

**\*\*頸管無力症は子宮収縮を認めない子宮口開大例と、頸管長短例も含める**





# 早産・低出生体重児調査表

登録番号 \_\_\_\_\_

## 分娩時

妊娠  週  日  
 分娩時母体年齢  歳  
 分娩時母体体重  kg  
 体重増加  kg  
 早産の場合  人工早産 → 適応   自然早産  
 PROM  なし  あり →  週  日  
 胎児  単胎  双胎  品胎  要胎  
 分娩方法  自然経膣  吸引  鉗子  予定帝切  
 緊急帝切 → 適応   その他( )  
 陣痛促進剤  なし  あり

**I 児** 胎数  双胎の種類  DD  MD  MM  不明 胎盤重量  g  
 児の性別  男  女 身長  cm 体重  gr 頭周囲  cm 胸囲  cm  
 Apgar値 1分  5分  (臍帯動脈pH  ) \*  LFD(SGA)  AFD(AGA)  HFD(LGA)  
 児転帰  生産  死産 児診断 NICU管理  なし  あり  
 形態異常  胎児水腫  新生児仮死  RDS  PVL  
 新生児転帰  生  死  染色体異常  未熟児網膜症  IVH  敗血症  CLD  NEC

**II 児** 胎数  双胎の種類  DD  MD  MM  不明 胎盤重量  g  
 児の性別  男  女 身長  cm 体重  gr 頭周囲  cm 胸囲  cm  
 Apgar値 1分  5分  (臍帯動脈pH  ) \*  LFD(SGA)  AFD(AGA)  HFD(LGA)  
 児転帰  生産  死産 児診断 NICU管理  なし  あり  
 形態異常  胎児水腫  新生児仮死  RDS  PVL  
 新生児転帰  生  死  染色体異常  未熟児網膜症  IVH  敗血症  CLD  NEC

**III 児** 胎数  双胎の種類  DD  MD  MM  不明 胎盤重量  g  
 児の性別  男  女 身長  cm 体重  gr 頭周囲  cm 胸囲  cm  
 Apgar値 1分  5分  (臍帯動脈pH  ) \*  LFD(SGA)  AFD(AGA)  HFD(LGA)  
 児転帰  生産  死産 児診断 NICU管理  なし  あり  
 形態異常  胎児水腫  新生児仮死  RDS  PVL  
 新生児転帰  生  死  染色体異常  未熟児網膜症  IVH  敗血症  CLD  NEC

\* データがあれば記載して下さい

# 1. 試験の背景

## 1・1 本邦における早産と低出生体重児の推移

わが国の周産期医療は著しく進歩し、周産期死亡率は世界一低い水準に達しているが、早産児や低出生体重児の死亡率は未だ高率で、先天奇形を除く周産期死亡の約75%は早産児が占めている。また、出生体重1,000gr未満の超低出生体重児ではその約20%以上に精神発達に問題を残しているとの報告もある。

本邦における急速な少子化の中で、早産率は1980年4.12%から2004年5.66%に急増しており、他方2,500g未満の低出生体重児も5.18%から9.44%に著しく増加している。特に、超低出生体重児は1980年に比し2004年には3.2倍、実数で1,851名増加しており、その増加要因を早急に解明しなければならない。

日本における早産・低出生体重児の経時的推移

年度	1980	1985	1990	1995	2000	2003	2004
総出生児数	1,576,889	1,431,577	1,221,585	1,187,064	1,190,547	1,123,610	1,110,721
早産率	4.12%	4.17%	4.52%	4.91%	5.38%	5.53%	5.66%
低出生体重児							
1,000g未満	1,490 (0.094%)	2,154 (0.150%)	2,291 (0.188%)	2,610 (0.220%)	2,866 (0.241%)	3,335 (0.300%)	3,341 (0.301%)
1,500g未満	5,972 (0.379%)	6,799 (0.475%)	6,518 (0.534%)	7,313 (0.616%)	7,900 (0.664%)	8,390 (0.747%)	8,467 (0.762%)
2,500g未満	81,659 (5.178%)	78,174 (5.461%)	77,332 (6.330%)	89,112 (7.507%)	102,888 (8.642%)	102,320 (9.106%)	104,832 (9.438%)

## 1・2 早産の要因

早産増加の要因には、晩婚化に伴う婦人の高年齢化に呼応した合併症妊娠の増加、生殖補助技術による複胎の増加「医原性要因」、細菌性膣症（BV）から波及して絨毛膜羊膜炎に至る「感染症要因」等が挙げられる。とりわけ、近年生殖年齢層で著増している性感染症・BV等は大きな潜在的リスク要因となっている。更に、喫煙や過度のダイエットによる低酸素・低栄養環境等のストレスは早産のみならず低出生体重児発生の要因でもある。しかし、これまで早産・低出生体重児増加に関与する諸要因を包括的且つ全国規模で前方視的に調査された我が国独自の報告はなく、早産・低出生体重児を低減させるための有効な対策が具体的に取られていないのが現状である。

## 1・3 本試験の意義

本研究では、日本各地の参加施設全体で約 10,000 症例を登録して妊娠初期・中期に妊産婦の BV・子宮頸管炎の実態調査を行ない、早産・pPROM との関連性について検討すると共に不妊治療、産科合併症、喫煙やダイエット等による早産と低出生体重児発生の関連性についても調査する。加えて、子宮頸管粘液中の炎症性マーカーの pPROM 発生予知能についても「前向き試験」を実施する。以上の分析結果を基に、早産や pPROM と最も相関する因子を抽出して具体的な予知・予防対策を提言し、早産・低出生体重児の発生を減少させることを最終目標とする。このことは、早産予防ガイドライン作成への貢献につながる。

## 2. 研究の目的

### 2・1 目的

日本における早産・低出生体重児の「感染症要因」・「ストレス要因」・「医原性要因」等の諸要因を前方視的な全国調査により早産・低出生体重児と最も相関する因子を抽出し、早産・低出生体重児予防に向けた具体的な対応策を提言することを目的とする。併わせて、日本各地におけるデータベースを構築して 10 年後、20 年後の状況と比較できる基礎資料を作成する。

### 2・2 研究デザイン

前向きコホート研究

妊婦初期に妊産婦を登録し種々の要因を調査した上で、早産・低出生体重児と関連する因子を抽出し、併わせてデータベースを構築する。

## 3. 研究対象

### 3・1 選択基準

以下の選択基準を全て満たす妊産婦を対象とする

- (1) 妊娠 13 週 0 日未満に受診した妊産婦
- (2) 本試験の参加にあたり、詳細な説明を受けた後、その主旨を十分に理解し、自筆による同意文書が得られた妊産婦（20 歳未満の場合は配偶者（20 歳以上の）または親権者の文書同意が得られた者）

### 3・2 除外基準

- (1) 妊娠 22 週 0 日までに流産に至った症例
- (2) 担当医師が不適切と判断した場合

### 3・3 中止・脱落基準

- (1) 本研究から離脱するとの申し入れがあった場合
- (2) 妊娠経過中連絡が取れない、もしくは受診しなくなった場合

## 4. 研究の計画・方法

### 4・1 研究のアウトライン

初診時～妊娠12週	妊娠 8～12週	妊娠 20～24週	妊娠24週以降	分娩時	分娩後
・研究同意の確認 (同意書)  ・問診表 <sup>1)</sup> 身長 体重 妊娠歴 早産歴 流産歴 死産歴 不妊治療歴 喫煙歴 母体基礎疾患 教育歴 *卵膜葉胎盤(脱落膜, 絨毛膜, 羊膜含む)、臍帯(病理を少なくとも1ヶ所作製)	頸管分泌物Gram染色 <sup>2)</sup>  ・感染症検査 梅毒 HBV HCV クラミジア HIV HTLV	頸管分泌物Gram染色 <sup>2)</sup> 子宮頸管長測定 <sup>3)</sup> 頸管粘液IL-8, IL-6, sIL-6R, fFN, IGF-BPI, Lf, GE, Cp <sup>4)</sup> , プロテオミクス解析	妊娠合併症の有無	分娩週日 分娩時母体年齢 分娩時母体体重 分娩様式 胎盤病理所見*5) (早産、FGR児、一部の正期産例)  新生児 胎数 性別 体重 身長 頭周囲 胸囲 Apgar値	新生児転帰

1) 問診表による背景因子の調査(添付資料1)

外来担当医が研究の説明を行なった後に、研究に同意していただいた参加者に同意書を手渡し、記載していただく。担当医は登録番号を記載し、データをインターネット経由で入力する。問診表は第三者への開示はせず電子カルテにも記載しない。参加施設代表者は責任を持って問診表を管理し、情報の漏洩がないようにする。

2) 頸管分泌物 Gram 染色による Nugent score と Verstralen score の評価

(P12, 13 図1、図2、表1参照)

クスコ診で、膣分泌物を綿球で除いた後、綿棒を頸管内に約 10 秒間挿入し、綿棒をスライドグラスに一点のみ接触させ(直径 3mm 程度)、タッチスミアを作製後、エタノールで固定して Gram 染色を行ない、Nugent score 7 点以上を細菌性膣症と診断する。なお、白血球もカウントし、Verstralen らのスコアも併記する。なお、Lactobacillus 消失した際も記載する。

頸管分泌物 Gram 染色の検査は三菱化学メディエンスにて行ない、結果は中央管理とする。なおこれに伴う検査費用は研究費を充当する。各医療機関で BV の検査を施行して、治療した際には報告書にその旨を記載する。

3) 子宮頸管長測定(経膣超音波検査)

以下の手順に従って、頸管長を測定する。

- I. 排尿後に頸管長を測定する。
- II. プローブを前膣円蓋に挿入し、左右に動かし、頸部の中央を描出する。
- III. 内子宮口を同定する。
- IV. 頸管部の描写が可能なかぎりプローブを引き戻す。
- V. 最も短く摘出された頸管長を計測する。
- VI. 計測部位は以下とする。
  - 1) 組織学的内子宮口が閉鎖している場合：組織学的内子宮口から外子宮口までの距離(子宮下部は含めない)
  - 2) 組織学的内子宮口が開大している場合：羊水腔の下端(functional internal os)から外子宮口までの距離
  - 3) 計測は曲線のトレース、または2直線の合計とする
- VII. Funneling の状態は参考所見とする。

4) 子宮頸管粘液中 interleukin (IL)-8, IL-6, sIL-6R, ceruloplasmin (Cp), lactoferrin (Lf), oncofetal fibronectin (fFN), insulin-like growth factor binding protein I (IGF-BPI)、顆粒球

エラストーゼ(GE)、プロテオミクス解析および顆粒球数 (P13 図 2 参照)

頸管周囲の分泌物を十分に除去後、綿棒 (JMS 社製: 研究班から支給) を頸管内に約 10 秒間静置 (ごしごし擦らない)。綿棒でスライドグラス (研究班から支給) に 1ヶ所軽く押しつけた後 (決して広げず押しつけるのみ: 直径 3mm 程度)、その後サンプルバッファーが入った容器 (研究班から支給) 内で綿棒を数回攪拌。

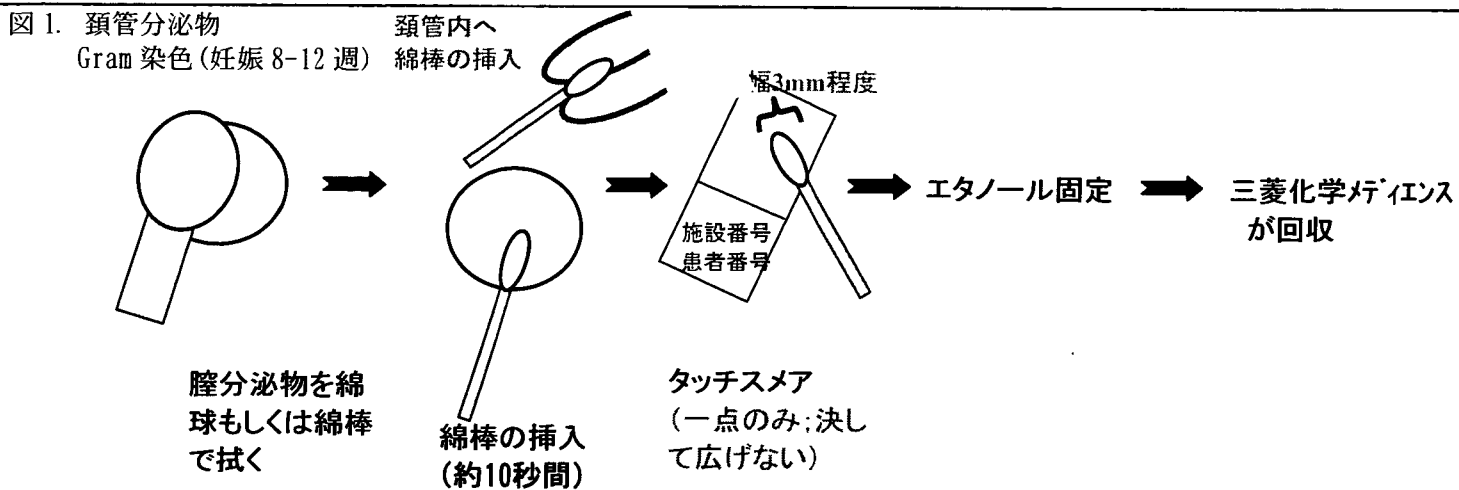
スライドグラスはエタノール固定後、施設番号と患者番号を記し、三菱化学メディエンスに提出。サンプルバッファーはキャップをしめた後、施設番号と患者番号を記し-20℃にて保管。後ほど、50 検体になった時点で富山大学産科婦人科までクール宅急便にて送付 (着払い)。これらの測定結果は中央管理とし、医療機関には知らせない。

(注) バイオ・ハザード回避の観点から HBV,HCV,HIV 陽性例は測定対象から除外する。

5) 絨毛羊膜炎、臍帯炎の評価 (P14 表 2 参照)

卵膜、胎盤 (脱落膜、絨毛膜、羊膜を含む)、臍帯から病理標本を作製する。

絨毛膜羊膜炎の評価は Blanc の分類で、臍帯炎の評価は中山の分類 (中山雅弘他 産婦治療 56: 41 0-413, 1988) で行なう。



頸管分泌物の評価

i) Nugent score にて細菌性膣症を評価する。

表 1. Nugent score

スコア	Lactobacillus 形態 large Gram-positive rods	G vaginalis および Bacteroides 型形態 Small gram-variable rods gram-negative rods	Mobiluncus 形態 curved gram-variable rods
0	4+	0	0
1	3+	1+	1~2+
2	2+	2+	3~4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

スコア	細菌数/oil immersion field
0	0
1+	<1
2+	1~4
3+	5~30
4+	30 以上

Nugent RP et al. J Clin Microbiol 29:297-301, 1991

Nugent score 7 点以上を細菌性膣症とし、Lactobacillus 消失もその頻度を調査する。その他 Lactobacillus 以外のグラム陽性桿菌や好中球についても検討する。

ii) Verstraelen らの提唱したスコア (Am J Obstet Gynecol 196, 528e1-528e6, 2007) にても評価する。



- ① Grade 1 (正常腔内細菌叢パターン)
- ② Grade 1-like (Lactobacillus 以外のグラム陽性桿菌パターン)
- ③ Grade 1-PMN (Lactobacillus 陽性だが好中球優位なパターン)
- ④ BV-like (Nugent score 陽性)

図2. 頸管分泌物 Gram 染色と頸管粘液の採取 (妊娠 20-24 週)

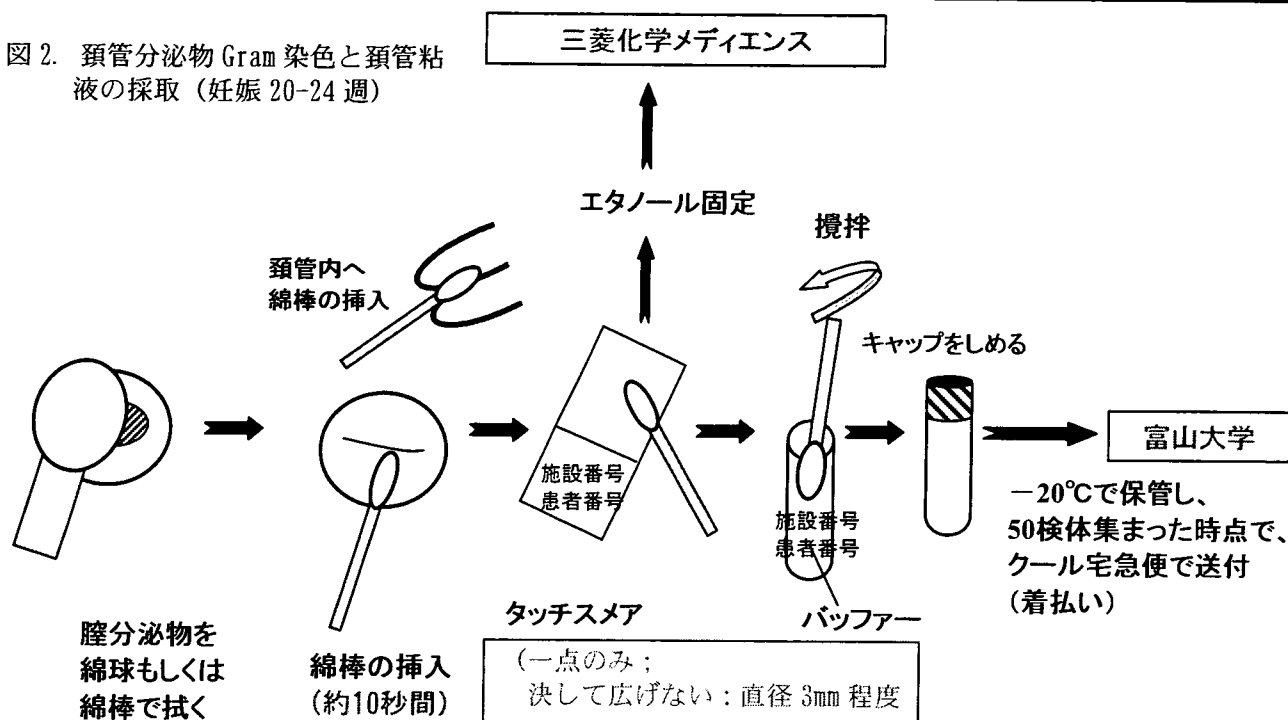


表 2.. 絨毛膜羊膜炎ならびに臍帯炎の評価 (Blanc の分類、中山の分類)

絨毛膜羊膜炎	好中球浸潤
I 度	脱落膜のみ
II 度	脱落膜、絨毛膜
III 度	脱落膜、絨毛膜、羊膜
臍帯炎	好中球浸潤
I 度	血管内皮のみ
II 度	血管壁に及ぶ
III 度	ワートンジェリー内に及ぶ

#### 4・2 試験期間

- 1) 2007年7月から2009年7月の期間、妊娠12週6日までに受診した子宮内妊娠が確認された妊産婦に対して試験責任医師または試験分担医師は、患者同意文書を用いて本試験に関して説明の上、被験者本人から自筆による同意文書を取得する。
- 2) 登録妊産婦が出産後、出産・低出生体重児調査表に記載し、試験責任医師、試験分担医師あるいは試験協力者は下記の情報入力先にインターネット経由でアクセスし、情報を入力する。なお患者氏名は使用せず、施設番号・ID番号で登録し、患者氏名が同定されないようにする。

なお、母体搬送や帰省分娩等のため他施設で分娩となった際、可能な限り情報を収集して記載する。

情報入力先：

stk7357@med.u-toyama.ac.jp

#### 4・3 妊娠中の管理

- 1) 基本的には妊娠期間の妊婦管理については、各医療機関の裁量に任せる。但し、細菌性膣症に抗生剤治療や頸管長短縮例に対し頸管縫縮術を行なった際は、早産・低出生体重児調査表に記載する。細菌性膣症に対する抗生剤使用や頸管長短縮例に対する頸管縫縮術については、未だエビデンスがないため裁量に任せる。

(附記) 細菌性膣症に対する治療の第1選択としてメトロニダゾール(250mg)経口剤2錠・分2朝夕7日間処方推奨される。

(附記) 頸管長短縮例については、「全国規模の多施設共同ランダム化比較試験と背景因子分析に基づく早産予防ガイドラインの作成」に可能な限り登録する。

### 5. 観察スケジュールおよび観察・検査項目

試験責任医師または分担医師は以下の項目につき観察・検査し、早産・低出生体重児調査表に記載する。

#### 5・1 観察スケジュール

##### 5・1-1 初診時(妊娠12週6日まで)

添付資料1の問診表を参加者に手渡し、担当医師が情報を記載する。

- ① 身長
- ② 体重(非妊時)
- ③ 妊娠歴(流・早産歴、死産歴、FGR歴、妊娠高血圧既往歴)
- ④ 円錐切除術歴の有無
- ⑤ 嗜好(喫煙、飲酒)
- ⑥ 不妊治療の有無
- ⑦ 子宮内妊娠の確認
- ⑧ 母体基礎疾患の有無

⑨ 収入、教育歴、労働環境、服薬歴の確認

5・1-2 妊娠 8～12 週

- ① 頸管分泌物 Gram 染色（タッチスメア）（Nugent score、ラクトバチルス<sup>1</sup>の消失、好中球増加）「三菱化学メディエンス」
- ② 超音波断層法による妊娠週数の確定
- ③ 感染症のチェック

5・1-3 妊娠 20～24 週

- ① 頸管分泌物 Gram 染色「三菱化学メディエンス」
- ② 頸管粘液の採取（IL-8, IL-6, sIL-6R, Cp, fFN, IGF-BPI, Lf 測定、GE 測定、プロテオミクス解析は後日、研究班の齋藤、荻野、高辻、大槻等が担当）
- ③ 子宮頸管長の測定

5・1-4 妊娠全期間

- ① 妊娠合併症の有無

5・1-5 分娩後

- ① 分娩週日（早産の際は人工早産か自然早産か）
- ② 分娩時母体年齢
- ③ 分娩時母体体重、体重増加
- ④ PROM の有無
- ⑤ 単胎妊娠か多胎妊娠か
- ⑥ 分娩様式
- ⑦ 陣痛促進剤の有無
- ⑧ 早産例、低出生体重児には、卵膜、胎盤（脱落膜、絨毛膜、羊膜を含む）、臍帯の病理を提出する。

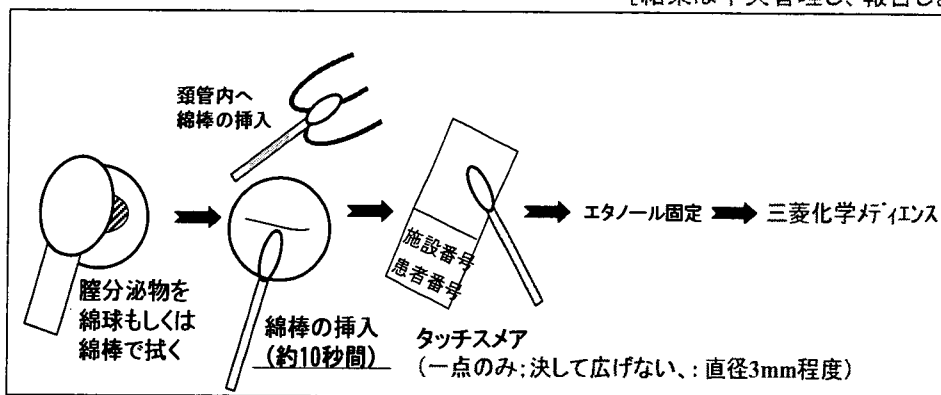
5・1-6 新生児

- ① 胎数
- ② 性別
- ③ 身長
- ④ 体重
- ⑤ 頭周囲径
- ⑥ 胸囲
- ⑦ Apgar 値
- ⑧ 胎盤重量
- ⑨ LFD (SGA) , AFD (AGA), HFD (LGA) の有無（厚生省心身障害研究、新生児の疾患とケアに関する研究班 1998 年による：添付資料 2 参照）
- ⑩ 児の転帰
- ⑪ 児の NICU 管理有無
- ⑫ 児の合併症
- ⑬ 新生児の転帰

5・1-7 フローチャート

各施設の担当医に研究内容を徹底するようフローチャートを配り、検査漏れがないようにする。

初診時	妊娠8~12週	妊娠20~24週	分娩時	集計
<ul style="list-style-type: none"> <li>研究の説明</li> <li>ICの取得</li> <li>問診表の記載</li> <li>研究IDの取得</li> </ul> (施設番号-登録番号)* (例:012-0123456) 施設番号 登録番号 (ID番号)	<ul style="list-style-type: none"> <li>頸管分泌物タッチスミア ⇒アルコール固定後、三菱化学メディエンス社へ [結果は中央管理し、報告しません]</li> <li>感染症チェック (どの時期でもよいが、妊娠期間中に) →HBV, HCV, HIV, HTLV-I陽性者は研究から除く</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>頸管長測定</li> <li>頸管分泌物</li> <li>タッチスミア ⇒アルコール固定後、三菱化学メディエンス社へ</li> <li>綿棒中の粘液をバッファー中に溶出 ⇒-20℃で保管し、50検体集まった時点で、クール宅急便で富山大学へ</li> </ul> [結果は中央管理し、報告しません]	<ul style="list-style-type: none"> <li>新生児情報</li> <li>母体情報</li> <li>早産、IUGR(FGR) 例では胎盤、卵膜、臍帯の病理提出</li> </ul>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">             富山大学臨床統計学              でデータ解析              早産、IUGR(FGR)              児の危険因子の解析           </div>



\* 三菱化学メディエンス、富山大学へサンプルを送る際、個人が同定されないように研究IDを記載して下さい。各施設で研究IDと病院IDが照合できるようにして下さい。後日、富山大学事務で一括管理し、管理者を置きます。

## 6. データの収集

(1) 試験責任医師、試験分担医師あるいは試験協力者は下記の患者情報入力先にインターネット経由でアクセスし、本試験で得られたデータを入力する。なお、データ入力するパソコンは富山大学産科婦人科内に設置し、データの流出がないよう他の目的には使用しない。データ管理は富山大学講師の塩崎有宏が行なう。

情報入力先：

[stk7357@med.u-toyama.ac.jp](mailto:stk7357@med.u-toyama.ac.jp)

## 7. 統計解析

### 7.1 主要評価項目

以下の項目を主要評価項目とし、解析する。なお、統計解析は富山大学統計・情報科学教授の折笠秀樹が行なう。

- (1) 早産の危険因子  
(早産とは在胎22週0日から36週6日までと定義する)  
単変量解析で解析後、多変量解析で危険因子を同定する。
- (2) 低出生体重児の危険因子

(低出生体重児とは 2500g 未満の児；極低出生体重児とは 1500g 未満の児；超低出生体重児とは 1000g 未満と定義する)

単変量解析で解析後、多変量解析で危険因子を同定する。

(3) 危険因子の定義

若年妊婦とは 19 歳以下の妊婦と定義する。

高齢妊婦とは 35 歳以上の妊婦と定義する。

臨床的絨毛膜羊膜炎とは Lencki らの診断基準 (1994 年) を満たすものとする。

細菌性陰症とは Amsel らの診断基準 (1983 年)、Nugent らの診断基準 (1991 年) もしくは Verstraelen らの診断基準 (2007) を満たすものとする。

(4) 早産・低出生体重児の危険因子の解析方法

早産の有無と危険因子との関連性を単変量で探索的に分析し、最終的にはロジスティックモデルを用いて各危険因子の統計学的有意性と調整済みオッズ比 (95%信頼区間) を算出する。低出生体重児についても同様の解析を行う。

## 8. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

### 8・1 人権及びプライバシーへの配慮

本試験にかかわる者は、参加する全ての被験者のプライバシーを保護するため、以下の事項に配慮する。また、業務上被験者のプライバシーを知り得る者はその秘匿を保持する。

- ① 実施医療機関外にデータを提出する際は (例：被験者登録時、有害事象の報告、中央モニタリング等) 被験者識別番号等を用いて行う。
- ② 本試験の結果を公表する際は被験者を特定できる情報を含めないようにする。
- ③ 本試験の目的以外に本試験で得られた被験者のデータを使用しない。
- ④ 被験者の検体等を病院外に搬出して測定等を行う場合は匿名化・保管・破棄方法及び閲覧者の範囲等について配慮する。
- ⑤ その他、本試験実施に係るデータおよび同意文書等を取扱う際は被験者の秘密保護に充分配慮する。

### 8・2 安全性・不利益への配慮

- ① 本試験参加期間中に有害事象が発現した場合、試験責任医師または試験分担医師は速やかに適切な診察と処置を行う。
- ② 本試験の実施にかかわる安全性等に関する重要な情報が新たに得られた場合、試験代表者の判断のもとに (必要に応じて独立データモニタリング委員会の意見をj得る) 事務局は速やかに実施施設機関長、IRB、試験責任医師および試験分担医師に文書により報告し適切な処置を講じる。
- ③ 被験者の本試験参加の同意・意思に影響を与えうる情報の場合、試験責任医師は説明同意文書の改変・改訂を行い、事務局、実施医療機関の長に報告し IRB において試験継続の承認を得る。
- ④ 参加中の被験者に対して、改変・改訂された同意説明文書により再度文書による同意を得る。

## 9. 被験者の費用負担

本試験は日常診療の保険診療範囲で行われ、この研究のために新たに必要となる検査については研究費を充当するため、原則として被験者が負担する医療費の増額はなない。

## 10. 倫理的事項

### 10・1 倫理規準

- ① 本試験は、ヘルシンキ宣言 (2002 年改訂) の倫理的原則を遵守し、被験者の人権、福祉

および安全を最大限確保のうえ実施する。

- ② 本試験は、改正 GCP (2003 年改正) 及び臨床研究に関する倫理指針 (2003 年厚生労働省告示第 255 号) に準拠して実施する。

## 10・2 被験者への説明及び文書による同意取得

- ① 各実施医療機関の試験責任医師は研究代表者の協力を得て、試験参加の同意を得るため以下の説明事項 (順番、用語、表記は適切なものに変更可能とする) を盛り込んだ説明同意文書及びその他の必要資料を作成して IRB の承認を得る。
- ② 各実施医療機関の試験責任医師は、試験開始前に IRB の承認を得た説明同意文書及びその他の必要資料を被験者に開示あるいは渡し、文書及び口頭により十分な説明と質疑を行い被験者の自由意思に基づく本試験参加への自筆による同意文書を得る。
  - a. この試験が研究を目的とすること
  - b. この試験の目的
  - c. この試験の方法
  - d. この試験で用いられる試験治療の効果及び予測される被験者に対する不利益等
  - e. この試験で対象とする疾患に対する他の治療法、あるいは他の治療法の効果及び予測される被験者に対する不利益・不便
  - f. この試験に参加する予定期間
  - g. この試験に参加する予定被験者数
  - h. この試験への参加は、被験者の自由意思に基づくものであって、如何なる時点に於いても参加を辞めることができること。また、この試験に参加しないことあるいは参加を取り止めることにより、被験者が不利益な扱いを受けないこと、あるいは受けるべき利益を失うことがないこと
  - i. 監査担当者、独立データモニタリング委員会等の第三者がこの試験に関連する資料を閲覧できること。被験者が同意書に記名・捺印または自筆署名することにより、閲覧を認めたことになること
  - j. この試験の結果の公表、資料の閲覧を含め、いかなる場合においても被験者に対する秘密は保全されること
  - k. この試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることができる治療および補償
  - l. この試験への参加の継続に関して、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合、速やかに被験者またはその代諾者に伝えられること
  - m. この試験への参加を中止あるいは中断する場合の条件および理由
  - n. この試験に参加するにあたり被験者が負担する費用の内容
  - o. この試験に参加する場合に被験者に支払われる金銭などの内容
  - p. この試験の試験責任医師および試験分担医師の氏名、職名および連絡先
  - q. 被験者がこの試験や患者の権利に関する情報が必要な場合、健康被害が生じた場合に連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
  - r. 被験者が守るべき事項

## 11. 記録の保存

### 11・1 保存の対象となる記録・資料

以下の資料・記録を本試験の原資料とする。IRB、独立データモニタリング委員会の調査、監査の際、試験責任医師および実施医療機関は原資料を含む全ての試験関連記録を直接閲覧に供する場合がある。

- ① 被験者の同意・説明あるいは情報提供に関する記録及び資料
- ② 診療記録及び看護記録

### ③ 大学病院医療情報ネットワークに入力された被験者情報

#### 11・2 実施医療機関及び事務局における記録の保存

##### 11・2-1 実施医療機関における記録の保存

保存の対象となる記録・資料については、試験代表者による本試験の終了（または中止）の決定後5年間を経過するまで当該実施医療機関が保存する。

##### 11・2-2 試験代表者および事務局における記録の保存

保存の対象となる記録・資料については、試験代表者による本試験の終了（または中止）の決定後5年間を経過するまで当該実施医療機関が保存する。

#### 12. 研究結果の公表

- ① 何人も代表者、独立データモニタリング委員会及び各実施医療機関における試験責任医師の事前の協議あるいは了承なく、本試験で得た情報の一部または全部を公表することはできない。
- ② 公表の方法について、試験代表者、独立データモニタリング委員会及び各実施医療機関の試験責任医師から事前の承認を得る。
- ③ 公表の際には被験者のプライバシーを保全する。

#### 13. 監査

本試験終了後に、監査委員会が実施医療機関を訪問のうえ監査し、試験が試験実施計画書及び関連法規、ガイドライン等を遵守のうえ実施されたことを監査する。

#### 14. 研究資金および利益について

##### 14・1 研究資金

本試験は、平成19年度厚生労働省子ども家庭総合研究事業「全国規模の多施設共同ランダム化比較試験と背景因子分析に基づく早産予防ガイドラインの作成」の研究助成を充当する

##### 14・2 利益の衝突

本試験の計画・実施あるいは報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。また、本試験の実施が被験者の権利・利益を損ねることはない。

#### 15. 試験実施計画書等の変更

##### 15・1 試験実施計画書の変更

- ① 研究代表者は、試験開始後に試験実施計画書を変更する必要性が生じた場合、変更の妥当性ならびに試験の評価への影響について実行委員会及び独立データモニタリング委員会と協議し、変更の内容および可否について決定する。但し、被験者の緊急の危険を回避するためなど医療上やむをえない場合はこの限りではない。
- ② 試験実施計画書の変更は、変更内容により下記の2区分に分けて取り扱う。

###### 1) 改正

- ・ 試験実施計画書の変更内容が、試験に参加する被験者の危険を増大する可能性がある、もしくは試験の主要評価項目に関連する部分的変更を改正とする。
- ・ 改正にあたる変更の場合は、試験実施計画書の変更とともに説明同意文書を変更する。
- ・ いずれの文書も独立データモニタリング委員会および各実施医療機関のIRBの審査及び承認を要する。

###### 2) 改訂

- ・ 試験実施計画書の変更内容が、試験に参加する被験者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しない部分的変更を改訂とする。
- ・ 改訂にあたる変更の場合は、独立データモニタリング委員会の審査及び承認は必要としない  
が、実行委員会での審査と研究代表者の承認、ならびに独立データモニタリング委員会への報告を要する。
- ・ 説明同意文書の変更については、変更内容が被験者の参加意思、参加意思継続に影響を及ぼす可能性がある場合は変更を行う。
- ・ 実施医療機関の IRB の審査承認については各実施医療機関の取り決めに従う。

#### 15・2 試験実施計画書の実施医療機関固有の変更

IRB の審議に基づく施設長の指示による実施施設機関固有の変更は、被験者の負担が大幅には増えないものにつき認めるが、その場合研究代表者の承認を要するものとする。

#### 15・3 説明同意文書の変更

- ① 説明同意文書の変更は、変更内容が被験者の参加意思、参加意思継続に影響を及ぼすと考えられる場合には IRB の審査および承認を要する。  
変更内容が新たに情報の提供等の場合で、既に試験に参加している被験者より再同意が必要と判断される場合には再同意用の説明同意文書を作成してもよい。



## 「早産・低出生体重児増加要因の分析とその結果に基づく予知・予防対策に関する研究」に関する説明書

### □ 研究計画の背景と目的

妊娠 37 週以降にお産（分娩）になった場合を正期産（満期産）と呼び、妊娠 22 週から妊娠 36 週 6 日までにお産になった場合を「早産」と呼びます。「早産」の場合のみならず「正期産」においても赤ちゃんの体重が 2500g 未満の場合、「低出生体重児」と呼びます。早産児や低出生体重児は、多くの場合新生児集中治療室（NICU）での治療を必要とし、赤ちゃんの生命予後を悪くする最大の要因です。近年、日本における早産及び低出生体重児の発生比率が著しく増加してきていることは重大な社会的問題です。

そこで、この研究では全国の産科施設が協力して早産や低出生体重児と関連するリスク（危険）因子を明らかにすることにより、将来早産や低出生体重児の発生を減少できるような予知・予防対策を提言することを目的としています。なお、本研究は厚生労働省の厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）の助成を受けて実施されます。

### □ 研究の方法

妊娠 12 週までに受診された妊産婦さんで研究の主旨に同意された方を対象とします。この研究は日本全国で約 1 万人の妊産婦の方を調査し、これらをデータベース化して、早産・低出生体重児の増加要因を検討致します。

具体的には妊娠初期にこれまでの妊娠歴、早産歴、低出生体重児歴、生活習慣等の聞き取り調査をし、妊娠 8～12 週で細菌性膣症の検査、妊娠 20～24 週で子宮入り口の頸管の長さ（頸管長：短い人は早産の危険が高まります）、頸管炎の検査を行います。その後、早産や前期破水、低出生体重児であったかを調査致します。なお、これら特別に行った検査の費用は厚生労働科学研究費から支払われ皆様には特別な負担の増加はありません。

### □ 予想される効果、副作用

現在のところ、全国規模で早産・低出生体重児の危険因子を大規模に調査した報告はありません。しかも、こうした状況に対して有効な対策が具体的に実施できないのが現状です。従って、今回全国で協力いただける妊産婦さんに現時点で早産・低出生体重児に対する十分な予防対策を取ることが必ずしも容易でないことをご理解頂きたいと思えます。しかし、この研究を行うことにより将来的に早産・低出生体重児の予知・予防法が構築され、質の高い医療の実施が期待されます。

現時点では、妊産婦の皆様には不利益が生じる可能性はありませんし、個人の情報秘匿には個人情報保護法に準じて厳重に管理致します。

### □ 本研究の如何なる時点に於いても本研究から離脱することができ、また離脱することに

よって診療上何ら不利益を受けることはありません。（本研究参加の任意性と権利保持）

### □ プライバシーや記録は厳格に守秘されること

被験者の氏名や ID は記号化され、一元管理されるため個人情報が漏れることはありません。また、これら情報は厳重に管理されます。（プライバシーや記録の秘匿）

- 研究成果が個人が特定されない方法で学術雑誌などに公表されることがあること  
本研究の成果は妊産婦さんについて、個人が特定されないような形で厚生労働省科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）報告集に掲載されます。また、学術雑誌への発表も原則的に同様の規範に従って行われます。（研究成果の公表）
- 本研究は謝金等の原則特別な費用は発生しないこと  
本研究により謝金等の特別な費用はありません。本研究に関連して行った検査の費用は厚生労働省科学研究費から支払われますので、妊婦健診料等の通常の診察料金額以外に費用の増額はありませぬ。（本研究に関連する謝金等特別費用）
- 本研究は厚生労働省科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）の支援を得た研究であること  
本研究は厚生労働省科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）の支援を受けた研究で「全国規模の多施設共同ランダム化比較試験と背景因子分析に基づく早産予防ガイドラインの作成」内の分担研究「早産・低出生体重児増加要因の分析とその結果に基づく予知・予防対策に関する研究」の共同研究です。（本研究の性質と位置付け）



全国規模の多施設共同ランダム化比較試験と背景因子分析に基づく  
早産予防ガイドラインの作成

分担研究課題

早産・低出生体重児増加要因の分析とその結果に基づく予知・予防対策に関する研究

1. 早産、前期破水とは？

妊娠期間によって流産、早産、正期産、過期産に分類されます（表1）。妊娠22週までにお産（分娩）になった場合を流産と呼び、妊娠22週から妊娠36週6日までの分娩を早産、妊娠37週から41週6日までを正期産、妊娠42週以降を過期産と呼びます。

早産で生まれた場合、赤ちゃんはその未熟性のため、様々な合併症を引き起こすことがまれではありません。また早産の約1/3に前期破水（赤ちゃんを被っている卵膜が破けて羊水がもれ出してしまうこと）を合併します。新生児死亡の約3/4は早産であり、早産は産科的に大きな問題となっています。

表1

妊娠～22週	22週～36週6日	37週～41週6日	42週以降
流産	早産	正期産	過期産

2. 低出生体重児、子宮内胎児発育遅延児とは

生まれてきた時の赤ちゃんの体重が1000g未満の場合、超低出生体重児、1500g未満の場合、極低出生体重児、2500g未満の場合、低出生体重児と呼びます。また早産や正期産で生まれた場合でも赤ちゃんが痩せて特に小さい場合を子宮内胎児発育遅延児と呼びます。これらの子宮内胎児発育遅延児も未熟性があり、特別な管理が必要となります。

3. 本邦における早産と低出生体重児の推移

日本における急速な少子化の中で、早産率は1980年4.12%から2004年5.66%に急増して、また2500g未満の低出生体重児も5.18%から9.44%に著しく増加していることから、その増加要因を早急に解明しなければなりません（表2）。