

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)

- 1) 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)
- 2) 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。岩本は初年度に「NMCHCにおける出生直後の新生児の酸素飽和度についての研究」、2,3年度目に「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」を行なった。細川はNCGM小児科の研究協力者とともに「NMCHC新生児室への入院症例についての臨床疫学データ解析」、「NMCHCにおける病的新生児の出生時血液電解質蘇生についての研究」、「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」、「NMCHC新生児室における病的新生児に対するピフィズス菌(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・方法・結果

- 1) 「NMCHCにおける出生直後の新生児の酸素飽和度についての研究」(岩本)：

NMCHCの分娩室または手術室で出生し、呼吸開始に対する医療介入(マスクによる酸素投与またはマスクとアンビューバッグによる蘇生)を受けなかった正常新生児164例、細川は、NMCHCで出生後何らかの理由で新生児室に入院となった病的新生児97例を対象とした。両者とも前向き観察研究で家族の同意のもとに、酸素飽和度や血液電解質を測定した。岩本はMasimoパルスオキシメーターを使用して、児の出生直後に右手に装着したセンサーで毎分10分後まで酸素飽和度値を記録し、LMS Chartmarker Light Version 2.3を使用して曲線を描きオーストラリアの先行研究*と比較した(*Dawson JA, Kamlin CO, Vento M et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010; 125: e1340-7)。さらに、出生時情報のうち、酸素飽和度が90%を越えるまでの時間に影響する因子について解析した。以下の事実が明らかとなった。

- ① 曲線の比較では、先行研究と比して当研究で観察された児の酸素飽和度は早く上昇していた(80%以上まで上昇する時間が、当研究では中央値3(IQR; 2-4)分に対し、先行研究では中央値6.6(IQR; 4-9.4)分)。
- ② 二次解析では、帝王切開児と産前の子宮収縮薬を使用した児において、酸素飽和度90%以上となる時間が有意に長かった(帝王切開児6.19分(CI; 5.48-6.90)、非帝王切開児5.49分(CI; 5.06-5.92)($p=0.043$)ならびに薬剤使用児6.11分(CI; 5.30-6.91)、薬剤未使用児5.57分(CI; 5.16-5.99)、 $p=0.083$ (多変量解析))。

2) 「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」 (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か月・6か月・1才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た。また1才に達した時点で受診可能な児28例を対象に、直接受診による発育発達健診を行なった。

追跡調査の結果は以下の通り :

- ・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158人(90%)、死亡9人(5%)、追跡不能8人(5%)。
- ・生後6か月時の電話調査では生存131人(83%)、死亡3人(2%)、追跡不能24人(15%)。
- ・生後1才時の電話調査では生存111人(85%)、死亡0人(0%)、追跡不能24人(15%)。
- ・最終的には、新生児室から生存退院した児175人中、1才時まで生存111人(63%)、死亡12人(7%)、追跡不能52人(30%)。
- ・生後1才までの成長・発達および予後を規定する因子に関して、現在最終分析中である。また受診可能であった1才に達した児28例の健診結果に関してもまとめを行なっているところである。

3) 「NMCHC 新生児室への入院症例についての臨床疫学データ解析」 (細川) :

臨床疫学データ(病院カルテ、新生児室入院台帳)から各種疾病(感染症、低出生体重、仮死)、疾病の重症度、また転帰(生存、死亡)との関連性を解析した。2011年から2015年にかけて、全出生数は6380例、6912例、6810例、7685例、7245例と増加傾向で、帝王切開の割合も25.6%、24.8%、28.1%、28.7%、28.7%と増加傾向であった。同様に、新生児の入院割合も14%、7%、9%、10%、13%と近年増加中である。2014年と2015年の比較では、いずれも出生体重別の入院では、1500-2499g群が最も多く、順に1000-1499g群、2500g以上群、1000g未満群であり、未熟児の入院が多かった。死亡率は出生体重に並行で、体重が小さいほど死亡率は高くなることが分かった。

4) 「NMCHC における病的新生児の出生時血液電解質蘇生についての研究」 (細川) :

ベッドサイド血液測定器(i-STAT 1:扶桑薬品工業株式会社)を用い、NMCHCで出生した病的新生児の出生時血液電解質組成の値を計測した。対象被験者は2013年10月から2014年3月の間にNMCHC新生児室に入院となった病的新生児97例で、新生児室入院時に点滴挿入部から採血し、全血中のナトリウム・カリウム・カルシウム濃度を測定した。

最終的な解析対象は86例で、生存54例、死亡32例、平均体重は1,800gであった。電解質蘇生の結果は、平均Na 136(±3.69SD)、平均K 5.32(±0.87SD)、平均iCa 1.14(±0.18SD)、平均血糖 93.31(±87.56SD)で正常範囲であった。

5) 「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) :

新生児室入院児191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(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)。

2014年7月より2015年1月までに出生した191例中、正常または軽症呼吸障害83例(54%)、中等症呼吸障害35例(23%)、重症呼吸障害34例(22%)であり、それぞれの死亡数は正常または軽症13例(16%)、中等症6例(17%)、重症20例(59%)であった。重症呼吸障害群はそれ以外と比較して、死亡率が有意に高かった(p<0.05)。また、仮死や低出生体重児に限定しても、重症呼吸障害群はそれ以外と比較して、死亡率が有意に高かった(p<0.05)。

6) 「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」：

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実施した (コントロール群 (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 (M-16V) を、現地医師の指示のもと対象患者に1日3回、3日間投与するとともに、便を採取して腸内細菌叢の変化を評価した。

非投与群と投与群ともに日齢0時点で自然由来のビフィズス菌検出例が2例あったが、日齢3以降にビフィズス菌 (M-16V 含む) が検出された症例は、非投与群1例のみと投与群6例 (解析症例全て) であった。なお投与開始後に1死亡例があり、本研究と直接の関連性はないと判断されたものの、カウンターパートと協議の上研究は中断した。

3. まとめ

- ・カンボジア国立母子保健センターで初めて、ハイリスク新生児のフォローアップ調査を実施した。

- ・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には生後1年時の生存率は63%であった。

- ・電話追跡調査であったため、直接観察よりも情報収集には限界があり、1年間で30%が追跡不能となった。

- ・カンボジアでも近い将来、新生児ケアを受けて退院した児の長期的な発育発達フォローアップシステムの導入が望まれる。

- ・カンボジア国立母子保健センターにおいては、年々分娩数が増加し、直接あるいは間接的に帝王切開での分娩も増えている。それに伴い、早産低出生体重児 (未熟児) の出生数および入院数が増えている。そのため、新生児特発性呼吸窮迫症候群に代表される呼吸障害や未熟性に伴う疾患が増えており、それが死亡率の高さの主な原因である。

- ・未熟児での出生を減らすための産科管理、呼吸障害に対する適切で速やかなサポート、未熟児に対するきめ細かいケア、などが死亡率改善に有効であると考えられた。

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 and 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 admitted 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, method, results and Discussion

2-1. Oxygen saturation of newborn infants just after birth at the National Maternal and Child Health Center (Iwamoto. et.al.)

<Background> It can be said that the oxygenation level of newborn infants after birth is one of the important indicators to evaluate the newborn infants' conditions just before birth. Knowing the conditions is important to consider how to prevent neonatal death. However, there have been few reports of newborn infants' Oxygen saturation (SpO₂) after birth in Cambodia, which can be available for the reference of SpO₂ trends.

<Objective> This research aimed to clarify the time trend of SpO₂ of newborn infants just after birth (within 10 minutes) at MNCHC and define reference ranges for SpO₂ by making a graph chart.

<Method> Infants are eligible if they were born in the National Maternal and Child Health Center in Cambodia from 25 November 2013 to 3 March 2014 during daytime (2 to 8 PM) when research investigators could work. Infants are excluded if they received supplemental oxygen. SpO₂ was measured with a sensor applied to the right hand as soon as possible after birth. The SpO₂ data were collected every minute by investigators. The trend of SpO₂ was summarized in a graph by using the skewness-median-coefficient of variation (LMS) method. Furthermore, two risk factors which influenced the time to reach adequate SpO₂ levels, oxytocin-use and Cesarean Section were also evaluated by using multivariate Cox regression analysis for the time to reach a SpO₂ of >90%.

<Results> We studied 164 newborn infants and recorded 1,580 SpO₂ data points. The all data of SpO₂ at 1 minute were excluded because of the difficulty in measuring. The infants' birth weights (Mean±SD) were 3022±527 g. For all infants, the 5th, 10th, 50th, 90th and 95th percentile values at 2 minutes were 54%, 57%, 72%, 88% and 90%, respectively. Those at 5 minutes were 69%, 75%, 89%, 96% and 98%. It took a median of 4 minutes (interquartile range: 3-5 minutes) to reach a SpO₂ value of >80%. Regarding risk factors, while oxytocin-use significantly made the time to reach at 90% of SpO₂ slower, Cesarean Section did not significantly affect the time.

<Discussion> These data could represent reference ranges for SpO₂ in the first 10 minutes after birth for healthy newborn infants in Cambodia. Oxytocin-use increased the risk to slow the time to reach 90% of SpO₂

after birth. On that basis, the staff related with perinatal care should carefully observe the conditions of newborn infants with oxytocin as well as investigate how to use oxytocin.

2-2. Outcome of newborn infants discharged from the neonatal care unit of the National Maternal and Child Health Center (Iwamoto, et.al.)

<Background> Every year, around 7,000 babies including high-risk infants are born at NMCHC). Among them, about 600 sick newborn infants need admission to the neonatal care unit (NCU) per year. Almost all infants who need admission are low birth weight infants less than 2,000g and 20-30% of them die at NCU within several days. After the intensive treatment during first a few days at NCU, many survivors discharge immediately if they can suck breast milk or formula orally once or twice even though very small body weight. Furthermore, near 20% of all patients at NCU go home without permission/approval by medical doctors because of socio-economic limitations. However, ideally, such small newborn infants should be taken care at NCU for longer time until the baby grows up enough to stay at home. There is no pediatric department at NMCHC besides immunization clinic now so unfortunately the infants discharged from NCU do not have any opportunities to be followed up there. Some high-risk infants may die or have some chronic health or developmental problems after they return back to home. But the real situation is unknown.

<Objective> This research aims to know the real situation of infants within one year after discharge from the NCU by follow up survey and to identify the factors, which determine the prognosis. Primary outcome is the mortality of discharged infants within one year and its risk factors. Secondary outcome is the morbidity and its detail on growth and development after discharge from the NCU of NMCHC.

<Study design and population> This is a prospective observational study and the target populations are all sick newborn infants discharged from NCU from 1 September 2014 to 31 March 2015 (seven months). We estimated the target population is 38 cases/month X 7 months = 266 cases.

<Methods> On admission and discharge, our research assistant collects necessary information after getting agreement by NCU staff from the family. Perinatal information will be collected from the chart, delivery record, and direct interview. The research assistants call the family of all infants who discharged from NCU at NMCHC when they become one month, six months and one year old. The assistant asks the health condition of baby. If the baby has been surviving, the interviewer collects necessary information and asks the family living in Phnom Penh city whether they can come to the direct follow-up examination NMCHC. If possible, we will hold the follow-up examination during the study period.

<Results> Total 175 survival cases out of total 219 admission had been registered from 1 Sep 2014 to 31 March 2015. We could contact the family of 158 cases after one month, 131 after six month, and 111 after one year. Out of 175 cases, finally, 111 (63%) survivors had been identified while total 52 (30%) had been loss to follow up. <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. 2) Our follow-up have been done by only telephone interview so there are a limitation for intimate data collection. We, therefore, also held a session of direct observation/examination at around the one year after birth for 28 feasible infants. 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.

2-3. The blood electrolyte profile of neonates at birth at the National Maternal and Child Health Center (Hosokawa.et.al.)

<Introduction> A glucose intravenous (i.v.) drip mixed with calcium and normal saline solution is uniformly used at the NMCHC to help prevent hyponatremia and hypocalcemia. However, due to limited resources, blood tests are not routinely performed on the infants admitted to the Neonatal Care Unit either before or after the i.v. drip, so its effect on the electrolyte balance of these infants remains unknown. The i.v. drip injection must be delivered carefully in order to avoid hypernatremia and hypercalcemia, which would put the infant at a disadvantage.

<Objective> To investigate the blood electrolyte profile, especially concerning the concentration of sodium, potassium, and calcium, of infants at the time of birth in order to determine if the standard i.v. drip is the most appropriate solution mix.

<Methodology> Study population; This study aims to enroll all neonates admitted to the Neonatal Care Unit at the NMCHC. Blood sampling; Using a minute needle, very small quantities of blood will be collected from the heels of neonates at birth. The blood electrolyte profile will be measured by using a bedside blood measurement machine (i-STAT 1 Analyzer; Fuso Pharmaceutical Industries Ltd., Osaka, Japan). Data collection; Perinatal information will be collected from the statistic committee at the NMCHC. The data source will comprise information collected from the maternal and neonatal medical charts.

<Expected Results> We clarify a blood electrolyte profile of sick newborn infants at birth at NMCHC, so we can do the following actions:

- 1) We can avoid unnecessary electrolyte infusion to infants.
- 2) We can manage the medical treatment by proper electrolyte infusion.
- 3) We can understand those etiologies for sick newborn infants.

<Results> The final objectives were 86 newborns and 54 alive, 32 dead cases, average birth body weight were 1,800g. Results from the venous blood gas were, average pH 7.238 ($\pm 0.12SD$), average CO₂ 51.36 ($\pm 15.4SD$), average Base Excess -5.79 ($\pm 5.78SD$), average Sodium 136 ($\pm 3.69SD$), average Potassium 5.32 ($\pm 0.87SD$), average ionic Cap 1.14 ($\pm 0.18SD$), average Blood sugar 93.31 ($\pm 87.56SD$). Average time from birth to taking intravenous line was 123 minutes. Moreover, checking that time for dead cases, 24 out of 32 cases were over 60 minutes. For cases of hypoglycemia (Blood sugar < 50mg/dl), 15 out of 19 cases with LBW: Low Birth Weight (< 2500g), their time for taking intravenous line were over 60 minutes.

<Conclusion> Electrolytes of the sick newborns in Cambodia were almost normal. However, cases with taking intravenous line for long time seemed to be worse outcome and leading to hypoglycemia of the LBWs. For admitted sick newborns, it's important to make a quick assessment of their condition and start treatment as soon as possible.

2-4. Evaluation of respiratory distress of newborn infants who admitted to the neonatal unit at the National Maternal and Child Health Center (Hosokawa, Mori, et.al.)

<Purpose> To investigate the prevalence of respiratory distress of babies into moderate and severe by Silverman score.

<Target> All neonates admitted to the Neonatal Care Unit at the NMCHC during 16 July 2014 – 31 January 2015.

<Method> Prospective observational research

Study Procedure In this study, we observed respiratory conditions and scored with three grades for each five component in the figure of Silverman score. We recognized the baby had moderate respiratory distress if the score was 2-5 points in term babies, and 5-8 points in preterm babies. We defined severe distress more than 6 points in term, 8 points in preterm. We checked the score within 24 hours after admission.

<Results> Total 152 cases were registered. Median gestational week of all participants was 33 weeks and median body weight was 1882g. Cesarean section cases were 45 cases (30%).

Regarding the prevalence and mortality for each grade of respiratory condition at NMCHC-NCU. 83cases (54%) were normal, 35 cases (23%) had moderate respiratory distress, and 34 cases (22%) had severe. Death rate of each group was 13 cases (16%) at normal grade, 6 cases (17%) at moderate grade, and 20 cases (59%) at severe grade. This meant babies with more severe respiratory distress babies tended to die. We also found preterm babies who have respiratory distress had higher risk of death than preterm babies who did not have respiratory distress and term babies who had respiratory distress.

<Conclusion>

There was high prevalence of moderate and severe respiratory distress babies (45%) at NCU. Among these babies, mortality rate was as high as 38%. It is necessary for reduction of mortality at NCU to face this problem.

（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 -最終年度報告-

（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か月・6か月・1才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た（結果分析中）。また受診可能だった1才児28人を対象に直接診察を実施した。

（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。また新生児室の臨床疫学データ臨床疫学データ（病院カルテ、新生児室入院台帳）から各種疾病（感染症、低出生体重、仮死）、疾病の重症度、また転帰（生存、死亡）との関連性を解析した。

＜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158人(90%)、死亡9人(5%)、追跡不能8人(5%)。
- 生後6か月時の電話調査では生存131人(83%)、死亡3人(2%)、追跡不能24人(15%)。
- 生後1才時の電話調査では生存111人(85%)、死亡0人(0%)、追跡不能24人(15%)。
- 最終的には、新生児室から生存退院した児175人中、1才時まで生存111人(63%)、死亡12人(7%)、追跡不能52人(30%)。

- 2011年から2015年にかけて、全出生数は6380例、6912例、6810例、7685例、7245例と増加傾向で、帝王切開の割合も25.6%、24.8%、28.1%、28.7%、28.7%と増加傾向にある。
- 新生児の入院割合も14%、7%、9%、10%、13%と近年増加している。
- 2014年と2015年の比較では、いずれも出生体重別の入院では、1500-2499g群が最も多く、順に1000-1499g群、2500g以上群、1000g未満群であり、低出生児の入院が多い。
- 死亡率は出生体重に並行で、体重が小さいほど死亡率は高くなっている。

< 考察 >

- カンボジア国立母子保健センターで初めて、ハイリスク新生児のフォローアップ調査を実施した。
- 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、実際には生後1年時の生存率は63%であった。
- 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り、1年間で30%が追跡不能となった。
- 生後1年まで調査を継続し、2016年1月には、来院可能だった28名への直接診察も実施した。
- 2016年5月現在、予後規定因子等の分析作業中。
- カンボジアでも近い将来、新生児ケアを受けて退院した児の長期的な発育発達フォローアップシステムの導入が望まれる。
- カンボジア国立母子保健センターにおいては、年々分娩数が増加し、直接あるいは間接的に帝王切開での分娩も増えている。
- それに伴い、早産低出生体重児(未熟児)の出生数および入院数が増えている。
- そのため、新生児特発性呼吸窮迫症候群に代表される呼吸障害や未熟性に伴う疾患が増えており、それが死亡率の高さの主な原因である。
- 未熟児での出生を減らすための産科管理、呼吸障害に対する適切で速やかなサポート、未熟児に対するきめ細かいケア、などが死亡率改善に有効であると考えられた。

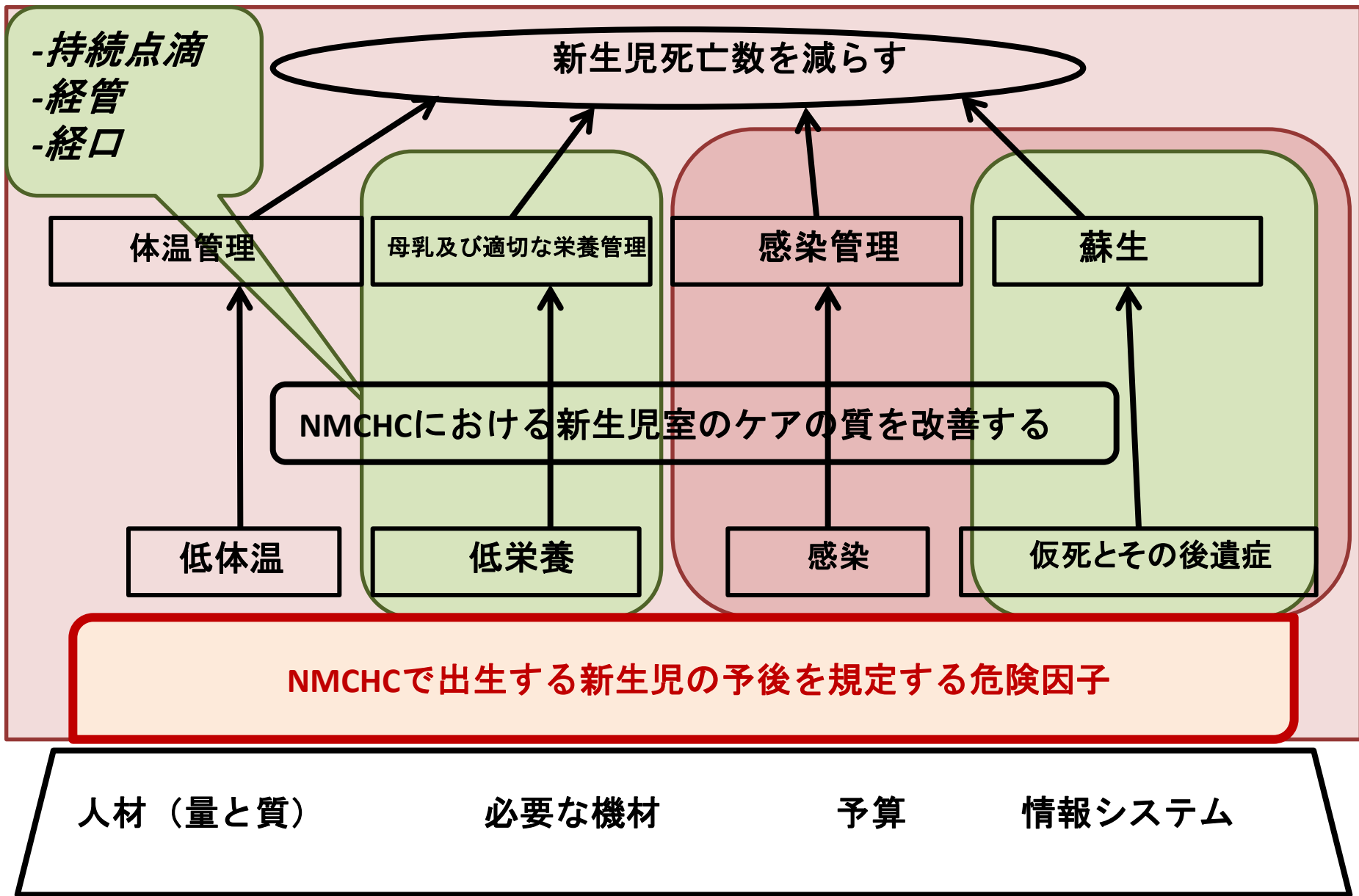


図 本研究全体の概要フレームワーク

カンボジア国立母子保健センター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

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



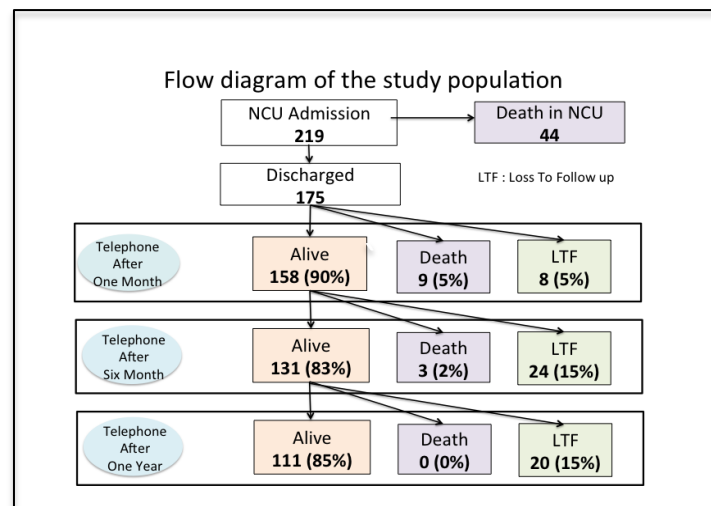
方法：

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・1才時に電話し、退院後の病歴や栄養方法に関する質問票調査を実施した。

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った。生後1年まで調査を継続し、2016年1月には、来院可能だった28名への直接診察も実施した。
- 2016年5月現在、予後規定因子等の分析作業中。

平成25年度国際医療研究開発費【国際医療協力研究分野】:25指3(岩本班)

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

—研究終了事後報告—

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)

2016.6.20

＜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出生時血液電解質組成についての研究＞

目的: ベッドサイド血液測定器(i-STAT 1: 扶桑薬品工業株式会社)を用い、NMCHCで出生した病的新生児の出生時血液電解質組成の値を計測する。

対象被験者: NMCHCの新生児室入院となった病的新生児。

内容: 電解質測定方法: 新生児室入院新生児から採血し、出生時(入院時)の時点での児血全血中のナトリウム・カリウム・カルシウム濃度を測定。

結果:

- NMCHC新生児室に2013年10月-2014年3月に入院した新生児97例に実施。
- 解析対象は86例で、生存54例、死亡32例、平均体重は1,800gであった。
- 結果は平均Na 136(± 3.69 SD)、平均K 5.32(± 0.87 SD)、平均iCa 1.14(± 0.18 SD)、平均血糖93.31(± 87.56 SD)で正常範囲であった。

＜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＞

目的: シルバーマンスコアを用いて呼吸障害を継続的に点数化し、中等症と重症の児の発生率を把握する

対象被験者: NMCHC新生児室に入院となった全例

方法: 出生後にシルバーマンスコアを用いて点数化し呼吸障害の重症度を評価する。

結果:

- 軽症51%、中等症23%、重症25%で軽症→重症において死亡率の割合が高くなった。
- 正期産の呼吸障害児は割合は少なく、生存率も高い。
- 早産児の呼吸障害児は多く、重症ほど死亡率が高い。

<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>

目的: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して、ビフィズス菌(M-16V)を投与し、安全性と有効性を証明すること。

方法:コントロール群(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(M-16V)を、現地医師が指示し、対象患者に投与。1日3回、3日間投与。また、便採取し腸内細菌叢の変化を評価。

結果:非投与群と投与群ともに日齢0時点で自然由来のビフィズス菌検出例が2例あったが、日齢3以降にビフィズス菌(M-16V含む)が検出された症例は、非投与群1例のみと投与群6例(解析症例全て)であった。

→注)投与開始後に1症例死亡例あり、カウンターパートと協議の上研究は中断。

<カンボジア国立母子保健センター新生児室への入院症例についての臨床疫学データ解析>

目的:臨床疫学データ(病院カルテ、新生児室入院台帳)から各種疾病(感染症、低出生体重、仮死)、疾病の重症度、また転帰(生存、死亡)との関連性を解析する。

結果:

- 2011年から2015年にかけて、全出生数は6380例、6912例、6810例、7685例、7245例と増加傾向で、帝王切開の割合も25.6%、24.8%、28.1%、28.7%、28.7%と増加傾向。
- 同様に、新生児の入院割合も14%、7%、9%、10%、13%と近年増加。
- 2014年と2015年の比較では、いずれも出生体重別の入院では、1500-2499g群が最も多く、順に1000-1499g群、2500g以上群、1000g未満群であり、未熟児の入院が多い。
- 死亡率は出生体重に並行で、体重が小さいほど死亡率は高くなる。

<まとめ>

- カンボジア国立母子保健センターにおいては、年々分娩数が増加し、直接あるいは間接的に帝王切開での分娩も増えている。
- それに伴い、早産低出生体重児(未熟児)の出生数=入院数が増えている。
- そのため、新生児特発性呼吸窮迫症候群に代表される呼吸障害や未熟性に伴う疾患が増えており、それが死亡率の高さの主な原因である。
- 未熟児での出生を減らすための産科管理、呼吸障害に対する適切で速やかなサポート、未熟児に対するきめ細かいケア、などが死亡率改善に有効であると考えられた。

<その他>

- 新しい「NMCHC新生児室マニュアル(新生児入院／治療ガイドライン)」(英語版)が完成し、製本化した。カンボジアNMCHC関係者及びNCGM関係者に配布した。現在、クメール語への翻訳中。
- インターネットを用いたカンボジア国立母子保健センター新生児科と国立国際医療センター小児科とのカンファレンスを定期開催継続中。

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
該当なし				

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
Outcome of newborn infants discharged from the neonatal care unit of National Maternal and Child Health Center (NMCHC), Cambodia	SOM Rithy, HONDA Mari, IWAMOTO Azusa	第31回日本国際保健医療学会	金沢	2015年11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
新生児ケアとフォローアップ	岩本あづさ、本田真梨	小児内科	48巻1号	2016年1月

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。