

課題番号 : 25指3

研究課題名 : カンボジア母子保健センターにおける病的新生児の予後規定因子に関する研究
(分担研究課題名)

周産期の危険因子が病的新生児の成長・発達および予後に与える影響に関する研究 (岩本あづさ)

周産期の危険因子と病的新生児の疾患の発症および病態との関連に関する研究 (細川真一)

キーワード : カンボジア、新生児、重症度、危険因子、予後、追跡

研究成果 :

1. 目的

カンボジア国立母子保健センター (National Maternal and Child Health Center、以下、NMCHC) は、同国における第3次医療施設である。新生児室には毎月 50-60 例の病的新生児が入院し、そのうち約 2 割が入院中に死亡している。初年度は NMCHC 新生児室で、疾病の診断と治療および病態の把握と予後の推定のために必要な医療情報とバイオマーカーを系統的に採取し、疾病診断の標準化とデータベース化を行う。それを基礎とし、2 年度目以降に病的新生児の追跡調査を行うことで、成長・発達および予後 (死亡や後遺症) を規定する因子を明らかにし、開発途上国の高次医療施設における適正な治療レベルに関する提言を策定することを第一の目的とした。今年度は、岩本が「NMCHC を退院した病的新生児の予後および発育・発達に関する研究」、細川・森が「NMCHC におけるシルバーマンスコアを用いた呼吸障害児の重症度評価についての研究」、細川が「NMCHC 新生児室における病的新生児に対するビフィズス菌 (M-16V) 投与の安全性と有効性に関する研究」を実施した。

2. 対象及び方法

岩本は、2014 年 9 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日の間に出生し新生児室に入院、生存退院した児 175 例を出生時に登録し、直接インタビューおよび診療録により基本情報を収集した。退院直後および生後 1・6 か月時に電話して退院後の病歴や栄養方法に関する質問票調査を実施している。

細川は、新生児室入院児 171 例を対象に、シルバーマンスコアを用いて呼吸障害の程度を点数化し、重症度を評価した。また新たに、ビフィズス菌(M-16V)の経口投与の安全性および有効性を確認するために、対照群 (M-16V 投与前) と投与群を比較する調査を開始した。

3. 結果

岩本による追跡調査では、以下の事実が明らかとなった。

- ・新生児室に入院した 219 人中、生存退院し対象となった症例が 175 人。
- ・生後 1 か月時の電話調査では生存 155 人(89%)、死亡 9 人 (5%)、追跡不能 11 人(6%)。
- ・生後 1 か月時の生存症例 155 人中、90 人は 2015 年 5 月 31 日時点で未だ生後 6 か月未満であり、今後調査予定。同時点で生後 6 か月に達した 65 人中、生存 48 人 (74%)、死亡が 2 人、追跡不能は 15 人(23%)。生後 1 か月時の安否を体重別で分けたところ、超・極低出生体重児は 36 人(21%)中死亡 3 人(8%)、体重 1500g 以上の死亡 6 人(4%)。医師の許可別で分けたところ、許可あり退院 96 人 (55%)、許可なし 67 人(38%)。生後 1 か月時の死亡は、許可あり退院 2 人(2%)、許可なし退院 5 人(7%)。

細川・森の呼吸障害に関する調査では、シルバーマンスコアを用いた呼吸障害の呼吸障害発生率には、2014 年 7 月より測定を開始し 171 例を登録した。148 件時点での中間解析では、軽症呼吸障害 76 例(51%)、中等症呼吸障害 34 例(23%)、重症呼吸障害 37 例(25%)であり、それぞれの死亡数は軽症 12 例(16%)、中等症 6 例(12%)、重症 20 例(60%)であった。

細川によるビフィズス菌(M-16V)投与に関する調査では、研究前半部分 (対照群) の 155 症例の基本情報および便検体 47 症例 (49 検体) 収集を終了した。後半部分 (投与群) は現在 26 症例が登録され、15 症例に M-16V の投与を終了した。ただし投与開始後に死亡が 1 例あり、有害事象の可能性に関して両国倫理委員会の判定待ちである。

4. まとめおよび今後の展望

- 1) カンボジア国立母子保健センターでハイリスク新生児のフォローアップ追跡調査を初めて実施した。
- 2) ①経口哺乳が数回出来れば体重に関わらず退院、②社会経済的要因により長期入院が困難、③退院後のフォローアップシステムがない、という現状の中で、退院後の早期死亡は多いと予測していたが、実際の生後 1 か月以内の死亡率は約 5%だった。
- 3) 電話追跡調査のため、直接観察よりも情報収集には限界がある。生後 1 年まで調査を継続し、また直接診察も予定している。
- 4) 今後、家庭環境や栄養方法等を考慮して多変量解析を実施し、予後規定因子を明らかにする予定。
- 5) シルバーマンスコアの活用により、点数化された指標による呼吸障害の重症度評価が可能になったため、適切な介入 (治療) につながるプロトコルを検討中。最終報告に向けて、症例の詳細や他の因子との関連性などを解析中。
- 6) ビフィズス菌(M-16V)投与に関して、現在現地カウンターパートとともに研究プロトコルの見直し、および継続の可否について検討中。

Subject No. : 2 5 - 3

Title : Risk factors which determine the prognosis of sick newborn infants born at the National Mother and Child Health Center (NMCHC) in Cambodia

Researchers (topics):

1. Azusa Iwamoto (Bureau of International Medical Cooperation, NCGM)

Perinatal risk factors which determine the prognosis and growth&development of sick newborn infants discharged from the Neonatal Unit (NCU) of National Mother and Child Health Center (NMCHC) in Cambodia

2. Shinichi Hosokawa (Department of Pediatrics, Neonatology. NCGM)

The relationship between perinatal risk factors and prevalence&etiology of sick newborn infants born at the National Mother and Child Health Center in Cambodia

Key words : Cambodia, NMCHC, newborn infants, neonatal care, prognosis, risk factors, follow-up

Abstract :

1 . Objectives

NMCHC is a top-referral hospital for sick newborn infants in Cambodia. Around 50-60 sick babies have been admit to the Neonatal Care Unit (NCU) and 20% among them die in the hospital every year. In the first year 2013, we aimed to systematically collect the necessary information and biomarkers, which are essential for adequate diagnosis/treatment, the appropriate understanding patho-physiology of each case and the presumption for prognosis. Our goal is the standardization of diagnoses and establishment the useful database. Using them as the basis, in the year 2014 and 2015, we started the follow-up survey for the sick newborn infants discharged from the NCU to clarify the risk factors which determine the prognosis of sick newborn infants (growth, development, death, any sequelae) born at the NMCHC. Furthermore, we would like to make some technical suggestions for the adequate neonatal care at top referral hospitals in developing countries like Cambodia.

2 . Target and method

Iwamoto et al. collected the data of sick newborn infants discharged from the NCU of NMCHC from 1 September 2014 to 31March 2015 (n=263). Hosokawa et al. evaluated the severity of respiratory disorder of sick newborn infants admitted to the NCU (n=171). Both researches were prospective studies. Iwamoto et al. followed up the prognosis of all discharged infants regularly (on discharge, one month and six months after birth) by telephone interview. Hosokawa et al. investigated the severity of respiratory distress using Silverman score. Hosokawa also started a case control study on safety and efficacy of Bifidobacterium Breve (M-16V) but now waits for the decision by ethical committees on a possibility of adverse event.

3 . Results

In the follow-up study, among all 219 sick newborn infants who admitted to the NCU, 175 cases survived and discharged. When one month after birth, according to the telephone interview, 155 (89%) survived, 9 (5%) died and 11 (6%) cases were loss-to-follow-up. Out of 155 survivors, 65 infants became more than six month as of 31May2015. Among 65 cases, 48 (74%) survived, 2 died and 11 15 (23%) cases were loss-to-follow-up.

In the survey on evaluation of respiratory disorder using Silverman score by Hosokawa et al, total 171 cases were registered. According to the interim report with 148 cases, there were 76 (51%) mild respiratory distress, 34 (23%) moderate, and 37 (25%) severe cases. The mortality of each grade were 12 (16%) for mild, 6 (12%) for moderate, and 20 (60%) for severe.

4 . Discussion

1) We estimated high mortality rate of early neonatal infants after discharge because they left if they could direct breastfeeding for several times even though very/extremely low birth weight infants. The real mortality rate in our interim analysis was around 5%.

2) Our follow-up have been done by only telephone interview so there are a limitation for intimate data collection. We are also planning direct observation/examination at around the one year after birth.

3) We will identify the risk factors which determine the prognosis and growth&development of sick newborn infants discharged from the Neonatal Unit (NCU) by multivariable analysis with adjusting confounders

4) We are drafting the feasible protocol for interventions of respiratory disorder with the adequate assessment with Silverman score. We will also try to analysis the correlation between severity of respiratory disorder and risk factors.

5) Regarding the study of Bifidobacterium Breve (M-16V), we are now considering the protocol review and whether the study will be continued.

（研究課題名）

カンボジア国立母子保健センターにおける病的新生児の予後規定因子に関する研究 -2年度目報告-

（分担課題名）

「周産期の危険因子が病的新生児の成長・発達および予後に与える影響に関する研究」（岩本あづさ）

「周産期の危険因子と病的新生児の疾患の発症および病態との関連に関する研究」（細川真一）

<目的>

年間約7,000人が出生するカンボジア国立母子保健センター（National Maternal and Child Health Center）で、疾病の診断と治療および業態の把握と予後の推定のために必要な医療情報とバイオマーカーを系統的に採取し、疾病の診断とデータベース化を行う。それを基礎として病的新生児の追跡調査を行うことで、成長・発達および予後（死亡や後遺症）を規定する因子を明らかにする。

<対象と方法> 前向き研究

（岩本）2014年9月1日から2014年3月31日の間に出生し新生児室に入院、生存退院した児175例を出生時に登録し、直接インタビューおよび診療録により基本情報を収集した。退院直後および生後1・6か月時に電話して退院後の病歴や栄養方法に関する質問票調査を実施している（継続中）。

（細川）新生児室入院児171例を対象に、シルバーマンスコアを用いて呼吸障害の程度を点数化し、重症度を評価した。また新たに、ビフィズス菌(M-16V)の経口投与の安全性および有効性を確認するために、対照群（M-16V投与前）と投与群を比較する調査を開始。

<結果>

- 追跡調査に関して、新生児室に入院した219人中、生存退院し対象となった症例が175人。
- 生後1か月時の電話調査では生存155人(89%)、死亡9人(5%)、追跡不能11人(6%)。
- 生後1か月時の生存症例155人中、90人は2015年5月31日時点で未だ生後6か月未満であり、今後調査予定。同時点で生後6か月に達した65人中、生存48人(74%)、死亡が2人、追跡不能は15人(23%)。生後1か月時の安否を体重別で分けたところ、超・極低出生体重児は36人(21%)中死亡3人(8%)、体重1500g以上の死亡6人(4%)。医師の許可別で分けたところ、許可あり退院96人(55%)、許可なし67人(38%)。生後1か月時の死亡は、許可あり退院2人(2%)、許可なし退院5人(7%)。
- シルバーマンスコアを用いた呼吸障害の呼吸障害発生率に関しては、2014年7月より測定開始し171例測定終了。148件時点での中間解析では、軽症呼吸障害76例(51%)、中等症呼吸障害34例(23%)、重症呼吸障害37例(25%)であり、それぞれの死亡数は軽症12例(16%)、中等症6例(12%)、重症20例(60%)であった。
- ビフィズス菌(M-16V)投与に関しては、研究前半部分(対照群)155症例収集終了。また便検体47症例(49検体)収集終了。後半部分(投与群)は現在26症例登録され、15症例にM-16V投与あり。ただし投与開始後に死亡1例あり。有害事象の可能性に関して両国倫理委員会の判定待ち。

<考察>

- 1) カンボジア国立母子保健センターでハイリスク新生児のフォローアップ追跡調査を初めて実施した。
- 2) ①経口哺乳が数回出来れば体重に関わらず退院、②社会経済的要因により長期入院が困難、③退院後のフォローアップシステムがない、という現状の中で、退院後の早期死亡は多いと予測していたが、実際の生後1か月以内の死亡率は約5%だった。
- 3) 電話追跡調査のため、直接観察よりも情報収集には限界がある。生後1年まで調査を継続し、また直接診察も予定している。
- 4) 今後、家庭環境や栄養方法等を考慮して多変量解析を実施し、予後規定因子を明らかにする予定。
- 5) シルバーマンスコアの活用により、点数化された指標による呼吸障害の重症度評価が可能になったため、適切な介入(治療)につながるプロトコルを検討中。最終報告に向けて、症例の詳細や他の因子との関連性などを解析中。
- 6) ビフィズス菌(M-16V)投与に関して、現在現地カウンターパートとともに研究プロトコルの見直し、および継続の可否について検討中。

カンボジア国立母子保健センターを退院した病的 的新生児の予後および発育・発達に関する研究

-2年度目報告-

分担研究者：岩本あづさ（国立国際医療研究センター国際医療協力局）

<背景、目的>

- **背景:**カンボジア国立母子保健センター新生児室には、年間約600例が入院するが、その大部分は低出生体重児で、うち2-3割は入院中に死亡する。入院後急性期を脱した児は、週数や体重に関係なく、経口哺乳が1,2度できたら即退院となる。医師の許可なく保護者が児を連れ帰る例も多い（「許可なし退院」）。退院児のフォローアップは実施されておらず、同センターには予防接種以外の小児科外来はないため、退院児の予後の把握は不可能である。そのため、退院後に適切な治療・ケアを受けられず死亡したり発育・発達の遅れが放置されたりしている事例は多いと推測される。

- **目的:**
同センターの新生児室を退院した全児を出生時に登録し、退院後追跡調査を実施することで、出生後1年間の生存状況および発育・発達の実態を把握するとともに、それらの予後を規定する因子を明らかにする。

<対象、方法、結果、考察>

対象：

2014年9月1日から2015年3月31日の間に出生し、カンボジア国立母子保健センター新生児室に入院して生存退院した新生児175名



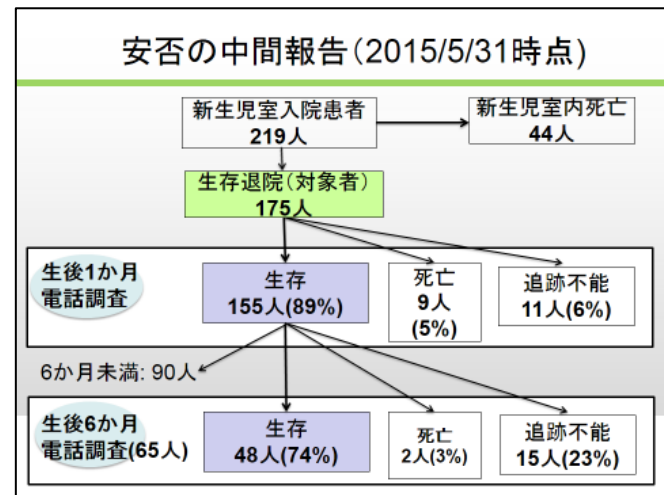
方法：

入院および退院時に直接インタビューおよび診療録により基本情報を収集する。退院直後および生後1か月・6か月(継続中)時に電話し、退院後の病歴や栄養方法に関する質問票調査を実施する。

結果：

対象者の属性	
性別	男児 96例、女児79例
居住地	プノンペン市内 65例、市外 90例、両方 20例
産前健診受診 ^{※1}	4回 (±1回)
分娩場所および様式	経膈分娩126例(分娩室124例、病棟1例、自宅1例)、帝王切開47例、不明2例(ヘルスセンター1例)
出生体重 ^{※1}	1900g (±500g, 894~4000g)
胎児数	単胎160例、双胎8組(4人死亡)、品胎1組(2人死亡) 不明2例
APGAR5分値 ^{※1}	性別
入院日数 ^{※1}	7日(±2.5日, 2~25日)
退院時の状態	医師の許可あり 96例、医師の許可なし 67例 転院6例、不明6例

※1 中央値



考察：

- カンボジア国立母子保健センターで初めて実施したハイリスク新生児のフォローアップ調査である。
- ①経口哺乳が数回出来れば、超・極低出生体重児でも早期退院となる、②社会経済的要因により長期入院が困難である、③退院後のフォローアップシステムがない、といった現状の中で、退院後の早期死亡は多いと予測していたが、実際の生後1か月以内の死亡率は約5%だった。
- 電話追跡調査のため、直接観察よりも情報収集には限界がある。生後1年まで調査を継続し、また直接診察も予定している。
- 今後、家庭環境や栄養方法等を考慮して多変量解析を実施し、予後規定因子を明らかにする予定。

1. カンボジア国立母子保健センターにおけるシルバーマンスコアを用いた呼吸障害児の重症度評価についての研究 -2年度目報告-

分担研究者：細川真一、森朋子

（国立国際医療研究センター病院小児科 NICU科医長、レジデント）

- 目的:

カンボジア国立母子保健センター新生児室の入院児を対象に、シルバーマンスコアを用いて呼吸障害を点数化し、中等症と重症児の発生率を把握する。

- 方法:

新生児室入室時にシルバーマンスコア用紙を用いて点数化することにより呼吸障害の重症度を評価する（成熟児では2-5点、低出生体重児では5-8点を中等症の呼吸障害、成熟児では6点以上、低出生体重児では8点以上を重症と定義、10点が最重症）

- 主要評価項目:

入院時のシルバーマンスコアの点数に基づいた呼吸障害発生率

- 結果:

2014年7月より測定開始し171例測定終了。148件時点での中間解析では、軽症呼吸障害76例(51%)、中等症呼吸障害34例(23%)、重症呼吸障害37例(25%)であり、それぞれの死亡数は軽症12例(16%)、中等症6例(12%)、重症20例(60%)であった。

- 今後:

点数化された指標による重症度評価が可能になったため、適切な介入(治療)につながるプロトコールを検討中。最終報告に向けて、症例の詳細や他の因子との関連性などを解析中。

2. カンボジア国立母子保健センター新生児室における病的新生児に対するビフィズス菌(M-16V)投与の安全性と有効性に関する研究 -2年度目報告-

分担研究者：細川真一（国立国際医療研究センター病院小児科 NICU科医長）

- 目的：

国立母子保健センター新生児室における病的新生児に対してビフィズス菌（M-16V）を投与し、その安全性（有害事象の発生が無いこと）を確認し、その有効性を証明する。

- 方法：

対照群（M-16V投与前）と投与群との2群比較。森永乳業株式会社提供のビフィズス菌（MV-16）を現地医師の指示のもと、対象患者に1日3回3日間投与。便採取し腸内細菌叢の変化を評価。

- 結果：

研究前半部分（対照群）155症例収集終了。また便検体47症例（49検体）収集終了。後半部分（投与群）は現在26症例登録され、15症例にM-16V投与あり。ただし投与開始後に死亡1例あり。

- 今後の展望：

症例データ収集、M-16V投与自体は特に問題なく実施できていた。投与後死亡例については「有害事象」としてカンボジアおよび日本側双方の倫理委員会に報告済、最終判定待ち。現在現地カウンターパートとともに研究プロトコールの見直し、および継続の可否について検討中。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 25指3

研究課題名： カンボジア国立母子保健センターにおける病的新生児の予後規定因子についての研究

主任研究者名： 岩本 あづさ

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
カンボジア国立母子保健センター新生児室におけるTele-conferenceを利用した継続的医療支援体制の構築について	飯竹千恵、細川真一、岩本あづさ	第29回日本国際保健医療学会	沖縄	2013年11月
カンボジア母子保健センターにおける新生児血液培養陽性例の臨床経過の考察	高砂聡志、細川真一	第117回日本小児科学会	名古屋	2014年4月
カンボジア国立母子保健センター新生児室における病的新生児の電解質組成についての研究～発展途上国における臨床研究から学んだこと～	飯竹千恵、細川真一	第50回日本周産期学会	浦安	2014年7月
The trend of oxygen saturation for infants after birth in National Maternal and Child Health Center, Cambodia	横堀雄太、岩本あづさ、KETH Ly Sotha	第29回日本国際保健医療学会	東京	2014年11月
Intervention and impact on infection at the National Maternal and Child Health Center in Cambodia	MEAN Sitha、森朋子、飯竹千恵、細川真一	第30回日本国際保健医療学会	東京	2014年12月
カンボジア国立母子保健センターを退院したハイリスク児の予後（第1報）	本田真梨、岩本あづさ、SOM Rithy	第62回日本小児保健学会	長崎	2015年6月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。