

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

分担研究報告書

INTACT 研究登録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 学内教授

研究要旨：INTACT 研究のアウトカムである 3 歳、修正 1.5 歳予後が正確に評価できるフォローアップ体制の構築と維持のため、予後評価のプロトコルの作成、周知と予後登録状況のモニタリングを行った。全対象の 84% が修正 1.5 歳評価終了となる時点で、予後登録率は 74%、登録例の受診率は 90%、脱落判明率は 6%、統一の発達検査実施率は 95% と過去の予後調査報告に比較し、高いフォローアップ率が得られていることが明らかとなった。修正 1.5 歳の予後登録 2372 名の解析で、死亡・脳性麻痺・発達遅滞の合併の割合は、いずれも過去の報告より低率であった。予後評価期間からの逸脱、データ不備などの問題点も認められ、主要評価項目である 3 歳予後が正確に評価できる体制を維持することが今後重要である。

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 研究）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。先行研究で診療行為への介入は終了したが、主要評価項目である 3 歳予後、副次評価項目である修正 1.5 歳予後の評価は継続している。本分担研究では、1) アウトカムである研究登録児の予後が正確に評価し、その結果を国内外に発信できるようプロトコルを作成した先行研究から引き継ぎ、2) プロトコ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、3) 予後評価とその登録状況をモニタリングし、研究支援室と研究参加施設へフィードバックすることを目的とした。

B . 研究方法

1) 予後評価プロトコルの確定と評価の妥当

性の検討

「障害なき生存 = Intact Survival」の定義を確率し、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。

修正 1 歳半および 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 (DQ) 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。

2) 評価プロトコルの周知と対象の脱落予防と脱落への対応

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。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。

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 24 か月相当時期を算出し、予後の登録状況のモニタリングを行う。その結果を研究参加施設にフィードバックする。

4) 修正 1.5 歳の予後

平成 28 年 1 月末時点で、修正 1.5 歳の予後が登録された INTACT 研究対象例の予後について基本統計解析を行う。

(倫理面への配慮)

INTACT 研究は、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。また研究実施主体とは独立した中央倫理委員会の承認を得た。

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と評価の妥当性の検討

障害なき生存(intact survival)の定義

「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。

評価プロトコルの確定と評価シートの作成・配布

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、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。

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、3 歳用を作成し配布した。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、共通の問診用紙を作成、配布した。

新版 K 式発達検査の妥当性検証

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。講習会とビデオ確認を行い 10 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、新版 K 式検査と Bayley III の両検査の実施を開始した。

修正 1 歳 6 か月児での結果を解析した結果、両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。この結果を平成 27 年度に学会および論文発表した。

2) 評価プロトコールの周知と対象の脱落予防と脱落への対応

評価プロトコールの周知

評価プロトコールの周知の方法として、評価マニュアルを作成し配布した。実施に評価を行う上で生じた疑問等に答え、全研究参加施設に共有できるよう、担当者会議、研究会会議で周知するとともにフォローアップ Q&A 集・資料集を作成し配布した。これらの配布物は随時、研究ホームページに載せダウンロード可能とした。平成 27 年度には、平成 27 年 2 月から始まった 3 歳の予後評価の Q&A 集の改訂版(資料

1) を作成し、研究施設に配布した。

プロトコルの確認、発達評価の統一化、脳性麻痺の診断と本研究で採用した GMFCS のスコア法を内容とした研修会を開催した。研修会不参加施設や担当者の変更等もあり、平成 27 年度には、GMFCS のスコア法のビデオ DVD を全施設に配布した。発達の評価は心理士による新版 K 式検査を原則としたため、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、心理士向け研修会を開始し周知を図った。

脱落予防と脱落への対応

確実なフォローアップが実施できるよう研究支援室と協力して、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。データベースの解析により予後データ欠損例は院外出生が多いことが明らかとなり、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とフォローアップ先変更連絡シートを作成し、研究支援室の症例移動の把握を強化した。

3) 予後評価状況の把握

修正 1.5 歳の評価期限である修正 23 ヶ月を最も早く迎える平成 26 年 8 月から、修正 1.5 歳の予後評価の 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継続的に確認した(図 1)。WEB 登録には INTACT の対象から除外される例を含んでいたため、平成 27 年 12 月末時点で対象例のみでも評価した。平成 27 年 12 月末現在、全対象 3439 名中 2887 名(84%)が修正 1.5 歳評価期限対象であり、

111 名の死亡(3.8%)を除く 2776 名中 2046 名(74%)で予後評価の有無が登録されていた(図 2)。2046 名中 1838 名(90%)が受診あり、受診なしが 124 名(6%)、退院後死亡 18 名(0.9%)で残りは未確定であった。新版 K 式発達検査 DQ 値は 1761 名(受診者中の 95%)で登録されていた。データ登録率には最低 5%から最高 100%までの施設間差を認め、登録率の低い施設には研究支援室を通してフォローアップ状況の確認を行い、データ登録を促した。

同様に、平成 27 年 12 月末で、暦年齢 3 歳の評価期限である 40 ヶ月を迎える INTACT 症例を対象として、3 歳予後評価の登録・受診状況を確認した。平成 27 年 12 月末現在、全対象 3439 名中 625 名(18%)が評価期限対象であり、死亡を除く 598 名中 403 名(67%)で予後評価の有無が登録されていた。403 名中 372 名(92%)が受診あり、受診なしが 16 名(3.5%)、退院後死亡 2 名(0.5%)で残りは未確定であった。受診ありのうち 20 名(5.4%)が他施設での受診・予後評価であった。

4) 修正 1.5 歳の予後

平成 28 年 1 月末時点で、2683 名の修正 1.5 歳データが登録されていた。うち、2494 名は自施設または他施設への受診があり、24 名は NICU 退院後死亡、165 名は受診のない脱落または不明例であった。修正 1.5 歳は、プロトコルでは修正 18 ヶ月以上、24 ヶ月未満で評価を行うこととなっているが、期間該当症例は 2270 名、修正 17 ヶ月以上 25 ヶ月未満では 2372 名だった。82 名で評価月齢が欠損していた。今回は、修正 17 ヶ月以上 25 ヶ月未満の受診例 2372 名を対象として修正 1.5 歳予後について障害の合併率等の基本統計解析を行った。

神経学的障害については表 2 に、発達評価については表 3 に、その他の身体合併症や医療的ケアについては表 4 にまとめた。

D . 考察

研究対象の主要評価項目である「障害なき生存」が確実に評価できることは、研究結果の質の担保のために重要である。そのために、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ために工夫を講じた。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い、登録は 74%と十分とは言えないが、登録者の 90%は受診し、脱落確定例 6%と高いフォローアップ率であった。さらに受診例の 95%で新版 K 式発達検査が実施されていた。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。

評価に用いた新版 K 式発達検査の修正 1.5 歳の発達指数は、グローバルに使用されている Bayley III 検査と良好に相関することも明らかにすることができ、研究結果の海外の報告と比較することが可能となり、研究の質を高めることができた。

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多施設共同の極低出生体重児の調査研究の中で、最もフォローアップ率が高く、共通の発達評価尺度である新版 K 式発達検査の実施率も最も高い、質の高い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においても効果が認められる点での意義もある。長期予後への意識の高さが今後も継続されていくよう、フォローアップ状況のモニタリングとフィードバックを行っていくことが主要評価項目である 3 歳の「障害なき生存」を正確に評価するために必要と考えられる。

一方、平成 28 年 1 月末時点で登録された、2683 名の修正 1.5 歳データの基本統計解析を行った結果、6 ヶ月の評価期間からの逸脱、障害の有無についての未回答、DQ の外れ値、体格の外れ値の存在などが明らかとなったことから、研究参加施設へのデータ確認、3 歳の予後評価期間の再確認を行っていく必要があると考えられた。

極低出生体重児の予後として過去の報告では 1000g 未満を対象とするものが多く、今回の 1500g 未満全体で比較できる報告が少ない。日本の周産期ネットワークデータベース(NRN)の修正 1.5 歳の予後は、登録率(評価率)が著しく低いため、比較は困難である。2003-2007 年出生 3 歳のフォローアップ調査に参加した施設の暦年齢 3 歳予後(フォローアップ率 56%)の報告と評価例内での合併率で比較すると、NRN/本研究の順に、死亡率：9.2%/3.8%、脳性麻痺：8.2%/5.7%、視力障害：1.0%/0.8%、補聴器使用：0.8%/0.7%、DQ<70：14.6%/10.3%、発達遅滞：16.0%/11.5%であり、死亡率は明らかに低く、さらに評価例でのすべての障害の割合も低率であった。現時点での予後評価登録率は 74%であり、未登録、データ欠損のバイアス、修正 1.5 歳での評価であること等も考慮しなければならないが、本研究の 2012-2014 年出生極低出生体重児の予後は、2003-2007 年出生の予後に比較し良好であると考えられた。

主要評価項目である 3 歳の予後評価を確実に

に行い、データ登録をすすめ、外れ値などのデータ不備を修正した上で、本研究の介入効果を評価することが、今後の課題である。

E . 結論

INTACT 研究のアウトカムである 3 歳、修正 1.5 歳予後が正確に評価できるフォローアップ体制の構築と維持のため、予後評価のプロトコルの作成、周知と予後登録状況のモニタリングを行った。過去の報告に比較し、高いフォローアップ率が得られていることが明らかとなった。主要評価項目である 3 歳の予後評価も同様に継続できる体制を維持することが必要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J.

Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: a comparison study between KSPD and Bayley III. Brain Dev 2015, doi:

10.1016/j.braindev.2015.10.010.

2. 学会発表

1) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J. Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: a comparison study between Bayley III and KSPD. The 11th Congress of Asian Society for Pediatric Research, in Osaka, April 16, 2015

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

実用新案登録

なし

3.その他

なし

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

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)
運動機能	以下の項目のいずれか1つ CP あり GMFCS の level 3,4,5	以下の項目のいずれか1つ CP あり 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。 弱視、眼振があるまたは近くの大きな動き はわかる
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が完全ではない (閾値 40 ~ 90dB)
その他の重要な障害	重度障害	障害
呼吸	以下の項目のいずれか1つ 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	透析または移植まち	特別食を要する腎機能障害

図1 修正1.5歳(18~24か月未満)予後登録状況の経時変化

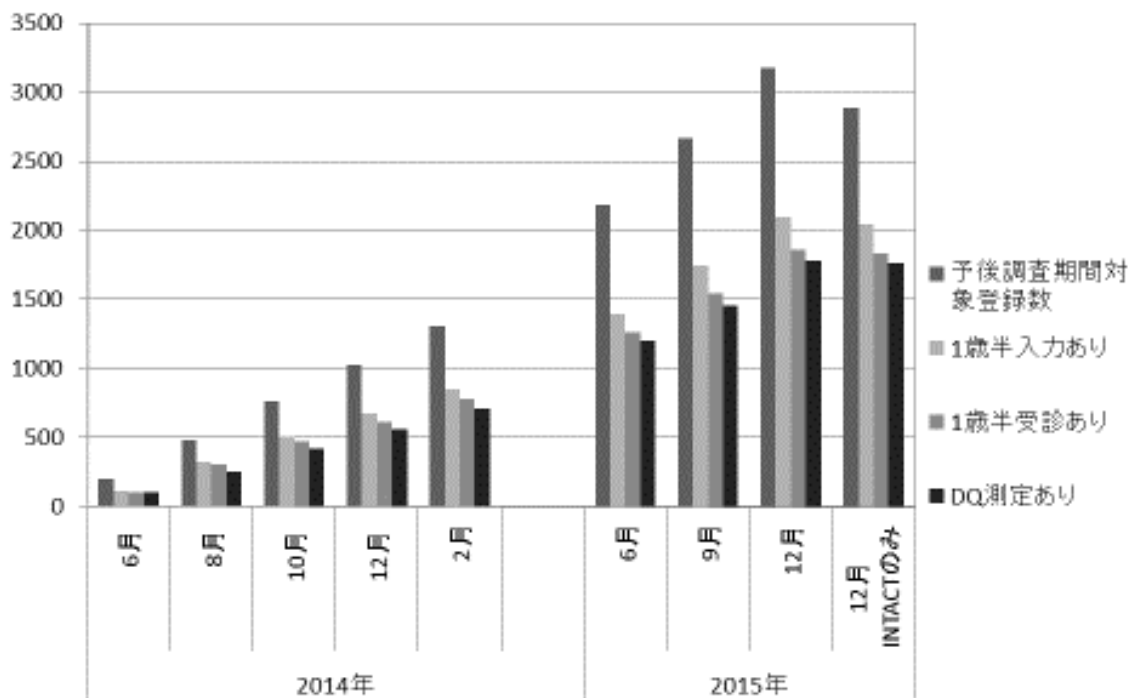


図2 修正1歳半の予後: 2015年12月31日時の評価期間終了対象の入力/受診状況

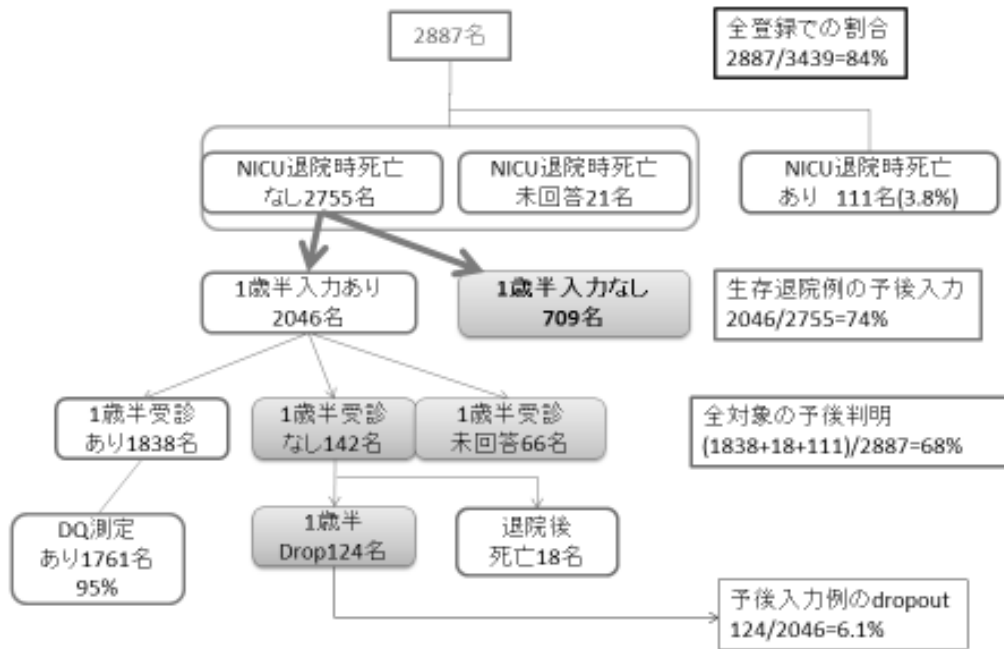


表 2 修正 1.5 歳の神経学的障害の割合 (平成 28 年 1 月末登録受診あり、N=2372)

脳性麻痺	あり		なし	不明・未回答
	131	5.5%	2180	91.9%
			61	2.6%
けいれん	あり		なし	不明・未回答
	96	4.0%	2209	93.1%
			67	2.8%
治療の有無	21	0.9%		
視力障害	光のみ/全盲	眼振/近くの大きな動き	正常/ほぼ正常	不明・未回答
	6	0.3%	11	0.5%
			2202	92.8%
			153	6.5%
眼鏡使用	あり		なし	不明・未回答
	41	1.7%	2276	96.0%
			55	2.3%
聴力障害	(>90dBHL)	(40-70dBHL)	正常/ほぼ正常	不明・未回答
	3	0.1%	13	0.5%
			2224	93.8%
			132	5.6%
補聴器使用	あり		なし	不明・未回答
	75	3.2%	2216	93.4%
			58	2.4%

表 3 修正 1.5 歳の発達評価 (平成 28 年 1 月末登録受診あり、N=2372)

発達検査の実施	はい-K 式	はい-その他	いいえ	欠損・未回答
	2220	93.6%	61	2.6%
			48	2.0%
			43	1.8%
		Bayley-III	9	
		KIDS	12	
		遠城寺式	29	
		津守稲毛式	11	
新版 K 式発達検査結果	N	平均値	標準偏差	
修正 DQ	2207	88.7	15.6	
修正 DQ-PM	2207	87.1	19.6	
修正 DQ-CA	2208	90.1	16.6	
修正 DQ-LS	2209	87.0	17.3	
新版 K 式発達検査発達評価	DQ<70	DQ70-84	DQ 85	DQ なし/外れ値
修正 DQ	228	10%	554	23%
			1425	60%
			165	7.0%
修正 DQ-PM	328	14%	596	25%
			1283	54%
			165	7.0%
修正 DQ-CA	219	9%	542	23%
			1447	61%
			164	6.9%
修正 DQ-LS	342	14%	448	19%
			1419	60%
			163	6.9%
発達評価(検査評価+主治医判定)				
重度遅滞(検査評価)	83	3.5%		
重度遅滞(主治医判定)	14	0.6%		
遅滞(検査評価)	160	6.7%		
遅滞(主治医判定)	9	0.4%		
ボーダーライン(検査評価)	467	19.7%		
ボーダーライン(主治医判定)	21	0.9%		
正常発達(検査評価)	1518	64.0%		
正常発達(主治医判定)	38	1.6%		
未回答	62	2.6%		

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法
ガイドライン作成のための研究

表 4 修正 1.5 歳の身体合併症と医療的ケア (平成 28 年 1 月末登録受診あり、N=2372)

呼吸機能	酸素/人工呼吸が必要		運動機能制限		問題なし(医療なし)		未回答
	32	1.3%	11	0.5%	2260	95.3%	69 2.9%
	はい				いいえ		不明・未回答
反復呼吸器感染	120	5.1%			2150	90.6%	102 4.3%
気管支喘息	153	6.5%			2120	89.4%	99 4.2%
気管切開	16	0.7%			2273	95.8%	83 3.5%
在宅酸素	38	1.6%			2246	94.7%	88 3.7%
人工呼吸器使用	8	0.3%			2272	95.8%	92 3.9%
腎機能障害	透析/移植を必要		何らかの治療が必要		問題なし(医療なし)		未回答
	1	0.0%	2	0.1%	2300	97.0%	69 2.9%
経口摂取機能	経口摂取不能		特別の食事		問題なし(医療なし)		未回答
	17	0.7%	23	1.0%	2265	95.5%	67 2.8%

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

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
Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, et al	Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: a comparison study between KSPD and Bayley III.	Brain Dev	doi: 10.1016/j.braindev.2015.10.010		2015