

表 1 IVH の頻度 (n=3104)

	n	%
IVH なし	2602	83.8%
IVH あり	500	16.1%
不明	2	
IVH 有りの grade		
IVH 1-2	319	10.3%
IVH 3-4	173	5.6%
grade 不明	8	0.3%
出血後水頭症有り	69	2.2%

表 2 3歳評価の有無による児背景の比較

	3歳受診あり n=1823			3歳受診なし n=1020			p
IVH なし	1566	85.9		902	88.4		0.058
IVH あり	260	14.2		119	11.7		
IVH 1-2	198	10.9		82	8.0		0.051
IVH 3-4	59	3.2		36	3.5		
出血後水頭症	28	2		24	2.4		
biological factor							
maternal age	1724	31	16-51	968	30	14-53	0.005
multiple gestation	1727	490	28.4%	937	273	29.1%	
sex (male)	1818	928	50.4%	1020	528	50.8%	0.608
birth weight	1823	1055	276-1498	1020	1169	410-1500	0.000
GA	1823	28.9	22.0-39.29	1020	29.6	22.14-38.14	0.000
light for dates	1823	724	39.8%	1020	373	36.6%	0.100
perinatal factor							
prenatal steroid	1745	672	38.5%	945	356	37.7	0.678
histologi CAM	1137	239	21.00%	581	100	17.20%	0.063
caesarian section	1805	1394	77.2%	997	733	73.5	0.030
outborn	1823	153	8.4%	1020	170	16.7	0.000
Apgar 1min	1817	403	22.20%	1001	206	20.6	0.339
neonatal outcome							
RDS	1823	951	52.2%	1020	486	47.6	0.021
CLD at 36weeks	1583	312	19.7%	880	127	14.4	0.001
PDA	1823	492	27.0%	1020	266	26.1	0.627
neonatal seizure	1759	33	1.3%	1007	32	3.2	0.036
c PVL	1823	60	3.3%	1020	36	3.5	0.746
HIE	1823	9	0.5%	1020	13	1.3	0.027
sepsis	1823	111	6.1%	1020	44	4.3	0.048
NEC	1823	9	0.5%	1020	8	0.8	0.447
IP	1823	26	1.4%	1020	13	1.3	0.867
neonatal intervention							
O2 in DR	1743	1520	87.2%	981	852	86.9	0.812
Intubation in DR	1690	875	51.8%	927	452	48.8	0.141
s-TA	1759	863	49.1%	1007	477	47.4	0.406
HFO	1254	505	40.3%	658	216	32.8	0.001
PDA(ind)	1822	471	25.9%	1020	247	24.2	0.345
ROptx	1677	389	23.2%	877	150	17.1	0.000

表 3 IVH の重症度別の出生前・出生時の要因の比較

	IVH なし n=2602			IVH1-2 度 n=319			p*	IVH3-4 度 n=173			p**	3 群間 p
maternal age	2245	31	15-53	311	30	16-42	0.04	162	31	18-51	1.00	0.06
multiple gestation	2409	698	29.0%	315	81	25.7%	0.26	167	50	29.9%	0.79	0.45
sex (male)	2602	1309	50.3%	319	172	53.9%	0.24	173	99	57.2%	0.07	0.18
birth weight	2602	1119	246-1500	319	846	238-1498	0.00	173	740	297-1495	0.00	0.00
GA	2602	29.2	22.0-39.3	319	26.9	22.1-38.1	0.00	173	25.57	22.0-37.0	0.00	0.00
light for dates	2599	1059	40.7%	319	91	28.5%	0.00	172	35	20.3%	0.00	0.00
prenatal steroid	2444	962	39.4%	313	105	33.5%	0.05	168	49	29.2%	0.01	0.01
histologi CAM	1561	308	19.7%	188	48	25.5%	0.07	124	37	29.8%	0.01	0.01
caesarian section	2565	1964	76.6%	315	213	67.6%	0.00	169	113	66.9%	0.01	0.00
outborn	2602	279	10.7%	319	41	12.9%	0.25	173	28	16.2%	0.03	0.06
Apgar1min<4	2581	544	21.1	315	122	38.7%	0.00	173	104	60.1%	0.00	0.00

p*: IVH なし VS IVH1-2 度

p**: IVH なし VS IVH3-4 度

表 4 IVH の重症度と新生児期の合併症・治療介入の比較

	IVH なし n=2602			IVH1-2 度 n=319			p*	IVH3-4 度 n=173			p**	3 群間 p
RDS	2602	1252	48.1%	319	224	70.2%	0.00	173	150	86.7%	0.00	0.00
CLD at 36wks	2178	357	16.4%	236	73	30.9%	0.00	100	26	26.0%	0.02	0.00
PDA	2602	641	24.6%	319	126	39.5%	0.00	173	97	56.1%	0.00	0.00
neonatal seizure	2528	22	0.9%	316	24	7.6%	0.00	170	67	39.4%	0.00	0.00
c PVL	2601	74	2.8%	319	13	4.1%	0.22	172	20	11.6%	0.00	0.00
HIE	2601	14	0.5%	319	7	2.2%	0.01	172	16	9.3%	0.00	0.00
sepsis	2602	164	6.3%	319	37	11.6%	0.00	173	45	26.0%	0.00	0.00
NEC	2602	15	0.6%	319	4	1.3%	0.15	173	9	5.2%	0.00	0.00
IP	2602	29	1.1%	319	12	3.8%	0.00	173	15	8.7%	0.00	0.00
出血後水頭症		0	0.0%	314	8	2.5%	0.36	165	61	37.0%	0.00	0.00
O2 in DR	2533	2217	87.5%	267	230	86.1%	0.50	173	158	91.3%	0.15	0.25
Intubation in DR	2412	1170	48.5%	263	200	76.0%	0.00	173	165	95.4%	0.00	0.00
s-TA	2528	1169	46.2%	316	221	69.9%	0.00	170	149	87.6%	0.00	0.00
HFO	1706	596	34.9%	278	157	56.5%	0.00	166	112	67.5%	0.00	0.00
PDA(ind)	2601	606	23.3%	319	118	37.0%	0.00	172	85	49.4%	0.00	0.00

表 5 IVH の重症度別の障害合併率

	IVH なし			IVH1-2 度			IVH3-4 度					
n	2602			319			173					
N 死亡	115	4.4%		37	11.6%		77	44.5%				
退院後死亡	19	0.7%		2	0.6%		1	0.6%				
3 歳生存	2468	94.9%		280	87.8%		95	54.9%				
3 歳フォローデータあり	1566	63.5%		198	70.7%		59	62.1%				
予後 4 項目データあり	938			108			31					
3 歳フォローデータなし	902	36.5%		82	29.3%		36	37.9%				
	data 数			data 数			p*	data 数			p**	3 群間 p
受診暦月齢	1443	36	24-55	191	37	29-48	0.01	52	37	33-44	0.35	0.01
受診修正月齢	1439	34.2	21.2-51.4	191	34.5	25.2-44.6	0.92	52	33.9	30.3-40.98	0.78	0.76
(3 歳予後) 各項目のデータ数に対する割合												
CP 疑い	1527	24	1.6%	191	9	4.7%		58	4	6.9%		
CP	1527	105	6.9%	191	24	12.6%	0.01	58	23	39.7%	0.00	0.00
視力障害 (片側・両側盲)	1495	13	0.9%	193	7	3.6%	0.01	59	4	6.8%	0.00	0.00
そのうち 片側盲	1495	8	0.5%	193	1	0.5%		59	2	3.4%		
そのうち 両側盲	1495	5	0.3%	193	6	3.1%		59	2	3.4%		
弱視	1495	27	1.8%	193	11	5.7%		59	6	10.2%		
補聴器使用の有無：有り	1483	10	0.7%	188	0	0.0%	0.62	57	2	3.5%	0.07	0.02
DQ<70	1046	162	15.5%	117	23	19.7%	0.23	34	14	41.2%	0.00	0.00
DQ<70 or MR (主治医判断)	1330	210	15.0%	174	34	19.5%	0.24	48	21	43.8%	0.00	0.00
major handicap***	1566	263	16.8%	198	52	26.3%	0.00	59	32	54.2%	0.00	0.00
4 項目すべて評価中での NDI	938	149	15.9%	108	28	25.9%	0.01	31	14	45.2%	0.00	0.00

p* : IVH なし VS IVH1-2 度、p** : IVH なし VS IVH3-4 度

major handicap*** : 脳性麻痺、片側・両側の失明、補聴器の使用、DQ<70 or 知的障害 (MR) (主治医判断) のいずれかを合併

表 6 予後不良 (死亡+major handicap) に対する影響
(出生前・時要因を調整したロジスティック解析)

	Odds 比 (95%信頼区間)		
IVH1-2	1.744	1.133	2.684
IVH3-4	9.025	4.665	17.460
母年齢	0.991	0.961	1.022
多胎	0.830	0.582	1.183
性別	1.496	1.096	2.043
組織学的 CAM	1.345	0.934	1.936
出生前ステロイド	0.762	0.553	1.049
帝王切開	0.825	0.571	1.191
院外出生	1.006	0.572	1.769
A S 1 < 4	1.859	1.315	2.629
BW	0.806	0.761	0.854

厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)
「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の室の評価と、
フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究

分担研究報告書

周産期母子医療センターネットワーク 2003 年・2004 年出生極低出生体重児の 3 歳時予後 単胎と双胎の予後

研究協力者 本間 洋子 実践女子大学
研究分担者 河野 由美 自治医科大学小児科

研究要旨

2003～2004 年出生の極低出生体重児の周産期データベースと 3 歳児健診予後データベースから、①多胎児と単胎児の 3 歳時の神経発達不良予後 (NDI) 発症に差異があるか、②3 歳時新版 K 式発達検査による知的発達に双胎と単胎で差異があるか、③双胎児について、膜性により 3 歳時神経発達予後に差異があるかを検討した。対象は 1,467 名で単胎 1,041 名、多胎 426 名 (双胎 333 名、3 胎 85 名、4 胎 8 名) であった。多胎群で在胎週数、出生体重、1 分 Apgar スコアが高かったが、①NDI 発症頻度に有意差はなく ($p=0.87$)、脳性マヒ (CP)、知的発達遅滞 (MR) 発症頻度も有意差は無かった ($p=0.14, 0.32$)。②単胎と双胎の検討では、3 歳時の新版 K 式による DQ は単胎 85.0 ± 16.0 (平均 $\pm$ SD)、多胎 84.8 ± 15.2 で有意差はなかった。③膜性が判明している双胎 240 名を対象とした膜性の違いによる発達予後は、NDI、CP 発症頻度に有意差はなく ($p=0.71, 0.10$)、total の DQ に差はなかったが ($P=0.08$)、姿勢—運動領域、言語—社会領域 DQ が二絨毛膜性双胎で有意に高値であった $p=0.02, 0.03$)。正常/境界/遅滞の各割合は両群間で有意差はなかった。

A. 研究目的

近年、多胎の出生数が増加しているが、その理由の 1 つは生殖補助医療 (ART) の急激な広まりによるものといわれている。多胎の妊娠・分娩は母体にとってハイリスクであり、高率に早産となり、新生児も低出生体重で合併症も多いことが数多く報告されている。しかし、多胎児の長期的な神経発達予後に関してはその報告は少ない。そこで、本研究では 2003～2004 年出生の極低出生体重児の周産期データベースと 3 歳児健診予後データベースから、双胎児と単胎児の 3 歳時の神経発達予後を比較し、双胎児については、その膜性によりその予後に差異があるかを検討した。

B. 研究方法

2003・2004 年の周産期ネットワークデータベース登録数は 3,269 名で、3 歳時健診を受診し予後データの得られた 1,826 名が study cohort である。そのうち、表 1 に示したように、full evaluation (脳性マヒ、視力障害、聴力障害、新版 K 式または主治医判定による発達の 4 項目の評価のある児+いずれか一つの障害合併あることが判明している児) を受けた 1,534 名が検討対象者で、本研究は単胎と多胎の検討であり胎数不明 67 名を除いた 1,467 名を対象者とした。3 歳時予後データから研究分担者により、脳性マヒ (CP)、発達指数 (DQ) <70 の知的発達遅滞 (MR)、視力障害、聴力障害などの major handicap がある場合 neurodevelopmental impairment (NDI) ありと

判定された。統計学的検討は、 χ^2 検定、student's t テスト、Mann-Whitney U 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

C. 結果

I. NDI の発症頻度(単胎 vs. 多胎)

1,467 名中多胎児は 426 名でその内訳は表 1 に示した。双胎は 333 名であった。

表1 検討対象者

健診時 full evaluation		単胎	多胎	胎数不明
あり*	n	1041	426	67
1534	(%)	(67.9)	(27.8)	(4.4)
なし	n	196	66	30
292	(%)	(67.1)	(22.6)	(10.3)

*検討対象者 多胎の内訳；双胎(333)、3胎(85)、4胎(8)

対象者の出生時の背景は単胎児に比べ多胎児の方が、在胎週数、出生体重ともに有意に大きく、1分時の Apgar スコアも有意に高かった(表 2)。

NDI の発症頻度は、全体としては 323 名(22.0%)であり、単胎と多胎の間でその発症頻度に有意差はなかった。CP に関する評価が不明である症例を除いて検討した CP 発症頻度は 9.5%で単胎と多胎の間に発症頻度に有意差は無かった($p=0.14$ 表 3)。3 歳時の知的発達評価が不明である症例を除いて検討した MR の割合は全体で 16.6%であり、DQ が正常である割合は 59%で、単胎と多胎との間にいずれも有意差は無かった($p=0.32$ 、 $p=0.36$ 表 3)。

II. 新版 K 式による 3 歳時の発達予後(単胎 vs. 双胎)

対象 1,467 名中 3 歳時に新版 K 式により客観的に DQ 判定が行われたのは 1,141 名(単胎 802 名、多胎 339 名)であった。多胎の中で双胎は 261 名、3 胎 70 名、4 胎 8 名であり、双胎 261 名と単胎を対象として 3 歳時の DQ を検討した。

双胎の方が在胎週数が大きく、1 分時 Apgar スコアも有意に高かったが、total の DQ、各領域の DQ とともに単胎、双胎間で有意差は無かつ

た(表 4)。単胎と多胎の MR、境界知能、正常の割合は図に示したが、同じような割合であった($p=0.98$)。

III. 新版 K 式による 3 歳時の発達予後(双胎の膜性)

双胎 261 名中、膜性が不明であった 21 名を除いて 240 名について検討した。極低出生体重児のみの登録という周産期ネットワーク database の特性上、両児ともに登録されているわけではなく、また、双胎の組み合わせも不明である対象の検討である。

在胎週数、Apgar スコアに有意差のない一絨毛膜性双胎(MC)と二絨毛膜性双胎(DC)の検討であるが、3 歳児の予後は NDI 頻度、CP 頻度に有意差は無く、total DQ にも有意差はなかった。しかし、下位領域別に検討すると、姿勢—運動領域、言語—社会領域で、DQ は DC 群の方が有意に高値であった。正常/境界/遅滞の各割合は MC、DC 間で有意差はなかった(表 5)。CP 頻度について、膜性と CP の有無のデータの得られた双胎 307 名で検討すると MC 群 14.4%(19/132)、DC 群 9.1%(16/175)であり有意差はないが MC 群に多い傾向を認めた。

D. 考察

多施設から集積されたデータベースを用いて、単胎と多胎、とくに双胎について検討した。NDI 発症頻度、CP、MR 発症頻度に差はなかった。しかし、対象児の出生時状況、すなわち在胎週数、出生体重、1 分 Apgar スコアが単胎群は多胎群あるいは双胎群に比べていずれも低値であり、より不利な出生状況にもかかわらず 3 歳時発達予後に差がなかったとも言える。

膜性による新版 K 式の下位領域(姿勢—運動、言語—社会)の差異は、CP 発症頻度に有意差は見られなかったが、MC 群に CP 児が多いことが影響しているのかもしれない。

3 歳時予後データで full evaluation ができた症例を対象とはしたが、出生データベースの特性

上、多胎が1組として登録されていないことが、多胎と単胎の検討では大きな問題点であった。また、胎数の記載がない例や、膜性が記載されない例もあり、検討対象者がかなり少なくなったこと、3歳時健診において新版K式以外で発達評価が行われた例もあり、さらに症例数が減少したこと、MRの判定、CPの判定が不明な例が少なからず存在したことなど、今後の課題としてあげられる。

E. 結論

周産期データベースに登録された2003～2004年出生の極低出生体重児の3歳予後を単胎と多胎で比較検討した。単胎と多胎での神経学的障害の頻度、単胎と双胎での新版K式発達検査の全領域DQの平均値、DQによる発達評価判定に有意差を認めなかった。双胎の一絨毛膜性と二絨毛膜性での比較では、姿勢—運動領域、言語—社会領域のDQ平均値は二絨毛膜性の方が高値であった。

表2 対象者の背景

	単胎	多胎	p
n	1041	426	
在胎週数 median(range)	28 (22-38)	29 (22-37)	<0.01
出生体重 median(range)	1044 (351-1498)	1126 (364-1498)	<0.01
男/女	532/506 (不明3)	203/221 (不明2)	0.24
Ap(1') median(range)	6 (0-10)	7 (0-10)	<0.01
Ap(5') median(range)	8 (1-10)	9 (1-10)	0.11

表3 NDIの発症頻度

	対象者	単胎	多胎	
	1467	1041	426	
NDI(+) n(%)	323 (22.0)	228 (21.9)	95 (22.3)	p=0.87
脳性マヒ 検討対象者数	1458	1034	424	
CP(+) n(%)	139 (9.5)	91 (8.8%)	48 (11.3%)	p=0.14
知的発達検討対象者数	1423	1017	406	
発達遅滞 n(%)	236 (16.6)	175 (17.2)	61 (15.0)	p=0.32
境界知能 n(%)	348 (24.5)	250 (24.6)	98 (24.1)	
正常 n(%)	839 (59.0)	592 (58.2)	247 (60.8)	p=0.36

表4 単胎と双胎の3歳時予後(新版K式による)

	単胎	双胎	p
在胎週数 median(range)	28 (22-38)	29 (22-37)	<0.01
Apgarスコア(1') median(range)	6 (0-10)	7 (0-10)	<0.01
Apgarスコア(5') median(range)	8 (1-10)	8/9 (1-10)	0.11
発達指数(DQ) mean(SD)	85.0 (16.0)	84.8 (15.2)	0.18
DQ(P-M) mean(SD)	89.7 (21.2)	89.4 (19.5)	0.24
DQ(C-A) mean(SD)	85.6 (16.9)	85.3 (15.9)	0.25
DQ(L-S) mean(SD)	84.4 (18.1)	83.5 (17.8)	0.48

DQ(P-M) ; DQ(姿勢-運動)、DQ(C-A) ; DQ(認知-理解)、DQ(L-S) ; DQ(社会-言語)

図 単胎と多胎の知的発達予後(新版K式のDQにより分類)

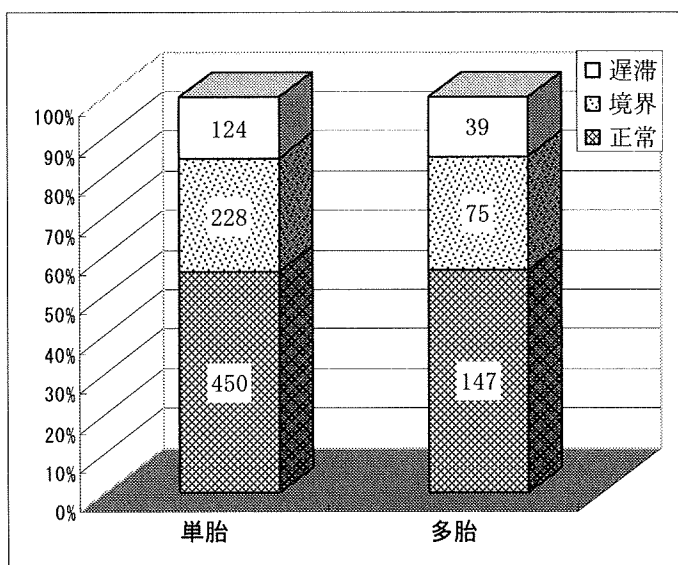


表5 膜性の違いによる双胎の3歳時予後

	一絨毛膜(MC)	二絨毛膜性(DC)	p
n=240	106	134	
在胎週数 median(range)	29(22-37)	29(23-37)	0.30
出生体重 median(range)	1030(513-1488)	1138(364-1497)	0.35
男/女	46/60	63/71	0.58
Apgarスコア(1') median(range)	6(0-9)	7(1-9)	0.12
Apgarスコア(5') median(range)	8(1-10)	8(1-10)	0.38
NDI(+) n(%)	21(19.8)	24(17.9)	0.71
CP(+)* n(%)	8(7.8)	4(3.1)	0.10
発達指数(DQ)** mean(SD)	82.6(15.3)	86.1(15.5)	0.08
#DQ(P-M) mean(SD)	85.9(20.5)	92.0(17.9)	0.02
#DQ(C-A) mean(SD)	84.5(16.0)	85.3(16.2)	0.71
#DQ(L-S) mean(SD)	80.5(17.3)	85.8(18.6)	0.03
DQ: 正常/境界/遅滞 n(%)	57(53.8)/33(31.1)/16(15.1)	80(59.7)/32(23.9)/22(16.4)	0.45

*CP判定不明;MC(4名)、DC(4名)、 #各領域結果不明;MC(2名)、DC(7名)

**DQ;新版K式により判定DQ(P-M);DQ(姿勢-運動)、DQ(C-A);DQ(認知-理解)、DQ(L-S);DQ(社会-言語)

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の質の評価と、
フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究

分担研究報告書

周産期母子医療センターネットワーク 2003 年・2004 年出生極低出生体重児の 3 歳時予後 母体ステロイド投与の有無と予後

研究協力者 清水正樹、菅野啓一 埼玉県立小児医療センター
米本直裕 大阪府立母子保健総合医療センター
研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科

研究要旨

全国の周産期母子医療センターネットワーク（以下周産期ネットワーク）に入院した極低出生体重児からなるデータベース（以下 2003 年-2004 年出生データベース）に登録された極低出生体重児の母体ステロイド投与の有無と 3 歳時の発達予後、障害合併率の関係を検討した。母体ステロイド投与群の死亡率は 8.1% (n=143/1766)、非投与群の死亡率は 11.1% (n=339/3050) であり、母体ステロイド投与の有無で死亡率に有意差を認めた ($p=0.001$)。母体ステロイド投与群と非投与群における神経学的障害（脳性まひ、視覚障害、聴覚障害）の合併率は脳性まひ 10.1% vs. 7.6%、片側・両側の失明 1.4% vs. 1.2%、補聴器の使用 0.2% vs. 1.2% であった。母体ステロイド投与群、非投与群の新版 K 式発達検査の修正年齢での全領域発達指数 (DQ) の平均値は 91.7 ± 18.0 , $n=310$ vs. 91.4 ± 16.3 , $n=416$ であり、70 未満（発達遅滞）の割合は 11.6% vs. 9.4%、70~84（境界発達）は 14.5% vs. 19.7% であった。母体ステロイド投与の有無と新版 K 式発達検査の修正年齢および暦年齢の DQ 値および遅滞・境界の判定に有意な関係は認めなかった。3 歳児予後データベースの検討からは、母体ステロイド投与と死亡率および補聴器の使用の改善との関連は示されたが、他の神経学的予後や新版 K 式発達検査 DQ 値との関連は認められなかった。

A. 研究目的

全国の周産期母子医療センターネットワーク（以下周産期ネットワーク）に入院した極低出生体重児からなるデータベース（以下 2003 年-2004 年出生データベース）に登録された児を対象として、統一プロトコールによる 3 歳児健診結果から予後データベースを作成し、極低出生体重児の 3 歳児予後を明らかにすることを目的とした。本研究では全国のべ 91 施設（2003 年 40 施設+2004 年 51 施設）の 5,052 症例の解析により、母体ステロイド投与と 3 歳時の発達予後、障害合併率の関係を検討した。

B. 研究方法

I. 解析の対象（図 1）

2003 年-2004 年出生データベースに登録された児全国のべ 91 施設（2003 年 40 施設+2004 年 51 施設）、総数 5,052 例、生存退院 4,547 例、死亡退院 505 例のうち、3 歳児健診結果が回収できた施設の登録例を解析対象とした。5,052 例中母体ステロイド投与に関するデータが回収できたのは 4,847 例（96.0%）で不明 205 例（4.0%）であり、このうち 3 歳児予後データベースで母体ステロイド投与に関する情報があるのは、1,786 例（95.8%、2003 年-2004 年出生データベース登録数の 35.4%）であった。この

1,786例の結果から母体ステロイド投与と神経学的予後との関連を調べた。さらに、新版K式発達検査のDQ値に関する情報があるのは暦年齢で1,215例、修正年齢で784例であり、母体ステロイド投与とDQ値の関連から発達予後の検討を行った。

II. 方法

匿名化番号を用いて2003年-2004年出生データベースと予後データベースを連結した。まず、2003年-2004年出生データベースに登録された症例のうち、3歳時予後データのある(予後データあり群)と3歳時予後データのない群(予後データなし群)の症例背景に相違がないかを調べた。調べた症例背景の項目は、在胎週数、出生体重、アプガースコア5分値、単胎、Appropriate for date(以下、AFDとする)、帝王切開、性別、院外出生の割合、新生児呼吸窮迫症候群(以下、RDSとする)、慢性肺疾患(修正在胎週数36週の時点で酸素投与施行)、脳室内出血、嚢胞性脳室周囲白質軟化症、先天奇形の合併率と、動脈管結紮術施行、未熟児網膜症の治療の割合について検討した。

母体ステロイド投与した群(投与群)と母体ステロイド投与しなかった群(非投与群)における、1)症例背景：在胎週数、出生体重、アプガースコア(5分値)、単胎、AFD、帝王切開、性別、院外出生の割合、RDS、慢性肺疾患(修正在胎週数36週の時点で酸素投与施行)、脳室内出血、嚢胞性脳室周囲白質軟化症、先天奇形の合併率と、動脈管結紮術施行、未熟児網膜症の治療の割合。2)神経学的障害(脳性まひ、視覚障害：片側・両側の失明、聴覚障害：補聴器の使用)の合併率、3)3歳時新版K式発達検査の暦年齢、修正年齢での発達指数(DQ)の平均値と70未満(発達遅滞)、70~84(境界発達)の割合を検討した。さらに予後データあり群を出生体重(750g未満、750~1,000g未満、1,000~1,500g)、在胎期間(26週未満、26~32週未満、32週以上の3群)より区分し検討した。

死亡またはmajor handicap(脳性まひ、片側・両側の失明、補聴器の使用、DQ<70のいずれかを合併)を予後不良として母体ステロイド投与の有無別に予後不良率を求めた比較した。暦年齢DQによる判定を予後不良A、修正年齢によるDQ判定を予後不良Bで示した。さらに、出生体重別の3群(700g未満、750~1,000g未満、1,000~1,500g)および在胎期間別の3群(26週未満、26週~32週未満、32週以上)に分けて、それぞれ3群で予後不良と母体ステロイド投与有無に関連があるかどうかを検討した。

C. 結果

I. 症例背景の検討

予後データあり群は1,867例で、そのうち母体ステロイドの投与群は687例(36.8%)、非投与群は1,099例(58.9%)、不明81例(4.3%)であった。一方、予後データなし群は回収施設の中でデータなしの1,068例と未回収施設1,582例の計2,650例で、そのうち母体ステロイドの投与群は943例(35.6%)、非投与群は1,607例(60.6%)、不明100例(3.8%)であった。データあり群とデータなし群のそれぞれの症例背景は、在胎週数(28.6 ± 3.1 vs. 29.0 ± 3.2 , $p=0.000$)、出生体重(1036 ± 289 g vs. 1083 ± 285 , $p=0.000$)、アプガースコア(5分値)(7.7 ± 1.8 vs. 7.6 ± 1.8 , $p=0.140$)、単胎(71.5% vs. 69.9%, $p=0.249$)、AFD(53.1% vs. 55.5%, $p=0.106$)、母体ステロイド投与(38.5% vs. 37.0%, $p=0.320$)、帝王切開(77.4% vs. 76.3%, $p=0.396$)、男児(50.4% vs. 50.3%, $p=0.923$)、院外出生(8.3% vs. 15.1%, $p=0.000$)、RDS(52.0% vs. 51.1%, $p=0.586$)、慢性肺疾患(36.3% vs. 33.1%, $p=0.040$)、動脈管結紮術施行(15.7% vs. 16.8%, $p=0.581$)、脳室内出血(14.3% vs. 10.6%, $p=0.000$)、嚢胞性脳室周囲白質軟化症(3.3% vs. 3.8%, $p=0.419$)、未熟児網膜症の治療(23.2% vs. 17.8%, $p=0.000$)、先天奇形合併(2.3% vs. 4.7%, $p=0.000$)であった。2群間の在胎週数、出生体重、慢性肺疾患、脳

室内出血、未熟児網膜症治療、先天奇形合併率に統計学的有意差($p<0.05$)を認めた。

II. 母体ステロイド投与症例背景に関する検討

母体ステロイド投与群と非投与群それぞれの症例背景は、在胎週数(28.1 ± 2.6 w vs. 28.9 ± 3.4 , $p=0.000$)、出生体重(1000 ± 281 g vs. 1058 ± 293 , $p=0.000$)、アプガースコア(5分値)(7.8 ± 1.7 w vs. 7.6 ± 1.8 , $p=0.141$)、単胎(66.7% vs. 74.5% , $p=0.001$)、AFD(45.01% vs. 47.5% , $p=0.292$)、帝王切開(79.6% vs. 76.6% , $p=0.137$)、男児(53.6% vs. 48.4% , $p=0.035$)、院外出生(4.4% vs. 11.0% , $p=0.000$)、RDS(52.0% vs. 52.2% , $p=0.913$)、慢性肺疾患(修正在胎週数36週)(41.3% vs. 34.0% , $p=0.004$)、動脈管結紮術施行(17.0% vs. 14.7% , $p=0.472$)、嚢胞性脳室周囲白質軟化症(5.7% vs. 5.1% , $p=0.594$)、未熟児網膜症の治療(25.7% vs. 21.8% , $p=0.069$)、先天奇形合併(2.3% vs. 2.4% , $p=0.875$)であった。2群間の在胎週数、出生体重、単胎、男児、院外出生の割合、慢性肺疾患合併率に統計学的有意差($p<0.05$)を認めた。投与群は非投与群に比べて在胎週数が短く出生体重が小さかった。

III. 母体ステロイド投与と死亡率の関係

母体ステロイド投与による死亡率の改善について検討した。NICU死亡のデータが欠損している例を除き、母体ステロイド投与群のNICU死亡率は 8.1% ($n=143/1776$)、非投与群は 11.1% ($n=339/3050$)であり、母体ステロイド投与群が死亡率は有意に低率であった($p=0.001$)。3歳で判明している死亡率(NICU死亡+退院後死亡)は投与群 8.5% ($n=152/1782$)、非投与群は 11.7% ($n=359/3065$)で同様に有意差を認めた($p=0.001$)。

IV. 母体ステロイド投与と神経学的予後の関係

予後データあり1786例において、母体ステロイド投与群と非投与群の神経学的予後を検

討した。脳性まひ(疑い例を除く)、片側・両側の失明、補聴器の使用の各障害合併の評価数に対する割合は表1のとおりであった。

新版K式発達検査の暦年齢での平均DQ値は、母体ステロイド投与群、非投与群(84.4 ± 15.7 vs. 85.2 ± 15.8 , $p=0.428$)であり、修正年齢での平均DQ値は(91.7 ± 18.0 vs. 91.4 ± 16.3 , $p=0.824$)であった。暦年齢および修正年齢でのDQ<70の発達遅滞の割合は表1のとおりであった。母体ステロイド投与の有無と3歳の新版K式発達指数DQ間には有意な関連が認めなかった。

母体ステロイド投与群と非投与群の予後不良A(死亡または脳性まひ、片側・両側の失明、補聴器の使用、暦年齢DQ<70のいずれかを合併)および予後不良B(死亡または脳性まひ、片側・両側の失明、補聴器の使用、修正年齢DQ<70のいずれかを合併)の割合はいずれもステロイド非投与群が高率であったが、修正年齢でのDQ評価においてのみ割合に有意差を認めた(表1)。出生体重別(表2)、在胎週数別(表3)に分類したステロイド投与群と非投与群と予後不良の割合を示した。在胎26~32週未満の群で母体ステロイド投与と予後不良の割合に有意な関連を認め、非投与群の方が予後不良の割合が高率であった。他の体重、在胎区分では有意差を認めなかった。しかし、すべての区分においてステロイド非投与群の方が予後不良の割合は高率であった。

D. 考案

I. 3歳児発達健診データベースの症例背景について

2003年-2004年出生データベースにおいて3歳時予後がデータベースに登録された群のデータを解析にするにあたり、予後データあり群と予後データなし群の症例背景を調べた。2群間には在胎週数、出生体重、慢性肺疾患、脳室内出血、先天奇形の合併率、未熟児網膜症治療率に統計学的有意差($p<0.05$)を認めた。フォロ

一率についての施設間格差については検討していないが、予後データあり群は予後データなし群より、より在胎週数が短く出生体重が少ないことが分かった。さらに、慢性肺疾患、脳室内出血、未熟児網膜症、先天奇形合併など、長期的に経過観察が必要な疾患を合併している児ほど、3歳時予後データ登録率が高いことが分かった。脳性まひの原因となることが多い嚢胞性脳室周囲白質軟化症合併率には差がなかった。また、予後データなし群は院外出生児の方が高率で、遠隔地からの母体搬送などの場合のフォロー体制が課題となる可能性が示された。

以上の検討から、予後データあり群のほうがなし群より神経学的予後がより不良である可能性が考えられるが、2群間にAFDの割合および母体ステロイド投与率には差がなかったので、今回は予後データあり群のみで神経学的予後を検討した。

II. 母体ステロイド投与群の症例背景について

母体ステロイド投与と予後の関連を調べるに際し、母体ステロイド投与群と非投与群の症例背景を調べた。投与群と非投与群の2群間には、在胎週数、出生体重、単胎、男児、院外出生の割合、慢性肺疾患合併率に有意差($p<0.05$)を認めた。投与群は非投与群に比べてより在胎週数が短く出生体重が小さかった。RDS合併率には差が認められなかったが、最近サーファクタント投与の時期として出生直後に投与される症例が増えている。従来のマイクロバブルテストや胸部レントゲン所見でRDSと診断した後には投与するのではなく、出生直後に分娩室や手術室で投与される。そのため、本来の母体ステロイド投与の目的であるRDS予防は、明確な効果が判定できなくなった。また、院外出生児の割合に有意差を認め、周産期施設であらかじめ母体の切迫管理されている中で母体ステロイド投与される場合と、母体ステロイド投与が間に合わずに出生する場合、産婦人科医の判断

で母体ステロイド投与をしない場合などが考えられた。今回のデータベースが総合周産期母子医療センター施設(一部小児病院を含む)での症例であるため、母体ステロイド投与群には院外出生が少なく、非投与群には院外出生児の割合が大きくなったと考えられる。しかし、投与群と非投与群の間で脳室内出血の割合、嚢胞性脳室周囲白質軟化症の割合に有意な差が認められなかった。従来の報告では、母体ステロイド投与により死亡率の改善が計れるとされている。つまり、3歳時予後データが登録されかつ新版K式発達テストを実施されているのは、新生児期に重度の脳室内出血などがなく生存退院できた児である可能性が高い。母体ステロイド非投与群は重度の脳室内出血等により死亡している可能性があり、今回母体ステロイド投与が神経学的予後を改善させるかどうかの検討に際しては、これらの症例背景を念頭に置き解釈する必要がある。

III. 母体ステロイド投与と予後について

今回のデータベースでは予後データあり群と予後データなし群の間、および母体ステロイド投与群と非投与群の間の症例背景に、在胎週数や出生体重に差があることを認識したうえで、3歳時予後不良の割合、および平均DQ値の比較検討を行った。

死亡率に関しては従来の報告と同様に、母体ステロイド投与と死亡率に有意な関連を認め、投与群の方が死亡が低率であった($p=0.001$)。母体ステロイド投与によりRDSが減少し、重度の脳室内出血が減少し死亡率が改善すると可能性が考えられる一方で、母体ステロイド投与の実施や新生児管理方法や成績に施設間格差があることは既に報告されている。新生児管理の成績の良い施設が母体ステロイド投与をどの程度実施しているのか、あるいは3歳時予後データを回収した施設、未回収の施設がどの程度母体ステロイド投与を行いかつ新生児管理の成績がどの程度なのか考慮して検討しなけ

れば正しい評価はできないかもしれない。

母体ステロイド投与と神経学的障害(脳性まひ、視覚障害、聴覚障害)の合併率に関しては脳性まひ、片側・両側の失明には有意な関連は認めず、補聴器の使用にのみ有意な差を認めた。脳性マヒの最も大きな原因は脳室周囲白質軟化症であり、未熟児網膜症が視力障害の大きな原因であることは既知の事実である。母体ステロイド投与群と非投与群の間で、嚢胞性脳室周囲白質軟化症合併率と未熟児網膜症の治療率に有意な差がなかったことから、母体ステロイド投与のみでは脳性まひ、視力障害の予後は改善しないと考えられた。補聴器を必要とする聴力障害に関しては、その病因が多様であるため母体ステロイド投与により改善したと結論付けるのは難しい。

新版 K 式発達検査による DQ 値に関しては、母体ステロイド投与と発達指数 DQ との間には有意な関連を認めなかった。神経学的後障害が重い場合新版 K 式発達検査が施行できないことがあり、DQ 値のみでは全例の正しい発達評価ができないと考えられる。現在の 3 歳予後データベースでは、新版 K 式発達検査が不可能な症例の評価を定義してない。また、新版 K 式発達検査のデータ回収率が低く、施設間による実施率も大きな差があるため、今後より正確な発達評価の方法の再検討が必要である。

死亡を含めた予後不良については、出生体重別(750g 未満、750～1,000g 未満、1,000～1,500g)および在胎週数期間別(26 週未満、26 週～32 週未満、32 週以上)に分けて検討した。結果は表 2, 3 に示した通りで、母体ステロイド投与の有無と予後不良の割合に有意な関連を認めたのは 26 週～32 週未満の区分のみで、投与群は非投与群より予後不良の割合が低率

であった。

予後不良を、死亡または major handicap (脳性まひ、片側・両側の失明、補聴器の使用、DQ<70 のいずれかを合併)の合併と定義した結果、母体ステロイド投与により死亡と補聴器の使用に関しては改善するという結果が得られたが、脳性まひ、視力障害に関しては母体ステロイド投与との関係は見いだせなかった。母体ステロイド投与により改善した死亡症例数、補聴器使用症例数より、改善しなかった脳性まひ、視力障害症例の方が多い場合、予後不良の定義から考えると母体ステロイド投与による改善は見いだせない可能性が考えられた。しかし、すべての区分においてステロイド非投与群の方が予後不良の割合は高率であり、データなしの不明例が多いことを考慮しなければならないが、母体ステロイド投与は死亡率を改善させ、死亡をふくめた 3 歳時予後を悪化させてはいないと推察された。

E. 結論

3 歳児予後データベースの検討から、母体ステロイド投与と死亡率および補聴器の使用率の改善との関連が示されたが、母体ステロイド投与によるその他の神経学的予後の改善や新版 K 式発達検査の DQ 値との関連は認められなかった。データ回収率の問題、症例背景に差があること、発達テストの実施率が低い問題、発達検査が実施できない症例の評価基準などの問題の再検討が必要である。

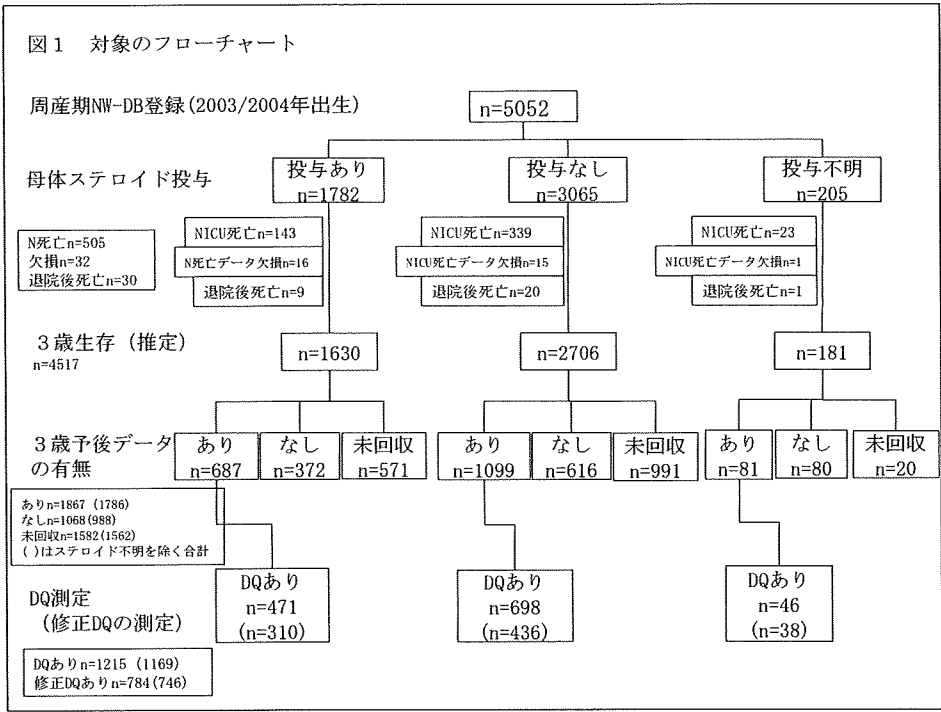


表1 母体ステロイド投与の有無と児の予後

母体ステロイド投与	あり			なし			p
	n=1782			n=3065			
	評価数			評価数			
NICU 死亡	1766	143	8.1%	3050	339	11.1%	0.001
3歳までの死亡	(1782)	152	8.5%	(3065)	359	11.7%	0.001
3歳予後データあり	n=687			n=1099			
1 脳性麻痺（疑いを含まず）	670	68	10.1%	1064	81	7.6%	0.066
2 視覚障害（両側・片側失明）	660	9	1.4%	1051	13	1.2%	0.821
3 聴覚障害（補聴器使用）	646	1	0.2%	1043	13	1.2%	0.016
4 暦年齢 DQ<70	471	77	16.3%	698	105	15.0%	0.486
暦年齢 DQ70-84		123	26.1%		204	29.2%	
5 修正年齢 DQ<70	310	36	11.6%	436	41	9.4%	0.144
修正年齢 DQ70-84		45	14.5%		86	19.7%	
予後不良 A（死亡+1～4 のいずれか）	839	282	33.6%	1458	539	37.0%	0.114
予後不良 B（死亡+1～3, 5 のいずれか）	491	252	51.3%	851	486	57.1%	0.041

表 2 出生体重別母体ステロイド投与の有無と予後不良（死亡+major handicap）の関係

母体ステロイド投与		あり			なし			p
		評価数	n	%	評価数	n	%	
～750g n=1099	死亡	433	98	22.6%	666	201	30.2%	0.01
	予後データあり		155			203		
	予後不良 A	253	150	59.3%	404	264	65.3%	0.14
	予後不良 B	176	135	76.7%	298	247	82.9%	0.12
750～1000g n=1081	死亡	460	32	7.0%	621	69	11.1%	0.02
	予後データあり		188			249		
	予後不良 A	220	73	33.2%	318	106	33.3%	1.00
	予後不良 B	128	63	49.2%	164	96	58.5%	0.13
1000～1500g n=2667	死亡	889	22	2.5%	1788	89	5.0%	0.00
	予後データあり		344			647		
	予後不良 A	366	59	16.1%	736	169	23.0%	0.01
	予後不良 B	187	54	28.9%	389	143	36.8%	0.08

予後不良 A(死亡+1～4 のいずれか) 予後不良 B(死亡+1～3, 5 のいずれか)

表 3 在胎週数別母体ステロイド投与の有無と予後不良（死亡+major handicap）の関係

母体ステロイド投与		あり			なし			p
		評価数	n	%	評価数	n	%	
<26w n=975	死亡	373	85	22.8%	602	177	29.4%	0.03
	予後データあり		129			199		
	予後不良 A	214	133	62.1%	376	236	62.8%	0.93
	予後不良 B	153	121	79.1%	267	219	82.0%	0.52
26～31w n=2963	死亡	1232	60	4.9%	1731	126	7.3%	0.01
	予後データあり		497			648		
	予後不良 A	557	134	24.1%	774	226	29.2%	0.04
	予後不良 B	303	120	39.6%	410	198	48.3%	0.02
≥32w n=909	死亡	177	7	4.0%	732	56	7.7%	0.10
	予後データあり		61			252		
	予後不良 A	68	15	22.1%	308	77	25.0%	0.76
	予後不良 B	35	11	31.4%	174	69	39.7%	0.45

予後不良 A(死亡+1～4 のいずれか) 予後不良 B(死亡+1～3, 5 のいずれか)

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の質の評価と、
フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究

分担研究報告書

周産期母子医療センターネットワーク 2003 年出生極低出生体重児の 3 歳時予後 集団保育参加と予後

研究協力者 石井のぞみ 愛育病院小児科
米本直裕 大阪府立母子保健総合医療センター
研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科

研究要旨

周産期ネットワークデータベースと 3 歳時予後データベースから、2003 年出生児の 3 歳時予後と集団保育の関係について検討した。予後データが登録された 1,701 名中、「集団保育など」に回答したものは 722 名、このうち DQ (Developmental Quotient 発達指数、以下 DQ) に入力があり、かつ 12 背景項目全てに回答のあった 427 名を抽出し解析した。「集団保育あり」群の方が「なし」群に比べ、修正 36 週時の慢性肺疾患・未熟児網膜症治療・脳性麻痺というリスク因子を有する頻度が高く、「集団保育あり」と全領域 DQ および認知適応領域 DQ・言語社会領域 DQ とは統計学的に関連が強かったが、回帰係数は 2.3~4.1 程度でその臨床的な意義は不明であった。フォローアップ率や欠測値の問題から、本解析は全データの中で限定された範囲のものであるが、極低出生体重児において集団保育への参加が発達指数を悪化させるものではないと考えられた。

A. 研究目的

極低出生体重児 (very low birth weight, 以下 VLBW) に限らず我が国の社会全体として、母親の就労率は近年増加傾向にあり¹⁾、2007 年にはパートや自営業も含めると、3 歳で 48.8%の母親が何らかの仕事についている²⁾。未就学児の母親が就労する場合、その勤務時間中の児の保育については、保育所・ベビーシッター・母親以外の家族など種々の選択肢が存在するものの、実際には 2 歳児で家庭外保育されている場合の 87.7%が保育所を利用している³⁾。VLBW の母親の就労率についての明確な統計は無いが、2001 年時点で、全国 398 保育所の定員総数に対し低出生体重児が 4.8%、VLBW が 0.6%を占めることが既に報告されており⁴⁾、幼児期早期から何らかの集団保育に参加してい

る VLBW 数は、その後も漸増していると思われる。

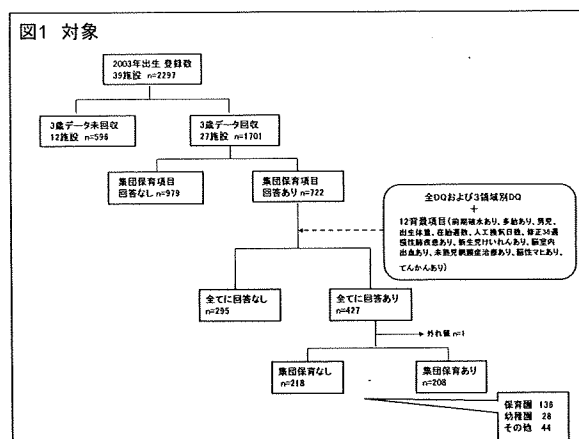
一方、VLBW の発達に、早期介入プログラムなどによる他児との接触が良好な影響をもたらすことは従来知られていたが⁵⁾⁶⁾⁷⁾、保育所で行われているような一般的保育が、月齢の同じ満期産児と共に行われる集団保育は、VLBW に影響を与えるのか否かは明らかではない。

VLBW を取り巻く社会的背景を鑑み、本研究では周産期ネットワークと 3 歳時予後データベースから、2003 年出生児の 3 歳時予後と集団保育参加の関係について検討した。

B. 研究方法

2003 年出生データベースに登録された児 (39 施設、2,297 例、生存退院 2,049 例) のうち、

3 歳時予後データが登録された 27 施設 1,701 名を対象とした (図 1)。



3 歳時予後データ登録施設である 27 施設 1,701 名と、データ非登録施設 12 施設 596 名の比較については既に報告されており⁸⁾、MFICU 病床数の中央値と多胎の頻度のみ有意差を認めたが、施設規模に関する 8 項目・診療体制に関する 5 項目・出生時のデータベースに登録された児に関する 14 項目、以上計 27 項目については、差を認めなかった。

3 歳時予後データが登録された 1,701 名中、「集団保育など」という入力項目に何らかの回答があったのは 722 名 (42%) であった。「集団保育など」に回答のあった 722 名と回答のなかった 979 名で、ほぼ全例が回答している 37 背景項目について比較すると、差の大きかった 18 項目中 11 項目 (先天異常・帝王切開・院外出生・アプガー5 分値・新生児遷延性肺高血圧・新生児けいれん・水頭症・低酸素性虚血性脳症・子宮内感染・敗血症・サーファクタント使用) で、「回答なし」群の方がハイリスクである傾向を認めた。

「集団保育など」に何らかの回答があった 722 名の内訳は、「なし」401 名 (56%) 「保育園」204 名 (28%) 「幼稚園」51 名 (7%) 「その他」66 名 (9%) であった。また 722 名中、K 式による全領域 DQ の入力があったもの 549 名 (76%)、さらに領域別 DQ の入力数は 549 名

中 489 名にとどまった。

本データベースは、上述のように入力項目ごとの入力数にかなりバラつきがあり欠測値が多いため、統計処理上、項目ごとに回答者が変わってしまうことを防ぐ必要があり、「集団保育など」に何らかの回答があった 722 名のうち、全領域 DQ ならびに領域別 DQ に入力があり、かつ予後に影響を与える可能性があるとして選択した 12 背景項目全てに回答あった 427 名を抽出して (図 1)、集団保育と予後の関係を検討することとした。427 名から全領域 DQ に外れ値を認めた 1 名を除くと、その内訳は「集団保育なし」218 名「保育園」136 名「幼稚園」28 名「その他」44 名で、426 名中、約半数の児が何らかの集団保育に参加していた。全領域 DQ ならびに領域別 DQ と 12 背景項目全てに回答あった 427 名と、回答のなかった 295 名で、ほぼ全例が回答している 10 背景項目について比較すると、差の大きかった新生児けいれん・人工換気日数の 2 項目は「全てに回答なし」群の方がハイリスクである傾向を認めた。

統計処理としては、背景比較には t-検定・カイ二乗検定・フィッシャーの直接法、回帰分析には重回帰分析を用いた。

C. 結果

抽出した 426 名を、「何らかの集団保育あり」208 名と「集団保育なし」218 名に分け、背景を比較した (表 1)。

表1 集団保育の有無による背景比較

	集団保育あり(n=208)	集団保育なし(n=218)	P
前期破水あり	65(31.1%)	68(31.3%)	0.958
多胎あり	49(23.4%)	65(30.0%)	0.129
性別(男児)	120(57.4%)	108(49.8%)	0.114
出生体重(g)	1055±285	1048±261	0.104
在胎週数(日)	201±22.2(28w4d)	204±20.8(29w1d)	0.093
人工換気日数(日)	21±27	18±30	0.265
修正36週慢性肺疾患あり	43(22.2%)	23(11.4%)	0.004
新生児けいれんあり	2(1.0%)	1(0.5%)	0.523
脳室内出血あり	28(13.4%)	22(10.1%)	0.296
未熟児網膜症治療あり	53(22.5%)	29(13.4%)	0.002
脳性マヒあり	22(10.5%)	11(5.1%)	0.019
てんかんあり	5(2.4%)	1(0.5%)	0.091

前期破水・出生体重・在胎週数・人工換気日数・新生児けいれん・脳室内出血・てんかんには大きな差を認めなかったが、修正 36 週時の慢性肺疾患・未熟児網膜症治療・脳性マヒの各頻度は、「集団保育あり」群および「集団保育なし」群が各々 22.2%・11.4%、22.5%・13.4%、10.5%・5.1%と、「集団保育あり」群の方が有意に高く ($P<0.05$)、また男児についても「集団保育あり」の方が多い傾向を認めた。

「集団保育あり」群と「集団保育なし」群の全領域 DQ ならびに領域別 DQ の平均値 (SD) は、各々全領域 DQ 84.9 ± 16.9 ・ 84.9 ± 14.8 、姿勢運動領域 DQ 89.3 ± 21.2 ・ 92.6 ± 19.2 、認知適応領域 DQ 86.6 ± 16.4 ・ 85.3 ± 15.7 、言語社会 DQ 85.5 ± 17.1 ・ 83.4 ± 18.1 で、姿勢運動領域 DQ の平均値差が 3.3 で最も大きかった (表 2)。

表 2 「集団保育あり」と発達指数の関連

	集団保育あり (n=208)	集団保育なし (n=218)	単回帰 回帰係数 (95%信頼区間)	P	重回帰 回帰係数 (95%信頼区間)	P
全発達指数	84.9±16.9	84.9±14.8	0.092 (-2.932, 3.116)	0.952	2.316 (-0.485, 5.117)	0.105
姿勢運動領域 発達指数	88.3±21.2	92.6±19.2	-4.347 (-8.233, -0.462)	0.028	-1.283 (-4.849, 2.283)	0.480
認知適応領域 発達指数	86.6±16.4	85.3±15.7	1.255 (-1.823, 4.322)	0.423	3.354 (0.418, 6.290)	0.025
言語社会領域 発達指数	85.5±17.1	83.4±18.1	2.074 (-1.300, 5.448)	0.228	3.201 (-0.241, 6.643)	0.068

* 重回帰の調整項目：前期破水あり、多胎あり、性別(男)、出生体重、在胎週数、人工換気日数、修正36週慢性肺疾患あり、新生児けいれんあり、脳室内出血あり、未熟児網膜症治療あり、脳性マヒあり、てんかんあり

集団保育の有無と全領域 DQ および領域別 DQ の関連について、単回帰分析を行うと、姿勢運動領域 DQ のみ回帰係数 -4.347 (95%信頼区間 -8.233, -0.462, $P=0.028$) と「集団保育あり」と関連が示唆されたが、12 の背景項目 (前期破水・多胎・男児・出生体重・在胎週数・人工換気日数・修正 36 週時の慢性肺疾患・新生児けいれん・脳室内出血・未熟児網膜症治療・脳性マヒ・てんかん) で調整し重回帰分析を行うと、全領域 DQ・認知適応領域 DQ・言語社会領域 DQ 各々の回帰係数は、2.316 (95%信頼区間 -0.485, 5.117, $P=0.105$)・3.354 (95%信頼区

間 0.418, 6.290, $P=0.025$)・3.201 (95%信頼区間 -0.241, 6.643, $P=0.068$) で、「集団保育あり」は姿勢運動領域以外の 3 つの DQ との関連が示唆され、中では認知適応領域 DQ と最も関連が強かった。

D. 考察

本検討において、まず「集団保育あり」群と「集団保育なし」群の背景比較で、修正 36 週時の慢性肺疾患・未熟児網膜症治療・脳性マヒの各頻度は「集団保育あり」群の方が有意に多かったが、この理由として

- ①合併率に差があった疾患はいずれも軽度で、いわゆる「障害児枠」として保育所に入所可能な児が含まれているのではない
- ②地域によっては、軽度対象の療育と保育とが混在しているような場合もあるのではない

- ③「集団保育など」の回答選択枝「その他」の中に、療育が混同されているのではないかなどが考えられた。対象とした 426 名全員の回答が得られなかったため、背景比較項目に入れなかったが、「何らかの集団保育あり」208 名中 36 名が「療育など」という別の項目に「あり」と回答しており、その内訳は「保育園」14 名・「幼稚園」5 名・「その他」17 名であった。

本検討において、「集団保育あり」群の方が「集団保育なし」群に比べ、修正 36 週時の慢性肺疾患・未熟児網膜症治療・脳性麻痺などのリスク因子を有する頻度が高いにもかかわらず、全領域 DQ および認知適応領域 DQ・言語社会領域 DQ と統計学的に関連が強かった。ただし回帰係数はいずれも 2.3~4.1 程度であり、実際の発達指数変化としては臨床上的明らかな上昇とは考えられなかった。しかし少なくとも、VLBW において集団保育への参加が発達指数を悪化させるものではないとも考えられる。

米国では National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) による、早期保育と一般幼児の発達に関する大規模

な調査が 1990 年代に行われ、集団保育の有無は幼児の発達と強い関連はないとする結果が得られている⁹⁾。今回の VLBW を対象にした調査は同じ結果を示したが、本検討結果は 3 歳時のものであり、保育期間が短いために影響がはっきりしない可能性も残される。さらに解析対象から除外した 1274 名は、解析した 426 名と比較してリスク因子が多い傾向にあり、本検討結果にはバイアスが含まれている可能性が否定できないこと、また集団保育を開始した時期は今回のデータからは不明であることなどが本検討における限界と思われる。集団保育の影響の有無をより明確にするためには、就学前さらに就学後などの長期的な予後データを集積し解析することが今後の課題と考えられる。

E. 結論

周産期ネットワークデータベースを用い、2003 年出生児の 3 歳時予後と集団保育参加の関係について検討した。3 歳時予後データが登録された 1,701 名中、「集団保育など」という入力項目に何らかの回答があったのは 722 名で、さらにこのうち全領域 DQ ならびに領域別 DQ に入力があり、かつ 12 背景項目全てに回答のあった 427 名を抽出して解析を行った。「集団保育あり」と全領域 DQ および認知適応領域 DQ・言語社会領域 DQ とは統計学的に関連が強かったが、回帰係数はいずれも 2.3~4.1 程度で、実際の発達指数変化としては臨床的な意義は不明であった。

F. 研究発表

1. 学会発表

石井のぞみ、佐藤紀子、安藤朗子、加部一彦、山口規容子、米本直裕、河野由美：極低出生体重児の 3 歳予後と集団保育参加の関係について。第 45 回日本周産期・新生児医学会学術集会 名古屋 2009。

参考文献

- 1) 共働き世帯数及び割合の推移(Ⅱ-2-8 表). 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 日本子ども家庭総合研究所 編, 日本子ども資料年鑑 2009. Ⅱ家族・家庭 2. 少子化と子育てを取り巻く環境 2) 女性の社会進出. KTC 中央出版, 東京, 2009 ; 83.
- 2) 児童のいる世帯における末子の年齢階級別、母の仕事別構成割合(Ⅱ-1-1 図) (平成 19 年). 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 日本子ども家庭総合研究所 編, 日本子ども資料年鑑 2009. Ⅱ家族・家庭 1. 家族構成と家族形態 2) 子どものいる世帯. KTC 中央出版, 東京, 2009 ; 77.
- 3) 就学前児童が育つ場所(図 1) (平成 19・20 年). 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 日本子ども家庭総合研究所 編, 日本子ども資料年鑑 2009. 巻頭特集 子どもたちを脅かすもの・育むもの 子どもが学び、育つ場所. KTC 中央出版, 東京, 2009 ; 30.
- 4) 安藤朗子、高野陽、小山修 他. 極低出生体重児の保育所生活に関する調査研究—(1) 個別的な対応と他機関との連携について—. 日本子ども家庭総合研究所紀要 2002 ; 39 : 297-305.
- 5) Matsuishi T, Ishibashi S, Kamiya Y, et al. Early intervention for very-low-birth-weight infants. Brain Dev 1998 ; 20 : 18-21.
- 6) 川上 義. 2] Toddler age までの育児支援. 前川喜平、山口規容子編, 育児支援とフォローアップマニュアル. 4 育児支援の実践. 金原書店, 東京, 1999 ; 84-92.
- 7) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. POST-NICU DISCHARGE INTERVENTION. In : Behrman RE, Butler AS, eds. PRETERM BIRTH CAUSES, CONSEQUENCES, AND PREVENTION. THE NATIONAL ACADEMIES PRESS, Washington D.C., 2007 ; 393-397
- 8) 河野由美. 分担研究報告書 総合周産期母

子医療センターにおけるフォローアップ体制の整備：フォローアップ率への影響要因。「周産期母子医療センターネットワーク」研究班 主任研究者 藤村正哲. 厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の質の評価と、フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究 総括・分担研究報告書（平成 20 年度）. 大阪府立母子保健総合医療セン

ター, 大阪, 2009 ; 63-68.

9) NICHD EARLY CHILD CARE RESEARCH NETWORK. Nonmaternal Care and Family Factors in Early Development, An Overview of the NICHD Study of Early Child Care. In : The NICHD Early Child Care Research Network, ed. Child Care and Child Development. The Guilford Press, New York, 2005 ; 3-38.

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の質の評価と、
フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究

分担研究報告書

周産期母子医療センターネットワーク 2003 年・2004 年出生極低出生体重児の 3 歳時予後 「行動評価」による検討

研究協力者 永田雅子 名古屋大学発達心理精神科学教育研究センター
林洋子 名古屋大学発達心理精神科学教育研究センター
研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科

研究要旨

極低出生体重児はこれまで広汎性発達障害や学習障害、注意欠陥多動性障害など発達障害の有病率が高いことは指摘されてきた。また発達障害の診断基準を明確に満たさないものの、落ち着きのなさやコミュニケーションのとりづらさが認められることが多く、発達に何らかのアンバランスさを有する子どもたちも少なくない。今回、周産期母子医療センターネットワーク 2003・2004 年出生極低出生体重児の 3 歳時予後データを利用し、3 歳の時点の行動評価を検討した。分析の対象となった 12.2%が行動要フォローとして評価されていた。精神遅滞、視力障害、運動障害（CP）を合併している場合は、行動要フォローの率が高かった。DQ>70 で、major handicap がない児を対象に分析をしたところ、出生体重、出生時頭囲、IVH との関連が認められた。知的に遅れはない場合でも、行動要フォローの児では発達スクリーニングの項目において、不器用さや言語理解の困難さが認められていることが明らかになった。

A. 研究目的

極低出生体重児はこれまで広汎性発達障害や学習障害、注意欠陥多動性障害など発達障害の有病率が高いことは指摘されてきた。また発達障害の診断基準を明確に満たさないものの、落ち着きのなさやコミュニケーションのとりづらさが認められることが多く、発達に何らかのアンバランスさを有する子どもたちも少なくない。本研究では、2003 年および 2004 年に全国周産期母子医療センターネットワーク（以下周産期ネットワーク）に入院した極低出生体重児のデータベースに登録された児を対象として、3 歳健診時の行動面での評価を検討することで、発達障害のリスクと関連要因を検討することを目的とする。

B. 研究方法

2003 年および 2004 年の出生データベースに登録された児 3,104 名のうち、3 歳健診結果が回収できた 1,826 名を対象とした。「行動評価」のチェック項目は「正常」「多動」「ADHD 疑い」「自閉症疑い」「その他」「不明」で分類されており、そのいずれかにチェックをされていたものの（以下「行動評価あり群」とする）が 1,666 名、記入のなかった（以下「行動評価なし群」とする）のが 160 名であった。

「行動評価」あり群となし群で母集団に差があるかどうかを検討したところ、出生体重、在胎期間、major handicap の有無で有意差が認められた（表 1）。行動評価なし群のほうが、出生体重、在胎期間が短く、障害合併率が高い