

## 第56回日本小児保健学会 教育講演

## 新生児救急医療の発展と課題

—アウトカムはどうすれば改善できるか?—

藤村 正 哲 (大阪府立母子保健総合医療センター)

共同研究者:

楠田 聡<sup>1)</sup>, 三科 潤<sup>1)</sup>, 河野 由美<sup>1)</sup>田村 正徳<sup>1)</sup>, 上谷 良行<sup>1)</sup>, 板橋家頭夫<sup>1)</sup>加部 一彦<sup>1)</sup>, 林 啓一<sup>1)</sup>, 森 臨太郎<sup>1)</sup>住田 裕<sup>2)</sup>, 隅 清彰<sup>2)</sup>, 川本 豊<sup>3)</sup>

今日お話ししたいことは、「新生児医療を受けた子どもたちのアウトカムはどうすれば改善できるのか」ということについてです。

## I. アウトカムについて

患者さんは、医療における納得と満足を求めています。医療機関は職員・施設・設備・運営機構等の構造(①ストラクチャー)を用いて、外来、入院、退院等の場面で検査、処置、投薬、手術等の過程(②プロセス)において患者さんに医療を提供します。そうした医療サービスの結果が患者さんの健康改善度(③アウトカム)です。納得と満足を得るためにはどの側面も等しく重要ですが、「結果良ければすべて良し」といわれるように、やはり結果が悪ければそれまでの努力も評価されにくくなります。そこで今日はアウトカムをどうすれば改善できるかということを考えたいと思います。新生児医療のアウトカムは主に生存率と長期予後で評価されます。

## II. 先ず新生児死亡の改善を!

30年余り前、私は当時のお阪の新生児死亡を調べていました。初めは20余の病院の小児

科医と死亡症例調査をしていたのですが、大阪府の全部の新生児死亡を調べることになりました。出生場所と死亡場所を悉皆的に調査するために、出生小票と死亡小票のリンク(死亡小票調査)をしました(当時の自治省承認)。1977年の大阪の新生児死亡は562人でした。驚いたのは診療所で生まれた188人のうち病院に搬送されていたのは76人(40%)で、6割の新生児は病院には紹介されず、生まれた診療所で死亡していたということです。重症の新生児が病院に紹介もされずに死亡していることは、あきらかに最善の医療を受ける機会の不平等を示しています。それが新生児診療相互援助システム Neonatal Mutual Cooperative System NMCS の発足につながりました。

NMCS の目的にはっきりと次のように述べています。

- 1) 中等度ないし高度の新生児診療を必要とする新生児は、産科からの紹介に応じ、全数これを受け入れるため協力すること
- 2) 新生児診療施設相互に交流を深め、その診療内容を向上させること
- 3) 周産期医療の地域診療態勢の整備のため、具体的活動を推進すること

1) 厚生労働科学研究「周産期母子医療センターネットワーク研究班」

2) 大阪府立母子保健総合医療センター

3) 大阪大学人間科学部

藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター 〒594-1101 大阪府和泉市室堂町840

Tel: 0725-56-1220 Fax: 0725-56-5682

1977年の発足当初7施設だった小児科の数は15年後には14施設に増加、20年後には現在の規模(30施設)に達しました。発足して15年後には大阪の極低出生体重児の7割の入院を受け入れるまでに成長しています。

NMCSは発足以来参加NICUの入院患者データを登録してきましたが、20年後にはその登録数は40,000人を超えました。そのデータを用いて前期(1980~1989)と後期(1990~2000)で在胎期間別の新生児生存率を比較したところ、例えば25週の生存率は55%から75%へと改善しています。

大阪府立母子保健総合医療センターNICUの成績でみると、在胎期間別の生存率は2003年から2006年の出生児では、23週で70%まで改善しています。

日本小児科学会・新生児委員会は5年毎に全国の小児科に依頼して出生体重別の生存率を調べています。出生体重1,000g未満の超低出生体重児の場合、2005年には3,065人を調査していますが、これは人口動態統計値の98.4%をカバーしたことになります。2005年と2000年を比較すると、どの100g階層でも有意に生存率は上昇しています<sup>1)</sup>。

このようにわが国の新生児科医は新生児死亡の改善を目指してひたすら働いてきました。先ず新生児死亡例の診療体制の問題に目を向け、それに対してNICUを地域に適正に配置して死亡例を集約化するという対策を全国的に推進し(新生児医療の地域化 regionalization)、その結果地域と国全体で新生児死亡を著しく改善して、現在のように世界で最も低い新生児死亡率を誇れるに至ったわけです。

### Ⅲ. わかってきた超低出生体重児のアウトカム

超低出生体重児(1,000g未満)のアウトカムについては、長期予後が課題であることはご承知の通りです。ひとつの文献を紹介しましょう。Saigalらはカナダのオンタリオ州内の地域全数(1977, 1982年出生の出生体重<1,000g生存者169名のうち150名12~16歳)の学校での状況を調べています<sup>2)</sup>。対照 control はランダム選抜して性、社会階層などをマッチさせた124名です。超低出生体重児は対照と比べて、

原級のやり直し、特殊教育、学業不振の割合が有意に多く、普通学級の所属が少ないこと、つまり学業上の支障について対照と明瞭な差がみられると述べています。

大阪府立母子保健総合医療センターでは1990年から、超低出生体重児が学齢期に達したとき、学齢期検診(7, 8歳)を実施してきました。この検診の共同研究者である大阪大学の金澤らは、WISC-Rと児童評定尺度(PRS)による対象児童を分類して(金澤, 2000)学習障害が超低出生体重児210名の中で26.7%に見られ、同胞(対照)の8.1%に比べて多いことを指摘してきました。知能発達、行動発達の問題が大きいことがわかります。

同じ学齢期検診において呼吸機能について調べている。隅, 川本らは1986~1992年出生の超低出生体重児7~12歳について、対象を慢性肺疾患児29名、慢性肺疾患のない21名、同胞(正期産児)4名で調べました<sup>3)</sup>。その結果、超低出生体重児では肺活量は比較的良好ですが、呼気流速の指標であるV50, V25が有意に低く、呼気抵抗が高いことを報告しています。注目すべきことは、本人や家族に自覚症がなくても、顕著な呼吸機能障害が見られたということです。

このように、超低出生体重児(<1,000g)のアウトカムが次第にわかってきました。23週児の生存率が7割に近づいてきた反面、学齢期になっても、学習障害、呼吸機能低下を例とする「長期予後」に問題のあることがはっきりしてきました。

### Ⅳ. 何が超低出生体重児のアウトカムに関与するのか?

住田らは学齢期検診受診者(1984~1992年出生の7~12歳)135名の脳MRIにおいて大脳白質の面積に注目しました(図1)。横軸に大脳白質/半球面積比(%)を、縦軸にIQをとりますと、高い相関係数のもとに高度に有意の正相関が示されました。この子どもたちの脳白質容積が学齢期までどういう発育経過をとってきたのかは今後の検討課題ですが、NICUを退院する頃にはそのかなりの割合が決定されていた可能性があります。

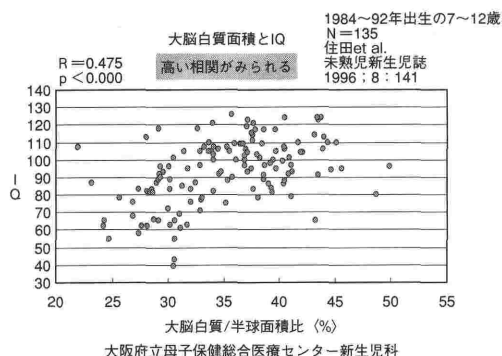


図1 超低出生体重児・学齢期検診  
学齢期のIQと大脳白質/大脳半球面積比には有意  
の正相関が認められた。

単変量で学齢期の知能と相関のみられた周産期因子について、ステップワイズ法による重回帰分析で最も寄与する周産期因子を検討してみました。良いIQとの相関があるとして選択されてきたのは①人工換気日数が短いこと、②出生時頭囲の大きさ、③5分アプガースコアの大きさ、でした。意外にも超低出生体重児という集団の中では在胎期間や出生体重などはIQと有意の相関はありませんし、例えば脳室内出血などの疾患も関連せず、上のような因子が選択されました<sup>5)</sup>。

選択された因子のうち人工換気日数は長期の集中治療に関連するものであり、出生時頭囲は胎児期の成長に関連することです。大脳白質は胎児期から新生児期・乳児期（1歳半あたりまで）にもっとも発育します。この重要な成長期で、また脳発育にとっての高危険期 vulnerable period において、超低出生体重児の脳はストレス、低栄養、低酸素、循環不良、疾病等の成長阻止因子に遭遇します。その結果胎児期・新生児期の脳発育が不十分となり、結果として学齢期の知能発達に影響が残されていると考えられます。

ところで選択されている危険因子は5分アプガースコアも含めて、いずれも周産期の医療において対策をとることが可能な因子であるということがわかります。超低出生体重児で生まれたら打つ手がない、と思うのは早計であり、まだまだ医療の中で改善する方法が開発されることによって、この子どもたちの役にたてる道は

残されていると考えられます。

## V. 極低出生体重児の死亡率に見られる施設間格差という課題

現在、楠田を中心に厚生労働科学研究「周産期母子医療センターネットワーク研究班」(すべての総合周産期母子医療センターの75NICUが参加(2008年10月現在))では、参加しているNICUに入院した1,500g未満の低出生体重児をすべて登録しています。2003年の出生児から登録が始まり、すでに5年以上のデータベースが構築されてきました。このデータベースを用いた解析結果を紹介します。

まず施設別の極低出生体重児の死亡率について検討しました。施設によって入院する児の出生体重や在胎期間など、死亡率に影響しやすい因子(交絡因子)が異なりますが、それらを統計学的に調整することで、施設間比較が可能になります。出生体重、在胎期間、多胎、母体合併症、性別、先天異常、院外出生を調節してから死亡率の施設間格差を検討したところ、図2のようになりました(林)。調節した死亡の危険率は横軸で示した施設間でかなり異なります。1.4SDの範囲が重ならない施設間の死亡率は有意に格差があるということです。各都道府県の代表格である総合周産期母子医療センターのNICUの死亡率を比較してもこれだけの施設間格差があることになります。

施設間の死亡率の差は、その施設の疾患罹患率と関係があるかもしれません。図3に示したように、死亡率のランクが上位(死亡率が低い)施設の疾患罹患率は多くの疾患で低いことがわかります。つまり疾患罹患率が死亡率と関係するわけで、合併症も含めて超低出生体重児の疾患予防が大切であるということになります。

疾患罹患率や死亡率の差を国際比較することも可能です。本研究班データをカリフォルニア州全体のNICUのネットワークであるCalifornia Perinatal Quality Care Collaborationのデータと比較してみたところ(加部)、いくつかの疾患(脳室内出血、壊死性腸炎等)では日本の発症頻度がかかなり低いことがわかります(図4)。また米国の主要NICUネットワークであるNICHQ(18NICU)ネットワークの報告と

## 総合周産期母子医療センターネットワーク研究班

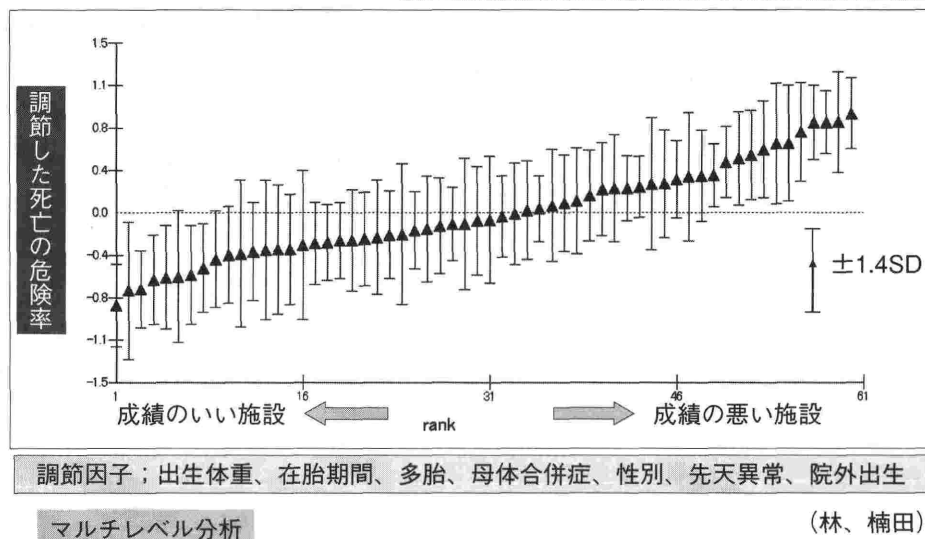


図2 極低出生体重児死亡率の施設間格差

出生体重、在胎期間、多胎、母体合併症、性別、先天異常、院外出生を調節した死亡率の施設間の比較

## 総合周産期母子医療センターネットワーク研究班

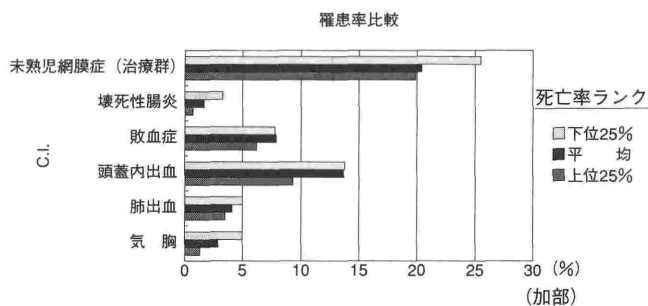


図3 死亡率ランクと疾患罹患率

死亡率ランクが下位25%, 平均, 上位25%の施設群の疾患罹患率。疾患罹患率が死亡率と関係している。

比較したところ、同じ平均出生体重、在胎期間であるのに日本の極低出生体重児の死亡率は10.0%に対し米国は15.1%であり、今のところ日本の成績はかなり優秀であることがわかります。

なぜ施設間格差、国による格差があるのでしょうか？それが説明できれば、何を改善すれば格差が是正されるか知ることになり、アウトカム改善への手がかりが得られます。

森はその試みに挑戦しました。例えばA施設のデータを取り上げ、コックス多変量解析により、全国データと比較し、死亡危険度（リスク

人日比）をアウトカムとして、この施設の診療の安全と質向上への手がかりを探っています。解析結果をみると、交絡因子無調整の粗死亡率は全国データの死亡率に比べて0.75でしたが、児の重症度による交絡因子を調整すると死亡危険度は0.51であり、この施設に入院する児は全国の他の施設に入院する児に比べて有意に約50%の死亡危険度低下を認めました。つまりこのNICUは優秀な施設といえるわけです。

次に、A施設の診療評価表を作成しました。図5で各因子によるこの施設の死亡危険度への影響が示されます。例えば母体 steroid につい

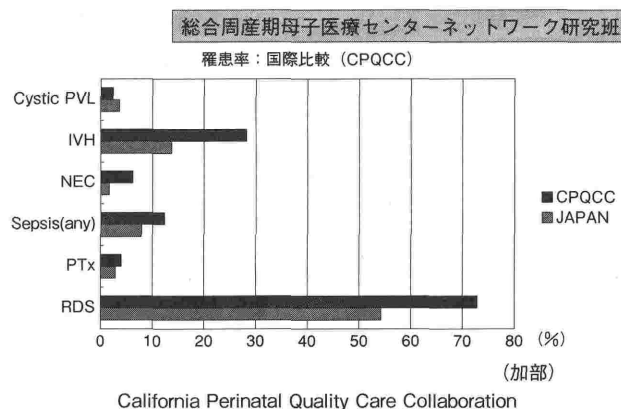


図4 海外との疾患罹患率の比較

カリフォルニア州全体の NICU のネットワークである California Perinatal Quality Care Collaboration のデータ (2005年) と比較。

総合周産期母子医療センターネットワーク研究班

## 各因子によるこの施設の死亡危険度への影響

| 各交絡因子     | 当該因子による交絡を調整後の死亡危険度 | 0.51からの変化 | 各交絡因子  | 当該因子による交絡を調整後の死亡危険度 | 0.51からの変化 |
|-----------|---------------------|-----------|--------|---------------------|-----------|
| 母体steroid | 0.56                | 9.8%      | PDA    | 0.50                | 2.0%      |
| アプガー 5<7  | 0.56                | 9.8%      | インダシン  | 0.50                | 2.0%      |
| 酸素        | 0.50                | 2.0%      | 痙攣     | 0.55                | 7.8%      |
| 挿管        | 0.50                | 2.0%      | IVH    | 0.43                | 15.7%     |
| RDS       | 0.50                | 2.0%      | PVL    | 0.52                | 2.0%      |
| Air Leak  | 0.52                | 2.0%      | 敗血症    | 0.55                | 7.8%      |
| 肺出血       | 0.49                | 3.9%      | 中心静脈栄養 | 0.67                | 31.3%     |
| PPHN      | 0.52                | 2.0%      | NEC    | 0.50                | 2.0%      |
|           |                     |           | 消化管穿孔  | 0.50                | 2.0%      |

紫部分はこの施設が改善すべき点

緑部分はこの施設が優秀な理由因子

すべての有意な因子で調整後のハザード比：0.98 [95%CI 0.56-1.72],  $p=0.93$   
 =この施設が全国平均よりも優秀な理由の多くはこれらの因子で説明できる

(森)

図5 A施設の診療評価表

てみると、もしA施設の母体 steroid 投与有無を調整しなかった場合、極低出生体重児の死亡危険度は0.56と増加し、0.51から9.8%変化しています。この変化は大きいので、母体 steroid 投与はA施設の低い死亡危険度へ貢献しており、優秀な理由因子であるということになります。すべての有意な因子で調整後のハザード比:0.98 [95% CI 0.56-1.72],  $p=0.93$ であり、この施設が全国平均よりも優秀な理由の多くは

これらの因子で説明できることになります。

まとめますと、多施設 NICU のネットワーク組織で明らかにできた施設間格差は、交絡因子を調整することによって施設間比較が可能となること、そして交絡因子の違いを利用して、良好な施設をベンチマークとして改善の具体的な課題に取り組む方法があることを示しました。

## VI. 第2のアウトカム指標としての発達発育予後（発達障害）

大阪府では3年前から、大阪府健康医療部とNMCSが協力して、新生児がNICUに入院した時点で、NICUが得た新生児情報を住所地保健所に連絡して、保健師が家庭訪問するシステムを始めました（保護者同意を得た対象）。その情報センターを大阪府立母子保健総合医療センター地域保健室が担っています。このシステムは1歳半と3歳の健診にも勧奨する役割を果たしています。

ハイリスクの新生児医療においてフォローアップは、支援だけでなく発達発育予後を知る上でも欠かせない事業です。

総合周産期母子医療センターネットワーク研究班では、全国で統一したプロトコールによるフォローアップを実施することを提案してきましたが、現在までに約40の施設でそれが可能となっています。それぞれの施設が検診をしますが、共通の検診用紙を用いて定められた項目に従って診察を行い、発達検査は新版K式に統一しており、心理技師が検査します。

この研究班でフォローアップを統括してきたのは三科、河野であり、その手によって2003年出生の極低出生体重児の3歳のフォローアップ予後がまとめられました。フォローアップデータ回収率は63%で、724例について解析しています。その結果、脳性麻痺（CP）の合併率は在胎期間区別で24週未満14.5%、25、26週15.3%、27、28週10.2%であり、週数が小さくなると増加するCPの割合はわずかで、28週以下では10%から15%とまとめられます。

表1 在胎期間別、脳性麻痺の合併率

| 在胎期間    | n   | CPあり (n) | CP合併率 (%) |
|---------|-----|----------|-----------|
| ～24w    | 69  | 10       | 14.5      |
| 25, 26w | 124 | 19       | 15.3      |
| 27, 28w | 157 | 16       | 10.2      |
| 29, 30w | 170 | 10       | 5.9       |
| 31, 32w | 108 | 2        | 1.9       |
| 33, 34w | 45  | 1        | 2.2       |
| 35w～    | 27  | 1        | 3.7       |

総合周産期母子医療センターネットワーク研究班

（三科，河野）

表2 出生体重別、発達遅延の割合

| 出生体重      | n   | DQ < 70 (n) | 割合 (%) |
|-----------|-----|-------------|--------|
| < 500 g   | 9   | 3           | 46.2   |
| < 750 g   | 85  | 27          | 26.9   |
| < 1,000 g | 140 | 20          | 15.6   |
| < 1,250 g | 159 | 15          | 9.1    |
| < 1,500 g | 136 | 12          | 9.5    |
| Total     | 529 | 77          | 14.6   |

総合周産期母子医療センターネットワーク研究班

（三科，河野）

一方、表2に示すように、新版K式発達検査によるDQ < 70（発達遅滞）の割合は、500 g未満の子どもでは46.2%、750 g未満で26.9%、1,000 g未満で15.6%であり、出生体重区分別で小さくなるほど増加することがわかりました。次に視覚障害の合併率、在宅酸素療法の頻度、入院を必要とする反復性呼吸器感染の合併率等も明らかになりました。

各施設の（< 1,500 g）、生存率と脳性麻痺発生率、各施設の（< 1,500 g）生存率とDQ > 85の割合の関係は今後の研究課題です。

## VII. アウトカムを改善する戦略は？

2007年にPhibbsらはカリフォルニア州の極低出生体重児のNICU毎の死亡率を解析して、NICUのレベル（地域基準による）が優秀で、かつ入院患者数が多いNICUほど、死亡率が低いことを報告しています<sup>6)</sup>。

日本小児科学会の1995年全国調査で、超低出生体重児の3歳時予後について、施設ランク別にみた脳性麻痺、未熟網膜症について、医療機関をその規模と体制から3つに分類したとき、整備された大規模NICUの成績は、他に優るという結果です。

総合周産期母子医療センターネットワーク研究班でもこのことについて検討しています。研究班各施設の1,500 g死亡率と分娩数には有意相関がみられます。また各施設の1,500 g未満死亡率とNICU夜勤看護師数にも有意相関がみられます。総合周産期母子医療センターのNICUは3床に1名の夜勤看護師と規定されていますから、看護師対病床比率は一定であるにもかかわらず、夜勤看護師が多い施設の死亡率

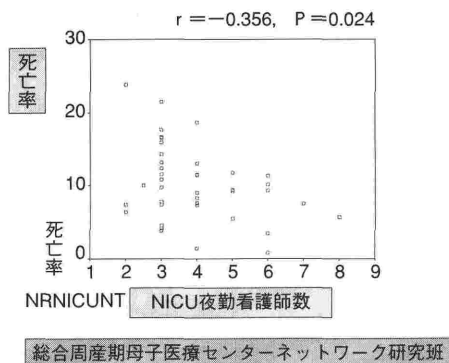


図6 各施設の<1,500g死亡率とNICU夜勤看護師数の関係

総合周産期母子医療センターのNICUは3床に1名の夜勤看護師と規定されているから、施設間で看護師対病床比率は一定であるにもかかわらず、夜勤看護師が多い施設の死亡率が低い。

が低いということから、取扱患者数の多い施設の死亡率が低いという結論になります(図6)。

このように、アウトカムを改善するための戦略として、標準化された医療の提供を進めて医療水準を高めると共に、施設規模が大きいほどアウトカムが改善するという結果からはNICUの集約化が重要であるという結論です。

## VII. 結 語

ハイリスク新生児医療の戦略をまとめますと、

為すべきこと

- ハイリスク新生児を基幹的NICUへ集約する
- 個々のNICUの治療成績を向上させる

その基礎データ

- NICUへの集約率をモニターする
- NICU退院児のアウトカムをモニターする

医療機関ネットワークと行政は

- NICU医療機関の配置計画と整備
- 新生児医療の地域ネットワークとベンチマーク

これらを組織的に進めることによって、ハイリスク新生児のアウトカムがこれからもいっそう改善してゆくことを期待したいと思います。

## 文 献

- 1) Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S et al. Mortality Rates for Extremely Low Birth Weight Infants Born in Japan in 2005. *Pediatrics* 2009; 123: 445-450.
- 2) Saigal S, Hoult LA, Streiner DL, et al. School Difficulties at Adolescence in a Regional Cohort of Children Who Were Extremely Low Birth Weight. *Pediatrics* 2000; 105: 325-331.
- 3) 隅 清彰, 和田紀久, 北島博之, 藤村正哲. 慢性肺疾患を呈した超早産児の学齢期における呼吸機能と発育. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2002; 14: 67-74.
- 4) 住田 裕, 和田和子, 藤村正哲. 超低出生体重児の学齢期における頭部MRI画像所見. *日本未熟児新生児学会雑誌* 1996; 8: 47-53.
- 5) 藤村正哲, 和田和子, 北島博之, 住田 裕, 竹内 徹, 二木康之, 初川嘉一, 佐野光仁, 西尾順太郎, 中農浩子, 中西真弓, 森本静男, 田中都代子, 糸魚川直祐, 金沢忠博, 原 道範, 矢野勝, 加藤 弘. 超低出生体重児の学齢期の予後と周生要因. *周産期シンポジウム* 1995; 13: 17-26.
- 6) Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, et al. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very low birthweight infants. *NEJM* 2007.