

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

総合研究報告書（平成 22～24 年度）
「診療の質向上と国際連携に関する研究」

研究分担者 森 臨太郎 国立成育医療研究センター成育政策科学研究部
研究協力者 諫山哲哉（トロント小児病院）、森崎菜穂（国立成育医療研究センター成育政策科学研究部）、ウィンディ・ワリキ（東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学）、西田俊彦（東京女子医科大学）、三ツ橋偉子（東京女子医科大学）、佐々木八十子（国立成育医療研究センター成育政策科学研究部）

研究要旨

過去の文献の批判的吟味と極低出生体重児に関する全国疾病登録情報の分析経験から、組織面および診療面の両方に関してプロファイリングとともに、診療ガイドラインなどの good practice に関して、プロファイリングに合わせた形で現地ワークショップを行い、改善行動計画を立てて実行するというマネジメントを含めたパッケージを作成した。このため、本疾病登録を用い、重症度を調整したうえで、極低出生体重児の退院時死亡率と重症合併症無き生存退院をアウトカムにした施設ランキングを作成し、それらに基づいて診療の質向上のきっかけを生み出すプロファイリングを作成した。基礎的な研究として、カナダおよびスペインの極低出生体重児疾病登録と比較研究とともに、マレーシア、香港、シンガポールとアジアの新生児ネットワークを構築したうえで比較研究を行い、この仮説が成り立つかを検討し、国際的な新生児のネットワークを作ることで、それぞれが相互に学びあう形が作られる可能性が示唆され、極低出生体重児・極早産児の治療成績評価の国際ネットワーク：新生児医療の質向上のための国際比較研究を開始した。

A. 研究目的

本分担班では、重症新生児アウトカム改善に向けて、当該研究班で収集してきた極低出生体重児に関する疾病登録情報を診療の質向上のために利活用していく手法を開発し、検討することを目的としている。

B. 研究方法

第一段階：過去の文献を批判的吟味するとともに、2003年より開始された極低出生体重児に関する全国疾病登録情報の分析経験を踏まえ、本登録情報を用いて診療の質を改善するための理論的基盤を構築した。

第二段階：上記の理論的基盤をもとに、施設ごとに診療の質を向上するための道筋を示す

ための、本疾病登録を用いた「診療プロファイル」を作成した。

第三段階：「診療プロファイル」を用いた診療の質向上プログラムの介入研究を厚生労働科学研究費補助金指定研究「周産期の質を安全向上のための研究」として臨床試験にてその効果の検証を行うことに貢献した。

第四段階：カナダや英国など、極低出生体重児の疾病登録制度を基盤にして、診療の質向上に資するような介入プログラムを実行している諸外国と連携するため、先進国であるカナダおよびスペインと、アジアの中進国（香港、シンガポール、マレーシア）と基礎的な比較研究を行い、今後の国際比較研究の基盤づくりを行った。

C. 研究結果

1. 第一段階の研究

コクラン共同計画により詳細な検討がなされている、診療の質向上のための介入要素について、系統的に情報収集し、その批判的吟味を行うことで、効果的な診療の質向上のためのパッケージのための重点要素の抽出を行った。(表1)

表1：保健・医療の質向上方法のエビデンス

介入(年)	研究	効果	コメント
臨床監査とフィードバック(2006)	118のランダム化比較試験	効果あり	ただし効果の程度は中から小。もともとのコンプライアンスが悪い場合やフィードバックが強い場合により効果的。
卒後教育のための会議やワークショップ(2009)	81のランダム化比較試験	効果あり	ただし効果の程度は小。会議への出席率を高めるために双方向性を高めたり、絵や図をしめすとより効果的。
現地における教育ワークショップ(2007)	69のランダム化比較試験	効果あり	ただし効果の程度は小。上記介入と組み合わせると効果上昇。
現場における指導者育成(2007)	12のランダム化比較試験	効果あり	ただし効果の程度は小さい。
IT技術の利用(2009)	10のランダム化比較試験	効果ありと判定するエビデンスがない*	
多分野連携型の教育(2008)	4つのランダム化比較試験と2つの前後比較研究	効果ありと判定するエビデンスがない*	
多分野連携アプローチ(2009)	5つのランダム化比較試験	効果ありと判定するエビデンスがない*	
ゲーム形式の教育(2008)	1つのランダム化比較試験	効果ありと判定するエビデンスがない*	

*「効果ありと判定するエビデンスがない」とは、エビデンスの集積が少ないか、アウトカム指標が使われていないため、効果の有無の判定が現時点では難しく、効果があるとするエビデンスに乏しいことを意味する。

この中から、有効とされた診療の質向上のための有効な手段は、プロファイリングとそのフィードバック、ワークショップなどの会議による伝達、なかでもこういった会議を現地・各施設で行うこと、現場主導者の育成の四つにあった。この四点に加えて、理論的基盤を作成し、組織面および診療面の両方に関してプロファイリングとともに、診療ガイドラインなどの good practice に関して、プロファイリングに合わせた形で現地ワークショップを行い、改善行動計画を立てて実行するというマネジメントを含めたパッケージを作成した。

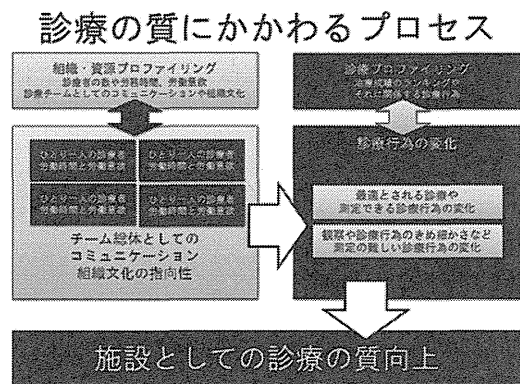


図1. 診療の質にかかわるプロセス

2. 第二段階の研究

施設の立場からみて、診療の質向上に資するプロファイルを作成した。まず、こういった疾病登録制度における分析において、重症度による調整を行うことが不可欠である。こういった重症度を調整したうえで、極低出生体重児の退院時死亡率をアウトカムにした施設ランキング(および全国平均からの相対位置)(図2)と、脳室内出血・脳室周囲白質軟化症・重症新生児仮死・慢性肺疾患・新生児壊死性腸炎・重症未熟児網膜症・死亡退院のいずれもなかった、重症合併症無き生存退院をアウトカムにした施設ランキング(および全国平均からの相対位置)(図3)を作成した。

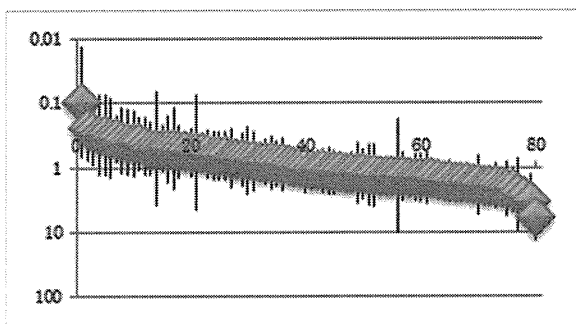


図2. 退院時死亡率を基準とした、施設ランキング表（縦軸は相対死亡危険度、指数軸）、横軸は施設、重症度で調整済み

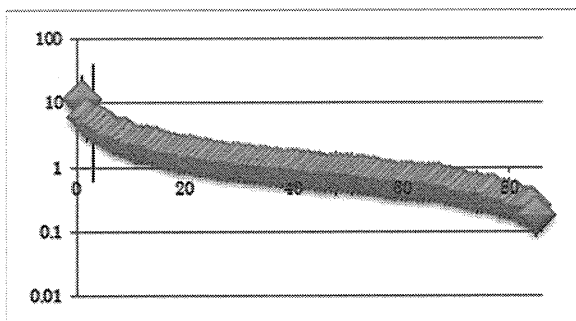


図3. 重症合併症無き生存退院を基準とした、施設ランキング表（縦軸は相対死亡危険度、指数軸）、横軸は施設、重症度で調整済み

上記の施設アウトカム・ランキングに基づき、新生児領域において診療ガイドラインが整備されている1. 蘇生領域、2. 循環領域、3. 感染領域、4. 呼吸領域、5. 栄養領域に分け、それぞれにおける代表的な診療要素が、それぞれ施設の相対位置に影響する度合いを定量化し、グラフの形で示した。（図4）

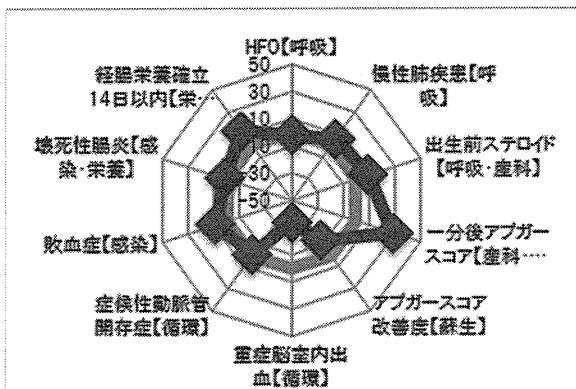


図4. 当該施設の全国における治療成績の相対位置への影響。0%が影響していない診療領域で、外側にある領域は、当該施設の相対的位置を向上させている要素とその割合、内側にある要素は、相対位置を低下させている要素とその割合を示している。

さらに、診療領域ごとに、全国施設の中でのその施設の位置づけを作成した。呼吸に関するプロフィール例を表2に示した。

表2. 呼吸に関する施設プロフィール

呼吸に関するプロフィール	全体	母体緊急搬送例を除外した場合	
在胎34週未満 出生前ステロイド 使用率	1.74 [1.29, 2.36]	1.29 [0.83, 2.02]	
	全体	CAMあり	CAMなし
HFO 使用率	1.77 [1.21, 2.59]	3.38 [1.43, 8.00]	1.44 [0.93, 2.22]
人工呼吸器使用期間 (日)	-0.72 [-5.86, 4.41]	-0.23 [-10.07, 9.60]	-1.27 [-7.30, 4.76]
CPAP インデックス (%)	8.48 [2.88, 14.08]		
CLD (28日) 発症率	1.75 [1.21, 2.53]	1.00 [0.48, 2.06]	1.87 [1.22, 2.87]
退院時死亡率	0.70 [0.17, 2.93]		
CLD (36週) 発症率	0.58 [0.37, 0.90]	0.67 [0.30, 1.50]	0.54 [0.31, 0.92]

このような診療のプロファイリングは、施設ごとの特徴を示し、その施設における診療の質向上のための方策を考えるうえで、重要なきっかけになると考えられる。

3. 第三段階の研究

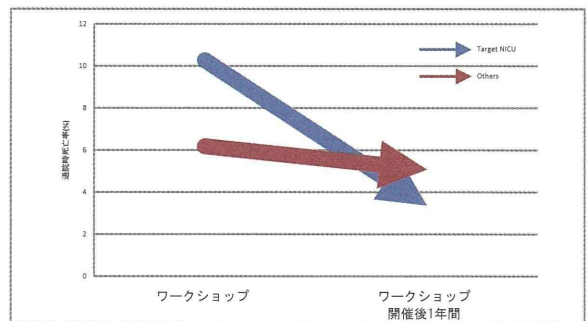
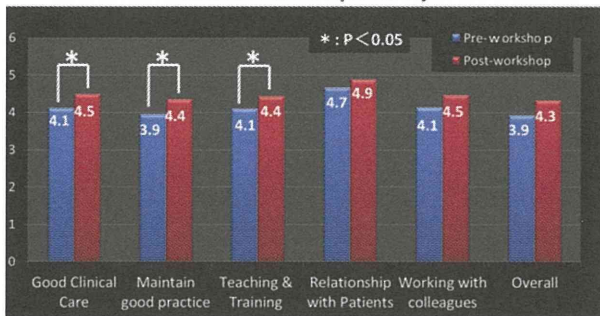
実際に診療ガイドラインによるワークショップなどで診療の質の向上につながるかの検討をした。具体的には、日本未熟児新生児学会で作成した、「根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症ガイドライン」をワークショップ形式の教材に変換したうえで、新生児医療二施設において試験導入し、該当二施設以外の周産期ネットワーク参加施設を対象群として、非ランダム比較研究を行った。

未熟児動脈管開存症ガイドラインが導入された二施設の退院時死亡率の前年からの改善は全国平均に比べて有意に大きかった。プロセス指標として、診療スキルに関してはSPRAT（同僚評価診療スキル）を用い、診療ガイドラインへの同意度も同時に測定した。

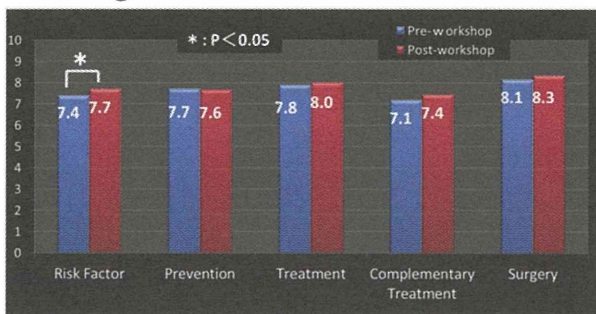
	The Target NICU			The Other NICU		
	Pre-WS N(%)	Pre-WS N(%)	P-value	Pre-WS N(%)	Pre-WS N(%)	P-value
Total number of infants	146	148		3322	2912	
Gender (male)	80 (54.8)	72 (48.7)	0.29	1670 (50.3)	1505 (51.7)	0.26
Gestational age (<28)	84 (57.5)	88 (59.5)	0.73	1355 (40.8)	1183 (40.6)	0.89
Gestational age, mean(sd)	28.2 (3.6)	28.4 (3.2)	0.67	28.4 (3.2)	28.3 (3.2)	0.82
Birth Weight, mean (sd)	1001 (323)	992 (322)	0.8	1027 (304)	1032 (301)	0.47
outborn	9 (6.2)	5 (3.4)	0.26	245 (7.4)	225 (7.7)	0.6
Apgar score (<7)	36 (24.8)	36 (24.3)	0.92	801 (24.9)	682 (23.8)	0.33
Multiple pregnancy	42 (28.8)	40 (27.0)	0.73	834 (25.1)	681 (23.4)	0.11
Maternal hypertension	22 (15.1)	25 (16.9)	0.67	625 (18.8)	589 (20.9)	0.04
Maternal diabetes	3 (2.1)	3 (2.0)	0.98	44 (1.3)	52 (1.9)	0.08
PROM	51 (34.9)	47 (31.8)	0.56	896 (26.9)	866 (30.0)	0.009
Chorioamnionitis	19 (13.0)	46 (31.5)	0.0001	494 (15.1)	467 (17.6)	0.009
Prenatal steroid	80 (54.8)	97 (66.0)	0.05	1446 (43.6)	1474 (52.1)	<0.0001
Vertex presentation	95 (65.1)	100 (69.4)	0.42	2258 (68.2)	1859 (70.0)	0.15
Caesarean section	110 (75.3)	105 (70.9)	0.39	2502 (75.3)	2268 (77.9)	0.02

	Pre-WS N(%)	Pre-WS N(%)	Raw-OR OR(95%CI)	Adjusted OR OR(95%CI)
Total number of infants	146	148		
Mortality	15 (10.3)	5 (3.4)	0.31 (0.11, 0.86)	0.30 (0.1, 0.89)
RDS	80 (54.8)	90 (60.8)	1.28 (0.81, 2.04)	1.55 (0.90, 2.68)
BPD	25 (17.7)	36 (24.5)	1.51 (0.85, 2.67)	1.66 (0.90, 3.07)
IVHg3	6 (4.1)	8 (5.4)	1.33 (0.45, 3.94)	1.38 (0.45, 4.27)
PVL	3 (2.1)	6 (4.2)	2.09 (0.51, 8.51)	2.09 (0.51, 8.51)
ROP3	14 (10.1)	17 (12.1)	1.23 (0.58, 2.61)	1.50 (0.66, 3.41)
NEC	3 (2.1)	3 (2.0)	0.98 (0.19, 4.97)	1.11 (0.22, 5.72)
Early Sepsis	3 (2.1)	2 (1.4)	0.65 (0.11, 3.97)	0.65 (0.11, 3.97)
Late Sepsis	7 (4.8)	6 (4.1)	0.84 (0.27, 2.56)	0.93 (0.30, 2.91)
PDA	47 (32.2)	45 (30.4)	0.92 (0.56, 1.51)	0.97 (0.57, 1.65)
Indomethacin	43 (29.5)	44 (29.7)	1.01 (0.61, 1.67)	1.01 (0.64, 1.86)
Ligation	13 (8.9)	7 (4.7)	0.51 (0.20, 1.31)	0.46 (0.17, 1.23)
Air leak	7 (4.8)	4 (2.7)	0.55 (0.16, 1.93)	0.66 (0.17, 2.22)

Clinical skills (SPRAT)



Agreement with recommendations



診療アウトカムに関しては、本データベースを用いて分析した。ワークショップ開催前一年間の診療データと、開催後一年間の診療データを比較した。結果を下に示す。

ワークショップによる診療ガイドライン導入の効果が確かめられ、診療ガイドラインの導入の効果など、他の介入の効果を検討するためにもデータベースは有効であると考えられた。上記を踏まえ、平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「周産期医療の質と安全の向上のための研究」の中で、パッケージを確立し、現在そのパッケージの極低出生体重児の三歳時の後遺症無き生存をプライマリーエンドポイントとして、クラスターランダム化比較試験の枠組みでその有効性を検証中である。

4. 第四段階の研究

上記の第三段階の研究において、新生児医療施設の診療の質向上は、究極にいえば、疾病登録制度を通して、各施設間の違いから、その施設の相対位置を知り、診療の質向上につなげるという理論的基盤が示された。このことから、このような疾病登録制度を国際的な枠組みとして行えば、国間での診療文化の違いから学べる幅が大きいという仮説が成り立つ。このため、基礎的な研究として、カナダおよびスペインの極低出生体重児疾病登録と比較研究とともに、マレーシア、香港、シンガポールとアジアの新生児ネットワークを構築したうえで比較研究を行い、この仮説が成り立つかを検討した。カナダとの比較研究では日本の極低出生体重児の死亡率のみならず、合併症無き生存退院も含めて成績が良いことが示されたが、一方で生存児の中で慢性肺疾患と未熟児網膜症がやや高率であることが示された。さらに詳細な分析を行い、これらの違いがどのようにそれぞれの国における診療の質向上に結び付くのか検討を開始した。スペインとの比較においては、同様に死亡率において日本が低いことが示されたが、その要因として、新生児壊死性腸炎と敗血症の発症率に起因することがしめされた。また、アジア四か国における比較では、動脈管開存症の管理に日本の新生児死亡低率の要因があるという分析結果が示された。このように国際比較を行うことで、今後のそれぞれの国において診療の質改善へのきっかけが深まること示され、国際的な新生児のネットワークを作ることで、それぞれが相互に学びあう形が作られる可能性が示唆された。このことを受けて、オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、イスラエル、日本、スペイン、スウェーデン、スイス、英国（9か国）の245の高次新生児医療施設、年間約20,000から21,000の極低出生体重児を対象とする、極低出生体重児・極早産児の治療成績評価の国際ネットワーク：新生児医療の質向上のための国際比較研究(iNeo=

International Network for Evaluating Outcomes)を立案し、カナダ国政府の研究費申請を行い、2013年2月に承認が下りた。今後は、このような国際共同研究の枠組みで、新生児医療の質向上に取り組む形となる。

D. 考察

過去の文献を批判的吟味するとともに、2003年より開始された極低出生体重児に関する全国疾病登録情報の分析経験を踏まえ、本登録情報を用いて診療の質を改善するための理論的基盤ができた。有効とされた診療の質向上のための有効な手段は、プロファイリングとそのフィードバック、ワークショップなどの会議による伝達、なかでもこういった会議を現地・各施設で行うこと、現場主導者の育成の四つにあった。この四点に加えて、理論的基盤を作成し、組織面および診療面の両方に関してプロファイリングとともに、診療ガイドラインなどのgood practiceに関して、プロファイリングに合わせた形で現地ワークショップを行い、改善行動計画を立てて実行するというマネジメントを含めたパッケージを作成した。

この理論的基盤をもとに、施設ごとに診療の質を向上するための道筋を示すための、本疾病登録を用いた「診療プロファイル」を作成した。重症度を調整したうえで、極低出生体重児の退院時死亡率と重症合併症無き生存退院をアウトカムにした施設ランキングを作成し、それらに基づいて診療の質向上のきっかけを生み出すプロファイリングができた。

「診療プロファイル」を用いた診療の質向上プログラムの介入研究を厚生労働科学研究費補助金指定研究「周産期の質を安全向上のための研究」として臨床試験にてその効果の検証を行うことに貢献した。

基礎的な研究として、カナダおよびスペインの極低出生体重児疾病登録と比較研究とともに、マレーシア、香港、シンガポールとアジアの新生児ネットワークを構築したうえで比較

研究を行い、この仮説が成り立つかを検討した。カナダとの比較研究では日本の極低出生体重児の死亡率のみならず、合併症無き生存退院も含めて成績が良いことが示されたが、一方で生存児の中で慢性肺疾患と未熟児網膜症がやや高率であることが示された。さらに詳細な分析を行い、これらの違いがどのようにそれぞれの国における診療の質向上に結び付くのか検討を開始した。スペインとの比較においては、同様に死亡率において日本が低いことが示されたが、その要因として、新生児壊死性腸炎と敗血症の発症率に起因することがしめされた。また、アジア四か国における比較では、動脈管開存症の管理に日本の新生児死亡低率の要因があるという分析結果が示された。このように国際比較を行うことで、今後のそれぞれの国において診療の質改善へのきっかけが深まることが示され、国際的な新生児のネットワークを作ること、それぞれが相互に学びあう形が作られる可能性が示唆された。このことを受けて、極低出生体重児・極早産児の治療成績評価の国際ネットワーク：新生児医療の質向上のための国際比較研究 (iNeo = International Network for Evaluating Outcomes) を開始した。

E. 結論

極低出生体重児の疾病登録制度は、新生児医療施設の質向上に結び付くための重要な要素であることが示され、これを含めた「診療の質向上パッケージ」が作成された。またさらなる発展のため、国際共同研究を行うこととした。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. ○Togoobaatar G, Mori R, Ota E, Koyanagi A, Gilmour S, Shibuya K, Torloni MR, Betran AP, Voguel J, and Souza JP. **Maternal and perinatal outcomes among nulliparous**

adolescents in developing countries: A multi-country study. *BJOG*. Forthcoming

2. Chiba H, Masutani S, Toyoshima K, and ○ Mori R. **Indomethacin for preterm infants with intracranial haemorrhage.** *Pediatrics International*. Forthcoming
3. ○Kawaguchi A, Isayama T, Mori R, Minami H, Tamura M, and Yang Y. **Hydralazine for pulmonary hypertension in low birth weight infants with evolving chronic lung disease.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Forthcoming
4. Wariki WMV, ○Mori R, Boo NY, Fujimura M, Lee J, and Wong KY. **Risk factors associated with outcomes of very low birth weight infants in four Asian countries.** *Journal of Pediatrics and Child Health*. Forthcoming
5. Isayama T, Lee S, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye X, and ○ Shah P. **Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan.** *Pediatrics*. 2012;130(4):e957-e965.
6. ○Hirayama F, Koyanagi A, Mori R, Zhang J, Souza JP, and Gülmezoglu AM. **Prevalence and risk factors for 3rd and 4th degree perineal laceration during vaginal delivery: A multi-country study.** *BJOG*. 2012;119(3):340-7
7. ○Souza JP, Gülmezoglu AM, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z; WHOMCS Research Group. **The world health organization multicountry survey on maternal and newborn health: study protocol.** *BMC Health Serv Res*. 2011;11:286.
8. ○Mori R, Kusuda S, Fujimura M, on behalf of Neonatal Research Network of Japan. **Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22-23**

- weeks of gestation.** *The Journal of Pediatrics.* 2011;159(1):110-114.
9. Tobe RG, Mori R, Shinozuka N, Kubo T, and Itabashi K. **A nationwide investigation on gestational age specific birthweight and discharge mortality among Japanese twins in general hospitals.** *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2011;25(3):228-235.
 10. O'Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, Guinsburg R, Hazinski MF, Morley C, Richmond S, Simon WM, Singhal N, Szyld E, Tamura M, Velaphi S; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. **Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations.** *Circulation.* 2010;122(16 Suppl 2):S516-S538.
 11. O'Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, Guinsburg R, Hazinski MF, Morley C, Richmond S, Simon WM, Singhal N, Szyld E, Tamura M, Velaphi S; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. **Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations.** *Pediatrics.* 2010;126(5):e1319-e1344.
 12. O'Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, Guinsburg R, Hazinski MF, Morley C, Richmond S, Simon WM, Singhal N, Szyld E, Tamura M, Velaphi S; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. **Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations.** *Resuscitation.* 2010;81 Suppl 1:e260-e287.
 13. Tobe RG, Mori R, Shinozuka N, Kubo T, Itabashi K. **Birthweight discordance, risk factors and its impact on perinatal mortality among Japanese twins: data from a national project during 2001-2005.** *Twin Research and Human Genetics.* 2010;13(5):490-494
 14. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gülmezoglu AM, Souza JP, Taneepanichskul S, Ruyan P, Attygalle DE, Shrestha N, Mori R, Hinh ND, Bang HT, Rathavy T, Chuyun K, Cheang K, Festin M, Udomprasertgul V, Germar MJV, Yanqui G, Roy M, Carroli G, Ba-Thike K, Filatova E, and Villar J. **Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: The WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health 2007-2008.** *Lancet.* 2010;375(9713):490-499.

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

総合研究報告書（平成 22～24 年度）

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

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

目的：周産期医療のアウトカム指標である児の成長・発達・神経機能・行動評価を周産期医療センターネットワーク（以下 NRN）において、統一の基準のプロトコールにより評価するフォローアップ体制を構築し重症新生児の予後を明らかにすることを研究目的とした。方法：NRN 施設のフォローアップ体制に関するアンケート調査、NRN データベースへの予後データの登録の推進、予後データの解析により極低出生体重児の神経発達予後を解析した。結果：フォローアップの重要性の理解、心理士等の配置による発達検査の普及、データベース登録方法の改善等により実施可能施設は 65 施設まで増加した。極低出生体重児の 3 歳時評価例における神経学的障害の割合が明らかとなった（脳性麻痺 8.2%、両側/片側失明 1.0%、補聴器使用 0.8%、新版 K 式 DQ<70 14.6%、主治医判定を含めた発達遅滞 16.0%）。障害の中で発達遅滞の割合が最も多く、在胎期間が短いことがリスク増加とより強く関連した。経年的変化の検討では、2003 年～2007 年出生の児で死亡率は低下傾向にあるが長期予後に明らかな変化は見られなかった。予後と関連する要因を解析し、フォローアップ率は予後調査参加施設で生存例の 60%前後、超低出生体重児のみで 68%であり、フォローアップの脱落防止方法として、低出生体重児の成長・発達の特徴や長期フォローアップの必要性を加えた保護者向け NICU 退院手帳「極低出生体重児用」と、フォローアップからの脱落を防ぐためのチェックリストを作成し NRN 参加施設に配布した。結論：重症新生児の退院後のフォローアップ体制の構築を進め、周産期医療の改善の指標となる長期予後が明らかとなった。より長期のフォローアップ体制の確立と発達障害の軽減を標的とした治療・介入の必要性が明らかとなった。

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

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

菅野啓一 埼玉県立小児医療センター埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科医長

九島令子 東京都立墨東病院周産期センター新生児科医長

佐藤和夫 国立病院機構九州医療センター小児科医長

佐藤紀子 総合母子保健センター愛育病院母子保健科部長

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

永田雅子 名古屋大学大学院発達心理精神科学教育研究センター准教授

鍋谷まこと 淀川キリスト教病院小児科部長、子どもホスピス病院院長

平澤恭子 東京女子医科大学小児科准教授

本間洋子 実践女子大学教授

丸山秀彦 高知医療センター小児科 医員

益邑千草 日本子ども家庭総合研究所主任研究所員

三科 潤 医療法人三知会理事

森崎菜穂 国立成育医療研究センター研究所 成育政策科学部研究員

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

渡邊とよ子 東京都立墨東病院周産期センター 新生児科部長

渡邊知佳 自治医科大学小児科医員

A. 研究目的

総合周産期母子医療センターに入院した重症新生児が、退院後に受ける医療的・社会的支援の整備と、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が本研究班全体の目的である。

研究分担者らは、周産期医療のアウトカム指標である児の成長・発達・神経機能・行動評価を総合周産期母子医療センターおよび同等の施設からなる周産期医療センターネットワーク（以下NRN）において、統一の基準のプロトコールにより評価できるフォローアップ体制を構築することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

I. フォローアップ体制に関する施設調査とフォローアップ体制整備

2004年より行っているフォローアップ体制に関するアンケート方式の個別調査を、新たに加わった施設も含めて年度毎に行った。統一プロトコールでのフォローアップ実施可能施設数(率)、実施不能の場合の理由を検討した。

3歳時予後データの回収率、予後データの有無と児要因の関連性から、予後データの得られない施設側、児側の要因を明らかにし、その対応を検討した。

II. 極低出生体重児3歳時予後データベースの

作成と予後の解析

当研究班内の「周産期データベースの構築」に関する分担研究班（研究分担者：楠田 聡）で構築された周産期ネットワークデータベース（以下NRN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、3歳時予後調査を行った。予後データはWeb上でNRNデータベースに入力し新生児データとリンクさせた予後データベースを作成した。

2003年～2007年出生児の予後データベースを作成し、極低出生体重児の3歳時予後を出生体重区分別、在胎期間区分別に明らかにした。さらに、周産期要因、出生後の介入と予後の関連を検討した。更により長期予後との関連を検討するために、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ールで6歳時予後調査を行い、3歳時予後と比較検討した。

III. NICU退院手帳「極低出生体重児用」の作成と配布

NICU退院する極低出生体重児が必要とする医療・支援などの情報が、医療現場あるいは療育や教育も含めた生活の場において的確に提供すること、退院後の成長は発達の特徴とフォローアップ受診の重要性が保護者に理解されることを目的とした内容で手帳を作成した。NRNのNICUおよび都道府県、市町村の母子保健担当者に配布した。

C. 研究結果

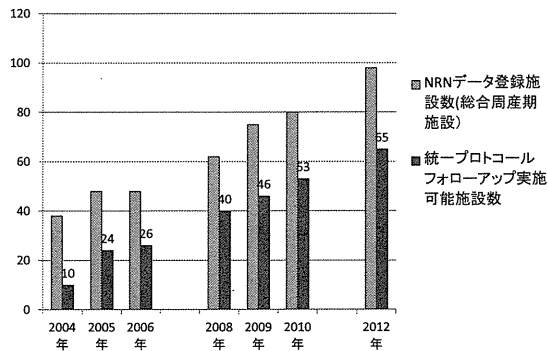
I. フォローアップ体制の施設調査とフォローアップ体制整備

統一プロトコールによるフォローアップ実施が可能な施設数は、可能見込みを含めて着実に増加し65施設となった（図1）。その割合は2008年以降全周産期ネットワーク施設の60～70%で横ばいである。

統一プロトコールでの実施困難な理由とし

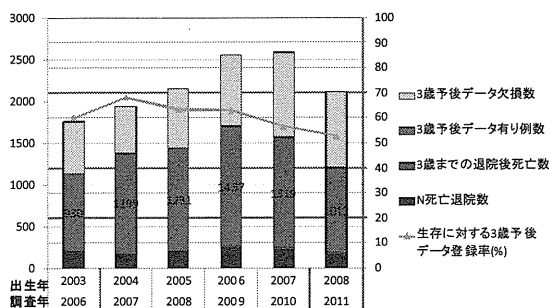
て、心理士の業務負担の増大のため新版 K 式発達検査の実施ができないこと、加えて NICU の業務と外来業務を兼務するため医師が不足していることなどが挙げられた。データ整理や入力、対象児の把握や呼び出しなどの医療以外の業務の負担があることが明らかとなった。

図1 統一プロトコルによるフォローアップの実施可能な施設数の変化



3歳予後データの回収状況は図2のとおりで、3歳推定生存例のデータが回収された。予後データを回収した施設と非回収の施設要因の比較では、医師、看護師の数や心理士の有無、フォローアップ体制の有無などの施設規模や診療体制と有意な関連は認めなかった。児側の要因では多胎児、院外出生児が多い傾向を認めた。

図2 3歳予後登録施設の予後データ数と生存に対する割合 2012年11月末現在



II. 極低出生体重児 3歳時予後データベースの作成と予後の解析

(平成 22、23 年度)

1) データベースの作成

2003 年以降の出生の周産期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を対象とした 3 歳予後のデータベース化を行い、研究年度内に 2003-2007 年出生の 3 歳時予後のデータベースを作成した。

(平成 23、24 年度)

2) 2003-2007 年出生極低出生体重児の神経学的予後

解析対象は、予後調査参加施設の全登録児のうち、水無脳児、13 トリソミー、18 トリソミーの先天異常合併例 120 例と在胎週数 < 22 週または不明の 10 例を除く 10264 名で、予後データは、5763 名で登録された。

神経学的合併症として、脳性麻痺、両側/片側失明、補聴器使用、新版 K 式 DQ 値、主治医判定を含めた発達遅滞の合併とこれらのいずれかの合併 (Neurodevelopmental impairment; NDI) の割合を表 1 (出生体重 1000g 未満と以上の区分)、表 2 (在胎週数 29 週未満週数毎) に示した。

3) 神経学的予後の経年変化

予後データのない例を除いたアウトカム評価対象となった極低出生体重児の、死亡、神経学的障害 (NDI) 合併の割合を 2003 年から 2007 年で経年的に検討した。各年の死亡 + NDI の割合は、32%、28%、29%、28%、29% で明らかな変化は認めなかった。

(平成 24 年度)

4) 発達評価の検討

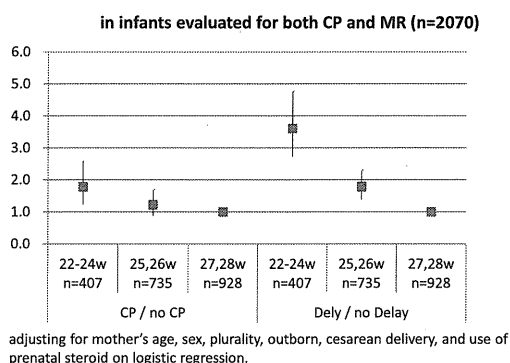
暦年齢で評価した新版 K 式検査の結果は、全領域 DQ の分布をみると、出生体重が小さいほど DQ 中央値は低く、出生体重 400~900g 台は中央値が 85 未満であり、対象の半数以上が発達遅滞~境界域に相当することがわかった。姿勢・運動、認知・適応、言語・社会の領域別の DQ では、姿勢・運動領域は 600g 台まで中央値

が境界域であるが、700g 台以上では正常域にあった。認知・適応および言語・社会領域は全領域 DQ と同様、出生体重の増加とともに中央値は上昇し、1000g 台以上で中央値が 85 を越えた。

在胎週数毎にみると、遅滞および遅滞+境界の割合は在胎週数と強く関連した。在胎 22、23 週では、生存評価例の約 50%が遅滞に相当し 24 週で 30%台となった。母体の年齢、児の性別、胎数、院外出生、分娩様式、母体ステロイドの投与を調整したのち、在胎 27、28 週を基準とした発達遅滞のリスクのオッズ比 (95%信頼限界) は、小さい在胎週数でより有意に高いリスクの増加を認めた (図 3)。

行動発達の評価について、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。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。

図3 超早産児の発達遅滞のリスク



5) 周産期要因、出生後の介入要因と予後の関連 (平成 23, 24 年度)

① 院外出生児の 3 歳時予後

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。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。IVH は V 群と EP 群で高率であった。死亡とあわせても、EP 群で院外出生児が有意に予後不良であった。 (平成 24 年度)

② 母体ステロイド投与の有無と 3 歳時予後

母体ステロイドの投与群は非投与群と比べ、死亡率は有意に低く (7.6% vs. 11.5%)、3 歳時 NDI の合併率には有意差を認めなかった (17.9% vs. 17.0%)。しかし 3 歳までの死亡と NDI を合わせた予後不良の割合は投与群と非投与群で 26.4% vs. 30.1% と有意差を認めた。

6) 予後の施設間差

7) 6 歳時予後との関連

6 歳時予後全国調査と同一のプロトコールで実施した。564 名の極低出生体重児の 6 歳健診調査票が回収され、自施設で実施された 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% 未満であった。

III. NICU 退院手帳 「極低出生体重児用」の作成と配布

(平成 22 年度)

手帳の内容を検討し、極低出生体重児に特化したものを中心とし、出生体重 500-1500 g の 250 g 毎平均値曲線を使用した成長曲線、保護者支援のための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) を取り入れた試作版を作成した。

(平成 23 年度)

より使いやすくするために、家族への長期フォローアップの必要性の説明を加え、フォローアップからの脱落を防止するひとつの方法として、転居やフォローアップ医療機関を変更した場合の通知用のはがきを挿入した。

(平成 23、24 年度)

手帳の普及とフォローアップにおける地域連携での活用を目的として、NRN の NICU に加え都道府県、市町村の母子保健担当者にも手帳を送付した。

極低出生体重児の保護者向けリーフレットのうち、フォローアップ外来での需要が高かった「小さく生まれた赤ちゃんの離乳食の進め方」(平成 23 年度)「お子さんと楽しく遊びましょう」(平成 24 年度)を印刷しフォローアップ担当者に送付した。

D. 考察

2004 年から進めてきた周産期ネットワークのフォローアップ体制の整備により、統一プロトコルでのフォローアップの実施が可能な施設数は増加し 65 施設で可能となった。2010 年～2012 年にかけてネットワーク参加施設が急激増加したが、2010 年の周産期整備指針の改訂に基づき、NICU への心理士の配置がすすみ、共通の心理発達検査が実施可能になった施設は少なくない。統一したプロトコルによる評価を行うことで、施設毎では症例数の少ない在胎 25 週未満あるいは出生体重 500g 未満のようなより小さく産まれた超重症児の長期予後を明確に示すことができるようになったことは、本研究での大きな成果といえる。

重篤な障害である脳性麻痺、失明、補聴器使用、新版 K 式 DQ 値 < 70、主治医判定を含めた発達遅滞の割合を出生体重区分別、在胎週数区分別、あるいは年度別に明らかにすることができた。中でも、より小さい体重、在胎期間で出

生した児で、発達遅滞の割合が高率であることが示された。重症新生児のアウトカム改善は、障害なき生存をめざして周産期医療の質を改善していくことであり、そのためにはこれらの重症児の発達の障害を軽減することを標的とした改善策が求められる。

予後と関連する周産期要因、新生児期の合併症として、院外出生、母体ステロイドの影響を検討した。院外出生について体重、週数別に検討した結果、在胎 28 週未満児で神経学的予後が不良であった。母体ステロイド投与の有無では投与群で死亡は有意に少なく、3 歳時の死亡または障害の割合も少なかった。これらの結果から、より早産になる児で周産期母子センターでの母体・新生児管理が予後に重要であることが明らかとなった。

本研究の残された課題の 1 つにフォローアップ率の問題がある。生存児の 3 歳予後データの登録率は約 60%で、データベース登録を開始して以来ほぼ横ばいである。フォローアップ脱落率が高いほど予後の正確性は低下するため、保護者支援のリーフレット、転院児の Web 上の検索機能、NICU 退院手帳などの対策を提案してきたが、その効果については今後検証が必要である。

E. 結論

重症新生児の退院後のフォローアップ体制の構築を進め、周産期医療の改善の指標となる極低出生体重児の 3 歳時予後が明らかとなった。より長期のフォローアップ体制の確立と発達障害の軽減を標的とした治療・介入の検討の必要性が明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 書籍

なし

2. 印刷物

- 1) NICU 退院手帳 「極低出生体重児用」
- 2) フォローアップ外来用リーフレット
「小さく生まれた赤ちゃんの離乳食の進め方」
「お子さんと楽しく遊びましょう」

3. 論文発表

- 1) 河野由美 ハイリスク児の長期フォローアップ 母子保健情報 62: 106-110, 2010
- 2) 河野由美 小児科医によるフォローアップの連携 周産期医学 40: 1179-1182, 2010
- 3) 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
- 4) Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of very low birth weight infants at three years of age born in 2003- 2004 in Japan. *Pediatr Int* 53:1051-1058, 2011
- 5) Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Neonatal correlates of adverse outcomes in very low birth weight infants in NICU-Network. *Pediatr Int* 53:930-935, 2011
- 6) 河野由美 超低出生体重児の予後と支援. *小児内科* 43: 1170-1174, 2011
- 7) 河野由美 ハイリスク児のフォローアップ; NICU を退院した子どもたちへの支援. *小児保健研究* 70: 134-137, 2011
- 8) 河野由美 極低出生体重児のキャリーオーバー. *保健の科学* 53: 540-545, 2011
- 9) 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: 141-149, 2011
- 10) 河野由美 超低出生体重児—最新の管理・治療と予後: 身体発育 周産期医学 42: 611-615, 2012
- 11) 河野由美 早産児のフォローアップ中の栄養評価 周産期医学 42(suppl): 515-519, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 極低出生体重児の3歳予後：出生体重<1000g (ELBW)と出生体重1000～1500g (VLBW)

	ELBW n=2611		VLBW n=3152		total n=5763	
	あり/評価数	評価数に対する割合 (%)	あり/評価数	評価数に対する割合 (%)	あり/評価数	評価数に対する割合 (%)
CP*	262/2406	10.9	172/2907	5.9	434/5283	8.2
失明*	47/2384	2.0	5/2877	0.2	52/5261	1.0
補聴器*	31/2384	1.3	10/2894	0.3	41/5278	0.8
DQ<70*	380/1727	22.0	181/2117	8.5	561/3844	14.6
全体でのMR**	536/2193	24.4	233/2607	8.9	769/4800	16.0
NDI1	599/1729	34.6	324/2000	16.2	923/3729	24.8
NDI2	670/2074	32.3	344/2421	14.2	1014/4495	22.6
全登録数	4625		5639		10264	
3歳までの死亡	786	(17.0)	160	(2.8)	946	(9.2)
死亡またはNDI2	1456	(31.4)	504	(8.9)	1960	(19.1)

NDI1：*のいずれかを合併、NDI2：*または**のいずれかを合併、()は全登録数に対する割合(%)

表 2 極低出生体重児の 3 歳予後：在胎週数 29 週未満、1 週毎

	22w	23w	24w	25w	26w	27w	28w
生存予後登録数	37	210	367	465	561	567	686
CP 数	9	43	42	67	52	52	53
（率 %） a	25.7	22.6	12.7	15.7	10.2	9.9	8.4
失明	4	15	13	9	7	1	1
（率 %） a	11.4	7.9	3.9	2.1	1.4	0.2	0.2
補聴器使用	0	6	5	5	8	3	7
（率 %） a	0.0	3.1	1.5	1.2	1.6	0.6	1.1
DQ<70	9	53	74	72	75	54	57
（率 %） a	39.1	42.1	33	24.6	20.3	14.1	11.5
発達遅滞数	16	88	105	99	99	74	70
（率 %） a	50.0	49.4	34.9	25.3	21.2	15.4	11.9
NDI2 数	18	104	126	136	131	103	102
（率 %） a	56.3	57.1	44.4	35.5	29.6	23.5	18.9
全登録数	141	493	679	774	958	966	1177
3 歳までの死亡	91	187	150	109	110	77	65
（率 %） b	64.5	37.9	22.1	14.1	11.5	8.0	5.5
死亡または NDI2	109	291	276	245	241	180	167
（率 %） b	77.3	59.0	40.6	31.7	25.2	18.6	14.2

（率 %） a：各項目の評価数に対する割合、（率 %） b：全登録数に対する割合

研究成果の刊行に関する一覧表
(2010年4月1日～2013年3月31日迄)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
河野由美	ハイリスク児の長期フォローアップ	母子保健情報	62	106-110	2010
河野由美	小児科医によるフォローアップの連携	周産期医学	40	1179-1182	2010
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
Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M	Outcomes of very low birth weight infants at three years of age born in 2003- 2004 in Japan	Pediatr Int	53	1051-1058	2011
Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M	Neonatal correlates of adverse outcomes in very low birth weight infants in NICU-Network	Pediatr Int	53	930-935	2011
河野由美	超低出生体重児の予後と支援	小児内科	43	1170-1174	2011
河野由美	ハイリスク児のフォローアップ；NICU を退院した子どもたちへの支援	小児保健研究	70	134-137	2011
河野由美	極低出生体重児のキャリーオーバー	保健の科学	53	540-545	2011
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	141-149	2011
河野由美	超低出生体重児—最新の管理・治療と予後:身体発育	周産期医学	42	611-615	2012
河野由美	早産児のフォローアップ中の栄養評価	周産期医学	42 (sup pl)	515-519	2012

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

総合研究報告書（平成 22～24 年度）
2005 年出生の超低出生体重児 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

1990年以來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、今回は2005年出生超低出生体重児の6歳時予後全国調査を実施した。対象は 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 例で、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総合周産期ネットワーク施設が 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。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、広汎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。701 例中 485 例の調査票を回収した（69.2%）。集計の結果では、72%の児が普通学級に就学していた。脳性麻痺は 16.8%と 2000 年調査時と変化はなかったが精神発達遅滞と判定された児は 20.3%と前回調査時より有意に減少していたものの、境界発達の児が 23.8%と増加していた。広汎性発達障害の児が 6.8%で境界を含めると 13.1%とかなり高率にみられ、これらの児へのサポートの必要性が明らかとなった。総合周産期ネットワーク施設とそれ以外の施設の間で予後に大きな差は見られなかった。

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。今回は 2005 年出生の超低出生体重児 3 歳時予後全国調査の結果をふまえ、その縦断的調査として 6 歳時予後の現状を明らかにし、3 歳時の評価との比較及び過去 3 回の 6 歳時予後全国調査の結果と比較することを目的とした。また、総合周産期ネットワーク施設（河野班施設）とそれ以外の施設（上谷班施設）による予後の比較も試みた。

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 症例で、対象症例を持つ 97 施設に調査

を実施した。(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。

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

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)。

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. 研究結果

1. 調査票の回収

対象 97 施設中 70 施設(72.2%)より回答を得た。調査票は 701 症例中 485 症例(69.2%)が回収された。表 2 に示すように総合周産期ネットワーク施設のほうがそれ以外の施設より、やや回収率は高かった。

表 2 班別回収結果

班	施設		症例	
	施設数	%	症例数	%
河野	25(33)	75.8	251(334)	75.1
上谷	45(64)	70.3	234(367)	63.8
計	70(97)	72.2	485(701)	69.2

2. 調査結果

1) 現在のフォローアップ状況は、

死亡	2	(0.4%)
自施設にて実施	371	(76.5%)
他施設にて実施	44	(9.1%)
消息不明	63	(13.0%)

であった。

2) 就学状況は

普通学級	262	(71.4%)
特別支援学級	48	(13.0%)
特別支援学校	28	(7.2%)
未定・未就学	29	(7.9%)

であった。

3) 回答のあった 485 例から最終健診年齢が 5 歳 6 ヶ月以前の症例、記入漏れなどの不備の見られた症例など 84 例を除いた 401 症例が今回の解析対象となった。

4) 障害発生率の比較 (表 3、表 4)

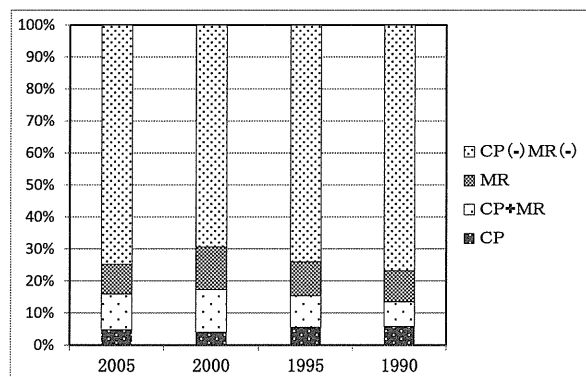
6 歳時における種々の障害について、同じ症例の 3 歳時予後全国調査結果と比較した。また、2000 年、1995 年、1990 年出生児の 6 歳時調査結果とも比較した。脳性麻痺の頻度は 16.8%で、3 歳時の 10.9%より増加していた。前回の 6 歳時調査では 17.3%であり、1990 年から以降増加傾向にあったものが、ようやく増加傾向が止まった状況である。知能発達においては遅滞と考えられる児が 20.3%で境界を含めると 44%に何らかの問題が認められることになる。この値は 3 歳の判定より有意に頻度が高かった。さらに過去 3 回の 6 歳時調査では遅滞が 26.6%、20.3%、17.5%であり、いずれも有意に増加していたが、今回は 20.3%と有意に低下していた。その反面、境界と判定される児の割合が前回の 16%から 23.8%と有意に増加しており、知的発達に問題をもつ児が軽症化していることが伺われた。視力に関しては、3 歳時にみられなかった両眼失明の児が 2 例 (0.5%) 見られており、3 歳以降も失明する可能性があることを改めて示すこととなった。弱視の判定は 12.5%に認められ、3 歳時の 3.6%より増加していた。これは年齢が進むにつれて視力の測定が可能になることが大きな要因とも考えられる。聴覚障害は 2.3%で、3 歳時の 1.5%とほぼ差はなかった。前回調査では 3.2%に見られていたことからすると、少なくとも有意に増加しているとは考えられない。てんかんの頻度は 3 歳の 5.4%から 3.1%と低下したが、有意な低下ではなかった。前回、前々回調査の頻度と変わりはない。DSMIV の基準で判定した注意欠陥多動障害の頻度は 1.3%であり、前回調査とは差はなかった。反復性呼吸器感染症の頻

度は 4.6%で、3 歳時に比較して差はなかった。前回調査とも差はなかった。在宅酸素療法実施例は 5 例で、3 歳時調査の 16 例 (4.3%) より減少していたが、有意な低下ではなかった。前回では 0.2%に見られており、特に差は見られなかった。今回新たに調査項目に加えた広汎性発達障害の頻度は 6.8%で、境界判定を加えると 13.1%とかなり高率でみられることが明らかとなった。

5) 出生体重別 (表 5) 及び在胎週数別 (表 6) 発達予後の比較

2005 年出生児の 6 歳における発達予後を出生体重別に検討し、2000 年出生児の調査結果と比較した。全体で見ると脳性麻痺 (CP) 単独例は 4.8%、精神遅滞との重複例は 11.1%、精神遅滞 (MR) 単独例は 9.3%であり、これらを除いた両者を認めない症例は 74.9%であった。前回調査と比較して MR の頻度が低下していることが明らかになった。過去 3 回の調査と比較しても CP、MR を合併していない症例の頻度は徐々に低下する傾向にあったものが、今回やや増加に転じていることがわかる (図)。

図 脳性麻痺と精神遅滞の頻度の推移



各体重群別の CP、MR の頻度は体重が増加すると共に減少する傾向が認められたが、はっきりとしたものではなかった。出生体重が 700 g を越えると両者を合併しない児の率がほぼ 80%を確保できることが示されたが、前回調

査ではどの体重群も両者を合併しない児の率が 80%を超えることがなかった。在胎週数別の CP、MR の頻度も同じく週数が進むにつれて減少する傾向にあった。在胎週数が 28 週を越えると、CP、MR を認めない児の割合がほぼ 80%以上を確保できると思われた。

6) 総合周産期ネットワーク施設（河野班）とそれ以外の施設（上谷班）の障害発生率の比較（表 7）

総合周産期ネットワーク施設（河野班）とそれ以外の施設（上谷班）の障害発生率を比較した。脳性麻痺の頻度は差がなく、精神発達では遅滞の頻度が河野班でやや低く、境界の頻度がやや高い傾向はあったが、有意な差ではなかった。その他の障害についても両群で差は認めなかった。

表 7 河野班と上谷班の障害発生率の比較

	河野班		上谷班	
	例数	割合	例数	割合
脳性麻痺	34/201	16.9%	31/185	16.8%
精神発達				
遅滞	35/182	19.2%	35/163	21.5%
境界	47/182	25.8%	35/163	21.5%
視覚障害				
両眼失明	1/207	0.5%	1/185	0.5%
片眼失明	0/207	0.0%	0/185	0.0%
弱視	20/207	9.7%	29/185	15.7%
斜視	16/207	7.7%	9/185	4.9%
判定不能	2/207	1.0%	5/185	2.7%
聴力障害	3/208	1.4%	6/189	3.2%
てんかん	5/204	2.5%	7/187	3.7%
ADHD	3/158	1.9%	1/141	0.7%
反復性呼吸器感染	10/203	4.9%	8/187	4.3%
喘息	16/201	8.0%	19/187	10.2%
在宅酸素療法	3/203	1.5%	2/186	1.1%
広汎性発達障害	13/203	6.4%	13/179	7.2%

D. 考察

超低出生体重児の長期予後に関する全国調査は、小児科学会新生児委員会が 5 年ごとに実施している新生児医療実態調査で登録された超低出生体重児を対象にして厚生労働科学研究班によって 1990 年出生の超低出生体重児 3 歳時、6 歳時及び 9 歳時予後の全国調査、1995 年及び 2000 年出生の超低出生体重児 3 歳時、6 歳時の全国調査、さらに 2005 年出生超低出生体重児 3 歳時予後の全国調査として縦断的、横断的に実施されてきた。

今回の調査では、わが国で 2005 年に出生した超低出生体重児 3115 例に関して小児科学会新生児委員会が調査した実態調査で登録された 3067 例を元にして、生存退院例 2578 例の 3 歳時予後を調査した際に最終的に検討対象となった 701 例に対して 6 歳時の予後調査を実施したものである。今回の最終解析対象症例は 485 例で、施設数としては 70 施設になった。これらの施設を総合周産期ネットワーク施設（河野班）とそれ以外の施設（上谷班）に分けて回収率を比較したが、河野班は規模の大きな施設が多く、1 施設当たりの平均症例数が 10 例程度であるのに対して上谷班は約 5 例となっていたが、回収率としては差はなかった。

フォローアップを何処で実施しているかを見ると消息不明を除くと約 90%は自施設で実施しており、他の施設で実施しているのは 10%に過ぎない。しかしながら両親が若い世代が多いことから住所地が移動することも多く、他の施設でフォローアップを受ける症例も増加すると考えられるため、全国どこへ行っても同じようなフォローアップが受けられる体制を作ることが確実に児をフォローすることを容易にし、フォローアップ率を上げて児や家族のサポートつなげられると考えられた。

児の就学に関しては、調査時期が 6 歳を中心としているために未就学児が一定の率で含