

厚生労働科学研究費補助金

(厚生労働科学特別研究事業)

**「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した
新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」**

平成 27 年度

総括・分担研究報告書

平成 28 年 (2016) 3 月

研究代表者 楠田 聡

目 次

総括研究報告書

- 「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成
のための研究」・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
研究代表者 楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター

分担研究報告書

- 脳組織酸素飽和度からみた至適吸入酸素濃度・・・・・・・・・・・・・・・・・・19
研究分担者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科
- 日本の医療体制に適合した新生児心肺蘇生法ガイドラインの作成【体制】
予定帝王切開へのNCPR (Neonatal Cardio-Pulmonary Resuscitation:新生児蘇生法)
講習会を受けた看護師による分娩立ち会いの安全性と課題の抽出・・・・・・・・・・23
研究分担者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科
- カプノメータを用いたマスク・バッグ換気の有効性のモニタリングに関する研究・・・・・・・・31
研究分担者 細野 茂春 日本大学医学部小児科学系小児科学分野
- 胎盤血輸血が生後のビリルビン値におよぼす影響に関する研究・・・・・・・・・・35
研究分担者 細野 茂春 日本大学医学部小児科学系小児科学分野
- 冷却基準に満たない脳症の体温管理
冷却・常温・高体温予防のための安全性確認に関する研究・・・・・・・・・・39
研究分担者 岩田 欧介 久留米大学小児科
- 極低出生体重児の出生時の体温保持のためのラップの使用法に関する研究・・・・・・・・45
研究分担者 中村 友彦 長野県立こども病院新生児科
- 分娩室における正確な心拍数検出方法に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・51
研究分担者 草川 功 聖路加国際大学・聖路加国際病院小児科
- 新生児における声門上気道デバイスに関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・57
研究分担者 杉浦 崇浩 静岡済生会総合病院新生児科

周産期医療の質と安全の向上のための介入に関する研究 予後改善のための周産期医療の標準化・・・・・・・・・・・・・・・・・・	61
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	
産科のデータベースと予後データのリンクおよび評価・・・・・・・・・・	69
研究分担者 松田 義雄 国際医療福祉大学病院周産期センター	
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・・・・・・・・	83
研究分担者 池田 智明 三重大学医学部産科婦人科学講座	
胎盤血輸血による早期産児の死亡率と輸血減少効果に関する研究・・・・・・・・	105
研究分担者 細野 茂春 日本大学医学部小児科学系小児科学分野	
INTACT 研究登録児の予後評価に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・	115
研究分担者 河野 由美 自治医科大学小児科	
周産期医療の質と安全の向上のための研究におけるデータマネジメントと統計解析の課題 に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	125
研究分担者 米本 直裕 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所	

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

総括研究報告書

研究代表者

楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター教授

研究分担者

田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科教授

細野茂春 日本大学医学部小児科学系小児科学分野准教授

岩田欧介 久留米大学小児科准教授

中村友彦 長野県立こども病院総合周産期母子医療センター長

草川 功 聖路加国際大学・聖路加国際病院小児科医長

杉浦崇浩 静岡済生会総合病院新生児科長

河野由美 自治医科大学小児科学学内教授

松田義雄 国際医療福祉大学周産期センター教授

池田智明 三重大学産科婦人科教授

米本直裕 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所客員研究員

研究要旨

A. 研究目的

わが国のハイリスク児の神経学的予後改善のために、新生児蘇生ガイドラインの作成および周産期医療の診療行為の標準化を行う。

B. 研究方法

1. 日本の医療体制に適合した新生児心肺蘇生法ガイドラインの作成のために、以下の項目について検討を行った。

1) 小型脳組織酸素飽和度モニターを用いた仮死蘇生法の妥当性の検証

2) 看護師による予定帝王切開分娩立ち会いの検討

3) カプノメータを用いた新生児蘇生法の有効性の検討

4) 胎盤血輸血が生後のビリルビン値におよぼす影響の検討

5) 低体温療法の適応基準に満たない新生児仮死児の体温管理法の検討

6) 極低出生体重児の出生時の体温保持のためのラップの使用法の検討

7) 分娩室における正確な心拍数検出方法の検討

8) ラリングアルマスクおよび声門上気道デバイスの有用性の検討

2. 周産期医療の質と安全の向上のための介入研究の結果の検証について、以下の項目について検討を行った。

1) 産科のデータベースと予後データのリンクおよび評価

介入試験に登録された児の産科データベースと新生児の予後のデータベースとのリンク方法についての検討。

- 2) 早産児の生命および神経学的予後と産科管理の関係の検討
- 3) 胎盤血輸血による早産児の死亡率と輸血減少効果に関する研究
- 4) 介入研究予後評価の検討
- 5) 介入試験のデータマネジメントと統計解析法の検討

< 結果 >

- 1) 小型脳組織酸素飽和度モニターによる正期産児の測定では、有害事象は認めず安全に測定できた。また、蘇生を必要としない新生児での生後 10 分までの正常変動値を得た。
- 2) 看護師による予定帝王切開分娩立ち会いで新生児死亡や重大な合併症の発生はなく、NICU の入院率の有意な増加も認めなかった。
- 3) カプノメータを用いた新生児蘇生法により、有効な換気进行评估することが可能であった。
- 4) 胎盤血輸血により高ビリルビン血症のリスクが増大した。
- 5) 低体温療法の適応基準に満たない新生児仮死児の体温管理の多施設共同研究の計画書が作成できた。
- 6) 極低出生体重児の出生時にラップを使用することで体温維持が可能であった。
- 7) 胎児ドプラ装置により分娩室で新生児の心拍数を正確に測定することが可能であった。
- 8) ラリングアルマスクおよび声門上気道デバイスによる新生児蘇生法の可能性が示された。

介入研究の有用性の検証

- 1) 登録児 3435 例の NICU 入院中、修正 1.5 歳および 3 歳時の予後が集積された。また、一部で周産期医療の標準化が行われた。
- 2) 産科のデータベースと新生児予後データのリンクが進められた。
- 3) 母体ステロイド投与の早産児の予後との関係から、出生前母体ステロイド投与のガイドラインが作成された。
- 4) 胎盤血輸血による早産児の予後改善が科学的に示された。
- 5) 介入試験の予後評価の方法が確定した。
- 6) 介入試験の統計解析法が検討された。

D. 考察

新生児の予後向上のためには、新生児蘇生法ガイドラインの適正化および周産期医療の標準化が必要である。今回の研究で具体的に、新たな新生児蘇生法ガイドライン作成に繋がる基礎的データが作成された。また、周産期医療の質と安全の向上のための介入研究に登録された児の解析のための評価データの集積が行われた。これらの成果は、ハイリスク児の死亡あるいは神経学的障害をさらに予防できることに繋がる。

E. 結論

わが国の周産期医療体制を考慮した新生児蘇生ガイドラインを作成するための、基礎的研究が実施された。また、同様にハイリスク新生児の神経学的予後を改善する目的で実施された介入試験の結果、一部で周産期医療の標準化が実施された。

A. 研究目的

新生児蘇生のためのガイドラインは、世界中の国々が参加する ILCOR(International Liaison Committee On Resuscitation)と連携して、日本蘇生協議会(JRC: Japan Resuscitation Council)が作成し、その普及を日本周産期・新生児医学会の新生児蘇生法普及事業(NCPR: Neonatal Cardio-Pulmonary Resuscitation)が担ってきた。ガイドラインは5年毎に最新の科学的根拠に従い修正され、2005、2010、そして2015年に改定された。しかしながら、平成27年3月に報告された「産科医療補償制度 再発防止に関する報告書」において、出生後の低酸素・酸血症の持続が脳性麻痺発症の原因・要因、増悪因子とされた事例が90件(16.9%)あり、原因分類としては最多であった。そのため、わが国の周産期医療体制を考慮して、コメディカルでも実施可能な新生児蘇生ガイドラインを作成する必要がある。そのため、厚労省研究班(循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究(H24-心筋-一般-001))(分担研究者: 田村正徳)でガイドラインの作成の基礎的研究を行ってきたので、今回脳性麻痺の発生を回避して神経学的予後を改善できる新生児蘇生法ガイドラインを作成する。

一方、同様にハイリスク新生児の神経学的予後を改善する目的で実施された介入試験である、「周産期医療の質と安全の向上のための研究(H25-医療-指定-003)」(研究代表者: 楠田聡)では、低出生体重児の新生児蘇生を含めた種々に診療行為と予後の関係を検証している。そこで、介入試験に登録された児の予後から、神経学的予後の改善のための周産期医療の標準化を検討する。

B. 研究方法

1. 指先センサー方式の超小型脳組織酸素飽和度・Hb量モニターを用いた至適吸入酸素濃度の検討

出生直後に蘇生が必要と予見される児では、心拍数と酸素化の評価のためにパルスオキシメータの装着を考慮するが、その測定には数分を要し、また必ずしも正確に測定できない。そこで、近年開発された近赤外分光法で瞬時に組織酸素飽和度(rsO₂)が測定可能なオキシメータ(Toccare)を用いて、測定の安全性と実行可能性について検討した。さらに、正常新生児と仮死児におけるパターン分析を行い、新生児蘇生時の酸素飽和度の目標値を設定した。

2. 看護師による予定帝王切開分娩立ち合いの検討

ローリスク帝王切開において、主たる新生児蘇生担当の分娩立ち会い者を医師から看護師に変更した場合の安全性と課題の抽出を行った。

3. カプノメータを用いた新生児蘇生法の有効性の検討

新生児蘇生で最も重要な手技は遅延なき有効なバッグ&マスクによる人工換気である。有効な人工呼吸の判断は、人工呼吸ごとの胸郭の上下、心拍の改善、皮膚色の改善(酸素飽和度の改善)で評価される。ガイドラインでは気管挿管による換気の客観的評価は終末呼気二酸化炭素の検出が最も重要であることが指摘されているが、バッグ&マスクによる人工換気については明記されていない。そこで、カプノメータを用いたバッグ&マスクによる新生児蘇生法の有効性の検討をした。

4. 胎盤血輸血が生後のビリルビン値におよぼす影響の検討

我が国の新生児蘇生法ガイドラインでは正期産児にたいする臍帯遅延結紮の導入は人種的に黄疸が重症化する可能性が指摘されてい

る。そこで、胎盤血輸血により出生時 Hb 値が上昇することによりビリルビン値にどのような影響するかを後方視的に検討した。

5. 低体温療法の適応基準に満たない新生児仮死児の体温管理

低体温療法により低酸素性虚血性脳症(HIE)の予後を改善できるが、効果には個体差がある。また、治療による重篤な合併症の危険性も存在する。そのため、低体温療法の適応は厳格に設定されている。一方で、基準を満たさなかった症例の中にも予後不良となる症例が少なからず含まれる。そこで、適応基準をわずかに満たさない HIE 児の低体温療法の安全性を検証するためのⅠ相試験の研究計画を作成した。

6. 極低出生体重児の出生時の体温保持のためのラップの使用法の検討

早産児の出生時の蘇生時に低体温を予防することは重要であり、環境温度、ラジアントウォーム、暖かいブランケット、皮膚を乾燥させずに実施するプラスチックラッピング、キャップ、温熱マットレスなどを組み合わせた様々な方法が用いられている。そこで、どの方法および組み合わせが有効であるかを検討した。

7. 分娩室における正確な心拍数検出方法の検討

新生児蘇生法では呼吸と心拍の評価が重要である。そこで、全ての分娩施設で汎用されている胎児ドプラ装置で、出生後早期に正確に新生児の心拍数が評価できるか検討した。

8. 新生児蘇生における声門上気道デバイスの有用性の検討

新生児蘇生時の、ラリングアルマスク(LMA)および柔らかくゲル様の素材からなる声門上気道デバイス(i-gel™)の有用性について、新生児蘇生用マネキンを用いて検討した。

9. 周産期医療の質と安全の向上のための介入研究

周産期母子医療センターの診療行為を標準化することでハイリスク児の予後が改善するかどうかを検討した介入試験の結果を一部検証した。

10. 産科のデータベースと予後データのリンクおよび評価

介入試験に登録された児の産科データベースと新生児の予後のデータベースとのリンク方法について検討した。

11. 早産児の生命および神経学的予後と産科管理の関係の検討

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、出生前母体ステロイド投与と新生児短期・長期予後、特に絨毛膜羊膜炎症例、胎児発育不全症例、多胎症例について、我が国における単体超早産児の分娩様式の現状について、small for gestational age 児と non-small for gestational age 児の予後の比較を後方視的に検討した。

12. 胎盤血輸血による早期産児の死亡率と輸血減少効果に関する研究

我が国では超早産児を中心に臍帯ミルクングが 1990 年代から行われ、生命および神経学的予後の改善が報告されている。そこで、新生児臨床研究ネットワーク(Neonatal Research Network:NRN)のデータベースを使用して我が国の胎盤血輸血の普及率と早期産児の赤血球輸血と死亡率の減少効果を後方視的に検討した。さらに、従来臨床研究の結果をメタ解析した。

13. 周産期医療の質と安全の向上のための介入研究予後評価の検討

介入研究に登録された児の修正 1.5 歳および 3 歳時の神経学的予後が正確に実施できるように評価方法を標準化した。

14. 介入試験のデータマネジメントと統計解析法の検討

介入試験の結果を評価するための統計解析
計画書案を作成した。

(倫理面への配慮)

1. 「人を対象とする医学系研究に関する倫理
指針」(平成 27 年 4 月 1 日施行)を遵守して研
究を行う。
2. 本研究の各施設における実施については、
施設の定める臨床研究承認手続きを遵守しつ
つ、施設としての承認が得られた場合にのみ実
施する。
3. 研究参加者については、文書による患者・
代諾者への説明と同意の取得を実施する。
4. 新生児蘇生法に関する基礎的研究について
は、埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会
の承認を受けて実施した。
5. 周産期医療の質と安全の向上のための介
入試験については、研究班中央倫理委員会(厚
労省の倫理審査委員会番号 12000066)の承認
を受けて実施した。

C. 研究結果

1. 指先センサー方式の超小型脳組織酸素飽
和度・Hb 量モニターを用いた至適吸入酸素濃
度の検討

2015 年 11 月～2016 年 2 月出生の正期産児
33 例を対象として Toccare を用いて測定した。
正期産児の出生後 rSO₂head を有害事象は認め
ず安全に測定し、蘇生を必要としない新生児で
の生後 10 分までの正常変動値を得ることがで
きた。ただし、指装着型のため蘇生者以外に測
定者 1 人の確保が必要であり、蘇生中の継続し
た測定も困難なことが多いので、頭部に固定で
きる新生児測定用プローブの開発が期待され
る。

2. 看護師による予定帝王切開分娩立ち会い
の検討

帝王切開で娩出された在胎 36 週以降の児
1051 名のうち、ローリスクとしての条件を満
たした 754 例を対象として解析した。ローリス
クの帝王切開においては、看護師の蘇生で死亡
や重大な合併症の発生はなく、NICU の入院率
の有意な増加も認めなかった。蘇生経過の詳細
の解析では、看護師蘇生でアプガールスコアの
1 分値と 5 分値が低い事、SpO₂ の 3 分値と 5
分値が低い事、酸素使用率とバック&バルブマ
スクによる人工呼吸実施率が高い事が明らか
になった。今後教育体制の確立と、実践経験の
累積で改善されるものと考えられた。

3. カプノメータを用いた新生児蘇生法の有
効性の検討

正期産児で生後 1 時間以内に気管挿管のた
めマスクとバッグでの換気が必要となった 4
例で検討を行った。インストラクター 4 名計 4
回ではマスクとバッグを開始後全例 3 秒以内
に終末呼気二酸化炭素が検出され、その後も換
気ごとの安定した連続波形が描出された。一方、
研修医では 3 秒以内で波形が検出されたのは 1
名で 10 秒以内に波形が検出されたものは 3 名
で 1 名は 10 秒以上波形が描出できず酸素飽和
度の低下傾向を認めたためインストラクター
とマスクとバッグを交代した。また、カプノグ
ラム描出後もその波形は不安定であり、波形の
形も安定していない事があった(図 3)。一方、
研修医においてもモニター画面でカプノグ
ラムを見ながらマスクとバッグを行った際は安
定した波形が描出される傾向にあった。したが
って、マスクとバッグによる人工換気を行う場
合、有効な人工換気が行われているかのモニタ
リングの指標の一つとしてカプノメータが有
用である可能性が示唆された。

4. 胎盤血輸血が生後のビリルビン値におよ
ぼす影響の検討

NICU に入院した正期産児 427 名を検討した

結果、出生時 Hb と最高 T.Bil 値の間には、相関係数 0.13 と弱い正の関係があった。また、出生時 Hb 値 16.5 以上の群は Hb16.5 未満の群より有意に光線治療を必要とした ($P < 0.01$)。最終光線治療日齢の分布図でも、Hb16.5 以上群で日齢がたっても光線治療を必要としていた。したがって、出生時の Hb 値が上昇することによって光線療法治療のリスクの上昇と入院期間の延長する可能性があった。

5. 低体温療法の適応基準に満たない新生児仮死児の体温管理

I 相試験の研究計画書を作成でき、全国 10 の地域及び総合周産母子医療センターNICU が参加することとなった。また、久留米大学において倫理審査が終了した。目標症例数は 30 症例とした。

6. 極低出生体重児の出生時の体温保持のためのラップの使用法の検討

在胎 28 週以下の早産児 83 例の蘇生中と入室時(蘇生終了後)の腋窩体温について後方視的検討した結果、蘇生中の体温の平均値は蘇生中 1 回目測定 37.2 度、蘇生中 2 回目測定 37.1 度、NICU 入室時 36.8 度と横ばいだった。しかしながら経過中 1 点でも 37.5 度から 36.5 度の範囲を外れた逸脱群は全体の 27.7% だった。在胎週数、温度や加湿、蘇生室 STA 投与の有無に有意差は認めなかった。

一方、2015 年 9 月から 2016 年 1 月にかけて計 5 症例を前方視的に直腸温度を持続的にモニタリングして検討した。在胎週数は 23 週 2 日から 32 週 6 日で出生体重は 569g から 1748g、保育器内で蘇生を行ったのは 4 例だった。新生児体温低下防止用スーツ Neohelp® (VYGON 社) を 2 例に使用した。調査による有害事象はなかった。5 例の平均体温は測定開始時 36.5 度、NICU 入室時 36.8 度だった。モニタリング開始から終了を通して 36.5 ~ 37.5 度の目標体温

を全て維持できていた例は 1 例だけだった。モニタリング終了の時点で 3 例が低体温(36 度未満)から回復をしていなかった。高体温(38.1 度以上)を認めた症例はなかったが 1 例が 37 度後半を推移していた。23 週の蘇生では、ラップ使用、羊水の拭き取りを行っても体温の低下を認めた。早産児の蘇生では、環境への配慮に加えラップまたは Neohelp® など何らかの体を覆う方法が必要であるが、どの方法および組み合わせが最適かはさらに検討する必要がある。

7. 分娩室における正確な心拍数検出方法の検討

6 例で解析を行った。症例の平均在胎週数 38 週 1 日、平均出生体重 2974 ± 224g (2728-3372g)、新生児 3 誘導心電図装着から表示までに要した時間は平均 2.5 秒、胎児ドプラ装置による測定 30 回のうち、10 秒以内に脈拍測定可能であったのは 23 回で、平均計測時間は 5.4 秒であった。3 誘導心電図の心拍数値とドプラ装置での脈拍測定値に差はなく、有用な心拍評価手技として利用できる可能性が示唆された。

8. 新生児蘇生における声門上気道デバイスの有用性の検討

91 名(看護師 41 名、助産師 15 名、医師 15 名、学生 13 名、7 名)、合計 364 回(i-geITM: 182 回、LMA: 182 回)の挿入で、成功率は i-geITM、LMA でそれぞれ 55.5%、54.4%と有意差を認めなかった。挿入時間の中央値は i-geITM で 6.13 秒(S.E.=10.63)、LMA で 14.18 秒(S.E.=9.83)と、i-geITM で有意に短かった($p < 0.05$)。したがって、i-geITM は一刻を争う新生児蘇生に、職種や経験を問わず、有用な気道確保デバイスとなりうることを示唆された。

9. 周産期医療の質と安全の向上のための介入研究

平成 23 年に開始された本介入試験は平成 26 年 2 月に目標症例数を超える 3435 例が登録された。平成 25 年 9 月より退院児の修正 1.5 歳神経発達評価が開始され、また平成 26 年 2 月より 3 歳神経発達評価が開始された。また、研究参加施設に勤務する診療スタッフの組織、コミュニケーション、職務満足度等のデータについても情報が収集された。登録児の平均在胎期間は 28.7 ± 3.25 週、出生体重は $1044.1 \pm 296.3\text{g}$ と、種々のリスクを有する多くの極低出生体重児であった。登録児の入院中のデータが全て固定されたので、フォローアップデータと合わせて解析することが可能となった。両群間の差を検証することで、今後の周産期医療の向上に必要なガイドラインの作成および医療の標準化が可能となる。

一方、すでにその有効性が示されている参加型のワークショップについては、3 箇所総合周産期母子医療センターで実施し、実施後に医療の標準化が行われた。

10. 産科のデータベースと予後データのリンクおよび評価

研究自体は NICU 施設の介入試験であり、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、産科側のデータを最終的に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った。

11. 早産児の生命および神経学的予後と産科管理の関係の検討

データベースを後方視的に解析した結果、出生前母体ステロイド投与における提言を行った。すなわち、

□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症例に対し、出生前母体ステロイド投与は新生児予後を改善するため行うことが勧められる。

□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症例に対し、出生前母体ステロイド投与は新生児予後を改善するため行うことが勧められる。

□FGR 症例に対する出生前母体ステロイド投与の有用性は確立されておらず、早産が予想される場合の投与については、症例ごとに検討する。

一方、単体超早産児の分娩様式については、1500 g 以下の出生児のアウトカムを改善する産科因子として分娩様式の選択が想起されるが、帝王切開術を選択するか否か明確な解析はできなかった。さらに、帝王切開率の施設間格差は大きい。均一化のためにガイドライン等を作成し適用する試みは時期尚早と考えられた。

なお、SGA の中でも、特に 3 パーセントイル未満において、予後が不良であった。

12. 胎盤血輸血による早期産児の死亡率と輸血減少効果に関する研究

2008 年から 2014 年の 7 年間の胎盤血輸血施行率は平均 33.7% であったが初回登録年の 2007 年は 18.2% で 2014 年は 50.9% と施行率は 2.8 倍となった。ミルクキングの効果に関しては生存率について在胎週数 22 週から 28 週までの 1 週毎の及び全体で有意差はなかった。輸血回避については在胎 22-28 週全体で検討すると有意差はなかったが 1 週間毎の在胎週数で検討すると在胎 24 週で出生した群以外では胎盤血輸血によって有意に赤血輸血が回避された。エンドポイントを輸血または死亡で検討すると在胎 22 週から 28 週全ての週数で胎盤血輸血群で有意に低値で、全ての週数で合算しても有意に低値であった。胎盤血輸血の方法は 129 施設中回答のあった 92 施設中 82 施設が臍帯ミルクキング法、5 施設が臍帯遅延結紮法で未実施が 5 施設であった。

一方、PubMed で検索された 5 件の臍帯ミルクキングと臍帯早期結紮の比較試験と我が国で

の多施設共同研究の計 6 件の臨床研究の結果をメタ解析した。その結果、入院期間中の輸血率に関しては、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クング群で 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] で臍帯ミルクングにより統計学的に有意に低下を認めた。

13. 周産期医療の質と安全の向上のための介入研究予後評価の検討

修正 1.5 歳および 3 歳時の神経学的予後が正確に評価できるフォローアップ体制の構築、予後評価のプロトコルの作成、登録状況のモニタリングを行った。平成 28 年 1 月末時点で、2683 名の修正 1.5 歳データが登録された。うち、2494 名は自施設または他施設への受診があり、24 名は NICU 退院後死亡、165 名は受診のない脱落または不明例であった。高いフォローアップ率が示された。

14. 介入試験のデータマネジメントと統計解析法の検討

介入試験の結果を評価するための統計解析計画書案を作成した。入院中データについては質の高いデータを収集することができ、ハイリスク児の予後改善のための診療手技の標準化方法を確実に提言できる可能性が示唆された。

D. 考察

新生児蘇生法は国際的な組織である ILCOR でその基本が決定され、各国がその地域の周産期医療の実情に合わせてガイドラインが作成され、わが国では、NCPR としてその普及が図られてきた。そこで、新生児蘇生法技術のさらなる向上のために、周産期医療体制を考慮した新たな新生児蘇生法のガイドラインを作成す

る必要がある。今回の研究で具体的に、指先センサー方式の脳組織酸素飽和度の有用性、カブノメータを用いた新生児蘇生法の有効性、極低出生体重児の出生時の体温保持のためのラップの使用の有用性、新生児蘇生時のラリゲアルマスクおよび門上気道デバイスの有用性、胎児ドブラ装置による出生直後の新生児の心拍数測定の有用性、が示された。また、ローリスクの帝王切開における看護師の分娩立ち合いの安全性と課題の抽出も行われた。さらに、胎盤血輸血が生後のビリルビン値上昇をもたらすことも明らかとなった。一方、現状の低体温療法の適応基準を満たさない新生児仮死児の体温管理に関する臨床試験も開始された。これらの成果は、確実に我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新たな新生児蘇生法ガイドライン作成に繋がる。

一方、平成 23 年に開始された周産期医療の質と安全の向上のための介入研究に登録された 3435 例の極低出生体重児の NICU 入院中、修正 1.5 歳および 3 歳時予後のデータが集積され、今後の周産期医療の向上のために必要な診療行為の標準化が示された。特に母体ステロイド投与については、ガイドラインが作成された。また、出生時の臍帯血輸血の有用性も示され、今後のガイドラインに反映される予定である。また、介入研究で作成されたデータベースには、詳細な産科での診療行為が記録されているので、産科データと新生児データのリンクにより、ハイリスク児の予後を改善できる産科の診療行為を抽出できる。ただし、現在 3 歳児の神経発達評価が継続中のため、最終的な周産期医療のガイドライン作成および医療の標準化には、最終エンドポイントの結果を反映したものが必要となる。

E. 結論

わが国の周産期医療体制を考慮した新生児蘇生ガイドラインを作成するための、基礎的研究が実施された。また、同様にハイリスク新生児の神経学的予後を改善する目的で実施された介入試験の結果、一部で周産期医療の標準化が実施された。

F . 健康危険情報

(代表者のみ)

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Isayama T, Mirea L, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Lee SK, Shah PS; Neonatal Research Network of Japan and the Canadian Neonatal Network. Patent Ductus Arteriosus Management and Outcomes in Japan and Canada: Comparison of Proactive and Selective Approaches. *Am J Perinatol* 2015;32:1087-94
- 2) Isayama T, Ye XY, Tokumasu H, Chiba H, Mitsuhashi H, Shahrook S, Kusuda S, Fujimura M, Toyoshima K, Mori R; Neonatal Research Network of Japan. The effect of professional-led guideline workshops on clinical practice for the management of patent ductus arteriosus in preterm neonates in Japan: a controlled before-and-after study. *Implement Sci* 2015;10:67
- 3) Sasaki H, Archer J, Yonemoto N, Mori R, Nishida T, Kusuda S, Nakayama T. Assessing doctors' competencies using multisource feedback: validating a Japanese version of the Sheffield Peer Review Assessment Tool (SPRAT). *BMJ Open* 2015;5:e007135
- 4) Maruyama H, Yonemoto N, Kono Y, Kusuda S,

Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan. Weight Growth Velocity and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *PLoS One* 2015;10:e0139014

5) Morisaki N, Belfort MB, McCormick MC, Mori R, Noma H, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan. Brief Parenteral Nutrition Accelerates Weight Gain, Head Growth Even in Healthy VLBWs. *PLoS One* 2015;25:e0143984

6) Yamakawa T, Itabashi K, Kusuda S; Neonatal Research Network of Japan. Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants. *Early Hum Dev* 2015;92:7-11

7) Matsuda Y, Manaka T, Kobayashi M, Sato S, Ohwada M. An Exploratory Analysis of Textual Data from the Mother and Child Handbook Using the Text Mining Method: Relationships with Maternal Traits and Postpartum Depression. *JOGR* 2016, in press

8) Otsuki K, Nakai A, Matsuda Y, Shinozuka N, Kawabata I, Makino Y, Kamei Y, Iwashita M, Okai T. Randomized trial of ultrasound-indicated cerclage in singleton women without lower genital tract inflammation. *J Obstet Gynaecol Res* 42:148-57, 2016

9) Hasegawa J, Toyokawa S, Ikenoue T, Asano Y, Satoh S, Ikeda T, Ichizuka K, Tamiya N, Nakai A, Fujimori K, Maeda T, Masuzaki H, Suzuki H, Ueda S. Relevant obstetric factors for cerebral palsy: From the nationwide obstetric compensation system in Japan. *Plos One*. 2016, in press.

- 10) Matsuda Y, Ogawa M, Nakai A, Tagawa M, Ohwada M, Ikenoue T. Severe fetal acidemia in cases of clinical chorioamnionitis in which the infant later developed cerebral palsy. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 15:124 DOI: 10.1186/s12884-015-0553-9, 2015
- 11) Matsuda Y, Ogawa M, Nakai A, Hayashi M, Satoh S, Matsubara S. Fetal/placental weight ratio in term Japanese pregnancy: Its difference among gender, parity and infant growth. *Int J Med Sci* 12:301-305, 2015
- 12) Hayashi M, Satoh S, Matsuda Y, Nakai A. The effect of single embryo transfer on perinatal outcomes in Japan. *Int J Med Sci* 12:57-62, 2015
- 13) 松田義雄. 妊婦健診のすべて一週数別・大事なことを見逃さないためのチェックポイント「I 妊娠週数ごとの健診の実際」 妊娠 22 から 36 週まで 診断と外来対応 preterm PROM 69:206-209, 2015
- 14) 松田義雄. 切迫早産がある場合の治療で気をつける点は? 妊婦の糖代謝異常 診療・管理マニュアル メジカルビュー社 2015 年、東京、106-107
- 15) 松田義雄. 糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病妊婦の妊婦健診時の注意点は? 妊婦の糖代謝異常 診療・管理マニュアル メジカルビュー社 2015 年、東京、104-105
- 16) 松田義雄、上田 茂. 産科医療補償制度の概要 MFICU マニュアル改訂 3 版 MC メディカ出版、大阪 2015 年、43-45
- 17) 松田義雄. 周産期救急の初期対応 いか
に適確に対応するか 常位胎盤早期剥離: 時間
との勝負だ 周産期医学 45:768-770, 2015
- 18) 松田義雄. 日本産婦人科学会医会共同プ
ログラム 事例から見た脳性まひ発症の原因
と予防対策: 産科医療補償制度再発防止に関す
る報告書から (1) 臍帯動脈血液ガス所見か
らみた脳性まひの原因分析 日本産科婦人科
学会雑誌 67:2056-2061, 2015
- 19) 三谷 穰、松田義雄. 妊婦のカロリーコ
ントロールのための食育 産婦人科の実際
64:15-19, 2015
- 20) 大槻 克文、太田 創. 【我々はこうして
いる ガイドラインには対応が示されていな
い症例にどう対応するか? 母体・胎児編】妊
娠 16 週 前回 27 週で自然早産(経膈分娩)の
既往がある 周産期医学 45:281-286, 2015
- 21) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K,
Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H,
Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S,
Fujimura M. 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
- 22) Sasaki Y, et al. 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*. 106:81-6, 2014
- 23) Miyazaki K, et al. The effects of
antenatal corticosteroids therapy on very
preterm infants after chorioamnionitis.
Arch Gynecol Obstet 289:1185-90, 2014
- 24) Ishikawa H, et al. The effects of
antenatal corticosteroids on short- and
long-term outcomes in
small-for-gestational-age infant. *Int J Med
Sci* 12:259-300, 2015
- 25) Hosono S, Mugishima H, Takahashi S,
Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Tamura
M. One-time umbilical cord milking after
cord cutting has same effectiveness as

multiple-time umbilical cord milking in infants born at <29 weeks of gestation: a retrospective study. J Perinatol. 35:590-4. 2015

26) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J. Developmental assessment of VLBW infants at 18months of age: A comparison study between KSPD and Bayley III. Brain Dev. 2015 Nov 2.

2. 学会発表

1) 渡邊貴明、伊藤誠人、小川亮、三宅芙由、田村正徳、難波文彦 . 新生児における新しい装着型オキシメータを用いた脳組織酸素飽和度測定の実行可能性の検討(第52回日本周産期・新生児医学会(7/16-7/18、富山)発表予定)

2) 野村雅子ら：当院における看護職による新生児蘇生法(NCPR)の実践、埼玉県西部地区新生児臨床検討会、川越市、2016年1月
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

3) Iwata O: The Baby Cooling Project of Japan: Successful Implementation of Evidence-Based Neonatal Therapeutic Hypothermia within Two Years. The Asian Society for Pediatric Research 2015.4.15-18 (Osaka)

4) 岩田欧介：急性脳損傷の治療～ブレイクスルーをもたらす脳組織代謝と傷害カスケードの理解．第 42 回日本小児神経学会東海地方会 2015.1.24 (名古屋)

5) 岩田欧介：新生児低体温療法の現在 平成 27 年度第 2 回周産期医療研修会 2015.9.26 (大阪)

6) 岩田欧介：低体温療法に続くもの・・・脳保護からこころを育む集中治療へ 第 133 回新潟新生児懇話会 2015.10.9(新潟)

7) 岩田欧介：進化を続ける脳保護戦略・・・

現時点でのベストは？ 東北新生児医療カンファランス 2015 2015.11.14 (仙台)

8) Shindo R, Iwata O et al. Humidity of Respiratory Gasses during Therapeutic Hypothermia in the Newborn Infant Pediatric Academic Societies 2015.4.25-28 (San Diego)

9) 酒井さやか, 七種 護, 津田兼之介, 木下正啓, 海野光昭, 廣瀬彰子, 神田 洋, 岩田欧介, 前野泰樹, 松石豊次郎: 低体温療法中の呼吸ガス加温加湿の検討. 第 483 回日本小児科学会福岡地方会例会 2015.2.14 (福岡)

10) 岩田欧介, 鍋谷まこと, 柴崎 淳, 津田兼之介, 向井丈雄, 佐野博之, 徳久琢也, 側島久典, 細野茂春, 田村正徳: Baby Cooling Japan 低体温療法登録事業～登録状況と今後の展望. 第 118 回日本小児科学会学術集会 2015.4.17-19 (大阪)

11) 七種 護, 原 直子, 海野光昭, 津田兼之介, 木下正啓, 田中祥一郎, 岡田純一郎, 久野正, 岩田幸子, 神田 洋, 前野泰樹, 岩田欧介: 低体温中の異常加湿の検討 1: 呼吸器回路と加温加湿器の影響. 第 51 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015.7.10-12 (福岡)

12) 津田兼之介, 七種 護, 原 直子, 海野光昭, 木下正啓, 田中祥一郎, 岡田純一郎, 久野正, 岩田幸子, 神田 洋, 前野泰樹, 岩田欧介: 低体温療法中の異常加湿の検討 2: 異常加温加湿の原因に迫る. 第 51 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015.7.10-12(福岡)

13) 進藤亮太, 岡田純一郎, 田中祥一郎, 久野正, 岩田欧介: 低体温療法施行中の至適循環サポートを求めて: 急性期バイオマーカーと循環動態の検討. 第 51 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015.7.10-12 (福岡)

- 14) 久野 正, 友永慎太郎, 今村麻衣子, 木下正啓, 津田兼之介, 進藤亮太, 田中祥一郎, 岡田純一郎, 神田 洋, 前野泰樹, 岩田欧介: 低体温療法におけるピットフォール検証~冷却パッドがX線画像読影に与える影響. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015.7.10-12 (福岡)
- 15) 柴崎 淳, 向井丈雄, 津田兼之介, 佐野博之, 徳久琢也, 武内俊樹, 岩田欧介, 側島久典, 鍋谷まこと, 細野茂春, 田村正徳: Baby Cooling Japan 低体温療法登録事業からの定期報告~登録開始3年間を経て. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015.7.10-12 (福岡)
- 16) 田中祥一郎, 岩田欧介他 低体温療法におけるピットフォール検証-冷却パッドの選択で冷却の質は変わるのか? 第2報. 第60回日本新生児育成医学会・学術集会 2015.10.23-25(盛岡)
- 17) 柳沢俊光、廣間武彦、中村友彦
早産児の出生後の体温保持のための研究
第18回新生児呼吸療法モニタリングフォーラム 2016 2.18-20. 大町
- 18) Otsuki K, Imai N, Oba T Efficacy of Lactoferrin in Patients with Refractory Bacterial Vaginosis XIIth International Conference on Lactoferrin, Naogoya, 2015.11.2-7
- 19) 大槻克文 周産期領域におけるわが国初の大規模ランダム化比較試験からの教訓 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 福岡・2015・7月
- 20) 大槻 克文. 「データベースを用いた多施設共同研究の実際」 第9回 Database Quality Improvement Conference (2015.9.17)
- 21) 大槻克文 早産管理の変遷とこれからの展望 日本産科婦人科学会第67回学術講演会 横浜・2015・4月
- 22) 甲斐明彦, 宮崎顕, 林和俊, 村林奈緒, 石川浩史, 池田智明, 石川薫. 多胎に対しての出生前ステロイド投与の効果-3歳時予後- 第51回日本周産期・新生児医学会学術講演会, 2015.
- 23) 村林奈緒 石川薫 石川浩史 宮崎顕 林和俊 甲斐明彦 池田智明 楠田聡. 我が国における単胎・極早産 very preterm birth (<32週)の分娩様式の現状. 第51回日本周産期・新生児医学会学術講演会, 2015.
- 24) 村林奈緒 石川浩史 石川薫 宮崎顕 林和俊 甲斐明彦 池田智明. 我が国の基幹的周産期施設における単胎頭位極早産の分娩様式の選択ポリシーに関するアンケート調査結果. 第51回日本周産期・新生児医学会学術講演会, 2015.
- 25) Hosono S, Masanori Tamura, Mikiya Hirano, Rintaro Mori, Satoshi Kusuda, Masanori Fujimura. One-time umbilical cord milking after cord cutting reduces the need for red blood cell transfusion, mortality rate in extremely preterm infants; Multicenter randomized controlled trial. 2015 Pediatric Academy Society annual meeting. San Diego (USA). 2015.
- 26) One-time umbilical cord milking after cord cutting reduces the need for red blood cell transfusion, mortality rate in extremely preterm infants; Multicenter randomized controlled trial. Cord Clamping and other measures to influence Placental Transfusion at Preterm birth collaborators' meeting. San Diego (USA). 2015.
- 27) 細野茂春、田村正徳、平野慎也、森倫太郎、楠田 聡、藤村正哲. 早産児における臍帯切離後の臍帯ミルキング1回法の効果:多施設共同

研究. 第 51 回日本周産期・新生児医学会. 福岡. 2015.

28) 細野茂春: 新生児・小児の病態の特殊性と輸血医療. 「輸血医療 Up to Date」 第 14 回京阪神輸血・免疫・血液研究会. 大阪. 2015.

29) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J. Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: a comparison study between Bayley III and KSPD. The 11th Congress of Asian Society for Pediatric Research, in

Osaka, April 16, 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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
田村正徳		監修：細野茂春	日本版救急蘇生ガイドライン2015に基づく 新生児蘇生法テキスト 第3版	メジカルビュー社	東京	2016	
田村正徳	第4章新生児の蘇生	監修：一般社団法人日本蘇生協議会	JRC 蘇生ガイドライン2015	医学書院	東京	2016	234-290
池田智明	厚生労働省科学研究「妊産婦死亡班」の取り組み	関沢昭彦、長谷川潤一	日本の妊産婦を救うために2015	東京医学社	日本	2015	23-27

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
Jeffrey M. Perlman, Co-Chair*; Jonathan Wyllie, Co-Chair*; John Kattwinkel; Myra H. Wyckoff; Khalid Aziz; Ruth Guinsburg; Han-Suk Kim; Helen G. Liley; Lindsay Mildenhall; Wendy M. Simon; Edgardo Szyld; Masanori Tamura; Sithembiso Velaphi; on behalf of the Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators	2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations.	Circulation.	132	S204-S241	2015.

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, Kim HS, Liley HG, Mildenhall L, Simon WM, Szyld E, Tamura M, Velaphi S; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators.	Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations.	Resuscitation	95	E169-e201	2015
Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, Kim HS, Liley HG, Mildenhall L, Simon WM, Szyld E, Tamura M, Velaphi S; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators.	Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations (Reprint).	Pediatrics	136 : 2	S120-S166	2015
原直子, 木下正 啓, 岩田欧介	頭蓋内解剖と正常画 像	周産期医学	vol. 45 No10	1403-1407	2015
Isayama T, Mir lea L, Mori R, Kusuda S, Fuji mura M, Lee S K, Shah PS; N eonatal Researc h Network of J apan and the C anadian Neonat al Network.	Patent Ductus Art eriosus Managem ent and Outcomes i n Japan and Cana da: Comparison of Proactive and Sel ective Approaches	Am J Perinatol	32	1087-94	2015

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Isayama T, Ye XY, Tokumasu H, Chiba H, Mietsuhashi H, Shinahrook S, Kusuda S, Fujimura M, Toyoshima K, Mori R; Neonatal Research Network of Japan.	The effect of professional-led guideline workshops on clinical practice for the management of patent ductus arteriosus in preterm neonates in Japan: a controlled before-and-after study.	Implement Sci	10	67	2015
Sasaki H, Archer J, Yonemoto N, Mori R, Nishida T, Kusuda S, Nakayama T.	Assessing doctors' competencies using multisource feedback: validating a Japanese version of the Sheffield Peer Review Assessment Tool (SPRAT)	BMJ Open	5	e007135	2015
Maruyama H, Yonemoto N, Kikuno Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan.	Weight Growth Velocity and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants	PLoS One	10	e0139014	2015
Morisaki N, Belfort MB, McCormick MC, Morisaki R, Noma H, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan.	Brief Parenteral Nutrition Accelerates Weight Gain, Head Growth Even in Healthy VLBWs	PLoS One	25	e0143984	2015
Yamakawa T, Imatabashi K, Kusuda S; Neonatal Research Network of Japan.	Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants.	Early Hum Dev	92	7-11	2015

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishikawa H, Miyazaki K, Ikeda T, Murabayashi N, Hayashi K, Kai A, Ishikawa K, Miyamoto Y, Nishimura K, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan.	The Effects of Antenatal Corticosteroids on Short- and Long-Term Outcomes in Small-for-Gestational-Age Infants.	Int J Med Sci	12	295-300	2015
Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M	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
Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M.	Long-term outcomes of antenatal corticosteroids treatment in very preterm infants after chorioamnionitis.	Arch Gynecol Obstet	292:	1239-46	2015
村林奈緒、石川浩史、石川薫、宮崎顕、林和俊、甲斐明彦、池田智明	我が国の基幹的周産期施設における単胎頭位早産の分娩様式：MFICU連絡協議会でのアンケート調査結果	日本周産期・新生児医学会雑誌	第51巻 第3号	1115-1118	2015
村林奈緒、池田智明	治療：投与時の注意点ならびに副作用 出生前ステロイド投与	周産期医学	Vol.45 No6	840-842	2015

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
村林奈緒、石川浩史、石川薫、宮崎顕、林和俊、甲斐明彦、池田智明、楠田聡、藤村正哲	我が国における単胎超早産（在胎28週未満）の分娩様式の現状～周産期母子医療センターネットワークデータベースの解析から	日本周産期・新生児医学会雑誌	第51巻 第4号	1182-1189	2015
Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Tamura M.	One-time umbilical cord milking after cord cutting has same effectiveness as multiple-time umbilical cord milking in infants born at <29 weeks of gestation: a retrospective study	J Perinatol	35	590-4	2015
Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J	Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: a comparison study between KSPD and Bayley III.	Brain Dev		doi: 10.1016/j.braindev.2015.10.010	2015

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

脳組織酸素飽和度からみた至適吸入酸素濃度

研究分担者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科教授
研究協力者 難波 文彦 埼玉医科大学総合医療センター小児科講師
研究協力者 伊藤 誠人 埼玉医科大学総合医療センター小児科非常勤
研究協力者 三宅 芙由 埼玉医科大学総合医療センター小児科非常勤
研究協力者 小川 亮 埼玉医科大学総合医療センター小児科非常勤

研究要旨

出生直後に蘇生が必要と予見される児では、パルスオキシメータの装着を考慮するが、測定には数分を要する。近年、日本で、近赤外分光法を用いて組織酸素飽和度（ rSO_2 ）を測定出来る診察指接着型オキシメーター（Toccare）が開発された。今回われわれは、生直後の正常新生児に対して Toccare で頭部 rSO_2 （ $rSO_2\text{head}$ ）を測定することにより、その安全性と実行可能性と正常新生児での変動値について検討した。2015 年 11 月～2016 年 2 月出生の正期産児 33 例を対象とした。有害事象は認めなかった。 $rSO_2\text{head}$ （中央値）は生後 10 分間、42.3%（1 分）から 49.7%（5 分）、54.5%（10 分）へと有意に上昇した（ $p < 0.01$ （1 分 vs 10 分）、 $p < 0.01$ （5 分 vs 10 分）。Toccare を用いて正期産児の出生後 $rSO_2\text{head}$ を安全に測定し、蘇生を必要としない新生児での生後 10 分までの正常変動値を得ることができた。今後は蘇生中の適切な吸入酸素濃度の決定にも応用出来る可能性が高い。しかし現時点では Toccare を用いた $rSO_2\text{head}$ 測定は、パルスオキシメータと比較し、速やかに測定値が得られるが、指装着型のため蘇生者以外に測定者 1 人の確保が必要であり、蘇生中の継続した測定も困難なことが多いので、頭部に固定できる新生児測定用プローブの開発が期待される。

A．研究目的

出生直後に蘇生が必要と予見される児では、心拍数と酸素化の評価のためにパルスオキシメータの装着を考慮するが、その測定には数分を要し、また出生直後の数分は不正確かもしれない。近年、近赤外分光法を用いて、指が装着する部位ならどこでも瞬時に組織酸素飽和度（ rSO_2 ）が測定可能な診察指接着型オキシメーター（Toccare）（図 1）が開発された。本研究では、出生直後の正常新生児に対して Toccare で頭部 rSO_2 （ $rSO_2\text{head}$ ）を測定することにより、

その安全性と実行可能性について検討した。

B．研究方法

2015 年 11 月～2016 年 2 月出生の在胎期間 37 週以上の正期産児 33 例を対象とした。先天奇形、呼吸補助・酸素投与を必要とする児、吸引・鉗子分娩を除外した。出生後、分娩立会い者の指に Toccare センサープローブを装着し、新生児の前額部左前頭頭頂部を介して、生後 10 分まで $rSO_2\text{head}$ を測定した。

図 1 . 診察指接着型オキシメーター (Toccare)

(<http://www.astem-jp.com/product/medical/toccare.html> より)



(倫理面への配慮)

本研究については埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会の承認を受けて実施した。研究に参加する新生児に対しては、両親に試験研究について十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得てから進めた。

C . 研究結果

対象児の在胎期間、出生体重、頭囲、アプガースコア (1 分) / (5 分)、臍帯動脈血 pH の平均値 (SD) はそれぞれ、37.8 (1.1) 週、2756.4 (373.1) g、33.3 (1.2) cm、8.2 (0.5) / 9.1 (0.5)、7.32 (0.02) だった (表)。経膈分娩は 3 例 (9%) だった。有害事象は認めなかった。rSO₂head (中央値) は生後 10 分間、42.3% (1 分) から 49.7% (5 分)、54.5% (10 分) へと右肩上がり有意に上昇した (p < 0.01 (1 分 vs 10 分)、p < 0.01 (5 分 vs 10 分)) (図 2、図 3)。

表 . 対象児背景

Table. Demographic data and patients characteristics. Values are mean (SD) unless stated otherwise

Characteristics	Term infants (n=33)	
Gestational age (weeks)	37.8	(1.1)
Vaginal delivery, number (%)	3	(9)
Birth weight (g)	2756.4	(373.1)
Head circumference (cm)	33.3	(1.2)
APGAR-1 minute	8.2	(0.5)
APGAR-5 minutes	9.1	(0.5)
pH umbilical artery	7.32	(0.02)

図 2 . 出生後 rSO₂head の推移 (1 秒毎)

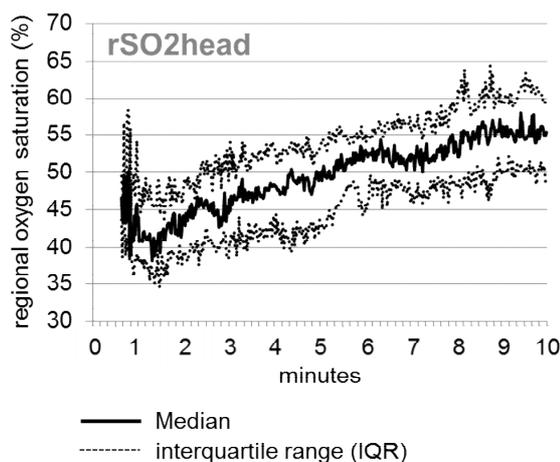
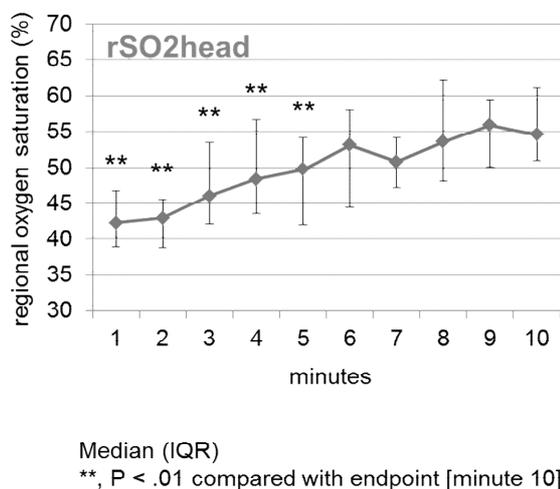


図 3 . 出生後 rSO₂head の推移 (1 分毎)



D . 考察

今回の研究で Toccare を用いて、安全で迅速に蘇生を必要としない正常産児の出生後 10 分までの rSO₂head の正常変動値を得ることが出来た。この“正常変動値”は、蘇生を必要とする児での目標 rSO₂head と考えられるので、国際蘇生法連絡委員会 (International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR) の Consensus2015 でも今後の課題とされた、「新生児蘇生中の適切な吸入酸素濃度の決定」に役

立つことが期待される。しかし、現在の指先プローブだけでは rSO₂head 測定は、パルスオキシメータと比較し、速やかに測定値が得られるが、指装着型のため蘇生者以外に測定者 1 人の確保が必要であり、蘇生中の継続した測定も困難なことが多い。今後は更に新生児頭部に固定の出来る測定用プローブの開発が期待される。

E . 結論

Toccare を用いて、蘇生を必要としない正期産児の出生後 rSO₂head を安全に測定し、出生後 10 分までの新生児の正常変動値を得ることができた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 渡邊貴明、伊藤誠人、小川亮、三宅英由、田村正徳、難波文彦 . 新生児における新しい指装着型オキシメーターを用いた脳組織酸素飽和度測定の安全性と実行可能性の検討 (第52回日本周産期・新生児医学会 (7/16-7/18、富山) 発表予定)

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

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

日本の医療体制に適合した新生児心肺蘇生法ガイドラインの作成【体制】
予定帝王切開への NCPR(Neonatal Cardio-Pulmonary Resuscitation: 新生児蘇生法)
講習会を受けた看護師による分娩立ち会いの安全性と課題の抽出

研究分担者 田村正徳

埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期母子医療センター長

研究協力者 金井雅代、野村雅子、内田美恵子

埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期母子医療センター

研究要旨：NCPR 修了認定看護師もしくは助産師（以下「看護師」）のみによる安全な新生児蘇生を行う体制作りに必要な要素の抽出を目的に本研究を行った。ローリスクの帝王切開においては、医師の蘇生と比較し、看護師の蘇生で死亡や重大な合併症の発生はなく、NICU の入院率の有意な増加も認めなかった。蘇生経過の詳細の解析では、看護師蘇生でアプガールスコアの 1 分値と 5 分値が低い事、SpO₂ の 3 分値と 5 分値が低い事、酸素使用率とバックバルブマスクによる人工呼吸実施率が高い事が明らかになったが、これらは本調査の結果に基づいた教育体制の確立と、経年による実践経験の累積で改善されるものと考えられた。

A．研究目的

NCPR 事業が普及し 2015 年末の時点で A コース 40128 名、B コース 17843 名、計 57971 名の日本周産期・新生児医学会公認の修了認定者がいる。また、過去 5 年間の NCPR 受講者内訳では A コース受講者の 75.4%、B コースの 75.8% が看護師もしくは助産師である。一方で、NCPR 修了認定看護師もしくは助産師（以下「看護師」）による実際の新生児蘇生立ち会いには施設間格差が大きく、NCPR 受講後に主たる蘇生者として分娩に立ち会う経験のない看護師も多数存在している。今後、我が国の周産期医療体制の維持には、この看護師の実際の蘇生現場での活躍は不可欠であり、安全に看護師のみで新生児蘇生を行う体制作りに必要な要素の抽出が本研究の目的である。

B．研究方法

埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センターにおいて表 1 の条件をみたしたローリスク帝王切開において、主たる新生児蘇生担当の分娩立ち会い者を医師から看護師に変更した。看護師が主たる蘇生者となる帝王切開では、必要時に直ちに医師が蘇生現場に駆けつけられるバックアップ体制を整えた。この主たる蘇生者の変更に前後した期間である 2014.1.1～2015.12.31（医師が蘇生：2014.1～9、医師の指導下で看護師が蘇生：2014.10～2015.3、医師はバックアップ体制で待機し、看護師のみで蘇生：2015.4～の 3 つの期間を含む）に帝王切開で娩出された在胎 36 週以降の児 1051 名のうち表 1 の条件を満たした 754 例を解析の対象とした。蘇生記録や診療記録をもとに後方視的に蘇生経過や蘇生行為に伴う重

大な合併症（生後 72 時間以内の死亡、NICU 入院時に既に発症していた気胸、蘇生行為に付随する合併症、予期せぬ蘇生現場での気管挿管）の発生、不測の NICU 入院率の変化を検討した。

また、蘇生行為に関するアンケート調査を行い、看護師が主たる蘇生者になった場合の問題点とその解決方法を検討した。

表 1 ローリスク帝王切開の条件

- 予定帝王切開あるいは準緊急帝王切開
- 全身麻酔でない、かつ母体に鎮静剤の前投薬がなされていない
- 在胎 36 週以上
- 推定体重 2000g 以上
- NRFS でない
- 胎児に合併症がない
- 産科医が新生児科医師の立ち会いが適切と判断する要素がない

C. 研究結果

1. 蘇生経過と蘇生行為に関する後方視的検討

解析対象 754 例のうち、医師により蘇生を開始された症例（医師群）は 454 例、看護師により蘇生を開始された症例（看護師群）は 300 例であった。両群間で在胎週数と出生体重に有意差はなかった（表 2）。アプガースコアは看護師群で 1 分値、5 分値とも有意に低かった（表 3）。また、看護師群に蘇生行為に伴う重大な合併症は認められなかった（表 4）。予期せぬ NICU 入院率は医師群で 6.39%、看護師群で 8.33%と看護師群でやや高率であったが統計学的有意差は認めなかった（表 5）。

表 2 症例の背景

	例数	在胎週数	出生体重

		(平均 / 週)	(平均 / g)
医師	454	37.2	2605.3
看護師	300	37.1	2635.9
合計	754	37.2	2617.5

表 3 アプガースコアの比較

	1 分値	5 分値
医師	7.85	8.80
看護師	7.67	8.53

Kruskal-Wallis: $p < 0.05$, $p < 0.01$

表 4 安全性の検討

	医師 (n=454)	看護師 (n=300)
72 時間以内死亡	0	0
気胸	2	0
蘇生行為合併症	0	0
不測の気管挿管	3	0

表 5 蘇生者・在胎週数別の予期せぬ NICU 入院率

	医師		看護師	
	単胎	双胎	単胎	双胎
36 週	18.5%	8.7%	17.0%	8.3%
37 週	4.7%	2.2%	5.7%	6.0%
38 週	2.8%	-	12%	-
39 週	0%	-	-	-
40 週	0%	-	0%	-
41 週	0%	-	-	-
全週数	7.0%	5.6%	9.2%	7.1%
職種別	6.39%		8.33%	

Fisher's exact test で有意差なし

このうち詳細な蘇生経過が記録されていたのは医師群 377 例、看護師群 281 例で、SpO₂ の経時変化、酸素使用率、マスク CPAP 施行率、

バックバルブマスク人工換気(以下「BVM」)率、
気管挿管率の比較で蘇生経過を検討した。SpO₂
の経時変化においては看護師群で3分と5分の
SpO₂ 値が有意に低かったが、1分と10分値に
は有意差は認めなかった(表 6-A)。実施した
蘇生行為の比較では看護師群において酸素投
与率と BVM 率が有意に高かった(表 6-B)。

表 6-A 蘇生経過 SpO₂ の推移の比較

	医師	看護師
SpO ₂ 1分値 :平均	68.4	68.7
(範囲)	(36-85)	(56-88)
SpO ₂ 3分値	75.4	71.4
(範囲)	(40-99)	(40-98)
SpO ₂ 5分値	84.8	82.4
(範囲)	(30-100)	(47-100)
SpO ₂ 10分値	93.5	92.6
(範囲)	(68-100)	(65-100)

: Kruskal-Wallis p<0.01

表 6-B 蘇生経過 蘇生行為の比較

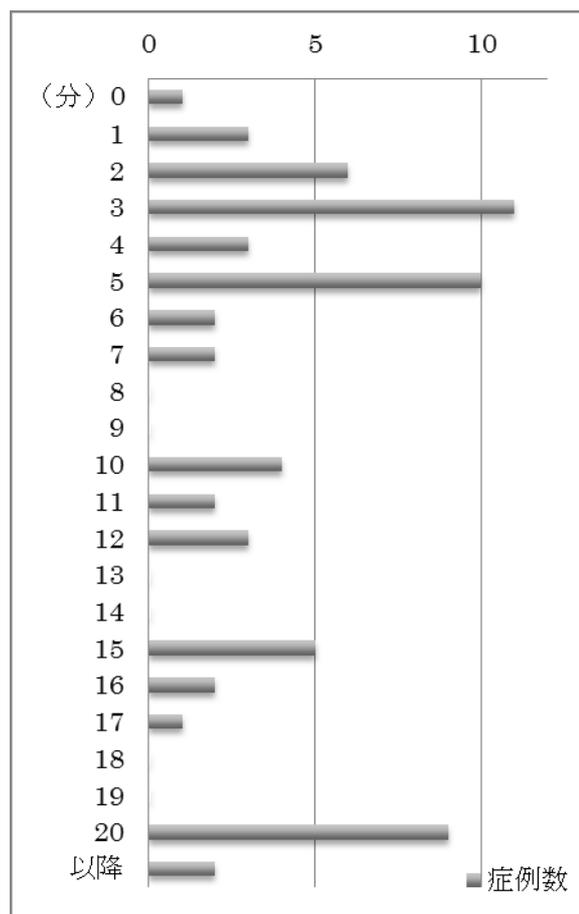
	医師	看護師	
酸素投与 (%)	25.4	33.4	p<0.05
開始時間(分)	6.1	5.6	ns
(範囲)	(0.5-25)	(1-25)	
CPAP (%)	37.2	41.3	ns
開始時間(分)	5.7	5.4	ns
(範囲)	(0-20)	(1-30)	
BVM (%)	4.3	8.3	p<0.05
開始時間(分)	2.5	2.9	ns
(範囲)	(0.5-5)	(1-7)	
気管挿管 (%)	0.3	0	ns
開始時間(分)	17	-	
(範囲)	-	-	

: ²検定、 : Kruskal-Wallis

看護師が医師へバックアップを依頼した症
例は 65 例(看護師群の 21.7%)でありそのうち

34 例(看護師群の 11.3%、バックアップ依頼症
例のうち 52.3%)は生後 5 分以内にバックア
ップ依頼をしていた(図 1)。

図 1 バックアップ医師コール時間の分布



2. アンケート調査結果

看護師並びに医師に行った新生児蘇生に関
するアンケート調査の内容とその結果を次に
示す。回答数は看護師 110 名、医師 15 名であ
った。回答した看護師のうち実際に新生児蘇生
を行った経験のある看護師は 73 名(回答者の
66%)であった。

蘇生立ち会い経験のある看護師 73 名のうち
63 名(86%)が実際の蘇生の現場で困った経験
があると回答し(図 2)、その問題点の内訳は図

3 に示すようなものであった。その詳細は、表 7 に示すが、「処置の技術レベル」や「自らの行う処置の適切性と効果の評価」、「処置の開始と中止の判断とその根拠」、「リーダーシップ」、「医師とのコミュニケーション」に問題や困難を感じている看護師が多かった。

図 2 蘇生の現場で困った事があるか？

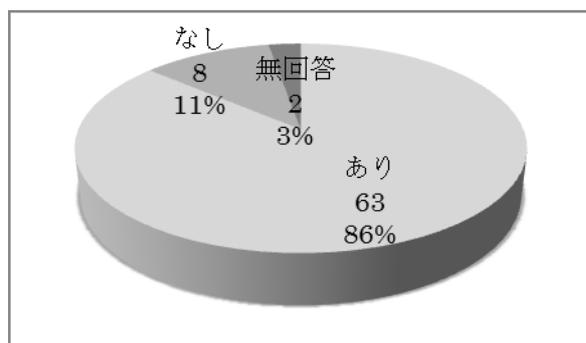


図 3 どのような事で困ったか？

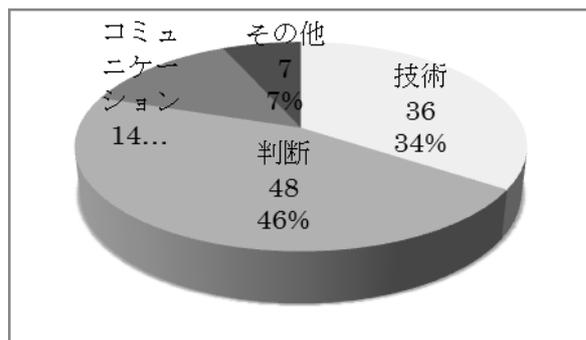


表 7 看護師が問題や困難を感じる点

技術に関する事
<ul style="list-style-type: none"> 基本技術の不足や不十分感 刺激、吸引、CPAP、人工換気、挿管介助 技術の評価 吸引、CPAP、人工換気が適切かどうか
判断に関する事

<ul style="list-style-type: none"> 処置の開始 開始するタイミング、開始すべき処置 どの処置を行うべきか 酸素投与 or CPAP or 人工換気 吸引 or CPAP 処置の中止 CPAP の中止基準 SpO2 値 SpO2 値の評価 SpO2 値が表示されるまでの対応（臨床所見のみでの対応開始）
コミュニケーションに関する事
<ul style="list-style-type: none"> リーダーシップ 役割分担などの指示、他部署スタッフとの協働体制 医師との連携 判断をうまく伝えられない 医師にアドバイスを求めにくい雰囲気 普段のコミュニケーション不足

医師に対するアンケートでは回答者中 12 人 (80%) が看護師に蘇生のバックアップの依頼を受けた経験があり、医師が看護師の蘇生に関して改善の余地がある点と考えるのは、看護師が困難を感じている点に一致していた(表 8)。

表 8 看護師の蘇生で改善の余地ありと医師が考える点

技術に関する事
<ul style="list-style-type: none"> 基本技術不足 吸引にかかる時間、気道確保、マスクフィッティング、CPAP
判断に関する事
<ul style="list-style-type: none"> 処置の開始と内容 症状に応じた医師コールのタイミング
コミュニケーションに関する事
<ul style="list-style-type: none"> リーダーシップ

指示を出す事、他スタッフとの協働
• 医師との連携
状況報告の方法（緊急 / 非緊急）

今後、教育体制や業務体制にどのような事を望みますか？の回答には、「実戦経験の蓄積」「独り立ちまでの段階的な教育体制」「定期的なシミュレーション」などがあげられた。ほかに「他者の蘇生の状況をみて参考にしたい」や「有効な蘇生の振り返り」の意見も複数認められた（表 9）。

表 9 今後の体制に対する希望

能力の獲得
• 独り立ちまでの段階的な教育体制 シミュレーション 少人数での指導体制 実践経験の累積
能力の維持
• 定期的な技術の評価 • 定期的なシミュレーション • 症例検討 ビデオ記録での振り返り（自己、他者）
コミュニケーション
• NICU/GCU と産科病棟合同勉強会 • 医師との合同勉強会
その他
• 多業務との調整

（倫理面への配慮）本研究は介入を伴わない調査であり、かつ情報は匿名化されており倫理面に問題はない。

D．考察

本調査期間以前は当院では帝王切開の新生児蘇生を看護師が行っていなかったため、看護師のほとんどが実際の蘇生を行うのは初めて

であった。段階的な指導体制（基本技術の再確認、シミュレーション、実際の蘇生現場の見学、医師の立ち会いのもとでの蘇生実践、複数の看護師での蘇生実践、独り立ち）を経て、看護師は蘇生の実践を開始したところ、重篤な合併症の発生や、予期せぬ NICU への入院率の上昇は認められなかった。

しかし、蘇生経過の詳細な検討では、看護師群でアプガールスコアの 1 分値と 5 分値が低い事、SpO₂ の 3 分、5 分値が低い事、蘇生経過で酸素使用率と BVM 率が高い事が明らかになった。これらは、アンケート調査で明らかにされて看護師が蘇生に関して問題や困難に思っている事と強く関連しており、その根底には実践経験の絶対数の不足が影響していると考えられる。看護師による蘇生立ち会いの試みは開始されたばかりであり、この経験数の不足は経時的に改善されると考えられる。加えて、蘇生現場のビデオ撮影とそれを供覧出来るシステムを整える事で、より実践に即した教育体制の確立、そして有効な振り返りに寄与すると考える。また、実際の蘇生現場の映像を見る事は人形シミュレーションだけでは得られない判断能力の向上にも有効であると考えられ、今後取り組む予定である。

E．結論

ローリスクの帝王切開に、医師に代わって NCPR 修了認定看護師が蘇生者として立ち会う事で、重大な合併症の発生は認められなかった。しかし、その蘇生経過には今後改善しうる点がいくつかあり、それらは実践経験の累積と有効な教育体制の確立で改善可能であると考えられた。

F．健康危険情報
なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 野村雅子ら：当院における看護職による新生児蘇生法 (NCPR) の実践、埼玉県西部地区新生児臨床検討会、川越市、2016 年 1 月

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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
田村正徳		監修：細野 茂春	日本版救急蘇 生ガイドライ ン2015に基づ く 新生児蘇生法 テキスト 第 3版	メジカル ビュー社	東京	2016	
田村正徳	第4章新生児の蘇 生	監修：一般 社団法人 日本蘇生協 議会	JRC 蘇生ガ イドライン20 15	医学書院	東京	2016	234-290

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
Jeffrey M. Perl man, Co-Chair *; Jonathan Wy llie, Co-Chair*; John Kattwinke l; Myra H. Wyck off; Khalid Azi z; Ruth Guinsb urg; Han-Suk Kim; Helen G. Liley; Lindsay M ildenhall; Wend y M. Simon; Ed gardo Szyld; M asanori Tamur a; Sithembiso V elaphi; on behalf of the Neonata l Resuscitation Chapter Collabo rators	2015 International Consensus on Car diopulmonary Resu scitation and Emer gency Cardiovascul ar Care Science W ith Treatment Rec ommendations.	Circulation.	132	S204-S241	2015.

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, Kim HS, Liley HG, Mildenhall L, Simon WM, Szyld E, Tamura M, Velaphi S; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators.	Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations.	Resuscitation	95	E169-e201	2015
Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, Kim HS, Liley HG, Mildenhall L, Simon WM, Szyld E, Tamura M, Velaphi S; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators.	Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations (Reprint).	Pediatrics	136 : 2	S120-S166	2015

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

カプノメータを用いたマスク・バッグ換気の有効性のモニタリングに関する研究

研究分担者 細野茂春 日本大学医学部小児科学系小児科学分野准教授

目的：国際蘇生連絡協議会から新生児蘇生法に関する推奨としてConsensus2015が発表され新たな蘇生の提言がなされた。新生児蘇生で最も重要な手技は遅延なき有効なマスクとバッグによる人工換気であるということが改めて強調された。無呼吸、心拍100/分未満、または呼吸窮迫と中心性チアノーゼが持続する場合はマスクとバッグによる人工換気の適応となる。有効な人工呼吸の判断は、1.人工呼吸ごとの胸郭の上下、2.心拍の改善、3.皮膚色の改善（酸素飽和度の改善）とで評価されている。換気の客観的評価は終末呼気二酸化炭素の検出が最も重要であることが指摘されているが新生児領域ではConsensus2015においては以下のような記述となった。

“ 出生時陽圧換気を受ける児に対するカプノグラフィーは、実現可能な技術ではあるものの、より確からしい根拠が得られるまではルーチンには使用しないことを提案する（弱い推奨、低いエビデンス）。”。本研究はマスクとバッグによる人工換気の際に呼気中の二酸化炭素が検出され臨床的判断と比較して優位性があるかどうかを検証するために行った。

対象および方法：NICUに入院して挿管を必要とした正期産 AFD 児を対象に挿管前の酸素化のためにマスクとバッグによる換気を必要とした児4例を対象としてサイドストリーム方式のカプノメータを使用してマスクとバッグの接続部にサンプリングコネクターを接続して呼気が検出するまでの時間およびカプノグラフィーの描出状態を検討した。

結果：流量膨張式バッグを用いた検討では二酸化炭素の検出は循環が確立した児において全例可能であった。マスクとバッグに習熟した医師はそれ以外の医師と比較して早期に呼気の検出が可能でカプノグラフィーの描出も優れていた。カプノグラフィーを見ることにより自己修正がより容易に行えた。

考察：気管挿管時の二酸化炭素の検出と比較して、マスクの容積や定常流の影響で呼気中の二酸化炭素は希釈されている可能性はあるがカプノグラムを検討する事により換気が行われている事の判断は可能であり、マスクとバッグに習熟していない医療従事者においてもカプノグラフィーを見ながら施行することにより有効な人工換気が行えることが示唆された。

結論：マスクとバッグによる換気が有効に行われているかどうかの判定には呼気中の二酸化炭素の検出による方法が有効であることが示唆された。今後、臨床研究として1.出生直後の胎児循環から新生児循環の移行期における蘇生時においても検出可能か、2.より一回換気量の少ない極低出生体重児においても利用可能か、を検討する必要がある。

A . 研究目的

国際蘇生連絡協議会から新生児蘇生法に関する推奨としてConsensus2015が発表され新たな蘇生の提言がなされた。今回の提言で新生児蘇生で最も重要な手技は遅延なき有効なマスクとバッグによる人工換気であるということが改めて強調された。新生児蘇生法アルゴリズムでは蘇生の初期処置後も無呼吸または心拍100/分未満、あるいはフリーフローの投与またはCPAPにより30秒後の介入によっても呼吸窮迫と中心性チアノーゼが持続する場合はマスクとバッグによる人工換気の適応となる。有効な人工呼吸の判断は、1.人工呼吸ごとの胸郭の上下、2.心拍の改善、3.皮膚色の改善(酸素飽和度の改善)とで評価されている。

Consensus2010では挿管による換気の客観的評価は終末呼気二酸化炭素の検出が最も重要であることが指摘されているがマスクとバッグにより人工換気についてはふれられておらず今回、Consensus2015においては以下のような記述となった。

“ 出生時陽圧換気を受ける児に対するカプノグラフィーは、実現可能な技術ではあるものの、より確からしい根拠が得られるまではルーチンには使用しないことを提案する(弱い推奨、低いエビデンス)。”。本研究はマスクとバッグによる人工換気の際に呼気中の二酸化炭素が検出され臨床的判断と比較して優位性があるかどうかを検証するために行った。

B . 研究方法

対象: 正期産児で生後1時間以内に気管挿管のためマスクとバッグでの換気が必要となった4例を対象とした。新生児蘇生法「専門」コースインストラクター4名と事前に人形を使用して新生児蘇生法講習会 A コースに準じたマ

スクとバッグによる人工換気と挿管手技のトレーニングを受けた NICU3 か月研修の小児科研修1年目の5名とがマスクとバッグを行った。最初はインストラクターがマスクとバッグを行い患児の酸素飽和度が100%の状態となった時点でマスクとバッグを研修医が引き継ぐ形で行った。

サイドストリーム方式のカプノメータ(カプノストリーム 20 Oridion 社製 販売 Covidien 株式会社)と死腔量 0.5cc のサンプリングチューブ (VitaLine™ H Set Oridion 社製販売 Covidien 株式会社) を使用し図1のようにサンプリングコネクターをマスクとバッグの回路に接続しモニター上カプノグラムが描出されるまでの時間を計測した。非験者には最初の20秒はカプノグラムのモニター画面は見えない状態で行ないカプノグラム描出後10秒以降非験者にモニターに描出されたカプノグラムを見ながらマスクとバッグを行った。

図 1. マスクとバッグ回路とサンプリングコネクターの位置関係



(倫理面への配慮)

日本大学医学部附属板橋病院臨床研究審査委員会承認の上本研究を施行した(研究承認番号)。代諾者に対して説明し同意を得た上で行った。

C. 研究結果

インストラクター4名計4回ではマスクとバッグを開始後全例 3 秒以内に終末呼気二酸化炭素が検出され、その後も換気ごとの安定した連続波形が描出された(図 2)。

図 2. インストラクターによるマスクとバックによる換気時のカプノグラム



一方、研修医では 3 秒以内に波形が検出されたのは 1 名で 10 秒以内に波形が検出されたものは 3 名で 1 名は 10 秒以上波形が描出できず酸素飽和度の低下傾向を認めたためインストラクターとマスクとバッグを交代した。また、カプノグラム描出後もその波形は不安定であり、波形の形も安定していない事があった(図 3)。一方、研修医においてもモニター画面でカプノグラムを見ながらマスクとバッグを行った際は安定した波形が描出される傾向にあった(図 4)。

臨床的評価と比較してカプノグラムではいずれも早期に評価可能であった。また胸郭の上下運動があるにも関わらず酸素飽和度の低下がみられる例もありそのような例ではカプノグラムで終末呼気二酸化炭素分圧値が低く有効な換気がなされていない事が示された。

図 3 モニターを見ずにブラインドによる研修医によるマスクとバッグ



有効な換気がなされていない時間帯がみられる。終末呼気二酸化炭素分圧が低く有効な換気がなされていない可能性がある。

図 4 モニターを見ながらの研修医によるマスクとバッグ



モニターを見ながらマスクのあたりおよびバッグの加圧を調整するため一回換気量が増加傾向にあり、後半は波形が安定化してきている。

D. 考察

マスクとバッグによる人工換気が有効に行われている事は臨床的にはまず人工呼吸ごとの胸郭の上下によって判断される。しかしながら胸郭の上下があっても必ずしも有効な換気が

行われていなければ、皮膚色の改善や心拍の改善は得られない。気管挿管時は終末呼気二酸化炭素を検出することがカプノメータを使用することにより終末呼気二酸化炭素分圧のみならずカプノグラムと有効な換気回数が客観的に確認できる。今回の先行研究においてマスクとバッグによる人工換気の習熟度は小児科研修医と新生児蘇生インストラクターとの間に大きな差があることが客観的に示された。習熟度はモニタリング波形をみることによって定量化できる可能性が示唆された。またモニタリング波形をみながらマスクとバッグを行う事により自己修正が働き安定したマスクとバッグによる人工換気を行う事が可能である。

3. その他
なし

E．結論

マスクとバッグによる人工換気を行う場合、有効な人工換気が行われているかのモニタリングの指標の一つとしてカプノメータが有用である可能性が示唆された。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

胎盤血輸血が生後のビリルビン値におよぼす影響に関する研究

研究分担者 細野 茂春 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授

研究協力者 吉川 香代 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 助教

研究要旨

はじめに：国際蘇生連絡協議会から発表された Consensus2010 において仮死のない新生児は乳児期の鉄欠乏性貧血予防のために臍帯結紮を 1 分以上遅らすことが推奨された。この推奨は 2015 年に改定された Consensus2015 においても同様な推奨である。我が国の新生児蘇生法ガイドラインでは正期産児にたいする臍帯遅延結紮の導入は人種的にビリルビンウリジン 2 リン酸グルクロン酸転移酵素の遺伝子変異が高いことから白人と比較してピーク値が高くその日齢が遅いことが報告されているため臍帯遅延結紮を導入することによって光線療法の頻度ならびに入院期間の延長が危惧されたため見送られている。本研究は胎盤血輸血により出生時 Hb 値が上昇することによりビリルビン値にどのような影響があるかを後方視的に検討した。

対象；平成 25 年 1 月 1 日から平成 27 年 12 月 31 日の期間に日本大学医学部付属板橋病院 NICU に入院した正期産児 427 名を診療録を用いて後方視的に検討した。

方法：出生時の Hb 濃度と最高ビリルビン値との相関係数、最高ビリルビン値の日齢、最終光線療法日齢について検討した。統計学的検討は JUMP を使用した。

結果：出生時 Hb と最高 T.Bil 値の相関係数は 0.13 と弱い正の相関であった。出生時 Hb 値 16.5 以上の群は Hb16.5 未満の群より有意に光線治療を必要としていた ($P<0.01$)。最終光線治療日齢の分布図でも Hb16.5 以上群で日齢がたっても光線治療を必要としていた。

考案：Hb 値と最高ビリルビン値には弱い正の相関があり、Hb 値が上昇することによって光線療法治療のリスクの上昇と入院期間の延長が危惧される。我が国においては鉄欠乏性貧血に対して早期発見また治療に関して健康診査システムが整っておりまた医療機関へのアクセスがフリーで投薬に関しても患児に対しては費用負担が生じないことから我が国に導入するにはランダム化比較試験を行いその結果を確認する必要があると考えられた。

A．研究目的

国際蘇生連絡協議会から発表された Consensus2010 において仮死のない新生児は乳児期の鉄欠乏性貧血予防のために臍帯結紮を 1 分以上遅らすことが推奨された。この推奨は 2015 年に改定された Consensus2015 にお

いても同様な推奨である。我が国の新生児蘇生法ガイドラインでは正期産児にたいする臍帯遅延結紮の導入は人種的にビリルビンウリジン 2 リン酸グルクロン酸転移酵素の遺伝子変異が高いことから白人と比較してピーク値が高くその日齢が遅いことが報告されているた

め臍帯遅延結紮を導入することによって光線療法の頻度ならびに入院期間の延長が危惧されたため見送られている。本研究は胎盤血輸血により出生時 Hb 値が上昇することによりビリルビン値にどのような影響があるかを後方視的に検討した。

B．研究方法

平成 25 年 1 月 1 日から平成 27 年 12 月 31 日の期間に日本大学医学部付属板橋病院 NICU に生後 24 時間以内に入院した 427 名の正期産児の診療録を用いて後方視的に検討した。染色体異常児、日齢 4 までに転院や死亡した児、母体と児の血液型不適合による溶血性疾患の可能性のある児を除外した。日本人の正期産児の出生時の平均 Hb 濃度が 16.5g/dL より、Hb16.5g/dL 未満群と Hb16.5g/dL 以上群とで最高ビリルビン値と光線療法の頻度について検討した。

(倫理面への配慮)

観察研究の後方視検討である。

C．研究結果

1. 427 名の出生時 Hb 濃度と最高 T.Bil 値の相関係数は 0.13 と弱い正の相関を認めた。

2. Hb16.5g/dL 未満群と Hb16.5g/dL 以上群では有意差はなかった。

表 1 Hb 値による平均ビリルビン値

	平均 Hb 値	平均最高 T.Bil 値
Hb 16.5 未満	14.9 [9.4-16.4]	15.7 [3.1-22.2]
Hb 16.5 以上	19.4 [16.5-24.5]	14.6 [3.7-20.95]

光線療法は Hb 高値群は 29.9%で低値群は

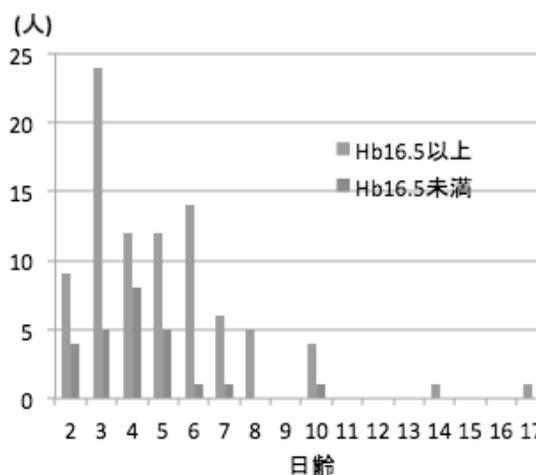
18.8%でと Hb 高値群は有意に高かった ($p<0.01$)。

表 2. Hb 高値群と低値群での光線療法頻度

	光線治療+	光線治療-	合計 (名)
Hb 16.5 未満	25	108	133
Hb 16.5 以上	88	206	294

Hb 値 16.5g/dL 以上の高値群では日齢 3 に最高ビリルビン値となったものが最多に対して Hb16.5 g/dL 未満の低値群では日齢 4 に最高ビリルビン値を取るものが多かったが Hb16.5 g/dL 以上の高値群では5日を超えた日齢 6 が2番目に最高ビリルビン値のピークとなる日齢であった(図 1)。

図 1. 光線療法をおこなった群での Hb 高値群と低値群での最高ビリルビン値の日齢



D．考察

今回は自然歴での Hb 値高値群と低値群との比較で最高ビリルビン濃度と光線療法の頻度に関して検討を行った。Hb 値と最高ビリルビン濃度には弱い正の相関を認め、日本人の平均で新生児 Hb 濃度 16.5 g/dL で Hb 高値群と低値群を分けた場合、最高ビリルビン値、光線療法

の頻度とも有意差をもって高値であった。Hb 高値群では 29.9%に光線療法が施行されビリルビン値のピークが日本の産科医療施設の経膾分娩での退院日齢である日齢 5 以降になった例が 48%に対して低 Hb 群では 32%であった。

我が国では 1978 年に伊藤らが早期結紮、30 秒の中期結紮、臍帯拍動停止までの晩期結紮 3 群でピークビリルビン値は有意に晩期結紮群で高く最高ビリルビン値 17mg/dL を超える率も 13.1%有り有意に高いと報告している。また Nakagawa らも多変量解析の結果調整 OR1.74 で出生時 Hb 値高値は光線療法を必要とする高ビリルビン血症のリスク因子としている。

臍帯遅延結紮を行うと Hb 値は 1.5g/dL 程度上昇することが報告されており我が国で正期産児に対して臍帯遅延結紮を導入した場合、光線療法を必要とする児の頻度および退院延期となる児の増加が考えられるため、今後前方視的コントロール研究が必要である。

E . 結論

我が国で臍帯早期結紮を導入するかの決定は前方視的コントロール研究が必要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

冷却基準に満たない脳症の体温管理 冷却・常温・高体温予防のための安全性確認に関する研究

研究分担者 岩田 欧介 久留米大学 小児科

研究要旨

低体温療法は分娩時の低酸素虚血による新生児脳症に対する確立された脳保護療法である。一方、Apgar score 10 分値 5 点以下・血液ガス pH 7.0 未満・中等度以上の脳機能障害などによって厳格に適応を定めた現在のガイドラインに適合する症例は少数で、今後エビデンスに基づいた適応の拡大が求められる。本研究では、今後の第 II-III 相臨床試験の準備段階として、ガイドラインに定められた適応基準と比して導入症例が数倍程度になるように Apgar score・血液ガス所見・脳症分類を調整して適応を判定した場合に、低体温療法が安全に施行可能かどうかを、急性期有害事象・生存率・退院時 MRI 所見・18 か月時の発達により評価する。

A．研究目的

低体温療法は低酸素性虚血性脳症（HIE）による不良予後を半減させる強力な治療であるが、効果には個体差がある。小児や成人においては重症感染症などの致命的な合併症が多いこと、新生児の大規模ランダム化臨床試験が冷却基準や冷却方法などの基本部分において非常に共通点の多い統一プロトコルを採用したこと（Jacobs et al. 2013）などから、新生児においても冷却方法いかんでは重篤な合併症が出現する可能性が否定できない。2010 年以降、新生児の低体温療法の治療適応は大規模ランダム化試験の結果に基づき、中等度以上の HIE に厳しく制限されることになった（Perlman et al. 2010；Iwata & Takenouchi 2012）。一方で、ガイドラインに示される厳しい導入基準を満たさなかった症例の中にも予後不良となる症例が少なからず含まれると考えられている（Austin et al. 2013；Smit et al.

2015）。成人と異なり、新生児の低体温療法に伴う合併症は非常に少ないため、このような症例に対して、低体温療法の治療適応を、エビデンスに基づいて拡大すべき、とする機運が高まっている（Smit et al. 2015）。

本邦では厚生労働省研究班傘下に Baby Cooling Japan ワーキンググループが結成され、2010 年以降、数々のコンセンサス会議を経て日本版ガイドラインを公表し、症例登録制度を立ち上げ、これまで西洋諸国に後れを取っていたエビデンスの発信体制を急速に整えてきている（Iwata et al. 2013；Iwata et al. 2014）。このネットワークを利用して、日本発の質の高い大規模研究を立ち上げるために、本研究において、ガイドライン基準をわずかに満たさない HIE 児の低体温療法の安全性を、I 相試験において検証したい。

B．研究方法

本研究は、幹事施設及び研究協力施設において全国同時に行われる第 1 相臨床試験であり、症例数は 30 症例（久留米大学病院では 5 症例）を予定している。本研究では、新生児低体温療法日本版ガイドライン（Takenouchi et al. 2012）に記された基準である、1. 在胎 36 週以上で出生し、出生体重が 1800g 以上、2. 生後 6 時間以内に冷却が開始できる状態にある、3. 強い全身低酸素虚血を示す所見が少なくともひとつ認められる、4. 中等度以上の脳症を示唆する所見が認められる、の 4 項目のうち、3 項目を満たすが、残りの 1 項目が以下のカテゴリーに当てはまる症例をインフォームドコンセントの上で冷却する。

- ・カテゴリー：在胎 33-35 週 and/or 出生体重が 1500-1799g だがその他の基準を満たす
- ・カテゴリー：生後 6-12 時間経過しているがその他のガイドライン基準を満たす
- ・カテゴリー：全身低酸素虚血所見が中等度だが +、その他のガイドライン基準を満たす +（臍帯血・生後 1 時間以内の血液で pH <7.1・BE <-10・Apgar score 5 分値 ≤5 点のいずれか）
- ・カテゴリー：脳症が軽度に留まる ++ が、その他のガイドライン基準を満たす ++（Sarnat 分類 Stage を部分的に満たすか Stage に分類される）

今回新たに本臨床試験において低体温療法を導入する基準については、予想される効果と安全性の総和が最大となるカットオフ値を、発症頻度・期待される効果・安全性に関する文献的報告を加味して決定している。在胎 33-35 週および出生体重 1500-1800g の児については、常位胎盤早期剥離に代表される脳保護療法の適応病態が比較的多いこと、そして、呼吸循環調節が成熟児同様に比較的安定しているため

に、現在の低体温療法による合併症が成熟児と大きく変わらないと予想している（Austin et al. 2013）。生後 6-12 時間経過した児に関しては、低体温療法導入により予想されるリスクは 6 時間以内の導入症例と変わらないこと、そして、これまでの大規模研究において、出生後低体温療法導入時間と予後の間に相関が認められないこと（すなわち、6 時間を超えても治療の効果が認められると予想される）を根拠としている（Jacobs et al. 2013）。中等度以上の全身低酸素虚血（高度ではない）の所見や、軽度の脳機能障害を呈する児に関しては、このような児の多くに頭部 MRI で病変を認めたり（Iwata et al. 2010）、経時的に重症化し、遠隔期の神経学的発達異常につながる症例が少なくないことから（Thompson et al. 1997；Austin et al. 2013）、低体温療法の好適である可能性が示唆されている。

全身状態が極端に悪化した場合、その他の理由から低体温療法を中止した方が良いと判断した場合、保護者が研究中止を希望があった場合には、体温上昇による合併症に注意しながら、6 - 8 時間かけて正常体温に復温する。観察期間は最終症例登録日から 3 年間とする。

導入基準の評価は新生児の神経学的評価に精通した産科医・小児科医・新生児科医が行う。研究のための導入基準を満たした症例は、新生児低体温療法ガイドラインに定められた方法を用いて、冷却マットレス（IMI 社 Arctic Sun・Atom メディカル社 Thermo X-changer もしくは厚生労働省が新生児の低体温療法を目的とする使用を薬事承認した循環式冷却機器）を使用した 33 - 34 の全身低体温を導入し、72 時間維持した後、1 時間に 0.5 を超えない緩徐な速度で復温する（田村ら Consensus 2010 に基づいた新生児の低体温療法 東京医学社）。生体情報・冷却設定などの経過に関し

では、下記項目を収集する。

- ・臨床背景：在胎週数・体重・Apgar スコア・血液ガス・Sarnat/Thompson スコア・呼吸数/血圧・心拍数/体温
- ・冷却に関する情報：冷却方法、冷却開始時間、目標温達成時間、復温に要した時間
- ・有害事象に関して：低血圧、徐脈、不整脈、血液凝固異常、免疫力低下による重篤な全身感染症、皮下脂肪壊死など

上記合併症もしくは、予期せぬ重篤な合併症が発生し、低体温療法との因果関係が疑われる場合、もしくは、低体温療法を継続することによって合併症の管理が不良である場合、診療チームの判断で、低体温療法を中止し、1 時間に 0.5 を超えない緩徐な速度で復温する。この場合も臨床情報の収集は継続する。

本研究のプライマリエンドポイントは、短期的な不良予後（死亡もしくは生命・全身状態・神経学的予後に関わる可能性がある）と診療チームが判断した重篤な合併症の発生頻度によって評価する。本研究は比較試験ではないため、新たな導入基準を設けたことによる予後の改善や悪化を統計学的に検証することはできないが、海外で行われた大規模ランダム化試験において低体温療法を施行された症例の短期不良予後の頻度との比較（Jacobs et al. 2013）、わが国における全国症例登録制度 Baby Cooling Japan 症例登録における短期不良予後の頻度との比較（Iwata et al. 2014）、本研究において導入を検討している症例と類似した臨床背景を持つ観察コホートとの比較（Vermont Oxford Network Registry, <https://public.vtoxford.org/>）を行い、低体温療法を行うことの安全性を検証する。

セカンダリエンドポイントとしては、前述の

合併症（低血圧、徐脈、不整脈、血液凝固異常、免疫力低下による重篤な全身感染症、皮下脂肪壊死）に加え、在院日数、入院時と冷却開始後 72 時間（復温開始直前）・100 時間の aEEG（1 時間以上記録し、upper/lower margin の半定量値・パターン判断 Shalak 2003 Pediatrics; Hellstrom-Westas 1995 ADC、および睡眠覚醒リズム Takenouchi 2011 J Pediatr. の評価を行う）、退院時 MRI（日齢 5-14 に撮影）によって行う。クオリティの高いデータ取得のため、鎮静法・撮像法・撮影中の管理に関して、要請により研究協力への技術指導を行う（添付プロトコール参照）。収集されたデータは、確立された方法で定性評価を行い、白質/灰白質傷害・出血・梗塞性病変・ミエリン化白質の異常などを記録する（Barkovich 1998 AJNR; Miller 2005 J Pediatr.; Iwata 2012 Pediatrics; Woodward 2012 PLoS One）。

プライマリエンドポイントに挙げた不良予後の頻度が上昇しないことが示唆され、そして、セカンダリエンドポイントに挙げたモニター項目から懸念事項が示唆されない場合、本研究で用いた導入基準により選ばれた症例に対しても、比較的安全に低体温療法が施行可能であると判断し、次なる II 相もしくは III 相の多施設共同研究を企画する予定である。本研究の目的には含まれないが、研究期間終了後もフォローアップを続け、生後 18 か月・36 か月・満 6 歳時に、Bayley III もしくは新版 K 式認知運動発達評価を行う予定である。

（倫理面への配慮）

本研究は新生児を対象にするため、保護者に対するインフォームドコンセントとし、別紙患者説明書に沿って口頭で説明を行い、文書で同意を得る。

C. 研究結果

本研究では、研究期間前半で研究デザインのドラフト・参加施設の募集と説明・各施設倫理委員会申請書類の作成と臨床試験保険の支援準備を行い、全国 10 の地域及び総合周産母子医療センターNICU の協力が得られることになった。久留米大学において倫理審査が終了した 2015 年 10 月 1 日以降、準備の整った施設から順に症例エントリーを開始し、30 症例を目標に安全性の検討を行っている。

D．考察

わが国における低体温療法は、世界に先駆けて臨床応用が進められたものの、エビデンスの蓄積においては完全に諸外国の大規模臨床研究に依存し、国際論壇における治療法の確立や標準化に貢献することができなかった。本研究は第 Ⅰ 相臨床研究ではあるが、堅実なエビデンス蓄積ステップを踏んだ上で、低体温療法の適応や方法の改善に臨床科学的な視点寄与するべくデザインされており、今後のわが国における新生児の臨床研究にとっても、大きな転機となるプロジェクトであると考えられる。

E．結論

Baby Cooling Japan 新生児低体温症例登録制度を基盤にしたわが国初の新生児低体温療法前向き臨床研究を立ち上げ、開始することができた。本研究の成果は、今後内外の学術集会及び専門誌に公表し、将来の第 Ⅱ 相・Ⅲ 相臨床試験につなげたい。

F．健康危険情報

該当せず

G．研究発表

1. 論文発表

1) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S,

Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J. Developmental assessment of VLBW infants at 18months of age: A comparison study between KSPD and Bayley III. Brain Dev. 2015 Nov 2.

2. 学会発表

1) Iwata O: The Baby Cooling Project of Japan: Successful Implementation of Evidence-Based Neonatal Therapeutic Hypothermia within Two Years. The Asian Society for Pediatric Research 2015.4.15-18 (Osaka)

2) 岩田欧介：急性脳損傷の治療～ブレイクスルーをもたらす脳組織代謝と傷害カスケードの理解。第42回日本小児神経学会東海地方会 2015.1.24（名古屋）

3) 岩田欧介：新生児低体温療法の現在 平成 27年度第2回周産期医療研修会 2015.9.26(大阪)

4) 岩田欧介：低体温療法に続くもの・・・脳保護からこころを育む集中治療へ 第133回新潟新生児懇話会 2015.10.9(新潟)

5) 岩田欧介：進化を続ける脳保護戦略・・・現時点でのベストは？ 東北新生児医療カンファランス2015 2015.11.14（仙台）

6) Shindo R, Iwata O et al. Humidity of Respiratory Gasses during Therapeutic Hypothermia in the Newborn Infant. Pediatric Academic Societies 2015.4.25-28 (San Diego)

7) 酒井さやか, 七種 護, 津田兼之介, 木下正啓, 海野光昭, 廣瀬彰子, 神田 洋, 岩田欧介, 前野泰樹, 松石豊次郎：低体温療法中の呼吸ガス加温加湿の検討. 第483回日本小児科学会福岡地方会例会 2015.2.14（福岡）

8) 岩田欧介, 鍋谷まこと, 柴崎 淳, 津田兼之介, 向井丈雄, 佐野博之, 徳久琢也, 側島久典, 細野茂春, 田村正徳: Baby Cooling Japan 低体温療法登録事業～登録状況と今後の展望.

第118回日本小児科学会学術集会

2015.4.17-19 (大阪)

9) 七種 護, 原 直子, 海野光昭, 津田兼之介, 木下正啓, 田中祥一郎, 岡田純一郎, 久野正, 岩田幸子, 神田 洋, 前野泰樹, 岩田欧介: 低体温中の異常加湿の検討1: 呼吸器回路と加温加湿器の影響. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015.7.10-12 (福岡)

10) 津田兼之介, 七種 護, 原 直子, 海野光昭, 木下正啓, 田中祥一郎, 岡田純一郎, 久野正, 岩田幸子, 神田 洋, 前野泰樹, 岩田欧介: 低体温療法中の異常加湿の検討2: 異常加温加湿の原因に迫る. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015.7.10-12 (福岡)

11) 進藤亮太, 岡田純一郎, 田中祥一郎, 久野正, 岩田欧介: 低体温療法施行中の至適循環サポートを求めて: 急性期バイオマーカーと循環動態の検討. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015.7.10-12 (福岡)

12) 久野 正, 友永慎太郎, 今村麻衣子, 木下正啓, 津田兼之介, 進藤亮太, 田中祥一郎, 岡田純一郎, 神田 洋, 前野泰樹, 岩田欧介: 低体温療法におけるピットフォール検証~冷却パッドがX線画像読影に与える影響. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015.7.10-12 (福岡)

13) 柴崎 淳, 向井丈雄, 津田兼之介, 佐野博之, 徳久琢也, 武内俊樹, 岩田欧介, 側島久典, 鍋谷まこと, 細野茂春, 田村正徳: Baby Cooling Japan低体温療法登録事業からの定期報告~登録開始3年間を経て. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015.7.10-12 (福岡)

14) 田中祥一郎, 岩田欧介他 低体温療法におけるピットフォール検証-冷却パッドの選択で

冷却の質は変わるのか? 第2報. 第60回日本新生児成育医学会・学術集会 2015.10.23-25(盛岡)

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

該当する刊行物なし

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
原直子, 木下正啓, 岩田欧介	頭蓋内解剖と正常画像	周産期医学	vol.45 No10	1403-1407	2015

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

極低出生体重児の出生時の体温保持のためのラップの使用法に関する研究

研究分担者 中村友彦 長野県立こども病院副病院長

研究協力者 柳沢俊光、廣間武彦 長野県立こども病院新生児科

研究要旨

目的：早産児の体温を維持するために様々な方法の組み合わせが示唆されているがこれらの方法のうちどれが有効であるかは知られていない。現状の蘇生での出生時の体温推移を調査すると共に、色々な蘇生方法でモニタリングを行い、どのような要素が大きく体温に影響するかを調べた。

方法：

2010 年 10 月から 2015 年 6 月にかけて当院に入院した在胎 28 週以下の早産児 83 例の蘇生中と入室時（蘇生終了後）の腋窩体温について過去にさかのぼって調査した。

2015 年 9 月から 2016 年 1 月にかけて計 5 症例の直腸温度を日本光電のモニター LifeScope®（BSM-3000）を使用し持続的モニタリングを行った。蘇生方法として、羊水の拭き取り、保育器内での蘇生、プラスチックラッピング、新生児体温低下防止用スーツ Neohelp®（VYGON 社）などを組み合わせて蘇生を行い検討した。対象は在胎 32 週以下の早産児で在胎 22 週、重度の先天性心疾患、染色体異常・多発奇形、重度の小児外科疾患を有する患者、その他蘇生者が不適当と判断した症例は除外した。在胎週数は 23 週 2 日から 32 週 6 日で出生体重は 569g から 1748g、保育器内で蘇生を行ったのは 4 例だった。新生児体温低下防止用スーツ Neohelp®（VYGON 社）を 2 例に使用した。調査による有害事象はなかった。

結果：

蘇生中の体温の平均値は蘇生中 1 回目測定 37.2 度、蘇生中 2 回目測定 37.1 度、NICU 入室時 36.8 度と横ばいだった。しかしながら経過中 1 点でも 37.5 度から 36.5 度の範囲を外れた逸脱群は全体の 27.7% だった。在胎週数、温度や加湿、蘇生室 STA 投与の有無に有意差は認めなかった。

5 例の平均体温は測定開始時 36.5 度、NICU 入室時 36.8 度だった。モニタリング開始から終了を通して 36.5～37.5 度の目標体温を全て維持できていた例は 1 例だけだった。

モニタリング終了の時点で 3 例が低体温（36 度未満）から回復をしていなかった。

高体温（38.1 度以上）を認めた症例はなかったが 1 例が 37 度後半を推移していた。

23 週の蘇生では、ラップ使用、羊水の拭き取りを行っても体温の低下を認めた。

処置中は保育器の温度設定を高くするなど配慮がされたにも関わらず体温の低下を認めた。

考察：長野県立こども病院の蘇生室は室温 30 度とし、早産児の蘇生は閉鎖式保育器で高温、多湿下でおこなっているが、様々な処置により児の体温が予想以上に低下しやすいことがわかった。

結論：早産児の蘇生では、環境への配慮に加えラップまたは NeoHELP® など何らかの体を覆う方法が必要である。今後更に体温持続モニタリングの症例数を重ね、どういった蘇生方法が低体温を予防するのか検討を続けていく必要がある。

A．研究目的

早産児の出生時の蘇生時に低体温を予防することは、生命予後改善に極めて重要である。低体温予防のために出生直後よりポリエチレンのラップや袋で包むことは、皮膚より熱の放散を抑え、低体温を予防することは明確なエビデンスが存在する。

国際蘇生連絡委員会 (ILCOR) がとりまとめた心肺蘇生にかかわる科学的根拠と治療勧告コンセンサス (2015 CoSTR) に基づいて作成した新生児蘇生法 (NCPR) の改定において仮死のない新生児の体温は出生後から安定期を通して 36.5 ~ 37.5 度に維持し、入院時の体温は結果の予測因子として記録することが推奨されている。

低体温を防止する方法として特に在胎 32 週未満で出生した早産児では、適切な環境温度、ラジアントウォーマ、暖かいブランケット、皮膚を乾燥させずに実施するプラスチックラッピング、キャップ、温熱マットレスなどを組み合わせた様々な戦略が模索されている。

しかしながらこれらの方法、組み合わせは施設間でも様々であり、どの方法および組み合わせが適切な方法であるかは結論が出ていない。日本では一般的に皮膚についた羊水を拭き取りラップで体を包む方式を行っており、羊水に濡れたまま首から下を完全に袋で包む欧米式と大きく異なっている。どの方法が有用であるかのエビデンスはまだ無く、今後検討が必要である。また現状の蘇生での体温推移を知ると共に、どういう要素が大きく体温に影響するかを

調査する。

これらの結果が早産児の生命予後や神経学的予後改善に寄与し、日本からのエビデンス発信および日本版新生児蘇生法の確立に役立つと考えられる。また、現在日本で広く行われているラップ包み込みに関する安全性を検討することは重要である。

B．研究方法

2010 年 10 月から 2015 年 6 月にかけて長野県立こども病院総合周産期母子医療センターにて出生し NCPR ガイドライン 2010 に基づき蘇生を行った早産児 83 例。

対象は在胎 28 週以下の早産児で、蘇生中と入室時 (蘇生終了後) の腋窩体温について過去にさかのぼって調査した。

在胎週数 (中央値): 平均 24 週 6 日 (22 週 0 日 ~ 27 週 6 日)

出生体重 (中央値): 642g (313 ~ 1090g)

保育器内設定温度と実測値 (中央値): 39.0 , 38.5 、保育器内設定湿度と実測値 (中央値): 90% , 70% だった。

2015 年 9 月以降、長野県立こども病院総合周産期母子医療センターにて出生し NCPR ガイドライン 2010 または 2015 に基づき蘇生を行った早産児 5 例。

対象は在胎 32 週以下の早産児で、2015 年 9 月から 2016 年 1 月にかけて計 5 症例の検討を行った。在胎週数は 23 週 2 日から 32 週 6 日で出生体重は 569g から 1748g だった。

長野県立こども病院の蘇生室は室温 30 度としている。また蘇生室から NICU までは隣接しており移動距離は 1 分程度である。

保育器内で蘇生を行ったのは 4 例だった。

新生児体温低下防止用スーツ NeoHELP® (VYGON 社) を 2 例に使用した。調査による有害事象はなかった。

在胎 22 週、重度の先天性心疾患、染色体異常・多発奇形、重度の小児外科疾患を有する患者は除外した。

出生後の新生児の直腸温度を日本光電のモニター LifeScope® (BSM-3000) を使用しモニタリングを行った。蘇生方法として、羊水の拭き取り、保育器内での蘇生、プラスチックラッピング、新生児体温低下防止用スーツ NeoHELP® (VYGON 社) などを組み合わせて蘇生を行い検討した。

処置や移動などの記録と合わせて体温の考察を行った。

尚、長野県立こども病院の在胎 28 週以下の蘇生の温度、湿度設定は以下のとおりである。

蘇生室温度は 30 度で閉鎖式保育器を使用

在胎 25 週未満：蘇生から処置終了まで 保育器設定温度 38～39 度、湿度 90～95%

在胎 26～28 週 蘇生から処置終了まで 保育器設定温度 37～38 度、湿度 80～90%

(倫理面への配慮)

長野県立こども病院倫理委員会の承認を受けておこなった。

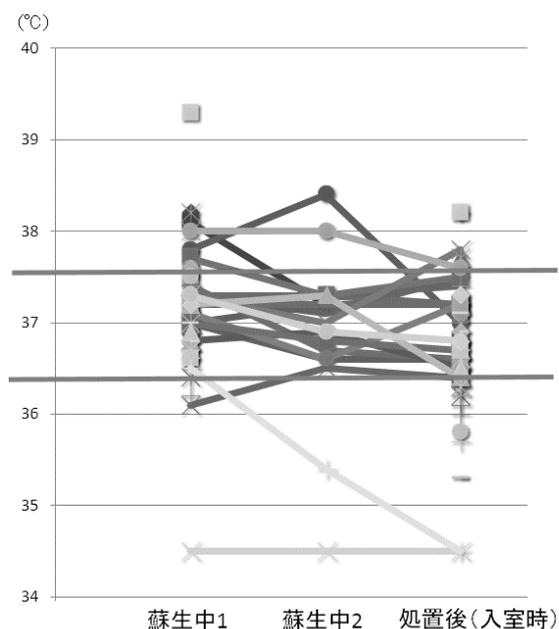
C . 研究結果

蘇生中の体温の平均値は蘇生中 1 回測定 37.2 (34.5～39.3 度)、蘇生中 2 回目測定 37.1 (34.5～38.4 度)、NICU 入室時 36.8 (34.5～38.2 度) とほぼ横ばいだった。

経過中 1 点でも 37.5 度から 36.5 度の範囲を外

れた逸脱群は全体の 27.7% だった。(表 1) 在胎週数、温度や加湿、蘇生室 STA 投与の有無に有意差は認めなかった。

表 1 28 週以下体温の推移



5 例の平均体温は測定開始時 36.5 度、NICU 入室時 36.8 度だった

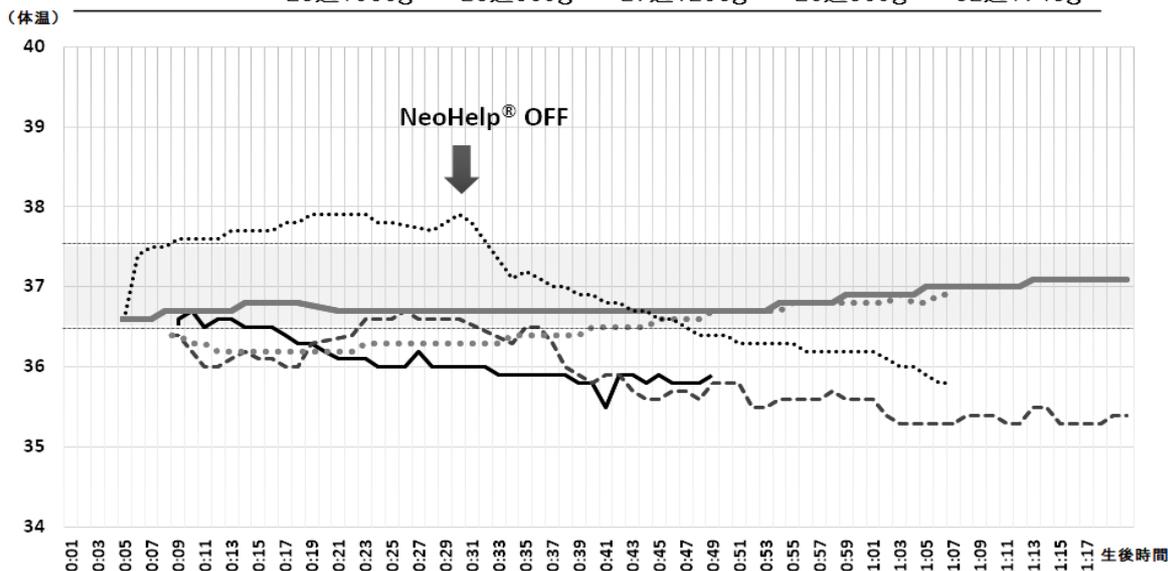
5 症例の体温の推移を表 2 に示した。

・ Case1

28 週 1 日、1066 g、女児、Apgar score 6/8 保育器内で蘇生を行い、羊水拭取り・ラップともに行わなかった。気管挿管は要さず、NICU 入室後 SiPAP® を装着し PI を挿入した。体温は徐々に低下した。

表2 5症例体温の推移

	— Case1	- - - Case2	⋯⋯ Case3	— Case4	⋯⋯ Case5
羊水拭取り	—	+	—	—	—
ラップ	—	+	+	Neohelp®	Neohelp®
	28週1066g	23週569g	27週1203g	26週809g	32週1748g



・ Case2

23 週 2 日、569 g、女児、Apgar score 5/7
保育器内で蘇生を行い、羊水拭取り・ラップと
もに行った。

気管挿管を行い、NICU 入室後 STA の投与と PI
と A-line の確保を行った。体温は徐々に低下
した。

・ Case3

27 週 6 日、1203 g、男児、Apgar score 6/8
保育器内で蘇生を行い、羊水拭取りは行わずラ
ップのみ行った。

気管挿管を行い、NICU 入室後 PI の確保を行っ
た。出生時は 36.5 度を下回っていたが体温は
徐々に上昇した。

・ Case4

26 週 5 日、809 g、女児、Apgar score 5/8
保育器内で蘇生を行い、羊水拭取りは行わず
Neohelp®を使用した。

気管挿管を行い、NICU 入室後 STA の投与と PI
の確保を行った。出生からモニタリング終了を
通して体温は 36.5 ~ 37.5 度に維持されていた。

・ Case5

32 週 6 日、1748 g、女児、Apgar score 5/8
ラジアントウォームで蘇生を行い、羊水拭取り
は行わず Neohelp®を使用した。

気管挿管を行い、NICU 入室後末梢静脈ライン
の確保を行った。出生後体温は 37.5 度を上回
り NICU 入室後、Neohelp®を外したところ徐々
に体温は低下した。

D . 考察

モニタリング開始から終了を通して 36.5 ~
37.5 度の目標体温を全ての維持できていた例
は無かった。

モニタリング終了の時点で 3 例が低体温(36
度未満)から回復をしていなかった。

高体温（38.1 度以上）を認めた症例はなかったが 1 例が 37 度後半を推移していた。

23 週の蘇生では、ラップ使用、羊水の拭き取りを行っても体温の低下を認めた。

処置中は保育器の温度設定を高くするなど
の配慮がされたにも関わらず体温の低下を認めた。何も介入しない場合は明らかに体温が低下しやすく、ラップまたは Neohelp®など何らかの体を覆う方法が必要である。

E．結論

蘇生後の体温の推移を把握する方法として直腸温の持続モニタリングが有用であった。

今後更に体温持続モニタリングの症例数を重ね、どういった蘇生方法が低体温を予防するのか検討を続けていく必要がある。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 柳沢俊光、廣間武彦、中村友彦

早産児の出生後の体温保持のための研究

第 18 回新生児呼吸療法モニタリングフォーラム

2016 2.18-20. 大町

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

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

分娩室における正確な心拍数検出方法に関する研究

研究分担者 草川 功 聖路加国際大学・聖路加国際病院 小児科医長
研究協力者 島袋林秀 聖路加国際大学・聖路加国際病院 小児科医幹

研究要旨

背景：新生児蘇生法では、出生児の呼吸状態と心拍数で評価を繰り返すことが国際標準とされるが、早期に正確かつ簡便に心拍数の検出は質の高い安全な新生児蘇生を行う上で極めて重要である。2015 年の国際的な蘇生コンセンサス（Consensus on Science with Treatment Recommendations）の改訂でも新生児蘇生法での心拍数の評価方法として新生児 3 誘導心電図モニタを活用することが新たに提案された。しかし本邦の分娩の中心である一次分娩施設では新生児の 3 誘導心電図モニタは十分普及しておらず、3 誘導心電図モニタの今後の普及には時間と費用を要する。そこで、現在一次分娩施設でも汎用されている胎児ドプラ装置により新生児の心拍評価に活用できないかを検討した。

対象：聖路加国際病院で選択的帝王切開によって出生し、事前に研究の協力が得られた在胎 37 週以降の正期産児を対象とした。

結果：解析可能であった症例は 6 例であった。症例の平均在胎週数 38 週 1 日、平均出生体重 $2974 \pm 224\text{g}$ （range 2728-3372）、新生児 3 誘導心電図装着から表示までに要した時間は平均 2.5 秒、胎児ドプラ装置による測定 30 回のうち、10 秒以内に脈拍測定可能であったのは 23 回で、平均計測時間は 5.4 秒であった。3 誘導心電図の心拍数値とドプラ装置での脈拍測定値に有意な差はなかった。

考察：胎児ドプラ装置での脈拍表示が可能な際は、心電図モニタに近い表示のデータが得られ、一次分娩施設に 3 誘導心電図が十分普及するまでの暫定的な心拍評価手技として利用できる可能性が示唆された。しかし、本研究は症例数が不十分であり統計的な検討には限界がある。今後、症例を積み重ねる必要がある。

A．研究目的

国際蘇生連絡委員会（International Liaison Committee on Resuscitation:）によって作成された国際的な蘇生コンセンサス（Consensus on Science with Treatment Recommendations）をもとに、日本蘇生協議会は本邦の蘇生現状と科学的エビデンスに合致した日本版救急蘇生ガイドラインで準拠した

新生児蘇生法（Neonatal Cardio-Pulmonary Resuscitation: 以下 NCPR）を 5 年毎に作成している。このガイドラインは本邦の標準的な新生児蘇生法ガイドラインとして国際的に認知されているとともに、国内の産科医療補償制度の脳性麻痺原因分析の際の判定エビデンスとされているなど、周産期医療の標準医療の基盤にもなっている。

新生児蘇生法では、出生児の呼吸状態と心拍数で繰り返し評価することが国際標準とされ、早期に正確かつ簡便に心拍数の検出することは質の高い安全な新生児蘇生を行う上で極めて重要である。2015 年のガイドライン改訂では、心拍数の評価方法として新生児 3 誘導心電図モニタを活用することが新たに提案されている。周産期センターの蘇生現場では導入は容易であるが、一次分娩施設では新生児の 3 誘導心電図モニタは普及しておらず、普及には時間と費用を要する。そこで、現在一次分娩施設でも汎用されている胎児ドプラ装置が、分娩室での新生児の心拍評価に活用できないかを検討した。

B . 研究方法

(1) 研究アウトライン

NCPR の特定の訓練を受けた (日本周産期・新生児医学会認定の NCPR プロバイダーあるいはインストラクターを有する) 新生児蘇生スタッフが 2 人以上立ち会う選択的帝王切開分娩において、ガイドラインに沿って新生児 3 誘導心電図 (IntelliVue MP5^R Philips 社) を出生後ただちに児に装着するとともに胎児ドプラ装置 (胎児ドップラエリート^R アトムメディカル株式会社) を用いて左鎖骨中線第二肋間部で 1 分毎の脈拍を測定する。測定は出生から出生後 5 分 (アプガースコア 5 分評価する) まで計測する。測定に 10 秒以上の時間を要する場合は測定不可とした。また、心電図モニタと胎児ドプラモニタ表示画面を撮影した動画記録をもとに、表示されるまでの時間と両モニタの 1 分毎の心拍数値の差を記録した。3 誘導心電図の心拍数値とドプラ装置での脈拍測定値に対応のある t 検定と Wilcoxon の符号順位検定をした。

(2) 対象者

聖路加国際病院で選択的帝王切開によって出生し、事前に研究の協力が得られた新生児で以下の選択基準を満たすもの。

- 1) 聖路加国際病院で選択的帝王切開による出生をした在胎 37 週以降の正期産児
 - 2) 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、代諾者である親の自由意思による文書同意が得られた者
- また、以下の場合は除外した。
- 1) 高度の蘇生処置 (胸骨圧迫、気管挿管等) を必要とする児
 - 2) 先天異常が疑われた児
 - 3) 代諾者が未成年である場合
 - 4) その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者

(倫理面への配慮)

担当者は、「ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月修正)」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)」を遵守して実施した。蘇生時の動画撮影に関しては、ご家族に同意を得た上で、モニタ画面のみを撮影した。また、本研究は聖路加国際病院研究倫理審査委員会に承認されている。

C . 研究結果

研究承諾を家族から得ることができ、現時点で解析可能であった症例は 6 例であった。症例の平均在胎週数 38 週 1 日、平均出生体重 2974 ± 224g (range 2728 - 3372) 新生児 3 誘導心電図装着から表示までに要した時間は平均 2.5 秒、ドプラ測定 30 回のうち、10 秒以内に脈拍測定可能であったのは 23 回であった。3 誘導心電図の心拍数値とドプラ装置での脈拍測定値に、対応のある t 検定とウィルコクソンの符号順位検定をしたが、3 誘導心電図の心拍数値とドプラ

装置での脈拍測定値に差はなかった有意差はなかった。

(1) 症例毎の計測結果

各症例の計測結果を示す(図1-図6)。

症例1(図1)

1分後および2分後はドプラ装置での測定は実施できなかった。心電図モニタ表示時間は4秒、ドプラ装置での脈拍表示時間は平均7秒。

症例2(図2)

1分後および2分後はドプラ装置での測定は実施できなかった。心電図モニタ表示時間は2秒で、ドプラ装置での脈拍表示時間は平均4.7秒。

症例3(図3)

1分後および3分後はドプラ装置での測定は実施できなかった。心電図モニタ表示時間は2秒で、ドプラ装置での脈拍表示時間は平均5.6秒。

症例4(図4)

ドプラ装置での測定は全て実施できた。心電図モニタ表示時間は1秒で、ドプラ装置での脈拍表示時間は平均6.2秒。

症例5(図5)

1分後はドプラ装置での測定は実施できなかった。心電図モニタ表示時間は2秒で、ドプラ装置での脈拍表示時間は平均3.8秒。

症例6(図6)

ドプラ装置での測定は全て実施できた。心電図モニタ表示時間は4秒で、ドプラ装置での脈拍表示時間は平均4.8秒。

(2) 脈拍数と心拍数の比較

脈拍数と心拍数の平均値間に有意な差があるかどうか対応のあるt検定およびWilcoxonの符号順位検定で検討した結果、有意な差は認められなかった。

D. 考察

新生児蘇生法の心拍確認は、従来の聴診による確認だけでなく、迅速で客観的指標として3誘導心電図が国際的に普及し日本も例外ではない。本研究で、一次分娩施設でも汎用されている胎児ドプラ装置が、心拍表示に活用できる可能性を示唆できたことは、一次分娩施設に3誘導心電図が十分普及するまでの暫定的な手技として利用できるかもしれない。

聴診では、術者しか確認できないために高い客観性といいがたいが、ドプラ装置の使用により、多くの蘇生スタッフが数字(視覚)とドプラ音(聴覚)で確認できることは有用である。ドプラ装置では、脈拍表示に先行し、ドプラ音が発信できる。本研究ではドプラ装置の脈拍表示には平均5.3秒かかっていたが、ドプラ音はその数秒前には聴取可能である。

一方、ドプラ装置は心電図のように常に表示が可能であったわけではない。30回の測定で23回しか測定はできていない。児の体表に当てたドプラ装置が、児の大きな動脈の波動を捕らえる必要がある。本研究では、児の左鎖骨中線上第2肋間をプローベ部位としたが、他の有効な部位についての検討も今後必要である。

また、本研究は症例数が不十分であり統計的な検討には限界があった。今後、症例を積み重ねBland-Altman法などによる分析なども検討したい。

E. 結論

新生児蘇生法の心拍数確認には3誘導心電図が優れているが、胎児ドプラ装置での脈拍表示が可能の際は、心電図モニタに近い表示のデータが得られる。さらに研究をすすめることで、一次分娩施設に3誘導心電図が十分普及するまでの暫定的な心拍評価手技として胎児ドプラ装置が利用できる可能性が示唆された

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

(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

図 1：症例 1

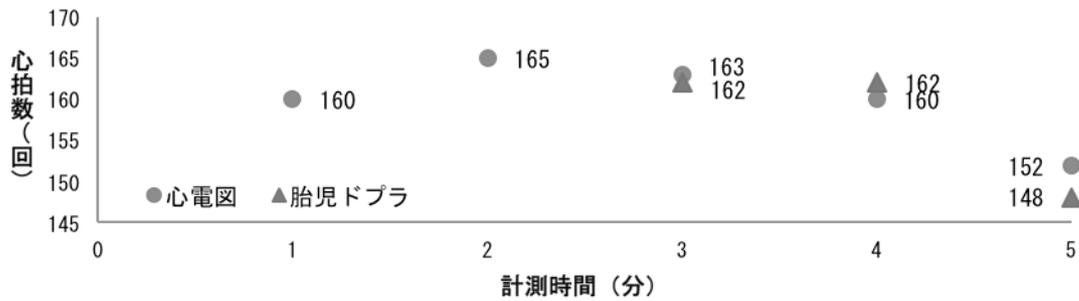


図 2：症例 2

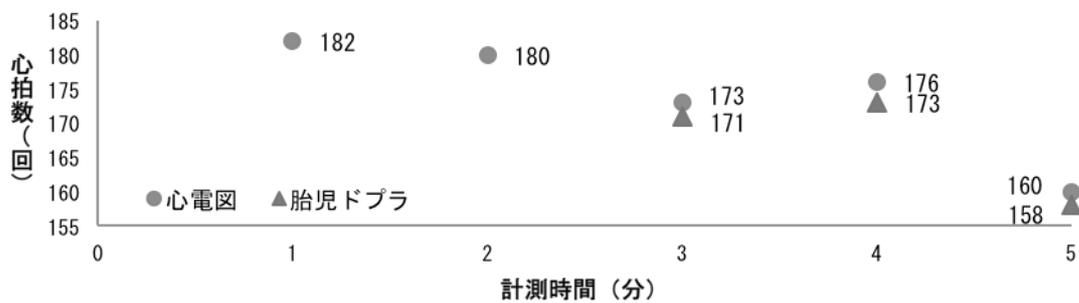


図 3：症例 3

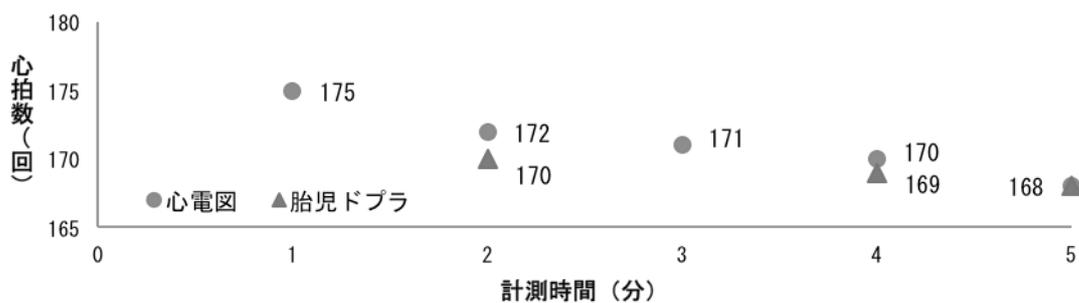


図 4：症例 4

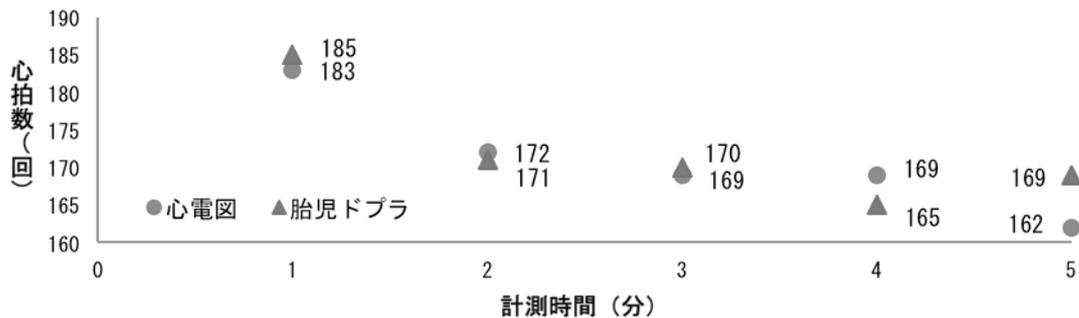


図 5：症例 5

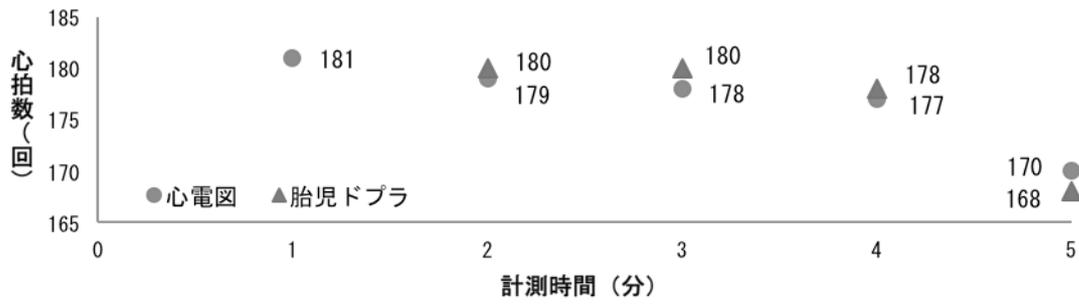
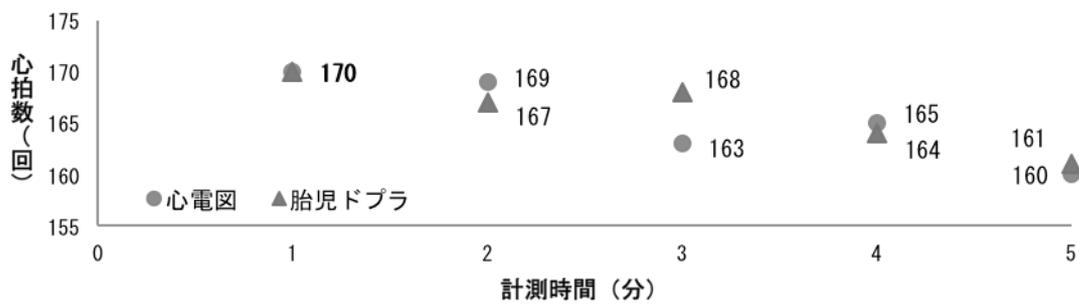


図 6：症例 6



厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

新生児における声門上気道デバイスに関する研究

研究分担者 杉浦 崇浩 静岡済生会総合病院 新生児科科長

研究要旨

新生児蘇生用マネキンを用い、高度な気道確保デバイスの i-gel™ とラリングアルマスク (LMA) の比較検討を行なった。i-gel™ と LMA の挿入成功率に有意差は認めず、挿入所要時間は有意に i-gel™ が有意に短かった。i-gel™ の挿入成功率は、職種や経験年数による有意差を認めなかった。一方 LMA では経験年数と挿入所要時間に有意な相関を認め経験年数が長い方が挿入時間は短い傾向にあった。これらの結果から、i-gel™ は一刻を争う新生児蘇生の場において、職種や経験を問わず、有用な気道確保デバイスとなりうることが推察された。

A．研究目的

2015 年に改訂された国際的な新生児蘇生ガイドラインにおいてラリングアルマスク (LMA) の使用について言及されている。近年小児麻酔領域において柔らかくゲル様の素材から成るカフ注入が不要な比較的新しい声門上気道デバイスである i-gel™ の有用性が報告されているが、新生児蘇生における i-gel™ の報告は少ない。今回新生児蘇生用マネキンを用い i-gel™ と LMA との比較検討を行ない、その有用性につき検討した。

B．研究方法

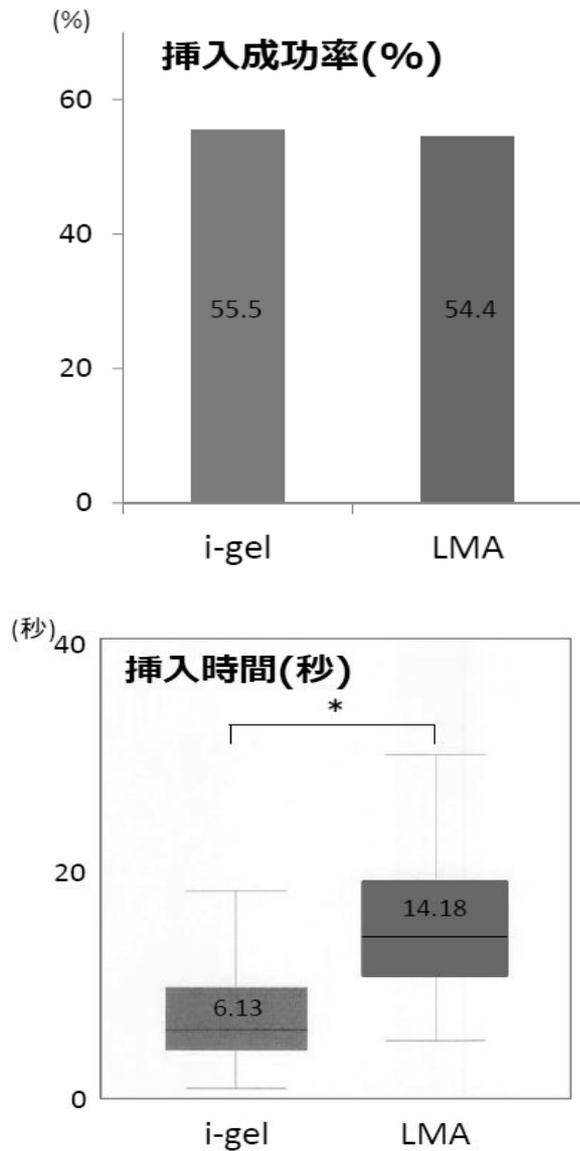
書面及び口頭による説明の上、同意を得た静岡済生会総合病院に関連する職員及び学生を対象とした。簡易挿入説明書を確認の後、新生児マネキン人形 2 種(コーケン 新生児モデル または レールダル 新生児気道管理トレーナー)に新生児用 i-gel™ または LMA(Solus™ Intersurgical, UK)をそれぞれランダムに挿入し、挿入に要した時間、挿入成功の可否を測定・判定し、比較検討した。さらに各デバイス

の挿入成功率と挿入時間と参加者の新生児蘇生講習会受講の有無、臨床経験年数、職種の関係についても検討した。なお統計学的検討は Pearson のカイ 2 乗検定、Mann Whitney U 検定、Kruskal Wallis 検定、Spearman の順位相関係数を用いた。

C．研究結果

91 名(看護師 41 名、助産師 15 名、医師 15 名、学生 13 名、7 名)、合計 364 回 (i-gel™ : 182 回、LMA:182 回)の挿入で、成功率は i-gel™ , LMA でそれぞれ 55.5%, 54.4%と有意差を認めなかった。挿入時間の中央値は i-gel™ で 6.13 秒 (S.E.=10.63) , LMA で 14.18 秒 (S.E.=9.83)と、i-gel™ で有意に短かった ($p < 0.05$) (図 1)。

図 1 . 各デバイスの挿入成功率及び挿入時間



職種による挿入成功率、挿入時間について i-gel™ の挿入成功率は、看護師 54.9%、助産師 53.3%、医師 50.0%、看護学生 73.1%、その他 42.9%、挿入時間の中央値は看護師 5.06 秒、助産師 5.60 秒、医師 7.80 秒、看護学生 7.36 秒、その他 7.95 秒で職種間に有意差を認めなかった。一方 LMA において挿入成功率は、看護師 57.3%、助産師 56.7%、医師 50.0%、看護学生 50.0%、その他 50.0%で職種間に有意差を認めないものの、挿入時間は医師で有意

に短かった(図 2、3)。

図 2. 職種と挿入成功率の関連

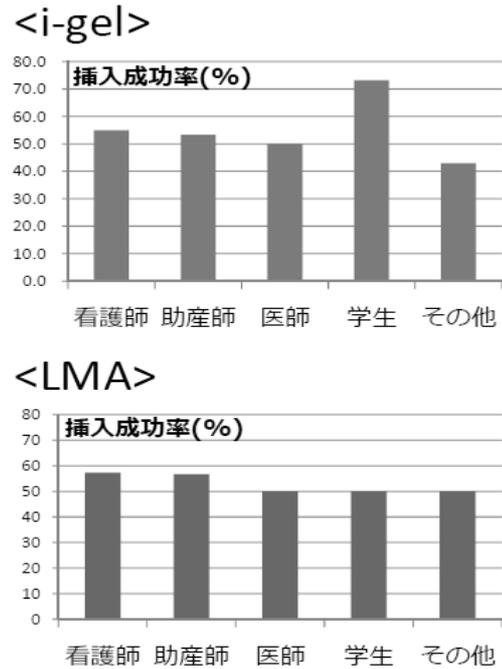
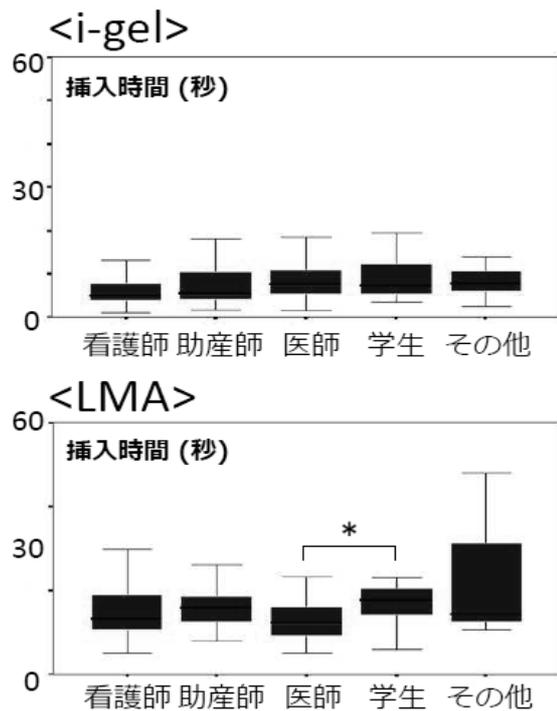


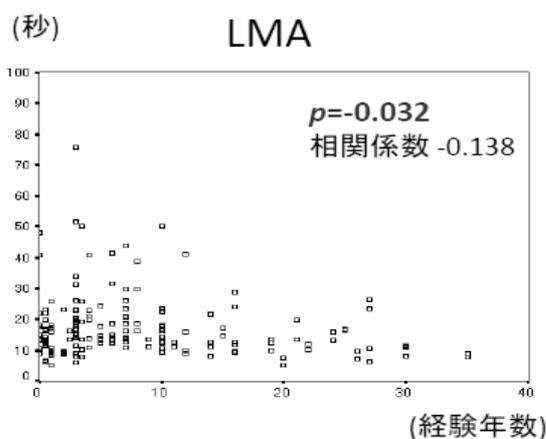
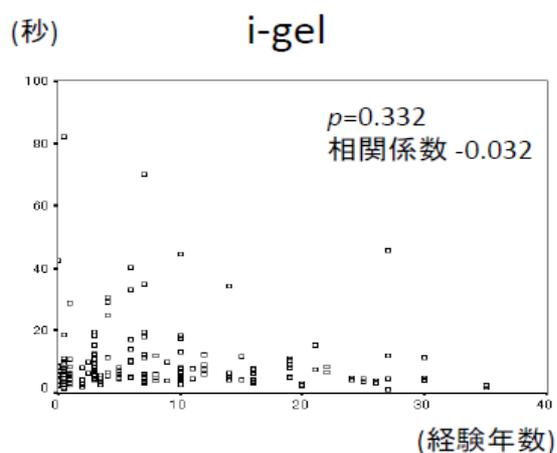
図 3. 職種と挿入時間の関連



さらに経験年数と挿入所要時間の挿管を見

たところ i-gel™ では有意な相関は認められなかったが、LMA において弱いながらも有意な相関を認め、経験年数が長い方が早い傾向にあった(図 4)。

図 3 . 挿入時間と経験年数との挿管



D . 考察

2015 年に改訂された国際的な新生児蘇生ガイドラインにおいて 34 週を超える早産児や正期産児の蘇生においては、フェイスマスクでの換気がうまくいかない場合や、陽圧換気がうまくいかず、気管挿管ができない特殊な状況であれば、ラリングアルマスク(LMA)の使用が推奨されている。近年小児麻酔領域において柔らかくゲル様の素材から成るカフ注入が不要な比較的新しい声門上気道デバイスである i-gel™、の有用性が報告されているが、新生児

蘇生における i-gel™ の報告は少ない。今回新生児蘇生用マネキンを用いた i-gel™ と LMA との比較検討を行ったところ i-gel™ は LMA と比較し、挿入成功率は同等だが挿入時間が有意に短く、急を要す蘇生といった状況では i-gel™ の使用が優位であることが推測された。さらには LMA において職種間・経験年数と挿入時間との関連が認められたが、i-gel™ ではそれらの関連が認められず、不慣れた医療従事者においても i-gel™ の使用が優位であることが推測された。

E . 結論

i-gel™ は LMA と比較し一刻を争う新生児蘇生の場において同等の成功率を有し、かつ経験や職種等に影響されずに挿入し得る気道確保デバイスであることが示唆された。今後実際の新生児への使用における更なる研究が必要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 第 119 回日本小児科学会学術集会発表予定

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

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

周産期医療の質と安全の向上のための介入に関する研究 予後改善のための周産期医療の標準化

分担研究者

楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター 教授

研究協力者

西田俊彦 東京女子医科大学母子総合医療センター 助教

三ツ橋偉子 東京女子医科大学母子総合医療センター 助教

研究要旨

< 目的 >

わが国の周産期医療は、国際的に優れた水準を維持している。しかしながら、周産期母子医療センター間で予後および診療行為に施設間差が存在する。すなわち、周産期母子医療センターの診療行為を標準化することができれば、ハイリスク児の施設間の予後の差が解消され、その結果、わが国全体の周産期医療の水準がさらに改善する可能性が示唆された。そこで、周産期母子医療センターの診療行為に対して診療ガイドラインに基づく診療行為の標準化のための介入を行い、介入施設群で治療を受けたハイリスク児の予後が対照施設群で治療を受けた児に比べて向上するかどうかを検証する目的で、介入試験を実施した。

< 方法 >

全国の総合周産期母子医療センターあるいは地域周産期母子医療センターで、本試験への参加を同意した 40 施設を対象とした。対象施設を施設単位にランダムに介入群、対照群に分けるクラスターランダム比較試験とした。介入群では、データベースに登録された 2007 ~ 2009 年出生の極低出生体重児の治療法とその予後を解析し、その施設で全国標準と比べて劣っていると考えられる診療行為を抽出した。そしてこれらの診療行為に対して、診療ガイドラインに基づく標準的な治療を提示した。一方、対照群では従来から施設で実施している診療行為を継続した。介入の評価は、修正 1.5 歳および 3 歳の神経発達評価とした。

< 結果 >

平成 23 年に開始された本介入試験は順調に進捗し、平成 26 年 2 月に目標症例数の 2800 例を超え、登録数は最終的に 3435 例となった。平成 25 年 9 月より退院児の修正 1.5 歳神経発達評価が開始、また平成 26 年 2 月より 3 歳神経発達評価が開始された。また、研究参加施設に勤務する診療スタッフの組織、コミュニケーション、職務満足度等のデータについても情報を収集した。

登録児の平均在胎期間は 28.7 ± 3.25 週、出生体重は $1044.1 \pm 296.3g$ と、種々のリスクを

有する多くの極低出生体重児であった。

< 考察 >

登録児の入院中のデータが全て固定されたので、フォローアップデータと合わせて解析することが可能となった。両群間の差を検証することで、今後の周産期医療の向上に必要なガイドラインの作成および医療の標準化が可能となる。

< 結論 >

周産期医療の質と安全の向上のための介入が終了し、その効果が検証可能となった。

A . 研究目的

わが国の周産期医療は、国際的に優れた水準を維持している。しかしながら、周産期母子医療センター間で予後の施設間差が存在する。さらに、診療行為にも施設間差が存在する。すなわち、周産期母子医療センターの診療行為を標準化することができれば、ハイリスク児の施設間の予後の差が解消され、その結果、わが国全体の周産期医療の水準がさらに改善する可能性が示唆された。そこで、周産期母子医療センターの診療行為に対して診療ガイドラインに基づく診療行為の標準化のための介入を行い、介入施設群で治療を受けたハイリスク児の予後が対照施設群で治療を受けた児に比べて向上するかどうかを検証する目的で、介入試験を実施した。

B . 研究方法

1 . 対象

全国の総合周産期母子医療センターあるいは地域周産期母子医療センターで、本試験への参加を同意した 40 施設。

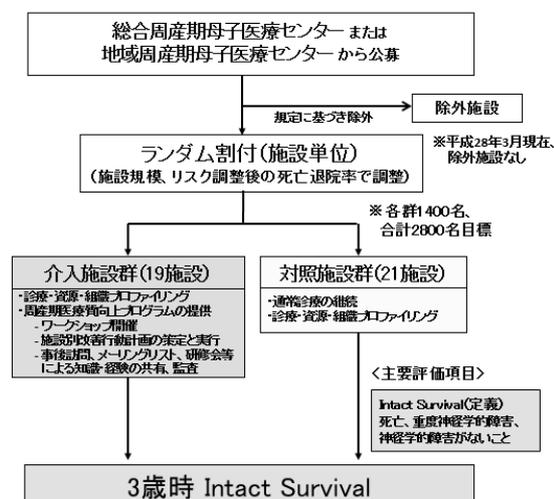
2 . 比較方法

対象施設を施設単位にランダムに介入群、対照群に分けるクラスターランダム比較試験とした。介入群では、データベースに登録された 2007 ~ 2009 年出生の極低出生体重児の治療法とその予後を解析し、その施設で全国標準と比べて劣っていると考えられる診療行為を抽出した。そしてこれらの診療行為に対して、診療

ガイドラインに基づく標準的な治療を提示した。一方、対照群では従来から施設で実施している診療行為を継続した。

介入研究の流れを図 1 に示す。

図1 介入研究の流れ



3 . 介入方法

診療ガイドライン導入のための手段として、参加型ワークショップとそれに引き続くフォローアップ会議を複数回開催し、現場での診療行為の変容を確認した。介入する診療行為は、ハイリスク児の予後改善に繋がる 5 つの診療行為 (出生時の蘇生、肺合併症の予防、動脈管開存症および脳室内出血の予防、敗血症の予防、栄養管理) を選択した。ただし介入が必要な診療行為は施設により異なるため、参加施設の 2007 ~ 2009 年出生の極低出生体重児の予後を予めデータベースに登録し、その施設の予後の

改善に直結する診療行為を同定した。

4．評価方法

介入効果の主要評価として、介入群と対照群の施設に入院した極低出生体重児の修正 3 歳時の予後「障害なき生存」を比較する。

5．評価項目

主要評価項目：研究参加施設に日齢 0 で入院した出生体重 400～1500g の児の 3 歳時の「障害なき生存」。

副次評価項目：

(登録児の評価)

死亡(生後 28 日、1 歳、1 歳半、3 歳の各時点)、障害なき生存(1 歳半)、3 歳での神経学的評価、入院中の診療ガイドラインに関連する疾病の発症およびそれ以外の疾病の発症、入院中の診療ガイドラインに関連する診療行為、生活の質(Quality of Life)等。

(診療スタッフの評価)

診療チームの組織文化尺度、人間関係尺度、職務満足度、診療技量評価(SPRAT: Sheffield peer review assessment tool)等。

(倫理面への配慮)

本研究開始時の「臨床研究の倫理指針」(厚生労働省 平成 15 年 7 月 30 日施行、平成 20 年 7 月 31 日改正)を遵守して実施した。一方、介入研究には参加しないが、ハイリスク児のネットワークデータベース登録を実施している施設についても、同様にデータ収集を継続する。これらの登録情報については、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省 平成 14 年 6 月 17 日施行、平成 19 年 8 月 16 日改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正)を遵守した。本研究の実施については、研究実施主体とは独立した中央倫理委員会の承認を得た。また、安全性については、データ安全性評価委員会の承認を得た。個々の参加施設については施設長お

よび参加スタッフの書面同意を得、ハイリスク児の登録については保護者による書面同意を得た。なお、中央倫理委員会は、厚生労働省臨床研究倫理審査委員会報告システム(<http://rinri.mhlw.go.jp/EditorPage/loginmenu.aspx>)に倫理審査委員会番号：12000066として登録した。

既存データベースについては、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。そして、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た。

C．研究結果

本介入試験は、平成 23 年度「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)として開始された。

平成 23 年 7 月に中央倫理委員会で本研究の試験実施計画書が承認された。その後、全国の総合および地域周産期母子医療センターから研究参加施設を公募し、11 月に 40 施設が参加施設として確定、12 月にランダム割付、平成 24 年 2 月より、各施設への介入と対象児の登録が開始された。

介入(登録)開始 2 年後の平成 27 年 2 月に目標症例数を超えたことを確認し、介入期間および登録期間の終了とした。

図 2 に症例登録の推移を示す。

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究



両群を合わせて、総症例数 3435 名が登録された。必要に応じて、各施設にデータの問い合わせを行い、質の管理を行い、平成 28 年 3 月対象児の入院中のデータについて固定することができた。

全症例の背景因子の抜粋を表 1 に示す。

表 1 症例の背景因子 (n=3435)

	平均/標準偏差	割合
母年齢	32.0/ 5.5	
単胎		76.2%
母体ステロイド投与あり		64.8%
帝王切開		81.5%
臍帯血輸血あり		42.4%
男児		50.5%
院外出生		3.6%
在胎週数	28.7/ 3.25	
出生体重	1044.1/ 296.3	

全症例の蘇生、呼吸、循環、感染、栄養の各分野臨床的特徴を表 2、3、4、5、6 に示す。

表 2 臨床的特徴 (蘇生)

蘇生	平均/標準偏差	割合
アプガー5 分値*	8 (6-9)*	
蘇生時酸素使用		91.0%
最高SpO2値 (%)	93.8/ 7.7	
蘇生時気管内挿管		64.6%
NICU入院時体温()	36.6/ 0.76	
	*median, (interquartile)	

表 3 臨床的特徴 (呼吸)

呼吸	中央値 (四分位)	割合
初回サーファクタントの投与時間	30 (12-60)	
RDS		58.7%
空気漏出症候群		2.6%
肺出血		3.3%
新生児遷延性肺高血圧症		5.9%
酸素投与中止日齢	5 (1-38)	
CPAP 使用日数	28 (13-39)	
人工換気使用日数	6 (1-27)	
HFO使用		31.4%
投与回数		
慢性肺疾患		42.4%
慢性肺疾患修正36週		21.9%
未熟児網膜症		35.2%
ROP治療		12.1%

表 4 臨床的特徴 (循環)

循環	割合
動脈管開存症(症候性)	33.1%
PDAに対するインドメタシン投与(予防)	24.1%
PDAに対するインドメタシン投与(治療)	33.5%
動脈管結紮術	7.9%
晩期循環不全ステロイド療法	8.9%
新生児痙攣	1.8%
脳室内出血	13.7%
脳室内出血後水頭症	15.3%
脳室周囲白質軟化症・嚢胞性	2.5%
低酸素虚血性脳症	1.2%

表 5 臨床的特徴 (感染)

割合	割合
敗血症	8.0%
早期敗血症	22.3%
抗菌薬使用	66.8%
深在性真菌感染症	1.3%
予防的抗菌薬使用	56.5%
予防的抗真菌剤投与	25.5%
予防的免疫グロブリン製剤投与	27.3%

表 6 臨床的特徴 (栄養)

栄養	中央値 (四分位)	割合
中心静脈栄養		90.5%
中心静脈栄養開始日齢(初回)	1 (0-1)	
壊死性腸炎		1.6%
特発性消化管穿孔		2.2%
経腸栄養100ml/kg/day達成日齢	11 (8-15)	
生後28日時母乳使用		88.9%

項目により欠測の多寡があるが、詳細は分担研究報告書を参照されたい。また主要評価項目はあくまで3歳時の予後であるため、その解析

以前の群間比較は、副次評価に該当するため、本報告の時点では実施できない。

D．考察

平成 23 年に開始された本介入試験は順調に進捗し、平成 26 年 2 月に目標症例数に到達した。一方、平成 25 年 9 月より退院児の修正 1.5 歳神経発達評価が開始、また平成 26 年 2 月より暦 3 歳神経発達評価が開始されている。これら予後情報の収集を、高いフォローアップ率をもって完了することにより、本介入研究の介入の有効性について検証することができる。

本報告書で示した入院診療に関するデータは、研究参加 40 施設という限られた施設ではあるが、わが国を代表する周産期母子医療センターが多く含まれており、合併症の頻度、診療の普及度などに関する示唆に富んだ情報であるともいえる。

また、既に、昨年度研究班報告書で研究参加施設に勤務する診療スタッフの組織、コミュニケーション、職務満足度等のデータについて報告したが、これら組織のデータと診療成績の関係性についても今後、検討可能となったといえる。

近年、診療ガイドラインは無数に発表されているが、その内容の実践、現場導入・有効活用、さらにはガイドライン実践によるインパクト評価まではなかなか至っていないのが現状である。本研究のような、ガイドライン導入・活用の促進手段として、参加型ワークショップ開催を中心とした介入パッケージを提供すること、さらには診療データベースの施設毎のベンチマーク・フィードバック、診療チームの組織評価等と組み合わせることは、他の医療分野でも有効である可能性がある。特に、周産期医療と同様のチーム医療が主体である救急医療、あるいは診療データが全国的に収集されている

診療領域で、容易に、かつ有効に実施できる可能性が高いと考えられる。

E．結論

平成 23 年度に開始された本介入研究は、投書の研究計画書に従い、研究の倫理性と安全性が担保された状態で進捗している。既に介入フェーズが終了し、またデータ収集の第一段階である入院時データについて完了した。

今後、退院児の修正 1.5 歳、暦 3 歳フォローアップ完遂に向けて、データ収集およびそれにつながる支援業務を継続している段階である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. 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* 2015;8:1-7

2) Isayama T, Mirea L, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Lee SK, Shah PS; Neonatal Research Network of Japan and the Canadian Neonatal Network. Patent Ductus Arteriosus Management and Outcomes in Japan and Canada: Comparison of Proactive and Selective Approaches. *Am J Perinatol* 2015;32:1087-94

3) Ishikawa H, Miyazaki K, Ikeda T, Murabayashi N, Hayashi K, Kai A, Ishikawa K, Miyamoto Y, Nishimura K, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of

Japan. The Effects of Antenatal Corticosteroids on Short- and Long-Term Outcomes in Small-for-Gestational-Age Infants. *Int J Med Sci* 2015;12:295-300

4) Isayama T, Ye XY, Tokumasu H, Chiba H, Mitsuhashi H, Shahrook S, Kusuda S, Fujimura M, Toyoshima K, Mori R; Neonatal Research Network of Japan. The effect of professional-led guideline workshops on clinical practice for the management of patent ductus arteriosus in preterm neonates in Japan: a controlled before-and-after study. *Implement Sci* 2015;10:67

5) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. Long-term outcomes of antenatal corticosteroids treatment in very preterm infants after chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:1239-46

6) Sasaki H, Archer J, Yonemoto N, Mori R, Nishida T, Kusuda S, Nakayama T. Assessing doctors' competencies using multisource feedback: validating a Japanese version of the Sheffield Peer Review Assessment Tool (SPRAT). *BMJ Open* 2015;5:e007135

7) Maruyama H, Yonemoto N, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan. Weight Growth Velocity and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *PLoS One* 2015;10:e0139014

8) Morisaki N, Belfort MB, McCormick MC, Mori R, Noma H, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan. Brief Parenteral Nutrition Accelerates Weight

Gain, Head Growth Even in Healthy VLBWs. *PLoS One* 2015;25:e0143984

9) Yamakawa T, Itabashi K, Kusuda S; Neonatal Research Network of Japan. Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants. *Early Hum Dev* 2015;92:7-11

2. 学会発表

なし

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍
なし

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
Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M	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
Isayama T, Mircea L, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Lee S, K, Shah PS; Neonatal Research Network of Japan and the Canadian Neonatal Network.	Patent Ductus Arteriosus Management and Outcomes in Japan and Canada: Comparison of Proactive and Selective Approaches	Am J Perinatol	32	1087-94	2015
Ishikawa H, Miyazaki K, Ikeda T, Murabayashi N, Hayashi K, Kai A, Ishikawa K, Miyamoto Y, Nishimura K, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan.	The Effects of Antenatal Corticosteroids on Short- and Long-Term Outcomes in Small-for-Gestational-Age Infants.	Int J Med Sci	12	295-300	2015
Isayama T, Yeh XY, Tokumasu H, Chiba H, Mirakshahi H, Shahrook S, Kusuda S, Fujimura M, Toyoshima K, Mori R; Neonatal Research Network of Japan.	The effect of professional-led guideline workshops on clinical practice for the management of patent ductus arteriosus in preterm neonates in Japan: a controlled before-and-after study.	Implement Sci	10	67	2015

Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M.	Long-term outcomes of antenatal corticosteroids treatment in very preterm infants after chorioamnionitis.	Arch Gynecol Obstet	292:	1239-46	2015
Sasaki H, Archer J, Yonemoto N, Mori R, Nishida T, Kusuda S, Nakayama T.	Assessing doctors' competencies using multisource feedback: validating a Japanese version of the Sheffield Peer Review Assessment Tool (SPRAT)	BMJ Open	5	e007135	2015
Maruyama H, Yonemoto N, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan.	Weight Growth Velocity and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants	PLoS One	10	e0139014	2015
Morisaki N, Belfort MB, McCormick MC, Mori R, Noma H, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan.	Brief Parenteral Nutrition Accelerates Weight Gain, Head Growth Even in Healthy VLBWs	PLoS One	25	e0143984	2015
Yamakawa T, Imabashi K, Kusuda S; Neonatal Research Network of Japan.	Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants.	Early Hum Dev	92	7-11	2015

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

産科のデータベースと予後データのリンクおよび評価

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。産科側からは全 40 施設から全期間分のデータを提出頂いたものの、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。平成24年2月12日より平成25年10月31日平成26年2月28日までの全期間に出生した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年度研究への課題抽出

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 40 施設であった。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。

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。

当初、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。残りの施設においては、多忙である事を理由に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らなかった。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。その後、再三のお願いが功を奏し、平成 27 年 3 月には全施設からのデータを回収することが出来た。

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（添付資料 1）内に示す。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、医師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（添付資料 1）。

今後、新生児の予後解析が終了した時点で、産科因子の解析がスタートする。その際、参加施設の背景の違いを検討する可能性も出てくる。すなわち、施設背景の違いが、予後に影響を及ぼす可能性の検討である。予備調査として、日産婦データベース 2013 を用いて、「総合」周産期センターと「地域」周産期センターにおける帝王切開率を比較する（施設間格差を明らかにする）ために、マルチレベル分析を行なった。この分析は、施設の状況を表す「施設因子」と

症例の状態を表す「症例因子」をサンプリングして、両方の影響を分離して分析し、治療成績から「症例因子」の影響を取り除いて施設間の差を正確に検討するための手法である。「総合」での帝切率 43.6%は、「地域」での 36.7%に比べ、明らかな差がみられた。これを「医師数」「リスク因子」「分娩週数」の影響を補正しても、その差は有意であった。つまり、「総合」と「地域」における帝切率の差は、それら以外の要因が関与していると考察できる。添付資料 2 は、分娩週数で補正した理論的帝切率と医師数の関係をみたところ、共分散分析の結果、「群差」「修正群差」いずれも有意となっていることを示したものである。周産期領域では、この分析方法はあまり知られていないが、今後重要になると思われ、この研究においても導入を検討する予定である。

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。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。最終的に対象全期間のデータを産科側全40施設全てから提出されたが、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、データのマッチングを早急

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. 論文発表

- 1) Matsuda Y, Manaka T, Kobayashi M, Sato S, Ohwada M. An Exploratory Analysis of Textual Data from the Mother and Child Handbook Using the Text Mining Method: Relationships with Maternal Traits and Postpartum Depression. *JOGR* 2016, in press
- 2) Otsuki K, Nakai A, Matsuda Y, Shinozuka N, Kawabata I, Makino Y, Kamei Y, Iwashita M, Okai T. Randomized trial of ultrasound-indicated cerclage in singleton women without lower genital tract inflammation. *J Obstet Gynaecol Res* 42:148-57, 2016

- 3) Hasegawa J, Toyokawa S, Ikenoue T, Asano Y, Satoh S, Ikeda T, Ichizuka K, Tamiya N, Nakai A, Fujimori K, Maeda T, Masuzaki H, Suzuki H, Ueda S. Relevant obstetric factors for cerebral palsy: From the nationwide obstetric compensation system in Japan. PLoS One. 2016, in press.
 - 4) Matsuda Y, Ogawa M, Nakai A, Tagawa M, Ohwada M, Ikenoue T. Severe fetal acidemia in cases of clinical chorioamnionitis in which the infant later developed cerebral palsy. BMC Pregnancy and Childbirth. 15:124 DOI: 10.1186/s12884-015-0553-9, 2015
 - 5) Matsuda Y, Ogawa M, Nakai A, Hayashi M, Satoh S, Matsubara S. Fetal/placental weight ratio in term Japanese pregnancy: Its difference among gender, parity and infant growth. Int J Med Sci 12:301-305, 2015
 - 6) Hayashi M, Satoh S, Matsuda Y, Nakai A. The effect of single embryo transfer on perinatal outcomes in Japan. Int J Med Sci 12:57-62, 2015
 - 7) 松田義雄. 妊婦健診のすべて一週数別・大事なことを見逃さないためのチェックポイント「I 妊娠週数ごとの健診の実際」 妊娠 22 から 36 週まで 診断と外来対応 preterm PROM 69:206-209, 2015
 - 8) 松田義雄. 切迫早産がある場合の治療で気をつける点は? 妊婦の糖代謝異常 診療・管理マニュアル メジカルビュー社 2015 年、東京、106-107
 - 9) 松田義雄. 糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病妊婦の妊婦健診時の注意点は? 妊婦の糖代謝異常 診療・管理マニュアル メジカルビュー社 2015 年、東京、104-105
 - 10) 松田義雄、上田 茂. 産科医療補償制度の概要 MFICU マニュアル改訂 3 版 MC メディカ出版、大阪 2015 年、43-45
 - 11) 松田義雄. 周産期救急の初期対応 いかに適確に対応するか 常位胎盤早期剥離: 時間との勝負だ 周産期医学 45:768-770, 2015
 - 12) 松田義雄. 日本産婦人科学会医会共同プログラム 事例から見た脳性まひ発症の原因と予防対策: 産科医療補償制度再発防止に関する報告書から (1) 臍帯動脈血液ガス所見からみた脳性まひの原因分析 日本産科婦人科学会雑誌 67:2056-2061, 2015
 - 13) 三谷 穰、松田義雄. 妊婦のカロリーコントロールのための食育 産婦人科の実際 64: 15-19, 2015
 - 14) 大槻 克文、太田 創. 【我々はどうしている ガイドラインには対応が示されていない症例にどう対応するか? 母体・胎児編】妊娠16週 前回27週で自然早産(経膈分娩)の既往がある 周産期医学 45:281-286, 2015
- ## 2. 学会発表
- 1) Otsuki K, Imai N, Oba T Efficacy of Lactoferrin in Patients with Refractory Bacterial Vaginosis XIIth International Conference on Lactoferrin, Naogoya, 2015.11.2-7
 - 2) 大槻克文 周産期領域におけるわが国初の大規模ランダム化比較試験からの教訓 第 51 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 福岡・2015・7 月
 - 3) 大槻 克文. 「データベースを用いた多施設共同研究の実際」 第 9 回 Database Quality Improvement Conference (2015.9.17)
 - 4) 大槻克文 早産管理の変遷とこれからの展望 日本産科婦人科学会第 67 回学術講演会 横浜・2015・4 月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

なし	3.その他
2. 実用新案登録	なし
なし	

添付資料 1

我が国に適応した合併症の少ない新生児蘇生法の
ガイドライン作成に向けた研究

平成28年1月19日

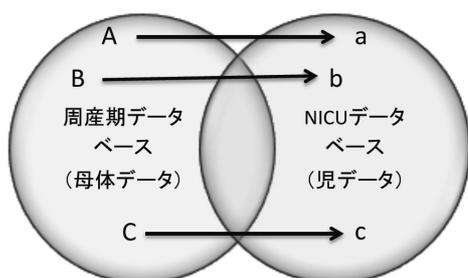
『産科のデータベースとのリンク状況』

国際医療福祉大学
松田義雄

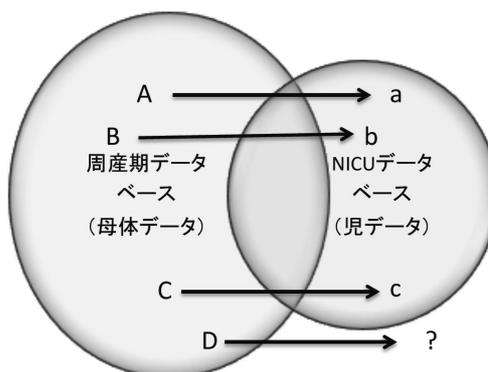
昭和大学江東豊洲病院
大槻克文

母体データと児データベースの融合

理想



現実



サブ画面

施設名 日産婦病院
担当者 日産婦太郎

母氏名 testtest 母入院番号

[ケース登録へ](#)

[産科入力画面へ](#)

母体既往症

(早産以外の)好転中の生殖器出血 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(leop) 頸管手術 (corization)

妊娠高血圧 妊娠高血圧腎症 胎盤早期剥離

前置胎盤 pPROM 生殖道感染症

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 ヘルペス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

最終ステロイド投与一発出までの時間 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(錠剤)

脳内インジニン消毒

塩酸リトリン 硫酸マグネシウム

UTI 早産予防目的プロゲステロン(錠剤)

アスピリン へパリン

その他

児死亡のとき、下記記入!

3. 症例データの回収

- 24年度
24年9月締め切り・・・1回目(24年8月31日までの症例)
- 25年度
25年7月締め切り・・・2回目(25年5月31日までの症例)
↓
↓(催促、追加)
↓
25年11月締め切り・・・3回目(25年10月31日までの症例) 7施設が未提出
- 26年度
26年8月13日締め切り・・・1回目(全期間の症例)
↓
↓(催促、最催促、追加)
データ完全提出施設の実務担当者にはクオカードを送付
↓
27年1月29日現在・・・4施設が未提出
↓
27年3月31日現在・・・データ回収完了

産科側から見た課題

- データ入力作業が煩雑
- 担当者の退職・異動
- 対象期間の認識について混乱→施設によって空白期間が発生
- 施設によっては産科と小児科医師の認識の差
- 産科医師のモチベーションの維持
- 小児科側で認識の同意取得症例数との差異
- マッチングの難しさ(本来は不要な業務)

重要課題

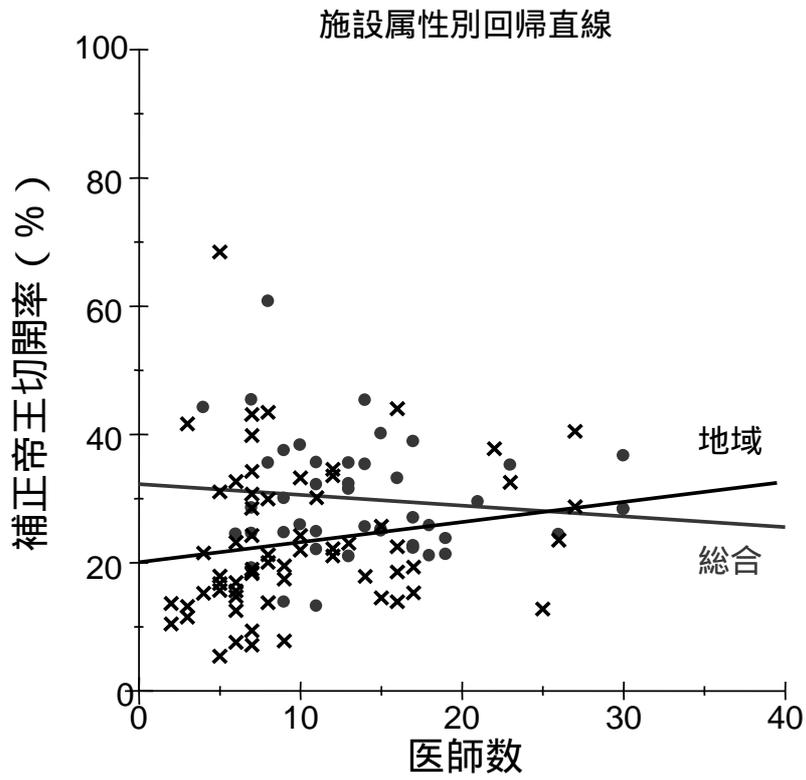
一例でも症例を増やし、 かつ小児科データとのマッチング率を上昇させること

- これによって、初めて短期予後の解析が可能となる。
- 全体計画の最終目標である児の長期予後の解析にとって、
産科・新生児科双方のデータ擦り合わせは必須事項である。
 - 産科側登録担当者の確認(異動有無の確認)
 - 小児科側担当者との症例登録・同意確認の徹底
(各施設での産科と小児科担当者の協力)
 - 各施設での協力者のモチベーションをあげるには？
 - マッチング率を上げるには？



全国的に統一的かつ効率的な
データ回収システム構築が必須

添付資料 2



分娩週数で補正した理論的
帝王切開率と医師数の関係

寄与率：「総合」11%
「地域」14%
分娩週数は帝王切開率
に影響している

共分散分析結果
(分娩週数で補正後)
・「群差」「修正群差」
いずれも有意

「総合」と「地域」におけ
る帝王切開率の差は、医師
数・分娩週数の影響を補正
しても有意

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

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

研究分担者

池田智明 （三重大学医学部産科婦人科学講座 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 （前鈴鹿医療科学大学教授）

宮崎 顕 （宮崎産婦人科）

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学講座助教）

研究要旨

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、出生前母体ステロイド投与と新生児短期・長期予後（特に絨毛膜羊膜炎症例、胎児発育不全症例、多胎症例について）

我が国における単胎超早産児の分娩様式の現状、small for gestational age 症例と non-small for gestational age 症例の予後比較について検討を行った。

A．研究目的

34 週未満の早産症例に対する出生前母体ステロイド(antenatal corticosteroids:ANS)投与の有効性は確立され保険適応ともなっているが、絨毛膜羊膜炎(CAM)、small for gestational age(SGA)・多胎症例についての適応は明らかにされていない。このため、CAM 症例、SGA 症例、多胎症例に対し ANS の新生児予後への影響を検討し、適応を明らかにすることを目的とした。

我が国の出生体重 1,500g 以下の児の約半数を網羅している周産期母子医療センターネットワークデータベース(Neonatal research network database:NRN-DB)解析報告によれば、

分娩様式として全体の帝王切開率は 80%前後で推移しているが、登録施設間でみると毎年 40~100%と大きなバラツキを呈している¹⁾。そこで今回、我が国の単胎超早産（在胎 28 週未満）における分娩様式の現状を明らかにする目的で、主に施設間格差という視点から NRN-DB（2003~2011）の分析を行った。

我が国のデータを用いて SGA 児と non-SGA 児の予後を明確に比較した検討結果は存在しない。今回、NRN-DB(2003-2007)を用いて、SGA 児と non-SGA 児の短期および長期予後について検討し、さらに重度の SGA 児（3 パーセントイル未満）の予後に着目して検討を行った。

B . 研究方法

NRN-DB (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。短期予後は NICU 退院時、長期予後は 3 歳時とした。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。NRN-DB (2003 ~ 2011) に登録された出生体重 1500 g 以下の 34,784 例から、**図 1** フローチャートに示したように多胎児、在胎 28 週以上の出生児、新生児搬送児などを除外したのべ 150 登録施設からの 9,220 例の単胎超早産児を抽出し、study population 1 として予備検討を行った。この際、単胎早産の非頭位や LGA (light for gestational age 不当軽量児) については、これまで帝王切開分娩を推奨する文献もあるので²⁾³⁾、頭位 non-LGA、頭位 LGA、非頭位 non-LGA、非頭位 LGA に分けて、その分娩様式を検討した。次に、施設間の分析を行う為に、**図 1** に示したように、study population 1 の中から一定以上の例数を有する 60 登録施設からの 7,551 例を対象を絞り込み、study population 2 として頭位 non-LGA (A 群 : $n=3,925$) 頭位 LGA (B 群 : $n=914$) 非頭位 non-LGA (C 群 : $n=2,206$) 非頭位 LGA (D 群 : $n=506$) に分け、その分娩様式を 60 施設ごとに在胎週数別を含めて検討した。施設限定の条件としては、年間平均 10 例以上の単胎超早産、1500 g 以下の入院児を有し (多胎児を含めて年間 12 例、すなわち月間 1 例以上の超早産、1500 g 以下児を取扱っていると推測される登録施設) 且つ登録期間 3 年以上の施設とした。なお、我が国の在胎期間別出生時体格標準値によれば⁴⁾、在胎 28 週未満の出生で 1500 g 以上

の児は例え HGA (heavy for gestational age 不当重量児) としても例外的であり、出生体重 1500 g 以下の児を登録対象とした NRN-DB に基づく今回の 28 週未満に限った在胎週数別の検討に大きな瑕疵はないと考えられる。また、LGA は在胎期間別出生時体格標準値で在胎週数の 10% tile 未満の児とした。NRN-DB (2003 年 ~ 2011 年) の登録症例のうち、22 週から 34 週未満の症例を、SGA と non-SGA に分け、SGA 群についてはさらに 3 パーセンタイル未満群と 3-10 パーセンタイル群に分けて、短期および長期予後について検討を行った。短期予後は NICU 退院時、長期予後は 3 歳時とした。

(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

< 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。

<多胎症例について>

AS は 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)を有意に減少させた。RDS については、今回の結果からは有効性は示されなかった。

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後遺症を増やすことはなかった。

<SGA 症例について>

短期予後解析が可能であった SGA 児 1,929 例のうち、ANS は 719 例 (37%) で行われていた。ANS 群では NICU 入院中の死亡 (Adjusted OR 0.73, 95%CI 0.45-1.20, $p=0.22$) および脳室周囲白質軟化症 (Adjusted OR 0.44, 95%CI 0.17-1.03, $p=0.06$) が少ない傾向を認めたが有意ではなかった。長期予後解析が可能であった SGA 児 949 例のうち、ANS は 344 例 (36%) で行われていた。3歳未満の死亡 (Adjusted OR 0.69, 95%CI 0.40-1.17, $p=0.17$) や各種神経学的後遺症 (Adjusted OR 1.03, 95%CI 0.62-1.70, $p=0.90$) の有無について、ANS 群・非 ANS 群で有意差は認めなかった。

study population 1 : 150 施設 9,220 例の帝王切開率は 68.3% (今回の対象は単胎児でそのほとんどが帝王切開分娩となる多胎児を除外している為に全体の 80%前後より低い)であった。そして、施設ごとの帝王切開率は 0~100%に撒布していた。在胎週数ごとの単胎超早産の帝王切開率、さらに、頭位 non-LGA、頭位 LGA、非頭位 non-LGA、非頭位 LGA に分けた帝王切開率を **図 2** に示した。在胎 25 週以降は頭位 LGA、非頭位 non-LGA、非頭位 LGA の帝王切開率は 90%前後を示し、非頭位あるいは LGA では

超早産の 25 週以降はほとんど帝王切開分娩が行われていると考えられた。

study population 2 : 施設間分析を行う為に絞り込んだ 60 登録施設の単胎超早産、1500 g 以下児数、登録期間年数、平均年間登録児数、及び帝王切開率を **表 1** に示した。study population 1 の 150 登録施設の内訳は総合周産期母子医療センター 84 施設、地域周産期母子医療センター 64 施設、その他 2 施設であったが、その中から今回の条件で絞り込まれた 60 施設の内訳は総合周産期母子医療センター 58 施設、地域周産期母子医療センター 2 施設であった。

60 施設 7,551 例の帝王切開率は 67.6%、**表 1**、**図 3** に示した通り 60 施設の帝王切開率は 40~98%に分布していた。

頭位 non-LGA の A 群、頭位 LGA の B 群、非頭位 non-LGA の C 群、非頭位 LGA の D 群の周産期背景を **表 2** に示した。

60 施設ごとの A、B、C、D 群の帝王切開率を **表 1**、**図 4** に示した。ごく一部の施設を除き B、C、D 群では 80%以上の帝王切開率であったが、A 群では 60 施設間に 11.4~96.4%の帝王切開率のバラツキが認められ、施設間の超早産における帝王切開率の大きな差異の原因の一つは頭位 non-LGA への対応(分娩様式の選択方針の相違)にあると推測された。また、60 施設の各々の全体帝王切開率と各々の A、B、C、D 群帝王切開率の相関を **図 5** に示した。相関係数は 0.93、0.60、0.58、0.39 と A 群の相関係数が最も高く、このことから 60 各施設の全体の帝王切開率を大きく左右しているのは頭位 non-LGA への対応と考えられた。

60 施設の A、B、C、D 群の帝王切開率の中央値 (第 1 四分位点~第 3 四分位点)を **図 6**

に示した。各々47(33~70)、91(81~97)、84(77~89)、100(83~100)で、A群(頭位 non-LGA)の幅が広がった。在胎週数別の60施設のA、B、C群の帝王切開率の中央値(第1四分位点~第3四分位点)を図7、8、9に示した。在胎22、23、24、25、26、27週の60施設A群の帝王切開率の中央値(第1四分位点~第3四分位点)は、各々17(0~50)、37(13~60)、46(25~79)、57(40~74)、56(41~79)、50(33~65)であった。在胎25週以降についてみると、A群の幅はB、C群に比較して広く、頭位 non-LGA への施設間の対応(分娩様式の選択方針)の相違が表出しているのではないかと推測された。在胎22、23、24週の第1四分位点~第3四分位点の幅は、A、B、C群いずれでも在胎25週以降に比較して顕著であった。

データベース登録症例は10,394例で、対象症例は5,778例、3歳時予後が評価可能であった症例は2271例であった。退院前および3歳までの死亡率は、non-SGA群に比し、3パーセントイル未満群では24~29週において有意に高く、3-10パーセントイル群では24週において有意に高かった。3歳時の神経学的異常については、non-SGA群に比し、3パーセントイル未満群(40.8% vs. 66.7%, $p < 0.05$)、3-10パーセントイル群(40.8% vs. 55.6%, $p < 0.05$)ともに24週において有意に発生率が高かった。22~23週については、症例数が少なく統計学的検討ができなかった。

D. 考察、E. 結論

出生前母体ステロイド投与における提言

- 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症例に対し、出生前母体ステロイド投与は新生児予後を

改善するため行うことが勧められる¹⁶⁾。

- 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症例に対し、出生前母体ステロイド投与は新生児予後を改善するため行うことが勧められる。
- FGR 症例に対する出生前母体ステロイド投与の有用性は確立されておらず、早産が予想される場合の投与については、症例ごとに検討する¹⁷⁾。

新生児科では厚労科研「周産期医療の質と安全の向上のための研究」NRN-DBへの1500g以下の出生児の臨床像、治療内容、そしてアウトカムの集積とその解析を通じて、全国の総合周産期母子医療センターおよび主要新生児医療施設の個々の成績を把握し、それを基に出生児のアウトカムの施設間格差を少なくし、全体のレベル、成績を向上させる為ための前向き介入試験(INTACT研究計画)が全国40施設NICUの参加で実施されている⁵⁾。INTACT研究計画では、あらかじめ1500g以下の出生児の死亡、後遺症に影響する分野に限って作成された周産期診療ガイドライン⁶⁾(母体ステロイド投与、新生児蘇生法、呼吸管理と新生児慢性肺疾患の予防と治療、未熟児動脈管開存症の予防と治療、栄養管理、新生児感染症の予防と治療)の中の~の5項目の推奨を介入する施設に徹底させる手法がとられている。厚労科研「周産期医療の質と安全の向上のための研究」の一端を担う著者らの「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)」班は、1500g以下の出生児のアウトカムを改善する産科因子として母体ステロイド投与の効果を明らかにしてきたが⁷⁾、産科として介入するステージまでには至ってい

ない。

さて、1500 g 以下の出生児のアウトカムを改善する産科因子として分娩様式の選択が想起されるが、帝王切開術を選択するか否かが明確な指針がない。その所以は、単胎早産の分娩様式として帝王切開分娩が児のアウトカムにとって優れているか否かのエビデンスはなく⁸⁾、INTACT 研究計画での前向き介入のツールとなる 1500 g 以下の出生児の死亡、後遺症に影響する分野に限って作成された周産期診療ガイドラインの中にも分娩様式は収録されていない。また、厚労科研「周産期医療の質と安全の向上のための研究」NRN-DB 解析報告をみると帝王切開率の施設間格差は大きく、毎年 40～100%の撒布を呈するという驚くべき現状にある¹⁾。そこで著者らは、まずは我が国の単胎超早産における分娩様式の現状を明らかにする目的で、主に施設間格差という視座から NRN-DB (2003～2011) の分析を今回行った。

我が国の大規模な周産期データベースとして、NRN-DB の他に、2001 年に開始された日本産科婦人科学会周産期登録データベース (以下、日産婦 DB と略す) がある。表 3 に 2003～2011 年の期間の二つのデータベースの登録施設情報、登録された在胎 22～27 週出生の超早産児数などを比較して示した。概して、NRN-DB の方が登録施設数は少ないが、登録症例数は同等か、多い (NRN-DB は我が国の 2003～2011 の超早産児の 53%を網羅、日産婦 DB は 41%を網羅)。これは、NRN-DB が基幹的三次施設の総合周産期母子医療センターを中核に構築されてきたのに対して、日産婦 DB は一次～三次施設を含む参加希望施設で構成されてきた歴史によるところが大きいと考えられる。今回の研究の中心である施設間格差の解析対象となった 60 施設中の

58 施設は総合周産期母子医療センターであり、施設患者背景として今回の解析結果は多数の超早産児を加療する基幹的三次施設のものである。調査できる範囲で、日産婦 DB と NRN-DB の登録施設を突合した結果を参照として表 3 中に示した。症例数は若干劣るが、施設患者背景が一部異なる日産婦 DB を母集団とした同様の解析も待たれる。

厳密には骨盤位単胎早産に対しても帝王切開分娩が児の予後に有益であるというエビデンスはない⁸⁾。しかし、産婦人科診療ガイドライン産科編で骨盤位早産に帝王切開分娩が推奨され (推奨レベル C)⁹⁾、米国の産科の教科書的バイブルである Williams Obstetrics でも帝王切開分娩が推奨されている¹⁰⁾。また、Wylie BJ, et al. は 1500g 未満の頭位単胎児の LGA では帝王切開分娩が児のアウトカムに有利である可能性を示唆した³⁾。後日に Werner EF, et al. は 25～34 週の頭位単胎児の検討で LGA 児のアウトカムが帝王切開分娩で優れていることを否定し¹¹⁾、頭位 LGA 単胎極早産に帝王切開分娩が推奨されるか否かの結論は得られていない。しかし、著者らの今回の分析結果からは、エビデンスに基づく決着を待つことなく我が国のほとんどの基幹的周産期施設の現場では、在胎 25 週以降を主に骨盤位単胎超早産、LGA 単胎超早産の分娩様式として帝王切開分娩が既に採用されていることが明らかとなった。

そして、我が国の基幹的周産期施設での単胎超早産における帝王切開率の大きな施設間格差は、頭位 non-LGA 単胎超早産への対応が原因で、施設による方針の違い (ルチーンに帝王切開分娩を行うか否か) に所以していると推測された¹²⁾。加えて、在胎 22、23、24 週での施設間格差はより大きく、これは児

の生存限界、長期予後を考慮した帝王切開術を選択する在胎週数の適応限界についての施設間格差によるものと推測された。

2014 年の米国の SMFM、NICHD、AAP、ACOG のジョイント・ワークショップでは¹³⁾、在胎 22 週以下では帝王切開術を推奨しないが、在胎 23 週では胎児適応がある場合は帝王切開術が推奨されると提言され、また我が国からの Furukawa et al. も在胎 23 週で適応のある場合の帝王切開術は児の予後に有益であると報告している¹⁴⁾。しかし一方いうまでもなく、早産の中でも超早産における帝王切開術では術式として古典的帝王切開術が選択されることも多く、超早産における分娩様式の選択においては児のアウトカムのみでなく母体のアウトカムについても慎重な配慮と対応が望まれる。実際、最近 Lannon et al. は在胎 20～26 週での帝王切開分娩既往のある妊婦では、次回妊娠でより早い週数での分娩が選択されたにも拘わらず子宮破裂の頻度が 1.8%に及んだと報告している¹⁵⁾。

単胎超早産の分娩様式の施設間格差は、個々の施設の診療レベルに基づいた non-LGA 頭位への対応と在胎何週を帝王切開術施行の適応限界にするかの方針決定によると考えられるため、相違があるからといって均一化のためにガイドライン等を作成し適用する試みはもちろん時期尚早と考えられる。しかし一方、新生児科では施設間格差を少なくし全体のレベルを向上させる精力的な取り組みが実施されている現在、産科でも単胎頭位超早産にルチーンの帝王切開分娩の方針で臨んでいる施設とそうでない施設との母体、新生児アウトカムの比較、在胎 23 週に帝王切開術を留保しない施設と留保する施設との母体、新生児アウトカムの比較、等などの多施設共同研究が期

待される。このエビデンスを導き出す取り組みを近未来に実施する場合のポイントを、今回の分析結果は明らかにしたと考える。

SGA の中でも、特に 3 パーセント未満において、予後が不良であると考えられた。

謝辞：NRN-DB 登録参加施設の先生方に深く感謝いたします。

(参考文献)

- 1) 周産期母子医療センターネットワークデータベース解析報告。
http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/DL/reports/nrn2_2012.pdf
- 2) Reddy UM, Zhang J, Sun L, et al.: Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:117.e1-117.e8
- 3) Wylie BJ, Davidson LL, Batra M, et al.: Method of delivery and neonatal outcome in very low-birthweight vertex-presenting fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:640.e1-7
- 4) 板橋家頭夫, 藤村正哲, 楠田聡, 他: 日本小児科学会新生児委員会報告 新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について. *日本小児科学会雑誌* 2010; 114: 1271-93
- 5) NICU INTACT 研究計画書。
<http://www.nicu-intact.org/images/image-intact/project20140308.pdf>
- 6) 根拠に基づく標準的治療の考え方(周産期診療ガイドライン)
<http://www.nicu-intact.org/images/image-intact/guideline-perfect.pdf>
- 7) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, et al.: The effects of antenatal

corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. Arch Gynecol Obstet 2014;289:1185-1190

8) Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S: Cesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. Cochrane Database Syst Rev 2013 Sep 12

9) 単胎骨盤位の取り扱いとは？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・日本産婦人科医会編集. 東京：日本産科婦人科学会事務局. 2014:213-215

10) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al.: Breech delivery. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al., eds. Williams Obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2014:558-573

11) Werner EF, Savitz DA, Janevic TM, et al.: Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small-for-gestational age newborns. Obstet Gynecol 2012; 120: 560-564

12) 村林奈緒, 石川浩史, 石川薫, 他: 我が国の基幹的周産期施設における単胎頭位早産の分娩様式: MFICU 連絡協議会でのアンケート調査結果. 日本周産期・新生児医学会雑誌 in press

13) Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, et al.: Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. Am J Obstet Gynecol 2014; 123: 406-417

14) Furukawa S, Sameshima H, Ikenoue T: The impact of cesarean section on neonatal outcome of infants born at 23 weeks of

gestation. Early Hum Dev 2014;90:113-118

15) Lannon SM, Guthrie KA, Reed SD, et al.: Mode of delivery at periviable gestational ages: impact on subsequent reproductive outcomes. J Perinat Med 2013;41:691-697

16) The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. Miyazaki K, et al. Arch Gynecol Obstet. 2014;289:1185-90.

17) The effects of antenatal corticosteroids on short- and long-term outcomes in small-for-gestational-age infant. Ishikawa H, et al. International Journal of Medical Sciences 2015;12:295-300.

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. 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

2) Sasaki Y, et al. 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. 106:81-6, 2014

3) Miyazaki K, et al. The effects of antenatal corticosteroids therapy on very pre

term infants after chorioamnionitis. Arch
Gynecol Obstet 289:1185-90, 2014

4) Ishikawa H, et al. The effects of ante
natal corticosteroids on short- and long-
term outcomes in small-for-gestational-ag
e infant. Int J Med Sci 12:259-300, 2015

2. 学会発表

1) 甲斐明彦, 宮崎顕, 林和俊, 村林奈緒, 石川浩
史, 池田智明, 石川薫. 多胎に対しての出生前
ステロイド投与の効果-3歳時予後- 第51回日
本周産期・新生児医学会学術講演会, 2015.

2) 村林奈緒 石川薫 石川浩史 宮崎顕 林
和俊 甲斐明彦 池田智明 楠田聡. 我が国
における単胎・極早産very preterm birth(<3
2週)の分娩様式の現状. 第51回日本周産期・
新生児医学会学術講演会, 2015.

3) 村林奈緒 石川浩史 石川薫 宮崎顕 林
和俊 甲斐明彦 池田智明. 我が国の基幹的
周産期施設における単胎頭位極早産の分娩様式
の選択ポリシーに関するアンケート調査結果..
第51回日本周産期・新生児医学会学術講演会,
2015.

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

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

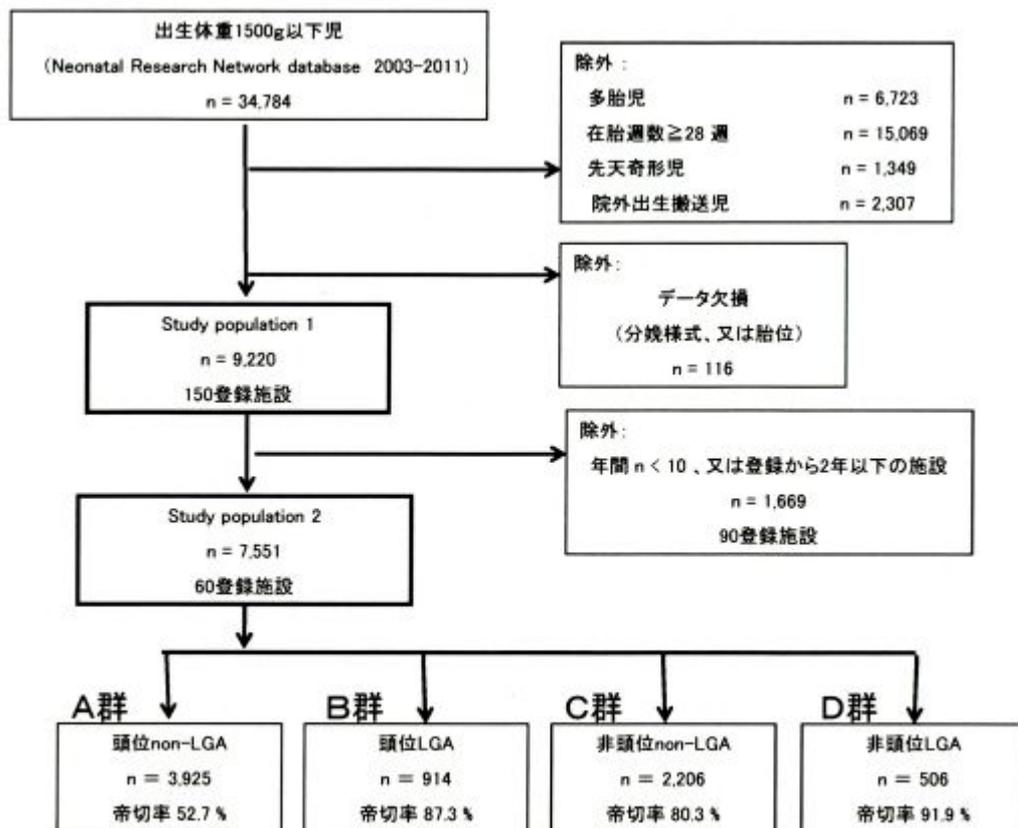
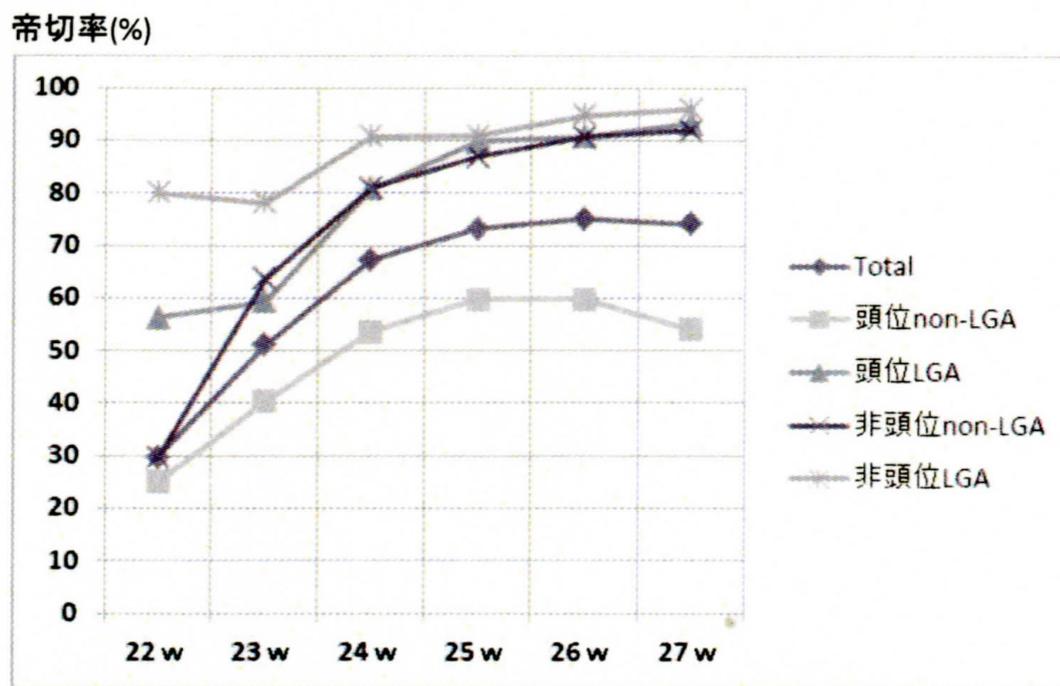


図1 本研究における周産期母子医療センターネットワークデータベース(2003~2011)の分析フローチャート



全体のCS率 68.3 %

図2 Study population 1 (n = 9,220) の在胎週数別の帝王切開率

表1 Study population 2 (n = 7,551) 60施設の単胎超早産、1500g以下児数、登録期間年数、平均年間登録児数、及び帝王切開率

施設番号	登録児数	帝王切開率 (%)	平均年間登録児数	登録期間年数	1500g以下児数	単胎超早産児数		
1	10	10.1	1	10	33.3	16.6	75	100
2	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
3	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
4	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
5	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
6	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
7	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
8	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
9	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
10	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
11	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
12	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
13	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
14	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
15	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
16	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
17	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
18	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
19	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
20	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
21	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
22	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
23	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
24	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
25	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
26	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
27	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
28	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
29	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
30	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
31	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
32	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
33	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
34	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
35	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
36	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
37	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
38	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
39	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
40	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
41	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
42	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
43	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
44	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
45	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
46	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
47	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
48	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
49	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
50	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
51	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
52	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
53	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
54	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
55	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
56	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
57	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
58	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
59	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
60	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
61	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
62	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
63	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
64	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
65	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
66	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
67	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
68	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
69	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
70	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
71	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
72	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
73	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
74	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
75	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
76	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
77	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
78	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
79	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
80	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
81	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
82	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
83	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
84	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
85	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
86	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
87	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
88	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
89	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
90	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
91	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
92	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
93	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
94	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
95	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
96	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
97	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
98	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
99	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
100	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
101	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
102	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
103	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
104	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
105	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
106	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
107	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
108	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
109	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
110	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
111	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
112	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
113	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
114	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
115	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
116	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
117	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
118	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
119	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
120	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
121	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
122	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
123	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
124	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
125	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
126	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
127	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
128	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
129	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
130	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
131	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
132	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
133	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
134	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
135	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
136	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
137	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
138	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
139	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
140	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
141	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
142	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
143	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
144	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
145	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
146	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
147	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
148	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
149	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
150	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
151	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
152	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
153	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
154	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
155	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
156	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
157	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
158	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
159	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
160	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
161	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
162	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
163	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
164	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
165	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
166	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
167	8	18.1	1	8	71.7	35.8	37	100
16								

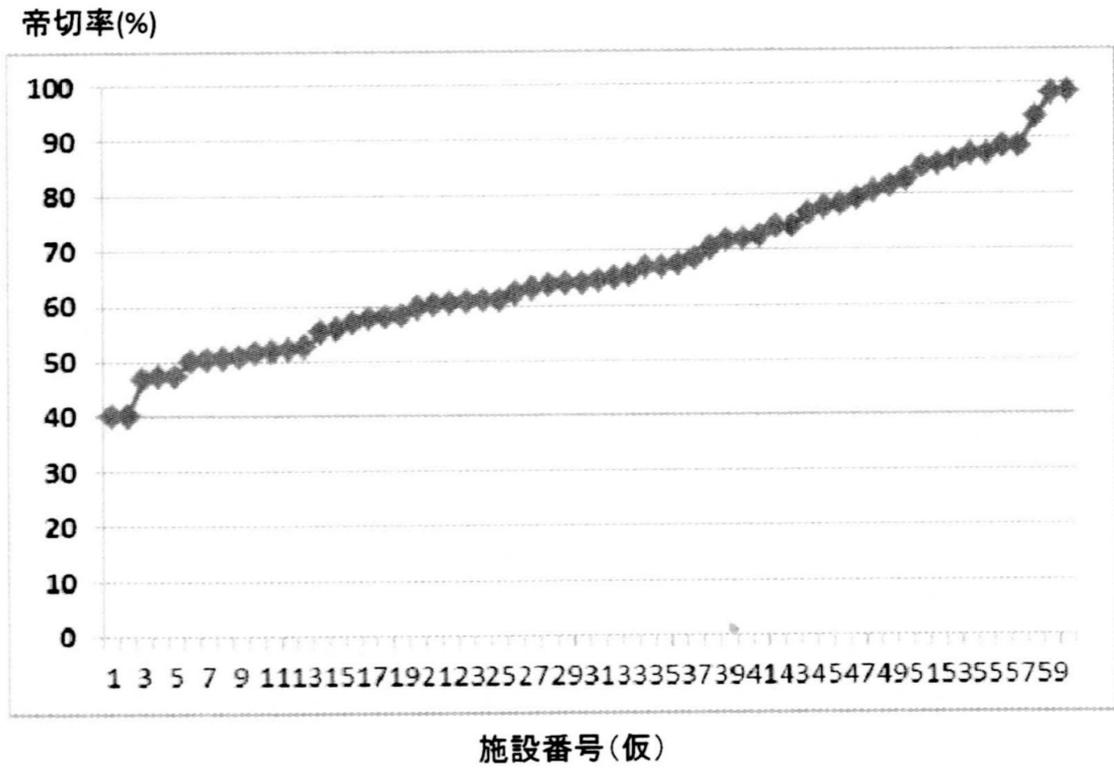


図3 Study population 2 (n = 7,551) 60施設の帝王切開率

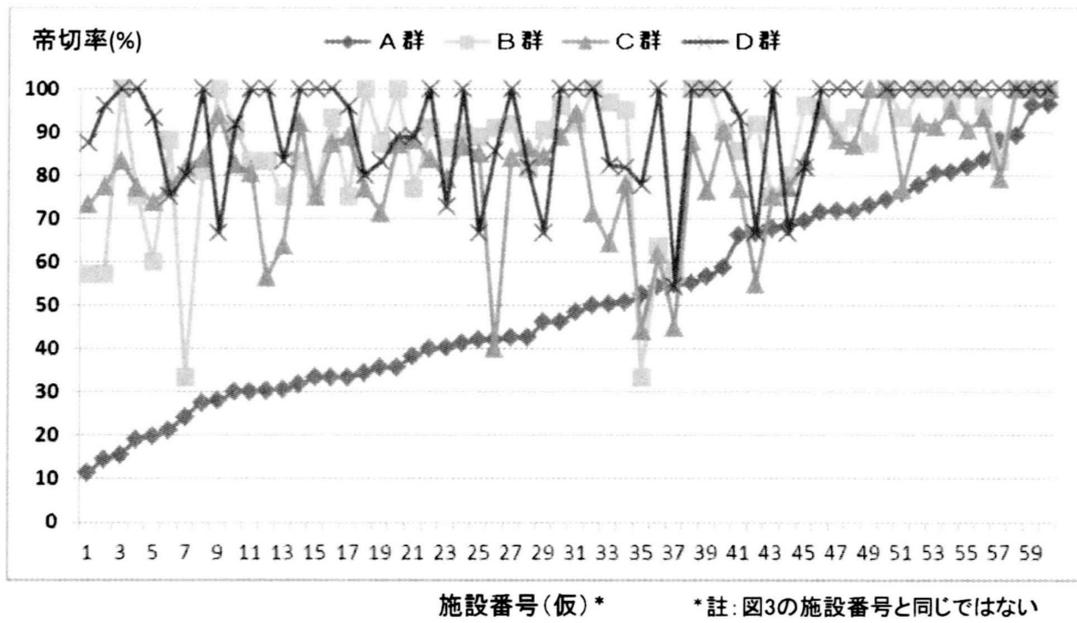


図4 Study population 2 (n = 7,551) 60施設のA、B、C、D群の帝王切開率

表2 Study population 2 (n = 7,551) 60施設のA、B、C、D群の周産期背景

	全体 N=7551	A群(頭位non-LGA) N=3925	B群(頭位LGA) N=914	C群(非頭位non-LGA) N=2206	D群(非頭位LGA) N=506
母体年齢	31.1±5.4	31.0±5.3	32.5±5.3	30.5±5.6	32.2±5.2
初産	49%	47%	63%	45%	61%
糖尿病	2%	1%	2%	2%	3%
妊娠高血圧症候群	12%	4%	46%	4%	45%
前期破水	41%	48%	18%	43%	19%
胎児心拍数異常	25%	21%	45%	19%	41%
母体ステロイド	48%	50%	50%	44%	49%
組織学的CAM	50%	59%	26%	52%	25%
分娩週数	25 4/7±1 4/7	25 4/7±1 4/7	26 1/7±1 2/7	25 2/7±1 4/7	26 0/7±1 2/7
出生時体重	755±201	810±189	572±134	777±188	560±128
Male sex	54%	53%	53%	55%	53%

CAM: 絨毛膜羊膜炎

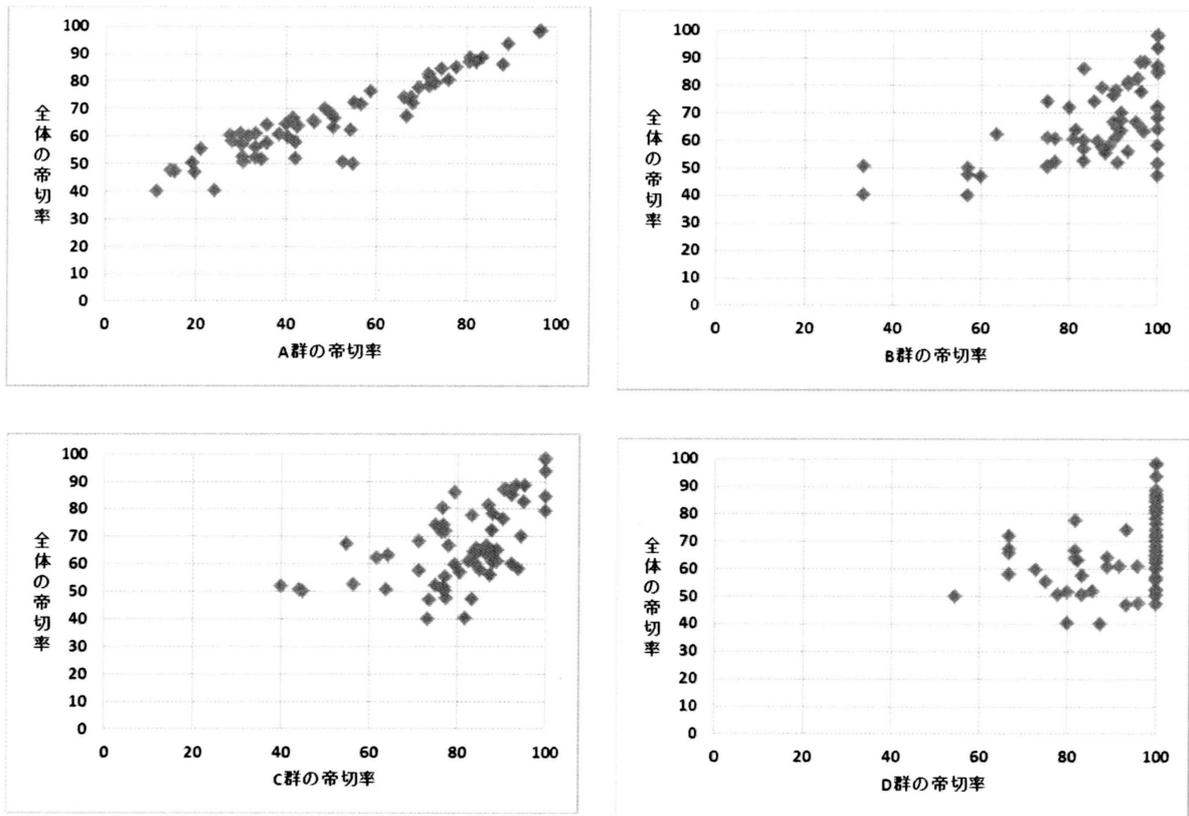


図5 60施設各々の全体の帝王切開率と各々のA、B、C、D群の帝王切開率の相関

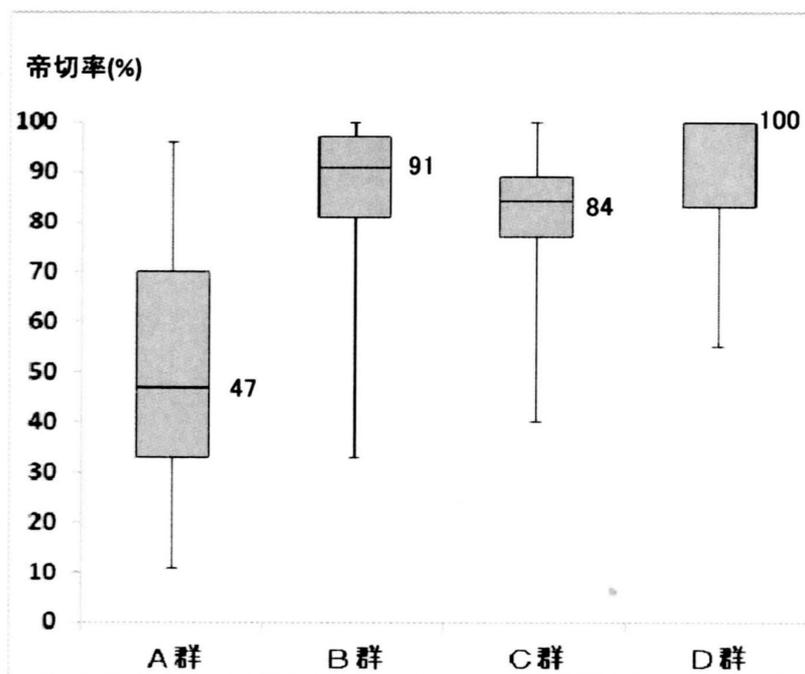


図6 60施設のA、B、C、D群の帝王切開率の中央値(第1四分位点～第3四分位点)

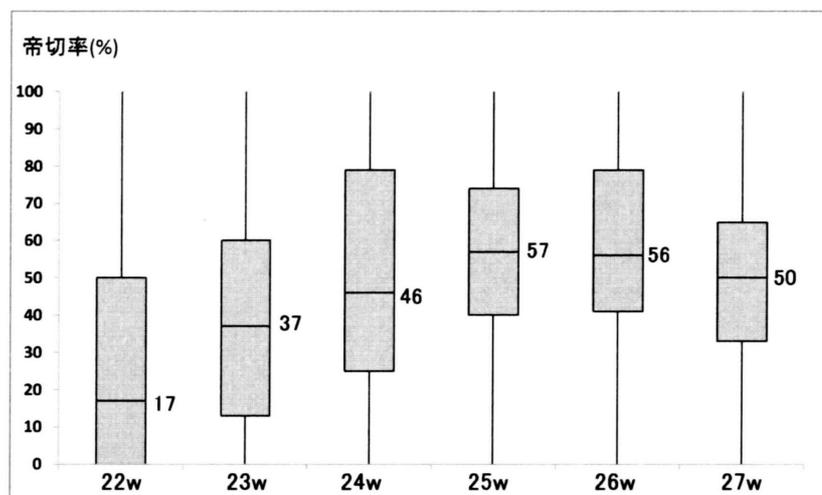


図7 A群 (n = 3,925) 60施設の在胎週数別の帝王切開率の中央値(第1四分位点~第3四分位点)

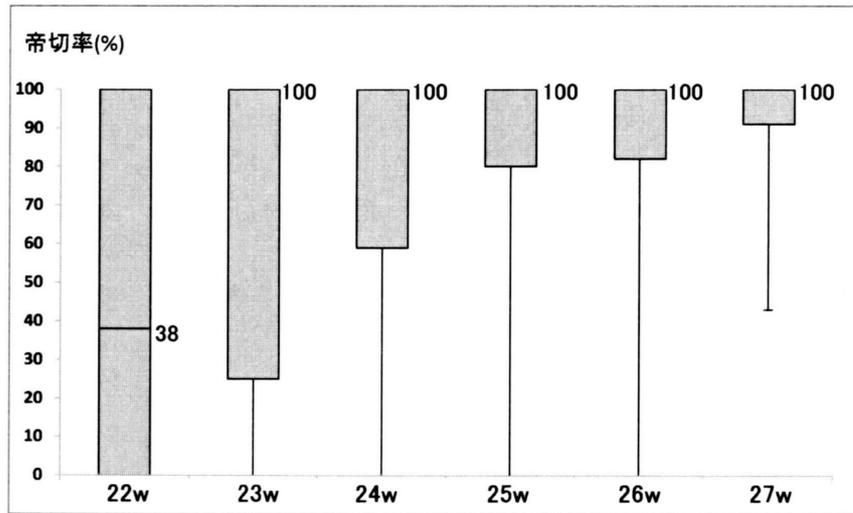


図8 B群 (n = 914) 60施設の在胎週数別の帝王切開率の中央値(第1四分位点～第3四分位点)

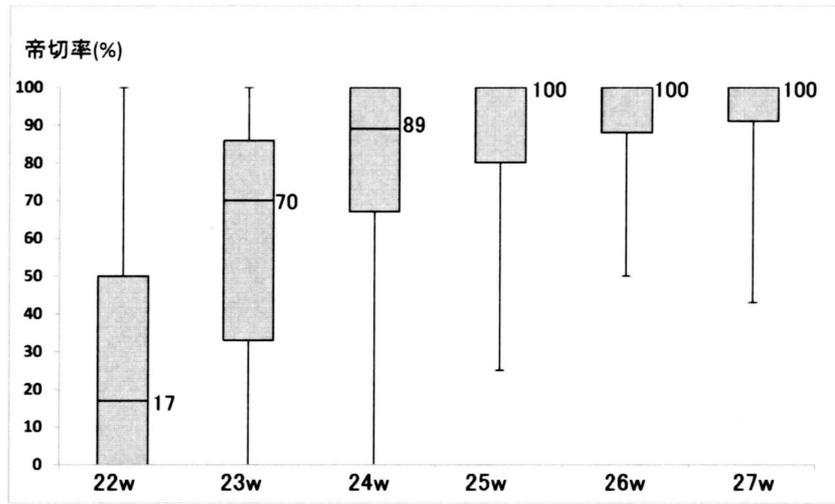


図9 C群 (n = 2,206) 60施設の在胎週数別の帝王切開率の中央値(第1四分位点～第3四分位点)

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
池田智明	厚生労働省科学研究「妊産婦死亡班」の取り組み	関沢昭彦、長谷川潤一	日本の妊産婦を救うために 2015	東京医学社	日本	2015	23-27

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
Ishikawa H, Miyazaki K, Ikeda T, Murabayashi N, Hayashi K, Kai A, Ishikawa K, Miyamoto Y, Nishimura K, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M	The Effects of Antenatal Corticosteroids on Short- and Long-Term Outcomes in Small-for-Gestational-Age Infants.	Int J Med Sci	12(4)	259-300	2015
Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M.	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	25	1-7	2015
Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M.	Long-term outcomes of antenatal corticosteroids treatment in very preterm infants after chorioamnionitis.	Arch Gynecol Obstet	292(6)	1239-46	2015
村林奈緒、石川浩史、石川薫、宮崎顕、林和俊、甲斐明彦、池田智明	我が国の基幹的周産期施設における単胎頭位早産の分娩様式：MFICU連絡協議会でのアンケート調査結果	日本周産期・新生児医学会雑誌	第51巻第3号	1115-1118	2015

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

村林奈緒、池田智明	治療：投与時の注意点 ならびに副作用 出生 前ステロイド投与	周産期医学	Vol.45 No 6	840-842	2015
村林奈緒、石川浩史、石川薫、宮崎顕、林和俊、甲斐明彦、池田智明、楠田聡、藤村正哲	我が国における単胎超 早産（在胎28週未満） の分娩様式の現状～周 産期母子医療センター ネットワークデータベ ースの解析から	日本周産期・ 新生児医学会 雑誌	第51巻第4 号	1182-1189	2015

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

胎盤血輸血による早期産児の死亡率と輸血減少効果に関する研究

研究分担者 細野 茂春 日本大学医学部准教授

研究要旨

国際蘇生連絡協議会で発表された Consensus2010 で仮死のない正期産児は 1 分以上臍帯結紮を遅らせる臍帯遅延結紮が推奨された。昨年改定になった Consensus2015 では早産児に対しては 30 秒以上の臍帯遅延結紮が提案された。早産児では蘇生のために十分な時間臍帯遅延結紮が行えないことから在胎 28 週以下の早産児に関しては臍帯遅延結紮に代えて臍帯ミルクを代用することが提案された。いずれも小規模のランダム化比較試験の結果であるため強い推奨には至っていない。我が国では超早産児を中心に臍帯ミルクが 1990 年代から行われてきた。新生児臨床研究ネットワーク（Neonatal Research Network：NRN）のデータベースを使用して我が国の胎盤血輸血の普及率と早期産児の赤血球輸血と死亡率の減少効果研究について検討した。

研究 1

対象：2005 年からデータベースの運用が開始されたが胎盤血輸血の項目が追加された 2008 年から 2014 年の 7 年間に登録された在胎 22 週以上 28 週未満の児で大奇形および染色体異常症を伴った児を除外した 13,730 名を対象とした。

結果：2008 年から 2014 年の 7 年間の胎盤血輸血施行率は 33.7% であったが初回登録年の 2007 年は 18.2% で 2014 年は 50.9% と施行率は 2.8 倍となった。ミルクの効果に関しては生存率について在胎週数 22 週から 28 週までの 1 週毎の及び全体で有意差はなかった。輸血回避については在胎 22-28 週全体で検討すると有意差はなかったが 1 週間毎の在胎週数で検討すると在胎 24 週で出生した群以外では胎盤血輸血によって有意($p<0.01$)に赤血輸血が回避されていた。エンドポイントを輸血または死亡で検討すると在胎 22 週から 28 週全ての週数で胎盤血輸血群で有意に低値で、全ての週数で合算しても有意($p<0.01$)に低値であった。胎盤血輸血の方法は 129 施設中回答のあった 92 施設中 82 施設が臍帯ミルク法、5 施設が臍帯遅延結紮法で未実施が 5 施設であった。

研究 2

対象：PubMed で検索された 5 件の臍帯ミルクと臍帯早期結紮の比較試験と我が国での多施設共同研究の計 6 件の臨床研究の結果をメタ解析した。

方法：メタ解析は The Cochrane Collaboration から提供されている Review Manager5.3 を使用した。

結果：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クング群で 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] で臍帯ミルクングにより統計学的に有意に低下を認めた。

考察: 我が国では胎盤血輸血は在胎 28 週以下での出生では多くの施設で行われておりその方法は実施施設の場合 94%は臍帯ミルクング法で実施されていた。蘇生を必要とする早産児では蘇生に影響をおよぼさない臍帯ミルクング法による胎盤血輸血が主流であり、死亡および重篤な合併症である頭蓋内出血の頻度と赤血輸血の減少効果が認められる。昨年国際蘇生連絡協議会で発表された Consensus2015 において臍帯ミルクングはエビデンス不足で推奨度が低いながらも国際ガイドラインにも言及されているので、我が国での実施率が約半数である事から実施率向上に向けた啓蒙活動とエビデンス補強のための論文作成が必要と考えられた。

A . 研究目的

国際蘇生連絡協議会で発表された Consensus2010 では仮死のない正期産児は 1 分以上臍帯結紮を遅らせる臍帯遅延結紮が推奨された。昨年改定になった Consensus2015 では早産児に対しては 30 秒以上の臍帯遅延結紮が提案された。早産児では蘇生のために十分な時間臍帯遅延結紮が行えないことから在胎 28 週以下の早産児に関しては臍帯遅延結紮に代えて臍帯ミルクングを代用することが提案された。いずれも小規模のランダム化比較試験の結果であるため強い推奨には至っていない。

我が国では超早産児を中心に臍帯ミルクングが 1990 年代から行われてきた。新生児臨床研究ネットワーク (Neonatal Research Network : NRN) のデータベースを使用して我が国の胎盤血輸血の普及率と早期産児の赤血球輸血と死亡率の減少効果研究について文献的考察をふまえて検討した。

B . 研究方法

研究 1

2005 年出生児から新生児臨床研究ネットワーク (Neonatal Research Network : NRN) のデータベース登録がはじまって現在 129 施

設での登録データを使用して胎盤血輸血の項目が追加された 2008 年から 2014 年の 7 年間に登録された在胎 22 週以上 28 週未満の児で大奇形および染色体異常症を伴った児を除外した 13,730 名を対象とし、我が国の胎盤血輸血の普及率と早期産児の赤血球輸血と死亡率の減少効果研究について検討した。統計的解析には SPSS (IBM) を用いて検討した。

研究 2

PubMed で検索された 5 件の臍帯ミルクングと臍帯早期結紮の比較試験と我が国での多施設共同研究の計 6 件の臨床研究の結果をメタ解析した。メタ解析は The Cochrane Collaboration から提供されている Review Manager5.3 を使用した。

(倫理面への配慮)

データベース解析に関しては東京女子医科大学を中央倫理新施設として承認を得た後に施設及び患者氏名を匿名化されたデータをパスワードで保護された Excel データとして提供を受けた。

C . 研究結果

2008 年から 2014 年の 7 年間の胎盤血輸血

施行率は 33.7% であったが初回登録年の 2007 年は 18.2% で 2014 年は 50.9% と施行率は 2.8 倍となった(図 1、2)。ミルクングの効果に関しては生存率について在胎週数 22 週から 28 週までの 1 週毎の及び全体で有意差はなかった(表 1)。

図 1 . 対象者の年次推移と施行割合

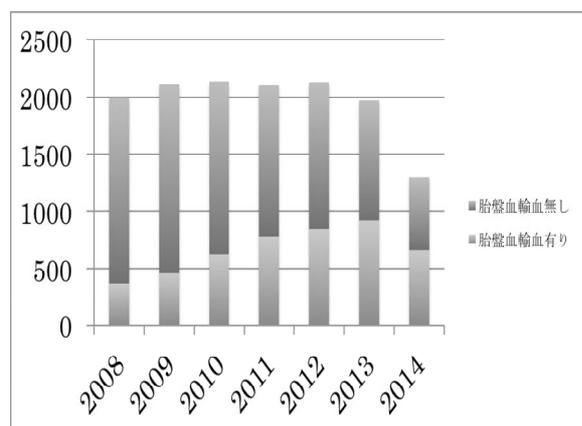
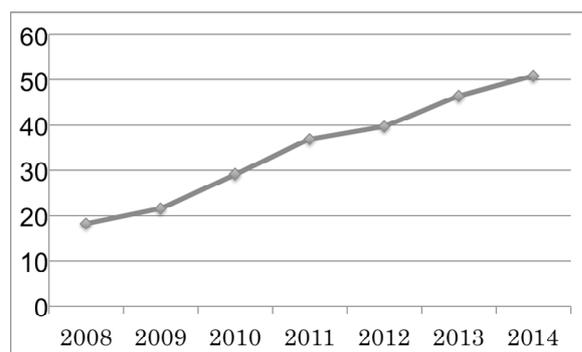


図 2 . 胎盤血輸血率の年次推移



ミルクングの効果に関しては生存率について在胎週数 22 週から 28 週までの 1 週毎の及び全体で有意差はなかった(表 1)

表 1 胎盤血輸血と死亡

週数	胎盤血輸血有り			胎盤血輸血無し			p 値
	総数	死亡	%	総数	死亡	%	
22	158	65	41.1	289	142	49.1	0.11
23	494	107	21.7	808	199	24.6	0.22

24	676	94	13.9	1087	170	15.6	0.32
25	756	54	7.1	1288	121	9.4	0.08
26	847	37	4.4	1467	88	6	0.09
27	816	28	3.4	1894	80	4.2	0.33
28	893	10	1.1	2257	43	1.9	0.12
Total	4640	395	8.5	9090	843	9.3	0.14

輸血回避については在胎 22-28 週全体で検討すると有意差はなかったが 1 週間毎の在胎週数で検討すると在胎 24 週で出生した群以外では胎盤血輸血によって有意(p<0.01)に赤血輸血が回避されていた(表 2)。

表 2 胎盤血輸血と赤血輸血率

週数	臍帯血輸血有り			胎盤血輸血無し			p 値
	総数	輸血	%	総数	輸血	%	
22	158	157	99.4	289	240	83	<0.01
23	494	450	91.1	808	679	84	<0.01
24	676	573	84.8	1087	894	82.2	0.17
25	756	439	58.1	1288	894	69.4	<0.01
26	847	422	49.8	1467	820	55.9	<0.01
27	816	231	28.3	1894	766	40.4	<0.01
28	893	155	17.4	2257	572	25.3	<0.01
Total	4640	2427	52.3	9090	4865	53.5	0.18

エンドポイントを輸血または死亡で検討すると在胎 22 週から 28 週全ての週数で胎盤血輸血群で有意に低値であった。また 22 週から 28 週全ての週数で合算し検討しても有意 (p<0.01)に低値であった(表 3)。

表 3 胎盤血輸血と赤血球輸血

週数	臍帯血輸血有り			臍帯血輸血無し			p 値
	総数	輸血	%	総数	輸血	%	
22	158	143	90.5	289	289	100	<0.01
23	494	427	86.4	808	738	91.3	<0.01

24	676	541	80	1087	938	86.3	<0.01
25	756	470	62.2	1288	922	71.6	<0.01
26	847	440	51.9	1467	842	57.4	0.01
27	816	231	28.3	1894	791	41.8	<0.01
28	893	155	17.4	2257	589	26.1	<0.01
Total	4640	2407	51.9	9090	5109	56.2	<0.01

にならない臍帯ミルクで代用するのは合理的である。

今回の検討から大規模観察研究においても臍帯ミルクの効果は認められたことから我が国では胎盤血輸血の実施率が 50%に留まっていることから本研究の論文化と啓発活動が必要である。

胎盤血輸血の方法は 129 施設中回答のあった 92 施設中 82 施設が臍帯ミルク法、5 施設が臍帯遅延結紮法で未実施が 5 施設であった。

D. 考察

蘇生を必要とする児における臍帯遅延結紮の研究は脱落例が多いことが問題となっている。一方、臍帯ミルクは蘇生を必要とする児においても蘇生主義に影響をおよぼさず実施可能な胎盤血輸血の手技である。我が国では在胎 28 週以下の児においては臍帯ミルク法が主体であるがその実施率は約半数である。臍帯ミルクは臍帯遅延結紮と同様な効果を認めることが確認された。昨年発表された Consensus2015 においてはエビデンスになる論文が不足していたことから臍帯ミルクについての推奨と提案は以下のものである。

推奨と提案

28 週以下の新生児に対し、人における有益性のエビデンスが不十分で有り、臍帯ミルクを積極的にルーチンで使用する根拠は乏しい。

臍帯ミルクは個々の状況、また研究といった環境で考慮され、初期血圧、血液学的指標、頭蓋内出血を改善し得る。長期的転帰の改善や安全性に関する根拠は認められない。

ただし、在胎 28 週以下での早産児で蘇生処置を必要とする場合、CoSTR2015 で推奨する臍帯遅延結紮は実施困難であり、蘇生処置の妨げ

研究 2 .

A. 研究目的

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競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 年代から臍帯ミルク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ク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、早期産児に対する臍帯ミルク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期産児、臍帯ミルクング、臍帯早期結紮、輸血率の低下とした。

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

早期産児、臍帯ミルクング、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

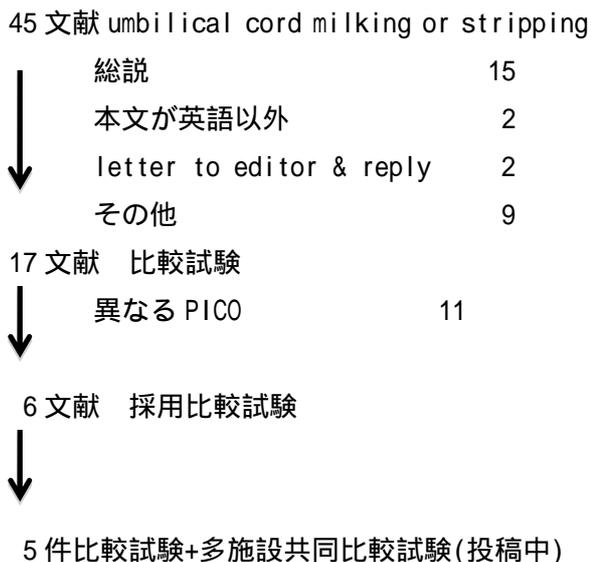


表 1 に採用した文献の各症例数を示す。前向き研究が 5 件で薄口ム危険球が 1 件であった。ミルクングの回数は単回ミルクングが 1 件で 5 件は複数回ミルクングを行っていた。今回の早

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。

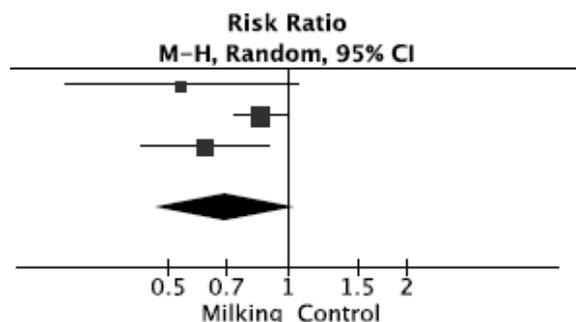
表 1 採用文献一覧

筆頭著者	発表年	ミルク	コントロール
		例数	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)。

図 2. 日齢 28 未満の輸血率リスク

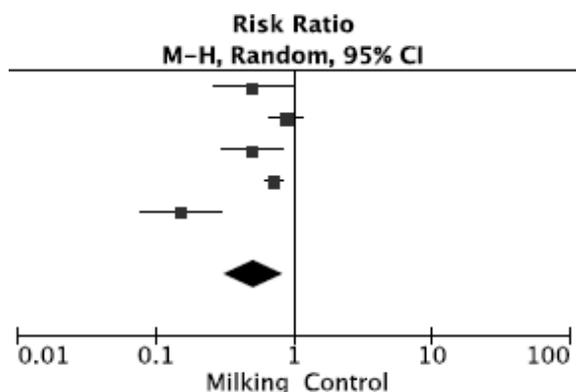
Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Hosono S 2008	7	20	13	20	20.4%	0.54 [0.27, 1.06]	2008
March MI 2013	30	36	38	39	45.3%	0.86 [0.73, 1.00]	2013
Hosono S 2015	26	77	42	77	34.3%	0.62 [0.43, 0.90]	2015
Total (95% CI)		133		136	100.0%	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)							



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)。

図 3. 入院中の輸血のリスク

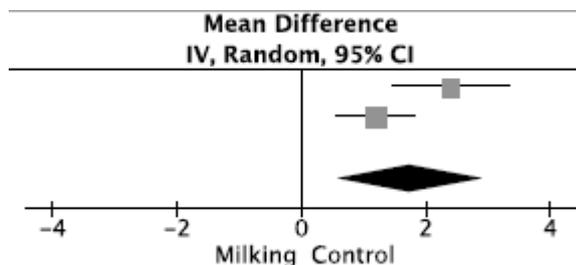
Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Hosono S 2008	7	20	14	20	16.9%	0.50 [0.26, 0.97]	2008
Alan S 2014	15	19	17	19	22.9%	0.88 [0.67, 1.17]	2014
Katheria AC 2014	11	30	22	30	19.3%	0.50 [0.30, 0.84]	2014
Patel S 2014	90	158	127	160	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)							



副次指標としてヘモグロビン濃度はミルク
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(図 4)。

図 4. 平均ヘモグロビン値の差

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
	Mean	SD	Mean	SD			
Hosono S 2008	16.5	1.4	14.1	1.6	45.8%	2.40 [1.47, 3.33]	2008
Hosono S 2015	15.3	2.1	14.1	1.9	54.2%	1.20 [0.57, 1.83]	2015
Total (95% CI)					97	1.75 [0.58, 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)							

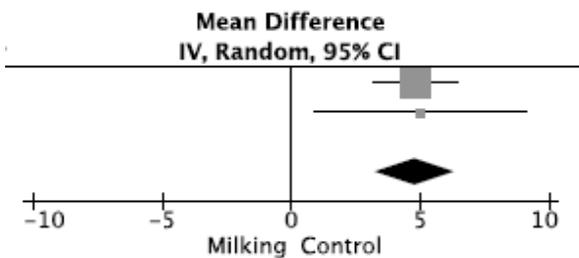


胎盤輸血量の評価をヘマトクリットで行っ
ている文献が 2 例ありヘモグロビンと共に検
討した。ミルクング群で 4.83% [95%信頼区間
3.30, 6.36] と統計学的に有意に上昇していた

(図 5)。

図 5. 平均ヘマトクリット値の差

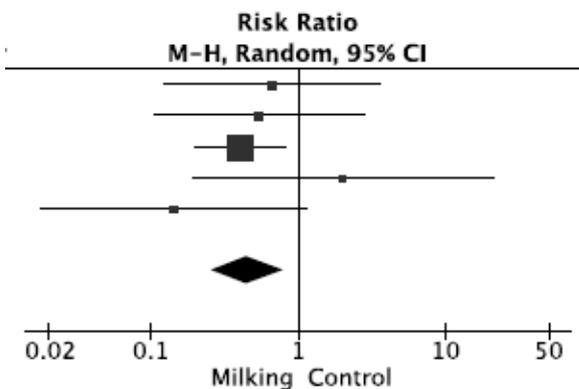
Study or Subgroup	Milking			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Patel S 2014	49.9	7.6	158	45.1	7.4	160	86.0%	4.80 [3.15, 6.45]	2014
Katheria AC 2014	47	9	30	42	7	30	14.0%	5.00 [0.92, 9.08]	2014
Total (95% CI)			188			190	100.0%	4.83 [3.30, 6.36]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.01, df = 1 (P = 0.93); I ² = 0%									
Test for overall effect: Z = 6.19 (P < 0.00001)									



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

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Hosono S 2008	2	20	3	20	11.1%	0.67 [0.12, 3.57]	2008
March MI 2013	2	36	4	39	11.7%	0.54 [0.11, 2.78]	2013
Patel S 2014	10	158	25	160	64.1%	0.41 [0.20, 0.82]	2014
Katheria AC 2014	2	30	1	30	5.7%	2.00 [0.19, 20.90]	2014
Hosono S 2015	1	77	7	77	7.3%	0.14 [0.02, 1.13]	2015
Total (95% CI)		321		326	100.0%	0.45 [0.26, 0.79]	
Total events 17 40							
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 3.10, df = 4 (P = 0.54); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.005)							



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] であり
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

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Hosono S 2008	2	20	4	20	11.7%	0.44 [0.07, 2.76]
Hosono S 2015	0	77	4	77	14.6%	0.11 [0.01, 1.99]
Katheria AC 2014	2	30	4	30	12.2%	0.46 [0.08, 2.75]
Patel S 2014	15	158	21	160	61.5%	0.69 [0.34, 1.40]
Total (95% CI)		285		287	100.0%	0.55 [0.31, 0.99]
Total events 19 33						
Heterogeneity: Chi ² = 1.72, df = 3 (P = 0.63); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.98 (P = 0.05)						

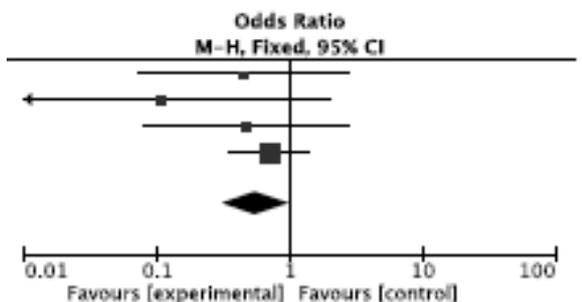
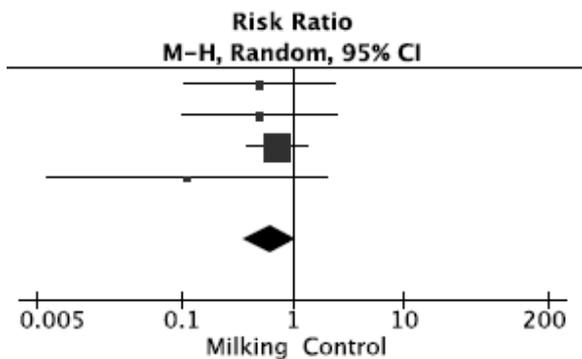


図 8. III, IV 度の頭蓋内出血のリスク

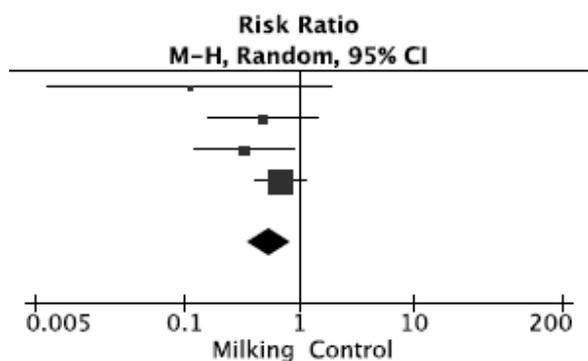
Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Hosono S 2008	2	20	4	20	11.6%	0.50 [0.10, 2.43]	2008
Katheria AC 2014	2	30	4	30	11.0%	0.50 [0.10, 2.53]	2014
Patel S 2014	15	158	21	160	74.0%	0.72 [0.39, 1.35]	2014
Hosono S 2015	0	77	4	77	3.4%	0.11 [0.01, 2.03]	2015
Total (95% CI)		285		287	100.0%	0.62 [0.36, 1.07]	
Total events 19 33							
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 1.77, df = 3 (P = 0.62); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.72 (P = 0.09)							



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)。

図 9. 慢性肺疾患発症のリスク

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Hosono S 2008	0	20	4	20	2.3%	0.11 [0.01, 1.94]	2008
March MI 2013	4	36	9	39	15.4%	0.48 [0.16, 1.43]	2013
Katheria AC 2014	4	30	12	30	17.7%	0.33 [0.12, 0.92]	2014
Hosono S 2015	18	77	26	77	64.7%	0.69 [0.42, 1.15]	2015
Total (95% CI)		163		166	100.0%	0.55 [0.36, 0.85]	
Total events	26		51				
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 3.08, df = 3 (P = 0.38); I ² = 2%							
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.007)							



D. 考察

臍帯ミルクは臍帯遅延結紮と同様、出生時のヘモグロビン濃度およびヘマトクリットの上昇を認め、輸血リスク回避として同様な効果が期待できる。臍帯ミルクは臍帯遅延結紮と比較して急速な容量負荷になるにもかかわらず頭蓋内出血の頻度はすべての重症度を含めた検討では低下を認めた。また III, IV 度の重症群においても有意差は無いもののリスク比は 0.62 [95%信頼区間 0.36, 1.07] であることから減少させる傾向は見られており症例数が増えることにより有意差を認める可能性がある。

臍帯遅延結紮と臍帯ミルクが同等または非劣勢であるかは同等性試験または非劣勢試験を行う必要がある。Kurzer らが 2014 年に 32 週未満で出生した早産児で臍帯遅延結紮と臍帯ミルクの比較試験を行い両群間で統計的有意差が認められなかったとしている。

臍帯遅延結紮においても臍帯ミルクにおいても神経学的後障害の検討は臍帯遅延結紮において Mercer らの修正 7 か月までの報告

があるだけで、長期の神経学的後障害の検討は今後の重要な検討課題である。

E. 結論

蘇生を必要とする児に対する臍帯ミルクは臍帯遅延結紮に代わる手技として赤血輸血リスクの軽減のみならず重篤な合併症や死亡リスクを軽減させられる可能性がある。神経学的長期予後に関する検討の報告がわずかなので我が国のランダム化比較試験およびデータベースによる解析の結果を早急に論文化する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Tamura M. One-time umbilical cord milking after cord cutting has same effectiveness as multiple-time umbilical cord milking in infants born at <29 weeks of gestation: a retrospective study. *J Perinatol*. 35:590-4. 2015

2. 学会発表

1) Hosono S, Masanori Tamura, Mikiya Hirano, Rintaro Mori, Satoshi Kusuda, Masanori Fujimura. One-time umbilical cord milking after cord cutting reduces the need for red blood cell transfusion, mortality rate in extremely preterm infants; Multicenter randomized controlled trial. 2015 Pediatric Academy Society annual meeting. San Diego (USA). 2015.

2) One-time umbilical cord milking after

cord cutting reduces the need for red blood cell transfusion, mortality rate in extremely preterm infants; Multicenter randomized controlled trial. Cord Clamping and other measures to influence Placental Transfusion at Preterm birth collaborators' meeting. San Diego (USA). 2015.

3) 細野茂春、田村正徳、平野慎也、森倫太郎、楠田 聡、藤村正哲. 早産児における臍帯切離後の臍帯ミルク1回法の効果:多施設共同研究. 第51回日本周産期・新生児医学会. 福岡. 2015.

4) 細野茂春: 新生児・小児の病態の特殊性と輸血医療. 「輸血医療 Up to Date」 第14回京阪神輸血・免疫・血液研究会. 大阪. 2015.

5) Hosono S, Tamura M, Hirano S, Mori R, Kusuda S, Fujimura T. Eighteen-Month Corrected Age Developmental Outcomes of Extremely Preterm Infants Enrolled in a Randomized Controlled. Pediatric Academic Societies (PAS) 2016 Meeting. Baltimore USA (2016年5月発表予定)

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

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
Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Tamura M.	One-time umbilical cord milking after cord cutti ng has same effectiven ess as multiple-time u mbilical cord milking in infants born at <29 w eeks of gestation: a re trospective study	J Perinatol	35	590-4	2015

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

INTACT 研究登録児の予後評価に関する研究

研究分担者 河野 由美 自治医科大学小児科 学内教授

研究要旨：INTACT 研究のアウトカムである 3 歳、修正 1.5 歳予後が正確に評価できるフォローアップ体制の構築と維持のため、予後評価のプロトコルの作成、周知と予後登録状況のモニタリングを行った。全対象の 84% が修正 1.5 歳評価終了となる時点で、予後登録率は 74%、登録例の受診率は 90%、脱落判明率は 6%、統一の発達検査実施率は 95% と過去の予後調査報告に比較し、高いフォローアップ率が得られていることが明らかとなった。修正 1.5 歳の予後登録 2372 名の解析で、死亡・脳性麻痺・発達遅滞の合併の割合は、いずれも過去の報告より低率であった。予後評価期間からの逸脱、データ不備などの問題点も認められ、主要評価項目である 3 歳予後が正確に評価できる体制を維持することが今後重要である。

A . 研究目的

周産期医療質と安全の向上のための介入プログラム（以下 INTACT 研究）は、診療のガイドラインに基づき、参加施設の診療行為に介入することで、ハイリスク児である極低出生体重児の予後が改善するかどうかを比較対照試験で実証することを目的としている。先行研究で診療行為への介入は終了したが、主要評価項目である 3 歳予後、副次評価項目である修正 1.5 歳予後の評価は継続している。本分担研究では、1) アウトカムである研究登録児の予後が正確に評価し、その結果を国内外に発信できるようプロトコルを作成した先行研究から引き継ぎ、2) プロトコルに基づきフォローアップが確実に実施されるようフォローアップ体制を構築すること、3) 予後評価とその登録状況をモニタリングし、研究支援室と研究参加施設へフィードバックすることを目的とした。

B . 研究方法

1) 予後評価プロトコルの確定と評価の妥当

性の検討

「障害なき生存 = Intact Survival」の定義を確率し、副次評価項目である修正年齢 1 歳 6 か月 ~ 2 歳未満での予後評価方法、主要評価項目である 3 歳での予後評価方法を確定し、各々評価シートを作成、配布する。

修正 1 歳半および 3 歳の極低出生体重児を対象とし、本研究で発達評価に用いる新版 K 式検査の発達指数 (DQ) と広く国際的に用いられる Bayley III 検査との相関を検討する。

2) 評価プロトコルの周知と対象の脱落予防と脱落への対応

統一した予後評価のため、医師向け Q&A 集を作成する。予後評価を行う担当医師、発達評価に関わる心理士を対象とした研修会をそれぞれ開催する。脱落予防のためのメール等もちいたフォローアップのシステム化と脱落例への対応方法を検討し対策を行う。

3) 予後評価状況の把握

平成 25 年 9 月から開始した、修正 1 歳 6 か月の予後評価状況を把握するため、研究登録症

例の出生年月と在胎期間から評価期間が終了する修正 24 か月相当時期を算出し、予後の登録状況のモニタリングを行う。その結果を研究参加施設にフィードバックする。

4) 修正 1.5 歳の予後

平成 28 年 1 月末時点で、修正 1.5 歳の予後が登録された INTACT 研究対象例の予後について基本統計解析を行う。

(倫理面への配慮)

INTACT 研究は、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。また研究実施主体とは独立した中央倫理委員会の承認を得た。

新版 K 式発達検査の相関研究については、自治医科大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。研究対象の保護者に研究説明を行い書面で同意を得た後に実施した。

C. 研究結果

1) 予後評価プロトコルの確定と評価の妥当性の検討

障害なき生存(intact survival)の定義

「死亡、重度神経学的障害(SND)、神経学的障害(NDI)がないこと」である。具体的には表 1 に示した合併症の有無と程度に従って判定することとした。神経学的障害の他に身体的障害の有無と程度についても判定する。その他の重要な障害の有無は副次評価項目に含まれる。

評価プロトコルの確定と評価シートの作成・配布

定義に基づくアウトカム評価の方法と内容を決定した。必須内容は身体計測、身体合併症：呼吸、消化器、腎機能の評価、神経学的合併症：脳性麻痺(CP)、GMFCS のスコア、視機能、聴覚の評価、発達検査：原則的に心理士による新版 K 式検査とした。

1 歳 6 か月は修正月齢 18 ~ 24 か月、3 歳は暦

月齢 36 ~ 42 か月の受診での健診とし、評価シート修正 1 歳 6 か月用、3 歳用を作成し配布した。児の発達や生活の質に影響する事柄について、問診用紙で聴取できるよう、共通の問診用紙を作成、配布した。

新版 K 式発達検査の妥当性検証

極低出生体重児を対象とした新版 K 式発達検査と Bayley III の相関研究の研究対象、年齢、方法、評価項目を定めた研究プロトコールを作成し倫理審査の承認を得た。Bayley III ができる心理士の養成が必要であり、検査道具を用いて研究協力者の心理士の講習会を開催した。講習会とビデオ確認を行い 10 名の心理士が新版 K 式検査と Bayley III の両検査が実施可能となった。本研究の介入対象以外の修正 1 歳 6 か月の極低出生体重児に対して、新版 K 式検査と Bayley III の両検査の実施を開始した。

修正 1 歳 6 か月児での結果を解析した結果、両検査の対応する領域のスコア(認知適応と Cognitive、言語社会と language、姿勢運動と Motor)の Pearson の相関係数(95%信頼区間)は、順に 0.73 (0.64-0.80)、0.74 (0.65-0.81)、0.67 (0.56-0.76)であり高い相関関係が認められた。この結果を平成 27 年度に学会および論文発表した。

2) 評価プロトコルの周知と対象の脱落予防と脱落への対応

評価プロトコルの周知

評価プロトコルの周知の方法として、評価マニュアルを作成し配布した。実施に評価を行う上で生じた疑問等に答え、全研究参加施設に共有できるよう、担当者会議、研究会会議で周知するとともにフォローアップ Q&A 集・資料集を作成し配布した。これらの配布物は随時、研究ホームページに載せダウンロード可能とした。平成 27 年度には、平成 27 年 2 月から始まった 3 歳の予後評価の Q&A 集の改訂版(資料

1) を作成し、研究施設に配布した。

プロトコルの確認、発達評価の統一化、脳性麻痺の診断と本研究で採用した GMFCS のスコア法を内容とした研修会を開催した。研修会不参加施設や担当者の変更等もあり、平成 27 年度には、GMFCS のスコア法のビデオ DVD を全施設に配布した。発達の評価は心理士による新版 K 式検査を原則としたため、研究の概要と目的の理解、NICU 医療の概略と極低出生体重児の発育・発達の特徴、周産期医療に関わる心理士の役割、INTACT 研究における発達評価の方法の統一化、極低出生体重児を対象とした新版 K 式検査のおこりうる問題点や対応、家族への支援を内容とした、心理士向け研修会を開始し周知を図った。

脱落予防と脱落への対応

確実なフォローアップが実施できるよう研究支援室と協力して、各施設の担当医あてに対象児のフォローアップ健診年齢の約 2 か月前に研究支援室からアラートメールを送信するシステムを作成した。データベースの解析により予後データ欠損例は院外出生が多いことが明らかとなり、転院や転居によるフォローアップからの脱落を防ぐために、患者転院・転居に伴うフォローアップ先変更時の手順とフォローアップ先変更連絡シートを作成し、研究支援室の症例移動の把握を強化した。

3) 予後評価状況の把握

修正 1.5 歳の評価期限である修正 23 ヶ月を最も早く迎える平成 26 年 8 月から、修正 1.5 歳の予後評価の WEB 登録状況、受診の有無、新版 K 式発達検査の実施の有無について継続的に確認した(図 1)。WEB 登録には INTACT の対象から除外される例を含んでいたため、平成 27 年 12 月末時点で対象例のみでも評価した。平成 27 年 12 月末現在、全対象 3439 名中 2887 名(84%)が修正 1.5 歳評価期限対象であり、

111 名の死亡(3.8%)を除く 2776 名中 2046 名(74%)で予後評価の有無が登録されていた(図 2)。2046 名中 1838 名(90%)が受診あり、受診なしが 124 名(6%)、退院後死亡 18 名(0.9%)で残りは未確定であった。新版 K 式発達検査 DQ 値は 1761 名(受診者中の 95%)で登録されていた。データ登録率には最低 5%から最高 100%までの施設間差を認め、登録率の低い施設には研究支援室を通してフォローアップ状況の確認を行い、データ登録を促した。

同様に、平成 27 年 12 月末で、暦年齢 3 歳の評価期限である 40 ヶ月を迎える INTACT 症例を対象として、3 歳予後評価の登録・受診状況を確認した。平成 27 年 12 月末現在、全対象 3439 名中 625 名(18%)が評価期限対象であり、死亡を除く 598 名中 403 名(67%)で予後評価の有無が登録されていた。403 名中 372 名(92%)が受診あり、受診なしが 16 名(3.5%)、退院後死亡 2 名(0.5%)で残りは未確定であった。受診ありのうち 20 名(5.4%)が他施設での受診・予後評価であった。

4) 修正 1.5 歳の予後

平成 28 年 1 月末時点で、2683 名の修正 1.5 歳データが登録されていた。うち、2494 名は自施設または他施設への受診があり、24 名は NICU 退院後死亡、165 名は受診のない脱落または不明例であった。修正 1.5 歳は、プロトコルでは修正 18 ヶ月以上、24 ヶ月未満で評価を行うこととなっているが、期間該当症例は 2270 名、修正 17 ヶ月以上 25 ヶ月未満では 2372 名だった。82 名で評価月齢が欠損していた。今回は、修正 17 ヶ月以上 25 ヶ月未満の受診例 2372 名を対象として修正 1.5 歳予後について障害の合併率等の基本統計解析を行った。

神経学的障害については表 2 に、発達評価については表 3 に、その他の身体合併症や医療的ケアについては表 4 にまとめた。

D . 考察

研究対象の主要評価項目である「障害なき生存」が確実に評価できることは、研究結果の質の担保のために重要である。そのために、参加施設が同じ内容と方法でアウトカム評価を行うこと、またアウトカム評価からの脱落を減らすために工夫を講じた。平成 25 年 9 月から開始した修正 1 歳 6 か月の予後評価の実施状況についてモニタリングを行い、登録は 74%と十分とは言えないが、登録者の 90%は受診し、脱落確定例 6%と高いフォローアップ率であった。さらに受診例の 95%で新版 K 式発達検査が実施されていた。これらの登録・受診状況は研究班会議などで随時報告し、登録を促すとともに、良好なフォローアップ状況を継続できるよう周知した。

評価に用いた新版 K 式発達検査の修正 1.5 歳の発達指数は、グローバルに使用されている Bayley III 検査と良好に相関することも明らかにすることができ、研究結果の海外の報告と比較することが可能となり、研究の質を高めることができた。

修正 1 歳 6 か月の予後評価は、現時点では日本で実施された多施設共同の極低出生体重児の調査研究の中で、最もフォローアップ率が高く、共通の発達評価尺度である新版 K 式発達検査の実施率も最も高い、質の高い研究となることが予想される。良好なフォローアップ状況は、フォローアップの統一化や周知もあるが、従来の観察研究や治療介入と異なり、自らの NICU の改善行動計画を立案し実行するという組織へのアプローチが、研究参加者のフォローアップや児の長期予後に対する認識や関心の高さにつながったのではないかと考えられた。このことは本研究の介入が極低出生体重児の予後改善に与える影響を明らかにすることのみならず、

周産期医療のアウトカムを評価するフォローアップ体制の確立においても効果が認められる点での意義もある。長期予後への意識の高さが今後も継続されていくよう、フォローアップ状況のモニタリングとフィードバックを行っていくことが主要評価項目である 3 歳の「障害なき生存」を正確に評価するために必要と考えられる。

一方、平成 28 年 1 月末時点で登録された、2683 名の修正 1.5 歳データの基本統計解析を行った結果、6 ヶ月の評価期間からの逸脱、障害の有無についての未回答、DQ の外れ値、体格の外れ値の存在などが明らかとなったことから、研究参加施設へのデータ確認、3 歳の予後評価期間の再確認を行っていく必要があると考えられた。

極低出生体重児の予後として過去の報告では 1000g 未満を対象とするものが多く、今回の 1500g 未満全体で比較できる報告が少ない。日本の周産期ネットワークデータベース(NRN)の修正 1.5 歳の予後は、登録率(評価率)が著しく低いため、比較は困難である。2003-2007 年出生 3 歳のフォローアップ調査に参加した施設の暦年齢 3 歳予後(フォローアップ率 56%)の報告と評価例内での合併率で比較すると、NRN/本研究の順に、死亡率：9.2%/3.8%、脳性麻痺：8.2%/5.7%、視力障害：1.0%/0.8%、補聴器使用：0.8%/0.7%、DQ<70：14.6%/10.3%、発達遅滞：16.0%/11.5%であり、死亡率は明らかに低く、さらに評価例でのすべての障害の割合も低率であった。現時点での予後評価登録率は 74%であり、未登録、データ欠損のバイアス、修正 1.5 歳での評価であること等も考慮しなければならないが、本研究の 2012-2014 年出生極低出生体重児の予後は、2003-2007 年出生の予後に比較し良好であると考えられた。

主要評価項目である 3 歳の予後評価を確実に

に行い、データ登録をすすめ、外れ値などのデータ不備を修正した上で、本研究の介入効果を評価することが、今後の課題である。

E . 結論

INTACT 研究のアウトカムである 3 歳、修正 1.5 歳予後が正確に評価できるフォローアップ体制の構築と維持のため、予後評価のプロトコルの作成、周知と予後登録状況のモニタリングを行った。過去の報告に比較し、高いフォローアップ率が得られていることが明らかとなった。主要評価項目である 3 歳の予後評価も同様に継続できる体制を維持することが必要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J.

Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: a comparison study between KSPD and Bayley III. Brain Dev 2015, doi:

10.1016/j.braindev.2015.10.010.

2. 学会発表

1) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J. Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: a comparison study between Bayley III and KSPD. The 11th Congress of Asian Society for Pediatric Research, in Osaka, April 16, 2015

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

実用新案登録

なし

3.その他

なし

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

表1 Intact survival の定義

Criteria for disability	重度神経学的障害(SND)	神経学的障害(NDI)
運動機能	以下の項目のいずれか1つ CP あり GMFCS の level 3,4,5	以下の項目のいずれか1つ CP あり GMFCS の level 2
発達・認知能	DQ < 55 (一般の-3SD 未満)	DQ 55 ~ 70 (一般の-2SD ~ -3SD)
視機能(両眼)	全盲または光の弁別が可能	眼鏡などによる調整が必要で眼鏡を使っ ても正常視力には矯正できない。 弱視、眼振があるまたは近くの大きな動き はわかる
聴覚	補聴器を使用しても聞こえない (閾値 90dB 以上)	補聴器により矯正されるが完全ではない (閾値 40 ~ 90dB)
その他の重要な障害	重度障害	障害
呼吸	以下の項目のいずれか1つ 人工呼吸または酸素を必要	運動機能の制限
消化器	TPN, NG/PEG feeding	特別の栄養、ストーマ
腎機能	透析または移植まち	特別食を要する腎機能障害

図1 修正1.5歳(18~24か月未満)予後登録状況の経時変化

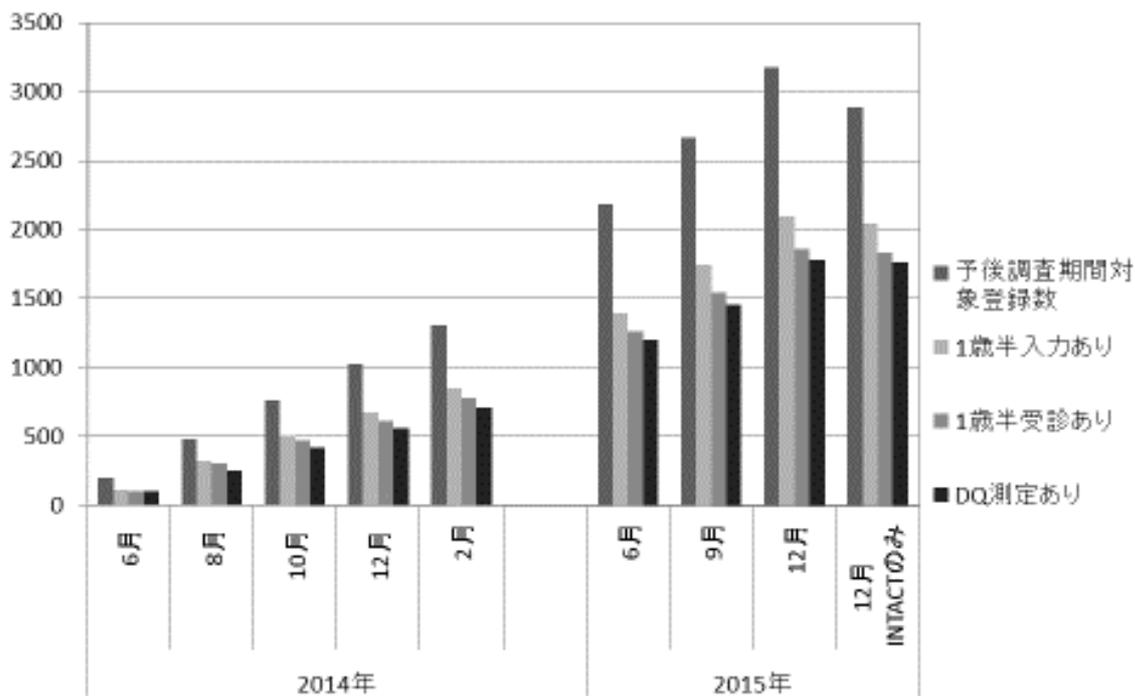


図2 修正1歳半の予後: 2015年12月31日時の評価期間終了対象の入力/受診状況

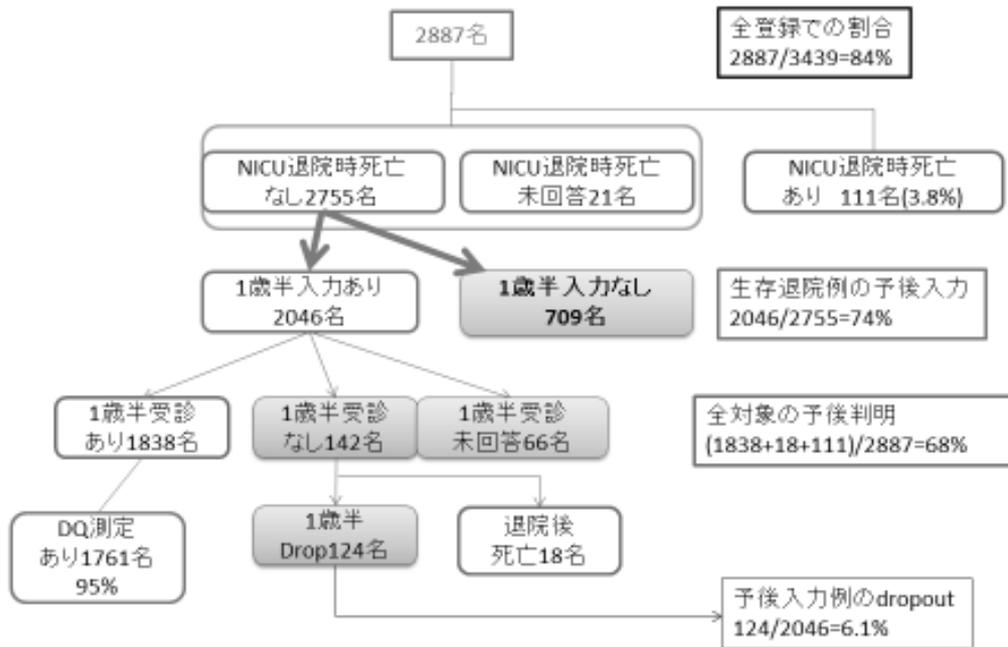


表 2 修正 1.5 歳の神経学的障害の割合 (平成 28 年 1 月末登録受診あり、N=2372)

脳性麻痺	あり	なし	不明・未回答
	131 5.5%	2180 91.9%	61 2.6%
けいれん	あり	なし	不明・未回答
	96 4.0%	2209 93.1%	67 2.8%
治療の有無	21 0.9%		
視力障害	光のみ/全盲	眼振/近くの大きな動き	正常/ほぼ正常
	6 0.3%	11 0.5%	2202 92.8%
眼鏡使用	あり	なし	不明・未回答
	41 1.7%	2276 96.0%	55 2.3%
聴力障害	(>90dBHL)	(40-70dBHL)	正常/ほぼ正常
	3 0.1%	13 0.5%	2224 93.8%
補聴器使用	あり	なし	不明・未回答
	75 3.2%	2216 93.4%	58 2.4%

表 3 修正 1.5 歳の発達評価 (平成 28 年 1 月末登録受診あり、N=2372)

発達検査の実施	はい-K 式	はい-その他	いいえ	欠損・未回答
	2220 93.6%	61 2.6%	48 2.0%	43 1.8%
		Bayley-III 9		
		KIDS 12		
		遠城寺式 29		
		津守稲毛式 11		
新版 K 式発達検査結果	N	平均値	標準偏差	
修正 DQ	2207	88.7	15.6	
修正 DQ-PM	2207	87.1	19.6	
修正 DQ-CA	2208	90.1	16.6	
修正 DQ-LS	2209	87.0	17.3	
新版 K 式発達検査発達評価	DQ<70	DQ70-84	DQ 85	DQ なし/外れ値
修正 DQ	228 10%	554 23%	1425 60%	165 7.0%
修正 DQ-PM	328 14%	596 25%	1283 54%	165 7.0%
修正 DQ-CA	219 9%	542 23%	1447 61%	164 6.9%
修正 DQ-LS	342 14%	448 19%	1419 60%	163 6.9%
発達評価(検査評価+主治医判定)				
重度遅滞(検査評価)	83	3.5%		
重度遅滞(主治医判定)	14	0.6%		
遅滞(検査評価)	160	6.7%		
遅滞(主治医判定)	9	0.4%		
ボーダーライン(検査評価)	467	19.7%		
ボーダーライン(主治医判定)	21	0.9%		
正常発達(検査評価)	1518	64.0%		
正常発達(主治医判定)	38	1.6%		
未回答	62	2.6%		

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

表 4 修正 1.5 歳の身体合併症と医療的ケア (平成 28 年 1 月末登録受診あり、N=2372)

呼吸機能	酸素/人工呼吸が必要		運動機能制限		問題なし(医療なし)		未回答
	32	1.3%	11	0.5%	2260	95.3%	69 2.9%
	はい				いいえ		不明・未回答
反復呼吸器感染	120	5.1%			2150	90.6%	102 4.3%
気管支喘息	153	6.5%			2120	89.4%	99 4.2%
気管切開	16	0.7%			2273	95.8%	83 3.5%
在宅酸素	38	1.6%			2246	94.7%	88 3.7%
人工呼吸器使用	8	0.3%			2272	95.8%	92 3.9%
腎機能障害	透析/移植を必要		何らかの治療が必要		問題なし(医療なし)		未回答
	1	0.0%	2	0.1%	2300	97.0%	69 2.9%
経口摂取機能	経口摂取不能		特別の食事		問題なし(医療なし)		未回答
	17	0.7%	23	1.0%	2265	95.5%	67 2.8%

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

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
Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, et al	Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: a comparison study between KSPD and Bayley III.	Brain Dev	doi: 10.1016/j.braindev.2015.10.010		2015

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

周産期医療の質と安全の向上のための研究における データマネジメントと統計解析の課題に関する研究

研究分担者 米本 直裕

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 精神薬理研究部 客員研究員

研究要旨

周産期医療の質と安全の向上のための研究（クラスターランダム化試験）におけるデータマネジメント、統計解析の課題について検討を行い、入院中データについては質の高いデータを収集することができた。さらに統計解析計画書案を作成した。

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データマネジメント、統計解析の課題に関して検討を行う。

B．研究方法

研究計画書に基づき、登録、データ入力が行われたデータに関して、データマネジメントを行う。統計解析計画書案を作成する。

（倫理面への配慮）

本研究に関するデータは、周産期医療の質と安全の向上のための研究の研究計画書に基づき、説明同意、倫理審査が行われたデータであり、研究分担者が扱う際にはすでに連結可能匿名化が行われ、データ内に個人情報はない。作業はセキュリティに配慮した環境で作業を行う。

C．研究結果

登録が完了し、入院中データについては入力
が完了したため、データ固定のためのデータマ

ネジメント作業を行った。データの論理チェックを行った。必要に応じて事務局からデータ問い合わせを行い、データの質を管理した。入院中データについての固定を行った。主な項目ではデータはほぼ欠測のないデータが収集できた。ただし、一部データの欠測が多い項目も見られた。（別添 1）さらに、統計解析についての詳細を検討した統計解析計画書案（別添 2）を作成した。

D．考察

研究登録が完了し、入院中データが固定できた。データマネジメントにより、質の高いデータを収集することができた。欠測データの影響に関して、理由となる背景要因を調査する必要があるかもしれない。さらに今後の解析の際には、多重補完法（Multiple imputation）などの統計モデルに基づき欠測データの補填、感度解析などが必要性を検討する必要があるだろう。統計解析計画書案にその点を盛り込んだ。さらに今後、主要評価項目である 3 歳の障害なき生存を含むフォローアップにおいて、いかに脱落、

欠測が少ないデータを確保できるかが課題である。

E . 結論

周産期医療の質と安全の向上のための研究 (クラスターランダム化試験) におけるデータマネジメント、統計解析の課題について検討を行い、入院中データについては質の高いデータを収集することができた。統計解析計画書案を作成した。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

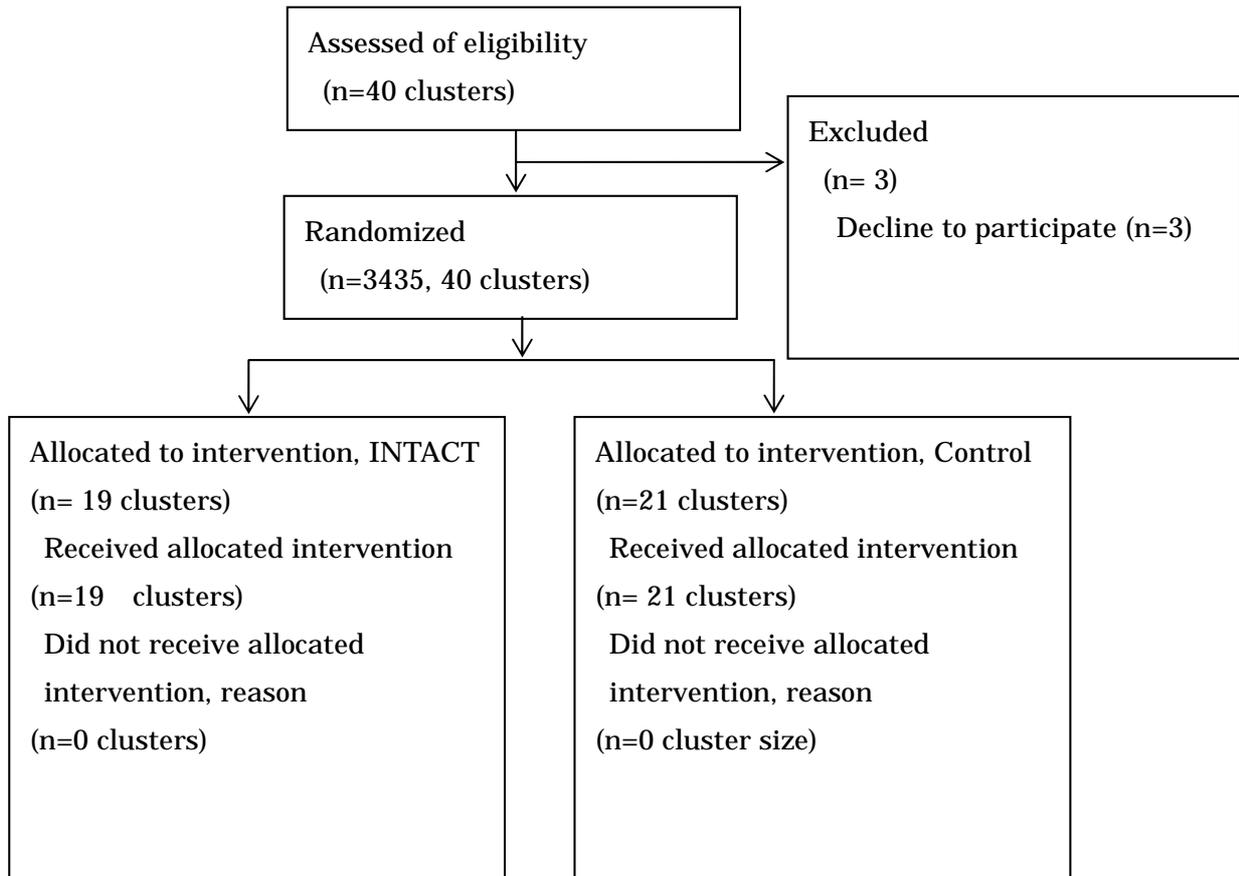
なし

3. その他

なし

(別添 1)

フローチャート



平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

登録児の背景 Patient characteristics (n=3435)

	n(%), mean(SD), median, (interquartile)	Missing data n(%)
母年齢	32.04 (5.53), 32 (28-36)	17/3435 (0.49)
妊娠回数	1.22 (1.40), 1 (0-2)	18 (0.52)
分娩回数	0.67 (0.88), 0 (0-1)	17 (0.49)
胎児数	1.27 (0.52), 1 (1-1)	0
妊娠糖尿病	172 (5.01)	25 (0.73)
妊娠高血圧・子癇発作	831 (24.19)	27 (0.79)
臨床的絨膜羊膜炎	642 (18.69)	63 (1.83)
組織学的絨膜羊膜炎	1199 (34.91)	290 (8.44)
組織学的絨膜羊膜炎 分類 (1/2/3)	260/400/535	55 (1.60)
前期破水	938 (27.31)	32 (0.93)
母体ステロイド投与	2209 (64.31)	27 (0.79)
胎児心拍以上	1008 (29.34)	85 (2.47)
胎位 (頭囲/その他)	2233/1059	146 (4.25)
分娩様式 (帝王切開/経膣 /経膣[吸引・鉗子])	2800/628/8	2 (0.06)
臍帯血輸血	1317 (38.34)	327 (9.52)
臍帯血輸血 pH	7.29 (0.11), 7.31 (7.25-7.36)	702 (20.44)
児性別 (男/女)	1736/1702	0
院外出生	125 (3.64)	1 (0.03)
在胎週数	28.68(3.25), 29 (26-31)	3 (0.09)
出生体重	1044.08 (296.30), 1069 (802-1304)	0
出生身長	35.31 (3.89), 36 (32.5-38)	33 (0.96)
出生頭囲	25.73 (2.70), 26 (23.8-28)	48 (1.40)

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

登録児の臨床的特徴 Clinical characteristics (n=3435)

	n(%), mean(SD), median, (interquartile)	Missing data (n%)
蘇生		
アプガー5 分値	7.16 (2.01), 8 (6-9)	17 (0.49)
蘇生時酸素使用	3124 (90.95)	37 (1.08)
最高 SpO2 値	93.77 (7.66), 96 (92-98)	1046 (30.45)
蘇生時気管内挿管	2220 (64.63)	26 (0.76)
NICU 入院時体温	36.6 (0.76), 36.6 (36.2-37.0)	59 (1.72)
呼吸		
初回サーファクタント の投与時間	55.31 (87.48), 30 (12-60)	1528 (44.48)
RDS	2017 (58.72)	24 (0.)
空気漏出症候群	88 (2.56)	23 (0.67)
肺出血	112 (3.26)	23 (0.67)
新生児遷延性肺 高血圧症	204 (5.94)	29 (0.84)
酸素投与中止日齢	23.27 (35.55), 5 (1-38)	548 (15.95)
CPAP 使用日数	28.50 (21.37), 28 (13-39)	753 (21.29)
人工換気使用日数	18.99 (33.31), 6 (1-27)	202 (5.88)
HFO 使用	1077 (31.35)	47 (1.37)
肺サーファクタント 投与回数	0.87 (1.07), 1 (0-1)	33 (0.96)
慢性肺疾患	1457 (42.42)	112 (3.26)
慢性肺疾患修正 36 週	751 (21.86)	177 (5.15)
未熟児網膜症	1209 (35.20)	185 (5.39)
ROP 病期 (最重症時の病期) (2 以下/3 前/3 中/3 後)	2413/216/289/68	452 (13.16)
ROP 治療	416 (12.11)	79 (2.30)
循環		
動脈管開存症 (症候性)	1136 (33.07)	11 (0.32)
PDA に対するインドメ タシン投与 (予防)	829 (24.13)	27 (0.79)

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

PDA に対するインドメ タシン投与（治療）	1152 (33.54)	27 (0.79)
動脈管結紮術	270 (7.86)	34 (0.99)
晩期循環不全ステロイ ド療法	306 (8.91)	37 (1.08)
新生児痙攣	62 (1.80)	30 (0.88)
脳室内出血	427 (13.74)	10 (0.29)
脳室内出血後水頭症	72/427 (15.25)	11/427 (2.58)
脳室周囲白質軟化症・囊 胞性	84 (2.45)	56 (1.64)
低酸素虚血性脳症	42 (1.22)	56 (1.64)
感染		
敗血症	274 (7.98)	13 (0.38)
早期敗血症	61/274 (22.26)	11/274 (4.01)
抗菌薬使用	2293 (66.75)	31 (0.91)
深在性真菌感染症	45 (1.31)	62 (1.81)
予防的抗菌薬使用	1939 (56.45)	30 (0.88)
予防的抗真菌剤投与	875 (25.47)	31 (0.91)
予防的免疫グロブリン 製剤投与	939 (27.34)	34 (0.99)
栄養		
中心静脈栄養	3109 (90.51)	27 (0.79)
中心静脈栄養開始日齢 （初回）	1.06 (1.27), 1 (0-1)	156/3109 (5.02)
壊死性腸炎	55 (1.60)	12 (0.35)
特発性消化管穿孔	76 (2.21)	21 (0.61)
経腸栄養 100ml/kg/day 達成日齢	12.86 (10.28), 11 (8-15)	145 (4.23)
生後 28 日時母乳使用	3053 (88.88)	173 (5.05)

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

(別添 2)

周産期医療の質と安全の向上のための研究 (INTACT trial)

統計解析計画書 (案)

Version 0.5

2016/03/19

1. 目的

本計画書では、「周産期医療の質と安全の向上のための研究」試験実施計画書で規定された統計解析の詳細について記述する。

本研究の目的は 計画書の 14.1 で次のように記載されている。

「試験の主たる目的は、既存の診療と比較して周産期医療質向上プログラムの優越性を検証することである。主要評価項目は 3 歳での障害なき生存であり、その割合が介入施設群の児で有意に増加するかどうかを検証する。」

2. 解析対象

解析対象は、計画書の 14.2 で次のように記載されている。

「対象は試験に登録した施設で適格と判定されたすべての対象者とする。適格性の判定は、研究代表者、統計解析責任者が決定する。副次的に試験に登録した施設のすべての対象者に対する解析も行い、結果の安定性を確認する。」

全データ固定後に、適格性に疑念のある対象者を抽出し、解析対象者を決定する。同意撤回者については、解析対象からは除外する。

3. 解析方法

対象者の背景については、介入群、対照群ごとにクロス集計を行い、頻度は n(%）、連続変数は、平均値 mean (標準偏差 SD)、中央値 median (四分位 interquartile) を計算し、群間の不均衡を確認する。

主たる解析については、計画書の 14.3 で次のように記載されている。

「14.3.1 主たる解析

主たる解析は、主要評価項目について ITT 解析で全適格例を対象として行う。

施設内相関を考慮したモデルに基づいた解析を行う。モデルには介入の変数およびランダム化での調整因子の変数を含める。介入効果のパラメーターの推定を行い、効果の指標とその 95% 信頼区間、p 値を計算する。」

主たる解析は、主要評価項目である 3 歳での障害なき生存の有無 (Binary data) に対して、施設を交差効果、介入、ランダム化での調整因子 (施設規模 (平均入院数)、リスク調整後の死亡退院率) を固定効果として含めた一般化線形混合モデルで、モデルに基づいたリスク比 (RR) もしくはオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間、p 値を計算する。群間に明らかな不均衡があるばあい、モデルの解析に該当する変数を含め、調整した解析を行う。

副次解析については以下の記載がある。

「14.3.2 副次解析

主たる解析を補完する目的で行う。副次評価項目について主たる解析と同様の解析を行う。

サブグループ解析をランダム化時の層別因子である、施設規模（平均入院数）の大小、リスク調整後の死亡退院率の高低、さらにセンター種別および地域で行う。また、群内での介入期間前後での比較を行う。外部妥当性の確認のため、介入に参加しない施設との比較を総合周産期ネットワークデータベース利用にて行う。」

副次評価項目は以下である。

「12.2 副次評価項目（児に関する項目）

生後 28 日までの死亡

1 歳までの死亡

1 歳半までの死亡

1 歳半での障害なき生存

3 歳までの死亡

3 歳での神経学的評価

入院中の診療ガイドラインに関連する疾病の発症

入院中の上記以外の疾病の発症

入院中の診療ガイドラインに関連する診療行為

生活の質（Quality of Life）」

入院中の診療ガイドラインに関連する疾病の発症、入院中の上記以外の疾病の発症

入院中の診療ガイドラインに関連する診療行為は以下の変数である。

● 蘇生

アプガー5 分値、蘇生時酸素使用、最高 SpO₂ 値 蘇生時気管内挿管、NICU 入院時体温

● 呼吸

初回サーファクタントの投与時間、空気漏出症候群、肺出血、新生児遷延性肺高血圧症、酸素投与中止日齢、CPAP 使用日数、人工換気使用日数、HFO 使用、肺サーファクタント投与回数、慢性肺疾患、慢性肺疾患修正 36 週、未熟児網膜症の発症、ROP 病期(最重症時の病期)、ROP 治療

● 循環

動脈管開存症（症候性）、PDA に対するインドメタシン投与（予防）、PDA に対するインドメタシン投与（治療）、動脈管結紮術、晩期循環不全ステロイド療法、新生児痙攣、脳室内

出血、脳室内出血・重症度、脳室内出血後水頭症、脳室周囲白質軟化症・嚢胞性、 低酸素虚
血性脳症

- 感染

敗血症、敗血症発症時期（早期敗血症）、抗菌薬使用、深在性真菌感染症の発症、予防的抗
菌薬使用、予防的抗真菌剤投与、予防的免疫グロブリン製剤投与

- 栄養

中心静脈栄養、中心静脈栄養開始日齢（初回）、壊死性腸炎、特発性消化管穿孔、経腸栄養
100ml/kg/day 達成日齢、生後 28 日時母乳使用

神経学的評価、診療行為に関する変数、生活の質は、連続変数であるが、この場合は、それ
に対応した一般化線形混合モデルを用い、平均値の差 (MR) とその 95% 信頼区間を計算する。

4. 欠測データの取り扱い

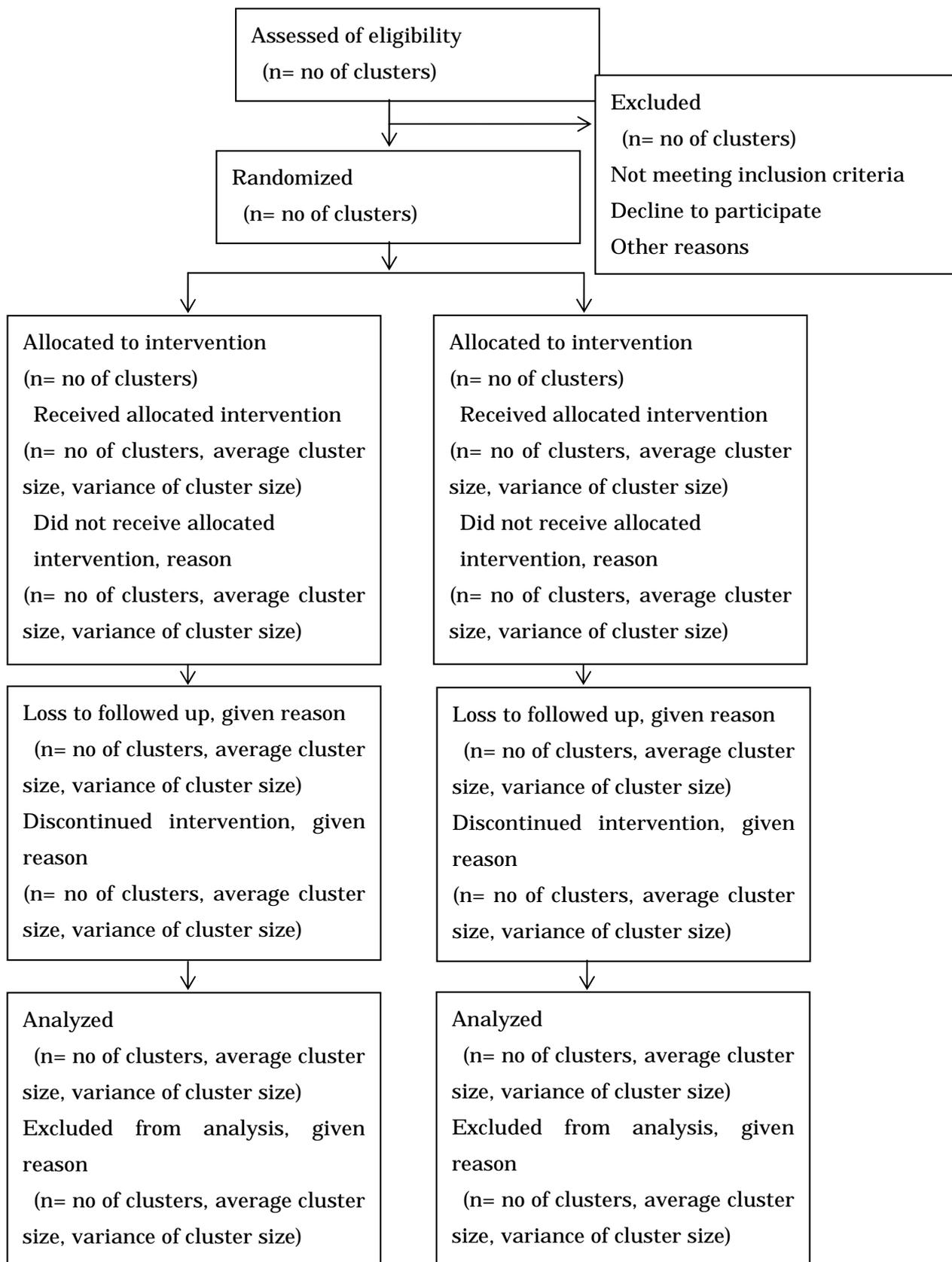
欠測データがある場合、欠測データの理由、背景要因をクロス集計で確認する。

必要に応じて、多重補完法などによるモデルに基づく欠測データの補填、感度解析を行い、
その影響を調べ、主たる結果の妥当性を確認する。

5. その他

6. 図表

1) フローチャート



2) 表

Patient characteristics

	INTACT Intervention n(%), mean(SD), median, (interquartile)	Control n(%), mean(SD), median, (interquartile)
母年齢		
妊娠回数		
分娩回数		
胎児数		
妊娠糖尿病		
妊娠高血圧・子癇発作		
臨床的絨膜羊膜炎		
組織学的絨膜羊膜炎		
組織学的絨膜羊膜炎分類		
母体ステロイド投与		
胎児心拍異常		
胎位		
分娩様式		
臍帯血輸血		
臍帯血輸血 pH		
出生年		
児性別		
院外出生		
在胎週数		
出生体重		
出生身長		
出生頭囲		

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

Effects of the intervention

	Intervention	Control	効果の指標		
			RR, OR, MD	95%CI	p-value
主要評価項目					
3 歳での障害なき生存					
副次評価項目					
1 歳までの死亡					
1 歳半までの死亡					
1 歳半での障害なき生存					
1 歳半での神経学的評価					
3 歳までの死亡					
3 歳での神経学的評価					
1 歳半での QOL					
3 歳での QOL					
蘇生					
アプガー5 分値					
蘇生時酸素使用					
最高 SpO2 値					
蘇生時気管内挿管					
NICU 入院時体温					
呼吸					
初回サーファクタント の投与時間					
空気漏出症候群					
肺出血					
新生児遷延性肺 高血圧症					
酸素投与中止日齢					
CPAP 使用日数					
人工換気使用日数					
HFO 使用					
肺サーファクタント 投与回数					
慢性肺疾患					
慢性肺疾患修正 36 週					
未熟児網膜症					

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

ROP 病期 (最重症時の病期)					
ROP 治療					
循環					
動脈管開存症 (症候性)					
PDA に対するインドメ タシン投与 (予防)					
PDA に対するインドメ タシン投与 (治療)					
動脈管結紮術					
晩期循環不全ステロイ ド療法					
新生児痙攣					
脳室内出血					
脳室内出血・重症度別					
脳室内出血後水頭症					
脳室周囲白質軟化症・囊 胞性					
低酸素虚血性脳症					
感染					
敗血症					
早期敗血症					
抗菌薬使用					
深在性真菌感染症					
予防的抗菌薬使用					
予防的抗真菌剤投与					
予防的免疫グロブリン 製剤投与					
栄養					
中心静脈栄養					
中心静脈栄養開始日齢 (初回)					
壊死性腸炎					
特発性消化管穿孔					
経腸栄養 100ml/kg/day 達成日齢					

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

生後 28 日時母乳使用					
--------------	--	--	--	--	--

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

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
Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J.	Developmental assessment of VLBW infants at 18months of age: A comparison study between KSPD and Bayley III.	Brain Dev.			2015
Maruyama H, Yonemoto N, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan.	Weight Growth Velocity and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants.	PLoS One.	10(9)	e0139014.	2015
Sasaki H, Archer J, Yonemoto N, Mori R, Nishida T, Kusuda S, Nakayama T.	Assessing doctors' competencies using multisource feedback: validating a Japanese version of the Sheffield Peer Review Assessment Tool (SPRAT).	BMJ Open.	15;5(6)	e007135	2015

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
田村正徳		監修：細野茂春	日本版救急蘇生ガイドライン2015に基づく 新生児蘇生法テキスト 第3版	メジカルビュー社	東京	2016	
田村正徳	第4章新生児の蘇生	監修：一般社団法人日本蘇生協議会	JRC 蘇生ガイドライン2015	医学書院	東京	2016	234-290
池田智明	厚生労働省科学研究「妊産婦死亡班」の取り組み	関沢昭彦、長谷川潤一	日本の妊産婦を救うために2015	東京医学社	日本	2015	23-27

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
Jeffrey M. Perlman, Co-Chair*; Jonathan Wyllie, Co-Chair*; John Kattwinkel; Myra H. Wyckoff; Khalid Aziz; Ruth Guinsburg; Han-Suk Kim; Helen G. Liley; Lindsay Mildenhall; Wendy M. Simon; Edgardo Szyld; Masanori Tamura; Sithembiso Velaphi; on behalf of the Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators	2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations.	Circulation.	132	S204-S241	2015.

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, Kim HS, Liley HG, Mildenhall L, Simon WM, Szyld E, Tamura M, Velaphi S; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators.	Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations.	Resuscitation	95	E169-e201	2015
Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, Kim HS, Liley HG, Mildenhall L, Simon WM, Szyld E, Tamura M, Velaphi S; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators.	Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations (Reprint).	Pediatrics	136 : 2	S120-S166	2015
原直子, 木下正 啓, 岩田欧介	頭蓋内解剖と正常画 像	周産期医学	vol. 45 No10	1403-1407	2015
Isayama T, Mir lea L, Mori R, Kusuda S, Fuji mura M, Lee S K, Shah PS; N eonatal Researc h Network of J apan and the C anadian Neonat al Network.	Patent Ductus Art eriosus Managem ent and Outcomes i n Japan and Cana da: Comparison of Proactive and Sel ective Approaches	Am J Perinatol	32	1087-94	2015

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Isayama T, Ye XY, Tokumasu H, Chiba H, Mietsuhashi H, Shinahrook S, Kusuda S, Fujimura M, Toyoshima K, Mori R; Neonatal Research Network of Japan.	The effect of professional-led guideline workshops on clinical practice for the management of patent ductus arteriosus in preterm neonates in Japan: a controlled before-and-after study.	Implement Sci	10	67	2015
Sasaki H, Archer J, Yonemoto N, Mori R, Nishida T, Kusuda S, Nakayama T.	Assessing doctors' competencies using multisource feedback: validating a Japanese version of the Sheffield Peer Review Assessment Tool (SPRAT)	BMJ Open	5	e007135	2015
Maruyama H, Yonemoto N, Kikuno Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan.	Weight Growth Velocity and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants	PLoS One	10	e0139014	2015
Morisaki N, Belfort MB, McCormick MC, Morisaki R, Noma H, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan.	Brief Parenteral Nutrition Accelerates Weight Gain, Head Growth Even in Healthy VLBWs	PLoS One	25	e0143984	2015
Yamakawa T, Imatabashi K, Kusuda S; Neonatal Research Network of Japan.	Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants.	Early Hum Dev	92	7-11	2015

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishikawa H, Miyazaki K, Ikeda T, Murabayashi N, Hayashi K, Kai A, Ishikawa K, Miyamoto Y, Nishimura K, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan.	The Effects of Antenatal Corticosteroids on Short- and Long-Term Outcomes in Small-for-Gestational-Age Infants.	Int J Med Sci	12	295-300	2015
Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M	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
Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M.	Long-term outcomes of antenatal corticosteroids treatment in very preterm infants after chorioamnionitis.	Arch Gynecol Obstet	292:	1239-46	2015
村林奈緒、石川浩史、石川薫、宮崎顕、林和俊、甲斐明彦、池田智明	我が国の基幹的周産期施設における単胎頭位早産の分娩様式：MFICU連絡協議会でのアンケート調査結果	日本周産期・新生児医学会雑誌	第51巻 第3号	1115-1118	2015
村林奈緒、池田智明	治療：投与時の注意点ならびに副作用 出生前ステロイド投与	周産期医学	Vol.45 No6	840-842	2015

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
村林奈緒、石川浩史、石川薫、宮崎顕、林和俊、甲斐明彦、池田智明、楠田聡、藤村正哲	我が国における単胎超早産（在胎28週未満）の分娩様式の現状～周産期母子医療センターネットワークデータベースの解析から	日本周産期・新生児医学会雑誌	第51巻 第4号	1182-1189	2015
Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Tamura M.	One-time umbilical cord milking after cord cutting has same effectiveness as multiple-time umbilical cord milking in infants born at <29 weeks of gestation: a retrospective study	J Perinatol	35	590-4	2015
Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J	Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: a comparison study between KSPD and Bayley III.	Brain Dev		doi: 10.1016/j.braindev.2015.10.010	2015