

フォローアップ健診からの脱落を防ぐためのチェックリスト

1) スタッフが、その意義を認識しているか

- 関係するすべてのスタッフがフォローアップ健診の意義と目的を理解している
- 地域の保健所、保健センターや、他の医療機関との連携が取れている

2) 長期フォローアップ遂行のための実務(業務)が整備されているか

- フォローアップ計画を作成し(誰を、どのような頻度で、何歳までなど)、スタッフ間で確認している
- 患者、家族に、フォローアップの意味、予定が理解しやすいよう説明書を作成している(裏面参照)
- フォローアップ実務の責任者(フォローアップコーディネーター)を決めている

* フォローアップコーディネーターはフォローアップデータベースの作成・管理と、対象者への連絡業務を担当する

- フォローアップ対象者データベースを作成している
- フォローアップコーディネーターは対象者の受診状況を定期的に確認し、適切な受診を促している
- 受診率が不十分な場合には、改善するようフォローアップ体制を再検討している
- 入院時に、説明と同意の上、両親の実家の住所や電話番号を把握し、データベースに記載している
- 退院時に、転居時の連絡法についても伝えている(NICU 退院手帳の活用)
- 転居時には、適切な周産期センターを紹介し、フォローアップを依頼している
- 未受診者には、電話での聞き取り調査や質問票郵送などにより、状況把握に努めている

3) 患者・家族にフォローアップの目的・意義を理解してもらうよう努めているか

- NICU 入院時に家族に渡すパンフレットにフォローアップについて記載している
- 退院に向けての説明で、フォローアップ健診の予定表を示している(裏面参照)
- 退院後も、繰り返しフォローアップ予定表を説明している(NICU 退院手帳の活用)
- 受診した本人や家族にとって、有意義と思えるような充実した健診を行っている
- フォローアップ外来では、地域の保健所、保健センター、育児支援センターなど、育児支援のための情報を提供している
- NICU のニュースレターや誕生日カードなどの定期的送付により、常に連絡を取り続けている

4) 脱落しやすい家族への対応に留意しているか

- 脱落しやすい家族に共通する要素を把握し、未受診時の対応を検討している
- 安定した基盤のない(未婚、不法滞在の外国人、経済的困難など)家族を把握している
- 妊婦健診の受診が少ない、入院中の面会が少ないなど、虐待が懸念される家族を把握している
- 低体重児のリスクを理解せず、健診の必要性を理解していない家族を把握している
- 予定された健診に来なかった場合、電話連絡や、地域の保健師などを通じて状況を確認している

フォローアップ健診のご案内

ご退院おめでとうございます。これまで様々な事があったと思いますが、お子様とご家族が力を合わせて一つ一つ乗り越え、退院の日を迎えられたことをお祝い申し上げます。

さて、NICU を退院されたあと、小さく未熟な状態で生まれたお子様の成長・発達には、通常の乳幼児健診よりも、よりきめ細かいフォローアップにより、経過をみていくことが重要です。また、成長・発達の状態を把握するために、キーエイジという大切な年齢では、詳しい発達検査を行います。

フォローアップ健診では、医学的なことばかりでなく、育児をする上での心配ごとなど、なんでも気になることは相談してください。乳幼児期ばかりでなく、幼稚園や小学生になっても、ご相談があれば、フォローアップ外来でお待ちしています。

なお、総合周産期センターでは、全国的なフォローアップデータの収集も行っています。周産期医療は日々変化しており、皆さまのデータが、これから生まれる小さな赤ちゃんの医療に反映されます。フォローアップ健診は皆様にとって意義があるばかりでなく、未来の新生児医療を作り出す力にもなります。ぜひ健診にご参加ください。

標準的なフォローアップ健診の予定は以下のとおりです。

初回から修正年齢 1 歳 5 カ月まで： 1-2 か月に 1 回、または、3-4 か月に 1 回

修正 1 歳 6 カ月 *
修正 2 歳 0 カ月
暦年齢 3 歳 0 カ月 *
暦年齢 4 歳
暦年齢 5 歳
暦年齢 6 歳 0 カ月 *
暦年齢 9 歳 0 カ月 *

* のキーエイジの年齢では、通常の健診に加え、発達検査を行います。
健診の予定は個人、施設によっても異なりますので、外来でご相談いたします。

厚生労働科学研究「フォローアップ班」作成例文(2012 年 1 月)

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
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
2. 死亡、脳性麻痺、発達遅滞の施設間差

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

研究要旨

目的：本研究班ではベンチマーク手法を用いた施設間比較、要因分析を行うために周産期センターネットワークデータベースを構築した。そこで、このデータベースを用いて3歳予後の施設間差を検討する。
方法：2003年から2007年に出生した極低出生体重児で、3歳予後調査に参加登録を表明し、登録数の合計が100例以上、予後データ（生存および死亡）の回収割合が50%以上であった施設を対象とした。アウトカム評価は1) 3歳までの死亡、2) 3歳までの死亡または脳性麻痺（CP）、3) 3歳までの死亡または発達遅滞（MR）で行った。ロジスティック回帰分析を用い、基準施設に対するオッズ比とその95%信頼区間を計算した。結果：対象児は7885名、施設は32施設であった。死亡、死亡またはCP、死亡またはMRのいずれにも施設間差がみられた。この差は調整後も変わらなかった。ただし、解析対象にはフォローデータの欠測があり、その割合にも施設間差が存在していた。考察：NICU退院死亡と同様に3歳予後に関しても施設間差が存在しており、要因は複合的な関与が考えられる。結論：フォローの追跡、死亡、CP、MRのいずれにも施設間差が存在し、施設のベンチマーク指標として活用できることが示唆された。

A. 研究目的

本研究班では、全国の周産期医療の改善の方法として、死亡、成長発達予後などをアウトカム指標とし、ベンチマーク手法を用いた施設間比較、要因分析を行うために周産期センターネットワークデータベースを構築した。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2003-2007年登録児の3歳までのデータを集積した。このデータベースを用いて3歳予後（死亡、脳性麻痺、発達遅滞）の施設間差を検討する。

B. 研究方法

2003年から2007年に出生した極低出生体重児（13、18トリソミー、先天性水無脳症を除

く）で、2011年3月3日時点で3歳予後調査に参加登録を表明し、2003-2007年での登録数の合計が100例以上、予後データ（生存および死亡）の回収割合が50%以上であった施設を対象とした。アウトカム評価は1) 3歳までの死亡、2) 3歳までの死亡または脳性麻痺（CP）、3) 3歳までの死亡または発達遅滞（MR）で行った。ロジスティック回帰分析を用い、基準施設に対するオッズ比とその95%信頼区間を計算した。リスク要因等による交絡要因の調整（多変量解析）を行った。

C. 結果

対象児は7885名、施設は32施設であった。死亡、死亡またはCP、死亡またはMRのいずれ

にも施設間差がみられた。この差は調整後も変わりなかった。(図 1, 2, 3) ただし、解析対象にはフォローデータの欠測があり、その割合にも施設間差が存在していた。(図 4)

D. 考察

退院時死亡と同様に 3 歳予後に関しても施設間差が存在していた。しかし特定の要因は見出されず、複合的な関与が考えられ、より詳細な検討が今後必要である。

E. 結論

フォローの追跡、死亡、CP、MRのいずれにも施設間差が存在し、施設のベンチマーク指標として活用できることが示唆された。

F. 研究発表

1. 学会発表

河野由美, 米本直裕, 楠田聡, 藤村正哲, 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・フォローアップ班」 周産期センターネットワーク2003-2005年出生極低出生体重児の3歳予後 死亡、CP、発達遅滞の施設間比較 日本周産期・新生児医学会雑誌 47(2), 377, 2011

図 1

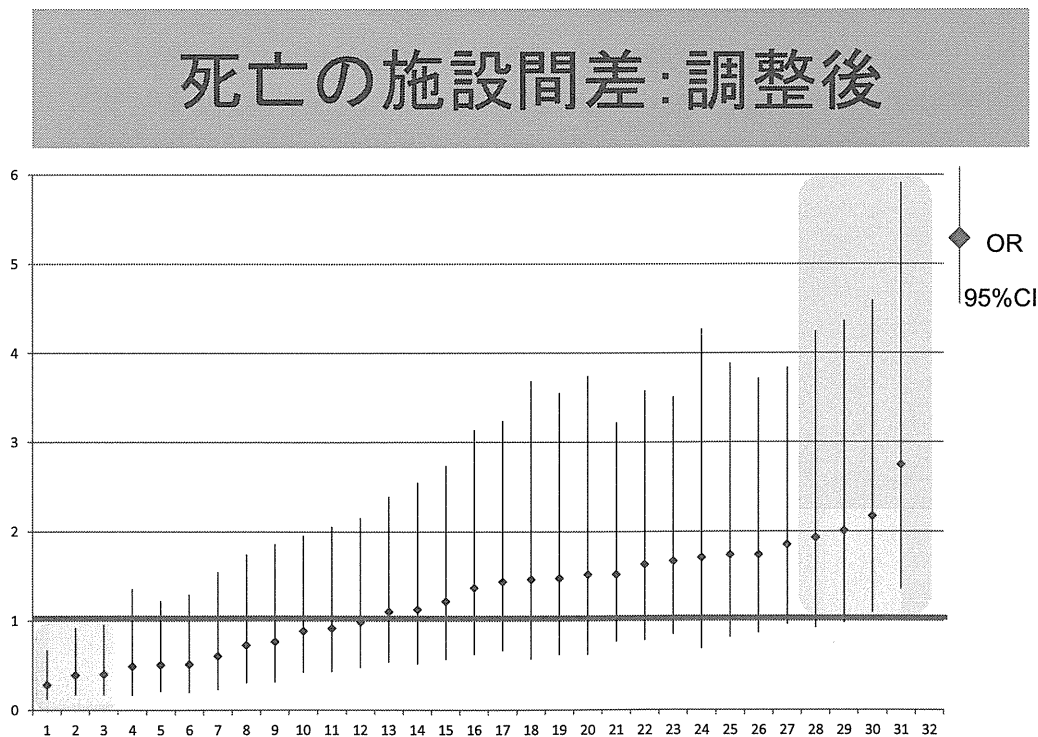


図 2

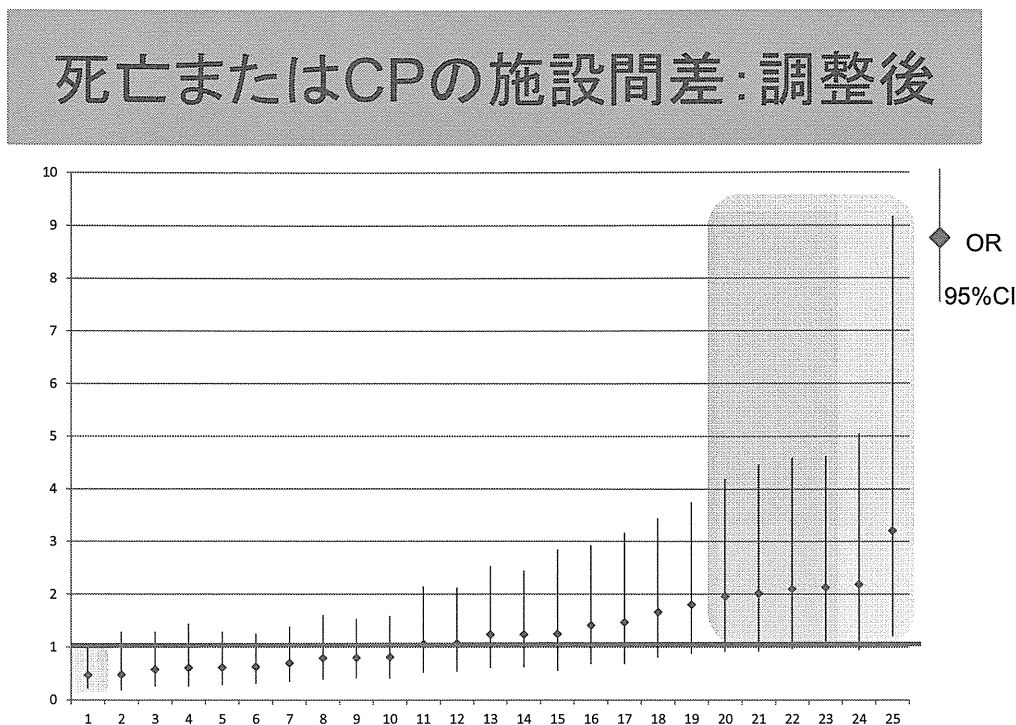


図 3

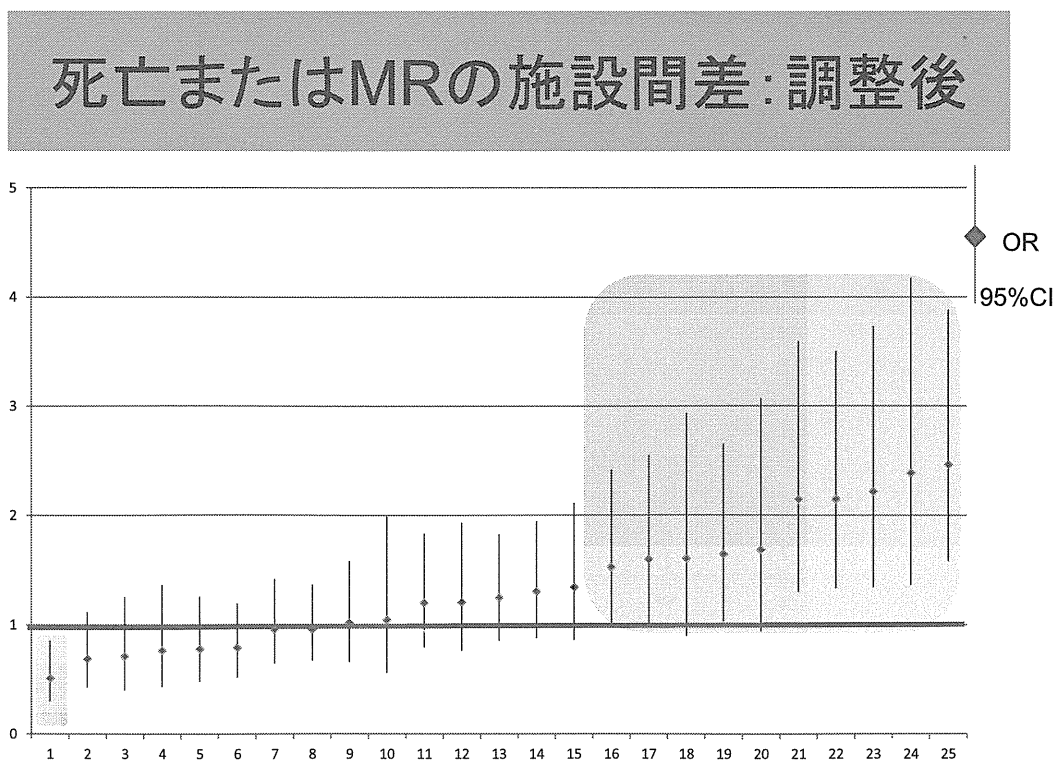
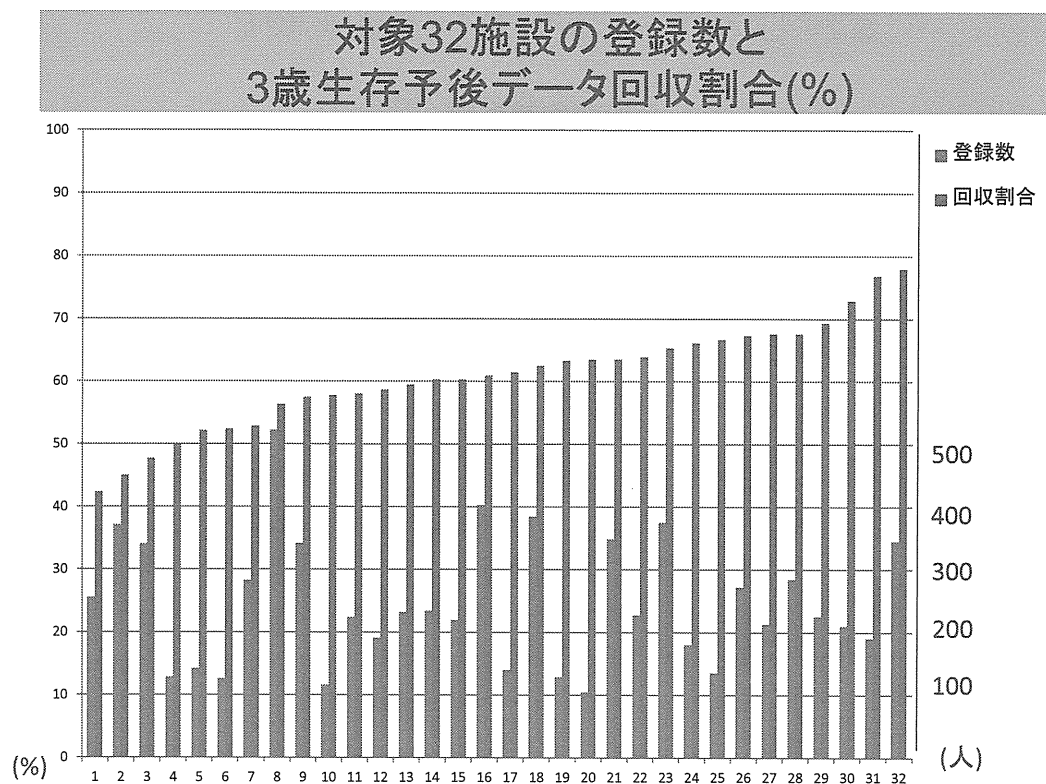


図 4



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

総合周産期母子医療センターネットワークにおけるフォローアップ体制の整備

3. 22週、23週の児の神経学的予後とデータ欠損例の理由

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

研究要旨

目的：周産期母子医療センターネットワークの予後データベースに登録された2003-2005年出生の在胎週数28週未満児について分析し、その結果を踏まえ22・23週出生児の二次的調査を実施し、より精度の高い予後データを集積する。対象および方法：2003-2005年出生の予後調査参加者から致死性先天異常を除いた5285名中、在胎22～27週の児2016名を対象とした。在胎週数と死亡及び後障害4項目（脳性麻痺・片側含む失明・補聴器使用・発達遅滞（新版K式発達検査では全DQ<70、K式以外の検査法ならびに主治医判定では「遅滞」）の関連を検討した。22・23週の生存退院児のうち、一次調査で上記4項目全て或いは一部に回答がなかった例に対して二次調査を実施した。結果：22・23週の後障害発症率は（一部回答例含む）一次調査で【K式のみの場合】22週 10%・23週21%、【K式以外含む場合】22週10%・23週21%であったが、二次調査後【K式のみの場合】22週11%・23週22%、【K式以外含む場合】22週16%・23週27%に上昇した。「全て回答なし」で未受診例の理由は、6割が転院、退院後他院フォロー依頼、転居であった。考察：分母を「評価できた生存者数」とした22・23週の神経学的予後は、海外のネットワークと比較し良好であったが、フォロー脱落例の割合も大きく、正確な予後評価が困難である。結論：他院フォロー例のkey-ageフォローアップシステム（症例の追跡システム）を構築する必要がある。

A. 研究目的

周産期母子医療センターネットワークの予後データベースに登録された2003-2005年出生の極低出生体重児のうち、在胎週数28週未満児の予後について分析した。またその結果を踏まえ、救命に関する倫理的側面も含めた議論が再三繰り返されながらも、未だ一定の方向性が得られない22・23週出生児に焦点を絞って二次的調査を実施し、より精度の高い予後データを集積することを目的とした。

B. 研究方法

2003-2005年出生の予後調査参加者から致死

的先天異常を除いた5285名中、在胎22～27週の児2016名を対象とした。在胎週数と死亡及び後障害4項目（脳性麻痺・片側含む失明・補聴器使用・発達遅滞（新版K式発達検査では全DQ<70、K式以外の検査法ならびに主治医判定では「遅滞」）の関連を検討した。

また在胎22・23週の生存退院児のうち、一次調査で後障害（Neurodevelopmental impairment, 以下NDI）4項目全てに回答がなかった例ならびにNDI4項目の一部に回答がなかった例について、該当症例の欠測項目を個別に登録施設に問い合わせ、二次調査を実施したNDI4項目全てに回答がなかった例について、

未受診の場合その理由を尋ねた。

C. 結果

1. 22・23週の神経学的予後（一次調査結果）

表1に示すように、22・23週の後障害例数はNDI(+)とNDI(+)*を併せ、それぞれ8例(10%、予後調査登録数を分母)・52例(21%)であった。しかしNDI(-)*について、実際は未回答項目の障害の有無は不明であり、また22・23週ともNDI4項目全てに回答がない例が7例(10%)・47例(19%)存在した。

表1 在胎週数別の後障害例数
(発達遅滞判定はK式のみ)

	22w	23w	24w	25w	26w	27w
登録数	75	245	332	405	482	477
3歳までの死亡	48	85	76	60	64	35
NDI(+)	4	12	30	41	34	34
NDI(+)*	4	40	22	39	40	21
NDI(-)*	6	26	67	63	76	87
NDI(-)	6	35	61	97	143	453
全て回答なし	7	47	76	105	125	147

表中、数字は例数

NDI(+) : 4項目全て回答あり、いずれか「あり」

NDI(+)* : 4項目一部欠損あり、回答項目のいずれか「あり」

NDI(-)* : 4項目一部欠損あり、回答した項目はいずれも「なし」、未回答項目は「なし」扱い

NDI(-) : 4項目全て回答あり、全て「なし」

2. 22・23週の神経学的予後（二次調査結果）

表1におけるNDI(+)*・NDI(-)*・全て回答なしについて、22週12例・23週93例を32施設に調査依頼した。回答は22週11例・23週81例について27施設から得られた。

後障害発生例数の変化を表2・3に示す。表3に示すように、発達遅滞の判定にK式以外の検査法ならびに主治医判定も含めると、一次調査

の例数も変化するが、二次調査によるNDI(+)*およびNDI(-)*の減少率が上昇する。22・23週の後障害例数すなわちNDI(+)とNDI(+)*を併せた値は、【K式のみの場合】22週 8→10例(10→11%) 23週 52→55例(21→22%)、【K式以外含む場合】22週 8→12例(10→16%) 23週 51→67例(21→27%)と上昇した。

表2 22・23週の後障害発症数の変化-1
(発達遅滞判定はK式のみ)

	22w 一次→	22w 二次	23w 一次→	23w 二次
登録数	75	75	245	245
3歳までの死亡	46	46	85	88
NDI(+)	4	6	12	33
NDI(+)*	4	4	40	22
NDI(-)*	6	6	26	27
NDI(-)	6	7	35	35
全て回答なし	7	4	47	40

表3 22・23週の後障害発症数の変化-2
(発達遅滞判定にK式以外の検査法・主治医判定を含む)

	22w 一次→	22w 二次	23w 一次→	23w 二次
登録数	75	75	245	245
3歳までの死亡	48	48	85	88
NDI(+)	7	12	27	62
NDI(+)*	1	0	24	5
NDI(-)*	4	1	19	2
NDI(-)	8	10	43	48
全て回答なし	7	4	47	40

3. 22・23週「全て回答なし」例の理由

「全て回答なし」の例数は、発達遅滞判定の方法にかかわらず22週 7→4例、23週 47→40例と減少幅が小さかった。

「全て回答なし」22週4例・23週40例は全て未受診のために回答がなく、未受診の理由としては「転院・退院時に他院にフォローアップ依頼・転居」が22週3例・23週6例と全体の6割を占めていた。他の理由としては、日程調整不能が22週1例、理由不明が23週4例、死亡が23週5例、他施設入院中・虐待・DV・家庭事情(離婚、

受診拒否など) は22・23週とも0例だった。

D. 考察

海外の複数のネットワークと比較し、本研究の22・23週の症例数(3年間での)・救命率は明らかに高いと言える。神経学的予後も、分母を「評価できた生存者数」としたNDI(-)(発達遅滞判定にK式以外の検査法・主治医判定を含む)の割合は22週48%・23週47%と、22+23週をまとめた海外のデータと比較しても同等かそれ以上の成績であった。

しかしながら問題となるのは、フォローアップ脱落例の割合である。週数が小さければ小さいほど登録例数が少ないため、脱落例が全例NDI(+)或いは全例NDI(-)である場合を仮定すると、大きく後障害率が変動してしまう。

脱落例は、転院・退院時のフォローアップ依頼・転居といった、登録施設以外でフォローアップが行われるケースが多かった。上記のようなケースでは依頼先に紹介後、実際に患者が依頼先に受診したかどうか、また発達検査を含めプロトコールに従ったフォローアップが依頼先でなされているかどうかを、登録施設側で確認することは殆どなされていないのが現状と思われる。この問題を解決するには、①通常のフォローアップと発達検査は依頼先で行いデータ提出のみ登録施設で行う、②通常のフォローアップのみ依頼先で行い発達検査とデータ提出は登録施設で行う、等いくつかの方法が考えられる。それぞれの方法に長所と短所があり、地域ごと或いは症例ごとの異なる事情に合わせた方法を選択する必要があるが、「(実際の検査施行・データの受け渡しなどは別問題として)登録施設がkey-ageフォローアップ(症例の追跡)について責任を持つ」という原則を、今後フォローアップ・システムに組み入れていくことが考慮されるべきである。

二次調査結果を加味した、最終的なフォローアップ率は22週94.7%・23週84.5%(予後調査登録数を分母)と、リサーチフォローアッ

プとして必要とされる85%以上にかろうじて到達する状態であった。上述の、他院依頼例のフォローアップ・システムの確立、フォローアップ対象あるいは参加施設の限定など、ネットワーク全体のフォローアップ率を上昇させるための対策は必要であるが、22・23週を中心とした超早産児については、リサーチフォローアップに焦点を絞った別枠の研究についても検討を要する。

22・23週への対応には、診断・治療内容のみならず多くの倫理的問題も含まれる。産科・新生児科双方の現場スタッフは、しばしば突然に22・23週への対応に直面せざるを得ない。より正確かつ最新の、22・23週に関する全国規模の予後データを、医療側・患者側に提供することは喫緊の課題と考えられる。

E. 結論

- 1) 二次調査結果を併せた22・23週の後障害発症率(予後調査登録数が分母)は、【K式のみの場合】22週11%・23週22%、【K式以外含む場合】22週16%・23週27%であった。
- 2) 22・23週の予後二次調査において、データの一部欠測例では欠測を埋める回答が得られたが、全欠測例は未受診が多く新たな回答は少なかった。未受診理由の6割は他院へのフォローアップ依頼による。
- 3) フォローアップ率を向上させるためには、他院フォロー依頼例のkey-ageフォローアップシステム(症例の追跡システム)を構築する必要がある。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 石井のぞみ、佐藤紀子、加部一彦、米本直裕、河野由美. 周産期ネットワーク登録極低出生体重児の3歳時予後: 在胎28週未満児の週数別比較. 日本周産期・新生児医学会雑誌 47(2) 37

2) 石井のぞみ, 佐藤紀子, 加部一彦, 米本直裕, 河野由美 周産期センターネットワーク 2003~2005 年出生極低出生体重児の 3 歳予後在胎 28 週未満児の週数別後障害の内容 日本未熟児新生児学会雑誌 23(3) 679, 2011

2. 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(1) 141-149, 2011

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

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

4. 院外出生の有無と3歳予後の検討

研究協力者 清水正樹 埼玉県立小児医療センター

研究協力者 菅野啓一 埼玉県立小児医療センター

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科

研究要旨

目的：全国の周産期母子医療センター施設からなる周産期センターネットワークの極低出生体重児のデータベース（2003年-2005年出生）に登録された院外出生児の神経発達予後を調べること。
方法：対象は2003年-2005年出生データベースに登録された8209例のうち予後調査参加施設の登録児5285例。3歳までの死亡および3歳時の脳性麻痺、失明、補聴器使用、発達遅滞（新版K式発達検査のDQ<70または主治医判定）、これらの4項目をいずれかを含む神経学的予後不良（NDI）と院外出生との関係を検討した。結果：院外出生483名、院内出生4802名の平均在胎週数、出生体重に差はなかった。3歳までの死亡は、院外54例（11.2%）、院内451例（9.4%）で有意差はなかった。院外222例（46.0%）、院内1477例（30.8%）の3歳時予後が得られなかった。3歳時予後が得られた院外207名 vs 院内2874名での神経学的障害の各項目の合併の割合は脳性麻痺（12.4% vs 8.1%）、失明（0.5% vs 1.1%）、補聴器使用（0.5% vs 0.9%）、新版K式発達検査DQ平均値（83 vs 85）、DQ<70（14.8% vs 14.0%）、主治医評価を含む発達遅滞（18.2% vs 15.1%）、NDI（26.8% vs 21.7%）であった。結論：院外出生児は院内出生に比べて3歳時予後の欠損が多く、追跡方法の検討が必要である。生存評価例では、脳性麻痺合併の割合が高く、極低出生体重児の院外出生と神経学的予後の関連の可能性が示された。

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のデータベース（以下2003年-2005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歳健診結果から、予後データベースを作成してきた。本研究ではデータベースに登録された8209例のうち予後調査参加施設の登録児5343例の解析により、院外出生児の神経発達予後を調査すること

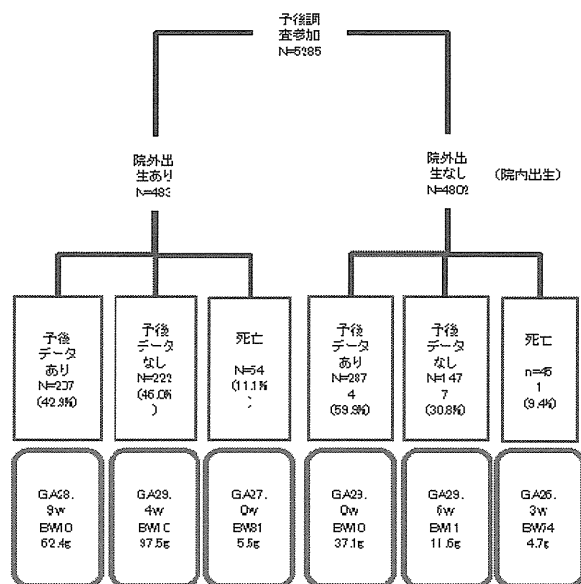
を目的とした。

B. 研究方法

I. 解析の対象（図1）

2003年-2005年出生データベースに登録された8209例のうち予後調査参加施設の登録児5343例から致死的先天異常57例と在胎週数20週の子1例を除いた5285例を解析対象とした。5285例中NICU入院中に死亡した児は458例、NICU退院後に死亡した児は47例で、3歳時生

存していたのは 4780 例であった。予後調査参加施設で、3 歳時予後データがデータベースに登録されていたのは 3081 例で、予後データが無かったのは 1699 例であった。



II. 方法

2003 年-2005 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（在胎週数、出生体重）に相違がないかを調べた。次に、予後データあり群と死亡症例について、院外出生児であるかどうかで、さらに院外出生あり群と院外出生なし群の 2 群に分けて、それぞれの症例背景：在胎週数、出生体重、新生児期頭蓋内病変の有無および 3 歳までの死亡と 3 歳時の脳性麻痺、失明、補聴器使用、発達遅滞、これらの 4 項目をいずれかを含む神経学的予後不良（NDI）と院外出生との関係を検討した。

発達遅滞は新版 K 式発達検査の DQ < 70 または主治医判定とし、神経学的予後不良（NDI）は脳性麻痺、失明、補聴器使用、発達遅滞（新版 K 式発達検査の DQ < 70 または主治医判定）のいずれかを含むこととした。

統計には SPSS によるカイ二乗検定、Fisher の正確確率検定、t-検定を用い、p 値 0.05 未満で統計学的有意差ありとした。

C. 結果

I. 症例背景の検討

院外出生あり群は 483 例で、そのうち予後データあり群 207 例（42.9%）、予後データなし群 222 例（46.0%）、死亡 54 例（11.1%）であった。一方、院外出生なし群は 4802 例で、そのうち予後データあり群 2874 例（59.9%）、予後データなし群 1477 例（30.8%）、死亡 451 例（9.4%）であった。院外出生あり群および院外出生なし群で予後データあり群、予後データなし群と死亡症例のそれぞれの平均在胎週数、平均出生体重は以下の通りであった。院外出生あり群：平均在胎週数（28.9w:29.4w:27.0w）、平均出生体重（1062.4g:1097.5g:815.5g）、院外出生なし群：平均在胎週数（29.0w:29.6w:26.3w）、平均出生体重（1037.1g:1111.6g:744.7g）。3 歳時予後データあり群のうち院外出生あり群と院外出生なし群とで、平均在胎週数（p=0.445）と平均出生体重（p=0.670）に統計学的有意差はなかった。3 歳時予後データあり群のうち、死亡率には院外出生あり群と院外出生なし群との間に、統計学的有意差は認めなかった（p=0.233）。

II. 新生児期頭蓋内病変の割合

院外出生あり群（207 例）と院外出生なし群（2874 例）における脳室内出血（IVH 1-4 度）の割合は（19.4%vs10.2%, p=0.000）で、統計学的に院外出生あり群の方が有意に高かった。さらに、院外出生あり群と院外出生なし群における重度脳室内出血（IVH 3-4 度）の割合はそれぞれ（7.3%vs2.6%, p=0.000）で、やはり院外出生あり群の方が有意に高かった。一方、脳性麻痺

の主な原因の一つと考えられる脳室周囲白質軟化症の割合は、院外出生あり群と院外出生なし群の割合は(5.3%vs3.1%, p=0.074)で、統計学的有意差を認めなかった。

	院外出生あり		院外出生なし		P値
	あり	なし	あり	なし	
脳室内出血 (IVH1-4度)	40 (19.4%)	166 (80.6%)	293 (10.2%)	2581 (89.8%)	0.00003
脳室内出血 (IVH3度-4度)	15 (7.3%)	191 (92.7%)	75 (2.6%)	2796 (97.4%)	0.0001
囊胞性脳室周囲白質軟化症	11 (5.3%)	195 (94.7%)	88 (3.1%)	2780 (96.9%)	0.074

III. 神経学的予後の結果

3歳予後情報があり群のうち院外出生あり群と院外出生なし群の予後を比較した。

院外出生あり群と院外出生なし群の神経学的予後は、脳性麻痺(12.1%vs7.9%, p=0.033)、失明(0.5%vs1.0%, p=0.707)、補聴器使用(0.1%vs0.1%, p=0.903)、発達遅滞(14.5%vs12.8%, p=0.293)、神経学的予後不良(26.8%vs21.7%, p=0.128)であり、脳性麻痺の発生率が院外出生児に有意に高い結果となった。

神経学的予後

	院外出生あり			院外出生なし			P値
	あり	なし	不明	あり	なし	不明	
脳性麻痺CP	25 (12.1%)	177 (85.5%)	5 (2.4%)	226 (7.9%)	2572 (89.5%)	76 (2.6%)	0.033
失明	1 (0.5%)	197 (95.2%)	9 (4.4%)	29 (1.0%)	2726 (94.9%)	119 (4.1%)	0.707
補聴器使用	1 (0.1%)	194 (93.7%)	12 (5.8%)	24 (0.1%)	2733 (95.1%)	117 (4.1%)	0.903
発達遅滞*	30 (14.5%)	135 (65.2%)	42 (20.3%)	369 (12.8%)	2069 (72.0%)	436 (15.2%)	0.293
神経学的予後不良 (NDI)**	44 (26.8%)	120 (73.2%)		516 (21.7%)	1858 (78.3%)		0.128

* 発達遅滞: 新版K式発達検査のDQ<70または主治医判定
 ** NDI: 脳性マヒ、失明、補聴器使用、発達遅滞(新版K式発達検査のDQ<70または主治医判定)のいずれかを含む

発達指数(DQ)値と発達遅滞の結果は以下のとおりである。3歳時予後データによる新版K式発達テストの平均DQ値(施行できた人数)は、それぞれ院外出生あり群平均DQ値83(115人)、院外出生なし群平均DQ値85(1918人)で、院外出生あり群の方が統計学的有意差を持って低い値となった(p=0.049)。新版K式発達テスト以外の発達テストによる平均DQ値(施行できた人数)は、それぞれ院外出生あり群平均DQ値77(152人)、院外出生なし群平均DQ値89(338人)であり、統計学的有意差は無かった(p=0.099)。

新版K式発達テストおよび新版K式発達テスト以外の発達テストのいずれかで、DQ値70未満の割合は、院外出生あり群17名(14.8%)、院外出生なし群269名(14.0%)で、統計学的有意差は無かった(p=0.082)。主治医による判定で発達遅滞(MR)ありと判定された児は、院外出生あり群13名(26.0%)、院外出生なし群100名(19.2%)で、統計学的有意差は無かった(p=0.251)。以上の結果から、3歳時予後データによる新版K式発達テストおよび新版K式発達テスト以外の発達テストによるDQ値70未満の児と主治医による判定で発達遅滞(MR)ありと判定された児の割合は、院外出生あり群30名(18.2%)、院外出生なし群369名(15.1%)で、統計学的有意差は無かった(p=0.293)。

発達指数と発達遅滞

	院外出生あり		院外出生なし		P値
	あり	なし	あり	なし	
新版K式発達テスト平均DQ値	83/115人		85/1918人		0.049
新版K式発達テスト以外平均DQ値	77/152人		89/338人		0.099
DQ<70	17 (14.8%)	98 (85.2%)	269 (14.0%)	1649 (86.0%)	0.820
主治医判定でMR	13 (26.0%)	37 (74.0%)	100 (19.2%)	420 (80.8%)	0.251
発達遅滞*	30	135	369	2069	0.293

D. 考察

3歳時予後情報の登録されている極低出生体重児 4780名について、データベースから院外出生と予後の関係について調査した。結果は、院外出生あり児となし児では、死亡率には差が無かったが、3歳時生存評価例では脳性麻痺合併の割合、脳室内出血の割合、新版K式発達テストの結果に、院外出生あり児が不利である結果が示された。「院外出生あり児」とは、様々な理由によりハイリスク新生児を加療しない医療機関から新生児集中治療室NICUのある施設へ、出生後に新生児搬送によって登録施設へ入院となった児のことをさす。極低出生体重児の新生児搬送に関する報告でも、頭蓋内出血の頻度が高くなり、神経学的予後に影響するという報告があり、今回の結果と同じであった。

しかし、今回のデータベースでは「院外出生かどうか」の情報しかなく、「搬送方法」、「搬送する施設の経験」、「搬送担当者」などについての情報がない。また、極低出生体重児の搬送前の情報（挿管しての搬送か、酸素投与のみの搬送かなど）、新生児搬送中のトラブルなどに関する情報もない。極低出生体重児の神経学的予後に関しては、搬送方法に関する情報を考慮して検討する必要がある。総合周産期母子医療センターや地域周産期母子医療センターへ全てのハイリスク母体を母体搬送できる状態ではなく、地域によってまだ偏在がある。したがって、極低出生体重児の出生後の新生児搬送の需要は続くと考えられる。また、出生体重別、

在胎週数別に検討することにより、より安全に、そしてより良い予後を可能とする新生児搬送方法の検討を考える必要がある。

さらに、今回の検討では、3歳時予後データが登録されている児および死亡症例のみについて検討した。院外出生あり群の予後データ有は42.9%であり、院外出生なし群、つまり院内出生児の予後データ有は59.9%であった。遠方より新生児搬送された院外出生児は、神経学的予後が良好であれば3歳時までも経過観察されていない症例が存在すると考えられる。そのため、院外出生あり群では神経学的予後良好児のデータが多く欠損している可能性も否定できない。

E. 結論

院外出生児の3歳時予後は、院内出生児に比べて神経学的予後が不良である。より良い新生児搬送をするため、今後新生児搬送方法に関する検討が必要である。また、院外出生児は3歳時予後データの欠損が多いため、追跡方法の検討が必要である。

F. 研究発表

1. 学会発表

清水正樹，菅野啓一，河野由美(自治医大)：周産期センターネットワーク 2003～2005年出生極低出生体重児の3歳時予後：院外出生児の3歳時予後の検討，第47回日本周産期・新生児学会，札幌，2011.07

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

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

5. 多胎児の在胎週数別 3 歳予後

研究協力者 本間洋子 実践女子大学生生活文化学科

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科

研究要旨

2003～2005 年出生の極低出生体重児の周産期データベースと 3 歳予後データベースから、多胎児と単胎児の 3 歳時の神経発達不良予後（NDI：CP、MR、聴力障害、失明が一つ以上ある）、脳性麻痺（CP）、精神発達遅滞（MR）に在胎週数により差異があるかを検討した。対象は、2404 名で単胎 1717 名、多胎 687 名（双胎 546 名、3 胎 121 名、4 胎 20 名）であった。予後不良の頻度は、NDI、CP の頻度は単胎と多胎で差はなかったが、MR の頻度は単胎 15.7%、多胎 12.5%で単胎が多かった（ $p < 0.05$ ）。在胎週数別予後は、単胎では在胎週数に反比例して NDI、CP、MR は 30 週までは低下したその後上昇した。多胎では、31 週以降の予後不良例は非常に少なかった。32 週未満では単胎と多胎で 3 歳時予後に差はなかったが、32 週以上では単胎で NDI、MR が有意に高かった。24-25 週、28-29 週では、多胎で NDI の割合が有意に高かった。これらの週数での差は CP によるものではなく MR によるものであった。

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。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 2003～2005 年出生の極低出生体重児（VLBW）の周産期データベースと 3 歳予後データベースから、多胎児と単胎児の 3 歳時の神経発達予後を在胎週数別に検討した。

B. 研究方法

対象：2003～2005 年出生 VLBW で周産期母子医療センターネットワーク共通データベースに登録された新生児 8209 名中、致死性先天異常 89 名、在胎 20 週の 1 名を除いた、予後調査参加児は 5285 名（65.1%）であった。そのうち NICU

死亡退院 458 名、退院後死亡 47 名（死亡率 505/5285：9.6%）で 3 歳時生存例は 4780 名、3 歳時健診を受け、神経発達予後判定が行われたのは 2404 名〔単胎 1717 名、多胎 687 名（双胎/3 胎/4 胎：546/121/20）〕で、これらが以下の検討の対象となった。

方法：暦年齢 3 歳での評価は、新版 K 式発達検査、その他の発達検査で $DQ < 70$ 、あるいは主治医の判定で明らかに精神発達遅滞があると判定された場合を精神発達遅滞（MR）、脳性麻痺（CP）、補聴器装用の場合を聴力障害、片眼あるいは両眼失明を視力障害とし、そのいずれかあるいは重複している場合を神経発達予後不良（NDI）と定義して、単胎と多胎の在胎週数別の予後を比較検討した。

統計学的検定には χ^2 検定、student t 検定、Mann-Whitney の U 検定を用いて $p < 0.05$ を有意差ありとした。

C. 結果

1. 周産期新生児期臨床背景

対象児の周産期臨床背景は、単胎では、妊娠高血圧症候群 (PIH)、臨床的絨毛膜羊膜炎 (CAM)、胎児機能不全 (NFS) の頻度が高く、多胎は、糖尿病 (DM)、母体へのsteroid投与頻度が高く、出生児はより成熟しており、Apgarスコアも高かった。新生児の疾患は多胎で呼吸窮迫症候群 (RDS) の頻度が有意に多かったが、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)、慢性肺疾患 (CLD)、けいれん、頭蓋内出血 (IVH)、子宮内感染の頻度は単胎で有意に高かった (表1, 2)。

表1 対象児の周産期臨床背景

	単胎	多胎	p
n	1717	687	
DM(+/-/不明)	30/1686/1(0.06%)	2/685/0(0.3%)	0.002
PIH (+/-/不明)	368/1349/0 (21.4%)	78/609/0(11.4%)	<0.001
臨床的CAM (+/-/不明)	283/1431/3 (16.5%)	54/633/0 (7.9%)	<0.001
PROM (+/-/不明)	532/1185/0 (31.0%)	114/573/0 (16.6%)	<0.001
母体steroid (+/-/不明)	638/1079/0 (37.2%)	303/384/0(51.6%)	0.002
NFS (+/-/不明)	438/1278/1 (25.5%)	81/606/0 (11.8%)	<0.001
胎位 (頭位/骨盤位/不明)	1276/440/1(74.4%)	465/222/0(67.7%)	<0.001
GA median(range)	28(22-39)	29(22-37)	<0.001
BW median(range)	1043(351-1500)	1140(364-1498)	<0.001
分娩様式(CS/経膈/不明)	1223/468/26 (71.5%)	613/59/15 (91.2%)	<0.001
Ap(1') median(range)	6(0-10)	7(0-9)	<0.001
Ap(5') median(range)	8(0-10)	8(0-10)	<0.001
膜性 (MC/DC/不明)		232/417/38	

表2 対象児の新生児期臨床背景

	単胎	多胎	p
n	1717	687	
RDS (+/-/不明)	776/941/0(45.2%)	396/291/0(57.6%)	<0.001
PPHN (+/-/不明)	59/1658/0(3.4%)	13/674/0(1.9%)	0.045
CLD (+/-/不明)	546/1170/1 (31.8%)	177/510/0 (25.8%)	0.003
新生児けいれん (+/-/不明)	33/1683/1(1.9%)	5/682/0 (0.7%)	0.030
IVH(1~4) (+/-/不明)	199/1517/1 (11.6%)	57/630/0(9.1%)	0.018
子宮内感染 (+/-/不明)	208/1508/1 (12.1%)	27/660/0 (3.9%)	<0.001

表3 予後不良の頻度 (単胎 vs. 多胎)

	対象者	単胎	多胎	p
n	2404	1717	687	
NDI(+) n(%)	426(17.7)	317(18.5)	109(15.9)	0.132
CP(+) n(%)	158(6.6)	113(6.6%)	45(6.6%)	0.978
MR(+) n(%)	356(14.8%)	270(15.7%)	86(12.5%)	0.046
K式判定/その他判定	252/104	190/80	62/24	
境界知能 n(%)	621(25.8)	446(26.0)	175(25.5)	
K式判定/その他判定	553/68	386/60	167/8	
正常 n(%)	1427(59.4%)	1001(58.3)	426(62.0)	0.094
K式判定/その他判定	1062/365	749/252	313/113	

2. 予後不良の頻度

単胎、多胎あわせてNDIは17.7%であったが、CPは6.6%、MRが14.8%とCPに比べてMRが有意に多く (P<0.01)、またMRは単胎で有意に高かった (p<0.05) (表3)。

3. 在胎週数別 3歳予後

単胎では在胎週数に反比例して NDI, CP, MR は 30 週までは低下したが、その後 NDI, MR は増加傾向、CP 発症は 33 週まで低下していた。多胎では、31 週以降の予後不良例は非常に少なかった。多胎に比べ単胎で MR が有意に多かったが、31 週前後で単胎と多胎の予後不良例の分布が異なるので (図 1)、32 週未満と以上に分けて検討した。32 週未満では単胎、多胎ともに NDI, CP, MR の頻度に差はなかったが、32 週以降では NDI, MR の頻度に有意差が見られた (表 4)。

在胎週数 2 週毎に予後不良頻度をみると、24-25 週、28-29 週では、多胎で NDI が有意に高かった。これらの週数では MR 合併に有意差があり、その差は CP によるものではなく MR によるものであった (図 2, 3)。

予後不良の割合に単胎と多胎で差が見られたが、それぞれの週数における死亡率が影響している可能性を検討するため、周産期母子医療センターネットワーク共通データベースに登録された22-31週の胎数死亡率を検討した。22-23週、24-25週、26-27週では死亡率に差はなく、28-29週、30-31週では多胎で死亡率が低かった。

表4 在胎週数別予後不良頻度 (32週未満群と32週以上群)

	GA(w)	単胎	多胎	p
n	22-31	1411	549	
	32-	306	138	
NDI	22-31	276(19.6%)	106(19.3%)	0.90
	32-	41(13.4%)	3(2.2%)	<0.01
CP	22-31	107(7.6%)	44(8.0%)	0.75
	32-	6(2.0%)	1(0.7%)	0.31
MR	22-31	232(16.4%)	84(15.3%)	0.54
	32-	38(12.4%)	2(1.4%)	<0.01

図1 在胎週数別3歳予後
(NDI, CP, MRの頻度 上: 単胎、下: 多胎)

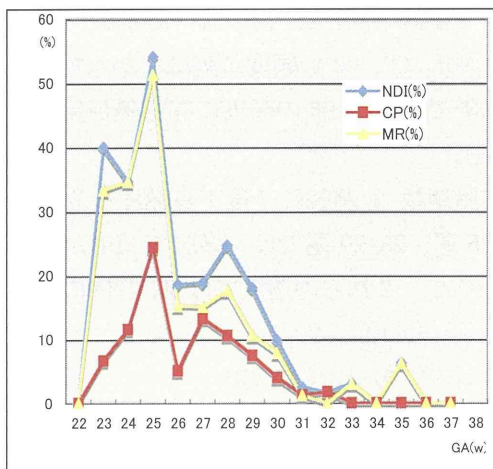
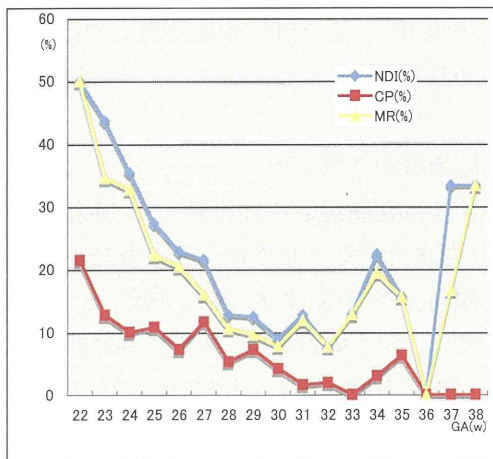


図2 在胎週数別NDIの頻度
(単胎 vs. 多胎)

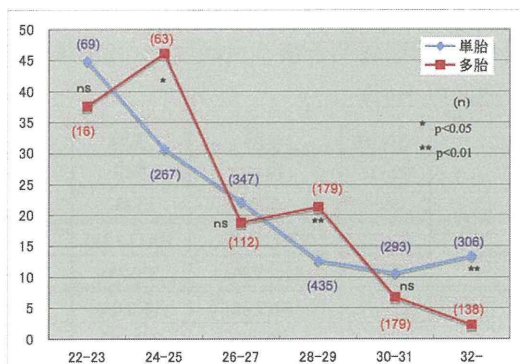
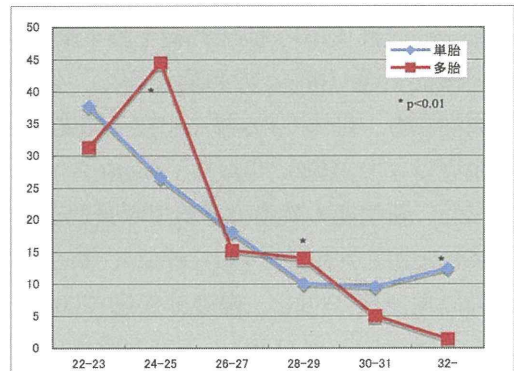


図3 在胎週数別MRの頻度
(単胎 vs. 多胎)



D. 考察

多施設から集積されたデータベースを用いて、3歳時の単胎と多胎の在胎週数別予後を検討した。NDI、CPの頻度に胎数による差はなかったが、MRの割合が単胎で有意に高かった。しかし、在胎週数により予後不良頻度は単胎と多胎で異なり、さらに、周産期臨床背景も単胎ではPIH、CAM、NFSが多いなどの差があり、単胎では不当軽量児も多いことが推測されたので、32週未満と32週以上に分けて検討した。その結果、32週未満では単胎、多胎に予後不良頻度の差は見られなかった。週数を2週毎に区切り検討したところ、23-24週、28-29週の多胎では、NDI、MRの頻度が単胎よりも有意に高かった。その理由の一つとして死亡率が異なり、多胎でより重症の児が生存した可能性も考えられたので、死亡率を検討したが、26-27週までは差は見られず、その可能性は低いと考えられる。28-29週では死亡率は多胎の方が低く、その可能性も考えられなくもないが、むしろ単胎でより合併症の多い児が多く、死亡率が高くなったと考える方が妥当であろう。特定の週数で多胎の予後が不良ではあったが、これは、単胎が週数に反比例して予後不良例がスムーズに減少しているのに比べて、多胎ではジグザグと減少

しており、本検討における対象の数が少ないことに原因がある可能性が考えられた。

また、今回検討したのは3歳推定生存例4780例中2404例(50.3%)であり、予後調査不参加2535名を加えると検討できたのは32.9%であり、予後を検討するにはその割合が低いと言わざるを得ない。今後はこのフォローアップ率を上げることが課題としてあげられる。

E. 結論

2003～2005年出生VLBWで周産期母子医療センターネットワーク共通データベースと3歳予後データベースに登録された多胎児と単胎児の在胎週数別3歳時神経発達不良の頻度を

検討した。32週未満では単胎と多胎でNDI、CP、MRの頻度に差はなかったが、24-25週、28-29週では多胎でNDI、MRの頻度が高かった。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 本間洋子、河野由美、米本直裕、藤村正哲. 周産期ネットワーク 2003-2005年出生極低出生体重児の3歳予後:多胎児の在胎週数別予後. 日本未熟児新生児学会雑誌 23(3) 680, 2011
- 2) 本間洋子、河野由美、米本直裕、藤村正哲. ネットワークデータベースにおける多胎極低出生体重児の3歳予後. 日本周産期・新生児医学会雑誌 47(2), 378, 2011.

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

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

6. ハイリスク児の発達支援のための介入プログラムの検討

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科

研究協力者 金澤忠博 大阪大学大学院人間科学研究科比較発達心理学研究室 教授

研究要旨

目的：NICU 退院児において増加が懸念されている発達障害について、早産低出生体重児における特徴と、フォローアップ体制の中で可能な発達支援介入について検討した。方法：3歳予後データベースの解析と文献的考察。結果と考察：3歳予後データベースの解析で、疑い例を含めた発達障害合併は、より小さい在胎週数ほどその割合が高かった。海外では、NICU 退院後早期から介入チームによる家庭訪問等の介入プログラムが実施され、幼児期の認知発達への効果が報告されていた。よりよい親子関係を築き、子どもの発達を促す育児と環境整備を保護者が家庭で実践することで、ハイリスク児の社会生活での不適応に伴う困難度が軽減することを目的とした介入プログラムが望まれた。結論：ハイリスク児のフォローアップにおける発達支援介入は社会的意義が高く、既存の研究とは異なる効果が得られると予想される。その評価は現行の尺度だけでは不十分であり、介入方法を含めた早急な検討が必要である。

A. 研究背景と目的

総合周産期母子医療センターに入院した重症新生児の予後について、major handicap と呼ばれる重度の神経学的障害の頻度はこの 10 年間、一定ないしは低下の傾向にあるが、軽度な機能障害、いわゆる発達障害が増加しているのではないかと懸念されている。軽度な障害とは、学習障害(LD)、ボーダーライン知能、注意欠陥多動性障害 (AD/HD)、自閉性スペクトラム障害 (ASD)、協調性運動障害やその他の高次機能の障害の問題であり、合わせると極低出生体重児の 50%以上にみられるという報告もある。これらの児でおこる社会生活での不適応を軽減することは、ハイリスク児のフォローアップの重要な課題であると考えられる。

本年度は、ハイリスク児の発達障害の特徴を検討し、フォローアップの中で可能な発達支援介入の方法について検討した。

B. 研究方法

1. 早産、極低出生体重児の発達障害の診断、病態の特徴についての検討
2. 海外で行われている早産・低出生体重児への発達支援の介入プログラムの内容と効果についての検討
3. 本研究班の周産期センターネットワーク施設で可能な介入の方法についての検討をおこなった。

C. 結果と考察

1. 早産、極低出生体重児の発達障害の診断、病態の特徴
 - 1) 脳の発達に関連する周産期要因
胎児の脳は、容積、脳溝、神経経路ともに、特に在胎 20 週以降から 40 週にかけて急速に発達する。脳の発達のスピードと機能分化には遺伝要因のほか子宮内環境が関連している。早産

そのものが子どもの生理的な発育を変容させることに加えて、新生児疾患や合併症、治療や介入は本来の脳の発達を変容させる。重大な脳損傷がなくとも、慢性肺疾患、敗血症、栄養不良などの新生児要因は、脳の発達に影響（例えば、白質量、灰白質量、海馬の大きさ、シナプス変化など）を及ぼし、結果として、認知機能や高次脳機能の障害をもたらす可能性がある。

2) 発達障害の早期診断の困難性

NICU 入院中や退院時には、軽度な機能障害を来す個人を確定すること、予知することは困難である。エコーやMRIでの白質障害は早産児で多くみられるが、発達障害を画像から予測することは難しい。また general movement (GM) に代表される自発運動の評価は、重度な運動障害の予測には有用であるが、軽度な発達障害を個別に予想することはできない。すなわち、ハイリスク群の対象の定期的なフォローアップの継続の中から、発達障害の児は発見、診断される。軽微な症状であれば、小学校に入学後に集団生活での適応困難、学習障害などで診断されることも少なくない。ハイリスク児のフォローアップ体制の整備の中で、発達障害の評価と支援は必須の内容と考えられる。

3) 遺伝要因と環境要因

これまで発達障害(ここでは主にAD/HD、ASD、LDを指す)には遺伝要因の関与が大きく、生後の成育環境が要因となって生じるものではないという考え方が強かった。しかし、早産児においては周産期環境が発症に関与している可能性が考えられる。

周産期ネットワークの予後データベースでの行動評価例の11%にADHD疑、自閉症疑、多動、その他の発達障害が疑われ、その割合は在胎週数が小さいほど高かった(図1)。中でも「多動性」は精神発達遅滞例を除いた場合でも、在胎週数が小さいほど高率であった。

2. 早産・低出生体重児の発達支援の介入とその効果

海外で行われているハイリスク児をもつ保護者に対し、NICU退院後早期から行われている介入プログラムについての文献検索から表1に要約した。介入はNICU退院直前からはじまり、退院後は介入チーム(心理士、PT、NSなどからなる)が、各家庭を訪問してかわりをもつ方法で行われている。介入期間は最長3歳、最小6か月である。効果は2歳以降の発達指数(Bayley検査のMDI、PDI、ビネーのIQ)などで評価された認知発達機能への影響である。2~3歳ではIQの上昇が示されているが、年長になるほどその効果(発達指数や知能指数)は減衰傾向にある。AD/HDやASD、LDの評価との関連を調べた報告はみあたらなかった。

3. 周産期センターネットワーク施設で可能な介入の方法

NICU退院児の中でも、発達障害のよりハイリスク群である30週未満相当の早産児または極低出生体重児を対象とした、NICU退院時から始める家庭中心の発達支援プログラム案を検討した。

介入の目的は、よりよい親子関係を築き、安定したアタッチメントの形成を促進し、子どもの発達を促す育児と環境整備を保護者が家庭で実践することにより、「発達障害に伴う社会生活の不適応が軽減する」ということを想定した。海外で行われている、多種職者のチームの家庭訪問による介入方法は、全国の周産期センターネットワーク施設での実施は困難と予想され、フォローアップ担当医、看護師、保健師への家庭内療育の支援方法についての専門家による講習会、家族(保護者)への家庭内発達支援のマニュアルに基づいた講習会の開催が現実的と考えられた。マニュアルの作成については、ベースとなるカリキュラムとして、北米で用いられているEarly Partners、Partners for Learningやオーストラリアの