

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Hosono S 2008	0	20	4	20	2.3%	0.11 [0.01, 1.94]	2008
March MI 2013	4	36	9	39	15.4%	0.48 [0.16, 1.43]	2013
Katheria AC 2014	4	30	12	30	17.7%	0.33 [0.12, 0.92]	2014
Hosono S 2015	18	77	26	77	64.7%	0.69 [0.42, 1.15]	2015
Total (95% CI)		163		166	100.0%	0.55 [0.36, 0.85]	
Total events	26		51				
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 3.08, df = 3 (P = 0.38); I ² = 2%							
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.007)							

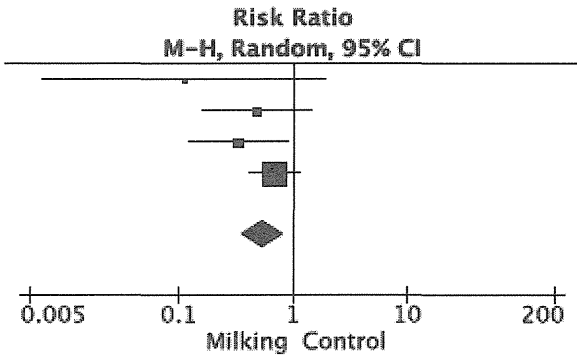


図 9 慢性肺疾患発症のリスク

D. 考察

臍帯ミルキングは臍帯遅延結紮と同様、出生時のヘモグロビン濃度およびヘマトクリットの上昇を認め、輸血リスク回避として同様な効果が期待できる。臍帯ミルキングは臍帯遅延結紮と比較して急速な容量負荷になるにもかかわらず頭蓋内出血の頻度はすべての重症度を含めた検討では低下を認めた。また III, IV 度の重症群においても有意差は無いもののリスク比は 0.62 [95%信頼区間 0.36, 1.07] であることから減少させる傾向は見られており症例数が増えることにより有意差を認める可能性がある。

臍帯遅延結紮と臍帯ミルキングが同等または非劣勢であるかは同等性試験または非劣勢試験を行う必要がある。Kurzer らが 2014 年に 32 週未満で出生した早産児で臍帯遅延結紮と臍帯ミルキングの比較試験を行い両群間で統計的有意差が認められなかったとしている。

臍帯遅延結紮においても臍帯ミルキングにおいても神経学的後障害の検討は臍帯遅延結

紮において Mercer らの修正 7 か月までの報告があるだけで、長期の神経学的後障害の検討は今後の重要な検討課題である。

E. 結論

早産児に対する臍帯ミルキングは輸血削減効果に止まらず死亡率および神経学的後障害発症のリスクである頭蓋内出血および慢性肺疾患の頻度を低下させることから中枢神経障害発症率も低下させる可能性があるためコストもかからず簡便なため積極的に行う手技と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 細野茂春. 臍帯結紮時期 早期結紮から遅延結紮へ. 周産期医学 44:419-422;2014
2. Hosono S, Hine K, Nagano N, Taguchi Y, Yoshikawa K, Okada T, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S. Residual blood volume in the umbilical cord of extremely premature infants. *Pediatr Int.* 2014(in press)
3. Hosono S, Tamura M, Tetsuya K, Masaki W, Isao K, Satoshi I. A survey of delivery room resuscitation practices at tertiary perinatal centers in Japan. *Pediatr Int.* 2014(in press)
4. Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Masanori Tamura. One-time umbilical cord milking after cord cutting has same effectiveness as multiple-time umbilical cord milking in infants born at less than 29 weeks of gestation. A retrospective study. *J Perinatol.* 2015 (in press)
5. 細野茂春. 胎盤血輸血. 小児内科 2015(印刷中)

2. 学会発表

1. 細野茂春. 胎盤血輸血と新生児・乳児の貧血予防. 第24 回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会. 横浜. 2014. 6

2. Hosono S. Does placental transfusion prevent from the development of iron deficiency anemia in infancy? Third China-US (xiaoxiang) International Symposium of Pediatrics. Changsha China 2014. 9

3. Hosono S, Tamura M, Kusud S, Mori R, Hirano M, Fujimura M. One-time umbilical cord milking after cord cutting reduces the need for red blood cell transfusion and reduces the mortality rate in extremely preterm infants; A multicenter randomizes controlled trial. Pediatrics Academic Societies Annual meeting. San Diego 2015. 4(予定)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
細野茂春.	臍帯結紮時期 早期結紮から遅延結紮へ.	周産期医学	44	419-422	2014
Hosono S, Hine K, Nagano N, Taguchi Y, Yoshikawa K, Okada T, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S.	Residual blood volume in the umbilical cord of extremely premature infants.	Pediatr Int.			2014 (in press)
Hosono S, Tamura M, Tetsuya K, Masaki W, Isao K, Satoshi I.	A survey of delivery room resuscitation practices at tertiary perinatal centers in Japan.	Pediatr Int.			2014 (in press)
Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Tamura M.	One-time umbilical cord milking after cord cutting has same effectiveness as multiple-time umbilical cord milking in infants born at less than 29 weeks of gestation. A retrospective study.	J Perinatol.			2015 (in press)

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」

分担研究報告書

周産期医療の質と安全の向上のための研究における

統計解析課題の検討に関する研究

研究分担者 米本直裕 国立精神・神経医療研究センター 研究員

研究要旨

周産期医療の質と安全の向上のための介入研究（クラスターランダム化試験）の登録、追跡期間中における統計解析の課題であるモニタリングについての検討を行った。安全性評価に必要なモニタリングレポート作成のため、児背景、児の院内情報の集計を行った。モニタリングレポートはデータ安全性評価委員会に提出され、研究班に勧告が提示された。また、研究のアウトカムの国際標準に対する妥当性を検討のための統計解析を行い、それを確認した。研究の妥当性が高められた。

A. 研究目的

周産期医療の質と安全の向上のための介入研究（クラスターランダム化試験）の登録、追跡期間中における統計解析課題についての検討を行う。

B. 研究方法

1) データモニタリング

登録、追跡期間中の安全性評価に必要なモニタリングレポート作成のため、2014 年 9 月に症例登録システムに登録されていたデータを用いて、児背景（性別、週数、出生体重）、児の院内情報（院内死亡、脳室内出血、壊死性腸炎、慢性肺疾患、敗血症）の集計を行った。院内情報については、参考情報として、本研究のベースラインデータ（介入前；2007–2009 年）、NRN データベース（2010–2011 年）を算出した。

2) アウトカムの妥当性に関する検討

本研究の主要アウトカムは 3 歳時での障害なき生存（INTACT）であるが、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。神経学的障害の評価は新

版 K 式で行うが、これは日本で開発された検査法であり、国際的標準ではない。そこで分担研究者の河野が主導し、新版 K 式と国際的標準の検査であるベイリー検査法との関連研究（低出生体重児における新版 K 式発達検査と Bayley III 検査の関連に関する研究）を主研究の付随研究として行い、その 1 歳半児の登録、データ収集が完了した。そこで、そのデータについて統計解析計画を立案し、解析を行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究及び疫学研究に関する倫理指針を遵守し、使用したデータは中央、施設の倫理委員会で承認済みである。解析は連結不能匿名化されたデータで行い、セキュリティに留意した環境で作業を行う。

C. 研究結果

1) データモニタリング

モニタリングレポートのための集計結果を算出（表 1-1、1-2）し、対象児背景の均一性、試験進捗の安全性に問題がないことを確認し

た。モニタリングレポートはデータ安全性評価委員会に提出され、研究班に勧告が提示された。ただし、一部の施設において登録漏れ、未入力などの問題が明らかになった。安全性評価委員会のから研究班に勧告され、事務局から各施設へのフィードバックが行われた。

2) アウトカムの妥当性に関する検討

統計解析は統計解析計画書を作成し、それに基づいて行った。(別紙) 新版 K 式とベイリー検査の相関は十分にあり、本研究のアウトカムの妥当性が確認された。解析結果の詳細は現在投稿中である。

D. 考察

モニタリングレポートによって試験進捗が順調に行われていること、データ入力に課題があることがあらためて明らかになった。データ安全性評価委員会からも同意のコメントをうけ、研究班事務局から各施設に引き続き改善の要請が行われている。必要症例数を超える症例をすでに登録できており、最終データ固定にむけて、データの質を改善するため、事務局において、定期的にデータチェック、施設へのフィードバックが行われている。また相関研究の検討により、本研究のアウトカムの妥当性は高められた。今後、フォローアップで収集する、主要アウトカムである 3 歳の障害なき生存のデータの質を確保する必要があるだろう。

E. 結論

周産期医療の質と安全の向上のための介入研究(クラスターランダム化試験)の登録、追跡期間中における統計解析課題についての検討を行った。現時点での試験の妥当性を確認した。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1) Sex Mediated Morbidities Interaction for Death or Neurodevelopmental Impairments in Infants Born at 22-27 Gestational Weeks in NRN Japan: A Mediation Analysis. Yumi Kono, Naohiro Yonemoto, Satoshi Kusuda, Masanori Fujimura. Pediatrics Academic Societies & Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting. May3,2014. Vancouver, Canada.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1-1

登録対象児の背景(群別の集計) n=3213

2012年2月から2014年2月末まで(登録システムに入力されている症例)

		介入群 n=1550 (%)	対照群 n=1663 (%)
性別	男	769 (49.6)	828 (49.8)
	女	767 (49.5)	834 (50.2)
	不明	1 (0.06)	1 (0.06)
	無回答	13 (0.84)	0 (0)
週数	22-26	394 (25.4)	435 (26.2)
	27以上	1154 (74.5)	1227 (73.8)
	無回答	2 (0.13)	1 (0.06)
出生体重	400-1000g	688 (44.4)	415 (41.6)
	1001-1500g	862 (55.6)	582 (58.4)
	無回答	0 (0)	0 (0)

表1-2

院内死亡および重篤な疾患の発生割合N,(%)INTACT開始前後、NRNデータとの比較

	INTACT研究* 介入後 n=3213 (%) 2012年2月から 2014年2月まで	INTACT研究 介入前 n=5433 (%) 2007年から 2009年まで	NRNデータベース n=10233 (%) 2010年から 2011年まで
院内死亡	120 (4.1)/2930	491 (9)	720 (7)
脳室内出血	370 (12.7)/2916	764 (14.1)	1281 (12.5)
壊死性腸炎	48 (1.6)/2910	139 (2.6)	155 (1.5)
慢性肺疾患	1193 (41.6)/2868	1781(32.8)	3394 (33.2)
敗血症	228 (7.8)/2910	463 (8.5)	807 (7.9)

*登録システムに入力されている症例、約300名が未報告(9月現在)

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

解析計画書

Version 1.2

米本 直裕

本計画書では、「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」における解析計画の詳細について記載する。

1. 目的

低出生体重児における新版 K 式発達検査と Bayley III 検査の相関関係について検討し、両者の互換可能性を確認する。

2. データ

データセット名：kbayleydata.xls 計 124 名

データセットの変数：A：出生時及び院内 B：診察時 C：K 式 D:Bayley

変数名	解析変数名	
No	No	数字：1-124 (追加)
割付	Rand	0: Bayley 後 K 式前 1: Bayley 前 K 式後 (追加)
評価順番	Randout	0: Bayley 後 K 式前 2: Bayley 前 K 式後 (追加)
出生年	A1	数字：2011, 2012
施設 ID	A2	文字
施設 ID 数字	A2a	数字
患者匿名化番号	A3	数字
出生時母年齢	A4	数字 <不明 1 院外出生のため不明>
母の妊娠回数	A5	数字
母の分娩回数	A6	数字
出生前ステロイド投与	A7	1：なし 2：あり 3：不明
性別	A8	1：女 2：男
院内出生	A9	1：なし 2：あり
多胎の有無	A10	1：単胎 2：多胎 (18 例)
在胎期間週	A11	数字
在胎期間日	A12	数字
出生体重	A13	数字
先天異常	A14	1：なし 2：あり
先天異常内容	A15	文字
慢性肺疾患	A16	1：なし 2：あり

脳室内出血 3 度以上	A17	1 : なし 2 : あり
脳室周囲白質軟化症	A18	1 : なし 2 : あり
敗血症	A19	1 : なし 2 : あり
消化管穿孔	A20	1 : なし <全例なし>
未熟児網膜症	A21	1 : なし 2 : あり
晩期循環不全	A22	1 : なし 2 : あり
修正月齢	B1	数字
暦年齢	B2	数字
体重	B3	数字
身長	B4	数字
頭囲	B5	数字
脳性麻痺	B6	1 : なし 2 : あり(5 例)
片側または両側の失明	B7	1 : なし <全例なし>
補聴器の使用	B8	1 : なし <全例なし>
検査時合併症	B678a	1 : なし 2 : あり (追加) <脳性麻痺 5 例のみ>
新版 K 式検査日	B9	YYYY/MM/DD
Bayley III 検査日	B10	YYYY/MM/DD
検査間隔 (日)	B11	数字 (追加)
検査間隔 (日) 絶対値	B11a	数字 <絶対値> (追加)
精密年齢	B12	数字
修正精密年齢	B13	数字
換算生活年齢	B14	数字 <2 例欠測>
修正概算生活年齢	B15	数字 <2 例欠測>
PM 得点	C1	数字
PM 発達年齢	C2	数字 <9 例欠側>
PMDQ	C3	数字
PM 修正 DQ	C4	数字*
CA 得点	C5	数字
CA 発達年齢	C6	数字 <9 例欠側>
CADQ	C7	数字
CA 修正 DQ	C8	数字*
LS 得点	C9	数字
LS 発達年齢	C10	数字 <9 例欠側>
LSDQ	C11	数字
LS 修正 DQ	C12	数字*
全領域得点	C13	数字
全領域発達年齢	C14	数字 <9 例欠側>

全領域 DQ	C15	数字
全領域修正 DQ	C16	数字*
ベイリー月齢	D1	数字
ベイリー日	D2	数字
ベイリー修正月齢	D3	数字
ベイリー修正日	D4	数字
cognitive raw score	D5	数字
修正 cognitive scaled score	D6	数字*
修正 cognitive composite score	D7	数字*
receptive raw score	D8	数字
修正 receptive scaled score	D9	数字*
expressive raw score	D10	数字
修正 expressive scaled score	D11	数字*
修正 language composite score	D12	数字*
fine score	D13	数字
修正 fine scaled score	D14	数字*
gross score	D15	数字
修正 gross scaled score	D16	数字*
修正 motor composite score	D17	数字*

*主たる解析、副次解析で使用するスコアの変数（スコアは全て修正を用いる）

3. 解析方法

統計解析は SAS9.2 を用いる。統計学的検定の有意水準は両側 5%とする。

3.1 基礎集計

対象者背景の記述（N, %, mean, SD, median, interquartile, min-max）

K 式、Bayley 各スコアの分布（ヒストグラム, mean, SD, median, interquartile, min-max）

により、分布の形状、正規性、外れ値などを確認する。

K 式: PM 領域 DQ(C4), CA 領域 DQ(C8), LS 領域 DQ(C12), Full DQ(C16)

Bayley: cognitive composite score (D7), language composite score (D12), motor composite score (D17)

(詳細) scaled score: 修正 cognitive scaled score (D6), 修正 receptive scaled score (D9),

修正 expressive scaled score (D11), 修正 fine scaled score (D14), 修正 gross scaled score (D16)

3.2 主たる解析

下記の 1-3) の K 式と Bayley のスコア間の関係を散布図及び Altman-Brand plot¹ で記述する。

要約指標として Pearson 相関係数、Spearman 相関係数、その 95%信頼区間、p 値を計算する。

1) CA 領域 DQ (C8) と Bayley の cognitive composite score (D7)

2) LS 領域 DQ (C12)と Bayley の language composite score (D12)

3) PM 領域 DQ (C4)と Bayley の motor composite score (D17)

3.3 副次解析

3.3.1 下記の 1-3) の K 式と Bayley のスコア間の関係を主たる解析と同様に分析にする。

1) Full DQ (C16)と Bayley の 3 スコア(cognitive score (D7), language composite score (D12), motor composite score (D17)) の相関

2) LS 領域 DQ (C12)と Bayley の language 修正 receptive scaled score (D9), 修正 expressive scaled score (D11)の相関

3) PM 領域 DQ (C4)と Bayley の motor 修正 fine scaled score (D14), 修正 gross scaled score (D16),の相関

3.3.2 K 式と Bayley のスコアの換算式とその相関に影響する要因

主たる解析で行った 3 つの関係について行う。説明変数に K 式のスコア、関係に影響する予想される要因、従属変数に Bayley のスコアとし、回帰分析を用いて、K 式スコアの線形性、反応関係を確認し、換算式を算出する。線形回帰、(関係が線形でない場合に) Fractional Polychomous 法 (非線形)²を使用する。単変量 (K 式スコア) と多変量 (K 式スコア及び関係に影響すると予想される要因) で行う。回帰係数と 95%信頼区間を算出する。

関係に影響すると予想される要因として、下記を用いる。

性別、出生体重、週数、多胎

検査時の合併症の有無 (脳性麻痺、失明、聴力障害) を除外した場合も解析する。

3.3.3 K 式および Bayley カットオフ値に対応するスコア値の算出

下記の 1)、2)のスコア値を推定する。

K 式 full (C16)および Bayley の cognitive (D7), language (D12), motor (D17)スコアのカットオフ値 70 未満/以上を従属変数 (2 値変数 : あり、なし) とし、相対する K 式および Bayley のスコア値 (連続変数) を説明変数として、ROC 曲線を記述し、感度、特異度、陽性的中率 (Positive Predictive Value) , 陰性的中率 (Negative Predictive Value) , 尤度比 (likelihood ratio)、オッズ比を算出し、対応するスコア値のカットオフ値を求める。

1) K 式 full DQ(C16)<70 に相当する Bayley の cognitive (D7), language (D12), motor (D17)スコアの値

2) Bayley の cognitive (D7), language (D12), motor (D17)スコアのいずれかが<70 に相当する K 式 full DQ (C16)のスコア値

4. 結果表、図表の例

対象者の背景

性別	N (%)	
出生体重	Mean (SD)	
週数	Median (interquartile) (Min-Max)	
....		

背景：出生時母年齢、出生前ステロイド投与、院内出生、多胎の有無、先天異常（染色体異常は0例）
慢性肺疾患、脳室内出血3度以上、脳室周囲白質軟化症、敗血症、未熟児網膜症、晚期循環不全
（検査施行時）修正月齢、2検査の間隔（日数）、体重、身長、頭囲

K式、Bayley各スコアの分布

K式	Mean (SD)	
	Median (interquartile) (Min-Max)	
Bayley	Mean (SD)	
	Median (interquartile) (Min-Max)	
....		

ヒストグラム

縦軸：スコア 横軸：対象者

主要な解析

	Pearson correlation coefficient (95%CI), p-value	Spearman correlation coefficient (95%CI), p-value
CA領域DQとBayleyの cognitive score	0.XX (0.XX-0.XX), p=0.00X	
LS領域DQとBayleyの language composite score		
PA領域DQとBayleyの motor composite score		

散布図 計 3、Altman-Brand plot 計 3

副次解析

	Pearson correlation coefficient (95%CI), p-value	Spearman correlation coefficient (95%CI), p-value
Full DQ と Bayley の cognitive score		
Full DQ と Bayley の language composite score		
Full DQ と Bayley の motor composite score		
LS 領域の DQ と Bayley の language 修正 receptive scaled score		
LS 領域 DQ と Bayley の language 修正 expressive scaled score		
PA 領域の DQ と Bayley の motor 修正 fine scaled score		
PA 領域の DQ と Bayley の motor 修正 gross scaled score		

散布図 計 7、Altman-Brand plot 計 7

K 式と Bayley のスコアの換算式とその相関に影響する要因

線形回帰

	Univariate: Beta (95%CI), p-value	Multivariate: Beta (95%CI), p-value
CA 領域 DQ と Bayley の cognitive score	0.XX (0.XX-0.XX), p=0.00X	
性別		
出生体重		
週数		
多胎		

検査時合併症		
LS 領域 DQ と Bayley の language composite score		
性別		
出生体重		
週数		
多胎		
検査時合併症		
PA 領域 DQ と Bayley の motor composite score		
性別		
出生体重		
週数		
多胎		
検査時合併症		

Fractional Polychromous 法

	Univariate: Beta (95%CI), p-value	Multivariate: Beta (95%CI), p-value
CA 領域 DQ と Bayley の cognitive score	0.XX (0.XX-0.XX), p=0.00X	
性別		
出生体重		
週数		
多胎		
検査時合併症		
(回帰式)		
LS 領域 DQ と Bayley の language composite score		
性別		
出生体重		
週数		
多胎		
検査時合併症		
(回帰式)		
PA 領域 DQ と Bayley の motor composite score		

性別		
出生体重		
週数		
多胎		
検査時合併症		
(回帰式)		

K 式および Bayley カットオフ値に対応するスコア値の算出

Full DQ < 70

	Cut-off score	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	OR
Bayley の cognitive score								
Bayley の language composite score								
Bayley の motor composite score								

ROC 曲線 計 3

Bayley の cognitive, language, motor スコアのいずれかが < 70

	Cut-off score	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	OR
K 式 Full DQ								

ROC 曲線 計 1

5. 文献

- 1) Bland JM, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 327: 307-10.
- 2) Royston P, Altman DG. Regression using fractional polynomials of continuous covariates: parsimonious parametric modelling. J R Stat Soc Ser C Appl Stat 1994;43:429-67.

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」

分担研究報告書

介入児の予後評価に関する研究

研究分担者 河野 由美 自治医科大学小児科学 学内教授

研究要旨

昨年度から始まった修正 1 歳 6 か月での予後評価について、平成 26 年 6 月時での登録データを元に、2 か月毎に評価期限を迎える児の予後評価状況をモニタリングした。12 月末時点で生存対象 984 名の 70%、676 名で予後評価の有無が登録され、うち 617 名 (91%) が受診し、受診者中の 90%、556 名で新版 K 式発達検査が実施されていた。予後登録者での脱落例は 5% であり、良好なフォローアップ状況が明らかとなった。また、平成 27 年 2 月から始まる主要アウトカムである 3 歳評価のプロトコルを確定し、評価シートを配布した。担当者会議と Q&A 集・資料集の配布により評価方法の周知を行った。引き続きフォローアップ状況のモニタリングと体制の維持が必要である。

研究協力者

渡辺とよ子 都立墨東病院
本間洋子 実践女子大学 教授
田中恭子 順天堂大学小児科 准教授
平澤恭子 東京女子医科大学 准教授
石井のぞみ 愛育病院母子保健科 医長
川瀬昭彦 熊本市市民病院新生児内科 部長
平野慎也 大阪府母子保健総合医療センター 副部長
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

は 1 歳 6 か月評価状況の把握とその対応、3 歳評価のプロトコルの確定と周知を行うことを目的とした。

A. 研究目的

周産期医療質向上のための介入プログラム（以下 INTACT 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 6 か月での「障害なき生存」が、研究対象の極低出生体重児において正しく評価され、その結果を国内外に発信できるフォローアップ体制を構築することを目的とした。本年度

B. 研究方法

- 1) 修正 1 歳 6 か月の予後評価状況の把握
研究登録症例の出生年月と在胎期間から修正 2 歳 0 か月相当時期を算出し、相当時期での予後評価の WEB 登録状況を 2 か月毎にモニタリングを行う。
- 2) 3 歳の予後評価のプロトコル確定
主要評価項目である「障害なき生存」の定義にもとづき、3 歳の評価を実施するための方法を確定し、評価シートを作成する。
- 3) 評価プロトコルの周知
修正 1 歳 6 か月に加えて、今後開始となる 3 歳の予後評価が、参加施設および協力施設で統一した方法で行われるよう周知を行う。
- 4) 新版 K 式発達検査の妥当性の検証
発達評価に用いる新版 K 式検査の発達指数

と Bayley III 検査との相関を検討する。修正 1 歳 6 か月時での相関についての解析を行う。本年度は 3 歳児も対象として検査を実施する。
(倫理面への配慮)

新版 K 式発達検査の相関研究については、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) 修正 1 歳 6 か月の予後評価状況の把握

平成 26 年 8 月、10 月、12 月と 2 か月毎に評価期限の修正 2 歳を迎える児の予後評価の WEB 登録状況、受診の有無、新版 K 式発達検査の実施の有無について確認した。図 1 に示すとおり、12 月末時点で 1028 名が評価期限対象であり、死亡を除く 984 名中 676 名 (70%) で予後評価の有無が登録されていた。676 名中 617 名が受診あり (91%)、受診なしが 31 名 (4.6%)、退院後死亡 (1.0%) で残りは未確定であった。新版 K 式発達検査 DQ 値は 556 名 (受診者中の 90%) で登録されていた。

2) 3 歳の予後評価のプロトコール確定

平成 27 年 2 月から始まる 3 歳 (暦年齢 3 歳 0 か月から 3 歳 6 か月未満までに実施) の予後評価プロトコールとして、3 歳相当の運動発達、認知発達、視覚障害の評価の方法を確定した。更に、3 歳では行動発達について、多動と自閉症スペクトラム障害を評価するための、本研究における評価基準を設けた。

確定したプロトコールに基づき、3 歳評価シートを作成し配布した。(資料 1)

3) 評価プロトコールの周知

修正 1 歳 6 か月、3 歳の予後評価が、参加施設および協力施設で統一した方法で行われるよう、Q&A・資料集 (第 3 版) を作成し、研究参加施設の担当者には担当者会議、研究会議

で周知するとともに Q&A・資料集を配布した。

フォローアップからの脱落症例への対応として、3 歳を対象とした電話等による受診勧奨、電話によるインタビューガイド (資料 2)、電話・メール・郵送による予後調査票 (資料 3) を作成し、評価プロトコールと同様に周知を行った。

4) 新版 K 式発達検査の妥当性の検証

修正 1 歳 6 か月を対象とした、新版 K 式発達検査と Bayley III 検査の相関について解析した。表 1 に示すように、ふたつの検査の対応する領域のスコア (認知適応と Cognitive、言語社会と language、姿勢運動と Motor) は高い相関関係が認められた。新版 K 式検査の全領域発達指数 (DQ) と、Bayley III 検査の Cognitive、language、Motor の各スコアとの相関係数も高値であった。

D. 考察

研究対象のアウトカム評価である修正 1 歳 6 か月の予後評価の状況は、登録は 70% と十分とは言えないが、登録者の 90% は受診し、脱落が判明している例は 5% であることが判明した。これらの登録状況、受診状況は研究参加施設の担当者会議、研究会議などで随時報告し、登録を促すとともに、良好なフォローアップ状況を継続できるよう周知した。本研究は、日本で実施されている早産低出生体重児の予後を調査する多施設共同研究の中で、最もフォローアップ率の高い研究となることが予想される。

主要評価項目とである 3 歳での「障害なき生存」の評価が、平成 27 年 2 月から全参加施設で統一して実施できるよう、3 歳評価シートを作成し配布するとともに、Q&A・資料集 (第 3 版) を作成して周知を行った。

研究結果の質の担保のためには、参加施設が

同じ内容と方法でアウトカム評価を行うことに加え、評価からの脱落を減らすことが重要である。しかしながら脱落を完全に防ぐことは困難であり、脱落例の状況を把握することも研究上重要と考えた。脱落例の予後状況の把握のために、昨年度作成した 1 歳 6 か月と同様に 3 歳でも電話・メール・郵送でのインタビュー・アンケートによる調査のためのインタビューガイドを作成した。

本研究で用いる発達検査である新版 K 式発達検査の DQ は、海外で広く使用されている BayleyIII 検査のスコアと、認知、言語、運動のいずれの領域でも修正 1 歳 6 か月児において良好な相関が得られた。この結果は、本研究結果を海外の介入研究や予後調査研究と比較する上で有用と考える。主要評価項目である 3 歳児についても同様な相関研究の実施が必要と考えられた。

E. 結論

INTACT 介入児の修正 1 歳 6 か月のアウトカム評価の状況を調べ、脱落例は予後について登録された対象の 5%であり、良好なフォローアップ状況であることが確認された。3 歳評価に

むけてプロトコルを確定しその評価方法の周知を行った。引き続きフォローアップ状況のモニタリングと体制の維持が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 河野由美 周産期母子医療センターネットワークデータベース解析からみた極低出生体重児の予後 日本小児科学会雑誌 2014;118:613-622

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

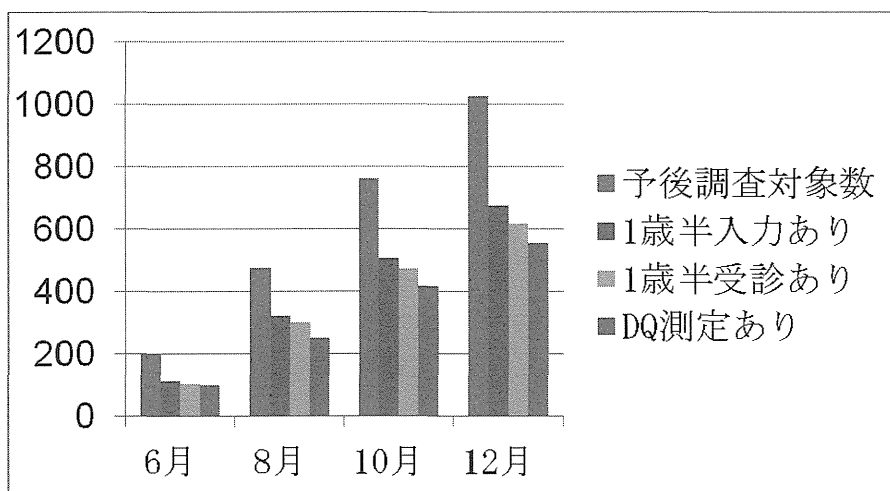


図1 修1歳6か月予後の登録状況 (平成26年)

表 1 新版K式発達検査の領域別および全領域DQ値とBayleyIII検査 Composite scoreとの相関

		Bayley III scales		
		Cognitive composite	Language composite	Motor composite
DQ of KSPD	Cognitive-Adaptive	0.73 (0.64-0.80)		
	Language-Social		0.74(0.65-0.81)	
	Postural-Motor			0.67(0.56-0.76)
	Overall	0.67(0.57-0.76)	0.62(0.50-0.72)	0.74(0.65-0.81)

数値はPearsonの 相関係数、()内は95%信頼区間

資料 1

3歳(36か月～42か月未満)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 3歳予後調査票

口内については、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"/> ㎏

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

退院

必須項目

自施設でのフォローアップ実施の有無

あり

なし

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
(NICU外)病院入院中	<input type="text"/>	死亡時の月齢	暦 <input type="text"/> 月 <input type="text"/>	
重症心身障害児施設入院中	<input type="text"/>	入院・入所先名	<input type="text"/>	
その他の療育施設入所中	<input type="text"/>	フォロー先名	<input type="text"/>	
乳児院入所中	<input type="text"/>	理由を記入	<input type="text"/>	
他院/他施設でのフォロー	<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

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 日付入力

施設名 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 歳 歳

か月 か月