

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」

総合研究報告書（平成23年度・24年度）

アウトカム評価に関する研究

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：研究で実施される介入の主要評価項目である3歳での障害なき生存および副次評価項目である1歳半での障害なき生存が、対象の極低出生体重児において高い追跡率で正しく評価されるシステムを構築することを目的とした。研究参加施設で統一した評価ができるよう評価プロトコルとそのマニュアルを作成し、評価担当者であるフォローアップ医および心理士の研修会により内容と方法を周知した。フォローアップからの脱落防止のためのアラメールシステム、転院・転居時のフォローアップ先変更時の手順を作成しフォローアップ体制を構築した。プロトコルによるフォローアップは次年度以降の実施となる。

A．研究目的

本研究の試験介入の主要評価項目である「3歳での障害なき生存」および副次評価項目である「1歳半での障害なき生存」が、介入試験の対象の極低出生体重児において、高い追跡率で正しく評価されるシステムを構築することを目的として研究を行った。

B．研究方法

1) 評価プロトコルの確定、マニュアルの作成

主要評価項目である障害なき生存（intact survival）の定義の決定、修正1歳6か月、暦年齢3歳の評価シートの作成、確定したプロトコルが実施できるマニュアルを作成した。

2) 評価プロトコルの周知

3) 対象の追跡方法のシステム化

4) 新版K式発達検査の妥当性検証

本研究の発達評価に用いる新版K式検査の妥当性の検証のため、新版K式検査とBayley IIIの発達指数の相関を検討した。研究プロトコ-

ルを作成し、心理士のBayley IIIの検査手技の取得、ランダム化割付による対象の登録、修正1歳6か月での両検査を実施した。

（倫理面への配慮）

「極低出生体重児における新版K式発達検査とBayley III検査の相関に関する研究」について自治医科大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。研究対象の保護者に研究説明を行い書面での同意を得た後実施した。

C．研究結果

1) 評価プロトコルの確定、マニュアルの作成

障害なき生存（intact survival）の定義
平成23年度

intact survivalの定義は、「死亡、重度神経学的障害(SND)、神経学的障害(NDI)がないこと」である。具体的には表1に示した合併症の有無と程度に従って判定することとした。神経学的障害の他に身体的障害の有無と程度についても判定する。その他の重要な障害の有無は副次評価項目に含まれる。

修正 1 歳 6 か月、暦年齢 3 歳の評価シート

平成 23 年度

定義に基づくアウトカム評価の方法と内容を決定した。必須内容は身体計測、身体合併症：呼吸、消化器、腎機能の評価、神経学的合併症：脳性麻痺(CP)、GMFCS のスコア¹⁾、視機能、聴覚の評価、発達検査：原則的に心理士による新版 K 式検査とした。CP の診断のためのフローチャート、GMFCS 分類表を作成し、介入研究参加施設に配布した。

平成 24 年度

1 歳 6 か月は修正月齢 18～24 か月、3 歳は暦月齢 36～42 か月の受診での健診とし、評価シート修正 1 歳 6 か月用(資料 1)を作成し配布した。児の発達や生活の質に影響する事柄について、問診用紙で聴取できるよう、共通の問診用紙(資料 2)を作成、配布した。

マニュアルの作成

平成 23 年度

上記の評価シートを用いて研究参加施設が同じ方法で評価できることを目的とした評価マニュアル(version2012/02/10)を作成した。

平成 24 年度

転居時の追跡方法を追加、新版 K 式発達検査ができない場合の対応(心理士がその他の検査として遠城寺式発達検査を用いる、主治医が相当する発達年齢から判定する)の具体的方法をプロトコールに加えた修正した評価マニュアル(version 2012/12/25)を作成し研究参加施設に配布した。

2) 評価プロトコールの周知

平成 24 年度

フォローアップ担当心理士向け研修会

研究の概要と目的の理解、NICU 医療の概略と極低出生体重児の発育・発達の特徴、周産期医療に関わる心理士の役割、INTACT 研究における発達評価の方法の統一化、極低出生体重

児を対象とした新版 K 式検査のおこりうる問題点や対応、家族への支援を内容とした。34 施設 38 名の心理士が参加し、研究参加施設間での発達評価の統一化を行った。

フォローアップ担当医向け研修会

INTACT 研究アウトカム評価のプロトコールの確認、発達評価の統一化、脳性麻痺の診断と GMFCS のスコア法を内容とした研修会を開催した。34 施設 34 名の担当医が参加し、評価の統一化を行った。研修会ビデオを作成し、全施設に送付し不参加施設への周知を図った。

3) 対象の追跡方法のシステム化

平成 23 年度

確実なフォローアップが実施できるように、各施設の担当医あてに対象児のフォローアップ健診年齢の約 2 か月前に研究支援室からアラートメールを送信するシステムを作成した。

平成 24 年度

NRN データベースの解析により、予後データ欠損例に院外出生が多いことが明らかとなった。転院や転居によるフォローアップからの脱落を防ぐために、患者転院・転居に伴うフォローアップ先変更時の手順(資料 3)とフォローアップ先変更連絡シートを作成した。

4) 新版 K 式発達検査の妥当性検証

平成 23 年度

極低出生体重児を対象とした新版 K 式発達検査と Bayley III の相関研究の研究対象、年齢、方法、評価項目を定めた研究プロトコールを作成し倫理審査の承認を得た。Bayley III ができる心理士の養成が必要であり、検査道具を用いて研究協力者の心理士の講習会を開催した。

平成 24 年度

Bayley III の講習会とビデオ確認を行い 7 名の心理士が新版 K 式検査と Bayley III の両検査が実施可能となった。本研究の介入対象以外の修正 1 歳 6 か月の極低出生体重児に対して、

保護者の同意を得た上で研究参加の登録と新版 K 式検査と Bayley III の両検査の実施を開始した。

D . 考察

1) 評価プロトコルの確定

フォローアップ体制の構築の上で、すべての研究参加施設で同一の基準で対象の評価が実施できること、施設間差を減らすことが重要であり、評価シートとマニュアルの作成、研修会を実施した。GMFCS は脳性麻痺の重症度の客観的指標として、低出生体重児のフォローアップにおいて海外では広く取り入れられているが本邦での普及は低い¹⁾。本研究での重症度評価として使用できるよう、専門家による講演とビデオによる習得を行った。より確実な評価のために次年度にも同様の研修が必要と考えられる。今後、評価結果の WEB サイトからの登録がスムーズに実施できるよう評価シートの運用方法について検討が必要である。

2) フォローアップからの脱落防止

アウトカム評価における一番の問題点はフォローアップからの脱落である。脱落の主要原因が転院・転居であることから、対象が転居しても確実にフォローアップできる方法を検討し、その手順をマニュアル化した。これにより転居先でもフォローアップを実施することが担保されると考えられる。脱落のないフォローアップの実施とプロトコルによる評価が、次年度以降の課題である。

2) 新版 K 式発達検査の妥当性の検証

本研究での発達評価には、国内で標準化され普及している新版 K 式発達検査を用いる。しかし国際的には Bayley 検査の最新版である Bayley III が広く用いられている²⁾。本研究のアウトカム評価の質向上のため、新版 K 式発達検査と Bayley III 検査の関連研究を修正 1 歳 6 か月

児から開始した。次年度には目標対象数まで症例数を増やすとともに、3 歳児を対象とした検証も必要である。

E . 結論

本研究の試験介入の主要評価項目および副次評価項目が、介入試験のアウトカムとして正しく評価できるようプロトコルを確定した。フォローアップ担当医師、心理士向け研修会、プロトコルのマニュアル作成と配布により研究参加施設での評価の統一化を図った。脱落のないフォローアップの実施とプロトコルによる評価、発達評価に用いる新版 K 式発達検査の妥当性検証の継続が必要である。

参考文献

- 1) Palisano R, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997; 39(4): 214-223
- 2) Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development, *third edition*. San Antonio, TX: Pearson Education, Inc; 2006

G . 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

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

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 Intact survival の定義

Criteria for disability	重度神経学的障害(SND)	神経学的障害(NDI)
	以下の項目のいずれか1つ	以下の項目のいずれか1つ
運動機能	CP あり	CP あり
	GMFCS の level 3,4,5	GMFCS の level 2
発達・認知能	DQ < 55 (一般の-3SD 未満)	DQ 55~70 (一般の-2SD ~ -3SD)
視機能(両眼)	全盲または光の弁別が可能	眼鏡などによる調整が必要で眼鏡を使っても正常視力には矯正できない 修正1歳半: 眼振があるまたは近くの大きな動きはわかる(=障害があるが見える)
聴覚	補聴器を使用しても聞こえない (閾値 90dB 以上)	補聴器により矯正される (閾値 40~90dB)
その他の重要な障害	重度障害	障害
	以下の項目のいずれか1つ	
呼吸	人工呼吸または酸素を必要	運動機能の制限
消化器	TPN, NG, PEG feeding	特別の栄養、ストーマ
腎機能	透析または移植待ち	特別食を要する腎機能障害

資料 1

1歳6か月～2歳のフォローアップ評価シート 1

厚生労働科学研究費補助金「周産期医療の質と安全の向上のための研究」

INTACT 極低出生体重児 修正1歳半予後調査票

以下の口内は入力画面はありません。

匿名化番号	<input type="text"/>
性別	男 <input type="text"/> 女 <input type="text"/>
出生在胎週日	<input type="text"/> 週 <input type="text"/> 日
出生体重	<input type="text"/> g

フォローアップの実施

NICU死亡退院症例はフォローアップ入力画面はありません

NICU入院中か	入院中 <input type="text"/>	退院 <input type="text"/>	必須 <input type="text"/>
			自動計算 <input type="text"/>
フォローアップ実施の有無	あり <input type="text"/>	なし <input type="text"/>	

なしの場合の理由

下記のBOXの中で1つをチェック

死亡(退院後)	<input type="text"/>	死亡の日付け	<input type="text"/>	日付入力
		死亡時の月齢	暦 <input type="text"/> 月 <input type="text"/>	
病院入院中	<input type="text"/>	入院・入所先名	<input type="text"/>	
重症心身障害児施設入院中	<input type="text"/>			
その他の療育施設入所中	<input type="text"/>	フォロー先	<input type="text"/>	
乳児院入所中	<input type="text"/>			
他院/他施設でのフォロー	<input type="text"/>	理由を記入	<input type="text"/>	
受診希望なし	<input type="text"/>			
行方不明・音信不通	<input type="text"/>			
その他	<input type="text"/>			
不明	<input type="text"/>			

入院・入所中の場合、神経学的重度障害(SND)の有無

神経学的障害(NDI)の有無

下記のBOXの中で1つをチェック

なし	<input type="text"/>	なし	<input type="text"/>
あり	<input type="text"/>	あり	<input type="text"/>
不明	<input type="text"/>	不明	<input type="text"/>

フォローアップ実施

実施日	<input type="text"/>	日付入力
施設名	<input type="text"/>	(フォローアップ施設の変更があった場合のみ)

フォローアップ時年齢	暦 <input type="text"/> 歳	<input type="text"/> か月
修正	<input type="text"/> 歳	<input type="text"/> か月

1歳6か月～2歳のフォローアップ評価シート 2

脳性麻痺(CP)の臨床評価

障害判定に必須

CPの有無

下記のBOXの中で1つをチェック

- なし
- あり
- 不明

(診断のフローチャートを参照して型を診断)

ありの場合

下記のBOXの中で1つをチェック

- 痙直性
- アトニーゼ
- ディストニア
- 失調性
- 分類不能
- 不明

痙直型の場合は下記のBOXの中で1つをチェック

- 四肢麻痺
- 両下肢
- 片麻痺
- 単麻痺
- 不明

推測されるCPの原因は？

下記のBOXの中で1つをチェック

- PVL
- IVH
- その他
- 不明

記入

運動機能の評価(GMFCSS分類)

(レベルの診断にはフローチャートを参照)

粗大運動機能のレベルを記入、機能制限の全くない例は0を記入して下さい。

レベル

(数字で記入)

- 1 つかまって立ち上がり、家具につかまって数歩歩く。18か月から2歳の間に歩き、歩行補助具を必要としない
- 2 一人で坐位保持可能、肘這いまたは四つ這いが可能、つかまり立ちができる場合もある
- 3 腰を支えると床上での坐位は保っている。寝返りし前方へ肘這いする。
- 4 頭部をコントロールできるが、床上で坐るためには体幹を支持してもらう必要がある。
- 5 腹臥位および坐位で、頭部と体幹の抗重力的な肢位を保持することができない。寝返りできない

水頭症に対するシャントの有無

- なし
- あり
- 不明

けいれん

退院後これまでにけいれんを起こしたことはありますか

- なし
- あり
- 不明

以下「あり」の場合

そのときに発熱はありましたか

- はい
- いいえ
- 不明

最後におこったけいれんはいつ頃ですか

現在抗けいれん薬の治療を受けていますか

- なし
- あり
- 不明

その他の神経学的障害について記入

1歳6か月～2歳のフォローアップ評価シート 3

発達の評価

障害判定に必須

発達検査を実施しましたか？ はい いいえ

実施されてなければその理由を記入下さい

- 正常発達(主治医)のため実施せず
- 発達遅滞(主治医)のため実施せず
- 合併する障害のため実施せず
- 試みたが完了できず
- 保護者の拒否
- その他

下記のBOXの中で1つをチェック

発達検査

実施した発達検査

新版K式検査 はい

その他

検査名を記入

total DQ 修正年齢で評価

修正年齢で評価

下位項目 P-M
C-A
L-S

total DQ

下位項目名 スコア

発達評価

下記のBOXの中で1つをチェック

		検査評価	主治医判定
正常発達	(DQ >85 or 3か月未満の遅れ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ボーダーライン	(DQ 70-84 or 3か月以上6か月未満の遅れ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
遅滞	(DQ 55-69 or 6か月以上9か月未満の遅れ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
重度遅滞	(DQ <55 or 9か月以上の遅れ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
不明			<input type="checkbox"/>

主治医判定の発達評価の根拠

1歳6か月～2歳のフォローアップ評価シート 4

感覚機能障害とコミュニケーション能力

障害判定に必須

視覚機能

眼鏡を使用していますか はい いいえ 不明

視力(眼鏡使用の場合はつけた状態で)

下記のBOXの中で1つをチェック

正常またはほぼ正常
 眼振がある、または近くの大きな動きは分かる
 光のみ判別あるいは全盲
 不明

斜視がありますか はい いいえ 不明

聴覚機能

補聴器を使用していますか はい いいえ 不明

聴力(補聴器使用の場合はつけた状態で)

下記のBOXの中で1つをチェック

正常またはほぼ正常
 補聴器により補正可能(40-70dBHL)
 補聴器により完全には補正不能(70-90dBHL)
 補聴器でもほとんど聞こえない(>90dBHL)
 不明

コミュニケーション能力

何らかのコミュニケーションの困難さがありますか(発達遅滞、発達障害を含む)

はい いいえ 不明
 (聴力障害のみは除く)

理解力

簡単な命令(「おもちゃをちょうだい」など)を理解できますか 下記のBOXの中で1つをチェック

言葉のみでの理解可能
 他の方法(ジェスチャーなど)も使った理解可能
 全く理解できない
 不明

言語表出

有意語の表出は?

下記のBOXの中で1つをチェック

3語以上
 1～2語
 なし
 不明

行動(落ち着き)

下記のBOXの中で1つをチェック

正常
 多動(同年齢の児に比して著しく落ち着きがない)
 視線があわない・視線をそらす
 その他
 不明

1歳6か月～2歳のフォローアップ評価シート 5

身体的問題

障害判定に必須

呼吸機能

下記のBOXの中で1つをチェック

- 問題なし(医療なし)
- 運動機能制限
- 酸素または人工呼吸が必要

- | | | | | |
|--------------------|--------------------------|----|--------------------------|-----|
| 呼吸器感染の反復(入院を必要とする) | <input type="checkbox"/> | はい | <input type="checkbox"/> | いいえ |
| 気管支喘息 | <input type="checkbox"/> | はい | <input type="checkbox"/> | いいえ |
| 気管切開 | <input type="checkbox"/> | はい | <input type="checkbox"/> | いいえ |
| 在宅酸素 | <input type="checkbox"/> | はい | <input type="checkbox"/> | いいえ |
| 人工呼吸器使用 | <input type="checkbox"/> | はい | <input type="checkbox"/> | いいえ |

腎機能

下記のBOXの中で1つをチェック

- 問題なし(医療なし)
- 何らかの治療を要する障害
- 透析または移植を必要とする障害

摂食・消化器機能

下記のBOXの中で1つをチェック

- 問題なし(医療なし)
- 特別の食餌(栄養剤)を経口摂取
- 経口摂取不能

- | | | | | |
|--------------|--------------------------|----|--------------------------|-----|
| NGチューブ または胃瘻 | <input type="checkbox"/> | はい | <input type="checkbox"/> | いいえ |
| TPN | <input type="checkbox"/> | はい | <input type="checkbox"/> | いいえ |
| ストーマ | <input type="checkbox"/> | はい | <input type="checkbox"/> | いいえ |

身体発育

- | | | | | | |
|----|----------------------|----------------------|--------|--------------------------|----|
| 体重 | <input type="text"/> | kg | 事務局で記入 | <input type="checkbox"/> | SD |
| 身長 | <input type="text"/> | cm | | <input type="checkbox"/> | SD |
| 頭囲 | <input type="text"/> | cm | | <input type="checkbox"/> | SD |
| 血圧 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | mmHg | (測定できれば) | |

その他の障害や問題と日常生活への影響などについて

総合判定(事務局で記入)

神経学的障害の合併

下記のBOXの中で1つをチェック

- 死亡(D)
- 重度障害(SND)
- 障害(NDI)
- 上記なし

その他の(身体的)障害

下記のBOXの中で1つをチェック

- 重度
- あり
- なし

資料 2

INTACT フォロアアップ 問診用紙(1 歳 6 か月、3 歳共通)

施設 ID

ID

以下の質問の当てはまる にチェックをいれて、() には記入をお願いします。

1. お子さんの主な養育者(一番長い時間お子さんに接し、身の世話をしている方)は、誰ですか?
母親 母親以外 () (具体的に記入して下さい)
2. 主な養育者の方が、日常、話している言葉は?
日本語 日本語以外
3. お子さんは、NICUを退院後、入院した経験がありますか?
なし あり (回) 入院病名
1. _____
2. _____
3. _____
4. お子さんは現在集団保育に入っていますか
なし あり ありの場合: 保育園 幼稚園 その他 ()
5. お子さんは、家族メンバー(父親、母親、兄弟姉妹)との離別あるいは死別の経験がありますか?
なし あり 誰と? ()
6. これまでの子育て中のご両親の健康状態は、いかがでしたか?
母親 健康 不安定
父親 健康 不安定
7. これまでの子育て中、ご家庭の経済状況は安定していましたか?
概ね安定していた 不安定だった
8. お子さんのご両親(血縁 の)は、高校卒業以後の進学がありますか。
母親 なし あり
父親 なし あり
9. お子さんの主な養育者の方にお尋ねします。家族について感じていることについて、以下の質問にお答え下さい。
 - 1) 何か困ったとき、家族はあなたの助けになりますか。 ない ときどき いつも
 - 2) あなたは家族と、話し合ったり苦労をわかち合うことに満足していますか。 ない ときどき いつも
 - 3) あなたがなにか新しいことをしようとしているとき、家族は助けになりますか。 ない ときどき いつも
 - 4) あなたの感情(怒り、さびしさ、愛など)に、家族は応えてくれますか。 ない ときどき いつも
 - 5) 一家だんらんの時間がありますか。 ない ときどき いつも
10. 本日の診察でお聞きになりたいことをご記入下さい。

資料3

患者転院・転居に伴うフォローアップ先変更時の手順

【原則】

- できるだけINTACT参加施設に紹介をすすめる。
- 保護者に紹介もとの施設 (INTACT 施設) で、紹介先でもフォローアップの継続 (1 歳半、3 歳で予定された内容のフォローアップをうけること)、フォローアップ結果を紹介もと施設に紹介先施設から診療情報提供 (紹介) に対する「返事」あるいは診療情報提供書 (保険診療) として送付してもらうことについて説明する。

- 紹介状に、

INTACT対象児であること

**予後評価マニュアルに沿って修正1歳半、3歳は評価していただくこと
研究参加の書面による同意が得られていること**

を明記する。

- 紹介先が決まったら、必ず研究支援室に連絡シート(次のページ)をメール (nicu-intact@boshi.twmu.ac.jp) もしくは FAX 03-5269-7444(直通) する。

A)INTACT参加施設に紹介する場合:1) 2)

- 1) フォローアップ担当者のリストから、直接依頼、紹介する。
- 2) 紹介後、支援室に連絡シートをメールもしくはFAXする。

B)INTACT参加施設には紹介できない場合:1) 2) 3) 4)

- 1) 支援室に、自宅住居地 (都道府県、市町村など) を連絡する。保護者からの希望施設があれば記載する。
- 2) 支援室は、フォローアップ体制について、問い合わせ等で確認した上で、候補施設について情報提供する。
- 3) 紹介状に、 、 、 に加え、
研究支援室から予後評価マニュアルが送られてくること
も記載する。
- 4) 紹介先、フォローアップ依頼先が決まったら、連絡シートを支援室にメールもしくはFAXする。

いずれの場合も、

紹介先施設から、紹介に対する「返事」として予後評価結果を送付してもらう。

最初に症例を登録したNICUでフォローアップデータを登録する。