

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）

「周産期医療の質と安全の向上のための研究」

分担研究報告書

産科データ作成と入力

研究分担者：松田義雄 東京女子医科大学産婦人科 教授

研究協力者：久保隆彦 国立成育医療センター研究所周産期医療センター 医長

佐藤昌司 大分県立病院周産期医療センター 所長

大槻克文 昭和大学医学部産婦人科 講師

研究要旨

平成 24 年 2 月 12 日より「周産期医療の質と安全の向上のための研究」が実質上開始され、症例の登録が開始されたが、本年度は同年 8 月 31 日までに出生した 1500g 以下の児の数は限定されているため、児の出生直後の短期予後について、母体情報に基づき、初期解析を行った。初期解析としては症例数が限られたものであり、今後のデータ集積と解析のための基礎資料として用いるにとどめた。

以下、「単胎 113 症例の背景因子」を A)母体背景、B)妊娠中の合併症、C) 分娩時情報・合併症、D)新生児情報、E)妊娠中の薬剤投与の 5 項目についてそれぞれに含まれる各因子を調査した。さらに「児の短期予後と母胎治療・薬剤投与について」解析を行った。初期解析としては症例数が限られたものであり、今後のデータ集積と解析のための基礎資料として用いるにとどめざるを得ず、長期予後を含む児の詳細な検討は次年度以降の課題である。

A. 研究の目的

わが国の周産期医療は、昼夜を問わぬ医療関係者の努力により、四半世紀近くの長きにわたって、世界最高のレベルを維持している。この背景には、ME 機器の発達や NICU の充実、母体搬送の浸透などの要因が挙げられる。人口 100 万・出生 1 万を一つの周産期医療圏と設定し、周産期医療の整備を行う計画は、平成 9 年から始まり、ようやく今年になって全都道府県に総合周産期母子医療センターが設置されるに至った。

わが国における周産期医療を考える際に、海外と大きく違っている点が多々あることは周

知の事実である。すなわち、一つの病院で年間 10,000 以上の多数の分娩を取り扱っている欧米と違って、わが国では診療所での分娩が半数を占め、基幹施設においてさえも 2,000 に足りない施設が大多数である。地域性を考慮した結果、全国では約 380 に及ぶ総合母子周産期医療センター・地域母子総合医療センターが設置されているが、施設間で治療方針にバリエーションがあることは容易に推察できる。折しも、ガイドライン作りが精力的に行われていて、我々の領域においても日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の編による「産婦人科診療ガイドライン産科編 2008, 2011」と刊行され、一次・二次医療施設における治療や管理の標準化に

は役立っている。1, 2)しかしながら、高度な周産期医療を提供している周産期医療センターにおける標準化までには至っていない。

現在、我が国の周産期医療が抱えている問題は多岐にわたり、人材育成やチーム医療・地域連携の充実、フォローアップを含めた医療組織体制の構築などの整備は急務の課題である。2003 年より構築された「総合周産期母子医療センターネットワークデータベース(NRN-DB)」によると、児の重症度を調整しても死亡退院率を指標とする極低出生体重児の治療成績と治療内容に大きな施設間差が存在することが明らかとなった。3) また、施設の医療水準の差は入院したハイリスク児の重症度および診療内容を調整してもなお存在することが解析により明らかとなり、それらは診療内容だけでなく、診療資源、医療組織体制等も影響していることが推測された。以上のような経緯により、施設格差を是正することで日本全体の周産期医療の質向上が得られるのではないかと考え、本研究の主体であるクラスターランダム化比較試験が開始された。

その際、分娩までの産科データも詳細に入力されていれば、産科医療と周産期医療の究極的な目標である「後遺症なき生存」との関連が明らかになり、今後の産科医療の発展に益するところは大きい。現在、二次、三次施設を中心とした、日本産科婦人科学会周産期委員会が作成している周産期データベース(JSOG-DB)が登録され、運用されているが、本研究の目的に合致するものではなく、改善の余地がある。このような背景から、介入試験の際の産科 DB の 100%入力に向けて、新生児データベースとは別に産科データベースの内容と登録参加施設の拡充を図ること、新生児データベースと産科データベースの連結化を行うことは急務である。研究参加を表明した施設では新生児側のデータベースが既に存在するか、ないしはデータの抽出が可能となっている施設が多いが、一

方で、産科側では先述の日本産科婦人科学会周産期委員会のデータベース登録に参加していない施設が多数存在する。われわれは、これら産科施設の担当者に働きかけ、上記データベースへの登録参加を働きかけ、データの入力を行っていただくこととした。

以上の準備段階を踏まえて、平成24年24 年2月12 日より「周産期医療の質と安全の向上のための研究」が実質上開始され、症例の登録が開始された。今回の目的は、平成24年24 年2月12 日より同年8月31日までに出生した1500g以下の児について、児の出生時までの短期予後について、母体情報に基づき、初期解析を行うこととした。さらに実際に産科データベース入力および新生児データベースとのマッチングを行うことにより、データ回収から解析に際しての問題点を抽出した。

## B.研究方法

### 1 単胎 113 例の背景因子についての検討

本解析の対象：

平成24 年2 月12 日以降8月31日までに出生した1500g 以下の児の母体情報を対象とした。研究開始から半年以内であり、児の中期・長期予後についての検討はされていない。尚、本件等の対象症例は平成24年8月31日までに同意を得られたものとした（新生児搬送症例は除外）。

対象症例数（全て新生児）：

産科側施設より提出された症例数：1505 例

新生児側より提出された症例数（同意取得済み）：289 例

上記 と より同意を得たとされる症例で産科側のデータが存在する（今回の解析で使用できると判断可能）症例数：215 例

母体への介入（ステロイド、リトドリン、洗浄、抗生物質など）の有無の入力がされている症例数：160 例

のうち多胎：47 例（双胎 40（うち MD16、DD24））、品胎 & 不明 7）

のうち単胎：113 例。

以上より、対象とした母集団は多大であったが、今回の初期解析においては症例数が限られたものであり、今後のデータ集積と解析のための基礎資料として用いるにとどめるべきかと考えた。

以下、「単胎 113 症例の背景因子」を A) 母体背景、B) 妊娠中の合併症、C) 分娩時情報・合併症、D) 新生児情報、E) 妊娠中の薬剤投与の 5 項目についてそれぞれに含まれる各因子を調査した。

## 2 児の短期予後と母胎治療・薬剤投与について

次に「児の短期予後と母胎治療・薬剤投与について」解析を行った。母胎に対する薬剤治療と児の短期予後について関連性を探索的に検討した。

母胎への薬剤治療としては、胎児肺成熟目的のステロイド投与、抗菌剤の点滴、腔内イソジン消毒（今回のデータ集計では生理食塩水や逆性石けんによる洗浄は考慮していない）、塩酸リトドリンの使用、硫酸マグネシウムの使用のそれぞれが、A. 『新生児仮死』ならびに B. 「児の退院時生死」への関与の程度をデータ上で検討した。統計学的検定には、名義変数に対してカイ二乗検定と Fisher 直接確率法を、連続変数に対して Mann-Whitney test を用い、単変量解析で有意 ( $p < 0.05$ ) となった因子について、多変量解析を追加した。

## 3 産科データベース入力および新生児データベースとのマッチングに際しての問題点の抽出

本研究に向けて新たに作成した産科データベースに入力されたデータを解析するにあたって、支障となった点、さらに研究対象となる症例の確認をするために、新生児登録データとの照合を行い、データ回収から解析に至るまでに生ずる問題点についても検討を行った。

## C. 研究結果

### 1 単胎 113 例の背景因子についての検討

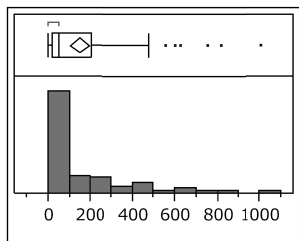
今回の対象症例は単胎の 113 例のみであり、背景因子の解析結果のみにとどめた。

#### 【別添資料 1】

尚、新生児予後に影響を与えうる因子である母体へのステロイド投与についてのみここで述べる。母体へのステロイドは十数年前より WHO から推奨され、数年前からは本邦でも保険収載となっている。また「産婦人科診療ガイドライン-産科編 2011」（日本産科婦人科学会編）においても妊娠 22 週から 34 週の早産が予測される患者に対して使用を推奨しているが、その使用については産科医師ならびに施設で異なっている可能性が多方面から指摘されていたため、現時点で確認を行った。今回の結果から約 34.5%（113 例中 39 例）の患者には使用されていないことが明らかとなった。しかしながら、今回のデータは分娩時のデータであり、母体入院時ならびにステロイド投与時の週数は明らかでないため、図 1 に示すようにステロイド投与から分娩までの時間を確認したところ、殆どの症例において、投与後約 1 週間で分娩に至っていることが明らかとなった。さらに、図 2 および図 3 に示すように、ステロイド投与患者

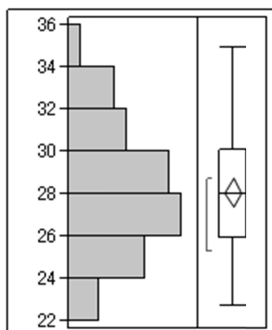
と非投与患者において分娩週数のばらつきは同一ではないものの、各々の平均分娩週数は 28.1 週、29.7 週であり有意な違いを見いだせなかった。

図 1：ステロイド投与から分娩までの時間



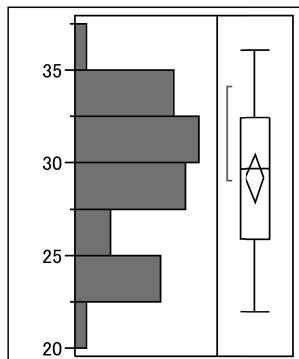
横軸：時間、縦軸：頻度  
平均 146 時間

図 2：ステロイド投与患者の分娩週数分布



横軸：頻度、縦軸：分娩週数  
平均 28.1 週、中央値 28.0 週

図 3：ステロイド非投与患者の分娩週数分布



横軸：頻度、縦軸分娩週数  
平均 29.2 週、中央値 29.7 週

2 児の短期予後と母胎治療・薬剤投与について

【別添資料 2】表 1～表 4 に結果を示す。

3 産科データベース入力および新生児データベースとのマッチングに際しての問題点の抽出

先述の通り、産科側の登録施設より提出された症例数は 1505 例であった。そこで同意取得の有無を確認すべく、新生児側より提出いただいた症例数を確認したところ、同意取得済みとされていたものは 289 例であった。さらに、上記新生児側データ中で、同意を得たとされる症例で産科側のデータが存在する症例、つまり、今回の解析で使用できると考えられる症例数は 215 例であった。さらに、母体への介入（ステロイド、リトドリン、洗浄、抗生物質など）の有無の入力がされている症例数は 160 例で、そのうち多胎は 47 例（双胎 40（うち MD16、DD24）、品胎&不明 7）、単胎は 113 例となった。

#### D. 考察

##### 1 単胎 113 例の背景因子についての検討

今回の対象期間において産科側で得られた症例データ数 1505 例のうち、解析対象となった症例は 113 例であり、今後、データの精度をあげていくことにより、緻密な母体背景が明らかになっていくものと考えられる。先述のように母体ステロイド投与以外の薬剤介入については産科側でほぼ一定していると考えられるため、ここでは解析結果についての考察は控えた。一方で、今回の結果から約 34.5%（113 例中 39 例）の患者には母体ステロイドが使用されていないことが明らかとなったことから、

今後の症例蓄積により、ステロイド使用の有無が単に症例背景によるものであるのか、産科担当医師の方針によるものなのか(産科施設によって施設ごとに管理指針が一定している施設と、主治医制によるため施設内でも管理指針が異なっている施設がある可能性) が明らかになってくるものと推察される。

## 2 児の短期予後と母胎治療・薬剤投与について

### A. 『新生児仮死』に対する母胎治療・薬剤投与因子の関与

新生児仮死は比較的出生(分娩)直前の環境や分娩管理が影響すると考えられる。早産の主たる原因が「感染」によるものが多い状況からすると、院内管理症例や母体搬送症例にかかわらず、頸管や子宮内の感染が顕在化し、分娩が切迫している(陣痛抑制不可能)症例が考えられる。逆に、子宮内感染が認められず、子宮収縮抑制が可能である症例については塩酸リトドリンなどの薬剤は効果的であり、結果として児の予後も良いこととなる。今回のデータからは母胎へのステロイド投与や抗生物質投与など抗炎症的薬剤を使用せざるを得なかった症例は、結果として子宮収縮抑制剤を使用するものの早期に分娩に至るため、児の出生時予後が芳しくない可能性が示唆された。当然、今回の症例は、データの帰属する施設数に限りがあること、研究開始から半年の初期段階であり、介入施設においても児の予後が明らかとなっていないため新生児側でのデータ入力未実施である施設・症例が多数あること、新生児医師側での同意取得ならびにデータ登録時期が明確でなかったこと、などから、症例数が十分でなく、データ特性に偏りがある可能性がある可能性を考慮する必要がある。今回のデータは preliminary かつ pilot 的な初期解析であり、全

国的な趨勢を反映していない可能性は十分にあると考えられた。

### B. 『児の退院時生死』に対する母胎治療・薬剤投与因子の関与

児の退院時生死については、出生後の新生児管理の影響を無視した場合、出生時の環境のみならず、妊娠中の中長期的な環境因子が関与している可能性が考えられる。今回のデータからみられる傾向は概ね先の新生児仮死に関するデータと異なっていない。異なる点は硫酸マグネシウムの影響である。硫酸マグネシウムは従来子宮収縮抑制剤として使用されている。特に本邦では子宮収縮抑制剤としての第一選択は塩酸リトドリンであり、塩酸リトドリンによる子宮収縮抑制が困難な場合や、母胎糖尿病合併など塩酸リトドリン使用を避けるべき時に使用されることが多い。これは硫酸マグネシウム血中有効治療域が狭く、使用しにくいという点がある。今回の症例からは、そのような背景が推察される。また、今回は症例登録開始から半年以内に「退院が可能であった」症例のみである事も念頭に置く必要がある。尚、1500 g 以下の児において生死を分ける因子は在胎週数と出生時体重であるが、今回のデータにおいては症例数の限りがあるため、生存群と死亡群において在胎週数と出生時体重のマッチングは行っていない。従って、今後はマッチングを行った上での検討が必要である。また、近年では硫酸マグネシウムによる脳障害保護(脳血管損傷保護)効果が指摘されているが、今回のデータからはその影響は判断できない結果となっている。

## 3 産科データベース入力および新生児データベースとのマッチングに際しての問題点の抽出

産科側の登録施設より提出された症例数は 1505 例に対して、今回の解析で使用できる症例数はその約 10 分の 1 である単胎 113 例であったことから、新生児側データ回収担当である研究本部の担当者と緻密な協議を行い、さらなる同意取得の徹底、同意取得の時期(可及的早期) データ入力を適宜行うこと、転居や転院に伴い追跡が不可能となる可能性を考慮し、その対応策を別途対応(他研究者分担)する、など母体および新生児データの回収・集積・連結化をさらに容易にする方策の検討を年度内に行った。これらについては平成 25 年 2 月 2 日の研究班全体会議でも参加者全員に周知・啓発を行ったところである。

#### E. 結論

平成24 年2 月12 日より「周産期医療の質と安全の向上のための研究」が実質上開始され、症例の登録が開始されたが、本年度は同年8月31 日までに出生した1500g 以下の児の数は限定されているため、児の出生時までの短期予後について、母体情報に基づき、初期解析を行った。

初期解析としては症例数が限られたものであり、今後のデータ回収、集積と解析にあたっての問題点を抽出かつ改善し、これらを効率的かつ円滑に行うための基礎資料として用いるにとどめた。

今回の検討では母体の薬剤投与が新生児予後に及ぼす影響については明らかな関連性は認められなかったが、今後、施設毎での介入と児の長期予後との関連を調査すべく、引き続き症例の蓄積を行っていく必要がある。それに伴って、先述のように母体ステロイド投与に関する背景や新生児予後への影響も明らかになってくるものと確信する。

#### 参考文献

1. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会：

産婦人科診療ガイドライン 産科編 2008、日本産科婦人科学会事務局、東京 2008

2. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011、日本産科婦人科学会事務局、東京 2011

3. 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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. Takagi K, Takagi K, Satoh K, Muraoka M, Seki H, Nakabayashi M, Takeda S, Yoshida K, Nishioka N, Ikenoue T, Kanayama N, Kanzaki T, Sagawa T, Matsuda Y.

A Mathematical Model for Predicting Outcome in Preterm Labour. J Int Med Res 2012;40:1459-1466

2. Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S and Saito S.

Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. J. Obstet. Gynaecol. Res.2012

doi:10.1111/j.1447-0756.2012.01990.x

3. 林 昌子,中井章人,松田義雄.

不妊と周産期医療-データベースからみた ART 妊娠-単胎妊娠.

周産期医学 2012 ; 42 ( 8 ) : 1005-1010

4. 林 昌子,中井章人,松田義雄.

不妊と周産期医療-データベースからみた ART 妊娠-双胎妊娠

- 周産期医学 2012 ; 42 ( 8 ): 1011-1015
5. Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used Fertil Steril 2012;98(4):922-928
6. Kanda E, Matsuda Y, Makino Y, Matsui H. Risk factors associated with altered fetal growth in patients with pregestational diabetes mellitus. J of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2012 ; 25(8):1390-1394
7. 松田義雄  
合併症妊娠と産科合併症の連関  
日本産科婦人科学会雑誌  
2012;64(8):1766-1773.
8. 松田義雄, 斎藤 滋, 久保隆彦, 佐藤昌司, 大槻克文.  
産科データ作成と入力に関する研究  
平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金  
( 地域医療基盤開発推進研究事業 )  
「周産期医療の質と安全の向上のための研究」  
( H23-医療-指定-008 )
9. 大槻 克文, 徳中 真由美, 太田 創, 大場智洋, 澤田 真紀, 岡井 崇.  
【早産リスク-最新の評価法と対策-】 頸管無力症の診断・予知と治療,  
産婦人科の実際 2012; 61 (4), 581-590
10. 大槻 克文,  
症例から学ぶ周産期医療ワークブック  
頸管無力症  
メディカルビュー社 2012; 20-26
11. 大槻克文, 岡井崇:  
『早産と感染症』  
母子感染、川名尚、小島俊行 編、金原出版, 2012; 103-110 ( 2012 )
12. A. Shinjo, K. Otsuki, M. Sawada, H. Ota, M. Tokunaka, T. Oba, R. Matsuoka, and T. Okai, Retrospective cohort study: a comparison of two different management strategies in patients with preterm premature rupture of membranes, Arch Gynecol Obstet 2012; 286 (2), 337-345
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし