

- 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 総合研究報告書 (平成 16~18 年度) . 2007 年 3 月
11. 楠田 聡. 総合周産期母子医療センターネットワークにおける施設データベース構築・解析、ベンチマーク法による標準化. 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 年度総括・分担研究報告書。2010 年 3 月
 12. Sumi K, Wada N, Kitajima H, Fujimura M. Pulmonary function and growth of school-age children born in extremely preterm with chronic lung disease of the newborn. 6th World Congress of Perinatal Medicine. 2003 Osaka.
 13. Hirata K, Nishihara M, Tamai K, Shiraishi J, Sumi K, Hirano S, Kawamoto Y, Nishikawa M, Nakayama M, Yano S, Kanazawa T, Fujimura M, Kitajima H. Lung Function at 8 years in Extremely Low Birth Weight (ELBW) Infants. Perinatal Parameters Associated with Impaired Lung Function. PAS Annual Meeting, 2013 Washington, DC.
 14. D Anand et al. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. Arch Dis Child 2003;88:135-138
 15. P.M. Wong et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. Eur Respir J 2008; 32: 321-328
 16. Eva Berggren Brostrom et al. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. Respiratory Medicine (2010) 104, 362-370
 17. Hirata K, Nishihara M, MD, Kitajima H, Fujimura M et al. Perinatal Factors associated with Long-term Respiratory Sequelae in Extremely-low-birth-weight Infants. Arch Dis Child 2015 (in press)

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 国際医療福祉大学病院 教授

研究協力者：大槻克文 昭和大学江東豊洲病院 准教授

佐藤昌司 大分県立病院周産期医療センター 所長

太田 創 昭和大学江東豊洲病院 助教

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。本年度は 25 年 10 月 31 日までに出生した 1500g 以下の児について産科側からの母体データならびに新生児の短期予後データの収集を行った。本研究は NICU 施設ごとの介入試験であり、産科側のデータ解析は主研究終了後とされている。そのため、本分担研究では産科側のデータを確実に提出していただき、最終的には新生児側で回収したデータとのマッチングを行う必要があり、回収状況の現状把握を行うこととした。

産科側から全期間分のデータを提出頂けた施設は全 40 施設中 38 施設であった。提出された症例数において、産科側と小児科側での乖離が認められている。これは施設毎で検討しても産科側と小児科側での乖離がある施設とない施設が観察された。今後、登録症例数の確定と小児科側データとのマッチングが必須であり、児の長期予後を含む詳細な検討のためにも、小児科側データと対応した産科側データの固定が急務である。

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、ようやく平成 24 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, 2014」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。1-3)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「NICU の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。4) 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はなく、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

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、前年度に収集を行った平成24年2月12日より平成25年10月31日までに出生した1500g以下の児についてのデータに加えて、平成26年2月28日までの全期間分の産科側からの母体データの収集を行った。本研究はNICU施設ごとの介入試験であり、産科側のデータ解析は主研究終了後とされている。そのため、本分担研究では産科側のデータを確実に提出していただき、最終的には新生児側で回収したデータとのマッチングを行う必要があり、回収状況の現状把握と全施設からのデータ回収を目指すこととした。

B. 研究方法

1 産科側データの回収

本解析の対象：

平成24年2月12日より平成26年2月28日までに出生した1500g以下の新生児の母体情報を対象とした。

対象施設数：40 施設

2 施設ごとに産科より提出された症例数と小児科側で把握している症例数のマッチング

次に施設ごとに産科より提出された症例数と小児科側で把握している症例数のマッチングを行い、両者の症例数の乖離の有無について施設ごとに確認することとした。

3 研究本部への提言と次研究への課題抽出

本研究の遂行、つまりデータの収集（提出）に際しては、産科側担当者と小児科側担当者との連携が必須である。上記検討1ならびに検討2の結果を研究本部へ提言を行い、今後の方向性を明らかにすることとした。

C.研究結果

1 産科側データの回収

対象全期間のデータを全て産科側から提出された施設数は全 40 施設中 38 施設であった。年度中に幾度となく催促を行い、同一施設内の小児科医師からもデータ提出の依頼を行ったが、1 月 31 日現在で 2 施設からは返答を頂いていない。

産科側では本報告書作成時点では 2 施設がデータ未提出の状態であるが、当初新生児側で予定していた症例数である 2400 症例に近い値である 2461 例分が提出されている。

2 施設ごとに産科より提出された症例数と小児科側で把握している症例数のマッチング

検討1のデータを用いて、施設ごとで産科側と小児科側での乖離がある施設とない施設が観察された。

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

半数以上の施設(31 施設/40 施設)においては、「小児科側症例数>産科側症例数」であったが、逆に「小児科側症例数<産科側症例数」である施設(9 施設/40 施設)も存在した。

実際、「小児科側症例数>産科側症例数」の施設においてはマッチング率が 0%~98.6%と幅が広く、「小児科側症例数<産科側症例数」の施設では小児科の登録症例数が産科側の提出症例数の三分の一以下である施設も見受けられた。

D.考察

本研究の遂行、つまりデータの収集（提出）に際しては、産科側担当者と小児科側担当者との連携が必須である。上記検討1ならびに検討2の結果を研究本部へ提言を行った。

先の結果にも示したように、対象全期間のデータを全て産科側から提出された施設数は全 40 施設中 38 施設であった。3 施設においては、産科側の医師からの協力を得られず、全症例の回収には至っていない。母体データのみならず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が急務であることが明確となった。これらについては平成 26 年 2 月 1 日、27 年 1 月 31 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。

参考までに、産科側の症例情報提出用のチェックリスト (FileMaker 版) を示す (図 1)。日本産科婦人科学会周産期委員会での症例登録フォーム (2013 年改訂) と同一のものであり、入力自体では時間ならびに労力は要しないと推察される。但し、日常の多忙な診療の合間で入力を定期的に行うことに注意を払うことは困難であろう。本研究の主旨とは異なるが、海外では一般的である医療クラークの配置などを行うことで、意思本来の業務以外を行う人員

の確保が急務であろう。実際、医療クラークが
いる施設や入力システムが確率している施設
からの提出率は高い印象があった。

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。本年度は 26 年 2 月
28 日までに出生した 1500g 以下の児の全症例
について産科側からの母体データならびに新
生児の短期予後データの収集を行った。本研究
は NICU 施設ごとの介入試験であり、産科側の
データ解析は主研究終了後とされている。その
ため、本分担研究では産科側のデータを確実に
提出していただき、最終的には新生児側で回収
したデータとのマッチングを行う必要があり、
回収状況の現状把握を行うこととした。対象全
期間のデータを全て産科側から提出された施
設数は全 40 施設中 38 施設であった。施設ごと
でも産科側と小児科側での乖離がある施
設とない施設が観察された。今後、登録症例数
の増加と小児科側データとのマッチングが必
須であり、児の長期予後を含む児の詳細な検討
のためにも、残る施設からのデータ回収を早急
に行う必要がある。

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. 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 2014、日本
産科婦人科学会事務局、東京 2014
4. 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. Yoshio Matsuda, Hikaru Umezaki, Masaki
Ogawa, Michitaka Ohwada, Shoji Satoh,
Akihito Nakai. Umbilical arterial pH in patients
with cerebral palsy. Early Human Development
2014 90;131-135
2. Masaki Ogawa, Yoshio Matsuda, Aiko
Kobayashi, Minoru Mitani, Yasuo Makino,
Hideo Matsui Plasma antithrombin levels
correlate with albumin and total protein in
gestational hypertension and preeclampsia
Pregnancy Hypertension: An International
Journal of Women's Cardiovascular Health
2014;4:174-177
3. Hideaki Masuzaki, Nobuya Unno, ○Yoshio
Matsuda, Masao Nakabayashi, Satoru Takeda,
Nobuaki Mitsuda, Junichi Sugawara, Toshiyuki
Yoshizato and Atsushi Yoshida Annual report
of Perinatology Committee, Japan Society of
Obstetrics and Gynecology, 2013:
Development of Perinatal Emergency Care
Systems and Suggestions JOGR 2014;40:335
4. Tokunaka M, Hasegawa J, Oba T, Nakamura M,
Matsuoka R, Ichizuka K, Otsuki K, Okai T,
Sekizawa A Decidual polyps are associated

- with preterm delivery in cases of attempted uterine cervical polypectomy during the first and second trimester.. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Jul 30:1-3.
5. Hayakawa M, Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, Cho K, Otsuki K, Ibara S, Terui K, Masumoto K, Murakoshi T, Nakai A, Tanaka M, Nakamura T Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan.; Executive Committee, Symposium on Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine. *Pediatr Int.* 2014 Apr;56(2):215-21.
 6. Otsuki K, Tokunaka M, Oba T, Nakamura M, Shirato N, Okai T Administration of oral and vaginal prebiotic lactoferrin for a woman with a refractory vaginitis recurring preterm delivery: appearance of lactobacillus in vaginal flora followed by term delivery.. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Feb;40(2):583-5.
 7. 松田義雄 周産期の臨床研究をいかに進めていくかー常位胎盤早期剥離の解析を中心にー *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2014 ; 50 : 1208-1211
 8. 松田義雄 妊婦とtoxic shock syndrome周産期感染症2014 *周産期医学* 2014 ; 44巻増刊号 : 135-139
 9. 小川正樹、松田義雄 管理法はどう変わったか? : 温故知新 産科編 出生前ステロイド投与の変遷 *周産期医学* 2014 ; 44 : 327-330
 10. 大槻 克文. 妊娠後半期における妊娠維持機構とその破綻 *日産婦データベース*を用いた因子解析と多施設共同RCTに基づく背景別早産予防対策. *日本産科婦人科学会雑誌* 66, 2499-2511(2014)
 11. 大槻 克文. 【感染症診療update】 (II章) 主要な臓器感染症 産科感染症 絨毛膜羊膜炎. *日本医師会雑誌* 143, S236-S239(2014)
 12. 大槻 克文, 神保 正利, 太田 創. 【管理法はどう変わったか?: 温故知新 産科編】 頸管無力症. *周産期医学* 44 巻 3 号 Page331-336(2014.03)
 13. 大場 智洋, 大槻 克文, 徳中 真由美. 【ルチーンケアの根拠を答えられますか? ふりかえりの助産業務と「なぜ?」「どうして?」エビデンス】 前期破水で内診してはいけないのはなぜですか. 太田 創(昭和大学病院 総合周産期母子医療センター産科部門), *ペリネイタルケア* 33 巻 3 号 Page246-248(2014.03)
 14. 太田 創, 大場 智洋, 大槻 克文, 徳中 真由美. 【ルチーンケアの根拠を答えられますか? ふりかえりの助産業務と「なぜ?」「どうして?」エビデンス】 切迫早産で安静の指示が出るのはなぜですか. *ペリネイタルケア* 33 巻 3 号 Page241-245(2014.03)
 15. 宮上 哲, 大槻 克文. 【読み方がわかる! 説明できる! 産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーもCTGも】 (第8章) ケーススタディ検査はこう活用しよう! 妊婦が羊水流出感を自覚した. *ペリネイタルケア* 2014 新春増刊 Page277-281(2014.01)
 16. 奥山 亜由美, 大槻 克文. 【読み方がわかる! 説明できる! 産科の臨床検査ディクショナ

リー これさえあれば妊婦健診で困らない!
【エコーもCTGも】 (第6章)分娩時に
必要な検査を理解しよう! Bishopスコア.
ペリネイタルケア2014新春増刊 Page208-
211(2014.01)

H. 知的財産権の出願・登録状況

17. 秋野 亮介, 大槻 克文.読み方がわかる!説明
できる!産科の臨床検査ディクショナリー
これさえあれば妊婦健診で困らない!
【エコーもCTGも】 (第4章)特別なニードが
ある場合の検査を理解しよう! 早産マーカ
ー.ペリネイタルケア 2014 新春増刊
Page193-195(2014.01)

なし

18. 太田 創, 大場 智洋, 徳中 真由美, 大槻
克文. 【読み方がわかる!説明できる!産科
の臨床検査ディクショナリー これさえ
あれば妊婦健診で困らない! エコーも
CTGも】 (第2章)超音波検査を理解しよ
う! 子宮頸管長・内子宮口の形態. ペリネ
イタルケア 2014 新春増刊 Page110-
116(2014.01)

19. 折坂 勝, 大槻 克文.【読み方がわかる!説明
できる!産科の臨床検査ディクショナリー
これさえあれば妊婦健診で困らない! エ
コーもCTGも】 (第1章)妊娠中の基本検査
を理解しよう! 細菌関連検査 膣分泌物培
養検査.ペリネイタルケア2014新春増刊
Page060-063(2014.01)

20. 小出 容子, 大槻 克文, 山本 松男, 関沢
明彦.【新たな早産予防戦略】 歯周病と早
産.産科と婦人科 81 巻 1 号 Page51-
54(2014.01)

21. 大槻 克文.【新たな早産予防戦略】 頸管長
と早産.産科と婦人科 81 巻 1 号 Page39-
45(2014.01)

【別添資料】

図 1 : 産科情報入力フォーム

図1 本研究での産科入力画面

産科入力画面

施設名 日産婦病院
担当者 日産婦太郎

ケース登録へ
サブ画面へ

整理番号 0 テキスト入力の部分は、項目をコンマ区切り。年月日は「yyyy/mm/dd」形式で入力

母氏名 testtest 母入院番号

入院理由 陣痛発来 PROM 管理目的 手術目的 その他

母体紹介 なし あり 不妊治療 なし 排卵誘発剤 AIH IVF-ET ICSI その他
 外来紹介 病診連携(セミオープン) 帰省分娩 搬送あり(緊急) 搬送あり(非緊急)

経妊 回(今回を含まない)

経産(今回を含まない) 回(うち早産 回 帝王切開 回) 自然流産 回 人工妊娠中絶 回

母身長 cm 非妊時体重 kg 分娩時体重 kg

妊娠前 喫煙 なし 受動喫煙 能動喫煙 飲酒 なし 機会飲酒のみ (ほぼ)毎日
 妊娠中 喫煙 なし 受動喫煙 能動喫煙 パートナー喫煙 飲酒

分娩 分娩日 時 分 妊娠 週 日 分娩時年齢 才

分娩方法 自然経産 吸引 鉗子 予定帝切 準緊急帝切 A緊急帝切 その他

分娩胎位 頭位 骨盤位 その他 VBAC・TOLAC 切開法 横切開 縦切開 その他

子宮弛緩の方法 なし ニトログリセリン 吸入麻酔 リドリン その他

誘導・陣痛促進 なし オキシトシン PG その他 分娩時出血量 g

機械処置 メトロ(<40ml) メトロ(≥40ml) 頸管拡張材 そ

心拍レベル分類 1 2 3 4 5 NRFS なし あり

細変動 正常 減少 消失 増加 一過性徐脈 なし あり サイナソイダル なし あり

心拍異常 早発(ED) 軽度変動(MVD) 高度変動(SVD) 軽度遅発(MLD) 高度遅発(SI)

妊娠併発

22週未満の性器出血 尿路感染症 歯周病 重症悪阻 妊娠貧血 切迫流産
 切迫早産(子宮収縮あり) 切迫早産(頸管長短縮)

頸管無力症(子宮収縮なし) 頸管無力症-縫縮術施行: 予防的 治療的

妊娠高血圧 症候群 Eo Lo S 胎盤早期剥離: 所見: 板状硬 NRFS IUFD
 P H 前期破水: 時期 22-27週 28-31週 32-36週
 p h

前置胎盤: 所見: 全 部分 辺縁 予告出血 大量出血(≥200g) 低置胎盤

血液型不適合 臨床的CAM 羊水過多 羊水過少 GDM DM FGR

子痛 脳出血 肺水腫 急性妊娠脂肪肝 HELLP症候群: 時期 妊娠 分娩 産褥

DIC: スコア 1 2 3 4 5 6 7 8 9 ≥10 他

回旋異常 頸管裂傷 弛緩出血 癒着胎盤 胎盤遺残 羊水塞栓

肺梗塞 微弱陣痛 過強陣痛 分娩停止 CPD 子宮破裂

分娩遷延 胎児機能不全 臍帯脱出 臍帯下垂

母処置 酸素投与 胎盤用手剥離 血腫処置 腔壁 他

輸血 産道裂傷・縫合 頸管 腔壁 会陰

子宮双手圧迫 会陰裂傷・縫合 III度 IV度 会陰切開

母転帰 生 死 転科 母死亡日時 時 分 母死因

児 胎数 多胎の場合の順位 多胎の種類 DD MD MM 不明 胎児治療

出生体重 g 性別 身長 cm APGAR値1分 5分 臍帯動脈pH

児転帰 生 死 児診断 形態異常 胎児水腫 新生児仮死 他

転科 LFD(SGA) HFD(LGA)

TTTS: 供血児 受血児

児処置 蘇生術 なし 酸素 マスク 挿管 不明 児入院施設名

胎児付属物 羊水混濁 なし あり 胎盤重量 g 臍帯長 cm 単一臍帯動脈 なし あり

臍帯附着異常 なし 辺縁 卵膜 その他 臍帯血管吻合 AA VV AV 未確認

胎盤病理提出 なし あり Blanc分類 I II III 臍帯炎 I II III

ケース登録へ

※ 部分は 個人情報保護のため、集計時に削除されます。

母氏名 testtest

母入院番号

母体既往症

- (早剥以外の)妊娠中の性器出血 切迫流産
- 切迫早産(子宮収縮) 切迫早産(頸管長短縮) 頸管無力症(子宮収縮なし)
- 頸管裂傷 頸管手術(leep) 頸管手術(conization)
- 妊娠高血圧 妊娠高血圧腎症 胎盤早期剥離
- 前置胎盤 pPROM 生殖器感染症
- 死産 FGR

母体基礎疾患

- 中枢神経系(含む脳血管疾患) 呼吸器(肺炎・気管支炎)
- 消化器(虫垂炎 胃腸炎) 肝(肝炎) 腎・泌尿器(腎炎 腎盂腎炎 膀胱炎)
- 血液 心 甲状腺(機能亢進症 機能低下症 橋本病)
- 骨 筋肉 子宮奇形 子宮筋腫 子宮(その他)
- 付属器 外傷・中毒 血液型不適合 精神疾患 自己免疫疾患
- 本態性高血圧 糖尿病/GDM

母体感染症

- GBS クラミジア 梅毒 HBs HCV 風疹IgM
- トキソプラズマIgM サイトメガロ(妊娠中の感染あり)
- HTLV-1(WB) HIV パルボB19 インフルエンザ ○ A ○ B ○ 新型
- 細菌性膣症(Nugent ≥ 7点)

母体使用薬剤

- 肺成熟目的ステロイド ステロイド投与回数 ○ 1回 ○ 2回 ○ その他
最終ステロイド娩出-娩出までの時間 時間
使用ステロイド種類 デキサメサゾン ベタメサゾン その他
計 mg
- 抗菌剤(点滴) 抗菌剤(経口) 抗菌剤(膣錠)
- 膣内イソジン消毒 その他
- 塩酸リトドリン 硫酸マグネシウム
- UTI 早産予防目的プロゲステロン(膣錠)
- アスピリン ヘパリン

児死亡のとき、下記記入！

臨床死因分類

剖検 なし あり 剖検所見

死因となった病名

死亡時期 死産 早期新生児死亡 後期新生児死亡 その他

ケース登録へ ※ 部分は 個人情報保護のため、集計時に削除されます。

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

1500g 未満の早産期約 2 万件の産科的視点からの分析に関する研究
(特に出生前ステロイドの有無に関して)

研究分担者

池田智明 (三重大学医学部産婦人科学講座 教授)

研究協力者

石川浩史 (神奈川県立こども医療センター 産婦人科 部長)

林 和俊 (高知医療センター 産婦人科産科科長兼母性診療部長)

甲斐明彦 (愛染橋病院 新生児科 医長)

石川 薫 (鈴鹿医療科学大学教授)

宮崎 顕 (名古屋第一赤十字病院総合周産期母子医療センター産婦人科 医長)

宮本恵宏 (国立循環器病研究センター 予防健診部 部長)

西村邦宏 (国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部 室長)

村林奈緒 (三重大学産科婦人科助教)

研究要旨: 34 週未満の早産に対する出生前母体ステロイド投与の有効性は確立されているが、絨毛膜羊膜炎、small-for-gestational age(SGA)・多胎症例についての有効性は確立されておらず、当研究班において検討を行った。この結果、絨毛膜羊膜炎・双胎に対しては有効であると考えられた。しかし、SGA 症例に対しての有効性は示されず、影響は明らかでなかった。品胎以上の多胎に対しては、ステロイド投与量等については検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

出生前経母体ステロイド投与 (antenatal steroids, 以下 AS) が新生児予後に及ぼす影響について、周産期母子医療センターネットワークデータベースを用いて、1,500g 未満の早期産児を対象に検討した。また、絨毛膜羊膜炎、small-for-gestational age(SGA)・多胎症例に対する影響について、個別に検討を行った。

B. 研究方法

本邦の周産期母子医療センターネットワークデータベース (2003~2008 年) に登録された

1,500 g 以下かつ妊娠 22 週 0 日~33 週 6 日に出生した児を対象とした。これは本邦における極低出生体重児の 50%以上をカバーするデータである。SGA の診断としては、2010 年に示された日本小児科学会板橋班「在胎期間別出生時体格標準値」に基づいた。統計学的検討はロジスティック回帰分析を行い、 $p<0.05$ を有意と判定した。

(倫理面への配慮)

データベースに極低出生体重児の情報を匿名化して収集することに関しては倫理的対策が取られている。すなわち、東京女子医科大学でデータ収集に関する疫学研究について、「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」として倫理委員会の承認を得ている。また、データ収集施設に入院した極低出生体重児については、保護者からデータ登録の書面による同意を得ている。

C. 研究結果

<SGA 症例について>

- ◆ データベースに登録された 10,394 人のうち、多胎・34 週以上、週数不明、大奇形、新生児搬送症例を除いた SGA 症例を対象とした。NICU 退院時を短期予後とし、1,929 人が対象となった。長期予後は 3 歳時点とし、949 人が対象となった。
- ◆ 短期予後について
AS 投与群は 719 人、AS 非投与群は 1,210 人であった。母体背景として、前期破水の割合 (AS(+)群 vs AS(-)群: 17.2% vs 9.8%, $p < 0.0001$) および帝王切開率 (AS(+)群 vs AS(-)群: 91.9% vs 87.4%, $p < 0.0018$) は AS 投与群で有意に高かった。分娩週数は AS 群で有意に早く (AS(+)群 vs AS(-)群: 29.1 ± 2.6 週 vs 29.7 ± 2.7 週, $p < 0.0001$)、出生時体重は AS 群で有意に軽かった (AS(+)群 vs AS(-)群: 886 ± 298 g vs 959 ± 313 g, $p < 0.0001$)。多変量解析を行った結果、新生児死亡率 (Odds ratio 0.73, $p = 0.22$)、RDS (Odds ratio 1.10, $p = 0.48$)、脳出血 (Odds ratio 0.79, $p = 0.28$)、慢性肺疾患 (Odds ratio 1.18, $p = 0.29$)、敗血症 (Odds ratio 0.95, $p = 0.84$) であり、AS による有意な変化は認められなかった。
- ◆ 3 歳児予後について
AS 投与群は 344 人、非投与群は 665 人であった。母体背景について、母体年齢、糖尿病の割合、NRFS の割合、帝王切開率は両群間で差は認められなかった。前期破水

は AS 群で有意に多く (AS(+)群 vs AS(-)群: 19.5% vs 9.1%, $p < 0.0001$)、分娩週数は AS 群で有意に早く (AS(+)群 vs AS(-)群: 28.7 ± 2.7 週 vs 29.2 ± 2.8 週, $p < 0.0025$)、出生時体重は AS 群で有意に軽かった (AS(+)群 vs AS(-)群: 829 ± 294 g vs 900 ± 320 g, $p < 0.0005$)。多変量解析の結果、死亡率 (Odds ratio 0.69, $p = 0.17$)、神経発達障害 (Odds ratio 1.03, $p = 0.90$)、脳性麻痺 (Odds ratio 1.12, $p = 0.82$)、DQ<70 (Odds ratio 1.08, $p = 0.78$)、聴覚障害 (Odds ratio -, $p = 0.08$)、視覚障害 (Odds ratio 1.03, $p = 0.99$)、死亡率および神経発達障害 (Odds ratio 0.83, $p = 0.39$) であり、両群間で有意差は認められなかった。

以上より、FGR 児に対する AS については、

1. FGR 児に対する AS の有用性は確立していないと認識する。
2. FGR 胎児に、早産の可能性がある場合の AS は、症例ごとに検討する。

となった。

<絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis: CAM) 症例について>

本邦における妊娠 22 週から 34 週未満の組織学的絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する出生前ステロイド投与群のコントロール群に対する相対危険度は、新生児死亡率 0.50 (95% CI 0.38-0.68)、新生児痙攣 0.65 (95% CI 0.44-0.95)、IVH 0.72 (95% CI 0.58-0.89)、RDS 0.72 (95% CI 0.60-0.85)、新生児敗血症 0.72 (95% CI 0.56-0.93) であった。

1. 妊娠 22 週以降 32 週未満早産が 1 週間以内に予想される絨毛膜羊膜炎が疑われる切迫早産例にはベタメサゾン 12 mg を 24 時間ごと、計 2 回、筋肉注射する。

2. 臨床的絨毛膜羊膜炎と診断した切迫早産例に対する出生前ステロイド投与を推奨するだけの根拠は見つけることができなかった。

<多胎症例について>

日本のNRNのデータベースの後方視的な解析からは、RDSを減少させる効果は認められないものの、NICU入院中死亡RR0.73(95%CI 0.55-0.97)、重症脳室内出血RR0.57(95%CI 0.38-0.85)を有意に減少させることが分かった。

また、長期予後に関しても多胎の3歳での死亡RR0.69(95%CI 0.52-0.91)を有意に減少させ、脳性麻痺や精神発達遅滞などの生存した時の後遺症を増やすこともないことが分かった。

母体ステロイド投与は胎児数が増えるほどその効果は減弱する傾向があり、多胎に対しての効果は単胎に対しての効果よりも弱いことが分かった。

妊娠22週以降32週未満早産が1週間以内に予想される多胎切迫早産妊婦には、ベタメサゾン12mgを24時間ごと、計2回、筋肉注射する。

D. 考察

SGAについてはASの有意な有効性は示されなかったが、予後を悪化させる結果も得られなかった。現時点では、AS投与については、個々の症例について検討するのが適切と考える。

CAM症例については、ASは有効であるという結果であった。我が国のAS施行率は欧米に比し、かなり低いことが知られる。CAM症例に対して投与を躊躇することも、AS施行率を引き下げている要因と考えられ、今回の結果を踏まえ、

AS投与率を上昇させる啓蒙も行っていくべきであると考えた。多胎については、胎児数が増えるほど効果が減弱すると考えられたが、現時点では効果を否定する根拠はなく、多胎症例に対してAS投与を行うのが適切と考えられた。

E. 結論

34週未満の絨毛膜羊膜炎症例、双胎に対し、ASは児の予後を改善した。投与率を増加させる啓蒙が必要であると考えられた。SGA症例に対しては、有効性は明らかでなかったが、否定する結果も得られなかった。AS投与については、個々の症例について検討する必要があると考えられた。品胎以上の症例については、有効性は明らかでなく、投与プロトコールについて見直しが必要である可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

(代表者のみ) 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Impact of chorioamnionitis on short- and long-term outcomes in very low birth weight preterm infants: the Neonatal Research Network Japan. Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Jan 8:1-7.

- Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1500 g at birth in Japan. Sasaki Y, et al. Neonatology. 2014;106(2):81-6.
 - The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. Miyazaki K, et al. Arch Gynecol Obstet. 2014; 289: 1185-90.
 - The effects of antenatal corticosteroids on short- and long-term outcomes in small-for-gestational-age infant. Ishikawa H, et al. (*under submission*)
 - Novel fetal ectopic atrial tachycardia findings on cardiotocography. Miyoshi T, Sakaguchi H, Katsuragi S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan 22.
 - Annual report of Subcommittee for Examination of Causes of Maternal Death and their Prevention in Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013. Masuzaki H, Ikeda T, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(2):336-7.
 - Pregnancy-associated Intracranial Hemorrhage: Results of a Survey of Neurosurgical Institutes across Japan. Takahashi JC, Ikeda T, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23(2):e65-71.
- Cesarean delivery and perinatal mortality rates in Japan, 2007-2011. Ishikawa K, Ikeda T, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013
- Pregnancy and delivery management in patients with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience. Fukuda K, Ikeda T, et al. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013;53(8):565-70.
 - Panel data analysis of cardiotocograph (CTG) data. Horio H, Ikeda T, et al. Stud Health Technol Inform. 2013;192:1041.
 - Allogeneic transplantation of fetal membrane-derived mesenchymal stem cell sheets increases neovascularization and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. Ishikane S, Ikeda T, et al. Transplantation. 2013 27;96(8):697-706.
 - Risk factors for maternal and fetal outcome in pregnancy complicated by Ebstein anomaly. Katsuragi S, Ikeda T, et al. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209(5):452.e1-6.
 - Association of CXCR4 chemokine receptor type 4 expression and clinicopathologic features in human vulvar cancer. Shiozaki T, Ikeda T, et al. Int J Gynecol Cancer. 2013 ;23(6):1111-7.
 - A novel reproducible model of neonatal stroke in mice: comparison with a hypoxia-ischemia model. Tsuji M, Ikeda T, et al. Exp Neurol. 2013;247:218-25.
 - Retrospective review of thoracoamniotic shunting using a double-basket catheter for fetal chylothorax. Miyoshi T, Ikeda T, et al. Fetal Diagn Ther. 2013;34(1):19-25.
 - Transplantation of allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells protect against ischemia-reperfusion-induced acute

- kidney injury. Tsuda H, Ikeda T, et al. Cell Transplant. 2013 Apr 2.
- Large or persistent lymphocyst increases the risk of lymphedema, lymphangitis, and deep vein thrombosis after retroperitoneal lymphadenectomy for gynecologic malignancy. Kondo E, Ikeda T, et al. Arch Gynecol Obstet. 2013 ;288(3):587-93.
 - Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases. Habe K, Ikeda T, et al. Int J Hematol. 2013 ;97(3):345-50.
 - Torsion of a hydrosalpinx in a virgin patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: report of a rare condition and its possible etiology. Kondo E, Ikeda T, et al. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013 ;26(2):e37-8.
 - Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. Miyoshi T, Ikeda T, et al. Circ J. 2013;77(5):1166-70.
 - Cardiopulmonary variables during exercise predict pregnancy outcome in women with congenital heart disease. Ohuchi H, Ikeda T, et al. Circ J. 2013;77(2):470-6.
 - Immediate newborn outcome and mode of delivery: use of standardized fetal heart rate pattern management. Katsuragi S, Ikeda T, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 ;26(1):71-4.
- 第50回日本周産期・新生児医学会学術集会 ワークショップ5「ステロイドホルモンの使用と長期予後」
「妊婦に対する出生前ステロイド治療と児の予後」発表：村林奈緒
 - 第66回日本産科婦人科学会学術集会
「絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する出生前ステロイド治療と3歳児予後～日本における1500g未満児約1万例（周産期母子医療センターネットワークデータベース）の分析より～」
発表：宮崎顕
 - 第66回日本産科婦人科学会学術集会
「出生前経母体ステロイド投与のSGA児における長期予後への効果—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の長期予後調査による解析結果—」発表：石川浩史
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

2. 学会発表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
宮崎 顕	Impact of chorioamnionitis on short- and long-term outcomes in very low birth weight preterm infants: the Neonatal Research Network Japan.	J Matern Fetal Neonatal Med	8	1-7	2015
佐々木 禎仁	Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1500 g at birth in Japan.	Neonatology	106	81-86	2014
宮崎 顕	The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis.	Arch Gynecol Obstet.	259	1185-1190	2014

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

早期産児に対する臍帯ミルキングの有効性に関する研究

研究分担者 細野茂春 日本大学医学部准教授

研究要旨

目的:早期産児では臍帯遅延結紮は出生時のヘモグロビン値の上昇による輸血回数減少のみならず低血圧の頻度の改善と頭蓋内出血の頻度の減少が示されている。問題点として蘇生を必要とする早期産児では十分な時間臍帯結紮を遅らせられないことがあげられている。代替手技として我が国では臍帯ミルキングによる胎盤血輸血が行われているが十分なエビデンスはない。今回、早期産児に対する臍帯ミルキングの効果をメタ解析により明らかにする。

方法: umbilical cord milking または umbilical cord stripping を検索用語として PubMed で検索された文献で臍帯早期結紮群と比較検討している文献を用いてメタ解析を行った。メタ解析の対象、介入、比較、アウトカムはそれぞれ早産児、臍帯ミルキング、臍帯早期結紮、輸血率の低下とした。

結果: 45 件の文献が PubMed で検索された。このうち比較試験は 17 件で本文が英語以外の言語 2 件と異なる PIC0 の 11 件を除外し 6 件をメタ解析に採用した。2 件は同一の対象群であるため 5 件の比較試験と我が国で行われた多施設共同試験の結果を加え最終的に 6 件を対象にメタ解析を行った。メタ解析は The Cochrane Collaboration から提供されている Review Manager5.3 を使用し変量効果モデルで Forest plot を作成した。

生後 28 日以内での輸血率に関して 3 件の比較試験の結果から、臍帯ミルキングによる効果はリスク比 0.70 [95%信頼区間 0.47, 1.04] で統計学的有意差は見られなかった。入院期間中の輸血率に関しては 5 件の比較試験の結果リスク比 0.51 [95%信頼区間 0.31, 0.82] で統計学的有意差をみとめた。副次指標としてヘモグロビン濃度はミルキング群で 1.75g/dl [95%信頼区間 0.56, 2.92] と統計学的に有意に上昇していた。入院中の死亡に関してはリスク比 0.45 [95%信頼区間 0.26, 0.79] で臍帯ミルキングにより統計学的に有意に低下を認められた。すべての重症度を含めた頭蓋内出血発症リスクはリスク比 0.55 [95%信頼区間 0.31, 0.99], 慢性肺疾患(修正 36 週)の発症リスクはリスク比 0.55 [95%信頼区間 0.36, 0.85] で共に統計学的に有意に発症リスクの低下を認めた。

考察: 早産児に対する臍帯ミルキングは輸血削減効果に止まらず死亡率および神経学的後障害発症のリスクである頭蓋内出血および慢性肺疾患の頻度を低下させることから中枢神経障害発症率も低下させる可能性があるためコストもかからず簡便なため積極的に行う手技と考えられる。長期的神経学的後障害の検討が今後の課題である

A. 研究目的

胎盤血輸血は臍帯遅延結紮と臍帯ミルキン

グに大別される。正期産児では生後 6 か月までの鉄貯蔵に関しては有意に後期結紮群が高い

事から、国際蘇生法連絡委員会から発表された Consensus 2010 では蘇生を必要としない新生児では少なくとも 1 分以上の臍帯遅延結紮を推奨した。

早期産児でも臍帯遅延結紮は出生時のヘモグロビン値の上昇による輸血回数減少のみならず治療を必要とする低血圧の頻度の減少と頭蓋内出血の頻度の減少が示されている。問題点は在胎週数が短い児ほど循環血液量が少ないにもかかわらず、未熟性のため十分な自発呼吸が出現しないことから臍帯結紮切離して蘇生が必要となる。そのため 1 分以上の十分な時間臍帯結紮を遅らせることができないこと指摘されている。我が国では臍帯遅延結紮に代わる方法として前方視的ランダム化比較試験による検証がなされないまま 1990 年代から臍帯ミルキングが導入されてきた経緯があった。我々は 2008 年に単一施設での在胎 29 週未満で出生した早期産児に対する臍帯ミルキングの効果を世界ではじめて報告した (Hosono S et al. 2008:93;F14-19)。

今回、早産児に対する臍帯ミルキングの効果をメタ解析により明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

umbilical cord milking または umbilical cord stripping を検索用語として PubMed で検索された文献で臍帯早期結紮群と比較検討している文献を用いてメタ解析を行った。メタ解析の対象、介入、比較、アウトカムはそれぞれ早産児、臍帯ミルキング、臍帯早期結紮、輸血率の低下とした。

メタ解析は The Cochrane Collaboration から提供されている Review Manager5.3 を使用し変量効果モデルで Forest plot を作成した。

C. 研究結果

結果:2014 年 12 月現在で 45 件の文献が PubMed で検索された。このうち比較試験は 17 件で本文が英語以外の言語 2 件と異なる PICO の 11 件を除外した 6 件を採用した。2 件は同一の対象者であるため 5 件の比較試験に我が国で行われた多施設共同試験の結果を加え最終的に 6 件を対象にメタ解析を行った(図 1)。今回検索された早期産児の研究は在胎 32 週以下の症例であった。Milking の回数は単回が 1 件で複数回が 5 件で前向き研究が 5 件、後ろ向き研究が 1 件であった。

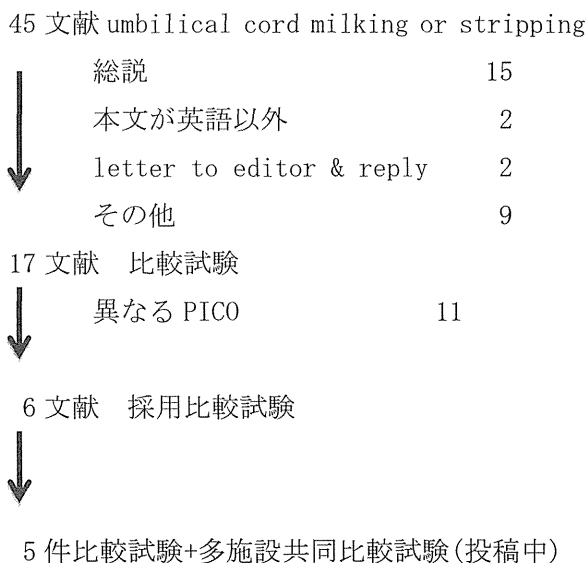


図 1 文献検索のフロー

表 1 に採用した文献の各症例数を示す。前向き研究が 5 件で薄ロム危険球が 1 件であった。ミルキングの回数は単回ミルキングが 1 件で 5 件は複数回ミルキングを行っていた。今回の早期産児で検索したが選択された研究では在胎 32 週以下で出生した児を対象としていた。

表 1 採用文献一覧

筆頭著者	発表年	ミルク 例数	コントロール 例数
Hosono S	投稿中	77	77
Patel S	2014	158	160
Alan S	2014	19	19
Katheria AC	2014	30	30
March MI	2013	36	39
Hosono S	2008	20	20

生後 28 日以内での輸血率に関して 3 件の報告があり、臍帯ミルクによりリスク比 0.70 [95%信頼区間 0.47, 1.04] で統計学的有意差は見られなかった(図 2)。

Study or Subgroup	Milking Events	Milking Total	Control Events	Control Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	Year
Hosono S 2008	7	20	13	20	20.4%	0.54 [0.27, 1.06]	2008
March MI 2013	30	36	38	39	45.3%	0.86 [0.73, 1.00]	2013
Hosono S 2015	26	77	42	77	34.3%	0.62 [0.43, 0.90]	2015
Total (95% CI)		133	136	100.0%		0.70 [0.47, 1.04]	
Total events	63		93				
Heterogeneity: Tau ² = 0.09; Chi ² = 7.30, df = 2 (P = 0.03); I ² = 73%							
Test for overall effect: Z = 1.76 (P = 0.08)							

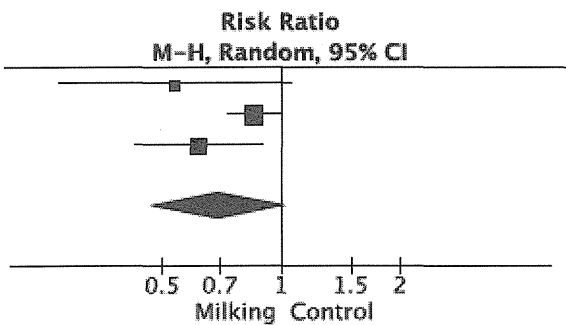


図 2. 日齢 28 未満の輸血率リスク

入院期間中の輸血率に関しては 5 件の比較試験の結果、リスク比 0.51 [95%信頼区間 0.31, 0.82] で統計学的有意差をみとめた(図 3)。

Study or Subgroup	Milking Events	Milking Total	Control Events	Control Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	Year
Hosono S 2008	7	20	14	20	16.9%	0.50 [0.26, 0.97]	2008
Alan S 2014	15	19	17	19	22.9%	0.88 [0.67, 1.17]	2014
Katheria AC 2014	11	30	22	30	19.3%	0.50 [0.30, 0.84]	2014
Patel S 2014	90	158	127	160	24.2%	0.72 [0.61, 0.84]	2014
Hosono S 2015	8	77	53	77	16.7%	0.15 [0.08, 0.30]	2015
Total (95% CI)		304	306	100.0%		0.51 [0.31, 0.82]	
Total events	131		233				
Heterogeneity: Tau ² = 0.24; Chi ² = 33.62, df = 4 (P < 0.00001); I ² = 88%							
Test for overall effect: Z = 2.76 (P = 0.006)							

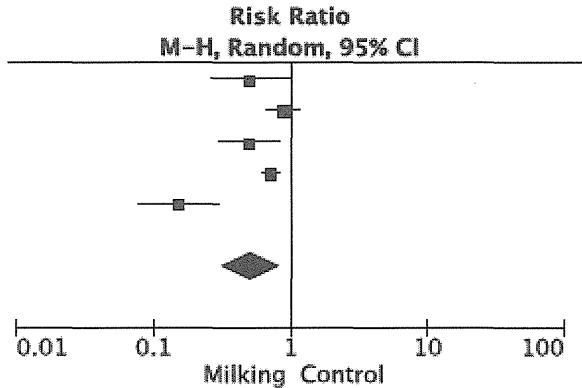


図 3. 入院中の輸血のリスク

副次指標としてヘモグロビン濃度はミルク群で 1.75g/dl [95%信頼区間 0.56, 2.92] と統計学的に有意に上昇していた(図 4)。

Study or Subgroup	Milking Mean	Milking SD	Control Mean	Control SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
Hosono S 2008	16.5	1.4	14.1	1.6	20	45.8%	2.40 [1.47, 3.33]	2008
Hosono S 2015	15.3	2.1	14.1	1.9	77	54.2%	1.20 [0.57, 1.83]	2015
Total (95% CI)					97	100.0%	1.75 [0.56, 2.92]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.55; Chi ² = 4.36, df = 1 (P = 0.04); I ² = 77%								
Test for overall effect: Z = 2.93 (P = 0.003)								

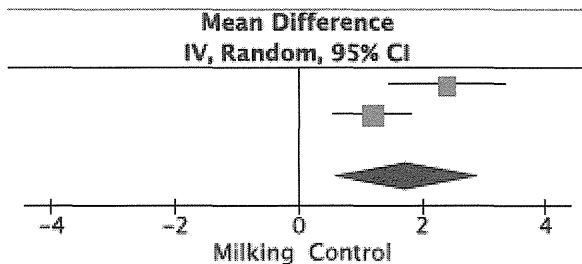


図 4 平均ヘモグロビン値の差

胎盤輸血量の評価をヘマトクリットで行っている文献が 2 例ありヘモグロビンと共に検討した。ミルク群で 4.83% [95%信頼区間 3.30, 6.36] と統計学的に有意に上昇していた(図 5)。

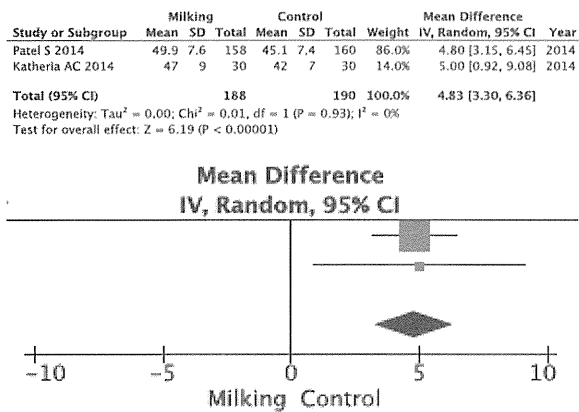


図 5 平均ヘマトクリット値の差

入院中の死亡に関してはリスク比 0.45 [95% 信頼区間 0.26, 0.79] で臍帯ミルキングにより統計学的に有意に低下を認めた(図 6)。

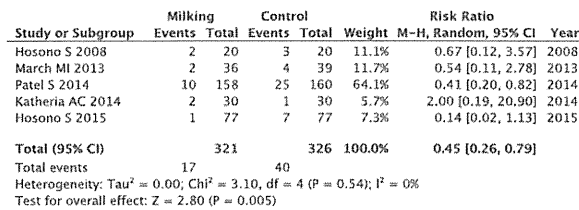


図 6. 入院中の死亡リスク

すべての重症度での頭蓋内出血発症のリスク比は 0.55 [95%信頼区間 0.36, 0.85] で統計学的に有意にミルキング群で低下を認めた(図 7)が III・IV 度の頭蓋内出血の発症リスクに有意差は見られなかった(図 8)。

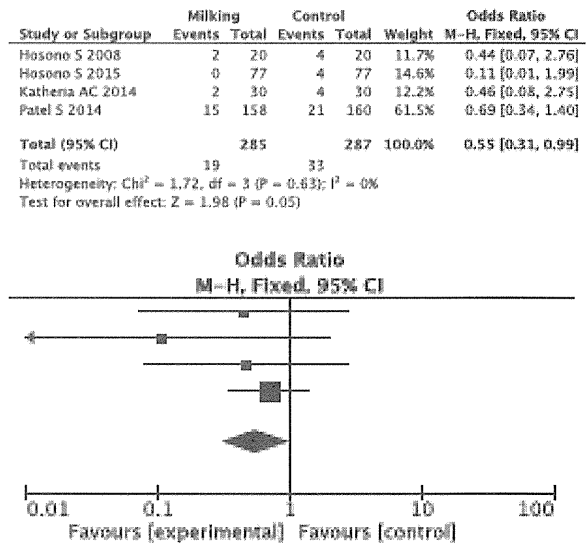


図 7. すべての重症度での頭蓋内出血のリスク

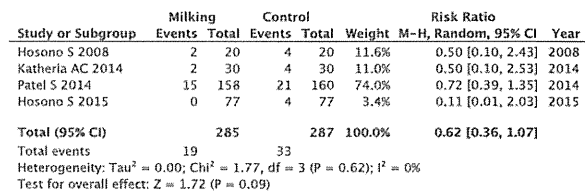


図 8 III, IV 度の頭蓋内出血のリスク

修正 36 週での慢性肺疾患の発症リスクはリスク比 0.55 [95%信頼区間 0.36, 0.85] で統計学的に有意に低下を認めた(図 9)。