

2010年10月18日に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（NCPR ガイドライン 2010）が2010年10月19日に発表された。

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が。本邦では欧米人と比較して新生児期の黄疸値のピークが日齢5-7と遅くまたピーク値が高いため、胎盤血輸血を導入した場合、新生児黄疸による光線療法の頻度および期間の延長

が危惧されるためNCPRガイドライン2010では推奨を見送った。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ング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ング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。

B. 研究方法

当研究班により主催された新生児臨床研究ネットワーク (Neonatal Research Network : NRN) においてインターネットでの症例登録を行った。インターネット上で症例登録が行われると、選定基準に該当する症例には直ちに割り付けが行われ、登録番号と割り付け結果がインターネット上で登録者に通知される。

症例の割り付けは最小化法により、以下の層別化因子を用いて行われる。割り付けに必要な乱数はコンピュータが発生する。以上の割り付け操作はあらかじめ定められた計算法に基づいてコンピュータが自動的に行うよう設定した。層別化因子としては登録施設、在胎期間：(24 週, 25 週), (26 週, 27 週)、二絨毛膜二羊膜性双胎の3因子で行った。

選定基準に該当しない、除外基準に該当する症例はインターネット上でその旨通知される。

以上の症例登録の記録は電子メールを用いて登録した施設の担当者にその都度自動的に送付される。また、主任研究者には別途登録症例ごとの登録内容が E メールによって

通知される。

中央倫理審査委員会は日本大学医学部附属板橋病院の臨床研究審査委員会で行い承認を得た後、参加施設での倫理委員会での承認を得た施設毎に症例登録を開始した。

C. 研究結果

2007 年 12 月から症例登録を開始した。

2012 年 12 月の時点で登録開始から 5 年を経過し目標症例数の 40% をクリアしたため中間解析のために症例登録を一時中止した。

1) 参加施設と登録数

登録施設数は 5 年間で登録開始時は 10 施設で開始したが最終的には 14 施設となった。しかし 2 施設が研究責任者の移動後症例登録がなされなくなった。

表 1 参加施設と登録数

施設名	症例数	エントリー
君津中央病院	11	11
群馬県立小児医療センター	46	45
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
新潟市民病院	16	11
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
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
北海道大学病院	2	2
計	214	196

登録症例数は 214 例でエントリー数は 196 例で同意がとれなかった症例は 8 例であった。

2) 登録数の月別推移

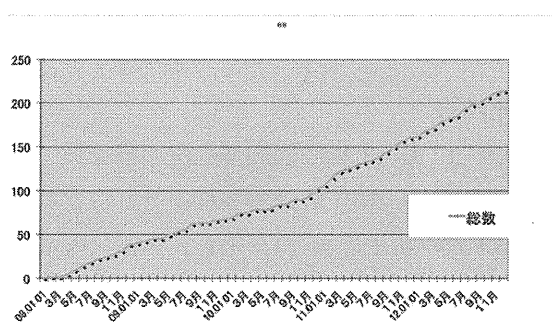


図 1. 症例登録数の推移

3) 有害事象報告

経過中重篤な有害事象の登録はなかった。

D. 考察

現在NRNでは4つの臨床研究が終了している。過去4つの臨床研究と大きく異なるのは妊娠24週以上28週未満で分娩が予測される児を登録することにある。そのため緊急母体搬送などで説明と同意が間に合わない症例や症例登録を行っても24週未満で出生したりし28週以降で出生すると解析対象とならないため説明と同意のタイミングを難しくしている点にある。

症例登録用紙の回収段階にあるためエントリーされた症例に対して実際にどれぐらいの率で介入を行えたかどうかを検討する必要がある。

また責任医師が移動になると登録が全く行われなくなったことから、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、早期に臨床研究を終了させ成果を現場に還元するためには臨床研究をサポートする体制作りが重要である。

E. 結論

臨床研究は医師の個人的努力で行われている現状を改善するためには臨床研究をサポートする体制作りを整備する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

学会発表

1. Shigeharu Hosono : Placental transfusion; New strategy of neonatal resuscitation. China-US (Xiaoxiang) Summit of Pediatrics. Changsha China 2012. 6
2. 細野茂春. 胎盤血輸血の現状と臍帯ミルクの今後(シンポジウム9世界に発信するNCPR). 第48回日本周産期・新生児医学会, 大宮, 2012. 7
3. 細野茂春: 臍帯結紮のタイミングと新生児の生理学的変化. 第4回熊本新生児周産期医療研究会. 熊本. 2012. 7

論文発表

1. 細野茂春. ローリスク妊婦にこそ必要な新生児蘇生法の知識. 周産期医学. 42;73-77. 2102
2. 細野茂春. 胎盤血輸血. 周産期医学. 42;581-584:2012
3. 細野茂春. 新生児蘇生法普及事業について. 助産師. 66;21-23:2012
4. 細野茂春. 胎盤血輸血. 小児科診療. 75;1519-1523:2012
5. 細野茂春. 新生児の救急蘇生法. 救急蘇生法の指針2010 医療従事者用 日本救急医療財団心肺蘇生法委員会 監修. Pp147-156(共同執筆). へるす出版

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Guillén U, Cummins JJ, Bell EF, Hosono S, Frantz AR, Maier RF, Whyte RK, Boyle E, Vento M, Widness JA, Kirpalani H	International survey of transfusion practices for extremely premature infants	Semin Perinatol.	36	244-7	2012
細野茂春	ローリスク妊婦にこそ必要な新生児蘇生法の知識	周産期医学	42	73-77	2012
細野茂春	臍帯血ミルキング	周産期医学	42	581-584	2012
細野茂春	新生児蘇生法普及事業について	助産師.	66	21-23	2012
細野茂春	臍帯ミルキング	小児科診療.	75	1519-1523	2012
細野茂春	気管挿管後のチューブの位置確認・固定法	小児内科.	45	31-34	2013