

誌 48(2), 421, 2012

6) 河野由美 ハイリスク児の発達評価法 わが国におけるフォローアップ体制構築とそのプロダクト 日本周産期・新生児医学会雑誌 48(2), 306, 2012

7) 石井のぞみ、米本直裕、河野由美、厚生労働科学研究「フォローアップ班」周産期センターネットワーク 2003～2005 年出生の在胎 22・23 週児 3 歳予後 二次調査結果 日本小児科学会雑誌 116, 422, 2012

8) 石井のぞみ、米本直裕、河野由美、楠田聡、藤村正哲 厚生労働科学研究班 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：22 週、23 週出生児の現状と課題 日本未熟児新生児学会雑誌 24(3), 564, 2012

9) 芥川香奈、管野啓一、清水正樹、河野由美、楠田聡、藤村正哲 2003-2007 年に周産期母子医療センターネットワークに入院した極低出生体重児の 3 歳時予後と母体ステロイド投与の関連についての検討 日本未熟児新生児学会雑誌 24(3), 566, 2012

10) 森崎菜穂、河野由美、楠田聡、藤村正哲 経腸栄養が順調な早産児において、経静脈栄養が成長に与える影響について 日本未熟児新生児学会雑誌 24(3), 572, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 2003～2007 年出生の極低出生体重児のデータベース登録と予後データの登録状況 (2011 年 8 月末)

出生年	2003	2004	2005	2006	2007	total
予後調査登録参加施設数	30	34	40	46	44	
上記施設の登録数	1751	1899	2106	2463	2175	10394
GA<22 または不明	1	1	1	2	5	10
除外した先天異常*	25	25	19	26	25	120
対象数	1725	1873	2086	2435	2145	10264
N 死亡退院	161	138	184	223	184	890
3 歳までの退院後死亡	19	8	3	12	14	56
3 歳推定生存	1545	1727	1899	2200	1947	9318
3 歳予後データ登録	933	1192	1200	1372	1066	5763
3 歳予後データ欠損	612	535	699	828	881	3555
生存に対する 3 歳予後データ登録率(%)	60.4	69.0	63.2	62.4	54.8	61.8

除外した先天異常* :水無脳症、18 トリソミー、13 トリソミー

表 2 2003～2007 年出生の極低出生体重児（総数 5763 名）の神経学的合併症の割合

	あり/評価数	(%) a	(%) b
CP*	434/5283	8.2	4.2
失明*	52/5261	1.0	0.5
補聴器*	41/5278	0.8	0.4
DQ<70*	561/3844	14.6	5.5
主治医判定を含む発達遅滞**	769/4800	16.0	7.5
NDI 1	923/3729	24.8	9.0
NDI 2	1014/4495	22.6	9.9
3歳までの死亡	946/10264		9.2
死亡またはNDI2	1960		19.0

(%) a : 生存評価数における割合、(%) b : 全登録数 (n=10264) における割合

NDI 1 : 上記*のいずれかを合併、NDI 2 : 上記*、**のいずれかを合併

表 3 極低出生体重児の予後の年次経過

	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年
全登録数	1725	1873	2086	2435	2145
死亡数	180	146	187	235	198
(死亡率) b	10.4%	7.8%	9.0%	9.7%	9.2%
生存予後登録数	933	1192	1200	1372	1066
CP数	82	94	105	92	61
(CP率) a	9.2%	8.1%	9.0%	7.4%	7.5%
(CP率) b	4.8%	5.0%	5.0%	3.8%	2.8%
発達遅滞数	134	170	147	174	144
(発達遅滞率) a	16.9%	16.9%	14.7%	15.8%	15.8%
(発達遅滞率) b	7.8%	9.1%	7.0%	7.1%	6.7%
NDI2数	179	231	208	221	175
(NDI2率) a	24.0%	23.9%	20.9%	21.4%	23.2%
(NDI2率) b	10.4%	12.3%	10.0%	9.1%	8.2%

(%) a : 生存評価数における割合、(%) b : 全登録数における割合

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. 2005 年出生極低出生体重児の 3 歳予後と 6 歳予後の関連

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科 准教授
研究協力者 渡邊知佳 自治医科大学小児科 医員

研究要旨

2005 年出生の極低出生体重児で周産期ネットワークデータベース (NRN データベース) に登録された児のうち 3 歳予後データベースに予後データが登録された 1201 名の 6 歳時予後調査を超低出生体重児の 6 歳時予後全国調査と同一のプロトコルで実施した。564 名から調査票が回収され、自施設で健診が実施された 407 名について解析した。生存評価例の 6 歳時の障害の合併率は脳性麻痺 7.6%、両側失明・弱視 5.6%、両側難聴 0.7%、IQ<70 5.2%、知的障害 10.1%であった。3 歳時との診断一致率は脳性麻痺 95%、知能発達評価 72%であった。超低出生体重児で 6 歳時知能発達の正常判定の割合は 50%未満であり、長期的な発達評価を行うフォローアップ体制の構築が課題である。

A. 研究背景と目的

総合周産期母子医療センター（以下周産期センター）に入院した重症新生児のアウトカムの指標である長期予後を明らかにし、周産期医療の改善をすすめることは周産期ネットワークの重要な課題である。

分担研究では全国の周産期センターで 3 歳時予後評価を統一プロトコルで実施し、フォローアップデータをデータベースに集積、解析を行ってきた。軽度の知的障害、発達障害等についてはより長期的なフォローアップによる評価が必要である。本研究班の上谷らは、超低出生体重児を対象に 5 年毎に 6 歳時予後を全国調査してきている。今回、3 歳時予後がデータベース登録された 2005 年出生極低出生体重児を対象に全国調査と同じプロトコルで 6 歳時予後調査をおこない、1) 極低出生体重児の 6 歳時予後を 1000g 未満と以上で比較すること、2) 3 歳時予後との関連性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象と方法

2005 年出生の極低出生体重児で周産期ネットワークデータベース (NRN データベース) に登録された児のうち 3 歳予後データベースに予後データが登録された 1201 名を対象として予後を登録した施設に 6 歳時予後調査票を送付した。水無脳児、13 トリソミー、18 トリソミーの先天異常合併例は対象から除外した。

調査票は上谷らの行う、超低出生体重児 6 歳時予後全国調査票と同内容とし、症例の満 5 歳 6 か月以後の健診内容を記入、返送を依頼した。

2. 解析

① 6 歳時の神経学的合併症（脳性麻痺、両側/片側失明、補聴器使用）の割合、② 知能発達 (WISCIII、およびその他の検査法) の判定を出生体重 1000g 未満と以上で比較した。③ 行動発達として注意欠陥・多動障害 (ADHD) と広汎性発達障害 (PDD) については、その頻度を主治医による判定と専門医による診断別に割合を求めた。①、②については同対象の 3 歳時の評価

と比較した。

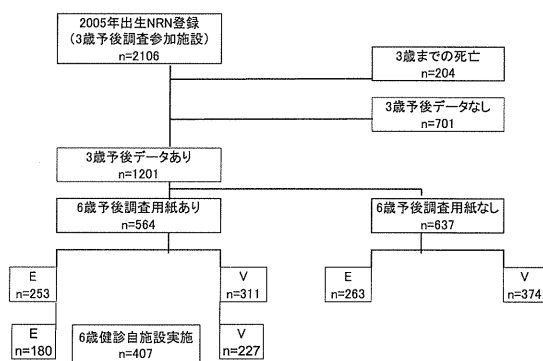
C. 結果

1. 6歳時予後データの回収 (図1)

3歳予後データの登録された1201名中、564名(回収率47%)から6歳時予後調査票が回収された。564名中BW1000g未満が253名、BW1000g以上が311名、そのうち自施設で6歳健診が実施された例は各々180名と227名であった。この自施設健診実施例を以下の解析の対象とした。調査対象に対する解析対象の割合はBW1000g未満が35%、BW1000g以上33%で差を認めなかった。

調査票が回収された群とされなかった群の比較では、出生体重、在胎期間、性別、母体連例、帝切出生、RDS、sepsis、3度以上のIVH、PVLの割合に差をみとめなかったが、母体ステロイド投与、修正36週での慢性肺疾患の割合が回収なし群であり群に比べ高率であった。

図1 対象



2. 6歳時の神経学的合併症・行動発達

脳性麻痺、両側/片側失明、補聴器使用の割合をBW1000g未満、BW1000g以上、全体で表1に示した。WISCIIIのIQ値、主治医判定を含めた発達遅滞の合併の割合を同様に表2に示した。

3. 3歳時の神経学的合併症との関連

1) 脳性麻痺、運動発達の評価

表3に3歳と6歳時の脳性麻痺の評価結果を示した(3-1:BW1000g未満、3-2:BW1000~1500g)。診断評価の一致率は各々91%、98%であった。

2) 精神発達の評価

表4に3歳時の新版K式発達検査と6歳時のWISCIII検査の結果の関係を示した。両方の検査を実施されたのは、BW1000g未満が96名(4-1)、BW1000~1500gが157名(4-2)であった。表5に主治医判定も含めた3歳時、6歳時の発達評価の結果の関係を示した。(5-1:BW1000g未満、5-2:BW1000~1500g)

D. 考察

2005年出生のNRNデータベースに登録されかつ3歳児予後データも登録された極低出生体重児を対象に6歳予後全国調査と同じ調査を実施することにより、縦断的な予後調査が実施できた。また、これまでの全国調査は超低出生体重児を対象としていたため、今回初めて出生体重1000~1500gの児の6歳時予後を超低出生体重児と比較することが可能となった。しかしながら6歳予後調査票の回収率は3歳予後データのある送付対象の47%と低率であり、回収あり、なしで出生体重、在胎期間に差を認めなかったが、母体ステロイド投与、慢性肺疾患の割合には差を認め、6歳時予後の解釈には注意を要する。

超低出生体重児と1000~1500gの極低出生体重児の6歳時の神経学的障害の合併率は、脳性麻痺、視覚障害、聴覚障害、知的発達遅滞、いずれも超低出生体重児で高率であった。脳性麻痺、視覚・聴覚障害が1000~1500gにくらべ1000g未満で約2倍の頻度であるのに比し、知的発達遅滞は、3倍以上であり、知的発達正常の割合は超低出生体重児では48%と半数程度であることが示された。6歳の行動発達の評価は、専門医の診断の有無も含めて調査した結果、専門医の診断がある割合はADHD1%、PDD5%で一般とくらべ高くはなかったが、主治医が傾向を認める場合を含めた境界の判定が、ADHD13%、

PDD 6%であり、両者をあわせる極低出生体重児における頻度、特に PDD の頻度は高いと考えられた。

次に、3歳時と6歳時の予後評価の関連を検討した結果、脳性麻痺については、診断の一致率は超低出生体重児 91%、1000～1500g で 98%と高く、その割合に変化はなく3歳で診断は確定していると考えられた。発達知能検査による知的発達の判定は、一致率が超低出生体重児 72%、1000～1500g 74%で、3歳時境界、遅滞例で6歳時に正常、境界の判定になる例が見られた。ただし、新版K式発達検査、WISCIII 検査の両方をうけた例は407例の解析対象の252例(62%)に過ぎず、遅滞の割合が低いこと等からも結果の解釈には注意を要する。上記以外の検査、主治医による判定も含めた知的発達評価の判定では、一致率 69%、74%であった。3歳から6歳で判定が改善している割合が、超低出生体重児 20%、1000～1500g 19%で差は認めなかった。

E. 結論

NRN データベース、3歳予後データベースに登録された2005年出生の極低出生体重児の6歳予後を調査し407名の結果を解析した。3歳から6歳で知的発達評価は改善する例があるが、6歳時でも正常判定例は超低出生体重児で50%未満であった。回収率が低いことからもあり、長期的な発達評価を行うフォローアップ体制の構築が課題である。

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

なし

表1 2005年出生の極低出生体重児の6歳時予後(自施設健診例のみ)

	<1000g		1000-1500g		total		
	n=180	%	n=227	%	n=407	%	
運動発達	正常	147	81.7	213	93.8	360	88.5
	脳性麻痺	19	10.6	12	5.3	31	7.6
	軽度障害	10	5.6	1	0.4	11	2.7
	回答なし	4	2.2	1	0.4	5	1.2
視覚	障害なし	142	78.9	210	92.5	352	86.5
	両側失明	1	0.6	0	0.0	1	0.2
	両側弱視	15	8.3	7	3.1	22	5.4
	片側失明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	片側弱視	4	2.2	0	0.0	4	1.0
	斜視	12	6.7	9	4.0	21	5.2
	判定不能・回答なし	6	3.3	1	0.4	7	1.7
聴覚	障害なし	176	97.8	224	98.7	400	98.3
	両側難聴	2	1.1	1	0.4	3	0.7
	片側難聴	0	0.0	2	0.9	2	0.5
	判定不能・回答なし	2	1.1	0	0.0	2	0.5
	補聴器あり	2	1.1	1	0.4	3	0.7
	補聴器なし	117	65.0	71	31.3	188	46.2
	回答なし	61	33.9	155	68.3	216	53.1

表2 2005年出生の極低出生体重児の6歳時知能評価(主治医判定等を含む)とWISCIII検査結果

		<1000g		1000-1500g		total	
		n=180	%	n=227	%	n=407	%
知能評価	正常	86	47.8	177	78.0	263	64.6
	境界	44	24.4	30	13.2	74	18.2
	遅滞	30	16.7	11	4.8	41	10.1
	不明	20	11.1	9	4.0	29	7.1
WISCIII	実施数	123		188		311	
	IQ mean+SD	89.0+15.0		97.2+13.4		92.5+16.5	
	VIQ mean+SD	91.9+15.7		99.5+14.9		95.8+16.2	
	PIQ mean+SD	88.1+14.2		94.9+14.5		91.7+15.4	
WISCIIIのみでの評価		%		%		%	
	正常	79	64.8	156	83.0	235	75.8
	境界	31	25.4	28	14.9	59	19.0
	遅滞	12	9.8	4	2.1	16	5.2

表3 3歳と6歳での脳性麻痺、運動障害の評価

3-1

<1000gのみ		6歳			
	CP	なし	軽度運動障害	あり	total
3歳	なし	140	6	2	148
	疑い	2	2	2	6
	あり	3	1	15	19
	total	145	9	19	173

3-2

1000-1500g		6歳			
	CP	なし	軽度運動障害	あり	total
3歳	なし	207	1	0	208
	疑い	3	0	0	3
	あり	1	0	12	13
	total	211	1	12	224

表4 3歳新版K式発達検査と6歳WISC IIIの評価

4-1

<1000gのみ		6歳			
		正常	境界	遅滞	total
3歳	正常	48	7	0	55
	境界	13	17	3	33
	遅滞	1	3	4	8
	total	62	27	7	96

4-2

1000-1500g		6歳			
		正常	境界	遅滞	total
3歳	正常	102	6	0	108
	境界	25	13	3	41
	遅滞	5	2	0	7
	total	132	21	3	156

表5 3歳と6歳での主治医判定も含めた知能発達評価

5-1

<1000gのみ		6歳			
		正常	境界	遅滞	total
3歳	正常	61	11	2	74
	境界	17	23	3	43
	遅滞	3	10	19	32
	total	81	44	24	149

5-2

1000-1500g		6歳			
		正常	境界	遅滞	total
3歳	正常	130	9	0	139
	境界	29	14	5	48
	遅滞	5	4	5	14
	total	164	27	10	201

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

3. 2003～2007 年出生極低出生体重児の 3 歳予後：在胎 28 週未満児の週数別予後

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科 准教授
研究協力者 石井のぞみ 総合母子保健センター愛育病院母子保健科 医長
研究協力者 米本直裕 国立精神神経医療センター生物統計解析室 室長

研究要旨

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2003-2007年出生の在胎週数28週未満児について分析し、先に行った2003-2005年データと比較検討を目的とした。2003-2007年出生の予後調査参加施設の登録者からを除いた13・18トリソミー、水無脳症、在胎週数22週未満および週数不明例を除いた10263名中、在胎22～27週の児4008名を対象とした。在胎週数と、死亡及び後障害（NDI）4項目（脳性マヒ・片側含む失明・補聴器使用・発達遅滞[新版K式発達検査で全DQ<70のみ、K式外の検査・主治医判定は含まず]）の関連を検討した。予後調査参加施設の登録者数は22/23/24/25/26/27週の順に140/493/679/774/958/964名であった。3歳までの死亡率は65/38/22/14/12/8%、「NDIあり」は11/18/16/16/13/10%（一部回答例含む）、「NDIなし」は14/25/38/44/45/49%（一部回答例含む）、「全項目回答なし（予後データなし）」は10/19/24/26/30/33%であった。2003-2005年の結果（22・23週については一次調査結果）と比較し、死亡率・NDIあり率・NDIなし率は横ばいから微減であったが、「全項目回答なし（予後データなし）」率は横ばいから微増で減少傾向が見られず、依然として欠測データの影響により結果解釈に限界がある状態が継続していた。22・23週に特化したリサーチフォローアップ体制の構築として、恒常的なデータ管理組織を基盤とし、死産や分娩室死亡などを厳密に区分した登録方法、発達検査率の向上などを検討する必要がある。

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2003-2007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する。またその結果を先に行った2003-2005年データと比較検討する。

B. 研究方法

2003-2007年出生の予後調査参加施設の登録者から13・18トリソミー、水無脳症、在胎週数22週未満および週数不明例を除いた10263名中、在胎22～27週の児4008名を対象とした。在胎週数と、死亡及び後障害

（Neurodevelopmental impairment, 以下NDI）4項目（脳性マヒ・片側含む失明・補聴器使用・発達遅滞[新版K式発達検査で全DQ<70のみ、K式外の検査・主治医判定は含まず]）の関連を検討した。

なお2003-2005年出生の22・23週生存退院児について行った二次調査は、一次調査でNDI4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または未受診の理由を個別に登録施設に問い合わせたもので、平成23年度に実施した。

C. 結果

1. 2003-2007年データ全例における死亡率とNDI発生率

予後調査参加施設の登録者数は

22/23/24/25/26/27 週の順に 140/493/
679/774/958/964 名であった。図1に

- ・ 死亡退院率
- ・ 3歳までの退院後死亡率
- ・ NDI (4項目全てに回答があり、いずれか「あり」)
- ・ NDI* (4項目の一部に回答がないが、回答した項目のいずれか「あり」)
- ・ no-NDI* (4項目の一部に回答がないが回答項目は全て「なし」、未回答項目は「なし」扱い)
- ・ no-NDI (4項目全てに回答があり、全て「なし」)
- ・ 全項目回答なし(「死亡」の回答はないが、NDI4項目を含む全項目の回答=予後データなし)

のグラフを、週数ごとに示す(予後調査参加施設の登録者数を分母：%、22・23週については二次調査結果を含む)。

3歳までの死亡率(死亡退院+退院後死亡)は65/38/22/14/12/8%、「NDIあり(NDI+NDI*)」は11/18/16/16/13/10%、「NDIなし(no-NDI*+no-NDI)」は14/25/38/44/45/49%、全項目回答なし(予後データなし)は10/19/24/26/30/33%であった。

2. 2003-2005年データとの比較

週数ごとに、3歳までの死亡率(死亡退院+退院後死亡) / 「NDIあり(NDI+NDI*)」率 / 「NDIなし(no-NDI*+no-NDI)」率 / 全項目回答なし(予後データなし)率(全て予後調査参加施設の登録者数を分母：%) のセットを、2003-2005年→2003-2007年の順で示す(22・23週の2003-2005年データは一次調査結果)。

22週：64/10/16/10→65/11/14/10%

23週：35/21/25/19→38/18/25/19%

24週：23/16/38/23→22/16/38/24%

25週：15/20/40/25→14/16/44/26%

26週：13/15/46/26→12/13/45/30%

27週：7/11/50/32→8/10/49/33%

22・23週については、2003-2005年と2006-2007年のデータについても、同様の順で示す(22・23週の2003-2005年データは一次調査結果)

22週：64/10/16/10→66/8/11/15%

D. 考察

従来の報告と同様、死亡率ならびに「NDIなし(no-NDI*+no-NDI)」率(いわゆる intact survival 率に相当)は週数に従って低下あるいは増加していた。「NDIあり(NDI+NDI*)」率(後障害発症率)は23週以降で同様の週数に従った低下を示していたが、22→23週については22週より23週の「NDIあり(NDI+NDI*)」率の方が増加していた。これは22週の高い死亡率が影響していると思われた。しかし図2に示すように22週であっても死亡率は諸外国に比べて低く、2003~2007年までの我が国の超早産児の死亡率・NDI率は世界的に見て良好な状態が持続していると思われた。

2003-2005年と2003-2007年を比較した場合、死亡率・NDIあり率・NDIなし率は横ばい~微減であったが、問題となるのは「全項目回答なし(予後データなし)」率で、横ばい~微増と少なくとも減少傾向が見られなかった。特に22・23週については2003-2005年と2006-2007年の前後に分けて一次調査同士での比較も行ったが、22週の「回答なし」率が5%も上昇しているのは大きな問題である。図2に示したように、海外のネットワークデータと我が国の成績を比較する場合にネックとなるのは本データのフォローアップ率の低さである。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あり」或いは全例「NDIなし」である場合を仮定すると、大きく後障害率に変動してしまう。

平成 23 年度に 2003-2005 年出生の 22・23 週に対して行った二次調査結果によれば、「回答なし」例の理由として、登録施設以外でフォローアップが行われているため（転院・退院時のフォローアップ依頼・転居）というものが最も多かった。このような他院フォローケースの追跡方法を含め、22・23 週については、それに特化したリサーチフォローアップ体制の構築が望まれる。恒常的なデータ管理組織を基盤とし、死産や分娩室死亡などを厳密に区分した登録方法、発達検査率の向上なども視野に入れて検討する必要がある。

E. 結論

1. 22/23/24/25/26/27 週の順に、死亡率は 65/38/22/14/12/8%、「NDI なし (no-NDI*+no-NDI)」率は 14/25/38/44/45/49%と、週数ごとに低下または増加していた。
2. 2003-2005年データと2003-2007年データの比較では、死亡率・NDIあり率・NDIなし率は横ばい～微減であったが、「全項目回答なし（予後データなし）」率は横ばい～微増で減少傾向が見られなかった。
3. 22・23週に特化したリサーチフォローアップ体制の構築として、恒常的なデータ管理組織を基盤とし、死産や分娩室死亡などを厳密に区

分した登録方法、発達検査率の向上などを検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表等

- 1) 石井のぞみ、米本直裕、河野由美. 周産期ネットワーク 2003～2005 年出生の在胎 22・23 週児 3 歳予後：二次調査結果. 日本小児科学会雑誌 2012 ; 116(2) : 422
- 2) 石井のぞみ、米本直裕、河野由美. 周産期ネットワーク 2003～2007 年出生極低出生体重児の 3 歳時予後：在胎 28 週未満児の週数別予後. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2012 ; 48(2) : 421
- 3) 石井のぞみ、米本直裕、河野由美、楠田聡、藤村正哲. 周産期ネットワーク 2003～2007 年出生極低出生体重児の 3 歳時予後：22 週、23 週出生児の現状と課題. 日本未熟児新生児学会雑誌 2012 ; 24(3) : 5

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 全例における死亡率と後障害発生率

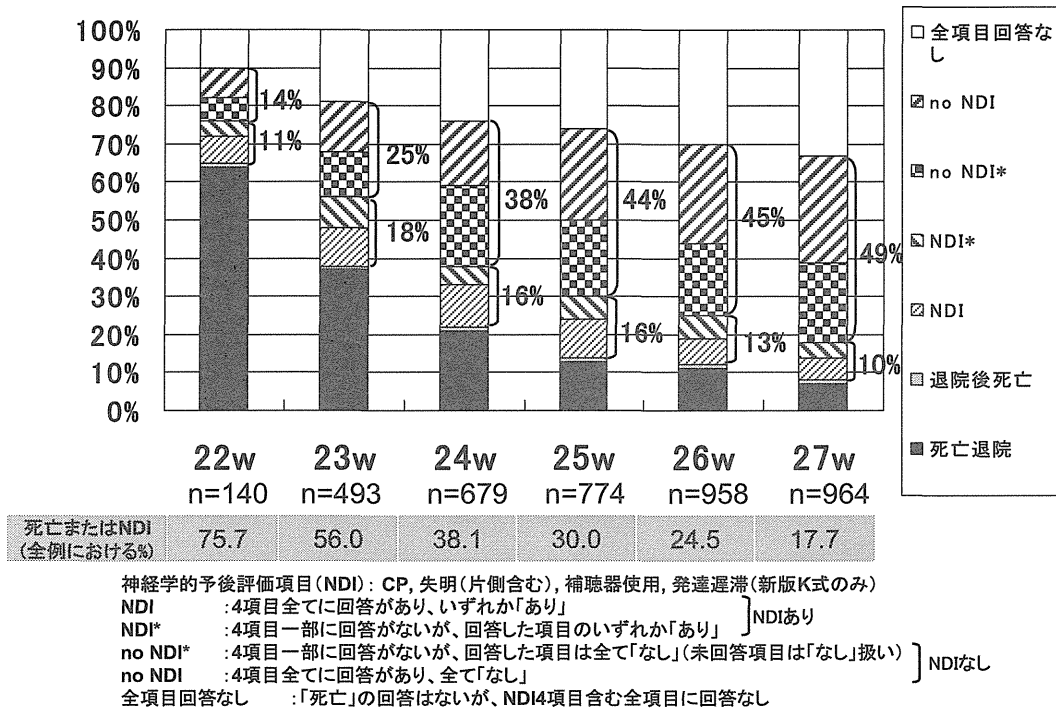


図2 海外のネットワークデータとの比較(上段22w・中段23w・下段24w~)

名前 (地域)	出生年	フォロー 月齢(カ月)	死亡率 (分母:生産数)	フォローアップ率 (分母:生存者数)	死亡 or NDI率 (分母:登録数)
本データ (日本)	2003 -2007	36(中央値)	91/140(65) 187/493(38) 24-27w 446/3375(13)	35/49(71) 209/306(68) 24-27w 1958/2929(67)	106/140(76) 276/493(56)
NICHD (アメリカ)	2002 -2004	18-24	309/322(96) 342/441(78) 24w 194/632(47)	22-24w 405/450(90)	22-23w 750/763(98) 24w 489/632(77)
VON (アメリカ)	1998 -2003	18-24	504/528(96) 567/916(62) 24-25w 906/3033(30)	15/21(71) 214/298(72) 24-25w 1229/1702(72)	515/528(98) 679/916(74) 24-25w 1401-3033(46)
EPICure 1 (イギリス)	1995	30(中央値)	136/138(99) 216/241(90) 24-25w 525/806(65)	2/2(100) 25/25(100) 24-25w 279/281(99)	137/138(99) 230/241(95) 24-25w 661/806(82)
Victoria (オーストラリア)	1997	24	32/33(97) 28/35(80) 24-27w 56/220(25)	22-27w 163/172(95)	22-27w 196/288(68)
EPiPAGE (フランス)	1997	24	16/16(100) 30/30(100) 24-27w 224/549(41)	0/0(0) 0/0(0)	16/16(100) 30/30(100)
Essen (ドイツ)	2000 -2004	24-30	8/10(80) 12/18(67) 24-25w 16/55(29)	2/2(100) 5/6(83) 24-25w 34/39(87)	9/10(90) 12/18(67) 24-25w 22/55(40)

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代成育基盤研究事業）
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. 2003-2007 年出生極低出生体重児の 3 歳予後:

院外出生児の出生体重・在胎週数別予後

研究分担者	河野由美	自治医科大学小児科	准教授
研究協力者	清水正樹	埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科	部長
研究協力者	菅野啓一	埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科	医長
研究協力者	芥川香奈	埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科	医員

研究要旨

目的:周産期母子医療センターネットワークの極低出生体重児データベース(2003年-2007年出生)から院外出生による影響を調べる。

方法:データベースに登録された16001例のうち予後登録児10394例。3歳までの死亡および脳性マヒ、失明、補聴器使用、発達遅滞(新版K式DQ<70または主治医判定)のうち何れかを含む場合を神経学的予後不良(NDI)とした。院外出生とNDI、死亡、IVH3-4度との関係を出生体重(E群:1000g未満, V群:1000-1500g未満)、在胎週数(EP群:28週未満, P群:28週以上)別に検討した。

結果:NDIの割合は(院外, 院内)出生順でE群(27.5%, 25.0%, NS)V群(13.8%, 10.8%, NS)EP群(43.3%, 27.0%, $p<0.001$)P群(10.6%, 11.2%, NS)であった。NDI+死亡はE群(61.6%, 50.5%, $p<0.01$)V群(33.0%, 20.3%, $p<0.001$)EP群(65.0%, 53.0%, $p<0.01$)P群(31.7%, 22.5%, $p<0.01$)であった。IVH3, 4はE群(8.4%, 9.8%, NS)V群(3.7%, 1.7%, $p<0.05$)EP群(19.3%, 11.4%, $p<0.001$)P群(2.8%, 1.56%, NS)であった。死亡はE群(31.3%, 22.5%, $p<0.01$)V群(10.6%, 5.2%, $p<0.001$)EP群(30.2%, 23.5%, $p<0.05$)P群(12.5%, 6.8%, $p<0.001$)であった。

結論:NDIはEP群で院内と院外で差を認めたが、E群、V群、P群においては院外と院内に有意差がなかった。一方院外出生では死亡が有意に多いため、NDI+死亡は何れの群でも院外出生の予後が不良であった。体重、週数別に検討した結果、在胎28週未満の院外出生VLBWは神経学的予後が不良であり、周産期母子センターでのMFICU、NICU管理が予後に重要であることが明らかとなった。

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-2007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歳時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歳時予後を明らかにすることを目的とした。本研究ではデータベースに登録さ

れた16001例のうち予後調査参加施設の登録児10394例の解析により、院外出生児の3歳時発達予後を調査することとした。

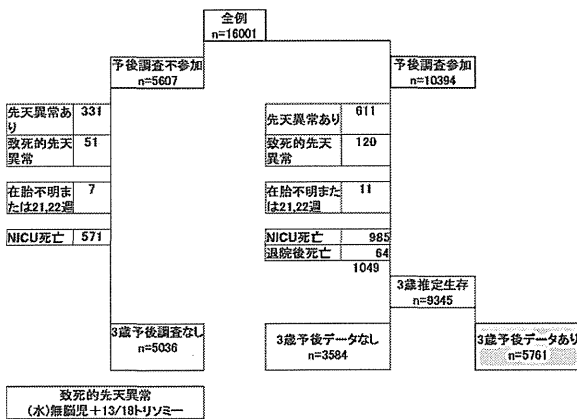
B. 研究方法

I. 解析の対象(図1)

対象は2003年-2007年出生データベースに登録された16001例のうち予後調査参加施設の登録児10394例から致死的先天異常120例と

在胎週数不明あるいは在胎22週以下の児11例を除いた10263例を解析対象とした。10263例中NICU入院中に死亡した児は985例、NICU退院後に死亡した児は64例で、3歳時生存していたのは9345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5761例で、予後データが無かったのは3584例であった。

図1：2003年-2007年出生データベースに登録された極低出生体重児内訳



II. 方法

匿名化番号を用いて2003年-2007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-2007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、アプガースコア5分値)に相違がないかを調べた。次に、予後データあり群について、院外出生群と院内出生群の2群に分けて、それぞれの症例背景：在胎週数、出生体重、新生児期脳室内出血3-4度の有無および3歳までの死亡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)のいずれかを含むこととした。そして、院外出生

とNDI、死亡、脳室内出血3-4度との関係を出生体重(E群:1000g未満,V群:1000-1500g未満)、在胎週数(EP群:28週未満,P群:28週以上)別に検討した。

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. 研究結果

1. 症例背景

3歳時予後データあり群と3歳時予後データなし群の在胎週数(978.5g, 1090.8g)、出生体重(28.5g, 29.5g)、アプガースコア5分値(7.2, 7.7)には、それぞれ統計学的有意差はなかった。さらに3歳時予後データあり群のうち院外出生群と院内出生群とで、在胎週数(29.0w, 29.0w)と出生体重(1061.0g, 1030.8g)、アプガースコア5分値(7.3, 7.7)には、それぞれ統計学的有意差はなかった。

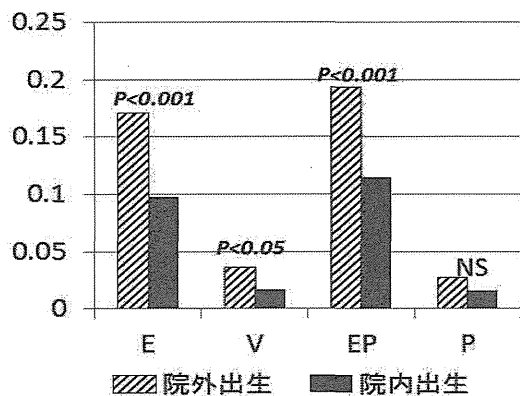
2. 神経学的予後

3歳児予後データあり群のうち院外出生群と院内出生群の予後を比較した。

①脳室内出血3-4度との関係(図2)

脳室内出血3-4度の発生率と院外出生の有無との関係は以下の通りであった。脳室内出血3-4度の発生率は、院外出生群と院内出生群とでE群(8.4%, 9.8%, p=0.318)、V群(3.7%, 1.7%, p<0.05)、EP群(19.3%, 11.4%, p<0.001)、P群(2.8%, 1.6%, p=0.122)であった。

図2：各群のIVH3-4度発生率、死亡率

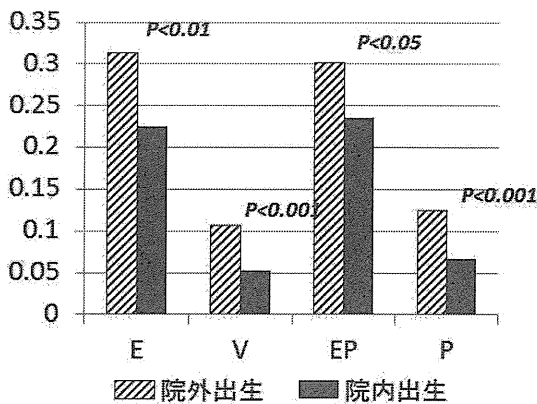


V 群および EP 群では院外出生ありと院内出生群の間に統計学的差を認め、院外出生児のほうが脳室内出血 3-4 度を起こしやすいことが分かった。しかし、E 群および P 群では院外出生ありと院内出生群の間に脳室内出血 3-4 度の発生率に統計学的差を認めなかった。

②3 歳までの死亡率との関係 (図 3)

3 歳までの死亡率と院外出生の有無との関係は以下の通りであった。死亡率は、院外出生群と院内出生群とで E 群 (31.3%, 22.5%, $p < 0.01$)、V 群 (10.6%, 5.2%, $p < 0.001$)、EP 群 (30.2%, 23.5%, $p < 0.05$)、P 群 (12.5%, 6.8%, $p < 0.001$) で、E 群、V 群、EP 群、P 群とも院外出生群と院内出生群の間に統計学的優位さを認めた。院外出生群のほうが高い死亡率を示した。

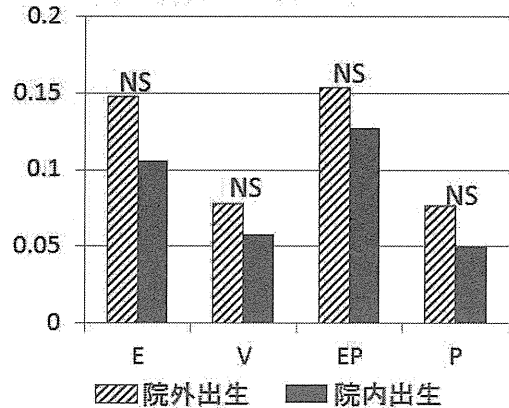
図3各群のIVH3-4度発生率、死亡率



③脳性まひとの関係 (図 4)

3 歳時点での脳性まひ罹患率と院外出生の有無との関係は以下の通りであった。死亡率は、院外出生群と院内出生群とで E 群 (14.8%, 10.6%, $p = 0.096$)、V 群 (7.8%, 5.8%, $p = 0.228$)、EP 群 (15.4%, 12.8%, $p = 0.352$)、P 群 (7.6%, 5.0%, $p = 0.091$) で、いずれの群でも脳性まひの罹患率と院外出生の有無は関係がなかった。

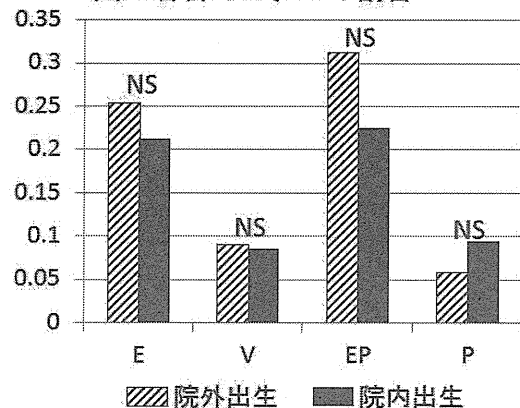
図4: 各群のCP発生率



④発達遅滞との関係 (図 5)

3 歳時点での発達遅滞 (新版 K 式発達検査の $DQ < 70$ または主治医判定) と院外出生の有無との関係は以下の通りであった。発達遅滞罹患率は、院外出生群と院内出生群とで E 群 (25.5%, 21.2%, $p = 0.3$)、V 群 (9.0%, 8.6%, $p = 0.845$)、EP 群 (31.3%, 22.5%, $p = 0.05$)、P 群 (5.9%, 9.5%, $p = 0.139$) であった。各群における 3 歳時点での発達遅滞 (新版 K 式発達検査の $DQ < 70$ または主治医判定) と院外出生の有無との関係は認めなかった。

図5: 各群のDQ<70の割合

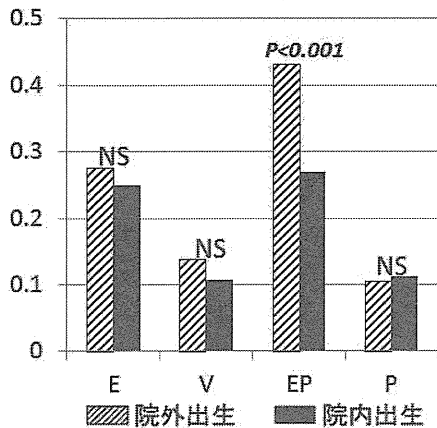


⑤NDI 罹患率との関係 (図 6)

3 歳時点での NDI 罹患率と院外出生の有無との関係は以下の通りであった。NDI 罹患率は、院外出生群と院内出生群とで E 群 (27.5%, 25.0%, $p = 0.444$)、V 群 (13.8%, 10.8%, $p = 0.147$)、EP 群 (43.3%, 27.0%, $p < 0.001$)、P 群 (10.6%, 11.2%, $p = 0.753$) であった。EP 群の NDI 罹患率

は院内出生あり群で高い値を示し、統計学的有意差を認めたが、その他V群、EP群、P群には院内出生あり群と院内出生なし群との間に統計学的有意差は認めなまった。

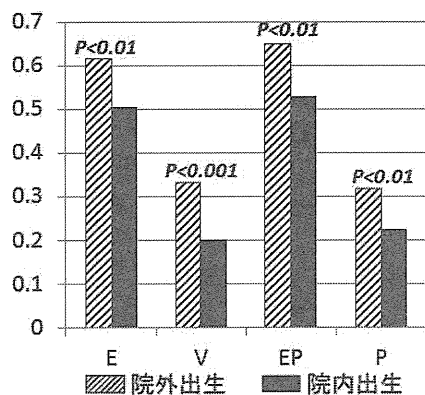
図6: 各群のNDI罹患率



⑥NDI 罹患率+死亡率との関係(図7)

3歳時点でのNDI罹患率と3歳までの死亡率を合わせて神経学的発達予後不良とし、院外出生の有無との関係は以下の通りであった。NDI罹患率+死亡率は、院外出生群と院内出生群とでE群(61.6%, 50.5%, p<0.01)、V群(33.0%, 20.3%, p<0.001)、EP群(65.0%, 53.0%, p<0.01)、P群(31.7%, 22.5%, p<0.01)であった。いずれの群においても、3歳時点でのNDI罹患率と3歳までの死亡率を合わせた神経学的発達予後不良の割合は、統計学的有意差をもって院外出生群のほうがNDI罹患率と死亡率が高かった。

図7: 各群のNDI罹患率+死亡率



D. 考察

周産期母子医療センターネットワークの極

低出生体重児データベース(2003年-2007年出生)から院外出生による神経学的発達予後への影響を調べた。院外出生児は院内出生児に比べて、在胎28週以上(P群)を除いて有意に脳室内出血Ⅲ-Ⅳ度および死亡率が高かった。その結果、院外出生児には3歳予後データはあっても、発達評価ができなかったあるいは不可能だった神学的予後不良な児が多いと考えられる。3歳時におけるCPあるいはDQ<70発生率に、院外出生と院内出生とでいずれの群でも差を認めなかったのは、出生後の管理(新生児搬送)よりも、胎内あるいは出生前の様々な因子(子宮内発育不全、胎内感染、前期破水など)も強く影響すると考えられる。NDI罹患率は在胎28週未満(EP群)でのみ院外出生が有意に高い割合となったが、NDI罹患率+死亡率は全ての群で院外出生が高い割合を示した。これは、院外出生児は院内出生児に比べてP群を除いて死亡率が高かったことから、3歳時点ではNDIの基準に当てはまらずに、死亡している例があると考えられる。よって、NDI罹患率+死亡率で考えると、院外出生児の方が有意に高い割合となったと考えられた。

極低出生体重児の院外出生および新生児搬送は、3歳時予後に強く影響を及ぼす一因と考えられる。1000g未満、28週未満の新生児搬送は、神経学的予後に様々な影響を及ぼす可能性が高いため、できる限り母体搬送を選択するか、熟練した新生児搬送スタッフと新生児専用搬送車(ドクターカー)などの設備やシステムを整備する必要がある。

E. 結論

今後更なる周産期医療体制の整備により、より未熟な極低出生体重児の院外出生および新生児搬送が改善されることを切に望む。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 学会発表等

清水正樹、管野啓一、河野由美、楠田聡、藤村
正哲 周産期母子医療センターネットワーク

2003-2007 年出生極低出生体重児の 3 歳予後
院外出生児の体重・週数別予後 日本周産期・
新生児医学会雑誌 48(2), 421, 2012

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. 2003-2007年出生極低出生体重児の3歳予後： 母体ステロイド投与の関連についての検討

研究分担者	河野由美	自治医科大学小児科	准教授
研究協力者	芥川香奈	埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科	医員
研究協力者	清水正樹	埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科	部長
研究協力者	菅野啓一	埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科	医長

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-2007年出生データベース）に登録された極低出生体重児の3歳時発達予後、神経学的障害合併率と、切迫早産妊婦に対する母体ステロイド投与の有無の関係を検討した。2003年-2007年出生データベースに登録された児は16001人のうち予後調査参加施設の登録児は10394人であり、母体ステロイド投与は37.0% (n=3843/10394) で施行されていた。母体ステロイド投与群の死亡率は7.6% (n=292/3843)、非投与群の死亡率は11.5% (n=757/6546) 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)。3歳時予後データあり (n=5761/9340) のうち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(脳性麻痺、視覚障害、聴覚障害)の合併率は脳性まひ7.9% vs. 7.2% (p=0.349)、片側・両側の失明0.7% vs. 0.9% (p=0.377)、補聴器の使用0.5% vs. 0.7% (p=0.347)であった。修正3歳時の新版K式発達検査で70未満(発達遅滞)の割合は母体ステロイド投与群と非投与群で9.8% vs. 9.4% (p=0.649)、70~84(境界発達)は20.7% vs. 19.9% (p=0.501)であった。また、脳性麻痺、視覚障害、聴力障害、発達遅滞のいずれか一つ以上の合併率は投与群と非投与群で17.9% vs. 17.0%であり、有意差を認めなかった(p=0.418)。しかし3歳までの死亡と神経学的障害の合併率は投与群と非投与群で26.4% vs. 30.1%と有意差を認めた(p=0.001)。今回行った3歳時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の改善との関連は示されたが、他の神経学的予後や修正3歳時の新版K式発達検査によるDQ値との関連は認められなかった。しかし、母体ステロイド投与群では3歳までの死亡または神経学的障害の合併率に統計学的に改善を認めた。

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-2007年出生データベース）に登録された極

低出生体重児を対象として、予後調査参加施設の症例のデータベースを作成し、極低出生体重児の3歳時の神経学的障害合併率と母体ステロイド投与の有無の関連について明らかにすることを目的とした。2003-2007年出生データ

ベースに登録された 16,001 症例のうち予後調査参加施設の登録児である 10,394 例について母体ステロイド投与と 3 歳時神経発達予後の関係を検討した。

B. 研究方法

I. 研究の対象(図 1)

2003-2007 年出生データベースに登録された 16001 症例のうち予後調査参加施設の登録児である 10394 例(65.0%)を研究の対象とした。10394 例のうち母体ステロイド投与の有無について登録のない 5 例を除いた 10389 例を母体ステロイドの有無により、投与群(3843 例、37.0%)と非投与群(6546 例、63.0%)に分けた。ステロイド投与群のうち 3 歳児健診を受診し予後データについての登録がある児は 2216 例(投与群の 57.7%、2003-2007 年出生データベース登録例の 13.8%)、非投与群のうち 3 歳児健診を受診し予後データの登録がある児は 3543 例(非投与群の 54.1%、2003-2007 年出生データベース登録例の 22.1%)であった。さらに、新版 K 式発達検査の修正 3 歳での発達指数(以下 DQ)に関する情報がある症例(投与群で 1479 例、非投与群は 2353 例)で、母体ステロイド投与と神経発達予後の検討を行った。なお死亡症例は予後なしに含めた。

II. 方法

匿名化番号を用いて 2003-2007 年出生データベースと予後データベースを連結した。

① 2003-2007 年出生データベースのうちステロイド投与についての登録がある症例を母体ステロイド投与のある群(投与群)と母体ステロイド投与が行われなかった群(非投与群)にわけ、それぞれの症例背景について相違がないか検討した。症例背景の検討項目は在胎週数、出生体重、アプガースコア(5 分値)、単胎、Appropriate for date(以下 AFD)、帝王切開、性別、院外出生、新生児呼吸窮迫症候群(以下 RDS)、慢性肺疾患(以下 CLD、修正在胎週数 36 週の時点で酸素投与あり)、動脈管結紮術

施行、脳室内出血、嚢胞性脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症の治療とした。

② i)ステロイド投与群の予後データありと予後なし、ii)非投与群の予後データありと予後なしについても同上の項目で症例背景について検討を行った。

③ 次に投与群の予後ありと非投与群の予後ありについて i)症例背景：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)、帝王切開、性別、院外出生、新生児呼吸窮迫症候群(以下 RDS)、慢性肺疾患(以下 CLD、修正在胎週数 36 週の時点で酸素投与あり)、動脈管結紮術施行、脳室内出血、嚢胞性脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症の治療、ii)神経学的障害として脳性麻痺、視覚障害(両側もしくは片側の失明)、聴力障害(補聴器の使用あり)、新版 K 式発達検査の DQ が 70 未満(精神発達遅滞)の合併率を検討した。

④ 母体ステロイド投与と 3 歳時神経学的障害合併率についての検討

死亡症例を含めた 3 歳時神経学的障害合併率を検討するため母体ステロイド投与群と非投与群の 2 群間を比較した。脳性麻痺、視力障害：両側もしくは片側の失明、聴力障害：補聴器の使用、新版 K 式発達検査の DQ<70：発達遅滞のいずれか 1 つ以上を認めるものを NDI(Neurodevelopmental impairment)とし、NDI と死亡+NDI について検討した。

3 歳時点での死亡症例は 1,049 例で NICU 死亡退院は 985 例、退院後死亡は 64 例で、死亡症例は全て 3 歳時予後データなしに含めた。統計には χ^2 検定と Mann-Whitney の U 検定を用いた。有意水準 $p<0.05$ で有意差ありとした。

C. 研究結果

1. 背景比較

①母体ステロイド投与群と非投与群の症例背景の検討(表 1、2)

予後調査参加施設の登録児は 10,394 例でそ

のうち母体ステロイド投与群は 3,843 例 (37.0%)、非投与群が 6,546 例 (63.0%)、不明が 5 例であった。投与群と非投与群の症例背景は、在胎週数 (28.4 ± 2.7 週 vs. 29.3 ± 3.6 週 $p < 0.001$)、出生体重 (998.9 ± 295.9 g vs. 1047.2 ± 309.1 g, $p < 0.001$)、男児 (52.3% vs. 49.8%, $p = 0.013$)、単胎 (69.0% vs. 75.3%, $p < 0.001$)、帝王切開 (79.5% vs. 73.4%, $p < 0.001$)、院外出生 (5.2% vs. 13.3%, $p < 0.001$)、アプガースコア 5 分値 (7.5 ± 1.9 vs. 7.3 ± 2.1 , $p < 0.001$)、RDS 合併率 (55.3% vs. 51.4%, $p = 0.011$)、CLD 合併率 (15.6% vs. 12.0%, $p < 0.001$)、Ⅲ度以上の脳室内出血合併率 (4.2% vs. 5.7%, $p = 0.001$)、未熟児網膜症の治療あり (15.7% vs. 12.7%, $p < 0.001$)、3 歳児健診の予後あり (57.7% vs. 54.2%, $p = 0.001$)、3 歳までの死亡率 (7.6% vs. 11.6%, $p < 0.001$)、死亡退院率 (7.1% vs. 10.9%, $p < 0.001$)、新版 K 式発達検査の実施率 (38.5% vs. 36.1%, $p = 0.012$) で統計学的有意差を認めた。

② 母体ステロイド投与群の予後データありと予後なし、非投与群の予後データありと予後なしの症例背景の検討

i) 投与群 (3,843 例) の予後データあり (2,216 例、57.7%) と予後データなし (1,627 例、42.3% : 死亡症例 292 例を含む) の症例背景では、出生体重 (993 ± 282 g vs. 1007 ± 314 g, $p < 0.001$)、帝王切開 (81.2% vs. 77.2%, $p < 0.001$)、院外出生 (3.3% vs. 7.6%, $p = 0.002$)、アプガースコア 5 分値 (7.7 ± 2.2 vs. 7.3 ± 2.0 , $p < 0.001$)、RDS 合併率 (51.9% vs. 55.5%, $p < 0.001$)、CLD 合併率 (18.5% vs. 11.8%, $p < 0.001$)、動脈管結紮術施行率 (5.7% vs. 4.4%, $p = 0.036$)、Ⅲ度以上の脳室内出血合併率 (2.8% vs. 6.1%, $p < 0.001$) に統計学的有意差を認めた。

ii) 非投与群 (6,546 例) の予後データあり (3,543 例、54.1%) と予後データなし (3,003 例、45.9%) の症例背景では出生体重 (1058 ± 292 g vs. 1034 ± 327 g, $p < 0.001$)、帝王切開

(76.0% vs. 73.7%, $p = 0.032$)、院外出生 (9.7% vs. 17.6%, $p < 0.001$)、アプガースコア 5 分値 (7.6 ± 1.9 vs. 7.0 ± 2.3 , $p = 0.001$)、CLD 合併率 (14.0% vs. 9.7%, $p < 0.001$)、Ⅲ度以上の脳室内出血合併率 (2.9% vs. 9.0%, $p < 0.001$)、未熟児網膜症の治療率 (15.2% vs. 9.9%, $p < 0.001$) に統計学的有意差を認めた。

③ 母体ステロイド投与群の予後ありと非投与群の予後ありの検討

母体ステロイド投与群の予後あり (2,216 例) と非投与群の予後あり (3,543 例) の症例背景では在胎週数 (28.4 ± 2.6 週 vs. 29.3 ± 3.4 週, $p < 0.001$)、出生体重 (993 ± 282 g vs. 1058 ± 292 g, $p < 0.001$)、男児 (52.7% vs. 49.7%, $p = 0.030$)、単胎 (68.6% vs. 49.7%, $p < 0.001$)、帝王切開 (81.2% vs. 76.0%, $p < 0.001$)、院外出生 (3.3% vs. 9.7%, $p < 0.001$)、RDS 合併率 (27.9% vs. 51.5%, $p < 0.001$)、CLD 合併率 (18.5% vs. 14.0%, $p < 0.001$)、動脈管結紮術施行率 (5.7% vs. 4.7%, $p = 0.002$)、未熟児網膜症の治療率 (17.9% vs. 15.2%, $p < 0.001$) に統計学的有意差を認めた。動脈管結紮術施行、脳室内出血、嚢胞性脳室周囲白質軟化症について有意差はなかった。

2. 神経学的障害合併率について (表 3)

母体ステロイド投与群の予後あり (2,216 例) と非投与群の予後あり (3,543 例) の神経学的障害合併率については脳性麻痺 (7.9% vs. 7.2%, $p = 0.255$)、視力障害 : 両側もしくは片側の失明 (0.68% vs. 0.93%, $p = 0.372$)、聴力障害 : 補聴器の使用 (0.54% vs. 0.79%, $p = 0.330$)、新版 K 式発達検査の $DQ < 70$: 発達遅滞 (9.8% vs. 9.4%, $p = 0.670$) に 2 群間で統計学的有意差を認めなかった。

3. 母体ステロイド投与と予後不良 (表 4)

母体ステロイド投与群 (3,843 例) と非投与群 (6,546 例) のうち NDI は 9.4% vs. 8.4%, $p = 0.078$ 、死亡 + NDI は 17.0% vs. 20.0%,

$p < 0.001$ であり、死亡+NDI では統計学的有意差を認めた。

D. 考察

1. 症例背景

①母体ステロイド投与群と非投与群の症例背景について

2003-2007 年出生データベースの 3 歳時神経学的予後の解析を行うにあたり、出生データベースを母体ステロイド投与の有無で症例背景に差があるか検討した。2 群間には在胎週数、出生体重、男児、単胎、帝王切開、院外出生、アプガースコア 5 分値、RDS 合併率、CLD 合併率、Ⅲ度以上の脳室内出血合併率、未熟児網膜症の治療あり、3 歳児健診の予後あり、3 歳までの死亡率、死亡退院率、新版 K 式発達検査の実施率で統計学的有意差 ($p < 0.05$) を認めた。母体ステロイド投与群では在胎週数がより短く、出生体重もより小さかった。また投与群は男児、多胎が多く、帝王切開率が高く、より周産期のリスクが高い症例であったことが考えられた。非投与群で院外出生が多く、周産期施設以外で分娩する場合の母体ステロイド投与の扱いについては、施設間で差があることが考えられた。RDS、CLD、未熟児網膜症の合併率は投与群で有意に多かったがこれは児の未熟性によるものなのかステロイド投与によるものなのかはこの解析からは判断できない。3 歳までの死亡率、特に NICU 入院中の死亡(死亡退院)は投与群で有意に低く、これは母体ステロイド投与が新生児早期の死亡率を改善するという従来の報告と同様の結果となった。投与群のほうが 3 歳時予後データ取得率と新版 K 式発達検査の施行率は高く、長期フォローアップが行われていると考えられた。これは投与群で院内出生が多いことや、出生体重が小さいこと CLD や未熟児網膜症と長期的な経過観察を必要とする疾患の合併率が高いこと関係しているかもしれない。しかし、予後調査参加施設の登録児が、出生データベース全体の 65.0%であり、フォローア

ップ率は低く、また予後調査参加施設の登録児のデータにも欠測項目が含まれるため、この結果が 2003-2007 年出生データベースを解析する基礎データとしてはバイアスが含まれていると考える。今回は行わなかったが、2003-2007 年出生データベースを正しく解析するためには予後調査に不参加である施設の登録児の症例背景についても検討を行い、予後調査参加施設の登録児と不参加施設の登録児で背景に差があるかも解析し、予後調査参加施設のデータの adjust をしなければならないと考えられる。

② 母体ステロイド投与群の予後データありと予後なし、非投与群の予後データありと予後なしの症例背景について

次に投与群、非投与群の予後データの検討のため、それぞれの群の予後データの有無で症例背景に差があるかを検討した。

i) 投与群 (3,843 例) の予後データあり (2,216 例、57.7%) と予後データなし (1,627 例、42.3% : 死亡症例 292 例を含む) の症例背景では出生体重、帝王切開、院外出生、アプガースコア 5 分値、RDS 合併率、CLD 合併率、動脈管結紮術施行率、Ⅲ度以上の脳室内出血合併率に統計学的有意差 ($p < 0.05$) を認めた。予後データありは出生体重が小さく院内出生の帝王切開が多い。RDS やⅢ度以上の脳室内出血合併率が予後なしで高いのは新生児期に重症であったと考えられる 3 歳までの死亡症例が含まれるためと思われる。予後データありで CLD の合併率が高く、①の結果と同様に長期的な経過観察を必要とする場合はフォローアップ率があがると考えられた。

ii) 非投与群 (6,546 例) の予後データあり (3,543 例、54.1%) と予後データなし (3,003 例、45.9%) の症例背景では出生体重、帝王切開、院外出生、アプガースコア 5 分値、CLD 合併率、Ⅲ度以上の脳室内出血合併率、未熟児網膜症の治療率に統計学的有意差 ($p < 0.05$) を認めた。i) の結果とほぼ同様であり、CLD や未熟