

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」

総合研究報告書（平成25年度・26年度）

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

本研究の介入プログラムのアウトカムである「障害なき生存」が、すべての研究対象において正確に評価されるようフォローアップ体制の構築をすすめた。修正1歳6か月および3歳での評価方法を確定し、評価の統一化のために担当医師への説明会、心理士向け研修会を開催し、Q&A集を配布して周知を行った。脱落予防のアラートメールシステムを構築し、脱落例への対応として電話・メール・郵送による予後調査のためのインタビューガイドと調査票を作成した。修正1歳6か月の予後評価状況のモニタリングでは、予後の登録率は70%であるが、登録例の91%が受診、脱落確定例は5%、受診例中90%で新版K式発達検査を実施されており、良好なフォローアップ状況が明らかとなった。自らのNICUの改善行動計画を立案し実行する本研究のアプローチが、児の長期予後に対する認識や関心の高さにつながっていると考えられた。また、新版K式発達検査の発達指数は海外で用いられるBayley III検査のスコアと高い相関関係が認められた。本研究の主要評価項目である3歳での「障害なき生存」の評価のために、今後も現行のフォローアップ体制の維持が重要である。

A. 研究目的

周産期医療質と安全の向上のための介入プログラム（以下 INTACT 介入）は、診療のガイドラインに基づき、参加施設の診療行為に介入することで、ハイリスク児である極低出生体重児の予後が改善するかどうかを比較対照試験で実証することを目的としている。分担研究班は、そのアウトカムである介入児の予後が正確に評価され、その結果を国内外に発信できるようプロトコールを作成すること、プロトコールに基づきフォローアップが確実に実施されるようフォローアップ体制を構築することを目的とした。

B. 研究方法

1) 予後評価プロトコールの確定

先行研究で定めた「障害なき生存=Intact Survival」の定義に基づき、副次評価項目である修正年齢1歳6か月～2歳未満での予後評価方法、主要評価項目である3歳での予後評価方法を確定し、各々評価シートを作成、配布する。

2) 評価プロトコールの周知

統一した予後評価のため、医師向け Q&A 集を作成する。予後評価を行う担当医師、発達評価に関わる心理士を対象とした研修会をそれぞれ開催する。

3) 予後評価状況の把握

平成 25 年 9 月から開始した、修正 1 歳 6 か月の予後評価状況を把握するため、研究登録症例の出生年月と在胎期間から評価期間が終了する修正 2 歳 0 か月相当時期を算出し、相当時

期での予後の登録状況のモニタリングを行う。

4) 対象の脱落予防と脱落への対応

脱落予防のためのメール等もちいたフォローアップのシステム化と脱落例への対応方法を検討し対策を行う。

5) 新版 K 式発達検査の妥当性の検証

修正 1 歳 6 か月および 3 歳の極低出生体重児を対象とし、本研究で発達評価に用いる新版 K 式検査の発達指数と広く国際的に用いられる Bayley III 検査との相関を検討する。

(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同意を得た後に実施した。

C. 研究結果

1) 予後評価プロトコルの確定

平成 25 年度は、修正 1 歳 6 か月の予後評価を確定し、研究参加施設に対象人数相当の評価シート、問診票、ITQOL 調査用紙を送付した。平成 25 年 9 月から予後評価を開始した。

平成 26 年度は、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)のプロトコルを確定した。3 歳相当の運動発達、認知発達、視覚障害などの神経学的障害、行動発達の評価方法を確定した。

2) 評価プロトコルの周知

①フォローアップ担当医向けに、事前のアンケート調査にもとづき Q&A 集を作成し、研究の WEB サイトのホームページに掲載した。平成 25 年度には予後評価開始前の会議で研究参加施設の担当医向け説明会を行った。更に、実際に予後評価を開始した後の疑問を加えて、フォローアップ Q&A 集第 2 版を作成し掲載した。平成 26 年度には、3 歳の評価方法とフォローアップからの脱落症例への対応方法について、研

究参加施設の担当者会議、研究班会議で周知するとともに Q&A・資料集(第 3 版)を作成、配布し WEB サイトにも掲載した。

②フォローアップ担当心理士向け研修会

平成 25 年度にフォローアップ担当心理士向けに、1) 研究の進行状況、2) 修正 1 歳 6 か月および 3 歳での発達評価 Q&A、3) 新版 K 式発達検査の実際、4) 極低出生体重児の発達評価と家族への支援、を内容とした研修会を開催した。研究参加施設の 35 名と研究協力施設の 9 名の心理士が参加した。

3) 予後評価状況の把握

平成 26 年 6 月時の登録データを元に、評価期限となる修正 2 歳を迎える児の予後評価について登録状況、受診の有無、新版 K 式発達検査の実施について確認した。平成 26 年 12 月末時点で評価対象 1028 名から死亡を除く 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 名の受診があり(91%)、受診なしは 31 名(4.6%)、退院後死亡(1.0%)であった。新版 K 式発達検査の発達指数(DQ)は 556 名(受診者の 90%)で登録されていた。

4) 対象の脱落予防と脱落への対応

①脱落予防

予後評価開始の約 2 か月前に研究支援室から対象者リストを書き出したアラートメールを送信するシステムに加え、予後評価期間終了の 2 か月前にデッドラインのアラートメールを研究参加施設担当者に送信するシステムを平成 25 年度に加えた。

②予後評価脱落例への対応

受診不能例(=脱落例)への対応として、予後把握のために電話・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、電話・メール・郵送による予後調査票を、修正 1 歳 6 か月用、3 歳用の各々に作成した。保護者の同意のもとインタビューによ

り脱落例の予後把握を行うものである。研究班中央倫理委員会の審査を経て平成 26 年度から開始した。

5) 新版 K 式発達検査の妥当性の検証

本研究で用いる新版 K 式発達検査と海外の研究で普及している Bayley III 検査の相関研究を行った。平成 25 年度に 11 施設の修正 1 歳 6 カ月の極低出生体重児 124 名に両検査を実施した。平成 26 年度には 3 歳の極低出生体重児を対象として実施した。修正 1 歳 6 カ月児での結果を解析した結果、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) の Pearson の相関係数 (95%信頼区間) は、順に 0.73 (0.64-0.80)、0.74 (0.65-0.81)、0.67 (0.56-0.76) であり高い相関関係が認められた。

D. 考察

研究対象児の「障害なき生存」が確実に評価できるよう、修正 1 歳 6 カ月および 3 歳の評価方法を確定し、評価シート配布、Q&A 集の作成、担当医、担当心理士への周知を行った。実際に評価を行っていく上での問題点・疑問点を説明会や Q&A 集の更新により、研究参加施設間で情報共有しながら解決をすすめた。

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、またアウトカム評価からの脱落を減らすことが重要である。脱落予防のためのシステムを構築しているが、脱落を完全に防ぐことは困難であり、脱落例の予後を把握することは研究上重要と考え、脱落例の予後把握のために電話・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。

平成 25 年 9 月から開始した修正 1 歳 6 か月の予後評価の実施状況についてモニタリング

を行った結果、登録は 70%と十分とは言えないが、登録者の 90%は受診し、脱落確定例は 5%であることが明らかとなった。これらの登録・受診状況は研究班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。また登録率が低い施設には実際のフォローアップ状況を確認するなどの介入を行った。

修正 1 歳 6 か月の予後評価は、現時点では日本で実施された極低出生体重児の予後を調査する多施設共同研究の中で、最も高いフォローアップ率の研究となることが予想される。良好なフォローアップ状況は、フォローアップの統一化や周知もあるが、従来の観察研究や治療介入と異なり、自らの NICU の改善行動計画を立案し実行するという組織へのアプローチが、研究参加者のフォローアップや児の長期予後に対する認識や関心の高さにつながったのではないかと考えられた。このことは本研究の介入が極低出生体重児の予後改善に与える影響を明らかにすることのみならず、周産期医療のアウトカムを評価するフォローアップ体制の確立という点での意義が大きい。主要評価項目である 3 歳時の「障害なき生存」についての評価が確実に行われるよう、研究参加した NICU 組織が児の予後にひきつづき関心をもてるよう、フォローアップ状況のモニタリングを行いながら、フォローアップ体制の維持が必要である。

E. 結論

INTACT 介入研究対象児の「障害なき生存」が確実に評価できるよう、評価方法を確定し周知を行った。脱落防止のシステム構築とともに脱落例への対応方法を具体的に作成した。予後評価の状況についてモニタリングでは良好なフォローアップ状況であることが確認された。3 歳評価にむけて引き続きフォローアップ体

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 わが国におけるフォローアップ体制の構築とそのプロダクト. 周産期新生児誌 49(1):109-112, 2013
- 2) Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M; for the Neonatal. Research Network, Japan. Outcomes of Infants Born at 22 and 23 Weeks' Gestation. Pediatrics. 132 : 61-72, 2013
- 3) 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
118: 613-622, 2014

2. 学会発表

- 1) 河野由美 早産低出生体重児の予後からみた新生児医療の課題と今後の対策 早産低出生体重児の発達予後(会議録) 日本小児科学会雑誌 117(2) : 258, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況
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
河野由美	わが国におけるフォローアップ体制の構築とそのプロダクト	周産期新生児誌	49	109-112	2013
Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M	Outcomes of Infants Born at 22 and 23 Weeks' Gestation.	Pediatrics	132	61-72	2013
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	118	613-622	2014

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」

平成 26 年度
総合研究報告書

平成 27 年（2015）3 月
研究代表者 楠田 聡

東京女子医科大学母子総合医療センター
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1
TEL/FAX 03-5269-7344

