

201219006B

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.

総合研究報告書

平成22～24年度

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.

総合研究報告書

平成22～24年度

研究代表者 藤村正哲

平成25年（2013） 3月

目 次

総合研究報告書

- 「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

総合研究報告書－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…………… 11
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

総合研究報告書－2

- 診療の質向上と国際連携に関する研究…………… 16
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

総合研究報告書－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…………… 23
研究分担者 河野 由美 自治医科大学小児科

総合研究報告書－4

- 2005年出生超低出生体重児6歳時予後の全国調査の実施…………… 32
研究分担者 上谷 良行 兵庫県立こども病院

総合研究報告書－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…………… 53

研究分担者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター

1. 自己膨張式バッグ使用時の酸素濃度の検証…………… 53

研究協力者 杉浦 崇浩 静岡済生会総合病院 新生児科

2. 終末呼気二酸化炭素モニターを用いたマスクとバッグによる換気の有効性のモニタリング…………… 60

研究協力者 細野 茂春 日本大学医学部附属板橋病院

3. 超早産児の臍帯ミルクングの多施設共同ランダム化比較試験…………… 64

研究協力者 細野 茂春 日本大学医学部附属板橋病院

4. エビデンスに基づいた低体温療法の普及と発展…………… 71

研究協力者 岩田 欧介、武内 俊樹、鍋谷まこと、側島 久典

5. 病院前冷却に関する予備研究…………… 80

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. 低体温療法の実施指針作成とその普及活動……………	84
研究協力者 武内俊樹、岩田欧介、鍋谷まこと	
7. 新生児蘇生法に基づいた理想的なSpO ₂ モニタリング	
－日本人の出生直後のSpO ₂ 指標値確立についての検討－ ……	94
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	
8. 日本人における臍帯late clampによる黄疸への影響 ……	98
研究協力者 草川 功、中川真智子 聖路加国際病院小児科	
9. 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……………	101
研究協力者 中野 玲二、加部 一彦 愛育病院新生児科	
10. 新生児蘇生時における酸素飽和度測定の課題と今後……………	104
研究協力者 草川 功、長沖 優子 聖路加国際病院小児科	
11. 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……………	107
研究協力者 中村 友彦 國方 徹也、細野 茂春、田口 洋祐	
12. ①日本人の生後のSpO ₂ の基準値曲線の作成	
－早期に安定したSpO ₂ 値が計測できる方法の検討－	
②超低出生体重児蘇生の教材DVDの開発 ……	110
研究協力者 関口 和人、廣間 武彦、深尾 有紀、 中村 友彦 長野県立こども病院	
13. 新生児蘇生法講習会の課題と新しい新生児蘇生法の教育方法……………	117
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	
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 ……	125
研究協力者 鈴木 啓二 東海大学医学部小児科	

総合研究報告書－6

極低出生体重児の思春期以後の予後に関する検討……………	127
研究分担者 板橋家頭夫 昭和大学医学部小児科	

総合研究報告書－7

超低出生体重児の就学期における肺機能の検討……………	140
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新生児科	

総合研究報告書－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…………… 143
研究分担者 中村 友彦 長野県立こども病院

総合研究報告書－9

- 慢性肺疾患全国調査2010…………… 153
研究分担者 南 宏尚 社会医療法人愛仁会高槻病院

総合研究報告書－10

- NICUインフラストラクチャーとプロセス現状調査 …………… 160
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

総合研究報告書－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 …………… 172
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

総合研究報告書－12

- 家庭訪問による低出生体重児の養育支援に係る研究…………… 193
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

平成24年度総括班会議 会議録

- 「超低出生体重児の医療 –その到達点・これからの研究課題と発達支援–」より
総合討論「私の視点：新生児の医療 –これからやるべきこと」…………… 195

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」
A Multicenter Benchmark Research on Neonatal Outcome in Japan.

平成 22～24 年度 総合研究報告書

研究代表者 藤村正哲

研究分担者

楠田 聡、森 臨太郎、河野 由美、上谷 良行、田村 正徳、板橋 家頭夫、
長谷川 久弥、中村 友彦、南 宏尚、和田 和子、太田 英伸、平野 慎也、佐藤 拓代

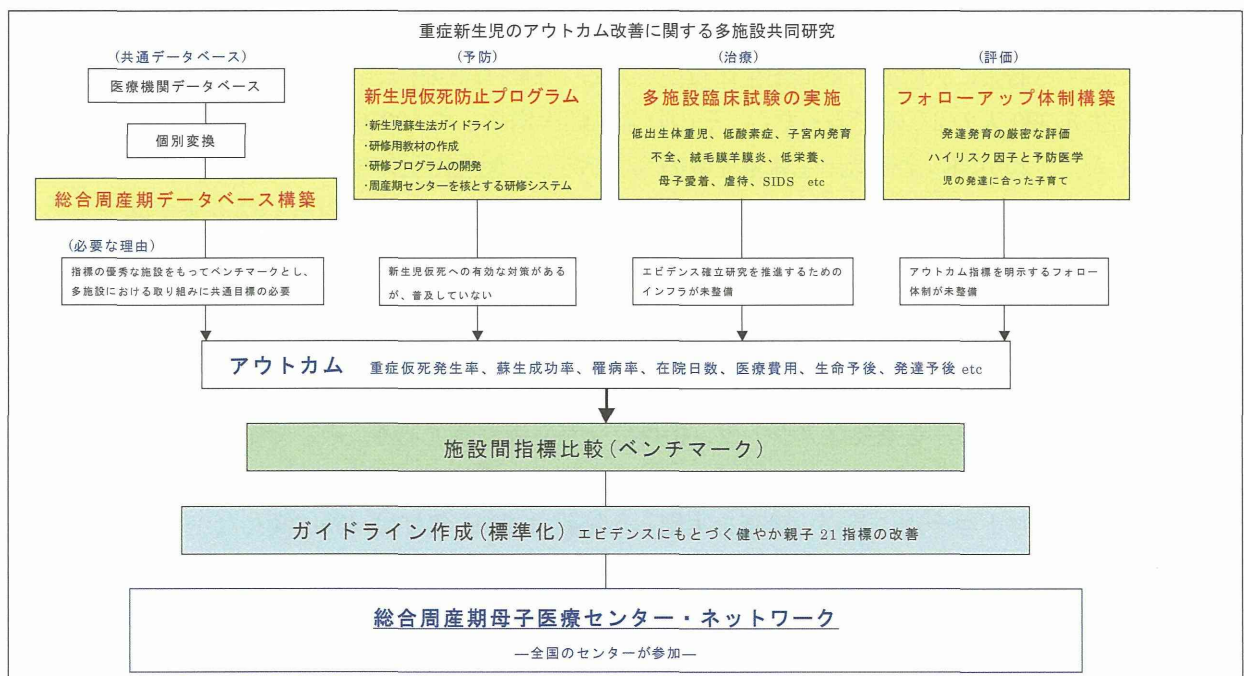
研究要旨

本研究では、わが国の中核的周産期医療施設における新生児集中治療の標準化を行ってきた。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して、ベンチマーク手法を用いた施設間比較・要因分析を行なった。各研究参加施設は、自施設の指標・要因の解析結果の提供を受けて、アウトカム指標を最善の施設・対象に近似させるための改善を行なった。2003 年から登録を開始した総合周産期母子医療センターネットワーク共通データベースに、出生体重 1500g 以下の入院児を全て登録した。対象は総合周産期母子医療センターの指定を受けた施設およびそれに準ずる施設に入院した極低出生体重児である。2003 年の極低出生体重児の登録数は 2,268 人で全出生 8,390 人の 27.0%であったが、その割合は順次増加して、2010 年出生児の NRN 登録症例数は 5,011 人で、わが国の全極低出生体重児数の 62%である。極低出生体重児の新生児死亡率（登録群 / 人口動態 1500g 以下出生 1000 対）は 2003 年は 80 を超えていたが 2009 年には 52.6 まで減少した。また、重度脳室内出血、新生児痙攣などの重篤合併症の頻度も減少が見られる。一方一部の合併症では、頻度に低下が認められないことから、さらなる背景因子の検討が必要であった。また、本データベースと米国の国際的データベースとアウトカムを比較したところ、死亡率のみならず合併症の頻度も日本の方が明らかに低かった。

また、新生児医療における重要なアウトカム指標は発育発達評価である。そこで総合周産期母子医療センターネットワークにおけるフォローアップ体制の構築を進めた。極低出生体重児の発育発達評価に必要な統一プロトコールに基づく診査を実施した施設は 2004 年には 40%に満たなかったが、2010 年には 66%に向上した。

臨床医学の質を向上させる様々なアプローチがある。本研究では、標的とする疾病集団と医療機関の多数を把握したデータベースの構築と、それを用いたベンチマーク、標準化を行った。医療の質と安全性の向上は、Quality Improvement としてこれからの臨床医学の基本となるものであるが、しっかりしたインフラの構築なしには実現できない。新生児集中治療の分野において、本研究による新生児臨床研究ネットワークは、予後改善とフォローアップの向上に一定の効果を果たしたと考える。平成 22～24 年度の本研究班の研究成果は以下のとおり。各論は各分担研究者の報告書を参照されたい。

1. 藤村 正哲 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
2. 楠田 聡 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
3. 森 臨太郎 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
4. 河野 由美 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
5. 上谷 良行 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
6. 田村 正徳 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
7. 板橋 家頭夫 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
8. 長谷川 久弥 超低出生体重児の就学期における肺機能
9. 中村 友彦 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
10. 南 宏尚 新生児慢性肺疾患全国調査の実施
11. 和田 和子 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
12. 太田 英伸 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
13. 平野 慎也 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
14. 佐藤 拓代 未熟児訪問指導マニュアルの作成



A, B, C の 3 本の柱によって新生児臨床研究ネットワークの活動を進めた。

A. ランダム化比較試験実施による治療法の開発

ランダム化臨床比較試験 (RCT) は根拠にもとづいた医療を推進するため重要である。新生児臨床ネットワークは、新生児領域で多施設ランダム化比較試験を計画し遂行する組織として、厚生労働科学研究費を受託して 1998 年に設立された。¹⁾

NRN はインターネットを用いた症例登録システムを整備している^{2,3,4)}。症例登録、層別化、試験群と対照群の振り分けなどは、完全に無人化された、24 時間稼働の仮想データセンターシステムで行われる。エントリー基準に合致する症例には試験薬番号が発行され、登録時に画面上で直ちに通知される。試験薬はあらかじめ各臨床サイトに配布される。(担当：青谷裕文)

NRN コーディネータは多施設共同研究の課題選定、立案、連絡調整、研究費管理、解析・発表など研究の全過程の進行管理に携わり、円滑な臨床研究の推進をサポートするもので、RCT に不可欠の役割である。ランダム化比較試験コーディネータは平野慎也である。

研究計画段階から、研究課題統括者を補佐する形で共同して研究計画の立案をおこない、対象症例の選択・除外基準の決定、必要サンプルサイズの算定、保護者への臨床研究の説明書の準備も含めたプロトコルの作成支援、プロトコル完成後は参加施設のリクルート、IRB ないしは倫理委員会承認への準備の援助をおこなっている。研究開始後は、モニタリングが主な仕事となる。症例の登録状況、同意取得率、中止・有害事象、症例調査用紙の回収状況など、そして長期予後判定のためのフォローアップのモニタリングなどである。症例のデータの蓄積とともに中間解析、解析対象集団の設定と統

計解析を行っている。研究計画設計段階から、生物統計専門家の参加を得ているのも重要なポイントである。

これまでの研究課題 (症例登録期間)

- ① 脳室内出血 IVH と動脈管開存症の発症予防に関する研究 (図 1)
多施設無作為割付二重盲検試験
(1999. 11. 8-2003. 9. 30)

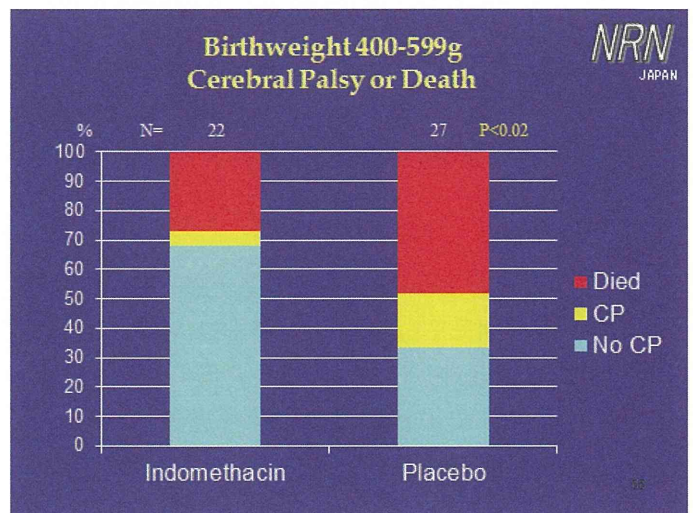


図 1 indomethacin 早期予防投与は超低出生体重児 (400g-599g 群) に対する予後 (死亡と 3 歳における脳性麻痺) を有意に改善する。

- ② 超低出生体重児における超早期授乳の検討
多施設無作為割付比較試験
(2000. 11. 13-2003. 7. 31)
- 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
多施設無作為割付二重盲検比較試験
(2006. 5. 1-2009. 12. 31)
- ④ 低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究
多施設無作為割付比較試験
(2007. 4. 20-2009. 4. 7)

- ⑤ 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

多施設無作為割付比較試験
(2007. 12. 27-2013. 1. 8)

- ⑥ 早産児へのエリスロポエチン早期投与による未熟児脳性麻痺予防の研究

小規模臨床研究

(2007. 5. 1-2009. 4. 17)

多施設無作為比較試験

(2012. 6. 20-継続中)

B. 新生児臨床研究ネットワーク NRN データベース

1) 概要

我々は、わが国の中核的周産期医療施設(総合周産期母子医療センター・89 NICUs, 2012年12月現在)における新生児集中治療に関して、すべての新生児集中治療施設 Neonatal Intensive Care Unit:NICU が協力して医療の質の改善を行ってきた。改善の指標はアウトカムであり、改善の方法はより良い管理方法(予防法・治療法等)を目指した介入である。

その方法として、先ずすべての総合周産期母子医療センターのNICUが参加する新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research Network を構築して、NICU に入院したすべての極低出生体重児(ここでは国際比較の便宜上、出生体重1500g以下)の周産期因子(児の特性・疾病・合併症・実施した予防・治療等)及びアウトカム(児の罹病・死亡・3歳までの発達障害・成長発達予後等)に関する症例別診療記録データベースを構築した(図2)。

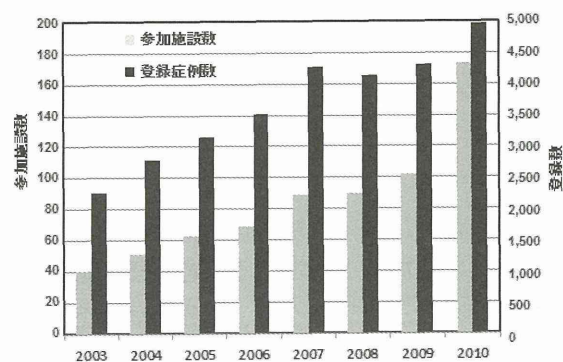


図2 新生児臨床研究ネットワーク参加施設数と登録極低出生体重児数の年次推移。

データベースの集計・解析結果(周産期因子及びアウトカム)の施設別平均値・範囲を、毎年一回それぞれのNICUに提示している。それらには前年度の成績、年次推移が含まれる。それぞれのNICUは提供された自己の施設平均値を他のNICU及び全体値と比較する等、評価の資料とする(ベンチマーク)。それによって各NICUは独自に自己の特徴(長所と弱点)を見出し、その結果を踏まえて、以後アウトカムの向上を目的とする介入(診療の改善)を行っている。診療改善の結果は次年度以後の集計・解析結果の提供後に明らかになるので、各NICUはそれを再度評価したうえで、さらに次の課題改善へと向かうサイクルを形成する仕組みを構築している。

2) データ収集、データ管理、集計、解析

疫学研究に関する倫理指針に則り、全てのデータは非連結匿名化した。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。

先ず研究班ではNRNデータベース登録用語の定義を行い、その周知を図った。将来の国際化に備えて、Vermont-Oxford Network, NICHD Network, British Association of Perinatal Medicine Databaseなどと互換性ある定義を目指した。それぞれのNICUがデータセンターに

症例データの報告を行っている。2004 年の研究発足当初は、極低出生体重児を症例調査票に記載して適宜データセンターに郵送し、それらをバッチ入力する方法であった。各 NICU 独自の入院台帳に相当する電子的登録データをそのまま受け取って、データセンターで NRN データベースに入力するサービスも行ってきた。その後パソコン上の症例入力ソフトを介した電子データでの受け取りが始まり、2009 年にはインターネットを用いたオンライン症例登録システムが始まった。2010 年出生児の NRN 登録症例数は 5,011 人で、わが国の全極低出生体重児数の 62%である⁵⁾。

3) ベンチマーク

データ集計を統括し解析結果を提示する主担当は楠田聡である。周産期因子への介入は各 NICU が取り組む。

① 周産期因子 (例: 母体ステロイド投与、分娩様式、絨毛膜羊膜炎、在胎期間、出生体重、新生児疾患等 75 項目)、アウトカム (新生児死亡と NICU 退院時の生命予後、1 歳半・3 歳の発達予後) について、登録施設別多頻度順に棒グラフ等で図示し、全施設との比較を可能とする。ベンチマークを平均値と範囲で明示して、各施設が自己評価できるツールを提供する。班会議で自己評価を進める^{6,7)}。

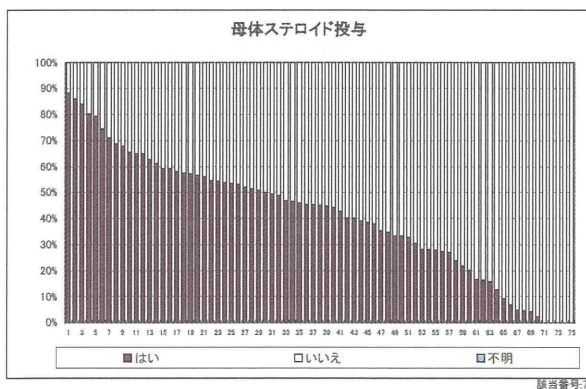


図3 早産児の RDS 発症を予防するための、切迫早産妊婦に対する経母体ステロイド投与の実施率。

母体ステロイド投与頻度に大きな施設間格差が認められる。横軸はデータベース登録 NICU 施設番号。縦軸は 1 年間の当該 NICU 入院極低出生体重児の母体ステロイド投与頻度。この図の通知を受けた NICU の番号は右下に示されている。それぞれの NICU が自施設の NICU 番号を示した図を受け取る。

(妊娠 24 週以降 34 週未満早産が 1 週間以内に予想される場合は、母体ステロイド投与を行う: 日本産科婦人科学会診療ガイドライン 2008)

② 各施設で周産期因子に可能な介入を行って、極低出生体重児の生存率を改善させる。標準化死亡率等、既に開発した施設間比較の手法を改善しつつ、各施設 NICU のアウトカムをさらに改善させる。(図 4)

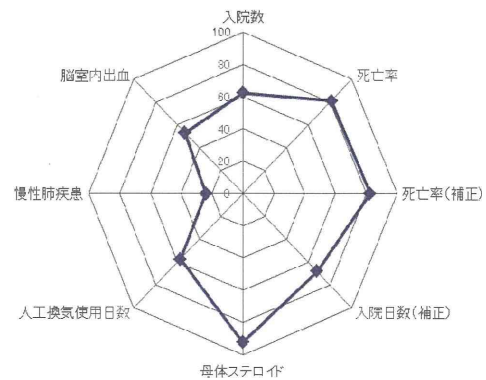


図4 個別施設と全体結果の対比レーダーチャート

代表的な臨床指標について、全施設の中における個別施設の位置をパーセンタイル値で示している。レーダーチャート内の面積が大きいほど、優秀な施設と言える。

(それぞれ 100 パーセンタイルは入院数が一番多い、死亡率が一番低い、入院日数が一番短い、母体ステロイド投与率が一番高い、人工換気使用日数が一番短い施設、慢性肺疾患の頻度が一番低い、頭蓋内出血が一番低い施設)

4) 周産期因子・治療法の有効性解析

主担当は研究分担者の森 臨太郎である。全データベースでの調整後死亡率を基準値

として、各施設別に、その施設の調整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。これを用いるとそれぞれの施設はどの周産期因子をどの方向に改善すべきか、具体的な指針を示すことができる（表1）。

表1 出生後の脳室内出血発症有無と、出生前母体ステロイド投与の効果。（出生時の在胎22週から33週）

出生前ステロイドは在胎24週から在胎29週までの脳室内出血を有意に減少させた。

Effect on IVH

Gestational Weeks	N	Crude OR	Adjusted OR*	95% Confidence Intervals	P-values
22-23	668	1.01	1.13	0.79 – 1.60	0.50
24-25	1644	0.63	0.64	0.51 – 0.79	<0.001
26-27	2102	0.73	0.71	0.56 – 0.89	0.004
28-29	2657	0.68	0.66	0.49 – 0.89	0.008
30-31	2176	0.74	0.89	0.58 – 1.37	0.59
32-33	1123	0.75	1.15	0.55 – 2.40	0.72
Overall	10389	0.73	0.75	0.66 – 0.84	<0.001

* Adjusted for maternal age, parity, multiplicity, diabetes in pregnancy, hypertension, PROM, mode of birth, gender, place of birth, birth weight, (and gestation in overall)

さらに今後はクラスター・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ための INTACT 計画を開始している。

5) 研究の経過

2003 年から、総合周産期母子医療センターネットワーク共通データベースに出生体重1500g以下の入院児を全て登録した。対象は総合周産期母子医療センターの指定を受けた施設およびそれに準ずる施設で、2010 年出生児のNRN登録症例数は5,011人で、わが国の全極低出生体重児数の62%である。全体の死亡率は9%で2003年のデータベースの開始時に比べ経年的に減少している。また、多くの合併症の頻度も減少が見られる。一方、一部の合併症では、頻度に低下が認められないことから、さらなる

背景因子の検討が必要であった。また、本データベースと米国の国際的データベースとアウトカムを比較してところ、死亡率のみならず合併症の頻度も日本の方が高度有意に低かった。（図5）

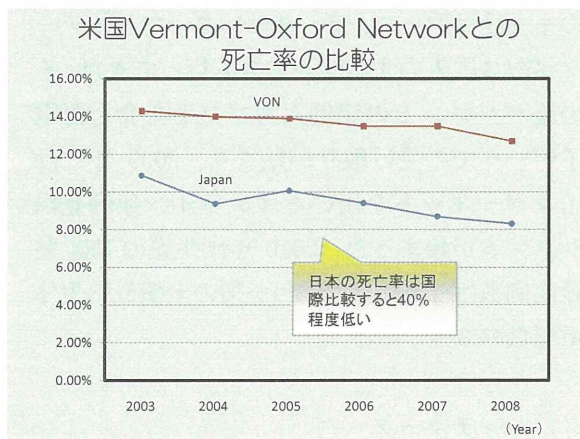


図5 米国の Vermont-Oxford ネットワークのデータベースとの極低出生体重児の死亡率の比較。

日本の死亡率は40%程度低い

楠田らは日本の極低出生体重児死亡率と罹病率の年次推移を報告した⁸⁾。森らは超早産児の予後に与える妊婦コルチコステロイド投与の効果について報告した⁹⁾。諫山らはカナダのネットワークデータベースとNRNデータベースを症例ミックスしてロジスティック回帰分析を行い、極低出生体重児の死亡率、重篤合併症に関与する周産期因子に関する両国の比較研究結果を発表した¹⁰⁾。

C. フォローアップ体制の構築（予後アウトカムの把握）

新生児期の急性疾患を乗り切った極低出生体重児について、退院後の発育・発達を検診することは、その実施体制を構築することから始まった。フォローアップ体制の構築の担当は当初が三科潤、2008年から河野由美である。

- 1) フォローアップ体制の整備。研究参加施設における統一のプロトコールによるハイリスク児の3歳時のフォローアップ健診

により、高いフォローアップ率と質の高い予後データが得られるように、目的とニーズにあったフォローアップ方法の改善と体制整備を進める。この事業は1994年から始まった「極低出生体重児をフォローアップする会」（代表幹事 山口規容子、三科潤、前川喜平、藤村正哲）、ついでその発展としての「ハイリスク児フォローアップ研究会」の貢献が大きい。NRNではそれを「ハイリスク児フォローアップ研究会方式のフォローアップ」として実施したのである（図7）。

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

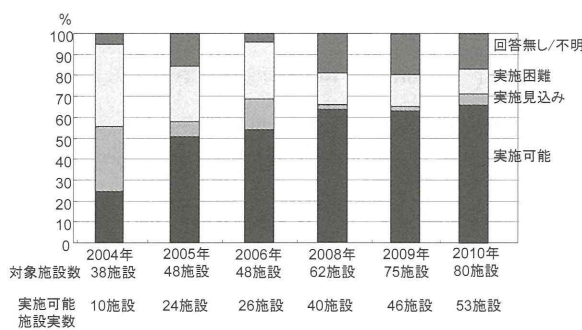


図7 統一プロトコルによるフォローアップの実施可能な施設の割合の年次推移

- 予後データの収集と解析。2003年出生以降の集積している極低出生体重児の3歳時発達予後をアウトカム指標として、NICU間の比較、周産期・新生児期の要因との関連の解析し、周産期医療の質の評価を行う。同対象の6歳時予後を追跡調査し、成長、精神発達、軽度発達障害などの長期予後を明らかにする。河野らは3歳フォローアップの結果、及び周産期因子と発達予後の関係を報告した¹¹⁻¹⁵⁾。
- 児と家族への支援。フォローアップ外来でのハイリスク児と家族の支援のために、「家族向け育児リーフレット」、「NICU退院手帳（極低出生体重児用）」を作成する。

- ネットワークの統一プロトコルによる極低出生体重児の3歳健診実施可能施設は、平成19年の26施設(54%)から平成22年1月には53施設(66%)に増加した。フォローアップ体制構築上での最大の問題は、フォローアップ担当医師、臨床心理士の不足と医療業務以外の負担であり、その対策として心理士の派遣、医療秘書活用の支援を行い一定の効果が得られた。一方、予後データ非登録の児はより大きな出生体重や在胎期間で出生し新生児期の合併症の少ない傾向を認め、フォローアップ脱落の児側の要因が明らかとなった。アウトカム指標として活用するために、周産期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3歳時健診結果を収集し2003年、2004年出生児の予後データベースを作成し予後の解析を行った。予後データ数(1826名)に対する障害の合併率は脳性麻痺8.5%、両眼または片眼失明1.4%、聴覚障害0.7%、新版K式発達検査のDQ値70未満10.1%であった(表2)。

表2. 統一プロトコルによる3歳時予後評価の経年変化

評価例におけるCP率、また全登録数におけるCP率も2003年以降、やや減少の傾向にある。発達遅滞の割合も増加はしていない。

極低出生体重児の3歳時予後の年次経過

	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	Total
全登録数	1725	1873	2086	2435	2145	10264
死亡数	180	146	187	235	198	946
(死亡率)b	10.4%	7.8%	9.0%	9.7%	9.2%	9.2%
生存予後データ登録数	933	1192	1200	1372	1066	5763
CP数	82	94	105	92	61	434
(CP率)a	9.2%	8.1%	9.0%	7.4%	7.5%	8.2%
(CP率)b	4.8%	5.0%	5.0%	3.8%	2.8%	4.2%
発達遅滞数	134	170	147	174	144	769
(発達遅滞率)a	16.9%	16.9%	14.7%	15.8%	15.8%	16.0%
(発達遅滞率)b	7.8%	9.1%	7.0%	7.1%	6.7%	7.5%
NDI数	179	231	208	221	175	1014
(NDI率)a	24.0%	23.9%	20.9%	21.4%	23.2%	22.6%
(NDI率)b	10.4%	12.3%	10.0%	9.1%	8.2%	9.9%

(%) a: 生存評価数における割合、(%)b: 全登録数における割合
NDI: 脳性麻痺(CP)、発達遅滞(主治医判定も含む)、失明、補聴器使用のいずれかを合併

結語

臨床医学の質を向上させる様々なアプローチがある。本研究では、標的とする疾病集団と医療機関の多数を把握したデータベースの構築と、それを用いたベンチマーク、標準化を行った。医療の質と安全性の向上は、Quality Improvement としてこれからの臨床医学の基本となるものであるが、しっかりしたインフラの構築なしには実現できない。新生児集中治療の分野において、本研究による新生児臨床研究ネットワークは予後及びフォローアップの向上に一定の効果を果たしたと考える。

付録

総合研究報告書をまとめるにあたって、2004年から3期9年にわたって継続してきた「新生児臨床研究ネットワーク」の誕生前のエピソードも含めて記録しておきたい。

第1回国際周産期学会は、1991年坂元正一会長のもとに東京で開かれた。ここで当時Oxford大学に所属するNational Perinatal Epidemiology Unitの所長として主に周産期のランダム化比較試験の推進に努力されていたDr. Iain Chalmersを座長に、ひとつのシンポジウムが開かれた。ちなみに産科医であった彼はCochrane Libraryの創設者の一人としてSirの荣誉に浴すると共に、永くEBMの歴史にその名を残すことになる。Cochrane Libraryのロゴは切迫早産妊婦へのステロイド投与のRDS予防効果を検討した論文のrisk比を示す図が用いられている。彼は初版のA Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirthの編纂を行ったが、この本は生物統計に疎い我々臨床家に、診療要因がアウトカムに与える影響力をオッズ比の図でわかりやすく示してくれた有名なテキストである。このようにEBM

の元祖は周産期にあった。周産期学会のプログラム委員を務めていた藤村が企画して彼が座長を務めたシンポジウムは”International Collaboration to Evaluate the Effects of Perinatal Practice”であるが、これはiNeo International Network for Evaluation of Outcomes of Neonates. A Quality Improvement Project via Collaborative Comparison of Population-based International Health Services for Neonatal Careの登場を20年前に彼が予見していたといっても過言ではないだろう。

1998年に藤村はNICHD National Institute of Child Health and Human Developmentを視察し、母子部門の所長であったDr Sumner J. Yaffeを訪問した。そこで彼が指導するNeonatal Research Networkが毎年のようにNew England Journal of Medicine等に新生児に関連するランダム化比較試験の論文を出す仕組みがどうなっているかということを勉強した¹⁾。2002年に大阪で日本未熟児新生児学会を開催させていただいたとき、NRNコーディネータのDr Linda Wrightを特別講演で招待したが、彼女の演題はそのものズバリNeonatal Research Networkであった。

我々は厚生労働科学研究費(子ども家庭総合研究事業)「後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究(主任:小川雄之亮)」を得て、1998年から「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究(分担:藤村正哲)」において、“インドメタシンによる脳室内出血の予防を目的とした多施設ランダム化比較盲検試験”を開始した。この時がNRNの誕生である。2001年からは厚生労働科学研究費(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)「新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究(主任:山崎俊夫)」において「新生児臨床研究ネットワークの運営に関する研究(分担:藤村正哲)」を進め、「新

生児ランダム化比較試験ガイドンス」(2004)をまとめる等、新生児集中治療の分野における Evidence Base Medicine の確立を目指すインフラの構築を進めた。

この頃の周産期医療の世界では、1996年に設置が定められた総合周産期母子医療センターの全国配置がその後進行したが、それぞれのつながりは任意の交流以外特に見られなかった。また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場合に必要ハイリスク児のフォローアップ体制が、総合周産期母子医療センターでも未整備な状況にあった。つまり「医療の標準化」や「質の高いケアの達成」を推し進める手がかりに乏しい状況にあった。そこで我々は2004年に全国の総合周産期母子医療センターが参加するネットワークを形成して、以後NICU入院の極低出生体重児の共通データベースを構築してきた。それを支えてきたのが、厚生労働科学研究費(子ども家庭総合研究事業)「アウトカムを指標とし、ベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究(主任:藤村正哲)」である。

文献

- 藤村正哲. 小児医薬品の off-label 問題—米国調査紀行—. 臨床薬理の進歩 1999;99:160-161
- 藤村正哲、平野慎也、青谷裕文、中西範幸、楠田 聡、及び比較試験参加施設 NICU 代表(厚生科学研究;超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班). インドメタシン低用量早期予防投与による超低出生体重児脳室内出血の発症予防を目的とした多施設比較盲検試験の経過. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2001;14:35-42.
- 青谷裕文、藤村正哲、平野慎也. インターネットを利用した多施設共同臨床支援システム; Neonatal Research Network における運用経験. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2002;15:111-115.
- 中西範幸、平野慎也、青谷裕文、楠田聡、藤村正哲. CONSORT 声明に基づく新生児を対象としたランダム化比較試験の文献的考察. 日本医事新報第 4154 号 2003
- 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
- 楠田 聡、福井トシ子. 周産期医療の格差を考える 日本未熟児新生児学会雑誌 2008 ; 20:203-204,
- 藤村正哲 "図 1. 出生体重別新生児死亡率、図 2. 施設別死亡退院率" 日本子ども資料年鑑 2007 年版 2007
- Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K; Neonatal Research Network, Japan. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. Pediatr Res. 2012 Nov;72(5):531-8. doi: 10.1038/pr.2012.114. Epub 2012 Aug 24.
- Mori R, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. J Pediatr. 2011 Jul;159(1):110-114.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.12.039. Epub 2011 Feb 22.
- Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, Shah PS, the Canadian Neonatal Network, the Neonatal Research

- Network of Japan. Comparison of Mortality and Morbidity of Very Low Birth Weight Infants Between Canada and Japan. *Pediatrics* 2012;130:1.9
11. 河野由美 フォローアップからみた生育限界へのチャレンジ 周産期医学 2009 ; 39: 1399-1322
 12. Kono Y, Mishina J, Sato N, et al. Developmental characteristics of very low-birthweight infants at 18 month' corrected age according to birthweight. *Pediatr Int* 2008;50: 23-28
 13. Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of very-low-birthweight infants at 3 years of age born in 2003-2004 in Japan. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):1051-8. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03480.x. Epub 2011 Nov 14.
 14. Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M; NICU Network, Japan. Neonatal correlates of adverse outcomes in very low-birthweight infants in the NICU Network. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):930-5. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03424.x.
 15. Kono Y, Mishina J, Takamura M, et al. Impact of being small-for-gestational age on survival and long-term outcome of extremely premature infants born at 23-27 weeks' gestation. *J Perinatal Med* 2007;35: 447-454

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」

総合研究報告書（平成 22～24 年度）
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、亀多有子、小枝久子、佐久間美貴

研究要旨

- 1) わが国のハイリスク新生児の予後の現状評価とその予後のさらなる改善策を見出すために、極低出生体重児を対象とした全国規模のデータベースを構築した。
- 2) データベースは 2003 年開始時の手書き登録から、Web 登録に発展した。
- 3) データベースは 2011 年には全国の極低出生体重児の約 7 割が登録される規模に拡大した。
- 4) 登録症例の解析を行うことで、参加施設での予後改善のための方策を立てることが実際に可能となった。
- 5) 2003 年出生児の登録児全体の死亡退院率は 10.8%であったが、2011 年出生児では 7.0%に有意に改善した。
- 6) この予後の改善に、このデータベースを用いたベンチマーク等の予後改善策が大きく寄与したと考える。

A. 研究目的

わが国のハイリスク新生児、なかでも出生体重が 1,500g 未満の極低出生体重児の死亡率は、諸外国と比べて低く、高い水準に維持されていると言える。しかしながら、これは極低出生体重児全体を平均した結果であり、個々の症例あるいは個々の施設については検討すべきデータが存在しなかった。わが国のハイリスク児のさらなる予後の向上のためには、症例の背景因子、合併症の有無、実際の治療内容等を集積し、種々の因子を考慮したハイリスク児の治療戦略を考える必要がある。そこで、わが国のハイリスク児の予後改善のためのデータを提供できる全国規模のデータベースを構築することを目的とした。

B. 研究方法

1) データベースの構築

出生体重 1500g 以下の児を全国規模で登録するデータベースを構築した。データベースの構造は、基本様式として、本邦の一部施設で既に利用されていた厚生省研究班（主任研究者：中村 肇）で作成された「ハイリスク新生児入院基本情報」を参考にし、さらに、米国の NICHD (National Institute of Child Health and Human Development)、同じく米国の Vermont-Oxford Network、さらに英国の British Association of Perinatal Medicine 等の海外データベースを参考資料として作成した。さらに、今後わが国のハイリスク新生児の新生児集中治療の改善策を検討するのに必要と思われる項目を追加した。

疾患の定義、重症度の判定などは施設間によって差があるため、これらについては一定の定義を記載したマニュアルを作成した。参加施設はこのマニュアルの定義にしたがい、項目の入

力を行い、入力データのバラツキを最小限とした。

調査項目：データベース開始時の2003年は、施設14、新生児79の計93であったが、2011年には施設15、新生児92、予後34の計141とした。

2) 登録対象および施設

登録対象は、全国の総合周産期母子医療センターおよびそれに準ずる施設で出生あるいは生後1か月以内に入院した出生体重1,500g以下の児とした。登録対象施設はその後拡大し、2010年出生児からは地域周産期母子医療センターを含むこととした。

3) 1.5歳および3歳時予後

登録された児の生存退院例全てを対象として、修正1.5歳および3歳時予後を登録することとした。

4) データの解析およびベンチマーク

登録した施設は、参加施設個別のデータと、データベース全体のデータを毎年に取り取ることを可能とした。その結果、自施設のデータと全体とを比較するベンチマークが可能となった。

C. 結果

1) 参加施設および登録数の推移

2003年の初年度の参加施設は37施設であったが、その後拡大し、2011年には178施設となった。その結果登録数も約2,000例/年から5,000例/年と増加し、わが国全体の対象児の約7割をカバーするデータベースとなった。図1に参加施設数、参加施設のNICU病床数、登録数の増加の推移を示す。

一方、2003年の登録児全体の死亡退院率は10.8%であったが、2011年では7.0%に有意に低下した。

2) Web登録機能

データベース登録は、当初は手書きのシートの回収で始め、その後エクセルシート提出、アクセスファイル提出、そして最終的にWeb登録

と変更された。図2および3はWeb登録画面で、施設の基本データを登録後に個別症例のデータを登録する。なお、Webの最初のログイン画面では、IDとパスワードが必要である。この施設IDとパスワードは事務局で管理され、文字の構成内容については、公表していない。また、第三者が偶然この画面にアクセスしたとしても、画面上では何を意味するネットワークか判別することができない構成となっている。

さらに、登録データはWebのデータベース上では単なる数字あるいは記号として保存されており、万が一データが漏洩したとしても、第三者がデータを解析することは事実上不可能である。

このような対応により、Webデータの高度な安全性を担保している。

図1 参加施設数、NICU病床数、登録数の推移

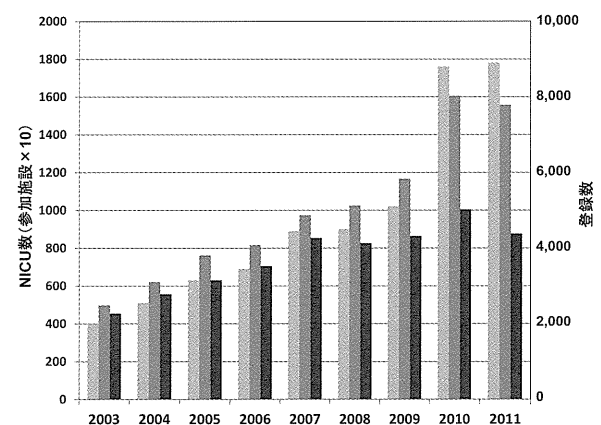


図2 Web登録画面

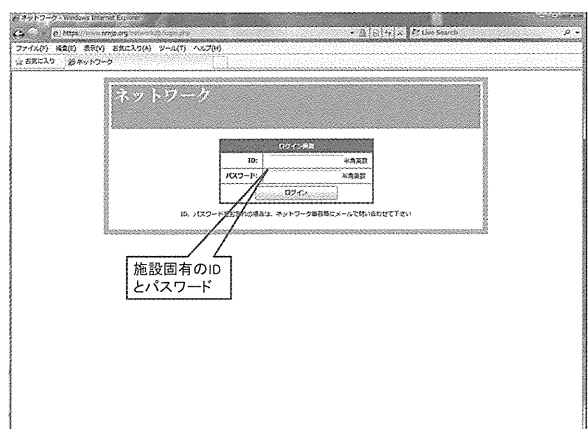
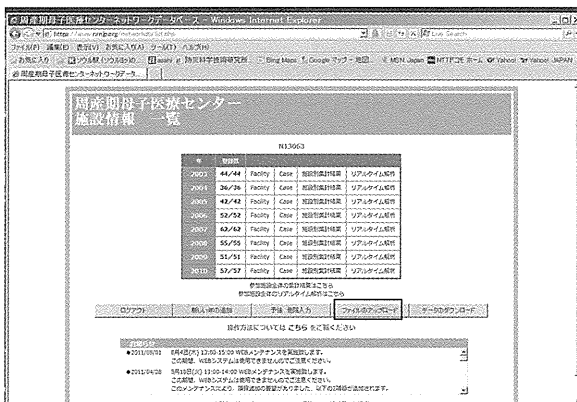


図3 症例登録画面



症例のデータは Web から登録するのを原則とするが、各施設が使用している施設固有のデータベースを利用して、データを直接アップロードする機能も利用可能とした。図4は施設データのアップロード画面で、新たに個別のデータを Web で入力する手間を省くことが可能である。

図4 データアップロード機能



同様に、自施設のデータについては、随時ダウンロードが可能で、自施設での集計に利用可能である(図5)。

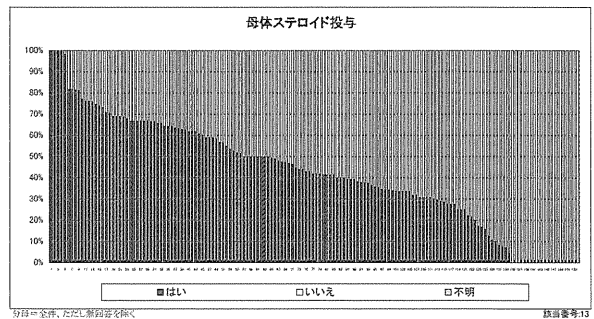
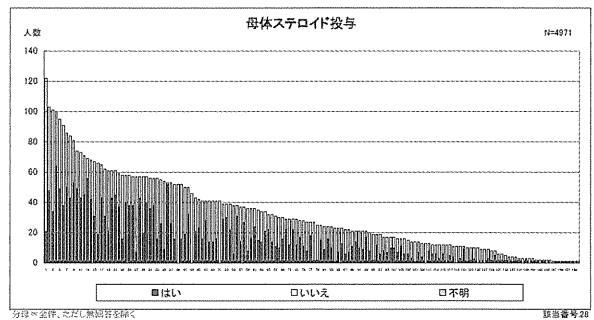
図5 ダウンロード機能



3) ベンチマーキング

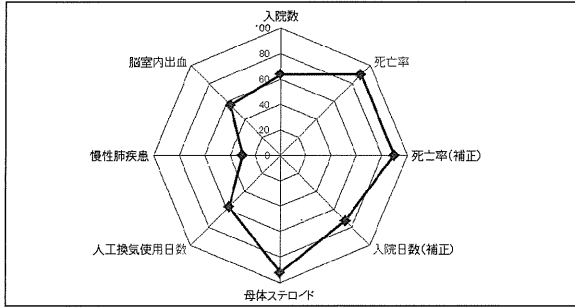
参加施設は自施設の位置を示す解析データを受け取ることで、ベンチマークによる診療内容の改善を可能とした。図6は母体ステロイド投与の絶対数および投与率のグラフで、参加施設の番号が個別に指定してあり、自施設の位置はその施設にのみ判断可能である。このデータを受け取ることで、各施設は全体のなかでの自施設の状況を知ることができ、各施設独自の改善策を実施することが可能である。

図6 母体ステロイド投与のベンチマーク



さらに、各施設のパフォーマンスについては、重要項目についてレーダーチャートを作成し、施設の特徴を視覚的に理解できるようにした。図7は参加施設のパフォーマンスのレーダーチャートで、外側にプロットされる方がパフォーマンスが良いことになる。

図7 レーダーチャート



4) Standerdized Mortality Rate (SMR) の計算

施設別の死亡率を算出することで、施設別の予後成績を比較することができる。ただ、各施設は入院した児の背景の重症度が異なるため、単純な粗死亡率（死亡率/入院数）では施設間の比較が困難である。そこで、入院児の重症度を出生体重、在胎期間、性別、多胎、院外出生、胎位、妊娠高血圧症候群、母体ステロイド、胎児心拍異常、帝王切開、1分アプガー、先天異常の有無で補正し、SMRを計算してプロットした。この結果、施設別の予後の差をより正確に比較できるようになった。図8は粗死亡率を、図9は補正後の死亡率（SMR）を示す。

図8 粗死亡率

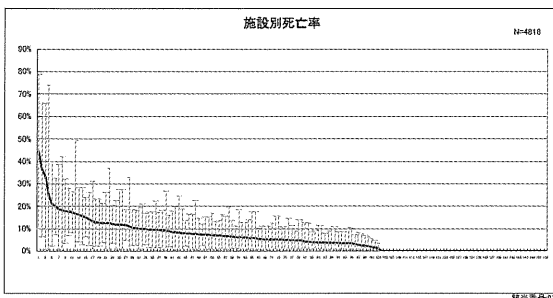
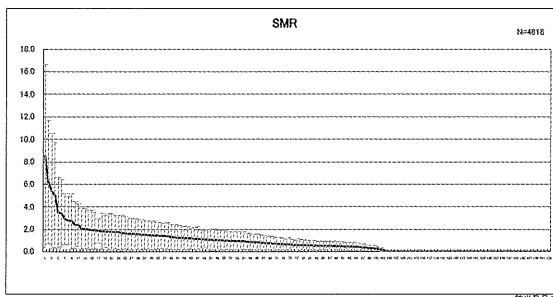


図9 SMR



5) Web 登録およびリアルタイム解析

2006 年出生児からは Web 上で情報を登録することが可能となった。その結果、データと迅速性と正確性が向上した。また、データの集計結果を 1 年間まとめて参加施設に配布していたが、Web 登録の結果リアルタイムに解析することが可能となった。

図 10 は Web 上でのリアルタイム解析の画面で、常時任意の項目について、全体および施設のデータの集計結果を参照することが可能となった。さらに、SMR もリアルタイム解析で計算可能とした。図 11 は Web 上のリアルタイム解析で計算した SMR である。

一方、1 年間のデータをまとめた年次報告書については、別途印刷物として参加施設に配布した。また、この報告書の PDF 版を Web に保存し、参加施設は常時報告書をダウンロードできる状態とした。

図 10 Web 上のリアルタイム解析画面

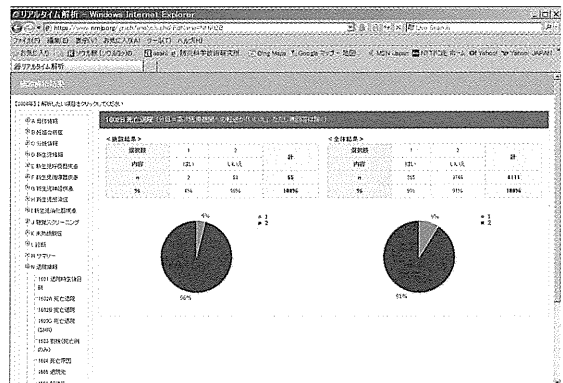


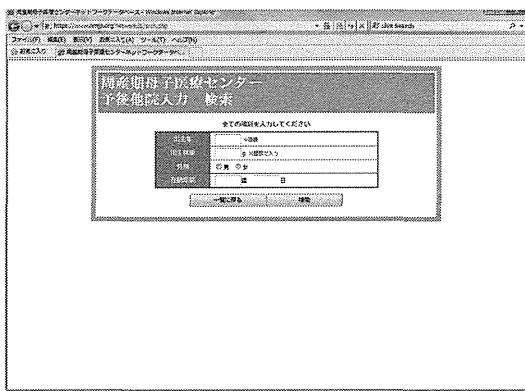
図 11 Web 上のリアルタイム解析での SMR 計算



6) 予後の入力

フォローアップデータの回収率を向上させるために、修正1.5歳および3歳時の予後については、入院施設以外でもデータ入力を可能とした。図12は入院した施設以外で予後データを入力する時の検索画面である。この画面で登録児を検索し、その後該当する児の予後の入力画面に進む。入院施設とフォローアップ施設が異なる場合にも、確実に予後データが得られることとなった。

図11 予後データ入力検索画面



D. 考察

全国規模の極低出生体重児データベースが構築されたことで、わが国のハイリスク新生児医療の現状把握とさらなる予後改善のための方策を提言することが可能となった。その結果、本データベース開始当初の2003年の登録児全体の死亡退院率は10.8%であったが、2011年には7.0%と有意に改善した。このデータベースがこの改善に大きく寄与したと考える。

開始当初はこのデータベースに参加する施設は総合周産期母子医療センターが中心であったが、その後拡大し、最終的には地域周産期母子医療センターも参加することとなった。その結果、全国の対象児の約7割をカバーできるようになった。しかしながら、さらに今後も参加施設を増加させる努力を続け、全体を網羅するデータベースに発展させることが必要である。そのためには、行政、学会、さらには第3

者機関の協力が必要と考える。

データベースは当初は手書きの個票をベースにしていたが、改善を重ね現在はWeb上で全ての操作が可能となった。Web上のデータの最大の特徴は、リアルタイムでデータの解析が可能なることで、データベースに参加する施設のメリットが増すと考える。さらに、大規模データベースから導き出されたベンチマークは、施設の診療パフォーマンスの改善に大変有益な情報となる。今後はベンチマークに加え、個々の参加施設の施設背景を加味した分析およびフィードバックが必要である。

わが国の新生児医療にとって今回構築されたデータベースの意義は大変大きいので、本データベースの恒久的な運用に向けて、今後も関係者の努力が必要と考える。

E. 結論

2003年に開始された極低出生体重児の全国規模のデータベースは、その後発展を続け、2011年には全国の約7割をカバーする規模となった。このデータベースの解析が、参加施設のハイリスク新生児医療の向上に大変重要であり、事実参加施設の予後改善に寄与したと考える。

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.