

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書

周産期母子医療センターネットワーク極低出生体重児の3歳時予後：

2. データの欠測の影響と解析上の問題

研究協力者 米本直裕 国立精神・神経医療研究センター
研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科

研究要旨

目的：登録児の3歳予後データを集積した。施設としては予後調査に参加したものの、データが完全に入手できなかったり、部分的にデータが存在しなかったりした児も存在した。このようなデータ欠測の影響とその解析上の問題点を検討した。方法：データ欠測をアウトカムとした解析を行い、データ欠測の要因を検討した。さらに統計学的方法により欠測データを推定、補完する多重補完法（Multiple Imputation）を試み、影響を検討した。結果：2003-2005年登録児で予後調査に参加し、解析対象となったのは5285名であった。このうち予後データが全く存在しない児は1699名（32.1%）であった。1000-1500gで予後データなしに影響を与える要因は、登録年度、母年齢、性別、週数、帝王切開、院外出生、1000g未満は、母年齢、週数、院外出生であった。多重補完法の結果は、補填前と補填後で統計学的有意となる要因が一部異なった。考察：予後データの欠測は30%程度であり、欠測により結果に影響があると考えて解析する必要がある。欠測は多要因の影響を受けており、要因を考慮した多重補完法は有用であると考えられる。結論：3歳予後データには30%程度のデータ欠測があり、解析結果に影響があると考えられる。データ欠測の影響を考慮した解析を行う必要がある。

A. 研究目的

周産期母子医療センターネットワークデータベースでは本年までに2003-2005年登録児の3歳予後データを集積した。しかし、予後調査に参加したが、データが完全に入手できなかったり、部分的にデータが存在しなかったりした児も存在する。このようなデータ欠測の影響とその解析上の問題点を検討した。

B. 研究方法

データが入手できていない（データ欠測）ことをアウトカムとした解析を行い、データ欠測の要因を検討した。さらに欠測したデータを統計学的方法により補完する方法（多重補完法：Multiple Imputation）を試み、その影響を検討した。

C. 結果

2003-2005年登録児で予後調査に参加し、解析対象となったのは、5285名であった。このうち予後データが全く存在しないのは1699名（全体32.1%）であった。内訳は、CP不明が81名（1.5%）、失明不明が127名（2.4%）、補聴器使用不明が129名（2.4%）、MR不明478名（9.0%）、K式DQ検査なしが1048名（19.8%）であった。1000-1500gで予後データなしに影響を与える要因は、登録年度、母年齢、性別、週数、帝王切開、院外出生であった。1000g未満では、母年齢、週数、院外出生であった。生存例の1000-1500gで、K式DQ検査なしに影響している要因は、登録年度、母年齢、帝王切開であり、1000g未満では、性別、週数、多胎、母体ステロイド投与、帝王切開であった。NDI（CP、失明、補聴器使用、MR、DQ70未満）+死亡をアウトカムとした多変量解

析(リスク因子、年度、母年齢、性別、週数、多胎、臨床的CAM、母体ステロイド投与、帝王切開、院外出生)を行った場合、データがある人だけのデータ(1000-1500g 1705名、1000g未満 1626名)での解析結果と、多重補完法で欠測データを補完した後に全体データ(1000-1500g 2962名、1000g未満 2323名)で解析した結果は、統計学的有意差、リスクの程度がいくつかの要因で異なった。

D. 考察

データがある人だけの解析は、一般的には良くない方法であるといわれている。その理由は、1)データのある/なしで解析対象者が変わることで、多変量解析では全てのデータのある人だけが解析対象者となること、2) データ数、検出力が減少し、P 値は有意になりにくくなること、3) データなしに(既知もしくは未知の) 予後因子が偏れば、結果にバイアスが入ること、があげられる。予後データのない人は概してひどく予後が悪い人もしくは良い人である可能性が高い。予後データに欠測がある場合には、まず、データあり群となし群とで予後因子に偏りがないか確認が必要である。

周産期母子医療センターネットワークデータベース予後データの欠測は30%程度であった。フォローアップ研究における追跡不能の影響についてのレビュー(Fewtrell et al. 2008)では、共通とした見解はないとしながらも、追跡不能が5%未満であれば、結果にほぼ影響はないだろうが、20%以上であれば結果に影響があると考えべきであり、またいかなる場合でも、追跡の妥当性には問題がある可能性があるとして述べている。よって、データ欠測が結果に影響を与えると考えて解析を行う必要があるだろう。また、データ欠測は多要因によって影響を受けていた。

データ欠測の問題は、臨床研究データ解析における大きな問題の1つであり、現在のところ明快な解決方法はない。欠測メカニズムは3種類(Rubinのモデル)に分けられ、完全にランダムな欠測Missing Completely At Random : MCAR (特に理由なく偶然に

データが入手できなかった場合、例:(児とは無関係な)親の転勤)、ランダムな欠測 Missing At Random : MAR (何かの要因によって系統的に欠測が起こる場合、例:出生体重の大きい児はおおよそ来院しない傾向がある)、ランダムでない欠測 Non-ignorable missing, Missing Not At Random : MNAR (理由はよくわからないが、おそらく何かの理由で系統的に起こっている欠測)がある。解析方法は、この欠測メカニズムの仮定に依存している。今回検討した多重補完法の他にも、Inverse Probability Censoring Weights 法や感度分析 Sensitivity Analysis も有用な方法として上げられる。今回の検討では、ランダムな欠測MARを仮定し、データ欠測の要因を考慮した多重補完法は用いた。本方法は問題を解決する有用な方法の1つであると考えられる。引き続き、フォローアップの欠測データ問題に対する統計解析の検討および方法論開発が必要であると思われる。

E. 結論

周産期母子医療センターネットワークデータベース3歳予後データには30%程度のデータ欠測があり、解析結果に影響があると考えられる。データ欠測の影響を考慮した解析を行う必要がある。

F. 研究発表

Yonemoto N, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. Sensitivity analysis for missing data with due to death for developmental outcomes in very low birth weight infants followed-up cohort study. 31st Annual conference of the International Society of Clinical Biostatistics. 2010. 9, Montpellier, France.

参考文献

Fewtrell MS, Kennedy K, Singhal A, Martin RM, Ness A, Hadders-Algra M, Koletzko B, Lucas A. How much loss to follow-up is acceptable in long-term randomized trials and prospective studies? Arch Dis Child. 2008 Jun;93(6):458-61

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書

周産期母子医療センターネットワーク極低出生体重児の3歳時予後：

3. 新生児期の栄養と児の成長・発達

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科 准教授

研究要旨

2003年、2004年出生の極低出生体重児の3歳予後データベースから、極低出生体重児のNICU入院中の栄養を退院までの成長率により評価し、3歳時の成長・発達予後との関連を検討した。NICU入院中の体重増加速度が小さい児は3歳において、AFD児では頭囲が小さい率が高いこと、DQ値が低い傾向にあることが明らかとなり、AFD児では適切な体重増加速度が得られるような積極的栄養の実施により、発達予後が改善されることが示唆された。一方LFD児では、胎内の成長がより強く影響し、NICUの体重増加速度と3歳での頭囲の発育、DQ値との関連がAFDにくらべ小さいことから、胎内環境へのアプローチが必要と考えられた。NICUから3歳時予後まで連結したデータベースの活用により入院中の栄養状態と成長・発達予後の関係の検討が可能であった。

A. 研究背景と目的

周産期医療の進歩により、極・超低出生体重児の生存は明らかに改善したが、長期予後での神経学的障害の合併率は改善したとはいえ、特に知能、発達障害への影響へは、頭蓋内出血（IVH）や脳室周囲白質軟化症といった新生児合併症だけでは説明できない。

これらの低出生体重児は成長障害のハイリスク児でもある。極低出生体重児の多くは修正36週での成長は相当胎児発育値の10パーセント以下であり、成人期にいたるまで小柄であることが示されている。この成長障害の理由のひとつとして、栄養の重要性が示され、AAP栄養委員会は、同等週数の正常な胎児に相当するような成長が適切な成長のゴールとしている。しかしながら、胎児の受ける栄養と新生児の受ける栄養のちがひ、新生児の合併症、経腸栄養の確立、経静脈栄養の実施とその内容など様々な要因が関係し、児は出生後に適切な栄養を受けているとはいえ、その結果依然として極・超低出生体重児は退院時での成長は相当発

育値を下回るEUGRであることが多いのが現実である。

本研究では、2003年、2004年出生のネットワークデータベースに登録された極低出生体重児の3歳予後データベースから、極低出生体重児のNICU入院中の栄養を退院までの成長により評価し、3歳時の予後との関連を検討した。これまでの研究からの仮説は、「NICU入院中の栄養が良い児は3歳時の成長・発達予後がよい」ということであるが、限られたデータから、NICU入院中の体重増加が良好な児は3歳フォローアップにおいて、1) 体重、身長、頭囲が小さい率が低い、2) 神経学的合併症が少ない、3) DQ値が高い、の3つの仮説を検討した。

B. 研究方法

周産期ネットワークデータベースおよび予後データベースに登録された施設の児3269名を対象として解析を行った。先天異常を除く極低出生体重児の生存例2847名のうち1826名（64%）の予後データが回収され、うち1197名

(65%)で新版K式発達検査のDQ値が得られた。このうち、在胎期間、退院日齢、退院時体重、性別の欠損値例(計263名)、退院時体重が1500g未満または修正35週未満で退院した児(8名)、修正53週(日齢91)以降に退院した児(41名)を除いた883名を対象とした。

1. 方法

1) 成長の評価基準(表1)

出生時、退院時、3歳時の基準値は表1に示したとおりである。各時点での体重が修正での相当週数、月齢の基準値の10パーセンタイル値(PT)未満の場合をそれぞれ、light for date(LFD)、EUGR、3歳時低体重の様に表記した。身長、頭囲も同様に評価した。

2) NICU入院中の成長速度

体重増加速度(GV-W)は、Patelらの方法¹⁾により、以下の式で求めた。

$GV-W = [1000 \times \ln(\text{退院時体重} - \text{出生体重})] / \text{退院日齢}$ 、単位はg/kg/day

身長増加速度(GV-L)は、(退院時身長-出生時身長) / 退院日齢、単位はcm/day

頭囲増加速度(GV-HC)は、(退院時頭囲-出生時頭囲) / 退院日齢、単位はcm/day

3) グループ分類と成長以外の検討要因

体重増加速度の分布パターンから、出生の体格がAFD(appropriate for date)かLFDかにより2群に分け、さらに体重増加速度が各群の50PT未満と以上によりAQ1(n=266)、AQ2(n=266)とLQ1(n=175)、LQ2(n=176)にグループ分けし、各々Q1とQ2間で比較検討した。

成長以外の検討要因は生物学的要因(性別、在胎期間、多胎、退院日齢、退院時修正週数)、NICU入院中合併症(3度以上のIVH、cystic PVL、NEC、消化管穿孔、敗血症、修正36週でのCLD)、NICU入院中の栄養(経腸栄養が100ml/kg/dayに達した日齢、中心静脈栄養実施の有無)とした。

4) 3歳時予後評価

脳性麻痺(CP)合併の有無、新版K式発達検査の暦月齢および修正月齢でのDQ値(totalお

よびP-A、C-A、L-Sの各領域)と成長の評価とした。

5) 統計学的手法

前述のAQ1とAQ2間、LQ1とLQ2間での比較は、 χ^2 検定、Wilcoxon順位和検定を、2項目の関連はSpearmanの順位相関係数を用いた。DQ<70への影響要因の検討には、背景要因で関連を認めた要因を共変量として多重ロジスティック回帰分析を用いた。

C. 結果

1. 体重増加速度と各要因の相関

体重増加速度は、AFDとLFDで明らかな差を認め、LFDの方が高値であった。出生体重とは相関を認めなかったが、在胎期間とは弱い正の相関を、退院修正週数とは負の相関を認めた。図1は、AFD、LFDの体重増加速度と在胎期間の関係を散布図で示した。AFDでは在胎期間の相関係数は0.14で相関関係はほとんどなかったが、LFDでは相関係数0.31で弱い正の相関関係を認めた。体重増加速度の50PT値はAFDで10.42、LFDで12.23であった。

2. 背景比較

AQ1、AQ2、とLQ1、LQ2各群の背景要因を比較した。AFDでは生物学的要因の背景に明らかな差は認めなかったが、体重増加率が小さいQ1はQ2に比較し、3度以上のIVH、修正36週でのCLDの合併が高率であった。中心静脈栄養の実施率はQ1の方がやや低く、経腸栄養確立までの日齢は有意に長かった。LFDでは、Q1はQ2に比較し在胎期間が有意に短く、平均出生体重もやや小さいが、身長、頭囲は基準値の10PT未満の割合が低率であった。NICUでの合併症の中で、修正36週でのCLD合併がQ1で高率であった。中心静脈栄養の実施率はQ1の方が低く、経腸栄養確立までの日齢は有意に長かった。

3. 成長予後

1) 入院中の成長率

身長、頭囲の増加率は表 2 に示したとおりである。体重増加率と身長増加率、頭囲増加率との間に AFD、LFD とともにそれぞれ相関関係を認めた。

2) 退院時の体格(図 2)

AFD、LFD とともに退院時の体格で基準値の 10PT タイル未満の割合の割合は体重、身長、頭囲いずれも Q1 が Q2 にくらべ有意に高率であった。EUGR の割合は LFD では Q2 であっても 80.7% と高率であった。

3) 3 歳時の体格(図 2)

AFD では Q1、Q2 間で 10PT 未満の低体重、低身長の割合に差を認めなかった。頭囲は Q1、Q2 間で小頭の割合に有意差を認め、Q1 で高率であった。LFD では Q1、Q2 間で体重、身長、頭囲いずれも 10PT 未満の割合に差を認めなかった。

4. 発達予後

1) 神経学的障害

CP の合併の割合は、AFD では体重増加の少ない Q1 (8.0%) は Q2 (3.8%) に比べ高率であった。LFD では差を認めなかった。失明、補聴器使用の割合は AFD、LFD とともに Q1、Q2 間で差を認めなかった。

2) 新版 K 式検査(図 3)

暦年齢で評価した DQ 値は AFD においては Q1、Q2 の比較ですべての項目で Q1 の方が有意に低値であった。LFD では Q1 の方がスコアの平均値は低値であったが、有意差を認めなかった。修正年齢で評価した DQ 値は、AFD においてすべての項目で Q1 の方が低値であったが有意差は C-A 領域スコアのみで認めた。LFD では Q1、Q2 間の差を認めずほぼ同値であった。

5. 発達予後への関連要因

暦年齢 DQ<70 への NICU 入院中の体重増加の影響を、性別、在胎期間、多胎を調整要因、III 度以上の IVH、36 週での CLD を共変量として多重ロジスティック回帰分析を行った。AFD では Q1 は Q2 に比しオッズ比 1.60、95%CI 0.94-2.70 でリスク増加の傾向(p=0.083)を認

めた。LFD では Q1 のオッズ比 1.09、95%CI 0.51-2.33 で関連を認めなかった。中間要因と考えられる III 度以上の IVH、36 週での CLD の 2 項目を除いたモデルでは、AFD では Q1 はオッズ比 1.674、95%CI 1.01-2.79 でリスク増加要因(p=0.047)であった。LFD においてはこのモデルでも有意な関連を認めなかった。

同様の検討を入院中の頭囲増加について行った。頭囲増加の少ない HQ1 は HQ2 に対して AFD ではオッズ比 1.518、95%CI 0.91-2.54(p=0.118)、LFD ではオッズ比 1.803、95%CI 0.84-3.85 (p=0.128)でありいずれも DQ<70 のリスク増加の傾向にあるが有意とはいえなかった。

さらに、全対象で AFD、LFD の要因をいれたモデルで解析を行った。NICU 入院中体重増加速度(g/kg/day)は、オッズ比 0.911(0.818-1.014) (p=0.09)で、体重増加速度が大きいと DQ<70 のリスク軽減の傾向を認めたが有意な影響要因ではなかった。

D. 考察

1. NICU 入院中の栄養の評価

今回用いたデータベースのデータは、NICU 入院中の栄養方法に関する前方視的調査ではないため、児の栄養を摂取エネルギー量や蛋白質量で直接評価することはできないものである。そのため、NICU 入院中の体重増加をもって栄養状態を評価した。体重増加には、もともと児のもっている体格、合併症など栄養以外の要因も関与するが、栄養摂取も大きな要因のひとつと考えられる。今回用いた、出生から退院までの体重増加速度の計算法は、出生体重、対象とした期間(入院日数)による誤差を受けにくい計算法として報告されている。出生体重に復帰した日齢から退院までの期間の体重増加速度を求められれば、NICU での栄養状態をより正確に評価できるが、出生体重復帰日齢が不明なため、出生日からの計算とした。体重増加の平均値が AFD で 10.4+1.8 g/kg/day、LFD で

12.2±2.2 g/kg/day と目安とされる子宮内発育での体重増加 15 g/kg/day よりやや少ないことには誕生日からの計算であることも影響していると考えられる。体重増加速度は、経腸栄養が 100ml/kg/day に達する日齢（増加がよいほうが日齢が小さい）、中心静脈栄養の実施（増加がよい方が実施の割合が高い）の項目との関連を認め、NICU での栄養状態をある程度反映していると考えられた。

また、体重増加速度は AFD、LFD で明らかに差を認め、児が元々持っている体格と栄養状態を主とする子宮内環境に起因する子宮内での成長が体重増加速度に影響していた。このため子宮内の影響をできるだけ除く目的で両者は別々に評価を行った。

2. NICU 入院中の体重増加速度と 3 歳時の成長

AFD では、3 歳時の体重、身長と 10PT 未満の割合は NICU での体重増加速度の大小との関連は認めなかったが、頭囲のみ 3 歳時でも体重増加速度の小さい Q1 で頭囲が 10PT 未満の割合が高く、NICU 入院中の栄養状態と頭囲発育の長期にわたる関連が示された。一方、LFD では体重、身長、頭囲いずれも体重増加速度の大小と 3 歳時 10PT 未満の割合との関連はみられなかった。しかしながら、身長、頭囲が 10PT 未満の割合は、AFD にくらべ明らかに高率であり、3 歳までの身長、頭囲の発育には元来の体格や胎内での成長が NICU 入院中の栄養に勝って影響していることが示唆された。

3. NICU 入院中の体重増加速度と 3 歳時神経学的合併症と DQ

AFD では CP の合併は体重増加速度の小さい Q1 が高率であったが、3 度以上の IVH の合併の割合が高いこととも一致しており、体重増加速度が小さいことと CP の合併の直接の関係は考えにくい。しかし、重症 IVH、PVL、出生後のステロイド使用など要因と独立して NICU での体重増加が小さいことが CP のリスク増加要因であったとする報告があり、本研究でも多重

ロジスティック回帰分析を行ったが、体重増加速度の大小の有意な関連は認めなかった。

DQ 値との関連は AFD でのみ認め、体重増加速度の小さい Q1 は検査時の暦年齢は Q2 より高いにもかかわらず DQ 値、PM、CA、LS の領域別 DQ 値が有意に低値であり、修正年齢での評価でも CA 領域の DQ 値が低値であった。LFD では、Q1、Q2 で出生時の在胎期間に差があるにもかかわらず DQ 値に有意差を認めなかった。AFD の Q1 の DQ 値は LFD の Q1、Q2 の DQ 値に比べても低値であった。多重ロジスティック回帰分析では、IVH、CLD を共変量として加えたモデルでは体重増加速度の大小との関連は有意ではなかったが、これらの要因を中間要因として削除したモデルでは有意な関連を認めた。これらの結果から AFD では、NICU での体重増加速度の大小（≒栄養状態）と発達予後は在胎期間の影響に比して小さいが関連があるといえる。脳の発達における感受性の高い時期の栄養は、神経細胞およびグリア細胞の細胞数、大きさ、形態変化や、シナプス連合の形成に影響することが報告されている。脳組織の発達分化の過程で個々の細胞増加や機能獲得に感受性のある時期は不明であるが、少なくとも AFD 児では NICU 入院中（修正 35 週～52 週頃まで）が脳の発達において栄養に対する感受性が高い時期であること、その影響は長期に及ぶことが明らかとなった。

E. 結論

NICU 入院中の体重増加速度が小さい児は 3 歳において、1) AFD では頭囲が小さい率が高いこと、2) AFD では DQ 値が低い傾向にあること、が明らかとなった。一方 LFD では、胎内の成長がより強く影響し、NICU の体重増加速度と頭囲の発育、DQ 値との関連が AFD にくらべ小さいことから、胎内環境へのアプローチが必要と考えられた。

NICU から継続したデータベースの活用により入院中の栄養状態と予後の関係を検討する

ことが可能であった。しかしこのデータベースではNICU入院中の具体的な栄養方法は登録されていない。蛋白質、脂肪・脂肪酸、鉄、亜鉛・銅など個々の栄養素と発達予後の関係を明らかにするためにはそれぞれの栄養の摂取量と時期を前向きに調査する研究のデザインが必要である。

文献

1) Patel AL, Engstrom JL, Meier PP et al. Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low

birth weight infants. Pediatrics. 2005 116:1466-73

F. 研究発表

1. 学会発表

河野由美：新生児期の栄養と児の成長・発達。第10回新生児栄養フォーラム（2010年5月、東京）

2. 論文発表

河野由美 SGA児の長期予後 神経学的障害と発達予後 周産期医学 40: 235-239, 2010

表1 成長評価の基準値

| | | |
|--------------|-------------------------|----------|
| 出生時 | 出生時体格基準値 | |
| 体重 | <10PT | LFD |
| 身長 | <10PT | 出生時short |
| 頭囲 | <10PT | 出生時小頭 |
| 退院時 | | |
| 修正42未満 | 出生時体格基準値 | |
| 体重 | <10PT | EUGR |
| 身長 | <10PT | 退院時short |
| 頭囲 | <10PT | 退院時小頭 |
| 修正42,43週 | (41週10PT値+下記30日10PT値)/2 | 同上 |
| 修正44週以上 | 乳幼児身体発育調査10PT値 | 同上 |
| 3歳時 | | |
| 修正2歳0-6ヵ月未満 | 乳幼児身体発育調査 | 3歳時低体重 |
| 修正2歳6-12ヵ月未満 | <10PT | 3歳時低身長 |
| 修正3歳0-6ヵ月未満 | Mean, SD | 3歳時小頭 |
| 修正3歳6-12ヵ月未満 | | SDS |

図1 AFD/LFDと体重増加速度によるグループ分け

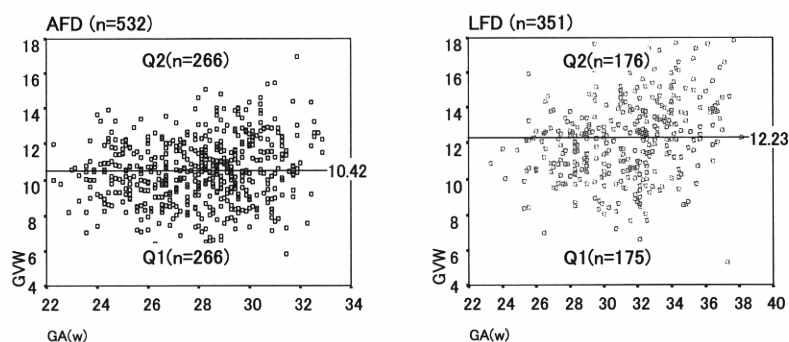


表 2 NICU 入院中の成長: 増加速度

| | AFD | | | LFD | | |
|-----------------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|-------|
| | Q1 | Q2 | P | Q1 | Q2 | P |
| | n=266 | n=266 | | n=175 | n=176 | |
| 退院日齢 | 105±36.3 | 87.4±28.8 | 0.000 | 90.8±36.9 | 66.9±27.4 | 0.000 |
| 退院修正週数 | 42.8±3.7 | 40.7±2.4 | 0.000 | 43.5±3.2 | 41.7±2.3 | 0.000 |
| 出生から退院までの | | | | | | |
| 体重増加速度 g/kg/day | 9.0±1.1 | 11.9±1.1 | 0.000 | 10.4±1.3 | 13.9±1.4 | 0.000 |
| 身長増加速度 cm/week | 0.74±0.21 | 0.91±0.21 | 0.000 | 0.81±0.23 | 0.98±0.3 | 0.000 |
| 頭囲増加速度 cm/week | 0.63±0.14 | 0.74±0.16 | 0.000 | 0.64±0.15 | 0.77±0.2 | 0.000 |

数値 mean±SD

図2 成長予後

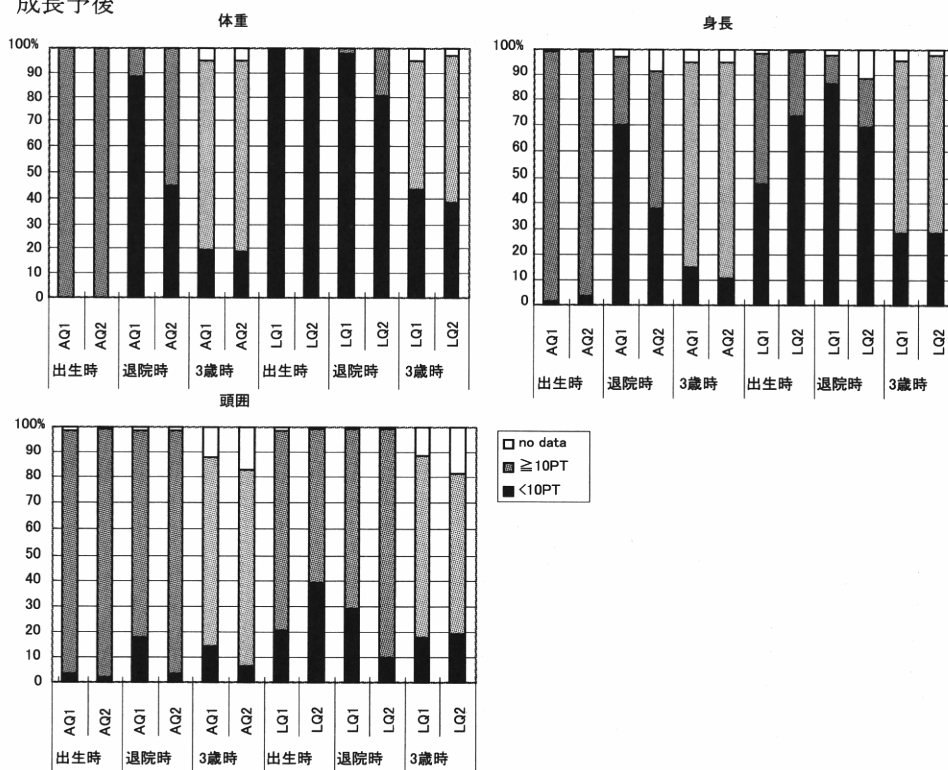
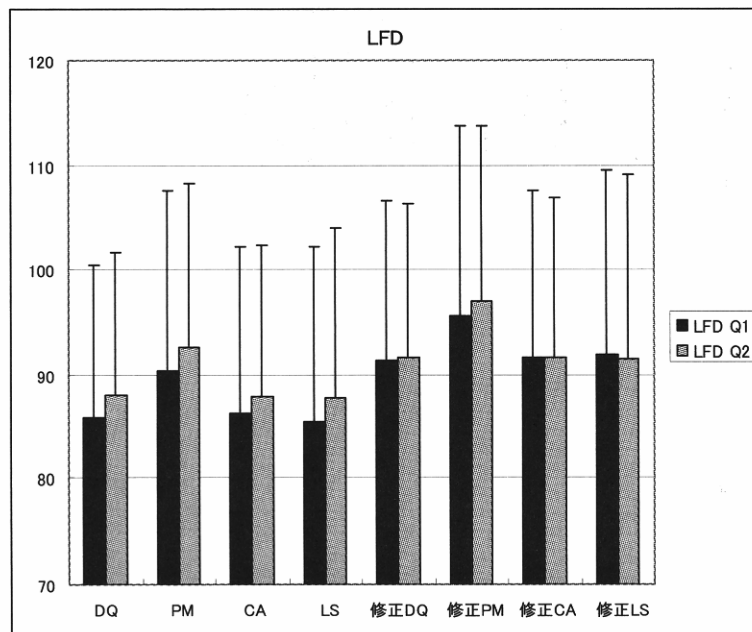
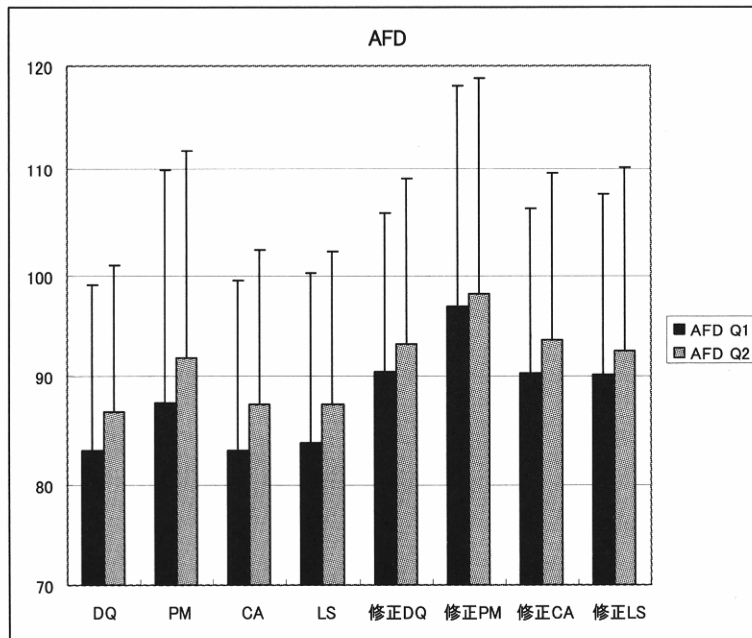


図 3 新版 K 式発達検査結果



厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書
周産期母子医療センターネットワーク共通
「NICU 退院手帳：極低出生体重児用」の作成

研究協力者 石井のぞみ 愛育病院小児科
研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科 准教授

研究要旨

周産期ネットワークにおけるフォローアップ体制構築の一環として、clinical follow-up を支援するツールである NICU 退院手帳の作成を行った。本年度は、極低出生体重児向けの全国共通版を試作し、母子手帳との重複を避け、極低出生体重児に特化した内容を中心とした。「周産期ネットワーク ID」の記入欄、500-1500 g の 250 g 毎平均値曲線を使用した成長曲線、極低出生体重児向けの育児アドバイス（就学猶予、メタボリックシンドロームなど）を取り入れた。

A. 研究目的

周産期医療システムの整備に伴って退院後の児のフォローアップ体制も構築が進み、周産期ネットワークデータベースには予後データが蓄積され解析が進められているが、このような医療評価あるいは予後調査を目的とした research follow-up と平行して、個々の NICU 退院児が必要とする医療・支援などが、医療現場あるいは児の生活の場において的確に供給されるための clinical follow-up の整備・構築も重要な課題である。

従来 NICU 退院児の退院後の生活においては、「出生病院以外の医療機関では入院中～退院後の経過がよく理解してもらえない」「保育所・幼稚園など集団生活に入る場合に、保護者が保育士や行政の担当者に児の状態を説明しても、よくわかってもらえない」などといった声がしばしば聞かれ、退院後の情報ツールが母子手帳のみでは不足である点が指摘されていた。また退院時にフォローアップ先として決めた医療機関以外で、NICU 退院児としてのフォローを継続しようとする場合にも、情報量が不足し結局フォローアップ自体から脱落してしまう場合が少なくない。

これらの問題点を補い、医療者にも保護者にも役立つ、NICU 退院児に特化した手帳の作成を行うことを目的とした。

B. 研究内容

母子手帳は市町村から交付されるものなので、地域によってサイズ・内容などが多少異なるが、今回の試用版は 1 ページ A6 サイズ、全国共通版とした。また NICU 退院児は低出生体重児のみではないが、今回はまず極低出生体重児（以下 VLBW）用の手帳を作成し、母子手帳との重複を出来るだけ減らし、VLBW に特化した内容を中心とした。

1 ページ目では上段に保護者向け、下段に医療関係者向けとして、「この手帳の目的」を説明した（図1）。

3-6 ページには NICU 入院中の記録・外来受診予定を、退院時に担当者から記入して頂く。追跡調査の一助として「周産期ネットワーク ID」も記入欄を作成した（図2）。

7-9 ページは成長曲線だが、男女別の体重・身長・頭囲を、500-1500 g の 250 g 毎平均値曲線で示した（図3）。

11-26 ページが各年齢の健診の記録になるが、特徴としては

①未熟網膜症のフォローを考慮し、「他科受診」欄に眼科を明記した (図4)。

②発達検査を行う標準的年齢のページでは、「検査」欄に新版K式・WISC-IIIを示した (図4)

③年齢に応じた育児アドバイスを記載した。内容は昨年度までに当班で作成した外来用リーフレットからの抜粋、または今回作成のもの。特に「集団生活への参加 (修正2歳)」「就学猶予 (暦4・5歳)」「メタボリックシンドロームの予防 (暦10歳以降)」などがVLBW 向けの内容である (図5)。

27ページ以降は、シナジス・健診以外の受診・検査・在宅医療などの記録を、表形式でまとめて記録するページとした (図6)。

C. 考察

次年度は、試用版(カラー印刷)を数箇所の施設で実際に使ってみて、内容・サイズ・レイアウトなどを再検討する予定である。

図1

NICU ご退院おめでとうございます。ご退院に際し、NICU 退院手帳をお渡しいたします。この手帳は、母子手帳と併せてお使い頂こう、極低出生体重児 (出生体重 1500g 未満) 向けに作られたものです。入院中の記録や退院後の健診の記録、入院や外来定期受診の記録などが、一般の母子手帳より詳しく記入できるようになっています。今後のお子様の受診の目安に、また初めての医療機関を受診される際の医師・看護師への説明に、あるいは保育所・幼稚園・学校などでお子様の状態を説明する際の補助などに、どうぞご利用下さい。□で囲まれた部分は保護者の方の記入欄です。

<医療機関の方へ>

この手帳は、極低出生体重児 (出生体重 1500g 未満) を対象に、退院後いつでも受診しても、経過や治療内容などが簡潔で速やかにご理解頂けるよう、従来の母子手帳の内容を補う目的で作られたものです。診療の際ご利用いただくと同時に、27ページ以降のシナジスの記録、ならびに入院・受診の記録のご記入もあわせてお願いいたします。ご記入の際には、署名をお願いします。

<個人情報の保護について>

本手帳上の情報を、医療機関において学術・統計分析の目的に使用させて頂く場合がございますが、プライバシーは厳重に保護され個人が特定されることはありません。また学術・統計分析以外の目的で使用することもありません。上記の個人情報提供について、ご承諾が頂けない場合でも不利益を被ることは一切ありません。

今後の検討課題を、以下に示した。

①実際の配布率はどの位か?

②健診や一般診療で、どの程度、どの位の期間、活用されるか?改良すべき点は? (医療側・患者側、双方からの意見収集が必要)

③IT を活用した、施設間の情報受け渡しが可能か?

D. 結論

周産期母子医療センターネットワーク共通のNICU 退院手帳:極低出生体重児用 (試用版) を作成した。

E. 研究発表

論文発表

- 1) 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歳時予後と集団保育参加の関係について 日本未熟児新生児学会雑誌 23:141-149, 2011

図2

【基本情報】

| | |
|-------------|----------------------|
| (子の氏名) フリガナ | _____ |
| (生年月日) 西暦 | _____年 _____月 _____日 |
| (住所1) | _____ |
| | (TEL) _____ |
| (住所2) | _____ |
| | (TEL) _____ |
| (メールアドレス) | _____ |

以下 6ページまで退院時にNICUでご記入下さい。

| 記入施設名 | 記入者名 |
|------------------|-------|
| (周産期ネットワークID) | _____ |
| (出生した病院) | _____ |
| (入院したNICU1) | _____ |
| (入院したNICU2) | _____ |
| (退院後のフォローアップ病院1) | _____ |
| (退院後のフォローアップ病院2) | _____ |
| (地域保健センター名) | _____ |
| (かかりつけ医1) | _____ |
| (かかりつけ医2) | _____ |

図 3

<成長の記録> 出生体重別成長曲線

体重

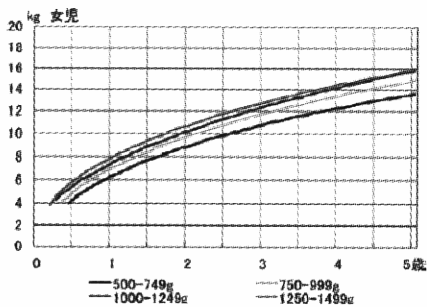
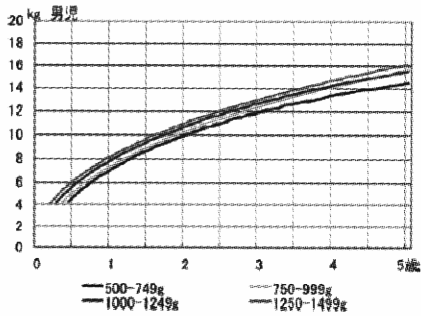


図 4

<健診の記録④>【修正 1 歳 6 カ月】(発達検査を行う標準的な年齢です)

(保護者の方のご質問や感想などをご記入下さい)

保育園入園の有無 (いずれかに○)： あり・なし

診察日：西暦 年 月 日 診察者名

暦年齢： 歳 月

修正年齢： 歳 月

診察所見：

検査 (新版 K 式)・投薬など：

他科受診 (眼科)：

(在宅医療・療育 30 ページ、次回受診予定 31 ページに記入欄あり)

(アドバイス) テレビやビデオ

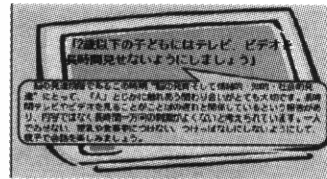


図 5

<健診の記録⑦>【暦 4・5 歳頃】

(保護者の方のご質問や感想などをご記入下さい)

幼稚園・保育園入園の有無 (いずれかに○)： あり・なし

診察日：西暦 年 月 日 診察者名

暦年齢： 歳 月

診察所見：

検査など：

他科受診 (眼科)：

(在宅医療・療育 30 ページ、次回受診予定 31 ページに記入欄あり)

(アドバイス) 就学猶予について

やっと幼稚園、保育所に慣れたばかりなのに、就学についてなど考えられないかもしれません。しかし、「就学猶予」を希望する場合には、相当早からの準備が必要です。早産のため就学が 1 年早まってしまった超早産・超低出生体重児のお子さんで、就学時にも発育 (4、5 歳児程度の体格)・発達の未熟性が強くみられる方の場合、就学を 1 年間遅らせる「就学猶予」が認められる場合があります。決定するのは教育委員会であり、判定は地域によってかなり差があります。就学時に一人だけ取り残されたと思わせないように、また猶予された 1 年間を過ごす、幼稚園・保育所を見つけるなどの準備も必要です。余裕をもって主治医、幼稚園や教育委員会に相談しましょう。

<在宅医療の記録>

| 開始年月日 | 内容・施設名・記入者名 |
|-------|-------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

<療育の記録>

| 開始年月日 | 療育機関名 | 内容・記入者名 |
|-------|-------|---------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

分担研究報告書

2005 年出生超低出生体重児 6 歳時予後の全国調査の実施

研究分担者 上谷良行 兵庫県立こども病院副院長

研究要旨

目的：1990年以来5年ごとに超低出生体重児の予後の全国調査を実施して、周産期医療のアウトカムとしてのトレンドを追っているが、本年度は2005年出生児の6歳時予後調査を開始した。

対象および方法：2005年出生の超低出生体重児の3歳時予後調査で登録された98施設701例を対象とした。その内訳は総合周産期母子医療センターの指定を受けた施設およびそれに準ずる施設が33施設334症例で、それ以外の施設が65施設367症例であった。調査内容は基本的にこれまでのものとはほぼ同一の内容とし、調査票を各施設に送付し、回収する方法で実施した。

結果：調査内容では行動発達をある程度正確に評価することが求められていることから、注意欠陥・多動性障害、自閉性発達障害についてDSM-IVの診断基準で評価することとした。現在各施設に調査票を送付し、対象症例の健診を実施していただいている状況である。

A. 研究目的

1990年出生の超低出生体重児の3歳時における予後の全国調査が1993年に実施され、はじめて我が国における超低出生体重児の長期予後の現状が明らかになった。その縦断的調査として1996年に就学前6歳時予後調査が実施され、超低出生体重児が就学に際して様々な問題点を持っていることが明らかにされた。さらに対象児の9歳における予後調査も実施され、小学校入学後も学校生活で様々な問題を抱えているものの楽しく学校に通っているという低出生体重児を持つご家族や周産期医療従事者に大きな朗報となる結果を得ている。この結果を踏まえ、1995年出生の超低出生体重児を対象に3歳時予後および6歳時予後についての横断的調査が実施された。さらに2000年出生の超低出生体重児の3歳時及び6歳時予後調査、ならびに2005年出生超低出生体重児の3歳時予後調査が継続して実施されている。その結果をみると超低出生体重児の予後としては

必ずしも改善しているとは言えなかった。本年度は、2005年出生超低出生体重児に関して3年前に実施した3歳時予後の全国調査の縦断的調査として今回6歳時（就学前）予後調査を計画し、実施しているため、経過について報告する。

B. 研究方法

調査対象は2005年出生超低出生体重児3歳時予後の全国調査において最終解析対象となった701症例とした（表1）。その内訳は総合周産期母子医療センターの指定を受けた施設およびそれに準ずる施設が33施設334症例で、それ以外の施設が65施設367症例であった。

調査方法は、基本的にこれまでの全国調査と同様に実施した（資料1）。すなわち健診を実施し（不可能な場合は電話による聞き取り調査も可とした）、フォローアップ状況・就学状況・身体所見・運動発達・知能発達・微細運動・行動発達・視力障害・聴力障害・てんかんなどの

異常について調査した（調査票）。

表 1

| 2005年出生超低出生体重児 3歳時予後全国調査 | | |
|--|-------|-------|
| 小児科学会新生児委員会新生児医療調査に登録した 2005年出生超低出生体重児 3067例 (衛生統計上の出生数 3115例) | | |
| ↓ | | |
| 生存退院 2578例 | | |
| ↓ | | |
| 3歳時予後調査対象 | | |
| 総合周産期施設 | 67施設 | 1135例 |
| その他の施設 | 99施設 | 828例 |
| 合計 | 166施設 | 1963例 |
| ↓ | | |
| 最終解析対象 | | |
| 総合周産期施設 | 33施設 | 334例 |
| その他の施設 | 65施設 | 367例 |
| 合計 | 98施設 | 701例 |

今回行動発達に関して、特に軽度発達障害の頻度が明らかでないことから、行動発達の評価をある程度厳密に行って、どの程度の割合で注意欠陥・多動性障害や広汎性発達障害がみられるかを調査できるように考えた。すなわち、注意欠陥・多動性障害はアメリカ精神医学会の診断基準第IV版（DSM-IV）の基準をもとに診断することとし、調査票にもその基準を掲載した。さらに、それでは理解しにくいことも考慮して、行動上の特徴を臨床心理士の方々に簡潔にまとめていただいたものを参考に診断してもよいこととした。ただし、どの診断基準を用いて診断したかを明確にするようにして、データの正確性を担保するようにした。自閉性障害に関しても同様にDSM-IVの診断基準を掲載したが、特に複雑なこともあり、臨床心理士の方々にまとめていただいた行動上の特徴を大いに参考に診断することが望まれる。

調査は疫学研究に関する倫理指針に則り、プライバシー保護に十分配慮して行った。また、データ収集に先立ち、データ収集施設である兵庫県立こども病院の倫理委員会の承認を得た。保護者に同意を得る必要がある場合には、同時に出来るだけ本人にも説明し、同意を得ることを心がけることとした（説明同意書、同意書本人用）。

C. 結果

現在、各施設へ調査票を配布し、健診を逐次実施してもらうようにお願いしている状況である。すでに健診の終わった症例に関して調査票の回収がなされている。

前回の調査でも問題になった回収率を出来るだけ上げる必要がある。

D. 考察

今回の調査では、3歳時予後調査と同様に、総合周産期母子医療センター施設とそれに準ずる施設に対してそれ以外の施設の調査を行うので、これらの施設規模による違いを明らかにし、その要因について検討することが可能となる。

さらに、これまで対象を超低出生体重児として予後調査を実施してきたが、楠田班において出生体重 1500 g 未満の児に関して周産期のデータベースを構築してきたことから、これらの児すべてについて6歳時予後を同じ調査票で実施することが検討されている。すなわち、出生体重 1000 g ~ 1500 g の児に関する予後調査を行うことになり、1000g 未満の児との違いを明らかにすることが期待される。

E. 結論

2005 年出生超低出生体重児の 6 歳時予後全国調査を開始した。

F. 研究発表

- 1) 上谷良行、河野由美、藤村正哲. 2005 年出生超低出生体重児の 3 歳時予後全国調査成績. 日本未熟児新生児学会雑誌 22(3) 568. 2010
- 2) 上谷良行. SGA 児のフォローアップをどうするか? 周産期医学 46 (2) : 268-272, 2010
- 3) 上谷良行、楠田聡. ハイリスク新生児のフォローアップ率をいかに向上させるか 日本未熟児新生児学会雑誌 22 (2) : 28-29 , 2010

2005 年出生超低出生体重児 6 歳時予後の全国調査

研究実施計画書

添付文書：調査票

保護者への説明書

本人への説明文

保護者の同意書

研究代表者

上谷良行：兵庫県立こども病院副院長兼小児科部長兼小児救急医療センター長
厚生労働科学研究「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」

（主任研究者：藤村正哲）分担研究者

研究事務局：兵庫県立こども病院 担当 小西（川端）恵美

郵便番号 654-0081 神戸市須磨区高倉台 1-1-1

電話:078-732-6961 FAX: 078-735-0910 Email:child_kch@hp.pref.hyogo.jp

1. 概要

本研究の目的は、わが国における超低出生体重児の長期予後を調査することにより、周産期医療の実態を明らかにして、今後の周産期医療の方向性の検討に資することにある。

わが国の新生児死亡をはじめとする周産期指標は世界一の水準を示している。しかし、出生体重 1000 g に満たない超低出生体重児のほぼ 80% が救命された後、どのような状態で生活しているかが明らかでなかった。そこで、1990 年出生の超低出生体重児について、3 歳・6 歳・9 歳での予後の全国調査が厚生労働科学研究によって実施され、多くの問題点があることが判明した。その後 1995 年出生及び 2000 年出生の超低出生体重児についても同様に 3 歳・6 歳での予後調査が行われ、経年的な予後の推移が明らかになってきた。今回、2005 年出生超低出生体重児の 6 歳時予後の全国調査を実施し、従来の予後調査の成績と比較し、今後の周産期医療の検討に反映させる。対象は 1 昨年に実施した 2005 年出生超低出生体重児 3 歳時予後全国調査にて検討対象となった全国周産期施設 98 施設の 701 例で、これまでの調査と同様に各施設に調査票を配布し、6 歳における健診を実施、その結果を記入していただいた調査票を回収し、集計する。調査項目は従来のものと同じで、フォローアップ状況・就学状況・身体所見・運動発達・知能発達・行動発達・視力障害・聴力障害・てんかんなどの異常についてである。行動発達については、自閉性障害の頻度が増加しているとの報告もあり、注意欠陥・多動性障害と同様に DSM-IV の診断基準に準じて診断することとして、正確な頻度を把握できるようにした。

なお、本研究は平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」（H22-次世代一般-006）（主任研究者：藤村正哲）の分担研究として実施するものである。

2. 背景

わが国の新生児死亡をはじめとする周産期指標は世界一の水準を示している。しかし、出生体重 1000 g に満たない超低出生体重児のほぼ 80% が救命されても、その後どのような状態で生活しているかが明らかでなかった。そこで、1990 年出生の超低出生体重児について、3 歳・6 歳・9 歳での予後の全国調査が厚生労働科学研究によって実施され、多くの問題点があることが判明した。すなわち、3 歳の時点では 75% の児はほとんど問題なく日常生活が送れる状態であるものの、25% の児は脳性麻痺や精神運動発達遅滞、失明などの障害がみられ、何らかのサポートを必要としていた。また、6 歳では小学校就学に際して、90% の児が普通学級に通学しているが、のこりの 10% は養護学校をはじめ、特殊学級などの特殊教育を必要としている。9 歳になると小学校での学業不振、運動の不得手、友達が出来にくいなど多くの問題はあつたものの、楽しく学校に通っている実態が明らかになった。これらの調査により、超低出生体重児は成長後も様々な問題を抱えており、それぞれの時期に応じて適切な支援を必要としていること、就学など教育の面からも適切な支援が必要であることが明らかとなり、就学猶予などに関して教育サイドからの支援が受けやすくなるなど、一定の成果を挙げた。また一方で、これらの調

査から脳性麻痺や視力障害の発生頻度は規模の大きな周産期医療センターで管理された児の方が規模の小さな施設より有意に低いことが明らかとなり、周産期センターの集約化を図っていた厚生労働省の施策の妥当性を学問的に裏付ける結果となった。その後1995年出生及び2000年出生の超低出生体重児についても同様に3歳・6歳での予後調査が、2005年についても3歳時予後調査が行われ、経年的な予後の推移が明らかになってきた。いずれの年齢においても経年的に予後が改善しているとの期待と裏腹に、近年の方がかえって長期的な予後は改善せず、脳性麻痺や精神運動発達遅滞の頻度が増加していることが判明した。しかし、2005年出生の超低出生体重児3歳時予後調査では脳性麻痺の頻度が前回調査に比して明らかに減少していた。この原因について詳細な検討が必要で、今後の周産期医療の方向性を再度検討する上で重要な示唆を与えてくれる結果であった。

3.目的

わが国における超低出生体重児の長期予後を調査することにより、わが国全体及び各地域における周産期医療の実態を明らかにして、それを改善するための方策を検討し、今後の周産期医療に対する施策に反映できるようにすること、さらに超低出生体重児が長期的に抱える問題を把握し、適切な支援を行うことにある。

4.方法

1) 対象症例

2005年出生超低出生体重児3歳時予後の全国調査(平成20年度厚生科学研究「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)(主任研究者:藤村正哲)の分担研究として実施)において解析対象となった全国98周産期施設の701症例を今回の調査対象とした。

2) 調査方法

平成23年1月1日より12月31日の間に、各施設毎に暦年齢5歳6ヶ月～6歳6ヶ月における対象症例の健診を実施し、その結果を予め送付する調査票に記入してもらい、同意のもとに事務局に回収、集計解析を行う。健診が困難な場合は、保護者へ電話での問診を行い、その結果を調査票に記入する。症例に関しては匿名化し、3歳時調査の際に用いた事務局IDにてすべて管理しており、事務局で個人が特定されることはない。

3) 調査内容(添付の調査票参照)

- ・ フォローアップ状況
チェックボックス形式で現在の追跡状況をチェックする。
- ・ 就学状況
普通学校、学級に就学もしくは就学予定かをチェックする。
- ・ 身体所見
身体発育値を記入する。
- ・ 運動発達

脳性麻痺があるかどうか、またその程度を見るために歩行可能かをチェックする。不器用か否かをスキップ、ケンケンなどでチェックする。

- ・ 知能発達

知能検査（WISCⅢ等）を実施する。下位項目の検査結果も検討するために検査用紙の表紙も返送してもらおう。IQ85以上を正常、71～84を境界、70未満を異常と判定する。

- ・ 行動発達

注意欠陥・多動性障害についてはDSM-IVの診断基準に準じて診断する。自閉性障害も詳細に分類し、調査項目に入れた。

- ・ 視力障害

両眼、片眼失明、斜視の有無をチェックする。前回に続き眼鏡の使用も調査する。

- ・ 聴力障害

聴覚スクリーニングが広く行われるようになったので、難聴に関して正確な調査ができると考えられる。

- ・ てんかんなどの異常

在宅酸素療法や気管切開の児が増加している傾向にあるので、重要な調査項目である。

4) 集計評価

回収した調査票からマイクロソフトエクセルを用いてデータベースを作成し、種々の後障害、生活上の問題点などを抽出し、解析を行う。

5. 保護者の同意

各施設毎に行う6歳時の健診は、本研究の如何に関わらず通常の診療として実施されるものであり、健診自体に対する同意は不必要と考える。また、その結果を事務局に送付し、集計・解析を行うことに関しては、本研究が「疫学研究に関する倫理指針」（平成19年11月1日施行）に準拠して実施するものであることから、特に保護者の同意を得ることは必要ないと考える。研究参加施設によって、保護者の同意を必要とする場合は、保護者に説明文を用いて文書で説明し、同意書にサインをいただく。健診を受診することが出来ない場合は、事前に保護者に説明書と同意書を送付した上で、電話で研究内容を説明し、口頭で同意を得た後に電話にて問診する。後日、同意書を返送していただく。同意書は本紙を各施設で保管し、コピーを保護者と事務局に保管する。

6. 研究参加施設

2005年出生超低出生体重児3歳時予後の全国調査（平成20年度厚生科学研究「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」（主任研究者：藤村正哲）の分担研究として実施）において解析対象となった701症例の診療を行っている全国98周産期医療施設

7.結果の公表

平成 22 年度厚生労働科学研究「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」(主任研究者:藤村正哲)の分担研究として実施するため、研究報告書の作成を行う。その他、日本小児科学会雑誌などに投稿する予定である。

8.添付文書

- ・ 調査票
- ・ 保護者への説明文
- ・ 本人への説明文
- ・ 保護者の同意書

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究

超低出生体重児 6 歳時予後全国調査票

調査目的：

平成 20 年度厚生科学研究「超低出生体重児 3 歳時予後全国調査」にご協力いただいた施設の 2005 年出生の超低出生体重児のうち、3 歳時に各施設より報告があった児を対象に 6 歳時予後の実態を調査し、追跡管理・支援のあり方、新生児医療の向上を計ることにあります。

調査用紙の記入方法：

- ・本調査票には下記の症例についてご記入下さい。
- ・直接来院していただいて健診することが不可能な場合には、電話等での問診結果をご記入下さい。
- ・知能検査を施行されている場合には、下位項目プロフィールのコピーを同封下さい。

記入医師名 _____

.....
施設名

事務局 ID

性別

在胎週数

出生体重

3 歳時の発達評価

脳性麻痺

視力障害

聴覚障害

てんかん
.....

下記の項目は必ず電話などで確認し、御記入下さい

1. 現在のフォローアップ状況：

自施設 他施設 消息不明 死亡（ 歳 ヶ月）

2. 就学状況：

普通学級 障害児学級 養護学校 その他（ ）