

## NRN Projects Time Table

課題名	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究							フォローアップ					
超低出生体重児への超早期授乳による罹病率の軽減と発達予後改善のための研究		準備			実施		解析					
低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究												
超低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入の臨床薬理学的研究												
新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の有効性・安全性に関する研究												
新生児臨床薬理ネットワークの運営に関する研究												
超早産児の赤血球輸血回避に対する臍帯のミルキングの多施設ランダム化比較試験												
早産児へのエリスロポエチン早期投与による未熟児脳性麻痺予防の研究												

研究課題： 脳室内出血と動脈管開存症の発症予防に関する研究（課題統括者：藤村正哲；大阪府立母子保健総合医療センター）

目的；超低出生体重児へのインドメタシンの低容量持続静脈投与法の重症脳室内出血予防効果を検討すること

研究デザイン：多施設無作為割付二重盲検試験

選定基準：出生体重が400g以上、1,000g未満の超低出生体重児

在胎期間 22週 0 日以上の出生。

在胎別出生体重基準値の標準偏差 -1.99sd 以上。但し 24 週未満は全例。

投与開始予定が生後 6 時間以内。

目標症例数 600 例

投与方法 試験薬；インドメタシン（実薬）、プラセボ

持続投与 試験薬 0.1mg/kg を 6 時間かけて持続静注（1 回目）

以後 24 時間毎に追加の 6 時間持続投与を 2 回

Primary endpoint\_インドメタシン予防投与群において

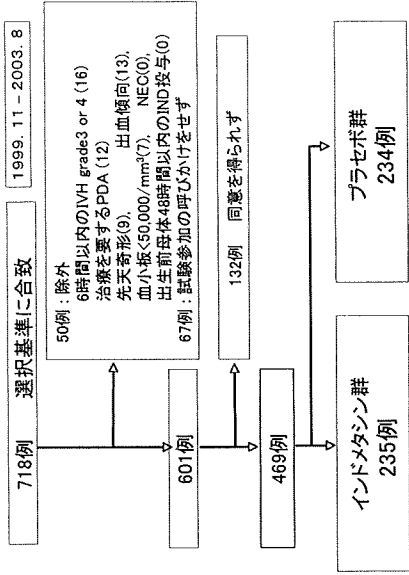
- 1) 日齢 6 における 3 度、4 度脳室内出血の発症率の低下
- 2) 日齢 6 における動脈管開存症の閉鎖
- 3) 脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、未熟網膜炎、その他合併症の頻度が不変または軽減

Secondary endpoint

- 1) 1 歳半で発達障害が不変または軽減
- 2) 3 歳で発達障害が不変または軽減
- 3) 3 歳で視力障害が不変または軽減

現状 試験終了、解析終了

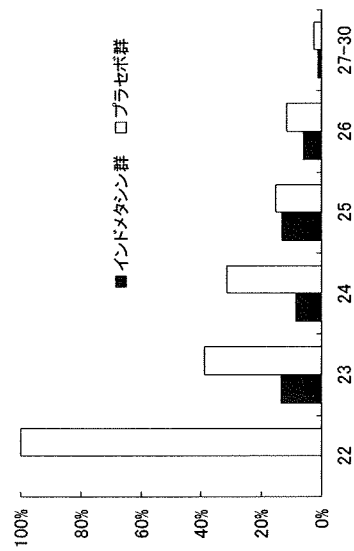
登録症例の流れ



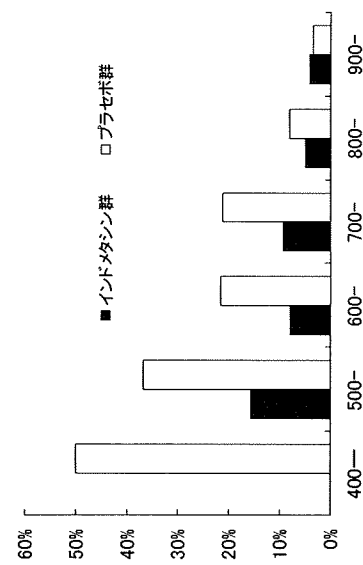
結果 (primary endpoint)

	インドメタシン N/total N (%)	プラセボ N/total N (%)	Odds 比		
			Crude	Adjusted (95%CI)	p value
日令7未満のIVH 3or4	16 /235 (6.8%)	32 /234 (13.7%)	0.46	0.37 (0.18-0.77)	0.007
日令6の動脈管開存症	42 /230 (18.3%)	93 /229 (40.6%)	0.32	0.28 (0.18-0.45)	<0.001

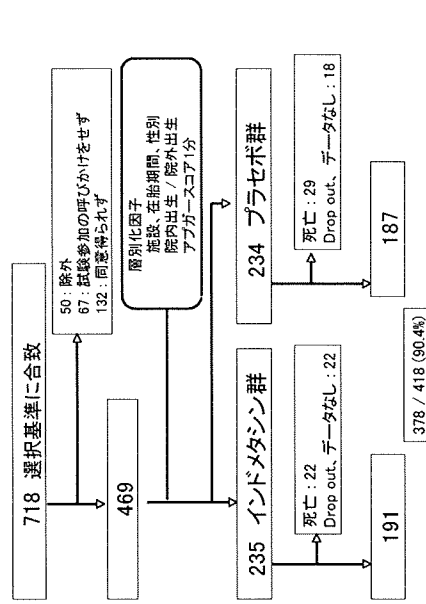
在胎期間別重症脳室内出血の頻度



出生体重別重症脳室内出血の頻度



フォローアップ症例の流れ



結果 (secondary endpoint)

	インドメタシン群	プラセボ群	odds ratio (95% CI)	p value
死亡	22 / 235 (9%)	29 / 234 (12.4%)	0.75 (0.4-1.4)	0.34
脳性麻痺	31 / 235 (13.2%)	32 / 234 (13.7%)	0.95 (0.54-1.69)	0.82
脳性麻痺 あるいは 死亡	53 / 235 (22.5%)	61 / 234 (26.0%)	0.82 (0.53-1.29)	0.37

二次解析 “死亡あるいは脳性麻痺”

	インドメタシン群	プラセボ群	Odds ratio (95% CI)	P value
男	25 / 105	31 / 105	0.75 (0.38-1.44)	0.34
女	28 / 130	40 / 129	0.90 (0.48-1.69)	0.74
出生体重	400-599g	7 / 22	0.23 (0.05-0.89)	0.015
	600-899g	34 / 164	1.06 (0.60-1.86)	0.81
	900-999g	7 / 49	0.88 (0.25-2.95)	0.82
在胎期間	22-23w	9 / 23	0.30 (0.07-1.19)	0.051
	24-26w	35 / 136	0.85 (0.48-1.51)	0.56
	27w-	9 / 76	1.34 (0.41-4.49)	0.57
院外出生	6 / 45	13 / 44	0.36 (0.10-1.19)	0.06
院内出生	47 / 190	48 / 190	0.97 (0.59-1.59)	0.91
アプガースコア 1分 <3	28 / 97	33 / 96	0.77 (0.40-1.49)	0.41
アプガースコア 5分 <3	5 / 15	4 / 14	1.25 (0.19-8.38)	0.78
出生前ステロイド	19 / 103	18 / 102	1.05 (0.48-2.29)	0.88
RDS	48 / 182	43 / 187	1.19 (0.72-1.98)	0.45

平野慎也、藤村正哲、楠田 聡、青谷裕文. 超低出生体重児の脳室内出血および動脈管  
開存症の発症予防（ランダム化比較試験）日本小児臨床薬理学会雑誌 第20巻 第1号  
2007年 p98-pl02

Masanori Fujimura, Shinya Hirano, Satoshi Kusuda, Hirofumi Aotani, Noriyuki  
Nakanishi. On behalf of the Neonatal Research Network Japan, Osaka, Japan  
Randomized Controlled Trial for the Prevention of Intraventricular Hemorrhage by  
Indomethacin in Japanese Extremely Low Birth Weight Infants.  
Pediatric Academic Societies' 2005 Annual Meeting  
LATE-BREAKER PLATFORM PRESENTATION.  
Late Breakers II: Clinical Trials in Neonatology  
Washington Convention Center

Shinya Hirano, Masanori Fujimura, Satoshi Kusuda, Hirofumi Aotani. On behalf of  
the Neonatal Research Network Japan  
Prevalence of cerebral palsy at 3-5 years of age who participated in an RCT for  
the prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in Japanese extremely  
low birthweight infants  
Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research 2008 Joint  
Meeting Platform Session Neonatal Medicine: Clinical Trials I, Hawaii Convention  
Center

平野慎也、藤村正哲、楠田聡、青谷裕文  
超低出生体重児のインドメタシン早期持続投与による脳室内出血および動脈管開存症の  
発症予防（ランダム化比較試験）-長期予後（脳性麻痺）について  
第53回 日本未熟児新生児学会 札幌コンベンションセンター

平野慎也、藤村正哲、青谷裕文、新生児臨床研究ネットワーク 超低出生体重児の脳室  
内出血及び動脈管開存症の発症予防（ランダム化比較試験）大西記念日本小児臨床薬理  
学会賞講演  
2008.12.6 第35回日本小児臨床薬理学会 東京 新宿 NS ビ

研究課題；**超低出生体重児における超早期授乳の検討（課題統括者 市橋寛； 県立岐阜病院）**

目的； 超低出生体重児に対する出生後 24 時間未満からの母乳投与が、従来法と比べ安全性と有効性において優れているかどうか検討すること。

(2000 年 11 月から登録開始)

登録症例数： 302 エントリ数： 215 うち中止数 (4)

HOSPITAL	登録数	エントリ	中止	調査用紙回収
順天堂伊豆長岡病院	39	38		22
県立広島病院	51	36		36
大垣市民病院	43	31		31
名古屋第一赤十字病院	50	29	2	29
豊橋市民病院	40	28	1	28
愛媛県立中央病院	29	19	1	19
和歌山県立医科大学附属病院	19	15		15
国立三重中央病院	24	14		14
福岡市立こども病院	8	6		3
済生会下関総合病院	6	5		5

研究デザイン： 多施設無作為割付比較試験

選択基準

出生体重 400 g 以上～1,000 g 未満の超低出生体重児。  
在胎期間 24 週 0 日以上の出生。  
在胎別出生体重基準値-1.99SD 以上  
生後 2 4 時間以内に症例登録（試験開始）が可能

試験方法

対照群： 各施設の従来の授乳の基準にて母乳を授乳。 開始時期： 生後 48 時間以後  
試験群： 生後 24 時間未満に母乳の授乳を開始 授乳計画表に従って増量

属別化因子 施設

在胎期間 (24w, 25w, 26w) (27w 以上)

目標症例数 400 例

Primary endpoint

1) 死亡率の減少

2) 罹病率の減少

新生児壊死性腸炎の発症が減少

重症感染症の発症が減少

新生児慢性肺疾患の発症が減少、あるいは軽症化

Secondary endpoint

1) 3 歳児の身体的発育が改善

2) 3 歳児の精神運動発達の改善

研究期間

2000. 11-2003. 7. 31

現状

中間解析による評価の結果、新規エントリ一終了。

フォローアップは継続中

平成 15 (2003) 年 4 月；福岡での班会議議事

# 報告

症例調査用紙未回収症例の有害事象調査結果報告：両群において有害事象に差は認めず。

NRN モニタリング委員の中西先生から試験の中止勧告があった。

# 討議

・試験継続の是非について

有意差の出ない原因として対照群に NEC の発症が少ない

H19～21 厚科子ども家庭周産期ネット藤村班

本研究の参考とされた予備調査による対象と集団が異なる。

もらい乳あるいは冷凍母乳投与の影響の可能性→ミルクに関するデータの分析は現状では無理

・試験終了について

試験群開始 0.8 日、対照群開始 3.8 日で十分安全に授乳ができるという結論で OK

ある意味有用な試験である。続けてもよいかも

・その他

この結果をいかに活用するか

一般の医師に対し早期授乳が安全に施行できることの周知させてほしい

この試験の前後での分析 (historical study) の検討

授乳開始時期の分布の検討

中間解析の時期を明確化すべきだった

新しい試験の計画の必要性

# 方針

現プロトコールに基づく超早期授乳班は中止の方向で考える。  
プロトコール委員会、評価委員会で検討することで了解を得た。

2005年7月末までに検査終了予定の症例の回収率

(修正1歳半)

施設	全症例数	新版K式	他の検査	実施不可	実施せず	転居	Drop out	検査未	死亡	不明	症例-死亡症例	フォローアップ率
愛媛県立中央病院	19	17				1	1				19	89%
県立広島病院	36	17	5			4	3	6	1		35	49%
国立三重中央病院	14	7		2		1		2	2		12	58%
済生会下関総合病院	5									5		不明
順天堂伊豆長岡病院	38									38		不明
大垣市民病院	31	29						1	1		30	97%
福岡市立こども病院	6	1	2	2			1				6	17%
豊橋市民病院	28	25	1						2		26	96%
名古屋第一赤十字病院	29	16	1	1	1	3		6	2		27	59%
和歌山県立医科大学附属病院	15	12						2		1	15	80%
全施設	221	124									170	73%

研究課題名： **超低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入の臨床薬理学的研究（課題統括者：中村友彦；長野県立こども病院）**

目的； 超低出生体重児に対するフルチカゾン吸入療法の慢性肺疾患の病型別による予防・治療効果を検討すること

研究期間： 2003 年 8 月開始予定

研究デザイン： 多施設無作為割付二重盲検試験

- 主な選択基準： ・ 出生体重が 1,000g 未満の超低出生体重児
- ・ 在胎期間 22 週 0 日以上
  - ・ 在胎別出生体重基準値の 10% タイル以上
  - ・ 投与開始予定が生後 12 時間以降 24 時間以内に可能な症例
  - ・ 挿管による人工呼吸管理が必要な症例、挿管チューブが 2.5mm 以上

層別化因子： 施設

RDS の有無

在胎期間 (22w, 23w) (24w, 25w, 26w) (27w 以上)

目標症例数： 再度検計中

試験方法； 投与開始時間 生後 12 時間以降 24 時間以内

投与方法 試験薬；フルチカゾン（グラクソスミス）or プラセボ

試験薬 1 回 1 puff (50  $\mu$ g/dose) 1 日 3 回、8 時間毎

投与終了 4 週間（抜管した場合は、その時点で投与終了

Primary endpoint

厚生省の CLD 病型（成因）別に、フルチカゾン予防投与群において

- 1) 修正 36 週における CLD の発症率の低下
- 2) 修正 36 週における死亡率の低下
- 3) 全身性ステロイド投与への移行率の低下
- 4) 酸素投与期間の短縮
- 5) 挿管による人工呼吸期間の短縮

Secondary endpoint

- 1) 1 歳半で発達障害が不変または軽減
- 2) 3 歳で発達障害が不変または軽減

現状

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）

平成17(2005)年試験が開始、随時、登録状況を確認、施設調査、施設追加をおこなった。平成20年8月エントリー症例数の登録状況（登録症例数100例（目標症例数の50%）より試験完遂可能性についてデータモニタリング委員会より指摘検討され、再度試験計画の延長と、目標症例数、エンドポイントの再検討を行い、平成21年12月時点での登録数は277例、うちエントリー数は217例で進行中である。

臨床試験の今までの経過

2005.11.11プロトコル委員会で試験計画書確定

2005.12より、参加希望施設の倫理委員会・IRBへの申請開始

2006.6より、試験登録開始 参加施設15施設

2006.12 第1回独立安全性モニタリング委員会で進行状況の報告

エントリー数が32例（目標数の7.6%）と低値、その理由として除外基準の問題点の指摘（登録時の低血糖）された

2006.12.24 上記理由で除外項目を改訂した試験計画プロトコルの第一回改訂

2007.3-7 試験薬の海外よりの輸入が、税関で書類の不備のため停滞に試験の一次中断

2007.4.3 データモニタリング委員会で、上記理由で試験計画の期間延長を検討、承認

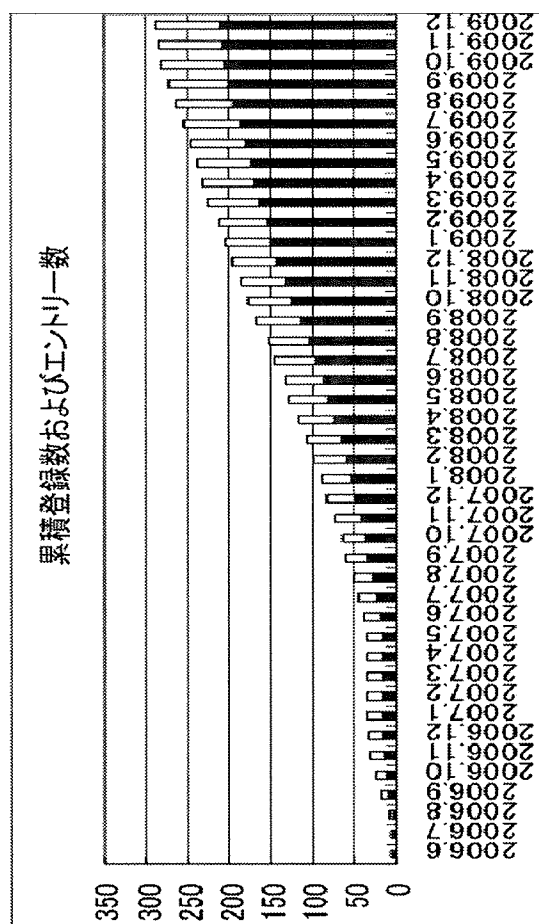
2007.12.19 第2回モニタリング報告 登録症例数46例（目標数の23%）のため参加施設の増加を検討（25施設へ）

2008.8 登録症例数100例（目標症例数の50%）のためデータモニタリング委員会で再度試験計画の延長と、目標症例数の再検討をおこない、目標症例数の変更の承認と第二回試験計画書の変更

2009.4 試験薬有効期限ぎれに伴う新規試験薬の配布

2009.12.31 新規エントリー終了

症例登録の動き (2010.3)





研究課題：低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究（課題統括者 山崎 俊夫；藤田保健衛生大学）

目的；ドキサプラムを従来法より低用量で投与し、在胎期間および日齢群別に薬物動態を検討すること

研究デザイン；多施設共同介入試験

（最終的には「多施設二重盲検比較試験」を予定）

与中止後 2、4、6 時間

血中濃度の測定：高速液体クロマトグラフィー法による。

目標症例数 60 例

薬物動態の解析：

在胎 32 週未満；日齢 7 未満と以降の群

在胎 32 週以降；日齢 7 未満と以降の群 の 4 群にて行う。

現状

（2009. 3. 31 終了）

「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量静脈内持続投与法に関するランダム化比較試験」

除外基準

- ・ 無呼吸発作が呼吸中枢の未熟性や呼吸筋の易疲労性以外の原因による場合
- ・ 閉塞性の無呼吸発作
- ・ 機械的人工換気療法を行っている場合、または装着中止後 6 時間未満
- ・ 母体に呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤が投与されていた場合
- ・ テオフィリン、カフェインなど他の無呼吸発作治療薬が投与されている場合
- ・ 低酸素血症、低体温、低体温、高体温、貧血、多血、低血糖、低カルシウム血症、感染など無呼吸の原因となりうる合併症がある場合にはそれらを治療し、安定してからエントリ一する
- ・ その他担当医が対象として不適切と判断した症例

投与法： ドプラム注射液\*：静脈内持続的投与。0. 2mg/kg/hr の速度から開始。効果不十分の場合には徐々に増量。

検体の採血：持続点滴開始 48 時間以降で、無呼吸発作がほぼ消失した時点で 1 回と、投

〔目的〕

低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量持続静脈内投与法の有効性と安全性を評価する

〔試験デザイン〕

アミノフィリン不応の患者を対象とし、アミノフィリン併用下で投与するドキサプラムの多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化並行群間比較試験

〔対象〕

選択基準

- (1) 在胎期間 22 週以上 33 週未満で出生し登録時の受胎後週齢が 35 週未満
- (2) フィリップス社製新生児モニターで呼吸心拍監視されている
- (3) 未熟児無呼吸発作がある
- (4) 静注用アミノフィリンによる治療に不応と判定されている
- (5) 試験参加の同意を被験者の代諾者から文書で得られている

除外基準

- (1) 二次性無呼吸発作の可能性がある
- (2) 閉塞性の無呼吸発作である
- (3) 機械的人工換気療法 (nasal CPAP も含む) を施行中
- (4) ドキサプララムを投与されたことがある
- (5) 登録前 3 日以内に呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤が投与されている
- (6) 出生前 3 日以内に母体に呼吸抑制または刺激作用を持つ薬剤が投与されており、かつ、出生後 48 時間未満
- (7) 低酸素血症、低体温、高体温、低血圧、貧血、多血、低血糖、低カルシウム血症などが治療によっても改善しない
- (8) 薬物動態に影響するような腎機能障害をもつ
- (9) 登録時に他の臨床試験に参加している
- (10) その他、担当医師が対象として不適切と判断した場合

〔試験治療〕

試験薬剤 (ドキサプララム、プラセボ) の低用量持続静脈内投与 (7 日間)

〔評価項目〕

主要評価項目 : 7 日間の試験治療の time to treatment failure (TTF)

副次評価項目 : 無呼吸発作頻度 (回/hr) の改善度、退院時の転帰、有害事象、1 歳半、3 歳時の成長・発達、薬物動態

〔目標症例数〕

ドキサプララム群、プラセボ群各 18 名、合計 36 名

〔試験実施予定期間〕

2007 年 2 月～2008 年 2 月までの 1 年間

(平成 18 年度)

参加各施設の臨床現場における無呼吸発作に対する重症度基準設定、その対応の詳細を確認するためのアンケート調査、また、新生児臨床試験のエントリー患者の長期予後確認のためのフォローアップ計画の作成、そして、新生児臨床研究ネットワークが独自に開発し、すでにその信頼性が確認されているインターネットによる症例登録・割付け、および試験管理システムの見直しと確認を行い、本臨床試験専用のホームページ作成をおこなった。

(<http://nrn.shiga-med.ac.jp/dopram/>)

また、ドキサプララム投与症例における有効血中濃度の検討による至適投与量・投与法を参考に再度血中濃度測定の至適ポイントなどを検討し研究計画に反映させ完成させた。

(平成 19 年度)

試験計画に基づき臨床研究を実施した。

2007 年 4 月に、各施設に 12 症例分の試験薬配布をおこなった。コンプライアンスが問題となる内服薬では残薬を分析すれば割付けがわかることもあるが、今回は試験薬の廃棄の記録をきちんと残す事で、試験薬出納帳を作製し各施設に配布した。

同時に模擬演習登録を Neonatal Research Network のホームページを通じて開始し、本計画に基づき実薬、プラセボの割付けの際の層別化因子である施設、在胎期間、アミノフィリン不応判定理由を用いて登録、割付けシステムの検証及び各試験参加施設の環境の検証を兼ねておこなった。また、テストランの結果については、割付けのバランスの確認等振り分け仕様書としてまとめた。その際の確認作業のための設定としては、各施設で登録症例数の偏りがある場合、ほぼ均等である場合の各設定においておこなった。

2007. 4 月より随時、各参加施設での試験計画の倫理委員会申請を行い、承認の得られた施設より試験を開始した。

試験開始後、臨床現場の臨床研究支援の 1 つとして一目でわかる試験の流れのフローチャート、また看護師等コメディカルへのスムーズな協力を可能にするために看護師、医師がそれぞれ行うことを整理した文書を作製し、臨床研究支援として有効に使用できた。

2007 年 8 月には試験開始後の施設、および参加施設より実施状況を確認、その後の方針等について打ち合わせをするミーティングを持った。

2008 年 2 月には研究代表者の主催する班会議に出席し、中間での進捗状況確認。その際、症例調査用紙の項目の表現を一部訂正、またアミノフィリン不応と判断された時点での血中濃度の確認などで、実施計画にあるアミノフィリン投与計算の信頼性について確認することができた。

試験開始当初は登録症例数の伸び悩みもあったが、2008 年に入り順調に症例数の組み入れがおこなわれているが、2008 年 2 月 2 日現在の登録症例数は 27、これまでの症例登録状況から、研究計画書の試験実施予定期間の 2008 年 2 月末までの推定症例登録数は 29-32 例と予測され、当初の目標症例数 42 を達成することが困難と考えられる。試験期間を 1 年間延長すれば、その期間内に目標症例数を達し、解析結果を出すことも可能と考えられ 1 年間試験期間を延長することとした。

2008 年 8 月中間解析結果に基づいた独立安全性モニタリング委員会からも試験継続の報告を受けた。同時にデータモニタリングの面から、デオフィリン血中濃度の未測定例や観察時間のずれがあったり等、検査スケジュールの遵守の徹底をはかった。また試験計画段階でのイベント発生率から（試験群、対照群合わせて 80%以上）を考慮すると目標症例数を見直すことが必要であり、さらに登録症例が必要であり、72 例を目標症例数とすることして延長を行った。

現状

2009. 4. 7 エントリー終了。その後データ固定、データクリーニング、データ解析中（日本臨床試験支援ユニット）

臨床サイト	ENTRY
加古川市民病院	20
藤田保健衛生大学	19
大阪府立母子保健総合医療センター	8
広島市民病院	18
豊橋市民病院	8
計	73

研究課題名；**新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の有効性・安全性に関する研究（課題統括者：大野 勉；埼玉県立小児医療センター）**

目的：HIE に対する出生後の脳低温療法のもとで、その臨床効果と安全性を検討すること

研究計画書-7 月末完成予定

OUTLINE

研究デザイン；多施設無作為比較試験

主な選択基準：

- ・在胎 35 週以上、かつ出生体重 2000g 以上
- ・Apgar score ≤6/5 分以下で入院時 SarnatII<sup>+</sup>、III<sup>+</sup>
- ・人工換気を要する
- ・入院時血中 lactate 値が 8mmol/L 以上、20mmol/L 未満
- ・脳低温療法開始予定が出生後 6 時間以内

層別化因子：施設、院内・院外出生

方法

1. 脳低温療法群

Medi Cool MC-2100 による自動制御式選択的頭部冷却水灌流法

鼻咽頭温（目標温）を 1～2 時間かけて 34℃まで cooling

開始 72 時間以後 ACA 及び MCA の RI がいずれも 0.6 以上となった時点で復温

2. コントロール群

standard care

脳低温療法中のモニタリング

鼻咽頭温、直腸温

心拍、血圧、呼吸条件、血液ガス、血液凝固能、尿量

頭部超音波、心臓超音波、脳波

中止基準

脳低温療法群

- ・心機能が著しく障害され、ドーパミン 15  $\mu$ g/kg/min まで使用しても平均血圧が 40mmHg 以上維持できない症例、又は不整脈をきたした症例
- ・進行する臓器内出血、頭蓋内出血と診断された症例
- ・出血傾向の明らかな症例
- ・新生児遷延性肺高血圧症となった症例
- ・敗血症その他全身状態の変化にともない、試験の継続が困難と主治医が判断したとき
- ・保護者からの申し出にもとづく試験の中止（中断）
- ・試験開始前の除外基準に該当することが本試験開始後に明らかとなった症例

Primary endpoint

脳低温療法群において

- 1) 経口哺乳確立（100ml/kg/day）までの期間、入院期間が不変又は軽減
- 2) 出生後 4 週目での神経学的理学所見の不変又は改善
- 3) 出生後 4 週目での脳波所見の不変又は改善
- 4) 出生後 4 週目での CT 所見の不変又は改善
- 5) 心不全、不整脈、腎不全、出血、感染症、その他合併症頻度が不変又は憎悪

Secondary endpoint

- 1) 1 歳での脳波、MRI 所見が不変又は軽減
- 2) 1 歳半で発達障害が不変又は軽減
- 3) 3 歳で発達障害が不変又は軽減

現状

中止

研究課題名；超早産児の赤血球輸血回避に対する臍帯のミルキングの多施設ランダム化比較試験(課題統括者 日本大学 細野茂春)

目的

臍帯のミルキングにより出生時の臍帯血輸血が、児の循環血液量の増加をきたし輸血の回避または回数を軽減し、出生早期の呼吸循環状態の安定化が超早産児の精神運動発達予後を改善することを評価する。

試験のデザイン

多施設無作為割り付け比較試験

対象

1. 選択基準

下記の(1)から(2)の条件をすべて満たすもの

- (1)在胎 24 週以上在胎 28 週未満で出生が予想される超早産児
- (2)本試験に参加することの同意が代諾者から得られている症例

2. 除外項目

下記の(1)から (5) いずれかに該当するもの

- (1)胎児診断で大奇形(致死的奇形、染色体異常、骨系統疾患)、あるいは頭蓋内、心臓、腎臓など内臓形態異常、胎児水腫と診断された症例
- (2)超音波検査で推定体重が-3SD 以下の児
- (3)一絨毛膜性双胎
- (4)品胎以上の多胎
- (5)その他、試験責任医師または担当医師が本試験の対象として不適当と判断した症例

介入

ミルキング群は出生後、産科医により臍帯を児側から約30cmの位置で結紮し切離する。蘇生台に児を移動し、蘇生チームは臍帯の結紮端を挙上し結紮部位から児側に向けて3秒程度でしっかりと1回ミルキングを行い、逆流が起こらないよう通常の位置で結紮して切離する。対照群は臍帯を通常の位置で結紮し切離する。臍帯の結紮時期は30秒以内の早期結紮とする。

評価方法

1. Primary outcome

- (1)生後4週以内の初回の赤血球輸血および死亡
- (2)生後4週以内の総輸血量

2. Secondary outcome

- (1)死亡(生後2週以内、全観察期間)
- (2)重篤な合併症(頭蓋内出血、慢性肺疾患、脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症、腸穿孔)の発生
- (3)重篤な有害事象の発生
- (4)生後24時間以内のヘモグロビン濃度
- (5)血圧の安定化とvolume expander および昇圧剤の使用
- (6)多血症、黄疸の発生
- (7)修正年齢1歳6か月と暦年齢3歳での発達障害(精神運動発達遅滞、脳性麻痺、てんかん、視力障害、聴力障害)の発生

目標症例数

ミルキング群 283 例、対象群 283 例 計 566 例

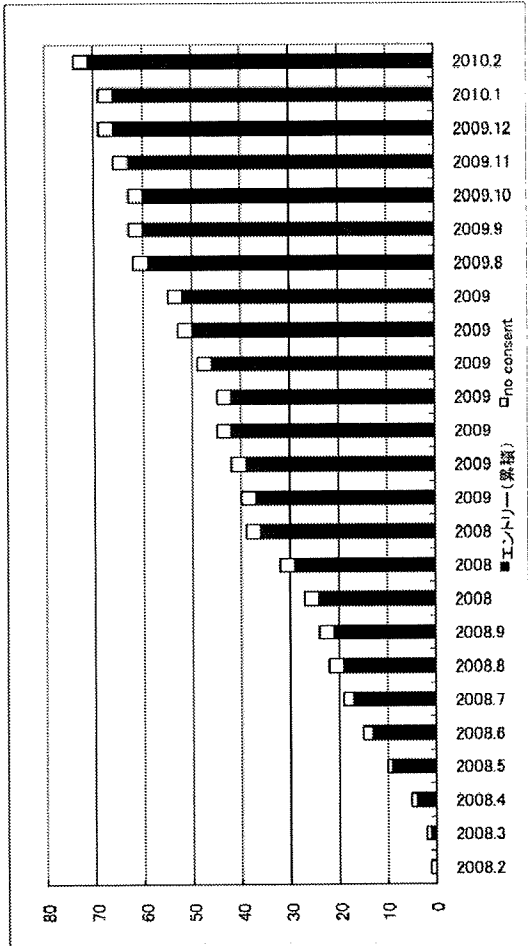
試験実施期間

試験登録期間：2007 年 12 月～2009 年 5 月

試験実施期間：2007 年 12 月～2012 年 5 月

ただし、目標症例数に達し次第、終了する

症例登録の経過(2010/3)



施設名	症例数	エントリー	同意無し
群馬県立小児医療センター	21	20	1
国立成育医療センター	3	3	0
埼玉医科大学総合医療センター	5	4	1
静岡県立こども病院	5	5	0
仙台赤十字病院周産期センター	11	11	0
倉敷中央病院	5	5	0
大垣市民病院	15	14	1
大分県立病院	2	2	0
日本大学医学部附属板橋病院	5	5	0
北海道大学病院周産母子センター	2	2	0
計	74	71	3

研究課題名； 早産児へのエリスロポエチン早期投与による未熟児脳性麻痺予防の研究 EPOC 事前小規模臨床研究 (課題統括者 名古屋市立大学 鈴木 悟)

目的

生存児の PVL 発症頻度が 30 週をピークにほぼ正規分布を示すことから、在胎 25 週以上 33 週未満の早産児を対象に、出生後早期に EPO を投与することで、PVL の発症を減少させ、さらには PVL に伴う CP の発症が減少することを多施設にて確認する大規模多施設共同研究の前に、安全性および PVL 発症予防傾向を確認することを目的とする。

対象

選択基準

- 1) 以下の 3 項目を満たすもの
  - 在胎 25 週以上 33 週未満
  - 生後 12 時間未満に投与可能 (生後 6 時間未満が望ましい)
  - 本試験に参加することの同意が保護者から得られている症例
- 2) 除外基準

先天奇形 (出生時に明らかな中枢神経異常、生命予後不良な合併奇形、重症心奇形)、染色体異常、胎児水腫、極端な IUGR (-3.0SD 未満)、重症仮死 (5 分アプガ-6 点未満)、入院時に PVL を認めた症例、その他担当医が不適切と判断した症例

試験薬

本研究会より提供されたエポエチンを使用する。

投与方法

投与開始時間：生後 12 時間未満 (注意：生後 6 時間未満が望ましいが 12 時間未満も許容する)

投与方法：薬剤 100 IU/kg を静脈内に 1 回投与する。

試験期間

本試験は生後 4 週 (日齢 28) で終了となる (エコー検査は日齢 28±2 を許容)

調査項目と症例記録

- 1. 症例調査用紙において、母親のデータ (別紙参照)、新生児のデータ (別紙参照) を記載する。新生児の検査項目は：血算 (WBC および分画/RBC/Hb/Hct/P1t/Ret.)、肝機能：AST (GOT) /ALT (GPT)、総ビリルビン)、腎機能 (BUN/Cr)、血糖、血圧 (非観血的でも可)、の経過を記録する (投与前と投与後 4 8 時間、日齢 7、日齢 28 は必須。経過によっては項目が追加されることもある)。また期間中の併用薬剤および晩期循環不全、脳室内出血、症候性動脈管開存症の有無を記載する。

その他のデータは各施設の従来の治療に従って記録する。

Endpoint

Primary endpoint

安全性の確認：多血症、高血圧、脳梗塞などの有害事象の有無

Secondary endpoint

日齢 28 までで、エコーによる脳室周囲白質軟化症の頻度が不変または軽減傾向を示すことの確認

フォローアップ

長期予後の観察は各施設のフォローアップ基準に合わせて行う。1 歳～1 歳半で MRI 等による PVL/CP 発症の有無の確認を依頼することがある。

目標症例総数

50 例

現状

安全性試験 3 例 修了  
ステップ 2 小規模臨床研究 (18 例) 実施  
2009.11 PVL 発症率調査  
大規模 RCT に向けて準備中

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の質の評価と、  
フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究

総合研究報告書（平成 19～21 年度）  
総合周産期母子医療センターネットワークにおける、  
施設データベース構築・解析  
ベンチマーク法による標準化

研究分担者 楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター  
研究協力者 内山 温、戸津五月、山口文佳、平澤恭子、市場博幸、佐久間 泉、  
猪谷泰史、松浪 桂、青谷裕文、加部一彦、和田 浩、田中裕子、米本直裕、  
森 臨太郎、中村友彦、廣間武彦、長屋 建、林 啓一、近藤裕一、徳増裕宣、  
杉浦正俊、多田 裕、網塚貴介、大木 茂、和田和子、亀多有子、佐久間美貴

研究要旨

全国の主要な母子総合医療センターで管理された出生体重1,500g以下の児のデータベースを構築した。これらの蓄積データを分析し、わが国の周産期医療の課題と改善点を検討した。本ネットワーク参加施設で、2003年以降に出生し、出生体重1,500g以下の入院児を全て共通データベースに登録した。2008年出生児までで、計19,115例が登録された。全体の死亡率は9%で2003年のデータベースの開始時に比べ有意に減少している。また、多くの合併症の頻度も減少が見られた。これらの因子の詳細な検討について、多くの個別研究が行われた。一方、一部の合併症では、頻度に低下が認められないことから、さらなる背景因子の検討が必要であった。データベースは今後Web上で管理可能となり、予後とのリンクも可能となった。さらに対象施設が拡大すると想像される。また、データベースのDatabase Quality Improvement Conference を3回実施した。3年間の研究で、このような大規模データベースを構築し、そして維持することの重要性がさらに明らかとなった。

一方、平成19年度はNICU必要数の推計を合わせて行った。平成6年の厚生省心身障害研究で計算された全国のNICU必要数である2床/出生1000を、現時点でのハイリスク新生児発生数およびその予後に合わせて再度推計した。平成6年と比べて平成17年では出生体重2,500g未満のハイリスク新生児の発生率は約30%増加した。一方、新生児死亡率は40%改善した。したがって、平成6年に比べてより多くのハイリスク児がNICUで治療を受けている現状が明らかとなった。これら結果、全国のNICU必要数は3床/出生1000となり、現状の約1.5倍必要との結果が得られた。

1. 周産期母子医療センターネットワークの構築と発展

1) データベースの構築（平成 19～21 年度）

周産期母子医療センターネットワークデータベースへの参加施設数および登録数は図1に示すように経年的に増加し、2008年出生児のデータベースには全国の極低出生体重児の

50%以上が登録される状況となった。

資料1～204は、蓄積データの解析結果を示したものである。蓄積された計19,115例を集計した。経年的に死亡率を始めとして、多くの因子の改善が認められる。図2は死亡率の推移で、6年間であっても、死亡率の減少が認められた。これは、データベースの解析および解析



結果の参加施設へのフィードバックによる効果があったことを示唆している。ただし、多くの指標で施設間差が存在したことも事実である。図3は累積データで施設別の死亡退院率を示したものである。95%信頼限界が大きな施設が混在し、施設間差は必ずしも明確ではない。そこで、すでに100例以上の症例が登録された62施設で同様の検討を行った。このような施設では当然登録例の片寄が解消され、より信頼度の高い解析が可能となる。図4にこの62施設での死亡率の施設間差を示す。死亡率が上位10施設と下位10施設では明らかに死亡退院率に差を認めた。したがって、この施設差を解消することが、今後の大きな課題である。また、施設間差が存在することは、さらに予後を改善できる余地があることを明確に示している。

図1 参加施設数および登録数の推移

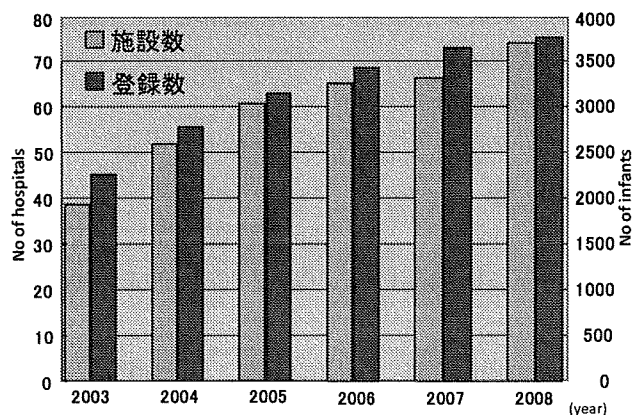


図2 死亡退院率の推移

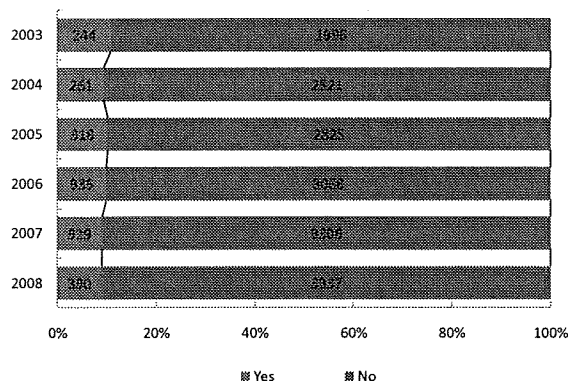


図3 参加全施設の死亡退院率 (95%信頼限界)

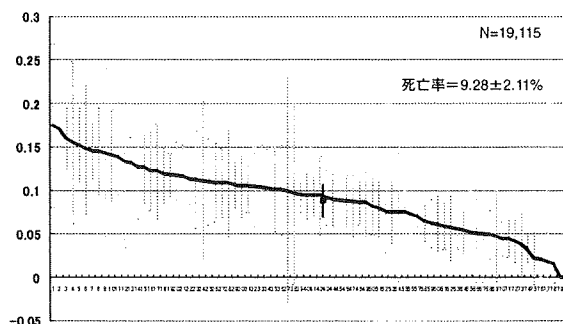
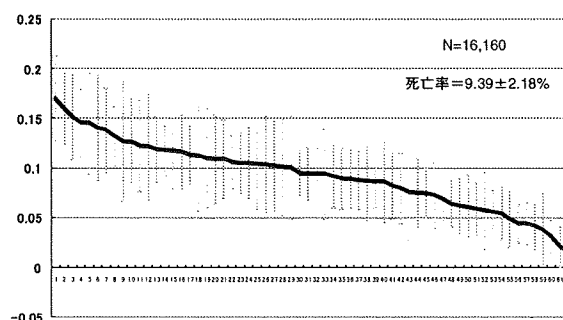


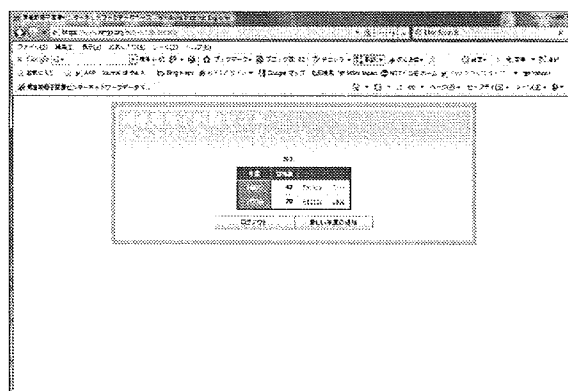
図4 100例以上の登録数がある62施設の死亡退院率 (95%信頼限界)



## 2) Web 登録システムの開発

平成21年度にデータベースの登録をWeb上で可能なシステムの開発を行った。その結果、参加施設が随時Web上で自施設のデータを登録することが可能となった。また、Web上のデータに予後データをリンクして登録することも可能となった。この結果、参加施設の拡大およびフォローアップ率の向上に繋がるのが期待できる。

図5 Web上での登録画面



### 3) 予後データとのリンク

Web 上で予後データの登録が可能となることで、登録データが匿名・非連結から、匿名・連結可能となる。そこで、この変更に関して新たに東京女子医科大学の倫理委員会で承認を得るとともに、家族への事前の情報登録同意書の一部も改定した。

図 6 同意書の改定

#### 新しい同意書(抜粋)

提供されるデータは、厳重に管理されます。また、赤ちゃんやご家族の個人的な事柄(氏名、住所等のプライバシー情報)に関する個人情報は一切含まれず、全て番号(識別番号)で登録されますので個人が特定されることはありません。ただし、退院後の成長状態を記録する際に、すでに病院を移動しておられる場合には、その病院にお子様の番号をお知らせして、この病院と同様に新生児期から継続して経過を知ることができるようにします。

### 4) Database Quality Improvement Conference の開催

以下のようなプログラムでカンファレンスを 3 回開催した。毎回データベースに関して集中討議を実施し、データベースの質の向上と解析結果の参加施設へのフィードバックを行った。

#### 第 1 回

日時：平成 19 年 9 月 23 日(日) 午前 11 時～午後 4 時 30 分

場所：TKP 東京駅八重洲ビジネスセンター

プログラム：

「データベースの解析について」

東京女子医科大学母子総合医療センター

楠田 聡

「疾患頻度の施設間格差」

東京女子医科大学母子総合医療センター

佐久間 泉

「2004 年に総合周産期母子医療センターで出生した CLD 児の臨床像」

大阪市立総合医療センター 市場博幸

「極低出生体重児の死因と死亡時期」

神奈川県立こども医療センター 猪谷泰史

「施設データに関する検討」

大阪府立母子保健総合医療センター

松浪 桂

「死亡退院率によるベンチマークの探索的検討」

京都きづ川病院 青谷裕文

「周産期データベース統計解析戦略の一例」

大阪府立母子保健総合医療センター

森 臨太郎

「マルチレベル分析と NICU 間格差～2003-2004 年データの分析～」

帝京大学医学部小児科 林 啓一

#### 第 2 回

日時：平成 20 年 9 月 21 日(日) 午前 11 時～午後 5 時

場所：東京女子医科大学弥生会館地下 A 会議室

プログラム：

「本邦の解析データ」

東京女子医科大学母子総合医療センター

楠田 聡

「Overview of the CPQCC(California Perinatal Quality Care Collaborative) network」

Department of Pediatrics, Division of Neonatal and Developmental Medicine

Stanford University, Palo Alto, CA, USA

Prof. J.B. Gould

「疾患別、搬送別、死因別の解析」

東京女子医科大学母子総合医療センター

佐久間 泉

大阪市立総合医療センター 田中裕子

「PDA の治療法と予後」

旭川医科大学小児科 長屋 建

「多変量での統計解析結果」

帝京大学小児科 林 啓一

大阪府立母子保健総合医療センター

森 臨太郎

「施設の取組結果」

長野県立こども病院 中村友彦  
熊本市立病院 近藤裕一

第3回

日時：平成21年9月13日（日） 午前11時  
～午後4時30分

場所：東京女子医科大学弥生記念講堂 地下A  
会議室

プログラム：

「本邦の5年間のネットワークデータベース  
解析報告」

東京女子医科大学母子総合医療センター  
楠田 聡

「Management of the Australian and New  
Zealand Neonatal Network」

Brian Darlow MD FRCP FRCPCH FRACP

Professor of Paediatrics, Christchurch  
School of Medicine, New Zealand

「在胎期間別出生時体格基準値の作成」

昭和大学 板橋家頭夫

「臨床改善コンサルティング研究の展望」

大阪府立母子保健総合医療センター  
森 臨太郎

「組織学的絨毛膜炎に対する臨床学的絨  
毛膜炎の陽性予測力～NRNのデータを使っ  
て～」

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専  
攻 徳増裕宣

「地域病院と連携した総合周産期母子医療セ  
ンターNICU病床の有効的な運用に関する検討

長野県立こども病院 中村友彦

「母体搬送と新生児搬送の比較検討―第2報」

淀川キリスト教病院 和田 浩

「厚生労働省医政局指導課救急・周産期医療等  
対策室整備指針案説明会の報告」

埼玉医科大学総合医療センター 田村正徳

「晩期循環不全の臨床背景の検討」

東京女子医科大学母子総合医療センター  
内山 温

「慢性肺疾患の危険因子の検討」

東京女子医科大学母子総合医療センター  
戸津五月

「単胎と多胎での予後比較」

大阪府立母子保健総合医療センター  
米本直裕

2. 周産期母子医療センターネットワークデ  
ータベースの個別解析結果

平成19年度

1) 2003-2005年に総合周産期母子医療センタ  
ーで出生した慢性肺疾患（CLD）児の施設間格  
差についての検討（田中裕子、市場博幸 大阪  
市立総合医療センター）

共通データベースを用いて、2003-2005年出生  
児の慢性肺疾患（CLD）の臨床像および施設間  
格差について検討した結果、施設間格差を比較  
する指標として施設別CLD症例数、および施設  
別年間症例数あたりのCLD症例数の割合があ  
げられた。絨毛膜羊膜炎の頻度、在胎期間、出  
生体重、酸素投与期間、人工換気期間、在宅酸  
素療法の割合が上記の両方の指標と相関し、施  
設別年間症例数あたりのCLD症例数の割合と  
退院時受胎後週齢は相関があった。施設間格差  
のさらなる分析のために、正確な病型診断が必  
要と考えられた。

2) 周産期母子医療センターネットワーク共通  
データベースからみた新生児医療の施設間格  
差（松浪 桂 大阪府立母子保健総合医療セン  
ター）

共通データベースを用い、特に総合周産期母子  
医療センターにおける新生児医療に関連する  
施設因子について後方視的に解析した。出生体  
重1,500g以下の粗死亡退院率は、施設により  
0.9～23.8%に分布した。施設別粗死亡退院率と  
実態調査における年間分娩数・NICU医師数・  
夜勤看護師数に相関がみられた。一定基準を満  
たす総合周産期母子医療センターといえども  
患者背景にばらつきがあり、施設規模や立地な

ど物理的な要因、スタッフの充足度など人的な要因が影響を与えている可能性が考えられた。

3) 2003-05 年のデータに於ける母体搬送と新生児搬送による比較検討 (和田 浩 淀川キリスト教病院)

母体および新生児搬送の有無にて分類し比較検討した。緊急母体搬送され出生した児については、新生児搬送群と同様の予後であった。特に母体の子宮内感染症の合併が児における長期の人工換気、慢性肺疾患・脳室内出血・敗血症などの重篤な疾患の発症に関与する可能性が示唆された。

4) 医療の質の評価のためのデータベースの確立と活用についての検討

ー データの欠測の問題とデータマネジメント体制の確立ー (米本直裕 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学分野)

周産期領域における医療の質の改善のためには、その指標を収集し、評価を行う基盤であるデータベースを確立すること、さらに臨床もしくは Public Health の視点から、必要に応じて質の高い臨床研究を実施することが必要である。そこで、集積したデータベースの質の検討を行った。その結果、データの質を確保するためのデータマネジメントシステムの必要性が示唆された。さらに、データ研究の支援体制を整備し、科学性・倫理性・信頼性を向上させるとともに、スピード・質・コスト改善のための臨床研究のノウハウの活用が必要と思われる。

平成 20 年度

1) 疾病罹患率、救命率、治療法の施設間格差と予後改善因子の検討 (佐久間 泉 東京女子医科大学母子総合医療センター)

3 年間のネットワークデータを用いて、疾病罹患率、救命率、治療法についての施設間格差を検討し、救命率の高かった 5 施設 (Best5) と、低かった 5 施設 (Worst5) を比較することで、施

設間格差を少なくし、合併症のない救命率向上につながる具体的方策を考察した。Best5 群と Worst 群では次の 6 項目について、有意な差が認められた。「1. 出生前ステロイドの使用。2. RDS の発症率。3. 肺サーファクタントの使用率。4. HF0 の使用率。5. 在胎 36 週の CLD 罹患率。6. ROP の治療率」さらに、蘇生時の酸素使用、感染症のコントロールが予後改善のために、次に重要と思われる因子であった。

2) データベースのマルチレベル・ポワソン多変量解析およびコックス多変量解析を用いた診療カイゼン策の検討 (森 臨太郎 大阪府立母子保健総合医療センター)

退院時死亡率をアウトカムとし、入院中の観察期間を含めたコックス回帰モデルを構築し、妊娠経過、出産時情報を加味して重症度を調整した上で、マルチレベル・ポワソン解析を行い、ランダム効果が有意に存在するかどうかによって施設間格差が有意に死亡率に影響していることを示した。また、各施設における診療の質と安全向上のための方策を検討するために、重症度を調整後、コックス回帰モデルを用いて、データ解析可能な全 53 施設のハザード比を検討し、抽出された一施設の診療評価表を作成した。診療評価表に沿った形での施設ごとに診療カイゼンが周産期医療の質と安全の向上に繋がる可能性が示唆された。

3) 全国新生児医療施設における未熟 (児) 網膜症診療の現状 (中村 友彦 長野県立こども病院)

未熟 (児) 網膜症 (以下 ROP) は新生児医療において児の予後に大きくかわる疾患の一つである。しかし、ROP 診療は各施設においてスクリーニングや治療の基準が一致していない。さらに、新生児の眼底を診療する眼科医の不足が予想されている。そこで、ROP 診療の現状を知ることが目的として全国アンケート調査を行っ