

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」

総合研究報告書（平成23年度・24年度）

医療の質改善における、超早産児のアウトカム指標に関する研究

研究分担者 藤村 正哲 大阪府立母子保健総合医療センター
研究協力者 白石 淳 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科
河野 由美 自治医科大学・小児科
米本 直裕 国立精神神経センター・生物統計解析室

研究要旨

2011 年度は、大阪府立母子保健総合医療センターNICU における在胎期間別の死亡率の年次推移を調査した。それによって調査期間内の年次を追った死亡率改善度の大きさを医療の質の改善度の指標と仮定したとき、早産児の在胎期間で医療の質をもっとも鋭敏に反映する週数の特定を試みた。その結果、在胎期間 23 週と 24 週の新生児死亡率が、早産児の医療の質をもっとも鋭敏に反映すると考えられた。施設間の比較を行う場合、超低出生体重児全体の比較に加えて、在胎期間 23 週と 24 週の新生児死亡率を比較することによって、施設間の死亡率の差をさらに明瞭に示すことができると考えられる。

2012 年度は、「超早産になるほど MR 率は増加するが、CP 率はそれほど増加しない」という仮説を立て、NRN データベースを用いてそれを立証できるかどうか検討した。その結果、29 週未満児では、在胎期間が小さいほど発達遅延 MR のリスクは顕著に増大するが、それに比べて脳性まひ CP のリスクの増加は小さい。すなわち 22-24w の MR 発症の Odds ratio は 27-28w 群に比べて 5 倍であり、このことは臨床要因をみつけて介入すれば改善を行える余地が大きいことを示している。一方 22-24w の Odds ratio が 1.7 と小さい CP ではその介入効果を示すことはより困難であろう。

A．研究目的

「周産期医療の質と安全の向上のための研究」における重要な研究エンドポイントは、極低出生体重児の生存率と発達予後である。本研究ではそれらをもっとも鋭敏に評価する指標を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

2011 年度は、大阪府立母子保健総合医療センターNICU における在胎期間別の死亡率の年

次推移を調査した。調査期間内の年次を追った死亡率改善度の大きさを医療の質の改善度の指標と仮定したとき、早産児の在胎期間で医療の質をもっとも鋭敏に反映する週数の特定を試みた。

2012 年度は、「超早産になるほど MR 率は増加するが、CP 率はそれほど増加しない」という仮説を立て、NRN データベースを用いてそれを立証できるかどうか検討した。解析にはロジスティック回帰分析を用いた。

(倫理面への配慮)
 個人情報には取り扱っていない。臨床研究及び疫学研究の指針を遵守する。

早産児の医療の質をもっとも鋭敏に反映すると考えられた(表1、図1)。

施設間の比較を行う場合、超低出生体重児全体の比較に加えて、在胎期間 23 週と 24 週の新生児死亡率を比較することによって、施設間の死亡率の差をさらに明瞭に示すことができると考えられる。

C. 研究結果

在胎期間別に年次推移の改善度を検討した結果、在胎期間 23 週と 24 週の新生児死亡率が、

表1 生存退院率 の年次推移(大阪府立母子保健総合医療センター・新生児科)

在胎期間 (週)	1981 ~ 1987	1988 ~ 1992	1993 ~ 1997	1998 ~ 2002	2003 ~ 2007	2008 ~ 2010
22	0.0%	28.6%	33.3%	57.1%	37.5%	83.3%
23	25.0%	47.6%	61.8%	69.0%	75.0%	76.5%
24	53.1%	70.5%	85.1%	93.9%	85.3%	94.4%
25	65.4%	80.5%	84.3%	80.0%	95.3%	100.0%
26	80.0%	89.2%	95.8%	97.3%	83.8%	100.0%
27	77.3%	100.0%	91.4%	95.0%	84.6%	86.7%
28	89.3%	86.7%	86.7%	100.0%	100.0%	85.7%
29 ~	80.0%	86.7%	93.8%	90.7%	90.7%	93.1%

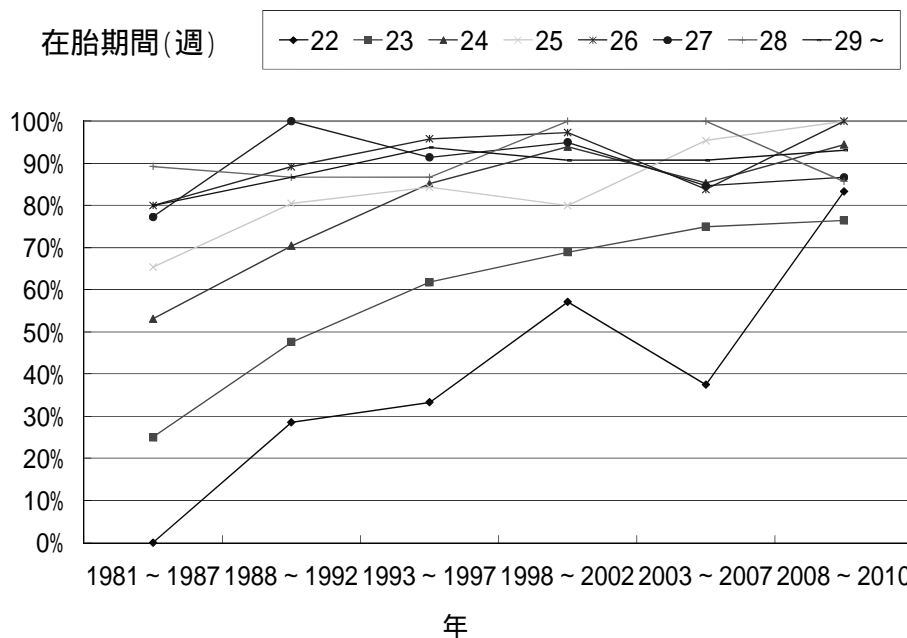
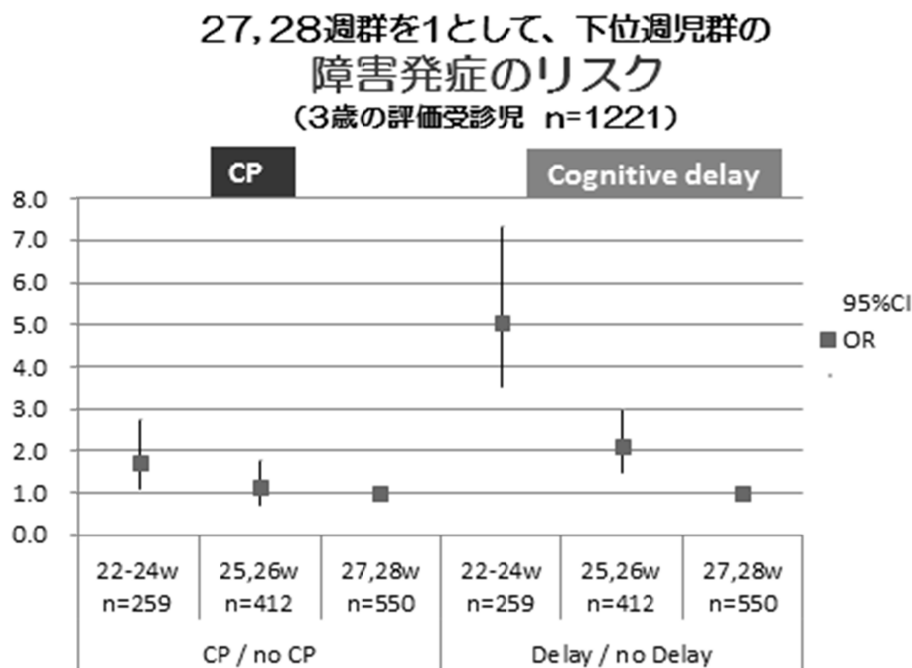


図1 在胎期間(週)別の生存率の年次推移 (大阪府立母子保健総合医療センター・新生児科)



(図3) 在胎期間別CP発症、MR発症のリスク比較 (27,28)週児を1として

NRN データベースを用いたロジスティック回帰分析の結果、死亡の OR (95% C.I.) は 27, 28w を 1 として 22-24w 群が 7.62 (5.61-10.33)、25-26w 群が 2.36 (1.72-3.25) であった(図3)。

CP では 22-24w 群が 1.72 (1.08-2.73)、25-26w 群が 1.14 (0.74-1.76)であった(図4)。

一方 MR の OR (95% C.I.) は 27, 28w を 1 として 22-24w 群が 5.03 (3.53-7.32)、25-26w 群が 2.12 (1.51-2.97)であった(図3)。

D. 考察

大阪府立母子保健総合医療センターの 15 年間の年次推移の検討から、在胎期間 23 週と 24 週の新児死亡率の変化(改善)が大きかった。また 2003 年の周産期母子医療センターネットワークの超早産児の在胎期間別生存曲線が 23

週と 24 週の新児死亡率が 22 週、あるいは 25 週以上の新児死亡率と区別できた。

従って 23 週と 24 週の新児死亡率が、早産児の在胎期間で医療の質改善結果をもっとも鋭敏に反映すると考えられた。

22-24w の MR 発症のリスク Odds ratio は 27-28w 群に比べて 5 倍であり、臨床要因をみつけて介入すれば改善を行える余地が大きい。一方 CP では 1.72 倍であり MR と比べて週数が小さくとも発症率の増加はわずかであった。

超早産児の MR や CP を予防するために行う臨床要因解析では、発達障害児として両者を合算した数は不相当であると考えられる

E. 結論

在胎期間 23 週と 24 週の新児死亡率が、早産児の医療の質の改善をもっとも鋭敏に反映すると考えられた。施設間の比較を行う場合、

超低出生体重児全体の比較に加えて、在胎期間 23 週と 24 週の新生児死亡率を比較することによって、施設間の死亡率の差をさらに明瞭に示すことができると考えられる。

「超早産になるほどMR率は増加するが、CP率はそれほど増加しない」という仮説を立て、NRNデータベースを用いてそれを立証できるかどうか検討した。29週未満児では、在胎期間が小さいほど発達遅延のリスクは顕著に増大するが、それに比べて脳性まひのリスクの増加は小さい。すなわち22-24wのMR発症のOdds ratioは27-28w群に比べて5倍であり、このことは臨床要因をみつけて介入すれば改善を行える余地が大きいことを示している。一方22-24wのOdds ratioが1.7と小さいCPでは、その介入効果を示すことはより困難である。

これからの超早産に対応する医療の課題として、MR（発達遅延）、CP（脳性まひ）をはじめASD（自閉性障害スペクトラム）、AD/HD（注意欠陥多動性障害）、DCD（発達性協調運動障害）、LD（学習障害）などの「超早産関連発達障害」を、ひとまとめでなく個別の障害として検討することによって、「個別障害に対応する技術的課題はなにか」というテーマを検討することが大切である。この姿勢は「個別障害の発症を予防する技術的課題はなにか」というテーマを検討するためにも大切なことである。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Wariki, W. M. V., Mori, R., Boo, N.-Y., Cheah, I. G. S., Fujimura, M., Lee, J. and Wong, K. Y. (2013), Risk factors associated with outcomes of very low

birthweight infants in four Asian countries. *Journal of Paediatrics and Child Health*. doi: 10.1111/jpc.12054

2. 藤村正哲 .日本の周産期・新生児医療が抱える課題とその解決に向けて .日本周産期・新生児医学会雑誌 2013;48:783-786.
3. 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 Aug 24. [Epub ahead of print]
4. Isayama T, Shoo K, 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
5. 藤村 正哲.新生児集中治療の質と評価を考える。日本未熟児新生児学会雑誌 2011;1:6-12
6. 板橋家頭夫、堀内 勁、藤村 正哲他。2005年に出生した超低出生体重児の死亡率。日本小児科学会雑誌 2011;115:713-725
7. Mori R, Kusuda S, Fujimura M, on behalf of the Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr* 2011; 159(1):110-114.
8. Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Neonatal correlates of adverse outcomes in very low-birthweight infants in the NICU Network. *Pediatrics International* 2011;53:930-935

9. 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 53:1051-8.
 10. 藤村 正哲. 新生児救急医療の発展と課題アウトカムはどうすれば改善できるか? *小児保健研究* 2010;69:195-201
 11. 藤村 正哲¹⁾、平野慎也¹⁾、楠田 聡²⁾、森 臨太郎³⁾、河野由美⁴⁾、青谷裕文. 新生児臨床研究ネットワークN R N (neonatal research network)。母子保健情報第 62 号 (2010 年 11 月) pp81-87
 12. Kazuo Itabashi, Takeshi Horiuchi, Satoshi Kusuda, Kazuhiko Kabe, Yasufumi Itani, Takashi Nakamura, Masanori Fujimura, and Masafumi Matsuo. Mortality Rates for Extremely Low Birth Weight Infants Born in Japan in 2005. *Pediatrics*, Feb 2009; 123: 445 - 450.
2. 学会発表
 1. 藤村正哲 .日本の周産期・新生児医療が抱える課題とその解決に向けて。第 48 回日本周産期・新生児医学会。大宮 特別講演, 2012
 2. Fujimura M, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S. the Neonatal Research Network, Japan. Japanese Level III NICU Network for the Benchmark and Quality Improvement. Annual Meeting of the British Association of Perinatal Medicine, Cardiff UK . 2012
 3. Fujimura M, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S. the Neonatal Research Network, Japan. The larger risk of poor cognitive function than that of CP with smaller gestation of preterm birth <29 weeks. Annual Meeting of the British Association of Perinatal Medicine, Cardiff UK. 2012
 4. 藤村 正哲. 新生児集中治療 NICU システムの現状と今後の方向性。第 28 回日本医学会総会シンポジウム「周産期医療提供体制の発展に向けて」2011 年 4 月東京、シンポジウム
 5. Masanori Fujimura. Quality improvement of tertiary neonatal care in Japan. Neonatal Forum, 1st Oriental Congress of Pediatrics. October 2011 Shanghai. 2011 Invited lecture
 6. Masanori Fujimura. Quality improvement of tertiary neonatal care and Japanese neonatal research network. Annual Autumn Meeting of Korean Society of Perinatology. November 2011 Seoul. 2011 Invited lecture
 7. Masanori Fujimura. Inflammation in utero and Subsequent Development of Chronic Lung Disease in Very Low Birthweight Infants. Annual Autumn Meeting of Korean Society of Perinatology. November 2011 Seoul. Invited lecture
 8. 藤村 正哲 .新生児医療の日本から世界への発信 . 第 56 回日本未熟児新生児学会 . 特別講演 東京
 9. 藤村 正哲. 「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の質の評価と、フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究。平成 21 年度厚生労働科学研究・子ども家庭総合研究事業公開シンポジウム。シンポジウム 2010 年 3 月 東京
 10. Kanazawa, PhD1, Hiroyuki Kitajima, MD2,

Etsuyo Yamamoto², Yukie Kosera²,
Masanori Fujimura, MD² and Naosuke
Itoigawa, PhD³. Early precursors of
developmental disorders for very low
birth weight infants at one-and-a-half
years of corrected age to predict school
age outcome in Japan. Tadahiro 2010
Pediatric Academic Societies ' Annual
Meeting, Vancouver 2010

11. 金澤忠博・安田 純・北村真知子・加藤真
由子・日野林俊彦・南 徹弘・北島博之・
藤村正哲。超低出生体重児の学齢期におけ
る心理・行動(その60)。多胎児の精神発
達と行動問題。Psychological and
Behavioral Outcomes in Extremely Low
Birthweight Children at School Age:
Cognitive Development and Behavioral
Problems of Multiple Birth Children. 日
本心理学会第74回大会(阪大)2010